(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3851461号
(P3851461)
(45)発行日　平成18年11月29日(2006.11.29)　(24)登録日　平成18年9月8日(2006.9.8)

(51)Int.Cl.　F I
C07H 15/14 (2006.01)　C07H 15/14

請求項の数 2　(全 38 頁)

(21)出願番号　特願平10-373480
(22)出願日　平成10年12月28日(1998.12.28)
(65)公開番号　特開2000-143516(P2000-143516A)
(43)公開日　平成12年5月23日(2000.5.23)
審査請求日　平成15年6月16日(2003.6.16)
審判番号　不服2004-9568(P2004-9568/J1)
審判請求日　平成16年5月6日(2004.5.6)
(31)優先権主張番号　特願平10-251261
(32)優先日　平成10年9月4日(1998.9.4)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

特許法第３０条第１項適用　平成１０年４月１日名城大学において開催された社団法人日本農芸化学会１９９８年度大会において発表

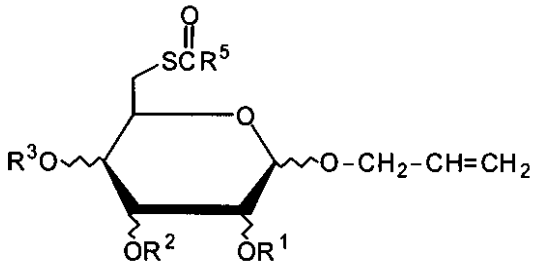
早期審査対象出願

(73)特許権者　000222783
東洋水産株式会社
東京都港区港南２丁目１３番４０号
(74)代理人　100058479
弁理士　鈴江　武彦
(74)代理人　100091351
弁理士　河野　哲
(74)代理人　100088683
弁理士　中村　誠
(74)代理人　100084618
弁理士　村松　貞男
(74)代理人　100092196
弁理士　橋本　良郎

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ピラノシドおよびその製造方法

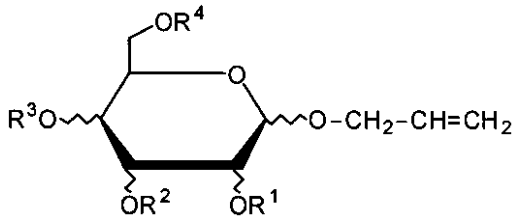
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
次の一般式（Ｂ）：
【化１】



（Ｂ）

（式中、当該糖構造は、グルコースであり、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ、ベンジル基を表し、R^5は、メチル基を表す。）により表される１－Ｏ－（２－プロペニル）－６－デオキシ－６－カルボニルチオピラノシド。
【請求項２】
次の一般式（Ａ）：

【化２】



（Ａ）

（式中、当該糖構造は、グルコースであり、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ、ベンジル基を表し、R^4は、ｐ－メチルフェニルスルホニル基を表す。）により表されるピラノシドの６位の炭素に結合するｐ－メチルフェニルスルホニルオキシ基（－ＯＲ^4）を、カルボニルチオ基（－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ^5）に置換することを特徴とする請求項１に記載の一般式（Ｂ）により表されるピラノシドの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明は、制癌剤として有用なスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体を製造するための中間体およびその製造方法に関する。

【０００４】

【従来の技術】

スルホキノボシルアシルグリセロール誘導体は、D-グルコースの６位の炭素（以下、糖のｎ位の炭素をそれぞれ「Ｃｎ炭素」ともいう）の水酸基がスルホ基に、Ｃ１炭素の水酸基がグリセロールに置換した６－デオキシ－６－スルホ－D-グリコピラノシルグリセロールを基本骨格とし、そのグリセロール部位の水酸基が脂肪酸とエステル結合した構造を有するものである。スルホキノボシルアシルグリセロール誘導体には、グリセロールとエステル結合する脂肪酸の種類等により、多くの誘導体がある。これらのスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体のなかには、医薬への適用が期待される生理活性を有するものが知られている。

【０００５】

例えば、太田ら(Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 46(4), (1998)) には、紅藻スギノリから得られる特定のスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体が、高等生物DNA合成酵素αおよびβの阻害活性並びにHIV由来逆転写酵素阻害活性を示すことが記載されている。しかしながら、太田らの文献には、制癌作用についての記載はない。

【０００６】

また、水品ら(Biochemical Pharmacology, 55, 537-541, (1998)) には、シダ植物から得られる特定のスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体が、子牛DNA合成酵素α型およびラットDNA合成酵素β型への阻害活性を示すが、HIV由来逆転写酵素阻害活性には影響を及ぼさないことが記載されている。しかしながら、水品らの文献にも制癌作用についての記載はない。

【０００７】

一方、佐原ら(British Journal of Cancer, 75(3), 324-332, (1997))には、ウニ体内成分から得られるスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体が、イン・ビボおよびイン・ビトロで制癌作用を示すことが記載されている。しかしながら、佐原らが制癌作用を見出したスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体は、グリセロールとエステル結合する脂肪酸のアシル残基が互いに異なる複数種のスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体の混合物であり、各誘導体の単独の作用は明らかにされていない。

【０００８】

これらのスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体は、通常、藻類、高等植物等の天然物から抽出されている。しかしながら、天然物から抽出されるスルホキノボシルアシルグ

リセロール誘導体は、グリセリドを構成する脂肪酸のアシル残基が異なるものの混合物として得られることが多い。従って、単一のスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体を得るためには、更なる精製工程を必要とする。また、このような天然物からの抽出方法は、原料を質的および量的に安定に入手することが困難であるという欠点も有する。

【０００９】

また、特開平７－１４９７８６号公報には、特定のグリセロ糖脂質の合成方法が記載されている。しかしながら、この方法により合成されるグリセロ糖脂質は、グリセロ糖脂質の糖部分を構成するガラクトースにおいて、炭素に結合する全ての水酸基がベンジル基のような保護基で保護されたものであるか又は未置換のものであり、Ｃ６炭素にスルホ基が置換したスルホピラノシルの合成方法ではない。しかも、この方法は、水酸基の保護・脱保護操作のために多くの工程を必要とし、極めて煩雑であるという欠点を有している。すなわち、上記公報に記載されるグリセロ糖脂質の合成方法によれば、まず、ガラクトースのすべての炭素に結合する水酸基をアセチル化する。次に、Ｃ１炭素をハロゲン化した後、Ｃ１炭素にグリセロール誘導体を導入する。この後、最初にアセチル化した基を脱アセチル化した後、糖の水酸基を再度保護する。次いで、グリセロール誘導体の保護基を除去し、グリセロールに脂肪酸を導入し、最後に糖の保護基を除去することによりグリセロ糖脂質を製造することができる。

【００１０】

さらに、Dona M, GordonおよびSamuel J, Danishefskyは、グルカールとイソプロピリデングリセロールを反応させることにより、スルホキノボシルアシルグリセリドを合成する方法を報告している(J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 659-663)。しかしながら、この合成方法は、出発物質とするグルカールが大変高価であるという欠点を有している。

【００１１】

【発明が解決しようとする課題】

このように、スルホキノボシルアシルグリセロール誘導体には医薬への適用が期待される生理活性を有するものが知られているが、未だ、単独で有意な制癌活性を示すものは見出されていない。

【００１２】

そこで、本発明は、スルホキノボシルアシルグリセロール誘導体のなかから制癌活性を有する化合物を見出し、そのスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体を、少ない工程で、高収率に、しかも工業的に大量かつ安価に合成するための中間体として利用し得る化合物を提供することを目的とする。

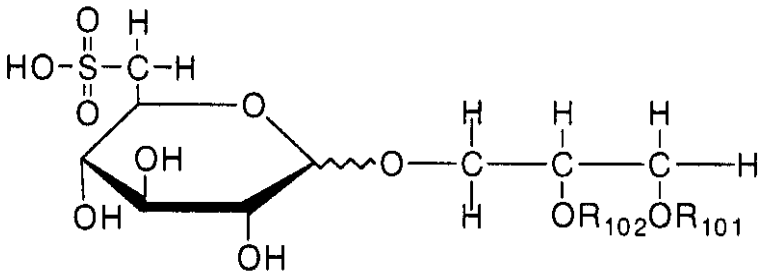
【００１４】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、鋭意研究した結果、次の一般式（１）：

【００１５】

【化５】



（１）

【００１６】

（式中、R_{101}は、飽和高級脂肪酸のアシル残基を表し、R_{102}は、水素原子又は飽和高級脂肪酸のアシル残基を表す。）により表される化合物には制癌活性があることを見い出した。さらに、本発明者らは、ピラノースのＣ１炭素に２－プロペニルオキシ基が置換し、

Ｃ６位炭素にアルキルもしくはアリールスルホニルオキシ基又はカルボニルチオ基が置換したものを中間体として用いることにより、前述した特開平７－１４９７８６号に記載のグリセロ糖脂質の合成方法において必要とされていたような水酸基の保護・脱保護工程を経ることなく、スルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を、効率的に製造することができることを見出し、本発明を完成した。

【００１８】

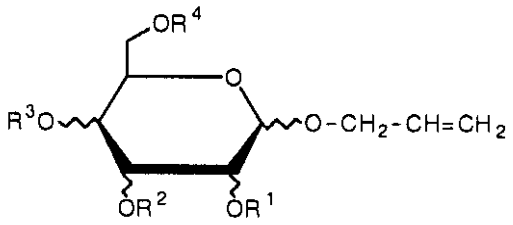
上記一般式（１）により表される化合物のうち、グルコースのＣ１炭素における結合がβ結合であるものは、新規な化合物である。

【００１９】

本発明は、スルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を製造するための中間体として有用な、次の一般式（Ａ）：

【００２０】

【化６】



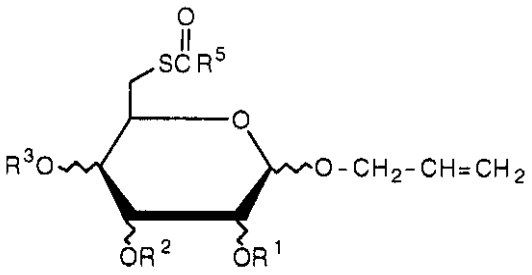
（Ａ）

【００２１】

（式中、当該糖構造は、グルコースであり、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ、ベンジル基を表し、R^4は、ｐ－メチルフェニルスルホニル基を表す。）により表される１－Ｏ－（２－プロペニル）－６－Ｏ－スルホニルピラノシドから誘導される次の一般式（Ｂ）：

【００２２】

【化７】



（Ｂ）

【００２３】

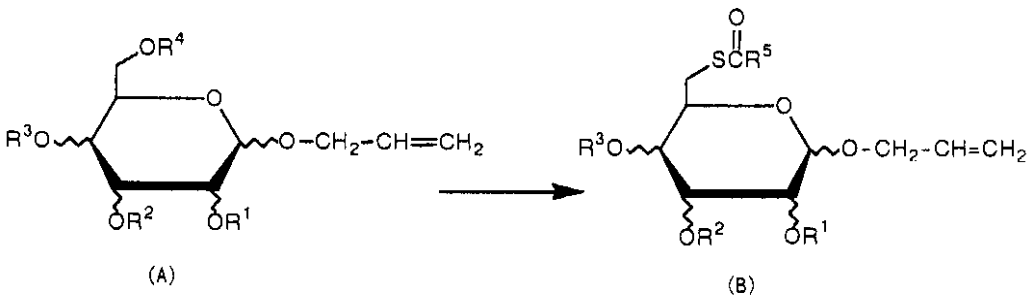
（式中、当該糖構造は、グルコースであり、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ、ベンジル基を表し、R^5は、メチル基を表す。）により表される１－Ｏ－（２－プロペニル）－６－デオキシ－６－カルボニルチオピラノシドを提供する。

【００２４】

上記本発明の一般式（Ｂ）により表されるピラノシドは、上記一般式（Ａ）により表されるピラノシドのＣ６炭素に結合するｐ－メチルフェニルスルホニルオキシ基（－ＯＲ^4）を、カルボニルチオ基（－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ^5）に置換することにより製造することができる。すなわち、本発明は、次の工程：

【００２５】

【化８】



【００２６】

（式中、R^1～R^5は上で規定したとおり。）を特徴とする一般式（Ｂ）により表されるピラノシドの製造方法も提供する。

【００２７】

【発明の実施の形態】

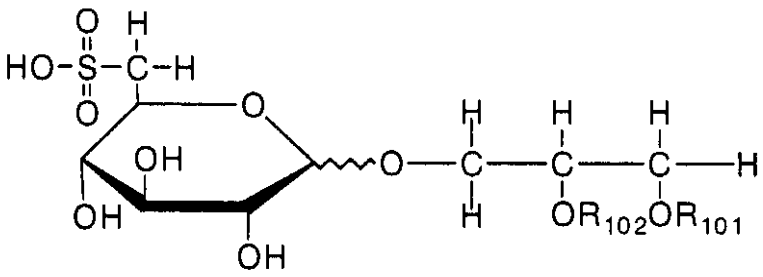
まず、制癌剤（以下、「本制癌剤」という）について詳細に説明する。

【００２８】

本制癌剤は、次の一般式（１）：

【００２９】

【化９】



（１）

【００３０】

（式中、R_{101}は、飽和高級脂肪酸のアシル残基を表し、R_{102}は、水素原子又は飽和高級脂肪酸のアシル残基を表す。）により表される化合物およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含有する。

【００３１】

上記一般式（１）において、R_{101}は、飽和高級脂肪酸のアシル残基を表す。R_{101}により表される飽和高級脂肪酸のアシル残基を提供する脂肪酸には、直鎖状又は分岐状の、飽和高級脂肪酸が含まれる。R_{101}は、特に大腸癌および胃癌に対する制癌活性の観点から、好ましくは、直鎖状飽和高級脂肪酸のアシル残基であり、さらに好ましくは$CH_3(CH_2)_nCO$-（nは、12～24の整数（好ましくは、12～24の偶数）である。）により表される基である。

【００３２】

上記一般式（１）において、R_{102}は、水素原子又は飽和高級脂肪酸のアシル残基を表す。飽和高級脂肪酸のアシル残基を提供する脂肪酸には直鎖状又は分岐状の、飽和高級脂肪酸が含まれる。特に大腸癌および胃癌に対する制癌活性の観点から、R_{102}は水素原子であることが好ましいが、特にR_{101}が$CH_3(CH_2)_{12}CO$-であるときには、R_{102}は$CH_3(CH_2)_{12}CO$-であっても例外的に制癌活性を有する。

【００３３】

本制癌剤において、上記一般式（１）により表される化合物のスルホ置換のグルコースとグリセリドとの結合は、α結合であってもβ結合であってもよいが、特に大腸癌および胃癌に対する制癌活性の観点から、α結合であることが好ましい。

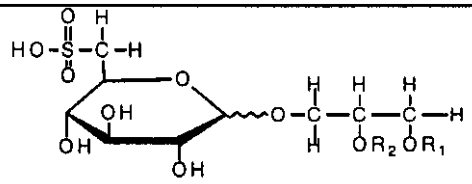
【００３４】

本制癌剤において用いる一般式（１）により表される化合物のうち、特に大腸癌および胃癌に対する制癌活性の観点から好ましいものを次の表１にまとめた。

【００３５】

【表１】

表１



（１）

化合物番号	R_1−	R_2−	糖の１位の炭素とグリセリドとの結合
SQAG 1	$CH_3(CH_2)_{12}CO$−	$CH_3(CH_2)_{12}CO$−	α
SQAG 2	$CH_3(CH_2)_{12}CO$−	H	α
SQAG 3	$CH_3(CH_2)_{14}CO$−	$CH_3(CH_2)_{14}CO$−	α
SQAG 4	$CH_3(CH_2)_{14}CO$−	H	α
SQAG 5	$CH_3(CH_2)_{16}CO$−	$CH_3(CH_2)_{16}CO$−	α
SQAG 6	$CH_3(CH_2)_{16}CO$−	H	α
SQAG 7	$CH_3(CH_2)_{14}CO$−	$CH_3(CH_2)_{14}CO$−	β
SQAG 8	$CH_3(CH_2)_{14}CO$−	H	β
SQAG 9	$CH_3(CH_2)_{16}CO$−	$CH_3(CH_2)_{16}CO$−	β
SQAG10	$CH_3(CH_2)_{16}CO$−	H	β
SQAG11	$CH_3(CH_2)_{18}CO$−	H	α
SQAG12	$CH_3(CH_2)_{20}CO$−	H	α
SQAG13	$CH_3(CH_2)_{22}CO$−	H	α
SQAG14	$CH_3(CH_2)_{24}CO$−	H	α

【００３６】

上記化合物SQAG1～SQAG14のうち、胃癌又は大腸癌に対する制癌活性の観点からSQAG１、SQAG２、SQAG４、SQAG６、SQAG８、SQAG11、SQAG12、SQAG13およびSQAG14が好ましい。

【００３７】

本制癌剤は、上述した一般式（１）により表される化合物およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含有する。

【００３８】

本制癌剤において用い得る薬学的に許容される塩には、例えば、ナトリウムおよびカリウムのような一価の陽イオンの塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。以下、一般式（１）の化合物およびその薬学的に許容される塩からなる群の化合物を「本制癌活性物質」ともいう。

【００３９】

本制癌活性物質は、例えば、経口投与、非経口投与することができる。本制癌活性物質は、これらの投与経路に応じて、適切な薬学的に許容される賦形剤又は希釈剤等と組み合わせることにより薬学的製剤にすることができる。

【００４０】

経口投与に適した剤型としては、固体、半固体、液体又は気体等の状態のものが含まれ、具体的には、錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を挙げることができるが、これらに限定されるものではない。

【００４１】

本制癌活性物質を錠剤、カプセル剤、粉末剤、顆粒剤、溶液剤、懸濁剤等に製剤化するためには、それ自体は既知の方法を用いて、本制癌活性物質をバインダー、錠剤崩壊剤、潤滑剤等と混合し、さらに、必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、浸潤剤、保存剤、フレーバー剤等と混合することにより行うことができる。一例を挙げると、上記バインダーには、結晶セルロース、セルロース誘導体、コーンスターチ、ゼラチン等が、錠剤崩壊剤には、コーンスターチ、馬鈴薯デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が、潤滑剤には、タルク、ステアリン酸マグネシウム等が含まれ、さらには、ラクトース、マンニトール等のような従来用いられている添加剤等を用いることができる。

【００４２】

また、本制癌活性物質は、液体、微細粉末の形態のものを、気体又は液体の噴霧剤と共に、又は必要に応じて浸潤性付与剤のような既知の助剤と共に、エアロゾル容器、ネブライザーのような非加圧容器に充填し、エアロゾル剤又は吸入剤の形態で投与することもできる。噴霧剤としては、ジクロロフルオロメタン、プロパン、窒素等の加圧ガスを用いることができる。

【００４３】

本制癌剤を非経口投与する場合、例えば、直腸投与および注射等により投与することができる。

【００４４】

直腸投与には、例えば、坐薬として投与することができる。坐薬は、それ自体は既知の方法により、本制癌活性物質を、体温で融解するが室温では固化しているカカオバター、カーボンワックス、ポリエチレングリコールのような賦形剤と混合し、成形することにより製剤化することができる。

【００４５】

注射による投与としては、皮下、皮内、静脈内、筋肉内等に投与することができる。これらの注射用製剤は、それ自体は既知の方法により、本制癌活性物質を、植物性油、合成樹脂酸グリセリド、高級脂肪酸のエステル、プロピレングリコールのような水性又は非水性の溶媒中に溶解、懸濁又は乳化し、さらに、所望により、可溶化剤、浸透圧調節剤、乳化剤、安定剤および保存料のような従来用いられている添加剤と共に製剤化することができる。

【００４６】

本制癌活性物質を溶液、懸濁液、シロップ、エリキシル等の形態にするためには、注射用滅菌水や規定生理食塩水のような薬学的に許容される溶媒を用いることができる。

【００４７】

本制癌活性物質は、薬学的に許容される他の活性を有する化合物と併用して薬学的製剤とすることもできる。

【００４８】

本制癌剤の投与量は、投与形態、投与経路、対象とする疾病の程度や段階等に応じて適宜設定、調節することができる。一例を挙げると、経口投与する場合は、制癌活性物質として、１～10mg/kg体重/日、注射剤として投与する場合は、制癌活性物質として、1～5mg/kg体重/日、直腸投与する場合は、制癌活性物質として、1～5mg/kg体重/日に設定することができるが、これらに限定されるものではない。

【００４９】

本制癌剤が効果を奏することのできる癌には、悪性腫瘍としての性質を有するものが含まれ、例えば、ヒトを含むほ乳類の腺癌、上皮癌、肉腫、神経膠腫、黒色腫、リンパ腫、白血病がある。

【００５０】

本制癌剤において用いる一般式（１）により表される化合物は、上記一般式（Ａ）および一般式（Ｂ）により表されるピラノシドをそれぞれ中間体として用いることにより効率的に製造することができる。これらの一般式（Ａ）および一般式（Ｂ）により表されるピラノシドは、新規な化合物である。

【００５１】

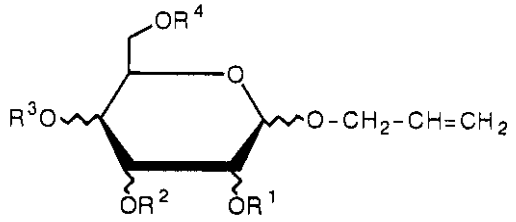
一般式（Ａ）により表されるピラノシドについて詳細に説明する。

【００５２】

本発明の一般式（Ａ）：

【００５３】

【化１０】



（Ａ）

【００５４】

により表されるピラノシドを構成する糖骨格であるピラノースは、グルコース（α－Ｄ－グルコース、β－Ｄ－グルコース）である。これらの糖骨格は、舟形、いす型のいずれの配置をもとり得る。しかしながら、いす型のもののほうが、安定性の観点から好ましい。

【００５５】

上記一般式（Ａ）において、Ｃ１炭素に結合する２－プロペニル基は、α結合であってもβ結合であってもよい。

一般式（Ａ）において、R^1、R^2およびR^3は、それぞれ、ベンジル基を表す。

【００６１】

一般式（Ａ）において、R^4は、ｐ－メチルフェニルスルホニル基（トシル基）を表す。

【００６３】

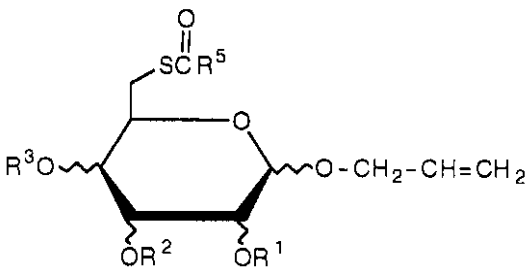
一般式（Ｂ）により表されるピラノシドについて詳細に説明する。

【００６４】

一般式（Ｂ）：

【００６５】

【化１１】



（Ｂ）

【００６６】

により表されるピラノシドの糖骨格を構成するピラノースは、上述した一般式（Ａ）により表されるピラノシドのそれと同義である。

【００６７】

上記一般式（Ｂ）において、Ｃ１炭素に結合する２－プロペニル基も一般式（Ａ）の場合と同様に、α結合であってもβ結合であってもよい。

一般式（Ｂ）において、R^1、R^2およびR^3も、上述した一般式（Ａ）のR^1、R^2およびR^3とそれぞれ同義である。

【００６８】

一般式（Ｂ）において、R^5は、メチル基を表す。

【００７１】

これらの一般式（Ａ）および一般式（Ｂ）で表される化合物をそれぞれ中間体として用いることにより、一般式（１）の化合物を効率的に製造することができる。即ち、一般式（１）の化合物は、次の（工程Ａ）～（工程Ｊ）を経て製造することができる。

【００７２】

（工程Ａ）式（１）で表される化合物の糖部分を提供するD-グルコースのＣ１炭素に結合する水酸基を2-プロペニル化する。（工程Ｂ）グルコースのＣ６炭素の水酸基を保護する。（工程Ｃ）Ｃ２、Ｃ３およびＣ４炭素に結合する水酸基を保護する。（工程Ｄ）先に保護したＣ６炭素の保護基を脱保護する。（工程Ｅ）Ｃ６炭素に結合する水酸基をカルボニルチオ基に変換し得るｐ－メチルフェニルスルホニルオキシ基に置換する。（工程Ｆ）Ｃ６炭素をカルボニルチオ化する。（工程Ｇ）Ｃ１に結合する2-プロペニル基をジオール化する。（工程Ｈ）得られたジオールの少なくとも一方を所望の直鎖高級脂肪酸によりエステル化する。（工程Ｉ）Ｃ６炭素のカルボニルチオ基をスルホン酸塩化する。（工程Ｊ）得られたスルホン酸塩のＣ２、Ｃ３およびＣ４炭素の保護基を脱保護することにより、塩の形態にある、一般式（１）の化合物を製造することができる。このようにして得られた塩は、塩酸等の酸による滴定に供することにより、一般式（１）により表される化合物にすることができる。

【００７３】

まず、本発明の一般式（Ａ）により表される化合物の製造方法（上記工程Ａ～Ｅ）、および本発明の一般式（Ｂ）により表される化合物の製造方法（上記工程Ｆ）を詳細に説明する。

【００７４】

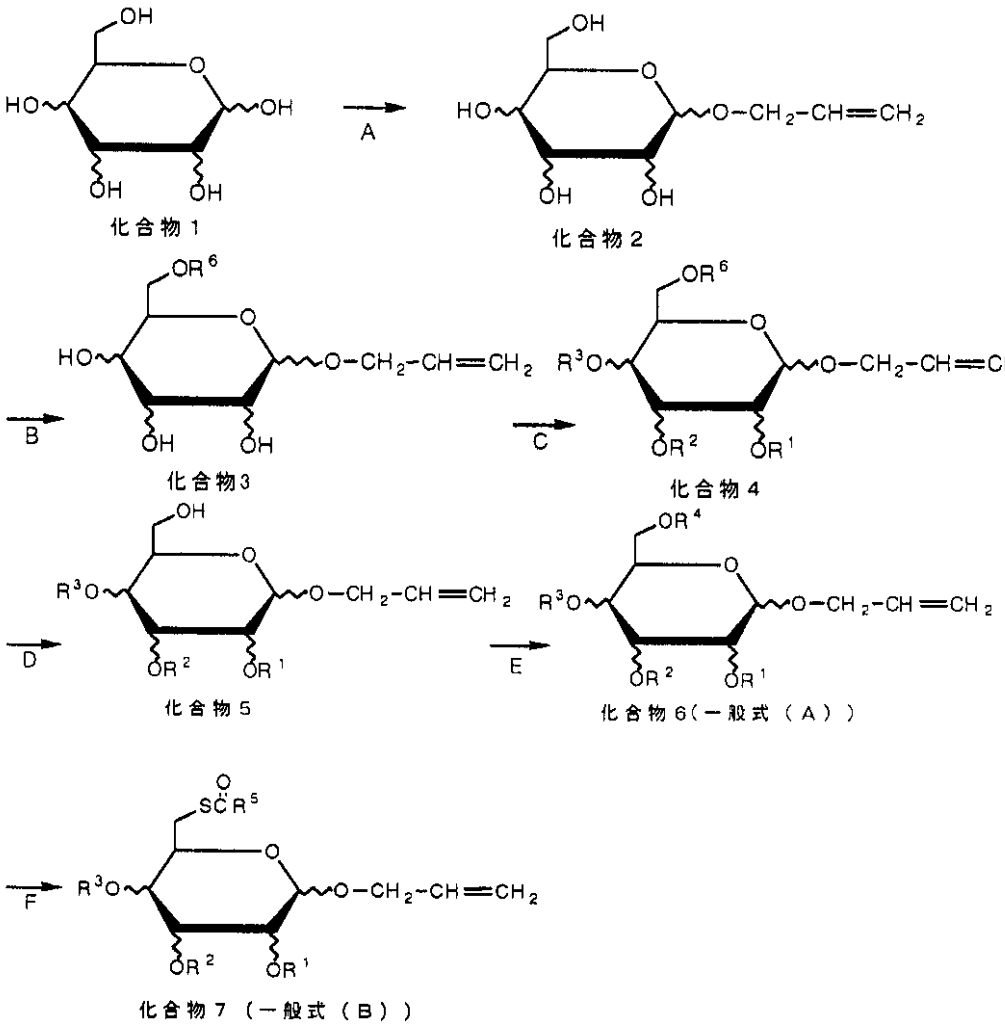
本発明の一般式（Ａ）により表されるピラノシドは、対応するピラノースから、次の５工程（工程Ａ～Ｅ）を経て製造することができる。

【００７５】

このようにして得られた一般式（Ａ）のピラノシドは、さらに工程Ｆを経ることにより本発明の一般式（Ｂ）のピラノシドにすることができる。

【００７６】

【化１２】



【００７７】

上記工程Ａ～Ｅを経て一般式（Ａ）のピラノシドを製造する方法において、まず、工程Ａにより、対応する無置換のピラノース（化合物１）のＣ１炭素に結合する水酸基を２－プロペニル化し、化合物２を得る。

【００７８】

次いで、工程Ｂにより、化合物２のＣ６炭素の水酸基を保護し、化合物３を得る。

次いで、工程Ｃにより、化合物３のＣ２、Ｃ３およびＣ４炭素に結合する水酸基を保護し、化合物４を得る。

【００７９】

次いで、工程Ｄにより、化合物４のＣ６炭素に結合する保護基を脱保護し、

化合物５を得る。

最後に、工程Ｅにより、化合物５のＣ６炭素に、酸素原子を離脱させるための脱離基を結合させることにより、一般式（Ａ）の化合物（化合物６）が得られる。

【００８０】

このようにして得られた一般式（Ａ）のピラノシドは、さらに工程Ｆを経て、一般式（Ｂ）のピラノシドにすることができる。

【００８１】

上記工程Ａ～Ｆをさらに詳細に説明する。

工程Ａの２－プロペニル化は、対応するピラノースとアリルアルコールをトリフルオロメタンスルホン酸等の強酸の存在下に、通常、室温から１００℃、好ましくは８０℃～９０℃の温度で反応させることにより行うことができる。

【００８２】

工程Ｂにおいては、Ｃ６炭素に結合する水酸基を保護し、Ｃ６炭素に－ＯＲ^{6}を結合させる（ここで、Ｒ^{6}は、アルキル基又は置換シリル基を表す。）。

【００８３】

Ｒ^{6}により表されるアルキル基には、かさ高い非置換又は置換のアルキル基であって、好ましくは炭素数１～４のアルキル基（例えば、ｔ－ブチル基、トリチル基）が含まれる。Ｒ^{6}により表されるアルキル基は、トリチル基が反応の容易性の観点から好ましい。

【００８４】

Ｒ^{6}により表される置換シリル基の置換基には、低級アルキル基、好ましくは炭素数１～４のアルキル基（例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ｔ－ブチル基）、およびアリール基、好ましくは炭素数６のアリール基（例えば、フェニル基）等が含まれる。Ｒ^{6}により表される置換シリル基は、好ましくは３置換のシリル基であり、より好ましくはｔ－ブチルジフェニルシリル基等が含まれる。

【００８５】

工程Ｂにおける水酸基の保護は、乾燥ピリジン等の有機溶媒に溶解した化合物２の溶液に、トリチルクロリド等の水酸基を保護し得る化合物を添加し、ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）等の触媒の存在下に室温で反応させることにより行うことができる。

【００８６】

水酸基を保護し得る化合物としてトリチルクロリドを用いると、Ｒ^{6}がトリチル基である化合物３が得られる。トリチルクロリドは、製造コストの観点から好ましく用いることができる。また、水酸基を保護し得る化合物としてｔ－ブチルジフェニルシリルクロリドを用い、イミダゾール等の触媒の存在下に室温で反応させることもできる。この場合、Ｒ^{6}がｔ－ブチルジフェニルシリル基である化合物３が得られる。

【００８７】

工程Ｃにおいては、Ｃ２、Ｃ３およびＣ４炭素に結合する水酸基を保護し、それぞれ－ＯＲ^{1}、－ＯＲ^{2}および－ＯＲ^{3}（ここで、Ｒ^{1}～Ｒ^{3}は、一般式（Ａ）について上述したものとそれぞれ同義である。）にする。これらの水酸基の保護は、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）等の有機溶媒に溶解した化合物３の、Ｃ２、Ｃ３およびＣ４炭素に結合する水酸基を水素化ナトリウム等により活性化し、ベンジルブロミド等の水酸基を保護し得る化合物を室温で反応させることにより行うことができる。

【００８８】

水酸基を保護し得る化合物としてベンジルブロミドを用いると、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}がいずれもベンジル基である化合物４が得られる。ベンジルブロミドは、保護基の安定性の観点から好ましく用いることができる。

【００８９】

工程ＤにおけるＣ６炭素に結合する保護基の脱保護は、メタノール等の有機溶媒に溶解した化合物４の溶液を、トルエンスルホン酸等の触媒の存在下に室温で反応させることにより行うことができる。

【００９０】

工程Ｅにおいては、化合物５のＣ６炭素に、酸素原子を離脱させるための脱離基（－ＯＲ^{4}、(ここで、一般式（Ａ）において規定したものと同義。)）を結合させる。

脱離基（－ＯＲ^{4}）は、有機溶媒に溶解した化合物５の溶液に、酸素原子を離脱し得る化合物を添加し、反応させることによりＣ６炭素に導入することができる。

【００９１】

上記の反応において、有機溶媒としては、ピリジン、ジクロロメタン等を用いることができる。

上記の反応は、必要に応じて、ＤＭＡＰ等の触媒の存在下に室温で行うことができる。

【００９３】

酸素原子を離脱し得る化合物として用いるｐ－メチルフェニルスルホニル基を有する化合物としては、ｐ－トルエンスルホニルクロリドが含まれる。

【００９５】

このようにして得られた一般式（Ａ）のピラノシド（化合物６）から、工程Ｆで示されるように、化合物６のスルホニルオキシ基（－ＯＲ^{4}）をカルボニルチオ基（－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ^{5}）に置換することにより、本発明の一般式（Ｂ）のピラノシド（化合物７）を製造することができる。

【００９６】

すなわち、工程Ｆにおいて、有機溶媒中の一般式（Ａ）のピラノシドに、ｐ－メチルフェニルスルホニルオキシ基をカルボニルチオ基に置換することのできる化合物（以下、「Ｏ－置換基→Ｓ－置換基化合物」ともいう。）を反応させることにより一般式（Ｂ）のピラノシドを製造することができる。

【００９７】

Ｏ－置換基→Ｓ－置換基化合物には、チオ酢酸のアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩が含まれる。

【００９８】

このチオ酢酸と塩を形成するアルカリ金属には、カリウム、ナトリウム等が含まれ、アルカリ土類金属には、マグネシウム、カルシウム等が含まれる。

【００９９】

上記Ｏ－置換基→Ｓ－置換基化合物であるチオ酢酸の塩は、反応の安定性の点で、および本発明の一般式（Ｂ）の化合物をスルホピラノシルアシルグリセロール誘導体の中間体として用いることを考慮すると、スルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を製造するための後の工程においてカルボニル基を離脱しやすい点から好ましく用いることができる。

【０１００】

Ｏ－置換基→Ｓ－置換基化合物の添加量は、用いる化合物により異なるが、通常、一般式（Ａ）の化合物に対して当量～２倍量に設定することができる。

反応に用いる有機溶媒には、アルコール、好ましくは低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール）等が含まれる。

【０１０１】

有機溶媒の使用量は、通常、溶解すべき一般式（Ａ）の化合物が溶解し得る量から、その２～１０倍量程度に設定することができる。

上記反応は、通常、室温ないし用いる溶媒の沸点において、通常、１～２４時間撹拌することにより行うことができる。

【０１０２】

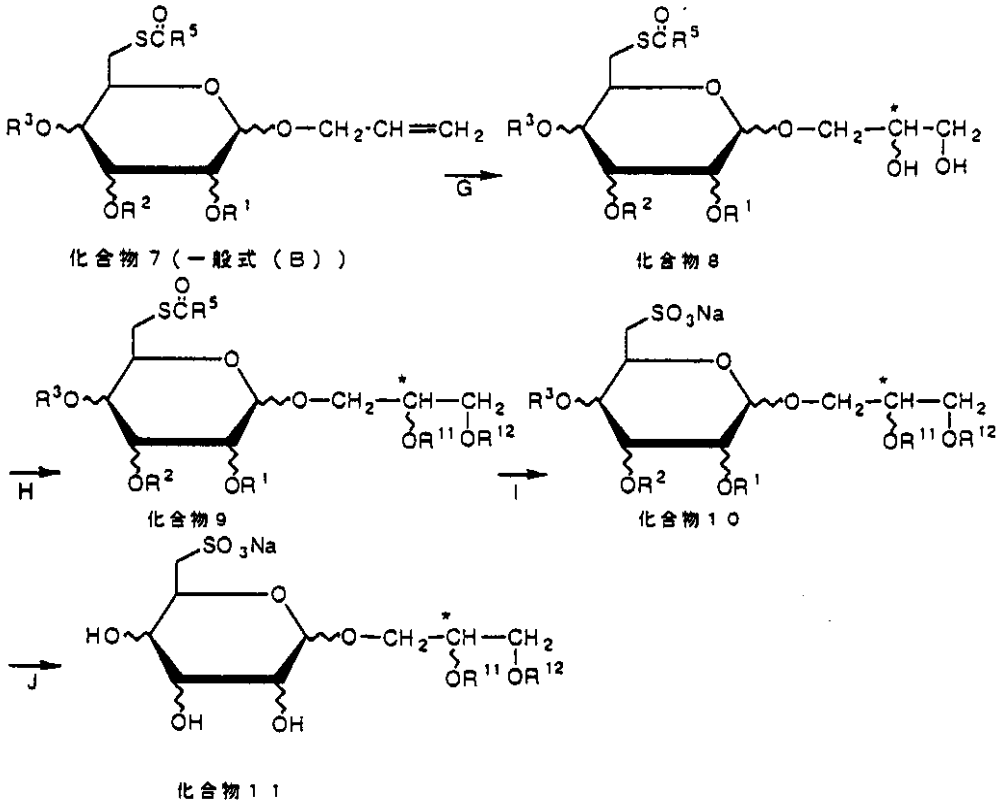
なお、出発物質である無置換のピラノースがα－アノマーおよびβ－アノマーの混合物である場合、化合物６および化合物７も、α－およびβ－アノマーの混合物となる。これらの混合物は、必要に応じて工程Ａの後にベンジリデン誘導体等にし、それらを結晶化させることにより、また工程Ａ～Ｆのいずれかの後にクロマトグラフィーに供すること等により分離することができる。

【０１０３】

このようにして製造される本発明の一般式（Ｂ）により表されるピラノシドを、さらに次の４工程（工程Ｇ～Ｊ）の反応に供する方法を用いることにより、塩の形態にある一般式（１）により表される化合物を製造することができる。

【０１０４】

【化１３】



【０１０５】
上記工程Ｇ～Ｊにおいて、まず、工程Ｇにより、化合物７（一般式（Ｂ）により表される化合物）のアリル基をジオール化し、化合物８を得る。
【０１０６】
次いで、工程Ｈにおいて、化合物８のジオールの少なくとも一方をエステル化し、化合物９を得る。化合物９において、R^{11}は水素原子又はアシル基を表す。R^{12}は、アシル基を表す。
【０１０７】
次いで、工程Ｉにおいて、化合物９のカルボニルチオ基をスルホン酸塩化し、化合物１０を得る。
【０１０８】
最後に、工程Ｊにおいて、化合物１０のＣ２～Ｃ４炭素に結合する保護基を脱保護し、目的とするスルホピラノシルアシルグリセロール誘導体の塩（化合物１１）が得られる。
【０１０９】
上記工程Ｇ～Ｊを詳細に説明する。
工程Ｇのジオール化は、ｔ－ブタノールおよび水等の溶媒混液に溶解した化合物７（本発明の一般式（Ｂ）により表される化合物）の溶液に、四酸化オスミウム等の酸化剤を添加し、トリメチルアミンＮ－オキシド等の再酸化剤を共存させ、室温で反応させることにより行うことができる。
【０１１０】
工程Ｈのエステル化反応により、所望の脂肪酸がグリセロールとエステル結合したスルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を得ることができる。この反応は、ジクロロメタン等の適当な有機溶媒に溶解した化合物８の溶液に、最終生成物に対応する脂肪酸を添加し、必要に応じて、エチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド（ＥＤＣＩ）－ＤＭＡＰ系等の適当な触媒の存在下に反応させることにより行うことができる。
【０１１１】
工程Ｈの反応により、化合物９において、R^{11}が水素原子であり、R^{12}が添加した脂肪酸のアシル残基であるモノエステルと、R^{11}およびR^{12}が共に、添加した脂肪酸のアシル残

基であるジエステルの混合物が得られる。

【０１１２】

添加すべき脂肪酸としては、直鎖状又は分岐状の、飽和又は不飽和の脂肪酸を用いることができる。飽和脂肪酸としては、上述した一般式（１）のR_{101}により表されるアシル基を有する脂肪酸等を用いることができる。脂肪酸は、１種添加することもそれ以上添加することもできる。脂肪酸を２種以上添加した場合、R^{11}が水素原子であり、R^{12}が添加した脂肪酸のいずれか１のアシル残基であるモノエステルと、R^{11}およびR^{12}が共に添加した脂肪酸のいずれか１のアシル残基であるジエステルのとの混合物が得られる。

【０１１３】

これらのモノエステルとジエステルの混合物は、必要に応じてクロマトグラフィー等により各々のエステルに単離し、次の工程Ｉの反応に供することができる。

【０１１４】

また、モノエステルについては、所望により、上記工程Ｈで得られたR^{12}のアシル残基以外のアシル残基を有する脂肪酸を反応させることにより、R^{11}とR^{12}が、異なるアシル残基であるジエステルを得ることもできる。この更なるエステル化の反応条件は、脂肪酸が異なること以外は、工程Ｈのものと同じ条件に設定することができる。

【０１１５】

工程Ｉのスルホン酸塩化は、氷酢酸および酢酸カリウムを用いて緩衝した有機溶媒中の化合物９の溶液に、ＯＸＯＮＥ（$2KHSO_5$、$KHSO_4$、K_2SO_4）、等の酸化剤を添加し、室温で反応させることにより行うことができる。

【０１１６】

工程ＪのＣ２～Ｃ４炭素に結合する保護基の脱保護は、エタノール等の有機溶媒に溶解した化合物１０の溶液を、パラジウム－活性炭（Ｐｄ－Ｃ）等の触媒の存在下に水素ガス雰囲気下に室温で反応させることにより行うことができる。

【０１２５】

上述した一般式（１）により表される化合物のうち、グルコースのＣ１炭素における結合がβ結合であるもの（β－アノマー）は、新規な化合物である。

【０１２６】

このスルホキノボシルアシルグリセロールβ誘導体は、上記一般式（１）の化合物と同様にして製造することができる。但し、上述した一般式（１）の化合物の製造方法において、出発物質としてD-グルコースのα－およびβ－アノマーの混合物を用い、生成するα体とβ体の混合物からβ体を分離する工程を追加する。分離工程は、一般式（１）の化合物の製造方法の適切な時期に施すことができ、一例を挙げると、工程Ｄ又は工程Ｆの後に行うことができる。分離方法は、それ自体は既知の、例えば、適当な溶媒を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにより行うことができる。

【０１２７】

また、前記β－アノマーは次のような方法によっても製造することができる。すなわち、糖の全ての炭素に結合する水酸基をアセチル化し、引き続きＣ１炭素をハロゲン化する。この糖ハロゲン化物とアリルアルコールを反応させることにより、アリルアルコールは選択的にβ結合する。得られたβ体生成物を脱アセチル化することにより、１－Ｏ－（２－プロペニル）－β－Ｄ－グルコースが得られる。これらの一連の反応は、既知の反応である。前記β－アノマーは、上記反応の生成物である１－Ｏ－（２－プロペニル）－β－Ｄ－グルコースを、上述した工程Ｂ～工程Ｊに供することにより製造することもできる。

【０１２８】

【実施例】

以下、本発明を例を挙げて説明する。しかしながら、本発明は、これらの例に限定されるものではない。

【０１２９】

一般式（１）で表される化合物につての生理学的アッセイ

＜アッセイ１＞

DNA合成酵素α型に対する阻害効果検定を次の方法により行った。

【０１３０】

ウシ胸腺から抗体カラムによって単一に精製されたDNA合成酵素α型0.05Uおよび被験化合物（DMSOに溶解した、上記表１に示す化合物SQAG１、SQAG2、SQAG4、SQAG6、SQAG8、SQAG11、SQAG12、SQAG13およびSQAG14）をそれぞれ混合し、更に酵素反応に必要な無機塩類緩衝液、［^{3}H］ラベルされたdTTP、鋳型DNA鎖を含む反応用コンパウンドを加え、37℃で60分間インキュベートした。

【０１３１】

酵素反応を止めた後、反応後生成物を専用フィルターに定着させ、液体シンチレーションカウンターにより測定した。酵素合成されたdTTP量を、［^{3}H］放射線量(cpm)として結果を算出した。

【０１３２】

得られた結果をIC_{50}として次の表２に示す。

【０１３３】

【表２】

表２：DNA合成酵素α型に対する阻害活性

化合物	SQAG1	SQAG2	SQAG3	SQAG4	SQAG5	SQAG6	SQAG7
IC_{50}（μg/mL）	0.80	4.50	0.40	3.50	0.30	2.40	0.30
化合物	SQAG8	SQAG9	SQAG10	SQAG11	SQAG12	SQAG13	SQAG14
IC_{50}（μg/mL）	4.00	0.30	3.00	1.20	1.00	1.00	1.00

【０１３４】

上記表２から明らかなように、試験した化合物はいずれもDNA合成酵素α型に対する有意な阻害活性を有している。

【０１３５】

次の２つのアッセイにおいて用いた大腸癌および胃癌細胞は、本制癌剤が効果を奏することのできる癌細胞の一例である。即ち、これらのアッセイは、本制癌剤が効果を奏し得る癌細胞を限定することを意図するものではない。

【０１３６】

＜アッセイ２＞

大腸癌培養細胞に対する制癌テストを次の方法で行った。

【０１３７】

大腸癌細胞DLD-1を、RPMI1640培地（10%子ウシ血清含有）で維持、継代した。被験化合物（上記表１に示す化合物SQAG１、SQAG２、SQAG４、SQAG６、SQAG８、SQAG11、SQAG12、SQAG13およびSQAG14）をそれぞれ培地に懸濁、希釈し、3×10^{3}個／ウエルの細胞と共に、96穴シャーレで培養した。48時間培養後、MTTアッセイ(Mosmann, T: Journal of immunological method, 65, 55-63(1983))を行い、生存率を比較した。

【０１３８】

得られた結果をIC_{50}として次の表３に示す。

【０１３９】

【表３】

表３：大腸癌細胞に対する制癌活性

化合物	SQAG 1	SQAG 2	SQAG 4	SQAG 6	SQAG 8	SQAG 11	SQAG 12	SQAG 13	SQAG 14
IC_{50} (μg/mL)	38	40	31	30	42	28	20	20	18

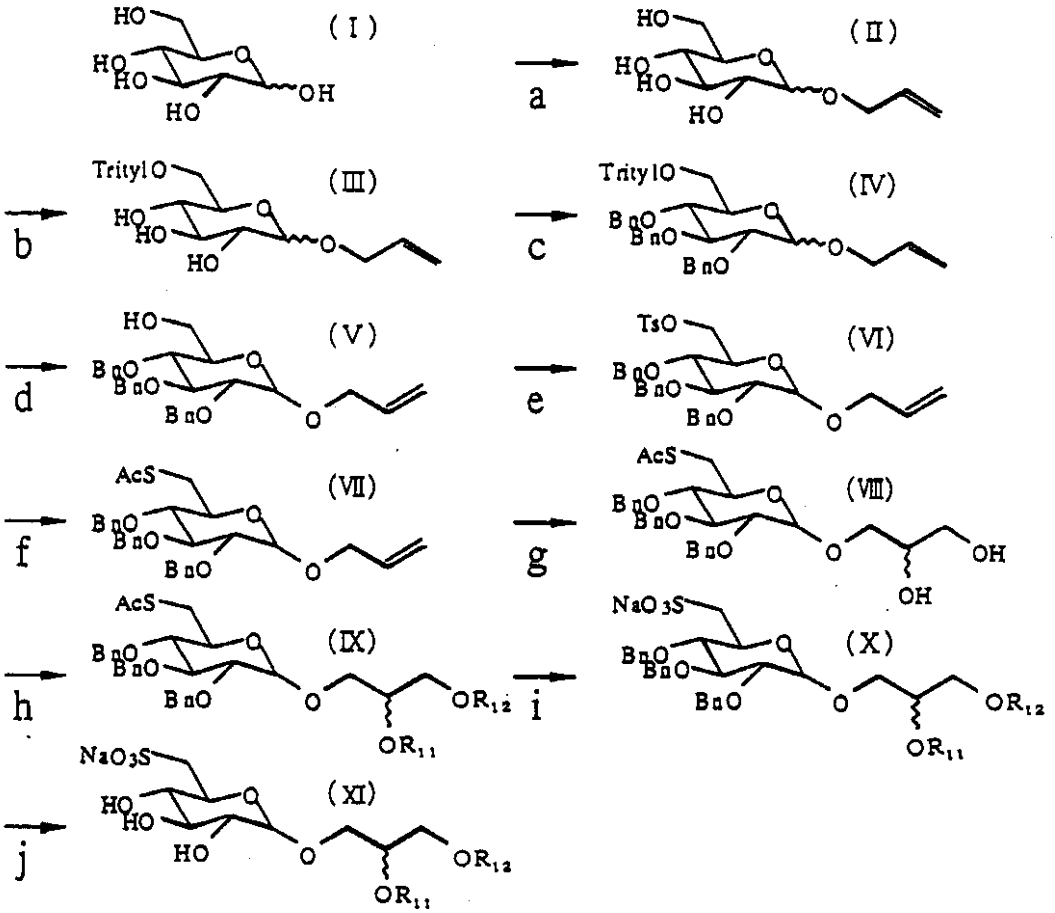
【０１４０】
上記表３から明らかなように、試験した化合物は、何れも有意な大腸癌細胞に対する制癌活性を有する。
【０１４１】
試験した化合物は、各々単独で、従来の技術の欄で述べた佐原ら（British Journal of Cancer, 75(3), 324-332(1997))が開示するスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体の混合物と同レベル又はそれ以上の制癌活性を有するとみられる。
【０１４２】
＜アッセイ３＞
胃癌培養細胞に対する制癌テストを、大腸癌細胞DLD-1の代わりに胃癌細胞NUGC-3を用いた以外はアッセイ１と同じ方法で行った。
【０１４３】
得られた結果をIC_{50}として次の表４に示す。
【０１４４】
【表４】

表４：胃癌細胞に対する制癌活性

化合物	SQAG 1	SQAG 2	SQAG 4	SQAG 6	SQAG 8	SQAG 11	SQAG 12	SQAG 13	SQAG 14
IC_{50} (μg/mL)	32	40	40	37.5	50	24	23	20	20

【０１４５】
上記表４から明らかなように、試験した化合物は、何れも有意な胃癌細胞に対する制癌活性を有する。
【０１４６】
試験した化合物は、各々単独で、従来の技術の欄で述べた佐原ら（British Journal of Cancer, 75(3), 324-332(1997))が開示するスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体混合物と同レベル又はそれ以上の制癌活性を有するとみられる。
【０１４７】
合成例
本発明の一般式（Ａ）、一般式（Ｂ）、および一般式（１）により表される化合物（前記β－アノマーを含む）の製造例を次に示す。
【０１４８】
次の反応スキーム１は、一般式（Ａ）、一般式（Ｂ）および一般式（１）により表される化合物の製造方法の例である。
【０１４９】
【化１５】

＜αアノマーの合成経路＞　スキーム１



Trityl=トリチル基、Bn=ベンジル基、Ts=トシル基、AcS=チオアセチル基
R_{11}は水素もしくは飽和または不飽和のアシル残基を、R_{12}は飽和または不飽和のアシル残基を表す。

反応条件

a; アリルアルコール、トリフルオロメタンスルホン酸、80℃
b; トリチルクロリド、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、室温
c; ジメチルホルムアミド、水素化ナトリウム、ベンジルブロミド、室温
d; p-トルエンスルホン酸一水和物、メタノール、室温
e; p-トルエンスルホニルクロリド、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、室温
f; チオ酢酸カリウム、エタノール、還流
g; 四酸化オスミウム、トリメチルアミンN-オキシド二水和物、t-ブタノール、水、室温
h; 脂肪酸、EDCI、ジクロロメタン、ジメチルアミノピリジン、室温
i; OXONE、氷酢酸、酢酸カリウム、室温
j; 水素、パラジウム-活性炭、エタノール、室温

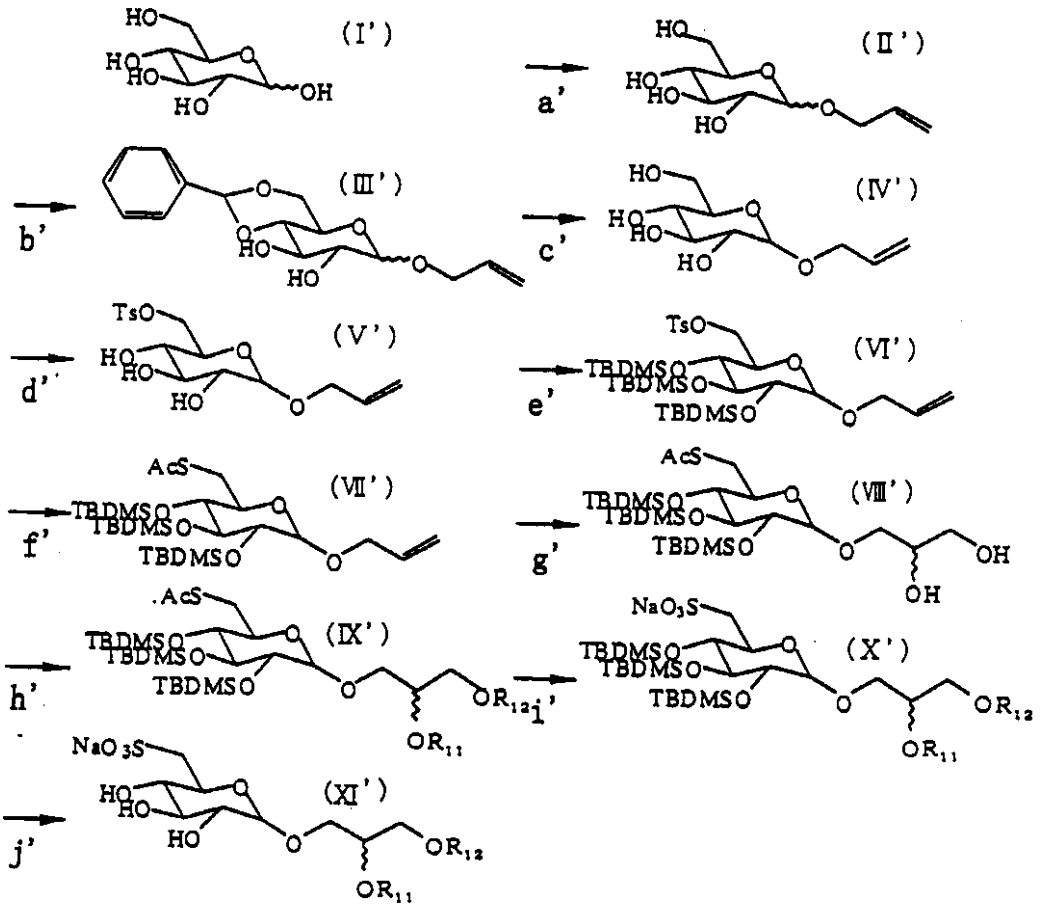
【０１５０】
上記スキーム１では、工程ｄの後にシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより分離したα－アノマーのみについての合成経路を示しているが、β－アノマーについても同様の反応によりスルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を合成することができる。また、工程ｈの後に得られるモノエステルとジエステルの混合物は、クロマトグラフィーにより分離し、各々のエステルを工程ｉに供することができる。
【０１５１】
次のスキーム２は、R^1～R^3が置換シリル基である一般式（Ａ）および（Ｂ）の化合物

並びに対応のスルホピラノシルアシルグリセロール誘導体の合成に好適な反応スキームである（参考例（下記例２、例５、例８）。このスキーム２の反応において、工程ｂ’およびｃ’を経ることにより、上記反応スキーム１の工程ｄの後に行った分離工程を経ることなくα－アノマーのみを選択的に合成することができる。

【０１５２】

【化１６】

＜αアノマーの合成経路＞　スキーム２



Ts=トシル基、TBDMS=　t-ブチルジメチルシリル基、AcS=チオアセチル基

R_{11}は水素もしくは飽和または不飽和のアシル残基を、R_{12}は飽和または不飽和のアシル残基を表す。

反応条件

a'；アリルアルコール、トリフルオロメタンスルホン酸、80℃

b'；ベンズアルデヒド、塩化亜鉛、室温

c'；酢酸、水、100℃

d'；p-トルエンスルホニルクロリド、ジメチルアミノピリジン、ピリジン、室温

e'；t-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホン酸、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、室温

f'；チオ酢酸カリウム、エタノール、還流

g'；四酸化オスミウム、トリメチルアミンN-オキシド二水和物、t-ブタノール、水、室温

h'；脂肪酸、EDCI、ジクロロメタン、ジメチルアミノピリジン、室温

i'；OXONE、氷酢酸、酢酸カリウム、室温

j'；酢酸、テトラヒドロフラン、トリフルオロ酢酸、水、室温

【０１５３】

＜例１：一般式（Ａ）により表される化合物の合成（１）＞

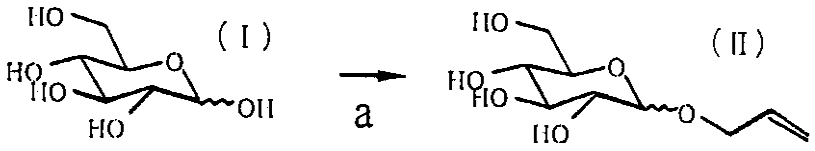
D-グルコースから2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-6-O-（4-トリルスルホニル）-α-D-グルコース(VI)を合成した。

【０１５４】

１－１）工程a；1-O-(2-プロペニル)-D-グルコース（II）の合成

【０１５５】

【化１７】



【０１５６】

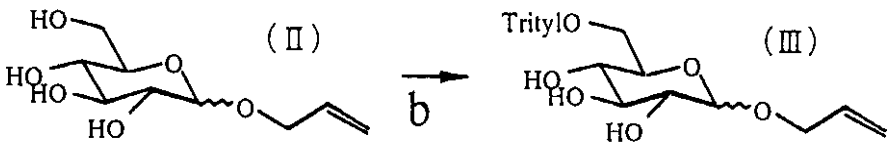
D-グルコース(I)100ｇをアリルアルコール250mLに加え十分に溶解し、その溶液に氷冷下にてトリフルオロメタンスルホン酸0.8mLを徐々に添加した。その後、油浴下80℃で撹拌しながら30時間反応させた。反応が十分進行した段階でトリエチルアミン1mLで中和した後、減圧濃縮した。薄層クロマトグラフィーで約60～70%の生成率を確認した。

【０１５７】

１－２）工程b；1-O-(2-プロペニル)-6-O-トリフェニルメチル-D-グルコース(III)の合成

【０１５８】

【化１８】



【０１５９】

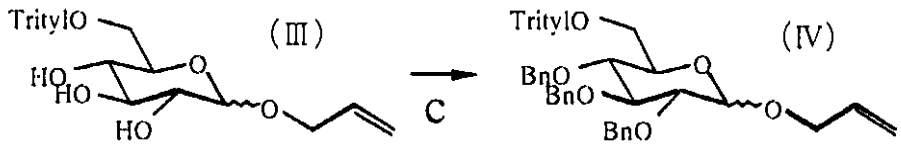
1-O-(2-プロペニル)-D-グルコース(II)100g(455mmol)を乾燥ピリジン350mLに溶解し、その溶液にトリチルクロリド170g(610mmol)、DMAP1.0g(8.20mmol)を添加し、撹拌しながら室温で36時間反応した。その後、冷蒸留水800mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(500mL×3回)し、有機層を合わせて希塩酸でpH4まで中和し、飽和食塩水で洗浄(500mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1)で精製した。薄層クロマトグラフィーで約80%の生成率を確認した。

【０１６０】

１－３）工程c；2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-6-O-トリフェニルメチル-D-グルコース(IV)の合成

【０１６１】

【化１９】



【０１６２】

ミネラルオイル中に拡散されている80%水素化ナトリウム2.0g(83.3mmol)を反応器に取り、乾燥ヘキサン50mLでよく洗浄した後ヘキサンを取り除き、乾燥DMFに溶解した1-O-(2-プロペニル)-6-O-トリフェニルメチル-D-グルコース(III)10.0g(21.6mmol)を氷冷下にて徐

々に添加し、15分後室温に戻し、撹拌しながら1時間反応した。

【０１６３】

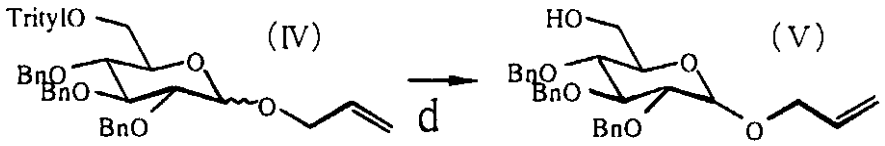
次に再び氷冷下にてベンジルブロミド12.0g(70.2mmol)を徐々に添加し、15分後室温に戻し、撹拌しながら3時間反応した。その後、メタノール20mL、冷蒸留水30mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(50mL×3回）し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(100mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)で精製した(収量9.6g(13.8mmol)、収率63.9%)。

【０１６４】

１－４）工程d；2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-α-D-グルコース(V)の合成

【０１６５】

【化２０】



【０１６６】

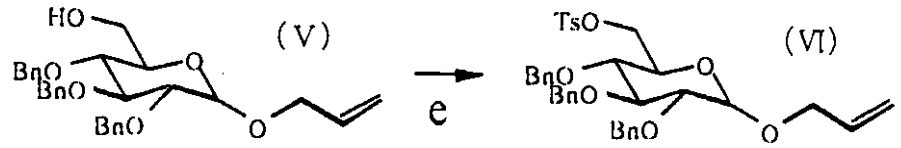
2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-6-O-トリフェニルメチル-D-グルコース(IV)9.6g(13.8mmol)をメタノール100mLに溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物3.8g(20.0mmol)を添加し、撹拌しながら16時間反応した。その後、冷蒸留水100mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(200mL×3回）し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(300mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝11：2→4：1→2：1)でα体とβ体を分離精製した(α体の収量2.70g(5.50mmol)、収率39.8%、β体の収量1.52g(3.10mmol)、収率22.5%)。

【０１６７】

１－５）工程e；2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-6-O-（4-トリルスルホニル）-α-D-グルコース(VI)の合成

【０１６８】

【化２１】



【０１６９】

2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-α-D-グルコース(V)10.0g(20.4mmol)を乾燥ピリジン200mLに溶解し、DMAP134mg(1.10mmol)、p-トルエンスルホニルクロリド9.2g(48.3mmol)を添加し、撹拌しながら室温で16時間反応した。その後、冷蒸留水300mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(200mL×3回）し、有機層を合わせて希塩酸でpH4まで中和し、飽和食塩水で洗浄(300mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)で精製した(収量12.0g(18.6mmol)、収率91.2%)。融点７７～７９℃、［α］$_D$＝＋５１．８°（$CHCl_3$）。

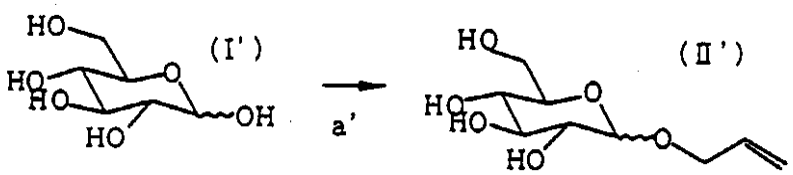
【０１７０】

【表５】

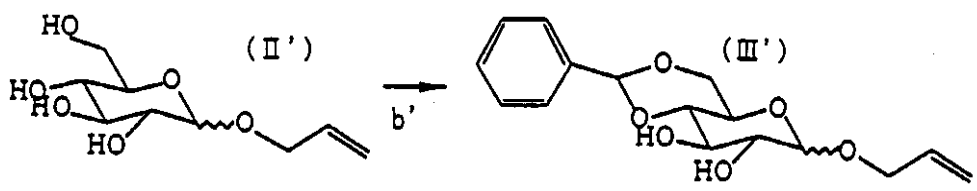
表５：ＩＲデータ

cm^{-1}	構造
1940，1860，1800	1置換Ar
1615	末端二重結合
1593，1480	Ar
1170～1120，1100～1000	CO
1180	SO_3
910，830	α－hexose特性吸収

【０１７１】
図１および図２にＮＭＲチャートを示す。
図１は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。内部標準物質として、テトラメチルシランを用いた。
図２は、^{13}Ｃ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。
【０１７２】
＜例２：一般式（Ａ）により表される化合物の合成（２）＞
Ｄ－グルコース（Ｉ'）から、次の工程ａ’～ｅ’により、2,3,4-トリ-Ｏ-(t-ブチルジメチルシリル)-１-Ｏ(2-プロペニル)-６-Ｏ-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコース（ＶＩ'）を合成した。
【０１７３】
２－１）工程a'；1-0-(2-プロペニル)-D-グルコース(II')の合成
【０１７４】
【化２２】



【０１７５】
D-グルコース(I')100ｇをアリルアルコール250mLに加え十分に溶解し、その溶液に氷冷下にてトリフルオロメタンスルホン酸0.8mLを徐々に添加した。その後、油浴下80℃で撹拌しながら30時間反応させた。反応が十分進行した段階でトリエチルアミン1mLで中和した後、減圧濃縮した。薄層クロマトグラフィーで約60～70%の生成率を確認した。
【０１７６】
２－２）工程b'；1-0-(2-プロペニル)-4,6-0-ベンジリデン-α-D-グルコース(III')の合成
【０１７７】
【化２３】



【０１７８】
1-0-(2-プロペニル)-D-グルコース(II')37.5gをベンズアルデヒド210mLに加え十分に溶解

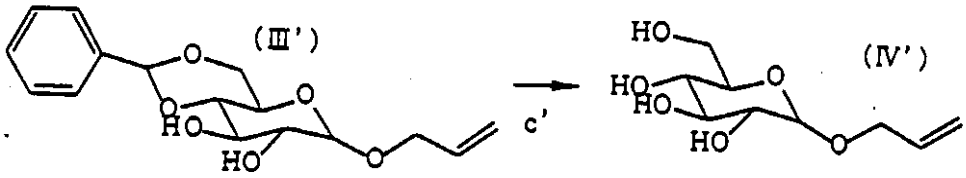
し、その溶液に塩化亜鉛98gを添加し、室温にて4時間反応させた。その後、反応液をヘキサン500mLに加え、さらに希炭酸水素ナトリウム溶液100mLを添加し、0℃、30分間放置し、結晶化させた。結晶を吸引濾過後、エタノール50mLに溶解し、0℃、30分間放置し、再結晶化させた(収量21g(68.1mmol)、収率40.0%)。

【０１７９】

２－３）工程ｃ'；1-0-(2-プロペニル)-α-D-グルコース(IV')の合成

【０１８０】

【化２４】



【０１８１】

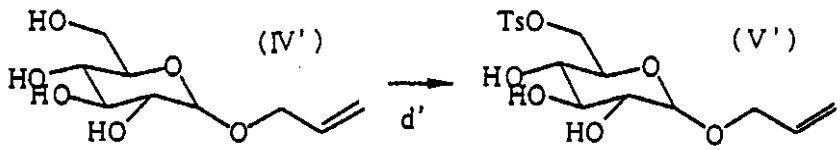
1-0-(2-プロペニル)-4,6-0-ベンジリデン-α-D-グルコース(III')10.7g(34.7mmol)を酢酸：水＝8：5の溶液260mLに溶解し、100℃、1時間反応後、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール＝6：1)で精製した(収量6.3g(28.6mmol)、収率82.4%)。

【０１８２】

２－４）工程d'；1-0-(2-プロペニル)-6-0-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコース(V')の合成

【０１８３】

【化２５】



【０１８４】

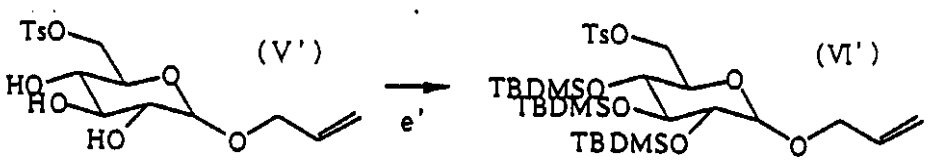
1-0-(2-プロペニル)-α-D-グルコース(IV')6.3g(28.6mmol)を乾燥ピリジン200mLに溶解し、DMAP195mg、p-トルエンスルホニルクロリド7.0gを添加し、撹拌しながら室温で16時間反応した。その後、冷蒸留水20mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(200mL×3回)し、有機層を合わせて1.0Nおよび0.1N塩酸でpH4まで中和し、飽和食塩水で洗浄(200mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝20：1)で精製した(収量8.6g(24.0mmol)、収率83.8%)。

【０１８５】

２－５）工程e'；2,3,4-トリ-0-(ｔ-ブチルジメチルシリル)-1-0-(2-プロペニル)-6-0-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコース(VI')の合成

【０１８６】

【化２６】



【０１８７】

1-O-(2-プロペニル)-6-O-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコース(V')11.2g(29.9mmol)を乾燥ジクロロメタン25mLに溶解し、t-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート23.8g、2,6-ルチジン14.4gを添加し、窒素気流下で撹拌しながら16時間反応した。その後、ジクロロメタン150mLを加えて反応を停止し、飽和食塩水で洗浄(100mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝30：1)で精製し、無色透明の油状物質を得た(収量19.6g(27.4mmol)、収率91.6%)。［α］Ｄ＝＋３９．０°（ＣＨＣｌ$_3$）。

【０１８８】

【表６】

表６：ＩＲデータ

cm^{-1}	構造
1735、1590、1475	Ar
1105～1000、950	CO
1160	SO_3
930、825、770	α-hexose 特性吸収

【０１８９】

図３および図４にＮＭＲチャートを示す。

図３は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。

図４は、^{13}Ｃ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。

【０１９０】

＜例３：一般式（Ａ）により表される化合物の合成（３）＞

上記例１の反応において出発物質として用いたD-グルコースの代わりに、D-マンノースを用いたこと以外は例１と同様に工程ａ～ｅの反応を行い、2,3,4-トリ-O-ベンジル-1-O-(2-プロペニル)-6-O-（4-トリルスルホニル）-α-D-マンノース(VI")を無色透明の油状物質として得た。［α］Ｄ＝＋３４．１°（ＣＨＣｌ$_3$）。

【０１９１】

【表７】

表７：ＩＲデータ

cm^{-1}	構造
1945、1860、1790、1700	1置換 Ar
1625	末端二重結合
1580、1475	Ar
1105～1000、950	CO
1160	SO_3
910、835、795	α-hexose 特性吸収

【０１９２】

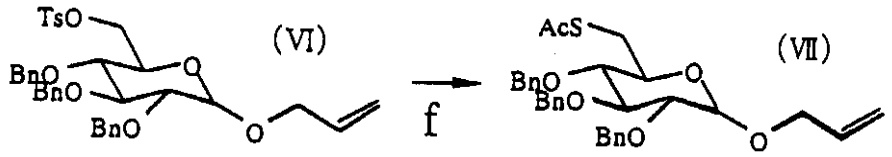
図５および図６にＮＭＲチャートを示す。

図５は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。

図６は、^{13}Ｃ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。

【０１９３】

＜例４：一般式（Ｂ）により表される化合物の合成（１）＞
上記例１で得られた2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-(2-プロペニル)-6-0-（4-トリルスルホニル）-α-D-グルコース(VI)から、工程ｆにより2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-(2-プロペニル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコース(VII)を合成した。
【０１９４】
【化２７】

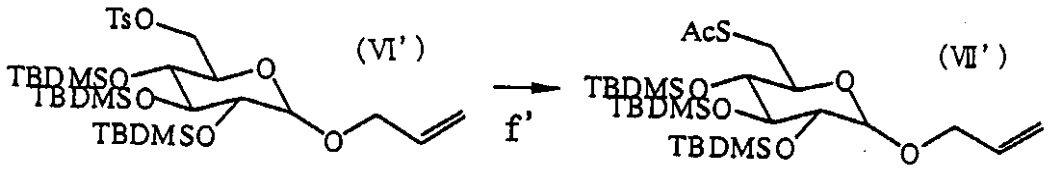


【０１９５】
2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-(2-プロペニル)-6-0-（4-トリルスルホニル）-α-D-グルコース(VI)11.4g(18.6mmol)を乾燥エタノール250mLに溶解し、チオ酢酸カリウム5.6g(49.0mmol)を添加し、還流条件下で撹拌しながら3時間反応した。その後、冷蒸留水300mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(200mL×3回）し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(300mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝10：1)で精製した(収量9.00g(16.4mmol)、収率88.2%）。融点：６１～６２．５℃、［α］Ｄ＝＋５１．８°（ＣＨＣｌ$_3$）。
【０１９６】
【表８】

表８：ＩＲデータ

cm^{-1}	構造
1940，1880，1800	1置換Ar
1680	$SCOCH_3$
1600，1580，1490	Ar
1160～1120，1090～1060	CO
1180	SO_3
905，830	α－hexose特性吸収

【０１９７】
図７および図８にＮＭＲチャートを示す。
図７は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。
図８は、^{13}Ｃ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。
【０１９８】
＜例５：一般式（Ｂ）により表される化合物の合成（２）＞
上記例２で得られた2,3,4-トリ-0-(ｔ-ブチルジメチルシリル)-1-0-(2-プロペニル)-6-0-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコース(VI')から、工程f'により、2,3,4-トリ-0-(t-ブチルジメチルシリル)-1-0-(2-プロペニル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコース(VII')を合成した。
【０１９９】
【化２８】



【０２００】

2,3,4-トリ-0-(ｔ-ブチルジメチルシリル)-1-0-(2-プロペニル)-6-0-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコース(VI')7.9g(11.0mmol)を乾燥エタノール20mLに溶解し、チオ酢酸カリウム1.8gを添加し、還流条件下で撹拌しながら3時間反応した。その後、冷蒸留水100mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出（200mL×3回)し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(200mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：1)で精製し、無色透明の油状物質として得た(収量5.6g(9.02mmol)、収率82.0%)、［α］Ｄ＝＋６０．９°（ＣＨＣｌ$_3$）。

【０２０１】

【表９】

表９：ＩＲデータ

cm^{-1}	構造
1670	$SCOCH_3$
1620	末端二重結合
1140～1000	CO
910、810，755	α-hexose 特性吸収

【０２０２】

図９および図１０にＮＭＲのチャートを示す。

図９は、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。

図１０は、^{13}Ｃ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。

【０２０３】

＜例６：一般式（Ｂ）により表される化合物の合成（３）＞

上記例３で得られた2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-(2-プロペニル)-6-0-（4-トリルスルホニル）-α-D-マンノース(VI'')から、例４の工程ｆと同様にして、2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-(2-プロペニル)-6-チオアセチル-α-D-マンノース(VII")を合成し、淡黄色透明の油状物質として得た。［α］Ｄ＝＋３２．１°（ＣＨＣｌ$_3$）。

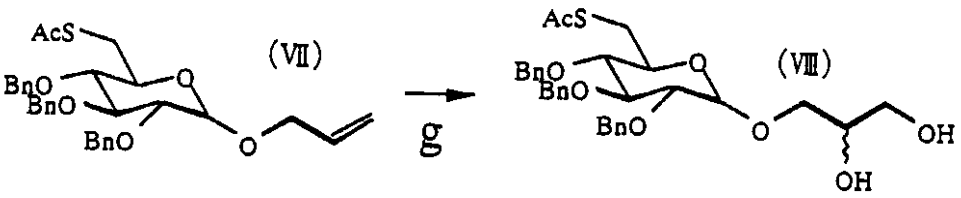
【０２０４】

【表１０】

表１０：ＩＲデータ

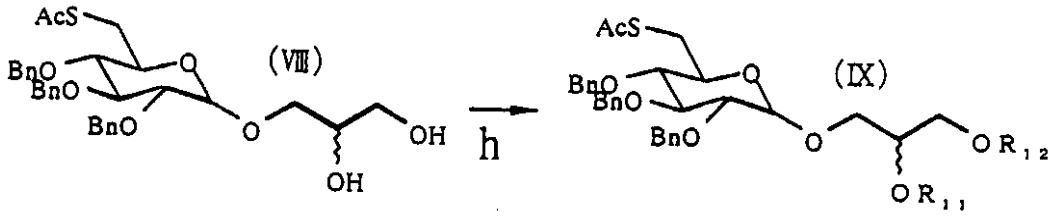
cm^{-1}	構造
3120、3040	Ar
1950、1870、1800, 1750	1置換 Ar
1680	$SCOCH_3$
1640	末端二重結合
1595、1575、1490	Ar
1135～950	CO
910、830, 785	α-hexose 特性吸収

【０２０５】
図１１および図１２にＮＭＲチャートを示す。
図１１は、^{1}H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。内部標準物質としてテトラメチルシランを用いた。
図１２は、^{13}C ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）のチャートである。
【０２０６】
＜例７：スルホキノボシルアシルグリセロール誘導体の合成（１）＞
上記例４で得られた2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-(2-プロペニル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコース(VII)から、工程ｇ～ｊによりスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体を合成した。
【０２０７】
７－１）工程g；3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル)-グリセロール(VIII)の合成
【０２０８】
【化２９】



【０２０９】
2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-(2-プロペニル)-6-チオアセチル-α-D-グルコース(VII)8.30g(15.1mmol)をt-ブタノール：H_2O＝4：1溶液に溶解し、トリメチルアミンＮ－オキシド二水和物2.5g(22.5mmol)、四酸化オスミウム-t-ブタノール溶液(0.04M)20mLを添加し、撹拌しながら室温で30時間反応した。その後、活性炭15gを加え、撹拌しながら室温で1.5時間放置し、四酸化オスミウムを吸着させた後、吸引濾過した。次に冷蒸留水250mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(200mL×3回)し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(300mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝1：1)で精製した(収量5.00g(8.59mmol)、収率56.9%)。
【０２１０】
７－２）工程h；3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル)-1,2-ジ-0-パルミトイルグリセロール(IX-1)および3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル)-1-0-パルミトイルグリセロール(IX-2)の合成

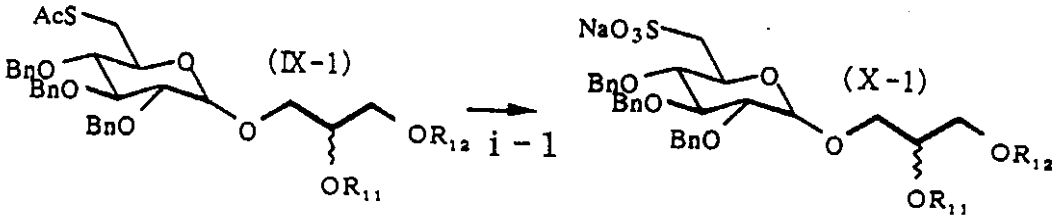
【０２１１】
【化３０】



【０２１２】
($IX-1;R_{11}=R_{12}$=パルミテート:IX-2;R_{11}=H,R_{12}=パルミテート)
3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル)-グリセロール(VIII)20.3mg(34.3μmol)をジクロロメタン5mLに溶解し、EDCI 19.4mg(101μmol)、DMAP5.70mg(46.7μmol)、パルミチン酸14.1mg(54.9μmol)を添加し、撹拌しながら室温にて16時間反応した。その後、ジクロロメタン20mLを加え反応を停止し、飽和食塩水で洗浄(20mL×2回）し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝7：1→3：1)でジエステルおよびモノエステルを分離精製した(収量ジエステル14.7mg(13.9μmol)；モノエステル9.10mg(11.1μmol)、収率(双方合わせて)72.9%)。

【０２１３】
７－３－１）工程i-1；3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1,2-ジ-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩(X-1)の合成

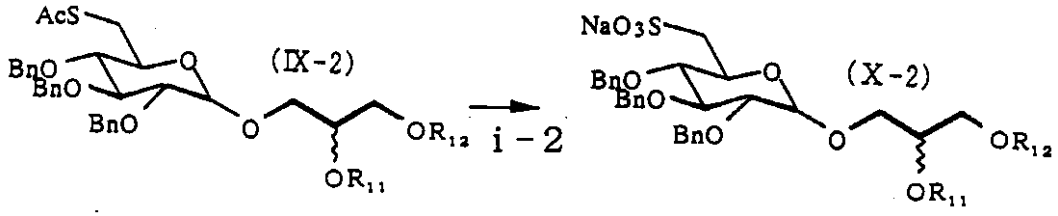
【０２１４】
【化３１】



【０２１５】
($R_{11}=R_{12}$=パルミテート)
3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル)-1,2-ジ-0-パルミトイルグリセロール(IX-1)133mg(125μmol)を氷酢酸7mLに溶解し、酢酸カリウム814mg、OXONE228mgを添加し、撹拌しながら室温にて16時間反応した。その後、冷蒸留水20mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(20mL×5回)し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和(70mL×5回）後、飽和食塩水で洗浄(60mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール＝10：1)で精製した(収量57.9mg(13.9μmol)、収率43.4%)。

【０２１６】
７－３－２）工程i-2；3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩(X-2)の合成

【０２１７】
【化３２】



【０２１８】

(R_{11}=H,R_{12}=パルミテート)

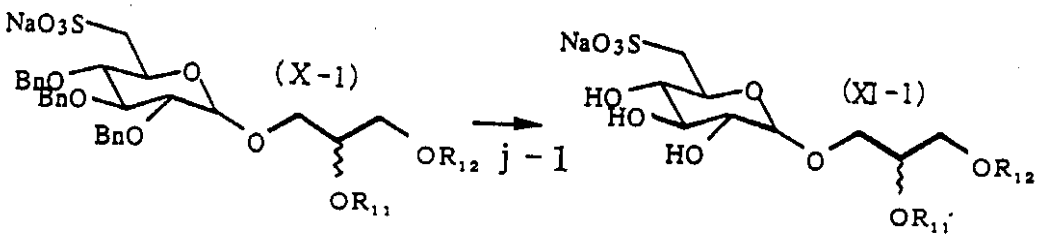
3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル)-1-0-パルミトイルグリセロール(IX-2)52.1mg(63.5μmol)を氷酢酸2mLに溶解し、酢酸カリウム102mg、OXONE116mgを添加し、撹拌しながら室温にて16時間反応した。その後、冷蒸留水15mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(20mL×5回)し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和(70mL×5回)後、飽和食塩水で洗浄（60mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝10：1)で精製した(収量35.1mg(42.4μmol)、収率66.8%)。

【０２１９】

７－４－１）工程j-1；3-0-(６-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1,2-ジ-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩(XI-1)の合成

【０２２０】

【化３３】



【０２２１】

(R_{11}=R_{12}=パルミテート)

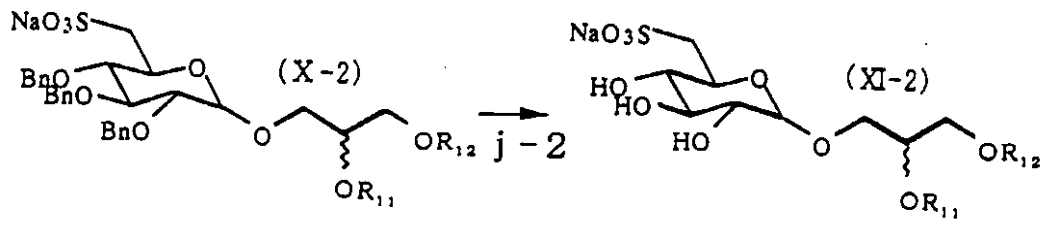
3-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1,2-ジ-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩(X-1)359mg(330μmol)をエタノール50mLに溶解し、Pd-C 1.30gを添加し、フラスコ内をH_2で置換し、撹拌しながら室温で16時間反応した。その後、吸引濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール＝10：1→ジクロロメタン：メタノール：水＝65：25：4)で精製した(収量129mg(168μmol)、収率50.9%)。

【０２２２】

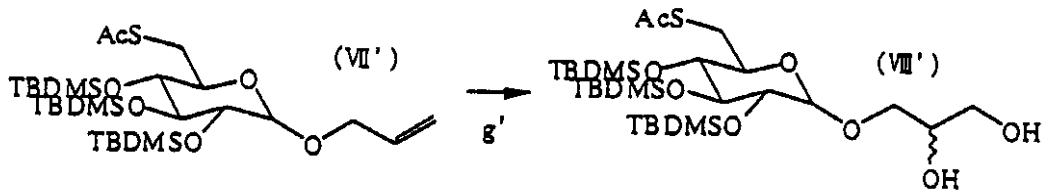
７－４－２）工程j-2；3-0-(6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩(XI-2)の合成

【０２２３】

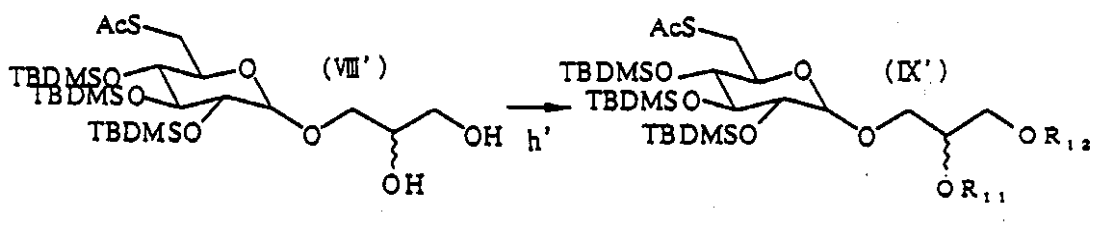
【化３４】



【０２２４】
(R_{11}=H,R_{12}=パルミテート)
3-O-(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1-O-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩(X-2)202mg(238μmol)をエタノール25mLに溶解し、Pd-C 1.00gを添加し、フラスコ内をH_2で置換し、撹拌しながら室温で16時間反応した。その後、吸引濾過し、減圧濃縮後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール＝10：1→ジクロロメタン：メタノール：水＝65：25：4)で精製した（収量57.2mg(168μmol)、収率43.3%)。
【０２２５】
＜例８：スルホキノボシルアシルグリセロール誘導体の合成（２）＞
上記例５で得られた2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-1-O-(2-プロペニル)-6-チオアセチル-α-D-グルコース(VII')から、工程ｇ'～ｊ'によりスルホキシノボシルアシルグリセロール誘導体を合成した。
【０２２６】
８－１）工程g'；3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル]-グリセロール(VIII')の合成
【０２２７】
【化３５】



【０２２８】
2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-1-O-(2-プロペニル)-6-チオアセチル-α-D-グルコース(VII')5.6g(9.02mmol)をt-ブタノール：水＝4：1溶液に溶解し、トリメチルアミンＮ－オキシド二水和物1.5g、四酸化オスミウムt-ブタノール溶液(0.04M)15mLを添加し、撹拌しながら室温で22時間反応した。その後活性炭15gを加え、撹拌しながら室温で1.5時間放置し、四酸化オスミウムを吸着させた後、吸引濾過した。次に冷蒸留水200mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(200mL×3回)し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(300mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→2：1)で精製した(収量5.2g(7.94mmol)、収率88.0%)。
【０２２９】
８－２）工程h'；3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル]-1,2-ジ-O-オレオイル-グリセロール(IX'-1)および3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル]-1-O-オレオイル-グリセロール(IX'-2)の合成
【０２３０】
【化３６】



【０２３１】

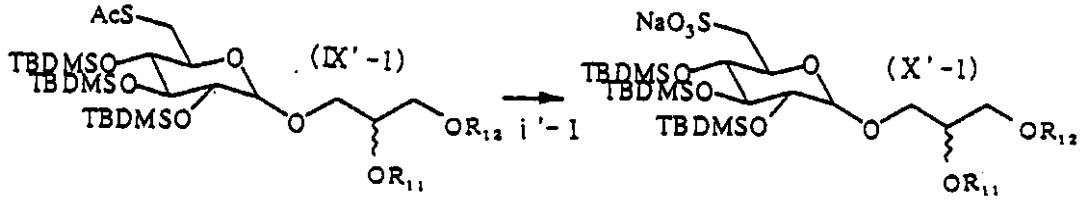
(IX'-1;R_{11}=R_{12}=オレオエート:IX'-2;R_{11}=H,R_{12}=オレオエート)
3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル]-グリセロール(VIII')1.37g(2.09mmol)を乾燥ジクロロメタン20mLに溶解し、EDCI 1.46g、DMAP538mg、オレイン酸660mgを添加し、撹拌しながら室温にて16時間反応した。その後ジクロロメタン200mLを加え反応を停止し、飽和食塩水で洗浄(100mL×2回)し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝20：1→10：1→7：1)で精製した(収量ジエステル772mg(652μmol)；モノエステル895mg(974μmol)、収率(双方合わせて)78.0%)。

【０２３２】

８－３－１）工程i'-1；3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル]-1,2-ジ-O-オレオイル-グリセロールナトリウム塩(X'-1)の合成

【０２３３】

【化３７】



【０２３４】

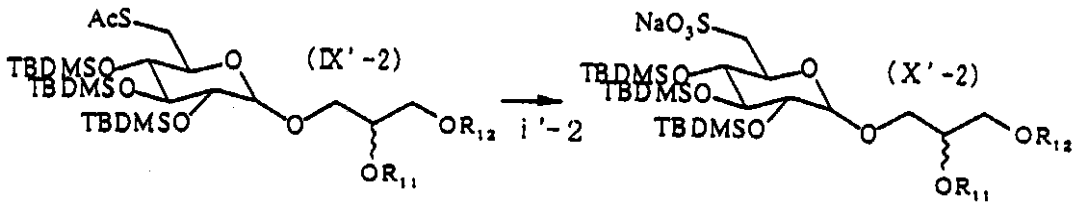
(R_{11}=R_{12}=オレオエート)
3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル]-1,2-ジ-O-オレオイル-グリセロール(IX'-1)566mg(478μmol）を氷酢酸28mLに溶解し、酢酸カリウム3.2g、OXONE980mgを添加し、撹拌しながら室温にて6時間反応した。その後冷蒸留水15mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(20mL×5回）し、有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和(70mL×5回)後、飽和食塩水で洗浄(60mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1→10：1)で精製した(収量152mg(126μmol)、収率26.4%)。

【０２３５】

８－３－２）工程i'-2；3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル]-1-O-オレオイル-グリセロール・ナトリウム塩(X'-2)の合成

【０２３６】

【化３８】



【０２３７】

(R_{11}=H,R_{12}=オレオエート)
3-O-[2,3,4-トリ-O-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-チオアセチル-α-D-グルコピラノシル]-1-O-オレオイル-グリセロール(IX'-2)21.4mg(23.2μmol)を氷酢酸3.5mLに溶解し、酢酸カリウム500mg、OXONE35.4mgを添加し、撹拌しながら室温にて6時間反応した。その後冷蒸留水15mLを加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出(20mL×5回）し、有機層

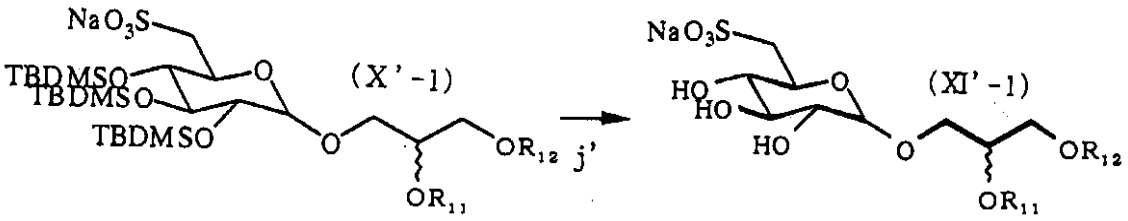
を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和(70mL×5回)後、飽和食塩水で洗浄(60mL×2回)後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝50：1→20：1)で精製した（収量7.70mg(8.13μmol)、収率34.9%)。

【０２３８】

８－４－１）工程j'-1；3-0-(6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1,2-ジ-0-オレオイル-グリセロール・ナトリウム塩(XI'-1)の合成

【０２３９】

【化３９】



【０２４０】

(R_{11}=R_{12} =オレオエート)

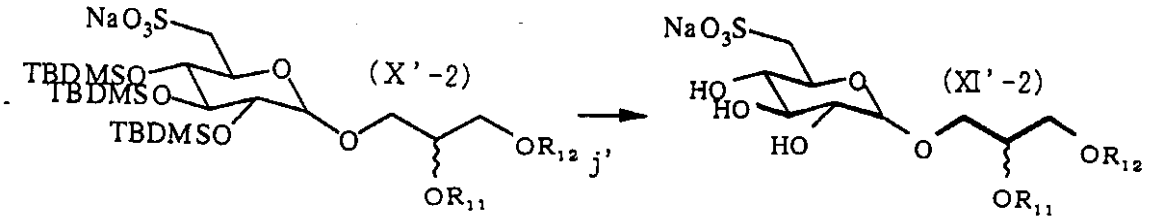
3-0-[2,3,4-トリ-0-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル]-1,2-ジ-0-オレオイル-グリセロールナトリウム塩(X'-1)214mg(176μmol)を酢酸：テトラヒドロフラン：トリフルオロ酢酸：水＝3：1：0.4：1の溶液5mLに溶解し、撹拌しながら室温で16時間反応した。酢酸エチルで抽出(10mL×3回)し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄(20mL×2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝10：1→ジクロロメタン：メタノール：水＝65：25：4)で精製した(収量84.1mg(99.1μmol)、収率56.3%)。

【０２４１】

８－４－２）工程j'-2；3-0-(6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル)-1-0-オレオイル-グリセロール・ナトリウム塩(XI'-2)の合成

【０２４２】

【化４０】



【０２４３】

(R_{11}=H,R_{12} =オレオエート)

3-0-[2,3,4-トリ-0-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-6-スルホ-α-D-グルコピラノシル]-1-0-オレオイル-グリセロール・ナトリウム塩(X'-2)358mg(378μmol) を酢酸：テトラヒドロフラン：トリフルオロ酢酸：水＝3：1：0.4：1の溶液7mLに溶解し、撹拌しながら室温で16時間反応した。酢酸エチルで抽出(10mL×3回)し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄（20mL×2回)、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール＝10：1→ジクロロメタン：メタノール：水＝65：25：4)で精製した(収量138mg(237μmol)、収率62.7%)。

【０２４４】

＜例９：β－アノマーの合成＞

3-0-(6-デオキシ-6-スルホ-β-D-グルコピラノシル)-1-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩を次のようにして合成した。

【０２４５】
即ち、上記例１の工程ｄの後に分離した2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-(2-プロペニル)-6-0-(4-トリルスルホニル)-β-D-グルコースを用いて、上記例４の工程ｆおよび例７の工程ｇ、ｈ、ｉ－２およびｊ－２と同様の方法により、表題の化合物を白色結晶として得た（収量1.52g(3.10mmol)、収率22.5%）。
【０２４６】
融点８０～８２℃、[α]Ｄ＝＋０．４°（$CHCl_3$）。
【０２４７】
図１３および図１４にＮＭＲチャートを示す。
【０２４８】
図１３は、^{1}H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）のチャートである。内部標準物質として、テトラメチルシランを用いた。
【０２４９】
図１４は、^{13}C ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）のチャートである。
【０２５０】
【発明の効果】
以上説明したように、一般式（１）により表されるスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体は有意な制癌活性を有している。このようなスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体およびその薬学的に許容される塩からなる群から選択される少なくとも１種を有効成分として含有する制癌剤は、医薬品としての利用が大いに期待されるものである。
【０２５２】
本制癌剤において有効成分として用いる一般式（１）により表されるスルホキノボシルアシルグリセロール誘導体は、DNA合成酵素α型に対する阻害作用を有している（上記アッセイ１）。DNA合成酵素には、このα型の他にβ型、γ型、δ型およびε型のものがあることが知られている。これらのDNA合成酵素のうち、δ型およびε型は、α型のものと生化学的類型にあると考えられている。ここで、生化学的類型とは、次のような酵素機能としての共通性を有することを指す。（ｉ）特定の化合物に対する感受性の有無…例えばこれら３種のDNA合成酵素は共に、N-エチルマレイミドおよびブチルフェニル-dGTPに対する感受性を持つが、ジデオキシTTP(ddTTP)に対する感受性を持たない。（ｉｉ）忠実度(fidelity)…鋳型DNAに対するDNA合成の高い正確さを持つ。（ｉｉｉ）反応の場…これら３種のDNA合成酵素は共に細胞分裂と連動するDNA複製に直接的に関与している。
【０２５３】
DNA合成酵素α型（δ型およびε型も生化学的類型として含む）は、一般に細胞周期に応じてDNA合成を司ると考えられている。従って、DNA合成酵素α型（δ型およびε型も生化学的類型として含む）に対する阻害活性を有する一般式（１）により表される化合物は、連続的かつ急激に細胞増殖を生じている癌細胞に対する増殖抑制能を有し得るものと考えることができる。本発明者らは、一般式（１）により表される化合物は、α型のDNA合成酵素の他に、δ型およびε型のDNA合成酵素に対する阻害活性も有すると考えている。
【０２５４】
また、本発明の一般式（Ａ）のピラノシドおよびこのピラノシドより製造することのできる本発明の一般式（Ｂ）のピラノシドは、スルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を製造するための中間体として有用な化合物である。すなわち、本発明の一般式（Ａ）、一般式（Ｂ）で表されるピラノシドを中間体として用いることにより、スルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を少ない工程で、高収率に、しかも工業的に大量かつ安価に製造することができる。
【０２５５】
これらの本発明の一般式（Ａ）、一般式（Ｂ）で表される化合物を、スルホピラノシルアシルグリセロール誘導体を製造するための中間体として用いることにより、その製造工程を従来のものよりも減らすことができるのは、次のようなの理由によるものである。
【０２５６】

すなわち、従来、グリセロ糖脂質の合成方法は、目的とするグリセロール誘導体を導入する前に、糖のＣ１炭素に結合する水酸基の保護と脱保護が必要であったことは既に従来の技術の欄で述べたところである。具体的には、従来の方法では、まず、糖のすべての炭素に結合する水酸基をアセチル化し、次に、Ｃ１炭素をハロゲン化した後、Ｃ１炭素にグリセロール誘導体を導入し、この後、最初にアセチル化した基を脱アセチル化した後、糖の水酸基を再度保護し、次いで、グリセロール誘導体の保護基をはずし、グリセロールに脂肪酸を導入し、最後に糖の保護基をはずしていた。これに対して、本発明の一般式（Ａ）のピラノシドは、発明の詳細な説明の欄で述べた工程Ａの反応、すなわち、糖のＣ１炭素に結合する水酸基を２－プロペニル化する反応により、Ｃ１炭素を保護して得られるものである。このようにして得られる１－２－プロペニル化された糖をグリセロ糖脂質の中間体として用いることにより、保護基として導入した２－プロペニル基の炭素原子３個からなる骨格をそのままグリセロール骨格として利用することができるので、より少ない工程でグリセロ糖脂質を合成することができるのである。

【０２５７】

一般に、２－プロペニル化により水酸基を保護することそれ自体は既知のものであるが、スルホリピド、特にグリセロ糖脂質を合成する方法において糖のＣ１炭素を２－プロペニル化し、その骨格をそのままグリセロール骨格として用いる反応は新規なものである。

【図面の簡単な説明】

【図１】例１で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-ベンジル-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-Ｏ-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコースの^{1}ＨＮＭＲチャート図。

【図２】例１で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-ベンジル-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-Ｏ-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコースの^{13}ＣＮＭＲチャート図。

【図３】例２で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-(t-ブチルジメチルシリル)-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-Ｏ-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコースの^{1}ＨＮＭＲチャート図。

【図４】例２で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-(t-ブチルジメチルシリル)-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-Ｏ-(4-トリルスルホニル)-α-D-グルコースの^{13}ＣＮＭＲチャート図。

【図５】例３で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-ベンジル-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-Ｏ-(4-トリルスルホニル)-α-D-マンノースの^{1}ＨＮＭＲチャート図。

【図６】例３で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-ベンジル-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-Ｏ-(4-トリルスルホニル)-α-D-マンノースの^{13}ＣＮＭＲチャート図。

【図７】例４で製造された2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-(2-プロペニル)-6-チオアセチル-α-D-グルコースの^{1}ＨＮＭＲチャート図。

【図８】例４で製造された2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-(2-プロペニル)-6-チオアセチル-α-D-グルコースの^{13}ＣＮＭＲチャート図。

【図９】例５で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-１-Ｏ-(2-プロペニル)-6-（チオアセチル)-α-D-グルコースの^{1}ＨＮＭＲチャート図。

【図１０】例５で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-(t-ブチルジメチルシリル)-6-デオキシ-１-Ｏ-(2-プロペニル)-6-（チオアセチル)-α-D-グルコースの^{13}ＣＮＭＲチャート図。

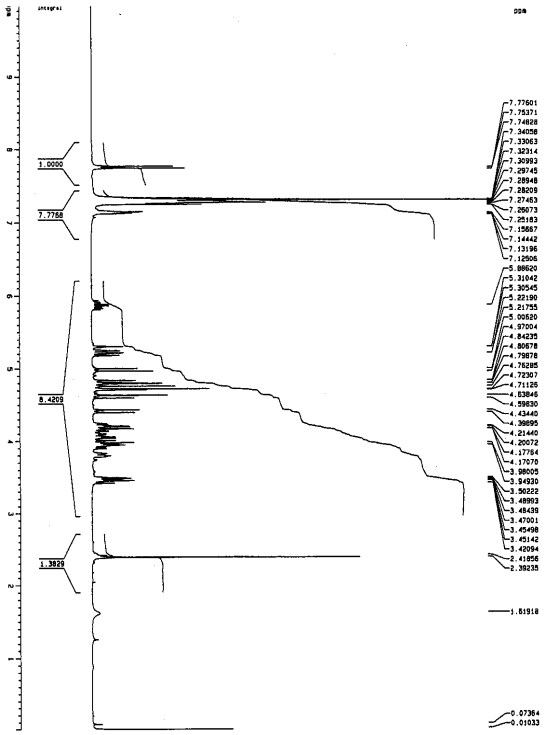
【図１１】例６で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-ベンジル-6-デオキシ-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-チオアセチル-α-D-マンノースの^{1}ＨＮＭＲチャート図。

【図１２】例６で製造された2,3,4-トリ-Ｏ-ベンジル-6-デオキシ-１-Ｏ-(2-プロペニル)-６-チオアセチル-α-D-マンノースの^{13}ＣＮＭＲチャート図。

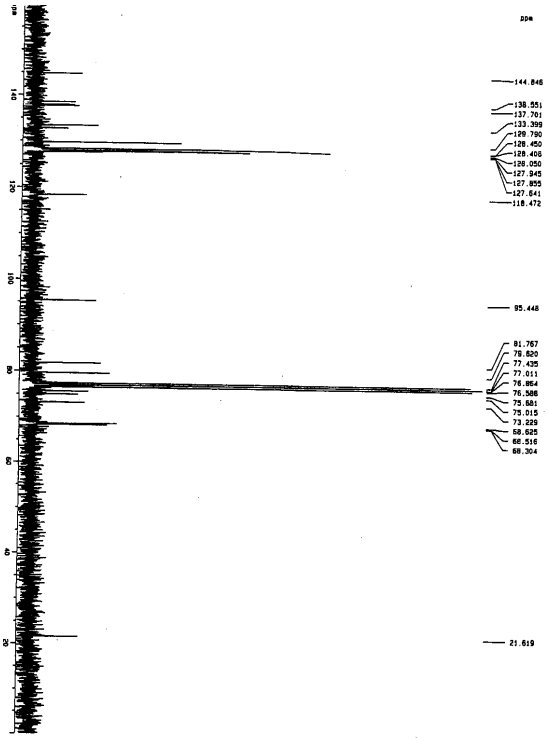
【図１３】例９で製造された3-0-(6-デオキシ-6-スルホ-β-D-グルコピラノシル)-1-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩の^{1}ＨＮＭＲチャート図。

【図１４】例９で製造された3-0-(6-デオキシ-6-スルホ-β-D-グルコピラノシル)-1-0-パルミトイルグリセロール・ナトリウム塩の^{13}ＣＮＭＲチャート図。

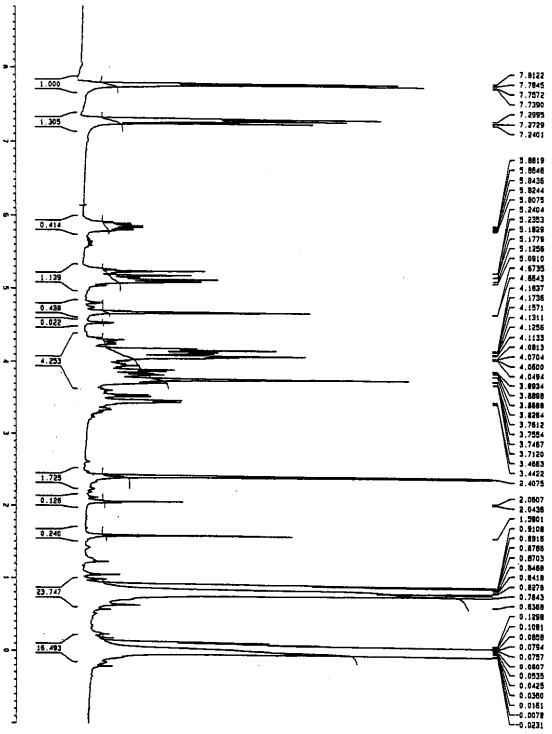
【図１】



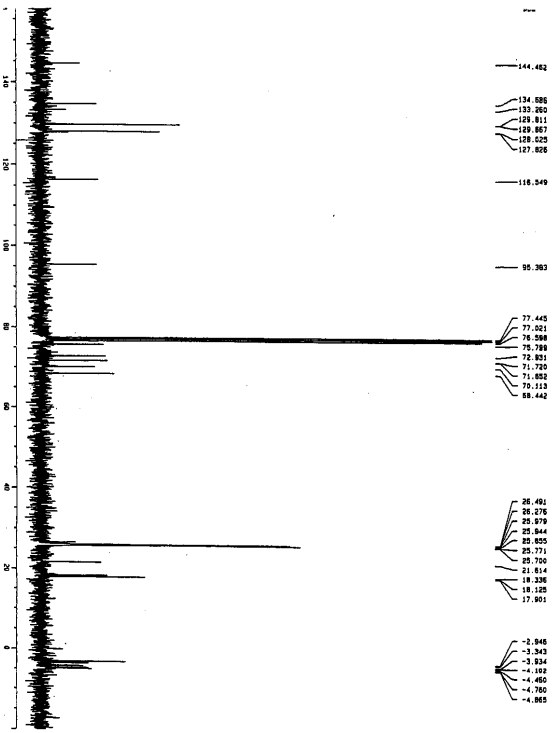
【図２】



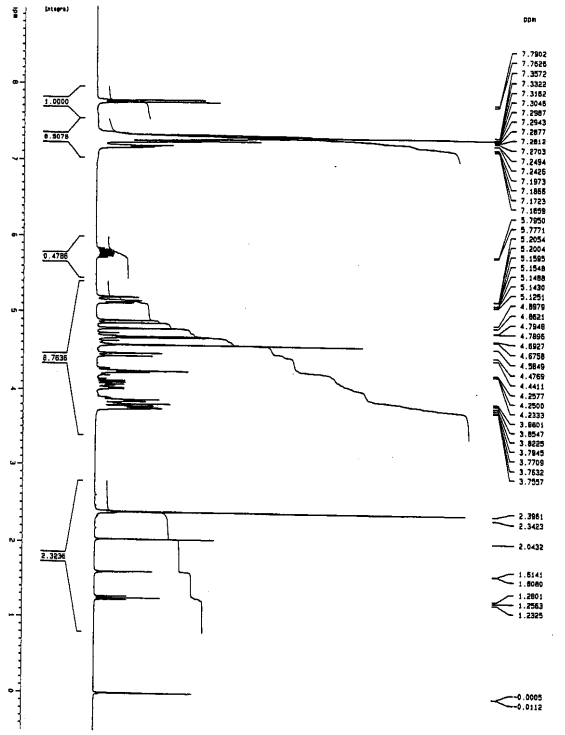
【図３】



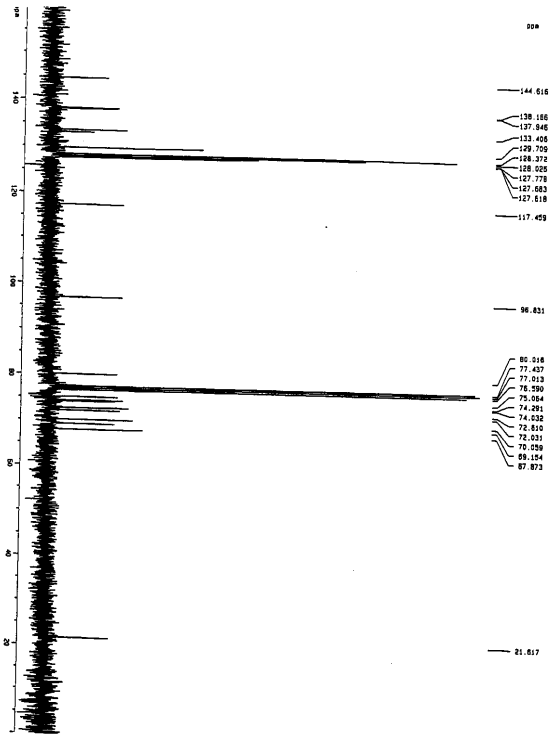
【図４】



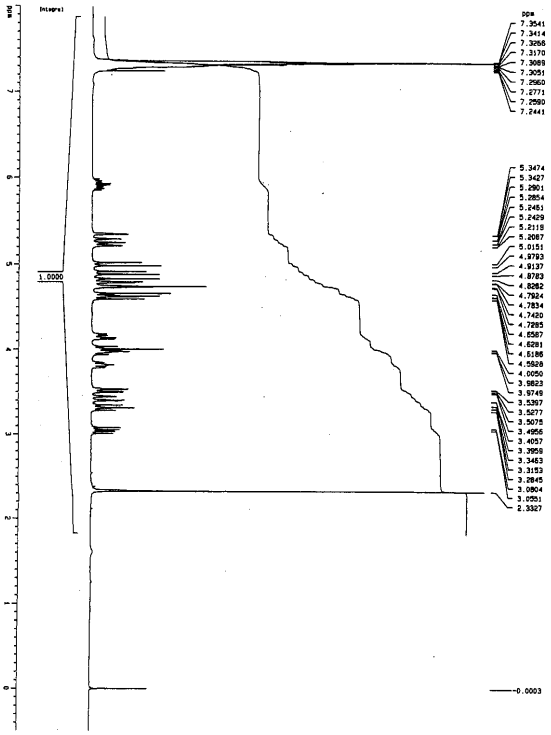
【図５】



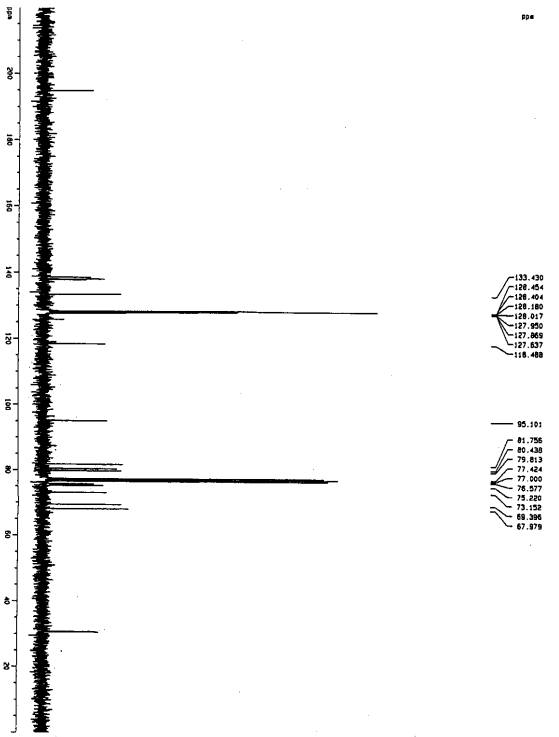
【図６】



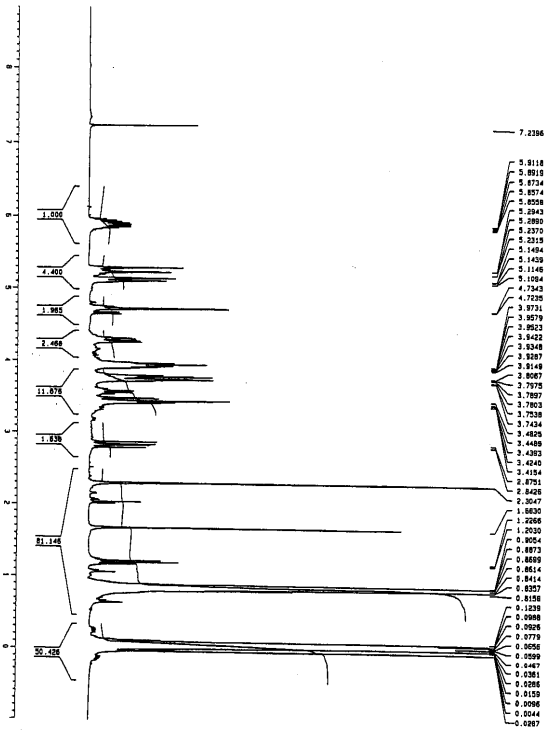
【図７】



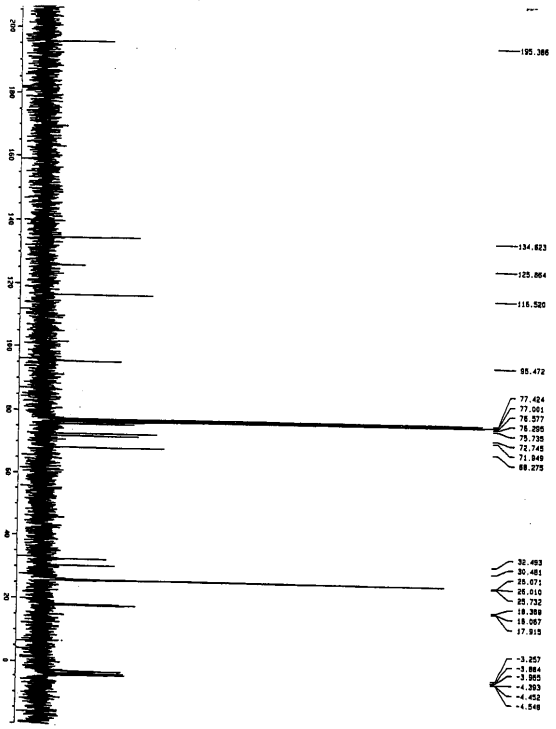
【図８】



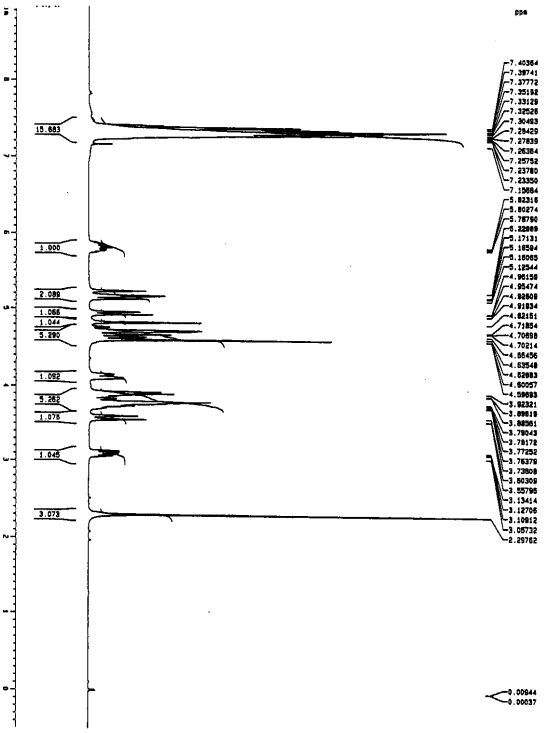
【図９】



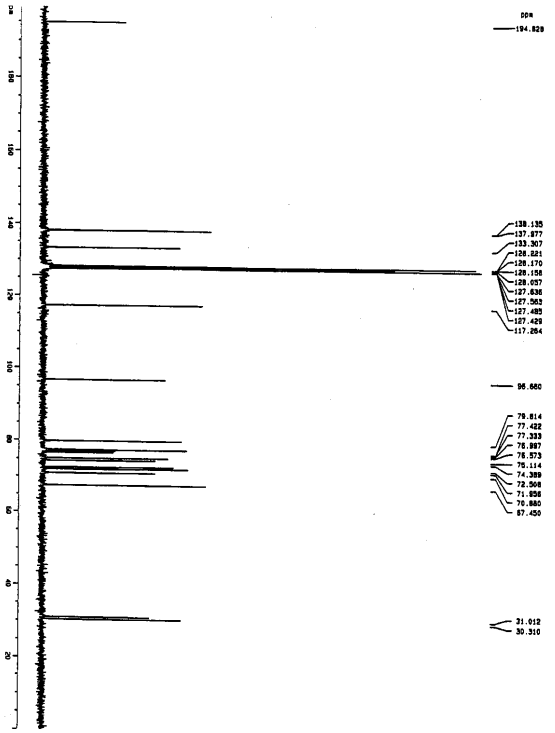
【図１０】



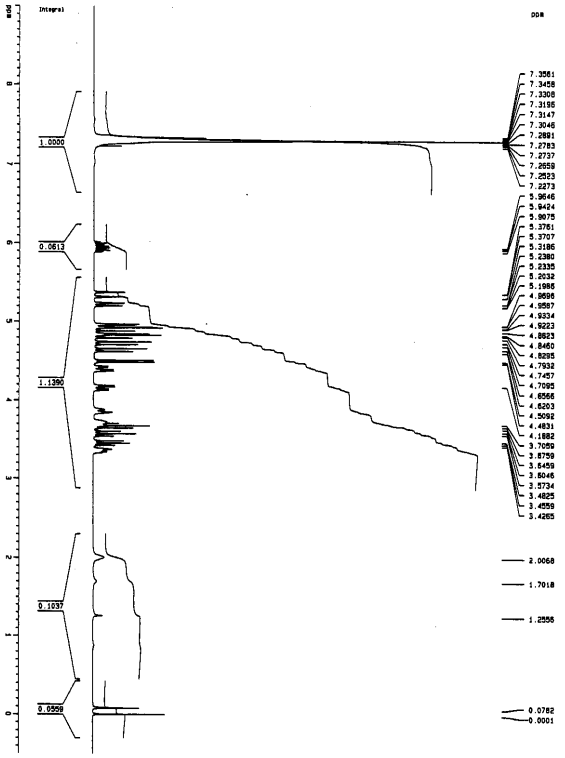
【図１１】



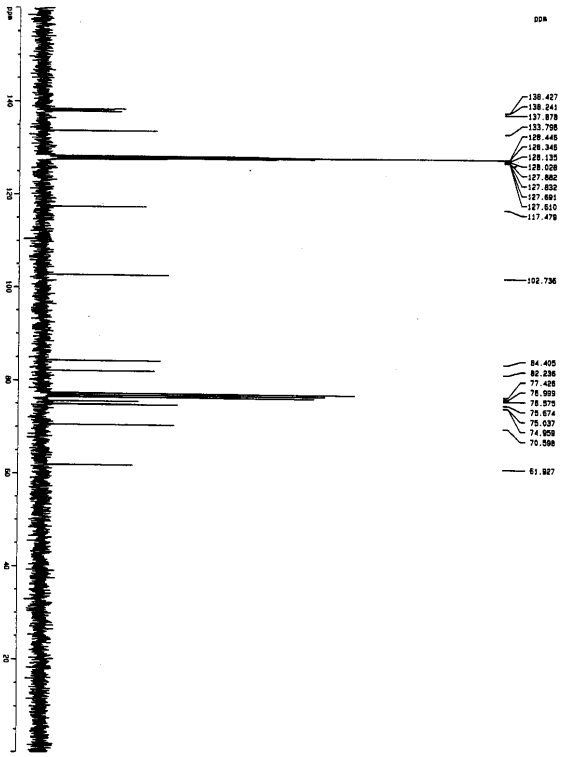
【図１２】



【図１３】


Integral
ppm
1.0000
0.0612
1.1390
0.1037
0.0559
7.3581
7.3458
7.3308
7.3186
7.3147
7.3046
7.2891
7.2783
7.2737
7.2659
7.2513
7.2273
5.9646
5.9424
5.9075
5.3761
5.3707
5.3186
5.2380
5.2335
5.2032
5.1986
4.9696
4.9587
4.9334
4.9223
4.8623
4.8460
4.8295
4.7932
4.7457
4.7095
4.6566
4.6203
4.5092
4.4831
4.1882
3.7059
3.6759
3.5459
3.5046
3.5734
3.4825
3.4559
3.4265
2.0068
1.7018
1.2555
0.0782
0.0001

【図１４】


ppm
138.427
138.241
137.878
133.798
128.445
128.346
128.135
128.028
127.882
127.832
127.691
127.610
117.478
102.736
84.405
82.236
77.426
76.999
76.575
75.574
75.037
74.952
70.598
61.927

フロントページの続き

(72)発明者 山崎 隆之
東京都港区港南２丁目１３番４０号 東洋水産株式会社内
(72)発明者 菅原 二三男
千葉県野田市山崎２６４１ 東京理科大学内
(72)発明者 太田 慶祐
東京都港区港南２丁目１３番４０号 東洋水産株式会社内
(72)発明者 正木 和好
東京都港区港南２丁目１３番４０号 東洋水産株式会社内
(72)発明者 中山 小太郎
東京都港区港南２丁目１３番４０号 東洋水産株式会社内
(72)発明者 坂口 謙吾
千葉県野田市山崎２６４１ 東京理科大学内

合議体
審判長 内田 俊生
審判官 横尾 俊一
審判官 塚中 哲雄

(56)参考文献 国際公開第９７／４０８３８（WO, A1）
特表平5－５０１１０５（JP, A）
Ｉｎｔ. Ｊ. Ｃａｎｃｅｒ, １９９８, Ｖｏｌ. ７６, Ｎｏ. ４, ｐｐ. ５１２－５１８
Ｊ. Ｏｒｇ. Ｃｈｅｍ., １９９０, Ｖｏｌ. ５５, Ｎｏ. ３, ｐｐ. ９０２－９０６
Ｐｈｙｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ, １９９０, Ｖｏｌ. ２９, Ｎｏ. １, ｐｐ. ３０７－３０９
Ｃｈｅｍ. Ｐｈａｒｍ. Ｂｕｌｌ., １９７９, Ｖｏｌ. ２７, Ｎｏ. ８, ｐｐ. １９３４－１９３７
Ｌｉｅｂｉｇｓ Ａｎｎ. Ｃｈｅｍ., １９８７, ｐｐ. ２８９－２９５

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07H 15/00-15/26
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）