

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5167273号  
(P5167273)

(45) 発行日 平成25年3月21日(2013.3.21)

(24) 登録日 平成24年12月28日(2012.12.28)

(51) Int. Cl.	F 1
C 07 H 15/04 (2006.01)	C 07 H 15/04 C S P F
A 61 K 31/7028 (2006.01)	A 61 K 31/7028
A 61 P 37/00 (2006.01)	A 61 P 37/00
A 61 P 37/02 (2006.01)	A 61 P 37/02
A 61 P 37/06 (2006.01)	A 61 P 37/06

請求項の数 12 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-543946 (P2009-543946)
(86) (22) 出願日	平成19年12月27日(2007.12.27)
(65) 公表番号	特表2010-514758 (P2010-514758A)
(43) 公表日	平成22年5月6日(2010.5.6)
(86) 國際出願番号	PCT/KR2007/006889
(87) 國際公開番号	W02008/082156
(87) 國際公開日	平成20年7月10日(2008.7.10)
審査請求日	平成21年8月12日(2009.8.12)
(31) 優先権主張番号	10-2006-0139200
(32) 優先日	平成18年12月30日(2006.12.30)
(33) 優先権主張国	韓国(KR)

(73) 特許権者	509084149 エスエヌユー アールアンドディーピー ファウンデーション 大韓民国 ソウル グワナクーニング シリム ードン サン 56-1
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕幸
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

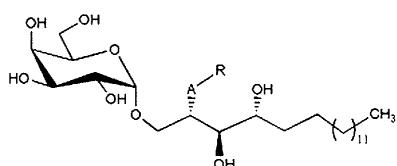
(54) 【発明の名称】  $\alpha$  ガラクトシルセラミド誘導体、その薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分として含む免疫補助用薬学的組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の化学式 1 で表わされる ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩：

## 【化 1】



## 化学式 1

式中、A はアミド基

## 【化 3】



であり、

R は、1 または 2 以上の置換基で置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> のアルキル基であり、該置換基は、2 つの C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> のアルキル基で置換されたアミノ基である。

## 【請求項 2】

A が、アミド基であり；

10

20



R<sub>1</sub> は、請求項 1 の化学式 1 で定義された R であり、

R<sub>2</sub> は、R<sub>1</sub> であり、

B<sub>n</sub> 及び P M B は、それぞれベンジル及び p - メトキシベンジルを示す。

**【請求項 7】**

請求項 1 記載の化学式 1 で表わされる ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、サイトカイン分泌調節剤。

**【請求項 8】**

請求項 1 記載の化学式 1 で表わされる ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、免疫補助用薬学的組成物。

**【請求項 9】**

自己免疫疾患に治療効果がある、請求項 8 記載の薬学的組成物。

10

**【請求項 10】**

前記自己免疫疾患が、第 1 型糖尿病または多発性硬化症である、請求項 9 記載の薬学的組成物。

**【請求項 11】**

前記免疫補助用薬学的組成物を単独で、または樹状細胞に積載して投与できる、請求項 8 記載の薬学的組成物。

**【請求項 12】**

請求項 8 記載の薬学的組成物を含む、経口または粘膜ワクチン。

**【発明の詳細な説明】**

20

**【技術分野】**

**【0001】**

本発明は、ガラクトシルセラミド誘導体、その薬学的に許容可能な塩、その製造方法及びそれを有効成分として含む免疫補助用薬学的組成物に関するもので、特に、サイトカイン IL - 4 と IFN - 1 の中に一方に分泌を誘導することで、IL - 4 によって調節される 1 型糖尿病と多発性硬化症のような自己免疫疾患の有用な治療剤に使用することができる ガラクトシルセラミド誘導体、その薬学的に許容可能な塩、その製造方法及び免疫補助用薬学的組成物に関するものである。

**【背景技術】**

**【0002】**

30

ナチュラルキラー T 細胞 (Natural Killer T, NKT) は、一定の一つの T 細胞受容体 (T cell receptor; TCR) とナチュラルキラー (NK) 細胞受容体をすべて発現する免疫細胞であり、他の T 細胞とは異なり CD1d 分子のような類似主組織適合性複合体によって提示された糖脂質抗原を認識する (Bring, M 等, *Annals Rev. Immunol.*, 2004 年, 第 22 卷, 817 - 890 頁 (非特許文献 1) )。TCR に認知される糖脂質と CD1d 複合体は、強力な信号を生成して、インターフェロン - 1 (IFN - 1, Th1) とインターロイキン - 4 (IL - 4, Th2) のような多量の Th1 及び Th2 サイトカインを生成する。このように分泌したサイトカインは、先天性及び誘導性免疫反応において関連細胞を活性化させるのに重要な役割を担当していて、ここで、サイトカインの Th1 及び Th2 の均衡は、目的とする免疫反応の性格を決定するのに重要な役割をすることが知られている (Chen 等, *J. Immunol.*, 1997 年, 第 159 卷, 2240 頁 (非特許文献 2); Wilson 等, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2003 年, 第 100 卷, 10913 頁 (非特許文献 3) )。

40

**【0003】**

ガラクトシルセラミド (-galactosylceramide, -GalCer) は、元来海綿動物から抽出された糖脂質で、NKT 細胞の V<sub>14</sub> + T 細胞受容体 (TCR) に対するリガンドで、NKT の TCR に対するリガンドとしては、最初に発見されたものである。非常に強力な作用を示す ガラクトシルセラミドは、海洋自然物の一種であるアゲラスピシン (agelasphrin) を構造的に変形させた誘導体である (

50

Morita, M. 等, J. Med. Chem., 1995年, 第38巻, 2176-2187頁(非特許文献4))。-GalCerは、その発見以来、NKT細胞の生物学的及び薬理学的な部分において、最も広く研究が進行された価値ある化合物であり、-GalCerが発表された以後、構造と活性の相関関係(structure-activity relationship; SAR)を知るために多くの誘導体が合成されて、その価値が評価されている(Savage, P. 等, Chem. Soc. Rev., 2006年, 第35巻, 771-779頁(非特許文献5))。糖(sugar)部分(moiety)に対するSAR研究を通じて-GalCerがCD1dに結合して、その複合体がTCRを通じてNKT細胞を活性化するにおいて、ガラクトース基が重要な役割を担当するという事実が立証されたことがあり、-アノマ-連結構造は、-GalCerがNKT細胞に対する有力で効果的なリガンドとして作用することができる決定的な面であるという点が明らかにされたことがある(Kawano, T. 等, Science, 1997年, 第278巻, 1626-1629頁(非特許文献6))。また、糖(sugar)の2番水酸基は、NKT細胞のTCRを通じた認識において最も重要な部分である一方、3番と6番水酸基は、化学的変形が適用され得るという事実が報告されたことがある(Barbieri, L. 等, Eur. J. Org. Chem., 2004年, 468-473頁(非特許文献7))。

## 【0004】

スフィンコシン部分だけではなく脂肪酸鎖の変形は、おそらく糖脂質とCD1d複合体の安定性に変化をもたらしてサイトカイン分泌に影響を与えるものと考えられる。例えば、さらに短い脂肪酸鎖を有している-*GalCer*誘導体であるPBS-25は、-*GalCer*と比較して相対的にTh2-サイトカインをさらに多く分泌するように誘導する(Goff, R. D. 等, J. Am. Chem. Soc., 2004年, 第126巻, 13602-13603頁(非特許文献8))。バイトスフィンコシン脂肪酸鎖の9個の炭素を除去すると、Th2-サイトカインがさらに多く分泌される一方(Miyamoto, K. 等, Nature, 2001年, 第413巻, 531-534頁(非特許文献9))、脂肪酸鎖に芳香性基を導入するとTh1サイトカインの分泌がさらに増加される(Fujio, M. 等, J. Am. Chem. Soc., 2006年, 第128巻, 9022-9023頁(非特許文献10))。興味深いことは、-*GalCer*のアノマ-位置の酸素をCH<sub>2</sub>に代えると、サイトカイン分泌様相も変化するということで、このような-*GalCer*のC-グリコシド類似化合物は、NKT細胞でTh1-サイトカインを強く誘導するという事実が、動物実験を通じて確認されたことがある(Frank, R. W. 等, Acc. Chem. Res., 2006年, 第39巻, 692-701頁(非特許文献11))。

## 【0005】

-*GalCer*のSARは、最近報告された-*GalCer*とCD1d複合体のX線結晶構造によって確認されたことがあるが(Zajonc, D. M. 等, Nat. Immunol., 2005年, 第6巻, 810-818頁(非特許文献12))、その結晶構造は、-*GalCer*の脂肪酸鎖がCD1dの二つの疎水性ホーム部分に正確にぴったり合う状態を示していて、CD1d表面残基とガラクトースとスフィンコシン塩基の水酸基間の相互水素結合作用は、-*GalCer*がTCRに認識するために正確な位置と方向を維持するのにおいて重要な役割をすると判断することができる。ヒトのCD1dと-*GalCer*複合体の結晶構造は、-*GalCer*のアミド基がCD1dの表面残基と水素結合をしないことが確認されたことがある(Koch, M. 等, Nat. Immunol., 2005年, 第6巻, 819-826頁(非特許文献13))。一方、マウスCD1dとPBS-25複合体結晶構造で、PBS-25アミド基のNHがCD1dの2螺旋構造と水素結合を形成するとみられるが、アミドのカルボニル基は、水素結合を形成しない。このような特徴は、-*GalCer*のアミド基が脂肪酸鎖の3次元的位置を決定する構造的役割のみならず、アミド部分がNKT細胞のTCRと接して認識される部分である可能性もあるということを意味する。

## 【0006】

今まで発表された - GalCer の誘導体は、変形された部分によってスフィンコシン部分変形、脂肪酸部分変形、糖部分変形誘導体などの3種グループに分けることができる。しかし、調査の結果、 - GalCer のアミド部分の変形は、まだその事例が報告されたことがない。アミド基は、結合位置で相互水素結合作用をするので、 - GalCer アミド部分の等価性変形 (isosteric replacement) は、NK T細胞の生物学的特徴を詳しくみるに際して興味深い情報を提供することができる。アミド部分の変形は、等価性系の互いに異なる電子的及び立体的特徴のため、糖脂質と CD1d 複合体の安定性と結合ホーム部分に存在する糖の上部グループの位置を変更することができる。したがって、より有力な抗原性を有したガラクトシルセラミドを開発することができるだろう。さらには、等価的変形は、 - GalCer の体内代謝に影響を及ぼしてそれによる免疫反応に影響を及ぼすことが期待される。 10

## 【0007】

アミド基に関して知られた等価性系の中に、1, 2, 3 - トリアゾール化合物は、シャープリスによって「Click」化学の概念が紹介された以後、薬品開発において関心が集中している (Kolb, H. C. 等, Drug Discov. Today, 2003年, 第8巻, 1128 - 1237頁 (非特許文献14); Kolb, H. C. 等, Angew. Chem. Int. Ed., 2001年, 第40巻, 2004 - 2021頁 (非特許文献15))。1, 2, 3 - トリアゾール化合物は、アミド結合の位相的で電子的な特徴をよく模倣して堅い結合単位体を提供する。この化合物は、強い双極子モーメントのため水素結合と双極子相互作用に活発に参加することができる。しかし、アミド化合物とは異なりトリアゾール化合物は、加水分解と酸化及び還元条件において極めて安定する。現在まで、1, 2, 3 - トリアゾール化合物は、セラマイド部分に導入したという報告がされたことがない。 20

## 【0008】

そこで、本発明者等は、薬学的に効果的な改質された - GalCer 誘導体を研究中、CD1d - - GalCer 複合体の結晶構造を土台に、 - GalCer のアミド基を多様な長さの脂肪酸鎖を有しているトリアゾールの等価性置換が、放出されたサイトカインに対する IL - 4 対 IFN - 値を増加させることを発見して本発明を完成した。 30

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0009】

【非特許文献1】Brigl, M等, Annu. Rev. Immunol., 2004年, 第22巻, 817 - 890頁

【非特許文献2】Chen等, J. Immunol., 1997年, 第159巻, 2240頁

【非特許文献3】Wilson等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2003年, 第100巻, 10913頁

【非特許文献4】Morita, M. 等, J. Med. Chem., 1995年, 第38巻, 2176 - 2187頁 40

【非特許文献5】Savage, P. , 等, Chem. Soc. Rev., 2006年, 第35巻, 771 - 779頁

【非特許文献6】Kawano, T. 等, Science, 1997年, 第278巻, 1626 - 1629頁

【非特許文献7】Barbieri, L. 等, Eur. J. Org. Chem., 2004年, 468 - 473頁

【非特許文献8】Goff, R. D. 等, J. Am. Chem. Soc., 2004年, 第126巻, 13602 - 13603頁

【非特許文献9】Miyamoto, K. 等, Nature, 2001年, 第413巻, 531 - 534頁 50

【非特許文献 10】 F u j i o , M . 等 , J . A m . C h e m . S o c . , 2 0 0 6 年 , 第 1 2 8 卷 , 9 0 2 2 - 9 0 2 3 頁

【非特許文献 11】 F r a n k , R . W . 等 , A c c . C h e m . R e s . , 2 0 0 6 年 , 第 3 9 卷 , 6 9 2 - 7 0 1 頁

【非特許文献 12】 Z a j o n c , D . M . 等 , N a t . I m m u n o l . , 2 0 0 5 年 , 第 6 卷 , 8 1 0 - 8 1 8 頁

【非特許文献 13】 K o c h , M . 等 , N a t . I m m u n o l . , 2 0 0 5 年 , 第 6 卷 , 8 1 9 - 8 2 6 頁

【非特許文献 14】 K o l b , H . C . 等 , D r u g D i s c o v . T o d a y , 2 0 0 3 年 , 第 8 卷 , 1 1 2 8 - 1 2 3 7 頁

【非特許文献 15】 K o l b , H . C . , 等 , A n g e w . C h e m . I n t . E d . , 2 0 0 1 年 , 第 4 0 卷 , 2 0 0 4 - 2 0 2 1 頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 1 0】

本発明の目的は、 ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩、 その製造方法及びそれを含む免疫補助用薬学的組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0 0 1 1】

前記目的を達成するために、 本発明は、 ガラクトシルセラミド誘導体、 その薬学的に許容可能な塩、 その製造方法及びそれを有効成分として含む免疫補助用薬学的組成物を提供する。

【発明の効果】

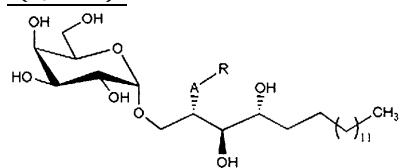
【0 0 1 2】

本発明によると、 - G a l C e r アミド部分を生物学的等価性を有したトリアゾールに変更する場合、 サイトカイン I L - 4 と I F N - の中に一方に偏向した分泌を誘導することで、 I L - 4 によって調節される 1 型糖尿病と多発性硬化症のような自己免疫疾患の有用な治療剤に使用することができる。

[本発明1001]

下記の化学式 1 で表わされる ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩 :

(化 1 )



化学式 1

式中、 A はトリアゾール基

(化 2 )



またはアミド基

(化 3 )



であり、

A がトリアゾール基の場合には、 R は、 非置換または 1 または 2 以上の置換基で置換された C 1 ~ C 3 5 のアルキル基であり、 該置換基は、 ハロゲン、 ヒドロキシ基、 アミノ基、 1 または 2 以上の C 1 ~ C 2 0 のアルキル基で置換されたアミノ基、 チオール基、 シア

10

20

30

40

50

ノ基、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のヘテロアリールアルキル基であり；または

Aがアミド基の場合には、Rは、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基であり、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、シアノ、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>10</sub>のヘテロアリールアルキル基である。

[本発明1002]

Aが、トリアゾール基またはアミド基であり；そして

Aがトリアゾール基の場合には、前記Rは、非置換または1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基であり、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、シアノ基、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリールアルキル基であり；または

Aがアミド基の場合には、前記Rは、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>のアルキル基であり、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>15</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、シアノ基、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリールアルキル基である。

本発明1001のガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

[本発明1003]

Aが、トリアゾール基またはアミド基であり；そして

Aがトリアゾール基の場合には、前記Rは、非置換または1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>のアルキル基であり、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のハロアルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のヒドロキシアルキル基であり；または

Aがアミド基の場合には、前記Rは、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>のアルキル基であり、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>10</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のハロアルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>のヒドロキシアルキル基である。

本発明1001のガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

[本発明1004]

Aが、トリアゾール基またはアミド基であり；そして

Aがトリアゾール基の場合には、前記Rは、非置換または1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>のアルキル基であり、該置換基は、フェニル基であり；または

Aがアミド基の場合には、前記Rは、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>25</sub>のアルキル基であり、該置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、またはチオール基である。

10

20

30

40

50

本発明1001の ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

[本発明1005]

前記化学式1の ガラクトシルセラミド誘導体が、

1) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4 - ヘキシリ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

2) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4 - ヘプチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

3) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4 - ヘキサデシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

4) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - トリコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

5) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - テトラコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

6) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - ペンタコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

7) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (6 - フェニルヘキシリ) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

8) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (7 - フェニルヘプチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

9) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (8 - フェニルオクチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

10) 11 - アミノ - N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) ウンデカンアミド、

11) 12 - アミノ - N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) ドデカンアミド、

12) N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 11 - ヒドロキシウンデカン

10

20

30

40

50

アミド、

13) N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 12 - ヒドロキシドデカンアミド、

14) 8 - (ジヘプチルアミノ) - N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) オクタデカンアミド、

15) N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) オクタデカンアミド、

16) 11 - (ジヘプチルアミノ) - N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) オクタデカンアミド、

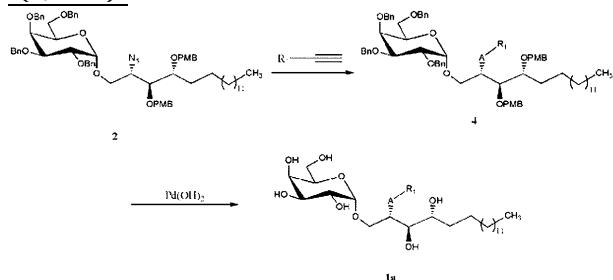
17) N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 11 - メルカプトウンデカンアミド、及び

18) N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 12 - メルカプトドデカンアミドからなる群より選択される、本発明1001の ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩。

[本発明1006]

下記のスキーム1に示されたように、化学式2の化合物をアルキン化合物と反応させて化学式4の中間体を製造する工程(工程1)、及び

Pd(OH)<sub>2</sub>を用いて、中間体を脱保護する工程(工程2)を含む、ガラクトシルセラミド誘導体の製造方法：

(化4)スキーム1スキーム中、

Aはトリアゾール基

(化5)

であり、

R<sub>1</sub>は化学式1で定義されたRであり、かつ

Bn及びPMBは、それぞれベンジル及びp-メトキシベンジルを示す。

[本発明1007]

10

20

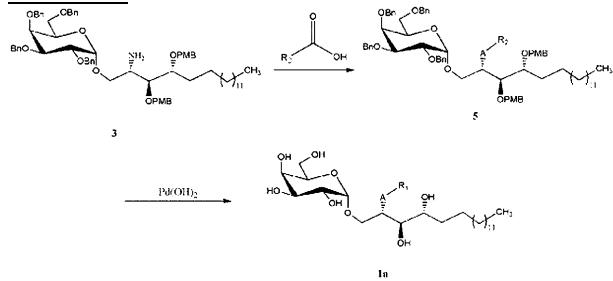
30

40

50

下記のスキーム 2 に示されたように、化学式 3 の化合物をカルボン酸化合物と反応させて化学式 5 の中間体を製造する工程（工程 1）、及び  
Pd(OH)<sub>2</sub> を用いて、中間体を脱保護する工程（工程 2）  
を含む、ガラクトシルセラミド誘導体の製造方法：

(化6)



10

スキーム 2

スキーム中、

A は、アミド基

(化7)



であり、

20

R<sub>1</sub> は、化学式 1 で定義された R であり、R<sub>2</sub> は、容易に R<sub>1</sub> へ転換可能な置換基であって、保護基で保護されている置換基であり、

Bn 及び PMB は、それぞれベンジル及び p-メトキシベンジルを示す。

[本発明1008]

下記のスキーム 3 に示されたように、化学式 3 の化合物をカルボン酸化合物と反応させて化学式 7 の中間体を製造する工程（工程 1）；

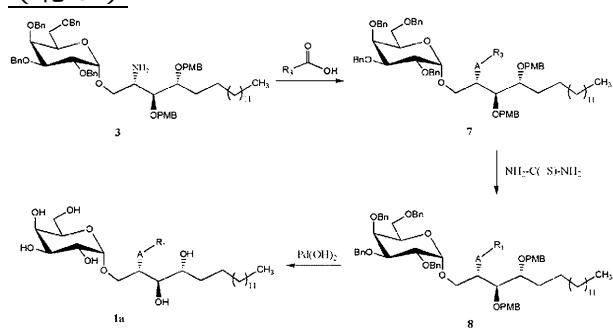
化学式 7 の中間体をチオウレア化合物と反応させてチオール基が導入された化学式 8 の中間体を製造する工程（工程 2）；および

Pd(OH)<sub>2</sub> を用いて、中間体を脱保護する工程（工程 3）

30

を含む、ガラクトシルセラミド誘導体の製造方法：

(化8)



40

スキーム 3

スキーム中、

A はアミド基

(化9)



であり、

50

R<sub>1</sub> は、化学式 1 において、少なくとも 1 つのチオール基を有するように定義された R と同一であり、

R<sub>3</sub> は、容易に R<sub>1</sub> へ転換可能な置換基であって、例えば、ハロゲンなどの、チオウレアと置換可能な脱離基を有し、

Bn 及び PMB は、スキーム 1 で定義したとおりである。

[本発明1009]

本発明1001の化学式 1 で表わされる ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、サイトカイン分泌調節剤。

[本発明1010]

本発明1001の化学式 1 で表わされる ガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、免疫補助用薬学的組成物。

[本発明1011]

自己免疫疾患に治療効果がある、本発明1010の薬学的組成物。

10

[本発明1012]

前記自己免疫疾患が、第1型糖尿病または多発性硬化症である、本発明1011の薬学的組成物。

[本発明1013]

単独で、または樹枝状細胞もしくは B 細胞に積載して投与できる、本発明1010の薬学的組成物。

[本発明1014]

本発明1010の薬学的組成物を含む、経口または粘膜ワクチン。

【図面の簡単な説明】

20

【0013】

【図1】図1は、母体である - GalCer と本発明の化合物を使用時、NKTハイブリドーマ細胞に対する刺激活性を示す。

【図2】図2は、母体である - GalCer と本発明の化合物 32 ng / ml 使用時のサイトカイン測定結果を示す。

【図3】図3は、母体である - GalCer と本発明の化合物の (a) 125 ng / ml 使用時、及び (b) 2 ng / ml 使用時のサイトカイン測定結果を示す。

【図4】図4は、母体である - GalCer と本発明の化合物の IFN - 分泌量測定結果を示す。

【図5】図5は、母体である - GalCer と本発明の化合物の IL - 4 分泌量測定結果を示す。

30

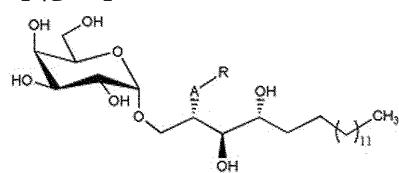
【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明は、下記化学式 1 で表わされる新規な ガラクトシルセラミド誘導体を提供する。

【0015】

【化1】



40

化学式 1

式中、A はトリアゾール基 (

【化2】



) またはアミド基 (

## 【化3】



)で、RはAがトリアゾールの場合には、非置換または1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基で、

前記アルキル基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基に置換されたアミノ基、チオール基、シアノ基、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のヘテロアリールアルキル基であり、

Aがアミド基の場合には、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基で、

前記アルキル基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基に置換されたアミノ基、チオール基、シアノ、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のヘテロアリールアルキル基である。

## 【0016】

好ましくは、前記Aは、トリアゾール基またはアミド基で、前記Rは、Aがトリアゾールの場合には非置換または1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基で、前記アルキル基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、シアノ基、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリールアルキル基であり、

Aがアミドの場合には、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基で、前記アルキル基が置換される場合、置換基はハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基に置換されたアミノ基、チオール基、シアノ基、ニトロ基、スルホニル基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のハロアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のヒドロキシアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルコキシアルキル基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリール基、C<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のアリールアルキル基またはC<sub>5</sub>～C<sub>8</sub>のヘテロアリールアルキル基である。

## 【0017】

さらに好ましくは、前記Aは、トリアゾール基またはアミド基で、前記Rは、Aがトリアゾールの場合には、非置換または1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基で、前記アルキル基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のハロアルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のヒドロキシアルキル基であり、

Aがアミドの場合には、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基で、前記アルキル基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>1</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基、チオール基、フェニル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のアルキル基、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のハロアルキル基またはC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>0</sub>のヒドロキシアルキル基であり、

ヒドロキシアルキル基である。

【0018】

最も好ましくは、Aは、トリアゾール基またはアミド基で、前記Rは、Aがトリアゾール基の場合には、非置換または1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基で、前記アルキル基が置換される場合に置換基は、フェニル基で、

Aがアミド基の場合には、1または2以上の置換基で置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>～C<sub>5</sub>のアルキル基で、前記アルキル基が置換される場合、置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、チオール基、1または2以上のC<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>のアルキル基で置換されたアミノ基である。

【0019】

本発明による化学式1の誘導体において、前記アルキル基は、直鎖または分枝鎖アルキル基であるものを含むことを意味する。

【0020】

また、前記Rが、トリアゾール基に置換される場合には、トリアゾール基の4番炭素に置換されて、アミド基に置換される場合には、カルボニル炭素に置換される。

【0021】

本発明による前記化学式1で表わされる新しい構造のガラクトシルセラミド誘導体の好ましい例を下記に示す：

1) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4 - ヘキシリ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

2) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4 - ヘプチリ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

3) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4 - ヘキサデシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 4 - ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

4) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - トリコシリ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

5) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - テトラコシリ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

6) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - ペンタコシリ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

7) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (6 - フェニルヘキシリ) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

8) (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (7 - フェニルヘプチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール、

10

20

30

40

50

- 9 ) ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 2 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 2 - ( 4 - ( 8 - フェニルオクチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 1 - イル ) オクタデシルオキシ ) - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 , 4 , 5 - トリオール、
- 10 ) 11 - アミノ - N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) ウンデカンアミド、
- 11 ) 12 - アミノ - N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) ドデカンアミド、
- 12 ) N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) - 11 - ヒドロキシウンデカンアミド、
- 13 ) N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) - 12 - ヒドロキシドデカンアミド、
- 14 ) 8 - ( ジヘプチルアミノ ) - N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) オクタノンアミド、
- 15 ) N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) - 11 - ( ジペンチルアミノ ) ウンデカンアミド、
- 16 ) 11 - ( ジヘプチルアミノ ) - N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) ウンデカンアミド、
- 17 ) N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) - 11 - メルカブトウンデカンアミド、及び
- 18 ) N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 R ) - 3 , 4 , 5 - ジヒドロキシ - 6 - ( ヒドロキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) - 12 - メルカブトドデカンアミド。
- 【 0 0 2 2 】
- 本発明による前記化学式 1 で表わされる新しい構造の ガラクトシルセラミド誘導体の好ましい中間体の例を下記に示す：
- 19 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - トリス ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベンジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 - イル ) - 4 - ヘキシル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、
- 20 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - トリス ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベンジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2

10

20

30

40

50

- イル) - 4 - ヘプチル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 21 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2  
 - イル ) - 4 - ヘキサデシル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 22 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2  
 - イル ) - 4 - トリコシル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 23 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1 10  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2  
 - イル ) - 4 - テトラコシル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 24 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2  
 - イル ) - 4 - ペンタコシル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 25 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2 20  
 - イル ) - 4 - ( 6 - フェニルヘキシル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 26 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2  
 - イル ) - 4 - ( 7 - フェニルヘプチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 27 ) 1 - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2  
 - イル ) - 4 - ( 8 - フェニルオクチル ) - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール、  
 28 ) ベンジル ( 1 3 S , 1 4 S , 1 5 R ) - 1 4 , 1 5 - ビス ( 4 - メトキシベンジル  
 オキシ ) - 1 1 - オキソ - 1 3 - ( ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯  
 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベンジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2  
 - イルオキシ ) メチル ) ノナコシルカルバメート、  
 29 ) ベンジル ( 1 4 S , 1 5 S , 1 6 R ) - 1 5 , 1 6 - ビス ( 4 - メトキシベンジル  
 オキシ ) - 1 2 - オキソ - 1 4 - ( ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯  
 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベンジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2  
 - イルオキシ ) メチル ) トリアコンチルカルバメート、  
 30 ) ( 1 3 S , 1 4 S , 1 5 R ) - 1 - ( ベンジルオキシ ) - 1 4 , 1 5 - ビス ( 4 -  
 メトキシベンジルオキシ ) - 1 3 - ( ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - トリ  
 ス ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベンジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 40  
 2 - イルオキシ ) メチル ) ノナコサン - 1 1 - オン、  
 31 ) ( 1 4 S , 1 5 S , 1 6 R ) - 1 - ( ベンジルオキシ ) - 1 5 , 1 6 - ビス ( 4 -  
 メトキシベンジルオキシ ) - 1 4 - ( ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - トリ  
 ス ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベンジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン -  
 2 - イルオキシ ) メチル ) トリアコンタン - 1 2 - オン、  
 32 ) N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1  
 - ( ( 2 S , 3 R , 4 S , 5 S ) - 3 , 4 , 5 - ト里斯 ( ベンジルオキシ ) - 6 - ( ベン  
 ジルオキシメチル ) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イルオキシ ) オクタデカン - 2  
 - イル ) - 8 - ( ジヘプチルアミノ ) オクタンアミド、  
 33 ) N - ( ( 2 S , 3 S , 4 R ) - 3 , 4 - ビス ( 4 - メトキシベンジルオキシ ) - 1 50

- ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)オクタデカン - 2 - イル) - 11 - (ジペンチルアミノ)ウンデカンアミド、  
 34) N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ビス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)オクタデカン - 2 - イル) - 11 - (ジヘプチルアミノ)ウンデカンアミド、  
 35) (13S, 14S, 15R) - 1 - ブロモ - 14, 15 - ビス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 13 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)メチル)ノナコサン - 11 - オン、  
 36) (14S, 15S, 16R) - 1 - ブロモ - 15, 16 - ビス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 14 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)メチル)トリアコンタン - 12 - オン、  
 37) (13S, 14S, 15R) - 1 - メルカプト - 14, 15 - ビス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 13 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)メチル)ノナコサン - 11 - オン、及び  
 38) (14S, 15S, 16R) - 1 - メルカプト - 15, 16 - ビス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 14 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)メチル)トリアコンタン - 12 - オン。  
 10

## 【0023】

本発明による前記化学式1で表わされる新規 ガラクトシルセラミド誘導体は、薬学的に許容可能な塩の形態で使用することができる。前記塩としては、薬学的や生理学的に許容される多様な有機酸または無機酸によって形成された酸付加塩が有用である。相応しい有機酸では、例えば、カルボン酸、ホスホン酸、スルホン酸、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、グリコール酸、乳酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、マレイン酸、ベンゾ酸、サリチル酸、フタル酸、フェニルアセト酸、ベンゼンスルホン酸、2 - ナフタリンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸などを使用することができる。相応しい無機酸では、例えば塩酸、硫酸などのハロゲン酸またはリン酸などを使用することができる。  
 30

## 【0024】

本発明による前記化学式1で表わされる ガラクトシルセラミド誘導体は、薬学的に許容可能な塩だけではなく、通常の方法によって製造され得るすべての塩、水和物及び溶媒化合物をすべて含むことができる。

## 【0025】

また、本発明は、前記化学式1で表わされる新規 ガラクトシルセラミド誘導体を製造する方法を提供する。

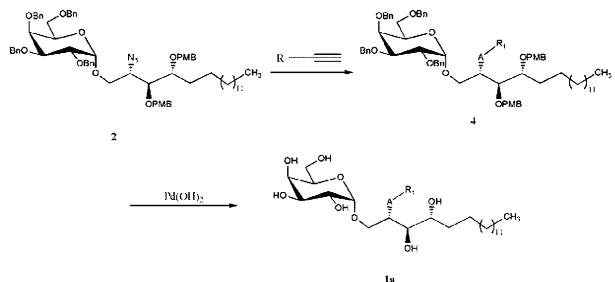
40

## 【0026】

具体的に、下記のスキーム1に示されたように、出発物質として化学式2の化合物をアルキン(a1kyn)化合物と反応させて化学式4の中間体を製造する工程(工程1)、及び前記工程1で製造された中間体化合物をPd(OH)2と反応させて保護基を除去する工程(工程2)を含んでなる ガラクトシルセラミド誘導体の製造方法を提供する。

## 【0027】

## 【化4】



...スキーム1

10

## 【0028】

前記スキーム1で、Aはトリアゾール基(

## 【化5】



)で、R1は化学式1で定義した多様な置換基Rの中から選択されるいずれか一つで、前記Bn及びPMBは、それぞれベンジル及びp-メトキシベンジルを示す。

## 【0029】

以下、本発明の製造方法を工程別に詳細に説明する。

## 【0030】

20

前記工程1は、出発物質として化学式2の化合物をアルキン化合物と反応させて化学式4の中間体を製造する工程である。前記化学式2の化合物を0.2ないし0.5Mのt-ブチルアルコール/水(1:1, v/v)混合溶媒で1-アルキン及び1Mナトリウムアスコルベートと室温で反応させて、前記化学式4の中間体化合物を含む反応生成物を合成することができる。合成後、得た反応生成物は、エチルアセテートで抽出した後に濃縮して、ヘキサン/エチルアセテートを展開溶媒に使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィーを遂行して化学式4の中間体化合物を得ることができる。ここで、前記化学式2の化合物、ガラクトシル-アジド-フィトスフィンゴシン(galactosy1-azido-phytosphingosine)は、購入可能なD-リボ-フィトスフィンゴシン(D-ribio-phytosphingosine)から、すでに報告された5工程の合成方法を使用して高い全体収率で得ることができる。

30

## 【0031】

前記工程2は、工程1で製造された中間体化合物をPd(OH)2と反応させて、保護基を除去する工程である。前記中間体化合物を0.01ないし0.1Mのエチルアルコール/メチレンクロライド(3:1, v/v)混合溶媒にPd(OH)2を添加して、水素ガス雰囲気(1気圧)の室温で5ないし8時間反応させて、保護基が除去されたガラクトシルセラミド誘導体を得ることができる。ここで、純粋な誘導体化合物を得るために、ヘキサン/エチルアセテート混合溶媒を展開溶媒に使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行なうことができる。

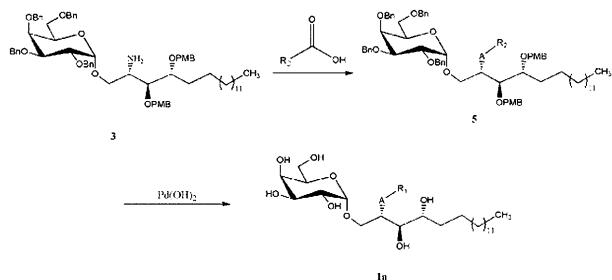
## 【0032】

40

さらに、本発明は、下記のスキーム2に示されたように、出発物質として化学式3の化合物をカルボン酸化合物と反応させて化学式5の中間体を製造する工程(工程1)、及び前記工程1で製造された中間体化合物をPd(OH)2と反応させて保護基を除去する工程(工程2)を含んでなるガラクトシルセラミド誘導体の製造方法を提供する。

## 【0033】

## 【化6】



・・・スキーム2

10

## 【0034】

前記スキーム2で、Aは、アミド基(

## 【化7】



)で、R<sub>1</sub>は、化学式1で定義した多様な置換基Rの中から選択されるいずれか一つで、R<sub>2</sub>は、容易にR<sub>1</sub>へ転換可能な置換基であって、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、ベンジル(Bn)などの保護基で保護されている置換基であり、Bn及びPMBは、それぞれベンジル及びp-メトキシベンジルを示す。

## 【0035】

20

以下、本発明の製造方法を工程別に詳細に説明する。

## 【0036】

前記工程1は、出発物質として化学式3の化合物をカルボン酸化合物と反応させて化学式5の中間体を製造する工程で、前記化学式3の化合物を0.2ないし0.5Mのメチレンクロライド溶媒で酸(acid)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロライド及び4-ジメチルアミノピリジンと室温で反応させて、前記化学式5の中間体化合物を得ることができる。ここで、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、ヘキサン/エチルアセテート混合溶媒を展開溶媒に使用して行なうことができる。

## 【0037】

30

前記工程2は、前記工程1で製造された中間体化合物をPd(OH)<sub>2</sub>と反応させて保護基を除去する工程である。前記中間体化合物を0.01ないし0.1Mのエチルアルコール/メチレンクロライド(3:1, v/v)混合溶媒にPd(OH)<sub>2</sub>を添加して水素ガス雰囲気(1気圧)の室温で5ないし8時間反応させて保護基が除去されたガラクトシルセラミド誘導体を得ることができる。ここで、純粋な誘導体化合物を得るためにヘキサン/エチルアセテート混合溶媒を展開溶媒に使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを行なうことができる。

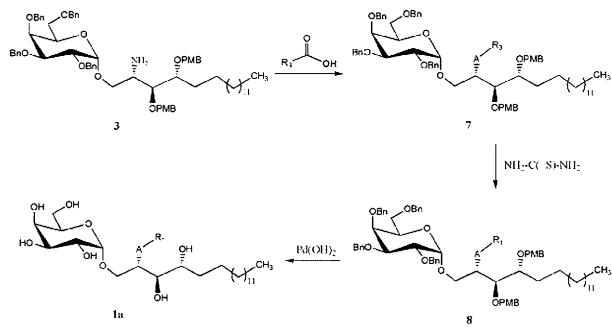
## 【0038】

また、本発明の下記のスキーム3に示したように、出発物質として化学式3の化合物をカルボン酸化合物と反応させて化学式7の中間体を製造する工程(工程1)と、前記工程1で製造された化学式7の中間体化合物をチオウレア化合物と反応させてチオール基が導入された化学式8の中間体化合物を製造する工程(工程2)、及び前記工程2で製造された化学式8の中間体化合物をPd(OH)<sub>2</sub>と反応させて保護基を除去する工程(工程3)とを含んでなるガラクトシルセラミド誘導体の製造方法を提供する。

## 【0039】

40

## 【化8】



10

...スキーム3

## 【0040】

前記スキーム3で、Aはアミド基(

## 【化9】



で、R<sub>1</sub>は化学式1で定義した多様な置換基Rの中から選択されるチオール基を有するいずれか一つで、

R<sub>3</sub>はチオウレアと反応してチオール基を導入させることができる置換基、例えば、ハロゲンなどの置換基であり、

Bn及びPMBは、スキーム1で定義したのと同様である。

20

## 【0041】

以下、本発明を工程別に詳細に説明する。

## 【0042】

前記工程1は、出発物質として化学式3の化合物をカルボン酸化合物と反応させて化学式7の中間体を製造する工程で、前記化学式3の化合物をメチレンクロライド溶媒で臭素酸、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミドヒドロクロライド及び4-ジメチルアミノピリジンと室温で反応させて前記化学式5の中間体化合物を得ることができる。

30

## 【0043】

前記工程2は、前記工程1で製造された化学式7の中間体化合物をチオウレア化合物と反応させてチオール基が導入された化学式8の中間体化合物を製造する工程で、前記化学式7の中間体化合物を乾燥した0.2ないし0.5Mのエチルアルコール溶媒で2時間還流させた後、5N水酸化ナトリウムをゆっくり添加して化学式7の中間体化合物末端に位置するプロムをチオール基に置換することができる。ここで、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、ヘキサン/エチルアセテート混合溶媒を展開溶媒に使用して行なうことができる。

## 【0044】

前記工程3は、前記工程2で製造された化学式8の中間体化合物をPd(OH)<sub>2</sub>と反応させて保護基を除去する工程である。前記中間体化合物を0.01ないし0.1Mのエチルアルコール/メチレンクロライド(3:1, v/v)混合溶媒にPd(OH)<sub>2</sub>を添加して水素ガス雰囲気(1気圧)の室温で5ないし8時間反応させて、保護基が除去されたガラクトシルセラミド誘導体を得ることができる。ここで、純粋な誘導体化合物を得るためにヘキサン/エチルアセテート混合溶媒を展開溶媒に使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーを行なうことができる。

40

## 【0045】

さらに、本発明は、前記化学式1で表わされるガラクトシルセラミド誘導体またはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、サイトカイン分泌抑制剤を提供する。

## 【0046】

また、本発明は、前記化学式1で表わされるガラクトシルセラミド誘導体またはその

50

薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む、免疫補助用薬学的組成物を提供する。

【0047】

ガラクトシルセラミド(-galactosylceramide、GalCer)は、元々海綿動物から抽出された糖脂質(glycolipid)で、NKT(Natural Killer T)細胞のV<sub>14+</sub>T細胞受容体(TCR)に対するリガンド(ligand)で、抗原提示細胞(antigen presenting cell、APC)にあるCD1d分子によって提示されることが報告された(kawano等, Science, 1997年, 第278巻, 1626頁)。NKT細胞が活性化すると、多量のIFN- $\gamma$ 及びIL-4を生産して、それは特定疾病または感染に対する免疫反応を調節することができる(Chen等, J. Immunol., 1997年, 第159巻, 2240頁; Wilson等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2003年, 第100巻, 10913頁)。

【0048】

幾つかの従来の研究は、全身的に伝達されたワクチンで GalCerの能力を測定した。GalCerは、感染(Gonzalez-Aseguinolaza等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000年, 第97巻, 8461頁; Gonzalez-Aseguinolaza等, J. Exp. Med., 2002年, 第195巻, 615頁)、自己免疫疾患(Laloux等, J. Immunol., 2001年, 第166巻, 3749頁; Teige等, J. Immunol., 2004年, 第172巻, 186頁)及び腫瘍(Hermans等, J. Immunol., 2003年, 第171巻, 5140頁; Fujii等, J. Exp. Med., 2003年, 第199巻, 1607頁; Hayakawa等, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2003年, 第100巻, 9464頁)に対して効果的なアジュバントとして作用することができると報告されている。

【0049】

NKTハイブリドーマ細胞株は、刺激を受けた時にIL-2を生産する一方、実際のNKT細胞は、IFN- $\gamma$ (Th1)とIL-4(Th2)を始めとする様々なサイトカインを生産する。生物学的拮抗作用効果とそれらの間の均衡によって惹起されるTh1とTh2サイトカインの生産割合は、免疫反応で重要な役割をするので(Pai, E.等, J. Immunol., 2001年, 第166巻, 662-668頁)、本実験では、トリアゾール1~6をNKT細胞が含まれたマウス脾臓細胞とともに培養した後、培養液の上澄み液からIFN- $\gamma$ とIL-4の量を測定した(Fujii, S.等, Nat. Immunol. 2002年, 第3巻, 867-874頁)。

【0050】

本発明の実験例1ないし3を通じて、長さが長い脂肪酸鎖を有する実施例4ないし6、10、11、12及び14ないし18の化合物は、高い濃度(100~500ng/ml)で母体である-GalCerより少ない量のIL-2を生産することを分かり(図1(a)及び図1(b)参照)、-GalCerアミド部分を生物学的等価性を有したトリアゾールに変更する場合、サイトカインIL-4とIFN- $\gamma$ の中で一方に分泌を誘導するということを見つけることができた。また、誘導体の刺激効果は、付いている脂肪酸の長さに影響を受け、特に長い長さの脂肪酸を有したガラクトシルセラミド誘導体の場合、-GalCerと類似なサイトカイン分泌を誘導する刺激効果を示し、Th2サイトカインに対してさらに高い誘導反応を示した。

【0051】

したがって、本発明によるガラクトシルセラミド誘導体は、1型糖尿病と多発性硬化症のような自己免疫疾患などに対してサイトカイン分泌抑制剤または自己免疫疾患の治療のための有用な免疫補助用薬学的組成物として使用することができる。

【0052】

本発明による化学式1のガラクトシルセラミド誘導体は、臨床投与時に経口または粘膜投与、静脈投与、筋肉注射を含む非経口で投与が可能で、一般的な医薬品製剤の形態で

10

20

30

40

50

提供することができる。本発明のガラクトシルセラミド誘導体を製剤化する場合には、普通に使用する充填剤、增量剤、結合剤、湿潤剤、崩解剤、界面活性剤などの希釈剤または賦形剤を使用して調剤される。経口投与のための固形製剤では、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤などが含まれ、このような固形製剤は、一つ以上の化学式1の化合物に少なくとも一つ以上の賦形剤、例えば、澱粉、カルシウムカーボネイト、スクロースまたはラクトース、ゼラチンなどを混ぜて調剤される。また、単純な賦形剤以外に、ステアリン酸マグネシウム、タルクのような潤滑剤も使用される。経口のための液状製剤では、懸濁剤、内用液剤、乳剤、シロップ剤などが該当し、よく使用される単純希釈剤である水、リキッドパラフィン以外にさまざまな賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味料、芳香剤、保存剤などを含むことができる。経口投与のための製剤では、滅菌された水溶液、非水性溶剤、懸濁剤、乳剤、凍結乾燥剤、座薬などが含まれる。非水性溶剤及び懸濁剤では、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブオイルのような植物性油、エチルオレイン酸などのような注射投与が可能なエステルなどを使用することができる。座薬の基剤では、ハードファット、マクロゴ-ル、ツイーン61、カカオ脂、ラウリン脂、グリセロール、ゼラテンなどを使用することができる。

## 【0053】

本発明による化学式1のガラクトシルセラミド誘導体は、前記の方法を使用して単独投与したり、樹枝状細胞及びB細胞を含んだ細胞に積載して投与することができる。このような場合、抗原及びそのほかの免疫補助剤と併用投与することができる。

## 【0054】

本発明は、免疫補助用薬学的組成物を含む経口または粘膜投与ワクチンを提供する。

## 【0055】

本発明による化学式1のガラクトシルセラミド誘導体は、免疫反応を調節するのに効果的な量で投与することができる。例えば、化学式1のガラクトシルセラミド誘導体は、ヒトに一回ないし数回に分けて投与することができ、投与量は、1~250μgで、さらに好ましくは、2~50μgである。

## 【実施例】

## 【0056】

以下、実施例及び実験例を通じて本発明を詳細に説明する。但し、下記の実施例及び実験例は、本発明を例示するだけのものであって、本発明の内容が下記の実施例によって限定されるものではない。

## 【0057】

<実施例1> ガラクトシルセラミド誘導体1  
工程1: 1 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ビス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ-2H - ピラン - 2 - イルオキシ)オクタデカン - 2 - イル) - 4 - ヘキシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールの製造

## 【0058】

化学式2の化合物(1.0当量)と1 - オクチン(1.5当量)をt - ブチルアルコール/水(1:1, 0.2~0.5M)混合溶液に混合した後、0.5M硫化銅(II)(1 - オクチンの10モル%)と1Mナトリウムアスコルベート(1 - オクチンの40モル%)を室温で添加した。この反応混合物を50℃で一日攪拌した後、エチルアセテートを使用して希釈して塩水を使用して洗浄した。エチルアセテート層を硫酸マグネシウムを通じて乾燥させた後、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒=ヘキサン/エチルアセテート、5:1または6:1)を遂行して、無色のオイル形態の目的化合物(120mg、77% - 中間体化合物19)を得た。

## 【0059】

[ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> +20.5 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>);  
<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.85 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.26-1.57 (m, 40H), 2.56-2.63 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.68 (t, J = 6.3

10

20

30

40

50

Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (dd, J = 3.0, 9.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 3.9, 5.7 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.31 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 4H), 7.12-7.36 (m, 24 H), 7.46 (s, 1H);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.0, 14.1, 22.5, 22.6, 25.4, 25.5, 29.0, 29.3, 29.4, 29.6, 29.7, 31.6, 31.9, 55.16, 55.19, 61.9, 67.3, 68.8, 69.7, 71.4, 72.8, 73.0, 73.4, 74.66, 74.69, 76.2, 78.2, 78.9, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8, 121.7, 127.3, 127.4, 127.47, 127.52, 127.57, 127.63, 127.8, 128.1, 128.16, 128.23, 128.29, 128.32, 129.49, 129.53, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.7, 159.1, 159.3; HRMS (FAB) C<sub>76</sub>H<sub>102</sub>O<sub>10</sub>N<sub>3</sub> 計算値: 1216.7565 ([M+H]<sup>+</sup>), 測定値: 1216.7572。

## 【0060】

工程2: (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4-ヘキシリ-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 4-ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオールの製造

## 【0061】

前記工程1で製造した化合物(1.0当量)をエチルアルコール/メチレンクロライド(3:1, 0.01~0.1M)混合溶媒に溶解した後、Pd(OH)<sub>2</sub>(500質量%)を添加した。この反応混合物を水素ガス1気圧状態で5~8時間室温で攪拌した。金属触媒は、セライト(Celite)パッドでろ過してエチルアルコール/メチレンクロライド(3:1)混合溶液で洗浄した。洗浄した混合溶液は、1000回転/分(rpm)で10分間二回遠心分離し、上澄み液は濃縮して真空状態で乾燥させた。残った固体は、ヘキサン/エチルアセテート(1:1)混合溶液で洗浄してきれいな状態の白色ワックス形態の固体である目的化合物(24mg、80%)を得た。

## 【0062】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.77 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.12-1.31 (m, 26H), 1.59-1.69 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 6.6, 11.4 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 4.5, 11.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H);  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 14.2, 14.3, 22.8, 22.9, 26.2, 26.3, 29.2, 29.6, 29.86, 29.90, 30.0, 30.1, 30.2, 31.8, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

HRMS (FAB) C<sub>32</sub>H<sub>62</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> 計算値: 616.4537 ([M+H]<sup>+</sup>), 測定値: 616.4540。

## 【0063】

<実施例2> ガラクトシルセラミド誘導体製造2

工程1: 1 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ピス(4-メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル) - 4 - ヘプチル-1H-1, 2, 3 - トリアゾールの製造

## 【0064】

前記実施例1の工程1の製造方法にしたがって、1-アルキンに1-ノニンを使用して無色のオイル形態の目的化合物(83mg, 75%)を得た。

## 【0065】

[ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> +20.4 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.27-1.61 (m, 42H), 2.57-2.63 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.71 (t, J = 6

10

20

30

40

50

.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 3.6, 9.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 3.6, 6.3 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.28 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.90 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 4H), 7.16-7.37 (m, 24 H), 7.40 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.0, 14.1, 22.6, 22.7, 25.4, 25.5, 29.1, 29.34, 29.5, 29.6, 29.7, 31.7, 31.9, 55.19, 55.22, 62.0, 67.3, 68.8, 69.7, 71.5, 72.8, 73.0, 73.37, 73.42, 74.7, 76.2, 78.3, 78.9, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8, 121.8, 127.3, 127.46, 127.49, 127.54, 127.6, 127.7, 127.8, 128.15, 128.18, 128.25, 128.31, 128.34, 129.5, 129.6, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.6, 159.1, 159.3;

HRMS (FAB)  $\text{C}_{77}\text{H}_{104}\text{O}_{10}\text{N}_3$  計算値: 1230.7722 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 測定値: 1230.7732.

#### 【0066】

工程2: (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4-ヘプチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 4-ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオールの製造

#### 【0067】

10

実施例1の工程2の製造方法によって前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(38mg, 75%)を得た。

#### 【0068】

20

[ ] $^{25}\text{D}$  +20.4 (c 1.2, ピリジン);

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) 0.80 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.14-1.38 (m, 28H), 1.60-1.70 (m, 4H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.15 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 6.6, 11.7 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 4.2, 11.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) 14.2, 14.3, 22.85, 22.92, 26.2, 26.3, 29.3, 29.5, 29.6, 29.9, 30.0, 30.1, 30.2, 31.9, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

30

HRMS (FAB)  $\text{C}_{33}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{N}_3$  計算値: 630.4693 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 測定値: 630.4709.

#### 【0069】

<実施例3> ガラクトシルセラミド誘導体製造3

工程1: 1 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4-ビス(4-メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル) - 4 - ヘキサデシル-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

#### 【0070】

40

実施例1の工程1の製造方法によって、1-アルキンに1-オクタデシンを使用して無色のオイル形態の目的化合物(117mg, 69%)を得た。

#### 【0071】

[ ] $^{24}\text{D}$  +20.0 (c 1.2,  $\text{CHCl}_3$ );

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.24-1.60 (m, 60H), 2.56-2.63 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 2.7, 10.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 3.6, 10.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 3.3, 6.3 Hz, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.28 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d,

50

$J = 10.5$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.896 (m, 1H), 4.898 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 6.81-6.86 (m, 4H), 7.15-7.37 (m, 24 H), 7.41 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.1, 22.6, 25.4, 25.6, 29.3, 29.38, 29.44, 29.5, 29.6, 29.7, 31.9, 55.1, 55.2, 61.9, 67.3, 68.8, 69.7, 71.4, 72.8, 72.9, 73.4, 73.7, 76.2, 78.2, 78.9, 79.0, 98.8, 113.6, 113.8, 121.7, 127.3, 127.4, 127.46, 127.51, 127.6, 127.7, 128.1, 128.15, 128.22, 128.29, 128.31, 129.49, 129.54, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.8, 159.1, 159.3;

HRMS (FAB)  $\text{C}_{86}\text{H}_{122}\text{O}_{10}\text{N}_3$  計算値: 1356.9130 ([M+H]<sup>+</sup>), 測定値: 1356.9163.

## 【0072】

10

工程2: (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 2 - (4-ヘキサデシル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 4-ジヒドロキシオクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオールの製造

## 【0073】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色固体である目的化合物(24mg, 73%)を得た。

## 【0074】

m.p. 162-164 ;

[ ]<sup>25</sup><sub>D</sub> +39.0 (c 0.5, ピリジン);

20

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) 0.85 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.23-1.31 (m, 46H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.77 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 4.15 (br t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd,  $J = 3.9, 9.9$  Hz, 1H), 4.72 (dd,  $J = 6.6, 11.4$  Hz, 1H), 4.98 (dd,  $J = 4.5, 11.4$  Hz, 1H), 5.51 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 6.00 (td,  $J = 3.9, 7.2$  Hz, 1H), 8.29 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ ) 14.3, 22.9, 26.3, 29.6, 29.7, 29.9, 30.0, 30.1, 30.2, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

HRMS (FAB)  $\text{C}_{42}\text{H}_{82}\text{O}_8\text{N}_3$  計算値: 757.6102 ([M+H]<sup>+</sup>), 測定値: 756.6105.

## 【0075】

30

<実施例4> ガラクトシルセラミド誘導体製造4

工程1: 1 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4-ビス(4-メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル) - 4 - トリコシル-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

## 【0076】

実施例1の工程1の製造方法によって、1-アルキンに1-ペントакシンを使用して無色のオイル形態の目的化合物(94mg, 72%)を得た。

## 【0077】

[ ]<sup>24</sup><sub>D</sub> +18.1 (c 1.1,  $\text{CHCl}_3$ );

40

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H), 1.27-1.57 (m, 74H), 2.60 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (dd,  $J = 2.4, 9.9$  Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.00 (dd,  $J = 3.9, 9.9$  Hz, 1H), 4.10 (dd,  $J = 3.6, 6.0$  Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.28 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.45 (d,  $J = 11.7$  Hz, 2H), 4.51 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.895 (m, 1H), 4.896 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 6.81-6.85 (m, 4H), 7.15-7.37 (m, 24 H), 7.41 (s, 1H);

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 14.1, 22.7, 25.4, 25.5, 29.3, 29.4, 29.5, 29.7, 31.9,

50

55.17, 55.21, 62.0, 67.3, 68.8, 69.7, 71.5, 72.8, 73.0, 73.37, 73.41, 74.7, 76.2, 78.3, 78.9, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8, 121.8, 127.3, 127.46, 127.48, 127.53, 127.6, 127.8, 128.1, 128.17, 128.24, 128.30, 128.33, 129.5, 129.6, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.6, 159.1, 159.3;

HRMS (FAB)  $C_{93}H_{136}O_{10}N_3$  計算値: 1455.0226 ([M+H]<sup>+</sup>), 測定値: 1455.0216。

【0078】

工程2: (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - トリコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオールの製造

10

【0079】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色固体である目的化合物 (18mg, 75%) を得た。

【0080】

m.p. 163-165 ;

[ ]<sup>25</sup>D +42.8 (c 0.4, ピリジン);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.23-1.40 (m, 60H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.5Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.31-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 6.9, 11.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 4.5, 11.4 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 14.3, 22.9, 26.3, 29.6, 29.7, 29.9, 30.0, 30.2, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9 ;

HRMS (FAB)  $C_{49}H_{96}O_8N_3$  計算値: 854.7197 ([M+H]<sup>+</sup>), 測定値: 854.7212。

【0081】

<実施例5> ガラクトシルセラミド誘導体製造5

工程1: 1 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ビス (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス (ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 4 - テトラコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールの製造

30

【0082】

実施例1の工程1の製造方法によって、1 - アルキンに1 - ヘキサコシンを使用して無色のオイル形態の目的化合物 (187mg, 72%) を得た。

【0083】

[ ]<sup>24</sup>D +17.9 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.89 (t, J = 6.9 Hz, 6H), 1.27-1.57 (m, 76H), 2.60 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.6, 9.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.6, 6.3 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.29 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 4H), 7.15-7.37 (m, 24 H), 7.42 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 14.1, 22.6, 25.4, 25.6, 29.30, 29.31, 29.36, 29.43, 29.5, 29.59, 29.64, 29.7, 31.9, 55.11, 55.14, 61.8, 67.3, 68.8, 69.6, 71.4, 72.7, 72.9, 73.4, 74.7, 76.2, 78.2, 78.8, 79.0, 98.7, 113.6, 113.7, 121.6, 127.3, 127.4, 127.49, 127.54, 127.6, 127.7, 128.11, 128.13, 128.2, 128.26, 128.29, 129.48, 129.52, 129.9, 130.2, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.8, 159.1, 159.2;

40

50

HRMS (FAB)  $C_{94}H_{137}O_{10}N_3$  計算値: 1468.0304 ( $M^+$ ), 測定値: 1468.0286。

【0084】

工程2: (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - テトラコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオールの製造

【0085】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色固体である目的化合物 (31mg, 77%) を得た。

【0086】

[ $]^{25}_D$  +41.9 (c 1.5, ピリジン);  
 $^1H$  NMR (300 MHz,  $C_5D_5N$ ) 0.86 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 1.24-1.38 (m, 62H), 1.56-1.83 (m, 6H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.76 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.32-4.51 (m, 6H), 4.61 (dd,  $J$  = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J$  = 6.9, 11.1 Hz, 1H), 4.95 (dd,  $J$  = 4.5, 10.8 Hz, 1H), 5.48 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 5.98 (td,  $J$  = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H);

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $C_5D_5N$ ) 14.3, 22.9, 26.25, 26.29, 29.61, 29.64, 29.8, 29.9, 30.0, 30.2, 32.1, 34.3, 62.7, 62.8, 67.4, 70.2, 71.0, 71.5, 72.2, 73.2, 76.7, 101.7, 122.1, 147.9;

HRMS (FAB)  $C_{50}H_{98}O_8N_3$  計算値: 868.7354 ( $[M+H]^+$ ), 測定値: 868.7361。

【0087】

<実施例6> ガラクトシルセラミド誘導体製造 6

工程1: 1 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ビス (4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス (ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 4 - ペンタコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールの製造

【0088】

実施例1の工程1の製造方法によって、1 - アルキンに1 - ヘプタコシンを使用して無色のオイル形態の目的化合物 (98mg, 73%) を得た。

【0089】

[ $]^{24}_D$  +18.8 (c 1.0,  $CHCl_3$ );  
 $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ) 0.89 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 6H), 1.28-1.59 (m, 78H), 2.61 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.72 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (dd,  $J$  = 3.3, 10.2 Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J$  = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.28 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.36 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H), 4.38 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 4.46 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 2H), 4.52 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.55 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J$  = 11.1 Hz, 1H), 4.67 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.78 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 4.84 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.91 (d,  $J$  = 11.4 Hz, 1H), 6.82-6.86 (m, 4H), 7.16-7.38 (m, 24H), 7.41 (s, 1H);

$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ ) 14.1, 22.7, 25.4, 25.6, 29.32, 29.33, 29.4, 29.45, 29.52, 29.66, 29.69, 31.9, 55.15, 55.18, 61.9, 67.3, 68.8, 69.7, 71.5, 72.8, 72.9, 73.4, 74.7, 76.2, 78.3, 78.8, 79.1, 98.8, 113.7, 113.8, 121.7, 127.2, 127.3, 127.4, 127.46, 127.51, 127.56, 127.62, 127.7, 128.1, 128.15, 128.23, 128.29, 128.32, 129.49, 129.54, 129.9, 130.3, 137.9, 138.4, 138.5, 138.6, 147.8, 159.1, 159.3;

HRMS (FAB)  $C_{95}H_{140}O_{10}N_3$  計算値: 1483.0539 ( $[M+H]^+$ ), 測定値: 1483.0570。

【0090】

工程2: (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - ペンタコシル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデ

10

20

30

40

50

シリオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオールの製造

【0091】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色固体である目的化合物(17mg, 70%)を得た。

【0092】

m.p. 165-167 ;

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> +35.8 (c 0.6, ピリジン);

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24-1.34 (m, 64H), 1.59-1.85 (m, 6H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.77 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.15 (br t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.34-4.53 (m, 6H), 4.64 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 6.6, 11.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 4.2, 11.4 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.00 (td, J = 3.9, 6.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H);

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 14.3, 22.9, 26.3, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 30.0, 30.2, 32.1, 34.4, 62.7, 62.9, 67.4, 70.3, 71.0, 71.6, 72.2, 73.3, 76.8, 101.8, 122.1, 147.9;

HRMS (FAB) C<sub>51</sub>H<sub>100</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> 計算値: 882.7510 ([M+H]<sup>+</sup>), 測定値: 882.7508。

【0093】

<実施例7> ガラクトシルセラミド誘導体製造7

工程1: 1 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4, 5 - ピス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)オクタデカン - 2 - イル) - 4 - (6 - フェニルヘキシル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾールの製造

【0094】

実施例1の工程1の製造方法によって、1 - アルキンにオクト - 7 - インイル - ベンゼンを使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、ヘキサン / エチルアセテート = 4 : 1 または 3 : 1 の展開溶媒を使用して遂行した。その結果、白色のワックス形態の目的化合物(230mg, 88%)を得た。

【0095】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.26-1.63 (m, 34H), 2.54-2.62 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.70 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, J = 3.9, 9.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 6.80-6.86 (m, 4H), 7.13-7.36 (m, 29H), 7.39 (s, 1H)。

【0096】

工程2: (2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (6 - フェニルヘキシル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル)オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオール

【0097】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(20mg, 80%)を得た。

【0098】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, ピリジン) 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13-1.44 (m, 24H), 1.49-1.89 (m, 8H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35-4.78 (m, 7H), 5.52 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.20-7.37 (m,

10

20

40

50

6H)。

【0099】

<実施例8> ガラクトシルセラミド誘導体製造8

工程1：1-((2S, 3S, 4R)-3, 4-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)-1-((2S, 3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-4-(7-フェニルヘプチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

【0100】

実施例1の工程1の製造方法によって、1-アルキンにノン-8-インイル-ベンゼンを使用し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、ヘキサン/エチルアセテート=4:1または3:1の展開溶媒を使用して遂行した。その結果、白色のワックス形態の目的化合物(130mg, 85%)を得た。

【0101】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.89(t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13-1.58 (m, 36H), 2.54-2.62 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.71 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 3.6, 9.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 3.3, 6.6 Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 3H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 6.81-6.86 (m, 4H), 7.14-7.37 (m, 29H), 7.40 (s, 1H)。

【0102】

工程2：(2S, 3R, 4S, 5R)-2-((2S, 3S, 4R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-(7-フェニルヘプチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)オクタデシルオキシ)-6-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3, 4, 5-トリオールの製造

【0103】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(15mg, 72%)を得た。

【0104】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, ピリジン) 0.85 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.42 (m, 26H), 1.49-1.89 (m, 8H), 2.03-2.25 (m, 2H), 2.54 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.72 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.35-4.77 (m, 7H), 5.52 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.02 (m, 1H), 7.21-7.37 (m, 6H)。

【0105】

<実施例9> ガラクトシルセラミド誘導体製造9

工程1：1-((2S, 3S, 4R)-3, 4-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)-1-((2S, 3R, 4S, 5S)-3, 4, 5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-4-(8-フェニルオクチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾールの製造

【0106】

実施例1の工程1の製造方法によって、1-アルキンにノン-8-インイル-ベンゼンを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、ヘキサン/エチルアセテート=4:1または3:1の展開溶媒を使用して遂行した。その結果、白色のワックス形態の目的化合物(80mg, 82%)を得た。

【0107】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.91(t, J = 6.7 Hz, 3H), 1.15-1.60 (m, 38H), 2.58-2.64 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.84 (dd, J = 2.7, 8.6 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.02 (dd,

10

20

30

40

50

$J = 3.9, 9.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.12 (dd,  $J = 3.3, 6.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.19-4.31 (m, 3H), 4.35 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.38 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.46 (d,  $J = 11.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 4.52 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.55 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.58 (d,  $J = 10.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.68 (d,  $J = 11.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.70 (d,  $J = 11.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.77 (d,  $J = 11.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.84 (d,  $J = 3.3 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.91 (d,  $J = 11.7 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 6.83-6.88 (m, 4H), 7.17-7.39 (m, 29H), 7.42 (s, 1H)。

## 【0108】

工程2：(2S, 3R, 4S, 5R) - 2 - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 2 - (4 - (8 - フェニルオクチル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) オクタデシルオキシ) - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3, 4, 5 - トリオールの製造 10

## 【0109】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色固体である目的化合物(18mg, 73%)を得た。

## 【0110】

$^1\text{H NMR}$  (300MHz, ピリジン) 0.85 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ), 1.13-1.44 (m, 28H), 1.49-1.89 (m, 8H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.54 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 2.75 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.35-4.77 (m, 7H), 5.52 (d,  $J = 3.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.02 (m, 1H), 7.19-7.37 (m, 6H)。

## 【0111】

<実施例10> ガラクトシルセラミド誘導体製造10 20  
工程1：ベンジル(13S, 14S, 15R) - 14, 15 - ビス(4 - メトキシベンジルオキシ) - 11 - オキソ - 13 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス(ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)メチル)ノナコシルカルバメートの製造

## 【0112】

前記化学式3の化合物(1.0当量)と11 - ベンジルオキシカボニルアミノ - ウンデカノイック酸(酸, 1.2当量)を乾燥したメチレンクロライド(0.2~0.5M)溶液に混合した後、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミドヒドロクロライド(1.5当量)と4 - メチルアミノピリジン(0.1当量)を室温で添加した。この反応混合物を室温で1~2時間搅拌した後、エチルアセテートを使用して希釈してそれを塩水を使用して洗浄した。エチルアセテート層を硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮させた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン / エチルアセテート、3:1または2:1)を遂行して無色のオイル形態の目的化合物(157mg, 81%)を得た。 30

## 【0113】

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 0.93 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}, 3\text{H}$ ), 1.22-1.72 (m, 43H), 1.98 (m, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (dd,  $J = 2.4, 6.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 3.93-4.21 (m, 6H), 4.22 (m, 1H), 4.38 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.42 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.51 (d,  $J = 10.8 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.53 (d,  $J = 12.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.58 (d,  $J = 4.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.66 (d,  $J = 13.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.73 (d,  $J = 9.9 \text{ Hz}, 2\text{H}$ ), 4.77 (d,  $J = 13.5 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.84 (d,  $J = 11.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.85 (d,  $J = 12.0 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.91 (d,  $J = 3.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 4.97 (d,  $J = 11.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 5.13 (s, 2H), 6.15 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}, 1\text{H}$ ), 6.86 (t,  $J = 8.1 \text{ Hz}, 4\text{H}$ ), 7.26-7.43 (m, 29H)。 40

## 【0114】

工程2：11 - アミノ - N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ)オクタデカン - 2 - イル)ウンデカンアミドの製造

## 【0115】

実施例 1 の工程 2 の製造方法によって、前記工程 1 の化合物を使用して白色固体である目的化合物 (4.5 mg, 8.0 %) を得た。

【0116】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08-1.43 (m, 36H), 1.62 (m, 1H), 1.75-2.01 (m, 5H), 2.23 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30-4.65 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 10.8 Hz, 1H)。

【0117】

<実施例 11> ガラクトシルセラミド誘導体製造 11

工程 1 : ベンジル - (14S, 15S, 16R) - 15, 16 - ビス (4 - メトキシベンジルオキシ) - 12 - オキソ - 14 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス (ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) トリアコンチルカルバメートの製造 10

【0118】

実施例 10 の工程 1 の製造方法によって、酸に 12 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - ドデカノイックアシドを使用して無色のオイル形態の目的化合物 (14.9 mg, 7.6 %) を得た。

【0119】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.93 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22-1.72 (m, 45H), 1.98 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.87 (dd, J = 2.7, 6.9 Hz, 1H), 3.93-4.13 (m, 6H), 4.22 (m, 1H), 4.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 6.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 8.4 Hz, 4H), 7.26-7.43 (m, 29H)。 20

【0120】

工程 2 : 12 - アミノ - N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) ドデカンアミドの製造 30

【0121】

実施例 1 の工程 2 の製造方法によって、前記工程 1 の化合物を使用して白色固体である目的化合物 (5.0 mg, 8.6 %) を得た。

【0122】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08-1.43 (m, 38H), 1.61 (m, 1H), 1.75-2.32 (m, 6H), 2.59 (m, 2H), 3.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.30-4.61 (m, 10H), 5.24 (m, 1H), 5.53 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

【0123】

<実施例 12> ガラクトシルセラミド誘導体製造 12

工程 1 : (13S, 14S, 15R) - 1 - (ベンジルオキシ) - 14, 15 - ビス (4 - メトキシベンジルオキシ) - 13 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス (ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) ノナコサン - 11 - オンの製造 40

【0124】

実施例 10 の工程 1 の製造方法によって、酸に 11 - ベンジルオキシ - ウンデカノイックアシドを使用して無色のオイル形態の目的化合物 (7.5 mg, 7.7 %) を得た。

【0125】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22-1.96 (m, 44H), 3.40-3.53 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 50

1H), 3.87-4.07 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 4.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 29H)。

## 【0126】

工程2：N-((2S,3S,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-11-ヒドロキシウンデカンアミドの製造 10

## 【0127】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(22mg, 80%)を得た。

## 【0128】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.12-1.48 (m, 36H), 1.59-1.76 (m, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.85 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.30-4.69 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

## 【0129】 20

<実施例13> ガラクトシルセラミド誘導体製造13

工程1：(14S,15S,16R)-1-(ベンジルオキシ)-15,16-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)-14-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)トリアコンタン-12-オンの製造

## 【0130】

実施例10の工程1の製造方法によって、酸に12-ベンジルオキシ-ドデカノイックアシドを使用して無色のオイル形態の目的化合物(70mg, 81%)を得た。

## 【0131】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21-1.96 (m, 46H), 3.39-3.59 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 2.4, 6.9 Hz, 1H), 3.87-4.07 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 4.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.75-4.82 (m, 3H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 29H)。

## 【0132】

工程2：N-((2S,3S,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-12-ヒドロキシドデカンアミドの製造 40

## 【0133】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(24mg, 78%)を得た。

## 【0134】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.15-1.51 (m, 38H), 1.58-1.89 (m, 6H), 2.24 (m, 1H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.86 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.20-4.69 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.55 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。

## 【0135】 50

## &lt;実施例14&gt; ガラクトシルセラミド誘導体製造16

工程1：N-((2S,3S,4R)-3,4-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-8-(ジヘプチルアミノ)オクタンアミドの製造

## 【0136】

実施例10の工程1の製造方法によって、酸に8-ジヘプチルアミノ-オクタノイックアシドを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メチレンクロライド/メタノール=15:1または10:1の展開溶媒を使用して遂行した結果、黄色のオイル形態の目的化合物(120mg, 90%)を得た。

10

## 【0137】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 9H), 1.22-2.04 (m, 60H), 2.91 (m, 4H), 3.40-3.53 (m, 3H), 3.67-3.82 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.89-4.07 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.64-4.75 (m, 4H), 4.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H)。

## 【0138】

工程2：8-(ジヘプチルアミノ)-N-((2S,3S,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)オクタンアミドの製造

20

## 【0139】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(25mg, 80%)を得た。

## 【0140】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, ピリジン) 0.78-0.88 (m, 9H), 1.17-1.45 (m, 46H), 1.65 (m, 1H), 1.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (m, 6H), 2.27 (m, 1H), 2.45 (td, J = 7.2, 2.1 Hz, 2H), 3.14 (m, 6H), 4.29-4.68 (m, 10H), 5.24 (m, 1H), 5.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

30

## 【0141】

## &lt;実施例15&gt; ガラクトシルセラミド誘導体製造17

工程1：N-((2S,3S,4R)-3,4-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-11-(ジペンチルアミノ)ウンデカンアミドの製造

## 【0142】

実施例10の工程1の製造方法によって、酸に11-(ジペンチルアミノ)-ウンデカノイックアシドを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メチレンクロライド/メタノール=15:1または10:1の展開溶媒を使用して遂行した結果、黄色のオイル形態の目的化合物(115mg, 87%)を得た。

40

## 【0143】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.91 (t, J = 6.6 Hz, 9H), 1.22-1.95 (m, 52H), 2.73 (m, 4H), 3.39-3.53 (m, 3H), 3.67-3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87-4.07 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H),

50

6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H)。

【0144】

工程2：N-((2S,3S,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-11-(ジペンチルアミノ)ウンデカンアミドの製造

【0145】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(23mg, 84%)を得た。

【0146】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.78-0.87 (m, 9H), 1.18-1.48 (m, 44H), 1.66 (m, 1H), 1.78-1.98 (m, 8H), 2.27 (m, 1H), 2.46 (t, J = 7.5, 2H), 3.08 (m, 5H), 4.29-4.69 (m, 10H), 5.27 (m, 1H), 5.57 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

【0147】

<実施例16> ガラクトシルセラミド誘導体製造18

工程1：N-((2S,3S,4R)-3,4-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)-1-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)-11-(ジヘプチルアミノ)ウンデカンアミドの製造

【0148】

実施例10の工程1の製造方法によって、酸に11-ジヘプチルアミノ-ウンデカノイツクアシドを使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、メチレンクロライド/メタノール=15:1または10:1の展開溶媒を使用して遂行した結果、黄色のオイル形態の目的化合物(98mg, 89%)を得た。

【0149】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 9H), 1.22-2.04 (m, 60H), 2.82 (m, 4H), 3.46 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.87-4.07 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.63-4.82 (m, 6H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 24H)。

【0150】

工程2：1-(ジヘプチルアミノ)-N-((2S,3S,4R)-3,4-ジヒドロキシ-1-((2S,3R,4S,5R)-3,4,5-トリヒドロキシ-6-(ヒドロキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)オクタデカン-2-イル)ウンデカンアミドの製造

【0151】

実施例1の工程2の製造方法によって、前記工程1の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物(27mg, 87%)を得た。

【0152】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.78-0.87 (m, 9H), 1.17-1.45 (m, 52H), 1.65 (m, 1H), 1.75-1.98 (m, 8H), 2.26 (m, 1H), 2.48 (t, J = 7.5, 2H), 3.15 (m, 5H), 4.29-4.69 (m, 10H), 5.25 (m, 1H), 5.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H)。

【0153】

<実施例17> ガラクトシルセラミド誘導体製造14

工程1：(13S,14S,15R)-1-ブロモ-14,15-ビス(4-メトキシベンジルオキシ)-13-((2S,3R,4S,5S)-3,4,5-トリス(ベンジルオキシ)-6-(ベンジルオキシメチル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)メチル)ノナコサン-11-オンの製造

【0154】

10

20

40

50

実施例 10 の工程 1 の製造方法によって、酸に 11 - プロモ - ウンデカノイックアシドを使用して黄色のオイル形態の目的化合物 (143 mg, 92%) を得た。

【0155】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.15-1.60 (m, 38H), 1.78-1.85 (m, 4H), 1.91-1.97 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.71 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.7, 6.9 Hz, 1H), 3.87-4.07 (m, 6H), 4.16 (m, 1H), 4.33 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79-6.85 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H)。 10

【0156】

工程 2 : (13S, 14S, 15R) - 1 - メルカプト - 14, 15 - ビス (4 - メトキシベンジルオキシ) - 13 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス (ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) ノナコサン - 11 - オンの製造

【0157】

前記工程 1 で製造した化合物とチオウレア (1.5 当量) を乾燥したエチルアルコール (0.2 ~ 0.5 M) 溶媒に添加して、2 時間還流させた後、5 N 水酸化ナトリウムを徐々に添加した。さらに 2 時間還流させた後、1 N 塩酸で中和した。エチルアセテートを使用して希釈した後、それを塩水を使用して洗浄した。アセテート層を硫酸マグネシウムを通じて乾燥させて濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : エチルアセテート、3 : 1 または 2 : 1) を遂行して無色のオイル形態の目的化合物 (120 mg, 80%) を得た。 20

【0158】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.88 (t, J = 6.5 Hz, 3H), 1.20-1.96 (m, 45H), 2.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80-4.07 (m, 7H), 4.17 (m, 1H), 4.33-4.42 (m, 2H), 4.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.63-4.71 (m, 2H), 4.75 (d, J = 9 Hz, 2H), 4.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.20-7.38 (m, 24H)。 30

【0159】

工程 3 : N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 11 - メルカプトウンデカニアミドの製造

【0160】

実施例 1 の工程 2 の製造方法によって、前記工程 1 の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物 (24 mg, 80%) を得た。

【0161】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.83 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.11-1.52 (m, 36H), 1.58-1.96 (m, 6H), 2.02-2.29 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.31-4.67 (m, 10H), 5.28 (m, 1H), 5.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H)。 40

【0162】

<実施例 18> ガラクトシルセラミド誘導体製造 15

工程 1 : (14S, 15S, 16R) - 1 - プロモ - 15, 16 - ビス (4 - メトキシベンジルオキシ) - 14 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス (ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) トリアコンタン - 12 - オンの製造

【0163】

実施例 10 の工程 1 の製造方法によって、酸に 12 - プロモ - ドデカノイックアシドを使用して黄色のオイル形態の目的化合物 (120 mg, 95%) を得た。

【0164】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.89 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14-1.61 (m, 40H), 1.77-1.87 (m, 4H), 1.92-1.97 (m, 2H), 3.48 (m, 3H), 3.72 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (dd, J = 2.7, 6.8 Hz, 1H), 3.89-4.10 (m, 6H), 4.15 (m, 1H), 4.33 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.86 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81-6.87 (m, 4H), 7.19-7.37 (m, 24H)。 10

【0165】

工程 2 : (14S, 15S, 16R) - 1 - メルカプト - 15, 16 - ピス (4 - メトキシベンジルオキシ) - 14 - ((2S, 3R, 4S, 5S) - 3, 4, 5 - トリス (ベンジルオキシ) - 6 - (ベンジルオキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) メチル) トリアコンタン - 12 - オンの製造

【0166】

前記工程 1 で製造した化合物 (1.0 当量) を前記実施例 17 の工程 2 の製造方法と同一な過程にしたがって、無色のオイル形態の目的化合物 (110 mg, 77%) を得た。

【0167】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20-1.97 (m, 47H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.71 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80-4.07 (m, 7H), 4.17 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.47 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (m, 4H), 7.21-7.38 (m, 24H)。 20

【0168】

工程 3 : N - ((2S, 3S, 4R) - 3, 4 - ジヒドロキシ - 1 - ((2S, 3R, 4S, 5R) - 3, 4, 5 - ジヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イルオキシ) オクタデカン - 2 - イル) - 12 - メルカプトドデカンアミドの製造 30

【0169】

実施例 1 の工程 2 の製造方法によって、前記工程 1 の化合物を使用して白色ワックス形態の固体である目的化合物 (21 mg, 80%) を得た。

【0170】

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) 0.84 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09-1.48 (m, 38H), 1.54-1.96 (m, 6H), 2.04-2.29 (m, 2H), 2.56 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.31-4.66 (m, 10H), 5.26 (m, 1H), 5.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。 40

【0171】

<実験例 1> NKT ハイブリドーマ細胞に対する刺激活性測定 (Zhou 等, Science, 2004 年, 第 306 卷, 1786 - 1789 頁)

マウス CD1d が導入されたネズミ好塩基白血 (rat basophilic leukaemia, RBL) 細胞を多様な濃度の母体である - GalCer と本発明の実施例によって製造された - GalCer 誘導体化合物と一緒に 4 時間培養した。CD1d に結合しない糖脂質は、PBS (Phosphate-buffer saline) で 3 回洗い出した後、RBL 細胞を DN32.D3 NKT ハイブリドーマ細胞とともに 16 時間培養した。培養器上澄み液に分泌した IL-2 の量は、ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) で測定した。

【0172】

図1に示されたように、IL-2の生産は、脂肪酸鎖の長さによって大きく影響を受けた。長さの短い脂肪酸鎖を有した実施例1、2、7、8及び9の化合物は、-GalCerに比較して、IL-2の生産においては非効果的であり、中間長さの脂肪酸鎖を有した誘導体3は、実質的に活性を示すことができなかった。一方、長さが長い脂肪酸鎖を有する実施例4ないし6、10、11、12及び14ないし18の化合物は、高い濃度(100~500ng/ml)では、母体である-GalCerより少ない量のIL-2を生産し(図1(a)及び図1(b)参照)、低い濃度(32ng/ml)では、実施例5、11、12及び16の化合物が-GalCerに匹敵する刺激効果を示した。

#### 【0173】

<実験例2>マウス脾臓細胞によって生産されたサイトカインの測定

10

何ら処置をしていないC57BL/6マウスの脾臓細胞を、多様な濃度の母体である-GalCerと-GalCer誘導体化合物とともに72時間培養した。上澄み液に分泌したIFN- $\gamma$ とIL-4量は、ELISAで測定した。

#### 【0174】

図2及び図3は、母体である-GalCerと本発明の実施例化合物のサイトカイン測定結果を示したグラフである。母体である-GalCerと比較した時、本発明の実施例化合物のIFN- $\gamma$ とIL-4の生産量の相対的な程度を示したものである。本発明の実施例化合物は、NKT細胞サイトカイン反応において、Th2反応に偏向したサイトカインを生産することが示された。本発明の実施例化合物が、比較的高い濃度(それぞれ125ng/mlあるいは32ng/ml)で、母体である-GalCerと比較して、IFN- $\gamma$ 生産において非効率的なことが示されたが(図2(a)、2(b)、3(a)及び3(a)参照)、IL-4の生産においては、幾つかの実施例化合物(2、4及び5)は、125ng/mlの高い濃度で、母体である-GalCerよりさらに効果的または同等な作用をすることが示された(図3(a)参照)。実施例化合物5、7及び10ないし18を除く残りの誘導体は、低い濃度(各々32ng/mlあるいは2ng/ml)で母体である-GalCerに比較して少ない量のIFN- $\gamma$ とIL-4を生産し(図2(a)及び図2(b)参照)、実施例11、13及び16の化合物は、母体である-GalCerに比較してさらに高いIL-4を生産した(図3(b)参照)。

20

#### 【0175】

<実験例3>動物実験によるIFN- $\gamma$ とIL-4分泌量の測定

30

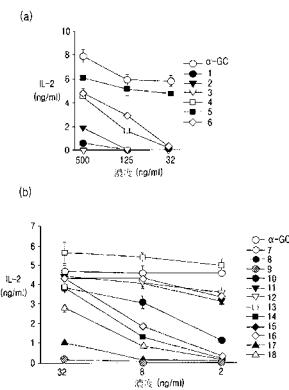
-GalCerと-GalCer誘導体化合物(1 $\mu$ g/マウス)を何らの処置をしていないC57BL/6マウスに各化合物1 $\mu$ gを静脈内に注射した。血清に分泌されるIFN- $\gamma$ とIL-4の濃度を時間帯別にELISAを使用して測定した。

#### 【0176】

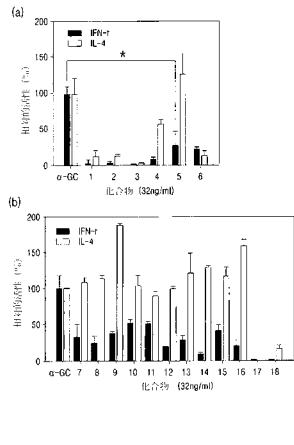
図4及び図5は、本発明の実施例化合物の各々IFN- $\gamma$ とIL-4分泌量測定結果を示している。母体である-GalCerとトリアゾール化合物が投与されたマウスで、IL-4は2時間以内に早く増加することが確認され、IFN- $\gamma$ は、投与後12時間目に最も多い量が測定された。図4(a)及び図4(b)に示されたように、中間長さと短い長さの脂肪酸鎖を有した実施例化合物1ないし3、7ないし9及び16ないし18は、ほとんど活性を示さないということを動物実験を通じて判断することができ、長い脂肪酸鎖を有した実施例化合物4ないし6、12、13及び15は、-GalCerと比較して相対的に少ない量のIFN- $\gamma$ を生産した。また、図5(a)及び図5(b)に示されたように、IL-4に対しては、-GalCerと比較して同等またはそれ以上の高い生産を示した。動物実験結果を含めてすべての結果を総合してみると、長い脂肪酸鎖を有した実施例化合物は、-GalCerに類似の水準でNKT細胞を刺激するという事実を知ることができた。しかし、この実施例化合物のサイトカイン分泌状況は、母体である-GalCerとは若干異なる様相を有していて、誘導体は、Th2反応をさらに誘導する方向にサイトカインを分泌するとみられる。

40

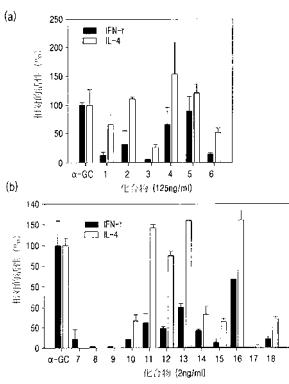
【図1】



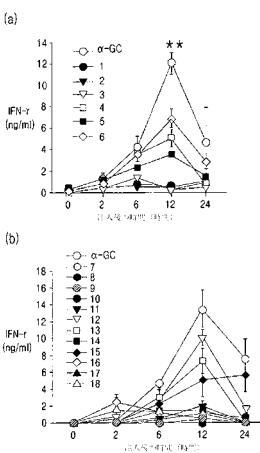
【図2】



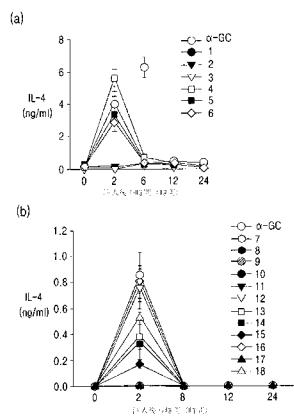
【図3】



【図4】



【図5】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
 A 61 P 3/10 (2006.01) A 61 P 3/10

(74)代理人 100148699  
 弁理士 佐藤 利光  
 (74)代理人 100128048  
 弁理士 新見 浩一  
 (74)代理人 100129506  
 弁理士 小林 智彦  
 (74)代理人 100130845  
 弁理士 渡邊 伸一  
 (74)代理人 100114340  
 弁理士 大関 雅人  
 (74)代理人 100121072  
 弁理士 川本 和弥  
 (72)発明者 カン チャン ユイル  
 大韓民国 ソウル セオチョ ク パンバエ ドン 1019-3 シング ブレスパリー アパートメント #101-1006  
 (72)発明者 キム サンヒ  
 大韓民国 ソウル ガンナム ク アブグジュン ドン ハンヤン アパートメント #6-308  
 (72)発明者 ヨン ヒュン ジュン  
 大韓民国 ソウル グワナク ク シリンボン ドン 92-261  
 (72)発明者 リー ヨン-スク  
 大韓民国 ジョランナン ド ヨウス-シ ワンスン-ドン ヒュンダイクンソール アパートメント #110-102  
 (72)発明者 リ キヨ エー  
 大韓民国 ギョンサンブク ド ギョンギ-シ ワンスン ドン ドンボ アパートメント #2-201  
 (72)発明者 リ テホ  
 大韓民国 ソウル ソンパ ク ムーンジャン ドン シヨン アパートメント #2-207  
 (72)発明者 ベク ドン ジエ  
 大韓民国 ソウル グワナク ク ボンチュン 11ドン ウンチュン アパートメント #203-302  
 (72)発明者 チョ ミンジエ  
 大韓民国 ギョンギ ド ユジュンブ シ ホウォン ドン サンヤン アパートメント #102-902

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第2006/026389 (WO, A1)  
 国際公開第98/044928 (WO, A1)  
 特開平05-059081 (JP, A)  
 国際公開第2003/016326 (WO, A1)  
 Chemical Society Reviews, 2006年, 35, 771-779  
 Science, 1997年, 278, 1626-1629  
 Tetrahedron, 1994年, 50, 2771-2784  
 Tetrahedron Lett., 1993年, 34, 5591-5592

Annual Review 免疫 2003, 2002年, 71 - 77  
J. Med. Chem., 2007年, 50, 585 - 589  
アレルギー・免疫, 2002年, 9, 1080 - 1086

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 15/04~26

A61K 31/7028

A61P 3/10

A61P 37/00~06

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)