

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-529910
(P2005-529910A)

(43) 公表日 平成17年10月6日(2005.10.6)

(51) Int.Cl.⁷

C07H 15/18
C07D 309/14
C07H 1/00
C07H 15/26
C07H 17/04

F 1

C07H 15/18
C07D 309/14
C07H 1/00
C07H 15/26 ZCC
C07H 17/04 CSP

テーマコード(参考)

4 C057
4 C062

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 133 頁)

(21) 出願番号 特願2004-501425 (P2004-501425)
(86) (22) 出願日 平成15年4月24日 (2003.4.24)
(85) 翻訳文提出日 平成16年12月17日 (2004.12.17)
(86) 國際出願番号 PCT/AU2003/000494
(87) 國際公開番号 WO2003/093286
(87) 國際公開日 平成15年11月13日 (2003.11.13)
(31) 優先権主張番号 PS 2138
(32) 優先日 平成14年5月3日 (2002.5.3)
(33) 優先権主張国 オーストラリア(AU)

(71) 出願人 501284228
アルケミア リミティッド
オーストラリア国 4113 クイーンズ
ランド エイト マイル ブレインズ ブ
リスベン テクノロジー パーク ハイ
テク コート 3
(74) 代理人 100065215
弁理士 三枝 英二
(74) 代理人 100076510
弁理士 掛樋 悠路
(74) 代理人 100099988
弁理士 斎藤 健治

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】薬物発見のための二糖

(57) 【要約】

潜在的に生物学的に活性な二糖化合物のコンビナトリアルライブラリーの調製のための方法が記載される。これらの化合物は、脂質可溶性、サイズ、機能および他の特性を変化させる目的で、新規な薬物もしくは薬物様化合物または有用な特性を有する化合物を発見するための特別の目的で、種々に官能化される。本発明は、芳香性および電荷の付加を含む、糖環について種々に官能化された二糖の溶液または固相合成、ならびに薬学的に有用な基およびアイソステアの配置のための、中間体、プロセスおよび合成ストラテジーを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

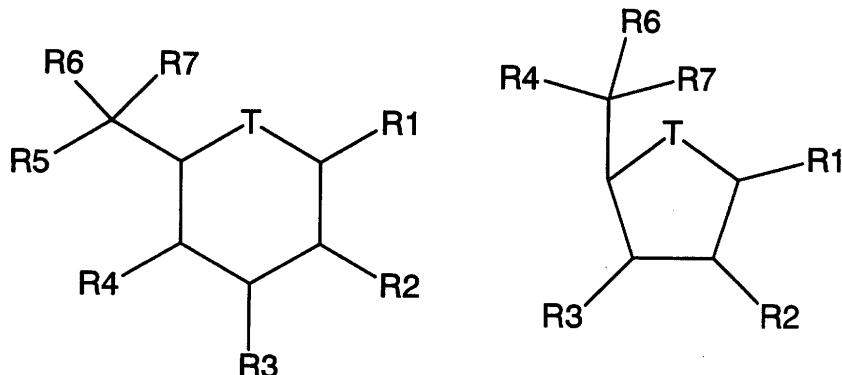
式 I

A - d - L - e - B

式 I

〔ここで、AおよびBは、独立して以下より選択され〕

【化 1】

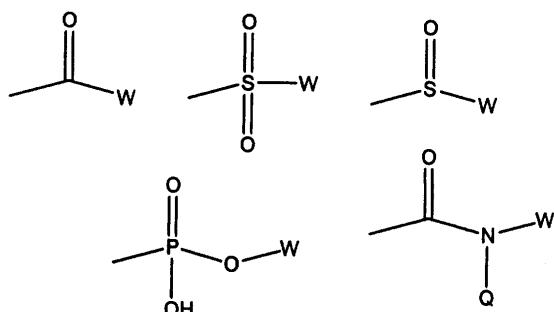


10

Tは、OまたはCH₂であり；R₆およびR₇は、水素であるか、または一緒にカルボニル酸素を形成し；R₁は、水素、-N(Z)Y、-C(Z)Y、OZまたはSZであり、ここで；R₁が-N(Z)Yである場合；

Yは、水素または以下からなる群より選択され；

【化 2】



30

ここで、

Zは、水素またはX₁より選択され、

Qは、水素またはWより選択され、

Wは、1～20原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

X₁は、1～20原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、R₁が-C(Z)Yである場合：

Yは、なし(absent)であるか、水素、カルボニルを形成する二重結合の酸素(=O)、およびニトリルを形成する三重結合の窒素から選択され、

Zは、なしであるか、または水素もしくはX₂より選択され、ここで、X₂は、1～20原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキ

40

50

シ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、もしくはチオヘテロアリール、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、R₁がO_ZまたはS_Zである場合、

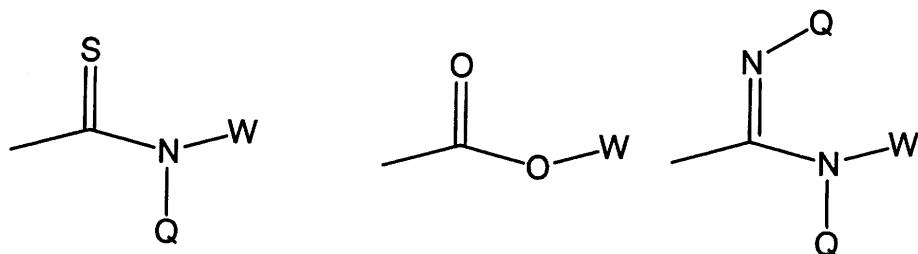
Zは、水素またはX₃より選択され、

ここで、X₃は、1～20原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R₂、R₃、R₄およびR₅基は、水素、N₃、OH、OX₄、N(Z)Yからなる群より選択され、ここで、N(Z)Yは、上に定義される通りであるか、またはYは、

10

【化3】



であり、

ここで、QおよびWは、上に定義される通りであり、

20

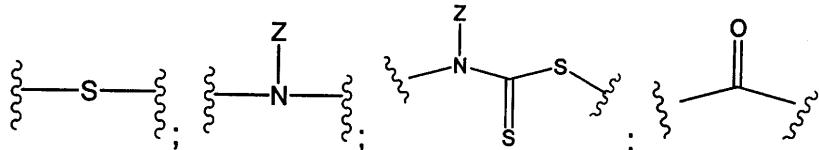
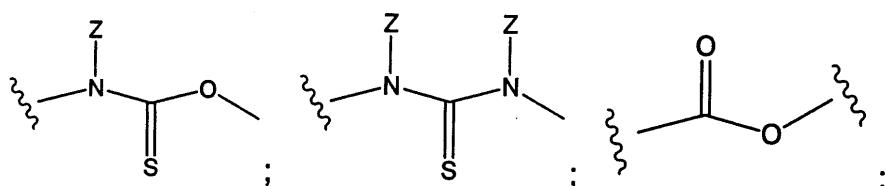
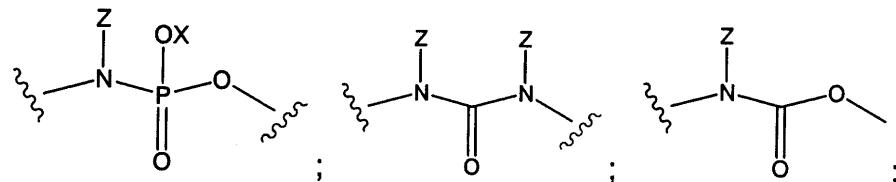
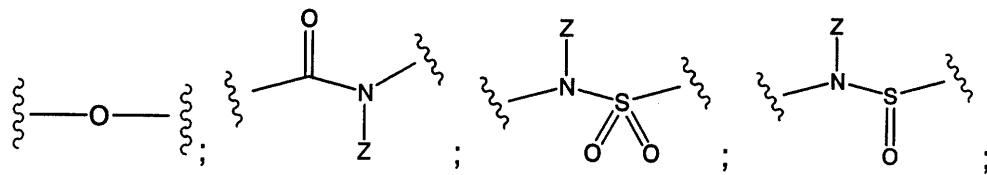
そして、X₄は、独立して、1～20原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、もしくはヘテロアリールカルバモイル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

dおよびeは、AおよびBについての結合点を示し、AおよびB基の各々におけるR₁、R₂、R₃、R₄またはR₅基の1つを置換し、リンカーリについての結合点を形成し、

30

dおよびeは、共有結合を形成するか、または以下からなる群より選択され：

【化4】



Lは、なしであるか、または1~12原子のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルからなる群より選択される。)

の二糖化合物。

【請求項2】

R1がN(Z)Yである場合、

WがOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R1がN(Z)Yである場合、

ZおよびYが組み合わされて、4~10原子の单環または二環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X1がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、及びヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 5】

R₁がC(Z)Yである場合、

X₂がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される
10、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項 6】

R₁がC(Z)Yである場合、

ZおよびYが4～10原子の環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

環構造がX₁基によって置換される、請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

R₁がOZまたはSZである場合、

X₃がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される
20、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項 9】

R₁がOZまたはSZである場合、

X₄がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、およびヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。
30

30

【請求項 10】

ZおよびYが組み合わされて、4～10原子の環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項 11】

環構造がX₁基で置換される、請求項10に記載の化合物。

【請求項 12】

LがOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請
50

求項 1 に記載の化合物。

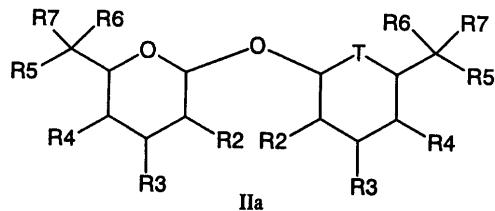
【請求項 1 3】

A 基において、T が酸素であり、A 基がピラノース環であり、リンカ - d - L - e が A 基のアノマー R 1 位と B 基の任意の R 1 ~ R 5 位との間に形成されるグリコシド結合であり、その結果、d が (- O -) であり、L がなしであり、そして e が共有結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 1 の構造が、

【化 5】



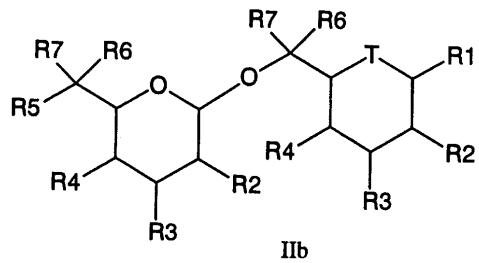
10

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式 1 の構造が、

【化 6】



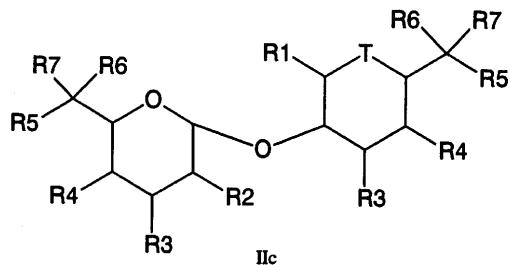
20

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

式 1 の構造が、

【化 7】



30

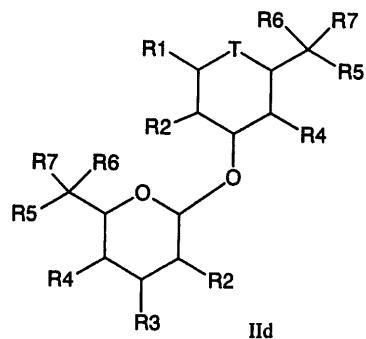
である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

式 1 の構造が、

40

【化 8】



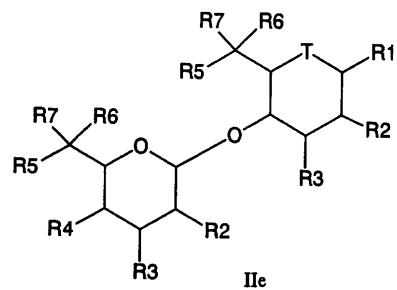
10

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

式 1 の構造が、

【化 9】



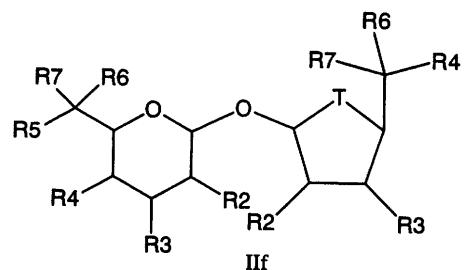
20

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

式 1 の構造が、

【化 1 0】



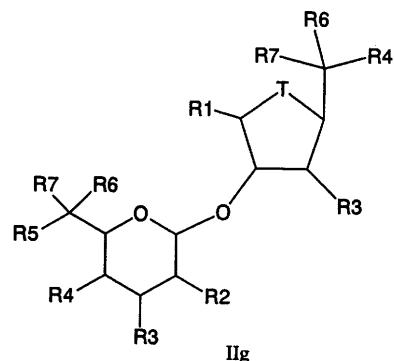
30

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

式 1 の構造が、

【化 1 1】



40

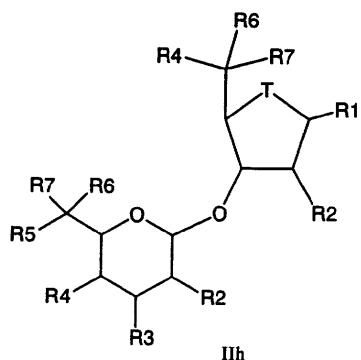
である、請求項 1 3 に記載の化合物。

50

【請求項 2 1】

式 1 の構造が、

【化 1 2】



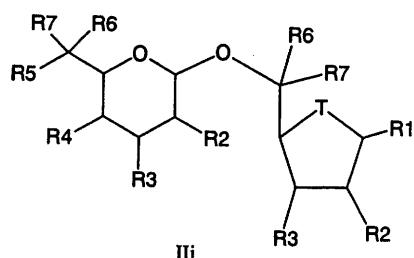
10

である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

式 1 の構造が、

【化 1 3】



20

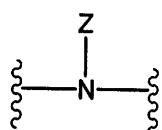
である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

A 基において、T が酸素であり、A 基がピラノース環であり、リンカ - d - L - e が、A の R 6 および R 7 が C = O であるアミド結合を形成し、R 5 が共有結合である d であり、L がなしであり、そして B 上の R 1 、 R 2 、 R 3 、 R 4 、 R 5 のいずれかが、

30

【化 1 4】

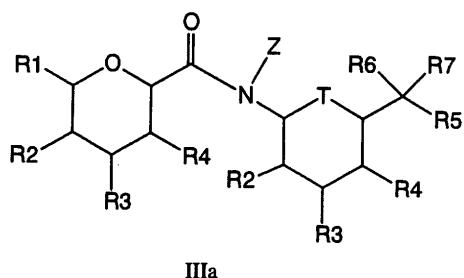


である e である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

式 1 の構造が、

【化 1 5】



40

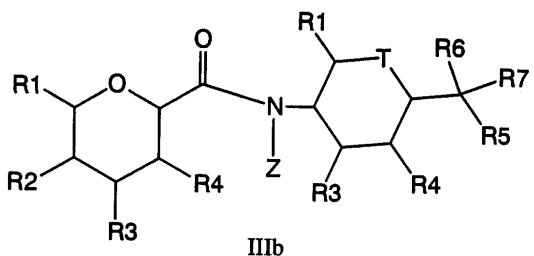
である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 1 の構造が、

50

【化16】



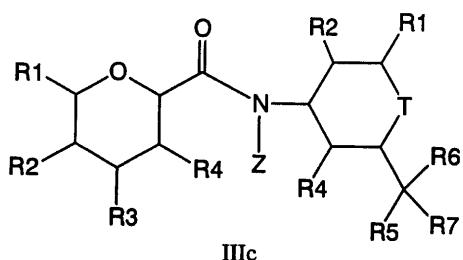
である、請求項23に記載の化合物。

10

【請求項26】

式1の構造が、

【化17】



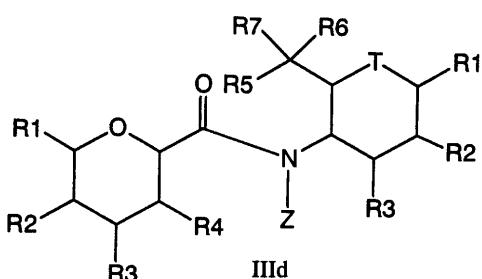
20

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項27】

式1の構造が、

【化18】



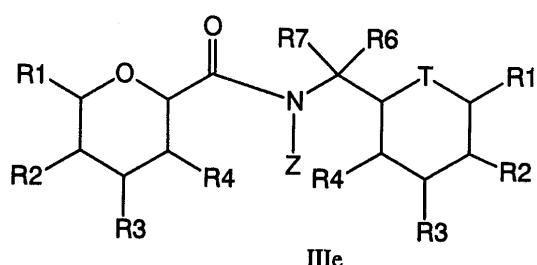
30

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項28】

式1の構造が、

【化19】



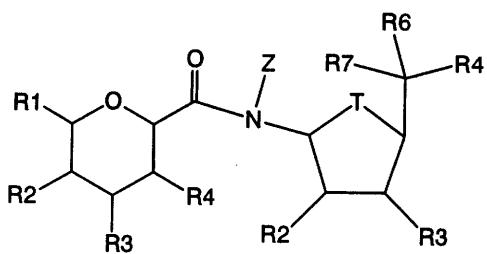
40

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項29】

式1の構造が、

【化20】



IIIf

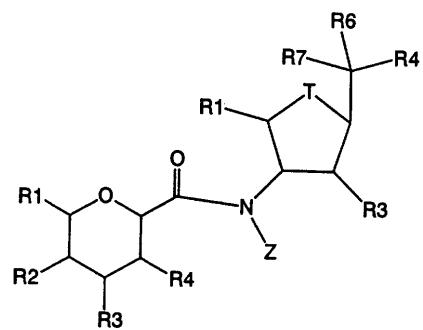
10

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項30】

式1の構造が、

【化21】



IIIg

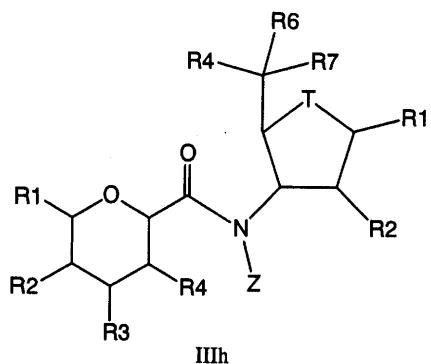
20

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項31】

式1の構造が、

【化22】



IIIh

30

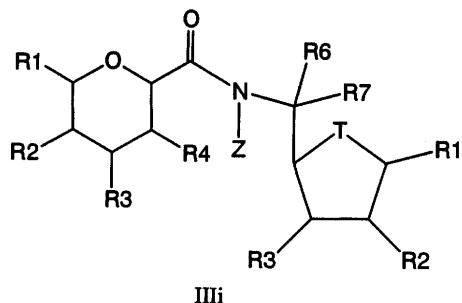
である、請求項23に記載の化合物。

【請求項32】

式1の構造が、

40

【化23】



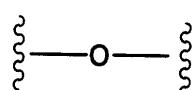
10

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項33】

A基において、Tが酸素であり、A基およびB基の両方がピラノース環であり、結合d-L-eが、A基およびB基におけるR1～R5のいずれかがそれぞれdおよびeであり、以下

【化24】



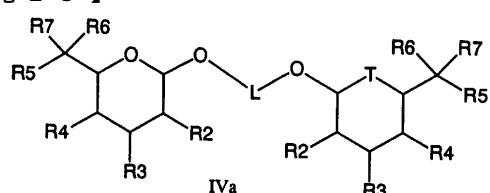
のエーテル型結合であり、およびLが存在する、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項34】

式1の構造が、

【化25】



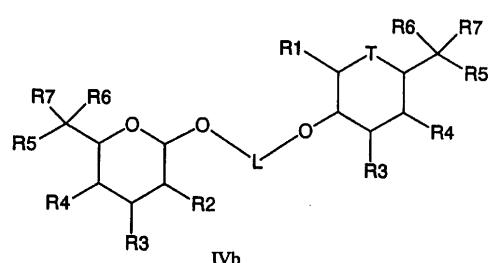
である、請求項33に記載の化合物。

30

【請求項35】

式1の構造が、

【化26】



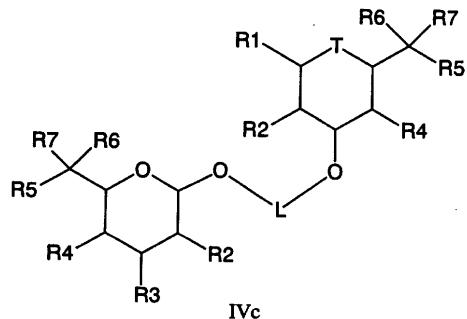
40

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項36】

式1の構造が、

【化27】



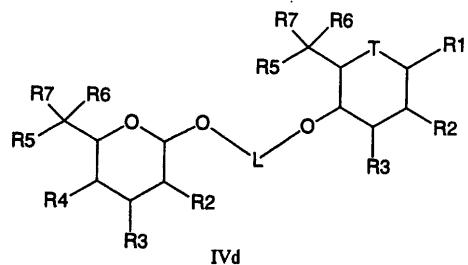
10

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項37】

式1の構造が、

【化28】



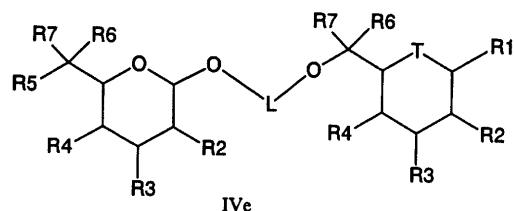
20

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項38】

式1の構造が、

【化29】



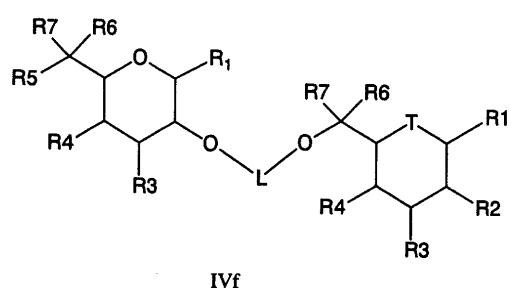
30

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項39】

式1の構造が、

【化30】



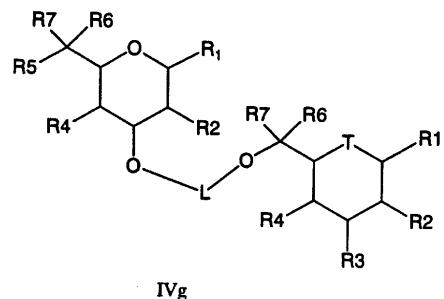
40

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項40】

式1の構造が、

【化31】



IVg

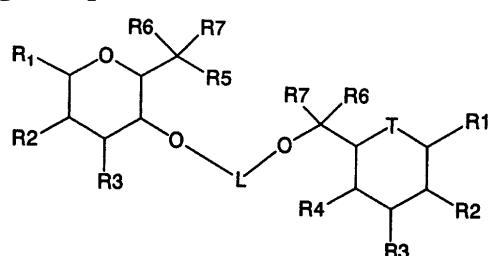
10

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項41】

式1の構造が、

【化32】



IVh

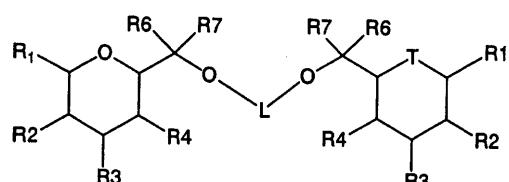
20

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項42】

式1の構造が、

【化33】



IVi

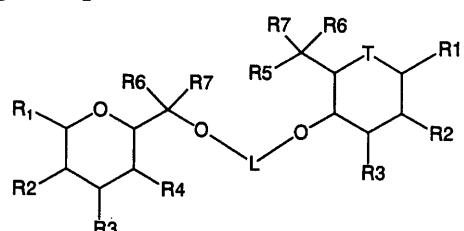
30

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項43】

式1の構造が、

【化34】



IVj

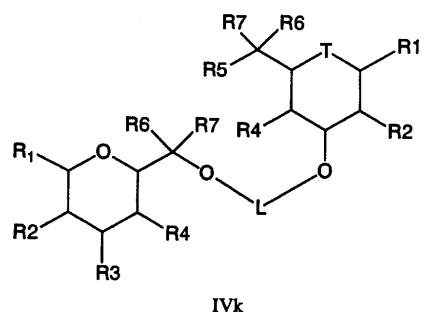
40

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項44】

式1の構造が、

【化35】



IVk

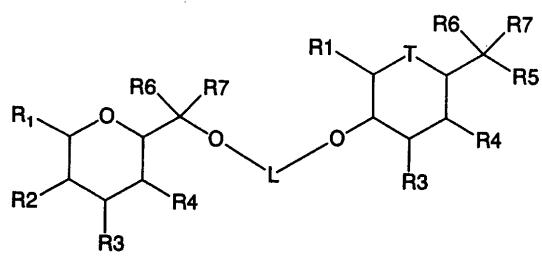
10

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項45】

式1の構造が、

【化36】



IVl

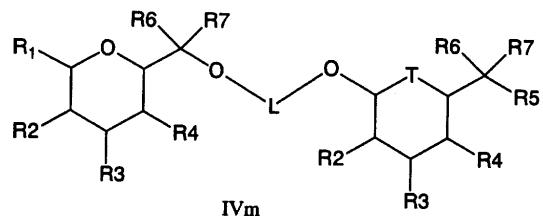
20

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項46】

式1の構造が、

【化37】



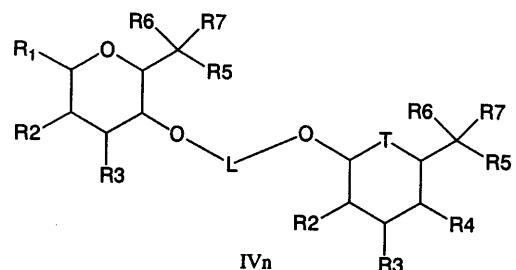
30

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項47】

式1の構造が、

【化38】



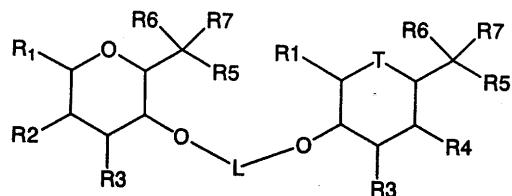
40

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項48】

式1の構造が、

【化39】



IVo

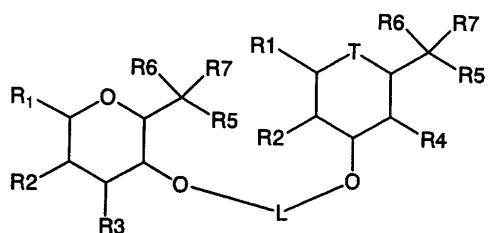
である、請求項33に記載の化合物。

10

【請求項49】

式1の構造が、

【化40】



IVp

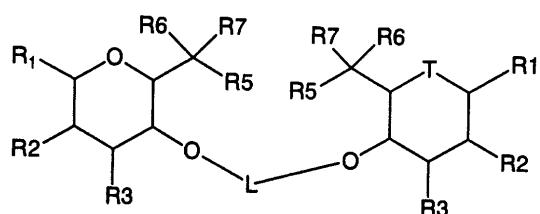
20

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項50】

式1の構造が、

【化41】



IVq

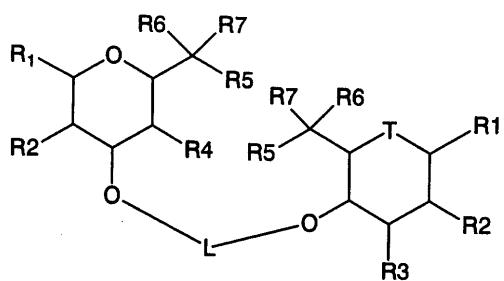
30

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項51】

式1の構造が、

【化42】



IVr

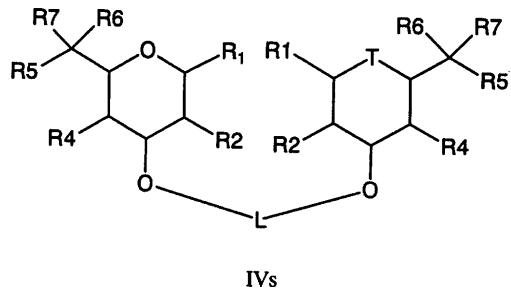
40

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項52】

式1の構造が、

【化43】



IVs

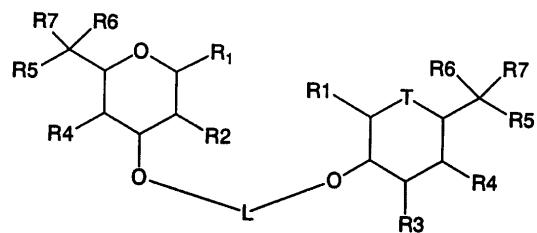
10

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項53】

式1の構造が、

【化44】



IVt

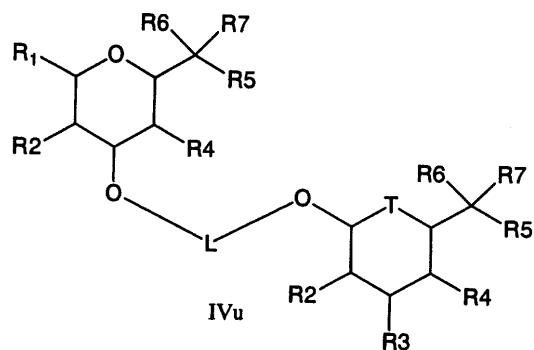
20

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項54】

式1の構造が、

【化45】



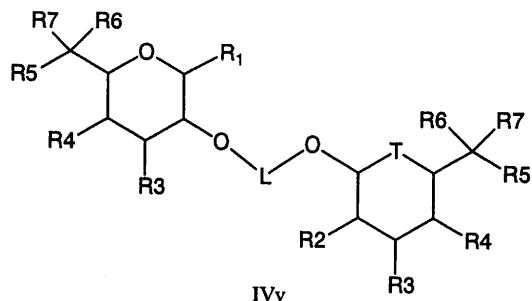
30

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項55】

式1の構造が、

【化46】



40

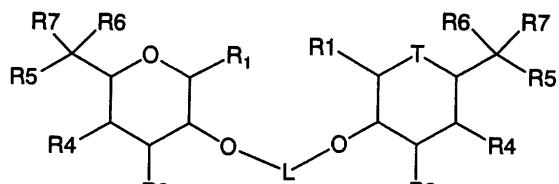
である、請求項33に記載の化合物。

50

【請求項 5 6】

式 1 の構造が、

【化 4 7】



IVw

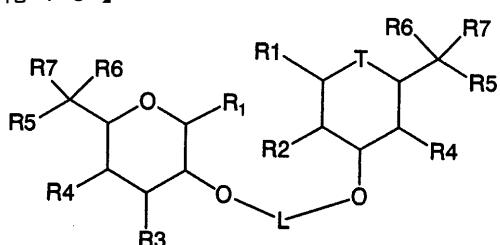
10

である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 5 7】

式 1 の構造が、

【化 4 8】



IVx

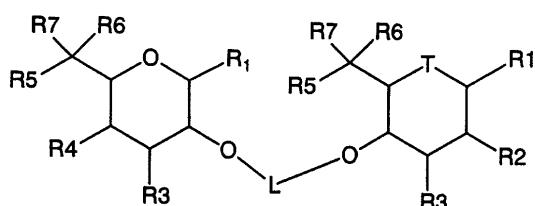
20

である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 5 8】

式 1 の構造が、

【化 4 9】



IVy

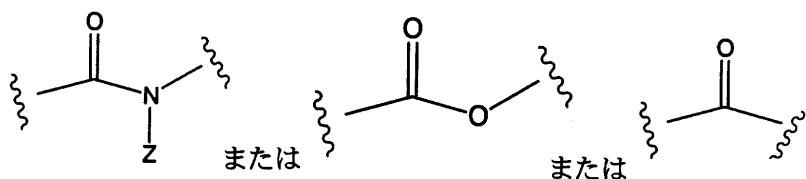
30

である、請求項 3 3 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

A 基において、T は酸素であり、結合 d - L - e は、A 基における R 1 が d である結合であり、共有結合

【化 5 0】



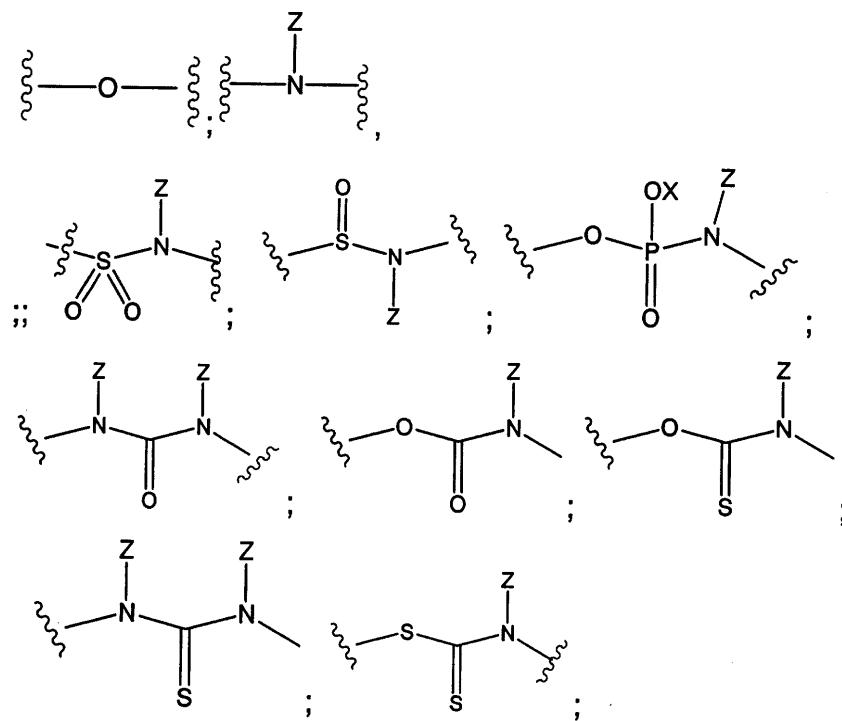
40

からなる群より選択され、

L は存在し；

そして、e は、

【化51】



10

20

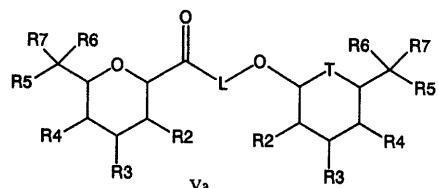
からなる群より選択され；

そして、B環への結合は、R1～R5のいずれかに存在する、請求項1に記載の化合物。

【請求項60】

式1の構造が、

【化52】



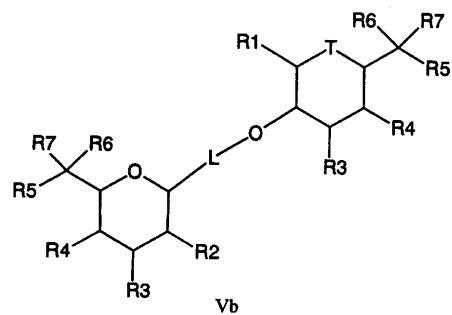
30

である、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

式1の構造が、

【化53】



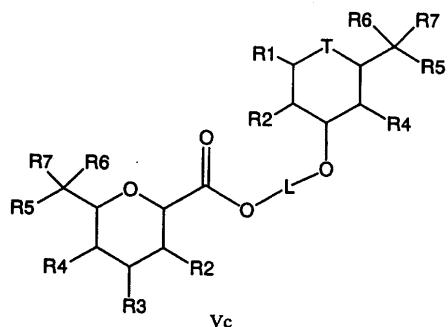
40

である、請求項59に記載の化合物。

【請求項62】

式1の構造が、

【化 5 4】



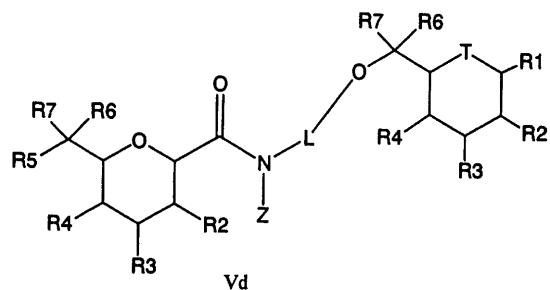
10

である、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 3】

式 1 の構造が、

【化 5 5】



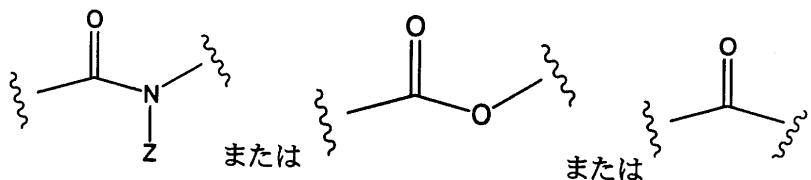
20

である、請求項 5 9 に記載の化合物。

【請求項 6 4】

A 基において、T は酸素であり、結合 d - L - e は、A 基における R 1 が d である結合であり、B 基における R 1 が e であり、d および e の両方が、独立して、共有結合

【化 5 6】



30

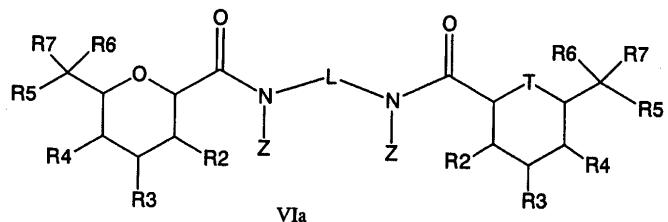
からなる群より選択され、

そして L が存在する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

式 1 の構造が、

【化 5 7】



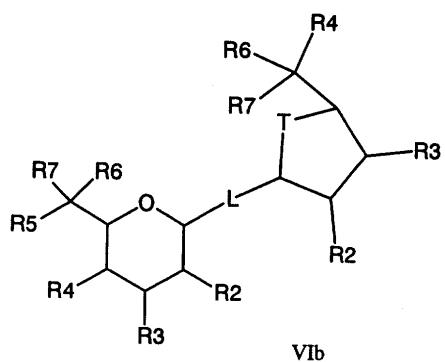
40

である、請求項 6 4 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

式 1 の構造が、

【化58】



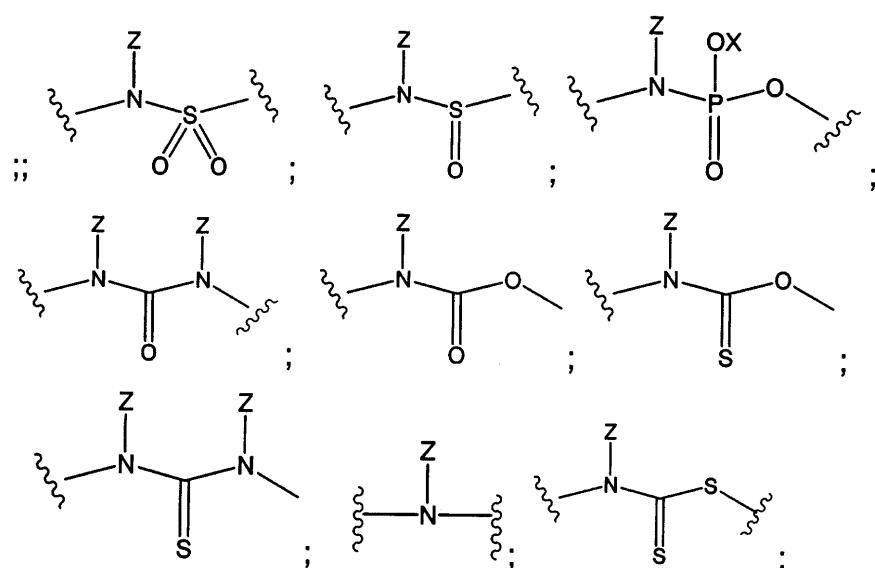
10

である、請求項64に記載の化合物。

【請求項67】

A基において、Tが酸素であり、リンカーダーLーeが、A基におけるR1～R5基の少なくとも1つのR基がdである結合であり、

【化59】



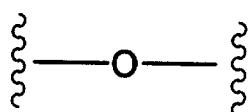
20

30

からなる群より選択され、

そして、B基におけるR1～R5のいずれか1つがeであり、そしてeが

【化60】



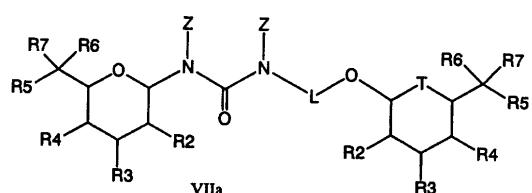
であり、Lが存在する、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項68】

式1の構造が、

【化61】



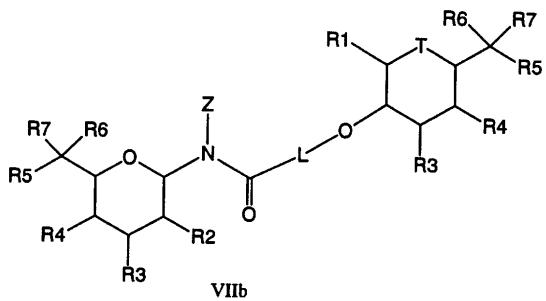
である、請求項67に記載の化合物。

50

【請求項 6 9】

式 1 の構造が、

【化 6 2】



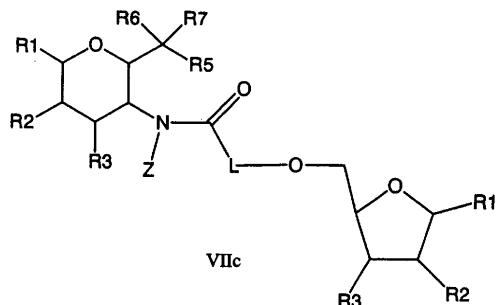
10

である、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

式 1 の構造が、

【化 6 3】



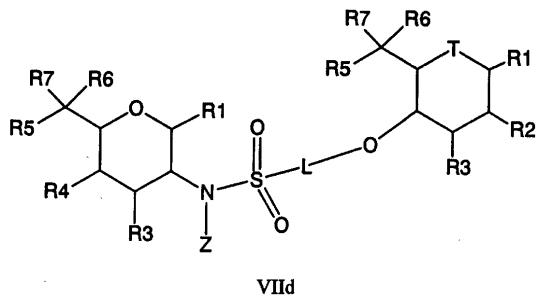
20

である、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

式 1 の構造が、

【化 6 4】



30

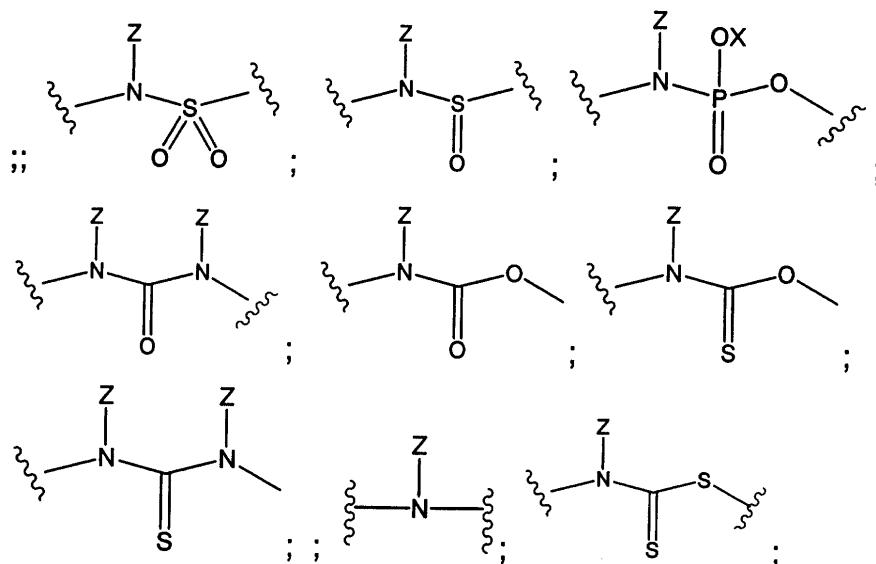
である、請求項 6 7 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

A 基において、T が酸素であり、結合 d - L - e が、A 基および B 基における R 1 ~ R 5 基のうちの少なくとも 1 つの R 基が d および e である結合であり、そして d および e が独立して、

40

【化65】



10

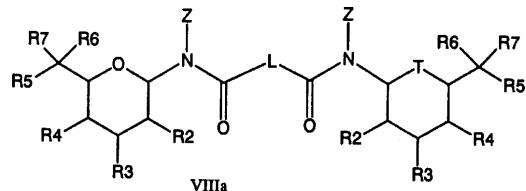
からなる群より選択され、
そしてLが存在する、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項73】

式1の構造が、

【化66】



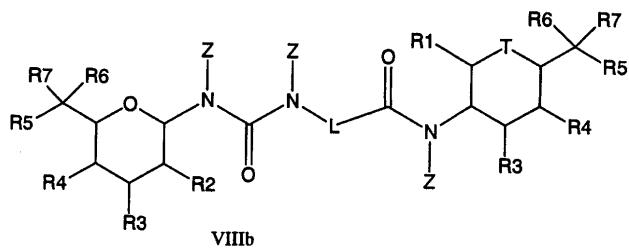
である、請求項72に記載の化合物。

30

【請求項74】

式1の構造が、

【化67】



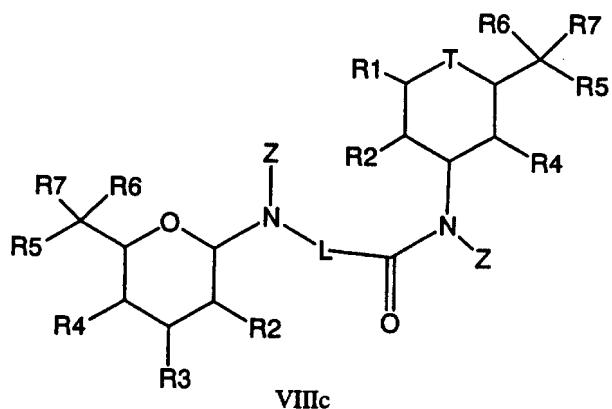
である、請求項72に記載の化合物。

40

【請求項75】

式1の構造が、

【化68】



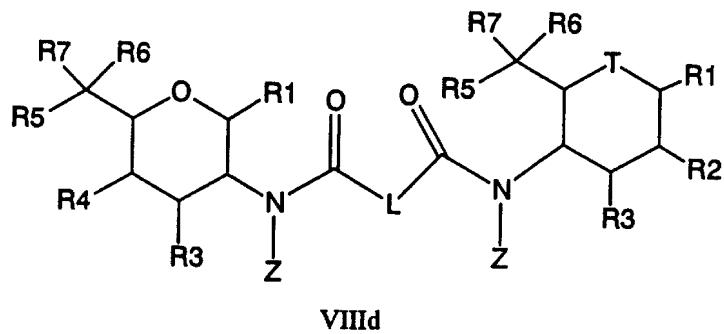
10

である、請求項72に記載の化合物。

【請求項76】

式1の構造が、

【化69】



20

VIIId

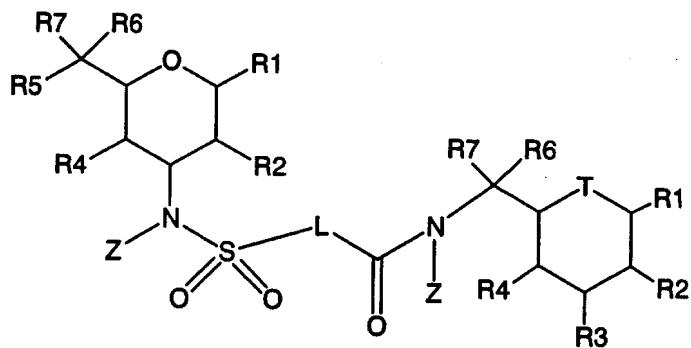
である、請求項72に記載の化合物。

【請求項77】

式1の構造が、

【化70】

30



40

VIIe

である、請求項72に記載の化合物。

【請求項78】

化合物Aおよび化合物Bを溶液中で反応させることを含む、請求項1に記載の二糖化合物を合成する方法。

【請求項79】

官能化されたR1～R5位の少なくとも1つを介して、支持体にB基の化合物を固定化する工程を包含する、請求項1に記載の化合物のコンビナトリアル合成の方法。

50

【請求項 8 0】

支持体が、誘導体化されたポリスチレン、テントゲル(tentagel)、ワング樹脂(wang resin)、M B H A樹脂、アミノメチルポリスチレン、リンク(link)アミド樹脂D O X - m p e g、およびポリエチレングリコールからなる群より選択される、請求項79に記載の方法。

【請求項 8 1】

化合物Aをリンカー基Lと反応させて化合物A-d-Lを形成する工程、および化合物A-d-Lを化合物Bとさらに反応させて式Iの化合物を形成する工程を包含する、溶液中で式Iの化合物を合成する方法。

【請求項 8 2】

化合物Bをリンカー基Lと反応させて化合物B-e-Lを形成する工程、および化合物B-e-Lを化合物Aとさらに反応させて式Iの化合物を形成する工程を包含する、溶液中で式Iの化合物を合成する方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、潜在的に生物学的に活性な二糖化合物のコンビナトリアルライブラリーの調製のための方法に関する。これらの化合物は、脂質溶解性、サイズ、機能および他の特性を変化させる観点から、新規な薬物もしくは薬物様化合物、または有用な特性を有する化合物を発見する特別の目的で、種々に官能化される。本発明は、芳香族性および電荷の付加を含む糖環について種々に官能化された、二糖の溶液または固相合成ならびに薬学的に有用な基およびアイソステア(isostere)の配置(placement)のための、中間体、プロセス、および合成ストラテジーを提供する。

20

【背景技術】

【0002】

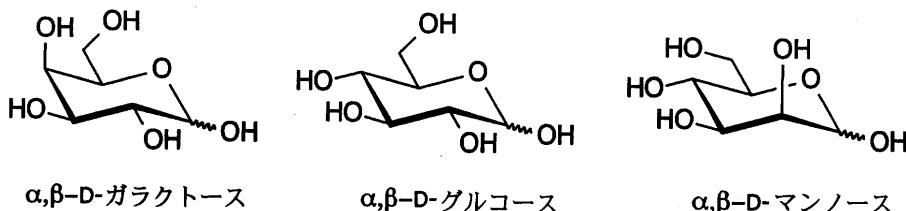
発明の背景

薬物発見の見通しから、炭水化物ピラノースおよびフラノース環ならびにそれらの誘導体が、テンプレートとして十分に適している。時々、足場カルボニルまたはアミノ基が置換のために存在し得るが、各糖は、通常、足場ヒドロキシル基を介して、種々の置換基が結合し得る三次元の足場を示す。置換基、糖足場についての相対的な位置、および置換基が結合する糖の型を変更することによって、多数の高度に多様な構造が得られ得る。炭水化物に関して、注意すべき重要な特徴は、分子多様性が、置換基の型においてだけでなく、三次元表示においてもまた達成されることである。天然に存在する糖の異なる構造異性体(例としては、グルコース、ガラクトース、マンノースなどが挙げられる、図1)は、置換基の代替的な表示を提供するという固有の構造的な利点を提供する。

30

【0003】

【化1】



40

Fig. 1

【0004】

薬物発見目的のための足場として使用される単糖の多数の例が存在するが^{i, ii, iii, iv}、薬

50

学的に有用な官能基の提供のためのテンプレートとして使用される二糖またはより高次の糖の制限された数の例のみが存在する。

【 0 0 0 5 】

誘導体化された二糖およびより高次の糖は、重要でありかつ単糖足場によって取り組まれる(addressed)ものとは異なる群のレセプターに取り組み得る薬物発見のための新しいクラスの化合物を代表する。この群またはレセプターは、重要な結合基がお互いに遠位であるレセプターとして、幅広く記載され得る。原則として、単糖足場は、5までの結合基(より一般的には、3結合基が選択される)に取り組むように使用され得、足場上の結合点は、互いに1~5オングストロームの空間離れている。一方、二糖足場は、より一般的には3~4結合点が選択されるが、8までの結合基を収容し得、これらの基の各々についての結合点は、10オングストロームもの大きい空間だけ離れている。明らかに、追加の官能基は、三次元空間で、なお大きな距離離れ得る。2つの単糖成分をスペーサー基で結合するグリコシド結合の置換は、目的の結合基間の分離をさらに増加し得る。

【 0 0 0 6 】

より遠位に配置した結合基に取り組む能力は、Gタンパク質結合レセプターを含む多数の生物学的レセプター分子についての重要な特徴であり、ここで、これらのレセプターの多くに対する細胞外開口部において、結合チャネルの幅は、14オングストロームまでである。さらに、二糖足場は、大きな表面積に関する相互作用、例えば、CD4-GP120システムのタンパク質-タンパク質相互作用(ヒト免疫不全ウイルスの原因論における重要な相互作用)のプローブとして使用され得る。

【 0 0 0 7 】

一連の選択的に保護および改変された単糖、シクリトールおよびテトラヒドロピラン構築ブロックの開発を通して、本発明者らは、高度に構造的および機能的に多様な誘導体化された(天然および非天然起源の両方の)二糖および二糖アナログ構造の化学合成を可能にする系を開発した。アクセス可能な多様性は、分子の構造的および機能的側面の両方を並列することによって特に増強される。広範な多様な構造にアクセスするために、立体中心反転化学(stereo-center inversion chemistry)が必要とされ、容易な様式で、天然に存在せず得るのが困難な糖および糖アナログを達成する。薬物標的分子により大きい構造安定性を付与する非天然のデオキシまたはデオキシアミノ誘導体を提供する他の化学もまた、必要とされる。固体支持体上の適切な一連のケミストリーを行うための一組の試薬を用いて(これは、以下のことを可能にする;広範な機能的多様性、高度に保存された中間体、要求される制限された数の共通の構築ブロック)、そして、適切なケミストリーを用いて(これは、デオキシおよびデオキシアミノアナログへのアクセスを含む特異な炭水化物立体表示へのアクセスを可能にする)、公知の標的についての焦点を合わせたライブラリー、または無作為なスクリーニングのための未知の標的についての代替的に多様性のライブラリーを作製し得る方法論が、確立される。

【 0 0 0 8 】

多数の先行技術刊行物が本明細書中に参照されるが、この参考文献は、これらの書類形態のいずれもがオーストラリアまたは任意の他の国において当該分野で共通の一般的な知識の一部を形成するという承認を構成するものではないことが、明確に理解される。

【 0 0 0 9 】

炭水化物合成の伝統的な方法の多くは、コンビナトリアルアプローチに適していないと証明されている。なぜなら、特に現代のハイスループット合成系は、容易に自動化可能な手順を必要とするからである。本明細書中に記載される化合物およびプロセスは、炭水化物ベースのライブラリーの固相および溶液相コンビナトリアル合成に特に適しており、そして自動化し易い。本発明の方法は、そのように生成される化合物の構造において多様性を提供するために適切に官能化される共通の中間体を生じる。記載される方法を使用して、生成される化合物の生物学的活性および薬理学的特性の両方を調節するために、種々の官能基を導入することが可能である。

【 0 0 1 0 】

10

20

30

40

50

従って、本明細書中に開示される化合物および方法は、他の新規な薬物もしくは薬物様化合物、または工業的に実用的な様式で他の有用な特性を有する化合物の発見のための、無作為または焦点を定めたコンビナトリアル型ライブラリーを作製する能力を提供する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0011】

発明の要旨

第1の局面において、本発明は、式Iの二糖化合物を提供し、

A - d - L - e - B

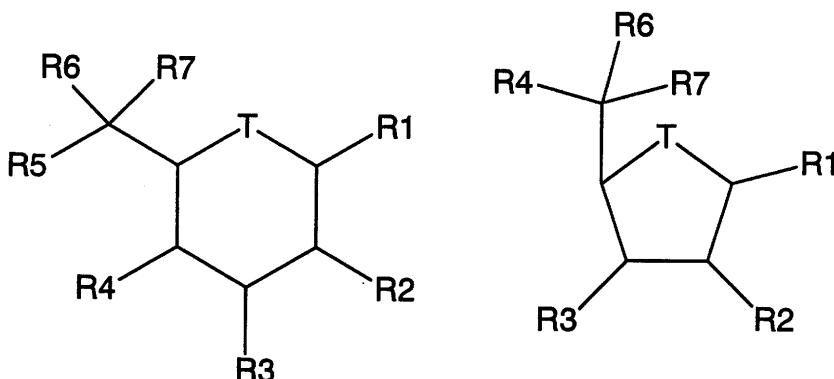
式 I

10

ここで、AおよびBは、独立して以下より選択され

【0012】

【化2】



20

【0013】

ここで、環は、任意のコンフィギュレーションであり得、そしてアノマー中心(anomeric center)(存在する場合)は、またはコンフィギュレーションのいずれかであり得；

各環について独立して、

30

Tは、OまたはCH₂であり得；

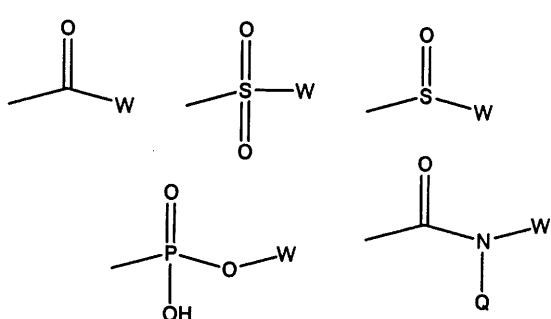
R6およびR7は、水素であるか、または一緒になってカルボニル酸素を形成し；

R1は、水素、-N(Z)Y、-C(Z)Y、OZまたはSZであり得、ここで；R1が-N(Z)Yである場合；

Yは、水素または以下からなる群より選択され；

【0014】

【化3】



40

【0015】

Zは、水素またはX1より選択され；

Qは、水素またはWより選択され；

ZおよびY基は、組み合わせられて、4~10原子の单環式環構造または二環式環構造を形成

50

し得る。この環構造は、X 1 基でさらに置換され得る；

W 基は、必要に応じて置換された、分枝状および/または直鎖状の、1 ~ 20 原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルより独立して選択される。代表的な置換基としては、OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸が挙げられるがこれらに限定されない；

X 1 基は、独立して、必要に応じて置換された、分枝状および/または直鎖状の、1 ~ 20 原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルより選択される。代表的な置換基としては、OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸が挙げられるがこれらに限定されない；

R 1 が -C(Z)Y である場合：

Y は、存在する場合、水素、カルボニルを形成する二重結合の酸素 (=O)、およびニトリルを形成する三重結合の窒素より選択され、

Z は、必要に応じてなしであり得、または水素もしくは X 2 より選択され、

ここで、X 2 は、独立して、必要に応じて置換された、分枝状および/または直鎖状の、1 ~ 20 原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、もしくはチオヘテロアリール、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルより選択される。代表的な置換基としては、必要に応じて更に置換され得る、OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールまたはチオヘテロアリールが挙げられるがこれらに限定されない；

Z 基および Y 基は、組み合わされて、4 ~ 10 原子の単環式または二環式環構造を形成し得る。この環構造は、X 1 基でさらに置換され得る；

R 1 が OZ または SZ である場合、

Z は、水素または X 3 より選択され、

ここで、X 3 は、独立して、必要に応じて置換された、分枝状および/または直鎖状の、1 ~ 20 原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルより選択される。代表的な置換基としては、必要に応じて更に置換され得る、OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル

10

20

30

40

50

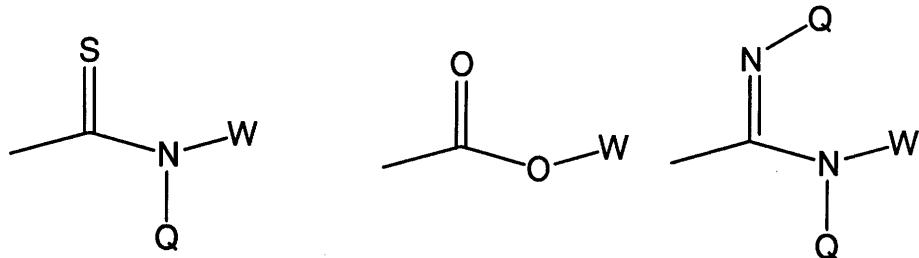
アリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールまたはチオヘテロアリールが挙げられるがこれらに限定されない；

R 2、R 3、R 4 および R 5 基は、独立して、水素、N₃、OH、OX₄、N(Z)Y からなる群より選択され、ここで、N(Z)Y は、上に定義される通りであるか、またはさらに Y は、

【0016】

【化4】

10



【0017】

であり、

20

ここで、Q および W は、上に定義される通りであり、そして、X₄ は、独立して、必要に応じて置換された、分枝状および/または直鎖状の、1 ~ 20 原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、もしくはチオヘテロアリール、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルより選択される。代表的な置換基としては、OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸が挙げられるがこれらに限定されない；

Z 基および Y 基は、組み合わされて、4 ~ 10 原子の単環式または二環式環構造を形成し得る。この環構造は、X₁ 基でさらに置換され得る；

A 基および B 基は、結合構造 d - L - e と一緒に結合し、ここで、d 基および e 基は、A および B についての結合点を示し、A 基および B 基の各々における R₁、R₂、R₃、R₄、または R₅ 基の 1 つを置換し、そしてリンカー L についての結合点を形成する。

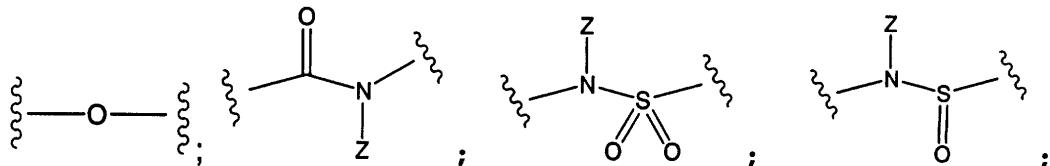
【0018】

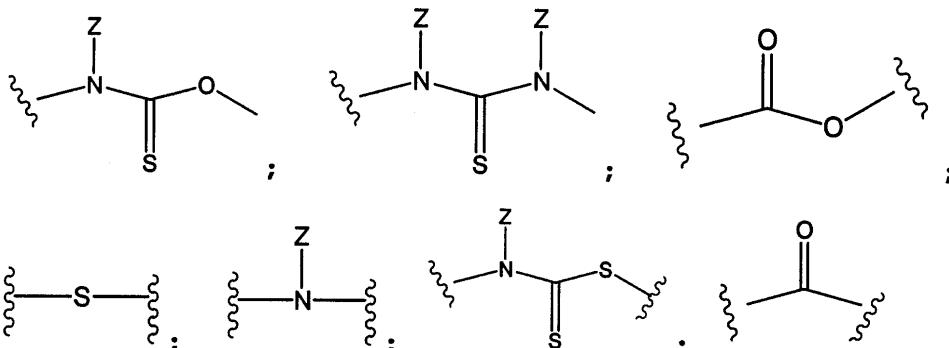
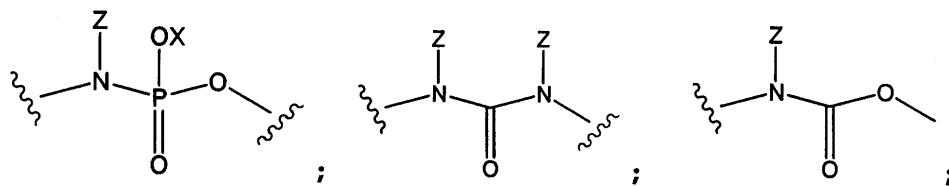
d 基および e 基は、独立して、共有結合または以下のリストより選択され：

40

【0019】

【化5】





10

20

30

40

【0020】

Lは、なしであってもよく、または必要に応じて置換された、分枝状および/または直鎖状の、飽和または不飽和の1~12原子のアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルより選択される。代表的な置換基としては、必要に応じて更に置換され得る、OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシリル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホニアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールまたはチオヘテロアリールが挙げられるがこれらに限定されない；

分子化学量論の規則が、必要とされる場合に、水素原子のデフォルト付加(default addition)によって維持されることが理解される。

【0021】

第1の局面の好ましい実施形態は、式Iの化合物を提供し、ここで、A基において、Tが酸素であり、A基がピラノース環であり、リンカー-d-L-eがA基のアノマーR1位とB基の任意のR1~R5位との間に形成されるグリコシド結合であり、その結果、dが(-O-)であり、Lがなしであり、そしてeが共有結合である。

【0022】

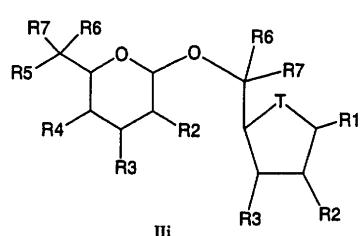
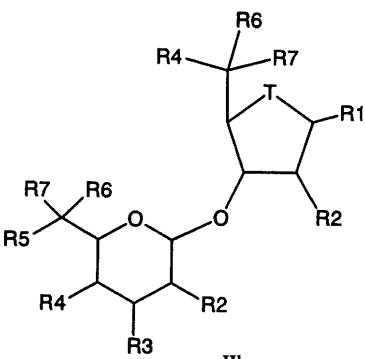
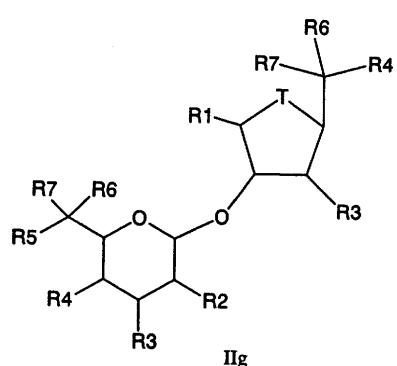
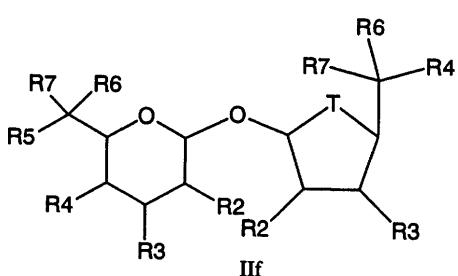
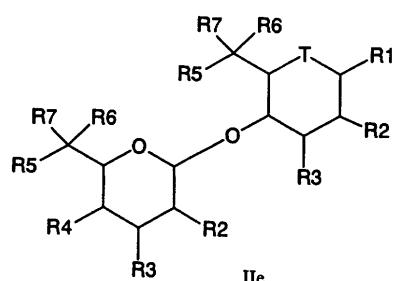
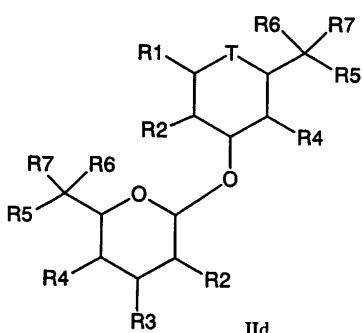
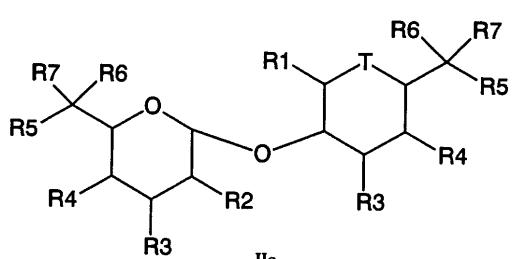
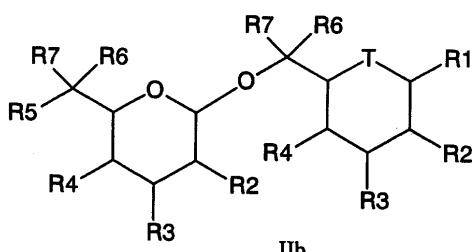
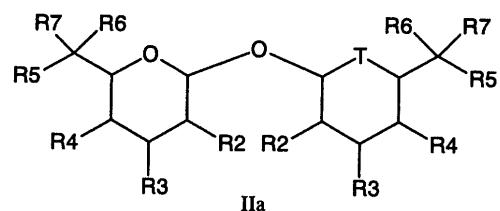
重要なことに、各環上のR基は、お互いに独立して選択され得る。例えば、環A上のR2は、環B上のR2とは異なり得る。

【0023】

この実施形態の例示的な構造としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない；

【0024】

【化6】



【0025】

第1の局面の別の好ましい実施形態は、式Iの化合物を提供し、ここでA基において、Tが酸素であり、A基がピラノース環であり、リンカーダーL-エーが、AのR6およびR7がC=Oであるアミド結合を形成し、R5が共有結合であるdであり、Lがなしであり、そしてB上のR1、R2、R3、R4、R5のいずれかが、

【0026】

10

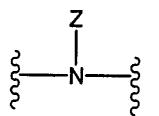
20

30

40

50

【化7】



【0027】

であるeである。

【0028】

重要なことに、各環上のR基は、お互いに独立して選択され得る。例えば、環A上のR2は、環B上のR2とは異なり得る。

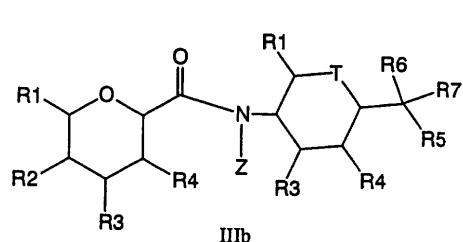
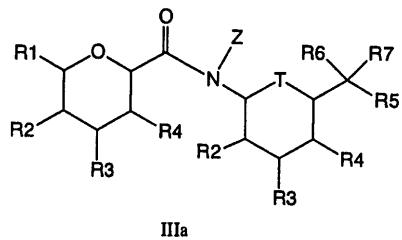
10

【0029】

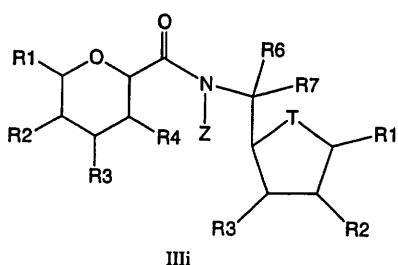
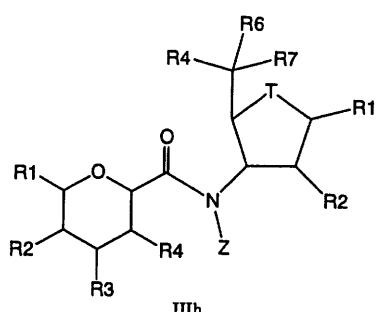
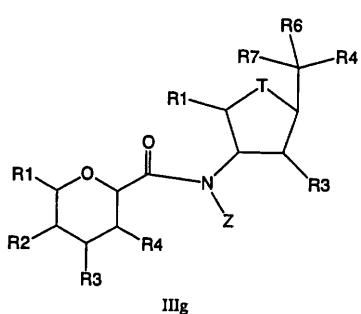
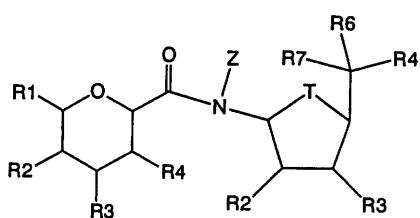
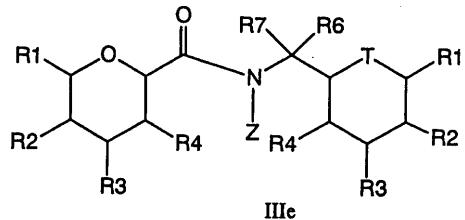
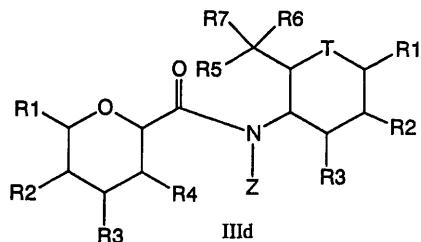
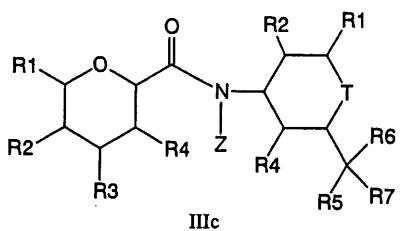
この実施形態の例示的な構造としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない；

【0030】

【化8】



20



【0031】

第1の局面の別の好ましい実施形態は、式Iの化合物を提供し、ここで

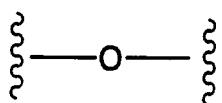
A基において、Tが酸素であり、

A基およびB基の両方がピラノース環であり、

結合d-L-eが、A基およびB基におけるR1～R5のいずれかがそれぞれdおよびeであるエーテル型結合であり、

【0032】

【化9】



10

20

30

40

50

【0033】

であり、Lが存在しなければならない。

【0034】

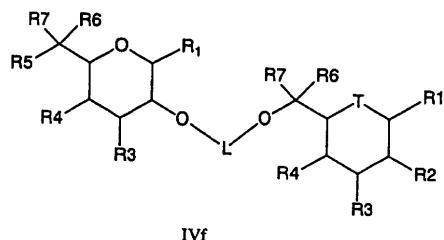
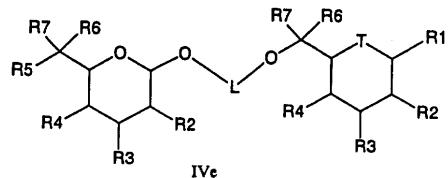
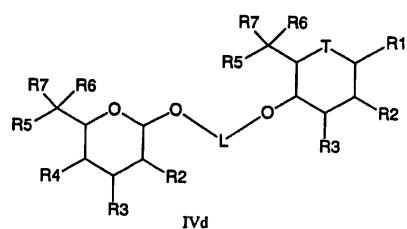
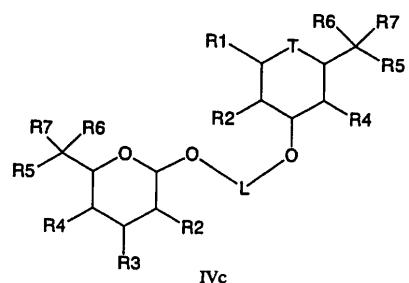
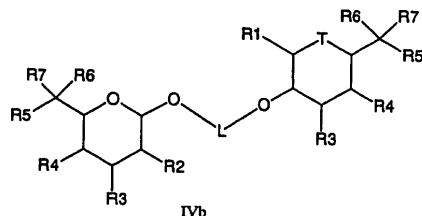
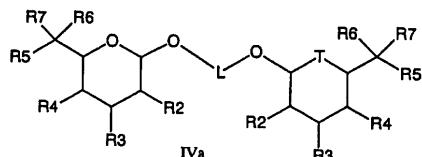
重要なことに、各環上のR基は、お互いに独立して選択され得る。例えば、環A上のR2は、環B上のR2とは異なり得る。

【0035】

この実施形態の例示的な構造としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない；

【0036】

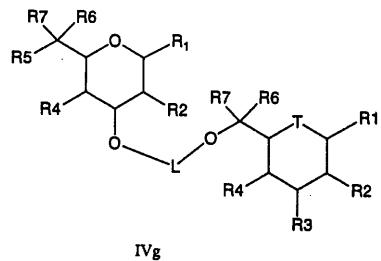
【化10】



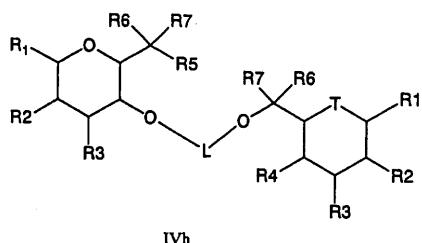
10

20

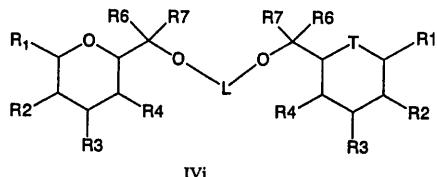
30



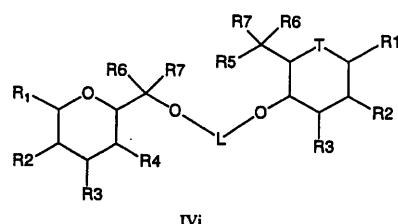
IVg



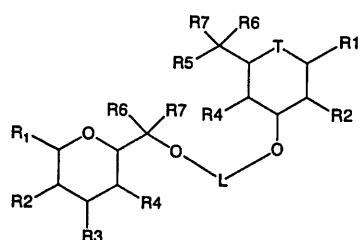
IVh



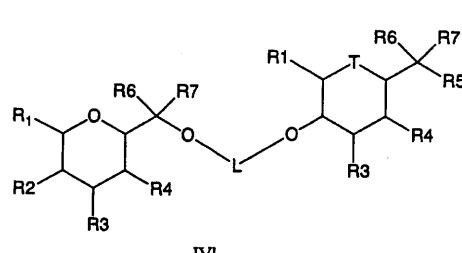
IVi



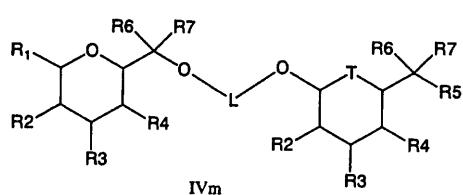
IVj



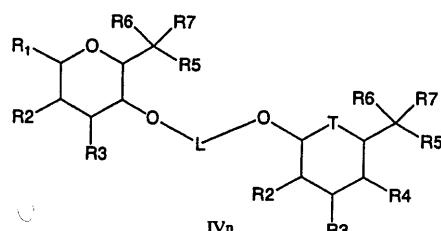
IVk



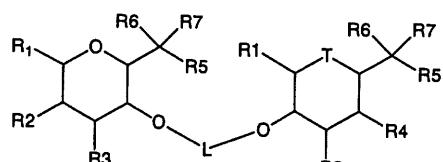
IVl



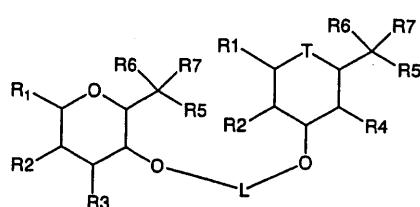
IVm



IVn



IVo



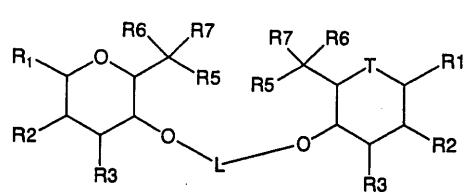
IVp

10

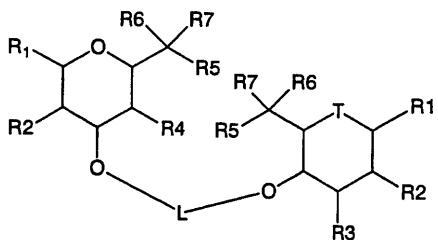
20

30

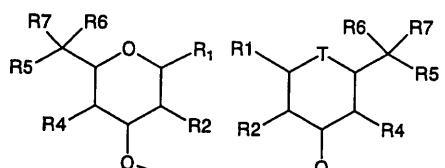
40



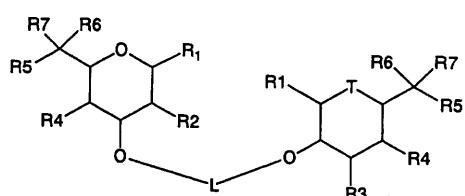
IVq



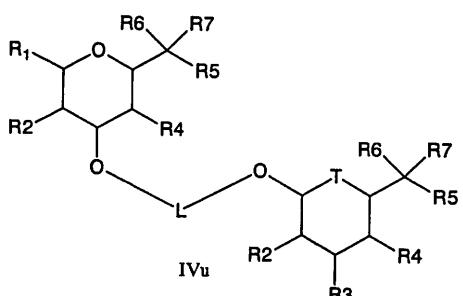
IVr



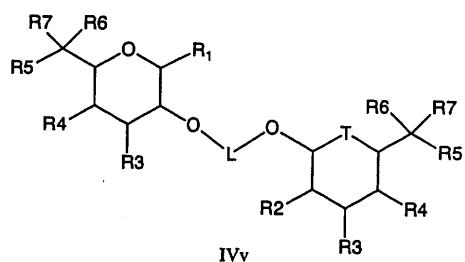
IVs



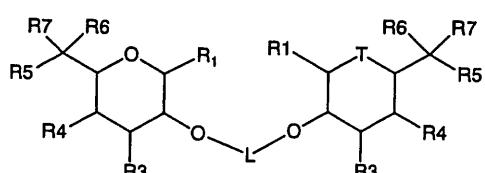
IVt



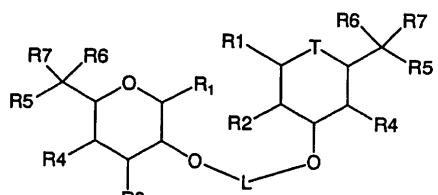
IVu



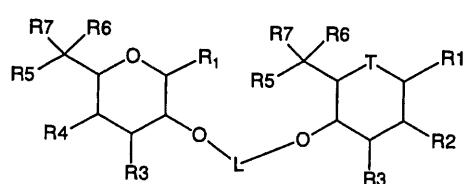
IVv



IVw



IVx



IVy

10

20

30

40

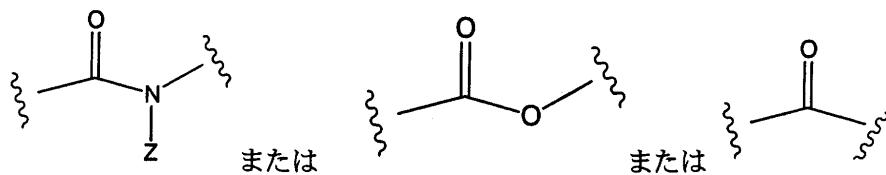
【 0 0 3 7 】

第1の局面の別の好ましい実施形態は、式Iの化合物を提供し、ここでA基において、Tは酸素であり、

結合d-L-eは、A基におけるR1がdである結合であり、共有結合

【 0 0 3 8 】

【化11】



【0039】

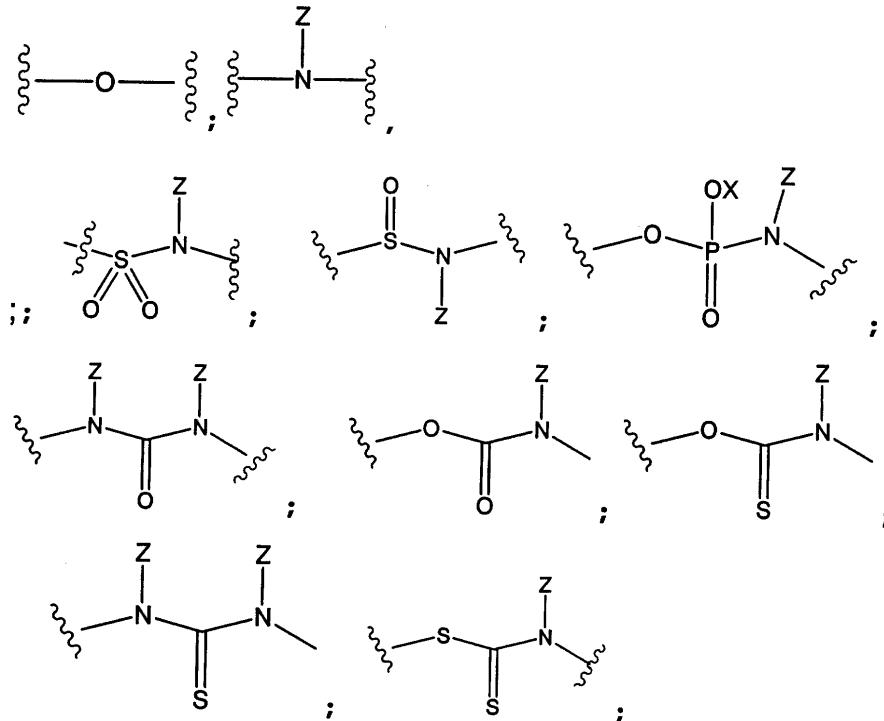
より選択され、

Lは存在しなければならず；

そして、eは、

【0040】

【化12】



【0041】

である。

【0042】

重要なことに、各環上のR基は、お互いに独立して選択され得る。例えば、環A上のR₂は、環B上のR₂とは異なり得る。

【0043】

この実施形態の例示的な構造としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない；

【0044】

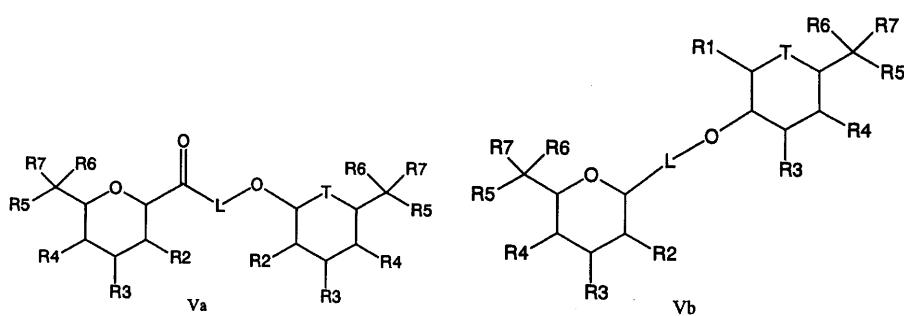
10

20

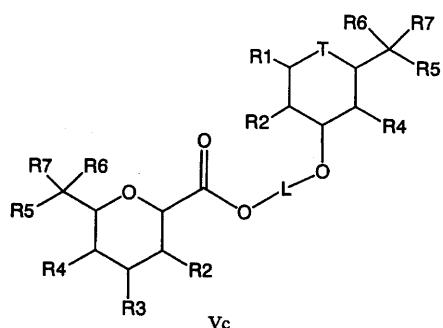
30

40

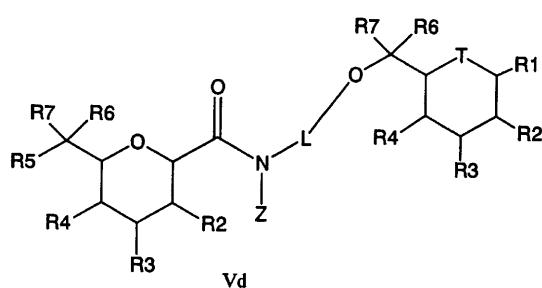
【化13】



10



20



【0045】

第1の局面の別の好ましい実施形態は、式Iの化合物を提供し、ここで

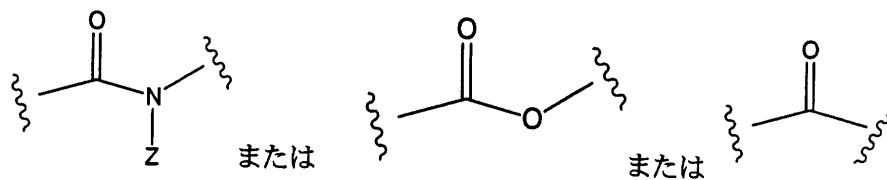
30

A基において、Tは酸素であり、

結合d-L-eは、A基におけるR₁がdであり、B基におけるR₁がeである結合であり、dおよびeの両方が、独立して、共有結合

【0046】

【化14】



40

【0047】

より選択され、

Lが存在しなければならない。

【0048】

重要なことに、各環上のR基は、お互いに独立して選択され得る。例えば、環A上のR₂は、環B上のR₂とは異なり得る。

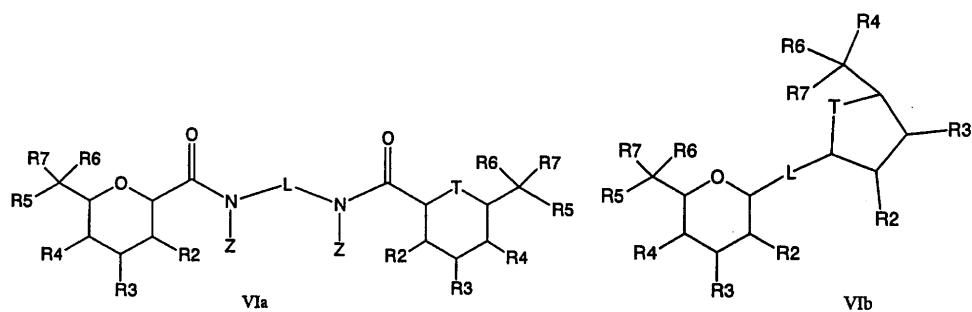
【0049】

この実施形態の例示的な構造としては、以下が挙げられるがこれらに限定されない；

【0050】

50

【化15】



10

【0051】

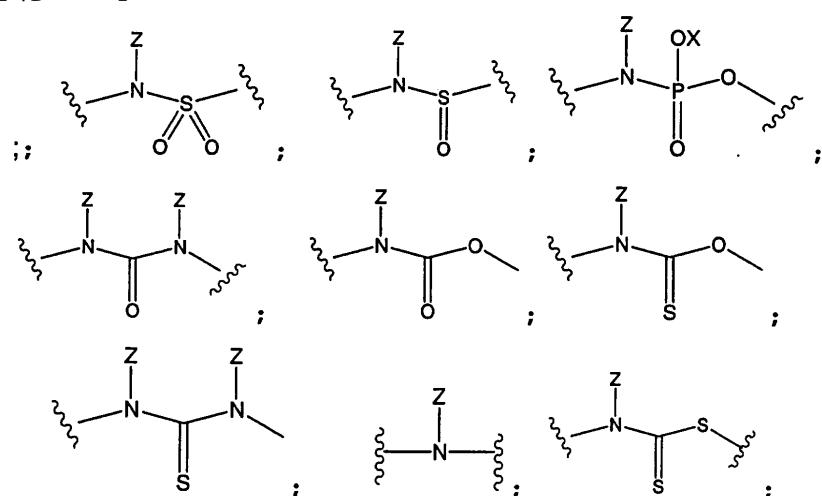
第1の局面の別の好ましい実施形態は、式Iの化合物を提供し、ここで

A基において、Tが酸素であり、

リンカー-d-L-eが、A基におけるR1～R5基の任意のR基がdであり得る結合で
あり、

【0052】

【化16】



20

30

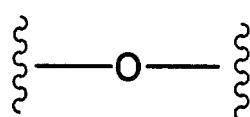
【0053】

より選択され、

そして、B基におけるR1～R5の任意のR基がeであり得、そしてeが

【0054】

【化17】



40

【0055】

であり、Lが存在しなければならない。

【0056】

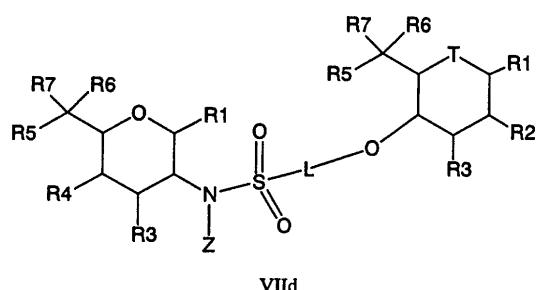
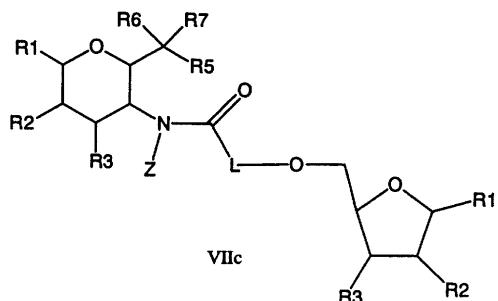
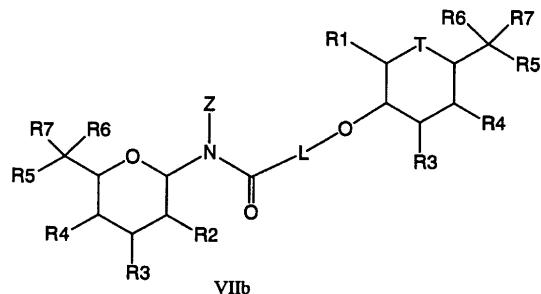
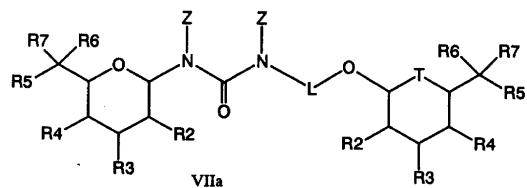
重要なことに、各環上のR基は、お互いに独立して選択され得る。例えば、環A上のR2は、環B上のR2とは異なり得る。

【0057】

この実施形態の例示的な構造としては、以下のリストが挙げられるがこれらに限定され
ない；

【0058】

【化18】



10

20

30

40

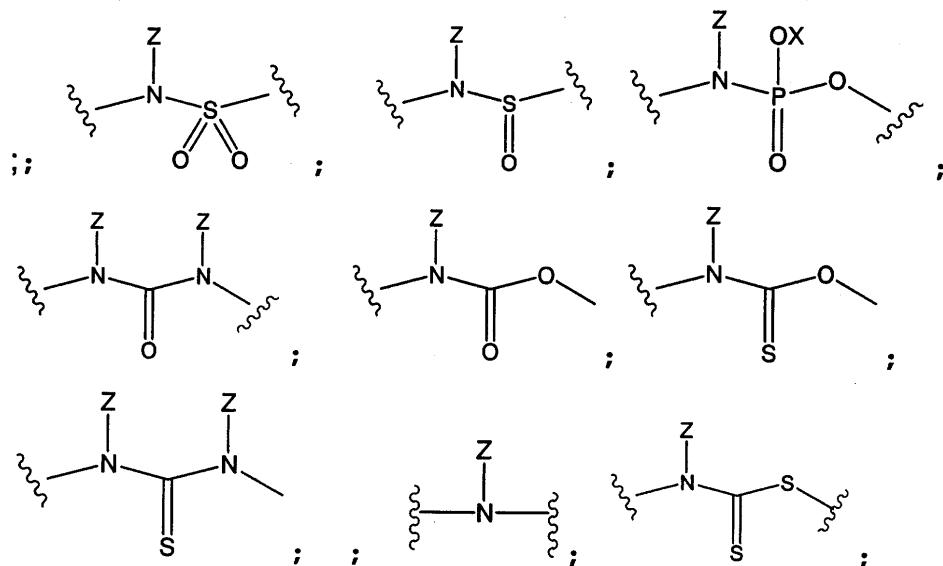
【0059】

第1の局面の別の好ましい実施形態は、式Iの化合物を提供し、ここでA基において、Tが酸素であり、

結合d-L-eが、A基およびB基におけるR1～R5基のいずれかのR基がそれぞれdおよびeであり得る結合であり、そしてdおよびeが独立して、

【0060】

【化19】



10

20

【0061】

より選択され、

Lが存在しなければならない。

【0062】

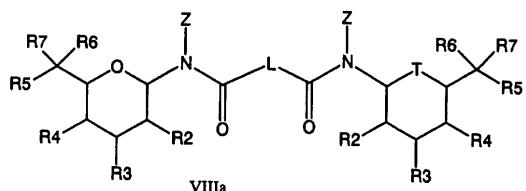
重要なことに、各環上のR基は、お互いに独立して選択され得る。例えば、環A上のR₂は、環B上のR₂とは異なり得る。

【0063】

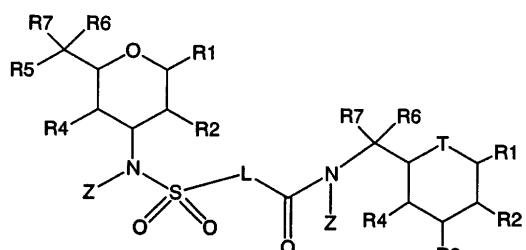
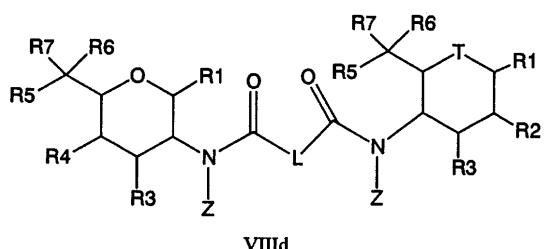
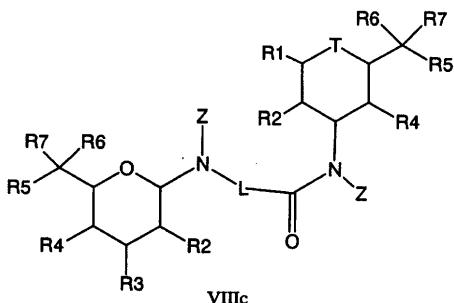
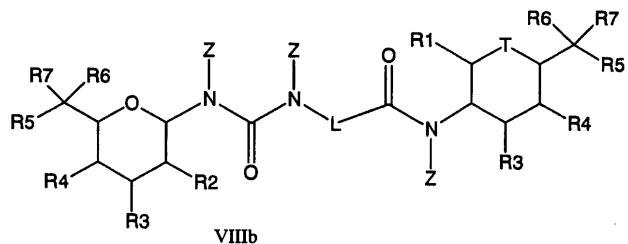
この実施形態の例示的な構造としては、以下のリストが挙げられるがこれらに限定されない；

【0064】

【化20】



30



VIIIf

10

20

30

【0065】

第2の局面において、本発明は、式Iの化合物の合成方法を提供し、該方法は、2つの適切に置換および保護された単糖化合物AおよびBを溶液中で反応させる工程を包含する。

【0066】

第3の局面において、本発明は、式Iの化合物のコンビナトリアル合成の方法を提供し、該方法は、官能化されたR1～R5位のいずれかを介して、支持体にB基の化合物を固定化する工程を包含する。該支持体は、可溶性であっても良いし不溶性であってもよい。不溶性支持体の非制限的な例としては、誘導体化されたポリスチレン、テンタゲル(tenta gel)、ワング樹脂(wang resin)、MBHA樹脂、アミノメチルポリスチレン、リンク(link)アミド樹脂などが挙げられる。可溶性支持体の非制限的な例としては、DOPX-mpeg、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【0067】

本発明の化合物は、生物学的活性についてスクリーニングする際に有用である。

【0068】

本明細書の目的のために、用語「を含んでいる(comprising)」は「を含んでいるがこれらに限定されない(including but not limited to)」を意味し、用語「を含む(comprises」

40

50

)」は対応する意味を有することが明確に理解される。

【0069】

一般的な方法1：ウレア形成

N,N-ジメチルホルムアミド(11mL)中に溶解したジアミン(1.05mmol)に、イソシアネート(1.99mmol)を添加し、溶液を2.5時間攪拌した。トルエン(20mL)を添加し、全ての溶媒を除去してオイルを得た。この手順をさらに2回繰り返した。次いで、この残渣をエーテルで粉碎し、得られた固体をろ過して生成物を得た。

【0070】

一般的な方法2：エステル交換反応

メタノール/ジクロロメタン(110mL)の1:1混合液中の糖(16.2mmol)の溶液に、ソディウムメトキシド(6.5mmol)を添加し、全体を窒素下で2時間攪拌した。pH5が達成されるまで、Amberlite IR 120 H⁺を添加した。樹脂をろ過し、メタノールで数回洗浄し、次いで合わせた濾液を乾燥して濃縮し、残渣を得た。残渣を、エーテルで粉碎するか、またはカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。

【0071】

一般的な方法3：アジド還元

4:1のN,N-ジメチルホルムアミド/メタノール(5mL)中のアジド化合物(0.30mmol)の溶液に、水(0.5mL)中塩化アンモニウム(1.50mmol)の溶液を添加した。次いで、活性化亜鉛末(activated zinc dust)(8.98mmol)を添加し、懸濁液を40分間攪拌した。水(0.25mL)中の塩化アンモニウム(0.50mmol)および亜鉛末(1.5mmol)の2回目の添加を行い、懸濁液をさらに40分間攪拌した。この時間後、クロロホルム(50mL)を添加し、懸濁液をセライトでろ過し、クロロホルム/N,N-ジメチルホルムアミド(1:1)で洗浄した。次いで、これらの合わせた濾液を、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして全ての溶媒を減圧下で乾燥し、代表的に固体を得た。

【0072】

一般的な方法4：HBTUカップリング

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.2mL)中の酸(0.05mmol)およびHBTU(0.05mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(0.03mL, 0.17mmol)を添加し、全体を10分間攪拌した。次いで、乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(0.3mL)中の糖アミン(0.04mmol)の溶液を添加し、全体を16時間攪拌した。次いでクロロホルム(15mL)を添加し、水、10%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、そして溶媒を減圧下で除去して、オイルを得た。粗生成物を、さらなる精製なしで、代表的に次の工程に持ち越した(carried through)。

【0073】

一般的な方法5：最終生成物の形成のための全般的な脱保護-1

糖(0.04mmol)を、93%乾燥ジクロロメタン、5%トリエチルシラン、2%トリフルオロ酢酸の溶液(3mL)中に溶解し、反応液を室温で2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、次いで溶液を凍結乾燥して、白色固体を得た。次いで、この固体を分取HPLCによって精製した。

【0074】

一般的な方法6：最終生成物の形成のための全般的な脱保護-2

糖(0.0016mmol)を、83%乾燥ジクロロメタン、15%p-チオクレゾール、2%トリフルオロ酢酸の溶液(0.1mL)中に溶解し、反応液を室温で0.5時間攪拌した。次いで溶媒を減圧下で除去して、粗生成物を得た。

【0075】

一般的な方法7：DICカップリング

10

20

30

40

50

乾燥 D C M (1 m L) および乾燥 D M F (1 滴) 中の酸 (5 2 μ m o l) および H O B T (5 2 μ m o l) に、 D I C (5 2 μ m o l) を添加した。溶液を 1 分間攪拌し、次いで、乾燥 D C M (1 m L) 中のアミン (3 5 μ m o l) の溶液に添加した。反応混合液を、室温で 1 時間攪拌し、 D C M で希釈し、 1 0 % クエン酸、飽和炭酸水素塩、ブラインで洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去した。

【 0 0 7 6 】

一般的な方法 8 : エステル加水分解

ジオキサン (0 . 6 m L) 中の粗生成物 4 に、 1 M K O H 水溶液 (0 . 6 m L) を添加した。反応混合液を、室温で 1 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣を、 C H ₃ C N (2 m L) および D C M (0 . 5 m L) 中に溶解し、 A m b e r l i t e と共に 1 時間攪拌した。溶液をろ過し、減圧下で濃縮し、分取 H P L C によって引き続き精製される残渣を生成した。

【 0 0 7 7 】

一般的な方法 9 : F m o c 切断に続く D I C カップリング

F m o c 保護アミノ化合物 (約 5 0 μ m o l) をアセトニトリル (2 . 4 m L) 中に溶解し、ピペリジン (6 0 μ L 、 0 . 6 0 μ m o l) を添加した。混合物を一晩攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発し、残渣をトルエンと共に共沸させて残渣を得た。残渣を乾燥ジクロロメタン (2 m L) 中に取り、乾燥ジクロロメタン (2 m L) 中のオクタン酸 (1 2 μ L 、 7 5 μ m o l) および D I C (1 2 μ L 、 7 5 μ m o l) の溶液 (添加の前に室温で 5 分間攪拌した) を添加した。攪拌を 1 時間続け、混合物をジクロロメタン (5 0 m L) で希釈し、 1 0 % クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、綿のパットでろ過し、そして溶媒を減圧下で除去し、粗混合物として生成物を得た。

【 0 0 7 8 】

一般的な方法 1 0 : アミン脱保護

完全に保護したブロック [2 m m o l] を、ブタノール (1 5 m l) およびエチレンジアミン (1 5 m l) 中に懸濁し、混合物を 2 0 時間加熱して還流した。溶媒を蒸発させ、残渣をクロロホルムに取り、希釈したブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発させた。化合物を、クロロホルムと共にシリカのパッドにローディングし、クロロホルム中の 9 % メタノールで溶出し、定量的に純粋なジアミンを得た。

【 0 0 7 9 】

一般的な方法 1 1 : ジアミンカップリング

ジアミン (1 7 m g 、 0 . 0 2 3 m m o l) を乾燥クロロホルム (0 . 5 m l) 中に溶解し、 D I P E A (3 m g 、 4 μ l 、 1 当量) を添加し、そして溶液を - 7 8 ℃ まで冷却した。クロロホルム (0 . 2 m l) 中の F M O C - C 1 (4 . 2 m g 、 0 . 7 当量) の溶液を滴下し、室温までゆっくり温め、 1 6 時間攪拌した。混合液を、クロロホルムと水との間で分配し、有機層を、 N a H C O ₃ 、ブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、蒸発して乾燥させた。これにより、主要生成物として単一保護された (monoprotected) アミンを得た。

【 0 0 8 0 】

一般的な方法 1 2 : チオウレア形成

N , N - デミチルホルムアミド (4 . 8 m L) 中の糖 (0 . 4 8 m m o l) の溶液に、 4 - フルオロフェニルイソチオシアネート (0 . 4 8 m m o l) を添加し、溶液を室温で 4 時間攪拌した。トルエン (5 m L) を添加し、全ての溶媒を除去してオイルを得た。

【 0 0 8 1 】

一般的な方法 1 3 : C B z 形成

クロロホルム (4 . 8 m L) 中の糖 (0 . 4 8 m m o l) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (0 . 5 2 m m o l) を添加した。5 分後、ベンジルクロロホルメート (0 . 5 2 m m o l) を添加し、溶液を室温で 2 時間攪拌した。次いで、クロロホルム (5 m L) を添加し、水、 1 0 % クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、そして溶媒を減圧下で除去してオイルを得た。

10

20

30

40

50

【0082】

一般的な方法14：スルホンアミド形成

乾燥ジクロロメタン(0.25mL)中の糖アミン(0.0267mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(diisopropylethylamine)(0.014mL、0.08mmol)の溶液に、p-トルエンスルホニルクロライド(10.2mg、0.054mmol)を添加し、溶液を72時間攪拌した。反応混合液を、乾燥ジクロロメタン(2mL)で希釈し、水(2mL)で洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、そして溶媒を減圧下で除去し、粗混合物として生成物を得た。

【0083】

一般的な方法15：無水酢酸でのアシリ化

10

乾燥ジクロロメタン(0.4mL)中の糖アミン(0.04mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.02mL、0.12mmol)の溶液に、無水酢酸(0.015mL、0.12mmol)を滴下し、溶液を1時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。

【0084】

一般的な方法16：Fmoc切断

Fmoc保護したアミノ化合物(0.48mmol)を、クロロホルム(4mL)およびピペリジン(1mL)中に溶解した。混合物を1時間攪拌し、蒸発して乾燥させた。残渣をアセトニトリル(4mL)中に取り、固体をろ別し、フィルターケークをアセトニトリル(1mL)で洗浄した。アセトニトリル溶液を合わせて、乾燥するまで蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール 20:1)によって精製し、所望の生成物を得た。

20

【0085】

一般的な方法17：トリフルオロアセテートエステルの加水分解および最終生成物の精製

糖(0.04mmol)を、メタノール(2mL)および濃縮した水性水酸化アンモニウム(2mL)の溶液に溶解し；反応物を室温で2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、次いで溶液を凍結乾燥し、白色固体を得た。次いでこの固体を分取HPLCによって精製した。

30

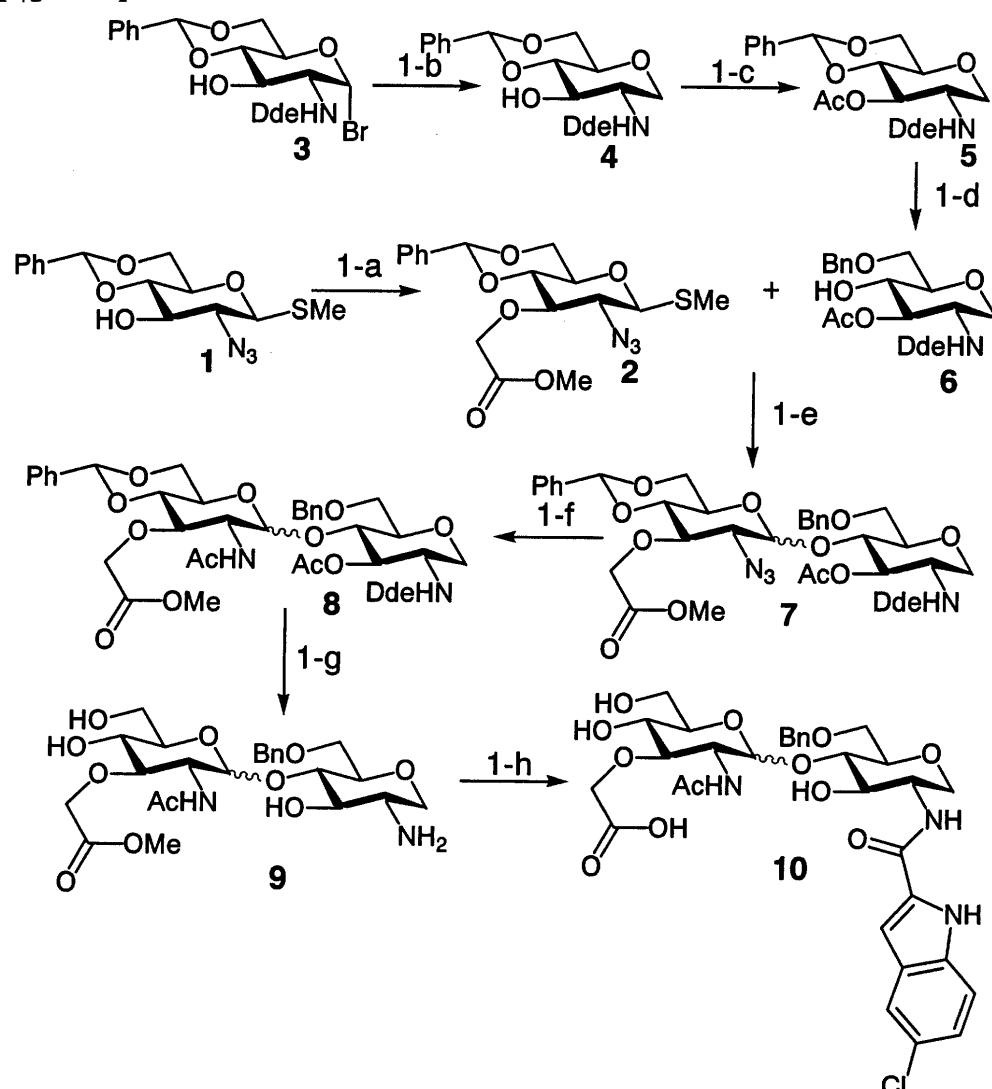
【発明を実施するための最良の形態】

【0086】

実施例1：式IIの化合物によって記載されるようなグリコシド結合を有する化合物の調製

【0087】

【化21】



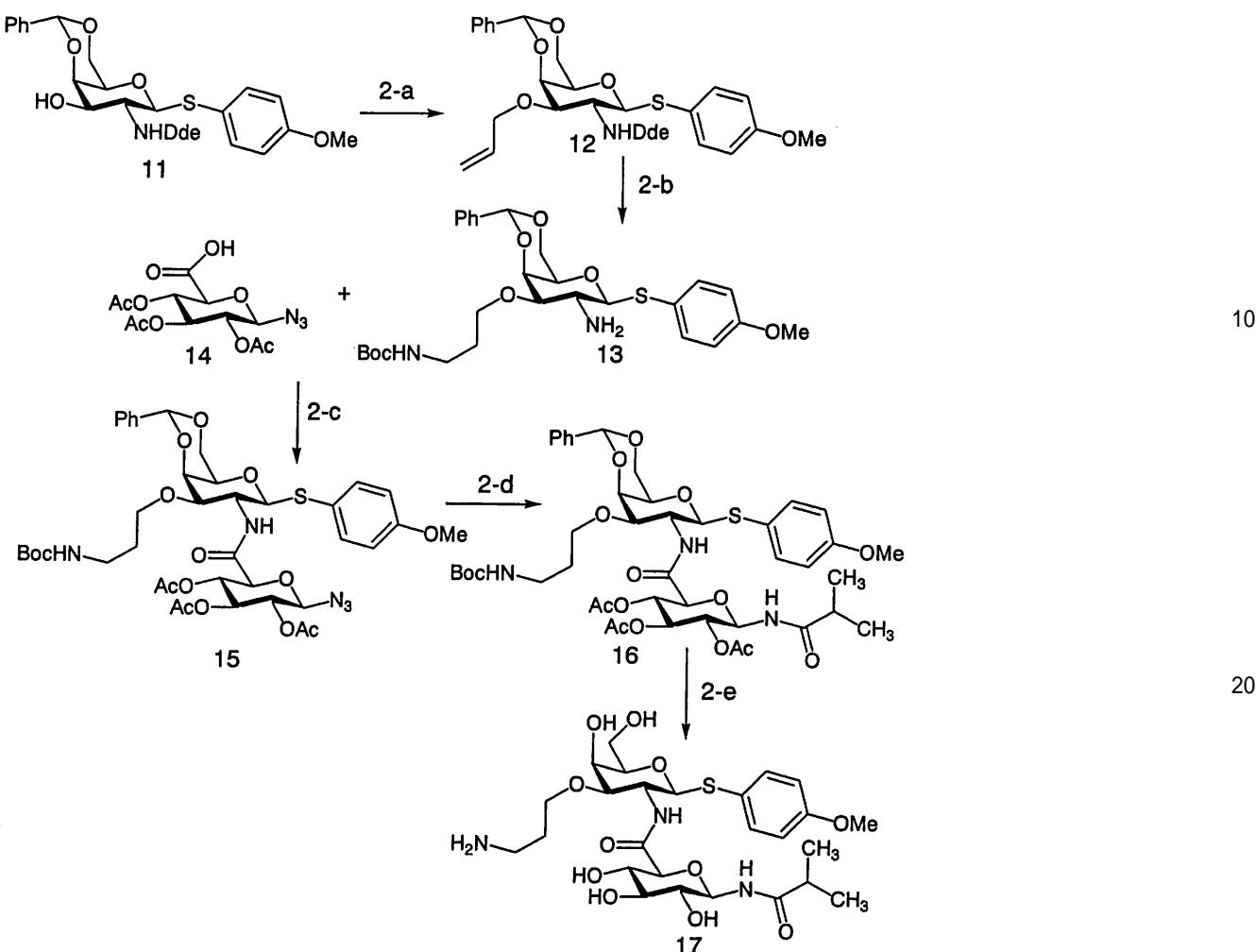
【0088】

条件: (1-a) メチルブロモアセテート, NaH , DMF, 80%; (1-b) Bu_3 , 75%; (1-c) Ac_2O , ピリジン, 95%; (1-d) NaCNBH_3 ; (1-e) MeOTf , DCM, 70%; (1-f) (i) ジチオスレイトール, (ii) Ac_2O , ピリジン, 80% 全体; (1-g) (i) NaOMe/MeOH , (ii) TFA, (iii) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; (1-h) (i) 4-クロロインドール-2-カルボキシレート, HBTU, DMF, DIPEA, (ii) NaOH .

実施例2：式I-Iの化合物によって記載されるようなアミド結合を有する化合物の調製

【0089】

【化22】



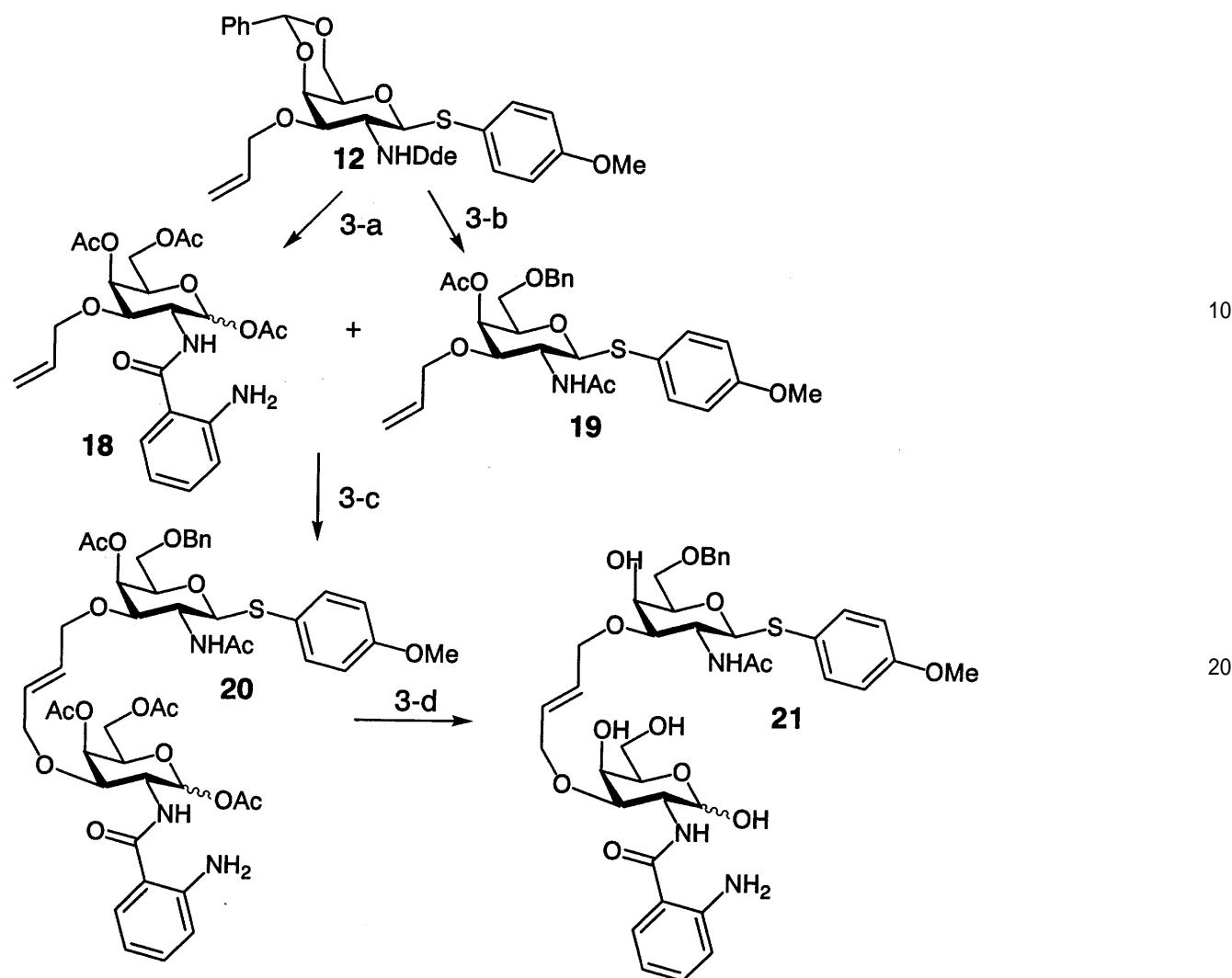
【0090】

条件: (2-a) アリル-Br, DMF, NaH, 85%; (2-b) (i) 9-BBN, THF, NaOAc, H₂O₂, (ii) Ph₃P, CBr₄, (iii) NaN₃, DMF, (iv) DTT, Boc₂O, (v) NH₃.H₂O; (2-c) HBTU, DIPEA, DMF; (2-d) (i) DTT, (ii) HBTU, DIPEA, イソ酪酸; (2-e) (i) NaOMe/MeOH, (ii) TFA.

実施例3：式IVの化合物によって記載されるようなエーテル結合を有する化合物の調製

【0091】

【化23】



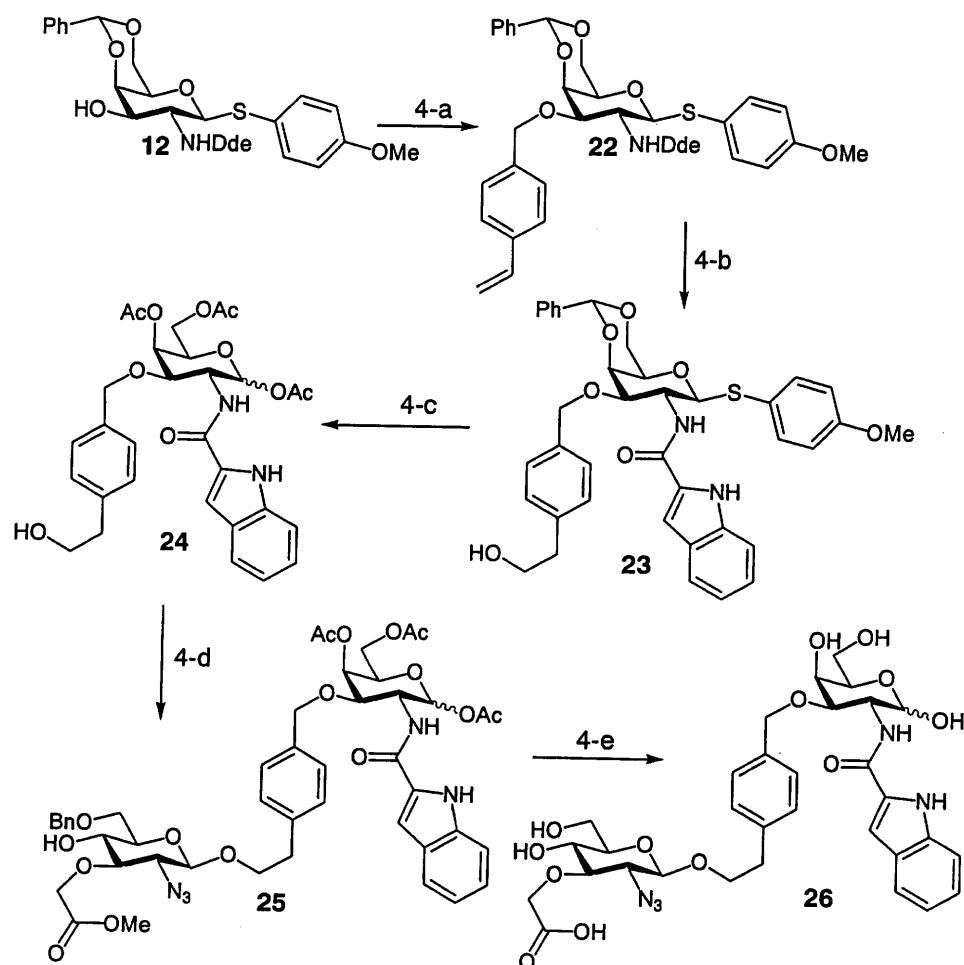
【0092】

条件: (3-a) (i) NaCNBH₃, (ii) NH₃.H₂O, (iii) Ac₂O, ピリジン; (3-b) (i) NBS, アセトン, (ii) TFA, (iii) Ac₂O, ピリジン, (iv) NH₃H₂O, (v) HBTU, DIPEA, 2-アミノ安息香酸; (3-c) grubbs 触媒; (3-d) NaOMe/MeOH.

実施例4: 式IVの化合物によって記載されるようなエーテル結合を有する化合物の調製

【0093】

【化24】



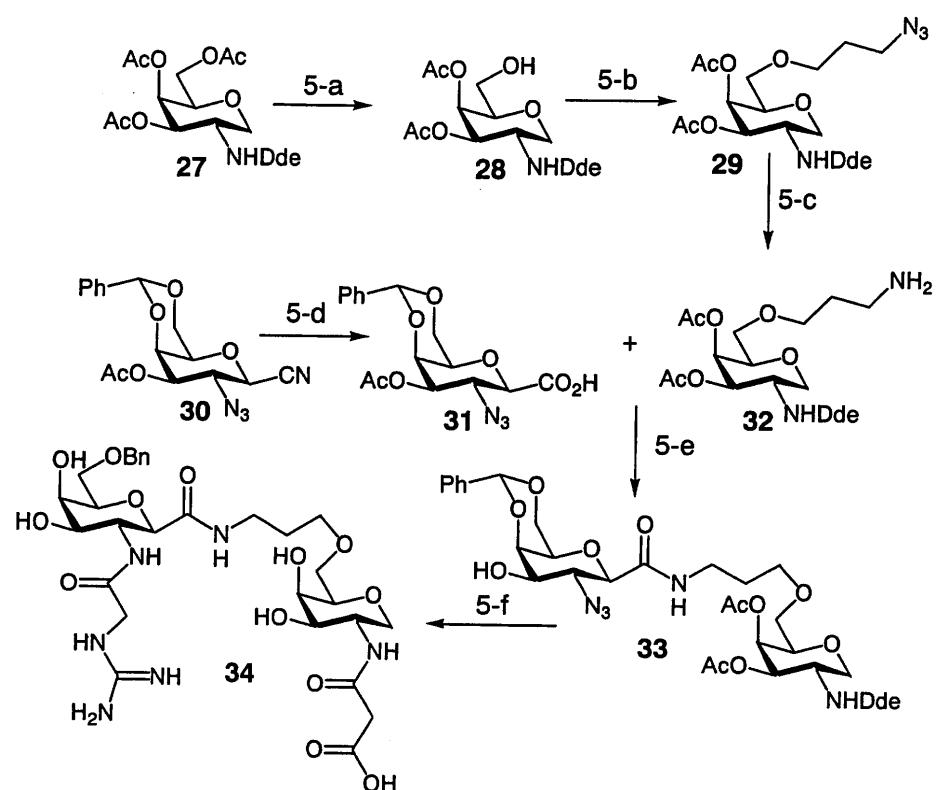
【0094】

条件: (4-a) ビニルベンジルクロライド, NaH, DMF; (4-b) 9-BBN, NaOAc, H₂O₂; (4-c)
 (i) クロロアセチルクロライド, (ii) NBS, アセトン, TFA, (iii) Ac₂O, ピリジン, (iv)
) NH₃·H₂O, HBTU, DIPEA, インドール-2-カルボキシレート, (vi) チオウレア; (4-d) Me
 OTf; (4-e) (i) NaCNBH₃, (ii) NaOH.

実施例5: 式Vの化合物によって記載されるようなエーテル結合を有する化合物の調製

【0095】

【化25】



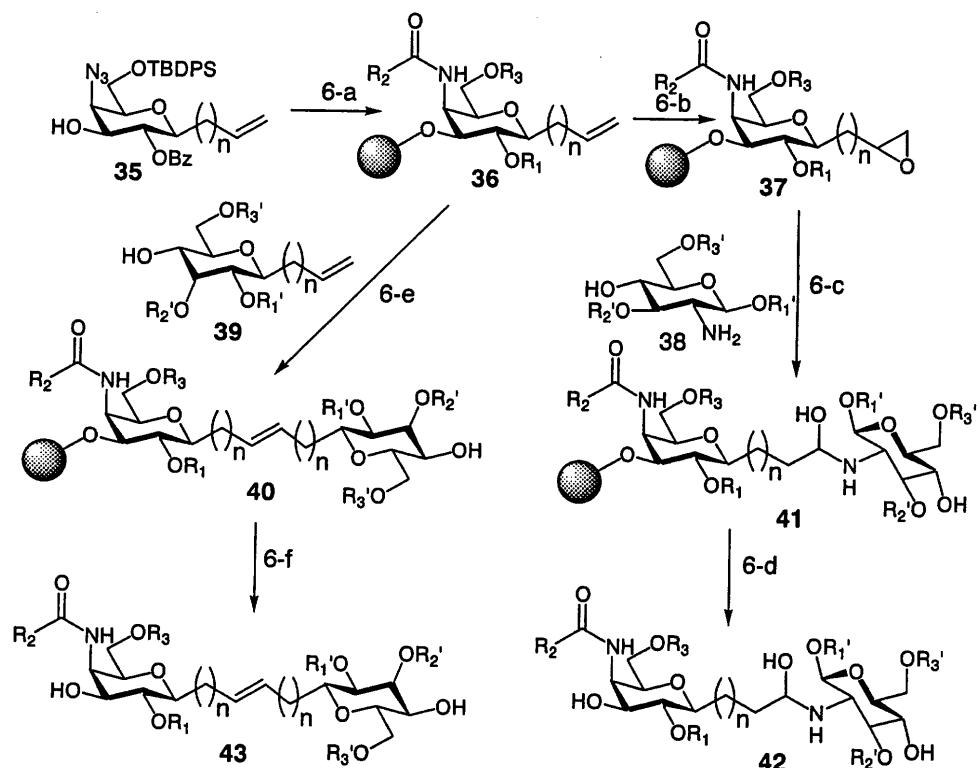
【0096】

条件: (5-a) NaOMe, -40°C; (5-b) 3-アジドプロピルブロマイド, NaH, DMF; (5-c) DTT; (5-d) NaOH; (5-e) HBTU, DIPEA, DMF; (5-f) (i) DTT, (ii) HBTU, Boc-グリシン, (ii i) NaCNBH₃, TFA, (iv) 1H-ピラゾール-1-カルボキシアミジンヒドロクロライド(hydrochlorie), (v) NH₃.H₂O, (vi) モノ-メチルマロネート, DCC, (vii) NaOMe.

実施例6: 式VおよびVIの化合物によって記載されるような結合を有する化合物の調製

【0097】

【化26】



10

20

30

40

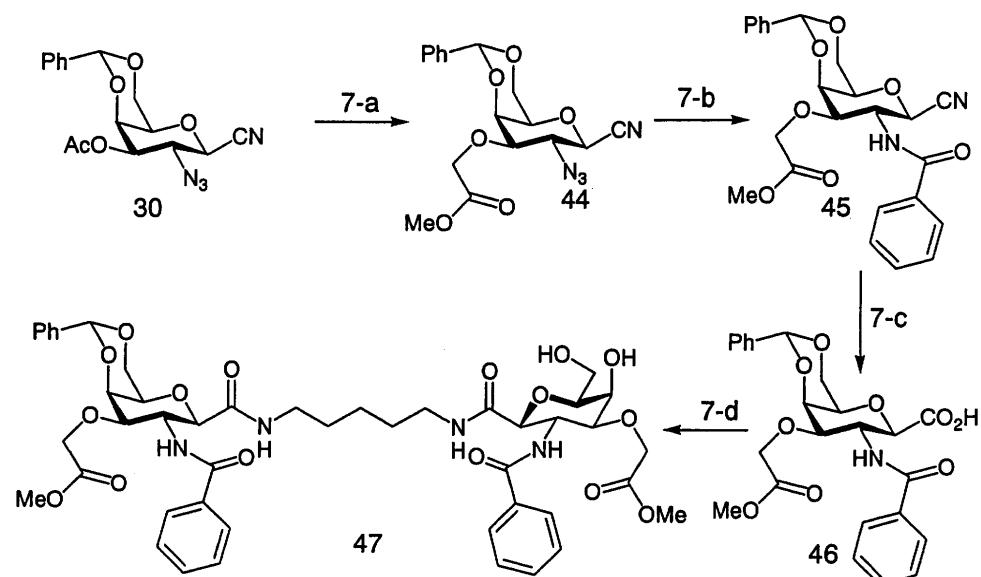
【0098】

条件: (6-a) (i) wang OTCA 樹脂, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, (ii) NaOMe/MeOH , (iii) $\text{R}_1\text{-Br}$, 塩基, (iv) TBAF, MeOH , THF, (v) $\text{R}_3\text{-Br}$, 塩基, (vi) DT, (vii) HBTU, DIPEA, DMF, $\text{R}_2\text{-CO}_2\text{H}$; (6-b) $m\text{-CPBA}$; (6-c) アミン 38, DMF; (6-d) TFA 切断; (6-e) grubbs 切断; (6-f) TFA 切断。

実施例7：式V Iの化合物によって記載されるような結合を有する化合物の調製

【0099】

【化27】



【0100】

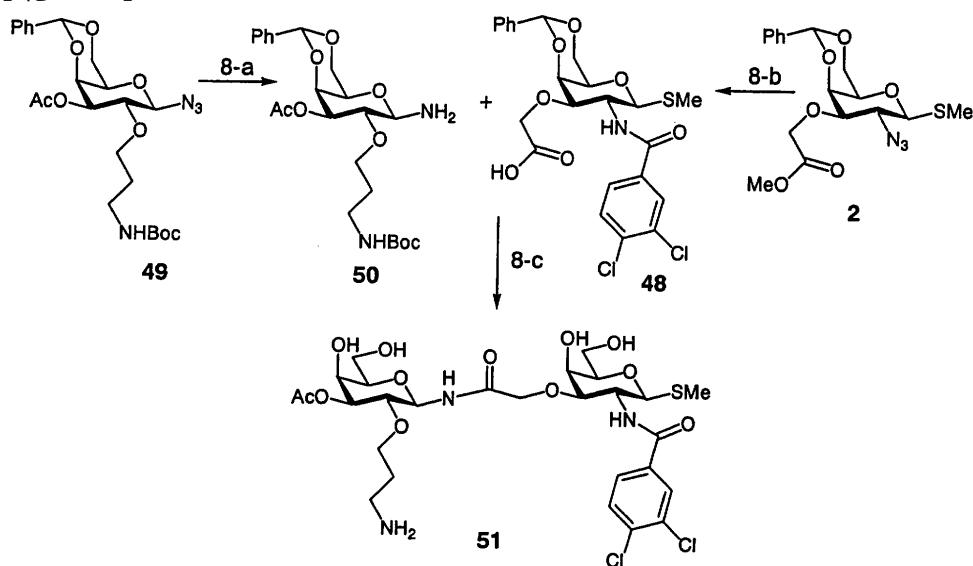
条件: (7-a) (i) NaOMe/MeOH , (ii) メチルブロモアセテート, NaH , DMF; (7-b) DTT, ベンゾイルクロライド, DMF; (7-c) SP-ニトリラーゼ(nitrilase)固定化酵素, アセトニトリル, 水; (7-d) (i) HBTU, DIPEA, 1,5-ジアミノペンタン (ii) TFA, アセトニトリル,

50

H_2O .実施例 8 : 式 V I I の化合物によって記載されるような結合を有する化合物の調製

【0101】

【化28】



【0102】

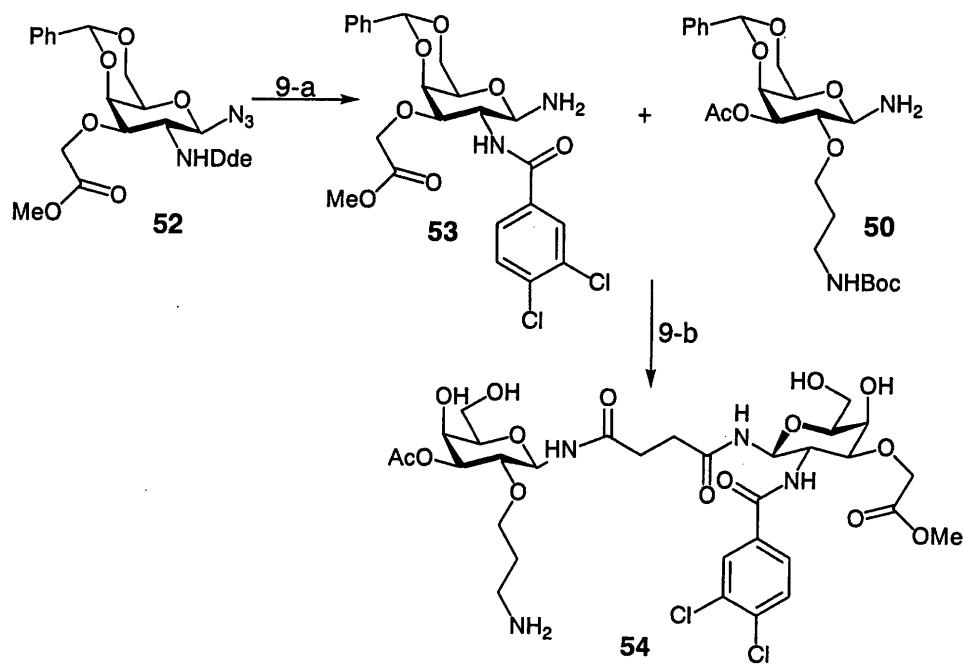
20

条件: (8-a) DTT; (8-b) (i) DTT; (ii) 3,4-ジクロロベンゾイルクロライド, (iii) NaOH; (8-c) (i) HBTU, DIPEA, DMF, (ii) NaOMe/MeOH, (iii) TFA, アセトニトリル, 水.

実施例 9 : 式 V I I の化合物によって記載されるような結合を有する化合物の調製

【0103】

【化29】



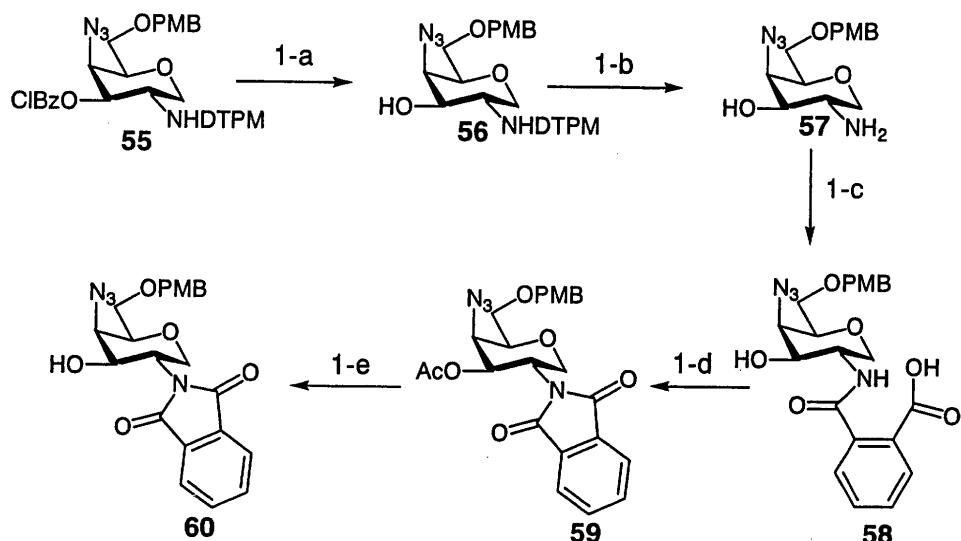
【0104】

条件: (9-a) (i) $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, (ii) 3,4-ジクロロベンゾイルクロライド, (iii) DTT; (9-b) (i) 無水琥珀酸, (ii) HBTU, DIPEA, (iii) NaOH, (iv) TFA, アセトニトリル, 水.

実施例 10 : 1,5-アンヒドロガラクチトールアクセプターの合成

【0105】

【化30】



10

20

30

40

50

【0106】

10 - a . 1 , 5 - アンヒドロ - 4 - アジド - 2 , 4 - ジデオキシ - 2 - D T P M - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - D - ガラクチトール (56) の合成

化合物 56 を、一般的な方法 2 に記載される手順に従って調製した。

^1H (400 MHz; CDCl_3) 3.25 (3H, s), 3.26 (3H, s), 3.65 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.09 (3H, m), 4.50 (2H, q, J 9.5 Hz and J 3.6 Hz), 6.89 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J 8.8 Hz), 8.21 (1H, d, J 13.6 Hz), 及び 10.15 (1H, br t, J 11.4 Hz); LCMS [M + H] $^+$ = 475.

10 - b . 2 - アミノ - 1 , 5 - アンヒドロ - 4 - アジド - 2 , 4 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - D - ガラクチトール (57) の合成

乾燥メタノール / N , N -ジメチルホルムアミド (120 mL) の 3 : 1 混合液中の糖 56 (16 . 0 mmol) の溶液に、ヒドラジンモノヒドレート (86 . 3 mmol) を添加し、得られた混合物を 3 時間攪拌した。得られた沈殿をろ過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。次いで、残渣をジクロロメタン中に再溶解し、飽和塩化ナトリウムで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、そして全ての溶媒を減圧下で除去し、固体 57 を得た。該固体を次の工程で直接使用した。

【0107】

10 - c . 1 , 5 - アンヒドロ - 4 - アジド - 2 - (3 - カルボキシベンジル) - 2 , 4 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - D - ガラクチトール (58) の合成

メタノール (55 mL) 中のアミン 57 (16 . 2 mmol) の溶液に、無水フタル酸 (216 . 2 mmol) を添加し、全体を 2 時間攪拌した。次いで、混合物を減圧下で蒸発して乾燥させ、残渣をトルエンと共に共沸して、クリーム色の固体 58 を得た。

【0108】

10 - d . 3 - O - アセチル - 1 , 5 - アンヒドロ - 4 - アジド - 2 , 4 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - 2 - フタルイミド - D - ガラクチトール (59) の合成

酸 4 (16 . 3 mol) を、乾燥ピリジン (19 mL) 中に懸濁し、0 度まで冷却し、そして無水酢酸 (48 . 7 mmol) を添加した。次いで、懸濁液を、0 度で 1 時間、続いて室温で 18 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をトルエンと共に共沸させ、クロロホルム中に再溶解し、水、10% クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、そして溶媒を減圧下で除去して、黄色固体 59 を得た。

【0109】

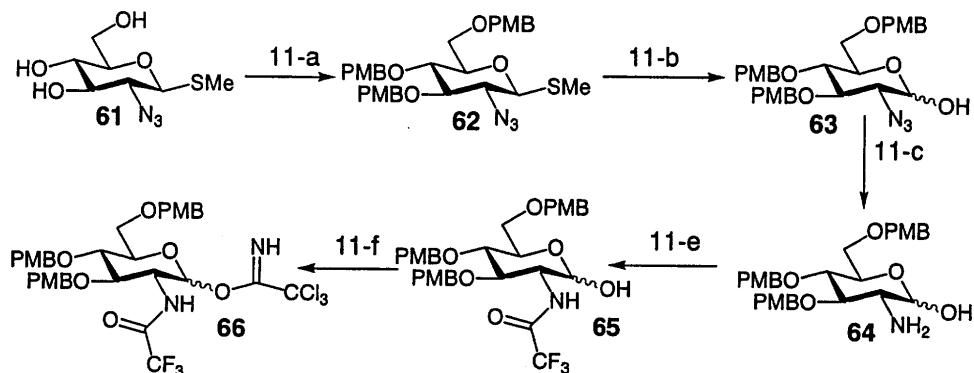
10 - e . 1 , 5 - アンヒドロ - 4 - アジド - 2 , 4 - ジデオキシ - 6 - O - (4 - メトキシベンジル) - 2 - フタルイミド - D - ガラクチトール (6 0) の合成

化合物 6 0 を、一般的な方法 2 において記載される手順に従って調製した。収率 (5 5 より 77%), (H (400 MHz; CDCl_3) 3.58 (1H, dd, J 14.3 Hz 及び J 7.3 Hz), 3.66 - 3.74 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.82 - 3.93 (1H, m), 4.03 (1H, t, J 11.4 Hz), 4.10 (1H, d, J 3.7 Hz), 4.42 - 4.52 (1H, m), 4.52 (2H, s), 4.66 (1H, dd, J 3.7 Hz 及び J 10.7 Hz), 6.90 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.28 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.74 (2H, m) および 7.67 (2H, m); $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 456$.

実施例 11 : トリクロロアセトイミデートドナーの合成

【 0 1 1 0 】

【 化 3 1 】



【 0 1 1 1 】

11 - a . チオメチル 2 - アジド - 2 - デオキシ - 3 , 4 , 6 - トリ - O - (4 - メトキシベンジル) - D - グルコピラノシド (6 2)

チオグリコシド 6 1 (2 1 . 2 mmol) を、分割して、 0 度、 DMF (1 0 6 mL) 中の水素化ナトリウム (8 4 . 8 mmol) の懸濁液に添加した。 2 0 分後、混合物を室温に戻し、 0 度に再冷却する前に 3 0 分間攪拌した。次いで、懸濁液に、 4 - メトキシベンジルクロライド (1 1 . 5 mL) を 2 0 分にわたって添加した。次いで、反応混合物を室温に戻し、 1 6 時間攪拌した。得られた溶液を、 0 度まで冷却し、塩化アンモニウム溶液でクエンチした。反応混合物を、水とクロロホルムの間で分配し、有機層を引き続きブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、蒸発させた。残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、定量的な収率で、固体として所望の生成物 6 2 を得た。 (H (400 MHz; CDCl_3) 2.22 (3H, s), 3.32 - 3.48 (3H, m), 3.54 - 3.70 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.17 (1H, d, J 9.5 Hz), 4.46 (1H, d, J 9.3 Hz), 4.49 (1H, d, J 10.3 Hz), 4.55 (1H, d, J 11.6 Hz), 4.63 (1H, d, J 5.2 Hz), 4.82 (2H, s), 6.75 - 6.95 (6H, m), 7.09 (2H, d, J 8.9 Hz), 7.24 (2H, d, J 8.9 Hz) 及び 7.30 (2H, d, J 10.3 Hz); LCMS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 618.2$.

11 - b . 2 - アジド - 2 - デオキシ - 3 , 4 , 6 - トリ - O - (4 - メトキシベンジル) - D - グルコピラノース (6 3) の合成

0 度アセトン (4 5 0 mL) 中のチオグリコシド 6 2 (1 1 2 . 9 mmol) の溶液に、光を遮り、水 (2 7 7 . 8 mmol) 、 N - ヨードスクシンイミド (1 3 4 . 9 mmol) を添加し、続いて TMSOTf (1 1 . 2 mmol) を添加し、溶液を 9 0 分間攪拌した。クロロホルム (4 0 0 mL) を添加し、クロロホルム層を分離して、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO_4) 、そして減圧下で濃縮して固体を得た。固体をエーテルで粉碎し、クリーム色の固体 (9 8 %) として、所望の生成物 6 3 を得た。

(H (400 MHz; CDCl_3) 3.42 (1H, dd, J 3.0 Hz 及び J 10.0 Hz), 3.52 - 3.66 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.97 (1H, t, J 9.8 Hz), 4.03 (1H, dq, J 2 Hz, J 4.9 Hz 及び J 9.8 Hz), 4.42 (2H, t, J 10.3 Hz), 4.53 (1H, d, J 11.8 Hz),

10

20

30

40

50

4.62 (1H, br d, J 4.9 Hz), 4.73 (1H, d, J 10.6 Hz), 4.82 (2H, s), 6.81 - 6.93 (6 H, m), 7.05 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J 11.7 Hz)及び7.30 (2H, d, J 8.8 Hz); LCMS [M+Na]⁺ = 588.3.

11-c. 2-アミノ-2-デオキシ-3,4,6-トリ-O-(4-メトキシベンジル)-D-グルコピラノース(64)の合成

乾燥DMF(275mL)中のアジド63(110.2mmol)の溶液に、ジチオスレイトール(220.4mmol)を添加した。次いで、反応混合物を窒素のストリームで脱気し、0まで冷却し、トリエチルアミン(220.4mmol)を添加した。次いで、溶液を室温まで戻し、引き続き24時間攪拌した。次いで溶液を、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をジエチルエーテル(約250mL)で処理して、白色固体(69%)、LCMS [M+H]⁺ = 540.25として所望の生成物64を得た。

【0112】

11-d. 2-デオキシ-3,4,6-トリ-O-(4-メトキシベンジル)-2-トリフルオロアセトアミド-D-グルコピラノース(65)の合成

0で乾燥クロロホルム(400mL)中のアミン64(75.6mmol)の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(113.4mmol)およびトリフルオロ酢酸(16.0mL、113.4mmol)を添加した。次いで、得られた反応混合物を、30分間攪拌し、その後、反応を室温まで戻してさらに1時間攪拌した。この時間において、反応を0まで冷却し、さらにジイソプロピルエチルアミン(113.4mmol)およびトリフルオロ酢酸(113.4mmol)を添加し、反応を室温まで戻し、3時間攪拌した。次いで、反応混合物を希釈した炭酸水素ナトリウムに注ぎ、混合物を30分間攪拌した。固体を水で洗浄し、フラスコに移し、アセトニトリルとの同時蒸発(co-evaporation)によって乾燥し、粗生成物を得た。次いで、酢酸エチルを残渣に添加し、得られた懸濁液を2時間還流した。次いで、石油エーテル(約300mL)をこれに添加し、混合物を室温まで冷却し、得られた固体をろ過し、高減圧下で乾燥し、固体(77%)として所望の生成物65を得た。(H (400 MHz; CDCl₃) 3.04 - 3.17 (1H, m), 3.54 - 3.60 (2H, m), 3.61 - 3.71 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.01 [dt, J 3.0 Hz及びJ 10.4 Hz] 及び4.16 [dt, J 3.7 Hz及びJ 10.1 Hz] (1H), 4.43 (2H, t, J 10.4 Hz), 4.50 - 4.60 (2H, m), 4.66 - 4.78 (2H, m), 5.23 (1H, d, J 4.0 Hz), 6.11 (1H, br d, J 2.9 Hz), 6.80 - 6.90 (6H, m), 7.06 (2H, d, J 11.1 Hz), 7.18 (2H, d, J 12.6 Hz) and 7.24 (2H, d, J 11.1 Hz); LCMS [M+Na]⁺ = 658.2.

11-f. イミデート(65)の形成

テトラヒドロフラン(540mL)中のラクトール11(8.7mmol)の溶液に、トリクロロアセトニトリル(172.9mmol)を添加し、続いて炭酸カリウム(103.9mmol)を添加し、懸濁液を8日攪拌した。8日後、懸濁液をセライトでろ過し、テトラヒドロフランで洗浄し、全ての溶媒を減圧下で除去し、茶色のオイルを得た。次いで、オイルをカラムクロマトグラフィー(溶出液 トルエン/アセトン；20:1)によって精製し、茶色の半固体(60%)として所望の生成物12を得た。

【0113】

実施例12：二糖の合成および官能化

【0114】

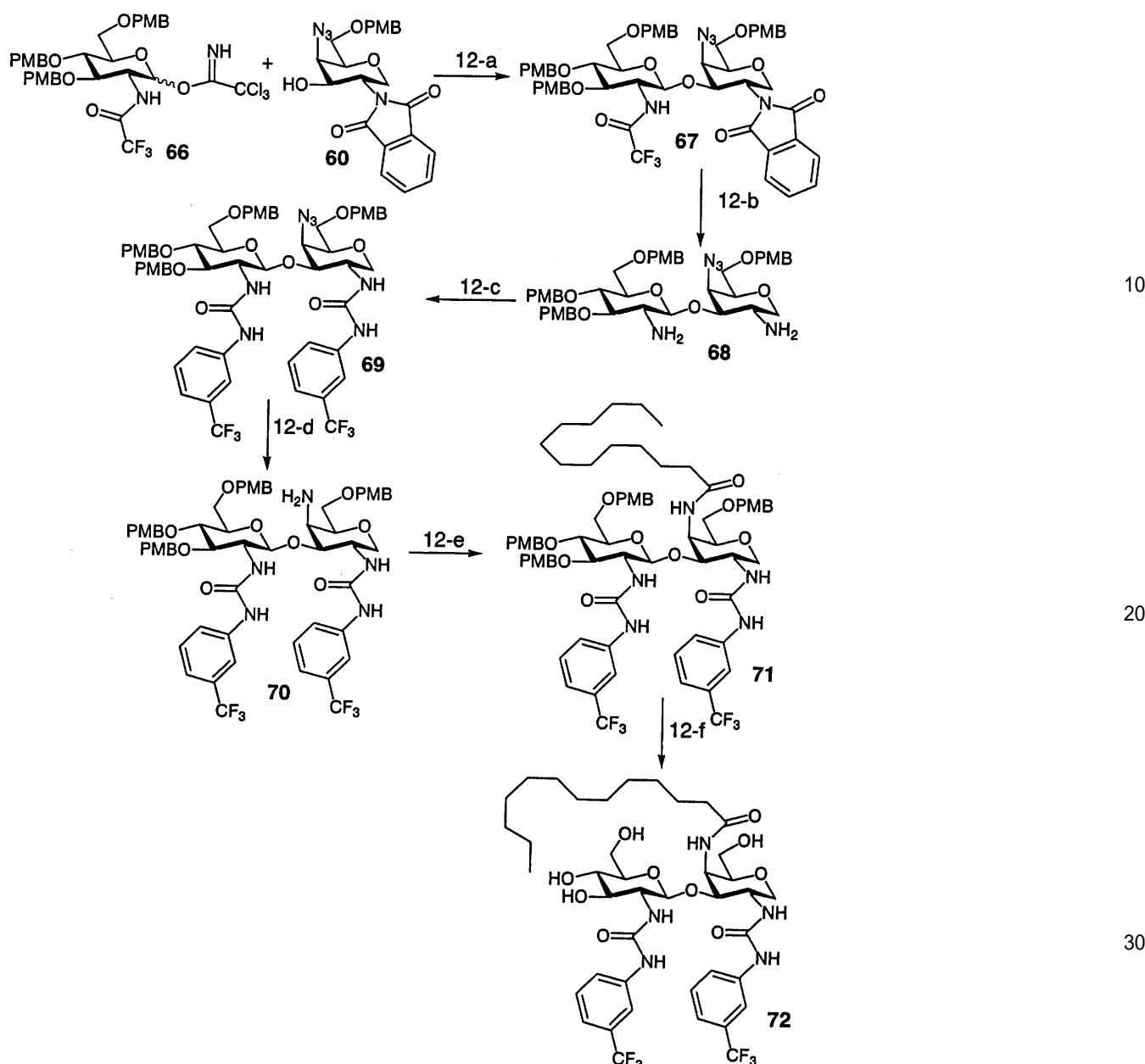
10

20

30

40

【化32】



【0115】

12-a. 二糖(67)を得るためのトリクロロアセトイミデートドナーでのグリコシル化

乾燥 1, 2-ジクロロエタン(84 mL)中のアクセプター 60(1.8 mmol)およびドナー 66(2.7 mmol)の溶液に、3A酸洗浄分子ペレット(4 g)を添加し、得られた混合物を20分間攪拌した。次いで、混合物に、TMSOTf(乾燥 1, 2-ジクロロエタン中の0.1M溶液の1.8 mL、0.18 mmol)を添加し、次いで反応物を15分間攪拌した。この時間後、トリエチルアミン(6 mL)を添加し、懸濁液をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、全ての溶媒を減圧下で除去し、黄色固体を得た。得られた固体をエーテルで粉碎し、ろ過して、クリーム色固体(65%)として二糖 67を得た。

(¹H (400 MHz; CDCl₃) 3.26 - 3.35 (1H, m), 3.42 - 3.66 (5H, m), 3.68 - 3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.76 - 3.82 (4H, m), 3.78 (6H, s), 3.87 - 3.96 (1H, m), 4.32 - 4.54 (6H, m), 4.62 - 4.79 (3H, m, [4.66, dd, J 3.4 Hz and J 13.3 Hz]), 5.02 (1H, dd, J 3.8 Hz and J 12.6 Hz), 5.04 (1H, d, J 10.7 Hz), 6.34 (1H, d, J 10.3 Hz), 6.76 - 6.92 (8H, m), 7.07 (4H, dd, J 1.6 Hz及びJ 9.0 Hz), 7.20 - 7.25 (10H, s))

.24 (4H, m), 7.69 - 7.74 (2H, m)及び7.77 - 7.85 (2H, m); LCMS [M+H+Na]⁺ = 1078.2

12 - b . ジアミノ誘導体 (68) を得るためのアミン脱保護

保護された二糖 67 (0.95 mmol) を n-ブタノール/エチレンジアミン (1:1, 14 mL) 中に懸濁し、加熱して 16 時間還流した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣をクロロホルムに取り、希釈したブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去してオイルを得た。該オイルをカラムクロマトグラフィー (溶出液 10:1, クロロホルム/メタノール) によって精製し、粘着性固体 [72%、次の工程で直接使用される] として、所望の生成物 68 を得た。

(¹H (400 MHz; CDCl₃) 2.91 (1H, dd, J 8.2 及び J 10.3 Hz), 2.96 - 3.08 (1H, m), 3.21 - 3.29 (1H, m), 3.35 - 3.50 (4H, m), 3.52 - 3.68 (5H, m), 3.74 - 3.82 (12H, シングレット), 3.91 - 3.98 (1H, m), 4.16 [1H, (d, J 3.6 Hz) 及び 4.32 (d, J 7.8 Hz)], 4.35 - 4.52 (7H, m), 4.58 - 4.64 (1H, m), 4.71 [1H, (d, J 10.3 Hz) 及び 4.91 (d, J 10.9 Hz)], 6.80 - 6.92 (8H, m), 7.11 (2H, d, J 8.8 Hz), 7.2 - 7.32 (6H, m); LCMS [M+H]⁺ = 830.35.

12 - c . ウレア形成 (69)

化合物 69 を、一般的な方法 1 において記載される手順に従って調製した。収率 [30%、次の工程で直接使用される]、LCMS [M + H]⁺ = 1204.53。

【0116】

12 - d . アジド還元 (70)

化合物 70 を一般的な方法 3 に記載される手順に従って調製した。[99%、次の工程で直接使用される]、LCMS [M + H]⁺ = 1178.65。

【0117】

12 - e . 脂質 HBTU カップリング (71)

化合物 71 を一般的な方法 4 に記載される手順に従って調製した。LCMS [M + H]⁺ = 1374.83。

【0118】

12 - f . 全体的な脱保護 (72)

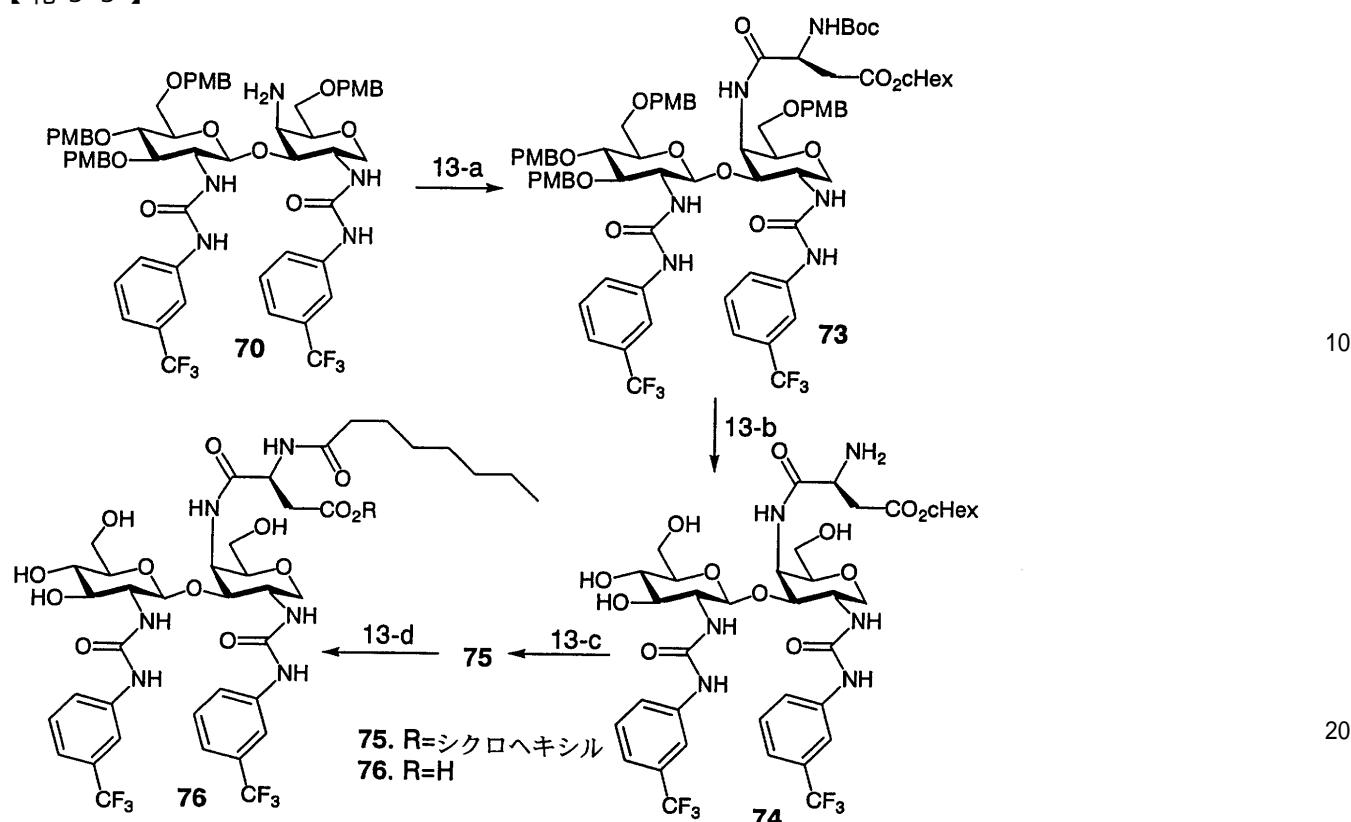
化合物 72 を白色固体として一般的な方法 5 に記載される手順に従って調製した。[30%、化合物 70 からの 2 工程にわたる収率]、LCMS [M + H]⁺ = 894.22。

【0119】

実施例 13 : アミノ酸結合脂質サイドアームの合成

【0120】

【化33】



【0121】

13-a. アミノ酸サイドアーム (73) の D I C カップリング

化合物 73 (0.034 mmol の 70 を使用する) を、一般的な方法 7 に記載される手順に従って調製した; HPLC 方法 A、R t = 7.5 分、[M + H]⁺ = 1475。

【0122】

13-b. Boc 保護アミンおよび 4-メトキシベンジル基 (74) の脱保護

化合物 74 を、一般的な方法 5 に記載される手順に従って調製した; HPLC 方法 A 30
、R t = 4.82 分、[M + H]⁺ = 895。

【0123】

13-c. 脂質サイドアーム (75) の D I C カップリング

化合物 75 を、一般的な方法 7 に記載される手順に従って調製した; HPLC - 方法 A
、R t = 6.18 分、[M + H]⁺ = 1117；R T = 7.16 分、[M + H]⁺ = 1147。

【0124】

13-d. 遊離酸 (76) を提供するためのエステル分解

化合物 75 を、一般的な方法 8 に記載される手順に従って調製した、70 からの収率 2
5.7%；HPLC 方法 A、R t = 4.75 分、[M + H]⁺ = 939。

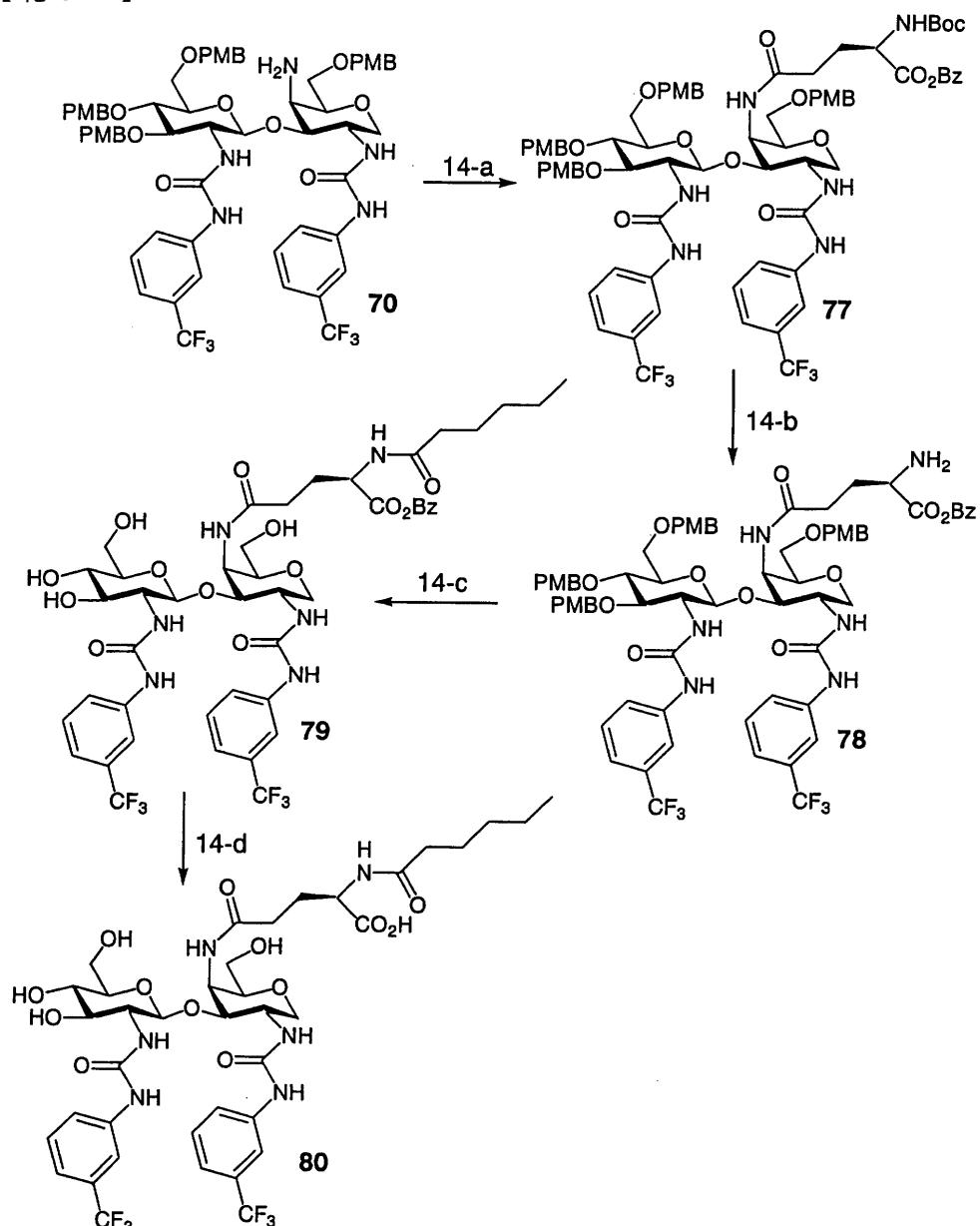
【0125】

実施例 14 : アミノ酸結合脂質サイドアームの合成 - 2

【0126】

40

【化34】



【0127】

14-a. アミノ酸サイドアーム (77) の D I C カップリング

化合物 77 (0.034 mmol の 70 を使用する) を、一般的な方法 7 に記載される手順に従って調製した； H P L C 方法 A、R t = 7.3 分、[M + H]⁺ = 1497。

【0128】

14-b. Boc 保護アミンおよび 4-メトキシベンジル基 (78) の脱保護

粗生成物 77 を、 D C M (2 mL)、 T F A (40 μL) および T E S (100 μL) 中で、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した、 H P L C 方法 A、R t = 4.5 分、[M + H]⁺ = 917。

【0129】

14-c. 脂質サイドアーム (79) の D I C カップリング

化合物 79 を、一般的な方法 7 に記載される手順に従って調製した； H P L C 方法 A、R t = 5.15 分、[M + H]⁺ = 1014。

【0130】

14-d. 遊離酸 (80) を提供するためのエステル加水分解

化合物 79 を、一般的な方法 8 に記載される手順に従って調製した、 (70 からの) 収率 24.5%； H P L C - 方法 A、R t = 4.50 分、[M + H]⁺ = 925。

10

20

30

40

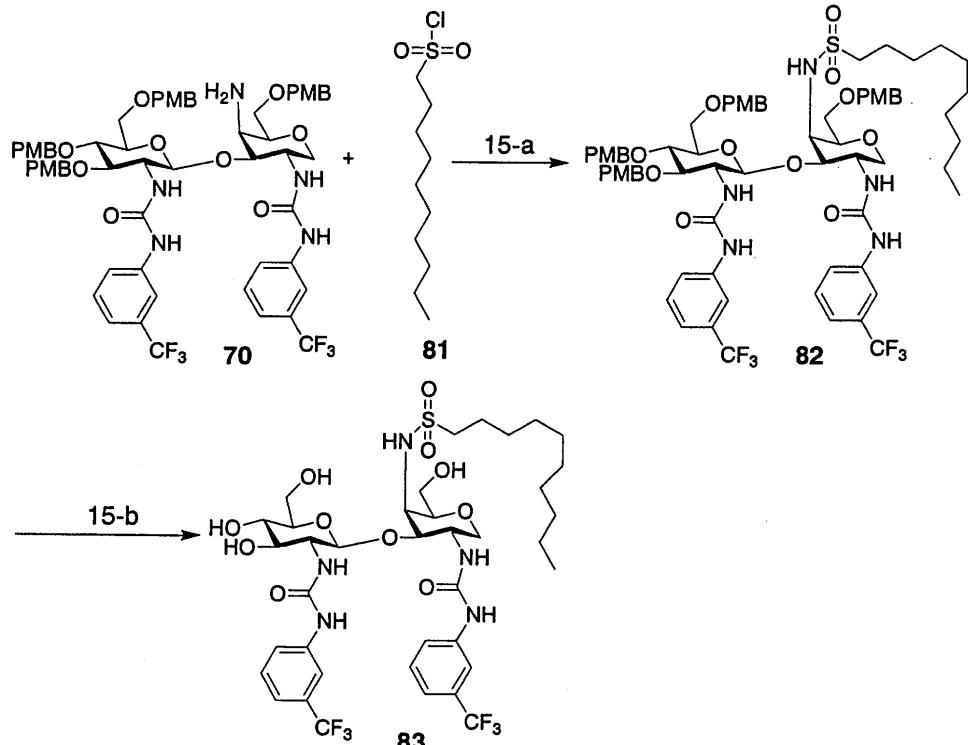
50

【0131】

実施例15：スルホンアミド脂質サイドアームを用いる、2-デオキシ-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド- -D-グルコピラノシリル1,5-アンヒドロ-2,4-ジデオキシ-4-(1-デカンスルホンアミド)-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-ガラクチトール4の合成

【0132】

【化35】



【0133】

15-a. スルホンアミド結合脂質サイドアーム(82)の形成

乾燥ジクロロメタン(1m1)中の化合物70(0.034mmol)およびピリジン(36.4当量)の溶液に、81(20当量)をいくつかに分割して添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下で2時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(20m1)を添加した。30分の攪拌後、水相をジクロロメタンで抽出し；合わせた有機溶液をMgSO₄で乾燥し、乾燥するまで減圧下で蒸発させた。残渣を、分取TLC(溶出液：ニートなE t O A c)によって精製し、粗2-デオキシ-3,4,6-トリ-O-(4-メトキシベンジル)-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド- -D-グルコピラノシリル1,5-アンヒドロ-2,4-ジデオキシ-6-(4-メトキシベンジル)-4-(1-デカンスルホンアミド)-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-ガラクチトール82(HPLC方法A、Rt=7.71分、[M+H]⁺=1382.4)を得た。生成物をさらなる精製なしで次の工程に使用した。

【0134】

15-b. 最終生成物(83)を提供するための全体的な脱保護

化合物83を、一般的な方法5に記載される手順に従って調製した(70から10.8%)HPLC方法A、Rt=11.85分、[M+H]⁺=902.53。

【0135】

実施例16：2-デオキシ-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド- -D-グルコピラノシリル1,5-アンヒドロ-2,4-ジデオキシ-4-(1-デシルホスホンアミド)-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-ガラクチトール7の合成

【0136】

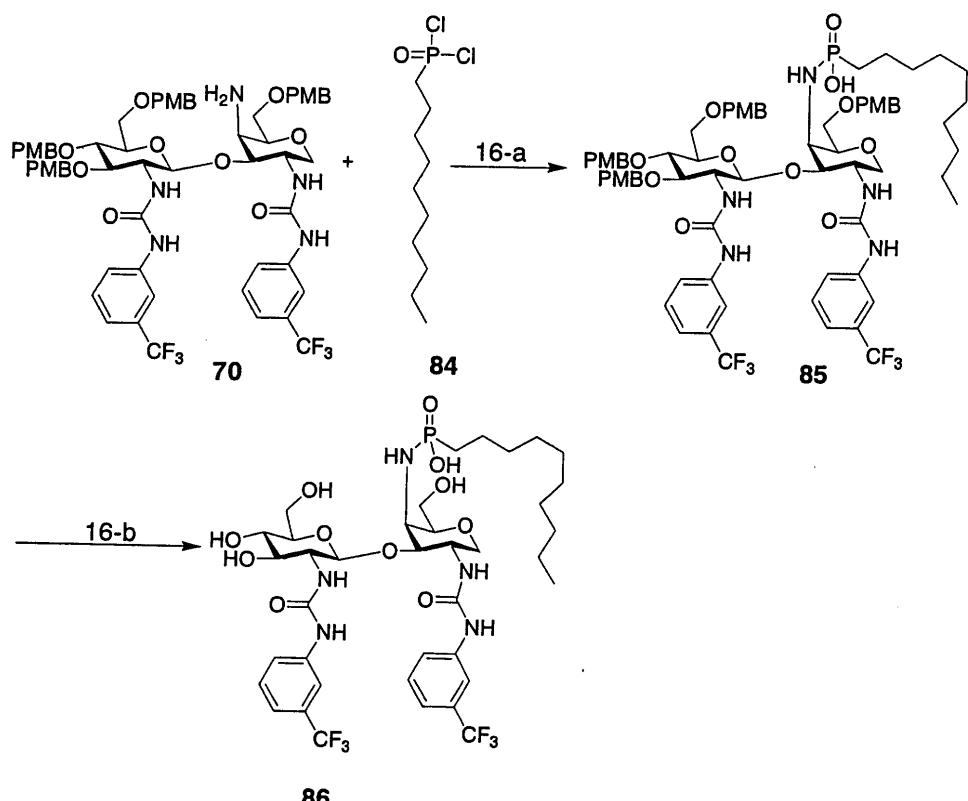
10

20

30

40

【化36】



【0137】

16-a. ホスホンアミド結合脂質サイドアーム(85)の形成

乾燥ジクロロメタン(4ml)中の1-デシルホスホン酸(1mmol)およびジメチルホルムアミド(1.7μl)の溶液に、オキサリルクロライト(261.2μl、3mmol)を滴下した。得られた溶液を、窒素雰囲気下で1時間、室温で攪拌し、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。残渣を1時間高減圧下で乾燥させ、茶色の液体として化合物84を得た。DCM(4ml)中の84(1mmol)に、トリエチルアミン(695μl、5mmol)を添加し、続いて化合物70[0.034mmol]を添加した。得られた反応混合物を、窒素雰囲気下で1時間攪拌し、1N塩酸溶液(20ml)を添加した；水相をジクロロメタン(3×20ml)で抽出した；合わせた有機溶液をMgSO₄で乾燥し、減圧下で乾燥するまで蒸発させた。生成物を、さらなる精製なしで次の工程について使用した。(HPLC方法A、Rt=7.67分、[M+H]⁺=1382.82)

16-b. 最終的な生成物(86)を提供するための全体的な脱保護

化合物86を、一般的な方法5に記載される手順に従って調製した、(70からの)収率8%；HPLC方法A、Rt=5.36分、[M+H]⁺=902.5。

【0138】

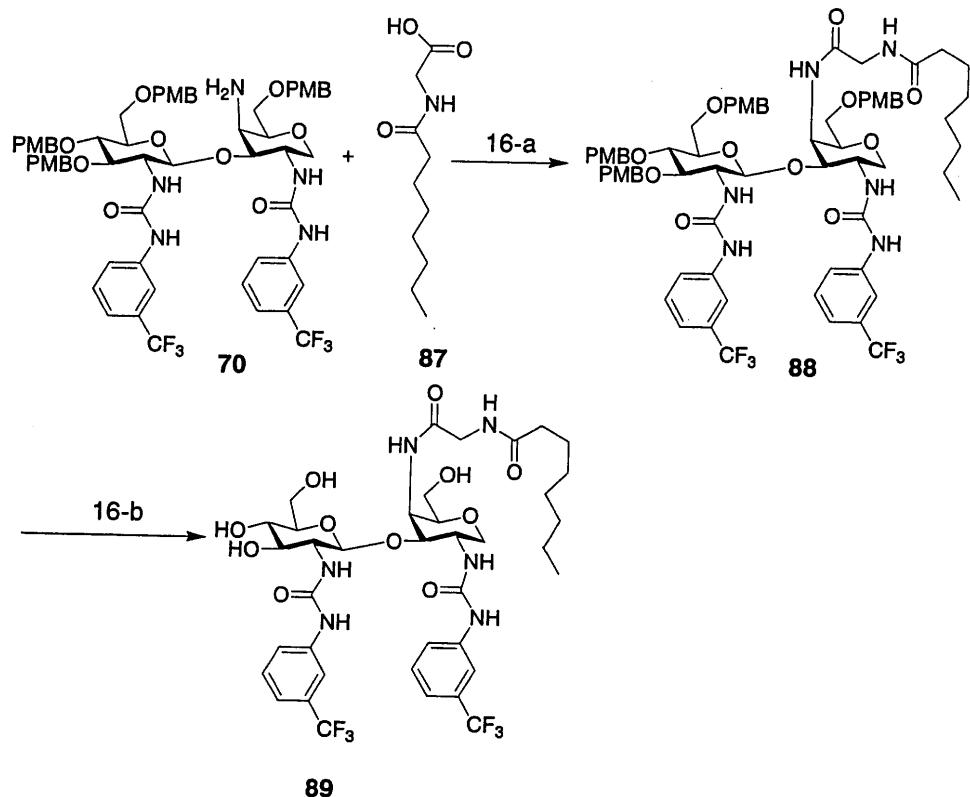
実施例17：2-デオキシ-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-グルコピラノシリル1,5-アンヒドロ-2,4-ジデオキシ-4-(N-オクタノイルグリシルアミド)-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-ガラクトールの合成

【0139】

30

40

【化37】



【0140】

17-a. アミド結合脂質サイドアーム（88）を形成するためのD.I.Cカップリング

化合物88を、一般的な方法7に記載される手順に従って、(0.034mmol)の70から調製した。粗生成物88を、さらなる精製なしで、次の工程のために使用した；HPLC方法A、Rt = 7.17分、[M + H]⁺ = 1361.80。

【0141】

17-b. 最終的な生成物（89）を提供するための全体的な脱保護

化合物89を、一般的な方法5に記載される手順に従って調製した（70から）収率24%；HPLC方法A、Rt = 4.86分、[M + H]⁺ = 881.36。

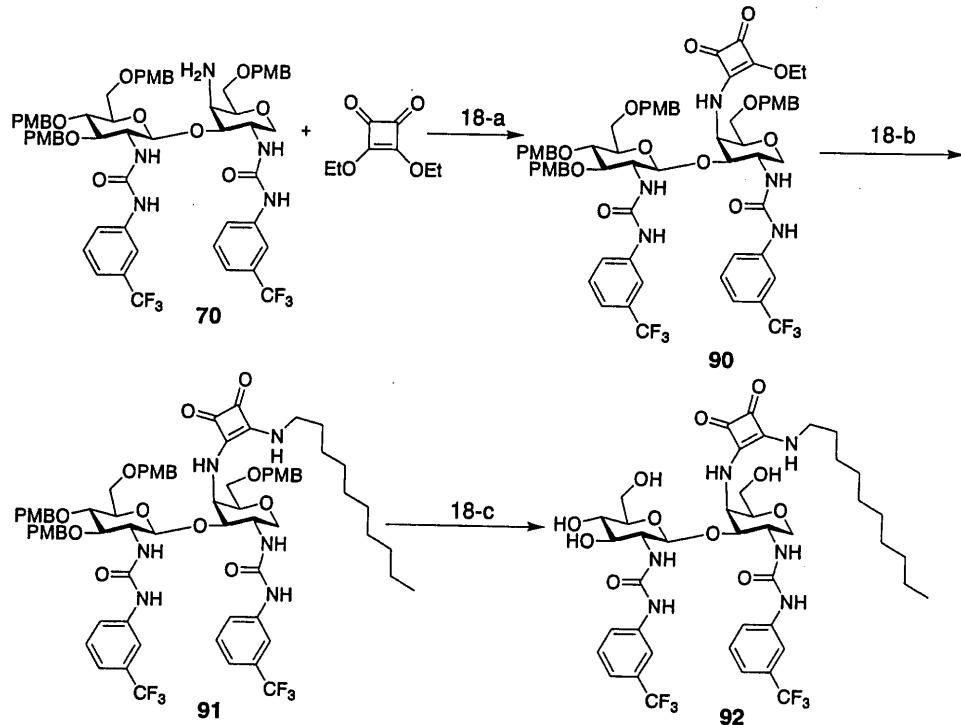
【0142】

実施例18：2-デオキシ-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-グルコピラノシリル1,5-アンヒドロ-2,4-ジデオキシ-4-(N-オクタノイル-N'-イル-3,4-ジオキソ-シクロブテン-1,2-ジアミン)-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-ガラクチトール92の合成

【0143】

30

【化38】



【0144】

18-a. ビニログ(vinyllogous)アミドを形成するためのジエチルスクアラートのカップリング(90)

アミン70(0.034mmol)をエタノール中に溶解し、DIPA(35mmol)およびジエチルスクアラート(70μmol)を添加した。室温での攪拌後、出発材料の5への完全な転換が観察された; HPLC方法A、Rt = 6.70分、[M + H]⁺ = 1302.47。

【0145】

18-b. アルキルアミン側鎖のスクアラートへのカップリング(91)

デシルアミン(100μmol)を混合物(18-a由来)中に添加し、50まで一晩加熱した。混合液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液で二回洗浄し、そして溶媒を減圧下で除去した。粗91を、次の工程においてさらなる精製なしで使用した; HPLC方法A、Rt = 7.66分、[M + H]⁺ = 1413.15。

【0146】

18-c. 最終的な生成物(92)を提供するための全体的な脱保護

化合物86を、一般的な方法5に記載される手順に従って調製し、純粋な92を(70から)収率26.2%で得た; HPLC方法A、Rt = 5.61分、[M + H]⁺ = 933.32。

【0147】

実施例19：2-デオキシ-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-グルコピラノシリル1,5-アンヒドロ-2,4-ジデオキシ-4-((N-ヘキサノイル)-4-アミノ-ブチロイル)-2-(3-トリフルオロメチル)-ウレイド-D-ガラクトートール10の合成

【0148】

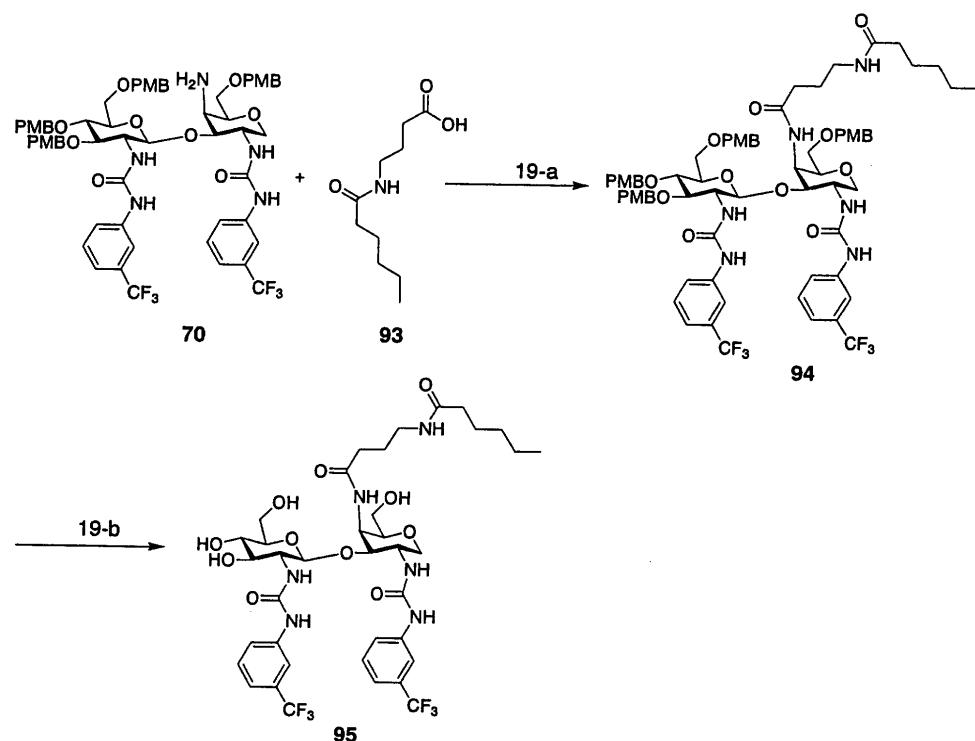
10

20

30

40

【化39】



10

20

【0149】

19-a. アミド結合脂質サイドアーム(94)を形成するためのDICカップリング

化合物94を、一般的な方法7に記載される手順に従って、(0.034mmolの70から)調製した; HPLC方法A、Rt = 6.85分、[M + H]⁺ = 1361.47。粗生成物を次の工程について直接使用した。

【0150】

19-b. 最終的な生成物(95)を提供するための全体的な脱保護

化合物95を、一般的な方法5に記載される手順に従って調製し、純粋な10を(70から)収率42.1%で得た; HPLC方法A、Rt = 4.60分、[M + H]⁺ = 881.39。

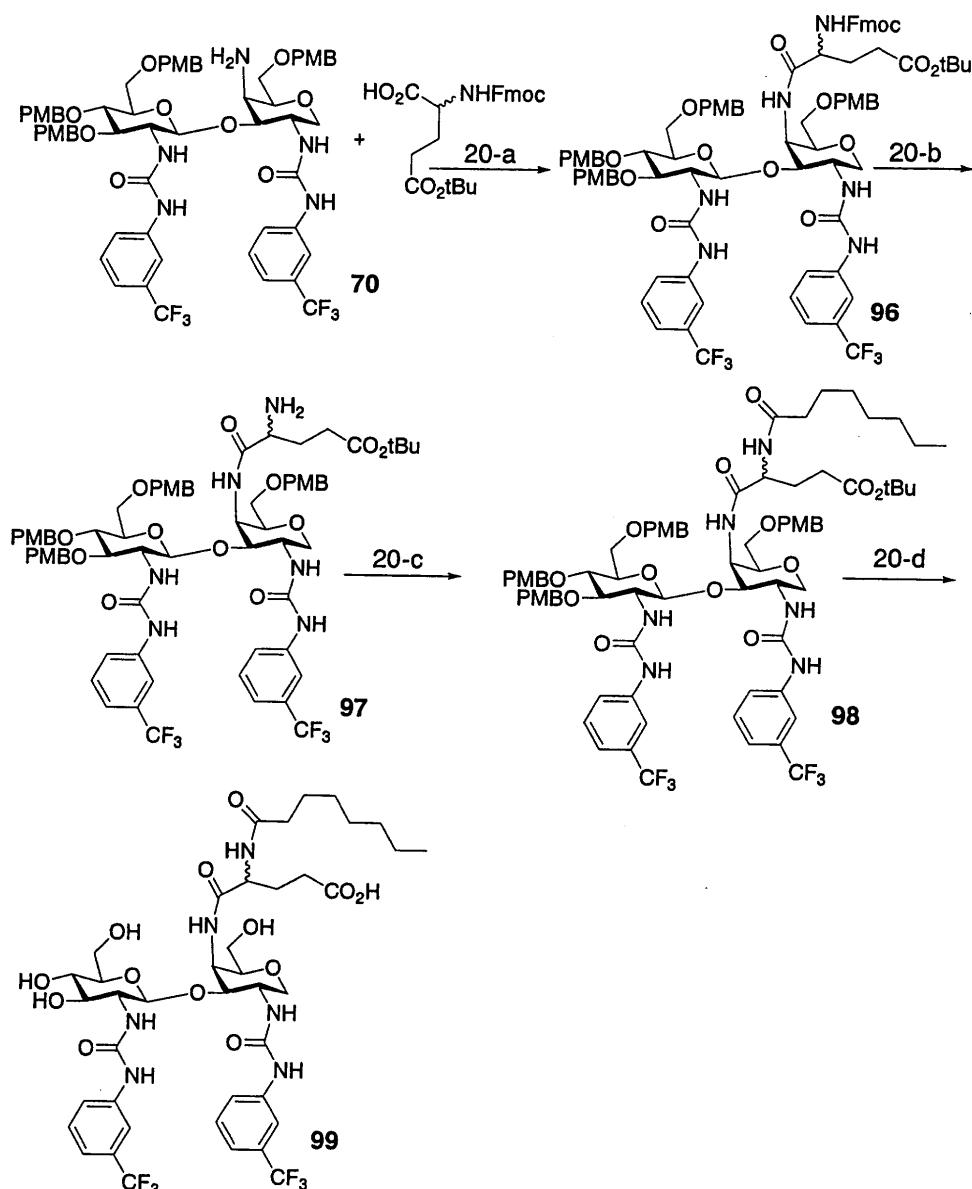
【0151】

実施例20：脂質側鎖および酸機能を有する二糖の合成

【0152】

30

【化40】



【0153】

N.B. 反応シリーズを、RおよびSアイソマーの両方について別々に完了した。

【0154】

20-a. アミド結合脂質サイドアーム（96）を形成するためのD.I.Cカップリング

化合物96を、一般的な方法7に記載される手順に従って調製した。粗生成物を、次の工程のために直接使用した；HPLC方法A、R_t = 7.70分、[M + H]⁺ = 1585.45。
40

【0155】

20-bおよび20-c. Fmoc脱保護に続くアミド形成（98）

化合物98を、一般的な方法9に記載される手順に従って調製した。粗生成物を、一般的な脱保護について直接使用した（HPLC方法B、R_t = 18.51分、[M + H]⁺ = 1489.77）。

【0156】

20-d. 最終的な生成物を得るための全体的な切断

化合物99を、一般的な方法5に記載される手順に従って調製した、70から収率（Rアイソマー）27.5%、70から収率（Sアイソマー）10.5%；HPLC方法A

10

20

30

40

50

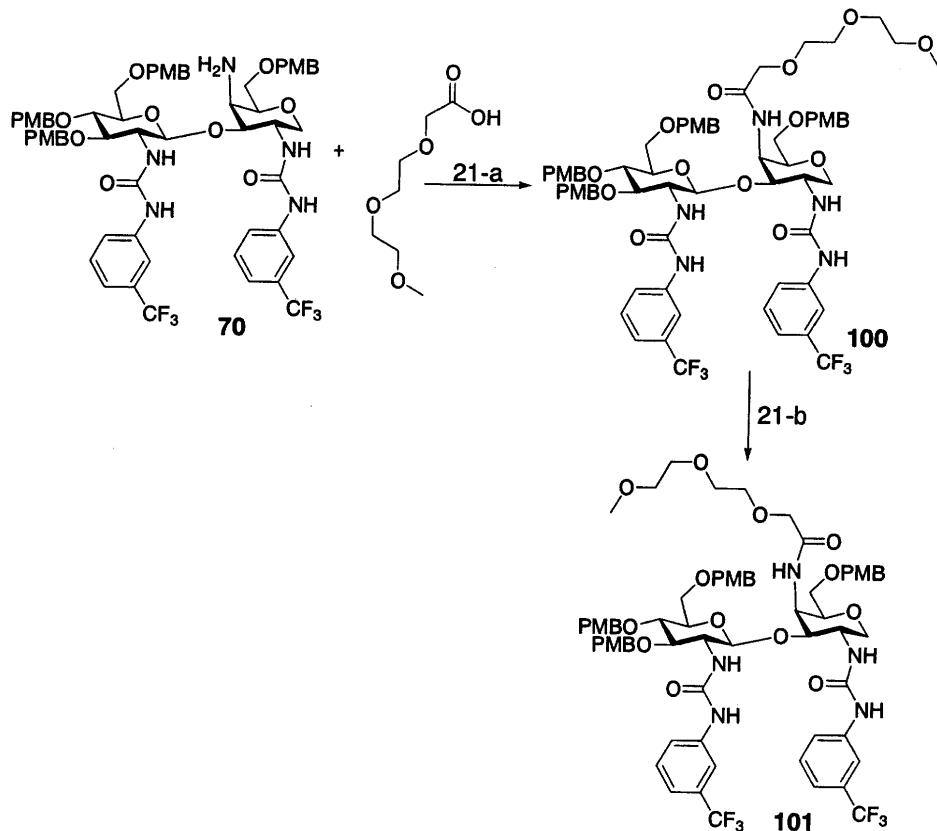
、 R t = 4 . 8 8 分、 [M + H] ⁺ = 9 5 3 . 4 6 。

【 0 1 5 7 】

実施例 2 1 : P E G 側鎖を有する二糖の合成

【 0 1 5 8 】

【 化 4 1 】



【 0 1 5 9 】

2 1 - a . アミド結合 P E G サイドアーム (1 0 0) を形成するための D I C カップ 30
リング

化合物 1 0 0 を、一般的な方法 7 に記載される手順に従って調製した ; H P L C 方法 A 、 R t = 6 . 8 1 分、 [M + H] ⁺ = 1 3 3 8 . 4 9 。粗生成物を次の工程について直
接使用した。

【 0 1 6 0 】

2 1 - b . 最終的な生成物 (1 0 1) を得るための全體的な切断

化合物 1 0 1 を、一般的な方法 5 に記載される手順に従って調製した (1 0 1 は、 C 1
8 カラムの分取クロマトグラフィーによって精製した) 、 (7 0 より) 収率 2 1 . 8 % ；
H P L C 方法 A 、 R t = 4 . 2 7 分、 [M + H] ⁺ = 9 5 8 . 5 2 。

【 0 1 6 1 】

実施例 2 2 : 一連の脂質結合体の合成

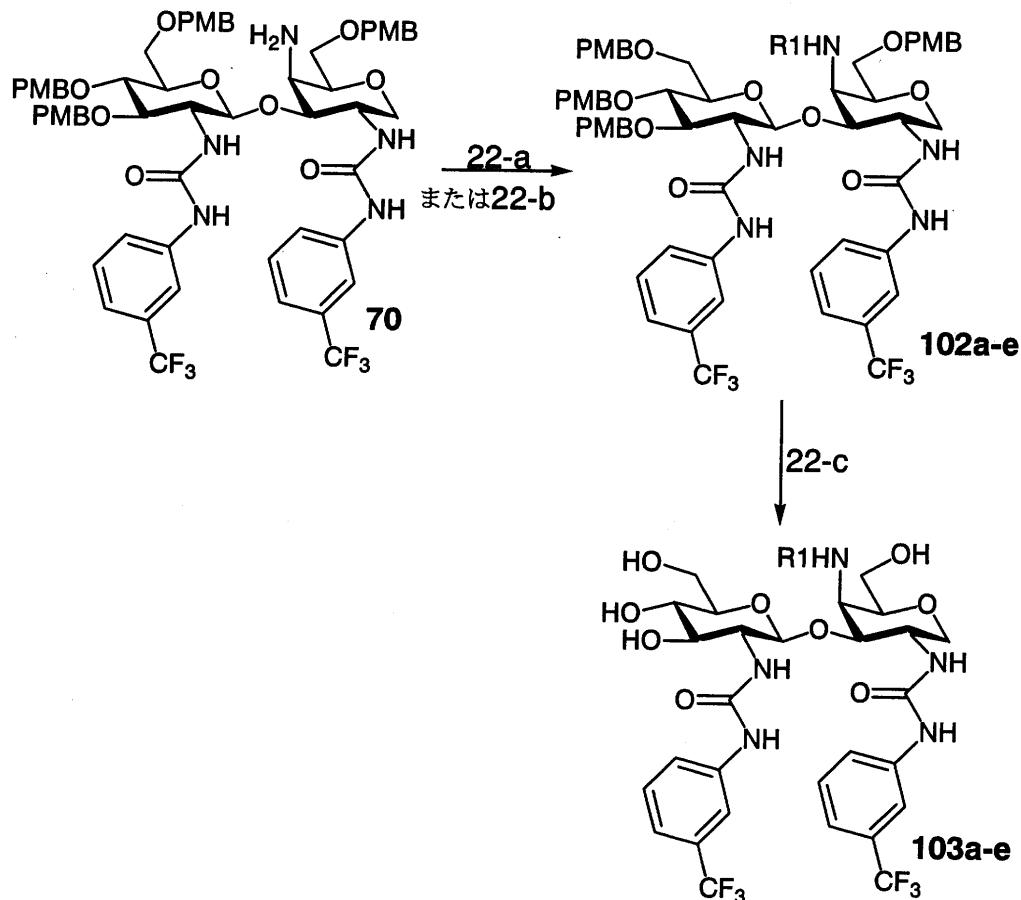
【 0 1 6 2 】

10

20

40

【化42】



【0163】

22-a . C-4におけるアミド誘導体の調製 (102a、102b、102c、102e)

化合物102a、102b、102c、102eを、一般的な方法4に提供される手順に従って調製した。

【0164】

22-b . 無水酢酸との反応 (102d)

乾燥ジクロロメタン(0.4mL)中の糖アミン(0.04mmol)の溶液に、無水酢酸(0.12mmol)を滴下し、溶液を16時間攪拌した。次いで、クロロホルム(15mL)を添加し、水、10%クエン酸、飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗浄し、乾燥し($MgSO_4$)、そして溶媒を減圧下で除去して、オイルとして定量的に表題化合物5を得た、LCMS [$M + H$]⁺ = 1220.5。

【0165】

22-c . 最終生成物(103a~103e)を得るための全体的な切断
化合物103a~eを、一般的な方法5に記載される手順に従って調製した。

【0166】

第1表：実施例22において調製された誘導体

【0167】

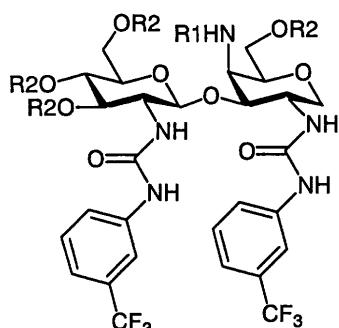
10

20

30

40

【表1】



10

化合物番号	R1	R2	分子イオン	収率
102a	R1a	R2a	[M+H] ⁺ =1276.2	87%
102b	R1b	R2a	[M+H] ⁺ =1374.2	定量的
102c	R1c	R2a	[M+H] ⁺ =1358.3	定量的
102d	R1d	R2a	[M+H] ⁺ =1220.5	定量的
102e	R1e	R2a	[M+H] ⁺ =1346.5	定量的
103a	R1a	R2b	[M+H] ⁺ =796.3	50%
103b	R1b	R2b	[M+H] ⁺ =894.3	49%
103c	R1c	R2b	[M+H] ⁺ =878.3	30%
103d	R1d	R2b	[M+H] ⁺ =740.1	30%
103e	R1e	R2b	[M+H] ⁺ =866.2	41%

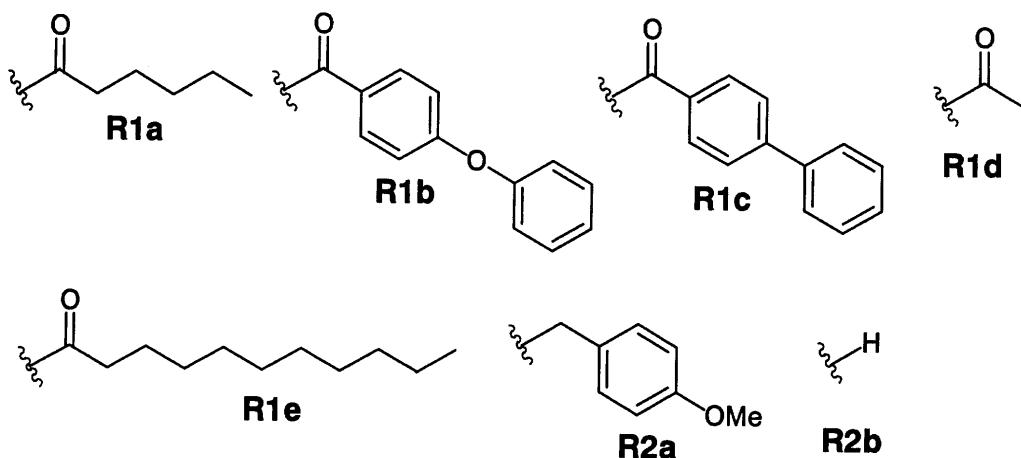
20

【0168】

第1表についてのサイドアーム

【0169】

【化43】



30

40

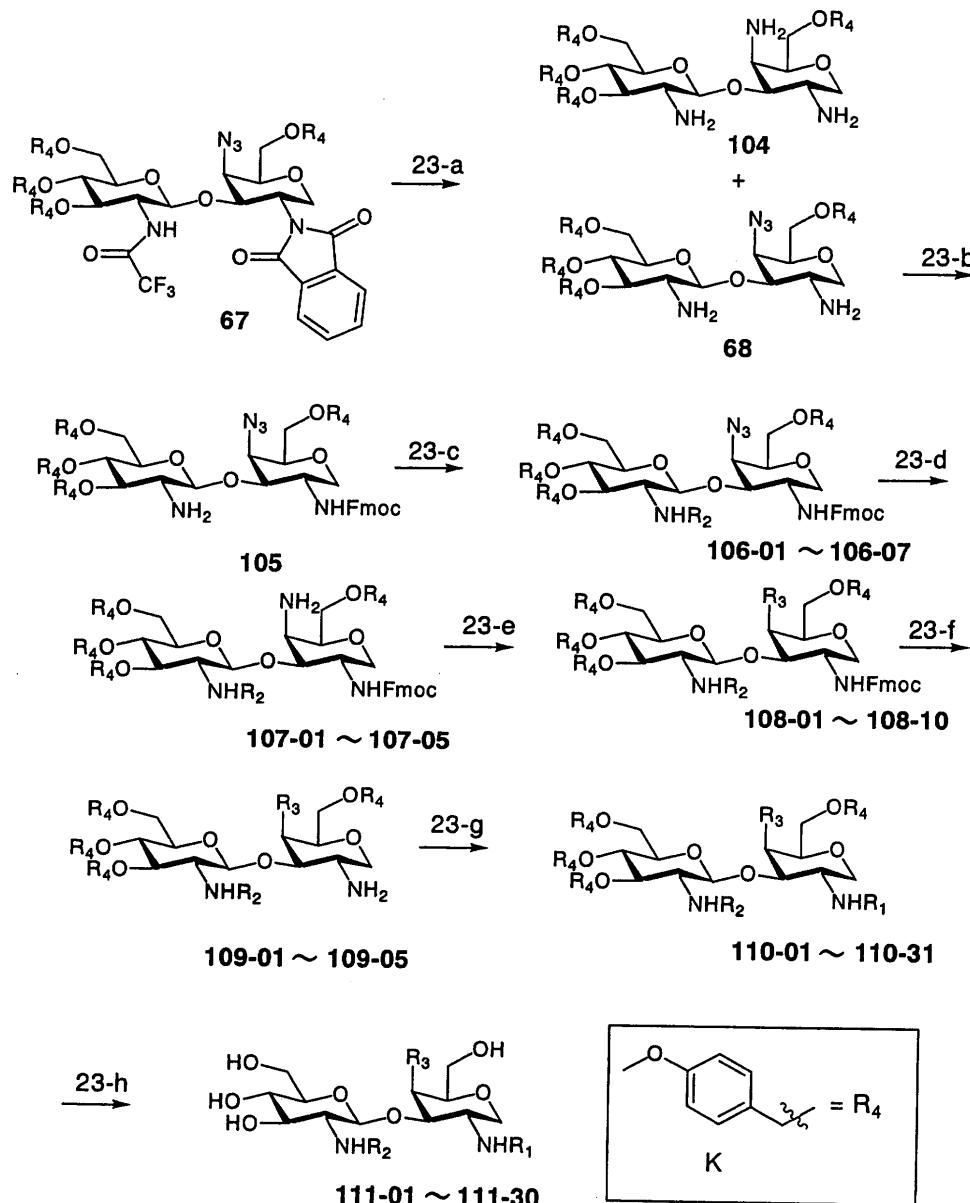
【0170】

実施例23：さらなる二糖ライブラリーの合成

パート1：化合物111-01~111-30の調製

【0171】

【化44】



【0172】

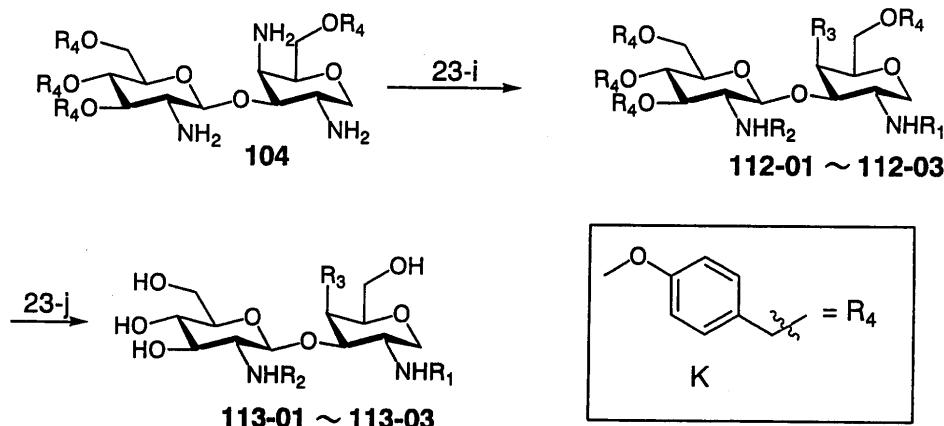
条件：(23-a)一般的な方法10；(23-b)一般的な方法11；(23-c)特定の化合物について使用される一般的な方法については第2表を参照のこと；(23-d)一般的な方法3；(23-e)特定の化合物について使用される一般的な方法については第2表を参照のこと；(23-f)および(x-g)一般的な方法9；(23-h)特定の化合物について使用される一般的な方法については第2表を参照のこと。

【0173】

パート2：化合物113-01~113-03の調製

【0174】

【化45】



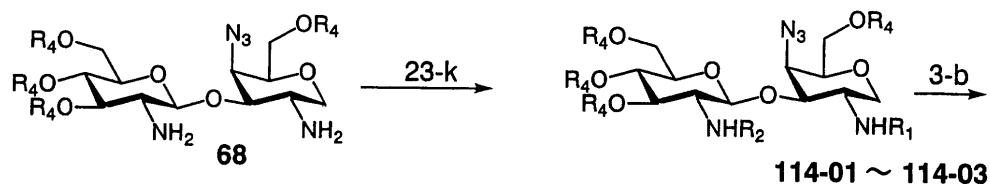
【0175】

条件：(a) 特定の化合物についての一般的な方法については第2表を参照のこと；(b) 一般的な方法5

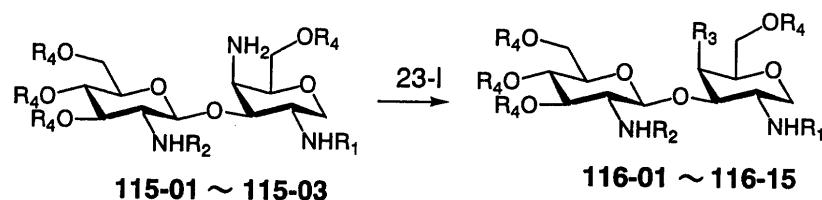
パート3：(5つの異なる脂質側鎖を使用することによる)構造117-01～117-15によって例示されるようなR₃におけるさらなる誘導体の調製のための代替的なウレア構築ブロックの合成のための化合物114-01～114-03の調製

【0176】

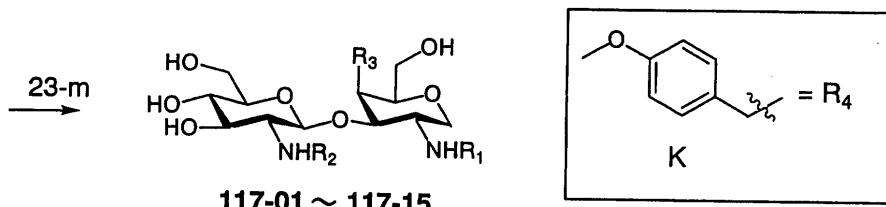
【化46】



20



30



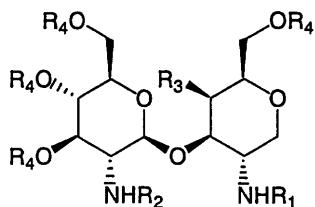
【0177】

条件：(a) 一般的な方法1；(b) 一般的な方法3；(c) 適切な場合にカップリングされる脂質側鎖に依存する一般的な方法1, 4, 7, 14および15；(d) 一般的な方法5, 6および17。

第2表：実施例23についての実験結果、中間体および生成物

【0178】

【表2】



生成物	SM*	M ⁸	R1	R2	R3	R4	[M+X] ⁺	Rt(分) [†]	收率(%)
68	67	10	I	I	L	K	[M+H] ⁺ = 830.5	6.07	74.8
104	67	10	I	I	M	K	[M+H] ⁺ = 804.5	5.36	18
105	68	11	H	I	L	K	[M+H] ⁺ = 1052.52	8.0-12.0	32
106-01	105	15	H	N	L	K	[M+H] ⁺ = 1094.6	6.90	100
106-02	68	11	H	H	L	K	[M+H] ⁺ = 1274.7	7.66	19.5
106-03	105	4	H	C	L	K	[M+H] ⁺ = 1224.7	7.32	84
106-04	105	14	H	D	L	K	[M+Na] ⁺ = 1228.6	7.45	100
106-05	105	1	H	E	L	K	[M+Na] ⁺ = 1261.7	7.38	78

106-06	105	14	H	F	L	K	[M+H] ⁺ = 1205.7	7.35	98
106-07	105	13	H	G	L	K	[M+Na] ⁺ = 1208.8	7.43	82
107-01	106-03	3	H	C	M	K	108-01 形態で検出される		100
107-02	106-04	3	H	D	M	K	108-02 形態で検出される		96
107-03	106-05	3	H	E	M	K	108-03 形態で検出される		100
107-04	106-06	3	H	F	M	K	108-04 形態で検出される		100
107-05	106-07	3	H	G	M	K	108-05 形態で検出される		100
108-01	107-01	15	H	C	B	K	[M+H] ⁺ = 1240.7	6.99	100
108-02	107-02	15	H	D	B	K	[M+H] ⁺ = 1222.7	7.07	90
108-03	107-03	15	H	E	B	K	[M+H] ⁺ = 1255.5	6.99	100
108-04	107-04	15	H	F	B	K	[M+H] ⁺ = 1221.3	7.42	86
108-05	107-05	15	H	G	B	K	[M+Na] ⁺ = 1224.8	7.05	95
108-06	107-01	4	H	C	A	K	[M+H] ⁺ = 1366.9	8.09	85
108-07	107-02	4	H	D	A	K	[M+H] ⁺ = 1348.9	8.01	67.7
108-08	107-03	4	H	E	A	K	[M+H] ⁺ = 1381.9	8.33	88
108-09	107-04	4	H	F	A	K	[M+H] ⁺ = 1347.4	7.86	100
108-10	107-05	4	H	G	A	K	[M+H] ⁺ = 1328.6	8.18	100
109-01	108-06	16	I	C	A	K	110-02 形態で検出される		67
109-02	108-07	16	I	D	A	K	110-03 形態で検出される		61
109-03	108-08	16	I	E	A	K	110-04 形態で検出される		90
109-04	108-09	16	I	F	A	K	110-05 形態で検出される		58
109-05	108-10	16	I	G	A	K	110-06 形態で検出される		51
110-01	68	15	N	N	L	K	[M+H] ⁺ = 914.5	5.71	100
110-02	109-01	15	N	C	A	K	[M+H] ⁺ = 1186.76	7.50	100
110-03	109-02	15	N	D	A	K	[M+H] ⁺ = 1168.77	7.54	100
110-04	109-03	15	N	E	A	K	[M+H] ⁺ = 1201.8	7.33	100
110-05	109-04	15	N	F	A	K	[M+H] ⁺ = 1167.5	7.30	100
110-06	109-05	15	N	G	A	K	[M+H] ⁺ = 1148.5	7.51	100
110-07	109-01	4	C	C	A	K	[M+H] ⁺ = 1316.7	7.59	86.8
110-08	109-02	4	C	D	A	K	[M+H] ⁺ = 1298.6	7.94	100
110-09	109-03	4	C	E	A	K	[M+H] ⁺ = 1331.71	7.90	100
110-10	109-04	4	C	F	A	K	[M+H] ⁺ = 1297.5	7.58	100
110-11	109-05	4	C	G	A	K	[M+H] ⁺ = 1278.7	7.82	100
110-12	109-01	14	D	C	A	K	[M+H] ⁺ = 1298.5	7.68	84.7
110-13	109-02	14	D	D	A	K	[M+H] ⁺ = 1280.4	7.92	100
110-14	109-03	14	D	E	A	K	[M+H] ⁺ = 1313.83	8.03	100
110-15	109-05	14	D	G	A	K	[M+H] ⁺ = 1260.5	7.89	28.2
110-16	109-01	1	E	C	A	K	[M+Na] ⁺ = 1353.8	7.86	100
110-17	109-02	1	E	D	A	K	[M+H] ⁺ = 1313.81	7.81	100
110-18	109-04	1	E	F	A	K	[M+H] ⁺ = 1312.8	7.64	100
110-19	109-05	1	E	G	A	K	[M+H] ⁺ = 1293.8	7.88	100
110-20	109-01	12	F	C	A	K	[M+H] ⁺ = 1297.9	7.60	80
110-21	109-02	12	F	D	A	K	[M+H] ⁺ = 1279.8	7.92	77
110-22	109-03	12	F	E	A	K	[M+H] ⁺ = 1312.84	7.65	100
110-23	109-04	12	F	F	A	K	[M+H] ⁺ = 1278.8	7.73	73
110-24	109-05	12	F	G	A	K	[M+H] ⁺ = 1259.9	7.64	70
110-25	109-01	13	G	C	A	K	[M+H] ⁺ = 1278.8	7.64	66
110-26	109-02	13	G	D	A	K	[M+H] ⁺ = 1260.8	7.91	75
110-27	109-03	13	G	E	A	K	[M+H] ⁺ = 1293.87	7.96	100
110-28	109-04	13	G	F	A	K	[M+H] ⁺ = 1259.8	7.75	72
110-29	109-05	13	G	G	A	K	[M+H] ⁺ = 1240.8	7.67	80
110-30	109-03	1	O	E	A	K	LCMS 条件下での 110-31 への 化合物フラグメント		100
110-31			P	E	A	K	[M+H] ⁺ = 1202.81	7.26	
111-01	110-07	5	C	C	A	I	[M+H] ⁺ = 836.4	5.33	100

10

20

30

40

111-02	110-08	5	C	D	A	I	[M+H] ⁺ = 818.4	5.57	100
111-03	110-09	5	C	E	A	I	[M+H] ⁺ = 851.5	5.43	100
111-04	110-10	6	C	F	A	I	[M+H] ⁺ = 817.4	5.44	18
111-05	110-11	5	C	G	A	I	[M+H] ⁺ = 798.5	5.54	100
111-06	110-12	5	D	C	A	I	[M+H] ⁺ = 818.4	5.56	100
111-07	110-13	4	D	D	A	I	[M+H] ⁺ = 800.4	5.47	100
111-08	110-14	5	D	E	A	I	[M+H] ⁺ = 833.4	5.83	100
111-09	110-15	5	D	G	A	I	[M+H] ⁺ = 780.4	5.41	100
111-10	110-16	5	E	C	A	I	[M+H] ⁺ = 851.3	5.64	100
111-11	110-17	5	E	D	A	I	[M+H] ⁺ = 833.3	5.75	100
111-12	110-18	5	E	F	A	I	[M+H] ⁺ = 832.5	5.53	16
111-13	110-19	5	E	G	A	I	[M+H] ⁺ = 813.3	5.69	100
111-14	110-20	6	F	C	A	I	[M+H] ⁺ = 817.4	5.49	51
111-15	110-21	6	F	D	A	I	[M+H] ⁺ = 799.4	5.46	48
111-16	110-22	5	F	E	A	I	[M+H] ⁺ = 832.5	5.65	2
111-17	110-23	6	F	F	A	I	[M+H] ⁺ = 798.4	5.36	20
111-18	110-24	6	F	G	A	I	[M+H] ⁺ = 779.5	5.58	53
111-19	110-25	5	G	C	A	I	[M+H] ⁺ = 798.5	5.30	100
111-20	110-26	5	G	D	A	I	[M+H] ⁺ = 780.5	5.57	100
111-21	110-27	5	G	E	A	I	[M+H] ⁺ = 813.4	5.69	100
111-22	110-28	6	G	F	A	I	[M+H] ⁺ = 779.5	5.08	10
111-23	110-29	5	G	G	A	I	[M+H] ⁺ = 760.5	5.28	100
111-24	108-06	5	H	C	A	I	[M+H] ⁺ = 886.55	6.07	100
111-25	108-07	5	H	D	A	I	[M+H] ⁺ = 868.58	5.99	100
111-26	108-08	5	H	E	A	I	[M+H] ⁺ = 901.4	6.00	100
111-27	108-09	6	H	F	A	I	[M+H] ⁺ = 867.6	6.03	20
111-28	108-10	5	H	G	A	I	[M+H] ⁺ = 848.6	5.91	100
111-29	110-30	5	P	E	A	I	[M+H] ⁺ = 722.4	4.63	100
111-30	109-03	5	I	E	A	I	[M+H] ⁺ = 679.5	4.62	100
112-01	104	15	N	N	B	K	[M+Na] ⁺ = 952.7	5.01	47
112-02	104	4	C	C	Q	K	[M+H] ⁺ = 1320.5	6.99	76
112-03	104	1	E	E	R	K	[M+H] ⁺ = 1365.4	7.21	92
113-01	112-01	5	N	N	B	I	[M+H] ⁺ = 450.26	0.69	100
113-02	112-02	5	C	C	Q	I	[M+H] ⁺ = 840.4	4.53	100
113-03	104	5	I	I	M	I	[M+H] ⁺ = 324.2	0.62	100
114-01	68	1	S	S	L	K	[M+H] ⁺ = 1204.9	7.02	100
114-02	68	1	T	T	L	K	[M+H] ⁺ = 1096.5	6.82	100
115-03	68	1	U	U	L	K	[M+H] ⁺ = 1204.3	7.25	100
111-01-1	111-01	17	C	C	A	I	出発物質として	N/A	43
111-02-1	111-02	17	C	D	A	I	出発物質として	N/A	19.2
111-06-1	111-06	17	D	C	A	I	出発物質として	N/A	34.5
111-07-1	111-07	17	D	D	A	I	出発物質として	N/A	51
111-08-1	111-08	17	D	E	A	I	出発物質として	N/A	27
111-10-1	111-10	17	E	C	A	I	出発物質として	N/A	16
111-11-1	111-11	17	E	D	A	I	出発物質として	N/A	75
111-29-1	111-29	17	P	E	A	I	出発物質として	N/A	45

10

20

30

40

【 0 1 7 9 】

SM^{*} = 出発物質

M § = 合成方法（一般的な方法）

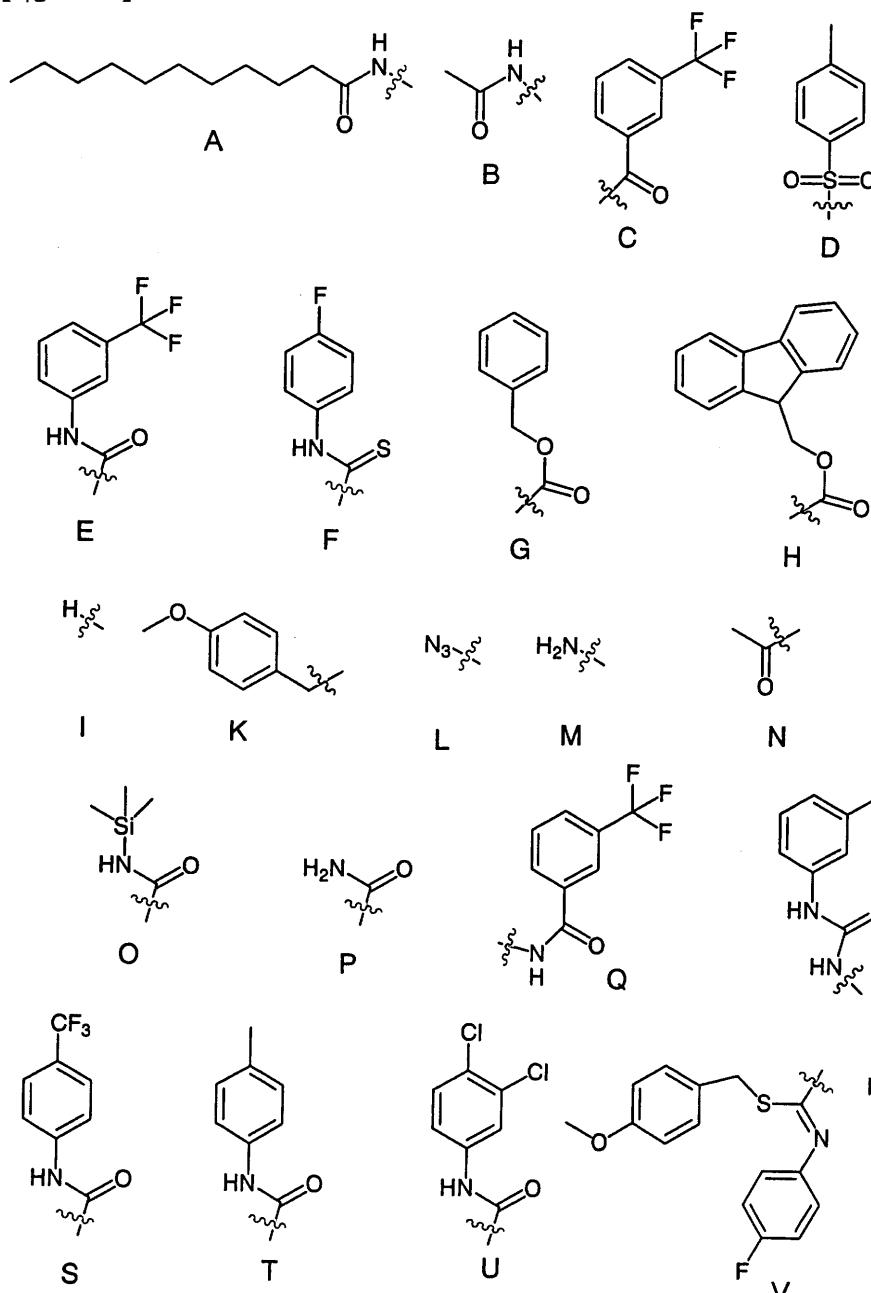
R t (分) ‡ : 第2表における全ての化合物を HPLC 方法 A によって分析した。

注意：使用される分析条件下で、アミノ基を含む化合物 (68, 104, 105, 107, 109 として分類される化合物) は、異常なプロードピークで溶出し、時々数分の幅がある；従って、多くの場合、これらは、無水酢酸でのアシル化を介して得られるアセトアミド誘導体として検出される。

第2表についての置換基

【 0 1 8 0 】

【化47】



10

20

30

40

【0181】

HPLC法

HPLC方法A

【0182】

【表3】

時間	H ₂ O%	MeCN%	フロー速度 mL/分
0	95	5	2
1	95	5	2
7	0	100	2
12	0	100	2

【0183】

Agilent SB Zorbax C18 4.6×50mm (5 μm, 80)

LC移動相：アセトニトリル：水 0.1% 融酸

50

H P L C 方法 B

【0184】

【表4】

時間	H ₂ O%	MeCN%	フロー速度 mL/分
0.00	95	5	
1.00	95	5	
20.00	0	100	

【0185】

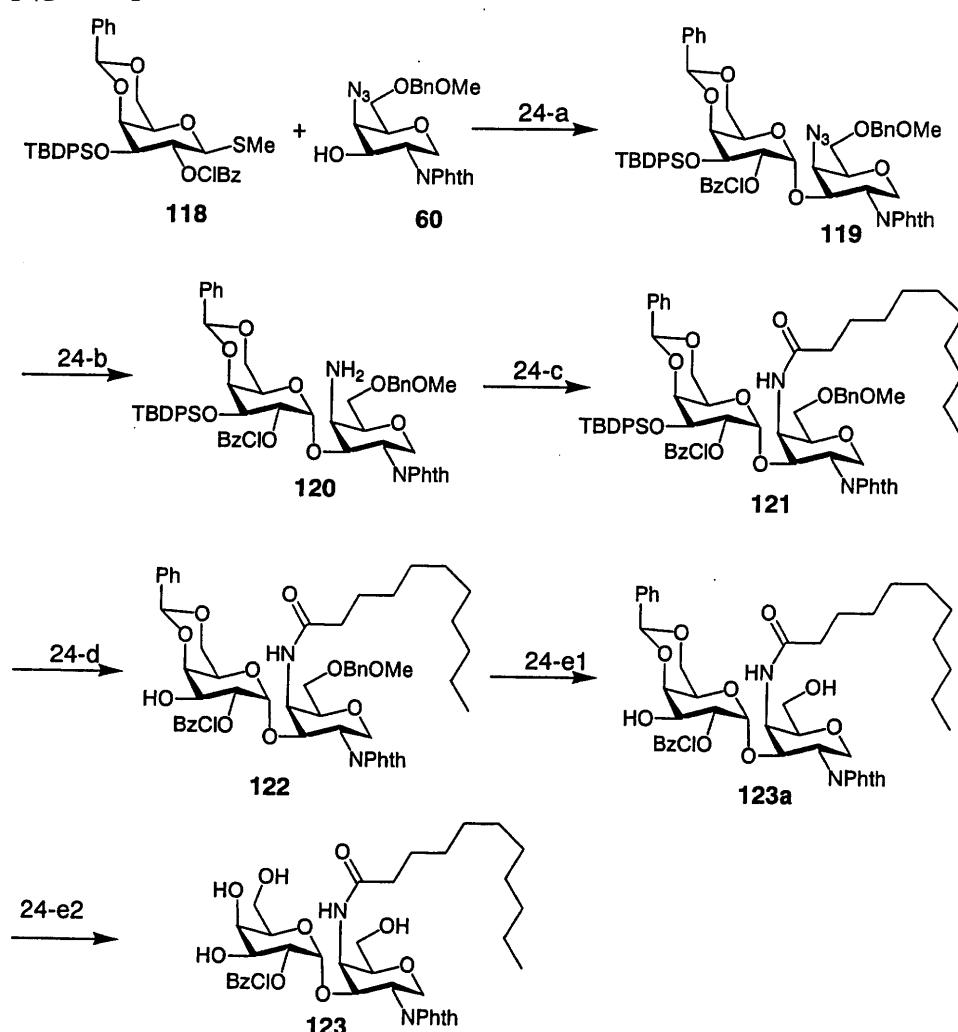
Agilent SB Zorbax C18 4.6 × 50 mm (5 μm, 80 °C)
LC 移動相：アセトニトリル：水 0.1% 鹽酸

実施例 24：1→4 結合二糖化合物の合成

多様性のための保護基の選択的除去 - パート 1

【0186】

【化48】



【0187】

24-a : グリコシル化

化合物 118 [1.0 mmol] および 60 [1.5 mmol] を乾燥ジクロロメタン [16 mL] 中に溶解し、室温で 1 時間、モレキュラーシーブ [4、酸洗浄] と攪拌した。次いで、混合物に、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン [1.6 mmol] および DMTST [1.6 mmol] を添加し、反応物を室温で攪拌した。2.5 時間後、さらに 60 [0.2 mmol]、2,6-ジ-tert-ブチルピリジン [0.2 mmol] および DMTST [0.2 mmol] を添加し、そして反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで

10

20

30

40

50

、反応をトリエチルアミンでクエンチし、溶媒を減圧下で除去して、生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル/酢酸エチル 2 : 1）によって精製し、無色の発泡体 [63%] として 119 を得た；HPLC 方法 A、R_t = 8.09 分、[M + Na]⁺ = 1087.56；¹H-NMR (CDCl₃)：8.00 (d, 2H, Ar), 7.82-7.65 (m, 2H, Ar), 7.95-7.14 (m, 19H, Ar), 6.90 (d, 2H, Ar), 5.52 (dd, 1H, H-2', J_{1'-2'}=3.4Hz, J_{2'-3'}=10.1Hz), 5.24 (d, 1H, H1'), 4.82 (s, 1H, CHPh), 4.72-4.63 (m, 2H), 4.54 (dd, 1H, H-3', J_{3'-4'}=3.6Hz), 4.38 (AB, 2H, CH₂Ar, J_{gem}=11.7Hz), 3.95-3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.49 (dd, 1H, J=5.9Hz, J=9.0Hz), 3.38 (dd, 1H, J=7.7Hz, J=9.2Hz), 3.37 (dd, 1H, H4', J_{4'-5'}<1Hz), 3.30 (dd, 1H, H1-a, J_{gem}=12.5Hz, J_{1a,2}=1.9Hz), 3.25 (m, 1H), 2.92 (dd, 1H, H-1b, J_{1b,2}<1), 0.88 (s, 9H, tBu). 10

24 - b : アジド還元

化合物 119 [0.164 mmol] を、一般的な方法 3 に記載される手順に従って処理した（N B : HPLC カラム（HPLC 方法 A）上で数分にわたって化合物は付着する）；[M + H]⁺ = 1039.53。粗生成物 120 の溶液を次の転換のために直接使用した。

【0188】

24 - c : アミドカップリング

粗 120 を、一般的な方法 7 に記載される手順に従ってウンデカン酸 120 mg [0.65 mmol] で処理した。121 を含む残渣をシリカカラム（勾配 石油エーテル/酢酸エチル 2 : 1 ~ 2% トリエチルアミンを含む、石油エーテル/酢酸エチル 1 : 1）で精製し、121 [51%]；HPLC 方法 A、R_t = 9.14 分、[M + Na]⁺ = 1229.69、および未反応 120 (31%) を得た。 20

【0189】

24 - d : シリルエーテル切断

D MF [3 mL] 中の 121 の溶液に、T HF [0.5 mL] および酢酸 [30 μL] 中の TBAF の 1 モル溶液を添加し、混合物を 65 ℃まで 6 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈して、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去し、粗 122 (ELSD による 100% 転換) を得た；HPLC 方法 A、R_t = 7.17 分、[M + H]⁺ = 969.55。 30

【0190】

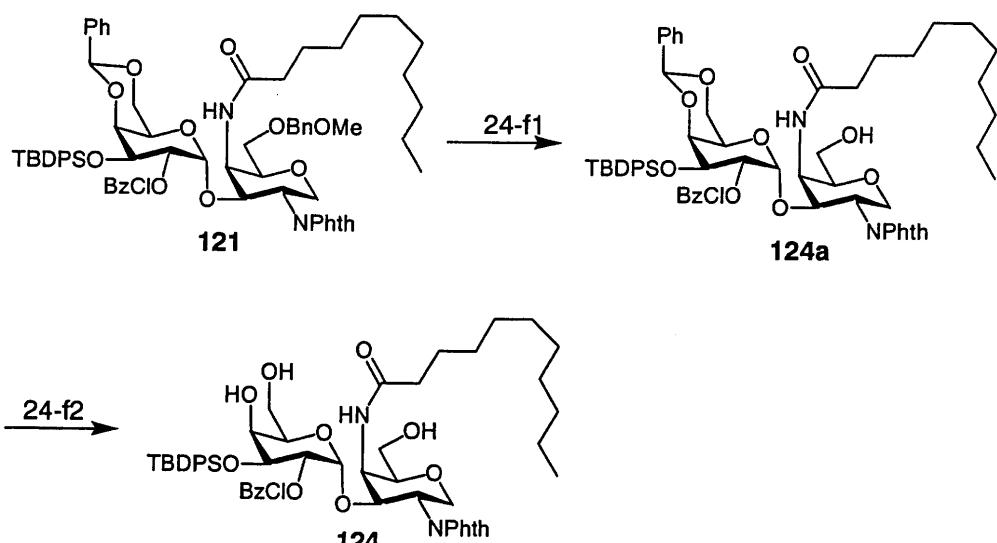
24 - e1 ~ e2 : 酸不安定な保護基の除去

(24 - e1) 粗 122 を、乾燥ジクロロメタン [5 mL] 中に溶解し、トリエチルシリラン [0.5 mL] およびトリフルオロ酢酸 [0.1 mL] を添加した。室温での 10 分間の攪拌後、123a への転換を完了した (HPLC 方法 A、R_t = 6.80 分、[M + H]⁺ = 849.50)。(24 - e2) 室温で 3 時間のさらなる攪拌により、123 (ELSD による 100% 転換) を得た；HPLC 方法 A、R_t = 6.71 分、[M + H]⁺ = 761.43。

多様性のための保護基の選択的除去 - パート 2

【0191】

【化49】



【0192】

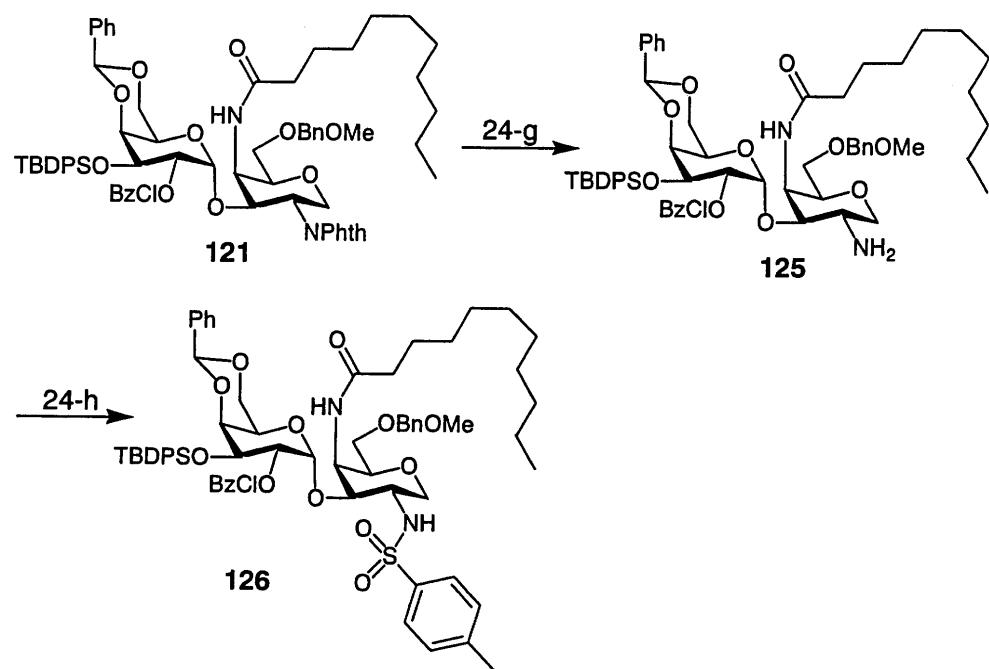
24-f1 ~ f2 : 酸不安定な保護基の除去

(24-f1) 化合物 121 [8 μm o l] を、乾燥ジクロロメタン [1 mL] およびトリエチルシラン [0.1 mL] 中に溶解し、トリフルオロ酢酸 [0.02 mL] を添加した。室温での2分間の搅拌後、124aへの転換を完了した (HPLC 方法A、Rt = 8.54分、[M+H]⁺ = 1187.49)。(24-f2) 室温で3時間のさらなる搅拌により、124 (ELSDによる100%転換)を得た；HPLC 方法A、Rt = 7.87分、[M+H]⁺ = 999.56。

多様性のための保護基の選択的除去 - パート3

【0193】

【化50】



【0194】

24-g : フタルイミド切断

エタノール [5 mL] 中の 121 [0.10 mm o l] の溶液に、ヒドラジン水和物 [0.05 mL] を添加し、溶液を20時間還流した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエンと共に同時蒸発させ、粗 125 (ELSDによる100%転換)を得た。生成物は、

HPLC (HPLC 方法 A)、 $[M + H]^+ = 1077.43$ で数分にわたり付着する。

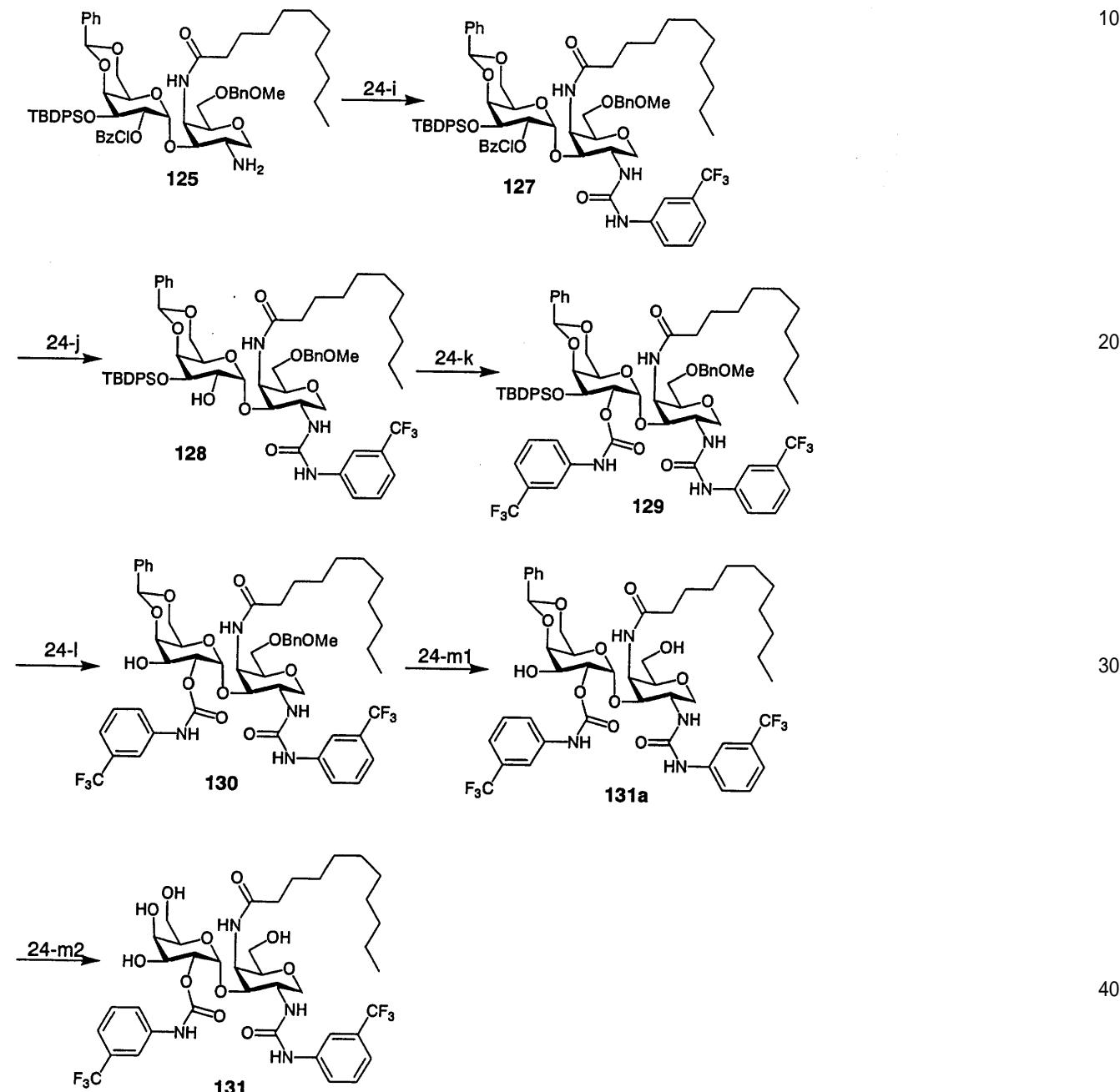
【0195】

24-g : スルホンアミド形成

化合物 125 [1.8 μmol] を、一般的な方法 14 に従ってトシリクロライド [5 mg] と反応させて、126 (ELSD による 100% 転換)、HPLC 方法 A、Rt = 9.25 分、 $[M + H]^+ = 1231.65$ 、 $[M + Na]^+ = 1253.63$ を得た。
多様性のための保護基の選択的除去 - パート 4

【0196】

【化51】



【0197】

24-i : ウレア形成

化合物 125 [0.10 mmol] を一般的な方法 1 に従って、3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート [0.4 mmol] と反応させて、127 (ELSD により 73% 純度)；HPLC 方法 A、Rt = 9.04 分、 $[M + H]^+ = 1264.75$ を得た。

【0198】

24-j : エステル切断

化合物127 [0.10mmol]を、(MeOHのみが溶媒として使用されるということを除いて)一般的な方法2に記載される手順に従って処理し、粗128を得た; HPLC 方法A、R_t = 8.60分、[M + H]⁺ = 1126.48、[M + H]⁺ = 1148.46。

【0199】

24-k : カルバメート形成

乾燥DMF [5mL]中の128 [0.10mmol]の溶液に、3-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート [0.4mmol]およびDBU [45μL]を添加し、溶液を80まで20時間加熱した。反応混合液を、酢酸エチルで希釈して、飽和重炭酸ナトリウム溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去して129を得た。
10

【0200】

24-l : シリルエーテル切断

DMF [3mL]中の129の溶液に、THF [0.5mL]および酢酸 [30μL]中のTBAFの1M溶液を添加し、反応混合物を65まで6時間加熱した。反応混合液を、酢酸エチルで希釈し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で除去して粗130を得た。
20

【0201】

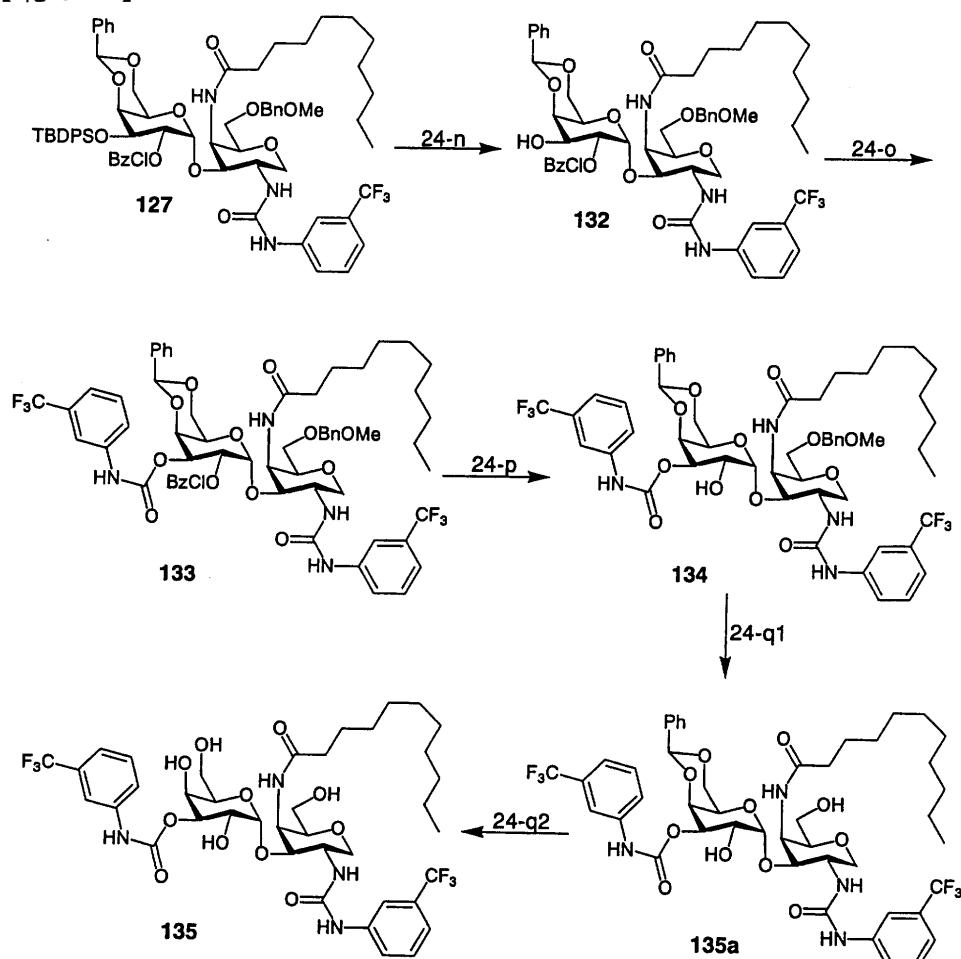
24-m1 ~ 24-m2 : 酸不安定な保護基の除去

(24-m1)ジクロロメタン [5mL]中の化合物130の溶液に、トリエチルシリラン [0.5mL]およびトリフルオロ酢酸 [0.1mL]を添加した。室温で2時間の搅拌後、131aへの転換が完了した。(24-m2)室温で3時間のさらなる搅拌により、定量的に131を得た。

多様性のための保護基の選択的除去 - パート5

【0202】

【化52】



【0203】

24-n : シリルエーテル切断

D MF [3 mL] 中の 127 の溶液に、 THF [0.5 mL] および酢酸 [30 μ L]
中の TBAF の 1 M 溶液を添加し、混合物を 65 まで 6 時間加熱した。反応混合液を、
酢酸エチルで希釈し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水で洗浄し、硫酸マグネシウム
で乾燥し、溶媒を減圧下で除去して粗 132 を得た。

【0204】

24-o : カルバメート形成

D MF [5 mL] 中の 132 [0.10 mmol] の溶液に、 3 - トリフルオロメチル
フェニルイソシアネート [0.4 mmol] および DBU [45 μ L] を添加し、溶液を
80 まで 20 時間加熱した。反応混合液を、酢酸エチルで希釈して、飽和重炭酸ナトリ
ウム溶液および水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして溶媒を減圧下で除去して
133 を得た。

【0205】

24-p : エステル切断

化合物 133 [0.10 mmol] を、(MeOHのみが溶媒として使用されることを除いて)
一般的な方法 2 に記載される手順に従って処理した。

【0206】

24-q1 ~ 24-q2 : 酸不安定な保護基の除去

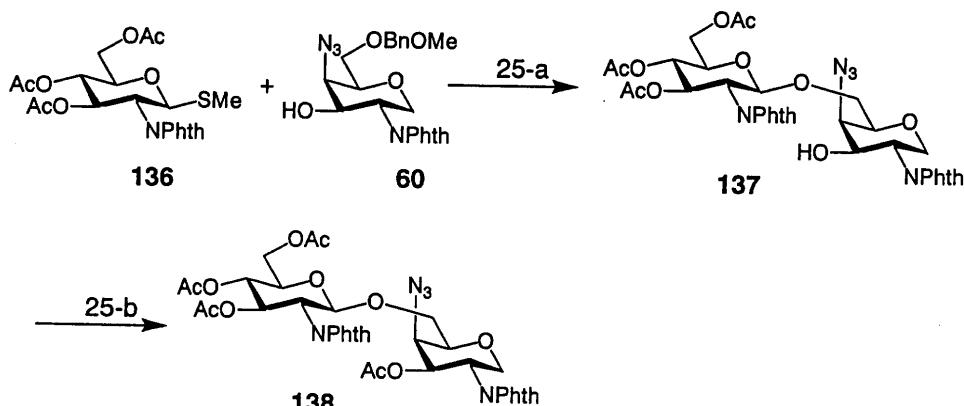
(24-q1) 化合物 134 を乾燥ジクロロメタン [5 mL] に溶解し、トリエチルシ
ラン [0.5 mL] およびトリフルオロ酢酸 [0.1 mL] を添加した。室温で 2 分の攪
拌後、135aへの転換が完了した。(24-q2) 室温で 3 時間のさらなる攪拌により
135を得た。

【0207】

実施例25：薬物発見のための 1 6 結合二糖化合物の合成 - 1

【0208】

【化53】



【0209】

25-a : グリコシリル化

ジクロロエタン [8 mL] 中の 60 [0.48 mmol] および 136 [0.70 mmol] の溶液に、DMTST [0.48 mmol] を添加し、混合物を室温で 45 分間攪拌した。その間に、さらに DMTST [0.21 mmol] を添加し、20 分の攪拌後、反応をトリエチルアミン [0.5 mL] の添加によってクエンチした。次いで、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、10% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発し、生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル/酢酸エチル 1:1）によって精製し、無色発泡体 [59%] として 137 を得た；HPLC 方法 A、Rt = 5.06 分、[M + Na]⁺ = 758.49。

【0210】

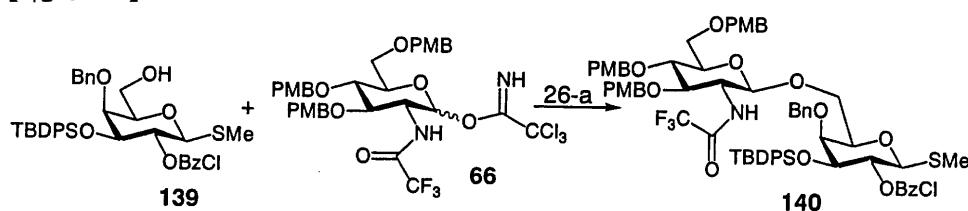
25-b : アセチル化

ピリジン [0.2 mL] 中の 137 [2 mg] の溶液に、無水酢酸 [50 μL] を添加し、引き続き反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合液をジクロロメタンで希釈し、10% クエン酸、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発して 138 を得た；¹H-NMR (CDCl₃)：7.85-7.62 (m, 8H, Ar), 5.75 (dd, 1H, H-3', J_{2',3'}=10.4Hz, J_{3',4'}=8.8Hz), 5.70 (dd, 1H, H-3, J_{2,3}=11.0Hz, J_{3,4}=3.4Hz), 5.39 (d, 1H, H-1', J_{1',2'}=8.7Hz), 5.12 (dd, 1H, H-4', J_{4',5'}<1Hz), 4.64 (ddd, 1H, H-2), 4.25 (dd, 1H, H-2'), 4.00 (dd, 1H, H-4), 3.88-3.76 (m, 3H, H-1a, H-5, H-5'), 3.70-3.52 (m, 5H, H-1b, H-6a, H-6b, H-6a', H-6b'), 2.07, 1.98, 1.87, 1.71 (each s, 3H, Ac).

実施例26：薬物発見のための 1 6 結合二糖化合物の合成 - 2

【0211】

【化54】



【0212】

26-a . 1 6 結合二糖の形成

1,2-DCE [2.6 mL] 中のチオグリコシド 139 [0.154 mmol]、トリクロロアセトイミデート 66 [チオグリコシドに対して 1.5 当量] および 4 オングス

トロームのモレキュラーシーブ [0.26 g] の溶液を、室温で15分間攪拌した。この間に、TMSOTf [0.3当量] を添加した。反応液を30分間攪拌し、この間に、トリエチルアミン [2 mL] の添加によって反応をクエンチした。反応混合液を、DCMで希釈し、ろ過し、得られた濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー [トルエン/アセトン、20:1] によって精製し、無色の発泡体 [58%] として生成物を得た；HPLC方法A、R_t = 8.02分、[M + Na]⁺ = 1316; ¹H-NMR, CDCl₃ δ 4.07 (d, 1-H, H-1a J_{1,2}=9.2 Hz), 4.42 (d, 1-H, H-1b, J_{1,2}=8.2 Hz)は、2つの結合を示す。

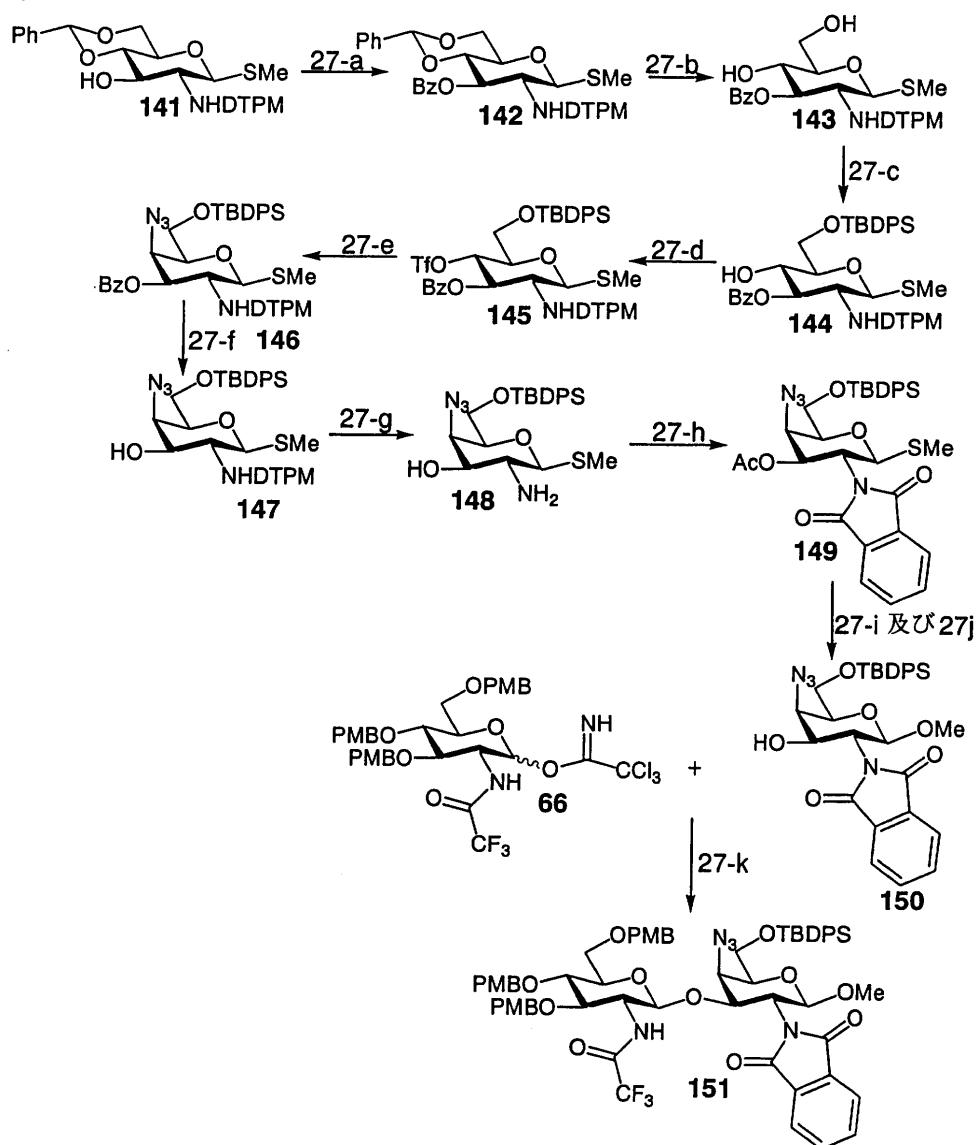
【0213】

実施例27：薬物発見のためのメチルグリコシド二糖の合成

10

【0214】

【化55】



【0215】

27-a. 3-OH位のベンゾイル化

0で1,2-ジクロロメタン [140 mL] 中の141 [37.2 mmol] の溶液に、DMAP [2当量] およびベンゾイルクロライド [1.5当量] を添加した。反応混合液を室温まで戻し、2時間攪拌した。メタノールを添加し、反応混合液をさらに15分間攪拌した。次いで、反応混合液をCHCl₃で希釈し、10%クエン酸溶液、飽和NaHCO₃溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、減圧下で濃縮した。化合物をシリカのプラグを通過させて142を得、さらなる精製なしで、次の工程において

50

直接使用した。

【0216】

27-b. ベンジリデン切断

M e C N / M e O H / H 2 O [2 : 1 : 0 . 1 , 1 5 5 m L] の混合液中のチオグリコシド 142 [36 . 7 mmol] の溶液に、p - トルエンスルホン酸 [200 mg] を添加した。得られた反応混合液を 75 度で 2 時間攪拌した。反応物を室温まで冷却させ、水 [50 mL] を添加し、揮発性溶媒 [M e C N および M e O H] を減圧下で除去した。得られた懸濁液をろ過し、回収した固体を、さらに水で洗浄し、続いて石油エーテルで洗浄し、次いで減圧下で乾燥して純粋な 143 [98 %] を得た； [M + H] ⁺ = 480 . 3 、 (E L S D により 99 . 8 % 純粋) ; H P L C 方法 A 、 R t = 3 . 8 0 分。

10

【0217】

27-c. 6-OH基のシアリル保護

ピリジン [20 mL] 中のジオール 143 [10 mmol] の懸濁液に、イミダゾール [1 mmol] を添加し、次いで得られた反応混合液を 120 度まで加熱した。この間に、T B D P S - C 1 [12 mmol] を分割して添加し、反応液を 120 度で 1 時間攪拌した。この時間後、さらに T B D P S - C 1 [0 . 4 当量] を添加し、反応液をさらに 1 時間攪拌した。次いで反応混合液を冷却し、揮発物を減圧下で除去した。残渣を D C M 中に取り、1モル H C 1 溶液で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、溶媒を減圧下で除去した。残渣を石油エーテルで洗浄し、白色固体 [99 %] として純粋な 144 を得た； H P L C 方法 A 、 R t = 6 . 6 6 分 (E L S D により 100 % の純度) ； [M + H] ⁺ = 718 . 5 7 。

20

【0218】

27-d. 4-O-トリフラートの形成

D C M [20 mL] 中の 144 [2 mmol] の溶液に、ピリジン [4 mmol] を添加し、得られた混合液を 0 度まで冷却した。この間に、トリフリックアンハイドライド (triflic anhydride) [3 . 2 mmol] をゆっくりと添加して、次いで反応混合物を室温まで戻した。反応液を室温で 1 時間攪拌し、この間に、D C M で希釈し、0 . 5 モルの H C 1 溶液で洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、そして溶媒を減圧下で除去して純粋な 145 [100 %] を得た； H P L C 方法 A 、 R t = 7 . 6 3 分、 [M + H] ⁺ = 850 . 6 6 。

30

【0219】

27-e. アキシャルアジド誘導体の形成

D M F 中のトリフラート 145 [1 mmol] の溶液に、N a N ₃ [3 mmol] を添加し、得られた反応混合液を室温で 10 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣を水で洗浄し、続いて石油エーテルで洗浄した。次いで、固体を乾燥して、生成物 146 [99 %] を得た； H P L C 方法 A 、 R t = 7 . 2 3 分、 [M + H] ⁺ = 743 . 5 。

【0220】

27-f. エステル交換反応によるベンゾイル基の除去

化合物 147 を一般的な方法 2 に記載される手順に従って調製し、カラムクロマトグラフィー [30 % 酢酸エチル / 石油エーテル] によって精製し、白色固体 [83 %] を得た； H P L C 方法 A 、 R t = 6 . 5 3 分、 [M + H] ⁺ = 639 . 2 。

40

【0221】

27-g. 2-アミノ基の脱保護

室温で D M F / M e O H [1 : 2 , 45 mL] 中の糖 147 [4 . 29 mmol] の溶液に、ヒドラジン水和物 [0 . 52 mL] を添加した。反応混合液を 2 時間攪拌し、この間に、ろ過し、ろ過した固体をメタノールで洗浄した。濾液を合わせて、溶媒を減圧下で除去し、C H C l ₃ 中に取り、飽和したブラインで洗浄し、乾燥し (M g S O ₄) 、そして溶媒を減圧下で再び除去して、白色固体 148 [88 %] を提供した； H P L C 方法 A 、 R t = 5 . 9 6 分、 [M + H] ⁺ = 473 . 3 。

【0222】

50

27-h. 2-アミノ基の脱保護

MeOH [1.25 mL] 中の糖 148 [0.22 mmol] の溶液に、無水フタル酸 [0.4 mmol] およびトリエチルアミン [1滴] を添加して、溶液を一晩攪拌した。次いで、反応混合液を減圧下で濃縮した。残渣を乾燥ピリジン [0.25 mL] 中に溶解し、0まで冷却し、無水酢酸 [60 μL] を滴下した。反応物を一晩攪拌した。次いで、反応液を濃縮し、残渣を CHCl₃ に取り、10%クエン酸溶液、飽和重炭酸ナトリウム溶液、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去し、そして残渣をカラムクロマトグラフィー [20%酢酸エチル/石油エーテル] によって精製し、白色固体 149 [64%] として生成物を得た；HPLC 方法 A、Rt = 7.29 分、[M + Na]⁺ = 645.35。

10

【0223】

27-i. O-メチルグリコシドを形成するためのグリコシル化

DCM [5 mL] 中の糖 149 [0.775 mmol] の溶液に、3オングストロームのモレキュラーシーブ、MeOH [12 mmol] および最後に DMTST [2.32 mmol] を添加した。反応混合液を 30 分間攪拌し、この時間に、反応をトリエチルアミン [2.37 mmol] でクエンチし、ろ過し、そして濾液を減圧下で濃縮した。残渣を DCM 中に取り、水、10%クエン酸溶液、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和ブラインで洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去して黄色オイルを提供した。オイルを、カラムクロマトグラフィー [20%酢酸エチル/石油エーテル] によって精製し、黄色オイル [79%] として生成物を得た；HPLC 方法 A、Rt = 7.20 分、[M + Na]⁺ = 651.3。

20

【0224】

27-j. ゼンプレン (Zemplen) 脱保護

化合物 150 を一般的な方法 2 に記載される手順に従って調製し、カラムクロマトグラフィー [25%酢酸エチル/石油エーテル] によって白色固体 [67%] として精製した；HPLC 方法 A、Rt = 6.88 分、[M + Na]⁺ = 609.7。

【0225】

27-k. O-Me グリコシド、1-3 結合二糖の形成

ドナー 60 [0.128 mmol] およびアクセプター [85.2 mmol] を 1,2-DCE [1.0 mL] に溶解した。4オングストロームのモレキュラーシーブを添加して、混合物を 15 分間攪拌した。次いで、TMSOTf [2.8 μmol] を添加し、反応を 90 分間攪拌した。次いで、反応混合物をトリエチルアミンでクエンチし、CHCl₃ で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー によって精製し、151 [20%] を得た；HPLC 方法 A、Rt = 7.60 分、[M + Na]⁺ = 1226.67。

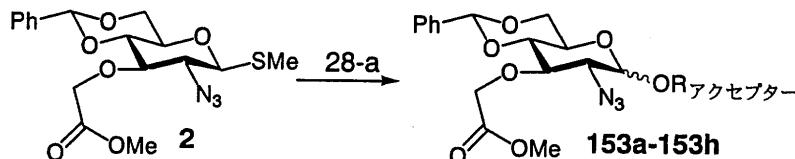
30

【0226】

実施例 28：代替的に結合した二糖足場の形成

【0227】

【化 56】



40

【0228】

28-a. 二糖 (153-a ~ 153-h) を得るためのトリクロロアセトイミデートドナーでのグリコシル化

乾燥 1,2-ジクロロエタン (84 mL) 中のアクセプター分子 152a ~ 152h (1.8 mmol) およびドナー 2 (2.7 mmol) の溶液に、3A 酸洗浄分子ペレット (4 g) を添加し、得られた混合物を 20 分間攪拌した。次いで、混合物に、メチルトリ

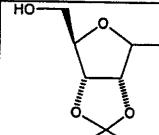
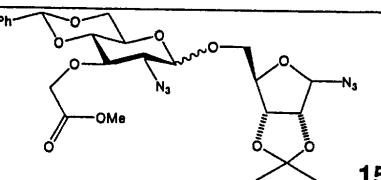
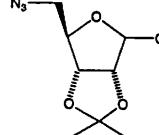
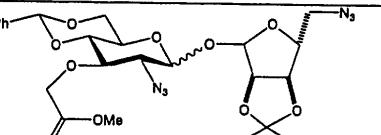
50

フラート（乾燥 1, 2 - ジクロロエタン中の 0.1 M 溶液の 1.8 mL、0.18 mmol）を添加し、次いで反応物を 30 分間攪拌した。この時間後、トリエチルアミン（6 mL）を添加し、懸濁液をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、全ての溶媒を減圧下で除去した。この残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、以下の第 3 表に示されるような表題化合物を得た。

第 3 表：ドナー 2 とのグリコシル化由来の二糖生成物

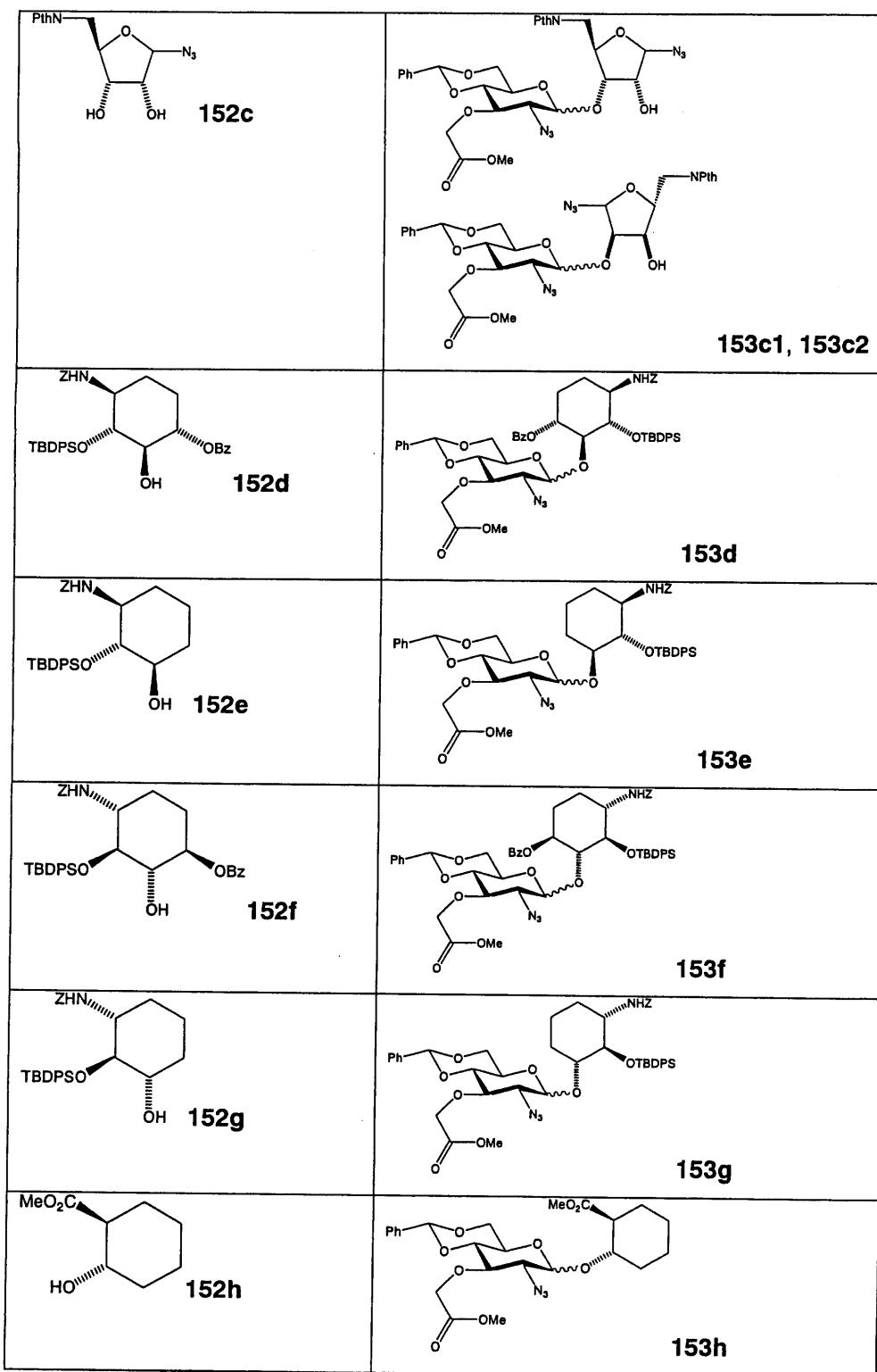
【0229】

【表 5】

アクセプター	生成物
 152a	 153a
 152b	 152b

10

20



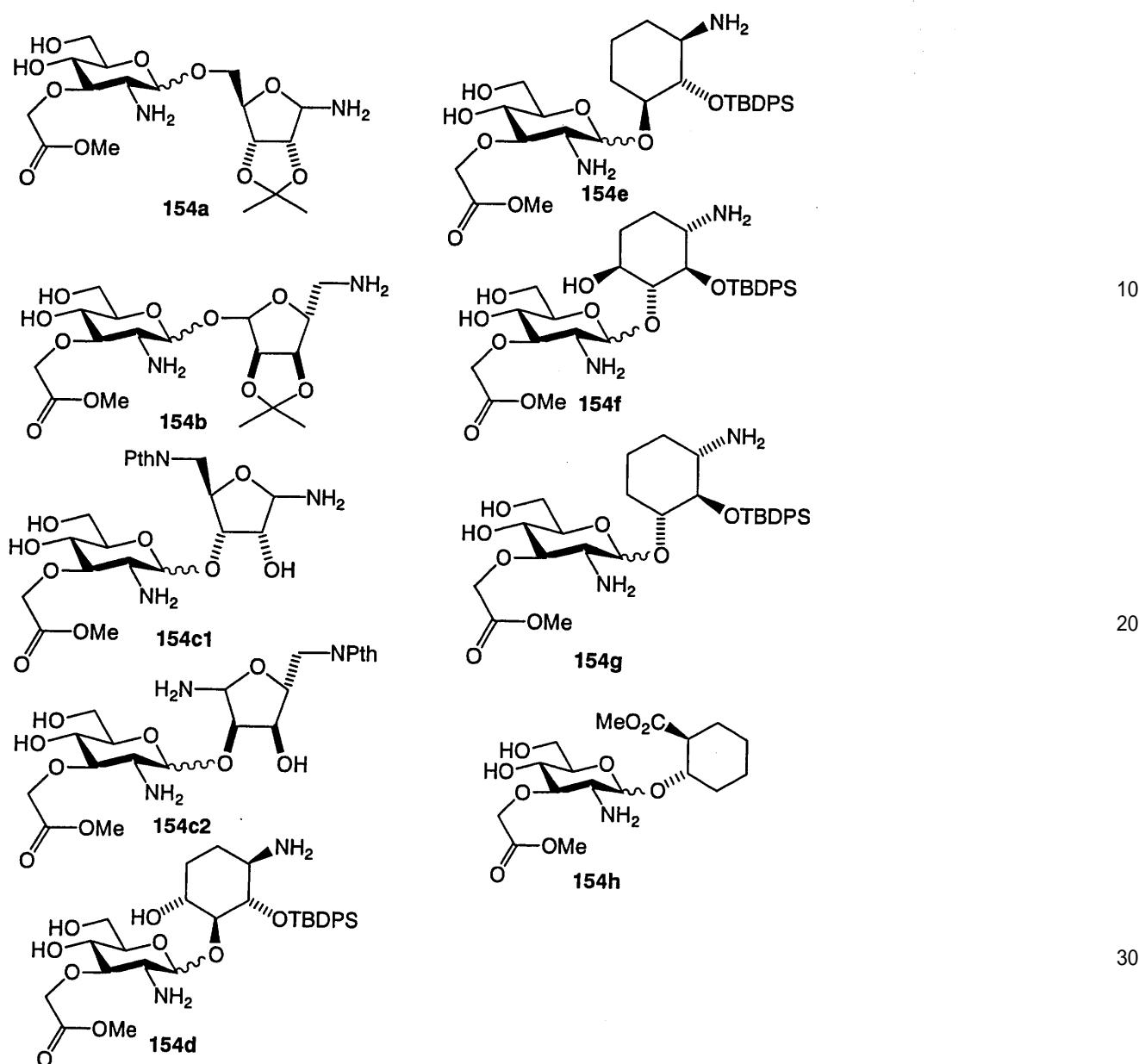
【 0 2 3 0 】

2 8 - b . アジド還元および脱保護 (1 5 4 a ~ 1 5 4 h)

化合物 153a ~ 153h を、エタノール中の活性炭上の触媒性 10 % パラジウムで、1 時間 60 psi で水素化分解し (hydrogenolysed)、ろ過および蒸発して、ベンジリデン環がまた以下の表に示されるように切断された対応するジアミンを得た。これらのジアミンは、さらなる反応のために粗形態で使用され得る。

【 0 2 3 1 】

【化57】



【0232】

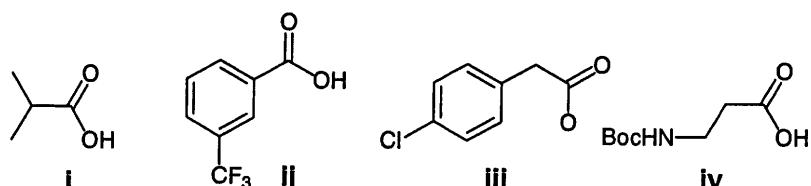
28-c. アミド形成 - HBTUカップリング (155a ~ 155h)

化合物 155a (i) ~ 155a (iv) から 155h (i) ~ 155h (iv) を、コンビナトリアル様式で、一般的な方法4に記載される手順に従って、カルボン酸とのジアミン 154a ~ 154h との反応によって調製する。この全てのジアミンは、過剰の全てのカルボン酸と反応されて、ビス-アミド生成物を生成し得る。

第4表：以下に示される酸 i ~ iv はジアミンと反応されて列挙されるような生成物を生じる

【0233】

【表6】



ジアミン	酸			
	I	II	III	IV
154a	155a(i)	155a(ii)	155a(iii)	155a(vi)
154b	155b(i)	155b(ii)	155b(iii)	155b(vi)
154c1	155c1(i)	155c1(ii)	155c1(iii)	155c1(vi)
154c2	155c2(i)	155c2(ii)	155c2(iii)	155c2(vi)
154d	155d(i)	155d(ii)	155d(iii)	155d(vi)
154e	155e(i)	155e(ii)	155e(iii)	155e(vi)
145f	155f(i)	155f(ii)	155f(iii)	155f(vi)
154g	155g(i)	155g(ii)	155g(iii)	155g(vi)
154h	155h(i)	155h(ii)	155h(iii)	155h(vi)

10

20

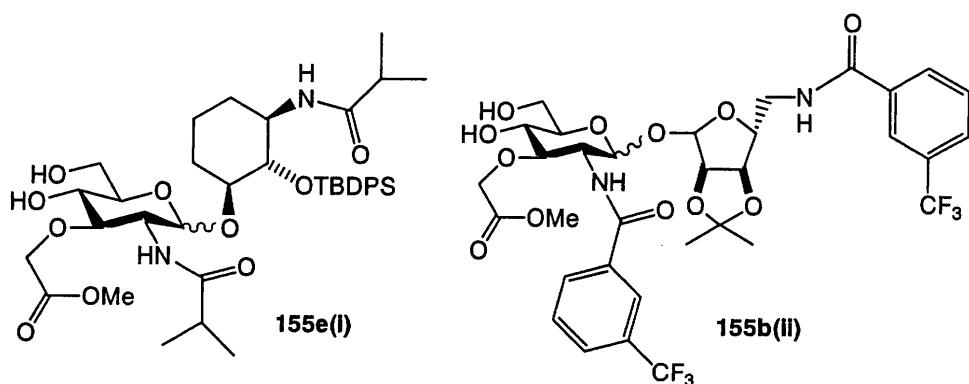
30

【0234】

第4表の例

【0235】

【化58】



【0236】

28-d. シリル脱保護

t-ブチルジフェニルシリル基を、テトラブチルアンモニウムフルオライドでのN,N-ジメチルホルムアミド中のシリル化化合物の処理によって、化合物155(適切な場合)より除去し、続いて、減圧下で溶媒を除去し、そしてC18 HPLCカラムでの質量に基づく分画によって精製する。

【0237】

実施例29：代替的にアミド結合した二糖足場の形成

アジドのアミンへの還元

アミノ糖は、一般的な方法3において記載される手順に従って、対応するアジド糖の還元によって得られ得る。あるいは、アジドは、30分間、メタノール中の活性炭上の5%パラジウム上での大気圧での水素化分解によって選択的に還元される。後者の方法は、ベ

40

50

ンジルエーテルの存在下でのアジドの還元に適している。溶液のろ過および減圧下での溶媒の除去は、さらなる反応について適した粗アミノ糖を生じる。水素化分解はまた、化合物 152d からカルボベンジルオキシ基を除去するために使用される（実施例 28 において使用されるアミンを参照のこと）。

【0238】

無水物の形成およびアミンとの反応

無水物は、以下の一般的な方法によって形成される。アゼライン酸(Azaleic acid)モノメチルエステル、スペリン酸モノメチルエステルまたはフマル酸モノエチルエステル [2 当量] を、無水ジクロロメタンに溶解し、10ミリモル溶液を形成する。この溶液に、ジイソプロピルカルボジイミド [1当量] およびトリエチルアミン [1当量] を添加し、溶液を室温で45分間攪拌する。この時間後、酸無水物の溶液を蒸発させ、N,N-ジメチルホルムアミドに再溶解し、10ミリモル溶液を形成し、N,N-ジメチルホルムアミド中の粗糖アミン（実施例 28 において使用されるアミンより選択される）の溶液に添加する。反応混合液を1時間攪拌する。反応混合液を水でクエンチし、pH 4まで酸性化し、酢酸エチルで抽出し 10% 炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し直して、粗糖アミドを得る。溶媒を減圧下で除去し、粗エステルのウェットメタノール溶液に、5当量の水酸化リチウムを添加することによってエステル加水分解する。この混合物の酸性化に続く減圧下での溶媒の除去により、シリカゲルの短いベッドを通過することによって部分的に精製される粗ハーフ酸アミド(crude half acid amide)を生じる。全ての他の保護エステルが切断された粗材料は、さらなる反応に適している。このプロセスによって形成される化合物は、以下の実施例 29 において形成されるハーフ酸アミドにおいて表示される。

10

20

30

30

40

【0239】

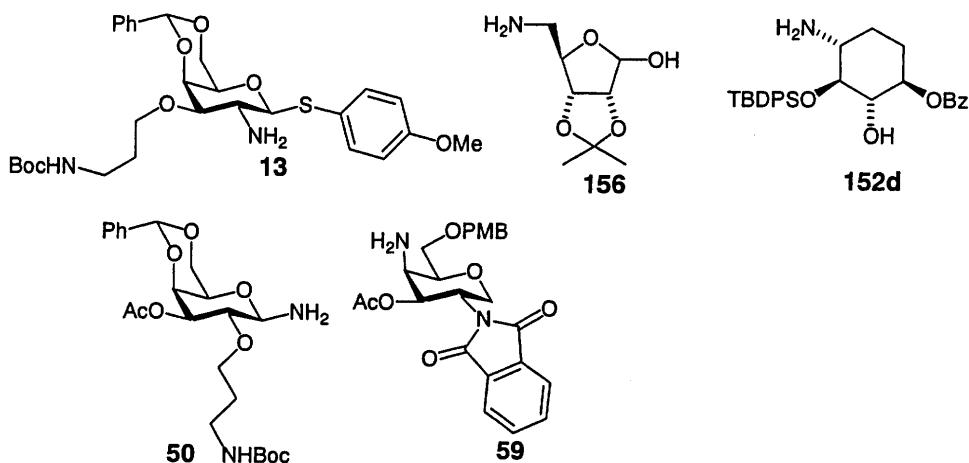
ダイマー誘導体の形成

粗糖ハーフ酸アミドは、次いで、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解され、1当量のエチルジイソプロピルアミン、1当量のHBTUおよび最後に1.3当量の粗糖アミンで処理される。反応混合物は、室温で30~60分攪拌され、水の添加によってクエンチされ、溶媒は減圧下で除去される。粗残渣は、最終的に、質量ベースの分画によって精製され、所望のビスアミド結合足場を与える。酸およびアミンのコンビナトリアルマトリックスは、第5表において例示されるような広範に多様なビスアミド結合足場を生じる。

実施例 29 において使用されるアミン：

【0240】

【化59】

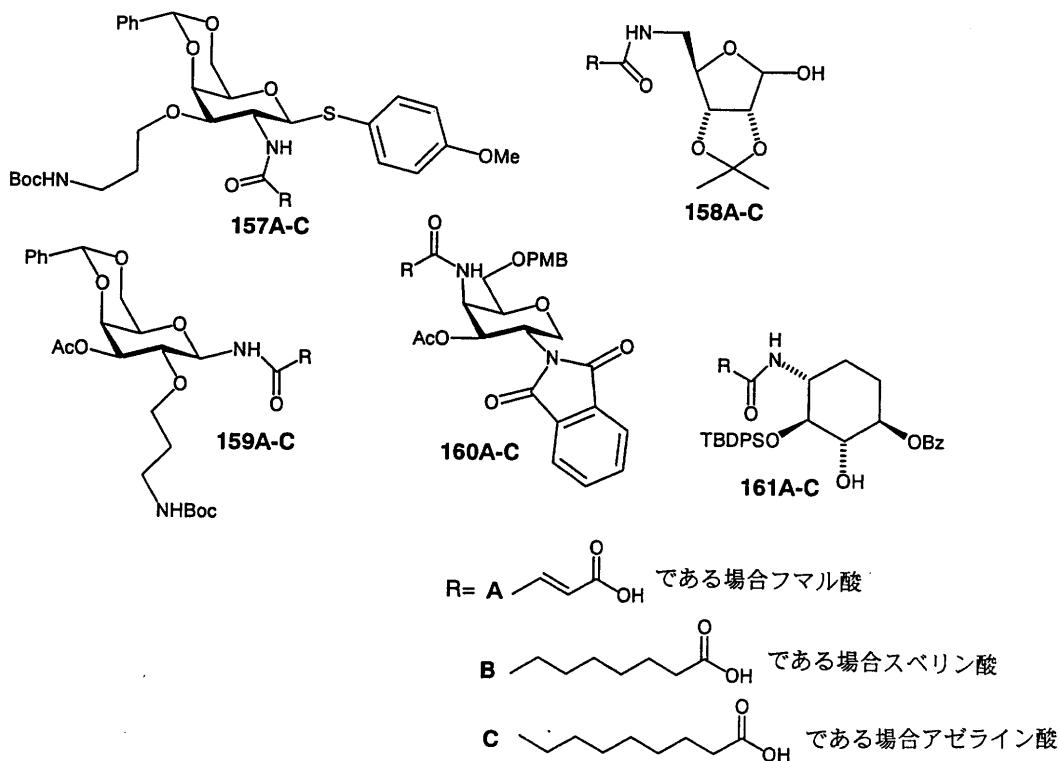


【0241】

実施例 29 において形成されるハーフ酸アミド：

【0242】

【化60】



【0243】

第5表：「実施例29において使用されるアミン」由来の化合物と「実施例29において形成されるハーフ酸アミド」との反応から生じる生成物

【0244】

【表7】

酸	アミン				
	13	156	50	59	152d
157A	157A13				
157B	157B13				
157C	157C13				
158A	158A13	158A156			
158B	158B13	158B156			
158C	158C13	158C156			
159A	159A13	159A156	159A50		
159B	159B13	159B156	159B50		
159C	159C13	159C156	159C50		
160A	160A13	160A156	160A50	160A59	
160B	160B13	160B156	160B50	160B59	
160C	160C13	160C156	160C50	160C59	
161A	161A13	161A156	161A50	161A59	161A152d
161B	161B13	161B156	161B50	161B59	161B152d
161C	161C13	161C156	161C50	161C59	161C152d

30

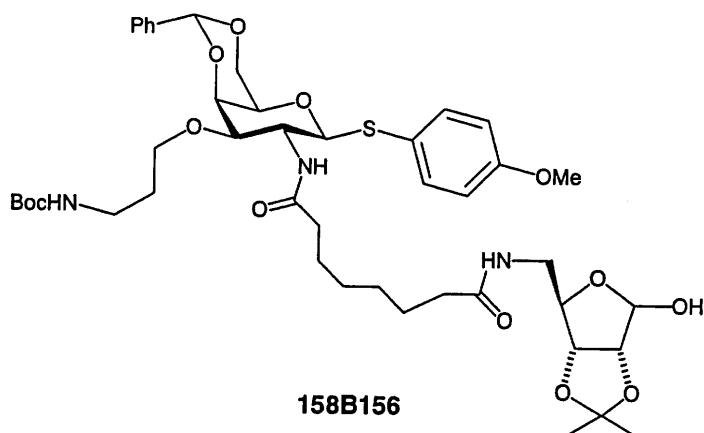
40

【0245】

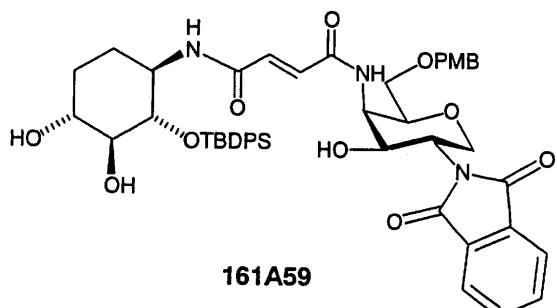
第5表由来の構造例

【0246】

【化61】



10



20

【0247】

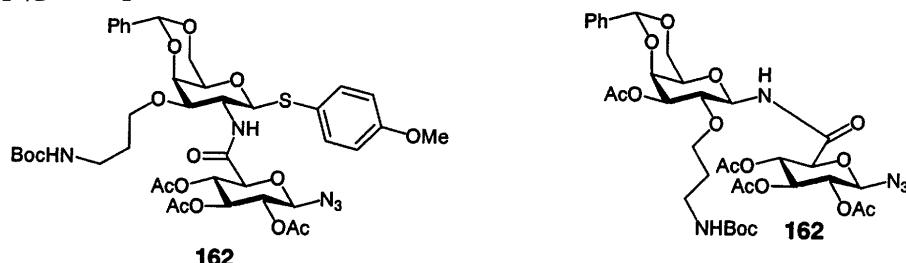
実施例30：アミド結合二糖足場の形成

グルクロン酸14をN,N-ジメチルホルムアミドに溶解して10ミリモル溶液を形成する。この溶液に、トリエチルアミン[1.1当量]を添加し、続いてHBTU[1.05当量]を添加する。混合物を室温で3時間攪拌し、その後、実施例29において調製されるように[アミン13, 156, 152d, 50および59]、アミンの濃縮溶液[20~30ミリモル；1当量]を迅速に添加する。反応混合物をさらに45分攪拌し、次いで等量の水中の10%クエン酸でクエンチし、酢酸エチルで抽出する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧除去して、カラムクロマトグラフィーによってさらに精製される粗生成物を生じ、所望の生成物を得る。

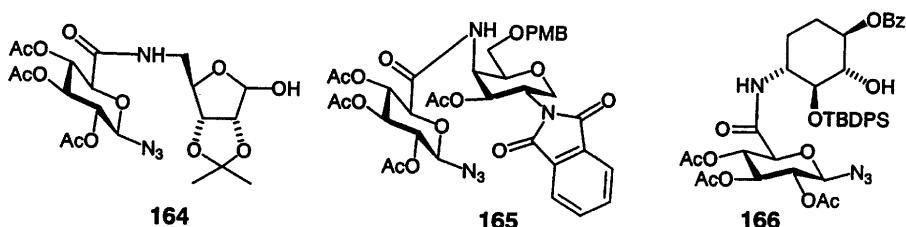
反応生成物：

【0248】

【化62】



30



40

【0249】

50

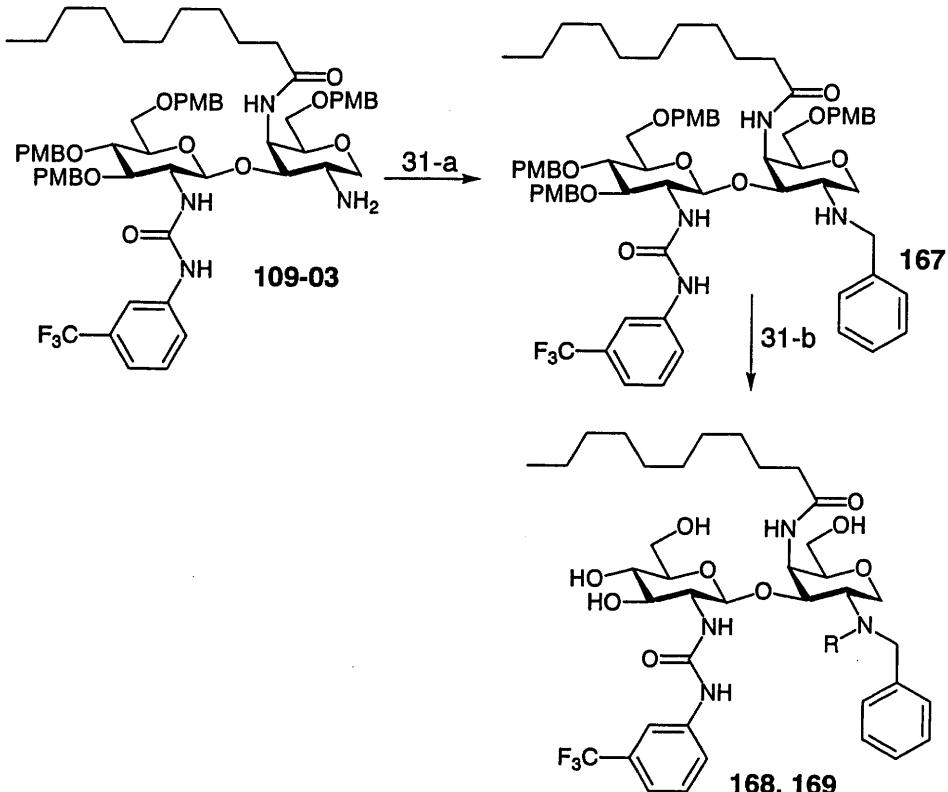
Boc、イソプロピリデンおよびベンジリデン保護基は、一般的な手順5に従ってTFAでの処理によって除去され得、アセテートおよびベンゾエート保護基は、一般的な手順2に従って除去される。

【0250】

実施例31：アルキル化された2-デオキシ-2-アミノ二糖化合物の合成

【0251】

【化63】



【0252】

31-aおよび31-b. Nアルキル化

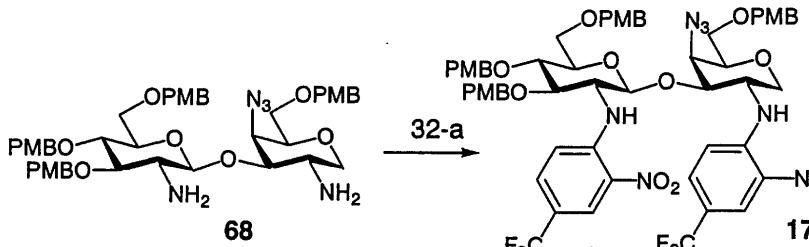
(31-a) THF / MeOH [84 μL / 9.4 μL] 中の糖109-03 [7.4 mg] の溶液に、ベンズアルデヒド [0.71 μL] を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、混合物に酢酸 [0.5 μL] およびNaCNBH₃ [0.8 mg] を添加し、反応物を室温で一晩攪拌した。反応を中和して、減圧下で濃縮した。残渣をDCM中に取り、飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、そして溶媒を減圧下で除去した。(31-b) 残渣をAc₂O / ピリジン [1 : 3] 溶液で、分析目的で2時間処理した；HPLC方法A、Rt (168モノベンジル化 - モノアセチル化) = 7.56分、(169ビス - ベンジル化) = 8.77分；モノ - ベンジル化 - モノアセチル化 [M + H]⁺ = 1391.9、ビス - ベンジル化 [M + H]⁺ = 1339.9。

【0253】

実施例32：ベンズイミダゾール化合物の合成

【0254】

【化64】



【0255】

32-a. フッ素置換

DMF [250 μL] 中の 3 - フルオロ - 2 - ニトロ - トリフルオロメチルベンゼン [0.0715 mmol]、トリエチルアミン [0.0861 mmol] の溶液を、ジアミン 68 [0.0241 mmol] を含むフラスコに添加した。次いで、得られた反応混合物を、50 °で 16 時間攪拌した。この間に、混合物を冷却し、生成物を分取 TLC [移動相酢酸エチル] によって精製した。生成物を定量的な収率で回収した；HPLC 方法 A、Rt = 7.51 分、[M + Na]⁺ = 1230.6。

【0256】

32-b. ベンズイミダゾールの形成

SnCl₂ の溶液 [DMF 中の 0.32 モルの SnCl₂ · H₂O の 300 μL] を、化合物 170 [2.48 μmol] を含むフラスコに添加した。次いで、反応混合物を 80 °で 16 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc / H₂O [1 : 1, 5 mL] で希釈し、セライトのパッドを通してろ過した。濾液を水層および有機層に分離し、有機層を H₂O で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去して、生成物 171 および 172 の混合物を得た；HPLC 方法 A、Rt (171) = 7.18 分、Rt (172) = 7.41 分；[M + H]⁺ (171) = 1186.8、[M + H]⁺ (172) = 11.58.8。

【0257】

実施例 33：6' - ヒドロキシホスホネートの N - アセチル - ラクトサミンベースのライブラーの合成

【0258】

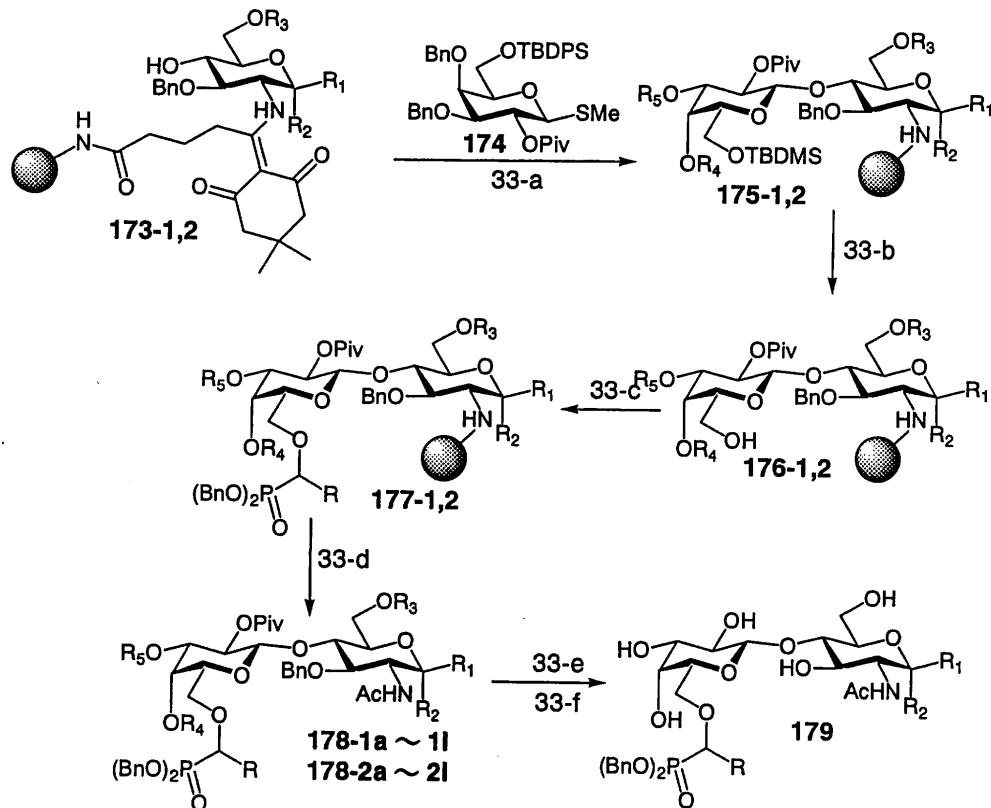
10

20

30

40

【化65】



【0259】

化合物 173-1, 175-1, 176-1, 177-1 および 178-1 について、 $R_1 = O\text{Bn}$ および $R_2 = H$

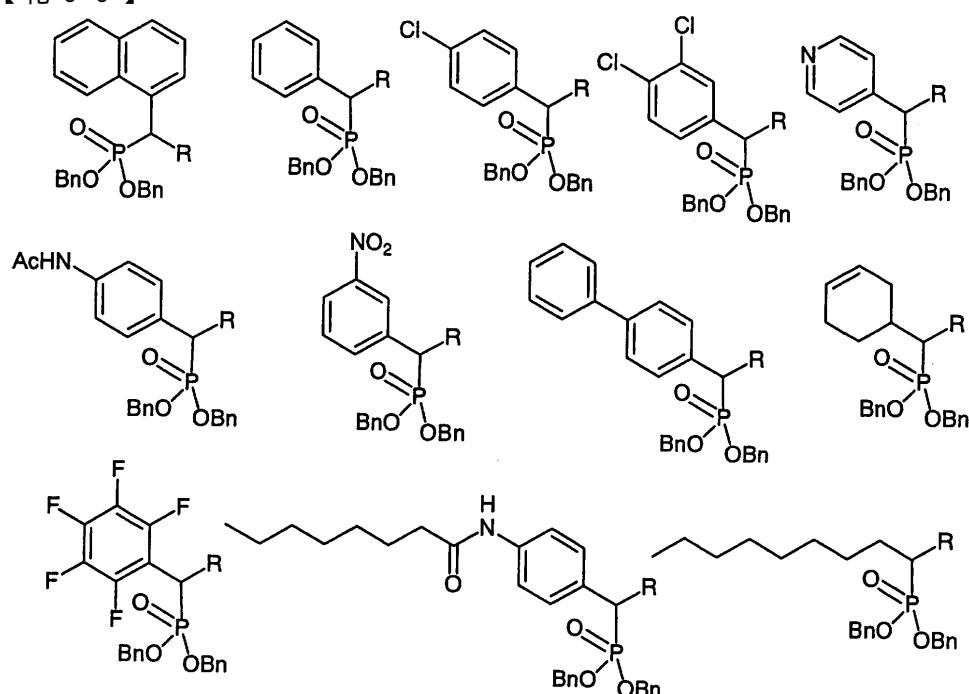
化合物 173-2, 175-2, 176-2, 177-2 および 178-2 について、 $R_1 = H$ および $R_2 = O\text{Me}$

反応を、シリーズ 174-2 および樹脂 174-1 と同一のシリーズで実施した。工程 33) の後。工程 33-b 後、各シリーズを、個々のアルキル化について 12 分割した。

実施例 33 についてのアルキル化剤、ここで、 $R = \text{スルホネート}$ または $R = \text{ハロゲン化物}$

【0260】

【化66】



10

20

30

40

50

【0261】

33-a. グリコシル化

樹脂 [0.47 mmol] を反応器に秤量し、モレキュラーシーブ [200 mg]、チオグリコシドドナー糖 174 [2.35 mmol] およびジクロロメタン [約 1.5 mL] を添加した。次いで、混合物に、DMTST [2.35 mmol] を添加した。反応容器をシールし、振盪し、そして 5 時間反応させた。次いで、この時点で、反応をトリエチルアミンの添加によってクエンチし、そしてモレキュラーシーブを樹脂から除去した。次いで、樹脂を DMF、MeOH / CHCl₃ (1 : 1) およびジクロロメタンで洗浄した。次いで、樹脂を減圧下で乾燥した。

【0262】

33-b. 固相シリルエーテル脱保護

PSHF (プロトンスポンジフッ化水素) の溶液 (DMF / 酢酸 95 : 5 中 0.5 モル) を調製した。樹脂 [1.41 mmol] を溶液に添加し、反応を 65 度で 24 時間攪拌した。次いで、樹脂を DMF、MeOH / CH₃COOH / THF、1 : 1 : 8、THF および DCM で洗浄し、次いで高減圧下で乾燥した。

【0263】

33-c. 固相アルキル化

樹脂 176 [0.047 mmol] を個々に、DMF 中の tert-ブトキシドの 0.25 モル溶液と反応し (5 分)、次いで、アルキル化剤 (上を参照のこと) [DMF 中のアルキル化剤の 0.25 モル、20 分] を樹脂と反応させた。樹脂を DMF で洗浄し、2 つの溶液で再び処理し、この手順をさらに 4 回繰り返した。樹脂の最終的な洗浄を上のように行った；DMF、THF / MeOH / CH₃CO₂H (8 : 1 : 1)、THF、DCM および MeOH を用いる。次いで、樹脂を一晩乾燥した。

【0264】

33-d. 樹脂からの二糖の切斷

樹脂 177 [0.047 mmol] を 7 % ヒドラジン水和物 / DMF 溶液 [2 mL] で一晩、別々に処理した。樹脂をろ過し、樹脂を DMF で洗浄した。濾液を合わせて、溶媒を減圧下で除去した。残渣を DCM に取り、水および飽和ブライン溶液で洗浄し、乾燥し (MgSO₄)、溶媒を減圧下で除去した。次いで、残渣を Ac₂O / ピリジン [1 mL、1 : 3] の溶液で 3 時間処理した。溶媒を減圧下で除去して、生成物をカラムクロマトグラ

ラフィーによって精製した。

【0265】

33-e. ピバロイル保護基の除去

NaOMe / MeOH / THF [2 mL、約2モル] の溶液に、ピバロイル保護二糖¹⁷⁸ [0.03 mmol] を添加した。反応が完了したことをTLCが示すまで、反応混合物を加熱して還流した。完了時に、反応混合物のpHをアンバーライトIR-120-H⁺で約5まで減少させた。反応液をろ過し、溶媒を減圧下で濃縮した。

【0266】

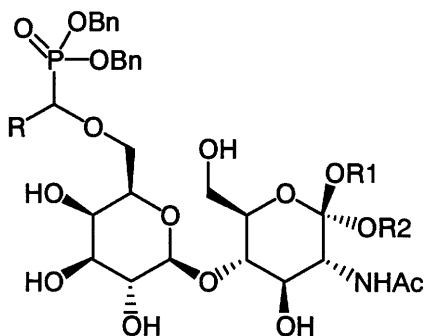
33-f. ヒドロキシホスホネートの脱保護およびベンジルエーテル切断

化合物¹⁷⁸ (33-e後) [0.0193 mmol] を窒素雰囲気下で、乾燥ジクロロメタン [2 mL] 中に溶解し、溶液を0まで冷却し、トリメチルシリルプロマイド [0.097 mmol] を添加した。0での30分の搅拌後、メタノール中のアンモニア溶液 [20 mLメタノール中の28%アンモニア水溶液の12 μL] を添加した。溶媒を除去して、アンモニウム塩として、遊離した粗ヒドロキシホスホネートを得た。最終的な生成物を質量分画HPLCによって精製した。
10

第6表：実施例33において合成される最終生成物

【0267】

【表8】



10

化合物番号	R	R1	R2	注意
179a	Ra	H	OMe	
179b	Rb	H	OMe	
179c	Rc	H	OMe	
179d	Rd	H	OMe	
179e	Re	H	OMe	
179f	Rf	H	OMe	
179g	Rg	H	OMe	
179h	Rh	H	OMe	
179i	Ri	H	OMe	
179j	Rj	H	OMe	
179k	Rk	H	OMe	
179l	Rl	H	OMe	
179m	Ra	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179n	Rb	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179o	Rc	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179p	Rd	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179q	Re	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179r	Rf	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179s	Rg	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179t	Rh	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179u	Ri	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179v	Rj	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179w	Rk	H,OH	OH,H	アノマーラクトール
179x	Rl	H,OH	OH,H	アノマーラクトール

20

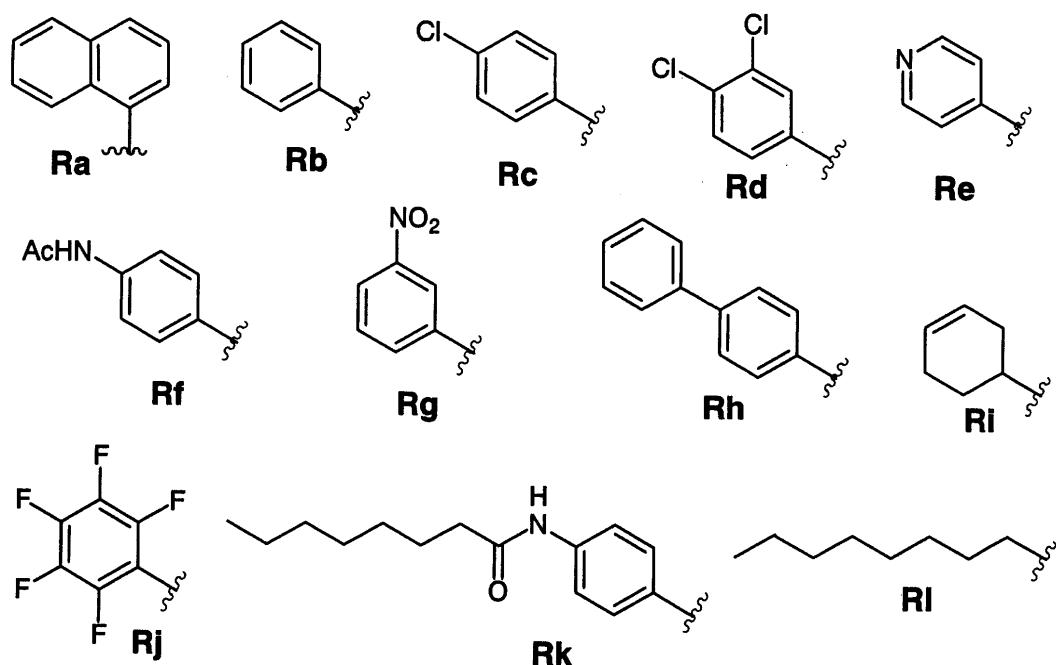
30

【0268】

表6についてのサイドアーム

【0269】

【化67】



10

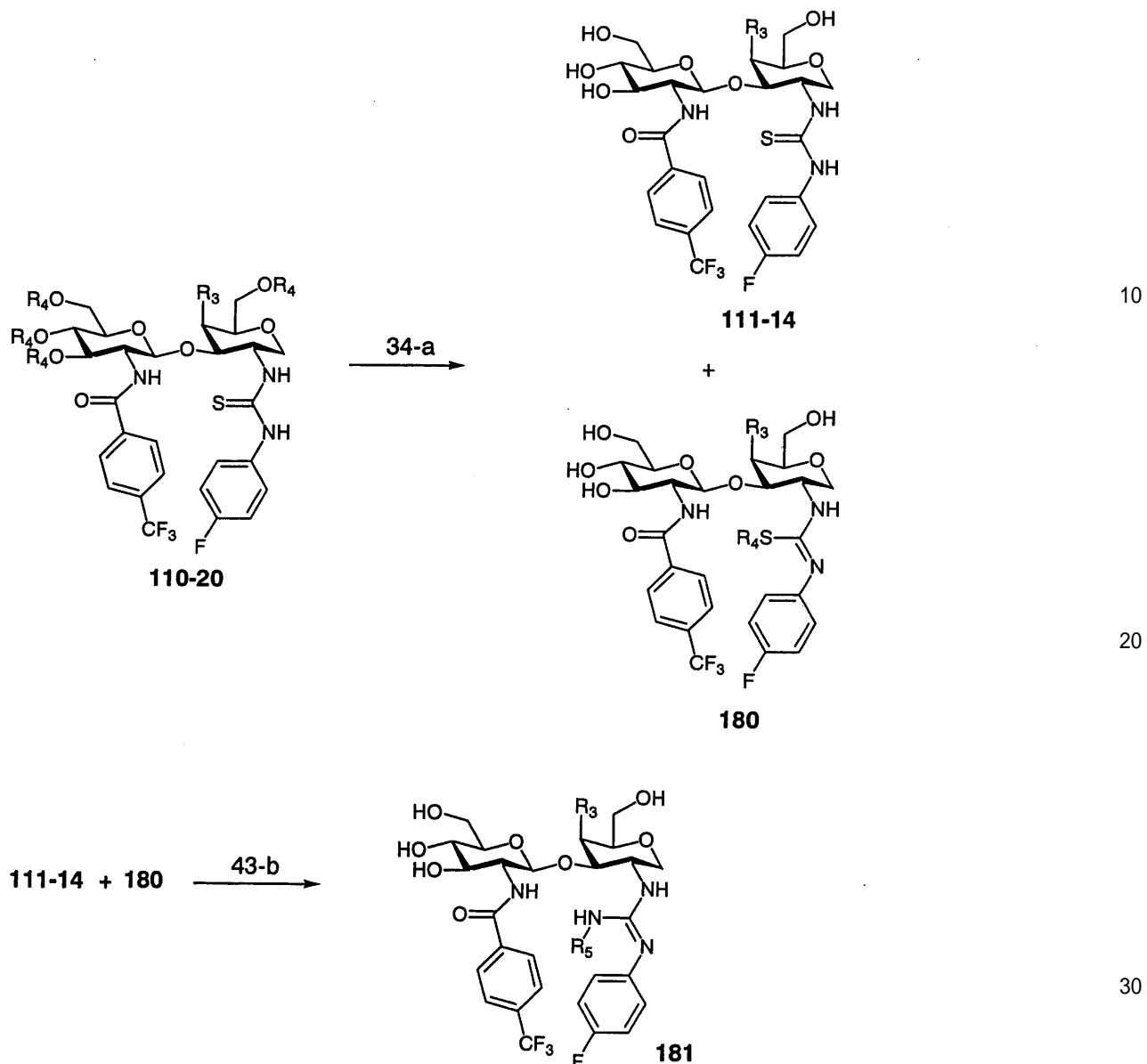
20

【0270】

実施例34：グアニジンの調製

【0271】

【化68】



【0272】

スキーム4：(a)一般的な方法12、(b) NH_4OH (水溶液)/ MeOH (1:1)
34-a. チオウレアを形成するための反応条件

化合物111-14および180を、一般的な方法12に記載される手順に従って、化合物110-20の反応によって、混合物(精製されていない)として調製した。混合物を、次の工程において直接使用した。

【0273】

34-b. グアニジンの形成

糖混合物(111-14および180)(0.025mmol)を、メタノール(0.5mL)中に溶解し、濃縮した水酸化アンモニウム水溶液(0.5mL)を添加した。反応液を室温で4時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残渣をLCMSによって精製した。

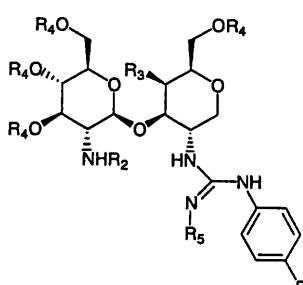
【0274】

同様の様式で、ベンジルアミン、エチルアミンおよび他の第1級または第2級アミンをアンモニアについて置換し、対応する置換グアニジニウムを生じ得る。生成物を第7表に示す。

第7表. グアニジニウム生成物

【0275】

【表9】



10

生成物	出発物質	合成方法	R5*	R2	R3	R4	M+H	Rt (分)	収率 (%)
180	110-20	12	H	C	A	I	937.5	6.31	49
181	111-31	17	H	C	A	I	800.37	5.23	75
182	110-20	34-b	Bn	C	A	I	ND	ND	ND
183	110-20	34-b	Et	C	A	I	ND	ND	ND
184	110-20	34-b	Me	C	A	I	ND	ND	ND

【0276】

R5*置換基は、水素(H)、ベンジル(Bn)、エチル(Et)、またはメチル(Me)：置換基R2～R4は、第2表、実施例24において見出される。

20

【0277】

【数1】

- i. K. C. Nicolaou; J. M. Salvino, K. Raynor; S. Pietranico; T. Reisine; R. M. Freidinger, R. Hirschmann, *Pept.: Chem., Struct. Biol., Proc. Am. Pept. Symp.*, 11th, 1990
- ii. (a) H. Kunz, T. Wundberg, C. Kallus, T. Opatz, S. Henke, W. Schmidt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 1998, 37, No. 18, (b) K. Kallus, T. Wundberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Tet. Lett.*, 40, 1999, 7783-7786, (c) U. Hünger, T. Maidhof, O. Knöll, H. Kunz, *Poster Presentation, 20th International Carbohydrate Symposium, Hamburg-Germany*, (d) T. Opatz, C. Kallus, T. Wundberg, W. Schmidt, S. Henke, H. Kunz, *Poster Presentation, 20th International Carbohydrate Symposium, Hamburg-Germany*.
- iii. R. Hirschmann, K.C. Nicolaou, S. Pietramico, J. Salvino, E.M. Lealy, W.C. Shakespeare, P.S. Spengler, P. Hamley, A.B. Smith, T. Reisine, K. Raynor, C. Donaldson, W. Vale, L. Maechler, R.M. Freidinger, C.D. Strader, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 12550

30

【手続補正書】

【提出日】平成15年8月18日(2003.8.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

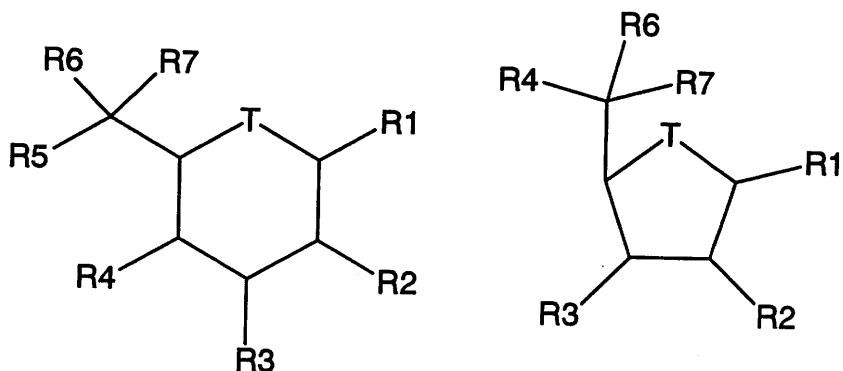
式I

A - d - L - e - B

式I

〔ここで、AおよびBは、独立して以下より選択され

【化1】



Tは、OまたはCH₂であり；

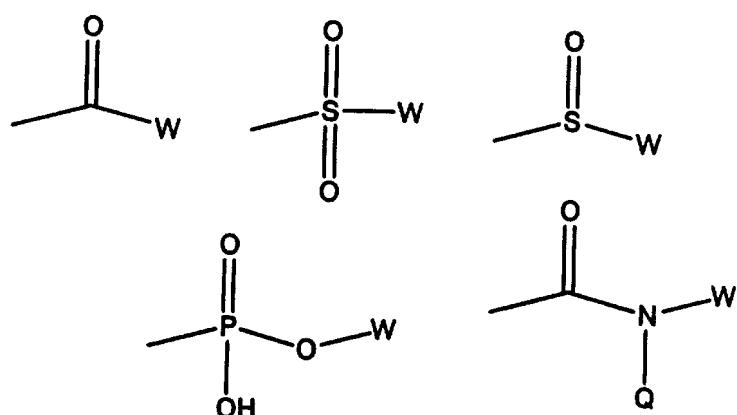
R6およびR7は、水素であるか、または一緒にになってカルボニル酸素を形成し；

R1は、水素、-N(Z)Y、-C(Z)Y、OZまたはSZであり、ここで；

R1が-N(Z)Yである場合；

Yは、水素または以下からなる群より選択され；

【化2】



ここで、

Zは、水素またはX1より選択され、

Qは、水素またはWより選択され、

Wは、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

X1は、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R1が-C(Z)Yである場合：

Yは、なし(absent)であるか、水素、カルボニルを形成する二重結合の酸素(=O)、およびニトリルを形成する三重結合の窒素から選択され、

Zは、なしであるか、または水素もしくはX2より選択され、

ここで、X2は、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、もしくはチオヘテロアリール、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

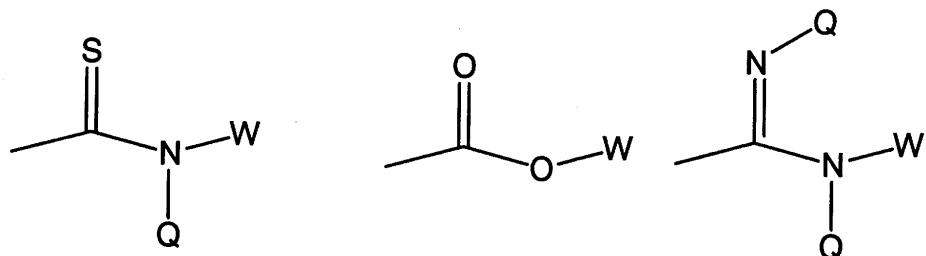
R1がOZまたはSZである場合、

Zは、水素またはX3より選択され、

ここで、X₃は、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R₂、R₃、R₄およびR₅基は、水素、N₃、OH、OX₄、N(Z)Yからなる群より選択され、ここで、N(Z)Yは、上に定義される通りであるか、またはYは、

【化3】



であり、

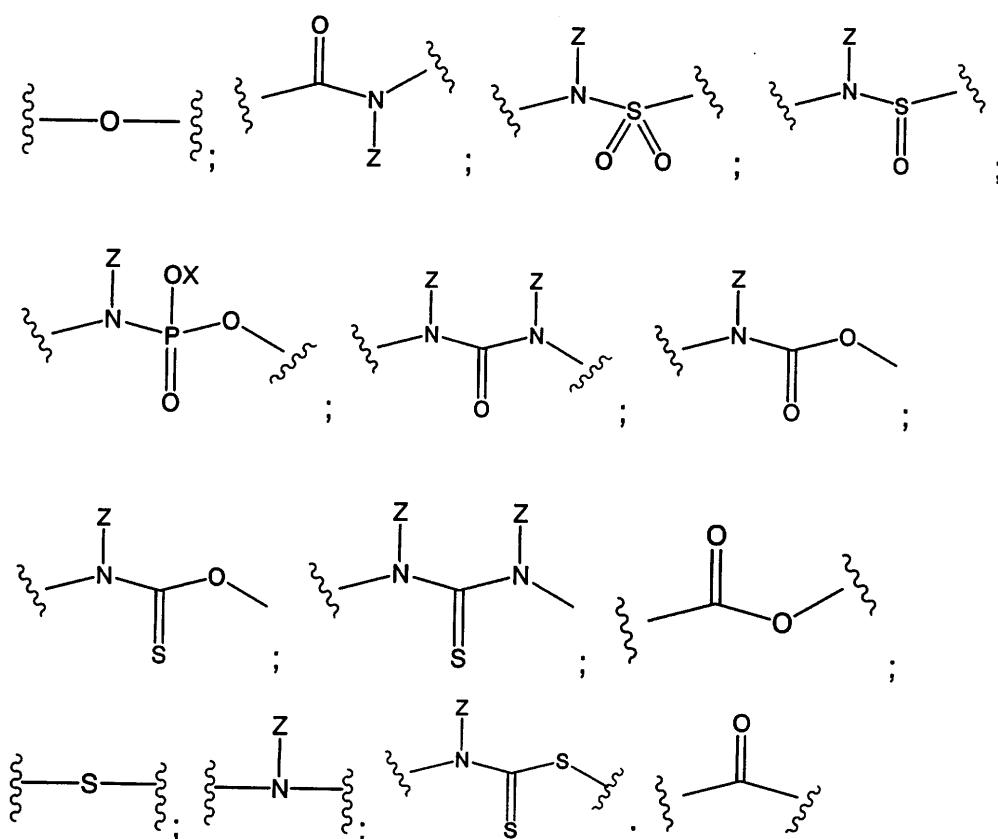
ここで、QおよびWは、上に定義される通りであり、

そして、X₄は、独立して、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、もしくはヘテロアリールカルバモイル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

dおよびeは、AおよびBについての結合点を示し、AおよびB基の各々におけるR₁、R₂、R₃、R₄またはR₅基の1つを置換し、リンカーリについての結合点を形成し、

dおよびeは、共有結合を形成するか、または以下からなる群より選択され：

【化4】



Lは、なしであるか、または1～12非水素原子のアルキル、シクロアルキル、アルケ

ニル、シクロアルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルからなる群より選択される、

ただし、

- a) いずれの環上の R₁ ~ R₅ 基のいずれも一緒に結合して環を形成しなくてもよく、
- b) 基が OX₄ である場合、X₄ は、炭水化物合成において一般的に使用される、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、またはレブリノイル保護基でなくともよく、
- c) X₄ は、別の炭水化物環、シクリトール環でなくともよく、或いは別の炭水化物環を含み、
- d) 各環上の R₂ ~ R₅ の少なくとも 1 つは、OX₄ または N(Z)Y でなければならず、
- e) 全ての X₄ 置換基は、同じでなくともよく、
- f) 両方の環上の R₂ が N(Z)Y である場合、R₁ は O-アリルでなくともよく、そして
- g) 式 I の化合物は、OX₄ または N(Z)Y より選択される少なくとも 2 つのそして 7 を超えない置換基を含まなければならない】

の二糖化合物。

【請求項 2】

R₁ が N(Z)Y である場合、

W が OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも 1 つの部分で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₁ が N(Z)Y である場合、

Z および Y が組み合わされて、4 ~ 10 非水素原子の単環または二環構造を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

X₁ が OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、及びヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも 1 つの部分で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R₁ が C(Z)Y である場合、

X₂ が OH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも 1 つの部分で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R₁がC(Z)Yである場合、

ZおよびYが4~10非水素原子の環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 7】

環構造がX₁基によって置換される、請求項6に記載の化合物。

【請求項 8】

R₁がOZまたはSZである場合、

X₃がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 9】

R₁がOZまたはSZである場合、

X₄がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、およびヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項 10】

ZおよびYが組み合わされて、4~10非水素原子の環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 11】

環構造がX₁基で置換される、請求項10に記載の化合物。

【請求項 12】

LがOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

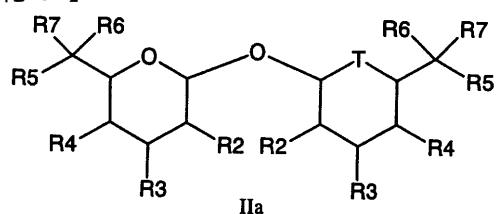
【請求項 13】

A基において、Tが酸素であり、A基がピラノース環であり、リンカー-d-L-eがA基のアノマーR1位とB基の任意のR1~R5位との間に形成されるグリコシド結合であり、その結果、dが(-O-)であり、Lがなしであり、そしてeが共有結合である、請求項1に記載の化合物。

【請求項 14】

式1の構造が、

【化5】

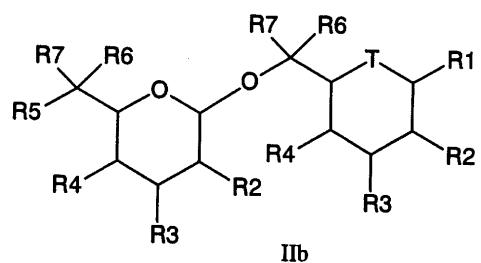


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

式1の構造が、

【化6】

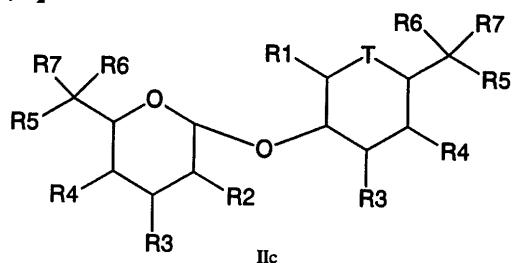


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項16】

式1の構造が、

【化7】

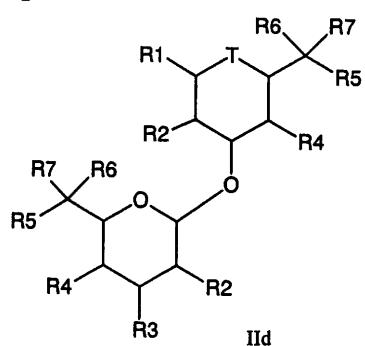


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項17】

式1の構造が、

【化8】

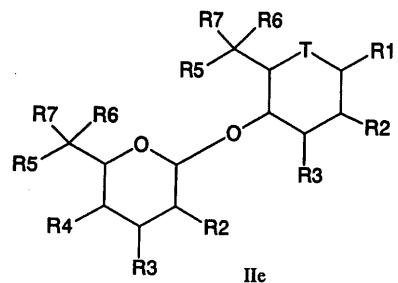


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項18】

式1の構造が、

【化9】

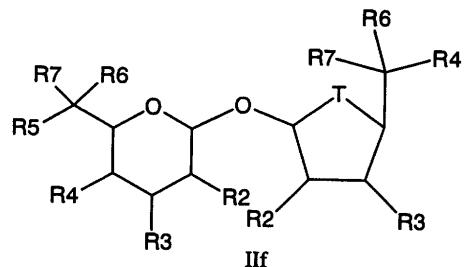


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項19】

式1の構造が、

【化10】

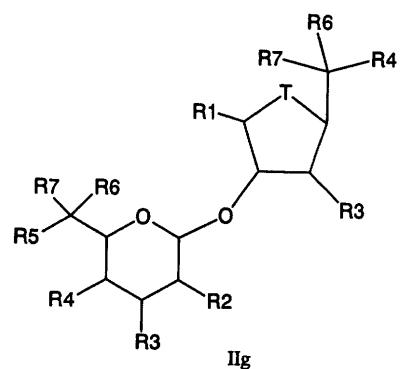


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項20】

式1の構造が、

【化11】

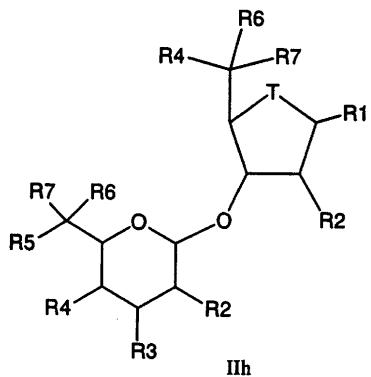


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項21】

式1の構造が、

【化12】

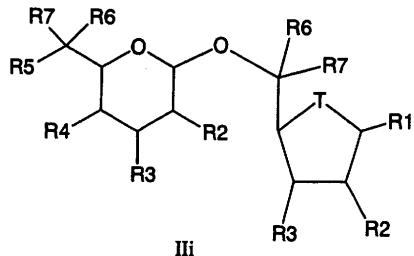


である、請求項13に記載の化合物。

【請求項 2 2】

式 1 の構造が、

【化 1 3】

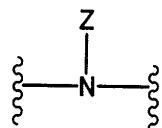


である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

A 基において、T が酸素であり、A 基がピラノース環であり、リンカ - d - L - e が、A の R 6 および R 7 が C = O であるアミド結合を形成し、R 5 が共有結合である d であり、L がなしであり、そして B 上の R 1 、 R 2 、 R 3 、 R 4 、 R 5 のいずれかが、

【化 1 4】

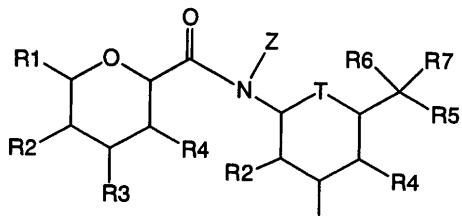


である e である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

式 1 の構造が、

【化 1 5】



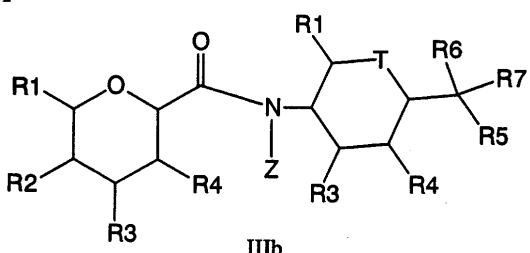
IIIa

である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

式 1 の構造が、

【化 1 6】

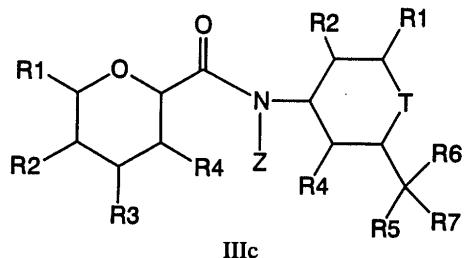


である、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

式 1 の構造が、

【化17】

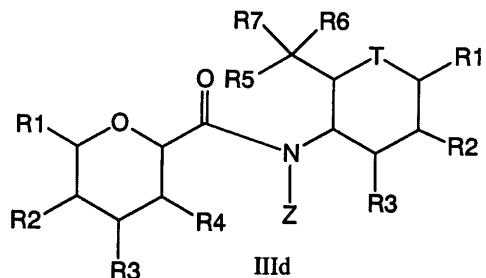


である、請求項23に記載の化合物。

【請求項27】

式1の構造が、

【化18】

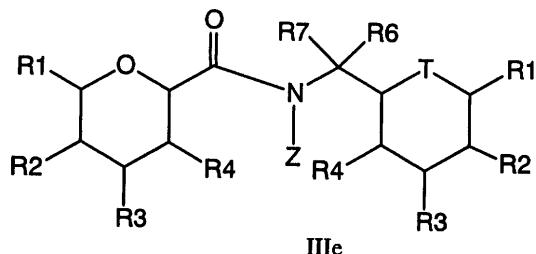


である、請求項23に記載の化合物。

【請求項28】

式1の構造が、

【化19】

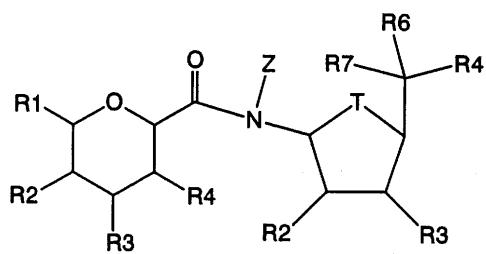


である、請求項23に記載の化合物。

【請求項29】

式1の構造が、

【化20】



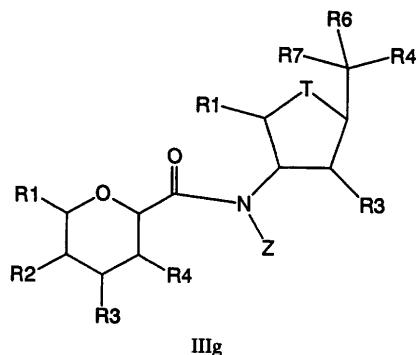
IIIf

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項30】

式1の構造が、

【化21】



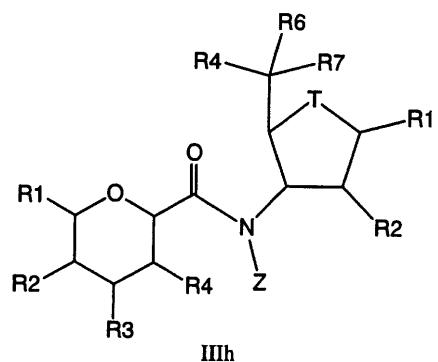
IIIg

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項31】

式1の構造が、

【化22】



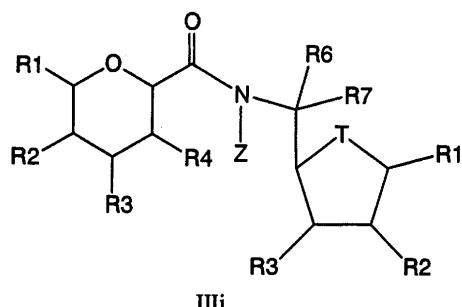
IIIh

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項32】

式1の構造が、

【化23】



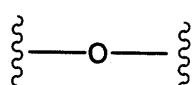
IIIi

である、請求項23に記載の化合物。

【請求項33】

A基において、Tが酸素であり、A基およびB基の両方がピラノース環であり、結合d-L-eが、A基およびB基におけるR1～R5のいずれかがそれぞれdおよびeであり、以下

【化24】

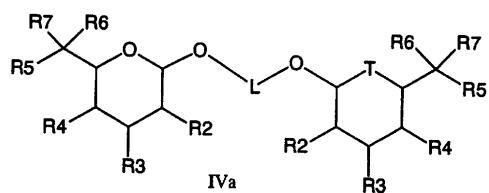


のエーテル型結合であり、およびLが存在する、請求項1に記載の化合物。

【請求項34】

式1の構造が、

【化25】

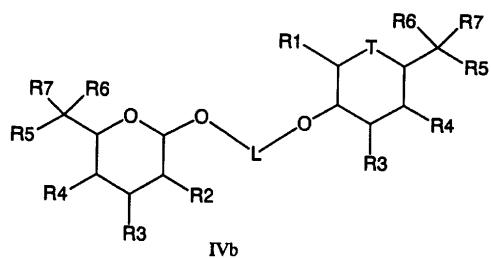


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

式1の構造が、

【化26】

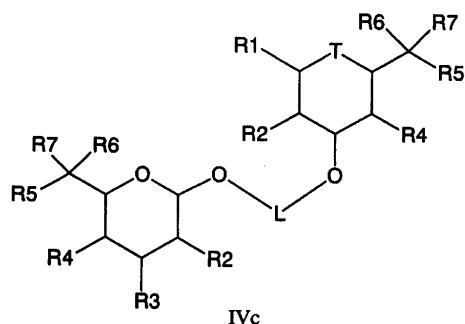


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項36】

式1の構造が、

【化27】

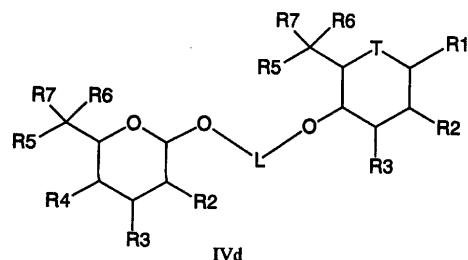


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項37】

式1の構造が、

【化28】

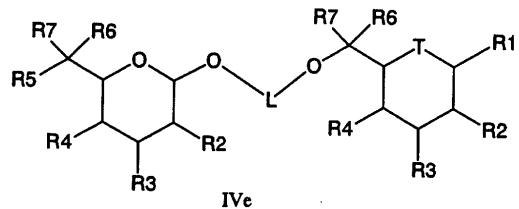


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項38】

式1の構造が、

【化29】

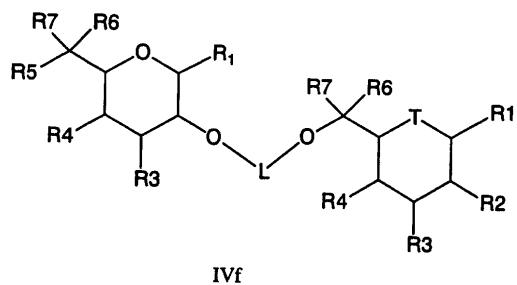


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項39】

式1の構造が、

【化30】

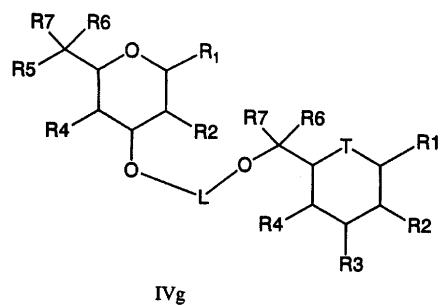


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項40】

式1の構造が、

【化31】

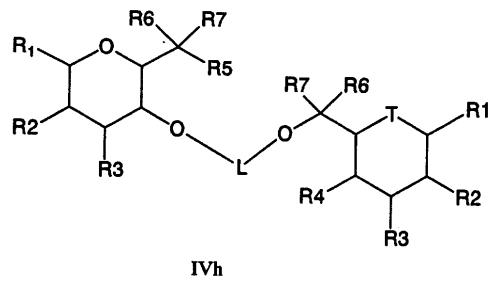


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項41】

式1の構造が、

【化32】

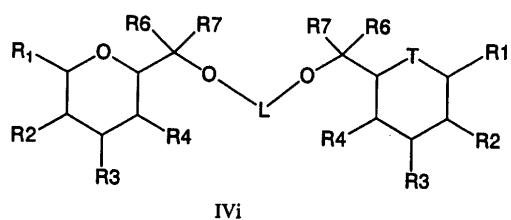


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項42】

式1の構造が、

【化33】



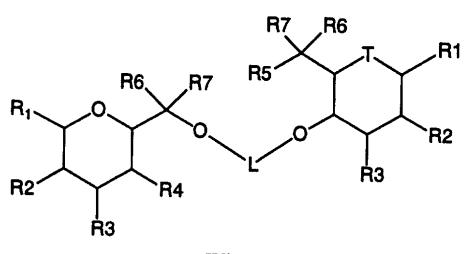
IVi

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項43】

式1の構造が、

【化34】



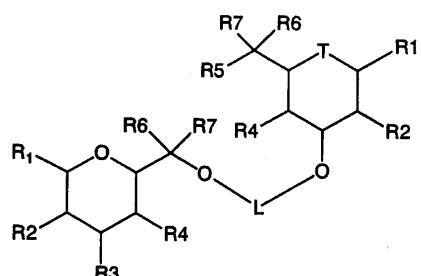
IVj

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項44】

式1の構造が、

【化35】



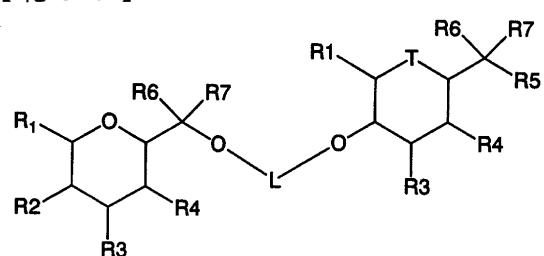
IVk

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項45】

式1の構造が、

【化36】



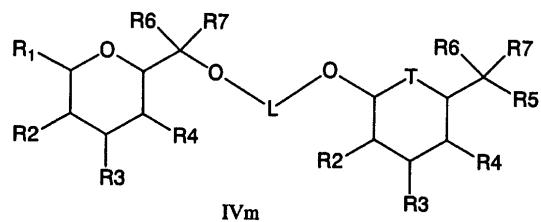
IVl

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項46】

式1の構造が、

【化37】

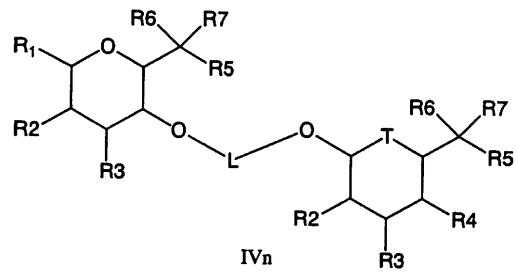


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項47】

式1の構造が、

【化38】

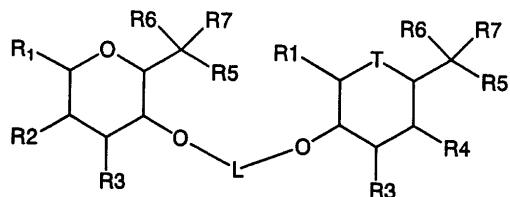


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項48】

式1の構造が、

【化39】



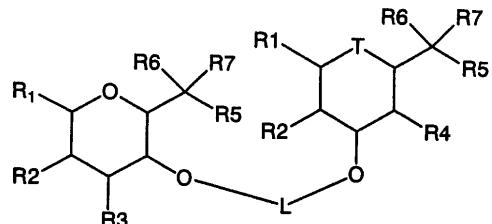
IVo

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項49】

式1の構造が、

【化40】



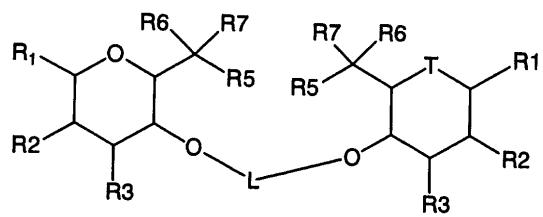
IVp

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項50】

式1の構造が、

【化41】



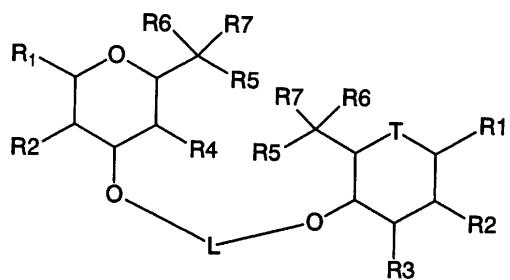
IVq

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項51】

式1の構造が、

【化42】



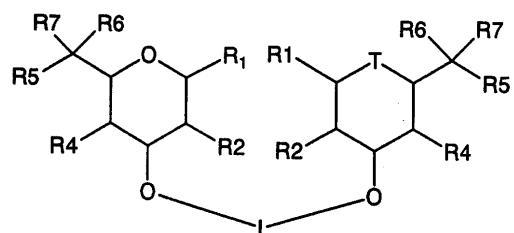
IVr

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項52】

式1の構造が、

【化43】



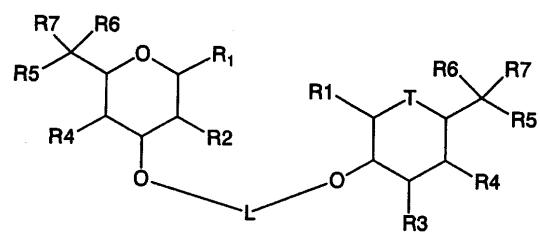
IVs

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項53】

式1の構造が、

【化44】



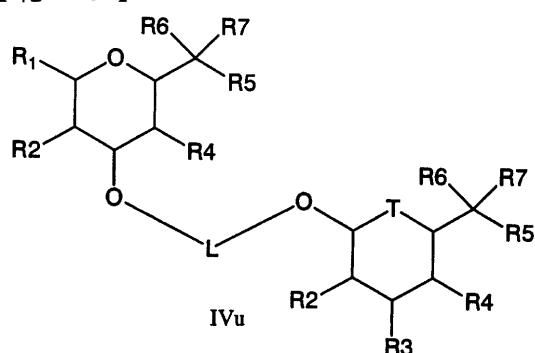
IVt

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項54】

式1の構造が、

【化45】

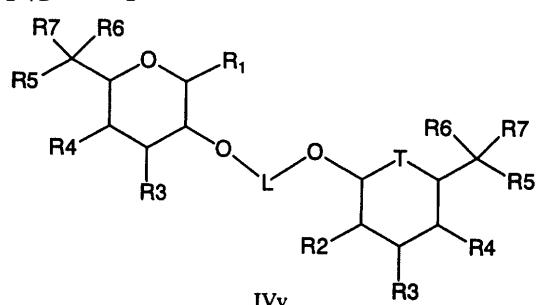


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項55】

式1の構造が、

【化46】

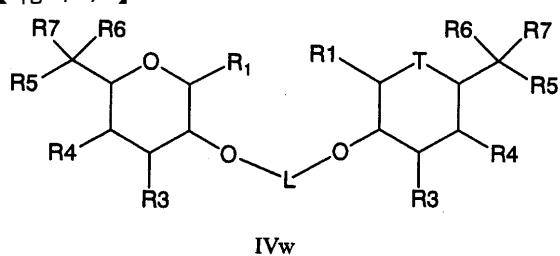


である、請求項33に記載の化合物。

【請求項56】

式1の構造が、

【化47】



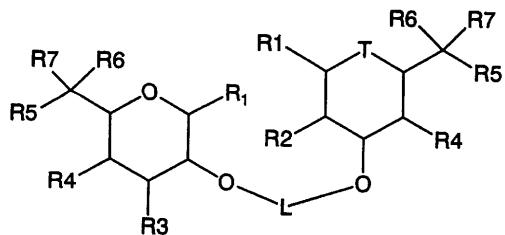
IVw

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項57】

式1の構造が、

【化48】



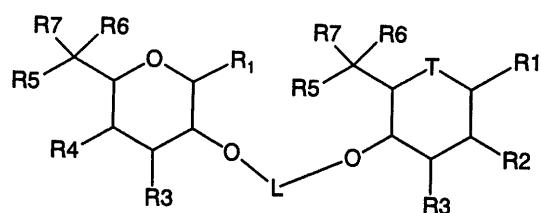
IVx

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項58】

式1の構造が、

【化49】



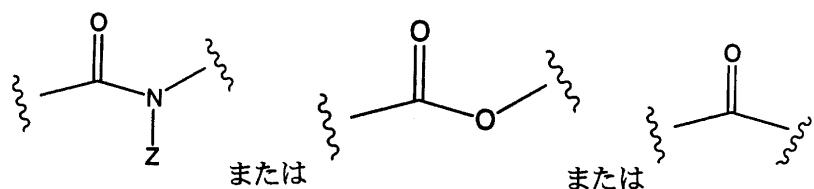
IVy

である、請求項33に記載の化合物。

【請求項59】

A基において、Tは酸素であり、結合d-L-eは、A基におけるR1がdである結合であり、共有結合

【化50】

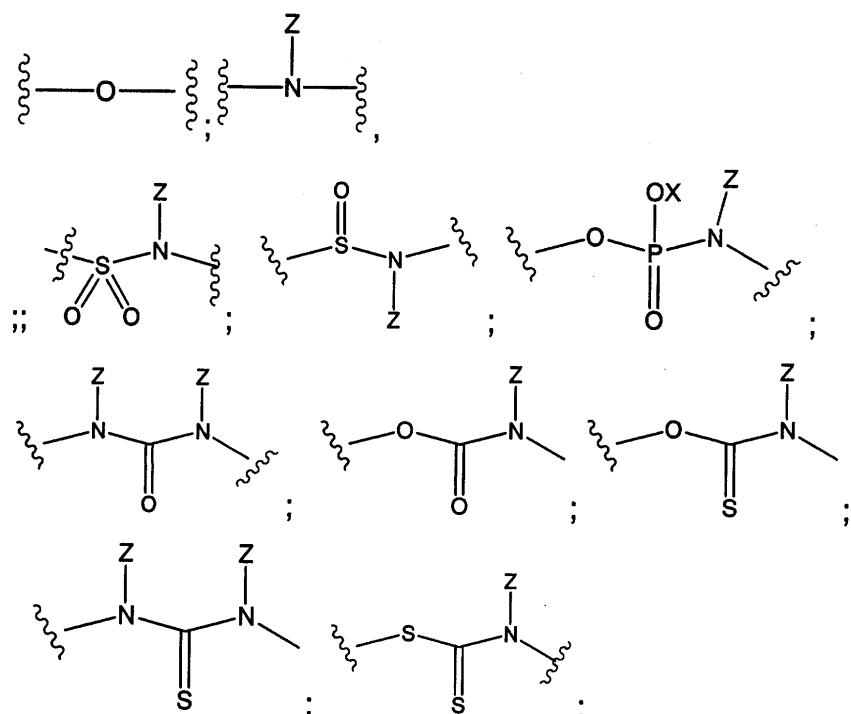


からなる群より選択され、

Lは存在し；

そして、eは、

【化51】



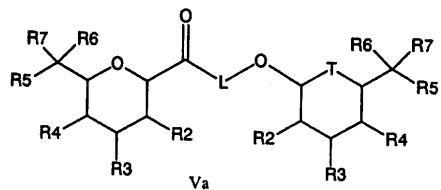
からなる群より選択され；

そして、B環への結合は、R1～R5のいずれかに存在する、請求項1に記載の化合物。

【請求項60】

式1の構造が、

【化52】

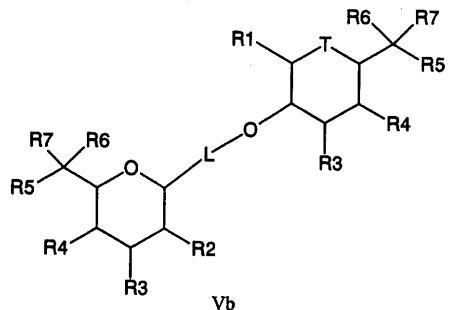


である、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

式1の構造が、

【化53】

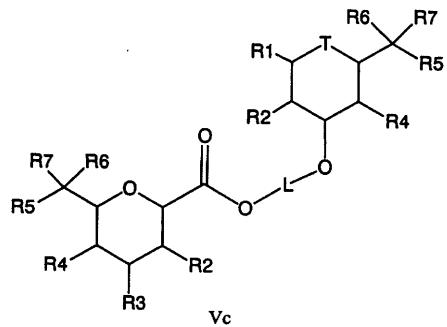


である、請求項59に記載の化合物。

【請求項62】

式1の構造が、

【化54】

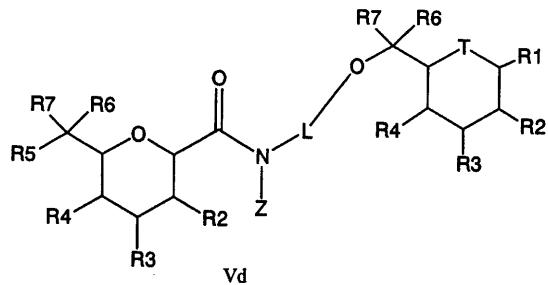


である、請求項59に記載の化合物。

【請求項63】

式1の構造が、

【化55】

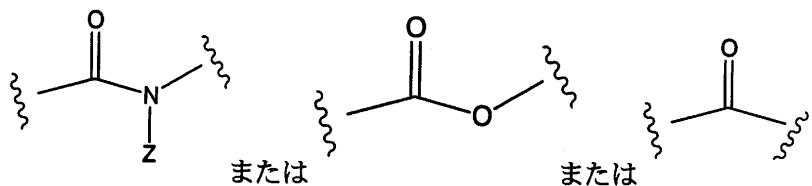


である、請求項59に記載の化合物。

【請求項64】

A基において、Tは酸素であり、結合d-L-eは、A基におけるR1がdである結合であり、B基におけるR1がeであり、dおよびeの両方が、独立して、共有結合

【化56】

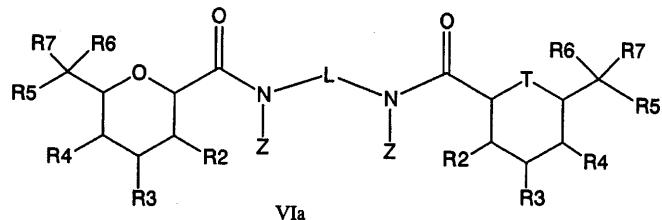


からなる群より選択され、
そして L が存在する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 65】

式 1 の構造が、

【化57】

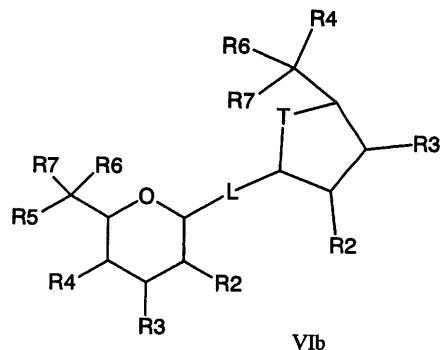


である、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 66】

式 1 の構造が、

【化58】

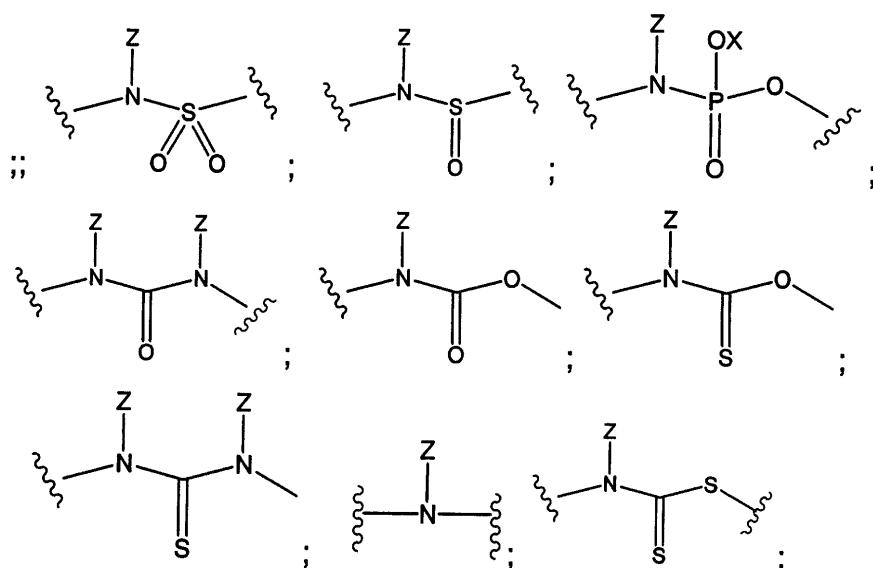


である、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 67】

A 基において、T が酸素であり、リンカ - d - L - e が、A 基における R 1 ~ R 5 基の少なくとも 1 つの R 基が d である結合であり、

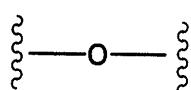
【化59】



からなる群より選択され、

そして、B基におけるR1～R5のいずれか1つがeであり、そしてeが

【化60】

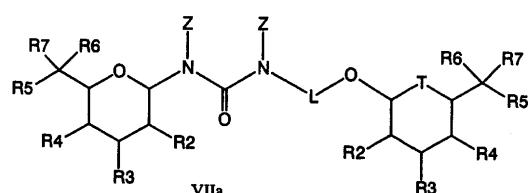


であり、Lが存在する、請求項1に記載の化合物。

【請求項68】

式1の構造が、

【化61】

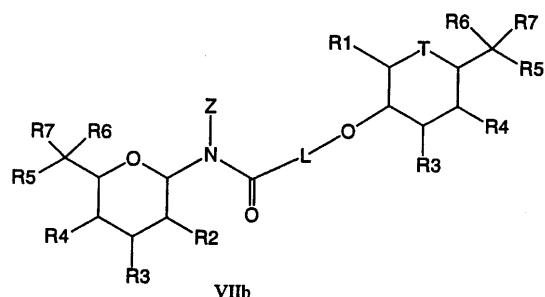


である、請求項67に記載の化合物。

【請求項69】

式1の構造が、

【化62】

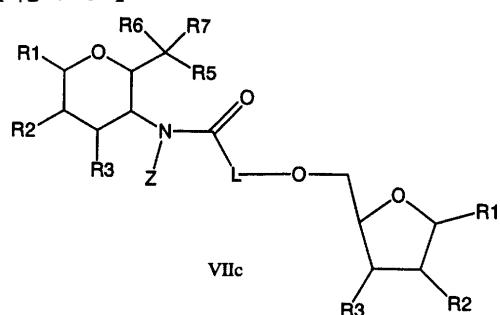


である、請求項67に記載の化合物。

【請求項70】

式1の構造が、

【化63】

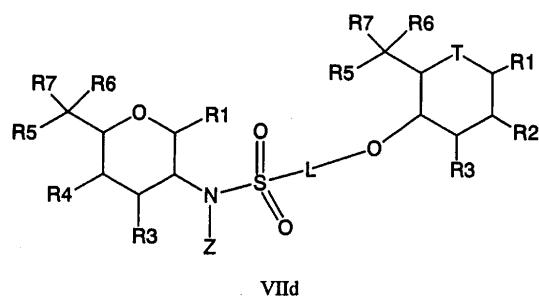


である、請求項67に記載の化合物。

【請求項71】

式1の構造が、

【化64】

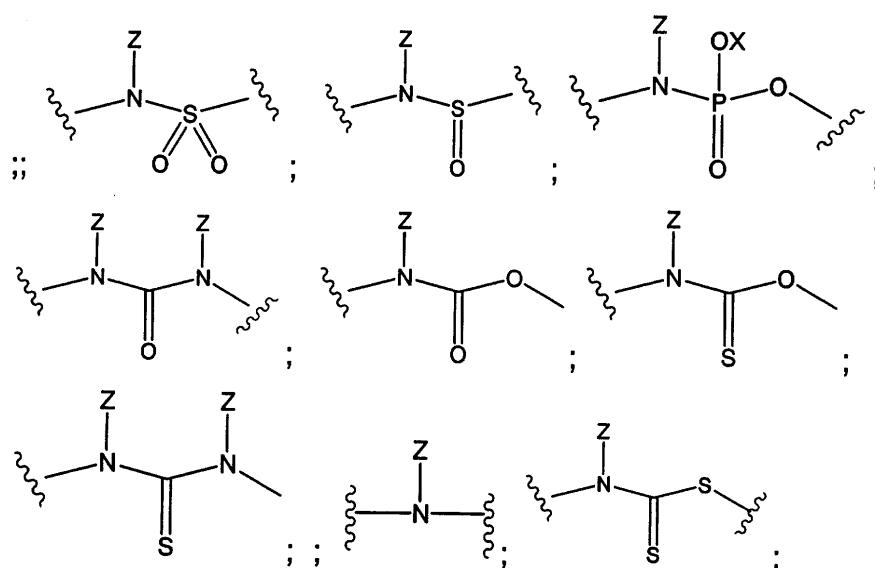


である、請求項67に記載の化合物。

【請求項72】

A基において、Tが酸素であり、結合d-L-eが、A基およびB基におけるR1～R5基のうちの少なくとも1つのR基がdおよびeである結合であり、そしてdおよびeが独立して、

【化65】



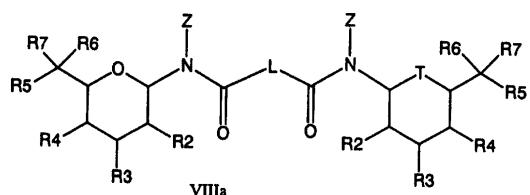
からなる群より選択され、

そしてLが存在する、請求項1に記載の化合物。

【請求項73】

式1の構造が、

【化66】

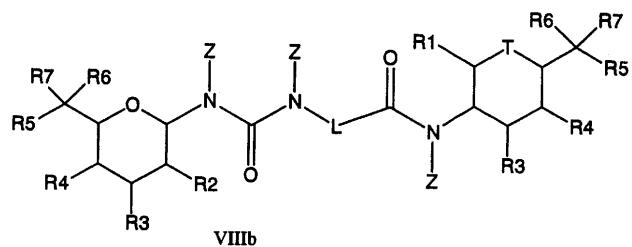


である、請求項72に記載の化合物。

【請求項74】

式1の構造が、

【化67】

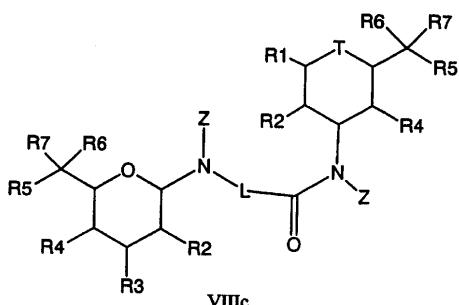


である、請求項72に記載の化合物。

【請求項75】

式1の構造が、

【化68】

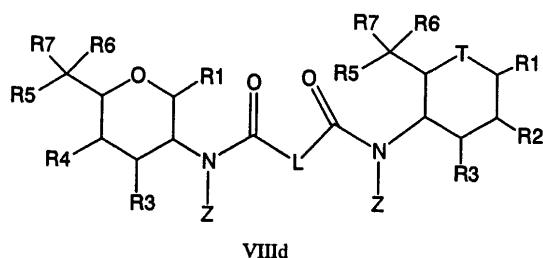


である、請求項72に記載の化合物。

【請求項76】

式1の構造が、

【化69】

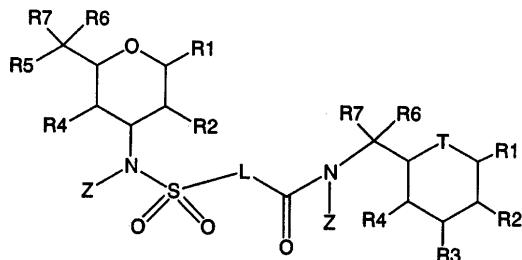


である、請求項72に記載の化合物。

【請求項77】

式1の構造が、

【化70】



VIIIe

である、請求項72に記載の化合物。

【請求項78】

化合物Aおよび化合物Bを溶液中で反応させることを含む、請求項1に記載の二糖化合物を合成する方法。

【請求項79】

官能化されたR1～R5位の少なくとも1つを介して、支持体にB基の化合物を固定化する工程を包含する、請求項1に記載の化合物のコンビナトリアル合成の方法。

【請求項80】

支持体が、誘導体化されたポリスチレン、テントゲル(tentagel)、ワング樹脂(wang resin)、MBHA樹脂、アミノメチルポリスチレン、リンク(link)アミド樹脂DOX-mpeg、およびポリエチレングリコールからなる群より選択される、請求項79に記載の方法。

【請求項81】

化合物AをリンカーベースLと反応させて化合物A-d-Lを形成する工程、および化合物A-d-Lを化合物Bとさらに反応させて式Iの化合物を形成する工程を包含する、溶液中で式Iの化合物を合成する方法。

【請求項82】

化合物BをリンカーベースLと反応させて化合物B-e-Lを形成する工程、および化合物B-e-Lを化合物Aとさらに反応させて式Iの化合物を形成する工程を包含する、溶液中で式Iの化合物を合成する方法。

【手続補正書】

【提出日】平成16年8月5日(2004.8.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

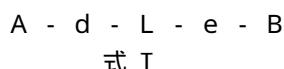
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

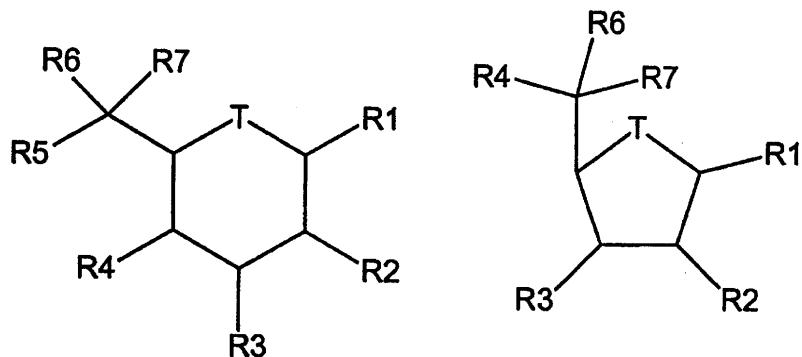
【請求項1】

式I



[ここで、AおよびBは、独立して以下より選択され

【化1】



Tは、Oであり；

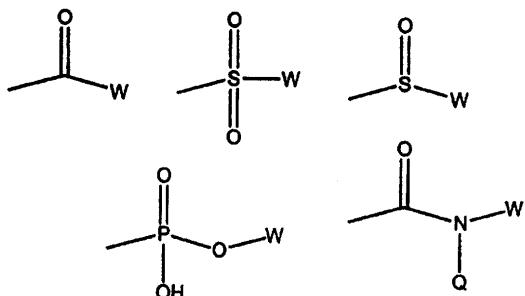
R6およびR7は、水素であるか、または一緒にになってカルボニル酸素を形成し；

R1は、水素、-N(Z)Y、-C(Z)Y、OZまたはSZであり、ここで；

R1が-N(Z)Yである場合；

Yは、水素または以下からなる群より選択され；

【化2】



ここで、

Zは、水素またはX1より選択され、

Qは、水素またはWより選択され、

Wは、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され；

X1は、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R1が-C(Z)Yである場合；

Yは、なし(absent)であるか、水素、カルボニルを形成する二重結合の酸素(=O)、およびニトリルを形成する三重結合の窒素から選択され、

Zは、なしであるか、または水素もしくはX2より選択され、

ここで、X2は、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリール、もしくはチオヘテロアリール、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

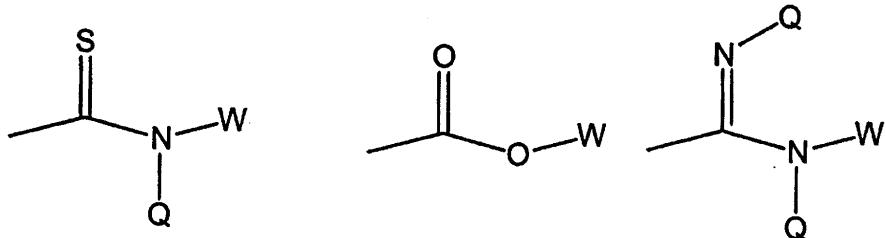
R1がOZまたはSZである場合、

Zは、水素またはX3より選択され、

ここで、X3は、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

R₂、R₃、R₄およびR₅基は、水素、N₃、OH、OX₄、N(Z)Yからなる群より選択され、ここで、N(Z)Yは、上に定義される通りであるか、またはYは、

【化3】



であり、

ここで、QおよびWは、上に定義される通りであり、

そして、X₄は、独立して、1～20非水素原子のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アミノアルキル、アミノアリール、アリールオキシ、アルコキシ、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、もしくはヘテロアリールカルバモイル、アシル、アリールアシル、ヘテロアリールアシル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルからなる群より選択され、

dおよびeは、AおよびBについての結合点を示し、AおよびB基の各々におけるR₁、R₂、R₃、R₄またはR₅基の1つを置換し、リンカーリについての結合点を形成し、

dは共有結合であり、eは-O-であり、Lは、なしである、

ただし、

a) いずれの環上のR₁～R₅基のいずれも一緒に結合して環を形成しなくてもよく、

b) 基がOX₄である場合、X₄は、炭水化物合成において一般的に使用される、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、ピバロイル、またはレブリノイル保護基でなくともよく、

c) X₄は、別の炭水化物環、シクリトール環でなくともよく、或いは別の炭水化物環を含み、

d) 各環上のR₂～R₅の少なくとも1つは、OX₄またはN(Z)Yでなければならず、

e) 全てのX₄置換基は、同じでなくてもよく、

f) 両方の環上のR₂がN(Z)Yである場合、R₁はO-アリルでなくともよく、そして

g) 式Iの化合物は、OX₄またはN(Z)Yより選択される少なくとも2つのそして7を超えない置換基を含まなければならない】

の二糖化合物。

【請求項2】

R₁がN(Z)Yである場合、

WがOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₁がN(Z)Yである場合、

ZおよびYが組み合わされて、4～10非水素原子の单環または二環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X₁がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、及びヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

R₁がC(Z)Yである場合、

X₂がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R₁がC(Z)Yである場合、

ZおよびYが4～10非水素原子の環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

環構造がX₁基によって置換される、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

R₁がOZまたはSZである場合、

X₃がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアルキル、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールおよびチオヘテロアリールからなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

R₁がOZまたはSZである場合、

X₄がOH、NO、NO₂、NH₂、N₃、ハロゲン、CF₃、CHF₂、CH₂F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換のイミン、サルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、およびヒドロキサム酸からなる群より選択される少なくとも1つの部分で置換される、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

ZおよびYが組み合わされて、4～10非水素原子の環構造を形成する、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

環構造がX₁基で置換される、請求項10に記載の化合物。

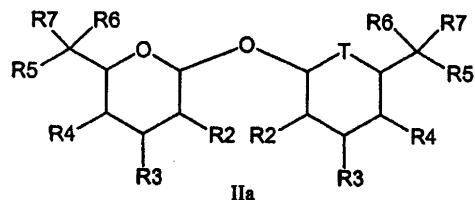
【請求項12】

A 基において、T が酸素であり、A 基がピラノース環であり、リンカ - d - L - e が A 基のアノマー R 1 位と B 基の任意の R 1 ~ R 5 位との間に形成されるグリコシド結合であり、その結果、d が (-O-) であり、L がなしであり、そして e が共有結合である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式 1 の構造が、

【化 4】

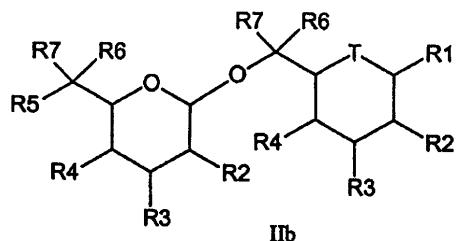


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

式 1 の構造が、

【化 5】

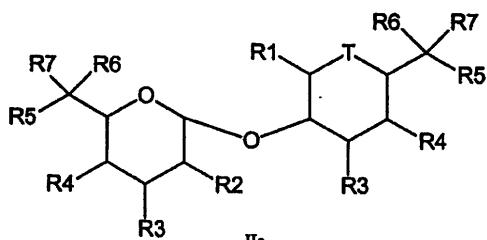


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

式 1 の構造が、

【化 6】

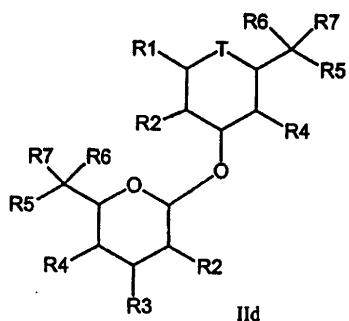


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 6】

式 1 の構造が、

【化 7】

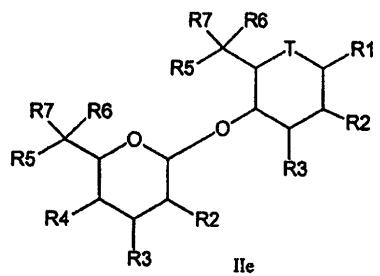


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

式 1 の構造が、

【化 8】

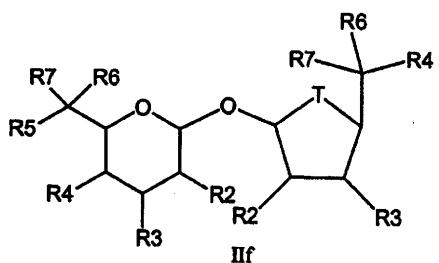


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

式 1 の構造が、

【化 9】

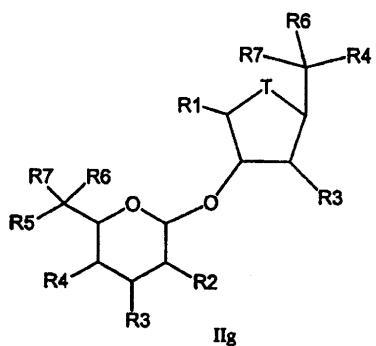


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

式 1 の構造が、

【化 1 0】

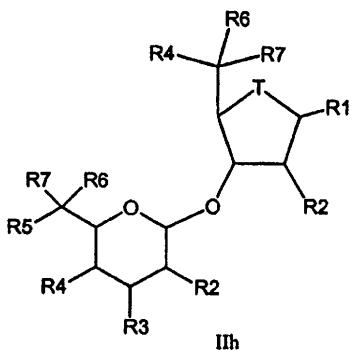


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

式 1 の構造が、

【化 1 1】

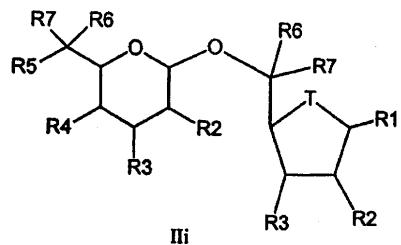


である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

式 1 の構造が、

【化 1 2】



である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

化合物 A および化合物 B を溶液中で反応させることを含む、請求項 1 に記載の二糖化合物を合成する方法。

【請求項 2 3】

官能化された R 1 ~ R 5 位の少なくとも 1 つを介して、支持体に B 基の化合物を固定化する工程を包含する、請求項 1 に記載の化合物のコンビナトリアル合成の方法。

【請求項 2 4】

支持体が、誘導体化されたポリスチレン、テントゲル(tentagel)、ワング樹脂(wang resin)、M B H A 樹脂、アミノメチルポリスチレン、リンク(link)アミド樹脂 D O X - m p e g、およびポリエチレングリコールからなる群より選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU03/00494
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. ⁷ : C07H 3/04, 3/02; C07D 307/18, 309/10, 309/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) ELECTRONIC DATABASES SEE BELOW		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS Files: Medline, Biosis, WPIDS, CA. Keywords: saccharide, sugar, library, scaffold, amino acid, mimetic		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. A. W. GRUNER et al. Carbohydrate Based Mimetics in Drug Design: Sugar Amino Acids and Carbohydrate Scaffolds. Chem. Reviews. February 2002, 102, pages 491-514. See whole document, especially Figures 1, 19-21 and 35, Scheme 14, and documents cited therein.	1-82
X	WO 02/32963 A1 (ALCHEMIA PTY LTD) 25 April 2002 See Formula Ex II, and Scheme 8.	1-82
X	WO 01/51499 A1 (ALCHEMIA PTY LTD) 19 July 2001 See formulae IV, VIII and XI and schemes I and 3-8.	1-82
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 13 June 2003	Date of mailing of the international search report 20 JUN 2003	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pat@ipaaustralia.gov.au Facsimile No: (02) 6285 3929	Authorized officer STUART BARROW Telephone No: (02) 6283 2284	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU03/00494

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/34623 A1 (TRANSCELL TECHNOLOGIES INC) 25 September 1997 See pages 24, 26, 43-45, 55/1-56, 81-83/1 and Figures.	1-82
X	WO 98/30570 A1 (THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE) 16 July 1998 See for example, Figures 4, 12, 26 (Neamine), 32 (compounds 100 and 200), etc.	1-82
X	WO 98/38197 A1 (ALCHEMIA PTY LTD) 3 September 1998 See for example Table 3.	1-82

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU03/00494				
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)						
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:						
1.	<input type="checkbox"/> Claims Nos :	because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:				
2.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos : 1-82 (in part)	because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: The claims were considered too broad and lacking in common technical features to allow a meaningful search of the claims as presently drafted, on economic grounds. The search was restricted according to the alleged inventive concept as communicated by the inventor, namely "a disaccharide with peptide Continued on Supplemental Sheet				
3.	<input type="checkbox"/> Claims Nos :	because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)				
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)						
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:						
There is no obvious "special technical feature" linking the compounds of the claims. Each individual compound claimed is therefore considered a separate invention.						
The applicant has indicated that the intended special technical feature is "a disaccharide with peptide mimetics attached." This feature is not explicitly represented in the present claims. This feature is also known in the art. No invitation to pay additional fees was made.						
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims					
2.	<input checked="" type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.					
3.	<input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:					
4.	<input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:					
Remark on Protest <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.					
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU03/00494

Supplemental Box

(To be used when the space in any of Boxes I to VIII is not sufficient)

Continuation of Box No:

mimetics attached." Note that the search can not be considered to be complete with respect to the compounds claimed.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/AU03/00494

This Annex lists the known "A" publication level patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document Cited in Search Report				Patent Family Member		
WO	200232963	AU	200195287			
WO	200151499	AU	200126542	CA	2396966	EP 1257558
WO	9734623	AU	23411/97	CA	2249323	EP 934076
WO	9830570	AU	58219/98	US	6120997	
WO	9838197	AU	60823/98	EP	977763	HU 200000819
			US	6462183		
END OF ANNEX						

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ミューターマンス ウィム

オーストラリア国 4 0 6 6 クイーンズランド ツーウォング バードウッド テラス 2 9 3

(72)発明者 ウエスト マイケル レオ

オーストラリア国 4 1 7 4 クイーンズランド ヘマント ヘマント アンド ティングアルパ
ロード 3 6 4

(72)発明者 アダムソン ジョージ

イギリス国 ジーユー 4 6 6 ピーエックス ハンプシャー イエートレイ チューダー ドライ
ブ 2

(72)発明者 タン レ ジャン

オーストラリア国 4 1 2 2 クイーンズランド マウント グラバット タラント ストリート
3 8

(72)発明者 ドリナン ニコラス バリー

オーストラリア国 4 1 0 1 クイーンズランド ハイゲート ヒル チェルムサイド ストリー
ト 8 / 2 3

(72)発明者 アベナンテ ジョバニ

オーストラリア国 4 5 2 0 クイーンズランド サンプソンベール プリングルス ロード 5
3

(72)発明者 ベッカー ベルンド

オーストラリア国 4 0 0 5 クイーンズランド ニュー ファーム ラングショー ストリート
1 / 9 3

(72)発明者 グラスウォール マティアス

ドイツ国 ディー - 7 8 4 6 7 コンスタンツ ハイデルムースウェッゲ 1 9

(72)発明者 ラジャラトナム プレムラジ

オーストラリア国 4 1 1 3 クイーンズランド エイト マイル プレイズ マルボン スト
リート 2 1

(72)発明者 トメツキ ジェラルド

オーストラリア国 4 1 7 9 クイーンズランド マンリー ウエスト ハーグリーブス ロード
1 0 6

F ターム(参考) 4C057 AA18 BB02 BB03 CC03 CC05 DD01 DD02 JJ23 JJ55

4C062 AA15