(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7692359号
(P7692359)

(45)発行日　令和7年6月13日(2025.6.13)

(24)登録日　令和7年6月5日(2025.6.5)

(51)国際特許分類

Ｃ０８Ｂ　37/04　(2006.01)	Ｃ０８Ｂ	37/04
Ａ６１Ｌ　27/20　(2006.01)	Ａ６１Ｌ	27/20
Ａ６１Ｌ　15/28　(2006.01)	Ａ６１Ｌ	15/28
Ａ６１Ｋ　47/36　(2006.01)	Ａ６１Ｋ	47/36
Ａ６１Ｐ　3/10　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	3/10

ＦＩ

請求項の数　5　（全124頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-548963(P2021-548963)
(86)(22)出願日　令和2年9月24日(2020.9.24)
(86)国際出願番号　PCT/JP2020/035932
(87)国際公開番号　WO2021/060336
(87)国際公開日　令和3年4月1日(2021.4.1)
審査請求日　令和5年9月8日(2023.9.8)
(31)優先権主張番号　特願2019-173882(P2019-173882)
(32)優先日　令和1年9月25日(2019.9.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(73)特許権者　000181147
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷１丁目７番地
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100149010
弁理士　星川 亮
(72)発明者　古迫 正司
東京都新宿区四谷一丁目７番地 持田製薬株式会社内
(72)発明者　鳴海 智裕
東京都新宿区四谷一丁目７番地 持田製薬株式会社内
(72)発明者　佐藤 勉
東京都新宿区四谷一丁目７番地 持田製
最終頁に続く

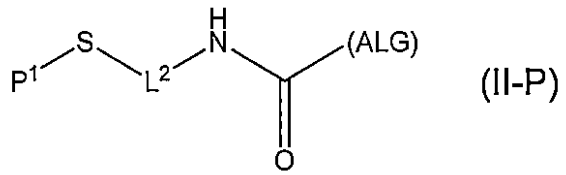
(54)【発明の名称】　新規な架橋アルギン酸構造体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記式（ＩＩ－Ｐ）：

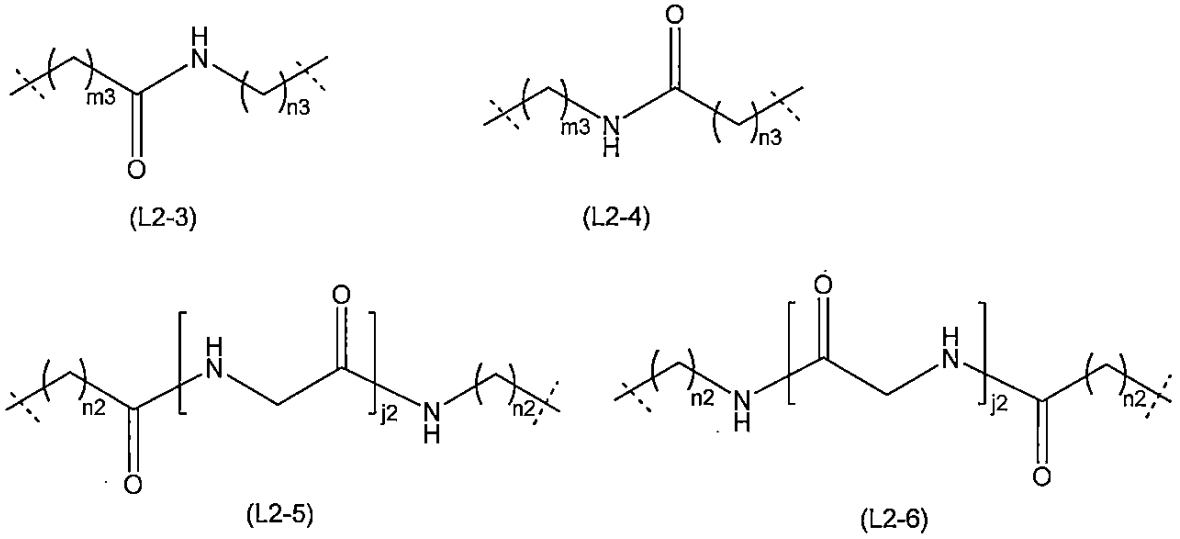
【化１２６】



(II-P)

（式（ＩＩ－Ｐ）中、（ＡＬＧ）はアルギン酸を表わし；－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；Ｐ^{1}は、水素原子、またはアセチル基、エチルカルボニル基、ベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、トリチル基、ジフェニルメチル基、メチルアミノカルボニル基及びエチルアミノカルボニル基からなる群より選択されるチオール基（－ＳＨ基）の保護基であり；－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化５７】



（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1\sim6}$アルキル基、チオールＣ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルチオＣ$_{1\sim6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{7\sim16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6\sim10}$アリールＣ$_{1\sim6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1\sim6}$アルキル基から選択される基で１～１０個置き換えられても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1\sim6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3\sim8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～１８の整数であり；

ｍ３は、１～１０の整数であり；

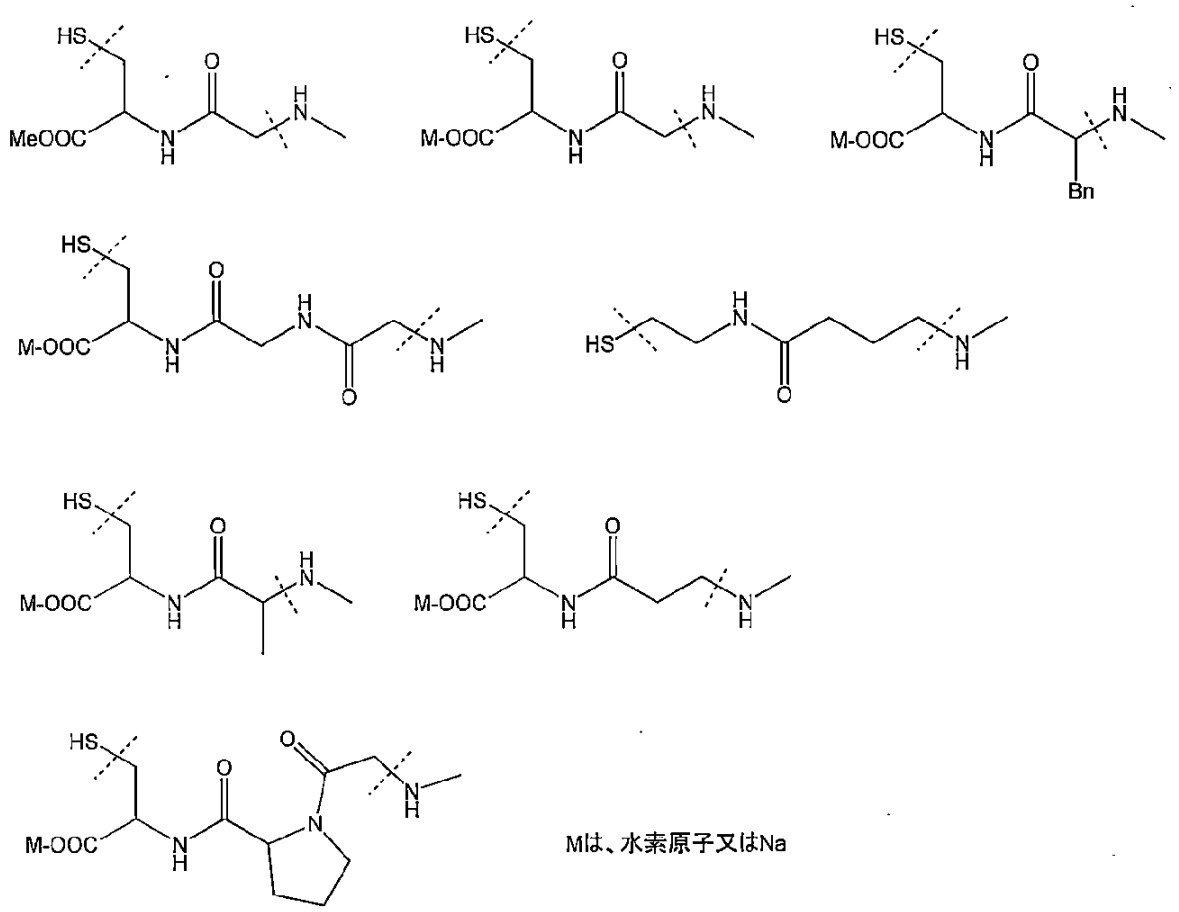
ｎ３は、１～１０の整数であり；

ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーである）で表されるアルギン酸誘導体。

【請求項２】

－Ｌ^2－が、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化６０】



からなる群より選択されるリンカーである、請求項１に記載のアルギン酸誘導体。

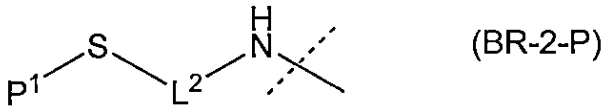
【請求項３】

Ｐ^{1}が、水素原子、アセチル基またはベンゾイル基である、請求項１又は２に記載のアルギン酸誘導体。

【請求項４】

下記式（ＢＲ－２－Ｐ）：

【化１２８】



（式（ＢＲ－２－Ｐ）中、Ｐ^{1}、－Ｌ^{2}－は、請求項１～３のいずれか一項に記載の定義と同じである）で表わされる反応性基の導入率が、１％～３０％である、請求項１～３のいずれか一項に記載のアルギン酸誘導体。

【請求項５】

アルギン酸誘導体のゲルろ過クロマトグラフィー法により測定した重量平均分子量が、１０万Ｄａ～３００万Ｄａである、請求項１～４のいずれか一項に記載のアルギン酸誘導体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規な架橋アルギン酸、当該架橋アルギン酸を形成させるためのアルギン酸誘導体などに関する。

【背景技術】
【０００２】
アルギン酸は、レッソニア、マクロシスティス、ラミナリア、アスコフィラム、ダービリア、カジメ、アラメ、コンブなどの褐藻類から抽出される生体内吸収性の多糖類であって、Ｄ－マンヌロン酸（Ｍ）とＬ－グルロン酸（Ｇ）という２種類のウロン酸が直鎖状に重合したポリマーである。より具体的には、Ｄ－マンヌロン酸のホモポリマー画分（ＭＭ画分）、Ｌ－グルロン酸のホモポリマー画分（ＧＧ画分）、およびＤ－マンヌロン酸とＬ－グルロン酸がランダムに配列した画分（Ｍ／Ｇ画分）が任意に結合したブロック共重合体である。アルギン酸は、食品、医療、化粧品、繊維、製紙などの幅広い分野で用いられている。
【０００３】
アルギン酸の１価塩のアルギン酸アルカリ金属塩類（例えば、アルギン酸ナトリウム、等）は水溶性であるが、２価塩のアルギン酸アルカリ土類金属塩類（例えば、アルギン酸カルシウム、等）は、金属イオンにより架橋されゲル化（不溶化）する。即ち、アルギン酸の水溶液に、２価金属イオン（例えば、カルシウムイオン、バリウムイオン、等）を含む水溶液を添加することで、イオン架橋を介して三次元の網目構造が形成されたアルギン酸ゲル（イオン架橋アルギン酸）が得られる。この性質を利用して各種用途に適したものに改変又は成形する試みが行われている（特許文献１～３）。一方、前記アルギン酸ゲルは、例えば、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）等のキレート剤を存在させることで、ゲル中でイオン架橋を形成している２価金属イオンが捕捉されることで、容易にゲル構造が壊れアルギン酸に戻る事象が知られている。
【０００４】
化学架橋を形成させる反応性基として、マレイミド基および／またはチオール基について記載している多糖類誘導体が知られている（特許文献４～１０、非特許文献１～２）。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００５】
【文献】特開２０１０－２０９１３０号公報
【文献】特開２００７－９９９０２号公報
【文献】国際公開第２００４／０９９２５９号
【文献】特表２００３－５１６５１９号公報
【文献】特表２０１５－５０２９５７号公報
【文献】ＦＲ２９６７６７８号
【文献】国際公開第２０１４／０５８３５９号
【文献】特開２０１０－５１２４３３号公報
【文献】国際公開第２０１８／１５１１８６号
【文献】国際公開第２０１９／１８９３３０号
【非特許文献】
【０００６】
【文献】ACS Nano (2012), 6(6), 4796-4805.
【文献】Biomacromolecules (2019), 20(6), 2350-2359.
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００７】
前記の状況において、新規な架橋アルギン酸、当該架橋アルギン酸を形成させるためのアルギン酸誘導体、架橋アルギン酸構造体及びそれらの製造方法が求められていた。
【課題を解決するための手段】
【０００８】
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、所定の架橋基を導入したアルギン酸誘導体（後述の式（Ｉ）及び式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体）

を用いて、架橋アルギン酸及び架橋アルギン酸構造体（ビーズ／色素含有ビーズ）を成形したところ、当該ビーズが高い安定性を有すること、又物質透過性を有するゲルであること等を見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は以下の通りである。

【０００９】

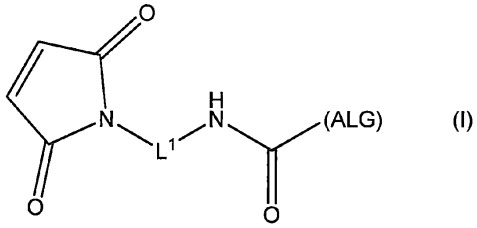
ここでは、以下の態様に示される式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体、これらを用いてマイケル付加反応を行うことで得られる新規な架橋アルギン酸、及び前記アルギン酸誘導体を２価金属イオン含有の溶液中に滴下して得られるゲルをマイケル付加反応することにより得られる架橋アルギン酸構造体、並びに、前記アルギン酸誘導体、架橋アルギン酸、及び架橋アルギン酸構造体の製造方法が提供される。

すなわち、例示的な態様は、以下の〔１〕～〔２７〕の通りであり得る。

【００１０】

〔１〕下記式（Ｉ）：

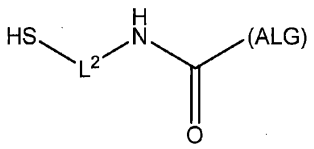
【化１】



(I)

［式（Ｉ）中、－Ｌ^{1}－、－ＮＨＣＯ－及び（ＡＬＧ）は、後述する第１の態様中の定義と同じである］で表わされるアルギン酸誘導体及び下記式（ＩＩ）：

【化２】



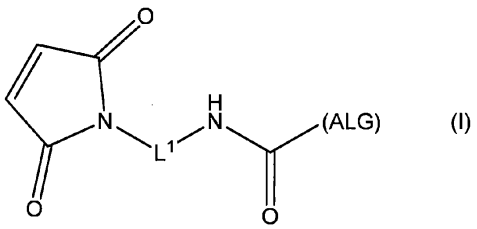
(II)

［式（ＩＩ）中、－Ｌ^{2}－、－ＮＨＣＯ－及び（ＡＬＧ）は、後述する第１の態様中の定義と同じである］で表わされるアルギン酸誘導体を用いて架橋反応を施すことにより得られる架橋アルギン酸。

【００１１】

〔２〕下記式（Ｉ）：

【化３】



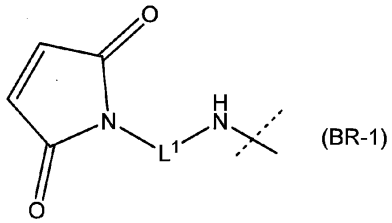
(I)

［式（Ｉ）中、－Ｌ^{1}－、－ＮＨＣＯ－及び（ＡＬＧ）は、後述する第１又は第２の態様中の定義と同じである］で表わされるアルギン酸誘導体。

【００１２】

〔３〕下記式（ＢＲ－１）：

【化４】



［式（ＢＲ－１）中、－Ｌ^{1}－は、後述する第３の態様中の定義と同じである］で表わされる反応性基の導入率が、０．５％～３０％または１％～３０％である、前記〔１〕または〔２〕に記載の式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体。

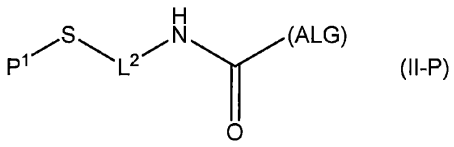
【００１３】

〔４〕アルギン酸誘導体のゲルろ過クロマトグラフィー法により測定した重量平均分子量が、１０万Ｄａ～３００万Ｄａである、前記〔１〕または〔２〕に記載の式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体。

【００１４】

〔５〕下記式（ＩＩ－Ｐ）：

【化５】

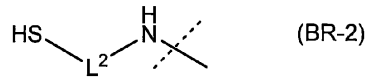


［式（ＩＩ－Ｐ）中、Ｐ^{1}、－Ｌ^{2}－、－ＮＨＣＯ－及び（ＡＬＧ）は、後述する第５の態様中の定義と同じである］で表わされるアルギン酸誘導体。

【００１５】

〔６－１〕下記式（ＢＲ－２）：

【化６】

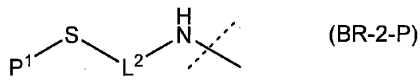


［式（ＢＲ－２）中、－Ｌ^{2}－は、後述する第６－１の態様中の定義と同じである］で表わされる反応性基の導入率が、１．０％～３０％である、前記〔１〕に記載の式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体。

【００１６】

〔６－２〕下記式（ＢＲ－２－Ｐ）：

【化７】

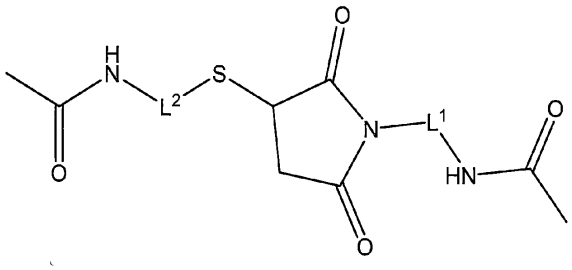


［式（ＢＲ－２－Ｐ）中、Ｐ^{1}、－Ｌ^{2}－は、後述する第６－２の態様中の定義と同じである］で表わされる反応性基の導入率が、１．０％～３０％である、前記〔５〕に記載の式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体。

【００１７】

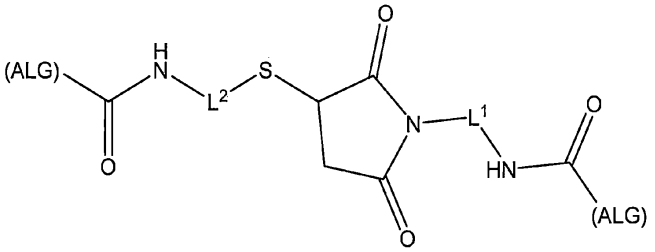
〔７－１〕アルギン酸誘導体のゲルろ過クロマトグラフィー法により測定した重量平均分子量が、１０万Ｄａ～３００万Ｄａである、前記〔１〕に記載の式（ＩＩ）で表わされる

アルギン酸誘導体。
【００１８】
〔７－２〕アルギン酸誘導体のゲルろ過クロマトグラフィー法により測定した重量平均分子量が、１０万Ｄａ～３００万Ｄａである、前記〔５〕に記載の式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体。
【００１９】
〔８〕前記〔１〕の架橋アルギン酸において、化学架橋が下記式（ＬＫ－１）：
【化８】



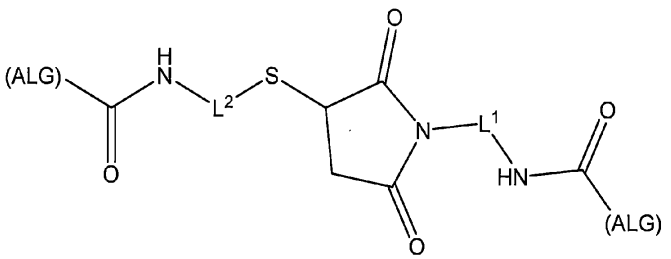
(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－、－Ｌ^{1}－、並びに－Ｌ^{2}－は、後述する第８の態様中の定義と同じである］の構造である、前記〔１〕に記載の架橋アルギン酸。
【００２０】
〔８－１〕下記式（ＣＡＬ－１）：
【化９】



(CAL-1)

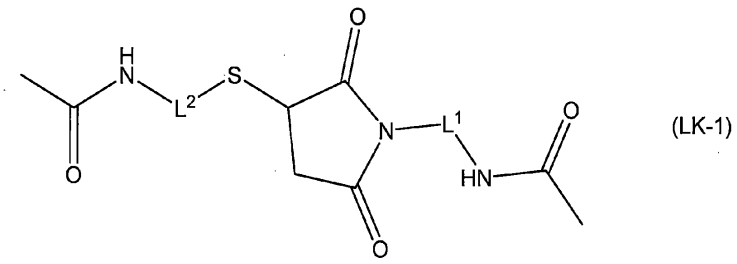
［式（ＣＡＬ－１）中、（ＡＬＧ）、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－Ｌ^{1}－、および－Ｌ^{2}－は、前記〔１〕中の定義と同じである］で表される、架橋アルギン酸。
【００２１】
〔８－２〕前記〔１〕に記載の架橋反応で得られる、下記式（ＣＡＬ－１）：
【化１０】



(CAL-1)

［式（ＣＡＬ－１）中、（ＡＬＧ）、－ＣＯＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－Ｌ^{1}－、および－Ｌ^{2}－は、前記〔１〕中の定義と同じである］で表される、架橋アルギン酸。
【００２２】
〔９〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液に加えて架橋反応を施すことを含む、前記〔１〕に記載の架橋アルギン

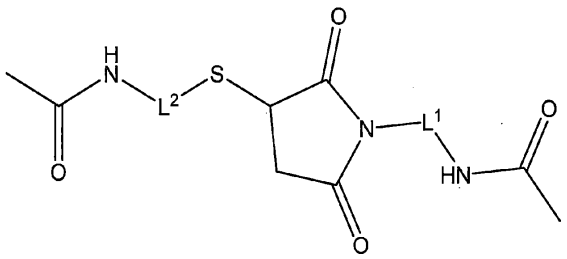
酸を製造する方法。
【００２３】
〔１０〕式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液に加えて架橋反応を施すことを含む、前記〔１〕に記載の架橋アルギン酸を製造する方法。
【００２４】
〔１１〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いてマイケル付加反応を行うことにより形成される化学架橋が、下記式（ＬＫ－１）：
【化１１】



(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－、－Ｌ^{1}－、並びに－Ｌ^{2}－は、後述する第１１の態様中の定義と同じである］の構造である、前記〔１〕に記載の架橋アルギン酸を製造する方法。
【００２５】
〔１２〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより得られる、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体。
【００２６】
〔１３〕式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより得られる、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体。
【００２７】
〔１４〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体および式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られる、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体。
【００２８】
〔１５〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いてマイケル付加反応を行うことにより形成される化学架橋が、下記式（ＬＫ－１）：

【化１２】



(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－、－Ｌ^{1}－、並びに－Ｌ^{2}－は、後述する第１５の態様中の定義と同じである］の構造である、前記〔１２〕ないし〔１４〕のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体。

【００２９】

〔１６〕繊維状構造体、ファイバー、ビーズ、ゲル、または略球形のゲルである、前記〔１２〕～〔１５〕のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体。

【００３０】

〔１７〕前記〔１２〕～〔１６〕のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体を含む医療用材料。

【００３１】

〔１８〕繊維状構造体、ファイバー、ビーズ、ゲル、または略球形のゲルである、前記〔１７〕に記載の医療用材料。

【００３２】

〔１９〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体および式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物。

〔１９－１〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体および式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物。

〔１９－２〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体、又は式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体から選択されるアルギン酸誘導体を含有する組成物。

【００３３】

〔２０〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下することを含む、架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

【００３４】

〔２１〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体を得ることを含む、架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

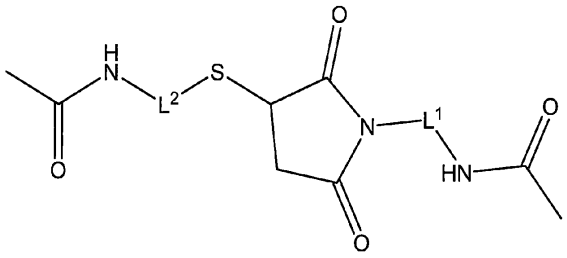
【００３５】

〔２２〕式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体を得ることを含む、架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

【００３６】

〔２３〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いてマイケル付加反応を行うことにより形成される化学架橋が、下記式（ＬＫ－１）：

【化１３】



(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－、－Ｌ^{1}－、並びに－Ｌ^{2}－は、後述する第２３の態様中の定義と同じである］の構造である、前記〔２０〕～〔２２〕のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

【００３７】

〔２４〕式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を、２価金属イオンによるイオン架橋及びマイケル付加反応による化学架橋して得られる、内容物の保持性を有する架橋アルギン酸構造体。

【００３８】

〔２５〕生体適合性がある、前記〔１〕又は〔８〕に記載の架橋アルギン酸、又は前記〔１２〕～〔１６〕及び〔２４〕のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体。

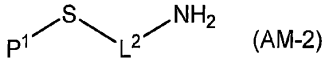
【００３９】

〔２６ａ〕生体適合性がある、前記〔２〕に記載の式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体、前記〔５〕に記載の式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体。

【００４０】

〔２７〕下記式（ＡＭ－２）：

【化１４】



(AM-2)

［式（ＡＭ－２）中、Ｐ^{1}、－Ｌ^{2}－は、後述する第２７の態様中の定義と同じである］で表わされるアミノ化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【発明の効果】

【００４１】

本発明は、化学架橋が形成された新規な架橋アルギン酸、架橋アルギン酸構造体、当該架橋アルギン酸及び架橋アルギン酸構造体の形成に使用できる新規なアルギン酸誘導体、及び、当該誘導体を製造する為の中間体（アミノ化合物）などを提供する。

好ましくは、架橋アルギン酸及び原料であるアルギン酸誘導体は、生体生物にとって、安全性が期待されるものである。

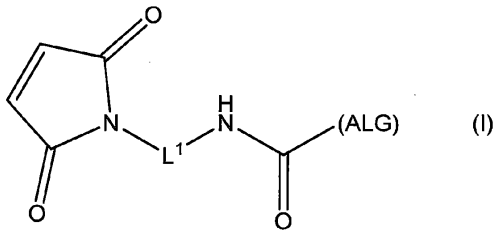
また、本発明のアルギン酸誘導体による架橋反応は、マイケル付加反応により温和な条件で完結するため、安全で容易に使用することができる。

いくつかの態様の架橋アルギン酸は、マイケル付加反応にて化学架橋されたものである。本発明の架橋アルギン酸は、化学架橋とさらに他の架橋方法、例えばカルシウムイオンを利用した２価金属イオンを利用した架橋とを組み合わせて用いることができ、反応条件を調整することにより、その安定性が非架橋アルギン酸（例えば、アルギン酸の１価ナトリウム塩）又は非化学架橋アルギン酸（例えば、カルシウムイオン架橋された架橋アルギン酸）と比較して改善したものである。

また、ある態様では、架橋体のゲル物性を調整することができ、物質透過性を調整することもできる。

本発明は、少なくともこれらの効果の１つ以上を有するものである。

【図面の簡単な説明】
【００４２】
【図１】架橋アルギン酸構造体のゲル安定性の評価を示す図である。
【図２】架橋アルギン酸構造体のＥＤＴＡ下のゲルの安定性の評価を示す図である。
【図３】架橋アルギン酸構造体のゲル安定性の評価を示す図である。
【図４】架橋アルギン酸構造体のＥＤＴＡ下のゲルの安定性の評価を示す図である。
【図５】架橋アルギン酸構造体のゲル透過率の評価を示す図である。
【図６】架橋アルギン酸構造体のゲル透過率の評価を示す図である。
【図７】架橋アルギン酸誘導体のゲルの生体適合性評価を示す図である。
【図８】架橋アルギン酸構造体のゲル安定性の評価を示す図である。
【図９】架橋アルギン酸構造体のＥＤＴＡ下のゲルの安定性の評価を示す図である。
【図１０】架橋アルギン酸構造体のゲル透過率の評価を示す図である。
【図１１】架橋アルギン酸誘導体のゲルの生体適合性評価を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００４３】
[具体的な態様]
より具体的には、以下の態様［１］～［２４］が含まれ得る。
【００４４】
［１］第１の態様は、次の通りである。下記式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び下記式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いて架橋反応を施すことにより得られる架橋アルギン酸。
【００４５】
[式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体]
下記式（Ｉ）：
【化１５】

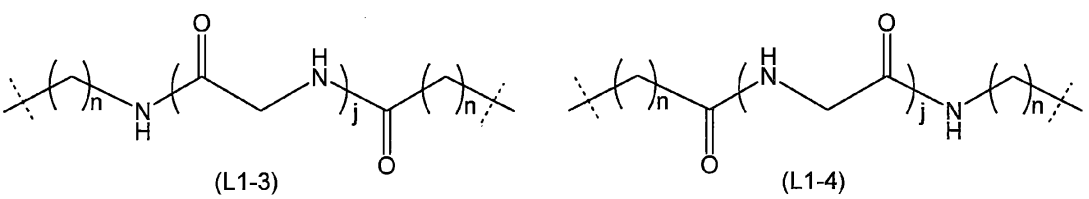


(I)

（式（Ｉ）中、（ＡＬＧ）はアルギン酸を表わし；－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化１６】



(L1-1) (L1-2)



(L1-3) (L1-4)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－４）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、オキソ

基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－４）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ１－３）及び式（Ｌ１－４）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎは、１～１８の整数であり；

ｍは、１～９の整数であり；

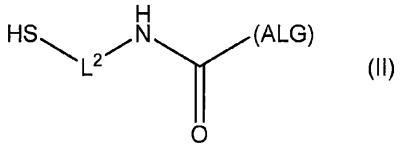
ｊは、０～９の整数である）からなる群より選択されるリンカーである）で表されるアルギン酸誘導体。

【００４６】

［式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体］

下記式（ＩＩ）：

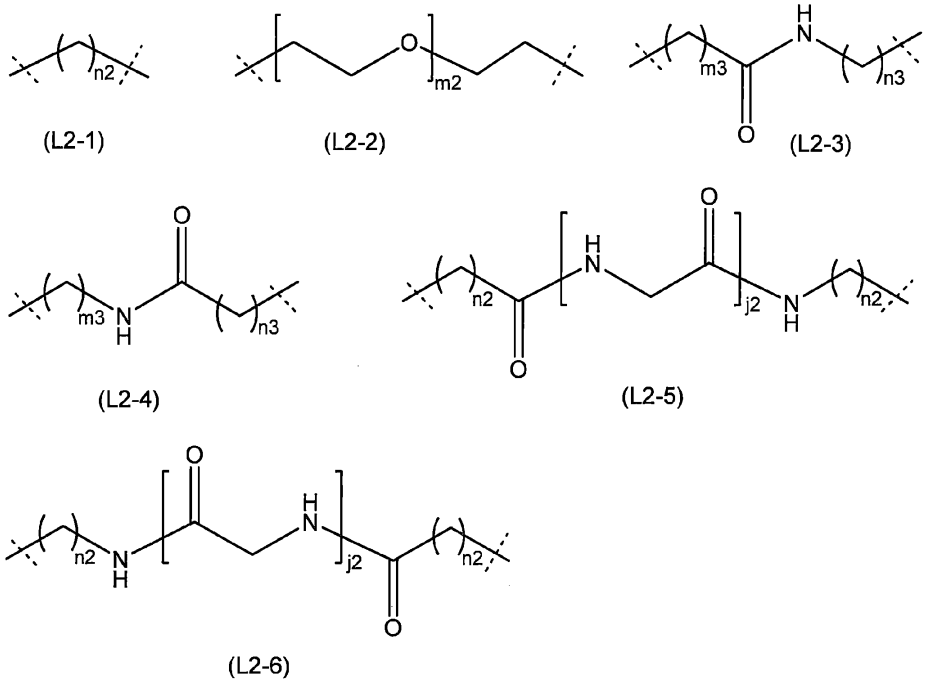
【化１７】



(II)

（式（ＩＩ）中、（ＡＬＧ）はアルギン酸を表わし；－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化１８】



（式（Ｌ２－１）～式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－１）～式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）～式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｍ２は、１～９の整数であり；

ｎ２は、１～１８の整数であり；

ｍ３は、１～１０の整数であり；

ｎ３は、１～１０の整数であり；

ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーである）で表されるアルギン酸誘導体。

【００４７】

本明細書中、リンカー（－Ｌ^1－、－Ｌ^2－）の構造式中、整数を表すための記号において、同一の記号が複数回使われる場合、各々は同一の整数であっても異なっていてもよい。

【００４８】

本明細書中、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩ－Ｐ）および式（ＣＡＬ－１）において

、式中の（ＡＬＧ）に結合するアミド結合（－ＮＨ－ＣＯ－又は－ＣＯ－ＮＨ－）の、－ＣＯ－はアルギン酸のカルボキシ由来のカルボニル基である。

【００４９】

以下に、前記態様［１］における式（Ｉ）および式（ＩＩ）中の各基について具体的に説明する。化合物に関する説明において、例えば「Ｃ$_{1～6}$」とは、構成炭素原子数が１から６であることを示し、特に断らない限り、直鎖、分枝鎖又は環状の基の総炭素原子数を表わす。鎖状の基と環状の基を含む基については「鎖と環の総炭素原子数」を意味する。

【００５０】

尚、特に断りのない限り、態様［１］の下位の態様における各基についても、態様［１］中の各基の定義と同じものとする。

【００５１】

本明細書中、特に断りのない限り、「Ｃ$_{6～10}$アリール基」としては、例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、インダニル、インデニル、又は１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、等の基が挙げられる。

【００５２】

本明細書中、特に断りのない限り、「複素環基」としては、例えば、「ヘテロアリール基」および「非芳香族複素環基」等が挙げられる。

【００５３】

本明細書中、特に断りのない限り、「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を１～５個、好ましくは１～３個含有する、単環式、多環式又は縮合環式（但し、多環式又は縮合環式の場合には部分的に水素化されていてもよい）の５～１４員、好ましくは５～８員、より好ましくは５～７員のヘテロアリール環を意味する。

【００５４】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「ヘテロアリール基」としては、例えば、「単環式ヘテロアリール基」、「縮環式ヘテロアリール基」、「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール基」等が挙げられる。

【００５５】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「単環式ヘテロアリール基」としては、前記したヘテロアリール環の単環式のものであって、環員数が５～８、さらには５～６のものが好ましい（「５～６員ヘテロアリール基」）。

【００５６】

本明細書中、特に断りのない限り、「５～６員ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有する５～６員ヘテロアリール環であり、「５～６員ヘテロアリール基」とは、特に断りのない限り、当該ヘテロアリール環から任意の水素原子を除いてできる１価の基を意味する。

【００５７】

本明細書中、特に断りのない限り、前記「５～６員ヘテロアリール基」としては、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、フラザニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１，２，３－トリアジニル、１，２，４－トリアジニル、１，３，５－トリアジニル、２Ｈ－１，２，３－チアジアジニル、４Ｈ－１，２，４－チアジアジニル、６Ｈ－１，３，４－チアジアジニル、ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、ピリミジン－２（１Ｈ）－オン、ピラジン－２（１Ｈ）－オン、又はピリジン－２（１Ｈ）－オン等の基が挙げられる。

【００５８】

本明細書中、特に断りのない限り、「５員ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原

子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有する５員ヘテロアリール環であり、「５員ヘテロアリール基」とは、特に断りのない限り、当該ヘテロアリール環から任意の水素原子を除いてできる１価の基を意味し、例えば、ピロリル、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、フラザニル、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル、又はテトラゾリル等の基が挙げられる。

【００５９】

本明細書中、特に断りのない限り、「６員ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有する６員ヘテロアリール環であり、「６員ヘテロアリール基」とは、特に断りのない限り、当該ヘテロアリール環から任意の水素原子を除いてできる１価の基を意味し、例えば、ピリジル（ピリジニル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１，２，３－トリアジニル、１，２，４－トリアジニル、１，３，５－トリアジニル、２Ｈ－１，２，３－チアジアジニル、４Ｈ－１，２，４－チアジアジニル、６Ｈ－１，３，４－チアジアジニル、ピリダジン－３（２Ｈ）－オン、ピリミジン－２（１Ｈ）－オン、ピラジン－２（１Ｈ）－オン、又はピリジン－２（１Ｈ）－オン等の基が挙げられる。

【００６０】

本明細書中、特に断りのない限り、「５～６員ヘテロアリール$C_{1\sim6}$アルキル基」における、前記「５～６員ヘテロアリール基」が前記「$C_{1\sim6}$アルキル基」に置換した基を意味し、例えば、ピロリルメチル、フリルメチル、チエニルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、１，２，３－トリアゾリルメチル、１，２，４－トリアゾリルメチル、１，２，３－オキサジアゾリルメチル、１，２，４－オキサジアゾリルメチル、１，３，４－オキサジアゾリルメチル、フラザニルメチル、１，２，３－チアジアゾリルメチル、１，２，４－チアジアゾリルメチル、１，３，４－チアジアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、ピラジニルメチル、１，２，３－トリアジニルメチル、１，２，４－トリアジニルメチル、１，３，５－トリアジニルメチル、２Ｈ－１，２，３－チアジアジニルメチル、４Ｈ－１，２，４－チアジアジニルメチル、又は６Ｈ－１，３，４－チアジアジニルメチル等の基が挙げられる。

【００６１】

「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール基」とは、「複素環基」と「アリール基」、もしくは、「複素環基」と「ヘテロアリール基」が縮合して形成された縮合環において、部分的に水素化された縮合環から、任意の水素原子を除いてできる１価の基を意味する。当該任意の水素原子は、縮合環内における「複素環基」、「アリール基」および「ヘテロアリール基」の何れの環部の水素原子、あるいは水素化された環部の水素原子のどちらが除かれても良く、例えば、キノリンが部分的に水素化されたテトラヒドロキノリルであれば、５，６，７，８－テトラヒドロキノリルあるいは１，２，３，４－テトラヒドロキノリル等が挙げられる。これらの基は、任意の水素原子を除く位置により、例えば、５，６，７，８－テトラヒドロキノリルであれば、－２－イル、－３－イル、－４－イル、－５－イル、－６－イル、－７－イル、－８－イルなどが例示され、１，２，３，４－テトラヒドロキノリルであれば、例えば、－１－イル、－２－イル、－３－イル、－４－イル、－５－イル、－６－イル、－７－イル、－８－イルなどが例示される。

【００６２】

「部分的に水素化された縮環式ヘテロアリール基」としては、環員数８～１２のものが好ましく、即ち、「部分的に水素化された８～１２員縮環式ヘテロアリール基」としては、例えば、インドリニル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－ベンゾフラニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾリル、２，３－ジヒドロ

ベンゾ［ｄ］チアゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｄ］チアゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］オキサチイニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］チアジニル、１，２，３，４－テトラヒドロキノキサリニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピン、２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキソシニル、Ｎ－アセチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾリル、Ｎ－アセチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、Ｎ－アセチル－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］オキサゼピニル、Ｎ－アセチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサゾシニル、Ｎ－メタンスルホニル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｄ］オキサゾリル、Ｎ－メタンスルホニル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、Ｎ－メタンスルホニル－２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］オキサゼピニル、Ｎ－メタンスルホニル－３，４，５，６－テトラヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサゾシニル、等が挙げられる。

【００６３】

本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族複素環基」とは、「３～１４員の飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基」を意味する。

【００６４】

本明細書中、特に断りのない限り、「３～１４員の飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有する３～１４員の飽和もしくは不飽和の複素環から、任意の水素原子を除いてできる１価の基を意味する。

【００６５】

本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族複素環基」としては、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、オキシラニル、チイラニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロフリル、チオラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル（２－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、３－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル、４－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル（４－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル基））、テトラヒドロチオピラニル、ピペラジニル、ジオキサニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリニル、１，３－オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、１，３－チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、オキサジアゾリニル、１，３，４－オキサジアゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、アゼパニル、ジアゼピニル、又はオキセパニル等の基が挙げられる。

【００６６】

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子、等が挙げられる。

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン化$C_{1\sim6}$アルキル基」等における「ハロゲン化」とは、置換基として数個の、好ましくは１～５個の前記「ハロゲン原子」を有することを意味する。

【００６７】

本明細書中、特に断りのない限り、「$C_{1\sim6}$アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、又はヘキシル、等の基が挙げられる。

【００６８】

本明細書中、特に断りのない限り、「ハロゲン化$C_{1\sim6}$アルキル基」とは、前記「$C_{1\sim6}$アルキル」が数個の、好ましくは１～５個のハロゲン原子で任意に置換されている基を意味し、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２，２－

トリフルオロエチル、１，１，２，２－テトラフルオロエチル、又はペンタフルオロエチル、等の基が挙げられる。

【００６９】

本明細書中、特に断りのない限り、「$C_{1\sim6}$アルコキシ基」とは、前記「$C_{1\sim6}$アルキル」が酸素原子に結合したアルコキシを表し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ-ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、又はヘキシルオキシ、等の基が挙げられる。

【００７０】

本明細書中、特に断りのない限り、「－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基」とは、「アミノ基」の窒素原子上の二つの水素原子が－Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}で置換された基を意味する。

【００７１】

本明細書中、特に断りのない限り、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{2\sim7}$アルカノイル基、又は$C_{1\sim6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり、例えば、アミノ、Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－エチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ、Ｎ－アセチルアミノ、Ｎ－メタンスルホニルアミノ、又は、Ｎ－アセチル－Ｎ－メチルアミノ、等の基が挙げられる。

【００７２】

本明細書中、特に断りのない限り、「$C_{2\sim7}$アルカノイル基」とは、前記「$C_{1\sim6}$アルキル基」にカルボニル基が結合した、「$C_{1\sim6}$アルキルカルボニル基」を意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロプロピルメチルカルボニル、又は２－メチルシクロプロピルカルボニル等の基が挙げられる。

【００７３】

本明細書中、特に断りのない限り、「$C_{1\sim6}$アルキルスルホニル基」とは、「スルホニル基：－SO_2－」に前記「$C_{1\sim6}$アルキル基」が置換した基を意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、又はイソプロピルスルホニル等の基が挙げられる。

【００７４】

本明細書中、特に断りのない限り、「環状エーテル」とは、環状の炭化水素（例えば、単環式又は多環式の飽和炭化水素環基のうち炭素数が３～８の環状炭化水素（$C_{3\sim8}$シクロアルキル環）である、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン、シクロオクタン等）の炭素が酸素で置換された構造を持つエーテルを意味し、例えば、エポキシド、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、１，３－ジオキソラン、１，３－ジオキサン、１，４－ジオキサン、１，３－ジオキセパン、１，４－ジオキセパン、１，４－ジオキソカン、又は１，５－ジオキソカン等の環状エーテルが挙げられる。

【００７５】

本明細書中、特に断りのない限り、「３－Ｎ－（$C_{2\sim7}$アルカノイル）オキサゾリジン環」とは、オキサゾリジン環のＮＨ基の水素原子が前記「$C_{2\sim7}$アルカノイル基」に置換された環を意味し、例えば、３－Ｎ－アセチル－オキサゾリジン環、３－Ｎ－エチルカルボニル－オキサゾリジン環、等の環が挙げられる。

【００７６】

本明細書中、特に断りのない限り、「４－Ｎ－（$C_{2\sim7}$アルカノイル）モルホリン環」とは、モルホリン環のＮＨ基の水素原子が前記「$C_{2\sim7}$アルカノイル基」に置換された環を意味し、例えば、４－Ｎ－アセチル－モルホリン環、４－Ｎ－エチルカルボニル－モルホリン環、等の環が挙げられる。

【００７７】

本明細書中、特に断りのない限り、「４－Ｎ－（$C_{2\sim7}$アルカノイル）－１，４－オキサゼパン環」とは、１，４－オキサゼパン環のＮＨ基の水素原子が前記「$C_{2\sim7}$アルカノ

イル基」に置換された環を意味し、例えば、４－Ｎ－アセチル－１，４－オキサゼパン環、４－Ｎ－エチルカルボニル－１，４－オキサゼパン環、等の環が挙げられる。

【００７８】

本明細書中、特に断りのない限り、「３－Ｎ－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル）オキサゾリジン環」とは、オキサゾリジン環のＮＨ基の水素原子が前記「Ｃ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル基」に置換された環を意味し、が置換した基を意味し、例えば、３－Ｎ－メタンスルホニル－オキサゾリジン環、３－Ｎ－エチルスルホニル－オキサゾリジン環、等の環が挙げられる。

【００７９】

本明細書中、特に断りのない限り、「４－Ｎ－（Ｃ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル）モルホリン環」とは、モルホリン環のＮＨ基の水素原子が前記「Ｃ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル基」に置換された環を意味し、例えば、４－Ｎ－メタンスルホニル－モルホリン環、４－Ｎ－エチルスルホニル－モルホリン環、等の環が挙げられる。

【００８０】

本明細書中、特に断りのない限り、「４－Ｎ－（Ｃ$_{2\sim7}$アルカノイル）－１，４－オキサゼパン環」とは、１，４－オキサゼパン環のＮＨ基の水素原子が前記「Ｃ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル基」に置換された環を意味し、例えば、４－Ｎ－メタンスルホニル－１，４－オキサゼパン環、４－Ｎ－エチルスルホニル－１，４－オキサゼパン環、等の環が挙げられる。

【００８１】

本明細書中、特に断りのない限り、「ヒドロキシＣ$_{1\sim6}$アルキル基」とは、前記「Ｃ$_{1\sim6}$アルキル」の任意の水素原子が、好ましくは１～５個の水酸基で任意に置換されている基を意味し、例えば、ヒドロキシメチル、２－ヒドロキシエチル、３－ヒドロキシプロピル、又は２，２－ジメチル－２－ヒドロキシエチル（＝２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）、等の基が挙げられる。

【００８２】

本明細書中、特に断りのない限り、「チオールＣ$_{1\sim6}$アルキル基」とは、前記「Ｃ$_{1\sim6}$アルキル」が数個の、好ましくは１～５個のチオール基（－ＳＨ基）で任意に置換されている基を意味し、例えば、チオールメチル、２－チオールエチル、又は３－チオールプロピル、等の基が挙げられる。

【００８３】

本明細書中、特に断りのない限り、「Ｃ$_{1\sim6}$アルキルチオＣ$_{1\sim6}$アルキル基」とは、前記「チオールＣ$_{1\sim6}$アルキル基」の、チオール基（－ＳＨ基）の水素原子を、「Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基」で置換されている基を意味し、例えば、メチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオメチル、又はエチルチオエチル、等の基が挙げられる。

【００８４】

本明細書中、特に断りのない限り、「－ＣＯＯ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）基」とは、前記「カルボキシ基」の水素原子が、前記Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基に置換されている基を意味し、例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、カルボキシプロピル、等の基が挙げられる。

【００８５】

本明細書中、特に断りのない限り、「（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基」とは、前記「Ｃ$_{1\sim6}$アルキル」の任意の水素原子が「－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基」（本明細書中では、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル基から選択される基である。）で任意に置換されている基を意味し、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、Ｎ－メチルアミノメチル、Ｎ－アセチルアミノメチル、又はＮ－メタンスルホニルアミノメチル等の基が挙げられる。

【００８６】

本明細書中、特に断りのない限り、「（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基」とは、前記「Ｃ$_{1\sim6}$アルキル」の任意の水素原子が「（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－基」（

本明細書中では、R^a及びR^bは、各々独立して、水素原子、$C_{1～6}$アルキル基、$C_{2～7}$アルカノイル基、又は$C_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基である。）で任意に置換されている基を意味し、例えば、アミノカルボニルメチル、アミノカルボニルエチル、Ｎ－メチルアミノカルボニルメチル、Ｎ－アセチルアミノカルボニルエチル、又はＮ－メタンスルホニルアミノカルボニルエチル、等の基が挙げられる。

【００８７】

本明細書中、特に断りのない限り、「グアニジノ$C_{1～6}$アルキル基」とは、「$C_{1～6}$アルキル基」の任意の水素原子が「グアジニノ基（－ＮＨ－Ｃ（＝ＮＨ）－NH_2）」に置換した基を意味し、例えば、グアニジノメチル、グアニジノエチル、又はグアニジノプロピル等の基が挙げられる。

【００８８】

本明細書中、特に断りのない限り、「$C_{7～16}$アラルキル基」とは、前記「$C_{1～6}$アルキル基」の任意の水素原子が、前記「$C_{6～10}$アリール基」で置換した基を意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、ジフェニルメチル基、トリチル基、ビフェニルメチル基、ナフチルメチル基、インダニルメチル基、又は１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イルメチル基、等の基が挙げられる。

【００８９】

本明細書中、特に断りのない限り、「ヒドロキシ$C_{6～10}$アリール$C_{1～6}$アルキル基」とは、前記「$C_{7～16}$アラルキル基」の「$C_{6～10}$アリール基」の水素原子が数個の、好ましくは１～５個の水酸基で任意に置換されている基を意味し、例えば、２－ヒドロキシベンジル基、３－ヒドロキシベンジル基、又は４－ヒドロキシベンジル基、等の基が挙げられる。

【００９０】

本明細書中、特に断りのない限り、「ヘテロアリール$C_{1～6}$アルキル基」とは、前記「ヘテロアリール基」の任意の水素原子が、前記「$C_{1～6}$アルキル基」で置換した基を意味し、例えば、２－ピリジルメチル基、４－イミダゾイルメチル基、又は３－インドリルメチル基、等の基が挙げられる。

【００９１】

本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族複素環」とは、「３～１４員の飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環」を意味する。

【００９２】

本明細書中、特に断りのない限り、「３～１４員の飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１～４個含有する３～１４員の飽和もしくは不飽和の複素環を意味する。

【００９３】

本明細書中、特に断りのない限り、「非芳香族複素環」としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、チアゾリジンイソオキサゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサゼパン、ジアゼパン、チアゼパン、オキサゾカン、ジアゾカン、チアゾカン、又はオキサジン、等の環が挙げられる。

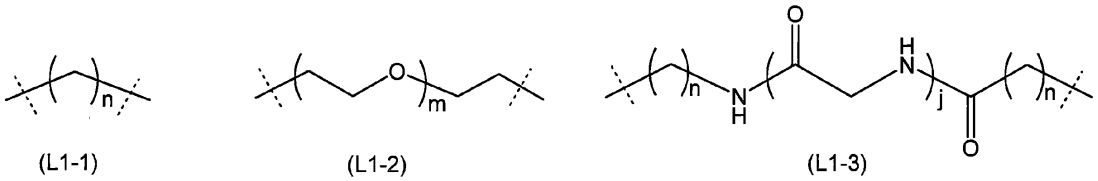
【００９４】

本明細書中、特に断りのない限り、「$C_{3～8}$シクロアルキル環」とは、炭素数が３～８の環状の飽和炭化水素環（単環式又は多環式を含む）を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタン、又はシクロオクタン、等環が挙げられる。

【００９５】

［１－１］前記態様［１］の式（Ｉ）において、$-L^1-$は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化１９】



(L1-1) (L1-2) (L1-3)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ１－３）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎが、１～１８の整数であり；

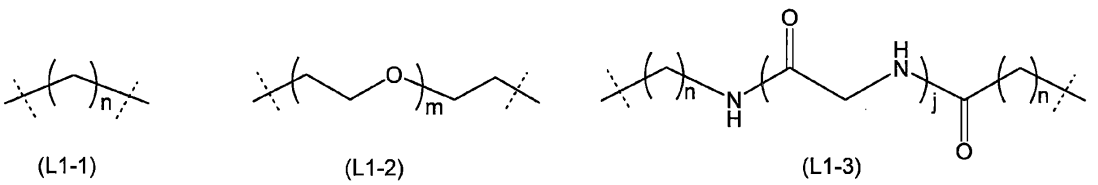
ｍが、１～９の整数であり；

ｊが、０～９の整数である）からなる群より選択されるリンカーであり；

【００９６】

より好ましくは、－Ｌ^1－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化２０】

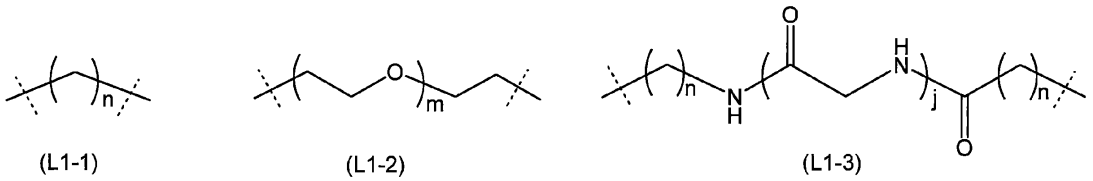


(L1-1) (L1-2) (L1-3)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～５個）置き換えられても良く；

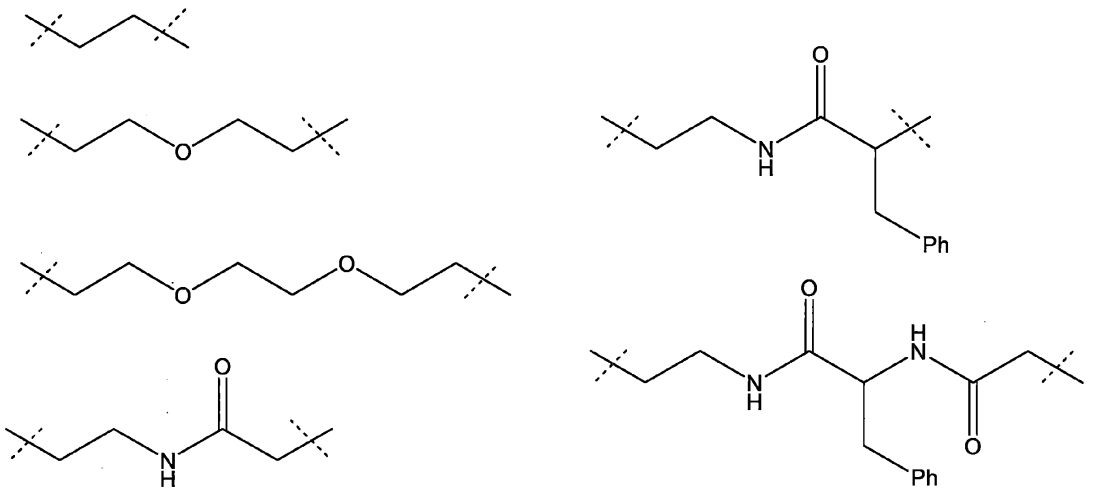
ｎが、１～９の整数であり；

ｍが、１～５の整数であり；
ｊが、０～５の整数である）からなる群より選択されるリンカーであり；
【００９７】
更に好ましくは、－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化２１】



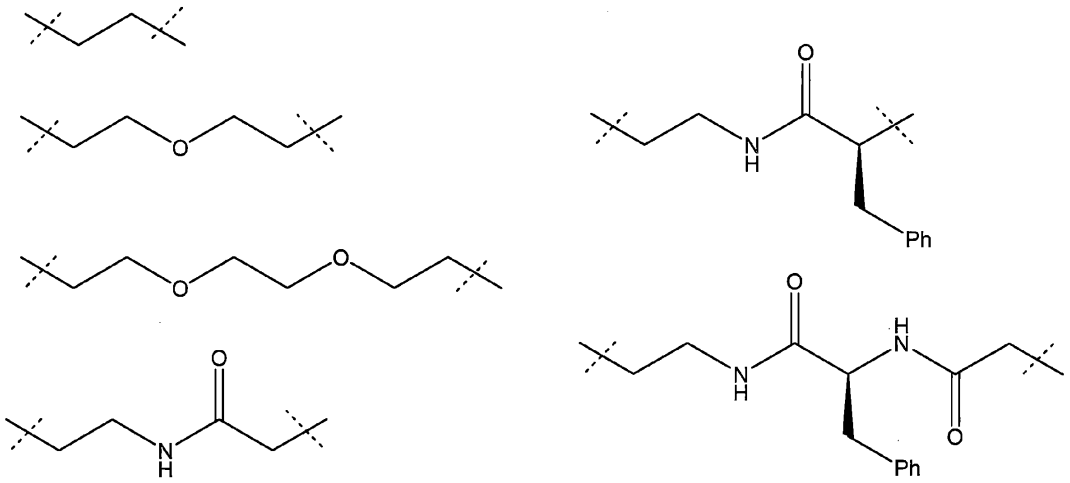
(L1-1) (L1-2) (L1-3)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、又はＣ$_{7～16}$アラルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～３個）置き換えられても良く；
ｎが、１～３の整数であり；
ｍが、１～３の整数であり；
ｊが、０～２の整数である）からなる群より選択されるリンカーであり；
【００９８】
特に好ましくは、－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化２２】



からなる群より選択されるリンカーであり；
【００９９】
最も好ましくは、－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化２３】

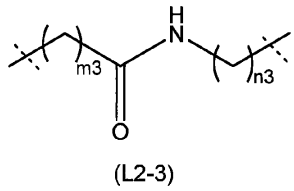


からなる群より選択されるリンカーである。

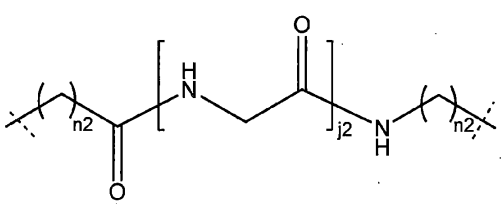
【０１００】

［１－２］前記態様［１］の式（ＩＩ）において、－Ｌ^{2}－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

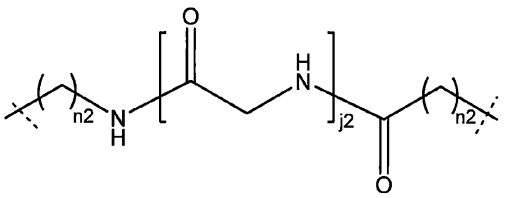
【化２４】



(L2-3)



(L2-5)

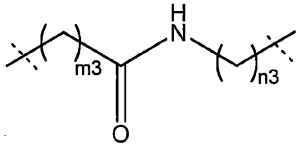


(L2-6)

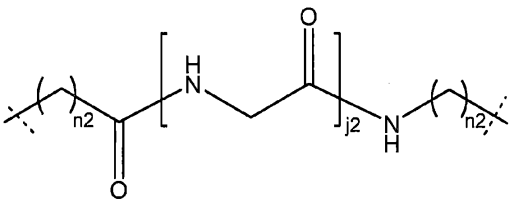
（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

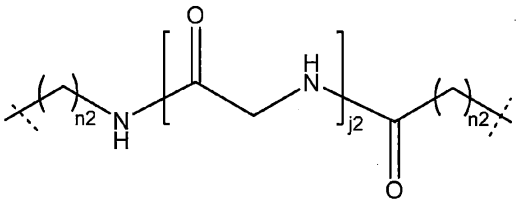
式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；
ｎ２は、１～１８の整数であり；
ｍ３は、１～１０の整数であり；
ｎ３は、１～１０の整数であり；
ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１０１】
より好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化２５】



(L2-3)



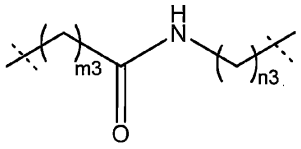
(L2-5)



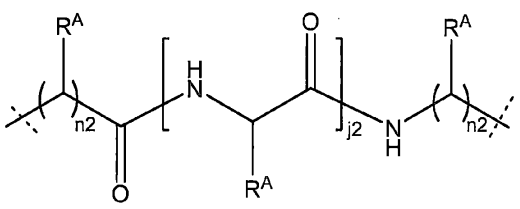
(L2-6)

（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；
ｎ２は、１～９の整数であり；
ｍ３は、１～６の整数であり；
ｎ３は、１～６の整数であり；
ｊ２は、０～６の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１０２】
更に好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

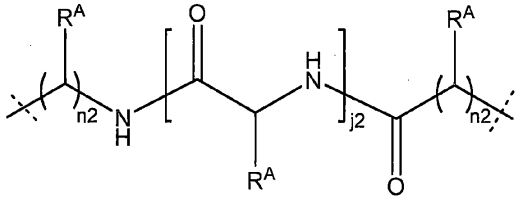
【化２６】



(L2-3)



(L2-5-1)



(L2-6-1)

（式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中、R^A基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１～６アルキル基、ヒドロキシＣ１～６アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ１～６アルキル）基、又はＣ７～１６アラルキル基から選択される基であり；

ｎ２は、１～５の整数であり；

ｍ３は、１～３の整数であり；

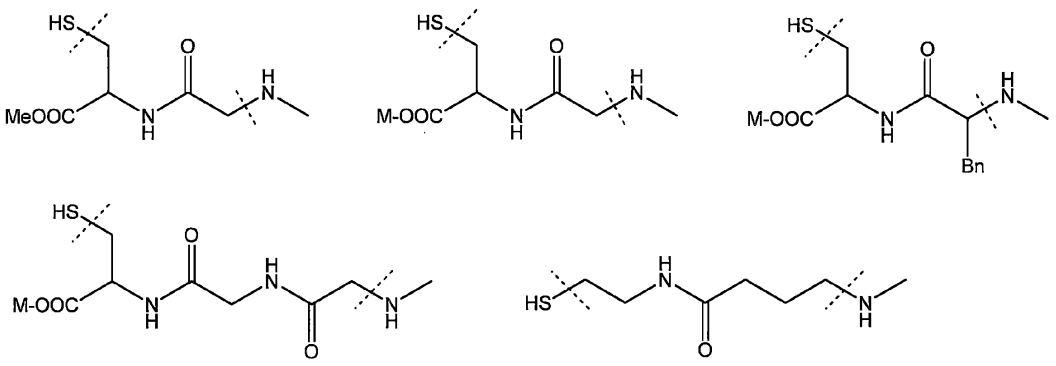
ｎ３は、１～４の整数であり；

ｊ２は、０～３の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１０３】

特に好ましくは、－L^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化２７】



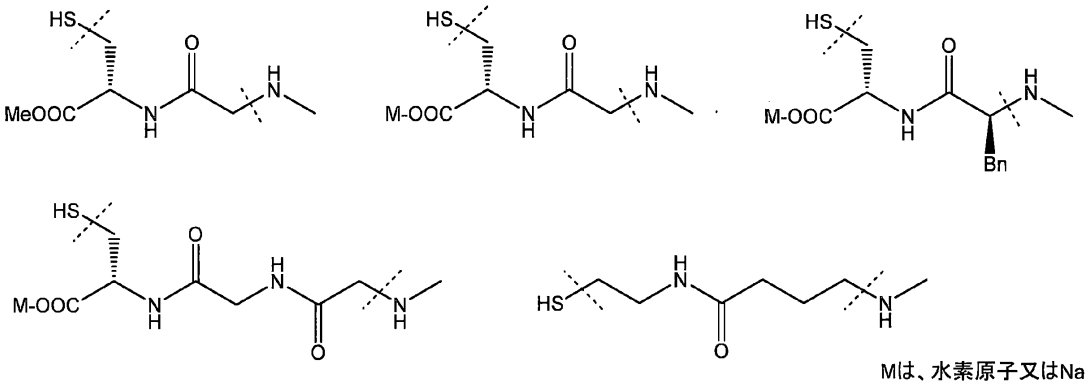
Mは、水素原子又はNa

からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１０４】

最も好ましくは、－L^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化２８】

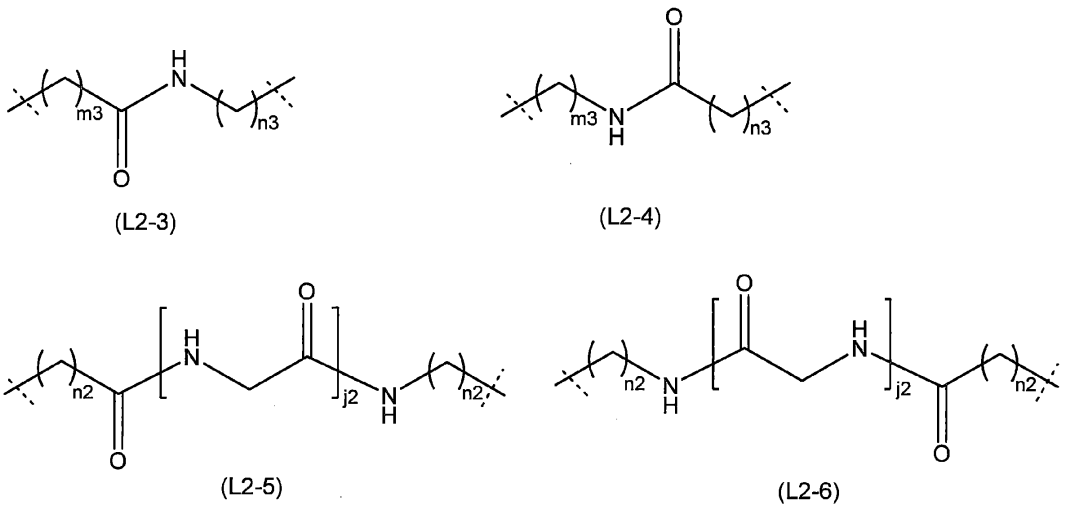


Mは、水素原子又はNa

【０１０５】

［１－２ａ］前記態様［１］の式（ＩＩ）において、－Ｌ^{2}－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化２９】

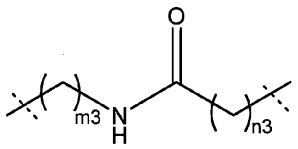


（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

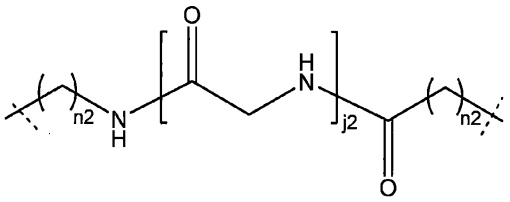
式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～１８の整数であり；
ｍ３は、１～１０の整数であり；
ｎ３は、１～１０の整数であり；
ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１０６】
より好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化３０】

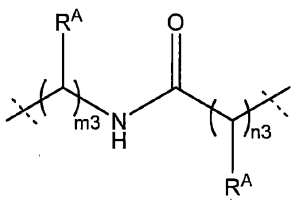


(L2-4)

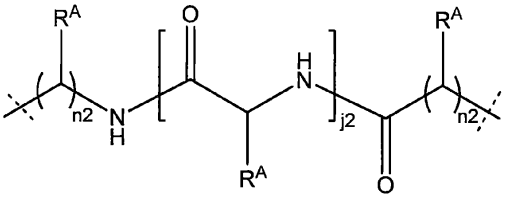


(L2-6)

（式（Ｌ２－４）、及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；
ｎ２は、１～９の整数であり；
ｍ３は、１～６の整数であり；
ｎ３は、１～６の整数であり；
ｊ２は、０～６の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１０７】
更に好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化３１】



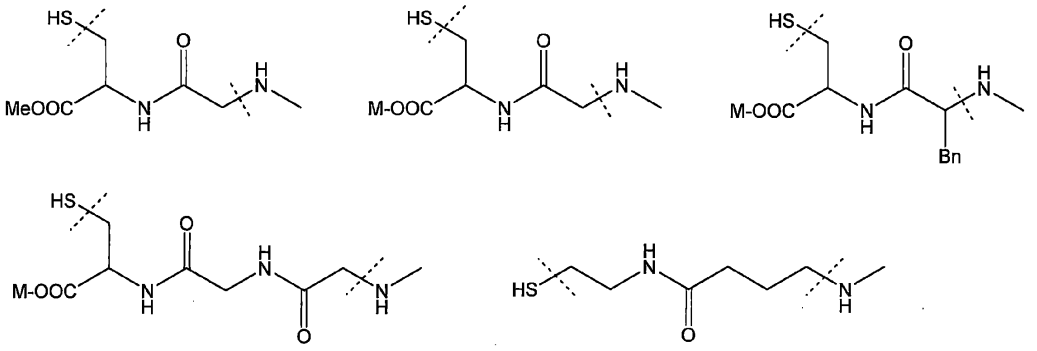
(L2-4-1)



(L2-6-1)

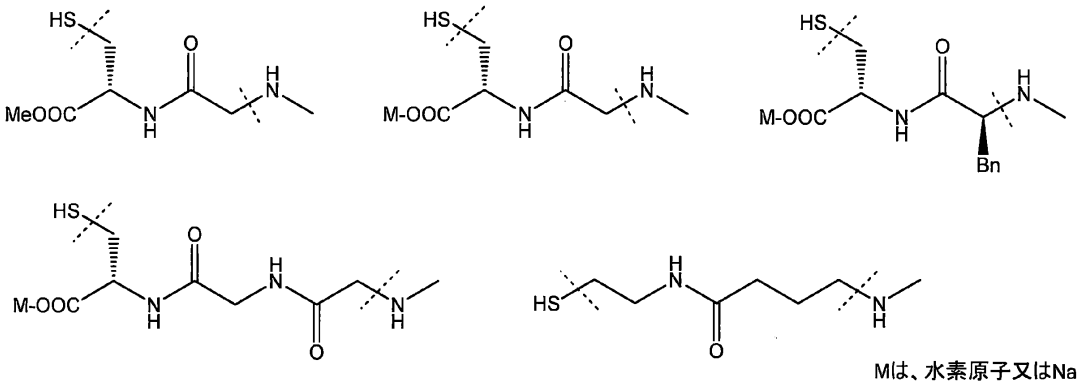
（式（Ｌ２－４－１）及び式（Ｌ２－６－１）中、Ｒ^{A}基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、又はＣ$_{7～16}$アラルキル基から選択される基であり；
ｎ２は、１～５の整数であり；
ｍ３は、１～３の整数であり；

ｎ３は、１～４の整数であり；
ｊ２は、０～３の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１０８】
特に好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化３２】



Mは、水素原子又はNa

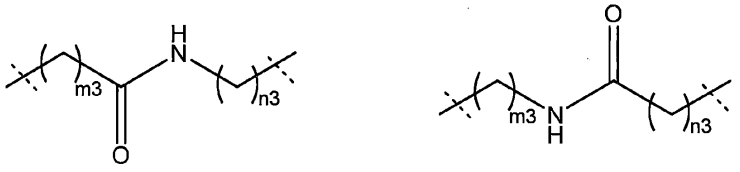
からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１０９】
最も好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化３３】



Mは、水素原子又はNa

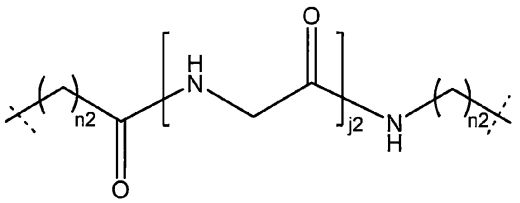
からなる群より選択されるリンカーである。
【０１１０】
［１－２ｂ］前記態様［１］の式（ＩＩ）において、－Ｌ^{2}－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化３４】

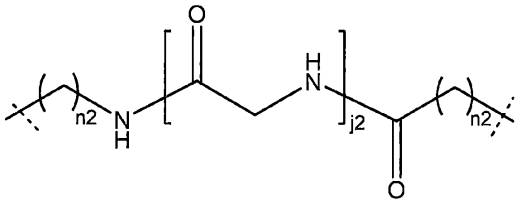


(L2-3)

(L2-4)



(L2-5)



(L2-6)

（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～１８の整数であり；

ｍ３は、１～１０の整数であり；

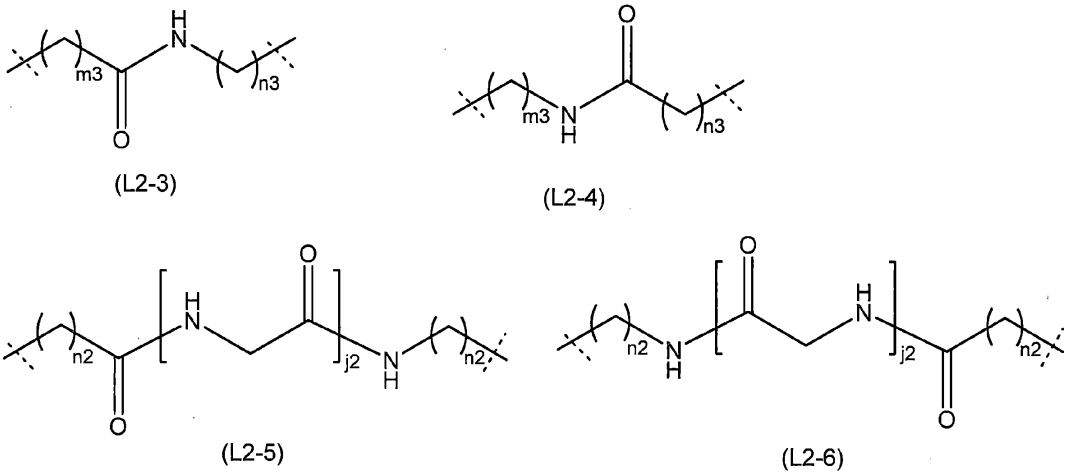
ｎ３は、１～１０の整数であり；

ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１１１】

より好ましくは、－Ｌ^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化３５】



（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～９の整数であり；

ｍ３は、１～６の整数であり；

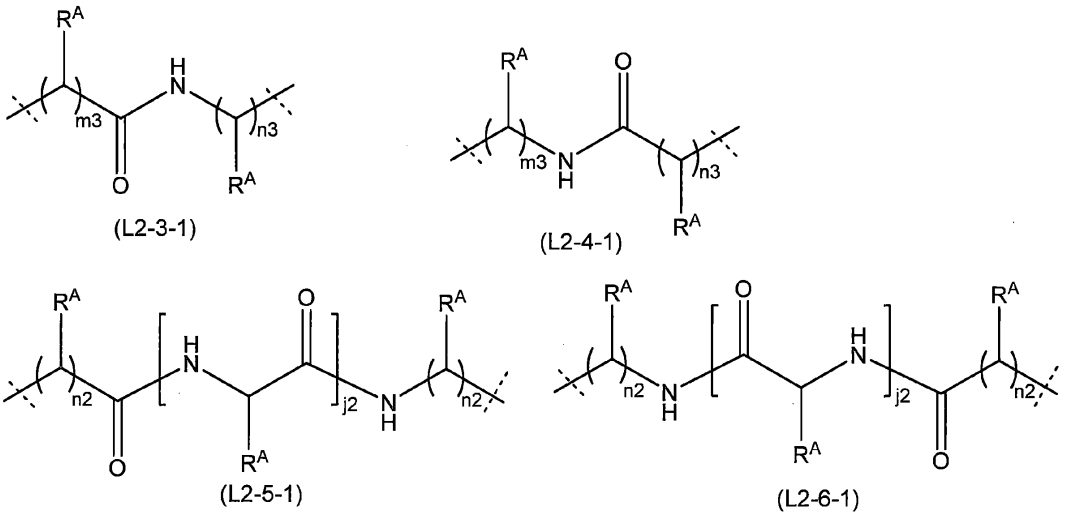
ｎ３は、１～６の整数であり；

ｊ２は、０～６の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１１２】

更に好ましくは、－Ｌ^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化３６】

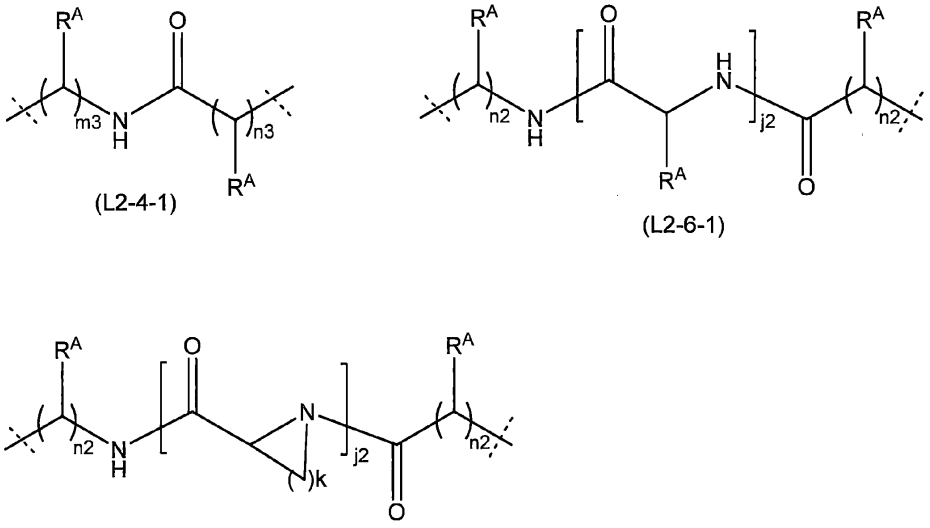


（式（Ｌ２－３－１）、式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中、Ｒ^{A}基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、又はＣ$_{7～16}$アラルキル基から選択される基であり；
；　式（Ｌ２－３－１）、式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；
　ｎ２は、１～５の整数であり；
　ｍ３は、１～３の整数であり；
　ｎ３は、１～４の整数であり；
　ｊ２は、０～３の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１１３】

特に好ましくは、

【化３７】



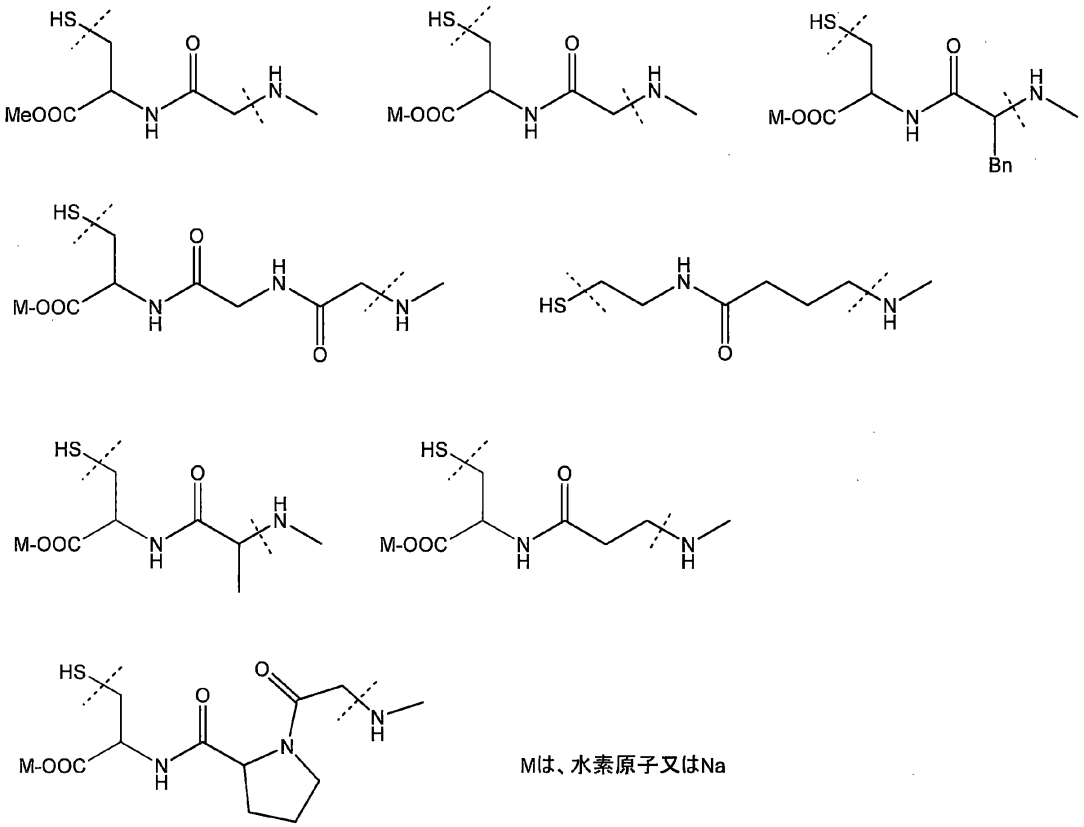
（式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－６－１）及び式（Ｌ２－６－１－ａ）中、Ｒ^{A}基は、

各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１～６アルキル基、ヒドロキシＣ１～６アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ１～６アルキル）基、又はＣ７～１６アラルキル基から選択される基であり；
ｎ２は、１～５の整数であり；
ｍ３は、１～３の整数であり；
ｎ３は、１～４の整数であり；
ｊ２は、０～３の整数であり；
ｋは、１～４の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１１４】

最も好ましくは、－Ｌ２－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化３８】

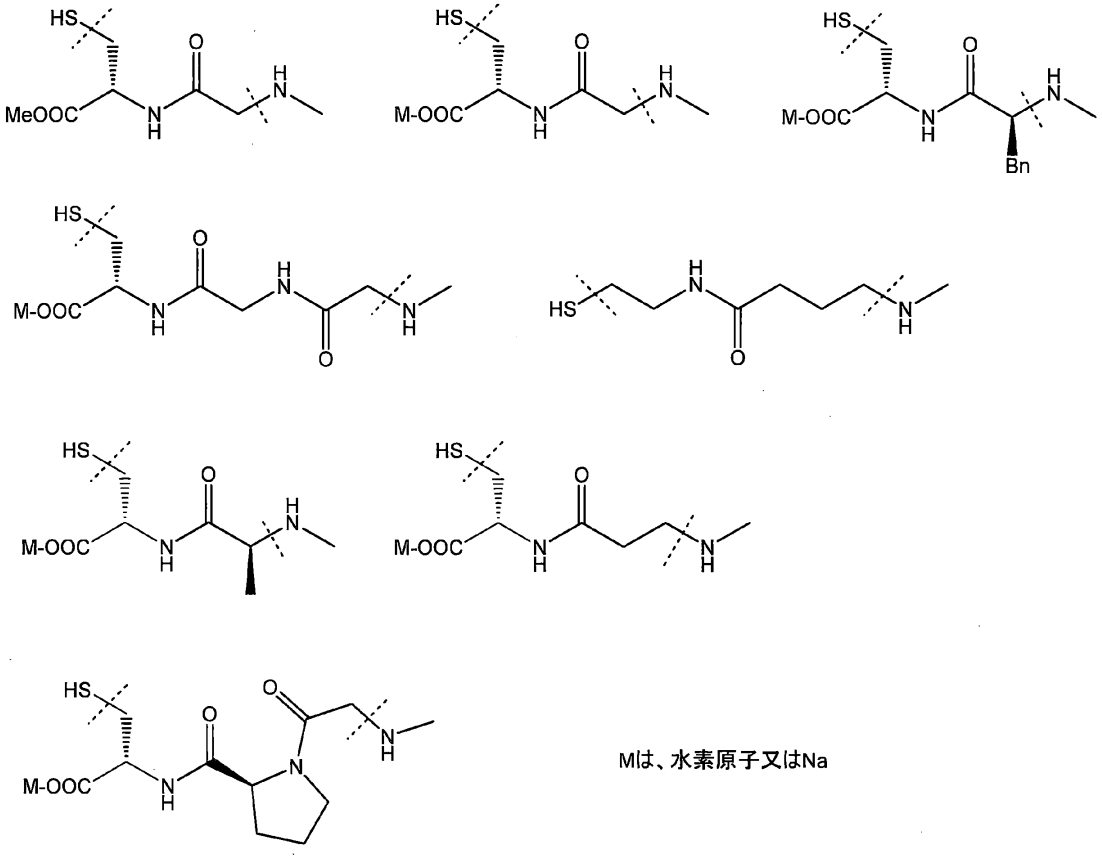


からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１１５】

更に最も好ましくは、－Ｌ２－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化３９】



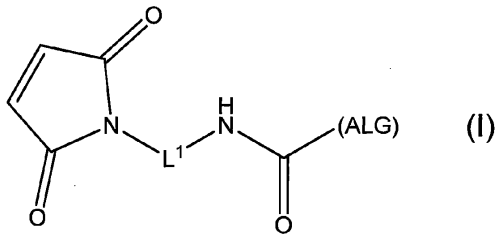
Mは、水素原子又はNa

からなる群より選択されるリンカーである。

【０１１６】

［２］第２の態様は、次の通りである。下記式（Ｉ）：

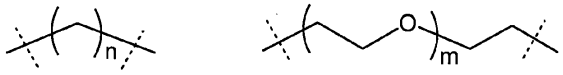
【化４０】



(I)

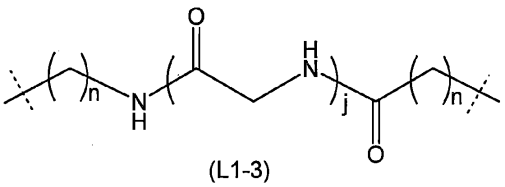
（式（Ｉ）中、（ＡＬＧ）はアルギン酸を表わし；－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化４１】

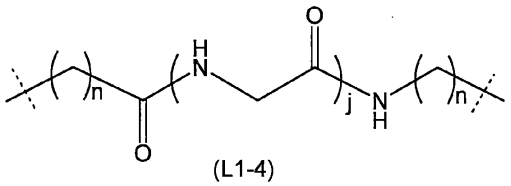


(L1-1)

(L1-2)



(L1-3)



(L1-4)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－４）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－４）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ１－３）及び式（Ｌ１－４）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎは、１～１８の整数であり；

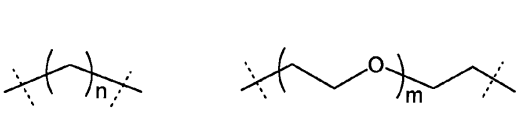
ｍは、１～９の整数であり；

ｊは、０～９の整数である）からなる群より選択されるリンカーである）で表されるアルギン酸誘導体。

【０１１７】

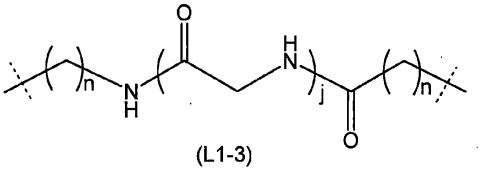
［２－１］前記態様［２］の式（Ｉ）において、－Ｌ^1－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化４２】



(L1-1)

(L1-2)



(L1-3)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（

＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ１－３）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎが、１～１８の整数であり；

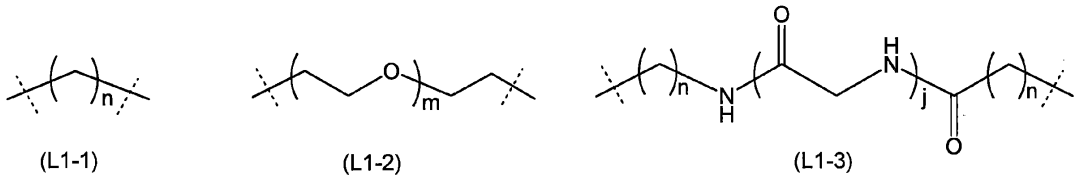
ｍが、１～９の整数であり；

ｊが、０～９の整数である）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１１８】

より好ましくは、－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化４３】



(L1-1) (L1-2) (L1-3)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～５個）置き換えられても良く；

ｎが、１～９の整数であり；

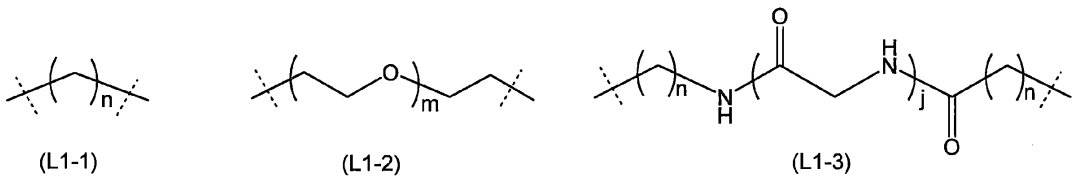
ｍが、１～５の整数であり；

ｊが、０～５の整数である）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１１９】

更に好ましくは、－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化４４】



(L1-1) (L1-2) (L1-3)

（式（Ｌ１－１）～式（Ｌ１－３）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、ハロゲ

ン原子、水酸基、Ｃ１～６アルキル基、ヒドロキシＣ１～６アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ１～６アルキル）基、又はＣ７～１６アラルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～３個）置き換えられても良く；

ｎが、１～３の整数であり；

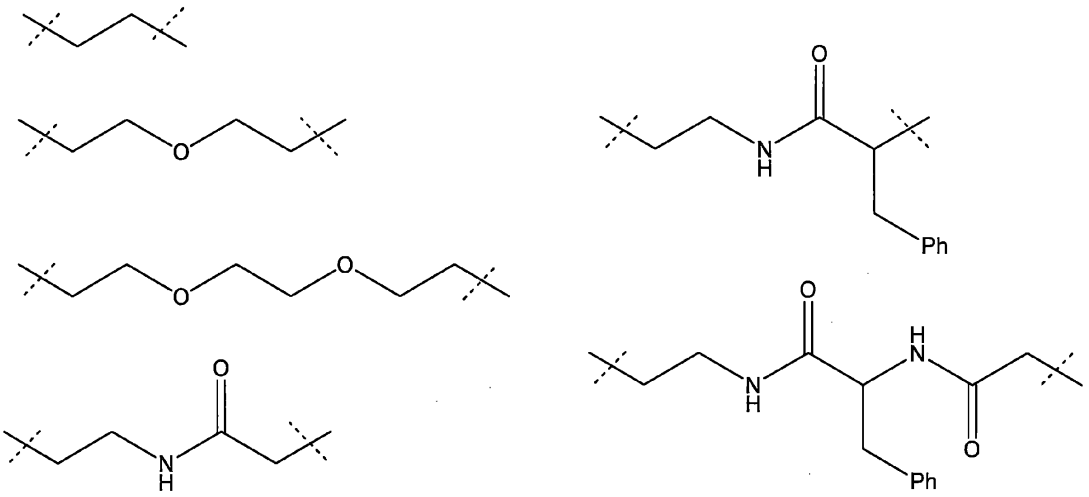
ｍが、１～３の整数であり；

ｊが、０～２の整数である）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１２０】

特に好ましくは、－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化４５】

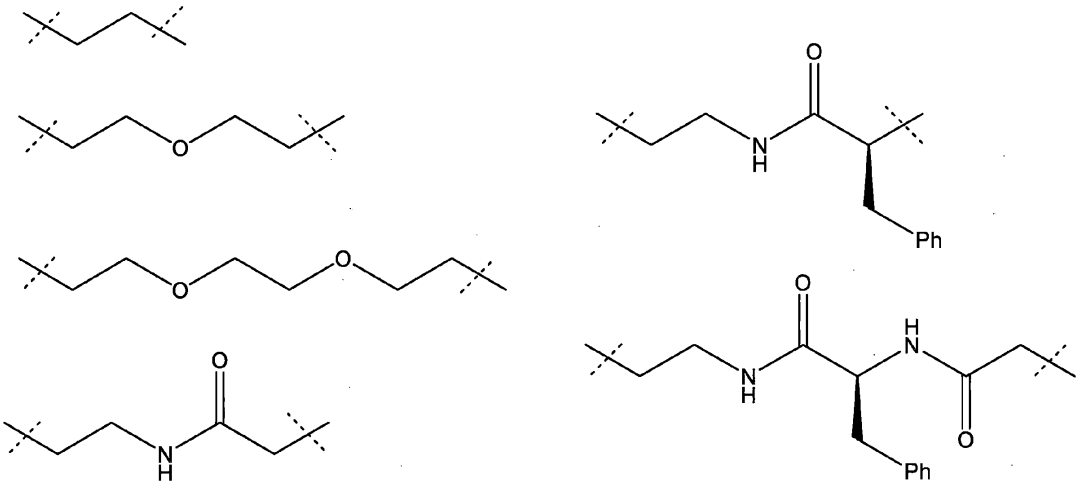


からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１２１】

最も好ましくは、－Ｌ^{1}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化４６】

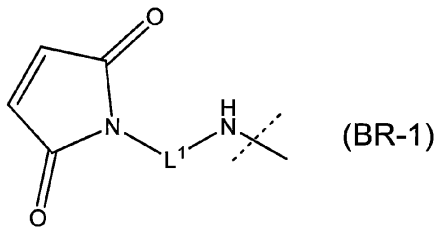


からなる群より選択されるリンカーである。

【０１２２】

［３］第３の態様は、次の通りである。式（ＢＲ－１）：

【化４７】



(BR-1)

（式（ＢＲ－１）中、－Ｌ^{1}－は、前記態様［１］または［２］中の定義と同じである）で表わされる基の導入率が、１％～３０％である、前記［２］に記載のアルギン酸誘導体。

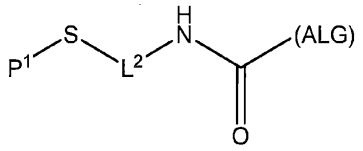
【０１２３】

［４］第４の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体のゲルろ過クロマトグラフィー法により測定した重量平均分子量が、１０万Ｄａ～３００万Ｄａである、前記［２］に記載のアルギン酸誘導体。

【０１２４】

［５］第５の態様は、次の通りである。下記式（ＩＩ－Ｐ）：

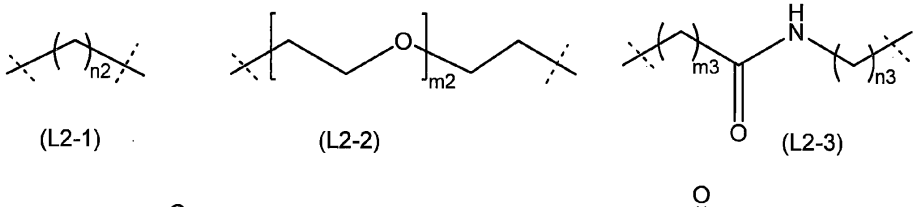
【化４８】



(II-P)

（式（ＩＩ－Ｐ）中、（ＡＬＧ）はアルギン酸を表わし；－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；Ｐ^{1}は、水素原子またはチオール基（－ＳＨ基）の保護基であり；－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

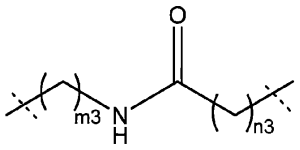
【化４９】



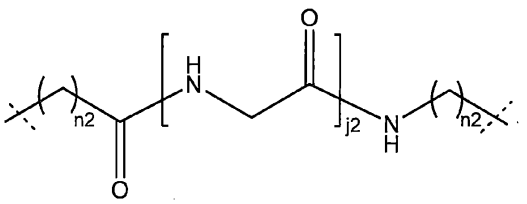
(L2-1)

(L2-2)

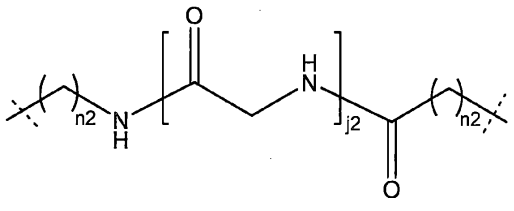
(L2-3)



(L2-4)



(L2-5)



(L2-6)

（式（Ｌ２－１）～式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－１）～式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）～式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｍ２は、１～９の整数であり；

ｎ２は、１～１８の整数であり；

ｍ３は、１～１０の整数であり；

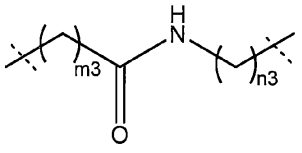
ｎ３は、１～１０の整数であり；

ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーである）で表されるアルギン酸誘導体。

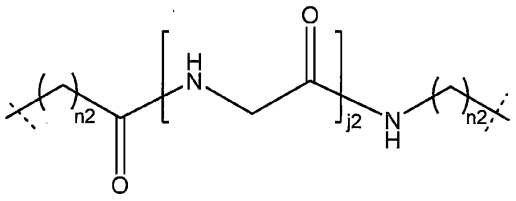
【０１２５】

［５－１］前記態様［５］の式（ＩＩ－Ｐ）において、好ましくは、－Ｌ^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

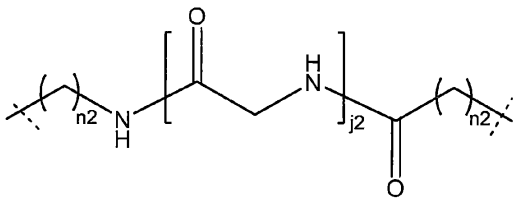
【化５０】



(L2-3)



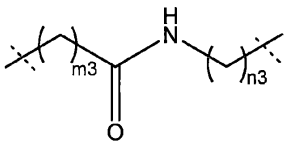
(L2-5)



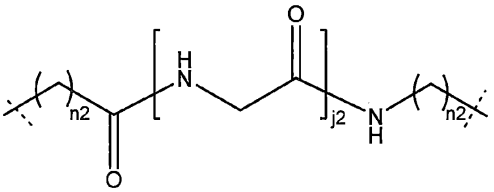
(L2-6)

（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基

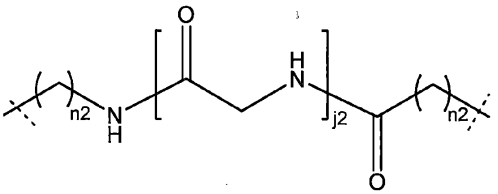
、Ｃ７～１６アラルキル基、ヒドロキシＣ６～１０アリールＣ１～６アルキル基、又はヘテロアリールＣ１～６アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；
式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ２－）の２つの水素原子がＣ１～６アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ３～８シクロアルキル環を形成しても良く；
式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；
ｎ２は、１～１８の整数であり；
ｍ３は、１～１０の整数であり；
ｎ３は、１～１０の整数であり；
ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１２６】
より好ましくは、－Ｌ２－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化５１】



(L2-3)



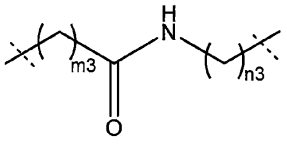
(L2-5)



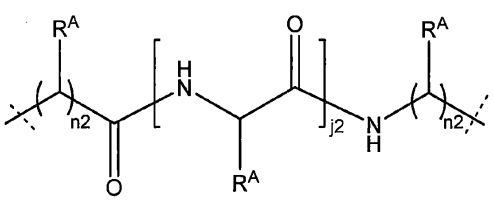
(L2-6)

（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ２－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１～６アルキル基、ヒドロキシＣ１～６アルキル基、チオールＣ１～６アルキル基、Ｃ１～６アルキルチオＣ１～６アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ１～６アルキル）基、－ＮＲａＲｂ基、（ＲａＲｂＮ）－Ｃ１～６アルキル基、（ＲａＲｂＮ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～６アルキル基（前記－ＮＲａＲｂ基、（ＲａＲｂＮ）－Ｃ１～６アルキル基、又は（ＲａＲｂＮ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ１～６アルキル基における、Ｒａ及びＲｂは、各々独立して、水素原子、Ｃ１～６アルキル基、Ｃ２～７アルカノイル基、又はＣ１～６アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ１～６アルキル基、Ｃ７～１６アラルキル基、ヒドロキシＣ６～１０アリールＣ１～６アルキル基、又はヘテロアリールＣ１～６アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；
ｎ２は、１～９の整数であり；
ｍ３は、１～６の整数であり；
ｎ３は、１～６の整数であり；
ｊ２は、０～６の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１２７】
更に好ましくは、－Ｌ２－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

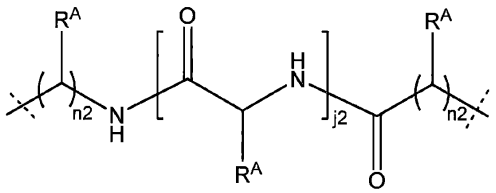
【化５２】



(L2-3)



(L2-5-1)



(L2-6-1)

（式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中、Ｒ^{A}基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、又はＣ$_{7～16}$アラルキル基から選択される基であり；

ｎ２は、１～５の整数であり；

ｍ３は、１～３の整数であり；

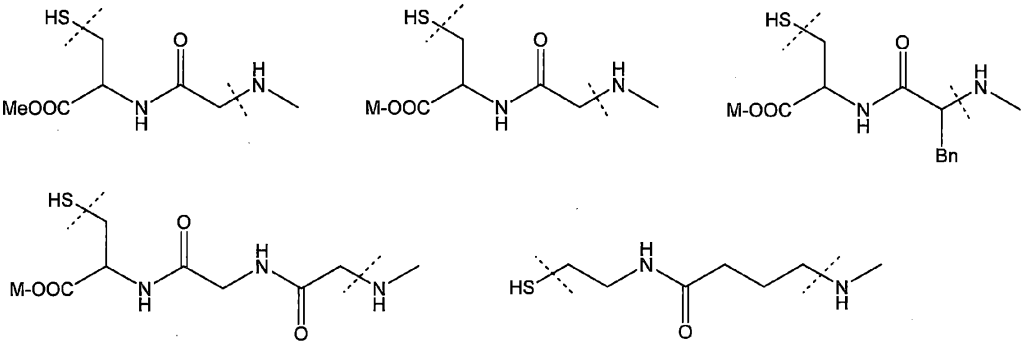
ｎ３は、１～４の整数であり；

ｊ２は、０～３の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１２８】

特に好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化５３】



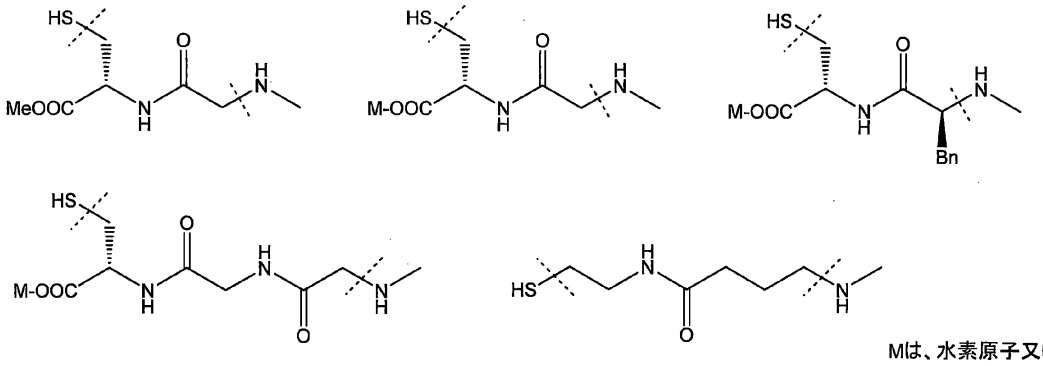
Mは、水素原子又はNa

からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１２９】

最も好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化５４】

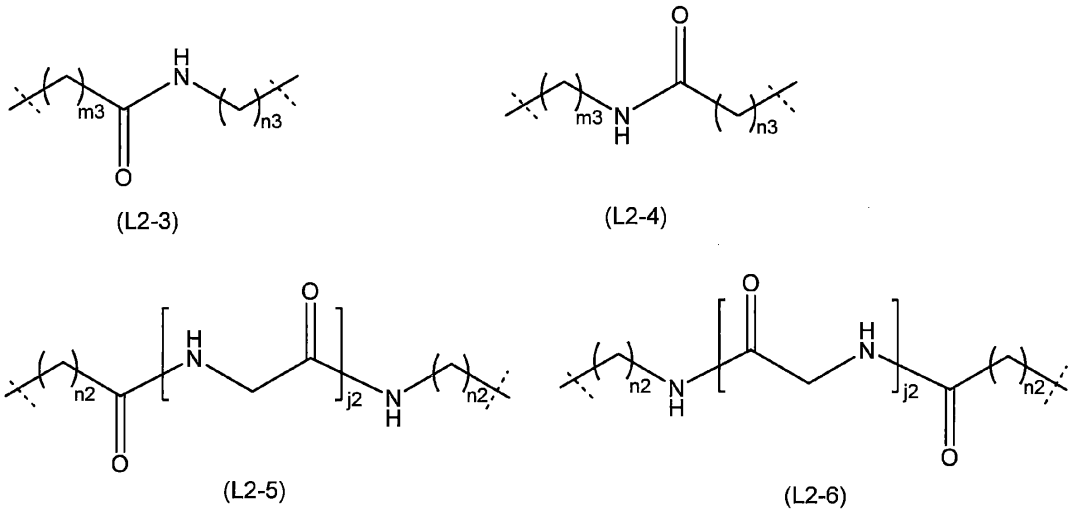


からなる群より選択されるリンカーである。

【０１３０】

［５－１ａ］前記態様［５］の式（ＩＩ－Ｐ）において、－Ｌ^{2}－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化５５】

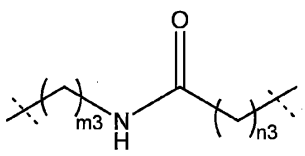


（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1\sim6}$アルキル基、チオールＣ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルチオＣ$_{1\sim6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{2\sim7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1\sim6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1\sim6}$アルキル基、Ｃ$_{7\sim16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6\sim10}$アリールＣ$_{1\sim6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1\sim6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

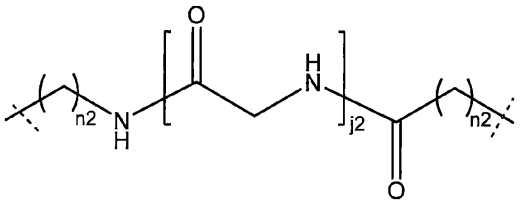
式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の２つの水素原子がＣ$_{1\sim6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3\sim8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～１８の整数であり；
ｍ３は、１～１０の整数であり；
ｎ３は、１～１０の整数であり；
ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１３１】
より好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化５６】

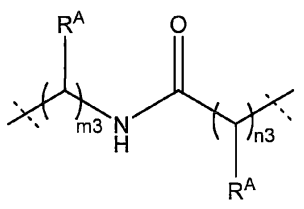


(L2-4)

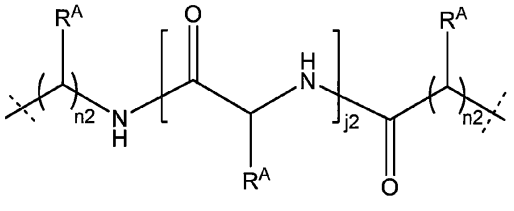


(L2-6)

（式（Ｌ２－４）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_{2}$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；
ｎ２は、１～９の整数であり；
ｍ３は、１～６の整数であり；
ｎ３は、１～６の整数であり；
ｊ２は、０～６の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１３２】
更に好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化５７】



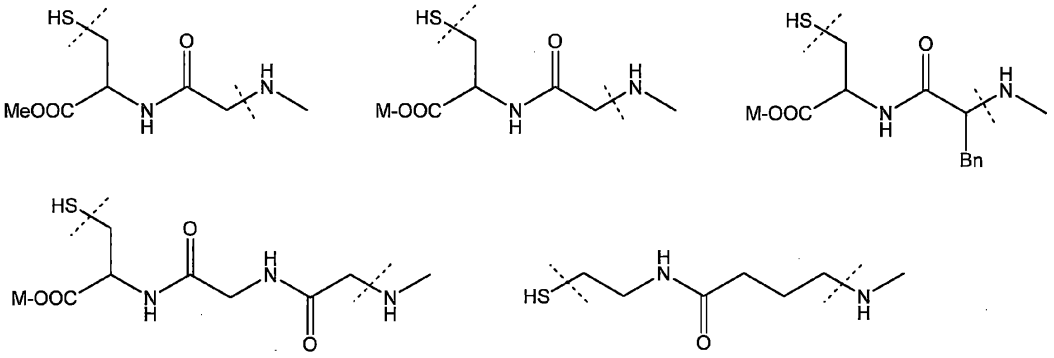
(L2-4-1)



(L2-6-1)

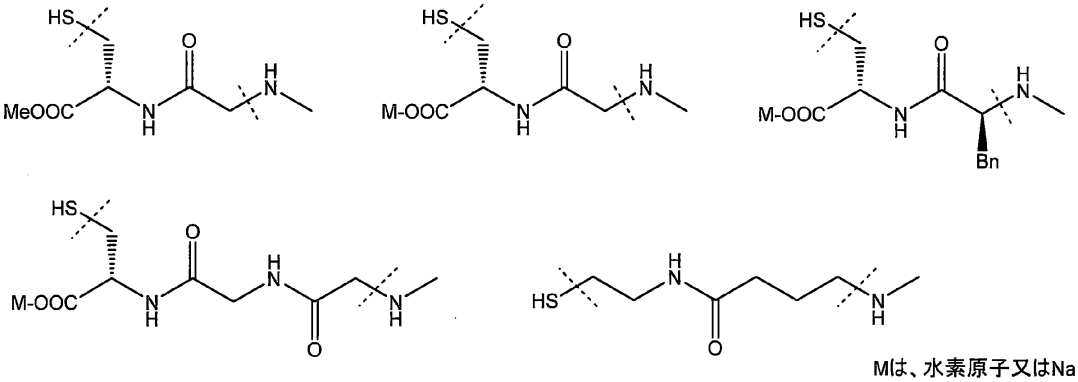
（式（Ｌ２－４－１）及び式（Ｌ２－６－１）中、Ｒ^{A}基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、又はＣ$_{7～16}$アラルキル基から選択される基であり；
ｎ２は、１～５の整数であり；
ｍ３は、１～３の整数であり；

ｎ３は、１～４の整数であり；
ｊ２は、０～３の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１３３】
特に好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化５８】



Mは、水素原子又はNa

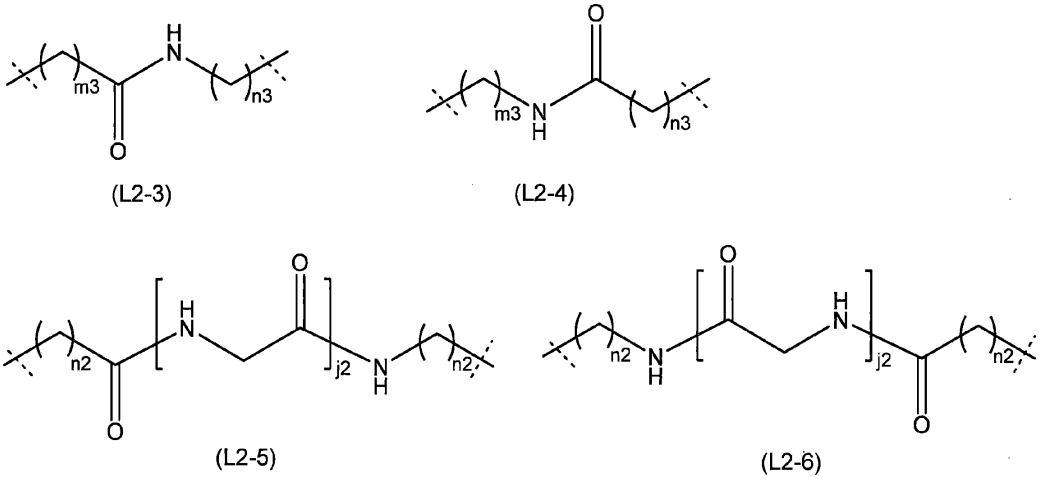
からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１３４】
最も好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化５９】



Mは、水素原子又はNa

からなる群より選択されるリンカーである。
【０１３５】
［５－１ｂ］前記態様［５］の式（ＩＩ－Ｐ）において、－Ｌ^{2}－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化６０】



（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～１８の整数であり；

ｍ３は、１～１０の整数であり；

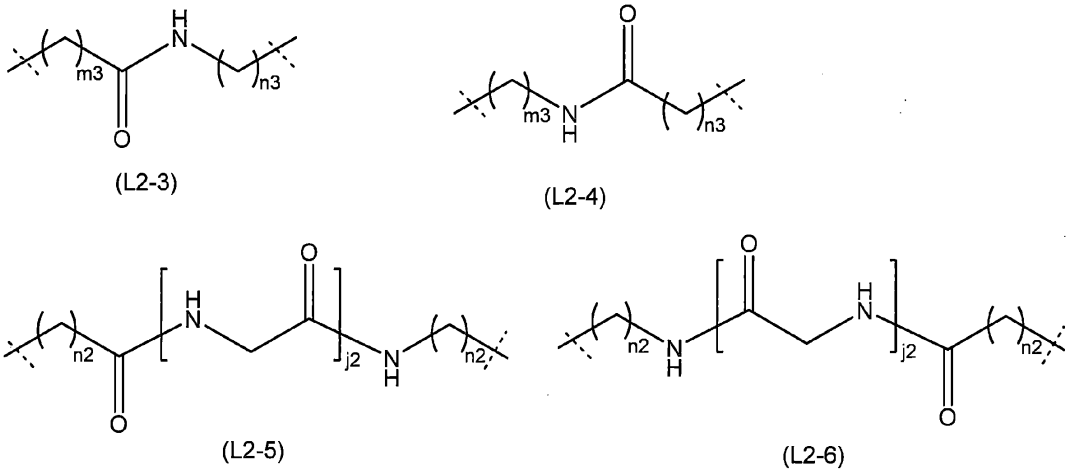
ｎ３は、１～１０の整数であり；

ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１３６】

より好ましくは、－Ｌ^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化６１】



（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～９の整数であり；

ｍ３は、１～６の整数であり；

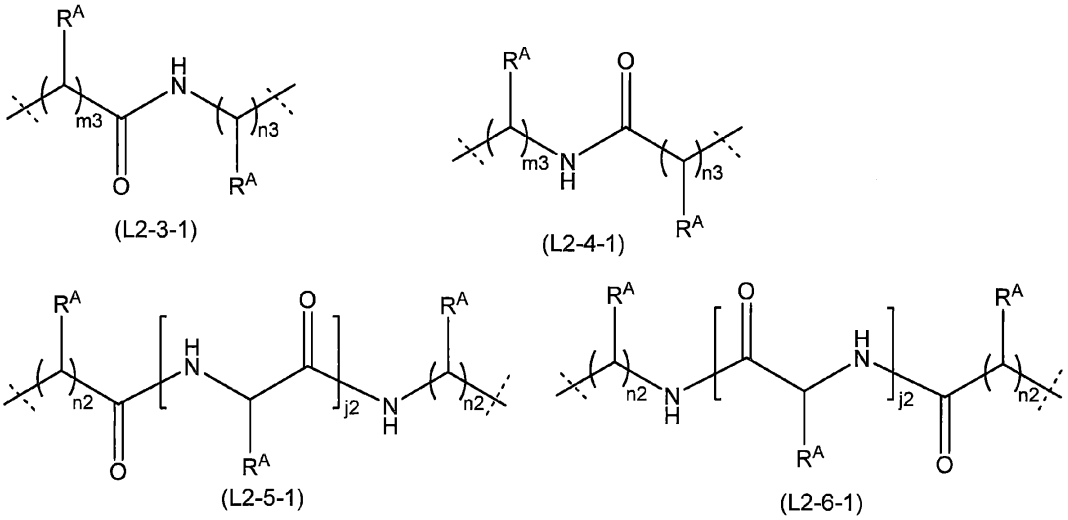
ｎ３は、１～６の整数であり；

ｊ２は、０～６の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１３７】

更に好ましくは、－Ｌ^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化６２】

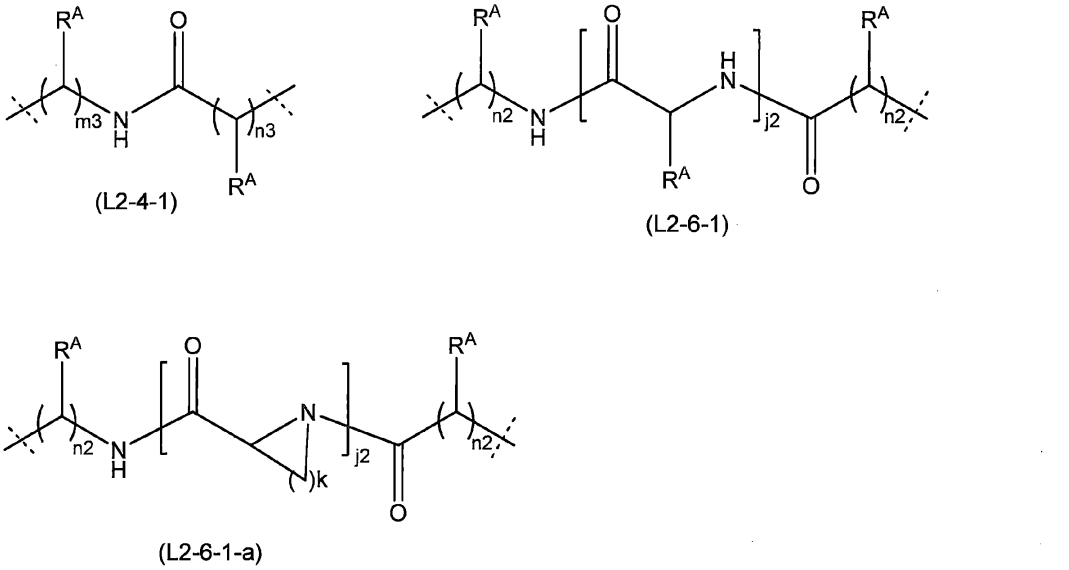


（式（Ｌ２－３－１）、式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中、Ｒ^{A}基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）基、又はＣ$_{7～16}$アラルキル基から選択される基であり；
；　式（Ｌ２－３－１）、式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；
ｎ２は、１～５の整数であり；
ｍ３は、１～３の整数であり；
ｎ３は、１～４の整数であり；
ｊ２は、０～３の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１３８】

特に好ましくは、

【化６３】



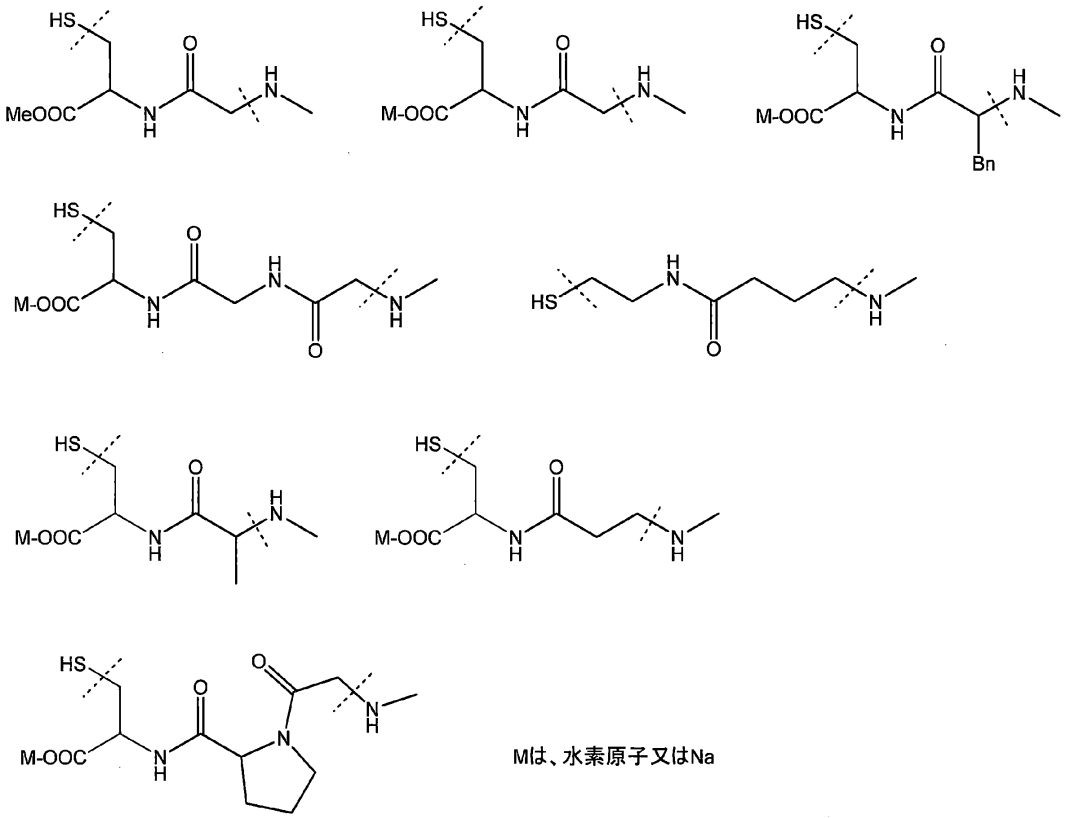
（式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－６－１）及び式（Ｌ２－６－１－ａ）中、Ｒ^{A}基は、

各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ１～６アルキル基、ヒドロキシＣ１～６アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、－ＣＯＯ（Ｃ１～６アルキル）基、又はＣ７～１６アラルキル基から選択される基であり；
ｎ２は、１～５の整数であり；
ｍ３は、１～３の整数であり；
ｎ３は、１～４の整数であり；
ｊ２は、０～３の整数であり；
ｋは、１～４の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１３９】

最も好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化６４】

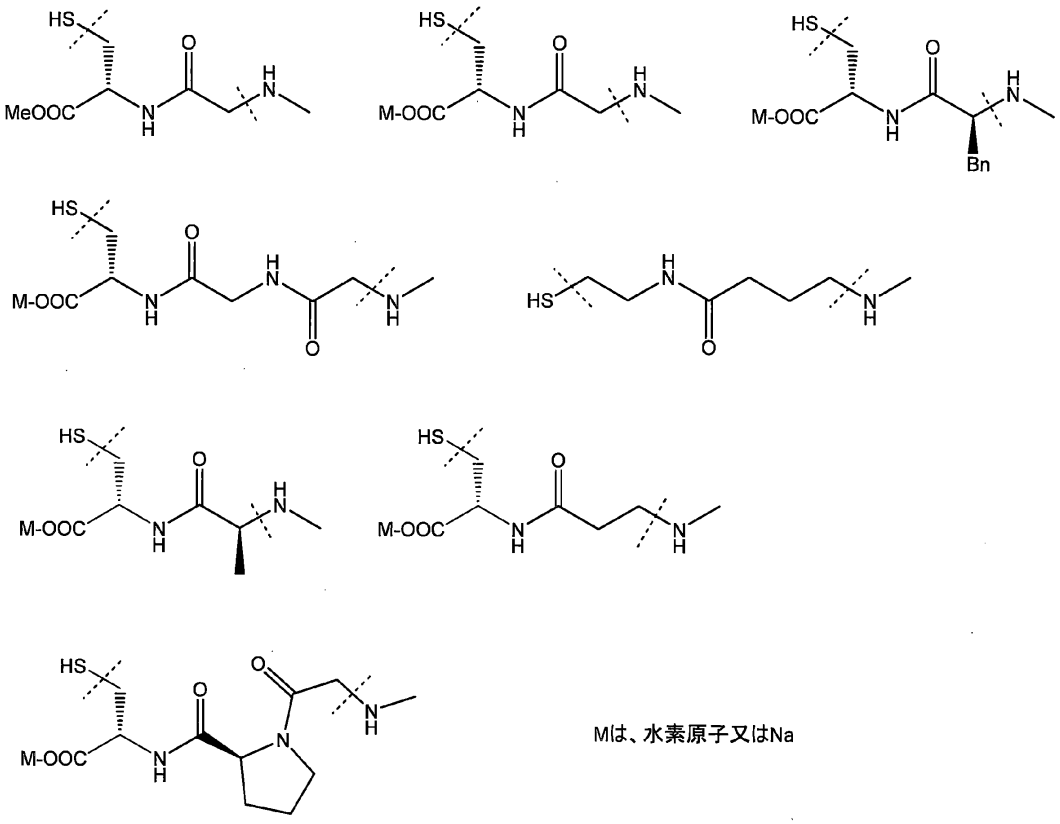


からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１４０】

更に最も好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

【化６５】



からなる群より選択されるリンカーである。

【０１４１】

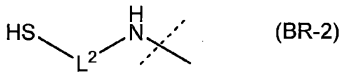
［５－２］前記態様［５］の式（ＩＩ－Ｐ）において、好ましくは、Ｐ^{1}が、水素原子、アセチル基またはベンゾイル基である。

［５－２ａ］前記態様［５］の式（ＩＩ－Ｐ）において、Ｐ^{1}は，好ましくは、水素原子、アセチル基またはベンゾイル基であり、より好ましくは、水素原子、またはベンゾイル基である。

【０１４２】

［６－１］第６－１の態様は、次の通りである。下記式（ＢＲ－２）：

【化６６】

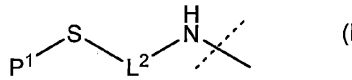


（式（ＢＲ－２）中、－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］または［５］中の定義と同じである）で表わされる反応性基の導入率が、１％～３０％である、前記態様［１］中に記載の式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体。

【０１４３】

［６－２］第６－２の態様は、次の通りである。下記式（ＢＲ－２－Ｐ）：

【化６７】



（式（ＢＲ－２－Ｐ）中、Ｐ^{1}、－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］または［５］中の定義と同

じである）で表わされる反応性基の導入率が、１％～３０％である、前記［５］に記載の式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体。

【０１４４】

［７－１］第７－１の態様は、次の通りである。アルギン酸誘導体のゲルろ過クロマトグラフィー法により測定した重量平均分子量が、１０万Ｄａ～３００万Ｄａである、前記態様［１］に記載の式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体。

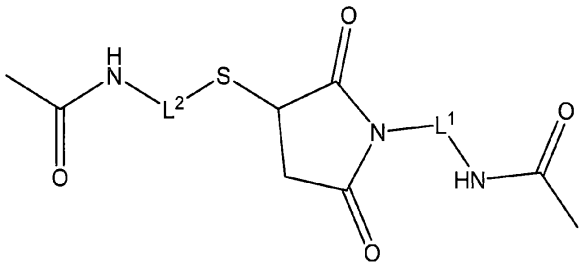
【０１４５】

［７－２］第７－２の態様は、次の通りである。アルギン酸誘導体のゲルろ過クロマトグラフィー法により測定した重量平均分子量が、１０万Ｄａ～３００万Ｄａである、前記態様［５］に記載の式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体。

【０１４６】

［８］第８の態様は、次の通りである。前記態様［１］の架橋アルギン酸において、化学架橋が下記式（ＬＫ－１）：

【化６８】



(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］中の定義と同じである］の構造である、前記［１］に記載の架橋アルギン酸。

【０１４７】

［８－１］第８－１の態様は、次の通りである。前記態様［８］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{1}－は、前記態様［２－１］の定義と同じである。

【０１４８】

［８－２］第８－２の態様は、次の通りである。前記態様［８］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１］の定義と同じである。

【０１４９】

［８－３］第８－３の態様は、次の通りである。前記態様［８］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ａ］の定義と同じである。

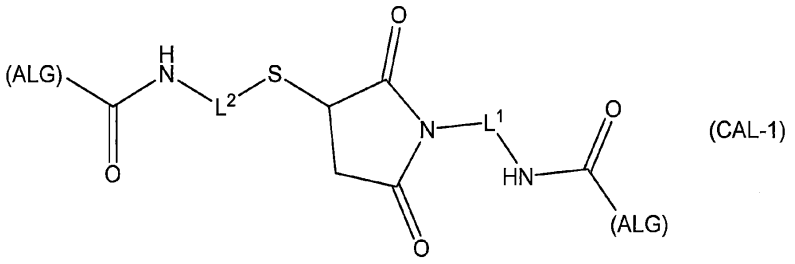
【０１５０】

［８－４］第８－４の態様は、次の通りである。前記態様［８］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、最も好ましい、又は更に最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ｂ］の定義と同じである。

【０１５１】

［８ａ］第８ａの態様は、次の通りである。下記式（ＣＡＬ－１）：

【化６９】

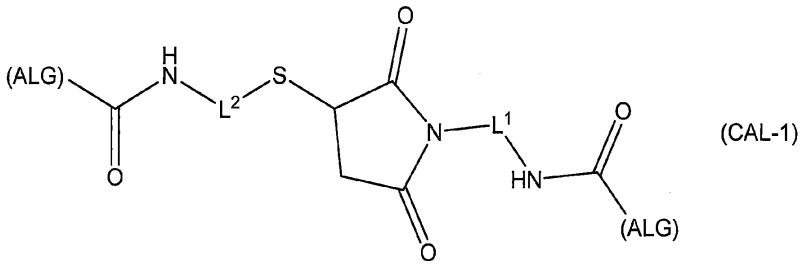


［式（ＣＡＬ－１）中、－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；（ＡＬＧ）、－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］中の定義と同じである；式（ＣＡＬ－１）中の２つの（ＡＬＧ）は、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体または式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の由来のアルギン酸である］で表される架橋アルギン酸。

【０１５２】

［８ａ－１］第８ａ－１の態様は、次の通りである。前記態様［１］に記載の架橋反応で得られる、下記式（ＣＡＬ－１）：

【化７０】



［式（ＣＡＬ－１）中、－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；（ＡＬＧ）、－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］中の定義と同じである；式（ＣＡＬ－１）中の２つの（ＡＬＧ）は、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体または式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の由来のアルギン酸である］で表される架橋アルギン酸。

【０１５３】

［８ａ－２］第８ａ－２の態様は、次の通りである。前記態様［８ａ］又は［８ａ－１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{1}－は、前記態様［２－１］の定義と同じである。

【０１５４】

［８ａ－３］第８ａ－３の態様は、次の通りである。前記態様［８ａ］又は［８ａ－１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１］の定義と同じである。

【０１５５】

［８ａ－４］第８ａ－４の態様は、次の通りである。前記態様［８ａ］又は［８ａ－１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ａ］の定義と同じである。

【０１５６】

［８ａ－５］第８ａ－５の態様は、次の通りである。前記態様［８ａ］又は［８ａ－１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、最も好ましい、又は更に最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ｂ］の定義と同じである。

【０１５７】

［９］第９の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことを含む、前記態様［１］に記載の架橋アルギン酸を製造する方法。

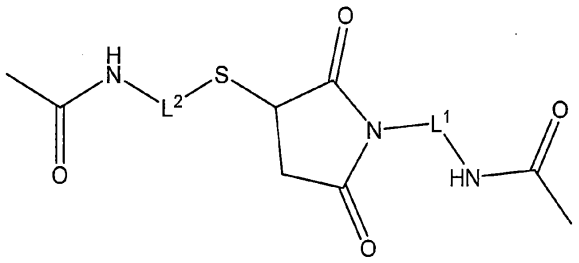
【０１５８】

［１０］第１０の態様は、次の通りである。式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことを含む、前記態様［１］に記載の架橋アルギン酸を製造する方法。

【０１５９】

［１１］第１１の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いてマイケル付加反応を行うことにより形成される化学架橋が、下記式（ＬＫ－１）：

【化７１】



(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］中の定義と同じである］の構造である、前記［１］に記載の架橋アルギン酸を製造する方法。

【０１６０】

［１１－１］第１１－１の態様は、次の通りである。前記態様［１１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{1}－は、前記態様［２－１］の定義と同じである。

【０１６１】

［１１－２］第１１－２の態様は、次の通りである。前記態様［１１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１］の定義と同じである。

【０１６２】

［１１－３］第１１－３の態様は、次の通りである。前記態様［１１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ａ］の定義と同じである。

【０１６３】

［１１－４］第１１－４の態様は、次の通りである。前記態様［１１］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、最も好ましい、又は更に最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ｂ］の定義と同じである。

【０１６４】

［１２］第１２の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより得られる、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体。

【０１６５】

［１３］第１３の態様は、次の通りである。式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより得られる、架橋として２価

金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体。

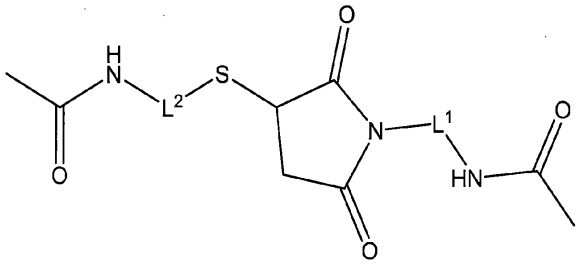
【０１６６】

［１４］第１４の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体および式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られる、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体。

【０１６７】

［１５］第１５の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いてマイケル付加反応を行うことにより形成される化学架橋が、下記式（ＬＫ－１）：

【化７２】



(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］中の定義と同じである］の構造である、前記［１２］ないし［１４］のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体。

【０１６８】

［１５－１］第１５－１の態様は、次の通りである。前記態様［１５］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{1}－は、前記態様［２－１］の定義と同じである。

【０１６９】

［１５－２］第１５－２の態様は、次の通りである。前記態様［１５］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１］の定義と同じである。

【０１７０】

［１５－３］第１５－３の態様は、次の通りである。前記態様［１５］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ａ］の定義と同じである。

【０１７１】

［１５－４］第１５－４の態様は、次の通りである。前記態様［１５］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、最も好ましい、又は更に最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ｂ］の定義と同じである。

【０１７２】

［１６］第１６の態様は、次の通りである。繊維状構造体、ファイバー、ビーズ、ゲル、または略球形のゲルである、前記態様［１２］ないし［１５］のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体。

【０１７３】

［１７］第１７の態様は、次の通りである。前記態様［１２］ないし［１６］のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体を含む医療用材料。

【０１７４】

［１８］第１８の態様は、次の通りである。繊維状構造体、ファイバー、ビーズ、ゲル、または略球形のゲルである、前記態様［１７］に記載の医療用材料。

【０１７５】

［１９］第１９の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体および式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物。

【０１７６】

［１９－１］第１９－１の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体および式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物。

【０１７７】

［１９－２］第１９－２の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体、又は式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体から選択されるいずれか１つのアルギン酸誘導体を含有する組成物。

【０１７８】

［２０］第２０の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含有する組成物の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下することを含む、架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

【０１７９】

［２１］第２１の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体を得ることを含む、架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

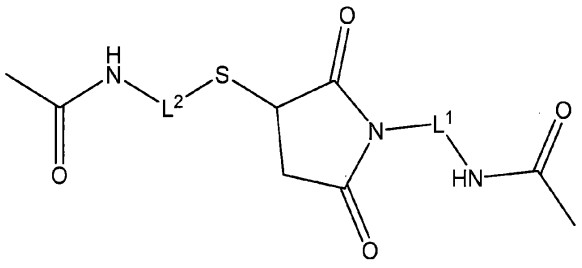
【０１８０】

［２２］第２２の態様は、次の通りである。式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下して得られるゲルを、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液中において架橋反応を施すことにより、架橋として２価金属イオンにより部分的に形成されるイオン架橋及びマイケル付加反応により形成される化学架橋を含む、架橋アルギン酸構造体を得ることを含む、架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

【０１８１】

［２３］第２３の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いてマイケル付加反応を行うことにより形成される化学架橋が、下記式（ＬＫ－１）：

【化７３】



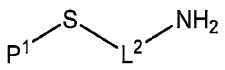
(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］中の定義と同じである］の構造である、前記前記態様［２０］～［２２］のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体を製造する方法。

【０１８２】

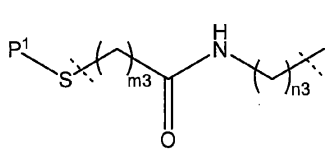
［２３－１］第２３－１の態様は、次の通りである。前記態様［２３］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{1}－は、前記態様［２－１］の定義と同じである。

【０１８３】
［２３－２］第２３－２の態様は、次の通りである。前記態様［２３］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１］の定義と同じである。
【０１８４】
［２３－３］第２３－３の態様は、次の通りである。前記態様［２３］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、又は最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ａ］の定義と同じである。
【０１８５】
［２３－４］第２３－４の態様は、次の通りである。前記態様［２３］において、好ましい、より好ましい、更に好ましい、特に好ましい、最も好ましい、又は更に最も好ましいリンカー－Ｌ^{2}－は、前記態様［５－１ｂ］の定義と同じである。
【０１８６】
［２４］第２４の態様は、次の通りである。式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を、２価金属イオンによるイオン架橋及びマイケル付加反応による化学架橋して得られる、内容物の保持性を有する架橋アルギン酸構造体。
【０１８７】
［２５］第２５の態様は、次の通りである。生体適合性がある、前記態様［１］又は［８］に記載の架橋アルギン酸、又は前記前記態様［１２］ないし［１６］及び［２４］のいずれか１項に記載の架橋アルギン酸構造体。
【０１８８】
［２６ａ］第２６ａの態様は、次の通りである。生体適合性がある、前記態様［２］に記載の式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体、前記態様［５］に記載の式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体。
【０１８９】
［２７］第２７の態様は、次の通りである。下記式（ＡＭ－２）：
【化７４】

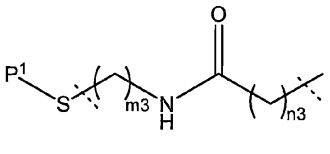


(AM-2)

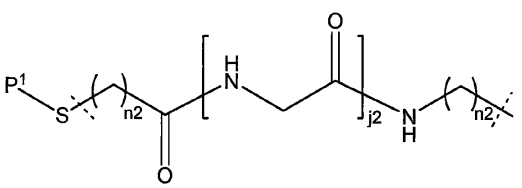
（式（ＡＭ－２）中、Ｐ^{1}、－Ｌ^{2}－は、前記態様［５］中の定義と同じである）で表わされるアミノ化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
【０１９０】
［２７－１］前記態様［２７］の式（ＡＭ－２）において、－Ｌ^{2}－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化７５】



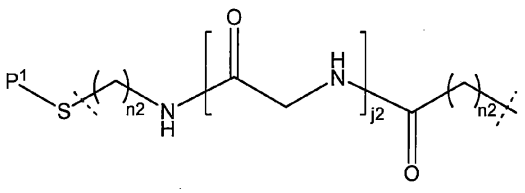
(L2-3)



(L2-4)



(L2-5)



(L2-6)

（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の同じメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の２つの水素原子がＣ$_{1～6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合してＣ$_{3～8}$シクロアルキル環を形成しても良く；

式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；

ｎ２は、１～１８の整数であり；

ｍ３は、１～１０の整数であり；

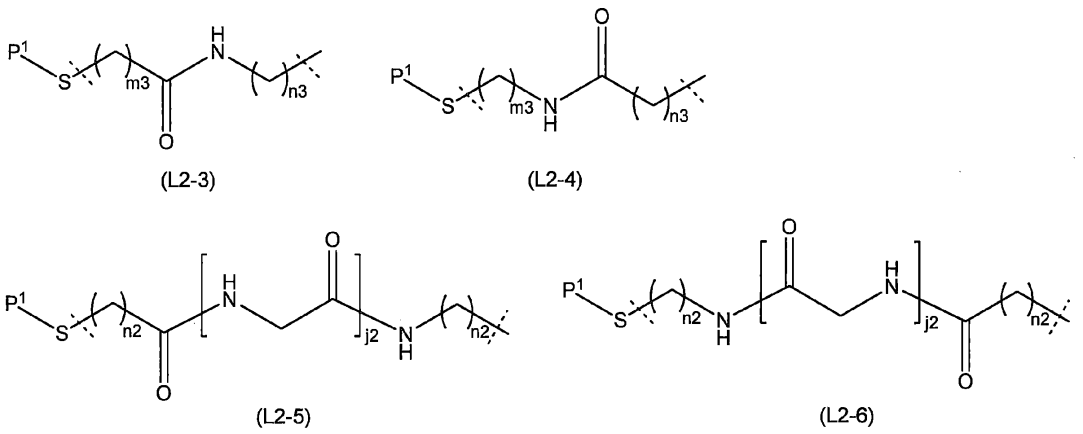
ｎ３は、１～１０の整数であり；

ｊ２は、０～９の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；

【０１９１】

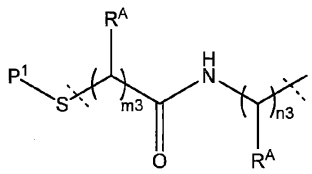
より好ましくは、－Ｌ^2－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

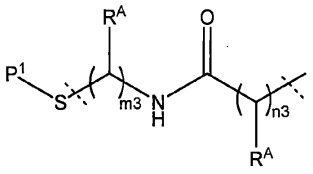
【化７６】

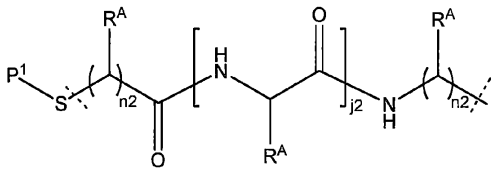


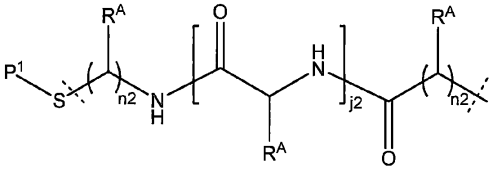
（式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中のメチレン基（－ＣＨ$_2$－）の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、チオールＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{1～6}$アルキルチオＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基（前記－ＮＲ^{a}Ｒ^{b}基、（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基、又は（Ｒ^{a}Ｒ^{b}Ｎ）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル基における、Ｒ^{a}及びＲ^{b}は、各々独立して、水素原子、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{2～7}$アルカノイル基、又はＣ$_{1～6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノＣ$_{1～6}$アルキル基、Ｃ$_{7～16}$アラルキル基、ヒドロキシＣ$_{6～10}$アリールＣ$_{1～6}$アルキル基、又はヘテロアリールＣ$_{1～6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；　式（Ｌ２－３）、式（Ｌ２－４）、式（Ｌ２－５）及び式（Ｌ２－６）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成

しても良く；
ｎ２は、１～９の整数であり；
ｍ３は、１～６の整数であり；
ｎ３は、１～６の整数であり；
ｊ２は、０～６の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１９２】
更に好ましくは、－Ｌ^{2}－は、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：
【化７７】


(L2-3-1)

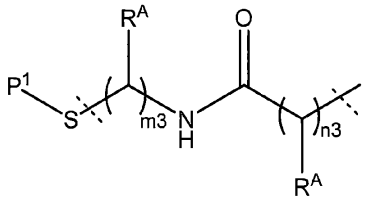

(L2-4-1)


(L2-5-1)

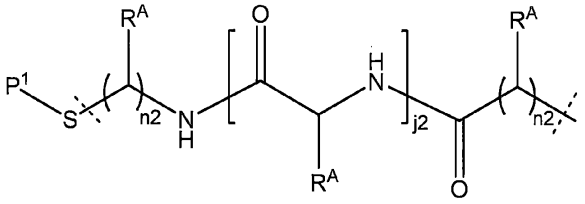

(L2-6-1)

（式（Ｌ２－３－１）、式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中、Ｒ^{A}基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1～6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1～6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、又はＣ$_{7～16}$アラルキル基から選択される基であり；
；　式（Ｌ２－３－１）、式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－５－１）及び式（Ｌ２－６－１）中の－ＮＨ－基は、隣接する炭素原子に結合する置換基と共に、非芳香族複素環を形成しても良く；
ｎ２は、１～５の整数であり；
ｍ３は、１～３の整数であり；
ｎ３は、１～４の整数であり；
ｊ２は、０～３の整数であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
【０１９３】
特に好ましくは、

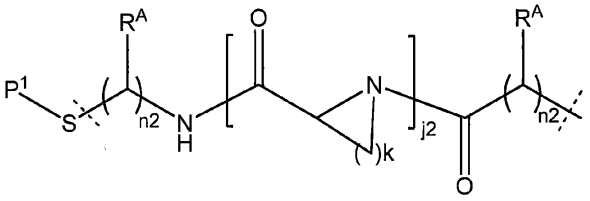
【化７８】



(L2-4-1)



(L2-6-1)



(L2-6-1-a)

（式（Ｌ２－４－１）、式（Ｌ２－６－１）及び式（Ｌ２－６－１－ａ）中、R^A基は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、$C_{1\sim6}$アルキル基、ヒドロキシ$C_{1\sim6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（ＭはＬｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａ）、又は$C_{7\sim16}$アラルキル基から選択される基であり；
ｎ２は、１～５の整数であり；
ｍ３は、１～３の整数であり；
ｎ３は、１～４の整数であり；
ｊ２は、０～３の整数であり；
ｋは、１～４の整数であり）からなる群より選択されるリンカーである。

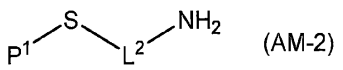
【０１９４】

［２７－２］前記態様［２７］の式（ＡＭ－２）において、P^1は，好ましくは、アセチル基またはベンゾイル基であり、より好ましくは、ベンゾイル基である。

【０１９５】

［２８］第２８の態様は、次の通りである。下記式（ＡＭ－２）：

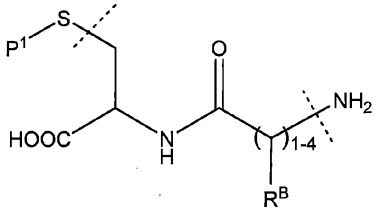
【化７９】



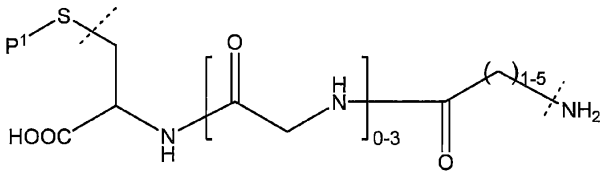
(AM-2)

［式（ＡＭ－２）中、－L^2－は、下記部分構造式（各式中、両端の破線外側は含まない）：

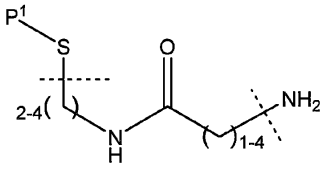
【化８０】



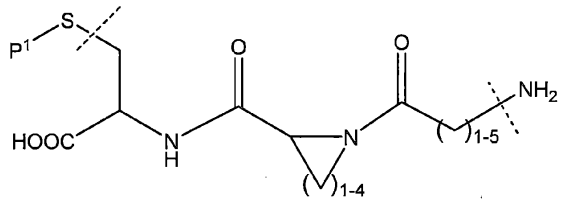
(L2-a)



(L2-c)



(L2-b)



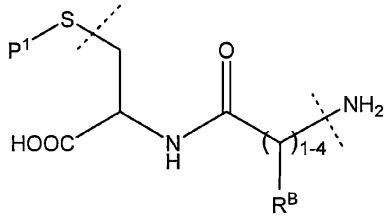
(L2-d)

（式（Ｌ２－ａ）において、Ｒ^{B}は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル基、ヒドロキシＣ$_{1}$～$_{6}$アルキル基、又はＣ$_{7}$～$_{16}$アラルキル基から選択される基であり）からなる群より選択されるリンカーであり；
Ｐ^{1}は、ベンゾイル基又はアセチル基である（但し、－Ｌ^{2}－が、式（Ｌ２－ｂ）の場合、Ｐ^{1}は、ベンゾイル基である）］で表わされるアミノ化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

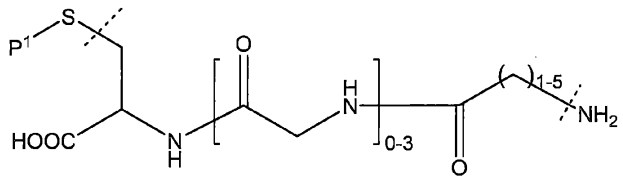
【０１９６】

［２８－１］前記態様［２８］の式（ＡＭ－２）において、－Ｌ^{2}－は、好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

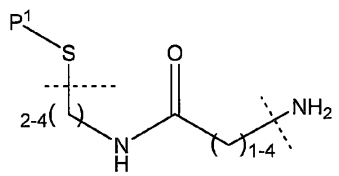
【化８１】



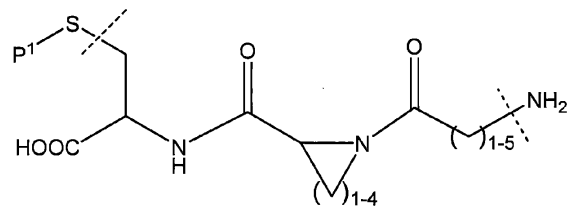
(L2-a)



(L2-c)



(L2-b)



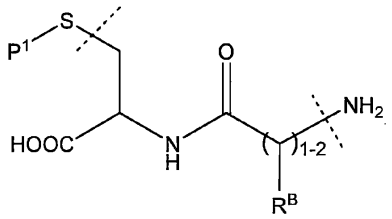
(L2-d)

（式（Ｌ２－ａ）において、Ｒ^{B}は、水素原子、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル基、又はＣ$_{7}$～$_{16}$アラルキル基である）からなる群より選択されるリンカーであり；

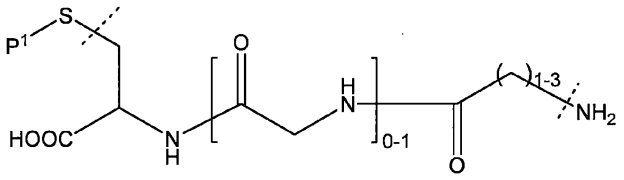
【０１９７】

より好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

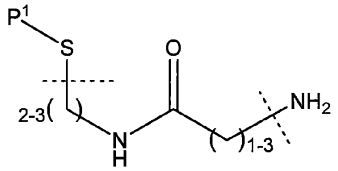
【化８２】



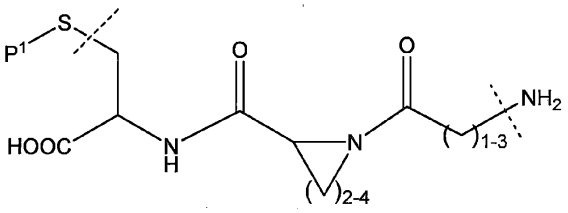
(L2-a-1)



(L2-c-1)



(L2-b-1)



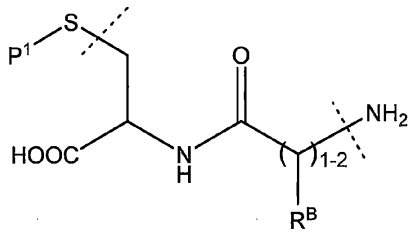
(L2-d-1)

（式（Ｌ２－ａ－１）において、Ｒ^{B}は、水素原子、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、又はＣ$_{7\sim16}$アラルキル基である）からなる群より選択されるリンカーであり；

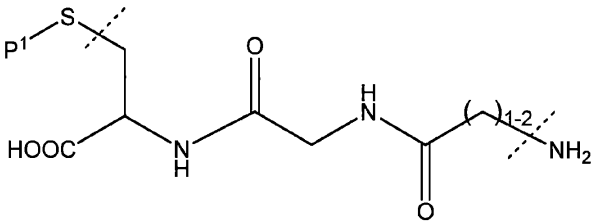
【０１９８】

更に好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

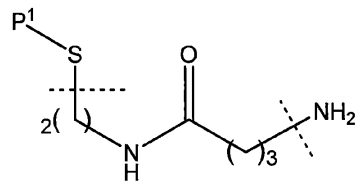
【化８３】



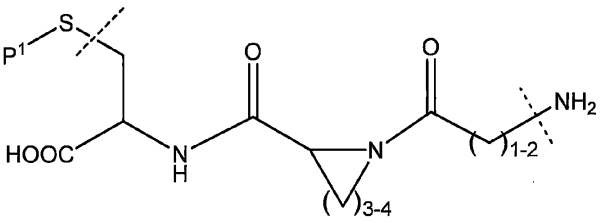
(L2-a-1)



(L2-c-2)



(L2-b-2)



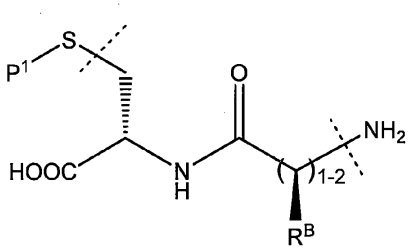
(L2-d-2)

（式（Ｌ２－ａ－１）において、Ｒ^{B}は、水素原子、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、又はＣ$_{7\sim16}$アラルキル基である）からなる群より選択されるリンカーであり；

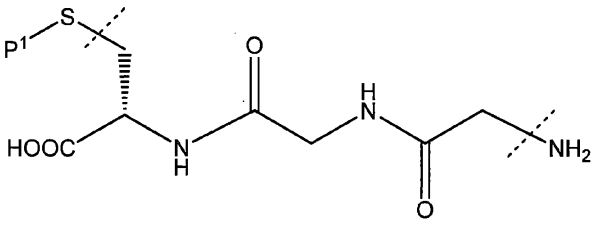
【０１９９】

特に好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

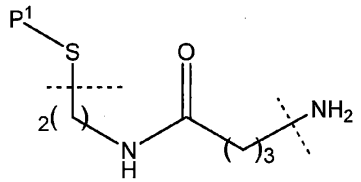
【化８４】



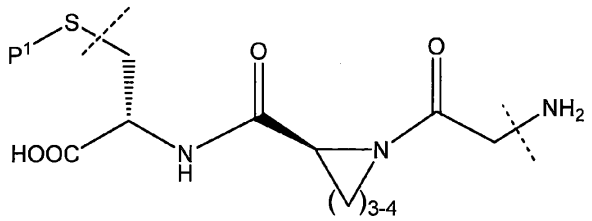
(L2-a-2)



(L2-c-3)



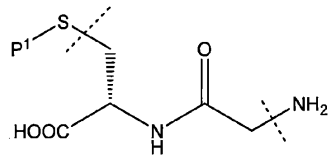
(L2-b-2)



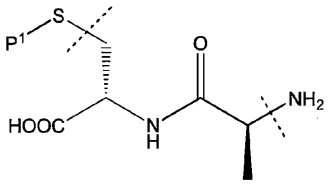
(L2-d-3)

（式（Ｌ２－ａ－２）において、Ｒ^{B}は、水素原子、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、又はＣ$_{7\sim16}$アラルキル基である）からなる群より選択されるリンカーであり；
特に好ましくは、下記部分構造式［各式中、両端の破線外側は含まない］：

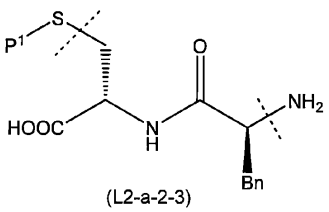
【化８５】



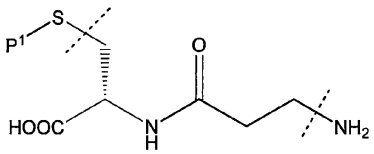
(L2-a-2-1)



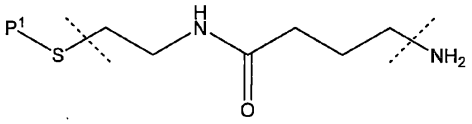
(L2-a-2-2)



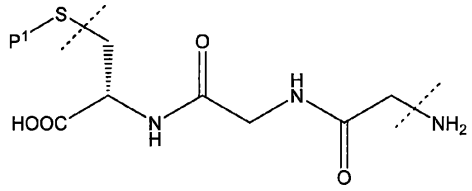
(L2-a-2-3)



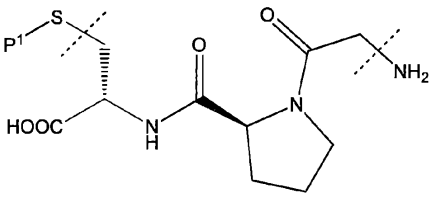
(L2-a-2-4)



(L2-b-2)



(L2-c-3-1)



(L2-d-3-1)

からなる群より選択されるリンカーである。

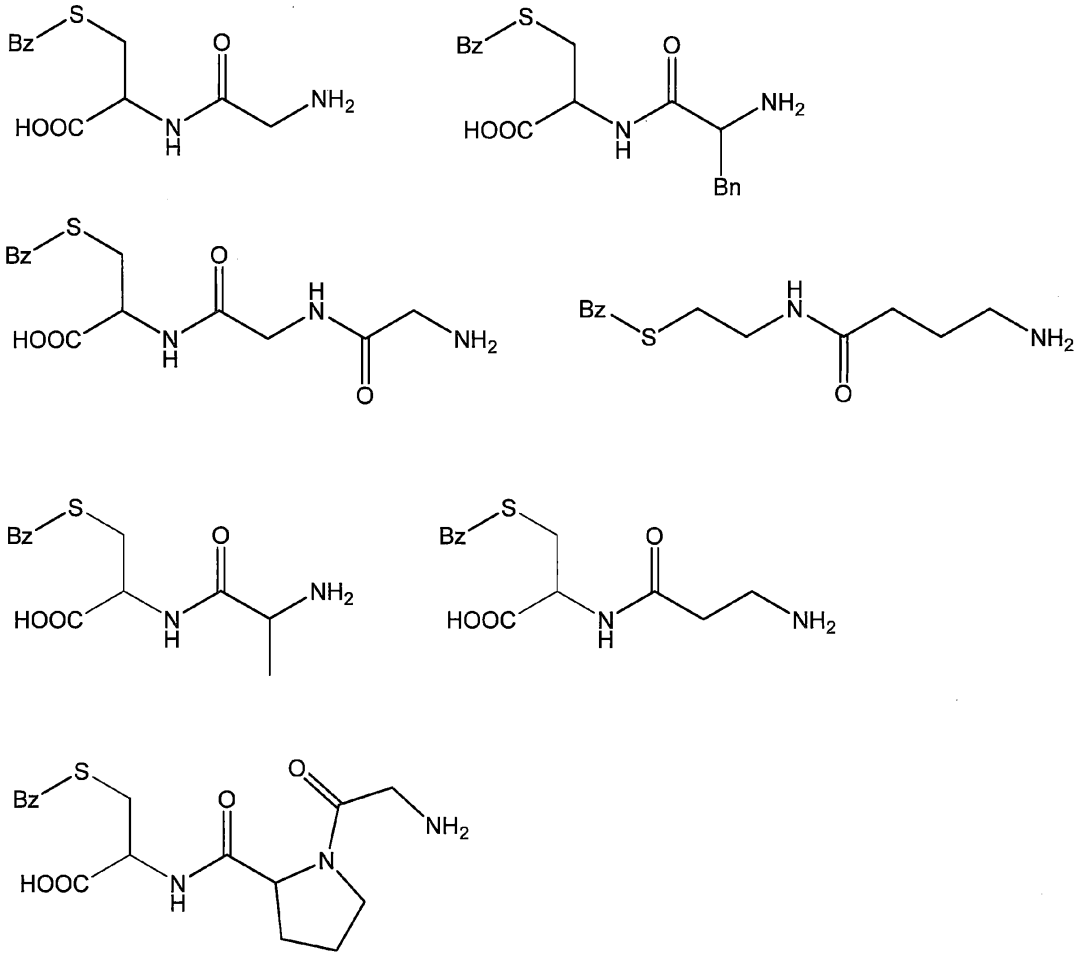
【０２００】

［２８－２］前記態様［２８］の式（ＡＭ－２）において、Ｐ^{1}は、好ましくは、ベンゾイル基である。

【０２０１】

［２９］第２９の態様は、次の通りである。下記式

【化８６】

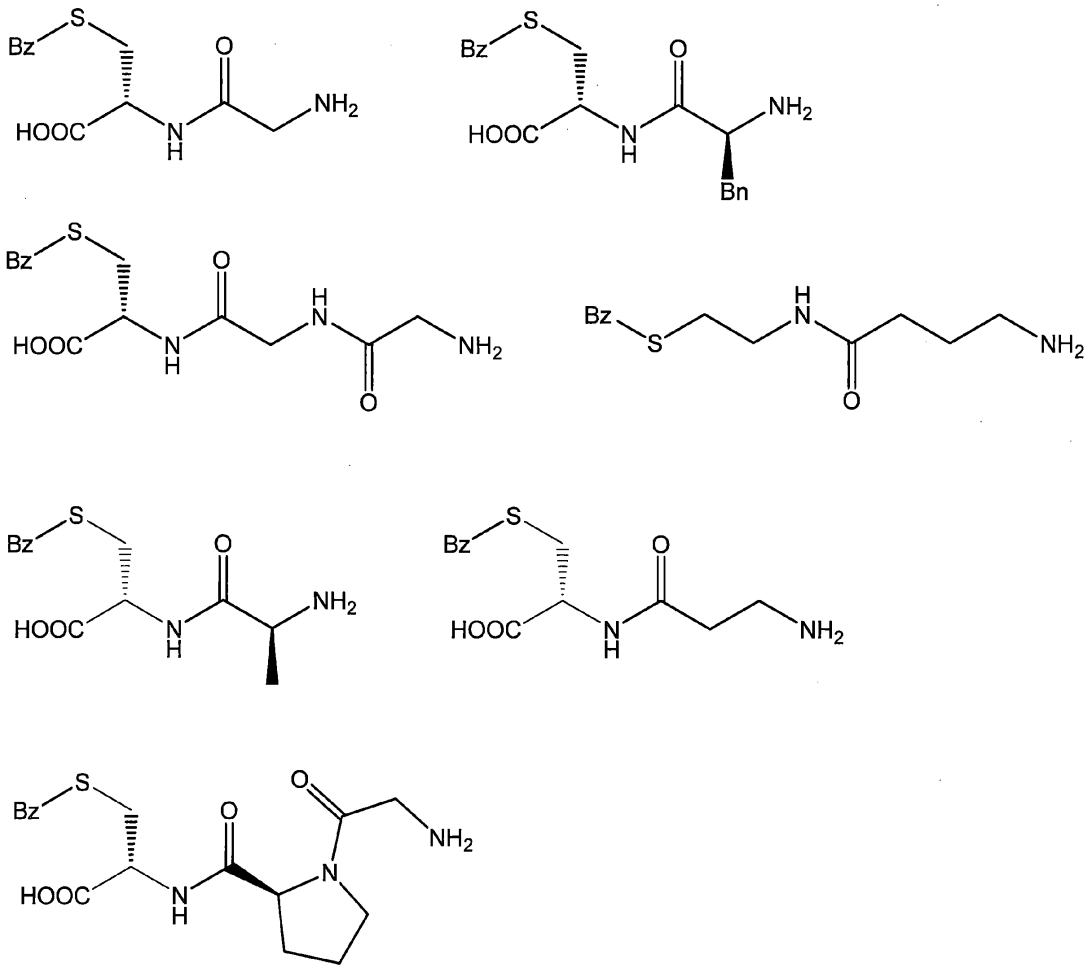


（各式中、Ｂｚは、ベンゾイル基である）から選択されるアミノ化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【０２０２】

［２９－１］前記態様［２９］のアミノ化合物又はその製薬学的に許容される塩において、アミノ化合物は、好ましくは、下記式

【化８７】



（各式中、Ｂｚは、ベンゾイル基である）から選択されるアミノ化合物である。

【０２０３】

１．アルギン酸

本明細書中、アルギン酸と記載する場合、アルギン酸、アルギン酸エステル、及びそれらの塩（例えば、アルギン酸ナトリウム）からなる群から選択される少なくとも１種のアルギン酸（「アルギン酸類」という場合がある）を意味する。用いられるアルギン酸は、天然由来でも合成物であってもよいが、天然由来であるのが好ましい。好ましく用いられるアルギン酸類は、レッソニア、マクロシスティス、ラミナリア、アスコフィラム、ダービリア、カジカ、アラメ、コンブなどの褐藻類から抽出される生体内吸収性の多糖類であって、Ｄ－マンヌロン酸（Ｍ）とＬ－グルロン酸（Ｇ）という２種類のウロン酸が直鎖状に重合したポリマーである。より具体的には、Ｄ－マンヌロン酸のホモポリマー画分（ＭＭ画分）、Ｌ－グルロン酸のホモポリマー画分（ＧＧ画分）、およびＤ－マンヌロン酸とＬ－グルロン酸がランダムに配列した画分（Ｍ／Ｇ画分）が任意に結合したブロック共重合体である。

本明細書中、アルギン酸、アルギン酸誘導体、架橋アルギン酸、及び架橋アルギン酸の分子量において、単位としてＤａ（ダルトン）を付記する場合がある。

【０２０４】

本明細書中、アルギン酸は、アルギン酸を（ＡＬＧ）として、アルギン酸の任意のカルボキシル基の１つを－ＣＯＯＨとして、（ＡＬＧ）－ＣＯＯＨと表記する場合がある。

【０２０５】

いくつかの態様では、アルギン酸は、アルギン酸ナトリウムである。アルギン酸ナトリウムは、市販品のアルギン酸ナトリウムを用いることができる。例えば、表１に示される

物性値を有するアルギン酸を用いることができる。ここで、後述の実施例１０～１２では、アルギン酸ナトリウムは、表１に記載したＡ－２のアルギン酸ナトリウム（発売元　持田製薬株式会社）を用いている。各アルギン酸ナトリウムの１ｗ／ｗ％の水溶液の粘度、重量平均分子量及びＭ／Ｇ比を表１に示す。又、後述の実施例１～９では、アルギン酸ナトリウムはＡＬＧ－２（販売元、株式会社キミカ）を用いており、後述の＜分子量の測定＞に記載した重量平均分子量を有するものである。

【０２０６】

【表１】

アルギン酸ナトリウム	１w/w%の粘度（mPa・s）	重量平均分子量		M／G比
		GPC	GPC-MALS	
Ａ－１	10～40	300,000 ～ 700,000	60,000 ～ 130,000	0.5～1.8
Ａ－２	50～150	700,000 ～ 1,400,000	130,000 ～ 200,000	
Ａ－３	300～600	1,400,000 ～ 2,000,000	200,000 ～ 400,000	
Ｂ－１	10～40	150,000 ～ 800,000	60,000 ～ 130,000	0.1～0.5
Ｂ－２	70～150	800,000 ～ 1,500,000	130,000 ～ 200,000	
Ｂ－３	400～600	1,500,000 ～ 2,500,000	200,000 ～ 350,000	

【０２０７】

前記アルギン酸ナトリウムＡ－１、Ａ－２、Ａ－３、Ｂ－１、Ｂ－２、及びＢ－３の各物性値は、下記の各種方法により測定した。測定方法は、当該方法に限定されるものではないが、測定方法により各物性値が上記のものと異なる場合がある。

【０２０８】

［アルギン酸ナトリウムの粘度測定］

日本薬局方（第１６版）の粘度測定法に従い、回転粘度計法（コーンプレート型回転粘度計）を用いて測定した。具体的な測定条件は以下のとおりである。試料溶液の調製は、MilliQ水を用いて行った。測定機器は、コーンプレート型回転粘度計（粘度粘弾性測定装置レオストレスRS600（Thermo Haake GmbH）センサー：３５／１）を用いた。回転数は、１ｗ／ｗ％アルギン酸ナトリウム溶液測定時は１ｒｐｍとした。読み取り時間は、２分間測定し、開始１分から２分までの平均値とした。３回の測定の平均値を測定値とした。測定温度は２０℃とした。

【０２０９】

［アルギン酸ナトリウムの重量平均分子量測定］

（１）ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）と、（２）ＧＰＣ－ＭＡＬＳの２種類の測定法で測定した。測定条件は以下のとおりである。

【０２１０】

［前処理方法］

試料に溶離液を加え溶解後、０．４５μｍメンブランフィルターろ過したものを測定溶液とした。

（１）ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）測定

［測定条件（相対分子量分布測定）］

カラム：ＴＳＫｇｅｌ　ＧＭＰＷ－ＸＬ×２＋Ｇ２５００ＰＷ－ＸＬ（７．８ｍｍ　Ｉ．Ｄ．×３００ｍｍ×３本）

溶離液：２００ｍＭ硝酸ナトリウム水溶液

流量：１．０ｍＬ／ｍｉｎ
濃度：０．０５％
検出器：ＲＩ検出器
カラム温度：４０℃
注入量：２００μＬ
分子量標準：標準プルラン、グルコース

【０２１１】

（２）ＧＰＣ－ＭＡＬＳ測定

［屈折率増分（ｄｎ／ｄｃ）測定（測定条件）］

示差屈折率計：Ｏｐｔｉｌａｂ　Ｔ－ｒＥＸ
測定波長：６５８ｎｍ
測定温度：４０℃
溶媒：２００ｍＭ硝酸ナトリウム水溶液
試料濃度：０．５～２．５ｍｇ／ｍＬ（５濃度）

【０２１２】

［測定条件（絶対分子量分布測定）］

カラム：ＴＳＫｇｅｌ　ＧＭＰＷ－ＸＬ×２＋Ｇ２５００ＰＷ－ＸＬ（７．８ｍｍ　Ｉ．Ｄ．×３００ｍｍ×３本）
溶離液：２００ｍＭ硝酸ナトリウム水溶液
流量：１．０ｍＬ／ｍｉｎ
濃度：０．０５％
検出器：ＲＩ検出器、光散乱検出器（ＭＡＬＳ）
カラム温度：４０℃
注入量：２００μＬ

【０２１３】

本明細書中、アルギン酸、アルギン酸誘導体、架橋アルギン酸、及び架橋アルギン酸の分子量において、単位としてＤａ（ダルトン）を付記する場合がある。

【０２１４】

アルギン酸類のＤ－マンヌロン酸とＬ－グルロン酸の構成比（Ｍ／Ｇ比）は、主に海藻等の由来となる生物の種類によって異なり、また、その生物の生育場所や季節による影響を受け、Ｍ／Ｇ比が約０．２の高Ｇ型からＭ／Ｇ比が約５の高Ｍ型まで高範囲にわたる。アルギン酸類のゲル化能力および生成したゲルの性質は、Ｍ／Ｇ比によって影響を受け、一般的に、Ｇ比率が高い場合にはゲル強度が高くなることが知られている。Ｍ／Ｇ比は、その他にも、ゲルの硬さ、もろさ、吸水性、柔軟性などにも影響を与える。用いるアルギン酸類および／またはその塩のＭ／Ｇ比は、通常、０．２～４．０であり、より好ましくは、０．４～３．０、さらに好ましくは０．５～３．０である。

【０２１５】

本明細書中、「～」を用いて示された数値範囲は、「～」の前後に記載される数値をそれぞれ最小値および最大値として含む範囲を示す。

【０２１６】

本明細書中、用いられる「アルギン酸エステル」、「アルギン酸塩」とは、特に限定されないが、架橋剤と反応させるため、架橋反応を阻害する官能基を有していないことが必要である。アルギン酸エステルとしては、好ましくは、アルギン酸プロピレングリコール、等が挙げられる。

【０２１７】

本明細書中、アルギン酸塩としては、例えば、アルギン酸の１価の塩、アルギン酸の２価の塩が挙げられる。アルギン酸の１価の塩としては、好ましくは、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸アンモニウム、等が挙げられ、より好ましくは、アルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸カリウムであり、特に好ましくは、アルギン酸ナトリウムである。アルギン酸の２価の塩としては、好ましくは、アルギン酸カルシウム、ア

ルギン酸マグネシウム、アルギン酸バリウム、アルギン酸ストロンチウム、等が挙げられる。

【０２１８】

アルギン酸は、高分子多糖類であり、分子量を正確に定めることは困難であるが、一般的に重量平均分子量で１０００～１０００万、好ましくは１万～８００万、より好ましくは２万～３００万の範囲である。天然物由来の高分子物質の分子量測定では、測定方法により値に違いが生じうることが知られている。

【０２１９】

例えば、ゲル浸透クロマトグラフィー（ＧＰＣ）又はゲルろ過クロマトグラフィー（これらを合わせてサイズ排除クロマトグラフィーともいう）により測定した重量平均分子量は、好ましくは１０万以上、より好ましくは５０万以上であり、また好ましくは、５００万以下、より好ましくは３００万以下である。その好ましい範囲は、１０万～５００万であり、より好ましくは１５万～３００万である。

【０２２０】

また、例えば、ＧＰＣ－ＭＡＬＳ法によれば、絶対重量平均分子量を測定することができる。ＧＰＣ－ＭＡＬＳ法により測定した重量平均分子量(絶対分子量)は、好ましくは１万以上、より好ましくは５万以上、さらに好ましくは６万以上であり、また好ましくは、１００万以下、より好ましくは８０万以下、さらに好ましくは７０万以下、とりわけ好ましくは５０万以下である。その好ましい範囲は、１万～１００万であり、より好ましくは５万～８０万であり、さらに好ましくは６万～７０万、とりわけ好ましくは６万～５０万である。

【０２２１】

通常、高分子多糖類の分子量を上記のような手法で算出する場合、１０％～２０％の測定誤差を生じうる。例えば、４０万であれば３２万～４８万、５０万であれば４０万～６０万、１００万であれば８０万～１２０万程度の範囲で値の変動が生じうる。

【０２２２】

アルギン酸類の分子量の測定は、常法に従い測定することができる。

【０２２３】

分子量測定にゲルろ過クロマトグラフィーを用いる場合の代表的な条件は、後述の本明細書の実施例に記載のとおりである。カラムは、例えば、Ｓｕｐｅｒｏｓｅ６　Ｉｎｃｒｅａｓｅ１０／３００　ＧＬカラム（ＧＥヘルスケアサイエンス社）を用いることができ、展開溶媒として、例えば、０．１５ｍｏｌ／Ｌ　ＮａＣｌを含む１０ｍｍｏｌ／Ｌリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）を使用することができ、分子量標準としてブルーデキストラン、チログロブリン、フェリチン、アルドラーゼ、コンアルブミン、オブアルブミン、リボヌクレアーゼＡおよびアプロチニンを用いることができる。

【０２２４】

本明細書中で用いられるアルギン酸の粘度は、特に限定されないが、１ｗ／ｗ％のアルギン酸類の水溶液として粘度を測定した場合、好ましくは、１０ｍＰａ・ｓ～１０００ｍＰａ・ｓ、より好ましくは、５０ｍＰａ・ｓ～８００ｍＰａ・ｓである。

【０２２５】

アルギン酸の水溶液の粘度の測定は、常法に従い測定することができる。例えば、回転粘度計法の、共軸二重円筒形回転粘度計、単一円筒形回転粘度計（ブルックフィールド型粘度計）、円すい－平板形回転粘度計（コーンプレート型粘度計）等を用いて測定することができる。好ましくは、日本薬局方（第１６版）の粘度測定法に従うことが望ましい。より好ましくは、コーンプレート型粘度計を用いる。

【０２２６】

アルギン酸類は、褐藻類から抽出された当初は、分子量が大きく、粘度が高めだが、熱による乾燥、精製などの過程で、分子量が小さくなり、粘度は低めとなる。製造工程の温度等の条件管理、原料とする褐藻類の選択、製造工程における分子量の分画などの手法により分子量の異なるアルギン酸類を製造することができる。さらに、異なる分子量あるい

は粘度を持つ別ロットのアルギン酸類と混合することにより、目的とする分子量を有するアルギン酸類とすることも可能である。

【０２２７】

本明細書中で用いられるアルギン酸は、いくつかの態様においては、低エンドトキシン処理されていないアルギン酸あり、又は別のいくつかの態様においては、低エンドトキシン処理されたアルギン酸である。低エンドトキシンとは、実質的に炎症、または発熱を惹起しない程度にまでエンドトキシンレベルが低いことをいう。より好ましくは、低エンドトキシン処理されたアルギン酸類であることが望ましい。

【０２２８】

低エンドトキシン処理は、公知の方法またはそれに準じる方法によって行うことができる。例えば、ヒアルロン酸ナトリウムを精製する、菅らの方法（例えば、特開平９－３２４００１号公報など参照）、β１，３－グルカンを精製する、吉田らの方法（例えば、特開平８－２６９１０２号公報など参照）、アルギネート、ゲランガム等の生体高分子塩を精製する、ウィリアムらの方法（例えば、特表２００２－５３０４４０号公報など参照）、ポリサッカライドを精製する、ジェームスらの方法（例えば、国際公開第９３／１３１３６号パンフレットなど参照）、ルイスらの方法（例えば、米国特許第５５８９５９１号明細書など参照）、アルギネートを精製する、ハーマンフランクらの方法（例えば、Ａｐｐｌ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ（１９９４）４０：６３８－６４３など参照）等またはこれらに準じる方法によって実施することができる。低エンドトキシン処理は、それらに限らず、洗浄、フィルター（エンドトキシン除去フィルターや帯電したフィルターなど）によるろ過、限外ろ過、カラム（エンドトキシン吸着アフィニティーカラム、ゲルろ過カラム、イオン交換樹脂によるカラムなど）を用いた精製、疎水性物質、樹脂または活性炭などへの吸着、有機溶媒処理（有機溶媒による抽出、有機溶剤添加による析出・沈降など）、界面活性剤処理（例えば、特開２００５－０３６０３６号公報など参照）など公知の方法によって、あるいはこれらを適宜組合せて実施することができる。これらの処理の工程に、遠心分離など公知の方法を適宜組み合わせてもよい。アルギン酸の種類に合わせて適宜選択するのが望ましい。

【０２２９】

エンドトキシンレベルは、公知の方法で確認することができ、例えば、リムルス試薬（ＬＡＬ）による方法、エンドスペシー（登録商標）ＥＳ－２４Ｓセット（生化学工業株式会社）を用いる方法などによって測定することができる。

【０２３０】

用いられるエンドトキシンの処理方法は特に限定されないが、その結果として、アルギン酸類のエンドトキシン含有量が、リムルス試薬（ＬＡＬ）によるエンドトキシン測定を行った場合に、５００エンドトキシン単位（ＥＵ）／ｇ以下であることが好ましく、さらに好ましくは、１００ＥＵ／ｇ以下、とりわけ好ましくは、５０ＥＵ／ｇ以下、特に好ましくは、３０ＥＵ／ｇ以下である。低エンドトキシン処理されたアルギン酸ナトリウムは、例えば、Ｓｅａ Ｍａｔｒｉｘ（登録商標）（持田製薬株式会社）、ＰＲＯＮＯＶＡ^{TM} ＵＰ ＬＶＧ（ＦＭＣＢｉｏＰｏｌｙｍｅｒ）など市販品により入手可能である。

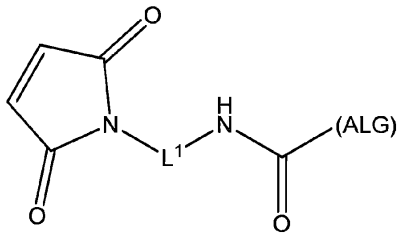
【０２３１】

２．アルギン酸誘導体

本明細書中、新規なアルギン酸誘導体が提供される。本明細書中、アルギン酸誘導体としては、アルギン酸の任意の１つ以上のカルボキシル基にアミド結合及び２価のリンカーを介して、マイケル付加反応における反応性基又は当該反応性基の相補的な反応性基が導入されたものである。

より具体的には、下記式（Ｉ）：

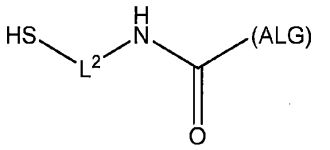
【化８８】



(I)

［式（Ｉ）中、（ＡＬＧ）、－ＣＯＮＨ－、及び－Ｌ^{1}－の定義は、前記態様［１］または［２］中の定義と同じである］で表されるアルギン酸誘導体、及び、下記式（ＩＩ）：

【化８９】



(II)

［式（ＩＩ）中、（ＡＬＧ）、－ＣＯＮＨ－、－Ｌ^{2}－の定義は、前記態様［１］又は［５］中の定義と同じである］で表されるアルギン酸誘導体である。

【０２３２】

式（Ｉ）で表されるアルギン酸誘導体の反応性基はアクリル酸残基で有り、式（ＩＩ）で表されるアルギン酸誘導体の反応性基（式（Ｉ）で表されるアルギン酸誘導体の反応性基の相補的な反応性基）はチオール残基である。アクリル酸残基及びチオール残基の両反応性基は、マイケル付加反応より容易に共有結合を形成できる。

【０２３３】

アクリル酸残基は、例えば、チオール残基とのマイケル付加反応により付加体を形成できる残基が挙げられ、具体的には、アクリロイル基、アクリル基、マレイル基、マレイミド基、フマル基、等が挙げられ、好ましくは、アクリロイル基、又はマレイミド基であり、より好ましくはマレイミド基である。

【０２３４】

チオール残基としては、例えば、アクリル酸残基とのマイケル付加反応により付加体を形成できる残基が挙げられ、具体的には、ベンジルチオール基、チオフェノール基、アルキルチオール基（例えば、メタンチオール残基、エタンチオール残基、システイン残基、等見られる、チオール基が$C_{1\sim6}$アルキル基に置換した残基）等が挙げられ、好ましくは、ベンジルチオール基、又はアルキキルチオール基であり、より好ましくは、アルキキルチオール基である。

【０２３５】

前記の２価のリンカー（－Ｌ^{1}－又は－Ｌ^{2}－）は、反応性基と当該反応性基の相補的な反応性基との反応を阻害しない限り、反応性基又は相補的な反応性基とアルギン酸を一定の距離に保つ様にして、任意の直鎖状基の使用が可能である。２価のリンカーとしては、例えば、直鎖のアルキレン基（－（CH_2）$_n$－、ｎ＝１～３０）（アルキレン基中の－CH_2－は、－Ｃ（＝Ｏ）－、－ＣＯＮＨ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、ベンゼン環、複素環（ピリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、等の５～６員芳香族複素環又は５～６員非芳香族複素環）、等の基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く；－CH_2－の水素原子は、オキソ基（＝Ｏ）、ハロゲン原子、水酸基、$C_{1\sim6}$アルキル基、ヒドロキシ$C_{1\sim6}$アルキル基、チオール$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{1\sim6}$アルキルチオ$C_{1\sim6}$アルキル基、－ＣＯＯＨ基、－ＣＯＯＭ基（Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ、Ｋ、又は１／２Ｃａである）、－ＣＯＯ（$C_{1\sim6}$アルキル）基、－NR^aR^b基、（R^aR^bN）－$C_{1\sim6}$アルキル基、（R^aR^bN）Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキル基（前記－ＮＲ

$^{a}R^{b}$基、（$R^{a}R^{b}N$）－$C_{1\sim6}$アルキル基、又は（$R^{a}R^{b}N$）C（＝O）－$C_{1\sim6}$アルキル基における、R^{a}及びR^{b}は、各々独立して、水素原子、$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{2\sim7}$アルカノイル基、又は$C_{1\sim6}$アルキルスルホニル基から選択される基であり）、グアニジノ$C_{1\sim6}$アルキル基、$C_{7\sim16}$アラルキル基、ヒドロキシ$C_{6\sim10}$アリール$C_{1\sim6}$アルキル基、又はヘテロアリール$C_{1\sim6}$アルキル基から選択される基で複数個（例えば、１～１０個、又は１～５個）置き換えられても良く、同じ－CH_2－の２つの水素原子が$C_{1\sim6}$アルキル基に置き換えられた場合、当該アルキル基が互いに結合して$C_{3\sim8}$シクロアルキル環を形成しても良く）が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

具体的には、－L^{1}－については前記態様［１］または［２］に記載されている２価のリンカーであり、－L^{2}－については前記態様［１］または［５］に記載されている２価のリンカーが挙げられる。

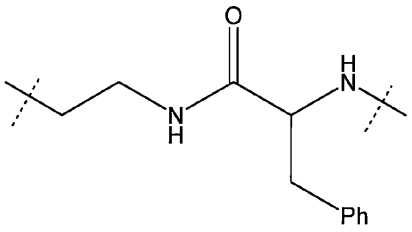
【０２３６】

本明細書中、式（Ｉ）中のリンカー－L^{1}－（式（Ｌ１－１）ないし式（Ｌ１－４））において、式中に不斉炭素が存在する場合には、その各光学異性体も包含されることを意味する。

【０２３７】

例えば、式（Ｉ）中の－L^{1}－が、式下記（Ｌ１－３－１－ａ）（式中、破線両外側は含まない）：

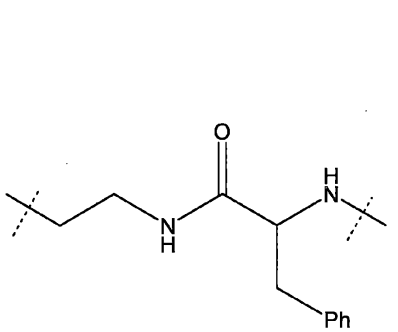
【化９０】



(L1-3-1-a)

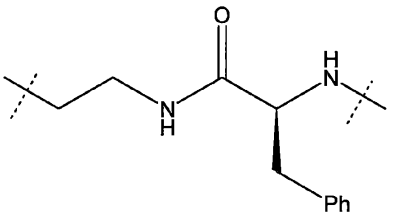
である場合、ベンジル基が置換する炭素の立体配置がＳ体である下記式（Ｌ１－３－１－ａＳ）及びベンジル基が置換する炭素の立体配置がＲ体である下記式（Ｌ１－３－１－ａＲ）（いずれの式中、破線両外側は含まない）：

【化９１】

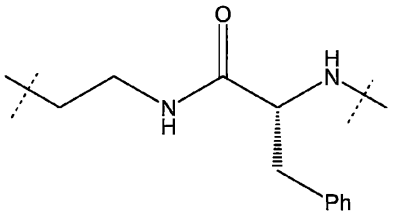


(L1-3-1-a)

：



(L1-3-1-aS)



(L1-3-1-aR)

で表わされるリンカーが含まれることを意味する。

【０２３８】

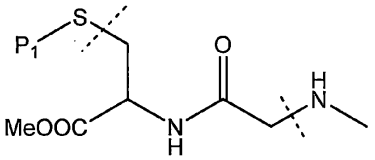
また、同様に式（ＩＩ）又は式（ＩＩ－Ｐ）中のリンカー－L^{2}－（式（Ｌ２－１）な

いし式（Ｌ２－６））において、式中に不斉炭素が存在する場合には、その各光学異性体も包含されることを意味する。

【０２３９】

例えば、式（ＩＩ）又は式（ＩＩ－Ｐ）中の－Ｌ^{2}－が、式下記（Ｌ２－６－１－ａ）（式中、破線両外側は含まない）：

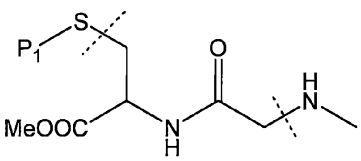
【化９２】



(L2-6-1-a)

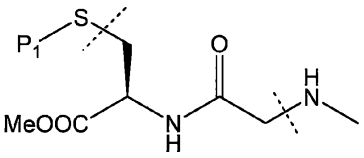
である場合、ベンジル基が置換する炭素の立体配置がＳ体である下記式（Ｌ２－６－１－ａＳ）及びベンジル基が置換する炭素の立体配置がＲ体である下記式（Ｌ２－６－１－ａＲ）（いずれの式中、破線両外側は含まない）：

【化９３】

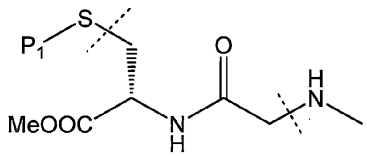


(L2-6-1-a)

：



(L2-6-1-aS)



(L2-6-1-aR)

で表わされるリンカーが含まれることを意味する。

【０２４０】

本明細書中の式（Ｉ）において、リンカー－Ｌ^{1}－中に不斉炭素が存在する場合（光学活性体である場合）には、式（Ｉ）に対応するアミン誘導体（ＡＭ－１）を合成する工程において、そのラセミ体から通常の光学分割手段（分離手法）により、各光学活性体に分離することが可能であり、又、式（Ｉ）に対応するアミン誘導体（ＡＭ－１）を合成する工程において、不斉合成を用いることで光学異性体の一方を選択的に合成でき、各光学活性体を合成することが可能である。得られた各各光学活性のアミン誘導体を用いることで、不斉炭素を有する（光学活性な）式（Ｉ）のアルギン酸誘導体を合成することが可能となる。又、本明細書中の式（ＩＩ）又は式（ＩＩ－Ｐ）において、リンカー－Ｌ^{2}－中に不斉炭素が存在する場合も、式（ＩＩ）又は式（ＩＩ－Ｐ）の各々に対応するアミン誘導体（ＡＭ－２）を合成する工程において、前述の方法と同様にして、各光学活性体及び不斉炭素を有する（光学活性な）式（ＩＩ）又は式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体を合成することが可能である。

【０２４１】

前記、分離手法としては、例えば、分別再結晶法、ジアステレオマー法、及びキラルカラム法等の光学分割法が挙げられる。以下、各分割法について詳述する。

分別再結晶法：ラセミ体に対して光学分割剤をイオン結合させ、結晶性のジアステレオマーを得た後、其の結晶性のジアステレオマーを分別再結晶法によって分離し、所望によ

り光学分割剤の除去工程を経て、光学的に純粋な化合物を得る方法である。光学分割剤は、例えば、（＋）－マンデル酸、（－）－マンデル酸、（＋）－酒石酸、（－）－酒石酸、（＋）－１－フェネチルアミン、（－）－１－フェネチルアミン、シンコニン、（－）－シンコニジン、及びブルシン等が挙げられる。

ジアステレオマー法：ラセミ体の混合物に光学分割剤を共有結合させ、ジアステレオマーの混合物を得、次に、通常の分離手段（例えば、分別再結晶、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、及びＨＰＬＣ等）により光学的に純粋なジアステレオマーへ分離し、その後、化学反応（加水分解反応等）による光学分割剤の除去工程を経て、光学的に純粋な光学異性体を得る反応である。

【０２４２】

例えば、本明細書中の化合物又は中間体化合物が水酸基又はアミノ基（１級、２級）を有する場合には、当該化合物と光学活性有機酸（例えば、α－メトキシ－α－（トリフルオロメチル）フェニル酢酸、及び（－）－メントキシ酢酸等）との縮合反応により、各々からエステル体又はアミド体のジアステレオマーが得られる。又、本明細書中の化合物がカルボキシ基を有する場合、当該化合物と光学活性アミン又は光学活性アルコールとの縮合反応により、各々からアミド体又はエステル体のジアステレオマーが得られる。縮合反応により得られたジアステレオマーを分離し、各ジアステレオマーを酸又は塩基による加水分解反応に付すことで、元の化合物の光学的に純粋な光学異性体へ変換される。

【０２４３】

キラルカラム法：ラセミ体又はその塩をキラルカラム（光学異性体分離用カラム）によるクロマトグラフィーに付すことで、直接光学分割する方法である。

例えば、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）の場合には、キラルカラム（例えば、ダイセル社製ＣＨＩＲＡＬシリーズ等）に光学異性体の混合物を添加し、溶出溶媒（水、種々の緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）、及び有機溶媒（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、及びジエチルアミン等）等の単独溶媒、又は其れらの混合溶媒）を用いて展開することで、光学異性体の分離が可能である。又、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、キラルカラム（例えば、ＣＰ－Ｃｈｉｒａｓｉｌ－ＤｅＸ　ＣＢ（ジーエルサイエンス社製）等）を使用して、光学異性体の分離が可能である。又、例えば、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）の場合には、キラルカラム（例えば、ダイセル社製ＣＨＩＲＡＬシリーズ等）に光学異性体の混合物を添加し、溶出溶媒に二酸化炭素及び適当な有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、トリフルオロ酢酸、及びジエチルアミン等）を使用して、光学異性体の分離が可能である。

【０２４４】

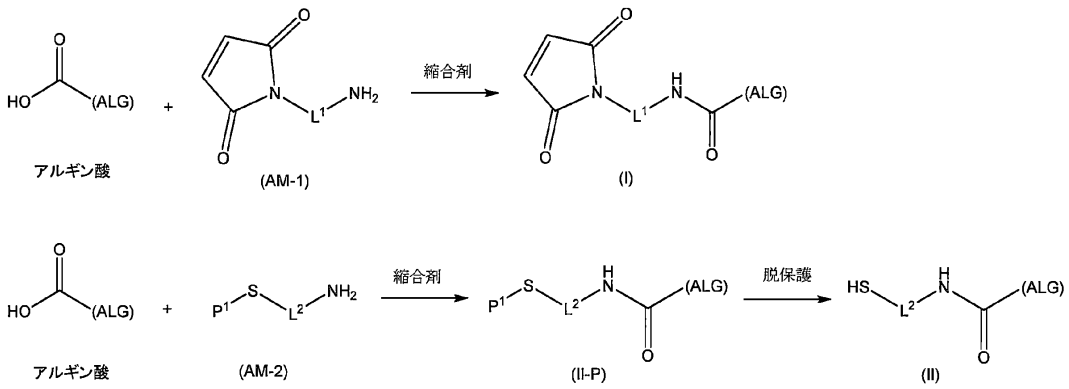
前記光学異性体の一方を選択的に合成する不斉合成としては、（１）ラセミ化合物をエナンチオ選択的に反応させ光学活性体に導く不斉合成反応、（２）天然に存在する光学活性化合物（糖、アミノ酸等）からジアステレオ選択的に合成する方法、等があげられる。

【０２４５】

本明細書における新規なアルギン酸誘導体である式（Ｉ）及び式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体は、例えば、下記式の方法（詳細は、後述の一般的製造方法を参照）により製造することが可能である。

【０２４６】

【化９４】



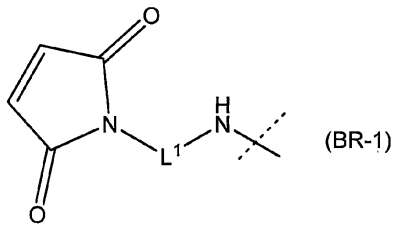
【０２４７】

本明細書の式（Ｉ）、式（ＩＩ）又は式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体の重量平均分子量は、１０万Ｄａ～３００万Ｄａであり、好ましくは３０万Ｄａ～２５０万Ｄａであり、より好ましくは５０万Ｄａ～２００万Ｄａである。当該両アルギン酸誘導体の分子量は、後述する方法により求めることができる。

【０２４８】

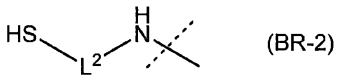
本明細書中、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体中の下記式（ＢＲ－１）：

【化９５】



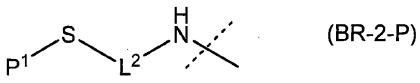
の基は、アルギン酸構成単位の全てのカルボキシル基に結合している必要はない。又、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体中の下記式（ＢＲ－２）：

【化９６】



の基は、アルギン酸構成単位の全てのカルボキシル基に結合している必要はない。又、式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体中の下記式（ＢＲ－２－Ｐ）：

【化９７】



の基は、アルギン酸構成単位の全てのカルボキシル基に結合している必要はない。

【０２４９】

本明細書中、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－１）の基を反応性基と言う場合、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－２）の基が相補的な反応性基となる。又、逆に式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－２）の基を反応性基と言う場合、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－１）の基が相補的な反応性基となる。

【０２５０】

本明細書中、反応性基又は相補的な反応性基の導入率は、各々、例えば、０．１％～３０％又は１％～３０％であり、好ましくは２％～２０％であり、より好ましくは３％～１０％である。

【０２５１】

前記反応性基又は相補的な反応性基の導入率は、アルギン酸類の繰り返し単位であるウロン酸単糖単位のうち、各反応性基が導入されたウロン酸単糖単位の数を百分率で表した値である。本明細書中、特に断らない限り、アルギン酸誘導体（式（Ｉ）または式（ＩＩ））における反応性基又は相補的な反応性基の導入率に用いられる％は、ｍｏｌ％を意味する。各反応性基又は相補的な反応性基の導入率は、後述の実施例に記載の方法により求めることができる。

【０２５２】

式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体中のチオール基の保護基P^1は、保護・脱保護が容易に行える保護基を適宜選択することができ、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ） 第５版、２０１４年、ジョン ウィリー アンド サンズ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）、グリーン（Ｇｒｅｅｎｅ）ら』等に記載されたの文献公知の保護基を適宜選択できる。より具体的には、保護基P^1として、アセチル基、エチルカルボニル、等の$C_{2\sim6}$アルカノイル基；ベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、等の$C_{6\sim10}$アリールカルボニル基；トリチル基（トリフェニルメチル基）、ジフェニルメチル基；メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、等のＮ－$C_{1\sim6}$アルキル－カルバモイル基、等の保護基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０２５３】

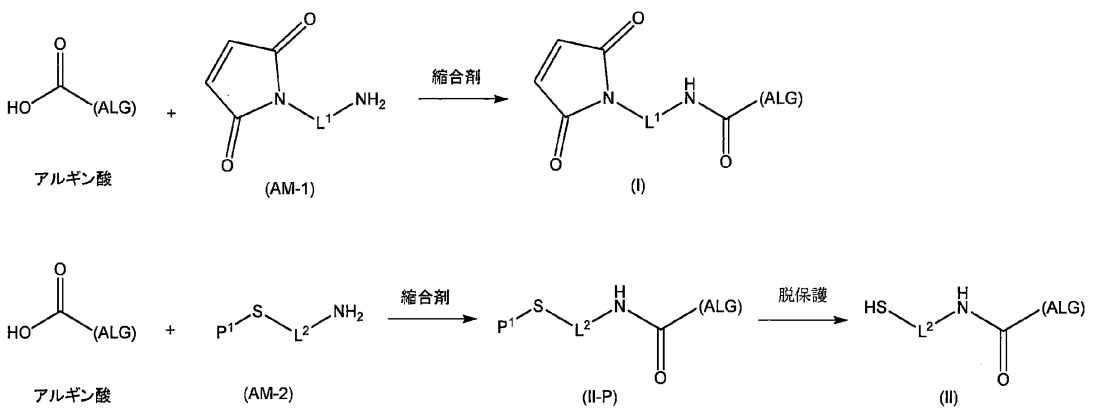
本明細書中、式（Ｉ）中のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－１）基におけるマレイミド基、及び式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体中のチオール（ＨＳ－）基が、マイケル付加反応により共有結合を形成し、これにより架橋が形成される。

【０２５４】

３．アルギン酸誘導体の合成方法

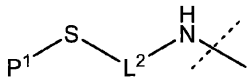
本明細書において、式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体は、式（ＡＭ－１）で表わされるアミン誘導体（式中－L^1－は前記態様［１］又は［２］中の定義と同じである）又はその塩とアルギン酸類の任意のカルボキシル基との縮合反応により製造することができる。又、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体は、式（ＡＭ－２）（式中－L^2－及びP^1は前記態様［１］又は［５］中の定義と同じである）で表わされるアミン誘導体又はその塩とアルギン酸類の任意のカルボキシル基との縮合反応により式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体を得た後、保護基P^1基の脱保護により製造することができる。

【化９８】



【０２５５】
具体的には、０．５重量％～１重量％のアルギン酸水溶液と式（ＡＭ－１）又は式（ＡＭ－２）で表わされるアミン誘導体、又はそれらの塩を用いて、文献公知の方法、例えば、『実験化学講座　第５版　１６、有機化合物の合成ＩＶ、カルボン酸および誘導体、酸アミドおよび酸イミド、１１８－１５４頁、アミノ酸・ペプチド、２５８－２８３頁、２００７年、丸善』、等に記載された方法に準じて１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＷＳＣ・ＨＣｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト（ＢＯＰ試薬）、ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィニッククロリド（ＢＯＰ－Ｃｌ）、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェイト（ＣＩＰ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）等の縮合剤の存在下、水、１、４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、又はそれらの混合溶媒中（但し、混合溶媒は、アルギン酸が析出しない程度の混合溶媒である）、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基又はトリエチルアミン、ピリジン等の有機塩基の存在下又は非存在下、０℃から５０℃の温度で反応させることにより、式（Ｉ）又は式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体を製造することができる。更に、式（ＩＩ－Ｐ）の保護基P^1基を脱保護することで、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を製造することができる。

【０２５６】
式（ＩＩ－Ｐ）のP^1基がアセチル基、ベンゾイル基、等の$C_{2\sim6}$アルカノイル基、ベンゾイル基系の保護基である場合には、以下の方法で脱保護することが可能である。式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の水溶液（例えば、０．５重量％～１重量％）に、導入された下記式（ＢＲ－２－Ｐ）：
【化９９】



(BR-2-P)

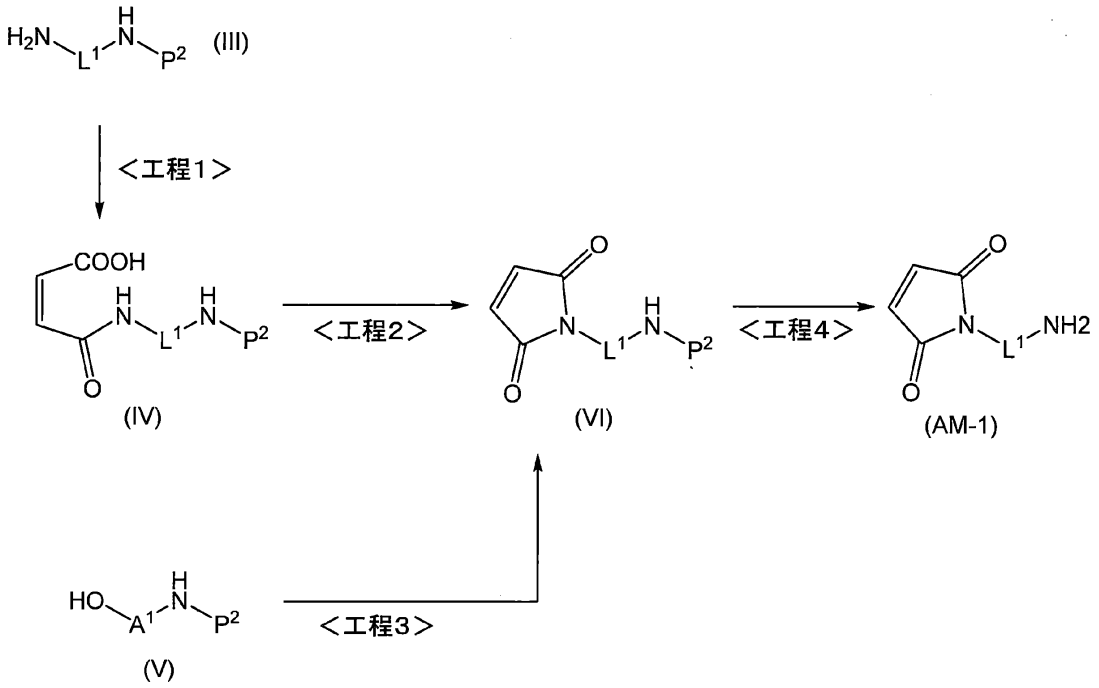
に対して、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を過剰量になるように加えて、０℃から３０℃の反応温度にて加水分解することにより、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の塩を製造することができる。その後、反応溶液を中和することで、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の溶液として、そのまま架橋反応に用いることができる。

【０２５７】
前記、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体、又は式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の製法において、式（ＡＭ－１）又は式（ＡＭ－２）のアミン誘導体の導入率は、当該アミンの性質等を考慮することで、下記（ｉ）～（ｖ）等の反応条件を適宜選択して組み合わせることにより調節が可能になる。（ｉ）縮合剤の等量の増減、（ｉｉ）反応温度の上昇・下降、（ｉｉｉ）反応時間の延長・短縮、（ｉｖ）反応基質のアルギン酸の濃度の調整、（ｖ）式（ＡＭ－１）又は式（ＡＭ－２）のアミン誘導体の溶解度を上げる為に水に混和する有機溶媒を添加する、等。

【０２５８】
以下に、式（ＡＭ－１）又は式（ＡＭ－２）で表わされるアミン誘導体の製造方法を示す。

【０２５９】
［製造方法Ａ］＜式（ＡＭ－１）のアミン誘導体及びその塩の合成法＞

【化１００】



【０２６０】

［製造方法Ａ］＜工程１＞

式（ＩＩＩ）［式（ＩＩＩ）の化合物は市販化合物又は市販化合物から文献公知の製造方法により製造できる化合物である。式中P^2は、アミノ基の保護基であり、適宜選択できる］で表されるアミン及びマレイン酸を用い、文献公知の方法、例えば、『実験化学講座　第５版　１６、有機化合物の合成ＩＶ、カルボン酸および誘導体、酸アミドおよび酸イミド、１４６－１５４頁、２００７年、丸善』等に記載された方法に準じて、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等の極性溶媒、等から選択される溶媒中、１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、１－エチル－３－（３’－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＷＳＣ・ＨＣｌ）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト（ＢＯＰ試薬）、ビス（２－オキソ－３－オキサゾリジニル）ホスフィニッククロリド（ＢＯＰ－Ｃｌ）、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェイト（ＣＩＰ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）等から選択される縮合剤の存在下、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基、又はトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基から選択される塩基の存在下又は非存在下、０℃から５０℃の間の温度にて反応させることにより、式（ＩＶ）の化合物を製造することができる。

【０２６１】

また、マレイン酸無水物と式（ＩＩＩ）で表されるアミンを、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒等の溶媒中、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下又は非存在下、反応させることにより、式（ＩＶ）の化合物を製造することができる。

【０２６２】

［製造方法Ａ］＜工程２＞

式（ＩＶ）で表される化合物及び酢酸ナトリウム等の塩基を用いて、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベ

ンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒、１，２－ジクロロエタン、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、又は無水酢酸等から選択される溶媒中、４０℃から溶媒が還流するする間の温度にて反応させることにより、式（ＶＩ）の化合物を製造することができる。

【０２６３】

又、［製造方法Ａ］＜工程１＞で得られた式（ＩＶ）の粗化合物及び酢酸ナトリウム等の塩基を用いて、無水酢酸中、反応を行うことにより式（ＶＩ）の化合物を製造することができる。

【０２６４】

又、［製造方法Ａ］＜工程１＞で得られた式（ＩＶ）の化合物又は粗化合物に適当な縮合剤を反応させ活性エステル体へ誘導させた後、環化反応を行うことより、式（ＶＩ）の化合物を製造することができる。

【０２６５】

［製造方法Ａ］＜工程３＞

式（Ｖ）［式（Ｖ）の化合物は市販化合物又は市販化合物から文献公知の製造方法により製造できる化合物である］で表される化合物とマレイミドを用いて、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル系溶媒、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素系溶媒等から選択される溶媒中、トリフェニルホスフィン等のホスフィン試薬、及びアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等の光延試薬の存在下、－７８℃から溶媒が還流する間の温度にて反応させることにより、式（ＶＩ）の化合物を製造することができる。

【０２６６】

［製造方法Ａ］＜工程４＞

式（ＶＩ）で表される化合物を、文献公知の方法、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ） 第５版、２０１４年、ジョン ウィリー アンド サンズ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）、グリーン（Ｇｒｅｅｎｅ）ら』等に記載された、アミノ基の保護基の脱保護法に準じて、保護基P^2の種類に応じて脱保護を行うことにより、式（ＡＭ－１）のアミン誘導体を製造することができる。

【０２６７】

式（ＡＭ－１）のアミン誘導体は、必要に応じて塩として得ることができ、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等の塩が挙げられる。

【０２６８】

［製造方法Ａ］中のP^2は、アミンの保護基を表わし、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ） 第５版、２０１４年、ジョン ウィリー アンド サンズ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）、グリーン（Ｇｒｅｅｎｅ）ら』等に記載された、保護基を適宜選択することができる。P^2としては、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｔｅｒｔＢｕ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｂｎ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－CH_2－ＣＨ＝CH_2基、－Ｃ（Ｏ）CH_3基、－Ｃ（Ｏ）CF_3基、－SO_2Ｐｈ、－SO_2ＰｈＭｅ基、－SO_2Ｐｈ（NO_2）基、等の保護基が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０２６９】

P^2が、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｔｅｒｔＢｕ基である場合、酸（塩化水素（塩化水素を含んだ１，４－ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル等の溶液であっても良い）、トリフルオロ酢酸、等）を用いることで脱保護ができる。より詳しくは、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ） 第５版、２０１４年、ジョン ウィリー アンド サンズ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ

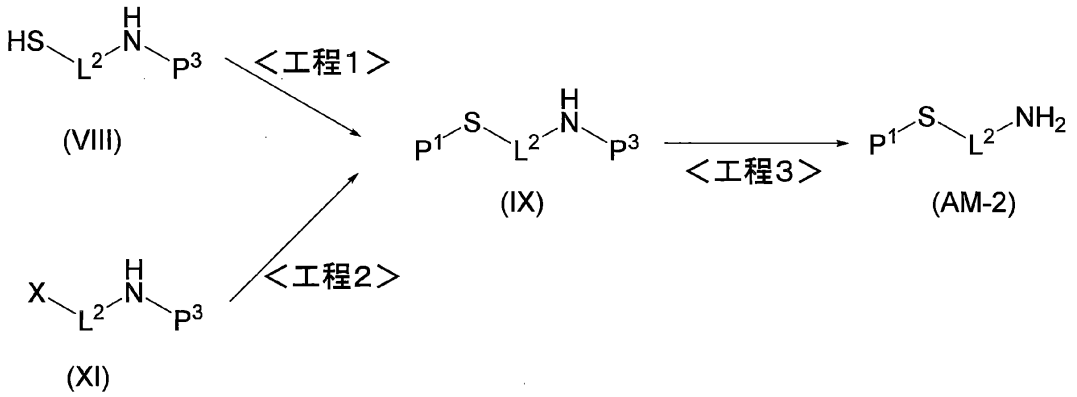
＆　Ｓｏｎｓ）、グリーン（Ｇｒｅｅｎｅ）ら』等の文献公知の方法を参照し、保護基の種類に応じて脱保護方法を選択することが可能である。

【０２７０】

［製造方法Ｂ］式（ＡＭ－２）のアミン誘導体及びその塩の合成法

（反応式Ｂ）

【化１０１】



【０２７１】

［製造方法Ｂ］＜工程１＞

式（ＶＩＩＩ）［式（ＶＩＩＩ）の化合物は市販化合物又は市販化合物から文献公知の製造方法により製造できる化合物である。式中Ｐ^{3}は、アミノ基の保護基であり、適宜選択できる］で表される化合物を用い、文献公知の方法、例えば、『Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ 第３版 ＰＲＯＴＥＣＴＩＯＮ ＦＯＲ ＴＨＥ ＴＨＩＯＬ ＧＲＯＵＰ、４５７－４８６頁、１９９９年』等に記載された方法に準じて、保護基Ｐ^{1}を導入することにより、式（ＩＸ）の化合物を製造することができる。例えば、Ｐ^{1}がアセチル基の場合は、アセチルクロリド；ベンゾイル基の場合は、ベンゾイルクロリド；トリチル基の場合は、トリフェニルメチルクロリド；ＥｔＮＨＣＯ－基の場合は、エチルイソシアネートを用いることで保護基を導入することができる。

【０２７２】

又、式（ＶＩＩＩ）で表される化合物及び酢酸、安息香酸等のカルボン酸誘導体を用いて［製造方法Ａ］＜工程１＞の方法に準じて、縮合反応を行うことにより式（ＩＸ）の化合物を製造することができる。

【０２７３】

［製造方法Ｂ］＜工程２＞

式（ＸＩ）［式（ＸＩ）の化合物は市販化合物又は市販化合物から文献公知の製造方法により製造できる化合物である。式中Ｐ^{3}は、アミノ基の保護基であり、適宜選択できる。Ｘはハロゲン原子であり、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子から選択できる。］で表される化合物及びチオ安息香酸、チオ酢酸、又はチオ酢酸カリウム等のアシルチオ誘導体等を用いて、アセトニトリル、塩化メチレン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等から選択される溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下にて、反応を行うことにより、式（ＩＸ）の化合物を製造することができる。

【０２７４】

［製造方法Ｂ］＜工程３＞

式（ＩＸ）で表される化合物を、文献公知の方法、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ） 第５版、２０１４年、ジョン ウィリー アンド サンズ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）、グリーン（Ｇｒｅｅｎｅ）ら』等に記載された、アミノ基の保護基の脱保護法に準じて、保護基Ｐ^{3}の種類に応じて脱保護を行うことにより、式（ＡＭ－２）のアミン誘導体を製造することがで

きる。
【０２７５】
式（ＡＭ－２）のアミン誘導体は、必要に応じて塩として得ることができ、例えば、塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、等の塩が挙げられる。
【０２７６】
［製造方法Ｂ］中のP^3は、アミンの保護基を表わし、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ） 第５版、２０１４年、ジョン ウィリー アンド サンズ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）、グリーン（Ｇｒｅｅｎｅ）ら』等に記載された、保護基を適宜選択することができる。P^3としては、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｔｅｒｔＢｕ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－Ｂｎ基、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－CH_2－ＣＨ＝CH_2基、－Ｃ（Ｏ）CH_3基、－Ｃ（Ｏ）CF_3基、－SO_2Ｐｈ、－SO_2ＰｈＭｅ基、－SO_2Ｐｈ（NO_2）基、等の保護基が、これらに限定されるものではない。
【０２７７】
P^3が、例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ｔｅｒｔＢｕ基である場合、酸（塩化水素（塩化水素を含んだ１，４－ジオキサン、シクロペンチルメチルエーテル、酢酸エチル等の溶液であっても良い）、トリフルオロ酢酸、等）を用いることで脱保護ができる。より詳しくは、例えば、『プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス（Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ） 第５版、２０１４年、ジョン ウィリー アンド サンズ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ）、グリーン（Ｇｒｅｅｎｅ）ら』等の文献公知の方法を参照し、保護基の種類に応じて脱保護方法を選択することが可能である。
【０２７８】
本明細書中、式（ＡＭ－１）又は式（ＡＭ－２）で表わされるアミン誘導体（アミノ化合物）（各々の式の下位の式も含む）は、製薬学的に許容される塩（例えば、酸付加塩）を形成する場合がある。かかる塩としては、製薬学的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、よう化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、エナント酸、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、乳酸、ソルビン酸、マンデル酸等の脂肪族モノカルボン酸等との塩、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸等の脂肪族ジカルボン酸との塩、クエン酸等の脂肪族トリカルボン酸との塩、安息香酸、サリチル酸等の芳香族モノカルボン酸との塩、フタル酸等の芳香族ジカルボン酸の塩、桂皮酸、グリコール酸、ピルビン酸、オキシル酸、サリチル酸、Ｎ－アセチルシステイン等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類との酸付加塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。このうち、薬学的に許容し得る塩が好ましい。
【０２７９】
本明細書中、式（ＡＭ－１）又は式（ＡＭ－２）で表わされるアミン誘導体（アミノ化合物）（各々の式の下位の式も含む）にカルボキシル基が置換している場合、製薬学的に許容される塩（例えば、塩基付加塩）を形成する場合がある。かかる塩としては、製薬学的に許容し得る塩であれば特に限定されないが、例えば、金属塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩などが挙げられる。金属塩の好適な例としては、例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、ｔ－ブチルアミン、ｔ－オクチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、シクロヘキ

シルアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ピペリジン、モルホリン、ピリジン、ピコリン、リシン、アルギニン、オルニチン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、グルコサミン、フェニルグリシンアルキルエステル、グアニジン、２，６－ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、Ｎ，Ｎ'－ジベンジルエチレンジアミン等との塩が挙げられる。

【０２８０】

前記塩は、常法に従い、例えば、本発明の化合物と適量の酸もしくは塩基を含む溶液を混合することにより目的の塩を形成させた後に分別濾取するか、もしくは該混合溶媒を留去することにより得ることができる。塩に関する総説として、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ、Ｓｔａｈｌ&Ｗｅｒｍｕｔｈ（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、２００２）が出版されており、本書に詳細な記載がなされている。

【０２８１】

本明細書中、式（ＡＭ－１）又は式（ＡＭ－２）で表わされるアミン化合物（各々の式の下位の式も含む）又はその塩は、水、エタノール、グリセロール等の溶媒と溶媒和物を形成し得る。

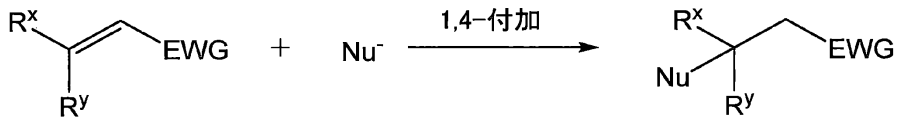
【０２８２】

４．マイケル付加反応

マイケル付加反応は、下記反応式に示される様に電子吸引性基が共役した電子不足二重結合（例えば、アクリロイル基、桂皮酸基、マレイミド基等が挙げられる）に、炭素陰イオン、有機金属化合物、アミン、アルコキシド、チオアルコキシドが１，４－付加（共役付加）反応し、共有結合を形成する反応を意味する。

【０２８３】

【化１０２】

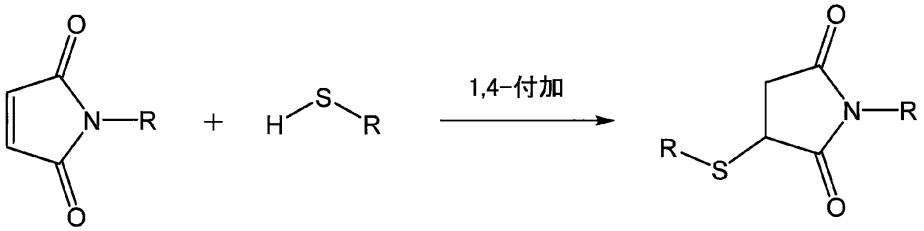


（前記反応式中、ＥＷＧは、電子吸引基（例えば、ＣＯＯＲ，ＣＯＮＨＲ、等）を表わし；Ｎｕ$^{-}$は、炭素陰イオン（Ｒ－Ｍ）、Ｒ－ＮＨ$_{2}$（又はＲ－ＮＨ$^{-}$）、Ｒ－ＯＨ（又はＲ－Ｏ$^{-}$）、Ｒ－ＳＨ（又はＲ－Ｓ$^{-}$）等から選ばれる求核性試薬を表わし；Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基等の各種置換基を表わし；Ｒ^{x}又はＲ^{y}は、水素原子、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基、等の各種置換基を表わし；Ｍは、Ｌｉ、Ｎａ等の金属を表わす）

【０２８４】

より具体的には、本明細書におけるマイケル付加反応は、下記反応式に示されるマレイミド化合物にチオール化合物が１，４－付加（共役付加）反応し、共有結合を形成する反応である。

【化１０３】



（前記反応式中、Ｒは、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル基等の各種置換基を表わす）

【０２８５】

いくつかの態様では、マイケル付加反応は、望ましくない副生成物を生じさせず、短時間、容易に、且つ効率的に共有結合による架橋をアルギン酸分子間に形成させることが可能である。

【０２８６】

好ましい態様のアルギン酸誘導体の架橋方法においては、当該マイケル付加反応にて望ましくない副生成物がほとんど形成されない。この場合、アルギン酸を用いた新規な形態の生体適合性材料の作製、及びアルギン酸ヒドロゲルの形成において、種々の生物活性分子を取込むこと、又、再建外科用又は遺伝子療法用のアルギン酸ヒドロゲルにて、細胞物質を取込むことが可能となる。

【０２８７】

５．架橋アルギン酸

架橋アルギン酸は、（ｉ）２価の金属イオン結合を介したものと、（ｉｉ）化学結合を介したものと、又は（ｉｉｉ）２価の金属イオン結合及び化学結合の両方を介したものがある。何れの架橋アルギン酸は、ゲル状から半固体、場合によってはスポンジ様の形態を形成できる特性を有している。

【０２８８】

２価の金属イオン結合を介した架橋アルギン酸は、超高速にて反応が進行し、可逆的であるのに対して、化学結合を介した架橋アルギン酸は、比較的温和な条件でゆっくり反応が進行し、非可逆的である。架橋アルギン酸の物性は、例えば、使用する２価金属イオンが含まれる水溶液（例えば、塩化カルシウム水溶液）の濃度、若しくは、アルギン酸に導入された反応性基の導入率を変化させる等の方法で、調整が可能である。

【０２８９】

前記の架橋反応を利用することで、種々のアルギン酸構造体を作成することが可能となる。例えば、イオン架橋反応により、アルギン酸溶液から瞬時に特定の構造体を作ることができ、当該構造体の構造強化（例えば、長期安定性の獲得、等）の為に、化学結合による架橋反応を利用すること可能である。又、例えば、２価の金属イオン結合及び化学結合の両方を介した架橋アルギン酸構造体において、イオン架橋により取り込まれた２価金属イオンは可逆的に放出されて、化学結合による架橋のみが残った構造体を作ることも可能である。

【０２９０】

ある態様の架橋アルギン酸は、前記式（Ｉ）及び前記式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体を混合してマイケル付加反応を行うことにより、得ることができる。

【０２９１】

本明細書中、架橋反応を施すとは、前記式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び前記式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を用いて、マイケル付加反応を行うことにより、当該式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体間で化学架橋（化学結合）が形成されること、又は、前記式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び前記式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体に２価の金属イオンを共存させることにより当該式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び／又は式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の各誘導体間でイオン架橋（イオン結合）が形成されること、又は前記マイケル付加反応による化学架橋及び２価の金属イオンによるイオン架橋の両方が形成されることを意味する。

【０２９２】

本明細書中、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体（但し、式（ＩＩ－Ｐ）中、$Ｐ^{1}$は水素原子ではない）が含まれる混合溶液、又は式（Ｉ）のアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体（但し、式（ＩＩ－Ｐ）中、$Ｐ^{1}$は水素原子ではない）を含む組成物の溶液に、前記式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の保護基$Ｐ^{1}$が脱保護するように脱保護剤（例えば、$Ｐ^{1}$がアセチル基、ベンゾイル基等のアシル系保護基の場合には、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基が挙げられる。脱保護剤は保護基$Ｐ^{1}$に応じて適宜選択することができる）を添加することにより、化学架橋（化

学結合）を形成しうる。

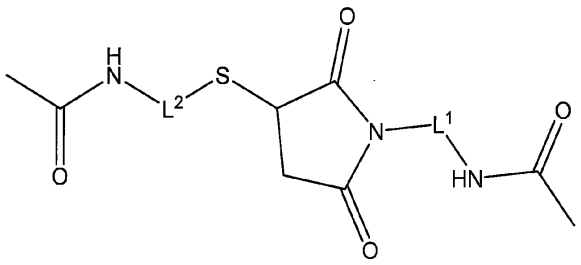
【０２９３】

ある態様の架橋アルギン酸は、化学架橋（マレイミド基とチオール基から形成される共有結合による架橋）を介して三次元の網目構造を形成する。好ましいアルギン酸誘導体は、架橋後の架橋アルギン酸の安定性が改善したものである。

【０２９４】

いくつかの態様の架橋アルギン酸は、第１のアルギン酸の任意のカルボキシル基と第２のアルギン酸の任意のカルボキシル基間が下記式（ＬＫ－１）：

【化１０４】



(LK-1)

［式（ＬＫ－１）中、両端の－ＣＯＮＨ－及び－ＮＨＣＯ－は、アルギン酸の任意のカルボキシル基を介したアミド結合を表わし；－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様［１］中の定義と同じである］を介してアミド結合した架橋アルギン酸である。

【０２９５】

いくつかの態様にて、架橋アルギン酸を調製する際の、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体と、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の混合比は、式（Ｉ）の誘導体と式（ＩＩ）誘導体の重量比にて、例えば、１～１．５：１、好ましくは、１．２～１．５：１、または１～１．２：１、より好ましくは１：１である。

【０２９６】

いくつかの態様にて、架橋アルギン酸を調製する際の、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体と、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の混合比は、式（ＩＩ）の誘導体と式（Ｉ）誘導体の重量比にて、例えば、１～４．０：１、好ましくは１．５～４．０：１、または１．２～１．５：１、または１～１．２：１、より好ましくは１：１である。

【０２９７】

いくつかの態様にて、架橋アルギン酸を調製する際の、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体と、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の混合比は、より好ましくは式（Ｉ）のアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の反応性基の導入率（ｍｏｌ％）比にて、例えば、１～１．５：１、好ましくは、１．２～１．５：１、または１～１．２：１、より好ましくは１：１である。

【０２９８】

いくつかの態様にて、架橋アルギン酸を調製する際の、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体と、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の混合比は、より好ましくは式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体と式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の反応性基の導入率（ｍｏｌ％）比にて、例えば、１～４．０：１、好ましくは１．５～４．０：１、または１．２～１．５：１、または１～１．２：１、より好ましくは１：１である。

【０２９９】

尚、前記混合比において、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体を式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体に、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体を式（Ｉ）の誘導体に、それぞれ置き換えることも可能である。

【０３００】

架橋アルギン酸は、アルギン酸の構成単位の全てのカルボキシル基が上記式（ＬＫ－１）の架橋を有している必要はない。架橋アルギン酸における、上記式（ＬＫ－１）で表わ

される架橋の導入率（架橋率とも言う）は、例えば、０．１～８０％、０．３～６０％、０．５～３０％、または１．０～１０％の範囲である。

【０３０１】

架橋アルギン酸を得るためのマイケル付加反応における式（Ｉ）又は式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の濃度は、通常１～５００ｍｇ／ｍＬであり、好ましくは５～１００ｍｇ／ｍＬの範囲である。

【０３０２】

マイケル付加反応の反応温度は、通常、外温４～６０℃であり、好ましくは外温１５～４０℃の範囲である。

【０３０３】

架橋アルギン酸（ヒドロゲル）を形成させる為の撹拌時間は、例えば、数秒～２４時間、数秒～１２時間、数秒～３０分間、又は、数秒～１０分間である。

【０３０４】

マイケル付加反応に用いる反応溶媒又は反応溶液は、特に限定はされないが、例えば、水道水、純水（例えば、蒸留水、イオン交換水、ＲＯ水、ＲＯ－ＥＤＩ水、等）、超純水、細胞培養用培地、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、及び生理食塩水等が挙げられ、好ましくは超純水である。

【０３０５】

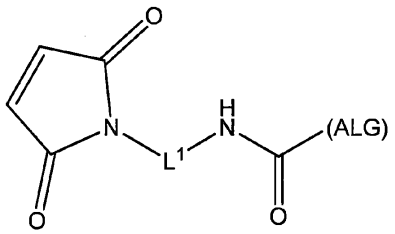
いくつかの態様の架橋アルギン酸は、架橋としてマイケル付加反応により形成される共有結合による化学架橋、及び２価金属イオン（例えば、カルシウムイオン等）により部分的に形成されるイオン架橋を含む、架橋アルギン酸である。

【０３０６】

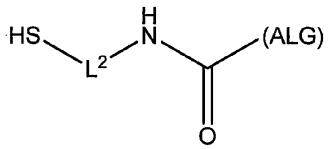
６．組成物

前記式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体、及び前記式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含む組成物が提供される。各式中の、（ＡＬＧ）、－ＮＨＣＯ－、－Ｌ^{1}－、及び－Ｌ^{2}－は、前記態様に記載の通りである。

【化１０５】



(I)



(II)

【０３０７】

いくつかの態様の組成物において、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の重量比（式（Ｉ）のアルギン酸誘導体：式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体）は、例えば、１：１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

【０３０８】

いくつかの態様の組成物において、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体と式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の重量比（式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体：式（Ｉ）のアルギン酸誘導体）は、例えば、１：１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

【０３０９】

いくつかの態様の組成物において、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体と式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の混合比は、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－１）基と式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体の中の式（ＢＲ－２）基の導入率（ｍｏｌ％）比にて、例えば、１：

１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

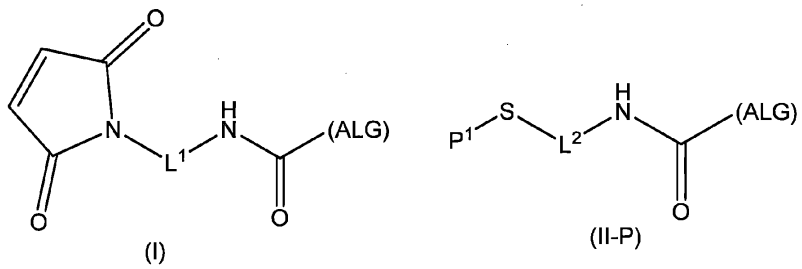
【０３１０】

いくつかの態様の組成物において、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体と式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の混合比は、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－２）基と式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の中の式（ＢＲ－１）基の導入率（ｍｏｌ％）比にて、例えば、１：１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

【０３１１】

前記式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体、及び前記式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体を含む組成物が提供される。各式中の、（ＡＬＧ）、－ＮＨＣＯ－、P^1、$-L^1-$、及び$-L^2-$は、前記態様に記載の通りである。

【化１０６】



【０３１２】

いくつかの態様の組成物において、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体と式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の重量比（式（Ｉ）のアルギン酸誘導体：式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体）は、例えば、１：１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

【０３１３】

いくつかの態様の組成物において、式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体と式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の重量比（式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体：式（Ｉ）のアルギン酸誘導体）は、例えば、１：１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

【０３１４】

いくつかの態様の組成物において、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体と式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の混合比は、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－１）基と式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の中の式（ＢＲ－２－Ｐ）基の導入率（ｍｏｌ％）比にて、例えば、１：１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

【０３１５】

いくつかの態様の組成物において、式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体と式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の混合比は、式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体中の式（ＢＲ－２－Ｐ）基と式（Ｉ）のアルギン酸誘導体の中の式（ＢＲ－１）基の導入率（ｍｏｌ％）比にて、例えば、１：１～１．５、好ましくは、１：１．２～１．５、または１：１～１．２、より好ましくは１：１である。

【０３１６】

７．架橋アルギン酸構造体

架橋アルギン酸構造体は、前記アルギン酸誘導体に架橋反応を施すことを含む方法により得ることができる。特定の架橋アルギン酸構造体としては、例えば、繊維状構造体、ファイバー、ビーズ、ゲル、略球形のゲル、等が挙げられる。好ましい架橋アルギン酸構造体は、安定性が改善したものである。又、架橋アルギン酸構造体は、その内部に内容物を

保持する能力（内容物保持性）を有していてもよい。架橋アルギン酸構造体は、例えば、以下の方法によって調製することが可能だが、これらに限定されるものでない。

【０３１７】

［混和法（１）］

式（Ｉ）のアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体を混和して得られるアルギン酸誘導体の混合溶液、又は式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体を含む組成物の溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下することで、化学架橋（マイケル付加反応により形成される共有結合による架橋）及びイオン架橋（２価金属イオンにより部分的に形成される架橋）が形成された、特定の構造体である、架橋アルギン酸構造体を得ることができる。

【０３１８】

［混和法（２）］

式（Ｉ）のアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体（但し、式（ＩＩ－Ｐ）中、$Ｐ^{1}$は水素原子ではない）を混和して得られるアルギン酸誘導体の混合溶液、又は式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体及び式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体（但し、式（ＩＩ－Ｐ）中、$Ｐ^{1}$は水素原子ではない）を含む組成物の溶液に、前記式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の保護基$Ｐ^{1}$が脱保護するように脱保護剤（例えば、$Ｐ^{1}$がアセチル基、ベンゾイル基等のアシル系保護基の場合には、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基が挙げられる。脱保護剤は保護基$Ｐ^{1}$に応じて適宜選択することができる）を添加した後、２価金属イオンを含む溶液中に滴下することで、化学架橋（マイケル付加反応により形成される共有結合による架橋）及びイオン架橋（２価金属イオンにより部分的に形成される架橋）が形成された、特定の構造体である、架橋アルギン酸構造体を形成しうる。

【０３１９】

［コーティング法（１）］

式（Ｉ）のアルギン酸誘導体を含む溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下する等して部分的に架橋された特定の構造体が得られる。前記で得られた、例えばゲル等の構造体を、前述の式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体を含む溶液に添加することにより、前記構造体の表面等にさらなる架橋反応（マイケル付加反応）を施すことにより、架橋アルギン酸構造体を得ることができる。尚、この方法は、式（Ｉ）のアルギン酸誘導体を式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体に、式（ＩＩ）のアルギン酸誘導体を式（Ｉ）のアルギン酸誘導体に、それぞれ置き換えて実施することも可能である。

【０３２０】

［コーティング法（２）］

式（Ｉ）のアルギン酸誘導体を含む溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下する等して部分的に架橋された特定の構造体が得られる。前記で得られた、例えばゲル等の構造体を、前述の式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体（但し、式（ＩＩ－Ｐ）中、$Ｐ^{1}$は水素原子ではない）を含む溶液に添加し、更に前記式（ＩＩ－Ｐ）で表わされるアルギン酸誘導体の保護基$Ｐ^{1}$が脱保護するように脱保護剤（例えば、$Ｐ^{1}$がアセチル基、ベンゾイル基等のアシル系保護基の場合には、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基が挙げられる。脱保護剤は保護基$Ｐ^{1}$に応じて適宜選択することができる）を添加することにより、前記構造体の表面等にさらなる架橋反応（マイケル付加反応）を施すことにより、架橋アルギン酸構造体を形成しうる。

【０３２１】

又、式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体（但し、式（ＩＩ－Ｐ）中、$Ｐ^{1}$は水素原子ではない）を含む溶液を、２価金属イオンを含む溶液中に滴下する等して部分的に架橋された特定の構造体が得られる。前記で得られた、例えばゲル等の構造体を、前述の式（Ｉ）のアルギン酸誘導体を含む溶液に添加し、更に前記式（ＩＩ－Ｐ）のアルギン酸誘導体の保護基$Ｐ^{1}$が脱保護するように脱保護剤（例えば、$Ｐ^{1}$がアセチル基、ベンゾイル基等のアシル系保護基の場合には、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基が挙げられる。脱保護剤は

保護基Ｐ^{1}に応じて適宜選択することができる）を添加することにより、前記構造体の表面等にさらなる架橋反応（マイケル付加反応）を施すことにより、架橋アルギン酸構造体を形成しうる。

【０３２２】

前記方法にて用いる２価金属イオンとしては、特に限定されないが、例えば、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、バリウムイオン、ストロンチウムイオン、亜鉛イオン等が挙げられ、好ましくはカルシウムイオンである。

【０３２３】

前記方法にて用いるカルシウムイオンを含む溶液としては、特に限定されないが、例えば、塩化カルシウム水溶液、炭酸カルシウム水溶液、グルコン酸カルシウム水溶液、等の水溶液が挙げられ、好ましくは塩化カルシウム水溶液である。

【０３２４】

前記方法にて用いるカルシウムイオンを含む溶液のカルシウムイオン濃度は、特に限定されないが、例えば、１ｍＭ～１Ｍが挙げられ、好ましくは、５ｍＭ～５００ｍＭであり、より好ましくは、１０ｍＭ～３００ｍＭである。

【０３２５】

前記方法にて用いる溶媒または溶液も特に限定されないが、例えば、水道水、純水（例えば、蒸留水、イオン交換水、ＲＯ水、ＲＯ－ＥＤＩ水、等）、超純水、細胞培養用培地、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、及び生理食塩水等が挙げられ、好ましくは超純水である。

【０３２６】

アルギン酸ゲルの物性は、硬さ、弾性、反発力、断裂力、破断時応力、等の物性値により調節することが可能である。

【０３２７】

８．アルギン酸誘導体、架橋アルギン酸、架橋アルギン酸構造体の生体適合性

本明細書において、アルギン酸誘導体、架橋アルギン酸、架橋アルギン酸構造体は、生体適合性を有する。本明細書において、生体適合性とは、生体用材料（ここでは、式（Ｉ）又は式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体、及び当該両アルギン酸誘導体を用いて製造された架橋アルギン酸又は架橋アルギン酸構造体のことを言う）と生体間の相互作用、前記生体用材料に隣接する組織の局所的反応、又は全身的反応等の反応を引き起こさない性質を、生体適合性（ｂｉｏｃｏｍｐａｔｉｂｉｌｉｔｙ）を有するという。

【０３２８】

本明細書において、アルギン酸誘導体、架橋アルギン酸、又は架橋アルギン酸構造体の生体適合性に関しては、後述する生体適合性に関する実施例にて確認できる。

【０３２９】

９．架橋アルギン酸構造体の安定性

架橋アルギン酸構造体の安定性は、例えば、ゲル安定性を測定すること、透過性はゲル透過率を測定することなどで確認することができる。

【０３３０】

［ゲル安定性の測定法］

容器に入れた架橋アルギン酸構造体ゲルにリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を添加し、ＰＢＳ中に漏出したアルギン酸の濃度（μｇ／ｍＬ）を測定する。測定したアルギン酸濃度を、架橋アルギン酸構造体ゲルを分解することで得た全アルギン酸濃度で除した値を百分率で示した値を、崩壊率とする。ゲル安定性は、具体的には、後述の実施例に記載の方法により求めることができる。

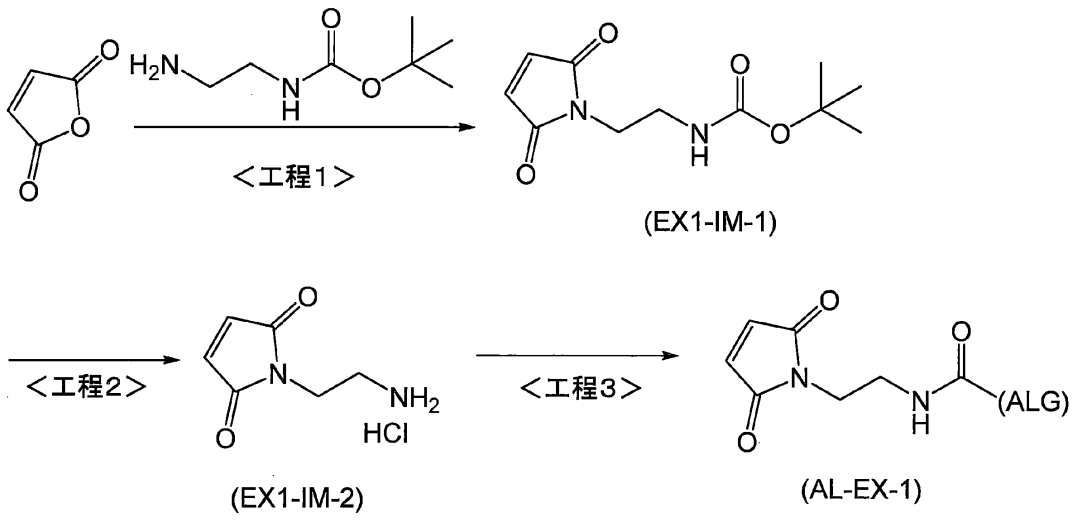
【０３３１】

本明細書中、架橋アルギン酸構造体のゲル崩壊率は、好ましくは０％～９０％であり、より好ましくは０％～７０％であり、更に好ましくは０％～５０％である。架橋アルギン酸構造体の安定性は、水溶液中に漏出するアルギン酸の濃度が低いほど、すなわちゲル崩壊率が低いほど、安定性が高いことを意味する。

【０３３２】
［ゲル透過率の測定法］
フルオレセインイソチオシアナート－デキストランを内包した架橋アルギン酸構造体ゲルを作製し、容器に入れた前記ゲルに生理食塩水を添加し、生理食塩水中に漏出したデキストラン濃度を測定する。測定したデキストランの濃度を、フルオレセインイソチオシアネート－デキストラン内包架橋アルギン酸構造体ゲルを分解することで得た全デキストラン濃度で除した値を百分率で示した値がゲル透過率である。ゲル透過率は、具体的には、後述の実施例に記載の方法により求めることができる。
【０３３３】
架橋アルギン酸の生理食塩水添加２４時間後のゲル透過率は、例えば、分子量２００万のデキストランを内包した場合、好ましくは０％～９０％であり、より好ましくは０％～７０％であり、更に好ましくは０％～５０％である。又、分子量１５万のデキストランを内包した場合、例えば、当該架橋アルギン酸構造体ゲルの使用目的がたんぱく質や抗体の放出・産生であるならば、好ましくは１％～１００％であり、より好ましくは１０％～１００％であり、更に好ましくは３０％～１００％である。又、使用目的が免疫隔壁であるならば、好ましくは０％～９０％であり、より好ましくは０％～７０％であり、更に好ましくは０％～５０％である。
【０３３４】
架橋アルギン酸構造体の透過性は、透過率が低いほど、内容物やゲル外物質の透過性が低いことを意味し、透過率が高いほど、内容物やゲル外物質の透過性が高いことを意味する。
【０３３５】
ゲルの透過率は、使用するアルギン酸の分子量、濃度、アルギン酸に導入する架橋基の種類や導入率、ゲル化に用いる２価金属イオンの種類や濃度、またはこれらの組み合わせによって調整することが可能である。
【０３３６】
［内容物が内包した架橋アルギン酸構造体ゲルの調製方法］
例えば、内容物としてフルオレセインイソチオシアナート－デキストランを内包した架橋アルギン酸構造体ゲルは以下の方法にて調製できる。
【０３３７】
（１）式（Ｉ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液とフルオレセインイソチオシアナート－デキストラン溶液を混和する。
（２）（１）で得られた混合溶液に、式（ＩＩ）で表わされるアルギン酸誘導体の溶液を混和する。
（（１）の式（Ｉ）を式（ＩＩ）に変更する場合、（２）の式（ＩＩ）は式（Ｉ）に変更することになる）
（３）（２）で得られた混合溶液を、カルシウムイオンを含む溶液中に滴下し得られたゲルが、溶液中で、化学架橋及びイオン架橋を形成することにより、フルオレセインイソチオシアナート－デキストラン内包の架橋アルギン酸構造体ゲルが得られる。
【０３３８】
１０．アルギン酸誘導体、架橋アルギン酸構造体の用途
アルギン酸誘導体は、食品、医療、化粧品、繊維、製紙などの幅広い分野で、従来のアルギン酸の代わりに用いることができる。アルギン酸誘導体または架橋アルギン酸構造体の好ましい用途としては、具体的には、創傷被覆材、術後癒着防止材、薬剤徐放用基材、細胞培養用基材、細胞移植用基材等の医療用材料が挙げられる。細胞移植による治療対象疾患としては、糖尿病、パーキンソン病、血友病などが挙げられる。
【０３３９】
医療用材料として用いる場合の架橋アルギン酸構造体の形状として、繊維状構造体、ファイバー、ビーズ、ゲル、略球形のゲル、等が挙げられ、ビーズ、ゲルまたは略球形のゲルとすることが好ましく、略球形のゲルとすることがより好ましい。

【０３４０】
なお、本明細書において引用された全ての刊行物、例えば先行技術文献、及び公開公報、特許公報その他の特許文献は、参照として本明細書に組み込まれる。
【０３４１】
また、本発明の目的、特徴、利点、およびそのアイデアは、本明細書の記載により、当業者には明らかであり、本明細書の記載から、当業者であれば、容易に本発明を実施できる。発明を実施するための最良の形態および具体的な実施例などは、本発明の好ましい実施態様を示すものであり、例示または説明のために示されているのであって、本発明をそれらに限定するものではない。本明細書で開示されている本発明の意図ならびに範囲内で、本明細書の記載に基づき、様々に修飾ができることは、当業者にとって明らかである。
【実施例】
【０３４２】
核磁気共鳴スペクトル（ＮＭＲ）の測定には、ＪＥＯＬ　ＪＮＭ－ＥＣＸ４００　ＦＴ－ＮＭＲ（日本電子）を用いた。液体クロマトグラフィー－質量分析スペクトル（ＬＣ－Ｍａｓｓ）は以下の方法で測定した。Ｗａｔｅｒｓ　ＡＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣシステムおよびＢＥＨ　Ｃ１８カラム（２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ）（Ｗａｔｅｒｓ）を用い、アセトニトリル：０．０５％トリフルオロ酢酸水溶液＝５：９５（０分）～９５：５（１．０分）～９５：５（１．６分）～５：９５（２．０分）の移動相およびグラジエント条件を用いた。
【０３４３】
^{1}Ｈ－ＮＭＲデータ中、ＮＭＲシグナルのパターンで、ｓはシングレット、ｄはダブレット、ｔはトリプレット、ｑはカルテット、ｍはマルチプレット、ｂｒはブロード、Ｊはカップリング定数、Ｈｚはヘルツ、ＣＤＣｌ$_{3}$は重クロロホルム、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$は重ジメチルスルホキシド、Ｄ$_{2}$Ｏは重水、ＣＤ$_{3}$ＯＤは重メタノールを意味する。^{1}Ｈ－ＮＭＲデータ中、水酸基（ＯＨ）、アミノ基（ＮＨ$_{2}$）、カルボキシル基（ＣＯＯＨ）のプロトン等、ブロードバンドであるため確認ができないシグナルについては、データに記載していない。ＬＣ－Ｍａｓｓデータ中、Ｍは分子量、［Ｍ＋Ｈ］＋は分子イオンピークを意味する。
【０３４４】
実施例中の「室温」は、通常約０℃から約３５℃の温度を示すものとする。
【０３４５】
実施例中の「導入率」は、Ｄ$_{2}$Ｏ中で１Ｈ－ＮＭＲ測定し、反応性置換基のマレイミド基または芳香環とアルギン酸のプロトン積分値の比から、「ｍｏｌ％（ＮＭＲ積分比）」で記載した。
【０３４６】
（実施例１）
２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチルアミノ基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１）の合成
【０３４７】

【化１０７】



【０３４８】

＜工程１＞

ｔｅｒｔ－ブチル （２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）カルバメート（ＥＸ１－ＩＭ－１）の合成

【０３４９】

無水マレイン酸（６００ ｍｇ）をエタノール（６．０ ｍＬ）に懸濁し、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメート（１．０３ ｇ）とトリエチルアミン（０．９０ ｍＬ）のエタノール（３．０ ｍＬ）溶液を、氷水冷下で加えた。反応液を室温で２時間撹拌後、エタノールを減圧留去した。残渣を無水酢酸（６．０ ｍＬ）に溶解し、酢酸ナトリウム（５０２ ｍｇ）を加え、７０℃で１．５時間撹拌した。酢酸エチル（２５ ｍＬ）と水（１０ ｍＬ）を加え、分液した。有機層を飽和重曹水（１０ ｍＬ、３回）、飽和食塩水（１０ ｍＬ）で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン～５０％酢酸エチル／ヘプタン）で精製した。得られた油状物をヘプタン（２０ ｍＬ）でトリチュレートした。固体をろ取し、ヘプタンで洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物（１．０１ ｇ）を白色固体として得た。

【０３５０】

＜工程２＞

１－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン 塩酸塩（ＥＸ１－ＩＭ－２）の合成

【０３５１】

（実施例１）＜工程１＞で得られた化合物（５００ ｍｇ）に４規定－塩化水素酢酸エチル溶液（５．０ ｍＬ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。酢酸エチル（５．０ ｍＬ）を加えた後、沈殿をろ取し、酢酸エチルで洗浄した。得られた吸湿性固体を酢酸エチルに懸濁し、酢酸エチルを減圧留去後、減圧乾燥して、標記化合物（３２８ ｍｇ）を白色固体として得た。

【０３５２】

＜工程３＞

２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチルアミノ基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１）の合成

【０３５３】

１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２０ ｍＬ）に、（実施例１）＜工程２＞で得られた化合物（３６ ｍｇ）、４－（４，６

－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（８４　ｍｇ）、１モル濃度－重曹水（２５２　μＬ）を加え、３０℃で３時間攪拌した。塩化ナトリウム（２００　ｍｇ）を加えた後、エタノール（４０　ｍＬ）を加え、３０分間室温で攪拌した。得られた沈殿をろ取し、エタノールで洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物（１８３　ｍｇ）を白色固体として得た。

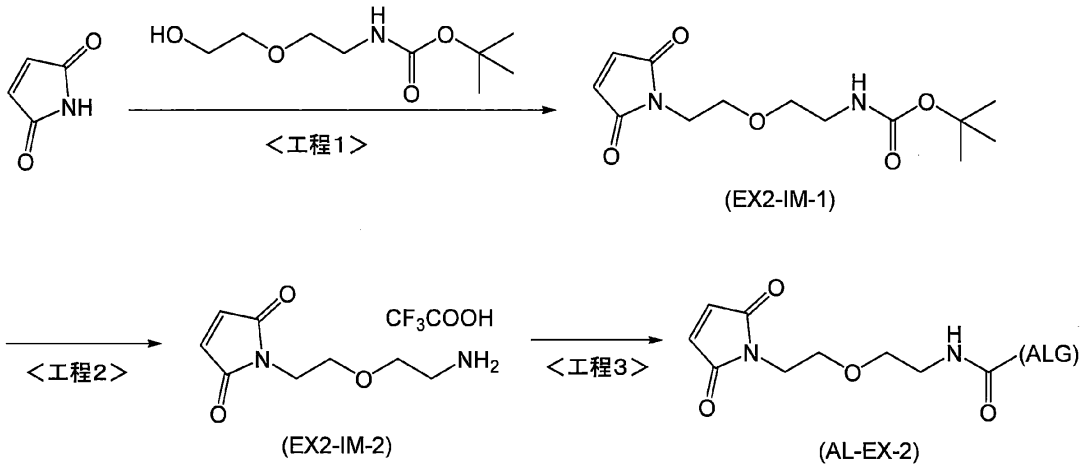
【０３５４】

（実施例２）

２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エチルアミノ基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－２）の合成

【０３５５】

【化１０８】



【０３５６】

＜工程１＞

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エチル）カルバメート（ＥＸ２－ＩＭ－１）の合成

【０３５７】

１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（０．７　ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）カルバメート（１．０　ｇ）、トリフェニルホスフィン（１．４ｇ）をテトラヒドロフラン（２０　ｍＬ）に溶解した。アゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．９　ｍｏｌ／Ｌ－トルエン溶液、２．８　ｍＬ)を、塩氷水冷下で滴下した後、３０分間、氷水冷下で攪拌した。室温で１時間攪拌後、酢酸エチル（２０　ｍＬ）及び水（１０ｍＬ）を加え、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン～酢酸エチル）で精製後、減圧乾燥し、標記化合物（０．５　ｇ）を淡黄色油状物として得た。

【０３５８】

＜工程２＞

１－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン　トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ２－ＩＭ－２）の合成

【０３５９】

（実施例２）＜工程１＞で得られた化合物（０．５　ｇ）にトリフルオロ酢酸（２．３ｍＬ）を、氷水冷下で加え、室温で１時間攪拌した。ジイソプロピルエーテル（１１．３ｍＬ）を加え、室温で３０分攪拌した後、析出した固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄した。得られた吸湿性固体をジイソプロピルエーテルに懸濁し、溶媒を留去後、減圧乾燥して、標記化合物（０．３　ｇ）を淡黄色固体として得た。

【０３６０】

＜工程３＞

２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エチルアミノ基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－２）の合成

【０３６１】

１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２０　ｍＬ）と（実施例２）＜工程２＞で得られた化合物（６０　ｍｇ）を用い、（実施例１）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（１８３　ｍｇ）を白色固体として得た。

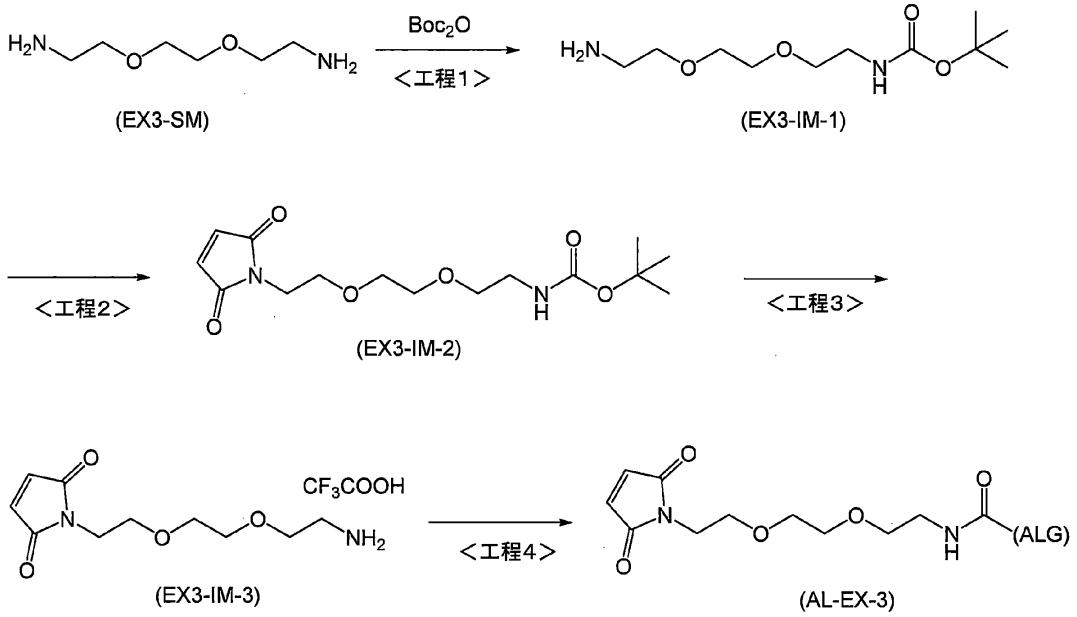
【０３６２】

（実施例３）

２－（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エチルアミノ基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－３）の合成

【０３６３】

【化１０９】



【０３６４】

＜工程１＞

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（ＥＸ３－ＩＭ－１）の合成

【０３６５】

二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（３．０　ｇ）の塩化メチレン（３７．５　ｍＬ）溶液を、氷水冷下、２，２’－（エタン－１，２－ジイルビス（オキシ））エタン－１－アミン）（３．２　ｇ）とトリエチルアミン（１１．５　ｍＬ）の塩化メチレン（３０．０　ｍＬ）溶液に、４．７５時間かけて滴下した後、室温で１８．５時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に塩化メチレン（３０　ｍＬ）を加えた後、不溶物をろ去した。ろ液を水（１０　ｍＬ）、飽和食塩水（１０　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を減圧乾燥して、標記粗化合物（２．７　ｇ）を無色油状物として得た。

【０３６６】

＜工程２＞

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エチル）カルバメート（ＥＸ３－ＩＭ－２）の合成

【０３６７】

（実施例３）＜工程１＞で得られた化合物（５００　ｍｇ）、無水マレイン酸（２１７ｍｇ）をエタノール（５．０　ｍＬ）に懸濁し、室温で３０分撹拌した。エタノールを減

圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン～酢酸エチル）で精製し、アミド体（４２３　ｍｇ）を得た。得られた無色油状物と酢酸ナトリウム（１００　ｍｇ）に無水酢酸（４．２　ｍＬ）を加え、４０℃で１時間攪拌後、６０℃で１時間、８０℃で１．５時間、１００℃で２時間攪拌した。反応液に、酢酸エチル（２５　ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）を加え、分液した。有機層を、飽和重曹水（１０　ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、飽和食塩水（５　ｍＬ）で、順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン～８０％酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標記化合物（２７５　ｍｇ）を無色油状物として得た。

【０３６８】

＜工程３＞

１－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン　トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ３－ＩＭ－３）の合成

【０３６９】

（実施例３）＜工程２＞で得られた化合物（２７５　ｍｇ）にトリフルオロ酢酸（１．９ｍＬ）を氷水冷下で加え、室温で１５分攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル～３０％メタノール／酢酸エチル）で精製して、標記化合物（２３１　ｍｇ）を無色油状物として得た。

【０３７０】

＜工程４＞

２－（２－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エトキシ）エトキシ）エチルアミノ基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－３）の合成

【０３７１】

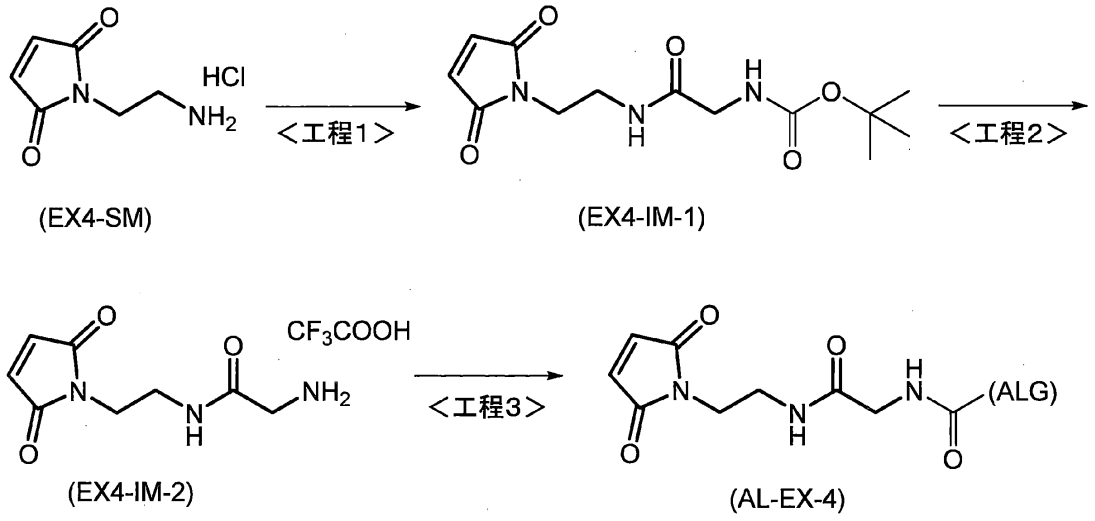
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２０　ｍＬ）と（実施例３）＜工程３＞で得られた化合物（６９　ｍｇ）を用い、（実施例１）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（１４５　ｍｇ）を白色固体として得た。

【０３７２】

（実施例４）

２－アミノ－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アセトアミド基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－４）の合成

【化１１０】



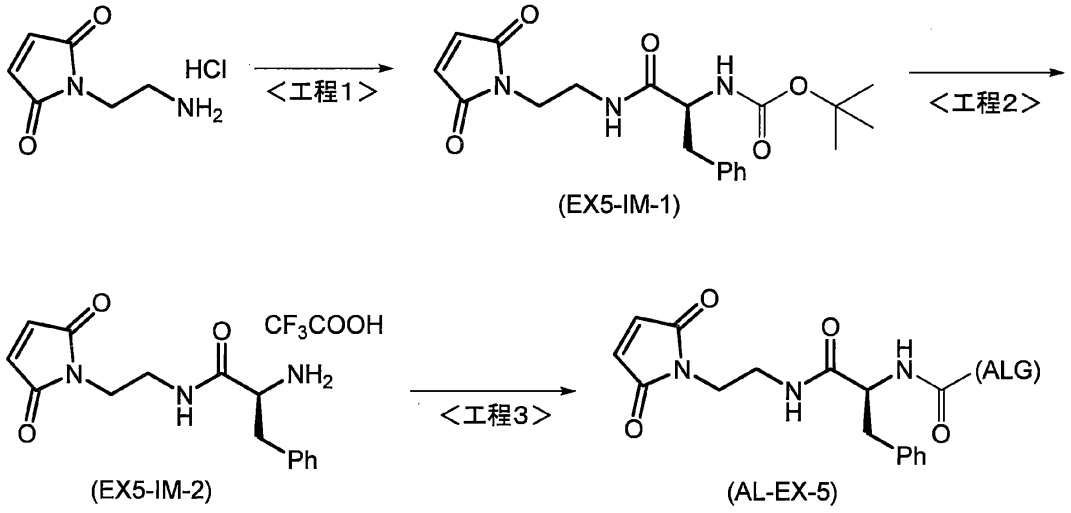
【０３７３】

＜工程１＞

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（ＥＸ４－ＩＭ－

１）の合成
【０３７４】
市販の１－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン塩酸塩［ＣＡＳ Ｎｏ．１３４２７２－６４－３］（９２．４３ ｍｇ）及び水（７５０ μＬ）の混合物に対して、１モル濃度－重曹水（５７８．５ μＬ）を室温で加えた。この混合物に対して、市販の２，５－ジオキソピロリジン－１－イル （ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシネート［ＣＡＳ：３３９２－０７－２］（１５０ ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１５００ μＬ）溶液を室温で加え、同温にて３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチル（１０ ｍＬ）及び水（５ ｍＬ）を加え、分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル、酢酸エチル～６０％メタノール／酢酸エチル）で精製して、標記化合物（７４ ｍｇ）を無色油状化合物として得た。
【０３７５】
＜工程２＞
２－アミノ－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アセトアミド トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ４－ＩＭ－２）の合成
【０３７６】
（実施例４）＜工程１＞で得られた化合物（０．０７４ ｇ）及びジクロロメタン（０．２２ ｍＬ）の混合物に対し、氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸（０．５２ ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応終了後、反応液を濃縮し、ジイソプロピルエーテル（２０ ｍＬ）を加えた。ガム状化合物が形成したため、混合物を減圧下で濃縮し、乾燥させることで標記粗化合物（０．０９７ ｇ）を淡黄色ガム状化合物として得た。
【０３７７】
＜工程３＞
２－アミノ－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アセトアミド基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－４）の合成
【０３７８】
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２９．７ ｍＬ）に、室温で、４－（４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（６８．６ ｍｇ）、１モル濃度－重曹水（６８．６ μＬ）を加えた。続いて、（実施例４）＜工程２＞で得られた化合物（２１．４ ｍｇ）、水（１ ｍＬ）及びエタノール（１ ｍＬ）の混合物を同温で徐々に加え、４０℃で４時間撹拌した。塩化ナトリウム（３００ ｍｇ）を加えた後、エタノール（５９．３ ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。得られた沈殿をろ取し、エタノールで洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物（２２１．３ ｍｇ）を白色綿状化合物として得た。
【０３７９】
（実施例５）
（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－５）の合成

【化１１１】



【０３８０】

＜工程１＞

ｔｅｒｔ－ブチル （Ｓ）－（１－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）カルバメート（ＥＸ５－ＩＭ－１）の合成

【０３８１】

市販の１－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン 塩酸塩［ＣＡＳ：１３４２７２－６４－３］（１００ ｍｇ）、市販の（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン［ＣＡＳ Ｎｏ．１３７３４－３４－４］（１５０．２３ ｍｇ）及びジクロロメタン（１ ｍＬ）の混合物に対して、氷冷撹拌下、トリエチルアミン（７８．９ μＬ）を加えた。この混合物に対し、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（１１６．８ ｍｇ）を同温にて加え、室温で３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチル（２０ ｍＬ）で希釈し、懸濁液を濾過した。組生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１２％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル）で精製して、標記化合物（１０８ ｍｇ）を白色アモルファスとして得た。

【０３８２】

＜工程２＞

（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ５－ＩＭ－２）の合成

【０３８３】

（実施例５）＜工程１＞で得られた化合物（０．１ ｇ）及びジクロロメタン（１．３ ｍＬ）の混合物に対して、氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸（０．７ ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応終了後、反応液を減圧下で濃縮し、ジイソプロピルエーテル（２０ ｍＬ）を加えた。懸濁液を濾過し、標記化合物（０．１２ ｇ）を白色固体として得た。

【０３８４】

＜工程３＞

（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－５）の合成

【０３８５】

１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２９．７ ｍＬ）と（実施例５）＜工程２＞で得られた化合物（２７．５ ｍｇ）を用い、

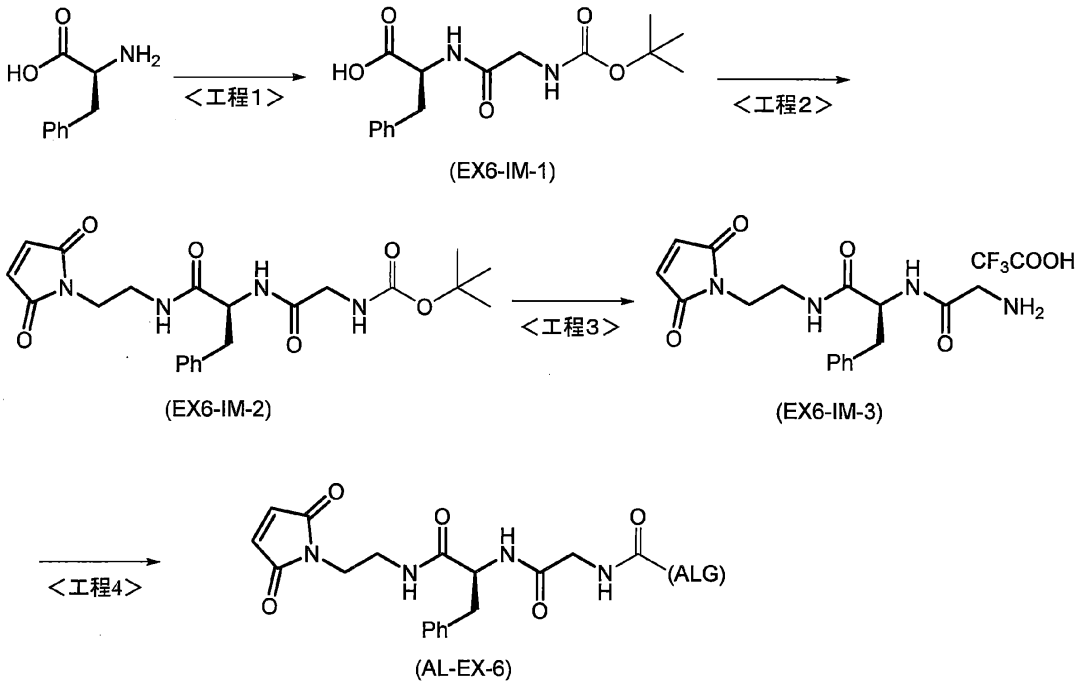
（実施例４）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（２６４．８　ｍｇ）を白色綿状化合物として得た。

【０３８６】

（実施例６）

（Ｓ）－２－（２－アミノアセトアミド）－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－６）の合成

【化１１２】



【０３８７】

＜工程１＞

（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－フェニルアラニン（ＥＸ６－ＩＭ－１）の合成

【０３８８】

市販のＬ－フェニルアラニン［ＣＡＳ：６３－９１－２］（０．１２　ｇ）及び水（１ｍＬ）の混合物に対し、１モル濃度－重曹水（０．７３　ｍＬ）を室温で加えた。この混合物に対して、市販の２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシネート［ＣＡＳ：３３９２－０７－２］（０．２　ｇ）のテトラヒドロフラン（４　ｍＬ）溶液を室温で加え、同温にて撹拌した。１時間３０分後、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシネート（０．０２ｇ）を更に加え、３０分間室温で撹拌した。反応終了後、酢酸エチル（１０　ｍＬ）及び１規定－塩酸（３　ｍＬ）を加え、分離した。有機層を水（５　ｍＬ）及び飽和食塩水（５ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル、酢酸エチル～２０％メタノール／酢酸エチル）で精製して、標記化合物（０．２１　ｇ）を白色アモルファスとして得た。

【０３８９】

＜工程２＞

ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｓ）－（２－（（１－（（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）アミノ）－１－オキソ－３－フェニルプロパン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバメート（ＥＸ６－ＩＭ－２）の合成

【０３９０】
市販の１－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン 塩酸塩［ＣＡＳ：１３４２７２－６４－３］（１１４ ｍｇ）、（実施例６）＜工程１＞で得られた化合物（２０８ ｍｇ）及びジクロロメタン（２０８０ μＬ）の混合物に対し、氷冷撹拌下、トリエチルアミン（９０ μＬ）を加えた。この混合物に対して、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（１３３．１ ｍｇ）を同温にて加え、室温で１時間３０分撹拌した。反応終了後、酢酸エチル（２０ ｍＬ）で希釈し、懸濁液を濾過した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル、酢酸エチル～２０％メタノール／酢酸エチル）で精製した。回収したフラクションを減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（２０ ｍＬ）に溶解させた。この溶液を飽和重曹水（５ ｍＬ）、水（５ ｍＬ）で２回、飽和食塩水（５ ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮することで、標記化合物（２２０ ｍｇ）を白色アモルファスとして得た。

【０３９１】
＜工程３＞
（Ｓ）－２－（２－アミノアセトアミド）－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ６－ＩＭ－３）の合成

【０３９２】
（実施例６）＜工程２＞で得られた化合物（０．２２ ｇ）を用い、（実施例５）＜工程２＞と同様の操作を行い、標記化合物（０．２５ ｇ）を白色固体として得た。

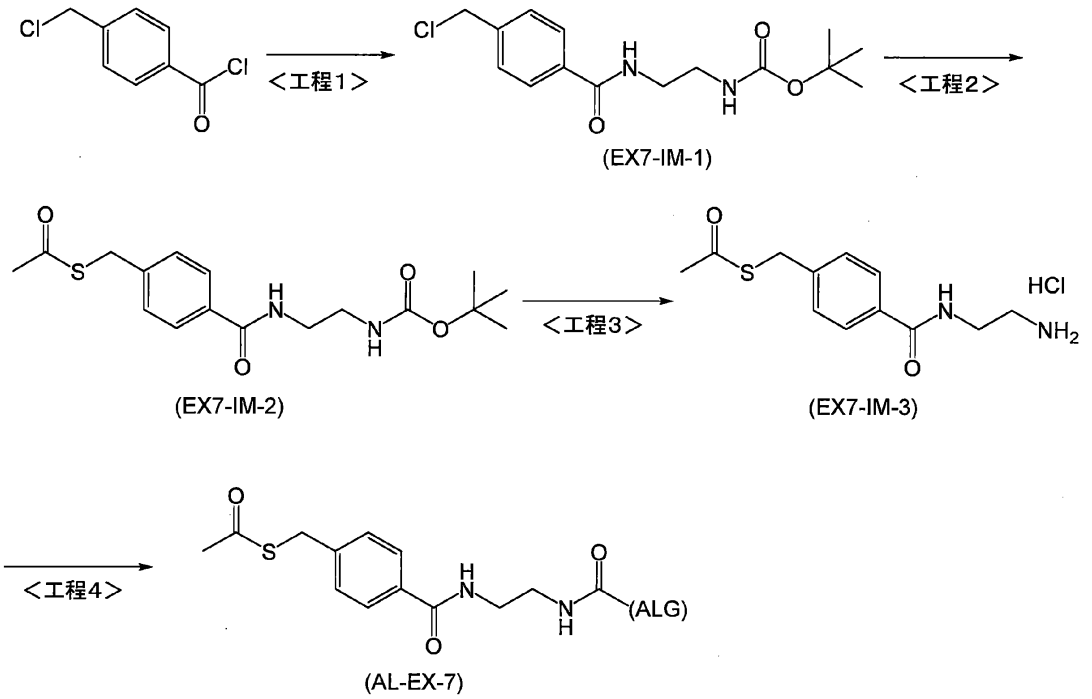
【０３９３】
＜工程４＞
（Ｓ）－２－（２－アミノアセトアミド）－Ｎ－（２－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）エチル）－３－フェニルプロパンアミド基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－６）の合成

【０３９４】
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（４９．４ ｍＬ）と（実施例６）＜工程３＞で得られた化合物（５２．４ ｍｇ）を用い、（実施例４）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（４８５ ｍｇ）を白色綿状化合物として得た。

【０３９５】
（実施例７）
Ｓ－（４－（２－アミノエチル）カルバモイル）ベンジル）エタンチオエート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－７）の合成

【０３９６】

【化１１３】



【０３９７】

＜工程１＞

ｔｅｒｔ－ブチル　（２－（４－（クロロメチル）ベンザミド）エチル）カルバメート（ＥＸ７－ＩＭ－１）の合成

【０３９８】

４－（クロロメチル）ベンゾイル　クロリド（２．０　ｇ）をテトラヒドロフラン（１０．０　ｍＬ）に溶解し、ｔｅｒｔ－ブチル（２－アミノエチル）カルバメート（１．７　ｇ）とジイソプロピルエチルアミン（３．７　ｍＬ）のテトラヒドロフラン（１０．０　ｍＬ）溶液を、氷水冷下滴下し、室温で１．５時間撹拌した。反応液に、酢酸エチル（３０　ｍＬ）と水（１０　ｍＬ）を加え、分液した。有機層を半飽和重曹水（１０　ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）、飽和食塩水（５　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルでトリチュレートした後、得られた固体をろ取し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄して、標記化合物（２．９　ｇ）を白色固体として得た。

【０３９９】

＜工程２＞

Ｓ－（４－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）カルバモイル）ベンジル）エタンチオエート（ＥＸ７－ＩＭ－２）の合成

【０４００】

（実施例７）＜工程１＞で得られた化合物（１．２０　ｇ）をアセトニトリル（２４．０　ｍＬ）に懸濁した。チオ酢酸カリウム（０．５３　ｇ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応液に、酢酸エチル（５０　ｍＬ）、水（２０　ｍＬ）を加え、分液した。有機層を水（２０　ｍＬ）、飽和食塩水（１０　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルでトリチュレート後、固体をろ取し、ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄した。得られた固体を、４０℃で減圧乾燥し、標記化合物（１．２７　ｇ）を白色固体として得た。

【０４０１】

＜工程３＞

Ｓ－（４－（（２－アミノエチル）カルバモイル）ベンジル）エタンチオエート　塩酸塩

（ＥＸ７－ＩＭ－３）の合成

【０４０２】

（実施例７）＜工程２＞で得られた化合物（０．６０　ｇ）に、氷水冷下で、４規定－塩化水素／１，４－ジオキサン（４．２　ｍＬ）を加え、室温で３０分間攪拌した。４規定－塩化水素／１，４－ジオキサン（２．１　ｍＬ）を追加し、室温でさらに３０分間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル（１２．６　ｍＬ）を加え、得られた沈殿をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物（０．４６　ｇ）を白色固体として得た。

【０４０３】

＜工程４＞

Ｓ－（４－（（２－アミノエチル）カルバモイル）ベンジル）エタンチオエート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－７）の合成

【０４０４】

１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２０　ｍＬ）と（実施例７）＜工程３＞で得られた化合物（５８　ｍｇ）を用い、（実施例１）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（１８９　ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４０５】

（実施例７．１）

２－（Ｎ－（４－（メルカプトメチル）ベンザミド））エチルアミノ基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－７．１）の調製

【０４０６】

【化１１４】



【０４０７】

（実施例７）＜工程４＞で得られた化合物（１６０　ｍｇ）を、水（８．０　ｍＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（１１２　μＬ）を加え、２５℃で２時間攪拌して、標記化合物の２重量％の溶液を調製した。エタノールの沈殿処理を行うと、ゲル状になるため、そのままの溶液を試験に用いた。一部エタノール処理をし、ＮＭＲにて、アセチル基の消失を確認した。

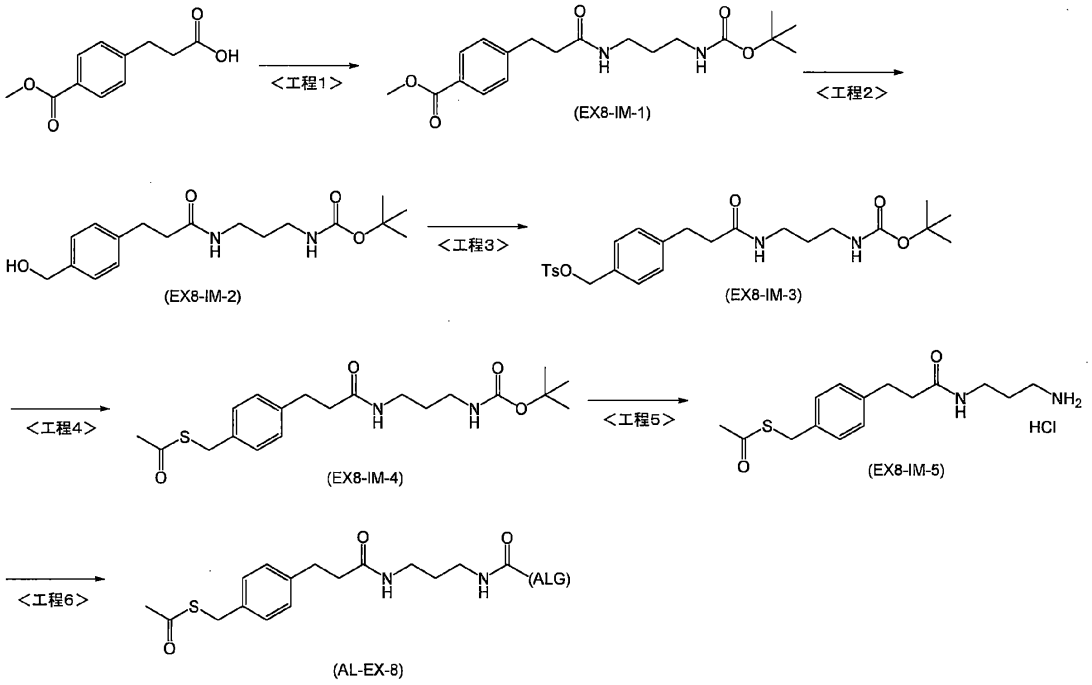
【０４０８】

（実施例８）

Ｓ－（４－（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）ベンジル）エタンチオエート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－８）の合成

【０４０９】

【化１１５】



【０４１０】

＜工程１＞

４－（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）安息香酸　メチル（ＥＸ８－ＩＭ－１）の合成

【０４１１】

３－（４－（メトキシカルボニル）フェニル）プロパン酸（１．１５　ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノプロピル）カルバメート（０．９６ｇ）をメタノール（１１．５　ｍＬ）に溶解した。４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（２．１４ｇ）を加え、室温で２時間、４０℃で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０　ｍＬ）、水（２０　ｍＬ）を加え、分液し、水層を、酢酸エチル（１０　ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、半飽和重曹水（１０　ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）、飽和食塩水（５　ｍＬ）で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％酢酸エチル／ヘプタン～酢酸エチル）で精製し、標記化合物（０．７６　ｇ）を無色油状物として得た。

【０４１２】

＜工程２＞

ｔｅｒｔ－ブチル　（３－（３－（４－（ヒドロキシメチル）フェニル）プロパンアミド）プロピル）カルバメート（ＥＸ８－ＩＭ－２）の合成

【０４１３】

（実施例８）＜工程１＞で得られた化合物（５６０　ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１１．２　ｍＬ）に溶解した。水素化アルミニウムリチウム（１４６　ｍｇ）を５分間かけて加え、室温で１時間撹拌した。氷水冷下、飽和硫酸ナトリウム水溶液（５０滴）を加えた後、同温にて１時間撹拌した。析出した不溶物をろ去し、テトラヒドロフランで洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、標記化合物（５６９　ｍｇ）を無色油状物として得た。

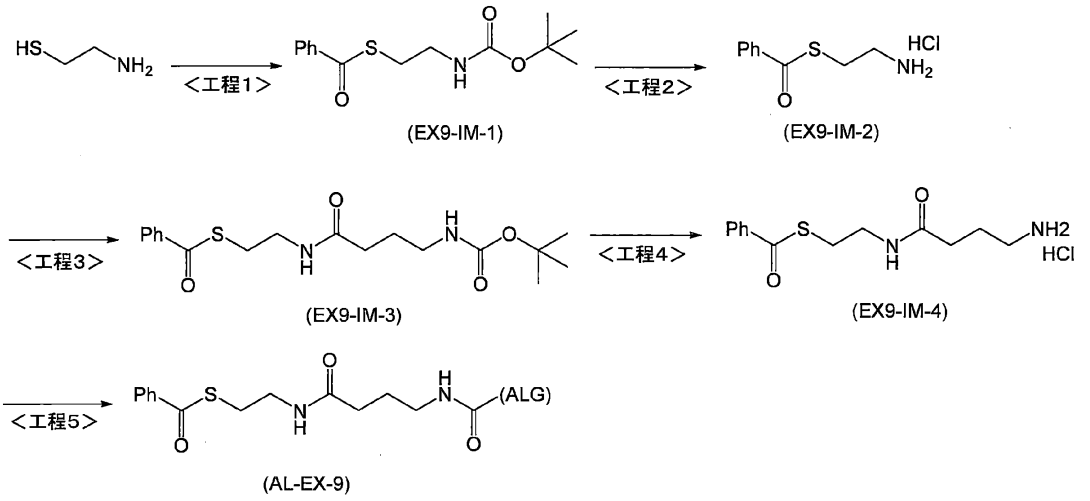
【０４１４】

＜工程３＞

４－（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）ベンジル　４－メチルベンゼンスルホネート（ＥＸ８－ＩＭ－３）

の合成
【０４１５】
（実施例８）＜工程２＞で得られた化合物（４００　ｍｇ）をテトラヒドロフラン（８．０　ｍＬ）に溶解した。ｐ－トルエンスルホニルクロリド（２７２　ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－アミノピリジン（１５　ｍｇ）、トリエチルアミン（０．３３　ｍＬ）を加え、７０℃で６時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２５　ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）を加え、分液し、水層を酢酸エチル（５　ｍＬ）で抽出した。有機層を合せ、半飽和重曹水（１０ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）、飽和食塩水（５　ｍＬ）で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。残渣をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル／ヘプタンでトリチュレートし、得られた固体をろ取後、ヘプタンで洗浄して、標記化合物（２２４　ｍｇ）を薄いベージュの固体として得た。
【０４１６】
＜工程４＞
Ｓ－（４－（３－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）ベンジル）エタンチオエート（ＥＸ８－ＩＭ－４）の合成
【０４１７】
（実施例８）＜工程３＞で得られた化合物（２２４　ｍｇ）をアセトニトリル（４．５ｍＬ）に懸濁した。チオ酢酸カリウム（８７　ｍｇ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０　ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）を加え、分液した。有機層を水（１０ｍＬ）、飽和食塩水（５　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％酢酸エチル／ヘプタン～酢酸エチル）で精製し、標記化合物（１８９　ｍｇ）を白色固体として得た。
【０４１８】
＜工程５＞
Ｓ－（４－（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）ベンジル）エタンチオエート塩酸塩（ＥＸ８－ＩＭ－５）の合成
【０４１９】
（実施例８）＜工程４＞で得られた化合物（１８９　ｍｇ）を用い、（実施例７）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（１４０　ｍｇ）を白色固体として得た。
【０４２０】
＜工程６＞
Ｓ－（４－（３－（（３－アミノプロピル）アミノ）－３－オキソプロピル）ベンジル）エタンチオエート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－８）の合成
【０４２１】
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２０　ｍＬ）と（実施例８）＜工程５＞で得られた化合物（６７　ｍｇ）を用い、（実施例１）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（１８９　ｍｇ）を白色固体として得た。
【０４２２】
（実施例９）
Ｓ－（２－（４－アミノブタナミド）エチル）　ベンゾチオエート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－９）の合成
【０４２３】

【化１１６】



【０４２４】

＜工程１＞

Ｓ－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エチル）　ベンゾチオエート（ＥＸ９－ＩＭ－１）の合成

２－アミノエタン－１－チオール　塩酸塩（３．０　ｇ）とトリエチルアミン（４．１　ｍＬ）を塩化メチレン（２０　ｍＬ）に懸濁した。氷水冷下、二炭酸ジｔｅｒｔ－ブチル（６．３　ｇ）の塩化メチレン（１０　ｍＬ）溶液を加え、室温で２時間撹拌した。氷水冷下、トリエチルアミン（４．４　ｍＬ）とベンゾイルクロリド（３．７　ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液にｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（１００　ｍＬ）、水（５０　ｍＬ）を加え、分液し、水層をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル（５０　ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、水（５０　ｍＬ）、飽和食塩水（２０　ｍＬ）で、順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン～３０％酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標記化合物（５．２　ｇ）を無色油状物として得た。

【０４２５】

＜工程２＞

Ｓ－（２－アミノエチル）　ベンゾチオエート　塩酸塩（ＥＸ９－ＩＭ－２）の合成

（実施例９）＜工程１＞で得られた化合物（１．０　ｇ）に４規定－塩化水素／１，４－ジオキサン（５．０　ｍＬ）を加え、室温で５０分撹拌した。４規定－塩化水素／１，４－ジオキサン（１．０　ｍＬ）を加え、室温で１時間、さらに、４規定－塩化水素／１，４－ジオキサン（１．０　ｍＬ）を加え、室温で１．５時間撹拌した。反応液にジイソプロピルエーテル（１４．０　ｍＬ）を加えた。析出固体をろ取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物（０．７６　ｇ）を白色固体として得た。

【０４２６】

＜工程３＞

Ｓ－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタナミド）エチル）ベンゾチオエート（ＥＸ９－ＩＭ－３）の合成

４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（０．５０　ｇ）、トリエチルアミン（０．３６　ｍＬ）をテトラヒドロフラン（１０．０　ｍＬ）に溶解した。氷水冷下、クロロ炭酸イソブチル（０．３４　ｍＬ）を加え、同温にて２０分撹拌した。（実施例９）＜工程２＞で得られた化合物（０．６４　ｇ）、トリエチルアミン（０．７５　ｍＬ）を同温にて加え、同温で１．５時間撹拌した。反応液に、酢酸エチル（２０　ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）を加え、分液した。有機層を、半飽和重曹水（１０　ｍＬ）、水（１０　ｍＬ）、飽和食塩水（５　ｍＬ）で、順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃

縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン～８０％酢酸エチル／ヘプタン）で精製して、標記化合物（０．７４　ｇ）を白色固体として得た。

【０４２７】

＜工程４＞

Ｓ－（２－（４－アミノブタナミド）エチル）　ベンゾチオエート　塩酸塩（ＥＸ９－ＩＭ－４）の合成

（実施例９）＜工程３＞で得られた化合物（０．７４　ｇ）を用い、（実施例７）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（０．５９　ｇ）を白色固体として得た。

【０４２８】

＜工程５＞

Ｓ－（２－（４－アミノブタナミド）エチル）　ベンゾチオエート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－９）の合成

１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ製、ＡＬＧ－２）水溶液（２０　ｍＬ）と（実施例９）＜工程４＞で得られた化合物（６１　ｍｇ）を用い、（実施例１）＜工程３＞と同様の操作を行い、標記化合物（１９８　ｍｇ）を白色固体として得た。

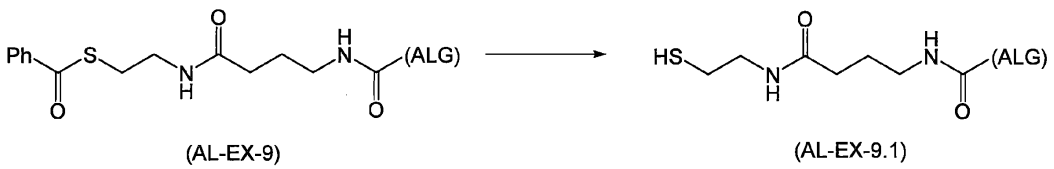
【０４２９】

（実施例９．１）

４－（（２－メルカプトエチル）アミノ）－４－オキソブチルアミノ基導入アルギン酸（ＥＸ－ＡＬＧ－９．１）の調製

【０４３０】

【化１１７】



【０４３１】

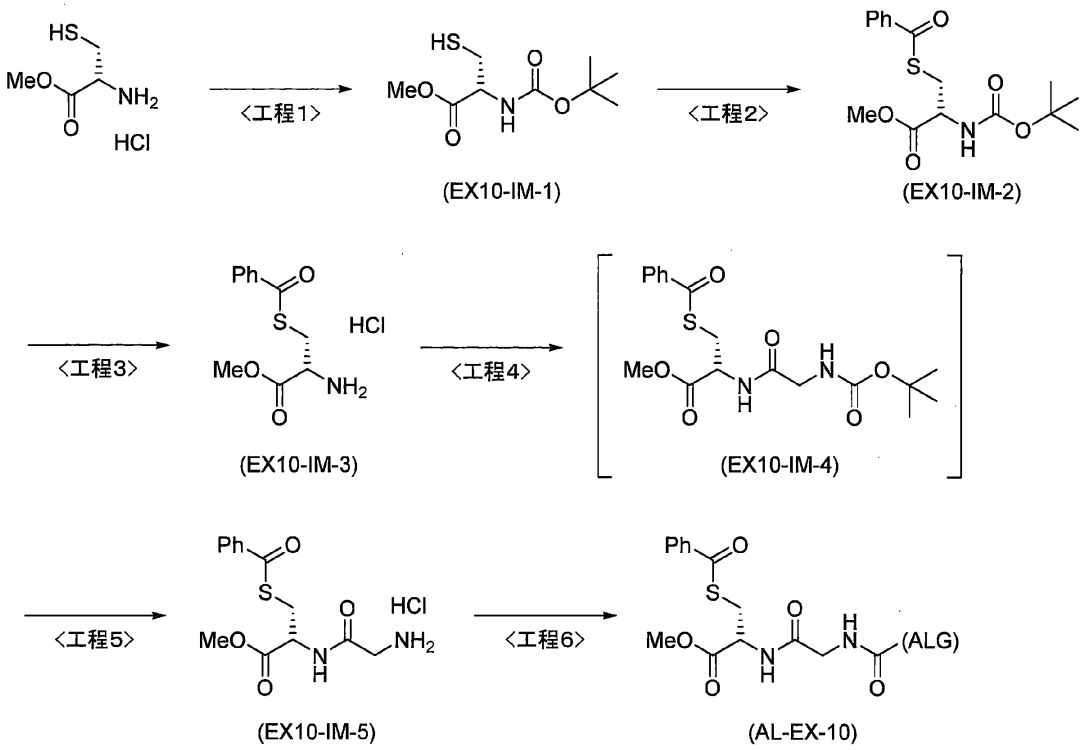
（実施例９）＜工程５＞で得られた化合物（２５　ｍｇ）を、水（２．４８　ｍＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（１７　μＬ）を加え、２５℃で２時間撹拌し、標記化合物の１重量％溶液を調製した。

【０４３２】

（実施例１０）

メチル　Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１０）の合成

【化１１８】



【０４３３】

＜工程１＞

メチル　（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－システイネート（ＥＸ－１０－ＩＭ－１）の合成

文献公知の方法（Ｃｈｅｍ．　Ｃｏｍｍｕｎ．（２０１２）４８：７３１０－７３１２）を参考に、市販のＬ－システインメチル塩酸塩［ＣＡＳ：１８５９８－６３－５］（１ｇ）及びテトラヒドロフラン（７．５　ｍＬ）の混合物に対し、氷冷撹拌下、２．３モル濃度－重曹水（７．５　ｍＬ）を加えた。続いて、同温にて、二炭酸ジ-tert-ブチル（１．２９　ｍＬ）を加え、室温で７０時間撹拌した。反応終了後、減圧下にて溶媒を留去し、残留物を１規定－塩酸（１０　ｍＬ）で酸性にした。溶液を酢酸エチル（２０　ｍＬ）で２回抽出した後、有機層を水（１０　ｍＬ）及び飽和食塩水（１０　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。有機層を濾過後、減圧濃縮し、標記化合物（１．３０８ｇ）の粗生成物を得た。

【０４３４】

＜工程２＞

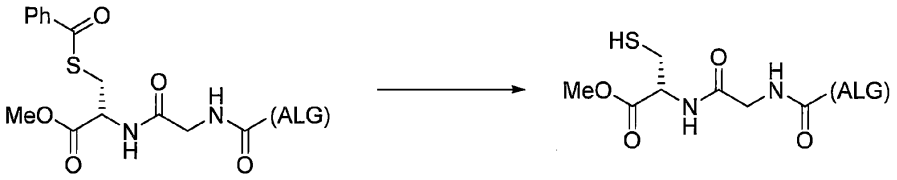
メチル　Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－システイネート（ＥＸ－１０－ＩＭ－２）の合成

文献公知の方法（Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（２０１７）４９：４８７９－４８８６）を参考に、塩化ベンゾイル（０．３９　ｍＬ）及び塩化メチレン（４　ｍＬ）の混合物に対し、（実施例１０）＜工程１＞で得られた化合物ＥＸ１０－ＩＭ－１（０．４　ｇ）、トリエチルアミン（０．９５　ｍＬ）及び塩化メチレン（４　ｍＬ）の混合物を室温で加え、同温にて１時間３０分撹拌した。反応終了後、水（５　ｍＬ）及び１規定－塩酸（５　ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０　ｍＬ）で３回抽出し、飽和食塩水（５　ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した後、減圧下で濃縮した。生じた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（５％酢酸エチル／ヘプタン～４０％酢酸エチル／ヘプタン）で精製し、標記化合物（０．４９９　ｇ）を無色油状物として得た。

【０４３５】

＜工程３＞
メチル　Ｓ－ベンゾイル－Ｌ－システイネート　塩酸塩（ＥＸ－１０－ＩＭ－３）の合成
　（実施例１０）＜工程２＞で得られた化合物ＥＸ１０－ＩＭ－２（０．４９９　ｇ）及び１，４－ジオキサン（３．４９　ｍＬ）の混合物に対し、水冷撹拌下、４規定－塩化水素／１，４－ジオキサン（３．４９　ｍＬ）を加え、室温で８時間撹拌した。反応終了後、ジイソプロピルエーテル（４０　ｍＬ）を加え、析出物を濾過した。回収した固体を減圧下で乾燥させることで、標記化合物（０．３７６　ｇ）を白色固体として得た。
【０４３６】
＜工程４＞
メチル　Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル）－Ｌ－システイネート（ＥＸ－１０－ＩＭ－４）の合成
　（実施例１０）＜工程３＞で得られた化合物ＥＸ１０－ＩＭ－３（１００　ｍｇ）及びテトラヒドロフラン（２０００　μＬ）の混合物に対し、氷冷撹拌下、市販の２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシネート［ＣＡＳ：３３９２－０７－２］（９８．７　ｍｇ）及び１モル濃度－重曹水（３６２．６　μＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応終了後、混合物を酢酸エチル（１０　ｍＬ）で３回抽出し、水（５　ｍＬ）及び飽和食塩水(５　ｍＬ)で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル、酢酸エチル～２０％メタノール／酢酸エチル）で精製して、標記化合物（１２４　ｍｇ）を含む画分を得た。
【０４３７】
＜工程５＞
メチル　Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－システイネート　塩酸塩（ＥＸ－１０－ＩＭ－５）の合成
　（実施例１０）＜工程４＞で得られた化合物ＥＸ１０－ＩＭ－４（０．１１　ｇ）を含む画分を用い、（実施例９）＜工程４＞と同様の脱保護の操作を行うことで、標記化合物（０．０８　ｇ）を白色固体として得た。
【０４３８】
＜工程６＞
メチル　Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１０）の合成
　１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（持田製薬株式会社製、Ａ－２）水溶液（１９．７８　ｍＬ）に対し、室温で、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（４５．７６　ｍｇ）、１モル濃度－重曹水（４５．８　μＬ）を加えた。続いて、（実施例１０）＜工程５＞で得られた化合物ＥＸ１０－ＩＭ－５（１５．２３　ｍｇ）、水（１　ｍＬ）及びエタノール（１　ｍＬ）の混合物を同温にて滴下した。反応混合物を４０℃で４時間撹拌した。塩化ナトリウム（２００　ｍｇ）を加えた後、エタノール（３９．６　ｍＬ）を加え、３０分間室温で撹拌した。得られた沈殿をろ取し、エタノールで洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物（１８１　ｍｇ）を白色固体として得た。
【０４３９】
（実施例１０．１）
メチル　グリシル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１０．１）の調製

【化１１９】



【０４４０】

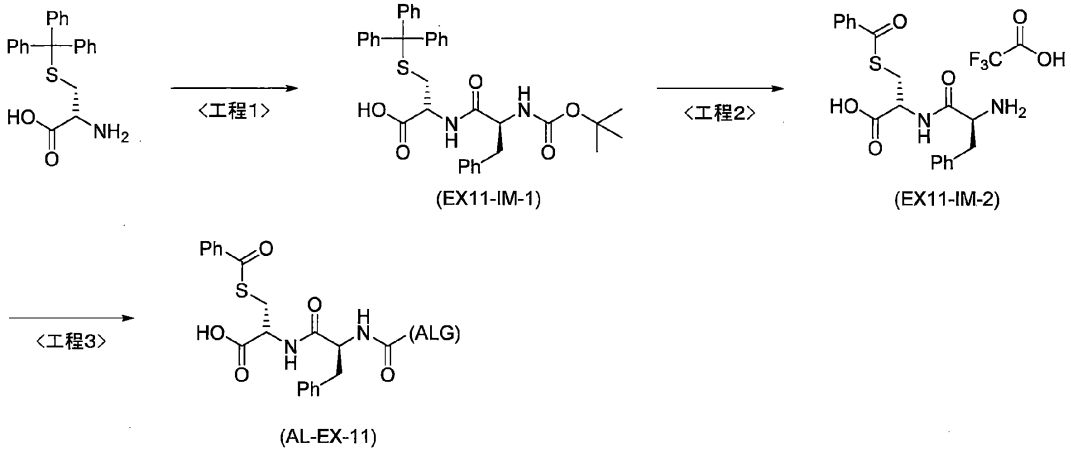
（実施例１０）＜工程６＞で得られた化合物（５０　ｍｇ）を、水（２．４８　ｍＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（２１．２　μＬ）を加え、室温で２時間撹拌し、標記化合物の２重量％溶液を調製した。

【０４４１】

（実施例１１）

Ｎ－（Ｌ－フェニルアラニル）－Ｓ－ベンゾイル－－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１１）の合成

【化１２０】



【０４４２】

＜工程１＞

Ｎ－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－フェニルアラニル）－Ｓ－トリチル－Ｌ－システイン（ＥＸ１１－ＩＭ－１）の合成

（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－フェニルアラニン［ＣＡＳ：１３７３４－３４－４］（２００ｍｇ）、テトラヒドロフラン（４　ｍＬ）及びＮ－メチルモルホリン（８２．９　μＬ）の混合物に対して、氷冷撹拌下、クロロぎ酸イソブチル（９９　μＬ）を徐々に加えた。この混合物を同温にて３０分撹拌した。その後、氷冷撹拌下、市販のＳ－トリチル－Ｌ－システイン［ＣＡＳ：２７９９－０７－７］（２７４　ｍｇ）を加え、同温で３０分、室温で３０分撹拌した後、水（５　ｍＬ）及び１規定－塩酸（５　ｍＬ）を加え、反応を停止した。反応液を酢酸エチル（１０　ｍＬ）で３回抽出し、有機層を水（１０ｍＬ）及び飽和食塩水（１０　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過後、減圧下で濃縮し、生じた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル、酢酸エチル～１５％メタノール／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（３９７　ｍｇ）を白色アモルファスとして得た。

【０４４３】

＜工程２＞

Ｎ－（Ｌ－フェニルアラニル）－Ｓ－ベンゾイル－Ｌ－システイン　トリフルオロ酢酸塩

（ＥＸ１１－ＩＭ－２）の合成

（実施例１１）＜工程１＞で得られた化合物ＥＸ１１－ＩＭ－１（１００　ｍｇ）及び塩化メチレン（５００　μＬ）の混合物に対し、氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸（１５００μＬ）及びトリイソプロピルシラン（３５．４　μＬ）を加え、室温で３０分撹拌した。この混合物に対し、氷冷撹拌下、塩化ベンゾイル（３８　μＬ）を滴下した。室温で２５時間撹拌した後、塩化ベンゾイル（１９　μＬ）を同温にて加え、更に５時間撹拌した。反応終了後、ジイソプロピルエーテル（２０　ｍＬ）を加え、析出物を濾過した。濾過が不十分であったため、濾液を濃縮し、ジイソプロピルエーテル（２０　ｍＬ）を加え、室温で３０分間撹拌した。析出物を濾過し、減圧下で乾燥させることで標記化合物（２７．５　ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

【０４４４】

＜工程３＞

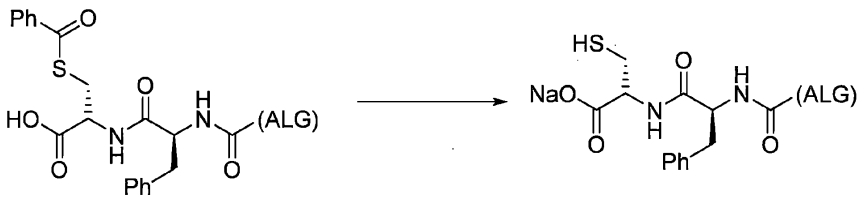
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（持田製薬株式会社製、Ａ－２）水溶液（１９．７８　ｍＬ）及び（実施例１１）＜工程２＞で得られた化合物ＥＸ１０－ＩＭ－５（１５．２３　ｍｇ）を使用し、（実施例１０）＜工程６＞と同様の操作をすることで、標記化合物（１７９　ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４４５】

（実施例１１．１）

ソディウム　Ｌ－フェニルアラニル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１１．１）の調製

【化１２１】



(AL-EX-11)　　(AL-EX-11.1)

【０４４６】

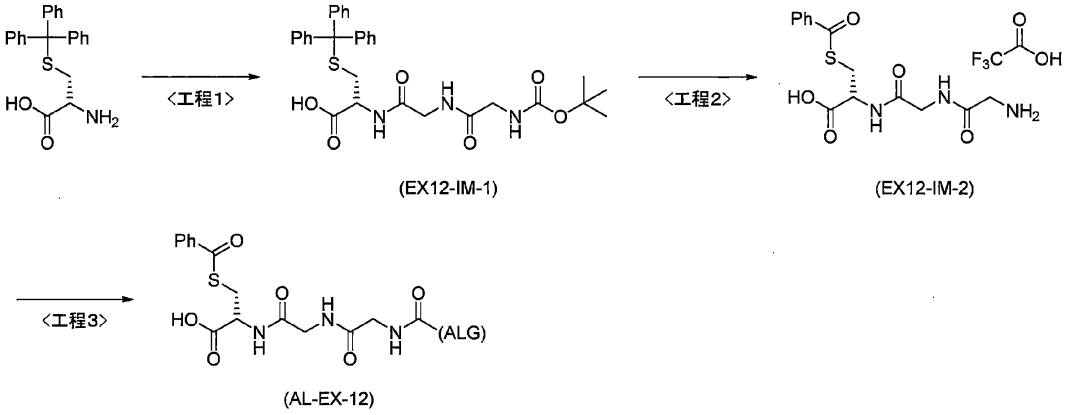
（実施例１１）＜工程３＞で得られた化合物ＡＬ－ＥＸ－１１（５０　ｍｇ）を、水（２．４８　ｍＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（１８．２　μＬ）を加え、室温で２時間攪拌し、標記化合物の２重量％溶液を調製した。

【０４４７】

（実施例１２）

Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシルグリシル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１２）の合成

【化１２２】



【０４４８】

＜工程１＞

Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシル－Ｓ－トリチル－Ｌ－システイン（ＥＸ１２－ＩＭ－１）の合成

市販の（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシルグリシン［ＣＡＳ：３１９７２－５２－８］（０．３　ｇ）及びテトラヒドロフラン（６　ｍＬ）の混合物に対し、氷冷撹拌下、トリエチルアミン（０．２　ｍＬ）及びクロロギ酸イソブチル（０．１９　ｍＬ）を加え、室温で３０分撹拌した。この混合物に対し、氷冷撹拌下、市販のＳ－トリチル－Ｌ－システイン［ＣＡＳ：２７９９－０７－７］（０．５２　ｇ）及びトリエチルアミン（０．４ｍＬ）を加え、室温で２０時間撹拌した。反応を水（５　ｍＬ）及び１規定－塩酸（５　ｍＬ）を加え停止させ、酢酸エチル（１０　ｍＬ）で３回抽出した。有機層を水（５　ｍＬ）及び飽和食塩水（５　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル、酢酸エチル～２０％メタノール／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（０．５８１　ｇ）を白色アモルファスとして得た。

【０４４９】

＜工程２＞

Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシルグリシル－Ｌ－システイン　トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ１２－ＩＭ－２）の合成

（実施例１２）＜工程１＞で得られた化合物ＥＸ１２－ＩＭ－１（２００　ｍｇ）をトリフルオロ酢酸（４０００　μＬ）に溶解させ、室温でトリイソプロピルシラン（７４．８μＬ）を加えた。反応混合物を室温で１０分撹拌した後、同温で塩化ベンゾイル（８０．４　μＬ）を加えた。室温で１７時間撹拌した後、同温で塩化ベンゾイル（８０．４　μＬ）を加え、更に４時間撹拌した。反応終了後、氷冷撹拌下でジイソプロピルエーテル（２０　ｍＬ）を加え、室温で３日間撹拌した。懸濁液を濾過し、回収した固体を減圧下で乾燥させることで標記化合物（１４０　ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

【０４５０】

＜工程３＞

Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシルグリシル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１２）の合成

１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（持田製薬株式会社製、Ａ－２）水溶液（４９．４４　ｍＬ）に対し、室温で、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（１１４．４　ｍｇ）、１モル濃度－重曹水（１１４．４　μＬ）を加えた。続いて、（実施例１２）＜工程２＞で得られた化合物ＥＸ１２－ＩＭ－２（５１．８６　ｍｇ）、水（１　ｍＬ）及びエタノール（１　ｍＬ）の混合物を同温にて滴下した。反応混合物を室温で１７時間攪拌した。塩化ナトリウム

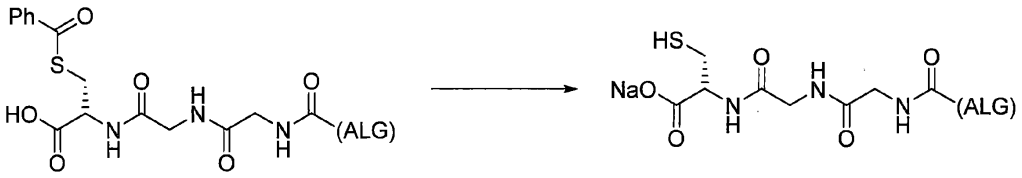
（５００　ｍｇ）を加えた後、エタノール（９８．９　ｍＬ）を加え、３０分間室温で撹拌した。得られた沈殿をろ取し、エタノールで洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物（４８０ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４５１】

（実施例１２．１）

ソディウム　グリシルグリシル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１２．１）の調製

【化１２３】



(AL-EX-12)　　(AL-EX-12.1)

【０４５２】

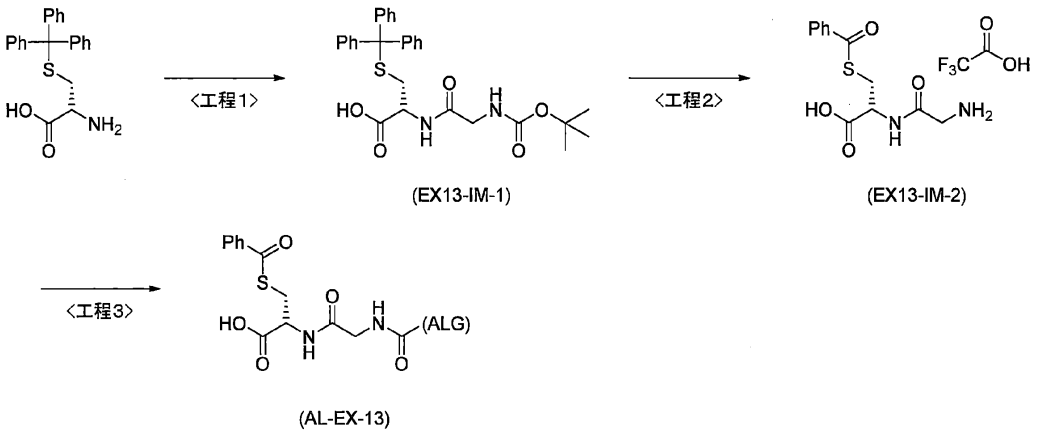
（実施例１２）＜工程３＞で得られた化合物ＡＬ－ＥＸ－１２（５０　ｍｇ）を、水（２．４８　ｍＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（１９．４　μＬ）を加え、室温で２時間撹拌し、標記化合物の２重量％溶液を調製した。

【０４５３】

（実施例１３）

Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１３）の合成

【化１２４】



【０４５４】

＜工程１＞

Ｎ－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル）－Ｓ－トリチル－Ｌ－システイン（ＥＸ１３－ＩＭ－1）の合成

市販のＳ－トリチル－Ｌ－システイン［ＣＡＳ：２７９９－０７－７］（０．２７　ｇ）及び水（１　ｍＬ）の混合物に対し、室温で、市販の２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシネート［ＣＡＳ：３３９２－０７－２］（０．２　ｇ）のテトラヒドロフラン（２　ｍＬ）溶液を加え、同温で１時間３０分撹拌した。続いて、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル　（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシネート（０．０４　ｇ）を追加し、更に３０分撹拌した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）及び１規定－塩酸（５　ｍＬ）を加え、分離させた。有機層を水（５　ｍＬ）及び飽

和食塩水（５　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過後、減圧下で濃縮することで、標記化合物の粗生成物（０．４３　ｇ）を白色アモルファスとして得た。

【０４５５】

＜工程２＞

Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－システイン　トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ１３－ＩＭ－２）の合成

（実施例１３）＜工程１＞で得られた化合物ＥＸ１３－ＩＭ－１（１５０　ｍｇ）及び塩化メチレン（７５０　μＬ）の混合物に対し、氷冷撹拌下、トリフルオロ酢酸（２２５０　μＬ）及びトリイソプロピルシラン（６２．２　μＬ）を加えた。混合物を室温で３０分撹拌し、氷冷撹拌下、塩化ベンゾイル（６６．９　μＬ）を滴下し、室温で２０時間３０分撹拌した。続いて、塩化ベンゾイル（１３３．８　μＬ）を室温で加え、同温で２４時間撹拌した後、減圧下で塩化メチレンを濃縮した。残留物にジイソプロピルエーテル（２０　ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で終夜撹拌し、濾過後、減圧下で乾燥させることで、標記化合物（４７．７　ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

【０４５６】

＜工程３＞

Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１３）の合成

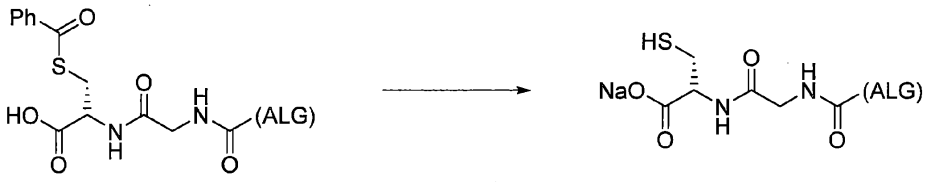
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（持田製薬株式会社製、Ａ－２）水溶液（４９．４４　ｍＬ）及び（実施例１３）＜工程２＞で得られた化合物ＥＸ１３－ＩＭ－５（４５．３３　ｍｇ）を使用し、（実施例１２）＜工程３＞と同様の操作をすることで、標記化合物（４６８　ｍｇ）を白色固体として得た。

【０４５７】

（実施例１３．１）

ソディウム　グリシル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１３．１）の調製

【化１２５】



(AL-EX-13)　　(AL-EX-13.1)

【０４５８】

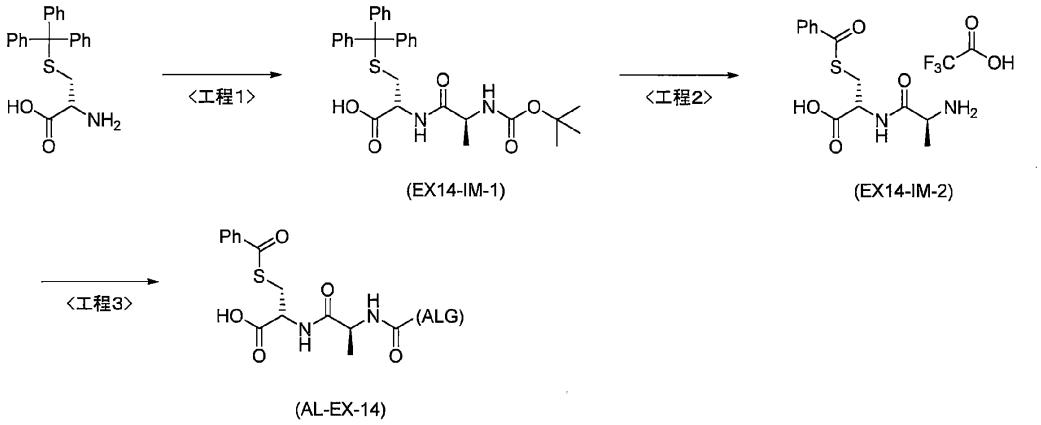
（実施例１３）＜工程３＞で得られた化合物ＡＬ－ＥＸ－１３（５０　ｍｇ）を、水（２．４７８　ｍＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（２１．８　μＬ）を加え、室温で２時間撹拌し、標記化合物の２重量％溶液を調製した。

【０４５９】

（実施例１４）

Ｎ－（Ｌ－アラニル）－Ｓ－ベンゾイル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１４）の合成

【化１２６】



【０４６０】

＜工程１＞

Ｎ－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）Ｌ－アラニル）－Ｓ－トリチル－Ｌ－システイン（ＥＸ１４－ＩＭ－１）の合成

（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－アラニン［ＣＡＳ：１５７６１－３８－３］（２６０．５　ｍｇ）をテトラヒドロフラン（２０　ｍＬ）に溶解させた。この溶液に対し、氷冷撹拌下、Ｎ－メチルモルホリン（１５１　μＬ）、クロロぎ酸イソブチル（１８１　μＬ）を徐々に加えた。この混合物を同温にて２５分撹拌した。その後、氷冷撹拌下、市販のＳ－トリチル－Ｌ－システイン［ＣＡＳ：２７９９－０７－７］（５００．３　ｍｇ）を加え、同温で１時間、室温で１時間４０分撹拌した後、水（１０　ｍＬ）及び１規定－塩酸（１０　ｍＬ）を加え、反応を停止した。反応液を酢酸エチル（１０　ｍＬ）で３回抽出し、有機層を水（５　ｍＬ）及び飽和食塩水（５　ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機層を濾過後、減圧下で濃縮し、生じた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（２５％酢酸エチル／ヘプタン～１００％酢酸エチル、酢酸エチル～１５％メタノール／酢酸エチル）で精製し、標記化合物（０．６７４　ｇ）を白色アモルファスとして得た。

【０４６１】

＜工程２＞

Ｎ－（Ｌ－アラニル）－Ｓ－ベンゾイル－Ｌ－システイン　トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ１４－ＩＭ－２）の合成

（実施例１４）＜工程１＞で得られた化合物ＥＸ１４－ＩＭ－１（０．６７４　ｇ）を氷冷下、トリフルオロ酢酸（６．１　ｍＬ）に溶解させた。反応混合物を室温で１時間３０分撹拌した。トリイソプロピルシラン（０．２６　ｍＬ）を氷冷下加え、室温で３０分撹拌した。続いて、氷冷撹拌下、塩化ベンゾイル（０．３３５　ｍＬ）を滴下し、室温で１７時間撹拌した。更に、塩化ベンゾイル（０．３３５　ｍＬ）を氷冷撹拌下で加え、室温で３時間撹拌した。ジイソプロピルエーテル（８０　ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で終夜撹拌し、濾過後、減圧下で乾燥させることで、標記化合物（０．２７１　ｇ）をベージュ色固体として得た。

【０４６２】

＜工程３＞

Ｎ－（Ｌ－アラニル）－Ｓ－ベンゾイル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１４）の合成

１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（持田製薬株式会社製、Ａ－２）水溶液（３９．５　ｍＬ）に対し、水冷撹拌下、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（１２１．８　ｍｇ）、１モル濃度－重曹水（９１　μＬ）を加えた。続いて、（実施例１４）＜工程２＞で得られた化合物

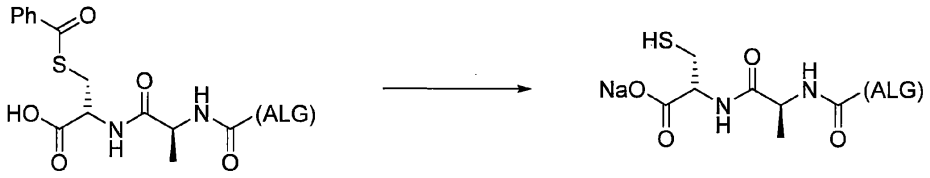
ＥＸ１４－ＩＭ－２（３７．５　ｍｇ）、水（１　ｍＬ）及びエタノール（１　ｍＬ）の混合物を同温にて滴下した。反応混合物を室温で６６時間撹拌した。塩化ナトリウム（４００　ｍｇ）を加えた後、エタノール（７９　ｍＬ）を加え、３０分間室温で撹拌した。得られた沈殿をろ取し、エタノールで洗浄後、減圧乾燥した。得られた固体を水に溶解させ、ろ過した後、凍結乾燥して、標記化合物（０．３２５　ｇ）を白色固体として得た。

【０４６３】

（実施例１４．１）

ソディウム　Ｌ－アラニル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１４．１）の調製

【化１２７】



(AL-EX-14)　　(AL-EX-14.1)

【０４６４】

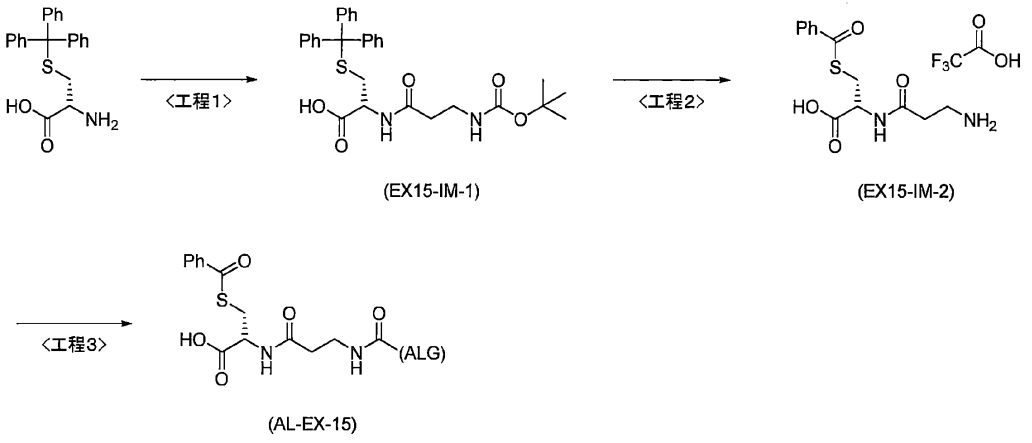
（実施例１４）＜工程３＞で得られた化合物ＡＬ－ＥＸ－１４（１００　ｍｇ）を、水（４９５７　μＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（４２　μＬ）を加え、室温で２時間撹拌し、標記化合物の２重量％溶液を調製した。

【０４６５】

（実施例１５）

Ｎ－（３－アミノプロパノイル）－Ｓ－ベンゾイル－－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１５）の合成

【化１２８】



(EX15-IM-1)　　(EX15-IM-2)

(AL-EX-15)

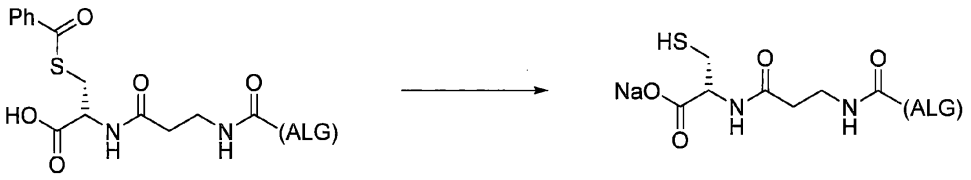
【０４６６】

＜工程１＞

Ｎ－（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノイル）－Ｓ－トリチル－Ｌ－システイン（ＥＸ１５－ＩＭ－1）の合成

市販のＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－β－アラニン［ＣＡＳ：３３０３－８４－２］（２６０．５　ｍｇ）、テトラヒドロフラン（２０　ｍＬ）、Ｎ－メチルモルホリン（１５１　μＬ）、クロロぎ酸イソブチル（１８１　μＬ）及び市販のＳ－トリチル－Ｌ－システイン［ＣＡＳ：２７９９－０７－７］（５００　ｍｇ）を使用して、（実施例１４）＜工程１＞と同様の操作を実施することで、標記化合物（０．４４５　ｇ）を白色アモルファスとして得た。

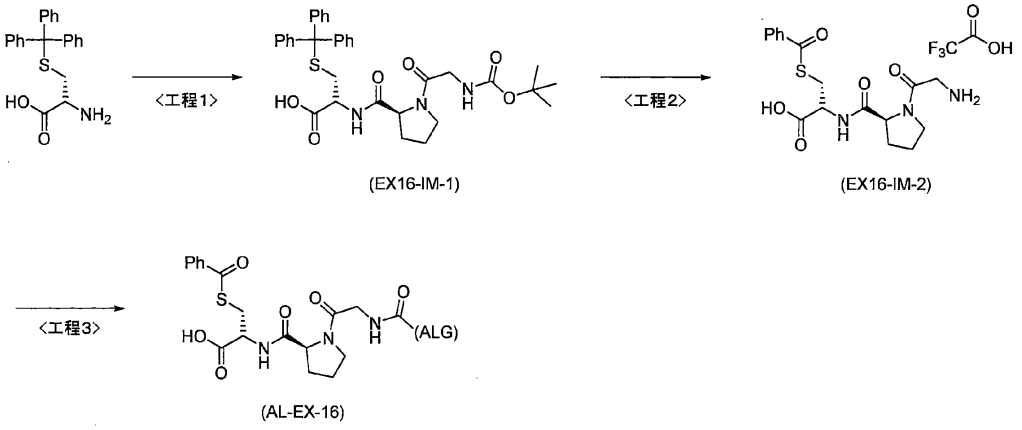
【０４６７】
＜工程２＞
Ｎ－（３－アミノプロパノイル）－Ｓ－ベンゾイル－Ｌ－システイン　トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ１５－ＩＭ－２）の合成
（実施例１５）＜工程１＞で得られた化合物ＥＸ１５－ＩＭ－１（０．４４５　ｇ）を氷冷下、トリフルオロ酢酸（８．９　ｍＬ）に溶解させた。反応混合物を室温で７０分撹拌した。トリイソプロピルシラン（０．１８　ｍＬ）を氷冷下加え、室温で２０分攪拌した。続いて、室温で、塩化ベンゾイル（０．１９　ｍＬ）を加え、室温で１７時間５０分撹拌した。更に、塩化ベンゾイル（０．０９５　ｍＬ）を室温で加え、同温で４時間撹拌後、同量の塩化ベンゾイルを加え、室温で１８時間攪拌した。その後、塩化ベンゾイル（０．１９　ｍＬ）を室温で加え、同温で２時間４０分攪拌した。ジイソプロピルエーテル（５０　ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で４時間撹拌し、濾過後、減圧下で乾燥させることで、ＥＸ１５－ＩＭ－１及び標記化合物の混合物（０．４４５　ｇ）を得た。この混合物の一部（０．１８７６　ｇ）をトリフルオロ酢酸（１．６９　ｍＬ）に溶解させた。続いて、室温で塩化ベンゾイル（０．１８　ｍＬ）を加え、同温にて３時間攪拌した。ジイソプロピルエーテル（２０　ｍＬ）を加え、懸濁液を室温で終夜撹拌し、濾過後、減圧下で乾燥させることで、標記化合物（０．１０５５　ｇ）を白色固体として得た。
【０４６８】
＜工程３＞
Ｎ－（３－アミノプロパノイル）－Ｓ－ベンゾイル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１５）の合成
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（持田製薬株式会社製、Ａ－２）水溶液（３９．５　ｍＬ）及び（実施例１５）＜工程３＞で得られた化合物ＥＸ１５－ＩＭ－２（３７．５　ｍｇ）を使用し、（実施例１４）＜工程３＞と同様の操作をすることで、標記化合物（０．３４８　ｇ）を白色固体として得た。
【０４６９】
（実施例１５．１）
ソディウム　（３－アミノプロパノイル）－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１５．１）の調製
【化１２９】



(AL-EX-15)　　(AL-EX-15.1)

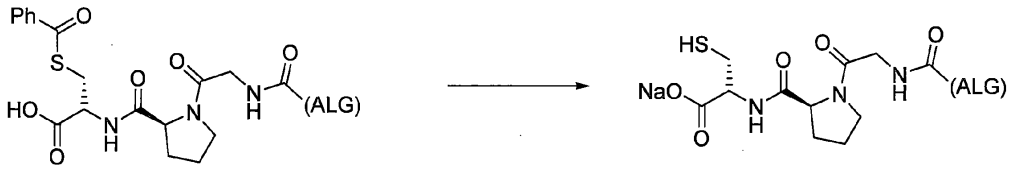
【０４７０】
（実施例１５）＜工程３＞で得られた化合物ＡＬ－ＥＸ－１５（１００　ｍｇ）を、水（４９５７　μＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（４２　μＬ）を加え、室温で２時間撹拌し、標記化合物の２重量％溶液を調製した。
【０４７１】
（実施例１６）
Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１６）の合成

【化１３０】



【０４７２】
＜工程１＞
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－プロリル－Ｓ－トリチル－Ｌ－システイン（ＥＸ１６－ＩＭ－1）の合成
市販の（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシル－Ｌ－プロリン［ＣＡＳ：１４２９６－９２－５］（３７４．３　ｍｇ）、テトラヒドロフラン（２０　ｍＬ）、Ｎ－メチルモルホリン（１５１　μＬ）、クロロぎ酸イソブチル（１８１　μＬ）及び市販のＳ－トリチル－Ｌ－システイン［ＣＡＳ：２７９９－０７－７］（５００　ｍｇ）を使用して、（実施例１４）＜工程１＞と同様の操作を実施することで、標記化合物（０．４５３　ｇ）を白色アモルファスとして得た。
【０４７３】
＜工程２＞
Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－システイン　トリフルオロ酢酸塩（ＥＸ１６－ＩＭ－２）の合成
（実施例１６）＜工程１＞で得られた化合物ＥＸ１６－ＩＭ－1（０．４５３　ｇ）、トリフルオロ酢酸（４．１　ｍＬ）、トリイソプロピルシラン（０．１５　ｍＬ）及び塩化ベンゾイル（０．４５　ｍＬ）を使用し、（実施例１４）＜工程２＞と同様の操作を実施することで、標記化合物（０．２２５１　ｇ）をベージュ色固体として得た。
【０４７４】
＜工程３＞
Ｓ－ベンゾイル－Ｎ－グリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－システイン基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１６）の合成
１重量％に調製したアルギン酸ナトリウム（持田製薬株式会社製、Ａ－２）水溶液（３９．５　ｍＬ）及び（実施例１６）＜工程３＞で得られた化合物ＥＸ１６－ＩＭ－２（４５．１　ｍｇ）を使用し、（実施例１４）＜工程３＞と同様の操作をすることで、標記化合物（０．３７６　ｇ）を白色固体として得た。
【０４７５】
（実施例１６．１）
ソディウム　グリシル－Ｌ－プロリル－Ｌ－システイネート基導入アルギン酸（ＡＬ－ＥＸ－１６．１）の調製

【化１３１】



(AL-EX-16) (AL-EX-16.1)

【０４７６】

（実施例１６）＜工程３＞で得られた化合物ＡＬ－ＥＸ－１６（３０　ｍｇ）を、水（１４８４　μＬ）に溶解し、１規定－水酸化ナトリウム水溶液（１６　μＬ）を加え、室温で２時間撹拌し、標記化合物の２重量％溶液を調製した。

【０４７７】

【表２】

アルギン酸誘導体の物性データ

化合物	反応性基の導入率(mol%) (NMR積分比)	分子量(Da)	重量平均分子量(Da)
AL-EX-1	5.3	261万～1万9千	146万
AL-EX-2	4.4	273万～1万1千	144万
AL-EX-3	3.7	272万～1万1千	144万
AL-EX-4	4.8	273万～2千	136万
AL-EX-5	6.0	277万～6千	146万
AL-EX-6	5.3	287万～2万	143万
AL-EX-7	5.6	277万～1万4千	142万
AL-EX-8	4.2	261万～2万1千	142万
AL-EX-9	5.0	250万～2万3千	148万
AL-EX-10	3.1	263万～9千	140万
AL-EX-11	1.4	249万～1万6千	141万
AL-EX-12	2.5	264万～1万5千	142万
AL-EX-13	3.1	248万～1万6千	140万
AL-EX-14	1.4	245万～2万5千	138万
AL-EX-15	1.0	246万～3万5千	141万
AL-EX-16	3.2	251万～1万6千	139万

【０４７８】

【表３－１】

中間体化合物のNMRデータ

化合物	NMRﾃﾞｰﾀ
EX1-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 6.71(2H,s),4.72(1H,brs),3.66(2H,t,J = 6 Hz),3.33(2H,q,J = 6 Hz),1.40(9H,s)
EX1-IM-2	(D_2O)(δ:ppm): 6.86(2H,s),3.80(2H,t,J = 6 Hz),3.20(2H,t,J = 6 Hz)
EX2-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 6.71(2H,s),4.87(1H,brs),3.72(2H,t,J = 6 Hz),3.59(2H,t,J = 6 Hz),3.49(2H,t,J = 5 Hz),3.26(2H,q,J = 5 Hz),1.44(9H,s)
EX2-IM-2	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 7.73(3H,brs),7.04(2H,s),3.63-3.53(6H,m),2.98-2.89(2H,m)
EX3-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 5.15(1H,brs),3.63-3.60(4H,m),3.55(2H,t,J = 5 Hz),3.52(2H,t,J = 5 Hz),3.32(2H,q,J = 5 Hz),2.88(2H,t,J = 5 Hz),1.45(9H,s)
EX3-IM-2	($CDCl_3$)(δ:ppm): 6.70(2H,s),5.01(1H,brs),3.76-3.72(2H,m),3.67-3.63(2H,m),3.61-3.58(2H,m),3.57-3.54(2H,m),3.50(2H,t,J = 5 Hz),3.29(2H,q,J = 5 Hz),1.45(9H,s)
EX3-IM-3	($CDCl_3$)(δ:ppm): 8.22(3H,brs),6.74(2H,s),3.75-3.71(4H,m),3.64-3.57(6H,m),3.19(2H,t,J = 5 Hz)
EX4-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 6.72(2H,s),6.59(1H,br s),5.18(1H,br s),3.74(2H,d,J = 6 Hz),3.72-3.68(2H,m),3.50-3.46(2H,m),1.45(9H,s).
EX4-IM-2	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.45(1H,t,J = 6 Hz),8.00(3H,br s),7.03(2H,s),3.48(2H,t,J = 6 Hz),3.43(2H,q,J = 6 Hz),3.29(2H,q,J = 6 Hz).
EX5-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.30-7.27(2H,m),7.23-7.17(3H,m),6.68(2H,s),6.19(1H,br s),4.91(1H,br s),4.30-4.26(1H,m),3.66-3.53(2H,m),3.50-3.41(1H,m),3.36-3.30(1H,m),3.08-2.98(2H,m),1.39(9H,s)
EX5-IM-2	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.57(1H,t,J = 6 Hz),8.07(3H,br s),7.36-7.33(2H,m),7.30-7.22(3H,m),7.05(2H,s),3.85(1H,dd,J = 8,6 Hz),3.45-3.40(3H,m),3.18-3.13(1H,m),3.01(1H,dd,J = 14,5 Hz),2.83(1H,dd,J = 14,9 Hz)
EX6-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.31-7.20(3H,br m),7.16-7.13(2H,m),6.65(1H,br s),5.26(1H,br s),4.86(1H,br s),3.88(1H,dd,J = 17,7 Hz),3.68(1H,dd,J = 17,6 Hz),3.24-3.05(2H,m),1.44(9H,s)
EX6-IM-2	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.29-7.27(2H,m),7.24-7.16(3H,m),6.67(2H,s),6.47(1H,br s),6.40(1H,d,J = 8 Hz),5.14(1H,br s),4.66-4.60(1H,m),3.85-3.45(5H,m),3.29-3.23(1H,m),3.09(2H,d,J = 7 Hz),1.44(9H,s)
EX6-IM-3	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.67(1H,d,J = 8 Hz),8.33 (1H,t,J = 6 Hz),7.89(3H,br s),7.29-7.24(2H,m),7.23-7.17(3H,m),7.03(2H,s),4.46-4.40(1H,m),3.48-3.41(3H,m),3.38-3.28(2H,m),3.17-3.11(1H,m),2.94(1H,dd,J = 14,4 Hz),2.67(1H,dd,J = 14,10Hz)
EX7-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.81(2H,d,J = 8 Hz),7.44(2H,d,J = 8 Hz),7.24(1H,brs),4.96(1H,brs),4.60(2H,s),3.56(2H,q,J = 5 Hz),3.45-3.38(2H,m),1.43(9H,s)
EX7-IM-2	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.74(2H,d,J = 8 Hz),7.33(2H,d,J = 8 Hz),7.15(1H,brs),4.96(1H,brs),4.13(2H,s),3.54(2H,q,J = 5 Hz),3.43-3.36(2H,m),2.36(3H,s),1.43(9H,s)

【表３－２】

化合物	NMRﾃﾞｰﾀ
EX7-IM-3	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.65(1H,t,J = 6 Hz),7.85(3H,brs),7.82(2H,d,J = 8 Hz),7.38(2H,d,J = 8 Hz),4.16(2H,s),3.49(2H,q,J = 6 Hz),2.97(2H,t,J = 6 Hz),2.36(3H,s)
EX8-IM-1	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.95(2H,d,J = 8 Hz),7.28(2H,d,J = 8 Hz),6.19(1H,brs),4.79(1H,brs),3.90(3H,s),3.25(2H,q,J = 6 Hz),3.08-3.01(4H,m),2.51(2H,t,J = 8 Hz),1.57-1.49(2H,m),1.43(9H,s)
EX8-IM-2	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.28(2H,d,J = 8 Hz),7.20(2H,d,J = 8 Hz),5.95(1H,brs),4.79(1H,brs),4.65(2H,s),3.23(2H,q,J = 6 Hz),2.99-2.92(4H,m),2.48(2H,t,J = 7 Hz),1.54-1.47(2H,m),1.44(9H,s)
EX8-IM-3	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.30(2H,d,J = 8 Hz),7.20(2H,d,J = 8 Hz),6.13(1H,brs),4.81(1H,brs),4.56(2H,s),3.28-3.21(2H,m),3.04(2H,q,J = 6 Hz),2.97(2H,t,J = 8 Hz),2.48(2H,t,J = 8 Hz),1.56-1.47(2H,m),1.43(9H,s)
EX8-IM-4	($CDCl_3$)(δ:ppm): 7.19(2H,d,J = 8 Hz),7.13(2H,d,J = 8 Hz),6.07(1H,brs),4.82(1H,brs),4.08(2H,s),3.25(2H,q,J = 6 Hz),3.04(2H,q,J = 6 Hz),2.94(2H,t,J = 8 Hz),2.46(2H,t,J = 8 Hz),2.34(3H,s),1.56-1.49(2H,m),1.43(9H,s)
EX8-IM-5	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.03(1H,t,J = 6 Hz),7.79(3H,brs),7.18(2H,d,J = 8 Hz),7.12(2H,d,J = 8 Hz),4.07(2H,s),3.09(2H,q,J = 6 Hz),2.77(2H,t,J = 8 Hz),2.75-2.66(2H,m),2.38-2.33(2H,m),2.34(3H,s),1.68-1.60(2H,m)
EX9-IM-1	(CDCl3)(δ:ppm): 7.98-7.95(2H,m),7.60-7.55(1H,m),7.48-7.43(2H,m),4.87(1H,brs),3.40(2H,q,J = 6 Hz),3.21(2H,t,J = 6 Hz),1.44(9H,s)
EX9-IM-2	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.17(3H,brs),7.97-7.92(2H,m),7.76-7.70(1H,m),7.63-7.56(2H,m),3.31(2H,t,J = 7 Hz),3.06(2H,t,J = 7 Hz)
EX9-IM-3	(CDCl3)(δ:ppm): 7.98-7.94(2H,m),7.61-7.56(1H,m),7.48-7.43(2H,m),6.40(1H,brs),4.73(1H,brs),3.55(2H,q,J = 6 Hz),3.25(2H,t,J = 6 Hz),3.16(2H,q,J = 6 Hz),2.21(2H,t,J = 7 Hz),1.83-1.75(2H,m),1.43(9H,s)
EX9-IM-4	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.26(1H,t,J = 6 Hz),7.94-7.90(2H,m),7.89(3H,brs),7.72-7.67(1H,m),7.59-7.54(2H,m),3.31(2H,q,J = 6 Hz),3.14(2H,t,J = 7 Hz),2.82-2.73(2H,m),2.19(2H,t,J = 7 Hz),1.82-1.73(2H,m)
EX10-IM-1	(CDCl3)(δ:ppm): 5.42-5.38(1H,br m),4.63-4.59(1H,m),3.79(3H,s),3.04-2.92(2H,m),1.46(9H,s)
EX10-IM-2	(CDCl3)(δ:ppm): 7.95(2H,d,J = 7 Hz),7.61-7.56(1H,m),7.45(2H,t,J = 7 Hz),5.31(1H,d,J = 7 Hz),4.64-4.61(1H,m),3.77(3H,s),3.61-3.50(2H,m),1.43(9H,s)
EX10-IM-3	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.57(3H,br s),7.94-7.92(2H,m),7.76-7.72(1H,m),7.61-7.58(2H,m),4.43(1H,t,J = 6 Hz),3.76(3H,s),3.64-3.52(2H,m)
EX10-IM-5	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 9.05(1H,d,J = 7 Hz),8.56(3H,br s),7.91(2H,d,J = 7 Hz),7.72(1H,t,J = 8 Hz),7.57(2H,t,J = 8 Hz),4.72-4.68(1H,m),4.39(3H,s),3.60-3.57(3H,m).1H was overlapped with solvent peak.
EX11-IM-1	(CDCl3)(δ:ppm): 7.37-7.34(6H,m),7.29-7.26(5H,m),7.25-7.13(10H,m),6.30(1H,br s),5.00(1H,br s),4.34-4.24(2H,m),3.03(2H,d,J = 6 Hz),2.72-2.63(2H,br m),1.38(9H,s)

【表３－３】

化合物	NMRﾃﾞｰﾀ
EX11-IM-2	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 9.01(1H,br s),7.92(2H,d,J = 7 Hz),7.73-7.69(1H,m),7.57(2H,t,J = 7 Hz),7.32-7.26(8H,m),4.57-4.56(1H,br m),4.04-4.01(1H,br m),3.14(1H,d,J = 5 Hz),3.10(1H,d,J = 5 Hz),2.94(1H,d,J = 8 Hz),2.91(1H,d,J = 8 Hz)
EX12-IM-1	(CD3OD)(δ:ppm): 7.38-7.35(6H,m),7.30-7.18(9H,m),4.27(1H,dd,J = 8, 5 Hz),3.95-3.85(2H,m),3.74(2H,br s),2.65-2.59(2H, m),1.43 (9H, s)
EX12-IM-2	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.61(1H,t,J = 6 Hz),8.56(1H,d,J = 8 Hz),8.01(3H,br s),7.93-7.90(2H,m),7.73-7.68(1H,m),7.59-7.55(2H,m),4.56-4.51(1H,m),3.91-3.78(2H,m),3.61-3.56(4H,m),3.28(1H,dd,J = 14,8 Hz)
EX13-IM-1	(CDCl3)(δ:ppm): 7.40-7.38(7H,m),7.30-7.28(5H,m),7.23-7.19(3H,m),6.50(1H,br s),5.12(1H,br s),4.34(1H,br s),3.89-3.82(1H,br m),3.69(1H,dd,J = 17, 6 Hz),2.74-2.71(2H,br m),1.42(9H,s)
EX13-IM2	(DMSO-d_6)(δ:ppm): 8.88(1H,d,J = 8 Hz),7.92-7.90(2H,m),7.73-7.68(1H,m),7.60-7.55(2H,m),4.62-4.57(1H,m),3.65-3.51(3H,m),3.32(1H,dd,J = 14,8 Hz)
EX14-IM-1	($CDCl_3$) (δ:ppm): 7.41-7.38 (6H, m), 7.29-7.25 (8H, m), 7.23-7.18 (3H, m), 6.57 (1H, d, J = 7 Hz), 5.01 (1H, s), 4.29 (1H, dd, J = 13, 6 Hz), 3.25-2.70 (4H, m), 1.41 (9H, s), 1.31 (3H, d, J = 7 Hz). 2H was overlapped with solvent peak.
EX14-IM-2	(DMSO-d_6) (δ:ppm): 8.98(1H, d, J = 8 Hz), 8.20 (3H, br s), 7.93 (2H, d, J = 9 Hz), 7.75-7.71 (1H, m), 7.61-7.57 (2H, m), 4.55 (1H, td, J = 8, 5 Hz), 3.88-3.87 (1H, br m), 3.63 (1H, dd, J = 14, 5 Hz), 1.38 (3H, d, J = 8 Hz). 1H was overlapped with solvent peak.
EX15-IM-1	($CDCl_3$) (δ:ppm): 7.42-7.39 (6H, m), 7.30-7.26 (6H, m), 7.23-7.19 (3H, m), 6.10 (1H, d, J = 7 Hz), 5.13 (1H, br s), 4.33 (1H, d, J = 6 Hz), 3.36 (2H, br s), 2.79-2.68 (2H, m), 2.40-2.29 (2H, m), 1.40 (9H, s).
EX15-IM-2	(DMSO-d_6) (δ:ppm): 8.67 (1H, d, J = 8 Hz), 7.93-7.90 (2H, m), 7.83 (3H, br s), 7.72-7.68 (1H, m), 7.59-7.55 (2H, m), 4.53 (1H, td, J = 8, 5 Hz), 3.59 (2H, dd, J = 14, 5 Hz), 3.28 (2H, dd, J = 14, 8 Hz), 2.99-2.94 (2H, m).
EX16-IM-1	($CDCl_3$) (δ:ppm): 7.37-7.33 (7H, m), 7.30-7.26 (4H, m), 7.24-7.18 (5H, m), 5.50 (1H, s), 4.59 (1H, d, J = 7 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 12, 7 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 18, 6 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 17, 4 Hz), 3.51 (1H, t, J = 8 Hz), 3.39 (1H, dd, J = 17, 10 Hz), 2.73-2.63 (2H, m), 2.36-2.30 (1H, m), 2.20-2.08 (1H, m), 2.04-1.86 (2H, m), 1.42 (9H, s).
EX16-IM-2	(DMSO-d_6) (δ:ppm): 8.52 (1H, d, J = 8 Hz), 8.20-8.14 (3H, br m), 7.95-7.89 (2H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.59-7.55 (2H, m), 4.53-4.38 (2H, m), 3.79 (1H, d, J = 6 Hz), 3.68-3.26 (5H, m), 2.07-2.01 (1H, m), 1.91-1.78 (3H, m).

【０４７９】

【表４】

中間体化合物のLC-Massデータ

実施例	ＭＳ－ＥＳＩ（ｍ／ｚ）［Ｍ＋Ｈ］＋	保持時間（分）
EX6-IM-3	345	0.57
EX7-IM-3	253	0.58
EX9-IM-4	267	0.61
EX11-IM-2	373	0.70
EX12-IM-2	340	0.59
EX13-IM-2	283	0.58
EX14-IM-2	297	0.66
EX15-IM-2	297	0.66
EX16-IM-2	380	0.69

【０４８０】

＜反応性基の導入率測定＞

反応性基の導入率は、アルギン酸の繰り返し単位であるウロン酸単糖単位あたりに導入された反応性基の数を百分率で表した値を意味する。

本明細書中の実施例では、反応性基又は相補的な反応性基導入率（ｍｏｌ％）は、^{1}Ｈ－ＮＭＲの積分比による計算した。又、導入率の算出に必要なアルギン酸の量は、検量線を利用したカルバゾール硫酸法により測定し、反応性基又は相補的な反応性基の量は、検量線を利用した吸光度測定法により測定することもできる。

【０４８１】

＜分子量の測定＞

実施例で得られた架橋基導入アルギン酸固体を秤量し、超純水を添加し、１％水溶液を調製した。次いで、アルギン酸濃度が０．２％、溶液組成が０．１５ｍｏｌ／ＬのＮａＣｌを含む１０ｍｍｏｌ／Ｌリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）となるように希釈した。この溶液を孔径０．４５μｍまたは０．２２μｍのポリエーテルスルフォン製Ｍｉｎｉｓａｒｔ Ｈｉｇｈ Ｆｌｏｗフィルター（ＳＡＲＴＯＲＩＵＳ社）に通し不溶物を除いた後、この２００μＬをＳｕｐｅｒｏｓｅ６ Ｉｎｃｒｅａｓｅ １０／３００ ＧＬカラム（ＧＥヘルスケアサイエンス社）に供し、ゲルろ過を実施した。ゲルろ過は、クロマトグラフ装置としてＡＫＴＡ Ｅｘｐｌｏｒｅｒ １０Ｓを、展開溶媒として０．１５ｍｏｌ／Ｌ ＮａＣｌを含む１０ｍｍｏｌ／Ｌリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）を使用し、室温で流速０．８ｍＬ／ｍｉｎの条件で実施した。各試料のクロマトグラムは、２２０ｎｍ、２４０ｎｍ若しくは２３５ｎｍの吸収をモニターし作製した。また別法として２１５ ｎｍの吸収をモニターした。得られたクロマトグラムのピーク解析は、Ｕｎｉｃｏｒｎ５．３１ソフトウエア（ＧＥヘルスケアサイエンス社）にて行った。

【０４８２】

架橋基導入アルギン酸の分子量は、ブルーデキストラン（分子量２００万Ｄａ、ＳＩＧＭＡ社）、チログロブリン（分子量６６．９万Ｄａ、ＧＥヘルスケアサイエンス社）、フェリチン（分子量４４万Ｄａ、ＧＥヘルスケアサイエンス社）、アルドラーゼ（分子量１５．８万Ｄａ、ＧＥヘルスケアサイエンス社）、コンアルブミン（分子量７．５万Ｄａ、ＧＥヘルスケアサイエンス社）、オブアルブミン（分子量４．４万Ｄａ、ＧＥヘルスケアサイエンス社）、リボヌクレアーゼＡ（分子量１．３７万Ｄａ、ＧＥヘルスケアサイエンス社）及びアプロチニン（分子量６５００Ｄａ、ＧＥヘルスケアサイエンス社）を標準品として用い、同条件でゲルろ過を行った際の各成分の２８０ｎｍにおける吸収のピークの液量及び分子量から検量線を作成した。検量線は、ブルーデキストランからフェリチンまで、フェリチンからアプロチニンまでの２種類を作成した。この検量線を用いて、先に得られたクロマトグラムの溶出時間ｉにおける分子量（Ｍｉ）を計算した。次いで、溶出時

間ｉにおける吸光度を読み取りＨｉとし、これらのデータから重量平均分子量（Ｍｗ）を以下の式から求めた。

【０４８３】

【数１】

$$Mw=\frac{\sum_{i=1}^{\infty}(Hi\times Mi)}{\sum_{i=1}^{\infty}Hi}$$

【０４８４】

反応性基導入前のアルギン酸ナトリウムの分子量は、次のようにして決定した。すなわち、各アルギン酸を、乾燥減量を考慮して秤量し、超純水を加えて1%水溶液を調製した。次いで、アルギン酸濃度が０．２%、溶液組成が０．１５ｍｏｌ／ＬのＮａＣｌを含む１０mmｏｌ／Ｌリン酸緩衝液（ｐＨ７．４）となるように希釈した。不溶物を孔径０．２２μmの親水性ＰＶＤＦ製Ｍｙｌｅｘ　ＧＶ３３フィルター（ＭＥＲＣＫ－Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社）により除いた後、２００μＬをゲルろ過に供し、架橋基導入アルギン酸と同様の条件でゲルろ過を実施した。検出は示差屈折計により実施した。また別法として、孔径０．４５μmのポリエーテルスルフォン製Ｍｉｎｉｓａｒｔ　Ｈｉｇｈ　Ｆｌｏｗフィルター（ＳＡＲＴＯＲＩＵＳ社）に通し不溶物を除いた。

【０４８５】

架橋基導入前のアルギン酸ナトリウムの重量平均分子量は、架橋基導入アルギン酸の分子量の計算法と同様の方法で決定した。ただしＨｉは、示差屈折計のデータから計算した。

【０４８６】

（実施例１）～（実施例３）、（実施例７）～（実施例９）で使用されている、架橋基導入前のアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ社製、ＡＬＧ－２）の分子量は、２６０万Ｄａから１４．５万Ｄａまでブロードに溶出され、重量平均分子量は、１４６万Ｄａと計算された。

【０４８７】

（実施例４）～（実施例６）で使用した、架橋基導入前のアルギン酸ナトリウム（株式会社キミカ社製、ＡＬＧ－２）の分子量は、９６００Ｄａから２５１万Ｄａまでブロードに溶出され、重量平均分子量は、１３８万Ｄａと計算された。

（実施例１０）～（実施例１６．１）で使用した、架橋基導入前のアルギン酸ナトリウム（持田製薬製、Ａ－２）の分子量は、前記表１に記された分子量である。

【０４８８】

＜ゲル安定性の測定（１）＞

（実施例２）＜工程３＞と同様の方法で製造したアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－２）を、濃度が０．５重量%となるよう水に溶かしてアルギン酸水溶液（２－１）を得た。さらに（実施例７）、（実施例１０）、（実施例１１）、（実施例１２）および（実施例１３）と同様の方法で製造した２重量%のアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－７．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１０．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１１．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１２．１）溶液および（ＡＬ－ＥＸ－１３．１）溶液にリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）を３容量加えて０．５重量%とし、アルギン酸水溶液（７－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）および（１３－１）を得た。

【０４８９】

アルギン酸水溶液（２－１）およびアルギン酸水溶液（７－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）あるいは（１３－１）を２５０μＬずつ等量混和し、濃度が３０mmｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液を４０　ｍＬ添加し、５分間撹拌してアルギン酸ゲルを得た。このゲルを１０　ｍＬのＰＢＳで１度洗浄し、化学架橋アルギン酸ゲルを得た。

このゲルに１９．５　ｍＬのＰＢＳを添加し、３７℃で振盪して、経時的に水溶液を回収し、回収した量と同量のＰＢＳを補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で終夜振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のアルギン酸濃度をカルバゾール硫酸法により測定し、各時点の水溶液中アルギン酸量を既に回収したアルギン酸量で補正した値を、全時点のアルギン酸濃度および試験終了後のアルギン酸濃度から算出した全アルギン酸量で除した値を百分率で表した値を崩壊率とし、ゲル安定性の指標とした。

【０４９０】

図１の結果が得られた。前記架橋アルギン酸ゲル（ビーズ）は、２４時間後の崩壊率が１％以下であり、又９６時間後の崩壊率が４０％以下であったことからゲルの安定性が確認できた。すなわち、マイケル反応による化学架橋が形成されたことにより、作製された（ビーズ）構造体は、長期に渡りその構造が維持されることが示唆された。

【０４９１】

＜ゲル安定性の測定（２）＞

＜ゲル安定性の測定（１）＞で得たアルギン酸水溶液（２－１）およびアルギン酸水溶液（７－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）あるいは（１３－１）を２５０μＬずつ等量混和し、濃度が３０　ｍｍｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液を４０　ｍＬ添加し、５分間撹拌してアルギン酸ゲルを得た。このゲルを１０　ｍＬの生理食塩水で１度洗浄し、化学架橋アルギン酸ゲルを得た。このゲルに１９．５　ｍＬの５　ｍＭエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩二水和物（ＥＤＴＡ・２Ｋ）／生理食塩水溶液を添加し、３７℃で振盪して２４時間後に水溶液を回収し、回収した量と同量の５　ｍＭ　ＥＤＴＡ・２Ｋ／生理食塩水溶液を補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で終夜振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のアルギン酸濃度をカルバゾール硫酸法により測定し、各時点の水溶液中アルギン酸量を既に回収したアルギン酸量で補正した値を、全時点のアルギン酸濃度および試験終了後のアルギン酸濃度から算出した全アルギン酸量で除した値を百分率で表した値を崩壊率とし、ゲル安定性の指標とした。

【０４９２】

図２の結果が得られた。前記架橋アルギン酸ゲル（ビーズ）は、２４時間を経過しても約４０％程度の崩壊率であり、ゲルの安定性が確認できた。すなわち、ＥＤＴＡ処理されて作製された（ビーズ）構造体でも、長期に渡りその構造が維持されることが示唆された。

【０４９３】

＜ゲル安定性の測定（３）＞

（実施例５）＜工程３＞と同様の方法で製造したアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－５）を、濃度が１．０重量％となるよう水に溶かしてアルギン酸水溶液（５－１）を得た。さらに（実施例７）と同様の方法で製造した２重量％のアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－７．１）溶液および（実施例１０）、（実施例１１）、（実施例１２）および（実施例１３）で得た（ＡＬ－ＥＸ－１０．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１１．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１２．１）溶液および（ＡＬ－ＥＸ－１３．１）溶液にＰＢＳを等量加えて１．０重量％とし、アルギン酸水溶液（７－２）、（１０－２）、（１１－２）、（１２－２）および（１３－２）を得た。

【０４９４】

アルギン酸水溶液（５－１）およびアルギン酸水溶液（７－２）、（１０－２）、（１１－２）、（１２－２）あるいは（１３－２）を２５０μＬずつ等量混和し、濃度が３０ｍｍｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液を４０　ｍＬ添加し、５分間撹拌してアルギン酸ゲルを得た。このゲルを１０　ｍＬのＰＢＳで１度洗浄し、化学架橋アルギン酸ゲルを得た。このゲルに１９．５　ｍＬのＰＢＳを添加し、３７℃で振盪して、経時的に水溶液を回収し、回収した量と同量のＰＢＳを補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で終夜振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のアルギン酸濃度をカルバゾ

ール硫酸法により測定し、各時点の水溶液中アルギン酸量を既に回収したアルギン酸量で補正した値を、全時点のアルギン酸濃度および試験終了後のアルギン酸濃度から算出した全アルギン酸量で除した値を百分率で表した値を崩壊率とし、ゲル安定性の指標とした。

【０４９５】

結果を図３に示した。前記各架橋アルギン酸ゲル（ビーズ）は、９６時間後の崩壊率が２６％以下であった。尚、コントロールである（ＡＬ－ＥＸ－７．１）及び（ＡＬ－ＥＸ－２）より作成した、架橋アルギン酸ゲルの崩壊率は９６時間時点で２８．８％であったことから、コントロールと同等以上の安定性が示唆された。

【０４９６】

＜ゲル安定性の測定（４）＞

＜ゲル安定性の測定（３）＞で得たアルギン酸水溶液（５－１）およびアルギン酸水溶液（７－２）、（１０－２）、（１１－２）、（１２－２）あるいは（１３－２）を２５０μＬずつ等量混和し、濃度が３０　ｍｍｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液を４０　ｍＬ添加し、５分間撹拌してアルギン酸ゲルを得た。このゲルを１０　ｍＬの生理食塩水で１度洗浄し、化学架橋アルギン酸ゲルを得た。このゲルに１９．５　ｍＬの５　ｍＭ　ＥＤＴＡ・２Ｋ／生理食塩水溶液を添加し、３７℃で振盪して２４時間後に水溶液を回収し、回収した量と同量の５　ｍＭ　ＥＤＴＡ・２Ｋ／生理食塩水溶液を補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で終夜振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のアルギン酸濃度をカルバゾール硫酸法により測定し、各時点の水溶液中アルギン酸量を既に回収したアルギン酸量で補正した値を、全時点のアルギン酸濃度および試験終了後のアルギン酸濃度から算出した全アルギン酸量で除した値を百分率で表した値を崩壊率とし、ゲル安定性の指標とした。

【０４９７】

図４の結果が得られた。前記架橋アルギン酸ゲル（ビーズ）は、２４時間を経過しても約３０％程度の崩壊率であり、ゲルの安定性が確認できた。すなわち、ＥＤＴＡ処理されて作製された（ビーズ）構造体でも、長期に渡りその構造が維持されることが示唆された。

【０４９８】

＜ゲル安定性の測定（５）＞

（実施例２）＜工程３＞と同様の方法で製造したアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－２）を、濃度が１．０重量％となるよう水に溶かしてアルギン酸水溶液（２－３）を得た。

さらに（実施例７）と同様の方法で製造した２重量％のアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－７．１）溶液および（ＡＬ－ＥＸ－１６．１）溶液にＰＢＳを等量加えて１．０重量％とし、アルギン酸水溶液（７－２）および（１６－１）を得た。

アルギン酸水溶液（２－３）およびアルギン酸水溶液（７－２）あるいは（１６－１）を３００μＬずつ等量混和し、３回ピペッティングした。この溶液のうち５００μＬを、濃度が５５　ｍｍｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液（２．５　ｍＬ）中に分注し、軽く振とうした後、５分間静置した。更に、同濃度の塩化カルシウム溶液（３．５　ｍＬ）を添加し、５分静置した。このゲルを５　ｍＬの生理食塩水で２回洗浄し、化学架橋アルギン酸ゲルを得た。このゲルに１９．５　ｍＬのＰＢＳを添加し、３７℃で振盪して、経時的に水溶液を回収し、回収した量と同量のＰＢＳを補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で終夜振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のアルギン酸濃度をカルバゾール硫酸法により測定し、各時点の水溶液中アルギン酸量を既に回収したアルギン酸量で補正した値を、全時点のアルギン酸濃度および試験終了後のアルギン酸濃度から算出した全アルギン酸量で除した値を百分率で表した値を崩壊率とし、ゲル安定性の指標とした。

【０４９９】

図８の結果が得られた。前記架橋アルギン酸ゲル（ビーズ）は、２４時間後の崩壊率が１５％以下であり、又９６時間後の崩壊率が２０％以下であったことからゲルの安定性が

確認できた。すなわち、マイケル反応による化学架橋が形成されたことにより、作製された（ビーズ）構造体は、長期に渡りその構造が維持されることが示唆された。

【０５００】

＜ゲル安定性の測定（６）＞

（実施例２）＜工程３＞および（実施例５）＜工程３＞と同様の方法で製造したアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－２）および（ＡＬ－ＥＸ－５）を、濃度が１．０重量％となるよう水に溶かしてアルギン酸水溶液（２－１）および（５－１）を得た。さらに（実施例７）と同様の方法で製造した２重量％のアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－７．１）溶液および（実施例１４）、（実施例１５）および（実施例１６）で得た（ＡＬ－ＥＸ－１４．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１５．１）溶液および（ＡＬ－ＥＸ－１６．１）溶液にＰＢＳを等量加えて１．０重量％とし、アルギン酸水溶液（７－２）、（１４－１）、（１５－１）および（１６－１）を得た。

アルギン酸水溶液（２－１）あるいは（５－１）およびアルギン酸水溶液（７－２）、（１４－１）、（１５－１）あるいは（１６－１）を３００μＬずつ等量混和し、数回ピペッティングした。この溶液のうち５００μＬを、濃度が５５　ｍｍｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液（２．５　ｍＬ）中に分注し、軽く振とうした後、５分間静置した。更に、同濃度の塩化カルシウム溶液（３．５　ｍＬ）を添加し、５分静置した。このゲルを５　ｍＬの生理食塩水で２回洗浄し、化学架橋アルギン酸ゲルを得た。このゲルに１９．５　ｍＬの５　ｍＭエチレンジアミン四酢酸二カリウム塩二水和物（ＥＤＴＡ・２Ｋ）／生理食塩水溶液を添加し、３７℃で振盪して２４時間後に水溶液を回収し、回収した量と同量の５ｍＭ　ＥＤＴＡ・２Ｋ／生理食塩水溶液を補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で終夜振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のアルギン酸濃度をカルバゾール硫酸法により測定し、各時点の水溶液中アルギン酸量を既に回収したアルギン酸量で補正した値を、全時点のアルギン酸濃度および試験終了後のアルギン酸濃度から算出した全アルギン酸量で除した値を百分率で表した値を崩壊率とし、ゲル安定性の指標とした。

【０５０１】

図９の結果が得られた。前記架橋アルギン酸ゲル（ビーズ）は、２４時間を経過しても約４０％程度の崩壊率であり、ゲルの安定性が確認できた。すなわち、ＥＤＴＡ処理されて作製された（ビーズ）構造体でも、長期に渡りその構造が維持されることが示唆された。

【０５０２】

＜ゲル透過率の測定＞

（実施例２）＜工程３＞と同様の方法で製造したアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－２）、（実施例５）＜工程３＞と同様の方法で製造したアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－５）を、濃度が２．０％となるよう水に溶かしてアルギン酸水溶液を調製し、このアルギン酸水溶液に４／５容量の１　ｍｇ／ｍＬに調製した分子量１５万のフルオレセインイソチオシアナート－デキストラン（シグマアルドリッチ、ＦＤ１５０Ｓ）、及び２．２容量のＰＢＳを加え、０．２　ｍｇ／ｍＬフルオレセインイソチオシアナート－デキストラン含有０．５％アルギン酸水溶液（２‐２）および（５－２）を得た。

さらに（実施例７）、（実施例１０）、（実施例１１）、（実施例１２）および（実施例１３）と同様の方法で製造した２％のアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－７．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１０．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１１．１）溶液、（ＡＬ－ＥＸ－１２．１）溶液および（ＡＬ－ＥＸ－１３．１）溶液にＰＢＳを３容量加えて０．５重量％とし、アルギン酸水溶液（７－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）および（１３－１）を得た。

【０５０３】

アルギン酸水溶液（２－２）あるいは（５－２）と、アルギン酸水溶液（７－１）、（１０－１）、（１１－１）、（１２－１）あるいは（１３－１）を各々２５０　μＬずつ等量混和し、濃度が３０　ｍｍｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液を４０　ｍＬ添加し、５分間

撹拌してアルギン酸ゲルを得た。このゲルを１０　ｍＬの生理食塩水で１度洗浄し、フルオレセインイソチオシアナート－デキストラン内包化学架橋アルギン酸ゲルを得た。このゲルに１９．５　ｍＬの生理食塩水を添加し、３７℃で振盪して、経時的に水溶液を回収し、回収した量と同量のＰＢＳを補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で３時間以上振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のデキストラン濃度を蛍光定量法（励起光：４８５ｎｍ、蛍光：５３５ｎｍ）により測定し、各時点のデキストラン量を試験終了後のデキストラン量で除した値を百分率で表した値を透過率とした。

【０５０４】

図５の結果が得られた。３時間後の透過率は、約１４～約２０％程度であった。又、２４時間後の透過率は、約３０～約３７％程度であった。

【０５０５】

又、図６の結果が得られた。３時間後の透過率は、約１７～約２７％程度であった。又、２４時間後の透過率は、約３１～約４２％程度であった。

【０５０６】

＜ゲル透過率の測定（２）＞

（実施例２）＜工程３＞と同様の方法で製造したアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－２）を、濃度が２．０重量％となるよう水に溶かしてアルギン酸水溶液を調製した。このアルギン酸水溶液（１．０　ｍＬ）に１　ｍｇ／ｍＬに調製した分子量１５万のフルオレセインイソチオシアナート－デキストラン（シグマアルドリッチ、ＦＤ１５０Ｓ）（０．４　ｍＬ）及びＰＢＳ（０．６　ｍＬ）を加え、０．２　ｍｇ／ｍＬフルオレセインイソチオシアナート－デキストラン含有１．０％アルギン酸水溶液（２－４）を得た。

さらに（実施例７）および（実施例１６）と同様の方法で製造した２％のアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－７．１）溶液および（ＡＬ－ＥＸ－１６．１）溶液にＰＢＳを等量加えて１．０重量％とし、アルギン酸水溶液（７－２）および（１６－１）を得た。

【０５０７】

アルギン酸水溶液（２－４）と、アルギン酸水溶液（７－２）あるいは（１６－１）を各々３００　μＬずつ等量混和し、３回ピペッティングした。この溶液のうち５００μＬを、濃度が５５　ｍｍｏｌ／Ｌの塩化カルシウム溶液（２．５　ｍＬ）中に分注し、軽く振とうした後、５分間静置した。更に、同濃度の塩化カルシウム溶液（３．５　ｍＬ）を添加し、５分静置した。このゲルを５　ｍＬの生理食塩水で２回洗浄し、フルオレセインイソチオシアナート－デキストラン内包化学架橋アルギン酸ゲルを得た。このゲルに１９．５　ｍＬの生理食塩水を添加し、３７℃で振盪して、経時的に水溶液を回収し、回収した量と同量のＰＢＳを補充した。試験終了後、試験溶液にアルギン酸リアーゼ（ニッポンジーン、３１９－０８２６１）を１０　μＬ添加し、３７℃で３時間以上振盪させてゲルを全て崩壊させ、水溶液を回収した。回収した水溶液中のデキストラン濃度を蛍光定量法（励起光：４８５ｎｍ、蛍光：５３５ｎｍ）により測定し、各時点のデキストラン量を試験終了後のデキストラン量で除した値を百分率で表した値を透過率とした。

【０５０８】

図１０の結果が得られた。３時間後の透過率は、約５～約１０％程度であった。又、２４時間後の透過率は、約２６～約３７％程度であった。

【０５０９】

［生体適合性評価］

（実施例２）、（実施例４）、（実施例５）、（実施例６）、（実施例７）で得たアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－２）、（ＡＬ－ＥＸ－４）、（ＡＬ－ＥＸ－５）、（ＡＬ－ＥＸ－６）、（ＡＬ－ＥＸ－７．１）および（実施例１０）、（実施例１１）、（実施例１２）、（実施例１３）と同様の方法で製造した（ＡＬ－ＥＸ－１０．１）、（ＡＬ－ＥＸ－１１．１）、（ＡＬ－ＥＸ－１２．１）および（ＡＬ－ＥＸ－１３．１）を、濃度が１．０重量％のＰＢＳ溶液となるように調製してアルギン酸水溶液を得た。

これをミニザルトハイフロー（ザルトリウス、１６５３２ＧＵＫ）で濾過滅菌し、１．０

％架橋基導入アルギン酸ＰＢＳ溶液（２）、（４）、（５）、（６）、（７）、（１０）、（１１）、（１２）および（１３）を得た。

細胞濃度５×１０＾３ ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌとなるよう９６ｗｅｌｌプレートに播種した後１日培養したＨｅＬａ細胞に、１．０％架橋基架橋基導入アルギン酸ＰＢＳ溶液を（２）あるいは（５）、および（７）、（１０）、（１１）、（１２）あるいは（１３）の組み合わせ、および（４）あるいは（６）および（７）の組み合わせで終濃度０．１％となるよう添加し、１日培養後に細胞毒性の指標としてＡＴＰ活性をＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ７５７１）で評価した。

【０５１０】

図７の結果が得られた。前記全ての架橋アルギン酸ゲルにおいて、コントロールであるＰＢＳ及びアルギン酸（Ａ－２）と比較しても、同程度のＡＴＰ活性が確認できたことより、架橋アルギン酸ゲルに細胞毒性が無いことが示唆されており、マイケル反応により化学架橋が形成されたアルギン酸構造体が生体適合性を有していることが示唆された。

【０５１１】

［生体適合性評価（２）］

（実施例２）、（実施例５）および（実施例７）で得たアルギン酸誘導体（ＡＬ－ＥＸ－２）、（ＡＬ－ＥＸ－５）、（ＡＬ－ＥＸ－７．１）および（実施例１４）、（実施例１５）、（実施例１６）と同様の方法で製造した（ＡＬ－ＥＸ－１４．１）、（ＡＬ－ＥＸ－１５．１）および（ＡＬ－ＥＸ－１６．１）を、濃度が１．０重量％のＰＢＳ溶液となるように調製してアルギン酸水溶液を得た。

これをミニザルトハイフロー（ザルトリウス、１６５３２ＧＵＫ）で濾過滅菌し、１．０％架橋基導入アルギン酸ＰＢＳ溶液（２）、（５）、（７）、（１４）、（１５）および（１６）を得た。

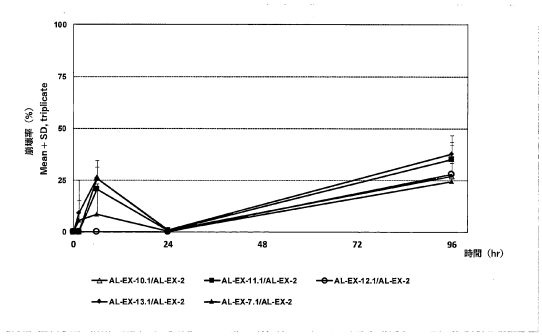
細胞濃度５×１０＾３ ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌとなるよう９６ｗｅｌｌプレートに播種した後１日培養したＨｅＬａ細胞に、１．０％架橋基架橋基導入アルギン酸ＰＢＳ溶液を（２）あるいは（５）、および（７）、（１４）、（１５）あるいは（１６）の組み合わせで終濃度０．１％となるよう添加し、１日培養後に細胞毒性の指標としてＡＴＰ活性をＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ７５７１）で評価した。

【０５１２】

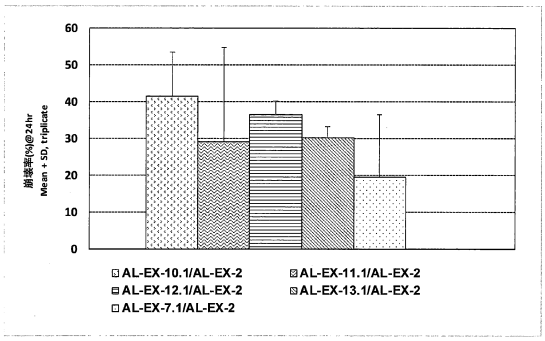
図１１の結果が得られた。前記全ての架橋アルギン酸ゲルにおいて、コントロールであるＰＢＳ及びアルギン酸（Ａ－２）と比較しても、同程度のＡＴＰ活性が確認できたことより、架橋アルギン酸ゲルに細胞毒性が無いことが示唆されており、マイケル反応により化学架橋が形成されたアルギン酸構造体が生体適合性を有していることが示唆された。

【図面】

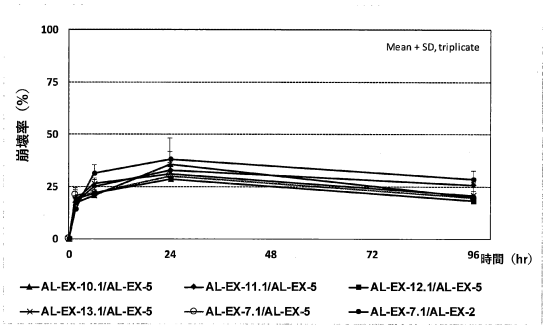
【図１】



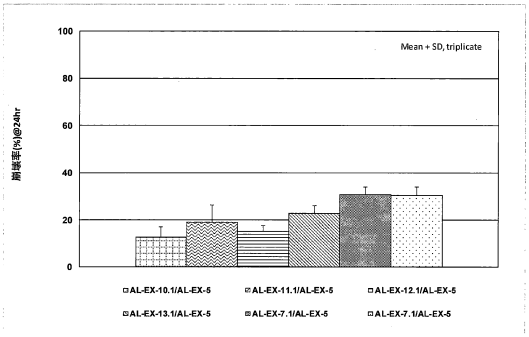
【図２】



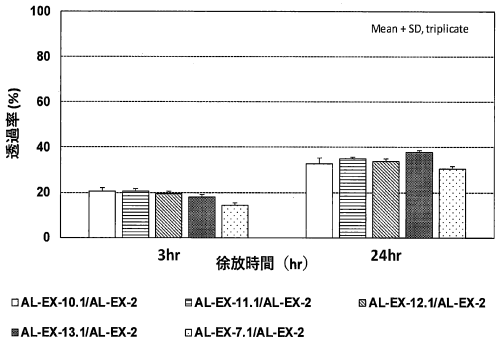
【図３】



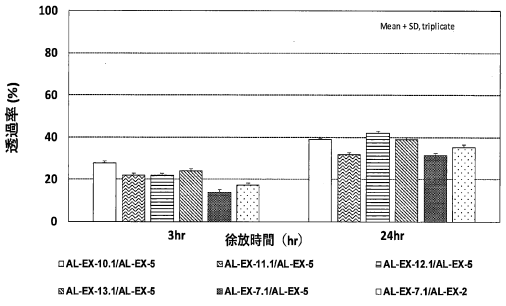
【図４】



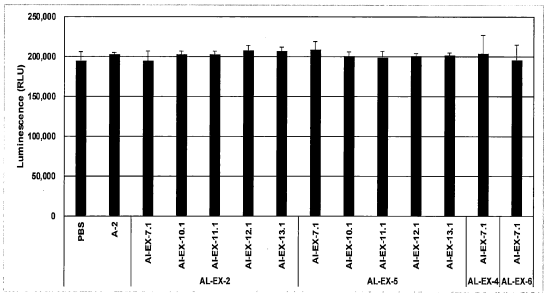
【図５】



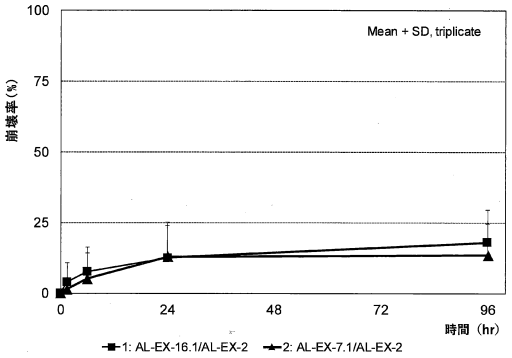
【図６】



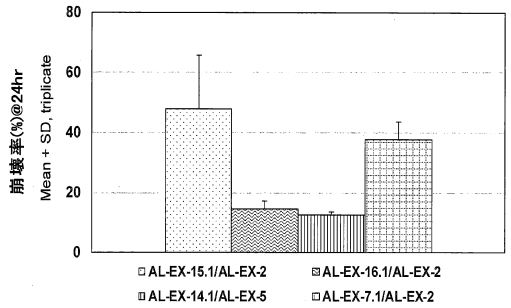
【図７】



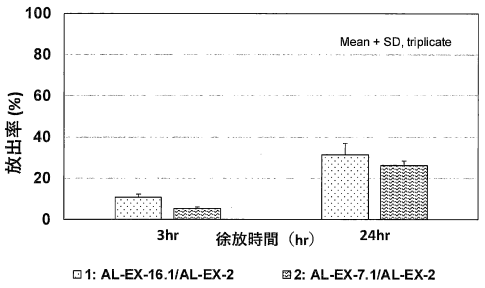
【図８】



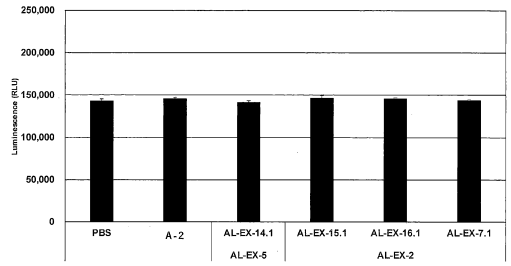
【図９】



【図１０】



【図１１】



フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		
A61P	*25/16*	*(2006.01)*	A61P	25/16	
A61P	*7/04*	*(2006.01)*	A61P	7/04	
A61P	*17/02*	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P	*41/00*	*(2006.01)*	A61P	41/00	
A61L	*27/54*	*(2006.01)*	A61L	27/54	
A61L	*31/04*	*(2006.01)*	A61L	31/04	120
A61L	*31/14*	*(2006.01)*	A61L	31/14	
A61K	*9/70*	*(2006.01)*	A61K	9/70	
A61K	*9/16*	*(2006.01)*	A61K	9/16	
A61K	*9/06*	*(2006.01)*	A61K	9/06	
C12N	*5/071*	*(2010.01)*	C12N	5/071	
C12M	*3/00*	*(2006.01)*	C12M	3/00	A

薬株式会社内

審査官　早川 裕之

(56)参考文献　特表２０１０－５１２４３３（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／１５４０７８（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０２８２０９（WO，Ａ１）
国際公開第２０１０／０８７９１２（WO，Ａ１）
国際公開第２００４／０３７１６４（WO，Ａ１）
国際公開第２０１４／０５８３５９（WO，Ａ１）
国際公開第２０１９／１８９３３０（WO，Ａ１）
Biomacromolecules，2018年，19，3390-3400
KAFEDJIISKI,K. et al.，Evaluation of in vitro enzymatic degradation of various thiomers and cross-linked thiomers，Drug Development and Industrial Pharmacy，2007年，33，199-208
SHTENBERG,Y. et al.，Alginate modified with maleimide-terminated PEG as drug carriers with enhanced mucoadhesion，Carbohydrate Polymers，2017年，175，337-346

(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０８Ｂ　３７／
Ａ６１Ｋ
Ａ６１Ｐ
Ａ６１Ｌ
Ｃ１２Ｎ
Ｃ１２Ｍ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）