

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年3月14日(14.03.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/053574 A1

(51) 国際特許分類:
C07H 1/00 (2006.01) C07H 15/203 (2006.01)
C07H 3/06 (2006.01) C08B 37/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/032064

(22) 国際出願日: 2023年9月1日(01.09.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2022-143814 2022年9月9日(09.09.2022) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 上田 剛(UEDA Tsuyoshi); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 伊東 龍生

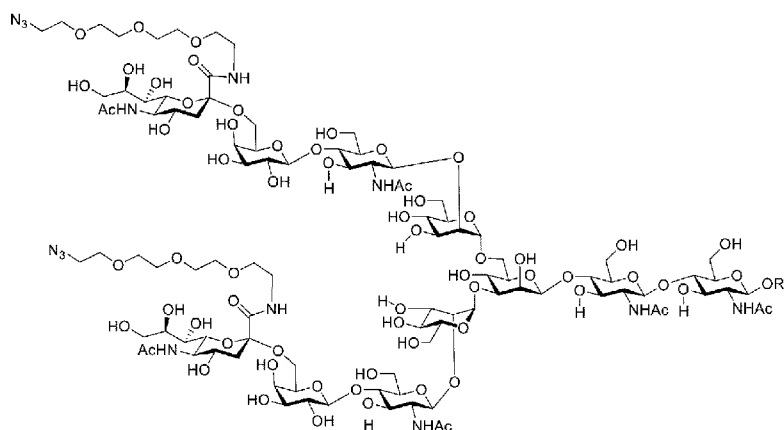
(ITOH Ryusei); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 中村 竜也(NAKAMURA Tatsuya); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人川口国際特許事務所(KAWAGUTI & PARTNERS); 〒1690074 東京都新宿区北新宿二丁目21番1号新宿フロントタワー20階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,

(54) Title: NOVEL OLIGOSACCHARIDE, PRODUCTION INTERMEDIATE FOR NOVEL OLIGOSACCHARIDE, PRODUCTION METHOD FOR NOVEL OLIGOSACCHARIDE, AND PRODUCTION METHOD FOR PRODUCTION INTERMEDIATE FOR NOVEL OLIGOSACCHARIDE

(54) 発明の名称: 新規なオリゴ糖、該オリゴ糖の製造中間体、及びそれらの製造方法



A-22

(57) Abstract: [Problem] The present invention addresses the problem of providing a novel oligosaccharide that is a two-branched glycan that has an α 2,6-sialic acid structure at the non-reducing end, a production method for the oligosaccharide, an intermediate for the oligosaccharide, and a production method for the intermediate. [Solution] Provided are a novel oligosaccharide represented by formula A-22, a production method for the oligosaccharide as shown in fig. 1, an intermediate for the oligosaccharide, and a production method for the intermediate.

(57) 要約: 【課題】本発明の課題は、非還元末端に α 2, 6-シアル酸構造を有する2分岐型グリカンである新規なオリゴ糖及び当該オリゴ糖の製造方法、並びにその中間体及びその中間体の製造方法を提供することである。【解決手段】以下の式A-22:で示される新規なオリゴ糖、図1に示される当該オリゴ糖の製造方法、並びにその中間体及びその中間体の製造方法を提供する。



WO 2024/053574 A1

PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告(条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

新規なオリゴ糖、該オリゴ糖の製造中間体、及びそれらの製造方法

技術分野

[0001] 本発明は、非還元末端に α 2, 6-シアル酸構造を有する2分岐型グリカンである新規なオリゴ糖及び当該オリゴ糖の製造方法、並びにその中間体及びその中間体の製造方法に関する。

背景技術

[0002] タンパク質の糖鎖付加（グリコシル化）は、タンパク質の機能及び構造に大きな影響を与えることが知られている。中でもN-結合型糖鎖は、タンパク質の生理活性に深く関わっており、その中で、非還元末端に α 2, 6-シアル酸構造を有する2分岐型N-グリカンは、抗体依存性細胞傷害活性（ADCC活性）、補体依存性細胞傷害活性（CDC活性）を高める上で最適な構造であることが報告されている（非特許文献1）。

[0003] 糖鎖を利用した医薬品を開発、商用化する上で、高純度な糖鎖を安定的に大量かつ産業上利用できる価格で製造できることが望まれる。これまでに報告されている α 2, 6-シアリル糖鎖の合成は、1）天然抽出物の分離精製、あるいは主骨格前駆体の化学合成と酵素化学変換を組み合わせた半化学合成法、2）純化学合成法の2つの方法に大別される。

[0004] 例えば、半化学合成法としては、鶏卵の卵黄から、酵素を用いた手法と化学的な手法とを組み合わせることによって、N-結合型糖鎖を取得できることが報告されている（非特許文献2）。これらの手法は、純化学合成に比べて少ない工程数で目的とする糖鎖を合成できる一方で、大量の卵黄の調達が必要となり、その後の卵黄からの単離精製、化学変換後の水溶性無保護糖鎖の精製にも特殊な技術、精製装置が必要となる場合が多い（特許文献1～4）。

[0005] 一方、 α 2, 6-シアリル糖鎖の純化学合成法としては、下記の報告例が

ある。

(1) α 2, 6-シアリル部位を有する複合型 1 1 糖グリカンの全合成 (非特許文献 3)

(2) α 2, 6-シアリル部位を有するイムノグロルビン G 1 3 糖ペプチドの全合成 (非特許文献 4)

(3) コアフコースを含む α 2, 6-シアリル 1 2 糖 N-結合型糖鎖の全合成 (非特許文献 5)

(4) 3 位がフッ素化された α 2, 6-シアリル 1 0 糖オリゴ糖鎖の全合成 (非特許文献 6)

(5) 非対称に重水素化された α 2, 6-シアリル 2 分岐型 1 1 糖オリゴ糖鎖並びに 4 分岐型 1 7 糖オリゴ糖鎖の全合成 (非特許文献 7)

[0006] 糖鎖の純化学合成は、堅牢な製造法を確立した場合、通常の低分子化合物と同様、単糖からの誘導を行うことで、製造数量の自由度は極めて高いものと考えられる。また、保護基で修飾された糖の変換を行うため、大部分の精製操作は非水溶性化合物の取り扱いとなり、作業の煩雑さ、作業工数は半化学合成法に比べて、有意に軽減されることが期待できる。更に確立した化学合成手法を応用することで多種の非天然型糖鎖を容易に合成することができる。

[0007] 一方、上記に記載した過去の報告例では、1) β -マンノシド部、 α -シアリル部の構築などの難易度の高い糖パーツの変換、また、それらの連結工程において、低選択性、低収率の工程が存在していること、2) 糖パーツ変換、及び、連結工程のいずれにおいても、スケールアップに不向きなシリカゲルカラムクロマト精製を工程毎に多用しており、反応で副生する異性体、不純物の除去を目的として、多くの工程でのクロマト精密分取精製操作が必須であること、の二点が合成上の大きな課題として挙げられる。

[0008] 以上のように、糖鎖の純化学合成法は、大量合成を志向する上で、半化学合成法に比べて潜在的なメリットを有しているものの、収率、選択性、効率性、コストの観点で、十分に技術開発が進んでいる状態とは言い難く、実際

の大量合成法として採用された例は極めて少ない。

[0009] フタロイル基によって保護された糖誘導体において、脱アシル化が必要となる場合がある。しながら、系内に微量水分が存在した場合、フタルイミド基は塩基性条件において容易に開環反応が進行するため、系内の水分量を厳密に制御する必要性があり、ppmオーダーの水分値であっても開環を完全に抑制することは困難である。従って、フタルイミド基の開環を抑制しつつ、脱アシル化を高収率で進行することができる手法が求められている。

[0010] また、水酸基（複数可）を有するオリゴ糖鎖等の化学合成において、効率的に目的とする化合物を得るためには、かかる水酸基の選択的脱保護や脱保護の手法を合理的に利用する必要性があり、特に2-ナフチルメチル基は水酸基の一般的保護基として広く利用されてきた。一方、2-ナフチルメチル基の脱保護法としては、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノンを経由してジクロロメタン-水中で利用する方法が知られており、当該手法は、幅広い基質に対して、中程度から高収率で目的とする脱保護体を与えるが、一般的にジクロロメタンと水が混和しないこと及びジクロロメタン-水に対して2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン及びその副生成物である2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾヒドロキノンがほとんど溶解しないことから攪拌性状に影響を及ぼすため大量合成への適用に課題があった。また、適用する基質によっては必ずしも満足できる収率で目的の脱保護体を得られないケースが報告されている（非特許文献8）。また、基質におけるベンジル基の増加によって反応収率が低下する傾向があり（非特許文献9）、複雑な基質に適用可能なより温和で効率的な手法の開発が望まれていた。かかる目的を達成する手段として、 β -ピネンを添加剤として用いる改良条件の報告がされているが（非特許文献10）、当該手法を用いてもベンジル基を複数有する複雑な基質においては収率は中程度にとどまっている（非特許文献11）。上記のような背景から、より温和な条件下において、2-ナフチルメチル基の保護基を脱保護し、高収率で脱保護体を取得できる脱2-ナフチルメチル化反応の開発が望まれている。

[0011] さらに、オリゴ糖鎖の化学合成方法としては、液相合成法及び固相合成法が知られている。しかしながら、液相合成法は、通常の有機合成手法を用いることができるため、反応追跡やスケールアップに関しては容易であるものの、一段階ごとに後処理と精製を行うため、時間と労力がかかる欠点があり、また、固相合成法は、自動合成化が可能であり迅速に製造できる点で有利であるが、設備制約上スケールアップに制限があり、また、反応性が低いいため糖伸長反応において使用される糖供与体を過剰に使用する必要があり、工業的な大量合成に適さず、また、途中段階での反応の進行状況の確認が困難という欠点がある（特許文献5）。これらの課題を解決すべく、ある環境に対して特異的に沈殿、分配、吸着等を起こす分子構造（タグ）を付加させた基質を用いてオリゴ糖を製造する手法がいくつか開発されている（特許文献6、非特許文献12～16）。これらの手法は、液相及び固相合成法の利点を併せ持っており、すなわち反応を均一系で行うことができるため分析が容易であるとともに、タグの特徴を利用することで試薬残骸等との分離が可能となっている。例えば、分岐長鎖アルカンを疎水性タグとして用い反応後の溶液にオクタデシル修飾シリカゲルで吸着を行うことにより、タグのついていない化合物を分離する手法が知られている（非特許文献16）。しかしながら、いずれの手法においてもタグの使用が必須であり、その脱着工程が必要なこと及び、オリゴ化を行うにつれ基質部位の方がタグよりも大きくなっていくため、徐々に基質の物性が優位になりタグの機能が弱くなる欠点があった。従って、オリゴ糖鎖の製造方法において、より効率的にオリゴ糖を精製することができる手法が求められている。

[0012] グリコシル化反応において、 $-NHAc$ 基が反応基質内に存在した場合、ルイス酸との相互作用により、目的のグリコシル化反応の著しい反応性の低下がみられ、過剰量の糖供与体が反応の完結に必要な場合が多い。このことから、アセチルグルコサミンを含むオリゴ糖鎖の合成の場合、グリコシル化反応時はグルコサミンの窒素上の一時的な保護基として $TrOc$ 基（非特許文献5、6及び7）、フタロイル基（非特許文献15）、又はスルホニ

ル基（非特許文献4）を用い、その後、脱保護を行った後、N-Ac化を行う方法が採用されてきた。しかしながら、Troc基では亜鉛/AcOHによる脱保護反応条件、あるいは、過剰量の水酸化リチウムによる長時間反応を必要とし、複雑な糖鎖においては、脱保護反応条件下において基質の分解が伴う。また、フタロイル基の脱保護では過剰量のエチレンジアミンの使用により、シアル酸エステル部位のアミド化が副反応として進行する問題点があり、これを回避するためには、事前にエステル部位を選択的に加水分解した後、脱保護を実施する2工程の処理が必要となる。さらにスルホニル基では、金属ナトリウムを用いたスケールアップ困難な反応条件下において脱保護が行われている。従って、アセチルグルコサミンを含むオリゴ糖鎖の製造方法において、グリコシル化反応の反応性を落とすことなく、なおかつ簡便にアセチル基への付け替えが可能な保護基の開発が求められている。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1：国際公開第2011/027868号

特許文献2：国際公開第96/02255号

特許文献3：国際公開第2014/208742号

特許文献4：国際公開第2017/110984号

特許文献5：国際公開第2002/16384号

特許文献6：特許第6001267号明細書

非特許文献

[0014] 非特許文献1：Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2015, 112, 10611

非特許文献2：Beilstein J. Org. Chem. 2018, 14, 416

非特許文献3：Tetrahedron Lett. 1986, 27, 5739

非特許文献4：J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 16669-16671

非特許文献5: J. Org. Chem. 2016, 81, 10600–10616

非特許文献6: J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 6484–6488

非特許文献7: Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 24686–24693

非特許文献8: Org. Lett. 2002, 4, 4551

非特許文献9: J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 4632

非特許文献10: J. Org. Chem., 2017, 82, 3926

非特許文献11: Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 19287

非特許文献12: Tetrahedron Lett., 40, 7479 (1999)

非特許文献13: Synlett, 2001, 590

非特許文献14: Synlett, 2001, 1693

非特許文献15: Org. Biomol. Chem. 2018, 16, 4720

非特許文献16: J. AM. CHEM. SOC. 2005, 127, 7296

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0015] 本発明の課題は、非還元末端に α 2, 6-シアル酸構造を有する2分岐型グリカンである新規なオリゴ糖及び当該オリゴ糖の製造方法、並びにその中間体及びその中間体の製造方法を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0016] 本発明者らは、上記の課題を解決するため、鋭意検討した結果、非還元末端に α 2, 6-シアル酸構造を有する2分岐型グリカンである下記の式A-22で示される新規なオリゴ糖、及び該オリゴ糖を効率的に製造することができる新規な方法、及びその中間体及びその中間体の製造方法を見出したこ

とにより、本発明を完成させたものである。

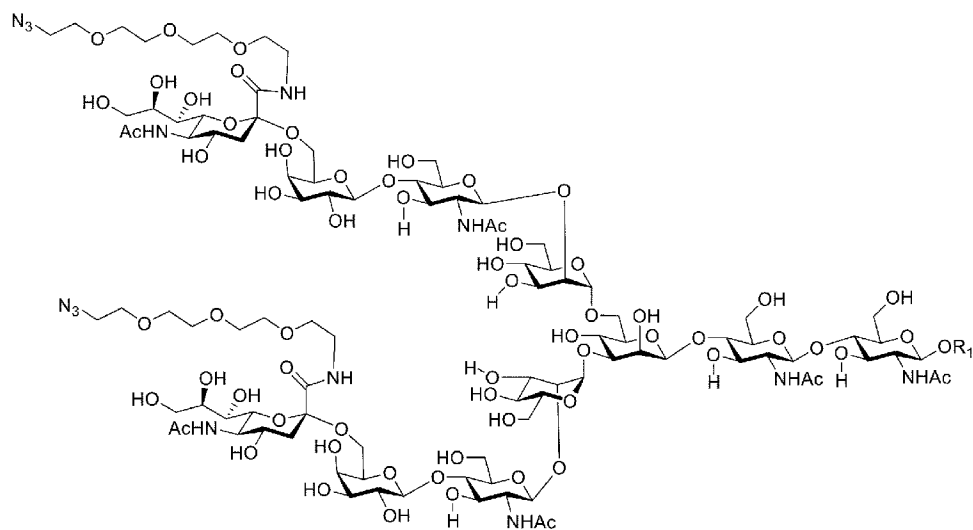
[0017] すなわち本願発明は、以下に関するが、それらに限定されるものではない

。

[0018] [1]

以下の式 A - 2 2 :

[化1]

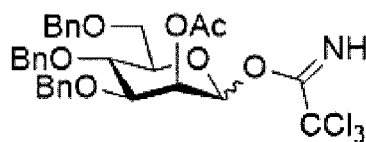


A - 2 2

で示されるオリゴ糖（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を製造する方法であって、

（工程 I - 1）式 A - 3 :

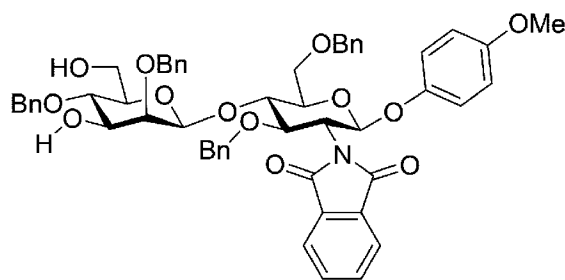
[化2]



A - 3

で示される化合物を、以下の式 A - 5 :

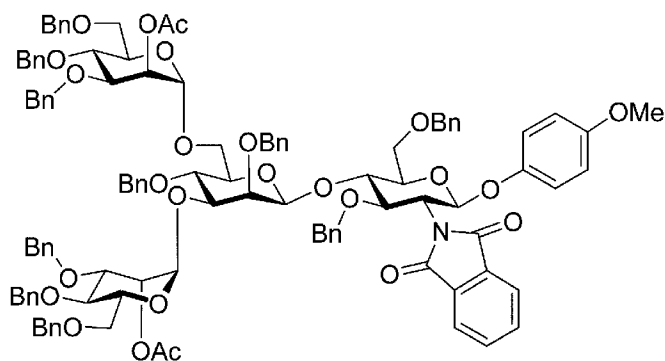
[化3]



A-5

で示される化合物と α -1, 3-グリコシド結合及び α -1, 6-グリコシド結合させることにより、以下の式 A-6 :

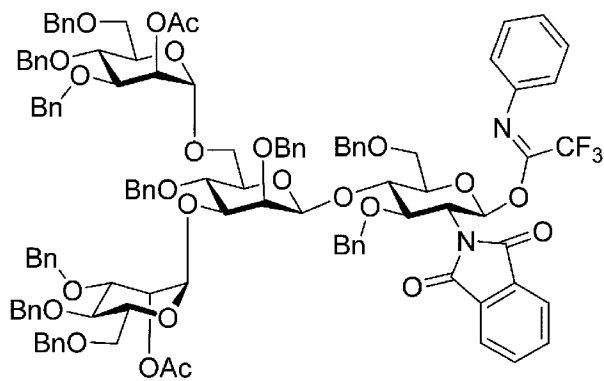
[化4]



A-6

で示される化合物を生成する工程を含む、以下の式 A-8 :

[化5]

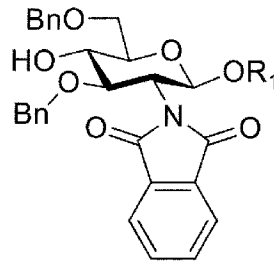


A-8

で示される化合物を生成する工程、

(工程 1 - 2) 前記式 A - 8 で示される化合物を、以下の式 A - 9 :

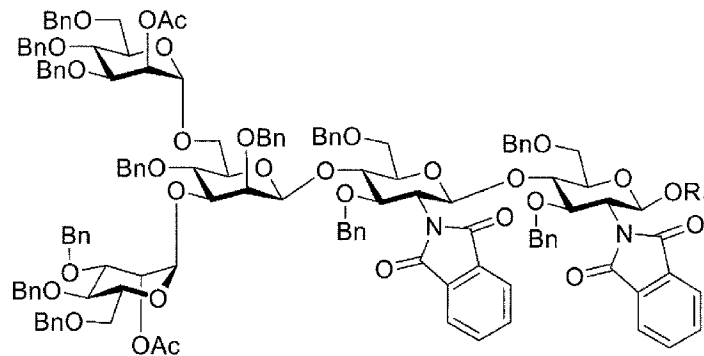
[化6]



A-9

で示される化合物 (式中、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい) と β - 1, 4 - グリコシド結合させることにより、以下の式 A - 10 :

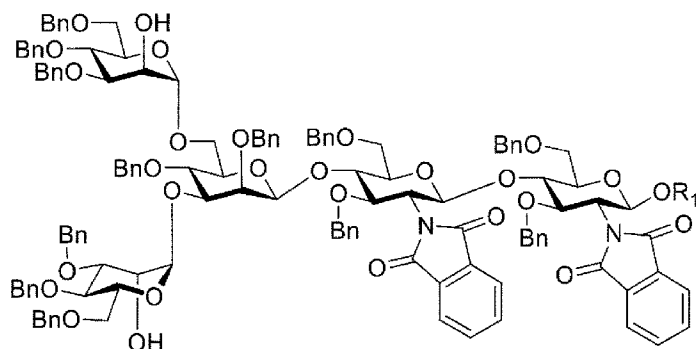
[化7]



A-10

で示される化合物 (式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1 ~ 3 個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい) を生成する工程を含む、以下の式 A - 11 :

[化8]

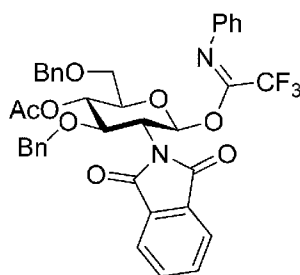


A-11

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を生成する工程、

（工程1-3）前記式A-11で示される化合物を、以下の式A-12：

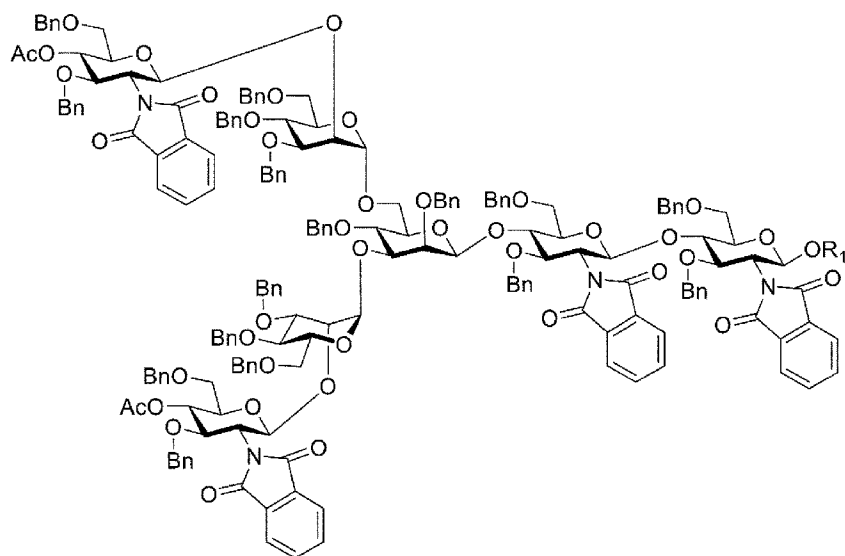
[化9]



A-12

で示される化合物と β -1, 2-グリコシド結合させることにより、以下の式A-13：

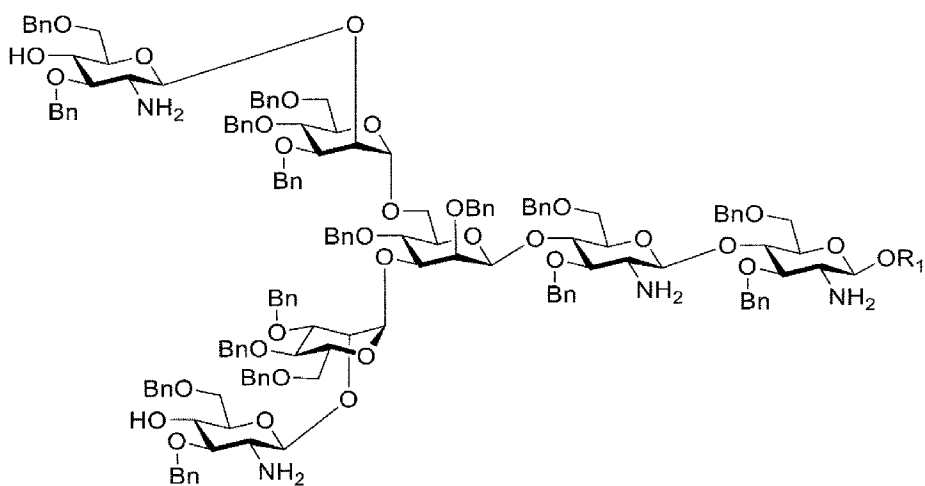
[化10]



A-13

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を生成し、次いで、前記式A-13で示される化合物上のアミノ基の保護基であるフタロイル基及び水酸基上のアセチル基を除去して、以下の式A-14：

[化11]

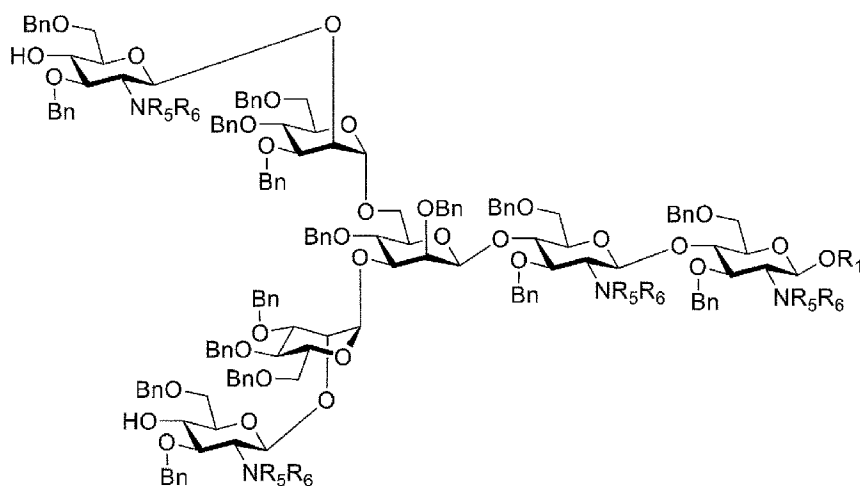


A-14

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり

、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい)を生成した後、前記式A-14で示される化合物中のアミノ基をアリーロキシカルボニル($COOR$)基、アセチル(Ac)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル($Tr oc$)基、及びフタロイル($Phth$)基から選択される保護基によって保護して、以下の式A-15:

[化12]

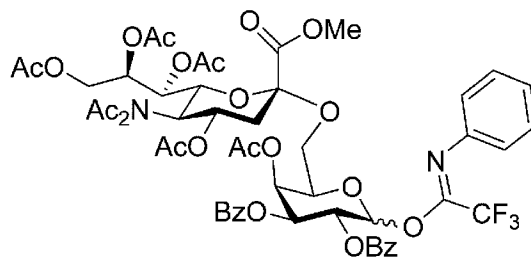


A-15

で示される化合物(式中、 R_5 は、アリーロキシカルボニル($COOR$)基、アセチル(Ac)基、若しくは2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル($Tr oc$)基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する)を生成するか、又は上記式A-13で示される化合物上のアセチル(Ac)基を除去することによって、上記式A-15で示される化合物(式中、 R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する)を生成する工程、

(工程1-4) 前記式A-15で示される化合物を、以下の式A-16:

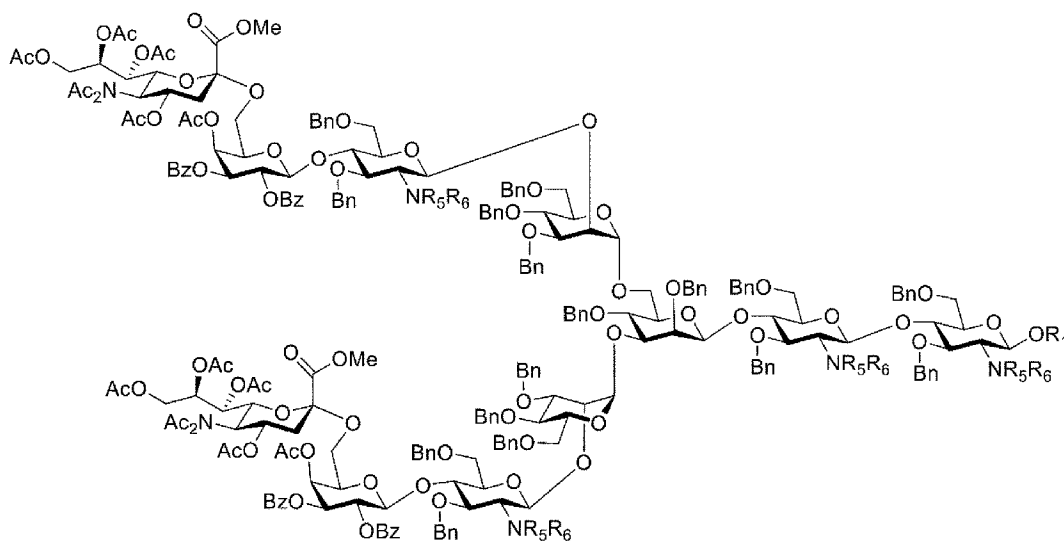
[化13]



A-16

で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、以下の式A-17:

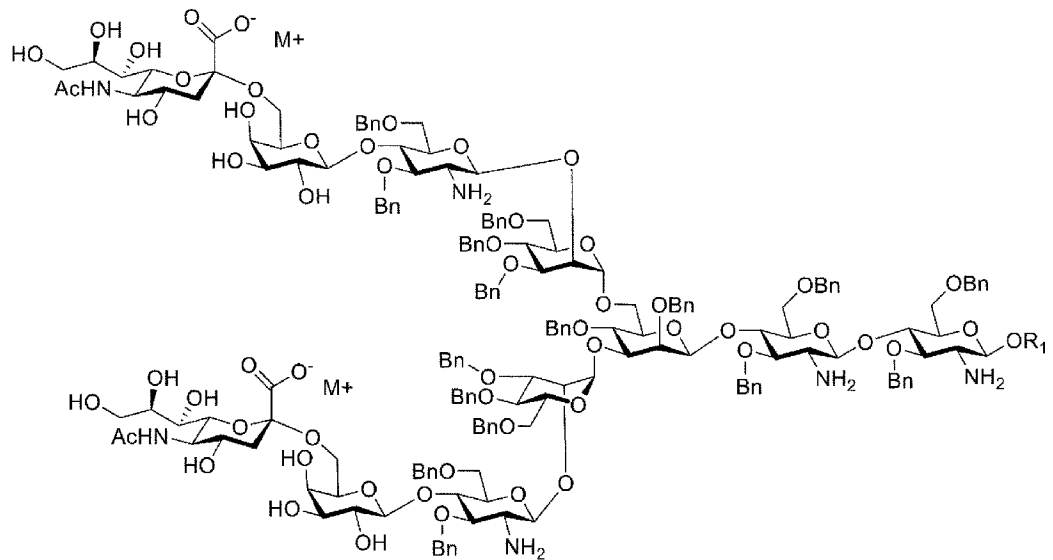
[化14]



A-17

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Tr oc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する) を生成し、次いで、前記式A-17で示される化合物中のアミノ基の保護基及び水酸基のアシル系保護基を除去することにより、式A-18:

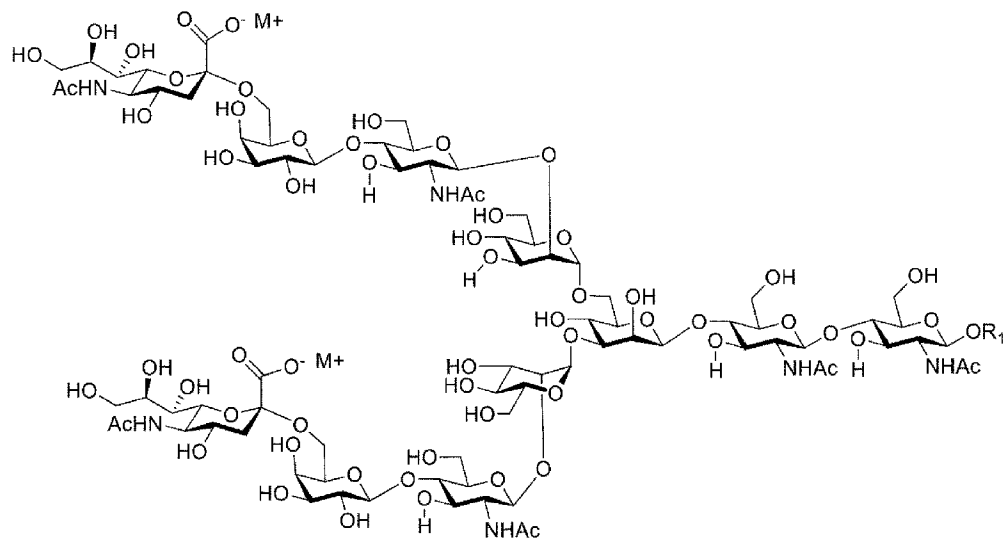
[化15]



A-18

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成することを含む、以下の式A-20：

[化16]



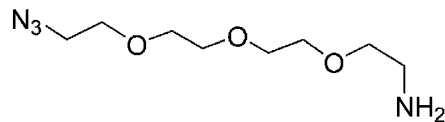
A-20

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり

、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成する工程、

（工程1－5）前記式A－20で示される化合物を、以下の式A－21：

[化17]



A－21

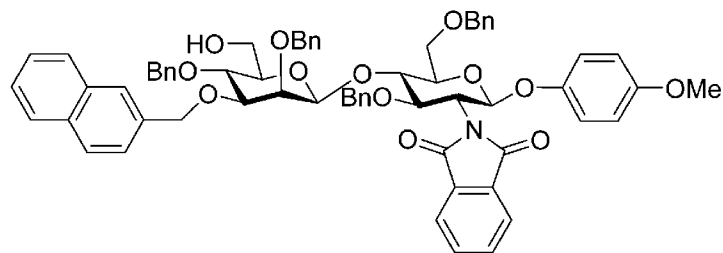
で示される化合物と反応させることにより、前記式A－22で示されるオリゴ糖を製造する工程、

を含む、方法。

[2]

以下の式A－4：

[化18]



A－4

で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（DDQ）と反応させて、前記式A－4で示される化合物中の2-ナフチルメチル基を脱離させることにより、前記式A－5で示される化合物を生成することを含む、[1]に記載の方法。

[3]

前記フルオラスアルコールが、ヘキサフルオロ-2-プロパノール（HFIP）、2,2,2-トリフルオロエタノール（TFE）、2,2,3,3-

， 4， 4， 5， 5－オクタフルオロ－1－ペンタノール、ノナフルオロ－tert－ブチルアルコール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、[2]に記載の方法。

[4]

前記反応が、－35℃～70℃で行われる、[2]又は[3]に記載の方法。

[5]

前記反応が、－30℃～－10℃で行われる、[2]又は[3]に記載の方法。

[6]

前記工程1～2において、前記式A－10で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させることにより、前記式A－11で示される化合物を生成することを含む、[1]～[5]のいずれか一項に記載の方法。

[7]

前記パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルが、トリフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸エチル、トリフルオロ酢酸プロピル、トリフルオロ酢酸イソプロピル、トリフルオロ酢酸ブチル、ペンタフルオロプロピオン酸メチル、ペンタフルオロプロピオン酸エチル、ペンタフルオロプロピオン酸プロピル、ペンタフルオロプロピオン酸イソプロピル、ペンタフルオロプロピオン酸ブチル、ヘプタフルオロ酪酸メチル、ヘプタフルオロ酪酸エチル、ヘプタフルオロ酪酸プロピル、ヘプタフルオロ酪酸イソプロピル、ヘプタフルオロ酪酸ブチル、ノナフルオロ吉草酸メチル、ノナフルオロ吉草酸エチル、ノナフルオロ吉草酸プロピル、ノナフルオロ吉草酸イソプロピル、ノナフルオロ吉草酸ブチル、ウンデカフルオロカプロン酸メチル、ウンデカフルオロカプロン酸エチル、ウンデカフルオロカプロン酸プロピル、ウンデカフルオロカプロン酸イソプロピル、又はウンデカフルオロカプロン酸ブチルである、[6]に記載の方法。

[8]

前記強塩基が、金属アミドのナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、セシウム塩、及びバリウム塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸セシウム、リン酸リチウム、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、ジアザビスクロノネン（DBN）、及び1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（TMG）；並びにこれらの組み合わせからなる群より選択される、[6] 又は [7] に記載の方法。

[9]

前記強塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド、又はリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）である、[6] 又は [7] に記載の方法。

[1 0]

前記式A-10で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させることにより、前記式A-11で示される化合物を生成する工程が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒単独中で行われるか、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒とアミド系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン系溶媒、炭化水素系溶媒、若しくはニトリル系溶媒との混合溶媒中で行われる、[6] ～ [9] のいずれか一項に記載の方法。

[1 1]

前記工程1-3において、前記式A-14で示される化合物中のアミノ基を、アリールオキシカルボニル（COOAr）基で保護することによって前記式A-15で示される化合物を生成する、[1] ～ [1 0] のいずれか一項に記載の方法。

[1 2]

前記工程 1-3 において、前記式 A-14 で示される化合物から前記式 A-15 で示される化合物を生成する工程が、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、又はリン酸水素二カリウムの水溶液中で行われる、[1] ~ [11] のいずれか一項に記載の方法。

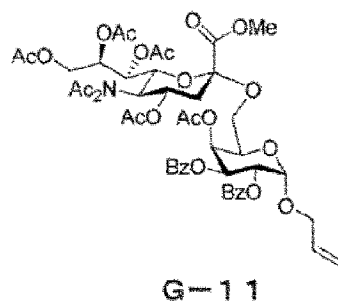
[13]

前記 R¹ が、イソプロピル又は 4-メトキシフェニルである、[1] ~ [12] のいずれか一項に記載の方法。

[14]

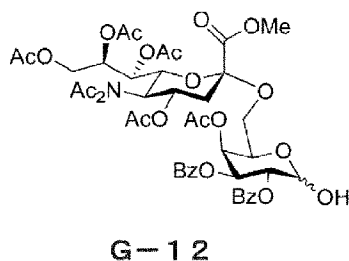
前記式 A-16 で示される化合物を生成するための工程であって、以下の式 G-11 :

[化19]



で示される化合物及びカルボニルクロロヒドライドトリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（II）を含む溶液を攪拌し、次いで、該溶液に水及び 1, 3-ジブromo-5, 5-ジメチルヒダントイン、ヨウ素、又は N-ブromosuccinimide を添加して攪拌することにより、式 G-11 で示される化合物中の D-ガラクトピラノシドの 1 位の炭素に酸素を介して結合しているアリル基を脱離させて、以下の式 G-12 :

[化20]

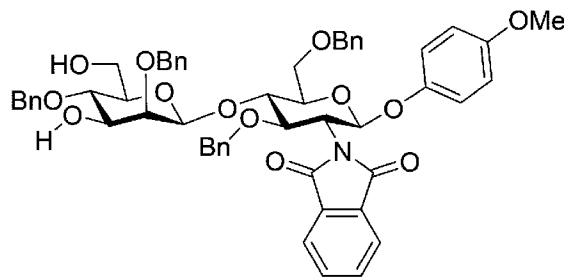


で示される化合物を生成し、さらに、前記式 G-12 で示される化合物中の D-ガラクトピラノシドの 1 位の炭素における水酸基を 2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミダート基に変換することにより、前記式 A-16 で示される化合物を生成する工程を含む、[1] ~ [13] のいずれか一項に記載の方法。

[15]

以下の式 A-5 :

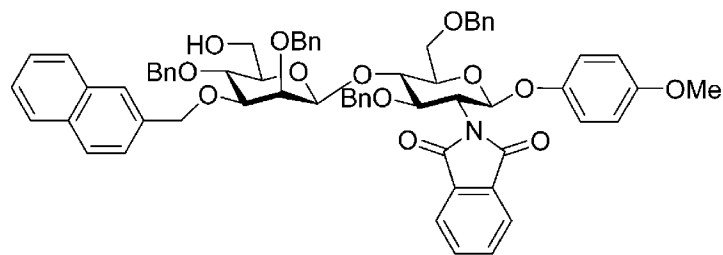
[化21]



A-5

で示される化合物を生成する方法であって、以下の式 : A-4 :

[化22]



A-4

で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、DDQ (2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン) と反応させて、前記式 A-4 で示される化合物中の 2-ナフチルメチル基を脱離させることにより、前記式 A-5 で示される化合物を生成することを含む、方法。

[16]

前記フルオラスアルコールが、ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HF

IP)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (TFE)、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロ-1-ペンタノール、ノナフルオロ-tert-ブチルアルコール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、[15]に記載の方法。

[17]

前記反応が、 -35°C ～ 70°C で行われる、[15]又は[16]に記載の方法。

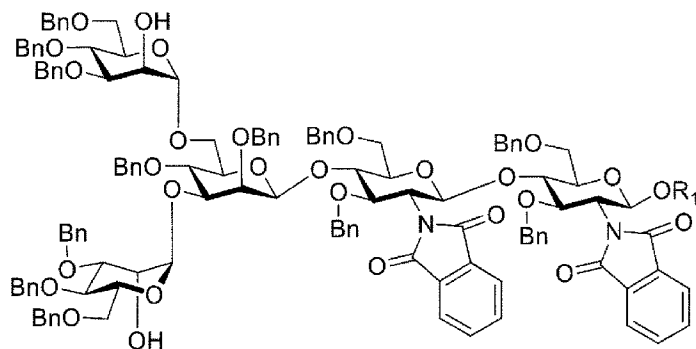
[18]

前記反応が、 -30°C ～ -10°C で行われる、[15]又は[16]に記載の方法。

[19]

以下の式A-11：

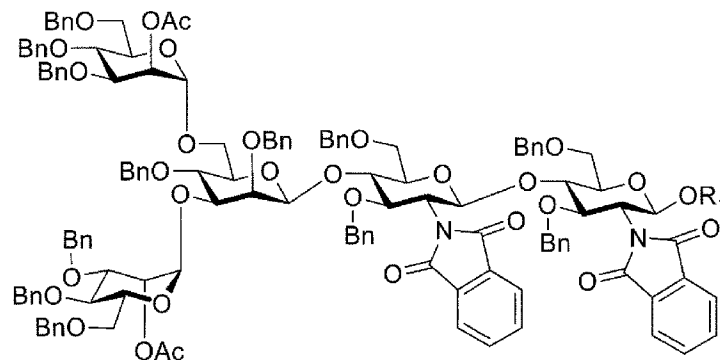
[化23]



A-11

で示される化合物（式中、 R_1 は、 C_1 ～ C_6 アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の C_1 ～ C_6 アルコキシ基で置換されていてもよい）を製造する方法であって、以下の式A-10：

[化24]



A-10

で示される化合物（ R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させる工程を含む、方法。

[20]

前記パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルが、トリフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸エチル、トリフルオロ酢酸プロピル、トリフルオロ酢酸イソプロピル、トリフルオロ酢酸ブチル、ペントフルオロプロピオン酸メチル、ペントフルオロプロピオン酸エチル、ペントフルオロプロピオン酸プロピル、ペントフルオロプロピオン酸イソプロピル、ペントフルオロプロピオン酸ブチル、ヘプタフルオロ酪酸メチル、ヘプタフルオロ酪酸エチル、ヘプタフルオロ酪酸プロピル、ヘプタフルオロ酪酸イソプロピル、ヘプタフルオロ酪酸ブチル、ノナフルオロ吉草酸メチル、ノナフルオロ吉草酸エチル、ノナフルオロ吉草酸プロピル、ノナフルオロ吉草酸イソプロピル、ノナフルオロ吉草酸ブチル、ウンデカフルオロカプロン酸メチル、ウンデカフルオロカプロン酸エチル、ウンデカフルオロカプロン酸プロピル、ウンデカフルオロカプロン酸イソプロピル、又はウンデカフルオロカプロン酸ブチルである、[19]に記載の方法。

[21]

前記強塩基が、金属アミドのナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩

； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、セシウム塩、及びバリウム塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸セシウム、リン酸リチウム、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、ジアザビスクロノネン（DBN）、及び1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（TMG）；並びにこれらの組み合わせからなる群より選択される、[19]又は[20]に記載の方法。

[22]

前記強塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド、又はリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）である、[19]又は[20]に記載の方法。

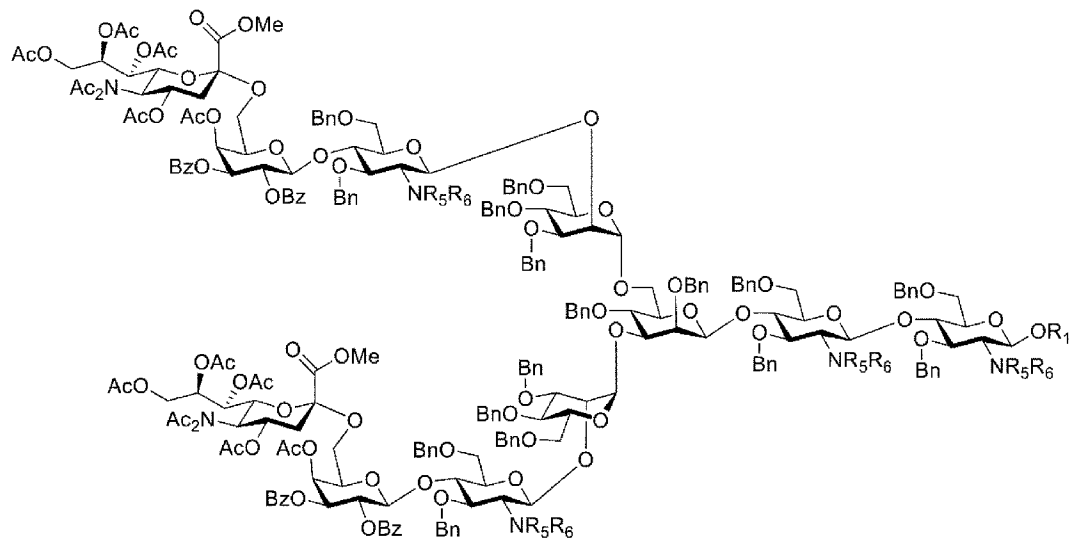
[23]

前記反応が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒単独又は $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒とアミド系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン系溶媒、炭化水素系溶媒、若しくはニトリル系溶媒との混合溶媒中で行われる、[19]～[22]のいずれか一項に記載の方法。

[24]

以下の式A-17：

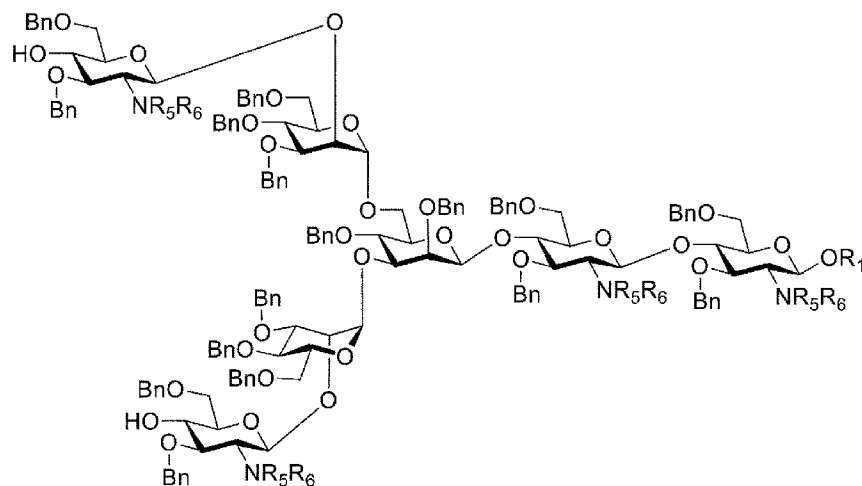
[化25]



A-17

で示される化合物で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル（ $COOR$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Troc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）を生成する方法であって、以下の式A-15：

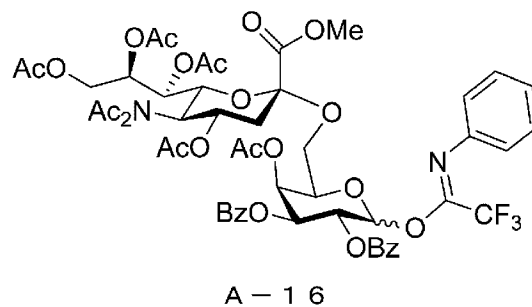
[化26]



A-15

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル（ $COOAr$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Tr oc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）を生成し、次いで、以下の式A-16：

[化27]



で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、前記式A-17で示される化合物を生成する工程を含む、方法。

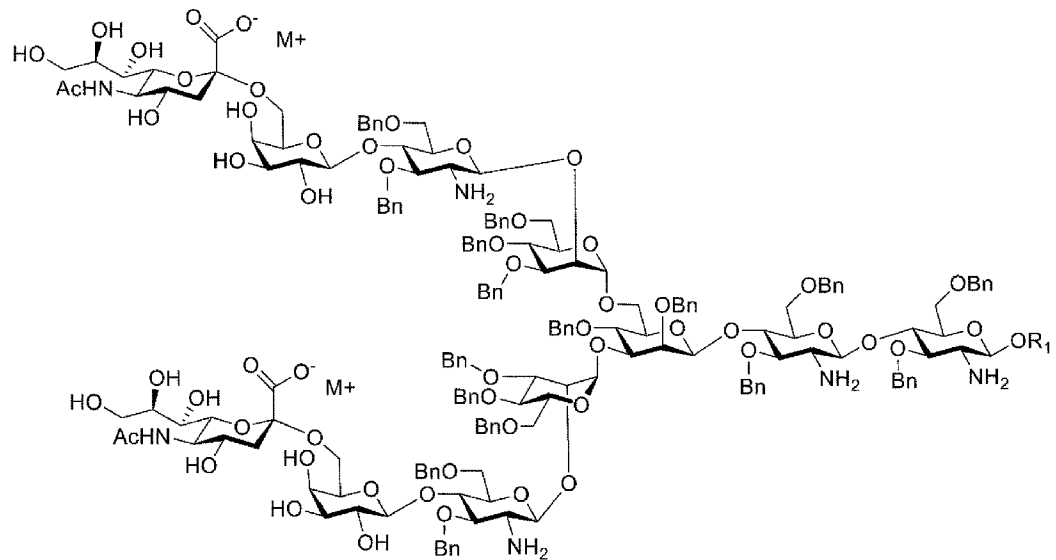
[25]

R_5 が、アリールオキシカルボニル（ $COOAr$ ）基である、[24]に記載の方法。

[26]

以下の式A-18：

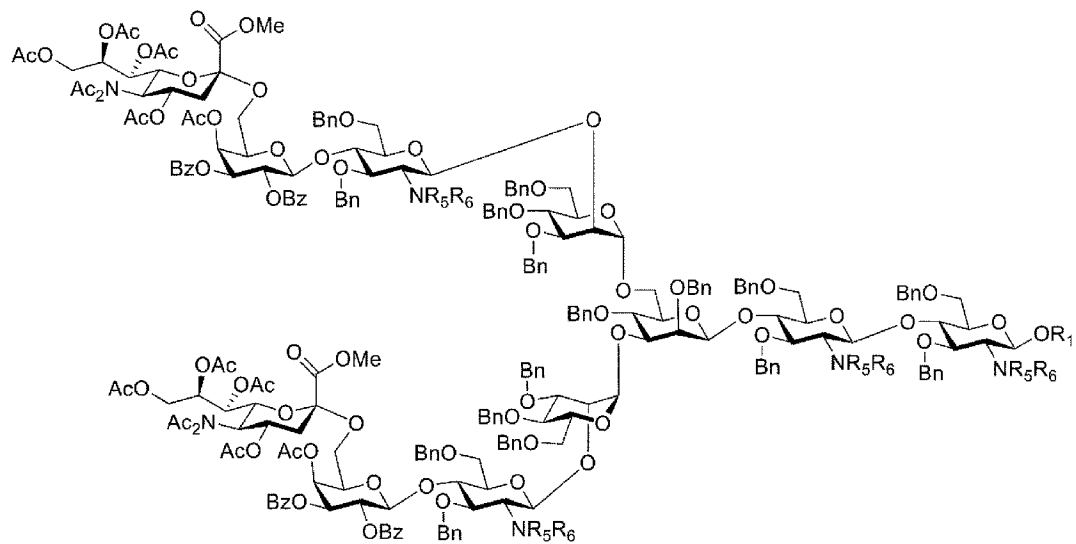
[化28]



A-18

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成する方法であって、以下の式A-17：

[化29]



A-17

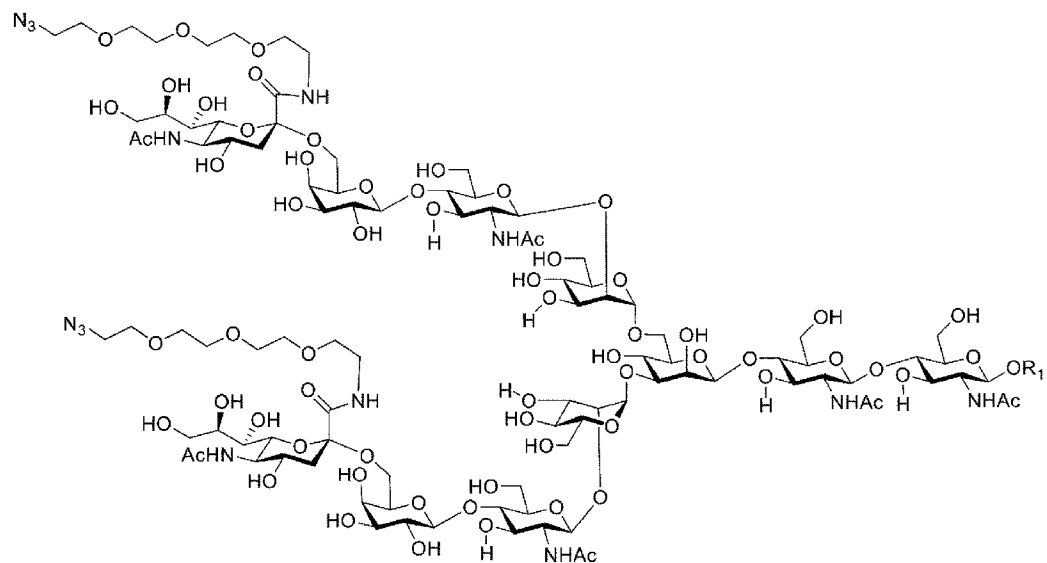
で表される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり

、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル($COOAr$)基、アセチル(Ac)基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル($Tr oc$)基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する)におけるアミノ基の保護基及び水酸基のアシル系保護基を除去することを含む、方法。

[27]

以下の式A-22:

[化30]



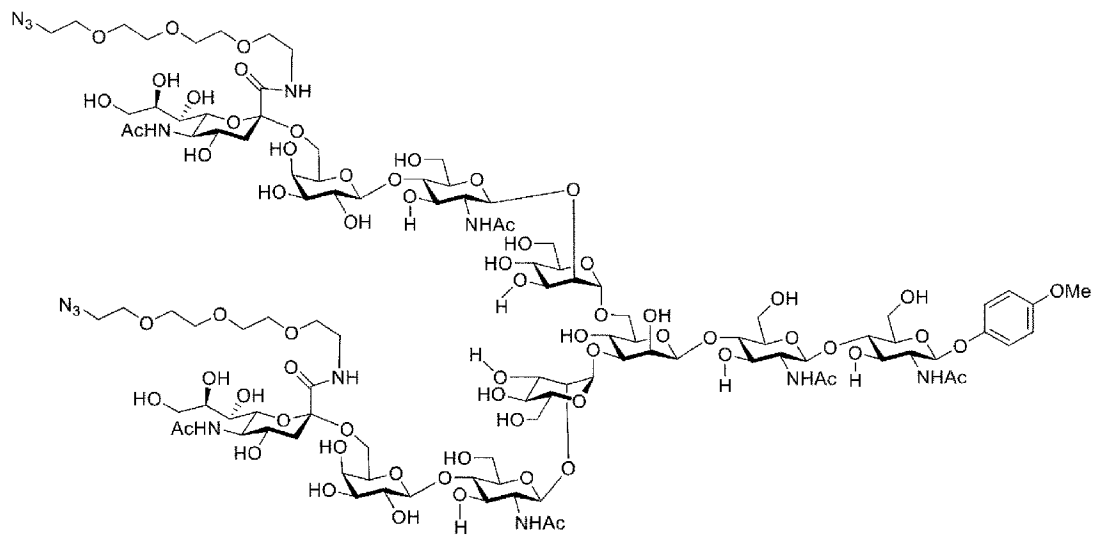
A-22

で示されるオリゴ糖(式中、 R_1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい)。

[28]

以下の式A'-22:

[化31]



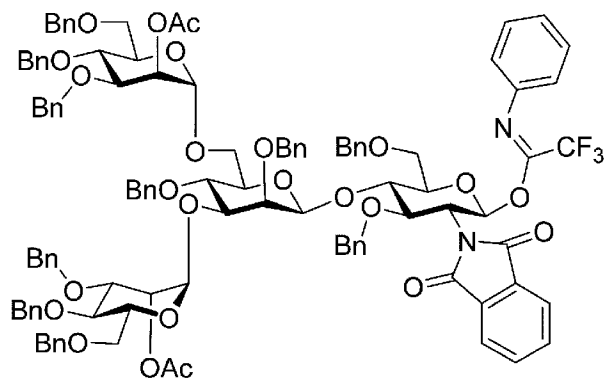
A' - 22

で示されるオリゴ糖。

[2 9]

以下の式 A - 8 :

[化32]



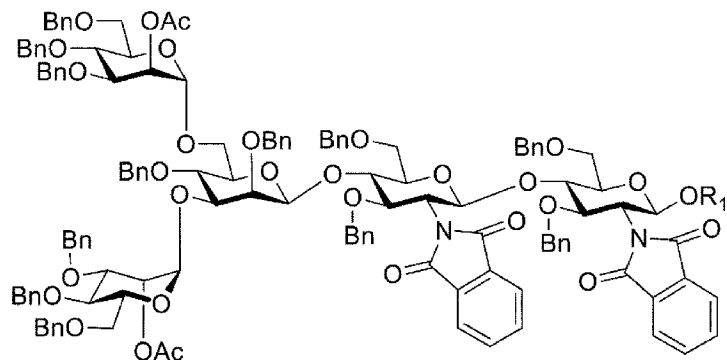
A - 8

で示される化合物。

[3 0]

以下の式 A - 1 0 :

[化33]



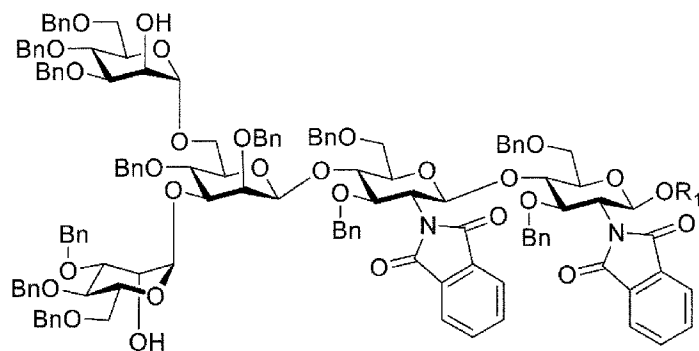
A-10

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）。

[31]

以下の式A-11：

[化34]



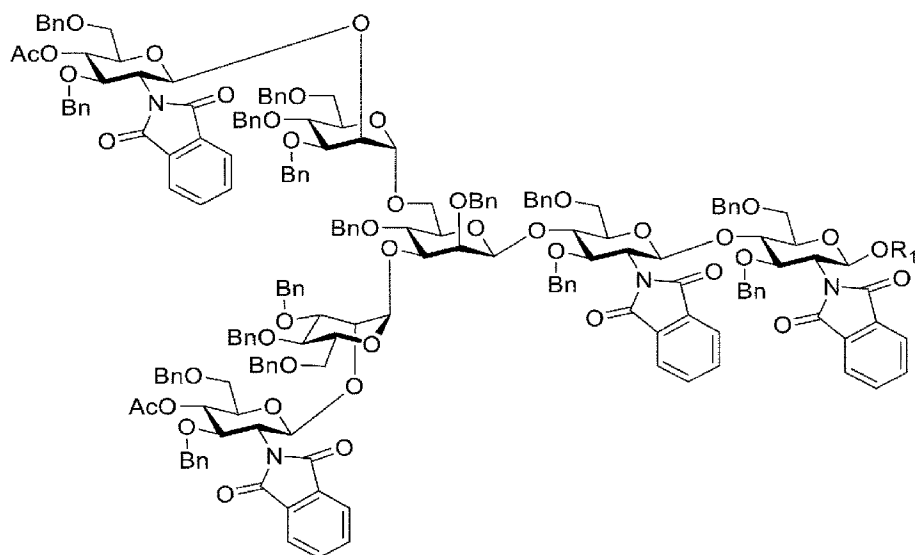
A-11

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）。

[32]

以下の式A-13：

[化35]



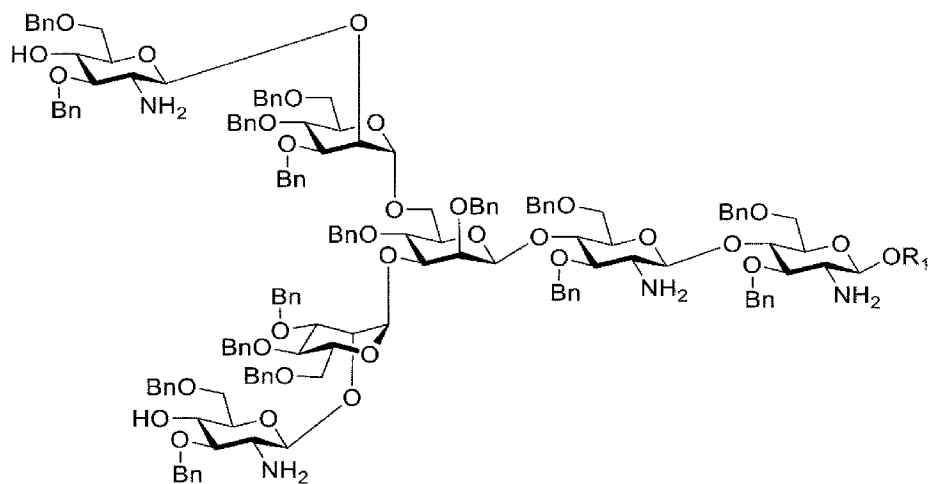
A-13

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）。

[33]

以下のA-14：

[化36]



A-14

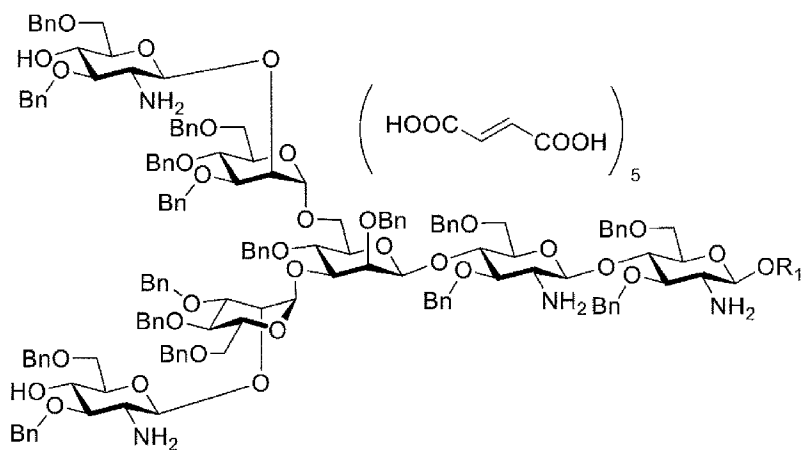
で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）。

い)。

[3 4]

以下の式 A - 1 4 - F M A :

[化37]



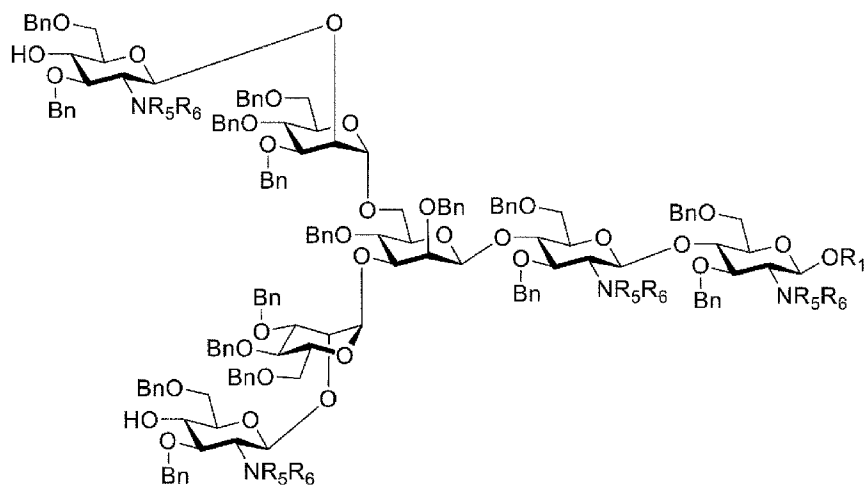
A - 1 4 - F M A

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）。

[3 5]

以下の式 A - 1 5 :

[化38]



A - 1 5

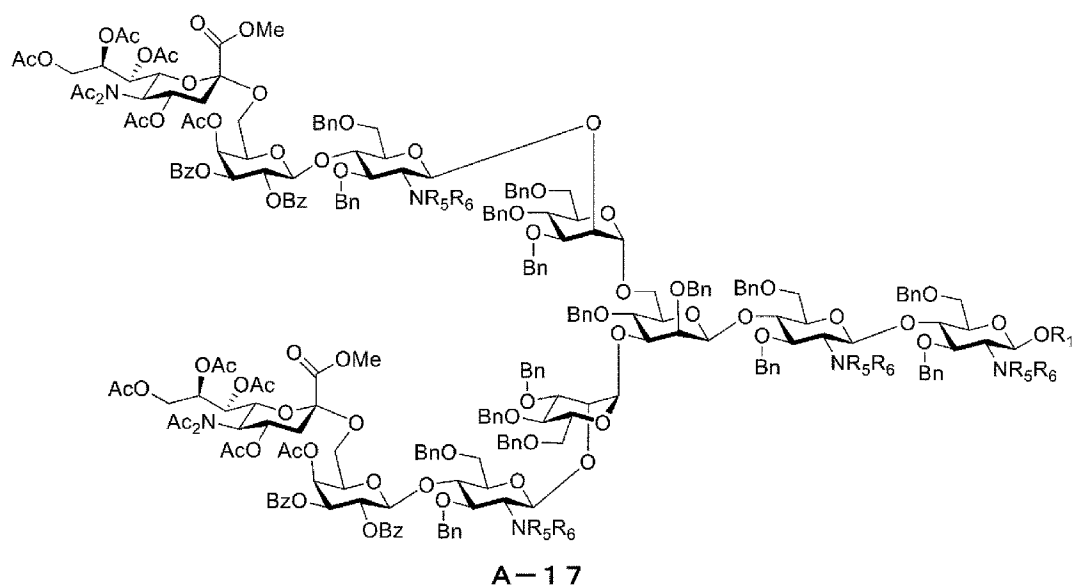
で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり

、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル($COOR$)基、アセチル(Ac)基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル($Tr oc$)基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する)。

[36]

以下の式A-17：

[化39]

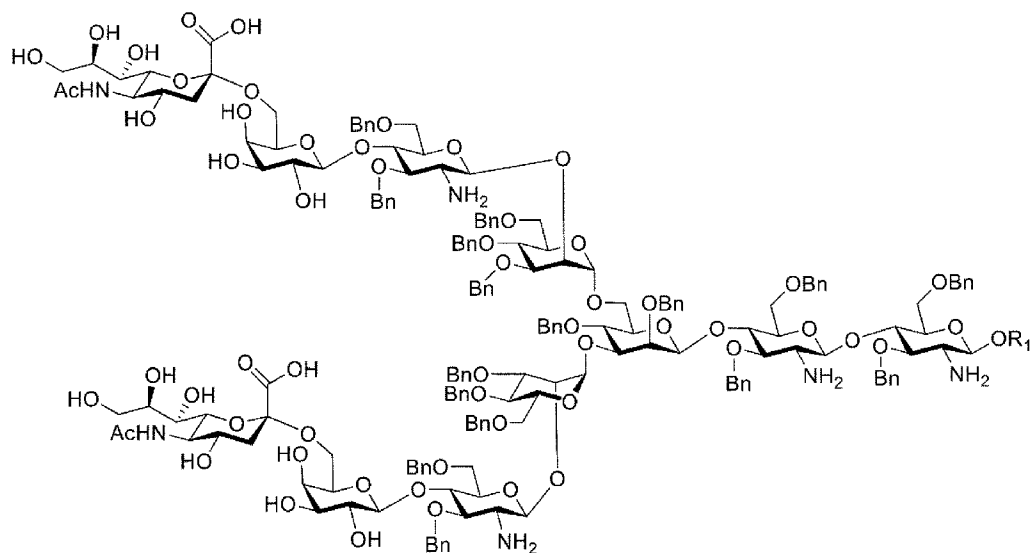


で示される化合物(式中、 R_1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル($COOR$)基、アセチル(Ac)基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル($Tr oc$)基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する)。

[37]

以下の式A-18-FF：

[化40]

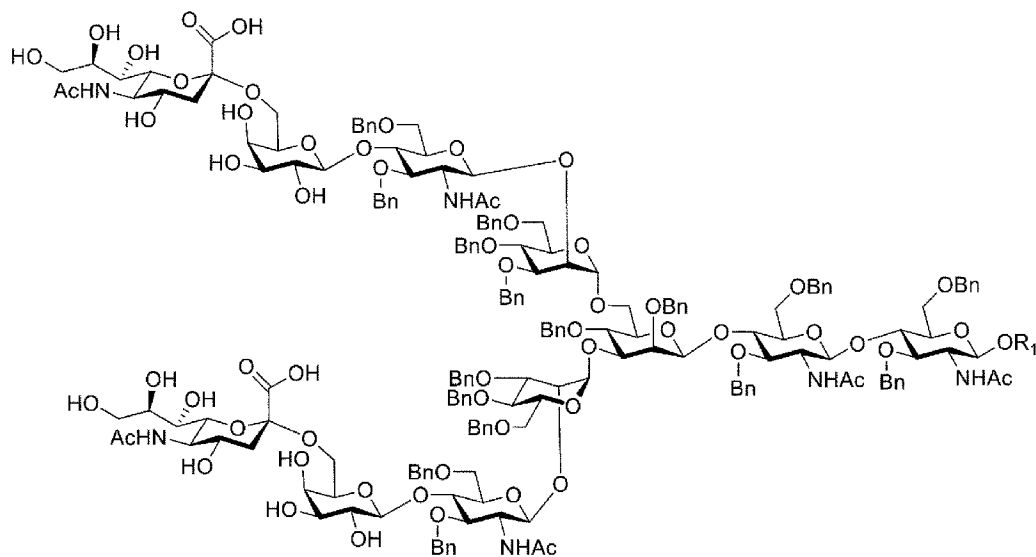
**A-18-FF**

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）又はその塩。

[38]

以下の式A-19-FF：

[化41]

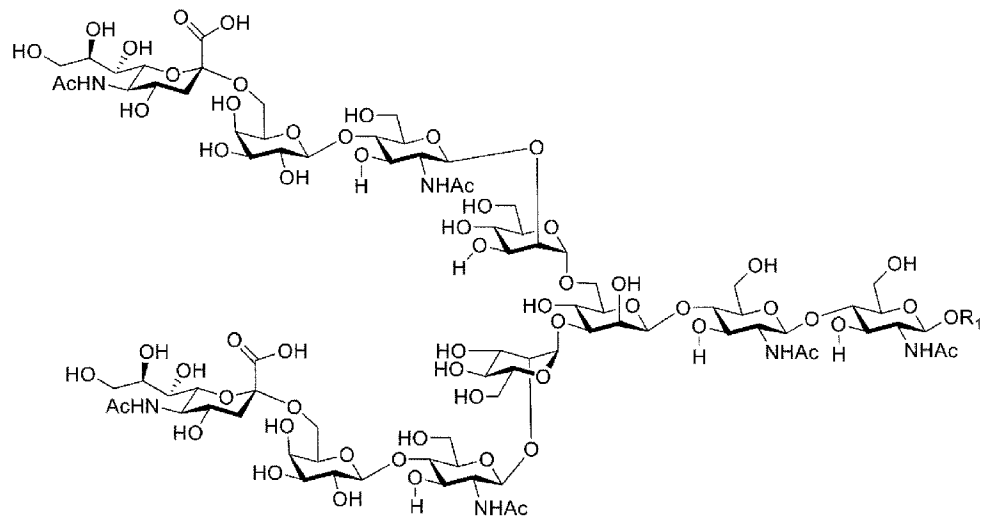
**A-19-FF**

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）又はその塩。

[39]

以下の式A-20-FF：

[化42]



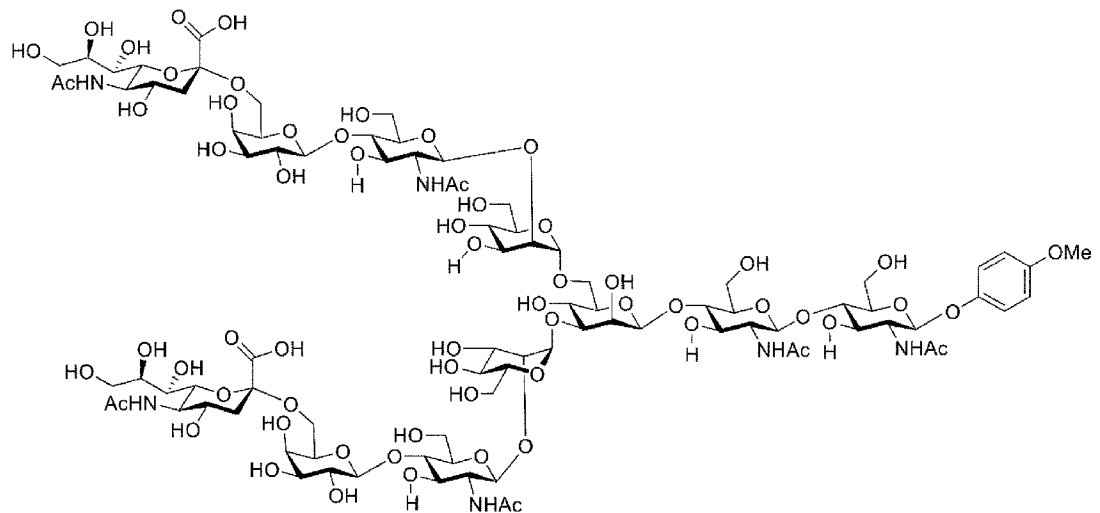
A-20-FF

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）又はその塩。

[40]

以下の式A'-20-FF：

[化43]



A' -20-FF

で表される化合物又はその塩。

[4 1]

糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子の製造方法であって、[1] ～ [1 4] のいずれか一項に記載の方法を含む式A-22で示される化合物を得る工程、及び、得られた式A-22で示される化合物と、N297結合糖鎖としてフコースが付加していてもよいコアG1cNAcを有する抗体又はそのFc領域含有分子であるアクセプター分子とを反応させて、前記糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子の工程を含む、方法。

[4 2]

更に、アジド基 (N_3 -) にアルキン構造を有する分子と反応させる工程を含む、[4 1] に記載の製造方法。

[4 3]

前記アルキン構造を有する分子が、化学療法剤、分子標的薬、免疫活性化剤、毒素、抗菌剤、抗ウイルス剤、診断用薬剤、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、核酸、抗原、ビタミン及びホルモンから選択される、[4 2] に記載の製造方法。

[4 4]

[4 1] ～ [4 3] のいずれか一項に記載の製造方法を含む、抗体薬物コ

ンジュゲートの製造方法。

[4 5]

前記工程 1-1 において、前記式 A-3 で示される化合物と前記式 A-5 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式 A-6 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-6 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-6 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-6 で示される化合物を精製することを含む、[1] ~ [1 4] のいずれか一項に記載の方法。

[4 6]

前記工程 1-2 において、前記式 A-8 で示される化合物と前記式 A-9 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式 A-10 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-10 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-10 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-10 で示される化合物を精製することを含む、[1] ~ [1 4] 及び [4 5] のいずれか一項に記載の方法。

[4 7]

前記工程 1-3 において、前記式 A-11 で示される化合物と前記式 A-12 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式 A-13 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-13 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記

式 A-13 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-13 で示される化合物を精製することを含む、[1]～[14]、[45]、及び[46]のいずれか一項に記載の方法。

[48]

前記工程 1-3 において、生成した前記式 A-14 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-14 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-14 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-14 で示される化合物を精製することを含む、[1]～[14] 及び [45]～[47]のいずれか一項に記載の方法。

[49]

前記工程 1-4 において、前記式 A-15 で示される化合物と前記式 A-16 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式 A-17 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-17 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-17 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-17 で示される化合物を精製することを含む、[1]～[14] 及び [45]～[48]のいずれか一項に記載の方法。

[50]

前記夾雑物が、前記式 A-6 で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、[45]に記載の方法。

[51]

前記夾雑物が、前記式 A-10 で示される化合物以外の糖化合物、及び／

又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔46〕に記載の方法。

〔52〕

前記夾雑物が、前記式A-13で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔47〕に記載の方法。

〔53〕

前記夾雑物が、前記式A-14で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔48〕に記載の方法。

〔54〕

前記夾雑物が、前記式A-17で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔49〕に記載の方法。

〔55〕

前記疎水性担体が、逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂である、〔45〕～〔54〕のいずれか一項に記載の方法。

〔56〕

前記逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂が、ポリ（スチレン／ジビニルベンゼン）ポリマーゲル樹脂、ポリスチレンージビニルベンゼン樹脂、ポリヒドロキシメタクリレート樹脂、スチレンビニルベンゼン共重合体樹脂、ポリビニルアルコール樹脂、ポリスチレン樹脂、ポリメタクリレート樹脂、化学結合型シリカゲル樹脂、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、〔55〕に記載の方法。

〔57〕

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、（1）シリカゲルに、シランカップリング剤を反応させて得られる樹脂、（2）シリカゲルに、ジメチルオクタデシル、オクタデシル、トリメチルオクタデシル、ジメチルオクチル、オクチ

ル、ブチル、エチル、メチル、フェニル、シアノプロピル、又はアミノプロピル基を化学結合して得られる樹脂、(3) シリカゲルに、ドコシル又はトリアコンチル基を化学結合して得られる樹脂、及び(4) 前述の(1)～(3)の組み合わせからなる群から選択される、[56]に記載の方法。

[58]

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、オクタデシル基結合シリカゲル樹脂(ODS樹脂)である、[56]に記載の方法。

[59]

前記水溶性有機溶媒が、水溶性アルコール系溶媒、水溶性ニトリル系溶媒、水溶性エーテル系溶媒、水溶性ケトン系溶媒、水溶性アミド系溶媒、又は水溶性スルホキシド系溶媒、もしくは前述の水溶性有機溶媒系を少なくとも1種以上含む混合溶媒である、[45]～[56]のいずれか一項に記載の方法。

[60]

前記水溶性ニトリル系溶媒が、アセトニトリルである、[59]に記載の方法。

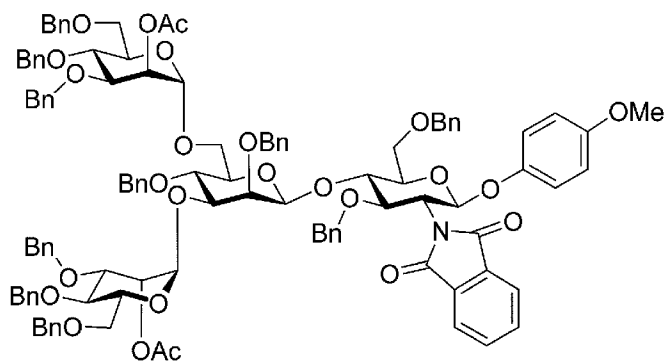
[61]

前記疎水性担体から目的物の溶出工程で使用する前記有機溶媒が、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、又は前述の溶媒系を少なくとも1種以上含む混合溶媒である、[45]～[60]のいずれか一項に記載の方法。

[62]

以下の式A-6：

[化44]



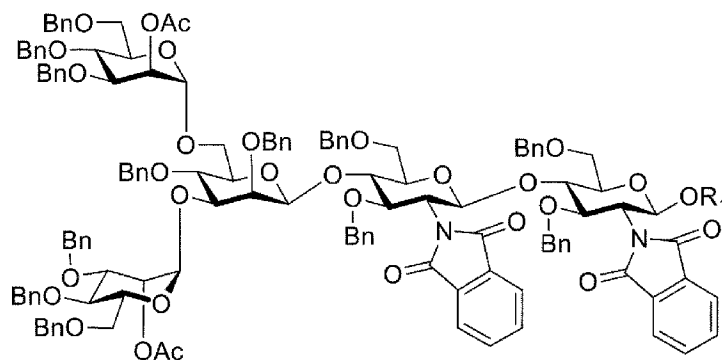
A-6

で示される化合物の精製方法であって、前記式 A-6 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-6 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-6 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-6 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[63]

以下の式 A-10 :

[化45]



A-10

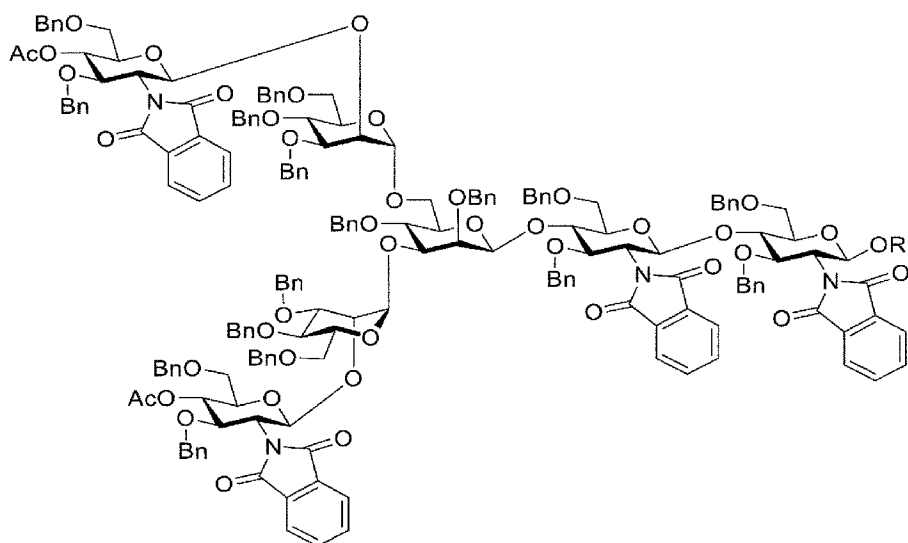
で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）の精製方法であって、前記式 A-10 で示される化合物及び夾雑物を含

む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-10 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-10 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-10 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[64]

以下の式 A-13 :

[化46]



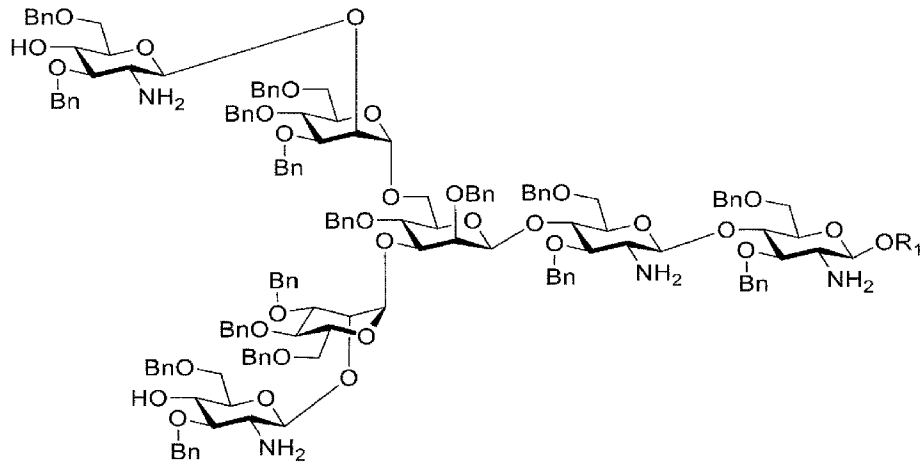
A-13

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）の精製方法であって、前記式 A-13 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-13 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-13 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-13 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[6 5]

以下の式 A - 1 4 :

[化47]



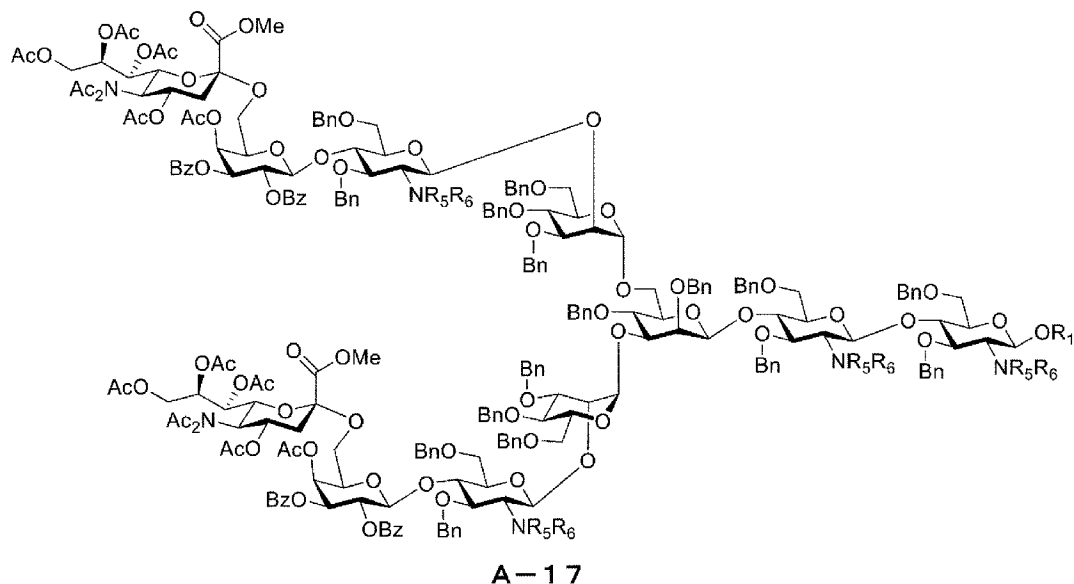
A - 1 4

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）の精製方法であって、前記式 A - 1 4 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A - 1 4 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A - 1 4 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A - 1 4 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[6 6]

以下の式 A - 1 7 :

[化48]



で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル（ $COOR$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Tr oc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）の精製方法であって、前記式A-17で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式A-17で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式A-17で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式A-17で示される化合物を精製することを含む、方法。

[67]

前記夾雑物が、前記式A-6で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、[62]に記載の方法。

[68]

前記夾雑物が、前記式 A-10 で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、[63] に記載の方法。

[69]

前記夾雑物が、前記式 A-13 で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、[64] に記載の方法。

[70]

前記夾雑物が、前記式 A-14 で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、[65] に記載の方法。

[71]

前記夾雑物が、前記式 A-17 で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、[66] に記載の方法。

[72]

前記疎水性担体が、逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂である、[62] ～ [71] のいずれか一項に記載の方法。

[73]

前記逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂が、ポリ（スチレン／ジビニルベンゼン）ポリマーゲル樹脂、ポリスチレンージビニルベンゼン樹脂、ポリヒドロキシメタクリレート樹脂、スチレンビニルベンゼン共重合体樹脂、ポリビニルアルコール樹脂、ポリスチレン樹脂、ポリメタクリレート樹脂、化学結合型シリカゲル樹脂、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、[72] に記載の方法。

[74]

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、（１）シリカゲルに、シランカップリング剤を反応させて得られる樹脂、（２）シリカゲルに、ジメチルオクタデ

シル、オクタデシル、トリメチルオクタデシル、ジメチルオクチル、オクチル、ブチル、エチル、メチル、フェニル、シアノプロピル、又はアミノプロピル基を化学結合して得られる樹脂、(3) シリカゲルに、ドコシル又はトリアコンチル基を化学結合して得られる樹脂、及び(4) 前述の(1)～(3)の組み合わせからなる群から選択される、[73]に記載の方法。

[75]

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、オクタデシル基結合シリカゲル樹脂(ODS樹脂)である、[73]に記載の方法。

[76]

前記水溶性有機溶媒が、水溶性アルコール系溶媒、水溶性ニトリル系溶媒、水溶性エーテル系溶媒、水溶性ケトン系溶媒、水溶性アミド系溶媒、水溶性スルホキシド系溶媒、又は前述の水溶性有機溶媒系を少なくとも1種以上含む混合溶媒である、[62]～[75]のいずれか一項に記載の方法。

[77]

前記水溶性ニトリル系溶媒が、アセトニトリルである、[76]に記載の方法。

[78]

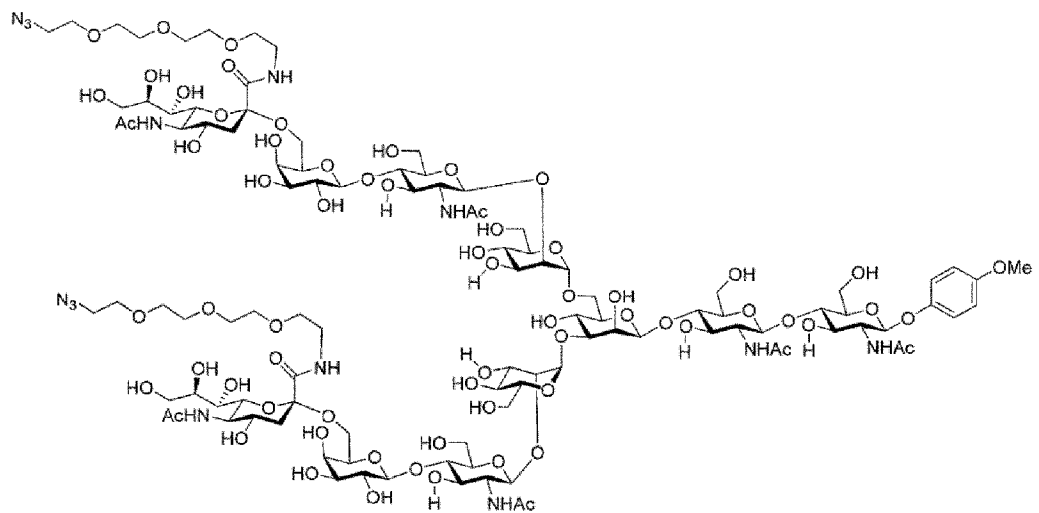
前記疎水性担体から目的物の溶出工程で使用される前記有機溶媒が、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、又は前述の溶媒系を少なくとも1種以上含む混合溶媒である、[62]～[77]のいずれか一項に記載の方法。

[0019] さらに、一態様において、本願発明は、以下に関するがこれに限定されない：

[1]

以下の式A' - 22：

[化49]

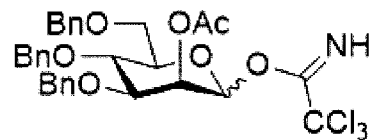


A' - 2 2

で示されるオリゴ糖を製造する方法であって、

(工程 1 - 1) 式 A - 3 :

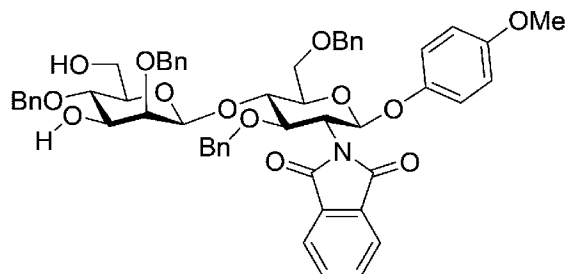
[化50]



A - 3

で示される化合物を、以下の式 A - 5 :

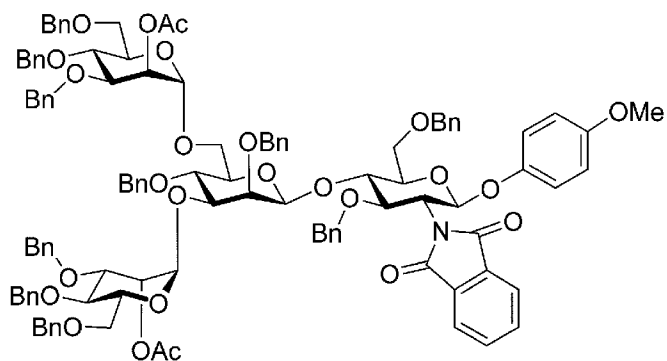
[化51]



A - 5

で示される化合物と α - 1, 3 - グリコシド結合及び α - 1, 6 - グリコシド結合させることにより、以下の式 A - 6 :

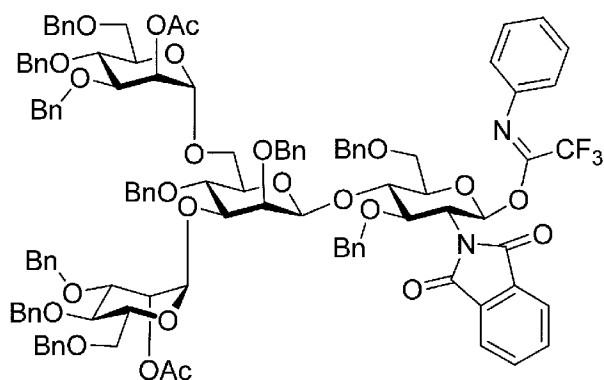
[化52]



A-6

で示される化合物を生成する工程を含む、以下の式A-8：

[化53]

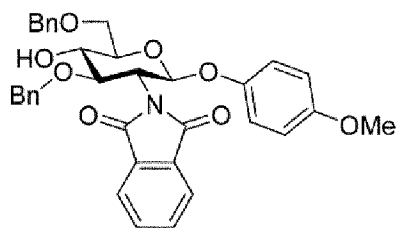


A-8

で示される化合物を生成する工程、

(工程1-2) 前記式A-8で示される化合物を、以下の式A'-9：

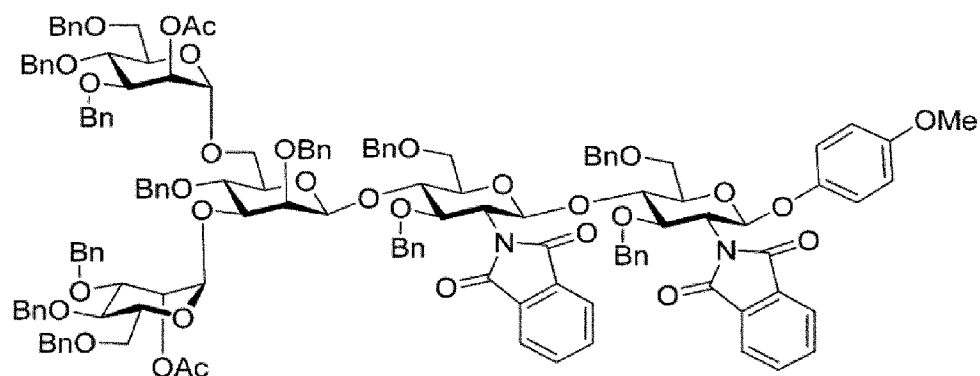
[化54]



A'-9

で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、以下の式A'-10：

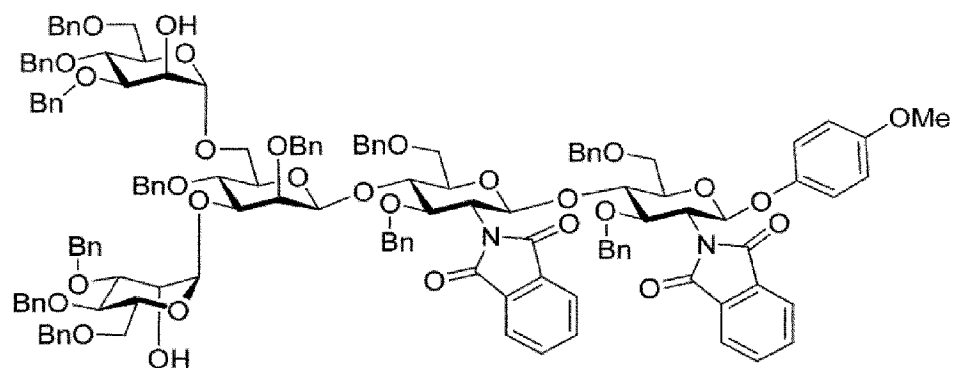
[化55]



A' - 1 0

で示される化合物を生成する工程を含む、以下の式 A' - 1 1 :

[化56]

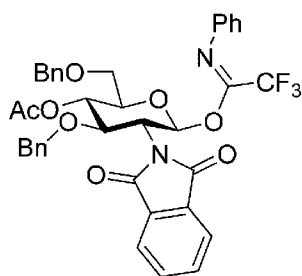


A' - 1 1

で示される化合物を生成する工程、

(工程 I - 3) 前記式 A' - 1 1 で示される化合物を、以下の式 A - 1 2 :

[化57]

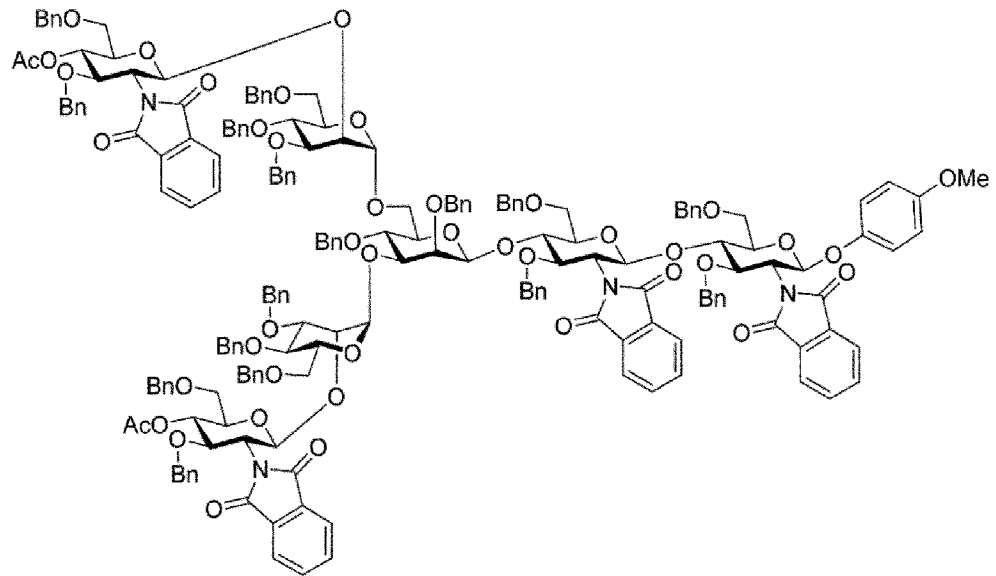


A - 1 2

で示される化合物と β - 1 , 2 - グリコシド結合させることにより、以下の

式 A' - 13 :

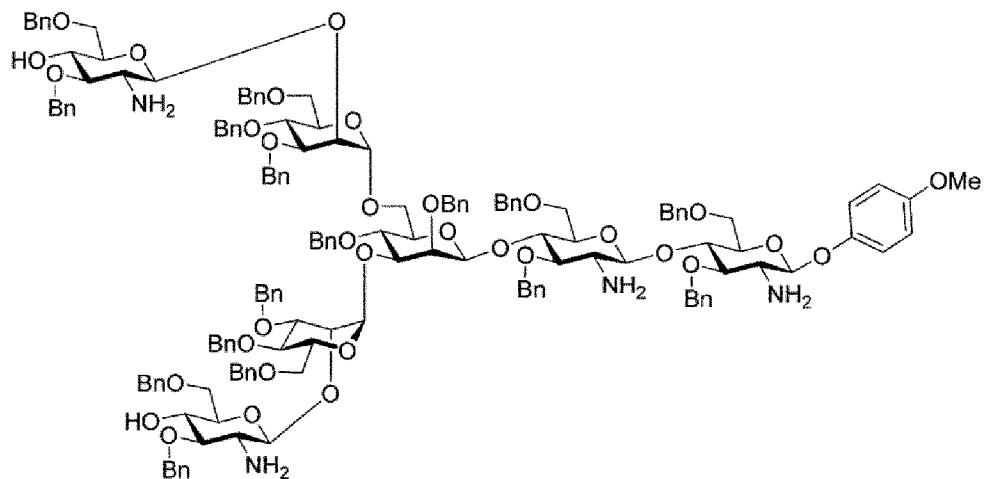
[化58]



A' - 13

で示される化合物を生成し、次いで、前記式 A' - 13 で示される化合物上のアミノ基の保護基であるフタロイル基及び水酸基上のアセチル基を除去して、以下の式 A' - 14 :

[化59]

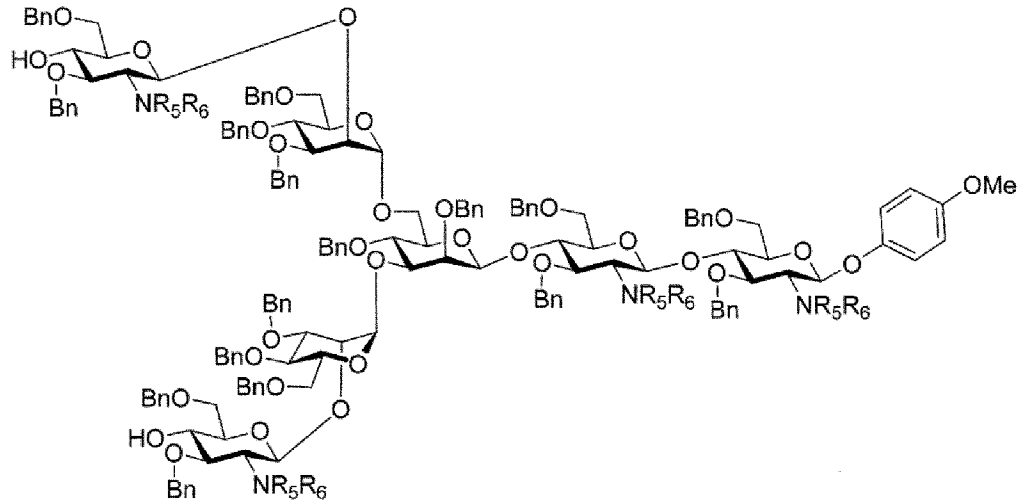


A' - 14

で示される化合物を生成した後、前記式 A' - 14 で示される化合物中のアミノ基をアリールオキシカルボニル (COOAr) 基、アセチル (Ac) 基

、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (T r o c) 基、及びフタロイル (P h t h) 基から選択される保護基によって保護して、以下の式 A' - 1 5 :

[化60]

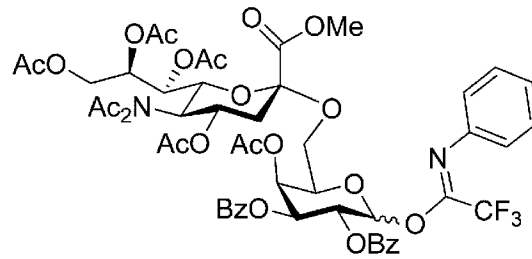


A' - 1 5

で示される化合物 (式中、 R_5 は、アリールオキシカルボニル (C O O A r) 基、アセチル (A c) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (T r o c) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する) を生成するか、又は上記式 A' - 1 3 で示される化合物上のアセチル (A c) 基を除去することによって、上記式 A' - 1 5 で示される化合物 (式中、 R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する) を生成する工程、

(工程 I - 4) 前記式 A' - 1 5 で示される化合物を、以下の式 A - 1 6 :

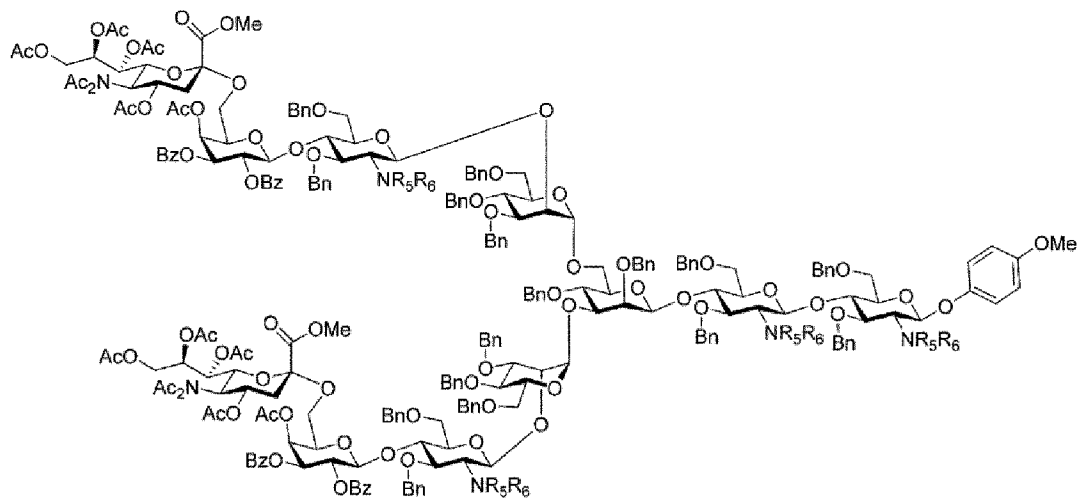
[化61]



A - 1 6

で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、以下の式 A' - 1 7 :

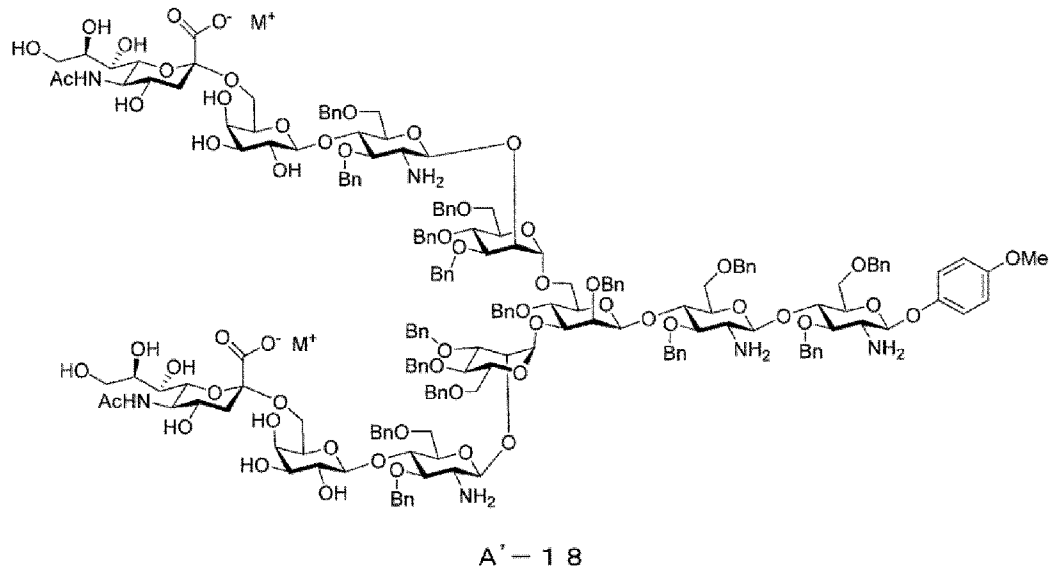
[化62]



A' - 1 7

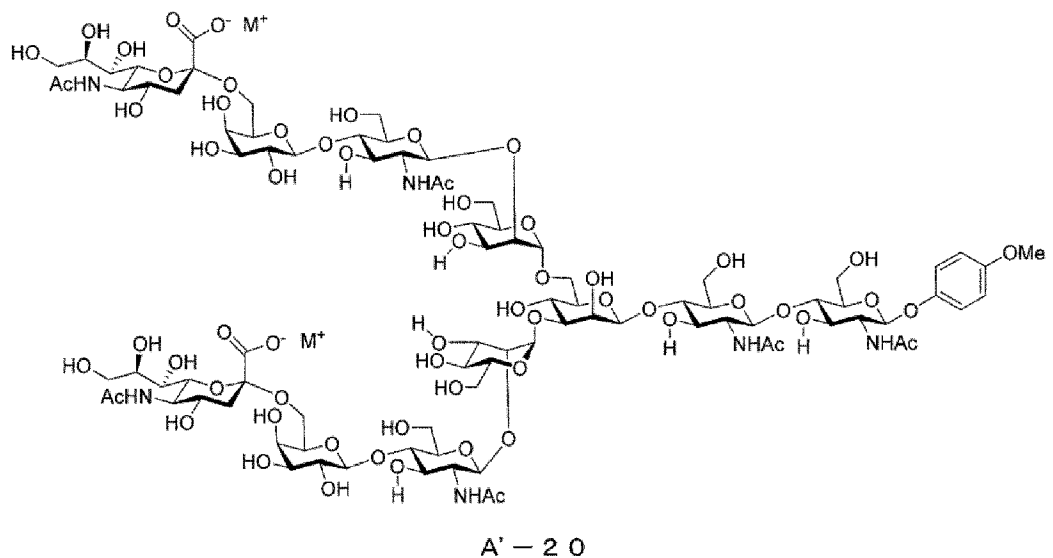
で示される化合物（式中、 R_5 は、アリールオキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Troc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する)を生成し、次いで、前記式 A' - 1 7 で示される化合物中のアミノ基の保護基及び水酸基のアシル系保護基を除去することにより、式 A' - 1 8 :

[化63]



で示される化合物（式中、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成することを含む、以下の式A' - 20：

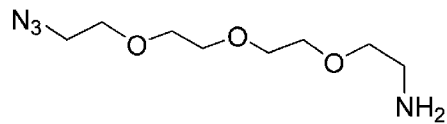
[化64]



で示される化合物を生成する工程、

（工程1 - 5）前記式A' - 20で示される化合物を、以下の式A - 21：

[化65]



A-21

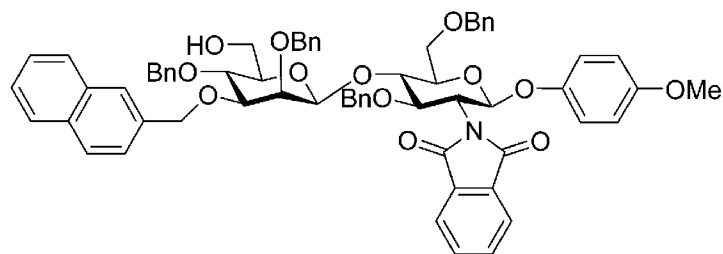
で示される化合物と反応させることにより、前記式 A' - 22 で示されるオリゴ糖を製造する工程、

を含む、方法。

[2]

以下の式 A-4 :

[化66]



A-4

で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) と反応させて、前記式 A-4 で示される化合物中の 2-ナフチルメチル基を脱離させることにより、前記式 A-5 で示される化合物を生成することを含む、[1] に記載の方法。

[3]

前記フルオラスアルコールが、ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (TFE)、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロ-1-ペンタノール、ノナフルオロ-tert-ブチルアルコール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、[2] に記載の方法。

[4]

前記反応が、 -35°C ～ 70°C で行われる、〔2〕又は〔3〕に記載の方法。

〔5〕

前記反応が、 -30°C ～ -10°C で行われる、〔2〕又は〔3〕に記載の方法。

〔6〕

前記工程 1-1 において、前記式 A-3 で示される化合物と前記式 A-5 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式 A-6 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-6 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-6 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-6 で示される化合物を精製することを含む、〔1〕～〔5〕のいずれか一項に記載の方法。

〔7〕

前記工程 1-2 において、前記式 A-8 で示される化合物と前記式 A'-9 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式 A'-10 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A'-10 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A'-10 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A'-10 で示される化合物を精製することを含む、〔1〕～〔6〕のいずれか一項に記載の方法。

〔8〕

前記工程 1-3 において、前記式 A'-11 で示される化合物と前記式 A-12 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式 A'-1

3で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式A' - 13で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式A' - 13で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式A' - 13で示される化合物を精製することを含む、[1]～[7]のいずれか一項に記載の方法。

[9]

前記工程1-3において、生成した前記式A' - 14で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式A' - 14で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式A' - 14で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式A' - 14で示される化合物を精製することを含む、[1]～[8]のいずれか一項に記載の方法。

[10]

前記工程1-4において、前記式A' - 15で示される化合物と前記式A - 16で示される化合物との反応を停止させた後、生成した前記式A' - 17で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式A' - 17で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式A' - 17で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式A' - 17で示される化合物を精製することを含む、[1]～[9]のいずれか一項に記載の方法。

[11]

前記夾雑物が、前記式A - 6で示される化合物以外の糖化合物、及び／又

は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔6〕に記載の方法。

〔12〕

前記夾雑物が、前記式A' - 10で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔7〕に記載の方法。

〔13〕

前記夾雑物が、前記式A' - 13で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔8〕に記載の方法。

〔14〕

前記夾雑物が、前記式A' - 14で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔9〕に記載の方法。

〔15〕

前記夾雑物が、前記式A' - 17で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔10〕に記載の方法。

〔16〕

前記疎水性担体が、逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂である、〔6〕～〔15〕のいずれか一項に記載の方法。

〔17〕

前記逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂が、ポリ（スチレン／ジビニルベンゼン）ポリマーゲル樹脂、ポリスチレンージビニルベンゼン樹脂、ポリヒドロキシメタクリレート樹脂、スチレンビニルベンゼン共重合体樹脂、ポリビニルアルコール樹脂、ポリスチレン樹脂、ポリメタクリレート樹脂、化学結合型シリカゲル樹脂、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、〔16〕に記載の方法。

[1 8]

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、（１）シリカゲルに、シランカップリング剤を反応させて得られる樹脂、（２）シリカゲルに、ジメチルオクタデシル、オクタデシル、トリメチルオクタデシル、ジメチルオクチル、オクチル、ブチル、エチル、メチル、フェニル、シアノプロピル、又はアミノプロピル基を化学結合して得られる樹脂、（３）シリカゲルに、ドコシル又はトリアコンチル基を化学結合して得られる樹脂、及び（４）前述の（１）～（３）の組み合わせからなる群から選択される、[1 7] に記載の方法。

[1 9]

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、オクタデシル基結合シリカゲル樹脂（ＯＤＳ樹脂）である、[1 7] に記載の方法。

[2 0]

前記水溶性有機溶媒が、水溶性アルコール系溶媒、水溶性ニトリル系溶媒、水溶性エーテル系溶媒、水溶性ケトン系溶媒、水溶性アミド系溶媒、又は水溶性スルホキシド系溶媒、もしくは前述の水溶性有機溶媒系を少なくとも１種以上含む混合溶媒である、[6] ～ [1 9] のいずれか一項に記載の方法。

[2 1]

前記水溶性ニトリル系溶媒が、アセトニトリルである、[2 0] に記載の方法。

[2 2]

前記疎水性担体から目的物の溶出工程で使用される前記有機溶媒が、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、又は前述の溶媒系を少なくとも１種以上含む混合溶媒である、[6] ～ [2 1] のいずれか一項に記載の方法。

[2 3]

前記工程 1 - 2 において、前記式 A' - 1 0 で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させること

により、前記式 A' - 11 で示される化合物を生成することを含む、[1] ~ [22] のいずれか一項に記載の方法。

[24]

前記パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルが、トリフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸エチル、トリフルオロ酢酸プロピル、トリフルオロ酢酸イソプロピル、トリフルオロ酢酸ブチル、ペンタフルオロプロピオン酸メチル、ペンタフルオロプロピオン酸エチル、ペンタフルオロプロピオン酸プロピル、ペンタフルオロプロピオン酸イソプロピル、ペンタフルオロプロピオン酸ブチル、ヘプタフルオロ酪酸メチル、ヘプタフルオロ酪酸エチル、ヘプタフルオロ酪酸プロピル、ヘプタフルオロ酪酸イソプロピル、ヘプタフルオロ酪酸ブチル、ノナフルオロ吉草酸メチル、ノナフルオロ吉草酸エチル、ノナフルオロ吉草酸プロピル、ノナフルオロ吉草酸イソプロピル、ノナフルオロ吉草酸ブチル、ウンデカフルオロカプロン酸メチル、ウンデカフルオロカプロン酸エチル、ウンデカフルオロカプロン酸プロピル、ウンデカフルオロカプロン酸イソプロピル、又はウンデカフルオロカプロン酸ブチルである、[23] に記載の方法。

[25]

前記強塩基が、金属アミドのナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、セシウム塩、及びバリウム塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸セシウム、リン酸リチウム、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、ジアザビスクロノネン（DBN）、及び1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（TMG）；並びにこれらの組み合わせからなる群より選択される、[23] 又は[24] に記載の方法。

[26]

前記強塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブ

トキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、又はリチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) である、[23] 又は [24] に記載の方法。

[27]

前記式 A' - 10 で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルが存在下で、強塩基と反応させることにより、前記式 A' - 11 で示される化合物を生成する工程が、C1 ~ C10 アルコール溶媒単独中で行われるか、又は C1 ~ C10 アルコール溶媒とアミド系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン系溶媒、炭化水素系溶媒、若しくはニトリル系溶媒との混合溶媒中で行われる、[23] ~ [26] のいずれか一項に記載の方法。

[28]

前記工程 1 - 3 において、前記式 A' - 14 で示される化合物中のアミノ基を、アリールオキシカルボニル (COOAr) 基で保護することによって前記式 A' - 15 で示される化合物を生成する、[1] ~ [27] のいずれか一項に記載の方法。

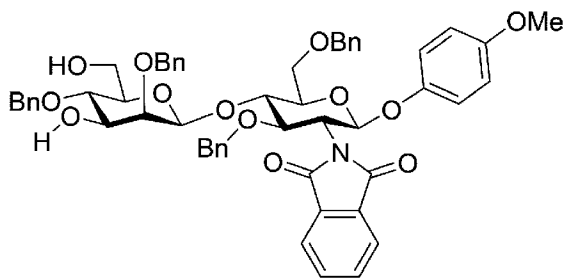
[29]

前記工程 1 - 3 において、前記式 A' - 14 で示される化合物から前記式 A' - 15 で示される化合物を生成する工程が、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、又はリン酸水素二カリウムの水溶液中で行われる、[1] ~ [28] のいずれか一項に記載の方法。

[30]

以下の式 A - 5 :

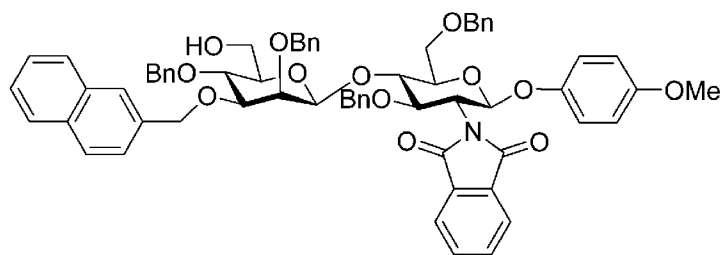
[化67]



A-5

で示される化合物を生成する方法であって、以下の式：A-4：

[化68]



A-4

で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) と反応させて、前記式A-4で示される化合物中の2-ナフチルメチル基を脱離させることにより、前記式A-5で示される化合物を生成することを含む、方法。

[31]

前記フルオラスアルコールが、ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (TFE)、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロ-1-ペンタノール、ノナフルオロ-tert-ブチルアルコール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、[30]に記載の方法。

[32]

前記反応が、-35℃～70℃で行われる、[30]又は[31]に記載の方法。

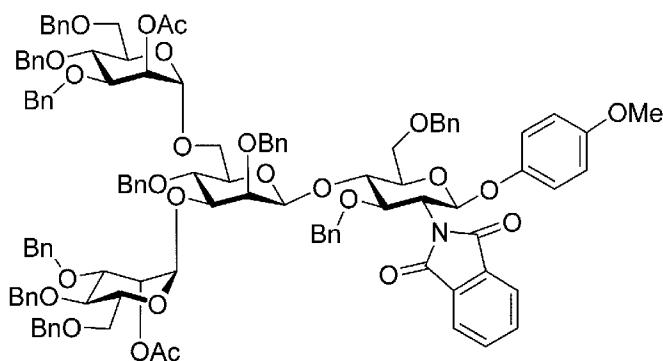
[3 3]

前記反応が、 $-30^{\circ}\text{C}\sim-10^{\circ}\text{C}$ で行われる、 $[30]$ 又は $[31]$ に記載の方法。

[34]

以下の式 A-6 :

[化69]



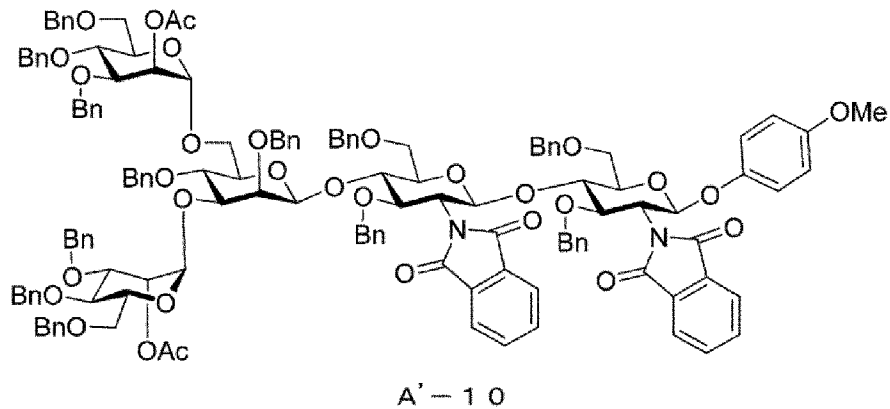
A - 6

で示される化合物の精製方法であって、前記式 A-6 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A-6 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A-6 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A-6 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[3 5]

以下の式 A' = 10 :

[化70]

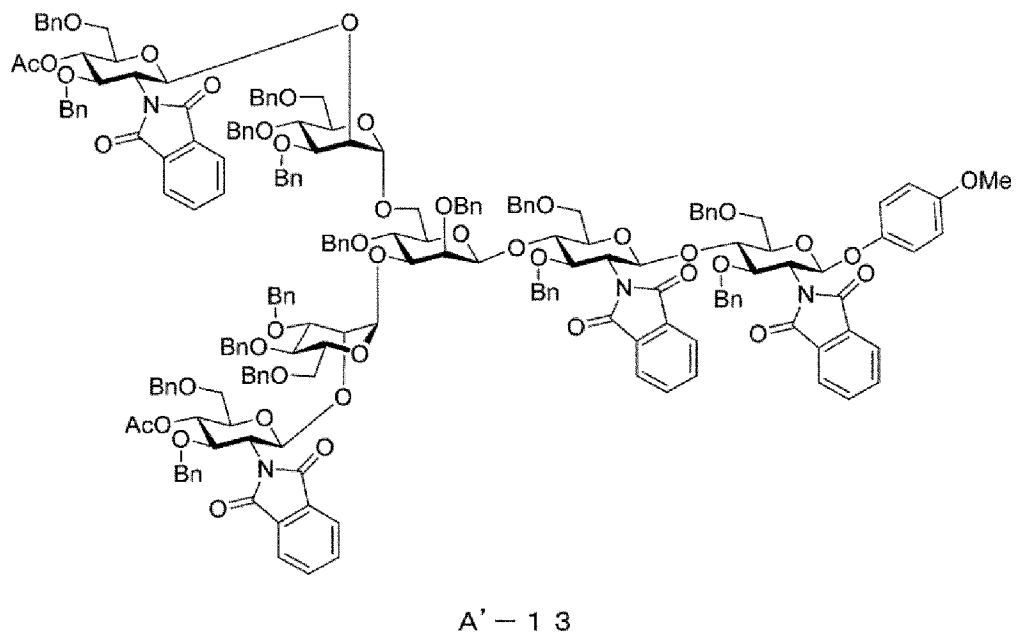


で示される化合物の精製方法であって、前記式 A' - 10 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A' - 10 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A' - 10 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A' - 10 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[36]

以下の式 A' - 13 :

[化71]

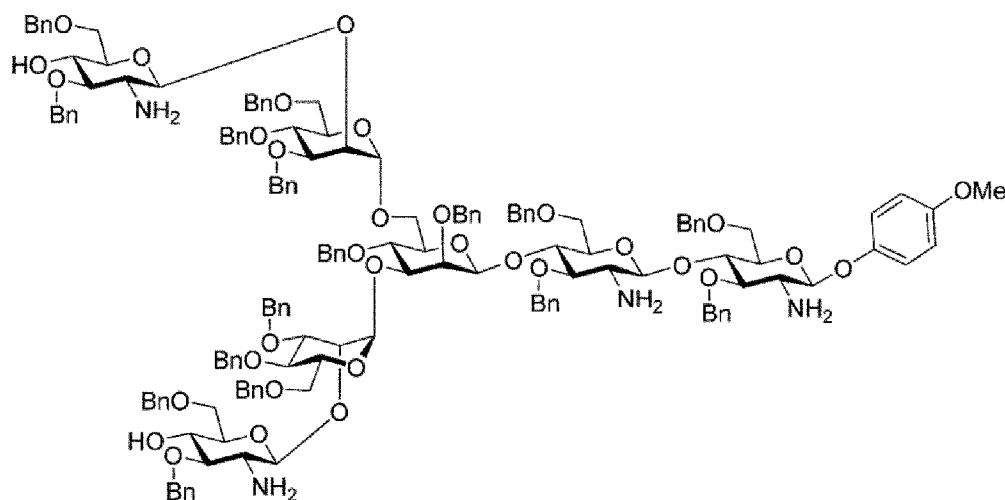


で示される化合物の精製方法であって、前記式 A' - 13 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A' - 13 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A' - 13 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A' - 13 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[37]

以下の式 A' - 14 :

[化72]



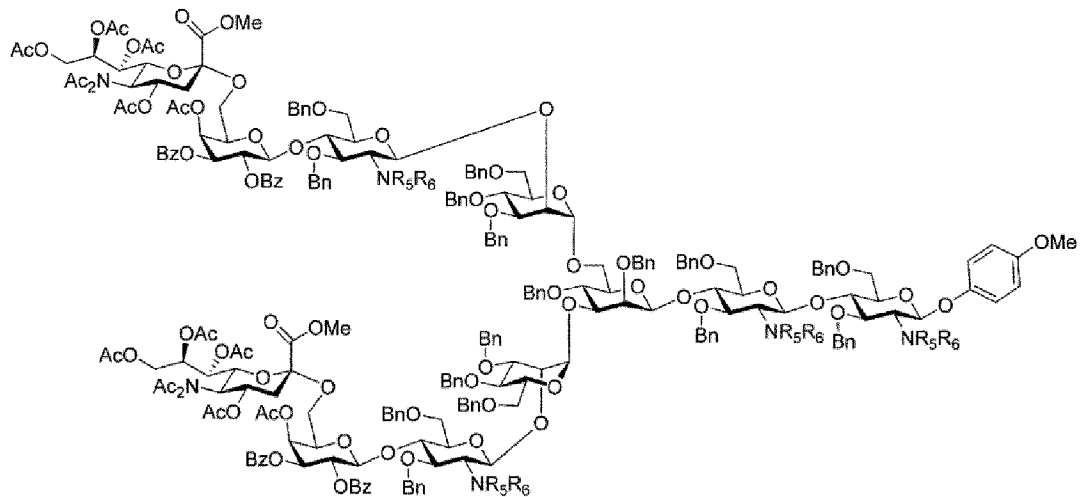
A' - 14

で示される化合物の精製方法であって、前記式 A' - 14 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式 A' - 14 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式 A' - 14 で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式 A' - 14 で示される化合物を精製することを含む、方法。

[38]

以下の式 A' - 17 :

[化73]



A' - 17

で示される化合物（式中、 R_5 は、アリールオキシカルボニル（ $COOR$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Troc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）の精製方法であって、前記式A' - 17で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に前記式A' - 17で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を前記水溶性有機溶媒と前記水との混合溶液で洗浄することで、前記夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて前記式A' - 17で示される化合物を前記疎水性担体から溶出させることにより、前記式A' - 17で示される化合物を精製することを含む、方法。

[39]

前記夾雑物が、前記式A - 6で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、[34]に記載の方法。

[40]

前記夾雑物が、前記式A' - 10で示される化合物以外の糖化合物、及び

／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔35〕に記載の方法。

〔41〕

前記夾雑物が、前記式A'－13で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔36〕に記載の方法。

〔42〕

前記夾雑物が、前記式A'－14で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔37〕に記載の方法。

〔43〕

前記夾雑物が、前記式A'－17で示される化合物以外の糖化合物、及び／又は前記精製される化合物を得るための反応試薬由来の化合物を含む、〔38〕に記載の方法。

〔44〕

前記疎水性担体が、逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂である、〔34〕～〔43〕のいずれか一項に記載の方法。

〔45〕

前記逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂が、ポリ（スチレン／ジビニルベンゼン）ポリマーゲル樹脂、ポリスチレンージビニルベンゼン樹脂、ポリヒドロキシメタクリレート樹脂、スチレンビニルベンゼン共重合体樹脂、ポリビニルアルコール樹脂、ポリスチレン樹脂、ポリメタクリレート樹脂、化学結合型シリカゲル樹脂、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、〔44〕に記載の方法。

〔46〕

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、（1）シリカゲルに、シランカップリング剤を反応させて得られる樹脂、（2）シリカゲルに、ジメチルオクタデシル、オクタデシル、トリメチルオクタデシル、ジメチルオクチル、オクチ

ル、ブチル、エチル、メチル、フェニル、シアノプロピル、又はアミノプロピル基を化学結合して得られる樹脂、（３）シリカゲルに、ドコシル又はトリアコンチル基を化学結合して得られる樹脂、及び（４）前述の（１）～（３）の組み合わせからなる群から選択される、〔４５〕に記載の方法。

〔４７〕

前記化学結合型シリカゲル樹脂が、オクタデシル基結合シリカゲル樹脂（ＯＤＳ樹脂）である、〔４５〕に記載の方法。

〔４８〕

前記水溶性有機溶媒が、水溶性アルコール系溶媒、水溶性ニトリル系溶媒、水溶性エーテル系溶媒、水溶性ケトン系溶媒、水溶性アミド系溶媒、水溶性スルホキシド系溶媒、又は前述の水溶性有機溶媒系を少なくとも１種以上含む混合溶媒である、〔３４〕～〔４７〕のいずれか一項に記載の方法。

〔４９〕

前記水溶性ニトリル系溶媒が、アセトニトリルである、〔４８〕に記載の方法。

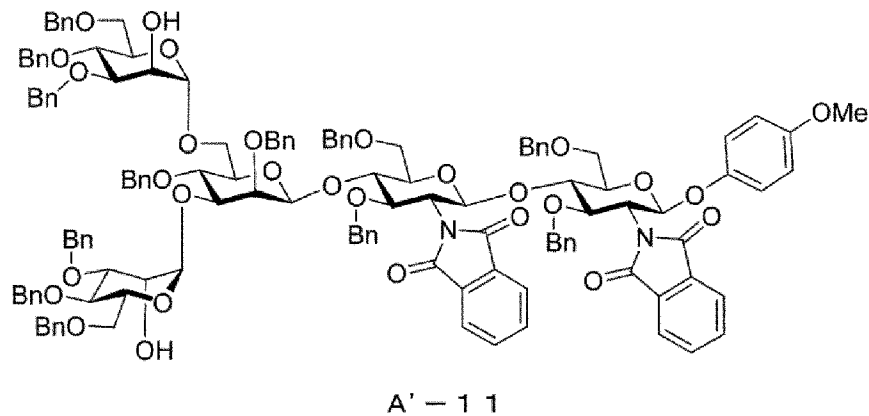
〔５０〕

前記疎水性担体から目的物の溶出工程で使用される前記有機溶媒が、ニトリル系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、ケトン系溶媒、ハロゲン系溶媒、芳香族系溶媒、又は前述の溶媒系を少なくとも１種以上含む混合溶媒である、〔３４〕～〔４９〕のいずれか一項に記載の方法。

〔５１〕

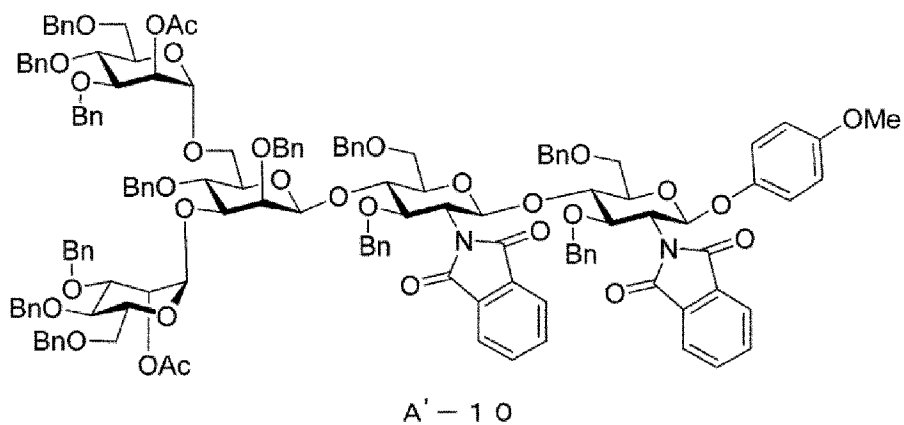
以下の式 $A' - 11$:

[化74]



で示される化合物を製造する方法であって、以下の式 A' - 1 0 :

[化75]



で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させる工程を含む、方法。

[5 2]

前記パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルが、トリフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸エチル、トリフルオロ酢酸プロピル、トリフルオロ酢酸イソプロピル、トリフルオロ酢酸ブチル、ペントフルオロプロピオン酸メチル、ペントフルオロプロピオン酸エチル、ペントフルオロプロピオン酸プロピル、ペントフルオロプロピオン酸イソプロピル、ペントフルオロプロピオン酸ブチル、ヘプタフルオロ酪酸メチル、ヘプタフルオロ酪酸エチル、ヘプタフルオロ酪酸プロピル、ヘプタフルオロ酪酸イソプロピル、ヘプタフルオロ酪酸ブチル、ノナフルオロ吉草酸メチル、ノナフルオロ吉草酸エチル

、ノナフルオロ吉草酸プロピル、ノナフルオロ吉草酸イソプロピル、ノナフルオロ吉草酸ブチル、ウンデカフルオロカプロン酸メチル、ウンデカフルオロカプロン酸エチル、ウンデカフルオロカプロン酸プロピル、ウンデカフルオロカプロン酸イソプロピル、又はウンデカフルオロカプロン酸ブチルである、[51]に記載の方法。

[53]

前記強塩基が、金属アミドのナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、セシウム塩、及びバリウム塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸セシウム、リン酸リチウム、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、ジアザビスクロノネン（DBN）、及び1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（TMG）；並びにこれらの組み合わせからなる群より選択される、[51]又は[52]に記載の方法。

[54]

前記強塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド、又はリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）である、[51]又は[52]に記載の方法。

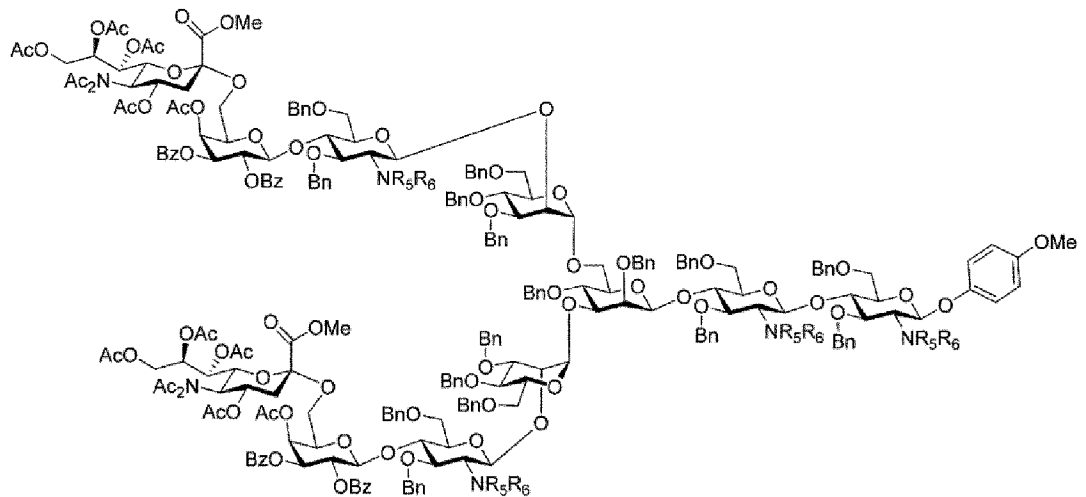
[55]

前記反応が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒単独又は $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒とアミド系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン系溶媒、炭化水素系溶媒、若しくはニトリル系溶媒との混合溶媒中で行われる、[51]～[54]のいずれか一項に記載の方法。

[56]

以下の式A' - 17：

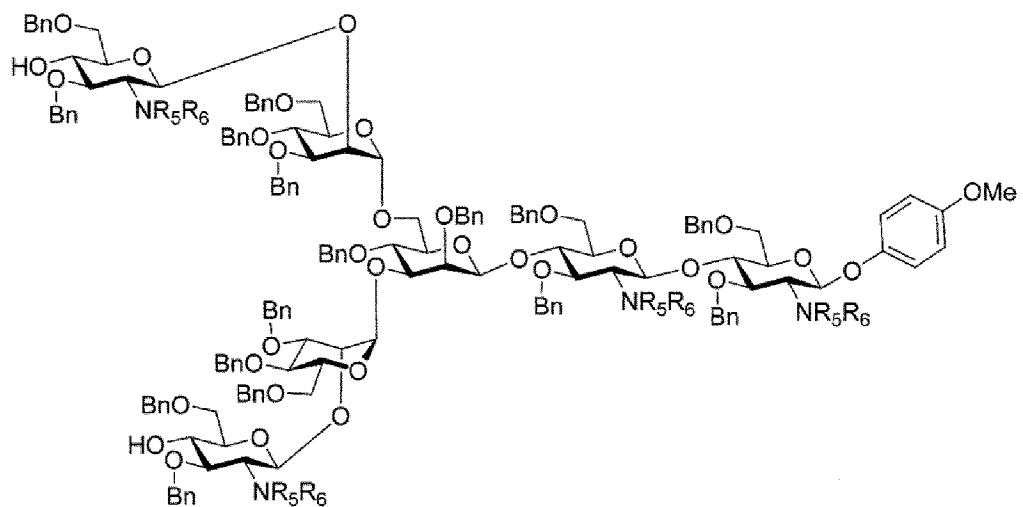
[化76]



A' - 17

で示される化合物で示される化合物（式中、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル（ $COOAr$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Troc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）を生成する方法であって、以下の式A' - 15：

[化77]

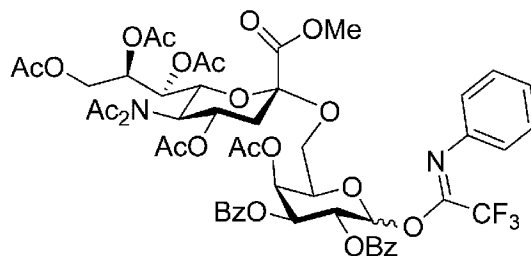


A' - 15

で示される化合物（式中、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル（ $COOAr$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボ

ニル (T r o c) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する)を生成し、次いで、以下の式A-16:

[化78]



A-16

で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、前記式A'-17で示される化合物を生成する工程を含む、方法。

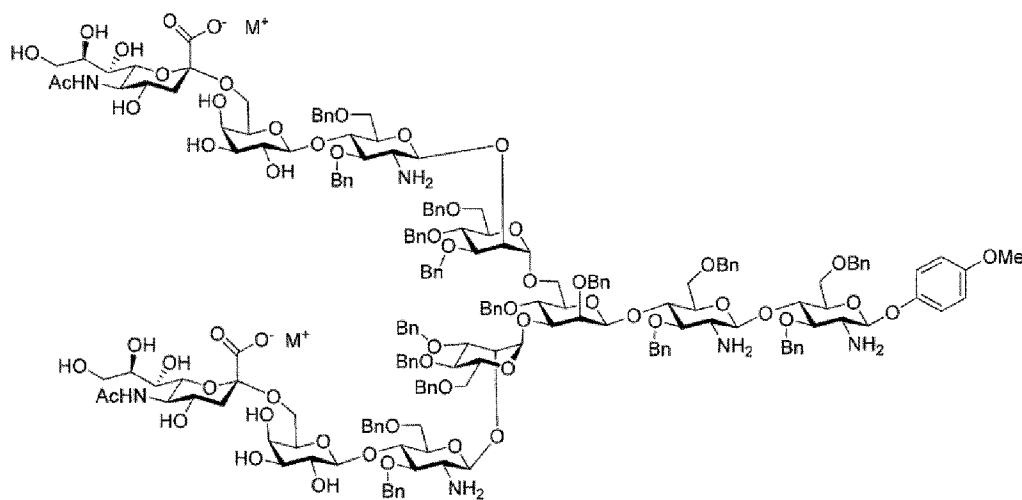
[57]

R_5 が、アリールオキシカルボニル (C O O A r) 基である、[56]に記載の方法。

[58]

以下の式A'-18:

[化79]

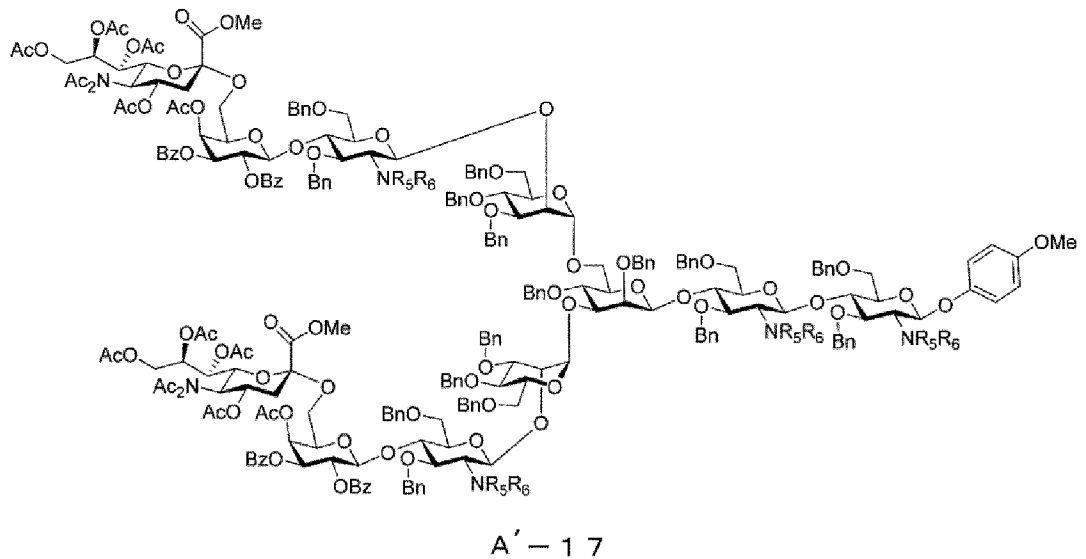


A'-18

で示される化合物 (式中、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリ

ウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである) を生成する方法であって、以下の式 A' - 17 :

[化80]

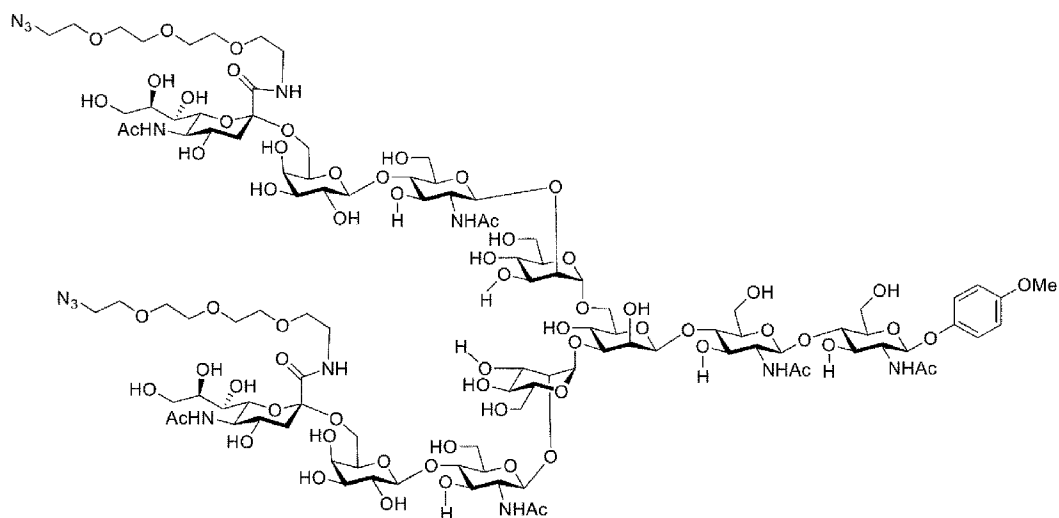


で示される化合物 (式中、 R_5 は、アリールオキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Troc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する) におけるアミノ基の保護基及び水酸基のアシル系保護基を除去することを含む、方法。

[59]

以下の式 A' - 22 :

[化81]

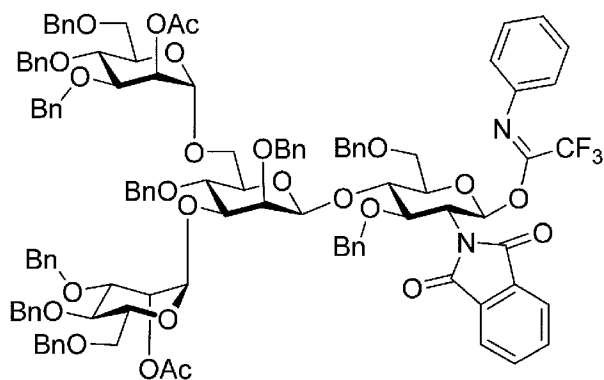
**A' - 22**

で示されるオリゴ糖。

[6 0]

以下の式 A' - 8 :

[化82]

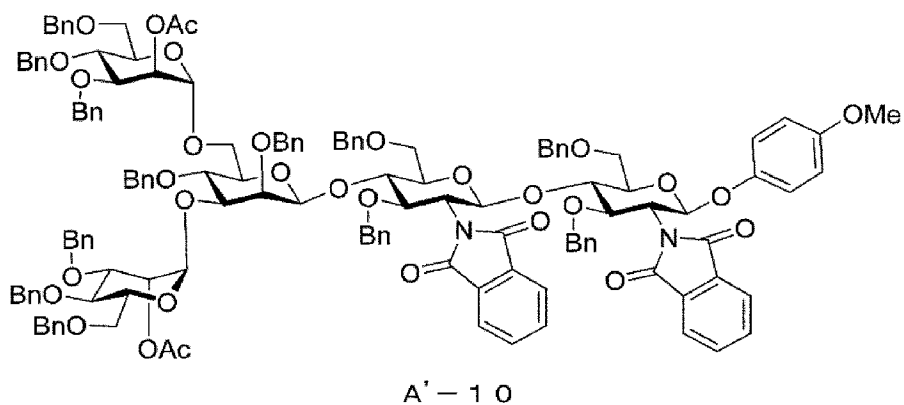
**A - 8**

で示される化合物。

[6 1]

以下の式 A' - 10 :

[化83]

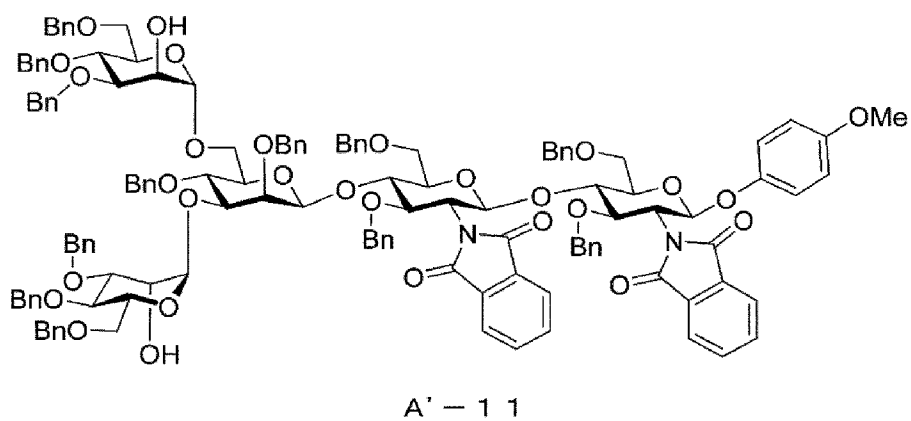


で示される化合物。

[6 2]

以下の式 A' - 1 1 :

[化84]

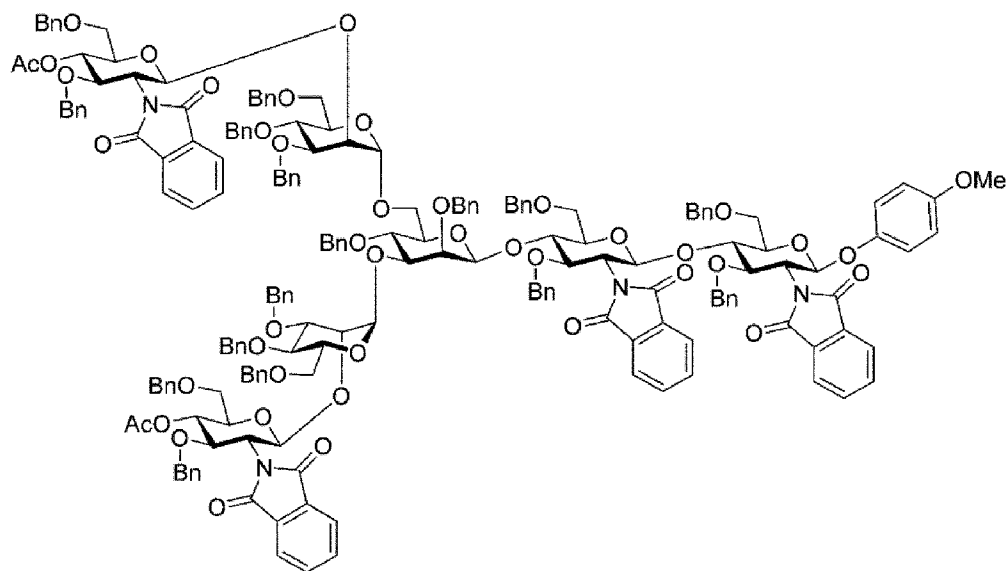


で示される化合物。

[6 3]

以下の式 A' - 1 3 :

[化85]



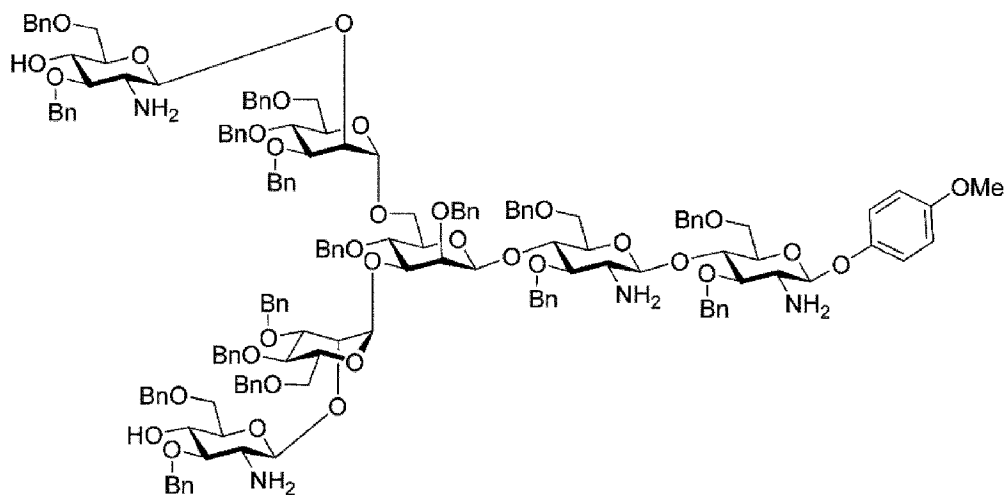
A' - 1 3

で示される化合物。

[6 4]

以下のA' - 1 4 :

[化86]



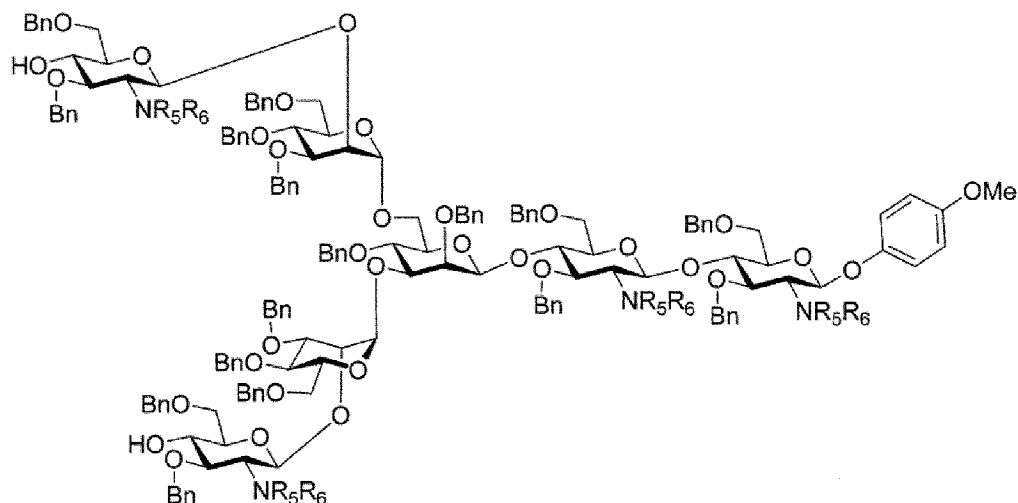
A' - 1 4

で示される化合物。

[6 5]

以下の式A' - 1 5 :

[化87]



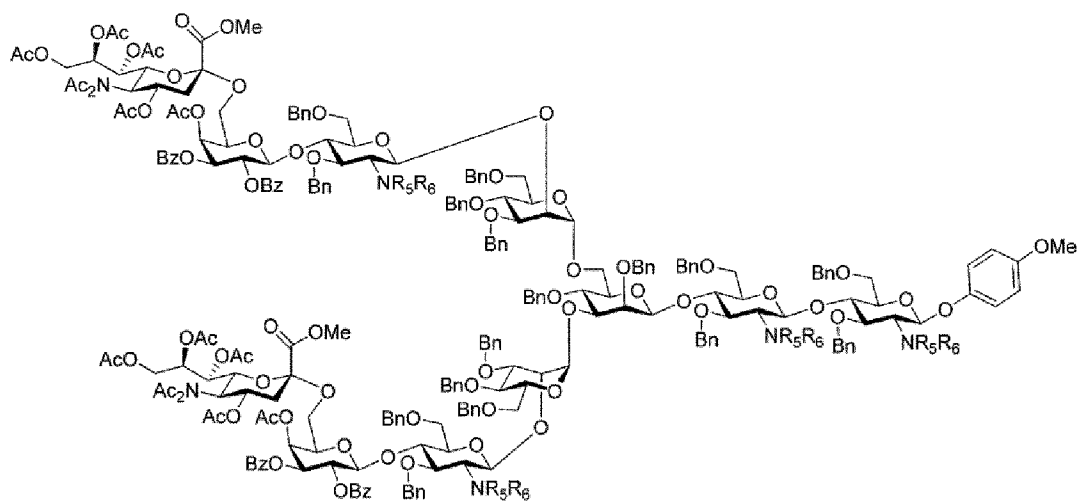
A' - 15

で示される化合物（式中、 R_5 は、アリールオキシカルボニル（ $COOAr$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Troc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）。

[66]

以下の式A' - 17：

[化88]



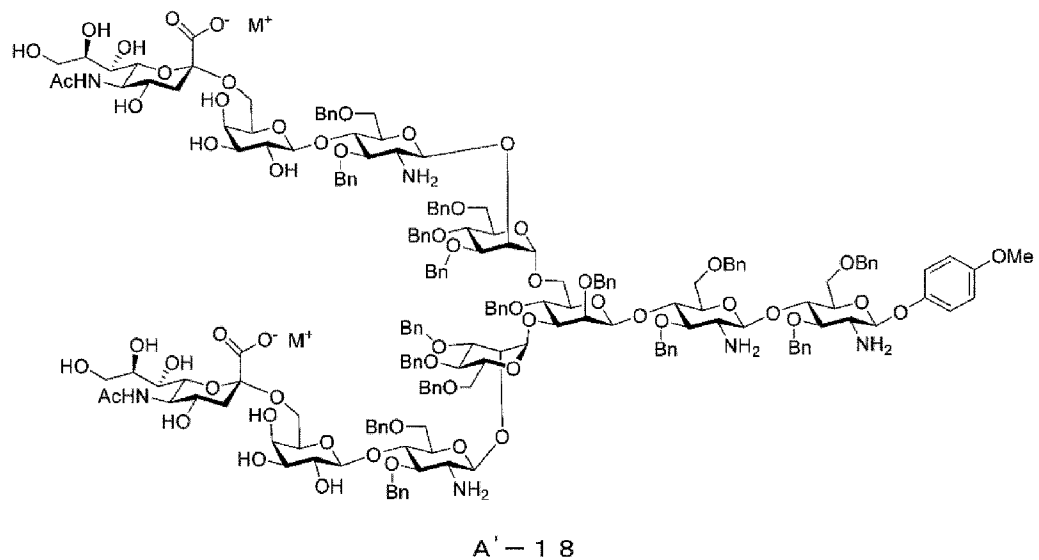
A' - 17

で示される化合物（式中、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル（ $COOR$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Troc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）。

[67]

以下の式A' - 18 :

[化89]

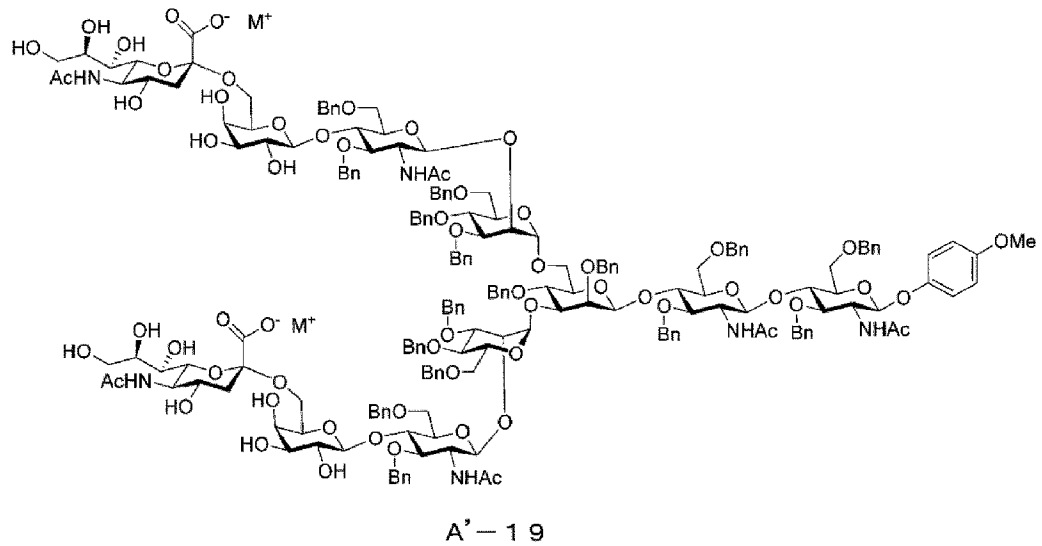


で示される化合物（式中、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）。

[68]

以下の式A' - 19 :

[化90]

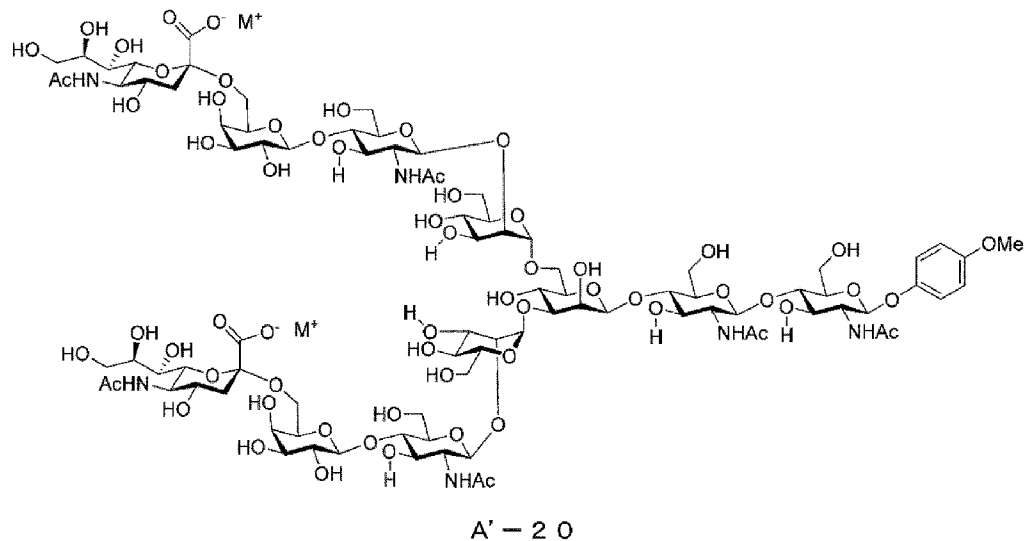


で示される化合物（式中、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）。

[6 9]

以下の式 A' - 20 :

[化91]



で示される化合物（式中、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）。

発明の効果

[0020] 本発明により、上記式 A-22 で示されるオリゴ糖及びその新規製造方法、並びに当該オリゴ糖の製造中間体及びその製造方法が提供される。

図面の簡単な説明

[0021] [図1A]本発明において提供される上記式 A-22 で示されるオリゴ糖の新規製造方法の一例を部分的に簡略に示すものであり、より具体的には、式 A-1 で示される化合物を出発物質として式 A-2 ~ 式 A-14 で示される化合物の製造方法を簡略に示している。

[図1B]本発明において提供される上記式 A-22 で示されるオリゴ糖の新規製造方法の一例を部分的に簡略に示すものであり、より具体的には、式 A-14 で示される化合物を出発物質として式 A-15 ~ 式 A-22 で示される化合物の製造方法を簡略に示している。

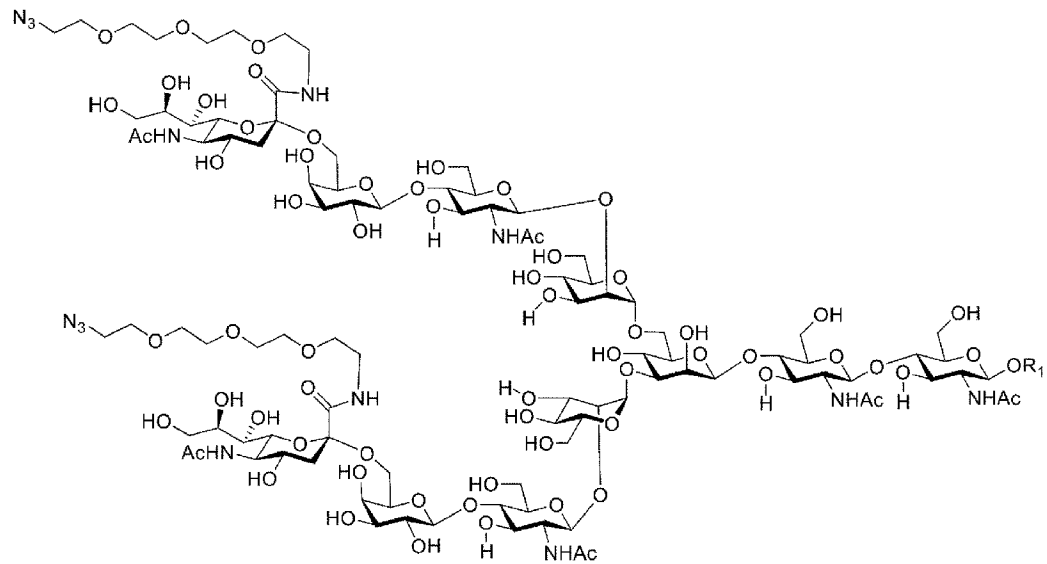
発明を実施するための形態

[0022] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これによって本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0023] <1. 式 A-22 で示されるオリゴ糖の製造方法>

本発明の一態様において、式 A-22 で示される新規オリゴ糖及びその新規製造方法が提供される。本発明において、式 A-22 で示されるオリゴ糖は、以下のオリゴ糖を意味する。

[化92]



A-22

[0024] 上記式 A-22 で示されるオリゴ糖の新規合成スキームは、以下の工程 1-1 ~ 工程 1-5 を含む。

[0025] 本明細書全体を通して、オリゴ糖及び化合物中の置換基「R₁」は、C₁ ~ C₆ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1 ~ 3 個（すなわち、1 個、2 個、又は 3 個）の C₁ ~ C₆ アルコキシ基で置換されていてもよい。該フェニル基は、非置換であってもよい。

[0026] 本明細書で使用する場合、「C_x ~ C_y アルキル基」という用語は、x ~ y 個の炭素を含有する直鎖、分岐鎖、又は環状の飽和脂肪族炭化水素基を指す。ここで、直鎖の飽和脂肪族炭化水素基の例としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどが挙げられ、分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基の例としては、例えば、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソペンチル、tert-ペンチル、sec-ペンチル、イソヘキシル、tert-ヘキシル、sec-ヘキシルなどが挙げられる。また、「アルキル基」には、上記の通り、環状の飽和脂肪族炭化水素基、すなわち、「シクロアルキル」も含まれ、該「シクロアルキル」には縮合又は架橋した環系が含まれてもよい。シクロアルキルの例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペ

ンチル、シクロヘキシルなどが挙げられる。

[0027] 本明細書で使用する場合、「アルコキシ基」という用語は、酸素を介して結合しているアルキル基（すなわち、アルキル－Ｏ－）を指し、該アルキル基は上記で定義した通りである。アルコキシ基の例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられる。

[0028] 本発明の一態様において、オリゴ糖及び化合物中の置換基「 R_1 」は、好ましくは*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、*sec*-ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、2-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,3-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、又は、フェニルであり、より好ましくはイソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、4-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、又は、2-メトキシフェニルであり、さらに好ましくはイソプロピル又は4-メトキシフェニルである。

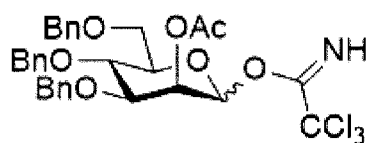
[0029] 本願明細書全体を通して、本発明には、一態様において、式A-22で示されるオリゴ糖及びその新規な製造中間体（例えば、式A-2～A-20で示される化合物）の「塩」も含まれる。例えば、式A-22で示されるオリゴ糖及び当該オリゴ糖の製造に使用される化合物中のカルボキシル基、アミノ基等において塩を形成することできる。形成され得る塩には、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸；又は酢酸、プロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ヘキサン酸、コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸で形成される酸付加塩が含まれる。また、存在する酸性プロトンが無機又は有機塩基と反応できる場合にも塩を形成することができ、無機塩基には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等が含まれ、有機塩基には、エタノールアミン、ジエ

タノールアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン等が含まれるが、これらに限定するものではない。「塩」は、一態様において、薬学的に許容される塩であることが好ましい。

[0030] <工程 1-1>

工程 1-1 は、式 A-3 :

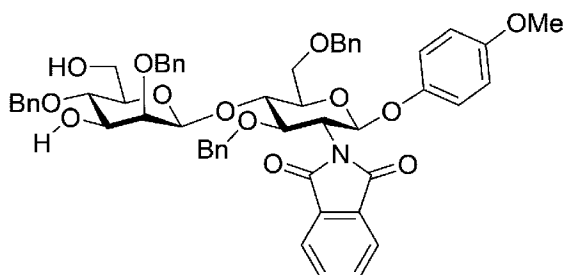
[化93]



A-3

で示される化合物を、以下の式 A-5 :

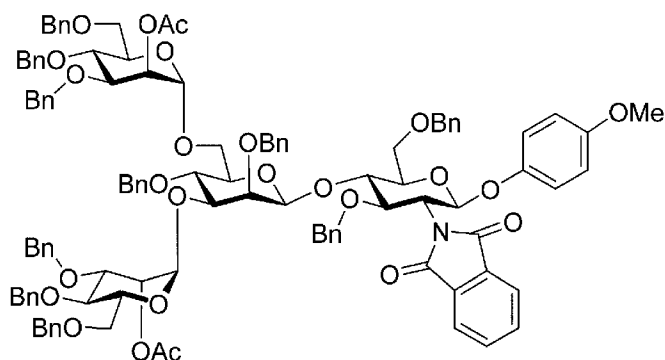
[化94]



A-5

で示される化合物と α -1, 3-グリコシド結合及び α -1, 6-グリコシド結合させることにより、以下の式 A-6 :

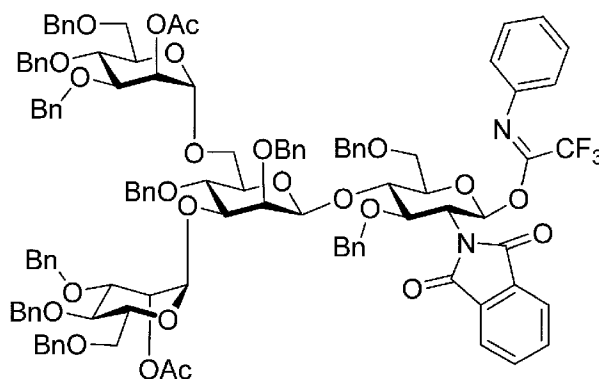
[化95]



A-6

で示される化合物を生成する工程を含む、以下の式 A-8 :

[化96]



A-8

で示される化合物を生成する工程である。当該工程 1-1 は、以下の工程 1-1-1 ~ 工程 1-1-3 を含む。

[0031] <工程 1-1-1>

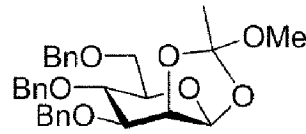
工程 1-1-1 は、式 A-3 で示される化合物と式 A-5 で示される化合物とを α -1, 3-グリコシド結合及び α -1, 6-グリコシド結合させることにより、式 A-6 で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 32 又は 55 に示した方法によって行うことができ、例えば、式 A-3 で示される化合物を、有機溶媒（トルエン等）中、モレキュラーシーブ 4A 粉末、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（TMSOTf）を順次添加して、上記式 A-5 で示される化合物と α -1, 3-グリコシド結合及び α -1, 6-グリコシド結合させることにより、上記式 A-6 で示される化合物を生成することができる。また、出発材料である式 A-3 で示される化合物及び式 A-5 で示される化合物は、以下のようにして製造することができる。

[0032] <式 A-3 で示される化合物の製造>

本発明の一態様において、式 A-3 で示される化合物は、以下の工程により製造することができるが、当該製造方法に限定するものではない。

[0033] まず、以下の式 A-1 :

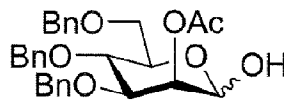
[化97]



A-1

で示される化合物 (3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-1, 2-O-(1-メトキシエチリデン)-β-D-マンノピラノース) を、例えば、水及び p-TsOH · H₂O を添加し、次いで、トリエチルアミンと反応させることにより、以下の式 A-2 :

[化98]



A-2

で示される化合物を生成する。本工程は、好適には、例えば実施例 29 又は 52 に示した方法によって行うことができる。

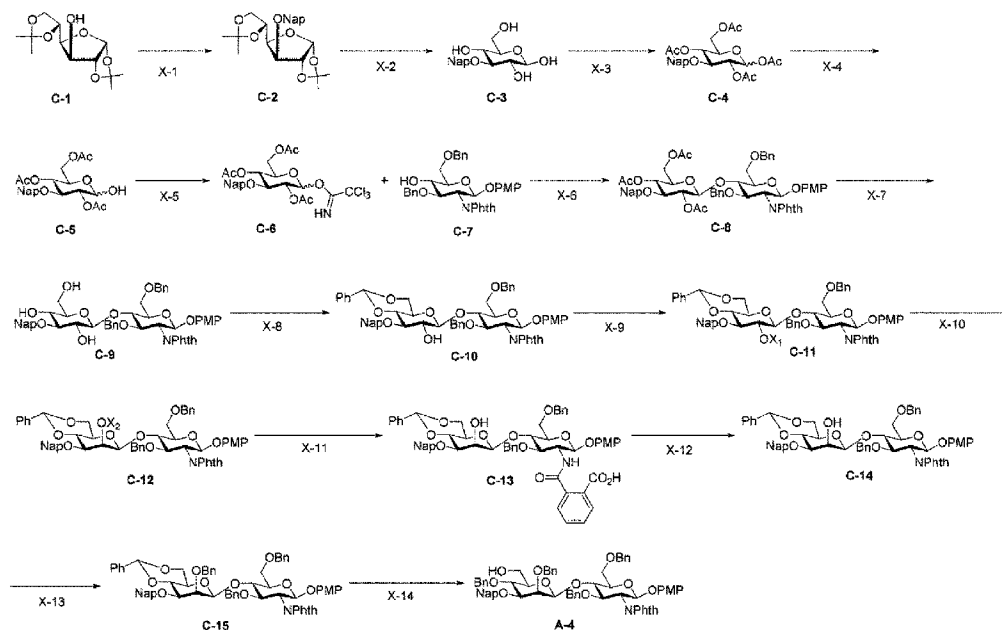
[0034] 次いで、式 A-2 で示される化合物に、例えば、トリクロロアセトニトリル及びジアザビスクロウンデセン (DBU) を添加することにより、式 A-3 で示される化合物を製造する。本工程は、好適には、例えば実施例 30 又は 53 に示した方法によって行うことができる。

[0035] <式 A-5 で示される化合物の製造>

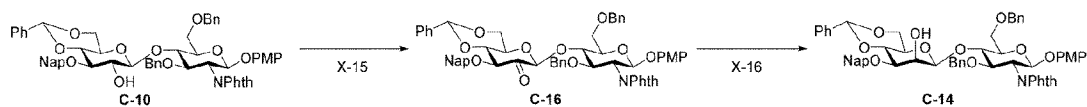
式 A-5 で示される化合物は、まず以下の式 A-4 で示される化合物を製造し、次いで、当該化合物から式 A-5 で示される化合物を製造する。

[0036] 本発明の一態様において、式 A-4 で示される化合物は、以下の工程 X-1 ~ 工程 X-14、又は以下の工程 X-1 ~ X-8 + X-15 ~ X-16 により製造される。以下には、各工程の詳細を例示するが、各工程は、単糖又はオリゴ糖製造における常法を用いて、又はこのような常法を応用することによって、実施することもできる。

[化99]



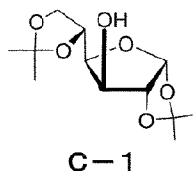
[化100]



[0037] <工程 X-1>

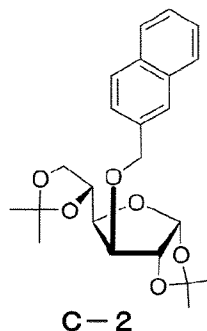
工程 X-1 は、以下の式 C-1 :

[化101]



で示される化合物の3位の炭素に結合している水酸基を、2-ナフチルメチル (NAP) 基で保護することにより、以下の式 C-2 :

[化102]

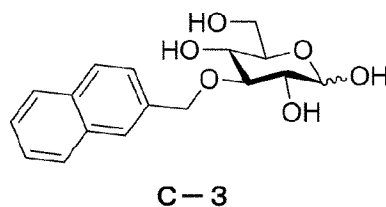


で示される化合物を製造する工程である。本工程の出発物質である式C-1で示される化合物は、既知の方法によって製造することができ、又は、市販品を使用することができる。式C-1で示される化合物の市販品としては、例えば、Sigma-Aldrich社製の1,2:5,6-ジ-O-イソプロピリデン- α -D-グルコフラノースを挙げることができる。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例1に示した方法によって行うことができる。

[0038] <工程X-2>

工程X-2は、式C-2で示される化合物を、二箇所のイソプロピリデンの酸加水分解とピラノース環形成により、以下の式C-3：

[化103]

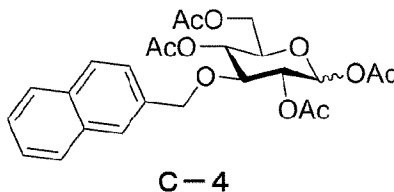


で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例2に示した方法によって行うことができる。

[0039] <工程X-3>

工程X-3は、式C-3で示される化合物上の水酸基をアセチル基にて保護することにより、以下の式C-4：

[化104]

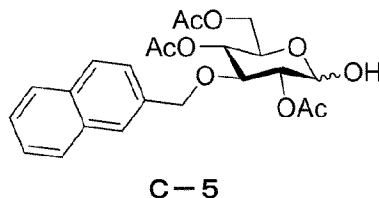


で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例3に示した方法によって行うことができる。

[0040] <工程X-4>

工程X-4は、式C-4で示される化合物の1位の炭素に結合しているアセチルオキシ基におけるアセチル基のみを選択的に脱離させることにより、以下の式C-5：

[化105]



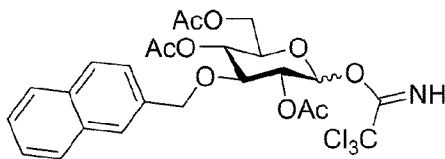
で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例3に示した方法によって行うことができる。

[0041] 上記の式C-3で示される化合物から式C-5で示される化合物の製造の工程は、例えば、実施例3に示すように、ワンポットで行ってもよい。

[0042] <工程X-5>

工程X-5は、式C-5で示される化合物をトリクロロアセトニトリルと反応させることにより、以下の式C-6：

[化106]



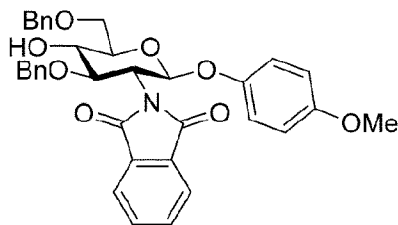
C-6

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例4に示した方法によって行うことができる。

[0043] <工程X-6>

工程X-6は、式C-6で示される化合物を、以下の式C-7：

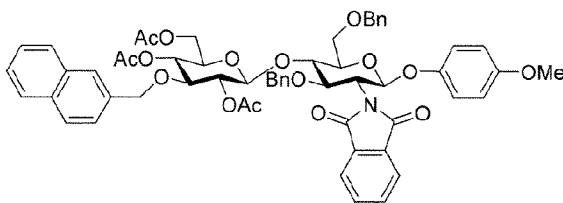
[化107]



C-7

で示される化合物と反応させることにより、以下の式C-8：

[化108]



C-8

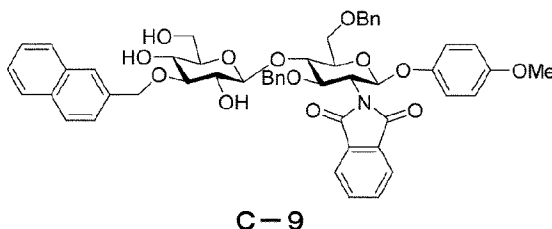
で示される化合物を製造する工程である。式C-7で示される化合物は、既知の方法によって製造することができ、又は、市販品を使用することができる。式C-7で示される化合物の市販品としては、例えば、東京化成工業株式会社製の4-メトキシフェニル3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシドを挙げることができる。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好

適には、例えば、実施例 5 に示した方法によって行うことができる。

「0044」＜工程X-7＞

工程 X-7 は、式 C-8 で示される化合物より、アセチル基を脱離させることにより、以下の式 C-9 :

[化109]



で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 6 に示した方法によって行うことができる。

[0045] 本発明の一態様において、工程X-7は、式C-8で示される化合物を、トリフルオロ酢酸エステルの存在下で、強塩基と反応させてアセチル基を脱離させることにより、式C-9で示される化合物を生成させる工程である。当該アセチル基の脱離反応を、メタノール中ナトリウムメトキシドを用いて行うことが報告されているが（Org. Biomol. Chem., 2018, 16, 4720-4727）、その場合、フタルイミド基の開環という所望しない副反応も同時に生じ得る。他方、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、アルコキシド系の強塩基と反応させるという手法を用いることにより、フタルイミド基の開環を抑制しながら、アセチル基の脱離を行うことが可能となる。

[0046] 上記工程で使用される「パーフルオロカルボン酸のアルキルエステル」は、反応が進行する限り制限されないが、トリフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸エチル、トリフルオロ酢酸プロピル、トリフルオロ酢酸イソプロピル、トリフルオロ酢酸ブチル、ペントフルオロプロピオン酸メチル、ペントフルオロプロピオン酸エチル、ペントフルオロプロピオン酸プロピル、ペントフルオロプロピオン酸イソプロピル、ペントフルオロプロピオン酸ブチル

、ヘプタフルオロ酪酸メチル、ヘプタフルオロ酪酸エチル、ヘプタフルオロ酪酸プロピル、ヘプタフルオロ酪酸イソプロピル、ヘプタフルオロ酪酸ブチル、ノナフルオロ吉草酸メチル、ノナフルオロ吉草酸エチル、ノナフルオロ吉草酸プロピル、ノナフルオロ吉草酸イソプロピル、ノナフルオロ吉草酸ブチル、ウンデカフルオロカプロン酸メチル、ウンデカフルオロカプロン酸エチル、ウンデカフルオロカプロン酸プロピル、ウンデカフルオロカプロン酸イソプロピル、及びウンデカフルオロカプロン酸ブチルであり、好適には、トリフルオロ酢酸メチルが使用される。

[0047] 上記の「強塩基」としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、金属アミドのナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、セシウム塩、及びバリウム塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸セシウム、リン酸リチウム、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、ジアザビスクロノネン（DBN）、及び1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（TMG）；並びにこれらの組み合わせからなる群より選択され、例えば、 $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩としては、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、リチウムエトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、リチウムイソプロポキシド、ナトリウムイソプロポキシド、カリウムイソプロポキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ペントキシド、ナトリウムtert-ペントキシド、又はカリウムtert-ペントキシドを挙げることができ、特に好適には、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）を挙げることができる。

[0048] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例え

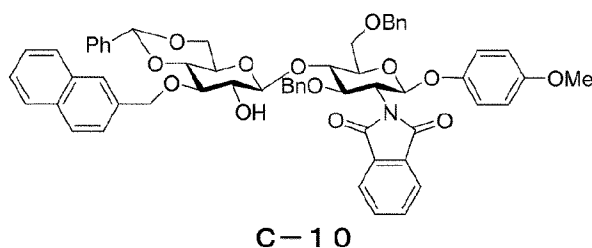
ば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒単独中で行われるか、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒とアミド系溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、シクロペンチルメチルエーテル等）、エステル系溶媒（酢酸エチル等）、芳香族系溶媒（トルエン等）、ハロゲン系溶媒（ジクロロメタン等）、炭化水素系溶媒（ヘキサン等）若しくはニトリル系溶媒（アセトニトリル等）との混合溶媒を使用することができるが、好適には、メタノール、又はメタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒系を使用することができるが、これらに限定されるものではない。なお、上記の「 $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒」は、より多くの炭素数を有するアルコールも代替可能である一方、入手のし易さや便宜性から、 $C_1 \sim C_5$ アルコール（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）を好適に利用できる。

[0049] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好適には、 $0^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、より好適には、 $20^{\circ}\text{C} \sim 65^{\circ}\text{C}$ 、特に好適には、 $40^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ を挙げることができる。

[0050] <工程X-8>

工程X-8は、式C-9で示される化合物において、D-グルコピラノシドの4位及び6位の炭素に結合している水酸基を、ベンズアルデヒドジメチルアセタールを用いて選択的に保護することにより、以下の式C-10：

[化110]

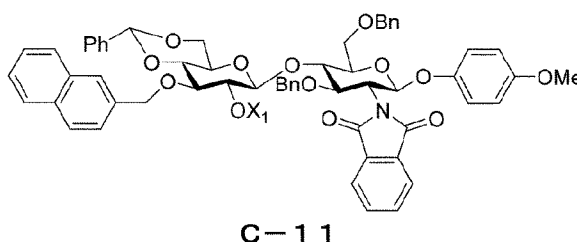


で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例7に示した方法によって行うことができる。

[0051] <工程X-9>

工程X-9は、式C-10で示される化合物を、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ基、2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基及び4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基からなる群より選択される脱離基を付与する化合物と反応させることにより、以下の式C-11：

[化111]



で示される化合物（式中、 X_1 は、トリフルオロメタンスルホニル基、ノナフルオロブタンスルホニル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基及び4-ニトロベンゼンスルホニル基からなる群より選択される置換基を示す）を製造する工程である。本工程は、既知の脱離基付与方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例8に示した方法によって行うことができる。

[0052] 本工程において、「トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ノナフルオロブタンスルホニルオキシ基、2-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基及び4-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基からなる群より選択される脱離基を付与する化合物」としては、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸無水物、ノナフルオロ-1-ブタンスルホニル=フルオリド、ビス（ノナフルオロ-1-ブタンスルホン酸）無水物、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド、又は4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドを挙げることができ、好適には、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を挙げることができる。

[0053] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、酢酸エチル、トルエン、ジクロロメタン、アセトニトリル、シクロペンチルメチルエーテル、又はtert-ブチルメチルエーテルを挙げることが

でき、好適には、酢酸エチル、トルエン又はジクロロメタンを挙げることができる。

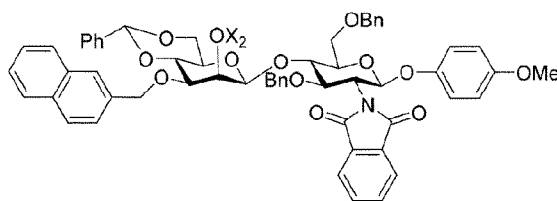
[0054] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、 $-40^{\circ}\text{C}\sim 60^{\circ}\text{C}$ 、好適には、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、より好適には、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 10^{\circ}\text{C}$ を上げることができる。

[0055] 本工程は、好適には、塩基の存在下で行うことができる。本工程に用いられる塩基としては、反応が進行する限り特に限定されないが、例えば、１－メチルイミダゾール、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン、ピコリン、ルチジン又はコリジンを挙げることができ、好適には、１－メチルイミダゾールを挙げることができる。

[0056] <工程X-10>

工程X-10は、式C-11で示される化合物を、酢酸セシウム又はテトラブチルアンモニウムアセテートと反応させることにより、以下の式C-12:

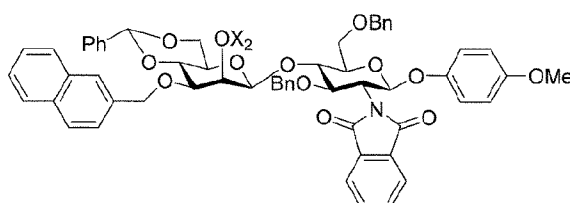
[化112]



C-12

で示される化合物（式中、 X_2 は、アセチル基である）を製造するか、又は、式C-11で示される化合物を、安息香酸テトラブチルアンモニウムと反応させることにより、以下の式C-12：

[化113]



C-12

で示される化合物（式中、 X_2 は、ベンゾイル基である）を製造する工程である。グルコース→マンノースの立体反転は公知の変換反応があるが、 β -グリコシド結合で連結したグルコース-グルコサミン2糖のD-グルコピラノシド3位の炭素に結合する水酸基の保護基が2-ナフチルメチル（Nap）基である場合の変換は報告されていない。当該方法を採用することにより、グルコース→マンノースの立体反転を達成でき、高収率かつ高選択的に β -グリコシド結合で連結したマンノース-グルコサミン2糖骨格を構築することができる。

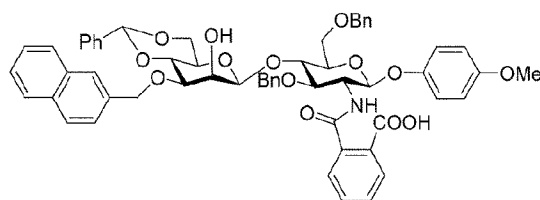
[0057] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N,N-ジメチルイミダゾリジノン、スルホラン、テトラヒドロフラン又はアセトニトリルを挙げることができ、好適には、ジメチルスルホキシドを挙げることができる。

[0058] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、20℃～80℃、好適には、23℃～70℃、より好適には、26℃～60℃、特に好適には、30℃～50℃を挙げることができる。

[0059] <工程X-11>

工程X-11は、式C-12で示される化合物において、 X_2 基を脱離させるとともに、フタルイミド基を開環させることにより、以下の式C-13：

[化114]



C-13

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の加水分解方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例9に示した方法によって行うことができる。

[0060] 本工程において、生成された式C-13で示される化合物は、溶媒中に溶

けているものを次工程にそのまま使用してもよく、又は、再結晶化により単離・精製することもできる。式C-13で示される化合物は、結晶化により単離・精製できる点が大きな利点であり、結晶化により、カラム精製では除去が難しい類似構造を有する不純物をほぼ完全に除去することができる。この場合、HPLC純度で99%以上の式C-13で示される化合物を取得することができる。

[0061] 本工程における再結晶化による単離・精製は、例えば、溶媒に溶けている状態から減圧乾燥操作により溶媒を完全に除去する方法、あるいは、テトラヒドロフランを良溶媒として使用し、微量の水存在下、貧溶媒としてイソプロパノールを滴下する方法を挙げることができる。

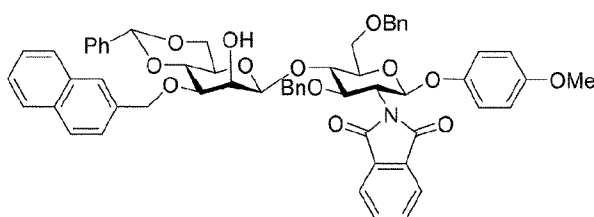
[0062] 本工程における再結晶化は、式C-13で示される化合物の種晶を用いて行うこともできる。種晶を用いる場合、例えば、テトラヒドロフランを良溶媒として使用し、微量の水存在下、貧溶媒としてイソプロパノールを一部滴下、種晶を添加後、結晶析出を確認し、残りのイソプロパノールを滴下する方法により結晶化を行うことができる。

[0063] 上記の式C-11で示される化合物から式C-13で示される化合物の製造の工程は、例えば、実施例9に示すように、ワンポットで行ってもよい。

[0064] <工程X-12>

工程X-12は、式C-13で示される化合物における開環したフタルイミド基を脱水縮合により閉環することにより、以下の式C-14：

[化115]



C-14

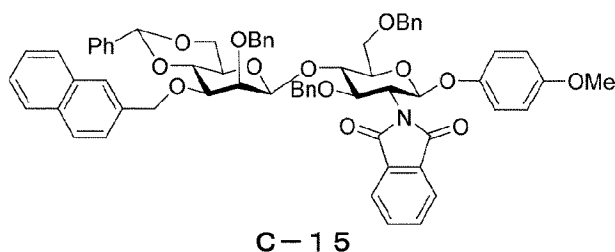
で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例10に

示した方法によって行うことができる。

[0065] <工程X-13>

工程X-13は、式C-14で示される化合物において、D-マンノピラノシドの2位の炭素に結合している水酸基をベンジル基で保護することにより、以下の式C-15：

[化116]



で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例11に示した方法によって行うことができる。

[0066] 本発明の一態様において、工程X-13は、リチウム *tert*-ブトキシド又はリチウム *tert*-アモキシドの存在下で、式C-14で示される化合物において、D-マンノピラノシドの2位の炭素に結合している水酸基をベンジル基で保護することにより、式C-15で示される化合物を製造する工程を含む。工程X-15を、リチウム *tert*-ブトキシド又はリチウム *tert*-アモキシドの存在下で行うことにより、フタルイミドの開環を抑制できる。また、水素化ナトリウムを使った一般的条件に比べ、安全に実施可能であり、スケールアップも容易となる。

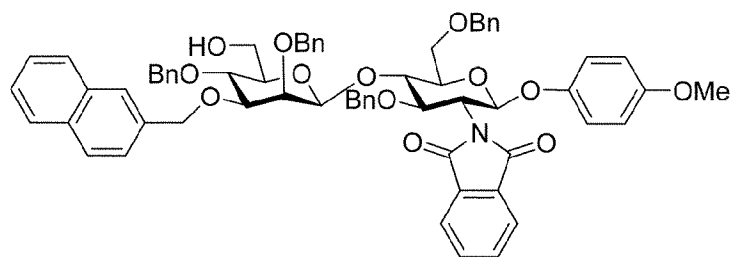
[0067] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾリジノンを挙げることができ、好適には、ジメチルアセトアミドを挙げることができる。

[0068] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、-20℃～100℃、好適には、-15℃～70℃、特に好適には、-10℃～50℃を挙げることができる。

[0069] <工程 X-14>

工程 X-14 は、式 C-15 で示される化合物において、ベンジリデン保護基を選択的に還元することにより（より詳細には、*Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1665-1668 を参照のこと）、D-マンノピラノシドの6位の炭素に結合している水酸基のみが脱保護された、以下の式 A-4 :

[化117]



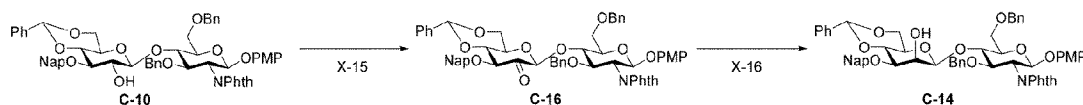
A-4

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 12 に示した方法によって行うことができる。

[0070] 本工程において、生成された式 A-4 で示される化合物は、溶媒中に溶けているものを次工程にそのまま使用してもよく、又は、カラム精製等により単離・精製することもできる。

[0071] 本発明の一態様において、グルコース→マンノースの立体反転を、 S_N2 反応を利用して実行するための工程を含む工程 X-9～X-12 に代えて、酸化還元反応を利用して実行するための以下に示す工程 X-15 及び X-16 を含む。

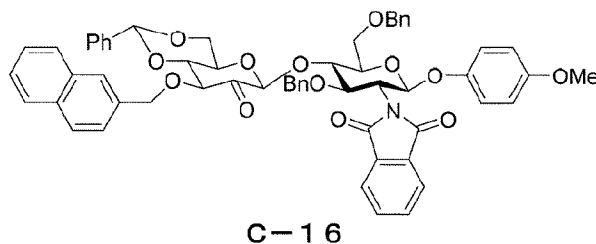
[化118]



[0072] <工程 X-15>

工程 X-15 は、式 C-10 で示される化合物において、D-グルコピラノシドの2位を酸化することにより、以下の式 C-16 :

[化119]

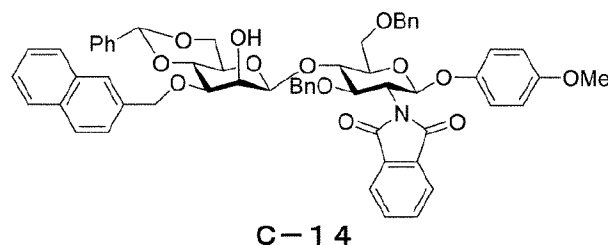


で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができる。

[0073] <工程X-16>

工程X-16は、式C-16で示される化合物において、2-ケト-D-グルコピラノシドの2位の炭素に結合しているケトン基を還元することにより、以下の式C-14：

[化120]



で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができる。

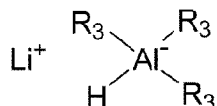
[0074] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジプロピルエーテル、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサンを挙げることができる。好適には、テトラヒドロフランを挙げることができる。

[0075] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、-80℃～20℃を挙げることができる。なお、以下に記載するとおり、使用する還元剤に応じて、最適な反応温度が異なる。

[0076] 本発明の一態様において、式C-16で示される化合物における、2-ケ

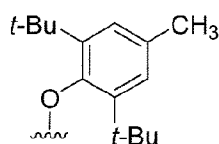
トーDーグルコピラノシドの2位の炭素に結合しているオキシ基は、Lーセレクトリド、LSーセレクトリド、リチウムジイソブチルーtertーブトキシアルミニウムヒドリド（LDBBA）、以下の式W：

[化121]



で示される化合物（式中、R₃は、以下の式：

[化122]



で示されるジtertーブチルメチルフェノキシド又はヒドリドであり、但し、少なくとも2つのR₃は、ジtertーブチルメチルフェノキシドである）、及びこれらの組み合わせからなる群より選択される還元剤の存在下で還元される。当該還元工程においては、例えば、NaBH₄を用いた場合、立体選択性が低く（7：3程度）、所期のGlc→Manへの立体反転を効率良く得ることは困難であった（Org. Biomol. Chem., 2018, 16, 4720-4727）。他方、上に挙げた還元剤を用いた場合、NaBH₄を用いた場合と比較して、Glc→Manへの立体反転の選択性が大きく改善される（93.6：6.4～98.1：1.9）。

[0077] 式Wで示される化合物のうち、3つのR₃がジtertーブチルメチルフェノキシドである化合物は、例えば、リチウムアルミニウムヒドリド（50.0mg, 1.32mmol）のテトラヒドロフラン懸濁液（2mL）に、0℃でジブチルヒドロキシルエン（885.41mg, 4.02mmol）を添加した後、25℃で攪拌することにより、得ることができる。式Wで示される化合物のうち、2つのR₃がジtertーブチルメチルフェノキシドである化合物は、同様の手法において、1モル当量のリチウムアルミニウムヒドリドに対して、2モル当量のジブチルヒドロキシルエンを用いることで

得ることができる。

[0078] 上記のとおり、本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、還元剤として、L-セレクトリド、LS-セレクトリド又はLDBBAを用いる場合、反応温度は、好適には、 $-80^{\circ}\text{C} \sim -20^{\circ}\text{C}$ 、より好適には、 $-80^{\circ}\text{C} \sim -30^{\circ}\text{C}$ 、さらに好適には、 $-80^{\circ}\text{C} \sim -40^{\circ}\text{C}$ 、特に好適には、 $-80^{\circ}\text{C} \sim -50^{\circ}\text{C}$ を上げることができ、還元剤として、式Wで示される化合物を用いる場合、反応温度は、好適には、 $-20^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ 、より好適には、 $-15^{\circ}\text{C} \sim 15^{\circ}\text{C}$ 、特に好適には、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ を上げることができる。従って、より取り扱い易い温度で反応が進行するという点において、本工程に用いられる還元剤として、特に好適なものは、式Wで示される化合物である。

[0079] 次いで、式A-4で示される化合物から式A-5で示される化合物を生成する。本発明の一態様において、当該工程は、式A-4で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、DDQ（2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン）と反応させて、上記式A-4で示される化合物中の2-ナフチルメチル基を脱離させること（脱2-ナフチルメチル化反応）により、上記式A-5で示されるオリゴ糖を生成することを含み、好適には、例えば、実施例31又は54に示した方法によって行うことができる。

[0080] 上記脱2-ナフチルメチル化反応について、本願発明者らは、フルオラスアルコール及び水中で、2-ナフチルメチル基が酸素原子を介して結合された基質に2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン（作用）させることにより温和な条件下において、良好な攪拌性状状態で反応を実施でき、なおかつ高収率で脱2-ナフチルメチル化生成物が取得できることを見出したものである。以下、当該脱2-ナフチルメチル化反応の利点をさらにより詳細に説明する。上記の本発明の脱2-ナフチルメチル化反応では、2-ナフチルメチル基が酸素原子を介して結合された糖等の基質から、温和な条件下において、高収率で脱2-ナフチルメチル化生成物を取得す

ることができる。副生成物である2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾヒドロキノンによる攪拌性状の悪化や容器壁面への付着等も見られず、再現性よく反応を実施可能であり、かかる生成物の大量合成にも適している。また、HFIP-H₂Oの異常凝固点降下により、反応温度を-30℃まで下げても溶媒の凝固は確認されず、反応基質の反応性に応じて、広い温度範囲を適用可能である（融点HFIP：-3.3℃、H₂O：0℃）。また、ベンジル基を複数有する式A-5で示される化合物の脱ナフチルメチル化反応を行う際に、酸化剤としてDDQ、溶媒としてHFIP-H₂Oを用いることで従来条件に比べて、優れた選択性で反応進行することを見出した。本変換反応に対しては、多くの報告例では、ジクロロメタン-水系の二層系反応条件が適用されるが、その場合、複数存在するベンジル基の脱ベンジル化が一定速度で進行し、収率は中程度に留まる。β-ピネンを添加剤として用いる改良条件の報告例はあるものの（J. Org. Chem., 2017, 82, 3926等を参照）、複数箇所のBn基を有した化合物に対しては、収率は中程度に留まる（Angew. Chem. Int. Ed. 2021, 60, 19287.等を参照）。更に、特に、式A-5で示される化合物のような4か所以上のベンジル基を持つような基質に対する選択性に関しては、十分な理解がなされていない。また、ジクロロメタン-水系においてはDDQ及びDDQ由来の副生物が攪拌性状の悪化を引き起こす課題があり、大量合成に適した反応条件とは言えない。一方で、本法のDDQ/HFIP-H₂O系では、4か所のベンジル基を有する式A-5で示される化合物において、95%以上の高い選択性を実現した。本法は、上述したようなDDQ由来の攪拌性状の悪化は確認されない。更に、HFIP-H₂Oの異常凝固点降下により、反応温度を-30℃まで下げても溶媒の凝固は確認されず、反応基質の反応性に応じて、広い温度範囲を適用可能である（融点HFIP：-3.3℃、H₂O：0℃）。

[0081] なお、上記の脱2-ナフチルメチル化反応は、本工程1-1-1での反応に限られない。従って、本発明の一態様において、上記式A-5で示される

オリゴ糖を製造する方法であって、式A-4で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、DDQ（2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノ）と反応させて、式A-5で示される化合物中の2-ナフチルメチル基を脱離させる工程を含む、方法も提供される。

[0082] 上記「フルオラスアルコール」は、反応が進行する限り制限されないが、好ましくは、ヘキサフルオロ2-プロパノール（HFIP）、2,2,2-トリフルオロエタノール（TFE）、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフルオロ-1-ペンタノール、ノナフルオロ-tert-ブチルアルコール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。

[0083] 上記の脱2-ナフチルメチル化反応は、反応が進行する限り制限されないが、-35℃～70℃で行うことが好ましく、-30℃～-10℃で行われることがより好ましい。

[0084] <式A-6で示される化合物の精製>

本工程1-1-1では、以下の精製方法により、式A-6で示される化合物を精製された形態で得ることができる。当該精製方法としては、上記式A-3で示される化合物と上記式A-5で示される化合物との反応を停止させた後、生成した上記式A-6で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式A-6で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式A-6で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式A-6で示される化合物を精製することを含む。当該精製方法より、オリゴ糖鎖の液相合成において、グリコシル化反応後に残留する試薬残骸や糖供与体及び糖受容体由来の不純物を、少量の疎水性担体を用いて洗浄操作を行うことで、簡便に除去でき、これら不純物による反応阻害及び副反応も抑制できるため、高品質のオリゴ糖を大量かつ効率的に製造することが可能となった。また、本願発明は従来開発されてきた手法と比較して、基質自身が有する疎水性を利用することにより、タグ脱着の工程数の削減

及びオリゴ化時のタグの機能性の低下を防ぐことが可能となっており、より効率的にオリゴ糖を製造することが可能である。特に、本工程では、上記精製方法により、式 A-6 で示される化合物を式 A-4 で示される化合物由来の分解物から容易に分離精製することができる。

[0085] なお、上記の式 A-6 で示される化合物の精製は、本工程 1-1-1 での精製に限られない。従って、本発明の一態様において、上記式 A-6 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式 A-6 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式 A-6 で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式 A-6 で示される化合物を精製することを含む、方法も提供される。さらに、上記の精製方法は、糖化合物以外の有機化合物の精製についても適用可能である。また、精製される有機化合物が糖化合物である場合、糖中の水酸基の一又は全部が保護された 3～15 糖残基からなる糖鎖構造を有するオリゴ糖（保護オリゴ糖）を好適に精製することができ、この際の糖鎖の保護基としては、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、シリルエーテル、エステル、炭酸エステルが含まれるが、これらに限定されない。

[0086] 上記「夾雑物」とは、保護オリゴ糖（本工程では、上記式 A-6 で示される化合物）以外の化合物や試薬を指し、保護オリゴ糖の合成反応に用いる試薬やその残骸、保護オリゴ糖の伸長反応に用いる単糖若しくは 2 糖化合物等の保護オリゴ糖以外の糖、又は保護オリゴ糖の脱保護反応によって生じる副生成物を主に意味する。

[0087] 上記「疎水性担体」とは、糖化合物を含む特定の化合物に吸着する疎水性の吸着材料を指し、例えば、逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂が挙げられ、「逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂」は、ポリ（スチレン／ジビニルベンゼン）ポリマーゲル樹脂、ポリスチレンージビニルベンゼン樹脂、ポリヒドロキシメタクリレート樹脂、スチレンビニルベンゼン共重合体樹

脂、ポリビニルアルコール樹脂、ポリスチレン樹脂、ポリメタクリレート樹脂、化学結合型シリカゲル樹脂、及びこれらの組み合わせからなる群から選択されるが、これらに限定されない。

[0088] 上記「化学結合型シリカゲル樹脂」は、（１）シリカゲルに、シランカップリング剤を反応させて得られる樹脂、（２）シリカゲルに、ジメチルオクタデシル、オクタデシル、トリメチルオクタデシル、ジメチルオクチル、オクチル、ブチル、エチル、メチル、フェニル、シアノプロピル、又はアミノプロピル基を化学結合して得られる樹脂、（３）シリカゲルに、ドコシル又はトリアコンチル基を化学結合して得られる樹脂、及び（４）前述の（１）～（３）の組み合わせからなる群から選択されるが、オクタデシル基結合シリカゲル樹脂（ＯＤＳ樹脂）が好適に使用されるが、これらに限定されない。

[0089] 上記「水溶性有機溶媒」は、特に限定されるものではないが、水溶性アルコール系溶媒（好適には $C_1 \sim C_4$ ）、水溶性ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、水溶性エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン等）、水溶性ケトン系溶媒（アセトン等）、水溶性アミド系溶媒（ジメチルホルムアミド等）、又は水溶性スルホキシド系溶媒（ジメチルスルホキシド等）を使用することができ、アセトニトリルを好適に使用することができる。

[0090] 上記の疎水性担体から目的物の溶出工程で使用される「有機溶媒」は、特に限定されるものではないが、ニトリル系溶媒（アセトニトリル等）、エーテル系溶媒（テトラヒドロフラン等）、エステル系溶媒（酢酸エチル等）、ケトン系溶媒（アセトン等）、ハロゲン系溶媒（ジクロロメタン等）、又は芳香族系溶媒（トルエン等）、又は前述の溶媒系を少なくとも１種以上含む混合溶媒を使用することができ、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、トルエンを好適に使用することができる。

[0091] 上記の精製工程は、特に限定されるものではないが、 $0^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ の温度で行うことができる。

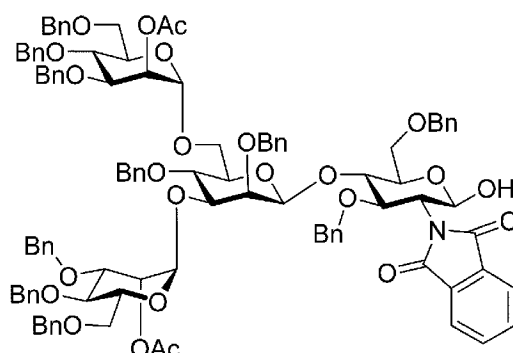
[0092] 上記 １－１－１ 工程後、以下の工程 １－１－２～１－１－３により、上記

式 A-6 で示される化合物から、上記式 A-8 で示される化合物を製造することができるが、これらの製造工程に限定するものではない。

[0093] <工程 1-1-2>

工程 1-1-2 は、上記式 A-6 で示される化合物から 4-メトキシフェニル基を脱保護することにより、式 A-7 :

[化123]



A-7

で示される化合物を生成する工程である。

[0094] 本発明の一態様において、本工程は、上記式 A-6 で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水中で、 λ^3 -ヨードンと反応させて、4-メトキシフェニル基を脱保護することにより、上記式 A-7 で示される化合物を生成する工程である。本工程は、好適には、例えば、実施例 33 又は 56 に示した方法によって行うことができる。

[0095] 上記「 λ^3 -ヨードン」とは、三価の超原子価ヨウ素化合物を意味する。一実施形態において、式 $R^{4a}-I(O R^{4b})_2$ で表される化合物である（式中、 R^{4a} は、無置換又は置換フェニル基であり、 R^{4b} は、H、アセトキシ、トリフルオロアセトキシ、トシルオキシ、メタンスルホニルオキシ、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される）。上記式の定義の通り、 R^{4a} は「置換フェニル基」であってもよく、当該置換基としては、例えば、直鎖若しくは分枝状飽和又は不飽和炭化水素基、含酸素基（アルコキシ、エステル等）、含窒素基（シアノ、アジド等）、ハロゲン原子（例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）等が挙げられるが、より好ましくは、炭

化水素基、含酸素置換基、ハロゲン原子である。これらの置換基が炭素を含む場合、例えば、炭素を1～5個有するもの、又は炭素を1～3個有するものを好適に使用できる。λ3-ヨードンの具体例には、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(P I F A)、[ヒドロキシ(トシルオキシ)ヨード]ベンゼン(H T I B)、(ジアセトキシヨード)ベンゼン(P I D A)、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ペンタフルオロベンゼン、及び[ヒドロキシ(メタンスルホニルオキシ)ヨード]ベンゼンが挙げられるが、これに限定されるものではない。

[0096] 上記工程で使用される「フルオラスアルコール」とは、水酸基に結合している炭素を除くすべての炭素がフッ素を有するフッ素含有アルコール化合物を意味する。フッ素置換が許容される限り、フルオラスアルコールは、より多くのフッ素を有することが好ましい。フルオラスアルコールには、フルオラス脂肪族アルコールが含まれるが、これに限定されるものではない。フルオラス脂肪族アルコール中の炭化水素部分は、飽和又は不飽和であってもよく、直鎖状又は分枝状であってもよく、環式であってもよい。フルオラス脂肪族アルコールは、例えば、フルオラスC₂～C₈脂肪族アルコールであり、好ましくは、フルオラスC₂～C₅脂肪族アルコールであり、より好ましくは、フルオラスC₂～C₃脂肪族アルコールである。フルオラスアルコールの具体例としては、ヘキサフルオロ2-プロパノール(H F I P)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール(T F E)、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロ-1-ペンタノール、ノナフルオロ-*tert*-ブチルアルコール、及びこれらの組み合わせからなる群が挙げられるが、これらに限定されるものではない。好適には、ヘキサフルオロ2-プロパノール(H F I P)が使用される。

[0097] 本工程は、上記フルオラスアルコールと「水」との共存下において行われる。水の量は、生成物の高収率を達成するための観点等から適宜設定することができるが、例えば、式A-6で示される化合物に対してモル比で約1.0当量以上、約1.5当量以上、約2.0当量以上、又は約2.5当量以上

であり得、また、式A-6で示される化合物に対して体積比で約10以下、約8以下、約5以下、又は約3以下であり得る。

[0098] 本工程では、フルオラスアルコール及び水中に、さらに「添加剤」を添加してもよい。添加剤は、好ましくは、リン酸二水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、トリフルオロ酢酸、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される。添加剤の量は、適宜設定することができ、例えば、式A-6で示される化合物に対して約0.5～8当量、約1～6当量、又は約1.5～5当量であり得る。

[0099] <工程1-1-3>

工程1-1-3は、上記式A-7で示される化合物から上記式A-8で示される化合物を生成する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例34又は57に示した方法によって行うことができる。

[0100] 本発明の一態様において、本工程は、上記式A-7で示される化合物を、N-メチルイミダゾールの存在下で、2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド(TFPC)と反応させることにより、上記式A-8で示される化合物を生成する工程である。N-メチルイミダゾールに代えて、DBUを用いることもできる。使用する塩基として上記N-メチルイミダゾール又はDBUを用いることにより、例えば炭酸カリウムを用いた場合と比較して、TFPCの当量を削減することが可能となり、高収率で目的物を得ることができる。TFPCは高価な試薬であるから、当該工程の収率が向上することは、商業生産上、非常に有益である。

[0101] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、ジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、又はテトラヒドロフランを挙げることができ、好適には、ジクロロメタンを挙げることができる。

[0102] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、好適には、-20℃～40℃、より好適には、-10℃～35℃、特に好適には、0℃～

30℃を上げることができる。

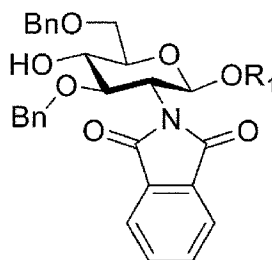
[0103] 本工程は、好適には、脱水剤の存在下で行われる。本工程における脱水剤としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、モレキュラーシーブスを上げることができ、好適には、粉末粒径10 μ m以下のモレキュラーシーブス4A粉末を上げることができる。

[0104] 本工程において、生成された式A-8で示される化合物は、反応で使用した塩基を除去する操作を行った後であれば、溶媒中に溶けているものを次工程にそのまま使用してもよく、又は、カラム精製等により単離・精製することもできる。カラムを用いた単離・精製としては、例えば、固定相としてシリカゲル、移動相としてジクロロメタン又はトルエン-酢酸エチル混合溶媒系を用いた単離・精製を上げることができる。

[0105] <工程1-2>

工程1-2は、上記式A-8で示される化合物を、以下の式A-9：

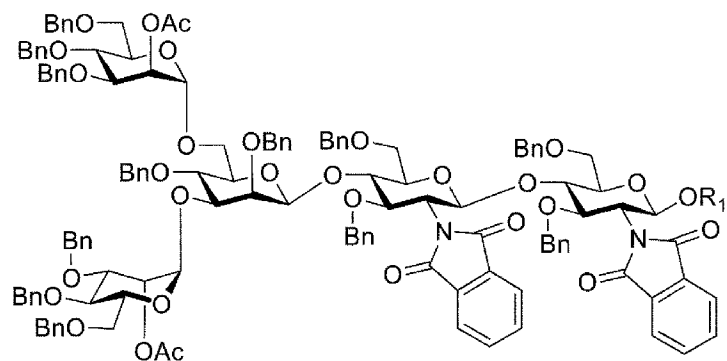
[化124]



A-9

で示される化合物と β -1,4-グリコシド結合させることにより、以下の式A-10：

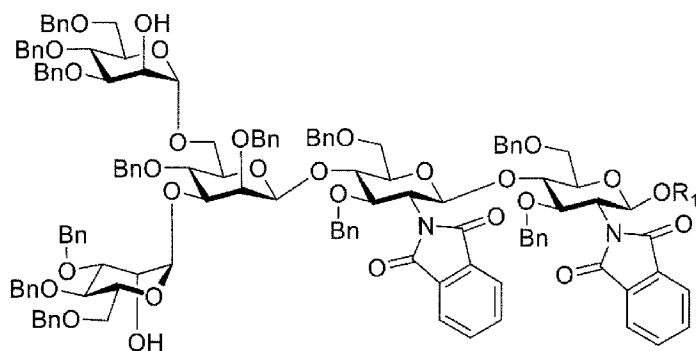
[化125]



A-10

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を生成する工程を含む、以下の式A-11:

[化126]



A-11

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を生成する工程である。工程1-2は、以下の工程1-2-1～工程1-2-2を含む。

[0106] <工程1-2-1>

工程1-2-1は、式A-8で示される化合物を、式A-9で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、式A-10で示される化合物を生成する工程である。式A-9で示される化合物は、既知の方法によって製造することができ、又は、市販品を使用することができる。式A

’-9（式A-9で示される化合物において、式中のR₁が4-メトキシフェニルである化合物）で示される化合物の市販品としては、例えば、東京化成工業株式会社製の4-メトキシフェニル3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシドを挙げることができる。あるいは、式A’-9で示される化合物は、後述のようにして製造した式A-12で示される化合物に対して例えば実施例59に示される処理を施して、イソプロピル4-*O*-アセチル-3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシド（式F’-1で示される化合物）を得て、さらに、式F’-1で示される化合物に対して例えば実施例60に示される処理を施して、式A’-9で示される化合物を得ることができる。式A-10で示される化合物を生成する工程である本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例35又は61に示した方法によって行うことができる。

[0107] <式A-10で示される化合物の精製>

本工程1-2-1では、以下の精製方法により、式A-10で示される化合物を精製された形態で得ることができる。当該精製方法としては、上記式A-8で示される化合物と上記式A-9で示される化合物との反応を停止させた後、生成した上記式A-10で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式A-10で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式A-10で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式A-10で示される化合物を精製することを含む。上記式A-6で示される化合物の精製方法で述べたのと同様、当該精製方法では、少量の疎水性担体を用いることで、オリゴ糖鎖の液相合成において、高品質のオリゴ糖を大量かつ効率的に製造することが可能となった。特に、単糖である式A-9で示される化合物及び5糖である式A-10で示され

る化合物は順相シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて極性が極めて近く、例えば典型的なカラム溶媒系であるヘキサンー酢酸エチル条件では同一の R_f 値であり分離は困難であったが、本発明の精製方法を利用することにより、極性の極めて近い単糖及び5糖を容易に分離することができることが可能となった。

[0108] なお、上記の式A-10で示される化合物の精製は、本工程1-2-1での精製に限られない。従って、本発明の一態様において、上記式A-10で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式A-10で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式A-10で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式A-10で示される化合物を精製することを含む、方法も提供される。

[0109] 上記「夾雑物」とは、保護オリゴ糖（本工程では、式A-10で示される化合物）以外の化合物や試薬を指し、保護オリゴ糖の合成反応に用いる試薬やその残骸、保護オリゴ糖の伸長反応に用いる単糖若しくは2糖化合物等の保護オリゴ糖以外の糖、又は保護オリゴ糖の脱保護反応によって生じる副生成物を主に意味する。なお、本工程で使用される「疎水性担体」（逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂等）、「水溶性有機溶媒」、「有機溶媒」、及び精製の実施温度は、上記式A-6で示される化合物の精製方法で記載したものと同様である。

[0110] <工程1-2-2>

工程1-2-2は、式A-10で示される化合物から式A-11で示される化合物を生成する工程である。

[0111] 本発明の一態様において、本工程1-2-2は、溶媒中、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、式A-10で示される化合物を強塩基と反応させてアセチル基を脱離させること（脱アセチル化反応）により、式A-11で示される化合物を生成させる工程であり、好適には、例えば

、実施例 36 又は 62 に示した方法によって行うことができる。当該脱アセチル化反応は、基質が異なることを除き、工程 X-7 で記載する脱アセチル化反応の場合と同様に行うことができ、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させるという手法を用いることにより、フタリイミド基の開環を抑制しながら、脱アセチル化反応を行うことが可能となる。

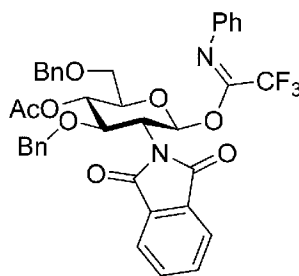
[0112] なお、上記の脱アセチル化反応は、本工程 1-2-2 での使用に限定されるものではない。従って、本発明の一態様において、上記式 A-11 で示される化合物を製造する方法であって、上記式 A-10 で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させる工程を含む、方法も提供される。

[0113] 当該工程で使用されるパーフルオロカルボン酸のアルキルエステル、強塩基、溶媒、及び当該工程の反応温度は、上記工程 X-7 で記載した通りである。

[0114] <工程 1-3>

工程 1-3 は、上記式 A-11 で示される化合物を、以下の式 A-12 :

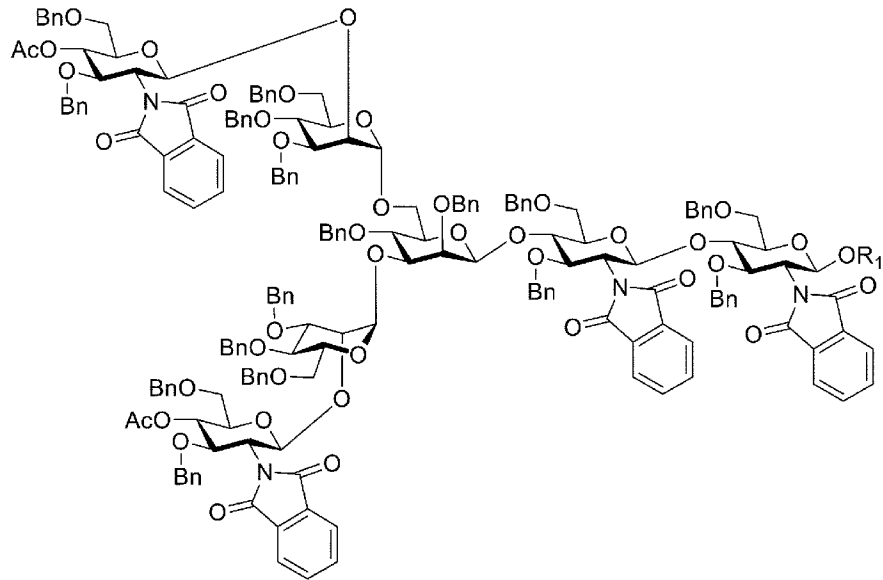
[化127]



A-12

で示される化合物と β -1, 2-グリコシド結合させることにより、以下の式 A-13 :

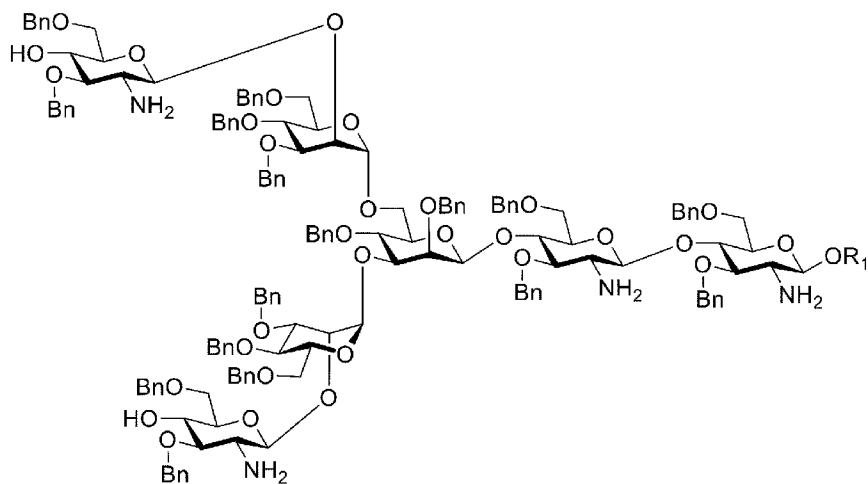
[化128]



A-13

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を生成し、次いで、上記式A-13で示される化合物上のアミノ基の保護基であるフタロイル基並びに水酸基上のアセチル基を除去して、以下の式A-14：

[化129]

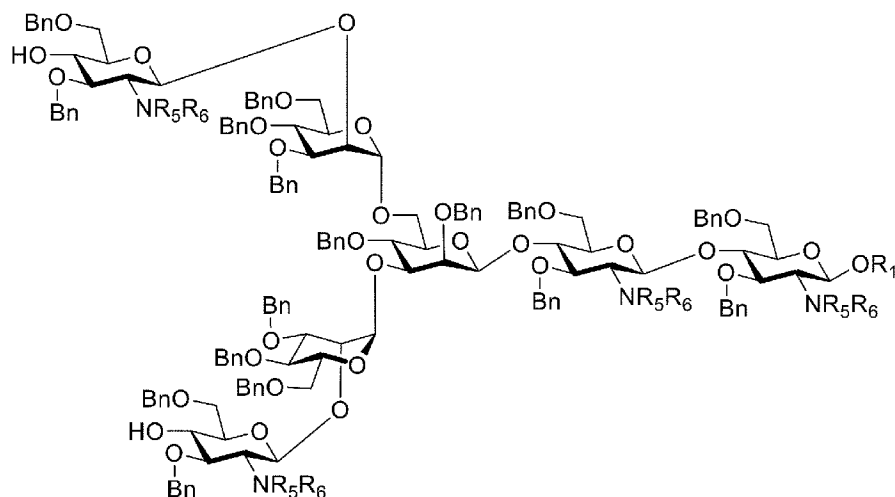


A-14

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよ

い) を生成した後、該式 A-14 で示される化合物中のアミノ基をアリールオキシカルボニル (COOAr) 基、アセチル (Ac) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基、及びフタロイル (Phth) 基から選択される保護基によって保護して、以下の式 A-15 :

[化130]



A-15

で示される化合物 (式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1~3 個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル (COOAr) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基であり、かつ、 R_6 は、水素であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリミド基を形成する) を生成するか、又は上記式 A-13 で示される化合物) 上のアセチル (Ac) 基を除去することによって、上記式 A-15 で示される化合物 (式中、 R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリミド基を形成する) を生成する工程を含む。本発明の一態様において、工程 1-3 は、以下の工程 1-3-1~工程 1-3-3 を含む。

[0115] <工程 1-3-1>

工程 1-3-1 は、上記式 A-11 で示される化合物を上記式 A-12 で示される化合物と β -1, 2-グリコシド結合させることにより、上記式 A

－ 13で示される化合物を生成する工程である。上記のグリコシド結合工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例37又は63に示した方法によって行うことができる。また、式A－12で示される化合物は、以下のようにして製造することができる。さらに、式A－13で示される化合物は後述のようにして精製されてもよい。

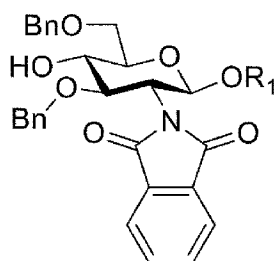
[0116] <式A－12で示される化合物の製造>

上記式A－12で示される化合物は、以下の小工程Z－1～Z－3のようにして製造することができる。

[0117] <小工程Z－1>

まず、上記工程1－2でも使用した式A－9：

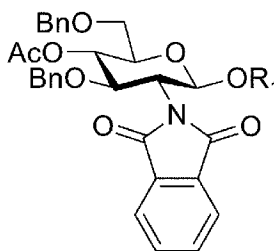
[化131]



A-9

で示される化合物上の水酸基をアセチル基にて保護することにより、以下の式F－1：

[化132]



F-1

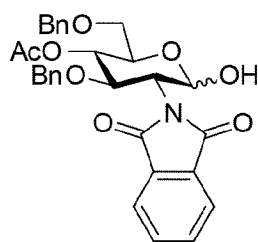
で示される化合物を生成する。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例13に示した方法

によって行うことができ、式 A-9 で示される化合物の酢酸エチル溶液に、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン及び無水酢酸を添加することによって行うことができるが、当該方法に限定されない。

[0118] <小工程 Z-2>

次いで、式 F-1 で示される化合物から 4-メトキシフェニル基を脱離させることにより、以下の式 F-2 :

[化133]



F-2

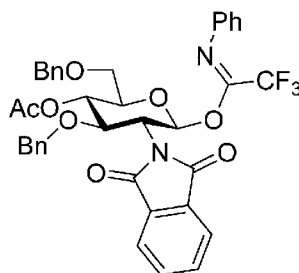
で示される化合物を生成する。

[0119] 本発明の一態様において、小工程 Z-2 は、式 F-1 で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水中で、λ 3-ヨードンと反応させと反応させて、4-メトキシフェニル基を脱離させることにより、式 F-2 で示される化合物を製造する工程であり、好適には、例えば、実施例 14 に示した方法によって行うことができる。当該工程は、上記工程 I-1-2 に準じて行うことができ、当該工程において使用されるフルオラスアルコール及び λ 3-ヨードンは、上記工程 I-1-2 で使用されるものと同様のものを使用することができる。

[0120] <小工程 Z-3>

次いで、式 F-2 で示される化合物を、2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド (TFPC) と反応させることにより、式 A-12 :

[化134]



A-12

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができる。

[0121] 本発明の一態様において、小工程Z-3は、N-メチルイミダゾールの存在下で、2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド(TFPC)と反応させることにより、上記式A-12で示される化合物を生成する工程であり、好適には、例えば、実施例15又は58に示した方法によって行うことができる。工程I-1-3での同様の反応に関して述べたように、使用する塩基として上記N-メチルイミダゾールを用いることにより、例えば炭酸カリウムを用いた場合と比較して、TFPCの当量を削減することが可能となり、高収率で目的物を得ることができる。なお、使用される溶媒及び反応温度、また、好適には脱水剤の存在下で行われること、カラム精製等により単離・精製してもよいことも上記工程I-1-3のものと同様である。

[0122] <式A-13で示される化合物の精製>

上記工程I-3-1では、以下の精製方法により、式A-13で示される化合物を精製された形態で得ることができる。当該精製方法としては、上記式A-11で示される化合物と上記式A-12で示される化合物との反応を停止させた後、生成した上記式A-13で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式A-13で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い

、次いで、有機溶媒を用いて上記式 A-13 で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式 A-13 で示される化合物を精製することを含む。上記式 A-6 で示される化合物の精製方法で述べたのと同様、上記精製方法より、少量の疎水性担体を用いることで、オリゴ糖鎖の液相合成において、高品質のオリゴ糖を大量かつ効率的に製造することが可能となった。

[0123] なお、上記の式 A-13 で示される化合物の精製は、本工程 1-3-1 での精製に限られない。従って、本発明の一態様において、上記式 A-13 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式 A-13 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を上記溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式 A-13 で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式 A-13 で示される化合物を精製することを含む、方法も提供される。

[0124] 上記「夾雑物」とは、保護オリゴ糖（本工程では、式 A-13 で示される化合物）以外の化合物や試薬を指し、保護オリゴ糖の合成反応に用いる試薬やその残骸、保護オリゴ糖の伸長反応に用いる単糖若しくは 2 糖化合物等の保護オリゴ糖以外の糖、又は保護オリゴ糖の脱保護反応によって生じる副生成物を主に意味する。

[0125] 上記工程で使用される「疎水性担体」（逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂等）、「水溶性有機溶媒」、「有機溶媒」、及び精製の実施温度は、上記式 A-5 で示される化合物の精製方法で記載したものと同様である。

[0126] <工程 1-3-2>

工程 1-3-2 は、上記式 A-13 で示される化合物上のアミノ基の保護基であるフタロイル基及び水酸基上のアセチル基を除去して、式 A-14 で示される化合物を生成する工程である。当該工程は、好適には、例えば、実施例 38 又は 64 に示した方法によって行うことができ、例えば、式 A-13 で示される化合物を含む溶液に、n-ブタノール及びエチレンジアミンを

添加することにより行うことができるが、これらに限定されず、また、上記 n -ブタノール及びエチレンジアミンを添加後に、酸（例えば、フマル酸）を添加して攪拌後、種晶を接種してから、式 A-14 で示される化合物の酸塩（例えば、フマル酸塩）の結晶を取得してもよい（例えば、実施例 64 を参照のこと）。当該酸塩を単離することにより、式 A-14 で示される化合物の類似体（異性体など）を濾過で除去し、高純度化が可能となる。なお、添加する当該「酸」としては、フマル酸を好適に用いることができるが、これに限定するものではない。

[0127] <式 A-14 で示される化合物の精製>

本工程 1-3-2 では、以下の精製方法により、式 A-14 で示される化合物を精製された形態で得ることができる。当該精製方法としては、上記のようにして生成した式 A-14 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式 A-14 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式 A-14 で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式 A-14 で示される化合物を精製することを含む。上記工程 1-1-1 における式 A-6 で示される化合物の精製方法で述べたのと同様、当該精製方法では、少量の疎水性担体を用いることで、オリゴ糖鎖の液相合成において、高品質のオリゴ糖を大量かつ効率的に製造することが可能となった。

[0128] なお、上記の式 A-14 で示される化合物の精製は、本工程での精製に限られない。従って、本発明の一態様において、上記式 A-14 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式 A-14 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式 A-14 で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式 A-14 で示され

る化合物を精製することを含む、方法も提供される。

[0129] 上記「夾雑物」とは、保護オリゴ糖（本工程では、式A-14で示される化合物）以外の化合物や試薬を指し、保護オリゴ糖の合成反応に用いる試薬やその残骸、保護オリゴ糖の伸長反応に用いる単糖若しくは2糖化合物等の保護オリゴ糖以外の糖、又は保護オリゴ糖の脱保護反応によって生じる副生成物を主に意味する。なお、本工程で使用される「疎水性担体」（逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂等）、「水溶性有機溶媒」、「有機溶媒」、及び精製の実施温度は、上記工程1-1-1における式A-6で示される化合物の精製方法で記載したものと同様である。

[0130] <工程1-3-3>

工程1-3-3は、上記式A-14で示される化合物中のアミノ基をアリアルオキシカルボニル（COOAr）基、アセチル（Ac）基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（Trocc）基、及びフタロイル（Phth）基から選択される保護基によって保護して、上記式A-15で示される化合物（式中、R₅は、アリアルオキシカルボニル（COOAr）基、アセチル（Ac）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（Trocc）基であり、かつ、R₆は、水素原子であるか、又はR₅及びR₆は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）を生成する工程である。上記のようなアミノ基の保護基を導入する目的は、目的化合物（式A-22で示される化合物）の製造のためには、当該アミノ基の保護基はアセチル基とする方が直線的なルートとなり、より効率的ではあるが、次工程1-4における式A-15で示される化合物と式A-16で示される化合物とのグリコシル化反応において、アセチル基で保護されたアミノ基（-NHAc基）が反応基質内に存在する場合、ルイス酸との相互作用により、目的のグリコシル化反応の著しい反応性の低下がみられ、過剰量の糖供与体が反応の完結に必要となるためである。したがって、上記グリコシル化反応時はグルコサミンの窒素上の一時的な保護基としてアリアルオキシカルボニル（COOAr）基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（Trocc）基、及びフタロイル（Phth）基から選択される保護基によって保護して、上記式A-15で示される化合物（式中、R₅は、アリアルオキシカルボニル（COOAr）基、アセチル（Ac）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（Trocc）基であり、かつ、R₆は、水素原子であるか、又はR₅及びR₆は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）を生成する工程である。

c) 基、及びフタロイル (Phth) 基から選択される保護基によって保護して、グリコシル化反応後に脱保護し、 $-NHAc$ 基とすることにより、上記の不利益を回避することができる。また、上記保護基としては、アリールオキシカルボニル ($COOAr$) 基を使用することが最も好ましい。アリールオキシカルボニルにおける「アリール (Ar) 基」は、芳香族炭化水素において芳香環上の 1 個の水素原子を除去することにより生成される基を意味し、限定するものではないが、フェニル基、2-ナフチル基、1-ナフチル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、ニトロフェニル基、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、ブromoフェニル基、ヨードフェニル基、メトキシフェニル基、及び $C_1 \sim C_4$ アルキルフェニル基が挙げられ、好ましくはフェニル基である。アリールオキシカルボニル ($COOAr$) 基は、他の保護基よりもグリコシル化反応が良好に進行し、更にその後の脱保護反応では一般的な加水分解条件下、室温、1 時間以内等の好適な条件での脱保護が可能であることが見出されている。

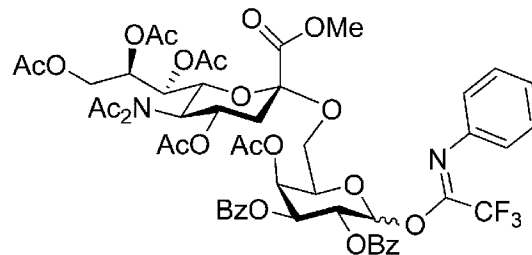
[0131] 上記工程は、好適には、例えば、実施例 39 又は 65 に示した方法によって行うことができ、例えば、テトラヒドロフラン中の式 A-14 で示される化合物の溶液に、テトラヒドロフラン及び炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、又はリン酸水素二カリウム（好適には、炭酸水素ナトリウムが使用される）を水に溶解した水溶液を添加することによって行うことができるが、これらに限定されない。

[0132] 上記工程 1-3-2 及び工程 1-3-3 に代えて、上記式 A-13 で示される化合物上のアセチル (Ac) 基を選択的に除去することによって、上記式 A-15 で示される化合物（式中、 R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）を生成してもよい。当該アセチル基の選択的な除去は、トリフルオロ酢酸メチル条件下で行うことができるが、これに限定されない。本工程は、工程 1-3-2 及び工程 1-3-3 において、上記式 A-14 で示される化合物中のアミノ基の保護基としてフタロイル (Phth) 基を選択した場合と同じ結果をもたらす。

[0133] <工程 1-4>

工程 1-4 は、上記式 A-15 で示される化合物を、以下の式 A-16 :

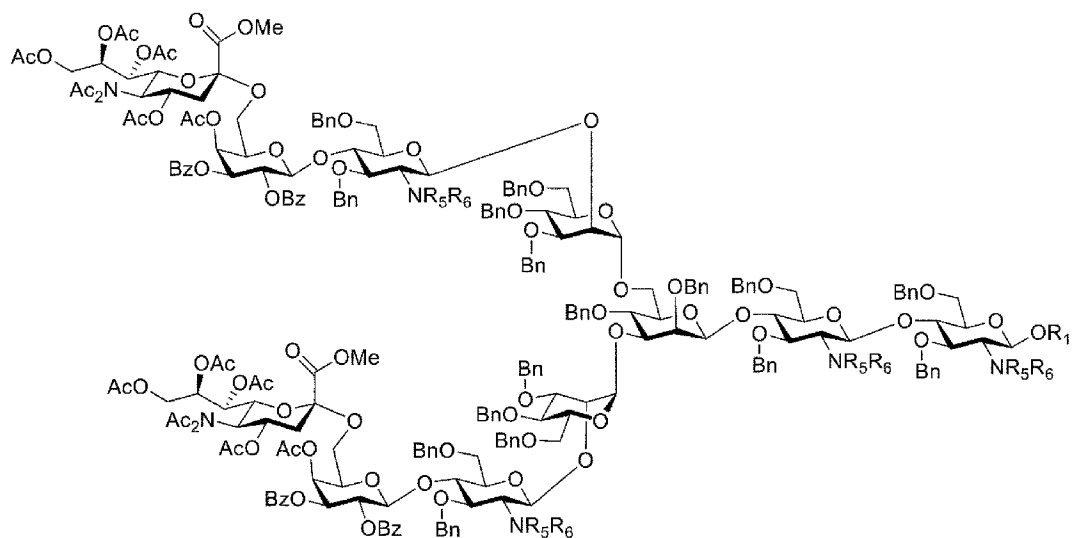
[化135]



A-16

で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、以下の式 A-17 :

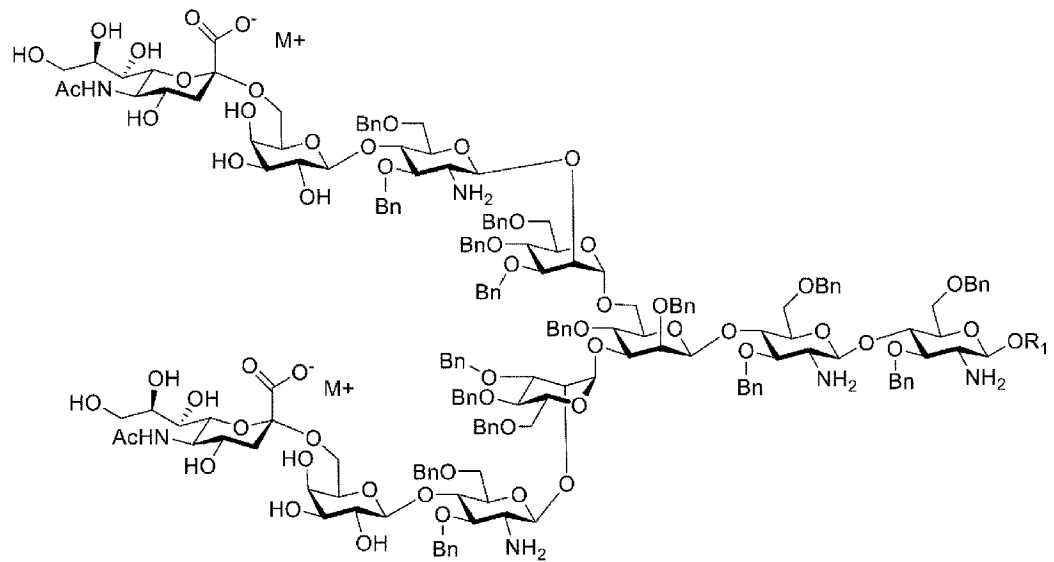
[化136]



A-17

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリーロキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Tr oc$) 基であり、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する) を生成し、次いで、式 A-17 で示される化合物中のアミノ基の保護基を除去して、以下の式 A-18 :

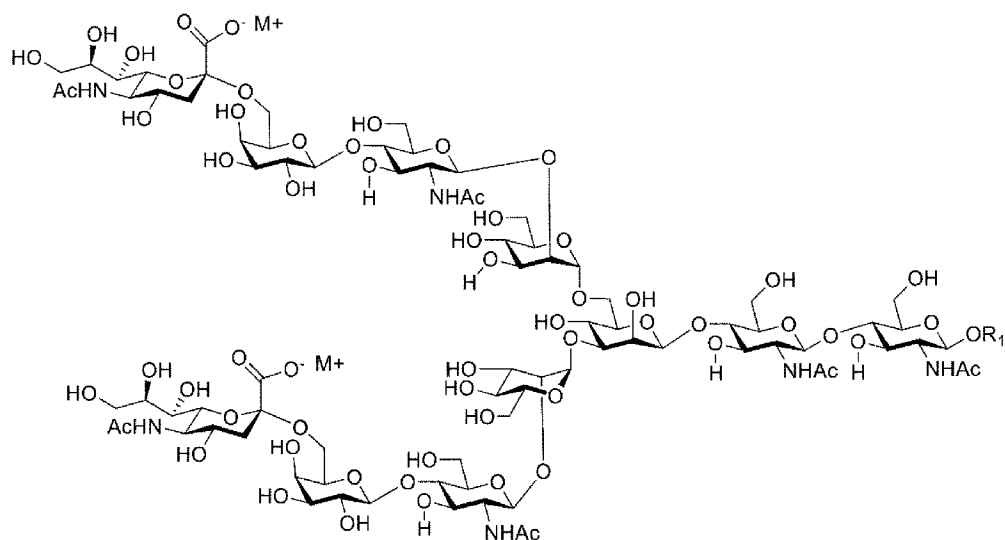
[化137]



A-18

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成する工程を含む、以下の式A-20：

[化138]



A-20

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり

、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成する工程である。本発明の一態様において、工程Ⅰ-4は、以下の工程Ⅰ-4-1～工程Ⅰ-4-4を含む。

[0134] <工程Ⅰ-4-1>

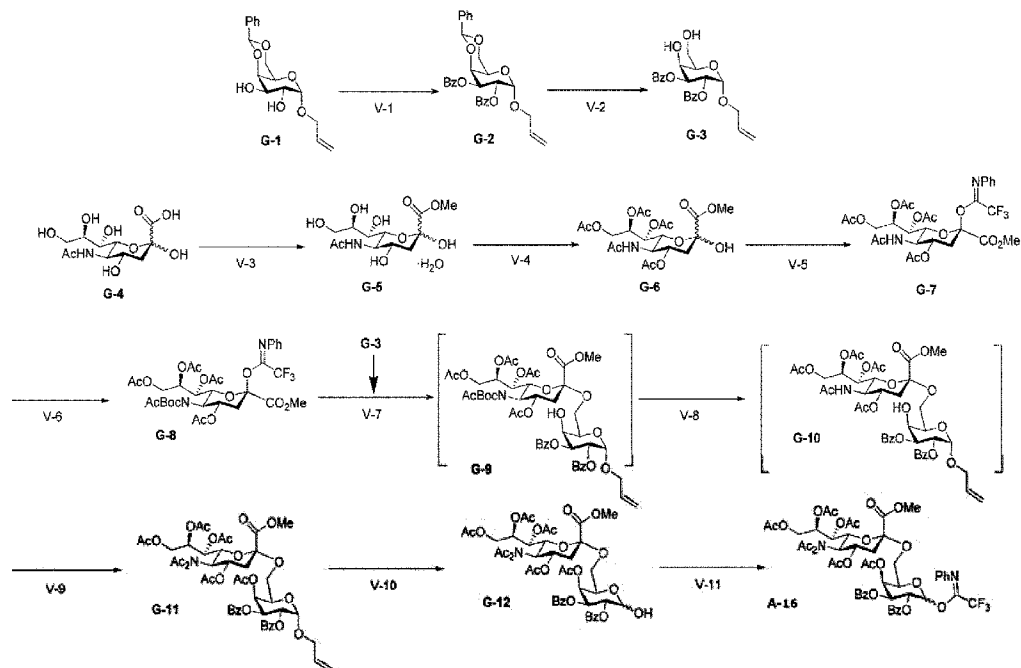
本工程は、上記式A-15で示される化合物を、上記式A-16で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、式A-17で示される化合物を生成する工程である。上記のグリコシド結合工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例40又は66に示した方法によって行うことができる。

[0135] <式A-16で示される化合物の製造>

本発明の一態様において、上記式A-16で示される化合物は、以下の小工程V-1～V-11のようにして製造することができる。当該工程は、2分子の単糖を α -2, 6-グリコシド結合させて二糖ブロックを合成する後述の小工程V-7を必須の小工程として含むものであるが、それ以外については、単糖又はオリゴ糖製造における常法を用いて、又はこのような常法を応用することによって、実施することができる。

[0136] 本発明の一態様において、工程Vは、以下に示す小工程を含む。

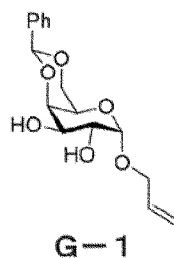
[化139]



[0137] <小工程V-1>

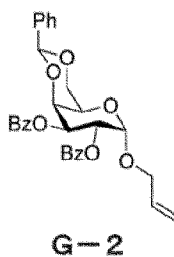
小工程V-1は、以下の式G-1：

[化140]



で示される化合物上の水酸基をベンゾイル基で保護することにより、以下の式G-2：

[化141]



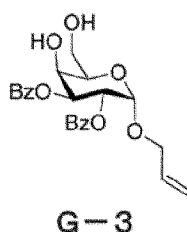
で示される化合物を製造する工程である。本工程の出発物質である式G-1

で示される化合物は、CAS番号100759-10-2として特定される化合物であり、既知の方法によって製造することができ、例えば、実施例16及び17に示した方法によって製造することができる。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例18に示した方法によって行うことができる。

[0138] <小工程V-2>

小工程V-2は、式G-2で示される化合物より、ベンジリデン保護基を脱離させることにより、以下の式G-3：

[化142]



で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例19に示した方法によって行うことができる。

[0139] 本発明の一態様において、本工程は、生成した式G-3で示される化合物が溶解している溶媒を、シリカゲルと接触させることにより、式G-3で示される化合物を固相抽出する工程を含む。未反応の式G-2で示される化合物や、脱離したベンズアルデヒドは、シリカゲルに吸着しないことから、当該工程により、式G-3で示される化合物を効率よく精製することができる。

[0140] 式G-3で示される化合物を溶解させるための溶媒としては、例えば、トルエン、ヘプタン、ジクロロメタン、クロロホルム、又はこれらの組み合わせを挙げることができるが、好適には、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、又はこれらの組み合わせを挙げることができるが、特に好適には、トルエンを挙げることができるがこれらに限定されない。

[0141] 本工程におけるシリカゲルとしては、例えば、原料に対して、2～5倍量のシリカゲルを挙げることができるが、好適には、原料に対して、2～4倍量の

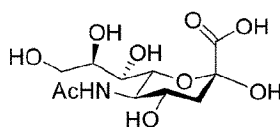
シリカゲルを挙げることができ、より好適には、原料に対して、約 3 倍量のシリカゲルを挙げることができる。

[0142] 本工程において、シリカゲルに吸着した式 G-3 で示される化合物を溶離するための溶媒としては、シリカゲルを溶解せず、目的物を溶出できる溶媒であれば特に制限されないが、例えば、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル、又は *tert*-ブチルメチルエーテルを挙げるができる。

[0143] <小工程 V-3>

小工程 V-3 は、以下の式 G-4 :

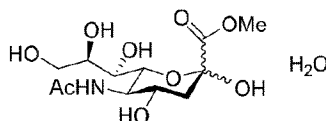
[化143]



G-4

で示される化合物のカルボン酸をエステル化し、次いで、水を注加することにより、以下の式 G-5 :

[化144]



G-5

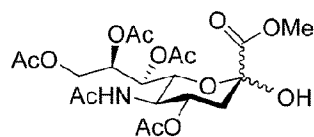
で示される化合物を製造する工程である。本工程の出発物質である式 G-4 で示される化合物は、既知の方法によって製造することができ、又は、市販品を使用することができる。式 G-4 で示される化合物の市販品としては、例えば、東京化成工業製の N-アセチルノイラミン酸を挙げるができる。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 20 に示した方法によって行うことができる。

[0144] <小工程 V-4>

小工程 V-4 は、式 G-5 で示される化合物において、1 位の炭素に結合している水酸基以外の水酸基を選択的にアセチル基で保護することにより、

以下の式 G-6 :

[化145]



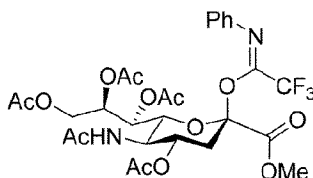
G-6

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 2 1 に示した方法によって行うことができる。

[0145] <小工程 V-5>

小工程 V-5 は、式 G-6 で示される化合物を、2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド (TFPC) と反応させることにより、以下の式 G-7 :

[化146]



G-7

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 2 2 に示した方法によって行うことができる。

[0146] 本発明の一態様において、本工程は、式 G-6 で示される化合物を、N-メチルイミダゾールの存在下で TFPC と反応させることにより、式 G-7 で示される化合物を製造する工程である。本工程における塩基として、 K_2CO_3 を用いた場合と比較して、N-メチルイミダゾールを用いた場合、TFPC の当量を削減することが可能となり、その場合においても高収率で目的物を得ることができる。TFPC は高価な試薬であるから、当該工程の収率が

向上することは、商業生産上、非常に有益である。

[0147] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、ジクロロメタン、トルエン、酢酸エチル、アセトニトリル、又はテトラヒドロフランを挙げることができ、好適には、ジクロロメタンを挙げることができる。

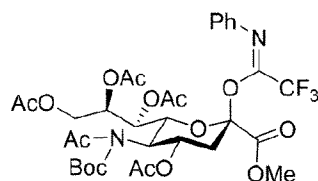
[0148] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、好適には、 0°C ～ 40°C 、より好適には、 0°C ～ 35°C 、特に好適には、 0°C ～ 30°C を挙げることができる。

[0149] 本工程は、好適には、脱水剤の存在下で行われる。本工程における脱水剤としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、モレキュラーシーブスを挙げることができ、好適には、粉末粒径 $10\text{ }\mu\text{m}$ 以下のモレキュラーシーブス 4A 粉末を挙げることができる。

[0150] <小工程 V-6>

小工程 V-6 は、式 G-7 で示される化合物のアセトアミド基中の窒素原子を、tert-ブトキシカルボニル基で保護することにより、以下の式 G-8 :

[化147]



G-8

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 23 に示した方法によって行うことができる。

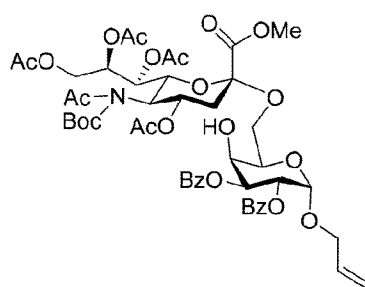
[0151] 本工程において、生成された式 G-8 で示される化合物は、溶媒中に溶けているものを次工程にそのまま使用してもよく、又は、再結晶化により単離・精製することもできる。式 G-8 で示される化合物は、結晶化により単離・精製できる点が大きな利点であり、結晶化により、HPLC 純度で 99%

以上の式G-8で示される化合物を取得することができ、不純物を含まないため、次工程のグリコシル化反応を安定的に実施することが可能となる。再結晶化による単離・精製は、例えば、シクロペンチルメチルエーテルの溶液にヘプタンを加えて結晶化する方法により行うことができる。

[0152] <小工程V-7>

小工程V-7は、式G-8で示される化合物と、式G-3で示される化合物を、 α -2, 6-グリコシド結合させることにより、以下の式G-9：

[化148]



G-9

で示される化合物を製造する工程である。N-アセチルノイラミン酸誘導体と、ガラクトース誘導体を、 α -2, 6-グリコシド結合選択的に結合させることは困難であり、例えば、式G-7で示される化合物と、式G-3で示される化合物を反応させることにより二糖を合成する方法が報告されているが(J. Org. Chem., 2016, 81, 10600-10616)、反応の再現が容易ではなく、所期の収率、選択性を得ることができなかった。また、この反応では、スケールが上がるほど選択性が低下し、反応温度許容幅も狭く、反応熱の影響が大きいという課題もあった。当該反応の原料化合物の1つである式G-7で示される化合物は非常に高価であることから、この反応における低い再現性、収率、選択性は、特に、スケールアップが要請される商業生産上は、大きな問題であった。他方、原料化合物として、式G-7で示される化合物に代えて、tert-ブトキシカルボニル基を付加した式G-8で示される化合物を使用すると、再現性良く、 α -2, 6-グリコシド結合への高い選択性($\alpha : \beta = 93 : 7$)を達成でき、収率も向

上する。加えて、温度許容幅も広くなり、また、スケールアップした際も高い再現性、収率、選択性を達成できる。これは、商業生産上、極めて有益な効果をもたらすものである。

[0153] 本工程は、好適には、ルイス酸の存在下で行うことができる。本工程におけるルイス酸としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、トリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル、トリフルオロメタンスルホン酸 *tert*-ブチルジメチルシリルを挙げることができ、好適には、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを挙げることができる。

[0154] 本工程における溶媒としては、反応が進行する限り制限されないが、例えば、シクロペンチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*tert*-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジブチルエーテル、ジプロピルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トルエン、クロルベンゼン、トリフルオロメチルベンゼン、プロピオニトリル又はアセトニトリルを挙げることができ、好適には、シクロペンチルメチルエーテルを挙げることができる。

[0155] 本工程の反応温度は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、 -78°C ～ 0°C 、好適には、 -78°C ～ -20°C 、より好適には、 -78°C ～ -30°C 、特に好適には、 -78°C ～ -40°C を挙げることができる。

[0156] 本工程においては、1当量の式G-8で示される化合物に対して、1～3当量の式G-3で示される化合物を投入することが好適であり、1当量の式G-8で示される化合物に対して、1.4～2当量の式G-3で示される化合物を投入することがより好適である。

[0157] 本工程は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、式G-8で示される化合物と式G-3で示される化合物の混合溶液（好適には、シクロペンチルメチルエーテル混合溶液）を、ルイス酸を含む溶液（好適には、シクロペンチルメチルエーテル溶液）に長時間滴下する、又は、式G-8で示される化合物の溶液（好適には、シクロペンチルメチルエーテル溶液）を、ルイ

ス酸と式G-3で示される化合物を含む溶液（好適には、シクロペンチルメチルエーテル溶液）に長時間滴下することによって行うことができ、好適には、式G-8で示される化合物の溶液（好適には、シクロペンチルメチルエーテル溶液）を、ルイス酸と式G-3で示される化合物を含む溶液（好適には、シクロペンチルメチルエーテル溶液）に長時間滴下することによって行うことができる。滴下時間は、反応が進行する限り制限されないが、例えば、30分間～5時間、好適には、1時間～4時間、より好適には2時間～3.5時間、特に好適には、約3時間である。

[0158] 本発明の一態様において、本工程は、式G-9で示される化合物が溶解している溶媒を、シリカゲルと接触させることにより、式G-9で示される化合物を固相抽出する工程を含む。グリコシル化反応で副生するN-フェニルトリフルオロアセトアミドや、トルエン溶媒中、シリカゲルに吸着されないその他の微量不純物は、シリカゲルに吸着しないことから、当該工程により、式G-9で示される化合物を効率よく精製することができる。

[0159] 式G-9で示される化合物を溶解させるための溶媒としては、例えば、トルエン、ヘプタン、ジクロロメタン、クロロホルム、又はこれらの組み合わせを挙げることができ、好適には、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、又はこれらの組み合わせを挙げることができ、特に好適には、トルエンを挙げることができるがこれらに限定されない。

[0160] 本工程におけるシリカゲルとしては、例えば、原料に対して、2～5倍量のシリカゲルを挙げることができ、好適には、原料に対して、2～4倍量のシリカゲルを挙げることができ、より好適には、原料に対して、約3.5倍量のシリカゲルを挙げることができる。

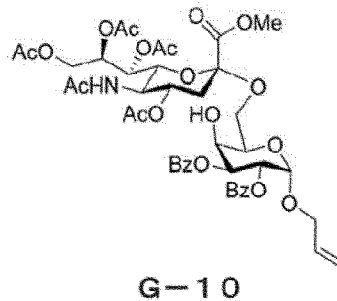
[0161] 本工程において、シリカゲルに吸着した式G-9で示される化合物を溶離するための溶媒としては、シリカゲルを溶解せず、目的物を溶出できる溶媒であれば特に制限されないが、例えば、酢酸エチル、シクロペンチルメチルエーテル、又はtert-ブチルメチルエーテルを挙げることができ、好適には、酢酸エチルを挙げることができる。

[0162] 本工程は、例えば、実施例 2 4 に示した方法によって行うことができる。

[0163] <小工程 V-8>

小工程 V-8 は、式 G-9 で示される化合物より、*tert*-ブトキシカルボニル基を脱離させることにより、以下の式 G-10：

[化149]

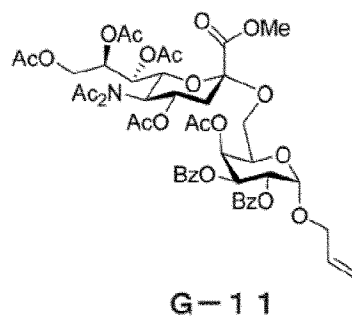


で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 2 5 に示した方法によって行うことができる。

[0164] <小工程 V-9>

小工程 V-9 は、式 G-10 で示される化合物の水酸基、並びにアセトアミド基中の窒素原子をアセチル基でさらに保護することにより、以下の式 G-11：

[化150]



で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 2 6 に示した方法によって行うことができる。

[0165] 本発明の一態様において、本工程は、式 G-11 で示される化合物が溶解

している溶媒を、シリカゲルと接触させることにより、式G-11で示される化合物を固相抽出する工程を含む。上流のグリコシル化反応で過剰に用いた式G-3で示される化合物がアセチル化されて生成した式G-3で示される化合物のジアセチル体等の副生成物は、シリカゲルに吸着しないことから、当該工程により、式G-11で示される化合物を効率よく精製することができる。

[0166] 式G-11で示される化合物を溶解させるための溶媒としては、例えば、トルエン、ヘプタン、ジクロロメタン、クロロホルム、又はこれらの組み合わせを挙げることができ、好適には、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、又はこれらの組み合わせを挙げることができ、特に好適には、トルエンを挙げることができるがこれらに限定されない。

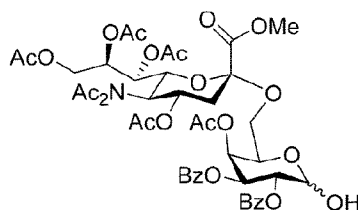
[0167] 本工程におけるシリカゲルとしては、例えば、原料に対して、2～5倍量のシリカゲルを挙げることができ、好適には、原料に対して、2～4倍量のシリカゲルを挙げることができ、より好適には、原料に対して、約3.5倍量のシリカゲルを挙げることができる。

[0168] 本工程において、シリカゲルに吸着した式G-11で示される化合物を溶離するための溶媒としては、シリカゲルを溶解せず、目的物を溶出できる溶媒であれば特に制限されないが、例えば、酢酸エチル、シクロペンチルメチルエーテル、又はtert-ブチルメチルエーテルを挙げることができ、好適には、酢酸エチルを挙げることができる。

[0169] <小工程V-10>

小工程V-10は、式G-11で示される化合物において、D-ガラクトピラノシドの1位の炭素に結合しているアリル基を脱離させることにより、以下の式G-12：

[化151]



G-12

で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例27-1に示した方法によって行うことができる。あるいは、例えば、実施例27-2に例示されるように、式G-12で示される化合物は、式G-11で示される化合物及びカルボニルクロロヒドリス（トリフェニルホスフィン）ルテニウム（II）を含む溶液を攪拌し、次いで、該溶液に水及び1,3-ジブromo-5,5-ジメチルヒダントイン、ヨウ素、又はN-ブロモスクシンイミドを添加して攪拌することにより、式G-11で示される化合物中のD-ガラクトピラノシドの1位の炭素に酸素を介して結合しているアリル基を脱離させることにより、製造することもできる。本工程で使用される溶媒としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、2-メチルテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、t-ブチルメチルエーテル等を使用してもよく、異性化温度は、例えば40～65℃で行うことができる。

[0170] <小工程V-11>

小工程V-11は、式G-12で示される化合物を、2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド（TFPC）と反応させることにより、上記式A-16で示される化合物を製造する工程である。本工程は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例28に示した方法によって行うことができる。

[0171] <式A-17で示される化合物の精製>

本工程1-4-1では、以下の精製方法により、式A-17で示される化

合物を精製された形態で得ることができる。当該精製方法としては、上記式 A-15 で示される化合物と上記式 A-16 で示される化合物との反応を停止させた後、生成した上記式 A-17 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式 A-17 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式 A-17 で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式 A-17 で示される化合物を精製することを含む。上記工程 1-1-1 における式 A-6 で示される化合物の精製方法で述べたのと同様、当該精製方法では、少量の疎水性担体を用いることで、オリゴ糖鎖の液相合成において、高品質のオリゴ糖を大量かつ効率的に製造することが可能となった。

[0172] なお、上記の式 A-17 で示される化合物の精製は、本工程での精製に限られない。従って、本発明の一態様において、上記式 A-17 で示される化合物及び夾雑物を含む水溶性有機溶媒に、疎水性担体及び水を添加して、該疎水性担体中に上記式 A-17 で示される化合物を吸着させ、次いで、ろ過及び該疎水性担体を上記水溶性有機溶媒と水との混合溶液で洗浄することで、夾雑物の除去を行い、次いで、有機溶媒を用いて上記式 A-17 で示される化合物を疎水性担体から溶出させることにより、上記式 A-17 で示される化合物を精製することを含む、方法も提供される。

[0173] 上記「夾雑物」とは、保護オリゴ糖（本工程では、式 A-17 で示される化合物）以外の化合物や試薬を指し、保護オリゴ糖の合成反応に用いる試薬やその残骸、保護オリゴ糖の伸長反応に用いる単糖若しくは 2 糖化合物等の保護オリゴ糖以外の糖、又は保護オリゴ糖の脱保護反応によって生じる副生成物を主に意味する。なお、本工程で使用される「疎水性担体」（逆相分配クロマトグラフィー充填用樹脂等）、「水溶性有機溶媒」、「有機溶媒」、及び精製の実施温度は、上記工程 1-1-1 における式 A-6 で示される化合物の精製方法で記載したものと同様である。

[0174] <工程 1-4-2>

本工程は、式 A-17 で示される化合物上のアミノ基の保護基並びに水酸基のアシル系保護基を除去して、式 A-18 で示される化合物を生成する工程である。上記のアミノ基の保護基の除去（脱保護）は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 43 又は 67 に示した方法によって行うことができ、例えば、1, 2-ジメトキシエタン及び水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、又は水酸化リチウム水溶液を順次添加することによって行うことができるが、これらに限定されない。

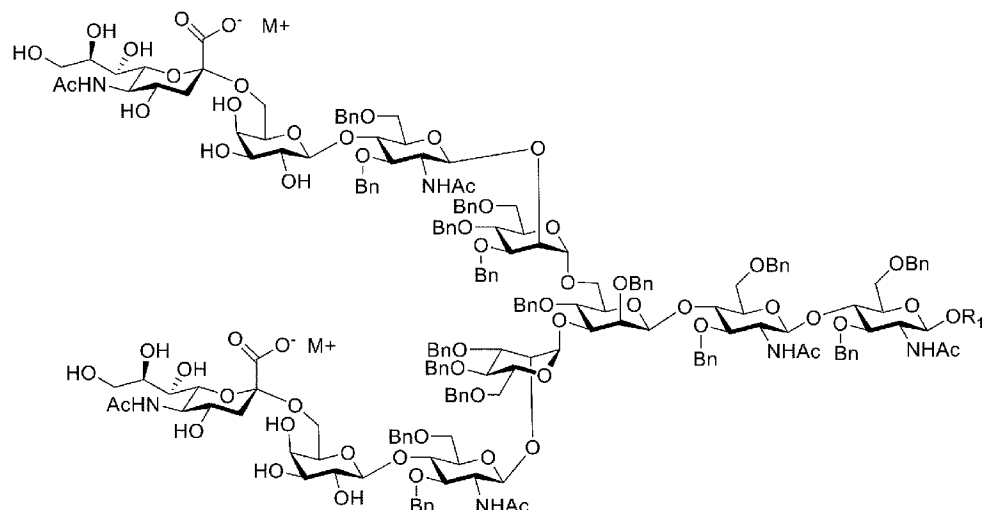
[0175] 式 A-18 で示される化合物において、「M⁺」は、好適には、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンであるが、これらに限定されない。一方、上記工程で得られた式 A-18 で示される化合物は、既知又は周知の方法により、その遊離体（式 A-18-FF で示される化合物）として単離することができる。式 A-18 で示される化合物は、式 A-18-FF で示される化合物の「塩」の一形態であるが、上記で述べた通り、化合物中の水酸基やアミノ基等において塩が形成された化合物も本発明の範囲に含まれる。なお、後述の式 A-19 及び式 A-20 で示される化合物（なお、これらの遊離体は、それぞれ式 A-19-FF 及び式 A-20-FF で示される化合物である）等についても同様である。

[0176] 以下の工程 1-4-3～工程 1-4-4 は、式 A-18 で示される化合物から式 A-20 で示される化合物を製造するための例示的な実施態様であり、これらの製造工程に限定するものではない。

[0177] <工程 1-4-3>

本工程は、式 A-18 で示される化合物上のアミノ基をアセチル基で保護して、以下の式 A-19：

[化152]



A-19

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成する工程である。上記アセチル基によるアミノ基の保護は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例44又は68に示した方法によって行うことができる。

[0178] <工程1-4-4>

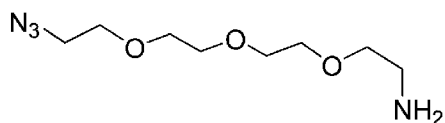
本工程は、式A-19で示される化合物上のベンジルオキシ基からベンジル基を除去して、上記の式A-20で示される化合物を生成する工程である。上記のベンジル基の除去は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例45又は69に示した方法によって行うことができ、例えば、式A-19で示される化合物にN-メチルピロリドン、Pd/Cを加え、減圧→窒素置換及び水素加圧→解圧を行うことによって行うことができるが、これらに限定されない。

[0179] <工程1-5>

工程1-5は、上記式A-20で示される化合物を、アジドPEGリンカ

一である以下の式 A-21 :

[化153]



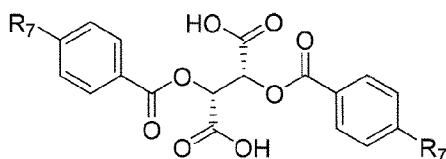
A-21

で示される化合物（11-アジド-3, 6, 9-トリオキサウンデカン-1-アミン）と反応させることにより、上記式 A-22 で示されるオリゴ糖を生成する工程を含む工程である。上記の式 A-20 で示される化合物と式 A-21 で示される化合物の結合は、既知の方法を利用又は応用することにより行うことができるが、好適には、例えば、実施例 51 又は 70 に示した方法によって行うことができ、例えば、式 A-20 で示される化合物を含む溶液に、式 A-21 で示される化合物、N-エチルジイソプロピルアミン、及びヘキサフルオロリン酸（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリピロリジノホスホニウム、プロモトリピロリジノホスホニウム＝ヘキサフルオロリン酸塩、又は 4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホルホリニウムクロリドを順次添加した後、攪拌することによって行うことができるが、これらに限定されない。

[0180] <式 A-21 で示される化合物の精製>

本発明の一態様において、上記の式 A-21 で示される化合物は、粗製の式 A-21 で示される化合物を含む溶液に、以下の式 E-1 :

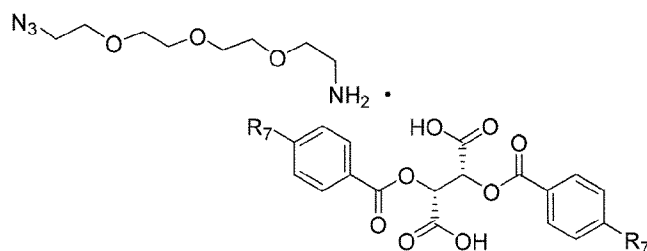
[化154]



E-1

で示される化合物（式中、R₇は、水素原子、メチル基、又はメトキシ基である）を添加して、以下の式 E-2 :

[化155]



E-2

で示される結晶性化合物（式中、 R_7 は、水素原子、メチル基、又はメトキシ基である）を生成させる工程と、該結晶性化合物を単離し、次いで、該単離された結晶性化合物から式A-21で示される化合物を抽出する工程と、を含む精製方法により得られる。当該精製方法により、純度の高い式A-21で示される化合物を得ることができ、該式A-21で示される化合物は、HPLCで測定した際の純度（本明細書では「HPLC純度」とも称する）として、好ましくは95%以上、より好ましくは96%以上又は97%以上、さらにより好ましくは98%以上又は99%以上の純度を有する。このように、A-21で示される化合物を精製する目的は、当該化合物の市販の試薬中に、二量体をはじめとして、その他複数の不純物が混入しているためであり、また、従来技術では、それらの精製には厳密な蒸留精製又は煩雑なカラム精製を実施する必要がある、さらに、アジド構造を含む場合、その爆発懸念から加熱を要するような蒸留操作は適用できないという不都合があった。本発明者らは、純度の高い式A-21で示される化合物を得るための精製方法を検討した結果、上記式E-1で示される3種類の酒石酸誘導体（式中、 R_7 が水素原子、メチル基、又はメトキシ基であるもの）を用いた際に、式A-21で示される化合物がそれらの酒石酸誘導体と1対1の塩を形成し、結晶として単離できることを見出した。得られる上記式E-2で示される化合物は新規な結晶性化合物であり、単離後、酢酸エチル／塩酸水溶液等での分液、その後のフリー化、抽出により、精製前よりも高いHPLC純度（好適には95%以上のHPLC純度）を有する式A-21で示される化合物を取

得することができる。

[0181] 上記の精製方法は、例示的な方法としては以下の通りである。まず、式A-21で示される化合物のアセトニトリル等の溶媒及び水の溶液に、式E-1で示される化合物を加え、攪拌し、溶解を確認後、アセトニトリル等の溶媒を添加する。得られたスラリー液を減圧濃縮し、スラリー液を攪拌することで、析出した結晶を濾過する。濾別した結晶をアセトニトリルで洗浄して、減圧乾燥することで、式E-2で示される化合物の結晶を得る（結晶生成工程）。次いで、得られた結晶性化合物の酢酸エチル及び水の溶液に濃塩酸を加え、攪拌後、分液し、得られた水層を酢酸エチル等で洗浄し、水酸化ナトリウム水溶液等で塩基性に調整後、塩化ナトリウム等を加え、溶解する。ジクロロメタン等の溶媒を加え、攪拌後、分液し、得られた有機層を減圧濃縮する。アセトニトリル等の溶媒を加え、減圧濃縮した後、得られた溶液を濾過し、アセトニトリル等の溶媒で洗浄し、得られた溶液を減圧濃縮して（抽出工程）、HPLC高純度の式A-21で示される化合物を得ることができる。より好適には、例えば、実施例46～50に示した方法によって行うことができる。

[0182] なお、上記の式A-21で示される化合物の精製は、本工程での精製に限られない。従って、本発明の一態様において、粗製の上記式A-21で示される化合物を含む溶液に、上記式E-1で示される化合物（式中、R₇は、水素原子、メチル基、又はメトキシ基である）を添加して、上記式E-2で示される結晶性化合物（式中、R₇は、水素原子、メチル基、又はメトキシ基である）を生成させる工程と、該結晶性化合物を単離し、次いで、該単離された結晶性化合物から式A-21で示される化合物を抽出する工程と、を含む、式A-21で示される化合物の精製方法も提供される。

[0183] <新規化合物>

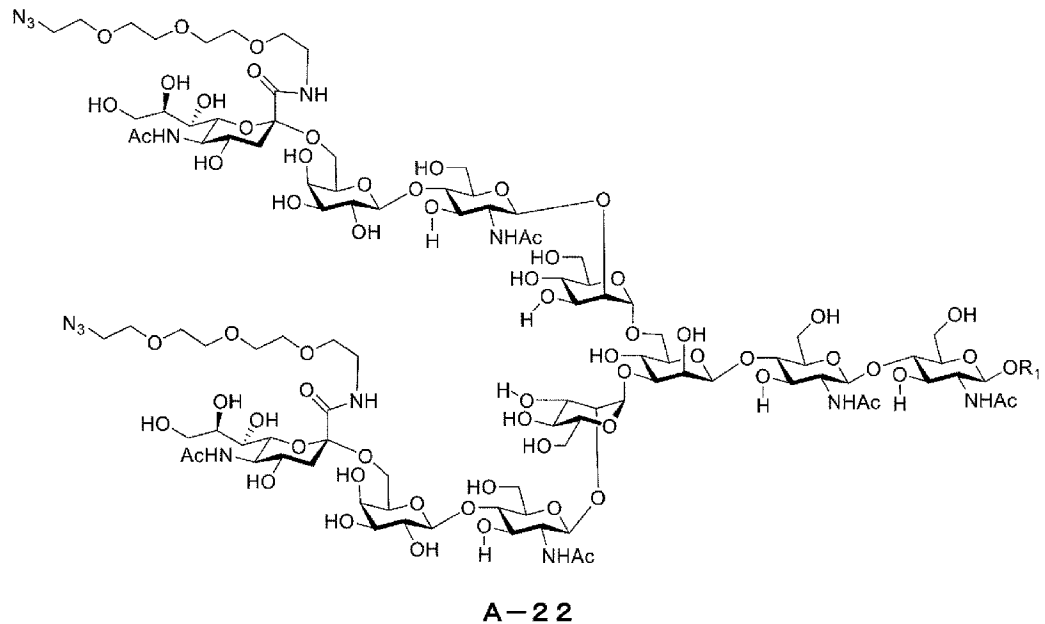
上記工程1-1～1-5を含む本発明の方法によって、目的の上記式A-22で示されるオリゴ糖が得られる。また、上記式A-22で示されるオリゴ糖の中間体は、該オリゴ糖の製造において有用であるが、該オリゴ糖の製

造に限定されず、あらゆる用途に適用することが可能である。従って、本発明により、上記式 A-22 で示されるオリゴ糖及びその中間体が提供される。

。

[0184] 本発明の一態様において、以下の式 A-22 :

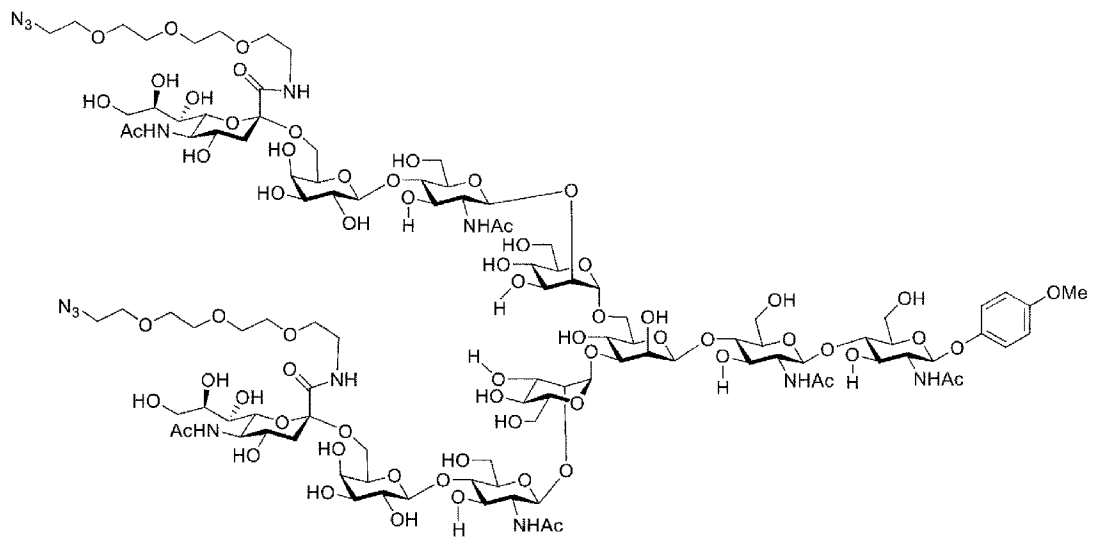
[化156]



で示されるオリゴ糖（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）が提供される。

[0185] 本発明の一態様において、以下の式 A'-22 :

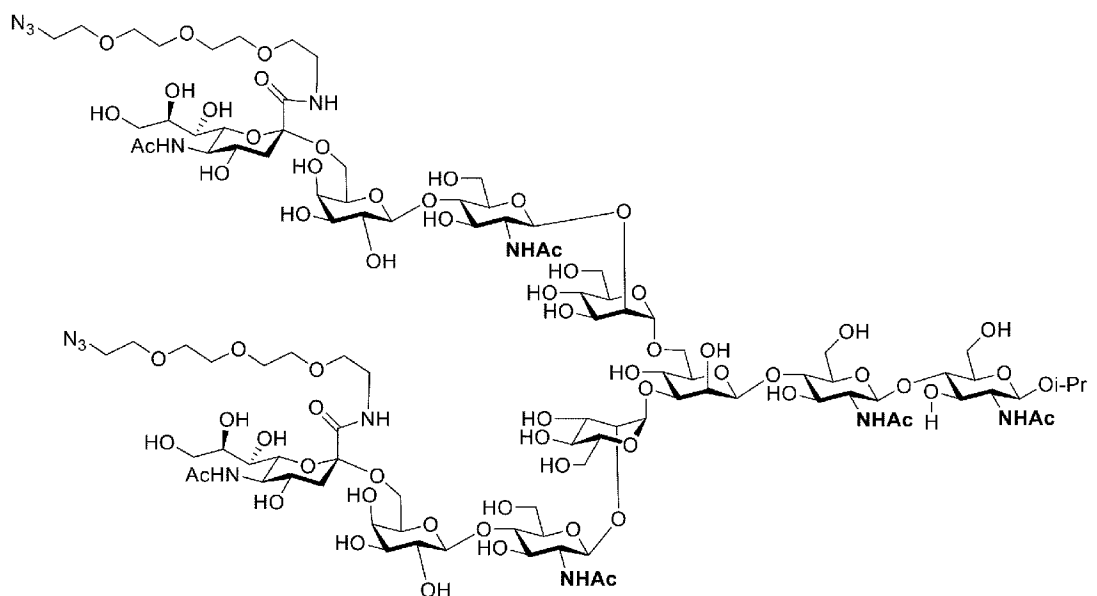
[化157]

**A' - 22**

で示されるオリゴ糖が提供される。

[0186] 本発明の一態様において、以下の式A'' - 22 :

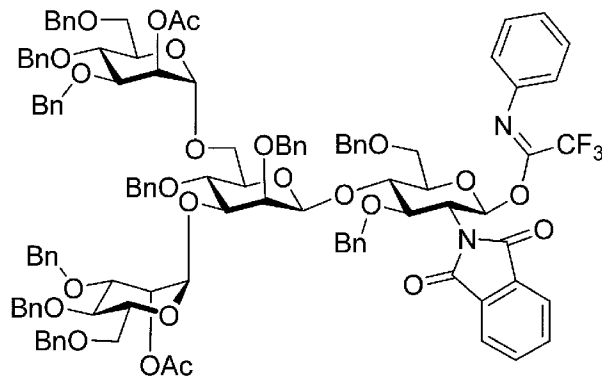
[化158]

**A'' - 22**

で示されるオリゴ糖が提供される。

[0187] 本発明の一態様において、以下の式A - 8 :

[化159]

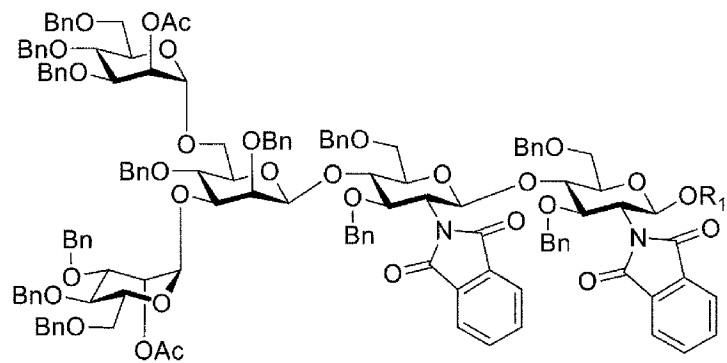


A-8

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）が提供される。

[0188] 本発明の一態様において、以下の式A-10：

[化160]

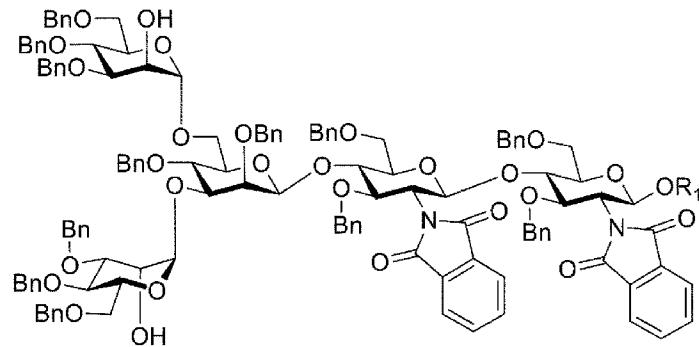


A-10

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）が提供される。

[0189] 本発明の一態様において、以下の式A-11：

[化161]

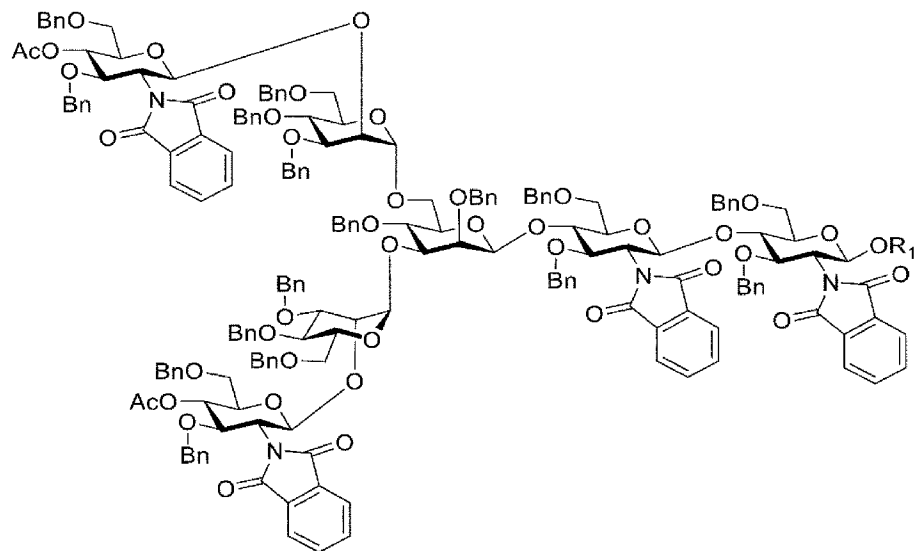


A-11

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）が提供される。

[0190] 本発明の一態様において、以下の式A-13：

[化162]

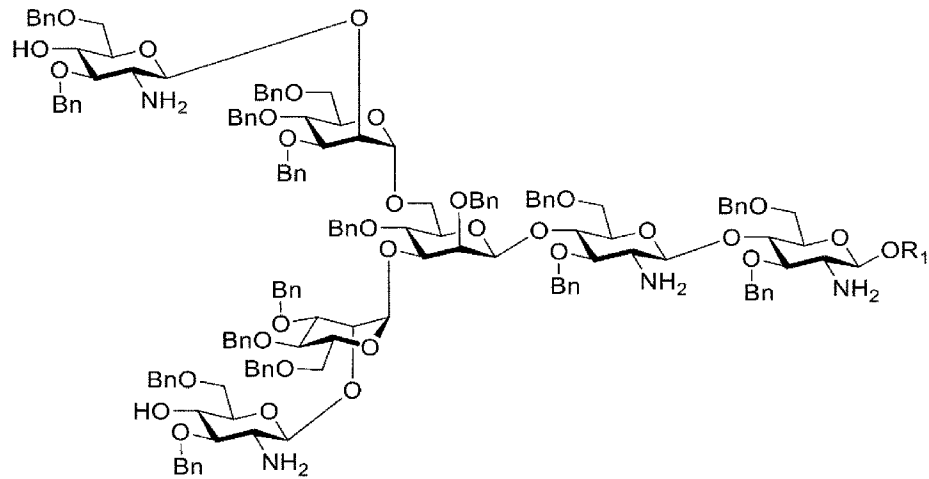


A-13

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）が提供される。

[0191] 以下のA-14：

[化163]

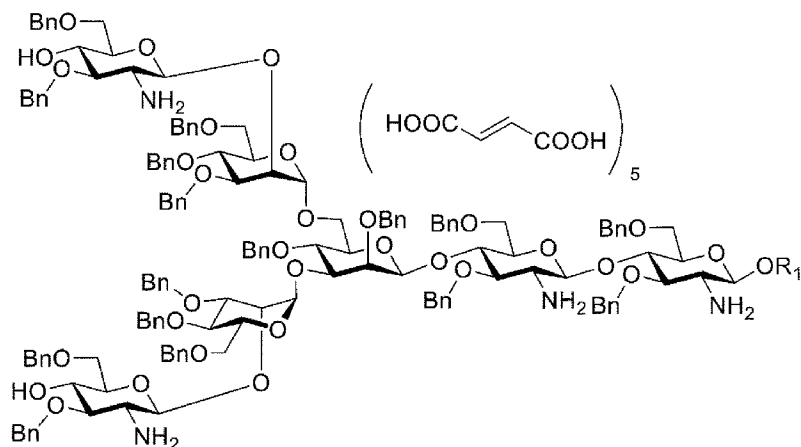


A-14

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）が提供される。

[0192] 本発明の一態様において、以下の式A-14-FMA：

[化164]

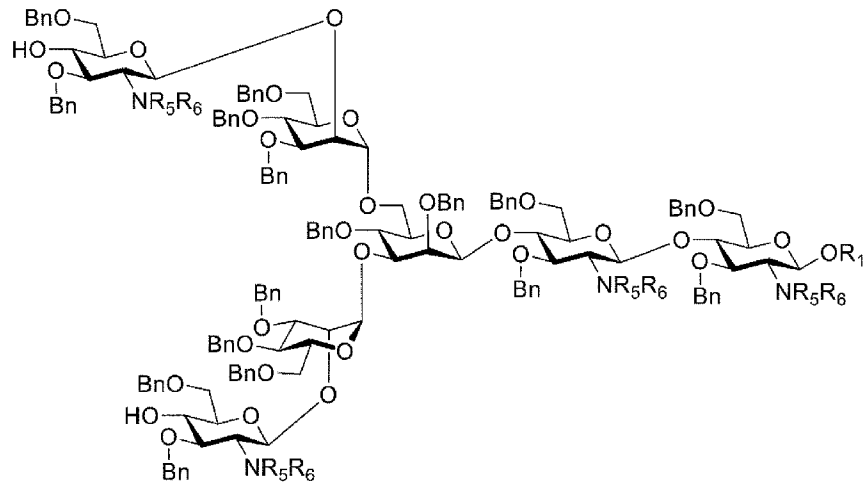


A-14-FMA

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）が提供される。

[0193] 本発明の一態様において、以下の式A-15：

[化165]

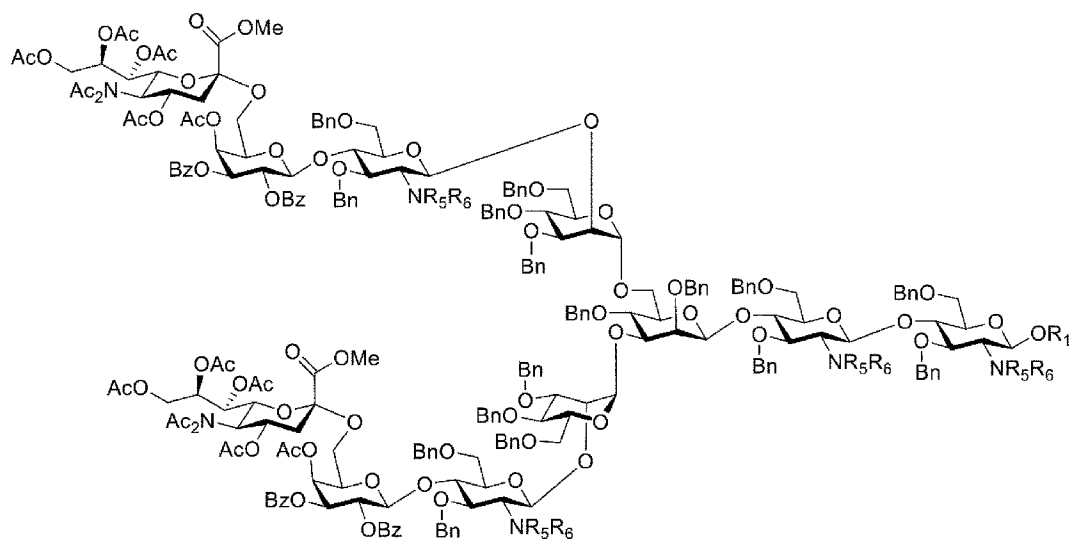


A-15

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Tr oc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する) が提供される。

[0194] 本発明の一態様において、以下の式A-17：

[化166]



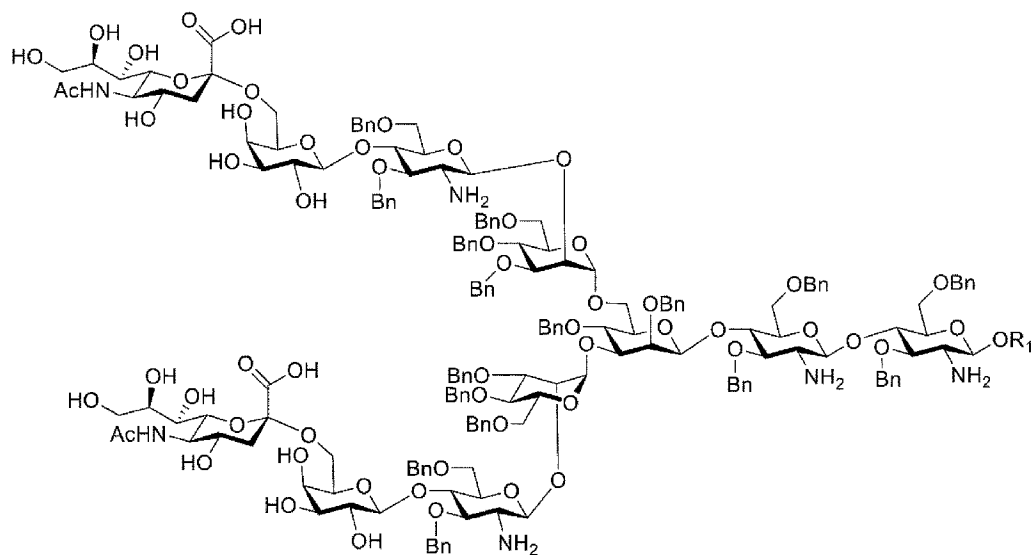
A-17

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり

、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル($COOR$)基、アセチル(Ac)基、若しくは2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル($Tr oc$)基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する)が提供される。

[0195] 本発明の一態様において、以下の式A-18-FF：

[化167]

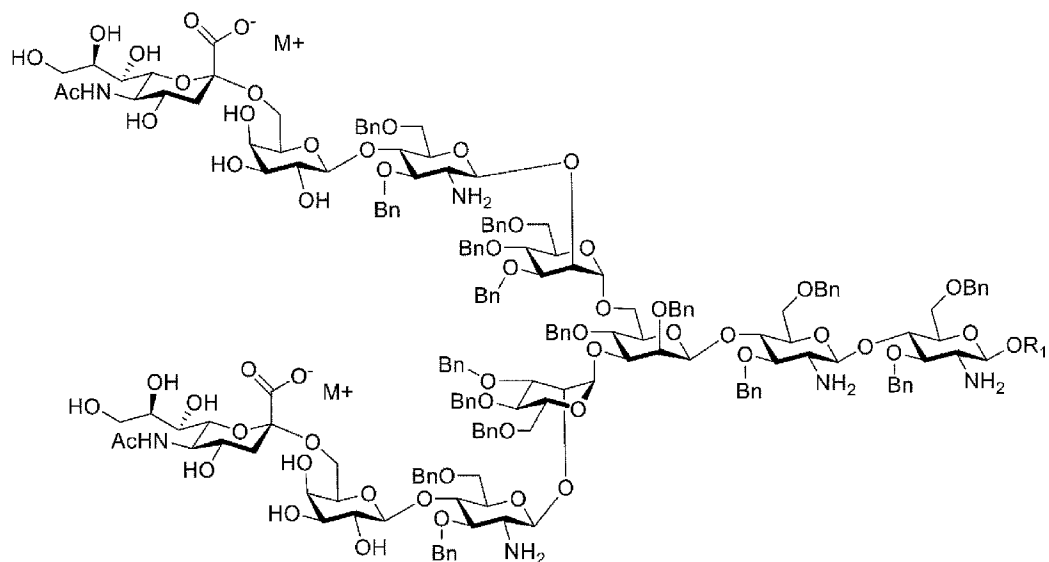


A-18-FF

で示される化合物(式中、 R_1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい)又はその塩が提供される。

[0196] 本発明の一態様において、以下の式A-18：

[化168]

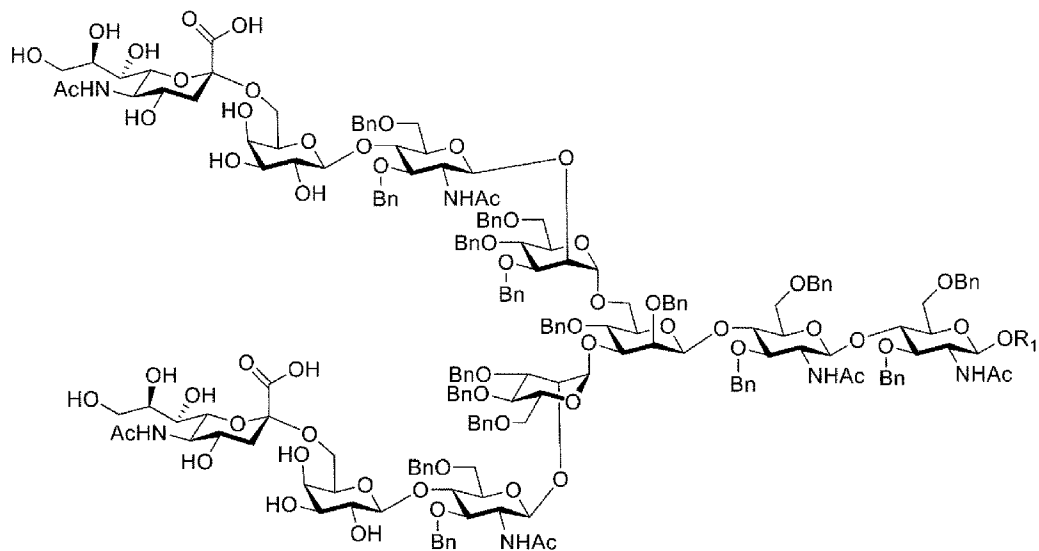


A-18

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）が提供される。

[0197] 本発明の一態様において、以下の式 A-19-FF :

[化169]

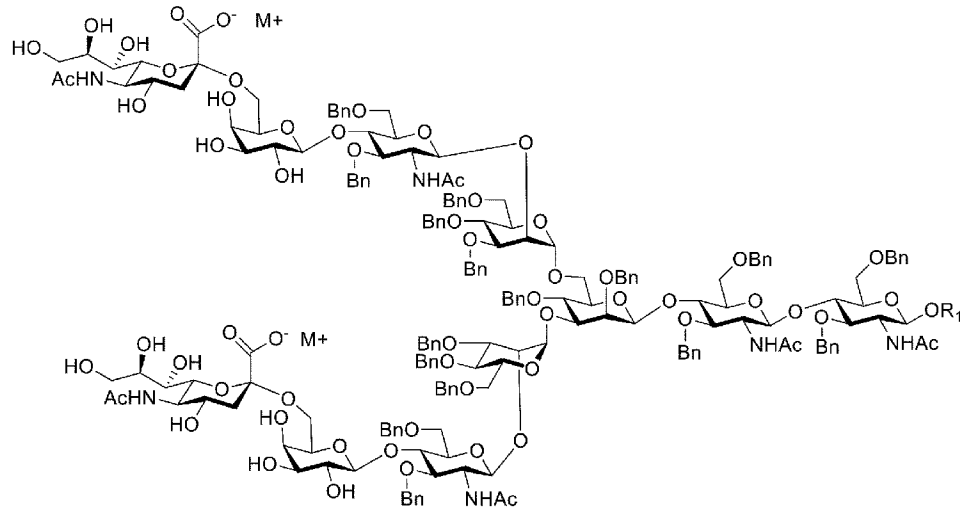


A-19-FF

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）又はその塩が提供される。

[0198] 本発明の一態様において、以下の式A-19：

[化170]

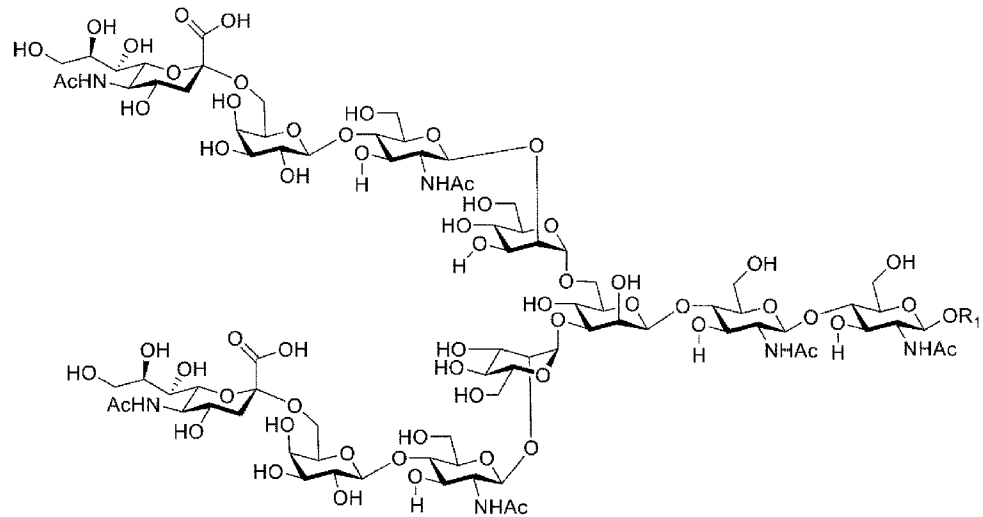


A-19

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）が提供される。

[0199] 本発明の一態様において、以下の式A-20-FF：

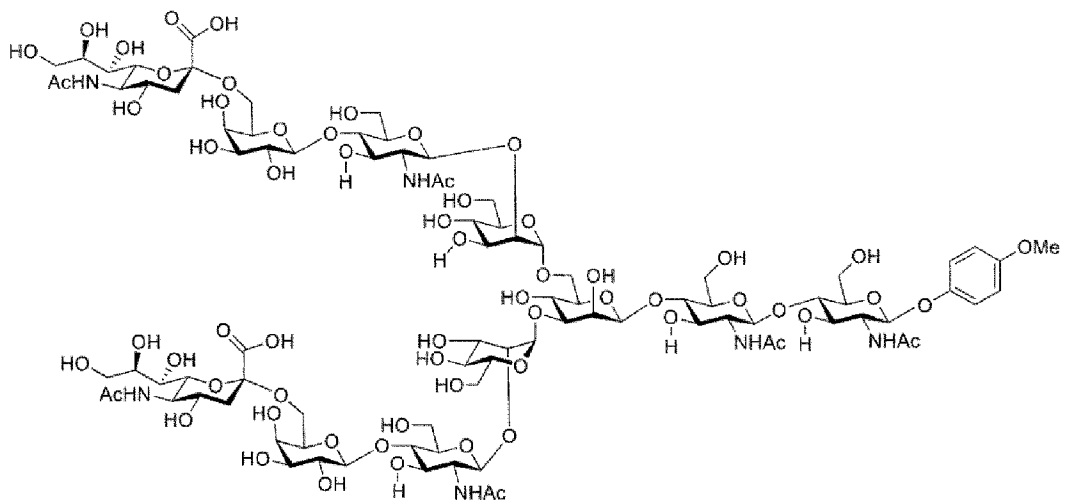
[化171]

**A-20-FF**

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）又はその塩が提供される。

[0200] 本発明の一態様において、以下の式A' - 20 - FF：

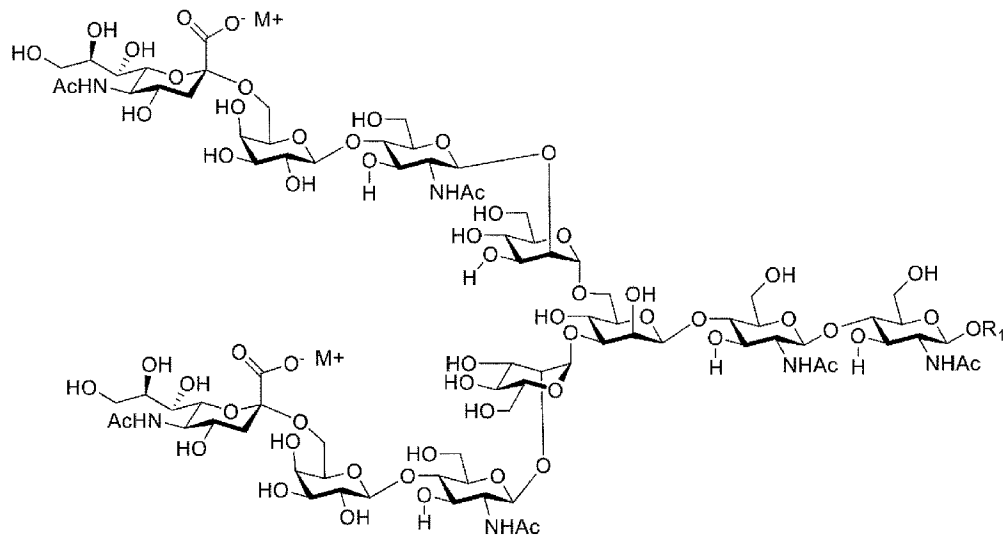
[化172]

**A' - 20 - FF**

で表される化合物又はその塩が提供される。

[0201] 本発明の一態様において、以下の式A - 20：

[化173]



A-20

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）が提供される。

[0202] <糖タンパク質等及びその製造方法>

本発明の一態様において、非還元末端に $\alpha 2, 6$ -シアル酸構造を有する2分岐型グリカン（即ち、式A-22で示されるオリゴ糖）を糖タンパク質等（特に、糖鎖リモデリング抗体若しくはそのFc領域含有分子、又は抗体薬物コンジュゲート）を合成する際のドナー分子として利用した、新規な糖タンパク質等及びその新規製造方法が提供される。以下に詳述するとおり、本発明の製造方法により得られた式A-22で示されるオリゴ糖は、糖タンパク質（特に、糖鎖リモデリング抗体若しくはFc領域含有分子、又は抗体薬物コンジュゲート）の製造のために使用することができる（「ワンポット法」を用いたオリゴ糖と抗体とのコンジュゲート方法については、WO2018/003983、WO2022/050300、PLoS ONE 2018, 13, e0193534を参照のこと。また、オキサゾリン化法を用いたオリゴ糖と抗体とのコンジュゲート方法については、WO2019/

065964、WO2020/050406等を参照のこと）が、これに限定されず、その他の用途のために使用することもできる。

[0203] 近年、不均一な抗体の糖鎖を、酵素反応によってリモデリングし、官能基を有する糖鎖を均一に導入する方法が報告されている（ACS Chem. Biol. 2012, 7, 110–122, ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7, 1005–1008）。この糖鎖リモデリング技術を用いて、部位特異的に薬物を導入し、均一な抗体薬物コンジュゲート（ADC）を合成する試みもなされている（Bioconjugate Chem. 2015, 26, 2233–2242, Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 2361–2367, US2016361436）。

[0204] 糖鎖のリモデリングでは、まず加水分解酵素を利用して、タンパク質（抗体等）に付加されている不均一な糖鎖を末端のN-アセチルグルコサミン（GlcNAc）のみ残して切除し、GlcNAcが付加した均一なタンパク質部分を調製する（以下、「アクセプター分子」という）。次に、別途調製した任意の糖鎖を用意し（以下、「ドナー分子」と言う）、このアクセプター分子とドナー分子とを、糖転移酵素を用いて連結する。これにより、任意の糖鎖構造を持った均一な糖タンパク質を合成できる。

[0205] 本発明の一態様において、本発明における新規製造方法を利用して製造された式A-22で示されるオリゴ糖は、その末端構造を活性化することにより、上記均一な糖タンパク質（特に、糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子）を合成する際のドナー分子として使用することができる。

[0206] 本発明において、「糖鎖」とは、2つ以上の単糖がグリコシド結合により結合された構造単位を意味する。具体的な単糖や糖鎖を、例えば“GlcNAc”のように、略号として標記することがある。構造式中でこれらの略号で記載した場合、還元末端で別の構造単位とのグリコシド結合に帰属する酸素原子又は窒素原子は、特別な定義がある場合を除き、当該糖鎖を表す略号には含まれないものとして表示される。

- [0207] 本発明において、糖鎖の基本単位となる単糖の記載は、別に定める場合を除き、便宜上、その環構造において、環を構成する酸素原子に結合し、且つ、ヒドロキシ基（又はグリコシド結合に帰属する酸素原子）と直接結合した炭素原子を1位（シアル酸においてのみ2位）として表記する。実施例化合物の名称は、化学構造全体として付されたものであり、このルールは必ずしも適用されない。
- [0208] 本発明において、糖鎖を記号（例えば、G I c N A c等）として記載する場合、別に定義される場合を除き、還元末端の炭素までを、当該記号に含めるものとし、N－又はO－グリコシド結合に帰属するN又はOは、当該記号には含まれないものとする。
- [0209] 本発明において、「糖タンパク質」とは、タンパク質を構成するアミノ酸の一部に糖鎖が結合したものを意味する。
- [0210] 本発明の一態様において、「糖タンパク質」は、糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子である。したがって、本発明の一態様において、本発明におけるオリゴ糖の新規製造方法を含む糖鎖ドナー分子を得る工程、及び、前記糖鎖ドナー分子と、N297結合糖鎖としてフコースが付加していてもよいコアG I c N A cを有する抗体又はそのFc領域含有分子であるアクセプター分子とを反応させる工程を含む、糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子の製造方法が提供される。本発明において、「コアG I c N A c」とは、N297結合糖鎖の還元末端のG I c N A cである。
- [0211] 本発明において、「糖鎖ドナー分子」とは、アクセプター分子に糖鎖を付与する役割を担う分子を意味する。本発明の一態様において、糖鎖ドナー分子は、式A-22で示されるオリゴ糖である。また、本発明の好適な一態様において、式A-22で示されるオリゴ糖は、R₁が4-メトキシフェニル基又はイソプロピル基であるオリゴ糖であるが、これに限定するものではない。なお、R₁が4-メトキシフェニル基がイソプロピル基に置換されたオリゴ糖は、本発明において、式A'-9で示される化合物の代わりに、当該化合物の4-メトキシフェニル基がイソプロピル基に置換された化合物（式A'

’－9で示される化合物)を用いることにより製造することができる(実施例13、実施例60等を参照)。

[0212] 本発明において、「アクセプター分子」は、糖鎖ドナー分子より糖鎖を受け取る分子を意味する。「アクセプター分子」は、糖鎖ドナー分子より糖鎖を受け取ることが可能な分子であれば特に限定されないが、好適には、抗体より糖鎖の大部分を切断した糖鎖切断抗体又はそのFc領域含有分子を挙げることができ、より好適には、コアGlcNAcを有する抗体又はそのFc領域含有分子を挙げることができる。糖鎖切断抗体において部分的に切断される糖鎖は、N-結合型糖鎖やO-結合型糖鎖であり、好ましくは、N-結合型糖鎖である。

[0213] N-結合型糖鎖はN-グリコシド結合、O-結合型糖鎖はO-グリコシド結合により、抗体のアミノ酸側鎖と結合している。

[0214] 「アクセプター分子」としての抗体は、好適には、IgGであり、さらに好適には、IgG1、IgG2又はIgG4である。

[0215] IgGはその重鎖のFc領域における297番目のアスパラギン残基(以下、「Asn297又はN297」という)によく保存されたN-結合型糖鎖(以下、「Asn297結合糖鎖又はN297結合糖鎖」という)を有しており、抗体分子の活性や動態等に寄与することが知られている(Eon-Duval, A. et al, Biotechnol. Prog. 2012, 28, 608-622、Sanglier-Cianferani, S., Anal. Chem. 2013, 85, 715-736)。

[0216] IgGの定常領域におけるアミノ酸配列はよく保存されており、Edelmanらの報告(Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 63, 78-85, (1969))において、それぞれのアミノ酸がEU番号(EU INDEX)で特定されている。例えば、Fc領域においてN-結合型糖鎖が付加するAsn297は、EU番号において297位に相当するものであり、分子の断片化や領域欠損によって実際のアミノ酸位置が変動した場合であってもEU番号で表示することによってアミノ酸が一義的に特

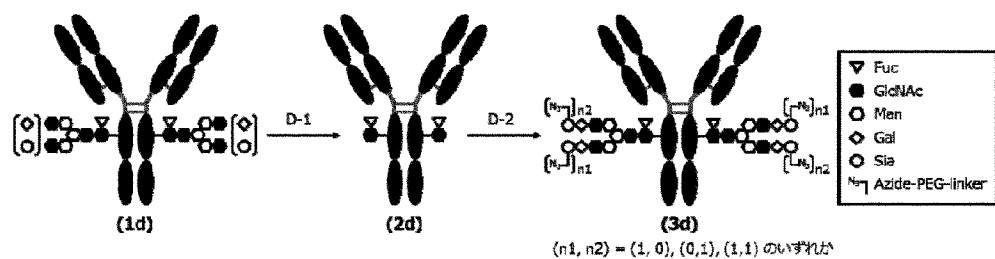
定される。

[0217] 本発明の一態様において、「アクセプター分子」は、N297結合糖鎖としてコアGlcNAcを有する抗体又はそのFc領域含有分子である。N297結合糖鎖としてのコアGlcNAcには、その他の単糖又は糖鎖が付加していてもよく、例えば、フコースが付加していてもよい。したがって、本発明の一態様において、「アクセプター分子」は、N297結合糖鎖としてフコースが付加していてもよいコアGlcNAcを有する抗体又はそのFc領域含有分子である。

[0218] 糖鎖ドナー分子と、N297結合糖鎖としてフコースが付加していてもよいコアGlcNAcを有する抗体又はそのFc領域含有分子であるアクセプター分子とを反応させる工程は、反応が進行する限り、あらゆる反応方法や反応条件を使用することができる。

[0219] 本発明において、糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子は、例えば、WO2018/003983及びWO2022/050300などに記載の方法に準じて、次式に示す方法で製造することができる。

[0220] [化174]



[0221] (D-1工程)

本工程は、目的の抗体に対して、公知の酵素反応を用いて抗体のアミノ酸配列297番目のアスパラギンに結合するN-結合型糖鎖（N297結合糖鎖）の還元末端キトビオース構造のGlcNAc β 1-4GlcNAc間のグリコシド結合を加水分解により切断し、糖鎖切断抗体を製造する工程である。目的の抗体（1d）を緩衝液（リン酸緩衝液等）中、0℃から40℃までにおいて、野生型Endo-S酵素等の加水分解酵素を用いて還元末端の

キトビオース構造の $\text{GlcNAc}\beta 1$ と 4GlcNAc 間のグリコシド結合の加水分解反応を実施する。反応時間は 10 分から 72 時間、好ましくは 1 時間から 16 時間である。野生型 Endo-S 酵素等は抗体 (1d) 100 mg に対して、0.005 mg から 10 mg、好ましくは 0.01 mg から 3 mg を用いる。反応終了後、反応スケールに適した精製方法 (アフィニティークロマトグラフィー、ハイドロキシアパタイトカラム、陽イオン交換クロマトグラフィー、マルチモードクロマトグラフィーなど) で精製し、 $(\text{Fuc}\alpha 1, 6)\text{GlcNAc}$ 抗体 (2d) を得る。

[0222] (D-2 工程)

本工程は、D-1 工程で得られた $(\text{Fuc}\alpha 1, 6)\text{GlcNAc}$ 抗体 (2d) に対し、2 種類の Endo 酵素を使用した糖鎖転移反応により、式 A-22 で示されるオリゴ糖を反応させ、糖鎖リモデリング抗体 (3d) を含む反応液を準備した後に、適切な方法で精製することで、目的物である (3d) を製造する工程である。

[0223] 使用する 2 種類の Endo 酵素に関して、酵素 A (Endo-S 様酵素) 及び酵素 B (Endo-M 様酵素) を適切に組合せることができる。

[0224] 本発明において、「酵素-A」は、Fc 含有分子 (例えば、抗体) の N297 結合糖鎖を基質とする $\text{Endo-}\beta\text{-N-アセチルグルコサミニダーゼ}$ を意味する。酵素 A としては、 Endo-S 、 Endo-S2 (EndoS-49)、 Endo-Si 、 Endo-Sd 、 Endo-Se 、又は Endo-Sz 、及びそれらの加水分解活性を低下させた Endo-S 変異体、 Endo-S2 (Endo-S49) 変異体、 Endo-Si 変異体、 Endo-Sd 変異体、 Endo-Se 変異体、又は Endo-Sz 変異体などを例示できる。酵素 A として好ましいものは、 Endo-S D233Q 、 $\text{Endo-S D233Q/Q303L}$ 、 $\text{Endo-S D233Q/E350A}$ 、 $\text{Endo-S D233Q/E350Q}$ 、 $\text{Endo-S D233Q/E350D}$ 、 $\text{Endo-S D233Q/E350N}$ 、 $\text{Endo-S D233Q/D405A}$ 、 Endo-S2 D184M 、 Endo-S2

T138Q、Endo-S2 D184Q、Endo-S2 D184Q/Q250L、Endo-S2 D184Q/E289Q、Endo-S2 D184M/Q250L、Endo-S2 D184M/E289Q、Endo-S2 D182Q、Endo-S2 D226Q、Endo-S2 T227Q、Endo-S2 T228Q、Endo-Si D241Q/Q311L、Endo-Si D241Q/E360Q、Endo-Si D241M、Endo-Si D241M/Q311L、Endo-Si D241M/E360Q、Endo-Si T190Q、Endo-Si T190/D241Q、Endo-Si T190Q/D241M、Endo-Si D241X₁ (X₁は、K、R及びD以外のいずれかのアミノ酸残基を示し、具体的には、A、N、C、Q、E、G、H、I、L、M、F、P、S、T、W、Y、又はV、好ましくは、A、Q、E、H、I、L、M、F、P、S、T、W、Y、又はVを示す)、Endo-Si T190X₂ (X₂は、F、H、K、M、Q、R、W又はYのアミノ酸残基を示す)、Endo-Si Q311X₃ (X₃は、F、N、又はYのアミノ酸残基を示す) Endo-Si E360K、Endo-Sd D232Q、Endo-Sd D232M、Endo-Sd D232Q/Q302L、Endo-Sd D232M/Q302L、Endo-Se D233Q、Endo-Se D233M、Endo-Se D233Q/Q303L、Endo-Se D233M/Q303L、Endo-Sz D234Q、Endo-Sz D234M、Endo-Sz D234Q/Q304L、又はEndo-Sz D234M/Q304Lなどである。

[0225] 本発明において、「酵素-B」は、糖鎖ドナー分子の糖鎖を基質とするエンドーβ-N-アセチルグルコサミニダーゼ、特に、糖鎖ドナー分子の糖鎖を基質とするがN297結合糖鎖を基質としない（言い換えれば、N297結合糖鎖への反応性が低い、好ましくは反応性が極めて低い）エンドーβ-N-アセチルグルコサミニダーゼを意味する。酵素Bとしては、Endo-M、Endo-Om、Endo-CC、又はEndo-Rpとその加水分解

活性を低下させたEndo-M変異体、Endo-Om変異体、Endo-CC変異体、又はEndo-Rp変異体などを例示できる。酵素Bとして好ましいものは、Endo-M N175Q、Endo-M N175Q/Y217F、Endo-CC N180H、Endo-Om N194Q、Endo-Rp N172Q、Endo-Rp N172H、Endo-Rp N172A、Endo-Rp N172C、Endo-Rp N172D、Endo-Rp N172E、Endo-Rp N172G、Endo-Rp N172I、Endo-Rp N172L、Endo-Rp N172M、Endo-Rp N172P、Endo-Rp N172S、Endo-Rp N172T、Endo-Rp N172V、Endo-Rp W278F/S216V、Endo-Rp W278F/N246D、Endo-Rp W278F/D276N、Endo-Rp W278F/A310D、Endo-Rp W278F/N172D/F307Y、Endo-Rp W278F/N172D/F307H、Endo-Rp W278F/N172D/A310D、Endo-Rp W214F/F307Y/L306Iなどである。

[0226] 抗体(2d)を緩衝液(トリス緩衝液等)中、酵素A(Endo-S様酵素)及び酵素B(Endo-M様酵素)の糖転移酵素存在下、式A-22で示されるオリゴ糖と反応させることで、糖鎖転移反応を実施する。反応温度は、用いる酵素の至適温度に応じて適宜選択することができるが、通常15～50℃であり、好ましくは、25～40℃である。反応時間は、2時間～48時間の間で、適宜選択できる。反応終了後、反応スケールに適した精製方法(アフィニティークロマトグラフィー、ハイドロキシアパタイトカラム、陽イオン交換クロマトグラフィー、マルチモードクロマトグラフィーなど)や限外ろ過方法(限外ろ過膜)を選択し、糖鎖リモデリング抗体(3d)を得ることができる。

[0227] 上記の糖鎖リモデリング抗体の調製において、抗体水溶液の濃縮、濃度測定、並びにバッファー交換は、WO2020/050406に記載の共通操

作AからCに準じて行うことができる。

[0228] 上記のように、本発明における糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子の製造方法は、更に、式A-22で示される化合物中の末端における2つのアジド基(N_3-)の各々又は両方にアルキン構造を有する分子と反応させる工程を含んでいてもよい。当該反応工程は、糖鎖ドナー分子とアクセプター分子とを反応させる工程の前後いずれに実施してもよい。本発明において、前記「アルキン構造を有する分子」は、アルキン構造を有する限りいかなる分子であってもよいが、例えば、化学療法剤、分子標的薬、免疫活性化剤、毒素、抗菌剤、抗ウイルス剤、診断用薬剤、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、核酸、抗原、ビタミン及びホルモンを挙げることができる。本発明において、「アジド基(N_3-)にアルキン構造を有する分子と反応させる工程」は、反応が進行する限り、あらゆる反応方法や反応条件を使用することができ、例えば、公知の方法(WO2019/065964、WO2020/050406など)に準じて実行することができる。例えば、「アジド基(N_3-)にアルキン構造を有する分子と反応させる工程」は、上記D-2工程で得られた糖鎖リモデリング抗体(3d)とアルキン構造を有する分子をSPAAC(strain-promoted azide-alkyne cycloaddition: J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 15046-15047)反応により結合させることにより、実行することができる。

[0229] 本発明の一態様において、さらに、上記糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子の製造方法を含む、抗体薬物コンジュゲートの製造方法が提供される。本発明において、「抗体薬物コンジュゲート」に含まれる抗体及び薬物は、所期の効果を奏する限り限定されず、目的に応じて、あらゆる物を使用することができる。本発明において、抗体薬物コンジュゲートの製造方法としては、例えば、上記D-1工程、D-2工程、及び、SPAAC反応を含む製造方法を挙げることができるが、これに限定されない。

[0230] 本発明において、「抗体薬物コンジュゲート」とは、抗体に、薬物を、リ

ンカーを介して結合させた複合体のことを示す。本発明の方法を使用することにより、部位特異的に薬物を導入し、均一な抗体薬物コンジュゲートを合成することができる。

[0231] 本発明において、「抗体薬物コンジュゲート」は、次式 (XIII) :

[化175]



で示される。 m^1 は1から10の範囲であり、抗体薬物コンジュゲートにおける抗体1分子あたりの薬物結合数を示す。Abは、抗体又は該抗体の機能性断片を示し、Lは、AbとDを連結するリンカーを示し、Dは薬物を示す。

[0232] 本発明において使用される抗体としては、フルボディー、抗体の機能性断片が挙げられる。「抗体の機能性断片」とは、「抗体の抗原結合断片」とも呼ばれ、抗原との結合活性を有する抗体の部分断片を意味しており、Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、dibody、線状抗体及び抗体断片より形成された多特異性抗体等を含む。また、F(ab')₂を還元条件下で処理した抗体の可変領域の一価の断片であるFab'も抗体の抗原結合断片に含まれる。但し、抗原との結合能を有している限りこれらの分子に限定されない。また、これらの抗原結合断片には、抗体蛋白質の全長分子を適当な酵素で処理したもののみならず、遺伝子工学的に改変された抗体遺伝子を用いて適当な宿主細胞において産生された蛋白質も含まれる。

[0233] 本発明において、抗体は、いずれの種に由来してもよいが、好ましくは、ヒト、ラット、マウス及びウサギを例示できる。ヒト以外の種に由来する場合は、周知の技術を用いて、キメラ化又はヒト化することが好ましい。また、本発明において、抗体は、ポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体が好ましい。モノクローナル抗体には、ラット抗体、マウス抗体、ウサギ抗体等の非ヒト動物由来のモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、それらの機能性断片、又はそれらの修飾体が含まれる。

[0234] 本発明において使用される抗体としては、所期の効果を奏する限り限定されないが、例えば、抗HER2抗体、抗HER3抗体、抗DLL3抗体、抗FAP抗体、抗CDH11抗体、抗CDH6抗体、抗A33抗体、抗CanAg抗体、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗CD22抗体、抗CD30抗体、抗CD33抗体、抗CD56抗体、抗CD70抗体、抗CD98抗体、抗TROP2抗体、抗CEA抗体、抗CripTo抗体、抗EphA2抗体、抗G250抗体、抗MUC1抗体、抗GPNMB抗体、抗Integrin抗体、抗PSMA抗体、抗Tenascin-C抗体、抗SLC44A4抗体、抗Mesothelin抗体、抗ENPP3抗体、抗CD47抗体、抗EGFR抗体、抗GPR20抗体又は抗DR5抗体が挙げられる。

[0235] 本発明の抗体薬物コンジュゲートの製造に使用される抗体は、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗体を選別できる。

[0236] また、公知の方法（例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p. 495-497、Kennett, R. ed., Monoclonal Antibodies, p. 365-367, Plenum Press, N. Y. (1980)）に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0237] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。

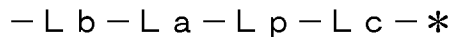
[0238] 本発明の抗体薬物コンジュゲートの製造に使用されるヒト化抗体は公知の方法（例えば、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 8

1, 6851-6855, (1984)、Nature (1986) 321, p. 522-525、WO90/07861) に従って取得することができる。

[0239] 例えば、抗HER2抗体 (US5821337、WO2004/008099、WO2020/050406等)、抗CD33抗体 (WO2014/057687、WO2020/050406等)、抗EphA2抗体 (WO2009/028639、WO2020/050406等)、抗CDH6抗体 (WO2018/212136、WO2020/050406等)、抗CD70抗体 (WO2004/073656、WO2007/038637等)、抗TROP2抗体 (WO2015/098099等)、抗EGFR抗体 (WO1998/050433、WO2002/092771等) は、公知の手段によって取得することができる。

[0240] 本発明において使用される薬物としては、所期の効果を奏する限り限定されないが、薬学的に活性な化合物、例えば、化学療法剤、分子標的薬、免疫活性化剤、毒素、抗菌剤、抗ウイルス剤、診断用薬剤、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、核酸、抗原、ビタミン、ホルモン等が挙げられる。

[0241] 薬物Dは、例えば、次式：

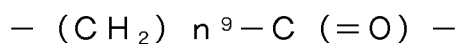
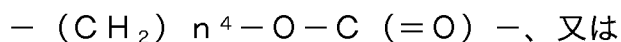
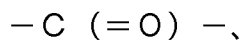
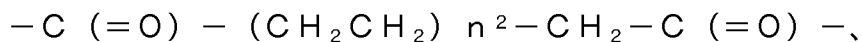


(ここで、アスタリスクは、薬物Dと結合していることを示す)で示される

。

[0243] Lpは、標的細胞において切断可能なアミノ酸配列からなるリンカーを示すか又は存在せず、その具体例としては、例えば、-GGFG-、-GGPI-、-GGVA-、-GGFM-、-GGVCit-、-GGFCit-、-GGICit-、-GGPL-、-GGAQ-又は-GGPP-を挙げることができる。

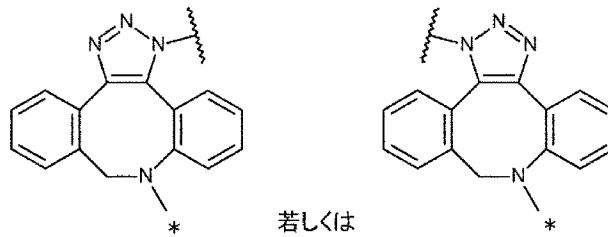
[0244] Laは、



(ここで、 n^2 は1～3の整数を示し、 n^3 は1～5の整数を示し、 n^4 は0～2の整数を示し、 n^9 は2～7の整数を示す)から選択されるいずれか一つを示す。

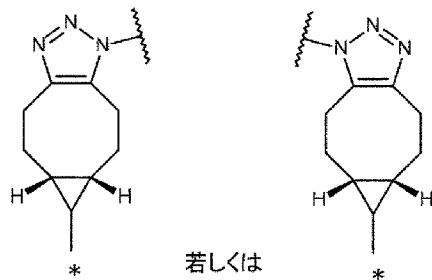
[0245] Lbは、LaとAbの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖を結合するスペーサーを示し、その具体例としては、例えば、

[化178]



又は

[化179]



(上記で示されるL bの構造式において、アスタリスクはL aと結合していることを示し、波線はA bの糖鎖又はリモデリングされた糖鎖と結合していることを示す)を挙げることができる。

[0246] L cは、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{B}-\text{CH}_2-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ を示すか又は存在しない。ここで、Bは、1, 4-フェニル基、2, 5-ピリジル基、3, 6-ピリジル基、2, 5-ピリミジル基又は2, 5-チエニル基である。

[0247] 以下本発明を実施例にて説明するが、本発明は当該実施例に限定されるものではない。なお、以下において、例えば、「化合物A-1」又は合成スキーム中の「A-1」は、「式A-1で示される化合物」に対応することを示し、それ以降の化合物番号についても同様である。

実施例

[0248] 以下の実施例において、室温は $15^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ を示す。シリカゲルクロマトグラフィーはBiotage Sfar HC D ($20\mu\text{m}$, Biotage製)、逆相カラムクロマトグラフィーはUniversal Col

umn ODS Premium 30 μ m Lサイズ（山善株式会社製）とInject column ODS Lサイズ（山善株式会社製）、分取HPLCはAgilent Preparative HPLC System（Agilent Technology製）を用いて実施した。分取カラムは、XBridge Prep OBD（5 μ m, C18, 130 Å, 250×30mm, Waters製）を用いた。

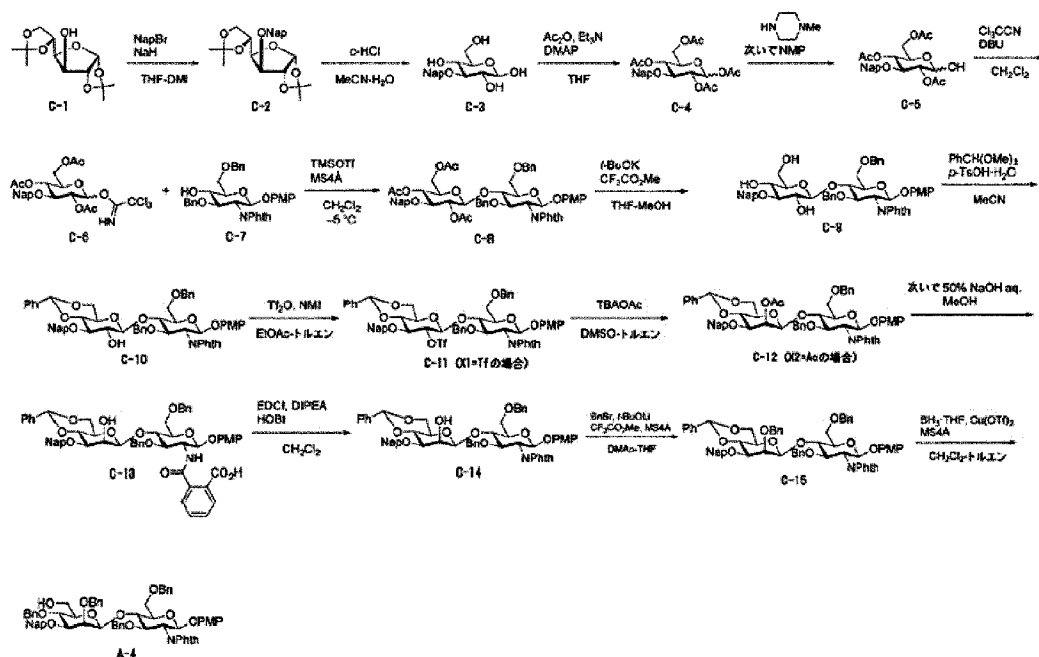
[0249] 各種スペクトルデータの測定には以下の機器を用いた。¹H-NMR及び¹³C-NMRスペクトルは、JEOL製ECZ500R並びにECX400Pを用いて測定した。マスマスペクトルはShimadzu LCMS-2010及びLCMS-2020（島津製作所製）、XEVO Q-ToF MS（Waters）、Q-Exactve（Thermo Fisher）を用いて測定した。

[0250] <式A-4で示される化合物の合成>

式A-4で示される化合物を以下の合成スキーム1に従って合成した。

[合成スキーム1]

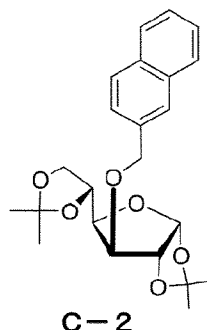
[化180]



[0251] 実施例1

1, 2 : 5, 6-ビス-O-(1-メチルエチリデン)-3-O-(2-ナフチルメチル)- α -D-グルコフラノース (式C-2で示される化合物)

[化181]

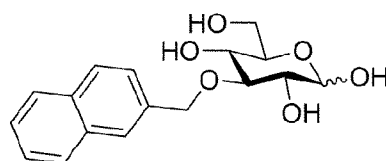


[0252] 水素化ナトリウム (55.32 g, 1.38 mol, 含量: 50-72%) のテトラヒドロフラン (900 mL) 溶液を0℃に冷却後、1, 2 : 5, 6-ビス-O-(1-メチルエチリデン)- α -D-グルコフラノース (式C-1で示される化合物) (300.00 g, 1.15 mol) のテトラヒドロフラン (1.05 L) 溶液を1時間かけて滴下した。その後、25℃に昇温し、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (150 mL) 及び2-ブロモメチルナフタレン (280.31 g, 1.27 mol) を加えた。25℃で6時間攪拌後、HPLCで反応の終了を確認し、エチレンジアミン (無水) (13.85 g, 230.52 mmol) を加え、さらに1時間攪拌した。この溶液を0℃に冷却し、10%クエン酸水溶液 (1.2 L) を1時間かけて加えた。反応液をヘプタン (3 L) で希釈し、有機層と水層に分離した。有機層を水 (900 mL) で洗浄後、減圧条件下、液量が900 mLに達するまで濃縮した。さらにアセトニトリル (3 L) を加え、再度液量が900 mLに達するまで濃縮し、粗体の1, 2 : 5, 6-ビス-O-(1-メチルエチリデン)-3-O-(2-ナフチルメチル)- α -D-グルコフラノース (式C-2で示される化合物) をアセトニトリル溶液として得た。このものを次工程にそのまま使用した。

[0253] 実施例2

3-O-(2-ナフチルメチル)-D-グルコピラノース (式C-3で示される化合物)

[化182]



C-3

[0254] 実施例1で得られた粗体の式C-2で示される化合物の溶液 (900 mL) にアセトニトリル (1.5 L)、水 (600 mL) 及び濃塩酸 (17.51 g, 172.89 mmol) を加え、55℃で18.5時間攪拌した。HPLCで反応の終了を確認後、反応液を0℃に冷却し、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (43.22 mL) で系内のpHを6.25に調整した。反応液をヘプタン (900 mL) で希釈し、アセトニトリル層とヘプタン層に分離した。アセトニトリル層に酢酸エチル (2.4 L) 及び水 (600 mL) を加えて分液し、有機層Aと水層を得た。水層に再度、酢酸エチル (1.5 L) 及びテトラヒドロフラン (1.5 L) の混合溶液を加えて分液し、有機層Bと水層を得た。有機層AとBを混合し、飽和食塩水 (600 mL) で洗浄後、減圧条件下、液量が1.5 Lに達するまで濃縮した (濃縮段階で結晶の析出を確認)。さらに酢酸エチル (4.5 L) を加え、再度液量が3 Lに達するまで濃縮した。この懸濁液に酢酸エチル (1.5 L) 及びシクロペンチルメチルエーテル (1.5 L) を加え、55℃で1時間攪拌した。ヘプタン (3 L) を1.5時間かけて滴下し、1時間攪拌後、0℃に冷却した。その後、析出した結晶を濾過し、結晶を0℃に冷却した酢酸エチル (1.2 L) 及びヘプタン (600 mL) の混合溶液で洗浄した。得られた結晶を減圧下40℃で乾燥し、3-O-(2-ナフチルメチル)-D-グルコピラノース (式C-3で示される化合物) (356.95 g, 収率96.7%) を得た。

[0255] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85–7.90 (m, 4H), 7.59 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.46–7

. 51 (m, 2H), 6.69 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.12 (dd, $J=5.0, 3.0$ Hz, 2H), 4.94–5.00 (m, 2H), 4.53 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=8.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.70 (ddd, $J=11.5, 5.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.45–3.50 (m, 1H), 3.25–3.31 (m, 2H), 3.11–3.16 (m, 2H).

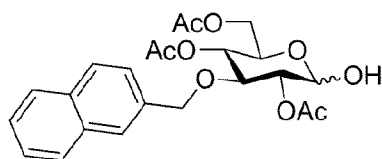
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ 137.3, 132.8, 132.3, 127.6, 127.5, 127.4, 126.1, 126.0, 125.6, 125.5, 96.9, 85.4, 76.7, 74.8, 73.7, 69.9, 61.1.

HRMS (ESI $^-$) $[M-H]^-$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_6$: 319.1187; found 319.1175.

[0256] 実施例3

2, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-3-*O*-(2-ナフチルメチル)- β -D-グルコピラノース (式C-5で示される化合物)

[化183]



C-5

[0257] 3-*O*-(2-ナフチルメチル)- β -D-グルコピラノース (式C-3で示される化合物) (150.00 g, 468.25 mmol) のテトラヒドロフラン (675 mL) 溶液に、トリエチルアミン (236.92 g, 2.34 mol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.29 g, 2.34 mmol) を加えて0℃に冷却後、無水酢酸 (195.99 g, 1.92 mol) を30分間かけて滴下した。その後、25℃に昇温し、3時間攪拌後、HPLCで反応の終了を確認した。反応液を10℃に冷却し、1-メチルピペラジン (60.97 g, 608.73 mmol) を加えた。35℃で18時間

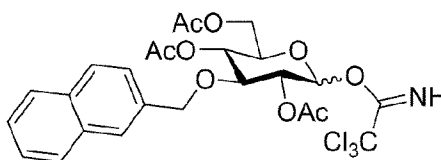
攪拌後、HPLCで反応の終了を確認し、0℃に冷却した。6規定塩酸（480 mL）でpHを6.36に調整後、ヘプタン（375 mL）で希釈し、有機層と水層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（450 mL）及び水（450 mL）で洗浄後、減圧条件下、液量が450 mLに達するまで濃縮した。酢酸エチル（2.25 L）を加え、再度液量が450 mLになるまで濃縮、さらにもう1度同様の操作を繰り返した。この溶液にジクロロメタン（2.25 L）を加え、液量が450 mLになるまで濃縮、さらにもう1度同様の操作を繰り返し、粗体の2, 4, 6-トリ-O-アセチル-3-O-（2-ナフチルメチル）-D-グルコピラノース（式C-5で示される化合物）をジクロロメタン溶液として得た。このものを次工程にそのまま使用した。

なお、式C-3で示される化合物→式C-5で示される化合物の工程はワンポットで実施している。

[0258] 実施例4

2, 4, 6-トリ-O-アセチル-3-O-〔（ナフタレン-2-イル）メチル〕-1-O-（2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル）-D-グリセローヘキソピラノース（式C-6で示される化合物）

[化184]



C-6

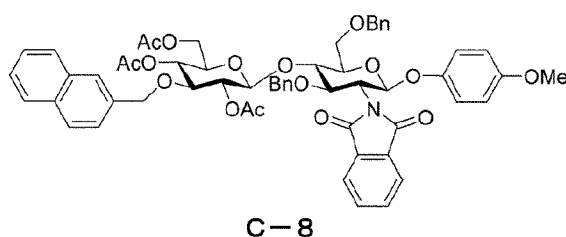
[0259] 実施例3で得られた粗体の2, 4, 6-トリ-O-アセチル-3-O-（2-ナフチルメチル）-D-グルコピラノース（式C-5で示される化合物）の溶液（450 mL）に、ジクロロメタン（450 mL）及びトリクロロアセトニトリル（338.03 g, 2.34 mol）を加えて0℃に冷却後、1, 8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕-7-ウンデセン（5.70 g, 37.46 mmol）を滴下した。0℃で14.5時間攪拌後、HPLCで反

応の終了を確認し、酢酸（2.25 g, 37.46 mmol）を加えた。この溶液にシリカゲル60N（関東化学製、粒子径：40–50 μm , 150 g）を加えて1.5時間攪拌した後、濾過した。シリカゲルをジクロロメタン（1.5 L）で洗浄し、濾液を減圧条件下、液量が450 mLになるまで濃縮した。さらにジクロロメタン（1.5 L）を加え、液量が450 mLになるまで濃縮し、2, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-3-*O*-〔（ナフタレン-2-イル）メチル〕-1-*O*-(2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル)- β -D-グリセロ-ヘキソピラノース（式C-6で示される化合物）をジクロロメタン溶液として得た。このものを次工程にそのまま使用した。

[0260] 実施例5

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-4-*O*-{2, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-3-*O*-〔（ナフタレン-2-イル）メチル〕- β -D-グルコピラノシル}- β -D-グルコピラノシド（式C-8で示される化合物）

[化185]



[0261] 実施例4で得られた2, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-3-*O*-〔（ナフタレン-2-イル）メチル〕-1-*O*-(2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル)- β -D-グリセロ-ヘキソピラノース（式C-6で示される化合物）の溶液（450 mL）に、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド（式C-7で示される化合物）（276.66 g, 468.25 mmol）、ジクロロメタン（4.2 L）及びモレキュラーシーブ4A粉末（10 μm 以下, 83.00 g

）を加え、 -5°C に冷却した。この懸濁液にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（ 10.41 g ， 46.83 mmol ）を20分間かけて滴下した後、3時間攪拌した。HPLCで反応の終了を確認後、トリエチルアミン（ 23.69 g ， 234.13 mmol ）を加えた。懸濁液を濾過後、酢酸エチル（ 2.8 L ）で洗浄し、濾液を減圧条件下、液量が 1.4 L になるまで濃縮した。さらに酢酸エチル（ 4.2 L ）を加え、液量が 1.4 L になるまで濃縮、さらにもう1度同様の操作を繰り返した。この溶液に酢酸エチル（ 2.8 L ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（ 830 mL ）及び水（ 830 mL ）で洗浄し、有機層を減圧条件下、液量が 830 mL になるまで濃縮した。さらに2-プロパノール（ 4.2 L ）を加え、液量が 1.4 L になるまで濃縮後、懸濁液を 65°C に温調した。酢酸エチル（ 830 mL ）を加えて 65°C で2時間攪拌した後、2-プロパノール（ 5.53 L ）を2時間かけて滴下した。この懸濁液を 0°C に冷却した後、結晶を濾過し、結晶を 0°C に冷却した2-プロパノール（ 1.4 L ）で洗浄した。得られた結晶を減圧下 40°C で乾燥し、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ-2-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-H-イソインドール-2-イル）-4- O -{2, 4, 6-トリ- O -アセチル-3- O -[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-グルコピラノシル}- β -D-グルコピラノシド（式C-8で示される化合物）（ 355.34 g ，収率 90.5% ，式C-3で示される化合物基準）の粗体を得た。

得られた粗体の式C-8で示される化合物（ 350.00 g ）にメチルイソブチルケトン（ 2.1 L ）を加え、 50°C で溶解した後、エチルシクロヘキサン（ 1.4 L ）を1時間かけて滴下した。4-メトキシフェニル 3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ-2-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2-H-イソインドール-2-イル）-4- O -{2, 4, 6-トリ- O -アセチル-3- O -[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-グルコピラノシル}- β -D-グルコピラノシド（式C-8で示される化

合物) (70.00 mg) を加えて1時間攪拌し、結晶の析出を確認後、エチルシクロヘキサン (4.9 L) を2時間かけて滴下した。懸濁液を室温に冷却し、14.5時間攪拌後、析出した結晶を濾過し、結晶をメチルイソブチルケトン (350 mL) 及びエチルシクロヘキサン (1.4 L) の混合溶液で洗浄した。得られた結晶を減圧下40℃で乾燥し、4-メトキシフェニル 3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-4-*O*-{2,4,6-トリ-*O*-アセチル-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-D-グルコピラノシル}-β-D-グルコピラノシド (式C-8で示される化合物) (331.74 g, 収率94.8%) を得た。

[0262] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.81–7.84 (m, 4 H), 7.69 (br, 1 H), 7.65 (br, 3 H), 7.46–7.51 (m, 2 H), 7.28–7.36 (m, 6 H), 7.00 (dd, $J=7.0, 1.5$ Hz, 2 H), 6.77–6.84 (m, 5 H), 6.66–6.69 (m, 2 H), 5.59 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 5.09–5.15 (m, 2 H), 4.82 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H), 4.77 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H), 4.71–4.77 (m, 2 H), 4.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 4.50 (d, $J=12.5$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J=13.0$ Hz, 1 H), 4.36 (dd, $J=11.0, 8.5$ Hz, 1 H), 4.28 (dd, $J=11.0, 8.5$ Hz, 1 H), 4.20 (dd, $J=12.5, 5.0$ Hz, 1 H), 4.10 (dd, $J=10.0, 8.5$ Hz, 1 H), 3.99 (dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, 1 H), 3.80 (br, 2 H), 3.69 (s, 3 H), 3.58–3.62 (m, 2 H), 3.44 (ddd, $J=10.0, 4.5, 2.5$ Hz, 1 H), 1.98 (s, 3 H), 1.938 (s, 3 H), 1.937 (s, 3 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 169.5, 169.1, 155.6, 151.0, 138.7, 138.2, 135.5

, 133.9, 133.4, 133.2, 128.7, 128.4, 128.23, 128.20, 128.06, 128.05, 127.9, 127.2, 126.5, 126.2, 125.7, 123.5, 118.9, 114.5, 100.7, 97.8, 80.6, 78.5, 76.8, 75.2, 74.8, 74.1, 73.8, 73.1, 72.1, 69.9, 67.8, 62.2, 55.78, 55.75, 21.1, 20.94, 20.85.

HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ calcd for C₅₈H₅₈NO₁₆: 1024.3750; found 1024.3706.

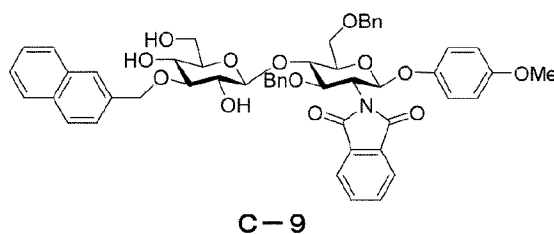
下記文献とスペクトルの一致を確認した。

文献1) Org. Biomol. Chem., 2018, 16, 4720–4727.

[0263] 実施例6

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-4-*O*-{3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-D-グルコピラノシル}-β-D-グルコピラノシド (式C-9で示される化合物)

[化186]



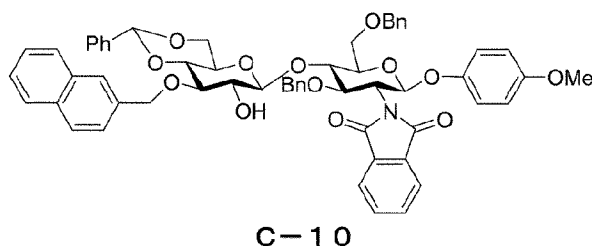
[0264] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-4-*O*-{2, 4, 6-トリ-*O*-アセチル-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-D-グルコピラノシル}-β-D-グルコピラノシド (式C-8で示される化合物) (30.00g, 29.29mmol)

）のテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）溶液に、メタノール（９０ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸メチル（３．７５ｇ，２９．２９ｍｍｏｌ）を加えて２５℃で１０分間攪拌後、カリウム *tert*-ブトキシド（１ｍｏｌ／Ｌのテトラヒドロフラン溶液）（１４．７ｍＬ，１４．６５ｍｍｏｌ）を加えた。その後、５５℃に昇温し、２時間攪拌後、ＨＰＬＣで反応の終了を確認した。反応液を２５℃に冷却し、酢酸（１．７６ｇ，２９．２９ｍｍｏｌ）及び酢酸エチル（３００ｍＬ）の順に加えた。この溶液を１％塩化ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）で２度洗浄後、減圧条件下、液量が９０ｍＬになるまで濃縮した。酢酸エチル（４５０ｍＬ）を加え、再度液量が９０ｍＬになるまで濃縮、さらにアセトニトリル（４５０ｍＬ）を加え、液量が９０ｍＬになるまで濃縮し、４-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-（１, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル）-4-*O*-{3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-グルコピラノシル}- β -D-グルコピラノシド（式C-9で示される化合物）をアセトニトリル溶液として得た。このものを次工程にそのまま使用した。

[0265] 実施例 7

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-グルコピラノシル}-2-デオキシ-2-（１, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル）- β -D-グルコピラノシド（式C-10で示される化合物）

[化187]

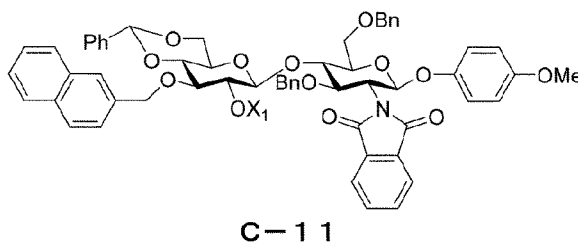


[0266] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-4-*O*-{3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-グルコピラノシル}- β -D-グルコピラノシド (式C-9で示される化合物) の溶液 (90 mL) に、アセトニトリル (210 mL)、ベンズアルデヒドジメチルアセタール (5.13 g, 33.69 mmol) 及び *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.17 g, 0.88 mmol) を加え、25℃で30分間攪拌した。この溶液にトルエン (600 mL) を加え、液量が300 mLになるまで濃縮、この時点でHPLCにより反応の終了を確認した。さらに1-メチルイミダゾール (12.03 g, 146.47 mmol) を加え、液量が90 mLになるまで濃縮し、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-グルコピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式C-10で示される化合物) を1-メチルイミダゾール含有のトルエン溶液として得た。このものを次工程にそのまま使用した。

[0267] 実施例 8

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-2-*O*-(トリフルオロメタンスルホニル)- β -D-グルコピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式C-11で示される化合物 (式中、X1はTf基である))

[化188]



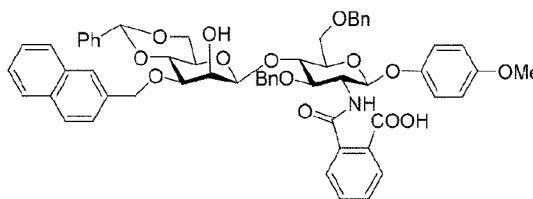
[0268] 実施例7で得られた4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-グルコピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式C-10で示される化合物)の溶液(90 mL、1-メチルイミダゾール含有)に酢酸エチル(210 mL)を加えて、0℃に冷却した。この溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(16.53 g, 58.59 mmol)を1時間かけて滴下し、その後30分間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認後、水(300 mL)を加え、有機層と水層に分離した。有機層を水(300 mL)で2度、飽和塩化ナトリウム水溶液(150 mL)で1度洗浄後、減圧条件下、液量が90 mLになるまで濃縮した。酢酸エチル(300 mL)を加え、再度液量が90 mLになるまで濃縮し、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-2-*O*-(トリフルオロメタンスルホニル)- β -D-グルコピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式C-11で示される化合物(式中、X1はTf基である))を酢酸エチル溶液として得た。このものを次工程にそのまま使用した。

[0269] 実施例9

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-マンノピラノシル}-2-(2-カルボキシベンズアミド)-2-デオキ

シーβ-D-グルコピラノシド（式C-13で示される化合物）

[化189]



C-13

[0270] 実施例8で得られた4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-O-ベンジル-4-O- {4, 6-O-ベンジリデン-3-O- [(ナフタレン-2-イル)メチル] -2-O- (トリフルオロメタンスルホニル) -β-D-グルコピラノシル} -2-デオキシ-2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -β-D-グルコピラノシド（式C-11で示される化合物（式中、X1はTf基である））の溶液（90 mL）にジメチルスルホキシド（150 mL）及び酢酸テトラブチルアンモニウム（17.67 g, 58.59 mmol）を加えて、30℃に昇温し、17時間攪拌後、HPLCにより反応の終了を確認した。この反応液にトルエン（150 mL）を加え、減圧条件下、液量が165 mLになるまで濃縮した。メタノール（45 mL）及び50%水酸化ナトリウム水溶液（3.52 g, 87.88 mmol）を加え、25℃で1.5時間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認後、酢酸エチル（450 mL）及び水（300 mL）を加えて分液した。有機層に水（300 mL）を加えて、0℃に冷却し、強攪拌下、6規定塩酸でpH 2.73に調整した。分液した有機層にテトラヒドロフラン（300 mL）を加え、減圧条件下、液量が150 mLになるまで濃縮した。テトラヒドロフラン（300 mL）を加え、再度液量が90 mLになるまで濃縮し、内温45℃に温度調整した。テトラヒドロフラン（60 mL）を加えた後、25℃に冷却し、2-プロパノール（150 mL）及び水（15 mL）を加え、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-O-ベンジル-4-O- {4, 6-O-ベンジリデン-3-O- [(ナフタレン-2-イル)メチル] -β-D-マンノピラノシル} -2- (2-カルボキシベンズア

ミド) - 2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (式C-13で示される化合物) (30 mg) を添加した。25℃で14時間攪拌し、結晶の析出を確認した後、2-プロパノール (210 mL) を1時間かけて滴下し、0℃に冷却した。2時間攪拌後、析出した結晶を濾過し、結晶を0℃に冷却した2-プロパノール (150 mL) で洗浄した。得られた結晶を減圧下40℃で乾燥し、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-O-ベンジル-4-O- {4, 6-O-ベンジリデン-3-O- [(ナフタレン-2-イル) メチル] - β -D-マンノピラノシル} -2- (2-カルボキシベンズアミド) -2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (式C-13で示される化合物) (27.74 g, 収率94.3%, 式C-8で示される化合物基準) を得た。
※式C-12で示される化合物→式C-13で示される化合物の工程はワンポットで実施した。

※種晶に関しては、反応液を一部小分けし、濃縮して固体を析出させたものを使用した。

※本反応は、東京化成工業株式会社製 (製品コード: T2694、純度: >90.0%) 及びSigma-Aldrich社製 (製品コード: 86849、純度: >90%) の酢酸テトラブチルアンモニウムを使用すると良好に反応が進行する。その他のメーカーの酢酸テトラブチルアンモニウムを使用した際に、反応の遅延が発生したことがあるため、その場合は、酢酸セシウムを用いる代替法が好ましい (以下に詳細を記載)。

※式C-11で示される化合物→式C-12で示される化合物への変換は、酢酸セシウム (3当量)、ジメチルスルホキシド、50℃、24時間の条件においても実施可能であった。その後、同様の反応 (式C-12で示される化合物→式C-13で示される化合物)、後処理を行うことで、式C-13で示される化合物を取得できた。

[0271] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (dd, $J=6.0$, 2.0 Hz, 1H), 7.69–7.83 (m, 4H), 7.38–7.49 (m, 12H), 7.32–7.34 (m, 2H), 7.16–7.2

9 (m, 8H), 6.97 (ddd, $J=9.0, 4.0, 2.5$ Hz, 2H), 6.76 (ddd, $J=9.5, 3.5, 2.5$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.40 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.83–4.91 (m, 3H), 4.76 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J=0.5$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.26–4.30 (m, 1H), 4.16 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.05–4.09 (m, 2H), 3.99 (dd, $J=3.0, 0.5$ Hz, 1H), 3.93 (t, $J=9.5$ Hz, 1H), 3.80–3.86 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.65–3.69 (m, 1H), 3.56 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J=10.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.13 (td, $J=9.5, 5.0$ Hz, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 168.4, 155.3, 151.4, 138.7, 138.0, 137.6, 136.2, 135.4, 133.4, 133.3, 132.2, 132.1, 130.7, 130.3, 129.2, 128.6, 128.49, 128.45, 128.11, 128.07, 128.0, 127.89, 127.87, 127.8, 126.8, 126.4, 126.3, 126.2, 125.8, 118.6, 114.7, 101.7, 100.4, 99.1, 78.3, 76.7, 76.4, 75.1, 73.7, 73.3, 72.5, 69.9, 69.4, 68.5, 67.0, 55.8, 54.4.

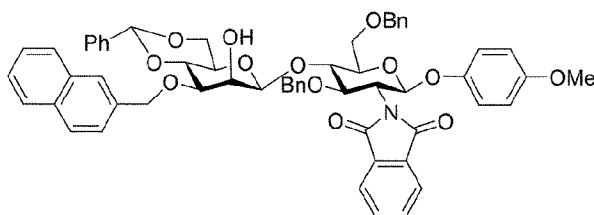
HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{59}\text{H}_{58}\text{NO}_{14}$: 1004.3852; found 1004.3873.

[0272] 実施例 10

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ- O -ベンジル-4- O -{4, 6- O -ベンジリデン-3- O -[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-マンノピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド

(式C-14で示される化合物)

[化190]



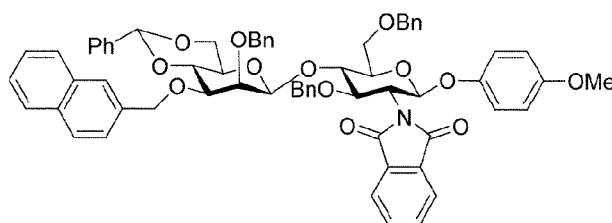
C-14

[0273] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-*D*-マンノピラノシル}-2-(2-カルボキシベンズアミド)-2-デオキシ-β-*D*-グルコピラノシド(式C-13で示される化合物)(6.00g, 5.98mmol)のジクロロメタン(30mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.18g, 1.20mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(0.85g, 6.57mmol)及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(1.26g, 6.57mmol)を加えて40℃に昇温し、31時間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認後、反応溶液を0℃に冷却後、酢酸エチル(90mL)及び水(60mL)を加え、強攪拌下で6規定塩酸をpH7になるまで添加した。有機層と水層を分離後、有機層を水(60mL)及び飽和食塩水(30mL)で洗浄した。この溶液を減圧条件下、液量が12mLに達するまで濃縮した。テトラヒドロフラン(60mL)を加え、再度液量が9mLに達するまで濃縮し、粗体の4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-*D*-マンノピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-β-*D*-グルコピラノシド(式C-14で示される化合物)のテトラヒドロフラン溶液を得た。このものを次工程にそのまま使用した。

[0274] 実施例11

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{2-*O*-ベンジル-4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-マンノピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式C-15で示される化合物)

[化191]



C-15

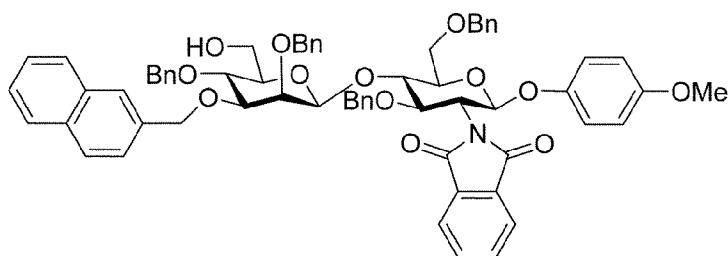
[0275] 粗体の4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-マンノピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式C-14で示される化合物) の溶液に、N, N-ジメチルアセトアミド (60 mL)、ベンジルブロミド (1.53 g, 8.96 mmol)、トリフルオロ酢酸メチル (0.15 g, 1.20 mmol) 及びモレキュラーシーブ4A (1.8 g) を加えて0℃に冷却し、リチウム*tert*-ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液 (注: 本溶液は、2-メチル-2-プロパノール (0.66 g, 8.96 mmol) 及びテトラヒドロフラン (2.4 mL) の混合溶液を0℃に冷却し、ノルマルブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.55 mol/L) (5.78 mL, 8.96 mmol) を加えて30分間攪拌したものを使用した) を添加して3時間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認後、エチレンジアミン (無水) (0.18 g, 2.99 mmol) を加え、さらに1時間攪拌した。この溶液に酢酸 (0.72 g, 11.95 mmol) を加え、濾過した。酢酸エチル (90 mL) でモレキュラーシーブ4Aを洗浄後、水 (60 mL) を加え、分液した。有機層を水 (60 mL) で2度洗浄後、減圧条件下、液量が12 mLに達するまで濃縮

した。トルエン（30 mL）を加え、再度液量が12 mLに達するまで濃縮、トルエン（18 mL）及びシリカゲル60N（球状、関東化学製、粒子径：40–50 μm ）（9 g）を加え、25℃で30分間攪拌した。懸濁液を濾過、シリカゲルをトルエン（191 mL）及び酢酸エチル（19 mL）の混合溶液で洗浄した。濾液を減圧条件下、液量が9 mLに達するまで濃縮し、粗体の4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{2-*O*-ベンジル-4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-マンノピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド（式C-15で示される化合物）のトルエン溶液を得た。

[0276] 実施例12

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-4-*O*-{2, 4-ジ-*O*-ベンジル-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-マンノピラノシル}-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド（式A-4で示される化合物）

[化192]



A-4

[0277] 得られた粗体の4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-4-*O*-{2-*O*-ベンジル-4, 6-*O*-ベンジリデン-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]- β -D-マンノピラノシル}-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド（式C-15で示される化合物）の溶液

(式C-14で示される化合物基準で5.50g (5.48mmol)分を使用)に、ジクロロメタン(16.5mL)及びモレキュラーシーブ4A(550mg)を加えて0℃に冷却し、ボラン-テトラヒドロフラン錯体(0.91mol/Lのテトラヒドロフラン溶液)(18.06mL, 16.43mmol)及びトリフルオロ酢酸銅(II)(0.59g, 1.64mmol)を添加して3時間攪拌した。HPLCにより反応の終了を確認後、メタノール(5.5mL)を加え、さらに30分間攪拌した。この溶液を濾過し、酢酸エチル(110mL)でモレキュラーシーブ4Aを洗浄後、0.5規定塩酸(55mL)を加え、30分間攪拌した。有機層と水層を分離後、有機層を0.5規定塩酸(55mL)及び飽和食塩水(27.5mL)で洗浄し、この溶液を減圧下、濃縮乾固した。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル300g, ヘキサン:酢酸エチル=55:45→30:70)によって精製し、4-メトキシフェニル 3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-4-*O*-{2,4-ジ-*O*-ベンジル-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-D-マンノピラノシル}-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシド(式A-4で示される化合物)(4.94g, 収率83.6%, HPLC面積:98.54%)を得た。

[0278] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.84 (m, 8H), 7.44–7.49 (m, 4H), 7.40 (dd, $J=8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.21–7.33 (m, 13H), 6.87–6.93 (m, 5H), 6.82 (ddd, $J=9.5, 4.0, 2.5$ Hz, 2H), 6.70 (ddd, $J=9.0, 4.0, 2.0$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.60 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.40–4.46 (m, 3H), 4.33 (dd, $J=11.0, 9.0$ Hz, 1H),

4.06 (dd, $J=9.5, 8.5$ Hz, 1H), 3.80–3.85 (m, 2H), 3.70–3.76 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61–3.68 (m, 2H), 3.45–3.48 (m, 1H), 3.44 (dd, $J=9.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.23 (dddd, $J=9.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 1.97 (br-t, 1H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 151.1, 138.9, 138.64, 138.56, 138.0, 135.9, 134.0, 133.5, 133.2, 131.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.20, 128.19, 128.15, 128.1, 120.04, 128.01, 127.9, 127.7, 127.6, 127.3, 126.4, 126.3, 126.1, 125.8, 123.6, 119.0, 114.6, 101.2, 98.0, 82.6, 79.0, 77.2, 75.9, 75.4, 75.3, 75.2, 75.1, 74.8, 74.7, 73.8, 72.1, 68.7, 62.6, 55.82, 55.78, 34.4, 30.5.

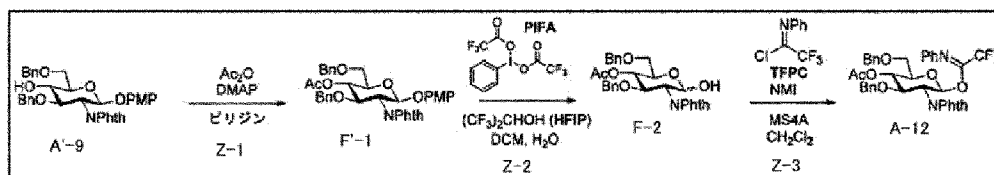
HRMS (ESI⁻) $[\text{M}+\text{HCO}_2]^-$ calcd for $\text{C}_{67}\text{H}_{64}\text{NO}_{15}$: 1122.4281; found 1122.4285.

[0279] <式A-12で示される化合物の合成>

式A-12で示される化合物を、以下の合成スキーム2に従って合成した。

[合成スキーム2]

[化193]

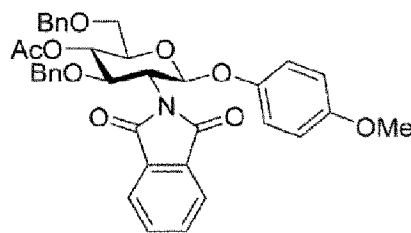


[0280] 実施例13

4-メトキシフェニル 4-O-アセチル-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソイ

ンドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式F'-1で示される化合物)

[化194]



F'-1

[0281] (小工程Z-1)

4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式A'-9で示される化合物) (50.0 g, 83.94 mmol) の酢酸エチル (200 mL) 溶液にトリエチルアミン (11.04 g, 109.12 mmol)、ジメチルアミノピリジン (0.31 g, 2.52 mmol) 及び無水酢酸 (11.10 g, 109.12 mmol) を加え、20℃で4時間攪拌した。反応終了をHPLCにより確認後、エタノール (500 mL) 及び水 (150 mL) を滴下した。スラリー液を1時間攪拌し、析出した結晶を濾過して、濾別した結晶をエタノールと水の混合液 (150/50 mL) で洗浄して、40℃で減圧乾燥し、4-メトキシフェニル 4-*O*-アセチル-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式F'-1で示される化合物) (49.0 g, 収率91%) を白色結晶として得た。

[0282] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85–7.60 (m, 4H), 7.24–7.34 (m, 5H), 7.04–7.00 (m, 2H), 6.96–6.87 (m, 3H), 6.84 (dt, $J=9.0, 3.0$ Hz, 2H), 6.67 (dt, $J=8.5, 2.5$ Hz, 2H), 5.66 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.22–5.18 (m, 1H), 4.6

4 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.55–4.48 (m, 4H), 4.36 (d, $J = 12.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.90–3.84 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.68–3.64 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).

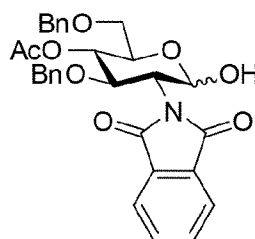
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 155.3, 150.6, 137.8, 137.5, 133.9, 128.2, 128.0, 127.7, 127.7, 127.5, 127.4, 123.3, 118.4, 114.3, 97.4, 76.8, 73.9, 73.7, 73.5, 72.2, 69.4, 55.4, 55.3, 20.8.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{NO}_9$: 638.2385; found 638.2401.

[0283] 実施例 14

4-*O*-アセチル-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) - β -D-グルコピラノシド (式 F-2 で示される化合物)

[化195]



F-2

[0284] (小工程 Z-2)

4-メトキシフェニル 4-*O*-アセチル-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル) - β -D-グルコピラノシド (式 F'-1 で示される化合物) (49.0 g, 76.84 mmol) のジクロロメタン (392 mL)、ヘキサフルオロ2-プロパノール (245 mL) 及び水 (25 mL) の溶液に、25℃以下で [ビス (トリフルオロアセトキシ) ヨード] ベンゼ

ン (46.3 g, 107.58 mmol) を加え、同温にて4時間攪拌した。反応終了をHPLCにより確認後、酢酸エチル (1225 mL) を加えて、氷冷した後、炭酸水素ナトリウム (24.5 g) 及び亜硫酸ナトリウム (24.5 g) を溶解した水 (490 mL) を注加し、分液して、有機層を得た。得られた有機層を炭酸水素ナトリウム (24.5 g) 及び亜硫酸ナトリウム (24.5 g) を溶解した水 (490 mL) で再度洗浄し、さらに20%食塩水 (245 g) で洗浄した。得られた有機層を490 mLまで減圧濃縮し (濃縮中に結晶の析出を確認した)、ヘプタン (735 mL) を滴下した。得られたスラリー液を0℃-5℃に冷却後、同温にて1時間攪拌し、析出した結晶を濾過した。濾別した結晶を0℃-5℃の酢酸エチルとヘプタンの混合液 (39/118 mL) で洗浄して、40℃で減圧乾燥し、4-O-アセチル-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-D-グルコピラノシド (式F-2で示される化合物) (37.5 g, 収率92%) を白色結晶として得た。

[0285] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71-7.65 (m, 4H), 7.34-7.26 (m, 5H), 7.01-6.87 (m, 5H), 5.36 (dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J=8.4, 10.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.50 (dd, $J=8.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J=8.4, 10.4$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J=8.4, 5.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 2H), 3.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 1.93 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 168.1, 137.7, 137.7, 134.0, 131.6, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 127.5, 123.4, 116.2, 92.9, 73.9, 73.7, 73.5, 72.2, 69.3, 5

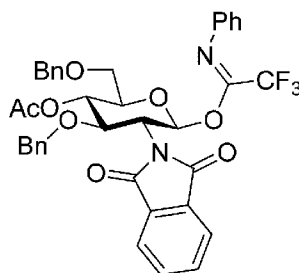
7. 1, 20. 9.

HRMS (ESI⁻) [M-H]⁻ calcd for C₃₀H₂₈NO₈: 530. 1820; found 530. 1841.

[0286] 実施例 15

4-*O*-アセチル-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-*O*-[2, 2, 2-トリフルオロ-*N*-フェニルエタンイミドイル]-β-D-グルコピラノシド (式 A-12 で示される化合物)

[化196]



A-12

[0287] (小工程 Z-3)

4-*O*-アセチル-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-D-グルコピラノシド (式 F-2 で示される化合物) (20. 0 g, 37. 63 mmol) を 500 mL ナスフラスコに加え、ジクロロメタン (200 mL) 及びモレキュラーシーブ 4A 粉末 (10 μm 以下, 10. 0 g) を加えた。窒素下、0℃にて *N*-メチルイミダゾール (3. 40 g, 41. 39 mmol) 及び 2, 2, 2-トリフルオロ-*N*-フェニルアセトイミドイルクロリド (8. 20 g, 39. 51 mmol) を順次加え、同温にて 18 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認した後、反応液をフィルターろ過し、ジクロロメタン (100 mL) にて洗浄した。ろ液をジクロロメタンにて充填した中性シリカゲルパッド (シリカゲル 60N, 関東化学製, 粒子径: 40-50 μm, 60 g) でろ過し、100 mL ずつ分取した。シリカ

ゲルパッドをジクロロメタン（４００ｍＬ，１００ｍＬずつ分取）及び酢酸エチル／ジクロロメタン（１：４，４００ｍＬ，１００ｍＬずつ分取）にて洗浄し、選定フラクションを、液量が４０ｍＬに達するまで濃縮した。トルエン（２００ｍＬ）を加え、再度液量が４０ｍＬに達するまで濃縮、さらにトルエン（２００ｍＬ）を加え、液量が４０ｍＬに達するまで濃縮し、粗体の４－Ｏ－アセチル－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－２－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－Ｏ－〔２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－フェニルエタンイミドイル〕－β－Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ－１２で示される化合物）をトルエン溶液として得た。このものを次工程にそのまま使用した。

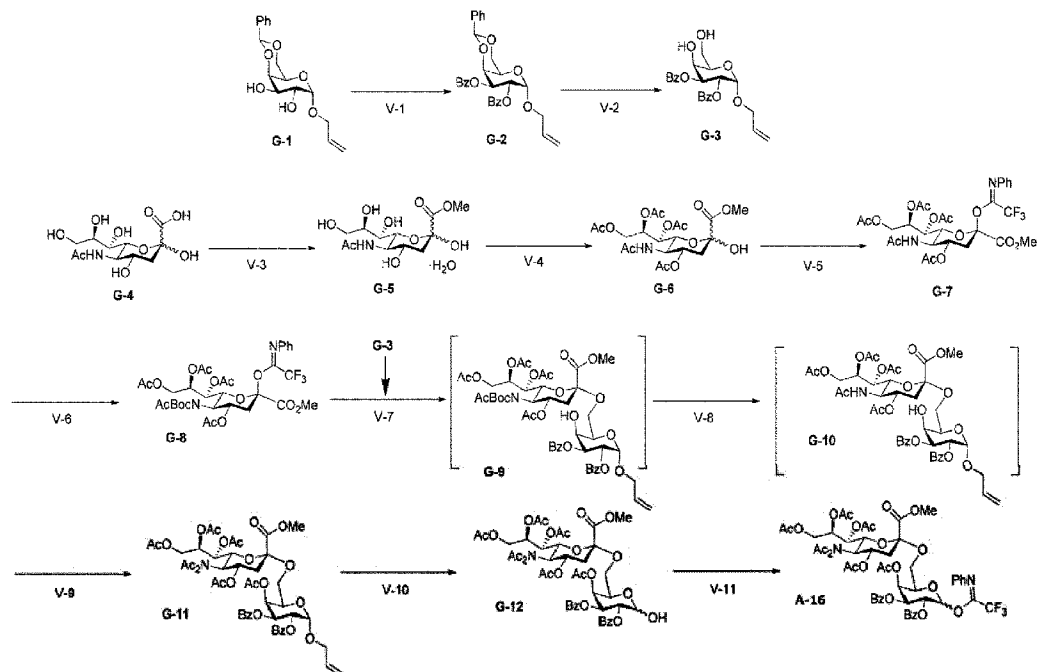
[0288] <式Ａ－１６で示される化合物の合成>

式Ａ－１６で示される化合物を、以下の合成スキーム３に従って合成した。

。

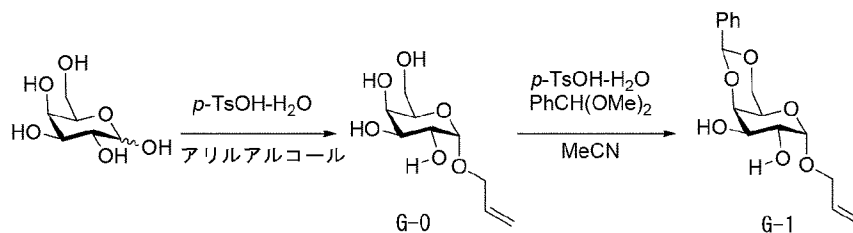
[合成スキーム３]

[化197]



[0289] まず、式Ｇ－１で示される化合物を、以下の合成スキームに従って合成した。

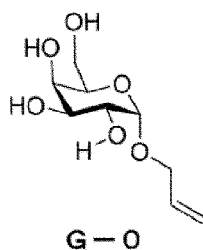
[化198]



[0290] 実施例 16

アリル α -D-ガラクトピラノシド (G-0で示される化合物)

[化199]



[0291] D-ガラクトピラノース (20.00 g, 111.01 mmol) を 500 mL 四径フラスコに添加後、アリルアルコール (200.0 mL) を加えた。窒素雰囲気下、室温にて $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2.11 g, 11.10 mmol) を添加し、70℃に昇温し、24時間攪拌した。反応液を40℃まで冷却し、トリエチルアミン (1.69 g, 16.65 mmol) を添加して5分間攪拌した後、反応液を液量100 mLまで減圧濃縮した。この濃縮液に $n\text{BuOH}$ (200 mL) を30分間かけて滴下し、室温にて1時間攪拌した。その後、反応液を液量80 mLまで減圧濃縮し、室温下終夜攪拌した。懸濁液をろ過し、結晶を0℃の $n\text{BuOH}$ (40 mL) にて洗浄し、40℃にて減圧乾燥を行って、アリル α -D-ガラクトピラノシド (G-0で示される化合物) (8.41 g, 収率34.4%) を白色結晶として得た。

[0292] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, METHANOL-D_4) δ 5.97 (qd, $J=11.2, 5.7$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.17 (dd, $J=10.6, 1.4$ Hz, 1H),

4.22 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.82–3.66 (m, 5H).

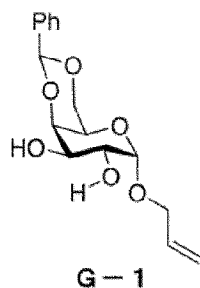
^{13}C -NMR (125 MHz, METHANOL- D_4) δ 62.74, 69.36, 70.21, 71.08, 71.51, 72.49, 99.46, 117.47, 135.69.

MS (ESI) m/z : 221 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, 219 ($\text{M} - \text{H}$) $^-$.

[0293] 実施例 17

プロパー-2-エン-1-イル 4,6-O-ベンジリデン- α -D-ガラクトピラノシド (式 G-1 で示される化合物)

[化200]



[0294] 窒素雰囲気下、アセトニトリル (5.0 mL)、ベンズアルデヒドジメチルアセタール (5.18 g, 34.1 mmol) 及び $p\text{-TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (431.9 mg, 2.27 mmol) を 100 mL ナスフラスコに添加後、アリル α -D-ガラクトピラノシド (5.00 g, 22.7 mmol) を少しずつ加えた。溶液を 40℃ に昇温し、30 分間攪拌した。続いて、トリエチルアミン (344.6 mg, 3.41 mmol) を添加して 5 分間攪拌した後、40℃ 下イソプロピルアルコール (75 mL) を滴加した。反応液を液量 25 mL まで減圧濃縮し、0℃ で終夜攪拌を行った。続いて、懸濁液をろ過後、得られた結晶を 0℃ に冷やしたイソプロピルアルコール (5 mL) にて洗浄し、40℃ にて減圧乾燥を行ってプロパー-2-エン-1-イル 4,6-O-ベンジリデン- α -D-ガラクトピラノシド (式 G-1 で示される化合物) (5.35 g, 収率 76.3%) を白色結晶として得た。

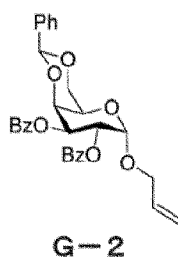
[0295] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, METHANOL-D_4) δ 7.53–7.52 (dd, $J=7.5, 2.0\text{ Hz}$, 2H), 7.34 (m, 3H), 5.98 (qd, $J=11.1, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.35 (d, $J=18.9\text{ Hz}$, 1H), 5.19 (d, $J=10.3\text{ Hz}$, 1H), 4.95 (d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=3.4\text{ Hz}$, 1H), 4.22 (dd, $J=13.2, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.08 (q, $J=6.5\text{ Hz}$, 1H), 3.92 (ddd, $J=24.1, 10.3, 3.4\text{ Hz}$, 2H), 3.74 (s, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, METHANOL-D_4) δ 64.60, 69.70, 70.03, 70.08, 70.34, 78.07, 100.22, 102.28, 117.58, 127.54, 129.02, 129.86, 135.59, 139.77.

MS (ESI) m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}^+$), 307 ($\text{M}-\text{H}^-$).

[0296] 実施例 18

プロプー2-エン-1-イル 2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル-4, 6-*O*-ベンジリデン- α -D-ガラクトピラノシド (式G-2で示される化合物)

[化201]



[0297] (小工程V-1)

プロプー2-エン-1-イル 4, 6-*O*-ベンジリデン- α -D-ガラクトピラノシド (式G-1で示される化合物) (30.0g, 97.30mmol) のピリジン (150mL) 溶液に、塩化ベンゾイル (47.87g, 340.54mmol) を40℃以下で滴下し、同温で2時間攪拌した。反応終了をHPLCにて確認後、20℃–30℃に冷却し、エタノール (45

0 mL) を注加後、水 (300 mL) を 30 分間かけて滴下した。スラリー液を 20℃–30℃ で 1 時間攪拌後、析出した結晶を濾過し、濾別した結晶をエタノールと水の混合液 (75/75 mL) で洗浄して、40℃ で減圧乾燥し、プロプー 2-エン-1-イル 2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル-4, 6-*O*-ベンジリデン- α -D-ガラクトピラノシド (式 G-2 で示される化合物) (47.9 g, 収率 95%) を白色結晶として得た。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03–7.98 (m, 4H), 7.55–7.46 (m, 4H), 7.40–7.30 (m, 7H), 5.90–5.78 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.42 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J=17.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=1.7, 10.5$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.33 (d, $J=12.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=12.5, 4.5$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=12.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=6.5, 13.5$ Hz, 1H), 3.95 (s, 1H).

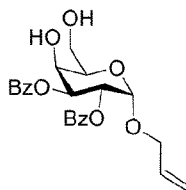
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 165.8, 137.5, 133.4, 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 128.8, 128.3, 128.1, 126.1, 117.5, 100.6, 96.2, 74.2, 69.3, 69.1, 68.7, 68.6, 62.4.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_8$: 517.1857; found 517.1880.

[0299] 実施例 19

プロプー 2-エン-1-イル 2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル- α -D-ガラクトピラノシド (式 G-3 で示される化合物)

[化202]



G-3

[0300] (小工程V-2)

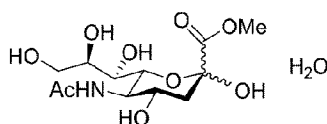
プロプ-2-エン-1-イル 2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル-4, 6-*O*-ベンジリデン- α -D-ガラクトピラノシド (式G-2で示される化合物) (47.1 g, 91.18 mmol) のアセトニトリル (377 mL) 溶液を45℃に加温し、水 (24 mL) 及び濃塩酸 (9.2 g, 91.18 mmol) を加え、同温で30分間攪拌した。水 (353 mL) を45℃-50℃で3時間かけて滴下後、さらに30分間攪拌した。反応終了をHPLCにより確認後、酢酸ナトリウム (11.22 g, 136.78 mmol) を加え、酢酸エチル (942 mL) 及び水 (471 mL) を注加し、25℃以下に冷却後、分液して、有機層を得た。得られた有機層を水 (471 mL) で二回洗浄後、20%食塩水 (236 mL) でさらに洗浄した。有機層を141 mLまで減圧濃縮し、トルエン (707 mL) を加え、再度、141 mLまで減圧濃縮した。得られた濃縮液にトルエン (236 mL) を加え、141 mLまで減圧濃縮した。濃縮液を0℃-5℃に冷却後、0℃-5℃に冷却した中性シリカゲル (シリカゲル60N, 関東化学製、粒子径: 40-50 μ m, 141 g) を含むトルエン (330 mL) スラリー液を注加し、同温で15分間攪拌して生成物をシリカゲルに吸着させた後、濾過した。生成物を含むシリカゲル固相を0℃-5℃のトルエン (942 mL) で洗浄後 (トルエン洗浄時のろ液は廃棄)、シクロペンチルメチルエーテル (707 mL) で目的物をシリカゲルより脱着させ、プロプ-2-エン-1-イル 2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル- α -D-ガラクトピラノシド (式G-3で示される化合物) のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (定量値36.2 g, 定量収

率 93%) を得た。本溶液を次工程に使用した。

[0301] 実施例 20

メチル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクトーノン-2-ウロピラノソナート 一水和物 (式 G-5 で示される化合物)

[化203]



G-5

[0302] (小工程 V-3)

5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクトーノン-2-ウロピラノソニック酸 (式 G-4 で示される化合物) (40.1 g, 129.66 mmol) 及びオルトギ酸メチル (15.60 mL, 142.59 mmol) のメタノール (321 mL) 溶液に硫酸 (1.0 g, 10.20 mmol) を加え、40℃に加温し、3時間攪拌した。反応終了を HPLC により確認後、25℃に冷却し、ジメチルアセトアミド (40 mL) を加え、160 mL まで減圧濃縮した。得られた濃縮液を 15℃に温度調整し、水 (20 mL) 及び酢酸エチル (722 mL) を注加して、25℃で 1時間攪拌後、スラリー液を 0℃-5℃に冷却し、同温で 2時間攪拌した。析出した結晶を濾過し、濾別した結晶を 0℃-5℃の酢酸エチル (80 mL) で洗浄して、40℃で減圧乾燥し、メチル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクトーノン-2-ウロピラノソナート 一水和物 (式 G-5 で示される化合物) (41.1 g, 収率 93%) を白色結晶として得た。

[0303] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 4.07-3.98 (m, 2H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.62 (dd, $J=10.9, 5.7\text{ Hz}$, 1H)

), 3.48 (dd, $J=9.2, 1.1$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J=12.9, 4.9$ Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.89 (dd, $J=12.6, 11.5$ Hz, 1H).

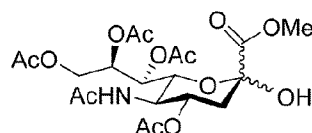
^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ 175.2, 175.1, 171.8, 96.6, 72.1, 72.0, 71.6, 70.1, 67.9, 64.8, 54.4, 54.3, 53.2, 40.7, 22.7, 22.7.

HRMS (ESI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_9$: 324.1289; found 324.1288.

[0304] 実施例 21

メチル 5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート (式 G-6 で示される化合物)

[化204]



G-6

[0305] (小工程 V-4)

メチル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート一水和物 (式 G-5 で示される化合物) (40.3 g, 118.07 mmol) のアセトニトリル (403 mL) スラリー液を 25℃ に温度調整し、無水酢酸 (60.27 g, 590.36 mmol) 及びパラトルエンスルホン酸一水和物 (1.12 g, 5.89 mmol) を加え、25℃ で 24 時間攪拌した。その後、反応液を 15℃ に冷却し、無水酢酸 (12.05 g, 118.03 mmol) を加え、同温で 47 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認後、メタノール (40 mL) を加え、25℃ に温度調整し、同温にて 2 時間攪拌した。次に、酢酸ナト

リウム (0.97 g, 11.82 mmol) を加え、更に同温にて1時間攪拌した。反応液を120 mLまで減圧濃縮し、0℃-5℃に冷却後、酢酸エチル (403 mL) 及び水 (161 mL) を注加し、0℃-5℃攪拌下、トリエチルアミンを加えて、pHを7.0に調整した。分液により得られた有機層を10%食塩水 (121 mL) で2回洗浄し、200 mLまで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (605 mL) を加え、再度、200 mLまで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (40 mL) を加え、種晶を接種し、25℃で4時間攪拌後、ヘプタン (302 mL) を30分間かけて滴下した。スラリー液を25℃で2時間攪拌後、析出した結晶を濾過し、濾別した結晶を酢酸エチルとヘプタンの混合液 (67/135 mL) で洗浄して、35℃で減圧乾燥し、メチル 5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート (式G-6で示される化合物) (44.1 g, 収率76%) を白色結晶として得た。

[0306] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.28 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J=4.6, 2.3$ Hz, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.62 (dd, $J=12.3, 2.6$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=12.3, 8.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.24-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.5, 171.1, 170.8, 170.3, 170.2, 168.9, 94.9, 72.1, 71.4, 69.1, 68.3, 62.5, 53.2, 49.1, 36.1, 23.0, 21.0, 20.8, 20.7, 20.7.

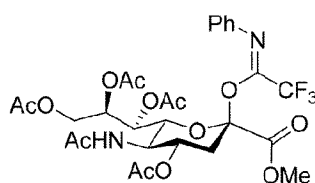
HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_{13}$

: 492. 1712 ; found 492. 1712.

[0307] 実施例 2 2

メチル 5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-2-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-グリセロ-β-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート (式 G-7 で示される化合物)

[化205]



G-7

[0308] (小工程 V-5)

メチル 5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート (式 G-6 で示される化合物) (44.0 g, 89.53 mmol) 及びモレキュラーシーブス 4 A 粉末 (粉末粒径 10 μm 以下) (22 g) のジクロロメタン (352 mL) スラリー液を 20℃ に温度調整し、同温で 30 分間攪拌後、2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド (26.02 g, 125.35 mmol) を加えた。続いて、N-メチルイミダゾール (11.03 g, 134.33 mmol) を滴下し、20℃ で 7.5 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認後、反応液を濾過し、ジクロロメタン (88 mL) で洗浄して、濾液を得た。得られた濾液を 0℃ に冷却し、冷水 (440 mL) を加え、0℃-5℃ 攪拌下、トリエチルアミンを加えて、pH を 7.5 に調整した。0℃-5℃ にて 30 分間攪拌後、分液し、得られた有機層を冷水 (440 mL) で 2 回、冷却した 20% 食塩水 (220 mL) で洗浄し、88 mL まで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチル (440 mL) を加え、再度、88 mL まで減圧濃縮した。濃縮液に t

ーブチルメチルエーテル (308 mL) を加え、種晶を接種し、20℃で4時間攪拌した。得られたスラリー液にヘプタン (264 mL) を1時間かけて滴下し、同温にて2時間攪拌後、析出した結晶を濾過し、濾別した結晶をt-ーブチルメチルエーテルとヘプタンの混合液 (132/88 mL) で洗浄して、35℃で減圧乾燥し、メチル 5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-2-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-グリセロ-β-D-ガラクトーノン-2-ウロピラノソナート (式G-7で示される化合物) (39.5 g, 収率67%) を白色結晶として得た。

[0309] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30–7.24 (m, 2H), 7.09 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.76 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.48–5.45 (m, 1H), 5.30 (td, $J=10.9, 4.8$ Hz, 1H), 5.15–5.10 (m, 1H), 4.60 (dd, $J=12.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=10.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=12.3$ Hz, 7.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.79 (dd, $J=13.5, 4.9$ Hz, 1H), 2.21–2.15 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).

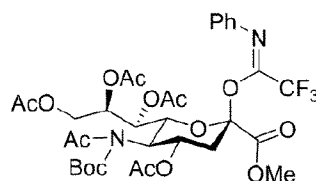
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 170.7, 170.4, 170.2, 170.1, 165.3, 142.6, 141.0 (q, $^2J_{\text{C-F}}=36.0$ Hz), 128.8, 124.6, 119.0, 115.1 (q, $^1J_{\text{C-F}}=284.4$ Hz), 99.7, 73.6, 71.9, 68.3, 68.0, 62.4, 53.1, 48.6, 35.6, 23.0, 20.8, 20.8, 20.7, 20.3.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{13}$: 680.2273; found 680.2314.

[0310] 実施例 23

メチル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-5-[アセチル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3, 5-ジデオキシ-2-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-グリセロ-β-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート (式 G-8 で示される化合物)

[化206]



G-8

[0311] (小工程 V-6)

メチル 5-アセトアミド-4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-2-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-グリセロ-β-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート (式 G-7 で示される化合物) (39.0 g, 58.86 mmol) のテトラヒドロフラン (390 mL) 溶液に 2-炭酸ジ-tert-ブチル (27.05 g, 123.94 mmol) 及びジメチルアミノピリジン (1.80 g, 14.73 mmol) を加え、還流温度まで加温した。還流下で 30 分間攪拌後、HPLC により反応終了を確認し、反応液を 117 mL まで減圧濃縮した。濃縮液にトルエン (195 mL) を加え、再度、117 mL まで減圧濃縮した。濃縮液をシリカゲル充填した漏斗 (シリカゲル 60N, 関東化学製、粒子径: 40-50 μm, 117 g, トルエン湿式充填) を用いて、濾過し、トルエン・酢酸エチル混液 (8/2) (975 mL) にて洗浄して、濾液を得た。得られた濾液を減圧濃縮し (重量 59 g となるまで)、シクロペンチルメチルエーテル (23 mL) を加えた。溶液を 20℃ に温度調整し、ヘプタン (156 mL) を 15 分間かけて滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。結晶の析出を確認後、ヘプタン (312 mL) を 1 時間かけ

て滴下し、析出した結晶を濾過し、濾別した結晶をヘプタン（78 mL）で洗浄して、35℃で減圧乾燥し、メチル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-5-[アセチル (tert-ブトキシカルボニル) アミノ]-3, 5-ジデオキシ-2-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-グリセロ-β-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート（式G-8で示される化合物）（37.0 g, 収率82%）を白色結晶として得た。

[0312] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3)

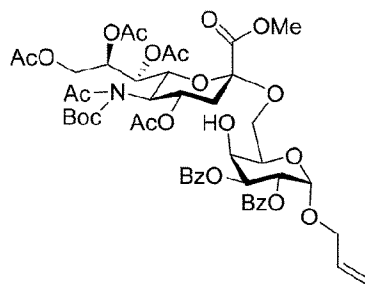
注) ca. 1/4 異性体混合物として検出された。Major isomer: δ 7.27 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.75–5.65 (m, 1H), 5.31 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.18–5.14 (m, 1H), 5.15 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.54 (dd, $J=12.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J=12.6, 6.9$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.90 (dd, $J=13.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (dd, $J=13.7, 11.2$ Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.62 (s, 9H). Minor isomer: δ inter alia 6.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.85–5.80 (m, 1H), 5.29–5.25 (m, 1H), 5.22–5.19 (m, 1H), 4.44 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.15–4.11 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=14.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.54 (s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) Mixture: δ 173.7, 170.4, 170.2, 170.0, 169.9, 165.4, 151.7, 142.8, 128.7, 124.5, 119.1, 100.6, 85.2, 72.8, 71.3, 6

7. 7, 65. 9, 62. 0, 53. 1, 52. 0, 36. 7, 27. 9, 27. 7, 26. 6, 20. 8, 20. 7, 20. 6, 20. 3. HRMS (ESI⁺) [M+NH₄]⁺ calcd for C₃₃H₄₅F₃N₃O₁₅: 780. 2797; found 780. 2801.

[0313] 実施例 24

プロプ-2-エン-1-イル 2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル-6-*O*-{4, 7, 8, 9-テトラ-*O*-アセチル-5-[アセチル(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3, 5-ジデオキシ-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル}- α -D-ガラクトピラノシド (式G-9で示される化合物)

[化207]



G-9

[0314] (小工程V-7)

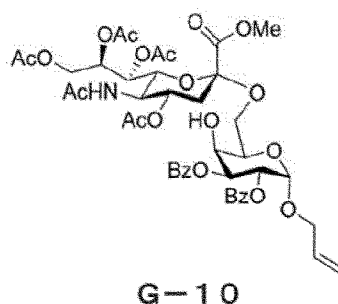
プロプ-2-エン-1-イル 2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル- α -D-ガラクトピラノシド (式G-3で示される化合物) のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (定量値 31. 46 g, 73. 43 mmol) を 105 mL まで減圧濃縮した後、メチル 4, 7, 8, 9-テトラ-*O*-アセチル-5-[アセチル(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3, 5-ジデオキシ-2-*O*-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-グリセロ- β -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノソナート (式G-8で示される化合物) (35. 0 g, 45. 89 mmol) のシクロペンチルメチルエーテル (175 mL) 溶液に加えた。次に、得られた混合溶液にシクロペンチルメチルエーテルを加え、全量を 350 mL に調整した (式G-

3で示される化合物及び式G-8で示される化合物のシクロペンチルメチルエーテル混合溶液)。別容器にシクロペンチルメチルエーテル(525 mL)及びモレキュラーシーブス4A粉末(粉末粒径10 µm以下)(17.5 g)を加え、-60℃に冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(4.2 mL, 23.24 mmol)を加えた。この溶液に対し、-60℃、強撹拌下、式G-3で示される化合物及び式G-8で示される化合物のシクロペンチルメチルエーテル混合溶液を4.5時間かけて滴下し、同温にて2時間撹拌した。HPLCにより反応終了を確認した後、トリエチルアミン(4.5 mL, 32.12 mmol)を加え、反応液を0℃まで昇温した。その後、セライト545(35.00 g)を加えた後、反応液を濾過し、シクロペンチルメチルエーテル(175 mL)で洗浄した。ろ液に水(350 mL)を加え、分液した。次に、有機層に0.5 N塩酸水(350 mL)を加え、20℃で2時間撹拌した。HPLCにより副生成物の分解を確認した後、分液して有機層を得た。有機層を水(350 mL)及び20%食塩水(175 mL)で洗浄後、70 mLまで減圧濃縮した。濃縮液にトルエン(700 mL)を加え、70 mLまで減圧濃縮した。再度、濃縮液にトルエン(700 mL)及び中性シリカゲル(シリカゲル60 N, 関東化学製、粒子径: 40-50 µm, 158 g)を加え、20℃で30分間撹拌した。生成物をシリカゲルに吸着させた後、濾過し、生成物を含むシリカゲル固相をトルエン(1575 mL)で洗浄後(トルエン洗浄時のろ液は廃棄)、酢酸エチル(875 mL)で目的物をシリカゲルより脱着させた。得られた酢酸エチル溶液を70 mLまで減圧濃縮し、トルエン(175 mL)を加え、再度、70 mLまで減圧濃縮して、プロプ-2-エン-1-イル 2, 3-ジ-0-ベンゾイル-6-0-{4, 7, 8, 9-テトラ-0-アセチル-5-[アセチル(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3, 5-ジデオキシ-1-メチル-D-グリセロ-α-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル}-α-D-ガラクトピラノシド(式G-9で示される化合物)のトルエン溶液を得た。本溶液を次工程に使用した。

[0315] 実施例 25

プロプー２－エン－１－イル 6－O－{5－アセトアミド－4, 7, 8, 9－テトラ－O－アセチル－3, 5－ジデオキシ－1－メチル－D－グリセロ－ α －D－ガラクトーノン－2－ウロピラノシル}－2, 3－ジ－O－ベンゾイル－ α －D－ガラクトピラノシド（式G－10で示される化合物）

[化208]



[0316] （小工程V－8）

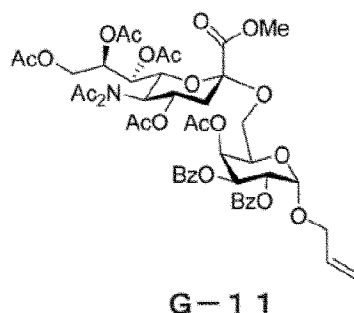
実施例 24 で取得したプロプー２－エン－１－イル 2, 3－ジ－O－ベンゾイル－6－O－{4, 7, 8, 9－テトラ－O－アセチル－5－[アセチル（*tert*－ブトキシカルボニル）アミノ]－3, 5－ジデオキシ－1－メチル－D－グリセロ－ α －D－ガラクトーノン－2－ウロピラノシル}－ α －D－ガラクトピラノシド（式G－9で示される化合物）のトルエン溶液に、ジクロロメタン（525 mL）及びトリフルオロメタンスルホン酸銅（*II*）（8.30 g, 22.95 mmol）を加え、40℃で昇温し、同温にて2時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認した後、25℃に冷却し、70 mLまで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸エチル（525 mL）を加え、5%食塩水（350 mL）で3回洗浄後、有機層にヘプタン（263 mL）を加え、20%メタノール水（525 mL）で4回洗浄した。HPLCにより、グリコシル化反応で副生した化合物8の β 脱離体由来の不純物が水層に除去されていることを確認後、有機層を70 mLまで減圧濃縮した。濃縮液に酢酸イソプロペニル（525 mL）を加え、350 mLまで減圧濃縮して、プロプー２－エン－１－イル 6－O－{5－アセトアミド－4, 7, 8, 9－テトラ－O－アセチル－3, 5－ジデオキシ－1－メチル－D－グリ

セロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル}-2,3-ジ- O -ベンゾイル- α -D-ガラクトピラノシド (式G-10で示される化合物) の酢酸イソプロペニル溶液を得た。本溶液を次工程に使用した。

[0317] 実施例26

プロプ-2-エン-1-イル 4- O -アセチル-2,3-ジ- O -ベンゾイル-6- O -[4,7,8,9-テトラ- O -アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]- α -D-ガラクトピラノシド (式G-11で示される化合物)

[化209]



[0318] (小工程V-9)

実施例25で取得したプロプ-2-エン-1-イル 6- O -{5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ- O -アセチル-3,5-ジデオキシ-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル}-2,3-ジ- O -ベンゾイル- α -D-ガラクトピラノシド (式G-10で示される化合物) の酢酸イソプロペニル溶液に、パラトルエンスルホン酸-水和物 (0.88 g, 4.62 mmol) を加え、還流温度まで昇温し (内温90℃付近)、同温にて3時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認した後、25℃に冷却し、トリエチルアミン (0.95 mL, 6.85 mmol) を加え、70 mLまで減圧濃縮した。濃縮液にトルエン (350 mL) を加え、再度、70 mLまで減圧濃縮した。濃縮液にトルエン (630 mL) を加え、中性シリカゲル (シリカゲル60N, 関東化学製、粒子径:

40–50 μm , 123 g) を加えて、同温で30分攪拌して生成物をシリカゲルに吸着させた後、濾過した。生成物を含むシリカゲル固相をトルエン (1925 mL) 及びトルエン／酢酸エチル混液 (97／3, 1400 mL) で洗浄後 (洗浄時のろ液は廃棄)、生成物を含むシリカゲル固相から酢酸エチル (1050 mL) で目的物を脱着させ、得られた酢酸エチル溶液を減圧濃縮することにより、プロプ-2-エン-1-イル 4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル-6-O- [4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5- (ジアセチルアミノ) -1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル] - α -D-ガラクトピラノシド (式G-11で示される化合物) (30.1 g, 収率67% (式G-8で示される化合物基準)) を白色泡沫固体として得た (0.42 当量のトルエン (約4重量%) を含む)。

[0319] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.53–7.47 (m, 2H), 7.37 (dt, $J=14.7, 6.9$ Hz, 4H), 5.90–5.82 (m, 1H), 5.82 (dd, $J=10.9, 3.4$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 5.58 (dd, $J=10.9, 4.0$ Hz, 1H), 5.51 (td, $J=10.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.35–5.30 (m, 3H), 5.17–5.15 (m, 2H), 4.94 (dd, $J=10.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.38–4.27 (m, 3H), 4.20–4.13 (m, 2H), 4.08 (dd, $J=13.2, 5.7$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=10.3, 6.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.50 (dd, $J=9.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.86 (dd, $J=13.2, 10.9$ Hz, 1H) .

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.5, 173.6, 170.5, 170.1, 169.9, 169.8, 169.6, 167.3, 166.0, 165.5, 133.5, 133.3, 133.1, 129.8, 129.5, 129.4, 128.4, 128.3, 117.5, 98.6, 95.5, 77.2, 69.8, 68.9, 68.6, 68.6, 68.3, 68.3, 67.5, 67.0, 66.7, 62.4, 61.8, 57.0, 52.9, 38.7, 27.9, 25.9, 21.0, 20.9, 20.7, 20.7, 20.6.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{NO}_{22}$: 986.3288; found 986.3277.

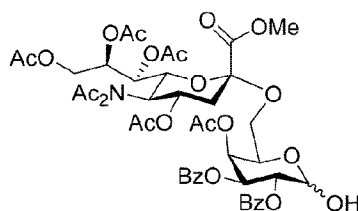
得られた化合物について、下記文献とスペクトルの一致を確認した：文献

4) J. Org. Chem. 2016, 81, 10600–10616.

[0320] 実施例 27-1

4-*O*-アセチル-2, 3-*O*-ベンゾイル-6-*O*-[4, 7, 8, 9-テトラ-*O*-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-D-ガラクトピラノース (式 G-12 で示される化合物)

[化210]



G-12

[0321] (小工程 V-10)

プロプ-2-エン-1-イル 4-*O*-アセチル-2, 3-*O*-ベンゾイル-6-*O*-[4, 7, 8, 9-テトラ-*O*-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]- α -D-ガラクトピラノシド (式 G

ー 11 で示される化合物) (29.00 g, 29.41 mmol)、1, 3-ジメチルバルビツール酸 (9.19 g, 58.86 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (2.31 g, 8.81 mmol) のメタノール溶液 (290 mL) を減圧、窒素置換を 5 回繰り返して、脱気操作を行った後、酢酸パラジウム (I) (0.66 g, 2.94 mmol) を加え、40℃で 12 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認した後、トルエン (580 mL) 及び水 (1015 mL) を加え、分液し、有機層を得た。有機層を 20% メタノール水 (580 mL) で 4 回洗浄し、1, 3-ジメチルバルビツール酸を水層に除去した後、58 mL まで減圧濃縮し、トルエン (435 mL) を加え、再度、58 mL まで減圧濃縮した。濃縮液にトルエン (383 mL)、クロロホルム (197 mL)、及び中性シリカゲル (シリカゲル 60 N, 関東化学製、粒子径: 40–50 μ m, 145 g) を加えて、30 分間攪拌して生成物をシリカゲルに吸着させた後、濾過した。生成物を含むシリカゲル固相をトルエン、クロロホルム混液 (2/1, 4350 mL) で洗浄後 (洗浄時のろ液は廃棄)、生成物を含むシリカゲル固相から酢酸エチル (870 mL) で目的物を脱着させた。得られた酢酸エチル溶液に SH シリカゲル (29.00 g) を加え、30 分間攪拌後、濾過して、酢酸エチル (145 mL) で洗浄し、目的物を含む酢酸エチル溶液を得た。得られた溶液を 58 mL まで減圧濃縮し、トルエン (145 mL) を加えて、再度 58 mL まで減圧濃縮した。濃縮液をシリカゲルカラム精製し (シリカゲル 60 N, 関東化学製、粒子径: 40–50 μ m, 290 g, 移動相 ヘキサン/酢酸エチル 50/50~30/70)、選定したフラクションを 29 mL まで減圧濃縮した。濃縮液に、酢酸エチル (290 mL) 及び活性炭 (白鷺 A, 14.5 g) を加え、30 分間攪拌後、濾過して、酢酸エチル (87 mL) で洗浄し、目的物を含む精製酢酸エチル溶液を得た。得られた溶液を減圧濃縮し、4-0-アセチル-2, 3-ジ-0-ベンゾイル-6-0-[4, 7, 8, 9-テトラ-0-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-

ウロピラノシル] -D-ガラクトピラノース (式G-12で示される化合物)
(18.70g, 収率67%)を白色泡沫固体として得た。

[0322] ^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) Major isomer: δ 7.98-8.03 (m, 2H), 7.89 (t, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 4H), 5.92 (dd, 1H, $J=10.3, 2.9$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 5.68 (t, 1H, $J=2.3$ Hz), 5.59-5.48 (m, 2H), 5.37 (td, 1H, $J=7.5, 2.5$ Hz), 5.17 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 5.02 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, $J=13.0, 6.0$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H).

^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3) α/β mixture: 174.5, 173.8, 173.6, 171.7, 171.0, 170.5, 170.3, 170.3, 169.9, 169.8, 169.8, 169.6, 167.6, 167.3, 166.3, 166.0, 165.6, 165.4, 133.3, 133.2, 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.4, 129.3, 129.0, 128.4, 128.3, 99.1, 98.8, 95.9, 91.0, 72.2, 71.6, 71.5, 69.9, 69.9, 69.3, 69.3, 68.8, 68.5, 68.1, 67.5, 67.5, 67.3, 67.0, 66.6, 62.9, 62.6, 62.4, 60.3, 57.2, 56.8, 53.0, 52.9, 38.6, 38.3, 27.9, 27.8, 26.1, 25.7, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7,

20.6, 20.5.

HRMS (ESI⁻) [M+HCOO]⁻ calcd for C₄₅H₅₂NO₂₄: 990.2885; found 990.2873.

[0323] 実施例 27-2

4-*O*-アセチル-2,3-*O*-ベンゾイル-6-*O*-[4,7,8,9-テトラ-*O*-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-D-ガラクトピラノース (式 G-12 で示される化合物)

実施例 27-1 に代えて、上記式 G-12 で示される化合物を本実施例のように合成した。プロプ-2-エン-1-イル 4-*O*-アセチル-2,3-*O*-ベンゾイル-6-*O*-[4,7,8,9-テトラ-*O*-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]- α -D-ガラクトピラノシド (式 G-11 で示される化合物) (5.0 g, 5.07 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (25 mL) を減圧、窒素置換を 3 回繰り返して、脱気操作を行った後、カルボニルクロロヒドリドトリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (II) (24.1 mg, 0.03 mmol) を加え、55-60°C で 3 時間攪拌した。HPLC により異性化反応終了を確認した後、20-25°C に冷却し、水 (5 mL) 及び 1,3-ジブロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (870 mg, 3.04 mmol) を加え (テトラヒドロフラン 5 mL にて洗い込み)、20-30°C で 1 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認した後、亜硫酸ナトリウム (255 mg) を含む 1% 食塩水 (25 mL) 及び酢酸エチル (50 mL) を加え、攪拌後、分液した。得られた有機層を 5% 食塩水 (25 mL) で洗浄し、有機層に精製白鷺 (2.0 g) を加え、1 時間攪拌後、ろ過して、酢酸エチル (50 mL) で洗浄した。得られた濾液を 6.5 mL まで減圧濃縮し、酢酸エチル (25 mL) を加え、脱水を目的に、再度 6.5 mL まで減圧濃縮した。2-プロパノール (100 mL) を加え、種晶を接種し、16 時間攪拌して結晶の

析出を確認後、得られたスラリー液を30 mLまで減圧濃縮した。スラリー液を0-5℃に冷却し、ろ過して、得られた固体を0-5℃の2-プロパノール(25 mL)で洗浄し、35℃で減圧乾燥して、4-O-アセチル-2,3-ジ-O-ベンゾイル-6-O-[4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-D-ガラクトピラノース(式G-12で示される化合物)(3.76 g, 収率78%)を白色結晶として得た(α/β 混合物)。

[0324] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) Major isomer: δ 7.98-8.03 (m, 2H), 7.89 (t, 2H, $J=8.9$ Hz), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39-7.34 (m, 4H), 5.92 (dd, 1H, $J=10.3, 2.9$ Hz), 5.82 (d, 1H, $J=3.4$ Hz), 5.68 (t, 1H, $J=2.3$ Hz), 5.59-5.48 (m, 2H), 5.37 (td, 1H, $J=7.5, 2.5$ Hz), 5.17 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 5.02 (d, 1H, $J=10.5$ Hz), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, $J=13.0, 6.0$ Hz), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H) .

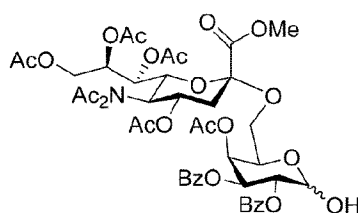
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) α/β mixture: 174.5, 173.8, 173.6, 171.7, 171.0, 170.5, 170.3, 170.3, 169.9, 169.8, 169.8, 169.6, 167.6, 167.3, 166.3, 166.0, 165.6, 165.4, 133.3, 133.2, 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.4, 129.3, 129.0,

128.4, 128.3, 99.1, 98.8, 95.9, 91.0, 72.2, 71.6, 71.5, 69.9, 69.9, 69.3, 69.3, 68.8, 68.5, 68.1, 67.5, 67.5, 67.3, 67.0, 66.6, 62.9, 62.6, 62.4, 60.3, 57.2, 56.8, 53.0, 52.9, 38.6, 38.3, 27.9, 27.8, 26.1, 25.7, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.5.

HRMS (ESI⁻) [M+HCOO]⁻ calcd for C₄₅H₅₃N O₂₄: 991.2958; found 990.2789.

[0325] 4-*O*-アセチル-2,3-ジ-*O*-ベンゾイル-6-*O*-[4,7,8,9-テトラ-*O*-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-D-ガラクトピラノース (式G-12で示される化合物) の結晶化による精製法

[化211]



G-12

[0326] 4-*O*-アセチル-2,3-ジ-*O*-ベンゾイル-6-*O*-[4,7,8,9-テトラ-*O*-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-D-ガラクトピラノース (式G-12で示される化合物) (3.00 g, 3.17 mmol, シアリル部 α/β 比=95.7/4.3) を酢酸エチル (4 mL) で溶解後、2-プロパノール (60 mL) を加え、25℃で攪拌した後、18 mL まで減圧濃縮した。スラリー液を0℃で3時間攪拌し、析出した結晶を濾過した。濾別した結晶を冷2-プロパノール (9 mL)

L) で洗浄して、40℃で減圧乾燥し、4-オ-アセチル-2,3-ジ-オ-ベンゾイル-6-オ-[4,7,8,9-テトラ-オ-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-D-ガラクトピラノース(式G-12で示される化合物)(2.66g, 収率88.7%, シアリル部 α/β 比=>99.9/N.D.)を白色結晶として得た。

[0327] [分析条件]

カラム: CAPCELL PAK ADME ϕ 4.6×150mm, 膜厚
3 μ m

波長: 220nm

オーブン: 40℃

溶離液: (A) 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、(B) アセトニトリル

グラジエント: 0-150m分 (B) 濃度40%

150.1分 (B) 濃度95%

155分 (B) 濃度95%

155.1分 (B) 濃度40%

160分 (B) 濃度40%

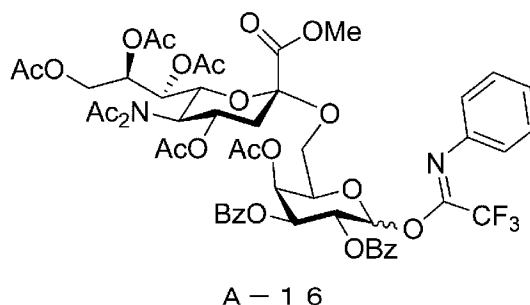
流速: 1mL/分

インジェクション: 5 μ L

[0328] 実施例28

4-オ-アセチル-2,3-ジ-オ-ベンゾイル-6-オ-[4,7,8,9-テトラ-オ-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-1-オ-(2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-ガラクトピラノース(式A-16で示される化合物)

[化212]



[0329] (小工程V-11)

4-O-アセチル-2,3-ジ-O-ベンゾイル-6-O-[4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-D-ガラクトピラノース(式G-12で示される化合物)(20.0g, 21.1mmol)を500mLナスフラスコに加え、ジクロロメタン(200mL)及びモレキュラーシーブ4A粉末(10 μ m以下, 10.0g)を加えて、0℃まで冷却した。窒素下、同温にてN-メチルイミダゾール(1.91g, 23.3mmol)及び2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド(4.39g, 21.1mmol)を加え、室温に昇温して24時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認した後、反応液をフィルターろ過し、ジクロロメタン(100mL)にて洗浄した。ろ液をジクロロメタンにて充填した中性シリカゲルパッド(シリカゲル60N, 関東化学製, 粒子径: 40-50 μ m, 60g)でろ過し、100mLずつ分取した。シリカゲルパッドを酢酸エチル/ジクロロメタン(1:9, 1000mL, 200mLずつ分取)にて洗浄し、選定フラクションを減圧濃縮することで、4-O-アセチル-2,3-ジ-O-ベンゾイル-6-O-[4,7,8,9-テトラ-O-アセチル-3,5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-1-O-(2,2,2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-ガラクトピラノース(式A-16で示される化合物)(20.1g, 収率85%)を白色アモルファスとして得

た。

[0330] ^1H -NMR (500MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, 2H, $J=8.3, 1.4\text{ Hz}$), 7.91–7.88 (m, 2H), 7.59–7.56 (m, 1H), 7.51 (tt, 1H, $J=9.7, 2.4\text{ Hz}$), 7.44–7.34 (m, 4H), 7.12 (t, 2H, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.01 (t, 1H, $J=7.4\text{ Hz}$), 6.82 (brs, 1H), 6.43 (brs, 2H), 5.87–5.77 (m, 3H), 5.52 (td, 1H, $J=11.0, 5.0\text{ Hz}$), 5.38–5.34 (m, 1H), 5.18 (dd, 1H, $J=8.6, 1.7\text{ Hz}$), 4.95 (dd, 1H, $J=10.0, 2.0\text{ Hz}$), 4.53 (brs, 1H), 4.29 (dd, 1H, $J=12.6, 2.9\text{ Hz}$), 4.21–4.09 (m, 3H), 4.04 (dd, 1H, $J=10.0, 6.0\text{ Hz}$), 3.84 (s, 3H), 3.53 (dd, 1H, $J=10.3, 7.4\text{ Hz}$), 2.76 (dd, 1H, $J=12.9, 5.4\text{ Hz}$), 2.39 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.86 (dd, 1H, $J=13.0, 11.0\text{ Hz}$). ^{13}C -NMR (125MHz, CDCl_3) δ 174.5, 173.5, 170.5, 170.1, 169.8, 169.7, 169.6, 167.2, 165.5, 165.4, 165.3, 142.9, 133.6, 133.3, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 124.2, 119.0, 98.7, 98.5, 70.4, 69.8, 68.3, 68.2, 67.5, 67.5, 66.9, 66.7, 62.0, 61.7, 60.3, 56.9, 53.7, 52.9, 38.7, 31.7, 29.2, 27.9, 26.0, 25.8, 21.0, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{59}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{22}$: 1134.3537; found 1134.3564.

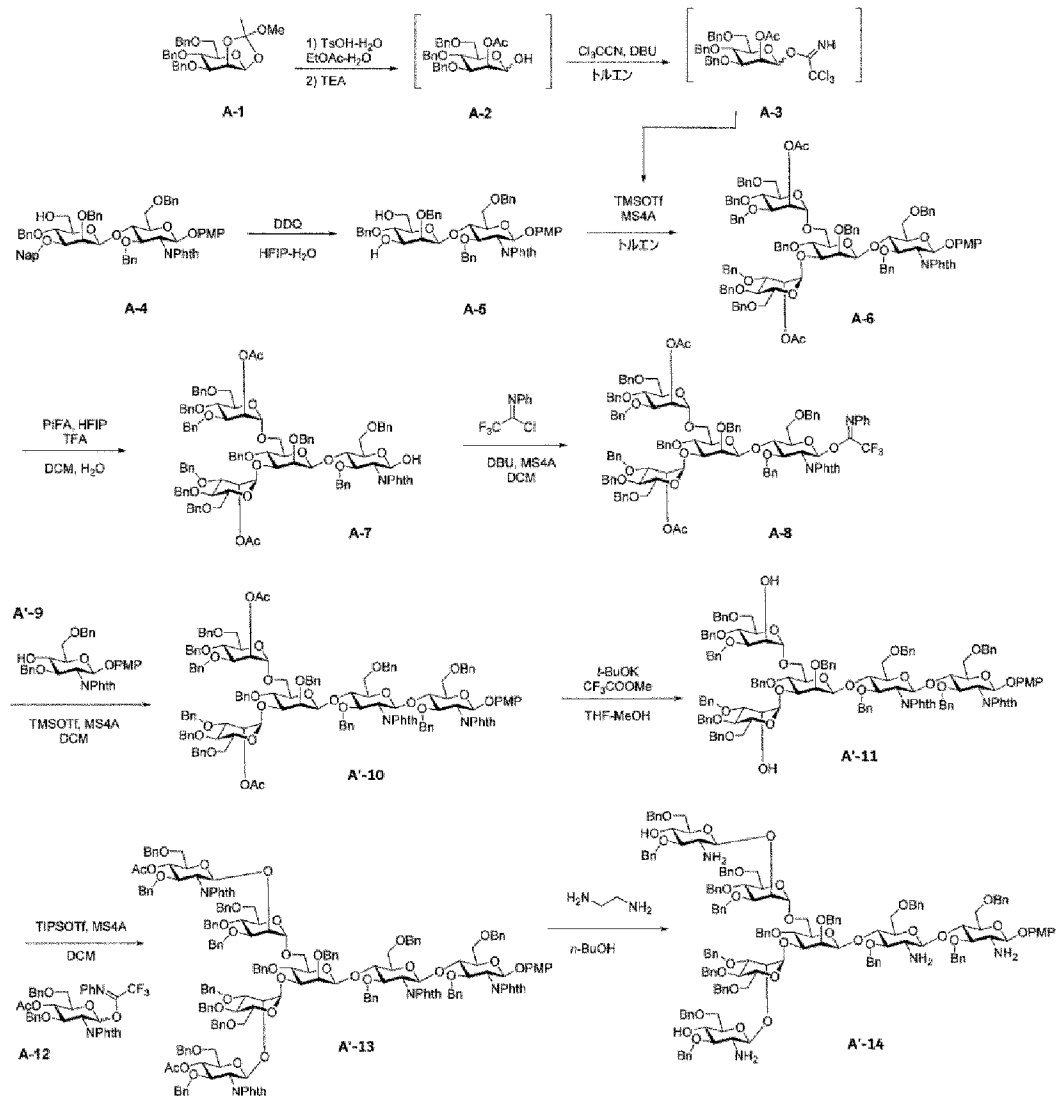
下記文献とスペクトルの一致を確認した。文献4) J. Org. Chem. 2016, 81, 10600–10616.

[0331] <式A' - 22で示される化合物の合成>

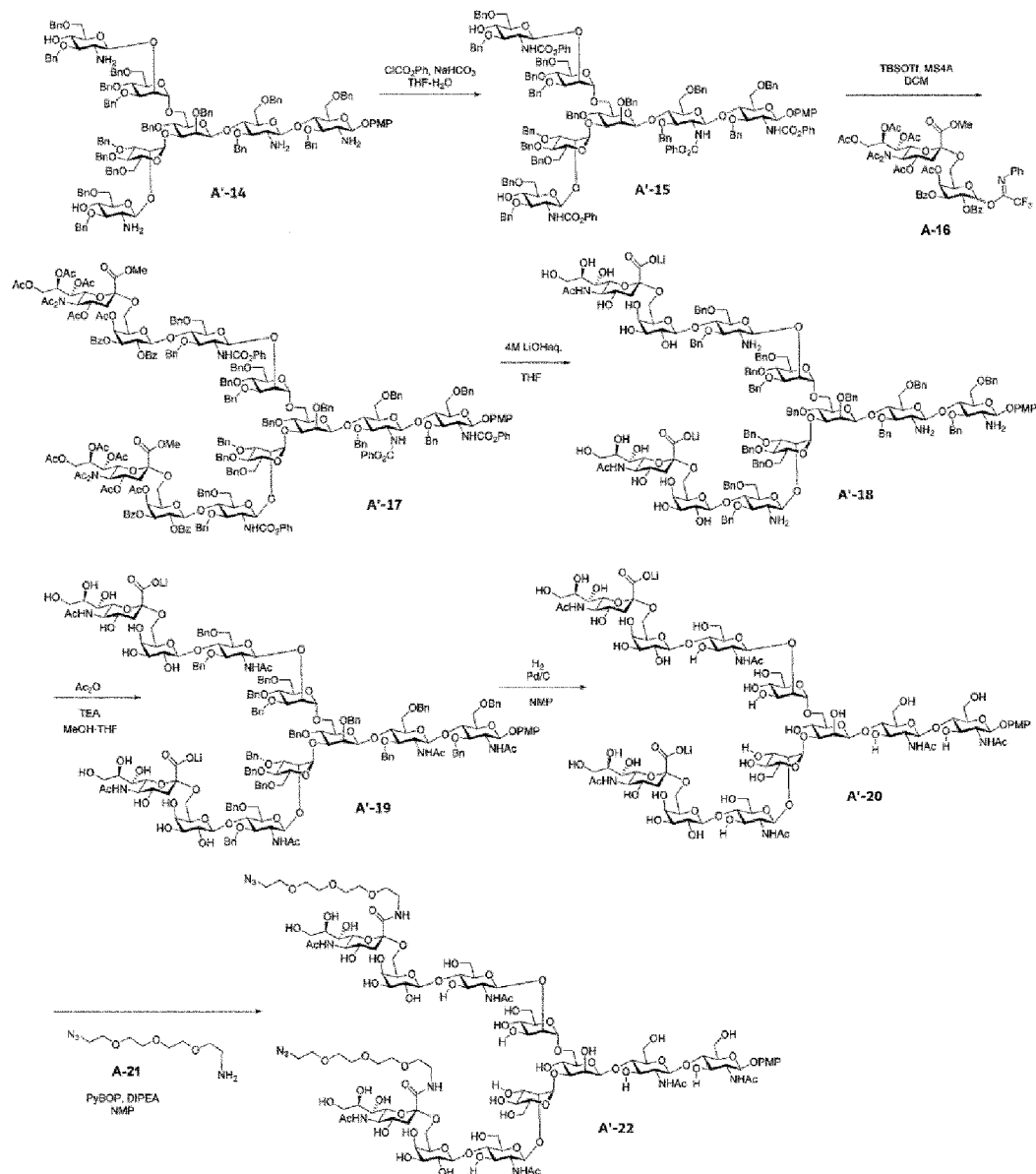
R₁がメトキシフェニルである式A - 22で示される化合物（すなわち、式A' - 22で示される化合物）を以下の合成スキーム4に従って合成した。

[合成スキーム4]

[化213]

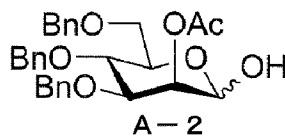


[化214]



[0332] 実施例 29

[化215]

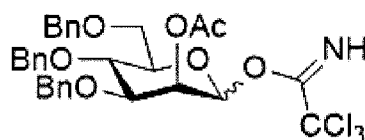


[0333] 3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル-1, 2-*O*-(1-メトキシエチリデン)- β -D-マンノピラノース (式A-1で示される化合物) (40.0 g, 78.9 mmol) を1 L 4 径フラスコに添加後、酢酸エチル (400

mL)を加えた。窒素雰囲気下、室温にて水(2 mL)及びp-TsOH・H₂O(45 mg, 0.237 mmol)を添加し、同温にて6時間撹拌した。HPLCにより反応終了を確認後、トリエチルアミン(7.99 g, 78.9 mmol)を加え、同温にて終夜撹拌した。HPLCによりアセチル基の転移終了を確認後、反応液に5%重曹水(400 mL)を加え分液した。有機層に20%食塩水(200 mL)を加え分液した。有機層を80 mLまで減圧濃縮し、トルエン(400 mL)を加えて、液量80 mLまで減圧濃縮した。再度、トルエン(400 mL)を加えて、液量80 mLまで減圧濃縮した。脱水トルエン(120 mL)を加え、2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-D-マンノピラノース(式A-2で示される化合物)のトルエン溶液を無色溶液として取得した。

[0334] 実施例30

[化216]

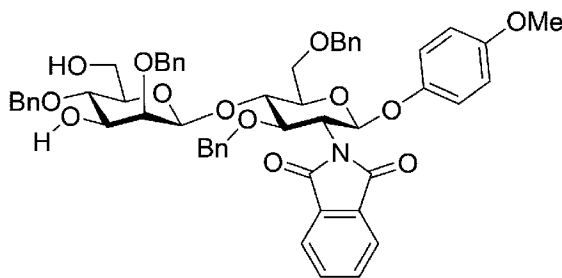


A-3

2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-D-マンノピラノース(式A-2で示される化合物)のトルエン溶液(78.9 mmol)を1 Lフラスコに加え、トリクロロアセトニトリル(12 mL, 118 mmol)及びDBU(119 μ L, 0.789 mmol)を加えた。窒素下、0℃にて2時間撹拌した。HPLCにより反応終了を確認後、0℃にて反応液に酢酸(45 μ L, 0.789 mmol)を加え、2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-1-O-(2, 2, 2-トリクロロエタニミドイル)-D-マンノピラノース(式A-3で示される化合物)のトルエン溶液(78.9 mmol)を褐色溶液として取得した。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0335] 実施例31

[化217]



A-5

[0336] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-4-*O*-{2, 4-ジ-*O*-ベンジル-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-D-マンノピラノシル}-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシド (式A-4で示される化合物) (20.0 g, 18.5 mmol) を1 L 4径フラスコに加え、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (160 mL) に溶解させ、水 (16 mL) を加えた。窒素下、-20℃にて2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (4.63 g, 20.4 mmol) を加え、同温にて6時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、亜硫酸ナトリウム (1.17 g, 9.25 mmol) を水 (10 mL) に溶解した水溶液を加え、終夜攪拌した。ジクロロメタン (300 mL) を加え、亜硫酸ナトリウム (4 g) 及び炭酸水素ナトリウム (4 g) を水 (200 mL) に溶解した水溶液にて分液洗浄後、有機層を60 mLまで減圧濃縮し、酢酸エチル (300 mL) を加えた。5%重曹水 (200 mL) 及び20%食塩水 (100 mL) で有機層を洗浄後、40 mLまで減圧濃縮し、トルエン (400 mL) を加え、40 mLまで減圧濃縮した。トルエン (100 mL) を加え、シリカゲル60N (関東化学製、粒子径: 40-50 μm、60 g) を添加した。攪拌下、ヘプタン (40 mL) を30分間かけて滴下し、目的物をシリカゲルに吸着させた後、ろ過した。トルエン/ヘプタン (7/2, 400 mL) にてシリカゲルを洗浄後 (ろ液は廃棄)、酢酸エチル/トルエン (1/1, 700 mL) にて、目的物を脱着した。

ろ液を減圧濃縮し、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-4-*O*-(2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式 A-5 で示される化合物) (17.8 g, 収率: >99%) を白色アモルファスとして得た。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (br, 4H), 7.27–7.37 (m, 15H), 6.89–6.96 (m, 5H), 6.83 (ddd, $J=9.5, 4.0, 2.5$ Hz, 2H), 6.70 (ddd, $J=9.0, 4.0, 2.5$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.42–4.46 (m, 2H), 4.33 (dd, $J=10.5, 8.5$ Hz, 1H), 4.09 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.69–3.79 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.65 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 3.51 (td, $J=9.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.44–3.48 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.29 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J=6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 155.6, 151.0, 138.54, 138.46, 138.3, 137.8, 134.1, 131.8, 128.8, 128.6, 128.3, 128.21, 128.19, 128.15, 128.1, 128.0, 127.5, 127.4, 123.6, 118.9, 114.6, 101.5, 97.9, 79.1, 78.5, 77.3, 76.7, 75.6, 75.4, 75.3, 74.9, 74.8, 74.4, 73.9, 68.5, 62.5, 55.8.

HRMS (ESI⁻) $[\text{M-H}]^-$ calc'd for $\text{C}_{55}\text{H}_{54}\text{NO}_{13}$: 93

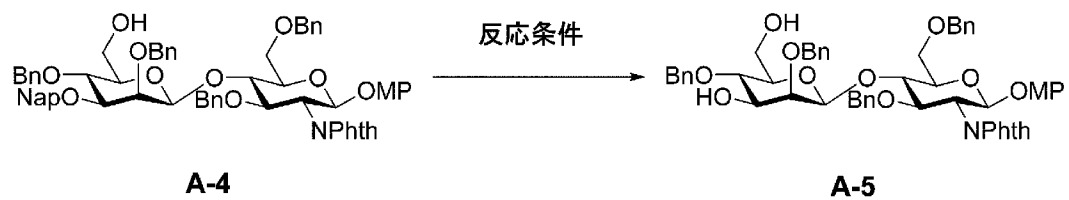
6. 3601 ; found 936. 3592.

下記文献とスペクトルの一致を確認した。

文献1) Org. Biomol. Chem., 2018, 16, 4720–4727.

[0338] さらに、反応条件を変えて、式A-4で表される化合物から式A-5で表される化合物を合成した。以下の表に、各反応条件及び式A-5で表される化合物の収率（HPLCで測定）を示す。

[化218]



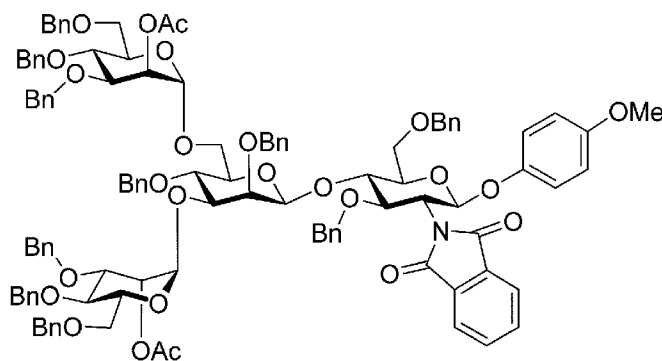
[表1]

Entry	反応条件	HPLC PAR (式A-5化合物) (%)
1	DDQ, KH ₂ PO ₄ , CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O, 室温	85.5
2	DDQ, HFIP, H ₂ O, 0℃	94.0
3	4M HCl/EtOAc, HFIP, CH ₂ Cl ₂ , 室温	19.2
4	H ₂ , Pd/C, EtOH, THF, 50℃	43.7

- ・Entry 1：従来法の条件において中程度の収率で反応が進行した
- ・Entry 2：HFIPを用いることで高収率で反応が進行した。
- ・Entry 3, 4：酸及び水素化分解による脱保護は低収率の結果となった。

[0339] 実施例32

[化219]



A-6

[0340] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-4-O-(2, 4-ジ-O-ベンジル-β-D-マンノピラノシル)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシド (式 A-5 で示される化合物) (17.8 g, 18.9 mmol) 及び 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-1-O-(2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル)-D-マンノピラノース (式 A-3 で示される化合物) のトルエン溶液 (66.1 mmol 相当) を 1 L 4 径フラスコに加え、トルエン (178 mL) 及びモレキュラーシーブ 4 A 粉末 (10 μm 以下, 2.7 g) を加えた。窒素下、-20℃にてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.683 mL, 3.78 mmol) を 1 時間かけて滴下し、同温にて 1 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認後、トリエチルアミン (1.06 mL, 7.56 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液をセライトろ過後、アセトニトリル (178 mL) にて洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、濃縮残渣を得た (濃縮残渣を原料 12.8 g 分と 5.0 g 分に 2 分割した)。原料 12.8 g 分の残渣にアセトニトリル (256 mL (なお、原料 5.0 g 分も同様に処理した)) を加え、逆相用シリカゲル 120 RP-18 (関東化学製、粒子径: 40-50 μm, 38.4 g) を添加した。水 (128 mL) を 30 分間かけて滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル/水 (2/1, 1.53 L) 及びアセトニトリル/水 (3/1, 512 mL

）の順にて固相を洗浄後（濾液は廃棄）、アセトニトリル（１．０２Ｌ）にて目的物を脱着させた。ろ液を減圧濃縮することで、４－メトキシフェニル ２－Ｏ－アセチル－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－ α －Ｄ－マンノピラノシル－（１→３）－〔２－Ｏ－アセチル－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－ α －Ｄ－マンノピラノシル－（１→６）〕－２，４－ジ－Ｏ－ベンジル－ β －Ｄ－マンノピラノシル－（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－ β －Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ－６で示される化合物）（１９．６ｇ（別途合成品８．１ｇ），単離収率７７％）を白色アモルファスとして得た。

[0341] $^1\text{H-NMR}$ （５００ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ ７．６３－６．６０（ｍ，５

８

Ｈ），５．５４（ｄ， $J=8.4\text{ Hz}$ ，１Ｈ），５．４９（ｄｄ， $J=3.2, 2.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），５．３４（ｂｒｔ， $J=3.2\text{ Hz}$ ，１Ｈ），５．１３（ｂｒｄ， $J=1.6\text{ Hz}$ ，１Ｈ），５．０５（ｄ， $J=12.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），４．９１－４．７８（ｍ，６Ｈ），４．６９（ｄ， $J=11.2\text{ Hz}$ ，１Ｈ），４．６３－４．５５（ｍ，６Ｈ），４．４８－４．３２（ｍ，９Ｈ），４．２１（ｔ， $J=11.2\text{ Hz}$ ，２Ｈ），４．０７（ｔ， $J=9.6\text{ Hz}$ ，１Ｈ），４．００－３．７３（ｍ，９Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），３．６８－３．５１（ｍ，８Ｈ），３．４４（ｂｒｄ， $J=8.0\text{ Hz}$ ，１Ｈ），３．２１（ｂｒｄ， $J=9.6\text{ Hz}$ ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ）．

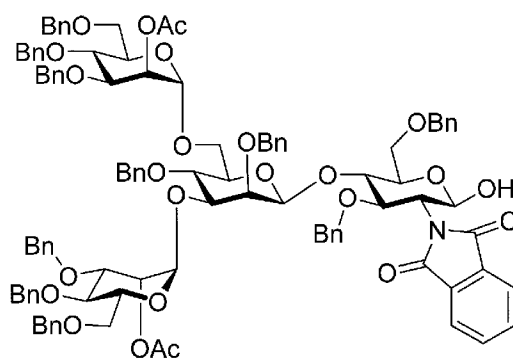
$^{13}\text{C-NMR}$ （１２５ＭＨｚ， CDCl_3 ） δ １７０．２，１７０．０，１５５．４，１５１．０，１３８．９，１３８．７，１３８．６，１３８．５，１３８．２，１３８．１，１３８．０，１３７．９，１３３．７，１３１．７，１２８．７，１２８．５，１２８．４，１２８．３，１２８．２，１２７．９，１２７．９，１２７．８，１２７．７，１２７．６，１２７．５，１２７．５，１２７．１，１２３．４，１１８．８，１１４．４，１０１．９，９９．８，９８．５，９７．７，

81. 3, 79. 5, 78. 2, 78. 0, 77. 9, 76. 9, 76. 6, 75.
 2, 75. 2, 75. 1, 74. 9, 74. 7, 74. 5, 74. 4, 74. 2,
 74. 2, 73. 6, 73. 5, 73. 4, 72. 4, 72. 0, 71. 9, 71.
 4, 69. 4, 69. 4, 68. 8, 68. 8, 68. 3, 66. 7, 55. 7, 21
 . 2, 20. 9.

HRMS (ESI⁺) [M+NH₄]⁺ calcd for C₁₁₃H₁₁₉N₂O₂₅: 1903. 8096; found 1903. 8075.

[0342] 実施例 33

[化220]



A-7

[0343] 4-メトキシフェニル 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式 A-6 で示される化合物) (27. 7 g, 14. 6 mmol) を 1 L 4 径 フラスコに加え、ジクロロメタン (222 mL)、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (139 mL) 及び水 (14 mL) を加えた。窒素下、-2℃にて [ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード] ベンゼン (12. 6 g, 29. 2 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (3. 36 mL, 43. 8 mmol) を添加し、同温にて 21 時間攪拌した。HPLC によ

り反応終了を確認後、炭酸水素ナトリウム（13.9 g）及び亜硫酸ナトリウム（13.9 g）を水（277 mL）に溶解した水溶液で2回洗浄後、20%食塩水（138 mL）を加え洗浄した。得られた有機層を55 mLまで減圧濃縮後、トルエン（693 mL）を加え、55 mLまで再度減圧濃縮した。トルエン（97 mL）及びジクロロメタン（42 mL）を加え、シリカゲル60N（関東化学製、粒子径：40–50 μ m, 83 g）を添加した。ヘプタン（166 mL）を30分間かけて滴下し、目的物をシリカゲルに吸着させた後、ろ過した。ジクロロメタン／ヘプタン（1／3, 277 mL）にて洗浄し（濾液は廃棄）、酢酸エチル／ジクロロメタン（1／4, 970 mL）にて、目的物を固相から脱着した。ろ液を減圧濃縮することで、2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-（1 $\rightarrow$ 3）- [2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-（1 $\rightarrow$ 6）] -2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-（1 $\rightarrow$ 4）-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-（1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル）- β -D-グルコピラノース（式A-7で示される化合物）（28.1 g, 収率>99%）を白色アモルファスとして得た。

[0344] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) σ 7.73–7.44 (m, 4 H), 7.40–7.07 (m, 44 H), 6.84–6.60 (m, 6 H), 5.48 (dd, $J=3.2, 2.0$ Hz, 1 H), 5.36 (brt, $J=2.8$ Hz, 1 H), 5.21 (brs, 1 H), 5.13 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H), 4.88–4.76 (m, 5 H), 4.70 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H), 4.63–4.36 (m, 14 H), 4.26–4.19 (m, 2 H), 4.10–3.43 (m, 20 H), 3.26–3.19 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.89 (s, 3 H).

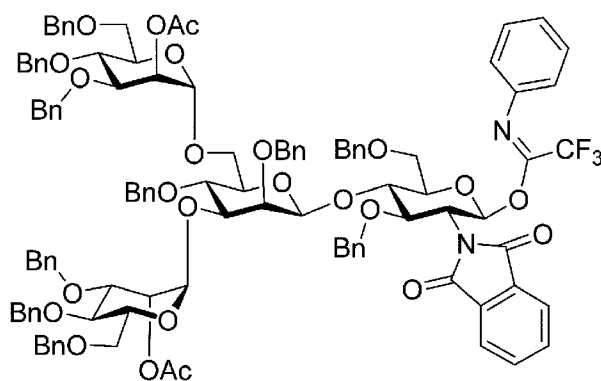
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) σ 170.1, 167.9, 149.5, 138.6, 138.6, 138.5, 138.4, 138.3

, 137.9, 137.9, 137.7, 133.6, 131.5, 128.6, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4, 127.4, 127.3, 126.9, 123.1, 116.1, 101.0, 99.5, 97.9, 92.8, 80.9, 78.3, 78.0, 77.8, 76.0, 74.9, 74.9, 74.8, 74.5, 74.2, 74.1, 74.0, 73.9, 73.5, 73.4, 73.2, 72.2, 71.8, 71.6, 71.2, 69.1, 68.6, 68.3, 68.2, 66.5, 57.5, 21.0, 20.8.

HRMS (ESI⁺) [M+NH₄]⁺ calcd for C₁₀₆H₁₁₃N₂O₂₄⁺: 1798.7711; found 1798.7690.

[0345] 実施例34

[化221]



A-8

[0346] 2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノース (式A-7で示される化合物) (28.1 g, 15.7 mmol) を1 L 4径フラスコに加え、ジクロロ

メタン (422 mL)、モレキュラーシーブ4A粉末 (10 μ m以下, 14.1 g)を加えて、0℃まで冷却した。窒素下、同温にてN-メチルイミダゾール (1.51 mL, 18.8 mmol)及び2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド (2.74 mL, 17.2 mmol)を加え、24時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認できなかったため、N-メチルイミダゾール (125 μ L, 1.57 mmol)及び2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド (250 μ L, 1.57 mmol)を加え、0℃にて2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにて充填した中性シリカゲルパッド (シリカゲル60N, 関東化学製, 粒子径: 40–50 μ m, 84 g)でろ過した。シリカゲルパッドを10%酢酸エチル/ジクロロメタン (840 mL, 140 mLずつ分取)にて洗浄し、主留を減圧濃縮することで、2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 3) - [2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 6)] - 2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) - 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - 1-O- (2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル) - β -D-グルコピラノース (式A-8で示される化合物) (28.2 g, 収率91%)を白色アモルファスとして得た。

[0347] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) σ 7.64 (m, 4H), 7.41–7.09 (m, 47H), 7.01 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.69–6.59 (m, 5H), 5.49 (dd, $J=3.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.35 (brt, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.13 (brd, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.91–4.78 (m, 5H), 4.69 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 4.63–4.53 (m, 6H), 4.48–4.36 (m, 8H), 4.36–4.06 (m, 5H),

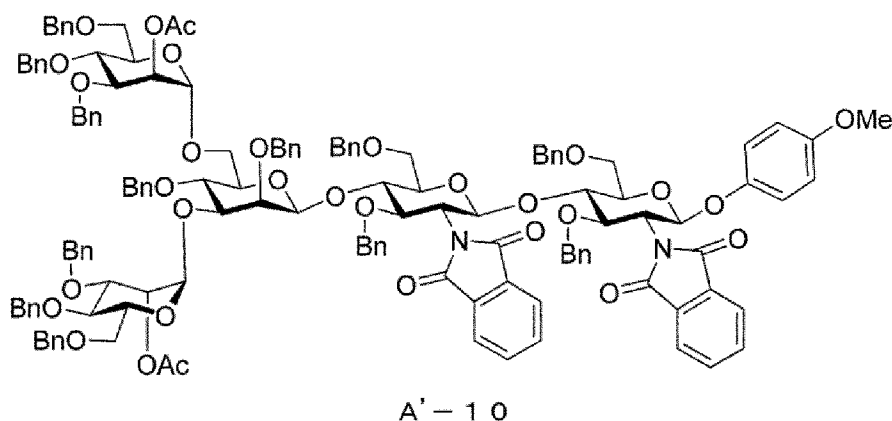
3.98 (dd, $J=9.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.95–3.61 (m, 13H), 3.57–3.44 (m, 4H), 3.16 (brd, $J=9.6$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 170.0, 169.8, 138.6, 138.5, 138.4, 138.3, 137.9, 137.9, 137.8, 137.8, 137.7, 137.6, 133.6, 131.4, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 128.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.3, 127.3, 126.9, 125.2, 123.3, 101.6, 99.6, 98.2, 81.1, 78.6, 78.0, 77.7, 77.2, 76.0, 75.5, 75.0, 74.9, 74.9, 74.8, 74.7, 74.5, 74.3, 74.2, 74.0, 73.5, 73.3, 73.3, 72.2, 71.8, 71.8, 71.2, 69.3, 68.6, 68.6, 68.1, 66.4, 60.3, 54.6, 21.4, 21.0, 21.0, 20.7, 14.1.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ calcd for $\text{C}_{114}\text{H}_{117}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_{24}^+$: 1969.8007; found 1969.7983.

[0348] 実施例 35

[化222]



[0349] 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)- β -D-グルコピラノース(式A-8で示される化合物)(28.2g, 14.4mmol)及び4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A'-9で示される化合物)(10.3g, 17.3mmol)を1L4径フラスコに加え、ジクロロメタン(424mL)及びモレキュラーシーブ4A粉末(8.50g)を加えた。窒素下、-7℃にてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(392 μ L, 2.16mmol)を5分間かけて滴下し、同温にて1時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、トリエチルアミン(802 μ L, 5.76mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、アセトニトリル(283mL)にて洗浄した。ろ液を56mLまで減圧濃縮し、アセトニトリル(283mL)及び逆相用シリカゲル120RP-18(関東化学製、粒子径:40-50 μ m, 85g)を加えた。30分間かけて水(254mL)を滴下し、目的物を固相に吸着させ、ろ過した。アセトニトリル/水(4/3, 283mL)、アセトニトリル/水(3/1, 848mL)の順にて洗浄し(濾液は廃棄)、アセトニトリル(1.13L)にて目的物を脱着した。ろ液を減圧濃縮し、トルエン(283mL)にて2度共沸することで4-メトキシフェニル 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2

ーデオキシー（1，3－ジオキソ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル）－ β －D－グルコピラノシル－（1 $\rightarrow$ 4）－3，6－ジ－O－ベンジル－2－デオキシー（1，3－ジオキソ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル）－ β －D－グルコピラノシド（式A'－10で示される化合物）（31.0g，91%）を白色アモルファスとして得た。

[0350] ^1H －NMR（500MHz， CDCl_3 ） σ 7.78－7.48（m，8H），7.42（d， $J=7.6\text{Hz}$ ，2H），7.35－7.01（m，49H），6.98－6.84（m，4H），6.77－6.53（m，9H），5.50（dd， $J=3.2$ ， 1.6Hz ，1H），5.42（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），5.32（dd， $J=2.8$ ， 2.0Hz ，1H），5.21（dt， $J=8.4$ ， 4.4Hz ，1H），5.14（d， $J=1.2\text{Hz}$ ，1H），5.04（d， $J=12.0\text{Hz}$ ，1H），4.88－4.76（m，6H），4.68（d， $J=6.8\text{Hz}$ ，1H），4.63－4.60（m，3H），4.57－4.51（m，4H），4.48－4.32（m，11H），4.25－4.13（m，4H），4.06（dt， $J=10.0$ ， 4.0Hz ，1H），4.00－3.57（m，19H），3.55－3.34（m，5H），3.18（brt， $J=9.2\text{Hz}$ ，2H），2.09（s，3H），1.80（s，3H）

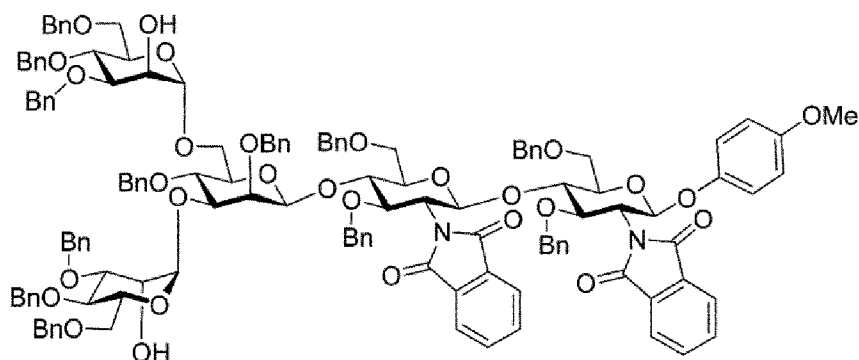
^{13}C －NMR（ CDCl_3 ） σ 170.2，169.9，168.2，167.5，155.3，150.9，138.9，138.8，138.7，138.6，138.4，138.1，138.1，138.0，138.0，137.9，133.9，133.7，133.6，131.9，131.7，131.6，128.7，128.5，128.5，128.5，128.4，128.3，128.2，127.9，127.9，127.8，127.8，127.7，127.6，127.5，127.4，127.0，123.6，123.3，123.2，118.7，114.3，102.1，99.7，98.4，97.5，97.2，81.2，79

. 8, 78. 2, 78. 0, 77. 8, 77. 4, 76. 7, 76. 1, 75. 1, 75. 1, 74. 9, 74. 7, 74. 7, 74. 6, 74. 3, 74. 1, 73. 6, 73. 4, 73. 2, 72. 7, 72. 4, 72. 0, 71. 9, 71. 3, 69. 1, 68. 8, 68. 2, 68. 1, 67. 7, 66. 6, 56. 6, 55. 7, 55. 6, 31. 1, 21. 1, 20. 8.

HRMS (ESI⁺) [M+HNEt₃]⁺ calcd for C₁₄₇H₁₅₆N₃O₃₁⁺: 2459. 0717; found 2459. 0720.

[0351] 実施例 36

[化223]



A' - 11

[0352] 4-メトキシフェニル 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 3) - [2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 6)] - 2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) - 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) - 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) - β -D-グルコピラノシド (式A' - 10で示される化合物) 31. 0 g, 13. 1 mmol) を1 L 4径フラスコに加え、テトラヒドロフラン (124 mL)、メタノール (62 mL) 及びトリフルオロ酢酸メチル (1. 31 mL, 13. 1

mmol)を加えた。窒素下、室温にて5分間攪拌した後、1M t-ブトキシカリウムのテトラヒドロフラン溶液(6.6 mL, 6.6 mmol)を加えて、50℃にて2時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、室温まで冷却した。酢酸(754 μ L, 13.1 mmol)を加えた後、酢酸エチル(311 mL)を加え、5%食塩水(311 mL)にて2回有機層を洗浄した。有機層を62 mLまで減圧濃縮し、トルエン(466 mL)を加え、62 mLまで減圧濃縮し、トルエン(466 mL)を加え、62 mLまで再度減圧濃縮した。トルエン(155 mL)を加え、シリカゲル60N(93.3 g, 関東化学製, 粒子径: 40–50 μ m)を添加した。ヘプタン(93 mL)を30分間かけて滴下して、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。トルエン/ヘプタン(7/3, 622 mL)にて洗浄後(ろ液は廃棄)、酢酸エチル/トルエン(1/2, 1.1 L)にて目的物を固相より脱着した。得られた脱着液を減圧濃縮することで、4-メトキシフェニル 3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A'-11で示される化合物)(27.7 g, 92%)を白色アモルファスとして得た。

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ 7.78–7.41 (m, 10H), 7.35–7.08 (m, 48H), 6.97–6.95 (m, 2H), 6.85–6.83 (m, 2H), 6.77–6.56 (m, 10H), 5.44 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.24 (dd, $J=5.6, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 5.16 (d, $J=0.8\text{ Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=11.6\text{ Hz}$, 1H), 4.96 (d, $J=13.2\text{ Hz}$, 1H), 4.9

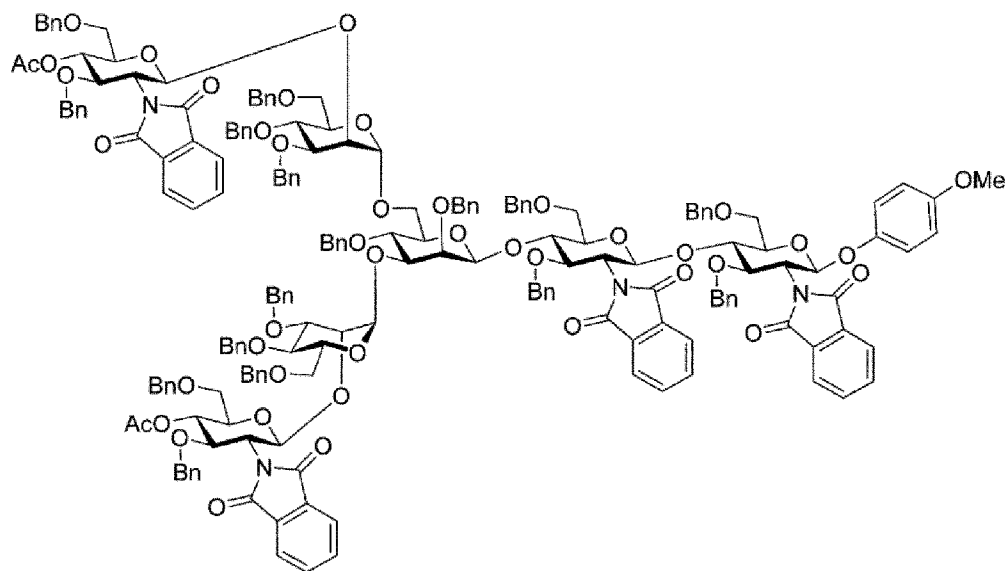
3 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.63–4.30 (m, 20H), 4.22–4.16 (m, 4H), 4.07 (dd, $J=2.4, 5.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.97–3.36 (m, 25H), 3.19 (brt, $J=10$ Hz, 2H), 2.38 (brs, 1H), 2.13 (d, $J=2.4$ Hz, 1H)

^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 168.2, 167.4, 155.1, 150.8, 138.9, 138.8, 138.4, 138.4, 138.2, 138.2, 138.0, 137.9, 137.8, 137.7, 133.8, 133.5, 131.7, 131.4, 128.5, 128.4, 128.4, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2, 126.8, 123.5, 123.2, 123.0, 118.5, 114.1, 101.7, 101.4, 99.7, 97.3, 97.1, 81.6, 79.9, 79.6, 79.2, 78.2, 77.2, 76.8, 76.0, 74.9, 74.8, 74.7, 74.6, 74.5, 74.2, 74.0, 73.4, 73.2, 73.1, 72.6, 72.0, 71.9, 71.4, 71.1, 69.1, 68.7, 68.5, 67.9, 67.7, 67.6, 66.3, 56.4, 55.5, 55.4.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+\text{HNEt}_3]^+$ calcd for $\text{C}_{143}\text{H}_{152}\text{N}_3\text{O}_{29}^+$: 2375.0506; found 2375.0514.

[0354] 実施例37

[化224]



A' - 13

[0355] 4-メトキシフェニル 3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式A' - 11で示される化合物) (27.7 g, 12.1 mmol)、4-O-アセチル-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-O-[2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル]- β -D-グルコピラノシド (式A - 12で示される化合物) (25.7 g, 36.3 mmol) を1 L 4径フラスコに加え、ジクロロメタン (277 mL) 及びモレキュラーシーブ4 A粉末 (10 μ m以下, 8.3 g) を加えた。窒素下、-62℃にてトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (973 μ L, 3.63 mmol)

) を 5 分間かけて滴下し、同温にて 8 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認できなかったため、トリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (486 μ L, 1.81 mmol) を 5 分間かけて滴下し、同温にて 3 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認できなかったため、トリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (486 μ L, 1.81 mmol) を 5 分間かけて滴下し、 -20°C にて 11 時間攪拌した。トリエチルアミン (1.35 mL, 9.68 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液をセライトろ過し、アセトニトリル (277 mL) にて洗浄した。ろ液を 55 mL まで減圧濃縮し、アセトニトリル (277 mL) 及び逆相用シリカゲル 120RP-18 (関東化学製、粒子径: 40–50 μ m, 83.1 g) を加えた。30 分間かけて水 (249 mL) を滴下し、固相に目的物を吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル/水 (4/3, 277 mL)、アセトニトリル/水 (3/1, 831 mL) の順にて固相を洗浄後 (洗浄液は廃棄)、アセトニトリル (1.1 L) にて目的物を固相から脱着させた。脱着液を減圧濃縮後、酢酸エチル (554 mL) を加えて、再度減圧濃縮することで、4-メトキシフェニル 4-O-アセチル-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[4-O-アセチル-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2,4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式

A' - 13で示される化合物) (39.1 g, 97%) を白色アモルファスとして得た。

備考) -78℃条件、トリフルオロメタンスルホン酸t-ブチルジメチルシリルをルイス酸として用いた場合において、反応速度の向上が確認された。反応温度は昇温せず(-78℃保持)、反応終了を確認するまで、ルイス酸0.15当量の追加する操作により、再現性良く反応が進行した。

[0356] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ 7.85–7.41 (m, 17H), 7.41–6.6.86 (m, 73H), 6.81–6.75 (m, 3H), 6.73–6.56 (m, 7H), 5.43 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.18 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 5.05 (dt, $J=12.8, 9.6\text{ Hz}$, 2H), 4.96–4.73 (m, 9H), 4.68–3.84 (m, 39H), 3.80–3.13 (m, 27H), 2.82 (dd, $J=11.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 2.77 (brd, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 2.70 (dt, $J=10.4, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 2.64 (dd, $J=10.4, 7.2\text{ Hz}$, 1H), 2.47 (dt, $J=9.6, 4.4\text{ Hz}$, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)

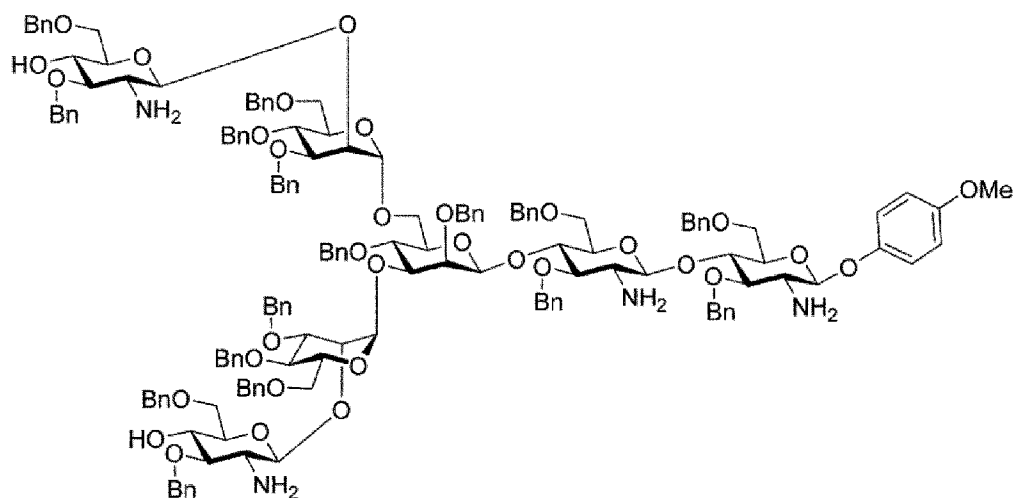
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) σ 169.5, 169.4, 169.3, 168.4, 168.0, 167.4, 167.1, 155.1, 150.7, 138.8, 138.7, 138.6, 138.4, 138.3, 138.2, 138.0, 138.0, 137.9, 137.6, 133.5, 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 129.0, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.6, 127.6, 127.5, 127.4, 127.4, 127.2, 127.2, 127.1, 127.0, 126.8, 126.0, 125.2, 123.4, 123.2, 118.5, 114.2, 101.7, 98.4, 97.8, 97.3, 96.9, 96.3, 95.8, 80.5, 79.6, 78.0, 77.6, 77.2, 76.5, 76.4, 75.9, 75.0

, 74.8, 74.5, 74.1, 73.9, 73.6, 73.5, 73.5, 73.4, 73.3, 73.2, 73.1, 72.8, 72.5, 72.4, 72.2, 72.1, 72.0, 71.9, 70.8, 70.3, 69.7, 69.5, 69.3, 67.9, 67.4, 66.8, 60.3, 56.5, 55.5, 55.4, 55.0, 54.9, 21.4, 21.0, 20.8, 20.8, 14.1.

HRMS (ESI⁺) [M+HNEt₃]⁺ calcd for C₂₀₃H₂₀₆N₅O₄₃⁺: 3401.4081; found 3401.4070.

[0357] 実施例 38

[化225]



A'-14

[0358] 4-メトキシフェニル 4-O-アセチル-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→3)-[4-O-アセチル-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル-β-D-マンノピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキ

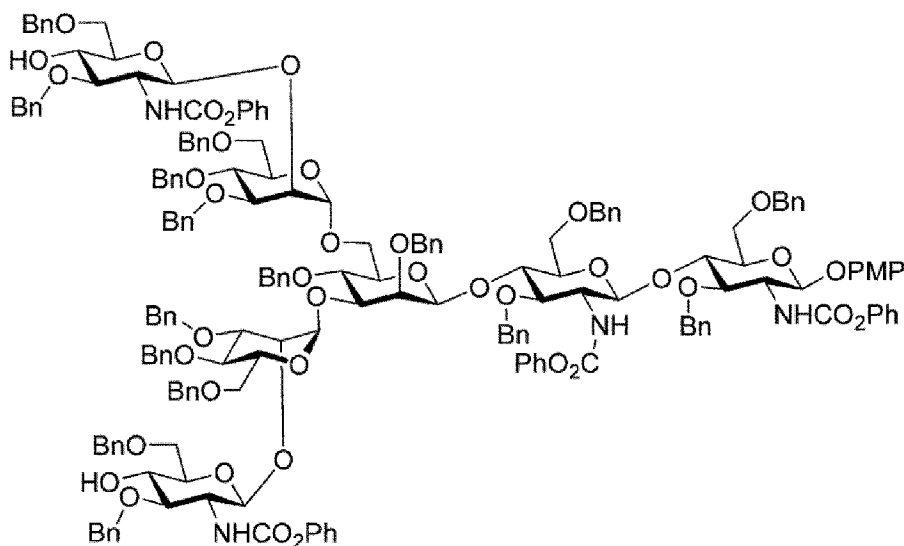
シー（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－
 イル）－β－Ｄ－グルコピラノシル－（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジ
 ル－２－デオキシ－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソイ
 ンドール－２－イル）－β－Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ’－１３で示され
 る化合物）（３６．１ｇ，１０．９ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（７２ｍＬ，
 ２ν）を１Ｌ４径フラスコに加え、１－ブタノール（１０８ｍＬ）を加えて
 窒素下、４０℃まで加温した。エチレンジアミン（１０８ｍＬ）を加えた後
 、９０℃に昇温して、１９時間攪拌した。ＨＰＬＣにより反応終了を確認後
 、室温まで冷却した。反応液を７２ｍＬまで減圧濃縮し、アセトニトリル（
 ３６１ｍＬ）及び逆相用シリカゲル１２０ＲＰ－１８（関東化学製、粒子径
 ：４０－５０μｍ，１０８ｇ）を加えた。３０分間かけて水（３６１ｍＬ）
 を滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル／水（
 １／１，９０３ｍＬ）にて洗浄後（洗浄液は廃棄）、アセトニトリル／テト
 ラヒドロフラン（９／１，１．４Ｌ）にて目的物を固相より脱着した。脱着
 液を７２ｍＬまで減圧濃縮し、テトラヒドロフラン（５４２ｍＬ）を加えて
 、減圧濃縮することで、４－メトキシフェニル ２－アミノ－３，６－ジ
 －Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシル－（１→２）－３
 ，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マンノピラノシル－（１→３）－
 [２－アミノ－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコ
 ピラノシル－（１→２）－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マン
 ノピラノシル－（１→６）]－２，４－ジ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－マンノ
 ピラノシル－（１→４）－２－アミノ－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デ
 オキシ－β－Ｄ－グルコピラノシル－（１→４）－２－アミノ－３，６－ジ
 －Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ’－１４
 で示される化合物）（２８．８ｇ，９７％）を白色アモルファスとして得た
 。

[0359] ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.41-7.04 (m, 80H), 6.9
 6 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.78 (d, J=9.0Hz, 2H)

, 5.12–5.09 (m, 3H), 4.94–4.34 (m, 33H), 4.07–3.33 (m, 36H), 3.28–2.98 (m, 9H), 2.84–2.75 (m, 5H).

[0360] 実施例 39

[化226]



A' - 15

[0361] 4-メトキシフェニル 2-アミノ-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→3)-[2-アミノ-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル-β-D-マンノピラノシル-(1→4)-2-アミノ-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2-アミノ-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (式 A' - 14 で示される化合物) (31.3 g, 11.6 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (63 mL) を 1 L 4 径フラスコに加え、テトラヒドロフラン (313 mL) 及び炭酸水素ナトリウム (4.78 g, 69.6 mmol) を水 (157 mL) に溶解した水溶液を加えた。クロロギ酸フェニル (5.26 mL, 51.0 mmol)

）を添加した後、1時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、酢酸エチル（313 mL）を加え、水（313 mL）にて有機層を2回洗浄した。有機層を20%食塩水（157 mL）で洗浄した。有機層を62 mLまで減圧濃縮し、トルエン（313 mL）を加え、62 mLまで減圧濃縮した。トルエン（157 mL）を加え、シリカゲル60N（93.3 g、関東化学製、粒子径：40–50 μ m）を添加した。ヘプタン（94 mL）を30分間かけて滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。トルエン／ヘプタン（7／3，626 mL）にて固相を洗浄後（洗浄液は廃棄）、酢酸エチル／トルエン（1／2，1.1 L）にて目的物を固相より脱着した。脱着液を減圧濃縮することで、4-メトキシフェニル 3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2,4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシド（式A' - 15で示される化合物）（34.8 g，94%）を白色アモルファスとして得た。

[0362] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ 7.53–6.90 (m, 104 H), 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.31–5.72 (m, 2 H), 5.19–4.19 (m, 42 H), 4.19–3.11 (m, 41 H), 2.89–2.69 (m, 3 H).

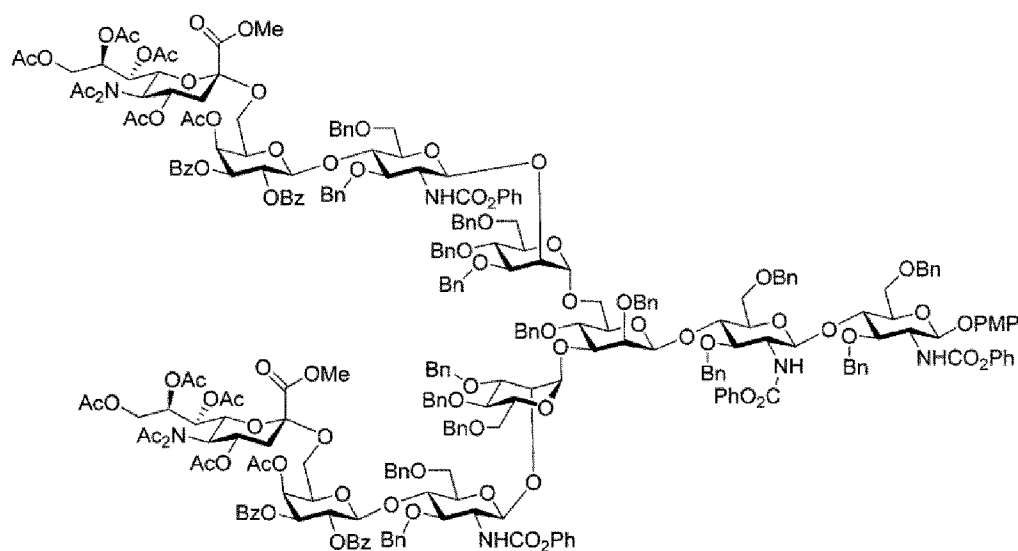
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) *inter alia* σ 155.1, 155.0, 154.8, 154.8, 154.7, 151.5, 151.2, 151.1, 151.0, 139.0, 138.9, 138.8, 138.7

, 138.7, 138.6, 138.4, 138.3, 138.2, 138.1, 138.0, 137.6129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.6, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 126.2, 125.7, 125.4, 125.3, 122.3, 121.9, 118.0, 114.6, 102.0, 99.4, 80.4, 79.8, 78.3, 77.8, 77.4, 75.3, 75.1, 74.9, 74.8, 74.7, 74.7, 74.6, 74.1, 73.8, 73.6, 73.4, 73.2, 72.7, 72.2, 71.3, 71.1, 70.6, 69.9, 69.5, 69.1, 57.8, 56.8, 55.8.

HRMS (ESI⁺) [M+HNEt₃]⁺ calcd for C₁₉₅H₂₁₀N₅O₄₁⁺: 3277.4496; found 3277.4492.

[0363] 実施例40

[化227]



A'-17

[0364] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) -3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1

→3) - [3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→6)]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル-β-D-マンノピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-[(フェノキシカルボニル)アミノ]-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-[(フェノキシカルボニル)アミノ]-β-D-グルコピラノシド(式A'-15で示される化合物)(34.8g, 10.9mmol)、4-*O*-アセチル-2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル-6-*O*-[4, 7, 8, 9-テトラ-*O*-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ-α-D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]-1-*O*-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-ガラクトピラノース(式A-16で示される化合物)(34.3g, 32.7mmol)を1L4径フラスコに加え、ジクロロメタン(522mL)及びモレキュラーシーブ4A粉末(10μm以下, 5.2g)を加えた。窒素下、-20℃にてトリフルオロメタンスルホン酸t-ブチルジメチルシリル(706μL, 3.27mmol)を5分間かけて滴下し、-20℃~-16℃にて4時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、トリエチルアミン(777μL, 4.36mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、アセトニトリル(174mL)にて洗浄した。ろ液を70mLまで減圧濃縮し、アセトニトリル(348mL)を加えて70mLまで再度減圧濃縮した。アセトニトリル(348mL)及び逆相用シリカゲル120RP-18(関東化学製、粒子径:40-50μm, 104g)を加えた。30分間かけて水(313mL)を滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル/水(4/3, 348mL)、アセトニトリル/水(3/1, 1.1L)の順にて固相を洗浄後(洗浄液は廃棄)、アセトニトリル(2.4L)にて目的物を固相より脱着した。脱着液を減圧濃縮することで4-メトキシフェニル 4, 7, 8, 9-

テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5- (ジアセチルアミノ) -1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル- (2 $\rightarrow$ 6) -4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2- [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) -3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 3) - [4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5- (ジアセチルアミノ) -1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル- (2 $\rightarrow$ 6) -4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2- [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) -3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 6)] -2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2- [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2- [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシド (式A' -17で示される化合物) (42.0 g, 76%) を白色アモルファスとして得た。

[0365] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ 8.01-7.85 (m, 18H), 7.50-6.80 (m, 104H), 6.78 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 5.92 (dd, $J=10.8, 3.6\text{ Hz}$, 1H), 5.82 (br d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 5.76-5.26 (m, 21H), 5.19-5.07 (m, 6H), 5.04-4.08 (m, 65H), 4.00-3.14 (m, 67H), 3.85-3.76 (3H), 2.79-2.50 (m, 8H), 2.38-1.96 (m, 42H).

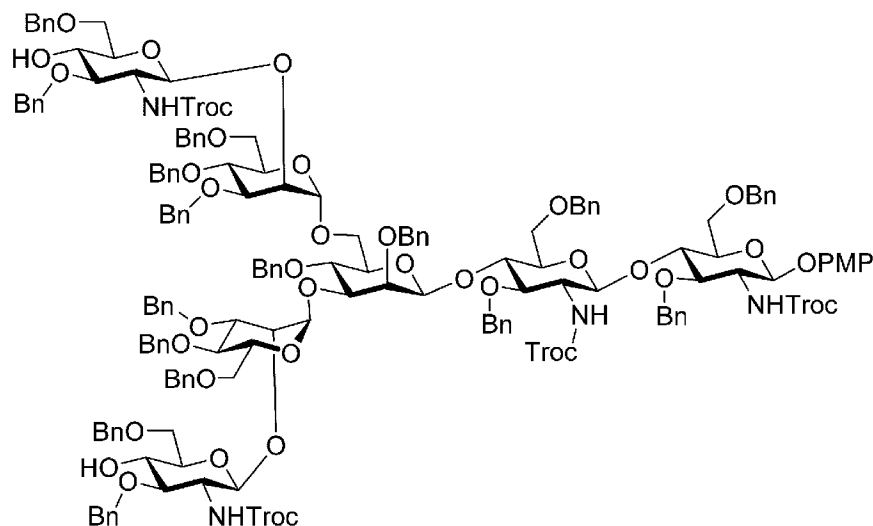
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) σ 174.7, 174.6, 173.8, 171.9, 170.7, 170.5, 170.4, 170.3, 170.

1, 170.0, 170.0, 169.9, 169.8, 167.8, 167.2, 166.2, 165.8, 165.5, 165.3, 165.2, 165.0, 155.3, 154.3, 151.5, 151.3, 151.1, 151.0, 139.1, 138.7, 138.4, 138.3, 138.1, 133.3, 133.3, 129.9, 129.8, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.5, 127.4, 125.7, 125.4, 125.3, 121.9, 121.8, 121.7, 118.5, 114.6, 100.00, 99.4, 99.3, 99.1, 99.0, 95.5, 91.2, 77.4, 74.5, 74.2, 73.6, 73.5, 73.2, 73.0, 72.2, 72.0, 71.8, 71.7, 70.5, 70.1, 69.9, 69.5, 69.5, 68.6, 68.5, 68.3, 68.0, 67.7, 67.5, 67.2, 66.7, 66.6, 63.1, 62.6, 62.1, 57.4, 57.1, 57.0, 55.7, 55.0, 53.1, 53.1, 53.0, 38.9, 38.8, 32.3, 29.8, 28.126.7, 26.0, 25.9, 25.7, 21.1, 21.0, 20.7.

HRMS (ESI⁺) [M+HNEt₃+HNEt₃]²⁺ calcd for C₂₈₉H₃₂₄N₈O₈₃²⁺: 2618.5734; found 2618.5552.

[0366] 实施例41

[化228]



B-1

[0367] 4-メトキシフェニル 2-アミノ-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→3)-[2-アミノ-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→6)]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル-β-D-マンノピラノシル-(1→4)-2-アミノ-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2-アミノ-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (式A'-14で示される化合物) (200 mg, 0.127 mmol) のシクロペンチルメチルエーテル溶液 (400 μL) を30 mLナスフラスコに加え、テトラヒドロフラン (2 mL)、水 (1 mL) 及び炭酸水素ナトリウム (42 mg, 0.497 mmol) を加えた。クロロギ酸2, 2, 2-トリクロロエチル (44 μL, 0.325 mmol) を10分間かけて滴下した後、3時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、酢酸エチル (2 mL) を加え、水 (2 mL) にて2回分液洗浄した。有機層を20%食塩水 (1 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し、濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シ

リカ量：20 g，展開溶媒：トルエン／酢酸エチル＝9／1～8／2）にて精製し、主留を減圧濃縮することで、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ- α -ベンジル-2-デオキシ-2- $\{[(2, 2, 2\text{-トリクロロエトキシ})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}$ - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2- $\{[(2, 2, 2\text{-トリクロロエトキシ})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}$ - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- $\{[(2, 2, 2\text{-トリクロロエトキシ})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}$ - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- $\{[(2, 2, 2\text{-トリクロロエトキシ})\text{カルボニル}]\text{アミノ}\}$ - β -D-グルコピラノシド（式B-1で示される化合物）（147 mg，58%）を白色アモルファスとして得た。

[0368] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ 7.38–7.05 (m, 84H), 6.90 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.03–4.22 (m, 47H), 4.04–3.03 (m, 43H), 2.88 (m, 1H), 2.71 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H).

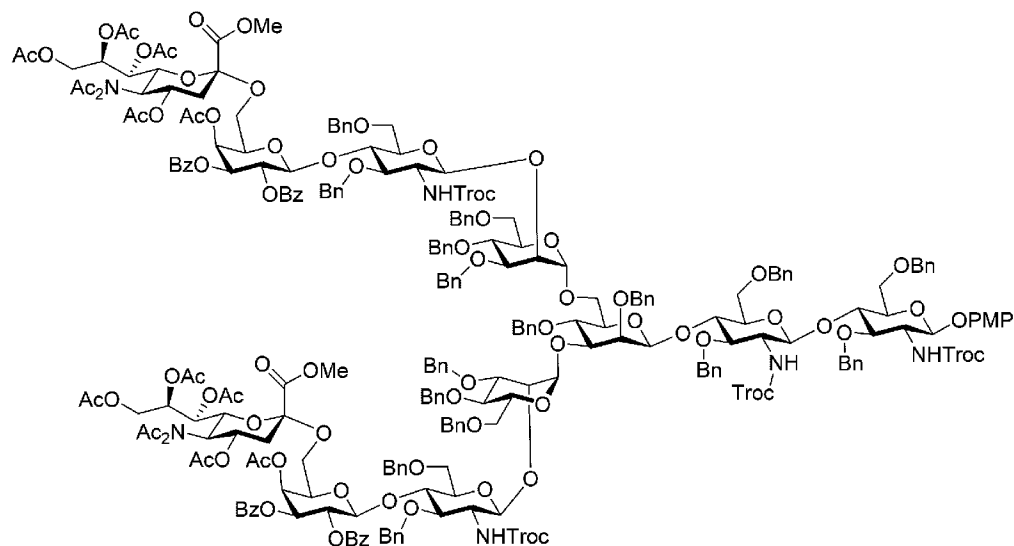
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) σ 155.2, 154.1, 153.8, 170.4, 151.4, 138.8, 138.7, 138.6, 138.5, 138.4, 138.2, 138.0, 137.9, 137.8, 137.6, 137.4, 128.6, 128.5, 128.5, 128.5, 128.3, 128.2, 128.2, 128.0, 128.0, 127.9, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 127.7, 127.6, 127.6, 127.5, 127.5, 127.4, 125.9, 118.2, 114.4, 101.3, 100.2, 98.8

, 99.2, 95.7, 95.6, 95.5, 80.1, 79.3, 78.9, 78.2, 77.9, 77.2, 75.0, 74.8, 74.6, 74.5, 74.4, 73.8, 73.7, 73.6, 73.5, 73.2, 73.1, 73.0, 72.7, 72.2, 71.1, 70.9, 70.7, 69.9, 69.1, 68.6, 68.3, 68.3, 66.7, 57.3, 56.8, 56.3, 55.6, 55.0, 29.7.

HRMS (ESI⁺) [M+HNEt₃]⁺ calcd for C₁₇₉H₁₉₈Cl₁₂N₅O₄₁⁺: 3500.9801; found 3500.9820.

[0369] 実施例 4 2

[化229]



B-2

[0370] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-
 { [(2, 2, 2-トリクロロエトキシ) カルボニル] アミノ } -β-D-
 グルコピラノシル- (1→2) -3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル-α-D-
 マannoピラノシル- (1→3) - [3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオ
 キシ-2- { [(2, 2, 2-トリクロロエトキシ) カルボニル] アミノ }
 -β-D-グルコピラノシル- (1→2) -3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジ
 ル-α-D-マannoピラノシル- (1→6)] -2, 4-ジ-*O*-ベンジル

β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ- α -ベンジル-2-デオキシ- { [(2, 2, 2-トリクロロエトキシ) カルボニル] アミノ } - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ- α -ベンジル-2-デオキシ- { [(2, 2, 2-トリクロロエトキシ) カルボニル] アミノ } - β -D-グルコピラノシド (式B-1で示される化合物) (147 mg, 43.0 μ mol) 及び4-O-アセチル-2, 3-ジ- α -ベンゾイル-6-O-[4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノ-2-ウロピラノシル]-1-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-D-ガラクトピラノース (式A-16で示される化合物) (145 mg, 0.130 mmol, 3.0 eq.) を30 mL ナスフラスコに加え、ジクロロメタン (2.2 mL) 及びモレキュラーシーブ4A粉末 (10 μ m以下, 22 mg) を加えた。窒素下、-20℃にてトリフルオロメタンスルホン酸t-ブチルジメチルシリル (2 μ L, 8.7 μ mol) を5分間かけて滴下し、-20℃~0℃にて終夜撹拌した。HPLCにより反応終了を確認後、トリエチルアミン (2.4 μ L, 44 μ mol) を加え、室温にて1時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ジクロロメタン (0.7 mL) にて洗浄した。ろ液を水 (1.5 mL) にて2回分液した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ別し、濃縮した。濃縮残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカ量: 20 g, 展開溶媒: ヘプタン/酢酸エチル=1/1~1/9) にて精製し、主留を減圧濃縮することで、4-メトキシフェニル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノ-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ- α -ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ- α -ベンジル-2-デオキシ-2- { [(2, 2, 2-トリクロロエトキシ) カルボニル] アミノ } - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-

(1→3) - [4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2→6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-{[(2, 2, 2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}- β -D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1→6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-{[(2, 2, 2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}- β -D-グルコピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-{[(2, 2, 2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}- β -D-グルコピラノシド(式B-2で示される化合物)(129mg, 56.1%)を白色アモルファスとして得た。

[0371] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) σ 8.12 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 8.01-7.86 (m, 12H), 7.53-6.95 (m, 90H), 6.76 (d, $J=9.2\text{ Hz}$, 1H), 5.90 (dd, $J=3.2, 11.2\text{ Hz}$, 1H), 5.82 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 5.74 (dd, $J=4.0, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 5.67-5.32 (m, 15H), 5.25-4.09 (m, 63H), 3.96-3.02 (m, 48H), 2.79-2.66 (m, 4H), 2.23-1.96 (m, 42H).

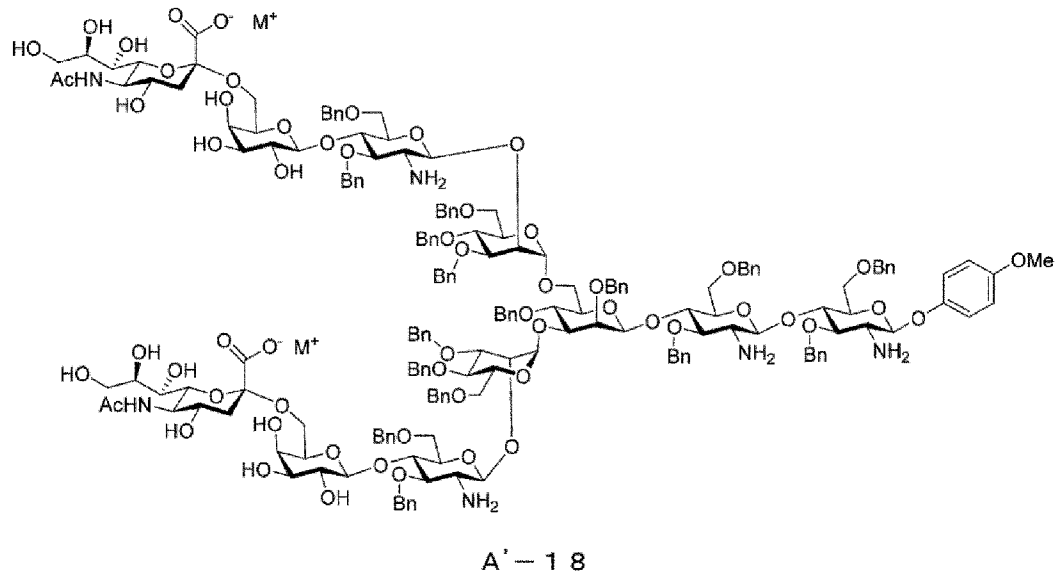
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) σ 174.5, 174.5, 174.4, 173.6, 173.6, 173.5, 171.7, 170.6, 170.5, 170.3, 170.2, 170.0, 169.9, 169.9, 169.8, 169.8, 169.8, 169.7, 169.7, 169.7, 169.6, 169.6, 169.6, 169.36, 155.1, 153.9, 153.7, 151.3, 138.8, 138.7, 138.5, 1

38. 4, 138. 0, 138. 0, 137. 8, 133. 7, 133. 4
, 133. 2, 133. 1, 133. 1, 130. 8, 129. 8, 129
. 7, 129. 7, 129. 6, 129. 5, 129. 4, 129. 4, 1
29. 3, 129. 2, 129. 1, 129. 1, 129. 1, 129. 0
, 128. 9, 128. 7, 128. 6, 128. 5, 128. 5, 128
. 4, 128. 3, 128. 2, 128. 1, 128. 1, 128. 0, 1
28. 0, 127. 8, 127. 7, 127. 7, 127. 6, 127. 5
, 127. 4, 127. 1, 125. 4, 118. 2, 114. 3, 99.
7, 99. 2, 99. 1, 98. 9, 98. 7, 98. 3, 95. 7, 95
. 3, 92. 6, 77. 4, 77. 2, 74. 6, 74. 2, 73. 7, 7
3. 3, 73. 0, 72. 7, 72. 0, 71. 5, 71. 5, 71. 4,
70. 0, 69. 8, 69. 8, 69. 7, 69. 2, 62. 9, 62. 9
, 62. 4, 62. 3, 61. 8, 61. 6, 57. 2, 56. 9, 56.
8, 55. 5, 54. 8, 52. 9, 52. 9, 52. 8, 52. 8, 32
. 1, 31. 8, 30. 2, 29. 6, 28. 8, 27. 9, 27. 8, 2
6. 4, 25. 9, 25. 8, 25. 8, 25. 5, 23. 6, 22. 9,
22. 6, 21. 0, 21. 0, 20. 9, 20. 9, 20. 9, 20. 9
, 20. 8, 20. 8, 20. 7, 20. 7, 20. 7, 20. 6, 20.
6, 20. 5, 20. 6, 14. 0, 14. 0, 10. 9.

HRMS (ESI⁺) [M+HNEt₃+HNEt₃]²⁺ calcd fo
r C₂₇₃H₃₁₂Cl₁₂N₈O₈₃²⁺: 2729. 8355; found 27
29. 8382.

[0372] 实施例43

[化230]



[0373] 4-メトキシフェニル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシ

カルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシド (式 A' - 17 で示される化合物) (3.10 g, 0.616 mmol) を 100 mL ナスフラスコに加え、テトラヒドロフラン (47 mL) を加えた。アルゴン下、室温にて 3 M 水酸化リチウム水溶液 (7.9 mL) を添加し、同温にて 1 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認後、25% 食塩水 (31 mL) を加え分液した。この際、白色不溶物は有機層に残した。さらに有機層に 25% 食塩水 (31 mL) を加え分液した。得られた 4-メトキシフェニル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ] - β -D-グルコピラノシド (式 A' - 18 で示される化合物) のテトラヒドロフラン溶液を精製することなく、次工程へ使用した。

HRMS (ESI⁺) [M+4H]⁴⁺ calcd for C₁₉₅H₂₃₆N₆O₅₉⁴⁺: 901.8924; found 901.8889.

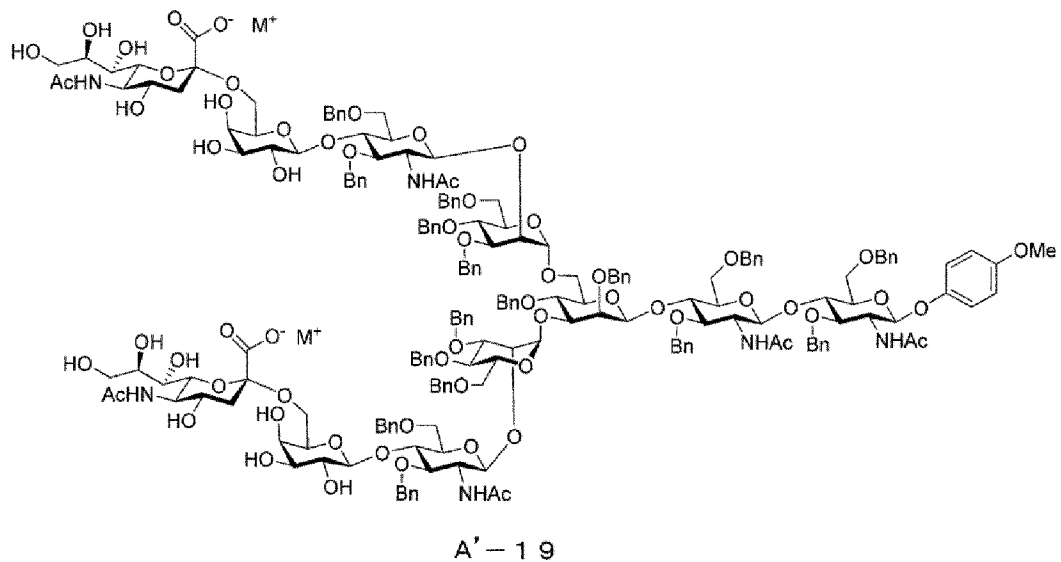
[0374] 備考) 式B-2で示される化合物を用いた場合でも同様の条件において、式A'-18で示される化合物を合成可能であるが、22時間の反応時間を要し、反応において複数の不純物が確認される。

[表2]

原料（窒素上の保護基）	反応時間	反応後、式A'-18化合物 HPLCピーク面積比
式B-2化合物（Trocy）	22時間	66%
式A'-17化合物（CO ₂ Ph）	1時間	93%

[0375] 実施例44

[化231]



[0376] 4-メトキシフェニル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチル

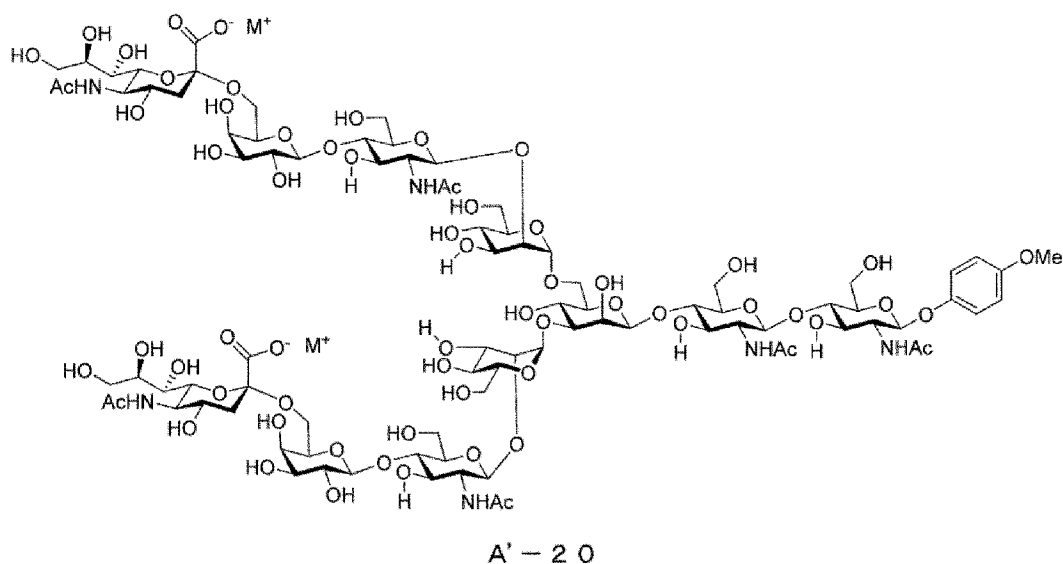
アミノ) - 1 - O - メチル - D - グリセロ - α - D - ガラクト - ノン - 2 -
 ウロピラノシル - (2 $\rightarrow$ 6) - 4 - O - アセチル - 2, 3 - ジ - O - ベンゾ
 イル - β - D - ガラクトピラノシル - (1 $\rightarrow$ 4) - 3, 6 - ジ - O - ベンジ
 ル - 2 - デオキシ - 2 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β - D - グ
 ルコピラノシル - (1 $\rightarrow$ 2) - 3, 4, 6 - トリ - O - ベンジル - α - D -
 マンノピラノシル - (1 $\rightarrow$ 6)] - 2, 4 - ジ - O - ベンジル - β - D - マ
 ンノピラノシル - (1 $\rightarrow$ 4) - 3, 6 - ジ - O - ベンジル - 2 - デオキシ -
 2 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β - D - グルコピラノシル - (1
 $\rightarrow$ 4) - 3, 6 - ジ - O - ベンジル - 2 - デオキシ - 2 - [(フェノキシ
 カルボニル) アミノ] - β - D - グルコピラノシド (式 A' - 18 で示され
 る化合物) のテトラヒドロフラン溶液 (47 mL, 式 A' - 17 で示される
 化合物 3.1 g からの合成品) を 200 mL ナスフラスコに加え、メタノ
 ール (31 mL) 及びトリエチルアミン (2.5 mL) を加えた。アルゴン
 下、外温 4℃ にて無水酢酸 (1.1 mL) を添加し、同温にて 30 分間撹拌
 した。HPLC により反応終了を確認後、反応液を減圧濃縮した。濃縮残渣
 にテトラヒドロフラン (62 mL)、25% 食塩水 (31 mL) 及び水 (16 mL)
 を加え分液した。この際、白色不溶物は有機層に残した。さらに有
 機層に 25% 食塩水 (31 mL)、水 (16 mL) を加え分液した。有機層
 を 10 mL まで減圧濃縮し、残渣にテトラヒドロフラン (78 mL)、酢酸
 エチル (78 mL) を加え、減圧濃縮し、さらに酢酸エチル (78.0 mL,
 25 v) を加え、減圧濃縮した。生じた白色固体に酢酸エチル (78 mL)
 を加え、室温で 30 分間撹拌し、固体を濾取、酢酸エチル (78 mL) で
 洗浄することで 4 - メトキシフェニル 5 - アセトアミド - 3, 5 - ジデオ
 キシ - D - グリセロ - α - D - ガラクト - ノン - 2 - ウロピラノシル - (2
 $\rightarrow$ 6) - β - D - ガラクトピラノシル - (1 $\rightarrow$ 4) - 2 - アセトアミド - 3,
 6 - ジ - O - ベンジル - 2 - デオキシ - β - D - グルコピラノシル - (1
 $\rightarrow$ 2) - 3, 4, 6 - トリ - O - ベンジル - α - D - マンノピラノシル - (1
 $\rightarrow$ 3) - [5 - アセトアミド - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - α -

D-ガラクトーノン-2-ウロピラノシル-(2→6)-β-D-ガラクトピラノシル-(1→4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル-β-D-マンノピラノシル-(1→4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド(式A'-19で示される化合物)(2.60g, 塩を含む)を取得した。

HRMS (ESI⁺) [M+3H]³⁺ calcd for C₂₀₃H₂₄₃N₆O₆₃³⁺: 1258.2015; found 1258.1944.

[0377] 実施例45

[化232]



[0378] 4-メトキシフェニル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ-α-D-ガラクトーノン-2-ウロピラノシル-(2→6)-β-D-ガラクトピラノシル-(1→4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→3)-[

5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-
ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-
(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-
 β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジ
ル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル
- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ
-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-
2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グ
ルコピラノシド(式A'-19で示される化合物)(3.76g)を100
mLのオートクレーブに加え、N-メチルピロリドン(38mL)を加えた。
減圧 $\rightarrow$ アルゴン置換を5回繰り返し、アルゴン雰囲気下で30分間攪拌し
た。10%Pd/C(エヌ・イーケムキャット製, PE型, 55.8%含水
品, 7.5g)を加え、減圧 $\rightarrow$ アルゴン置換を5回繰り返し、水素加圧 $\rightarrow$ 解
圧を5回繰り返した。外温50℃、水素圧0.5MPa下で14時間攪拌し
た。HPLCにより反応終了を確認後、反応液をアルゴン置換したグローブ
ボックス内で減圧濾過し、濾物を脱気したN-メチルピロリドン(75mL)
で洗浄した。濾液にシクロペンチルメチルエーテル(38mL)を加え、
110mLまで濃縮した。この操作を3回繰り返して、脱水操作を行い、4-
メトキシフェニル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセ
ロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-
ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -
D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)
)-[5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガ
ラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノ
シル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラ
ノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-
マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-
グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -

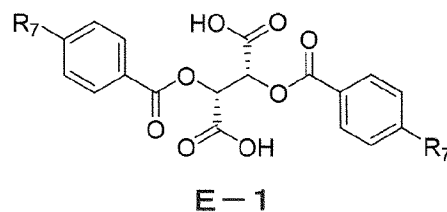
D-グルコピラノシド（式A' - 20で示される化合物）のN-メチルピロリドン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程へ使用した。

備考）パラジウム濾過時は空気の混入に十分注意する必要がある。酸素の影響により残留パラジウムが大きく変動し、HPLC上のピーク形状もそれに伴って変化する現象が発生する。上記の現象を防ぐ目的から、反応～パラジウム濾過終了まで、不活性雰囲気下で操作を実施する。

[0379] 実施例 4 6

式A - 21で示される化合物を、以下の合成スキーム5に従って精製した。下記の左下に示す化合物は、式E - 1：

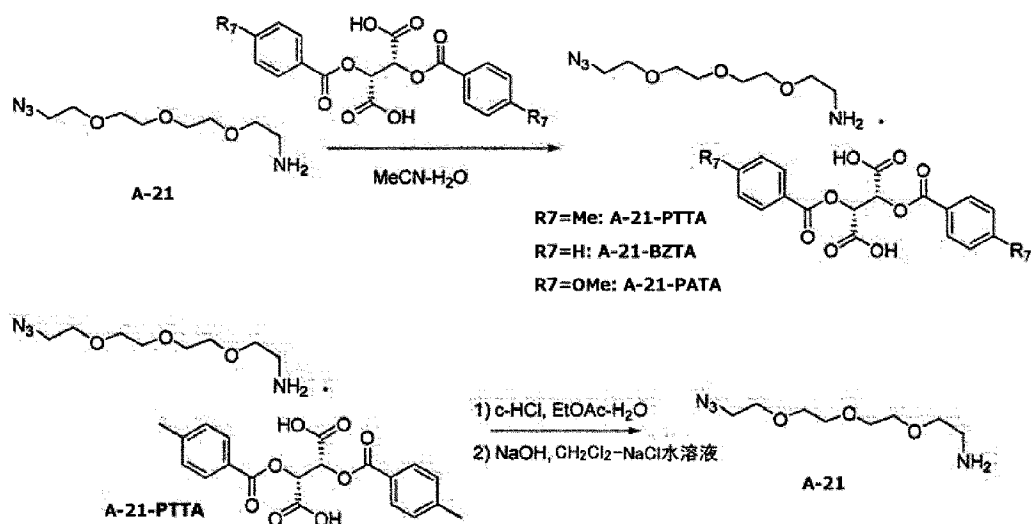
[化233]



で示される化合物（式中、R₇は、水素原子、メチル基、又はメトキシ基である）中の「R₇」がメチルである化合物の例示である。

[合成スキーム5]

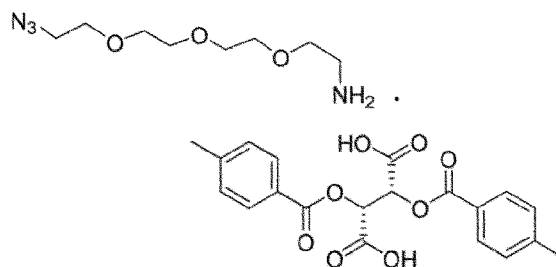
[化234]



[0380] 実施例 4 7

11-アジド-3,6,9-トリオキサウンデカン-1-アミン (一)
 -ジ-*p*-トルオイル-*L*-酒石酸塩 (式E-2で示される化合物 ($R_7 = Me$))

[化235]



E-2-PTTA

[0381] 11-アジド-3,6,9-トリオキサウンデカン-1-アミン (式A-21で示される化合物) (10.0 g, 45.82 mmol, 94.3% HPLC純度) のアセトニトリル (24 mL) 及び水 (6 mL) の溶液に (一)-ジ-*p*-トルオイル-*L*-酒石酸 (17.70 g, 45.82 mmol) を加え、35℃で攪拌し、溶解を確認後、同温にてアセトニトリル (300 mL) を1時間かけて滴下した。得られたスラリー液を200 mLまで減圧濃縮し、スラリー液を25℃で30分間攪拌し、析出した結晶を濾過した。濾別した結晶をアセトニトリル (30 mL) で洗浄して、40℃で減圧乾燥し、11-アジド-3,6,9-トリオキサウンデカン-1-アミン (一)-ジ-*p*-トルオイル-*L*-酒石酸塩 (式E-2-PTTAで示される化合物) (24.40 g, 収率88.0%, 99.2% HPLC純度) を白色結晶として得た (融点152℃)。

[0382] 1H -NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 5.61 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.56–3.47 (m, 10H), 3.39 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.36 (s, 6H). ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO) δ 168.06, 164.80, 143.63, 129.25, 129.18, 126.93, 71.68, 69.72, 69.63, 69.

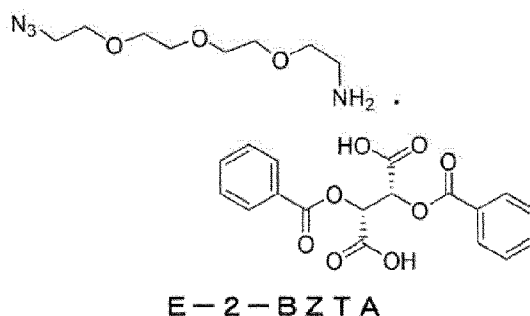
59, 69.57, 69.20, 66.68, 49.96, 38.40, 21.14.

なお、(−)−ジ−p−トルオイル−L−酒石酸の替わりに、(+)-ジ−p−トルオイル−D−酒石酸を用いても同様の操作が可能である。

[0383] 実施例48

11−アジド−3, 6, 9−トリオキサウンデカン−1−アミン (−)−ジベンゾイル−L−酒石酸塩 (式E−2−BZTAで示される化合物)

[化236]



[0384] 11−アジド−3, 6, 9−トリオキサウンデカン−1−アミン (式A−21で示される化合物) (5.0 g, 22.91 mmol) のアセトニトリル (12 mL) 及び水 (3 mL) の溶液に (−)−ジベンゾイル−L−酒石酸 (8.21 g, 22.91 mmol) を加え、35℃で攪拌し、溶解を確認後、同温にてアセトニトリル (150 mL) を1時間かけて滴下した。得られたスラリー液を125 mLまで減圧濃縮し、アセトニトリル (100 mL) を加え、再度、125 mLまで減圧濃縮した。スラリー液を25℃で30分間攪拌し、析出した結晶を濾過した。濾別した結晶をアセトニトリル (15 mL) で洗浄して、40℃で減圧乾燥し、11−アジド−3, 6, 9−トリオキサウンデカン−1−アミン (−)−ジベンゾイル−L−酒石酸塩 (式E−2−BZTAで示される化合物) (10.6 g, 収率80%) を白色結晶として得た (融点131℃)。

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.94 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 4H), 7.64 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 7.51 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 4H), 5.65 (s, 2H), 3.59 (t, $J=5.0\text{ Hz}$

, 2 H), 3.56–3.47 (m, 10 H), 3.39 (t, J = 5.5 Hz, 2 H), 2.90 (t, J = 5.0 Hz, 2 H).

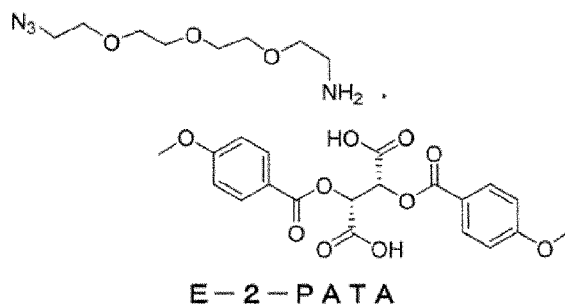
^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO) δ 167.98, 164.86, 133.38, 129.63, 129.22, 128.66, 72.10, 69.73, 69.63, 69.59, 69.57, 69.21, 66.69, 49.97, 38.38.

なお、(–)–ジベンゾイル–L–酒石酸の替わりに、(+)-ジベンゾイル–D–酒石酸を用いても同様の操作が可能である。

[0386] 実施例 49

11–アジド–3, 6, 9–トリオキサウンデカン–1–アミン (–)–ジ–p–アニソイル–L–酒石酸塩 (式 E–2 で示される化合物 ($R_7 = \text{OMe}$))

[化237]



[0387] 11–アジド–3, 6, 9–トリオキサウンデカン–1–アミン (式 A–21 で示される化合物) (5.0 g, 22.91 mmol) のアセトニトリル (12 mL) 及び水 (3 mL) の溶液に (–)–ジ–p–アニソイル–L–酒石酸 (9.58 g, 22.91 mmol) を加え、35℃で攪拌し、溶解を確認後、同温にてアセトニトリル (150 mL) を1時間かけて滴下した。得られたスラリー液を100 mLまで減圧濃縮し、スラリー液を25℃で30分間攪拌し、析出した結晶を濾過した。濾別した結晶をアセトニトリル (15 mL) で洗浄して、40℃で減圧乾燥し、11–アジド–3, 6, 9–トリオキサウンデカン–1–アミン (–)–ジ–p–アニソイル–L–酒石酸塩 (式 E–2–PATA で示される化合物 ($R_7 = \text{OMe}$)) (11

． 4 g， 収率 78%）を白色結晶として得た（融点 153℃）。

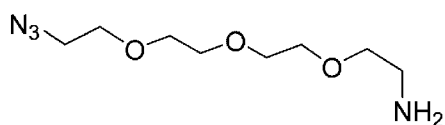
[0388] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 7.89 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 5.59 (s, 2H), 3.82 (s, 6H), 3.59 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.56–3.47 (m, 10H), 3.39 (t, $J=5.5$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=5.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 168.25, 164.50, 163.14, 131.34, 121.88, 113.92, 71.64, 69.73, 69.63, 69.59, 69.21, 66.70, 55.48, 49.97, 38.38.

(-) -ジ-*p*-アニソイル-*L*-酒石酸の替わりに、(+) -ジ-*p*-アニソイル-*D*-酒石酸を用いても同様の操作が可能である。

[0389] 実施例 50

11-アジド-3, 6, 9-トリオキサウンデカン-1-アミン (式 A-21 で示される化合物)

[化238]



A-21

[0390] 実施例 47 で得られた 11-アジド-3, 6, 9-トリオキサウンデカン-1-アミン (一) -ジ-*p*-トルオイル-*L*-酒石酸塩 (式 E-2-PTTA で示される化合物) (12.0 g, 19.85 mmol) の酢酸エチル (120 mL) 及び水 (18 mL) の溶液に濃塩酸 (2.41 g, 23.82 mmol) を加え、25℃で攪拌後、分液した。得られた水層を酢酸エチル (120 mL) で二回洗浄し、10規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.15 mL, 21.50 mmol) で pH 11 に調整後、塩化ナトリウム (0.6 g) を加え、溶解した。ジクロロメタン (120 mL) を加え、攪拌後、分液し、有機層を得た。更に、水層にジクロロメタン (120 mL) を加

え、攪拌後、分液し、得られた有機層を合致した。合致した有機層を12 mLまで減圧濃縮し、アセトニトリル(120 mL)を加え、12 mLまで減圧濃縮した。得られた溶液を濾過し、無機塩を除去後、アセトニトリル(6 mL)で洗浄し、得られた溶液を減圧濃縮して、HPLC純度99.2%の11-アジド-3,6,9-トリオキサウンデカン-1-アミン(式A-21で示される化合物)(3.7 g, 収率85%)を淡黄色油状化合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 3.69–3.62 (m, 10 H), 3.51 (t, $J=5.5$ Hz, 2 H), 3.39 (t, $J=5.5$ Hz, 2 H), 2.87 (t, $J=5.5$ Hz, 2 H)。

[0391] <式A-21で示される化合物の純度分析条件>

下記のHPLC分析条件において、式A-21で示される化合物の純度の測定を実施した。サンプル溶液を測定後、ブランク溶液を測定し、ブランクピークを削除することにより、式A-21で示される化合物のHPLC純度を算出した。

[0392] <サンプル溶液の調製>

10 mLメスフラスコに、式A-21で示される化合物50 mgを秤量し、アセトニトリル2 mL、トリエチルアミン100 μL を加え、混合した。無水酢酸50 μL を添加し、混合後、15分静置し、式A-21で示される化合物をアセチル誘導体化した。4規定水酸化ナトリウム水溶液150 μL を加え、混合後、50%アセトニトリル水でメスアップしてサンプル溶液を調製した。

<ブランク溶液の調製>

10 mLメスフラスコにアセトニトリル2 mL、トリエチルアミン100 μL を加え、混合した。無水酢酸50 μL を添加し、混合後、15分静置した。4規定水酸化ナトリウム水溶液150 μL を加え、混合後、50%アセトニトリル水でメスアップしてサンプル溶液を調製した。

<HPLC分析条件>

使用機器：SHIMAZU HPLC (LC-20AD)

カラム：Xbridge C18 3.5 μ m, 4.6 $\times$ 150 mm (Waters)

移動相A：10 mM AcONH₄水溶液

移動相B：CH₃CN

[表3]

グラジエント条件：

時間／溶媒	10 mM AcONH ₄ 水溶液	CH ₃ CN
0分	90%	10%
13分	35%	65%
15分	35%	65%

流速：1 mL／分

検出波長：210 nm

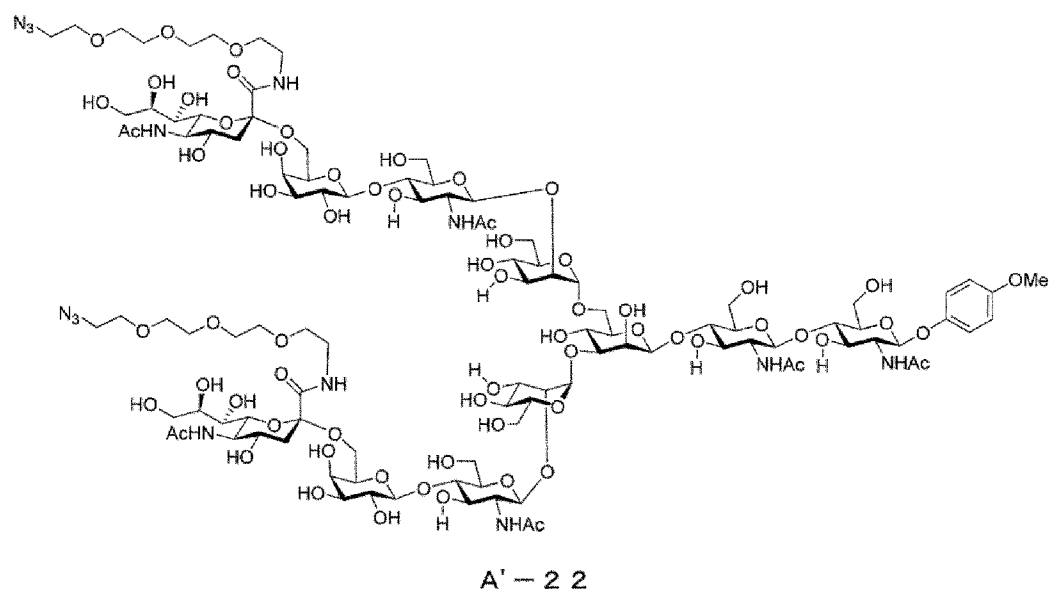
カラム温度：40℃

注入量：5 μ L

保持時間：7.3分（アセチル化された式A-21で示される化合物），9.0分（アセチル化された式A-21で示される化合物の二量体）

[0393] 実施例51

[化239]



[0394] 4-メトキシフェニル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド(式A'-20で示される化合物)のN-メチルピロリドン溶液(110 mL, 式A'-19で示される化合物 3.76 g から誘導した溶液)をナスフラスコに加え、アルゴン気流下、11-アジド-3, 6, 9-トリオキサウンデカン-1-アミン(式A-21で示される化合物)(1.01 g, 3.97 mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.51 g, 3.97 mmol)及びモレキュラーシーブ4A粉末(10 μ m以下, 3.76 g)を加え、攪拌後、ヘキサフルオロリン酸(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウム(PyBop)(2.07 g, 3.97 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、反応液を濾過し、MS4AをN-メチルピロリドン(7.5 mL)で洗浄した。濾液と洗浄液を合わせてアセトニトリル(555 mL)に滴下後、懸濁液を遠心分離した。淡黄色固体をアセトニトリル(113 mL及び165 mL)で2回洗浄し、アセトニトリル(165 mL)を加え懸濁液とし、減圧濃縮した。得られた淡黄色固体に水(7.6 mL)を加え、メンブレンフィルターで濾過し、濾液をHPLCにて分取精製した(1回あたりのチャージ量: 2 mL)。目的物を含むフラクションを減圧濃縮した後、凍結乾燥することで、4-メトキシフェニル N-(2-{2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチル)-5

-アセチル-ノイラムアミド- (2→6) -β-D-ガラクトピラノシル-
 (1→4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル-
 (1→2) -α-D-マンノピラノシル- (1→3) - [N- (2- {2-
 [2- (2-アジドエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチル) -5-アセ
 チル-ノイラムアミド- (2→6) -β-D-ガラクトピラノシル- (1→
 4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル- (1
 →2) -α-D-マンノピラノシル- (1→6)] -β-D-マンノピラノ
 シル- (1→4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラ
 ノシル- (1→4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピ
 ラノシド (式A' -22で示される化合物) (1.35 g, 収率 50% (式
 A' -17で示される化合物からの通算収率)) を白色固体として取得した (HPLC純度96.8% (検出波長220nm))。

[0395] ¹H-NMR (D₂O) σ 7.04 (dd, J=6.8, 2.4 Hz, 2H), 6.96 (d, J=6.8, 2.4 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 5.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.62 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.21 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J=2.8 Hz, 1H), 4.01-3.50 (m, 10.5H), 2.71 (dd, J=12.4, 4.4 Hz, 2H), 2.10-2.04 (m, 18H), 1.85 (t, J=12.4, 4.4 Hz, 2H)

¹³C-NMR (D₂O) σ 185.0, 184.8, 184.7, 180.3, 168.9, 165.9, 139.7, 137.1, 128.0, 126.2, 125.4, 124.7, 124.6, 124.5, 124.5, 122.6, 109.7, 109.6, 109.4, 108.7, 108.2, 106.2, 106.0, 104.8, 104.5, 103.8, 103.3, 103.0, 102.8, 102.7, 102.6, 101.9, 101.6, 101.2, 100.8, 100.7, 100.4, 100.4, 99.8, 99.7, 99.3, 98.9, 98.6, 97.7,

97.6, 95.5, 95.1, 94.4, 94.3, 93.2, 93.0, 89.7, 89.0, 89.0, 88.7, 86.4, 85.2, 76.0, 75.6, 63.0, 62.9, 62.7, 62.7.

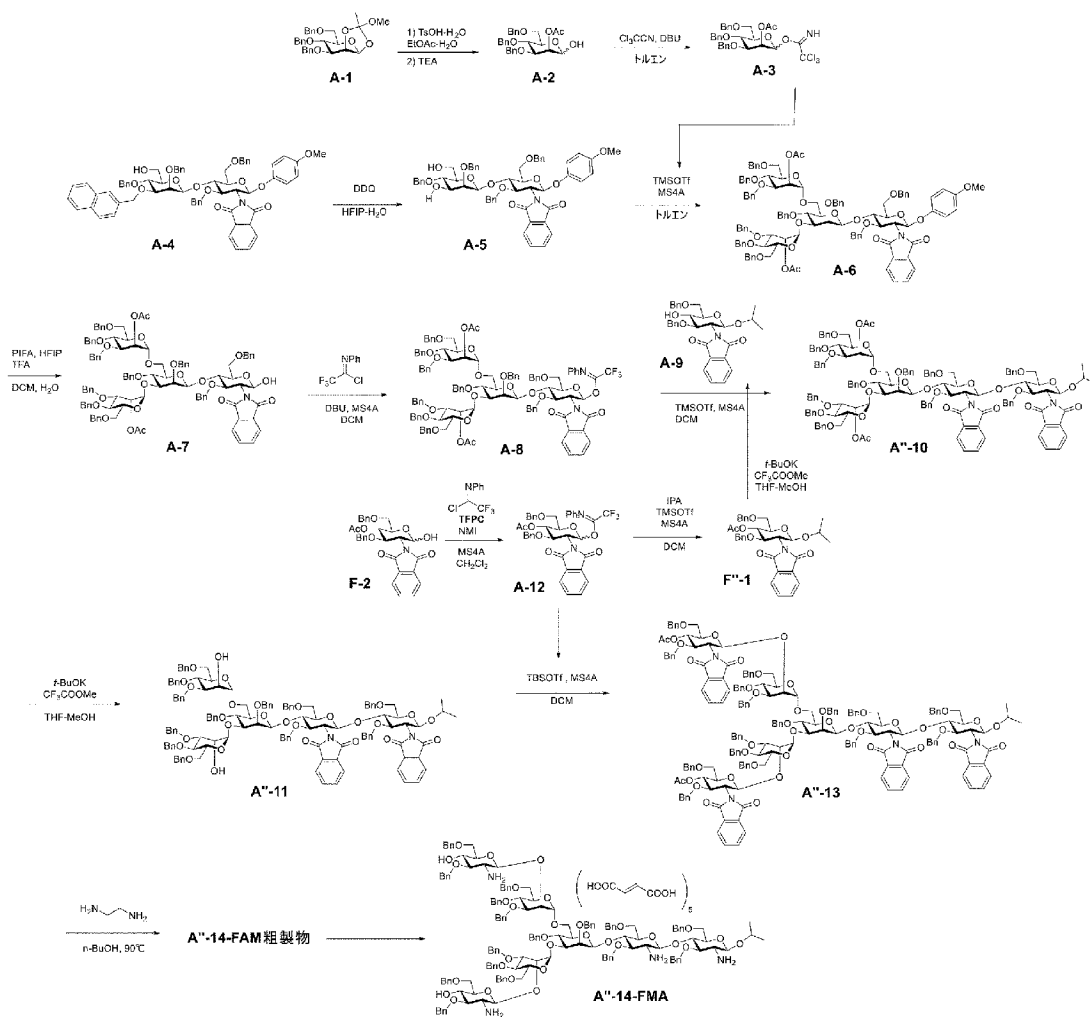
MS (ESI⁺) [M+2NH₄]²⁺ calcd for C₁₀₇H₁₈₄N₁₆O₆₇²⁺: 1383.0 (m/z); found 1383.0.

[0396] <式A' - 22で示される化合物の合成>

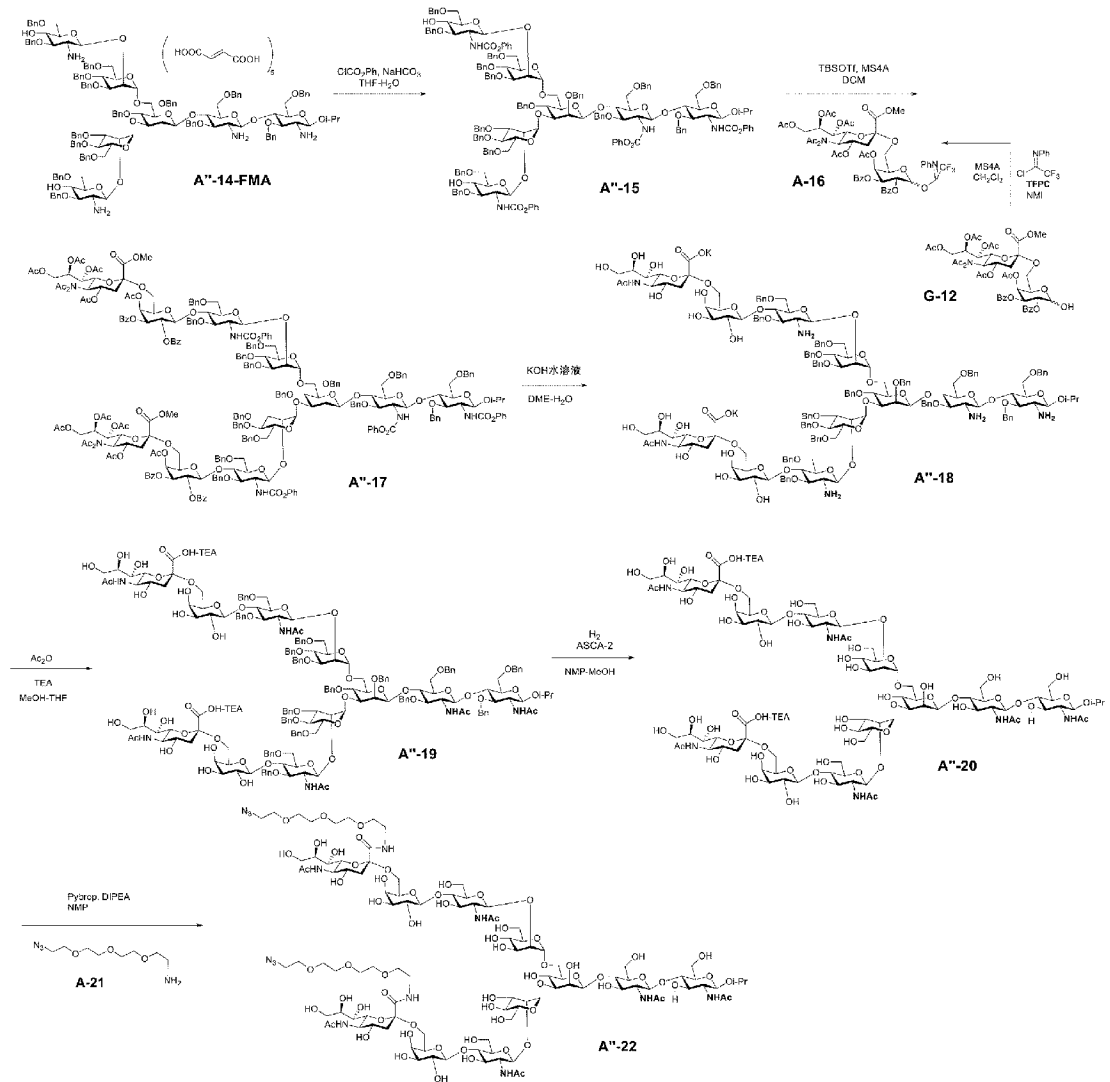
R₁がイソプロピルである式A-22で示される化合物（すなわち、式A' - 22で示される化合物）を以下の合成スキーム6に従って合成した。

[合成スキーム6]

[化240]

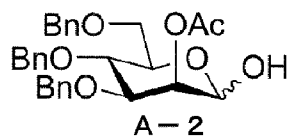


[化241]



実施例 5 2

[化242]

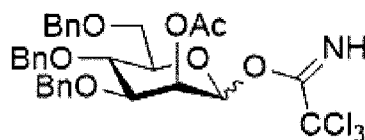


[0397] 3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル-1, 2-*O*-(1-メトキシエチリデン)-β-D-マンノピラノース (式A-1で示される化合物) (60.0 g, 118.44 mmol) を1 L 4径フラスコに添加後、酢酸エチル (600 mL) を加えた。アルゴン雰囲気下、室温にて水 (3 mL) 及びp-TsOH · H₂O (70 mg, 0.355 mmol) を添加し、同温にて6時間

攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、トリエチルアミン（12 g，118.44 mmol）を加え、同温にて終夜攪拌した。HPLCによりアセチル基の転移終了を確認後、反応液に5%重曹水（600 mL）を加え分液した。有機層に20%食塩水（300 mL）を加え分液した。有機層を120 mLまで減圧濃縮し、トルエン（600 mL）を加えて、液量120 mLまで減圧濃縮した。再度、トルエン（600 mL）を加えて、液量120 mLまで減圧濃縮した。脱水トルエン（180 mL）を加え、2-*O*-アセチル-3,4,6-*O*-ベンジルー-D-マンノピラノース（式A-2で示される化合物）のトルエン溶液を無色溶液として取得した。

[0398] 実施例53

[化243]

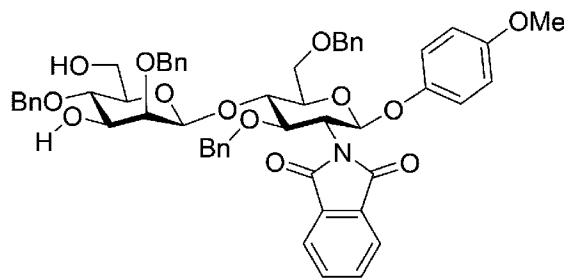


A-3

[0399] 2-*O*-アセチル-3,4,6-*O*-ベンジルー-D-マンノピラノース（式A-2で示される化合物）のトルエン溶液（118.44 mmol）を1 Lフラスコに加え、トリクロロアセトニトリル（25.6 g，178 mmol）及びDBU（180 μ L，1.18 mmol）を加えた。アルゴン下、0℃にて6時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、0℃にて反応液に酢酸（68 μ L，1.18 mmol）を加え、2-*O*-アセチル-3,4,6-*O*-ベンジルー-1-*O*-(2,2,2-トリクロロエタンイミドイル)-D-マンノピラノース（式A-3で示される化合物）のトルエン溶液（118.44 mmol）を褐色溶液として取得した。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0400] 実施例54

[化244]



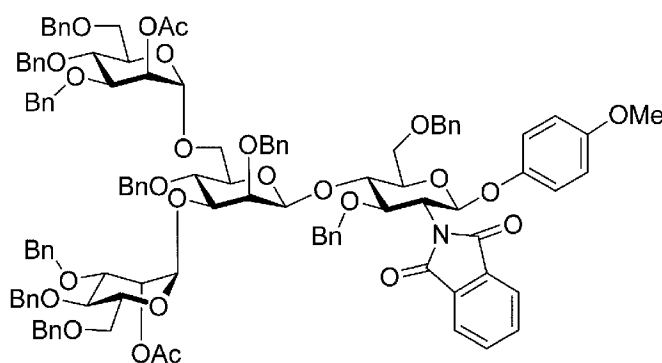
A-5

[0401] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-4-*O*-{2, 4-ジ-*O*-ベンジル-3-*O*-[(ナフタレン-2-イル)メチル]-β-D-マンノピラノシル}-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシド (式A-4で示される化合物のカラム精製品) (30.0 g, 27.8 mmol) を1 L 4径フラスコに加え、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (240 mL) に溶解させ、水 (24 mL) を加えた。アルゴン下、-20℃にて2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン (6.95 g, 31.6 mmol) を加え、同温にて19時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、亜硫酸ナトリウム (1.75 g) を水 (15 mL) に溶解した水溶液を加え、0℃にて3時間攪拌した。ジクロロメタン (450 mL) を加え、亜硫酸ナトリウム (6 g) 及び炭酸水素ナトリウム (6 g) を水 (300 mL) に溶解した水溶液にて分液洗浄後、有機層 (3層分離するため、中層と下層を併せた) を90 mLまで減圧濃縮し、酢酸エチル (450 mL) を加えた。5%重曹水 (300 mL) 及び20%食塩水 (120 mL) で有機層を洗浄後、90 mLまで減圧濃縮し、トルエン (450 mL) を加え、90 mLまで減圧濃縮した。トルエン (120 mL) を加え、シリカゲル60N (90 g) を添加した。攪拌下、ヘプタン (60 mL) を1時間かけて滴下し、目的物をシリカゲルに吸着させた後、ろ過した。トルエン/ヘプタン (7/2, 600 mL) にてシリカゲルを洗浄後 (ろ液は廃棄)、酢酸エチル/トルエン (1/1, 1350 mL) に

て、目的物を脱着した。ろ液を60 mLまで減圧濃縮し、4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-4-*O*-(2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A-5で示される化合物)のトルエン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0402] 実施例 5 5

[化245]



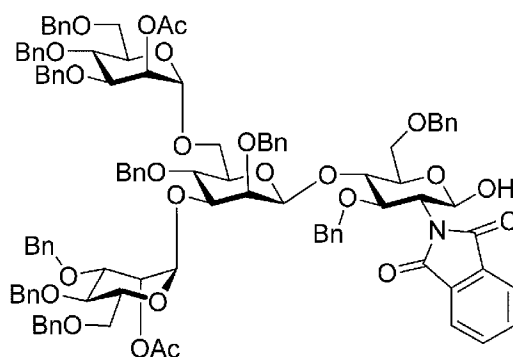
A-6

[0403] 4-メトキシフェニル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-4-*O*-(2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル)-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A-5で示される化合物)のトルエン溶液(27.8 mmol相当)及び2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル-1-*O*-(2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル)-D-マンノピラノース(式A-3で示される化合物)のトルエン溶液(83.4 mmol相当)を1 L 4径フラスコに加え、トルエン(270 mL)及びモレキュラーシーブ4 A粉末(10 μ m以下, 4.5 g)を加えた。アルゴン下、-20℃にてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(1.01 mL, 5.56 mmol)のトルエン溶液(30 mL)を2時間かけて滴下し、同温にて2時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、トリエチルアミン(1.55 mL, 13.9 mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。

反応液をろ過後、アセトニトリル（３００ｍＬ）にて洗浄した。ろ液を９０ｍＬまで減圧濃縮し、アセトニトリル（６００ｍＬ）を加え、再度９０ｍＬまで減圧濃縮した。アセトニトリル（５１０ｍＬ）を添加後、逆相用シリカゲル１２０ＲＰ－１８（関東化学製、粒子径４０－５０μｍ，１８０ｇ）を添加した。攪拌下、水（２４０ｍＬ）を１時間かけて滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル／水（２０／８，１．６８Ｌ）にて固相を洗浄後（濾液は廃棄）、酢酸エチル／アセトニトリル（１／１，１．２Ｌ）にて目的物を脱着させた。ろ液を９０ｍＬまで減圧濃縮し、トルエン（３６０ｍＬ）を加え、再度９０ｍＬまで減圧濃縮して、４－メトキシフェニル２－Ｏ－アセチル－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マンノピラノシル－（１→３）－〔２－Ｏ－アセチル－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マンノピラノシル－（１→６）〕－２，４－ジ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－マンノピラノシル－（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－β－Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ－６で示される化合物）のトルエン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0404] 実施例５６

[化246]



A-7

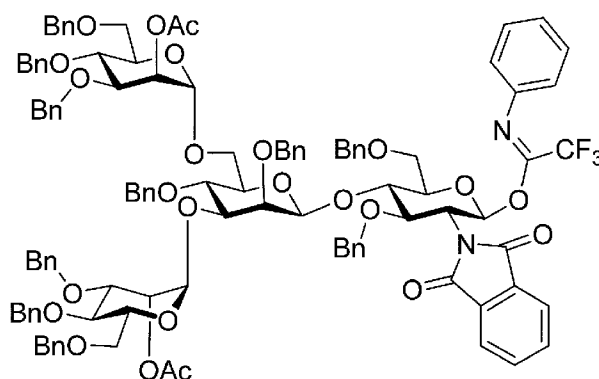
[0405] ４－メトキシフェニル２－Ｏ－アセチル－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マンノピラノシル－（１→３）－〔２－Ｏ－アセチル－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マンノピラノシル－（１→６）〕－２，４－ジ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－マンノピラノシル－（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－β－Ｄ－グルコピラノシド

、4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A-6で示される化合物)のトルエン溶液(27.8 mmol相当)を2 L 4径フラスコに加え、ジクロロメタン(210 mL)、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(150 mL)及び水(12 mL)を加えた。アルゴン下、0℃にて[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン(23.9 g, 55.6 mmol)、ジクロロメタン(75 mL)及びトリフルオロ酢酸(9.5 g, 83.4 mmol)を添加し、同温にて12時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、炭酸水素ナトリウム(18 g)を水(240 mL)に溶解した溶液を20分かけて滴下した。15分攪拌後、亜硫酸ナトリウム(12 g)を水(210 mL)に溶解した水溶液を滴下した。分液し、3層分離した中間層を採取し、90 mLまで減圧濃縮した。酢酸エチル(300 mL)を添加し、食塩水(食塩21 g, 水195 mL)を加え洗浄した。得られた有機層を90 mLまで減圧濃縮後、トルエン(360 mL)を加え、90 mLまで再度減圧濃縮した。トルエン(150 mL)及びジクロロメタン(60 mL)を加え、シリカゲル60N(関東化学製、粒子径: 40-50 μ m, 120 g)を添加した。トルエン(60 mL)を滴下し、目的物をシリカゲルに吸着させた後、ろ過した。ジクロロメタン/トルエン(4/20, 720 mL)にて洗浄し(濾液は廃棄)、酢酸エチル/ジクロロメタン(1/2, 900 mL)にて、目的物を固相から脱着した。ろ液を90 mLまで減圧濃縮し、トルエン(210 mL)を加え、再度90 mLまで減圧濃縮し、2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピ

ラノース（式A-7で示される化合物）のトルエン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0406] 実施例57

[化247]



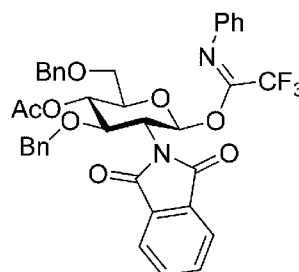
A-8

[0407] 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノース（式A-7で示される化合物）のトルエン溶液（27.8 mmol相当）を1 L 4径フラスコに加え、ジクロロメタン（240 mL）、モレキュラーシーブ4A粉末（10 μ m以下，21 g）を加えて、0℃まで冷却した。アルゴン下、同温にてDBU（5.1 g，33.4 mmol）及び2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミドイルクロリド（6.4 g，30.6 mmol）を加え、3時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、ろ過し、冷却したジクロロメタン（120 mL）で洗浄した。ろ液をジクロロメタンにて充填した中性シリカゲルパッド（シリカゲル60N，関東化学製，粒子径：40-50 μ m，120 g）でろ過した（ろ液を分取）。シリカゲルパッドを10%酢酸エチル/ジクロロメタン（840 mL，180 mLずつ分取）にて洗浄し、主

留を90 mLまで減圧濃縮した。トルエン(150 mL)を加え、再度90 mLまで減圧濃縮し、2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-*O*-アセチル-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-1-*O*-(2, 2, 2-トリフルオロ-*N*-フェニルエタンイミドイル)- β -D-グルコピラノース(式A-8で示される化合物)のトルエン溶液得た。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0408] 実施例58

[化248]



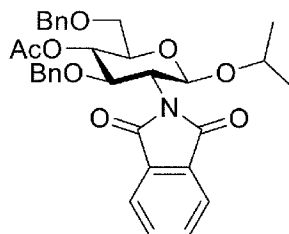
A-12

[0409] 4-*O*-アセチル-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-D-グルコピラノシド(式F-2で示される化合物)(20.0 g, 37.63 mmol)及びモレキュラーシーブス4A粉末(粉末粒径10 μ m以下)(10 g)のトルエン(80 mL)及びジクロロメタン(160 mL)溶液を0℃に冷却し、2, 2, 2-トリフルオロ-*N*-フェニルアセトイミドイルクロリド(6.86 mL, 43.27 mmol)及び*N*-メチルイミダゾール(3.6 mL, 45.16 mmol)を滴下した。同温にて22時間攪拌し、反応終了をHPLCにより確認後、反応液を濾過し、トルエン(80 mL)で洗浄した。0-5℃のろ液を中性シリカゲル(シリカゲル60N

， 40－50 μm ， 70 g）をジクロロメタンで充填したカラムに通液濾過し、0－5℃のジクロロメタン（400 mL）で洗浄した（濾液を8フラクションに分けた）。シリカパッドを0－5℃の5%酢酸エチル／ジクロロメタン（400 mL）で洗浄した（濾液を4フラクションに分けた）。選定したフラクションを混合し、40 mLまで濃縮乾固し、トルエン（100 mL）を加え、再度40 mLまで減圧濃縮して、4－O－アセチル－3，6－ジ－O－ベンジル－2－デオキシ－2－（1，3－ジオキソ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル）－O－[2，2，2－トリフルオロ－N－フェニルエタンイミドイル]－ β －D－グルコピラノシド（式A－12で示される化合物）のトルエン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程へと使用した。

[0410] 実施例59

[化249]



F' ' -1

[0411] 4－O－アセチル－3，6－ジ－O－ベンジル－2－デオキシ－2－（1，3－ジオキソ－1，3－ジヒドロ－2H－イソインドール－2－イル）－O－[2，2，2－トリフルオロ－N－フェニルエタンイミドイル]－ β －D－グルコピラノシド（式A－12で示される化合物）のトルエン溶液（Gln－9，21.4 g，30.45 mmol相当）にジクロロメタン（171 mL）、イソプロパノール（4.7 mL，60.90 mmol）及びモレキュラーシーブス4A粉末（粉末粒径10 μm 以下）（6.4 g）を加え、－70℃に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸t－ブチルジメチルシリル（2.1 mL，9.14 mmol）を含むジクロロメタン溶液（21 mL）を－70～－80℃で2時間かけて滴下し、同温で1時間攪拌した。ト

リエチルアミン (2.55 mL, 18.27 mmol) を加え、終夜室温で攪拌後、ろ過した。除去したモレキュラーシーブス 4 A 粉末をジクロロメタン (107 mL) で洗浄した。ろ液を混合し、減圧濃縮した。得られた濃縮乾固品の内、一部を小分けし (式 A-12 で示される化合物 19.2 g 相当)、イソプロパノール (288 mL) を加え、種晶を接種して終夜攪拌した。スラリー液に水 (384 mL) を3時間かけて滴下し、0-5℃で終夜攪拌後、ろ過し、結晶をイソプロパノール/水 (3/4, 96 mL) で洗浄して、40℃で減圧乾燥して、イソプロピル 4-O-アセチル-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシド (式 F'-1 で示される化合物) (14.1 g, 収率90%) を白色結晶として得た。

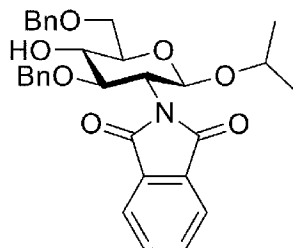
[0412] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) σ 7.79-7.69 (m, 4H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.01-6.88 (m, 5H), 5.21 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.10 (t, $J=9.4\text{ Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=12.0\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.42 (dd, $J=10.6, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=12.4\text{ Hz}$, 1H), 4.22 (dd, $J=10.8, 8.4\text{ Hz}$, 1H), 3.87 (sept, $J=6.2\text{ Hz}$, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.62 (d, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.14 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H), 0.87 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃) *inter alia* σ 169.7, 138.0, 137.7, 133.8, 131.5, 128.4, 128.1, 127.8, 127.7, 127.4, 123.5, 96.9, 73.7, 73.6, 73.4, 72.7, 72.1, 70.0, 55.7, 23.3, 21.8, 20.9.

MS (ESI) (m/z): 596 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

[0413] 実施例 60

[化250]

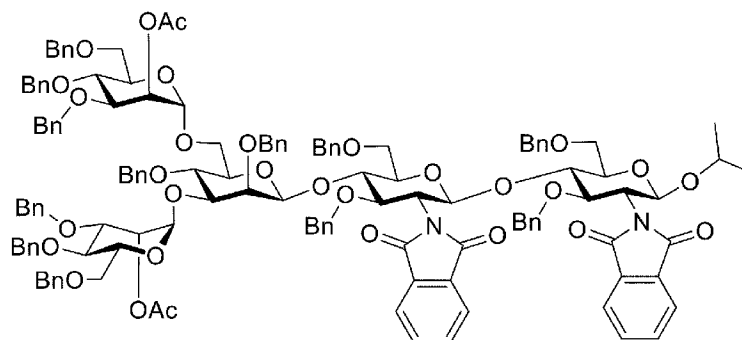


A''-9

[0414] イソプロピル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式F''-1で示される化合物) (1.74 g, 3.03 mmol) にテトラヒドロフラン (9.45 mL)、メタノール (5.3 mL) 及びトリフルオロ酢酸メチル (0.31 mL, 3.03 mmol) を加え、20-30℃で15分攪拌した。t-ブトキシカリウムの1*M*テトラヒドロフラン溶液 (1.52 mL, 1.52 mmol) を滴下し、35-45℃にて2.5時間攪拌した。反応終了確認後、20-30℃に冷却し、酢酸 (174 μ L, 3.03 mmol) を加えた。酢酸エチル (21 mL)、水 (18.9 mL) を加え、トリエチルアミンにてpHを6.0-7.0に調整した。食塩 (0.21 g) を加え、5分攪拌後、分液し、得られた有機層を水 (18.9 mL) で2回洗浄した。有機層を6 mLまで減圧濃縮し、トルエン (21 mL) を加え、再び6 mLまで減圧濃縮した。更にトルエン (21 mL) を加え、6 mLまで減圧濃縮し、イソプロピル 3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式A''-9で示される化合物) のトルエン溶液を取得した。本溶液をそのまま次工程へと使用した。

[0415] 実施例 61

[化251]



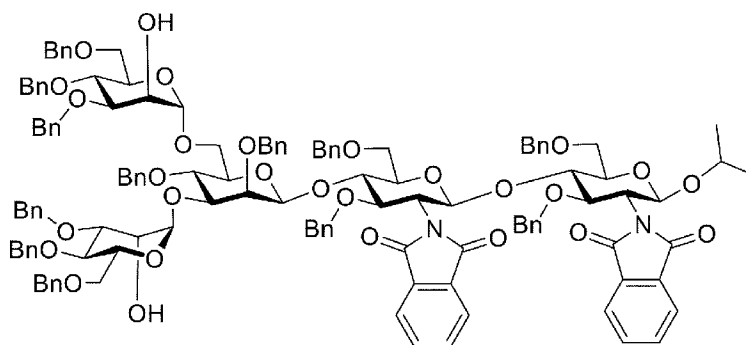
A''-10

[0416] 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-1-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)- β -D-グルコピラノース(式A-8で示される化合物)(13.91mmol)のトルエン溶液(45mL)及びイソプロピル3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A''-9で示される化合物)(8.86g, 16.67mmol)を1L4径フラスコに加え、トルエン(225mL)及びモレキュラーシーブ4A粉末(6.75g)を加えた。アルゴン下、 $-20\sim-15^{\circ}\text{C}$ にてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(0.4mL, 2.09mmol)のトルエン溶液(15mL)を3時間かけて滴下し、同温にて2時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、トリエチルアミン(0.77mL, 5.56mmol)を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、アセトニトリル(75mL)にて洗浄した。ろ液を45mLまで減圧濃縮し、アセトニトリル(300mL)を加え、再度45mLまで減圧濃縮した。アセトニトリル(255mL)及び逆相用シリカゲル120RP-18(

関東化学製、粒子径40–50 μm 、90 g)を加えた。攪拌下、1時間かけて水(90 mL)を滴下し、目的物を固相に吸着させ、ろ過した。アセトニトリル/水(20/6, 390 mL)にて洗浄し(濾液は廃棄)、酢酸エチル/アセトニトリル(1/2, 675 mL)にて目的物を脱着した。ろ液を減圧濃縮し、トルエン(150 mL)にて2度共沸することでイソプロピル 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A''-10で示される化合物)のトルエン溶液を得た。この溶液をそのまま次工程に使用した。

[0417] 実施例62

[化252]



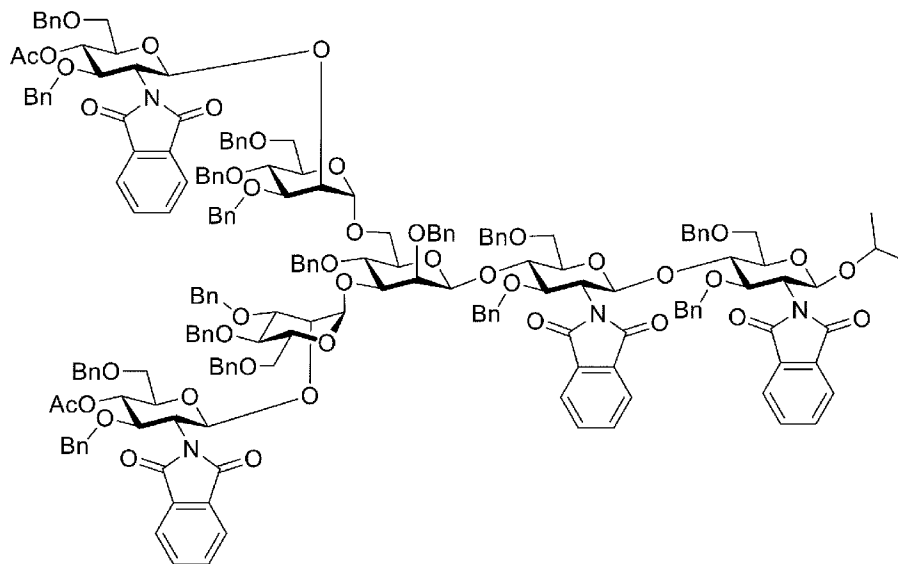
A''-11

[0418] イソプロピル 2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[2-O-アセチル-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A''-10で示される化合物)のトルエン溶液を得た。この溶液をそのまま次工程に使用した。

Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２
Ｈ－イソインドール－２－イル）－ β －Ｄ－グルコピラノシル－（１→４）
－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－（１，３－ジオキソ－１，３
－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）－ β －Ｄ－グルコピラノシ
ド（式Ａ’ ’－１０で示される化合物）（１３．９１ｍｍｏｌ）のトルエン
溶液（４５ｍＬ）を５００ｍＬ４径フラスコに加え、テトラヒドロフラン（
８２ｍＬ）、メタノール（３８ｍＬ）及びトリフルオロ酢酸メチル（１．３
８ｍＬ，１３．９１ｍｍｏｌ）を加えた。アルゴン下、室温にて１５分間攪
拌した後、１Ｍｔ－ブトキシカリウムのテトラヒドロフラン溶液（６．９ｍ
Ｌ，６．９ｍｍｏｌ）を加えて、４０℃にて６時間攪拌した。ＨＰＬＣによ
り反応終了を確認後、室温まで冷却した。酢酸（０．５６ｍＬ，９．７４ｍ
ｍｏｌ）を加えた後、酢酸エチル（１６５ｍＬ）を加え、水（１３５ｍＬ）
、トリエチルアミン（０．５８ｍＬ，４．１７ｍｍｏｌ）、食塩（１．５ｇ）
を加え、１５分攪拌した。分液後、有機層を水（１３５ｍＬ）にて２回洗
浄した。有機層を４５ｍＬまで減圧濃縮し、トルエン（１５０ｍＬ）を加え
、４５ｍＬまで減圧濃縮し、トルエン（１５０ｍＬ）を加え、４５ｍＬまで
再度減圧濃縮して、イソプロピル ３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－ α －
Ｄ－マンノピラノシル－（１→３）－〔３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－
 α －Ｄ－マンノピラノシル－（１→６）〕－２，４－ジ－Ｏ－ベンジル－ β －
Ｄ－マンノピラノシル－（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デ
オキシ－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－
２－イル）－ β －Ｄ－グルコピラノシル－（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベ
ンジル－２－デオキシ－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イ
ソインドール－２－イル）－ β －Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ’ ’－１１で
示される化合物）のトルエン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程に使用し
た。

[0419] 実施例 63

[化253]



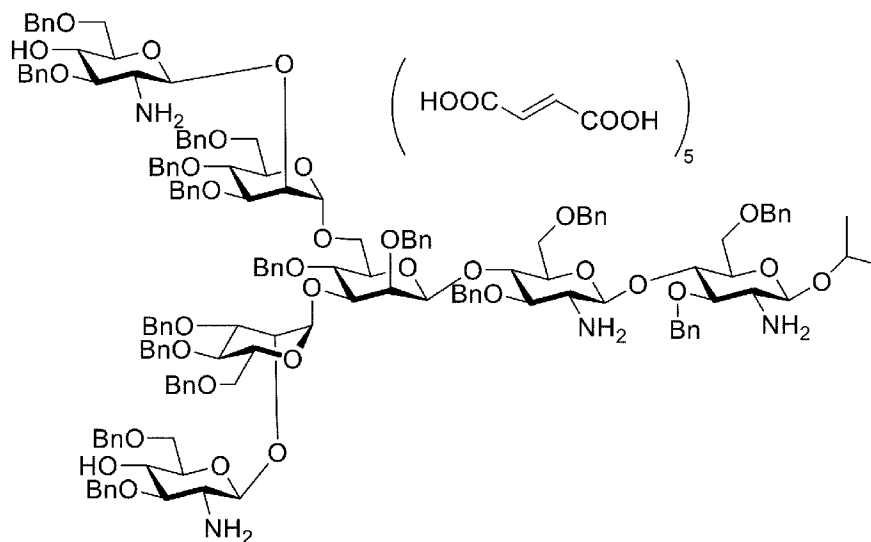
A''-13

[0420] イソプロピル 3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド(式A''-11で示される化合物)(13.91mmol)のトルエン溶液(45mL)、4-*O*-アセチル-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)-*O*-[2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル]- β -D-グルコピラノシド(式A''-12で示される化合物)(24.4g, 34.78mmol)のトルエン溶液を1L4径フラスコに加え、ジクロロメタン(300mL)及びモレキュラーシーブ4A粉末(10 μ m以下, 6.0g)を加えた。アルゴン下、-62℃にてトリフルオロメタンスルホン酸*t*-ブチルジメチルシリル(2.55mL, 11.13mmol)のジクロロメタン溶液(15m

L) を 2 時間かけて滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸 *t*-ブチルジメチルシリル (1.27 mL, 5.55 mmol) のジクロロメタン溶液 (7.5 mL) を 1 時間かけて滴下し、同温にて 2 時間攪拌した。HPLC により反応終了を確認し、トリエチルアミン (3.86 mL, 27.82 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、トルエン (150 mL) にて洗浄した。ろ液を 60 mL まで減圧濃縮し、イソプロピル 4-O-アセチル-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[4-O-アセチル-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,4,6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2,4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2*H*-イソインドール-2-イル)- β -D-グルコピラノシド (式 A' ' - 13 で示される化合物) のトルエン溶液を得た。この溶液をそのまま次工程に使用した。

[0421] 実施例 64

[化254]



A''-14-FMA

[0422] イソプロピル 4-O-アセチル-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→3)-[4-O-アセチル-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル-α-D-マンノピラノシル-(1→6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル-β-D-マンノピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-β-D-グルコピラノシド (式 A''-13 で示される化合物) (13.91 mmol) のトルエン溶液 (60 mL) を 1 L 4 径フラスコに加え、1-ブタノール (90 mL)、エチレンジアミン (90 mL) を加えた後、90℃に昇温して、21時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、室温まで冷却した。反応液を 60 mL まで減圧濃縮し、アセトニト

リル（390 mL）及び逆相用シリカゲル120RP-18（関東化学製、粒子径40-50 μm ，90 g）を加えた。攪拌下、1時間かけて水（300 mL）を滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル／水（26／20，690 mL）にて洗浄後（洗浄液は廃棄）、アセトニトリル／酢酸エチル（2／1，1013 mL）にて目的物を固相より脱着した。脱着液を60 mLまで減圧濃縮し、酢酸イソプロピル（327 mL）を加え、65 mLまで減圧濃縮した。テトラヒドロフラン（131 mL）及びフマル酸（7.21 g，62.11 mmol）を加え、完溶を確認後、酢酸イソプロピル（654 mL）を添加し、内温21℃付近で2時間攪拌した。種晶を接種し、同温下で終夜攪拌した。スラリー液を3℃まで冷却し、3時間攪拌後、ヘプタン（131 mL）を4時間かけて滴下し、終夜攪拌した。スラリー液を濾過し、室温下で減圧乾燥することでイソプロピル2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-（1 $\rightarrow$ 2）-3, 4, 6-トリ- O -ベンジル- α -D-マンノピラノシル-（1 $\rightarrow$ 3）-[2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-（1 $\rightarrow$ 2）-3, 4, 6-トリ- O -ベンジル- α -D-マンノピラノシル-（1 $\rightarrow$ 6）]-2, 4-ジ- O -ベンジル- β -D-マンノピラノシル-（1 $\rightarrow$ 4）-2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-（1 $\rightarrow$ 4）-2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド5フマル酸塩（式A' - 14-FMAで示される化合物）（25.9 g，式A-4で示される化合物より通算収率64%）を白色結晶として得た。

[0423] ^1H NMR (CD_3OD) σ 7.44-7.06 (m, 88 H), 6.73 (s, 10 H, フマル酸), 5.32 (s, 1 H), 5.16-5.00 (m, 5 H), 4.99-4.18 (m, 43 H), 4.08-3.32 (m, 38 H), 3.23-3.21 (m, 1 H), 3.07-3.04 (m, 2 H), 2.98-2.92 (m, 2 H), 2.85-2.80 (m, 2 H), 1.98 (s, 4 H, 残留酢酸イソプロピル), 1.28-1.21 (

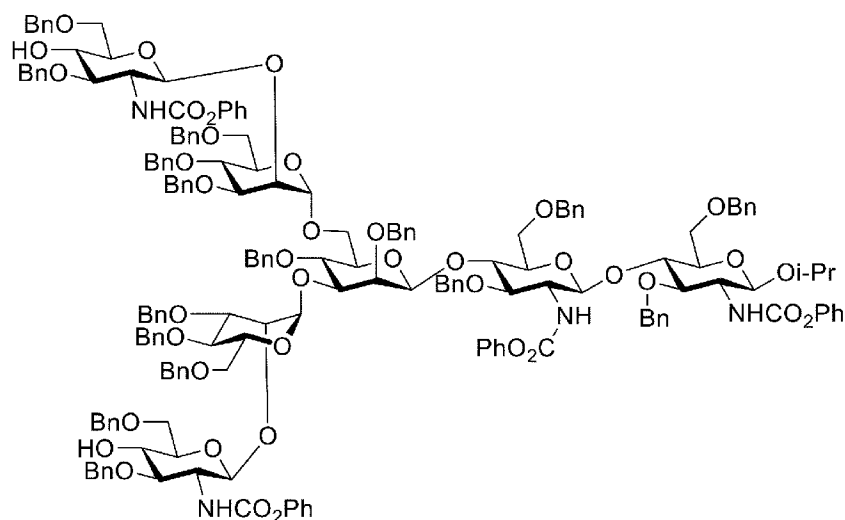
m, 15 H、残留酢酸イソプロピルを含む)

[0424] ^{13}C NMR (CD_3OD) *inter alia* δ 170.1, 140.02, 140.00, 139.9, 139.8, 139.7, 139.64, 139.62, 139.56, 139.54, 139.51, 139.5, 139.3, 139.1, 138.8, 138.7, 135.9, 129.8, 129.78, 129.71, 129.64, 129.62, 129.59, 129.57, 129.53, 129.46, 129.44, 129.42, 129.4, 129.3, 129.28, 129.23, 129.21, 129.0, 128.9, 128.89, 128.87, 128.83, 128.80, 128.78, 128.7, 128.5, 128.4, 128.2, 99.1, 81.0, 79.6, 79.0, 76.0, 75.8, 75.6, 74.5, 74.4, 74.1, 73.4, 72.1, 70.3, 69.1, 56.3, 23.8, 22.0, 21.9.

HRMS (ESI⁺) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ *calcd* for $\text{C}_{157}\text{H}_{180}\text{N}_4\text{O}_{32}^{2+}$: 1317.13016; *found* 1317.13128.

[0425] 実施例 65

[化255]



A''-15

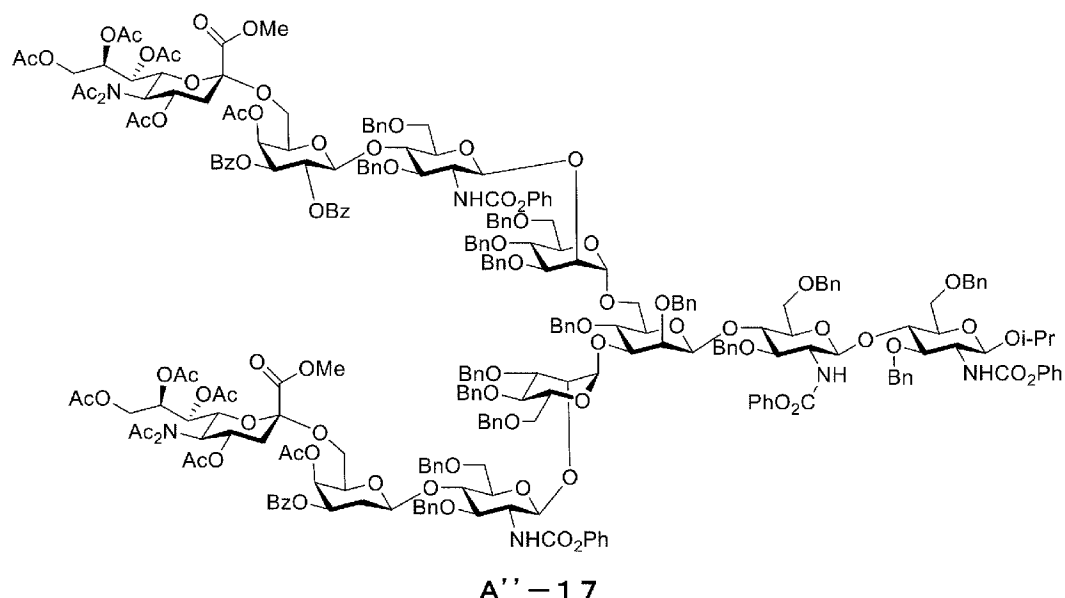
[0426] イソプロピル 2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ- O -ベンジル

α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 3) - [2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) - 3, 4, 6-トリ- O -ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 6)] - 2, 4-ジ- O -ベンジル- β -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) - 2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) - 2-アミノ-3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド 5フマル酸塩 (式A' - 14-FMAで示される化合物) (27 g, 8.4 mmol) を1 L 4径フラスコに加え、テトラヒドロフラン (216 mL) 及び炭酸水素ナトリウム (14.1 g) を水 (203 mL) に溶解した水溶液を加えた。クロロギ酸フェニル (4.75 mL, 37.8 mmol) を添加した後、1時間攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、クロロギ酸フェニル (0.21 mL) を加え、ピークの変動がないことを確認後、酢酸 (8.6 mL) を加え、pHを5.29に調整した。酢酸エチル (270 mL)、水 (135 mL) を加え、室温下、30分攪拌後、分液した。得られた有機層を54 mLまで減圧濃縮し、アセトニトリル (216 mL) 及び逆相用シリカゲル120RP-18 (関東化学製、粒子径40-50 μ m, 81 g) を加えた。攪拌下、1時間かけて水 (95 mL) を滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル/水 (10/3.5, 364 mL) にて洗浄後 (洗浄液は廃棄)、アセトニトリル/酢酸エチル (2/1, 1215 mL) にて目的物を固相より脱着した。脱着液を54 mLまで減圧濃縮し、トルエン (270 mL) を加え、54 mLまで減圧濃縮することで、イソプロピル 3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) - 3, 4, 6-トリ- O -ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 3) - [3, 6-ジ- O -ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) - 3, 4, 6-トリ- O -ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 6)] - 2, 4-ジ- O -ベンジル- β -D-マンノピラノ

シルー（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－〔（フェノキシカルボニル）アミノ〕－β－Ｄ－グルコピラノシルー（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－〔（フェノキシカルボニル）アミノ〕－β－Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ’－１５で示される化合物）のトルエン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0427] 実施例 6 6

[化256]



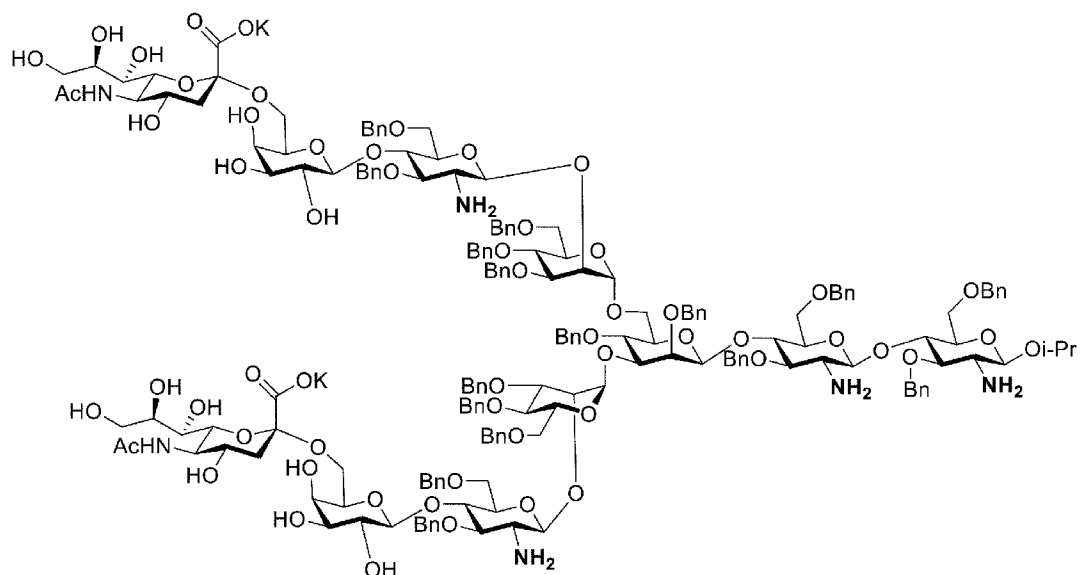
[0428] イソプロピル 3，6－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－２－〔（フェノキシカルボニル）アミノ〕－β－Ｄ－グルコピラノシルー（１→２）－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マンノピラノシルー（１→３）－〔３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－２－〔（フェノキシカルボニル）アミノ〕－β－Ｄ－グルコピラノシルー（１→２）－３，４，６－トリ－Ｏ－ベンジル－α－Ｄ－マンノピラノシルー（１→６）〕－２，４－ジ－Ｏ－ベンジル－β－Ｄ－マンノピラノシルー（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－〔（フェノキシカルボニル）アミノ〕－β－Ｄ－グルコピラノシルー（１→４）－３，６－ジ－Ｏ－ベンジル－２－デオキシ－〔（フェノキシカルボニル）アミノ〕－β－Ｄ－グルコピラノシド（式Ａ’－１５で示される化合物）のトルエン溶液（８．４ mmol 相当）、４

-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル-6-O-[4, 7, 8, 9
 -テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)
 -1-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル]
 -1-O-(2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルエタンイミドイル)-
 D-ガラクトピラノース(式A-16に示される化合物)のトルエン
 溶液(23.52mmol)を1L4径フラスコに加え、ジクロロメタン(
 270mL)及びモレキュラーシーブ4A粉末(10 μ m以下, 8.1g)
 を加えた。アルゴン下、-20℃にてトリフルオロメタンスルホン酸t-ブ
 チルジメチルシリル(0.58mL, 2.52mmol)のジクロロメタン
 溶液(27mL)を3時間かけて滴下し、同温にて1時間攪拌した。HPLC
 により反応終了を確認後、トリエチルアミン(465 μ L)を加え、自然
 昇温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、1, 2-ジメトキシエタン(27
 0mL)にて洗浄した。ろ液を81mLまで減圧濃縮し、イソプロピル 4,
 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-
 1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-
 4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-
 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-
 グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-
 (1 $\rightarrow$ 3)-[4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-
 1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-
 4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-
 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-
 グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-
 (1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-
 3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-
 グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-
 (1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-
 ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノ
 シル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2,
 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-
 デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$
 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-
 ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキ
 シ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3,
 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-
 [(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4,
 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベン
 ジル- β -D-マンノピラノシル-(1

ル) アミノ] - β - D - グルコピラノシル - (1 $\rightarrow$ 4) - 3, 6 - ジ - O - ベンジル - 2 - デオキシ - 2 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β - D - グルコピラノシド (式 A' ' - 17 に示される化合物) の 1, 2 - ジメトキシエタン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0429] 实施例 67

[化257]



A''-18

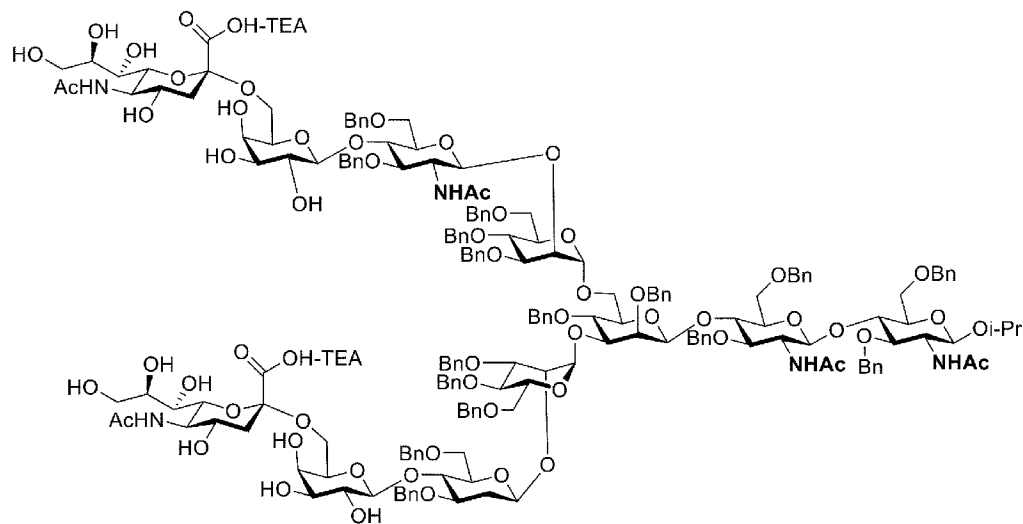
[0430] イソプロピル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2→6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1→2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1→3)-[4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2→6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1→4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラ

ノシルー（1→2）-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピ
 ラノシルー（1→6）]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラ
 ノシルー（1→4）-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[（
 フェノキシカルボニル）アミノ]- β -D-グルコピラノシルー（1→4）
 -3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[（フェノキシカルボニル）
 アミノ]- β -D-グルコピラノシド（式A' ' -17示される化合物）
 の1, 2-ジメトキシエタン溶液（8.4 mmol相当）を1 L 4 径ナス
 フラスコに加え、1, 2-ジメトキシエタン（243 mL）、蒸留水（10
 8 mL）を加えた。アルゴン下、0-5℃にて8 M水酸化カリウム水溶液（
 41.9 mL）を滴下し、室温まで昇温後、1時間攪拌した。HPLCによ
 り反応終了を確認後、8 M水酸化カリウム水溶液（4.2 mL）を加え、ピ
 ークの変動がないことを確認後、酢酸（6.5 mL）を加え、pHを9.4
 7に調整した。水層を廃棄し、有機層を81 mLまで減圧濃縮して、イソプ
 ロピル 4, 7, 8, 9-テトラ-*O*-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-
 -（ジアセチルアミノ）-1-*O*-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラク
 ト-ノン-2-ウロピラノシルー（2→6）-4-*O*-アセチル-2, 3-
 ジ-*O*-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシルー（1→4）-3, 6-
 ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[（フェノキシカルボニル）アミノ]
]- β -D-グルコピラノシルー（1→2）-3, 4, 6-トリ-*O*-ベン
 ジル- α -D-マンノピラノシルー（1→3）-[4, 7, 8, 9-テトラ
 -*O*-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-（ジアセチルアミノ）-1-*O*-
 -メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシルー
 （2→6）-4-*O*-アセチル-2, 3-ジ-*O*-ベンゾイル- β -D-ガ
 ラクトピラノシルー（1→4）-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ
 -2-[（フェノキシカルボニル）アミノ]- β -D-グルコピラノシルー
 （1→2）-3, 4, 6-トリ-*O*-ベンジル- α -D-マンノピラノシル
 -（1→6）]-2, 4-ジ-*O*-ベンジル- β -D-マンノピラノシルー
 （1→4）-3, 6-ジ-*O*-ベンジル-2-デオキシ-2-[（フェノキ

シカルボニル) アミノ] - β - D - グルコピラノシル - (1 $\rightarrow$ 4) - 3, 6 - ジ - O - ベンジル - 2 - デオキシ - 2 - [(フェノキシカルボニル) アミノ] - β - D - グルコピラノシド (式 A' ' - 18 に示される化合物) の 1, 2 - ジメトキシエタン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0431] 实施例 68

[化258]



A''-19

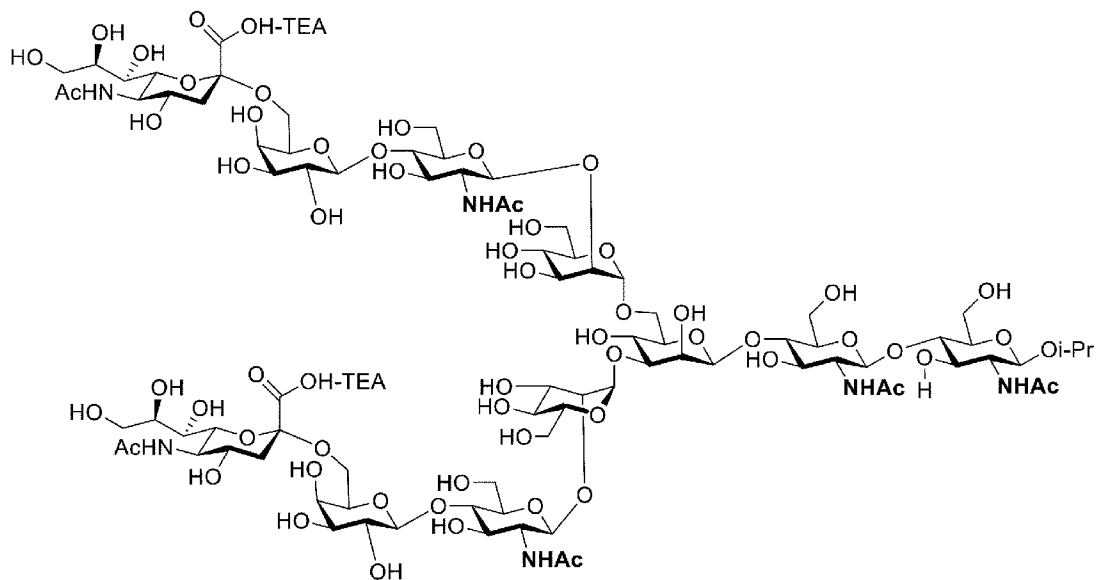
[0432] イソプロピル 4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[4, 7, 8, 9-テトラ-O-アセチル-3, 5-ジデオキシ-5-(ジアセチルアミノ)-1-O-メチル-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-アセチル-2, 3-ジ-O-ベンゾイル- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル) アミノ]- β -D-グルコピラ

ノシルー（1→2）-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシルー（1→6）]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシルー（1→4）-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシルー（1→4）-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-[(フェノキシカルボニル)アミノ]- β -D-グルコピラノシド（式A' - 18に示される化合物）の1, 2-ジメトキシエタン溶液（7.56 mmol相当）を500 mL 4径フラスコに加え、テトラヒドロフラン（219 mL）、メタノール（97 mL）、トリエチルアミン（19.1 g）を加えた。アルゴン下、外温0-5℃にて無水酢酸（12.8 mL）を1時間かけて滴下し、同温にて1時間攪拌した。その後、トリエチルアミン（9.44 mL）及び無水酢酸（4.25 mL）を追加し、HPLCにより反応終了を確認後、メタノール（122 mL）を加え、0-5℃で終夜攪拌した。DMAP（9.2 mg）を添加し、同温にて1時間攪拌後、反応液を72 mLまで減圧濃縮した。濃縮残渣にアセトニトリル（243 mL）を加え、72 mLまで減圧濃縮した。アセトニトリル（291 mL）及び水（121 mL）を加え、逆相用シリカゲル120 RP-18（関東化学製、粒子径40-50 μ m, 120 g）を加えた。攪拌下、1時間かけて水（360 mL）を滴下し、目的物を固相に吸着させた後、ろ過した。アセトニトリル/水（1/4, 920 mL）にて洗浄後（洗浄液は廃棄）、アセトニトリル/メタノール（1/1, 1440 mL）にて目的物を固相より脱着した（脱着液にて別途合成した0.84 mmol相当の溶液を混合した。合計8.4 mmol相当）。脱着液を81 mLまで減圧濃縮し、テトラヒドロフラン/水（8/2, 270 mL）を加え、精製白鷺（8.1 g）を添加後、15-25℃にて1時間攪拌後、ろ過し、テトラヒドロフラン/水（8/2, 1350 mL）で洗浄した。ろ液を270 mLまで減圧濃縮した。ろ液にテトラヒドロフランを加え、テトラヒドロフラン/水（8/2）の組成に調整し、精製白鷺（8.1 g）を添加後、15-25℃にて1時間攪拌後、ろ過し、テトラヒドロフラン/水（8/2

、 1350 mL) で洗浄した。ろ液に N-メチルピロリドン (81 mL) を加え、95 mL まで減圧濃縮して、イソプロピル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル- (2 $\rightarrow$ 6) - β -D-ガラクトピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) -3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 3) - [5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル- (2 $\rightarrow$ 6) - β -D-ガラクトピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 2) -3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 6)] -2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル- (1 $\rightarrow$ 4) -2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (式 A' ' -19 に示される化合物) の N-メチルピロリドン溶液を取得した。本溶液をそのまま次工程に使用した。

[0433] 実施例 69

[化259]



A''-20

[0434] イソプロピル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)-3, 4, 6-トリ-O-ベンジル- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]-2, 4-ジ-O-ベンジル- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-3, 6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド (式A''-19に示される化合物) のN-メチルピロリドン溶液 (2.8 mmol相当) をオートクレーブに加え、メタノール (45 mL) を加えた。減圧 $\rightarrow$ アルゴン置換を3回繰り返し、前処理品のASCA-2 (エヌ・イーケムキャット製, 13.5 g) を加え、減圧 $\rightarrow$ アルゴン置換を3回

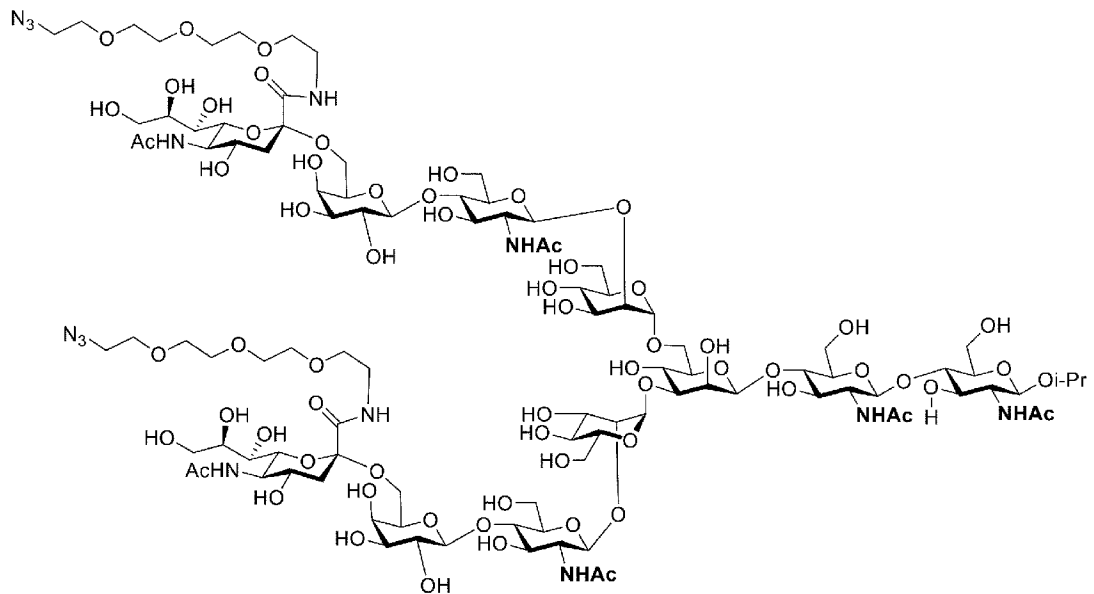
繰り返し、水素加圧→解圧を3回繰り返した。外温40℃、水素圧0.5 MPa下で4時間強撹拌した。HPLCにより反応終了を確認後、反応液をアルゴン置換したグローブボックス内で減圧濾過し、濾物を脱気したメタノール(180 mL)で洗浄した。濾液にジイソプロピルエチルアミン(2.4 mL)を加え、32 mLまで減圧濃縮した。2.8 mmolスケールの上記の操作を3回繰り返し、得られた溶液を合一して96 mL(8.4 mmol相当)の溶液を取得した。得られた溶液にアセトニトリル(270 mL)を加え、96 mLまで脱水減圧濃縮した。再度、アセトニトリル(270 mL)を加え、96 mLまで脱水減圧濃縮して、イソプロピル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド(式A''-20に示される化合物)のN-メチルピロリドン溶液を得た。本溶液をそのまま次工程へ使用した。

備考) ASCA-2は下記の手法により前処理を実施した。

アルゴン下、ASCA-2(31.2 g)のDMF(54 mL)スラリー液を0-5℃に冷却後、精製水(13.5 mL)と濃塩酸(13.5 mL)を滴下した。20-30℃で1時間撹拌後、アルゴン下で濾過し、精製水(594 mL)で洗浄し、前処理品のASCA-2(40.5 g)を得た。

[0435] 実施例70

[化260]



A''-22

[0436] イソプロピル 5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 3)-[5-アセトアミド-3, 5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-ノン-2-ウロピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)- β -D-ガラクトピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 2)- α -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-マンノピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル-(1 $\rightarrow$ 4)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシド(式A''-20に示される化合物)のN-メチルピロリドン溶液(7.56mmol相当)をナスフラスコに加え、アルゴン気流下、11-アジド-3, 6, 9-トリオキサウンデカン-1-アミン(式A-21に示される化合物)(4.95g, 22.68mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン(3.96mL, 22.68mmol)を加え、0-5℃に冷却した。同温にてプロモトリピロリジノホスホニウム=ヘキサフル

オロリン酸塩 (PyBroP) (10.53 g, 22.68 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。HPLCにより反応終了を確認後、Celpure 65 (36.9 g) を含むアセトニトリル (729 mL) 懸濁液に反応液を滴下し、得られたスラリー液を濾過した (目的物を固体化して濾別)。濾物をアセトニトリル (1827 mL) で洗浄し、試薬の残骸を除去後、メタノール/水 (1/1, 1458 mL) で洗浄して、目的物を溶出させた。ろ液を243 mLまで減圧濃縮後、1 M水酸化ナトリウム水溶液 (37.8 mL) を加え、室温下30分攪拌した。HPLCによりアセチル体が目的物に収束したことを確認後、酢酸でpH 6.5に調整し、凍結乾燥して、イソプロピル N- (2- {2- [2- (2-アジドエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチル) -5-アセチル-ノイラムアミド- (2→6) -β-D-ガラクトピラノシル- (1→4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル- (1→2) -α-D-マンノピラノシル- (1→3) - [N- (2- {2- [2- (2-アジドエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチル) -5-アセチル-ノイラムアミド- (2→6) -β-D-ガラクトピラノシル- (1→4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル- (1→2) -α-D-マンノピラノシル- (1→6)] -β-D-マンノピラノシル- (1→4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル- (1→4) -2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシド (式A' - 22に示される化合物) の粗体白色粉末を得た (18.4 g, 含量64.5%, HPLC純度83.2%, 7糖中間体からの6工程通算Net収率 59.1%)。7糖フマル酸塩2.67 g仕込み相当量の粗体を使用し、160 mg/mLとなるように濃度調整し、下記の条件にてHPLC分取精製を実施した。精製操作を繰り返して、フラクションをHPLC分析し、選定フラクションを混合後、減圧濃縮して、凍結乾燥を行うことにより、イソプロピル N- (2- {2- [2- (2-アジドエトキシ) エトキシ] エトキシ} エチル) -5-アセチル-ノイラムアミド- (2→6) -β-D-ガラクトピラノシル- (1→4) -2

ーアセトアミドー2ーデオキシー β -D-グルコピラノシルー(1 $\rightarrow$ 2)ー α -D-マンノピラノシルー(1 $\rightarrow$ 3)ー[Nー(2ー{2ー[2ー(2ーアジドエトキシ)エトキシ]エトキシ}エチル)ー5ーアセチルーノイラムアミドー(2 $\rightarrow$ 6)ー β -D-ガラクトピラノシルー(1 $\rightarrow$ 4)ー2ーアセトアミドー2ーデオキシー β -D-グルコピラノシルー(1 $\rightarrow$ 2)ー α -D-マンノピラノシルー(1 $\rightarrow$ 6)]ー β -D-マンノピラノシルー(1 $\rightarrow$ 4)ー2ーアセトアミドー2ーデオキシー β -D-グルコピラノシルー(1 $\rightarrow$ 4)ー2ーアセトアミドー2ーデオキシー β -D-グルコピラノシド(式A' 'ー22に示される化合物)の白色粉末を得た(750mg, 7糖フマル酸塩からの通算収率33.9%, HPLC純度97.8%)。

[0437] [精製条件]

HPLCカラム: YMC-Triart Prep Bio200 C8

(20nm, 10 μ m)、30mm $\times$ 250mm

移動相: メタノール/水(25/75)

流速: 30mL/分

目的物溶出位置: 35~55分

注入量: 2mL (160mg/mL溶液)

フラクション: 各1分

[0438] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) σ 5.11 (s, 1H), 4.94–4.92 (m, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.59–4.55 (m, 4H), 4.43 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.18 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.00–3.43 (m, 103H), 2.68 (dd, $J=13.2\text{ Hz}$, 5.2 Hz, 2H), 2.07–2.00 (m, 18H), 1.83 (t, $J=12.6\text{ Hz}$, 2H), 1.17 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J=6.2\text{ Hz}$, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) σ 175.1, 174.7, 174.6, 169.2, 103.8, 99.7, 99.6, 99.5,

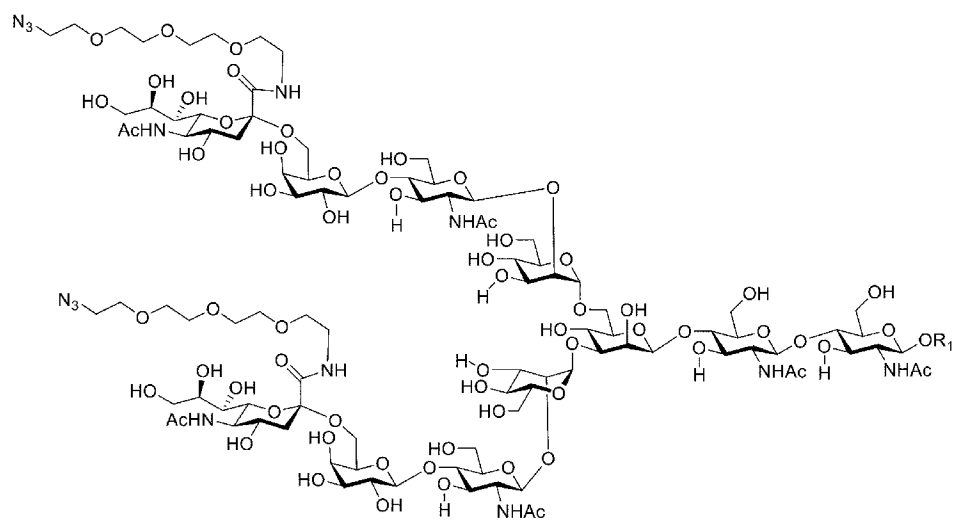
99. 47, 99. 44, 99. 40, 99. 36, 99. 33, 99. 31, 80. 9, 80. 8, 80. 5, 79. 7, 79. 4, 77. 5, 76. 5, 76. 2, 74. 6, 74. 4, 73. 9, 73. 87, 73. 80, 73. 60, 73. 57, 73. 52, 72. 95, 72. 90, 72. 7, 72. 6, 72. 56, 72. 5, 72. 26, 72. 23, 72. 18, 72. 17, 72. 14, 72. 11, 72. 10, 71. 22, 71. 15, 71. 10, 70. 9, 70. 7, 70. 6, 70. 4, 70. 3, 70. 26, 70. 25, 70. 21, 69. 7, 69. 6, 69. 5, 69. 3, 69. 2, 68. 6, 68. 4, 67. 8, 67. 4, 67. 1, 64. 2, 63. 0, 62. 8, 62. 75, 62. 72, 62. 7, 62. 0, 61. 8, 61. 74, 61. 68, 61. 65, 60. 2, 59. 9, 55. 4, 55. 3, 54. 9, 54. 7, 54. 64, 54. 62, 51. 8, 51. 7, 50. 2, 38. 8, 38. 3, 38. 2, 22. 5, 22. 3, 22. 2, 22. 1, 21. 2.

HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ calcd for C₁₀₃H₁₇₇N₁₄O₆₆⁺: 2667. 09503; found 2667. 09661.

請求の範囲

[請求項1] 以下の式 A-22 :

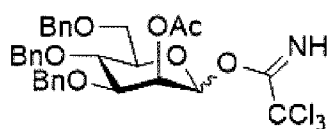
[化1]



A-22

で示されるオリゴ糖（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を製造する方法であって、（工程1-1）式 A-3 :

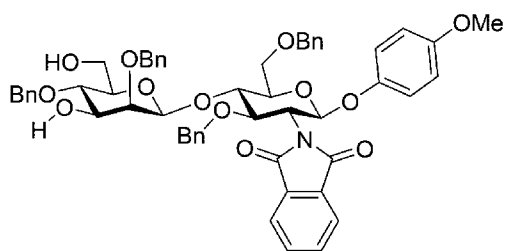
[化2]



A-3

で示される化合物を、以下の式 A-5 :

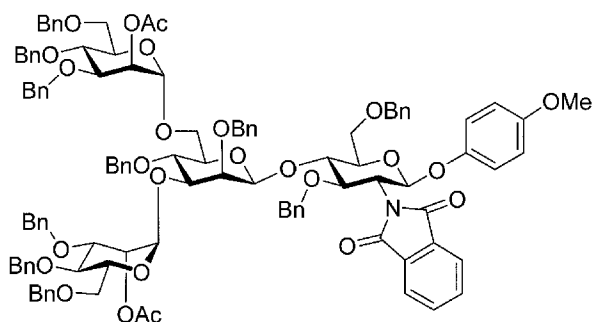
[化3]



A-5

で示される化合物と α -1, 3-グリコシド結合及び α -1, 6-グリコシド結合させることにより、以下の式 A-6 :

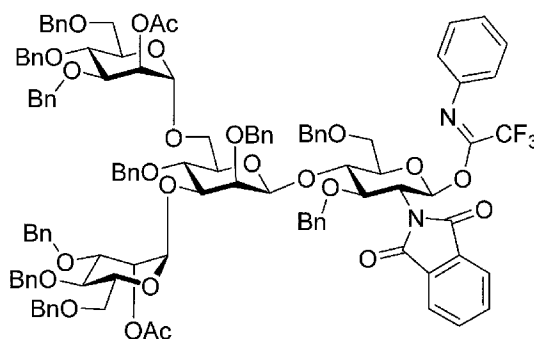
[化4]



A-6

で示される化合物を生成する工程を含む、以下の式 A-8 :

[化5]

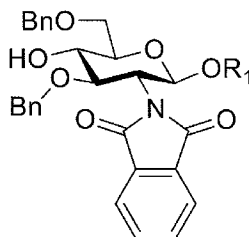


A-8

で示される化合物を生成する工程、

(工程 1-2) 前記式 A-8 で示される化合物を、以下の式 A-9 :

[化6]

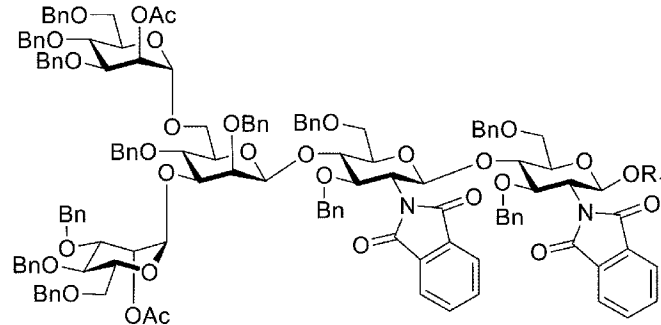


A-9

で示される化合物 (式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル

基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい)と $\beta-1,4$ -グリコシド結合させることにより、以下の式A-10:

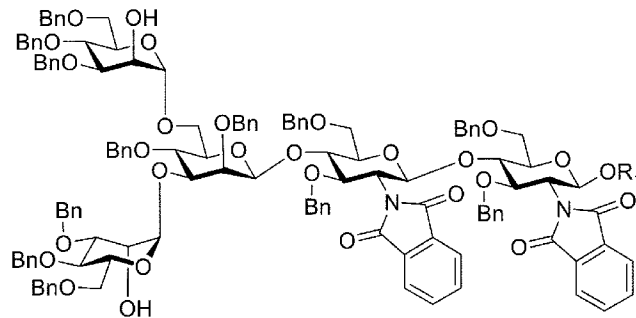
[化7]



A-10

で示される化合物(式中、 R_1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい)を生成する工程を含む、以下の式A-11:

[化8]

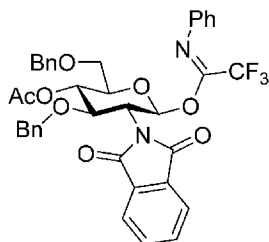


A-11

で示される化合物(式中、 R_1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい)を生成する工程、

(工程1-3) 前記式A-11で示される化合物を、以下の式A-12:

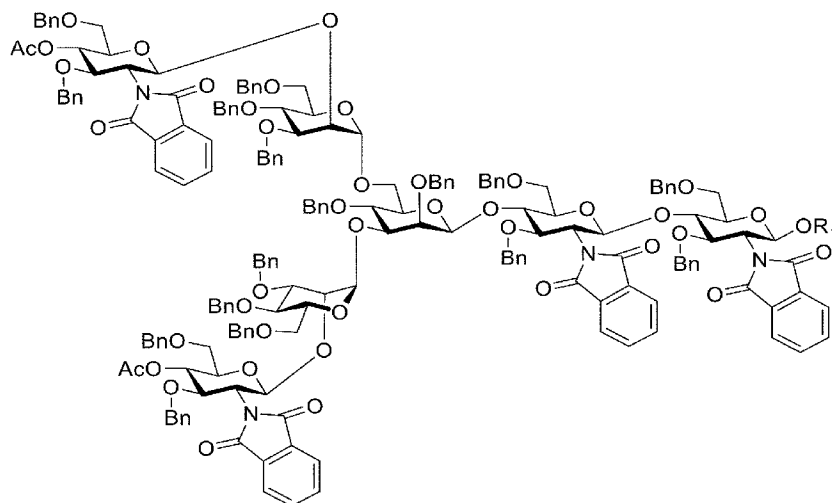
[化9]



A-12

で示される化合物と β -1, 2-グリコシド結合させることにより、
以下の式 A-13 :

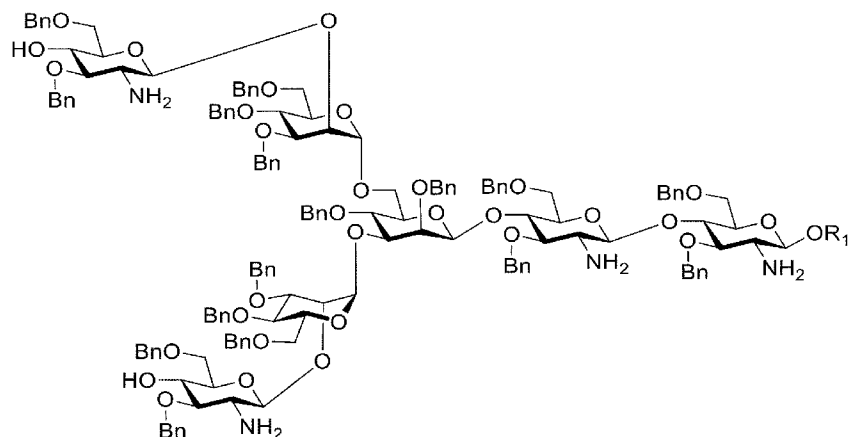
[化10]



A-13

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を生成し、次いで、前記式 A-13 で示される化合物上のアミノ基の保護基であるフタロイル基及び水酸基上のアセチル基を除去して、以下の式 A-14 :

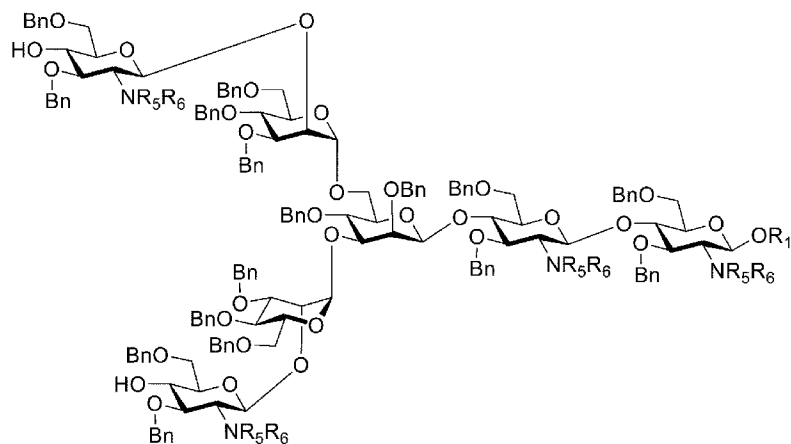
[化11]



A-14

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されているともよい）を生成した後、前記式A-14で示される化合物中のアミノ基をアリールオキシカルボニル（ $COOR$ ）基、アセチル（ Ac ）基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Tr oc$ ）基、及びフタロイル（ $Phth$ ）基から選択される保護基によって保護して、以下の式A-15：

[化12]



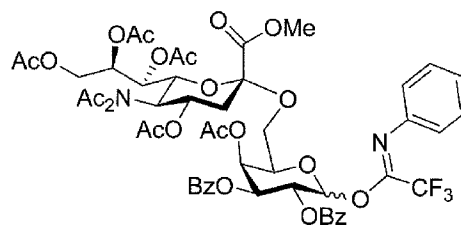
A-15

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されているともよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル（ $COOR$ ）

r) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する) を生成するか、又は上記式 A-13 で示される化合物上のアセチル (Ac) 基を除去することによって、上記式 A-15 で示される化合物 (式中、 R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する) を生成する工程、

(工程 1-4) 前記式 A-15 で示される化合物を、以下の式 A-16 :

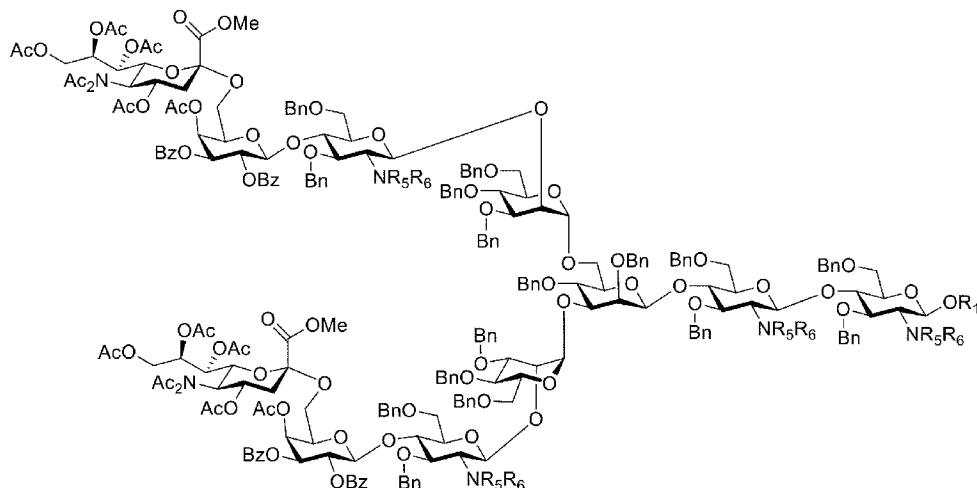
[化13]



A-16

で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、以下の式 A-17 :

[化14]

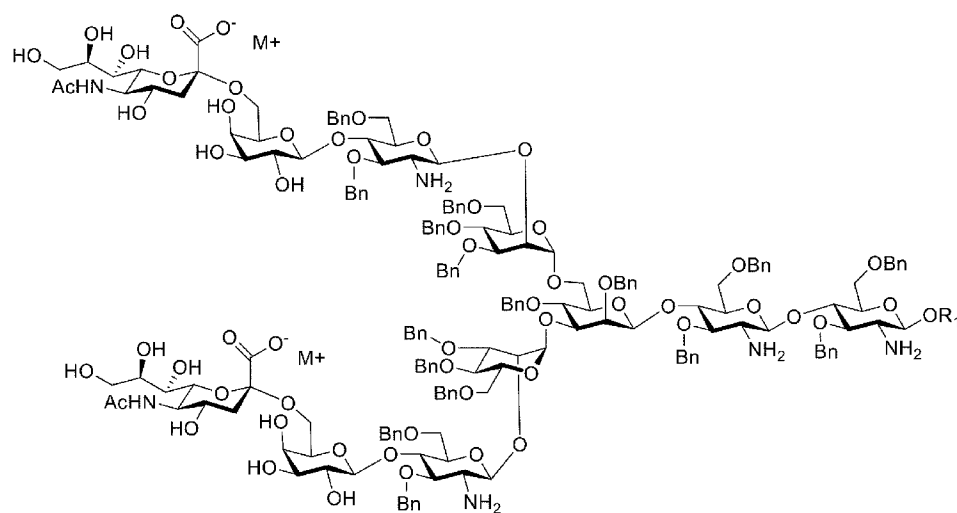


A-17

で示される化合物 (式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル

基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル($COOR$)基、アセチル(Ac)基、若しくは2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル($Tr oc$)基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する)を生成し、次いで、前記式A-17で示される化合物中のアミノ基の保護基及び水酸基のアシル系保護基を除去することにより、式A-18:

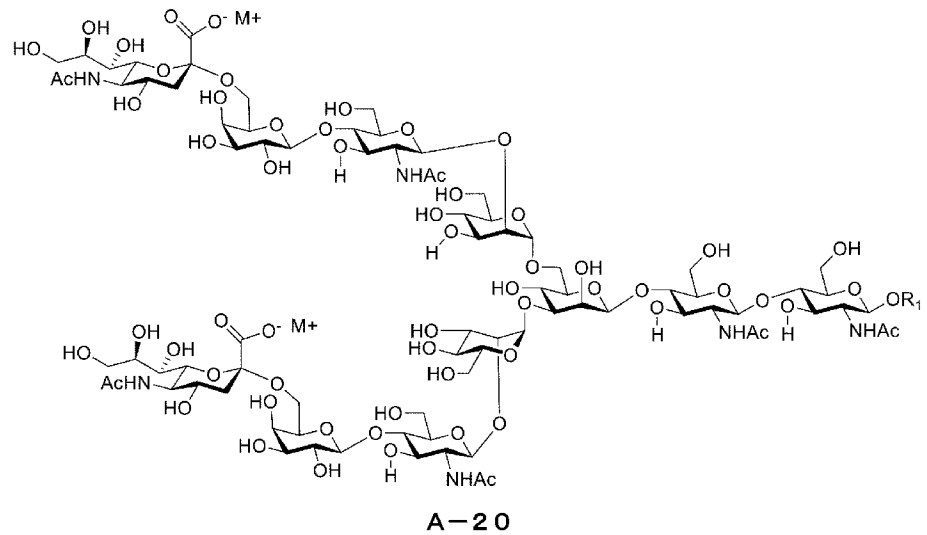
[化15]



A-18

で示される化合物(式中、 R_1 は、 $C_1\sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1\sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである)を生成することを含む、以下の式A-20:

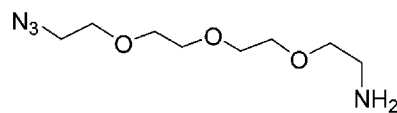
[化16]



で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成する工程、

（工程1-5）前記式A-20で示される化合物を、以下の式A-21：

[化17]

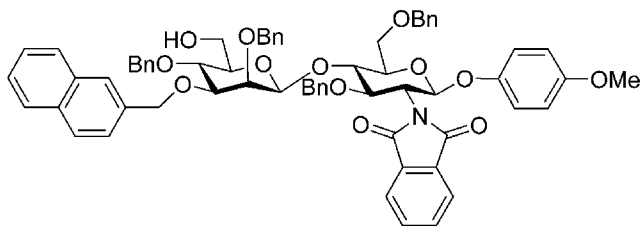
**A-21**

で示される化合物と反応させることにより、前記式A-22で示されるオリゴ糖を製造する工程、
を含む、方法。

[請求項2]

以下の式A-4：

[化18]



A - 4

で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) と反応させて、前記式 A-4 で示される化合物中の 2-ナフチルメチル基を脱離させることにより、前記式 A-5 で示される化合物を生成することを含む、請求項 1 に記載の方法。

[請求項3] 前記フルオラスアルコールが、ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFP)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール(TFE)、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロ-1-ペンタノール、ノナフルオロ-tert-ブチルアルコール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項2に記載の方法。

[請求項4] 前記反応が、 $-35^{\circ}\text{C}\sim 70^{\circ}\text{C}$ で行われる、請求項2又は3に記載の方法。

【請求項5】 前記反応が、 $-30^{\circ}\text{C}\sim-10^{\circ}\text{C}$ で行われる、請求項2又は3に記載の方法。

[請求項6] 前記工程 1-2 において、前記式 A-10 で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させることにより、前記式 A-11 で示される化合物を生成することを含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項7] 前記パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルが、トリフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸エチル、トリフルオロ酢酸プロピル、トリフルオロ酢酸イソプロピル、トリフルオロ酢酸ブチル、ペンタフルオロプロピオン酸メチル、ペンタフルオロプロピオン酸エチル、ペ

ンタフルオロプロピオン酸プロピル、ペンタフルオロプロピオン酸イソプロピル、ペンタフルオロプロピオン酸ブチル、ヘプタフルオロ酪酸メチル、ヘプタフルオロ酪酸エチル、ヘプタフルオロ酪酸プロピル、ヘプタフルオロ酪酸イソプロピル、ヘプタフルオロ酪酸ブチル、ノナフルオロ吉草酸メチル、ノナフルオロ吉草酸エチル、ノナフルオロ吉草酸プロピル、ノナフルオロ吉草酸イソプロピル、ノナフルオロ吉草酸ブチル、ウンデカフルオロカプロン酸メチル、ウンデカフルオロカプロン酸エチル、ウンデカフルオロカプロン酸プロピル、ウンデカフルオロカプロン酸イソプロピル、又はウンデカフルオロカプロン酸ブチルである、請求項6に記載の方法。

[請求項8] 前記強塩基が、金属アミドのナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、セシウム塩、及びバリウム塩；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム、ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸セシウム、リン酸リチウム、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、ジアザビスクロノネン（DBN）、及び1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（TMG）；並びにこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項6又は7に記載の方法。

[請求項9] 前記強塩基が、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、リチウムtert-ブトキシド、又はリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）である、請求項6又は7に記載の方法。

[請求項10] 前記式A-10で示される化合物を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させることにより、前記式A-11で示される化合物を生成する工程が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒単独中で行われるか、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒とアミド系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン系

溶媒、炭化水素系溶媒、若しくはニトリル系溶媒との混合溶媒中で行われる、請求項 6 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

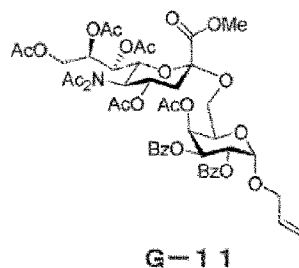
[請求項11] 前記工程 1 ～ 3 において、前記式 A-14 で示される化合物中のアミノ基を、アリールオキシカルボニル (COOAr) 基で保護することによって前記式 A-15 で示される化合物を生成する、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項12] 前記工程 1 ～ 3 において、前記式 A-14 で示される化合物から前記式 A-15 で示される化合物を生成する工程が、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、又はリン酸水素二カリウムの水溶液中で行われる、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項13] 前記 R¹ が、イソプロピル又は 4-メトキシフェニルである、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

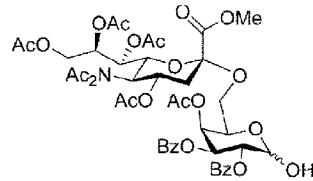
[請求項14] 前記式 A-16 で示される化合物を生成するための工程であって、以下の式 G-11 :

[化19]



で示される化合物及びカルボニルクロロヒドリス (トリフェニルホスフィン) ルテニウム (II) を含む溶液を攪拌し、次いで、該溶液に水及び 1, 3-ジブロモ-5, 5-ジメチルヒダントイン、ヨウ素、又は N-ブロモスクシンイミドを添加して攪拌することにより、式 G-11 で示される化合物中の D-ガラクトピラノシドの 1 位の炭素に酸素を介して結合しているアリル基を脱離させて、以下の式 G-12 :

[化20]

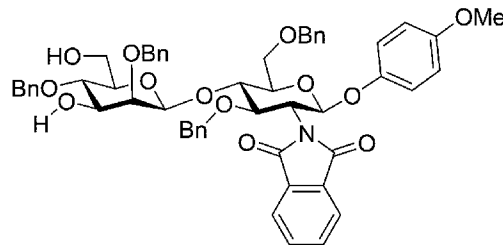


G-12

で示される化合物を生成し、さらに、前記式 G-12 で示される化合物中の D-ガラクトピラノシドの 1 位の炭素における水酸基を 2, 2, 2-トリフルオロ-N-フェニルアセトイミダート基に変換することにより、前記式 A-16 で示される化合物を生成する工程を含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項15] 以下の式 A-5 :

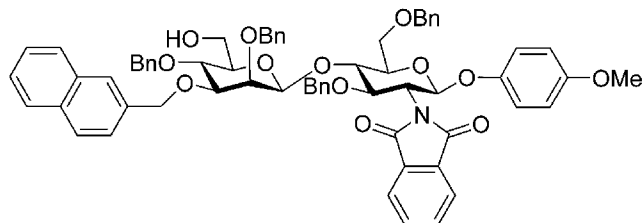
[化21]



A-5

で示される化合物を生成する方法であって、以下の式 : A-4 :

[化22]



A-4

で示される化合物を、フルオラスアルコール及び水の混合溶媒中で、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-p-ベンゾキノン (DDQ) と反応させて、前記式 A-4 で示される化合物中の 2-ナフチルメチ

ル基を脱離させることにより、前記式 A-5 で示される化合物を生成することを含む、方法。

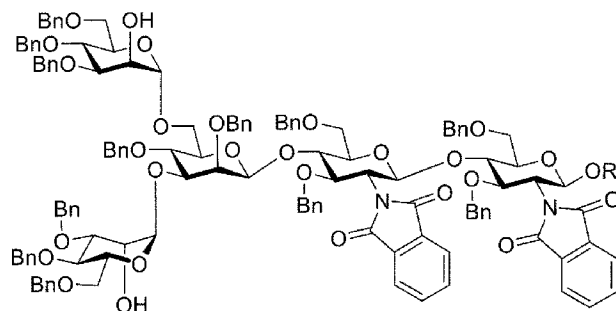
[請求項16] 前記フルオラスアルコールが、ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP)、2, 2, 2-トリフルオロエタノール (TFE)、2, 2, 3, 3, 4, 4, 5, 5-オクタフルオロ-1-ペンタノール、ノナフルオロ-tert-ブチルアルコール及びこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

[請求項17] 前記反応が、 -35°C ～ 70°C で行われる、請求項15又は16に記載の方法。

[請求項18] 前記反応が、 -30°C ～ -10°C で行われる、請求項15又は16に記載の方法。

[請求項19] 以下の式 A-11 :

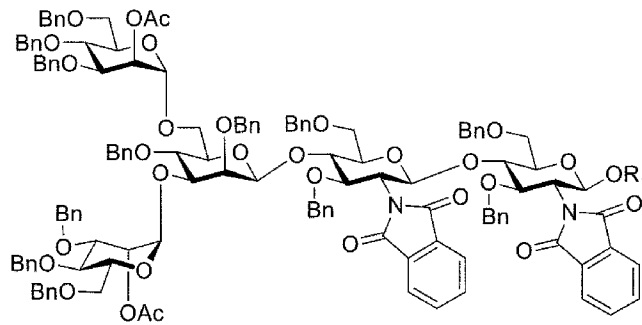
[化23]



A-11

で示される化合物（式中、 R_1 は、 C_1 ～ C_6 アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の C_1 ～ C_6 アルコキシ基で置換されていてもよい）を製造する方法であって、以下の式 A-10 :

[化24]



A-10

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）を、パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルの存在下で、強塩基と反応させる工程を含む、方法。

[請求項20]

前記パーフルオロカルボン酸のアルキルエステルが、トリフルオロ酢酸メチル、トリフルオロ酢酸エチル、トリフルオロ酢酸プロピル、トリフルオロ酢酸イソプロピル、トリフルオロ酢酸ブチル、ペンタフルオロプロピオン酸メチル、ペンタフルオロプロピオン酸エチル、ペンタフルオロプロピオン酸プロピル、ペンタフルオロプロピオン酸イソプロピル、ペンタフルオロプロピオン酸ブチル、ヘプタフルオロ酪酸メチル、ヘプタフルオロ酪酸エチル、ヘプタフルオロ酪酸プロピル、ヘプタフルオロ酪酸イソプロピル、ヘプタフルオロ酪酸ブチル、ノナフルオロ吉草酸メチル、ノナフルオロ吉草酸エチル、ノナフルオロ吉草酸プロピル、ノナフルオロ吉草酸イソプロピル、ノナフルオロ吉草酸ブチル、ウンデカフルオロカプロン酸メチル、ウンデカフルオロカプロン酸エチル、ウンデカフルオロカプロン酸プロピル、ウンデカフルオロカプロン酸イソプロピル、又はウンデカフルオロカプロン酸ブチルである、請求項19に記載の方法。

[請求項21]

前記強塩基が、金属アミドのナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩； $C_1 \sim C_{20}$ アルコキシドのナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、セシウム塩、及びバリウム塩；水素化ナトリウム、水素化カ

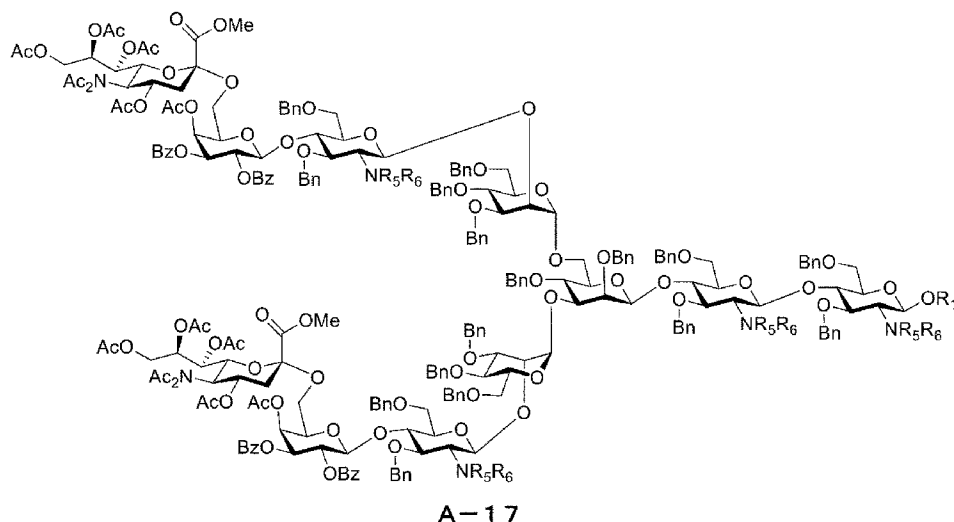
リウム、水素化リチウム、ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸セシウム、リン酸リチウム、ジアザビスクロウンデセン（DBU）、ジアザビスクロノネン（DBN）、及び1, 1, 3, 3-テトラメチルグアニジン（TMG）；並びにこれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項19又は20に記載の方法。

[請求項22] 前記強塩基が、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、リチウム *tert*-ブトキシド、又はリチウムヘキサメチルジシラジド（LHMDS）である、請求項19又は20に記載の方法。

[請求項23] 前記反応が、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒単独又は $C_1 \sim C_{10}$ アルコール溶媒とアミド系溶媒、エーテル系溶媒、エステル系溶媒、芳香族系溶媒、ハロゲン系溶媒、炭化水素系溶媒、若しくはニトリル系溶媒との混合溶媒中で行われる、請求項19～22のいずれか一項に記載の方法。

[請求項24] 以下の式 A-17：

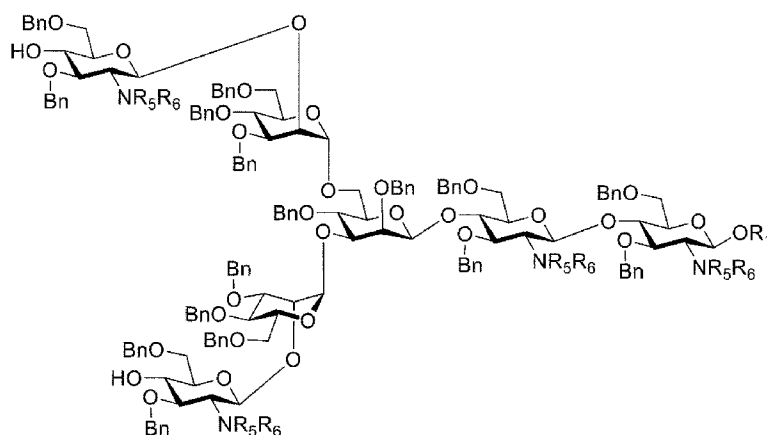
[化25]



で示される化合物で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$

アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Tr oc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する) を生成する方法であって、以下の式A-15 :

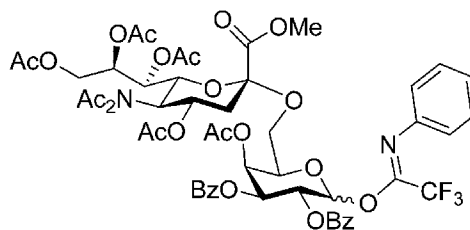
[化26]



A-15

で示される化合物 (式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1~3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリアルオキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Tr oc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する) を生成し、次いで、以下の式A-16 :

[化27]



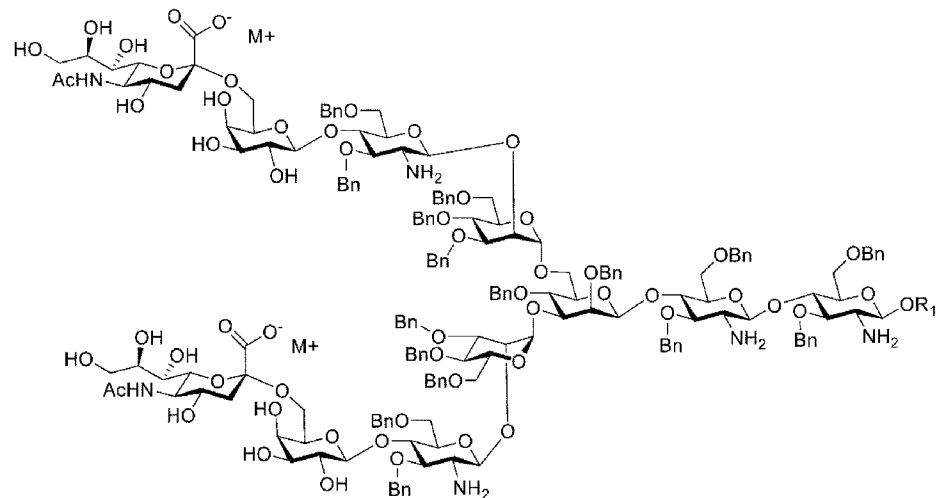
A-16

で示される化合物と β -1, 4-グリコシド結合させることにより、前記式 A-17 で示される化合物を生成する工程を含む、方法。

[請求項25] R_5 が、アリールオキシカルボニル ($COOAr$) 基である、請求項24に記載の方法。

[請求項26] 以下の式 A-18 :

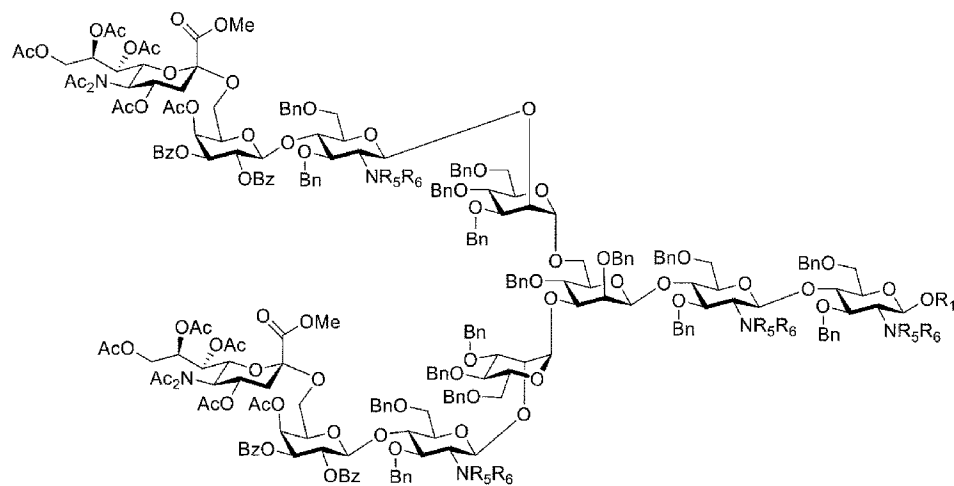
[化28]



A-18

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 M^+ は、ナトリウムイオン、リチウムイオン、カリウムイオン、又はプロトン化されたトリエチルアミンカチオンである）を生成する方法であって、以下の式 A-17 :

[化29]



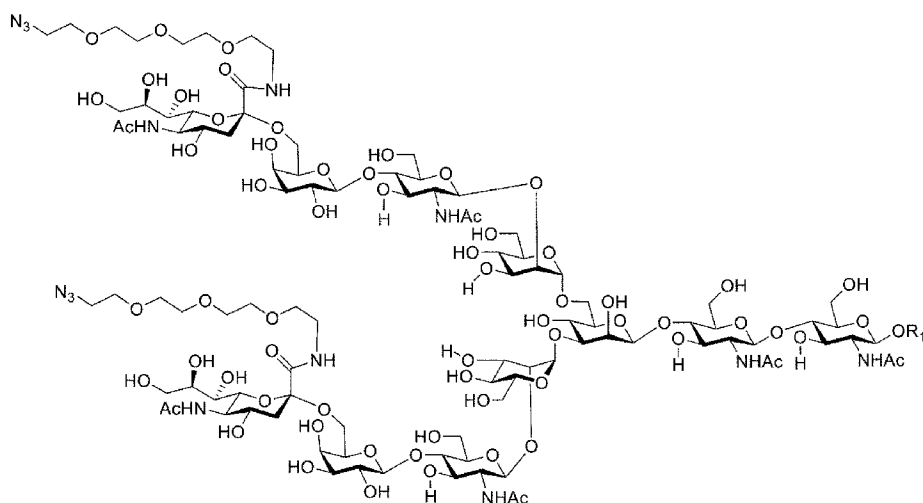
A-17

で表される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル（ $COOAr$ ）基、アセチル（ Ac ）基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル（ $Troc$ ）基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタルイミド基を形成する）におけるアミノ基の保護基及び水酸基のアシル系保護基を除去することを含む、方法。

[請求項27]

以下の式A-22：

[化30]

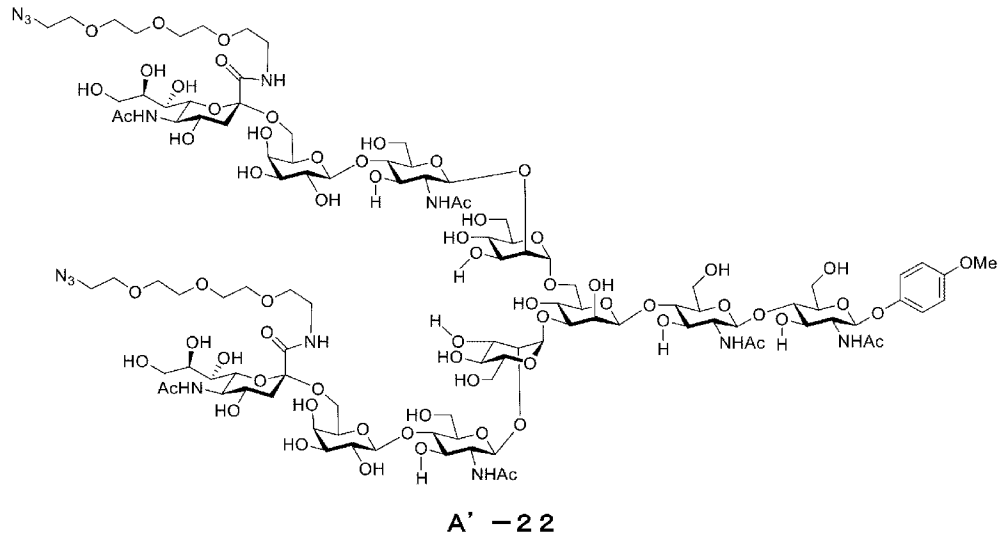


A-22

で示されるオリゴ糖（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）。

[請求項28] 以下の式A' - 22：

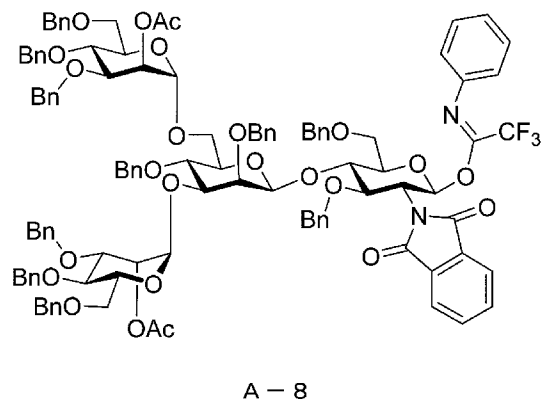
[化31]



で示されるオリゴ糖。

[請求項29] 以下の式A - 8：

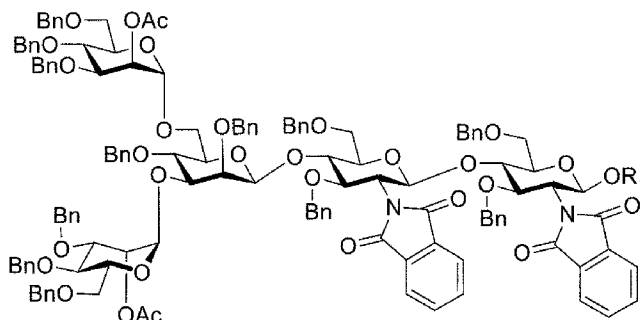
[化32]



で示される化合物。

[請求項30] 以下の式A - 10：

[化33]

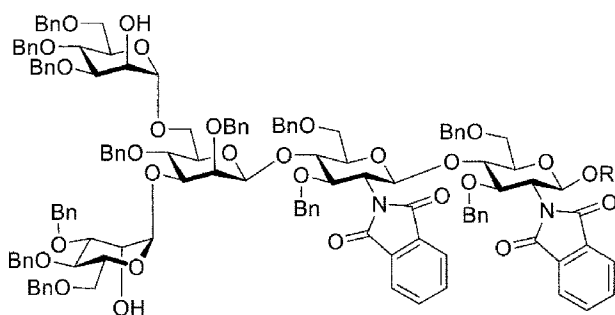


A-10

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）。

[請求項31] 以下の式A-11：

[化34]

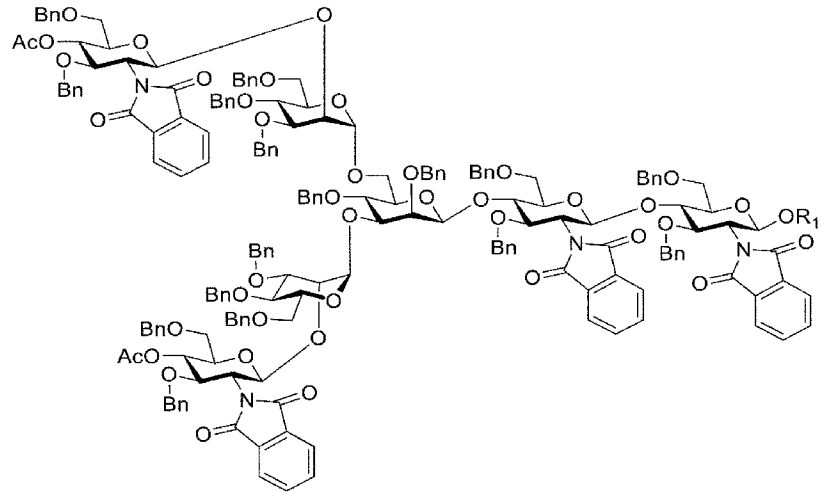


A-11

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）。

[請求項32] 以下の式A-13：

[化35]

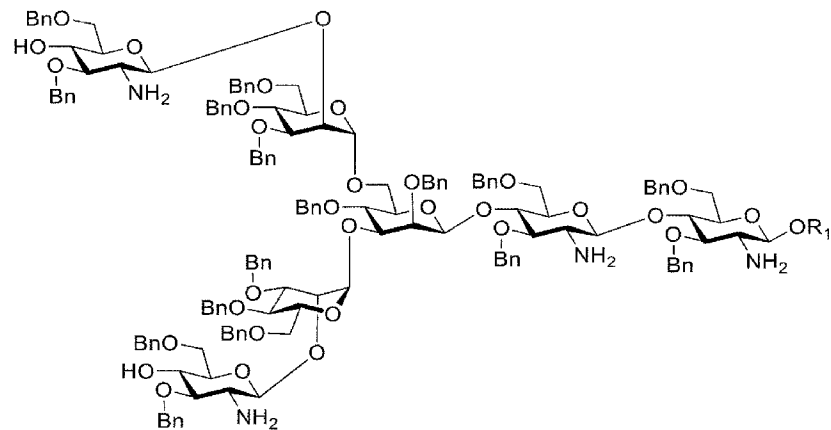


A-13

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）。
 [請求項33]

以下のA-14：

[化36]

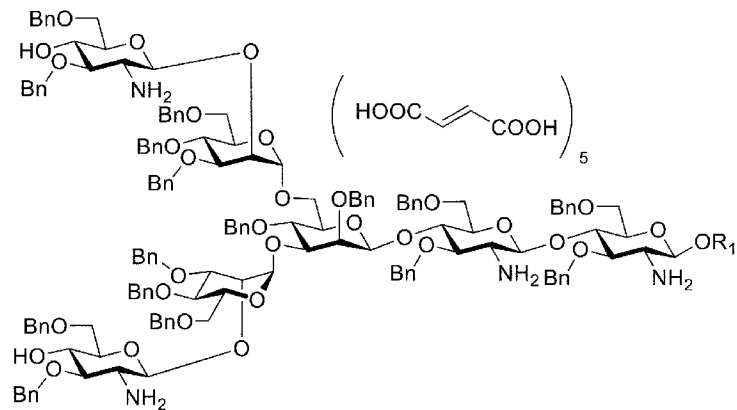


A-14

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）。
 [請求項34]

以下の式A-14-FMA：

[化37]

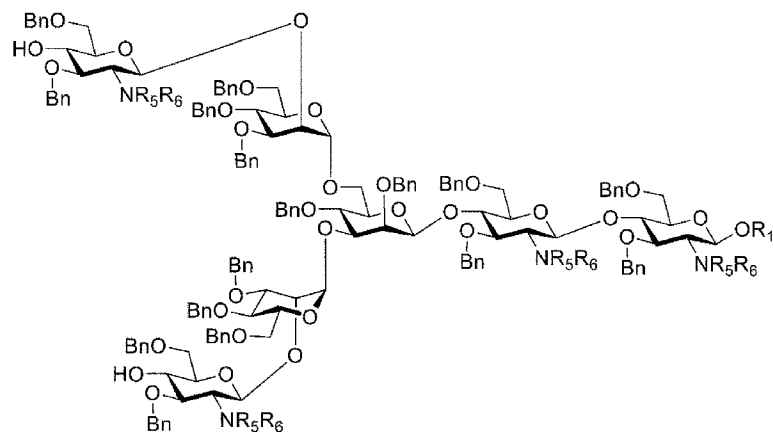


A-14-FMA

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）。

[請求項35] 以下の式A-15：

[化38]



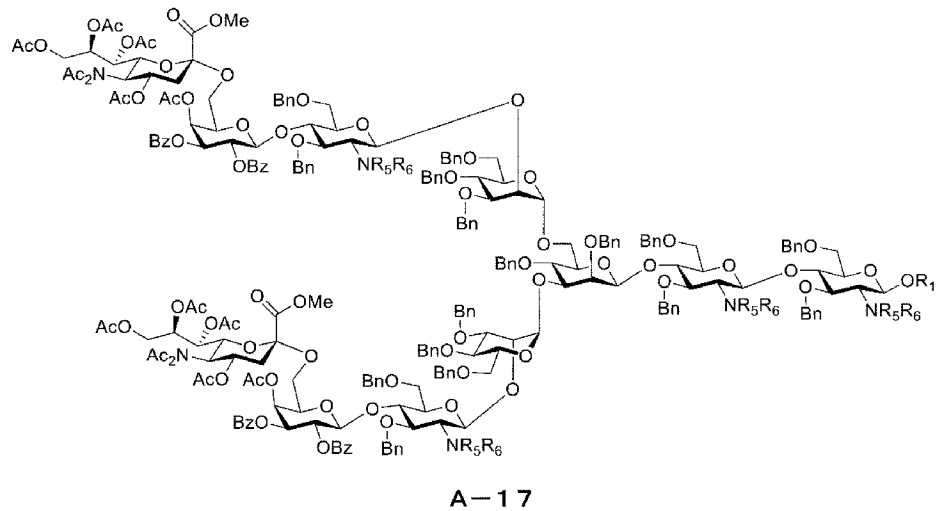
A-15

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）もよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル ($COOAr$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル ($Troc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒に

フタリイミド基を形成する)。

[請求項36] 以下の式 A-17 :

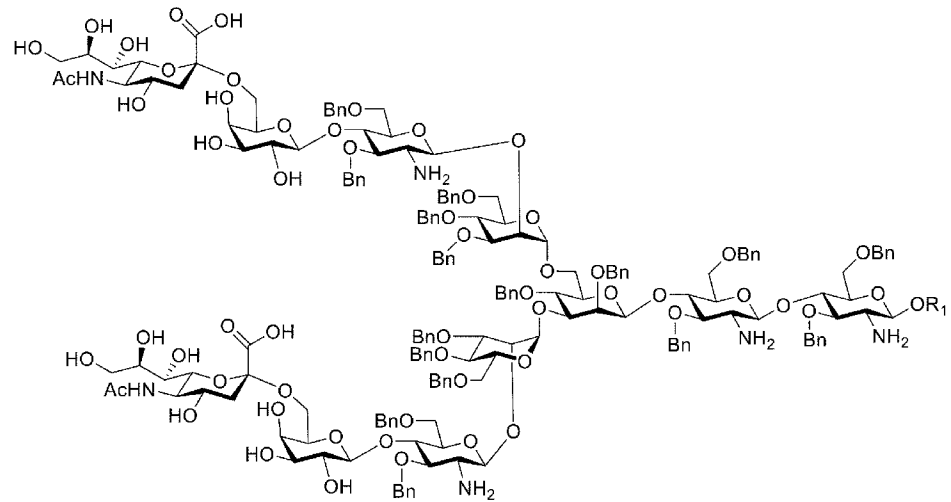
[化39]



で示される化合物 (式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよく、 R_5 は、アリールオキシカルボニル ($COOR$) 基、アセチル (Ac) 基、若しくは2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル ($Tr oc$) 基であり、かつ、 R_6 は、水素原子であるか、又は R_5 及び R_6 は、これらが結合している窒素原子と一緒にフタリイミド基を形成する)。

[請求項37] 以下の式 A-18-FF :

[化40]

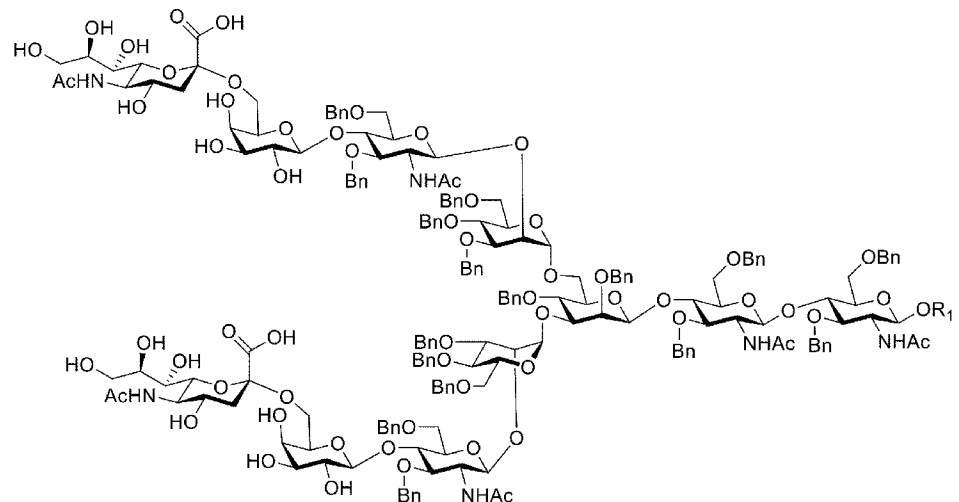


A-18-FF

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）又はその塩。

[請求項38] 以下の式A-19-FF：

[化41]

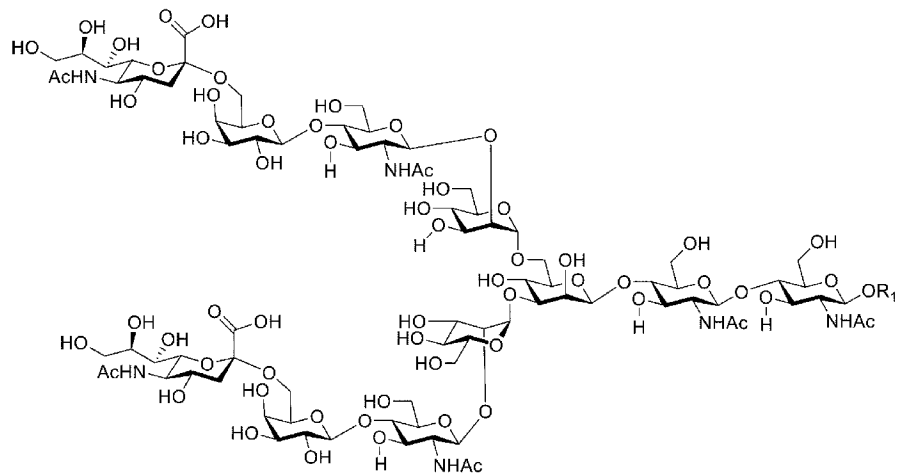


A-19-FF

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されている）又はその塩。

[請求項39] 以下の式 A-20-FF :

[化42]

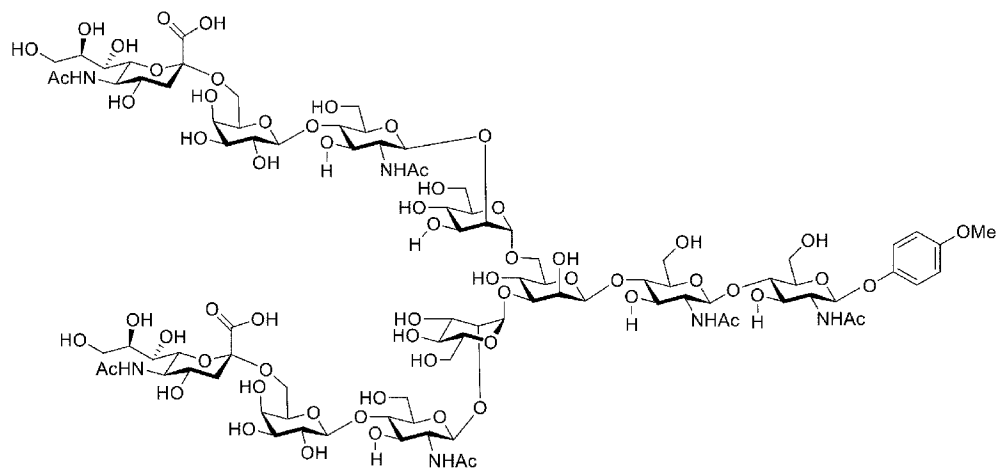


A-20-FF

で示される化合物（式中、 R_1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基又はフェニル基であり、該フェニル基は、1～3個の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基で置換されていてもよい）又はその塩。

[請求項40] 以下の式 A'-20-FF :

[化43]



A'-20-FF

で表される化合物又はその塩。

[請求項41] 糖鎖リモデリング抗体又はそのFc領域含有分子の製造方法であって、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法を含む式A-22で示されるオリゴ糖を得る工程、及び、得られた式A-22で示される

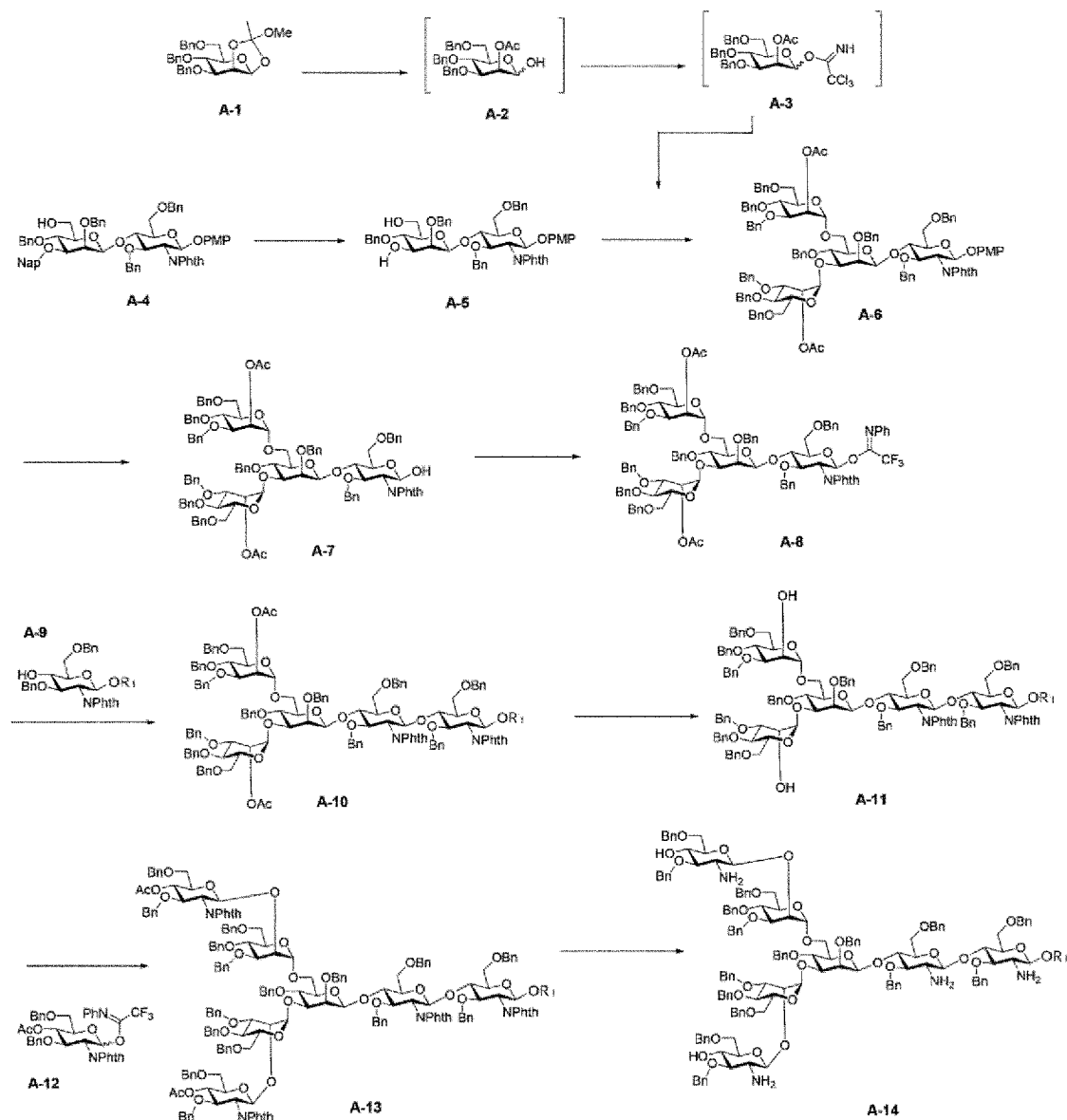
オリゴ糖と、N 2 9 7 結合糖鎖としてフコースが付加していてもよい
コアG I c N A cを有する抗体又はそのF c領域含有分子であるアクセプター分子とを反応させて、前記糖鎖リモデリング抗体又はそのF c領域含有分子を得る工程を含む、方法。

[請求項42] 更に、アジド基 (N_3-) にアルキン構造を有する分子と反応させる工程を含む、請求項41に記載の製造方法。

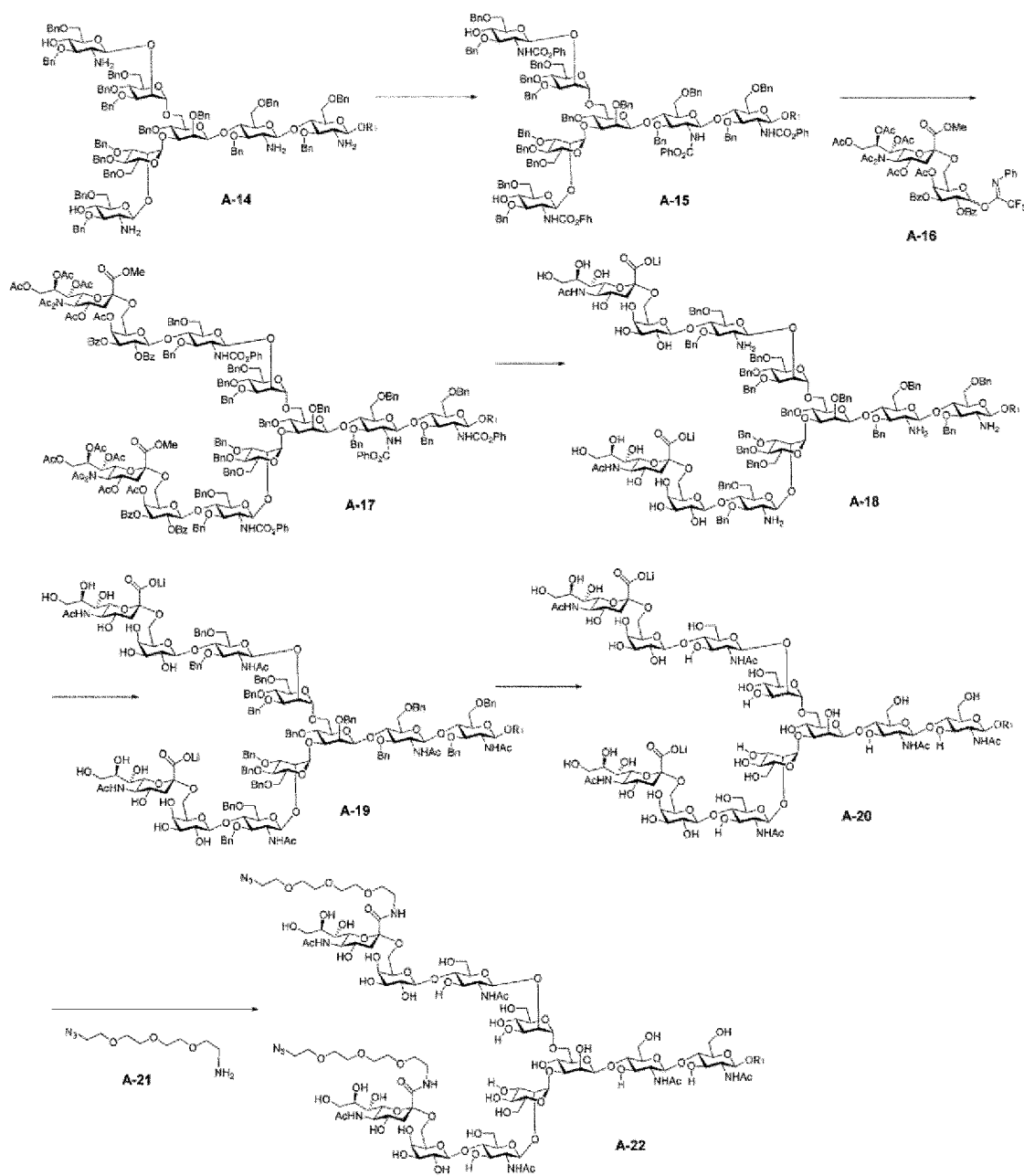
[請求項43] 前記アルキン構造を有する分子が、化学療法剤、分子標的薬、免疫活性化剤、毒素、抗菌剤、抗ウイルス剤、診断用薬剤、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、核酸、抗原、ビタミン及びホルモンから選択される、請求項42に記載の製造方法。

[請求項44] 請求項41～43のいずれか一項に記載の製造方法を含む、抗体薬物コンジュゲートの製造方法。

[図1A]



[図1B]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/032064

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*C07H 1/00*(2006.01)i; *C07H 3/06*(2006.01)i; *C07H 15/203*(2006.01)i; *C08B 37/00*(2006.01)i

FI: C08B37/00 G; C07H3/06; C07H15/203; C07H1/00

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)

C07H1/00; C07H3/06; C07H15/203; C08B37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Organic & Biomolecular Chemistry. 2018, 16(25), 4720-4727, DOI: 10.1039/c8ob01046c	27-40
A	in particular, fig. 3	1-26, 41-44
Y	Bioconjugate Chemistry. 2018, 29(8), 2829-2837, DOI 10.1021/acs.bioconjchem.8b00427	27-40
A	in particular, p. 2831, fig. 3	1-26, 41-44
Y	Nature Chemistry. 2016, 8(4), 338-346, DOI 10.1038/nchem.2463	27-40
A	in particular, p. 339, fig. 1	1-26, 41-44
Y	Chemical Science. 2015, 6(10), 5652-5661, DOI 10.1039/C5SC02025E	27-40
A	in particular, p. 5654, fig. 1	1-26, 41-44

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“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)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“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

“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

“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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 November 2023

Date of mailing of the international search report

28 November 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
 Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/032064

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2019-515876 A (ACADEMIA SINICA) 13 June 2019 (2019-06-13) in particular, claims, examples	27-40 1-26, 41-44
Y A	WO 2016/076440 A1 (TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.) 19 May 2016 (2016-05-19) in particular, claims, examples	27-40 1-26, 41-44
Y A	NAKAHARA, Y. et al. Carbohydrate Research. 1996, 280(1), 67-84, 10.1016/0008-6215(95)00262-6 in particular, p. 69, compounds 16, 17	27-40 1-26, 41-44
Y A	Glycoconjugate Journal. 2001, volume date 2000, 17(6), 361-375 in particular, p. 365, compound 12	27-40 1-26, 41-44
Y A	Beilstein J. Org. Chem. 2018, 14, 416-429, doi:10.3762/bjoc.14.30 in particular, p. 424, scheme 9	27-40 1-26, 41-44
Y A	Chemical Communications. 2018, 54(48), 6161-6164, DOI: 10.1039/c8cc03384f in particular, S12, etc.	27-40 1-26, 41-44
Y A	Carbohydrate Research. 2004, 339(7), 1403-1406, doi:10.1016/j.carres.2004.01.023 in particular, p. 1405	27-40 1-26, 41-44
Y A	WO 2014/115797 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 31 July 2014 (2014-07-31) in particular, p. 61, examples 1-12	27-40 1-26, 41-44
Y A	US 2012/0226024 A1 (WANG, Laixi) 06 September 2012 (2012-09-06) in particular, fig. 12	27-40 1-26, 41-44
Y A	JP 2009-155353 A (YOKOHAMA CITY UNIV) 16 July 2009 (2009-07-16) in particular, example 1, compound (8)	27-40 1-26, 41-44
Y A	JP 2018-21001 A (FUSHIMI PHARM CO LTD) 08 February 2018 (2018-02-08) in particular, synthesis example 1	27-40 1-26, 41-44
Y A	WO 2015/080603 A1 (FAIRBANKS, Antony John) 04 June 2015 (2015-06-04) in particular, p. 50, compound 9, p. 74, compound 7.4	27-40 1-26, 41-44
Y A	US 2014/0051603 A1 (UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH FOUNDATION, INC) 20 February 2014 (2014-02-20) in particular, p. 40, compound 4	27-40 1-26, 41-44
Y A	Chemistry - An Asian Journal. 2018, 13(12), 1544-1551, DOI 10.1002/asia.201800367 in particular, p. 1546, compounds 11, 20	27-40 1-26, 41-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/032064

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Chemistry - A European Journal. 2016, 22(52), 18742-18746, DOI 10.1002/chem.201604999 in particular, p. 18743, compound 7	27-40 1-26, 41-44
Y A	Science. 2013, 341(6144), 379-383, DOI 10.1126/science.1236231 in particular, p. 38, compounds 4, 5	27-40 1-26, 41-44
Y A	Science of Synthesis. 2007, Volume Date 2006, 30, 47-81, DOI 10.1055/sos-SD-030-00052 in particular, p. 78, compound 96	27-40 1-26, 41-44
Y A	Journal of the American Chemical Society. 2005, 127(6), 1630-1631, DOI 10.1021/ja0450298 in particular, p. 1631, compound 6d	27-40 1-26, 41-44
Y A	Chemistry - A European Journal. 2020, 26(67), 15605-15612, DOI 10.1002/chem.202002619 in particular, p. 15607, compound 1	27-40 1-26, 41-44
Y A	Angewandte Chemie. International Edition. 2018, 57(30), 9268-9273, DOI 10.1002/anie.201803536 in particular, p. 9269, compound 2	27-40 1-26, 41-44
Y A	Beilstein Journal of Organic Chemistry. 2015, 11, 869-874, DOI 10.3762/bjoc.11.97 in particular, p. 870, compound 5b	27-40 1-26, 41-44
Y A	Journal of the American Chemical Society. 2011, 133(40), 16127-16135, DOI 10.1021/ja206023e in particular, p. 16129, compound 8	27-40 1-26, 41-44
Y A	Synlett. 2005, (19), 2958-2962, DOI 10.1055/s-2005-921889 in particular, p. 2959, compounds 2a-2f, 3, 4a-4f	27-40 1-26, 41-44
Y A	Journal of Carbohydrate Chemistry. 2007, 26(7), 369-394, DOI 10.1080/07328300701634796 in particular, p. 371, compounds 2a-2f, p. 372, compounds 3, 4a-4f	27-40 1-26, 41-44
Y A	Carbohydrate Research. 1998, 306(4), 539-544, DOI 10.1016/S0008-6215(98)00031-7 in particular, p. 541	27-40 1-26, 41-44
P, X P, A	WO 2022/191313 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 15 September 2022 (2022-09-15) in particular, claims, examples	27-40 1-26, 41-44
P, X P, A	WO 2023/074843 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 04 May 2023 (2023-05-04) in particular, claims, examples	27-40 1-26, 41-44

Box No. III 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:

Document 1: Organic & Biomolecular Chemistry. 2018, 16(25), 4720-4727, DOI: 10.1039/c8ob01046c p. 4722, fig. 3

Document 2: Bioconjugate Chemistry. 2018, 29(8), 2829-2837, DOI 10.1021/acs.bioconjchem.8b00427 p. 2829, fig. 1, p. 2831, fig. 3

(Invention 1) Parts relating to claims 1-14, 27-28, and 41-44

The invention in claims 1-14 has the special technical feature of a method for producing oligosaccharide represented by formula A-22, the method comprising all of (step 1-1), (step 1-2), (step 1-3), (step 1-4), and (step 1-5), and is thus classified as invention 1. In addition, a compound of interest of said method in the invention in claims 27-28 is also classified as invention 1.

(Invention 2) Parts relating to claims 15-18

The invention in claims 15-18 is a method for producing a disaccharide compound represented by formula A-5, and shares, with claim 1 classified as invention 1, the common technical feature of comprising a disaccharide backbone of formula A-5.

However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents 1-2, and thus cannot be said to be a special technical feature. In addition, there are no other identical or corresponding special technical features between these inventions.

In addition, claims 15-18 are not dependent on claims 1-14. In addition, claims 15-18 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, the parts relating to claims 15-18 cannot be classified as invention 1, and are thus classified as invention 2.

(Invention 3) Parts relating to claims 19-23 and 29-31

The invention in claims 19-23 is a method for producing a pentasaccharide compound represented by formula A-11, and shares, with claim 1 classified as invention 1, the common technical feature of comprising a pentasaccharide backbone of formula A-11, and shares, with claim 15 classified as invention 2, the common technical feature of comprising a disaccharide backbone of formula A-5.

However, none of said technical features make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents 1-2, and thus said technical feature cannot be said to be a special technical feature. In addition, there are no other identical or corresponding special technical features between these inventions.

In addition, claims 19-23 are not dependent on any of claims 1-18. In addition, claims 19-23 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as inventions 1-2.

Therefore, the invention in claims 19-23 cannot be classified as either invention 1 or invention 2, and are thus classified as invention 3. In addition, a compound of interest of each step in the invention in claims 29-31 is also classified as invention 3.

(Invention 4) Parts relating to claims 24-26 and 32-40

The invention in claims 24-26 is a method for producing an undecasaccharide compound represented by formula A-17 or the like, and shares, with claim 1 classified as invention 1, the common technical feature of comprising an undecasaccharide backbone of formula A-17 or the like, shares, with claim 15 classified as invention 2, the common technical feature of comprising a disaccharide backbone of formula A-5, and shares, with claim 19 classified as invention 3, the common technical feature of comprising a pentasaccharide backbone of formula A-11.

However, none of said technical features make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents 1-2, and thus said technical feature cannot be said to be a special technical feature. In addition, there are no other identical or corresponding special technical features between these inventions.

In addition, claims 24-26 are not dependent on any of claims 1-23. In addition, claims 24-26 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as inventions 1-3.

Therefore, the invention in claims 24-26 cannot be classified as either invention 1 or invention 3, and are thus classified as invention 4. In addition, a compound of interest of each step in the invention in claims 32-40 is also classified as invention 4.

Therefore, claims are classified into at least four inventions.

Reference: PCT Guideline 10 Unity of Invention

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

From 10.03, "For example, independent claims to A + X, A + Y, X + Y can be said to lack unity a priori as there is no subject matter common to all claims. In the case of independent claims to A + X and A + Y, unity of invention is present a priori as A is common to both claims. However, if it can be established that A is known or obvious (see Chapter 13 for guidance on obviousness), there may be lack of unity a posteriori, since A (be it a single feature or a group of features) is not a technical feature that defines a contribution over the prior art."

From 10.18, "(f) If the same international application claims different intermediates for different structural parts of the final product, unity is not regarded as being present between the intermediates."

From 10.22, "Unity exists between claims 1 and 2 or claims 1 and 3. There are no common special technical features between claims 2 and 3, and thus there is no unity between these claims."

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ 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. ☐ 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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2023/032064

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2019-515876	A	13 June 2019	US 2017/0362265 A1 in particular, claims, examples WO 2017/156192 A1 EP 3426693 A1 KR 10-2018-0114210 A CN 109195996 A	
WO	2016/076440	A1	19 May 2016	(Family: none)	
WO	2014/115797	A1	31 July 2014	US 2016/0017015 A1 in particular, examples 1-12 EP 2949665 A1 KR 10-2015-0110537 A CN 105143254 A	
US	2012/0226024	A1	06 September 2012	US 2013/0137857 A1	
				US 2016/0137995 A1	
JP	2009-155353	A	16 July 2009	WO 2007/114482 A1 in particular, example 1, compound (8)	
JP	2018-21001	A	08 February 2018	(Family: none)	
WO	2015/080603	A1	04 June 2015	(Family: none)	
US	2014/0051603	A1	20 February 2014	WO 2012/135049 A1	
WO	2022/191313	A1	15 September 2022	(Family: none)	
WO	2023/074843	A1	04 May 2023	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07H 1/00(2006.01)i; C07H 3/06(2006.01)i; C07H 15/203(2006.01)i; C08B 37/00(2006.01)i FI: C08B37/00 G; C07H3/06; C07H15/203; C07H1/00										
B. 調査を行った分野										
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07H1/00; C07H3/06; C07H15/203; C08B37/00										
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの										
<table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2023年</td> </tr> </table>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2023年	日本国実用新案登録公報	1996-2023年	日本国登録実用新案公報	1994-2023年
日本国実用新案公報	1922-1996年									
日本国公開実用新案公報	1971-2023年									
日本国実用新案登録公報	1996-2023年									
日本国登録実用新案公報	1994-2023年									
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)										
C. 関連すると認められる文献										
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号								
Y	Organic & Biomolecular Chemistry, 2018, 16(25), 4720-4727, DOI: 10.1039/c8ob01046c 特に、Fig.3	27-40								
A		1-26, 41-44								
Y	Bioconjugate Chemistry, 2018, 29(8), 2829-2837, DOI 10.1021/acs.bioconjchem.8b00427 特に、第2831頁Fig.3	27-40								
A		1-26, 41-44								
Y	Nature Chemistry, 2016, 8(4), 338-346, DOI 10.1038/nchem.2463 特に、第339頁Figure 1	27-40								
A		1-26, 41-44								
Y	Chemical Science, 2015, 6(10), 5652-5661, DOI 10.1039/C5SC02025E 特に、第5654頁Figure 1	27-40								
A		1-26, 41-44								
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。										
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 </td> <td> “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献						
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 06.11.2023	国際調査報告の発送日 28.11.2023									
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 安藤 倫世 4P 9837 電話番号 03-3581-1101 内線 3492									

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	JP 2019-515876 A (アカデミア シニカ) 13.06.2019 (2019 - 06 - 13) 特に、特許請求の範囲、実施例	27-40 1-26, 41-44
Y A	WO 2016/076440 A1 (東京化成工業株式会社) 19.05.2016 (2016 - 05 - 19) 特に、特許請求の範囲、実施例	27-40 1-26, 41-44
Y A	NAKAHARA, Y. et al., Carbohydrate Research, 1996, 280(1), 67-84, 10.1016/0008-6215(95)00262-6 特に、第69頁化合物16, 17	27-40 1-26, 41-44
Y A	Glycoconjugate Journal, 2001, volume date 2000, 17(6), 361-375 特に、第365頁化合物12	27-40 1-26, 41-44
Y A	Beilstein J. Org. Chem., 2018, 14, 416-429, doi:10.3762/bjoc.14.30 特に、第4 2 4 頁スキーム 9	27-40 1-26, 41-44
Y A	Chemical Communications, 2018, 54(48), 6161-6164, DOI: 10.1039/c8cc03384f 特に、S12等	27-40 1-26, 41-44
Y A	Carbohydrate Research, 2004, 339(7), 1403-1406, doi:10.1016/ j.carres.2004.01.023 特に、第1405頁	27-40 1-26, 41-44
Y A	WO 2014/115797 A1 (第一三共株式会社) 31.07.2014 (2014 - 07 - 31) 特に、第 6 1 頁実施例 1 - 1 2	27-40 1-26, 41-44
Y A	US 2012/0226024 A1 (WANG LAI-XI) 06.09.2012 (2012 - 09 - 06) 特に、Fig.12	27-40 1-26, 41-44
Y A	JP 2009-155353 A (公立大学法人横浜市立大学) 16.07.2009 (2009 - 07 - 16) 特に、実施例 1 化合物 (8)	27-40 1-26, 41-44
Y A	JP 2018-21001 A (株式会社伏見製薬所) 08.02.2018 (2018 - 02 - 08) 特に、合成例 1	27-40 1-26, 41-44
Y A	WO 2015/080603 A1 (FAIRBANKS, ANTONY JOHN) 04.06.2015 (2015 - 06 - 04) 特に、第50頁 化合物 9、第74頁 化合物 7. 4	27-40 1-26, 41-44
Y A	US 2014/0051603 A1 (UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH FOUNDATION, INC) 20.02.2014 (2014 - 02 - 20) 特に、第40頁 化合物 4	27-40 1-26, 41-44
Y A	Chemistry - An Asian Journal, 2018, 13(12), 1544-1551, DOI 10.1002/ asia.201800367 特に、第1546頁 化合物 1 1 化合物 2 0	27-40 1-26, 41-44

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y A	Chemistry - A European Journal, 2016, 22(52), 18742-18746, DOI 10.1002/chem.201604999 特に、第18743頁 化合物 7	27-40 1-26, 41-44
Y A	Science, 2013, 341(6144), 379-383, DOI 10.1126/science.1236231 特に、第38頁 化合物 4 化合物 5	27-40 1-26, 41-44
Y A	Science of Synthesis, 2007, Volume Date 2006, 30, 47-81, DOI 10.1055/sos-SD-030-00052 特に、第78頁 化合物96	27-40 1-26, 41-44
Y A	Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(6), 1630-1631, DOI 10.1021/ja0450298 特に、第1631頁 化合物 6 d	27-40 1-26, 41-44
Y A	Chemistry - A European Journal, 2020, 26(67), 15605-15612, DOI 10.1002/chem.202002619 特に、第15607頁 化合物 1	27-40 1-26, 41-44
Y A	Angewandte Chemie, International Edition, 2018, 57(30), 9268-9273, DOI 10.1002/anie.201803536 特に、第9269頁 化合物 2	27-40 1-26, 41-44
Y A	Beilstein Journal of Organic Chemistry, 2015, 11, 869-874, DOI 10.3762/bjoc.11.97 特に、第870頁 化合物 5 b	27-40 1-26, 41-44
Y A	Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(40), 16127-16135, DOI 10.1021/ja206023e 特に、第16129頁 化合物 8	27-40 1-26, 41-44
Y A	Synlett, 2005, (19), 2958-2962, DOI 10.1055/s-2005-921889 特に、第2959頁 化合物 2 a-2 f、化合物 3、化合物 4 a-4 f	27-40 1-26, 41-44
Y A	Journal of Carbohydrate Chemistry, 2007, 26(7), 369-394, DOI 10.1080/07328300701634796 特に、第371頁 化合物 2 a-2 f、p372頁 化合物 3、化合物 4 a-4 f	27-40 1-26, 41-44
Y A	Carbohydrate Research, 1998, 306(4), 539-544, DOI 10.1016/S0008-6215(98)00031-7 特に、第541頁	27-40 1-26, 41-44
P, X P, A	WO 2022/191313 A1 (第一三共株式会社) 15.09.2022 (2022 - 09 - 15) 特に、特許請求の範囲、実施例	27-40 1-26, 41-44
P, X P, A	WO 2023/074843 A1 (第一三共株式会社) 04.05.2023 (2023 - 05 - 04) 特に、特許請求の範囲、実施例	27-40 1-26, 41-44

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

文献1: Organic & Biomolecular Chemistry, 2018, 16(25), 4720-4727, DOI: 10.1039/c8ob01046c
第4722頁Fig.3

文献2: Bioconjugate Chemistry, 2018, 29(8), 2829-2837, DOI 10.1021/acs.bioconjchem.8b00427
第2829頁Fig. 1、第2831頁Fig.3

（発明1）請求項1-14, 27-28, 41-44に関する部分

請求項1-14に係る発明は、（工程1-1）、（工程1-2）、（工程1-3）、（工程1-4）、及び（工程1-5）の全てを備える、式A-22で示されるオリゴ糖の製造方法であるという特別な技術的特徴を有しているため、発明1に区分する。また、請求項27-28に係る発明の、前記方法の目的化合物についても、発明1に区分する。

（発明2）請求項15-18に関する部分

請求項15-18に係る発明は、式A-5で示される二糖類化合物の製造方法であり、発明1に区分された請求項1と、式A-5の二糖類骨格を含むという、共通する技術的特徴を有する。

しかしながら、当該技術的特徴は、文献1-2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項15-18は、請求項1-14の従属請求項ではない。また、請求項15-18は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項15-18に関する部分は発明1に区分できず、発明2に区分する。

（発明3）請求項19-23, 29-31に関する部分

請求項19-23に係る発明は、式A-11で示される五糖類化合物の製造方法であり、発明1に区分された請求項1と、式A-11の五糖類骨格を含むという、共通する技術的特徴を有し、発明2に区分された請求項15とは、式A-5の二糖類骨格を含むという、共通する技術的特徴を有する。

しかしながら、当該技術的特徴は、いずれも、文献1-2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項19-23は、請求項1-18の従属請求項ではない。また、請求項19-23は、発明1-2に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項19-23に関する部分は発明1-2のいずれにもに区分できず、発明3に区分する。また、請求項29-31に係る発明の、各工程の目的化合物について、発明3に区分する。

（発明4）請求項24-26, 32-40に関する部分

請求項24-26に係る発明は、式A-17等で示される11糖類化合物の製造方法であり、発明1に区分された請求項1と、式A-17等の11糖類骨格を含むという、共通する技術的特徴を有し、発明2に区分された請求項15とは、式A-5の二糖類骨格を含むという、共通する技術的特徴を有し、発明3に区分された請求項19とは、式A-11の五糖類骨格を含むという、共通する技術的特徴を有する。

しかしながら、当該技術的特徴は、いずれも、文献1-2の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項24-26は、請求項1-23の従属請求項ではない。また、請求項24-26は、発明1-3に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項24-26に関する部分は発明1-3のいずれにもに区分できず、発明4に区分する。また、請求項32-40に係る発明の、各工程の目的化合物について、発明4に区分する。

したがって、請求の範囲は、少なくとも、4つの発明に区分される。

参考：PCTガイドライン第10章発明の単一性

10.03より、「例えば、A+X、A+Y、X+Yという独立クレームは、全てのクレームに共通の主題事項がないので、事前に単一性を欠くといえる。A+X及びA+Yに対する独立クレームの場合には、Aが両クレームに共通しているので、発明の単一性が事前には存在する。しかし、Aが既知又は明白であることを証明できる場合（明白性に関するガイドライン第13章参照）、単一性を欠くと事後に

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

判断されるだろう。なぜならA（単一の特徴にせよ、特徴のグループにせよ）は、先行技術に対する貢献をもたらす技術的特徴ではなくなるからである。」

10.18より、「(f) 同一の国際出願が最終生成物の様々な構造部分のために種々の中間体を請求する場合、これらの中間体の間に単一性は存在しないものとみなす。」

10.22より「単一性は、クレーム1と2又は1と3の間に存在する。クレーム2と3の間には共通する特別な技術的特徴がないので、これらのクレーム間には単一性は存在しない。」

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☒ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/032064

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2019-515876	A	13.06.2019	US 2017/0362265 A1 特に、特許請求の範囲、実施例	
				WO 2017/156192 A1	
				EP 3426693 A1	
				KR 10-2018-0114210 A	
				CN 109195996 A	
WO	2016/076440	A1	19.05.2016	(ファミリーなし)	
WO	2014/115797	A1	31.07.2014	US 2016/0017015 A1 特に、実施例 1 - 1 2	
				EP 2949665 A1	
				KR 10-2015-0110537 A	
				CN 105143254 A	
US	2012/0226024	A1	06.09.2012	US 2013/0137857 A1	
				US 2016/0137995 A1	
JP	2009-155353	A	16.07.2009	WO 2007/114482 A1 特に、実施例 1 化合物 (8)	
JP	2018-21001	A	08.02.2018	(ファミリーなし)	
WO	2015/080603	A1	04.06.2015	(ファミリーなし)	
US	2014/0051603	A1	20.02.2014	WO 2012/135049 A1	
WO	2022/191313	A1	15.09.2022	(ファミリーなし)	
WO	2023/074843	A1	04.05.2023	(ファミリーなし)	