

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成27年9月10日(2015.9.10)

【公表番号】特表2014-521319(P2014-521319A)

【公表日】平成26年8月28日(2014.8.28)

【年通号数】公開・登録公報2014-046

【出願番号】特願2014-521744(P2014-521744)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/113	(2010.01)
C 0 7 K	14/535	(2006.01)
C 0 7 K	14/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/48	(2006.01)
A 6 1 K	47/34	(2006.01)
A 6 1 K	47/10	(2006.01)
A 6 1 K	47/22	(2006.01)
C 0 7 D	207/452	(2006.01)
C 0 7 D	229/02	(2006.01)
C 0 7 D	403/12	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
C 0 8 G	65/48	(2006.01)
C 0 9 K	11/06	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/00	G
C 0 7 K	14/535	
C 0 7 K	14/00	
C 0 7 K	16/00	
A 6 1 K	47/48	
A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/22	
C 0 7 D	207/452	
C 0 7 D	229/02	
C 0 7 D	403/12	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	L
C 0 8 G	65/48	
C 0 9 K	11/06	

【手続補正書】

【提出日】平成27年7月21日(2015.7.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

M₁ - (L - B)_u 式(I)、および

B - (L - M₁)_u 式(II)

からなる群から選択される構造式を有するコンジュゲートであって、該式中、

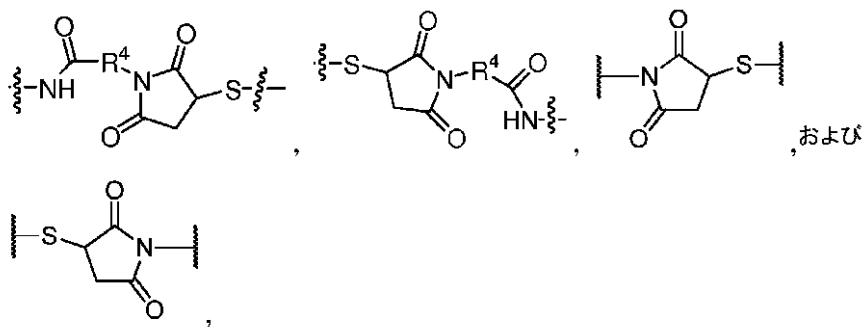
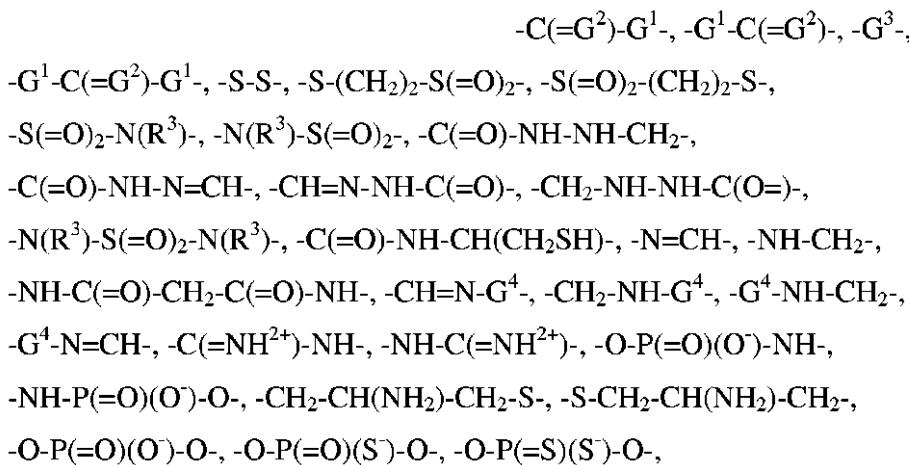
各 M₁ は、独立して、タンパク質、酵素、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド類似体、および多糖からなる群から選択され、各 B は、1 ~ 約 2 0 0 0 個の糖アルコールモノマーを含む単分散の改変された糖アルコールポリマーであり、

各モノマーは、3 ~ 約 1 4 の - O R¹ 基を有し、

各 R¹ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各 L は、独立して、R² および構造 - V₁ - R² - V₂ - からなる群から選択され、

各 V₁ および V₂ は、独立して、ディールス アルダー付加物、1, 3 - 双極性付加物、
【化 1 6 2】



からなる群から選択され、

各 G¹ は、独立して、N、R³、O、およびSからなる群から選択され、

各 G² は、独立して、OおよびSからなる群から選択され、

各 G³ は、独立して、S、O、NR³、およびSO₂からなる群から選択され、

各 G⁴ は、独立して、OおよびNR³からなる群から選択され、

各 R² は、独立して、結合、C₁ ~ C₁₂ アルキル、-(CH₂CH₂O)_{1 ~ 10}-、-(CH₂CH₂O)_{1 ~ 10}-CH₂-、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーから選択され、

各 R³ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、-(OCH₂CH₂)_{1 ~ 3}、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、R³における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R⁴ は、独立して、C₁ ~ C₈ アルキルであり、
u は、1 ~ 約 20 の整数である、
コンジュゲート。

【請求項 2】

構造式：

(M₂-L)_q-B 式 (III) を有するコンジュゲートであって、
該式中、

各 M₂ は、独立して、代謝物、蛍光化合物、化学発光化合物、質量タグ、発色団、ビオチン、毒素、薬物、化学療法剤、細胞毒性剤、免疫抑制剤、診断剤、放射リガンド、および低分子からなる群から選択され、

各 B は、1 ~ 約 2000 個の糖アルコールモノマーを含む单分散の改変された糖アルコールポリマーであり、

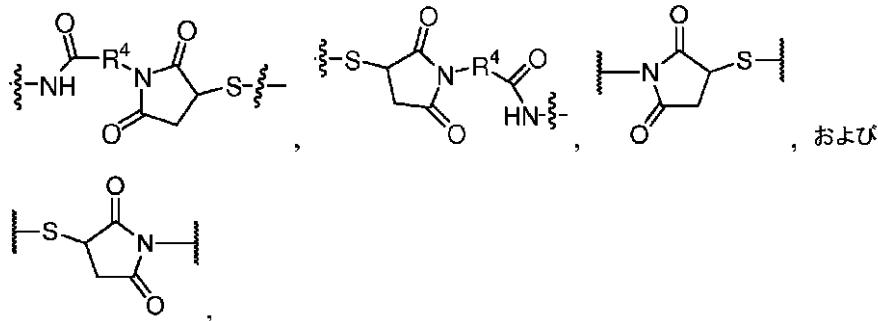
各モノマーは、3 ~ 約 14 の -OR¹ 基を有し、

各 R¹ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各 L は、独立して、R² および構造 -V₁-R²-V₂- からなる群から選択され、

各 V₁ および V₂ は、独立して、ディールス アルダー付加物、1, 3 - 双極子付加物、
【化 163】

-C(=G²)-G¹-, -G¹-C(=G²)-, -G³-,
 -G¹-C(=G²)-G¹-, -S-S-, -S-(CH₂)₂-S(=O)₂-, -S(=O)₂-(CH₂)₂-S-,
 -S(=O)₂-N(R³)-, -N(R³)-S(=O)₂-, -C(=O)-NH-NH-CH₂-,
 -C(=O)-NH-N=CH-, -CH=N-NH-C(=O)-, -CH₂-NH-NH-C(=O)-,
 -N(R³)-S(=O)₂-N(R³)-, -C(=O)-NH-CH(CH₂SH)-, -N=CH-, -NH-CH₂-,
 -NH-C(=O)-CH₂-C(=O)-NH-, -CH=N-G⁴-, -CH₂-NH-G⁴-, -G⁴-NH-CH₂-,
 -G⁴-N=CH-, -C(=NH₂₊)-NH-, -NH-C(=NH₂₊)-, -O-P(=O)(O⁻)-NH-,
 -NH-P(=O)(O⁻)-O-, -CH₂-CH(NH₂)-CH₂-S-, -S-CH₂-CH(NH₂)-CH₂-,
 -O-P(=O)(O⁻)-O-, -O-P(=O)(S⁻)-O-, -O-P(=S)(S⁻)-O-,



からなる群から選択され、

各 G¹ は、独立して、NR³、O、および S からなる群から選択され、

各 G² は、独立して、O または S からなる群から選択され、

各 G³ は、独立して、S、O、NR³、および SO₂ からなる群から選択され、

各 G⁴ は、独立して、O または NR³ からなる群から選択され、

各 R² は、独立して、結合、C₁ ~ C₁₂ アルキル、-(CH₂CH₂O)_{1~10} -、
 -(CH₂CH₂O)_{1~10}-CH₂-、必要に応じて置換されているアリシクリル、

ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーからなる群から選択され、

各 R^3 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $- (OCH_2CH_2)_{1 \sim 3}$ 、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、 R^3 における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

q は、1 ~ 約 100 の整数である、

コンジュゲート。

【請求項 3】

$(M_1)_q - L - (B - (L - M_2)_k)_u$ 式(IV)、

$(M_1 - L)_q - (B - (L - M_2)_k)_u$ 式(V)、および

$M_1 - (L - B - (L - M_2)_k)_u$ 式(VI)

からなる群から選択される構造式を有するコンジュゲートであって、

該式中、

各 M_1 は、独立して、タンパク質、酵素、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、アビジン、ストレプトアビジン、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド類似体、および多糖からなる群から選択され、

各 M_2 は、独立して、代謝物、蛍光化合物、化学発光化合物、質量タグ、発色団、ビオチン、毒素、薬物、化学療法剤、細胞毒性剤、免疫抑制剤、診断剤、放射リガンド、および低分子からなる群から選択され、

各 B は、1 ~ 約 200 個の糖アルコールモノマーを含む单分散の改変された糖アルコールポリマーであり、

各モノマーは、3 ~ 約 14 の $- OR^1$ 基を有し、

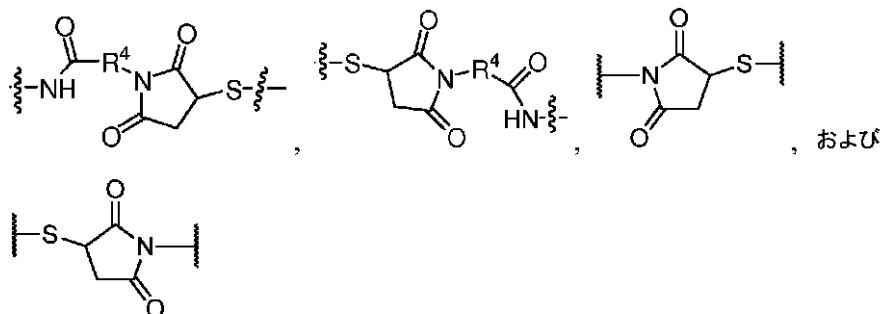
各 R^1 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各 L は、独立して、 $\underline{R^2}$ および構造 $- V_1 - R^2 - V_2 -$ からなる群から選択され、

各 V_1 および V_2 は、独立して、ディールス アルダー付加物、1,3-双極子付加物、

【化164】

-C(=G²)-G¹-, -G¹-C(=G²)-, -G³-,
 -G¹-C(=G²)-G¹-, -S-S-, -S-(CH₂)₂-S(=O)₂-, -S(=O)₂-(CH₂)₂-S-,
 -S(=O)₂-N(R³)-, -N(R³)-S(=O)₂-, -C(=O)-NH-NH-CH₂-,
 -C(=O)-NH-N=CH-, -CH=N-NH-C(=O)-, -CH₂-NH-NH-C(=O)-,
 -N(R³)-S(=O)₂-N(R³)-, -C(=O)-NH-CH(CH₂SH)-, -N=CH-, -NH-CH₂-,
 -NH-C(=O)-CH₂-C(=O)-NH-, -CH=N-G⁴-, -CH₂-NH-G⁴-, -G⁴-NH-CH₂-,
 -G⁴-N=CH-, -C(=NH₂₊)-NH-, -NH-C(=NH₂₊)-, -O-P(=O)(O⁻)-NH-,
 -NH-P(=O)(O⁻)-O-, -CH₂-CH(NH₂)-CH₂-S-, -S-CH₂-CH(NH₂)-CH₂-,
 -O-P(=O)(O⁻)-O-, -O-P(=O)(S⁻)-O-, -O-P(=S)(S⁻)-O-,



からなる群から選択され、

各 G¹ は、独立して、N R³、O、およびS からなる群から選択され、

各 G² は、独立して、O およびS からなる群から選択され、

各 G³ は、独立して、S、O、N R³、およびSO₂ からなる群から選択され、

各 G⁴ は、独立して、O およびN R³ からなる群から選択され、

各 R² は、独立して、結合、C₁ ~ C₁₂ アルキル、-(CH₂CH₂O)_{1~10}、-(CH₂CH₂O)_{1~10}-CH₂-、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーからなる群から選択され、

各 R³ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、-(OCH₂CH₂)_{1~3}、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、R³ における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R⁴ は、独立して、C₁ ~ C₈ アルキルであり、

u は、1 ~ 約 100 の整数であり、

q は、1 ~ 約 100 の整数であり、

k は、0 または 1 ~ 約 20 の整数である、

コンジュゲート。

【請求項4】

請求項1および2に記載のコンジュゲートであって、

B が、約4 ~ 約2000個の糖アルコールモノマーを含む

コンジュゲート。

【請求項5】

請求項1および3に記載のコンジュゲートであって、

u が、1 ~ 約 20 の整数である

コンジュゲート。

【請求項6】

請求項 3 に記載のコンジュゲートであって、
 M_1 が、抗体および抗体フラグメントからなる群から選択され、
 M_2 が化学療法薬であり、
 q が 1 であり、
 u が 1 ~ 約 20 の整数であり、
 k が 1 ~ 約 10 の整数である、
コンジュゲート。

【請求項 7】

請求項 6 に記載のコンジュゲートであって、
 k が 1 であり、 u が 1 ~ 約 8 から選択される整数である
コンジュゲート。

【請求項 8】

前記糖アルコールモノマーがエーテル結合で一緒に結合している、請求項 1、2、3、
4、5、または 6 に記載のコンジュゲート。

【請求項 9】

請求項 2、3、4、5、6、7、または 8 のいずれかに記載のコンジュゲートであって
、
 M_2 が化学療法剤である
コンジュゲート。

【請求項 10】

請求項 9 に記載のコンジュゲートであって、
 M_2 が、抗がん療法において使用される化学療法剤である
コンジュゲート。

【請求項 11】

請求項 10 に記載のコンジュゲートであって、
 M_2 が、副腎皮質抑制剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、アルキルスルホネート、抗生剤、
抗有糸分裂剤、アントラサイクリン、抗脈管形成剤、カンプトテシン、COX-2 阻害剤、
CPT-11、ドキソルビシン、ドキソルビシン類似体、酵素阻害剤、エンドスタチン、
エピポドフィロトキシン、エチレンイミン誘導体、葉酸類似体、ゲムシタビン、HDAC 阻害剤、
熱ショックタンパク質 (HSP) 90 阻害剤、ホルモンアンタゴニスト、メトトレキセート、
メチルヒドラジン誘導体、mTOR 阻害剤、ニトロソウレア、ナイトロジエンマスター、
ピリミジン類似体、プリン類似体、白金配位錯体、置換尿素、SN-38、タキソール、トリアゼン、
タキサン、チロシンキナーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害剤、プロアボトーシス剤、
ピンカルカルカロイド、パクリタキセル、メイタンシン、カリケマイシン、およびドラスタチンからなる群から選択される
コンジュゲート。

【請求項 12】

請求項 1、3、4、5、6、7、または 8 のいずれかに記載のコンジュゲートであって
、
 M_1 が抗体である
コンジュゲート。

【請求項 13】

前記抗体が完全ヒト抗体である、請求項 12 に記載のコンジュゲート。

【請求項 14】

前記抗体が、腫瘍関連抗原、膵がんに関連する抗原、悪性疾患に関連する抗原、自己免疫疾患に関連する抗原、免疫機能不全疾患に関連する抗原、白血病に関連する抗原、神経疾患に関連する抗原、膜貫通アクチベータに対する抗原、および CAML - 相互作用因子に対する抗原からなる群から選択される抗原に対して特異的である、請求項 13 のいずれかに記載のコンジュゲート。

【請求項 15】

前記抗体が、CA125、CA15-3、CA19-9、L6、Lewis Y、Lewis X、アルファフェトプロテイン、CA242、胎盤アルカリホスファターゼ、前立腺特異抗原、前立腺酸ホスファターゼ、上皮成長因子、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、MAGE-4、抗トランスフェリン受容体、p97、MUC1-KLH、CEA、gp100、MART1、IL-2受容体、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD66a-d、CD67、CD74、CD79a、CD80、CD126、CD138、CD154、B7、MUC1、LALI、HM1.24、HLA-DR、テネイシン、VEGF、PIGF、ED-Bフィプロネクチン、がん遺伝子、がん遺伝子生成物、壞死抗原、T101、TAG、IL-6、MIF、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ムチン、P21、MPG、およびNeuがん遺伝子生成物からなる群から選択される抗原に対して特異的である、請求項14のいずれかに記載のコンジュゲート。

【請求項16】

請求項2、3、4、6、7に記載のコンジュゲートであって、少なくとも1つのM₂が、放射性同位元素を含むコンジュゲート。

【請求項17】

請求項1、3、4、5、6、7、または8に記載のコンジュゲートであって、少なくとも1つのM₁が治療用タンパク質またはポリペプチドであるコンジュゲート。

【請求項18】

前記治療用タンパク質のアミノ酸配列が、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターフェロン、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン、インターロイキン-2、エリスロポエチン、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン、アポミオグロビン、アスパラギナーゼ、レプチン、血清タンパク質、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、インスリン、ろ胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、尿酸オキシダーゼ、アデノシンデアミナーゼ、抗体融合タンパク質、およびVII因子からなる群から選択される野生型治療用タンパク質に対して少なくとも80%の配列相同性を含有する、請求項17に記載のコンジュゲート。

【請求項19】

前記治療用タンパク質のアミノ酸配列が、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターフェロン、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン、インターロイキン-2、エリスロポエチン、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン、アポミオグロビン、アスパラギナーザ、レプチン、血清タンパク質、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、インスリン、ろ胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、尿酸オキシダーゼ、アデノシンデアミナーザ、抗体融合タンパク質、およびVII因子からなる群から選択される野生型治療用タンパク質に対して少なくとも90%の配列相同性を含有する、請求項17に記載のコンジュゲート。

【請求項20】

請求項1、3、4、5、6、7、または8に記載のコンジュゲートであって、少なくとも1つのM₁が、オリゴヌクレオチドおよびsiRNAからなる群から選択されるコンジュゲート。

【請求項21】

S - (L - B - (L - M₁)_k)_u 式(VII)、
 S - (L - B - L - (M₁)_k)_u 式(VII)
 S - (L - B - (L - M₂)_k)_u 式(IX)、および
 S - (L - B - L - (M₂)_k)_u 式(X)

からなる群から選択される構造式を有するコンジュゲートであって、
該式中、

Sは、固体支持体を含み、

各M₁は、独立して、タンパク質、酵素、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、アビジン、ストレプトアビジン、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド類似体、多糖からなる群から選択され、

各M₂は、独立して、代謝物、蛍光化合物、化学発光化合物、質量タグ、発色団、ビオチン、毒素、薬物、化学療法剤、細胞毒性剤、免疫抑制剤、診断剤、放射リガンド、低分子からなる群から選択され、

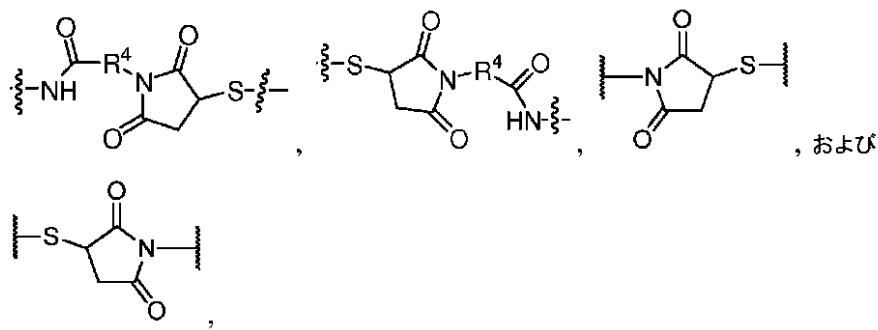
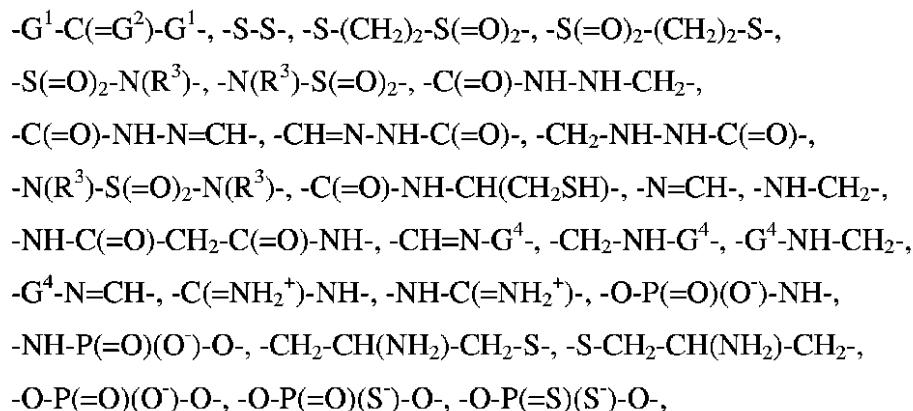
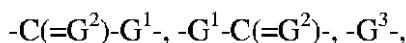
各Bは、1～約2000個の糖アルコールモノマー含む単分散の改変された糖アルコールポリマーであり、

各モノマーは、3～約14の-O R¹基を有し、

各R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各Lは、独立して、R²および構造-V₁-R²-V₂-からなる群から選択され、

各V₁およびV₂は、独立して、ディールスアルダー付加物、1，3-双極子付加物、
【化165】



からなる群から選択され、

各G¹は、独立して、NR³、O、およびSからなる群から選択され、

各G²は、独立して、OおよびSからなる群から選択され、

各G³は、独立してS、O、NR³、およびSO₂からなる群から選択され、

各G⁴は、独立して、OおよびNR³からなる群から選択され、

各R²は、独立して、結合、C₁～C₁₂アルキル、-(CH₂CH₂O)_{1～10}、-(CH₂CH₂O)_{1～10}-CH₂-、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーからなる群から選択され、

各 R³ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、- (OCH₂CH₂)_{1 ~ 3}、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、R³ における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R⁴ は、独立して、C₁ ~ C₈ アルキルであり、

u は、1 ~ 約 500 の整数であり、

k は、0 または 1 ~ 約 20 の整数である、

コンジュゲート。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 に記載のコンジュゲートであって、B が 3 ~ 約 1000 個の糖アルコール単位を含むコンジュゲート。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 に記載のコンジュゲートであって、S が、ポリスチレン支持体、ポリアミド支持体、ポリエチレングリコール支持体、ポリアクリル支持体、ポリアクリル / ベータ - アラニンコポリマー支持体、ポリアクリルアミド / ポリスチレンコポリマー支持体、ポリアクリルアミド / ポリエチレングリコールコポリマー支持体、ポリエチレングリコール / ポリスチレンコポリマー支持体、調節された細孔ガラス、アガロース、デキストランゲル、多糖ベースのポリマー、ポリマーミクロスフェア、ラテックスミクロスフェア、ポリスチレンからなるポリマー粒子、スチレン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリビニルトルエン、ポリ(2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)のコポリマーからなるポリマー粒子、ポリ(2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(エチレングリコールジメタクリレート / 2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(乳酸 - co - グリコール酸)のコポリマー、無機構築物、金属、半導体、超常磁性複合材、生分解性構築物、合成デンドリマー、デンドロン、量子ドット、色素コーティングされた粒子、および磁気コーティングされた粒子からなる群から選択されるコンジュゲート。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 に記載のコンジュゲートであって、S がアガロースビーズであるコンジュゲート。

【請求項 2 5】

請求項 2 3 に記載のコンジュゲートであって、S が磁気コーティングされた粒子であるコンジュゲート。

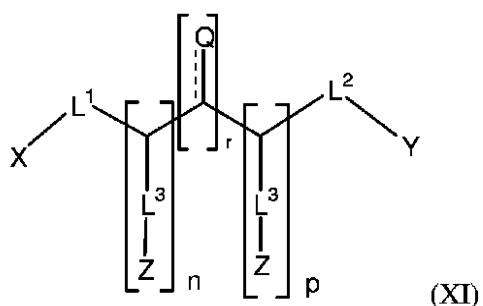
【請求項 2 6】

請求項 1、2、3、4、6、または 2 1 のいずれかに記載のコンジュゲートであって、各 B が、1 ~ 約 2000 個の糖アルコールモノマー B¹ を含む、単分散の改変された糖アルコールポリマー であり、

各糖アルコールモノマーが、1 つのモノマー単位の X、Y または Z 部分と、別のモノマー単位の X、Y または Z との間の反応により形成される連結基 W を介して、1 つまたは複数の糖アルコールモノマーと結合しており、

各 B¹ が、独立して、式 X I の化学構造：

【化166】



であって、該式中、n および p のそれぞれは、独立して、0 および 1 ~ 約 12 から選択される整数から選択され、n + p は、1 ~ 12 の間であり、

r は 0 または 1 であり、

【化167】

で表される各結合は、単結合または二重結合であり、

Q は、=O、=N-O-L-M₁、=N-O-L-M₂、=N-O-L-S、-NH-O-L-S、-NH-O-L-M₁、および-NH-O-L-M₂ からなる群から選択され、

X、Y および Z のそれぞれは、M₁、M₂ または S と結合している場合、リンカーバイオレットであり、

X、Y および Z のそれぞれは、S とも M₁、M₂ とも結合していない場合、-OH、-J、-R⁵J、-C(=O)-J、-C(=O)-CH₂-J、

-NH-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-OR⁶、-OR⁷、-O-メシリル、-O-トシリル、

-NH-C(=O)-CH₂-O-メシリル、-NH-C(=O)-CH₂-O-トシリル、-SH、-S-S-tブチル、

-SR⁷、-SR⁵、-S-S-R⁸、-S(=O)₂-J、-NH₂、-NHR⁵、-N(R⁵)R⁵、-NHR⁷、-NH-Fmoc、

-NH-Boc、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-N=C=S、-N=C=O、-C-C-R⁵、

-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、

-O-N(-フタルイミジル)、-NH-NH₂、-C(=O)-NH-NH₂、-NH-C(=O)-NH-NH₂、

-NH-C(=S)-NH-NH₂、-トルエンスルホニルヒドラジド、-R⁵-NH-C(=NH₂+-)-NH₂、

ベンゾフェノン、アリールジアゾニウム、ジアゾアルカン、ジアゾアセチル、アントラキノン、ジアジリン、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、ジカルボニル基、エポキシド、オキシラン、オルガノシラン、ホスホニウム基、エステル、無水物、カーボネート基、グリオキサール、-C(=NH²)-O-R⁵、ヒドロキシメチルホスフィン誘導体、エチルビニル、マレイミド、ビニルスルホン、アリルスルホン、チオエステル、シスプラチン誘導体、アジリジン、アクリロイル基からなる群から独立して選択される官能基であり、

各 R⁵ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールからなる群から選択され、R⁵ における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R⁶ は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環

式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルから選択され、

各 R⁷ は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTからなる群から選択され、

各 R⁸ は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルからなる群から選択され、

各 J は、独立して、C1、Br および I からなる群から選択され、

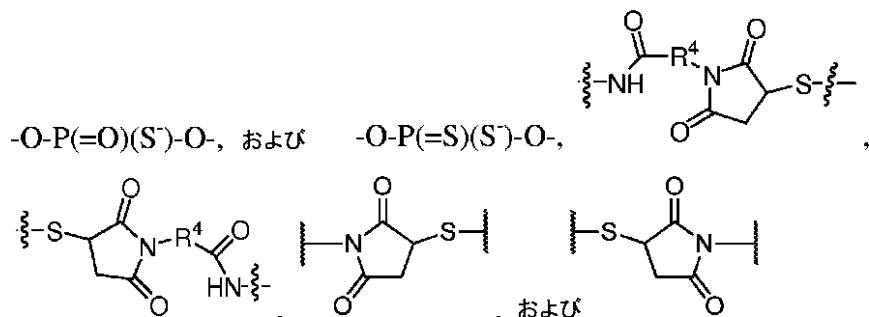
L¹、L²、および L³ のそれぞれは、独立して、R² または -R⁹-V-R²-^{*} であつて、

該式中、「^{*}」は、X、Y、S、M₁ もしくは M₂、または Z にそれぞれ結合している L¹、L²、および L³ の部分を表しており、

各 W および V は、独立して、ディールス アルダー付加物、1,3-双極子付加物、

【化168】

-C(=G²)-G¹-,-G¹-C(=G²)-,-G³-,
 -G¹-C(=G²)-G¹-,-S-S-,
 -S-(CH₂)₂-S(=O)₂-,-S(=O)₂-(CH₂)₂-S-, -S(=O)₂-N(R³)-,-N(R³)-S(=O)₂-,
 -C(=O)-NH-NH-CH₂-,-C(=O)-NH-N=CH-, -CH=N-NH-C(=O)-,
 -CH₂-NH-NH-C(=O)-,-N(R³)-S(=O)₂-N(R³)-,-C(=O)-NH-CH(CH₂SH)-,
 -N=CH-, -NH-CH₂-,-NH-C(=O)-CH₂-C(=O)-NH-, -CH=N-G⁴-,
 -CH₂-NH-G⁴-,-G⁴-NH-CH₂-,-G⁴-N=CH-, -C(=NH₂₊)-NH-,
 -NH-C(=NH₂₊)-,-O-P(=O)(O⁻)-NH-, -NH-P(=O)(O⁻)-O-,
 -CH₂-CH(NH₂)-CH₂-S-, -S-CH₂-CH(NH₂)-CH₂-,-O-P(=O)(O⁻)-O-,



からなる群から選択され、

各 G¹ は、独立して、NR³、O、および S から選択され、

各 G² は、独立して、O または S であり、

各 G³ は、独立して、S、O、NR³、および SO₂ から選択され、

各 G⁴ は、独立して、O または NR³ であり、

各 R² は、独立して、結合、C₁~C₁₂アルキル、-(CH₂CH₂O)_{1~10}-、-(CH₂CH₂O)_{1~10}-CH₂-、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーから選択され、

各 R³ は、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、-(OCH₂CH₂)_{1~3}、必要に応じて置換されているアリシクリル、および必要に応じて置換されているヘテロアリシクリルから選択され、

各 R⁴ は、独立して、C₁~C₈アルキルであり、

各 R⁹ は、結合または -CH₂- であり、

少なくとも、該 B¹ 単位の 1 つにおいて、各 -L³-Z 部分は -OR¹ であり、各 R¹ は

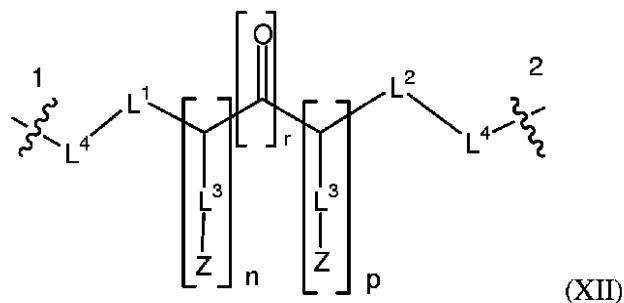
、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される化学構造を有する、コンジュゲート。

【請求項27】

請求項26に記載のコンジュゲートであって、

Bが式XIIの化学構造：

【化169】



であって、該式中、

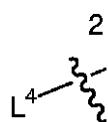
【化170】



は、M₁、M₂またはSへの結合を表し、

L4のそれぞれは、M₁、M₂またはSと結合している場合、リンカーバイドであり、kが0である場合、

【化171】



はYを表し、kが、1～約20から選択される整数である場合、

【化172】



は、M₁、M₂またはSへの結合を表す化学構造を有する、コンジュゲート。

【請求項28】

請求項26に記載のコンジュゲートであって、

Bが、化学構造式XIII：

*¹ - L4 - (B¹ - W)_s - B¹ - L⁴ - *² (XIII)

であって、該式中、

「*¹」は、S、M₁またはM₂に結合している該L4の部分を表し、

L4のそれぞれは、M₁、M₂またはSと結合している場合、リンカーバイドであり、

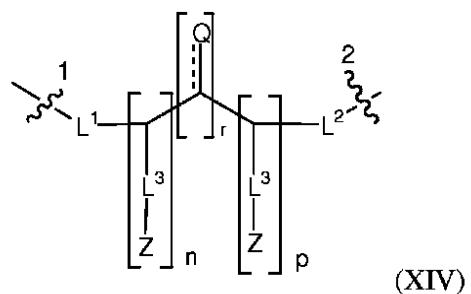
sは、0または1～約500から独立して選択される整数であり、

kが0である場合、L4 - *²はYを表し、

kが1～約20から選択される整数である場合、「*²」は、M₁、M₂、またはSに結合している該L4の部分を表し、

各B₁は、独立して、化学構造式XIV：

【化173】



を有し、

【化174】

は、 L^1 への結合を表し、

【化175】

は、 L^2 への結合を表す化学構造式XIIIを有する、コンジュゲート。

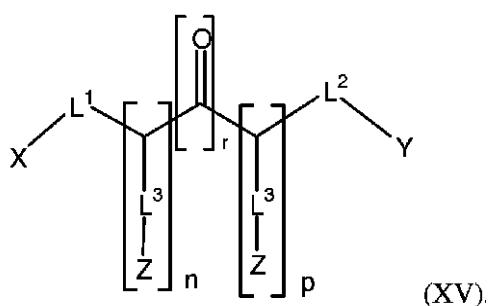
【請求項29】

3つ以上の単量体糖アルコール単位 B^1 を含む直鎖状、分枝または大環状マルチマーの糖アルコールを有する单分散の化合物であって、

各単量体糖アルコール単位が、1つのモノマー単位のX、YまたはZ部分と、別のモノマー単位のX、YまたはZとの間の反応により形成される連結基Wを介して、1つまたは複数の他のモノマー単位と結合しており、

各 B^1 が、化学構造式XV：

【化176】

であって、該式中、各 B^1 について、独立して、

n および p のそれぞれは、独立して、0および1～約12から選択される整数から選択され、

$n + p$ は1～12の間であり、

r は0または1であり、

X、YおよびZのそれぞれは、独立して、-OH、-J、-R⁵J、-C(=O)-J、-C(=O)-CH₂-J、-NH-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-OR⁶、-OR⁷、-O-メシリル、-O-トシリル、-NH-C(=O)-CH₂-O-メシリル、-NH-C(=O)-CH₂-O-トシリル、-SH、-S-S-tブチル、-SR⁷、-SR⁵、-S-S-R⁸、-S(=O)₂-J、-NH₂、-NHR⁵、-N(R⁵)R⁵、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-N=C=S、-N=C=O、-C-C-R⁵、-N=N⁺=N⁻

、 - O - NH₂、 - O - NH - F m o c、 - O - NH - B o c、 - O - N - (B o c)₂、 - O - N (- フタルイミジル)、 - NH - NH₂、 - C (= O) - NH - NH₂、 - NH - C (= O) - NH - NH₂、 - NH - C (= S) - NH - NH₂、 - トルエンスルホニルヒドラジド、 - R⁵ - NH - C (= NH₂⁺) - NH₂、ベンゾフェノン、アリールジアゾニウム、ジアゾアルカン、ジアゾアセチル、アントラキノン、ジアジリン、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、ジカルボニル基、エポキシド、オキシラン、オルガノシラン、ホスホニウム基、エステル、無水物、カーボネート基、グリオキサール、 - C (= NH²) - O - R⁵、ヒドロキシメチルホスフィン誘導体、エチルビニル、マレイミド、ビニルスルホン、アリルスルホン、チオエステル、シスプラチン誘導体、アジリジン、アクリロイル基から選択され、

各 R⁵ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールから選択され、R⁵ における任意の環が必要に応じて置換されており、

各 R⁶ は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルから選択され、

各 R⁷ は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

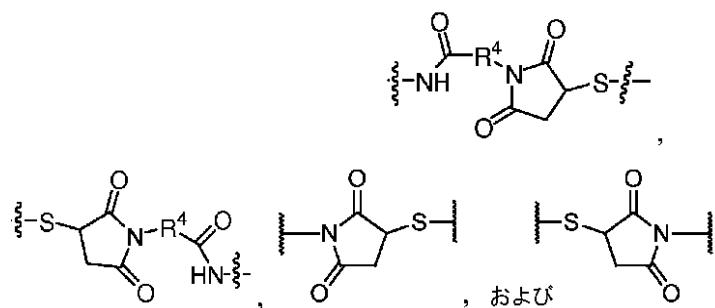
各 R⁸ は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各 J は、独立して、C1、Br および I から選択され、

L¹、L²、およびL³ のそれぞれは、独立して、R² または - R⁹ - V - R² - * であり、該式中、「*」は、X、Y、またはZにそれぞれ結合している L¹、L²、およびL³ の部分を表わしており、

各 V および W は、独立して、ディールス アルダー付加物、1,3-双極子付加物、- C (= G²) - G¹ - 、 - G¹ - C (= G²) - 、 - G³ - 、 - G¹ - C (= G²) - G¹ - 、 - S - S - 、 - S - (CH₂)₂ - S (= O)₂ - 、 - S (= O)₂ - (CH₂)₂ - S - 、 - S (= O)₂ - N (R³) - 、 - N (R³) - S (= O)₂ - 、 - C (= O) - NH - NH - CH₂ - 、 - C H = N - NH - C (= O) - 、 - CH₂ - NH - NH - C (= O) - 、 - N (R³) - S (= O)₂ - N (R³) - 、 - C (= O) - NH - CH (CH₂ SH) - 、 - N = CH - 、 - NH - CH₂ - 、 - NH - C (= O) - CH₂ - C (= O) - NH - 、 - C H = N - G⁴ - 、 - CH₂ - NH - G⁴ - 、 - G⁴ - NH - CH₂ - 、 - G⁴ - N = CH - 、 - C (= NH₂⁺) - NH - 、 - NH - C (= NH₂⁺) - 、 - O - P (= O) (O⁻) - NH - 、 - NH - P (= O) (O⁻) - O - 、 - CH₂ - C H (NH₂) - CH₂ - S - 、 - S - CH₂ - C H (NH₂) - CH₂ - 、 - O - P (= O) (O⁻) - O - 、 - O - P (= O) (S⁻) - O - 、 および - O - P (= S) (S⁻) - O - 、

【化177】



からなる群から選択され、

各 G¹ は、独立して、N H、O、およびS から選択され、

各 G² は、独立して、O または S であり、

各 G³ は、独立して、S、O、N R³、およびSO₂ から選択され、

各 G⁴ は、独立して、O または N R³ であり、

各 R² は、独立して、結合、C₁ ~ C₁₂ アルキル、-(CH₂CH₂O)_{1~10}-、

- (CH₂CH₂O)_{1~10}-CH₂-、必要に応じて置換されているアリシクリル、

ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーから選択され、

、

各 R³ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、-(OCH₂CH₂)_{1~3}、アリシクリル、ヘテロアリシクリルから選択され、R³ における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R⁴ は、独立して、C₁ ~ C₈ アルキルであり、

各 R⁹ は、結合または -CH₂- であり、

少なくとも、該 B¹ 単位の 1 つにおいて、各 -L³-Z 部分は、-OR¹ であり、各 R¹

は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈

アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

少なくとも該 B¹ 単位の 1 つにおいて、n + p + r は 1 を超える化学構造式 X V

を有する化合物。

【請求項 3 0】

分子量が約 10 kDa ~ 約 60 kDa である、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 1】

90 % を超える純度を有する、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 2】

95 % を超える純度を有する、請求項 2 9 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、

W が、-S-、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O- からなる群から選択される

化合物。

【請求項 3 4】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、

W が、-S-、-O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O- からなる群から選択される

化合物。

【請求項 3 5】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、

W が -O- である

化合物。

【請求項 3 6】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、

X、Y、または Z のうちの少なくとも 1 つが、-O-NH₂、-N=C=S、-N=C=O、-C-C-R⁵、-N=N⁺=N-、-SR⁵、-S-S-R⁸、-C(=O)-CH₂-J、ジエン、ジエノフィル、ケトン、アルデヒド、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、トリフルオロメチルフェニルジアジリン、N-ヒドロキシルスクシンイミジルエステル(N-hydroxyisocyanide ester)、およびマレイミドから選択され、

各 R⁵ が、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、

ベンジルおよびアリールから選択され、R⁵における任意の環が必要に応じて置換されており、

各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各Jが、独立して、C1、Br、およびIから選択される化合物。

【請求項37】

請求項29に記載の化合物であって、

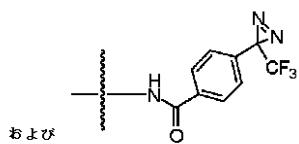
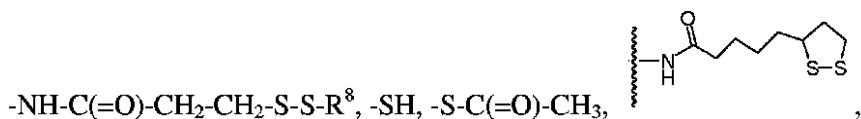
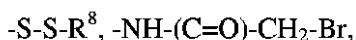
L¹、L²のそれぞれが-CH₂-であり、各L³が結合であり、各Zが-OR¹であり、R¹が、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される化合物。

【請求項38】

請求項29のいずれかに記載の化合物であって、

各Xが-O-(C₁~C₈アルキル)であり、少なくとも1つのYが、-N=N⁺=N-、-O-NH₂、-C-C-C₁~C₄アルキル、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-マレイミド、

【化178】



であり、

各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択される化合物。

【請求項39】

請求項38に記載の化合物であって、

該化合物の各-L³-Z部分が-OR¹であり、

R¹が、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される化合物。

【請求項40】

請求項39に記載の化合物であって、

各L¹およびL²が-CH₂-である化合物。

【請求項41】

請求項40に記載の化合物であって、

各 r が 0 である
化合物。

【請求項 4 2】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、
少なくとも 1 つの X および少なくとも 1 つの Y が、同じであり、N - ヒドロキシスクシンイミジル、- NH - C (= O) - CH₂CH₂ - マレイミド、- N = N⁺ = N⁻、- O - NH₂、- C - C₁ ~ C₄ アルキル、

【化 1 7 9】



から選択される
化合物。

【請求項 4 3】

請求項 4 2 に記載の化合物であって、
各 - L³ - Z が - OH である
化合物。

【請求項 4 4】

請求項 4 3 に記載の化合物であって、
各 L¹ および L² が - CH₂ - である
化合物。

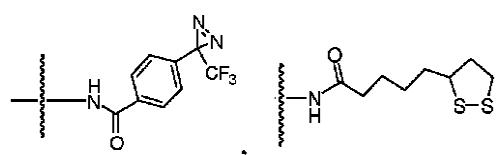
【請求項 4 5】

請求項 4 4 に記載の化合物であって、
各 r が 0 である
化合物。

【請求項 4 6】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、
少なくとも 1 つの X、および少なくとも 1 つの Y が、独立して、- OH、- OC₁ ~ C₈ アルキル、- S - S - R⁸、- O - NH₂、- C (= O) - OH、N - ヒドロキシスクシンイミド、- NH - C (= O) - CH₂CH₂ - マレイミド、- NH - C (= O) - CH₂ - Br、

【化 1 8 0】



および
- S - C (= O) - CH₃ から選択され、X および Y が異なる
化合物。

【請求項 4 7】

請求項 4 6 に記載の化合物であって、
各 - L³ - Z が - OH である
化合物。

【請求項 4 8】

請求項 4 7 に記載の化合物であって、
各 L¹、L² が - CH₂ - である
化合物。

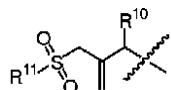
【請求項 4 9】

請求項 4 8 に記載の化合物であって、各 r が 0 である化合物。

【請求項 5 0】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、少なくとも 1 つの X、Y、または Z がビニルスルホン基であるか、または式：

【化 1 8 1】

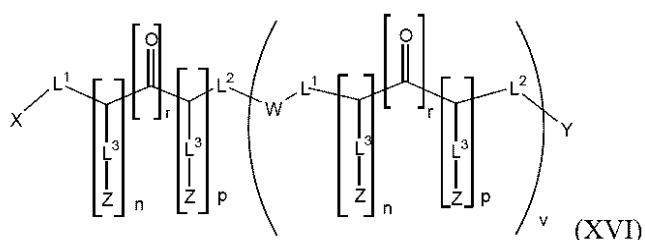


を有し、該式中、 R^{10} は電子求引基であり、 R^{11} は必要に応じて置換されているアリールである化合物。

【請求項 5 1】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、前記マルチマーが直鎖状であり、以下の構造 XVI

【化 1 8 2】

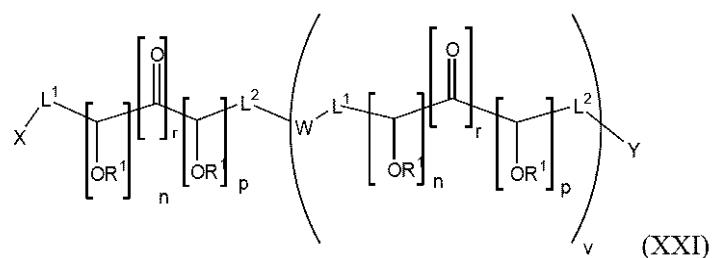


を有し、該構造中、v は 2 ~ 約 2 0 0 0 の整数である化合物。

【請求項 5 2】

請求項 5 1 に記載の化合物であって、該化合物の各 - L^3 - Z 部分が - OR¹ であり、以下の構造 XXI

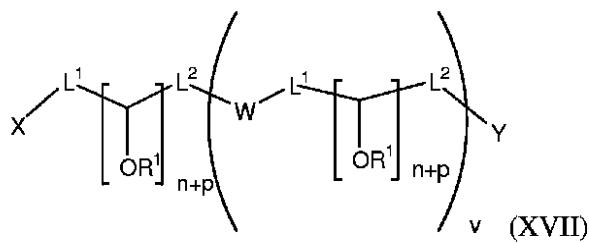
【化 1 8 3】



を有し、該構造中、 R^1 は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される化合物。

【請求項 5 3】

請求項 5_2 に記載の化合物であって、
各 r が 0 であり、以下の構造 XVII
【化 184】



を有し、

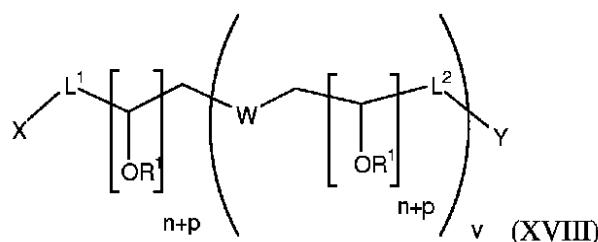
該構造中、 R^1 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

化合物。

【請求項 5_4】

請求項 5_3 に記載の化合物であって、
以下の構造 XVIII

【化 185】



を有し、

該構造中、 R^1 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

化合物。

【請求項 5_5】

請求項 5_4 のいずれかに記載の化合物であって、
 W が、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-P(=S)_2O-$ 、および $-P(=S)(=O)O-$ からなる群から選択される

化合物。

【請求項 5_6】

請求項 5_4 に記載の化合物であって、
 W が、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-P(=S)_2O-$ 、および $-P(=S)(=O)O-$ からなる群から選択される

化合物。

【請求項 5_7】

請求項 5_4 に記載の化合物であって、
 W が $-O-$ である

化合物。

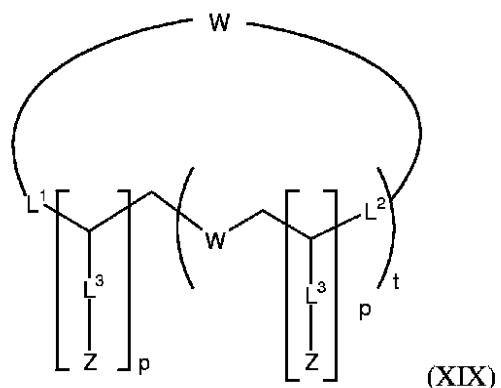
【請求項 5 8】

請求項 5 4 に記載の化合物であって、
X および Y が同じではない
化合物。

【請求項 5 9】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、
前記マルチマーが、構造式 X IX

【化 1 8 6】

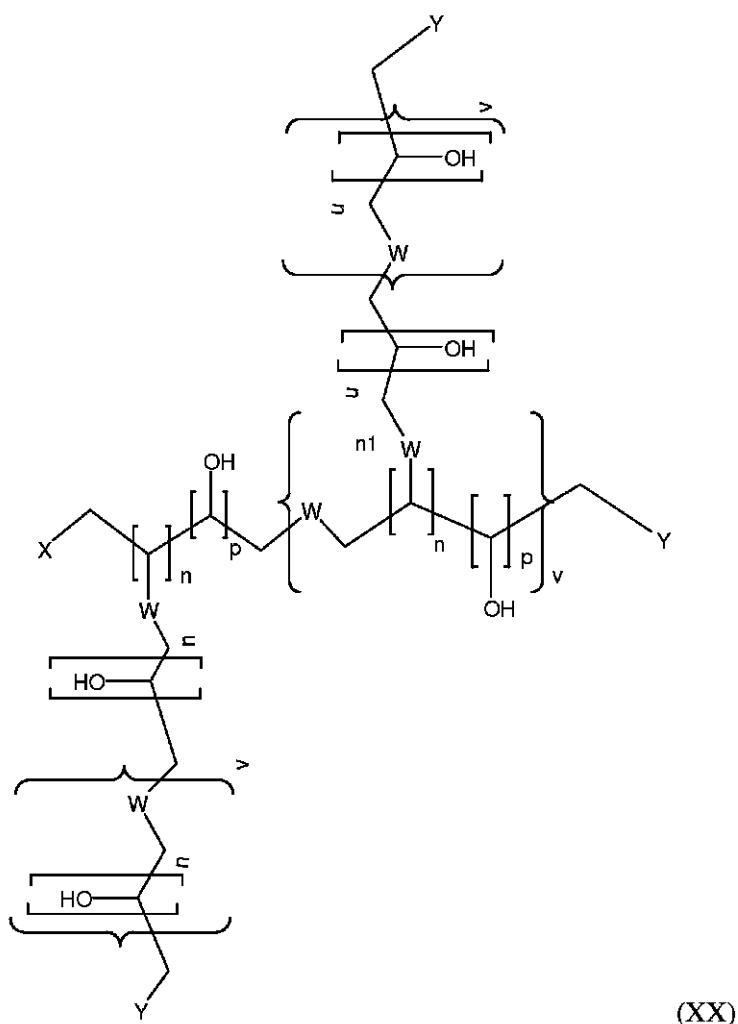


を有する環式であり、
該式中、t は 3 ~ 約 2 0 0 0 の整数であり、
各 n は、独立して、2 ~ 約 1 2 から選択され、
各 p は、独立して、1 ~ 約 1 2 から選択される
化合物。

【請求項 6 0】

請求項 2 9 に記載の化合物であって、
前記マルチマーが、構造式 X X :

【化187】



を有する分枝した大きい糖アルコール化合物であり、

該式中、各 n および p は、0 ~ 12 から独立して選択される整数であり、 $n + p$ は 2 ~ 12 の間にあり、

各 n は、1 ~ 12 から独立して選択される整数であり、

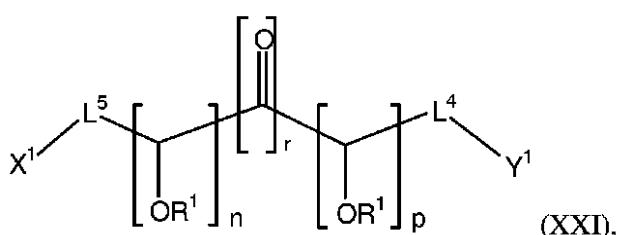
各 v は、0 ~ 2000 から独立して選択される整数である

化合物。

【請求項 61】

化学構造式 XXI :

【化188】



を有する、単量体糖アルコールであって、

該式中、 n および p のそれぞれは、独立して、0 および 1 ~ 約 12 から選択される整数から選択され、 $n + p$ は 2 ~ 12 の間にあり、

r は 0 または 1 であり、

X^1 のそれぞれは、独立して、-OH、-J、-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-S-C(=O)-CH₃、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-C-C-R⁵、-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、-C(=O)-NH-NH₂、フェノール基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミドから選択され、

Y^1 のそれぞれは、独立して、-S-S-tブチル、-SR⁷、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-SR⁸、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアリン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミドから選択され、

各R¹は、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各R⁵は、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールから選択され、R⁵における任意の環は必要に応じて置換されており、

各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各Jは、独立して、C1、Br、およびIから選択され、

L⁴およびL⁵は、独立して、結合、-CH₂-*、-C(=O)-NH-C₁~₈アルキル-*、-CH₂-NH-C(=O)-C₁~₈アルキ尔-*、-CH₂-C(=O)-NH-C₁~₈アルキル-*から選択され、

*は、X¹またはY¹と結合しているL⁴およびL⁵の部分を表す

单量体糖アルコール。

【請求項62】

請求項6_1に記載の单量体糖アルコール化合物であって、

X¹が-C(=O)-OHであり、rが0であり、Y¹が、独立して、-NH-R⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-S-S-R⁸、-S-S-R⁷、-S-S-tブチル、-O-NH-Fmoc、-O-N-(Boc)₂、および-O-N(-フタルイミジル)から選択され、

各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各R⁷が、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

rが1である場合、Y¹はOR¹であり、

各R¹が、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

单量体糖アルコール化合物。

【請求項63】

請求項6_1に記載の单量体糖アルコール化合物であって、

X^1 がホスホルアミダイトであり、

r が 0 である場合、 Y^1 は、独立して、-S-S-(C₁~C₄アルキル)-OR⁷、S-S-R⁸、-NH-TFA、-NH-R⁷から選択され、

各 R⁷ が、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

各 R⁸ が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択される

単量体糖アルコール化合物。

【請求項 6 4】

請求項 6_1 に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

X^1 および Y^1 が同じではない、

単量体糖アルコール化合物。

【請求項 6 5】

請求項 6_4 に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

X^1 および Y^1 のうちの少なくとも 1 つが、-O-NH₂、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、必要に応じて置換されている N-ヒドロキシスクシンイミドエステル基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、マレイミド基からなる群から選択され、

各 R⁸ が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および 2,4-ジニトロフェニルから選択される

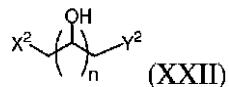
単量体糖アルコール化合物。

【請求項 6 6】

請求項 6_1 に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

式 (XXII) の構造

【化 1 8 9】



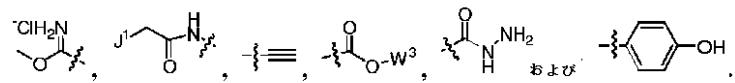
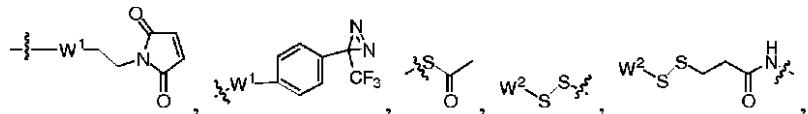
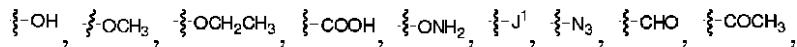
を有し、

該式中、

n は、約 2 ~ 約 8 から選択される整数であり、

X^2 は、

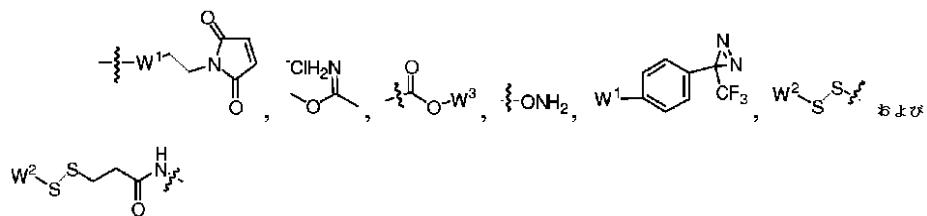
【化 1 9 0】



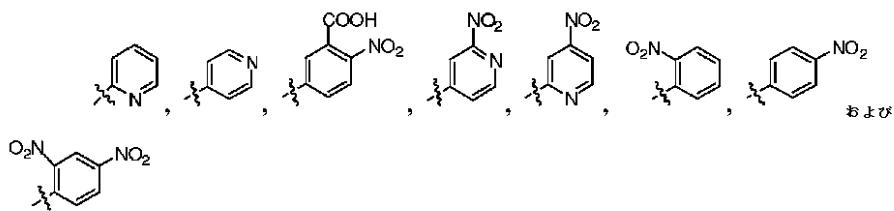
からなる群から選択される化学基または光架橋基であり、

Y^2 は、

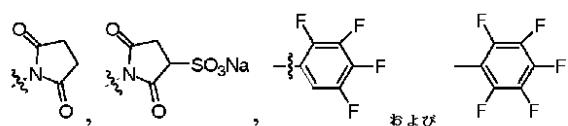
【化191】



【化192】

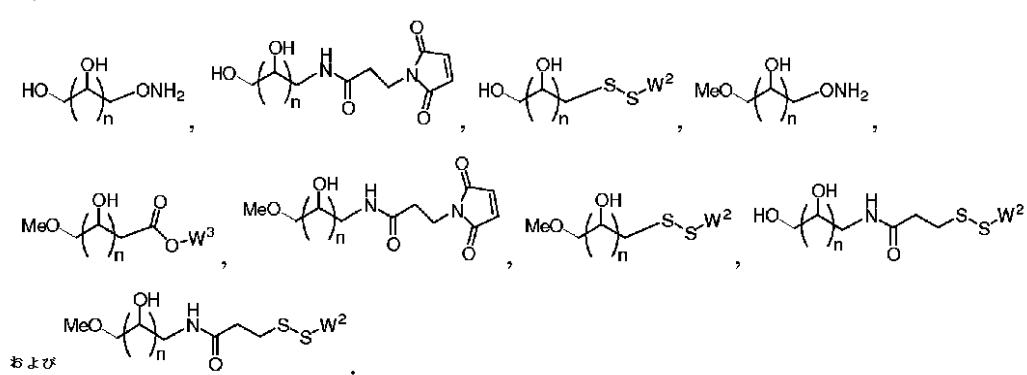


【化193】

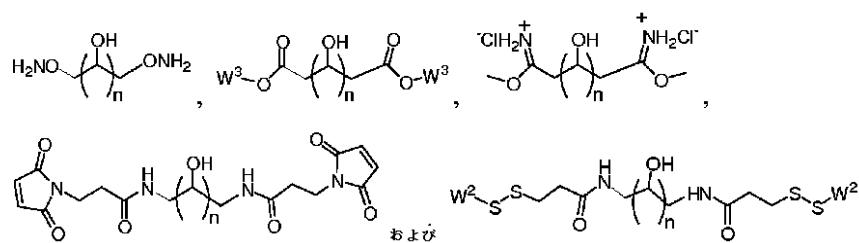


【請求項67】

【化194】

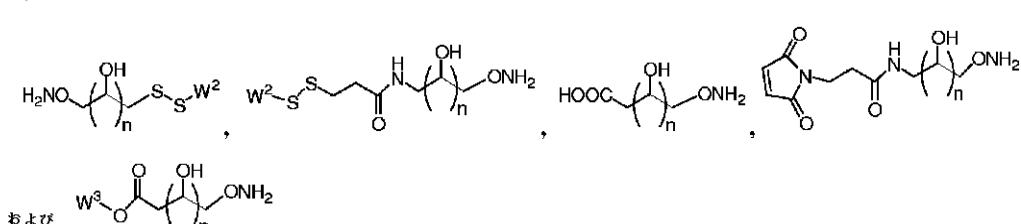


【化195】



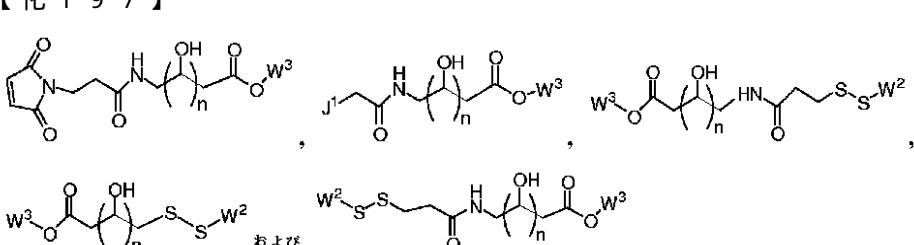
【請求項 6_9】

【化196】



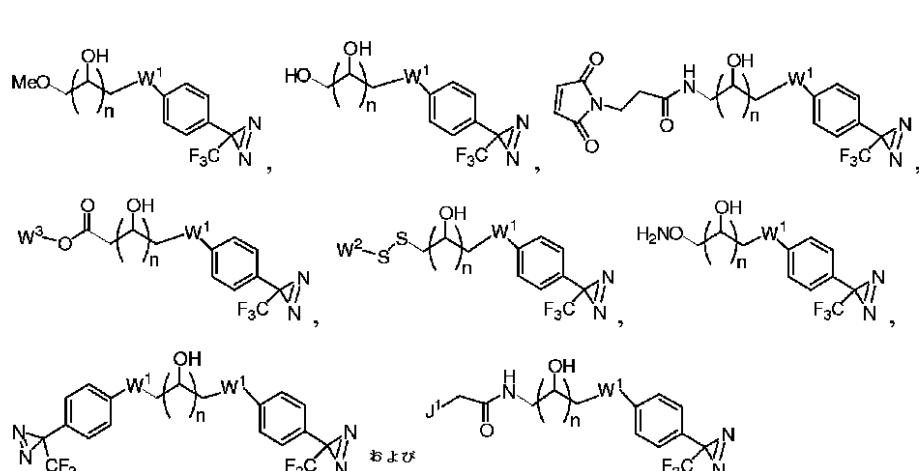
【請求項 7_0】

【化197】



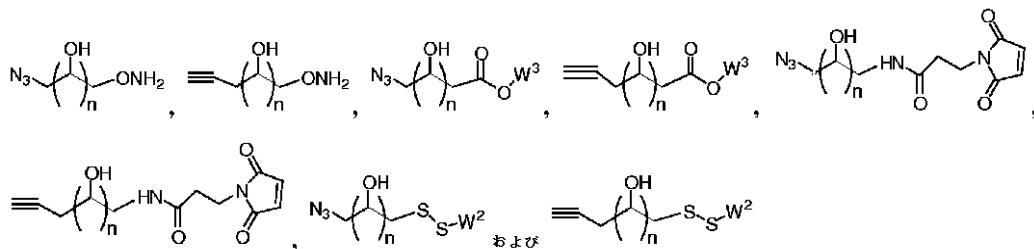
【請求項 7_1】

【化198】



【請求項 7_2】

【化199】

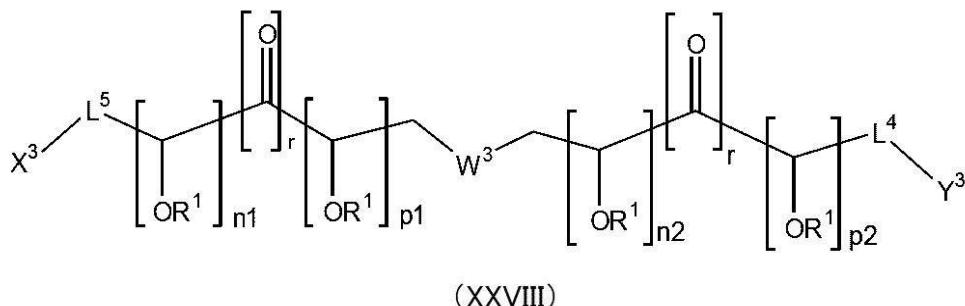


からなる群から選択される化学式を有する、請求項 6_6 に記載の化合物。

【請求項 7_3】

化学構造式 X X V I I I :

【化200】



を有する二量体糖アルコールであって、

該式中、n₁、n₂、p₁、およびp₂のそれぞれは、独立して、0および1～約12から選択される整数から選択され、n₁+p₁は1～12の間にあり、n₂+p₂は2～12の間にあり、

rは0または1であり、

W³は、-S-、-O-、-NH-、-NC₁～C₆アルキル-、-C(=O)NH-、-NHCO(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂、-PO(=S)₂O-、および-PO(=S)(=O)O-からなる群から選択され、

X³のそれぞれは、独立して、-OH、-J、-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-S-C(=O)-CH₃、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-CC-R⁵、-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、-C(=O)-NH-NH₂、フェノール基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、およびイミドエステル、マレイミド、ならびにホスホルアミダイトから選択され、

Y³のそれぞれは、独立して、-S-S-tブチル、-SR⁷、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、およびマレイミドからなる群から選択され、

各R¹は、水素、C₁～₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～₈アルキルシリル、環状オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各R⁵は、C₁～₈アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジル、またはア

リールから独立して選択され、ここで、R⁵における任意の環は必要に応じて置換されており、

各R⁶は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTからなる群から選択され、

各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルからなる群から選択され、

各Jは、独立して、C1、Br、およびIからなる群から選択され、

L⁴およびL⁵は、独立して、結合、-CH₂-*、-C(=O)-NH-C₁～₈アルキル-*、-CH₂-およびC(=O)-NH-C₁～₈アルキル-*からなる群から選択され、

*は、X³またはY³に結合しているL⁴およびL⁵の部分を表す

二量体糖アルコール。

【請求項74】

請求項7_3に記載の二量体糖アルコール化合物であって、

W³が-S-、-O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択される
二量体糖アルコール化合物。

【請求項75】

請求項7_3に記載の二量体糖アルコール化合物であって、

W³が-O-である
二量体糖アルコール化合物。

【請求項76】

請求項7_3、7_4、または7_5のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、

X³が-C(=O)-OHであり、rが0であり、Y³が、独立して、-NH-R⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-S-S-R⁸、-S-S-R⁷、-S-S-tブチル、-O-NH-Fmoc、-O-N-(Boc)₂、および-O-N(-フタルイミジル)からなる群から選択され、

各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各R⁷が、独立して、トリチル、MMT、およびDMTからなる群から選択され、

rが1である場合、YがOR¹であり、

R¹が、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される
二量体糖アルコール化合物。

【請求項77】

請求項7_3、7_4、または7_5に記載の二量体糖アルコール化合物であって、

X³が、ホスホルアミダイトであり、rが0である場合、Y³が、独立して、-S-S-(C₁～C₄アルキル)-OR⁷、S-S-R⁸、-NH-TFA、-NH-R⁷からなる群から選択され、

各R⁷が、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択される

二量体糖アルコール化合物。

【請求項 7 8】

請求項 7_3、7_4、または 7_5 のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、
 X^3 および Y^3 が同じではない

二量体糖アルコール化合物。

【請求項 7 9】

請求項 7_3、7_4、または 7_5 のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、
 X^3 および Y^3 が、独立して、 $-O-NH_2$ 、 $-S-S-R^8$ 、 $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-S-S-R^8$ 、必要に応じて置換されている N - ヒドロキシスクシンイミドエステル基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、およびマレイミド基からなる群から選択され、

各 R^8 が、独立して、2 - ピリジル、4 - ピリジル、5 - ニトロ - 2 - ピリジル、5 - ニトロ - 4 - ピリジル、2 - ニトロフェニル、4 - ニトロフェニル、3 - カルボキシ - 4 - ニトロフェニル、および 2,4 - ジニトロフェニルからなる群から選択される
 二量体糖アルコール化合物。

【請求項 8 0】

請求項 7_3、7_4、または 7_5 のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、
 X^3 がアミノオキシ基であり、 Y^3 が、マレイミド基、スルフヒドリル基、ジスルフィド基、ハロアセチル基、アジド基、およびアルキン基からなる群から選択される
 二量体糖アルコール化合物。

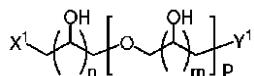
【請求項 8 1】

請求項 7_3、7_4、または 7_5 のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、
 X^3 が必要に応じて置換されている N - ヒドロキシスクシンイミドエステルであり、 Y^3 が、マレイミド基、スルフヒドリル基、ジスルフィド基、ハロアセチル基、アジド基、およびアルキン基からなる群から選択される
 二量体糖アルコール化合物。

【請求項 8 2】

化学式

【化 2 0 1】



を有する糖アルコール由来化合物であって、

該式中、

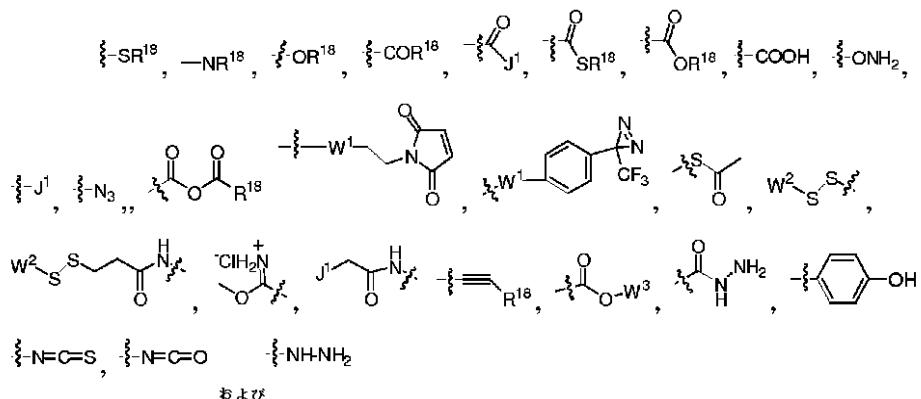
n は、2 ~ 約 8 の整数であり、

m は、1 ~ 約 8 の整数であり、

p は、1 ~ 約 2 0 0 0 の整数であり、

X^1 のそれぞれは、

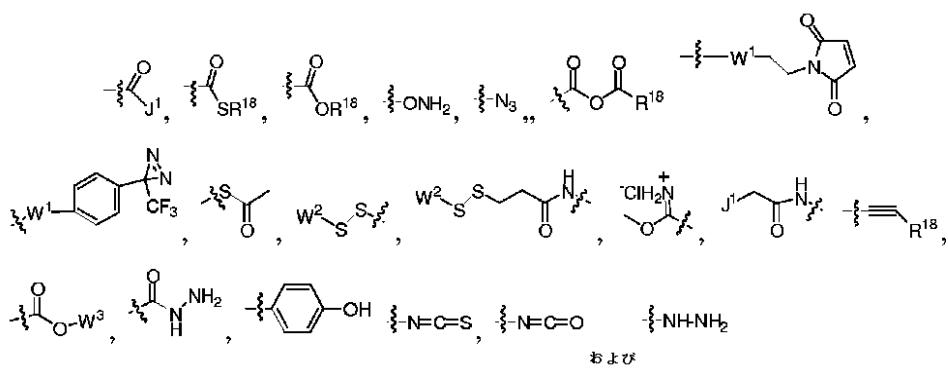
【化202】



からなる群から選択され、

各 Y^1 は、

【化203】



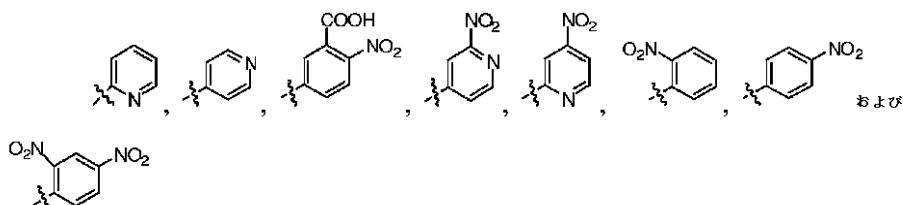
からなる群から選択され、

各 W^1 は、 --C(=O)NH_2 および --NH--C(=O) からなる群から選択され、
各 J^1 は、 Cl 、 Br または I からなる群から選択され、

R^{18} は、 水素、 $\text{C}_{1\sim 8}$ アルキル、 アリシクリル、 ヘテロアリシクリル、 ベンジルおよびアリールからなる群から選択され、 R^{18} における任意の環は、 必要に応じて置換されており、

各 W^2 は、 独立して、

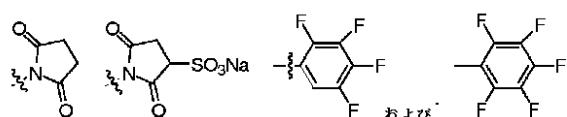
【化204】



からなる群から選択され、

W^3 のそれぞれは、 独立して、

【化205】

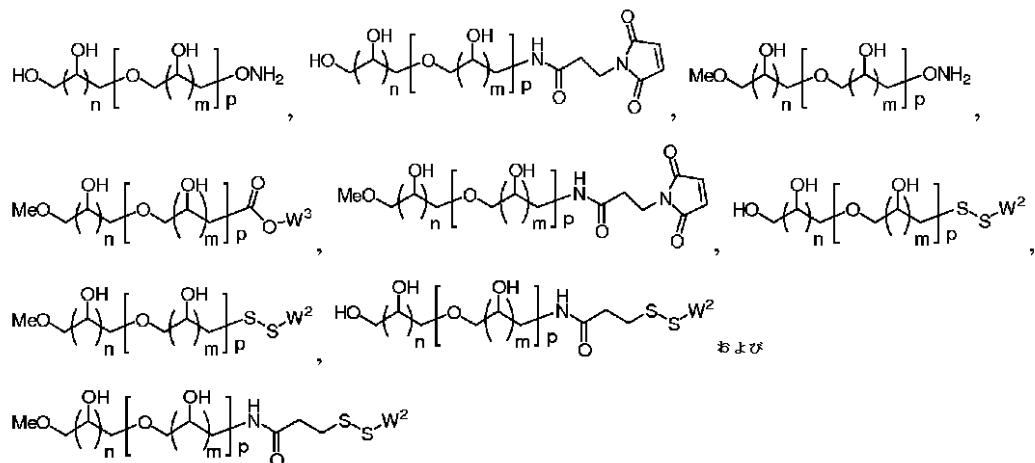


からなる群から選択される

糖アルコール由来化合物。

【請求項 8 3】

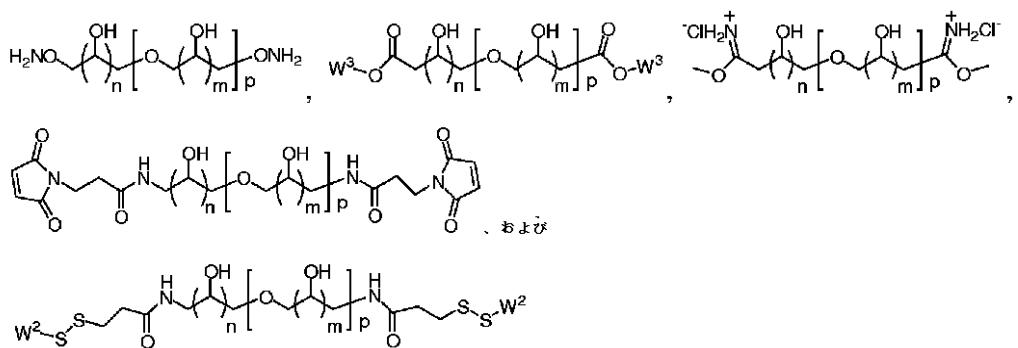
【化 2 0 6】



からなる群から選択される化学式を有する、請求項 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

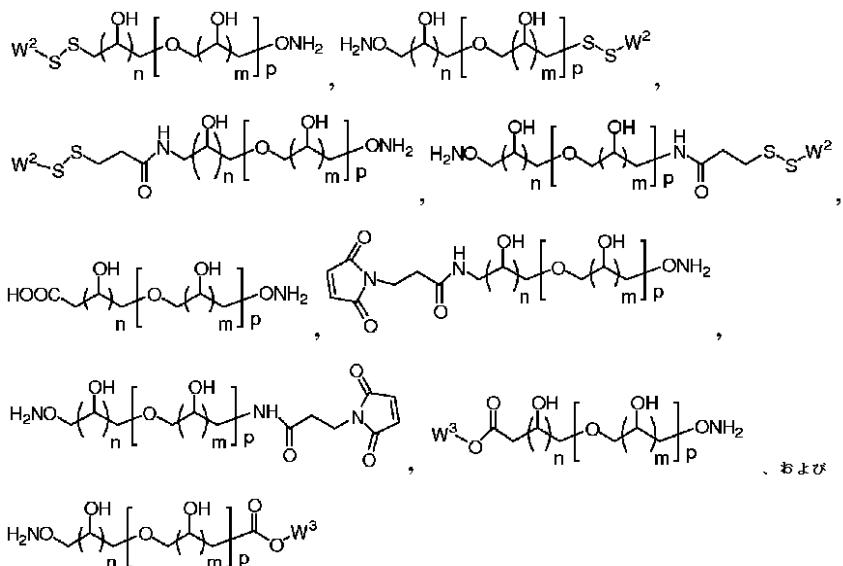
【化 2 0 7】



からなる群から選択される化学式を有する、請求項 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

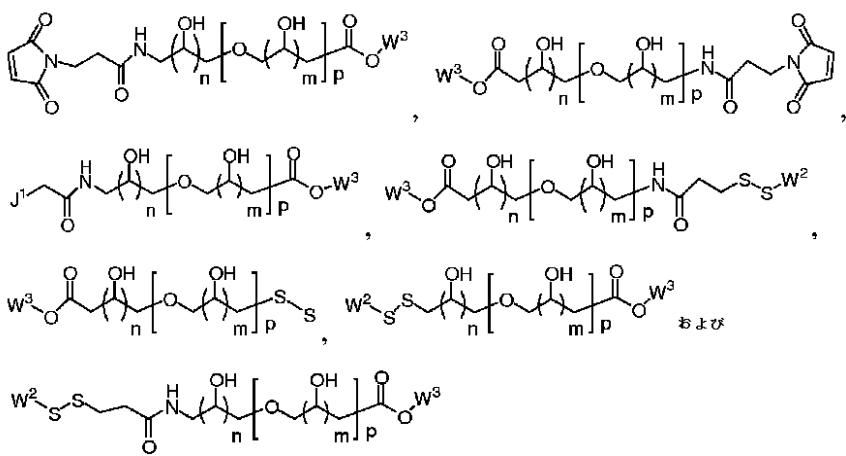
【化 2 0 8】



からなる群から選択される化学式を有する、請求項 8_2 に記載の化合物。

【請求項 8_6】

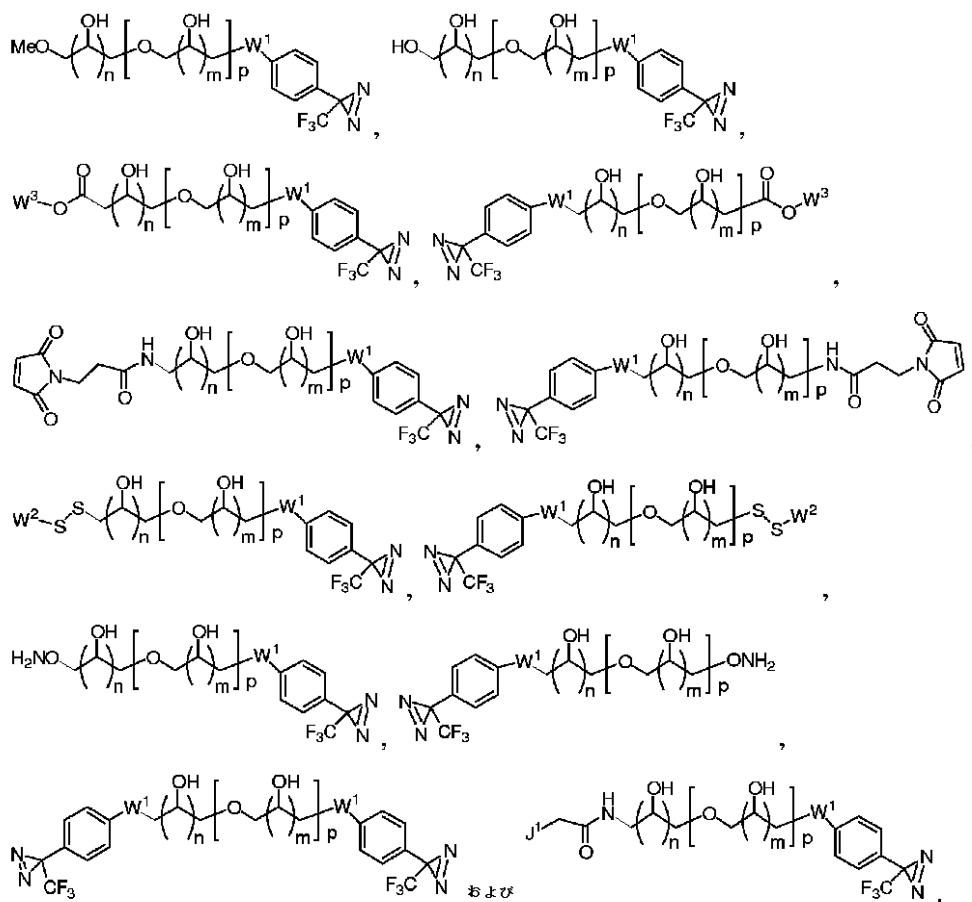
【化 2 0 9】



からなる群から選択される化学式を有する、請求項 8_2 に記載の化合物。

【請求項 8_7】

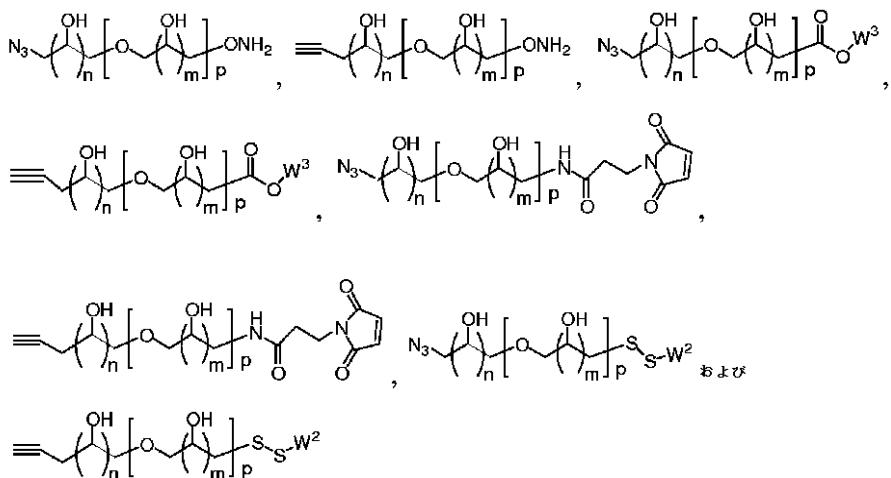
【化 2 1 0】



からなる群から選択される化学式を有する、請求項 8_2 に記載の化合物。

【請求項 8_8】

【化 2 1 1】



からなる群から選択される化学式を有する、請求項 8_2 に記載の化合物。

【請求項 8_9】

請求項 8_2 に記載の化合物であって、
 p が 1 ~ 約 1 0 0 0 の整数である
 化合物。

【請求項 90】

請求項 8_2 に記載の糖アルコール由来化合物であって、
p が 1 ~ 約 500 の整数である
糖アルコール由来化合物。

【請求項 9 1】

分子量が約 10 KDa ~ 約 60 KDa である、請求項 82 に記載の化合物。

【請求項 9 2】

純度が約 90 % である、請求項 82 に記載の化合物。

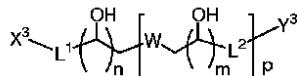
【請求項 9 3】

純度が約 95 % である、請求項 8-2 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

化学式

【化 2 2 3】



を有する糖アルコール由来化合物であって、

該式中、

n は、2～約8から選択される整数であり、

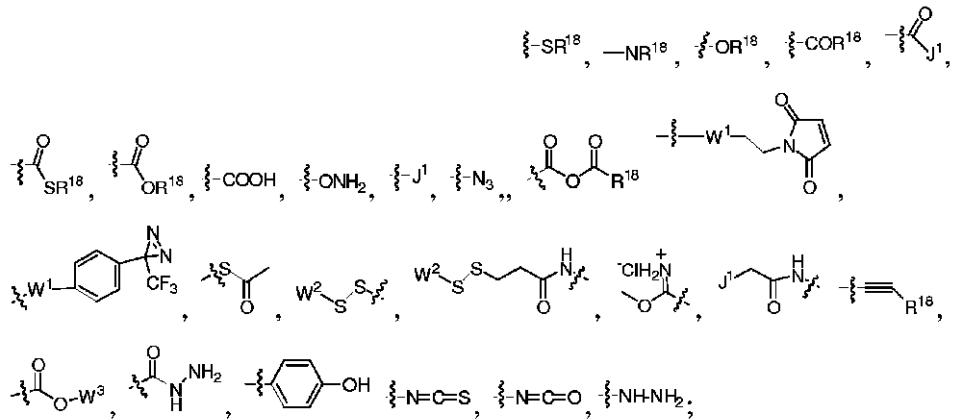
m は、1 ~ 約 8 から選択される整数であり、

p は、2～約2000から選択される整数

各Wは、独立して、-S-、-NH-、-O-、-NC₁~C₆アルキル-、-C(=O)-NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=O)₂O-、-P(=S)₂O-、-C(=O)O-および-P(=S)(=O)O-から選択され、

X^3 および Y^3 のそれぞれは、独立して、

【化 2 2 4】



ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、ベンゾフェノン、アリールジアゾニウム、ビニルスルホンおよびアリルスルホンからなる群から選択される化学基または光架橋基であり、

L^1 および L^2 は、独立して、結合、 $-CH_2-$ * から選択され、

X^* は、 X^3 または Y^3 に結合している L^1 および L^2 の部分を表し、

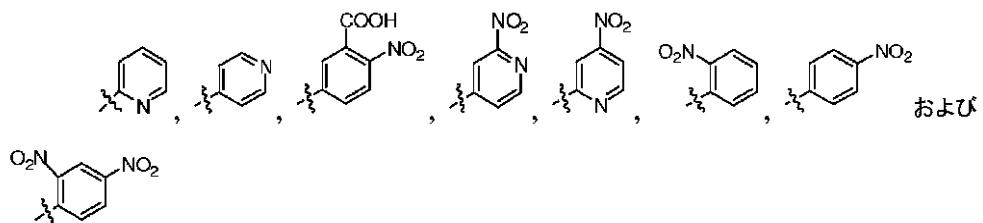
R^{1-8} は、水素、 C_{1-8} アルキル；アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールであり、 R^{1-8} における任意の環は、必要に応じて置換されており、

W^1 のそれぞれは、- C (= O) - NH - 、- NH - C (= O) - からなる群から選択される独立したリンカーであり、

J^1 のそれぞれは、独立して、C 1、Br および I から選択され、

W^2 のそれぞれは、独立して、

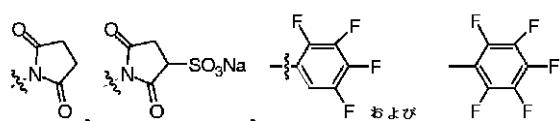
【化 2 2 5】



からなる群から選択され、

W^3 のそれぞれは、独立して、

【化 2 2 6】



からなる群から選択される

糖アルコール由来化合物。

【請求項 9 5】

請求項 9 4 に記載の化合物であって、
p が、約 2 ~ 約 1 0 0 0 から選択される整数である
化合物。

【請求項 9 6】

請求項 9 4 に記載の化合物であって、
p が、1 ~ 約 1 0 0 0 から選択される整数である
化合物。

【請求項 9 7】

請求項 9 4 に記載の糖アルコール由来化合物であって、
p が 1 ~ 約 5 0 0 から選択される整数である
糖アルコール由来化合物。

【請求項 9 8】

分子量が約 5 KDa ~ 約 5 0 0 KDa である、請求項 9 4 に記載の化合物。

【請求項 9 9】

分子量が約 1 0 KDa ~ 約 1 0 0 KDa である、請求項 9 4 に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

分子量が約 1 0 KDa ~ 約 6 0 KDa である、請求項 9 4 に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

純度が約 9 0 % である、請求項 9 4 に記載の化合物。

【請求項 1 0 2】

純度が約 9 5 % である、請求項 9 4 に記載の化合物。

【請求項 1 0 3】

純度が約 9 7 % である、請求項 9 4 に記載の化合物。

【請求項 1 0 4】

分子量が約 1 0 KDa ~ 約 6 0 KDa であり、純度が約 9 0 % である、請求項 9 4 に記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

さらに別の態様では、本発明は、以下からなる群から選択される化学構造を有するコンジュゲートに一般的にに関する：

S - (L - B - (L - M₁)_k)_u (V I I)

S - (L - B - L - (M₁)_k)_u (V I I I)

S - (L - B - (L - M₂)_k)_u (I X)

S - (L - B - L - (M₂)_k)_u (X)

(式中、

S は、固体支持体を含み、

各 M₁ は、独立して、タンパク質、酵素、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、アビジン、ストレプトアビジン、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド類似体、多糖からなる群から選択され、

各 M₂ は、独立して、代謝物、蛍光化合物、化学発光化合物、質量タグ、発色団、ビオチン、毒素、薬物、化学療法剤、細胞毒性剤、免疫抑制剤、診断剤、放射リガンド、低分子および別の生物活性分子からなる群から選択され、

各 B は、1 ~ 約 2000 個の糖アルコールモノマーを含む改変された糖アルコールポリマーであり、

各糖アルコールモノマーは、3 ~ 約 14 の - O R¹ 基を有し、

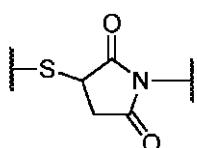
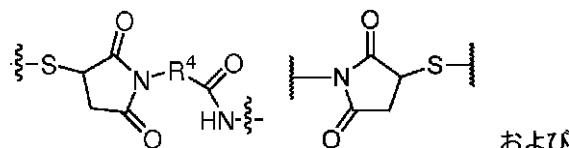
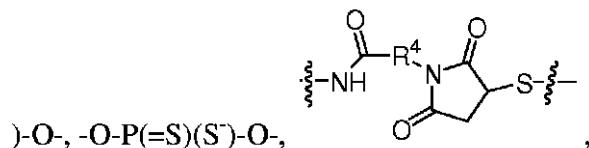
R¹ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各 L は、独立して、結合および - V₁ - R² - V₂ - からなる群から選択され、

V₁ および V₂ は、独立して、ディールス アルダー付加物、1,3-双極子付加物、

【化4】

-C(=G²)-G¹-,
 -G¹-C(=G²)-, -G³-, -G¹-C(=G²)-G¹-, -S-S-,
 -S-(CH₂)₂-S(O)₂-, -S(O)₂-(CH₂)₂-S-, -S(O)₂-N(R³)-,
 -N(R³)-S(O)₂-, -C(O)-NH-NH-CH₂-, -C(O)-NH-N=CH-,
 -CH=N-NH-C(O)-, -CH₂-NH-NH-C(O)-,
 -N(R³)-S(O)₂-N(R³)-, -C(O)-NH-CH(CH₂SH)-, -N=CH-,
 -NH-CH₂-, -NH-C(O)-CH₂-C(O)-NH-, -CH=N-G⁴-,
 -CH₂-NH-G⁴-, -G⁴-NH-CH₂-, -G⁴-N=CH-,
 -C(=NH₂⁺)-NH-, -NH-C(=NH₂⁺)-, -O-P(=O)(O⁻)-NH-,
 -NH-P(=O)(O⁻)-O-, -CH₂-CH(NH₂)-CH₂-S-,
 -S-CH₂-CH(NH₂)-CH₂-, -O-P(=O)(O⁻)-O-, -O-P(=O)(S⁻



からなる群から選択され、

各 G¹ は、独立して、N H、O、および S から選択され、

各 G² は、独立して、O または S であり、

各 G³ は、独立して S、O、N R³、および SO₂ から選択され、

各 G⁴ は、独立して、O または N R³ であり、

各 R² は、独立して、結合、C₁ ~ C₁₂ アルキル、- (C H₂ C H₂ O) _{1 ~ 10} -、- (C H₂ C H₂ O) _{1 ~ 10} - C H₂ -、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーから選択され

、各 R³ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、- (O C H₂ C H₂) _{1 ~ 3} 、必要に応じて置換されているアリシクリル、および必要に応じて置換されているヘテロアリシクリルから選択され、

各 R⁸ は、独立して、C₁ ~ C₈ アルキルであり、

u は、1 ~ 約 500 の整数であり、

k は、0 または 1 ~ 約 20 の整数である)。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

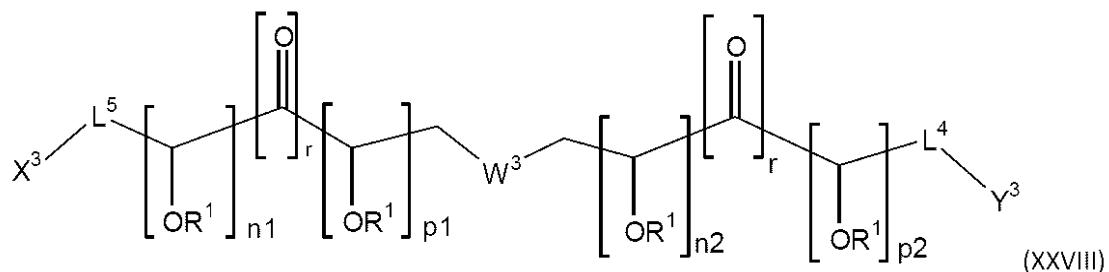
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 2】

さらに別の態様では、本発明は、化学構造式 X X V I I I :

【化 8】



(式中、n 1、n 2、p 1、およびp 2のそれぞれは、独立して、0および1～約12から選択される整数から選択され、n 1 + p 2は1～12の間にあり、n 2 + p 2は2～12の間にあり、

rは0または1であり、

W³は、-S-、-O-、-NH-、-NC₁～C₆アルキル-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O-から選択され、

X³のそれぞれは、独立して、-OH、-J、-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-S-C(=O)-CH₃、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-CC-R⁵、-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、-C(=O)-NH-NH₂、フェノール基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミド、ホスホルアミダイトから選択され、

Y³のそれぞれは、独立して、-S-S-tブチル、-SR⁷、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミドから選択され、

各R⁶は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルから選択され、

各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各Jは、独立して、C1、Br、およびIから選択され、

L⁴およびL⁵は、独立して、結合、-CH₂-*、-C(=O)-NH-C₁～₈アルキル-*、-CH₂-NH-C(=O)-C₁～₈アルキ尔-*、-CH₂-C(=O)-NH-C₁～₈アルキル-*から選択され、

*は、X³またはY³に結合しているL⁴およびL⁵の部分を表す)を有する、二量体糖アルコールに一般的に関する。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0014

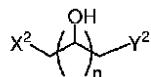
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

一様では、本発明は、構造

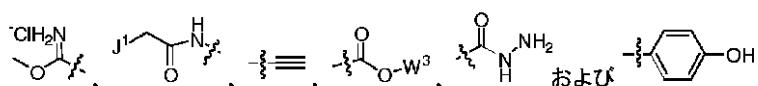
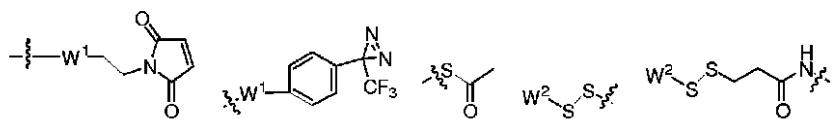
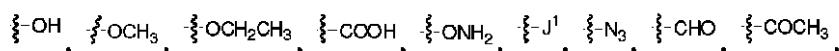
【化14】



(式中、

 n は、約2～約8から選択される整数であり、 $\underline{\text{X}^2}$ は、

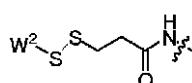
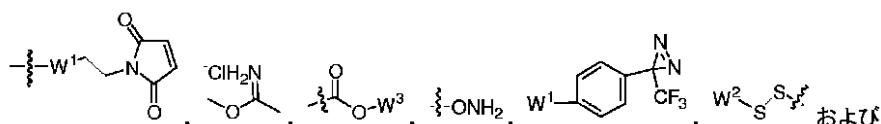
【化15】



からなる群から選択される化学基または光架橋基であり、

 $\underline{\text{Y}^2}$ は、

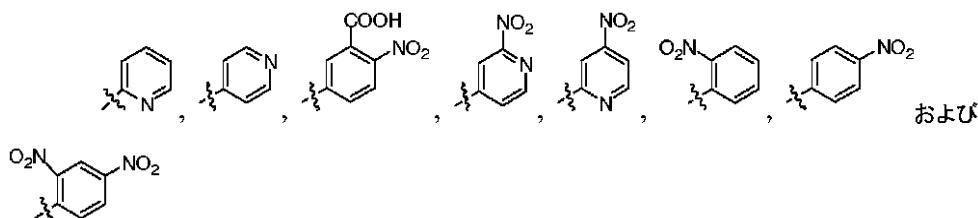
【化16】



からなる群から選択される化学基または光架橋基であり、

 W^1 は、-C(=O)-NH-、および、-NH-C(=O)-からなる群から選択される、独立したリンカーであり、 J^1 のそれぞれは、独立して、Cl、BrおよびIから選択され、 W^2 のそれぞれは、独立して、

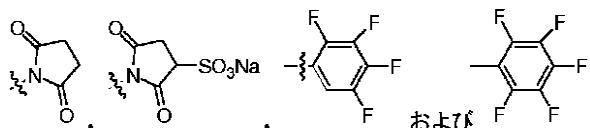
【化17】



からなる群から選択され、

 W^3 のそれぞれは、独立して、

【化18】



からなる群から選択される)を有する糖アルコール由来の化合物に一般的にに関する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

さらに、本発明は、SA架橋試薬およびSA高分子を合成するための方法を提供する。本発明の上記の態様および実施形態は、以下の図、詳細な記載、および特許請求の範囲を参照することによって、より完全に理解することができる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

M₁ - (L - B)_n 式(I)、および
B - (L - M₁)_n 式(II)

からなる群から選択される構造式を有するコンジュゲートであって、
該式中、

各M₁は、独立して、タンパク質、酵素、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド類似体、および多糖からなる群から選択され、
各Bは、1～約2000個の糖アルコールモノマーを含む改変された糖アルコールポリマーであり、

各モノマーは、3～約14の-O R¹基を有し、

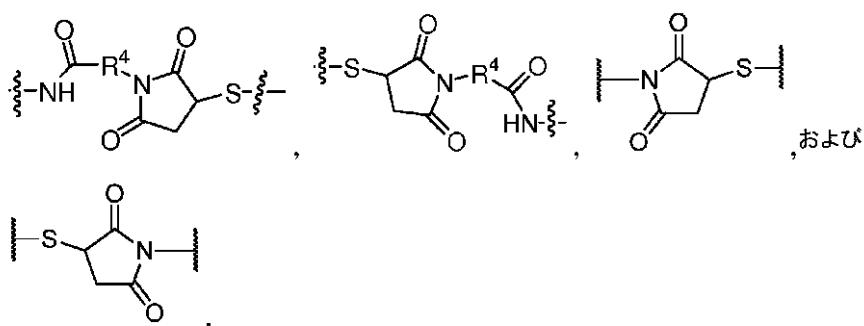
各R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各Lは、独立して、結合および構造-V₁-R²-V₂-からなる群から選択され、

各V₁およびV₂は、独立して、ディールスアルダー付加物、1,3-双極性付加物、

【化162】

$-C(=G^2)-G^1-, -G^1-C(=G^2)-, -G^3-,$
 $-G^1-C(=G^2)-G^1-, -S-S-, -S-(CH_2)_2-S(=O)_2-, -S(=O)_2-(CH_2)_2-S-,$
 $-S(=O)_2-N(R^3)-, -N(R^3)-S(=O)_2-, -C(=O)-NH-NH-CH_2-,$
 $-C(=O)-NH-N=CH-, -CH=N-NH-C(=O)-, -CH_2-NH-NH-C(O)=-,$
 $-N(R^3)-S(=O)_2-N(R^3)-, -C(=O)-NH-CH(CH_2SH)-, -N=CH-, -NH-CH_2-,$
 $-NH-C(=O)-CH_2-C(=O)-NH-, -CH=N-G^4-, -CH_2-NH-G^4-, -G^4-NH-CH_2-,$
 $-G^4-N=CH-, -C(=NH^{2+})-NH-, -NH-C(=NH^{2+})-, -O-P(=O)(O^-)-NH-,$
 $-NH-P(=O)(O^-)-O-, -CH_2-CH(NH_2)-CH_2-S-, -S-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-,$
 $-O-P(=O)(O^-)-O-, -O-P(=O)(S^-)-O-, -O-P(=S)(S^-)-O-,$



からなる群から選択され、

各 G^1 は、独立して、 N 、 R^3 、 O 、および S からなる群から選択され、

各 G^2 は、独立して、 O および S からなる群から選択され、

各 G^3 は、独立して、 S 、 O 、 NR^3 、および SO_2 からなる群から選択され、

各 G^4 は、独立して、 O および NR^3 からなる群から選択され、

各 R^2 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 10}-$ 、
 $-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 10}-CH_2-$ 、必要に応じて置換されているアリシクリル、
ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーからなる群から選択され、

各 R^3 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_{1 \sim 3}$ 、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、 R^3 における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

u は、1 ~ 約 20 の整数である、

コンジュゲート。

(項目2)

構造式：

$(M_2-L)_q-B$ 式 (III) を有するコンジュゲートであって、

該式中、

各 M_2 は、独立して、代謝物、蛍光化合物、化学発光化合物、質量タグ、発色団、ビオチン、毒素、薬物、化学療法剤、細胞毒性剤、免疫抑制剤、診断剤、放射リガンド、および低分子からなる群から選択され、

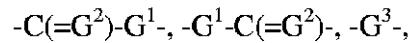
各 B は、1 ~ 約 2000 個の糖アルコールモノマーを含む改変された糖アルコールポリマーであり、

各モノマーは、3 ~ 約 14 の $-OR^1$ 基を有し、

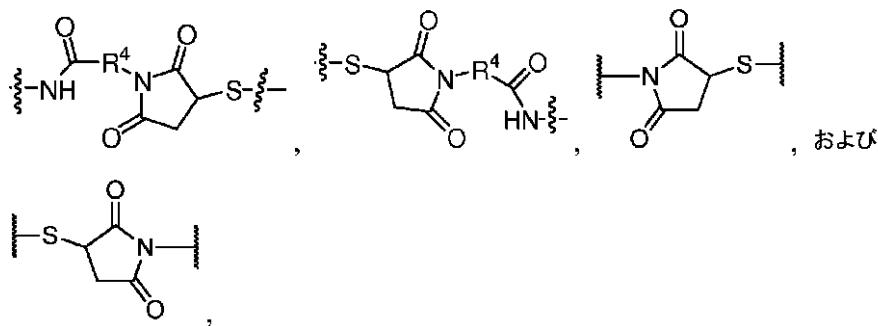
各 R^1 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各 L は、独立して、結合および構造 $-V_1 - R^2 - V_2 -$ からなる群から選択され、

各 V_1 および V_2 は、独立して、ディールス アルダー付加物、1, 3-双極子付加物、【化163】



$-G^1-C(=G^2)-G^1-, -S-S-, -S-(CH_2)_2-S(=O)_2-, -S(=O)_2-(CH_2)_2-S-,$
 $-S(=O)_2-N(R^3)-, -N(R^3)-S(=O)_2-, -C(=O)-NH-NH-CH_2-,$
 $-C(=O)-NH-N=CH-, -CH=N-NH-C(=O)-, -CH_2-NH-NH-C(=O)-,$
 $-N(R^3)-S(=O)_2-N(R^3)-, -C(=O)-NH-CH(CH_2SH)-, -N=CH-, -NH-CH_2-,$
 $-NH-C(=O)-CH_2-C(=O)-NH-, -CH=N-G^4-, -CH_2-NH-G^4-, -G^4-NH-CH_2-,$
 $-G^4-N=CH-, -C(NH_2+)-NH-, -NH-C(NH_2+)-, -O-P(=O)(O^-)-NH-,$
 $-NH-P(=O)(O^-)-O-, -CH_2-CH(NH_2)-CH_2-S-, -S-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-,$
 $-O-P(=O)(O^-)-O-, -O-P(=O)(S^-)-O-, -O-P(=S)(S^-)-O-,$



からなる群から選択され、

各 G^1 は、独立して、 NR^3 、 O 、および S からなる群から選択され、

各 G^2 は、独立して、 O または S からなる群から選択され、

各 G^3 は、独立して、 S 、 O 、 NR^3 、および SO からなる群から選択され、

各 G^4 は、独立して、 O または NR^3 からなる群から選択され、

各 R^2 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 10}-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 10}-CH_2-$ 、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーからなる群から選択され、

各 R^3 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(OCH_2CH_2)_1 \sim 3$ 、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、 R^3 における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

q は、1 ~ 約 100 の整数である、

コンジュゲート。

(項目3)

$$(M_1)_q - L - (B - (L - M_2)_k)_u \text{ 式 (IV)},$$

$$(M_1 - L)_q - (B - (L - M_2)_k)_u \text{ 式 (V), および}$$

$$M_1 - (L - B - (L - M_2)_k)_u \text{ 式 (VI)}$$

からなる群から選択される構造式を有するコンジュゲートであって、
該式中、

各M₁は、独立して、タンパク質、酵素、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、アビジン、ストレプトアビジン、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド類似体、および多糖からなる群から選択され、

各M₂は、独立して、代謝物、蛍光化合物、化学発光化合物、質量タグ、発色団、ビオチン、毒素、薬物、化学療法剤、細胞毒性剤、免疫抑制剤、診断剤、放射リガンド、および低分子からなる群から選択され、

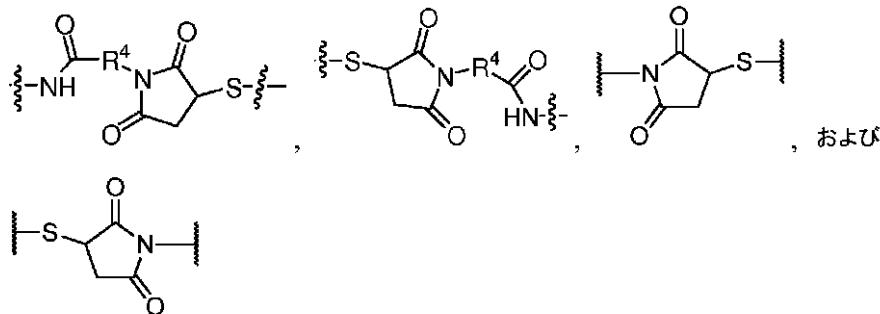
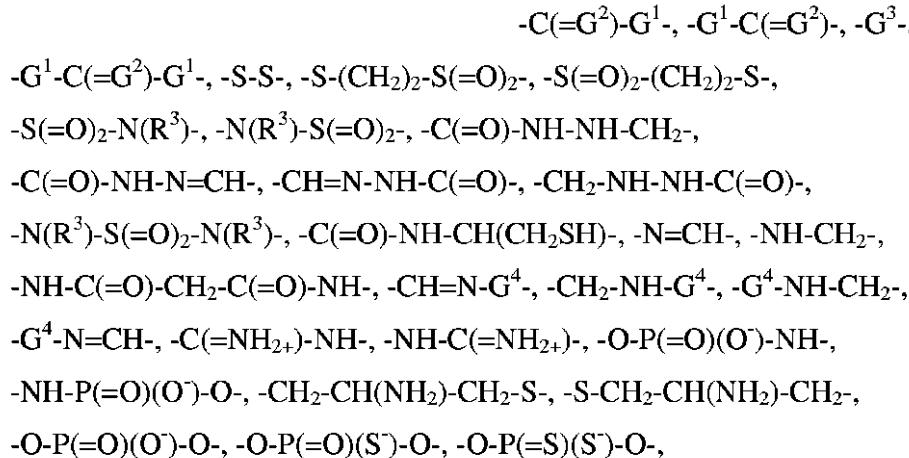
各Bは、1～約2000個の糖アルコールモノマーを含む改変された糖アルコールポリマーであり、

各モノマーは、3～約14の-O R¹基を有し、

各R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各Lは、独立して、結合および構造-V₁-R²-V₂-からなる群から選択され、

各V₁およびV₂は、独立して、ディールスアルダー付加物、1,3-双極子付加物、
【化164】



からなる群から選択され、

各G¹は、独立して、NR³、O、およびSからなる群から選択され、

各G²は、独立して、OおよびSからなる群から選択され、

各G³は、独立して、S、O、NR³、およびSO₂からなる群から選択され、

各G⁴は、独立して、OおよびNR³からなる群から選択され、

各R²は、独立して、結合、C₁～C₁₂アルキル、-(CH₂CH₂O)_{1～10}、-(CH₂CH₂O)_{1～10}-CH₂-、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーからなる群か

ら選択され、

各 R³ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、-(OCH₂CH₂)_{1~3}、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、R³における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R⁴ は、独立して、C₁ ~ C₈ アルキルであり、

u は、1 ~ 約 100 の整数であり、

q は、1 ~ 約 100 の整数であり、

k は、0 または 1 ~ 約 20 の整数である、

コンジュゲート。

(項目 4)

項目 1 および 2 に記載のコンジュゲートであって、

B が、約 4 ~ 約 2000 個の糖アルコールモノマーを含む

コンジュゲート。

(項目 5)

項目 1 および 3 に記載のコンジュゲートであって、

u が、1 ~ 約 20 の整数である

コンジュゲート。

(項目 6)

項目 3 に記載のコンジュゲートであって、

M₁ が、抗体および抗体フラグメントからなる群から選択され、

M₂ が化学療法薬であり、

q が 1 であり、

u が 1 ~ 約 20 の整数であり、

k が 1 ~ 約 10 の整数である、

コンジュゲート。

(項目 7)

項目 6 に記載のコンジュゲートであって、

k が 1 あり、u が 1 ~ 約 8 から選択される整数である

コンジュゲート。

(項目 8)

前記糖アルコールモノマーがエーテル結合で一緒に結合している、項目 1、2、3、4、5、または 6 に記載のコンジュゲート。

(項目 9)

項目 2、3、4、5、6、7、または 8 のいずれかに記載のコンジュゲートであって、

M₂ が化学療法剤である

コンジュゲート。

(項目 10)

項目 9 に記載のコンジュゲートであって、

M₂ が、抗がん療法において使用される化学療法剤である

コンジュゲート。

(項目 11)

項目 10 に記載のコンジュゲートであって、

M₂ が、副腎皮質抑制剤、代謝拮抗剤、アルキル化剤、アルキルスルホネート、抗生素、抗有糸分裂剤、アントラサイクリン、抗脈管形成剤、カンプトテシン、COX-2 阻害剤、CPT-11、ドキソルビシン、ドキソルビシン類似体、酵素阻害剤、エンドスタチン、エピポドフィロトキシン、エチレンイミン誘導体、葉酸類似体、ゲムシタビン、HDAC 阻害剤、熱ショックタンパク質(HSP)90 阻害剤、ホルモンアンタゴニスト、メトトレキセート、メチルヒドラジン誘導体、mTOR 阻害剤、ニトロソウレア、ナイトロジエンマスターード、ピリミジン類似体、プリン類似体、白金配位錯体、置換尿素、SN-38、タキソール、トリアゼン、タキサン、チロシンキナーゼ阻害剤、プロテオソーム阻害

剤、プロアボトーシス剤、ピンカアルカルイド、パクリタキセル、メイタンシン、カリケマイシン、およびドラスタチンからなる群から選択されるコンジュゲート。

(項目12)

項目1、3、4、5、6、7、または8のいずれかに記載のコンジュゲートであって、M₁が抗体である

コンジュゲート。

(項目13)

前記抗体が完全ヒト抗体である、項目12に記載のコンジュゲート。

(項目14)

前記抗体が、腫瘍関連抗原、膵がんに関連する抗原、悪性疾患に関連する抗原、自己免疫疾患に関連する抗原、免疫機能不全疾患に関連する抗原、白血病に関連する抗原、神経疾患に関連する抗原、膜貫通アクチベータに対する抗原、およびCAML-相互作用因子に対する抗原からなる群から選択される抗原に対して特異的である、項目13のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目15)

前記抗体が、CA125、CA15-3、CA19-9、L6、Lewis Y、Lewis X、アルファフェトプロテイン、CA242、胎盤アルカリホスファターゼ、前立腺特異抗原、前立腺酸ホスファターゼ、上皮成長因子、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、MAGE-4、抗トランスフェリン受容体、p97、MUC1-KLH、CEA、gp100、MART1、IL-2受容体、CD4、CD5、CD8、CD14、CD15、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD33、CD37、CD38、CD40、CD40L、CD46、CD52、CD54、CD66a-d、CD67、CD74、CD79a、CD80、CD126、CD138、CD154、B7、MUC1、LALI、HM1.24、HLA-DR、テネイシン、VEGF、PIGF、ED-Bフィブロネクチン、がん遺伝子、がん遺伝子生成物、壞死抗原、T101、TAG、IL-6、MIF、TRAIL-R1(DR4)、TRAIL-R2(DR5)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ムチン、P21、MPG、およびNeuがん遺伝子生成物からなる群から選択される抗原に対して特異的である、項目14のいずれかに記載のコンジュゲート。

(項目16)

項目2、3、4、5、6、7、または8に記載のコンジュゲートであって、

少なくとも1つのM₁が、放射性同位元素を含む

コンジュゲート。

(項目17)

項目1、3、4、5、6、7、または8に記載のコンジュゲートであって、

少なくとも1つのM₁が治療用タンパク質またはポリペプチドである

コンジュゲート。

(項目18)

前記治療用タンパク質のアミノ酸配列が、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターフェロン、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、インターロイキン、インターロイキン-2、エリスロポエチン、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン、アポミオグロビン、アスピラギナーゼ、レブチン、血清タンパク質、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、インスリン、ろ胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、尿酸オキシダーゼ、アデノシンデアミナーゼ、抗体融合タンパク質、およびVII因子からなる群から選択される野生型治療用タンパク質に対して少なくとも80%の配列相同性を含有する、項目17に記載のコンジュゲート。

(項目19)

前記治療用タンパク質のアミノ酸配列が、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、インターフェロン、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b、

インターロイキン、インターロイキン-2、エリスロポエチン、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン、アポミオグロビン、アスパラギナーゼ、レプチン、血清タンパク質、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、インスリン、ろ胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、尿酸オキシダーゼ、アデノシンデアミナーゼ、抗体融合タンパク質、およびVII因子からなる群から選択される野生型治療用タンパク質に対して少なくとも90%の配列相同意を含有する、項目17に記載のコンジュゲート。

(項目20)

項目1、3、4、5、6、7、または8に記載のコンジュゲートであって、少なくとも1つのM₁が、オリゴヌクレオチドおよびsiRNAからなる群から選択される

コンジュゲート。

(項目21)

S - (L - B - (L - M₁)_k)_u 式(VII)、
S - (L - B - L - (M₁)_k)_u 式(VIII)、
S - (L - B - (L - M₂)_k)_u 式(IX)、および
S - (L - B - L - (M₂)_k)_u 式(X)

からなる群から選択される構造式を有するコンジュゲートであって、該式中、

Sは、固体支持体を含み、

各M₁は、独立して、タンパク質、酵素、抗体、抗体フラグメント、ポリペプチド、アビジン、ストレプトアビジン、オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド類似体、多糖からなる群から選択され、

各M₂は、独立して、代謝物、蛍光化合物、化学発光化合物、質量タグ、発色団、ビオチン、毒素、薬物、化学療法剤、細胞毒性剤、免疫抑制剤、診断剤、放射リガンド、低分子からなる群から選択され、

各Bは、1～約2000個の糖アルコールモノマー含む改変された糖アルコールポリマーであり、

各モノマーは、3～約14の-O R¹基を有し、

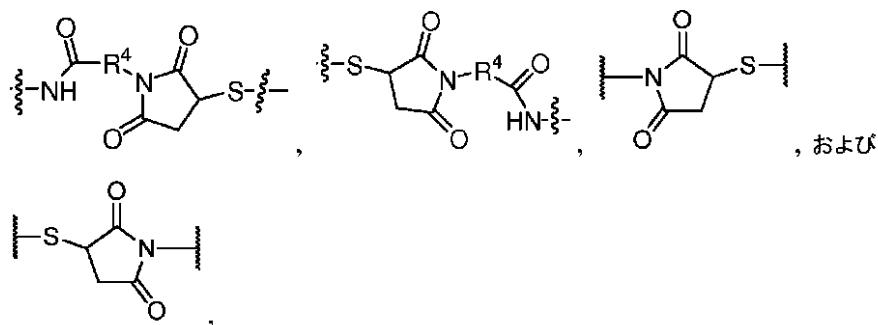
各R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各Lは、独立して、結合および構造-V₁-R²-V₂-からなる群から選択され、

各V₁およびV₂は、独立して、ディールスアルダー付加物、1,3-双極子付加物、

【化165】

$-C(=G^2)-G^1-, -G^1-C(=G^2)-, -G^3-,$
 $-G^1-C(=G^2)-G^1-, -S-S-, -S-(CH_2)_2-S(=O)_2-, -S(=O)_2-(CH_2)_2-S-,$
 $-S(=O)_2-N(R^3)-, -N(R^3)-S(=O)_2-, -C(=O)-NH-NH-CH_2-,$
 $-C(=O)-NH-N=CH-, -CH=N-NH-C(=O)-, -CH_2-NH-NH-C(=O)-,$
 $-N(R^3)-S(=O)_2-N(R^3)-, -C(=O)-NH-CH(CH_2SH)-, -N=CH-, -NH-CH_2-,$
 $-NH-C(=O)-CH_2-C(=O)-NH-, -CH=N-G^4-, -CH_2-NH-G^4-, -G^4-NH-CH_2-,$
 $-G^4-N=CH-, -C(=NH_2^+)-NH-, -NH-C(=NH_2^+)-, -O-P(=O)(O^-)-NH-,$
 $-NH-P(=O)(O^-)-O-, -CH_2-CH(NH_2)-CH_2-S-, -S-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-,$
 $-O-P(=O)(O^-)-O-, -O-P(=O)(S^-)-O-, -O-P(=S)(S^-)-O-,$



からなる群から選択され、

各 G^1 は、独立して、 $N R^3$ 、 O 、および S からなる群から選択され、

各 G^2 は、独立して、 O および S からなる群から選択され、

各 G^3 は、独立して S 、 O 、 $N R^3$ 、および SO 、からなる群から選択され、

各 G^4 は、独立して、 O および $N R^3$ からなる群から選択され、

各 R^2 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $- (C_2 H_2 C_2 H_2 O)_{1 \sim 10} -$ 、
 $- (C_2 H_2 C_2 H_2 O)_{1 \sim 10} - C_2 H_2 -$ 、必要に応じて置換されているアリシクリル、
ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーからなる群から選択され、

各 R^3 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $- (O C H_2 C H_2)_{1 \sim 3}$ 、アリシクリル、およびヘテロアリシクリルからなる群から選択され、 R^3 における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

u は、1 ~ 約 500 の整数であり、

k は、0 または 1 ~ 約 20 の整数である、

コンジュゲート。

(項目22)

項目21に記載のコンジュゲートであって、

B が 3 ~ 約 1000 個の糖アルコール単位を含む

コンジュゲート。

(項目23)

項目21に記載のコンジュゲートであって、

S が、ポリスチレン支持体、ポリアミド支持体、ポリエチレングリコール支持体、ポリアクリル支持体、ポリアクリル / ベータ - アラニンコポリマー支持体、ポリアクリルアミド / ポリスチレンコポリマー支持体、ポリアクリルアミド / ポリエチレングリコールコポリマー支持体、ポリエチレングリコール / ポリスチレンコポリマー支持体、調節された細孔

ガラス、アガロース、デキストランゲル、多糖ベースのポリマー、ポリマーミクロスフェア、ラテックスミクロスフェア、ポリスチレンからなるポリマー粒子、スチレン、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリビニルトルエン、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)のコポリマーからなるポリマー粒子、ポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(エチレングリコールジメタクリレート/2-ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(乳酸-co-グリコール酸)のコポリマー、無機構築物、金属、半導体、超常磁性複合材、生分解性構築物、合成デンドリマー、デンドロン、量子ドット、色素コーティングされた粒子、および磁気コーティングされた粒子からなる群から選択されるコンジュゲート。

(項目24)

項目23に記載のコンジュゲートであって、

Sがアガロースビーズである

コンジュゲート。

(項目25)

項目23に記載のコンジュゲートであって、

Sが磁気コーティングされた粒子である

コンジュゲート。

(項目26)

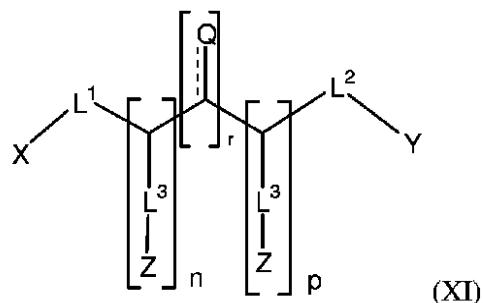
項目1、2、3、4、5、6、または21のいずれかに記載のコンジュゲートであって、

各Bが、1~約2000個の糖アルコールモノマーB¹を含む、改変された糖アルコールポリマーであり、

各糖アルコールモノマーが、1つのモノマー単位のX、YまたはZ部分と、別のモノマー単位のX、YまたはZとの間の反応により形成される連結基Wを介して、1つまたは複数の糖アルコールモノマーと結合しており、

各B¹が、独立して、式XIの化学構造:

【化166】



であって、該式中、nおよびpのそれぞれは、独立して、0および1~約12から選択される整数から選択され、n+pは、1~12の間であり、

rは0または1であり、

【化167】

で表される各結合は、単結合または二重結合であり、

Qは、=O、=N-O-L-M₁、=N-O-L-M₂、=N-O-L-S、-NH-O-L-S、-NH-O-L-M₁、および-NH-O-L-M₂からなる群から選択され、

X、YおよびZのそれぞれは、M₁、M₂またはSと結合している場合、リンク- Vであり、

X、YおよびZのそれぞれは、SともM₁、M₂とも結合していない場合、-OH、-J

、-R⁵J、-C(=O)-J、-C(=O)-CH₂-J、

-NH-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-OR⁶、-OR⁷、-O-メシリル、-

O-トシリル、

-NH-C(=O)-CH₂-O-メシリル、-NH-C(=O)-CH₂-O-トシリル

、-SH、-S-S-tブチル、

-SR⁷、-SR⁵、-S-S-R⁸、-S(=O)₂-J、-NH₂、-NHR⁵、

-N(R⁵)R⁵、-NHR⁷、-NH-Fmoc、

-NH-Boc、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-N=C

=S、-N=C=O、-CC-R⁵、

-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O

-N-(Boc)₂、

-O-N(-フタルイミジル)、-NH-NH₂、-C(=O)-NH-NH₂、-N

H-C(=O)-NH-NH₂、

-NH-C(=S)-NH-NH₂、-トルエンスルホニルヒドラジド、-R⁵-NH

-C(=NH₂+-)-NH₂、

ベンゾフェノン、アリールジアゾニウム、ジアゾアルカン、ジアゾアセチル、アントラキノン、ジアジリン、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、ジカルボニル基、エポキシド、オキシラン、オルガノシリラン、ホスホニウム基、エステル、無水物、カーボネート基、グリオキサール、-C(=NH²)-O-R⁵、ヒドロキシメチルホスフィン誘導体、エチルビニル、マレイミド、ビニルスルホン、アリルスルホン、チオエステル、シスプラチン誘導体、アジリジン、アクリロイル基からなる群から独立して選択される官能基であり、

各R⁵は、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールからなる群から選択され、R⁵における任意の環は必要に応じて置換されており、

各R⁶は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロチオフランから選択され、

各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTからなる群から選択され、

各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルからなる群から選択され、

各Jは、独立して、C1、BrおよびIからなる群から選択され、

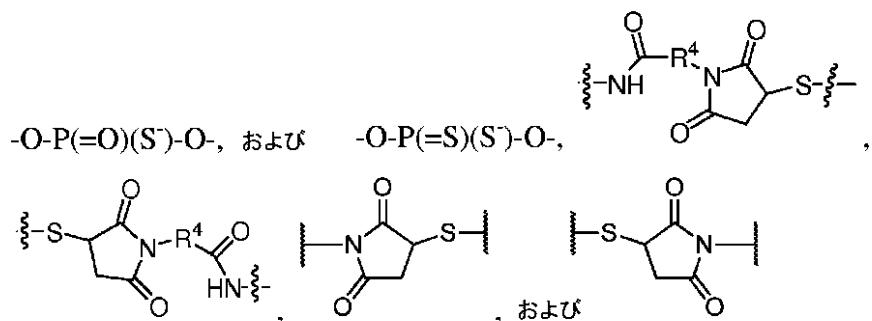
L¹、L²、およびL³のそれぞれは、独立して、結合または-R⁹-V-R²-*であつて、

該式中、「*」は、X、Y、S、M₁もしくはM₂、またはZにそれぞれ結合しているL¹、L²、およびL³の部分を表しており、

各WおよびVは、独立して、ディールスアルダー付加物、1,3-双極子付加物、

【化168】

$-C(=G^2)-G^1-$, $-G^1-C(=G^2)-$, $-G^3-$,
 $-G^1-C(=G^2)-G^1-$, $-S-S-$,
 $-S-(CH_2)_2-S(=O)_2-$, $-S(=O)_2-(CH_2)_2-S-$, $-S(=O)_2-N(R^3)-$, $-N(R^3)-S(=O)_2-$,
 $-C(=O)-NH-NH-CH_2-$, $-C(=O)-NH-N=CH-$, $-CH=N-NH-C(=O)-$,
 $-CH_2-NH-NH-C(=O)-$, $-N(R^3)-S(=O)_2-N(R^3)-$, $-C(=O)-NH-CH(CH_2SH)-$,
 $-N=CH-$, $-NH-CH_2-$, $-NH-C(=O)-CH_2-C(=O)-NH-$, $-CH=N-G^4-$,
 $-CH_2-NH-G^4-$, $-G^4-NH-CH_2-$, $-G^4-N=CH-$, $-C(NH_2+)-NH-$,
 $-NH-C(NH_2+)-$, $-O-P(=O)(O^-)-NH-$, $-NH-P(=O)(O^-)-O-$,
 $-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-S-$, $-S-CH_2-CH(NH_2)-CH_2-$, $-O-P(=O)(O^-)-O-$,



からなる群から選択され、

各 G^1 は、独立して、 $N R^3$ 、 O 、および S から選択され、

各 G^2 は、独立して、 O または S であり、

各 G^3 は、独立して、 S 、 O 、 $N R^3$ 、および SO_2 から選択され、

各 G^4 は、独立して、 O または $N R^3$ であり、

各 R^2 は、独立して、結合、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、 $- (C_2H_2C_2H_2O)_{1 \sim 10} -$ 、
 $- (C_2H_2C_2H_2O)_{1 \sim 10} - C_2H_2 -$ 、必要に応じて置換されているアリシクリル、
ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーから選択され

各 R^3 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $- (OCH_2C_2H_2)_{1 \sim 3}$ 、必要に応じて置換されているアリシクリル、および必要に応じて置換されているヘテロアリシクリルから選択され、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

各 R^9 は、結合または $-C_2H_2-$ であり、

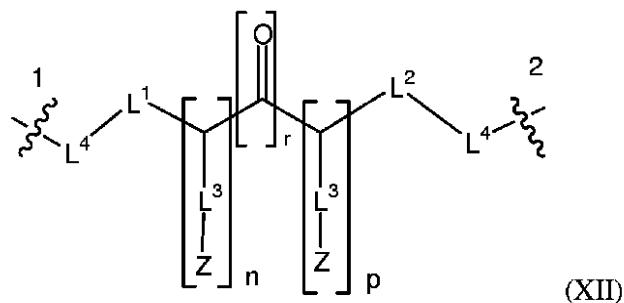
少なくとも、該 B^1 単位の 1 つにおいて、各 $-L^3-Z$ 部分は $-OR^1$ であり、各 R^1 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される化学構造を有する、コンジュゲート。

(項目27)

項目26に記載のコンジュゲートであって、

B が式XIIの化学構造：

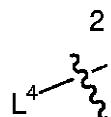
【化169】

であって、該式中、

【化170】

は、M₁、M₂またはSへの結合を表し、L₄のそれぞれは、M₁、M₂またはSと結合している場合、リンクバーVであり、kが0である場合、

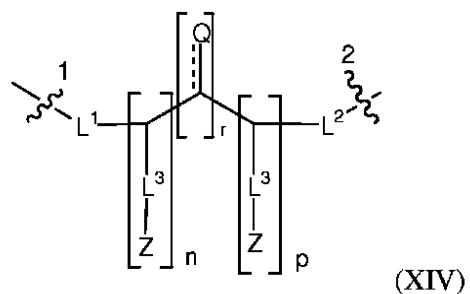
【化171】

はYを表し、kが、1～約20から選択される整数である場合、

【化172】

は、M₁、M₂またはSへの結合を表す化学構造を有する、コンジュゲート。(項目28)項目26に記載のコンジュゲートであって、Bが、化学構造式XIII：*¹ - L₄ - (B¹ - W)_s - B¹ - L₄ - *² (XIII)であって、該式中、「*¹」は、S、M₁またはM₂に結合している該L₄の部分を表し、L₄のそれぞれは、M₁、M₂またはSと結合している場合、リンクバーVであり、sは、0または1～約500から独立して選択される整数であり、kが0である場合、L₄ - *²はYを表し、kが1～約20から選択される整数である場合、「*²」は、M₁、M₂、またはSに結合している該L₄の部分を表し、各B¹は、独立して、化学構造式XIV：

【化173】

を有し、

【化174】

は、L¹への結合を表し、

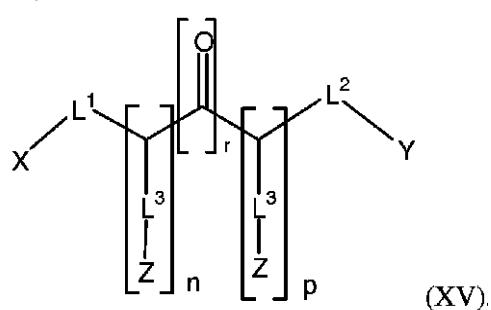
【化175】

は、L²への結合を表す化学構造式XIIIを有する、コンジュゲート。

(項目29)

3つ以上の単量体糖アルコール単位B¹を含む直鎖状、分枝または大環状マルチマーの糖アルコールを有する化合物であって、各単量体糖アルコール単位が、1つのモノマー単位のX、YまたはZ部分と、別のモノマー単位のX、YまたはZとの間の反応により形成される連結基Wを介して、1つまたは複数の他のモノマー単位と結合しており、各B¹が、化学構造式XV：

【化176】

であって、該式中、各B¹について、独立して、nおよびpのそれぞれは、独立して、0および1～約12から選択される整数から選択され、n+pは1～12の間であり、rは0または1であり、X、YおよびZのそれぞれは、独立して、-OH、-J、-R⁵J、-C(=O)-J、-C(=O)-CH₂-J、-NH-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-OR⁶、-OR⁷、-O-メシリル、-O-トシリル、-NH-C(=O)-CH₂-O-メシリル、-N

H - C (= O) - C H₂ - O - トシル、 - S H、 - S - S - t ブチル、 - S R₇、 - S R₅、 - S - S - R⁸、 - S (= O)₂ - J、 - N H₂、 - N H R⁵、 - N (R⁵) R⁵、 - N H R⁷、 - NH - F m o c、 - NH - B o c、 - C (= O) H、 - C (= O) - R⁵、 - C (= O) O H、 - N = C = S、 - N = C = O、 - C C - R⁵、 - N = N⁺ = N -、 - O - N H₂、 - O - N H - F m o c、 - O - N H - B o c、 - O - N - (B o c)₂、 - O - N (- フタルイミジル)、 - N H - N H₂、 - C (= O) - N H - N H₂、 - N H - C (= O) - N H - N H₂、 - N H - C (= S) - N H - N H₂、 - トルエンスルホニルヒドラジド、 - R⁵ - N H - C (= N H₂⁺) - N H₂、ベンゾフェノン、アリールジアゾニウム、ジアゾアルカン、ジアゾアセチル、アントラキノン、ジアジリン、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、ジカルボニル基、エポキシド、オキシラン、オルガノシラン、ホスホニウム基、エステル、無水物、カーボネート基、グリオキサール、- C (= N H²) - O - R⁵、ヒドロキシメチルホスフィン誘導体、エチルビニル、マレイミド、ビニルスルホン、アリルスルホン、チオエステル、シスプラチン誘導体、アジリジン、アクリロイル基から選択され、

各 R⁵ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールから選択され、R⁵ における任意の環が必要に応じて置換されており、

各 R⁶ は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルから選択され、

各 R⁷ は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

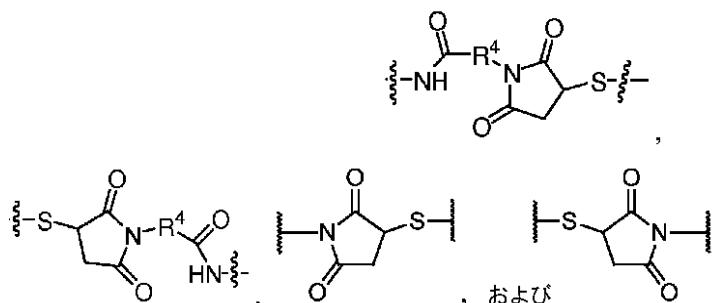
各 R⁸ は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各 J は、独立して、C1、Br および I から選択され、

L¹、L²、およびL³ のそれぞれは、独立して、結合または - R⁹ - V - R² - * であり、該式中、「*」は、X、Y、またはZにそれぞれ結合している L¹、L²、およびL³ の部分を表わしており、

各 V および W は、独立して、ディールス アルダー付加物、1,3-双極子付加物、- C (= G²) - G¹ - 、 - G¹ - C (= G²) - 、 - G³ - 、 - G¹ - C (= G²) - G¹ - 、 - S - S - 、 - S - (C H₂)₂ - S (= O)₂ - 、 - S (= O)₂ - (C H₂)₂ - S - 、 - S (= O)₂ - N (R³) - 、 - N (R³) - S (= O)₂ - 、 - C (= O) - N H - N H - C H₂ - 、 - C H = N - N H - C (= O) - 、 - C H₂ - N H - N H - C (= O) - 、 - N (R³) - S (= O)₂ - N (R³) - 、 - C (= O) - N H - C H (C H₂, S H) - 、 - N = C H - 、 - N H - C H₂ - 、 - N H - C (= O) - C H₂ - C (= O) - N H - 、 - C H = N - G⁴ - 、 - C H₂ - N H - G⁴ - 、 - G⁴ - N H - C H₂ - 、 - G⁴ - N = C H - 、 - C (= N H₂⁺) - N H - 、 - N H - C (= N H₂⁺) - 、 - O - P (= O) (O⁻) - N H - 、 - N H - P (= O) (O⁻) - O - 、 - C H₂ - C H (N H₂) - C H₂ - S - 、 - S - C H₂ - C H (N H₂) - C H₂ - 、 - O - P (= O) (O⁻) - O - 、 および - O - P (= S) (S⁻) - O - 、

【化177】

からなる群から選択され、各 G¹ は、独立して、N H、O、およびS から選択され、各 G² は、独立して、O または S であり、各 G³ は、独立して、S、O、N R³、およびSO₂ から選択され、各 G⁴ は、独立して、O または N R³ であり、各 R² は、独立して、結合、C₁ ~ C₁₂ アルキル、- (C H₂ C H₂ O)_{1 ~ 10} -、- (C H₂ C H₂ O)_{1 ~ 10} - C H₂ -、必要に応じて置換されているアリシクリル、ヘテロアリシクリル、アリール、ペプチド、およびペプチド模倣オリゴマーから選択され、各 R³ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、- (O C H₂ C H₂)_{1 ~ 3}、アリシクリル、ヘテロアリシクリルから選択され、R³ における任意の環は必要に応じて置換されており、各 R⁴ は、独立して、C₁ ~ C₈ アルキルであり、各 R⁹ は、結合または - C H₂ - であり、少なくとも、該 B¹ 単位の 1 つにおいて、各 - L³ - Z 部分は、- O R¹ であり、各 R¹ は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、少なくとも該 B¹ 単位の 1 つにおいて、n + p + r は 1 を超える化学構造式 X V を有する化合物。

(項目30)

分子量が約 5 kDa ~ 約 500 kDa である、項目29に記載の化合物。

(項目31)

分子量が約 10 kDa ~ 約 100 kDa である、項目29に記載の化合物。

(項目32)

分子量が約 10 kDa ~ 約 60 kDa である、項目29に記載の化合物。

(項目33)

90 % を超える純度を有する、項目29に記載の化合物。

(項目34)

95 % を超える純度を有する、項目29に記載の化合物。

(項目35)

分子量が約 10 kDa ~ 約 60 kDa であり、95 % を超える純度を有する、項目29に記載の化合物。

(項目36)

項目29に記載の化合物であって、W が、- S -、- O -、- NH -、- C (= O) NH -、- NHC (= O) -、- S (= O) -、- S (= O)₂ -、- P (= S)₂ O -、および- P (= S) (= O) O - からなる群から選択される

化合物。

(項目37)

項目29に記載の化合物であって、

Wが、-S-、-O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=S)₂O-、および
P(=S)(=O)O-からなる群から選択される
化合物。

(項目38)

項目29に記載の化合物であって、

Wが-O-である

化合物。

(項目39)

項目29に記載の化合物であって、

X、Y、またはZのうちの少なくとも1つが、-O-NH₂、-N=C=S、-N=C=O、-C-C-R⁵、-N=N⁺=N-、-SR⁵、-S-S-R⁸、-C(=O)-CH₂-J、ジエン、ジエノフィル、ケトン、アルデヒド、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、トリフルオロメチルフェニルジアジリン、N-ヒドロキシルスクシンイミジルエステル(N-hydroxyimide)、およびマレイイミドから選択され、各R⁵が、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルおよびアリールから選択され、R⁵における任意の環が必要に応じて置換されており、

各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、各Jが、独立して、C₁、Br、およびIから選択される

化合物。

(項目40)

項目29に記載の化合物であって、

L¹、L²のそれぞれが-C₆H₄-であり、各L³が結合であり、各Zが-O-R¹であり、

R¹が、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

化合物。

(項目41)

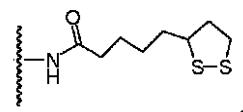
項目29のいずれかに記載の化合物であって、

各Xが-O-(C₁~C₈アルキル)であり、

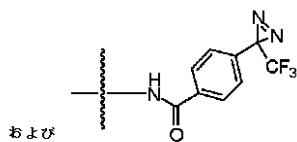
少なくとも1つのYが、-N=N⁺=N-、-O-NH₂、-C-C-C₁~C₄アルキル、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-マレイイミド、

【化178】

-S-S-R⁸, -NH-(C=O)-CH₂-Br,



-NH-C(=O)-CH₂-CH₂-S-S-R⁸, -SH, -S-C(=O)-CH₃,



であり、

各 R⁸ が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択される化合物。

(項目42)

項目41に記載の化合物であって、

該化合物の各-L³-Z部分が-O R¹であり、

R¹が、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される化合物。

(項目43)

項目42に記載の化合物であって、

各L¹およびL²が-CH₂- (XVIII)である化合物。

(項目44)

項目43に記載の化合物であって、

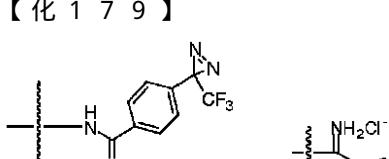
各rが0である化合物。

(項目45)

項目29に記載の化合物であって、

少なくとも1つのXおよび少なくとも1つのYが、同じであり、N-ヒドロキシスクシンイミジル、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-マレイミド、-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-C=C-C₁~C₄アルキル、

【化179】



から選択される

化合物。

(項目46)

項目45に記載の化合物であって、

各-L³-Zが-OHである化合物。

(項目47)

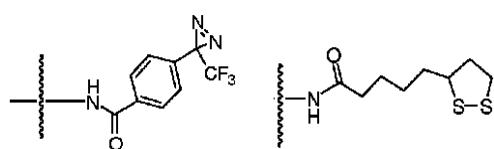
項目46に記載の化合物であって、各L¹およびL²が-CH₂-である化合物。

(項目48)

項目47に記載の化合物であって、各rが0である化合物。

(項目49)

項目29に記載の化合物であって、少なくとも1つのX、および少なくとも1つのYが、独立して、-OH、-OC₁~C₈アルキル、-S-S-R⁸、-O-NH₂、-C(=O)-OH、N-ヒドロキシスクシンイミド、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-マレイミド、-NH-C(=O)-CH₂-Br、

【化180】および

-S-C(=O)-CH₃から選択され、XおよびYが異なる化合物。

(項目50)

項目49に記載の化合物であって、各-L³-Zが-OHである化合物。

(項目51)

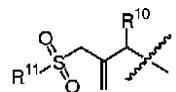
項目50に記載の化合物であって、各L¹、L²が-CH₂-である化合物。

(項目52)

項目51に記載の化合物であって、各rが0である化合物。

(項目53)

項目29に記載の化合物であって、少なくとも1つのX、Y、またはZがビニルスルホン基であるか、または式：

【化181】を有し、

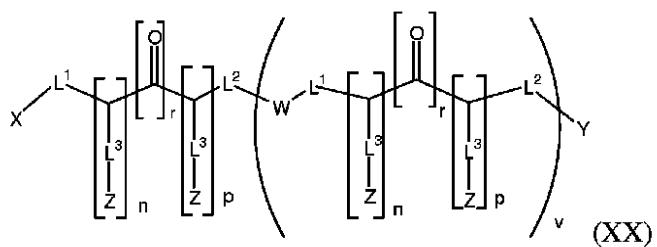
該式中、R¹⁰は電子求引基であり、R¹¹は必要に応じて置換されているアリールである

化合物。

(項目54)

項目29に記載の化合物であって、

前記マルチマーが直鎖状であり、以下の構造 X V I
【化 1 8 2】



を有し、

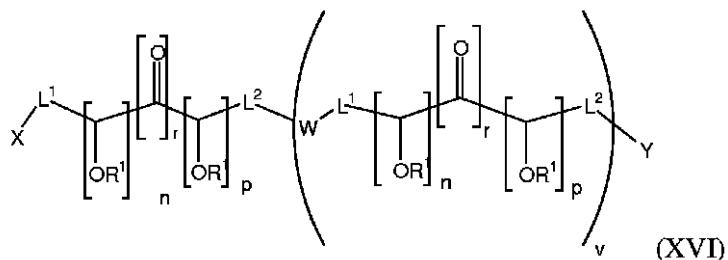
該構造中、vは2～約2000の整数である化合物。

(項目 5 5)

項目 5 4 に記載の化合物であって、

該化合物の各-L³-Z部分が-O R¹であり、以下の構造 X X I

【化 1 8 3】



を有し、

該構造中、

R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

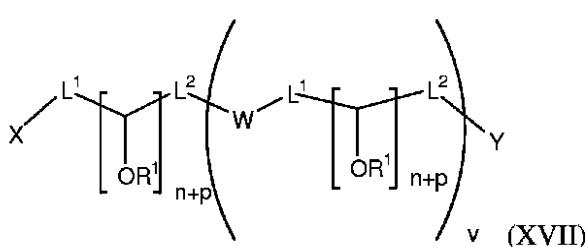
化合物。

(項目 5 6)

項目 5 5 に記載の化合物であって、

各rが0であり、以下の構造 X V I I

【化 1 8 4】



を有し、

該構造中、R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベン

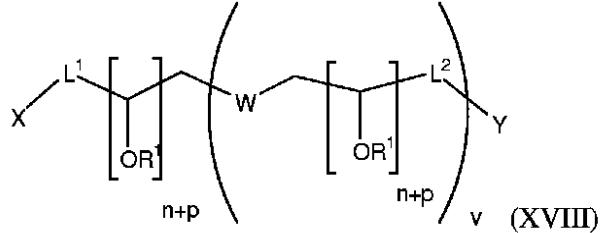
ジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

化合物。

(項目57)

項目56に記載の化合物であって、
以下の構造XVII

【化185】



を有し、

該構造中、R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

化合物。

(項目58)

項目57のいずれかに記載の化合物であって、
Wが、-S-、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択される

化合物。

(項目59)

項目57に記載の化合物であって、
Wが、-S-、-O-、-S(=O)-、-S(=O)₂、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択される

化合物。

(項目60)

項目57に記載の化合物であって、
Wが-O-である

化合物。

(項目61)

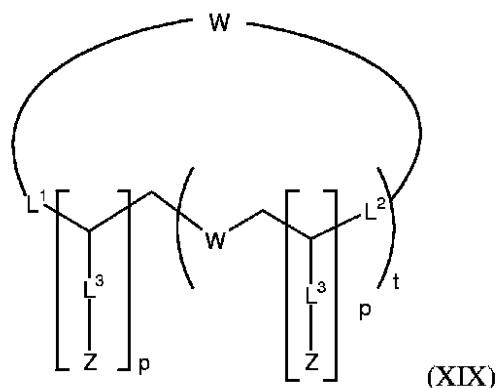
項目57に記載の化合物であって、
XおよびYが同じではない

化合物。

(項目62)

項目29に記載の化合物であって、
前記マルチマーが、構造式XIX

【化186】



を有する環式であり、

該式中、tは3～約2000の整数であり、

各nは、独立して、2～約12から選択され、

各pは、独立して、1～約12から選択される

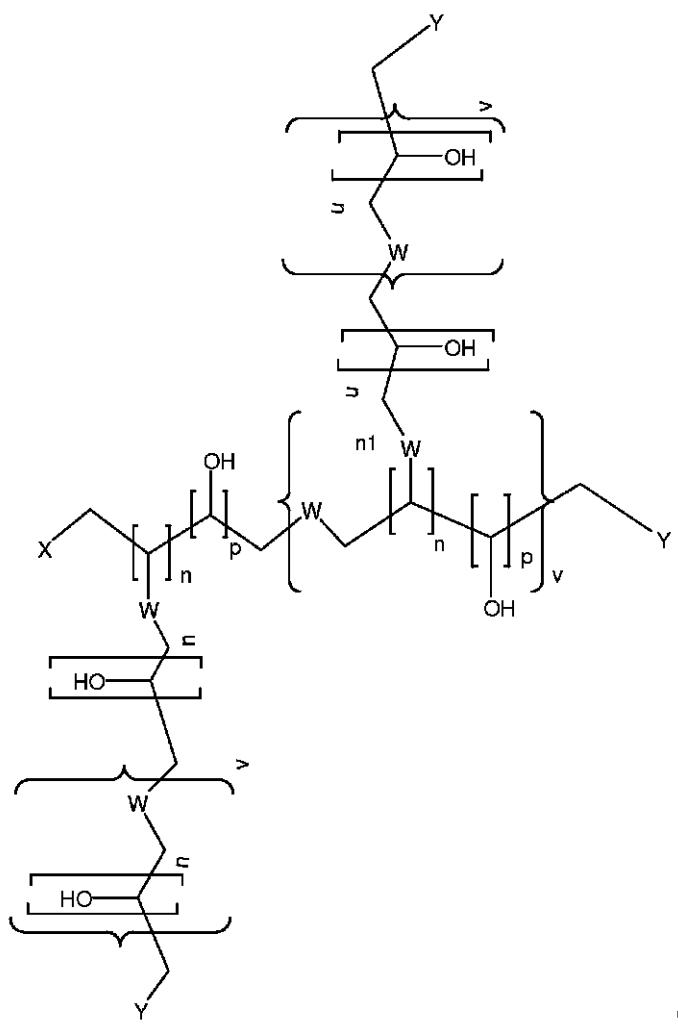
化合物。

(項目63)

項目29に記載の化合物であって、

前記マルチマーが、構造式XX：

【化187】



を有する分枝した大きい糖アルコール化合物であり、

該式中、各 n および p は、0 ~ 12 から独立して選択される整数であり、 $n + p$ は 2 ~ 12 の間にあり、

各 n は、1 ~ 12 から独立して選択される整数であり、

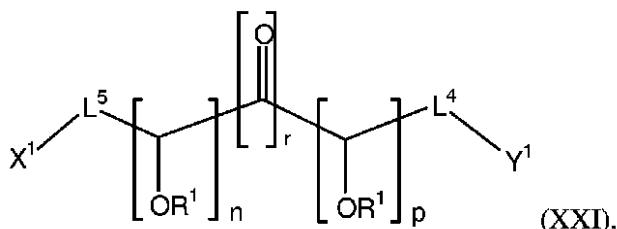
各 v は、0 ~ 2000 から独立して選択される整数である

化合物。

(項目 64)

化学構造式 XXI :

【化188】



を有する、単量体糖アルコールであって、

該式中、 n および p のそれぞれは、独立して、0 および 1 ~ 約 12 から選択される整数から選択され、 $n + p$ は 2 ~ 12 の間にあり、

r は 0 または 1 であり、

X^1 のそれぞれは、独立して、-OH、-J、-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-S-C(=O)-CH₃、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-CC(R⁵)-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、-C(=O)-NH-NH₂、フェノール基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミドから選択され、

Y^1 のそれぞれは、独立して、-S-S-tブチル、-SR⁷、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-SR⁸、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミドから選択され、

各 R^1 は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁ ~ C₈ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各 R^5 は、独立して、水素、C₁ ~ C₈ アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールから選択され、 R^5 における任意の環は必要に応じて置換されており、

各 R^7 は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

各 R^8 は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各 J は、独立して、C1、Br、およびIから選択され、

L^4 および L^5 は、独立して、結合、 $-CH_2-$ *、 $-C(=O)-NH-C_{1-8}$ アルキル-*、 $-CH_2-NH-C(=O)-C_{1-8}$ アルキル-*、 $-CH_2-C(=O)-NH-C_{1-8}$ アルキル-*から選択され、

* は、 X^1 または Y^1 と結合している L^4 および L^5 の部分を表す

単量体糖アルコール。

(項目65)

項目64に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

X^1 が $-C(=O)-OH$ であり、 r が 0 であり、 Y^1 が、独立して、 $-NH-R^7$ 、 $-NH-Fmoc$ 、 $-NH-Boc$ 、 $-S-S-R^8$ 、 $-S-S-R^7$ 、 $-S-S-tBu$ ル、 $-O-NH-Fmoc$ 、 $-O-N-(Boc)_2$ 、および $-O-N(-\text{フタルイミジル})$ から選択され、

各 R^8 が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および 2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各 R^7 が、独立して、トリチル、MMT、および DMT から選択され、

r が 1 である場合、 Y^1 は OR^1 であり、

各 R^1 が、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 C_{1-8} アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される

単量体糖アルコール化合物。

(項目66)

項目64に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

X^1 がホスホルアミダイトであり、

r が 0 である場合、 Y^1 は、独立して、 $-S-S-(C_{1-4}$ アルキル $) - OR^7$ 、 $S-S-R^8$ 、 $-NH-TFA$ 、 $-NH-R^7$ から選択され、

各 R^7 が、独立して、トリチル、MMT、および DMT から選択され、

各 R^8 が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および 2,4-ジニトロフェニルから選択される

単量体糖アルコール化合物。

(項目67)

項目64に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

X^1 および Y^1 が同じではない、

単量体糖アルコール化合物。

(項目68)

項目67に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

X^1 および Y^1 のうちの少なくとも 1 つが、 $-O-NH_2$ 、 $-S-S-R^8$ 、 $-NH-C(=O)-CH_2-CH_2-S-S-R^8$ 、必要に応じて置換されている N -ヒドロキシスクシンイミドエステル基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、マレイミド基からなる群から選択され、

各 R^8 が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および 2,4-ジニトロフェニルから選択される

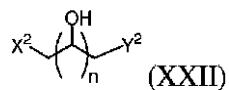
単量体糖アルコール化合物。

(項目69)

項目64に記載の単量体糖アルコール化合物であって、

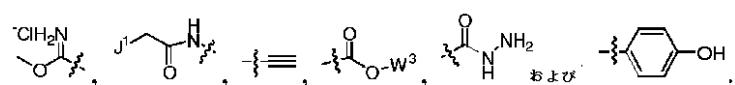
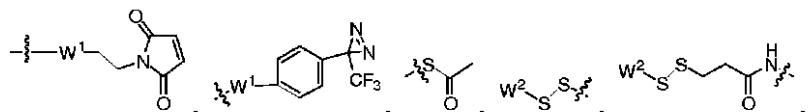
式 (XXII) の構造

【化189】

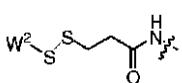
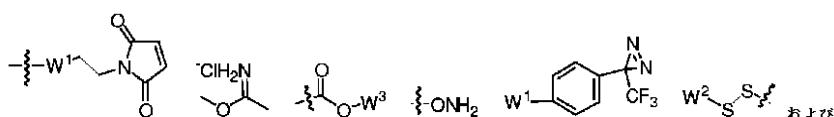
を有し、該式中、nは、約2～約8から選択される整数であり、X^2は、

【化190】

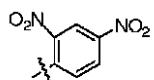
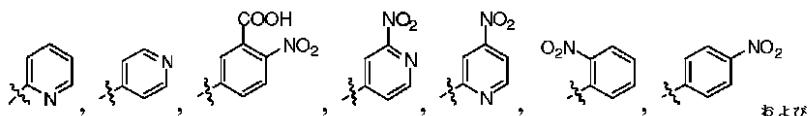
--OH , --OCH_3 , $\text{--OCH}_2\text{CH}_3$, --COOH , --ONH_2 , --J^1 , --N_3 , --CHO , --COCH_3 ,

からなる群から選択される化学基または光架橋基であり、Y^2は、

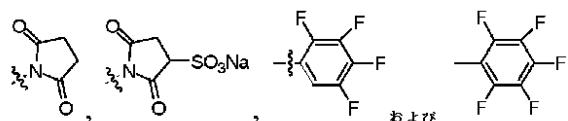
【化191】

からなる群から選択される化学基または光架橋基であり、W^1は、-C(=O)-NH-、および、-NH-C(=O)-からなる群から選択される独立したリンカーであり、J^1のそれぞれは、独立して、Cl、BrおよびIから選択され、W^2のそれぞれは、独立して、

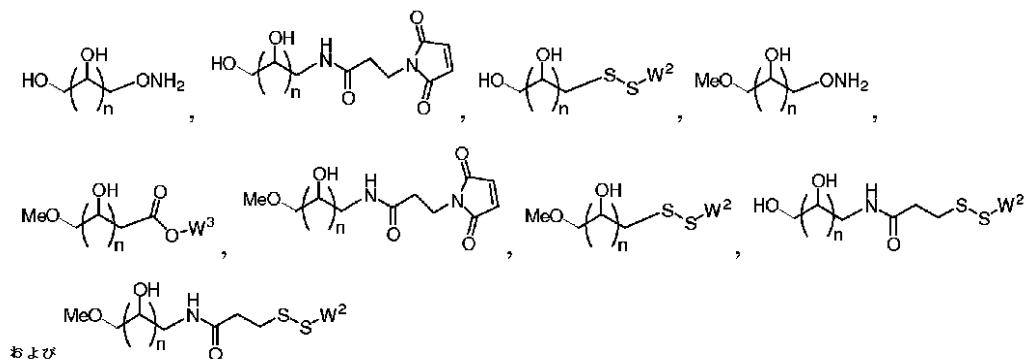
【化192】

からなる群から選択され、W^3のそれぞれは、独立して、

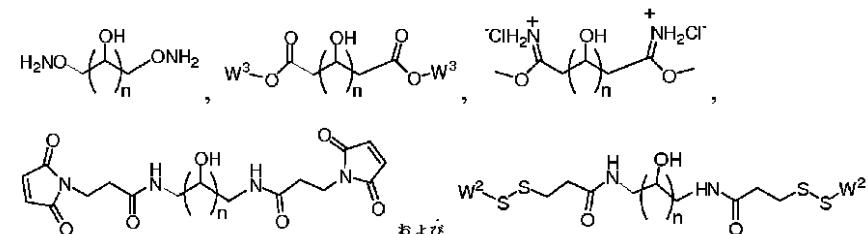
【化193】

からなる群から選択される単量体糖アルコール化合物。(項目70)

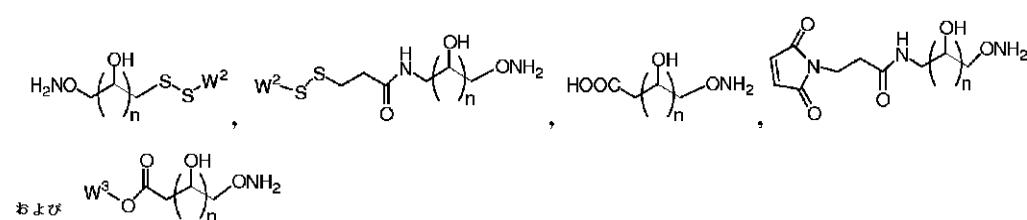
【化194】

からなる群から選択される化学式を有する、項目69に記載の化合物。(項目71)

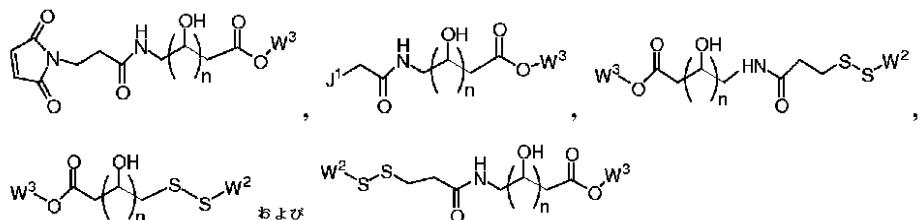
【化195】

からなる群から選択される化学式を有する、項目69に記載の化合物。(項目72)

【化196】

からなる群から選択される化学式を有する、項目69に記載の化合物。(項目73)

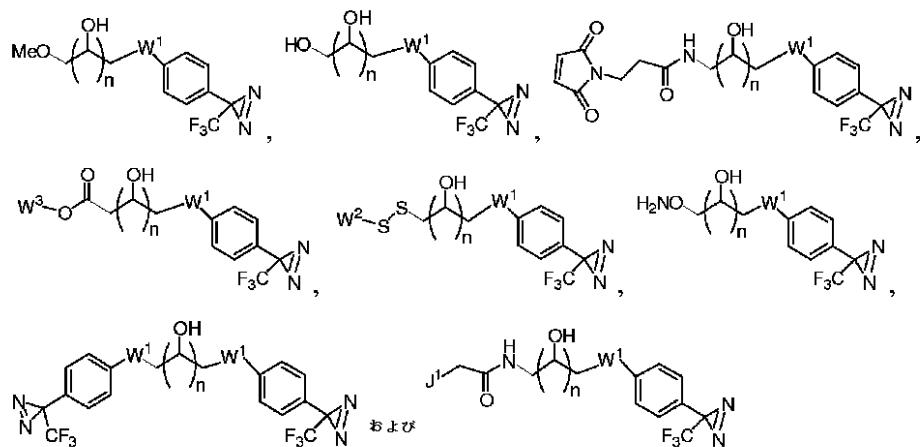
【化197】



からなる群から選択される化学式を有する、項目69に記載の化合物。

(項目74)

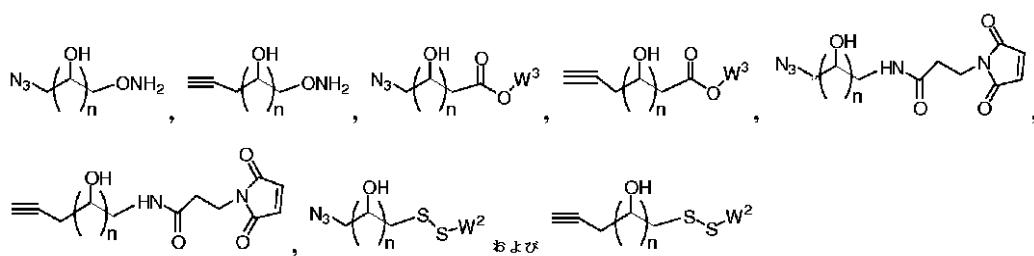
【化198】



からなる群から選択される化学式を有する、項目69に記載の化合物。

(項目75)

【化199】

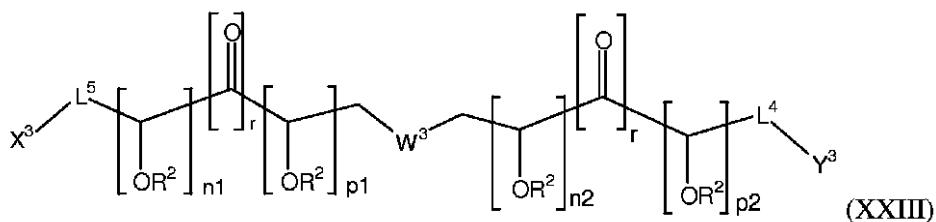


からなる群から選択される化学式を有する、項目69に記載の化合物。

(項目76)

化学構造式 X X I I I :

【化 2 0 0】



を有する二量体糖アルコールであって、

該式中、n₁、n₂、p₁、およびp₂のそれぞれは、独立して、0および1～約12から選択される整数から選択され、n₁+p₁は1～12の間にあり、n₂+p₂は2～12の間にあり、

rは0または1であり、

W³は、-S-、-O-、-NH-、-NC₁～C₆アルキル-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択され、

X³のそれぞれは、独立して、-OH、-J、-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-S-C(=O)-CH₃、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-CC-R⁵、-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、-C(=O)-NH-NH₂、フェノール基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、およびイミドエステル、マレイミド、ならびにホスホルアミダイトから選択され、

Y³のそれぞれは、独立して、-S-S-tブチル、-SR⁷、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、およびマレイミドからなる群から選択され、

各R⁶は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択され、

各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTからなる群から選択され、

各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルからなる群から選択され、

各Jは、独立して、C1、Br、およびIからなる群から選択され、

L⁴およびL⁵は、独立して、結合、-CH₂-*、-C(=O)-NH-C₁～₈アルキル-*、-CH₂-NH-C(=O)-C₁～₈アルキル-*、-CH₂-およびC(=O)-NH-C₁～₈アルキ尔-*からなる群から選択され、

*は、X³またはY³に結合しているL⁴およびL⁵の部分を表す

二量体糖アルコール。

(項目77)

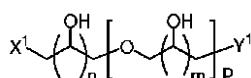
項目76に記載の二量体糖アルコール化合物であって、

W³が-S-、-O-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択される

二量体糖アルコール化合物。(項目78)項目76に記載の二量体糖アルコール化合物であって、 W^3 が-O-である二量体糖アルコール化合物。(項目79)項目76、77、または78のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、 X^3 が-C(=O)-OHであり、rが0であり、 Y^3 が、独立して、-NH-R⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-S-S-R⁸、-S-S-R⁷、-S-S-tブチル、-O-NH-Fmoc、-O-N-(Boc)₂、および-O-N(-フタルイミジル)からなる群から選択され、各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、各R⁷が、独立して、トリチル、MMT、およびDMTからなる群から選択され、rが1である場合、YがOR¹であり、R¹が、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される二量体糖アルコール化合物。(項目80)項目76、77、または78に記載の二量体糖アルコール化合物であって、 X^3 が、ホスホルアミダイトであり、rが0である場合、 Y^3 が、独立して、-S-S-(C₁~C₄アルキル)-OR⁷、S-S-R⁸、-NH-TFA、-NH-R⁷からなる群から選択され、各R⁷が、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択される二量体糖アルコール化合物。(項目81)項目76、77、または78のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、 X^3 および Y^3 が同じではない二量体糖アルコール化合物。(項目82)項目76、77、または78のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、 X^3 および Y^3 が、独立して、-O-NH₂、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、およびマレイミド基からなる群から選択され、各R⁸が、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルからなる群から選択される二量体糖アルコール化合物。(項目83)項目76、77、または78のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、 X^3 がアミノオキシ基であり、 Y^3 が、マレイミド基、スルフヒドリル基、ジスルフィド基、ハロアセチル基、アジド基、およびアルキン基からなる群から選択される二量体糖アルコール化合物。

(項目 8 4)

項目 7 6、7 7、または 7 8 のいずれかに記載の二量体糖アルコール化合物であって、
 X^3 が必要に応じて置換されている N - ヒドロキシスクシンイミドエステルであり、 Y^3
 が、マレイミド基、スルフヒドリル基、ジスルフィド基、ハロアセチル基、アジド基、お
 よびアルキン基からなる群から選択される
二量体糖アルコール化合物。

(項目 8 5)化学式【化 2 0 1】

を有する糖アルコール由来化合物であって、

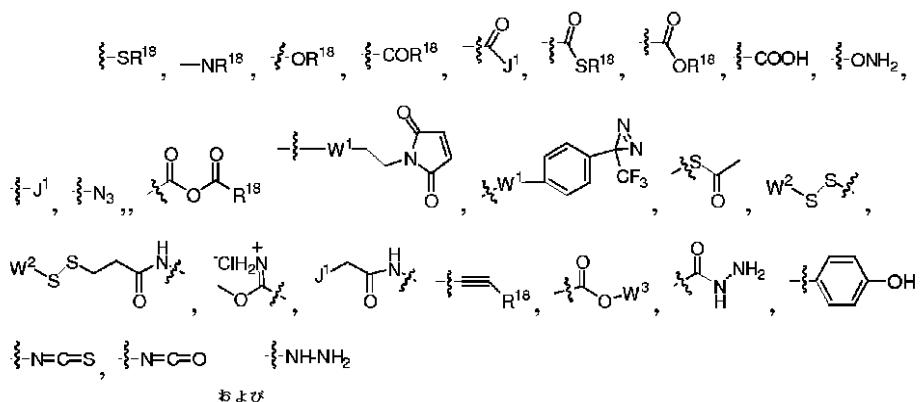
該式中、

n は、2 ~ 約 8 の整数であり、

m は、1 ~ 約 8 の整数であり、

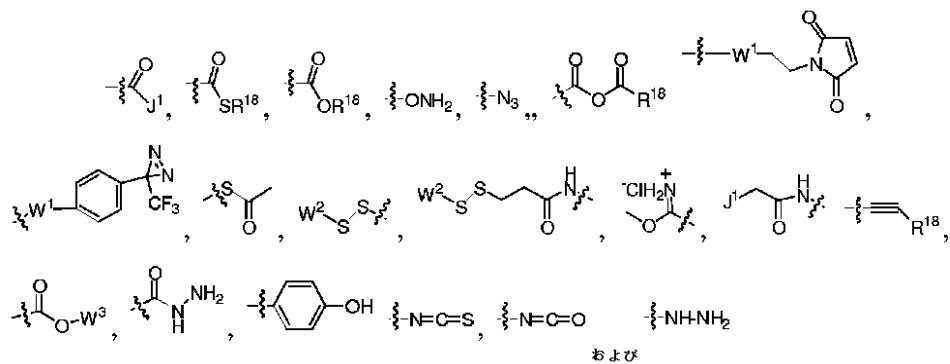
p は、1 ~ 約 2 0 0 0 の整数であり、

X^1 のそれぞれは、

【化 2 0 2】

からなる群から選択され、

各 Y^1 は、

【化 2 0 3】

からなる群から選択され、

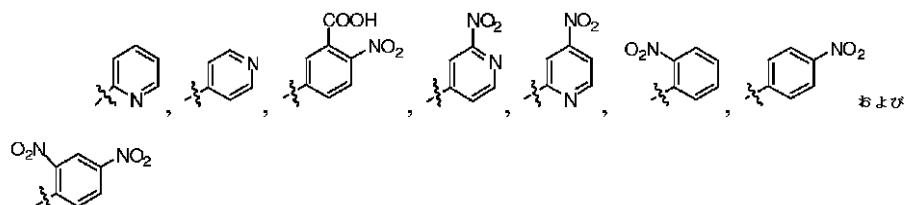
各 W^1 は、 - C (= O) - NH - および - NH - C (= O) - からなる群から選択され、

各 J^1 は、 Cl、 Br または I からなる群から選択され、

R^{1~8} は、水素、C_{1~8}アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルおよびアリールからなる群から選択され、R^{1~8}における任意の環は、必要に応じて置換されており、

各W²は、独立して、

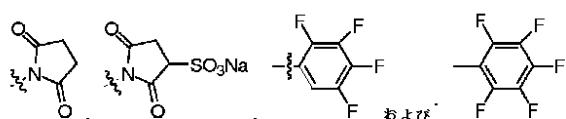
【化204】



からなる群から選択され、

W³のそれぞれは、独立して、

【化205】

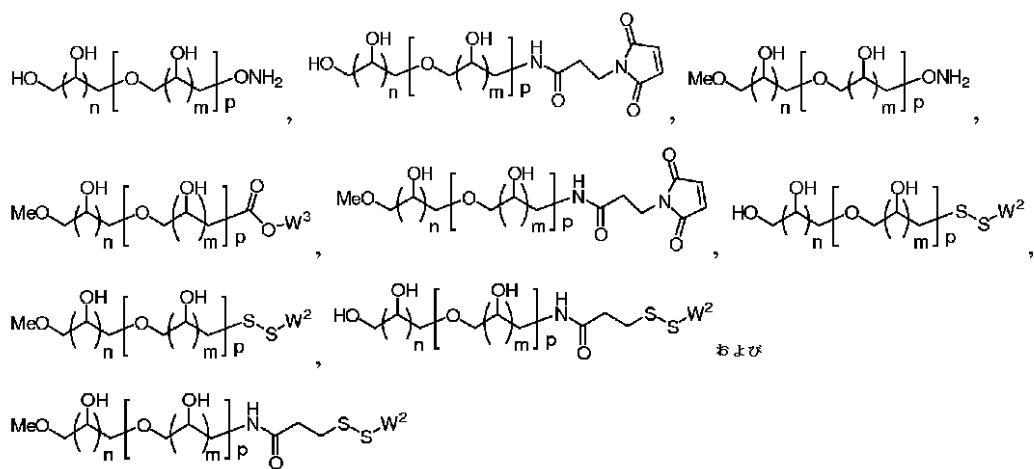


からなる群から選択される

糖アルコール由来化合物。

(項目86)

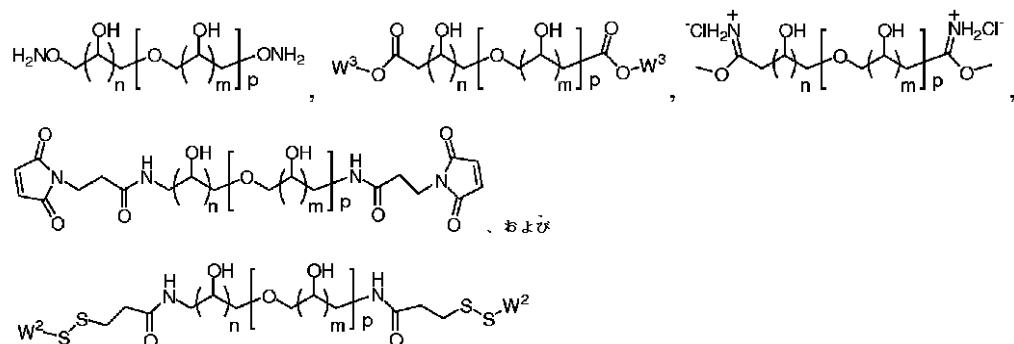
【化206】



からなる群から選択される化学式を有する、項目85に記載の化合物。

(項目87)

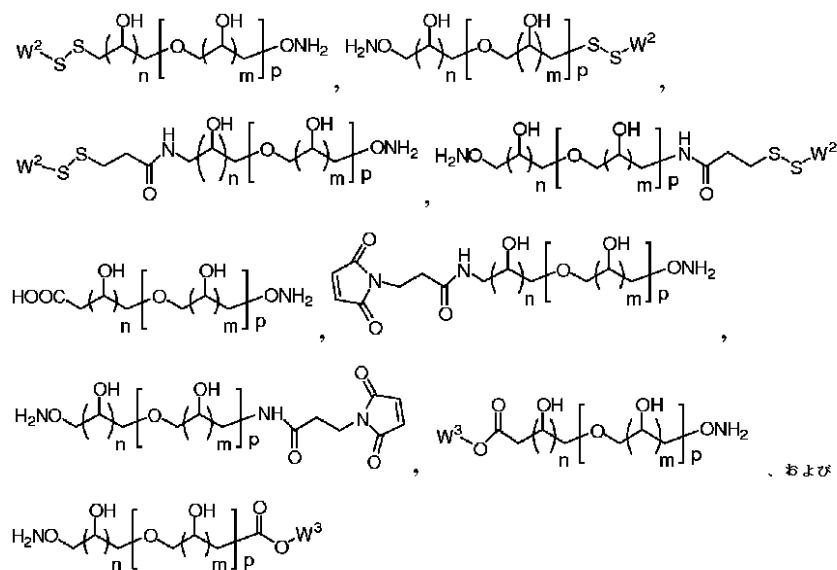
【化207】



からなる群から選択される化学式を有する、項目85に記載の化合物。

(項目88)

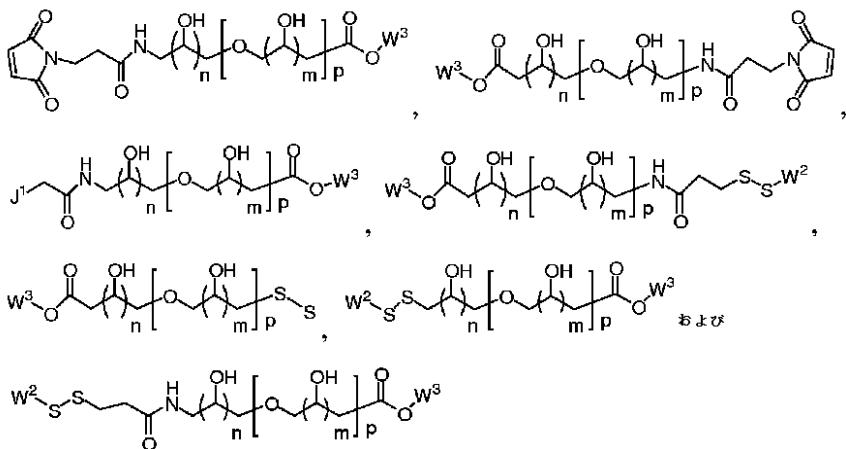
【化208】



からなる群から選択される化学式を有する、項目85に記載の化合物。

(項目89)

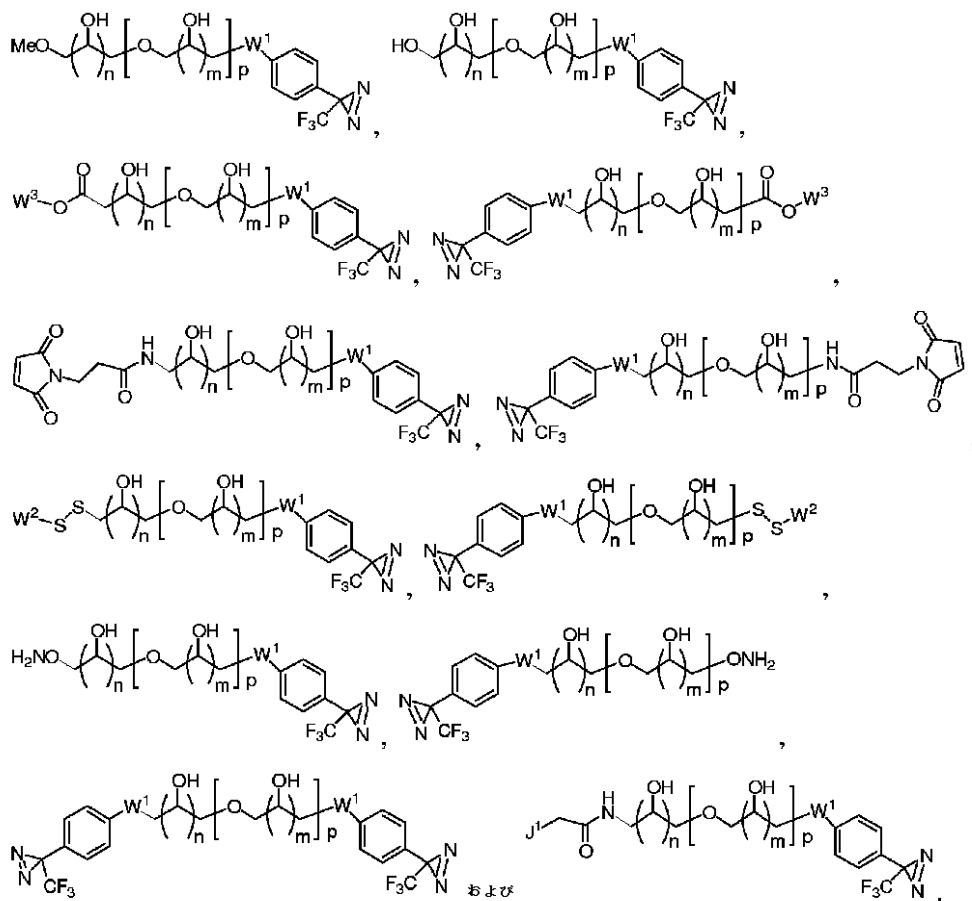
【化209】



からなる群から選択される化学式を有する、項目 8.5 に記載の化合物。

(項目 90)

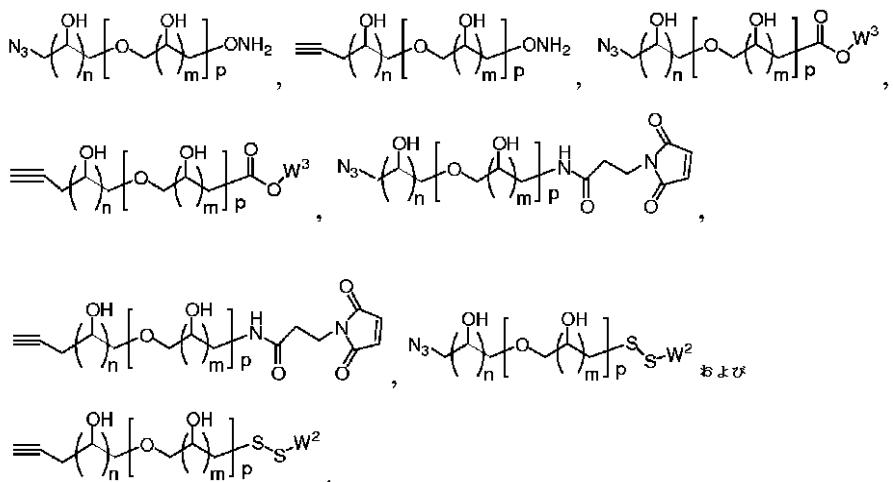
【化 2 1 0】



からなる群から選択される化学式を有する、項目 8.5 に記載の化合物。

(項目 9 1)

【化 2 1 1】



からなる群から選択される化学式を有する、項目85に記載の化合物。

(項目92)

項目85に記載の化合物であって、

pが1～約1000の整数である

化合物。

(項目93)

項目85に記載の糖アルコール由来化合物であって、

pが1～約500の整数である

糖アルコール由来化合物。

(項目94)

分子量が約5KDa～約500KDaであり、純度が約90%である、項目85に記載の化合物。

(項目95)

分子量が約10KDa～約100KDaであり、純度が約90%である、項目85に記載の化合物。

(項目96)

分子量が約10KDa～約60KDaであり、純度が約90%である、項目85に記載の化合物。

(項目97)

分子量が約5KDa～約500KDaである、項目85に記載の化合物。

(項目98)

分子量が約10KDa～約100KDaである、項目85に記載の化合物。

(項目99)

分子量が約10KDa～約60KDaである、項目85に記載の化合物。

(項目100)

純度が約90%である、項目85に記載の化合物。

(項目101)

純度が約95%である、項目85に記載の化合物。

(項目102)

純度が約97%である、項目85に記載の化合物。

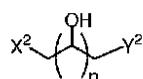
(項目103)

分子量が約10KDa～約60KDaの間であり、純度が約90%である、項目85に記載の化合物。

(項目104)

化学式

【化212】



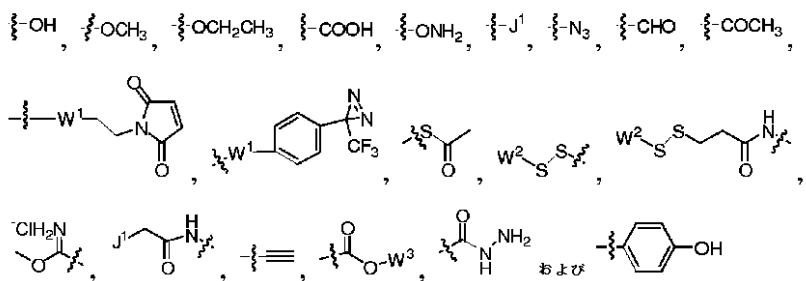
を有する糖アルコール由来化合物であって、

該式中、

nは、2～約8の整数であり、

X²は、

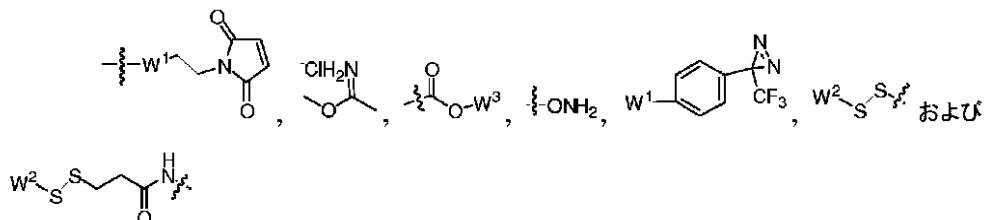
【化213】



からなる群から選択される化学基または光架橋基であり、

Y^2 は、

【化214】



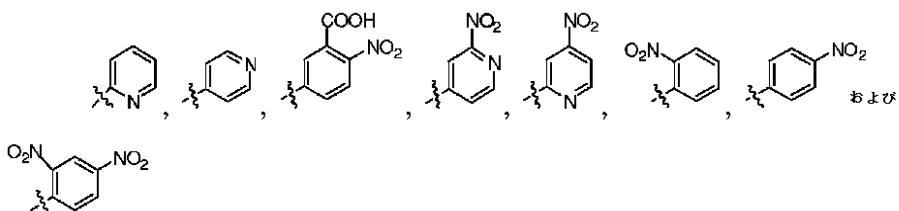
からなる群から選択される化学基または光架橋基であり、

W^1 は、 $\text{--C}(\text{=O})\text{--NH--}$ および $\text{--NH--C}(\text{=O})\text{--}$ からなる群から選択される、独立したリンカーであり、

各 J^1 は、独立して、 C1 、 Br および I から選択され、

各 W^2 は、独立して、

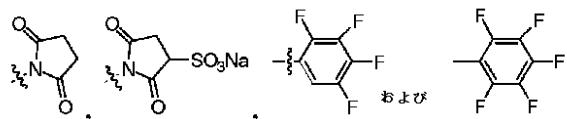
【化215】



からなる群から選択され、

各 W^3 は、独立して、

【化216】

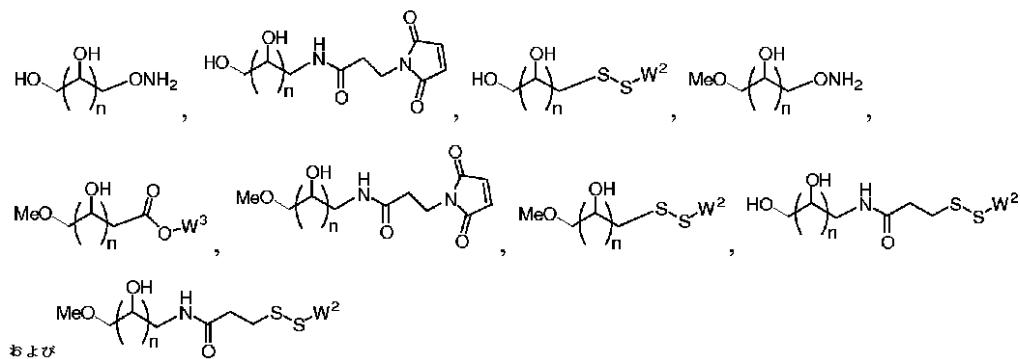


からなる群から選択される

糖アルコール由来化合物。

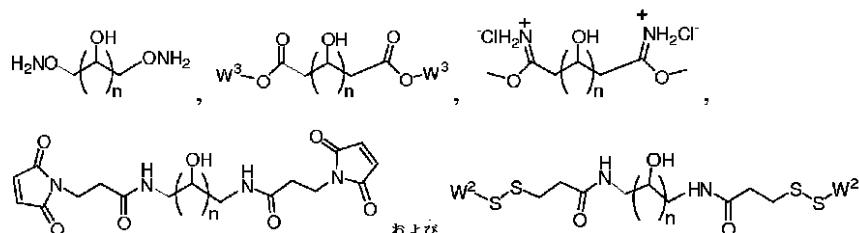
(項目105)

【化 2 1 7】

からなる群から選択される化学式を有する、項目 104 に記載の化合物。

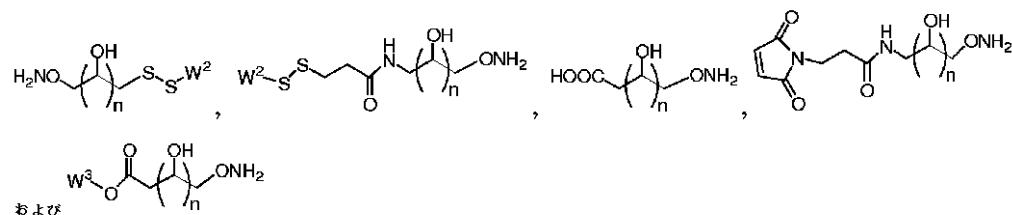
(項目 106)

【化 2 1 8】

からなる群から選択される化学式を有する、項目 104 に記載の化合物。

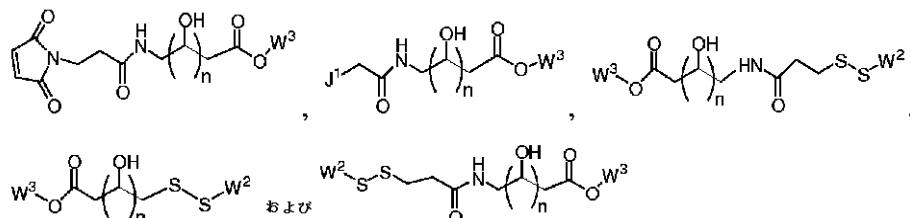
(項目 107)

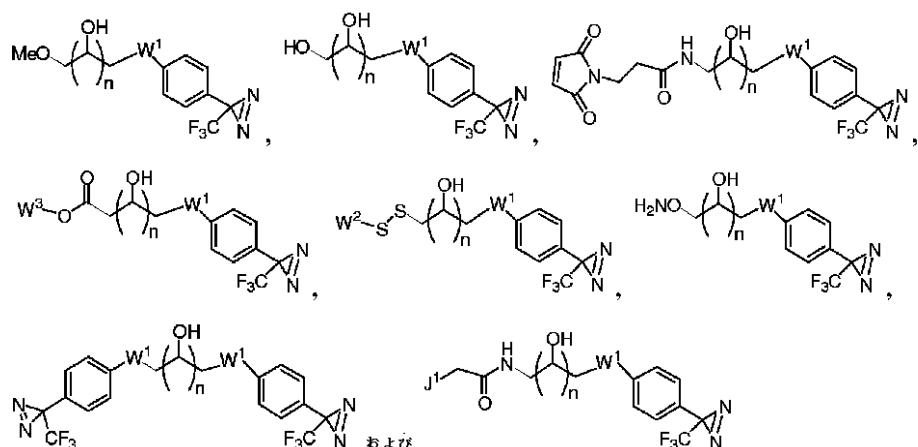
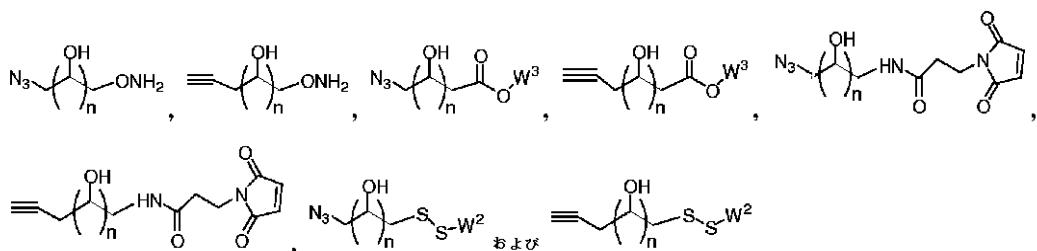
【化 2 1 9】

からなる群から選択される化学式を有する、項目 104 に記載の化合物。

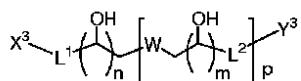
(項目 108)

【化 2 2 0】

からなる群から選択される化学式を有する、項目 104 に記載の化合物。

(項目 109)【化221】からなる群から選択される化学式を有する、項目104に記載の化合物。(項目110)【化222】からなる群から選択される化学式を有する、項目104に記載の化合物。(項目111)分子量が約5KDa～約500KDaである、項目104に記載の化合物。(項目112)分子量が約10KDa～約100KDaである、項目104に記載の化合物。(項目113)分子量が約10KDa～約60KDaである、項目104に記載の化合物。(項目114)純度が約90%である、項目104に記載の化合物。(項目115)純度が約95%である、項目104に記載の化合物。(項目116)純度が約97%である、項目104に記載の化合物。(項目117)分子量が約10KDa～約60KDaであり、純度が約90%である、項目104に記載の化合物。(項目118)化学式

【化 2 2 3】



を有する糖アルコール由来化合物であって、

該式中、

n は、2 ~ 約 8 から選択される整数であり、

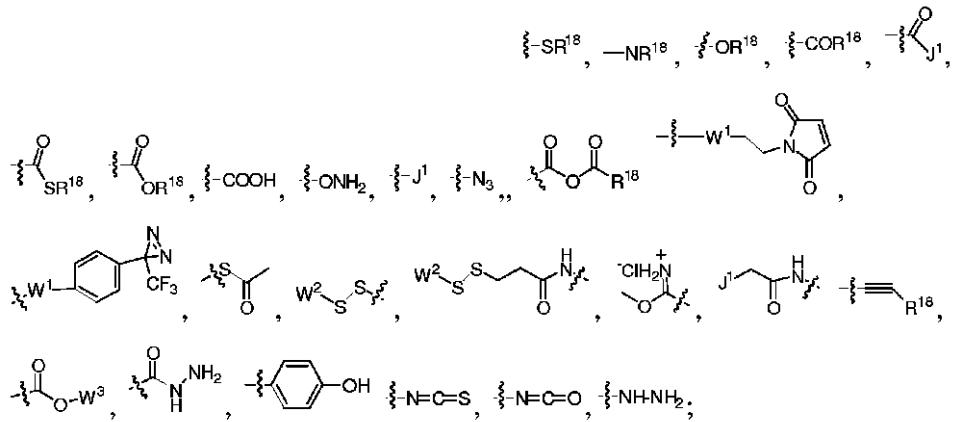
m は、1 ~ 約 8 から選択される整数であり、

p は、2～約2000から選択される整数であり、

各Wは、独立して、-S-、-NH-、-O-、-NC₁～C₆アルキル-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=O)₂O-、-P(=S)₂O-、-C(=O)O-および-P(=S)(=O)O-から選択され、

X^3 および Y^3 のそれぞれは、独立して、

【化 2 2 4】



ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、ベンゾフェノン、アリールジアゾニウム、ビニルスルホンおよびアリルスルホンからなる群から選択される化学基または光架橋基であり、

L^1 および L^2 は、独立して、結合、 $-CH_2-$ * から選択され、

「 * 」は、 X^3 または Y^3 に結合している L^1 および L^2 の部分を表し、

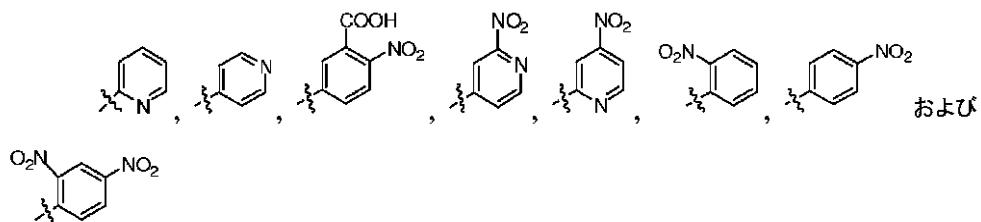
R^{1-8} は、水素、 C_{1-8} アルキル；アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールであり、 R^{1-8} における任意の環は、必要に応じて置換されており、

W^{-1} のそれぞれは、- C (= O) - NH - 、- NH - C (= O) - からなる群から選択される独立したリンカーであり、

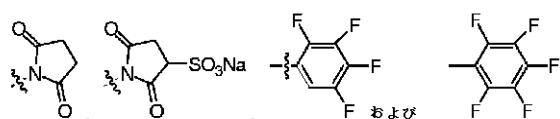
J⁻¹ のそれぞれは、独立して、C l、B r および I から選択され、

W^2 のそれぞれは、独立して、

【化225】

からなる群から選択され、 W^3 のそれぞれは、独立して、

【化226】

からなる群から選択される糖アルコール由来化合物。

(項目119)

項目118に記載の化合物であって、 p が、約2～約1000から選択される整数である化合物。

(項目120)

項目118に記載の化合物であって、 p が、1～約1000から選択される整数である化合物。

(項目121)

項目118に記載の糖アルコール由来化合物であって、 p が1～約500から選択される整数である糖アルコール由来化合物。

(項目122)

分子量が約5KDa～約500KDaである、項目118に記載の化合物。

(項目123)

分子量が約10KDa～約100KDaである、項目118に記載の化合物。

(項目124)

分子量が約10KDa～約60KDaである、項目104に記載の化合物。

(項目125)

純度が約90%である、項目118に記載の化合物。

(項目126)

純度が約95%である、項目118に記載の化合物。

(項目127)

純度が約97%である、項目118に記載の化合物。

(項目128)

分子量が約10KDa～約60KDaであり、純度が約90%である、項目118に記載の化合物。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

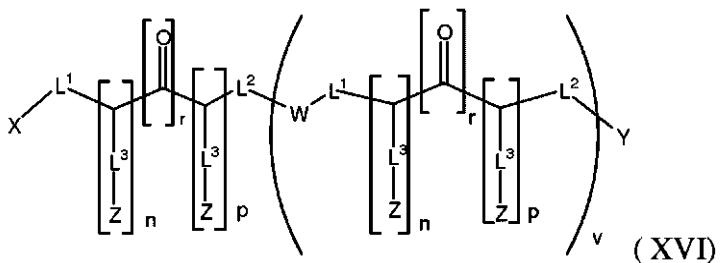
【補正対象項目名】 0 1 2 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

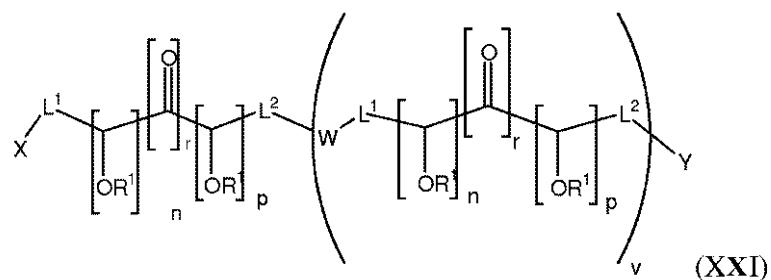
【0 1 2 1】

必要に応じて、上記化合物のマルチマーは直鎖状であつてよく、以下の構造 X V I
【化 4 4】



(式中、vは、2～約2000の整数である)を有する。より好ましくは、上記化合物の各-L³-Z部分は-OR¹であり、以下の構造 X X I

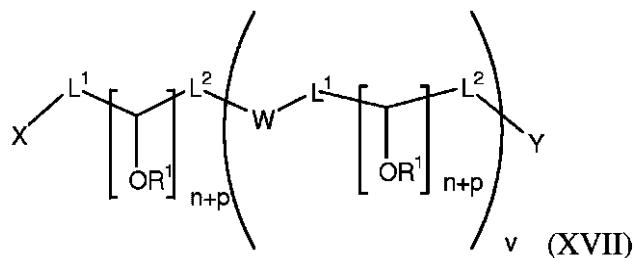
【化 4 5】



(式中、

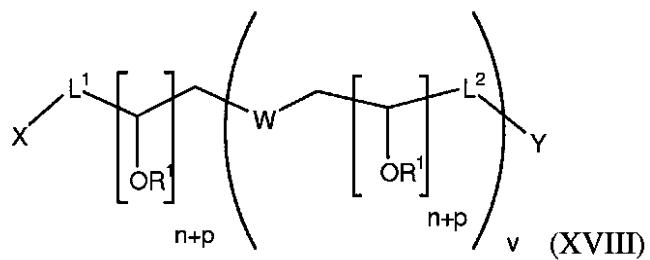
R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される)を有する。さらにより好ましくは、各rは0であり、マルチマーは、以下の構造 X V I I

【化 4 6】



(式中、R¹は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される)を有する。さらにより好ましくは、上記化合物は、以下の構造 X V I I I

【化47】



(式中、 R^1 は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 $C_1 \sim C_8$ アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される)を有する。さらにより好ましくは、Wは、-S-、-O-、-NH-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)_2-、-P(=S)_2O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択される。

必要に応じて、Wは、-S-、-O-、-S(=O)-、-S(=O)_2-、-P(=S)_2O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択されてもよい。好ましくは、Wは-O-である。必要に応じて、XおよびYは同じではない。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0126

【補正方法】削除

【補正の内容】

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0127

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0127】

必要に応じて、上記単量体糖アルコールはX¹をホスホルアミダイトとしてもよく、rが0である場合、Y¹は、独立して、-S-S-(C₁~C₄アルキル)-OR⁷、S-S-R⁸、-NH-TFA、-NH-R⁷から選択されるものとし、各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択される。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0136

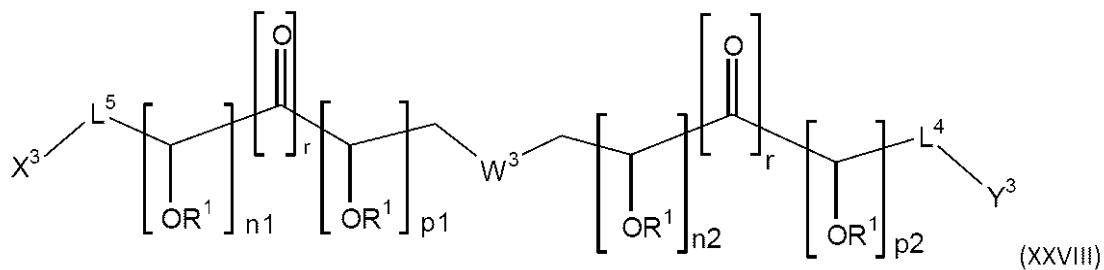
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0136】

本発明はまた、化学構造式XXVII：

【化62】



(式中、n₁、n₂、p₁、およびp₂のそれぞれは、独立して、0および1～約12から選択される整数から選択され、n₁+p₁は1～12の間にあり、n₂+p₂は2～12の間にあり、

rは0または1であり、

W³は、-S-、-O-、-NH-、-NC₁～C₆アルキル-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂、-P(=S)₂O-、および-P(=S)(=O)O-からなる群から選択され、

X³のそれぞれは、独立して、-OH、-J、-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-S-C(=O)-CH₃、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-C-C-R⁵、-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、-C(=O)-NH-NH₂、フェノール基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、およびイミドエステル、マレイミド、ならびにホスホルアミダイトから選択され、

Y³のそれぞれは、独立して、-S-S-tブチル、-SR⁷、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N(-フタルイミジル)、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、およびマレイミドからなる群から選択され、

各R⁶は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、およびテトラヒドロチオフランからなる群から選択され、

各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTからなる群から選択され、

各R⁸は、独立して、2-ビリジル、4-ビリジル、5-ニトロ-2-ビリジル、5-ニトロ-4-ビリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルからなる群から選択され、

各Jは、独立して、Cl、Br、およびIからなる群から選択され、

L⁴およびL⁵は、独立して、結合、-CH₂-*、-C(=O)-NH-C₁～₈アルキル-*、-CH₂-NH-C(=O)-C₁～₈アルキ尔-*、-CH₂-およびC(=O)-NH-C₁～₈アルキ尔-*からなる群から選択され、

*は、X³またはY³に結合しているL⁴およびL⁵の部分を表す)を有する、二量体糖アルコールを提供する。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0172

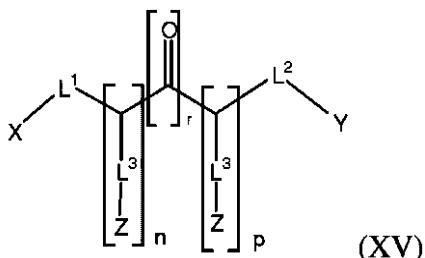
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0172】

本発明は、対象となる分子を標識、結合体化、および固定化するために使用することができる様々な官能基を有する新規のSA架橋試薬の集合を提供する。一態様では、本発明は一般的に、1つまたは複数の単量体糖アルコール単位B¹（改変されたSA単位）を含む、単量体の、直鎖状、分枝、または大環状のマルチマー糖アルコール部分に関する。前駆体化合物が2つ以上の単量体糖アルコール単位を含む場合、各単量体糖アルコール単位は、連結基W（式中、Wは、あるモノマー単位のXおよびY部分と、他の任意のモノマー単位のXおよびYとの間の反応により形成される）を介して、1つまたは別の単量体糖アルコール単位と結合している。各B¹は、化学構造式XV：

【化89】



（式中、各B¹について、独立して：

nおよびpのそれぞれは、独立して、0および約1～約12から選択される整数から選択され、n+pは、1～12の間であり、

rは0または1であり、

X、Y、およびZのそれぞれは、独立して、-OH、-J、-R⁵J、-C(=O)-J、-C(=O)-CH₂-J、-NH-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-OR⁶、-OR⁷、-O-メシリル、-O-トシリル、-NH-C(=O)-CH₂-O-メシリル、-NH-C(=O)-CH₂-O-トシリル、-SH、-S-S-tブチル、-SR⁷、-SR⁵、-S-S-R⁸、-S(=O)₂-J、-NH₂、-NHR⁵、-N(R⁵)R⁵、-NHR⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-C(=O)H、-C(=O)-R⁵、-C(=O)OH、-N=C=S、-N=C=O、-CC-R⁵、-N=N⁺=N⁻、-O-NH₂、-O-NH-Fmoc、-O-NH-Boc、-O-N-(Boc)₂、-O-N（-フタルイミジル）、-NH-NH₂、-C(=O)-NH-NH₂、-NH-C(=O)-NH-NH₂、-NH-C(=S)-NH-NH₂、-トルエンスルホニルヒドラジド、-R⁵-NH-C(=NH₂⁺)-NH₂、ベンゾフェノン、アリルジアゾニウム、ジアゾアルカン、ジアゾアセチル、アントラキノン、ジアジリン、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、ジカルボニル基、エポキシド、オキシラン、オルガノシラン、ホスホニウム基、エステル、無水物、カーボネート基、グリオキサール、-C(=NH²)-O-R⁵、ヒドロキシメチルホスフィン誘導体、エチルビニル、マレイミド、ビニルスルホン、アリルスルホン、チオエステル、シスプラチン誘導体、アジリシン、アクリロイル基のそれぞれ、各R⁵は、独立して、水素、C₁～C₈アルキル、アリシクリル、ヘテロアリシクリル、ベンジルまたはアリールから選択され、R⁵における任意の環は必要に応じて置換されており、

各R⁶は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁～C₈アルキルシリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルから選択され、

各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、

各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-

ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各Jは、独立して、C1、BrおよびIから選択される。

L¹、L²、およびL³のそれぞれは、独立して、結合または-R⁹-V-R²-^{*}である。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

一部の好ましい実施形態では、X¹は-C(=O)-OHであり、rは0であり、Y¹は、独立して、-NH-R⁷、-NH-Fmoc、-NH-Boc、-S-S-R⁸、-S-S-R⁷、-S-S-tブチル、-O-NH-Fmoc、-O-N-(Boc)₂、および-O-N(-フタルイミジル)から選択され、各R⁸は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、各R⁷は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、rが1である場合、Y¹はOR¹(式中、各R¹は、独立して、水素、C₁~C₈アルキル、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、C₁~C₈アルキルシリル、環式オルトエステル、アクチニド、アセテート、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルからなる群から選択される)である。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0210

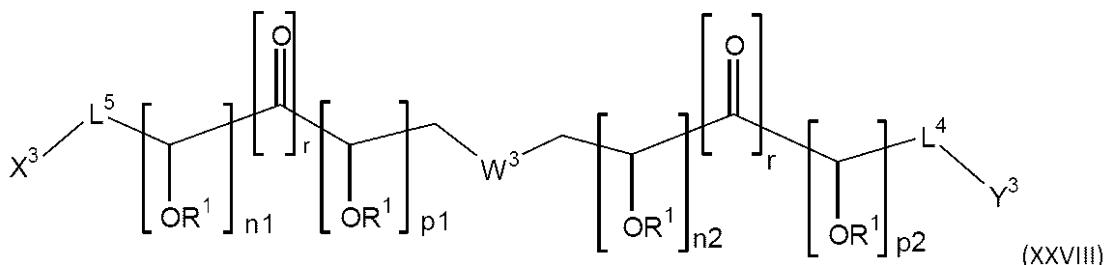
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0210】

一様では、本発明は、化学構造式XXVIII:

【化104】



を有する二量体糖アルコールを提供する。

式中、n₁、n₂、p₁、およびp₂のそれぞれは、独立して、0および1~約12から選択される整数から選択され、n₁+p₂は1~12の間にあり、n₂+p₂は2~12の間にあり、

rは0または1であり、

W³は、-S-、-O-、-NH-、-NC₁~C₆アルキル-、-C(=O)NH-、-NHCO(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-P(=S)₂O-、または-P(=S)(=O)O-から選択され、

X³のそれぞれは、独立して、-OH、-J、-C(=O)-CH₂-J、-OR⁵、-S-S-R⁸、-NH-C(=O)-CH₂CH₂-S-S-R⁸、-S-C(=O)-

CH_3 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}\text{C}-\text{R}^5$ 、 $-\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-$ 、 $-\text{O}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-\text{Fmoc}$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-\text{Boc}$ 、 $-\text{O}-\text{N}-(\text{Boc})_2$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{フタルイミジル})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{NH}_2$ 、フェノール基、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、ジエン、ジエノフィル、1,3-双極子、親双極子、アルケン、ケテン、オレフィン、アリル型水素を有するアルケン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミド、ホスホルアミダイトから選択され、

Y^3 のそれぞれは、独立して、 $-\text{S}-\text{S}-\text{t}\text{Bu}$ 、 $-\text{SR}^7$ 、 $-\text{S}-\text{S}-\text{R}^8$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{R}^8$ 、 $-\text{NHR}^7$ 、 $-\text{NH}-\text{Fmoc}$ 、 $-\text{NH}-\text{Boc}$ 、 $-\text{O}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-\text{Fmoc}$ 、 $-\text{O}-\text{NH}-\text{Boc}$ 、 $-\text{O}-\text{N}-(\text{Boc})_2$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{フタルイミジル})$ 、必要に応じて置換されているトリフルオロメチルフェニルジアジリン、必要に応じて置換されているN-ヒドロキシスクシンイミドエステル、イミドエステル、マレイミドから選択され、

各 R^6 は、独立して、ベンゾイル、アセチル、ベンジル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ アルキルシリル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチオフラニルから選択され、

各 R^7 は、独立して、トリチル、MMT、およびDMTから選択され、各 R^8 は、独立して、2-ピリジル、4-ピリジル、5-ニトロ-2-ピリジル、5-ニトロ-4-ピリジル、2-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、3-カルボキシ-4-ニトロフェニル、および2,4-ジニトロフェニルから選択され、

各 J は、独立して、Cl、Br、およびIから選択され、

L^4 および L^5 は、独立して、結合、 $-\text{CH}_2-$ *、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 8$ アルキル-*、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_1 \sim 8$ アルキ尔-*、 $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim 8$ アルキ尔-*から選択され、

*は、X³またはY³に結合している L^4 および L^5 の部分を表す。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0279

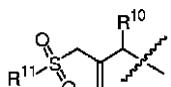
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0279】

一部の実施形態では、XまたはYは、式

【化132】



(式中、 R^{11} は、必要に応じて置換されているアリールであり、 R^{10} は電子求引基(例えば、カルボニル)、 $-, -$ 不飽和二重結合、またはスルホン酸として脱離を受けやすい、 $, -$ スルホニル基である)を有するコンジュゲーション部分である。この化合物を使用することによって、以下の2つのステップを介して、部位特異的な方式により、ジスルフィド結合を有する任意のタンパク質または抗体を標識することができる:(i)温和にジスルフィドを還元することによって、遊離チオールを生じさせるステップ、および(ii)逐次的な相互作用的ビス-アルキル化による両チオールのコンジュゲーションによって、3つの炭素橋を生成し、これにSA分子を共有結合により結合するステップ(Shaunak S.ら、Nat. Chem. Bio. 2006年、312~313頁; Balan S.ら、Bioconjugate Chem. 2007年、18卷、61~76頁; Broccolini, S.ら、Nat. Protocols. 200

6年、1巻、2241～2252頁)。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0359

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0359】

化合物p3-4j：水中のK₂CO₃溶液(約1M)を化合物I5-bbを含有するフラスコに加える。上記化合物が完全に溶解していない場合、少量のMeOHを加えることができる。反応の進行をTLCでモニターする(PMAによる炭化)。反応は通常1時間以内で終わり、化合物p3-4jが得られる。これを、ワークアップおよび精製なしに次の反応に直接使用する。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0360

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0360】

化合物p3-4f：トリフルオロメチル安息香酸のNHSエステルの反応混合物を濾過し、化合物p3-4jを含有するK₂CO₃溶液(約1:1のモル比)に直接加える。溶液のpHをチェックする。この反応についての最適なpHは、pH8.0～9.0の間である。反応の進行をTLCまたはHPLCでモニターする。アミドカップリングは通常1～4時間以内で完了する。反応後、溶液をC18カラムに通すことによって、脱塩するか(十分に純粋な場合)、または水/アセトニトリル勾配系を使用する分取HPLC精製に直接かける。収集した画分を合わせ、凍結乾燥させることによって、生成物を得る。この粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィーで精製することもできる(普通は90%よりも上の収率、HPLCが利用された場合、その回収率はより低い)。生成物の本質(integrity)を質量分析法でチェックし、その構造を¹H NMRで確認する。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0362

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0362】

化合物p3-4b：化合物p3-4bを、化合物p3-4fと同様のプロトコルに従い調製する。最初に、トリフルオロメチル安息香酸と同様のプロトコルに従いNHSエステルを合成する。DCM中の3-マレイミドプロピオン酸(化合物I4-baに対して1.1当量)、N,N'-ジシクロヘキシカルボジイミド(DCC、1.1当量)、およびN-ヒドロキシスクシンイミド(1.1当量)をフラスコに加える。反応のスケールが数グラムより上である場合、氷/水を使用することができる。反応物を数時間攪拌後、白色の固体が沈殿する。濾過後、有機溶媒を低圧下で蒸発させることによって、油を得る。化合物p3-4fと同じプロトコルに従い、この油を、p3-4jを含有するK₂CO₃溶液に直接加える。生成物をHPLCまたはシリカゲルクロマトグラフィーで精製する(普通、90%よりも上の収率、HPLCを利用した場合、その回収率はより低い)。生成物の本質を質量分析法でチェックし、その構造を¹H NMRで確認する。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0364

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0364】

ジチオジピリジンプロピオン酸：N₂でバージしたメタノール中2,2-ジチオジピリジン（約1M溶液）を、攪拌棒を備えたオープン乾燥させた三口フラスコに、N₂下、室温で加える。この混合物に3-メルカプトプロピオン酸を滴下添加する。溶液は黄色になり、それを2~4時間攪拌する。溶媒を真空中で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって、所望の生成物を得る（普通、定量的収率）。生成物の本質を質量分析法でチェックし、その構造を¹H NMRで確認する。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0365

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0365】

ジチオピリジンプロピオン酸のNHSエステル：トリフルオロメチル安息香酸と同様のプロトコルに従い、およびジクロロメタンを溶媒として使用して、NHSエステルを合成する。反応の進行をHPLCまたはTLCでモニターする。反応後、固体の沈殿物を濾過し、溶媒を真空中で除去する。残渣油を次の反応に直接使用する。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0371

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0371】

化合物I5-a a：メタノール溶液中の2%ヨウ素を使用して、I2-aからI8-aへの変換について記載されているように、化合物I5-a aを調製する。粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製するか、または十分に純粋な場合(>90%)には次の反応に直接使用することができる。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0372

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0372】

化合物p3-4a：化合物I5-a a（約50mg）を10mL反応バイアルに加え、続いてMeOH溶液中1%NaOHを加える。この反応混合物を室温で攪拌し、反応の進行をTLCでチェックする（UVおよびPMA炭化）。完了後、MeOHを真空中で除去する。DCMを残渣固体に加える。数分間混合後、DCM層を真空中で乾燥させることによって、生成物を得る。DCM層がいくらかの安息香酸を含有した場合、残渣を再び水に溶解し、希HClを使用してpH2~3に酸性化する。水溶液をDCMで抽出することによって、残留する安息香酸を除去する。希NaOHを使用して水溶液をpH8~10に調

節する。水溶液を D C M で 3 回抽出する。D C M 層を合わせ、乾燥させることによって、生成物を得る。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を ¹ H - N M R で確認する。

【手続補正 2 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 7 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 7 7】

化合物 p 6 - 4 a a : フタルイミド保護基および B z 基を除去し、実施例 9 に記載のプロトコルに従い生成物を精製することによって、化合物 p 6 - 4 a a を得る。

【手続補正 2 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 8 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 8 0】

化合物 I 9 - b b : 実施例 6 のモノアジド化合物 3 7 - b について記載されているものと同じプロトコルに従い、ジアジド化合物 I 9 - b b を保護されたジ - ヒドロキシルマンニトール (I 8 - b) から変換する。この化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を ¹ H - N M R で確認する。純度を、炭化 (P M A) を用いて T L C でチェックする。

【手続補正 2 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 8 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 8 1】

化合物 I 9 - b c : 実施例 6 のモノアミン化合物 3 8 - b について記載されているものと同じプロトコルに従い、ジアミン化合物 I 9 - b c をジアジド化合物 I 9 - b b から変換する。この化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を ¹ H - N M R で確認する。純度を、炭化 (P M A) を用いて T L C でチェックする。

【手続補正 2 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 8 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 8 2】

化合物 p 6 - 4 j : 実施例 6 の I 5 - b b からの化合物 p 3 - 4 j について記載されているものと同じプロトコルに従い、ジアミン化合物 I 9 - b c のアセテート基の脱保護を実施する。脱保護完了後、この混合物を直接使用して次のステップを実行する。

【手続補正 2 5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0383

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0383】

化合物 p 6 - 4 b b : 実施例 7 の单官能性マレイミド化合物 p 3 - 4 b について記載されているものと同じプロトコルに従い、ホモ二官能性マレイミド化合物 p 6 - 4 b b を p 6 - 4 j から合成する。この化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を ¹H - NMR で確認する。純度を TLC または HPLC でチェックする。

【手続補正 26】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0385

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0385】

化合物 p 6 - 4 f f : 実施例 6 の单官能性マレイミド化合物 p 3 - 4 f について記載されているものと同じプロトコルに従い、ホモ二官能性マレイミド化合物 p 6 - 4 f f を p 6 - 4 j から合成する。この化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を ¹H - NMR で確認する。純度を TLC または HPLC でチェックする。

【手続補正 27】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0387

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0387】

化合物 p 6 - 4 e e : 実施例 8 の单官能性マレイミド化合物 p 3 - 4 e について記載されているものと同じプロトコルに従い、ホモ二官能性マレイミド化合物 p 6 - 4 e e を p 6 - 4 j から合成する。この化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を ¹H - NMR で確認する。純度を TLC または HPLC でチェックする。

【手続補正 28】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0393

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0393】

化合物 I 6 - d a : 実施例 6 の化合物 I 37 - b について記載されているものと同じプロトコルに従い、I 5 - d a 中の一級OH基をアジドに変換する。その化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を ¹H - NMR で確認する。純度を、炭化 (PMA) を用いて TLC でチェックする。

【手続補正 29】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0394

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0394】

化合物I6-db：実施例6の化合物I38-bについて記載されているものと同じプロトコルに従い、I6-da中のアジド基をアミンに還元する。その化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を¹H-NMRで確認する。純度を、炭化(PMA)を用いてTLCでチェックする。

【手続補正30】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0395

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0395】

化合物p1-2aj：文献の手順に従い、アセトニド(イソプロピリデンケタール)保護基およびBocを同時に脱保護する(Leblanc, Y.ら, J. Org. Chem. 1986年、51巻、789頁)。トリフルオロ酢酸(0.2M)を、0で、化合物I6-dbの4:1THF／水中搅拌溶液に加える。生成した溶液を室温まで温め、終夜放置する。濃水酸化アンモニウムの添加により反応物を中和し、減圧下でTHFを除去することによって、生成物を得る。

【手続補正31】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0396

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0396】

化合物p1-2ab：実施例7の化合物p3-4bについて記載されているものと同じプロトコルに従い、p1-2ajのアミン基を3-マレイミドプロピオン酸のNHSエステルにカップリングする。その化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を¹H-NMRで確認する。純度を、TLCまたはHPLCでチェックする。

【手続補正32】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0400

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0400】

化合物I5-bbおよびI5-bc：実施例11の化合物I4-dbについて記載されているものと同じプロトコルに従い、I5-bのOH基をBOC保護したアミノオキシに変換する。その化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を¹H-NMRで確認する。純度を、TLCまたはHPLCでチェックする。

【手続補正33】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0401

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0401】

化合物p1-4aj：実施例6の化合物p3-4jについて記載されているプロトコルに従い、I5-bcのアセテートをK₂CO₃溶液中で脱保護する。脱保護後、溶液を中和し、DCMで抽出する。DCM層を真空中で蒸発させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製することによって、化合物o1-aを得る。化合物p1-2ajについて記載されているプロトコルに従いo1-aのBocを脱保護する。溶媒の蒸発後、純粋な生成物を得る。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を¹H-NMRで確認する。純度を、TLCまたはHPLCでチェックする。

【手続補正34】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0413

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0413】

化合物I21-a：ダイマー-I17-8からの化合物I17-aについて記載されているものと同じプロトコルに従いテトラマーを調製する。その化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を¹H-NMRで確認する。純度を、TLCまたはHPLCでチェックする。

【手続補正35】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0415

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0415】

化合物I3-e：I8-dからの化合物I5-d（実施例5）について記載されているものと同じプロトコルに従い調製したI2-bのベンジル化により化合物I3-eを調製する。その化合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製する。生成物の本質を質量スペクトルでチェックし、その構造を¹H-NMRで確認する。純度を、TLCまたはHPLCでチェックする。

【手続補正36】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0416

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0416】

化合物p3-4a-128：I17-aと同様のプロトコルに従いダイマー-I17-4aを調製する。I3-eをトリフルオロメタンスルホン酸無水物と最初に反応させることによってトリフレートを形成する。他の良好な脱離基、例えば、メシレートもここで使用することができる。次に、塩基、例えば、NaH、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、またはカリウムtert-ブトキシドの存在下、THFの存在下で、トリフレートを別のI3-eと反応させる。幾つかの場合では、DMFを使用することもできる。カップリング後、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、HPLCおよび質量スペ

クトルで分析する。MeOH中1%I₂を使用して、I3-aと同じプロトコルに従い、ダイマーI17-4のTBDM斯基のうちの1つを脱保護する。生成したダイマーを、トリフルオロメタンスルホン酸無水物で活性化し、塩基の存在下で、別のダイマーと反応させることによって、テトラマーI17-4bを形成する。TBDM斯基のうちの1つをヨウ素脱保護した後、生成した材料が、自己カップリングおよびヨウ素脱保護のサイクルを5回繰り返すことによって、128のSA单位を有する、1つの部位が保護された(mono-protected)糖アルコール(I3-eb)を得る。実施例11のI4-dbに記載されているものと同じプロトコルに従い、I3-ebの一級OHをアミノオキシに変換する。最終生成物を最初に脱ベンジル化し、次いでヨウ素を使用してTBDM斯基を除去し、最後に、本特許において先に記述された手順に従いTFAがBocを除去する。最終結果は、アミノオキシが20KDaのSA化合物全体にわたって誘導体化され、該アミノオキシを介するコンジュゲーションが利用可能となる。