

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5053494号
(P5053494)

(45) 発行日 平成24年10月17日 (2012. 10. 17)

(24) 登録日 平成24年8月3日 (2012. 8. 3)

(51) Int. Cl. F I
CO7D 207/12 (2006. 01) CO7D 207/12
CO7D 333/46 (2006. 01) CO7D 333/46
CO7B 61/00 (2006. 01) CO7B 61/00 300

請求項の数 11 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2001-550214 (P2001-550214)	(73) 特許権者	500065646
(86) (22) 出願日	平成13年1月5日 (2001. 1. 5)		サイモン フレーザー ユニバーシティー
(65) 公表番号	特表2003-519220 (P2003-519220A)		Simon Fraser University
(43) 公表日	平成15年6月17日 (2003. 6. 17)		カナダ国 V5A 1S6 ブリティッシュ
(86) 国際出願番号	PCT/CA2001/000010		コロンビア州 バーナビー ユニバーシ
(87) 国際公開番号	W02001/049674		ティー ドライブ 8888 マルチーテ
(87) 国際公開日	平成13年7月12日 (2001. 7. 12)		ナント ファシリティ
審査請求日	平成19年12月27日 (2007. 12. 27)	(74) 代理人	100068755
(31) 優先権主張番号	60/174, 837		弁理士 恩田 博宣
(32) 優先日	平成12年1月7日 (2000. 1. 7)	(74) 代理人	100105957
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 恩田 誠
(31) 優先権主張番号	09/627, 434		
(32) 優先日	平成12年7月28日 (2000. 7. 28)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

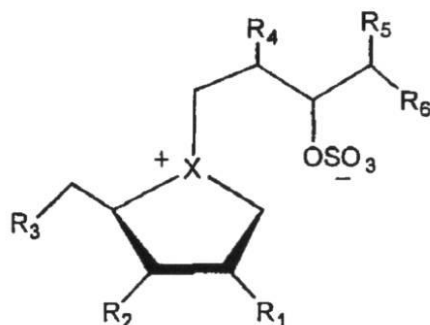
(54) 【発明の名称】 サラシノール類似化合物、ならびにサラシノールおよびサラシノール類似化合物の合成方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I)

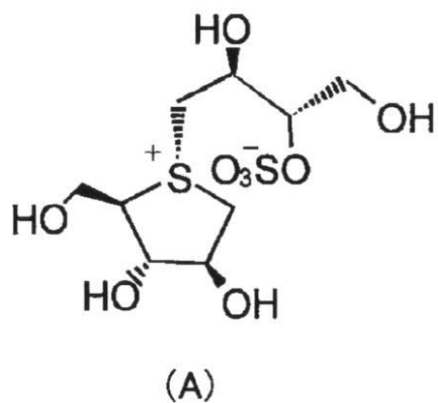
【化 1】



(I)

で示される化合物であって、上記の式において、XはS又はNHであり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_6 はOHであり、 R_5 はHであり、かつ、前記化合物は構造式 (A)

【化 2】



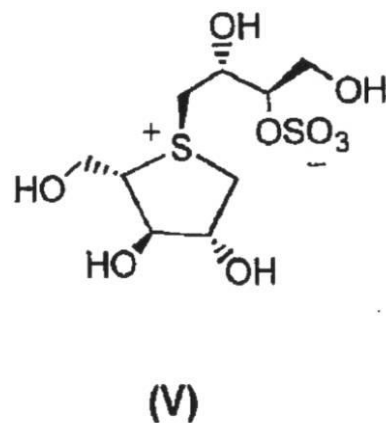
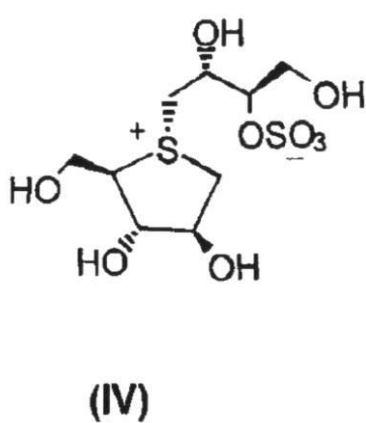
10

を有するサラシノールを除外する化合物。

【請求項 2】

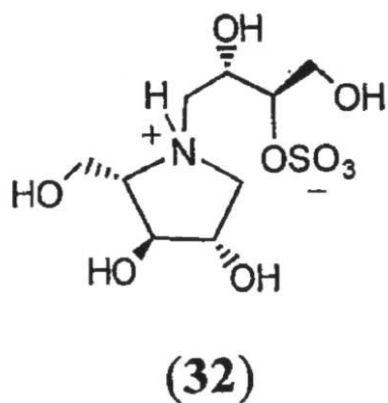
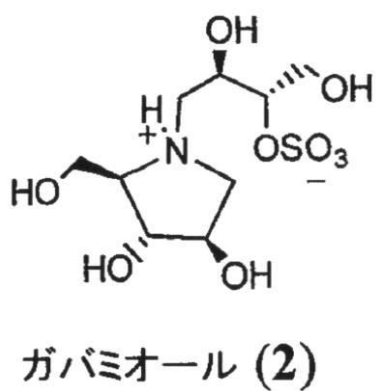
化合物 (I V)、(V)、(2)、及び (32) からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物。

【化 3】



20

30

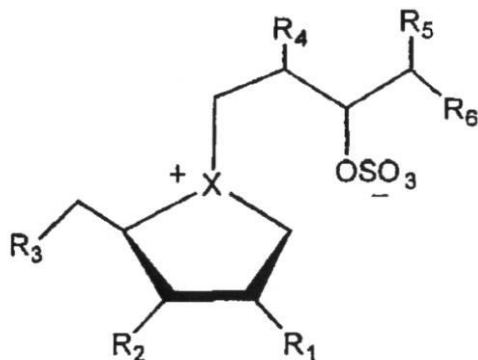


40

【請求項 3】

化学式 (I)

【化 4】



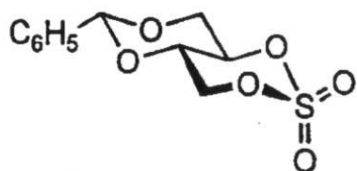
10

(I)

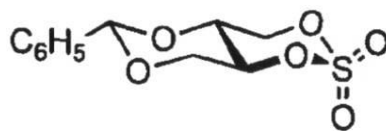
(上記の式において、XはS又はNHであり、R₁、R₂、R₃、R₄及びR₆はOHであり、R₅はHである)で示される化合物の製造方法であって、

(a) 化学式(7)または(10)

【化 5】



(7)



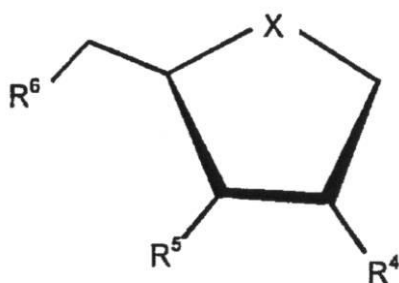
(10)

20

を有する環状硫酸エステルを供給する工程と、

(b) 化学式(III)

【化 6】



(III)

30

を有する5員環糖であって、上記の式中、XはS又はNHであり、R₄、R₅、R₆はOH又は保護されたOH基である5員環糖を供給する工程と、

(c) 前記環状硫酸エステルを前記5員環糖と反応させて陽電荷ヘテロ原子X及び陰電荷硫酸対イオンを含む内部塩構造を有する中間体化合物を形成する工程と、

(d) 前記中間体化合物から任意の保護基を除去する工程とからなる方法。

【請求項 4】

前記環状硫酸エステルを前記5員環糖と反応させる工程は、5員環糖(III)のヘテロ原子Xの求核的攻撃により環状硫酸エステルを開環するカップリング反応からなる請求

40

50

項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

カップリング反応をアセトン及びメタノールから選択した溶媒中で行う請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記溶媒に塩基を添加する工程からなる請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記塩基は K_2CO_3 である請求項 6 に記載の方法。

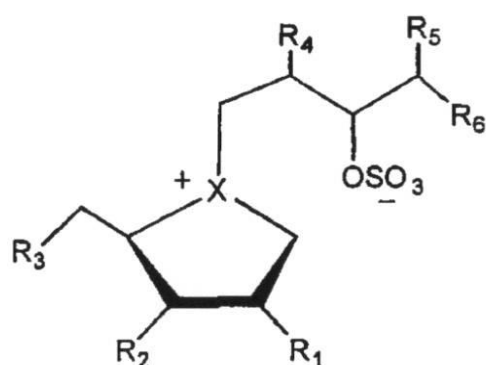
【請求項 8】

前記保護基を除去する工程を前記中間体化合物の水素化分解により行う請求項 3 に記載の方法。 10

【請求項 9】

化学式 (I)

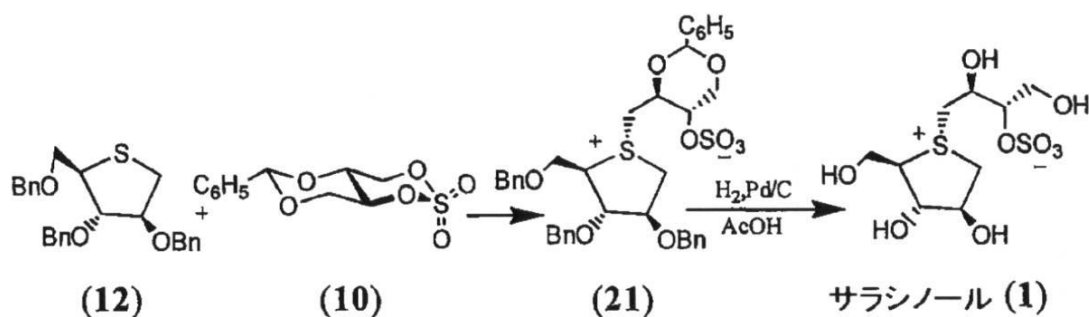
【化 7】



(I)

(上記の式において、XはSであり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 及び R_6 はOHであり、 R_5 はHである)で示される化合物の合成方法であって、スキーム 7、8、9又は10のいずれか一つで示される工程からなる方法。 30

【化 8】

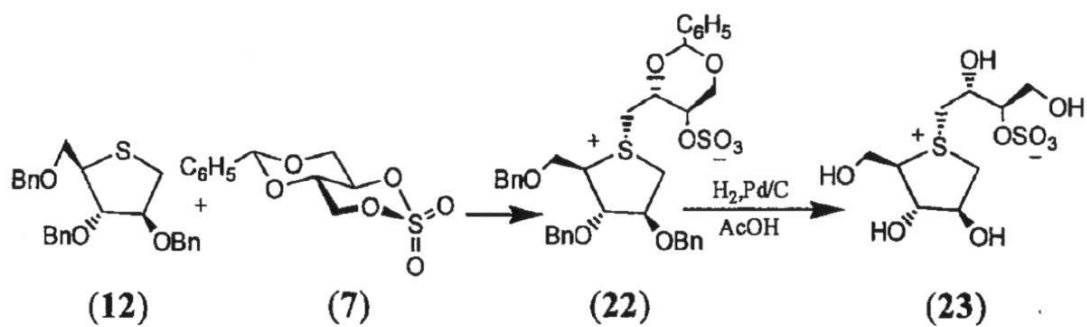


スキーム 7

20

40

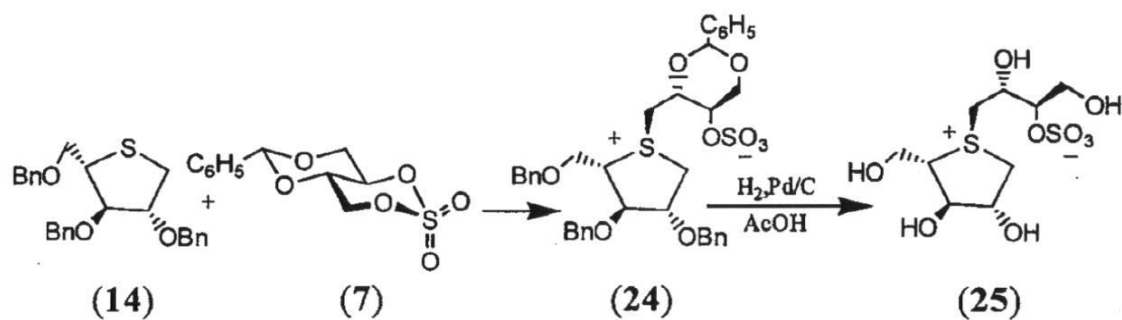
【化 9】



10

スキーム 8

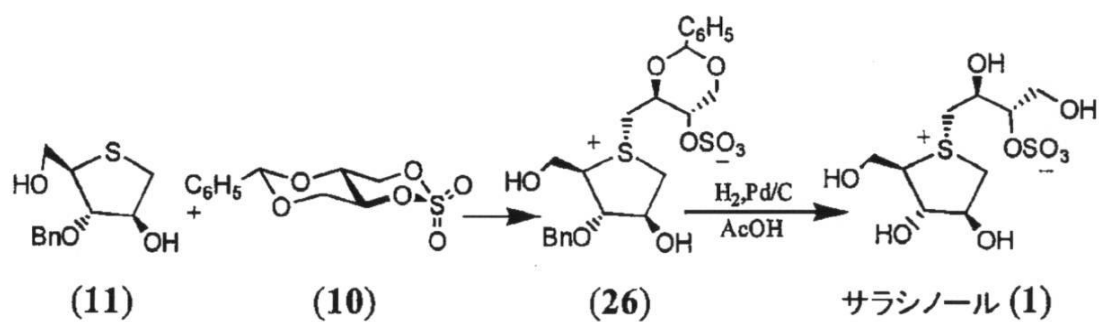
【化 10】



20

スキーム 9

【化 11】



30

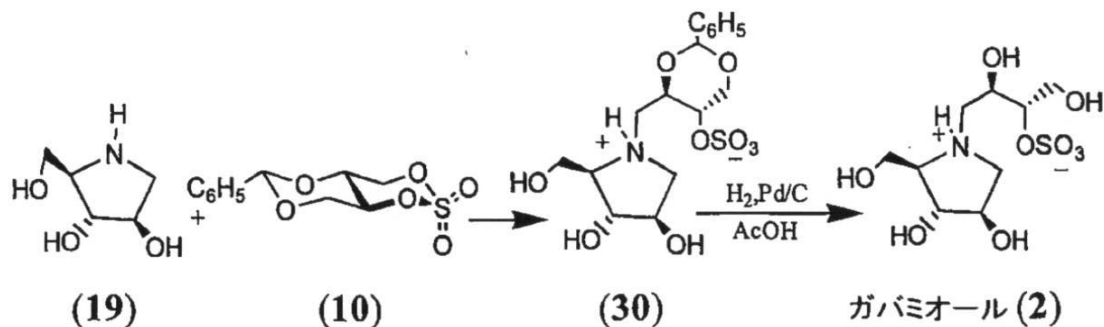
スキーム 10

【請求項 10】

40

XはNHであり、スキーム 13で示される工程からなる、請求項 1に記載の化合物の合成方法。

【化 1 2】



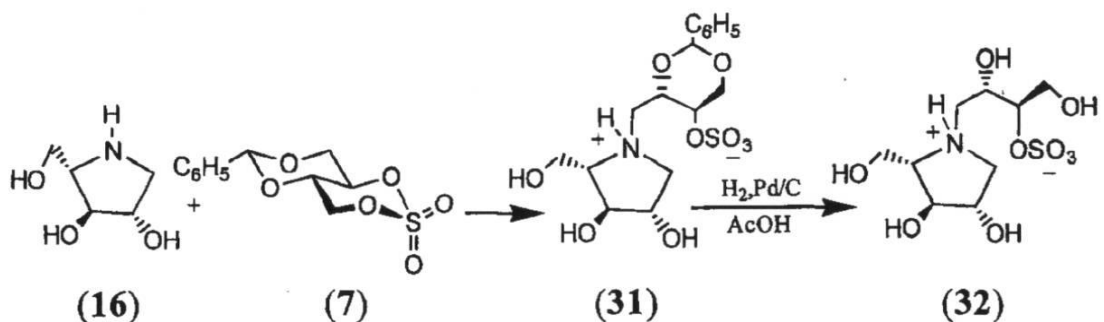
10

スキーム 13

【請求項 1 1】

XはNHであり、スキーム 1 4で示される工程からなる、請求項 1に記載の化合物の合成方法。

【化 1 3】



20

スキーム 14

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術的分野

この出願は、グリコシダーゼ阻害剤として潜在的に有用なサラシノール、その立体異性体及びそれらの類似体の合成方法に関する。

【0002】

背景

インシュリン非依存性糖尿病（N I D D）の治療において、血糖値の管理が重要である。N I D Dを治療する一つの戦略は、摂取した炭水化物の消化を遅延させることにより食後の血糖濃度を低下させることである。これは、グルコシダーゼなどの酵素の活性を阻害する薬剤を投与することにより達成し得る。グルコシダーゼは、小腸で複合デンプンのオリゴ糖への加水分解を介在する。例えば、アカルボースなどの炭水化物類似体は、膵臓性α-アミラーゼ及び膜結合腸α-グルコシドヒドロラーゼ酵素の機能を可逆的に阻害する。I I型糖尿病患者において、このような酵素阻害により、血液へのグルコース吸収が遅延され、食後の過血糖が除去又は低下され、糖血制御が改善される。

40

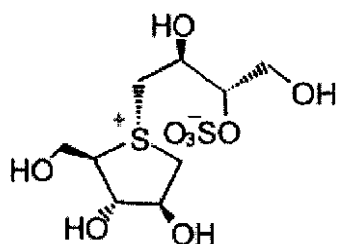
【0003】

幾つかの天然グルコシダーゼ阻害剤が、スリランカ及びインドの所々の緩斜面森林原産の植物、サラシア・レティキュラタ（*Salacia reticulata*）から単離されている（シンハラ語で“コタラ・ヒンブツ（*Kotala himbutu*）”として公知である）。サラシア・レティキュラタは、糖尿病の治療においてインド医学のアーユ

50

ルヴェーダ系で用いられてきた木質のつる植物である。アーユルヴェーダ医学は伝統的に、コタラ・ヒンブツ木材を刻んで造った大型カップ中に一晩放置させた水を飲むべきであると糖尿病患者に助言している。1997年に発表された論文で、ヨシカワ等（Yoshikawa et al.）は、サラシア・レティキュラタの乾燥した根及び茎から得た水溶性分留物由来の化合物サラシノールの単離を報告した¹。ヨシカワ等は、以下に示すサラシノールの構造を決定し、 α -グルコシダーゼ阻害剤としてその有効性を示した。

【化18】



サラシノール
($C_9H_{18}O_9S_2$)

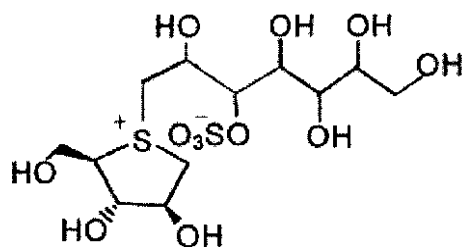
10

【0004】

ヨシカワ等は、同様に α -グルコシダーゼ阻害剤として有効であることが判明したコタラノールのサラシア・レティキュラタの根及び茎からの単離を後に報告した²。サラシノールのように、コタラノールは、チオ糖スルホニウムイオン及び対イオンを提供する内部硫酸塩を含む。

20

【化19】



コタラノール
($C_{12}H_{24}O_{12}S_2$)

30

【0005】

コタラノールは、サラシノール及びアカルボースよりもスクラーゼに対して強力な阻害活性を示すことが認められている²。

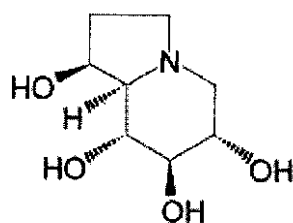
【0006】

サラシノール及び他のグルコシダーゼ阻害剤の正確な作用機序は、未だ解明されていない。インドリジジンアルカロイドのカスタノスペルミン及びスワインソニンなどの幾つかの公知のグリコシダーゼ阻害剤は、生理学的 pH で陽電荷を有することが知られている。

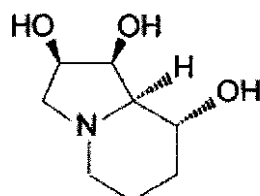
40

【0007】

【化20】



カスタノスベルミン



スワインソニン

若干の公知阻害剤の作用機序は、阻害剤と酵素活性部位カルボン酸塩残基との間の静電的相互作用で安定化を確立することにより少なくとも部分的に説明し得るものと考えられる。陽電荷のスルホニウム、アンモニウム及びセレンウムイオンを含む本発明の化合物は、類似の方法で機能し得るものと仮定される。同様に、サラシノール及び同じクラス他の化合物は、グルコシダーゼ酵素との直接結合によるよりもむしろ腸壁を横切る輸送機序を改変することにより作用し得ると考えられる。

【0008】

サラシノール及びコタラノールは、他の現存の経口抗糖尿病剤よりも少なく長期に亙る副作用を潜在的に有し得る。例えば、II型糖尿病の治療において、アカルボースの経口投与により、患者によっては不都合な胃腸の副作用、最も著明には、鼓腸、下痢及び腹痛が増大する。上述のように、サラシノールは、長期間に亙って、伝承医学のアーユルヴェーダ系における糖尿病の治療法として用いられており、著明な副作用は報告されていない。さらに、最近の動物実験では、ラットに用量5, 000 mg/kgでサラシア・レティキュラタ幹のエキスを経口摂取させても重篤な急性毒性又は突然変異誘発力がなかったことを示した³。

【0009】

しかし、サラシア・レティキュラタ植物は、比較的供給量が少なく、スリランカ及びインド以外では、容易に入手できない。従って、サラシノール、コタラノール及びそれらの類似体を合成により製造できるなら、それは望ましいものとなり得る。

【0010】

炭水化物を処理する阻害剤は、同様に、癌など若干の非糖尿病性障害の治療に有効なことが示されている。正常細胞は、特徴的なオリゴ糖構造を示すが、腫瘍細胞は、胚組織で通常見られる非常に複雑な構造を示す。これらの複雑な構造は、腫瘍細胞の急速な増殖及び転移に対してシグナル刺激を提供すると考えられる。グルコシダーゼ阻害剤を治療的に用いる可能な戦略は、正常細胞対癌細胞の成長の異なる速度を利用して複合オリゴ糖構造体の組み立てを阻害することである。例えば、インドリジジンアルカロイドのスワインソニン、ゴルジ α -マンノシダーゼII阻害剤は、報告によると、マウスにおいて腫瘍細胞転移を減らし、細胞免疫反応を増強し、腫瘍細胞の成長を低下させる⁴。スワインソニン治療は、進行した悪性腫瘍患者において腫瘍の大きさを有意に減少させたことから、乳房、肝臓、肺及び他の悪性腫瘍患者の有望な薬物療法である^{5、6}。

【0011】

同様に、本発明の化合物は、その安定な内部塩構造のため、アルツハイマー病の治療において用途を有し得る。アルツハイマーは、小繊維内へのペプチド、 β -アミロイドの凝集に起因する脳のプラーク形成を特徴とする。これは、神経細胞にとって有毒である。洗浄

10

20

30

40

50

剤様分子を用いることにより、この凝集を阻止し得る。両親媒性の本発明の化合物は、この活性を示し得ると考えられる。

【0012】

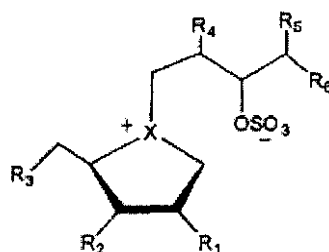
従って、入手が容易な出発物質から高収量で合成でき、治療剤として潜在的な用途を有する新クラスのグリコシダーゼ阻害剤の必要性が生じた。

【0013】

発明の概要

本発明によると、化学式 (I) により示される非天然化合物、それらの立体異性体及び薬理学的に許容される塩から選択した化合物が開示される。

【化21】



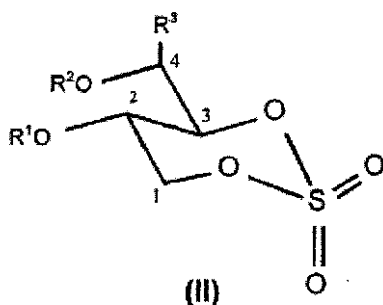
(I)

上記の式において、XはS、Se及びNHから選択される。このような化合物には、サリシノールの立体異性体が含まれる。標的化合物は、ヘテロ原子陽イオンXと硫酸陰イオンとを含む安定な内部塩構造を有する。その置換基は本発明から離れることなく変化し得る。R₁、R₂、R₃、R₄、R₅は好適には、同一であるか相異なり、H、OH、SH、NH₂、ハロゲン、並びに、シクロプロパン、エポキシド、アジリジン及びエピスルフィドから選択される構成部分から選択される。R₆は、H及び、任意の適当な機能性を含むアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びアルコキシ置換基などの、任意に置換した直鎖、分枝鎖又は環状の飽和又は不飽和の炭化水素基からなる部類から選択される。

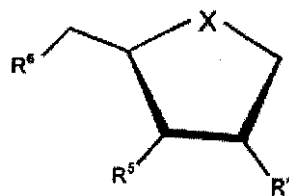
【0014】

また、化学式 (II) を有する環状硫酸エステルと化学式 (III) を有する5員環糖の反応を含む、化学式 (I) の化合物の製造方法が開示される。

【化22】



(II)



(III)

【0015】

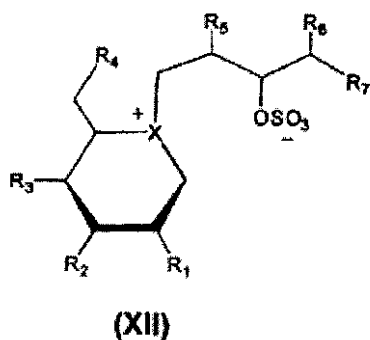
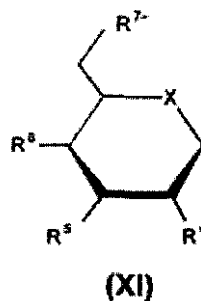
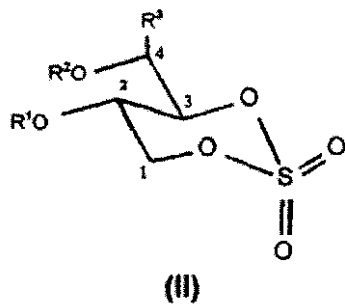
式中、Xは、S、Se及びNHから選択される。R¹、R²はH及び保護基から選択される。R³はH、並びに任意に置換した直鎖、分枝鎖又は環状の飽和又は不飽和炭化水素基及びそれらの保護誘導体から選択される。R⁴、R⁵、R⁶は同一であるか或いは相異なり、H、OH、SH、NH₂、ハロゲン、並びに、シクロプロパン、エポキシド、アジリジン及びエピスルフィド及びそれらの保護誘導体からなる群から選んだ化合物の構成成分から選択される。好ましくは、環状硫酸エステルは、2, 4-ベンジリデン-D-又はL-エリトリール-1, 3-環状硫酸エステル（即ち、R¹及びR²はベンジリデン保護基を含む）などの2, 4-ジ-O-保護-D-又はL-エリトリール-1, 3-環

状硫酸エステルである。R³はH又は保護ポリヒドロキシル化アルキル鎖である。R⁴、R⁵、R⁶はOH及びOCH₂C₆H₅などの保護OH基から選択される。合成方法は、糖(III)のヘテロ原子Xによる求核的攻撃により環状硫酸エステル(II)を開環する工程からなる。

【0016】

本発明の代替の実施形態において、環状硫酸エステル(II)を化学式(XI)を有した6員環糖と反応させて化学式(XII)を有する化合物を生成し得る。

【化23】



【0017】

式中、Xは、S、Se及びNHから選択される。この実施形態において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆は、同一であるか或いは相異なり、H、OH、SH、NH₂、ハロゲン、並びに、シクロプロパン、エポキシド、アジリジン、及びエピスルフィド類から選択された化合物の構成部分から選択される。R₇はH及び任意に置換した直鎖、分枝鎖又は環状の飽和又は不飽和炭化水素基から選択される。R¹、R²、R³は好適には、化合物(II)に関して上述した通りで、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷は、H、OH、SH、NH₂、ハロゲン、並びに、シクロプロパン、エポキシド、アジリジン及びエピスルフィド及びそれらの保護誘導体から選択される化合物の構成部分から選択される。

【0018】

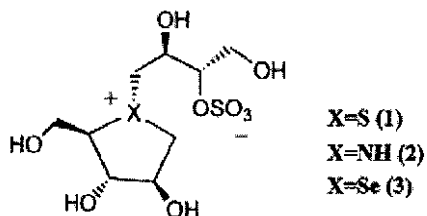
また、本出願は、式(I)又は(XII)による化合物の有効量と薬理的に許容される担体とからなる医薬組成物、及びこのような化合物の有効量を治療が必要な被験者に投与することにより、インシュリン非依存性糖尿病又は癌又はアルツハイマー病などの別種類の炭水化物代謝障害を治療する方法に関する。

【0019】

好適実施形態の詳細な説明

サラシノールは、スリランカ及びインド原産の植物、サラシア・レティキュラタの根及び茎から抽出し得る天然化合物である。この出願は、以下に示すサラシノール(1)及びその窒素(2)及びセレンウム(3)類似体を調製する合成経路に関する。

【化24】



【0020】

この出願は、化合物（１）から（３）の立体異性体を調製する合成経路にも関する。このような類似体及び立体異性体（サラシノールの立体異性体を含む）は、非天然性、かつグリコシダーゼ阻害剤としての用途を有し得る新クラスの化合物を含む。

10

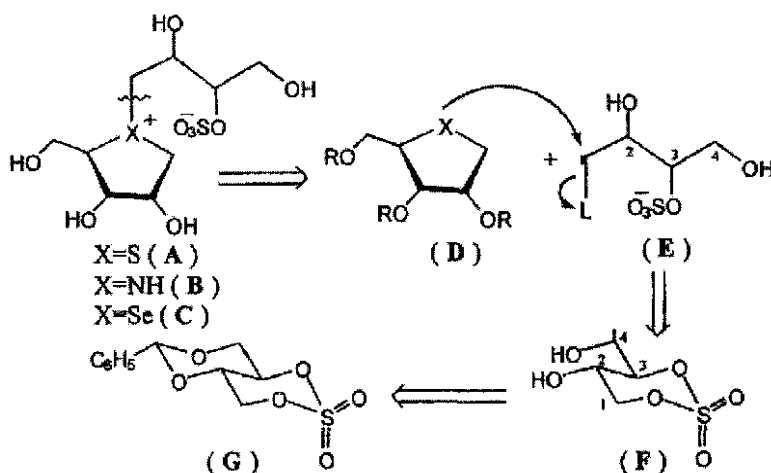
【0021】

１．０ 一般合成スキームの要約

以下のスキーム１（ａ）は、標的化合物に達するため発明者が開発した一般合成スキームを示す。サラシノール及びその窒素とセレンウム類似体の異なる立体異性体（Ａ）～（Ｃ）を合成すべく、本発明に従って５員環糖を硫酸含有化合物と反応させる。（スキーム１（ａ）において、活字（Ａ），（Ｂ），（Ｃ）は、サラシノール及びその窒素及びセレンウム類似体、それぞれ（１），（２），（３）の全立体異性体を示す。）発明者は、好適合成経路を決定するため、切断アプローチを追求した。合理的な切断は、５員環糖（Ｄ）を与える切断である。何故なら、容易に入手可能な炭水化物前駆体から簡単に合成し得るからである。次に、硫酸フラグメント（Ｅ）の C_1 の求核置換により、標的分子を生成し得る（スキーム１（ａ））。この方法に関する潜在的な問題は、脱離基（Ｌ）が後に塩基として作用し、スルホニウム塩の酸性水素を引抜き、不都合な生成物を生成し得ることである。従って、環状硫酸エステル（Ｆ）を（Ｅ）の代わりに用いて、脱離基（Ｌ）に関連する問題をうまく回避し得る。化合物（Ｇ）は、環状硫酸エステル試薬として同様に使用し得るので、（Ｆ）の保護形である。

20

【化２５】



30

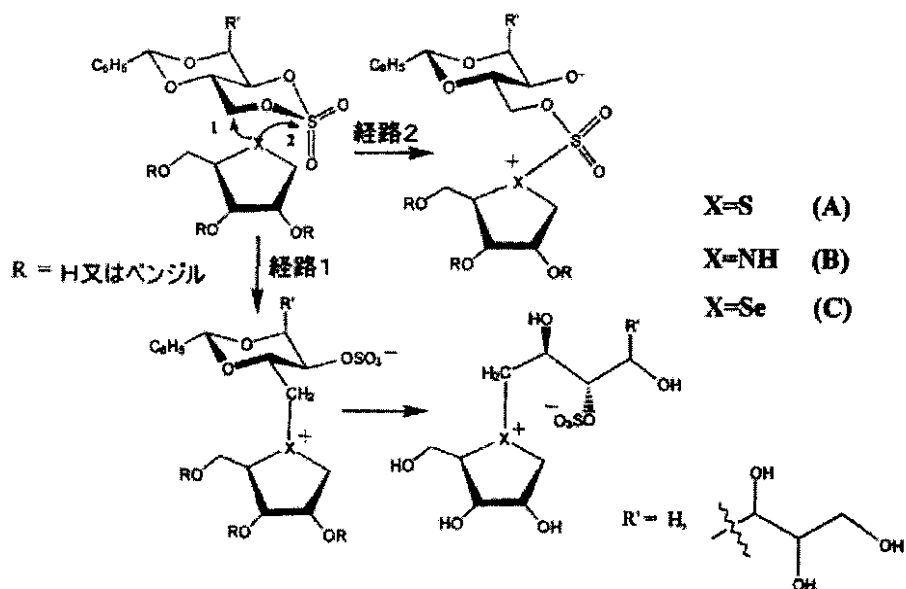
スキーム１（ａ）．（Ａ）～（Ｃ）の合成のための切断方法
 （ $R=H$, $-CH_2C_6H_5$ 及び L ＝脱離基）

40

【0022】

下記のスキーム１（ｂ）は、標的化合物（Ａ）～（Ｃ）を製造するカップリング反応一般を示す。

【化２６】



10

スキーム1(b). 異なる立体異性体(A)～(C)を合成する典型的なカップリング反応

【0023】

スキーム1(b)の経路1は、環状硫酸エステルを5員環糖と反応させて中間体化合物を製造する一般的戦略を示す。中間体化合物は、ベンジルか他の保護基を含み得る。以下により詳細に記載したように、次に、中間体化合物を脱保護して標的化合物を得る。本発明者は、スキーム1(b)の経路2が、可能な副反応を生じないことを認めた。

20

【0024】

2. 0 試薬の合成

環状硫酸エステルと5員環糖を下述の合成スキームに従って調製した。当業者にとって明白であるように、本発明の試薬を製造する他の等価のスキームにより置換し得る。

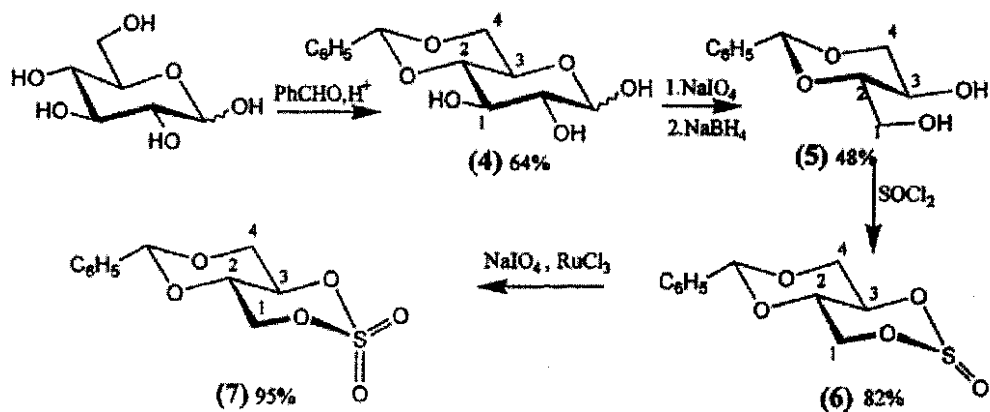
【0025】

2. 1 環状硫酸エステル

環状硫酸エステルをエチリデンアセタールと類似の方法で調製した⁸。環状硫酸エステル(7)は、D-グルコースから出発する4段階で合成した(スキーム2)。2, 4-O-ベンジリデン-D-エリトリトール(5)は、D-グルコースから二段階で合成し⁹、¹⁰、次に、塩化チオニルと処理して環状亜硫酸エステル(6)を得た。環状亜硫酸エステルは、カルボフロレス等(Calvo-Flores et al.)⁸により記載されるように、環状硫酸エステルに酸化した。

30

【化27】



40

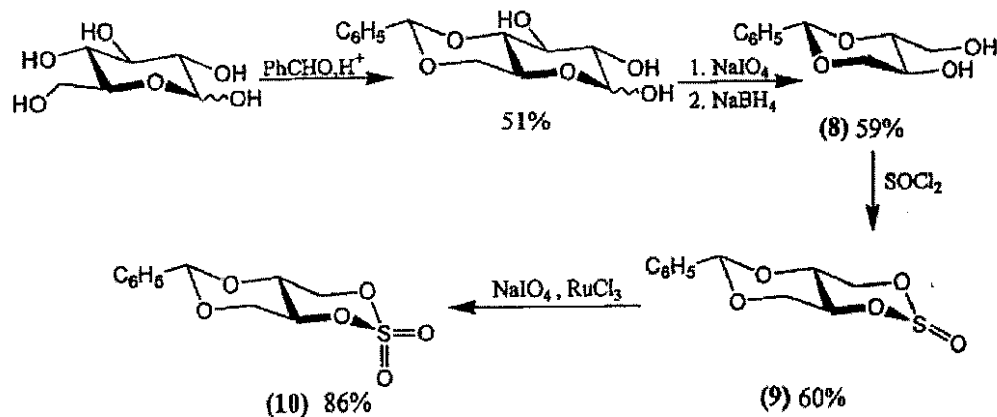
スキーム2. 環状硫酸エステル(7)の合成

【0026】

50

同様に、エナンチオマー（10）を同じ経路を用いて合成したが、L-グルコースから出発した（スキーム3）。

【化28】



10

スキーム3. 環状硫酸エステル(10)の合成

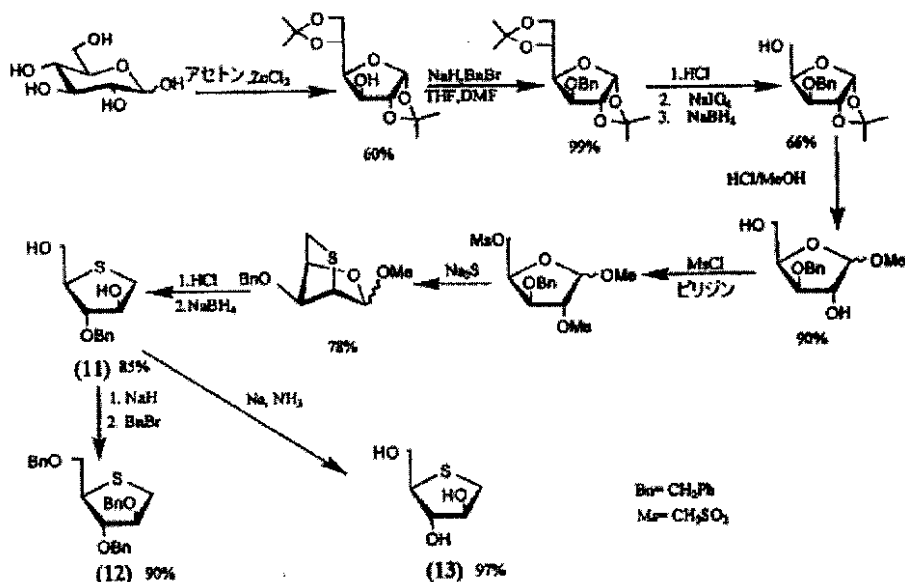
【0027】

2. 2 5員環複素環の合成

5員環糖（D、X=S）の一つを合成するため、1, 4-アンヒドロ-3-O-ベンジル-4-チオ-D-アラビニトール（11）をD-グルコースから出発する9段階で合成した（スキーム4）¹¹。DMF中で臭化ベンジルを用いる化合物（11）のベンジル化により、90%の収量で1, 4-アンヒドロ-2, 3, 5-トリ-O-ベンジル-4-チオ-D-アラビニトール（12）を得た。バーチ（Birch）還元を用いて、化合物（11）を脱ベンジル化し、1, 4-アンヒドロ-4-チオ-D-アラビニトール（13）を97%の収量で得た。

20

【化29】



30

40

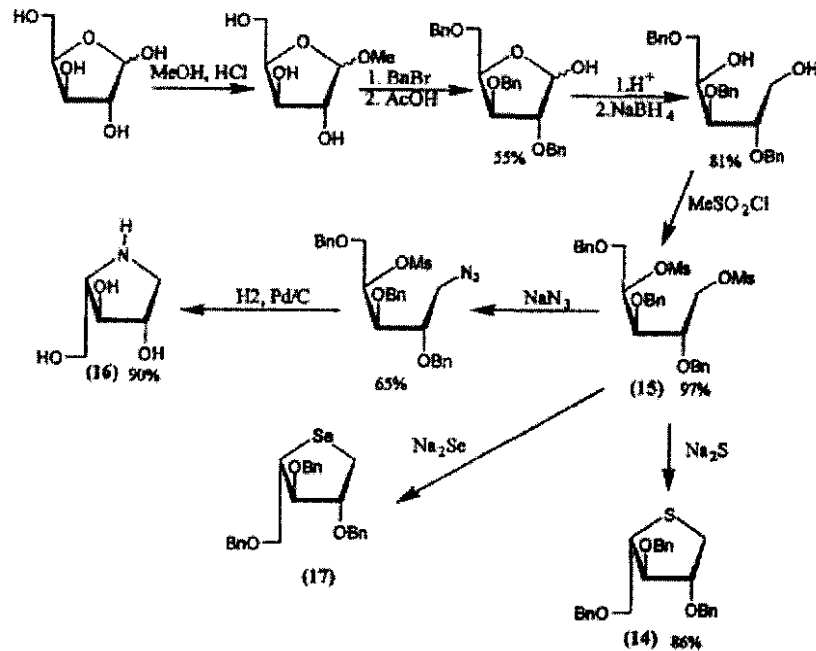
スキーム4. 化合物(11)～(13)の合成

【0028】

L-異性体、1, 4-アンヒドロ-2, 3, 5-トリ-O-ベンジル-4-チオ-L-アラビニトール（14）をD-キシロースから出発する5段階で合成した（スキーム5）¹²。

【化30】

50



10

スキーム5. 化合物(14)～(17)の合成

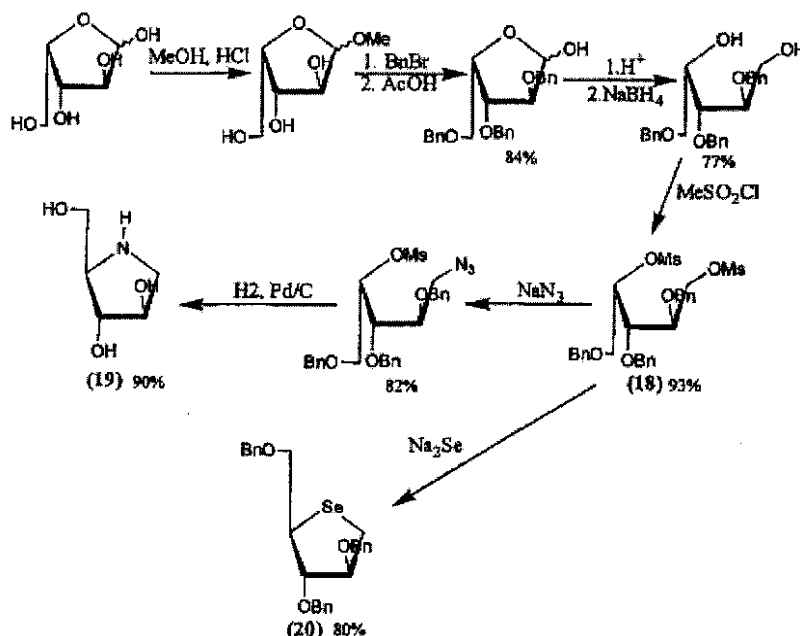
【0029】

20

1, 4-ジエーO-メタンシルホニル-2, 3, 5-トリエーO-ベンジル-D-キシリトール (15) は、同様に、アザ及びセレン糖 (16) と (17) を合成する重要な中間体である。1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-L-アラビニトール (16)¹³ をD-キシロースから出発する7段階で合成した (スキーム5)。エナンチオマー (19)¹³ は、L-キシロースから出発する類似の方法で合成した (スキーム6)。化合物 (19) もまた、D-キシロースから出発する10段階で合成した¹³。1, 4-アンヒドロ-2, 3, 5-トリエーO-ベンジル-4-セレン-D-アラビニトール (20) をL-キシロースから出発する5段階で合成した (スキーム6)。化合物 (20) を合成するため、セレンウム金属をナトリウムと液体アンモニア中で処理することにより、*in situ* で Na_2Se を製造した。

30

【化31】



40

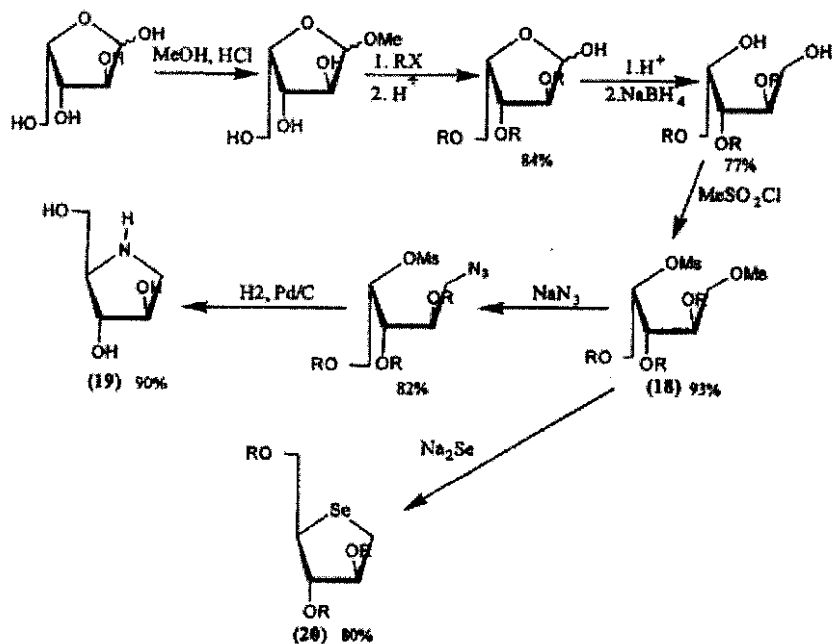
スキーム6. 化合物(19)及び(20)の合成

50

【0030】

下記のスキーム6 (a) は、他の可能な保護基 ($R = \text{COR}$ 、 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}_p$) を用いて化合物 (20) を合成する、さらに一般化したスキームを示す。

【化32】



スキーム6(a). 化合物(19)及び(20)の合成 ($R = \text{COR}$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-OMe}_p$).

【0031】

3. 0 標的化合物の合成

5員環のヘテロ原子の求核的攻撃により環状硫酸エステルを開環することにより、標的化合物 (1) ~ (3) を調製した (上記のスキーム1 (b))。ヘテロ原子は、陽電荷陽イオンを生じさせ、環状硫酸エステルは、陰電荷対イオンを生じさせる。この内部塩構造は、さらに別の求核的攻撃による分解に対する標的化合物の安定性を説明し得る。

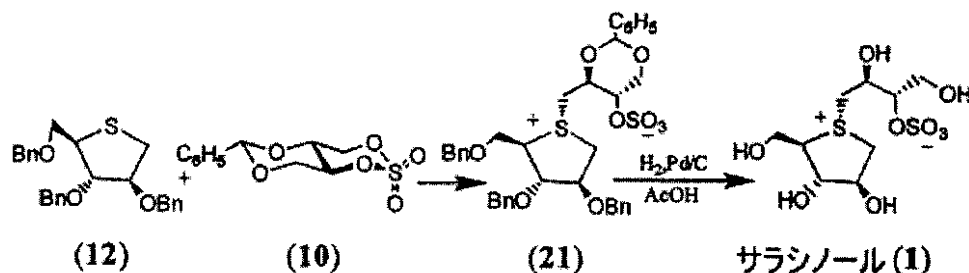
【0032】

3. 1 サラシノールの合成

保護チオアラビニトール (12) を環状硫酸エステル (10) (1.2 当量) と K_2CO_3 を含む乾燥アセトン中で求核置換して保護中間体化合物 (21) を 33% の収量で得ることによりサラシノール (1) を合成した。AcOH: H_2O 、4: 1 中でベンジル及びベンジリデン基の水素化分解により、サラシノール (1) を 67% の収量で得た (スキーム7)。

【0033】

【化33】



スキーム7. サラシノール(1)の合成

同じ操作方法を用いて、中間体化合物 (22) をエナンチオマー環状硫酸エステル (7)

10

20

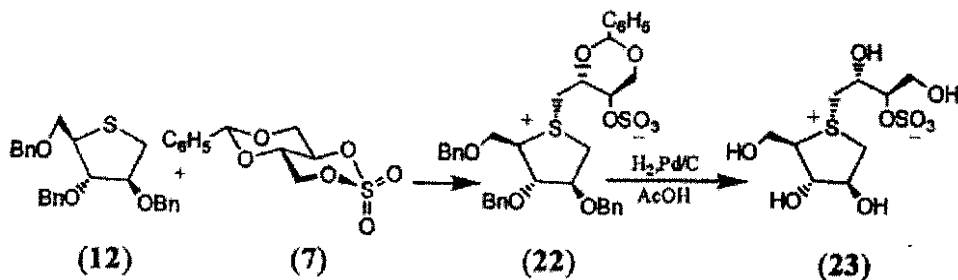
30

40

50

から 79% の収量で調製した。前記のように、脱保護により、化合物 (23) を 59% の収量で得た (スキーム 8)。化合物 (23) は、サラシノール (1) のジアステレオマーである。

【化 3 4】



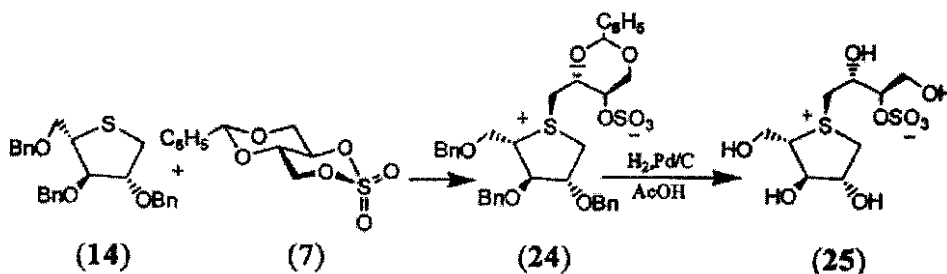
10

スキーム 8. 化合物 (23) の合成

【0034】

化合物 (24) を (7) とエナンチオマーチオエーテル (14) から 40% の収量で調製した (スキーム 9)。80% の収量の脱保護により、サラシノールのエナンチオマー (25) を得た。

【化 3 5】



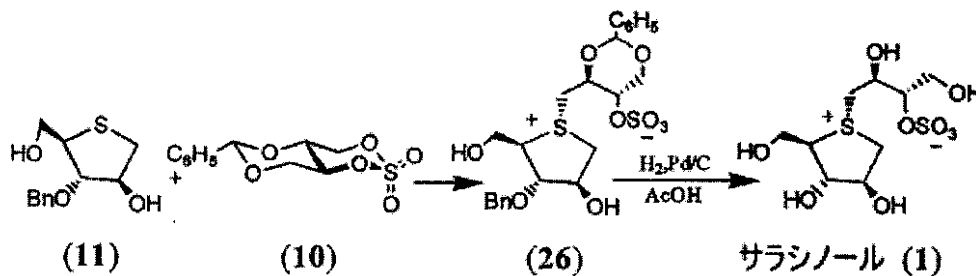
20

スキーム 9. 化合物 (25) の合成

【0035】

合成段階の数を減らすため、発明者は、脱保護チオアラビニトールとのカップリング反応を試みた。従って、部分的に脱保護した化合物 (11) を環状硫酸エステル (10) とアセトン中で反応させ、化合物 (26) を 32% の収量で得た。脱保護により、サラシノール (1) を 36% の収量で得た (スキーム 10)。

【化 3 6】



40

スキーム 10. サラシノール (1) の合成

【0036】

完全に脱保護したチオアラビニトール (13) は、アセトンに溶解しなかったため、メタノール中で反応させて、幾つかの生成物を製造した。

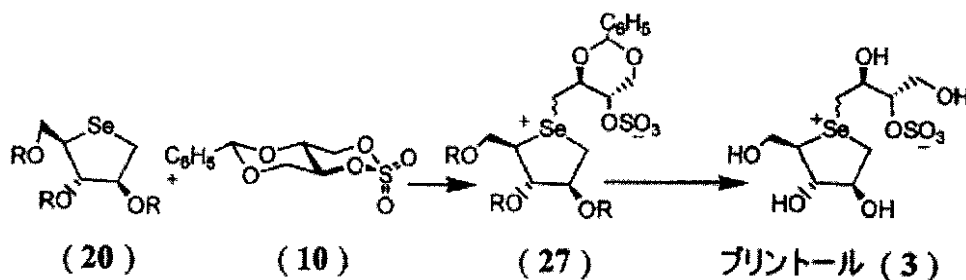
【0037】

3. 2 セレニウム類似体の合成

50

セレンー類似体中間体 (27) ($R = CH_2C_6H_5$) をセレンーアラビニトール (20) ($R = CH_2C_6H_5$) 及び環状硫酸エステル (10) から出発して 86% の優れた収量で製造した (スキーム 11)。NMR スペクトル法により、セレンウムステレオジェン中心で立体化学的に異なった二つの異性体が 7 : 1 の比率で存在することが示された。異性体は、分析 HPLC により分離可能であった。本発明者は、新規セレンウム類似体 (3) を「プリントール」と命名した。

【化 37】

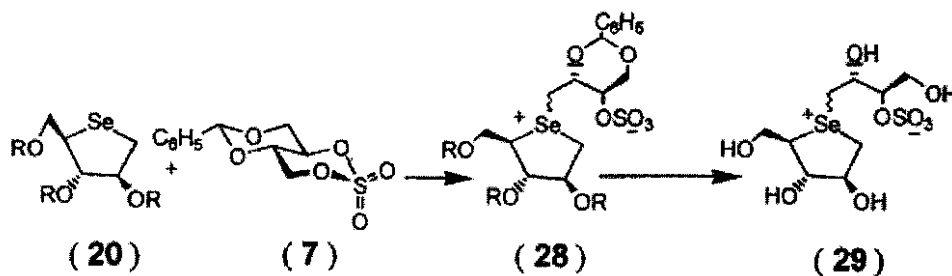


スキーム 11. プリントール(3)の合成

【0038】

セレンー類似体中間体 (28) ($R = CH_2C_6H_5$) をセレンーアラビニトール (20) ($R = CH_2C_6H_5$) 及び環状硫酸エステル (7) から出発して 97% の優れた収量で製造した (スキーム 12)。セレンウムステレオジェン中心で立体化学的に異なった二つの異性体の比率 3 : 1 の混合物が得られた。その異性体は、分析 HPLC により分離可能であった。

【化 38】



スキーム 12. 化合物(29)の合成

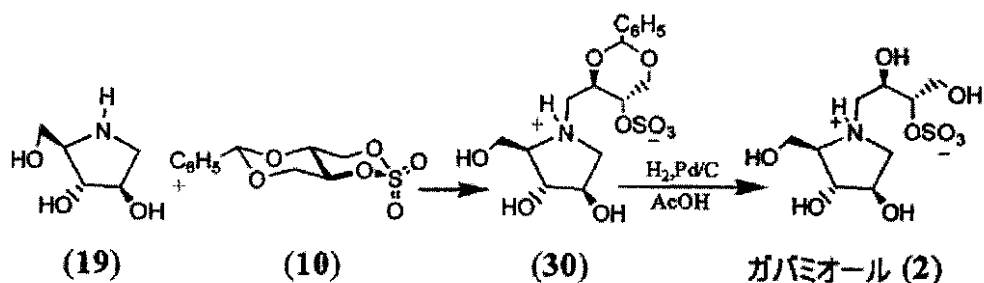
【0039】

化合物 (29) は、プリントール (3) のジアステレオマーである。

3. 3 窒素類似体の合成

窒素類似体中間体 (30) は、脱保護イミノアラビニトール (19) と環状硫酸エステル (10) の反応により、72% の良好な収量で製造した (スキーム 13)。化合物 (19) は、アセトンに溶解しなかったため、乾燥メタノール中で反応を行った。環状硫酸エステルのメタノリシス生成物と同定された副生成物 (19%) を得た。本発明者は、新規の窒素類似体 (2) を「ガバミオール」と命名した。化合物 (30) を脱保護し、ガバミオールを 64% の収量で得た。

【化 39】



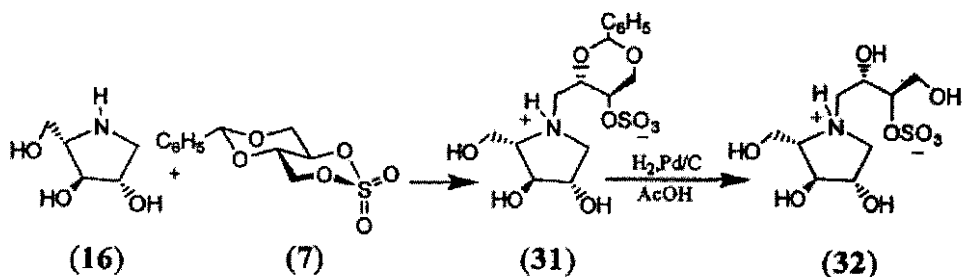
スキーム13. ガバミオール(2)の合成

10

【0040】

エナンチオマー中間体(31)は、脱保護イミノアラビニール(16)と環状硫酸エステル(7)の反応により、72%の良好な収量で製造した(スキーム14)。環状硫酸エステルのメタノリシス生成物と同定された副生成物(21%)を得た。化合物(31)を脱保護して化合物(32)を77%の収量で得た。化合物(32)は、ガバミオール(2)のエナンチオマーである。

【化40】



スキーム14. 化合物(32)の合成

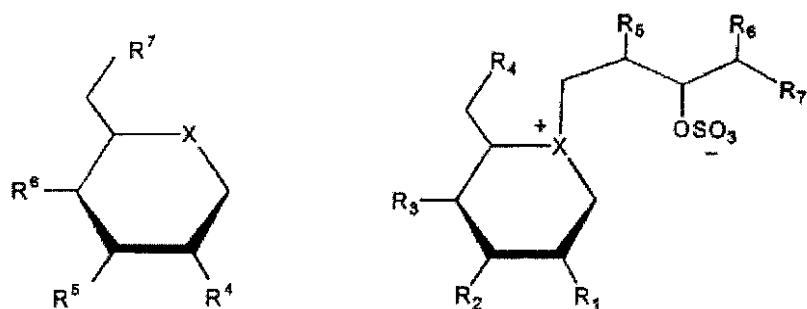
20

【0041】

4. 0 代替の合成スキーム

本発明の代替の実施形態において、グリコシダーゼ阻害剤として潜在的に用途を有する標的化合物は、試薬として5員環複素環の代わりに6員環複素環を用いて、上述のように合成し得る。上述の実施形態におけるように、環状硫酸エステル(上述)を環糖のヘテロ原子(つまり、X = S、Se、N)の求核的攻撃によるカップリング反応で開環する。当業者にとって明白であるように、6員環糖試薬及び得られた標的化合物の化学式を以下に示す。

【化41】



40

【0042】

6員環の標的化合物は、5員環の実施形態と同じ内部塩構造を有する。置換基は、本発明から離れることなく、上述のように変化し得る。

【0043】

5. 0 実施例

50

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明することになるが、本発明が特定の実施例に限定するものではないことは明らかであろう。

5. 1 実験方法

旋光度を20℃で測定した。¹H及び¹³C NMRスペクトルは、それぞれプロトンとカーボンについて400.13と100.6MHzで記録した。全実験は標準Brukerパルスプログラムを使用する二次元¹H、¹H(COSYDFTF)又は¹H、¹³C(INVBTP)実験を用いて確認した。MALDI-TOF質量スペクトルは、PerSeptive Biosystems Voyager-DE計器を用いて、2、5-ジヒドロキシ安息香酸マトリックス中に分散させた試料について得た。クロマトグラフィー用のシリカゲルは、メルク・キーゼルゲル60であった。高分解質量スペクトルは、100000RPでKratos Concept H二重収束型質量分析計により行ったLSIMS(Fab)であった。

【0044】

5. 2 中間体の調製

5. 2. 1 実施例1-環状硫酸エステル(7)の調製(スキーム2)

工程1-2, 4-O-ベンジリデン-D-エリトリール(5)

化合物(5)を標準操作法⁹、¹⁰に従って4, 6-O-ベンジリデン-D-グルコース(4)から調製した。化合物(5)は、マクドナルド等(MacDonald et al.)¹⁰により特性を決定することなく言及された。従って、特性の決定を本明細書において扱った。Mp 138~139℃; $[\alpha]_D -44^\circ$ (c 1.0, MeOH); ¹H NMR(CD₃OD): δ 7.53~7.28(5H, m, Ar)、5.53(1H, s, H-5)、4.2(1H, dd, J=10.1, 3.6Hz, H-4a)、3.92(1H, dd, J=12.1, 1.7Hz, H-1a)、3.74(1H, dd, J=12.1, 5.7Hz, H-1b)、3.67~3.55(3H, m, H-3, H-2, H-4b); ¹³C NMR(100.6MHz, CD₃OD): δ 139.52(C_{ipso})、129.77(C_{para})、128.99、127.49(4C_{ortho}+m_{meta})、102.36(C-5)、84.22(C-3)、72.21(C-4)、62.76(C-1)、62.59(C-2); MALDI-TOF MS: m/e 211(M⁺+H)、233(M⁺+Na)。分析値。C₁₁H₁₄O₄に対する計算値: C、62.83; H、6.72。実測値: C、62.96; H、6.55。

【0045】

工程2-2, 4-O-ベンジリデン-D-エリトリール-1, 3-環状亜硫酸エステル(6)

ジオール(5)(4.5g、21mmol)及びEt₃N(11ml、4当量)を乾燥CH₂Cl₂(90ml)に溶かした溶液を、SOCl₂(2.4ml、1.5当量)を乾燥CH₂Cl₂(60ml)に溶かした溶液に、N₂雰囲気下、氷浴中で攪拌しながら滴下した。TLC(hex:EtOAc、4:1)が出発物質の完全消失を示すまで、0℃で攪拌を継続した。混合物をCH₂Cl₂(150ml)で希釈し、H₂O(150ml)及び塩水(150ml)で洗浄した。有機溶液を乾燥(Na₂SO₄)し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー[hex:EtOAc、4:1+0.1%Et₃N]により精製して二つのジアステレオマーの混合物を得た(4.5g、82%)。異性体の一つをEtOAc:hexから選択的に再結晶化した。Mp 137~139℃; $[\alpha]_D +32^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂); ¹H NMR(CD₂Cl₂): δ 7.48~7.36(5H, m, Ar)、5.68(1H, s, H-5)、5.04(1H, ddd, J=10.4, 9.5, 5.0Hz, H-3)、4.80(1H, dd, J=10.4, 10.4Hz, H-1a)、4.24(1H, dd, J=10.5, 5.0Hz, H-4e)、4.18(1H, ddd, J=10.4, 9.5, 4.8Hz, H-2)、4.06(1H, dd, J=10.4, 4.8Hz, H-1e)、3.89(1H, dd, J=10.5, 10.4Hz, H-4a); ¹³C NMR(100.6MHz, CD₂Cl₂): δ 137.14(C_{ipso})、129.

74 (C_{para})、128.65、126.50 (4C_{ortho+meta})、102.72 (C-5)、73.56 (C-2)、68.16 (C-4)、63.90 (C-3)、60.18 (C-1)。分析値。C₁₁H₁₂O₅Sに対する計算値：C、51.55；H、4.72。実測値：C、51.80；H、4.66。

【0046】

工程3-2, 4-*O*-ベンジリデン-D-エリトリール-1, 3-環状硫酸エステル(7)

環状亜硫酸エステル(6) (3.5g、14mmol)をMeCN (50ml)とCCl₄ (50ml)の混合物に溶かし、NaIO₄ (4.1g、1.5当量)とRuCl₃・H₂O (50mg)を加えた後、H₂O (50ml)を添加した。TLC (hex:EtOAc、4:1)が出発物質の完全消失を示すまで、混合物を室温で激しく攪拌した。混合物をEt₂O (200ml)で希釈し、H₂O (200ml)及び塩水 (200ml)で洗浄した。有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄)し、ロータリーエバポレーターにより濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー [hex:EtOAc、4:1+0.1% Et₃N]により精製して白色固体を得た (3.5g、95%)。生成物の1部をEtOAc:hexから再結晶化した。Mp 115~125°C (分解)；[α]_D+4° (c 1.0、CHCl₃)；¹H NMR (CD₂Cl₂)：δ 7.48~7.37 (5H、m、Ar)、5.65 (1H、s、H-5)、4.86 (1H、ddd、J=10.2、9.8、5.0Hz、H-3)、4.76 (1H、dd、J=10.7、10.5Hz、H-1a)、4.65 (1H、dd、J=10.5、5.0Hz、H-1e)、4.44 (1H、dd、J=10.5、5.0Hz、H-4e)、4.25 (1H、ddd、J=10.7、9.8、5.0Hz、H-2)、3.97 (1H、dd、J=10.5、10.2Hz、H-4a)；¹³C NMR (100.6MHz、CD₂Cl₂)：δ 136.32 (C_{ipso})、130.03 (C_{para})、128.74、126.52 (4C_{ortho+meta})、102.98 (C-5)、75.74 (C-3)、73.19 (C-1)、71.68 (C-2)、67.64 (C-4)；MALDI-TOF MS：m/e 273 (M⁺+H)、分析値。C₁₁H₁₂O₆Sに対する計算値：C、48.52；H、4.45。実測値：C、48.43；H、4.39。

【0047】

5.2.2 実施例2-チオーアラビニールの調製 (スキーム4)

1, 4-アンヒドロ-2, 3, 5-トリ-*O*-ベンジル-4-チオー-D-アラビニール(12)

1, 4-アンヒドロ-3-*O*-ベンジル-4-チオー-D-アラビニール (1.0g、4.2mmol)及び60%NaH (0.85g、5当量)をDMF (20ml)中で混合した混合物を、氷浴中、1時間攪拌した。臭化ベンジル (1.9ml、3.8当量)をDMF (5ml)に溶かした溶液を加え、溶液を室温で3時間攪拌した。混合物を氷水 (150ml)に加え、Et₂O (150ml)で抽出した。有機溶液を乾燥 (Na₂SO₄)し、濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィー [hex:EtOAc、4:1]により精製してシロップを得た (1.6g、90%)。[α]_D+5° (c 1.6、CHCl₃)；¹H NMR (CDCl₃)：δ 7.38~7.23 (15H、m、Ar)、4.64~4.45 (6H、m、CH₂Ph)、4.19 (1H、dd、J=8.9、4.6Hz、H-2)、4.11 (1H、dd、J=7.2、3.8Hz、H-3)、3.69 (1H、dd、J=8.8、7.6Hz、H-5a)、3.57 (1H、ddd、J=7.5、6.4、3.6Hz、H-4)、3.50 (1H、dd、J=8.9、6.3Hz、H-5b)、3.08 (1H、dd、J=11.4、5.1Hz、H-1a)、2.91 (1H、dd、J=11.4、4.6Hz、H-1b)。¹³C NMR (100.6MHz、CDCl₃)：δ 138.16、138.06、137.88 (3C_{ipso})、128.40~127.59 (15C_{Ar})、85.08 (C-3)、85.04 (C-2)、73.01 (CH₂Ph)、72.34 (C-5)、71.85、71.50 (2CH₂Ph)、48.99 (C-4)、33.10 (C-1)。分析値。C₂

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Se}$ に対する計算値：C、74.25；H、6.72。実測値：C、74.18；H、6.53。

【0048】

5. 2. 3 参考例3—セレノ—アラビニトールの調製（スキーム6）

1、4—アンヒドロ—2、3、5—トリ—O—ベンジル—4—セレノ—D—アラビニトール（20）

セレンウム金属（1.1g、14mmol）を -50°C 浴中の液体 NH_3 （60ml）に添加し、青色が出現するまで小片のNa（0.71g）を加えた。小部分のセレンウム（20mg）を加えて、青色を除去した。水浴中で加温することにより NH_3 を除去し、次いでDMFを添加し、高真空下で NH_3 の残りを除去した。メシル化化合物（18）（7.4g、12.7mmol）をDMF（100ml）に溶かした溶液を添加し、混合物を、 N_2 下、 70°C 浴中で3時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を高真空下で除去した。生成物を CH_2Cl_2 （150ml）と水（50ml）間で分配し、有機溶液を水（50ml）及び塩水（50ml）で洗浄し、乾燥した（ MgSO_4 ）。生成物をフラッシュクロマトグラフィー [hex：EtOAc、3：1] により精製して黄色の油を得た（4.74g、80%）。

【0049】

$[\alpha]_D + 22.2^\circ$ （c 1.3、 CHCl_3 ）； ^1H NMR（ CDCl_3 ）： δ 7.22～7.48（15H、m、Ar）、4.67、4.61（2H、2d、 $J=11.8\text{Hz}$ 、 CH_2Ph ）、4.56、4.48（2H、2d、 $J=12.1\text{Hz}$ 、 CH_2Ph ）、4.53、4.50（2H、2d、 CH_2Ph ）、4.22（1H、dd、 $J=10.1$ 、 5.1Hz 、H-2）、4.07（1H、dd、 $J=4.6$ 、 4.6Hz 、H-3）、3.85（1H、dd、 $J=9.2$ 、 7.6Hz 、H-5a）、3.77（1H、ddd、 $J=7.5$ 、 6.9 、 4.5Hz 、H-4）、3.53（1H、dd、 $J=9.1$ 、 6.8Hz 、H-5b）、3.11（1H、dd、 $J=10.4$ 、 5.1Hz 、H-1a）、2.96（1H、dd、 $J=10.4$ 、 5.3Hz 、H-1b）。 ^{13}C NMR（100.6MHz、 CDCl_3 ）： δ 138.24、138.21、138.06（3C ipso）、128.40～127.60（15C_{Ar}）、85.93（C-2）、85.63（C-3）、72.96（C-5、 CH_2Ph ）、72.14、71.50（2C H_2Ph ）、42.59（C-4）、23.96（C-1）。分析値。 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Se}$ に対する計算値：C、66.65；H、6.03。実測値：C、66.49；H、6.05。

【0050】

5. 2. 4 実施例4—保護スルホニウム、セレンウム及びアンモニウム硫酸エステル（21）、（22）、（24）、（26）、（27）、（28）、（30）、（31）を合成する一般操作法（スキーム7～14）

チオ、アザ又はセレノ糖（3mmol）及び環状硫酸エステル（1.2当量）を乾燥アセトン（（21）、（22）、（24）、（26）、（27）及び（28）の場合）又は乾燥メタノール（（30）及び（31）の場合）に溶かし、無水 K_2CO_3 （7mg）を加えた。混合物を油浴（ 75°C ）中、Carries管内で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0051】

1—（（1'、4'—アンヒドロ—2'、3'、5'—トリ—O—ベンジル—4'—チオ—D—アラビニトール）—4'—S—イル）—2、4—O—ベンジリデン—1—デオキシ—L—エリトリトール—3—硫酸エステル（21）

【0052】

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl_3 ：MeOH、10：1+0.1% Et_3N] により、無定形固定物を得た（33%）。 $[\alpha]_D - 11.9^\circ$ （c 1.7、 CH_2Cl_2 ）； ^1H NMR（ CD_2Cl_2 ）： δ 7.49～7.12（20H、m、Ar）、5.54（1H、s、H-5）、4.59（1H、ddd、 $J=9.9$ 、 5.4 、

4. 5 Hz、H-3)、4. 55~4. 33 (8H、m、4 CH₂ Ph、H-2'、H-4a、H-1a、H-3')、4. 29 (1H、dt、J=9. 5、3. 0 Hz、H-2)、4. 25と4. 15 (2H、2d、J=11. 9 Hz、CH₂ Ph)、4. 04 (1H、m、H-1'a)、4. 02~3. 95 (2H、m、H-4'、H-1b)、3. 78 (1H、dd、J=10. 7、10. 7 Hz、H-4b)、3. 74 (1H、dd、J=13. 6、3. 8 Hz、H-1'b)、3. 62 (1H、dd、J=9. 9、8. 6 Hz、H-5'a)、3. 54 (1H、dd、J=9. 9、7. 2 Hz、H-5'b) ; ¹³C NMR (100. 6 MHz、CD₂Cl₂) : δ 137. 34、137. 24、136. 56、136. 39 (4 C_{i p s o})、129. 73~126. 62 (20 C_{A r})、101. 95 (C-5)、83. 75 (C-3')、82. 82 (C-2')、76. 80 (C-2)、73. 73、72. 84、72. 52 (3 CH₂ Ph)、69. 54 (C-4)、67. 01 (C-5')、66. 48 (C-3)、65. 27 (C-4')、49. 67 (C-1)、48. 28 (C-1') ; MALDI-TOF MS : m/e 693 (M⁺+H)。分析値。C₃₇H₄₀O₉S₂ に対する計算値 : C、64. 14 ; H、5. 82。実測値 : C、63. 88 ; H、5. 83。

10

【0053】

1-((1', 4'-アンヒドロ-2', 3', 5'-トリ-*O*-ベンジル-4'-チオ-*D*-アラビニトール)-4'-*S*-イル)-2, 4-*O*-ベンジリデン-1-デオキシ-*D*-エリトリトール-3-硫酸エステル (22)

【0054】

20

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl₃ : MeOH、10 : 1 + 0. 1% Et₃N] により、無定形の固体を得た (79%)。[α]_D-46. 9° (c 0. 65、CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (CD₂Cl₂) : δ 7. 43~7. 10 (20H、m、Ar)、5. 49 (1H、s、H-5)、4. 62~4. 34 (11H、m、CH₂ Ph、H-3、H-4a、H-2'、H-1a、H-3')、4. 30~4. 21 (2H、m、H-2、H-4')、3. 96 (1H、dd、J=9. 7、6. 2 Hz、h-5'a)、3. 90 (1H、dd、J=13. 3、3. 4 Hz、H-1b)、3. 82 (1H、dd、J=9. 8、9. 8 Hz、H-5'b)、3. 79~3. 71 (2H、m、H-1'a、H-4b)、3. 51 (1H、dd、J=13. 2、3. 9 Hz、H-1'b) ; ¹³C NMR (100. 6 MHz、CD₂Cl₂) : δ 137. 62、137. 27、136. 48、136. 29 (4 C_{i p s o})、129. 80~126. 56 (20 C_{A r})、102. 16 (C-5)、84. 25 (C-3')、82. 56 (C-2')、77. 07 (C-2)、74. 02、72. 74 (3 CH₂ Ph)、69. 75 (C-4)、67. 19 (C-5')、66. 82 (C-3)、65. 76 (C-4')、50. 41 (C-1)、49. 60 (C-1') ; MALDI-TOF MS : m/e 693 (M⁺+H)。分析値。C₃₇H₄₀O₉S₂ に対する計算値 : C、64. 14 ; H、5. 82。実測値 : C、64. 16 ; H、5. 73。

30

【0055】

1-((1', 4'-アンヒドロ-2', 3', 5'-トリ-*O*-ベンジル-4'-チオ-*L*-アラビニトール)-4'-*S*-イル)-2, 4-*O*-ベンジリデン-1-デオキシ-*D*-エリトリトール-3-硫酸エステル (24)

40

【0056】

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl₃ : MeOH、10 : 1 + 0. 1% Et₃N] により、無定形の固体を得た (40%)。[α]_D+14. 3° (c 1. 4、CH₂Cl₂) ; ¹H NMR (CD₂Cl₂) : δ 7. 49~7. 12 (20H、m、Ar)、5. 55 (1H、s、H-5)、4. 60 (1H、ddd、J=9. 8、5. 5、4. 5 Hz、H-3)、4. 55~4. 44 (5H、m、3 CH₂ Ph、H-2'、H-4a)、4. 42 (1H、dd、J=13. 3、2. 3 Hz、H-1a)、4. 39~4. 34 (2H、m、CH₂ Ph、H-3')、4. 28 (1H、dt、J=9. 8、2. 9 Hz、H-2)、4. 24と4. 14 (2H、2d、J=11. 9 Hz、CH₂ Ph)

50

、4. 10 (1H、d、 $J=13.4$ Hz、H-1' a)、3. 98~3. 90 (2H、m、H-4'、H-1 b)、3. 78 (1H、dd、 $J=10.5$ 、 10.5 Hz、H-4 b)、3. 67 (1H、dd、 $J=13.4$ 、 3.8 Hz、H-1' b)、3. 62 (1H、dd、 $J=9.9$ 、 8.7 Hz、H-5' a)、3. 53 (1H、dd、 $J=9.9$ 、 7.2 Hz、H-5' b)； ^{13}C NMR (100. 6 MHz、 CD_2Cl_2)： δ 137. 32、137. 26、136. 48、136. 25 (4 C_{ipso})、129. 79~126. 64 (20 C_{Ar})、102. 06 (C-5)、83. 96 (C-3')、82. 74 (C-2')、76. 93 (C-2)、73. 81、72. 97、72. 57 (3 CH_2Ph)、69. 59 (C-4)、67. 07 (C-5')、66. 36 (C-3)、66. 31 (C-4')、49. 96 (C-1)、48. 52 (C-1')。分析値。 $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{S}_2$ に対する計算値：C、64. 14；H、5. 82。実測値：C、64. 13；H、5. 74。

10

【0057】

1-((1', 4'-アンヒドロ-3'-O-ベンジル-4'-チオ-D-アラビニトール)-4'-S-イル)-2, 4-O-ベンジリデン-1-デオキシ-L-エリトリトール-3-硫酸エステル (26)

【0058】

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl_3 : MeOH、10 : 1 + 0. 1% Et₃N] により、無定形の固体を得た (32%)。 ^1H NMR (CD_2Cl_2)： δ 7. 49~7. 26 (10H、m、Ar)、6. 22 (1H、d、 $J=4.4$ Hz、2'-OH)、5. 54 (1H、s、H-5)、4. 96 (1H、br-s、H-2')、4. 64 (1H、d、 $J=11.6$ Hz、 CH_2Ph)、4. 64~4. 62 (1H、m、5'-OH)、4. 56 (1H、d、 $J=11.6$ Hz、 CH_2Ph)、4. 54~4. 48 (1H、m、H-3)、4. 46 (1H、dd、 $J=10.5$ 、 5.4 Hz、H-4 a)、4. 33~4. 25 (3H、m、H-3'、H-2、H-1' a)、4. 12 (1H、dd、 $J=13.5$ 、 2.6 Hz、H-1 a)、4. 12~4. 09 (1H、m、H-4')、4. 01 (1H、dd、 $J=13.5$ 、 3.4 Hz、H-1 b)、3. 92~3. 82 (2H、m、H-5' a、H-5' b)、3. 78 (1H、dd、 $J=10.5$ 、 10.1 Hz、H-4 b)、3. 67 (1H、dd、 $J=13.5$ 、 3.9 Hz、H-1' b)； ^{13}C NMR (100. 6 MHz、 CD_2Cl_2)： δ 136. 92、136. 73 (2 C_{ipso})、129. 97~126. 61 (10 C_{Ar})、102. 32 (C-5)、88. 45 (C-3')、76. 61 (C-2)、76. 22 (C-2')、72. 96 (CH_2Ph)、71. 24 (C-4')、69. 27 (C-4)、66. 96 (C-3)、60. 51 (C-5')、52. 43 (C-1')、48. 30 (C-1)；MALDI-TOF MS： m/e 513 (M^++H)。分析値。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}_2$ に対する計算値：C、53. 89；H、5. 51。実測値：C、53. 64；H、5. 34。

20

30

【0059】

1-((1', 4'-アンヒドロ-2', 3', 5'-トリ-O-ベンジル-4'-セレンノ-D-アラビニトール)-4'-Se-イル)-2, 4-O-ベンジリデン-1-デオキシ-L-エリトリトール-3-硫酸エステル (27)

40

【0060】

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl_3 : MeOH、15 : 1] により、無定形の固体を得た (86%)。NMRは、セレンウムステレオジェン中心で二つの異性体 (7 : 1) の存在を示した。これらの異性体は、分析HPLC [アセトニトリル/ H_2O] で分離した。分析値。 $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{O}_9\text{SSe}$ に対する計算値：C、59. 99；H、5. 45。実測値：C、59. 91；H、5. 44。

【0061】

1-((1', 4'-アンヒドロ-2', 3', 5'-トリ-O-ベンジル-4'-セレンノ-D-アラビニトール)-4'-Se-イル)-2, 4-O-ベンジリデン-1-デオ

50

キシ-D-エリトリトール-3-硫酸エステル (28)

【0062】

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl₃:MeOH、15:1] により、無定形の固体を得た (96%)。NMRは、セレンウムステレオジェン中心で二つの異性体 (3:1) の存在を示した。これらの異性体は、分析HPLC [アセトニトリル/H₂O] により分離した。分析値。C₃₇H₄₀O₉Seに対する計算値: C、59.99; H、5.45。実測値: C、59.91; H、5.37。

【0063】

1-((1', 4'-ジデオキシ-1', 4'-イミノ-D-アラビニトール)-4'-N-イル)-2, 4-O-ベンジリデン-1-デオキシ-L-エリトリトール-3-硫酸エステル (30)

【0064】

1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-D-アラビニトール (19) (100mg、0.7mmol) と2, 4-O-ベンジリデン-L-エリトリトール-1, 3-環状硫酸エステル (10) (235mg、1.2当量) の混合物を乾燥MeOH (0.5ml) に溶かし、無水K₂CO₃ (15mg) を加えた。混合物を油浴 (75℃) 中、Carries管内で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CH₂Cl₂:MeOH、4.5:1] により、無定形の固体を得た (219mg、72%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.53~7.30 (5H、m、Ar)、5.61 (1H、s、H-5)、4.53 (1H、dd、J=11.1、5.2Hz、H-4a)、4.25 (1H、m、H-2)、4.20 (1H、ddd、J=9.8、5.2、4.4Hz、H-3)、4.11 (1H、br-s、H-2')、3.99~3.84 (4H、m、H-1a、H-3'、H-5'a、H-5'b)、3.82 (1H、dd、J=10.7、9.8Hz、H-4b)、3.58 (1H、m、H-1'a)、3.55~3.42 (2H、m、H-1'b、H-4')、3.38 (1H、m、H-1b); ¹³C NMR (100.6MHz、CD₃OD): δ 138.72 (C_{ipso})、130.12 (C_{para})、129.21、127.39 (4C_{ortho+meta})、102.33 (C-5)、78.01 (C-4'、C-3'、C-2)、76.31 (C-2')、70.29 (C-4)、69.02 (C-3)、62.64 (C-1')、60.51 (C-5')、58.46 (C-1); MALDI-TOF MS: m/e 428 (M⁺+Na)、406 (M⁺+H); HRMS. C₁₆H₂₃O₉SN (M+H) に対する計算値: 406.1179。実測値: 406.1192。

【0065】

1-((1', 4'-ジデオキシ-1', 4'-イミノ-L-アラビニトール)-4'-N-イル)-2, 4-O-ベンジリデン-1-デオキシ-D-エリトリトール-3-硫酸エステル (31)

【0066】

1, 4-ジデオキシ-1, 4-イミノ-L-アラビニトール (16) (80mg、0.6mmol) 及び2, 4-O-ベンジリデン-D-エリトリトール-1, 3-環状硫酸エステル (7) (190mg、1.2当量) の混合物を乾燥MeOH (0.5ml) に溶かし、無水K₂CO₃ (10mg) を加えた。混合物を油浴 (75℃) 中、Carries管内で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CH₂Cl₂:MeOH、5:1] により、無定形の固体を得た (175mg、72%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 7.52~7.31 (5H、m、Ar)、5.62 (1H、s、H-5)、4.53 (1H、dd、J=10.9、5.2Hz、H-4a)、4.28 (1H、m、H-2)、4.20 (1H、ddd、J=9.7、5.1、4.6Hz、H-3)、4.14 (1H、br-s、H-2')、4.03 (1H、m、H-1a)、3.98~3.84 (3H、m、H-3'、H-5'a、H-5'b)、3.81 (1H、dd、J=10.9、10Hz、H-4b)、3.63 (1H、m、H-1'a)、3.55~3.42 (2H、m、H-1'b、H-4')、3.38 (1H、m、H-1b)

); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CD_3OD): δ 138.66 (C_{ipso})、130.15 (C_{para})、129.23、127.40 (4 $\text{C}_{\text{ortho+meta}}$)、102.34 (C-5)、77.81 (C-4'), 77.52 (C-3', C-2)、76.19 (C-2')、70.27 (C-4)、68.92 (C-3)、62.68 (C-1')、60.41 (C-5')、58.61 (C-1); MALDI-TOF MS: m/e 428 ($\text{M}^+ + \text{Na}$)、406 ($\text{M}^+ + \text{H}$)。

【0067】

5. 2. 5 実施例5ー 保護スルホニウム硫酸エステル(スキーム7~10)とアンモニウム硫酸エステル(スキーム13~14)を脱保護する一般操作法

保護化合物を $\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$ 、4:1 (3 ml) に溶解し、 H_2 (52 psi) 下、Pd-C (80 mg) と共に攪拌した。60時間後、反応混合物をセライトパッドでろ過し、その後、 MeOH で洗浄した。ろ液を合わせて濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

【0068】

1-((1', 4'-アンヒドロ-4'-チオ-D-アラビニトール)-4'-S-イル)-1-デオキシ-L-エリトリトール-3-硫酸エステル(1)

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 、7:3:1] により、無定形の固体を得た(67%)。 $[\alpha]_{\text{D}} + 2.1^\circ$ (c 0.48, MeOH) ; ^1H NMR (ピリジン- d_5): δ 5.25 (1H, ddd, $J=7.4, 3.8, 3.6$ Hz, H-3)、5.14~5.09 (2H, m, H-3', H-2')、5.00 (1H, m, H-2)、4.78 (1H, dd, $J=13.0, 4.9$ Hz, H-1a)、4.70 (1H, m, H-4')、4.63 (1H, dd, $J=13.0, 4.0$ Hz, H-1b)、4.61 (1H, dd, $J=11.8, 3.7$ Hz, H-4a)、4.53 (2H, m, H-5'a, H-5'b)、4.38 (1H, dd, $J=11.8, 3.8$ Hz, H-4b)、4.32 (2H, br-s, H-1'a, H-1'b) ; ^{13}C NMR (100.6 MHz, ピリジン- d_5): δ 79.14 (C-3)、79.06 (C-3')、78.18 (C-2')、72.30 (C-4')、67.44 (C-2)、62.05 (C-4)、59.98 (C-5')、52.46 (C-1)、50.35 (C-1')。HRMS. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_9\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) に対する計算値: 335.0471。実測値: 335.0481。

【0069】

1-((1', 4'-アンヒドロ-4'-チオ-D-アラビニトール)-4'-S-イル)-1-デオキシ-D-エリトリトール-3-硫酸エステル(23)

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [$\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ 、7:3:1] により、無定形の固体を得た(59%)。 $[\alpha]_{\text{D}} - 35.6^\circ$ (c 0.86, MeOH) ; ^1H NMR (ピリジン- d_5): δ 5.19 (1H, ddd, $J=8.0, 4.1, 3.6$ Hz, H-3)、5.17~5.12 (2H, m, H-2', H-3')、5.00 (1H, ddd, $J=8.0, 5.3, 4.1$ Hz, H-2)、4.83 (1H, dd, $J=13.0, 5.1$ Hz, H-1a)、4.78 (1H, m, H-4')、4.65 (1H, dd, $J=11.9, 3.8$ Hz, H-4a)、4.64~4.57 (2H, m, H-5'a, H-5'b)、4.53 (1H, dd, $J=13.0, 4.1$ Hz, H-1b)、4.40 (1H, dd, $J=11.9, 3.8$ Hz, H-4b)、4.29 (1H, dd, $J=12.7, 3.9$ Hz, H-1'a)、4.17 (1H, dd, $J=12.7, 2.6$ Hz, H-1'b) ; ^{13}C NMR (100.6 MHz, ピリジン- d_5): δ 79.46 (C-3)、79.38 (C-3')、78.94 (C-2')、71.94 (C-4')、67.52 (C-2)、62.02 (C-4)、60.26 (C-5')、52.64 (C-1)、51.01 (C-1')。HRMS. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_9\text{S}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) に対する計算値: 335.0471。実測値: 335.0486。

【0070】

1-((1', 4'-アンヒドロ-4'-チオ-L-アラビニトール)-4'-S-イル

)-1-デオキシ-D-エリトリトール-3-硫酸エステル(25)

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl₃:MeOH:H₂O、7:3:1] により、無定形の固体を得た(80%)。[α]_D+1.1°(c 1.5、MeOH); ¹H NMR (ピリジン-d₅): δ 5.23 (1H、ddd、J=7.4、3.8、3.7 Hz、H-3)、5.11 (1H、m、H-3')、5.10 (1H、m、H-2')、4.98 (1H、m、H-2)、4.76 (1H、dd、J=11.7、3.7 Hz、H-1a)、4.70 (1H、m、H-4')、4.63 (1H、dd、J=11.7、3.8 Hz、H-1b)、4.60 (1H、dd、J=11.8、3.7 Hz、H-4a)、4.51 (2H、m、H-5'a、H-5'b)、4.35 (1H、dd、J=11.8、4.0 Hz、H-4b)、4.31 (2H、m、H-1'a、H-1'b); ¹³C NMR (100.6 MHz、ピリジン-d₅): δ 79.38 (C-3、C-2')、78.41 (C-3')、72.51 (C-4')、67.63 (C-2)、62.23 (C-4)、60.21 (C-5')、52.60 (C-1)、50.57 (C-1')。HRMS. C₉H₁₈O₉S₂ (M+H) に対する計算値: 335.0471。実測値: 335.0466。

【0071】

1-((1', 4'-ジデオキシ-1', 4'-イミノ-D-アラビニトール)-4'-N-イル)-1-デオキシ-L-エリトリトール-3-硫酸エステル(2)

【0072】

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl₃:MeOH:H₂O、7:3:1] により、無定形の固体を得た(64%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 4.26~4.20 (2H、m、H-2、H-3)、4.15 (1H、m、H-2')、3.98 (1H、b r - s、H-3')、3.94~3.87 (3H、m、H-5'a、H-5'b、H-4a)、3.81 (1H、dd、J=12.0、3.5 Hz、H-4b)、3.74~3.62 (2H、m、H-1a、H-1'a)、3.49~3.42 (1H、m、H-1'b)、3.40~3.35 (1H、m、H-4')、3.15 (1H、m、H-1b); ¹³C NMR (100.6 MHz、CD₃OD): δ 81.17 (C-3)、78.27 (C-3')、77.86 (C-4')、76.19 (C-2')、68.07 (C-2)、62.57 (C-1')、61.67 (C-4)、60.72 (C-1、C-5')。HRMS. C₉H₁₈O₉SN (M+H) に対する計算値: 318.0859。実測値: 318.0863。

【0073】

1-((1', 4'-ジデオキシ-1', 4'-イミノ-L-アラビニトール)-4'-N-イル)-1-デオキシ-D-エリトリトール-3-硫酸エステル(32)

【0074】

粗生成物のカラムクロマトグラフィー [CHCl₃:MeOH:H₂O、7:3:1] により、無定形の固体を得た(77%)。¹H NMR (CD₃OD): δ 4.25 (1H、m、H-2)、4.23 (1H、m、H-3)、4.16 (1H、b r - s、H-2')、3.99 (1H、b r - s、H-3')、3.94~3.87 (3H、m、H-5'a、H-5'b、H-4a)、3.81 (1H、dd、J=12.1、3.6 Hz、H-4b)、3.77~3.64 (2H、m、H-1a、H-1'a)、3.55~3.39 (2H、m、H-1'b、H-4')、3.22 (1H、m、H-1b); ¹³C NMR (100.6 MHz、CD₃OD): δ 81.18 (C-3)、78.23 (C-3'、C-4')、76.10 (C-2')、68.05 (C-2)、62.66 (C-1')、61.88 (C-4)、60.49 (C-1、C-5')。HRMS. C₉H₁₈O₉SN (M+H) に対する計算値: 318.0859。実測値: 318.0856。

【0075】

前記の開示を考慮すると、当業者にとって明白であるように、本発明を実行する上で、その精神及び範囲から逸脱することなく、多くの変更及び修正が可能である。従って、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲によって規定された物質に従って解釈するものである

。

【0076】

参照文献：

1. Yoshikawa, M. et al. Tetrahedron Lett. 1997、38(48)、8367-8370.
2. Yoshikawa, M. et al. Chem. Pharm. Bull. 1998、46(8)、1339-1340.
3. Shimoda, H. et al. Journal of the Food Hygienic Society of Japan、1999、40(3)、198-205.
4. Goss, P. E. et al. Clinical Cancer Res. 1997、3、1077-1086.
5. Mohla, S. et al. Anticancer Res. 1990、10、1515-1522.
6. Goss, P. E. et al. Cancer Res. 1994、54、1450-1457.
7. Eames, J. et al. Tetrahedron Lett. 1998、39(10)、1247-1250.
8. Calvo-Flores, F. G. et al. J. Org. Chem. 1997、62、3944-3961.
9. Foster, A. B. et al. J. Chem. Soc. 1961、5005-5011.
10. MacDonald, D. L. et al. J. Am. Chem. Soc. 1956、78、3720-3722.
11. Yoshimura, Y. et al. J. Org. Chem. 1997、62、3140-3152.
12. Satoh, H. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998、8(9)、989-992.
13. Fleet, G. et al. Tetrahedron. 1986、42、5685-5692.

10

20

30

フロントページの続き

(72)発明者 ピント、ブライアン エム.

カナダ国 V 3 J 6 Y 9 ブリティッシュコロンビア州 コキトラム コロナ クレッセント
9 8 8

(72)発明者 ジョンストン、ブレア ディ.

カナダ国 V 6 N 2 K 4 ブリティッシュコロンビア州 バンクーバー ウェスト サーティフ
ォース アベニュー 3 2 3 8

(72)発明者 ガバミ、アフマド

カナダ国 V 3 K 3 M 8 ブリティッシュコロンビア州 コキトラム オースティン アベニュー
ー 1 0 5-5 4 4

審査官 富永 保

(58)調査した分野(Int.Cl., D B名)

CA/REGISTRY(STN)