

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7701375号
(P7701375)

(45)発行日 令和7年7月1日(2025.7.1)

(24)登録日 令和7年6月23日(2025.6.23)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 H	15/04 (2006.01)	C 0 7 H	15/04	F C S P
A 6 1 K	31/7028(2006.01)	A 6 1 K	31/7028	
A 6 1 K	39/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	39/002(2006.01)	A 6 1 K	39/002	
A 6 1 K	39/02 (2006.01)	A 6 1 K	39/02	
請求項の数 12 (全97頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願2022-561958(P2022-561958)	(73)特許権者	307010166	
(86)(22)出願日	令和3年11月10日(2021.11.10)		第一三共株式会社	
(86)国際出願番号	PCT/JP2021/041323		東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号	
(87)国際公開番号	WO2022/102652	(74)代理人	230104019	
(87)国際公開日	令和4年5月19日(2022.5.19)		弁護士 大野 聖二	
審査請求日	令和6年9月6日(2024.9.6)	(74)代理人	100149076	
(31)優先権主張番号	特願2020-188350(P2020-188350)		弁理士 梅田 慎介	
(32)優先日	令和2年11月11日(2020.11.11)	(74)代理人	100119183	
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		弁理士 松任谷 優子	
		(74)代理人	100162503	
			弁理士 今野 智介	
		(74)代理人	100144794	
			弁理士 大木 信人	
		(74)代理人	100155125	
			弁理士 池田 直俊	
				最終頁に続く

(54)【発明の名称】 新規アミノアルキルグルコサミニド4ーリン酸誘導体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

下記群から選ばれる化合物またはその製薬上許容される塩。

(3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-([(3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸、

(2S)-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-([(3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-(2→4)-3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-(2→6)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ)プロパン酸、

(2S)-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-([(3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-D-グルコピラヌロノシル-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ)プロパン酸、

6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-11-O-(3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-9-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカン酸、および

5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-10-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸。

【請求項 2】

(3R)-3-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸または製薬上許容される塩。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、および製薬上許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、および抗原を含む医薬組成物。

【請求項 5】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、抗原を組み合わせると同時に、または異なる時間に投与されるためのものである、医薬組成物。

【請求項 6】

抗原が、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、RSウイルス、エンテロウイルス、ロタウイルス、ノロウイルス、またはコロナウイルスを弱毒化したウイルス、不活化したウイルス、若しくはウイルス構成タンパクを組み換えたタンパク、または、スギ花粉、ヒノキ花粉、カバ花粉、ブタクサ花粉、アキノキリン草花粉、カナムグラ花粉、カモガヤ花粉、ホウレン草花粉、クロマツ花粉、ヒメガマ花粉、アカマツ花粉、キク花粉、ヨモギ花粉、チモシー花粉、Bermuda Grass花粉、Kentucky Grass花粉、Meadow Fescue Grass花粉、Orchard Grass花粉、Redtop Grass花粉、Perennial Ryegrass花粉、Sweet Vernal Grass花粉、アカザ花粉、ダニ、ネコ毛、鶏卵、牛乳、ピーナッツ、小麦粉、もしくはソバの抽出物からなる群より選択される 1 種以上である、請求項 4 または 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

ウイルス感染症、アレルギー疾患、細菌感染症及び細菌由来毒素、癌、または細胞内寄生性原虫に対する予防または治療のための、請求項 3 から 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

インフルエンザウイルス、コロナウイルス、RSウイルス、ノロウイルス、またはロタウイルス感染症に対する予防または治療のための、請求項 3 から 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

スギ花粉、ヒノキ花粉、カバ花粉、ブタクサ花粉 (Ragweed)、アキノキリン草花粉、カナムグラ花粉、カモガヤ花粉、ホウレン草花粉、クロマツ花粉、ヒメガマ花粉、アカマツ花粉、キク花粉、ヨモギ花粉、チモシー花粉、Bermuda Grass花粉、Kentucky Grass花粉、Meadow Fescue Grass花粉、Orchard Grass花粉、Redtop Grass花粉、Perennial Ryegrass花粉、Sweet Vernal Grass花粉、アカザ花粉 (Chenopodium album [White Goosefoot, Lamb's quarters])、ダニ、ネコ毛、鶏卵、牛乳、ピーナッツ、小麦粉、またはソバに起因するアレルギー疾患に対する予防または治療のための、請求項 3 から 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 3 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含む TLR4 活性化剤。

【請求項 11】

請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその製薬上許容される塩、または請求項 3 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含有する免疫活性化剤。

【請求項 1 2】

ワクチンアジュバントである請求項 1 1 の免疫活性化剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、免疫活性化作用を有する新規化合物に関する。特に、ワクチンまたはアレルギー免疫療法等の薬効を増強させる新規なアミノアルキルグルコサミニド 4-リン酸誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

感染症ワクチンには弱毒化ウイルスや不活化ウイルスが利用されてきたが、規格及び安全性の点から、ワクチン製剤中の抗原の純度を上げ、安全性の課題がより少ないワクチン製剤が開発されてきた。しかしこれに伴い、免疫原性が低下するという新たな課題が生じ、ワクチンの薬効を増強する目的でアジュバントが添加されるようになった（非特許文献 1）。

【0003】

1892年に発見されたグラム陰性菌細胞壁外膜の内毒素（エンドトキシン）は、現在ではリポ多糖（Lipopolysaccharide; LPS）と認識され、ショック症状や全身性の炎症反応を誘発する物質として知られている。一方で、少量のエンドトキシンは、いくつかの疾患で治療効果を示すことも知られている。ワクチン研究においては、エンドトキシンがワクチン効果を増強し得る可能性が1800年代から知られていた（非特許文献 2）。

【0004】

病原体関連分子パターン（Pathogen-Associated Molecular Patterns: PAMPs）を認識する受容体の存在は、1989年に提唱された（非特許文献 3）。この概念は哺乳動物のToll様受容体（Toll-Like Receptors: TLRs）の発見により裏付けられ、1998年には、LPSの受容体であるTLR4が発見された（非特許文献 4）。

【0005】

LPSの構成成分としてLipid Aが単離され、Lipid AがTLR4を介した細胞内シグナル伝達活性化に重要であることが発見された（非特許文献 5、6）。Monophosphoryl Lipid A (MPLA) は、1982年にSalmonella typhimuriumのLPS画分からスクリーニングされ（非特許文献 7）、注射型ワクチンのアジュバントとして開発され、子宮頸がん予防ワクチンやB型肝炎ワクチンなどで使用されている。これらのワクチン製剤では、MPLAが免疫活性化作用を示し、血中抗ウイルス抗原特異的IgG産生を増強することで薬効を向上することが示されている。またMPLAはアレルギー免疫療法（Allergen Immunotherapy; AIT）での有用性も確認されており、アレルギー特異的IgGを短期間で誘導することで、アレルギー症状を抑制することが示されている（非特許文献 8）。

【0006】

多くのヒト病原体では、粘膜を介した感染経路が知られており、ウイルスや細菌に対する粘膜での感染防御には、粘膜面に存在する分泌型IgAが重要である（非特許文献 9）。しかし、一般的な注射型の感染症ワクチンは粘膜IgAを効率的に誘導できない。一方で、粘膜を介した免疫では粘膜IgAが効率的に誘導されるため、粘膜ワクチンの開発が精力的に行われてきた（非特許文献 10）。しかし、臨床応用する上では技術的ハードルがあり、上市されたワクチンはわずかである。臨床応用のための技術の一つとしてアジュバントの重要性が挙げられている（非特許文献 11）。

【0007】

AITは、アレルギー性鼻炎の原因となるアレルギーを皮下投与〔皮下免疫療法（Subcutaneous Immunotherapy; SCIT）〕することで、アレルギー症状を緩和する治療法として発見された（非特許文献 12）。AITのメカニズムとしては、誘導されたアレルギー特

10

20

30

40

50

異的IgG、特にIgG4が、アレルゲンを捕捉することで、マスト細胞等のエフェクター細胞上のIgEへのアレルゲンの結合が競合阻害されることが想定されている（非特許文献13－15）。特に、ネコ抗原に対するアレルゲン特異的IgG4製剤を投与することで、ネコ抗原によるアレルギー性鼻炎症状が改善した臨床成績から（非特許文献16）、AITでも誘導されるアレルゲン特異的IgG4がAIT薬効発現の主要メカニズムであることが強く示唆されている。

【0008】

SCITでは毎週1回程度の皮下投与を通常3－5年間継続する必要性や、重篤な全身性アレルギー反応誘発リスクが指摘されており、汎用化の課題となっている（非特許文献17）。そこで、より高い安全性を指向したAITとして、舌下免疫療法（Sublingual Immunotherapy; SLIT）が検討され、舌下投与製剤が2011年にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration; FDA）に承認された。その後、安全性に加えて利便性が高いことから、様々なアレルゲンに対するSLITが急速に普及している。一方、SLITによる治療期間も3－5年と長期に渡るため、より短期間での治療効果発現及び高い薬効にアンメットニーズがある。

【0009】

食物アレルギーを対象としたAITは、特に安全性の懸念が高いためSCITは行われませんが、その代替として経口免疫療法（Oral Immunotherapy; OIT）が検討されている。ピーナッツ抗原を用いたOITとSLITの比較試験も複数行われており、一般的にOITは薬効面で優れ、SLITは安全性面で優れていることが特徴として認識されている。しかし、より高い安全性かつ高い薬効にアンメットニーズがあり、そのひとつとしてSLIT製剤用の粘膜免疫活性化剤（アジュバント）の開発が期待されている（非特許文献18）。

【0010】

Lipid A類縁化合物としては、CRX-527が知られている（特許文献1）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【文献】WO1998/50399

【非特許文献】

【0012】

【文献】McKee AS, et al. BMC biology. 2010;8:37.

【文献】Arakawa T. Expert review of vaccines. 2011;10(1):1-5.

【文献】Janeway CA, Jr. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology. 1989;54 Pt 1:1-13.

【文献】Poltorak A, et al. Science. 1998;282(5396):2085-8.

【文献】Luderitz O, Galanos C, Lehmann V, Nurminen M, Rietschel ET, Rosenfelder G, et al. The Journal of infectious diseases. 1973;128:Suppl:17-29.

【文献】Mata-Haro V, et al. Science. 2007;316(5831):1628-32.

【文献】Qureshi N, et al. The Journal of biological chemistry. 1982;257(19):1808-15.

【文献】Drachenberg KJ, et al. Allergy. 2001;56(6):498-505.

【文献】McGhee JR, Fujihashi K. PLoS biology. 2012;10(9):e1001397.

【文献】Lycke N. Nature reviews Immunology. 2012;12(8):592-605.

【文献】Holmgren J, Czerkinsky C. Nature medicine. 2005;11(4 Suppl):S45-53.

【文献】Noon L. Lancet. 1911;177(4580):1572-3.

【文献】Shamji MH, Durham SR. The Journal of allergy and clinical immunology. 2017;140(6):1485-98.

【文献】Larsen JN, et al. Drug discovery today. 2016;21(1):26-37.

【文献】Akdis M, Akdis CA. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;133(3):621-31.

10

20

30

40

50

【文献】 Orengo JM, et al. Nature communications. 2018;9(1):1421.

【文献】 CSM update: desensitizing vaccines. Committee on the safety of medicines. Br Med J. 1986;293:948.

【文献】 Nowak-Wegrzyn A, et al. Current opinion in allergy and clinical immunology. 2019;19(6):606-13.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、TLR4活性化作用を有し、ワクチンまたはアレルギー免疫療法における免疫活性化剤またはアジュバントとして使用可能な新規な化合物またはその製薬上許容される塩を提供するものである。

10

【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明は、次の(1)～(15)に関する。

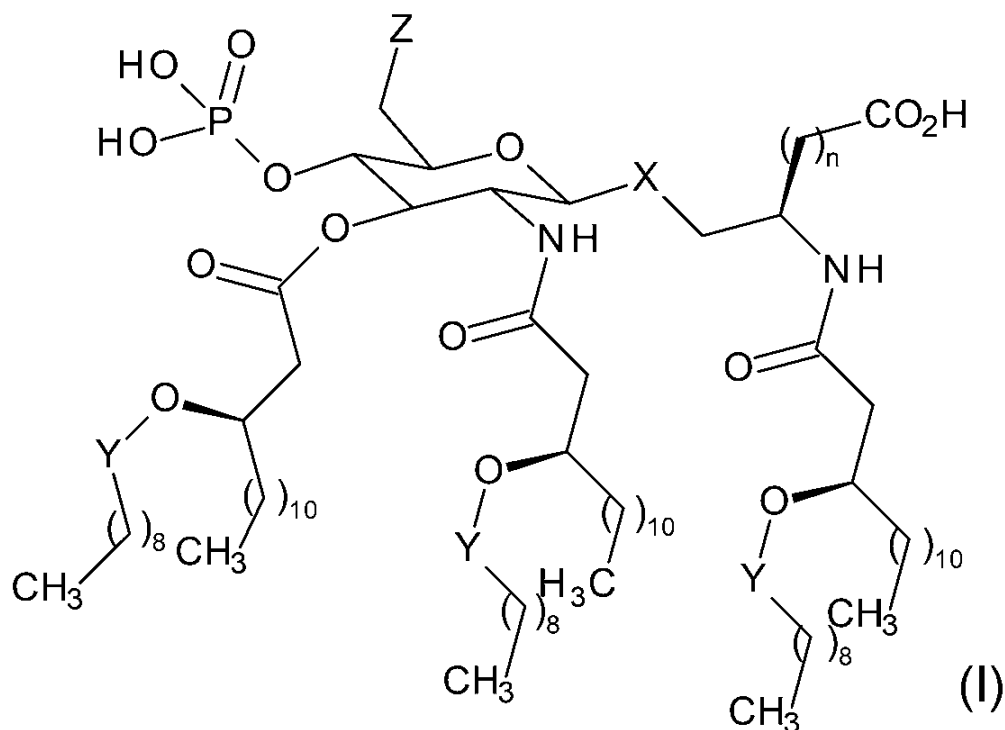
【0015】

(1) 一般式(I)

【0016】

【化1】

20



30

40

【0017】

[式(I)中、

Xは、酸素原子またはCH₂を示し、

Yは、CH₂、またはC=Oを示し、

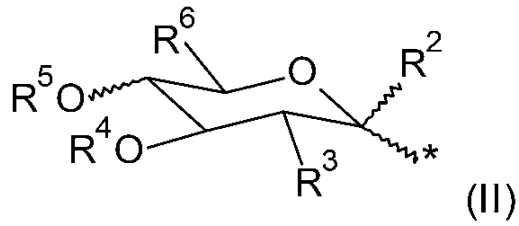
Zは、ハロゲン原子、またはOR¹を示し、

R¹は、水素原子、または下記式(II)を示し、

【0018】

50

【化 2】



10

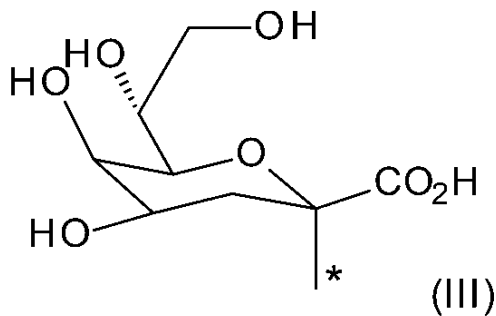
【0019】

[式 (I I) 中、

 R^2 は、水素原子、またはカルボキシ基を示し、 R^3 は、水素原子、ヒドロキシ基、またはアセチルアミノ基を示し、 R^4 は、水素原子、または下記式 (I I I) を示し、

【0020】

【化 3】



20

【0021】

 R^5 は、水素原子、またはリン酸基を示し、 R^6 は、ヒドロキシメチル基、リン酸メチル基、カルボキシ基、または (1 S) - 1, 2-ジヒドロキシエチル基を示す] n は、0 または 1 を示す]

で表される化合物またはその製薬上許容される塩。

(但し、 X が酸素原子を示し、 n が 0 を示し、 Z が OR^1 を示し、 R^1 が水素原子を示す化合物は除く。)

【0022】

(2) 上記式 (I) において、

 X が、酸素原子または CH_2 を示し、 Y が、 $C=O$ を示し、 Z が、下記式 (I V) を示し、

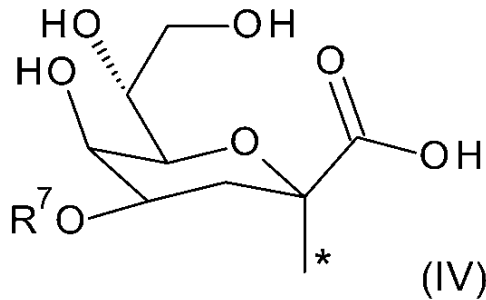
【0023】

30

40

50

【化 4】



10

【 0 0 2 4 】

[式 (I V) 中、

 R^7 は、水素原子、または上記式 (I I I) を示す] n が、0 または 1 を示す、

(1) に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

(但し、 X が CH_2 を示し、 n が 1 を示し、 R^7 が上記式 (I I I) を示す化合物は除く。)

20

【 0 0 2 5 】

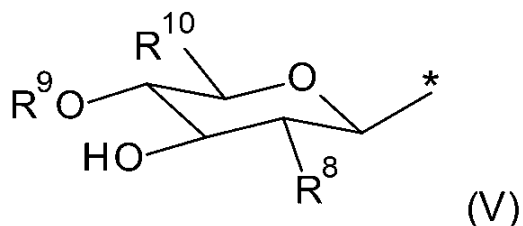
(3) 上記式 (I) において、

 X が、酸素原子を示し、 Y が、 $C=O$ を示し、 Z が、下記式 (V) を示し、

【 0 0 2 6 】

【化 5】

30



【 0 0 2 7 】

[式 (V) 中、

 R^8 は、ヒドロキシ基、またはアセチルアミノ基を示し、 R^9 が、水素原子、またはリン酸基を示し、 R^{10} が、ヒドロキシメチル基、リン酸メチル基、またはカルボキシ基を示す] n が、0 を示す、

(1) に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

【 0 0 2 8 】

(4) 下記群から選ばれるいずれか 1 つの化合物またはその製薬上許容される塩。

(3R)-3-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-{{[3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフ

50

オノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸、

(2S)-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-{[3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2→4)-3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2→6)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ}プロパン酸、

(2S)-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-{[3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-D-グルコピラヌロノシル-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ}プロパン酸、

6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-11-O-(3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-9-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート、および

5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-10-O-(3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸。

【0029】

(5) (3R)-3-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-{[3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸またはその製薬上許容される塩。

【0030】

(6) (1) から (5) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

【0031】

(7) (1) から (5) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩および抗原を含有する医薬組成物。

【0032】

(8) (1) から (5) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩と、抗原を組み合わせて同時に、または異なる時間に投与されることを特徴とする医薬組成物。

【0033】

(9) 抗原が、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、RSウイルス、エンテロウイルス、ロタウイルス、ノロウイルス、またはコロナウイルス等を弱毒化したウイルス、不活化したウイルス、若しくはウイルス構成タンパクを組み換えたタンパク、スギ花粉、ヒノキ花粉、カバ花粉、ブタクサ花粉、アキノキリン草花粉、カナムグラ花粉、カモガヤ花粉、ホウレン草花粉、クロマツ花粉、ヒメガマ花粉、アカマツ花粉、キク花粉、ヨモギ花粉、チモシー花粉、Bermuda Grass花粉、Kentucky Grass花粉、Meadow Fescue Grass花粉、Orchard Grass花粉、Redtop Grass花粉、Perennial Ryegrass花粉、Sweet Vernal Grass花粉、アカザ花粉、ダニ、ネコ毛、鶏卵、牛乳、ピーナッツ、小麦粉、およびソバからなる群より選択される1種以上である、(7) または (8) に記載の医薬組成物。

【0034】

(10) ウイルス感染症、アレルギー疾患、細菌感染症及び細菌由来毒素、癌、または細胞内寄生性原虫に対する予防または治療のための、(6) から (9) のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0035】

(11) インフルエンザウイルス、コロナウイルス、RSウイルス、ノロウイルス、または

10

20

30

40

50

口タウウイルス感染症に対する予防または治療のための、(6) から (9) のいずれか1つに記載の医薬組成物。

【0036】

(12) スギ花粉、ヒノキ花粉、カバ花粉、ブタクサ花粉 (Ragweed)、アキノキリン草花粉、カナムグラ花粉、カモガヤ花粉、ホウレン草花粉、クロマツ花粉、ヒメガマ花粉、アカマツ花粉、キク花粉、ヨモギ花粉、チモシー花粉、Bermuda Grass花粉、Kentucky Grass花粉、Meadow Fescue Grass花粉、Orchard Grass花粉、Redtop Grass花粉、Perennial Ryegrass花粉、Sweet Vernal Grass花粉、アカザ花粉 (Chenopodium album [White Goosefoot、Lamb's quarters])、ダニ、ネコ毛、鶏卵、牛乳、ピーナッツ、小麦粉、またはソバに起因するアレルギー疾患に対する予防または治療のための、(6) から (9) のいずれか1つに記載の医薬組成物。

10

【0037】

(13) (1) から (5) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有するTLR4活性化剤。

【0038】

(14) (1) から (5) のいずれか1つに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する免疫活性化剤。

【0039】

(15) ワクチンアジュバントである (14) の免疫活性化剤。

20

【発明の効果】

【0040】

本発明のアミノアルキルグルコサミニド4-リン酸誘導体またはその製薬上許容される塩は、TLR4活性化作用を有し、ウイルス感染症、アレルギー疾患、細菌感染症及び細菌由来毒素、癌、または細胞内寄生性原虫による疾患の予防または治療に有効である。

【図面の簡単な説明】

【0041】

【図1】実施例2(2e)に記載の化合物を、卵白アルブミンと同時に舌下投与した後の、血中卵白アルブミン特異的IgG濃度の経時的变化を示す。

【図2】実施例2(2e)に記載の化合物を、卵白アルブミンと同時に舌下投与した後の、血中卵白アルブミン特異的IgA濃度の経時的变化を示す。

30

【図3】実施例2(2e)に記載の化合物を、スギ花粉抗原抽出エキスと同時に舌下投与した後の、血中スギ花粉抗原特異的IgG価の経時的变化を示す。

【図4】実施例2(2e)に記載の化合物を、ダニ抗原抽出エキスと同時に舌下投与した後の、血中ダニ抗原抽出エキス特異的IgG価の経時的变化を示す。

【図5】実施例2(2e)に記載の化合物を、ブタクサ花粉抗原抽出エキスと同時に舌下投与した後の、血中ブタクサ花粉抗原抽出エキス特異的IgG価の経時的变化を示す。

【図6】実施例2(2e)に記載の化合物を、チモシー花粉抗原抽出エキスと同時に舌下投与した後の、血中チモシー花粉抗原抽出エキス特異的IgG価の経時的变化を示す。

【図7】実施例2(2e)に記載の化合物を、ピーナッツ抗原抽出エキスと同時に舌下投与した後の、血中ピーナッツ抗原抽出エキス特異的IgG価の経時的变化を示す。

40

【図8】実施例2(2e)に記載の化合物を、牛乳抗原と同時に舌下投与した後の、血中牛乳抗原特異的IgG価の経時的变化を示す。

【図9】実施例24に記載の化合物を、スギ花粉抗原と同時に舌下投与した後の、血中抗Cry j 1 IgG濃度を示す。

【図10】実施例24に記載の化合物を、スギ花粉抗原と同時に舌下投与した後の、血中抗Cry j 1 IgA濃度を示す。

【図11】実施例24に記載の化合物を、スギ花粉抗原と同時に舌下投与した後の、鼻腔洗浄液中抗Cry j 1 IgA濃度を示す。

【図12】実施例24に記載の化合物を、スギ花粉抗原と同時に舌下投与した後の、頸部リンパ節免疫細胞から、Cry j 1刺激により産生されたIL-10量を示す。

50

【図 1 3】実施例 24 に記載の化合物を、スギ花粉抗原と同時に舌下投与した後の、頸部リンパ節免疫細胞から、Cry j 1 刺激により産生された IFN- γ 量を示す。

【図 1 4】実施例 24 に記載の化合物を、スギ花粉抗原と同時に舌下投与した後の、頸部リンパ節免疫細胞から、Cry j 1 刺激により産生された IL-4 量を示す。

【図 1 5】抗 Cry j 1 IgE を介した、Cry j 1 刺激によるマスト細胞脱顆粒量を示す。

【図 1 6】Cry j 1 濃度依存的なマスト細胞脱顆粒量を示す。

【図 1 7】実施例 24 に記載の化合物を、スギ花粉抗原と同時に舌下投与した後の、血中 IgG の、Cry j 1 によるマスト細胞脱顆粒反応の阻害作用を示す。

【図 1 8】実施例 2(2e) に記載の化合物を、新型コロナウイルス Receptor Binding Domain (RBD) の組み換えタンパクと同時に舌下投与した後の、血中抗 RBD IgG 濃度を示す。

【図 1 9】実施例 2(2e) に記載の化合物を、組み換え RBD タンパクと同時に舌下投与した後の、血中抗 RBD IgA 濃度を示す。

【図 2 0】実施例 2(2e) に記載の化合物を、組み換え RBD タンパクと同時に舌下投与した後の、鼻腔洗浄液中抗 RBD IgA (OD) を示す。

【図 2 1】実施例 2(2e) に記載の化合物を、新型コロナウイルス組み換え RBD タンパクと同時に舌下投与した後の、鼻腔洗浄液の、組み換え RBD タンパクと組み換え hACE2 タンパクの結合阻害活性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0042】

本発明において、「*」は炭素原子または酸素原子との結合部位を示す。

【0043】

本発明の式 (II) 中の「波線」は、置換基がアキシャル位またはエクソリアル位のいずれかに存在することを示す。

【0044】

本発明において、「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である。好適にはフッ素原子である。

【0045】

次に、一般式 (I) における好適な置換基について説明する。

【0046】

X は、好適には酸素原子である。

【0047】

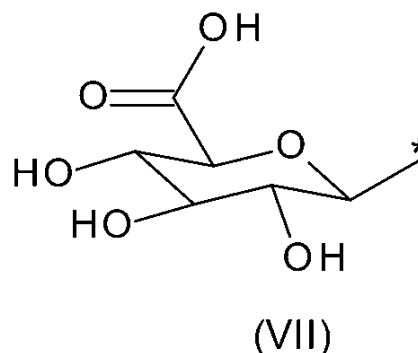
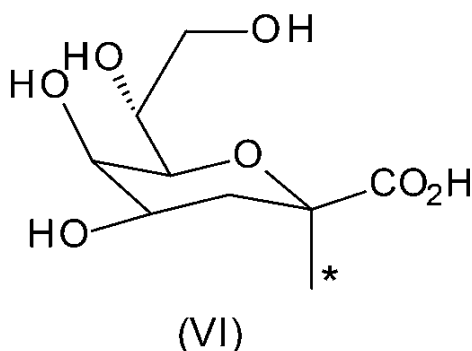
Y は、好適には C=O である。

【0048】

Z は、好適には下記 (VI) または (VII) である。

【0049】

【化 6】



10

20

30

40

50

【0050】

nは、好適には1である。

【0051】

X、Y、Zおよびnの好適な組み合わせは、Xが酸素原子であり、YがC=Oであり、Zが上記(VI)であり、nが1である。

【0052】

X、Y、Zおよびnの別の好適な組み合わせは、Xが酸素原子であり、YがC=Oであり、Zが上記(VII)であり、nが0である。

【0053】

本発明の好適な化合物は、(3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-([3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸またはその製薬上許容される塩である。

10

【0054】

本発明の好適な化合物は、(2S)-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-3-([3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)プロパン酸またはその製薬上許容される塩である。

20

【0055】

本発明の好適な化合物は、(2S)-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-3-([3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-D-グルコピラヌロシル-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)プロパン酸またはその製薬上許容される塩である。

【0056】

本発明の好適な化合物は、6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-11-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-9-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカン酸またはその製薬上許容される塩である。

30

【0057】

本発明の好適な化合物は、5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2,3,4,6-テトラデオキシ-10-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸またはその製薬上許容される塩である。

【0058】

本発明のより好適な化合物は、(5) (3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-([3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 メグルミンである。

40

【0059】

本発明のより好適な化合物は、(5) (3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-([3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 ナトリウムである。

【0060】

本発明の一般式(I)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、医薬において、有効成分または添加剤のいずれとしても使用することができる。有効成分または添加

50

剤のいずれとして取り扱うかは各国における法律にしたがう。

【0061】

本発明の一般式（I）で表される化合物は、所望によりその製薬上許容される塩とすることができる。その製薬上許容される塩とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式（I）で表される化合物は、塩基と反応させることにより塩とすることができる。

【0062】

例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩；セーブチルアミン塩、セーオクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N'－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、N－ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩、メグルミン塩のような有機塩等のアミン塩等を挙げることができる。好適には、メグルミン塩及びナトリウム塩であり、より好適にはメグルミン塩である。

【0063】

本発明の一般式（I）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の化合物または塩に包含される。

【0064】

本発明の一般式（I）で表される化合物又はその製薬上許容される塩は、溶媒中に放置されたり、または、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の化合物または塩に包含される。

【0065】

また、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である一般式（I）で表される化合物に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして一般式（I）で表される化合物に変化する化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして一般式（I）で表される化合物に変化する化合物は、「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」として本発明に包含される。

【0066】

上記プロドラッグとしては、一般式（I）で表される化合物にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキサレン－4－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、セーブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、一般式（I）で表される化合物にヒドロキシ基が存在する場合には、そのヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、そのヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。）等が挙げられる。また、一般式（I）で表される化合物にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、又はメチルアミド化された化合物等である。）等が挙げられる。

【0067】

本発明におけるプロドラッグは公知の方法によって一般式（I）で表される化合物から製造することができる。また、本発明におけるプロドラッグは、広川書店1990年刊「医

10

20

30

40

50

薬品の開発」第7巻分子設計163頁～198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(I)で表される化合物に変化するものも含まれる。

【0068】

本発明の一般式(I)で表される化合物またはその製薬上許容される塩においては、全ての立体異性体が包含される。

【0069】

本発明の一般式(I)で表される化合物またはその製薬上許容される塩においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式(I)で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。

【0070】

本発明の一般式(I)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、このような化合物を構成する原子の1つ以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素(^2H)、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)又は炭素-14(^{14}C)などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、および診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に包含されるものとする。

【0071】

本発明において、「抗原」とは、免疫反応を誘導する物質の総称を意味する。特にアレルギー反応を引き起こす抗原を含んだ物質を指して「アレルゲン」ということもある。抗原またはアレルゲンとしては、弱毒化ウイルス、不活化ウイルス、ウイルス構成タンパクを組み換えたタンパク、各種花粉、昆虫、生き物、および食品等が知られている。例えば、インフルエンザウイルス、コロナウイルス、RSウイルス、ノロウイルス、またはロタウイルスを弱毒化したウイルス、不活化したウイルス、若しくはウイルス構成タンパクを組み換えたタンパク、インフルエンザウイルス、アデノウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、RSウイルス、エンテロウイルス、ロタウイルス、ノロウイルス、またはコロナウイルス等を弱毒化したウイルス、不活化したウイルス、若しくはウイルス構成タンパクを組み換えたタンパク、スギ花粉、ヒノキ花粉、カバ花粉、ブタクサ花粉(Ragweed)、アキノキリン草花粉、カナムグラ花粉、カモガヤ花粉、ホウレン草花粉、クロマツ花粉、ヒメガマ花粉、アカマツ花粉、キク花粉、ヨモギ花粉、チモシー花粉(Timothy Grass)、Bermuda Grass花粉、Kentucky Grass花粉、Meadow Fescue Grass花粉、Orchard Grass花粉、Redtop Grass花粉、Perennial Ryegrass花粉、Sweet Vernal Grass花粉、アカザ花粉(Chenopodium album [White Goosefoot, Lamb's quarters])、ダニ、ネコ毛、鶏卵、牛乳、ピーナッツ、小麦粉、ソバ等が挙げられる。

【0072】

アレルゲンとしては、より詳細には、例えば、スギ花粉(Cry j 1、Cry j 2、Cry j 3)、ヒノキ花粉(Cha o 1、Cha o 2、Cha o 3)、カバ花粉(Bet v 1、Bet v 2、Bet v 3、Bet v 4、Bet v 6、Bet v 7、Bet v 8)、ブタクサ花粉(Short Ragweed花粉、Amb a 1、Amb a 2、Amb a 3、Amb a 4、Amb a 5、Amb a 6、Amb a 7、Amb a 8、Amb a 9、Amb a 10、Amb a 11、Amb a 12)、アキノキリン草花粉、カナムグラ花粉、カモガヤ花粉、ホウレン草花粉、クロマツ花粉、ヒメガマ花粉、アカマツ花粉、キク花粉、ヨモギ花粉、チモシー花粉(Timothy Grass、Phl p 1、Phl p 2、Phl p 4、Phl p 5、Phl p 6、Phl p 7、Phl p 11、Phl p 12、Phl p 13)、Bermuda Grass花粉(Cyn d 1)、Kentucky Grass花粉(Poa p 1、Poa p 5、Poa p 9)、Meadow Fescue Grass花粉(Fes e 1、Fes e 3、Fes e 4、Fes e 5)、Orchard Grass花粉(Dac g 1、Dac g 2、Dac g 5)、Redtop Grass花粉(Agr a 1)、Perennial Ryegrass花粉(Lol p 1、Lol p 2、Lol p 3、Lol p 5、Lol p 9)、Sweet Vernal Grass花粉(Ant o

1)、アカザ花粉 (Chenopodium album [White Goosefoot、Lamb's quarters]、Che a 1、Che a 2、Che a 3)、ダニ (Der f 1、Der f 2、Der f 3 ~ 39、Der p 1、Der p 2、Der p 3 ~ 38)、ネコ毛、鶏卵 (Gal d 1、Gal d 2、Gal d 3、Gal d 4、Gal d 5)、牛乳 (Bos d 4、Bos d 5、Bos d 6、Bos d 7、Bos d 8、Bos d 9、Bos d 10、Bos d 11、Bos d 12)、ピーナッツ (Ara h 1、Ara h 2、Ara h 3、Ara h 4、Ara h 5、Ara h 6、Ara h 7、Ara h 8、Ara h 9、Ara h 10、Ara h 11、Ara h 12、Ara h 13、Ara h 14、Ara h 15、Ara h 16、Ara h 17)、小麦粉 (Tri a 14、Tri a 15、Tri a 19、Tri a 20、Tri a 21、Tri a 26、Tri a 28、Tri a 29、Tri a 30、Tri a 36)、またはソバ等若しくはそれらからの抽出アレルゲンエキスを利用することができる。

10

【0073】

本発明において、「ウイルス感染症」とは、ウイルスを飲み込む、または吸い込む、虫に刺される、外傷または性的接触等を通じてウイルスに感染した状態をいい、ウイルスに感染したことに由来する疾患を発症した状態も含む。

【0074】

本発明において、「アレルギー疾患」とは、体内にアレルゲンが侵入することによって起こる免疫反応に基づく生体に対する全身的または局所的な病態を意味する。アレルギー疾患としては、例えば、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー疾患、またはアトピー性皮膚炎等が挙げられる。

【0075】

アレルギーによる反応としては、即時型アレルギー反応と非即時型アレルギー反応に分類できる。即時型アレルギー反応は、皮膚・腸粘膜・気管支粘膜・鼻粘膜・結膜などに存在するマスト細胞とIgE抗体が結合した状態で抗原と出会うことにより、マスト細胞からヒスタミン、ロイコトリエン等の化学伝達物質が放出され引き起こされるものをいう。非即時型アレルギー反応は、IgE抗体に依存しない反応であり、T細胞が関与している可能性が示唆されている。

20

【0076】

「Ig」とは、免疫グロブリン (Immunoglobulin) の略であり、抗体のことである。抗体とはB細胞が産生・放出するタンパク質で、体内に侵入した病原体などの異物に結合する。

30

【0077】

「IgE」とは、ヒト血清免疫グロブリンの一種であり、特にアレルギー反応等に関与する。

【0078】

アレルギー疾患に対する対処法、及び主な治療法としては、原因抗原の回避またはその除去、抗アレルギー薬等による薬物療法、及びアレルゲン免疫療法 (AIT) が知られている。

【0079】

本発明において、「TLR4」とは、Toll様受容体4 (Toll-Like Receptor 4) を意味し、病原体に特徴的な分子を認識する受容体である。TLR4を活性化することにより、抗原に対する特異的IgG及びIgA誘導が促進されることが知られている。

40

【0080】

「IgG」とは、ヒト血清免疫グロブリンの一種であり、危険因子の無毒化、白血球やマクロファージによる抗原・抗体複合体の認識に関与する。

【0081】

「IgA」とは、ヒト血清免疫グロブリンの一種であり、血清中以外にも、鼻汁、唾液、母乳、腸液等に多く存在し、粘膜免疫に関与する。

【0082】

本発明において「アジュバント」とは、抗原もしくはアレルゲンと同時にしくは連続して投与し、抗原もしくはアレルゲンに対する免疫反応を高めるために使用される物質を意

50

味する。

【0083】

本発明において、「治療」とは、ウイルス感染症、アレルギー疾患、細菌感染症及び細菌由来毒素、癌、または細胞内寄生性原虫による疾患を発症した患者において、これら疾患の臨床症状の回復、寛解、緩和及び／又は悪化の遅延を意味する。

【0084】

本発明において、「予防」とは、ウイルス感染症、アレルギー疾患、細菌感染症及び細菌由来毒素、癌、または細胞内寄生性原虫による疾患の発症率を低減することを意味する。予防は、ウイルス感染症、アレルギー疾患、細菌感染症及び細菌由来毒素、癌、または細胞内寄生性原虫による疾患の進行のリスクの低下、あるいはそれら疾患の重症化の低減を含む。本発明は、人の防御免疫反応を誘導することから上記疾患の予防に効果を示す。

【0085】

本発明の一般式（I）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与が挙げられる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

【0086】

錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の潤沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。

【0087】

丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

【0088】

坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等が挙げられる。

【0089】

注射剤または舌下液として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、滅菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等が挙げられる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでもよい。

【0090】

また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

上記製剤に含まれる化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中0.5から70重量%、好ましくは1から30重量%含む。

【0091】

その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1日あたり、上限として10mg（好ましくは1mg）であり、下限として0.001mgを成人に対して、1日当り0から3回症状に応じて投与することが望ましい。

【0092】

次に、一般式（I）で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。

【0093】

本発明の一般式（I）で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC., 1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc., 1989年等に記載された方法がある。

【0094】

その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、または、当該官能基に容易に変換可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。

【0095】

このような官能基としては、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、およびカルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、T.W. GreeneおよびP.G. Wuts著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、John Wiley & Sons, Inc., 2006年)」に記載の保護基がある。

【0096】

保護基又は当該官能基に容易に変換可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

【0097】

このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に変換することにより、所望の化合物を得ることができる。

【0098】

また、化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料ないし中間体の段階で特定の基を導入し、あるいは得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

【0099】

以下において、化合物を示すために、各反応式中に示される化合物の番号を用いる。すなわち、「(1)」等と称する。また、これ以外の番号の化合物についても同様に記載する。

下記のA～C法において、式中、X、Y、nは、前記と同義である。

【0100】

本項、実施例および表で用いる略号は、次のような意義を有する。

Ac: アセチル基、Bn: ベンジル基、Boc: tert-ブトキシカルボニル基、Cbz: ベンジルオキシカルボニル基、CDCl₃: 重クロロホルム、CD₃OD: 重メタノール、D₂O: 重水、DMSO: ジメチルスルホキシド、TBDPS: tert-ブチルジフェニルシリル基、TES: トリエチルシリル基、R: (3R)-3-(デカノイルオキシ) テトラデカノイル、R': (3R)-3-(デシルオキシ) テトラデカノイル。

10

20

30

40

50

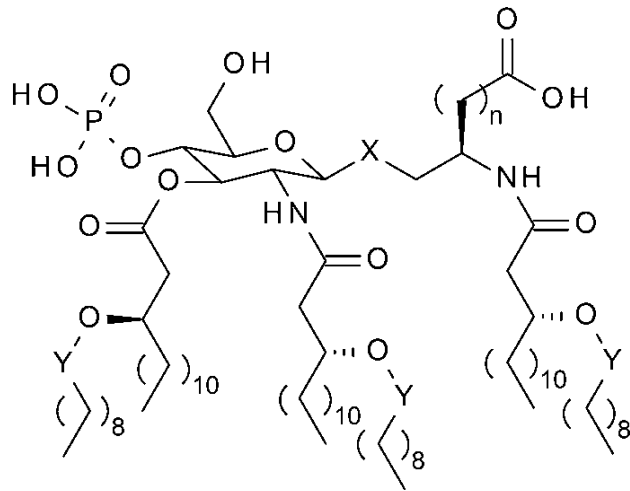
【 0 1 0 1 】

A 法

本発明の(1)で表される化合物またはその製薬上許容させる塩は、以下に記載する A 法に従って製造することができる。

【 0 1 0 2 】

【化 7】



(1)

【 0 1 0 3 】

10

20

30

40

50



1) (5a) or (6a), n-BuLi
 2) Zn
 3) TrocCl
 4) TsNHNH₂
 5) deprotection, oxidation
 6) Pd-C / H₂
 7) BnBr
 8) Me₂C(OMe)₂, H⁺
 9) (4a)

(3a)

(7a)

- 1) H^+
- 2) (4a)
- 3) Zn
- 4) (4a)
- 5) TBDPSCI
- 6) $(\text{BnO})_2\text{PN}(\text{i-Pr})_2$
tetrazole ; m-CPBA
- 7) TBAF, AcOH

$$\text{BnO}-\text{P}(\text{O})(\text{BnO})-\text{O}-\text{[Bicyclic Core]}-\text{OH}$$

$$\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Y}$$

$$\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Y}$$

$$\xrightarrow{1) \text{ Pd-C / H}_2}$$

A-3

(1)

本工程はXが酸素原子の場合、(1a)に対して、氷冷下、ルイス酸を用いた(2a)とのグリコシレーションを行い、(7a)を製造する工程である。(1a)を合成するための好適な出発原料は、Imotoらの報告(Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1545-1548)に記載の手順を使用して、グルコサミン塩酸塩から調製することができるアリル 2-デオキシ-4, 6-O-(1-メチルエチリデン)-2-{[(2, 2, 2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}- α -D-グルコピラノシドである。

50

(A-1' 工程)

本工程はXが炭素原子の場合、(3a)からアルキン(5a)または(6a)との炭素-炭素結合形成反応を経て、(7a)を製造する工程である。リチオ化したアルキンと(3a)との低温条件下でのカップリングにより、C-グリコシルアルキンを形成した後、ニトロ基の還元、一級アミンの保護、加温条件下でのアルキンの還元を順次行い、C-グリコシルアミノ酸を合成する。アルキン(5a)を用いた場合、ヒドロキシ基の保護基を脱保護した後、ヒドロキシ基をDess-Martin酸化しアルデヒド、アルデヒドをPinnick酸化することにより、カルボン酸と変換する。アルキン(6a)を用いた場合、Jones試薬によりアセタール基の脱保護と酸化反応を同時に行い、カルボン酸とする。次に、ベンジル保護基を水素添加により脱保護し、カルボン酸を加温条件下ベンジル基で保護、グルコサミンの4, 6位のヒドロキシ基をアセタール保護、3位のヒドロキシ基を(4a)を用いてアシル化し(7a)を合成する。

10

【0106】

(A-2 工程)

本工程は(7a)から脱保護と(4a)とのアシル化、および4位のリン酸化により、(8a)を製造する工程である。(7a)のアセタール基を加温条件下、酢酸と水の混合溶媒で脱保護し、第一級アミンのBoc保護基を酸処理で除去した後、第一級アミンを(4a)を用いてアミド化する。次に、Troc保護基を還元反応で除去した後、第一級アミンを(4a)を用いてアミド化する。グルコサミンの6位ヒドロキシ基を一時的にシリル系保護基で保護した後、4位ヒドロキシ基をリン酸化、次いでシリル系保護基を脱保護し、(8a)を合成する。

20

【0107】

(A-3 工程)

本工程は(8a)のベンジル保護基を水素添加により脱保護して(1)を製造する工程である。

【0108】

B 法

本発明の(2)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、以下に記載するB法に従って製造することができる。

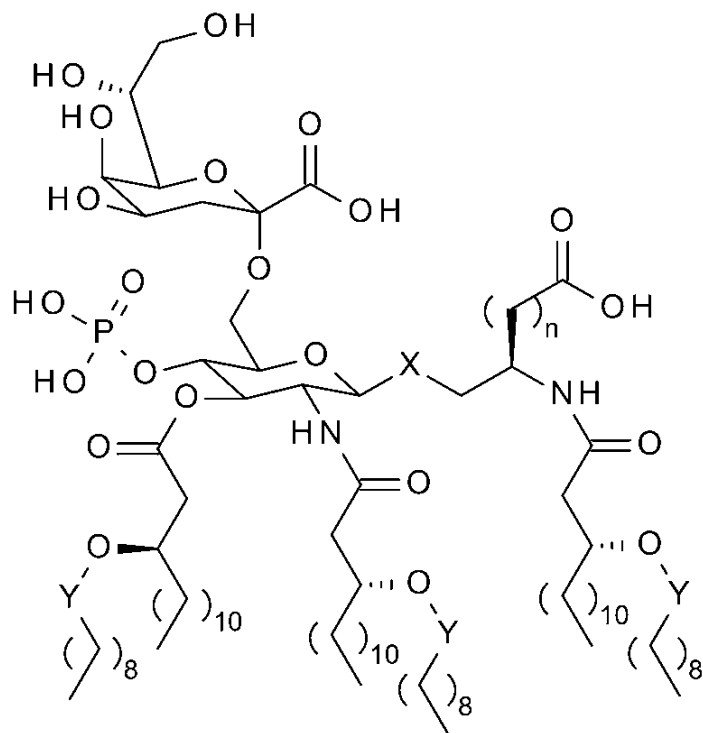
【0109】

30

40

50

【化 9】



(2)

【 0 1 1 0 】

(2 a) から (2) へ工程は A 法 A - 3 と同様の方法で製造することができる。

【 0 1 1 1 】

10

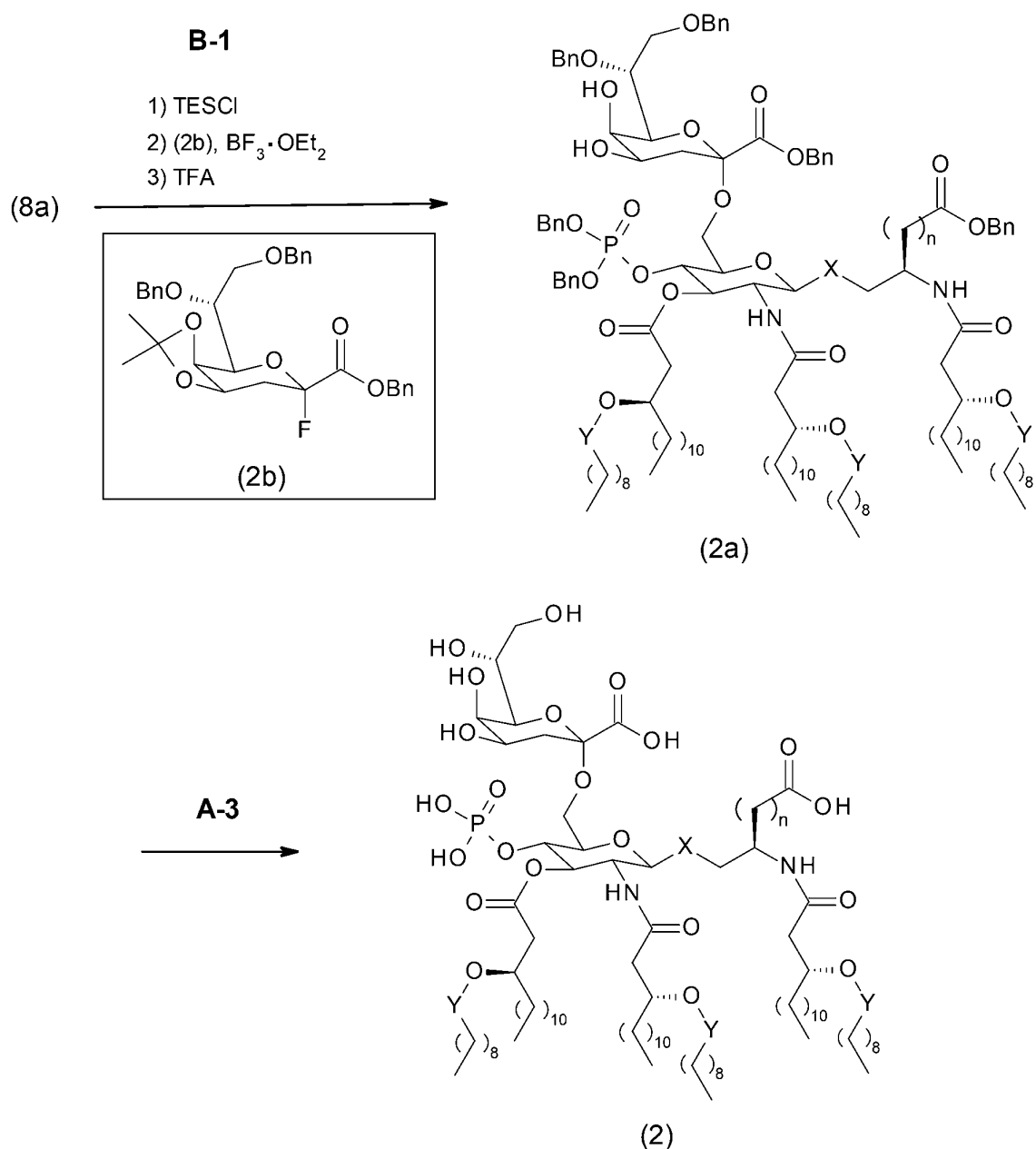
20

30

40

50

【化 10】



【0112】

(B-1工程)

本工程はA法で得られる(8a)とKDO(2-ケト-3-デオキシオクトロン酸)ユニット(2b)とのグリコシレーションにより、(2a)を製造する工程である。(8a)のグルコサミンの6位ヒドロキシ基をTES保護し、氷冷下、ルイス酸を用いた(2b)とのカップリング反応を行った後、アセタール保護基を酸処理で脱保護し、(2a)を合成する。

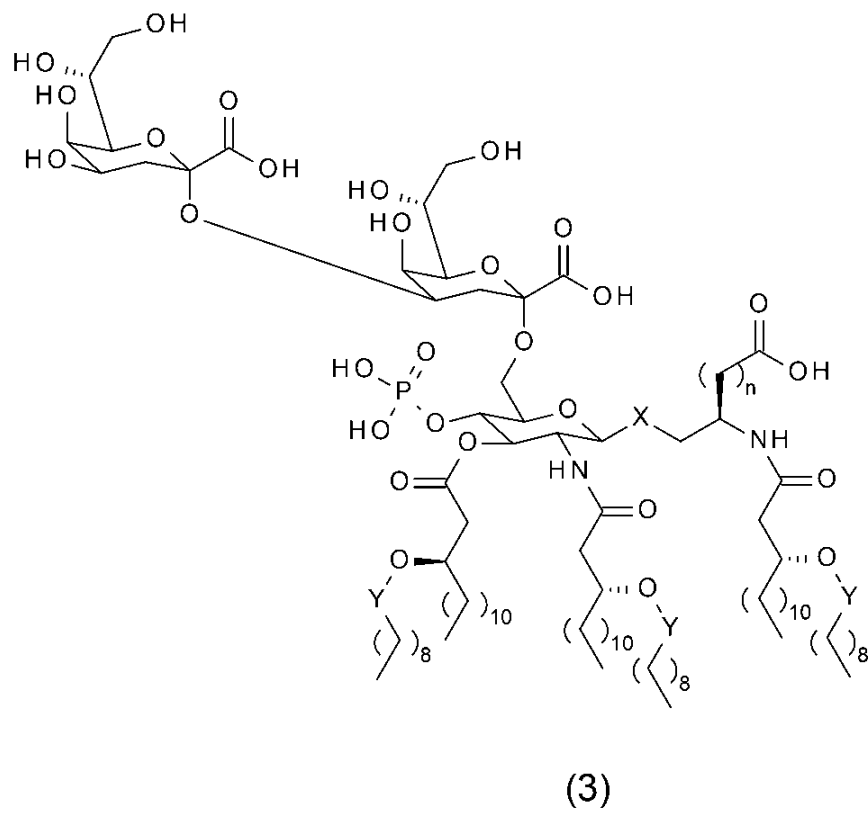
【0113】

C法

本発明の(3)で表される化合物またはその製薬上許容される塩は、以下に記載するC法に従って製造することができる。

【0114】

【化 1 1】



【 0 1 1 5】

(3 a) から (3) へ工程は A 法 A - 3 と同様の方法で製造することができる。

【 0 1 1 6】

10

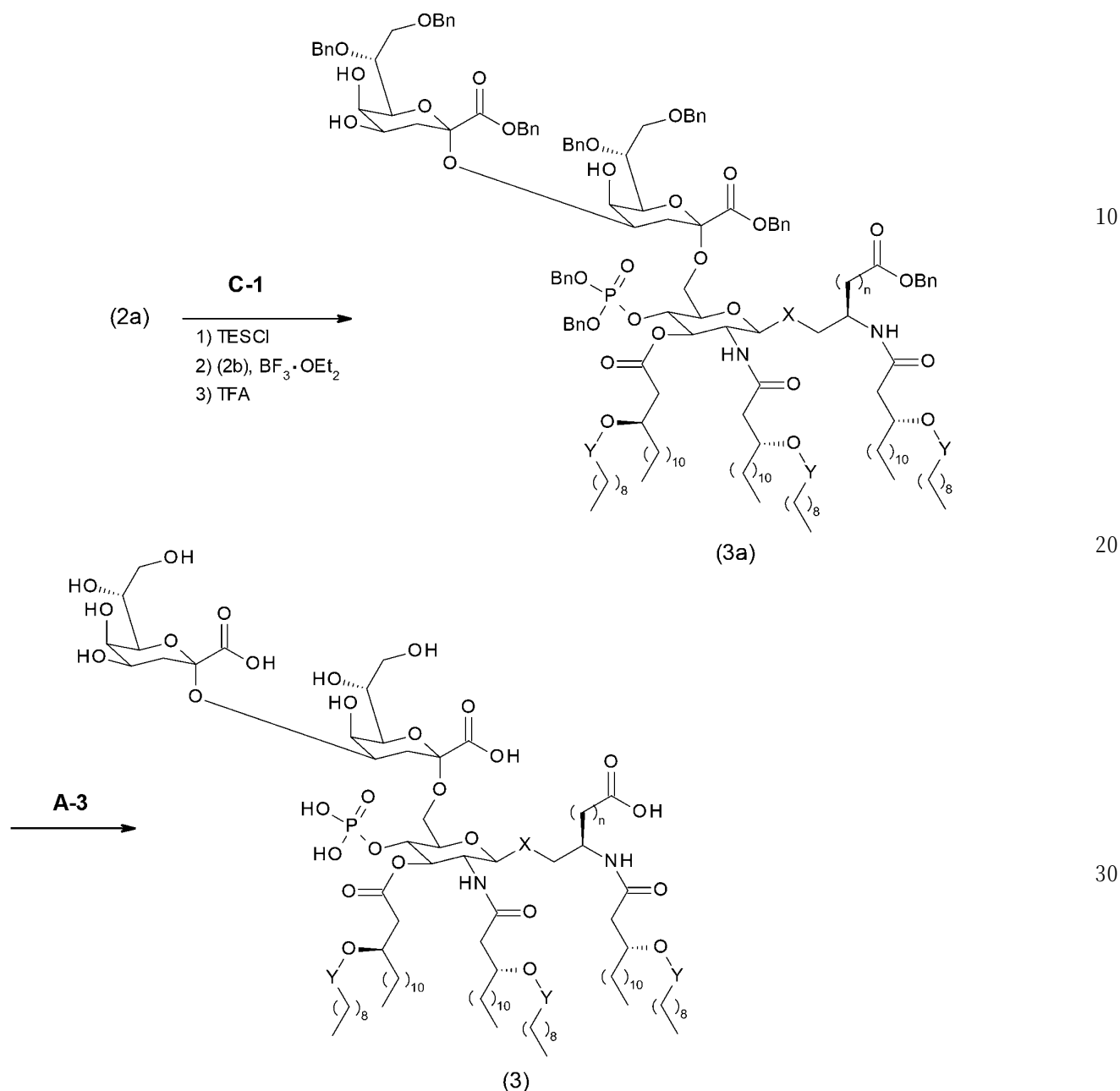
20

30

40

50

【化 1 2】



【0117】

(C-1工程)

本工程はB法で得られる(2a)とKDOユニット(2b)とのグリコシレーションにより、(3a)を製造する工程である。(2a)のKDO部位の4位ヒドロキシ基をTES保護し、氷冷下、ルイス酸を用いた(2b)とのカップリング反応を行った後、アセタール保護基を酸処理で脱保護し、(3a)を合成する。

【0118】

上記のA～C法において、アセタール保護基は、好適にはジメチルアセタール基であるが、ベンジリデンアセタール基等でもよい。また、アセタール保護基は、2つのヒドロキシ基に対して、それぞれ独立した保護基でもよい。ヒドロキシ基の保護基は、好適にはベンジル基、tert-ブチルジフェニルシリル基であるが、tert-ブチルジメチルシ

リル基、アリル基、ベンジルオキシカルボニル基等でもよい。第一級アミンの保護基は、好適には2, 2, 2-トリクロロエチルカルボニル基、tert-ブチルオキシカルボニル基であるが、アリルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル基等でもよい。リン酸及びカルボン酸の保護基は、好適にはベンジル基であるが、アリル基、tert-ブチル基、フェニル基等でもよい。低温条件下は-100~-20℃、好適には-80~-50℃である。氷冷下は-20~10℃、好適には-10~5℃である。加温条件下は35~130℃、好適には50℃~100℃である。記載のない温度条件は-10~100℃、好適には15℃~35℃である。

【実施例】

【0119】

以下に、実施例を挙げて、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

【0120】

プロトン核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$) は、日本電子社製400 MHz、バリアン社製400 MHz、またはバリアン社製500 MHz核磁気共鳴装置を用いて測定した。スペクトルデータの表記は、化学シフト (テトラメチルシランを標準物質とした相対ppm (δ) として示した)、プロトン数、ピーク分裂の多重度 (s: 一重線; d: 二重線; t: 三重線; q: 四重線; m: 多重線; br: ブロードなどとして示した)、および、明示できる場合はスピン結合定数をJ値 (単位はHz) として示した。

【0121】

質量スペクトル (MS m/z) は、電子スプレーイオン化法 (ESI)を用いて測定した。

【0122】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、市販のパック済みカラムと自動分取精製装置 (バイオタージ社製 Isorela One、山善社製 EPCLC-W-Prep2XY、昭光サイエンス社製 Purif- α 2等) を用いて行い、移動相に用いた複数の溶媒種のみを記述した。溶出は薄層クロマトグラフィー (TLC) による観察下に行い、TLCプレートとしてメルク社製のシリカゲル60 F₂₅₄または60 NH₂ F₂₅₄s、和光純薬工業社製のNH₂シリカゲル60 F₂₅₄プレートもしくは富士シリシア化学社製 CHROMATOREX NH TLCを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーに用いた移動相を、検出方法としてはUV検出器または呈色試薬を、それぞれ採用した。

【0123】

(実施例1) (3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 アンモニウム

【0124】

10

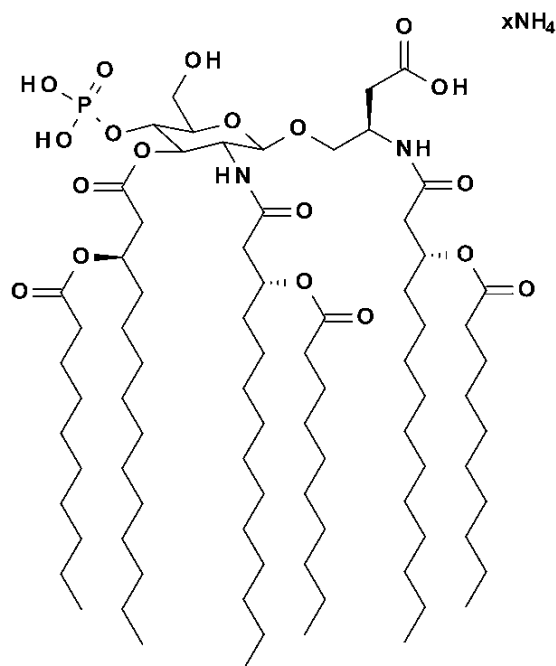
20

30

40

50

【化 13】



【0125】

(1a) アリル 3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-デオキシ-4,6-O-(1-メチルエチリデン)-2-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-α-D-グルコピラノシド

アリル 2-デオキシ-4,6-O-(1-メチルエチリデン)-2-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-α-D-グルコピラノシド(7.70g) (Tetrahedron Letters 1985,26(12), 1545-1548)のジクロロメタン(80mL)溶液に、室温で(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカン酸(6.0g) (Tetrahedron Letters 2006,47(13),2087-2092)、4-ジメチルアミノピリジン(55.5mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(3.49g)を加え、同温度にて終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(9.51g)を得た。

【0126】

(1b) 3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-デオキシ-4,6-O-(1-メチルエチリデン)-2-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-D-グルコピラノース

実施例1(1a)で得られた化合物(5.47g)のテトラヒドロフラン(50mL)溶液に、室温で1,5-シクロオクタジエンビス(メチルジフェニルホスフィン)イリジウム(I)ヘキサフルオロホスフェート(284mg)を加え、水素雰囲気下、同温度にて1分間攪拌した。さらに、窒素雰囲気下で2時間攪拌した後、同温度で水(10mL)、ピリジン(1.6mL)、ヨウ素(3.41g)を加えて2時間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(1.89g)を得た。

【0127】

(1c) ベンジル (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-[(3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-デオキシ-4,6-O-(1-メチルエチリデン)-2-[(2,2,2-トリク

ロ口エトキシ)カルボニル]アミノ}-β-D-グルコピラノシル)オキシ]ブタノエート

実施例1(1b)で得られた化合物(930mg)のジクロロメタン(10mL)溶液に、0℃でトリクロロアセトニトリル(1.2mL)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.036mL)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、生成物(1.07g)を得た。生成物のジクロロメタン(10mL)溶液に、室温でベンジル (3R)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-ヒドロキシブタノエート(500mg)、モレキュラーシーブス4A,1/16(300mg)を加え、20分間攪拌した後、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(0.021mL)を加え、同温度で3時間攪拌した。トリエチルアミンを加えて反応を停止した後、モレキュラーシーブスを濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(370mg)を得た。

10

【0128】

(1d) ベンジル (3R)-3-アミノ-4-[(3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-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)オキシ]ブタノエート

実施例1(1c)で得られた化合物(370mg)の酢酸(10mL)溶液に、室温で水(1mL)を加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、生成物(350mg)を得た。同様の手法で得た生成物(310mg)を合わせ、生成物(660mg)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、室温でトリフルオロ酢酸(4mL)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[酢酸エチル/メタノール]で精製し、標題化合物(470mg)を得た。

20

【0129】

(1e) ベンジル (3R)-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-[(3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-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)オキシ]ブタノエート

実施例1(1d)で得られた化合物(470mg)のテトラヒドロフラン-メタノール(1:1,8mL)溶液に、室温で(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカン酸(400mg)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(420mg)を加え、同温度で終夜攪拌した。反応液に0.5N塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン]で精製し、標題化合物(520mg)を得た。

30

【0130】

(1f) ベンジル (3R)-4-({2-アミノ-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル}オキシ)-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}ブタノエート

実施例1(1e)で得られた化合物(520mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、室温で酢酸(10mL)、亜鉛粉末(520mg)を加え、同温度で1時間攪拌した。亜鉛を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[酢酸エチル/メタノール]で精製し、標題化合物(450mg)を得た。

40

【0131】

(1g) ベンジル (3R)-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-[(3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]ブタノエート

実施例1(1f)で得られた化合物(450mg)のテトラヒドロフラン-メタノール(1:1,8mL)溶液に、室温で(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカン酸(317mg)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド(330mg)を加え、同温度で終夜攪拌した。反応液に0.5N塩酸を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機

50

層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(476mg)を得た。

【0132】

(1h) ベンジル (3R)-4-[(6-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}ブタノエート

実施例1(1g)で得られた化合物(1.90g)のジクロロメタン(20mL)溶液に、室温でtert-ブチルジフェニルクロロシラン(410mg)、イミダゾール(21mg)を加え、同温度で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(2.08g)を得た。

【0133】

(1i) ベンジル (3R)-4-[(4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-6-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}ブタノエート

実施例1(1h)で得られた化合物(2.08g)のジクロロメタン(25mL)溶液に、室温でジベンジルN,N-ジイソプロピルホスホアミダイト(0.626mL)、1H-テトラゾール(166mg)を加え、同温度で1時間攪拌した。0℃で3-クロロ過安息香酸(400mg)を加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(2.39g)を得た。

【0134】

(1j) ベンジル (3R)-4-[(4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}ブタノエート

実施例1(1i)で得られた化合物(2.39g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、室温で酢酸(0.34mL)、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1Mテトラヒドロフラン(5.94mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(1.90g)を得た。

【0135】

(1k) (3R)-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-[(3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]ブタン酸 ビスアンモニウム

実施例1(1j)で得られた化合物(88.9mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温で10%パラジウム炭素(60.0mg)を加え、水素雰囲気下、同温度で8時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去した後、濾液を減圧濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、-78℃で4%アンモニアのメタノール(0.25mL)溶液を加え、室温で減圧濃縮した。残留物をアセトニトリルで洗浄、濾取し、標題化合物(57.1mg)を得た。

【0136】

(実施例2) (3R)-3-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-[(3-O-[(3

10

20

30

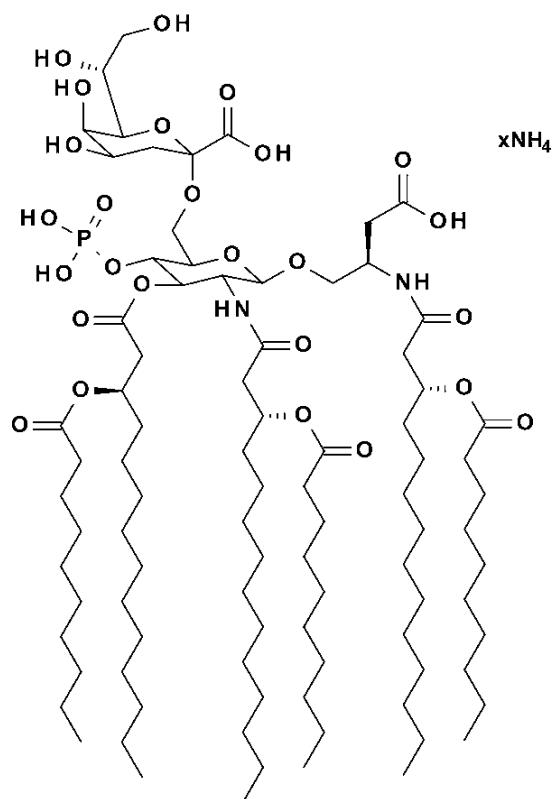
40

50

R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 アンモニウム

【0137】

【化14】



【0138】

(2a) ベンジル (3R)-4-([4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ-6-O-(トリエチルシリル)- β -D-グルコピラノシル}オキシ]-3-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]ブタノエート

実施例1(1j)で得られた化合物(394mg)のジクロロメタン溶液(5mL)に、室温でトリエチルアミン(0.12mL)、4-ジメチルアミノピリジン(27.2mg)、トリクロロエチルシラン(0.049mL)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(384mg)を得た。

【0139】

(2b) ベンジル (3R)-4-[(6-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4,5-O-(1-メチルエチリデン)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル}オキシ]-3-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]ブタノエート

実施例2(2a)で得られた化合物(384mg)のジクロロメタン(4mL)溶液に、のベンジル (3aR,4R,6S,7aR)-4-[(1R)-1,2-ビス(ベンジルオキシ)エチル]-6-フルオロ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H,4H-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピラン-6-カルボキシレート(336mg) (Angewandte Chemie, International Edition 2001,40,1475-1480)、モレキュラーシーブ

ス5A,1/16(1.0g)を加え、同温度で15分間攪拌した。反応液に、0℃で三フッ化ほう素ジエチルエーテル錯体(0.255 mL)を加え、同温度で20分間攪拌した。トリエチルアミンを加えて反応を停止した後、モレキュラーシーブスを濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(267mg)を得た。

【0140】

(2c) ベンジル (3R)-4-{{[6-O-(1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}-3-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}ブタノエート

10

実施例2(2b)で得られた化合物(267mg)のジクロロメタン(10mL)溶液に、室温で水(0.48mL)、トリフルオロ酢酸(0.72mL)を加え、同温度で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(237mg)を得た。

【0141】

(2d) (3R)-3-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸

20

実施例2(2c)で得られた化合物(600mg)のテトラヒドロフラン(12mL)溶液に、室温で10%パラジウム炭素(360mg)を加え、水素雰囲気下、同温度で7時間攪拌した。パラジウム炭素を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、標題化合物(420mg)を得た。

【0142】

(2e) (3R)-3-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 アンモニウム

30

実施例2(2d)で得られた化合物(420mg)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、-78℃で4%アンモニアのメタノール(1.2mL)溶液を加え、室温で減圧濃縮した。残留物をアセトニトリルで洗浄、濾取し、標題化合物(421mg)を得た。

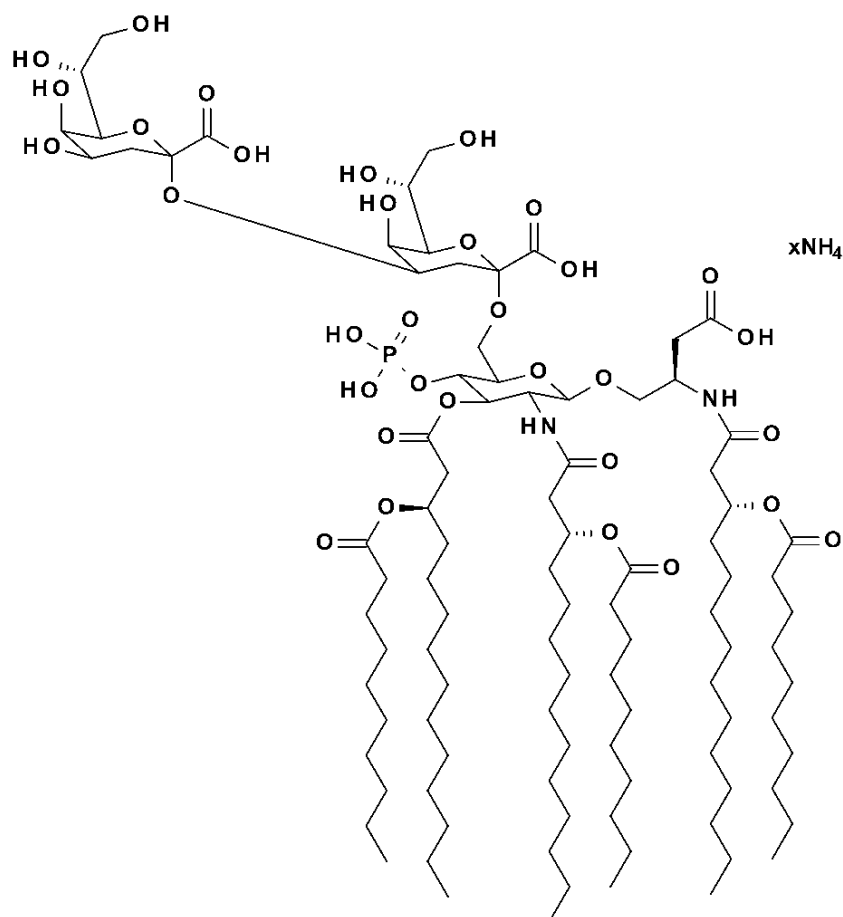
【0143】

(実施例3) (3R)-3-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}-4-{{[3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}ブタン酸 アンモニウム

【0144】

40

【化 1 5】



【 0 1 4 5】

(3a) ベンジル (3R)-4-[(6-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4-O-(トリエチルシリル)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル]オキシ]-3-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]ブタノエート

実施例2(2c)で得られた化合物(620mg)のジクロロメタン(7mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(0.38mL)、4-ジメチルアミノピリジン(33.5mg)、トリクロロエチルシラン(0.232mL)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(606mg)を得た。

【 0 1 4 6】

(3b) ベンジル (3R)-4-[[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4,5-O-(1-メチルエチリデン)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル]オキシ]-3-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]ブタノエート

実施例3(3a)で得られた化合物(606mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に、室温でベンジル (3aR,4R,6S,7aR)-4-[(1R)-1,2-ビス(ベンジルオキシ)エチル]-6-フルオロ-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H,4H-[1,3]ジオキソロ[4,5-c]ピラン-6-カルボキシレート(655mg)、

モレキュラーシーブス5A,1/16(2.0g)を加え、同温度で20分間攪拌した。反応液に、0℃で三フッ化ほう素ジエチルエーテル錯体(0.0415 mL)を加え、同温度で1時間間攪拌した。トリエチルアミンを加えて反応を停止した後、モレキュラーシーブスを濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(383mg)を得た。

【0147】

(3c) ベンジル (3R)-4-{{[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(カノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}-3-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}ブタノエート

10

実施例3(3b)で得られた化合物(484mg)のジクロロメタン(12mL)溶液に、室温で水(0.24mL)、トリフルオロ酢酸(0.36mL)を加え、同温度で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(269mg)を得た。

【0148】

(3d) (3R)-3-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-{{[3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}ブタン酸 アンモニウム

20

実施例3(3c)で得られた化合物(236mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(151mg)を得た。

【0149】

(実施例4) (2S)-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-{{[3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}プロパン酸 アンモニウム

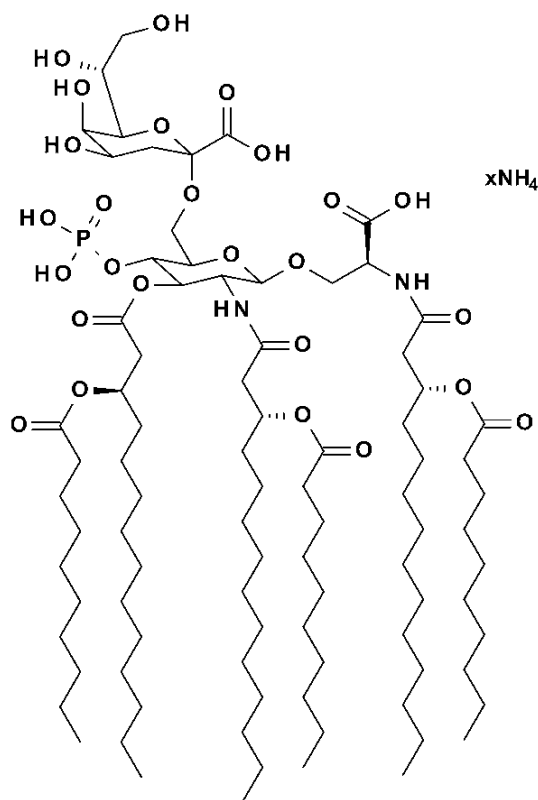
30

【0150】

40

50

【化 16】



【0151】

(4a) ベンジル (2S)-3-({4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(トリエチルシリル)-β-D-グルコピラノシル)オキシ-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

ベンジル (2S)-3-[(4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート(1.40g) (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008,18,5350-5354)を用いて、実施例2(2a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.49g)を得た。

【0152】

(4b) ベンジル (2S)-3-[(6-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4,5-O-(1-メチルエチリデン)-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例4(4a)で得られた化合物(1.49g)を用いて、実施例2(2b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.39g)を得た。

【0153】

(4c) ベンジル (2S)-3-[(6-O-(1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]ア

ミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル]オキシ}-2-[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例4(4b)で得られた化合物(1.39g)を用いて、実施例2(2c)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.25g)を得た。

【0154】

(4d) (2S)-2-[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-{{3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ}プロパン酸 アンモニウム

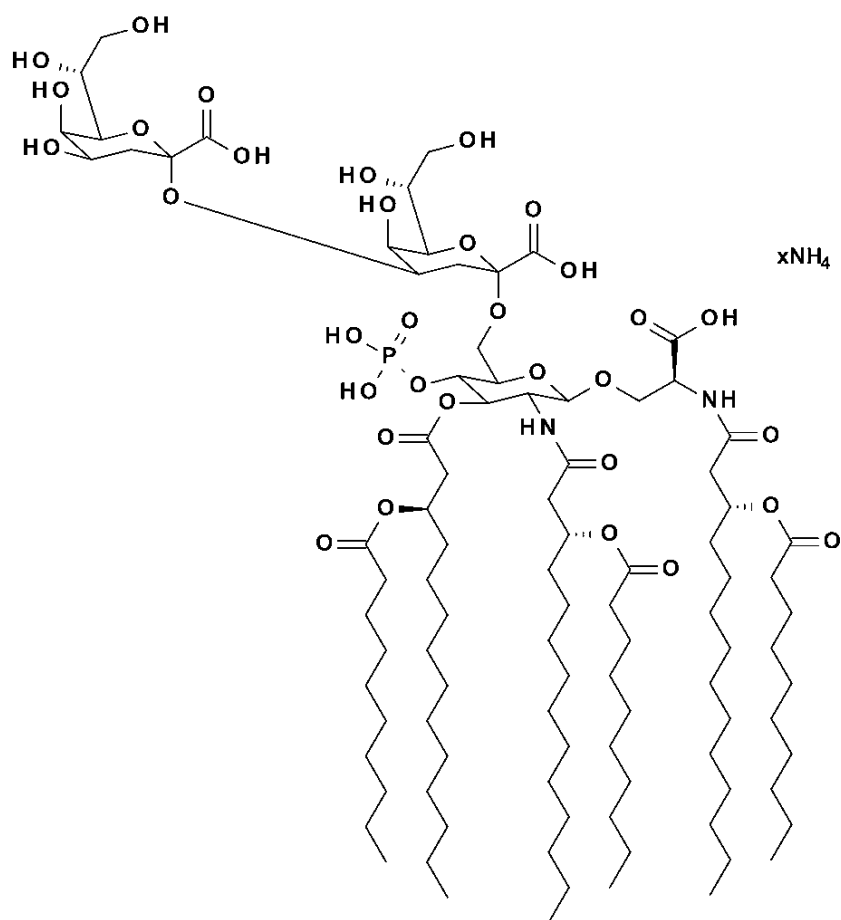
実施例4(4c)で得られた化合物(309mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(213mg)を得た。

【0155】

(実施例5) (2S)-2-[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-{{3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル-(2→4)-3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル-(2→6)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル]オキシ}プロパン酸 アンモニウム

【0156】

【化17】



【0157】

(5a) ベンジル (2S)-3-[(6-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4-O-(トリエチ

ルシリル)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例4(4c)で得られた化合物(619mg)を用いて、実施例3(3a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(614mg)を得た。

【0158】

(5b) ベンジル (2S)-3-{[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4,5-O-(1-メチルエチリデン)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

10

実施例5(5a)で得られた化合物(614mg)を用いて、実施例3(3b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(527mg)を得た。

【0159】

(5c) ベンジル (2S)-3-{[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

20

実施例5(5b)で得られた化合物(484mg)を用いて、実施例3(3c)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(319mg)を得た。

【0160】

5(5d) (2S)-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-{[3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 6)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}プロパン酸 アンモニウム

30

実施例5(5c)で得られた化合物(264mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(167mg)を得た。

【0161】

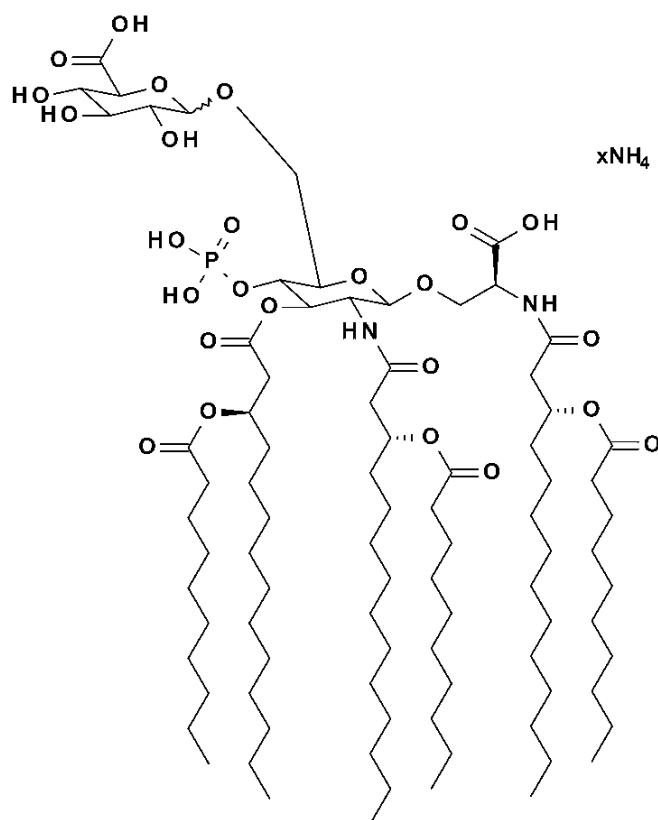
(実施例6) (2S)-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-3-{[3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-D-グルコピラヌロノシル-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル]オキシ}プロパン酸 アンモニウム

【0162】

40

50

【化 18】



【0163】

(6a) ベンジル (2S)-3-[[6-O-(6-ベンジル-2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラヌロシル)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル]オキシ]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

ベンジル 2,3,4-トリ-O-ベンジル-D-グルコピラヌレート(170mg)のジクロロメタン(3mL)溶液に、0℃でトリクロロアセトニトリル(0.31mL)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(0.009mL)を加え、同温度で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、生成物(201mg)を得た。上記生成物のジクロロメタン(3mL)溶液に、室温でベンジル (2S)-3-[(4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル]オキシ]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート(150mg)、モレキュラーシーブス4A,1/16 (100mg)を加え、20分間攪拌した後、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(0.003mL)を加え、同温度で30分間攪拌した。トリエチルアミンを加えて反応を停止した後、モレキュラーシーブスを濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物の低極性ジアステレオマー(6a-1, 48.7mg)および高極性ジアステレオマー(6a-2, 59.7mg)を得た。

【0164】

(6b) (2S)-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-3-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]

アミノ}-2-デオキシ-6-O-D-グルコピラヌロシル-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ)プロパン酸 アンモニウム

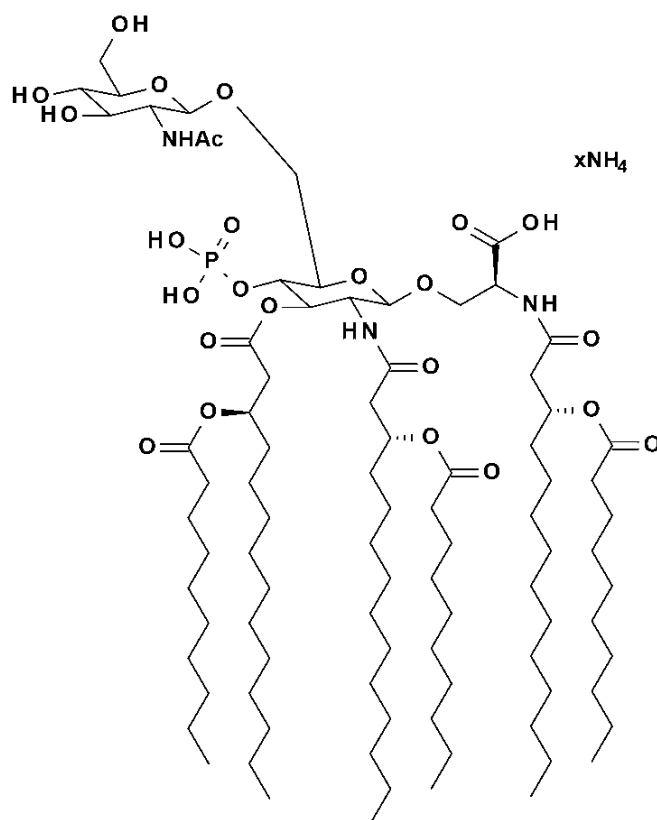
実施例6(6a)で得られた高極性ジアステレオマー(6a-2, 59.7mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(29.4mg)を得た。

【0165】

(実施例7) (2S)-3-{{6-O-(2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル}オキシ}-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパン酸 アンモニウム

【0166】

【化19】



【0167】

(7a) ベンジル (2S)-3-{{4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスφοリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3,4,6-トリ-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)-β-D-グルコピラノシル}オキシ}-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

3,4,6-トリ-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}-D-グルコピラノース(250mg)(Peptide Science (2009), 45th, 179-182)を用いて、実施例6(6a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(187mg)を得た。

【0168】

(7b) ベンジル (2S)-3-{{6-O-(2-アセトアミド-3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスφοリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-

デオキシ-β-D-グルコピラノシル]オキシ}-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例7(7a)で得られた化合物(187mg)の酢酸(4mL)溶液に、室温で亜鉛粉末(200mg)を加え、同温度で1時間攪拌した。亜鉛を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ジクロロメタン/メタノール]で精製し、生成物(90.6mg)を得た。上記生成物のジクロロメタン-メタノール(1:2,3mL)溶液に、室温でトリエチルアミン(0.1mL)、無水酢酸(0.5mL)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、
10
標題化合物(57.2mg)を得た。

【0169】

(7c) (2S)-3-[[[6-O-(2-アセトアミド-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル]オキシ}-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパン酸 アンモニウム

実施例7(7b)で得られた化合物(57.2mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(28.5mg)を得た。

【0170】

(実施例8) (2S)-3-([6-O-[2-アセトアミド-2-デオキシ-4-O-(ヒドロキシホスフィナート)-β-D-グルコピラノシル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル]オキシ)-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパン酸 アンモニウム
20

【0171】

10

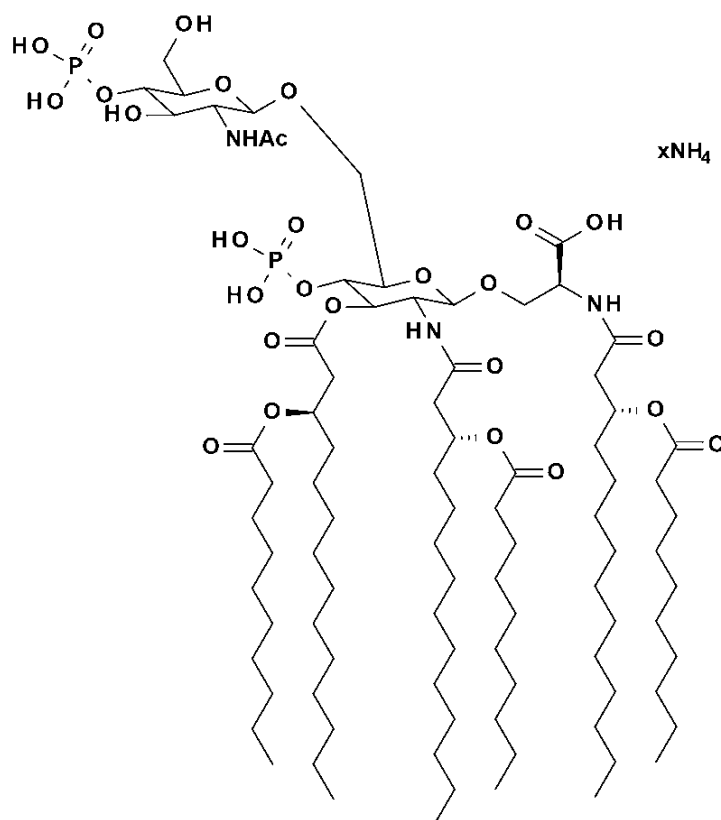
20

30

40

50

【化 20】



【0172】

(8a) アリル 3-O-ベンジル-6-O-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-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]- α -D-グルコピラノシド

アリル 3-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]- α -D-グルコピラノシド(3.78g) (Journal of Endotoxin Research 1994,1(3),149-163)のテトラヒドロフラン(30mL)溶液に、室温でピリジン(1.26mL)、カルボベンゾキシクロリド(1.67mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル/ジクロロメタン]で精製し、標題化合物(3.88g)を得た。

【0173】

(8b) アリル 3-O-ベンジル-6-O-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-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]- α -D-グルコピラノシド

実施例8(8a)で得られた化合物(3.88g)を用いて、実施例1(1i)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(5.51g)を得た。

【0174】

(8c) 3-O-ベンジル-6-O-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-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]-D-グルコピラノース

実施例8(8b)で得られた化合物(5.51g)を用いて、実施例1(1b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(4.11g)を得た。

【0175】

(8d) ベンジル (2S)-3-[[6-O-(3-O-ベンジル-6-O-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-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]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル]オキシ}-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例8(8c)で得られた化合物(380mg)を用いて、実施例6(6a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(261mg)を得た。

【0176】

(8e) ベンジル (2S)-3-[[6-O-{2-アセトアミド-3-O-ベンジル-6-O-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル]-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル]オキシ}-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例8(8d)で得られた化合物(261mg)の酢酸(4mL)溶液に、室温で亜鉛粉末(520mg)を加え、同温度で1時間攪拌した。亜鉛を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ジクロロメタン/メタノール]で精製し、生成物(131mg)を得た。上記生成物のピリジン(1mL)溶液に、室温で無水酢酸(1mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(102mg)を得た。

【0177】

(8f) (2S)-3-([6-O-[2-アセトアミド-2-デオキシ-4-O-(ヒドロキシホスフィナート)-β-D-グルコピラノシル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル]オキシ)-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパン酸 アンモニウム

実施例8(8e)で得られた化合物(102mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(62.1mg)を得た。

【0178】

(実施例9) (2S)-3-([6-O-[2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-(ヒドロキシホスフィナート)-β-D-グルコピラノシル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラノシル]オキシ)-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパン酸 アンモニウム

【0179】

10

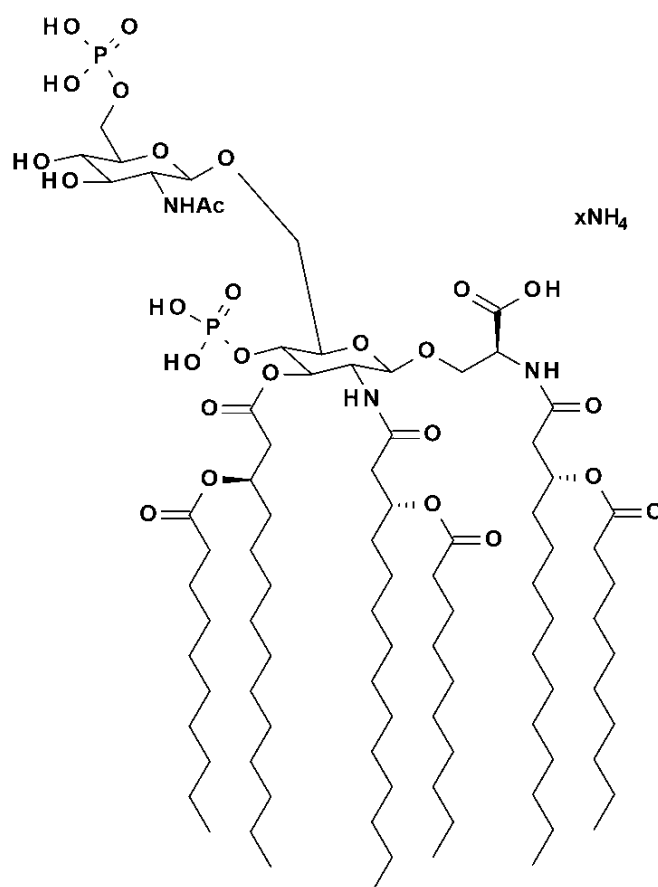
20

30

40

50

【化 2 1】



【0180】

(9a) アリル 3,4-ジ-O-ベンジル-6-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-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}- α -D-グルコピラノシド

アリル 3,4-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}- α -D-グルコピラノシド (3.11g) (Synlett 2007, 1, 164-166)を用いて、実施例1(1i)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(4.52g)を得た。

【0181】

(9b) 3,4-ジ-O-ベンジル-6-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-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}-D-グルコピラノース

実施例9(9a)で得られた化合物(4.52g)を用いて、実施例1(1b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(3.34g)を得た。

【0182】

(9c) ベンジル (2S)-3-([4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2-デオキシ-6-O-(3,4-ジ-O-ベンジル-6-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-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)- β -D-グルコピラノシル}オキシ]-2-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例9(9b)で得られた化合物(360mg)を用いて、実施例6(6a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(215mg)を得た。

【0183】

(9d) ベンジル (2S)-3-[(6-O-{2-アセトアミド-3,4-ジ-O-ベンジル-6-O-[ビス(ベンジルオ

キシ)ホスホリル]-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル}-4-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホス
 フォリル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デカノイル
 オキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-β-D-グルコピラノシル)オキシ]-2-[(3R)-
 3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパノエート

実施例9(9c)で得られた化合物(169mg)を用いて、実施例8(8e)と同様の手法で反応を
 行い、標題化合物(108mg)を得た。

【0184】

(9e) (2S)-3-({6-O-[2-アセトアミド-2-デオキシ-6-O-(ヒドロキシホスフィナート)-β-D-
 グルコピラノシル]-3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[(3R)-3-(デ
 カノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-4-O-ホスフォノ-β-D-グルコピラ
 ノシル}オキシ)-2-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}プロパン酸 アン
 モニウム

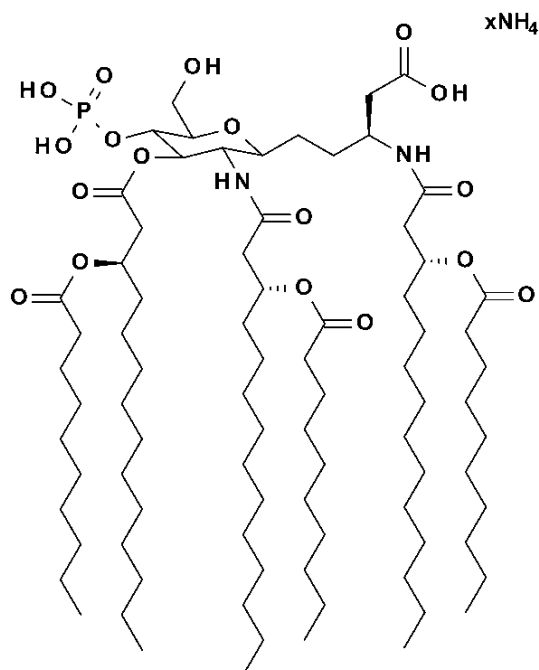
実施例9(9d)で得られた化合物(70.9mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を
 行い、標題化合物(43.3mg)を得た。

【0185】

(実施例10) 6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,
 7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキ
 シ-9-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカン酸 アンモニウム

【0186】

【化22】



【0187】

(10a) tert-ブチル [(3R)-5-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}ペンタ-1-イン-3-
 イル]カーバメート

tert-ブチル [(2R)-4-[[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ]-1-オキソブタン-2-イ
 ル]カーバメート(27.7g) (Tetrahedron Letters 2007,48,7279-7282)のメタノール(
 270mL)溶液に、0℃でジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスフォネート(14.1mL)
 、炭酸カリウム(17.4g)を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水
 溶液を加えて反応を停止した後、n-ヘキサンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(23.9 g)を得た。

【0188】

(10b) 6,10-アンヒドロ-8,9,11-トリ-O-ベンジル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-ニトロ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカ-4-イニトール

実施例10(10a)で得られた化合物(23.9g)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に、-78℃でn-ブチルリチウムの1.6Mn-ヘキサン(75mL)溶液を滴下し、同温度で1時間攪拌した。1,5-アンヒドロ-3,4,6-トリ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-ニトロ-D-アラビノ-ヘキサ-1-エニトール(25.2g) (European Journal of Organic Chemistry 1998,8,1609-1613)のテトラヒドロフラン(200mL)溶液に、上記で調製した有機リチウム化合物のテトラヒドロフラン溶液を-78℃で滴下した。同温度で1時間攪拌した後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(18.4g)を得た。

【0189】

(10c) 7-アミノ-6,10-アンヒドロ-8,9,11-トリ-O-ベンジル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカ-4-イニトール

実施例10(10b)で得られた化合物(4.47g)のテトラヒドロフラン(25mL)に、室温で酢酸(25mL)、亜鉛粉末(3.30g)を加え、同温度で7時間攪拌した。亜鉛を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(2.78g)を得た。

【0190】

(10d) 6,10-アンヒドロ-8,9,11-トリ-O-ベンジル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカ-4-イニトール

実施例10(10c)で得られた化合物(2.78g)のジクロロメタン(30mL)溶液に、室温でN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.11mL)、2,2,2-トリクロロエチルクロロホルメート(0.652mL)を加え、同温度で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(2.87g)を得た。

【0191】

(10e) 6,10-アンヒドロ-8,9,11-トリ-O-ベンジル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカ-4-イニトール

実施例10(10d)で得られた化合物(2.87g)のジメトキシエタン(30mL)溶液に、室温でp-トルエンスルホニルヒドラジド(4.09g)を加え、80℃で1M酢酸ナトリウム水溶液(15mL)を30分おきに6回に分けて加えた。同温度で2時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(2.57g)を得た。

【0192】

(10f) 6,10-アンヒドロ-8,9,11-トリ-O-ベンジル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデシトール

実施例10(10e)で得られた化合物(2.57g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、室温で

酢酸(0.421mL)、テトラブチルアンモニウムフルオリドの1Mテトラヒドロフラン(7.35mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(1.99g)を得た。

【0193】

(10g) 6,10-アンヒドロ-8,9,11-トリ-O-ベンジル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコース

実施例10(10f)で得られた化合物(1.99g)のジクロロメタン(30mL)溶液に、室温でデスマーチンペルヨージナン(1.25g)を加え、同温度で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(1.85g)を得た。

【0194】

(10h) 6,10-アンヒドロ-8,9,11-トリ-O-ベンジル-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコン酸

実施例10(10g)で得られた化合物(1.85g)のtert-ブチルアルコール(20mL)溶液に、室温で水(4mL)、80%亜塩素酸ナトリウム(311mg)、2-メチル-2-ブテン(1.5mL)、りん酸二水素ナトリウム二水和物(536mg)を加え、同温度で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(1.64g)を得た。

【0195】

(10i) ベンジル 6,10-アンヒドロ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-9,11-O-(1-メチルエチリデン)-7-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10h)で得られた化合物(1.64g)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、室温で10%パラジウム炭素(1.6g)を加え、水素雰囲気下、同温度で8時間攪拌した。パラジウム触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮し、生成物を得た。生成物のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、室温で炭酸水素ナトリウム(983mg)、臭化ベンジル(1.18mL)を加え、50℃で4時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムを濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[ジクロロメタン/メタノール]で精製し、生成物を得た。上記生成物のN,N-ジメチルホルムアミド(8mL)溶液に、室温で2,2-ジメトキシプロパン(8mL)、p-トルエンスルホン酸一水和物(23.6mg)を加え、同温度で終夜攪拌した。トリエチルアミンを加えて反応を停止した後、反応液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(610mg)を得た。

【0196】

(10j) ベンジル 6,10-アンヒドロ-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-9,11-O-(1-メチルエチリデン)-7-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10i)で得られた化合物(300mg)を用いて、実施例1(1a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(380mg)を得た。

【0197】

(10k) ベンジル 3-アミノ-6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-

D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10j)で得られた化合物(380mg)を用いて、実施例1(1d)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(270mg)を得た。

【0198】

(10l) ベンジル 6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-7-[[[2,2,2-トリクロロエトキシ]カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10k)で得られた化合物(270mg)を用いて、実施例1(1e)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(320mg)を得た。

【0199】

(10m) ベンジル 7-アミノ-6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3-[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10l)で得られた化合物(320mg)を用いて、実施例1(1f)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(212mg)を得た。

【0200】

(10n) ベンジル 6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10m)で得られた化合物(212mg)を用いて、実施例1(1g)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(270mg)を得た。

【0201】

(10o) ベンジル 6,10-アンヒドロ-11-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10n)で得られた化合物(1.66g)を用いて、実施例1(1h)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.93g)を得た。

【0202】

(10p) ベンジル 6,10-アンヒドロ-9-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-11-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10o)で得られた化合物(1.93g)を用いて、実施例1(1i)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(2.15g)を得た。

【0203】

(10q) ベンジル 6,10-アンヒドロ-9-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10p)で得られた化合物(2.15g)を用いて、実施例1(1j)の手法で反応を行い、標題化合物(1.54g)を得た。

【0204】

(10r) 6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-9-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカン酸 アンモニウム

実施例10(10q)で得られた化合物(106mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(69.0mg)を得た。

【0205】

(実施例11) 6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス[[[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-11-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-9-O-ホスフォノ-D-エリス

10

20

30

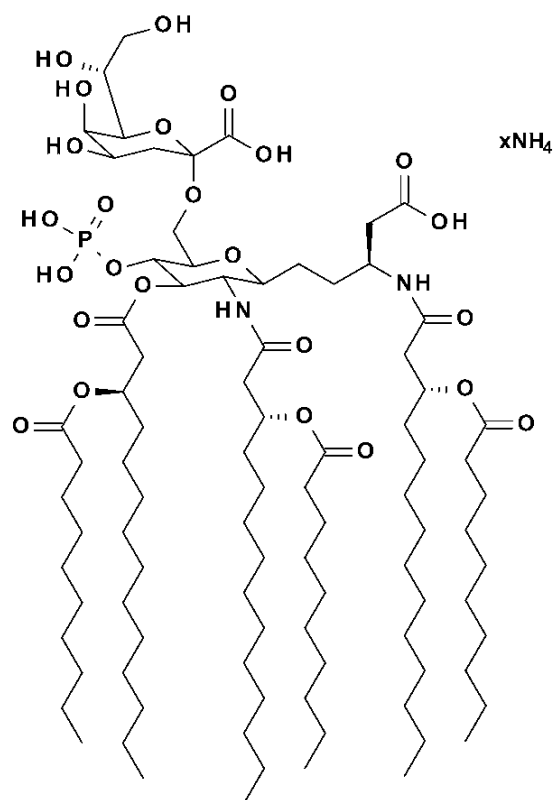
40

50

ロ-L-ガラクト-ウンデカン酸 アンモニウム

【0206】

【化23】



10

20

【0207】

(11a) ベンジル 6,10-アンヒドロ-9-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-11-O-(トリエチルシリル)-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例10(10q)で得られた化合物(1.40g)を用いて、実施例2(2a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.49g)を得た。

【0208】

(11b) ベンジル 6,10-アンヒドロ-11-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4,5-O-(1-メチルエチリデン)-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル]-9-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例11(11a)で得られた化合物(1.49g)を用いて、実施例2(2b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.28g)を得た。

【0209】

(11c) ベンジル 6,10-アンヒドロ-11-O-(1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-9-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

実施例11(11b)で得られた化合物(1.24g)を用いて、実施例2(2c)と同様の手法で反応

30

40

50

を行い、標題化合物(1.13g)を得た。

【0210】

(11d) 6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-11-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-9-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカン酸 アンモニウム

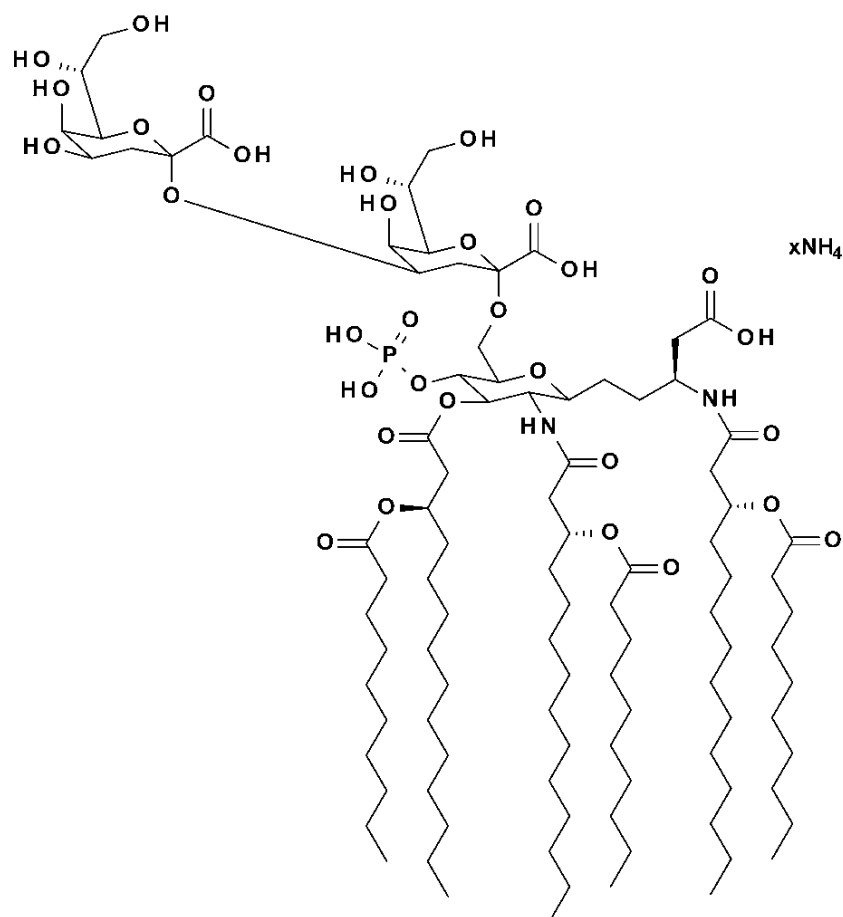
実施例11(11c)で得られた化合物(274mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(192mg)を得た。

【0211】

(実施例12) 3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 11)-6,10-アンヒドロ-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-9-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカン酸 アンモニウム

【0212】

【化24】



【0213】

(12a) ベンジル 6,10-アンヒドロ-11-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4-O-(トリエチルシリル)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル]-9-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスפורル]-8-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-

L-ガラクト-ウンデコネート

実施例11(11c)で得られた化合物(562mg)を用いて、実施例3(3a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(580mg)を得た。

【0214】

(12b) ベンジル 1-ベンジル-7,8-ジ-0-ベンジル-3-デオキシ-4,5-0-(1-メチルエチリデン)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-0-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 11)-6,10-アンヒドロ-9-0-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォルル]-8-0-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

10

実施例12(12a)で得られた化合物(580mg)を用いて、実施例3(3b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(420mg)を得た。

【0215】

(12c) ベンジル 1-ベンジル-7,8-ジ-0-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-0-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 11)-6,10-アンヒドロ-9-0-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォルル]-8-0-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデコネート

20

実施例12(12b)で得られた化合物(420mg)を用いて、実施例3(3c)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(223mg)を得た。

【0216】

(12d) 3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 11)-6,10-アンヒドロ-8-0-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-3,7-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,5,7-ペンタデオキシ-9-0-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-ウンデカン酸 アンモニウム

実施例12(12c)で得られた化合物(223mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(141mg)を得た。

【0217】

(実施例13) 5,9-アンヒドロ-7-0-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-8-0-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

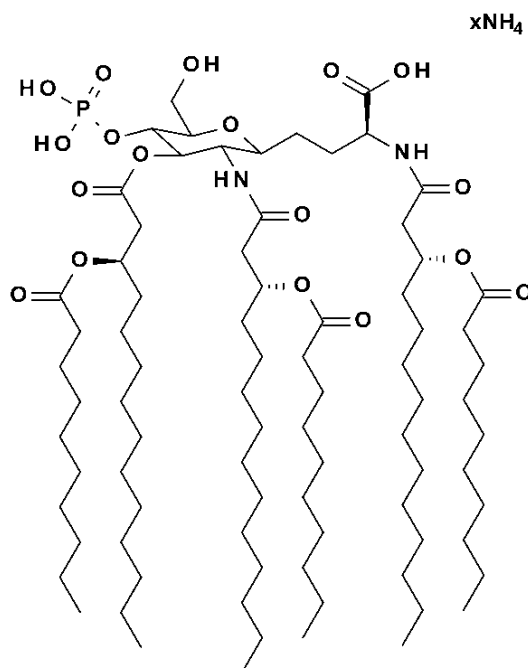
30

【0218】

40

50

【化 2 5】



【 0 2 1 9 】

(13a) 3,7-アンヒドロ-5,6,8-トリ-O-ベンジル-1-[(4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-4-イル]-1,2,4-トリデオキシ-4-ニトロ-D-グリセロ-D-グロ-オクタ-1-イニトール

tert-ブチル (4S)-4-エチニル-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボキシレート (5.50g) (Tetrahedron 2007, 63, 8499-8513) を用いて、実施例10(10b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(9.34g)を得た。

【 0 2 2 0 】

(13b) 4-アミノ-3,7-アンヒドロ-5,6,8-トリ-O-ベンジル-1-[(4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-4-イル]-1,2,4-トリデオキシ-D-グリセロ-D-グロ-オクタ-1-イニトール

実施例13(13a)で得られた化合物(9.30g)を用いて、実施例10(10c)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(6.40g)を得た。

【 0 2 2 1 】

(13c) 3,7-アンヒドロ-5,6,8-トリ-O-ベンジル-1-[(4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-4-イル]-1,2,4-トリデオキシ-4-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-D-グリセロ-D-グロ-オクタ-1-イニトール

実施例13(13b)で得られた化合物(6.40g)を用いて、実施例10(10d)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(7.10g)を得た。

【 0 2 2 2 】

(13d) 3,7-アンヒドロ-5,6,8-トリ-O-ベンジル-1-[(4S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-4-イル]-1,2,4-トリデオキシ-4-[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-D-グリセロ-D-グロ-オクタ-1-イニトール

実施例13(13c)で得られた化合物(7.10g)を用いて、実施例10(10e)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(7.10g)を得た。

【 0 2 2 3 】

(13e) 5,9-アンヒドロ-7,8,10-トリ-O-ベンジル-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2

,3,4,6-テトラデオキシ-6-[[{(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル}アミノ]-D-エリスロ-L-タロ-デコン酸

実施例13(13d)で得られた化合物(6.70g)のアセトン(120mL)溶液に、0℃でJones試薬(24mL)を加え、室温で1時間攪拌した。0℃で2-プロパノールを加えて反応を停止した後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[n-ヘキサン/酢酸エチル]で精製し、標題化合物(4.71g)を得た。

【0224】

(13f) ベンジル 5,9-アンヒドロ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ-8,10-O-(1-メチルエチリデン)-6-[[{(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル}アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

10

実施例13(13e)で得られた化合物(1.95g)を用いて、実施例10(10i)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(930mg)を得た。

【0225】

(13g) ベンジル 5,9-アンヒドロ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,3,4,6-テトラデオキシ-8,10-O-(1-メチルエチリデン)-6-[[{(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル}アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13f)で得られた化合物(930mg)を用いて、実施例1(1a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.23g)を得た。

20

【0226】

(13h) ベンジル 2-アミノ-5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,3,4,6-テトラデオキシ-6-[[{(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル}アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13g)で得られた化合物(1.23g)を用いて、実施例1(1d)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(928mg)を得た。

【0227】

(13i) ベンジル 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル}アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ-6-[[{(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル}アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

30

実施例13(13h)で得られた化合物(928mg)を用いて、実施例1(1e)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.24g)を得た。

【0228】

(13j) ベンジル 6-アミノ-5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル}アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13i)で得られた化合物(1.24g)を用いて、実施例1(1f)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(960mg)を得た。

【0229】

(13k) ベンジル 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル}アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

40

実施例13(13j)で得られた化合物(960mg)を用いて、実施例1(1g)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(752mg)を得た。

【0230】

(13l) ベンジル 5,9-アンヒドロ-10-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス[[{(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル}アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13k)で得られた化合物(2.19g)を用いて、実施例1(1h)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(2.28g)を得た。

50

【0231】

(13m) ベンジル 5,9-アンヒドロ-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-10-O-[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13l)で得られた化合物(2.28g)を用いて、実施例1(1i)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(2.62g)を得た。

【0232】

(13n) ベンジル 5,9-アンヒドロ-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13m)で得られた化合物(2.62g)を用いて、実施例1(1j)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.94g)を得た。

【0233】

(13o) 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

実施例13(13n)で得られた化合物(103mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(73.1mg)を得た。

【0234】

(実施例14) 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-10-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

【0235】

10

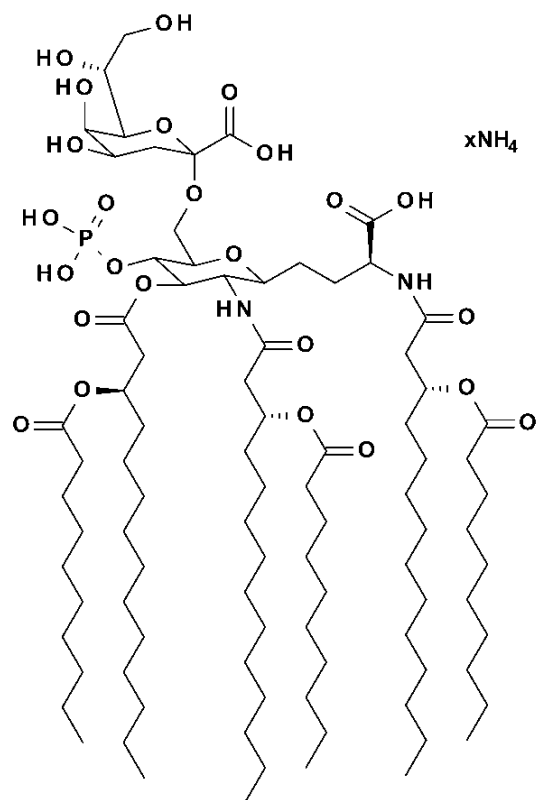
20

30

40

50

【化 2 6】



【 0 2 3 6 】

(14a) ベンジル 5,9-アンヒドロ-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-10-O-(トリエチルシリル)-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13n)で得られた化合物(1.40g)を用いて、実施例2(2a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.49g)を得た。

【 0 2 3 7 】

(14b) ベンジル 5,9-アンヒドロ-10-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4,5-O-(1-メチルエチリデン)-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル]-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例14(14a)で得られた化合物(1.49g)を用いて、実施例2(2b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.19g)を得た。

【 0 2 3 8 】

(14c) ベンジル 5,9-アンヒドロ-10-O-(1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-α-D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノシル)-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例14(14b)で得られた化合物(1.19g)を用いて、実施例2(2c)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.10g)を得た。

【 0 2 3 9 】

(14d) 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-10-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

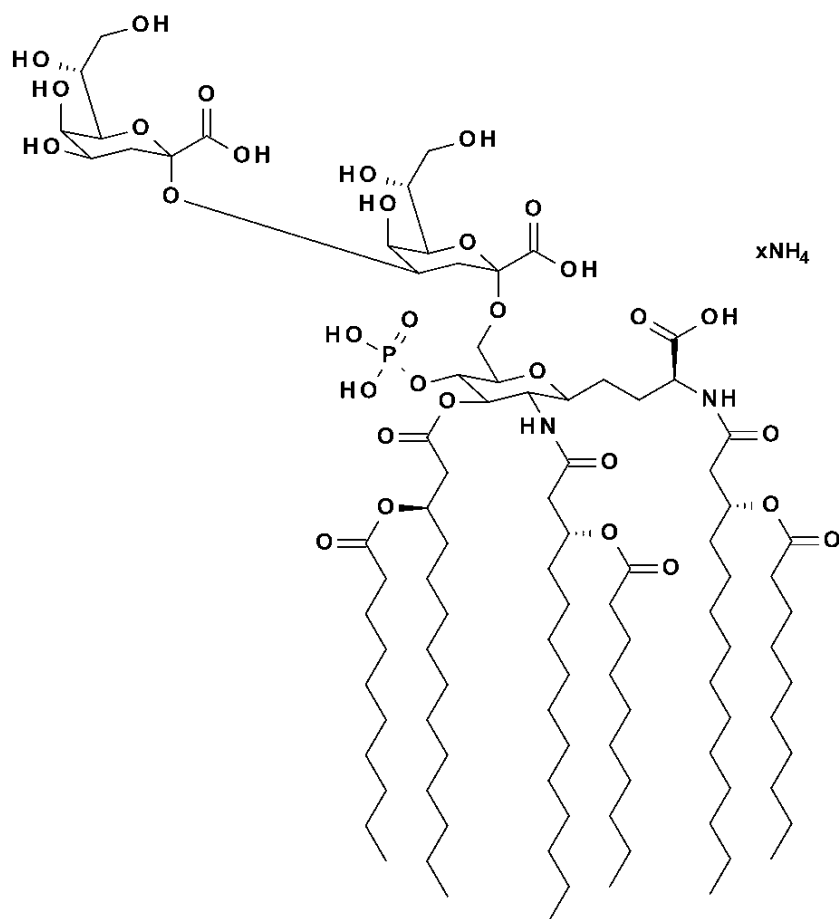
実施例14(14c)で得られた化合物(275mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(196mg)を得た。

【0240】

(実施例15) 3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 10)-5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

【0241】

【化27】



【0242】

(15a) ベンジル 5,9-アンヒドロ-10-O-[1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4-O-(トリエチルシリル)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル]-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例14(14c)で得られた化合物(541mg)を用いて、実施例3(3a)と同様の手法で反

応を行い、標題化合物（554mg）を得た。

【0243】

(15b) ベンジル 1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ-4,5-O-(1-メチルエチリデン)- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 10)-5,9-アンヒドロ-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例15(15a)で得られた化合物（554mg）を用いて、実施例3(3b)と同様の手法で反応を行い、標題化合物（422mg）を得た。

10

【0244】

(15c) ベンジル 1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-1-ベンジル-7,8-ジ-O-ベンジル-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 10)-5,9-アンヒドロ-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例15(15b)で得られた化合物（422mg）を用いて、実施例3(3c)と同様の手法で反応を行い、標題化合物（246mg）を得た。

【0245】

(15d) 3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 4)-3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル-(2 $\rightarrow$ 10)-5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

20

実施例15(15c)で得られた化合物（225mg）を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物（145mg）を得た。

【0246】

(実施例16) 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6,10-ペンタデオキシ-10-フルオロ-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

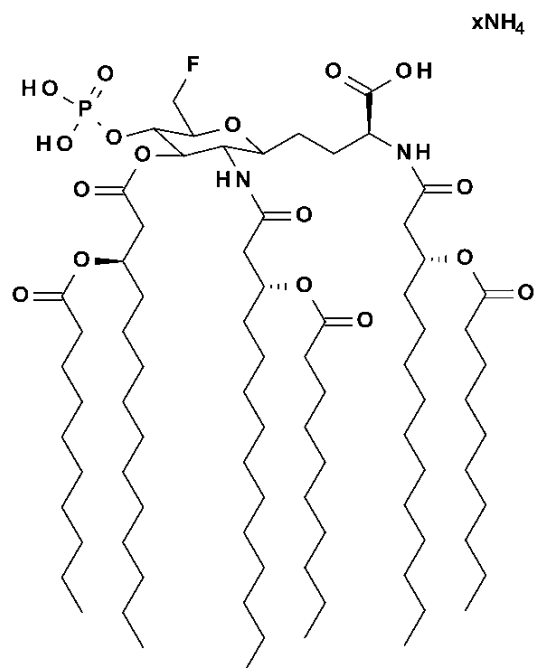
【0247】

30

40

50

【化 28】



【0248】

(16a) ベンジル 5,9-アンヒドロ-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル]-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6,10-ペンタデオキシ-10-フルオロ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例13(13n)で得られた化合物(142mg)のジクロロメタン(2mL)溶液に、0℃にて三フッ化ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄(0.05mL)を加え、同温度で8時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー[酢酸エチル/メタノール]で精製し、標題化合物(90.0mg)を得た。

【0249】

(16b) 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6,10-ペンタデオキシ-10-フルオロ-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

実施例16(16a)で得られた化合物(90.0mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(56.8mg)を得た。

【0250】

(実施例17) 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

【0251】

10

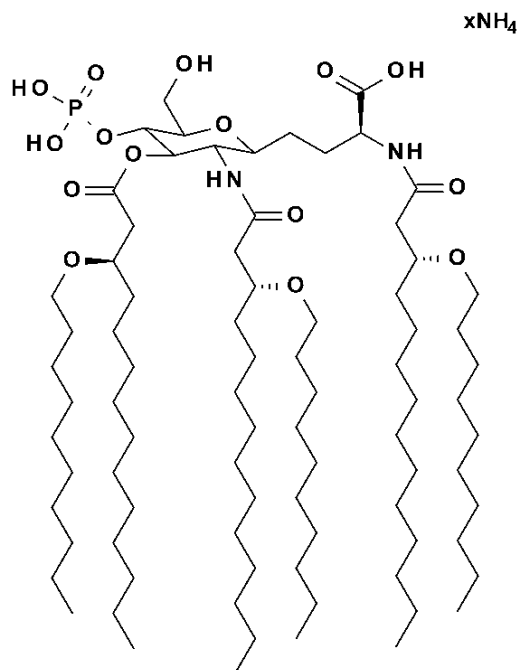
20

30

40

50

【化 2 9】



【 0 2 5 2】

(17a) ベンジル 5,9-アンヒドロ-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2,3,4,6-テトラデオキシ-8,10-O-(1-メチルエチリデン)-6-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート
 実施例13(13f)で得られた化合物(1.47g)、および(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカン酸(928mg)(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008,18,5350-5354)を用いて、実施例1(1a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(2.51g)を得た。

【 0 2 5 3】

(17b) ベンジル 2-アミノ-5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2,3,4,6-テトラデオキシ-6-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例17(17a)で得られた化合物(2.05g)を用いて、実施例1(1d)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(444mg)を得た。

【 0 2 5 4】

(17c) ベンジル 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ-6-[[[(2,2,2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ]-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例17(17b)で得られた化合物(444mg)、および(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカン酸(381mg)を用いて、実施例1(1e)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(590mg)を得た。

【 0 2 5 5】

(17d) ベンジル 6-アミノ-5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2-[[[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]アミノ]-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例17(17c)で得られた化合物(590mg)を用いて、実施例1(1f)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(470mg)を得た。

【 0 2 5 6】

10

20

30

40

50

(17e) ベンジル 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例17(17d)で得られた化合物(470mg)、および(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカン酸(332mg)を用いて、実施例1(1g)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(570mg)を得た。

【0257】

(17f) ベンジル 5,9-アンヒドロ-10-O-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例17(17e)で得られた化合物(570mg)を用いて、実施例8(8a)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(560mg)を得た。

【0258】

(17g) ベンジル 5,9-アンヒドロ-10-O-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-8-O-[ビス(ベンジルオキシ)ホスフォリル]-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-D-エリスロ-L-ガラクト-デコネート

実施例17(17f)で得られた化合物(190mg)を用いて、実施例1(1i)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(221mg)を得た。

【0259】

(17h) 5,9-アンヒドロ-7-O-[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]-2,6-ビス{[(3R)-3-(デシルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2,3,4,6-テトラデオキシ-8-O-ホスフォノ-D-エリスロ-L-ガラクト-デカン酸 アンモニウム

実施例17(17g)で得られた化合物(221mg)を用いて、実施例1(1k)と同様の手法で反応を行い、標題化合物(144mg)を得た。

【0260】

(実施例18) (3R)-3-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 ナトリウム

実施例2(2d)で得られた化合物(104mg)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、トリエチルアミン(0.033mL)を室温にて滴下後、減圧濃縮した。DOWEX-50W(1.0g)を1N水酸化ナトリウム水(10mL)溶液にてNa塩とした後、水(10mL)で洗浄し、上記化合物の水(10mL)溶液をチャージし、水(10mL)で溶出させた。得られたフラクションを減圧濃縮し、上記イオン交換操作を2回繰り返した後、水に溶解させ、凍結乾燥し、標題化合物(66.5mg)を得た。

【0261】

(実施例19) (3R)-3-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 カリウム

実施例2(2d)で得られた化合物(104mg)、および1N水酸化カリウム水(10mL)溶液を用いて、実施例18と同様の手法で反応を行い、標題化合物(52.1mg)を得た。

【0262】

(実施例20) (3R)-3-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-{[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ}-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 4トリエタノールアミン

実施例2(2d)で得られた化合物(96mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、トリエタノールアミン(0.04mL)のテトラヒドロフラン(0.4mL)溶液を室温にて滴下後、減圧濃縮し

10

20

30

40

50

た。得られた残留物をアセトニトリルで洗浄し、得られた残留物を水に溶解後、凍結乾燥し、標題化合物(116mg)を得た。

【0263】

(実施例 21) (3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 1メグルミン

実施例2(2d)で得られた化合物(320mg)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、メグルミン(36mg)のメタノール(5mL)溶液を室温にて滴下後、減圧濃縮した。得られた残留物をアセトニトリル、およびイソプロピルアルコールで順次洗浄し、得られた残留物を水に溶解後、凍結乾燥し、標題化合物(260mg)を得た。

10

【0264】

(実施例 22) (3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 2メグルミン

実施例2(2d)で得られた化合物(300mg)、およびメグルミン(68mg)を用いて、実施例21と同様の手法で反応を行い、標題化合物(336mg)を得た。

【0265】

(実施例 23) (3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 3メグルミン

20

実施例2(2d)で得られた化合物(279mg)、およびメグルミン(95mg)を用いて、実施例21と同様の手法で反応を行い、標題化合物(352mg)を得た。

【0266】

(実施例 24) (3R)-3-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-4-({3-O-[(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]-2-([(3R)-3-(デカノイルオキシ)テトラデカノイル]アミノ)-2-デオキシ-6-O-(3-デオキシ- α -D-マンノ-オクタ-2-ウノピラノノシル)-4-O-ホスフォノ- β -D-グルコピラノシル}オキシ)ブタン酸 4メグルミン

30

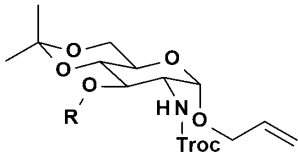
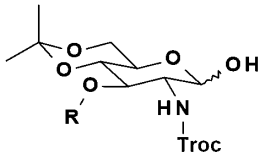
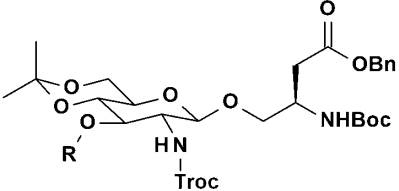
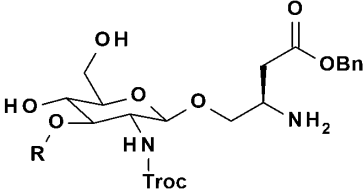
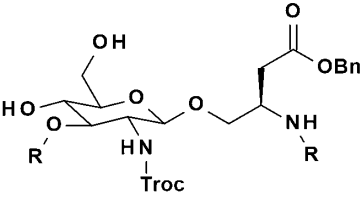
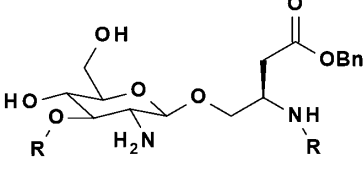
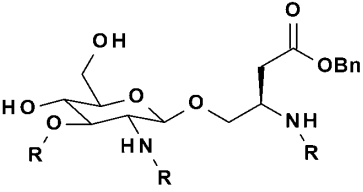
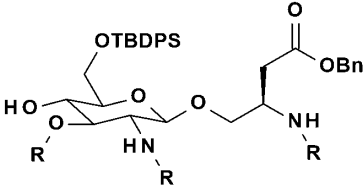
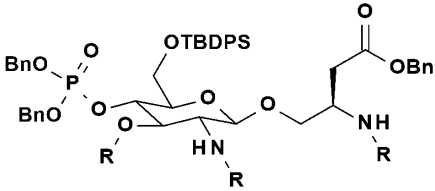
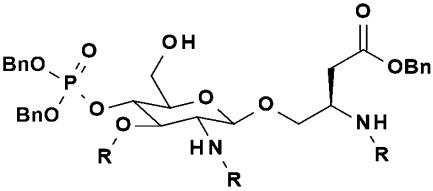
実施例2(2d)で得られた化合物(780mg)、およびメグルミン(354mg)を用いて、実施例21と同様の手法で反応を行い、標題化合物(1.08g)を得た。

【0267】

40

50

【表 1 - 1】

Structure	
1(1a)	1(1b)
	
1(1c)	1(1d)
	
1(1e)	1(1f)
	
1(1g)	1(1h)
	
1(1i)	1(1j)
	

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

1(1k)	2(2a)
2(2b)	2(2c)
2(2d)	2(2e)
3(3a)	

【 0 2 6 9】

10

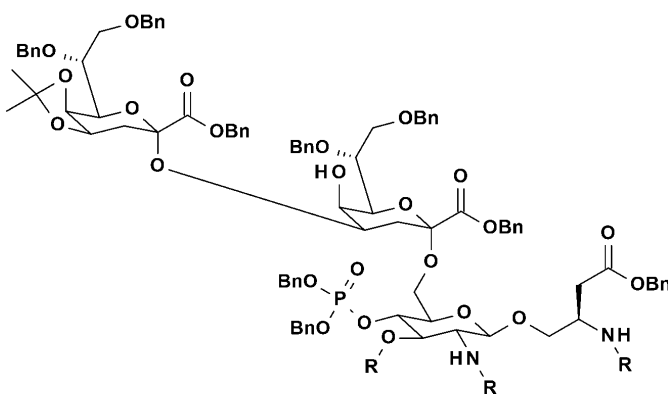
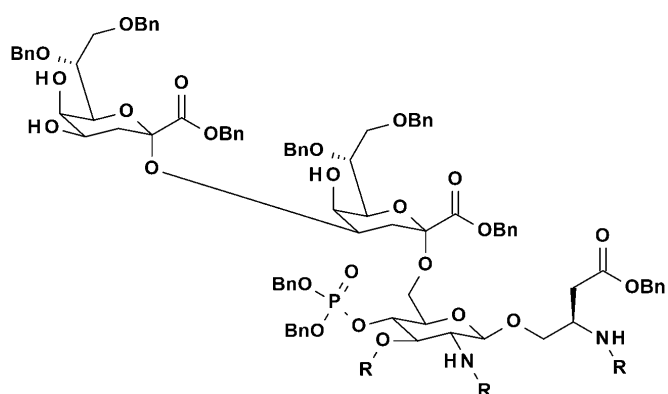
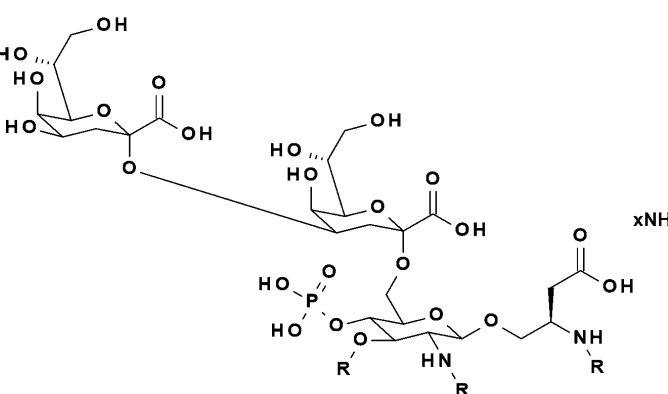
20

30

40

50

【表 1 - 3】

3(3b)		10
3(3c)		20
3(3d)		30

10

20

30

40

【 0 2 7 0】

50

【表 1 - 4】

4(4a)	4(4b)
4(4c)	4(4d)
5(5a)	

【 0 2 7 1 】

10

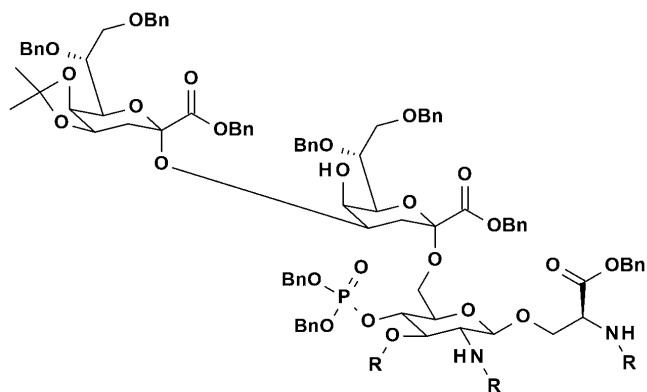
20

30

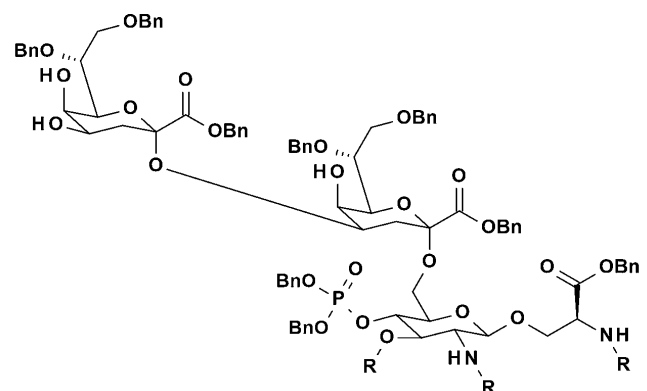
40

50

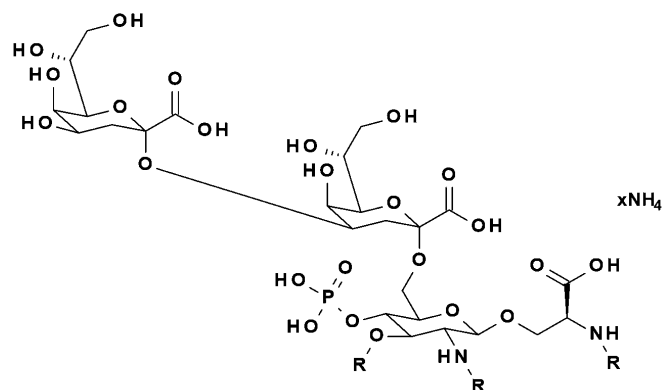
5(5b)



10



20



30

40

50

【表 1 - 6】

6(6a-2)	6(6b)
7(7a)	7(7b)
7(7c)	8(8a)
8(8b)	8(8c)

【 0 2 7 3】

10

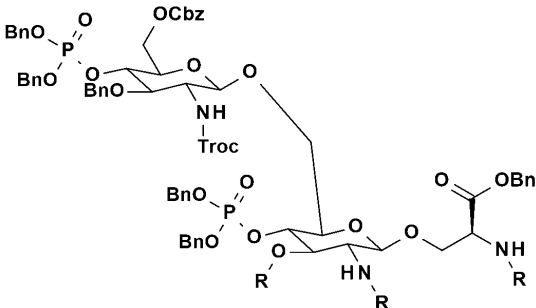
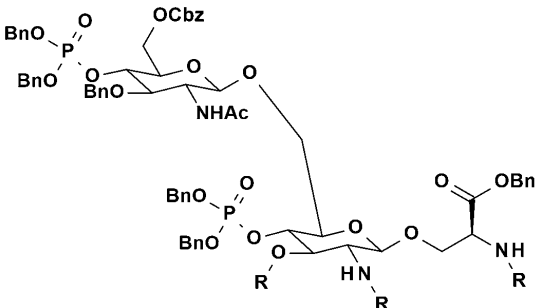
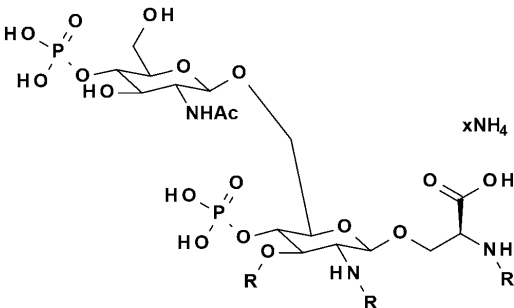
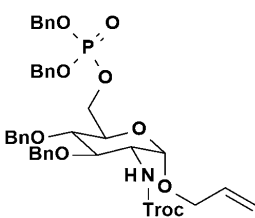
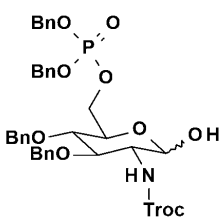
20

30

40

50

【表 1 - 7】

8(8d)	
8(8e)	
8(8f)	
9(9a)	9(9b)
	

【 0 2 7 4】

10

20

30

40

50

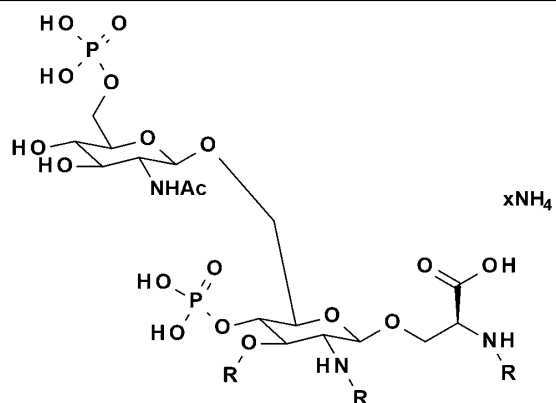
9(9c)



20

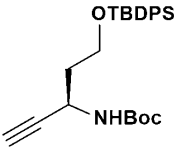
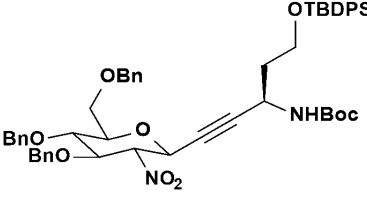
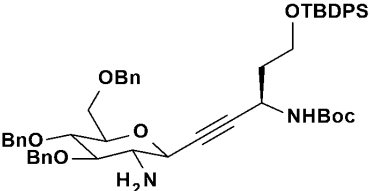
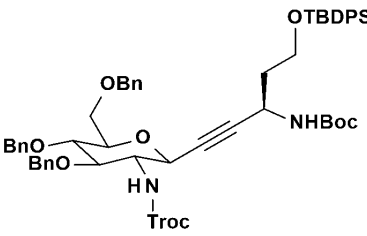
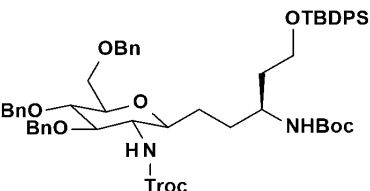
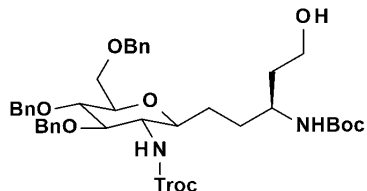
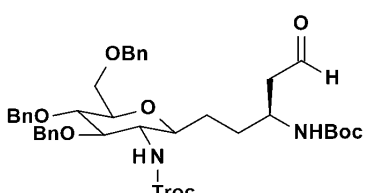
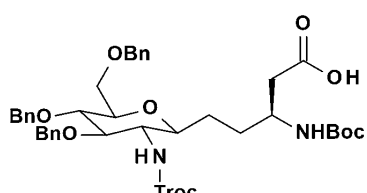
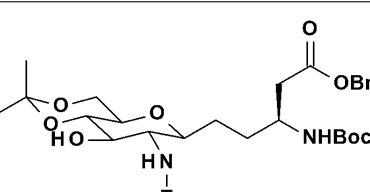
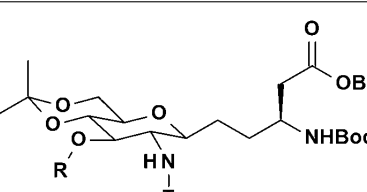


40



50

【表 1 - 9】

10(10a)	10(10b)
	
10(10c)	10(10d)
	
10(10e)	10(10f)
	
10(10g)	10(10h)
	
10(10i)	10(10j)
	

【 0 2 7 6】

10

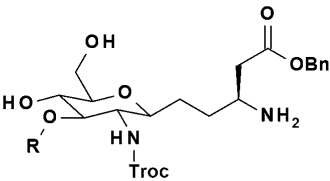
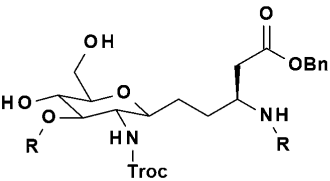
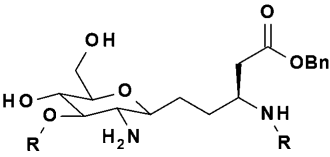
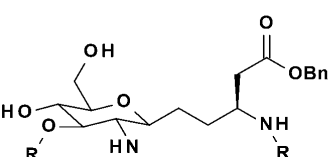
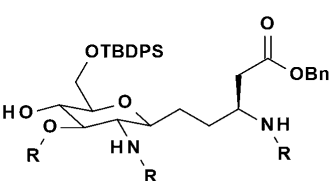
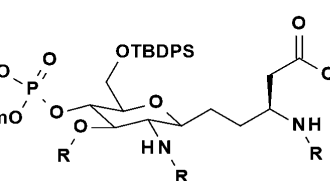
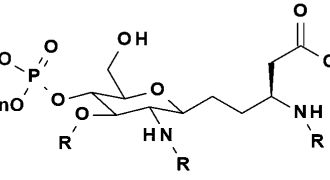
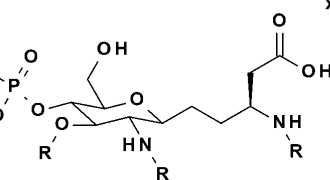
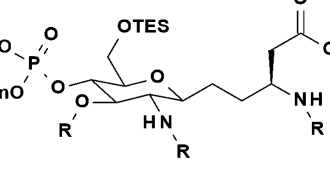
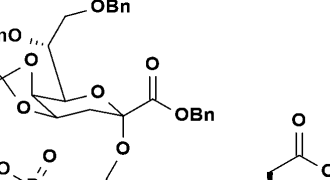
20

30

40

50

【表 1 - 10】

10(10k)	10(10l)
	
10(10m)	10(10n)
	
10(10o)	10(10p)
	
10(10q)	10(10r)
	
11(11a)	11(11b)
	

【 0 2 7 7 】

10

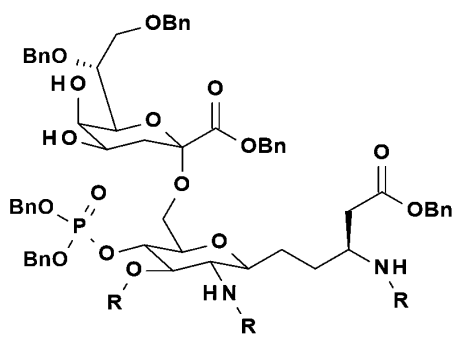
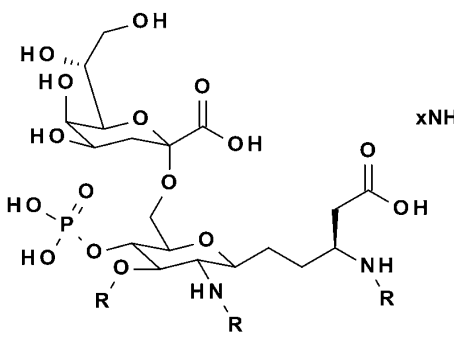
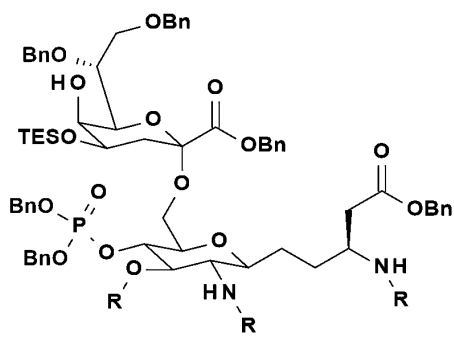
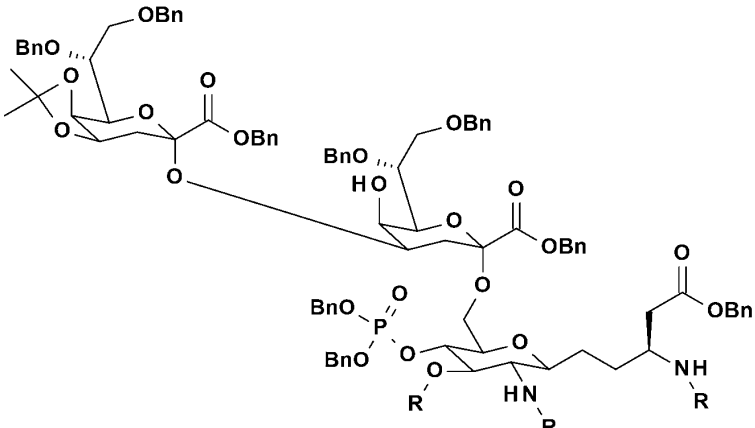
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

11(11c)	11(11d)
	
12(12a)	
	
12(12b)	
	

【 0 2 7 8】

10

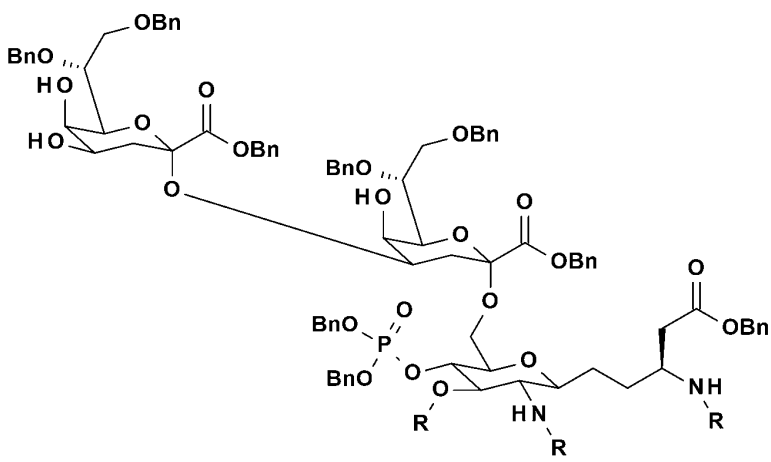
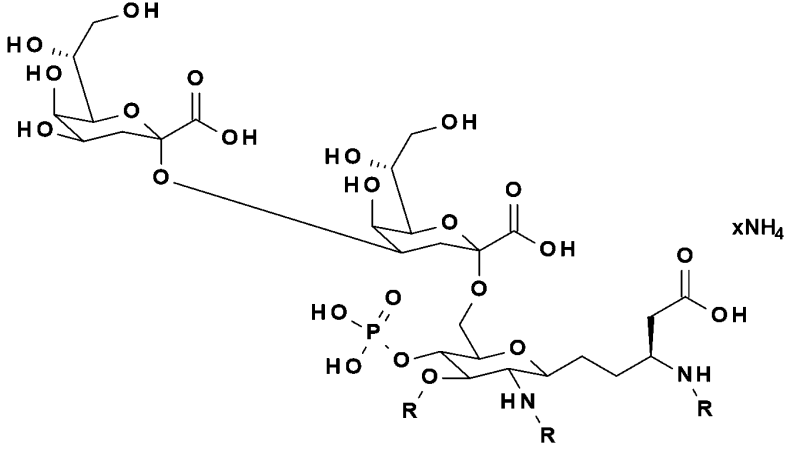
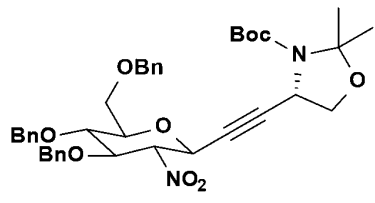
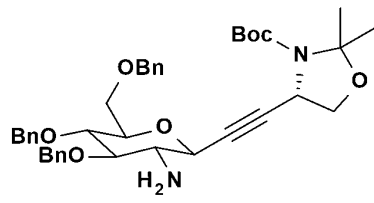
20

30

40

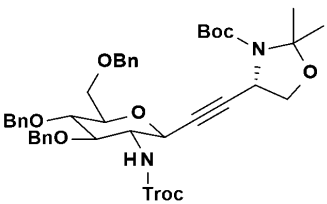
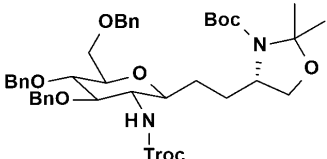
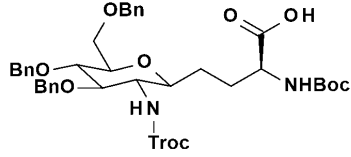
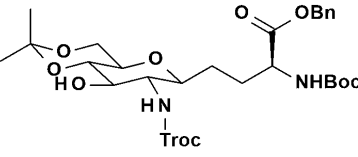
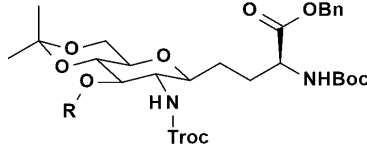
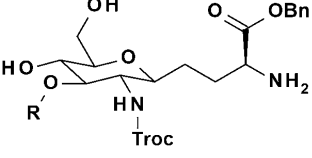
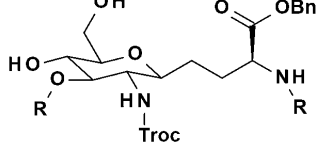
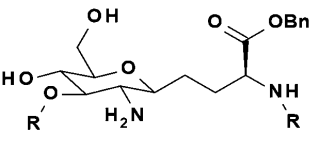
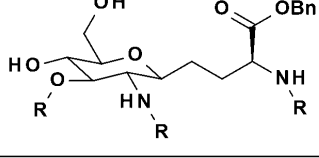
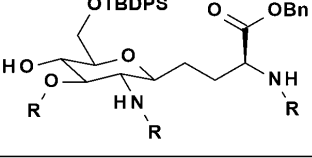
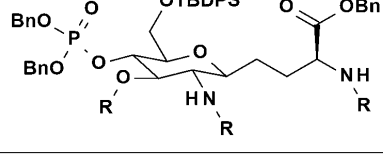
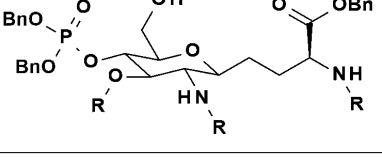
50

【表 1 - 1 2】

12(12c)	
	10
12(12d)	
	20 30
13(13a)	13(13b)
	

【 0 2 7 9】

【表 1 - 13】

13(13c)	13(13d)
	
13(13e)	13(13f)
	
13(13g)	13(13h)
	
13(13i)	13(13j)
	
13(13k)	13(13l)
	
13(13m)	13(13n)
	

【 0 2 8 0 】

10

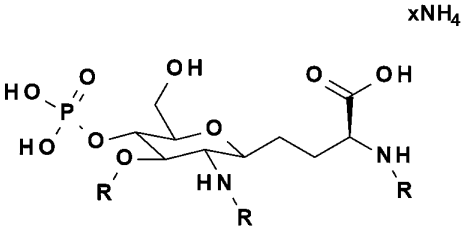
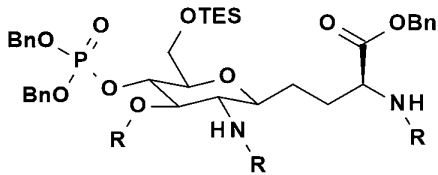
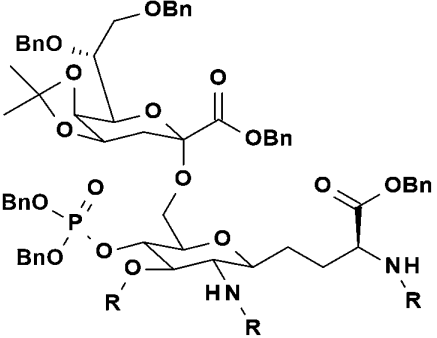
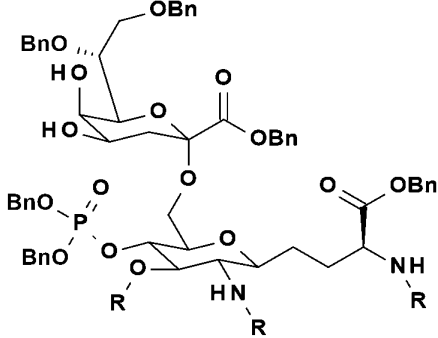
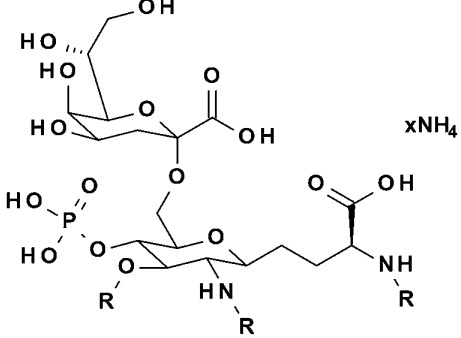
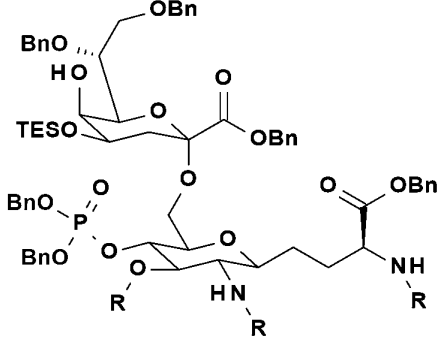
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

13(13o)	14(14a)
	
14(14b)	14(14c)
	
14(14d)	15(15a)
	

【 0 2 8 1】

10

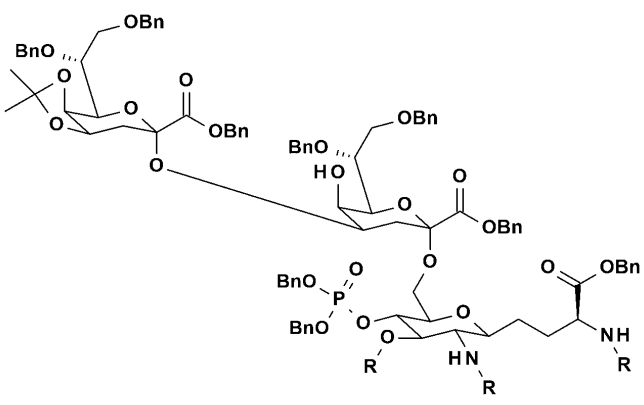
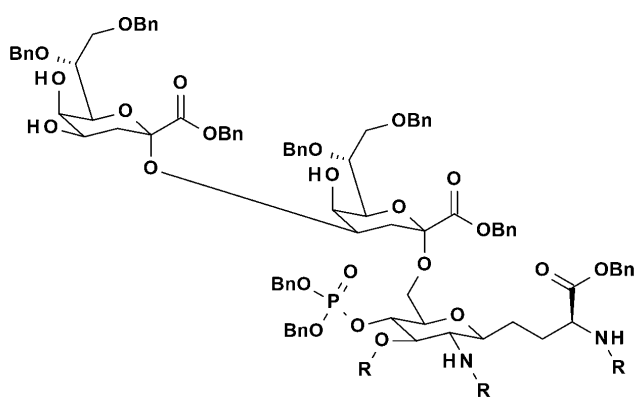
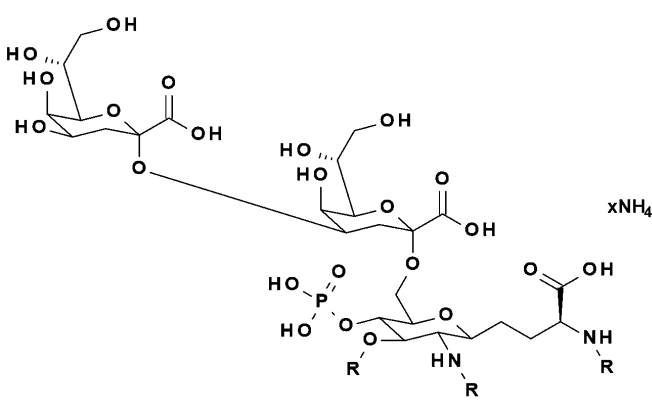
20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

15(15b)		10
15(15c)		20
15(15d)		30

10

20

30

40

【 0 2 8 2】

50

【表 1 - 16】

16(16a)	16(16b)
17(17a)	17(17b)
17(17c)	17(17d)
17(17e)	17(17f)
17(17g)	17(17h)

【0 2 8 3】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

Analytical data	
1(1a)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 5.94-5.81 (1H, m), 5.41-5.11 (5H, m), 4.89 (1H, d, J = 3.9 Hz), 4.71 (2H, dd, J = 21.9, 11.7 Hz), 4.23-4.14 (1H, m), 4.03-3.93 (2H, m), 3.92-3.84 (1H, m), 3.81-3.69 (3H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.50 (1H, dd, J = 15.5, 6.5 Hz), 2.27 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.62-1.57 (4H, m), 1.49 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.35-1.19 (30H, m), 0.92-0.84 (6H, m).	
1(1b)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 5.69 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.34-5.21 (2H, m), 5.20-5.11 (1H, m), 4.78-4.63 (2H, m), 4.04-3.92 (2H, m), 3.91-3.84 (1H, m), 3.80-3.69 (1H, m), 3.43-3.38 (1H, m), 2.70-2.44 (2H, m), 2.30-2.24 (2H, m), 1.64-1.54 (4H, m), 1.49 (3H, s), 1.39 (3H, s), 1.33-1.19 (30H, m), 0.91-0.84 (6H, m).	
1(1c)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.43-7.32 (5H, m), 5.30-4.97 (6H, m), 4.77 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.63 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.39 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.14 (1H, brs), 3.97-3.86 (2H, m), 3.79-3.46 (4H, m), 3.24 (1H, td, J = 9.8, 5.5 Hz), 2.67-2.58 (3H, m), 2.52 (1H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.28 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.65-1.53 (4H, m), 1.46 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.34-1.20 (30H, m), 0.92-0.84 (6H, m).	
1(1d)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.30 (5H, m), 5.64 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.17-5.06 (3H, m), 4.96 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.72 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.65 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 11.9, 3.3 Hz), 3.82-3.73 (2H, m), 3.67-3.59 (2H, m), 3.53-3.47 (1H, m), 3.46-3.38 (2H, m), 2.60-2.51 (3H, m), 2.45-2.35 (1H, m), 2.33-2.26 (3H, m), 1.68-1.50 (4H, m), 1.35-1.19 (30H, m), 0.91-0.84 (6H, m).	
1(1e)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.31 (5H, m), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.75 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.18-5.01 (4H, m), 4.96-4.88 (1H, m), 4.76 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.64 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.51-4.37 (2H, m), 3.95-3.83 (2H, m), 3.82-3.72 (1H, m), 3.68-3.53 (3H, m), 3.45 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.43-3.36 (1H, m), 2.68-2.47 (4H, m), 2.45-2.33 (2H, m), 2.33-2.26 (4H, m), 1.69-1.52 (8H, m), 1.37-1.15 (60H, m), 0.92-0.83 (12H, m).	
1(1f)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.30 (5H, m), 6.95 (1H, brs), 5.26-5.06 (6H, m), 4.74 (1H, brs), 4.53 (1H, brs), 3.97-3.83 (2H, m), 3.82-3.69 (2H, m), 3.56-3.44 (2H, m), 2.97-2.88 (1H, m), 2.72-2.56 (4H, m), 2.49-2.42 (2H, m), 2.33-2.24 (4H, m), 1.66-1.51 (8H, m), 1.36-1.19 (60H, m), 0.91-0.84 (12H, m).	
1(1g)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.30 (5H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.14-5.02 (5H, m), 4.88 (1H, dd, J = 10.6, 9.0 Hz), 4.48-4.37 (2H, m), 3.93-3.70 (4H, m), 3.63-3.55 (2H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 2.73-2.67 (1H, m), 2.64 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.58-2.35 (5H, m), 2.34-2.23 (7H, m), 1.68-1.50 (12H, m), 1.35-1.19 (90H, m), 0.92-0.84 (18H, m).	
1(1h)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.70-7.64 (4H, m), 7.46-7.28 (11H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.19-4.97 (5H, m), 4.91 (1H, dd, J = 10.6, 9.0 Hz), 4.47-4.35 (2H, m), 3.96-3.82 (4H, m), 3.75 (1H, td, J = 9.3, 2.9 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 10.2, 4.3 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.66-2.22 (14H, m), 1.67-1.50 (12H, m), 1.37-1.18 (90H, m), 1.03 (9H, s), 0.91-0.83 (18H, m).	
1(1i)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.67-7.61 (4H, m), 7.42-7.09 (21H, m), 6.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.42 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 10.6, 9.0 Hz), 5.20-4.95 (5H, m), 4.88-4.66 (5H, m), 4.50-4.40 (2H, m), 3.99-3.79 (3H, m), 3.74-3.64 (1H, m), 3.61-3.48 (2H, m), 2.67-2.15 (14H, m), 1.69-1.49 (12H, m), 1.35-1.18 (90H, m), 1.03 (9H, s), 0.92-0.83 (18H, m).	
1(1j)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.27 (15H, m), 6.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.28 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.25 (1H, dd, J = 10.6, 9.0 Hz), 5.16-4.89 (9H, m), 4.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.46-4.36 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J = 10.6, 4.3 Hz), 3.80-3.58 (5H, m), 3.41-3.35 (1H, m), 2.64 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.50-2.17 (12H, m), 1.68-1.49 (12H, m), 1.33-1.16 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).	

【 0 2 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

1(1k)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃) δ : 7.60 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.26-5.13 (3H, m), 5.09 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.50-4.43 (1H, m), 4.33 (1H, brs), 4.24 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.97 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.89-3.79 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 10.2, 5.1 Hz), 3.37-3.31 (1H, m), 2.70 (1H, dd, J = 16.6, 7.2 Hz), 2.61 (2H, dd, J = 16.4, 5.9 Hz), 2.53-2.26 (11H, m), 1.68-1.52 (12H, m), 1.38-1.21 (90H, m), 0.93-0.84 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₂ H ₁₅₃ N ₂ O ₁₉ P ([M-2H] ²⁻) Found 749.5328; Calcd for C ₈₂ H ₁₅₁ N ₂ O ₁₉ P 749.5330.
2(2a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.24 (15H, m), 6.68 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.23(1H, dd, J = 10.6, 8.6 Hz), 5.19-5.04 (5H, m), 4.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.92 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.46-4.32 (2H, m), 3.94-3.86 (2H, m), 3.75-3.56 (3H, m), 3.48-3.41 (1H, m), 2.61 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.57-2.17 (12H, m), 1.68-1.43 (12H, m), 1.35-1.16 (90H, m), 0.94-0.83 (27H, m), 0.58-0.48 (6H, m).
2(2b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.36-7.19 (30H, m), 6.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.19-5.00 (8H, m), 4.96-4.90 (2H, m), 4.87 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.73 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.64-4.46 (4H, m), 4.43-4.29 (3H, m), 4.11(1H, q, J = 9.1 Hz), 4.00-3.94 (1H, m), 3.87-3.77 (4H, m), 3.68-3.48 (4H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 2.61-2.16 (15H, m), 1.90 (1H, dd, J = 14.9, 3.9 Hz), 1.65-1.49 (12H, m), 1.37-1.17 (90H, m), 1.33 (3H, s), 1.29 (3H, s), 0.93-0.83 (18H, m).
2(2c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.19 (30H, m), 6.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.24 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.22-4.84 (12H, m), 4.68 (2H, s), 4.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.50 (2H, dd, J = 15.7, 12.1 Hz), 4.37-4.28 (1H, m), 4.08 (1H, brs), 4.04-3.88 (5H, m), 3.82-3.73 (2H, m), 3.70-3.39 (5H, m), 3.02 (1H, d, J = 7.0 Hz), 2.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 16.2, 6.1 Hz), 2.56-2.16 (13H, m), 2.11-1.96 (2H, m), 1.65-1.50 (12H, m), 1.35-1.18 (90H, m), 0.91-0.84 (18H, m).
2(2d)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.27-5.09 (4H, m), 4.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.38-4.27 (1H, m), 4.22-3.53 (13H, m), 2.75-2.23 (14H, m), 2.15-2.03 (1H, m), 1.96-1.82 (1H, m), 1.72-1.50 (12H, m), 1.41-1.16 (90H, m), 0.97-0.80 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P ([M-2H] ²⁻) Found 860.0622; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P 860.0638 . EA : Anal. Calcd for C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P.4H ₂ O : C, 60.24; H, 9.72; N, 1.56; P, 1.73. Found : C, 60.50; H, 9.72; N, 1.77; P, 1.51.
2(2e)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.24-5.04 (4H, m), 4.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.45-4.25 (1H, m), 4.05-3.46 (13H, m), 2.72-2.25 (14H, m), 2.03 (1H, brs), 1.75 (1H, brs), 1.67-1.48 (12H, m), 1.48-1.10 (90H, m), 0.94-0.83 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P ([M-3H] ³⁻) Found 572.7062; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₂ N ₂ O ₂₆ P 572.7057.
3(3a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.35-7.17 (30H, m), 6.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.24-4.98 (8H, m), 4.97-4.87 (2H, m), 4.85 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.75-4.63 (3H, m), 4.50 (2H, dd, J = 21.9, 12.1 Hz), 4.40-4.32 (1H, m), 4.19-4.12 (1H, m), 4.06-3.84 (6H, m), 3.79 (1H, dd, J = 10.8, 2.2 Hz), 3.71-3.49 (4H, m), 3.46-3.37 (1H, m), 2.51-2.16 (14H, m), 2.03-1.92 (2H, m), 1.67-1.34 (12H, m), 1.34-1.15 (90H, m), 0.98-0.83 (27H, m), 0.62-0.56 (6H, m).
3(3b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.35-7.12 (45H, m), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.22-5.06 (5H, m), 5.04-4.85 (8H, m), 4.82 (1H, d, J = 12.5 Hz), 4.69-4.37 (13H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.98-3.78 (8H, m), 3.73-3.53 (6H, m), 3.49-3.40 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 15.5, 3.3 Hz), 2.62-2.16 (15H, m), 2.15-2.06 (2H, m), 1.88-1.79 (1H, m), 1.65-1.41 (12H, m), 1.35-1.16 (96H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
3(3c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.36-7.12 (45H, m), 6.62 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.23 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.20-4.85 (12H, m), 4.83 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.73-4.54 (6H, m), 4.51-4.42 (4H, m), 4.30-4.23 (1H, m), 4.05-3.81 (10H, m), 3.80-3.71 (2H, m), 3.70-3.59 (3H, m), 3.54 (1H, dd, J = 10.4, 4.1 Hz), 3.50-3.35 (3H, m), 2.69 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.52 (2H, d, J = 6.3 Hz), 2.50-2.06 (16H, m), 1.93 (1H, t, J = 12.3 Hz), 1.66-1.38 (12H, m), 1.35-1.17 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).

【 0 2 8 5 】

10

20

30

40

【表 2 - 3】

3(3d)	
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.25-5.13 (3H, m), 5.12-5.06 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.31 (1H, brs), 4.13-3.56 (18H, m), 3.48 (1H, brs), 2.69 (1H, dd, J = 16.2, 6.5 Hz), 2.65-2.42 (6H, m), 2.39 (1H, dd, J = 14.9, 5.5 Hz), 2.34-2.25 (6H, m), 2.09 (1H, brs), 1.99 (1H, brs), 1.87 (1H, brs), 1.74 (1H, brs), 1.67-1.50 (12H, m), 1.38-1.20 (90H, m), 0.94-0.84 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₈ H ₁₇₇ N ₂ O ₃₃ P ([M-3H] ³⁻) Found 646.3923; Calcd for C ₉₈ H ₁₇₄ N ₂ O ₃₃ P 646.3929.	
4(4a)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.23 (15H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.41(1H, d, J = 7.0 Hz), 5.37-5.28 (2H, m), 5.24-5.14 (4H, m), 5.03-4.95 (3H, m), 4.94-4.88 (2H, m), 4.76-4.69 (1H, m), 4.42-4.31 (1H, m), 4.29-4.22 (1H, m), 3.91 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.83 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.2, 4.1 Hz), 3.50-3.39 (2H, m), 2.69 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.59-2.19 (11H, m), 1.72-1.44 (12H, m), 1.37-1.15 (90H, m), 0.95-0.81 (27H, m), 0.60-0.47 (6H, m).	
4(4b)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.36-7.19 (30H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.27-5.04 (7H, m), 5.03-4.82 (6H, m), 4.76-4.66 (2H, m), 4.61 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.53 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.41-4.35 (1H, m), 4.29 (1H, dd, J = 7.0, 2.0 Hz), 4.25-4.12 (2H, m), 3.99-3.93 (1H, m), 3.87-3.74 (4H, m), 3.68-3.57 (2H, m), 3.41-3.34 (1H, m), 3.29 (1H, dt, J = 13.8, 5.3 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 14.9, 5.9 Hz), 2.56-2.46 (3H, m), 2.42-2.19 (9H, m), 1.84 (1H, dd, J = 14.9, 3.9 Hz), 1.70-1.41 (12H, m), 1.36-1.15 (90H, m), 1.32 (3H, s), 1.28 (3H, s), 0.92-0.83 (18H, m).	
4(4c)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.35-7.20 (30H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.35 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.26 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 5.22-5.13 (3H, m), 5.11 (2H, s), 5.08 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.01 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.97-4.88 (3H, m), 4.86 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.72-4.65 (3H, m), 4.49 (2H, dd, J = 14.1, 12.1 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 11.3, 3.5 Hz), 4.10 (1H, q, J = 9.0 Hz), 4.05-3.87 (5H, m), 3.83-3.73 (2H, m), 3.68-3.50 (3H, m), 3.34-3.25 (1H, m), 2.89 (1H, d, J = 2.7 Hz), 2.70-2.63 (1H, m), 2.55-2.41 (3H, m), 2.38-2.17 (9H, m), 2.11 (1H, dd, J = 12.5, 5.1 Hz), 1.95 (1H, t, J = 11.9 Hz), 1.72-1.36 (12H, m), 1.35-1.17 (90H, m), 0.91-0.83 (18H, m).	
4(4d)	
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.27-5.21 (1H, m), 5.20-5.13 (2H, m), 5.10 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.14 (1H, brs), 4.07-3.92 (3H, m), 3.91-3.60 (9H, m), 3.52 (1H, brs), 2.70 (1H, dd, J = 16.4, 6.8 Hz), 2.63-2.42 (4H, m), 2.38 (1H, dd, J = 14.9, 5.2 Hz), 2.34-2.24 (6H, m), 1.98 (1H, brs), 1.75 (1H, brs), 1.67-1.49 (12H, m), 1.38-1.18 (90H, m), 0.94-0.82 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₉ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P ([M-3H] ³⁻) Found 568.0344 ; Calcd for C ₈₉ H ₁₆₀ N ₂ O ₂₆ P 568.0338.	
5(5a)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.32-7.20 (30H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.38 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.26 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 5.23-5.13 (3YH, m), 5.12-4.97 (5H, m), 4.97-4.85 (2H, m), 4.83 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.75-4.64 (3H, m), 4.50 (2H, q, J = 12.1 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 4.19-4.12 (1H, m), 4.06-3.87 (5H, m), 3.80 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz), 3.74-3.53 (4H, m), 3.22-3.14 (1H, m), 2.69 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.55-2.43 (3H, m), 2.38-2.17 (9H, m), 2.06-1.94 (2H, m), 1.71-1.37 (12H, m), 1.36-1.18 (90H, m), 0.96-0.83 (27H, m), 0.62-0.53 (6H, m).	
5(5b)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.36-7.08 (46H, m), 6.29 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.29-4.99 (8H, m), 4.99-4.74 (8H, m), 4.73-4.36 (12H, m), 4.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.99-3.56 (13H, m), 3.16-3.07 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 15.5, 3.7 Hz), 2.72 (1H, d, J = 1.6 Hz), 2.62 (1H, dd, J = 15.1, 6.1 Hz), 2.54-2.41 (2H, m), 2.40-2.17 (9H, m), 2.17-2.07 (2H, m), 1.87-1.80 (1H, m), 1.67-1.41 (12H, m), 1.35-1.16 (96H, m), 0.92-0.83 (18H, m).	
5(5c)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.11 (46H, m), 6.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.26-4.76 (16H, m), 4.70-4.56 (5H, m), 4.52-4.42 (3H, m), 4.36-4.25 (2H, m), 4.08-3.82 (9H, m), 3.80-3.72 (3H, m), 3.69-3.58 (3H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.34 (1H, brs), 3.15 (1H, dt, J = 13.7, 5.2 Hz), 2.76 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 15.3, 5.9 Hz), 2.52-2.43 (3H, m), 2.38-2.08 (12H, m), 1.90 (1H, t, J = 12.3 Hz), 1.66-1.42 (12H, m), 1.35-1.16 (90H, m), 0.92-0.82 (18H, m).	

【 0 2 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

5(5d)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.26 (1H, brs), 5.17 (2H, brs), 5.11 (1H, brs), 4.53 (1H, brs), 4.20 (1H, brs), 4.14-3.55 (18H, m), 3.47 (1H, brs), 2.75-2.44 (5H, m), 2.43-2.35 (1H, m), 2.35-2.22 (6H, m), 2.08 (1H, brs), 1.97 (1H, brs), 1.88 (1H, brs), 1.74 (1H, brs), 1.67-1.50 (12H, m), 1.39-1.18 (90H, m), 0.94-0.83 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₇ H ₁₇₅ N ₂ O ₃₃ P ([M-3H] ³⁻) Found 641.7202 ; Calcd for C ₉₇ H ₁₇₂ N ₂ O ₃₃ P 641.7210.
6(6a-2)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.37-7.14 (33H, m), 7.13-7.04 (3H, m), 6.40 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.31 (1H, dd, J = 10.6, 8.6 Hz), 5.21-5.04 (6H, m), 5.02-4.93 (5H, m), 4.90 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.72-4.62 (5H, m), 4.44-4.35 (3H, m), 4.30 (1H, dd, J = 11.5, 2.9 Hz), 3.95 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.91-3.85 (1H, m), 3.82-3.67 (3H, m), 3.67-3.61 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J = 9.4, 3.5 Hz), 3.34 (1H, dt, J = 14.0, 5.3 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 14.9, 5.9 Hz), 2.55-2.46 (2H, m), 2.45-2.19 (9H, m), 1.73-1.40 (12H, m), 1.37-1.15 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
6(6b)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.32-4.87 (5H, m), 4.62-3.28 (13H, m), 2.72 (1H, dd, J = 15.9, 6.2 Hz), 2.66-2.42 (4H, m), 2.38 (1H, dd, J = 15.0, 4.8 Hz), 2.35-2.23 (6H, m), 1.71-1.46 (12H, m), 1.46-1.07 (90H, m), 1.04-0.72 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₇ H ₁₅₉ N ₂ O ₂₅ P ([M-2H] ²⁻) Found 830.5417 ; Calcd for C ₈₇ H ₁₅₇ N ₂ O ₂₅ P 830.5412.
7(7a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.13 (30H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.25 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.29 (1H, dd, J = 10.6, 9.0 Hz), 5.23-5.06 (5H, m), 5.04-4.93 (2H, m), 4.87-4.68 (9H, m), 4.59 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.54-4.48 (2H, m), 4.41-4.23 (3H, m), 4.13 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 10.8, 2.5 Hz), 3.79-3.57 (5H, m), 3.49-3.41 (2H, m), 3.39-3.31 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 15.1, 6.5 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 14.9, 5.9 Hz), 2.37-2.18 (10H, m), 1.70-1.38 (12H, m), 1.35-1.16 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
7(7b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.08 (31H, m), 6.36 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.47 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 5.24-5.02 (6H, m), 4.95-4.66 (8H, m), 4.59-4.46 (4H, m), 4.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 11.3, 3.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.99 (1H, q, J = 9.0 Hz), 3.82 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 3.70-3.50 (4H, m), 3.49-3.43 (2H, m), 3.35-3.28 (1H, m), 3.28-3.18 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.37-2.15 (10H, m), 1.97 (3H, s), 1.72-1.36 (12H, m), 1.36-1.17 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
7(7c)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃) δ : 5.31-5.05 (4H, m), 4.66 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.37 (1H, brs), 4.23-4.11 (2H, m), 4.10-3.99 (1H, m), 3.99-3.88 (1H, m), 3.88-3.65 (5H, m), 3.59-3.42 (3H, m), 3.38-3.25 (1H, m), 2.71 (1H, dd, J = 16.0, 7.2 Hz), 2.66-2.42 (4H, m), 2.38 (1H, dd, J = 14.7, 5.4 Hz), 2.35-2.26 (6H, m), 2.13 (3H, s), 1.72-1.48 (12H, m), 1.40-1.19 (90H, m), 0.95-0.83 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₉ H ₁₆₄ N ₃ O ₂₄ P ([M-2H] ²⁻) Found 844.5663 ; Calcd for C ₈₉ H ₁₆₂ N ₃ O ₂₄ P 844.5665.
8(8a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.45-7.21 (10H, m), 5.96-5.78 (1H, m), 5.31-5.19 (2H, m), 5.18 (2H, s), 5.14 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.89-4.77 (3H, m), 4.72 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.65 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.47 (1H, dd, J = 11.9, 4.5 Hz), 4.36 (1H, dd, J = 11.9, 2.2 Hz), 4.15 (1H, ddt, J = 12.8, 3.4, 1.8 Hz), 4.03-3.93 (2H, m), 3.83-3.77 (1H, m), 3.66-3.56 (2H, m).
8(8b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.42-7.19 (18H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 5.91-5.78 (1H, m), 5.29-5.19 (2H, m), 5.16 (2H, s), 5.06-4.99 (1H, m), 4.99-4.79 (6H, m), 4.76-4.60 (3H, m), 4.54-4.42 (2H, m), 4.38 (1H, dd, J = 11.9, 5.3 Hz), 4.17-4.08 (1H, m), 4.07-3.90 (3H, m), 3.78 (1H, dd, J = 10.2, 9.0 Hz).
8(8c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.19 (18H, m), 7.19-7.14 (2H, m), 5.23 (1H, t, J = 3.7 Hz), 5.14 (2H, s), 5.11 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.98-4.79 (5H, m), 4.73-4.58 (3H, m), 4.53 (1H, dd, J = 11.7, 2.0 Hz), 4.45 (1H, q, J = 9.4 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 12.1, 5.5 Hz), 4.20-4.13 (1H, m), 3.97 (1H, td, J = 10.1, 2.5 Hz), 3.82 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.31-3.27 (1H, m).

【 0 2 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

8(8d)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.07 (35H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.30 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.32-5.25 (1H, m), 5.24-4.24 (28H, m), 4.06 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.86-3.72 (2H, m), 3.63 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.48-3.27 (3H, m), 2.66 (1H, dd, J = 14.7, 6.5 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 14.7, 6.1 Hz), 2.39-2.17 (10H, m), 1.68-1.40 (12H, m), 1.35-1.16 (90H, m), 0.91-0.84 (18H, m).
8(8e)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.14 (36H, m), 6.39 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.45 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 5.23-5.03 (8H, m), 4.96-4.76 (9H, m), 4.72-4.62 (2H, m), 4.50-4.18 (6H, m), 4.05-3.99 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 18.6, 8.4 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 11.2, 2.9 Hz), 3.65 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.50-3.40 (1H, m), 3.36-3.30 (1H, m), 3.28-3.19 (2H, m), 2.66 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.38-2.16 (10H, m), 1.93 (3H, s), 1.77-1.45 (12H, m), 1.35-1.16 (90H, m), 0.91-0.83 (18H, m).
8(8f)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.28-5.09 (4H, m), 4.65 (1H, brs), 4.56-4.46 (2H, m), 4.24-4.09 (4H, m), 3.98 (1H, brs), 3.89-3.64 (6H, m), 3.62-3.55 (1H, m), 3.46 (1H, brs), 2.70 (1H, dd, J = 16.4, 6.8 Hz), 2.64-2.42 (4H, m), 2.37 (1H, dd, J = 14.7, 5.4 Hz), 2.34-2.24 (6H, m), 2.08 (3H, s), 1.69-1.50 (12H, m), 1.39-1.20 (90H, m), 0.93-0.84 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₉ H ₁₆₅ N ₃ O ₂₇ P ₂ ([M-2H] ²⁻) Found 884.5503 ; Calcd for C ₈₉ H ₁₆₃ N ₃ O ₂₇ P ₂ 884.5497.
9(9a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.37-7.20 (20H, m), 5.88-5.76 (1H, m), 5.25-5.15 (2H, m), 5.08-4.99 (5H, m), 4.86-4.69 (5H, m), 4.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.56 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.24 (2H, dd, J = 5.7, 2.9 Hz), 4.12-4.06 (1H, m), 3.99-3.88 (2H, m), 3.80-3.69 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 9.4 Hz).
9(9b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.19 (20H, m), 5.18-5.12 (2H, m), 5.07-4.96 (4H, m), 4.84-4.68 (4H, m), 4.64 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.54 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.36 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.29-4.13 (2H, m), 4.06-3.97 (1H, m), 3.89 (1H, td, J = 10.0, 3.1 Hz), 3.77 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.4 Hz).
9(9c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.15 (35H, m), 7.03 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.33-5.27 (1H, m), 5.21-5.08 (5H, m), 5.05-4.70 (14H, m), 4.67 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.51 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.39-4.31 (2H, m), 4.26-4.01 (4H, m), 3.80-3.68 (2H, m), 3.57 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.50-3.31 (4H, m), 3.27-3.21 (1H, m), 2.67 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.37-2.17 (10H, m), 1.69-1.38 (12H, m), 1.36-1.16 (90H, m), 0.91-0.84 (18H, m).
9(9d)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.16 (35H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.46 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.47 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 5.23-4.97 (11H, m), 4.92-4.71 (8H, m), 4.68-4.62 (1H, m), 4.53-4.46 (2H, m), 4.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.24-4.17 (1H, m), 4.14-3.92 (4H, m), 3.73 (1H, dd, J = 11.3, 2.7 Hz), 3.55-3.42 (3H, m), 3.28-3.16 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.38-2.16 (10H, m), 1.98 (3H, s), 1.72-1.39 (12H, m), 1.36-1.16 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
9(9e)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.29-5.08 (4H, m), 4.71-4.64 (1H, m), 4.56-4.50 (2H, m), 4.24-4.04 (5H, m), 3.86-3.64 (4H, m), 3.64-3.46 (4H, m), 2.71 (1H, dd, J = 16.3, 6.9 Hz), 2.64-2.42 (4H, m), 2.37 (1H, dd, J = 14.9, 5.5 Hz), 2.34-2.25 (6H, m), 2.09 (3H, s), 1.69-1.49 (12H, m), 1.39-1.18 (90H, m), 0.95-0.82 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₉ H ₁₆₅ N ₃ O ₂₇ P ₂ ([M-2H] ²⁻) Found 884.5507 ; Calcd for C ₈₉ H ₁₆₃ N ₃ O ₂₇ P ₂ 884.5497.
10(10a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.74-7.65 (4H, m), 7.48-7.36 (6H, m), 5.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.67 (1H, brs), 4.11-3.97 (1H, m), 3.77 (1H, dt, J = 10.7, 4.9 Hz), 2.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 2.03-1.92 (1H, m), 1.88-1.76 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.06 (9H, s).
10(10b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.72-7.64 (4H, m), 7.45-7.25 (17H, m), 7.24-7.19 (2H, m), 7.18-7.12 (2H, m), 5.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.80-4.71 (3H, m), 4.64-4.47 (6H, m), 4.23 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.93 (1H, brs), 3.77-3.68 (4H, m), 3.57-3.49 (1H, m), 1.99-1.86 (1H, m), 1.83-1.71 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.06 (9H, s).

【 0 2 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

10(10c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.71-7.63 (4H, m), 7.43-7.23 (19H, m), 7.19-7.13 (2H, m), 5.58 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.95 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.82-4.65 (3H, m), 4.65-4.49 (3H, m), 3.96-3.88 (2H, m), 3.76-3.64 (4H, m), 3.49-3.37 (2H, m), 2.90 (1H, t, J = 9.8 Hz), 2.30 (2H, brs), 2.01-1.90 (1H, m), 1.89-1.76 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.05 (9H, s).
10(10d)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.73-7.62 (4H, m), 7.43-7.23 (19H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 5.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.90 (1H, brs), 4.81 (2H, dd, J = 11.0, 9.4 Hz), 4.75-4.45 (7H, m), 4.23 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.90 (1H, brs), 3.85-3.60 (5H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 1.99-1.86 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.05 (9H, s).
10(10e)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.69-7.62 (4H, m), 7.45-7.22 (19H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 5.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.87-4.67 (5H, m), 4.63-4.48 (4H, m), 3.82-3.47 (8H, m), 3.46-3.34 (2H, m), 1.87-1.48 (6H, m), 1.41 (9H, s), 1.05 (9H, s).
10(10f)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.37-7.25 (13H, m), 7.23-7.18 (2H, m), 4.89-4.48 (10H, m), 3.76-3.36 (9H, m), 3.32-3.24 (1H, m), 1.85-1.52 (6H, m), 1.44 (9H, s).
10(10g)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 9.74-9.69 (1H, m), 7.37-7.25 (13H, m), 7.22-7.17 (2H, m), 4.93-4.51 (10H, m), 3.97 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.74-3.44 (5H, m), 3.44-3.37 (1H, m), 3.35-3.27 (1H, m), 2.56 (2H, d, J = 4.7 Hz), 1.84-1.51 (4H, m), 1.42 (9H, s).
10(10h)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.36-7.24 (13H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 5.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.88-4.49 (9H, m), 3.87 (1H, brs), 3.74-3.45 (5H, m), 3.43-3.37 (1H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 2.63-2.43 (2H, m), 1.81-1.49 (4H, m), 1.43 (9H, s).
10(10i)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.30 (5H, m), 5.19-5.06 (3H, m), 5.03 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.83-4.64 (2H, m), 3.94-3.84 (2H, m), 3.68 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.64-3.40 (4H, m), 3.26-3.17 (1H, m), 2.71 (1H, brs), 2.56 (2H, d, J = 5.5 Hz), 1.79-1.68 (1H, m), 1.66-1.46 (3H, m), 1.51 (6H, s), 1.43 (9H, s).
10(10j)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.42-7.32 (5H, m), 5.22-5.06 (4H, m), 5.04-4.91 (2H, m), 4.79-4.63 (2H, m), 3.94-3.81 (2H, m), 3.73-3.56 (3H, m), 3.41 (1H, brs), 3.32-3.22 (1H, m), 2.65 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.60-2.47 (3H, m), 2.28 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.76-1.52 (8H, m), 1.47 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.37 (3H, s), 1.35-1.20 (30H, m), 0.93-0.85 (6H, m).
10(10k)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.30 (5H, m), 5.57 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.16-5.06 (3H, m), 4.88 (1H, dd, J = 10.4, 9.2 Hz), 4.71 (2H, dd, J = 14.9, 12.1 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 11.7, 3.1 Hz), 3.76-3.68 (1H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.42-3.30 (2H, m), 3.28-3.20 (1H, m), 2.60-2.47 (3H, m), 2.41-2.25 (3H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.68-1.50 (7H, m), 1.36-1.19 (30H, m), 0.92-0.83 (6H, m).
10(10l)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.32 (5H, m), 6.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.45 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.18-5.04 (4H, m), 4.84 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.75 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.67 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.29 (1H, brs), 3.93-3.85 (1H, m), 3.78-3.70 (1H, m), 3.62-3.48 (2H, m), 3.44-3.31 (2H, m), 2.69 (1H, t, J = 6.7 Hz), 2.59-2.34 (6H, m), 2.33-2.24 (4H, m), 1.75-1.46 (12H, m), 1.37-1.18 (60H, m), 0.93-0.83 (12H, m).
10(10m)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.30 (5H, m), 6.32 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.24-5.05 (5H, m), 4.68 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.34 (1H, td, J = 9.1, 5.2 Hz), 3.89-3.82 (1H, m), 3.76-3.68 (1H, m), 3.50 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.34-3.28 (1H, m), 3.19-3.12 (1H, m), 2.97 (1H, brs), 2.78 (1H, brs), 2.66-2.50 (6H, m), 2.47-2.33 (2H, m), 2.32-2.24 (4H, m), 1.93-1.82 (1H, m), 1.74-1.39 (11H, m), 1.36-1.18 (60H, m), 0.92-0.83 (12H, m).

【 0 2 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

10(10n)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.30 (5H, m), 6.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.19-5.05 (5H, m), 4.80 (1H, dd, J = 10.2, 9.4 Hz), 4.31-4.22 (1H, m), 3.94-3.83 (2H, m), 3.77-3.68 (1H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.39-3.30 (3H, m), 2.73-2.66 (1H, m), 2.60-2.51 (4H, m), 2.51-2.35 (3H, m), 2.35-2.21 (7H, m), 1.76-1.37 (16H, m), 1.36-1.17 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
10(10o)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.71-7.65 (4H, m), 7.44-7.27 (11H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.20-5.00 (5H, m), 4.83 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.19-4.08 (1H, m), 3.94-3.83 (3H, m), 3.72 (1H, td, J = 9.2, 3.1 Hz), 3.38-3.30 (3H, m), 2.66-2.16 (14H, m), 1.74-1.35 (16H, m), 1.35-1.17 (90H, m), 1.02 (9H, s), 0.93-0.82 (18H, m).
10(10p)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.68-7.61 (4H, m), 7.38-7.17 (19H, m), 7.16-7.09 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.21-4.98 (6H, m), 4.89-4.81 (3H, m), 4.74 (1H, dd, J = 11.7, 9.4 Hz), 4.45 (1H, q, J = 9.3 Hz), 4.23-4.13 (1H, m), 3.99-3.78 (3H, m), 3.48-3.39 (2H, m), 2.53-2.12 (14H, m), 1.74-1.36 (16H, m), 1.35-1.18 (90H, m), 1.02 (9H, s), 0.91-0.83 (18H, m).
10(10q)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.27 (15H, m), 6.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.19-4.91 (10H, m), 4.39 (1H, q, J = 9.4 Hz), 4.27-4.18 (1H, m), 3.92-3.73 (3H, m), 3.41 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.30 (1H, d, J = 9.8 Hz), 2.57 (2H, d, J = 5.5 Hz), 2.49-2.14 (12H, m), 1.76-1.34 (16H, m), 1.34-1.15 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
10(10r)	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃) δ : 7.43 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.24-5.13 (3H, m), 5.00 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.24-4.12 (2H, m), 3.94 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.81 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.71 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.26 (1H, d, J = 9.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.4, 7.0 Hz), 2.58 (1H, dd, J = 16.2, 5.7 Hz), 2.52-2.24 (12H, m), 1.73 (1H, brs), 1.67-1.50 (13H, m), 1.36-1.21 (2H, m), 1.37-1.19 (90H, m), 0.93-0.84 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₈ H ₁₅₅ N ₂ O ₁₈ P ([M-2H] ²⁻) Found 748.5433 ; Calcd for C ₈₈ H ₁₅₅ N ₂ O ₁₈ P 748.5433.
11(11a)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.24 (15H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.21-5.00 (6H, m), 4.97 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.94 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.30 (1H, q, J = 9.3 Hz), 4.19-4.10 (1H, m), 3.95-3.89 (1H, m), 3.83 (1H, q, J = 9.7 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 11.7, 5.9 Hz), 3.42-3.34 (2H, m), 2.63-2.13 (14H, m), 1.72-1.35 (16H, m), 1.35-1.15 (90H, m), 0.94-0.83 (27H, m), 0.57-0.47 (6H, m).
11(11b)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.35-7.21 (30H, m), 6.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.19-4.88 (12H, m), 4.74 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.63 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.52 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.46 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.42-4.36 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J = 6.8, 1.8 Hz), 4.17-4.08 (1H, m), 4.04-3.94 (2H, m), 3.91-3.81 (2H, m), 3.81-3.75 (1H, m), 3.70-3.50 (3H, m), 3.35-3.22 (2H, m), 2.51-2.14 (15H, m), 1.92 (1H, dd, J = 14.7, 4.1 Hz), 1.66-1.39 (16H, m), 1.35-1.15 (90H, m), 1.34 (3H, s), 1.29 (3H, s), 0.92-0.83 (18H, m).
11(11c)	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.19 (30H, m), 6.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.17-4.87 (12H, m), 4.70 (2H, s), 4.49 (2H, dd, J = 19.0, 11.9 Hz), 4.12 (1H, brs), 4.04-3.88 (6H, m), 3.73 (1H, dd, J = 10.6, 2.7 Hz), 3.65-3.46 (4H, m), 3.29 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.77-2.70 (2H, m), 2.51 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.45-2.22 (10H, m), 2.18 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.06 (1H, dd, J = 12.5, 5.1 Hz), 1.97 (1H, t, J = 12.1 Hz), 1.66-1.35 (16H, m), 1.34-1.17 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
11(11d)	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.23-5.10 (3H, m), 5.01 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.07 (1H, brs), 4.02-3.64 (9H, m), 3.63-3.54 (1H, m), 3.46-3.36 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 16.3, 6.7 Hz), 2.61-2.23 (13H, m), 2.03 (1H, brs), 1.75 (1H, brs), 1.69-1.46 (14H, m), 1.43-1.19 (92H, m), 0.93-0.85 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₁ H ₁₆₇ N ₂ O ₂₅ P ([M-2H] ²⁻) Found 858.5728 ; Calcd for C ₉₁ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₅ P 858.5725.

10

20

30

40

【 0 2 9 0 】

50

【表 2 - 8】

12(12a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.37-7.20 (30H, m), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.04 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.21-5.10 (3H, m), 5.09-4.85 (9H, m), 4.76 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.70 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.50 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.45 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.21-4.09 (2H, m), 4.09-4.02 (2H, m), 4.01-3.87 (4H, m), 3.80-3.74 (1H, m), 3.63 (1H, dd, J = 10.6, 5.5 Hz), 3.58-3.41 (4H, m), 2.47-2.14 (14H, m), 2.02-1.92 (2H, m), 1.66-1.38 (16H, m), 1.35-1.16 (90H, m), 0.97-0.83 (27H, m), 0.58 (6H, q, J = 8.0 Hz).
12(12b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.12 (45H, m), 6.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.22-5.11 (4H, m), 5.07-4.82 (10H, m), 4.71 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.66 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.62-4.34 (9H, m), 4.19 (1H, brs), 4.04-3.76 (8H, m), 3.74-3.47 (6H, m), 3.28-3.21 (1H, m), 2.90 (1H, dd, J = 15.3, 3.5 Hz), 2.66 (1H, dd, J = 15.1, 4.9 Hz), 2.51-2.04 (16H, m), 1.87-1.79 (1H, m), 1.67-1.39 (16H, m), 1.36-1.17 (96H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
12(12c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.12 (45H, m), 6.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.20-5.10 (3H, m), 5.09-4.82 (11H, m), 4.75-4.58 (4H, m), 4.56-4.37 (4H, m), 4.28-4.10 (2H, m), 4.05-3.79 (9H, m), 3.76-3.69 (2H, m), 3.68-3.48 (4H, m), 3.40 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.26 (2H, d, J = 2.3 Hz), 2.65-2.34 (8H, m), 2.33-2.08 (11H, m), 1.91 (1H, t, J = 12.1 Hz), 1.64-1.39 (16H, m), 1.34-1.15 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).
12(12d)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.24-5.10 (3H, m), 5.07-4.98 (1H, m), 4.12-3.53 (17H, m), 3.51-3.35 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 16.4, 6.2 Hz), 2.63-2.23 (13H, m), 2.12-1.97 (2H, m), 1.87 (1H, brs), 1.80-1.48 (15H, m), 1.47-1.09 (92H, m), 0.93-0.83 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₉ H ₁₇₉ N ₂ O ₃₂ P ([M-3H] ³⁻) Found 645.3993 : Calcd for C ₉₉ H ₁₇₆ N ₂ O ₃₂ P 645.3987.
13(13a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.45-7.05 (15H, m), 4.86-4.68 (2H, m), 4.68-4.43 (7H, m), 4.23 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.06-3.95 (2H, m), 3.78-3.67 (3H, m), 3.58-3.48 (1H, m), 1.62 (3H, s), 1.54-1.42 (12H, m).
13(13b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.23 (13H, m), 7.16 (2H, brs), 4.96 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.84-4.70 (2H, m), 4.69-4.50 (4H, m), 4.07-3.96 (2H, m), 3.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.78-3.62 (3H, m), 3.45 (1H, brs), 3.39 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.95 (1H, t, J = 9.8 Hz), 1.68-1.40 (15H, m).
13(13c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.47-7.05 (15H, m), 5.39-4.45 (10H, m), 4.26 (1H, brs), 4.06-3.34 (8H, m), 1.73-1.35 (15H, m).
13(13d)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.43-7.14 (15H, m), 4.98-4.46 (9H, m), 4.02-3.16 (10H, m), 2.04-1.87 (2H, m), 1.81-1.31 (17H, m).
13(13e)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.38-7.23 (13H, m), 7.21-7.15 (2H, m), 5.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.92-4.46 (9H, m), 4.30-4.17 (1H, m), 3.74-3.39 (6H, m), 3.39-3.29 (1H, m), 2.08-1.97 (1H, m), 1.96-1.74 (2H, m), 1.66-1.51 (1H, m), 1.44 (9H, s).
13(13f)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.30 (5H, m), 5.32-5.08 (4H, m), 4.79 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.70 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.30-4.20 (1H, m), 3.87 (1H, dd, J = 10.6, 5.5 Hz), 3.68 (1H, t, J = 10.6 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 3.56-3.40 (3H, m), 3.26-3.16 (1H, m), 2.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 2.07-1.71 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.44 (9H, s), 1.42 (3H, s).
13(13g)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.31 (5H, m), 5.26 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.23-5.09 (4H, m), 4.96 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.70 (2H, s), 4.28-4.19 (1H, m), 3.89 (1H, dd, J = 11.0, 5.5 Hz), 3.72-3.54 (3H, m), 3.47-3.39 (1H, m), 3.26 (1H, td, J = 9.8, 5.3 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 15.3, 6.7 Hz), 2.51 (1H, dd, J = 15.5, 6.1 Hz), 2.27 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.94 (1H, brs), 1.86-1.70 (2H, m), 1.66-1.53 (5H, m), 1.47 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.36 (3H, s), 1.34-1.20 (30H, m), 0.91-0.85 (6H, m).

10

20

30

40

【 0 2 9 1 】

50

【表 2 - 9】

13(13h)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.42-7.30 (5H, m), 5.65 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.17-5.06 (3H, m), 4.93-4.85 (1H, m), 4.76-4.60 (2H, m), 3.88 (1H, dd, J = 11.7, 2.7 Hz), 3.71 (1H, dd, J = 11.9, 5.3 Hz), 3.60-3.46 (3H, m), 3.40-3.30 (2H, m), 2.73 (2H, brs), 2.61-2.46 (2H, m), 2.29 (2H, t, J = 7.6 Hz), 1.92-1.74 (2H, m), 1.67-1.50 (6H, m), 1.35-1.18 (30H, m), 0.93-0.84 (6H, m).
13(13i)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.31 (5H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.22-5.04 (4H, m), 4.83 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.75 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.66 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.64-4.56 (1H, m), 3.93-3.85 (1H, m), 3.77-3.71 (1H, m), 3.61-3.51 (2H, m), 3.43-3.29 (3H, m), 2.57-2.42 (4H, m), 2.33-2.24 (4H, m), 2.08-1.98 (1H, m), 1.84-1.68 (2H, m), 1.67-1.49 (9H, m), 1.35-1.18 (60H, m), 0.92-0.84 (12H, m).
13(13j)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.30 (5H, m), 6.67 (1H, brs), 5.28-5.05 (5H, m), 4.70-4.61 (1H, m), 3.97-3.83 (1H, m), 3.77-3.70 (1H, m), 3.61 (1H, brs), 3.56-3.39 (2H, m), 2.86 (1H, brs), 2.76-2.45 (4H, m), 2.34-2.22 (4H, m), 2.12-1.99 (1H, m), 1.96-1.76 (2H, m), 1.67-1.50 (9H, m), 1.35-1.21 (60H, m), 0.92-0.83 (12H, m).
13(13k)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.30 (5H, m), 6.64 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.21-5.03 (5H, m), 4.78 (1H, dd, J = 10.2, 9.4 Hz), 4.56-4.49 (1H, m), 3.92-3.82 (2H, m), 3.76-3.68 (1H, m), 3.55 (1H, td, J = 9.2, 3.9 Hz), 3.38 (1H, d, J = 3.9 Hz), 3.36-3.29 (2H, m), 2.59-2.38 (6H, m), 2.34-2.22 (6H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.83-1.47 (15H, m), 1.36-1.17 (90H, m), 0.92-0.84 (18H, m).
13(13l)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.71-7.64 (4H, m), 7.46-7.32 (6H, m), 7.26-7.23 (5H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.25-5.07 (4H, m), 5.02 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.82 (1H, dd, J = 10.2, 9.4 Hz), 4.44-4.36 (1H, m), 3.95-3.81 (3H, m), 3.74 (1H, td, J = 9.3, 3.0 Hz), 3.39-3.27 (3H, m), 2.66-2.39 (6H, m), 2.36-2.20 (6H, m), 2.06-1.95 (1H, m), 1.86-1.74 (1H, m), 1.73-1.48 (14H, m), 1.36-1.18 (90H, m), 1.02 (9H, s), 0.92-0.82 (18H, m).
13(13m)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.68-7.61 (4H, m), 7.37-7.21 (17H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 7.15-7.11 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.26-4.97 (6H, m), 4.91-4.81 (3H, m), 4.75 (1H, dd, J = 11.7, 9.8 Hz), 4.52-4.42 (2H, m), 3.94 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.86-3.76 (2H, m), 3.48-3.38 (2H, m), 2.60-2.30 (6H, m), 2.30-2.23 (4H, m), 2.19 (2H, dd, J = 10.4, 4.9 Hz), 2.09-1.96 (1H, m), 1.93-1.80 (1H, m), 1.75-1.40 (14H, m), 1.36-1.16 (90H, m), 1.01 (9H, s), 0.92-0.83 (18H, m).
13(13n)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.27 (15H, m), 6.60 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.21-4.91 (10H, m), 4.51 (1H, dt, J = 12.5, 4.5 Hz), 4.38 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.88-3.71 (4H, m), 3.44-3.36 (1H, m), 3.30-3.24 (1H, m), 2.60-2.45 (2H, m), 2.43-2.14 (10H, m), 2.09-1.97 (1H, m), 1.83-1.44 (15H, m), 1.35-1.12 (90H, m), 0.93-0.81 (18H, m).
13(13o)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃) δ : 7.80 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.29-5.15 (3H, m), 5.05 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.30 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 4.19 (1H, q, J = 9.8 Hz), 3.98 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.85-3.66 (3H, m), 3.28 (1H, d, J = 9.4 Hz), 2.71 (1H, dd, J = 16.4, 7.4 Hz), 2.65-2.25 (11H, m), 1.98 (1H, brs), 1.89 (1H, brs), 1.70-1.53 (12H, m), 1.52-1.40 (2H, m), 1.39-1.19 (90H, m), 0.94-0.84 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₂ H ₁₅₃ N ₂ O ₁₈ P ([M-2H] ²⁻) Found 741.5343 ; Calcd for C ₈₂ H ₁₅₁ N ₂ O ₁₈ P 741.5355.
14(14a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.37-7.25 (15H, m), 6.71 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.25-5.09 (5H, m), 5.05 (1H, dd, J = 10.2, 9.4 Hz), 4.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 4.93 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.42-4.37 (1H, m), 4.29 (1H, q, J = 9.3 Hz), 3.90 (1H, d, J = 10.6 Hz), 3.78 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.66 (1H, dd, J = 11.9, 5.7 Hz), 3.43-3.35 (2H, m), 2.60-2.29 (6H, m), 2.29-2.22 (4H, m), 2.19 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.06-1.94 (1H, m), 1.89-1.74 (1H, m), 1.69-1.39 (14H, m), 1.36-1.12 (90H, m), 0.93-0.82 (27H, m), 0.55-0.45 (6H, m).

10

20

30

40

【 0 2 9 2 】

50

【表 2 - 10】

14(14b)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.21 (30H, m), 6.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 5.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.21-4.86 (12H, m), 4.76 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.67 (1H, d, J = 11.3 Hz), 4.54-4.39 (3H, m), 4.36-4.27 (2H, m), 4.04-3.94 (2H, m), 3.90-3.74 (3H, m), 3.65-3.50 (3H, m), 3.32 (2H, dd, J = 19.0, 9.6 Hz), 2.53-2.15 (13H, m), 1.97-1.82 (2H, m), 1.63-1.40 (15H, m), 1.37-1.17 (90H, m), 1.34 (3H, s), 1.31 (3H, s), 0.92-0.83 (18H, m).	
14(14c)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.37-7.21 (30H, m), 6.63 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.21 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.18-5.08 (4H, m), 5.08-4.99 (3H, m), 4.96-4.87 (4H, m), 4.71 (2H, s), 4.53-4.41 (3H, m), 4.06-3.88 (6H, m), 3.76-3.71 (1H, m), 3.65-3.47 (4H, m), 3.38 (1H, t, J = 9.2 Hz), 2.85 (1H, d, J = 3.1 Hz), 2.54-2.15 (13H, m), 2.10-2.03 (1H, m), 1.99-1.82 (2H, m), 1.73-1.34 (15H, m), 1.34-1.17 (90H, m), 0.93-0.83 (18H, m).	
14(14d)	
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.24-5.09 (3H, m), 5.02 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.05-3.56 (10H, m), 3.47-3.36 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 16.0, 6.4 Hz), 2.61-2.52 (2H, m), 2.51-2.42 (2H, m), 2.36 (1H, dd, J = 15.0, 5.1 Hz), 2.33-2.25 (6H, m), 2.05-1.97 (1H, m), 1.87 (1H, brs), 1.75 (2H, brs), 1.67-1.48 (12H, m), 1.37-1.18 (92H, m), 0.93-0.84 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₅ P ([M-2H] ²⁻) Found 852.0658 ; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₅ P 852.0664.	
15(15a)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.37-7.20 (30H, m), 6.84 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.21-5.01 (8H, m), 4.99-4.84 (5H, m), 4.74 (2H, brs), 4.51-4.43 (3H, m), 4.20-4.14 (1H, m), 4.07-4.02 (1H, m), 4.02-3.92 (3H, m), 3.89-3.85 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 10.6, 5.1 Hz), 3.55 (1H, dd, J = 11.0, 7.8 Hz), 3.48-3.36 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J = 14.9, 7.0 Hz), 2.45-2.16 (11H, m), 2.01-1.95 (2H, m), 1.87-1.73 (2H, m), 1.64-1.37 (14H, m), 1.34-1.17 (90H, m), 0.94 (9H, t, J = 8.0 Hz), 0.91-0.84 (18H, m), 0.60 (6H, q, J = 8.0 Hz).	
15(15b)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.14 (45H, m), 6.57 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.20-4.82 (13H, m), 4.69-4.25 (11H, m), 4.13 (1H, brs), 4.07-3.73 (10H, m), 3.68-3.51 (4H, m), 3.42 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.32 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.03 (1H, dd, J = 15.7, 3.1 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 14.7, 6.5 Hz), 2.44-2.14 (12H, m), 2.12-2.01 (2H, m), 1.91 (1H, brs), 1.65-1.39 (16H, m), 1.35-1.09 (96H, m), 0.91-0.83 (18H, m).	
15(15c)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.35-7.17 (45H, m), 6.94 (1H, d, J = 7.4 Hz), 5.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.19-5.02 (7H, m), 5.01-4.88 (6H, m), 4.86 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.72-4.52 (5H, m), 4.50-4.35 (4H, m), 4.29-4.22 (1H, m), 4.05 (1H, brs), 4.02-3.88 (7H, m), 3.84 (1H, d, J = 5.5 Hz), 3.76-3.68 (2H, m), 3.67-3.52 (3H, m), 3.46-3.34 (2H, m), 3.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.13 (1H, brs), 2.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 2.48 (1H, dd, J = 15.1, 6.8 Hz), 2.42-2.12 (12H, m), 1.93 (1H, t, J = 12.1 Hz), 1.84-1.74 (2H, m), 1.64-1.37 (16H, m), 1.34-1.15 (90H, m), 0.92-0.83 (18H, m).	
15(15d)	
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.24-5.10 (3H, m), 5.07-4.99 (1H, m), 4.22-4.14 (1H, m), 4.12-3.53 (16H, m), 3.51-3.38 (2H, m), 2.70 (1H, dd, J = 16.3, 6.4 Hz), 2.63-2.54 (2H, m), 2.54-2.42 (2H, m), 2.41-2.24 (7H, m), 2.13-2.04 (1H, m), 2.03-1.84 (3H, m), 1.81-1.69 (2H, m), 1.68-1.49 (12H, m), 1.48-1.20 (92H, m), 0.93-0.84 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₈ H ₁₇₇ N ₂ O ₃₂ P ([M-3H] ³⁻) Found 641.0612 ; Calcd for C ₉₈ H ₁₇₄ N ₂ O ₃₂ P 641.0613.	
16(16a)	
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.25 (15H, m), 6.63 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.24-5.04 (6H, m), 5.01-4.90 (4H, m), 4.64 (0.5H, d, J = 9.8 Hz), 4.57-4.38 (2.5H, m), 4.30 (1H, q, J = 9.4 Hz), 3.75 (1H, q, J = 9.4 Hz), 3.55-3.40 (2H, m), 2.59-2.16 (12H, m), 2.05-1.94 (1H, m), 1.85-1.77 (1H, m), 1.73-1.39 (14H, m), 1.35-1.18 (90H, m), 0.92-0.84 (18H, m).	

【 0 2 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

16(16b)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃) δ : 5.28-5.15 (3H, m), 5.07 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.87 (0.5H, d, J = 9.0 Hz), 4.79-4.70 (0.5H, m), 4.54 (1H, brs), 4.26 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 4.08 (1H, q, J = 9.3 Hz), 3.79 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.69-3.66 (1H, m), 3.64-3.54 (1H, m), 3.45-3.38 (1H, m), 2.75 (1H, dd, J = 16.2, 7.2 Hz), 2.66-2.42 (4H, m), 2.41-2.26 (7H, m), 1.99 (1H, brs), 1.93-1.84 (1H, m), 1.73-1.52 (12H, m), 1.52-1.18 (92H, m), 0.93-0.85 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₂ H ₁₅₂ FN ₂ O ₁₇ P ([M-2H] ²⁻) Found 742.5323 ; Calcd for C ₈₂ H ₁₅₀ FN ₂ O ₁₇ P 742.5334.
17(17a)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.31 (5H, m), 5.23-5.07 (3H, m), 5.03-4.90 (2H, m), 4.81-4.57 (2H, m), 4.33-4.20 (1H, m), 3.94-3.85 (1H, m), 3.74-3.53 (4H, m), 3.53-3.19 (4H, m), 2.60 (1H, dd, J = 14.9, 6.3 Hz), 2.36 (1H, dd, J = 15.5, 6.1 Hz), 2.08-1.34 (8H, m), 1.46 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.36 (3H, s), 1.34-1.19 (32H, m), 0.92-0.84 (6H, m).
17(17b)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.42-7.31 (5H, m), 5.47 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.14 (2H, s), 4.89 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.73-4.64 (2H, m), 3.86 (1H, dd, J = 11.9, 2.9 Hz), 3.77-3.29 (9H, m), 2.58-2.44 (2H, m), 1.91-1.73 (3H, m), 1.68-1.53 (2H, m), 1.53-1.40 (3H, m), 1.35-1.20 (32H, m), 0.92-0.84 (6H, m).
17(17c)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.30 (5H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.24 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.19 (1H, d, J = 12.5 Hz), 5.14 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.84 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.74-4.65 (3H, m), 3.92-3.84 (1H, m), 3.78-3.53 (5H, m), 3.49-3.38 (5H, m), 3.37-3.29 (1H, m), 3.06 (1H, d, J = 3.1 Hz), 2.62-2.31 (5H, m), 2.12-2.01 (1H, m), 1.83-1.70 (2H, m), 1.67-1.39 (9H, m), 1.36-1.19 (64H, m), 0.93-0.83 (12H, m).
17(17d)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.30 (5H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.21 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.13 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.79-4.73 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.85 (1H, d, J = 11.7 Hz), 3.76-3.68 (2H, m), 3.65-3.59 (1H, m), 3.54 (1H, t, J = 9.3 Hz), 3.49-3.38 (4H, m), 3.32-3.26 (1H, m), 3.18-3.12 (1H, m), 2.98 (1H, brs), 2.71-2.31 (6H, m), 2.03-1.90 (2H, m), 1.90-1.79 (1H, m), 1.70-1.40 (9H, m), 1.36-1.20 (64H, m), 0.92-0.83 (12H, m).
17(17e)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.39-7.30 (5H, m), 7.09 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.32 (1H, d, J = 9.3 Hz), 5.18 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.14 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.63-4.54 (1H, m), 4.05-3.83 (2H, m), 3.78-3.53 (5H, m), 3.46-3.29 (8H, m), 3.08 (1H, d, J = 2.9 Hz), 2.59-2.21 (7H, m), 2.11-2.00 (1H, m), 1.83-1.70 (2H, m), 1.68-1.35 (13H, m), 1.34-1.19 (96H, m), 0.91-0.84 (18H, m).
17(17f)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.40-7.27 (10H, m), 7.07 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.15 (2H, s), 5.13 (2H, s), 4.82 (1H, dd, J = 10.4, 8.8 Hz), 4.49-4.41 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J = 11.7, 5.1 Hz), 3.94 (1H, q, J = 9.8 Hz), 3.73-3.30 (12H, m), 3.17 (1H, d, J = 3.1 Hz), 2.58-2.21 (6H, m), 2.11-1.95 (1H, m), 1.84-1.57 (2H, m), 1.56-1.34 (13H, m), 1.34-1.20 (96H, m), 0.92-0.84 (18H, m).
17(17g)
¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 7.41-7.22 (20H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.13 (2H, s), 5.10 (2H, s), 5.10-4.81 (5H, m), 4.51-4.42 (2H, m), 4.34 (1H, q, J = 9.3 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 11.9, 5.3 Hz), 3.92 (1H, q, J = 9.9 Hz), 3.68-3.50 (4H, m), 3.47-3.27 (6H, m), 3.23-3.14 (1H, m), 2.55-2.18 (6H, m), 2.09-1.94 (1H, m), 1.80-1.63 (2H, m), 1.57-1.34 (13H, m), 1.33-1.19 (96H, m), 0.92-0.84 (18H, m).
17(17h)
¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃) δ : 7.47 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.07 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.35 (1H, dd, J = 9.4, 3.9 Hz), 4.21 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.00 (1H, d, J = 11.3 Hz), 3.88 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.78-3.63 (4H, m), 3.62-3.26 (8H, m), 2.68 (1H, dd, J = 15.8, 6.8 Hz), 2.54-2.31 (4H, m), 2.22 (1H, dd, J = 13.9, 4.5 Hz), 2.02 (1H, brs), 1.87 (1H, brs), 1.68 (1H, brs), 1.62-1.40 (13H, m), 1.40-1.20 (96H, m), 0.94-0.85 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₈₂ H ₁₅₀ N ₂ O ₁₅ P ([M-2H] ²⁻) Found 720.5665 ; Calcd for C ₈₂ H ₁₅₀ N ₂ O ₁₅ P 720.5666.

10

20

30

40

【 0 2 9 4】

50

【表 2 - 1 2】

18	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.27-5.07 (4H, m), 4.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.37-4.25 (2H, m), 4.13-3.54 (12H, m), 2.77-2.58 (3H, m), 2.57-2.27 (12H, m), 2.11-2.00 (1H, m), 1.85-1.72 (1H, m), 1.70-1.50 (12H, m), 1.40-1.08 (90H, m), 0.93-0.86 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₄ N ₂ O ₂₆ PNa ([M-2H] ²⁻) Found 871.0535; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₂ N ₂ O ₂₆ PNa 871.0548. EA : Anal. Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P.2Na.4H ₂ O : C, 58.80; H, 9.38; N, 1.52; Na, 2.50; P, 1.69. Found : C, 58.55; H, 9.49; N, 1.48; Na, 2.23; P, 1.54.
19	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.27-5.07 (4H, m), 4.49 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.37-4.25 (2H, m), 4.13-3.54 (12H, m), 2.77-2.58 (3H, m), 2.57-2.27 (12H, m), 2.11-2.00 (1H, m), 1.85-1.72 (1H, m), 1.70-1.50 (12H, m), 1.40-1.08 (90H, m), 0.93-0.86 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₄ N ₂ O ₂₆ PK ([M-2H] ²⁻) Found 879.0425; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₂ N ₂ O ₂₆ PK 879.0418.
20	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.29-5.07 (4H, m), 4.97-4.91 (1H, m), 4.35-4.24 (1H, m), 4.08-3.45 (37H, m), 3.30-3.10 (24H, m), 2.84-2.24 (14H, m), 2.08-1.96 (1H, m), 1.86-1.72 (1H, m), 1.71-1.52 (12H, m), 1.50-1.09 (90H, m), 0.99-0.79 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P ([M-2H] ²⁻) Found 860.0629; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P 860.0638 . EA : Anal. Calcd for C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P.4C ₆ H ₁₅ NO ₃ .8H ₂ O : C, 55.59; H, 9.86; N, 3.41; P, 1.26. Found : C, 55.35; H, 9.57; N, 3.64; P, 1.11.
21	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.29-5.08 (4H, m), 4.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.38-4.27 (1H, m), 4.14-3.52 (19H, m), 3.25-3.07 (2H, m), 2.80-2.25 (14H, m), 2.74 (3H,s), 2.13-2.02 (1H, m), 1.89-1.76 (1H, m), 1.71-1.51 (12H, m), 1.49-1.08 (90H, m), 0.95-0.83 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P ([M-2H] ²⁻) Found 860.0652; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P 860.0638 EA : Anal. Calcd for C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P.C ₇ H ₁₇ NO ₅ .7H ₂ O : C, 57.01; H, 9.67; N, 2.06; P, 1.52. Found : C, 57.25; H, 9.56; N, 2.31; P, 1.23.
22	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.28-5.07 (4H, m), 4.83-4.37 (1H, m), 4.35-4.24 (1H, m), 4.15-3.42 (25H, m), 3.25-3.06 (4H, m), 2.82-2.24 (14H, m), 2.73 (6H,s), 2.09-1.97 (1H, m), 1.85-1.71 (1H, m), 1.70-1.50 (12H, m), 1.49-1.09 (90H, m), 0.95-0.80 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P ([M-2H] ²⁻) Found 860.0630; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P 860.0638 EA : Anal. Calcd for C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P.2C ₇ H ₁₇ NO ₅ .9H ₂ O : C, 54.91; H, 9.61; N, 2.46; P, 1.36. Found : C, 54.75; H, 9.47; N, 2.49; P, 1.09.
23	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.28-5.08 (4H, m), 4.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.32-4.22 (1H, m), 4.16-3.54 (30H, m), 3.53-3.41 (1H, m), 3.23-3.04 (6H, m), 2.81-2.24 (14H, m), 2.72 (9H,s), 2.06-1.95 (1H, m), 1.86-1.73 (1H, m), 1.71-1.49 (12H, m), 1.48-1.08 (90H, m), 0.96-0.82 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P ([M-2H] ²⁻) Found 860.0640; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P 860.0638 EA : Anal. Calcd for C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P.3C ₇ H ₁₇ NO ₅ .11H ₂ O : C, 53.20; H, 9.57; N, 2.79; P, 1.24. Found : C, 53.15; H, 9.41; N, 3.05; P, 1.07.
24	¹ H-NMR (CD ₃ OD-CDCl ₃ -D ₂ O) δ : 5.30-5.03 (4H, m), 4.55 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.34-4.21 (1H, m), 4.15-3.53 (36H, m), 3.51-3.40 (1H, m), 3.21-3.00 (8H, m), 2.85-2.25 (14H, m), 2.70 (12H, s), 2.05-1.93 (1H, m), 1.87-1.73 (1H, m), 1.70-1.51 (12H, m), 1.49-1.08 (90H, m), 0.98-0.83 (18H, m). HRMS (ESI Neg) : C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P ([M-2H] ²⁻) Found 860.0638; Calcd for C ₉₀ H ₁₆₃ N ₂ O ₂₆ P 860.0638 EA : Anal. Calcd for C ₉₀ H ₁₆₅ N ₂ O ₂₆ P.4C ₇ H ₁₇ NO ₅ .8H ₂ O : C, 53.54; H, 9.48; N, 3.17; P, 1.17. Found : C, 53.50; H, 9.22; N, 3.13; P, 1.00.

【0 2 9 5】

(試験例 1) ヒトTLR4活性化作用

実施例 1 から 1 7 に記載の化合物、比較例 A として Monophosphoryl Lipid A を用いてヒトTLR4活性化作用の検討を行った。

【0 2 9 6】

注射用蒸留水に、Triethanolamine を 0.5% (v/v) で溶解した Triethanolamine 水溶液を準備した。被験薬 1 mg を、0.98 mL の Triethanolamine 水溶液で溶解した後、20 μL の 1 M HCl を加えることで pH を 7.2 - 7.4 とし、1 mg/mL の溶液を調製した。被験薬の希釈系列は、培地 [DMEM (Nacalai Tesque)、10% FBS (Sigma-Aldrich)、50

U/mL Penicillin-50 µg/mL Streptomycin (Thermo Fisher Scientific)、1 × HEK-Blue Selection (InvivoGen)、100 µg/mL Normocin (InvivoGen)] を用いて作製した。96穴組織培養用マイクロプレート (Iwaki) に 2×10^5 Cells/mL HEK-Blue™ Human TLR4 Cells (InvivoGen) を播種後、被験薬を処置し、37 °C、5 % CO₂ 下で24時間培養した。培養後、4 °C、400 × gで3分間遠心した。標準曲線用にはRecombinant SEAP Protein (InvivoGen) を用いた。96 Well TC-Treated Microplates (Corning) にQUANTI-Blue (InvivoGen) 180 µLを添加後、細胞培養上清及びスタンダード希釈溶液20 µLを加え、37 °C、4時間静置した。反応後、吸光度 (波長655 nm) の測定にはマイクロプレートリーダー (PerkinElmer、EnSpire) を用い、標準曲線よりSEAP Protein濃度を算出しTLR4アゴニスト活性の指標とした。各実験における最大反応の50%の反応を誘導する薬物濃度を挟む2点の薬物濃度及びその測定値を用いた直線式から、最大反応の50%の反応を誘導する薬物濃度をEC50 (ng/mL) として算出した。結果を表3に示す。

【0297】

【表3】

被験薬	EC50 (ng/mL)
比較例 A	>10
実施例 1(1k)	0.92
実施例 2(2e)	0.086
実施例 3(3d)	0.82
実施例 4(4d)	0.56
実施例 5(5d)	0.36
実施例 6(6b)	0.11
実施例 7(7c)	0.67
実施例 8(8f)	0.62
実施例 9(9e)	0.51
実施例 10(10r)	1.0
実施例 11(11d)	0.50
実施例 12(12d)	1.3
実施例 13(13o)	2.4
実施例 14(14d)	0.32
実施例 15(15d)	0.77
実施例 16(16b)	1.5
実施例 17(17h)	1.4

【0298】

(試験例2) 舌下投与による卵白アルブミン (OVA) 抗原に対する免疫活性化作用
(被験薬調製)

5 µg Ovalbumin (OVA、Hyglos、Endotoxin Free)、及び、0.01、0.1、または1 µgの実施例2 (2e)に記載の化合物を2 µLの蒸留水に溶解した溶液をワクチン製剤として

用い、舌下投与による卵白アルブミン（OVA）抗原に対する免疫活性化作用を検討した。

【0299】

（舌下投与試験）

マウス（BALB/cマウス、メス、6週齢、日本チャールス・リバー）は舌下投与1時間前から絶食絶飲した。その後、1-4%の気化イソフルラン（Pfizer）で麻酔した。被験薬2 μLを舌下に投与した後、10分間麻酔を継続することで被験薬を舌下に維持させた。覚醒後、初回投与から1時間後に2回目の投与を行った。舌下投与完了後1時間、絶食絶飲を継続した。上記投与を1週間間隔で4週間行った。投与2週後より1週間間隔で継続的に尾静脈から採血し、血清を凍結保存した（-20℃）。

【0300】

（血中抗OVA IgG及びIgA測定）

96-well Half Area Clear Flat Bottom Polystyrene High Bind Microplate（Corning）に50 μL OVA（Sigma-Aldrich、1 μg OVA/mL、PBS）を添加し、4℃で一晩静置した後、洗浄液（0.05% Tween 20、PBS）で3回洗浄した。120 μLのELISA溶液（1% BSA、0.05% Tween 20、PBS）を添加し、室温で1時間静置後、3回洗浄した。血清サンプルはELISA溶液を用いて希釈した。標準曲線用検体にはAnti-OVA Mouse IgG（Chondrex）、Anti-OVA Mouse IgA（Chondrex）を用いた。サンプル及び標準曲線用検体を50 μL添加し、室温で1時間静置後、3回洗浄した。50 μL HRP標識抗マウスIgG（Southern Biotech、1/4000希釈）もしくはIgA（Southern Biotech、1/4000希釈）を添加し、室温で1時間静置した。洗浄液で3回洗浄した後、TMB基質（SERACARE Life Sciences）を50 μL添加し、10分間静置した。50 μL TMB停止液（SERACARE Life Sciences）を添加し、反応を停止した。450 nm吸光度の測定には、マイクロプレートリーダー（PerkinElmer、EnSpire）を用いた。標準曲線より血中の抗OVA IgG及びIgA量を算出した。検出下限値は、抗OVA IgG及びIgAでそれぞれ0.1及び0.01 μg/mLであり、検出限界未満のサンプルの値にはこの値を採用した。結果を図1及び図2に示す。

【0301】

（試験例3）舌下投与による各種アレルゲンに対する免疫活性化作用

実施例2(2e)に記載の化合物を用いて、舌下投与による各種アレルゲンに対する免疫活性化作用を検討した。

【0302】

スギ花粉抗原抽出エキス（Japanese Cedar Pollen）は、スギ花粉（ヤミゾ花粉研究会）を0.125M NaHCO₃及び0.5M NaClを含む溶液で24時間処置（4℃）した後、不溶物をろ過にて除去し作製した。抽出エキス中に含有されるCry j 1濃度を測定し、12.5 μg/mL（10000 JAU/mL）に希釈した。ダニ（Mite）、ブタクサ（Ragweed）、チモシー（Timothy）、ピーナッツ、牛乳（Milk）は、アレルゲンスクラッチエキス（鳥居薬品）を用いた。アレルゲン感作は、舌下投与開始1週間前にアレルゲン（20 μL）をマウス大腿部筋肉内に投与することで行った。ダニ、ブタクサ、チモシー、ラッカセイ、牛乳のアレルゲンスクラッチエキスは、PBSで10倍希釈し、アレルゲン感作に使用した。感作1週間後から、舌下投与を開始した。各種アレルゲンと、蒸留水、又は蒸留水に溶解した1 mg/mL 実施例2(2e)に記載の化合物を、投与直前に等量混合し試作ワクチン製剤とした。舌下投与は、2 μLの試作ワクチン製剤を、1回/1日、3-5回/週で、12週間行った。舌下投与開始4、8、12週後に尾静脈から採血し、分離した血清は-20℃で保存した。

【0303】

（アレルゲン特異的IgG測定）

ELISA用プレートに25 μL/wellの各種アレルゲンを添加し（スギ花粉、1 μg Cry j 1/mL；ダニ、ブタクサ、チモシー、ピーナッツ、牛乳、1:1000希釈）、4℃で一晩静置した。16～24時間後、洗浄液で3回洗浄した。その後、100 μLのELISA溶液を添加し、室温で1時間静置後、3回洗浄した。血清の希釈系列は、ELISA溶液を用いて、最高濃度を1/128希釈血清とし、1/2希釈で8段階作製した。25 μLのサンプルをプレートに添加し、室温にて1時間静置後、3回洗浄した。HRP標識抗マウスIgGをELISA溶液にて1:1000

10

20

30

40

50

0希釈し、25 μ L添加し、室温にて1時間静置した後、3回洗浄した。TMB基質を30 μ L添加し、10分間静置した後、TMB停止液を30 μ L添加し、450 nm吸光度を測定した。各アレルゲンごとに適切なOD値を設定し、そのOD値に達する血清の希釈倍率をアレルゲン特異的IgG価として示した。結果を図3から図8に示す。

いずれのアレルゲンを感じさせたマウスにおいても、舌下投与未実施群（Control）では、12週後まで顕著なアレルゲン特異的IgG価の増加は認められなかった。いずれのアレルゲンにおいても、アレルゲン単独を舌下投与した場合よりも、実施例2(2e)に記載の化合物を同時に舌下投与した群で、顕著に高いアレルゲン特異的IgG価が誘導された。

【0304】

（試験例4）舌下投与によるスギ花粉抗原に対する免疫活性化作用

実施例24に記載の化合物を用いて、舌下投与によるスギ花粉抗原に対する免疫活性化作用を検討した。

【0305】

（アレルゲン免疫療法モデル）

アレルゲン感作は、舌下投与開始3及び1週間前にスギ花粉抗原抽出エキス（アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」スギ花粉、鳥居薬品工業株式会社）、50 μ Lをマウス尾根皮下に投与することで行った。2回目の感作から4日後に採血し、次項に従って抗Cry j 1 IgGを測定し、測定値が均等になるよう群分けした。その3日後から舌下投与（舌下アレルゲン免疫療法モデル）を開始した。

抗原には、スギ花粉抗原（5000 JAUシダキュア〔商標登録〕、鳥居薬品工業株式会社）を100 μ LのPBSで溶解したものを用いた。実施例24は注射用水（大塚製薬）に溶解し、5 mg/mLに調製した。抗原と実施例24は、投与直前に等量ずつ混合した。

マウスは舌下投与1時間前から絶食絶飲した。イソフルラン麻酔下で、2 μ Lの試作ワクチン製剤を5分間隔で2回舌下投与し、さらに5分後に覚醒させた。上記舌下投与を1時間間隔で2回行い、さらに1時間後から給餌給水を再開した。本投与を3回/週行った。

舌下投与開始から3、4週後に尾静脈から採血した。5週後に、血液、鼻腔洗浄液、頸部リンパ節を採取した。

【0306】

（抗Cry j 1 IgGまたはIgA測定）

96 Well Micro Plate（Corning、Cat No. 3690）に、10 μ g/mL ImmunoPure Streptavidin（Thermo Fisher、Cat No. 21125）を25 μ L添加し、4 $^{\circ}$ Cで一晩静置した。洗浄液で3回洗浄した後、ELISA溶液を100 μ L添加し、室温で1時間静置した。3回洗浄した後、1 μ g/mLビオチン標識Cry j 1（BioDynamics Laboratory、Cat No. HBL-BC-1）を25 μ L添加し、室温で1時間静置した。3回洗浄した後、サンプルを25 μ L添加し、室温で1時間静置した。3回洗浄した後、HRP標識抗マウスIgG（1/8000）もしくはHRP標識抗マウスIgA（1/4000）を25 μ L添加し、室温で1時間静置した。3回洗浄した後、TMB Microwell Peroxidase Substrate Systemを30 μ L添加した。室温で10分間静置後、TMB Stop Solutionを30 μ L添加し、450 nm吸光度を測定した。

血清の標準検体には陽性血清を用い、含有される抗Cry j 1 IgGもしくはIgAを1000 Unit/mLとした。本標準検体を100倍希釈から4倍希釈で6段階調製し、標準曲線を作製した。評価検体はELISA溶液で1000倍希釈して測定し、標準曲線を用いて、評価検体中の抗Cry j 1 IgGもしくはIgAのUnit値を求めた。結果を図9及び図10に示す。

鼻腔洗浄液の標準検体には、陽性群の4匹から採取した鼻腔洗浄液を等量ずつ混合したプール検体を用い、含有される抗Cry j 1 IgAを1000 Unit/mLとした。本標準検体を非希釈溶液から2倍希釈で12段階調製し標準曲線を作製した。評価検体はELISA溶液で8倍希釈して測定し、標準曲線を用いて、評価検体中の抗Cry j 1 IgAのUnit値を求めた。結果を図11に示す。

舌下投与をしていないマウス（No-SLIT群）、スギ花粉抗原のみを舌下投与したマウス（Japanese Cedar Pollen SLIT群）に対して、スギ花粉抗原と実施例24を舌下投与したマウス（Japanese Cedar Pollen + Compound 24 SLIT群）では、血清中抗Cry j 1 I

10

20

30

40

50

gG (図9) 及び抗Cry j 1 IgA (図10) がより高いレベルに誘導された。鼻腔洗浄液中抗Cry j 1 IgAは、Japanese Cedar Pollen + Compound 24 SLIT群で高いレベルに誘導された (図11)。

【0307】

(Cry j 1特異的細胞性免疫測定)

頸部リンパ節を採取後、群ごとにプールし、PBS (1% BSA) 中ですりつぶした。70 μ m ストレーナーを通し、5 mL RPMI/FBS/ps (RPMI 1640、10% FBS、100 Unit/mL Penicillin and Streptomycin) を添加後、400 gで3分間遠心した。細胞をRPMI/FBS/psで回収し、細胞数を $2 \times 5 \times 10^6$ cells/mLに調製した。96 Well U-Plateに40 μ L/well播種後、40 μ L RPMIもしくは $2 \times 5 \mu$ g/mL Cry j 1を含む40 μ L RPMI/FBS/psを添加し、37 °Cで44時間培養した。培養上清中に含まれるIL-10、IFN- γ 、及びIL-4をMouse Th1/Th2/Th17 Cytokine Kit (BD Cytometric Bead Array) にて測定した。結果を図12から図14に示す。

Cry j 1刺激により、Japanese Cedar Pollen + Compound 24 SLIT群では強くIL-10が誘導された (図12)。一方、IFN- γ (図13) 及びIL-4 (図14) はいずれも検出限界 (9.77 pg/mL) 以下であった。

【0308】

(Cry j 1によるマスト細胞脱顆粒測定、及び免疫血清由来IgGによる脱顆粒抑制)

マウス (C57BL/6J、8ヶ月齢、オス、日本チャールス・リバー株式会社) はイソフルラン麻酔下にて放血安楽殺した。氷冷した10 mL RPMI/BSA/hep (RPMI 1640、1 mg/mL BSA、10単位/mL heparin) を腹腔に注入し、約60秒軽くマッサージし、腹腔洗浄液を回収した。4匹分の腹腔洗浄液をプールし、400 gで3分間遠心後、上清を捨て、腹腔細胞を1 mL RPMI/BSA/hepに浮遊させた。上記RPMI/BSA/hepを37 °Cに加温し、0.235 g/mL Histodenzを溶解させた、Histodenz溶解液を調製した。15 mLチューブに2 mLのHistodenz溶解液を加え、さらに腹腔細胞浮遊液 1 mLを重層し、400 gにて15分間遠心した。中間層に含まれる細胞群を廃棄し、チューブの底の腹腔マスト細胞を15 mLのRPMI/FBS/ps (RPMI 1640、10% FBS、100 Unit/mL Penicillin-Streptomycin) で回収した。400 gで3分間遠心後、5 mLのRPMI/FBS/psで浮遊させ、0.5 - 1 mL/wellで24 Well Plateに播種し、直ちに5 μ g/mL Cryj1-01-F11 mouse monoclonal IgE (mIgE)、5 μ g/mL Cryj1-02-F02 mIgE、またはその両方を添加した。細胞は37 °Cにて24時間培養した。

マスト細胞には10 mLのTyrode's溶液 (Sigma Aldrich、T2145-10X1L) を加え、400 gで3分間遠心後した。細胞は約 10^6 /mLとなるようにTyrode's溶液に浮遊させ、1.5 mLチューブ (エッペンドルフ) に10 μ L添加し、被験物質処置まで室温に静置した。最終濃度の2倍になるように被験物質 (Cry j 1 [株式会社林原、HBL-C-1]) をTyrode's溶液で調製した。また、 $2 \times 1\%$ Triton-X100溶液をTyrode's溶液で調製した。細胞に10 μ Lの被験物質もしくはTriton-X100を添加した後、直ちに37 °Cにて静置した。10分後、直ちに氷冷し反応を止めた。400 gで3分間遠心した後、10 μ Lの上清を、50 μ Lの4-Nitrophenyl N-acetyl-b-D-glucosaminide (Sigma Aldrich、beta-N-Acetylglucosaminidase Assay Kit) に添加した。バックグラウンド測定用サンプルには10 μ LのTyrode's溶液のみを添加した4-Nitrophenyl N-acetyl-b-D-glucosaminideを用いた。37 °Cで1時間静置した後、Sodium Carbonateを100 μ L添加することで反応を停止し、405 nm吸光度を測定した。測定にはマイクロプレートリーダー (EnSpire [Perkin Elmer]) を用いた。

脱顆粒量 (%) は以下の式を用いて計算した。

脱顆粒 (%) = $[OD (\text{Sample}) - OD (\text{Back Ground})] / [OD (\text{Triton-X100}) - OD (\text{Back Ground})]$

IgE非感作、もしくは2つのモノクローナルIgE (Cryj1-01-F11 mIgEもしくはCryj1-02-F02 mIgE) の片方のみで感作したマスト細胞は、Cry j 1により脱顆粒しなかった (図15)。これは、Cry j 1を介したIgE及びFc ϵ RIの架橋が形成されないためであると考え

られた。一方、2つのクローンを感作させたマスト細胞は、Cry j 1刺激によりCry j 1濃度依存的に脱顆粒した（図15、図16）。

アレルギー免疫療法モデルマウス個体ごとの200 μ Lの血清から、Protein G HP spin trap (Cytiva、28-9031-34)のプロトコルに従い、IgGを精製した。精製したIgGは、Vivaspin 500、10 kDa MWCO Polyethersulfone (Cytiva、28-9322-25)を用いて、溶媒を50 μ L Tyrode's溶液に置換した。Cry j 1 ($2 \times 10 \times 200$ ng/mL、1.5 μ L Tyrode's溶液)を、精製したIgG (13.5 μ L Tyrode's溶液)に添加し、室温、暗所で1時間静置した。本検体10 μ Lを被験物質として、抗Cry j 1 IgEを感作したマスト細胞に処置し、脱顆粒量を測定した（最終濃度200 ng/mL Cry j 1刺激）。

Japanese Cedar Pollen + Compound 24 SLIT群のマウス血清から精製したIgGは、No-SLIT群、Japanese Cedar Pollen SLIT群と比較して優位に低いレベルに、抗Cry j 1 IgEを介したマスト細胞脱顆粒反応を抑制した（図17）。

【0309】

（試験例5）舌下投与によるSARS-CoV-2 RBDに対する免疫活性化作用

抗原に、新型コロナウイルス（Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2：SARS-CoV-2）の組み替えRBD（Receptor Binding Domain）タンパク（Recombinant 2019-nCoV RBD protein、Sino Biological、Cat. No. 40592-V08H）を1 mg/mLで溶解したものをを用いた。実施例2(2e)に記載の化合物は0.5% Triethanolamine水溶液に溶解しHClで中和し、1 mg/mLに調製した。抗原と実施例2(2e)は、投与直前に等量ずつ混合した。舌下投与(2 μ L)は、2回/1日/1週で行った。初回投与から6週後に採血及び鼻腔洗浄液を採取した。鼻腔洗浄は200 μ L PBSで行った。

【0310】

（血中抗RBD IgG及びIgA測定）

ELISAプレートに10 μ g/mL Streptavidin (Thermo Fisher Scientific、Cat#21125、PBSで溶解)を25 μ L添加し、4°Cで一晩静置した後、3回洗浄した。ELISA溶液を100 μ L添加し、室温で1時間静置した後、3回洗浄した。ELISA溶液で調製した0.2 μ g/mL組換えRBDタンパク（Acro Biosystems、Cat. No. SPD-C82E9）を25 μ L添加し、室温で1時間静置した後、3回洗浄した。ELISA溶液で希釈した血清を25 μ L添加し、室温で1時間静置した後、3回洗浄した。ELISA溶液で希釈したHRP標識抗マウスIgG (1/10000希釈)もしくはHRP標識抗マウスIgA (1/4000希釈)を25 μ L添加し、室温で1時間静置した後、3回洗浄した。TMB 基質を30 μ L添加し、10分間静置した後、TMB停止液を30 μ L添加し反応を停止した。450 nm吸光度を測定した。RBDと実施例2(2e)を投与したマウスの血清を等量ずつ混合したサンプルを標準血清として測定した。標準血清に含まれる抗RBD IgG及びIgAをそれぞれ1000 Unit/mLと設定して標準曲線を作成し、個々のサンプル中の抗RBD IgG及びIgAを算出した。標準曲線下限値以下のサンプルの値は、標準曲線下限の0.78 Unit/mL（抗RBD IgG）及び15.6 Unit/mL（抗RBD IgA）とした。

【0311】

（鼻腔洗浄液中抗RBD IgA測定）

前項と同様に0.2 μ g/mL組み替えRBDタンパク（Acro Biosystems、SPD-C82E9）を固相化した後、ELISA溶液で1/2希釈した鼻腔洗浄液を25 μ L添加した。その後の処置は前項と同様に行った。結果には450 nm吸光度を示した。

【0312】

（鼻腔洗浄液中RBD-hACE2結合阻害活性）

ELISAプレートに10 μ g/mL Streptavidin (Thermo Fisher Scientific、Cat#21125、PBSで溶解)を25 μ L添加し、4°Cで一晩静置した後、3回洗浄した。ELISA溶液を100 μ L添加し、室温で1時間静置した後、3回洗浄した。0.04 μ g/mL組み替えRBDタンパク（Acro Biosystems、SPD-C82E9）を固相化し3回洗浄した。鼻腔洗浄液を25 μ L添加し、室温で1時間静置した後、3回洗浄した。ELISA溶液で希釈した0.1 μ g/mL組み換えhACE2タンパク（Acro Biosystems、Cat. No. AC2-H5257）を25 μ L添加し、

室温で1時間静置した後、3回洗浄した。ELISA溶液で500倍希釈したHRP標識抗ヒトIgG 1 (CYGNUS TECHNOLOGIES、Cat. No. IM50) を25 μ L添加し、室温で1時間静置した後、3回洗浄した。TMB基質を30 μ L添加し、10分間静置した後、TMB停止液を30 μ L添加した。結果には450 nm吸光度を示した。

【0313】

(結果)

上記試験の結果を図18から図21に示す。組み替えRBDタンパクのみを舌下投与しても血中抗RBD IgGもしくはIgAは検出限界以下であったが、実施例2(2e)に記載の化合物を同時に舌下投与したマウスの血中抗RBD IgG (図18) 及びIgA (図19) は顕著に高かった。また、実施例2(2e)に記載の化合物を組み替えRBDタンパクと同時に舌下投与したマウスの鼻腔洗浄液中には、抗RBD IgAが高いレベルで誘導されていた (図20)。新型コロナウイルス表面のRBDが、宿主細胞のhACE2と相互作用することがウイルス感染に重要であるが、実施例2(2e)に記載の化合物を組み替えRBDタンパクと同時に舌下投与したマウスの鼻腔洗浄液は、RBDとhACE2の結合を阻害した (図21)。以上の結果より、実施例2(2e)に記載の化合物を組み換えRBDタンパクと同時に舌下投与することで鼻腔内にRBD特異的IgAが誘導され、RBDとhACE2の結合を、ウイルス侵入門戸である鼻腔内で効率的に阻害する可能性が示唆された。

10

20

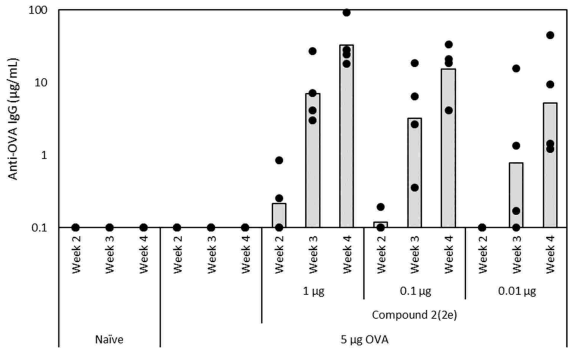
30

40

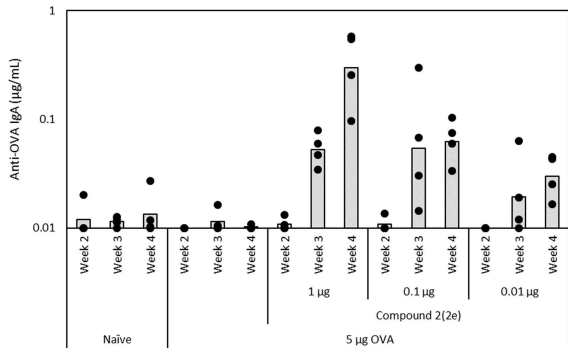
50

【図面】

【図 1】

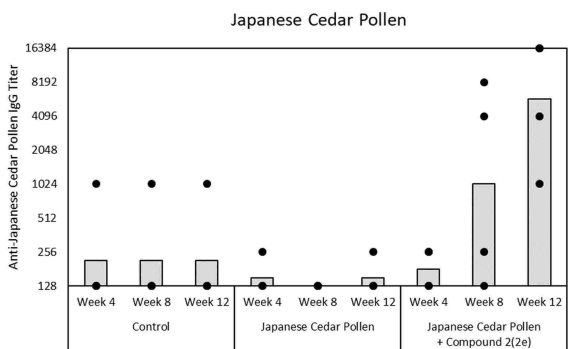


【図 2】

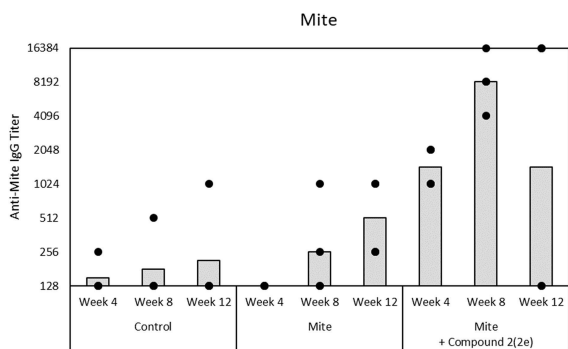


10

【図 3】



【図 4】



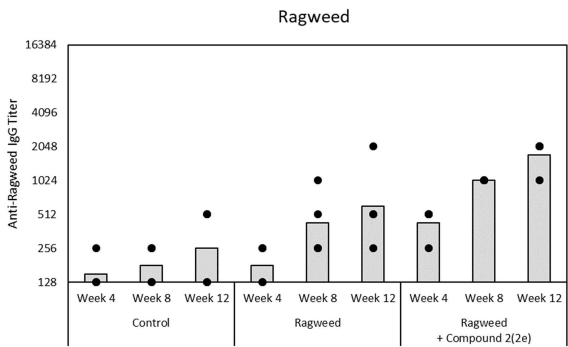
20

30

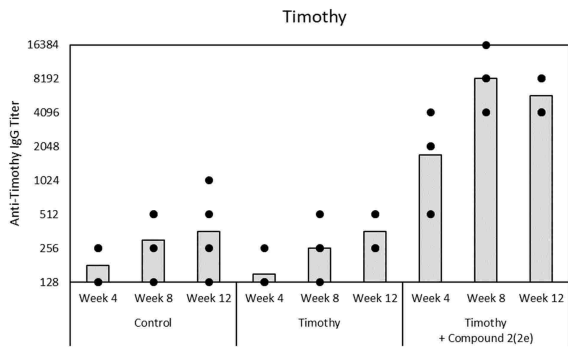
40

50

【図 5】

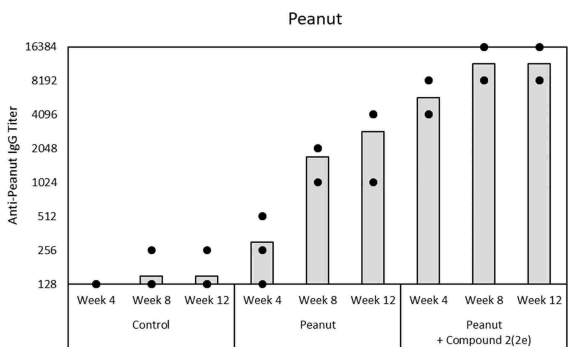


【図 6】

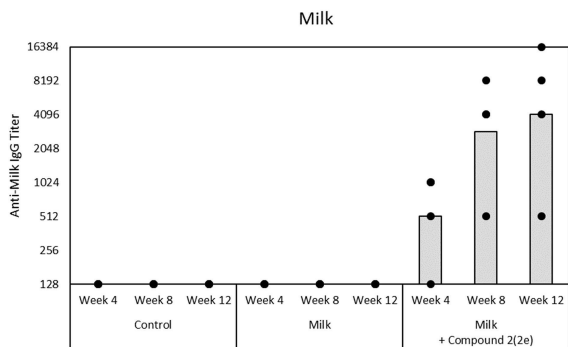


10

【図 7】

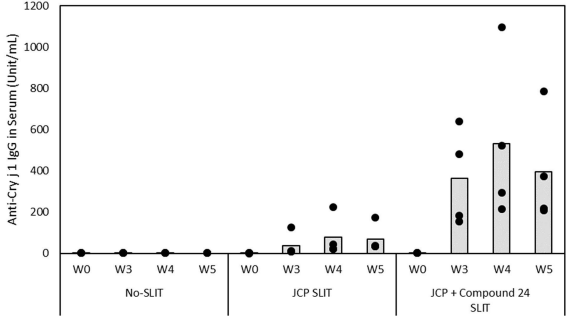


【図 8】

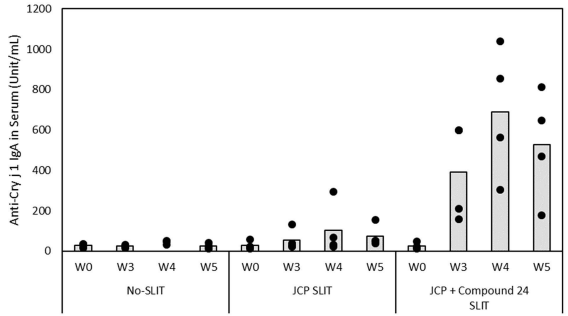


20

【図 9】



【図 10】

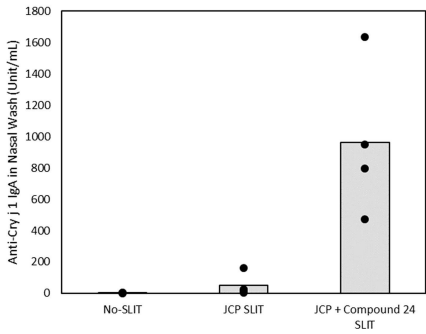


30

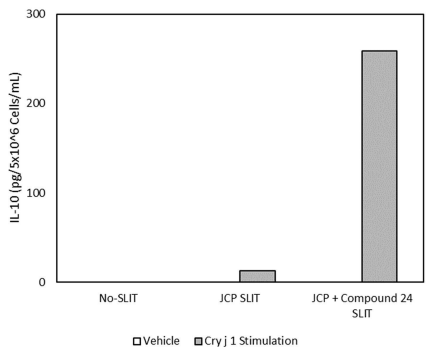
40

50

【図 1 1】

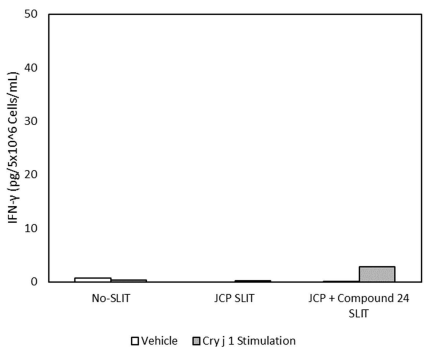


【図 1 2】

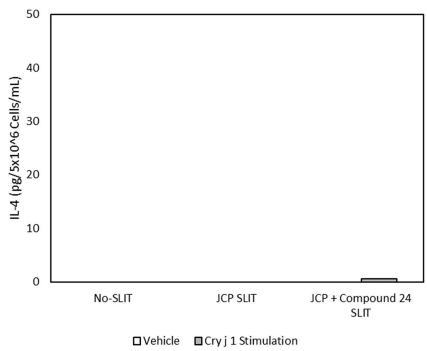


10

【図 1 3】



【図 1 4】



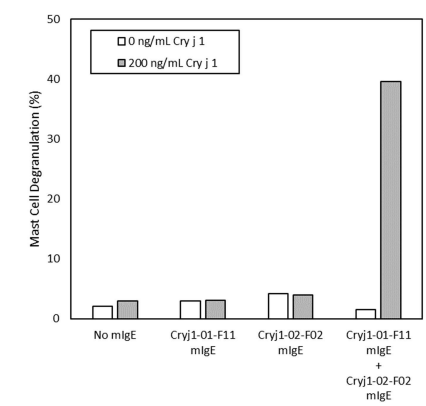
20

30

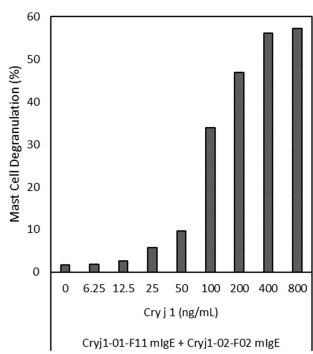
40

50

【図 1 5】

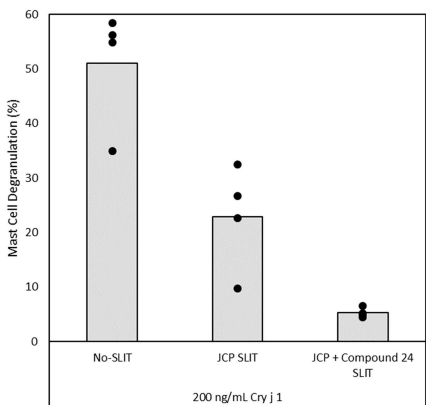


【図 1 6】

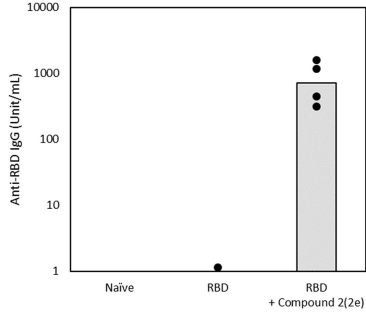


10

【図 1 7】



【図 1 8】



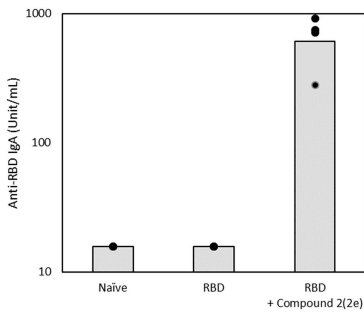
20

30

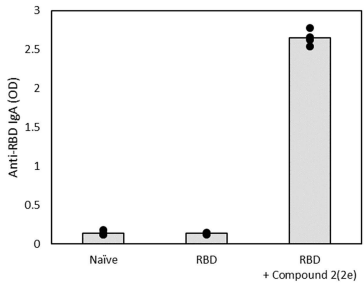
40

50

【図 19】

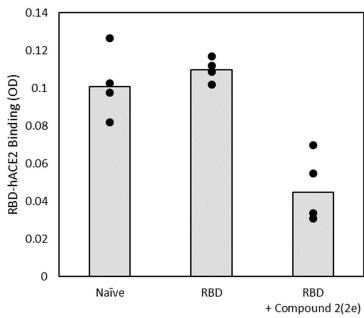


【図 20】



10

【図 21】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	39/12 (2006.01)	A 6 1 K	39/12	
A 6 1 K	39/125 (2006.01)	A 6 1 K	39/125	
A 6 1 K	39/145 (2006.01)	A 6 1 K	39/145	
A 6 1 K	39/15 (2006.01)	A 6 1 K	39/15	
A 6 1 K	39/165 (2006.01)	A 6 1 K	39/165	
A 6 1 K	39/20 (2006.01)	A 6 1 K	39/20	
A 6 1 K	39/215 (2006.01)	A 6 1 K	39/215	
A 6 1 K	39/235 (2006.01)	A 6 1 K	39/235	
A 6 1 K	39/39 (2006.01)	A 6 1 K	39/39	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	31/16	
A 6 1 P	31/20 (2006.01)	A 6 1 P	31/20	
A 6 1 P	33/02 (2006.01)	A 6 1 P	33/02	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
		A 6 1 P	43/00	1 2 1

(74)代理人 100147186

弁理士 佐藤 真紀

(74)代理人 100146581

弁理士 石橋 公樹

(74)代理人 100113583

弁理士 北野 範子

(74)代理人 100161160

弁理士 竹元 利泰

(74)代理人 100167678

弁理士 西田 直浩

(72)発明者 小林 宏行

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

(72)発明者 岡 竜也

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

(72)発明者 福山 賀子

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

審査官 安孫子 由美

(56)参考文献 特表2016-512226 (JP, A)

特表2008-505897 (JP, A)

特表2004-508292 (JP, A)

特表2018-525378 (JP, A)

特表2018-522053 (JP, A)

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015年, 25, 547-553

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07H, A61K

Caplus/REGISTRY (STN)