(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-502829
(P2025-502829A)
(43)公表日　令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）	
C07H	*15/20*	*(2006.01)*	C07H	15/20	CSP	4C057	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C076	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	27/02		4C086	
A61P	*33/14*	*(2006.01)*	A61P	33/14			
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	11/00			

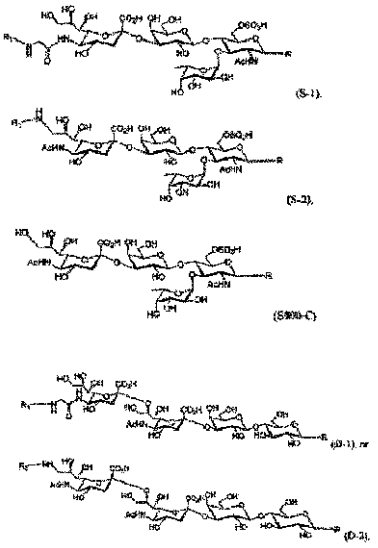
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全232頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-539796(P2024-539796)
(86)(22)出願日　令和4年12月30日(2022.12.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月16日(2024.8.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/054381
(87)国際公開番号　WO2023/129737
(87)国際公開日　令和5年7月6日(2023.7.6)
(31)優先権主張番号　63/295,698
(32)優先日　令和3年12月31日(2021.12.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

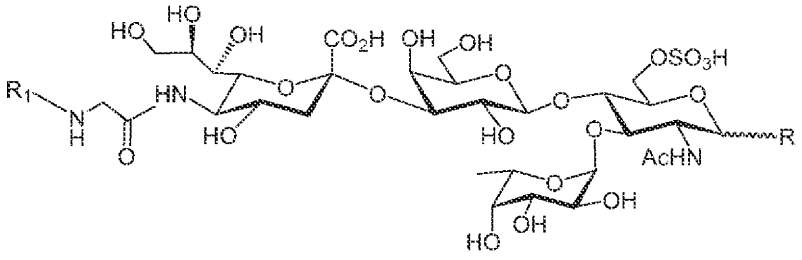
(71)出願人　523093549
アビセーダ セラピューティクス，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２ ケンブリッジ，１４ティーエイチ フロア，ワン ブロードウェイ（番地なし）
(71)出願人　398044754
ユニバーシティー オブ ジョージア リサーチ ファウンデーション，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ３０６０２ ジョージア州，アセンス，テレルホール １１０，サウス ジャクソン ストリート ２１０
(74)代理人　100095832
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　糖模倣リガンド

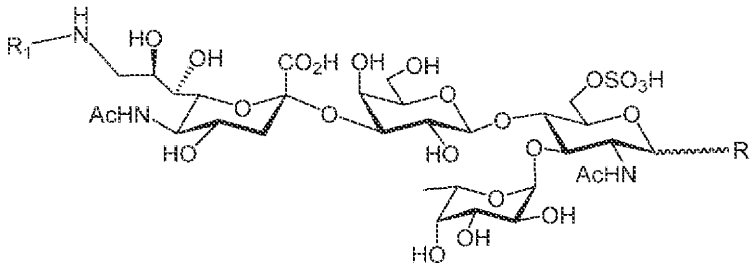
(57)【要約】
グリカン化合物及びグリカン化合物を含む粒子が本明細書に記載される。本明細書に記載される化合物及び粒子は、免疫及び炎症関連疾患を治療する方法又はその薬学的に許容される塩において有用である。



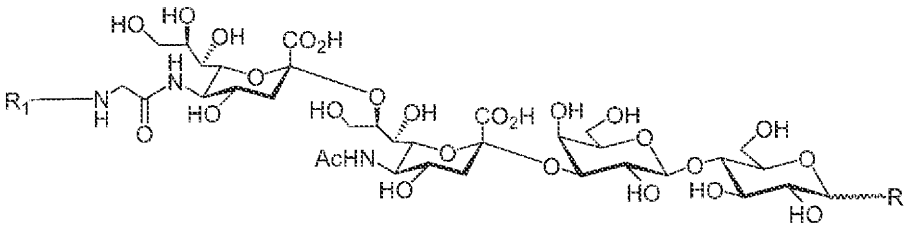
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の構造式：
【化１】



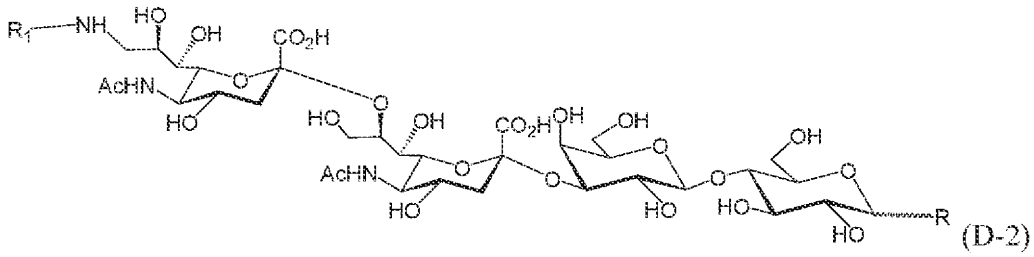
(S-1),



(S-2),



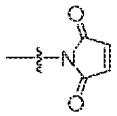
(D-1), 又は



(D-2)

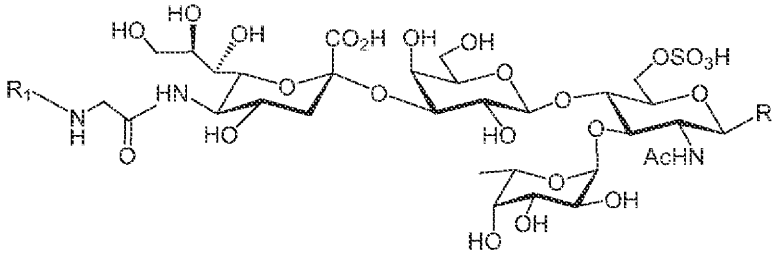
（式中、
R_1は、出現毎に独立に、－Ｃ（Ｏ）－Ａであり、Ａは、C_1～C_6アルキル、C_6～C_{18}アリール、（C_6～C_{18}）アリール（C_1～C_3）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、（５～１８員）ヘテロアリール（C_1～C_3）アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、（C_3～C_8）シクロアルキル（C_1～C_3）アルキル、５～８員ヘテロシクロアルキル又は（５～８員）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_3）アルキルであり；
Ａのアルキル部分内の１つ又は２つの炭素原子は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ又はＳから選択されるヘテロ原子で任意選択により置換され；
Ａは、１～３つのR^{11}基で任意選択により置換され、それぞれの前記R^{11}基は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロゲン、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリール及びシアノから独立に選択されるか、又は２つの基R^{11}は、それらが結合される原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１～３つのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルを形成し；
R^{11}は、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ又はシアノから選択される１～３つの置換基で任意選択により置換され；

さらに、
Ｒは、出現毎に独立に、－Ｒ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｆ}であり、
Ｒ^{Ｌ}は、出現毎に独立に、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{100}－、－Ｓ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{101}－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{101a}－Ｏ－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－；－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{m}$－、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｏ）$_{k}$－（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）－、－ＮＲ^{102}－Ｘ^{100}－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{102a}－ＮＲ^{102b}－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{12}$）アルキレニルであり、Ｒ^{100}、Ｒ^{101}、Ｒ^{101a}、Ｒ^{102}、Ｒ^{102a}及びＲ^{102b}は、それぞれ独立に、Ｈ又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり、及びＸ^{100}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であり、ｍ及びｋは、それぞれ独立に、１～１２の整数であり；
Ｒ^{Ｆ}は、出現毎に独立に、
Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－ＮＨ－Ｂｏｃ、－ＮＨ－ＣＢｚ、－ＮＨ－Ｔｒｏｃ、－ＮＨ－ＴＦＡ、モノ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）アミノ；
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{103}（式中、Ｒ^{103}は、－Ｈ、－ＯＨ又は（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$）アルキルである）；
以下の構造式
【化２】

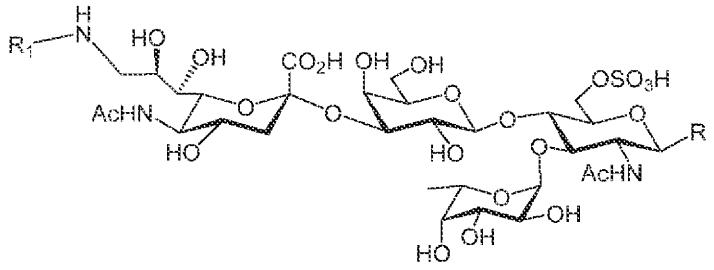


によって表される部分である－ＳＨ；又は
クリックケミストリー試薬
である）
のいずれか１つによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
以下の構造式：

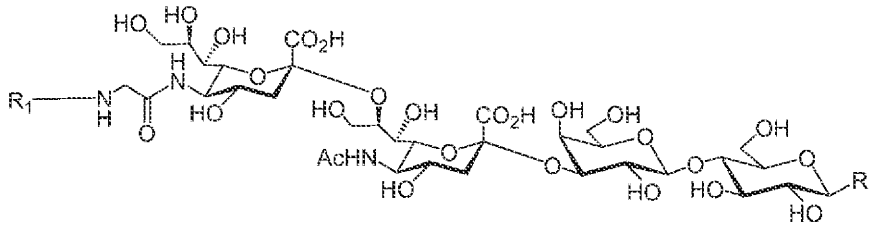
【化３】



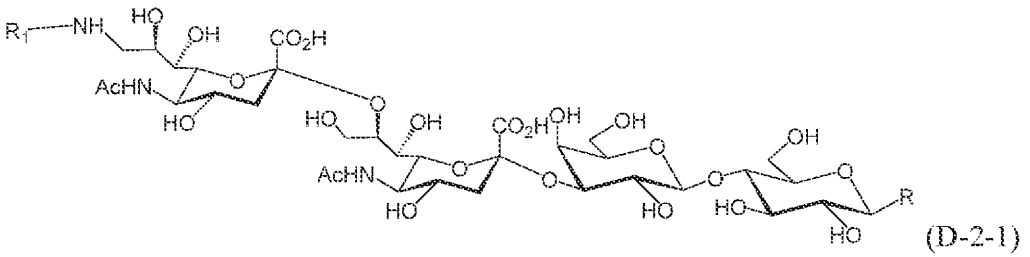
(S-1-1),



(S-2-1),



(D-1-1), 又は



(D-2-1)

のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩によって表される、請求項１に記載の化合物。

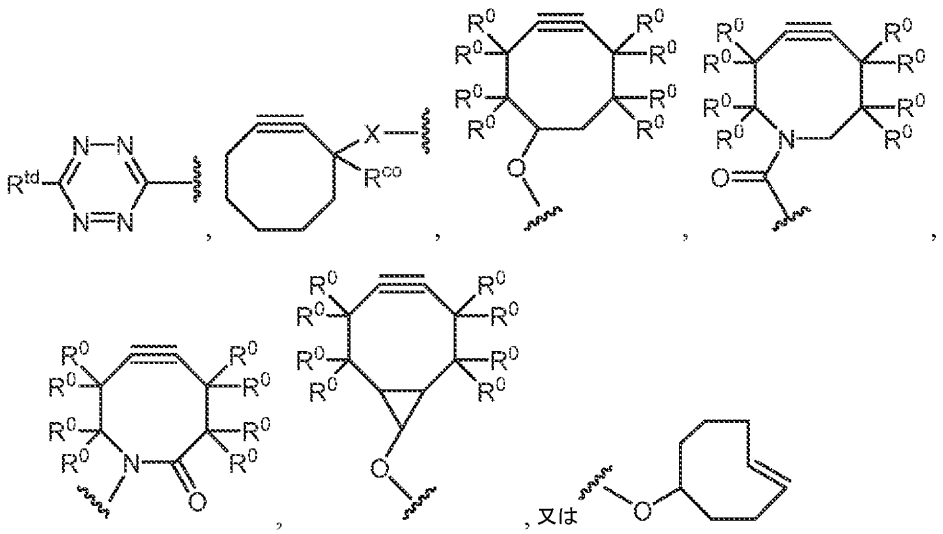
【請求項３】

前記クリックケミストリー試薬は、アジド、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキン、テトラジン、トランス－シクロオクテン又はシクロオクチンを含む、請求項１又は２に記載の化合物。

【請求項４】

前記クリックケミストリー試薬は、アジド、Ｃ$_2$～Ｃ$_3$アルキン又は以下の構造式：

【化４】

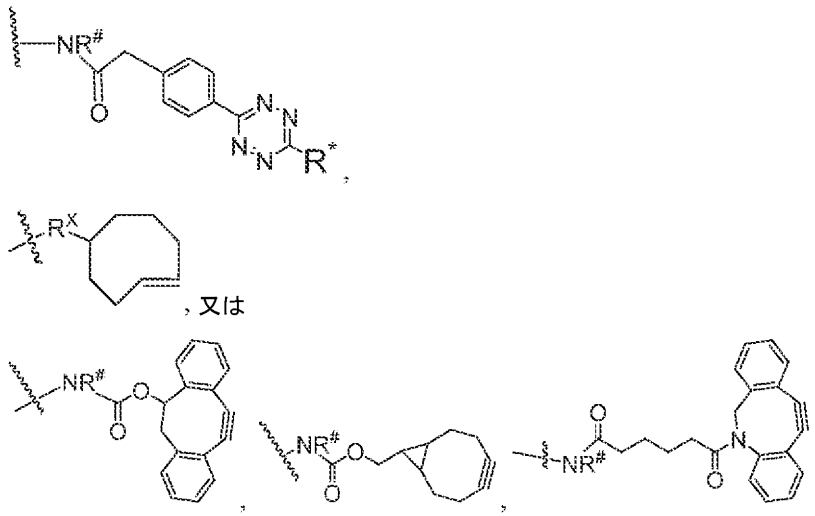


（式中、R^{co}は、水素又はハロゲンであり；Xは、存在しないか又はOであり；及びR^0は、それぞれの場合において、水素、ハロゲン、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$アルコキシ、$C_{6}～C_{12}$アリール、５～８員ヘテロアリール、$C_{3～8}$シクロアルキル又は３～８員ヘテロシクリルから独立に選択され；任意の２つ以上のR^0基は、それらが結合される原子と一緒になって、不飽和、飽和又は芳香族５～８員環を任意選択により形成し；及びR^{td}は、水素、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$アルコキシ、$C_{6}～C_{12}$アリール、５～８員ヘテロアリール、$C_{3～8}$シクロアルキル又は３～８員ヘテロシクリルである）
のいずれか１つによって表される部分である、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

前記クリック試薬は、アジド、$C_{2}～C_{3}$アルキン又は以下の構造式：

【化５】



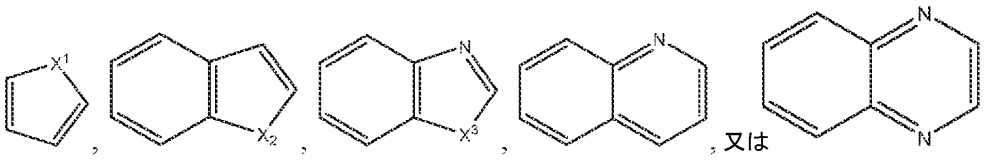
（式中、R^{*}は、H又はメチルであり、$R^{\#}$は、出現毎に独立に、H又は$C_{1}～C_{3}$アルキルであり、及びR^{X}は、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である）
によって表される部分のいずれか１つである、請求項３に記載の化合物。

【請求項６】

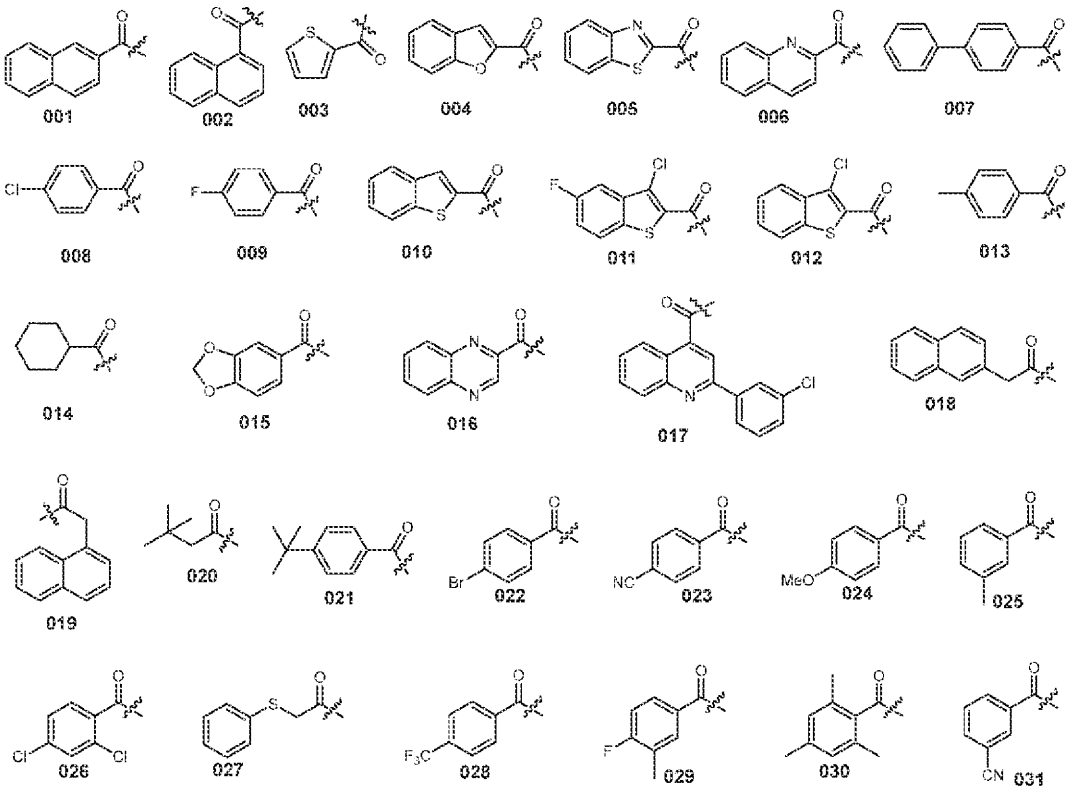
Ｒは、出現毎に独立に、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ$_2$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_x$－ＮＨ－Ｆｍｏｃであり、ｘは、出現毎に独立に、１～１０の整数である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

ｘは、５である、請求項６に記載の化合物。
【請求項８】
部分Ａのシクロアルキル部分は、Ｃ$_6$～Ｃ$_7$シクロアルキルから選択され；
部分Ａのヘテロシクロアルキル部分は、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を有する５～６員ヘテロシクロアルキルから選択され；
部分Ａのアリール部分は、フェニル又はナフタレニルから選択され；及び
部分Ａのヘテロアリール部分は、以下の構造式：
【化６】

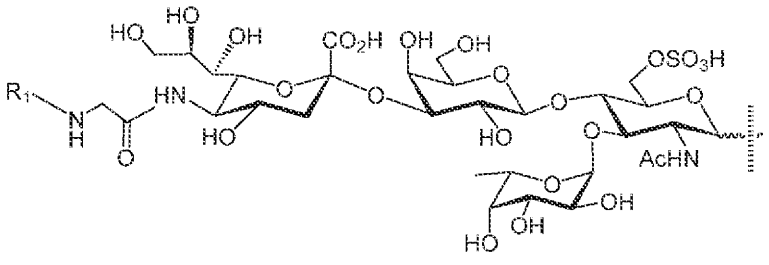


（式中、Ｘ^1、Ｘ^{2}及びＸ^{3}は、それぞれ独立に、ＮＲ^H、Ｏ又はＳから選択され、Ｒ^{H}は、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルである）
のいずれかによって表される部分から選択され；さらに、
存在する場合、各Ｒ^{11}は、シアノ、ハロゲン、フェニル、ハロフェニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシから独立に選択されるか、又は２つの基Ｒ^{11}は、それらが結合される原子と一緒になって、１つ又は２つのメチル又はエチル基で任意選択により置換された［１，３］ジオキソロ基を形成する、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ$_1$は、出現毎に独立に、以下の構造式：
【化７】

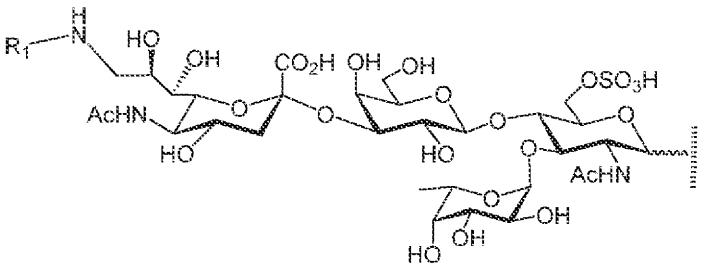


によって表される部分から選択され、波線は、窒素原子に対するＲ$_1$の結合点を表す、請

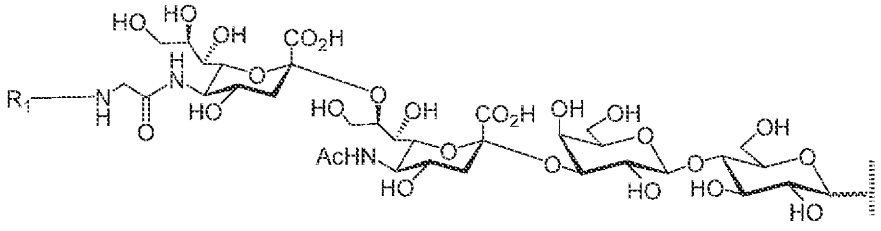
求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
化合物Ｓ－１０１～Ｓ－１３１又はＤ－１０１～Ｄ－１３１のいずれか１つであり、前記部分Ｒは、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ－Ｆｍｏｃである、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
以下の構造式：
Ｇ－Ｌ－Ｐ
（式中、
Ｐは、生体適合性ポリマーであり；
Ｌは、共有結合性リンカーであり；及び
Ｇは、以下の構造式：
【化８】



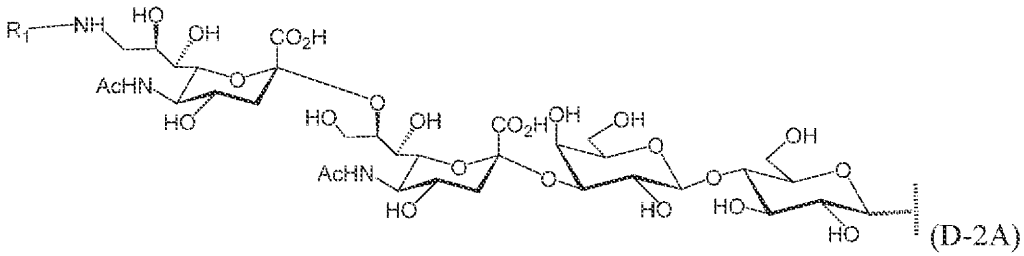
(S-1A),



(S-2A),



(D-1A), 又は



(D-2A)

（式中、
記号
【化９】

,,,,,,,,,,,,

は、Ｌへの結合点を表し；

R_1は、出現毎に独立に、－Ｃ（Ｏ）－Ａであり、Ａは、C_1～C_6アルキル、C_6～C_{18}アリール、（C_6～C_{18}）アリール（C_1～C_3）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、（５～１８員）ヘテロアリール（C_1～C_3）アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、（C_3～C_8）シクロアルキル（C_1～C_3）アルキル、５～８員ヘテロシクロアルキル又は（５～８員）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_3）アルキルであり；

Ａのアルキル部分内の１つ又は２つの炭素原子は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ又はＳから選択されるヘテロ原子で任意選択により置換され；

Ａは、１～３つのR^{11}基で任意選択により置換され、それぞれの前記R^{11}基は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロゲン、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリール及びシアノから独立に選択されるか、又は２つの基R^{11}は、それらが結合される原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１～３つのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルを形成し；

R^{11}は、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ又はシアノから選択される１～３つの置換基で任意選択により置換される）

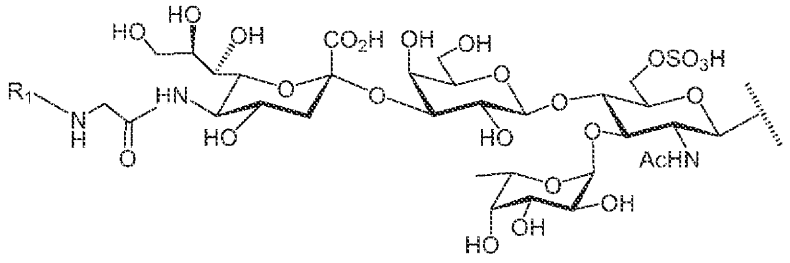
によって表される部分のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩である）

によって表される化合物を含む粒子。

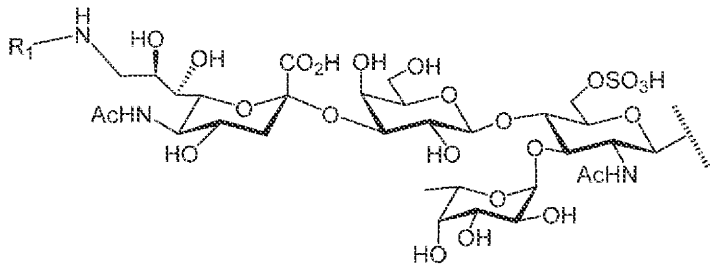
【請求項１２】

部分Ｇは、以下の構造式：

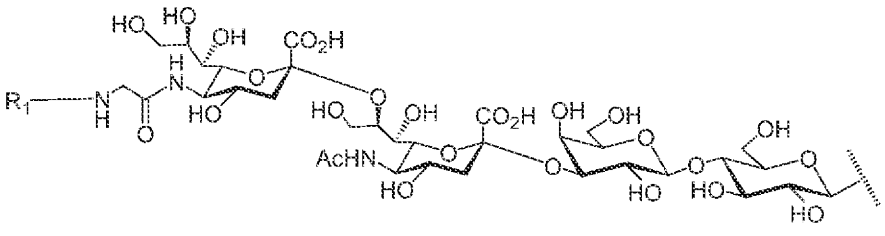
【化１０】



(S-1-1A),

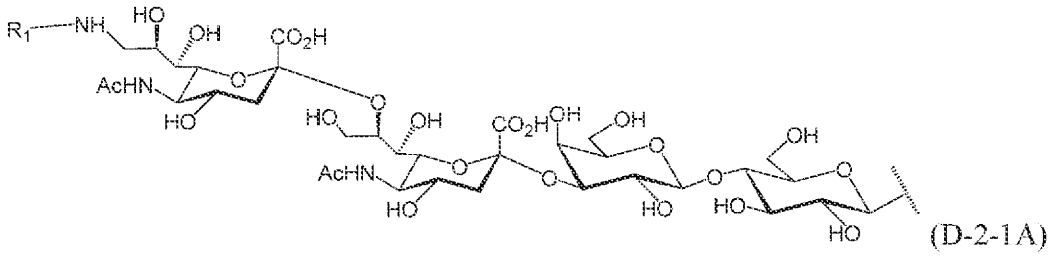


(S-2-1A),



(D-1-1A),

又は



(D-2-1A)

のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩によって表される、請求項１１に記載の粒子。

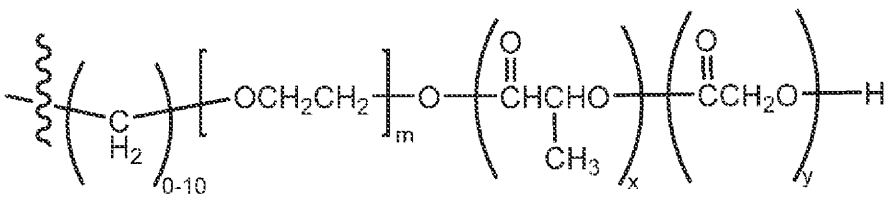
【請求項１３】

前記生体適合性ポリマーは、コポリマーＰＬＧＡ－ＰＥＧを含む、請求項１１又は１２に記載の粒子。

【請求項１４】

Ｐは、以下の構造式：

【化１１】



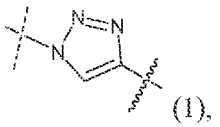
（式中、記号

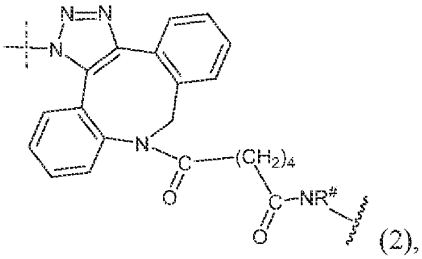
【化１２】

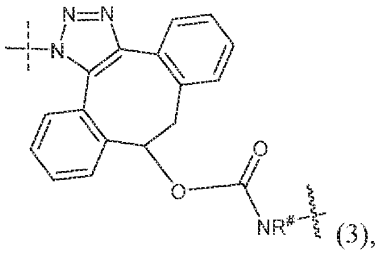


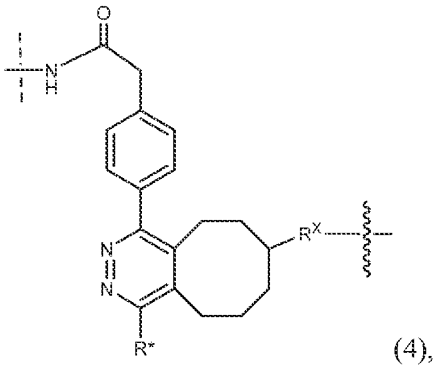
は、前記リンカーＬに対する前記ポリマーの結合点を表し、さらに、
　ｙは、０～１０００の整数であり、ｘは、０～１０００の整数であり、及びｍは、０～４５０の整数であるが、但し、ｘ及びｙは、同時に０ではない）
によって表される、請求項１１又は１２に記載の粒子。
【請求項１５】
　ｙは、０～５００の整数であり、ｘは、０～５００の整数であり、及びｍは、０～２５０の整数である、請求項１４に記載の粒子。
【請求項１６】
　前記リンカーＬは、クリックケミストリー反応の生成物である部分を含む、請求項１１～１５のいずれか一項に記載の粒子。
【請求項１７】
　前記リンカーＬは、以下の構造式：

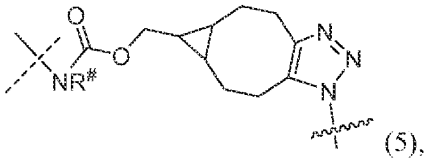
【化１３】

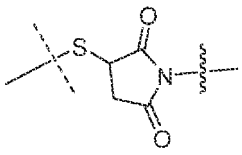

(1),


(2),

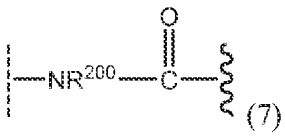

(3),


(4),


(5),


(6)

【化１４】

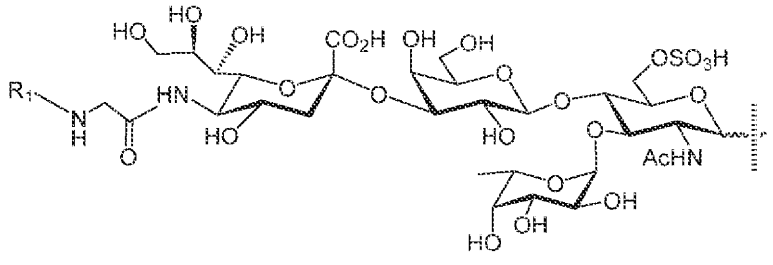

(7)

（式中、Ｒ＊は、Ｈ又はメチルであり、Ｒ＃は、出現毎に独立に、Ｈ又はＣ１～Ｃ３アルキルであり、及びＲＸは、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、及びＲ２００は、－Ｈ又はＣ１～Ｃ３アルキルである）

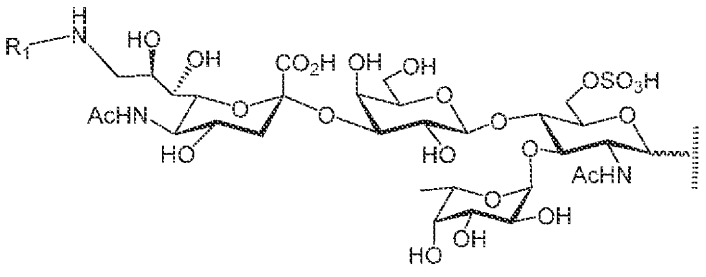
のいずれか１つによって表される部分を含み、記号
【化１５】
------ 及び ～～～

は、それぞれ独立に、前記リンカーＬの追加の部分、Ｐ又はＧに対する結合点を表す、請求項１１～１６のいずれか一項に記載の粒子。
【請求項１８】
前記Ｐは、ＰＬＧＡ（１０ｋ）－ＰＥＧ（５ｋ）である、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の粒子。
【請求項１９】
Ｐの単位重量当たりのＧの重量（リガンド密度）は、１０～７５μｇ／ｍｇである、請求項１１～１８のいずれか一項に記載の粒子。
【請求項２０】
障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の、請求項１～１０若しくは３１～３３のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１～１９、３４～３７、３９、４２、４３若しくは４５のいずれか一項に記載の粒子或いはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、前記障害は、癌、眼科疾患、線維症、寄生虫性炎症、真菌性炎症、ウイルス性炎症、自己免疫性炎症、神経性炎症、神経変性、皮膚炎症、腎炎症、心血管系疾患、胃腸炎症又はリウマチ性疾患から選択される、方法。
【請求項２１】
障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、有効量の、請求項１～１０若しくは３１～３３のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１～１９、３４～３７、３９、４２、４３若しくは４５のいずれか一項に記載の粒子或いはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、前記障害は、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵臓癌、骨髄線維症、糖尿病性網膜症、特発性肺線維症、肝線維症、鎌状細胞貧血及び急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）から選択される、方法。
【請求項２２】
請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物若しくは請求項１１～１９のいずれか一項に記載の粒子又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体中に含む医薬組成物。
【請求項２３】
以下の構造式：
Ｇ－Ｌ－Ｐ
（式中、
Ｐは、生体適合性ポリマーであり；
Ｌは、共有結合性リンカーであり；及び
Ｇは、以下の構造式：

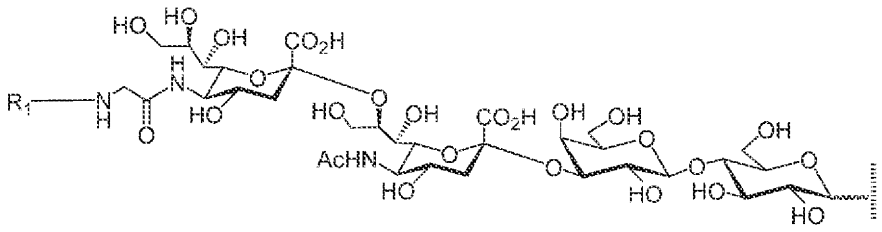
【化１６】



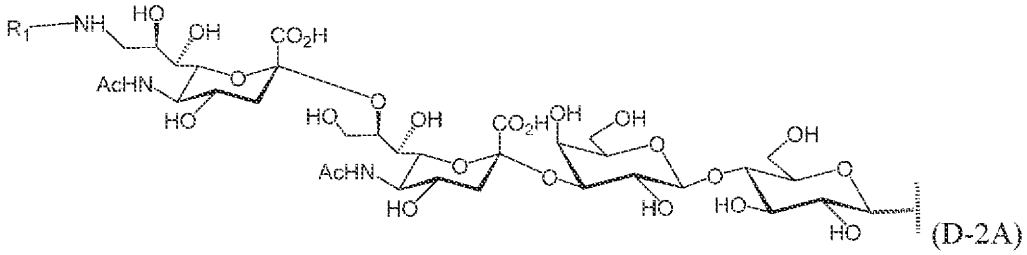
(S-1A),



(S-2A),



(D-1A), 又は



(D-2A)

（式中、
記号
【化１７】

は、Ｌへの結合点を表し；

Ｒ$_1$は、出現毎に独立に、－Ｃ（Ｏ）－Ａであり、Ａは、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{18}$アリール、（Ｃ$_6$～Ｃ$_{18}$）アラ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、（５～１８員）ヘテロアラ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、（Ｃ$_3$～Ｃ$_8$）シクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキル、５～８員ヘテロシクロアルキル又は（５～８員）ヘテロシクロアルキル（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルであり；

Ａのアルキル部分内の１つ又は２つの炭素原子は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ又はＳから選択されるヘテロ原子で任意選択により置換され；

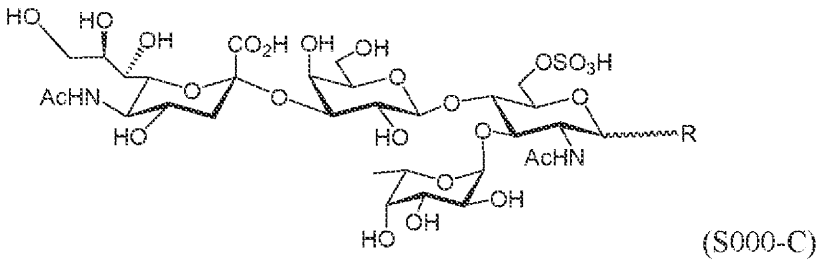
Ａは、１～３つのＲ^{11}基で任意選択により置換され、それぞれの前記Ｒ^{11}基は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ、ハロゲン、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール、５～１２員ヘテロアリール、シアノから独立に選択されるか、又は２つの基Ｒ^{11}は、それらが結合される原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１～３つのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルを形成し；

Ｒ^{11}は、それぞれ独立に、ハロゲン、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル

、Ｃ１～Ｃ６アルコキシ又はシアノから選択される１～３つの置換基で任意選択により置換される）
によって表される部分のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩である）
によって表される分子を含む粒子を作製する方法であって、
構造式（Ｉ）
Ｇ－Ｒ^{Ｆ１}　（Ｉ）
によって表される化合物を、構造式（ＩＩ）
Ｐ－Ｒ^{Ｆ２}　（ＩＩ）
（式中、Ｒ^{Ｆ１}及びＲ^{Ｆ２}は、それぞれ反応性部分である）
によって表される化合物と、部分Ｒ^{Ｆ１}及びＲ^{Ｆ２}を互いに反応させ、それにより前記共有結合性リンカー－Ｌ－の部分を生成するのに適した条件下で反応させることを含む方法。

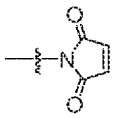
【請求項２４】
Ｒ^{Ｆ１}及びＲ^{Ｆ２}は、クリック試薬対であり、前記条件は、Ｒ^{Ｆ１}とＲ^{Ｆ２}との間のクリック反応を生じさせるのに適しており、前記リンカーＬは、Ｒ^{Ｆ１}とＲ^{Ｆ２}との間のクリックケミストリー反応の生成物である部分を含む、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】
以下の構造式：
【化１８】



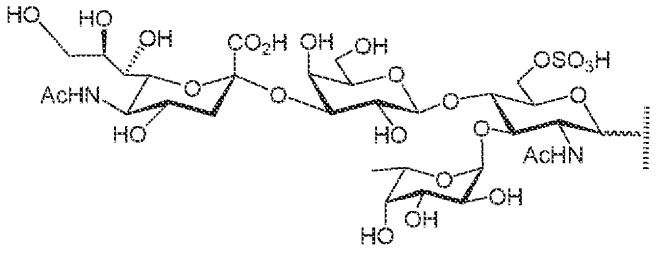
(S000-C)

（式中、
Ｒは、出現毎に独立に、－Ｒ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｆ}であり、
Ｒ^{Ｌ}は、出現毎に独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{１００}－、－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１２）アルキレニル－、－Ｓ－（Ｃ１～Ｃ１２）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０１}－（Ｃ１～Ｃ１２）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０１ａ}－Ｏ－（Ｃ１～Ｃ１２）アルキレニル－；－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$Ｏ）$_{ｍ}$－、－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$Ｏ）$_{ｋ}$－（ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$）－、－ＮＲ^{１０２}－Ｘ^{１００}－（Ｃ１～Ｃ１２）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０２ａ}－ＮＲ^{１０２ｂ}－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ１～Ｃ１２）アルキレニルであり、Ｒ^{１００}、Ｒ^{１０１}、Ｒ^{１０１ａ}、Ｒ^{１０２}、Ｒ^{１０２ａ}及びＲ^{１０２ｂ}は、それぞれ独立に、Ｈ又はＣ１～Ｃ３アルキルであり、及びＸ^{１００}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であり、ｍ及びｋは、それぞれ独立に、１～１２の整数であり；
Ｒ^{Ｆ}は、出現毎に独立に、
Ｈ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、－ＮＨ$_{２}$、－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－ＮＨ－Ｂｏｃ、－ＮＨ－ＣＢｚ、－ＮＨ－Ｔｒｏｃ、－ＮＨ－ＴＦＡ、モノ（Ｃ１～Ｃ３）アルキルアミノ、ジ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）アミノ；
－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{１０３}（式中、Ｒ^{１０３}は、－Ｈ、－ＯＨ又は（Ｃ１～Ｃ３）アルキルである）；
以下の構造式
【化１９】



によって表される部分である－ＳＨ；又は

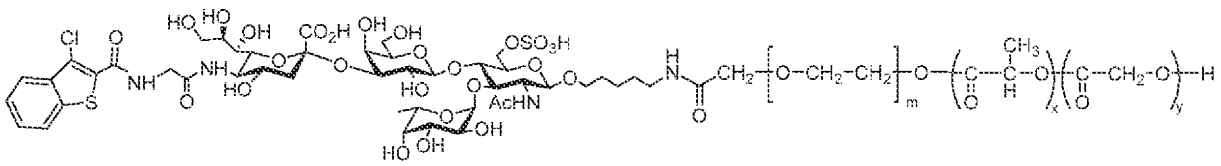
クリックケミストリー試薬
であるが、但し、－R^L－R^Fは、－ＯＨではない）
によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
以下の構造式：
Ｇ－Ｌ－Ｐ
（式中、
Ｐは、生体適合性ポリマーであり；
Ｌは、共有結合性リンカーであり；及び
Ｇは、以下の構造式：
【化２０】



(S000-P)

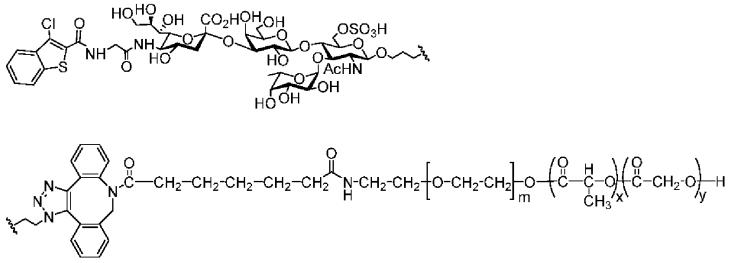
（式中、
記号
【化２１】
''''''''''''''''

は、Ｌへの結合点を表す）
又はその薬学的に許容される塩によって表される）
によって表される化合物を含む粒子。
【請求項２７】
前記ポリマーは、ブロックコポリマーＰＬＧＡ－ＰＥＧを含む、請求項２６に記載の粒子。
【請求項２８】
障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、治療有効量の、請求項２５に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩或いは請求項２６若しくは２７に記載の粒子又はその薬学的に許容される塩を含む組成物を前記対象に投与することを含み、前記障害は、インフルエンザである、方法。
【請求項２９】
表４に列挙される構造式によって表される化合物のいずれか又はその薬学的に許容される塩であって、変数Ｒは、－Ｏ－（CH_2）$_5$－NH_2、－Ｏ－（CH_2）$_5$－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－Ｏ－（CH_2）$_5$－N_3又は－Ｏ－（CH_2）$_5$－ビオチンである、化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
その薬学的に許容される塩の以下の構造式：
【化２２】

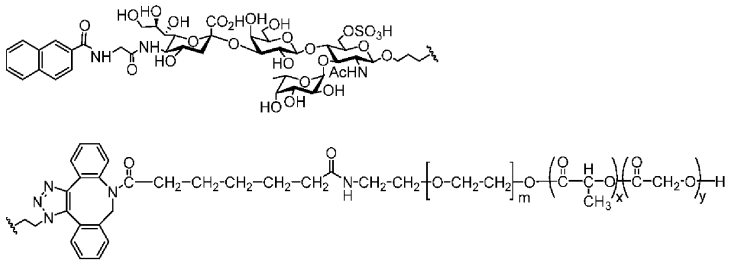


(S112-NP01);

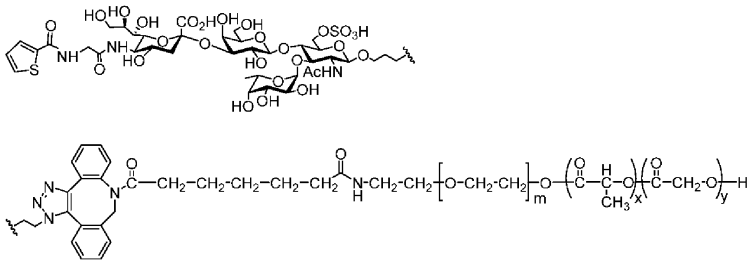
【化２３】



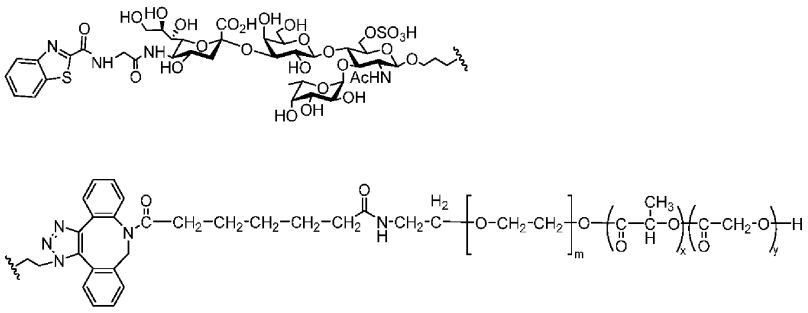
(S112-NP02);



(S101-NP01);

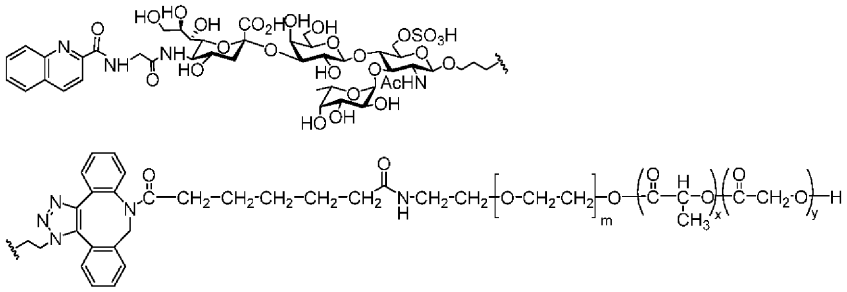


(S103-NP01);

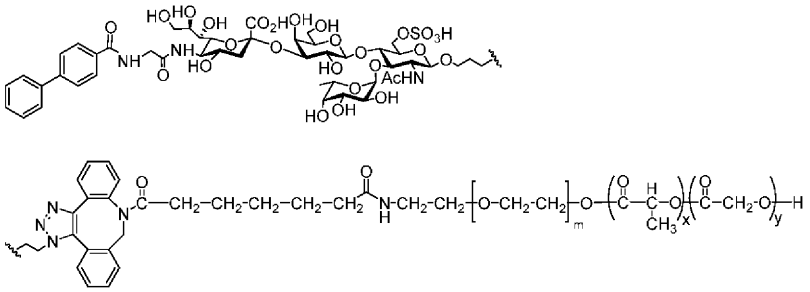


(S105-NP01)

【化２４】

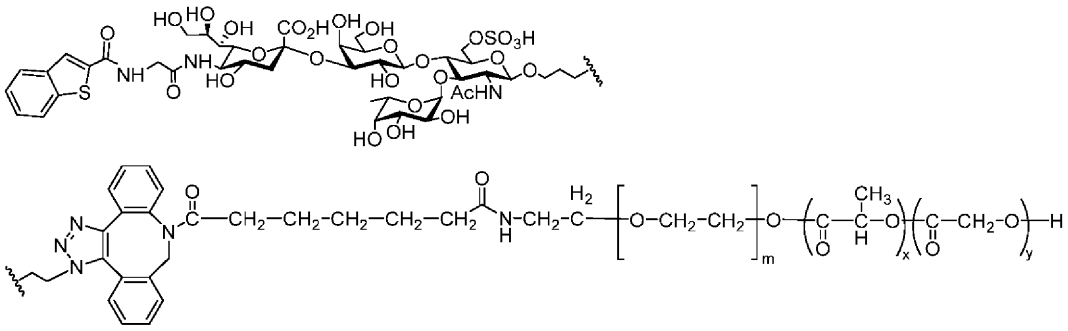


(S106-NP01);

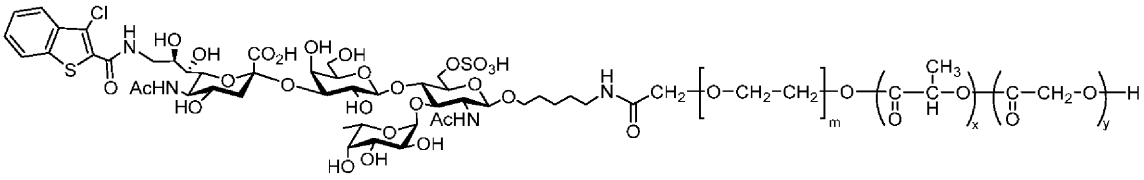


(S107-NP01)

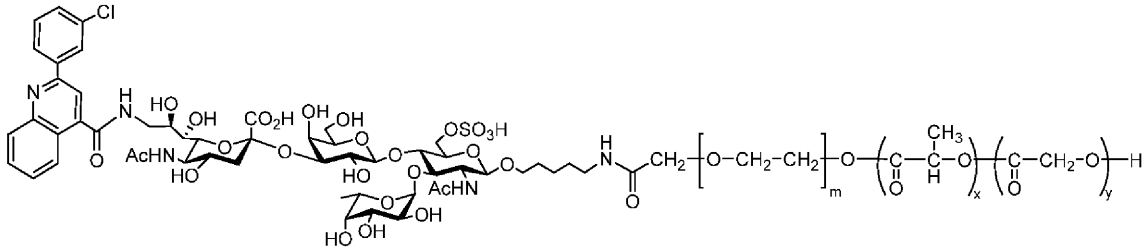
【化２５】



(S110-NP01);



(S212-NP01);



(S217-NP01)

（式中、出現毎に独立に、
ｘは、９０～１４０の整数であり；
ｙは、１０～７５の整数であり；及び
ｍは、９０～１４０の整数である）
のいずれかによって表される化合物。

【請求項３１】

Ｒは、出現毎に独立に、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_x$－Ｎ$_3$であり、ｘは、出現毎に独立に、１～１０の整数である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３２】

ｘは、５である、請求項３１に記載の化合物。

【請求項３３】

化合物Ｓ－１０１～Ｓ－１３１又はＤ－１０１～Ｄ－１３１のいずれか１つであり、前記部分Ｒは、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ$_2$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｎ$_3$である、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。

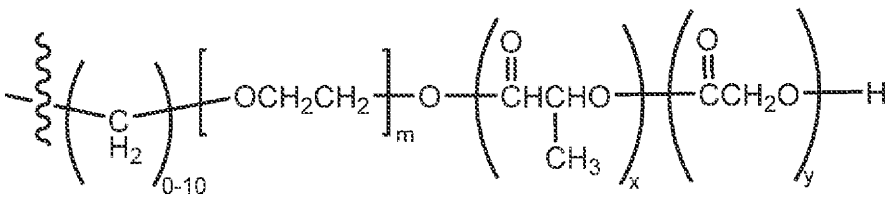
【請求項３４】

前記リンカーの前記追加の部分は、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－である、請求項１７に記載の粒子。

【請求項３５】

前記生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド

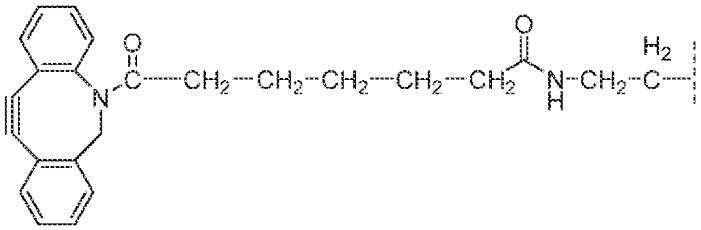
、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンの少なくとも１つを含む、請求項１１、１２又は２６のいずれか一項に記載の粒子。
【請求項３６】
前記生体適合性ポリマーは、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリ（Ｄ－乳酸）、ポリ（Ｄ／Ｌ－乳酸）、そのコポリマー又はそれらの組み合わせを含む、請求項１１、１２又は２６のいずれか一項に記載の粒子。
【請求項３７】
前記生体適合性ポリマーは、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、そのコポリマー又はそれらの組み合わせを含む、請求項１１、１２又は２６のいずれか一項に記載の粒子。
【請求項３８】
前記生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンからなる群から選択される少なくとも１つの生体適合性ポリマーを含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項３９】
ｘは、９０～１４０の整数であり；
ｙは、１０～７５の整数であり；及び
ｍは、９０～１４０の整数である、請求項１４に記載の粒子。
【請求項４０】
Ｐは、以下の構造式：
【化２６】



（式中、記号
【化２７】

は、前記リンカーＬに対する前記ポリマーの結合点を表し、さらに、
ｙは、０～１０００の整数であり、ｘは、０～１０００の整数であり、及びｍは、０～４５０の整数であるが、但し、ｘ及びｙは、同時に０ではない）
によって表される、請求項２６に記載の粒子。
【請求項４１】
ｘは、９０～１４０の整数であり；
ｙは、１０～７５の整数であり；及び
ｍは、９０～１４０の整数である、請求項４０に記載の粒子。
【請求項４２】
酸末端ＰＬＧＡ（ＰＬＧＡ－ＣＯＯＨ）；
酸末端ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、酸部分は、ＰＥＧブロックを終結させる、酸末端ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨ）；
ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、ＰＥＧブロックは、以下の構造式：

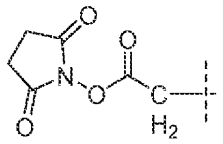
【化２８】



によって表される部分で終結する、ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ）；又は

ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、ＰＥＧブロックは、以下の構造式：

【化２９】



によって表される部分によって終結する、ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ）

の１つ以上をさらに含み、破線は、ＰＥＧブロックに対する末端部分の結合点を示す、請求項１１、１２又は２６のいずれか一項に記載の粒子。

【請求項４３】

７５重量％のＰＬＧＡ－ＣＯＯＨと、２５重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとのブレンド；

７５重量％のＰＬＧＡ－ＣＯＯＨと、２５重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳとのブレンド；

９０重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨと、１０重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとのブレンド；及び

ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ

の少なくとも１つを含む、請求項４２に記載の粒子。

【請求項４４】

請求項２５に記載の化合物若しくは請求項２６に記載の粒子又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体中に含む医薬組成物。

【請求項４５】

前記粒子の単位重量当たりのＧの量は、１μｇ／ｍｇ～１０００μｇ／ｍｇである、請求項１１～１８、３４～３７、３９、４２、４３又は４５のいずれか一項に記載の粒子。

【請求項４６】

シグレック受容体の活性の調節に応答する障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であって、請求項１～１０若しくは３１～３３のいずれか一項に記載の化合物又は請求項１１～１９、３４～３７、３９、４２、４３若しくは４５のいずれか一項に記載の粒子を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項４７】

シグレック３、５、７、８、９、１０、１１、１４、１５又は１６の少なくとも１つの活性は、調節される、請求項４６に記載の方法。

【請求項４８】

前記障害は、癌、免疫関連障害及び炎症関連障害から選択される、請求項４６に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】
本出願は、２０２１年１２月３１日に出願された米国特許仮出願第６３／２９５，６９８号明細書の利益を主張する。上記の出願の全教示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

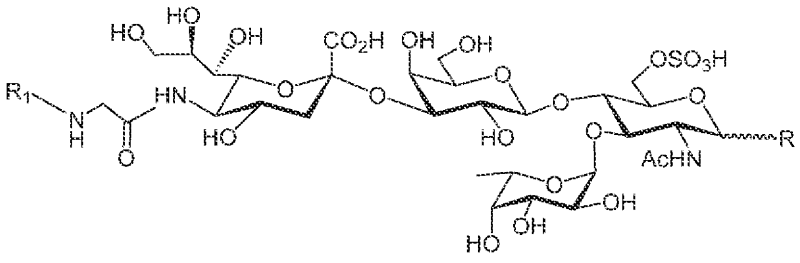
【０００２】
急性、慢性又は異常な免疫系活性化によって生じる疾患の治療のための、シアル酸結合免疫グロブリン型レクチン（シグレック）として知られるシアル酸結合自己関連パターン認識受容体を調節するための改善された組成物及び方法が必要とされている。

【発明の概要】

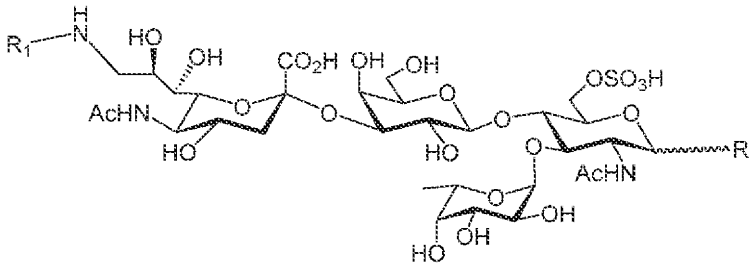
【課題を解決するための手段】

【０００３】
実施形態例では、本発明は、以下の構造式：

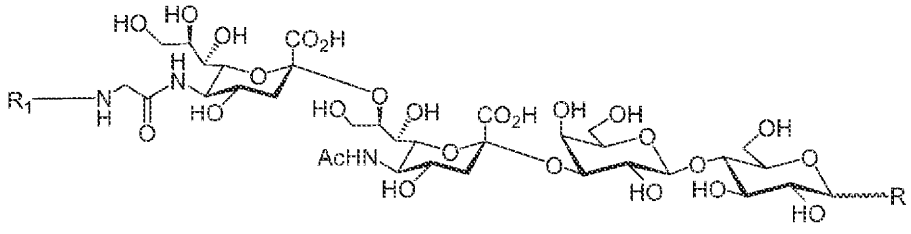
【化１】



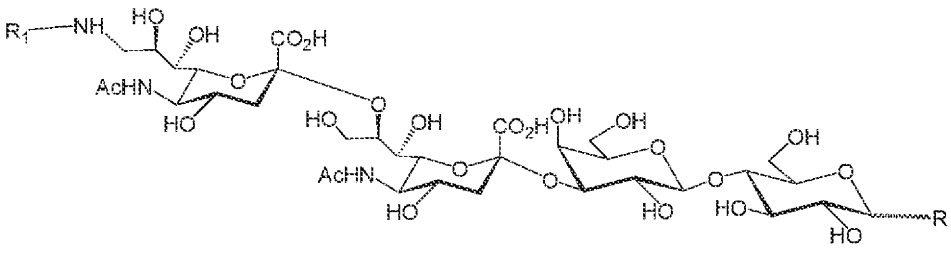
(S-1),



(S-2),



(D-1), 又は



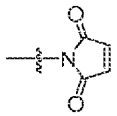
(D-2)

のいずれか１つによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【０００４】
式（Ｓ－１）、（Ｓ－２）、（Ｄ－１）及び（Ｄ－２）では、R_1は、出現毎に独立に、－Ｃ（Ｏ）－Ａであり、Ａは、C_1～C_6アルキル、C_6～C_{18}アリール、（C_6～C_{18}）アリール（C_1～C_3）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、（５～１８員）ヘテロアリール（C_1～C_3）アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、（C_3～C_8）シクロアルキル（C_1～C_3）アルキル、５～８員ヘテロシクロアルキル又は（５～８員）

ヘテロシクロアルキル（C_1～C_3）アルキルであり、Aのアルキル部分内の１つ又は２つの炭素原子は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ又はＳから選択されるヘテロ原子で任意選択により置換され、Aは、１～３つのR^{11}基で任意選択により置換され、それぞれの前記R^{11}基は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロゲン、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリール、シアノから独立に選択されるか、又は２つの基R^{11}は、それらが結合される原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１～３つのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルを形成する。R^{11}は、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ又はシアノから選択される１～３つの置換基で任意選択により置換され；さらに、Ｒは、出現毎に独立に、－R^L－R^Fであり、R^Lは、出現毎に独立に、－Ｏ－（C_1～C_{12}）アルキレニル－、－Ｏ－、－Ｓ－、－NR^{100}－、－Ｓ－（C_1～C_{12}）アルキレニル－、－NR^{101}－（C_1～C_{12}）アルキレニル－、－NR^{101a}－Ｏ－（C_1～C_{12}）アルキレニル－；－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_m$－、－Ｏ－（CH_2CH_2O）$_k$－（CH_2CH_2）－、－NR^{102}－X^{100}－（C_1～C_{12}）アルキレニル－、－NR^{102a}－NR^{102b}－Ｃ（Ｏ）－（C_1～C_{12}）アルキレニルであり、R^{100}、R^{101}、R^{101a}、R^{102}、R^{102a}及びR^{102b}は、それぞれ独立に、Ｈ又はC_1～C_3アルキルであり、及びX^{100}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であり、ｍ及びｋは、それぞれ独立に、１～１２の整数であり；R^Fは、出現毎に独立に、Ｈ、C_1～C_3アルキル、－NH_2、－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－ＮＨ－Ｂｏｃ、－ＮＨ－ＣＢｚ、－ＮＨ－Ｔｒｏｃ、－ＮＨ－ＴＦＡ、モノ（C_1～C_3）アルキルアミノ、ジ（C_1～C_3）アルキルアミノ；－Ｃ（Ｏ）－R^{103}（式中、R^{103}は、－Ｈ、－ＯＨ又は（C_1～C_3）アルキルである）；以下の構造式

【化２】



によって表される部分である－ＳＨ又はクリックケミストリー試薬である。

【０００５】

別の実施形態例では、本発明は、以下の構造式（２）

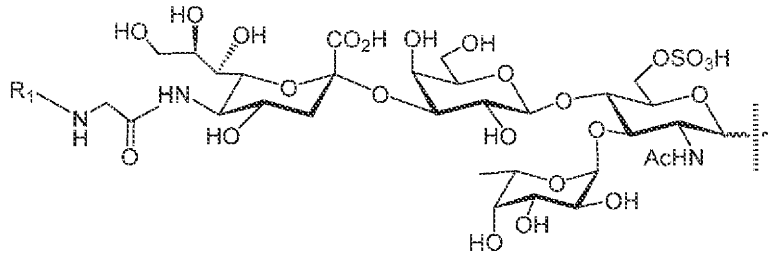
Ｇ－Ｌ－Ｐ　（２）

によって表される化合物を含む粒子である。

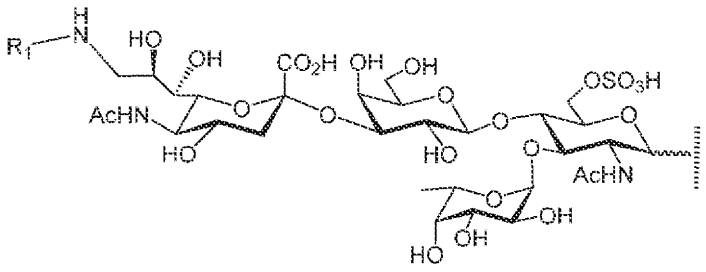
【０００６】

構造式（２）では、Ｐは、生体適合性ポリマーである。例えば、生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリエチレンオキシド、ポリ（エチレングリコール）－ブロック－ポリ（プロピレングリコール）－ブロック－ポリ（エチレングリコール）（プルロニックＦ１２７）、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（プルロニックＦ６８）、ポロキサマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンの少なくとも１つを含み；Ｌは、共有結合性リンカーであり；及びＧは、以下の構造式：

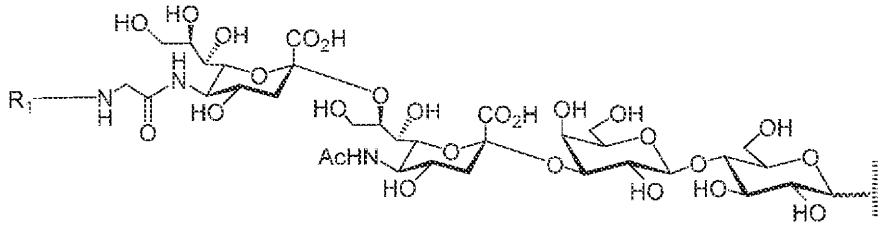
【化３】



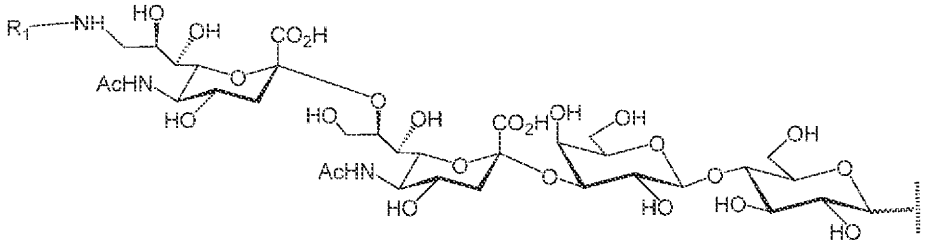
(S-1A),



(S-2A),



(D-1A), 又は



(D-2A)

によって表される部分のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩である。変数Ｒ１の値及び値の例は、式（Ｓ－１）、（Ｓ－２）、（Ｄ－１）及び（Ｄ－２）に関連して上記に定義された通りである。

【０００７】

別の実施形態例では、本発明は、以下の構造式（２）：

Ｇ－Ｌ－Ｐ　（２）

（式中、Ｐは、生体適合性ポリマーである。例えば、生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリエチレンオキシド、ポリ（エチレングリコール）－ブロック－ポリ（プロピレングリコール）－ブロック－ポリ（エチレングリコール）（プルロニックＦ１２７）、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（プルロニックＦ６８）、ポロキサマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンの少なくとも１つを含み；Ｌは、共有結合性リンカーであり；及びＧは、構造式（Ｓ－１Ａ）、（Ｓ－２Ａ）、（Ｄ－１Ａ）及び（Ｄ－２Ａ）によって表される部分のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩である）

によって表される化合物を含む粒子を作製する方法であり、記号

【化４】

wwwwwww

は、Ｌへの結合点を表し、変数Ｒ$_1$の値及び値の例は、式（Ｓ－１）、（Ｓ－２）、（Ｄ－１）及び（Ｄ－２）に関連して上記に定義された通りである。本方法は、構造式（Ｉ）

Ｇ－Ｒ^{Ｆ１}　（Ｉ）

によって表される化合物を、構造式（ＩＩ）

Ｐ－Ｒ^{Ｆ２}　（ＩＩ）

（式中、Ｒ^{Ｆ１}及びＲ^{Ｆ２}は、それぞれ反応性部分である）

によって表される化合物と、部分Ｒ^{Ｆ１}及びＲ^{Ｆ２}を互いに反応させ、それにより共有結合性－Ｌ－の部分を生成するのに適した条件下で反応させることを含む。

【０００８】

様々な実施形態例では、本明細書に記載される化合物及び粒子は、シグレック受容体の活性の調節（例えば、増幅、低減又は排除）に応答する疾患及び障害を治療する方法で有用である。そのような疾患及び障害は、癌、免疫関連及び炎症関連疾患及び障害を含むが、これらに限定されない。例えば、本明細書に記載される化合物及び粒子は、癌、眼科疾患、線維症、寄生虫性炎症、真菌性炎症、ウイルス性炎症、自己免疫性炎症、神経性炎症、神経変性、皮膚炎症、腎炎症、心血管系疾患、胃腸炎症又はリウマチ性疾患から選択される障害を治療する方法で有用である。

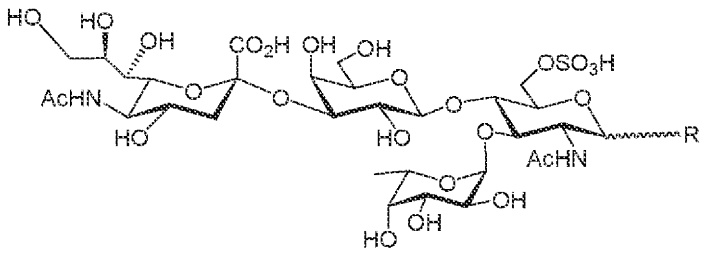
【０００９】

他の実施形態では、本明細書に記載される化合物及び粒子は、癌（例えば、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵臓癌及び骨髄線維症）、糖尿病性網膜症、特発性肺線維症、肝線維症、鎌状細胞貧血及び急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）から選択される障害の治療に有用である。

【００１０】

さらなる実施形態例では、本発明は、以下の構造式：

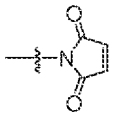
【化５】



(S000-C)

によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。式（Ｓ０００－Ｃ）では、Ｒは、出現毎に独立に、－Ｒ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｆ}であり、Ｒ^{Ｌ}は、出現毎に独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{１００}－、－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－Ｓ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０１}－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０１ａ}－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－；－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_k$－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）－、－ＮＲ^{１０２}－Ｘ^{１００}－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０２ａ}－ＮＲ^{１０２ｂ}－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニルであり、Ｒ^{１００}、Ｒ^{１０１}、Ｒ^{１０１ａ}、Ｒ^{１０２}、Ｒ^{１０２ａ}及びＲ^{１０２ｂ}は、それぞれ独立に、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり、及びＸ^{１００}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であり、ｍ及びｋは、それぞれ独立に、１～１２の整数であり；Ｒ^{Ｆ}は、出現毎に独立に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－ＮＨ－Ｂｏｃ、－ＮＨ－ＣＢｚ、－ＮＨ－Ｔｒｏｃ、－ＮＨ－ＴＦＡ、モノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）アミノ；－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{１０３}（式中、Ｒ^{１０３}は、－Ｈ、－ＯＨ又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルである）；以下の構造式

【化６】



によって表される部分である－ＳＨ又はクリックケミストリー試薬であるが、但し、－ＲＬ－ＲＦは、－ＯＨではない。

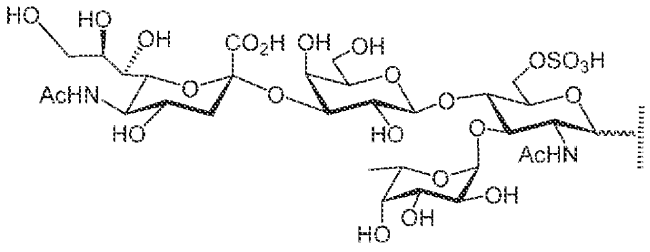
【００１１】

別の実施形態では、本発明は、以下の構造式：

Ｇ－Ｌ－Ｐ

（式中、Ｐは、生体適合性ポリマーである。例えば、生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリエチレンオキシド、ポリ（エチレングリコール）－ブロック－ポリ（プロピレングリコール）－ブロック－ポリ（エチレングリコール）（プルロニックＦ１２７）、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（プルロニックＦ６８）、ポロキサマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンの少なくとも１つを含み；Ｌは、共有結合性リンカーであり；及びＧは、以下の構造式：

【化７】



(S000-P)

又はその薬学的に許容される塩によって表される）

によって表される化合物を含む粒子であり、記号

【化８】

は、Ｌへの結合点を表す。

【００１２】

別の実施形態では、本発明は、障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法であり、この方法は、治療有効量の式（Ｓ０００－Ｃ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩又は以下の構造式：

Ｇ－Ｌ－Ｐ

によって表される分子を含む粒子若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物を対象に投与することを含み、Ｇは、構造式（Ｓ０００－Ｐ）によって表され、障害は、インフルエンザである。

【００１３】

別の実施形態例では、本発明は、表４に列挙される化合物のいずれか又はその薬学的に許容される塩である。

【００１４】

別の実施形態例では、本発明は、図６Ｂ～図６Ｆに列挙される構造式のいずれかによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【００１５】

別の実施形態では、本発明は、治療法における使用のための、例えばシグレック受容体

の活性の調節（例えば、増幅、低減又は排除）に応答する疾患及び障害の治療における使用のための、本明細書に記載される化合物又は粒子である。そのような疾患及び障害は、本明細書に記載されるものなどの癌、免疫関連及び炎症関連疾患及び障害を含むが、これらに限定されない。

【００１６】

別の実施形態では、本発明は、シグレック受容体の活性の調節（例えば、増幅、低減又は排除）に応答する疾患及び障害の治療における使用のための医薬の製造のための、本明細書に記載される化合物又は粒子である。そのような疾患及び障害は、本明細書に記載されるものなどの癌、免疫関連及び炎症関連疾患及び障害を含むが、これらに限定されない。

【００１７】

本明細書に記載される化合物、粒子、組成物及び方法は、本明細書に記載される障害の治療のために使用することができ、治療が困難な多くの疾患及び障害のための追加の治療法を提供する。

【００１８】

前述したものは、異なる図全体で同様の参照文字が同じ部分を指す添付の図面に示されるように、本発明の実施形態例の以下のより詳細な説明から明らかになるであろう。図面は、必ずしも等尺ではなく、本発明の実施形態を図示することに重点を置いている。

【図面の簡単な説明】

【００１９】

【図１Ａ－Ｂ】スキーム１０－１０の化合物２４０及び２５０に対応する、スキーム１－６の化合物２２及び２３の２Ｄ　^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルである。

【図２】親水相互作用液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレーイオン化質量分析（ＨＩＬＩＣ－Ｌ／ＥＳＩ－ＭＳ）を用いた反応スキーム１－７及び反応スキーム１０－１１の反応関与体及び生成物の追跡の結果を示すプロットである。

【図３Ａ－Ｍ】示されるシグレック及びウイルス粒子に対する結合についての、本明細書に記載される化合物のマイクロアレイスクリーニングの結果を示す棒グラフである（縦軸は、相対蛍光単位（ＲＦＵ）で測定された蛍光強度に対応する）。

【図４Ａ－Ｅ】実施例６に記載されるように、本発明の特定の化合物の結合定数の生体層干渉法（ＢＬＩ）測定によって生成されたセンサグラムである。

【図５】Ｓ１０６アジドのＨＳＱＣ（６００ＭＨｚ）２Ｄ　ＮＭＲスペクトルである。

【図６Ａ－Ｆ】ポリマー－リガンドコンジュゲートの構造式を示す。

【図７】ナノ粒子濃度の関数としての、ＭＴＴアッセイにおけるＴＨＰ－１単球由来マクロファージの生存率のプロットである。

【図８】本明細書に記載されるナノ粒子とのインキュベーション後の、ＬＰＳチャレンジＴＨＰ－１細胞におけるＴＮＦ－α産生の抑制を示す棒グラフである。

【図９】本明細書に記載されるナノ粒子とのインキュベーション後の、ＬＰＳチャレンジＴＨＰ－１細胞におけるＩＬ－６産生の抑制を示す棒グラフである。

【図１０】本明細書に記載されるナノ粒子とのインキュベーション後の、ＬＰＳチャレンジＴＨＰ－１細胞におけるＶＥＧＦ産生の抑制を示す棒グラフである。

【図１１Ａ－Ｂ】線維細胞の分化に対する試験したナノ粒子製剤の効果を示す棒グラフである。

【図１２】ナノ粒子用量の関数としての、ＰＭＡ処理から１時間後の好中球におけるＲＯＳ産生のプロットである。

【図１３Ａ－Ｃ】示されるナノ粒子の存在下での、異なる時点での好中球に対するＰＭＡ処理後の好中球上清におけるＭＰＯ（ミエロペルオキシダーゼ）レベルのプロットである。

【図１４Ａ－Ｂ】示されるナノ粒子製剤による処理後の、蛍光分光光度計を用いたＬｙｓｏＢｒｉｔｅ標識ＢＶ－２小膠細胞の定量を示すプロットである。

【図１５】組換えシグレック－９　Ｆｃの細胞表面結合アッセイの概略図である。

【図１６】ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ノイラミニダーゼに対するシグレック－９　Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析を示す。
【図１７】ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子に対するシグレック－９　Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析を示す。
【図１８】ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子に対するシグレック－９　Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析の結果を示す。
【図１９】ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ニュートラアビジン（商標）標識ミクロスフェアに結合した例示的なＳシリーズリガンドの概略図である。
【図２０】ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェアに対するシグレック－９　Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析の結果を示す。
【図２１】本明細書に記載されるＦＬＩＳＡ設定の概略図を示す。
【図２２】固定化シグレック－９　Ｆｃに対するＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェア結合のＦＬＩＳＡ分析の結果を示す棒グラフである。
【図２３】シグレック－９－発現ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を用いた結合アッセイ設定の概略図である。
【図２４】シグレック－９－発現ＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子に対するシグレック－９－ＰＥ結合のフローサイトメトリー分析の結果を示すヒストグラムである。
【発明を実施するための形態】
【００２０】
本発明の実施形態例について以下に説明する。
【００２１】
本開示は、例えば、シグレック（シアル酸結合免疫グロブリン型レクチン）などの自己関連パターン認識受容体の活性を調節するための方法及び組成物を提供する。提供される組成物は、例えば、宿主における免疫監視の侵入、伝播及び回避を可能にする、自己関連分子パターン認識受容体及び感染性関連シアル酸結合部分に結合するか、それらを刺激するか又はそれらに拮抗する修飾グリカン構造で修飾されたナノ粒子、微粒子、他のポリマー構造を含む。
【００２２】
そのような自己関連パターン認識受容体への結合及び／又はそれらの活性の刺激若しくはそれに対する拮抗は、自然、適応、マルチモーダル、炎症性又は補体媒介性免疫応答を消散し、それにより、（１）ウイルス、細菌、アレルゲン、移植拒絶反応若しくは自己免疫誘発性炎症などの急性炎症；（２）慢性閉塞性肺疾患若しくはリウマチ性疾患などの慢性炎症；（３）滲出性若しくは非滲出性黄斑変性症又はアルツハイマー病などの先天性及び適応型の慢性非消散性炎症の疾患の治療を提供することができる。
【００２３】
提供される組成物を使用して、癌細胞、ウイルス性、細菌性、蠕虫性、寄生虫性又は損傷関連分子パターン（ＤＡＭＰ）などの感染性因子が自然又は適応免疫系による免疫監視、検出及びクリアランスを回避することを可能にする自己関連分子パターン認識受容体を阻害するか又はそれに拮抗することもできる。
【００２４】
シグレック３、５、７、８、９、１０、１１又は１５を刺激すると、所与の細胞内の活性化（リン酸化）チロシンキナーゼが全て脱リン酸化され、その特定の細胞の活性化の細胞内シャットダウンが起こる。修飾オリゴ糖リガンド及び特定のシグレック受容体に対するこれらのリガンドの提示は、受容体結合部位を刺激するか、それに拮抗するか又はそれをブロックするその能力を決定する。
【００２５】
免疫グロブリンチロシンキナーゼ活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）を介して炎症を活性化するシグレック１４又は１６に対する拮抗は、炎症を不活性化する別のメカニズムである。シグレック１４又は１６が刺激されると、ＩＴＡＭが活性化され、ＩＴＡＭ内のチロシン

残基がＳＲＣファミリーのキナーゼによってリン酸化され、モチーフがＳＨ２ドメインを含むタンパク質のドッキング部位になることを可能にする立体構造変化が生じる。シグレック１４及び１６の刺激を用いて、感染症の治療の目的で又は腫瘍学の現場で炎症を活性化することができる。

【００２６】

シグレック３、５、７、８、９、１０、１１又は１５の結合部位に対する拮抗又はそのブロッキングは、免疫監視又は免疫活性化を回避するために自己関連分子パターン（ＳＡＭＰ）模倣表面シアル酸リガンドでシグレックを刺激する状態を治療する方法である。この方法を使用する状態としては、癌及び感染症が挙げられる。癌は、その表面にシアル酸構造を発現することにより、マクロファージ、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞及び単球の免疫活性化を回避することがわかっている。Ｂ群レンサ球菌も、免疫侵襲を回避するために、シグレック７に結合するシアル酸リガンドをその表面に発現する。

【００２７】

シグレック９は、線維細胞／線維症の両方で広範に研究されている。シグレック－９は、ヒト血液単球／マクロファージにおける主なシグレックの１つであり、自然免疫を調節する。肺胞及び末梢血好中球におけるシグレック９の発現は、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）患者で増加していた。これらの線維細胞は、マクロファージの炎症誘発特性と線維芽細胞の組織リモデリング特性を有する独特の細胞である。線維症とは別に、糖尿病性網膜症モデルを含む好中球は、シグレック－９の役割を示している。

【００２８】

グリコホリンは、赤血球の表面に存在するシアロ糖タンパク質であり、循環内でシアル酸がシグレック－９に結合することによってＮＥＴ放出／好中球活性化を阻害する。ラクトフェリンとポリＳｉａの相互作用により、ＮＥＴ放出の阻害が増加する。最も豊富なシアロ糖タンパク質赤血球であるグリコホリンＡは、先天性免疫細胞活性化肺炎症モデルを抑制することが知られているシアル酸認識受容体である好中球シグレック－９と結合した。本明細書に開示されるナノ粒子は、シグレック９媒介疾患の病因の両方に関与する重要な経路を抑制するのに有効であることが示されている。

【００２９】

シアル酸は、インフルエンザＡ、インフルエンザＢ、インフルエンザＣ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２などのいくつかのウイルスファミリーの侵入点としても使用される。これらのウイルス上の結合受容体は、ヘマグルチニンエステラーゼ（ウイルスＨＥ）、ノイラミニダーゼ（ウイルスＮ）又は宿主細胞の表面上のシアル酸リガンドに結合して、宿主細胞へのウイルス侵入を促進するスパイクタンパク質（ウイルスＳＰ）などのウイルスキャプシド部分又はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２及び熱帯熱マラリア原虫（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｆａｌｃｉｐａｒｕｍ）による感染性侵入に使用されるシアル酸結合レクチンであるＣＤ１４７であり得る。これらのシアル酸受容体をデコイリガンドと結合させることにより、ウイルスが宿主細胞に感染することを防ぐと共に、感染細胞からのウイルス粒子の流出を防止することができる。

【００３０】

急性、慢性又は異常な免疫系活性化から生じる疾患の治療のために、シアル酸結合自己関連パターン認識受容体を刺激するための改良された組成物及び方法が必要とされている。これらのＳＡＭＰ受容体が、癌及び感染症によって免疫監視及び攻撃を回避するように指令されることを阻止することも必要とされる。本発明は、特定のシグレック受容体を特異的且つ強力に刺激するか、遮断するか又はそれに拮抗するリガンドを提示することができるナノ粒子を提供する。

【００３１】

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下により詳細に記載される。化学要素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ　Ｔａｂｌｅ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ　ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th　Ｅｄ．、表紙裏に従って特定され、特定の官能基は、一般に、そこに記載されるように定

義される。加えて、有機化学の一般的な原理並びに特定の官能性部分及び反応性は、Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，１９９９；Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，５ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８９；及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７に記載されている。

【００３２】

本明細書に記載される化合物は、１つ以上の不斉中心を含むことができ、それ故、様々な立体異性形態、例えば、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載される化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマー若しくは幾何異性体の形態であり得るか、又はラセミ混合物及び１つ以上の立体異性体に富んだ混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）並びにキラル塩の形成及び結晶化を含む当業者に公知の方法によって混合物から単離することができるか；又は好ましい異性体は、不斉合成によって調製することができる。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９８１；Ｗｉｌｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２；及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ｐ．２６８，Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ，ＩＮ １９７２を参照されたい。本発明は、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体としての化合物又は様々な異性体の混合物としての化合物をさらに包含する。

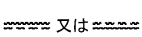
【００３３】

式において、

【化９】

は、単結合であり、それに直接結合する部分の立体化学は、特定されず、－－－は、非存在又は単結合であり、

【化１０】



は、単結合又は二重結合である。

【００３４】

値の範囲が列挙される場合、その範囲内の各値及び下位範囲を包含することが意図される。例えば、「Ｃ１～６アルキル」は、Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４、Ｃ５、Ｃ６、Ｃ１～６、Ｃ１～５、Ｃ１～４、Ｃ１～３、Ｃ１～２、Ｃ２～６、Ｃ２～５、Ｃ２～４、Ｃ２～３、Ｃ３～６、Ｃ３～５、Ｃ３～４、Ｃ４～６、Ｃ４～５及びＣ５～６アルキルを包含することが意図される。

【００３５】

用語「アルキル」は、特定の範囲の炭素原子を有する直鎖又は分岐状飽和炭化水素基のラジカルを指す（例えば、「Ｃ１～１６アルキル」は、１～１６個の炭素原子を有し得る

）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～９つの炭素原子を有する（「Ｃ１～９アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～８つの炭素原子を有する（「Ｃ１～８アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～７つの炭素原子を有する（「Ｃ１～７アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６つの炭素原子を有する（「Ｃ１～６アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～５つの炭素原子を有する（「Ｃ１～５アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～４つの炭素原子を有する（「Ｃ１～４アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～３つの炭素原子を有する（「Ｃ１～３アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～２つの炭素原子を有する（「Ｃ１～２アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１つの炭素原子を有する（「Ｃ１アルキル」）。いくつかの実施形態では、アルキル基は、２～６つの炭素原子を有する（「Ｃ２～６アルキル」）。Ｃ１～６アルキル基の例としては、メチル（Ｃ１）、エチル（Ｃ２）、プロピル（Ｃ３）（例えば、ｎ－プロピル、イソプロピル）、ブチル（Ｃ４）（例えば、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチル）、ペンチル（Ｃ５）（例えば、ｎ－ペンチル、３－ペンタニル、アミル、ネオペンチル、３－メチル－２－ブタニル、第３級アミル）及びヘキシル（Ｃ６）（例えば、ｎ－ヘキシル）が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、ｎ－ヘプチル（Ｃ７）、ｎ－オクチル（Ｃ８）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキル基の各例は、独立に非置換（「非置換アルキル」）又は１つ以上の置換基（例えば、Ｆなどのハロゲン）で置換されている（「置換アルキル」）。特定の実施形態では、アルキル基は、非置換Ｃ１～１０アルキル（非置換Ｃ１～６アルキル、例えば－ＣＨ３（Ｍｅ）、非置換えチル（Ｅｔ）、非置換プロピル（Ｐｒ、例えば、非置換ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、非置換イソプロピル（ｉ－Ｐｒ））、非置換ブチル（Ｂｕ、例えば、非置換ｎ－ブチル（ｎ－Ｂｕ）、非置換ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－Ｂｕ又はｔ－Ｂｕ）、非置換ｓｅｃ－ブチル（ｓｅｃ－Ｂｕ）、非置換イソブチル（ｉ－Ｂｕ））である。特定の実施形態では、アルキル基は、置換Ｃ１～１０アルキル（置換Ｃ１～６アルキル、例えば、－ＣＦ３、Ｂｎなど）である。

【００３６】

用語「アルキレニル」は、特定の範囲の炭素原子を有する（例えば、「Ｃ１～１６アルキル」は１～１６個の炭素原子を有し得る）直鎖、環式又は分岐状飽和炭化水素基の二価ラジカルを指す。アルキレニルの例は、メチレン（－ＣＨ２－）である。アルキレニルは、アルキルについて上述したように置換され得る。

【００３７】

用語「ハロアルキル」は、水素原子の１つ以上が、独立に、ハロゲン、例えば、フルオロ、ブロモ、クロロ又はヨードで置換されている置換されたアルキル基である。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～８つの炭素原子を有する（「Ｃ１～８ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～６つの炭素原子を有する（「Ｃ１～６ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～４つの炭素原子を有する（「Ｃ１～４ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～３つの炭素原子を有する（「Ｃ１～３ハロアルキル」）。いくつかの実施形態では、ハロアルキル部分は、１～２つの炭素原子を有する（「Ｃ１～２ハロアルキル」）。ハロアルキル基の例としては、－ＣＨＦ２、－ＣＨ２Ｆ、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＦ３、－ＣＦ２ＣＦ３、－ＣＦ２ＣＦ２ＣＦ３、－ＣＣｌ３、－ＣＦＣｌ２、－ＣＦ２Ｃｌなどが挙げられる。

【００３８】

用語「ヒドロキシアルキル」は、水素原子の１つ以上が、独立に、ヒドロキシルで置換されている置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキル部分は、１～８つの炭素原子を有する（「Ｃ１～８ヒドロキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキル部分は、１～６つの炭素原子を有する（「Ｃ１～６ヒドロキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキル部分は、１～４つの炭素原子を有する（「Ｃ１～４ヒドロキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、ヒドロキ

シアルキル部分は、１～３つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～3}$ヒドロキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキル部分は、１～２つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～2}$ヒドロキシアルキル」）。

【００３９】

用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付着された、本明細書に定義されるようなアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～８つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～8}$アルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～６つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～6}$アルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～４つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～4}$アルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～３つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～3}$アルコキシ」）。

【００４０】

いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～２つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～2}$アルコキシ」）。アルコキシの代表的な例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブトキシを含むが、これらに限定されない。

【００４１】

用語「ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付着された、本明細書に定義されるようなハロアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～８つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～8}$ハロアルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～６つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～４つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～３つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ」）。いくつかの実施形態では、アルコキシ部分は、１～２つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～2}$ハロアルコキシ」）。ハロアルコキシの代表的な例は、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ及び２，２，２－トリフルオロエトキシを含むが、これらに限定されない。

【００４２】

用語「アルコキシアルキル」は、水素原子の１つ以上が、独立に、本明細書に定義されるようなアルコキシ基で置換されている置換アルキル基である。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～８つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～8}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～６つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～6}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～４つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～4}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～３つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～3}$アルコキシアルキル」）。いくつかの実施形態では、アルコキシアルキル部分は、１～２つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{1～2}$アルコキシアルキル」）。

【００４３】

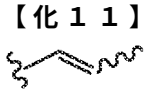
用語「ヘテロアルキル」は、親鎖内の（即ち親鎖の隣接する炭素原子間に挿入された）及び／又は親鎖の１つ以上の末端位置に配置された酸素、窒素又は硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３又は４つのヘテロ原子）をさらに含むアルキル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～２０個の炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～20}$アルキル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１８個の炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～18}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１６個の炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～16}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１４個の炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～14}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～１２個の炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～12}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル

基は、親鎖内に１～１０個の炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～８つの炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～8}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～６つの炭素原子及び１つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～6}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～４つの炭素原子及び１つ又は２つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～4}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～３つの炭素原子及び１つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～3}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、親鎖内に１～２つの炭素原子及び１つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1～2}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、１つの炭素原子及び１つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロＣ$_{1}$アルキル」）である。いくつかの実施形態では、本明細書で定義されるヘテロアルキル基は、親鎖内の１つ以上のヘテロ原子及び少なくとも１つの不飽和炭素を有する部分不飽和基、例えばカルボニル基である。例えば、ヘテロアルキル基は、１つ以上の炭素原子が不飽和カルボニル基であるように、その親鎖にアミド又はエステル官能基を含むことができる。特に明記しない限り、ヘテロアルキル基の各例は、独立に非置換（「非置換ヘテロアルキル」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキル」）。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ$_{1～20}$アルキルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ$_{1～10}$アルキルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロＣ$_{1～20}$アルキルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロＣ$_{1～10}$アルキルである。

【００４４】

用語「アルケニル」は、２～１０個の炭素原子及び１つ以上の炭素－炭素二重結合（例えば、１、２、３又は４つの二重結合）を有する直鎖又は分岐状炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～９つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～9}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～８つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～8}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～７つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～7}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～６つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～6}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～５つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～5}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～４つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～4}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２～３つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2～3}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、２つの炭素原子を有する（「Ｃ$_{2}$アルケニル」）。１つ以上の炭素－炭素二重結合は、内部（例えば２－ブテニルにおいて）又は末端（例えば１－ブテニルにおいて）であり得る。Ｃ$_{2～4}$アルケニル基の例としては、エテニル（Ｃ$_{2}$）、１－プロペニル（Ｃ$_{3}$）、２－プロペニル（Ｃ$_{3}$）、１－ブテニル（Ｃ$_{4}$）、２－ブテニル（Ｃ$_{4}$）、ブタジエニル（Ｃ$_{4}$）などが挙げられる。Ｃ$_{2～6}$アルケニル基の例としては、前述したＣ$_{2～4}$アルケニル基及びペンテニル（Ｃ$_{5}$）、ペンタジエニル（Ｃ$_{5}$）、ヘキセニル（Ｃ$_{6}$）などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル（Ｃ$_{7}$）、オクテニル（Ｃ$_{8}$）、オクタトリエニル（Ｃ$_{8}$）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルケニル基の各例は、独立に非置換（「非置換アルケニル」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換されたアルケニル」）。特定の実施形態では、アルケニル基は、非置換Ｃ$_{2～10}$アルケニルである。特定の実施形態では、アルケニル基は、置換Ｃ$_{2～10}$アルケニルである。アルケニル基では、立体化学が特定されていないＣ＝Ｃ二重結合（例えば、－ＣＨ＝ＣＨＣＨ$_{3}$又は

【化１１】



）は、（Ｅ）－又は（Ｚ）－二重結合であり得る。

【００４５】
用語「ヘテロアルケニル」は、親鎖内の（即ち親鎖の隣接する炭素原子間に挿入された）及び／又は親鎖の１つ以上の末端位置に配置された酸素、窒素又は硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３又は４つのヘテロ原子）をさらに含むアルケニル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する基（「ヘテロ$C_{2～10}$アルケニル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～９つの炭素原子少なくとも１つの二重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～9}$アルケニル」）。
【００４６】
いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～８つの炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～8}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～７つの炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～7}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～６つの炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～6}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～５つの炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つ又は２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～5}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～４つの炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つ又は２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～4}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～３つの炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つのヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～3}$アルケニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基は、親鎖内に２～６つの炭素原子、少なくとも１つの二重結合及び１つ又は２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロ$C_{2～6}$アルケニル」）。特に明記しない限り、ヘテロアルケニル基の各例は、独立に非置換（「非置換ヘテロアルケニル」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルケニル」）。特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、非置換ヘテロ$C_{2～10}$アルケニルである。特定の実施形態では、ヘテロアルケニル基は、置換ヘテロ$C_{2～10}$アルケニルである。
【００４７】
用語「アルキニル」は、２～１０個の炭素原子及び１つ以上の炭素－炭素三重結合（例えば、１、２、３又は４つの三重結合）を有する直鎖又は分岐状炭化水素基のラジカルを指す（「$C_{2～10}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～９つの炭素原子を有する（「$C_{2～9}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～８つの炭素原子を有する（「$C_{2～8}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～７つの炭素原子を有する（「$C_{2～7}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～６つの炭素原子を有する（「$C_{2～6}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～５つの炭素原子を有する（「$C_{2～5}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～４つの炭素原子を有する（「$C_{2～4}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２～３つの炭素原子を有する（「$C_{2～3}$アルキニル」）。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、２つの炭素原子を有する（「C_2アルキニル」）。１つ以上の炭素－炭素三重結合は、内部（例えば２－ブチニルにおいて）又は末端（例えば１－ブチニルにおいて）であり得る。$C_{2～4}$アルキニル基の例としては、非限定的に、エチニル（C_2）、１－プロピニル（C_3）、２－プロピニル（C_3）、１－ブチニル（C_4）、２－ブチニル（C_4）などが挙げられる。$C_{2～6}$アルケニル基の例としては、前述した$C_{2～4}$アルキニル基及びペンチニル（C_5）、ヘキシニル（C_6）などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル（C_7）、オクチニル（C_8）などが挙げられる。特に明記しない限り、アルキニル基の各例は、独立に非置換（「非置換アルキニル」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換アルキニル」）。特定の実施形態では、アルキニ

ル基は、非置換Ｃ２～１０アルキニルである。特定の実施形態では、アルキニル基は、置換Ｃ２～１０アルキニルである。

【００４８】

用語「ヘテロアルキニル」は、親鎖内の（即ち親鎖の隣接する炭素原子間に挿入された）及び／又は親鎖の１つ以上の末端位置に配置された酸素、窒素又は硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子（例えば、１、２、３又は４つのヘテロ原子）をさらに含むアルキニル基を指す。特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～１０個の炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する基（「ヘテロＣ２～１０アルキニル」）を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～９つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～９アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～８つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～８アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～７つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～７アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～６つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ以上のヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～５つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ又は２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～５アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、２～４つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ又は２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～４アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～３つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～３アルキニル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキニル基は、親鎖内に２～６つの炭素原子、少なくとも１つの三重結合及び１つ又は２つのヘテロ原子を有する（「ヘテロＣ２～６アルキニル」）。特に明記しない限り、ヘテロアルキニル基の各例は、独立に非置換（「非置換ヘテロアルキニル」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアルキニル」）。特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、非置換ヘテロＣ２～１０アルキニルである。特定の実施形態では、ヘテロアルキニル基は、置換ヘテロＣ２～１０アルキニルである。

【００４９】

用語「カルボシクリル」又は「炭素環式」は、非芳香族環系に３～１４個の環炭素原子（「Ｃ３～１４カルボシクリル」）及び０個のヘテロ原子を有する非芳香族環式炭化水素基のラジカルを指す。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ３～１０カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～８つの環炭素原子を有する（「Ｃ３～８カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～７つの環炭素原子を有する（「Ｃ３～７カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、３～６つの環炭素原子を有する（「Ｃ３～６カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、４～６つの環炭素原子を有する（「Ｃ４～６カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、５～６つの環炭素原子を有する（「Ｃ５～６カルボシクリル」）。いくつかの実施形態では、カルボシクリル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ５～１０カルボシクリル」）。例示的なＣ３～６カルボシクリル基としては、非限定的に、シクロプロピル（Ｃ３）、シクロプロペニル（Ｃ３）、シクロブチル（Ｃ４）、シクロブテニル（Ｃ４）、シクロペンチル（Ｃ５）、シクロペンテニル（Ｃ５）、シクロヘキシル（Ｃ６）、シクロヘキセニル（Ｃ６）、シクロヘキサジエニル（Ｃ６）などが挙げられる。

【００５０】

例示的なＣ３～８カルボシクリル基としては、非限定的に、前述したＣ３～６カルボシクリル基及びシクロヘプチル（Ｃ７）、シクロヘプテニル（Ｃ７）、シクロヘプタジエニル（Ｃ７）、シクロヘプタトリエニル（Ｃ７）、シクロオクチル（Ｃ８）、シクロオクテ

ニル（C_8）、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（C_7）、ビシクロ［２．２．２］オクタニル（C_8）などが挙げられる。例示的な$C_{3\sim10}$カルボシクリル基としては、非限定的に、前述した$C_{3\sim8}$カルボシクリル基及びシクロノニル（C_9）、シクロノネニル（C_9）、シクロデシル（C_{10}）、シクロデセニル（C_{10}）、オクタヒドロ－１Ｈ－インデニル（C_9）、デカヒドロナフタレニル（C_{10}）、スピロ［４．５］デカニル（C_{10}）などが挙げられる。前述の例が示すように、特定の実施形態では、カルボシクリル基は、単環式（「単環式カルボシクリル」）又は多環式（例えば、二環系（「二環式カルボシクリル」）又は三環系（「三環式カルボシクリル」）などの縮合、架橋又はスピロ環系を含む）のいずれかであり、飽和又は１つ以上の炭素－炭素二重若しくは三重結合を含み得る。「カルボシクリル」は、上記に定義したカルボシクリル環が１つ以上のアリール又はヘテロアリール基と縮合した環系も含み、結合点は、カルボシクリル環上にあり、そのような場合、炭素の番号は、炭素環式環系内の炭素の番号を指定するように継続する。特に明記しない限り、カルボシクリル基の各例は、独立に非置換（「非置換カルボシクリル」）又は１つ以上の置換基で置換された（「置換カルボシクリル」）である。特定の実施形態では、カルボシクリル基は、非置換$C_{3\sim14}$カルボシクリルである。特定の実施形態では、カルボシクリル基は、置換$C_{3\sim14}$カルボシクリルである。

【００５１】

いくつかの実施形態では、「カルボシクリル」は、３～１４個の環炭素原子を有する（「$C_{3\sim14}$シクロアルキル」）単環式、飽和カルボシクリル基である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{3\sim10}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～８つの環炭素原子を有する（「$C_{3\sim8}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～６つの環炭素原子を有する（「$C_{3\sim6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、を有する４～６つの環炭素原子（「$C_{4\sim6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～６つの環炭素原子を有する（「$C_{5\sim6}$シクロアルキル」）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、５～１０個の環炭素原子を有する（「$C_{5\sim10}$シクロアルキル」）。$C_{5\sim6}$シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（C_5）及びシクロヘキシル（C_6）が挙げられる。$C_{3\sim6}$シクロアルキル基の例としては、前述した$C_{5\sim6}$シクロアルキル基並びにシクロプロピル（C_3）及びシクロブチル（C_4）が挙げられる。$C_{3\sim8}$シクロアルキル基の例としては、前述した$C_{3\sim6}$シクロアルキル基並びにシクロヘプチル（C_7）及びシクロオクチル（C_8）が挙げられる。特に明記しない限り、シクロアルキル基の各例は、独立に非置換（「非置換シクロアルキル」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換されたシクロアルキル」）。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、非置換$C_{3\sim14}$シクロアルキルである。特定の実施形態では、シクロアルキル基は、置換$C_{3\sim14}$シクロアルキルである。

【００５２】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロシクリル」は、環に少なくとも１つのヘテロ原子を含む芳香族（ヘテロアリールとも称される）、不飽和又は飽和環式炭化水素を指す。

【００５３】

例えば、用語「ヘテロシクリル」又は「複素環式」は、環炭素原子及び１～４つの環ヘテロ原子を有する３～１４員非芳香族環系のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「３～１４員ヘテロシクリル」）。１つ以上の窒素原子を含むヘテロシクリル基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素又は窒素原子であり得る。ヘテロシクリル基は、単環式（「単環式ヘテロシクリル」）又は多環式（例えば、二環系などの縮合、架橋又はスピロ環系（「二環式ヘテロシクリル」）又は三環系（「三環式ヘテロシクリル」））のいずれかであり得、飽和であり得るか、又は１つ以上の炭素－炭素二重若しくは三重結合を含み得る。ヘテロシクリル多環式環系は、１つ又は両方の環に１つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロシクリル」は、上記に定義したヘテロシ

クリル環が１つ以上のカルボシクリル基と縮合した環系（結合点は、カルボシクリル若しくはヘテロシクリル環上のいずれかにある）又は上記に定義したヘテロシクリル環が１つ以上のアリール若しくはヘテロアリール基と縮合した環系（結合点は、ヘテロシクリル環上にある）も含み、そのような場合、環員の番号は、ヘテロシクリル環系内の環員の番号を指定するように継続する。特に明記しない限り、ヘテロシクリルの各例は、独立に非置換（「非置換ヘテロシクリル」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロシクリル」）。特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、非置換の３～１４員ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、ヘテロシクリル基は、置換された３～１４員ヘテロシクリルである。

【００５４】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４環のヘテロ原子を有する５～１０員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～１０員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４環のヘテロ原子を有する５～８員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～８員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子及び１～４環のヘテロ原子を有する５～６員非芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～６員ヘテロシクリル」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～３環のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～２環のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロシクリルは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１つの環ヘテロ原子を有する。

【００５５】

１つのヘテロ原子を含む例示的な３員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、アジリジニル、オキシラニル及びチイラニルが挙げられる。１つのヘテロ原子を含む例示的な４員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、アゼチジニル、オキセタニル及びチエタニルが挙げられる。１つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ジヒドロチオフェニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリル及びピロリル－２，５－ジオンが挙げられる。２つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、ジオキソラニル、オキサチオラニル及びジチオラニルが挙げられる。３つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、トリアゾリニル、オキサジアゾリニル及びチアジアゾリニルが挙げられる。１つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル及びチアニルが挙げられる。２つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、ピペラジニル、モルホリニル、ジチアニル及びジオキサニルが挙げられる。３つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、トリアジニルが挙げられる。１つのヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、アゼパニル、オキセパニル及びチエパニルが挙げられる。１つのヘテロ原子を含む例示的な８員ヘテロシクリル基としては、非限定的に、アゾカニル、オキセカニル及びチオカニルが挙げられる。例示的な二環式ヘテロシクリル基としては、非限定的に、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロクロメニル、オクタヒドロイソクロメニル、デカヒドロナフチリジニル、デカヒドロ－１，８－ナフチリジニル、オクタヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール、インドリニル、フタルイミジル、ナフタルイミジル、クロマニル、クロメニル、１Ｈ－ベンゾ［ｅ］［１，４］ジアゼピニル、１，４，５，７－テトラヒドロピラノ［３，４－ｂ］ピロリル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－フロ［３，２－ｂ］ピロリル、６，７－ジヒドロ－５Ｈフロ［３，２－ｂ］ピラニル、５，７－ジヒドロ－４

Ｈ－チエノ［２，３－ｃ］ピラニル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、２，３－ジヒドロフロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロフロ［３，２－ｃ］ピリジニル、４，５，６，７－テトラヒドロチエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジニルなどが挙げられる。

【００５６】

用語「アリール」は、芳香族環系に提供された６～１４環の炭素原子及び０個のヘテロ原子を有する単環式又は多環式（例えば、二環式又は三環式）４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環式アレイ内で共有される６、１０又は１４個のπ電子を有する）のラジカルを指す（「Ｃ$_{6～14}$アリール」）。いくつかの実施形態では、アリール基は、６つの環炭素原子を有する（「Ｃ$_{6}$アリール」；例えば、フェニル）。いくつかの実施形態では、アリール基は、１０個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{10}$アリール」；例えば、１－ナフチル及び２－ナフチル）などのナフチル。いくつかの実施形態では、アリール基は、１４個の環炭素原子を有する（「Ｃ$_{14}$アリール」；例えば、アントラシル）。「アリール」は、上記に定義したアリール環が１つ以上のカルボシクリル又はヘテロシクリル基と縮合した環系も含み、ラジカル又は結合点は、アリール環上にあり、そのような場合、炭素の番号は、アリール環系内の炭素の番号を指定するように継続する。特に明記しない限り、アリール基の各例は、独立に非置換（「非置換アリール」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換アリール」）。特定の実施形態では、アリール基は、非置換Ｃ$_{6～14}$アリールである。特定の実施形態では、アリール基は、置換Ｃ$_{6～14}$アリールである。

【００５７】

「アラルキル」は、「アルキル」のサブセットであり、アリール基で置換されたアルキル基を指し、結合点はアルキル部分上にある。

【００５８】

用語「ヘテロアリール」は、芳香族環系に提供された環炭素原子及び１～４環のヘテロ原子を有する５～１４員単環式又は多環式（例えば、二環式、三環式）４ｎ＋２芳香族環系（例えば、環式アレイ内で共有される６、１０又は１４個のπ電子を有する）のラジカルを指し、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～１４員ヘテロアリール」）。１つ以上の窒素原子を含むヘテロアリール基では、結合点は、原子価が許す限り、炭素又は窒素原子であり得る。ヘテロアリール多環式環系は、１つ又は両方の環に１つ以上のヘテロ原子を含み得る。「ヘテロアリール」は、上記に定義したヘテロアリール環が１つ以上のカルボシクリル又はヘテロシクリル基と縮合した環形を含み、結合点はヘテロアリール環上にあり、そのような場合、環員の番号は、ヘテロアリール環系内の環員の番号を指定するように継続する。「ヘテロアリール」は、上記に定義したヘテロアリール環が１つ以上のアリール基と縮合した環系も含み、結合点は、アリール又はヘテロアリール環上のいずれかにあり、そのような場合、環員の番号は、縮合多環式（アリール／ヘテロアリール）環系内の環員の番号を指定するように継続する。１つの環がヘテロ原子を含まない多環式ヘテロアリール基（例えば、インドリル、キノリニル、カルバゾリルなど）では、結合点は、いずれかの環上にあり得、即ちヘテロ原子を有する環（例えば、２－インドリル）又はヘテロ原子を含まない環（例えば、５－インドリル）のいずれかの上にあり得る。

【００５９】

いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供された環炭素原子及び１～４環のヘテロ原子を有する５～１０員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～１０員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供された環炭素原子及び１～４環のヘテロ原子を有する５～８員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５～８員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、芳香族環系に提供された環炭素原子及び１～４環のヘテロ原子を有する５～６員芳香族環系であり、各ヘテロ原子は、独立に窒素、酸素及び硫黄から選択される（「５

～６員ヘテロアリール」）。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～３環のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１～２環のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、５～６員ヘテロアリールは、窒素、酸素及び硫黄から選択される１環のヘテロ原子を有する。特に明記しない限り、ヘテロアリール基の各例は、独立に非置換（「非置換ヘテロアリール」）又は１つ以上の置換基で置換されている（「置換ヘテロアリール」）。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、非置換の５～１４員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、ヘテロアリール基は、置換された５～１４員ヘテロアリールである。

【００６０】

１つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、非限定的に、ピロリル、フラニル及びチオフェニルが挙げられる。２つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、非限定的に、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル及びイソチアゾリルが挙げられる。３つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、非限定的に、トリアゾニル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルが挙げられる。４つのヘテロ原子を含む例示的な５員ヘテロアリール基としては、非限定的に、テトラゾリルが挙げられる。１つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、非限定的に、ピリジニルが挙げられる。２つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、非限定的に、ピリダジニル、ピリミジニル及びピラジニルが挙げられる。３つ又は４つのヘテロ原子を含む例示的な６員ヘテロアリール基としては、非限定的に、それぞれトリアジニル及びテトラジニルが挙げられる。１つのヘテロ原子を含む例示的な７員ヘテロアリール基としては、非限定的に、アゼピニル、オキセピニル及びチエピニルが挙げられる。例示的な５，６－二環式ヘテロアリール基としては、非限定的に、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、インドリジニル及びプリニルが挙げられる。例示的な６，６－二環式ヘテロアリール基としては、非限定的に、ナフチリジニル、プテリニジル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キノキサリニル、フタラジニル及びキナゾリニルが挙げられる。例示的な三環式ヘテロアリール基としては、非限定的に、フェナントリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル及びフェナジニルが挙げられる。

【００６１】

「ヘテロアラルキル」は「アルキル」のサブセットであり、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指し、結合点はアルキル部分上にある。

【００６２】

基に接尾辞「－エン」を付けると、その基が二価部分であることを示し、例えば、アルキレンはアルキルの二価部分であり、アルケニレンはアルケニルの二価部分であり、アルキニレンはアルキニルの二価部分であり、ヘテロアルキレンはヘテロアルキルの二価部分であり、ヘテロアルケニレンはヘテロアルケニルの二価部分であり、ヘテロアルキニレンはヘテロアルキニルの二価部分であり、カルボシクリレンはカルボシクリルの二価部分であり、ヘテロシクリレンはヘテロシクリルの二価部分であり、アリーレンはアリールの二価部分であり、ヘテロアリーレンはヘテロアリールの二価部分である。

【００６３】

基は、明示的に別段の定めがない限り、任意選択により置換されている。用語「任意選択により置換された」は、置換されているか又は非置換であることを指す。特定の実施形態では、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール基は、任意選択により置換されている。「任意選択により置換された」は、置換又は非置換（例え

ば、「置換」又は「非置換」アルキル、「置換」又は「非置換」アルケニル、「置換」又は「非置換」アルキニル、「置換」又は「非置換」ヘテロアルキル、「置換」又は「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」又は「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」又は「非置換」カルボシクリル、「置換」又は「非置換」ヘテロシクリル、「置換」又は「非置換」アリール又は「置換」又は「非置換」ヘテロアリール基）であり得る基を指す。一般に、用語「置換された」は、基上に存在する少なくとも１つの水素が、許容できる置換基、例えば置換によって安定な化合物、例えば、転位、環化、脱離又は他の反応などによって自発的に変換を受けることがない化合物をもたらす置換基で置換されていることを意味する。特に明示のない限り、「置換された」基は、基の１つ以上の置換可能な位置に置換基を有し、任意の所与の構造における２つ以上の位置が置換されている場合、置換基は、それぞれ位置において同じであるか又は異なる。用語「置換された」は、有機化合物の全ての許容される置換基による置換を含み、安定な化合物の形成をもたらす本明細書に記載される置換基のいずれかを含むことが企図される。本発明は、安定な化合物に到達するためのそのような組み合わせのいずれか及び全てを企図する。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たし、安定な部分の形成をもたらす、水素置換基及び／又は本明細書に記載されるような任意の適切な置換基を有することができる。本発明は、本明細書に記載される例示的な置換基によって決して限定されるものではない。

【００６４】

例示的な炭素原子置換基は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－ＯＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｎ（Ｒ^{bb}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＲ^{cc}）Ｒ^{bb}、－ＳＨ、－ＳＲ^{aa}、－ＳＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＨＯ、－Ｃ（ＯＲ^{cc}）$_3$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｃ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＮＲ^{bb}ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{aa}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｓｉ（Ｒ^{aa}）$_3$、－ＯＳｉ（Ｒ^{aa}）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、－ＳＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ^{aa}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＮＲ^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｐ（Ｒ^{cc}）$_4$、－Ｐ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＯＰ（Ｒ^{cc}）$_4$、－ＯＰ（ＯＲ^{cc}）$_4$、－Ｂ（Ｒ^{aa}）$_2$、－Ｂ（ＯＲ^{cc}）$_2$、－ＢＲ^{aa}（ＯＲ^{cc}）、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリールを含むが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５つのＲ^{dd}基で独立に置換され；Ｘ$^-$は、対イオンであるか；又は炭素原子上の２つのジェミナル水素は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}、＝ＮＮＲ^{bb}Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}、＝ＮＲ^{bb}又は＝ＮＯＲ^{cc}基で置換され；Ｒ^{aa}の各例は、Ｃ$_{1～10}$アルキル、Ｃ$_{1～10}$ハロアルキル、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘ

テロC2～10アルケニル、ヘテロC2～10アルキニル、C3～10カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、C6～14アリール及び5～14員ヘテロアリールから独立に選択されるか、又は2つのRaa基は、結合して、3～14員ヘテロシクリル又は5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4又は5つのRdd基で独立に置換され；Rbbの各例は、水素、－OH、－ORaa、－N（Rcc）2、－CN、－C（＝O）Raa、－C（＝O）N（Rcc）2、－CO2Raa、－SO2Raa、－C（＝NRcc）ORaa、－C（＝NRcc）N（Rcc）2、－SO2N（Rcc）2、－SO2Rcc、－SO2ORcc、－SORaa、－C（＝S）N（Rcc）2、－C（＝O）SRcc、－C（＝S）SRcc、－P（＝O）（Raa）2、－P（＝O）（ORcc）2、－P（＝O）（N（Rcc）2）2、C1～10アルキル、C1～10ペルハロアルキル、C2～10アルケニル、C2～10アルキニル、ヘテロC1～10アルキル、ヘテロC2～10アルケニル、ヘテロC2～10アルキニル、C3～10カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、C6～14アリール及び5～14員ヘテロアリールから独立に選択されるか、又は2つのRbb基は、結合して、3～14員ヘテロシクリル又は5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4又は5つのRdd基で独立に置換され；X－は対イオンであり；Rccの各例は、独立に、水素、C1～10アルキル、C1～10ペルハロアルキル、C2～10アルケニル、C2～10アルキニル、ヘテロC1～10アルキル、ヘテロC2～10アルケニル、ヘテロC2～10アルキニル、C3～10カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、C6～14アリール及び5～14員ヘテロアリールから選択されるか、又は2つのRcc基は、結合して、3～14員ヘテロシクリル又は5～14員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4又は5つのRdd基で独立に置換され；Rddの各例は、独立に、ハロゲン、－CN、－NO2、－N3、－SO2H、－SO3H、－OH、－ORee、－ON（Rff）2、－N（Rff）2、－N（Rff）3+X－、－N（ORee）Rff、－SH、－SRee、－SSRee、－C（＝O）Ree、－CO2H、－CO2Ree、－OC（＝O）Ree、－OCO2Ree、－C（＝O）N（Rff）2、－OC（＝O）N（Rff）2、－NRffC（＝O）Ree、－NRffCO2Ree、－NRffC（＝O）N（Rff）2、－C（＝NRff）ORee、－OC（＝NRff）Ree、－OC（＝NRff）ORee、－C（＝NRff）N（Rff）2、－OC（＝NRff）N（Rff）2、－NRffC（＝NRff）N（Rff）2、－NRffSO2Ree、－SO2N（Rff）2、－SO2Ree、－SO2ORee、－OSO2Ree、－S（＝O）Ree、－Si（Ree）3、－OSi（Ree）3、－C（＝S）N（Rff）2、－C（＝O）SRee、－C（＝S）SRee、－SC（＝S）SRee、－P（＝O）（ORee）2、－P（＝O）（Ree）2、－OP（＝O）（Ree）2、－OP（＝O）（ORee）2、C1～6アルキル、C1～6ペルハロアルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、ヘテロC1～6アルキル、ヘテロC2～6アルケニル、ヘテロC2～6アルキニル、C3～10カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、C6～10アリール、5～10員ヘテロアリールから選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、0、1、2、3、4又は5つのRgg基で独立に置換されるか、又は2つのジェミナルRdd置換基は結合して＝O又は＝Sを形成することができ；X－は対イオンであり；Reeの各例は、C1～6アルキル、C1～6ペルハロアルキル、C2～6アルケニル、C2～6
アルキニル、ヘテロC1～6アルキル、ヘテロC2～6アルケニル、ヘテロC2～6アルキニル、C3～10カルボシクリル、C6～10アリール、3～10員ヘテロシクリル及び3

～１０員ヘテロアリールから独立に選択され、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５つのＲ^{gg}基で独立に置換され；Ｒ^{ff}の各例は、独立に、水素、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール及び５～１０員ヘテロアリールから選択されるか、又は２つのＲ^{ff}基は結合して３～１０員ヘテロシクリル又は５～１０員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５つのＲ^{gg}基で独立に置換され；Ｒ^{gg}の各例は、独立に、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｈ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－ＯＨ、－ＯＣ$_{1～6}$アルキル、－ＯＮ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_3$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_2$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$^+$Ｘ$^-$、－ＮＨ$_3$$^+$Ｘ$^-$、－Ｎ（ＯＣ$_{1～6}$アルキル）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｎ（ＯＨ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＮＨ（ＯＨ）、－ＳＨ、－ＳＣ$_{1～6}$アルキル、－ＳＳ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＯＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＯＣＯ$_2$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）Ｃ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＮＨＣＯ$_2$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｏ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｃ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＮＨ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＯＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－ＮＨＣ（＝ＮＨ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＳＯ$_2$Ｏ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＯＳＯ$_2$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－ＳＯ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｓｉ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_3$、－ＯＳｉ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_3$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1～6}$アルキル、－ＳＣ（＝Ｓ）ＳＣ$_{1～6}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｃ$_{1～6}$アルキル）$_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＣ$_{1～6}$アルキル）$_2$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ペルハロアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～6}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、３～１０員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリールであるか；又は２つのジェミナルＲ^{gg}置換基は、結合して＝Ｏ又は＝Ｓを形成することができ；Ｘ$^-$は、対イオンである。

【００６５】

用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、－Ｆ）、塩素（クロロ、－Ｃｌ）、臭素（ブロモ、－Ｂｒ）又はヨウ素（ヨード、－Ｉ）を指す。

【００６６】

用語「ヒドロキシル」又は「ヒドロキシ」は、－ＯＨ基を指す。延長による用語「置換ヒドロキシル」又は「置換ヒドロキシル」は、親分子に直接結合した酸素原子が水素以外の基で置換されたヒドロキシル基を指し、ＯＲ^{aa}、－ＯＮ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＳＲ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｒ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）ＯＲ^{aa}、－ＯＣ（＝ＮＲ^{bb}）Ｎ（Ｒ^{bb}）$_2$、－ＯＳ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＯＳｉ（Ｒ^{aa}）$_3$、－ＯＰ（

$R^{cc})_2$、－ＯＰ（$R^{cc})_3^+X^-$、－ＯＰ（$OR^{cc})_2$、－ＯＰ（$OR^{cc})_3^+X^-$、－ＯＰ（＝Ｏ）（$R^{aa})_2$、－ＯＰ（＝Ｏ）（$OR^{cc})_2$及び－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｎ（$R^{bb})_2)_2$（式中、X^-、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書に記載される通りである）から選択される基を含む。

【００６７】

用語「アミノ」は、－NH_2基を指す。延長による用語「置換アミノ」は、一置換アミノ、二置換アミノ又は三置換アミノを指す。特定の実施形態では、「置換アミノ」は、一置換アミノ又は二置換アミノ基である。

【００６８】

用語「一置換アミノ」は、親分子に直接結合した窒素原子が１つの水素及び水素以外の１つの基で置換されたアミノ基を指し、－ＮＨ（R^{bb}）、－ＮＨＣ（＝Ｏ）R^{aa}、－$NHCO_2R^{aa}$、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb})_2$、－ＮＨＣ（＝NR^{bb}）Ｎ（$R^{bb})_2$、－$NHSO_2R^{aa}$、－ＮＨＰ（＝Ｏ）（$OR^{cc})_2$及び－ＮＨＰ（＝Ｏ）（Ｎ（$R^{bb})_2)_2$（式中、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書に記載される通りであり、－ＮＨ（R^{bb}）のR^{bb}は水素ではない）から選択される基を含む。

【００６９】

用語「二置換アミノ」は、親分子に直接結合した窒素原子が水素以外の２つの基で置換されたアミノ基を指し、－Ｎ（$R^{bb})_2$、－NR^{bb}Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、－NR^{bb}Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{bb})_2$、－NR^{bb}Ｃ（＝NR^{bb}）Ｎ（$R^{bb})_2$、－$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－NR^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（$OR^{cc})_2$及び－NR^{bb}Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（$R^{bb})_2)_2$（式中、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書に記載される通りであるが、但し親分子に直接結合した窒素原子は、水素で置換されていないものとする）から選択される基を含む。

【００７０】

用語「三置換アミノ」は、親分子に直接結合した窒素原子が３つの基で置換されたアミノ基を指し、－Ｎ（$R^{bb})_2$及び－Ｎ（$R^{bb})_3^+X^-$、（式中、R^{bb}及びX^-は、本明細書に定義される通りである）から選択される基を含む。

【００７１】

用語「スルホニル」は、－SO_2Ｎ（$R^{bb})_2$、－SO_2R^{aa}及びSO_2OR^{aa}（式中、R^{aa}及びR^{bb}は、本明細書に記載される通りである）から選択される基を指す。

【００７２】

用語「スルフィニル」は、－Ｓ（＝Ｏ）R^{aa}基（式中、R^{aa}は、本明細書に定義される通りである）を指す。

【００７３】

用語「アシル」は、一般式－Ｃ（＝Ｏ）R^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）R^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{X1}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（$R^{X1})_2$、－Ｃ（＝Ｓ）R^{X1}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（$R^{X1})_2$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｏ（R^{X1}）、－Ｃ（＝Ｓ）Ｓ（R^{X1}）、－Ｃ（＝NR^{X1}）R^{X1}、－Ｃ（＝NR^{X1}）OR^{X1}、－Ｃ（＝NR^{X1}）SR^{X1}及び－Ｃ（＝NR^{X1}）Ｎ（$R^{X1})_2$を有する基を指し、R^{X1}は、水素；ハロゲン；置換若しくは非置換ヒドロキシル；置換若しくは非置換チオール；置換若しくは非置換アミノ；置換若しくは非置換アシル、環式若しくは非環式、置換若しくは非置換、分岐状若しくは非分岐状脂肪族；環式若しくは非環式、置換若しくは非置換、分岐状若しくは非分岐状ヘテロ脂肪族；環式若しくは非環式、置換若しくは非置換、分岐状若しくは非分岐状アルキル；環式若しくは非環式、置換若しくは非置換、分岐状若しくは非分岐状アルケニル；置換若しくは非置換アルキニル；置換若しくは非置換アリール、置換若しくは非置換ヘテロアリール、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、モノ－若しくはジ－脂肪族アミノ、モノ－若しくはジ－ヘテロ脂肪族

アミノ、モノ－若しくはジアルキルアミノ、モノ－若しくはジ－ヘテロアルキルアミノ、モノ－若しくはジ－アリールアミノ又はモノ－若しくはジヘテロアリールアミノであるか；又は２つのR^{X1}基は、一緒になって５～６員複素環式環を形成する。

【００７４】

例示的なアシル基としては、アルデヒド（－ＣＨＯ）、カルボン酸（－CO_2H）、ケトン、ハロゲン化アシル、エステル、アミド、イミン、カーボネート、カルバメート及び尿素が挙げられる。アシル置換基は、安定な部分の形成をもたらす本明細書に記載される置換基のいずれか（例えば、脂肪族、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロ脂肪族、複素環式、アリール、ヘテロアリール、アシル、オキソ、イミノ、チオオキソ、シアノ、イソシアノ、アミノ、アジド、ニトロ、ヒドロキシル、チオール、ハロ、脂肪族アミノ、ヘテロ脂肪族アミノ、アルキルアミノ、ヘテロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、アルキルアリール、アリールアルキル、脂肪族オキシ、ヘテロ脂肪族オキシ、アルキルオキシ、ヘテロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、脂肪族チオキシ、ヘテロ脂肪族チオキシ、アルキルチオキシ、ヘテロアルキルチオキシ、アリールチオキシ、ヘテロアリールチオキシ、アシルオキシなど、これらのそれぞれは、さらに置換されても又はされなくてもよい）を含むが、これらに限定されない。

【００７５】

用語「カルボニル」は、親分子に直接結合した炭素がsp^2混成であり、酸素、窒素又は硫黄原子で置換された基、例えば、ケトン（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}）、カルボン酸（例えば、－CO_2H）、アルデヒド（ＣＨＯ）、エステル（例えば、－CO_2R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）SR^{aa}）、アミド（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{bb}）$_2$、Ｃ（＝Ｏ）$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^{bb}）$_2$及びイミン（例えば、－Ｃ（＝NR^{bb}）R^{aa}、－Ｃ（＝NR^{bb}）OR^{aa}）、Ｃ（＝NR^{bb}）Ｎ（R^{bb}）$_2$（式中、R^{aa}及びR^{bb}は、本明細書に記載される通りである）から選択される基を指す。

【００７６】

用語「オキソ」は、＝Ｏ基を指し、用語「チオオキソ」は、＝Ｓ基を指す。

【００７７】

用語「シアノ」は、－ＣＮ基を指す。

【００７８】

用語「アジド」は、－N_3基を指す。

【００７９】

窒素原子は、原子価が許す限り、置換又は非置換であり得、第１級、第２級、第３級及び第４級窒素原子を含む。例示的な窒素原子置換基は、水素、－ＯＨ、－OR^{aa}、－Ｎ（R^{cc}）$_2$、－ＣＮ、－Ｃ（＝Ｏ）R^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－CO_2R^{aa}、－SO_2R^{aa}、－Ｃ（＝NR^{bb}）R^{aa}、－Ｃ（＝NR^{cc}）OR^{aa}、－Ｃ（＝NR^{cc}）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－SO_2N（R^{cc}）$_2$、－SO_2R^{cc}、－SO_2OR^{cc}、－SOR^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（R^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）SR^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）SR^{cc}、－Ｐ（＝Ｏ）（OR^{cc}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（R^{aa}）$_2$、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｎ（R^{cc}）$_2$）$_2$、$C_{1～10}$アルキル、$C_{1～10}$ペルハロアルキル、$C_{2～10}$アルケニル、$C_{2～10}$アルキニル、ヘテロ$C_{1～10}$アルキル、ヘテロ$C_{2～10}$アルケニル、ヘテロ$C_{2～10}$アルキニル、$C_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、$C_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリールを含むが、これらに限定されないか、又はＮ原子に結合した２つのR^{cc}基は、結合して３～１４員ヘテロシクリル又は５～１４員ヘテロアリール環を形成し、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５つのR^{dd}基で独立に置換され、R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}及びR^{dd}は、本明細書に記載される通りである。

【００８０】

特定の実施形態では、窒素原子上に存在する置換基は、窒素保護基（本明細書で「アミ

ノ保護基」とも称される）である。窒素保護基は、－ＯＨ、－ＯＲ^{aa}、－Ｎ（Ｒ^{cc}ｈ、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{aa}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｒ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）ＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝ＮＲ^{cc}）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{cc}、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{cc}、－ＳＯＲ^{aa}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｎ（Ｒ^{cc}）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＳＲ^{cc}、－Ｃ（＝Ｓ）ＳＲ^{cc}、Ｃ$_{1～10}$アルキル（例えば、アラルキル、ヘテロアラルキル）、Ｃ$_{2～10}$アルケニル、Ｃ$_{2～10}$アルキニル、ヘテロＣ$_{1～10}$アルキル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルケニル、ヘテロＣ$_{2～10}$アルキニル、Ｃ$_{3～10}$カルボシクリル、３～１４員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～14}$アリール及び５～１４員ヘテロアリール基を含むが、これらに限定されず、各アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アラルキル、アリール及びヘテロアリールは、０、１、２、３、４又は５つのＲ^{dd}基で独立に置換され、Ｒ^{aa}、Ｒ^{bb}、Ｒ^{cc}及びＲ^{dd}は、本明細書に記載される通りである。窒素保護基は、当技術分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９（参照により本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されているものを含む。

【００８１】

例えばアミド基などの窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{aa}）は、ホルムアミド、アセトアミド、クロロアセトアミド、トリクロロアセトアミド、トリフルオロアセトアミド、フェニルアセトアミド、３－フェニルプロパンアミド、ピコリンアミド、３－ピリジルカルボキサミド、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、ベンズアミド、ｐ－フェニルベンズアミヂオ、ｏニトロフェニルアセトアミド、ｏ－ニトロフェノキシアセトアミド、アセトアセトアミド、（Ｎ’－ジチオベンジルオキシアシルアミノアセトアミド、３－（ｐ－ヒドロキシフェニル）プロパンアミド、３－（ｏ－ニトロフェニル）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－ニトロフェノキシ）プロパンアミド、２－メチル－２－（ｏ－フェニルアゾフェノキシ）プロパンアミド、４－クロロブタンアミド、３－メチル－３－ニトロブタンアミド、ｏニトロシンアミド、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、ｏ－ニトロベンズアミヂオ及びｏ（ベンゾイルオキシメチル）ベンズアミドを含むが、これらに限定されない。

【００８２】

カルバメート基などの窒素保護基（例えば、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{aa}）は、メチルカルバメート、エチルカルバメート、９－フルオレニルメチルカルバメート（Ｆｍｏｃ）、９－（２－スルファ）フルオレニルメチルカルバメート、９－（２，７－ジブロモ）フルオレニルメチルカルバメート、２，７－ジ－ｔ－ブチル－［９－（１０，１０－ジオキソ－１０，１０，１０，１０－テトラヒドロチオキサンチル）］メチルカルバメート（ＤＢＤ－Ｔｍｏｃ）、４－メトキシフェナシルカルバメート（Ｐｈｅｎｏｃ）、２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカルバメート（Ｔｅｏｃ）、２－フェニルエチルカルバメート（ｈＺ）、１－（１－アダマンチル）－１－メチルエチルカルバメート（Ａｄｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－ハロエチルカルバメート、１，１－ジメチル－２，２－ジブロモエチルカルバメート（ＤＢ－ｔ－ＢＯＣ）、１，１－ジメチル－２，２，２－トリクロロエチルカルバメート（ＴＣＢＯＣ）、１－メチル－１－（４－ビフェニリル）エチルカルバメート（Ｂｐｏｃ）、１－（３，５－ジ－ｔ－ブチルフェニル）－１－メチルエチルカルバメート（ｔ－Ｂｕｍｅｏｃ）、２－（２’－及び４’－ピリジル）エチルカルバメート（Ｐｙｏｃ）、２－（Ｎ，Ｎジシクロヘキシルカルボキサミド）エチルカルバメート、ｔ－ブチルカルバメート（ＢＯＣ又はＢｏｃ）、１－アダマンチルカルバメート（Ａｄｏｃ）、ビニルカルバメート（Ｖｏｃ）、アリルカルバメート（Ａｌｌｏｃ）、１－イソプロピルアリルカルバメート（Ｉｐａｏｃ）、シンナミルカルバメート（Ｃｏｃ）、４－ニトロシンナミルカルバメート（Ｎｏｃ）、８－キノリルカルバメート、Ｎヒドロキシピペリジニルカルバメート、アルキルジチオカルバメート、ベンジルカルバメート（Ｃｂｚ）、ｐ－メトキシベンジルカルバメート（Ｍｏｚ

）、ｐ－ニトロベンジルカルバメート、ｐ－ブロモベンジルカルバメート、ｐ－クロロベンジルカルバメート、２，４－ジクロロベンジルカルバメート、４－メチルスルフィニルベンジルカルバメート（Ｍｓｚ）、９－アントリルメチルカルバメート、ジフェニルメチルカルバメート、２－メチルチオエチルカルバメート、２－メチルスルホニルエチルカルバメート、２－（ｐ－トルエンスルホニル）エチルカルバメート、［２－（１，３－ジチアニル）］メチルカルバメート（Ｄｍｏｃ）、４－メチルチオフェニルカルバメート（Ｍｔｐｃ）、２，４－ジメチルチオフェニルカルバメート（Ｂｍｐｃ）、２－ホスホニオエチルカルバメート（Ｐｅｏｃ）、２－トリフェニルホスホニオイソプロピルカルバメート（Ｐｐｏｃ）、１，１－ジメチル－２－シアノエチルカルバメート、ｍ－クロロ－ｐ－アシルオキシベンジルカルバメート、ｐ（ジヒドロキシボリル）ベンジルカルバメート、５－ベンゾイソオキサゾリルメチルカルバメート、２－（トリフルオロメチル）－６－クロモニルメチルカルバメート（Ｔｃｒｏｃ）、ｍ－ニトロフェニルカルバメート、３，５－ジメトキシベンジルカルバメート、ｏ－ニトロベンジルカルバメート、３，４－ジメトキシ－６－ニトロベンジルカルバメート、フェニル（ｏ－ニトロフェニル）メチルカルバメート、ｔ－アミルカルバメート、Ｓ－ベンジルチオカルバメート、ｐ－シアノベンジルカルバメート、シクロブチルカルバメート、シクロヘキシルカルバメート、シクロペンチルカルバメート、シクロプロピルメチルカルバメート、ｐデシルオキシベンジルカルバメート、２，２－ジメトキシアシルビニルカルバメート、ｏ－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）ベンジルカルバメート、１，１－ジメチル－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルカルボキサミド）プロピルカルバメート、１，１－ジメチルプロピニルカルバメート、ジ（２－ピリジル）メチルカルバメート、２－フラニルメチルカルバメート、２－ヨードエチルカルバメート、イソボルニルカルバメート、イソブチルカルバメート、イソニコチニルカルバメート、ｐ－（ｐ’－メトキシフェニルアゾ）ベンジルカルバメート、１－メチルシクロブチルカルバメート、１－メチルシクロヘキシルカルバメート、１－メチル－１－シクロプロピルメチルカルバメート、１－メチル－１－（３，５－ジメトキシフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－（ｐ－フェニルアゾフェニル）エチルカルバメート、１－メチル－１－フェニルエチルカルバメート、１－メチル－１－（４－ピリジル）エチルカルバメート、フェニルカルバメート、ｐ（フェニルアゾ）ベンジルカルバメート、２，４，６－トリ－ｔ－ブチルフェニルカルバメート、４－（トリメチルアンモニウム）ベンジルカルバメート及び２，４，６－トリメチルベンジルカルバメートを含むが、これらに限定されない。

【００８３】

スルホンアミド基（例えば、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ^{aa}）などの窒素保護基は、ｐ－トルエンスルホンアミド（Ｔｓ）、ベンゼンスルホンアミド、２，３，６－トリメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｒ）、２，４，６－トリメトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｂ）、２，６－ジメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｐｍｅ）、２，３，５，６－テトラメチル－４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｅ）、４－メトキシベンゼンスルホンアミド（Ｍｂｓ）、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホンアミド（Ｍｔｓ）、２，６－ジメトキシ－４－メチルベンゼンスルホンアミド（ｉＭｄｓ）、２，２，５，７，８－ペンタメチルクロマン－６－スルホンアミド（Ｐｍｃ）、メタンスルホンアミド（Ｍｓ）、－トリメチルシリルエタンスルホンアミド（ＳＥＳ）、９－アントラセンスルホンアミド、４－（４’，８’－ジメトキシナフチルメチル）ベンゼンスルホンアミド（ＤＮＭＢＳ）、ベンジルスルホンアミド、トリフルオロメチルスルホンアミド及びフェナシルスルホンアミドを含むが、これらに限定されない。

【００８４】

他の窒素保護基は、フェノチアジニル－（１０）アシル誘導体、Ｎ’－ｐ－トルエンスルホニルアミノアシル誘導体、Ｎ’－フェニルアミノチオアシル誘導体、Ｎ－ベンゾイルフェニルアラニル誘導体、Ｎ－アセチルメチオニン誘導体、４，５－ジフェニル－３－オキサゾリン－２－オン、Ｎ－フタルイミド、Ｎ－ジチアスクシンイミド（Ｄｔｓ）、Ｎ－２，３－ジフェニルマレイミド、Ｎ－２，５－ジメチルピロール、Ｎ－１，１，４，４－

テトラメチルジシリルアザシクロペンタン付加物（ＳＴＡ塩基）、５－置換１，３－ジメチル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、５－置換１，３－ジベンジル－１，３，５－トリアザシクロヘキサン－２－オン、１－置換３，５－ジニトロ－４－ピリドン、Ｎ－メチルアミン、Ｎ－アリルアミン、Ｎ－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチルアミン（ＳＥＭ）、Ｎ－３－アセトキシプロピルアミン、Ｎ－（１－イソプロピル－４－ニトロ－２－オキソ－３－ピロリン－３－イル）アミン、第４級アンモニウム塩、Ｎ－ベンジルアミン、Ｎ－ジ（４－メトキシフェニル）メチルアミン、Ｎ－５－ジベンゾスベリルアミン、Ｎ－トリフェニルメチルアミン（Ｔｒ）、Ｎ－［（４－メトキシフェニル）ジフェニルメチル］アミン（ＭＭＴｒ）、Ｎ－９－フェニルフルオレニルアミン（ＰｈＦ）、Ｎ－２，７－ジクロロ－９－フルオレニルメチレンアミン、Ｎ－フェロセニルメチルアミノ（Ｆｅｒｎ）、Ｎ－２－ピコリルアミノＮ’－オキシド、Ｎ－１，１－ジメチルチオメチレンアミン、Ｎ－ベンジリデンアミン、Ｎ－ｐ－メトキシベンジリデンアミン、Ｎ－ジフェニルメチレンアミン、Ｎ－［（２－ピリジル）メシチル］メチレンアミン、Ｎ－（Ｎ’，Ｎ’－ジメチルアミノメチレン）アミン、Ｎ，Ｎ’－イソプロピリデンジアミン、Ｎ－ｐニトロベンジリデンアミン、Ｎ－サリチリデンアミン、Ｎ－５－クロロサリチリデンアミン、Ｎ－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）フェニルメチレンアミン、Ｎ－シクロヘキシリデンアミン、Ｎ－（５，５－ジメチル－３－オキソ－１－シクロヘキセニル）アミン、Ｎ－ボラン誘導体、Ｎ－ジフェニルボリン酸誘導体、Ｎ［フェニル（ペンタアシルクロミウム－又はタングステン）アシル］アミン、Ｎ－銅キレート、Ｎ－亜鉛キレート、Ｎニトロアミン、Ｎ－ニトロソアミン、アミンＮ－オキシド、ジフェニルホスフィンアミド（Ｄｐｐ）、ジメチルチオホスフィンアミド（Ｍｐｔ）、ジフェニルチオホスフィンアミド（Ｐｐｔ）、ジアルキルホスホルアミデート、ジベンジルホスホルアミデート、ジフェニルホスホルアミデート、ベンゼンスルフェンアミド、ｏニトロベンゼンスルフェンアミド（Ｎｐｓ）、２，４－ジニトロベンゼンスルフェンアミド、ペンタクロロベンゼンスルフェンアミド、２－ニトロ－４－メトキシベンゼンスルフェンアミド、トリフェニルメチルスルフェンアミド及び３－ニトロピリジンスルフェンアミド（Ｎｐｙｓ）を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態では、窒素保護基は、ベンジル（Ｂｎ）、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（ＢＯＣ）、カルボベンジルオキシ（Ｃｂｚ）、９－フルレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）、トリフルオロアセチル、トリフェニルメチル、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、３，４－ジメトキシベンジル（ＤＭＰＭ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、２，２，２－トリクロロエチルオキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、トシル（Ｔｓ）、ブロシル（Ｂｓ）、ノシル（Ｎｓ）、メシル（Ｍｓ）、トリフリル（Ｔｆ）又はダンシル（Ｄｓ）である。

【００８５】

特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（本明細書で「ヒドロキシル保護基」とも称される）である。酸素保護基は、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$を含むが、これらに限定されず、X^-、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書に記載される通りである。酸素保護基は、当技術分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９（参照により本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されているものを含む。

【００８６】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ

）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａオクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、ａ－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４”－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４”－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＥＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロ酢酸、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐフェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、メチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、エチルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、ｔ－ブチルカーボネート（ＢＯＣ又はＢｏｃ）、ｐ－ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、ｐ－メトキシベンジルカーボネート、３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、ｏ－ニトロベンジルカーボネート、ｐ－ニトロベンジルカーボネート、Ｓ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフトチルカーボネート、メチル

ジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ（メトキシアシル）ベンゾエート、ａ－ナフトエート、ナイトレート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート及びトシレート（Ｔｓ）を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態では、酸素保護基はシリルである。特定の実施形態では、酸素保護基は、ｔブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロイルシリル（ＴＩＰＳ）、トリフェニルシリル（ＴＰＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリイソプロピルシロキシメチル（ＴＯＭ）、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、アリルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカーボネート、メトキシメチル（ＭＯＭ）、１－エトキシエチル（ＥＥ）、２－メトキシ－２－プロピル（ＭＯＰ）、２，２，２－トリクロロエトキシエチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２－トリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、テトラヒドロフラニル（ＴＨＦ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、メトキシトリチル（ＭＭＴ）、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、アリル、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、ｔ－ブチル、ベンジル（Ｂｎ）、アリル又はピバロイル（Ｐｉｖ）である。

【００８７】

特定の実施形態では、酸素原子上に存在する置換基は、酸素保護基（本明細書で「ヒドロキシル保護基」とも称される）である。酸素保護基は、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$を含むが、これらに限定されず、X^-、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書に記載される通りである。酸素保護基は、当技術分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９（参照により本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されているものを含む。

【００８８】

例示的な酸素保護基は、メチル、メトキシルメチル（ＭＯＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、ｔ－ブチルチオメチル、（フェニルジメチルシリル）メトキシメチル（ＳＭＯＭ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ｐ－メトキシベンジルオキシメチル（ＰＭＢＭ）、（４－メトキシフェノキシ）メチル（ｐ－ＡＯＭ）、グアイアコールメチル（ＧＵＭ）、ｔ－ブトキシメチル、４－ペンテニルオキシメチル（ＰＯＭ）、シロキシメチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２，２，２－トリクロロエトキシメチル、ビス（２－クロロエトキシ）メチル、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル（ＳＥＭＯＲ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、３－ブロモテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、１－メトキシシクロヘキシル、４－メトキシテトラヒドロピラニル（ＭＴＨＰ）、４－メトキシテトラヒドロチオピラニル、４－メトキシテトラヒドロチオピラニルＳ，Ｓ－ジオキシド、１－［（２－クロロ－４－メチル）フェニル］－４－メトキシピペリ

ジン－４－イル（ＣＴＭＰ）、１，４－ジオキサン－２－イル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、２，３，３ａ，４，５，６，７，７ａオクタヒドロ－７，８，８－トリメチル－４，７－メタノベンゾフラン－２－イル、１－エトキシエチル、１－（２－クロロエトキシ）エチル、１－メチル－１－メトキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシエチル、１－メチル－１－ベンジルオキシ－２－フルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、２－トリメチルシリルエチル、２－（フェニルセレニル）エチル、ｔ－ブチル、アリル、ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、２，４－ジニトロフェニル、ベンジル（Ｂｎ）、ｐ－メトキシベンジル、３，４－ジメトキシベンジル、ｏ－ニトロベンジル、ｐ－ニトロベンジル、ｐ－ハロベンジル、２，６－ジクロロベンジル、ｐ－シアノベンジル、ｐ－フェニルベンジル、２－ピコリル、４－ピコリル、３－メチル－２－ピコリルＮ－オキシド、ジフェニルメチル、ｐ，ｐ’－ジニトロベンズヒドリル、５－ジベンゾスベリル、トリフェニルメチル、ａ－ナフチルジフェニルメチル、ｐ－メトキシフェニルジフェニルメチル、ジ（ｐ－メトキシフェニル）フェニルメチル、トリ（ｐ－メトキシフェニル）メチル、４－（４’－ブロモフェナシルオキシフェニル）ジフェニルメチル、４，４’，４”－トリス（４，５－ジクロロフタルイミドフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（レブリノイルオキシフェニル）メチル、４，４’，４”－トリス（ベンゾイルオキシフェニル）メチル、３－（イミダゾール－１－イル）ビス（４’，４”－ジメトキシフェニル）メチル、１，１－ビス（４－メトキシフェニル）－１’－ピレニルメチル、９－アントリル、９－（９－フェニル）キサンテニル、９－（９－フェニル－１０－オキソ）アントリル、１，３－ベンゾジチオラン－２－イル、ベンゾイソチアゾリルＳ，Ｓジオキシド、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）、ジメチルイソプロピルシリル（ＩＰＤＭＳ）、ジエチルイソプロピルシリル（ＤＥＩＰＳ）、ジメチルテキシルシリル、ｔブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、ｔ－ブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、トリベンジルシリル、トリ－ｐ－キシリルシリル、トリフェニルシリル、ジフェニルメチルシリル（ＤＰＭＳ）、ｔ－ブチルメトキシフェニルシリル（ＴＥＭＰＳ）、ホルメート、ベンゾイルホルメート、アセテート、クロロアセテート、ジクロロ酢酸、トリクロロアセテート、トリフルオロアセテート、メトキシアセテート、トリフェニルメトキシアセテート、フェノキシアセテート、ｐ－クロロフェノキシアセテート、３－フェニルプロピオネート、４－オキソペンタノエート（レブリネート）、４，４－（エチレンジチオ）ペンタノエート（レブリノイルジチオアセタール）、ピバロエート、アダマントエート、クロトネート、４－メトキシクロトネート、ベンゾエート、ｐフェニルベンゾエート、２，４，６－トリメチルベンゾエート（メシトエート）、メチルカーボネート、９－フルオレニルメチルカーボネート（Ｆｍｏｃ）、エチルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－（トリメチルシリル）エチルカーボネート（ＴＭＳＥＣ）、２－（フェニルスルホニル）エチルカーボネート（Ｐｓｅｃ）、２－（トリフェニルホスホニオ）エチルカーボネート（Ｐｅｏｃ）、イソブチルカーボネート、ビニルカーボネート、アリルカーボネート、ｔ－ブチルカーボネート（ＢＯＣ又はＢｏｃ）、ｐ－ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、ｐ－メトキシベンジルカーボネート、３，４－ジメトキシベンジルカーボネート、ｏ－ニトロベンジルカーボネート、ｐ－ニトロベンジルカーボネート、Ｓ－ベンジルチオカーボネート、４－エトキシ－１－ナフトチルカーボネート、メチルジチオカーボネート、２－ヨードベンゾエート、４－アジドブチレート、４－ニトロ－４－メチルペンタノエート、ｏ－（ジブロモメチル）ベンゾエート、２－ホルミルベンゼンスルホネート、２－（メチルチオメトキシ）エチル、４－（メチルチオメトキシ）ブチレート、２－（メチルチオメトキシメチル）ベンゾエート、２，６－ジクロロ－４－メチルフェノキシアセテート、２，６－ジクロロ－４－（１，１，３，３－テトラメチルブチル）フェノキシアセテート、２，４－ビス（１，１－ジメチルプロピル）フェノキシアセテート、クロロジフェニルアセテート、イソブチレート、モノスクシノエート、（Ｅ）－２－メチル－２－ブテノエート、ｏ（メトキシアシル）ベンゾエート、ａ－ナフトエート、ナイトレート、アルキルＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホスホロジアミデート、アルキ

ルＮ－フェニルカルバメート、ボレート、ジメチルホスフィノチオイル、アルキル２，４－ジニトロフェニルスルフェネート、スルフェート、メタンスルホネート（メシレート）、ベンジルスルホネート及びトシレート（Ｔｓ）を含むが、これらに限定されない。特定の実施形態では、酸素保護基はシリルである。特定の実施形態では、酸素保護基は、ｔブチルジフェニルシリル（ＴＢＤＰＳ）、ｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、トリイソプロイルシリル（ＴＩＰＳ）、トリフェニルシリル（ＴＰＳ）、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリイソプロピルシロキシメチル（ＴＯＭ）、アセチル（Ａｃ）、ベンゾイル（Ｂｚ）、アリルカーボネート、２，２，２－トリクロロエチルカーボネート（Ｔｒｏｃ）、２－トリメチルシリルエチルカーボネート、メトキシメチル（ＭＯＭ）、１－エトキシエチル（ＥＥ）、２－メトキシ－２－プロピル（ＭＯＰ）、２，２，２－トリクロロエトキシエチル、２－メトキシエトキシメチル（ＭＥＭ）、２－トリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）、メチルチオメチル（ＭＴＭ）、テトラヒドロピラニル（ＴＨＰ）、テトラヒドロフラニル（ＴＨＦ）、ｐ－メトキシフェニル（ＰＭＰ）、トリフェニルメチル（Ｔｒ）、メトキシトリチル（ＭＭＴ）、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）、アリル、ｐ－メトキシベンジル（ＰＭＢ）、ｔ－ブチル、ベンジル（Ｂｎ）、アリル又はピバロイル（Ｐｉｖ）である。

【００８９】

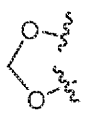
特定の実施形態では、硫黄原子上に存在する置換基は、硫黄保護基（「チオール保護基」とも称される）である。硫黄保護基は、$-R^{aa}$、$-N(R^{bb})_2$、$-C(=O)SR^{aa}$、$-C(=O)R^{aa}$、$-CO_2R^{aa}$、$-C(=O)N(R^{bb})_2$、$-C(=NR^{bb})R^{aa}$、$-C(=NR^{bb})OR^{aa}$、$-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、$-S(=O)R^{aa}$、$-SO_2R^{aa}$、$-Si(R^{aa})_3$、$-P(R^{cc})_2$、$-P(R^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(OR^{cc})_2$、$-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$、$-P(=O)(R^{aa})_2$、$-P(=O)(OR^{cc})_2$及び$-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$を含むが、これらに限定されず、R^{aa}、R^{bb}及びR^{cc}は、本明細書に記載される通りである。硫黄保護基は、当技術分野で周知であり、Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，１９９９（参照により本明細書に組み込まれる）に詳細に記載されているものを含む。特定の実施形態では、硫黄保護基は、アセトアミドメチル、ｔ－Ｂｕ、３－ニトロ－２－ピリジンスルフェニル、２－ピリジン－スルフェニル又はトリフェニルメチルである。

【００９０】

加えて、以下の用語が本明細書で使用される：

・「Ａｃ」は、アシル基を指す；
・「Ｆｍｏｃ」は、フルオレニルメトキシカルボニル保護基を指す；
・「ｔＢｏｃ」は、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル保護基を指す；
・「Ｃｂｚ」は、ベンジルクロロカーボネート保護基を指す；
・「Ｔｒｏｃ」は、トリクロロエチルクロロホルメート保護基を指す；
・「ＴＦＡ」は、トリフルオロアセトアミド保護基を指す；
・「［１，３］ジオキソロ基」は、以下の構造式

【化１２】



を有する部分を指す。

【００９１】

本明細書で使用される場合、用語「クリックケミストリー試薬」（「クリック試薬」又は「クリック部分」と互換的に使用される）は、電子環状付加反応（「クリックケミストリー反応」又は「クリック反応」を介して「クリック反応生成物」を生成する、その対応

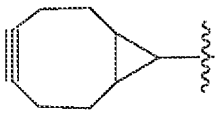
物のクリック部分と反応する化学部分「クリック試薬対と称される２つの反応部分」のいずれかを指す。典型的には、クリック反応は、水性溶媒中の穏やかな条件下で行われ、以下の任意の１つを含むことができる：中性ｐＨ、周囲温度及び低い反応関与体濃度。例示的なクリック試薬対は、Ｃｕ（Ｉ）－触媒アジド－アルキンクリックケミストリー反応（ＣｕＡＡＣ）；ひずみ促進アジド－アルキンクリックケミストリー反応（ＳＰＡＡＣ）及びテトラジンとアルケン（トランス－シクロオクテン）を含むが、これらに限定されない。

【００９２】

任意の適切なクリック試薬対を本発明に使用することができる。クリック試薬の例としては、以下が挙げられる：

－ ビシクロ［６．１．０］ノニン（ＢＣＮ）基、例えば、

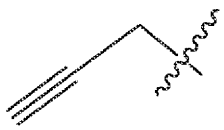
【化１３】



を含む試薬；

－ アルキン、例えば、

【化１４】

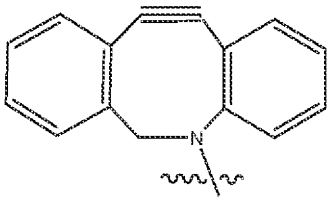


を含む試薬；

－ アジド、例えばN_3-CH_2-を含む試薬；

－ ジベンゾシクロオクチン（ＤＢＣＯ）基、例えば、

【化１５】



を含む試薬；

－ トランス－シクロオクテン、例えば、

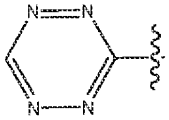
【化１６】



を含む試薬；

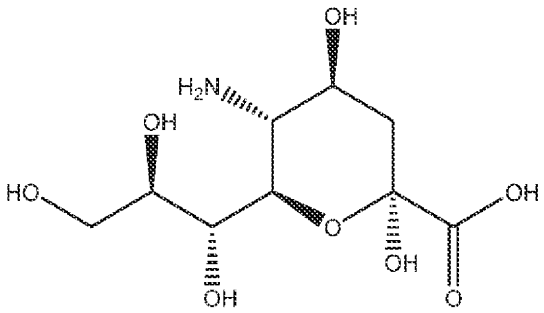
－ テトラジン、例えば、

【化１７】



を含む試薬。

【００９３】
「シアル酸」は、ノイラミン酸又は天然に存在するか若しくは合成由来のいずれかのノイラミン酸の任意の化学修飾を指す。ノイラミン酸の構造式を以下に再現する。
【化１８】



【００９４】
本明細書で使用される場合、用語「ポリ（エチレングリコール）」、「ポリエチレンオキシド」及び「ポリオキシエチレン」は、互換的に使用され、以下の構造式Ｈ－（Ｏ－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_m$－ＯＨ（式中、ｍは、反復単位の数である）を有するポリマーを指す。ポリマー分子量は、３００ｇ／ｍｏｌ～１０，０００，０００ｇ／ｍｏｌで変動し得る。
【００９５】
本明細書で使用される場合、用語「粒子」は、本明細書で定義されるような微粒子及びナノ粒子を含む。
【００９６】
本明細書で使用される場合、用語「粒子」は、本明細書で定義されるような微粒子及びナノ粒子を含む。
【００９７】
本明細書で使用される場合、「対象」は、提供される治療方法に従って治療を受ける対象を指す。対象は、ヒト、霊長類、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、マウスなどであり得る。対象は、実験室試験に使用される動物も指す。
【００９８】
本明細書で使用される場合、「ナノ粒子」は、１つ以上のポリマーから構成される粒子を指し、そのナノメートル（ｎｍ）単位のサイズは、１０ナノメートルから２０００ナノメートルの直線寸法の範囲を含む。本明細書で使用される場合、「直線寸法」は、直線で測定されたナノ粒子の表面上の任意の２点間の距離を指す。本開示のナノ粒子は、不規則、長楕円形、紡錘形、棒状、円筒形、パンケーキ状、円盤状、球状、両凹形又は赤血球状であり得る。直線寸法は、限定されないが、ナノ粒子サイズを測定する標準的な手段の一部である透過型電子顕微鏡又は調整可能な抵抗パルスセンシングをはじめとする複数の方法を用いて測定することができる。ナノ粒子のサイズを測定するために広く使用されている技術の１つは、ナノ粒子の直径及び多分散性を賦与することができる動的光散乱（ＤＬＳ）である。ＤＬＳは、ナノ粒子が本質的に球状であり、ナノ粒子のサイズがそうした想定球体の平均直径（又は半径）であると仮定する。このような測定では、ナノ粒子は、１０ｎｍ～１０００ｎｍ又は１ｎｍ～５００ｎｍのサイズ範囲を有すると記述することができる。
【００９９】
本明細書で使用される場合、「微粒子」は、そのマイクロメートル（μｍ）単位のサイズが、１０００μｍ未満且つ１μｍ以上の最大断面幅を含む、１つ以上のポリマーから構成される微小粒子を指す。
【０１００】
本明細書で使用される場合、「ポリマー」は、共有結合によって連結された複数の反復構造単位から構成される分子を指す。本明細書で使用される場合、「ポリマー粒子」は、

リポソーム及びポリマーソームのシェル様構造及びヒドロゲル粒子の比較的開いた構造とは対照的に、固体又は多孔質粒子を指す。本明細書で使用される場合、「ヒドロゲル粒子」は、水性環境で吸収性であるが、安定したポリマー鎖の架橋ネットワークを指す。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、用語「生体適合性ポリマー」は、組織の生物学的機能を望ましくなく妨害しないポリマーを指す。生体適合性ポリマーは、場合によっては、生分解性、生体吸収性及び生体侵食性であり得る。生分解性、生体吸収性及び生体内侵食性並びに分解、侵食及び吸収されるとは、互換的に使用され（文脈が別段示さない限り）、血液などの体液及び酵素などのその成分に曝露されたときに分解又は吸収され得、体によって徐々に再吸収、吸収及び／又は排除され得るポリマー及び材料を指す。

【０１０２】

（１）疾患、障害若しくは状態の発症を遅延若しくは予防すること；（２）疾患、障害若しくは状態の１つ以上の症状の進行、増悪若しくは悪化を遅延若しくは停止すること；（３）疾患、障害若しくは状態の症状の改善をもたらすこと；（４）疾患、障害若しくは状態の重症度若しくは発生率を低下させること；又は（５）疾患、障害若しくは状態を治癒することを目的とする方法又はプロセスを特徴付けるための本明細書で使用される用語「治療」又は「治療すること」である。治療は、予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｃｔｉｃ）又は予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｖｅ）作用のために、疾患、障害又は状態の発症の前に投与され得る。代わりに又は加えて、治療は、治療作用のために疾患、障害又は状態の開始後に投与され得る。

【０１０３】

本明細書で使用される場合、「有効量」は、対象において所望の生物学的応答を誘発する活性化合物薬剤の量、例えば、本明細書で上記に定義するような治療をもたらす量を意味する。一実施形態では、有効量の本発明の化合物は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ／日～約１０００ｍｇ／ｋｇ／日、約０．１ｍｇ／ｋｇ／日～約１００ｍｇ／ｋｇ／日又は約０．５ｍｇ／ｋｇ／日～約５０ｍｇ／ｋｇ／日である。

【０１０４】

粒子

一態様では、本開示は、ナノ粒子表面上に提示するための、リガンド（例えば、本明細書でシアル酸含有リガンドとも称される、構造式Ｓ－１、Ｓ－２、Ｄ－１、Ｄ－２、Ｓ－１－１、Ｓ－２－１、Ｄ－１－１、Ｄ－２－１によって表される化合物又はＳ－１Ａ、Ｓ－２Ａ、Ｄ－１Ａ、Ｄ－２Ａによって表される部分）の共有結合性化学的コンジュゲーションを介して繋留することを提供するポリマーを含むナノ粒子を提供する。ナノ粒子は、炎症プロセスを調節するために、シアル酸結合免疫グロブリン型レクチン（シグレック）を発現する免疫細胞に接触させるために使用することができる。シアル酸結合免疫グロブリン様レクチン（シグレック）を発現する免疫細胞を標的化及び結合することができるリガンドの提供は、標的化細胞及び関連する環境における炎症応答の調節に用いることができることが決定された。

【０１０５】

ナノ粒子表面上のリガンドの提示は、リガンドが標的細胞又は生物上のシグレック受容体によって結合されるのに利用可能であるように、ナノ粒子上に装飾されることを意味する。適切には、それらは、受容体を結合、活性化又は遮断するために提供され得る。

【０１０６】

単一のナノ粒子は、多価リガンドで装飾され得、それによりこの単一のナノ粒子による異なるシグレック受容体の多価結合が可能となり、炎症応答の調節をもたらすであろう。独特のリガンドで装飾されたナノ粒子は、異なるシグレック受容体を標的とし得る他のリガンド装飾ナノ粒子とも混合され得、再度、炎症応答の所望の調節を可能にする。いくつかの実施形態では、ナノ粒子又はマイクロ粒子の表面上のリガンドの提示は、少なくとも約２倍、少なくとも約３倍、少なくとも約４倍、少なくとも約５倍、少なくとも約６倍又は少なくとも約１０倍の、細胞による粒子の取り込みの増加を提供することができる。い

くつかの実施形態では、ナノ粒子又はマイクロ粒子上のリガンドの提示は、炎症応答を減少させることができる。非限定的な実施形態では、炎症応答の減少は、約２倍を超え、約３倍を超え、約４倍を超え、約５倍を超え、約１０倍を超え、約２０倍を超え、約５０倍を超え、約１００倍を超え、約５００倍を超え又は約１０００倍を超える。

【０１０７】

ナノ粒子又はマイクロ粒子は、治療を必要とする対象における疾患組織を標的とする全身送達又は局所送達のために使用され得、前記対象における炎症応答の調節をもたらして、先天性及び適応炎症を解消し、増強された免疫監視が望まれる場合に先天性及び／若しくは適応免疫を活性化するか又は感染性生物の感染性を低減する。標的化免疫細胞又はウイルスは、それぞれ、シグレック受容体又はウイルス性シアル－リガンド結合領域を有する筈である。先天性免疫系の活性は、例えば、先天性免疫系の細胞応答；先天性免疫系の非細胞／体液性応答、補体系、副補体経路、副補体経路の増幅ループ及び／又は補体因子Ｈによって活性化される副補体経路の増幅ループを含む。適応免疫系の活性は、樹状細胞の成熟及びＴ細胞への提示、Ｔ細胞活性化、Ｔ細胞調節、Ｔ細胞チェックポイント阻害又は活性化、好中球ＮＥＴｏｓｉｓ並びにＢ細胞活性化を含む。感染性の低減は、宿主細胞へのウイルス侵入の低減、ウイルス粒子の生殖の低減又はウイルス感染に対する炎症応答の低減を含む。

【０１０８】

ナノ粒子いくつかのタイプ及び構成が、本開示に包含される。例えば、ナノ粒子は、生分解性ポリマー、生体適合性ポリマー、生体吸収性ポリマー又はそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない様々な材料から構成することができる。

【０１０９】

シアル酸含有リガンドがその上に結合するナノ粒子のポリマー骨格は、炭水化物若しくはタンパク質などの天然に存在するポリマーから構成され得るか、又は合成ポリマーから構成され得る。ポリマー骨格は、独特の末端官能基を有して、シアル酸含有リガンドのナノ粒子表面への繋留を提供するであろう。ポリマー骨格は、化学的コンジュゲーション方法を介してナノ粒子を形成する前に、最初に複数のシアル酸リガンドと結合され得るか、又はポリマー骨格は、最初にナノ粒子に形成され得、次いで、ナノ粒子の表面上に提示された官能基は、化学的コンジュゲーション方法によってシアル酸含有リガンドと結合され得る。適切なナノ粒子は、ポリマー粒子及びヒドロゲル粒子を含む。

【０１１０】

ナノ粒子の調製に適したポリマーは、クリックケミストリー官能基（例えば、アジド又はアルキン、例えばＤＢＣＯなど）又はスクシンイミジルエステルなどのアミン反応性エステルを含むポリ（ラクチド－コ－グリコリド）－ポリ（エチレングリコール）又はポリ（ラクチド－コ－グリコリド）－ブロック－ポリ（エチレングリコール）又はポリ（ラクチド－コ－グリコリド）を含むが、これらに限定されない。そのようなポリマーは、ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ及びＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ）を含むが、これらに限定されない。他のポリマーとして、以下のものが挙げられる：ポリ（Ｎ－アセチルグルコサミン）（キチン）、キトサン、ポリ（３－ヒドロキシバレレート）、ポリ（ラクチド－コ－グリコリド（例えば、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド）、ポリ（Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド））ポリ（３－ヒドロキシブチレート）、ポリ（４－ヒドロキシブチレート）、ポリ（３－ヒドロキシブチレート－コ－３－ヒドロキシバレレート）、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ（グリコール酸）、ポリ（グリコリド）、ポリ（乳酸）（例えば、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸））、ポリ（ラクチド）（例えば、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド））、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－アジド、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－メチルテトラジン、ポリ（Ｌ－ラクチド－コ－Ｄ，Ｌ－ラクチド）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－カルボン酸、ポリ（エチレングリコール）メチルエーテル－ブロック－ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）、ポリ（ラクチド－コ－グリコリド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－ｂ－ポリ（ラクチド－

コーグリコリド）、ポリ（ラクチド－コーグリコリド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－アジド、ポリ（ラクチド－コーグリコリド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－アルキン、ポリ（（Ｄ，Ｌ）乳酸）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－アジド、ポリ（（Ｄ，Ｌ）乳酸）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－アルキン、ポリ（カプロラクトン）、ポリ（カプロラクトン）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）、ポリカプロラクトン－ｂ－ポリ（エチレングリコール）、ポリ（ラクチド－コ－カプロラクトン）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－ｂ－ポリ（ラクチド－コ－カプロラクトン）、ポリ（Ｌ－ラクチド－コ－カプロラクトン）、ポリ（Ｌ－ラクチド－コ－カプロラクトン）、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－カプロラクトン）、ポリ（グリコリド－コ－カプロラクトン）、ポリ（ＤＬ－ラクチド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－ｂ－ポリ（ＤＬ－ラクチド）、ポリ（トリメチレンカーボネート）、ポリエステルアミド、ポリ（グリコール酸－コ－トリメチレンカーボネート）、アクリレート－ポリ（カプロラクトン）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－アルキン、コ－ポリ（エーテルエステル）（例えば、ＰＥＯ／ＰＬＡ）、ポリ（Ｎ－イソプロピルアクリルアミド－コ－アクリル酸）、ポリ（Ｎ－イソプロピルアクリルアミド－コ－メトキシポリ（エチレングリコール）メタクリレート）、ポリホスファゼン、生体分子（フィブリン、フィブリン糊、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン及びヒアルロン酸、エラスチン及びヒアルロン酸など）、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレン及びエチレン－アルファオレフィン共重合体、ポリアクリレート以外のアクリル系ポリマー及びコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマー及びコポリマー（ポリ塩化ビニルなど）、ポリビニルエーテル（ポリビニルメチルエーテルなど）、ポリハロゲン化ビニリデン（ポリ塩化ビニリデンなど）、ポリ（フッ化ビニリデン）、ポリ（フッ化ビニリデン－コ－ヘキサフルオロプロピレン）、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族化合物（ポリスチレンなど）、ポリビニルエステル（ポリ酢酸ビニルなど）、アクリロニトリル－スチレンコポリマー、ＡＢＳ樹脂、ポリアミド（ナイロン６６及びポリカプロラクタムなど）、チロシン系ポリカーボネートなどのポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、ポリウレタン、レーヨン、レーヨン－トリアセテート、セルロース、セルロースアセテート、セルロースブチレート、セルロースアセテートブチレート、セロハン、硝酸セルロース、セルロースプロピオネート、セルロースエーテル、カルボキシメチルセルロース及びフラーレン。

【０１１１】

一態様では、ナノ粒子は、ポリカプロラクトンから形成され、他の実施形態では、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）を含むポリマーから形成される。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、ポリ（ラクチド）（ＰＬＡ）、ポリ（グリコリド）（ＰＧＡ）、ポリ乳酸・グリコール酸（ＰＬＧＡ）、ポリ（ブチルシアノアクリレート）（ＰＢＣＡ）又はＮ－（２－ヒドロキシプロピル）メタクリルアミド（ＨＰＭＡ）コポリマーから形成され得る。別の態様では、ナノ粒子は、ポリ（エチレングリコール）、ポリエチレンオキシド、プルロニックＦ１２７、プルロニックＦ６８、ポロキサマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール及びポリ（ビニルピロリドン）などのポリマーから形成される。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、ブロックコポリマー（ＢＣＰ）としての生分解性ポリマー及び非生分解性ポリマーの混合物から形成され、ＰＬＧＡ－ブロック－ＰＥＧの好ましい実施形態を含む。ブロックコポリマーは、共有結合によって連結された２つ以上の異なるポリマーサブユニットを有するポリマーを含む。いくつかの実施形態ではナノ粒子は、ブロックコポリマーとしての生分解性及び非生分解性ポリマーの混合物から形成され、ＰＬＧＡ－ブロック－ＰＥＧの好ましい実施形態を含む。さらに別の態様では、ナノ粒子は、コラーゲン、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリン硫酸、キトサン及びアルギン酸塩から形成されるものを含め、ヒドロゲルナノ粒子の形態の天然由来ポリマーから形成

される。

【０１１３】

ナノ粒子の合成方法は、当業者に周知である。（例えば、Ｓｐｅｎｃｅ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２０１５，７：３０３ ３０３ｒａ１４０及びそこで引用される参考文献を参照されたい）、例えば、既知の分解速度を有するナノ粒子の合成方法は、当業者に公知であり、Ｇｒｅｇｏｒｉａｄｉｓ ｅｔ ａｌ．による米国特許第６，４５１，３３８号明細書、Ｓａｍｕｅｌ ｅｔ ａｌ．による米国特許第６，１６８，８０４号明細書及びＳｃｈｎｅｉｄｅｒ ｅｔ ａｌ．による米国特許第６，２５８，３７８号明細書に記載されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１４】

本明細書に記載のリガンドの、ナノ粒子表面への化学的結合は、クリックケミストリー反応の使用によって達成され得る。このような反応では、ナノ粒子ポリマーの末端官能基とリガンドの末端官能基（本明細書では「末端官能基コンジュゲート対」呼ぶ）との間で化学反応が起こり、これによりポリマーとシアル酸含有リガンドとの結合が生じる。ポリマーの表面に存在する末端官能基の種類及びその結合パートナーリガンドは、リガンドをナノ粒子の表面に化学的に結合するために使用されるクリックケミストリー反応のタイプを決定する。さらに、特定の末端官能基を有するポリマーの選択を用いて、ナノ粒子の表面に提示しようとするリガンドコンジュゲートパートナーの種類、密度及び空間配置を制御することができる。いくつかの実施形態では、ポリマーは、形成されたナノ粒子表面に化学的結合部位を与える特定の官能基を有し、こうした官能基として、以下のものが挙げられる：アジド、アルキン、アリールエステル、アミド、アミン、アリールアミド、アルデヒド、アセチル、置換アリールエステル、アルキルエステル、アルキルケトン、アリールケトン、置換アリールケトン、ケトン、ハロゲン化アルキル、アミノオキシ、アルコール、アザ－イリド、カルボン酸、エステル、アミド、ビシクロノニン、ジヒドラジド、ハロ－カルボニル、ハロスルホニル、ヒドラジド、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、スクシンイミジルエステル、モノフッ素化及びジフッ素化シクロオクチン、イソチオシアネート、ヨードアセトアミド、マレイミド、メチルシクロプロペン、ヒドラジン、ニトリル、ニトロ、ホスフィン、ホスファジド、テルタジン、メチル－テトラジン、トランス－シクロオクテン、歪アルキン、ジベンゾシクロオクチン、ビアリールアザシクロオクチノン、アザジベンジルシクロオクチン、ビニル、スルホニルエステル、チオエステル、チオカルボキシレート、チオエステル、ハロゲン化スルホニル、チオール並びにチオレン。特定の実施形態では、ポリマーは、直前に列挙された官能基の少なくとも１つを有するポリ（ラクチド－コ－グリコリド）－ポリ（エチレングリコール）又はポリ（ラクチド－コ－グリコリド）－ブロック－ポリ（エチレングリコール）又はポリ（ラクチド－コ－グリコリド）である。

【０１１５】

このような共役部位は、クリックケミストリー反応の性能を通じて、ナノ粒子の表面へのリガンドの結合のための位置を提供する。一例では、ナノ粒子は、アジド又はアルキン末端官能基を有するＰＬＧＡ－ＰＥＧポリマーから形成される。非限定的な実施形態では、異なる末端官能基を有する様々なポリマーのブレンドを使用し得る。こうしたポリマーとしては、例えば、ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－アルキン、ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－エステル及びＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯが挙げられる。特定の態様では、ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－アルキンとＰＬＧＡ－ＰＥＧ－カルボン酸とのブレンドをナノ粒子として調製し得る。別の特定の態様では、ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－アキンとＰＬＧＡ－ＰＥＧ－エステルとのブレンドをナノ粒子として調製し得る。別の具体的な実施形態では、ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとＰＬＧＡ－ＰＥＧ－カルボン酸とのブレンドをナノ粒子として調製し得る。別の特定の態様では、ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとＰＬＧＡ－ＰＥＧ－エステルのブレンドをナノ粒子として調製し得る。

【０１１６】

ＰＬＧＡポリマーは、遊離末端アルキン基を有することができるが、これらの多くは、粒子マトリックス中に埋没し、粒子の表面への結合に利用することができない。いくつかの実施形態では、粒子の第１のＰＧＬＡポリマー又はコポリマーに加えて、第２のポリマー若しくはコポリマー界面活性剤又はコーティングを付与することにより、より多くのアルキン基を粒子に導入することができる。好適には、第２のポリマー又はコポリマーは、分岐状又は直線状であり得、複数の末端アルキル基を含むことができ、アルキル基は、炭素及び水素のみを含有し、一般式ＣｎＨ２ｎ＋１を有する同族列を形成する。他の実施形態では、シアル酸含有リガンドは、共有結合を介して粒子、例えばポリマーナノ粒子に結合することができる。

【０１１７】

他の実施形態では、リガンドは、ナノ粒子表面に係留を達成する末端官能基（即ち共役部位）を含む。このような末端官能基としては、アジド、アルキン、アリールエステル、アミド、アミン、アリールアミド、アルデヒド、アセチル、置換アリールエステル、アルキルエステル、アルキルケトン、アリールケトン、置換アリールケトン、ケトン、ハロゲン化アルキル、アミノオキシ、アルコール、アザイリド、カルボン酸、エステル、アミド、ビシクロノニン、ジヒドラジド、ハロカルボニル、ハロスルホニル、ヒドラジド、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド、ノルボルネン、オキサノルボルナジエン、スクシンイミジルエステル、イソチオシアネート、ヨードアセトアミド、モノフッ素化及びジフッ素化シクロオクチン、マレイミド、メチルシクロプロペン、イソシアノプロパノエート、ヒドラジン、ニトリル、ニトロ、ホスフィン、ホスファジド、テルタジン、メチルテトラジン、トランスシクロオクテン、歪アルキン、ジベンゾシクロオクチン、ビアリールアザシクロオクチノン、プロパルギル、イソシアニド、アザジベンジルシクロオクチン、ビニル、スルホニルエステル、チオエステル、チオカルボン酸塩、チオエステル、ハロゲン化スルホニル、チオール及びチオレンが挙げられる。このような共役部位は、クリックケミストリー反応の性能を通じて、ナノ粒子の表面へのリガンドの結合のための位置を提供する。

【０１１８】

一実施形態では、ナノ粒子表面へのリガンドの結合のためにクリックケミストリー反応が使用される。このようなクリックケミストリー反応は、生体共役反応に一般に使用される１クラスの生体適合性低分子反応として特徴付けられ、他の分子、生体分子、ナノ粒子及び他の表面を修飾するための化学ライゲーションに使用される。一般に、クリックケミストリー反応は、以下の特性：モジュール性、溶媒パラメーターに対する非感受性、高い化学的収率、酸素及び水に対する非感受性、位置特異性及び立体特異性及び単一の反応産物との反応に有利な大きい熱力学的駆動力（＞２０ｋｃａｌ／ｍｏｌ）を有する。クリックケミストリー反応は、高い反応特異性を提供し、位置特異性と立体特異性の両方の制御を賦与する。反応特異性は、ナノ粒子の表面上でのシアル酸リガンドの所望の提示を達成する上で特に有用であり、それによりナノ粒子の免疫細胞シグレック受容体への最適な結合を可能にする。結合中のクリック反応によって形成される結合は、シアル酸リガンドとナノ粒子との間の極めて安定な共有結合へのアクセス可能性を提供し、これらは再構成又は反応を被らないか、又は生物学的条件下で分解又は加水分解を引き起こさない。

【０１１９】

様々な異なるクリックケミストリー反応を使用して、リガンドをナノ粒子の表面に連結することができる。このようなクリックケミストリー反応の使用は、所望のシアル酸リガンド密度及び空間配置を備えるナノ粒子を生成するための制御された反応媒体を提供する。ナノ粒子表面上のシアル酸リガンドの密度及び空間的配置は、例えば、ナノ粒子を形成するために使用される官能基を有するポリマーの量、ポリマー分子量、ポリマー密度、ポリマー当たりの官能基の数、溶媒、官能基の種類、リガンドの濃度、使用されるクリックケミストリーの種類及びクリックケミストリーコンジュゲート対の種類を調節することによって制御することができる。

【０１２０】

様々な実施形態では、ポリマー、例えばＰＥＧ、ＰＬＧＡ、ＰＥＧ－ＰＬＧＡブロック

コポリマーの平均分子量は、とりわけ、アニオン交換クロマトグラフィー、ゲル浸透クロマトグラフィー、粘度測定などの当技術分野で公知の方法のいずれかによって決定することができる。

【０１２１】

ポリマーへのリガンドの係留に使用されるクリックケミストリー反応は、当業者に周知であり、例えば、ヒュスゲン（Ｈｕｉｓｇｅｎ）１，３－双極性環化付加、１，３－置換生成物を生成する銅（Ｉ）触媒アジド－アルキン環化付加（ＣｕＡＡＣ）、１，５－置換トリアゾールを生成するルテニウム触媒アルキン－アジド環化付加（ＲｕＡＡＣ）、１，４－置換生成物を生成する歪み促進型アルキンアジド環化付加（ＳＰＡＡＣ）、歪み促進型アルキン－ニトロン環化付加、アルケン及びテトラジン逆要請型ディールス－アルダー（Ｄｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ）、テトラジントランスシクロオクテンライゲーション、チオール－エン反応、チオール－イン反応、シュタウディンガー反応、［４＋１］環化付加、クアドリシクラン（Ｑｕａｄｒｉｃｙｃｌａｎｅ）ライゲーション［２＋２＋２］環化付加、ノルボルネン環化付加及びアルケンテトラゾールフォトクリック反応が挙げられる。

【０１２２】

ナノ粒子の表面へのリガンドの係留は、免疫細胞の表面に発現されるシグレック受容体又はウイルス粒子の表面に発現されるシアル酸リガンド受容体に対する最大の結合親和性のためのリガンドの提示を達成するような方法で行われる。リガンド密度は、免疫細胞に接触する際にシグレック受容体との所望の多価（ｍｕｌｔｉｖａｌｅｎｔ）又は多価（ｐｏｌｙｖａｌｅｎｔ）リガンド相互作用を提供するように調節することができる。なぜなら、そのような相互作用は、所望の細胞性免疫応答と相関するためである。多価（Ｍｕｌｔｉｖａｌｅｎｔ）又は多価（ｐｏｌｙｖａｌｅｎｔ）リガンド受容体相互作用は、ナノ粒子表面にもたらされるリガンドの密度に基づいて制御することができ、この密度は、接触時に免疫細胞によって誘発される応答に影響を及ぼし得る。

【０１２３】

開示されているように、クリックケミストリー反応を使用するには、ナノ粒子のポリマーとシアル酸リガンドの両方が官能化されて、ナノ粒子表面へのリガンドの所望の結合を可能にする必要がある。一実施形態では、末端アルキンは、銅（Ｉ）－触媒アジド－アルキン（ＣｕＡＡＣ）反応；銅フリー反応；歪み促進型アジド－アルキン反応（ＳＰＡＡＣ）；テトラジン－アルケンライゲーション反応又はトランス－シクロオクテン（ＴＣＯ）－テトラジン反応の実施を通して、アジド提示シアル酸リガンドとの共有化学結合のためにナノ粒子表面に提示される。例えば、シアリルトランスフェラーゼＳＴ８ＳＩＡ４を用いて、リガンドにアジド官能基を付加することができる。

【０１２４】

一態様では、リガンド／ナノ粒子コンジュゲート対は、アジドを有するリガンドとアルキン官能基を有するナノ粒子又はアルキンを有するリガンドとアジド官能基を有するナノ粒子との銅（Ｉ）アジド－アルキン環化付加を用いて調製することができる。ジベンジルシクロオクチン、ジフルオロオクチン又はビアリールアザシクロオクチノンを含むリガンドは、ＳＰＡＣＣを介してアジドと反応させることができる。トランスシクロオクテンを有するリガンドは、テトラジン官能基を有するナノ粒子と反応させることができる。

【０１２５】

ナノ粒子は、ポリ（Ｄ，Ｌ－ラクチド－コ－グリコリド－ＣＯＯＨ）－ＰＥＧ－ＣＯＯＨ（ＰＬＧＡ　１０，０００Ｄａ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨ　５０００Ｄａ）とポリ（ラクチド－コ－グリコリド）－ｂ－ポリ（エチレングリコール）－アルキン（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－アルキン；１０，０００Ｄａ　ＰＬＧＡ：１，０００ＰＥＧ　Ｄａ）を７５：２５（ｗ／ｗ）のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨ：ＰＬＧＡ－アルキン（ＤＢＣＯ）比で混合することによって調製され得る。この７５：２５比は、ナノ粒子表面上のアルキン官能基の密度の一実施形態である。ナノ粒子調製に使用されるＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨとＰＬＧＡ－ＰＥＧ－アルキン（ＤＢＣＯ）の他の比は、９５：５、９０：１０、８５：１５、８０：２０、７０：３０、６５：３５、６０：４０、５５：４５、５０：５０である。ＰＬＧＡ

－ＰＥＧ－ＣＯＯＨとＰＬＧＡ－ＰＥＧ－アルキン（ＤＢＣＯ）の比は、官能基間に十分なスペースを提供して、ポリマーリガンドの効率的な結合を可能にし、所望のリガンド密度を達成できるように設計されている。

【０１２６】

それぞれのシアル酸含有リガンド共役パートナーと対合するための異なるクリックケミストリー官能基を有する１つ以上のポリマーを含むナノ粒子を調製することができ、それにより異なる密度及び／又は空間的配置で１種以上のリガンドのナノ粒子表面への提示が可能になる。１つ以上のナノ粒子ポリマー／リガンド対を使用することにより、異なるコンジュゲート対の使用をナノ粒子に設計することができる。

【０１２７】

ナノ粒子表面に利用可能な異なるクリックケミストリー官能基を備えることにより、異なるタイプのリガンドをナノ粒子の表面にコンジュゲートすることができる。異なる官能基の密度は、異なるポリマー同士の比、ポリマーの濃度及びクリックケミストリーコンジュゲート対の種類、クリックケミストリー反応の種類並びにシアル酸含有リガンドのサイズ及び形状によって制御することができる。表面に提示することができる異なるリガンドの数は、当業者によって決定することができる。非限定的な実施形態では、ナノ粒子表面上に存在する異なるリガンドの数は、１～２０の範囲である。異なるリガンドの数は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０である。別の実施形態では、ナノ粒子表面上に存在する異なるリガンドの数は、２～２０の範囲である。異なるリガンドの数は、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０である。別の実施形態では、ナノ粒子は、少なくとも２つの異なるリガンドを含むであろう。別の実施形態では、ナノ粒子は、少なくとも３つの異なるリガンドを含むであろう。別の実施形態では、ナノ粒子は、少なくとも４つの異なるリガンドを含むであろう。別の実施形態では、ナノ粒子は、少なくとも５つの異なるリガンドを含むであろう。

【０１２８】

一般に、ナノ粒子表面上の官能基の密度は、クリックケミストリーを介した共有結合的化学結合を介してナノ粒子の表面に係留させることができる最大リガンド密度を決定する。リガンド密度は、表面積１平方ナノメートル当たりの官能基数に関して制御及び定量化することができる。

【０１２９】

ナノ粒子表面上のリガンドの密度は、化学的結合技術、ポリマー上のリガンド密度、リガンドの種類、溶媒、ｐＨ及びイオン強度を含むいくつかの方法によって制御することができる。ナノ粒子の表面上のリガンド密度は、免疫細胞とそのようなナノ粒子の接触により、抗炎症生物学的応答を含む免疫調節応答が得られるように調整することができる。リガンド密度の制御を用いて、所望の抗炎症反応の大きさを調節することもできる。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、シアル酸含有リガンドは、少なくとも２、少なくとも５、少なくとも１０、少なくとも１５、少なくとも２０又は少なくとも２５、少なくとも５０、少なくとも１００、少なくとも２００又は少なくとも４００の群でナノ粒子上に提示することができる。いくつかの実施形態では、シアル酸含有リガンドは、それら又はナノ粒子が２つ以上のシグレック受容体に結合できるように、ナノ粒子の表面上に間隔をあけて配置することができる。いくつかの実施形態では、シアル酸含有リガンドは、それら又はナノ粒子が個々の細胞型に提示される複数のシグレック受容体に結合できるように、ナノ粒子の表面上に間隔をあけて配置することができ、それらは、その原形質膜上に提示されるシグレック受容体の量が変動し得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、０．０５ｎｍｏｌ／ｍｇの、ナノ粒子に対するシアル酸含有リガンドの濃度から、２５０ｎｍｏｌ／ｍｇの、ナノ粒子に対するシアル酸

含有リガンドの濃度のシアル酸含有リガンド、好ましくは０．５ｎｍｏｌ／ｍｇ～２５ｎｍｏｌ／ｍｇ、最も好ましくはナノ粒子１ｍｇ当たり０．５～１５ｎｍｏｌのシアル酸含有リガンドを含むポリマーを含むことができる。実施形態では、デバイスは、そのようなナノ粒子でコーティングされ得る。代替的な実施形態では、デバイスは、ポリマーから形成され得、例えば、デバイスは、マイクロ粒子又はナノ粒子であり、シアル酸含有リガンドは、０．０５ｎｍｏｌ／ｍｇの、ナノ粒子に対するシアル酸含有リガンドから、２５０ｎｍｏｌ／ｍｇの、ナノ粒子に対するシアル酸含有リガンドの濃度において、好ましくは１ｎｍｏｌ／ｍｇ～２５ｎｍｏｌ／ｍｇ、最も好ましくはナノ粒子１ｍｇ当たり２～１５ｎｍｏｌのシアル酸含有リガンドでポリマー中に提供される。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、最大断面幅又は粒径が約１０００ｎｍ未満、約５００ｎｍ未満、約２５０ｎｍ未満又は約２００ｎｍ未満であり得る。複数の実施形態では、ナノ粒子は、約１ｎｍ超、約１０ｎｍ超、約５０ｎｍ超又は約１００ｎｍ超の幅を有し得る。複数の実施形態では、シアル酸又はシアル酸類似体でコーティングされたナノ粒子は、約１３０ｎｍ～約１７０ｎｍの範囲の最大の断面幅又は直径、より好ましくは約１５０ｎｍの幅を有し得る。いくつかの実施形態では、これらのサイズ範囲は、ナノ粒子の平均幅であり得る。いくつかの実施形態では、ナノ粒子の少なくとも８０％は、開示される範囲内で存在する。

【０１３３】

好適には、いくつかの実施形態では、少なくとも８０％前後、より好ましくは少なくとも９０％の粒子は、１３０ｎｍ～１７０ｎｍの最大断面幅を有する。いくつかの実施形態では、粒子は、１５０ｎｍの平均最大断面幅を有することができ、粒子は、１５０ｎｍの１標準偏差以内にない値より大きい又は小さい幅を有しない。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、１０ｎｍ～５００ｎｍ、好適には５０ｎｍ～２５０ｎｍ若しくは１００ｎｍ～２００ｎｍ又は１３０ｎｍ～１７０ｎｍの直径を有する球体に等しい体積を有し得る。

【０１３４】

一例では、ナノ粒子は、約１００ｎｍの直径を有する球体に等しい体積を有し得る。

【０１３５】

本発明の別の態様では、ナノ粒子とリガンドとの連結は、ナノ粒子が免疫系、即ち細網内皮系（ＲＥＳ）を介したオプソニン化及び食作用を回避するための手段を提供する。ナノ粒子のＰＥＧ化、即ちポリエチレングリコールによるナノ粒子のコーティングは、免疫細胞による検出からの保護の障壁を提供することが知られている。しかし、ＰＥＧは、毒性、免疫原性、細胞取込みの低減、結合の低減及び非生分解性又は生体吸収特性という欠点を有する。シアル酸含有リガンドによるナノ粒子のコーティングは、ＰＥＧの欠点を解消し、ＲＥＳ及び免疫検出を回避することができる天然の非免疫原性ナノ粒子コーティングを提供する。従って、本明細書で開示されるナノ粒子は、免疫検出を回避し、免疫原性応答を軽減する能力を有する。

【０１３６】

本明細書に開示されるナノ粒子若しくは微粒子は、前記ナノ粒子の内部に封入されるか、表面に付着するか又はその構造に組み込まれた生物活性剤をさらに含み得る。例えば、ナノ粒子は、抗生物質、抗ウイルス剤、抗炎症剤、サイトカイン、サイトカイン阻害剤、免疫調節剤、免疫毒素、抗血管新生剤、降圧剤、抗浮腫剤、放射線増感剤、ＤＮＡ若しくはＲＮＡを含むオリゴヌクレオチド、ペプチド、抗癌剤又はそれらの任意の組み合わせの少なくとも１つをさらに含むことができる。ナノ粒子の内部に封入されるか、ナノ粒子の表面に付着するか又はその構造に組み込まれた生物活性剤を含むナノ粒子を調製する方法は、当業者に公知である。

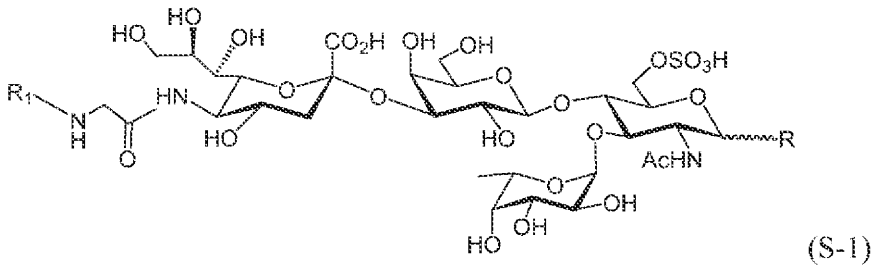
【０１３７】

修飾オリゴ糖

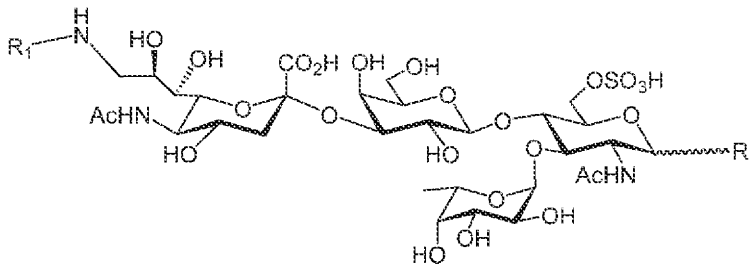
一般にＳシリーズ（即ちＳ－１ＸＸ及びＳ－２ＸＸ）化合物及びＤシリーズ（即ちＤ－１ＸＸ及びＤ－２ＸＸ）化合物と称され、本明細書でシアル酸含有リガンドとも称される

修飾オリゴ糖が本明細書に開示される。Ｓシリーズ化合物は、以下の一般的な構造式（Ｓ－１）によって表される化合物（即ちＳ－１ＸＸ化合物）若しくは（Ｓ－２）（即ちＳ－２ＸＸ化合物）又はその薬学的に許容される塩である。Ｄシリーズ化合物は、一般的な構造式（Ｄ－１）によって表される化合物（即ちＤ－１ＸＸ化合物）若しくは（Ｄ－２）（即ちＤ－２ＸＸ化合物）又はその薬学的に許容される塩である。

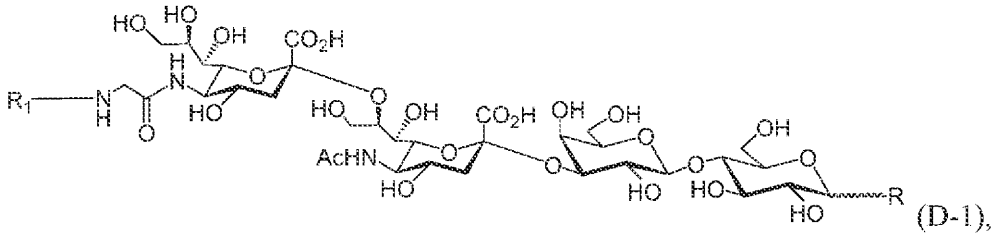
【化１９】



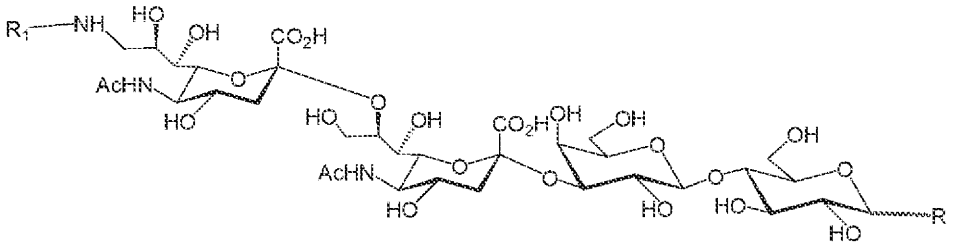
(S-1)



(S-2);



(D-1),



【０１３８】

式（Ｓ－１）、（Ｓ－２）、（Ｄ－１）及び（Ｄ－２）における変数Ｒ及びR_1の値及び値の例は、本明細書で以下に定義される。

【０１３９】

Ｓ－及びＤシリーズの化合物例並びにその合成は、以下の実施例１Ａ、１Ｂ及び２に記載される。

【０１４０】

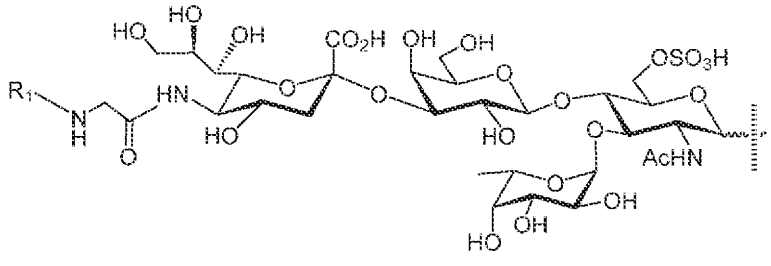
オリゴ糖のポリマーへのコンジュゲーション及びナノ粒子の生成

一般的な構造式

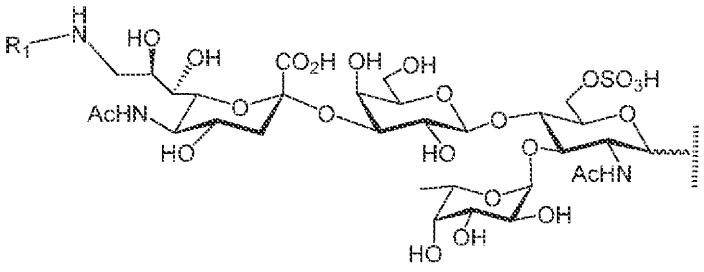
Ｇ－Ｌ－Ｐ

を有する、上述したオリゴ糖にコンジュゲートされたポリマーを含むナノ粒子も本明細書に記載され、式中、Ｐは、生体適合性ポリマーであり、Ｇは、以下の構造部分：

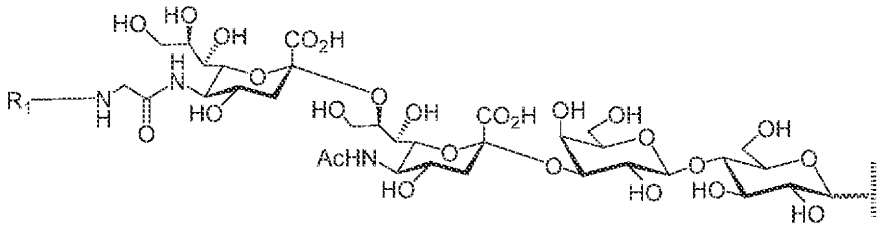
【化２０】



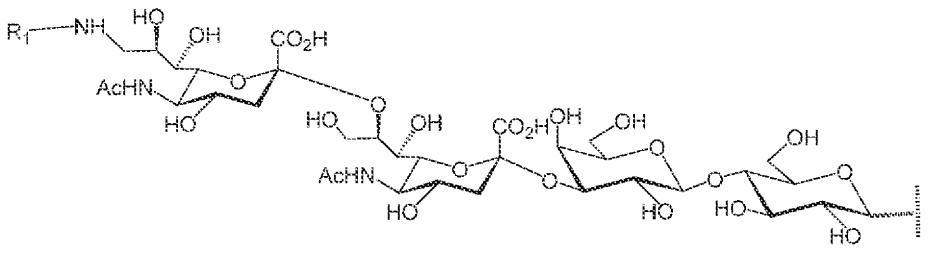
(S-1A),



(S-2A),



(D-1A), 又は



(D-2A)

によって表される部分（本明細書でシアル酸含有リガンドとも称される）のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩である。式（Ｓ－１Ａ）、（Ｓ－２Ａ）、（Ｄ－１Ａ）及び（Ｄ－２Ａ）における変数Ｒ、Ｒ$_1$及びＬの値及び値の例は、本明細書で以下に記載される。

【０１４１】

式（Ｓ－１Ａ）、（Ｓ－２Ａ）、（Ｄ－１Ａ）、（Ｄ－２Ａ）のコンジュゲート化オリゴグリカンの化合物例及びその合成は、以下の実施例３に記載される。

【０１４２】

適応症

様々な実施形態例では、本明細書に記載される化合物及び粒子は、シグレック受容体の活性の調節（例えば、増幅、低減又は排除）に応答する疾患及び障害を治療する方法で有用である。そのような疾患及び障害は、癌、免疫関連及び炎症関連疾患及び障害。そのような疾患及び障害は、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵臓癌及び骨髄線維症、糖尿病性網膜症、特発性肺線維症、肝線維症、鎌状細胞貧血及び急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）を含むが、これらに限定されない。

【０１４３】

さらなる実施形態では、本開示は、そのような医薬組成物の投与を介して、それぞれの場合において、苦しんでいる対象における乾燥及び湿性黄斑変性症、網膜血管疾患、糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、嚢胞様黄斑浮腫、増殖性糖尿病性網膜症、増殖性硝子体

網膜症、ドライアイ、アレルギー性結膜炎、関節リウマチ、関節炎、ループス、腎炎、免疫複合体腎症、アレルギー性食道炎、アレルギー性胃炎、肝炎、肝臓の線維症、特発性肺線維症、急性呼吸促迫症候群、敗血症、細菌及びウイルス感染症、インフルエンザ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１及びＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ、Ｂ群レンサ球菌（ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃａｌ）感染症、ナイセリア（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ）感染症、固形器官が関与する癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、ブドウ膜黒色腫、悪性黒色腫－皮膚、骨髄線維症又は造血性癌を含むが、これらに限定されない免疫関連及び炎症関連疾患を治療する方法を提供する。本開示は、細胞における炎症応答を調節する方法を提供し、この方法は、細胞にシアル酸含有リガンドを提供することを含み、シアル酸含有リガンドは、細胞における炎症誘発性応答が抑制されるか、又は細胞における抗炎症性応答が増加するように、ナノ粒子上に提示される。特定の実施形態では、方法は、炎症誘発性応答の抑制を提供する。代替的な実施形態では、方法は、抗炎応答の増加を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、感染又は癌などの状況における炎症誘発性応答の増強を提供する。

【０１４４】

従って、炎症性疾患の治療を、それを必要とする対象において行う方法が提供され、前記方法は、シアル酸又はその類似体を対象に投与することを含み、シアル酸含有リガンドは、対象において炎症誘発性免疫応答が抑制されるか、又は抗炎症性免疫応答が増大するようにナノ粒子に提示される。

【０１４５】

前記方法は、炎症誘発性免疫応答を有し、且つ／又は炎症誘発性免疫応答に関連するか若しくはそれにより引き起こされる障害に罹患しているか、或いは炎症誘発性免疫応答又は炎症誘発性免疫応答に関連するか若しくはそれにより引き起こされる障害を発症するリスクがある対象を識別すること；シアル酸含有リガンドを対象に投与することを含み得、シアル酸含有リガンドは、ナノ粒子に提示される。

【０１４６】

具体的な実施形態では、本方法は、肺疾患を有する対象を治療するために使用することができ、そうした肺疾患として、肺の炎症性及び非炎症性疾患、限定されないが、結核、慢性閉塞性肺障害（ＣＯＰＤ）、喘息、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症、気管支拡張症、肺線維症間質性肺疾患、肺血管疾患、インフルエンザ、ウイルス性肺炎、細菌性肺炎、アレルギー性気管支炎、非アレルギー性気管支炎、鼻炎、線維性肺胞炎が挙げられる。

【０１４７】

いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、関節リウマチ、線維筋痛症、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症（強皮症）、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、リウマチ性多発筋痛症、痛風、変形性関節症、感染性関節炎及び若年性特発性関節炎を含むリウマチ性疾患の治療に使用することができる。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、セリアック病、憩室炎、胃食道逆流症、乳糖不耐症、消化性潰瘍、胆嚢炎、胃炎、大腸炎、膵炎、自己免疫性肝炎、肝炎、感染性肝炎及び膵炎を含む胃腸炎症の治療に使用することができる。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、敗血症性ショック、アテローム性動脈硬化症、拡張機能障害、心不全、心線維症、コクサッキー心筋炎、先天性心ブロック、自己免疫性心筋炎、巨細胞性心筋炎及び炎症を含む心血管疾患の治療に使用することができる。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、腎臓移植拒絶反応、糸球体腎炎、急性腎炎、膀胱炎、前立腺炎糖尿病性腎炎、糖尿病性腎疾患及び尿路感染症を含む腎炎

症の治療に使用することができる。
【０１５１】
いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、皮膚炎、湿疹、炎症性発疹、強皮症、ケロイド、ざ瘡、サルコイドーシス、股部白癬、体部白癬、足白癬、頭部白癬、爪白癬、酒さ、白斑、苔癬硬化症、自己免疫蕁麻疹、皮膚筋炎及び化膿性汗腺炎を含む皮膚科炎症の治療に使用することができる。
【０１５２】
いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、神経脊髄炎、多発性硬化症、脳炎、神経サルコイドーシス、アルツハイマー、筋萎縮性側索硬化症及びハンチントン舞踏病を含む神経学的炎症及び変性の治療に使用することができる。
【０１５３】
いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、糖尿病、ＳＬＥ、多発性硬化症、シェーグレン症候群、アジソン病、グレーブス病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性血管炎、セリアック病、悪性貧血、円形脱毛症、自己免疫性肝炎、自己免疫性血管浮腫、自己免疫性脳脊髄炎、自己免疫性内耳疾患、ギランバレー、川崎病、ランバート・イートン症候群、フォークト－小柳－原田症候群、全身性血管炎、巨細胞性動脈炎、サルコイドーシス、結節性多発動脈炎を含む自己免疫性炎症の治療に使用することができる。
【０１５４】
いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、インフルエンザＡ、Ｂ、Ｃ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ１、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ２、ニューカッスル病（Ｎｅｗｃａｓｔｌｅ Ｄｉｓｅａｓｅ）、センダイウイルス（Ｓｅｎｄａｉ ｖｉｒｕｓ）、ポリオーマウイルス（Ｐｏｌｙｏｍａｖｉｒｕｓ）、ＨＩＶ、フラビウイルス（Ｆｌａｖｉｖｉｒｕｓ）、カクリウイルス（Ｃａｃｌｉｖｉｒｕｓ）、ヘルペスウイルス（Ｈｅｒｐｅｓ ｖｉｒｕｓ）、ピコロノウイルス（Ｐｉｃｏｒｏｎｏｖｉｒｕｓ）及びコロナウイルス（Ｃｏｒｏｎａｖｉｒｕｓ）を含むウイルス性炎症の治療に使用することができる。
【０１５５】
いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、真菌血症、真菌性膿瘍、真菌角膜炎、カンジダ症、足白癬及び股部白癬を含む真菌性炎症の治療に使用することができる。
【０１５６】
いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、アメーバ症、ジアルジア症、トキソプラズマ症及びトキソカラを含む寄生性炎症の治療に使用することができる。
【０１５７】
いくつかの実施形態では、本方法は、特発性肺線維症、骨髄線維症、肝線維症、拡張機能障害及びＣＨＦを伴う心線維症、腎線維症、網膜線維症、皮膚線維症並びに瘢痕化を含む線維症の治療に使用することができる。
【０１５８】
いくつかの実施形態では、本方法は、限定されないが、敗血症及びサイトカインストームを含む、急性の生命を脅かす炎症の処置に使用することができる。具体的な実施形態では、黄斑変性症、ブドウ膜炎、視神経炎、神経脊髄炎及び眼の感染、薬物及び毒素に対する眼曝露から起こる炎症などの複数の眼炎症性疾患並びに自己免疫疾患を含む一般的な免疫障害を治療する方法が提供される。非限定的な実施形態では、患者における乾性黄斑変性症、滲出型黄斑変性症、地図状萎縮、中度の黄斑変性症及び加齢黄斑変性症などの黄斑変性症を予防、治療又は改善するのに有用な方法が提供される。黄斑変性症を含む眼の炎症を治療、予防又は改善する方法は、黄斑変性症などの眼の炎症に罹患しているか又はそれを発症するリスクがある患者にシアル酸リガンドナノ粒子の組成物を投与することを含む。
【０１５９】
いくつかの実施形態では、眼科用調製物は、点眼剤、眼軟膏又は眼科用注射剤として提供される。眼科用注射剤の場合、ナノ粒子を投与するために、硝子体内又は結膜下注射剤

が使用され得る。
【０１６０】
黄斑変性を治療、予防又は改善する方法に用途を有する追加化合物の併用投与は、黄斑変性を処置するために使用されるナノ粒子含有医薬組成物と一緒に共投与され得る。例えば、滲出型加齢黄斑変性を治療するための抗血管新生薬剤、例えばペガプタニブナトリウム、ラニビズマブ、ベバシズマブ、アフリブレセプト及びブロルシズマブを併用剤として使用することができる。本開示の特定の実施形態が示され、説明されるが、そのより広範な態様において、開示から逸脱することなく変更形態及び修正形態がなされ得ることは、当業者に明らかであろう。従って、添付の特許請求の範囲は、本開示の真の趣旨及び範囲内に含まれる全ての変更形態及び修正形態をその範囲内に包含するものとする。
【０１６１】
実施形態例では、本明細書に記載される化合物は、以下の障害及び状態の治療方法で使用することができる。
【０１６２】
加齢黄斑変性症、ドライアイ、糖尿病性網膜症、アレルギー性眼症及び眼線維症などの眼科疾患。
【０１６３】
アルツハイマー「神経炎症／変性、ＡＬＳ、多発性硬化症、神経精神医学的「統合失調症」などの神経疾患。
【０１６４】
固形腫瘍（乳房、肺、結腸、前立腺、脳「神経膠芽腫）、リンパ腫及び白血病などの癌。
【０１６５】
インフルエンザ、鳥インフルエンザ及びＳＡＲＳ－ＣＯＶ－２を含むウイルス感染症、髄膜炎菌（Ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃａｌ）、連鎖肺炎（Ｓｔｒｅｐ　Ｐｎｅｕｍｏｎｉａ）及びＢ群連鎖球菌（Ｇｒｏｕｐ－Ｂ　Ｓｔｒｅｐ）などの細菌感染症などの感染症。
【０１６６】
アナフィラキシーショック、食物アレルギー及び接触アレルギーなどのアレルギー状態。
【０１６７】
肺線維症、肝炎誘発性線維症、骨髄線維症などの線維症。
【０１６８】
ブドウ膜炎、関節炎、全身性エリテマトーデス、敗血症などの自己免疫状態。
【０１６９】
ＡＨＵＳ又は糸球体腎炎などの腎臓疾患。
【０１７０】
クローン病又は潰瘍性大腸炎などのＧＩ状態。
【０１７１】
アテローム性動脈硬化症「マクロファージ駆動」、心線維症、虚血誘発性心筋症、心不全などの心疾患。
【０１７２】
炎症状態
他の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、炎症誘発性応答の抑制及び抗炎応答の増加を提供することができる。
【０１７３】
一態様では、炎症誘発性応答は、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％又は少なくとも９９％抑制され得る。代替的な実施形態では、抗炎応答は、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％及び少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８

０％、少なくとも９０％、少なくとも９９％増加し得る。

【０１７４】

適切には、炎症誘発性サイトカインを測定してナノ粒子薬物治療の有効性を決定することができる。そのような測定は、対象の実際の治療中又は代替的に本明細書に開示されるナノ粒子の動物試験中に行うことができる。実施形態では、炎症誘発性サイトカインは、例えば、ＴＮＦ－α及びＩＬ－６を含むことができる。適切には、抗炎症性サイトカイン、例えばＩＬ－１０も測定することができる。当業者は、そのようなサイトカインを測定するための適切なアッセイ方法を知るであろう。例えば、Ｂｉｏ－Ｐｌｅｘ（商標）サイトカインアッセイ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を用いることができる。細胞が炎症誘発性サイトカインをより多く又は少なく産生するか否かを決定するために、使用できる適切な方法は、細胞を再懸濁し、２×１０^{5}細胞／ｍｌ及びウェル当たり２００μｌで９６ウェルプレートに播種することである。次いで、それらを一晩放置してプレートに付着させ、ＬＰＳ及びリガンドで２４時間、ある濃度範囲で処理することができる。次いで、上清を除去し、－７０℃で保存することができる。次いで、サイトカインレベルをＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍｓ）で評価することができる。理解されるように、同様の方法を適用して、抗炎症性サイトカインを決定することができる。

【０１７５】

実施形態では、ＴＮＦ－αレベルは、１×リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で希釈したＴＮＦ－α捕捉抗体で９６ウェルプレートを一晩コーティングすることによって適切に決定することができる。全ての工程は、室温で実施することができる。ウェルを１×ＰＢＳ／０．１％ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（ツイーン２０）中で３回洗浄した後、１×ＰＢＳに溶解した１％　ＢＳＡ（ＢＤＨ）で１時間ブロックすることができる。洗浄工程を反復し得、２０００ｐｇ／ｍｌ～０ｐｇ／ｍｌの範囲の５０μｌの処理された細胞上清又は標準をウェルに添加し、２時間放置することができる。続いて、上清を吸引除去し、ウェルを３回洗浄し、１％　ＢＳＡ／１×ＰＢＳ中で希釈した５０μｌのＴＮＦ－α検出抗体を２時間添加することができる。再度、ウェルを３回洗浄することができ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）コンジュゲート化抗体を、１％ＢＳＡ／１×ＰＢＳ中の２００希釈中の１で２０分間添加することができる。この段階で、プレートをアルミニウム箔で覆うことができる。ウェルを洗浄した後、３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）を２０分間添加し、再度、光から保護することができる。１Ｍ塩酸を添加して反応を停止させ、プレートリーダー上で４５０ｎＭにおいて吸光度を読み取ることができる。次いで、ＴＮＦ－α濃度を標準曲線から外挿することができる。理解されるように、ＴＮＦ－α検出抗体を、適用可能なサイトカインに特異的な他の検出抗体又は薬剤に置き換えて、他のサイトカインレベルを決定するために同様の方法論を適用することができる。

【０１７６】

実施形態では、ＩＬ－１０レベルは、１×リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で希釈したＩＬ－１０捕捉抗体で９６ウェルプレートを一晩コーティングすることによって適切に決定することができる。全ての工程は、室温で実施することができる。ウェルを１×ＰＢＳ／０．１％ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（ツイーン２０）中で３回洗浄した後、１×ＰＢＳに溶解した１％　ＢＳＡ（ＢＤＨ）で１時間ブロックすることができる。洗浄工程を反復し得、２０００ｐｇ／ｍｌ～０ｐｇ／ｍｌの範囲の５０μｌの処理された細胞上清又は標準をウェルに添加し、２時間放置することができる。続いて、上清を吸引除去し、ウェルを３回洗浄し、１％　ＢＳＡ／１×ＰＢＳ中で希釈した５０μｌのＩＬ－１０検出抗体を２時間添加することができる。再度、ウェルを３回洗浄することができ、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）コンジュゲート化抗体を、１％ＢＳＡ／１×ＰＢＳ中の２００希釈中の１で２０分間添加することができる。この段階で、プレートをアルミニウム箔で覆うことができる。ウェルを洗浄した後、３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＢ）を２０分間添加し、再度、光から保護することができる。１Ｍ塩酸を添加して反応を停止させ、プレートリーダー上で４５０ｎＭにおい

て吸光度を読み取ることができる。次いで、ＩＬ－１０濃度を標準曲線から外挿することができる。理解されるように、ＩＬ－１０検出抗体を、適用可能なサイトカインに特異的な他の検出抗体又は薬剤に置き換えて、他のサイトカインレベルを決定するために同様の方法論を適用することができる。

【０１７７】

置された対象又は試験動物がより高い又はより低い炎症誘発性応答を生じるか否かを決定するために、使用され得る方法は、血清サイトカインレベルの分析である。例えば、これは、毛細管を使用して、治療された対象から５０μｌの血液を収集することによって達成することができる。この血液を室温で３０分間凝固させた後、１３００ｒｐｍで遠心分離して赤血球をペレット化する。血清を清浄なマイクロ遠心管にデカントし、ＥＬＩＳＡによって分析する。より広範な分析のために、より大量の血液（約６００μｌ～１ｍｌ）を直接心臓穿刺によって採取することができ、従ってより大量の血清を収集し、ＥＬＩＳＡ又はそのような他の技術によって分析することが可能になる。治療された対象又は試験動物がより高い又はより低い炎症誘発性応答を生じるか否かを決定するための、特にサイトカインを検出及び測定するための他の適切な技術は、当技術分野で公知である。

【０１７８】

医薬組成物

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体又は賦形剤」は、所望の特定の剤形に適した、任意の及び全ての医学的に適切な不活性成分及び／又は溶媒、希釈剤若しくは他の液体ビヒクル、分散物又は懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、充填剤、増量剤、滑沢剤などを含み得る。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｅｉｇｈｔｅｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ａ．Ｒ．Ｇｅｕｎａｒｏ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９９０）は、医薬組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための公知の技術を開示している。

【０１７９】

本開示は、本明細書に開示されるシアル酸含有リガンド結合ナノ粒子を含む医薬組成物又は獣医用組成物をさらに提供する。そのような医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例としては、例えば、静脈内、硝子体内、経口、眼球内、網膜下、テノン嚢下、強膜内、眼周囲、静脈内、吸入経鼻及び経口、筋内、動脈内、脊髄内、髄腔内、頭蓋内、皮内、経皮（局所）、経粘膜、皮下、肺洗浄、胃洗浄、肝内、皮下及び直腸投与を含む非経口及び非－非経口投与方法の両方が挙げられる。

【０１８０】

適切には、いくつかの実施形態では、ナノ粒子を非経口投与することができる非経口投与後、ナノ粒子は、特定の組織又は身体部位に選択的に蓄積することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、治療ペイロードを細胞又は組織に送達することができる。いくつかの実施形態では、ナノ粒子は、増強された透過性及び保持効果を介して疾患組織にアクセスすることができる。

【０１８１】

一般に、有効量のナノ粒子を、薬学的に許容される希釈剤、保存剤、可溶化剤、乳化剤、補助剤及び／又は担体と共に含む医薬組成物が提供される。そのような組成物は、様々な緩衝液内容物（例えば、トリス－ＨＣｌ、酢酸塩、リン酸塩）、ｐＨ及びイオン強度の希釈剤；洗剤及び可溶化剤（例えば、ツイーン８０、ポリソルベート８０）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メタ重亜硫酸ナトリウム）、保存剤（例えば、チメルソール、ベンジルアルコール）及び増量物質（例えば、ラクトース、マンニトール）などの添加剤を含む。そのような組成物は、ナノ粒子の物理的状態、安定性、インビボ放出速度及びインビボクリアランス速度に影響を及ぼし得る。例えば、参照により本明細書に組み込まれるＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８ｔｈ Ｅｄ．（１９９０，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．１８０４２）１４３５～１７１２頁を参照されたい。組成物は、液体形態で調製され得るか

、又は凍結乾燥形態などの乾燥粉末に製剤化され得る。

【０１８２】

用語「薬学的に許容される塩」は、酸性官能基、例えばカルボン酸官能基及び薬学的に許容される無機又は有機塩基を有する、本明細書に開示される化合物又は本明細書に描写される任意の他の化合物から調製される塩も指す。

【０１８３】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。例えば、アミン又は他の塩基性基を含む本発明の化合物の酸塩は、化合物を適切な有機又は無機酸と反応させ、薬学的に許容される陰イオン性塩形態をもたらすことによって得ることができる。陰イオン性塩の例としては、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、酒石酸水素塩、臭化物、エデト酸カルシウム塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グリセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレソルシン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムコ酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩／二リン酸塩、ポリガラクツロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩及びトリエチオジド塩が挙げられる。

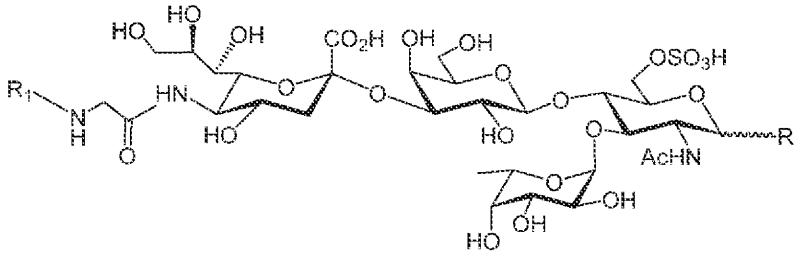
【０１８４】

カルボン酸又は他の酸性官能基を含む本発明の化合物の塩は、適切な塩基と反応させることによって調製することができる。そのような薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるカチオンを提供する塩基を用いて作製することができ、このカチオンは、アルカリ金属塩（特にナトリウム及びカリウム）、アルカリ土類金属塩（特にカルシウム及びマグネシウム）、アルミニウム塩及びアンモニウム塩並びに生理学的に許容される有機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、モルホリン、ピリジン、ピペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、２－ヒドロキシエチルアミン、ビス－（２－ヒドロキシエチル）アミン、トリ－（２－ヒドロキシエチル）アミン、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアビエチルアミン、Ｎ，Ｎ’－ビスデヒドロアビエチルアミン、グルカミン、Ｎ－メチルグルカミン、コリジン、キニーネ、キノリン並びにリシン及びアルギニンなどの塩基性アミノ酸から作製される塩を含む。

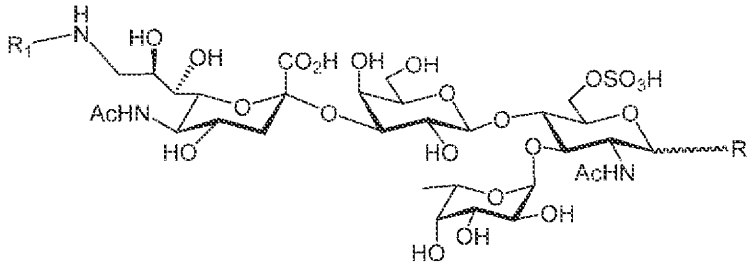
【０１８５】

従って、第１の実施形態例では、本発明は、以下の構造式：

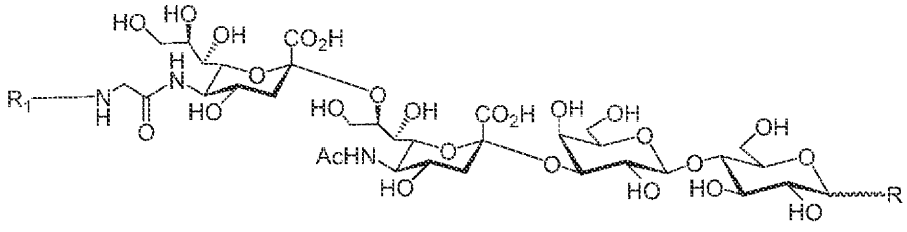
【化２１】



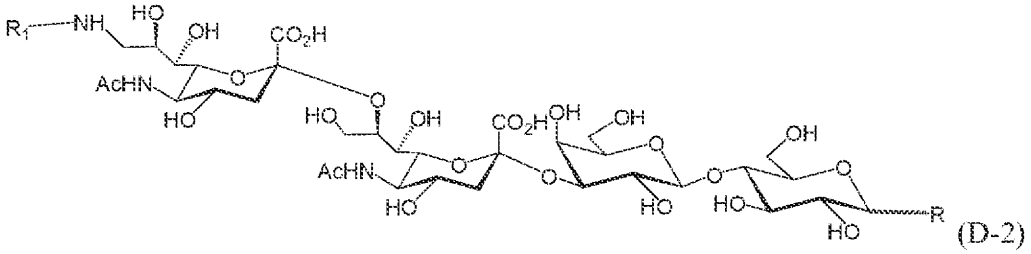
(S-1),



(S-2),



(D-1), 又は



(D-2)

のいずれか１つによって表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【０１８６】

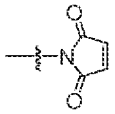
第１の実施形態例の第１の態様では、R_1は、出現毎に独立に、－Ｃ（Ｏ）－Ａであり、Ａは、C_1～C_6アルキル、C_6～C_{18}アリール、（C_6～C_{18}）アリール（C_1～C_3）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、（５～１８員）ヘテロアリール（C_1～C_3）アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、（C_3～C_8）シクロアルキル（C_1～C_3）アルキル、５～８員ヘテロシクロアルキル又は（５～８員）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_3）アルキルであり；Ａのアルキル部分内の１つ又は２つの炭素原子は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ又はＳから選択されるヘテロ原子で任意選択により置換される。（ヘテロ原子を含むＡのアルキル部分の例は、$CH_3-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$CH_3-NH-CH_2-$、$CH_3-N(CH_3)-CH_2-$、$CH_3-S-CH_2-CH_2-$などである）。さらに、Ａは、１～３つのR^{11}基で任意選択により置換され、それぞれの前記R^{11}基は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロゲン、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリール、シアノから独立に選択されるか、又は２つの基R^{11}は、それらが結合される原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１～３つのヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルを形成し；R^{11}は、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ又はシアノから選択される１～３つの置換基で任意選択により置換され；さらに、Ｒは、出現毎に独立に、$-R^L-R^F$であり、R^Lは、出現毎に独立に、－Ｏ－（C_1～C_{12}）アルキレニル－、－Ｏ－、－Ｓ－、$-NR^{100}-$、－Ｓ－（C_1～C_{12}

）アルキレニル－、－ＮＲ^{101}－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{101a}－Ｏ－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－；－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_m$－、－Ｏ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_k$－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）－、－ＮＲ^{102}－Ｘ^{100}－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{102a}－ＮＲ^{102b}－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_1$～Ｃ$_{12}$）アルキレニルであり、Ｒ^{100}、Ｒ^{101}、Ｒ^{101a}、Ｒ^{102}、Ｒ^{102a}及びＲ^{102b}は、それぞれ独立に、Ｈ又はＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルであり、及びＸ^{100}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であり、ｍ及びｋは、それぞれ独立に、１～１２の整数であり；Ｒ^{F}は、出現毎に独立に、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－ＮＨ－Ｂｏｃ、－ＮＨ－ＣＢｚ、－ＮＨ－Ｔｒｏｃ、－ＮＨ－ＴＦＡ、モノ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）アミノ；

－（Ｏ）－Ｒ^{103}（Ｒ^{103}は、－Ｈ、－ＯＨ又は（Ｃ$_1$～Ｃ$_3$）アルキルである）；

以下の構造式

【化２２】

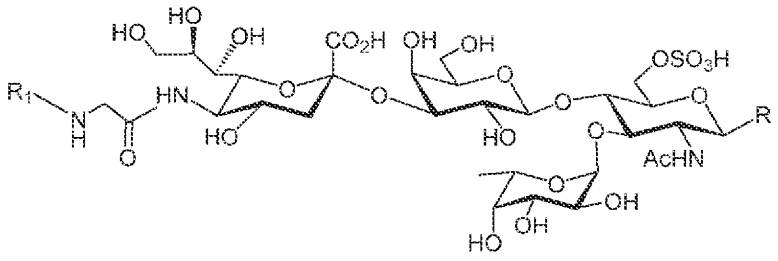


によって表される部分である－ＳＨ又はクリックケミストリー試薬である。

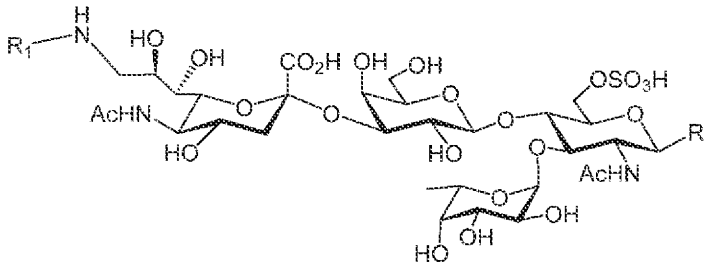
【０１８７】

第１の実施形態例の第２の態様では、化合物は、以下の構造式：

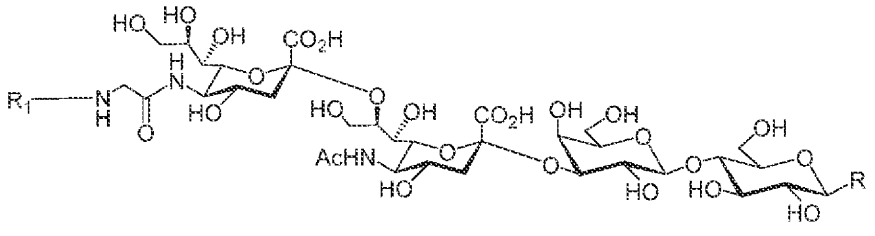
【化２３】



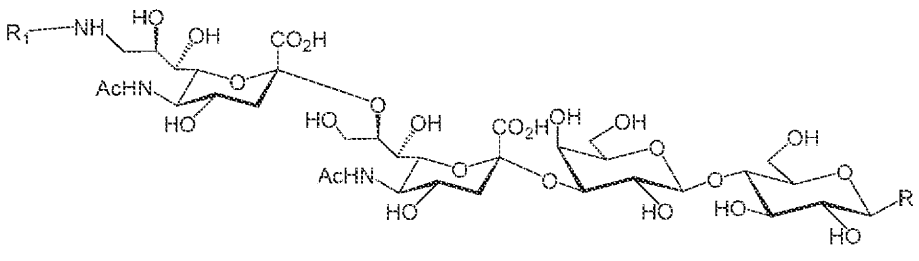
(S-1-1),



(S-2-1),



(D-1-1), 又は



(D-2-1)

のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩によって表される。式（Ｓ－１－１）、（Ｓ－２－１）、（Ｄ－１－１）及び（Ｄ－２－１）における変数の値及び値の例は、第１の態様に関連して上記に定義されている。

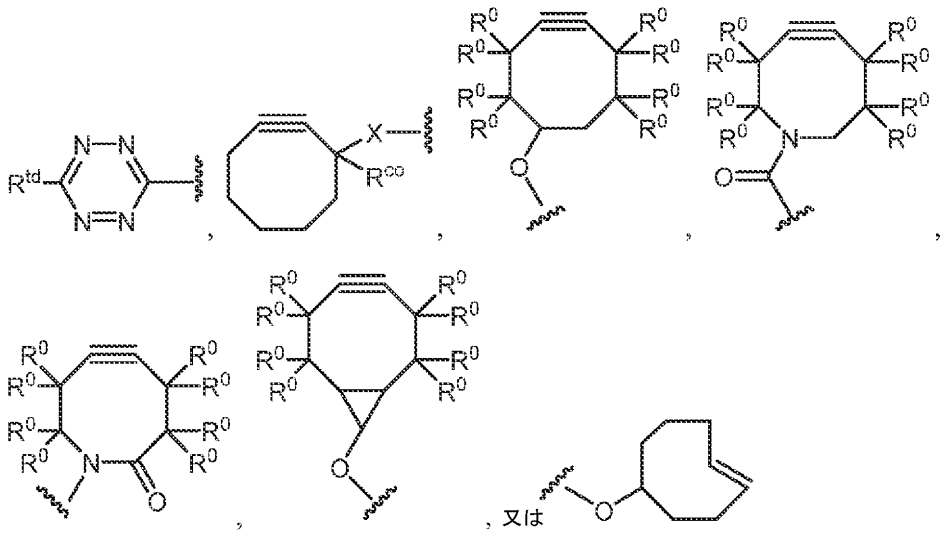
【０１８８】

第１の実施形態例の第３の態様では、クリックケミストリー試薬は、アジド、C_2～C_3アルキン、テトラジン、トランス－シクロオクテン又はシクロオクチンを含む。値及び値の例の残りの部分は、第１及び第２の態様に関連して上記に定義されている。

【０１８９】

第１の実施形態例の第４の態様では、クリックケミストリー試薬は、アジド、C_2～C_3アルキン又は以下の構造式：

【化２４】

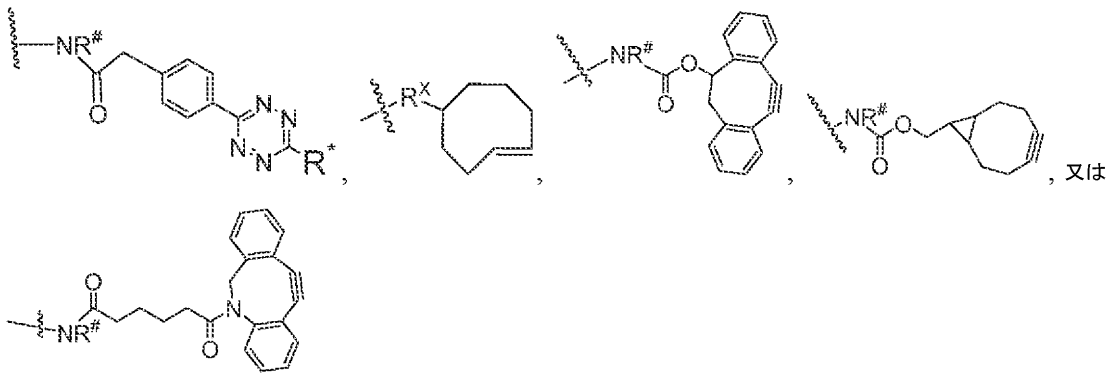


（式中、R^{co}は、水素又はハロゲンであり；Ｘは、存在しないか又はＯであり；及びR^0は、それぞれの場合において、水素、ハロゲン、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$アルコキシ、C_{6}～C_{12}アリール、５～８員ヘテロアリール、$C_{3～8}$シクロアルキル又は３～８員ヘテロシクリルから独立に選択され；任意の２つ以上のR^0基は、それらが結合される原子と一緒になって、不飽和、飽和又は芳香族５～８員環を任意選択により形成することができ；R^{td}は、水素、$C_{1～8}$アルキル、$C_{1～8}$アルコキシ、C_{6}～C_{12}アリール、５～８員ヘテロアリール、$C_{3～8}$シクロアルキル又は３～８員ヘテロシクリルである。値及び値の例の残りの部分は、第１～第３の態様に関連して上記に定義されている）のいずれか１つによって表される部分である。

【０１９０】

第１の実施形態例の第５の態様では、クリック試薬は、アジド、C_2～C_3アルキン又は以下の構造式：

【化２５】



（式中、Ｒ＊は、Ｈ又はメチルであり、Ｒ＃は、出現毎に独立に、Ｈ又はＣ１～Ｃ３アルキルであり、及びＲＸは、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である。値及び値の例の残りの部分は、第１～第４の態様に関連して上記に定義されている）
によって表される部分のいずれか１つである。

【０１９１】

第１の実施形態例の第６の態様では、Ｒは、出現毎に独立に、－Ｏ－（ＣＨ２）ｘ－ＮＨ２又は－Ｏ－（ＣＨ２）ｘ－ＮＨ－Ｆｍｏｃであり、ｘは、出現毎に独立に、１～１０の整数であり、例えばｘは５である。値及び値の例の残りの部分は、第１～第５の態様に関連して上記に定義されている。

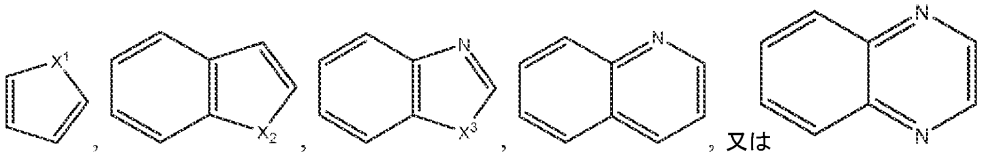
【０１９２】

追加の態様では、Ｒは、出現毎に独立に、－Ｏ－（ＣＨ２）ｘ－Ｎ３であり、ｘは、出現毎に独立に、１～１０の整数であり、例えばｘは５である。

【０１９３】

第１の実施形態例の第７の態様では、部分Ａのシクロアルキル部分は、Ｃ６～Ｃ７シクロアルキルから選択され；部分Ａのヘテロシクロアルキル部分は、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１つ又は２つのヘテロ原子を有する５～６員ヘテロシクロアルキルから選択され；部分Ａのアリール部分は、フェニル又はナフタレニルから選択され；及び部分Ａのヘテロアリール部分は、以下の構造式：

【化２６】

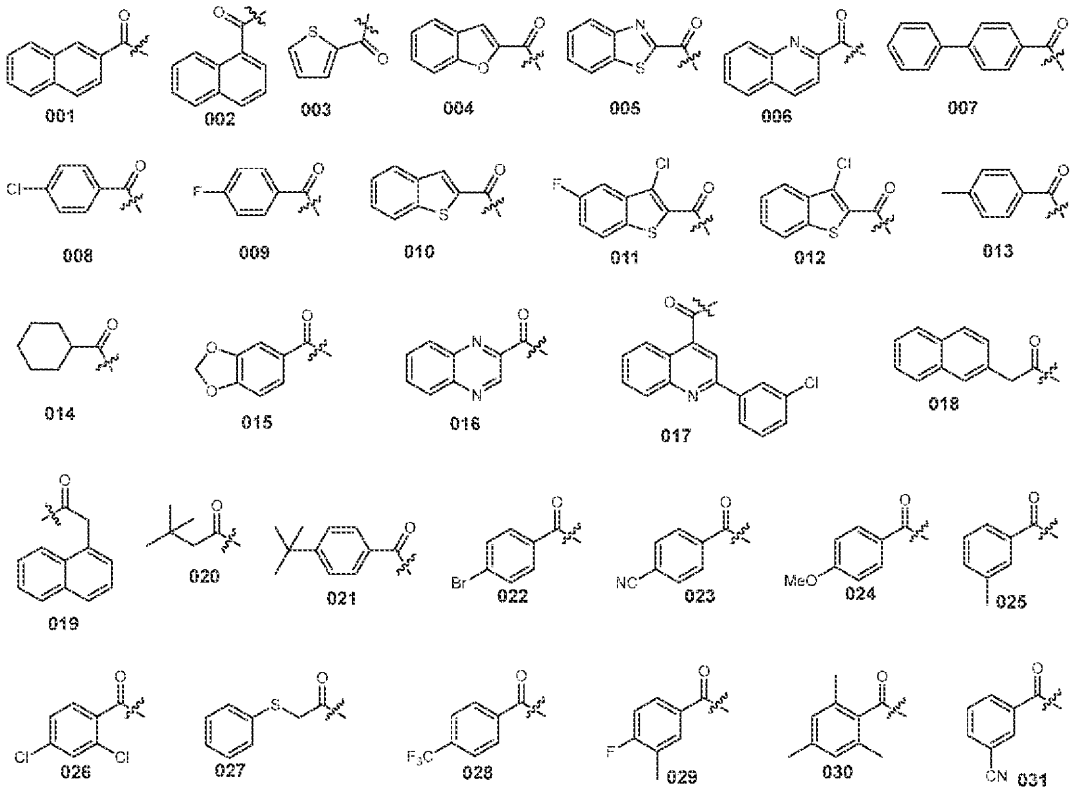


のいずれかによって表される部分から選択され、Ｘ１、Ｘ２及びＸ３は、それぞれ独立に、ＮＲＨ、Ｏ又はＳから選択され、ＲＨは、Ｈ又はＣ１～Ｃ３アルキルであり；存在する場合、各Ｒ１１は、シアノ、ハロゲン、フェニル、ハロフェニル、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシから独立に選択されるか、又は２つの基Ｒ１１は、それらが結合される原子と一緒になって、１つ又は２つのメチル又はエチル基で任意選択により置換された［１，３］ジオキソロ基を形成する。値及び値の例の残りの部分は、第１～第６の態様に関連して上記に定義されている。

【０１９４】

第１の実施形態例の第８の態様では、Ｒ１は、出現毎に独立に、以下の構造式：

【化２７】



によって表される部分から選択され、波線は、窒素原子に対するＲ$_1$の結合点を表す。

【０１９５】

値及び値の例の残りの部分は、第１～第７の態様に関連して上記に定義されている。

【０１９６】

第１の実施形態例の第９の態様では、化合物は、化合物Ｓ－１０１～Ｓ－１３１又はＤ－１０１～Ｄ－１３１のいずれか１つであり、部分Ｒは、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ－Ｆｍｏｃである。

【０１９７】

追加の態様では、化合物は、化合物Ｓ－１０１～Ｓ－１３１又はＤ－１０１～Ｄ－１３１のいずれか１つであり、部分Ｒは、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ$_2$又は－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｎ$_3$である。

【０１９８】

第２の実施形態例では、本発明は、以下の構造式：

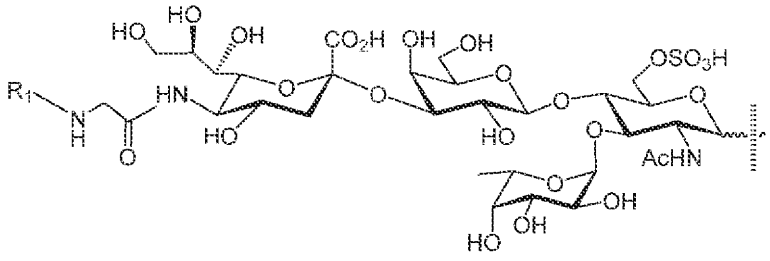
Ｇ－Ｌ－Ｐ

によって表される化合物を含む粒子である。

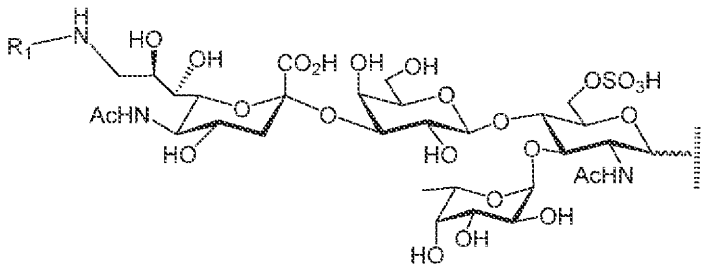
【０１９９】

第２の実施形態例の第１の態様では、Ｐは、生体適合性ポリマーであり；Ｌは、共有結合性リンカーであり；及びＧは、以下の構造式：

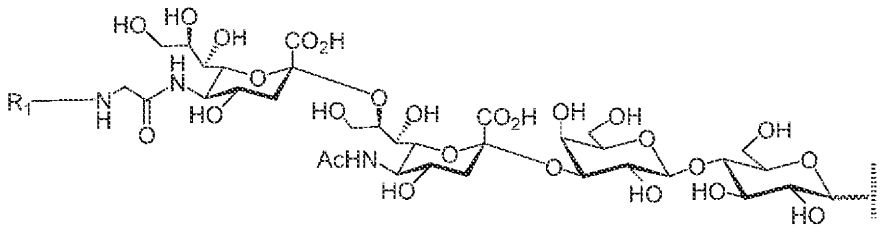
【化２８】



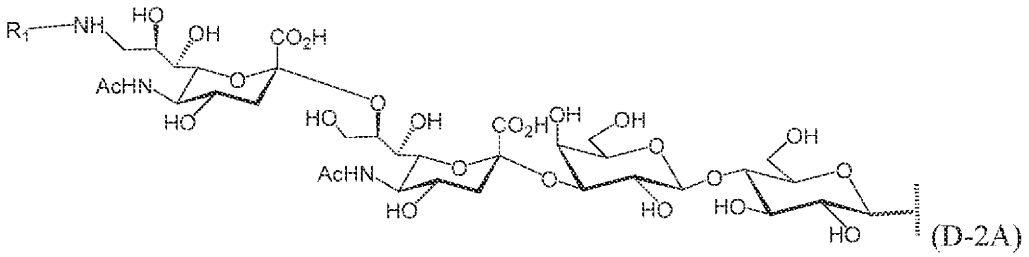
(S-1A),



(S-2A),



(D-1A), 又は



(D-2A)

によって表される部分のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩である。

【０２００】

式（Ｓ－１Ａ）、（Ｓ－２Ａ）、（Ｄ－１Ａ）及び（Ｄ－２Ａ）では、記号

【化２９】

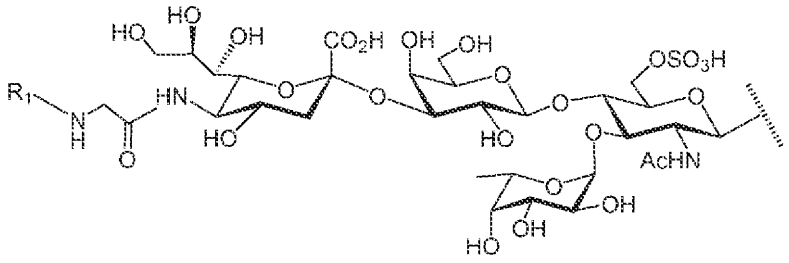
は、Ｌへの結合点を表し；R_1は、出現毎に独立に、－Ｃ（Ｏ）－Ａであり、Ａは、C_1～C_6アルキル、C_6～C_{18}アリール、（C_6～C_{18}）アリール（C_1～C_3）アルキル、５～１８員ヘテロアリール、（５～１８員）ヘテロアリール（C_1～C_3）アルキル、C_3～C_8シクロアルキル、（C_3～C_8）シクロアルキル（C_1～C_3）アルキル、５～８員ヘテロシクロアルキル又は（５～８員）ヘテロシクロアルキル（C_1～C_3）アルキルであり；Ａのアルキル部分内の１つ又は２つの炭素原子は、それぞれ独立に、Ｎ、Ｏ又はＳから選択されるヘテロ原子で任意選択により置換される。（ヘテロ原子を含むＡのアルキル部分の例は、CH_3－CH_2－Ｏ－CH_2－CH_2－、CH_3－ＮＨ－CH_2－、CH_3－Ｎ（CH_3）－CH_2－、CH_3－Ｓ－CH_2－CH_2－などである）Ａは、１～３つのR^{11}基で任意選択により置換され、それぞれの前記R^{11}基は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、ハロゲン、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリール、シアノから独立に選択されるか、又は２つの基R^{11}は、それらが結合される原子と一緒になって、Ｎ、Ｏ又はＳから選択される１～３つの

ヘテロ原子を有する５～７員ヘテロシクリルを形成し；R^{11}は、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6アルコキシ又はシアノから選択される１～３つの置換基で任意選択により置換される。

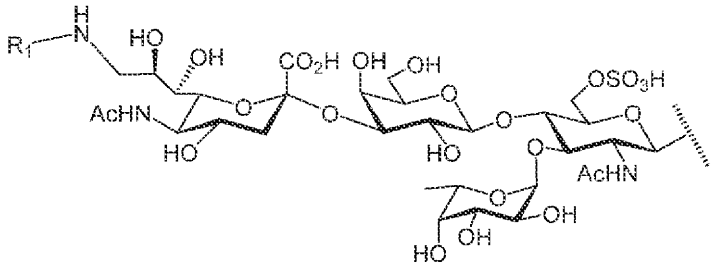
【０２０１】

第２の実施形態例の第２の態様では、部分Ｇは、以下の構造式：

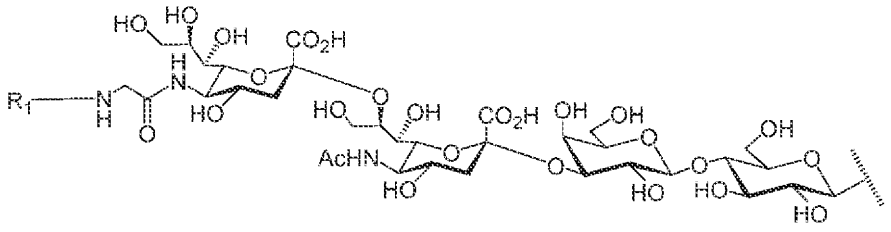
【化３０】



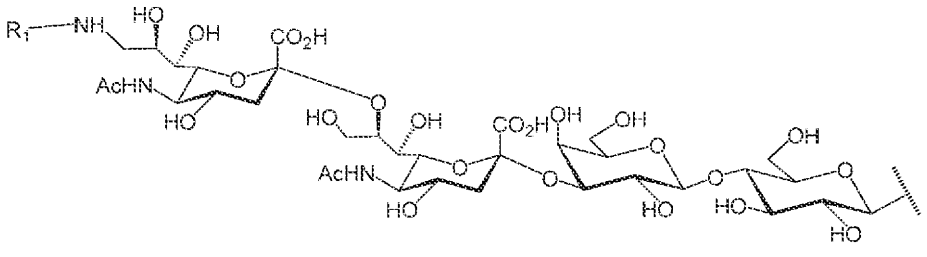
(S-1-1A),



(S-2-1A),



(D-1-1A), 又は



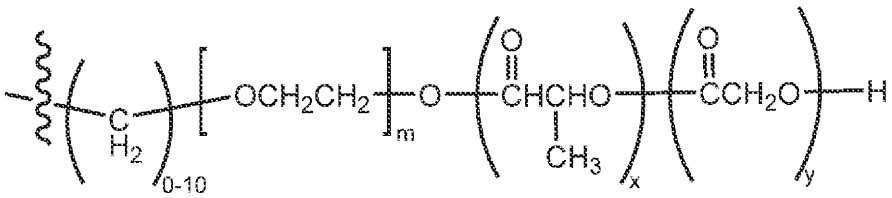
(D-2-1A)

のいずれか１つ又はその薬学的に許容される塩によって表される。値及び値の例の残りの部分は、第１の態様に関連して上記に定義されている。

【０２０２】

いくつかの態様では、生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリ（エチレングリコール）、ポリエチレンオキシド、ポリ（エチレングリコール）－ブロック－ポリ（プロピレングリコール）－ブロック－ポリ（エチレングリコール）（プルロニックＦ１２７）、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（プルロニックＦ６８）、ポロキサマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンからなる群から選択される少なくとも１つの生体適合性ポリマーを含むことができる。例えば、ポリマーは、コポリマーＰＬＧＡ－ＰＥＧを含むことができる。値及び値の例の残りの部分は、第１及び第２の態様に関連して上記に定義されている。

【０２０３】
第３の態様では、生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンの少なくとも１つを含む。値及び値の例の残りの部分は、第１及び第２の態様に関連して上記に定義されている。
【０２０４】
第４の態様では、生体適合性ポリマーは、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリ（Ｄ－乳酸）、ポリ（Ｄ／Ｌ－乳酸）、そのコポリマー又はそれらの組み合わせを含む。値及び値の例の残りの部分は、第１及び第２の態様に関連して上記に定義されている。
【０２０５】
第５の態様では、生体適合性ポリマーは、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、そのコポリマー又はそれらの組み合わせを含む。値及び値の例の残りの部分は、第１及び第２の態様に関連して上記に定義されている。
【０２０６】
第２の実施形態例の第６の態様では、ポリマーＰは、以下の構造式：
【化３１】

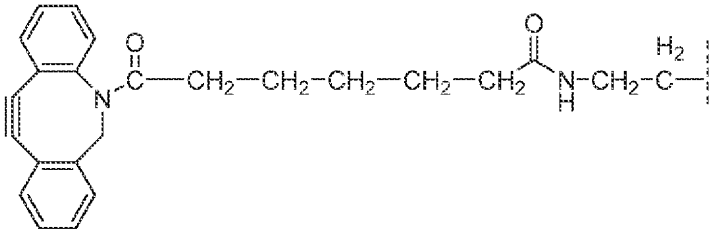


によって表され、記号
【化３２】

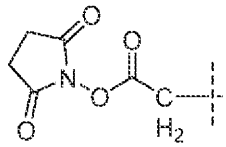


は、リンカーＬに対するポリマーの結合点を表し、さらに、ｙは、０～１０００の整数であり、ｘは、０～１０００の整数であり、及びｍは、０～４５０の整数であるが、但し、ｘ及びｙは、同時に０ではない。値及び値の例の残りの部分は、第１～第５の態様に関連して上記に定義されている。
【０２０７】
第６の態様の特定の例では、ｙは、０～５００の整数であり、ｘは、０～５００の整数であり、及びｍは、０～２５０の整数である。例えば、様々な態様では、ｍは、５０～２００であるか、又はｍは、７５～１７５であるか、又はｍは、９０～１５０であるか、又はｍは、９０～１４０であるか、又はｍは、１００～１３０である。様々な態様では、ｘは、５０～２００であるか、又はｘは、７５～１７５であるか、又はｘは、９０～１５０であるか、又はｘは、９０～１４０であるか、又はｘは、１００～１３０である。追加の態様では、ｙは、５～１００であるか、又はｙは、１０～７５であるか、又はｙは、１５～５０である。様々な態様に基づくｘ、ｙ及びｍの値の任意の組み合わせも企図される。例えば、ｍは、１００～１３０であり得、ｘは、１００～１３０であり得、ｙは、１５～５０であり得る。
【０２０８】
第６の態様の別の例では、ｘは、９０～１４０の整数であり；ｙは、１０～７５の整数であり；及びｍは、９０～１４０の整数である。

【０２０９】
値及び値の例の残りの部分は、第１～第５の態様に関連して上記に定義されている。
【０２１０】
第７の態様では、粒子は、酸末端ＰＬＧＡ（ＰＬＧＡ－ＣＯＯＨ）；酸末端ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、酸部分は、ＰＥＧブロックを終結させる、酸末端ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨ）；ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、ＰＥＧブロックは、以下の構造式：
【化３３】



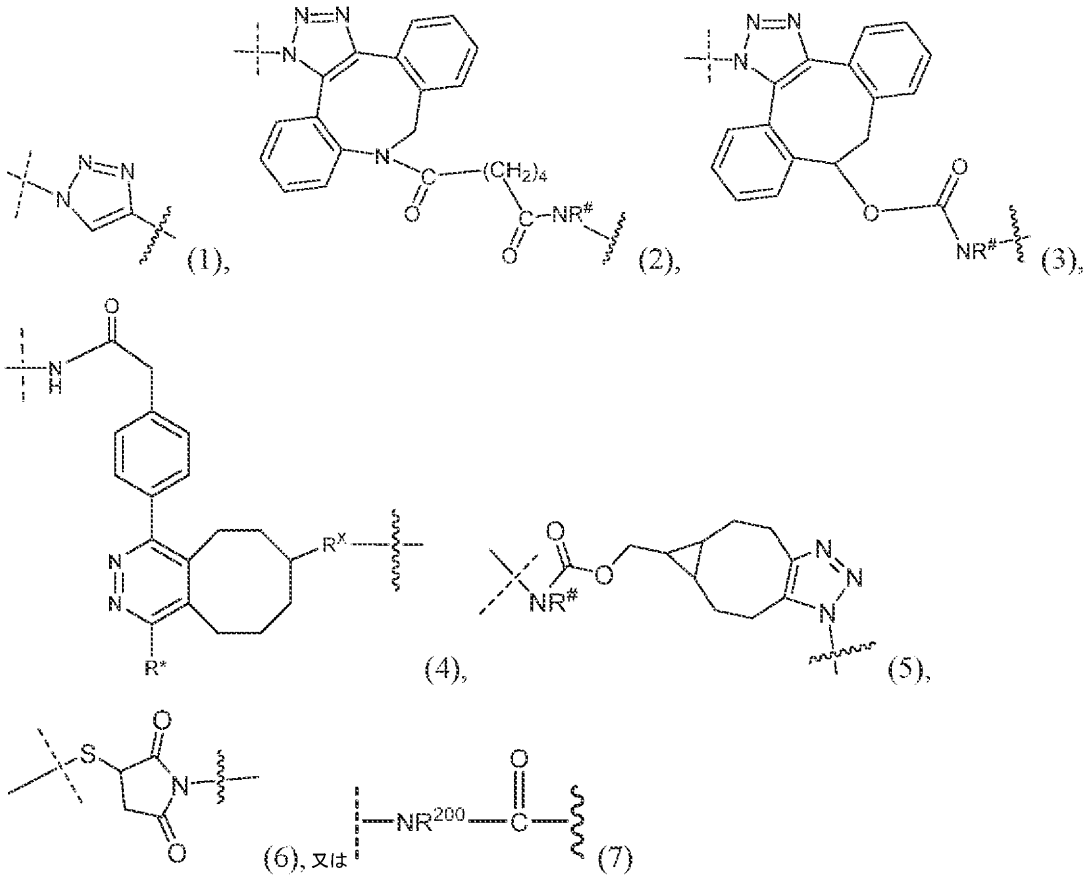
によって表される部分で終結する、ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ）；又はＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、ＰＥＧブロックは、以下の構造式：
【化３４】



によって表される部分によって終結する、ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ）の１つ以上をさらに含み、破線は、ＰＥＧブロックに対する末端部分の結合点を示す。
【０２１１】
第７の態様の例では、粒子は、７５重量％のＰＬＧＡ－ＣＯＯＨと、２５重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとのブレンド；７５重量％のＰＬＧＡ－ＣＯＯＨと、２５重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳとのブレンド；９０重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨと、１０重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとのブレンド；及びＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳの少なくとも１つを含む。
【０２１２】
値及び値の例の残りの部分は、第１～第６の態様に関連して上記に定義されている。
【０２１３】
第２の実施形態例の第８の態様では、リンカーＬは、クリックケミストリー反応の生成物である部分を含む。値及び値の例の残りの部分は、第１～第７の態様に関連して上記に定義されている。
【０２１４】
第２の実施形態例の第９の態様では、リンカーＬは、以下の構造式のいずれか１つによって表される部分を含み、記号
【化３５】
------ 及び ～～～

は、それぞれ独立に、リンカーＬの追加の部分、Ｐ又はＧに対する結合点を表す。

【化３６】



式中、R^{*}は、Ｈ又はメチルであり、$R^{\#}$は、出現毎に独立に、Ｈ又はC_1～C_3アルキルであり、及びR^{X}は、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－であり、及びR^{200}は、－Ｈ又はC_1～C_3アルキルである。リンカーの追加の部分の例は、第１の実施形態例又はその任意の態様に関連して本明細書に定義される部分R^{L}である。リンカーの追加の部分の一例は、－Ｏ－（C_1～C_{12}）アルキレニル、例えば部分－Ｏ－（CH_2）$_5$である。値及び値の例の残りの部分は、第１～第８の態様に関連して上記に定義されている。

【０２１５】

第２の実施形態例の第１０の態様では、ポリマーＰは、ＰＬＧＡ（１０ｋ）－ＰＥＧ（５ｋ）である。値及び値の例の残りの部分は、第１～第９の態様に関連して上記に定義されている。

【０２１６】

第２の実施形態例の第１１の態様では、Ｐの単位重量当たりのＧの重量（リガンド密度）は、１０～７５μｇ／ｍｇである。値及び値の例の残りの部分は、第１～第１０の態様に関連して上記に定義されている。

【０２１７】

第２の実施形態例の第１２の態様では、総固体の重量当たりのＧ（本明細書でシアル酸含有リガンドとも称される）の重量は、約１μｇ／ｍｇ～約１０００μｇ／ｍｇである。

【０２１８】

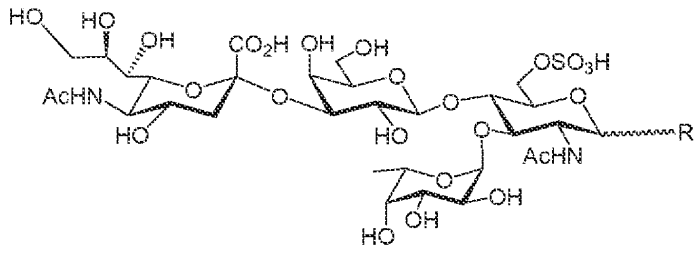
第３の実施形態例では、本発明は、障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法である。

【０２１９】

第３の実施形態例の第１の態様では、本方法は、有効量の、本明細書に記載される化合物若しくは粒子を含む組成物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、障害は、癌、眼科疾患、線維症、寄生虫性炎症、真菌性炎症、ウイルス性炎症、自己免疫性炎症、神経性炎症、神経変性、皮膚炎症、腎炎症、心血管系疾患、胃腸炎症又はリウ

マチ性疾患から選択される。
【０２２０】
第４の実施形態例では、本発明は、障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法である。
【０２２１】
第４の実施形態例の第１の態様では、本方法は、有効量の、本明細書に記載される化合物若しくは粒子を含む組成物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、障害は、乳癌、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、前立腺癌、結腸直腸癌、黒色腫、膵臓癌、骨髄線維症、糖尿病性網膜症、特発性肺線維症、肝線維症、鎌状細胞貧血及び急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）から選択される。
【０２２２】
第５の実施形態例では、本発明は、第１及び第２の実施形態例及びそれらの様々な態様及び態様例に関連して本明細書に記載される化合物若しくは粒子又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体中に含む医薬組成物である。
【０２２３】
第６の実施形態例では、本発明は、以下の構造式：
Ｇ－Ｌ－Ｐ
によって表される分子を含む粒子を作製する方法である。
【０２２４】
第６の実施形態例の変数Ｇ、Ｌ及びＰの値及び値の例は、第１及び第２の実施形態例及びその様々な態様に関連して本明細書の上記に定義されている。
【０２２５】
第６の実施形態例の第１の態様では、本方法は、構造式（Ｉ）
Ｇ－R^{F1}　（Ｉ）
によって表される化合物を、構造式（ＩＩ）
Ｐ－R^{F2}　（ＩＩ）
（式中、R^{F1}及びR^{F2}は、それぞれ反応性部分である）
によって表される化合物と、適切な条件下で反応させて、部分R^{F1}及びR^{F2}を互いに反応させることにより、共有結合性－Ｌ－の部分を生成することを含む。
【０２２６】
第６の実施形態例の第２の態様では、R^{F1}及びR^{F2}は、一対のクリック試薬であり、条件は、R^{F1}とR^{F2}との間のクリック反応を起こさせるのに適しており、リンカーＬは、R^{F1}とR^{F2}との間のクリックケミストリー反応の生成物である部分を含む。変数の残りの部分の値及び値の例は、第１の態様に関連して定義されている通りである。
【０２２７】
第３の態様では、生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンからなる群から選択される少なくとも１つの生体適合性ポリマーを含む。値及び値の例の残りの部分は、第１及び第２の態様に関連して上記に定義されている。
【０２２８】
第７の実施形態例では、本発明は、以下の構造式：

【化３７】



(S000-C)

によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【０２２９】

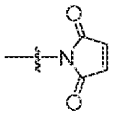
第７の実施形態例の第１の態様では、Ｒは、出現毎に独立に、－Ｒ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｆ}であり、Ｒ^{Ｌ}は、出現毎に独立に、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{１００}－、－Ｏ－（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－Ｓ－（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０１}－（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０１ａ}－Ｏ－（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－；－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$Ｏ）$_{ｍ}$－、－Ｏ－（ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$Ｏ）$_{ｋ}$－（ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$）－、－ＮＲ^{１０２}－Ｘ^{１００}－（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニル－、－ＮＲ^{１０２ａ}－ＮＲ^{１０２ｂ}－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{１２}$）アルキレニルであり、Ｒ^{１００}、Ｒ^{１０１}、Ｒ^{１０１ａ}、Ｒ^{１０２}、Ｒ^{１０２ａ}及びＲ^{１０２ｂ}は、それぞれ独立に、Ｈ又はＣ$_{１}$～Ｃ$_{３}$アルキルであり、及びＸ^{１００}は、－Ｏ－又は－ＮＨ－であり、ｍ及びｋは、それぞれ独立に、１～１２の整数であり；Ｒ^{Ｆ}は、出現毎に独立に、

Ｈ、Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{３}$アルキル、－ＮＨ$_{２}$、－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－ＮＨ－Ｂｏｃ、－ＮＨ－ＣＢｚ、－ＮＨ－Ｔｒｏｃ、－ＮＨ－ＴＦＡ、モノ（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{３}$）アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{３}$アルキル）アミノ；

－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{１０３}（Ｒ^{１０３}は、－Ｈ、－ＯＨ又は（Ｃ$_{１}$～Ｃ$_{３}$）アルキルである）；

以下の構造式

【化３８】



によって表される部分である－ＳＨ又はクリックケミストリー試薬である。

【０２３０】

第７の実施形態例の一態様では、－Ｒ^{Ｌ}－Ｒ^{Ｆ}は、－ＯＨではない。

【０２３１】

様々な追加の態様では、変数Ｒの値及び値の例は、第１～第６の実施形態例及びそれらの様々な態様に関連して上述される。

【０２３２】

第８の実施形態例では、本発明は、以下の構造式：

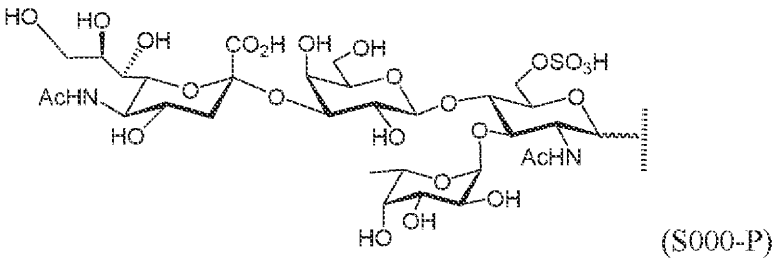
Ｇ－Ｌ－Ｐ

によって表される分子を含む粒子である。

【０２３３】

第８の実施形態例の第１の態様では、Ｐは、生体適合性ポリマーであり、Ｌは、共有結合性リンカーであり；及びＧは、以下の構造式：

【化３９】



(S000-P)

又はその薬学的に許容される塩によって表され、記号

【化４０】

は、Ｌへの結合点を表す。

【０２３４】

追加の態様では、変数Ｌ及びＰの値及び値の例は、第２の実施形態例及びその様々な態様に関連して上述される。

【０２３５】

第２の態様では、生体適合性ポリマーは、ポリグリコール酸、ポリ（乳酸）、ポリ（乳酸－コ－グリコール酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（３－ヒドロキシ酪酸）、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、ポリ（ヒドロキシメチルメタクリレート）、ポリビニルアルコール、ポリ（ビニルピロリドン）、ヒアルロン酸、ヘパリン、ヘパリンスルフェート、ポリシアル酸及びキトサンの少なくとも１つを含む。値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１及び追加の態様に関連して上記に定義されている。

【０２３６】

第２の態様では、生体適合性ポリマーは、ポリ（Ｌ－乳酸）、ポリ（Ｄ－乳酸）、ポリ（Ｄ／Ｌ－乳酸）、そのコポリマー又はそれらの組み合わせを含む。値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１及び追加の態様に関連して上記に定義されている。

【０２３７】

第３の態様では、生体適合性ポリマーは、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマー、そのコポリマー又はそれらの組み合わせを含む。値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１及び追加の態様に関連して上記に定義されている。

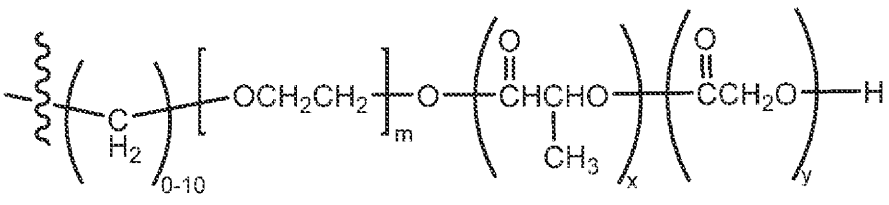
【０２３８】

第４の態様では、ポリマー足場は、ブロックコポリマーＰＬＧＡ－ＰＥＧを含む。値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１及び追加の態様に関連して上記に定義されている。

【０２３９】

第５の態様では、ポリマーＰは、以下の構造式：

【化４１】



によって表され、記号

【化４２】



は、リンカーＬに対するポリマーの結合点を表し、さらに、ｙは、０～１０００の整数であり、ｘは、０～１０００の整数であり、及びｍは、０～４５０の整数であるが、但し、ｘ及びｙは、同時に０ではない。値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１～第４及び追加の態様に関連して上記に定義されている。
る。

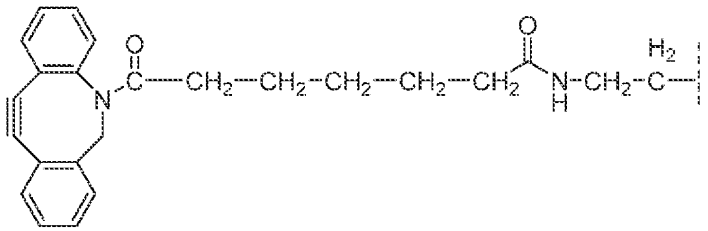
【０２４０】

第５の態様の特定の例では、ｙは、０～５００の整数であり、ｘは、０～５００の整数であり、及びｍは、０～２５０の整数である。例えば、様々な態様では、ｍは、５０～２００であるか、又はｍは、７５～１７５であるか、又はｍは、９０～１５０であるか、又はｍは、９０～１４０であるか、又はｍは、１００～１３０である。様々な態様では、ｘは、５０～２００であるか、又はｘは、７５～１７５であるか、又はｘは、９０～１５０であるか、又はｘは、９０～１４０であるか、又はｘは、１００～１３０である。追加の態様では、ｙは、５～１００であるか、又はｙは、１０～７５であるか、又はｙは、１５～５０である。第５の態様の例では、ｘは、９０～１４０の整数であり；ｙは、１０～７５の整数であり；及びｍは、９０～１４０の整数である。値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１～第４及び追加の態様に関連して上記に定義されている。

【０２４１】

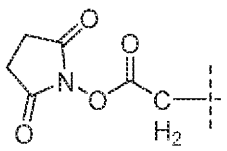
第６の態様では、粒子は、酸末端ＰＬＧＡ（ＰＬＧＡ－ＣＯＯＨ）；酸末端ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、酸部分は、ＰＥＧブロックを終結させる、酸末端ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨ）；ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、ＰＥＧブロックは、以下の構造式：

【化４３】



によって表される部分で終結する、ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ）；又はＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマーであって、ＰＥＧブロックは、以下の構造式：

【化４４】



によって表される部分によって終結する、ＰＬＧＡ－ＰＥＧコポリマー（ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ）の１つ以上をさらに含み、破線は、ＰＥＧブロックに対する末端部分の結合点を示す。

【０２４２】

値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１～第５及び追加の態様に関連して上記に定義されている。

【０２４３】

第７の態様では、粒子は、７５重量％のＰＬＧＡ－ＣＯＯＨと、２５重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとのブレンド；７５重量％のＰＬＧＡ－ＣＯＯＨと、２５重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳとのブレンド；９０重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨと、１０重量％のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとのブレンド；及びＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳの少なくとも１つを含む。値及び値の例の残りの部分は、第８の実施形態の第１～第４及び追加の態様に関連して上記に定義されている。

【０２４４】

第９の実施形態例では、本発明は、第７の実施形態例若しくはその態様のいずれかに関連して記載された化合物又は第８の実施形態例若しくはその態様のいずれかに関連して記載された粒子或いはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体中に含む医薬組成物である。

【０２４５】

第１０の実施形態例では、本発明は、障害の治療を、それを必要とする対象において行う方法である。本方法は、治療有効量の、第７の実施形態例及びその様々な態様に関連して上述された化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は第８の実施形態例及びその様々な態様に関連して上述された粒子若しくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、又は第９の実施形態例の医薬組成物を対象に投与することを含む。一態様では、障害は、インフルエンザである。インフルエンザは、ヒトインフルエンザ又は鳥インフルエンザであり得る。

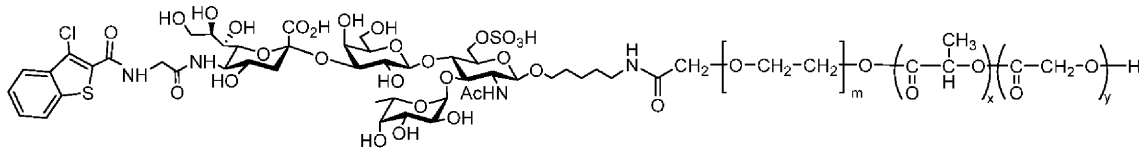
【０２４６】

第１１の実施形態例では、本発明は、表４に列挙される構造式によって表される化合物のいずれか又はその薬学的に許容される塩であり、変数Ｒは、－Ｏ－（CH_2）$_5$－NH_2、－Ｏ－（CH_2）$_5$－ＮＨ－Ｆｍｏｃ、－Ｏ－（CH_2）$_5$－N_3又は－Ｏ－（CH_2）$_5$－ビオチンである。

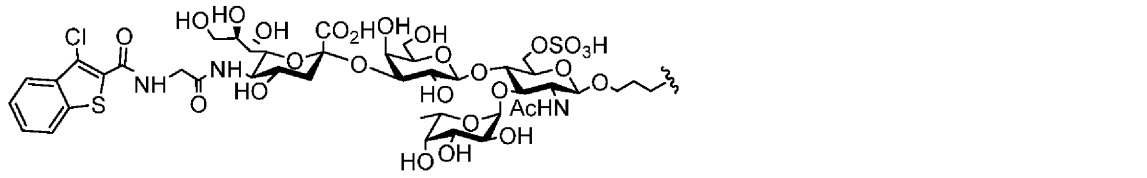
【０２４７】

第１２の実施形態例では、本発明は、その薬学的に許容される塩の以下の構造式のいずれかによって表される化合物である。

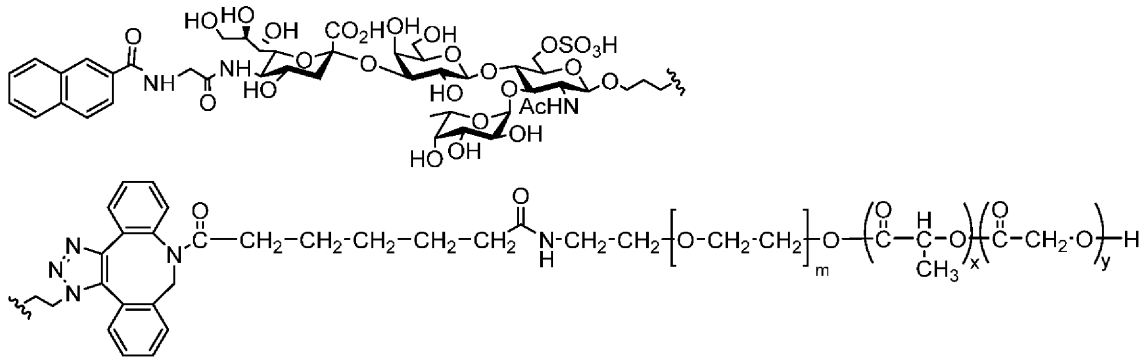
【化４５】



(S112-NP01);

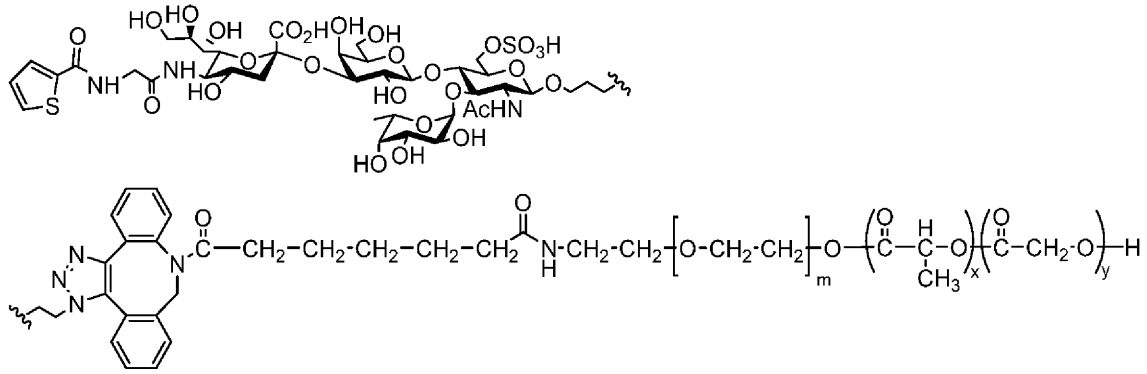


(S112-NP02);

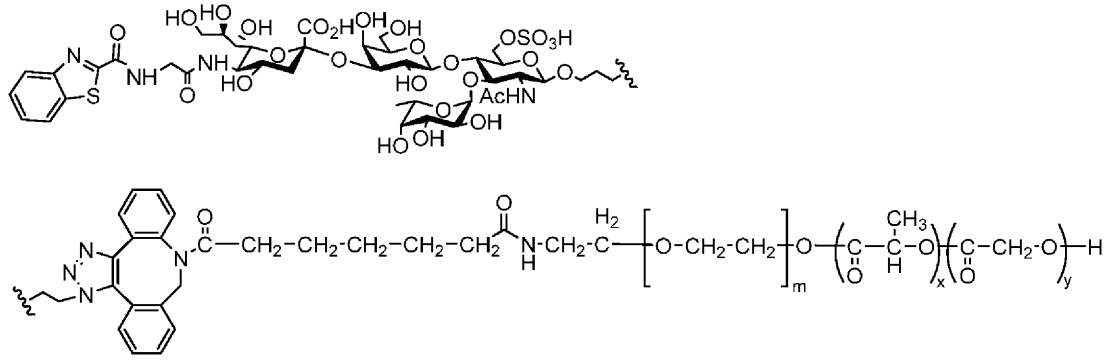


(S101-NP01);

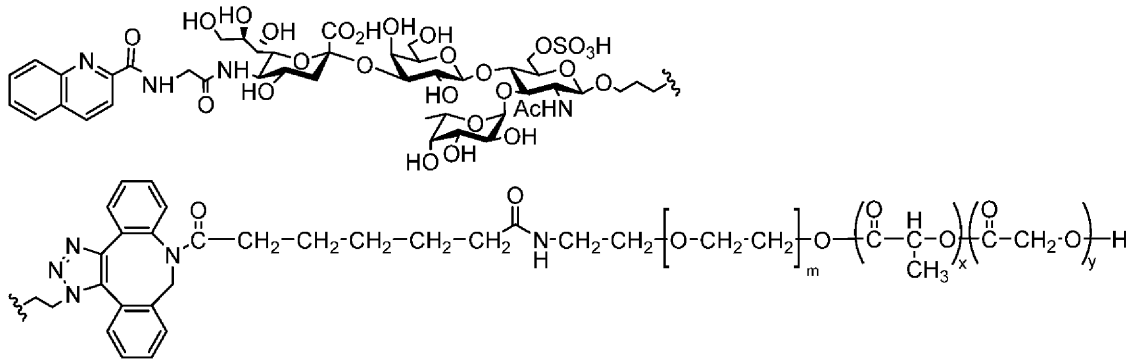
【化４６】



(S103-NP01);

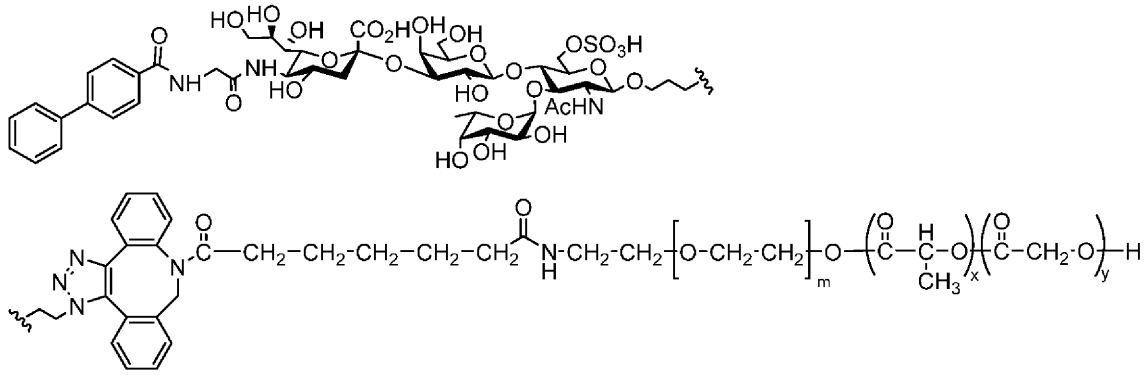


(S105-NP01);

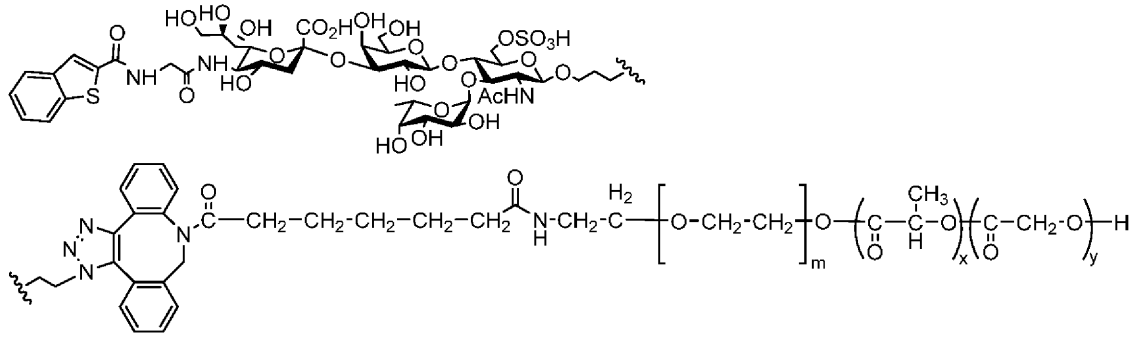


(S106-NP01);

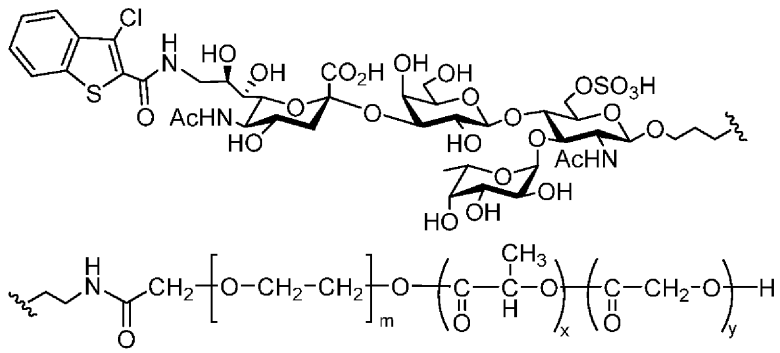
【化４７】



(S107-NP01);

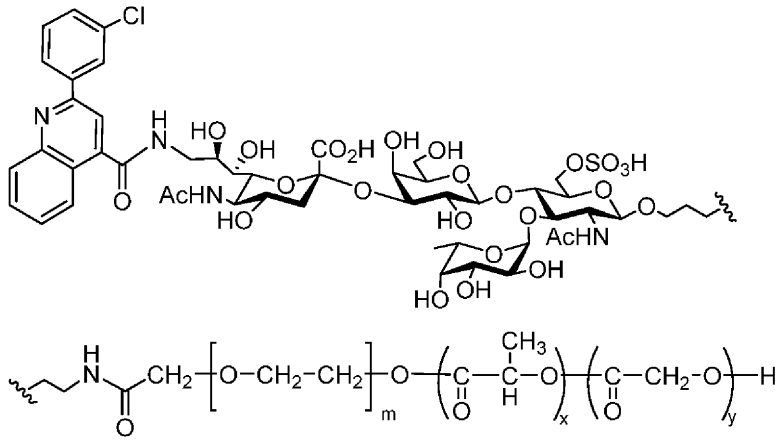


(S110-NP01);



(S212-NP01);

【化４８】



(S217-NP01)

式中、出現毎に独立に、ｘは、９０～１４０の整数であり；ｙは、１０～７５の整数であり；及びｍは、９０～１４０の整数である。

【実施例】

【０２４８】

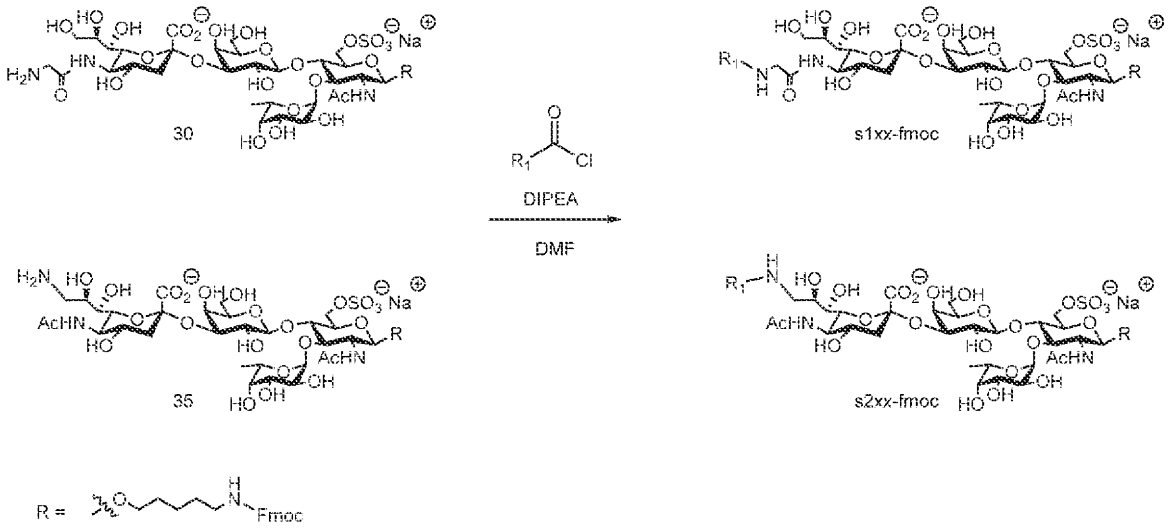
実施例１Ａ：Ｓ－化合物の合成　－　手順Ａ

以下の反応スキームを６－スルホ－シアリルＬｅｗｉｓ　Ｘ誘導体（化合物のＳシリーズ）の合成に用いた。

【０２４９】

スキーム１：末端修飾断片の結合

【化４９】



スキーム１では、表記ＳＸＸは、末端シアル酸の５位の置換基が以下の表１に記載の断片の１つである化合物を示し、表記Ｓ２ＸＸは、末端シアル酸の９位が以下の表１に記載の断片の１つで置換されている化合物を示す。

【０２５０】

Ｉ．前駆体３０及び３５の合成

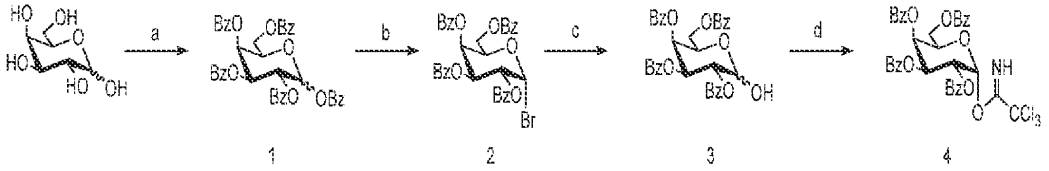
スキーム１の前駆体化合物３０及び３５は、以下のように合成した。

【０２５１】

１．ガラクトース構築ブロックの合成。

スキーム１－１

【化５０】



スキーム１－１に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＢｚＣｌ、ピリジン；ｂ）ＡｃＯＨ、Ac_2O、ＨＢｒ；ｃ）Ag_2CO_3、アセトン：H_2O；ｄ）$CNCCl_3$、ＤＢＵ。

【０２５２】

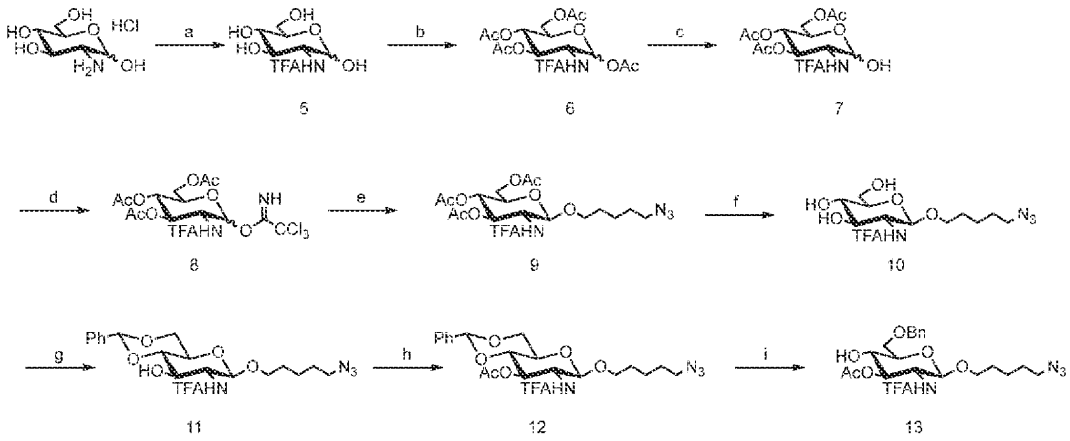
より具体的には、氷浴内の１Ｌ丸底に、ガラクトース（３０ｇ、１６６ｍｍｏｌ）をピリジン４００ｍＬに溶解した。冷却した溶液に塩化ベンゾイル（１５４ｍＬ、１．３３ｍｏｌ）を１時間かけて滴加した。全ての塩化ベンジルを加えた後、反応物を氷浴から取り出し、室温で２時間混合し、これは有意な塩形成をもたらした。反応をＴＬＣ（３０％ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、R_f＝０．８）によってモニターし、完全になったら、減圧濾過によって塩を除去した。過剰のピリジンを減圧下で蒸発させ、粗物質をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）に順次溶解し、５％ H_2SO_4（５×１００ｍＬ）、飽和$CuSO_4$（２×１００ｍＬ）、１Ｍ ＨＣｌ（２×１００ｍＬ）、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた油を、冷却器及び磁気撹拌棒を備えた２Ｌ丸底に移し、油浴に入れた。激しく撹拌しながら、ＭｅＯＨ（合計で約１Ｌ）を加えながら丸底を加熱還流した。このプロセスは、所望のペルベンゾイル化ガラクトース１の形成をもたらし、これを真空濾過によって収集し、さらに精製することなく次の工程で使用した。氷浴内で、激しく撹拌しながら１を酢酸無水物（５０ｍＬ）及び酢酸（８０ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液に酢酸中の臭化水素（２０４ｍＬ、８３３ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴加し；混合物を室温にした。約２時間後、反応混合物は、半透明の橙色に変わる。ＴＬＣ（２０％ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、R_f＝０．５０）によって全変換を観察した際、反応物をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で希釈し、ＤＩ水（５×２００ｍＬ）で抽出し、重炭酸塩ナトリウム（１００ｍＬのＤＩ水、次いで固体重炭酸塩ナトリウムを加えた）、ブライン（２×１００ｍＬ）でクエンチし、$MgSO_4$上で乾燥し、体積を減少させて２を白色固体（１０４ｇ、２段階で９５％）として得た。２（１０４ｇ、１５８ｍｍｏｌ）のアセトン（３００ｍＬ）及び水（１４．２ｍＬ）溶液に新たに調製したAg_2CO_3（２２ｇ、７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で暗所内に保ち、ＴＬＣ（３０％ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、R_f＝０．４５）でモニターした。全ての出発材料が消費された際、反応物をセライトで濾過し、真空下で減少させ、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に溶解し、飽和重炭酸塩ナトリウム（３×１００ｍＬ）、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、体積を減少させて所望の生成物３を得た。ペル－ベンゾイル化ガラクトール３を、トリクロロアセトニトリル（４８ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）を含有するＤＣＭ（３１６ｍＬ）に溶解した。この溶液に、反応のｐＨが約１０に達するまでＤＢＵを滴加した。反応の進行をＴＬＣ（１５％ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、R_f＝０．２）によってモニターし、全ての出発物質が消費されたとき、反応体積を減少させた。所望の生成物４をフラッシュクロマトグラフィー（１５％ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、所望のα－イミデートを白色固体（７９．０５ｇ、２段階で６８％）として得、^1Hデータは、文献に報告されているものと一致した。

【０２５３】

２．Ｎ－トリフルオロアセチル－グルコサミン構築ブロックの合成。

スキーム１－２

【化５１】



スキーム１－２に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）トリフルオロ酢酸エチル、ナトリウムメトキシド；ｂ）Ac_2O；ｃ）酢酸ヒドロゾニウム；ｄ）ＣＮＣＣｌ、ＤＢＵ；ｅ）５－アジドペンタン－１－オール、ＴＭＳＯＴｆ；ｆ）ナトリウムメトキシド；ｇ）ベンズアルデヒドジメチルアセタール；ＣＳＡ；ｈ）Ac_2O；ｉ）ＴＦＡ、トリエチルシラン。

【０２５４】

より具体的には、ＭｅＯＨ（１３０ｍＬ）及びナトリウムメトキシド（５１ｍＬの１Ｍストック溶液）を含む５００ｍＬ丸底に、グルコサミン塩酸塩（$GlcNH_2$、１０ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）を加えた。$GlcNAH_2$が溶解するまで溶液を室温で撹拌し、その時点でトリフルオロ酢酸エチル（６．２ｍＬ、５１ｍｍｏｌ）を一度に加えた。混合物を室温で撹拌し、ＴＬＣ（２０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ＝０．５）によってモニターした。完了後、溶媒を真空下で減少させて粗物質５を提供した。５を氷浴内でピリジン（７０ｍＬ）に溶解した。この溶液に無水酢酸（２２ｍＬ、２３１．５ｍｍｏｌ）を３０分間かけて滴加し、そのとき反応物を室温に温めた。ＴＬＣ（４０％　ＥｔＯＡＣ／ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．４８）による評価は、反応は２時間後に完了することを示す。粗反応物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で希釈し、水不溶性不純物をＨＣｌ（５×１００ｍＬ）及びブライン（３×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を$MgSO_4$上で乾燥し、減圧下で乾燥してテトラ－アセテート中間体６を得た。粗中間体６をＴＨＦ（１５６ｍＬ）に溶解し、この溶液に、新たに調製した２Ｍ酢酸ヒドラゾニウム（２７．８ｍＬ、５５．５ｍｍｏｌ）のメタノール溶液を加えた。アノマーアセテート脱保護をＴＬＣ（１：１　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．４７）でモニターし、全ての出発材料が消費されたとき、反応体積を減少させ、粗物質７をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（３×１００ｍＬ）、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、減圧下で乾燥した。中間体７をＤＣＭ（１７６ｍＬ）に溶解し、この溶液にトリクロロアセトニトリル（９．２ｍＬ、９６．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で混合し、ＤＢＵを加えてｐＨを９に調整した。１時間後、生成物形成をＴＬＣ（４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．５１）によって観察した。反応体積を真空下で減少させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（２０→４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、所望のイミデート８を白色泡状体（１５．２ｇ、４工程で５２％）として得た。５００ｍＬ丸底に７（１２．７ｇ、２３．２ｍｍｏｌ）、５－アジドペンタン－１－オール（３．６ｇ、２８ｍｍｏｌ）及び４Åモレキュラーシーブ（５ｇ）を加えた。成分をＤＣＭ（２３２ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間撹拌し、その後反応物を氷浴内に３０分間置いた。冷やした溶液にＴＭＳＯＴｆ（８４０μＬ、４．６４ｍｍｏｌ）を加え、反応をＴＬＣ（４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．４）によってモニターした。出発材料のグリコシル化生成物への返還後、反応をトリエチルアミン（９７０μＬ、６．９６ｍｍｏｌ）の添加によってクエンチ

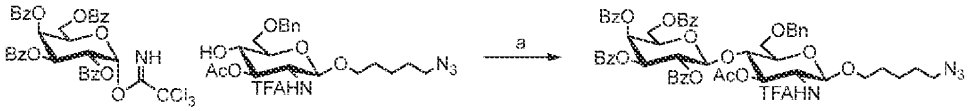
し、生成物９をフラッシュクロマトグラフィー（３５％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して白色固体（１０ｇ、８５％）を得た。保護された高度中間体９（１０ｇ、１９．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１９５ｍＬ）に懸濁し、ナトリウムメトキシドの添加によってｐＨを８に調整した。所望のトリオールをＴＬＣ（１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ＝０．４５）によって観察し、反応物をＤｏｗｅｘ　５０ＷＸ８　Ｈ$^{+}$樹脂で中和した。反応物を濾過し、ＭｅＯＨを減圧下で除去して、１０を薄黄色ワックスとして得、これをさらに精製することなく次の工程に進行させた。１０（７．５ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１９０ｍＬ）に溶解し、この溶液にｐＨが３に達するまでベンズアルデヒドジメチルアセタール（３．２ｍＬ、２１．３ｍｍｏｌ）及びカンファースルホン酸を加えた。反応混合物をロータリーエバポレーターに移し、ここでこれを減圧下で５０℃において撹拌した。反応をＴＬＣ（４０％アセトン／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．６）によってモニターし、全ての出発材料が消費された後、溶液のｐＨをトリエチルアミンで７に調製した。溶媒を除去してベンジリデン中間体１１を茶色固体として得、これをＤＣＭ（８７ｍＬ）に溶解した。この反応物にピリジン（６ｍＬ、７７．６ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（３．６ｍＬ、３８．８ｍｍｏｌ）を加え、これを室温で撹拌した。ＴＬＣ（４０％アセトン／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．６５）を使用して反応の進行をモニターした。全ての出発材料が消費された後、反応物を減少させ、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に再懸濁し、１Ｍ　ＨＣｌ（３×５０ｍＬ）、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空下で乾燥した。得られた固体をＥｔＯＡｃ及びＨｅｘを用いて再結晶化させて３－Ｏ－Ａｃ生成物１２（６．２ｇ、３工程で６７％）を得た。１２（２ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（３３ｍＬ）を溶解することによって選択的ベンジリデン開環を達成した。反応物を氷浴内に置き、冷やした溶液にトリエチルシラン（３．２ｍＬ、１９．４ｍｍｏｌ）及びトリフルオロ酢酸（１．４８ｍＬ、１９．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応をＴＬＣ（４０％アセトン／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．６２）によってモニターし、全ての１２が消費されたとき、反応物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、重炭酸塩ナトリウム（３×５０ｍＬ）、ブライン（２×５０ｍＬ）で抽出し、$MgSO_4$上で乾燥し、粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー（３０％アセトン／Ｈｅｘ）によって精製して１３（１．５２ｇ、７６％）を透明油として提供し、これは静置した後、白色固体に変わった。

【０２５５】

３．二糖グリコシル化

スキーム１－３

【化５２】



スキーム１－３に示した反応では以下の条件を用いた：ＴＭＳＯＴｆ、４Ａ　ＭＳ。

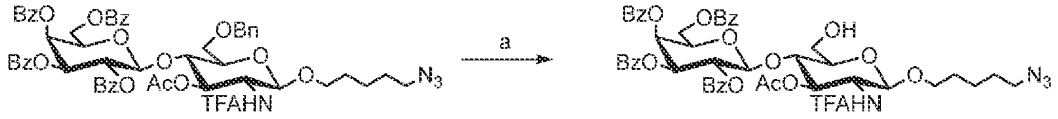
【０２５６】

より具体的には、アクセプター１３（１．５２ｇ、３ｍｍｏｌ）及びドナー４（２．８ｇ、３．７５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３０ｍＬ）に溶解し、この溶液に４Å　ＭＳ（２ｇ）を加えた。溶液を室温で３０分間撹拌した後、氷浴内に３０分間置いた。冷却溶液にＴＭＳＯＴｆ（１３５μＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応物を激しく撹拌しながら氷上に保った。３０分後、ＴＬＣ（３０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．３５）は４及び１３の完全な消失を示し、所望の二糖１４が形成された。反応をトリエチルアミン（１６７μＬ、１．２ｍｍｏｌ）でクエンチし、フラッシュクロマトグラフィー（３０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、純粋な１４（１．３ｇ、４０％）を白色泡状体として生成した。

【０２５７】

４．６－Ｏ－ベンジル脱保護

スキーム１－４
【化５３】



14 15

スキーム１－４に示した反応では以下の条件を用いた：亜ジオチン酸ナトリウム／臭素酸ナトリウム。

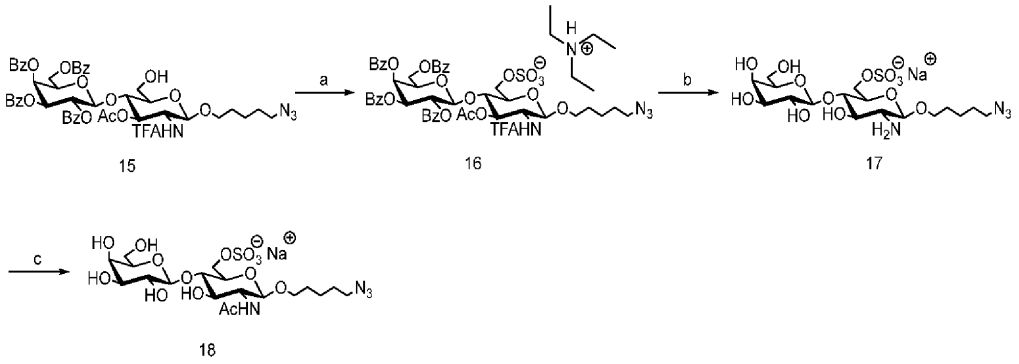
【０２５８】

より具体的には、完全保護された二糖１４（１．１ｇ、１ｍｍｏｌ）を激しく混合しながらＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）及びH_2O（２０ｍＬ）に溶解した。二層溶液に亜ジオチン酸ナトリウム（８７０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を氷浴内に置き、臭素酸ナトリウム（１５０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、臭素ラジカルのインサイチュ形成をもたらした（溶液は黄色／橙色に変わる）。反応を２０分毎にＴＬＣ（４０％　Ａｃｔｏｎｅ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．５６）でモニターした。追加の臭素酸ナトリウム（５０ｍｇ、０．３ｍｏｌ）を必要に応じて加えて全ての１４を１５に返還した。反応を飽和チオ硫酸ナトリウムの添加によってクエンチし、フラッシュクロマトグラフィー（３０％アセトン／ｈｅｘ）によって精製して、所望の３－ＯＨ生成物（０．６２ｇ、６２％）を白色固体泡状体として得た。

【０２５９】

５．６－Ｏ－硫酸化、全体的な脱保護及びアミンアセチル化

スキーム１－５
【化５４】



15 16 17 18

スキーム１－５に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）クロロスルホン酸、ＴＥＡ；ｂ）ＮａＯＨ；ｃ）Ac_2O。

【０２６０】

より具体的には、１５（６２０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を氷浴内でトリエチルアミン（１．３ｍＬ、９．２ｍｍｏｌ）と共にＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解し、これにクロロスルホン酸（４０５μＬ、６．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を氷上で１時間混合し、次いで室温にし、一晩混合した。反応を、ＬＨ－２０サイズ排除クロマトグラフィー（１：１　ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出）によって脱塩したＴＬＣ（１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ＝０．５８）によってモニターした。回収した３－Ｏ－硫酸化１６をＭｅＯＨ（８ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）に懸濁した。この反応混合物にＮａＯＨ（１．１ｍＬ、５．４９ｍｍｏｌ、５Ｍストック溶液）を加え、溶液を室温で激しく撹拌し、全体的な脱保護をもたらして１７を提供し、これはＴＬＣ（ＥｔＯＨ：NH_4OH：H_2O　－　７：３：２、Ｒｆ＝０．８２）によって観察された。反応物のｐＨを濃ＡｃＯＨで調整し、溶媒を回転蒸発によって減少させた。粗脱保護１７をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に再溶解し、この溶液に無水

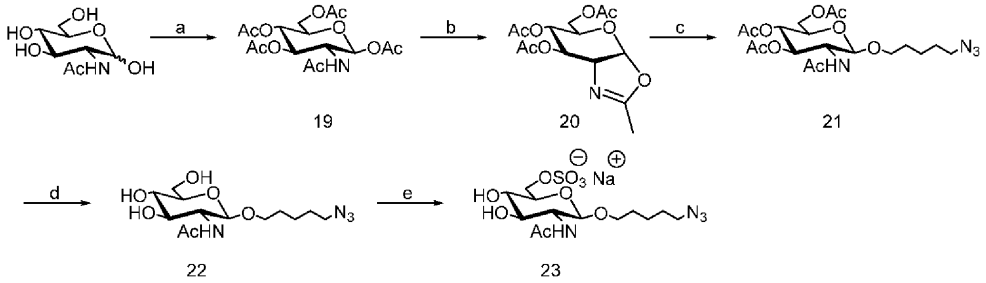
酢酸（１１５μＬ、１．２２ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１７０μＬ、１．２２ｍｍｏｌ）を加えた。アミンアセチル化は、室温で混合することに達成した。６－スルホ－Ｎ－アセチルラクトサミン（１８）を、重炭酸アンモニウム（１００ｍＭ）溶出を用いるＢｉｏ－Ｇｅｌ　Ｐ－２サイズクロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥して、所望の生成物を白色のふわふわした固体（２０３ｍｇ、３工程で５５％）として得た。

【０２６１】

６．６－スルホ－Ｎ－アセチルグルコサミンの化学的合成

スキーム１－６

【化５５】



スキーム１－６に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）Ac_2O、酢酸ナトリウム；ｂ）ＴＭＳＯＴｆ；ｃ）５－アジドペンタン－１－オール、ＴＭＳＯＴｆ；ｄ）ナトリウムメトキシド；ｅ）三酸化硫黄－ピリジン。

【０２６２】

より具体的には、Ｎ－アセチルグルコサミン（１００ｇ、４５０ｍｍｏｌ）を、無水酢酸（３４０ｍＬ、３３７５ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（３７．２ｇ、４５０ｍｍｏｌ）の還流溶液に一部ずつ加えた。混合物を全ての材料が溶解するまで還流下で撹拌した。ＴＬＣ（１００％　ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．４７）は、反応が完了したことを示す。過剰の無水酢酸を減圧下で除去し、粗材料をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）に溶解し、飽和重炭酸塩ナトリウム（１０×１５０ｍＬ）、ブライン（３×１００）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空下で減少させて、ペルアセチル化Ｎ－アセチルグルコサミン（１９、１２９ｇ、７４％）を白色固体として提供した。１９（５．４ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（６９ｍＬ）に溶解し、この溶液にＴＭＳＯＴｆ（２．５ｍＬ、１３．８７ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を６０℃まで温めてオキサゾリン形成を促進し、これをＴＬＣ（４０％アセトン／ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．３）でモニターした。反応をＴＥＡ（２．２ｍＬ、１５．１８ｍｍｏｌ）でクエンチし、溶媒を減少させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（４０％アセトン／ｈｅｘ）によって精製して２０（３．９ｇ、８５％）を透明油として得た。トリ－アセチル化オキサゾリン２０（４．３６ｇ、１３．２４ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（６６ｍＬ）に溶解した。この溶液に５－アジドペンタン－１－オール（３．４ｇ、２６．４８ｍｍｏｌ）及び４Å　ＭＳ（３ｇ）を加えた。この組み合わせを室温で混合し、その後、ＴＭＳＯＴｆ（２．４ｍＬ、１３．２４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃まで温めてグリコシル化を促進した。反応をＴＬＣ（９０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．５５）によってモニターし、全ての出発材料が生成物に変換したとき、反応をＴＥＡ（１．８４ｍＬ、１３．２４ｍｍｏｌ）でクエンチし、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、グリコシル化Ｎ－アセチルグルコサミンをフラッシュクロマトグラフィー（８０→９０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって回収して２１（５ｇ、８０％）を白色固体として提供した。２１（１４．３８、３１．３７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１５６ｍＬ）に溶解し、溶液をナトリウムメトキシドでｐＨ９に調整した。反応をＴＬＣ（２０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｒ＝０．７６）でモニターし、完了したとき、ｐＨをＤｏｗｅｘ　５０ＷＸ８　H^+樹脂で中和した。樹脂を濾過によって除去し、ＭｅＯＨを減圧によって除去してトリオール２２（９．３ｇ、９０％）を白色固体として得た。２２（６００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）をＤ

ＭＦ（３６ｍＬ）に溶解し、混合物を氷浴内に置くことによって６－Ｏ－硫酸化を加えた。冷却溶液に三酸化硫黄－ピリジン複合体（２８７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。三酸化硫黄－ピリジン（２８７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を毎日追加しながら、反応物を４℃で一晩、３日間撹拌した。反応をＴＬＣ（２０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ＝０．２３）によってモニターし、ＮａＯＨのアリコート（５Ｍ、ｐＨ→８）でクエンチした。溶媒を除去し、反応物をＢｉｏ－Ｇｅｌサイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥して、２３（５１４ｍｇ、６９％）を白色粉末として得た。

【０２６３】

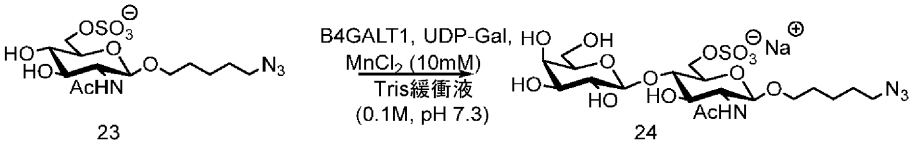
スキーム１－６の化合物２２及び２３の２Ｄ　^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図１Ａ及び１Ｂに示す。

【０２６４】

７．６－スルホ－Ｎ－アセチルラクトサミン形成のためのβ１，４－Ｇａｌの酵素的導入

スキーム１－７

【化５６】



23　　24

β１，４－Ｇａｌの導入は、５ｍｇの６Ｓ－ＧｌｃＮＡｃ（２３、５ｍｇ、１１．７μｍｏｌ）及びＵＤＰ－ガラクトース（１０ｍｇ、１７．６μｍｏｌ）を、$MnCl_2$（１０ｍＭ）を含有するトリス緩衝液（５８５μＬ、ｐＨ７．３、０．１Ｍ）に溶解することによって達成された。この溶液にＢ４ＧＡＬＴ１（５０μｇ、１％重量／重量）及び子牛小腸アルカリホスファターゼ（ＣＩＡＰ、５．８５μＬ、１ｋＵストック）を加えた。反応物を３７℃で３時間インキュベートした。反応の進行を、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ、アミドカラム、２．５μｍ、１３０Å、２．１×１５０ｍｍを備えたＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳによってモニターした（流速０．２５ｍＬ／分、Ａ＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、Ｂ＝ＡＣＮ。１８分間にわたる直線勾配８０％→６０％　Ｂ）。

【０２６５】

親水相互作用液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレーイオン化質量分析（ＨＩＬＩＣ－ＬＣ／ＥＳＩ－ＭＳ）を使用して、反応関与体及び生成物を追跡することによって反応をモニターした。そのような追跡の結果を図２に示す。

【０２６６】

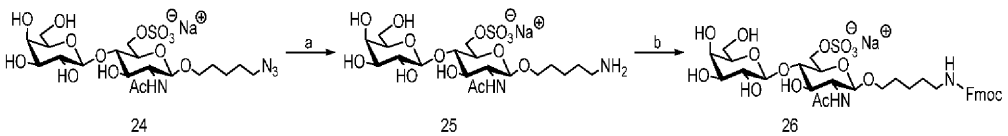
残留出発材料は、過剰なＵＤＰ－Ｇａｌ（５ｍｇ、５．８５μｍｏｌ）及びＢ４ＧＡＬＴ１（２５μｇ）を加えることによって生成物に変換した。反応混合物をＰＡＬＬ　Ｎａｎｏｓｅｐ（登録商標）遠心分離スピンフィルター（３ｋ　ＭＷＣＯ）で濾過し、濾液をＢｉｏ－Ｇｅｌ　Ｐ２サイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥して、所望の二糖２４（４．８ｍｇ、７０％）を提供した。

【０２６７】

８．６Ｓ－ＬａｃＮＡｃアジド還元及びＦｍｏｃ導入

スキーム１－８

【化５７】



24　　25　　26

スキーム１－８に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）Ｐｄ／Ｃ、Ｈ２、ｂ）Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ。

【０２６８】

より具体的には、２４（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を、５％重量／重量Ｐｄ／Ｃを含有するＨ$_2$Ｏ／ｔ－ＢｕＯＨ（８ｍＬ）の１：１混合物に溶解した。反応容器を３回排気し、Ｈ$_2$の雰囲気下に保ってアジドの第１級アミンへの還元を促進した。アジドの還元の完了後、反応物を０．２２μｍシリンジフィルターで濾過し、濾液を凍結乾燥して２５を提供し、これを続いてＮａＨＣＯ$_3$（０．５１ｍｍｏｌ）を含有するＨ$_2$Ｏ（８ｍＬ）に溶解した。別個の容器内で、ＦｍｏｃＯＳｕ（１１４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（８ｍＬ）に溶解した。この溶液にＡＣＮ、２５を含有する水溶液を滴加した。混合溶液を激しく渦撹拌して２６を得、この形成はＣ１８　ＴＬＣ（３０％　ＡＣＮ／水；Ｒｆ＝０．３）によってモニターした。混合物を真空下で減少させ、生成物をＢｉｏ－Ｇｅｌ　Ｐ２サイズ排除クロマトグラフィーによって精製して２６（１０３ｍｇ、２工程で７７％）を得た。

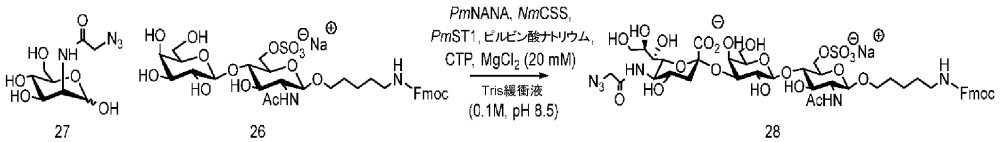
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ７．２３－７．２１（ｍ，４Ｈ，ＦｍｏｃＨ１，Ｈ１’，Ｈ４，Ｈ４’），６．９５（ｍ，４Ｈ，ＦｍｏｃＨ２，Ｈ２’，Ｈ３，Ｈ３’），４．４０－４．３９（ｄ，Ｊ＝Ｈｚ，１Ｈ，ＧａｌＨ１），４．２１－４．１６（ｍ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ１，Ｈ６），４．０６－４．０２（ｍ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ８），３．７９－３．７８（ｍ，１Ｈ，ＧａｌＨ４），３．７３－３．４０（ｍ，１１Ｈ，Ｇａｌ，Ｈ２，Ｈ３，Ｈ５，Ｈ６，ＧｌｃＮＡｃＨ２，Ｈ３，Ｈ４，Ｈ５，ＦｍｏｃＨ７，脂質鎖Ｈ５ａ），３．１１－３．１０（ｍ，１Ｈ，Ｈ５ｂ），２．６７－２．６５（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ１），２．３２（ｍ，０．５Ｈ，Ｈ１），１．７９（ｓ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，ＣＨ$_3$），１．１６－１．１２（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ２），１．００－０．９８（ｍ，２Ｈ，Ｈ４），０．８７－０．８３（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ３），０．６９（ｍ，１Ｈ，Ｈ２，Ｈ３）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ１７３．９０（ＧｌｃＮＡｃ，－ＣＯ－），１５７．４９（Ｆｍｏｃ，－ＣＯ－），１４３．６２（Ｆｍｏｃ　Ｃ６，Ｃ６’），１４０．７６（Ｆｍｏｃ　Ｃ５，Ｃ５’），１２７．６０（Ｆｍｏｃ　Ｃ３，Ｃ３’），１２７．０９（Ｆｍｏｃ　Ｃ２，Ｃ２’），１２４．８６（Ｆｍｏｃ　Ｃ１，Ｃ１’），１１９．７５（Ｆｍｏｃ　Ｃ４，Ｃ４’），１０２．３７（Ｇａｌ，Ｃ１），１０１．０３（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ１），７７．１９（Ｇａｌ，Ｃ３），７５．２２（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ４），７２．４７（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ５），７２．４２（Ｇａｌ，Ｃ５），７２．１５（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ３），７０．９５（Ｇａｌ，Ｃ２），７０．０１（Ｃ５），６８．５８（Ｇａｌ，Ｃ４），６６．１１（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ６），６５．８８（Ｆｍｏｃ，Ｃ８），６０．９４（Ｇａｌ，Ｃ６），５４．９９（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ２），４６．７７（Ｆｍｏｃ，Ｃ７），４０．２７（Ｃ１），２８．５０（Ｃ４），２８．２０（Ｃ２），２２．２１（Ｃ３，ＧｌｃＮＡｃ，ＣＨ$_3$）．

【０２６９】

９．α２，３　Ｎｅｕ５Ａｚの酵素的導入

スキーム１－９

【化５８】



アミン保護６－スルホ－ＬａｃＮＡｃ（２６、５０ｍｇ、６３μｍｏｌ）及びＭａｎＮＡｚ（２７、３３ｍｇ、１２６μｍｏｌ）をＭｇＣｌ$_2$（２０ｍＭ）、ピルビン酸ナトリウム（６３０μｍｏｌ）及びシチジン－５’－トリホスフェート（ＣＴＰ、２５２μｍｏｌ）を含有するトリス緩衝液（０．１Ｍ、ｐＨ８．５、６．３ｍＬ）に溶解した。この混合物にシアル酸アルドラーゼ^1（ＰｍＮＡＮＡ、６６０μｇ）、ＣＭＰ－シアル酸シンセターゼ２（ＮｍＣＳＳ、６６０μｇ）及びシアリルトランスフェラーゼ１$^{3-5}$（ＰｍＳＴ１、５００μｇ）を加えた。反応物を３７℃で穏やかに撹拌しながら２時間インキュベートした。反応をＥｔＯＨ（８ｍＬ）の添加によってクエンチし、凍結させた。タンパク

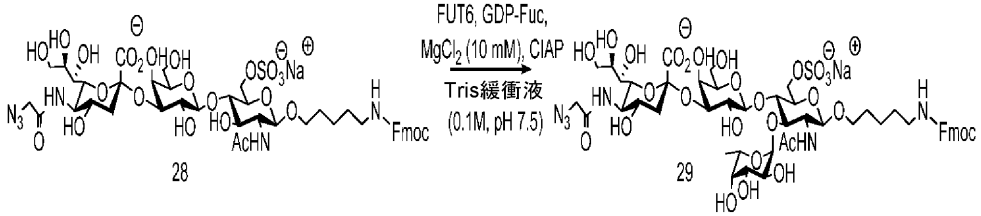
質沈殿を遠心分離によって除去し、上清を回転蒸発によって減少させた。粗反応混合物を、３０分間で１０→６０％　Ｂの直線勾配、流速２０ｍＬ／分、を用いる分取ＨＰＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００、Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－Ｃ１８、２１．２×２５０ｍｍ、７μｍ。Ａ溶媒＝５０ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ＝ＡＣＮ、λ＝２６２ｍ）によって精製した。化合物含有画分を凍結乾燥して、三糖２８（５９ｍｇ、８３％）とした。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$Ｄ_{2}Ｏ$）δ７．５７－７．５２（ｍ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ４，Ｈ４’），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ１，Ｈ１’），７．２２－７．１４（ｍ，４Ｈ，ＦｍｏｃＨ２，Ｈ２’，Ｈ３，Ｈ３’），４．４６－４．４５（ｄ，１Ｈ，ＧａｌＨ１），４．２７－４．１５（ｍ，５Ｈ，ＦｍｏｃＨ８，ＧｌｃＮＡｃＨ１，Ｈ６），４．００－３．９９（ｍ，１Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ４），３．９３（ｍ，３Ｈ，ＦｍｏｃＨ７，Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，$－ＣＨ_{2}$），３．８３－３．７５（ｍ，４Ｈ，ＧａｌＨ４，Ｎｅｕ５ＡｚＨ５，Ｈ６，Ｈ９ａ），３．６２－３．４６（ｍ，１２Ｈ，Ｈ５ａ，ＧａｌＨ３，Ｈ５，Ｈ６，ＧｌｃＮＡｃＨ２，Ｈ３，Ｈ５，Ｎｅｕ５ＡｚＨ４，Ｈ７，Ｈ８，Ｈ９ｂ），３．４４－３．４１（ｔ，１Ｈ，ＧａｌＨ２），３．２６－３．１４（ｍ，１Ｈ，Ｈ５ｂ），２．７４（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ１），２．６４－２．６２（ｄｄ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ａ），２．２９（ｍ，０．５Ｈ，Ｈ１），１．８１（ｓ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃ　Ａｃ，$－ＣＨ_{3}$），１．７１－１．６７（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ｂ），１．２４（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ２），１．０８（ｍ，２Ｈ，Ｈ４），０．９４（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ３），０．６７（ｍ，１Ｈ，Ｈ２，Ｈ３）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，$Ｄ_{2}Ｏ$）δ１７４．１２（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ１），１７３．７２（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１７０．９８（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，－ＣＯ－），１５７．９４（Ｆｍｏｃ，Ｃ９，－ＣＯ－），１４３．６７（Ｆｍｏｃ，Ｃ６），１４０．８６（Ｆｍｏｃ，Ｃ５），１２７．８５（Ｆｍｏｃ，Ｃ３），１２７．２９（Ｆｍｏｃ，Ｃ２），１２４．８７（Ｆｍｏｃ，Ｃ１），１１９．９６（Ｆｍｏｃ，Ｃ４），１０２．０７（Ｇａｌ，Ｃ１），１０１．０１（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ１），９９．５６（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ２），７７．１８（Ｇａｌ，Ｃ３），７５．２７（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ４），７４．９５（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ７），７２．４６（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ５），７２．４３（ＧｌｃＮＡｚ，Ｃ３），７２．１８（Ｇａｌ，Ｃ５），７１．３９（Ｇａｌ，Ｃ４），７０．１４（Ｃ５），６９．３８（Ｇａｌ，Ｃ２），６８．１５（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ４），６７．９６（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ８），６７．３８（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ６），６６．１７（ＧｌｃＮＡｚ，Ｃ６），６５．７４（Ｆｍｏｃ，Ｃ８），６２．４６（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ９），６０．９３（Ｇａｌ，Ｃ６），５４．９６（ＧｌｃＮＡｚ，Ｃ２），５１．８３（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，$ＣＨ_{2}$），５１．７４（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ５），４６．９８（Ｆｍｏｃ，Ｃ７），４０．１３（Ｃ１），３９．５３（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ３），２８．２６（Ｃ４），２８．１０（Ｃ２），２２．１１（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，$ＣＨ_{3}$及びＣ３）．

【０２７０】

１０．α１，３フコースの酵素的導入

スキーム１－１０

【化５９】



三糖２８（５９ｍｇ、５２μｍｏｌ）を、$ＭｇＣｌ_{2}$（１０ｍＭ）及びＧＤＰ－Ｌ－フコース（７８μｍｏｌ）を含有するトリス緩衝液（５．２ｍＬ、０．１Ｍ、ｐＨ７．５）に溶解した。この溶液にフコシルトランスフェラーゼ６（ＦＵＴ６、１．７ｍｇ）及びＣＩＡＰ（５２μＬ、１ｋＵストック溶液）を加えた。混合物を３７℃で一晩インキュベー

トした。反応をＥｔＯＨ（５．２ｍＬ）の添加によってクエンチし、溶液を０℃で１時間保った。不溶性タンパク質を遠心分離によって除去し、上清を真空下で減少させ、２８について概略したように、分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物含有画分を凍結乾燥して、四糖２９（５２ｍｇ、７８％）を白色粉末として得た。

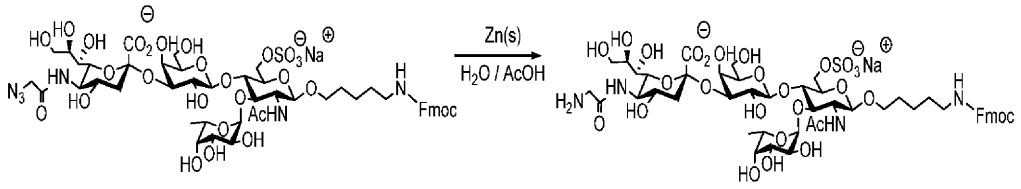
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７５－７．７４（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ４，Ｈ４’），７．５４－７．５２（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ１，Ｈ１’），７．３５－７．３３（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ３，Ｈ３’），７．２８－７．２５（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ２，Ｈ２’），４．９５－４．９４（ｄ，１Ｈ，ＦｕｃＨ１），４．６７－４．６１（ｍ，１Ｈ，ＦｕｃＨ５），４．５８（ｍ，０．５Ｈ，ＦｍｏｃＨ８），４．４８－４．４４（ｍ，２．５Ｈ，ＧａｌＨ１，ＦｍｏｃＨ８），４．３６（ｍ，１Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ１），４．２４－４．１９（ｍ，２Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ６），４．１２（ｍ，１Ｈ，ＦｍｏｃＨ７），３．９８－３．９６（ｍ，１Ｈ，ＧａｌＨ３），３．９３（ｓ，２Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＡｚ，Ａｚ，－CH_2），３．８７－３．８０（ｍ，４Ｈ，ＦｕｃＨ４，ＧａｌＨ４，Ｎｅｕ５ＡｚＨ５，Ｈ６），３．７６－３．６１（ｍ，９Ｈ，Ｈ５ａ，ＦｕｃＨ３，ＧａｌＨ５，ＧｌｃＮＡｃＨ２，Ｈ３，Ｈ５，Ｎｅｕ５ＡｃＨ４，Ｈ７，Ｈ９ａ），３．５４－３．５１（ｍ，４Ｈ，ＦｕｃＨ２，ＧａｌＨ６，Ｎｅｕ５ＡｃＨ９ｂ），３．４７－３．４４（ｍ，２Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ４，Ｎｅｕ５ＡｃＨ８），３．３９－３．３６（ｍ，２Ｈ，Ｈ５ｂ，ＧａｌＨ２），２．８０（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ１），２．６４－２．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ａ），２．３３（ｍ，０．５Ｈ，Ｈ１），１．８１（ｓ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃ Ａｃ，－CH_3），１．７１－１．６７（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｃＨ３ｂ），１．３２（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ２），１．１５（ｍ，２Ｈ，Ｈ４），１．０４－０．９９（ｍ，４．５Ｈ，Ｈ３，ＦｕｃＨ６），０．７１（ｍ，１Ｈ，Ｈ２，Ｈ３）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ｄ２ｏ）δ１７３．９８（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ１），１７３．４０（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１７１．０１（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，－ＣＯ－），１５８．１８（Ｆｍｏｃ，Ｃ９，－ＣＯ－），１４３．７７（Ｆｍｏｃ，Ｃ６），１４０．９４（Ｆｍｏｃ，Ｃ５），１２７．９１（Ｆｍｏｃ，Ｃ３），１２７．３６（Ｆｍｏｃ，Ｃ２），１２４．８８（Ｆｍｏｃ，Ｃ１），１２０．０３（Ｆｍｏｃ，Ｃ４），１０１．０９（Ｇａｌ，Ｃ１），１００．７５（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ１），９９．１５（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ２），９８．４７（Ｆｕｃ，Ｃ１），７５．３５（Ｇａｌ，Ｃ３），７４．６９（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ４），７４．６３（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ７），７２．８１（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ５），７２．６２（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ３），７２．５３（Ｆｕｃ，Ｃ４），７１．８２（Ｇａｌ，Ｃ５），７１．１１（Ｇａｌ，Ｃ４），７０．２１（Ｃ５），６９．３０（Ｇａｌ，Ｃ２），６９．１０（Ｆｕｃ，Ｃ３），６７．９７（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ４），６７．９４（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ８），６７．７０（Ｆｕｃ，Ｃ２），６７．１０（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ６），６６．６２（Ｆｕｃ，Ｃ５），６５．８０（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ６），６５．６１（Ｆｍｏｃ，Ｃ８），６２．５４（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ９），６１．３１（Ｇａｌ，Ｃ６），５５．６０（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ２），５１．８２（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，CH_2），５１．７３（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ５），４７．１９（Ｆｍｏｃ，Ｃ７），４０．０４（Ｃ１），３９．５８（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｃ３），２８．１８（Ｃ４），２８．０６（Ｃ２），２２．１１（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，CH_3），２２．０７（Ｃ３），１５．２２（Ｆｕｃ，Ｃ６）．

【０２７１】

１１．アジド還元；ライブラリ生成のためのハンドルの調製。

スキーム１－１１

【化６０】



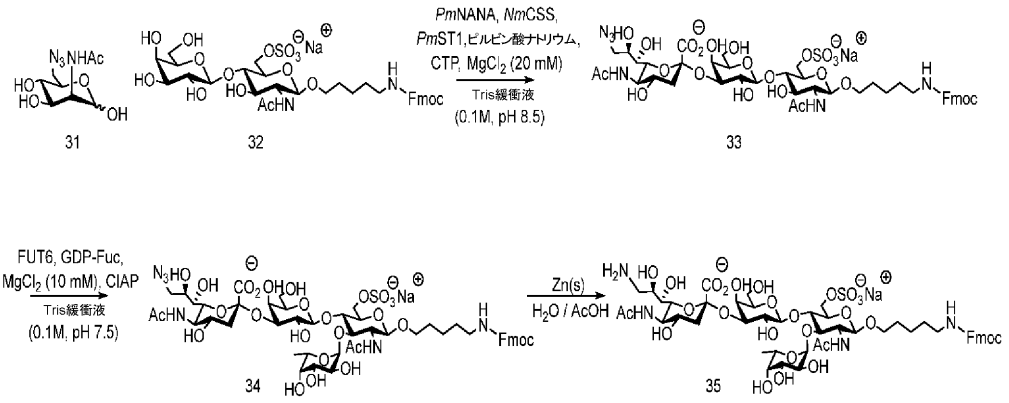
29 30

四糖２９（５２ｍｇ、４１μｍｏｌ）をＨ２Ｏ（２ｍＬ）に溶解し、この溶液にＨＣｌ洗浄Ｚｎ（２６６．５ｍｇ、４．１ｍｍｏｌ）及びＡｃＯＨ（８２０μｍｏｌ）を加えた。反応物を氷浴内に置き、１時間激しく混合した。３０への完全変換が達成されたとき、反応をＥＳＩ－ＭＳによってモニターし、反応物をセライトのパッドで濾過し、減圧下で乾燥した。粗反応混合物をＢｉｏ－Ｇｅｌ　Ｐ２サイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。化合物含有画分を凍結乾燥して、還元四糖３０（４２ｍｇ、８２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ７．７７－７．７６（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ４，Ｈ４’），７．５５－７．５４（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ１，Ｈ１’），７．３６－７．３４（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ３，Ｈ３’），７．２９－７．２７（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ２，Ｈ２’），４．９５（ｄ，１Ｈ，ＦｕｃＨ１），４．６７－４．６１（ｍ，１．５Ｈ，ＦｕｃＨ５，ＦｍｏｃＨ８），４．４８－４．４６（ｍ，２．５Ｈ，ＧａｌＨ１，ＦｍｏｃＨ８），４．３７（ｍ，１Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ１），４．２２－４．１５（ｍ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ６，ＦｍｏｃＨ７），３．９７－３．９６（ｍ，１Ｈ，ＧａｌＨ３），３．８７－３．３６（ｍ，２３Ｈ，Ｈ５，ＦｕｃＨ２，Ｈ３，Ｈ４，ＧａｌＨ２，Ｈ４，Ｈ５，Ｈ６，ＧｌｃＮＡｃＨ２，Ｈ３，Ｈ４，Ｈ５，Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｈ４，Ｈ５，Ｈ６，Ｈ７，Ｈ８，Ｈ９，Ａｚ，－ＣＨ２），２．８１（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ１），２．６４－２．６１（ｄｄ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ａ），２．３４（ｍ，０．５Ｈ，Ｈ１），１．８２（ｓ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃ　Ａｃ，－ＣＨ３），１．７０－１．６６（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｃＨ３ｂ），１．３３（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ２），１．１５（ｍ，２Ｈ，Ｈ４），１．０４－１．００（ｍ，４．５Ｈ，Ｈ３，ＦｕｃＨ６），０．７２（ｍ，１Ｈ，Ｈ２，Ｈ３）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，Ｄ２Ｏ）δ１７４．００（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ１），１７３．９１（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１６７．３８（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，－ＣＯ－），１５８．１６（Ｆｍｏｃ，Ｃ９，－ＣＯ－），１４３．７９（Ｆｍｏｃ，Ｃ６），１４０．９４（Ｆｍｏｃ，Ｃ５），１２７．９２（Ｆｍｏｃ，Ｃ３），１２７．３７（Ｆｍｏｃ，Ｃ２），１２４．８９（Ｆｍｏｃ，Ｃ１），１２０．０３（Ｆｍｏｃ，Ｃ４），１０１．１８（Ｇａｌ，Ｃ１），１００．７５（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ１），９９．４３（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ２），９８．５０（Ｆｕｃ，Ｃ１），７５．２４（Ｇａｌ，Ｃ３），７４．７１（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ４），７４．６５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ７），７２．８４（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ５），７２．７５（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ３），７２．５３（Ｆｕｃ，Ｃ４），７１．８２（Ｇａｌ，Ｃ５），７１．１４（Ｇａｌ，Ｃ４），７０．２２（Ｃ５），６９．２９（Ｇａｌ，Ｃ２），６９．１０（Ｆｕｃ，Ｃ３），６８．３６（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ４），６７．９１（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ８），６７．７０（Ｆｕｃ，Ｃ２），６７．１１（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ６），６６．６２（Ｆｕｃ，Ｃ５），６５．８２（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ６），６５．５９（Ｆｍｏｃ，Ｃ８），６２．３２（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ９），６１．３５（Ｇａｌ，Ｃ６），５５．６２（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ２），５１．７４（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ５），４７．２２（Ｆｍｏｃ，Ｃ７），４０．４４（Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，ＣＨ２），４０．０４（Ｃ１），３９．６９（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ３），２８．１７（Ｃ４），２８．０６（Ｃ２），２２．１２（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，ＣＨ３），２２．０６（Ｃ３），１５．２４（Ｆｕｃ，Ｃ６）．

【０２７２】

６－スルホ－９－アミノ－シアリルＬｅｗｉｓ　Ｘの合成は、スキーム１－８～１－１

１に関連して上述したものと同じプロトコルを用いて行った。
【０２７３】
１２．６－スルホ－９－アミノ－シアリルＬｅｗｉｓ　Ｘの構成
スキーム１－１２
【化６１】



化合物３３～３５の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを得た：
化合物３３：
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ４，Ｈ４’），７．３６－７．２８（ｍ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ１，Ｈ１’），７．１５－７．１０（ｍ，４Ｈ，ＦｍｏｃＨ２，Ｈ２’，Ｈ３，Ｈ３’），４．４６－４．４５（ｄ，１Ｈ，ＧａｌＨ１），４．２４－４．１９（ｍ，５Ｈ，ＦｍｏｃＨ８，ＧｌｃＮＡｃＨ１，Ｈ６），３．９８－３．９６（ｍ，２Ｈ，ＧａｌＨ４，ＧｌｃＮＡｃＨ４），３．８７－３．８２（ｍ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ７，Ｎｅｕ５ＡｚＨ６），３．７４－３．７１（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ５），３．６２－３．４６（ｍ，１２Ｈ，Ｈ５ａ，ＧａｌＨ３，Ｈ５，Ｈ６，ＧｌｃＮＡｃＨ２，Ｈ３，Ｈ５，Ｎｅｕ５ＡｚＨ４，Ｈ７，Ｈ８，Ｈ９ａ），３．４３－３．３８（ｍ，２Ｈ，ＧａｌＨ２，Ｎｅｕ５ＡｚＨ９ｂ），３．２１－３．０９（ｍ，１Ｈ，Ｈ５ｂ），２．７２（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ１），２．６３－２．６０（ｄｄ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ａ），２．２９（ｍ，０．５Ｈ，Ｈ１），１．９０（ｓ，Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，－ＣＨ$_{3}$），１．８０（ｓ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃ　Ａｃ，－ＣＨ$_{3}$），１．６９－１．６５（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ｂ），１．２１（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ２），１．０６（ｍ，２Ｈ，Ｈ４），０．９１（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ３），０．６７（ｍ，１Ｈ，Ｈ２，Ｈ３）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ１７４．７７（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１７４．０７（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ１），１７３．６９（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１５７．８４（Ｆｍｏｃ，Ｃ９，－ＣＯ－），１４３．６５（Ｆｍｏｃ，Ｃ６），１４０．８３（Ｆｍｏｃ，Ｃ５），１２７．７９（Ｆｍｏｃ，Ｃ３），１２７．２３（Ｆｍｏｃ，Ｃ２），１２４．８６（Ｆｍｏｃ，Ｃ１），１１９．９２（Ｆｍｏｃ，Ｃ４），１０２．０６（Ｇａｌ，Ｃ１），１０１．０３（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ１），９９．５０（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ２），７７．１２（Ｇａｌ，Ｃ３），７５．３４（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ４），７４．９６（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ７），７２．５９（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ５），７２．４４（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ３），７２．１４（Ｇａｌ，Ｃ５），７０．１０（Ｃ５），６９．８４（Ｇａｌ，Ｃ４），６９．３７（Ｇａｌ，Ｃ２），６８．５８（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ４），６８．３１（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ８），６７．３２（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ６），６６．０５（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ６），６５．７９（Ｆｍｏｃ，Ｃ８），６０．９３（Ｇａｌ，Ｃ６），５４．９６（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ２），５２．９７（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ９），５１．６５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ５），４６．９０（Ｆｍｏｃ，Ｃ７），４０．１５（Ｃ１），３９．６４（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ３），２８．３２（Ｃ４），２８．１２（Ｃ２），２２．１３（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，ＣＨ３及びＣ３），２２．０１（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ａｃ，ＣＨ$_{3}$）．

化合物３４：
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．７５－７．７４（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ４，Ｈ４’），７．５３－７．５２（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ１，Ｈ１’），７．３５－７．３３（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ３，Ｈ３’），７．２８－７．２５（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ２，Ｈ２’），４．９５－４．９４（ｄ，１Ｈ，ＦｕｃＨ１），４．６７－４．６１（ｍ，１Ｈ，ＦｕｃＨ５），４．５８（ｍ，０．５Ｈ，ＦｍｏｃＨ８），４．５０－４．４８（ｄ，１Ｈ，ＧａｌＨ１），４．３７（ｍ，１．５Ｈ，ＦｍｏｃＨ８），４．３６（ｍ，１Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ１），４．２５－４．１８（ｍ，２Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ６），４．１２（ｍ，１Ｈ，ＦｍｏｃＨ７），３．９７－３．９５（ｍ，２Ｈ，ＧａｌＨ４，ＧｌｃＮＡｃＨ４），３．８７－３．８０（ｍ，２Ｈ，ＦｕｃＨ４，Ｎｅｕ５ＡｚＨ６），３．７６－３．５２（ｍ，１３Ｈ，Ｈ５ａ，ＦｕｃＨ２，Ｈ３，ＧａｌＨ５，Ｈ６，ＧｌｃＮＡｃＨ２，Ｈ３，Ｈ５，Ｎｅｕ５ＡｃＨ４，Ｈ５，Ｈ７，Ｈ９ａ），３．４７－３．３６（ｍ，５Ｈ，Ｈ５ｂ，ＧａｌＨ２，ＧｌｃＮＡｃＨ４，Ｎｅｕ５ＡｃＨ８，Ｈ９ｂ），２．８０（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ１），２．６３－２．６０（ｄｄ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ａ），２．３３（ｍ，０．５Ｈ，Ｈ１），１．９０（ｓ，Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，－ＣＨ$_{3}$），１．８１（ｓ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃ　Ａｃ，－ＣＨ$_{3}$），１．６９－１．６５（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｃＨ３ｂ），１．３２（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ２），１．１５（ｍ，２Ｈ，Ｈ４），１．１４－０．９９（ｍ，４．５Ｈ，Ｈ３，ＦｕｃＨ６），０．７１（ｍ，１Ｈ，Ｈ２，Ｈ３）．^{13}Ｃ ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ１７４．７８（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ａｃ，－ＣＯ－，１７３．９９（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ１），１７３．３６（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１５８．１６（Ｆｍｏｃ，Ｃ９，－ＣＯ－），１４３．７７（Ｆｍｏｃ，Ｃ６），１４０．９４（Ｆｍｏｃ，Ｃ５），１２７．９１（Ｆｍｏｃ，Ｃ３），１２７．３６（Ｆｍｏｃ，Ｃ２），１２４．８９（Ｆｍｏｃ，Ｃ１），１２０．０３（Ｆｍｏｃ，Ｃ４），１０１．０６（Ｇａｌ，Ｃ１），１００．７７（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ１），９９．０５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ２），９８．４８（Ｆｕｃ，Ｃ１），７５．３７（Ｇａｌ，Ｃ３），７４．７０（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ４），７４．６５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ７），７２．８３（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ５），７２．６５（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ３），７２．６２（Ｆｕｃ，Ｃ４），７１．８３（Ｇａｌ，Ｃ５），７０．２１（Ｃ５），６９．５６（Ｇａｌ，Ｃ４），６９．２９（Ｇａｌ，Ｃ２），６９．１１（Ｆｕｃ，Ｃ３），６８．４８（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ４），６８．１２（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ８），６７．７１（Ｆｕｃ，Ｃ２），６７．０４（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ６），６６．６２（Ｆｕｃ，Ｃ５），６５．７０（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ６），６５．６２（Ｆｍｏｃ，Ｃ８），６１．３１（Ｇａｌ，Ｃ６），５５．６０（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ２），５３．０５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ９），５１．６５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ５），４７．１９（Ｆｍｏｃ，Ｃ７），４０．０５（Ｃ１），３９．６８（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ３），２８．１８（Ｃ４），２８．０６（Ｃ２），２２．１２（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，ＣＨ３，Ｃ３），２１．９９（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ａｃ，ＣＨ３），１５．２２（Ｆｕｃ，Ｃ６）．
化合物３５：
^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ７．７６－７．７５（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ４，Ｈ４’），７．５５－７．５４（ｄ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ１，Ｈ１’），７．３６－７．３３（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ３，Ｈ３’），７．２９－７．２６（ｔ，２Ｈ，ＦｍｏｃＨ２，Ｈ２’），４．９５（ｄ，１Ｈ，ＦｕｃＨ１），４．６７－４．６１（ｍ，１．５Ｈ，ＦｕｃＨ５，ＦｍｏｃＨ８），４．４７－４．４６（ｍ，２．５Ｈ，ＧａｌＨ１，ＦｍｏｃＨ８），４．３７（ｍ，１Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ１），４．２９－４．１５（ｍ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ６，ＦｍｏｃＨ７），３．９９－３．９３（ｍ，２Ｈ，ＧａｌＨ３，Ｎｅｕ５ＡｚＨ８），３．８８－３．８５（ｍ，１Ｈ，ＧｌｃＮＡｃＨ３），３．７６－３．３０（ｍ，１９Ｈ，Ｈ５，ＦｕｃＨ２，Ｈ３，Ｈ４，ＧａｌＨ２，Ｈ４，Ｈ５，Ｈ６，ＧｌｃＮＡｃＨ２，Ｈ４，Ｈ５，Ｎｅｕ５Ａｚ，Ｈ４，Ｈ５，Ｈ６，Ｈ７，Ｈ８，Ｈ９ａ），２．９０－２．８７（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｃＨ９ｂ），２．８０（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ１），２．６７－２．６４（ｄｄ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｚＨ３ａ），２．３４（ｍ，０．５

Ｈ，Ｈ１），１．８９（ｓ，Ｎｅｕ５Ａｚ，Ａｚ，－ＣＨ$_3$），１．８２（ｓ，３Ｈ，ＧｌｃＮＡｃ　Ａｃ，－ＣＨ$_3$），１．６４－１．６０（ｔ，１Ｈ，Ｎｅｕ５ＡｃＨ３ｂ），１．３２（ｍ，１．５Ｈ，Ｈ２），１．１５－０．９８（ｍ，４．５Ｈ，Ｈ３，ＦｕｃＨ６），０．７１（ｍ，１Ｈ，Ｈ２，Ｈ３）．^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ１７４．８９（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１７４．０３（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ１），１７３．５６（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，－ＣＯ－），１５８．１９（Ｆｍｏｃ，Ｃ９，－ＣＯ－），１４３．８０（Ｆｍｏｃ，Ｃ６），１４０．９６（Ｆｍｏｃ，Ｃ５），１２７．９２（Ｆｍｏｃ，Ｃ３），１２７．３７（Ｆｍｏｃ，Ｃ２），１２４．８９（Ｆｍｏｃ，Ｃ１），１２０．０３（Ｆｍｏｃ，Ｃ４），１０１．１０（Ｇａｌ，Ｃ１），１００．７７（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ１），９８．９９（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ２），９８．５２（Ｆｕｃ，Ｃ１），７５．４７（Ｇａｌ，Ｃ３），７４．８０（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ４），７４．５８（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ７），７２．７０（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ５），７２．４７（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ３），７２．４０（Ｆｕｃ，Ｃ４），７１．８２（Ｇａｌ，Ｃ５），７０．２３（Ｃ５），７０．０８（Ｇａｌ，Ｃ４），６９．２８（Ｇａｌ，Ｃ２），６９．１１（Ｆｕｃ，Ｃ３），６８．０５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ４），６７．８３（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ８），６７．６８（Ｆｕｃ，Ｃ２），６６．７３（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ６），６６．６１（Ｆｕｃ，Ｃ５），６５．７８（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ６），６５．５９（Ｆｍｏｃ，Ｃ８），６１．３４（Ｇａｌ，Ｃ６），５５．６７（ＧｌｃＮＡｃ，Ｃ２），５１．５５（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ５），４７．２３（Ｆｍｏｃ，Ｃ７），４２．２４（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ９），４０．２４（Ｃ１），４０．０４（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ｃ３），２８．１８（Ｃ４），２８．０７（Ｃ２），２２．１２（ＧｌｃＮＡｃ，Ａｃ，ＣＨ$_3$，Ｃ３），２１．９６（Ｎｅｕ５Ａｃ，Ａｃ，ＣＨ$_3$），１５．２３（Ｆｕｃ，Ｃ６）．

【０２７４】

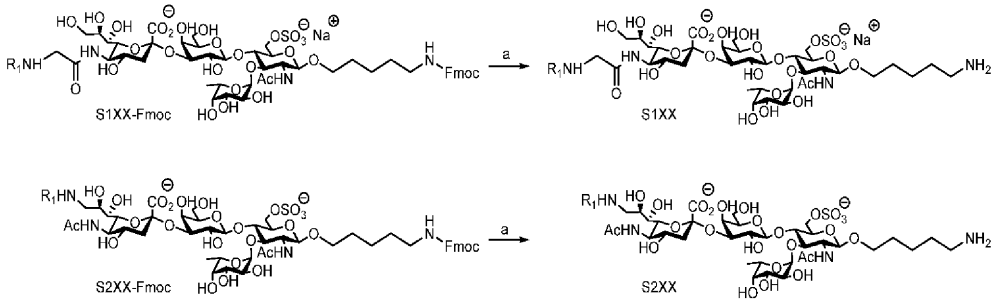
１３．Ｆｍｏｃ脱保護の一般的なプロトコル

Ｓシリーズ化合物脱保護は、一般に、スキーム１－１３に従って実施した。脱保護の後、スキーム１３に示される化合物Ｓ１ＸＸ及びＳ２ＸＸは、本明細書でＳ１ＸＸ－アミン及びＳ２ＸＸ－アミンとも称される（例えば、Ｓ２１２－アミン及びＳ２１７－アミンがナノ粒子にコンジュゲートされる実施例８を参照されたい）。

【０２７５】

スキーム１－１３

【化６２】



スキーム１－１３に示す反応では、以下の条件を用いた：Ｈ$_2$Ｏ／トリエチルアミン。

【０２７６】

具体的には、化合物Ｓ１ＸＸ又はＳ２ＸＸ（０．１５μｍｏｌ）を４：１（ｖ／ｖ）Ｈ$_2$Ｏ／トリエチルアミン（１５０μＬ）の溶液に溶解した。溶液を３時間の反応時間にわたって渦撹拌を用いて周期的に混合した。進行はＥＳＩ－ＭＳでモニターし、出発材料が生成物に変換したとき、有機材料をＥｔＯＡｃ（５００μＬ）で抽出した。水性液を分離し、凍結乾燥して所望の脱保護アミン標的を白色非晶質固体として生成した。この材料をさらに精製することなくマイクロアレイ分析に使用した。

【０２７７】

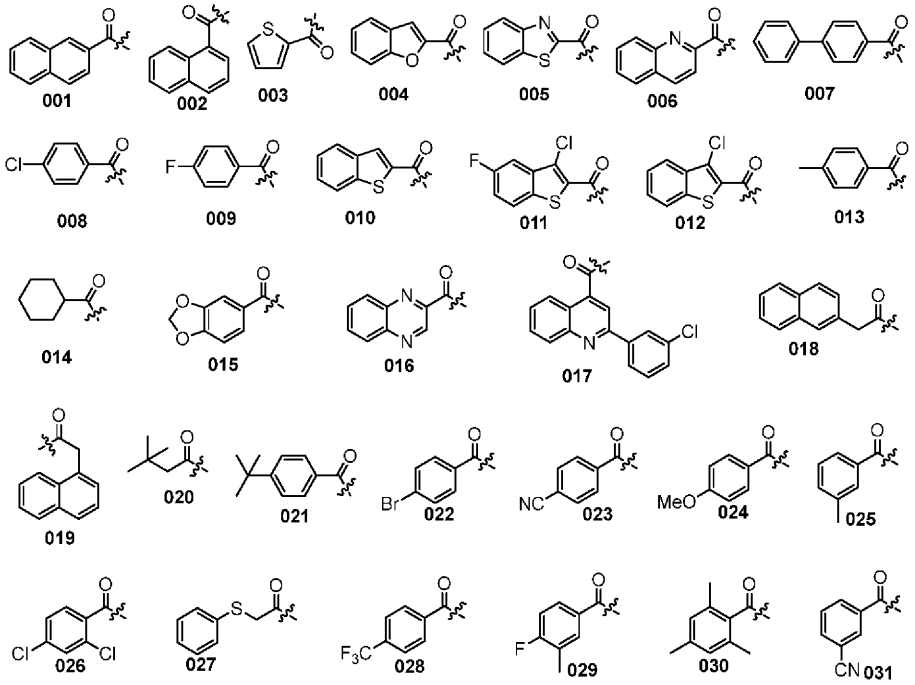
ＩＩ．実施例１Ａによる Ｓ－化合物のライブラリ － 手順Ａ

四糖（３０又は３５、１ｍｇ、０．８μｍｏｌ）を、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、４μｍｏｌ）を含有するＤＭＦ（１００μＬ）に溶解した。この溶液に塩化アシル（１．６μｍｏｌ）を加え、渦撹拌を用いて反応物を３０分間混合した。反応をＥＳＩによってモニターし、完了したとき、生成物への変換が達成され、生成物を以下の条件下でのＨＰＬＣクロマトグラフィーによって精製した：Ａｇｉｌｅｎｔ １２００ ＨＰＬＣ、Ｅｃｌｉｐｓｅ ＸＤＢ－Ｃ８、４．６×２５０ｍｍ、５μｍ分析カラム、溶媒＝５０ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ＝ＡＣＮ、λ＝２６２ｍ）、３０分間で１０→６０％Ｂの直線勾配、流速１ｍＬ／分。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥して、所望の生成物を白色のふわふわした固体として得た。表１は、Ｓシリーズ化合物のライブラリの合成に使用した３１個のＲ$_1$－塩化アシル断片を示す。

【０２７８】

表１

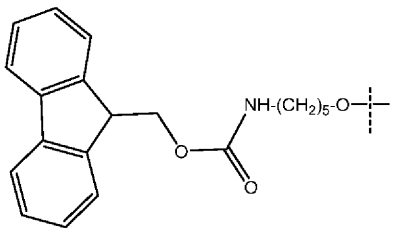
【化６３】



【０２７９】

以下の化合物を合成し、それらの同一性を^{1}Ｈ－ＮＭＲによって確認した。以下の化合物について、命名規則は、Ｒが以下の式を有するようなものである。

【化６４】



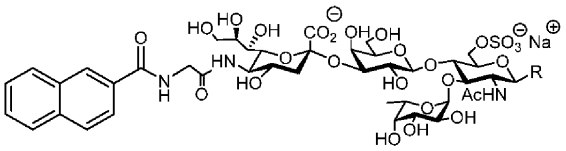
【０２８０】

以下のＳＸＸ－Ｆｍｏｃ実施例に参照される一般的な手順は、一般的な手順Ａである。

【０２８１】

化合物Ｓ１０１－Ｆｍｏｃ

【化６５】

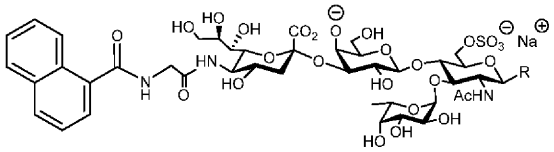


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$Ｄ_{2}Ｏ$）δ８．２９（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．８７（ｍ，３Ｈ），７．７８－７．７３（ｍ，３Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．３７－７．３５（ｔ，２Ｈ），７．３０－７．２７（ｔ，２Ｈ），４．９５－４．９５（ｄ，１Ｈ），４．６７－４．６１（ｍ，１．５Ｈ），４．４８－４．４７（ｍ，２．５Ｈ），４．３９－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１７（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．３６（ｍ，２３Ｈ），２．８１（ｍ，１．５Ｈ），２．６４－２．６１（ｄｄ，１Ｈ），２．３４（ｍ，０．５Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６７（ｔ，１Ｈ），１．３４（ｍ，１．５Ｈ），１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０４－１．００（ｍ，４．５Ｈ），０．７３（ｍ，１Ｈ）．

【０２８２】

化合物Ｓ１０２－Ｆｍｏｃ

【化６６】

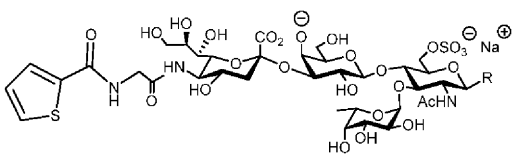


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．７４－８．７２（ｔ，１Ｈ），８．３０－８．２９（ｄｄ，１Ｈ），８．１４（ｍ，１Ｈ），８．００－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．９４（ｄｄ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，３Ｈ），７．５５－７．５２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２４（ｔ，１Ｈ），４．８２（ｄ，１Ｈ），４．４４－４．３６（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，４Ｈ），４．１２－３．９６（ｍ，６Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．４６（ｍ，１２Ｈ），３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１９（ｍ，３Ｈ），２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９９－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２８３】

化合物Ｓ１０３－Ｆｍｏｃ

【化６７】



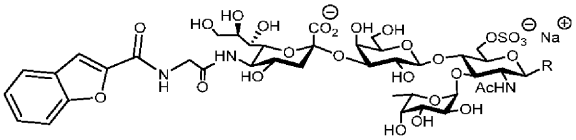
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．７５－８．７３（ｔ，１Ｈ），８．０６－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．７９－７．７８（ｄ，１Ｈ），７．７５－７．７４（ｄ，１Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７

．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），７．１５－７．１３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３５（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，４Ｈ），４．１１－３．８２（ｍ，７Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．４６（ｍ，１２Ｈ），３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９６（ｄ，３Ｈ）．

【０２８４】

化合物Ｓ１０４－Ｆｍｏｃ

【化６８】

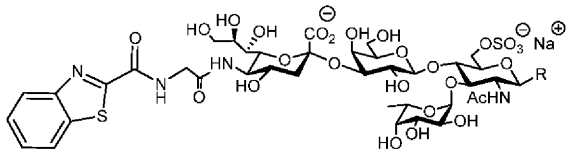


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．８２－８．８０（ｔ，１Ｈ），８．０７－８．０６（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．７７－７．７６（ｄ，１Ｈ），７．６８－７．６６（ｍ，３Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４４（ｔ，１Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３３－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５５－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－４．１０（ｍ，５Ｈ），４．０７－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．３７（ｍ，１３Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２８５】

化合物Ｓ１０５－Ｆｍｏｃ

【化６９】

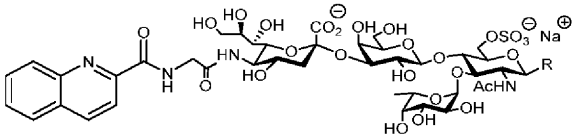


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ９．１３－９．１１（ｔ，１Ｈ），８．２３－８．２２（ｄ，１Ｈ），８．１６－８．１５（ｄ，１Ｈ），８．１０－８．０８（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－４．０３（ｍ，１０Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．３７（ｍ，１３Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２８６】

化合物Ｓ１０６－Ｆｍｏｃ

【化７０】

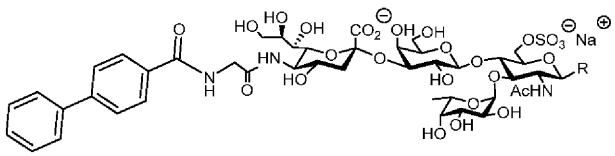


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ９．０２－９．００（ｔ，１Ｈ），８．５８－８．５６（ｄ，１Ｈ），８．１７－８．１４（ｍ，２Ｈ），８．１０－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．８６（ｍ，４Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５７－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．９８（ｍ，１１Ｈ），３．８９－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．３４（ｍ，１３Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２２（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２８７】

化合物Ｓ１０７－Ｆｍｏｃ

【化７１】

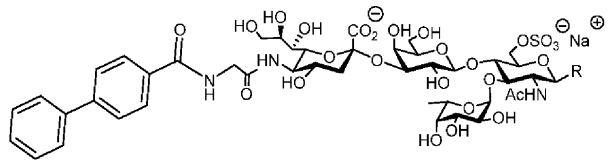


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．７８－８．７６（ｔ，１Ｈ），８．０５－８．０４（ｍ，２Ｈ），７．９７－７．９６（ｄ，２Ｈ），７．８７－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．７８－７．７６（ｄ，２Ｈ），７．７３－７．７２（ｄ，２Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４９－７．４６（ｔ，２Ｈ），７．４０－７．３８（ｔ，３Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．９８（ｍ，１０Ｈ），３．９０－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．３７（ｍ，１３Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２８８】

化合物Ｓ１０８－Ｆｍｏｃ

【化７２】



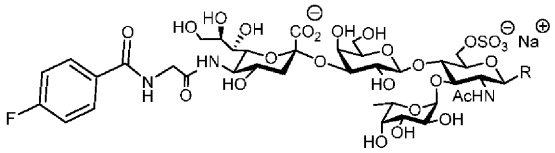
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．８２－８．８０（ｔ，１Ｈ），８．０４－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，５Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．５４－７．５３（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５７－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．９５（ｍ，１０Ｈ），３．８９－３．８４（ｍ，２Ｈ），

３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．３７（ｍ，１３Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９６（ｄ，３Ｈ）．

【０２８９】

化合物Ｓ１０９－Ｆｍｏｃ

【化７３】

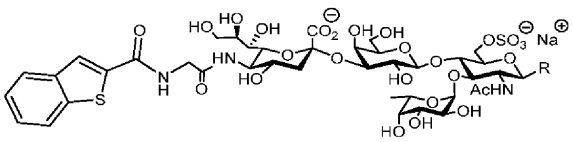


（０．１３５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．７６－８．７４（ｔ，１Ｈ），８．０４－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．９２（ｄｄ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．９５（ｍ，１０Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．３６（ｍ，１３Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，３Ｈ），２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２２（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９６（ｄ，３Ｈ）．

【０２９０】

化合物Ｓ１１０－Ｆｍｏｃ

【化７４】

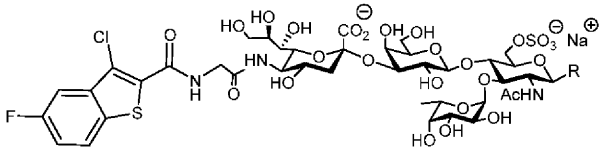


（０．１３５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ９．０１－８．９９（ｔ，１Ｈ），８．１２，－８．０８（ｍ，２Ｈ），８．０２－８．００（ｄ，１Ｈ），７．９５－７．９４（ｄ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．９８（ｍ，１０Ｈ），３．９１－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．３６（ｍ，１３Ｈ），３．２４－３．１９（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．６０（ｍ，４Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９６（ｄ，３Ｈ）．

【０２９１】

化合物Ｓ１１１－Ｆｍｏｃ

【化７５】



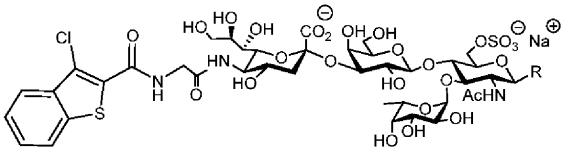
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．４６－８．４４（ｔ，１Ｈ），８．１１－８．０５（ｍ，２Ｈ），７

．９４－７．９２（ｄｄ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４８－７．４４（ｔｄ，１Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５７－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．２６－４．０１（ｍ，１０Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．３６（ｍ，１３Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．６０（ｍ，４Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２９２】

化合物Ｓ１１２－Ｆｍｏｃ

【化７６】

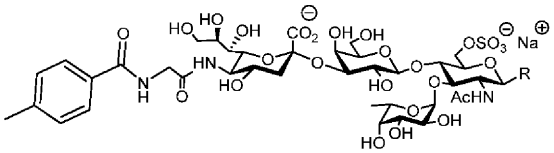


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．４８－８．４６（ｔ，１Ｈ），８．１２－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，４Ｈ），７．６８－７．５７（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１　ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．８７（ｍ，１２Ｈ），３．７４（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．３７（ｍ，１３Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．５９（ｍ，４Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２９３】

化合物Ｓ１１３－Ｆｍｏｃ

【化７７】

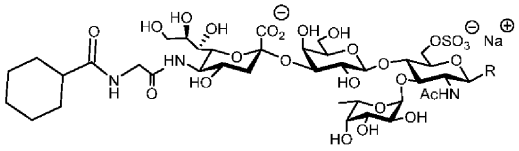


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ８．６２－８．６０（ｔ，１Ｈ），８．０３－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．７７－７．７６（ｄ，２Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－．３０（ｔ，２Ｈ），７．２７－７．２３（ｍ，３Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５７－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．８３（ｍ，１２Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．３８（ｍ，１３Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９６（ｄ，３Ｈ）．

【０２９４】

化合物Ｓ１１４－Ｆｍｏｃ

【化７８】

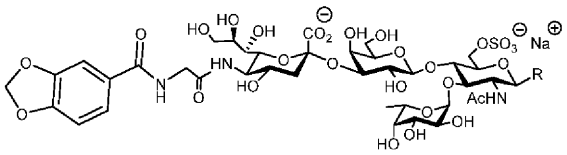


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ７．９１－７．８６（ｍ，５Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３３－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．９８（ｍ，１０Ｈ），３．８８－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．３８（ｍ，１３Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．５７（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．３２－１．１１（ｍ，７Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２９５】

化合物Ｓ１１５－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

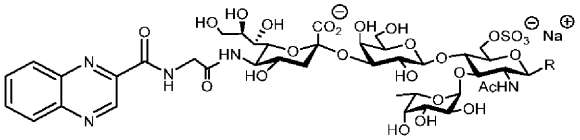
【化７９】



【０２９６】

化合物Ｓ１１６－Ｆｍｏｃ

【化８０】

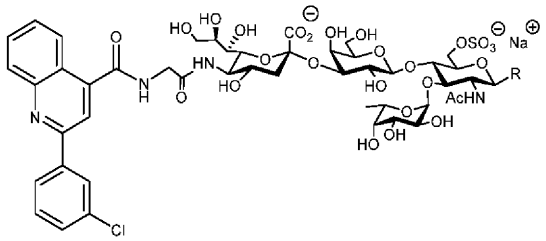


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ９．４８（ｓ，１Ｈ），９．１１－９．０９（ｔ，１Ｈ），８．２４－８．１９（ｍ，２Ｈ），８．０７（ｍ，１Ｈ），８．００－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．８９－７．８６（ｍ，３Ｈ），７．６８－７．６７（ｄ，２Ｈ），７．４０－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．５８－４．３５（ｍ，３Ｈ），４．２６－４．０７（ｍ，１０Ｈ），４．０５－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７３（ｍ，１Ｈ），３．６９－３．４２（ｍ，１２Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．９２（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｓ，３Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２９７】

化合物Ｓ１１７－Ｆｍｏｃ

【化８１】

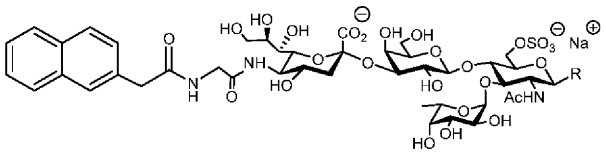


（０．５２５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ｄｍｓｏ）δ９．１６－９．１４（ｔ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．３３－８．３２（ｄ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｔｄ，１Ｈ），８．２２－８．２０（ｍ，２Ｈ），８．１４－８．１３（ｄ，１Ｈ），７．９２－７．９０（ｄ，１Ｈ），７．８７－７．８６（ｄ，２Ｈ），７．８５－７．８２（ｔ，１Ｈ），７．６８－７．５８（ｍ，５Ｈ），７．４１－７．３８（ｔ，２Ｈ），７．３２－７．３０（ｔ，２Ｈ），７．２５－７．２３（ｔ，１Ｈ），４．８２－４．８１（ｄ，１Ｈ），４．６３－４．６２（ｄ，１Ｈ），４．４７（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３６（ｄ，２Ｈ），４．２７－４．２３（ｍ，４Ｈ），４．１９－４．１７（ｍ，３Ｈ），４．０８－４．０１（ｍ，３Ｈ），３．９８－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．３７（ｍ，１６Ｈ），３．２１－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．５９（ｍ，１Ｈ），１．７７（ｓ，３Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．９７（ｄ，３Ｈ）．

【０２９８】

化合物Ｓ１１８－Ｆｍｏｃ

【化８２】



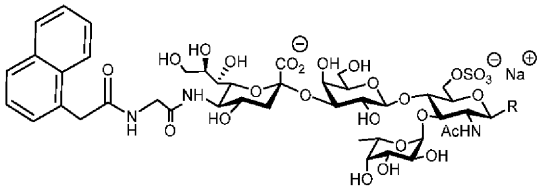
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．８０（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，６．４Ｈｚ，５Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝２３．９Ｈｚ，３Ｈ），３．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．３３（ｍ，２８Ｈ），２．８１（ｓ，１Ｈ），２．５９（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．６５（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，１Ｈ），１．２１－１．１４（ｍ，０Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７３（ｓ，１Ｈ）

【０２９９】

化合物Ｓ１１９－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

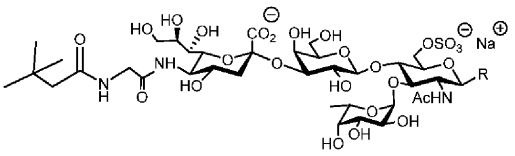
【化８３】



【０３００】

化合物Ｓ１２０－Ｆｍｏｃ

【化８４】



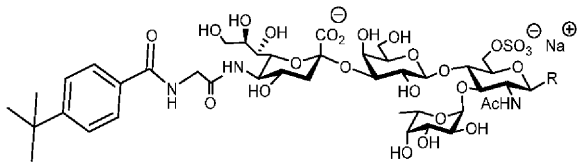
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，３Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８２－３．３５（ｍ，２６Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｓ，２Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．６６（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２１－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．８５（ｓ，８Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３０１】

化合物Ｓ１２１－Ｆｍｏｃ

【化８５】



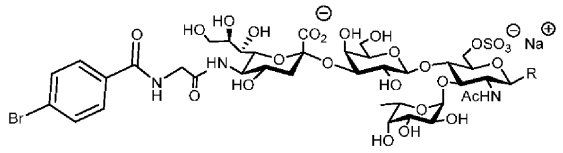
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．３４（ｍ，２３Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３０２】

化合物Ｓ１２２－Ｆｍｏｃ

【化８６】

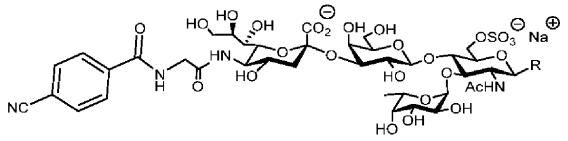


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６１－７．５１（ｍ，６Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｓ，１Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，３Ｈ），４．０３－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．３１（ｍ，２３Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，２Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝２０．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３０３】

化合物Ｓ１２３－Ｆｍｏｃ

【化８７】

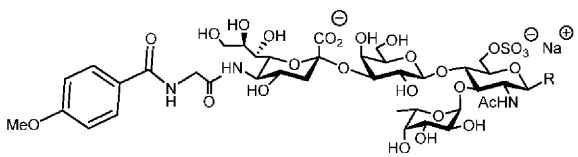


（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ７．８８－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７７（ｍ，４Ｈ），７．７２－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１２（ｍ，３Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．３２（ｍ，２２Ｈ），３．０６（ｑ，Ｊ＝８．０，７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３０４】

化合物Ｓ１２４－Ｆｍｏｃ

【化８８】



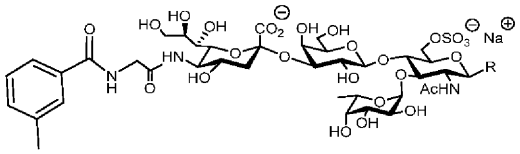
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ

，Ｊ＝９．０Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１３（ｍ，３Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．３０（ｍ，２５Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２３－１．１０（ｍ，６Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３０５】

化合物Ｓ１２５－Ｆｍｏｃ

【化８９】



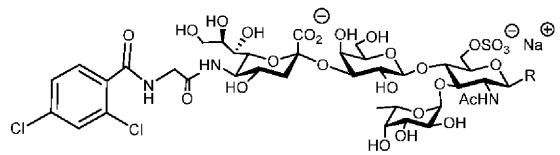
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，３Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，３Ｈ），４．０３－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．２２（ｍ，２２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，４Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３０６】

化合物Ｓ１２６－Ｆｍｏｃ

【化９０】



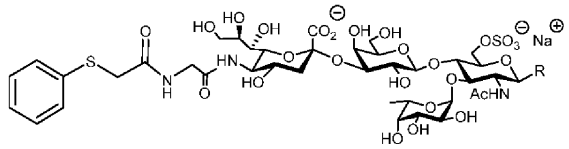
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４９（ｓ，０Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，６Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，３Ｈ），４．０３－３．９２（ｍ，６Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．３３（ｍ，２３Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．６８（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３０７】

化合物Ｓ１２７－Ｆｍｏｃ

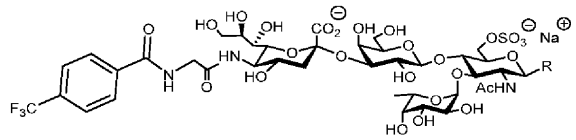
【化９１】



（０．０７５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３３－７．２３（ｍ，５Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７８－３．３５（ｍ，５０Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．６４（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２２－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

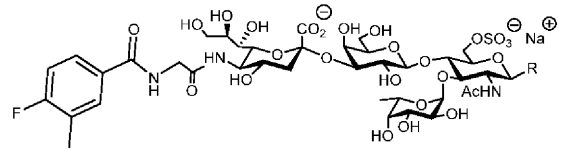
【０３０８】
化合物Ｓ１２８－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

【化９２】



【０３０９】
化合物Ｓ１２９－Ｆｍｏｃ

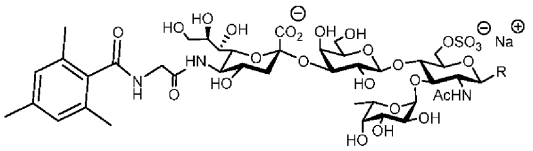
【化９３】



（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，７．３Ｈｚ，３Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），４．２５－４．１４（ｍ，７Ｈ），４．０１－３．９２（ｍ，６Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８３－３．３２（ｍ，２３Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，３Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．１，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１７（ｓ，２Ｈ），１．８１（ｓ，２Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１３（ｍ，６Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３１０】
化合物Ｓ１３０－Ｆｍｏｃ

【化９４】

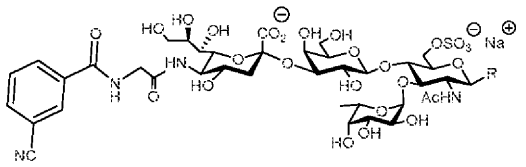


（０．１０５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，２Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，４Ｈ），４．０２－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．２１（ｍ，２４Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，３Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０７（ｍ，７Ｈ），１．８１（ｓ，２Ｈ），１．６８（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３１１】

化合物Ｓ１３１－Ｆｍｏｃ

【化９５】



（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１３（ｍ，６Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．２５（ｍ，２３Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６，４．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．６７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

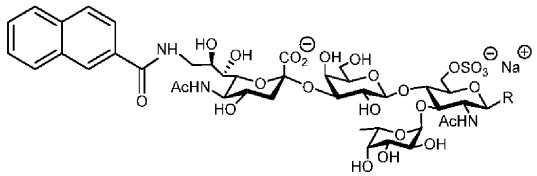
【０３１２】

以下の化合物は、一般的な手順に従って合成した。

【０３１３】

化合物Ｓ２０１－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

【化９６】

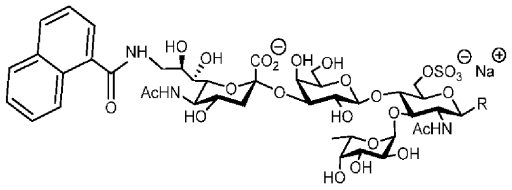


【０３１４】

化合物Ｓ２０２－Ｆｍｏｃ（０．１３５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した

。

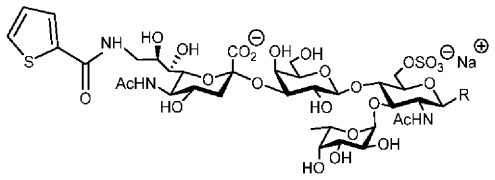
【化９７】



【０３１５】

化合物Ｓ２０３－Ｆｍｏｃ（０．１３５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

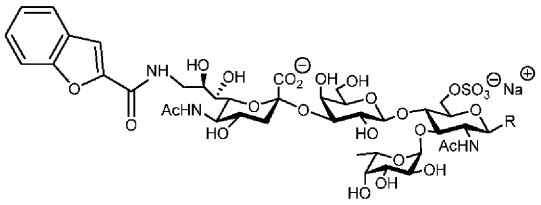
【化９８】



【０３１６】

化合物Ｓ２０４－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

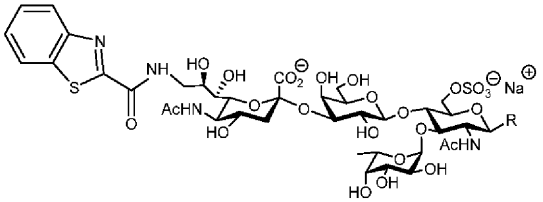
【化９９】



【０３１７】

化合物Ｓ２０５－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

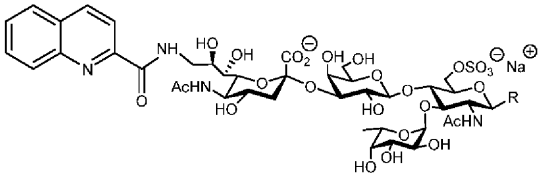
【化１００】



【０３１８】

化合物Ｓ２０６－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

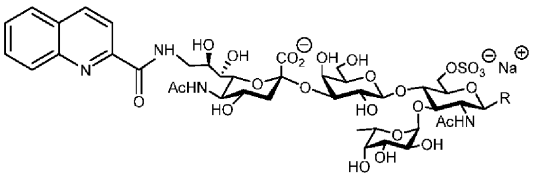
【化１０１】



【０３１９】

化合物Ｓ２０７－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

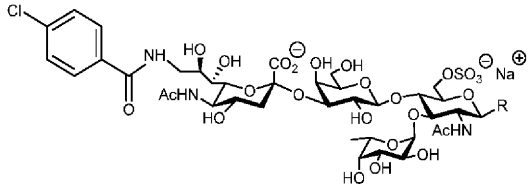
【化１０２】



【０３２０】

化合物Ｓ２０８－Ｆｍｏｃ（０．０７５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

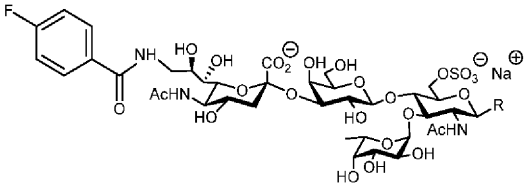
【化１０３】



【０３２１】

化合物Ｓ２０９－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

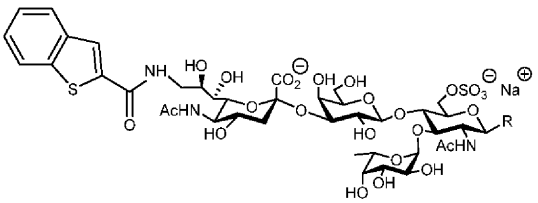
【化１０４】



【０３２２】

化合物Ｓ２１０－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

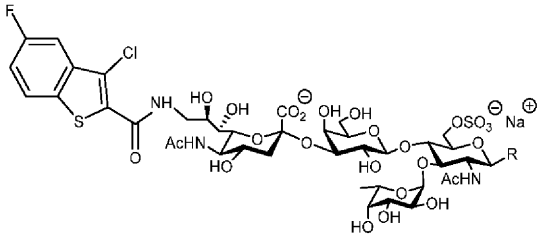
【化１０５】



【０３２３】

化合物Ｓ２１１－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

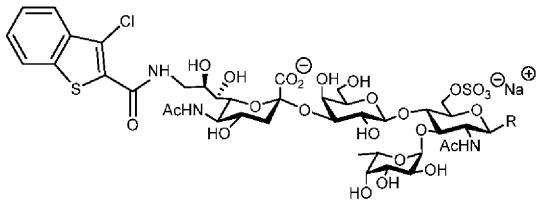
【化１０６】



【０３２４】

化合物Ｓ２１２－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

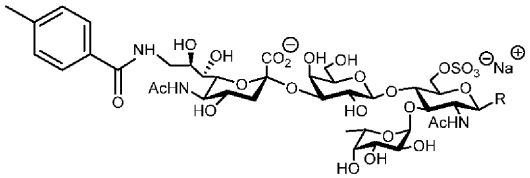
【化１０７】



【０３２５】

化合物Ｓ２１３－Ｆｍｏｃ

【化１０８】



（０．０７５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，５Ｈ），７．３４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３０－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），４．９３（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ），４．２４－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．３６（ｍ，２６Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．７８（ｍ，１０Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７３（ｓ，１Ｈ）．

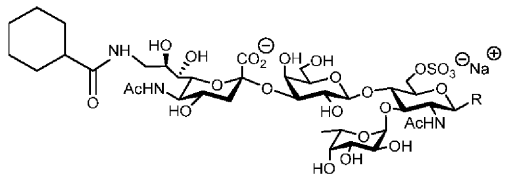
【０３２６】

以下の化合物は、一般的な手順に従って合成した。

【０３２７】

化合物Ｓ２１４－Ｆｍｏｃ（０．０７５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

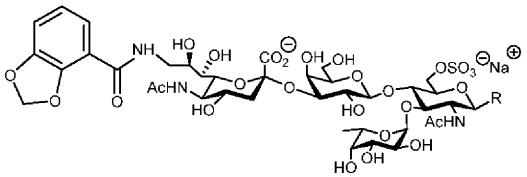
【化１０９】



【０３２８】

化合物Ｓ２１５－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

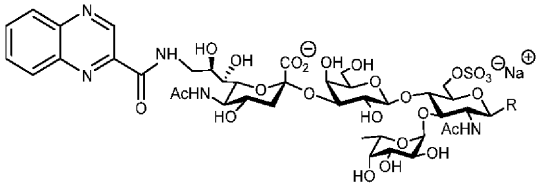
【化１１０】



【０３２９】

化合物Ｓ２１６－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

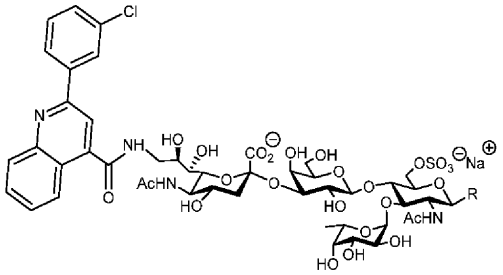
【化１１１】



【０３３０】

化合物Ｓ２１７－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

【化１１２】

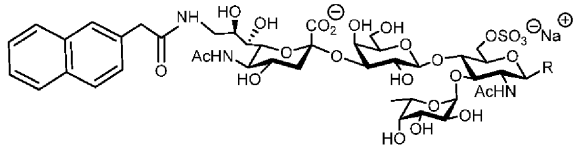


【０３３１】

化合物－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

Ｓ２１８

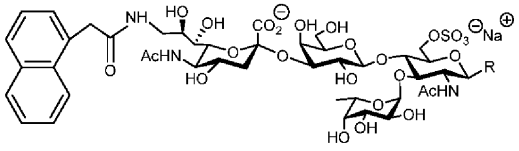
【化１１３】



【０３３２】

化合物Ｓ２１９－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

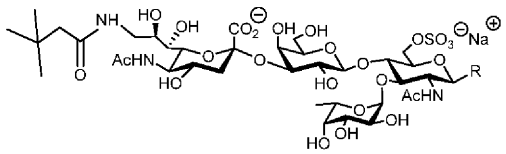
【化１１４】



【０３３３】

化合物Ｓ２２０－Ｆｍｏｃ

【化１１５】



（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

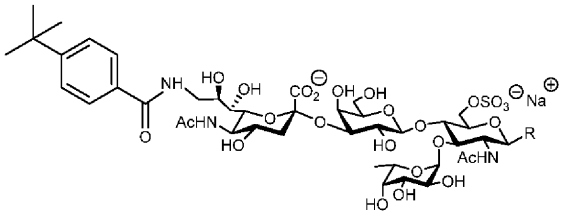
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．

５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄｄ，Ｊ＝９．６，２．９Ｈｚ，２Ｈ），３．９０－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．２０（ｍ，２２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８２（ｓ，２Ｈ），１．６２（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，４Ｈ），０．８４（ｓ，５Ｈ），０．７３（ｓ，２Ｈ）．

【０３３４】

化合物Ｓ２２１－Ｆｍｏｃ

【化１１６】



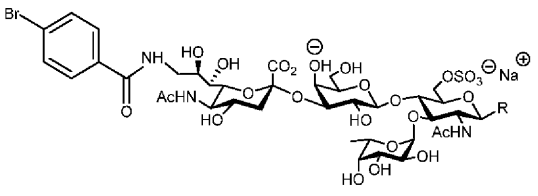
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．８１－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５０（ｍ，４Ｈ），７．４３－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．３１－７．２２（ｍ，２Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０５－３．１３（ｍ，２６Ｈ），２．８４（ｑ，Ｊ＝９．０，６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３６－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｓ，１１Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５Ｈ），０．７３（ｓ，１Ｈ）．

【０３３５】

化合物－Ｆｍｏｃ

【化１１７】



S222

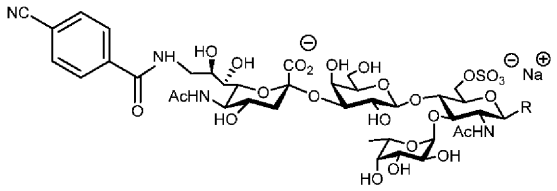
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７９－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．４０（ｍ，６Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．３１（ｍ，２６Ｈ），２．８４（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，５Ｈ），０．７４（ｓ，１Ｈ）．

【０３３６】

化合物Ｓ２２３－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

【化１１８】

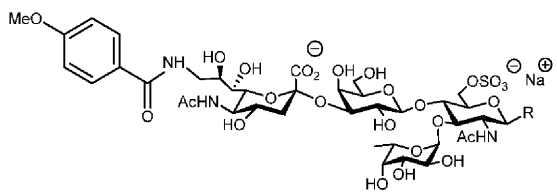


１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．９３－７．４２（ｍ，８Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．００－３．３２（ｍ，２６Ｈ），２．９１－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７３（ｓ，１Ｈ）．

【０３３７】

化合物Ｓ２２４－Ｆｍｏｃ

【化１１９】



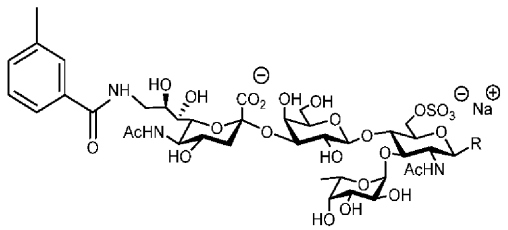
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６７－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．３２（ｑ，Ｊ＝８．６，８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｑ，Ｊ＝９．２，７．５Ｈｚ，２Ｈ），６．９７－６．７５（ｍ，２Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０４（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．２１（ｍ，２８Ｈ），２．９０－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７４（ｓ，１Ｈ）．

【０３３８】

化合物Ｓ２２５－Ｆｍｏｃ

【化１２０】



（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

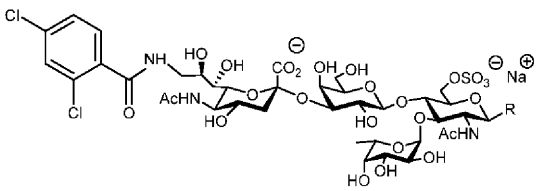
１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７９－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．２０（ｍ，８Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，

１Ｈ），４．２３－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．４７（ｍ，２３Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，３Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３６－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７３（ｓ，１Ｈ）．

【０３３９】

化合物Ｓ２２６－Ｆｍｏｃ

【化１２１】



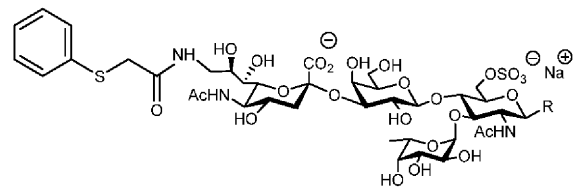
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，２Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．１８（ｍ，４Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，２Ｈ），４．０５－３．３１（ｍ，２６Ｈ），２．８２（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１９（ｍ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７３（ｓ，１Ｈ）．

【０３４０】

化合物Ｓ２２７－Ｆｍｏｃ

【化１２２】



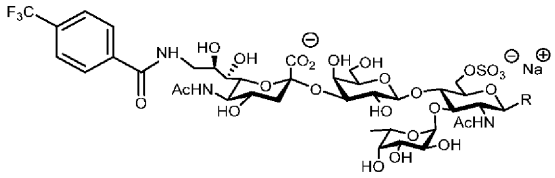
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３１－７．０９（ｍ，７Ｈ），４．９４（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．０８（ｍ，３Ｈ），３．９０（ｄｄ，Ｊ＝９．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８６－３．５１（ｍ，１９Ｈ），３．４５－３．２３（ｍ，６Ｈ），３．１９（ｄｄ，Ｊ＝１４．１，８．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８７－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝２０．１Ｈｚ，６Ｈ），１．６１（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，５Ｈ），０．７２（ｓ，１Ｈ）．

【０３４１】

化合物Ｓ２２８－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

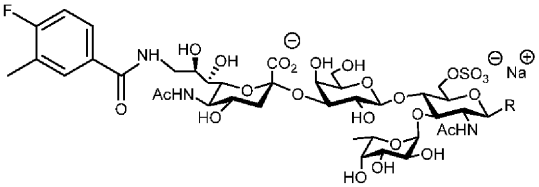
【化１２３】



【０３４２】

化合物Ｓ２２９－Ｆｍｏｃ

【化１２４】



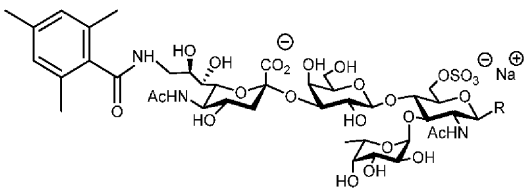
（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ７．７５（ｄｄ，Ｊ＝３２．６，７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．３９（ｍ，４Ｈ），７．３０（ｄｑ，Ｊ＝４３．３，９．１，７．４Ｈｚ，４Ｈ），７．０８－６．８７（ｍ，１Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．２９（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．０６（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．２４（ｍ，２６Ｈ），２．９１－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝２８．４Ｈｚ，６Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，５Ｈ），０．７３（ｓ，１Ｈ）．

【０３４３】

化合物Ｓ２３０－Ｆｍｏｃ（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

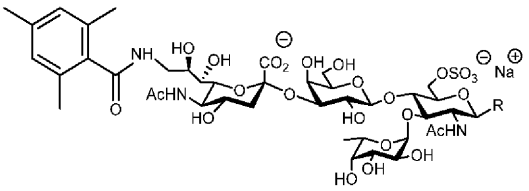
【化１２５】



【０３４４】

化合物Ｓ２３１－Ｆｍｏｃ

【化１２６】



（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

１Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）δ８．００－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝３１．０，７．９Ｈｚ，３Ｈ），７．５９－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．２０（ｍ，４Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，２Ｈ），４

．０３－３．１５（ｍ，２６Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，４．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，１Ｈ），１．１９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，５Ｈ），０．７４（ｓ，１Ｈ）．

【０３４５】

実施例１Ｂ　－　Ｓ－化合物の合成　－　手順Ｂ

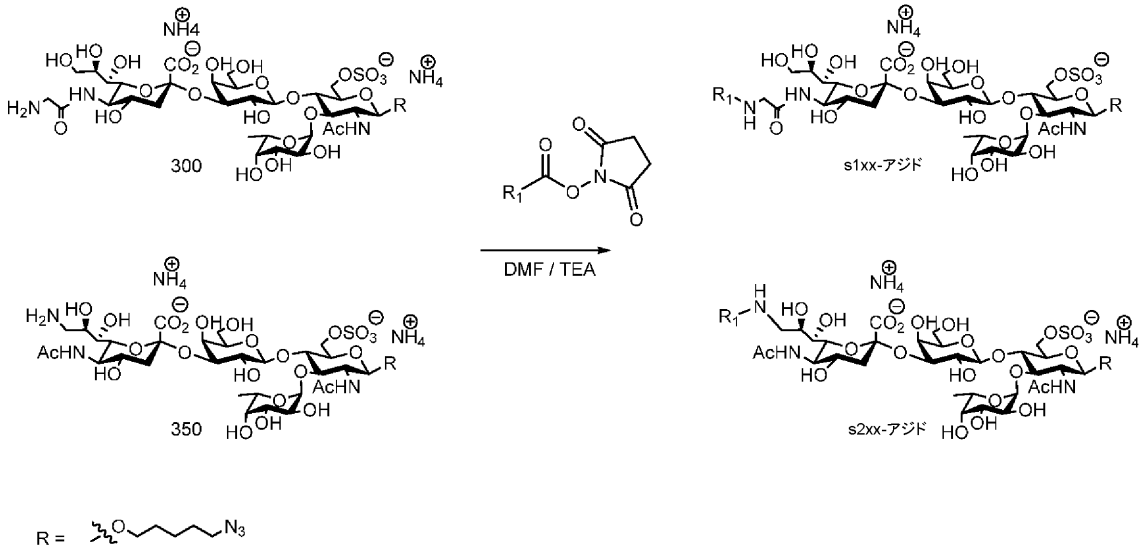
Ｉ．合成

以下の反応スキームを６－スルホ－シアリルＬｅｗｉｓ　Ｘ誘導体（化合物のＳシリーズ）の合成に用いた。

【０３４６】

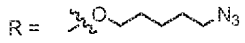
スキーム１０：末端修飾断片の結合

【化１２７】



スキーム１０では、表記Ｓ１ＸＸは、末端シアル酸の５位の置換基が、本明細書の表１に記載される断片の１つである化合物を示し、表記Ｓ２ＸＸは、末端シアル酸の９位が、表１に記載の断片の１つで置換されている化合物を示す。スキーム１０に従って作製された化合物は、全て

【化１２８】



を有し、本明細書でＳ１ＸＸ－アジドなどと称される。

【０３４７】

Ｉ．前駆体３００及び３５０の合成

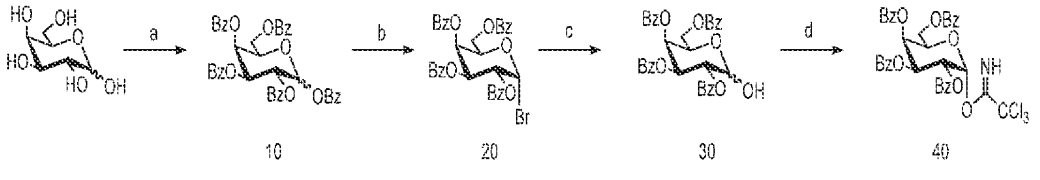
スキーム１０の前駆体化合物３００及び３５０は、以下のように合成した。

【０３４８】

１．ガラクトース構築ブロックの合成

スキーム１０－１

【化１２９】



スキーム１０－１に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＢｚＣｌ、ピリジン；ｂ）ＡｃＯＨ、Ac_2O、ＨＢｒ；ｃ）Ag_2CO_3、アセトン：H_2O；ｄ）$CNCCl_3$、ＤＢＵ。スキーム１０－１は、手順Ａのスキーム１－１と同じ転換を示すことに留意される。スキーム１０－１の化合物番号付けはスキーム１－１と異なるが、化合物は同じである。

【０３４９】

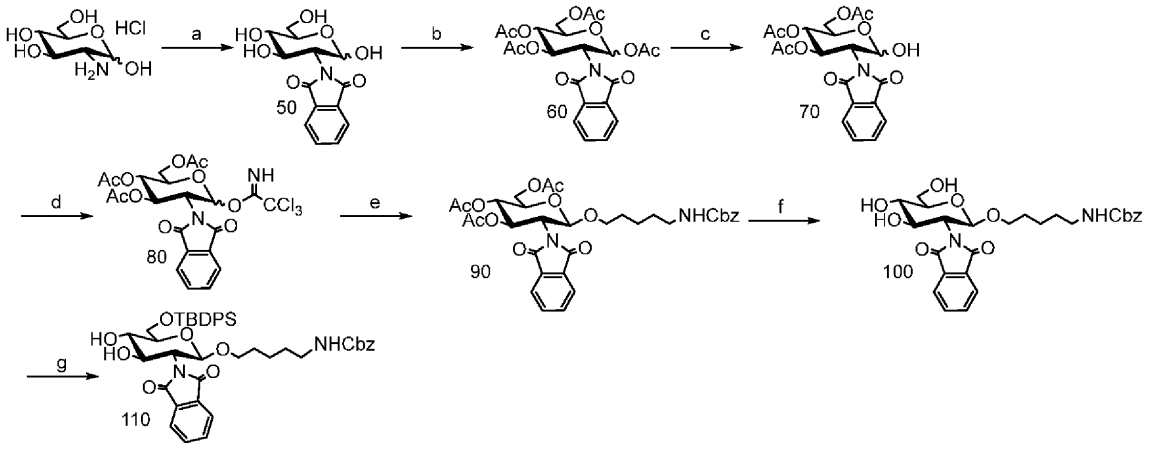
より具体的には、氷浴内の１Ｌ丸底に、ガラクトース（３０ｇ、１６６ｍｍｏｌ）を４００ｍＬのピリジンに溶解した。この冷却溶液に塩化ベンゾイル（１５４ｍＬ、１．３３ｍｏｌ）を１時間かけて滴加した。全ての塩化ベンゾイルが滴加された後、反応物を氷浴から取り出し、室温で２時間混合し、これは有意な塩形成をもたらした。反応をＴＬＣ（３０％　ＥｔＯＡＣ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．８）によってモニターし、完了したとき、塩を真空濾過によって除去した。過剰のピリジンを減圧下で蒸発させ、粗材料をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）に溶解し、５％　H_2SO_4（５×１００ｍＬ）、飽和$CuSO_4$（２×１００ｍＬ）、１Ｍ　ＨＣｌ（２×１００ｍＬ）、ブライン（２×１００ｍＬ）で順次洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた油を、冷却器及び磁気撹拌棒を備えた２Ｌ丸底に移し、油浴内に置いた。激しく撹拌しながら、ＭｅＯＨ（合計約１Ｌ）を加えながら丸底を加熱還流した。このプロセスは所望のペルベンゾイル化ガラクトース１０の形成をもたらし、これを真空濾過によって収集し、さらに精製することなく次の工程で使用した。氷浴内で、１０を激しく撹拌しながら無水酢酸（５０ｍＬ）及び酢酸（８０ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液に酢酸中臭化水素（２０４ｍＬ、８３３ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴加し；混合物を室温にした。約２時間後、反応混合物が半透明橙色に変わった。完全な変換がＴＬＣ（２０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．５０）によって観察されたとき、反応物をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）で希釈し、ＤＩ水（５×２００ｍＬ）で抽出し、重炭酸塩ナトリウム（１００ｍＬのＤＩ水、次いで固体重炭酸ナトリウムを加えた）、ブライン（２×１００ｍＬ）でクエンチし、$MgSO_4$上で乾燥し、体積を減少させて２０を白色固体（１０４ｇ、２段階で９５％）として得た。２０（１０４ｇ、１５８ｍｍｏｌ）のアセトン（３００ｍＬ）及び水（１４．２ｍＬ）溶液に新たに調製したAg_2CO_3（２２ｇ、７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を暗所内に室温で保ち、ＴＬＣ（３０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．４５）でモニターした。全ての出発材料が消費されたとき、反応物をセライトで濾過し、真空下で減少させ、ＥｔＯＡｃに溶解し（５００ｍＬ）、飽和重炭酸塩ナトリウム（３×１００ｍＬ）、ブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、体積を減少させて所望の生成物３を得た。ペルベンゾイル化ガラクトール３０を、トリクロロアセトニトリル（４８ｍＬ、４７０ｍｍｏｌ）を含有するＤＣＭ（３１６ｍＬ）に溶解した。反応物のｐＨが約１０に達するまで、この溶液にＤＢＵを滴加した。反応の進行をＴＬＣ（１５％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．２）によってモニターし、全ての出発材料が消費されたとき、反応体積を減少させた。所望の生成物４０をフラッシュクロマトグラフィー（１５％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して所望のα－イミデートを白色固体（７９．０５ｇ、２段階で６８％）として得、^1Hデータは文献に報告されているデータと一致した。

【０３５０】

２．Ｎフタルイミド－グルコサミン構築ブロックの合成

スキーム１０－２

【化１３０】



スキーム１０－２に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）無水フタル酸、ナトリウムメトキシド；ｂ）無水酢酸、ピリジン；ｃ）エチレンジアミン／酢酸；ｄ）トリクロロアセトニトリル、ＤＢＵ；ｅ）５－アミノ－Ｃｂｚ－ペンタン－１－オール、ＴＭＳＯＴｆ；ｆ）ナトリウムメトキシド；ｇ）。ＴＢＤＰＳ－Ｃｌ、イミダゾール。

【０３５１】

グルコサミン塩酸塩（２０ｇ、９３ｍｍｏｌ）を、ナトリウムメトキシドを含むＭｅＯＨ（１００ｍＬ）（１Ｍ、１１０ｍＬ）に溶解し、室温で３０分間混合した。反応混合物を濾過してＮａＣｌを除去し、濾液を５００ｍＬ丸底フラスコに加えた。この溶液に無水フタル酸（１５．１ｇ、１０２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を還流下で２時間激しく混合した。この時間中、生成物が白色不溶性材料として形成された。２時間後、反応物を氷浴内で冷却し、不溶性材料（５０）を濾過し、冷ＭｅＯＨで洗浄し、減圧下で乾燥した。固体材料５０を４℃でピリジン（１３０ｍＬ）に懸濁し、この溶液に無水酢酸（５２ｍＬ、５６０ｍｍｏｌ）を滴加し、触媒ＤＭＡＰを加えた。全ての無水酢酸を加えるまで混合物を氷上に保ち、その後、反応物を室温に温め、一晩混合した。反応の進行をＴＬＣ（１：１ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）でモニターし、完了後、過剰なピリジン及び無水酢酸を減圧下で除去した。得られた粗材料をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）に溶解し、１Ｍ ＨＣｌ（１０×１５０ｍＬ）、重炭酸塩ナトリウム（５×１００ｍＬ）、ブライン（２×１００ｍＬ）で徹底的に洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥した。溶媒を減圧下で除去して白色固体６０（３５ｇ）を得、これを追加の精製なしで次の工程に進めた。エチレンジアミン（５．８８ｍＬ、８８ｍｍｏｌ）及び酢酸（５ｍＬ、８８ｍｍｏｌ）を室温でＴＨＦ（３６６ｍＬ）に溶解し、３０分間混合した。この溶液に６０（３５ｇ）を加え、溶液を一晩撹拌したままにした。反応をＴＬＣ（１：１ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によってモニターし、完了後、ＴＨＦを減圧下で除去し、粗材料をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に再溶解し、１Ｍ ＨＣｌ（５×７５ｍＬ）、飽和重炭酸塩ナトリウム（３×５０ｍＬ）、ブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空下で減少させて、７０を白色固体として提供した。７０（２７．１ｇ）を、トリクロロアセトニトリル（７．５ｍＬ、７５ｍｍｏｌ）を含有するＤＣＭ（３１１ｍＬ）に溶解した。この混合物に、反応物がｐＨ→１０となるまでＤＢＵを滴加した。反応の進行をＴＬＣ（１：１ ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）でモニターし、完了したとき、溶媒を減圧下で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（１：１ ０．１％ＴＥＡを含有するＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して、８０を透明油（２５．２ｇ、４工程での収率４６％）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ及び質量分析データは、文献に報告されている詳細と一致した。８０（１２．６ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）及び５－アミノ－Ｃｂｚ－ペンタン－１－オール（５．１５ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）を、火炎乾燥４Åモレキュラーシーブ（５ｇ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ ２０８５９０）を含むＤＣＭ（２１７ｍＬ）に溶解した。溶液を室温で３０分間混合し、その後４℃の氷浴内に３０分間置いた。氷冷溶液にＴＭＳＯＴｆ（７８６μＬ、４．３５ｍｍｏｌ）を加え、進行をＴＬＣ（４

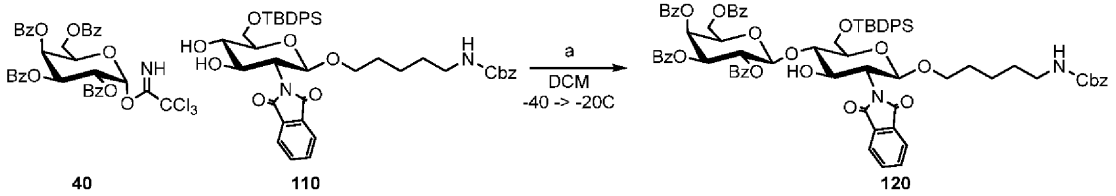
０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）でモニターした。全ての出発イミデートが消費されたとき、反応をトリエチルアミン（１．５ｍＬ、１０．８５ｍｍｏｌ）の添加によってクエンチした。反応物をセライトのパッドで濾過し、真空下で減少させ、フラッシュクロマトグラフィー（３０→４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して９０（８ｇ、５７％）を粘性油として得、^{1}Ｈ　ＮＭＲ及び質量分析データは、文献に報告されている詳細と一致した。９０（８ｇ、１２．２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１２０ｍＬ）に溶解し、反応物のｐＨが約９で安定するまで、この溶液にメタノール中ナトリウムメトキシド（１Ｍストック溶液）を滴加した。ファリミド開環のリスクがあるため、ｐＨが９を超えて塩基性とならないように注意を払った。反応をＴＬＣ（１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によってモニターし、ＭＡＬＤＩ－ＭＳで確認した。全てのアセテートが除去されたとき、Ａｍｂｅｒｃｈｒｏｍ　５０ＷＸ８水素形態、２００～４００メッシュ（Ｓｉｇｍａ　＃２１７５１４）を使用して反応物のｐＨを中和した。樹脂を真空濾過によって分離し、反応溶媒を減圧下で除去して、所望のトリオール１００を粘着性の白色泡状体として得た。１００にＤＭＦ（１２０ｍＬ）及びイミダゾール（１．６６ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を氷浴内に置き、混合物にＴＢＤＰＳ－Ｃｌ（４．７ｍＬ、１８．３ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴加した。反応物を一晩、室温に温まらせ、翌日、反応をＴＬＣ（１００％　ＥｔＯＡｃ）でモニターした。ＤＭＦを回転蒸発によって除去し、粗生成物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に再溶解した。有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（３×５０ｍＬ）、ブライン（２×５０ｍＬ）で３回洗浄し、$ＭｇＳＯ_{4}$上で乾燥し、減少させ、フラッシュクロマトグラフィー（４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して１１０（６．５３ｇ、２工程で７０％）を白色泡状体として提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ及び質量分析データは、文献に報告されている詳細と一致した。

【０３５２】

３．二糖グリコシル化

スキーム１０－３

【化１３１】



スキーム１０－３に示した反応では以下の条件を用いた：ＴＭＳＯＴｆ、４Ａ　ＭＳ。

【０３５３】

より具体的には、アクセプター１１０（６．５３ｇ、８．５ｍｍｏｌ）及びドナー４０（６．３ｇ、８．５ｍｍｏｌ）を４Å　ＭＳを含有するＤＣＭ（８５ｍＬ）に溶解し、室温で３０分混合した。反応混合物を乾燥氷浴内で－４０℃に冷却し、この混合物にＴＭＳＯＴｆ（３０８μＬ、１．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間、－２０℃にゆっくり温めた。この時間中、反応をＴＬＣ（４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によってモニターし、完了したとき、ＴＥＡ（４７４μＬ、３．４ｍｍｏｌ）でクエンチした。注：この反応は位置選択的グリコシル化である。反応温度が上昇し過ぎた場合又は過剰なドナー（４０）が使用された場合、３位での過グリコシルの可能性がある。反応物をセライトで濾過し、フラッシュクロマトグラフィー（４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して生成物１２０を白色泡状体（５．１ｇ、収率４４％）として得た。

^{1}Ｈ（６００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＰｈｔｈ：５．１３（Ｈ１），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，８．６Ｈｚ，Ｈ２），４．６０（Ｈ３），４．０９（Ｈ４），３．４６（Ｈ５），３．７９（Ｈ６ａ，Ｈ６ｂ）；Ｇａｌ：５．１１（Ｈ１），５．８５（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，８．１Ｈｚ，Ｈ２），５．５７（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，３．５Ｈｚ，Ｈ３），５．９５（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，Ｈ４），４．２９（Ｈ５），４．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．７，４．３，Ｈ６ａ），４．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，

８．３Ｈｚ，Ｈ６ｂ）．
ＨＳＱＣ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）からの^{13}Ｃ、δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＰｈｔｈ：９７．８（Ｃ１），５６．１（Ｃ２），６９．８（Ｃ３）８０．２（Ｃ４），７５．３（Ｃ５），６１．７（Ｃ６）；Ｇａｌ：１０１．５（Ｃ１），６９．６（Ｃ２），７１．６（Ｃ３），６７．９（Ｃ４），７２．５（Ｃ５），６２．６（Ｃ６）．

【０３５４】

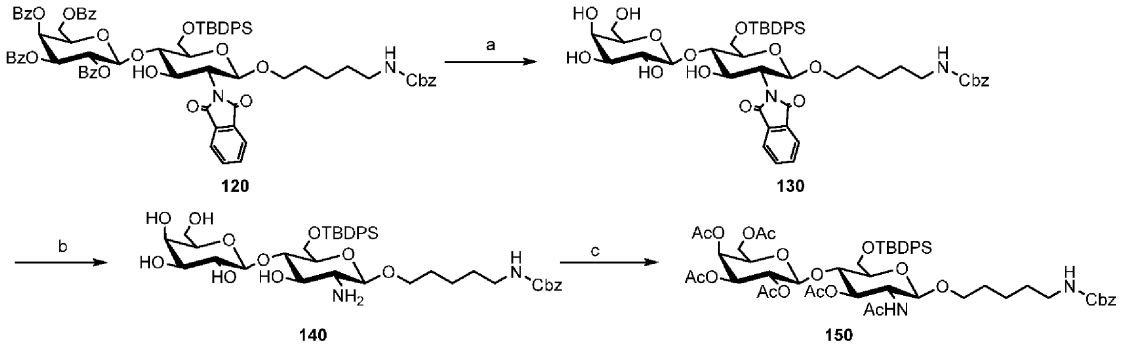
ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ　Ｃ$_{77}$Ｈ$_{76}$Ｎ$_2$Ｏ$_{18}$ＳｉＮａ（Ｍ＋Ｎａ）$^+$についてのｍ／ｚ計算値＝１３６７．４７５５、実測値＝１３６７．６５０１

【０３５５】

４．脱ベンゾイル化、フタルイミド脱保護、全体的なアセチル化

スキーム１０－４

【化１３２】



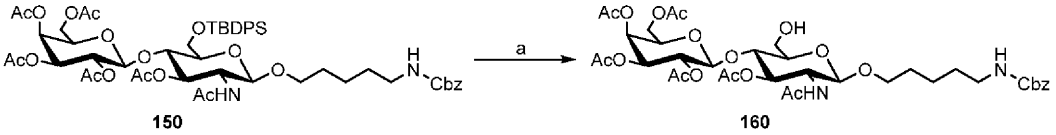
スキーム１０－４に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）メタノール中ナトリウムメトキシド；ｂ）ヒドラジン水和物；ｃ）無水酢酸及びピリジン。

【０３５６】

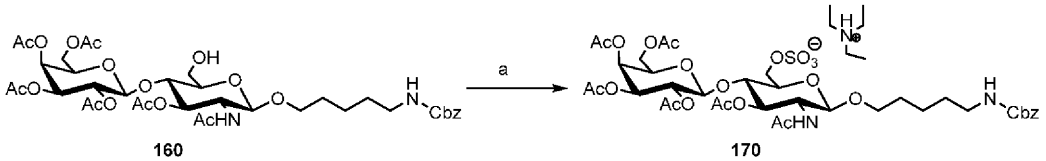
より具体的には、二糖１２０（４．７ｇ、３．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１７５ｍＬ）に溶解し、この反応物に、反応物のｐＨが約９となるまでナトリウムメトキシド（１Ｍストック溶液）のアリコートを加えた。増大した塩基性は望ましくないイミド環の開環をもたらし得るため、ｐＨが９を超えないように注意を払った。反応の進行をＭＡＬＤＩ－ＭＳでモニターし、全てのベンゾイル基が除去されたとき、反応物のｐＨをＡｍｂｅｒｃｈｒｏｍ　５０ＷＸ８水素形態で中和し、樹脂を真空濾過によって除去し、ＭｅＯＨを減圧下で減少させて１３０を得、これは次の工程に移す前に精製しなかった。１３０をＥｔＯＨ（１７５ｍＬ）に溶解し、この溶液にヒドラジン水和物（５０～６０％、１．６ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物をファリミド脱保護が達成されるまで還流下で撹拌した（ＭＡＬＤＩ－ＭＳでモニターした）。ファリミド脱保護が成功した後、反応物を冷却し、不溶性材料をＣｅｌｉｔｅで濾過し、濾液を減少させて粗１４０を得、これを追加の精製なしで次へ進めた。１４０をピリジン（６５ｍＬ）に溶解し、この反応物に触媒ＤＭＡＰを加えた。反応物を氷浴内に置き、無水酢酸（６．６ｍＬ、７０ｍｍｏｌ）を滴加した。全ての無水物を加えた後、反応物を室温に温めた。反応をＴＬＣ（４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によってモニターした。生成物に変換した後、反応をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）でクエンチし、溶媒を真空下で減少させ、粗材料をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に再溶解し、１Ｍ　ＨＣｌ（１０×５０ｍＬ）、飽和硫酸銅（２×５０ｍＬ）、飽和重炭酸塩ナトリウム（５×５０）、ブライン（２×５０）で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥し、減少させ、フラッシュクロマトグラフィー（４０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して１５０（２．０３ｇ、３工程で５５％）を白色泡状体として得た。

^{1}Ｈ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：４．３５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，Ｈ１），４．０７（Ｈ２），５．０１（Ｈ３），４．１１（Ｈ４），３．３１（Ｈ５），３．９４（Ｈ６ａ），３．８９（Ｈ６ｂ）；Ｇａｌ：４．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，Ｈ１），５．０６（Ｈ２），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，Ｈ３），５．３１（ｄｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，Ｈ４），３．７６（ｄｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，Ｈ５），４．

１１（Ｈ６ａ，Ｈ６ｂ）
ＨＳＱＣ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）からの^{13}Ｃ：δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：１０１．１（Ｃ１），５３．６（Ｃ２），７２．３（Ｃ３），７３．９（Ｃ４），７５．４（Ｃ５），６１．３（Ｃ６）；Ｇａｌ：１００．５（Ｃ１），６９．３（Ｃ２），７１．０（Ｃ３），６７．２（Ｃ４），７０．７（Ｃ５），６１．３（Ｃ６）．
【０３５７】
ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ　Ｃ$_{53}$Ｈ$_{70}$Ｎ$_2$ＮａＯ$_{18}$ＳｉＮａ（Ｍ＋Ｎａ）$^+$についてのｍ／ｚ計算値＝１０７３．４２８５、実測値＝１０７３．５５７５
【０３５８】
５．６－Ｏ－ＴＢＤＰＳ脱保護。
スキーム１０－５
【化１３３】

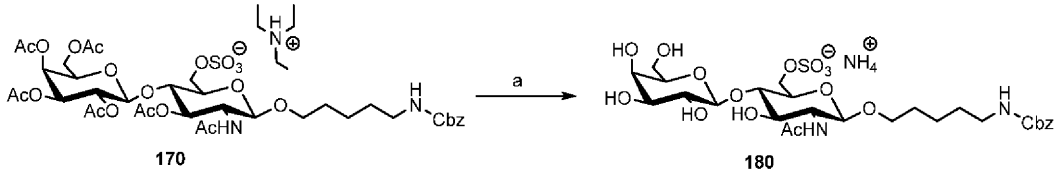


スキーム１０－５に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＨＦ－ピリジン
【０３５９】
より具体的には、１５０（２．０３ｇ、１．９３ｍｍｏｌ）をピリジン（１５ｍＬ）に溶解し、氷浴内に置いた。この溶液にＨＦ－ピリジン（７０％、２．３ｍＬ、１９．３ｍｍｏｌ）を加えた。全てのＨＦ－ピリジンを加えたとき、反応物を氷上に３０分間保ち、その後室温に温めた。反応をＴＬＣ（４０％アセトン／ｈｅｘ）でモニターし、完了後、内容物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に移し、１Ｍ　ＨＣｌ、ブラインで抽出し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥した。粗反応物を、１：１アセトン／ｈｅｘを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、１６０（１．１２ｇ、７２％）を白色泡状体として得た。
^{1}Ｈ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：４．４０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，Ｈ１），３．９６（Ｈ２），５．０６（Ｈ３），３．９１（Ｈ４），３．３５（Ｈ５），３．８６（Ｈ６ａ），３．７２（Ｈ６ｂ）；Ｇａｌ：４．６２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，Ｈ１），５．１１（Ｈ２），４．９９（Ｈ３），５．３４（ｄｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，Ｈ４），３．９０（Ｈ５），４．０９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．１，５．９Ｈｚ，Ｈ６ａ及びＨ６ｂ）．
ＨＳＱＣからの^{13}Ｃ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：１０１．３（Ｃ１），５４．１（Ｃ２），７３．０（Ｃ３），７４．９（Ｃ４），７５．０（Ｃ５），６０．７（Ｃ６）；Ｇａｌ：１００．９（Ｃ１），６９．８（Ｃ２），７０．９（Ｃ３），６８．０（Ｃ４），７０．４（Ｃ５），６１．２（Ｃ６）．
【０３６０】
ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ　ＭＳ　Ｃ$_{37}$Ｈ$_{52}$Ｎ$_2$Ｏ$_{18}$Ｎａ（Ｍ＋Ｎａ）$^+$についてのｍ／ｚ計算値＝８３５．３１１３、実測値＝８３５．４０６３
【０３６１】
６．６－Ｏスルフェートの導入
スキーム１０－６
【化１３４】



スキーム１０－６に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＤＭＦ中の三酸化硫黄ピ

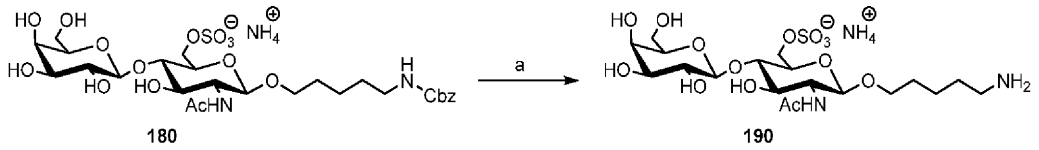
リジン複合体
【０３６２】
より具体的には、１６０（１．３４ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を３３ｍＬのＤＭＦに室温で溶解した。この混合物に三酸化硫黄ピリジン複合体（７８７ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を一晩撹拌した。生成物の形成をＴＬＣ（１０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）でモニターした。全ての出発材料が消費されたとき、３ｍＬのＭｅＯＨ／ＴＥＡの１：１混合物を加えて反応をクエンチした。溶媒を減圧下で除去し、生成物をサイズ排除クロマトグラフィー（２．５×１００ｃｍ、１：１　ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出、４分／画分、４～５ｍＬ／画分）を用いて、ＬＨ－２０を用いて脱塩した。生成物は、画分６６～７６で溶出することが見出され、乾燥後、白色泡状体を得た。生成物１７０を追加の精製なしで次の工程に移した。
【０３６３】
７．全体的な脱アセチル化
スキーム１０－７
【化１３５】



170　　180

スキーム１０－７に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）メタノール中ナトリウムメトキシド。
【０３６４】
より具体的には、１７０（１．２５ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）に溶解し、ｐＨをメタノール中ナトリウムメトキシド（１Ｍストック）で約９に調整した。反応の進行をＴＬＣ（７：３：２　ＥｔＯＨ：NH_4OH：H_2O）及びＥＳＩ－ＭＳでモニターした。全てのアセテート基が除去されたとき、反応ｐＨを前述したようにＡｍｂｅｒｃｈｒｏｍ　H^+樹脂で中和し、次いで樹脂を真空濾過によって除去した。濾液を減圧下で乾燥し、対応する固体を最小体積の１００ｍＭ重炭酸アンモニウムに溶解した。この材料をＢｉｏ－Ｒａｄ　Ｐ２サイズ－排除カラム（６０×５ｃｍ）にかけ、１００ｍＭ重炭酸アンモニウムで溶出し、各画分は１５分の溶出（約４０ｍＬ／画分）を示した。画分をエタノール中５％硫酸で染色し、ＥＳＩで確認した。生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮し、凍結乾燥機上に置いて１８０（７２６ｍｇ、収率８０％）を白色のふわふわした固体として得た。
^{1}Ｈ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：４．３８（Ｈ１），３．５８（Ｈ２），３．６３（Ｈ５），４．２６（Ｈ６ａ），４．１７（Ｈ６ｂ），１．８５（ＮＨＡｃ）；Ｇａｌ：４．３８（Ｈ１），３．３８（Ｈ２），３．５５（Ｈ３），３．７９（Ｈ４），３．６２（Ｈ６ａ及びＨ６ｂ）。
ＨＳＱＣからの^{13}Ｃ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：１０２．１（Ｃ１），５５．２（Ｃ２），７２．６（Ｃ５），６６．０（Ｃ６），２２．１（ＮＨＡｃ）；Ｇａｌ：１０２．１（Ｃ１），７１．２（Ｃ２），７２．３（Ｃ３），６８．８（Ｃ４），６１．０（Ｃ６）
【０３６５】
ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳ　$C_{27}H_{41}N_2O_{16}S$（Ｍ－Ｈ）$^-$についてのｍ／ｚ計算値＝６８１．２１８２、実測値＝６８１．０９９４
【０３６６】
８．Ｃｂｚ脱保護
スキーム１０－８

【化１３６】



180 190

スキーム１０－８に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）Ｐｄ／Ｃ、H_2、１：１ｔ－ＢｕＯＨ／H_2O。

【０３６７】

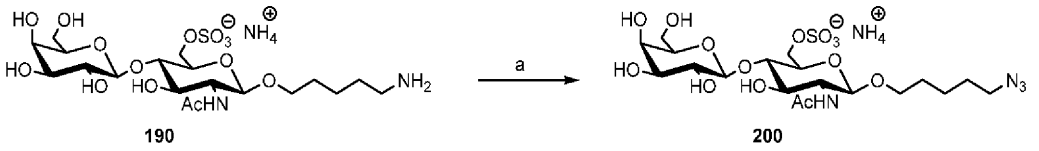
より具体的には、１８０（１００ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）をｔ－ＢｕＯＨ／H_2O（１．５ｍＬ）の１：１混合物に溶解し、この溶液に触媒、約５％（重量／重量）Ｐｄ／Ｃを加えた。反応物を水素雰囲気下で一晩混合した。反応の進行をＴＬＣ（７：３：２　ＥｔＯＨ：NH_4OH：H_2O）でモニターし、完了したとき、反応物を０．２μｍ　Ｗｈａｔｍａｎシリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥して白色固体１９０（７３ｍｇ、９１％）を得た。

【０３６８】

９．アジド導入

スキーム１０－９

【化１３７】



190 200

スキーム１０－９に示す反応で以下の反応条件を用いた：ａ）１－（アジドｏスルホニル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムクロリド、硫酸銅（ＩＩ）、炭酸カリウム。

【０３６９】

より具体的には、１９０（７２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、１－（アジドｏスルホニル）－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムクロリド（８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、硫酸銅（１０ｕｍｏｌ）及び炭酸カリウム（７９ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、５７９ｕＬの１Ｍストック溶液）を水（１．９６ｍＬ）に溶解した。反応物を室温で混合し、ＴＬＣ（７：３：２　ＥｔＯＨ：NH_4OH：H_2O）でモニターした。全ての出発材料が消費されたとき、Ｃｕｐｒｉｓｏｒｂ（商標）を反応物に加え、これを室温で２時間インキュベートして銅を溶液から除去した。樹脂を濾過によって除去し、反応体積を真空下で減少させ、生成物をＰ２サイズ排除（７０×２．５ｃｍカラム、１００ｍＭ重炭酸アンモニウム、８分／画分、約５ｍＬ／画分）によって精製した。生成物を含有する画分（２６～３２）をプールし、減圧下で乾燥して白色固体２００（６７ｍｇ、収率８９％）を得た。

^{1}Ｈ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：４．３９（Ｈ１），３．５９（Ｈ２），３．６４（Ｈ５），４．２６（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，Ｈ６ａ），４．１７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０，３．７Ｈｚ，Ｈ６ｂ）；Ｇａｌ：４．４１（Ｈ１），３．３８（Ｈ２），３．５３（Ｈ３），３．７７（Ｈ４），３．６０（Ｈ６ａ及びＨ６ｂ）

ＨＳＱＣからの^{13}Ｃ（７５ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：１０２．５（Ｃ１），５５．１（Ｃ２），６５．９（Ｃ６），２１．９（ＮＨＡｃ）；Ｇａｌ：１０１．３（Ｃ１），７１．１（Ｃ２），７２．１（Ｃ３），６８．７（Ｃ４），６１．０（Ｃ６）

【０３７０】

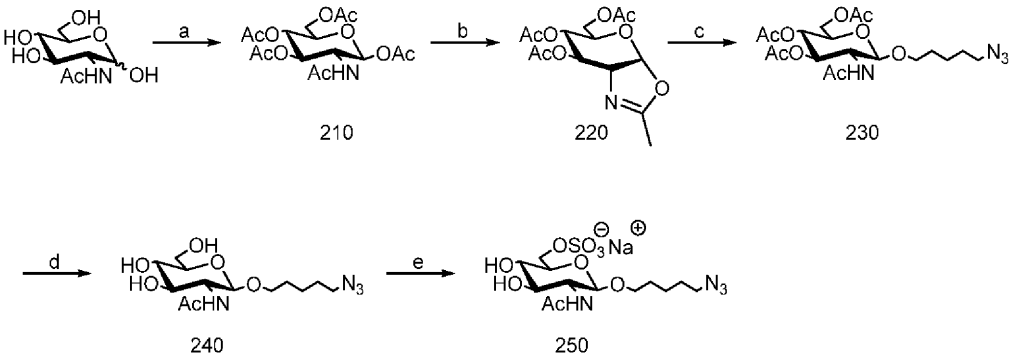
ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳ　$C_{19}H_{33}N_4O_{14}S$（Ｍ－Ｈ）$^-$についてのｍ／ｚ計算値＝５７３．１７１９、実測値＝５７３．０７４９

【０３７１】

１０．６－スルホ－Ｎ－アセチルグルコサミンの化学的合成

スキーム１０－１０

【化１３８】



スキーム１０－１０に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）Ac_2O、酢酸ナトリウム；ｂ）ＴＭＳＯＴｆ；ｃ）５－アジドペンタン－１－オール、ＴＭＳＯＴｆ；ｄ）ナトリウムメトキシド；ｅ）三酸化硫黄－ピリジン。スキーム１０－１０は、手順Ａのスキーム１－６と同じ転換を示すことに留意される。スキーム１０－１０の化合物の番号付けはスキーム１－６と異なるが、化合物は同じである。

【０３７２】

より具体的には、Ｎ－アセチルグルコサミン（１００ｇ、４５０ｍｍｏｌ）を無水酢酸（３４０ｍＬ、３３７５ｍｍｏｌ）及び酢酸ナトリウム（３７．２ｇ、４５０ｍｍｏｌ）の還流溶液に一部ずつ加えた。混合物を全ての材料が溶解するまで還流下で撹拌し、ＴＬＣ分析（１００％　ＥｔＯＡｃ、Ｒｆ＝０．４７）は反応が完了したことを示した。過剰の無水酢酸を減圧下で除去し、粗材料をＥｔＯＡｃ（１Ｌ）に溶解し、飽和重炭酸塩ナトリウム（１０×１５０ｍＬ）、ブライン（３×１００）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥し、真空下で減少させてペルアセチル化Ｎ－アセチルグルコサミン（２１０、１２９ｇ、７４％）を白色固体として提供した。２１０（５．４ｇ、１３．９ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（６９ｍＬ）に溶解し、この溶液にＴＭＳＯＴｆ（２．５ｍＬ、１３．８７ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を６０℃に温めてオキサゾリドンの形成を促進し、これはＴＬＣ（４０％アセトン／ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．３）でモニターした。反応をＴＥＡ（２．２ｍＬ、１５．１８ｍｍｏｌ）でクエンチし、溶媒を減少させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー（４０％アセトン／ｈｅｘ）によって精製して２２０（３．９ｇ、８５％）を透明油として得た。トリ－アセチル化オキサゾリドン２２０（４．３６ｇ、１３．２４ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（６６ｍＬ）に溶解した。この溶液に５－アジドペンタン－１－オール（３．４ｇ、２６．４８ｍｍｏｌ）及び４Å　ＭＳ（３ｇ）を加えた。この組み合わせを室温で混合し、その後、ＴＭＳＯＴｆ（２．４ｍＬ、１３．２４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を６０℃に温めてグリコシル化を促進し、進行はＴＬＣ（９０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．５５）でモニターした。全ての出発材料が生成物に変換したとき、反応をＴＥＡ（１．８４ｍＬ、１３．２４ｍｍｏｌ）でクエンチし、室温に冷却した。溶媒を減圧下で除去し、グリコシル化Ｎ－アセチルグルコサミンをフラッシュクロマトグラフィー（８０→９０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって回収して２３０（５ｇ、８０％）を白色固体として提供した。２３０（１４．３８ｇ、３１．３７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１５６ｍＬ）に溶解し、溶液をメタノール中ナトリウムメトキシド（１Ｍストック溶液）でｐＨ９に調整した。反応をＴＬＣ（２０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｒ＝０．７６）でモニターし、完了したとき、ｐＨをＤｏｗｅｘ　５０ＷＸ８　H^+樹脂で中和した。樹脂を濾過によって除去し、ＭｅＯＨを減圧によって除去してトリオール２４０（９．３ｇ、９０％）を白色固体として得た。２４０（６００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（３６ｍＬ）に溶解し、この混合物を氷浴内に置くことによって６－Ｏ－硫酸化を達成した。冷却溶液に三酸化硫黄－ピリジン複合体（２８７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。追加の三酸化硫黄－ピリジン

（２８７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を毎日加えながら、反応物を４℃で一晩、３日間撹拌した。反応をＴＬＣ（２０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ＝０．２３）によってモニターし、ＮａＯＨ（５Ｍ、ｐＨ→８）のアリコートでクエンチした。溶媒を除去し、反応物をＢｉｏ－Ｇｅｌサイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥して２５０（５１４ｍｇ、６９％）を白色粉末として得た。

【０３７３】

スキーム１０－１０の化合物２４０及び２５０の２Ｄ　^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを図１Ａ及び１Ｂに示す。

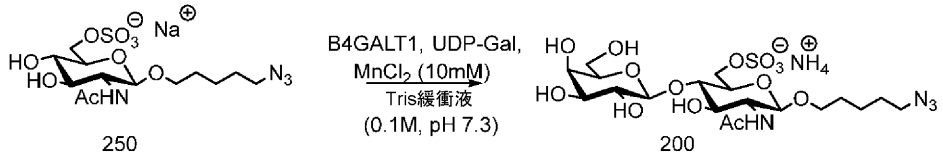
【０３７４】

１１．６－スルホ－Ｎ－アセチルラクトサミン形成のためのβ１，４－Ｇａｌの酵素的導入

スキーム１０－１１

（手順Ａでのスキーム１－７と同じ転換　－　番号付けは異なる）

【化１３９】



250　　200

β１，４－Ｇａｌの導入は、２５０（５ｍｇ、１１．７μｍｏｌ）及びＵＤＰ－ガラクトース（１０ｍｇ、１７．６μｍｏｌ）を、$MnCl_2$（１０ｍＭ）を含有するトリス緩衝液（５８５μＬ、ｐＨ７．３、０．１Ｍ）に溶解することによって達成した。この溶液にＢ４ＧＡＬＴ１（５０μｇ、１％重量／重量）及び子牛小腸アルカリホスファターゼ（ＣＩＡＰ、５．８５μＬ、１ｋＵストック）を加えた。反応物を３７℃で３時間インキュベートした。反応の進行を、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ、アミドカラム、２．５μｍ、１３０Å、２．１×１５０ｍｍ（流速０．２５ｍＬ／分、＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、Ｂ＝ＡＣＮ。１８分間で直線勾配８０％→６０％　Ｂ）を備えたＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳでモニターした。

【０３７５】

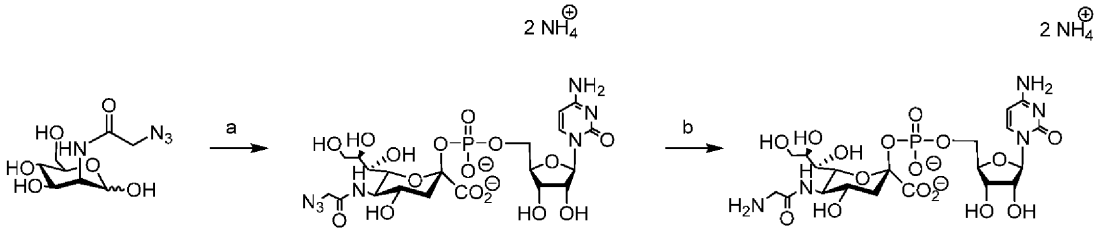
親水相互作用液体クロマトグラフィー／エレクトロスプレーイオン化質量分析（ＨＩＬＩＣ－ＬＣ／ＥＳＩ－ＭＳ）を用いて粗反応を追跡することによって反応をモニターした。このような追跡の結果を図２に示す。反応が完了しない場合、過剰なＵＤＰ－Ｇａｌ（５ｍｇ、５．８５μｍｏｌ）及びＢ４ＧＡＬＴ１（２５μｇ）を反応に加えた。反応混合物をＰＡＬＬ　Ｎａｎｏｓｅｐ（登録商標）遠心分離スピンフィルター（３ｋ　ＭＷＣＯ）で濾過し、濾液をＢｉｏ－Ｇｅｌ　Ｐ２サイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥して所望の二糖２００（４．８ｍｇ、７０％）を提供した。

【０３７６】

１２．ＣＭＰ－Ｎｅｕ５－グリシンの化学酵素的合成

スキーム１０－１２

【化１４０】



260　　270　　280

スキーム１０－１２に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ピルビン酸ナトリウム、シチジン三リン酸二ナトリウム塩；ＰｍＮａｎＡ；ＮｍＣＳＳ、ＰｍＰＰＡ；ｂ）リンドラー触媒、H_2。

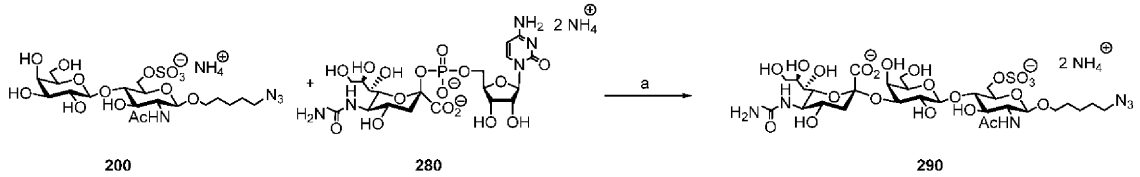
【０３７７】

より具体的には、ＭａｎＡｚ（２６０、１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、シチジン三リン酸二ナトリウム（２１９ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）及びピルビン酸ナトリウム（２１０ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ）を、$MgCl_2$（１０ｍＭ）を含有するトリス緩衝液（１００ｍＭ、ｐＨ８．５、１９ｍＬ）に溶解した。この反応にパスツレラ・ムルトシダ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ）由来のシアル酸アルドラーゼ（ＰｍＮａｎＡ）（１ｍｇ）（Ｌｉ，Ｙ．；Ｙｕ，Ｈ．；Ｃａｏ，Ｈ．；Ｌａｕ，Ｋ．；Ｍｕｔｈａｎａ，Ｓ．；Ｔｉｗａｒｉ，Ｖ．Ｋ．；Ｓｏｎ，Ｂ．；Ｃｈｅｎ，Ｘ．，Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ ｓｉａｌｉｃ ａｃｉｄ ａｌｄｏｌａｓｅ：ａ ｐｒｏｍｉｓｉｎｇ ｂｉｏｃａｔａｌｙｓｔ．Ａｐｐｌ Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌ Ｂｉｏｔ ２００８，７９（６），９６３を参照されたい）、髄膜炎菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）Ｂ群由来のＣＭＰ－シアル酸シンセターゼ（ＮｍＣＳＳ）（１ｍｇ）（Ｙｕ，Ｈ．；Ｙｕ，Ｈ．；Ｋａｒｐｅｌ，Ｒ．；Ｃｈｅｎ，Ｘ．，Ｃｈｅｍｏｅｎｚｙｍａｔｉｃ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ＣＭＰ－ｓｉａｌｉｃ ａｃｉｄ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ｂｙ ａ ｏｎｅ－ｐｏｔ ｔｗｏ－ｅｎｚｙｍｅ ｓｙｓｔｅｍ：ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ ｏｆ ｓｕｂｓｔｒａｔｅ ｆｌｅｘｉｂｉｌｉｔｙ ｏｆ ｔｈｒｅｅ ｍｉｃｒｏｂｉａｌ ＣＭＰ－ｓｉａｌｉｃ ａｃｉｄ ｓｙｎｔｈｅｔａｓｅｓ．Ｂｉｏｏｒｇ Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ ２００４，１２（２４），６４２７－６４３５を参照されたい）及びパスツレラ・ムルトシダ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ）由来の無機ピロホスファターゼ（ＰｍＰＰＡ）（１ｍｇ）（Ｌａｕ，Ｋ．；Ｔｈｏｎ，Ｖ．；Ｙｕ，Ｈ．；Ｄｉｎｇ，Ｌ．；Ｃｈｅｎ，Ｙ．；Ｍｕｔｈａｎａ，Ｍ．Ｍ．；Ｗｏｎｇ，Ｄ．；Ｈｕａｎｇ，Ｒ．；Ｃｈｅｎ，Ｘ．，Ｈｉｇｈｌｙ ｅｆｆｉｃｉｅｎｔ ｃｈｅｍｏｅｎｚｙｍａｔｉｃ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ［ｓｍａｌｌ ｂｅｔａ］１－４－ｌｉｎｋｅｄ ｇａｌａｃｔｏｓｉｄｅｓ ｗｉｔｈ ｐｒｏｍｉｓｃｕｏｕｓ ｂａｃｔｅｒｉａｌ［ｓｍａｌｌ ｂｅｔａ］１－４－ｇａｌａｃｔｏｓｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅｓ．Ｃｈｅｍ Ｃｏｍｍｕｎ ２０１０，４６（３３），６０６６－６０６８を参照されたい）を加え、反応を３７℃で一晩インキュベートした。ＴＬＣによって決定して全ての２６０が消費されたとき、子牛小腸アルカリホスフェート（ＣＩＡＰ、１０００単位）を反応に加え、この混合物を再度３７℃で一晩インキュベートした。３日目に、冷エタノール（１７ｍＬ）を混合物に加え、全ての不溶性材料を遠心分離によって除去した。上清を濃縮し、ＣＭＰ－Ｎｅｕ５Ａｚ（２７０）をＰ２サイズ排除クロマトグラフィー（５×６０ｃｍ、１００ｍＭ重炭酸アンモニウムで溶出、１５分／画分又は約３５ｍＬ）によって精製した。生成物陽性画分をプールして白色のふわふわした固体（１８５ｍｇ、７４％）を得、分析の詳細は、文献に見出されるものと一致した。２７０（１８５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を２０ｍＭアンモニウム水酸化物（２８ｍＬ）に溶解し、この混合物にリンドラー触媒（９ｍｇ）を加えた。出発材料がＴＬＣ（７：３：２ ＥｔＯＨ：NH_4OH：H_2O）で観察できなくなるまで、混合物を水素雰囲気下で撹拌した。触媒を０．２μｍシリンジフィルターで除去し、濾液を凍結乾燥によって乾燥して白色固体２８０（２１９ｍｇ、９２％）を得、これを追加の精製なしで使用した。

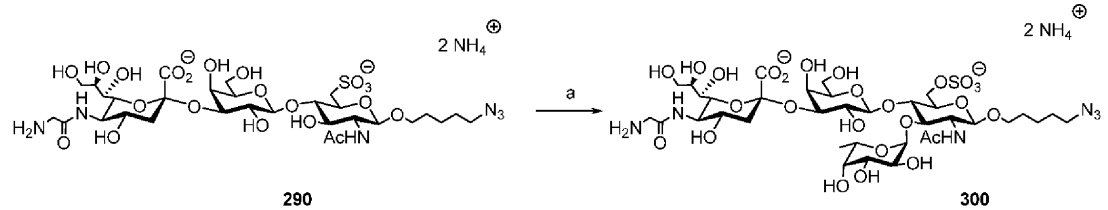
【０３７８】

化合物２８０を、Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ、アミドカラム、２．５μｍ、１３０Å、２．１×１５０ｍｍを使用するＬＣ－ＭＳにより、検出器としてＥＳＩを使用して、流速０．２５ｍＬ／分；１８分間で８０％→６０％（Ａ＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ３．４、Ｂ＝アセトニトリル）で分析した。化合物２８０のピークは、１９．０分で溶出した。エレクトロスプレーイオン化時間飛行質量分析（ＥＳＩ－ＴＯＦ ＭＳ）を用いて化合物２８０の分子質量を決定した；$C_{20}H_{31}N_5O_{16}P$（Ｍ－Ｈ）$^-$についてのｍ／ｚ計算値＝６２８．１５０９、実測値＝６２８．０３９７。

【０３７９】
１３．α２，３－Ｎｅｕ５－グリシンの酵素的導入
スキーム１０－１３
【化１４１】



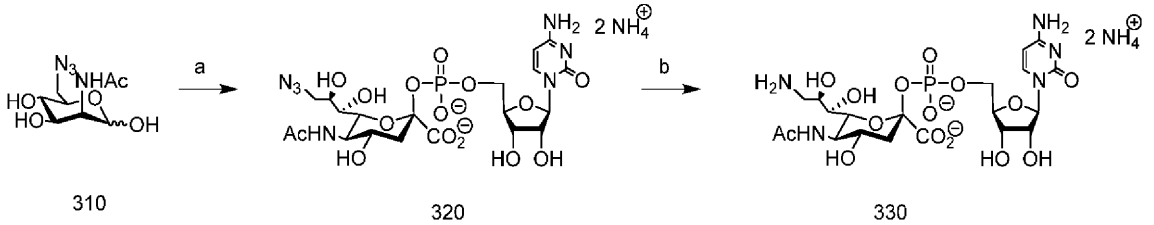
スキーム１０－１３に示す反応で以下の反応条件を用いた：ａ）ＰｍＳＴ１、ＣＩＡＰ。
【０３８０】
より具体的には、２００（７０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び２８０（１１５ｍｇ、１８３ｍｍｏｌ）を、パスツレラ・ムルトシダ（Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ）由来のシアリルトランスフェラーゼ－Ｉ（ＰｍＳｔ１）（７００μｇ）（Ｙｕ Ｈ，Ｃｈｏｋｈａｗａｌａ Ｈ，Ｋａｒｐｅｌ Ｒ，Ｙｕ Ｈ，Ｗｕ Ｂ，Ｚｈａｎｇ Ｊ，Ｚｈａｎｇ Ｙ，Ｊｉａ Ｑ，Ｃｈｅｎ Ｘ．Ａ ｍｕｌｔｉｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｐａｓｔｅｕｒｅｌｌａ ｍｕｌｔｏｃｉｄａ ｓｉａｌｙｌｔｒａｎｓｆｅｒａｓｅ：Ａ ｐｏｗｅｒｆｕｌ ｔｏｏｌ ｆｏｒ ｔｈｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ｏｆ ｓｉａｌｏｓｉｄｅ ｌｉｂｒａｒｉｅｓ．Ｊ Ａｍ Ｃｈｅｍ Ｓｏｃ．２００５；１２７：１７６１８－１７６１９）及びＣＩＡＰ（１２０Ｕ）を含有するトリス緩衝液（１００ｍＭ、ｐＨ８．５、１２ｍＬ）に溶解した。ＴＬＣ（７：３：２ ＥｔＯＨ：ＮＨ$_4$ＯＨ：Ｈ$_2$Ｏ）で決定して全ての２００が消費されるまで、反応物を３０℃でインキュベートした。全ての出発二糖が消費された後、冷ＥｔＯＨを混合物（１２ｍＬ）に加え、不溶性材料を遠心分離によって除去した。上清を濃縮し、Ｐ２サイズ排除クロマトグラフィー（２．５×７０ｃｍ、１００ｍＭ重炭酸アンモニウムで溶出、８分／画分）によって精製した。所望の生成物を含有する画分をプールし、凍結乾燥によって濃縮して、２９０を白色固体（８２ｍｇ、収率７７％）として得た。
【０３８１】
化合物２９０を、Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ＢＥＨ、アミドカラム、２．５μｍ、１３０Å、２．１×１５０ｍｍを使用するＬＣ－ＭＳ ＨＰＬＣにより、検出器としてＥＳＩを使用して、流速０．２５ｍＬ／分；１８分間で８０％→６０％ Ａ（Ａ＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ３．４、Ｂ＝アセトニトリル）で分析した。化合物２９０のピークは、１１．２分で溶出した。化合物２９０の分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ ＭＳを使用して決定した：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{51}$Ｎ$_6$Ｏ$_{22}$Ｓ（Ｍ－Ｈ）$^-$についてのｍ／ｚ計算値＝８７９．２７８３、実測値＝８７９．１１８９。
【０３８２】
１４．ＦＵＴ６を用いたα１，３－フコースの酵素的導入
スキーム１０－１４
【化１４２】



スキーム１０－１４に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＦＵＴ６、ＧＤＰ－フコース。

【０３８３】
より一般的には、２９０（７１ｍｇ、８０．８μｍｏｌ）及びＧＤＰ－フコース（１０２ｍｇ、１６１μｍｏｌ）を、$MnCl_2$（１０ｍＭ）を含有するカコジル酸ナトリウム緩衝液（１００ｍＭ、ｐＨ６．５、４ｍＬ）に溶解した。この溶液にＦＵＴ６（５０μｇ）及びＣＩＡＰ（４０単位）を加えた。反応物を３７℃で一晩インキュベートし、翌日、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ、アミドカラム、２．５μｍ、１３０Å、２．１×１５０ｍｍを有するＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ－ＥＳＩ－ＩＴ－ＴＯＦにより、検出器としてＥＳＩを使用して、流速０．２５ｍＬ／分；１８分間で２０％→４０％　Ａ（Ａ＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ３．４、Ｂ＝アセトニトリル）で進行をモニターした。反応が完了しない場合、反応が完了に達するまでＦＵＴ６の追加のアリコートを加えた。完了したとき、冷ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を加え、不溶性材料を遠心分離によって除去した。生成物をＰ２クロマトグラフィー（７０×２．５ｃｍ、１００ｍＭ重炭酸アンモニウム、８分／画分）によって精製した。生成物を含有する画分をプールして、３００（６５ｍｇ、７９％）を白色のふわふわした固体を得た。
^{1}Ｈ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：４．４２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，Ｈ１），３．７５（Ｈ２），３．７３（Ｈ３），３．８６（Ｈ４），３．６４（Ｈ５），４．２３（Ｈ６ａ及びＨ６ｂ）；Ｇａｌ：４．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，Ｈ１），３．３６（Ｈ２），３．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．１Ｈｚ，Ｈ２），３．８２（Ｈ３），３．４６（Ｈ４），３．５５（Ｈ６ａ及びＨ６ｂ）；Ｆｕｃ：４．９６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，Ｈ１），３．５２（Ｈ２），３．７５（Ｈ３），３．６４（Ｈ４），４．６８（Ｈ５），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，CH_3）；Ｎｅｕ５グリシン：２．６１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，６．０Ｈｚ，Ｈ３－エカトリアル），１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，Ｈ３－アキシャル），３．５７（Ｈ４），３．７５（Ｈ９ａ及びＨ９ｂ）．
ＨＳＱＣからの^{13}Ｃ（７５ＭＨｚ，$CDCl_3$），δ（ｐｐｍ）：ＧｌｃＮＡｃ：１００．９（Ｃ１），５５．８（Ｃ２），７４．７（Ｃ３），７３．０（Ｃ４），７２．９（Ｃ５），６５．９（Ｃ６）；Ｇａｌ：１０１．３（Ｃ１），６９．６（Ｃ２），７５．４（Ｃ３），６７．２（Ｃ４），６７．９（Ｃ５），６１．３（Ｃ６）；Ｆｕｃ：９８．８（Ｃ１），６７．０（Ｃ２），６９．２（Ｃ３），７１．８（Ｃ４），６６．９（Ｃ５）１５．９（CH_3）；
Ｎｅｕ５グリシン：３９．５（Ｃ３），７２．６（Ｃ４），５１．７（Ｃ５），６２．７（Ｃ９）
【０３８４】
化合物３００を、Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ、アミドカラム、２．５μｍ、１３０Å、２．１×１５０ｍｍを使用するＨＰＬＣ　ＬＣ－ＭＳにより、検出器としてＥＳＩを使用して、流速０．２５ｍＬ／分；１８分間で８０％→６０％（Ａ＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ３．４、Ｂ＝アセトニトリル）で分析した。化合物３００のピークは、１３分で溶出した。化合物３００の分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{36}H_{61}N_6O_{26}S$（Ｍ－Ｈ）$^-$についてのｍ／ｚ計算値＝１０２５．３３６２実測値＝１０２５．１６８４。
【０３８５】
１５．９－アミノＣＭＰ－Ｎｅｕ５Ａｃの酵素的合成
スキーム１０－１５

【化１４３】



310 320 330

スキーム１０－１５に示す反応で以下の条件を用いることができる：ａ）ピルビン酸ナトリウム、シチジン三リン酸二ナトリウム塩；ＰｍＮａｎＡ；ＮｍＣＳＳ、ＰｍＰＰＡ；ｂ）リンドラー触媒、Ｈ２。

【０３８６】

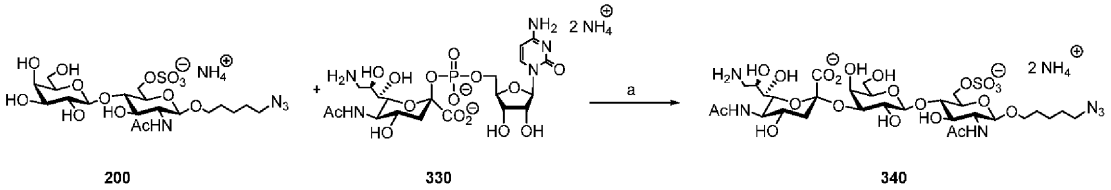
より具体的には、３３０は、２８０の合成について示したものと同じプロトコルに従って合成することができる。

【０３８７】

１６．α２，３－Ｎｅｕ５Ａｃ－９－アミノの酵素的導入

スキーム１０－１６

【化１４４】



200 330 340

スキーム１－１６に示す反応で以下の条件を用いることができる：ａ）ＰｍＳＴ１、ＣＩＡＰ。

【０３８８】

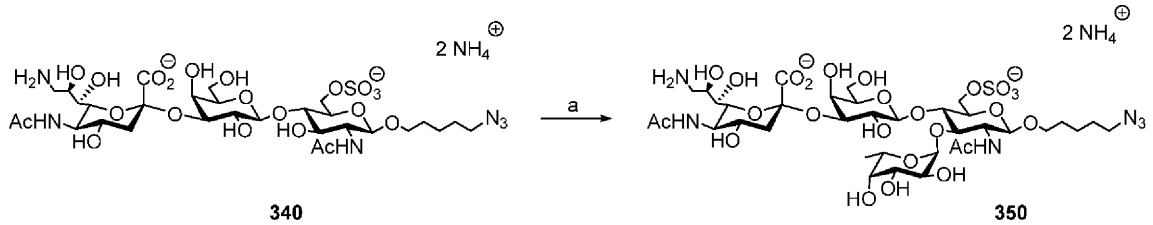
より具体的には、３４０は、２９０の合成について示したものと同じプロトコルに従って合成することができる。

【０３８９】

１７．ＦＵＴ６を用いたα１，３－フコースの酵素的導入

スキーム１０－１７

【化１４５】



340 350

スキーム１０－１７に示す反応で以下の条件を用いることができる：ａ）ＦＵＴ６、ＧＤＰ－フコース。

【０３９０】

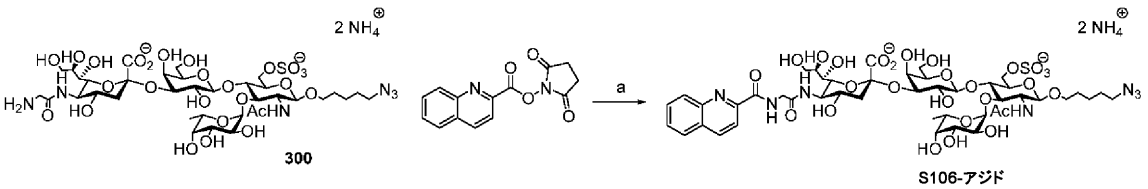
より具体的には、３５０は、３００の合成と同じプロトコルに従って合成することができる。

【０３９１】

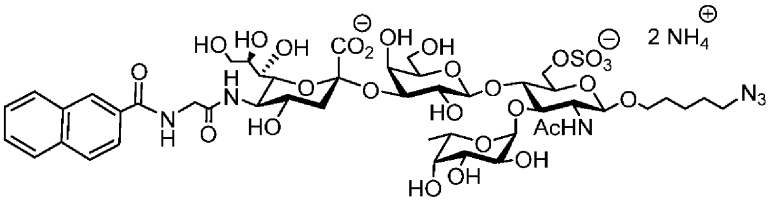
ＩＩ．手順Ｂによる－化合物のライブラリ

例示的な－化合物を、以下に例示する手順Ｂに従って調製した。

【０３９２】
Ｓ１０６－アジドの合成
スキーム１０－１８
【化１４６】

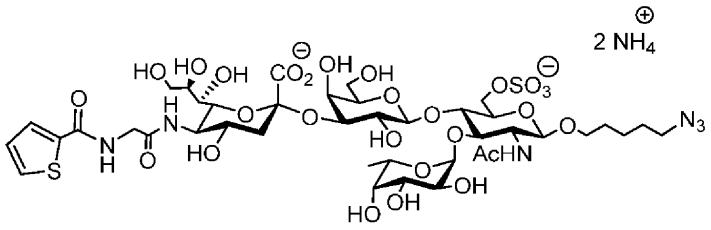


スキーム１０－１８に示す反応で以下の反応条件を用いた：ａ）トリエチルアミン。
【０３９３】
より具体的には、３００（１４ｍｇ、１３．６６μｍｏｌ）及びキノリン－２－カルボニル－ＮＨＳエステル（１１ｍｇ、５４．６μｍｏｌ）をH_2O／ＤＭＦ（６８３μＬ）の１：１混合物に溶解し、この溶液にトリエチルアミン（１１μＬ、８１．９μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を３７℃で一晩インキュベートし、翌日、進行をＳｈｉｍａｄｚｕ Ｃ１８　５μｍ、５０ｘ４．６ｍｍカラムを備えたＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳにより、流速０．２５ｍＬ／分、１０分で勾配０→１００％アセトニトリル（溶媒Ａ＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ３．４）でモニターした。全ての出発材料が消費されたとき、生成物をＰ２クロマトグラフィー（１．５×８０ｃｍ、１００ｍＭ重炭酸アンモニウム、１５滴／画分）によって精製し、生成物含有画分をプールし、凍結乾燥してＳ１０６－アジド（１１ｍｇ、６８％）を白色のふわふわした固体として得た。
【０３９４】
Ｓ１０６－アジドのＬＣ－ＭＳトレースを、反応の進行をモニターする上述のものと同じ条件を用いて行った。生成物、Ｓ１０６－アジドは６分で溶出した。化合物Ｓ１０６－アジドの分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{46}H_{66}N_7O_{27}S$（Ｍ－H^-）についてのｍ／ｚ計算値＝１１８０．３７３３実測値＝１１８０．１６８２。
【０３９５】
Ｓ１０６アジドのＨＳＱＣ（６００ＭＨｚ）２Ｄ ＮＭＲスペクトルは図５に示される。
【０３９６】
以下の代表的な化合物は、一般にスキーム１０、具体的にはスキーム１０－１８に従って作製した。全化合物は、Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｃ１８　５μｍ、５０×４．６ｍｍカラムを備えたＬＣ－ＥＳＩ－ＭＳにより、流速０．２５ｍＬ／分、１０分で勾配０→１００％アセトニトリル（溶媒Ａ＝１０ｍＭギ酸アンモニウム、ｐＨ３．４）で分析した。
【０３９７】
Ｓ１０１－アジド：
【化１４７】



Ｓ１０１－アジド：６．７５分で溶出した生成物。Ｓ１０１－アジドの分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{47}H_{67}N_6O_{27}S$（Ｍ－H^-）についてのｍ／ｚ計算値＝１１７９．３７８０、実測値＝１１７９．１７３２。
【０３９８】
Ｓ１０３－アジド：

【化１４８】

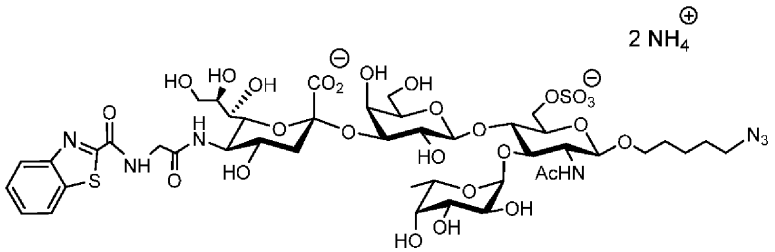


Ｓ１０３－アジド：５．６分で溶出した生成物。Ｓ１０３－アジドの分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{41}H_{63}N_6O_{27}S_2$（Ｍ－Ｈ$^-$）についてのｍ／ｚ計算値＝１１３５．３１８８、実測値＝１１３５．１２０８。

【０３９９】

Ｓ１０５－アジド：

【化１４９】

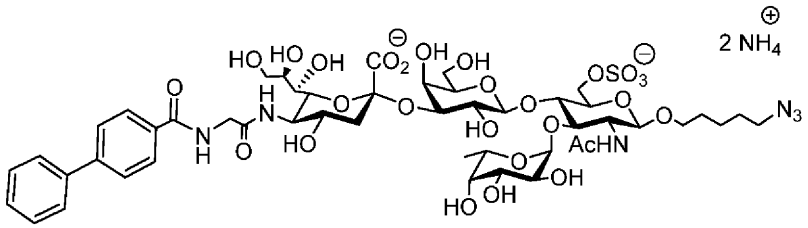


Ｓ１０５－アジド：６．５分で溶出した生成物。Ｓ１０５－アジドの分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{44}H_{64}N_7O_{27}S_2$（Ｍ－Ｈ$^-$）についてのｍ／ｚ計算値＝１１８６．３２９７　実測値＝１１８６．０８０７。

【０４００】

Ｓ１０７－アジド

【化１５０】

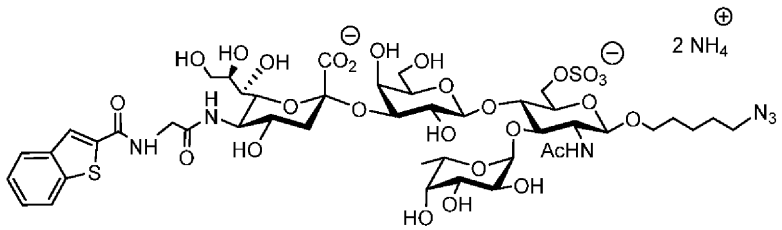


Ｓ１０７－アジド：７分で溶出した生成物。Ｓ１０７－アジドの分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{49}H_{69}N_6O_{27}S$（Ｍ－Ｈ$^-$）についてのｍ／ｚ計算値＝１２０５．３９３７、実測値＝１２０５．１８０７。

【０４０１】

Ｓ１１０－アジド：

【化１５１】

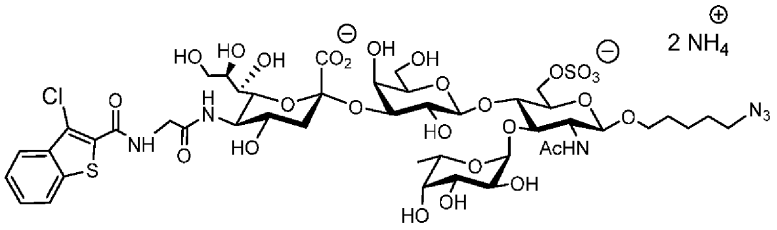


６．６分で溶出した生成物。Ｓ１１０－アジドの分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{45}H_{65}N_6O_{27}S_2$（Ｍ－Ｈ$^-$）についてのｍ／ｚ計算値＝１１８５．３３４５、実測値＝１１８５．１２４６。

【０４０２】

Ｓ１１２－アジド：

【化１５２】



Ｓ１１２－アジドの分子質量は、ＥＳＩ－ＴＯＦ　ＭＳを使用して決定した：$C_{45}H_{64}ClN_6O_{27}S_2$（Ｍ－Ｈ$^-$）についてのｍ／ｚ計算値＝１２１９．２９５５、実測値＝１２１９．１０９９。

【０４０３】

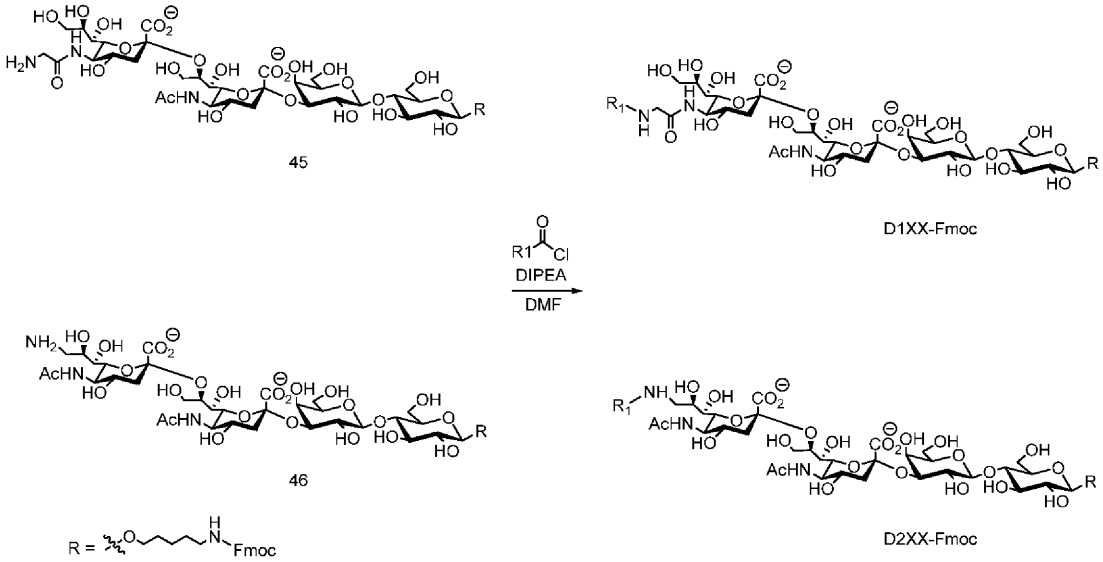
実施例２：Ｄ－化合物のライブラリの合成

以下の反応スキームを化合物のＤシリーズの合成に用いた。

【０４０４】

スキーム２：末端修飾断片の結合

【化１５３】



スキーム２では、表記Ｄ１ＸＸは、末端シアル酸の５位のＮ－アセチルが、以下に記載の断片の１つで置換された化合物を示し、表記Ｄ２ＸＸは、末端シアル酸の９位が、以下に記載の断片の１つで置換された化合物を示す。

【０４０５】

Ｉ．前駆体４５及び４６の合成

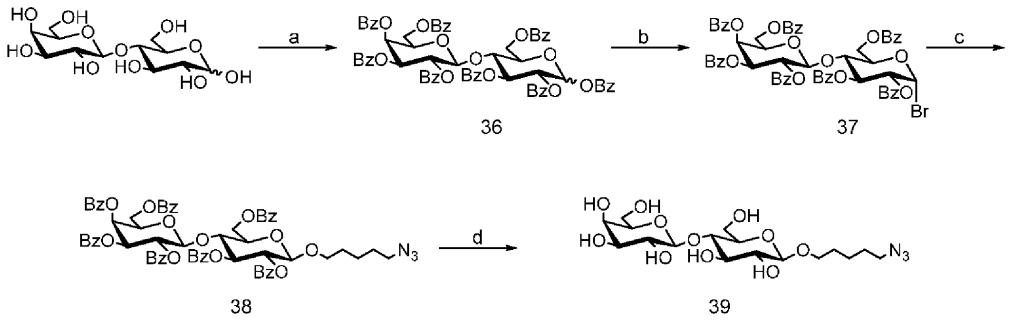
スキーム２の前駆体化合物４５及び４６は、以下のように合成した。

【０４０６】

１．アノマー連結ラクトースの化学的合成

スキーム１－２

【化１５４】



スキーム１－２に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＢｚＣｌ、ピリジン；ｂ）ＨＢｒ－ＡｃＯＨ／Ac_2O；ｃ）５－アジドペンタン－１オール、ＡｇＯＴｆ；ｄ）ナトリウムメトキシド。

【０４０７】

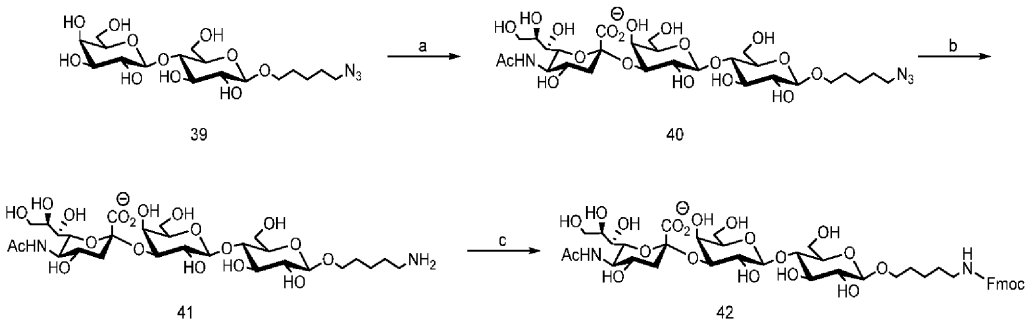
より具体的には、ラクトース（２５ｇ、７３ｍｍｏｌ）をピリジン（３００ｍＬ）に懸濁し、混合物を氷浴内に置いた。冷やした溶液に塩化ベンゾイル（１００ｍＬ、８７６ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴加した。全ての塩化ベンゾイルを滴加した後、反応混合物を室温にし、ＴＬＣ（３０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．３０）によって決定してラクトースがペルベンゾイル化するまで激しく撹拌した。氷／水混合物に反応混合物の内容物を加え、これは静置後に油層の形成をもたらした。水相をデカントして底部の油材料を残し、これを沸騰ＥｔＯＨに溶解し、－２０℃で一晩放置して生成物３６を白色／黄色固体として得、これを追加の精製なしで次に進めた。ペルベンジル化ラクトースを氷浴内で酢酸（１４２ｍＬ）及び無水酢酸（４７ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液に１時間かけてＨＢｒ－ＡｃＯＨ（１７６ｍＬ、１０ｅｑ）を滴加した。全てのＨＢｒ－ＡｃＯＨの滴加後、反応物を室温にし、激しく撹拌した。反応の進行をＴＬＣ（３０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．４４）でモニターした。反応物をＥｔＯＡｃ（２Ｌ）中での希釈によって後処理し、酸を水（５×２５０ｍＬ）で抽出し、重炭酸塩ナトリウム（反応物をビーカーに加え、撹拌している溶液を固体重炭酸塩ナトリウムに加えた）、ブライン（２×２００ｍＬ）でクエンチし、$MgSO_4$上で乾燥し、減少させてアノマー臭化物生成物（３，７４．９ｇ、９１％　２工程）を白色固体として得た。３７（７５ｇ、６６ｍｍｏｌ）を、２０ｇの４Å　ＭＳ及び５－アジドペンタン－１－オール（９．３ｇ、７２ｍｍｏｌ）を含有するトルエン（６６０ｍＬ）に溶解した。混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで乾燥氷浴内で－８０℃に冷却した。冷却した反応物に銀トリフルオロメタンスルホネート（２１ｇ、８２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応をＴＬＣ（３０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ、Ｒｆ＝０．３４）によってモニターし、完了後、反応混合物をセライトのパッド上で濾過し、減少させ、フラッシュクロマトグラフィー（３０％　ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）によって精製して３８（５３．８ｇ、６９％）を白色固体として得た。３８（５３．８ｇ、４５．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（４５５ｍＬ）に溶解し、ナトリウムメトキシドの１Ｍ溶液の添加によってｐＨを９に調整した。反応をＴＬＣ（２０％　ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、Ｒｆ＝０．５７）によってモニターし、Ｄｏｗｅｘ　５０ＷＸ８　H^+樹脂（ｐＨを中性に調整）でクエンチし、溶媒を減少させて茶色固体を得、これをアセトン（アセトンはベンジルメチルエステルを除去した）で洗浄して薄茶色固体（３９、１７．３ｇ、８４％）を提供した。

【０４０８】

２．Ｆｍｏｃ保護アルファ２，３－シアリルラクトースの化学酵素的合成

スキーム２－２

【化１５５】



スキーム２－２に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＰｍＳＴ１、ＮｍＣＳＳ、ＰｍＰＰＡ、Ｎｅｕ５Ａｃ、ＣＴＰ；ｂ）Ｐｄ／Ｃ、$Ｈ_2$、ｃ）Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ。

【０４０９】

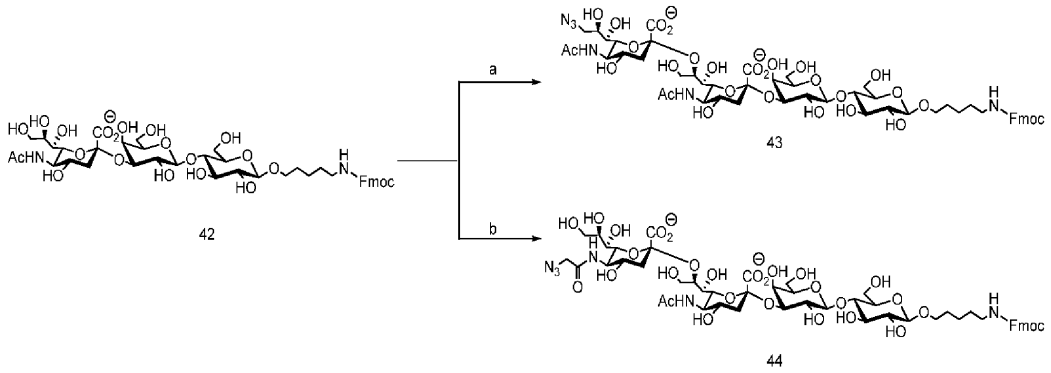
より具体的には、アノマーリンカーを含むラクトース３９（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を、$ＭｇＣｌ_2$（１０ｍＭ）、Ｎ－アセチルノイラミン酸（１０２ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）及びシチジン－５’－トリホスフェート（１５９ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を含有するトリス緩衝液（１１ｍＬ、１００ｍＭ、ｐＨ－８．５）に溶解した。５Ｍ　ＮａＯＨを使用して溶液をｐＨ８．５に調製した。この溶液にＰｍＳＴ１（１ｍｇ）、ＮｍＣＳＳ（２ｍｇ）及びＰｍＰＰＡ（２ｍｇ）を加えた。反応容器を周期的に反転させながら反応混合物を３７℃でインキュベートした。進行はＴＬＣ（７：３：２　ＥｔＯＨ、$ＮＨ_4ＯＨ$、$Ｈ_2Ｏ$）によってモニターし、完全な変換が観察されたとき、ＥｔＯＨ（１１ｍＬ）の添加によって促進された沈殿によって酵素を除去した。混合物を－２０℃で２時間置き、不溶性材料を遠心分離によって除去した。Ｂｉｏ－Ｇｅｌ　Ｐ２サイズ排除クロマトグラフィーを使用して粗生成物を精製した。生成物含有画分を濃縮し、凍結乾燥して三糖４０（１４２ｍｇ、８７％）を白色のふわふわした固体として得た。４０（１４２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を、Ｐｄ／Ｃ（７ｍｇ）を含有するｔ－ＢｕＯＨ／$Ｈ_2Ｏ$（１．９ｍＬ、１：１体積／体積）に溶解した。反応物を水素雰囲気下で室温において混合し、反応の進行をＥＳＩ－ＭＳによってモニターした。０．２μｍ　ＰＡＬＬ　Ａｃｒｏｄｉｓｃシリンジフィルターを使用して触媒を除去し、溶液を凍結乾燥して白色のふわふわした固体（４１）を生成した。重炭酸塩ナトリウム（４．５ｍｍｏｌ）を含有するＤＩ水（９．５ｍＬ）に４１を溶解した。別個のバイアル内で、Ｆｍｏｃ－ＯＳｕ（１２８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（９．５ｍＬ）に溶解し、このバイアルに４１を激しく混合しながら滴加した。反応の進行をＥＳＩ－ＭＳでモニターし、全ての出発材料が所望の生成物に変換された後、反応物を真空下で減少させ、３０分で１０→６０％の直線勾配、流速２０ｍＬ／分での分取ＨＰＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００、Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－Ｃ１８、２１．２×２５０ｍｍ、７μｍ。Ａ溶媒＝５０ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ＝ＡＣＮ、λ＝２６２ｍ）によって精製した。化合物含有画分を凍結乾燥して、Ｆｍｏｃ保護三糖４２（１００ｍｇ、２工程で５６％）を白色のふわふわした固体として得た。

【０４１０】

３．ＧＤ３－アジド誘導体の酵素的合成

スキーム２－３

【化１５６】



スキーム２－３に示した反応では以下の条件を用いた：ａ）ＣＳＴＩＩ、ＣＭＰ－Ｎｅｕ５Ａｃ－９－Ｎ$_3$；ｂ）ＣＳＴＩＩ、ＣＭＰ－Ｎｅｕ５Ａｚ。

【０４１１】

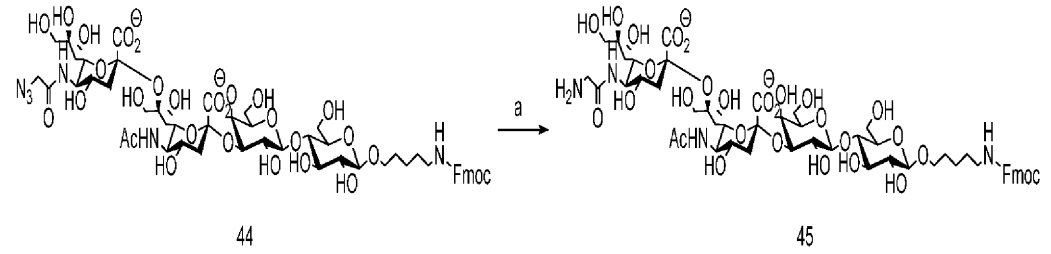
より具体的には、４２（５０ｍｇ、５３μｍｏｌ）を、ＭｇＣｌ$_2$（１０ｍＭ）、ＣＭＰ－Ｎｅｕ５Ａｃ－９－Ｎ$_3$又はＣＭＰ－Ｎｅｕ５Ａｚ（１０６μｍｏｌ）、ＣＳＴＩＩΔ３２^{I53S}（１ｍｇ）及びＣＩＡＰ（５３μＬ、１ｋＵストック溶液）^{6}を含有するトリス緩衝液（５．３ｍＬ、１００ｍＭ、ｐＨ８．５）に溶解した。反応物を３７℃でインキュベートし、ＥＳＩ－ＭＳでモニターした。さらなる生成物変換が観察されなくなったとき、反応混合物をＰＡＬＬ　Ｎａｎｏｓｅｐ（登録商標）遠心分離スピンフィルター（３ｋ　ＭＷＣＯ）で濾過し、濾液をＢｉｏ－Ｇｅｌ　Ｐ２サイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥して、所望の四糖４３（４０ｍｇ、５９％）及び４４（４４ｍｇ、６５％）を白色のふわふわした固体として提供した。

【０４１２】

４．α２，８－アジド－シアル酸還元のための一般的なプロトコル

スキーム２－４

【化１５７】



スキーム２－４に示す反応で以下の反応条件を用いた：Ｚｎ、ＡｃＯＨ、Ｈ$_2$Ｏ。

【０４１３】

より具体的には、４４（３０ｍｇ、２３．５μｍｏｌ）をＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）に溶解し、この溶液に酸処理Ｚｎ（ｓ）（６０ｍｇ）を加えた。混合物を氷浴内に置き、冷却溶液に酢酸（１００μＬ）を加えた。反応をＥＳＩ－ＭＳによってモニターし、全ての出発材料が生成物に変換したとき、反応を飽和重炭酸アンモニウム（ｐＨ７）でクエンチした。反応物を０．２μｍ　ＰＡＬＬ　Ａｃｒｏｄｉｓｃシリンジフィルターで濾過し、３０分で１０→６０％　Ｂの直線勾配、流速２０ｍＬ／分を用いた分取ＨＰＬＣ（Ａｇｉｌｅｎｔ１２００、Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－Ｃ１８、２１．２×２５０ｍｍ、７μｍによって精製した。Ａ溶媒＝５０ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ＝ＡＣＮ、λ＝２６２ｍ）。化合物含有画分を凍結乾燥して、Ｆｍｏｃ保護三糖４５（２０ｍｇ、６９％）を白色のふわふわした固体として得た。

【０４１４】

５．Ｆｍｏｃ脱保護の一般的なプロトコル

Ｄシリーズ化合物の脱保護は、一般に上記のスキーム１－１３に従って実施した。

【０４１５】

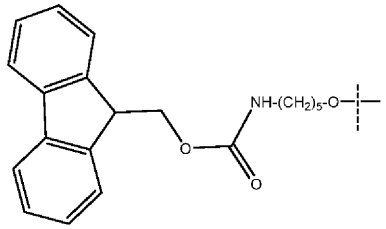
ＩＩ．Ｄ－化合物のライブラリ

四糖（４５又は４６、１ｍｇ、約０．８μｍｏｌ）をジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、４μｍｏｌ）を含有するＤＭＦ（１００μＬ）に溶解した。この溶液に塩化アシル（１．６μｍｏｌ）を加え、反応物を、渦撹拌を用いて３０分間混合した。反応をＥＳＩによってモニターし、完了したとき、生成物への変換が達成され、生成物を以下の条件下のＨＰＬＣクロマトグラフィーによって精製した：Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００　ＨＰＬＣ、Ｅｃｌｉｐｓｅ　ＸＤＢ－Ｃ８、４．６×２５０ｍｍ、５μｍ分析カラム、溶媒＝５０ｍＭ重炭酸アンモニウム；Ｂ＝ＡＣＮ、λ＝２６２ｍ）、３０分で１０→６０％　Ｂの直線勾配、流速１ｍＬ／分。所望の生成物を含有する画分を凍結乾燥して、所望の生成物を白色のふわふわした固体として得た。

【０４１６】

Ｄシリーズの以下の化合物は、上記の表１に列挙された末端修飾断片を使用して調製した。化合物の同一性は、^{1}Ｈ－ＮＭＲ分光法を用いて確認した。以下に列挙するＤシリーズ化合物のＲは、

【化１５８】

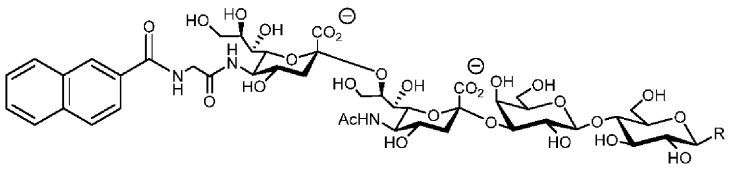


である。

【０４１７】

化合物Ｄ１０１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

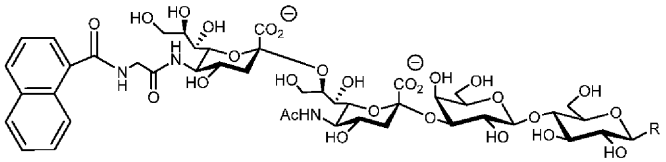
【化１５９】



【０４１８】

化合物Ｄ１０２（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

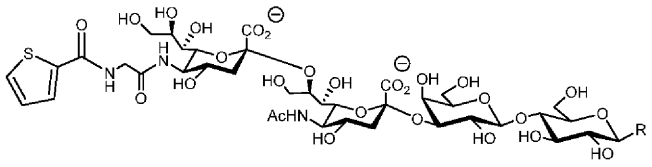
【化１６０】



【０４１９】

化合物Ｄ１０３（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

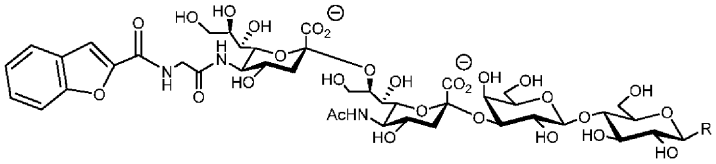
【化１６１】



【０４２０】

化合物Ｄ１０４（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

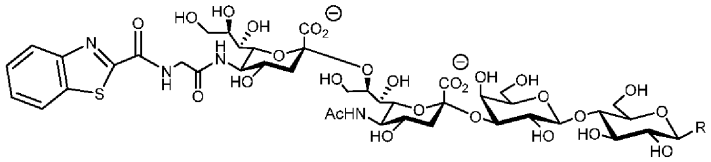
【化１６２】



【０４２１】

化合物Ｄ１０５（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

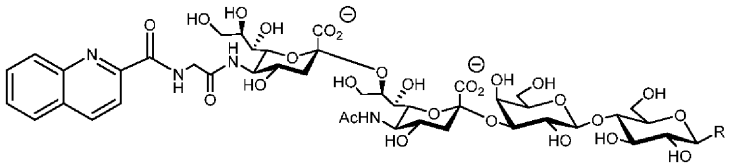
【化１６３】



【０４２２】

化合物Ｄ１０６（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

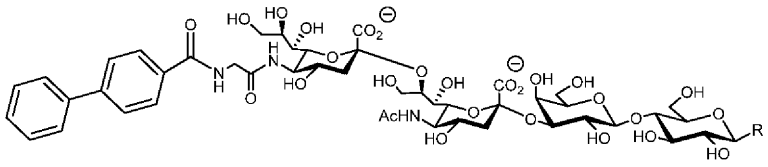
【化１６４】



【０４２３】

化合物Ｄ１０７（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

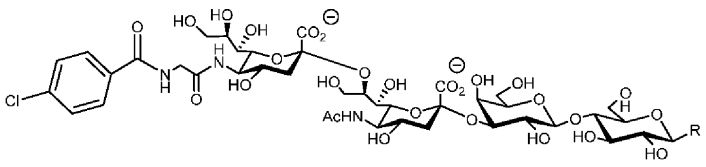
【化１６５】



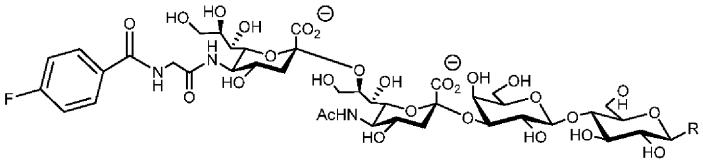
【０４２４】

化合物Ｄ１０８（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

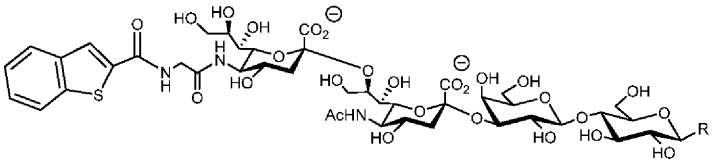
【化１６６】



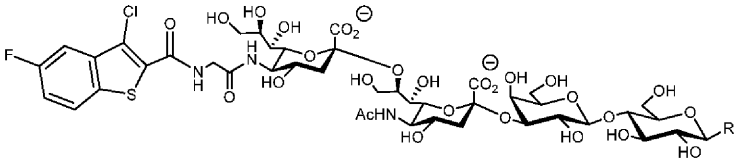
【０４２５】
化合物Ｄ１０９（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
【化１６７】



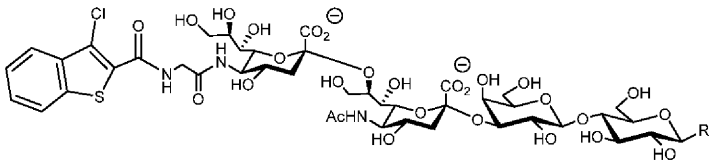
【０４２６】
化合物Ｄ１１０（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
【化１６８】



【０４２７】
化合物Ｄ１１１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
【化１６９】

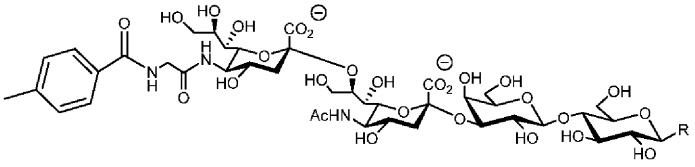


【０４２８】
化合物Ｄ１１２（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。
【化１７０】



【０４２９】
化合物Ｄ１１３（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

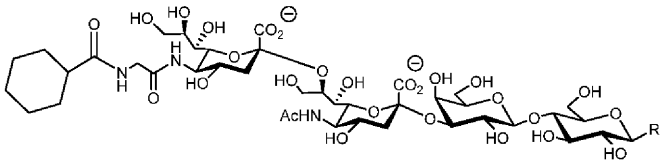
【化１７１】



【０４３０】

化合物Ｄ１１４（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

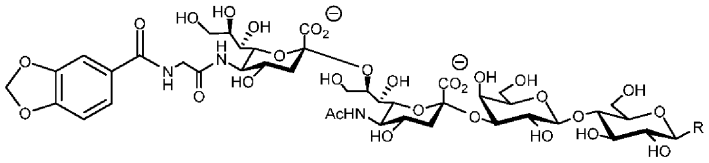
【化１７２】



【０４３１】

化合物Ｄ１１５（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

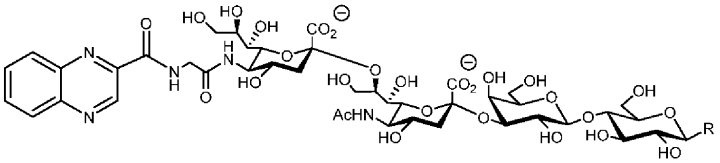
【化１７３】



【０４３２】

化合物Ｄ１１６（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

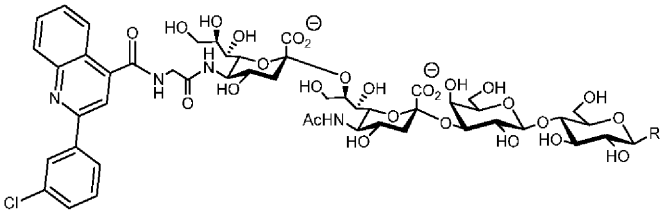
【化１７４】



【０４３３】

化合物Ｄ１１７（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

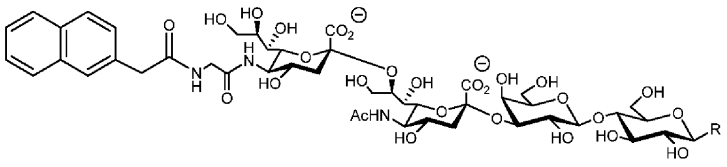
【化１７５】



【０４３４】

化合物Ｄ１１８（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

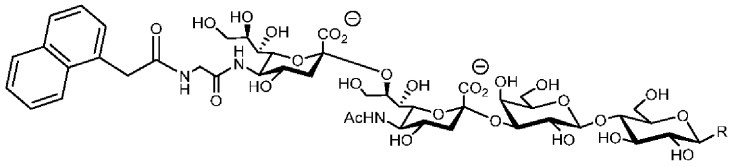
【化１７６】



【０４３５】

化合物Ｄ１１９（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

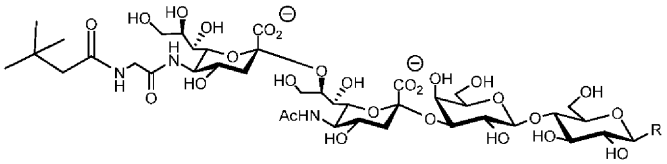
【化１７７】



【０４３６】

化合物Ｄ１２０（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

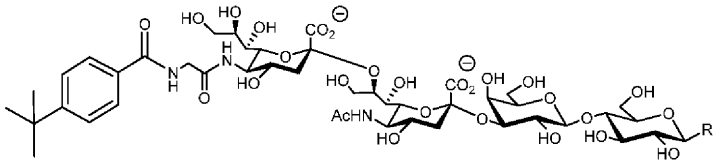
【化１７８】



【０４３７】

化合物Ｄ１２１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

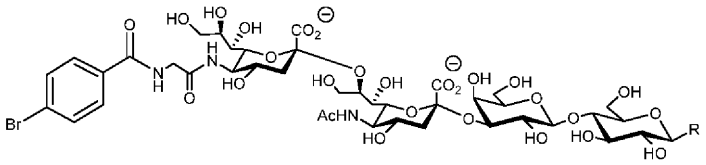
【化１７９】



【０４３８】

化合物Ｄ１２２（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

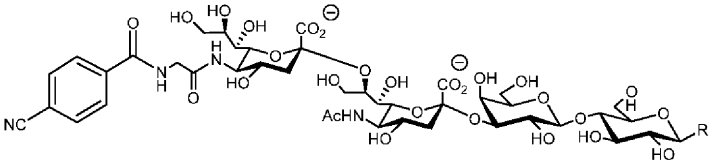
【化１８０】



【０４３９】

化合物Ｄ１２３（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

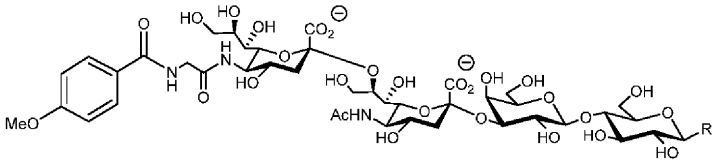
【化１８１】



【０４４０】

化合物Ｄ１２４（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

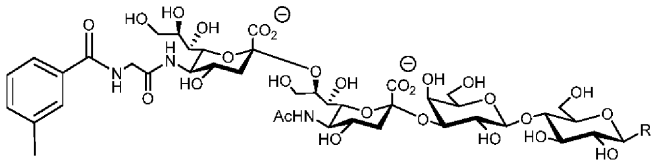
【化１８２】



【０４４１】

化合物Ｄ１２５（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

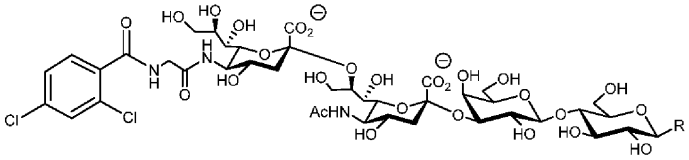
【化１８３】



【０４４２】

化合物Ｄ１２６（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

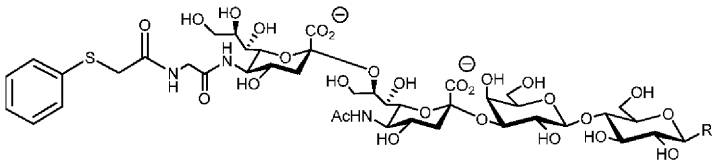
【化１８４】



【０４４３】

化合物Ｄ１２７（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

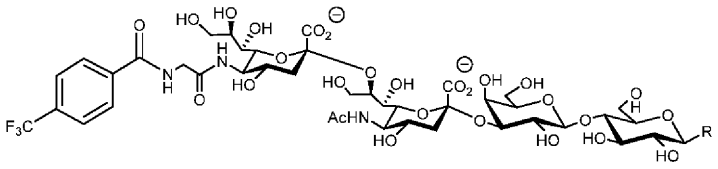
【化１８５】



【０４４４】

化合物Ｄ１２８（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

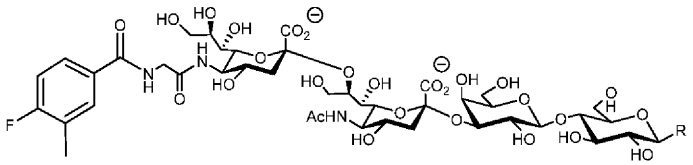
【化１８６】



【０４４５】

化合物Ｄ１２９（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

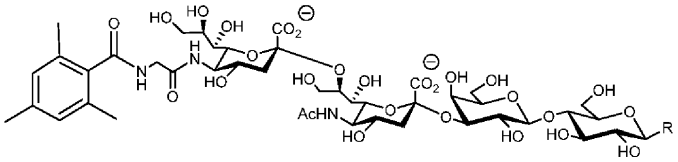
【化１８７】



【０４４６】

化合物Ｄ１３０（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

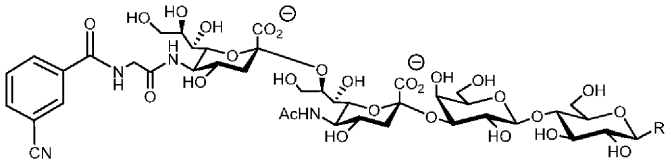
【化１８８】



【０４４７】

化合物Ｄ１３１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

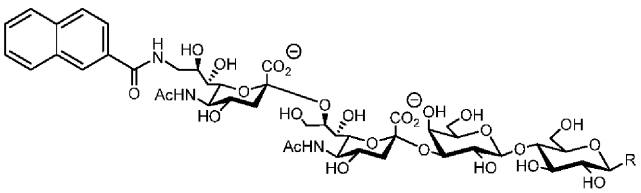
【化１８９】



【０４４８】

化合物Ｄ２０１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

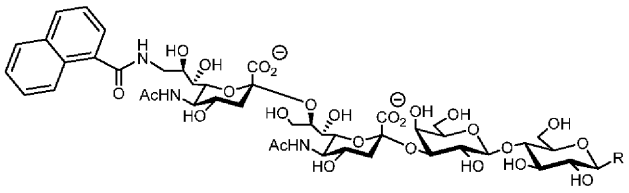
【化１９０】



【０４４９】

化合物Ｄ２０２（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

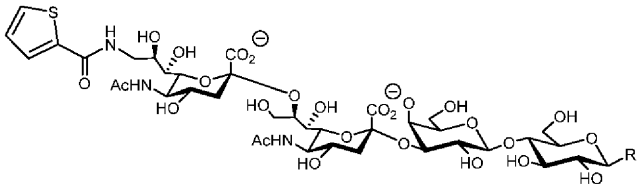
【化１９１】



【０４５０】

化合物Ｄ２０３（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

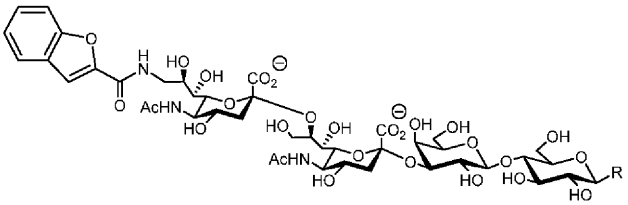
【化１９２】



【０４５１】

化合物Ｄ２０４（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

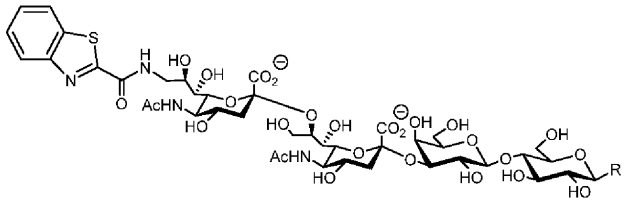
【化１９３】



【０４５２】

化合物Ｄ２０５（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

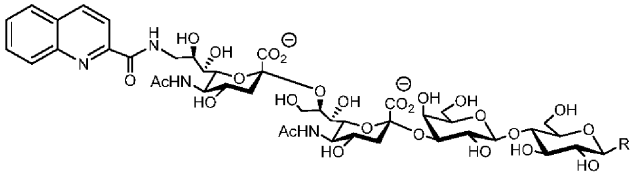
【化１９４】



【０４５３】

化合物Ｄ２０６（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

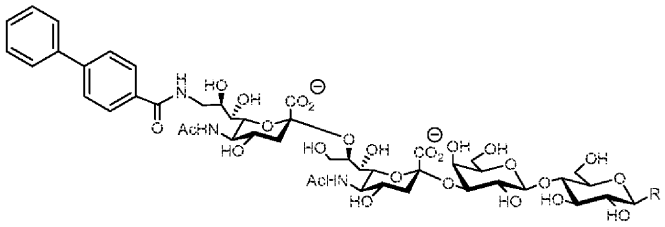
【化１９５】



【０４５４】

化合物Ｄ２０７（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

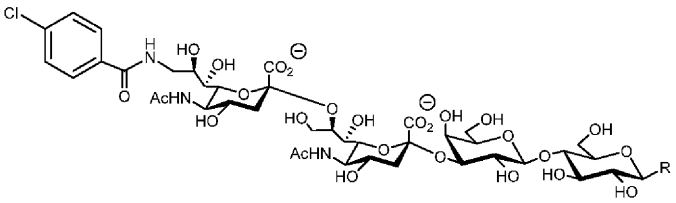
【化１９６】



【０４５５】

化合物Ｄ２０８（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

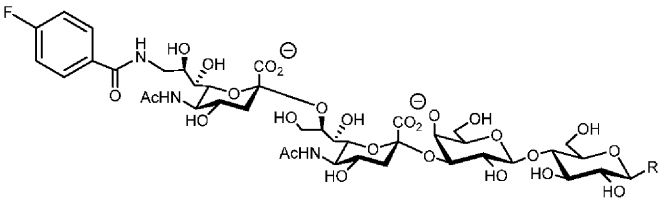
【化１９７】



【０４５６】

化合物Ｄ２０９（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

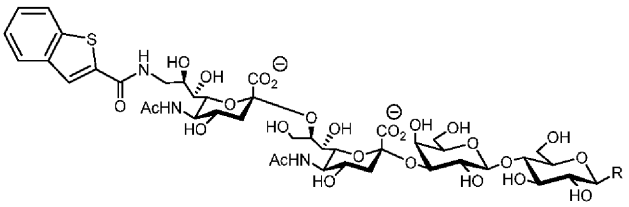
【化１９８】



【０４５７】

化合物Ｄ２１０（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

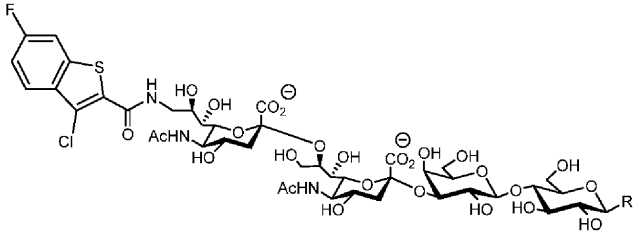
【化１９９】



【０４５８】

化合物Ｄ２１１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

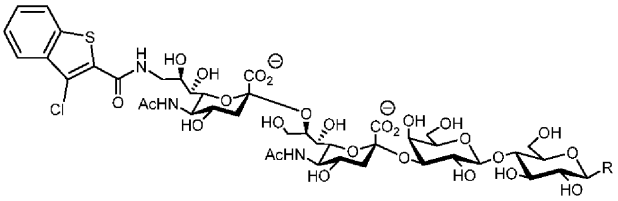
【化２００】



【０４５９】

化合物Ｄ２１２（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

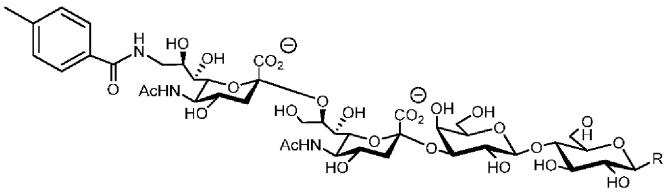
【化２０１】



【０４６０】

化合物Ｄ２１３（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

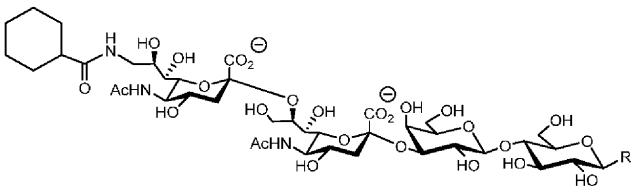
【化２０２】



【０４６１】

化合物Ｄ２１４（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

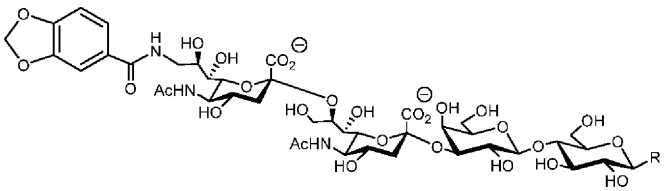
【化２０３】



【０４６２】

化合物Ｄ２１５（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

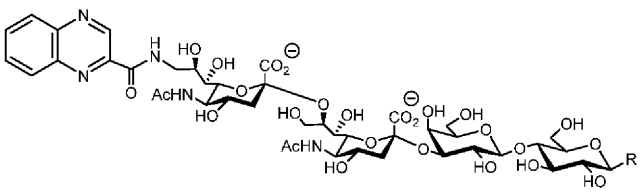
【化２０４】



【０４６３】

化合物Ｄ２１６（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

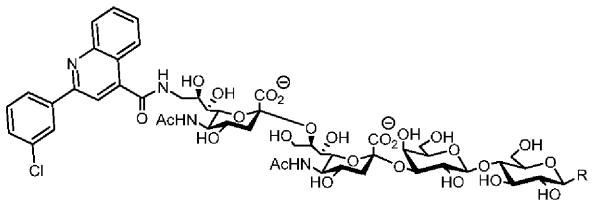
【化２０５】



【０４６４】

化合物Ｄ２１７（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

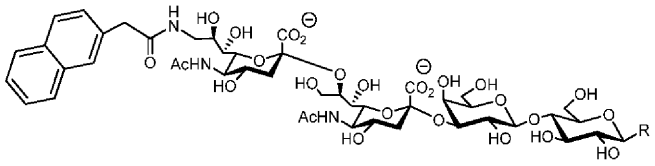
【化２０６】



【０４６５】

化合物Ｄ２１８（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

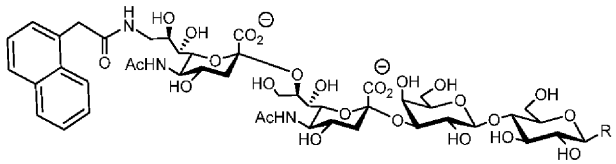
【化２０７】



【０４６６】

化合物Ｄ２１９（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

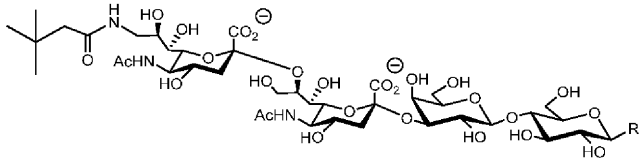
【化２０８】



【０４６７】

化合物Ｄ２２０（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

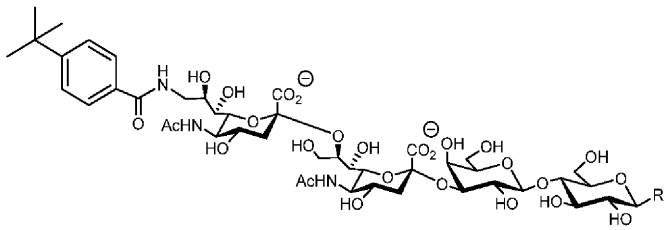
【化２０９】



【０４６８】

化合物Ｄ２２１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

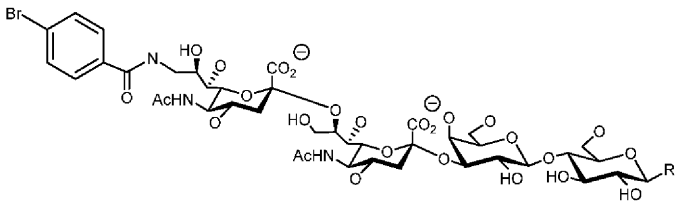
【化２１０】



【０４６９】

化合物Ｄ２２２（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

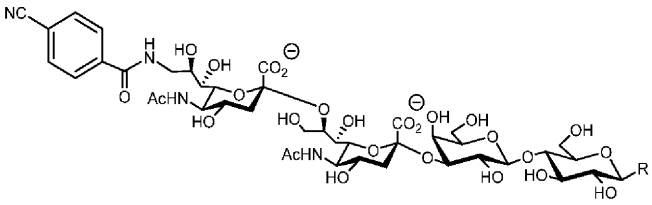
【化２１１】



【０４７０】

化合物Ｄ２２３（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

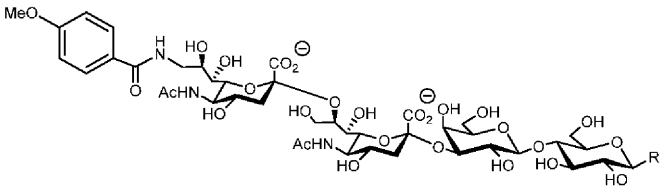
【化２１２】



【０４７１】

化合物Ｄ２２４（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

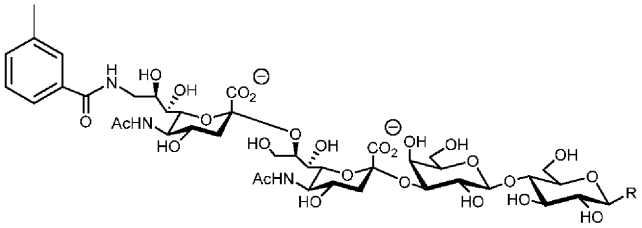
【化２１３】



【０４７２】

化合物Ｄ２２５（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

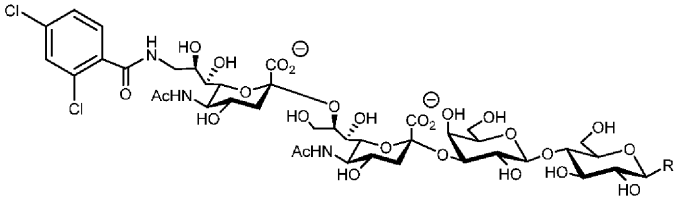
【化２１４】



【０４７３】

化合物Ｄ２２６（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

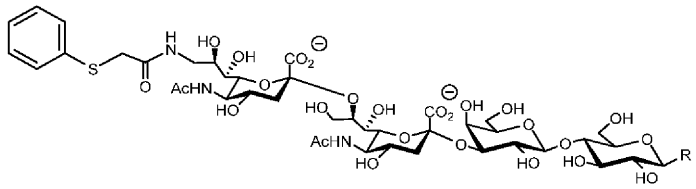
【化２１５】



【０４７４】

化合物Ｄ２２７（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

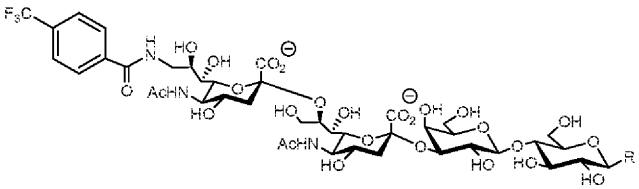
【化２１６】



【０４７５】

化合物Ｄ２２８（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

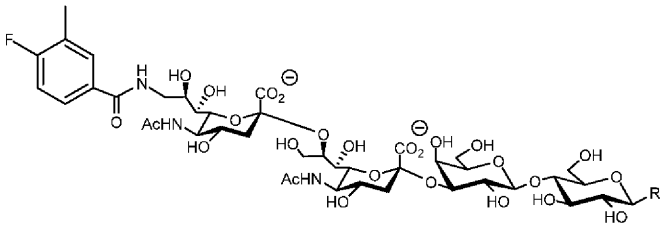
【化２１７】



【０４７６】

化合物Ｄ２２９（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

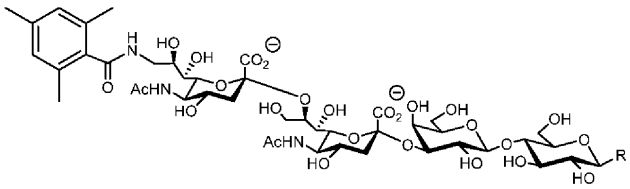
【化２１８】



【０４７７】

化合物Ｄ２３０（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

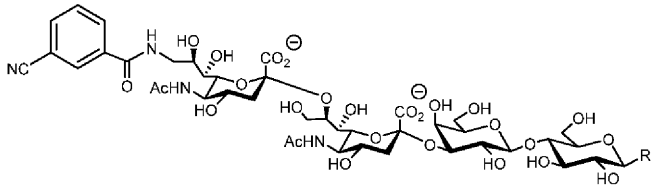
【化２１９】



【０４７８】

化合物Ｄ２３１（０．１５μｍｏｌ）は、一般的な手順を用いて調製した。

【化２２０】

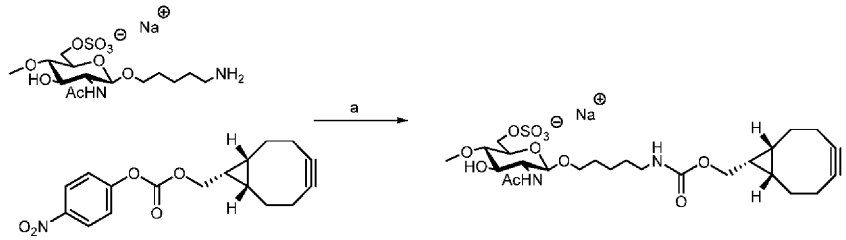


【０４７９】

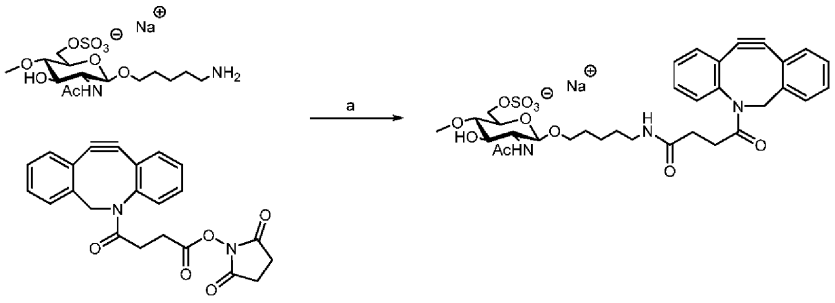
実施例３：ポリマーとグリカンのコンジュゲーション

グリカンとポリマーのコンジュゲートに以下の合成スキームを用いた。これらのスキームでは、グリカンは、リンカー基に直接結合した炭水化物単位のみを使用して部分的に表される。追加の製造プロトコルは、実施例８に提供される。

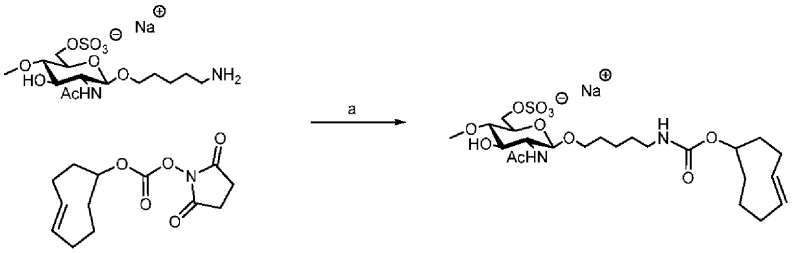
【０４８０】
合成実施例３－１：クリック試薬を有するグリカンの調製
合成スキーム３－１
【化２２１】



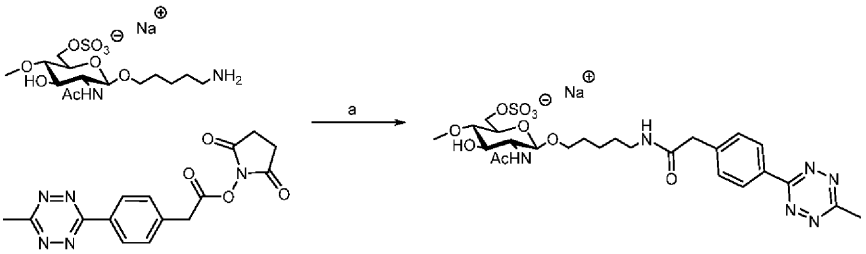
合成スキーム３－２
【化２２２】



合成スキーム３－３
【化２２３】

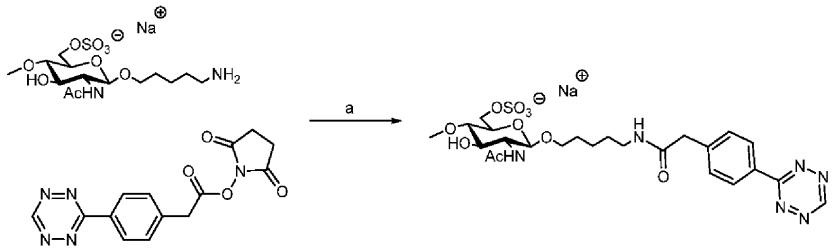


合成スキーム３－４
【化２２４】



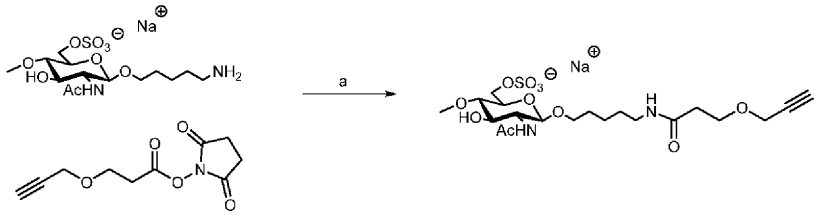
合成スキーム３－５

【化２２５】



合成スキーム３－６

【化２２６】

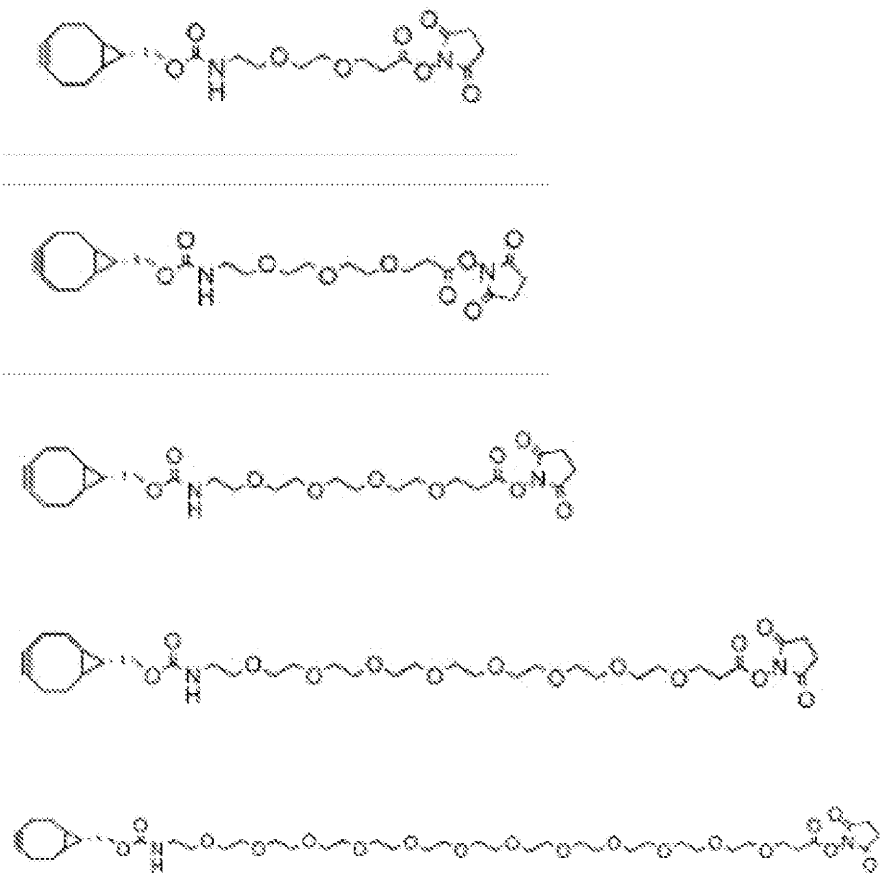


合成スキーム３－１～３－６のそれぞれについて、以下の一般的なプロトコルを用いて、アノマーリンカーを対応するクリック試薬によって修飾する。アミン末端グリカン（１ｅｑ．）及びクリック試薬（５ｅｑ．）を、最終的なグリカン濃度が１０ｍＭであるようにＤＭＦに溶解する。この溶液にジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ、５ｅｑ）を加え、反応物を、さらなる出発材料がＥＳＩ－ＭＳによって観察されなくなるまで、３７℃でインキュベートする。０．１Ｍ重炭酸アンモニウムで溶出するＰ－２サイズ排除クロマトグラフィーによって反応物を精製する。生成物含有画分をプールし、溶媒を凍結乾燥によって除去する。

【０４８１】

当業者は、多くの他のクリックケミストリー試薬が市販され、必要性、入手可能性及び最終生成物の望ましさに応じて使用できることを理解するであろう。例えば、合成スキーム３－１に関して、以下の市販のいずれか１つ（Ｂｒｏａｄｐｈａｒｍａ、Ｓｉｇｍａ－Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ又はＦｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃなどのベンダーから）のクリック試薬を使用することができる。

【化２２７】



【０４８２】

合成実施例３－２：ＤＢＣＯを有するポリマーを使用する例示的なナノ粒子の生成。

エマルジョン法によってナノ粒子を調製する。代表的なナノ粒子製造例は、以下を含む：ＰＬＧＡ（１０ｋ）－ＰＥＧ（５ｋ）－ＣＯＯＨとＰＬＧＡ（１０ｋ）－ＰＥＧ（５ｋ）－ＤＢＣＯを３：１の重量比で計量し、有機溶媒の混合物に溶解させる。ポリマーの濃度は、有機溶媒（５９．５％の酢酸エチル、４０．５％のベンジルアルコール）中３７ｍｇ／ｍＬである。１０ｍＬのポリマー溶液を、水中０又は０．１％ツイーン８０からなる水相４０ｍＬに添加し、Ｒｏｔａｓｔａｔｏｒを用いてホモジナイズすることにより、粗エマルジョンを形成する。粗エマルジョンを、マイクロフルイダイザーを用い、３回通過させて微細ナノエマルジョンにさらにホモジナイズする。次に、ナノエマルジョンを４５０ｍＬの冷水に添加することによって急冷して、ナノ粒子を硬化させる。次いで、急冷したナノ粒子溶液を濃縮し、タンジェンシャルフロー濾過によって洗浄して、有機溶媒を除去する。ポリマーナノ粒子の濃度は、既知体積のナノ粒子溶液から水を蒸発させることによって決定する。次いで、オリゴグリカンリガンドへのコンジュゲーションのためのナノ粒子溶液を調製した。

【０４８３】

合成実施例３－３：ＳＰＡＡＣ化学によるコアＤＢＣＯナノ粒子表面へのリガンド－アジド共役

前述のように調製された精製Ｎ３リガンドを、ＳＰＡＡＣ銅フリークリックケミストリープロトコルを用いて精製ＰＬＧＡ－ＤＢＣＯナノ粒子の表面にコンジュゲートする。簡単に説明すると、ＤＢＣＯを含むナノ粒子をリガンド－アジドと一緒に４℃又は室温若しくは３７℃で一晩インキュベートする。共役反応が完了したら、ＴＦＦを用いてナノ粒子を洗浄して未反応成分を除去し、バッファーを１０％スクロースなどの適切な等張溶液と交換する。次に、ナノ粒子溶液を０．２μｍフィルターで滅菌濾過する。

【０４８４】

合成実施例３－４：ＤＢＣＯ－ポリマーへのリガンド－アジドのプレコンジュゲーションによる例示的なナノ粒子の追加の生成

ナノ粒子は、エマルジョン方法によって調製した。ナノ粒子生成の代表的な例を以下に記載する。１０ｍｇのリガンド－アジドを０．６ｍＬのＤＭＳＯ又はＤＭＦ又はアセトニトリル又はいくつかの適切な溶媒に溶解する。溶解したリガンド溶液を１５ｍｇのＰＬＧＡ（１０ｋ）－ＰＥＧ（５ｋ）－ＤＢＣＯ（酢酸エチル：ベンジルアルコールの有機溶媒混合物に溶解した）に加える。混合物を撹拌し、一晩混合して、アジド－ＤＢＣＯクリックケミストリーカップリングにより、リガンド－アジドをＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯと共役させる。一晩混合した後、２８５ｍｇ　ＰＬＧＡ（１０ｋ）－ＰＥＧ（５ｋ）－ＣＯＯＨをこの反応混合物に添加し、溶液が目視によって透明になるまで混合／撹拌する。

【０４８５】

有機溶媒の最終容量は、容量比６０：４０の酢酸エチル：ベンジルアルコール２．４３ｍＬと、０．６ｍＬのＤＭＳＯとを含む３．０３ｍＬである。ナノ粒子に蛍光部分を導入するために、ポリマー、フルオレセイン－ＰＬＧＡを使用し得る。ナノ粒子の調製に使用した総ポリマー中のフルオレセインポリマーの合計割合は１重量％であった。即ち、３ｍｇのＰＬＧＡ－フルオレセインもポリマー溶液に添加された。

【０４８６】

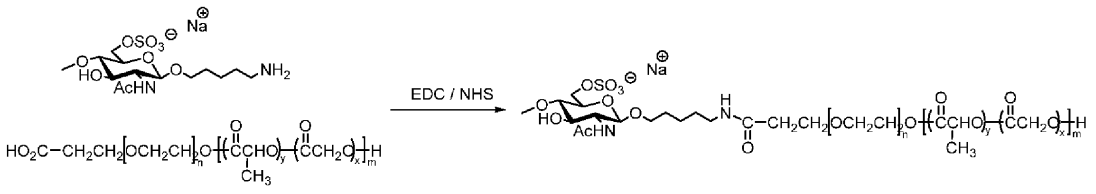
このポリマー溶液を２７ｍＬの冷水（酢酸エチルで飽和）に添加し、ＩＫＡ　Ｔ－１８　Ｒｏｔａｓｔａｔｏｒを用いてホモジナイズし、粗エマルジョンを形成する。粗エマルジョンをさらに、マイクロフルイダイザー（Ｍｉｃｒｏｆｌｕｉｄｉｃｓ　ＬＭ１０）を用い、３回通過させて微細ナノエマルジョンにホモジナイズする。次に、ナノエマルジョンを２７０ｍＬの冷水に添加することによって急冷して、ナノ粒子を硬化させる。次いで、急冷したナノ粒子溶液を濃縮し、タンジェンシャルフロー濾過（ＫＲ２ｉ　ＴＦＦ，Ｒｅｐｌｉｇｅｎ）によって冷水で洗浄して、有機溶媒及び未反応リガンド－アジドを除去する。ポリマーナノ粒子の濃度は、既知体積のナノ粒子溶液から水を蒸発させることによって決定する。スクロースをナノ粒子溶液に１０％ｗｔ／ｗｔで添加し、０．２μｍ　Ｍｉｌｉｐｏｒｅシリンジフィルターを用いて濾過する。ナノ粒子溶液を－２０℃で凍結する。ナノ粒子のサイズは、Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒを用いた動的光散乱を用いて測定する。動的光散乱技術は、ブラウン運動と呼ばれる粒子及び分子の一定のランダムな熱運動を利用して、サイズを測定する。粒子は、そのサイズに関連する速度で拡散し、小さい粒子は、大きい粒子よりも速く拡散する。拡散速度は、粒子をレーザーで照射することによって生成されるスペックルパターンから測定される。特定の角度での散乱強度の変動は、高感度フォトダイオード検出器を用いて検出される。強度の変化がデジタルオートコリレーターで解析され、相関関数が生成される。この曲線を分析して、粒子の粒径及び粒度分布が得られる。清浄水を用いて、ナノ粒子を約０．１～１．０ｍｇ／ｍＬの濃度に希釈し、ゼータサイザー（Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ）で測定する。得られた各値は、３つの読み取り値の平均である。

【０４８７】

合成実施例３－５：アミドカップリングによるポリマーへのグリカンのコンジュゲーション

合成スキーム３－７

【化２２８】



カルボン酸末端ＰＬＧＡ又はＰＬＧＡ－ＰＥＧをＤＣＭに溶解して最終濃度５ｍＭとする。溶液を室温で混合し、このサンプルにＥＤＣ及びＮＨＳ又はスルホ－ＮＨＳを加えて

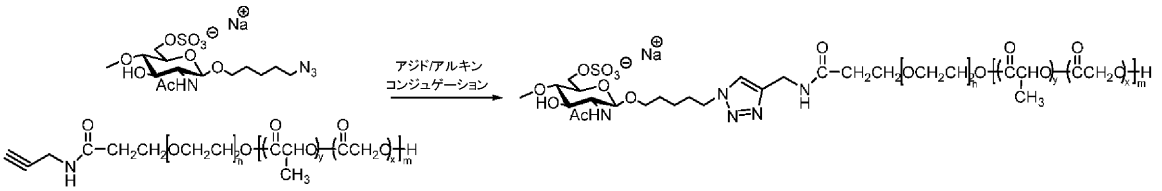
、各試薬の２５ｍＭへの最終濃度を提供する。溶液を室温で１時間撹拌して、所望のＮＨＳ又はスルホ－ＮＨＳ活性化エステルを得る。活性化エステルをＭｅＯＨ（１０×反応体積）の添加によって沈殿させ、遠心分離（２，０００ｇで１０分間）によって収集する。活性化ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳペレットをＤＣＭに再溶解し、ＭｅＯＨ中で合計３回沈殿させて、残留ＥＤＣ及びＮＨＳ又はスルホ－ＮＨＳの完全な除去を確実にする。アミド形成は、アミン含有グリカン及び活性化ＰＬＧＡを有機溶媒の混合物に溶解して、グリカン－アミンのアミン成分とＮＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ上のＮＨＳ基との反応を促進することによって促進される。有機溶媒の選択は、各グリカン－アミン及びＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ系について最適化され得る。例えば、グリカンを、典型的には、必要であれば少量の水を加えたＤＭＳＯ又はＤＭＦに溶解する。ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳブロックコポリマーをＤＭＳＯ又はＤＭＦに溶解する。グリカン及びＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ溶液は透明な筈であり、次いで混合して反応を開始させる。この反応混合物にＮ、Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）を加えて、ＰＬＧＡ－ＰＥＧとグリカンのカップリングを可能にする。反応は少なくとも４時間以上行われる。反応が進行して完了した後、有機溶媒混合物を水相中で乳化させてナノエマルジョンを得る。反応の未反応成分は、ナノ粒子の作製中に除去させることが予想される。ナノエマルジョンの形成中に使用される水相は、未反応ＮＨＳ基のＣＯＯＨへの加水分解を補助するために、ｐＨ又は＞７．２の僅かに塩基性であり得る。

【０４８８】

合成実施例３－６：アジド／アルキンクリックカップリングによるポリマーへのグリカンのコンジュゲーション

合成スキーム３－８

【化２２９】



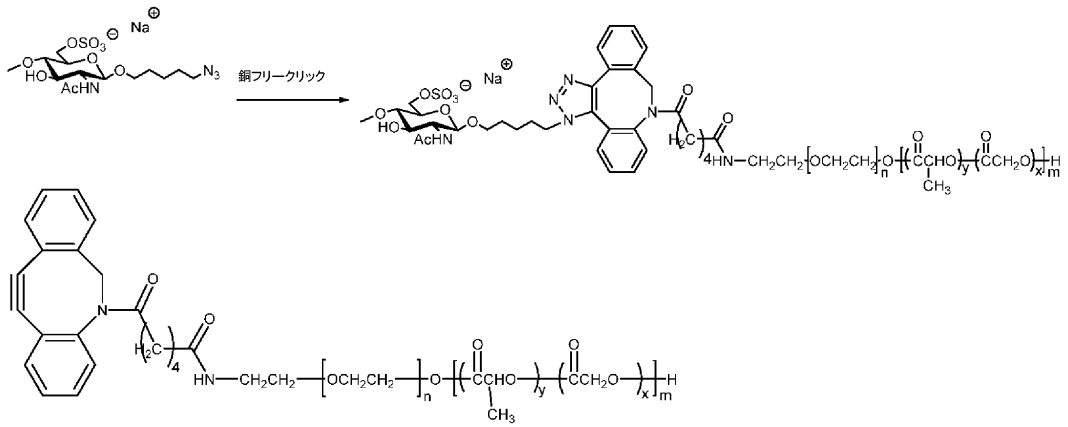
アジド含有グリカン（＞１．２ｅｑ）及びアルキン含有ポリマー（１ｅｑ）を、ＤＭＳＯ又はＤＭＦ、ベンジルアルコール及び酢酸エチルを含有する溶媒系中で混合する。反応は、完了するまで少なくとも４時間行われる。ポリマー中の未反応アルキン基を、過剰量のアジド含有分子の添加によってキャッピングし得る。反応が完了まで進行した後、有機溶媒混合物を水相中で乳化させてナノエマルジョンを得る。反応の未反応成分は、ナノ粒子の作製中に除去させることが予想される。

【０４８９】

合成実施例３－７：銅フリークリックカップリングによるポリマーへのグリカンのコンジュゲーション

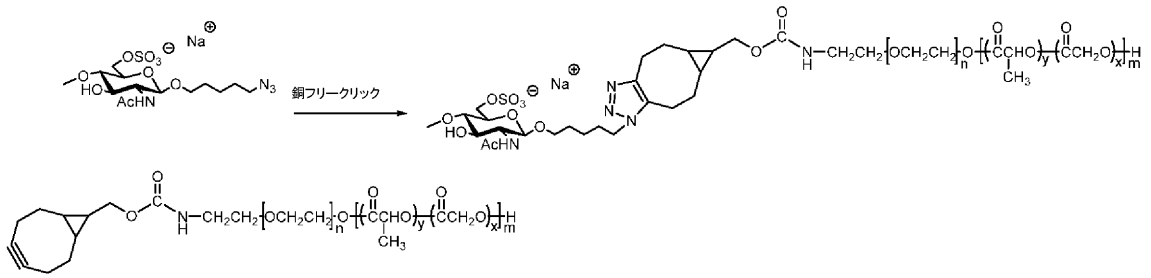
合成スキーム３－９Ａ

【化２３０】



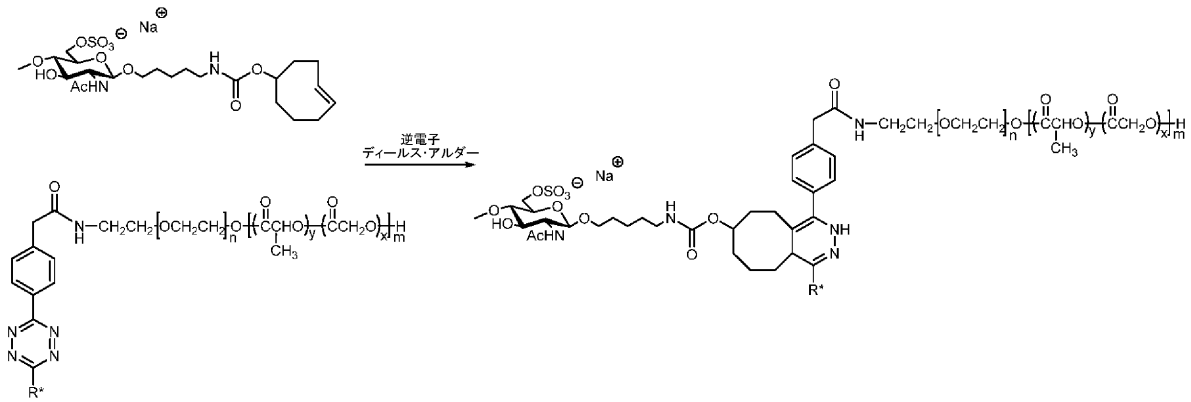
合成スキーム３－９Ｂ

【化２３１】



合成スキーム３－９Ｃ

【化２３２】

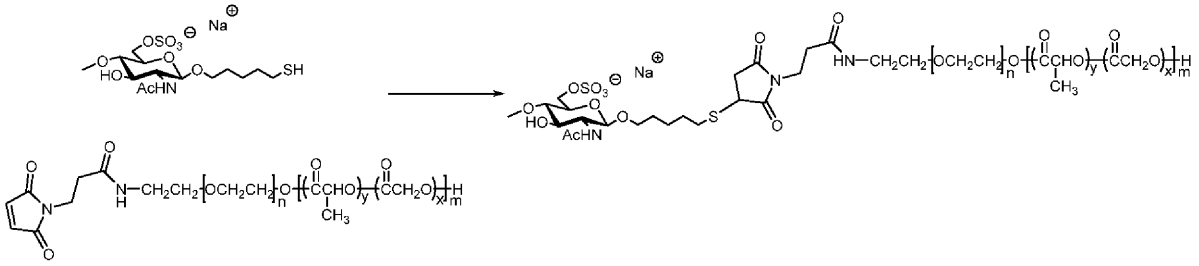


アジド含有グリカン（１ｅｑ）及びシクロオクチン含有ポリマー（１ｅｑ）を、ＤＭＳＯ又はＤＭＦ、ベンジルアルコール及び酢酸エチルを含有する溶媒系中で混合する。反応は、完了するまで少なくとも４時間行われる。ポリマー中の未反応アルキン基を、過剰量のアジド含有分子の添加によってキャッピングし得る。反応が進行して完了した後、有機溶媒混合物を水相中で乳化させてナノエマルジョンを得る。反応の未反応成分は、ナノ粒子の作製中に除去させることが予想される。

【０４９０】

合成スキーム３－９Ｄ

【化２３３】



チオール含有グリカン（１ｅｑ）及びマレイミド含有ポリマー（１ｅｑ）を、ＤＭＳＯ又はＤＭＦ、ベンジルアルコール及び酢酸エチルを含有する溶媒系中で混合する。反応は、完了するまで少なくとも４時間行われる。ポリマー中の未反応マレイミド基を、過剰量の、システインなどのチオール含有分子の添加によってキャッピングし得る。反応が進行して完了した後、有機溶媒混合物を水相中で乳化させてナノエマルジョンを得る。反応の未反応成分は、ナノ粒子の作製中に除去させることが予想される。

【０４９１】

ナノ粒子を作製するための上記のプロセスは、マレイミド－チオール又はシステイン、ＮＨＳ及びアミン、クリック化学などを含む、カップリング化学の様々な組み合わせに適用することができる。

【０４９２】

実施例４：マイクロアレイ印刷及びスクリーニング

本明細書に記載される化合物を、最初に、上述したマイクロアレイ印刷技術を用いてシグレック標的に対する結合について試験した。

【０４９３】

Ｓｃｉｅｎｉｏｎ ＰＤＣ８０ノズル（Ｓｃｉｅｎｉｏｎ Ｉｎｃ．）を備えたＳｃｉｅｎｉｏｎ ｓｃｉＦＬＥＸＡＲＲＡＹＥＲ Ｓ３非接触マイクロアレイを使用して、全ての化合物をＮＨＳ－エステル活性化ガラススライド（ＮＥＸＴＥＲＩＯＮ（登録商標）スライドＨ、Ｓｃｈｏｔｔ Ｉｎｃ．）に印刷した。個々のサンプルを濃度１００μＭでリン酸ナトリウム緩衝液（５０μＬ、０．２２５Ｍ、ｐＨ８．５）に溶解し、スポット体積約４００ｐＬ、２０℃及び湿度５０％で１０の複製で印刷した。各スライドは、３×８レイアウトの２４個のサブアレイを有する。印刷後、スライドを湿度チャンバ内で８時間インキュベートした後、トリス緩衝液（ｐＨ９．０、５０ｍＭ）中の５ｍＭエタノールアミンで４０℃において３０分間ブロックした。ブロックしたスライドをＤＩ水で濯ぎ、スピン乾燥、将来の使用のためにデシケーター内に室温で保った。

【０４９４】

スライドをタンパク質溶液と共に特定量の時間インキュベートした後、洗浄及び乾燥することによってスクリーニングを行った。スクリーニングに使用した緩衝液は、ＴＳＭ緩衝液（ＴＳＭ、２０ｍＭトリスＣｌ、ｐＨ７．４、１５０ｍＭ ＮａＣｌ、２ｍＭ $CaCl_2$及び２ｍＭ $MgCl_2$）、ＴＳＭ結合緩衝液（ＴＳＭＢＢ、０．０５％ツイーン－２０及び１％ ＢＳＡを含むＴＳＭ緩衝液）及びＴＳＭ洗浄緩衝液（ＴＳＭＷＢ、０．０５％ツイーン－２０を含むＴＳＭ緩衝液）であった。典型的な洗浄手順は、ガラススライドをＴＳＭ洗浄緩衝液（２分、０．０５％ツイーン２０を含む）、ＴＳＭ緩衝液（２分）及び水（２×２分）に漬けた後スピン乾燥することを含んだ。

【０４９５】

Ｆｃタグ化シグレック－２、３、－５、－６、－７及び－９のスクリーニングのために、スライドをシグレック－２（Ｆｃタグ化、Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍカタログ番号１９６８－ＳＬ－０５０、ＴＳＭＢＢ中１μｇ／ｍＬ）、シグレック－３（Ｆｃタグ化、Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍカタログ番号１１３７－ＳＬ－０５０、ＴＳＭＢＢ中１μｇ／ｍＬ）、シグレック－５（Ｆｃタグ化、Ｒ＆Ｄ ｓｙｓｔｅｍカタログ番号１０７２－ＳＬ－０５０、

ＴＳＭＢＢ中２０μｇ／ｍＬ）、シグレック－６（Ｆｃタグ化、Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍカタログ番号２８５９－ＳＬ－０５０、ＴＳＭＢＢ中１μｇ／ｍＬ）、シグレック７（Ｆｃタグ化、Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍカタログ番号１１３８－ＳＬ－０５０、２０、１０及びＴＳＭＢＢ中５１μｇ／ｍＬ）又はシグレック９（Ｆｃタグ化、Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍ、１０、ＴＳＭＢＢ中３、１μｇ／ｍＬ）と共に１時間インキュベートした後、洗浄し、ヤギ抗ヒトＩｇＧ抗体（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７コンジュゲート化、ＪａｃｋｓｏｎＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、１０μｇ／ｍＬ）の溶液と共に３０分間インキュベートした。ｓｔｒｅｐタグ化エンテロウイルスタンパク質Ｂ３／１０１３、Ａ２／２０１８、Ｂ２／０３９、Ａ４／Ｐ４及びＨ５ＶＮ、Ｈ３Ｎ８のヘマグルチニンのスクリーニングのために、スライドをタンパク質（ＴＳＭＢＢ中５０μｇ／ｍＬ）と共に１時間インキュベートした後、洗浄し、抗Ｓｔｒｅｐタグ抗体（ＳｔｒｅｐＭＡＢ－Ｃｌａｓｓｉｃ　Ｏｙｓｔｅｒ　６４５、ＩＢＡ　Ｌｉｆｅｓｃｉｅｎｃｅｓ　２－１５５５－０５０、１０μｇ／ｍＬ）の溶液と共に３０分間インキュベートした。ＭＥＲＳスパイクタンパク質のスクリーニングのために、スライドをＭＥＲＳスパイクタンパク質（Ｆｃタグ化、５０μｇ／ｍＬ）及びｐＡｂ－ＬＳナノ粒子（５０μｇ／ｍＬ）のプレミックス混合物と共に１時間インキュベートした後、洗浄し、ヤギ抗ヒトＩｇＧ抗体（Ａｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６４７コンジュゲート化、Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ、１０μｇ／ｍＬ）の溶液と共に３０分間インキュベートした。洗浄及び乾燥後、ＧｅｎｅＰｉｘ　４０００Ｂマイクロアレイスキャナー（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒデバイス）を使用して、５μｍの分解能で適切な励起波長でスライドをスキャンした。全てのシグナルがスキャナーの検出器の線形範囲内にあり、信号の飽和がないことを確実にするために、スキャンに様々なゲイン及びＰＭＴ値を使用した。ＧｅｎｅＰｉｘ　Ｐｒｏ　７ソフトウエア（バージョン７．２．２９．２、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を使用して画像を分析した。Ｅｘｃｅｌマクロ（ｈｔｔｐ：／／ｚｅｎｏｄｏ．ｏｒｇ／ｒｅｃｏｒｄ／５１４６２５１）を使用してデータを分析した。複製の全蛍光強度の最高値及び最低値を除去し、残りの値を用いて平均値及び標準偏差を計算した。

【０４９６】

結果を図３Ａ～３Ｍに示す（縦軸は相対蛍光単位（ＲＦＵ）で測定した蛍光強度に対応する）。

【０４９７】

実施例５：シグレックへの結合の表面プラズモン共鳴分析

本発明の化合物の結合のK_dは、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）技術を用いて決定される。

【０４９８】

表面／サンプルコンジュゲーション：

全ての分析はＧＥ　Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ１００装置で行われる。標準的なＥＤＣ／ＮＨＳアミドコンジュゲーションケミストリー（フローセル）１、２、３及び４）を用いて、Ｓｅｒｉｅｓ　Ｓｃｍ５チップ（Ｃｙｔｉｖａ　Ｎｏ．２９１４９６０３）にストレプトアビジン（２，０００応答単位、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｎｏ．４３４３０１）をコーティングする。その後、エタノールアミンを用いて全てのフローセルをブロックし、ＰＢＳ－Ｐ（１０ｍＭ　Na_2HPO_4、１．８ｍＭ　KH_2PO_4、１３７ｍＭ　ＮａＣｌ、２．７ｍＭ　ＫＣｌ及び０．５％界面活性剤Ｐ２０（Ｃｙｔｉｖａ　Ｎｏ．ＢＲ１０００５４）、ｐＨ７．４）の脱気溶液を一晩流す（１０μＬ／分）ことによってチップ表面を安定化させる。

【０４９９】

安定化ベースラインに、ＤＩ水に濃度５０μｇ／ｍＬに溶解したビオチン化化合物を導入する（総体積＝２００μＬ）。Ｔ１００ソフトウエアを手動モードで使用して、５０μｇ／ｍＬ溶液のビオチン化ジシアロシドをフローセル２に流速３０μＬ／分で９０秒間導入した後、ＰＢＳ－Ｐを流速３０μＬ／分で９０秒間導入する。このプロセスを３回繰り返し、その後、追加のビオチンコンジュゲーションは観察されない。

【０５００】
シグレック－３スクリーニング
凍結乾燥ｈＦｃ－シグレック－３（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｎｏ．１１３７－ＳＬ－０５０）をＰＢＳ－Ｐ緩衝液中で濃度２００μｇ／ｍＬに再構成し、分析前に３０分間、氷上で平衡化させる。フローセル２及び１から測定された応答単位を減算することにより、シグレック－３とビオチン化シアロシドとの間の相互作用を測定するように結合アッセイを設定する。この分析は、以下のパラメーターを使用して、シグレック－３を３つの異なる濃度：２００μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ及び５０μｇ／ｍＬで導入することによって達成される：
ａ．流速＝３０μＬ／分；ｂ．接触時間＝６０秒；ｃ．解離時間９０秒；ｄ．安定化時間＝３０秒。
【０５０１】
シグレック－５スクリーニング
凍結乾燥ｈＦｃ－シグレック－５（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｎｏ．１０７２－ＳＬ－０５０）をＰＢＳ－Ｐ緩衝液中で濃度２００μｇ／ｍＬに再構成し、分析前に３０分間、氷上で平衡化させる。フローセル２及び１から測定された応答単位を減算することにより、シグレック－３とビオチン化シアロシドとの間の相互作用を測定するように結合アッセイを設定する。この分析は、以下のパラメーターを使用して、シグレック－５を３つの異なる濃度：２００μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ及び５０μｇ／ｍＬで導入することによって達成される：
ａ．流速＝３０μＬ／分；ｂ．接触時間＝６０秒；ｃ．解離時間９０秒；ｄ．安定化時間＝３０秒。
【０５０２】
シグレック－７スクリーニング
凍結乾燥ｈＦｃ－シグレック－７（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｎｏ．１１３８－ＳＬ－０５０）をＰＢＳ－Ｐ緩衝液中で濃度２００μｇ／ｍＬに再構成し、分析前に３０分間、氷上で平衡化させる。フローセル２及び１から測定された応答単位を減算することにより、シグレック－７とビオチン化シアロシドとの間の相互作用を測定するように結合アッセイを設定する。この分析は、以下のパラメーターを使用して、シグレック－７を３つの異なる濃度：２００μｇ／ｍＬ、１００μｇ／ｍＬ及び５０μｇ／ｍＬで導入することによって達成される：
ａ．流速＝３０μＬ／分；ｂ．接触時間＝６０秒；ｃ．解離時間９０秒；ｄ．安定化時間＝３０秒。
【０５０３】
シグレック－９スクリーニング
凍結乾燥ｈＦｃ－シグレック－９（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｎｏ．１１３９－ＳＬ－０５０）をＰＢＳ－Ｐ緩衝液中で濃度２００μｇ／ｍＬに再構成し、分析前に３０分間、氷上で平衡化させた。フローセル２及び１から測定された応答単位を減算することにより、シグレック－９とビオチン化シアロシドとの間の相互作用を測定するように結合アッセイを設定する。この分析は、以下のパラメーターを使用して、シグレック－９を濃度１００μｇ／ｍＬ、５０μｇ／ｍＬ及び２５μｇ／ｍＬで導入することによって達成される：
ａ．流速＝３０μＬ／分；ｂ．接触時間＝６０秒；ｃ．解離時間９０秒；ｄ．安定化時間＝３０秒。
【０５０４】
シグレック－Ｅスクリーニング
凍結乾燥ｍＦｃ－シグレック－Ｅ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｎｏ．５８０６－ＳＬ－０５０）をＰＢＳ－Ｐ緩衝液中で濃度２００μｇ／ｍＬに再構成し、分析前に３０分間、氷上で平衡化させる。フローセル２及び１から測定された応答単位を減算することにより、シグレック－Ｅとビオチン化シアロシドとの間の相互作用を測定するように並行結合アッセイを設定する。この分析は、以下のパラメーターを使用して、シグレック－Ｅを濃度

１００μｇ／ｍＬ、５０μｇ／ｍＬ及び２５μｇ／ｍＬで導入することによって達成される：ａ．流速＝３０μＬ／分；ｂ．接触時間＝６０秒；ｃ．解離時間９０秒；ｄ．安定化時間＝３０秒。

【０５０５】

実施例６Ａ：Ｓ－化合物は、シグレック－９に対する結合選択性を示す

シグレック－３、シグレック－７、シグレック－９及びシグレック－１１に対するＳ－化合物の結合のK_d値を、生体層干渉法（ＢＬＩ）分析を用いて測定した。

【０５０６】

簡潔に述べると、全ての分析は、Ｏｃｔｅｔ　ＲＥＤ３８４装置で行った。高精度ストレプトアビジン（ＳＡＸ）チップ（ＦｏｒｔｅＢｉｏ　＃１８－５１１７）に対して、特定のビオチン化ライブラリーメンバーを、ＳＡＸチップを各サンプルの５０μｇ／ｍＬＰＢＳ－Ｐ溶液に１０００ＲＰＭの回転値で５分間浸すことによってコンジュゲートした。サンプルコンジュゲーション後、ＰＢＳ－Ｐ（リガンドなし）中に１０００ＲＰＭの回転値で２分間浸漬することによってチップを安定化させた。

【０５０７】

シグレック－３、－７、－９及び－１１に対するＳ１ＸＸシリーズ化合物のスクリーニング

Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓから購入した凍結乾燥（ｈ／ｍ）Ｆｃ－シグレックをＰＢＳ－Ｐ緩衝液中で濃度１０μｇ／ｍＬに再構成し、分析前に３０分間、氷上で平衡化させた。以下のパラメーターを使用して結合アッセイを設定した：

ａ．結合（ＰＢＳ－Ｐ中の１０μｇ／ｍＬシグレック）＝１０００ＲＰＭで５分

ｂ．解離（ＰＢＳ－Ｐ）＝１０００ＲＰＭで５分

ｃ．ＮａＣｌ（１Ｍ）洗浄＝１０００ＲＰＭで１分

ｄ．ベースライン再生（ＰＢＳ－Ｐ）＝１０００ＲＰＭで１分

【０５０８】

シグレック－７に対するＳ１１２、Ｓ２１２及びＳ２１７のスクリーニング

Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓから購入した凍結乾燥ｈＦｃ－シグレック－７をＰＢＳ－Ｐ緩衝液中で濃度１０μｇ／ｍＬに再構成し、分析前に３０分間、氷上で平衡化させた。以下のパラメーターを使用して結合アッセイを設定した：

ａ．結合（ＰＢＳ－Ｐ中の１０μｇ／ｍＬシグレック）＝１０００ＲＰＭで２分

ｂ．解離（ＰＢＳ－Ｐ）＝１０００ＲＰＭで３分

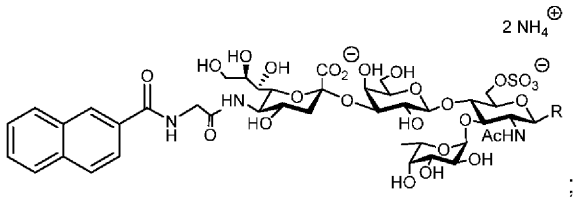
ｃ．ＮａＣｌ（１Ｍ）洗浄＝１０００ＲＰＭで１分

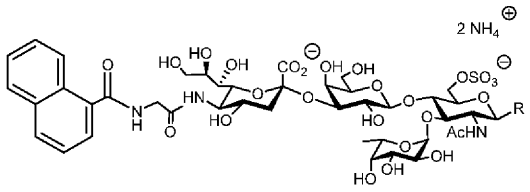
ｄ．ベースライン再生（ＰＢＳ－Ｐ）＝１０００ＲＰＭで１分

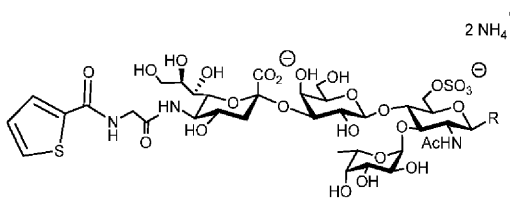
【０５０９】

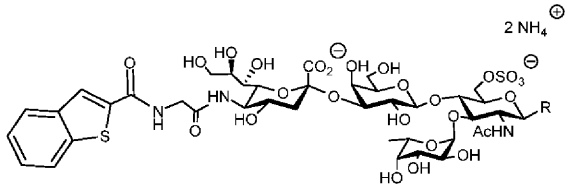
以下の化合物を試験した。

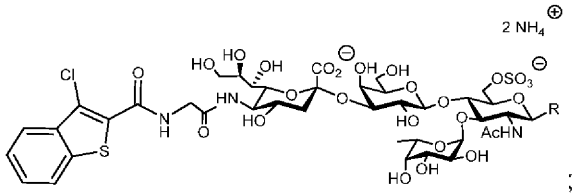
【化２３４】

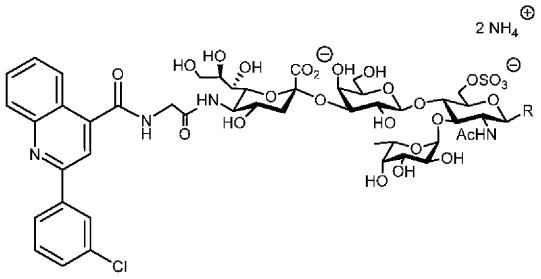
S-101: ;

S-102: ;

S-103: ;

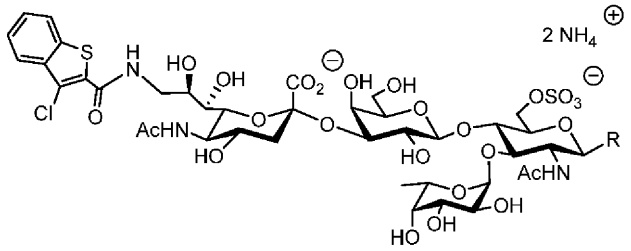
S-110: ;

S-112: ;

S-117: 

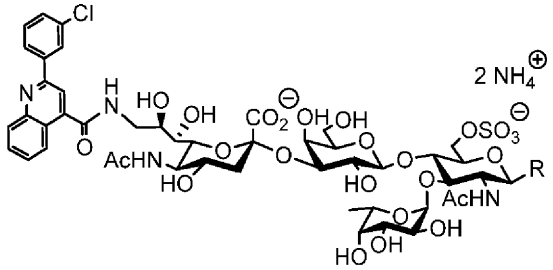
【化２３５】

S-212



；及び

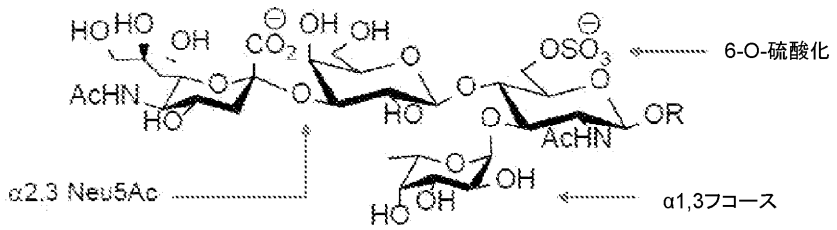
S-217



【０５１０】

化合物Ｓ０００としても知られるシグレック－９、６－スルホシアリルＬｅｗｉｓ^{X}の天然リガンド

【化２３６】

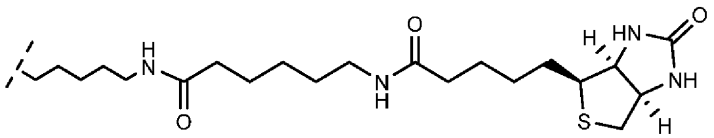


を陽性対照として使用した。

【０５１１】

上記に示した化合物のそれぞれでは、Ｒは、以下の構造式によって表される部分であった。

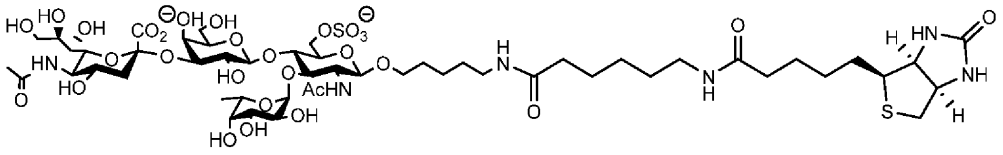
【化２３７】



【０５１２】

例えば、陽性対照、６－スルホシアリルＬｅｗｉｓ^{X}は、以下の構造式によって表された。

【化２３８】



【０５１３】

結合実験の結果を、図４Ａ～図４Ｅに再現されたセンサグラムに示す。示されるプロットでは、結合親和性（応答）は、時間の関数としての、固定濃度のシグレック標的についての干渉パターンの波長シフト（ｎｍ）として測定される。応答は、バイオセンサの表面に結合したリガンド分子の数に比例する。

【０５１４】

このデータは、試験した他のシグレック（シグレック－３、－７及び－１１）と比較した場合の、シグレック－９に対する特定の試験化合物のより高い結合親和性を示す。

【０５１５】

実施例６Ｂ：化合物Ｄ－１０２は、シグレック－７に対する増強された結合を示す

シグレック７に対する特定のＤシリーズ化合物の結合の強度を、上記の実施例６Ａに記載したものと同じＢＬＩプロトコルに従って試験した。

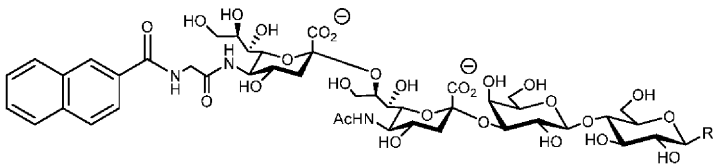
【０５１６】

以下の化合物を試験した。

【０５１７】

化合物Ｄ１０１

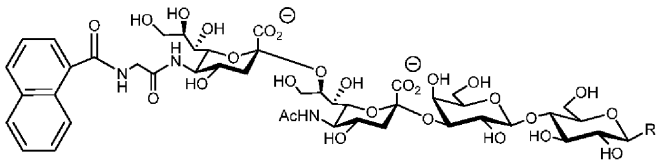
【化２３９】



【０５１８】

化合物Ｄ１０２

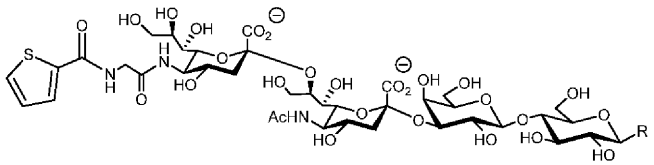
【化２４０】



【０５１９】

化合物Ｄ１０３

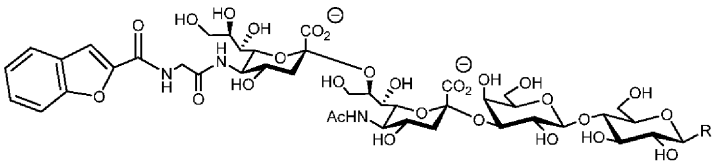
【化２４１】



【０５２０】

化合物Ｄ１０４

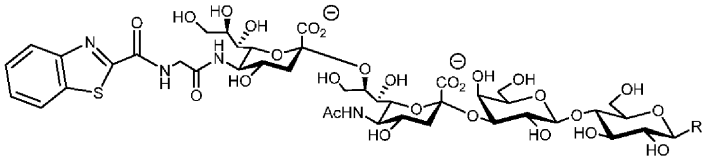
【化２４２】



【０５２１】

化合物Ｄ１０５

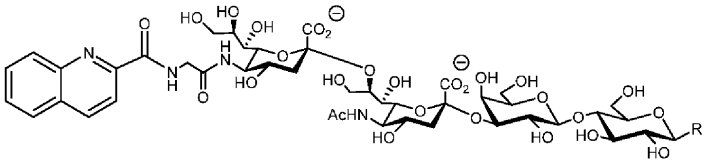
【化２４３】



【０５２２】

化合物Ｄ１０６

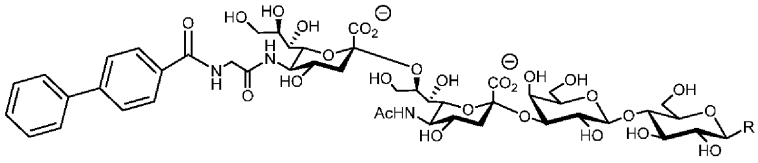
【化２４４】



【０５２３】

化合物Ｄ１０７

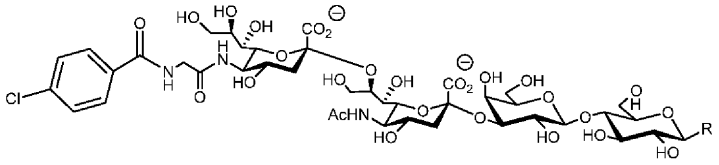
【化２４５】



【０５２４】

化合物Ｄ１０８

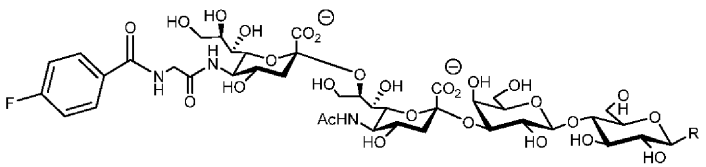
【化２４６】



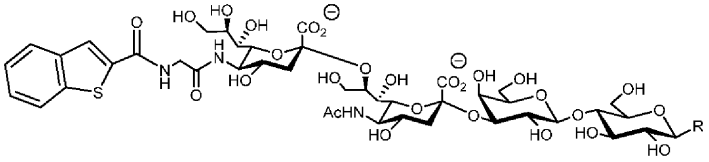
【０５２５】

化合物Ｄ１０９

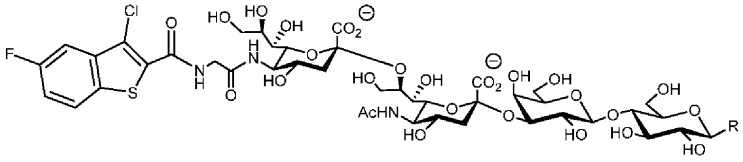
【化２４７】



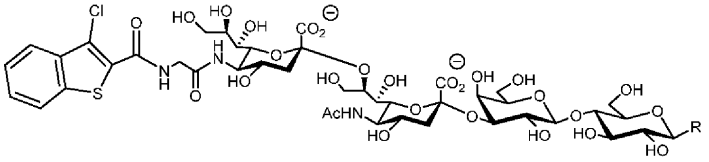
【０５２６】
化合物Ｄ１１０
【化２４８】



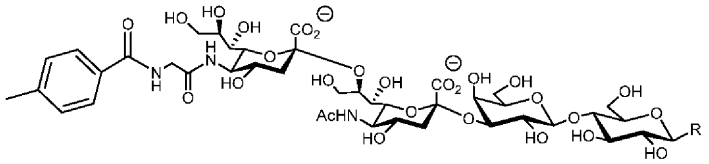
【０５２７】
化合物Ｄ１１１
【化２４９】



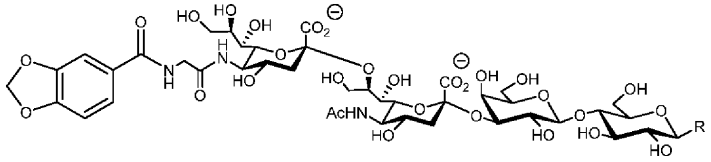
【０５２８】
化合物Ｄ１１２
【化２５０】



【０５２９】
化合物Ｄ１１３
【化２５１】

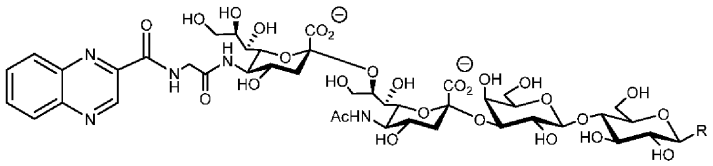


【０５３０】
化合物Ｄ１１５
【化２５２】



【０５３１】
化合物Ｄ１１６

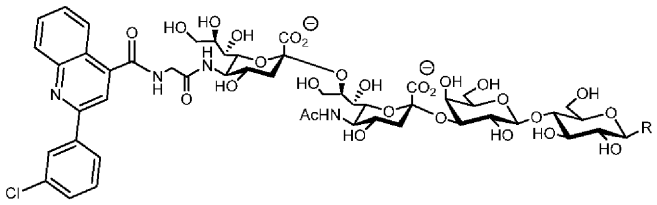
【化２５３】



【０５３２】

化合物Ｄ１１７

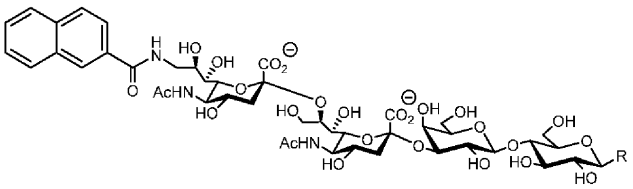
【化２５４】



【０５３３】

化合物Ｄ２０１

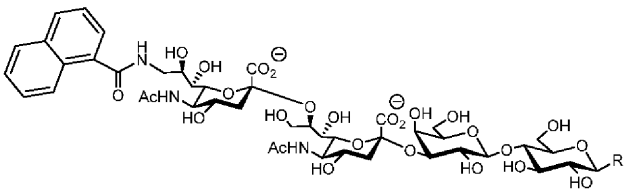
【化２５５】



【０５３４】

化合物Ｄ２０２

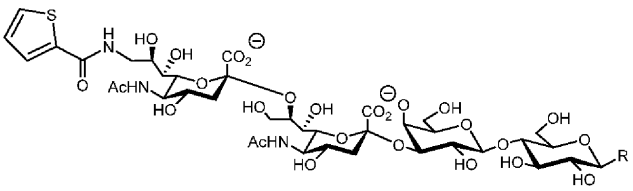
【化２５６】



【０５３５】

化合物Ｄ２０３

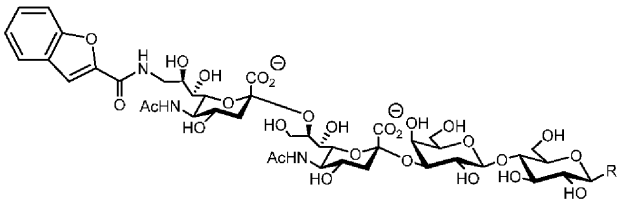
【化２５７】



【０５３６】

化合物Ｄ２０４

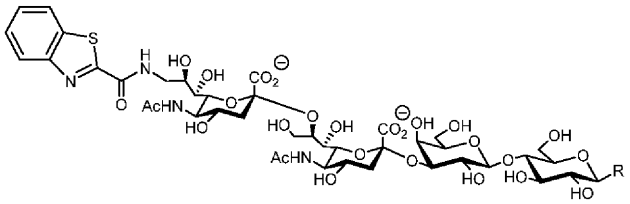
【化２５８】



【０５３７】

化合物Ｄ２０５

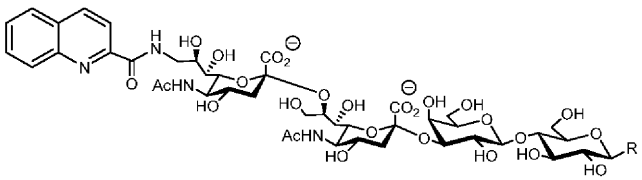
【化２５９】



【０５３８】

化合物Ｄ２０６

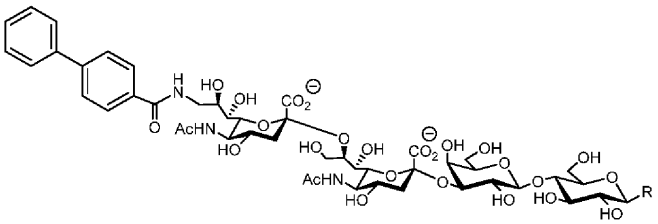
【化２６０】



【０５３９】

化合物Ｄ２０７

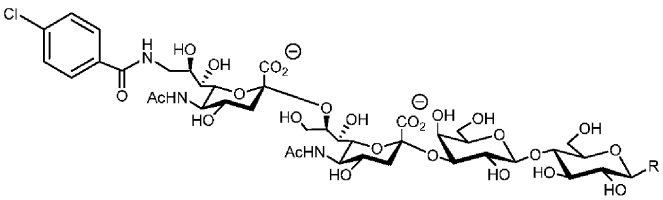
【化２６１】



【０５４０】

化合物Ｄ２０８

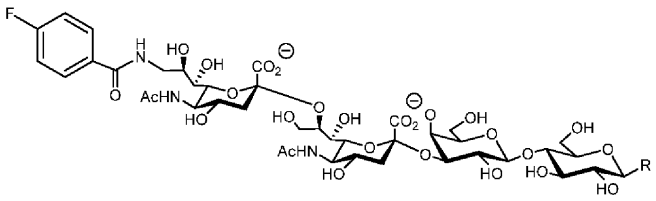
【化２６２】



【０５４１】

化合物Ｄ２０９

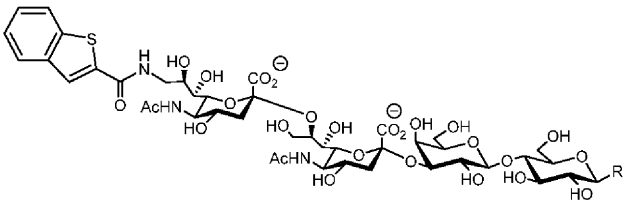
【化２６３】



【０５４２】

化合物Ｄ２１０

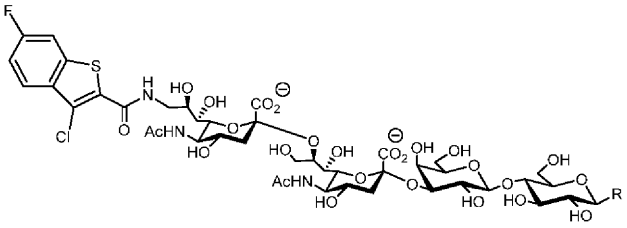
【化２６４】



【０５４３】

化合物Ｄ２１１

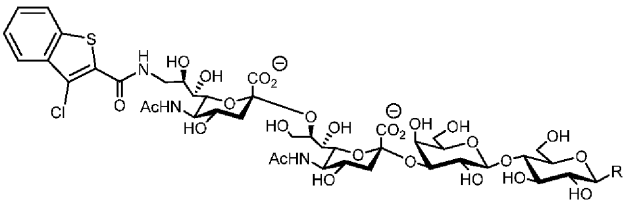
【化２６５】



【０５４４】

化合物Ｄ２１２

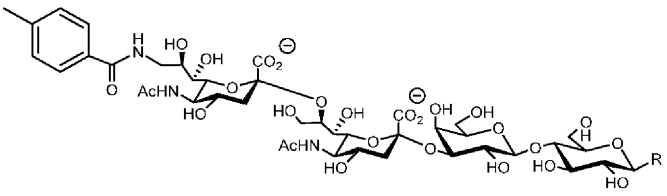
【化２６６】



【０５４５】

化合物Ｄ２１３

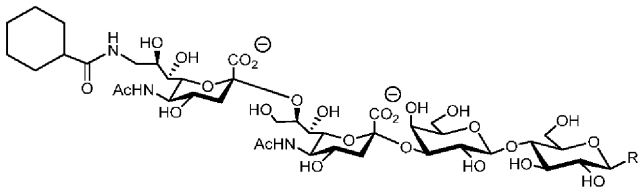
【化２６７】



【０５４６】

化合物Ｄ２１４

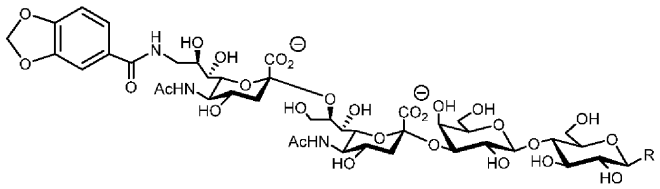
【化２６８】



【０５４７】

化合物Ｄ２１５

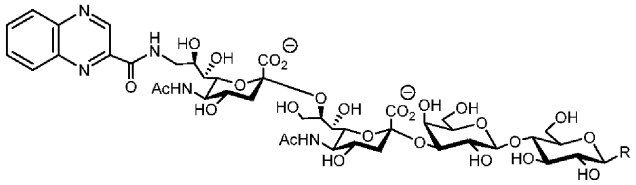
【化２６９】



【０５４８】

化合物Ｄ２１６

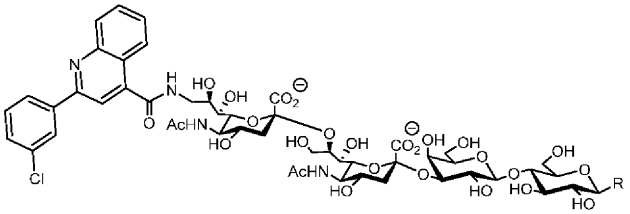
【化２７０】



【０５４９】

化合物Ｄ２１７

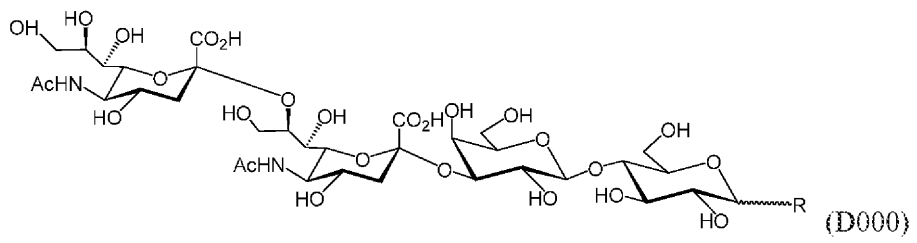
【化２７１】



【０５５０】

化合物Ｄ０００として知られるシグレック７に対する天然リガンドを、陽性対照として使用した。

【化２７２】



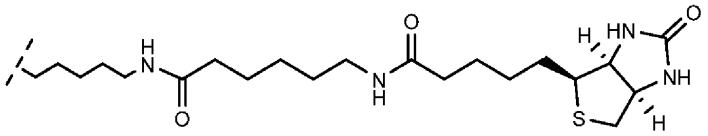
(D000)

【０５５１】

上記に示した化合物のそれぞれでは、Ｒは、以下の構造式によって表される部分であっ

た。

【化２７３】



【０５５２】

データは、化合物Ｄ１０２が、その天然リガンド、化合物Ｄ０００の約４倍の、シグレック７に対する親和性を示すことを示す。試験した他のＤシリーズ化合物は、結合の顕著な改善を示さなかった。

【０５５３】

実施例７：シグレックリガンドの試験方法

本明細書に記載されるシグレックリガンド（修飾オリゴ糖及びナノ粒子を形成するポリマーにコンジュゲートした修飾オリゴ糖）は、インビトロ及びインビボモデルで生物活性についてスクリーニング及び試験することができる。

【０５５４】

１．インビボモデル

肺線維症

１）マウスにおけるブレオマイシン誘導肺線維症モデル

２）マウスにおけるシリカ誘導肺線維症モデル：

ａ）送達経路：経口咽頭経路又は浸透圧ポンプ；ｂ）試験物品投与：経口、ＩＰ、ＩＶ、ＩＭ、ＳＣ、吸入及び浸透圧ポンプ；ｃ）治療レジメン：治療的又は予防的。

【０５５５】

肝臓／腎臓線維症／心臓

１）マウスにおける肝線維症のＣＣｌ４－モデル、又は２）肝臓及び腎臓線維症のＮＩ－Ｆマウスモデル。

【０５５６】

網膜疾患

１）眼線維症、又は２）糖尿病性網膜症　－　酸素誘導網膜症のマウス眼モデル。

【０５５７】

肺

１）ＡＲＤＳ又は２）急性肺傷害。

【０５５８】

敗血症

腫瘍学

【０５５９】

２．インビトロアッセイ

１）線維芽細胞培養、２）ＮＫ細胞アッセイ、３）マクロファージアッセイ、４）好中球細胞アッセイ、５）線維細胞アッセイ。

【０５６０】

３．磁気選別を用いたＥａｓｙＳｅｐを使用する、全血からヒト好中球を単離するためのプロトコル

１）１０ｍＬの全血を５０ｍｌコニカルチューブに移す。

２）ＥＤＴＡ－抗凝血薬を使用しない場合、ＥＤＴＡ（１ｍＭ最終）で補充する。

３）使用前に磁気ビーズ及び単離カクテルを渦撹拌する。

４）５０ｕｌ／ｍｌの単離カクテルをサンプルに加える。

５）５０ｕｌ／ｍｌの磁気ビーズをサンプルに加える。

６）混合し、室温で５分間インキュベートする。

７）サンプルチューブをＦＡＣＳ緩衝液で５０ｍＬまで補充する。２～３回軽く反転さ

せることによって混合する
８）ＥａｓｙＳｅｐ磁石内で、蓋なしで室温において１０分間インキュベートする。
９）濃縮された細胞縣濁液を新たなチューブに慎重にピペッティングする。
１０）同じ体積の磁気ビーズを新たなチューブに加え、室温で５分間インキュベートする。
１１）チューブを蓋なしで磁気ラック内に室温で５分間置く。
１２）細胞縣濁液を新たなチューブに移し、磁石上に室温で１０分間置く
１３）濃縮された細胞縣濁液を新たなチューブに慎重にピペッティングし、４００ｇで５分間回転させる。
１４）細胞ペレットを５ｍＬのＲ１０培地に再懸濁し、計数する。
【０５６１】
４．単離された好中球の純度の検証
１）５０００００個の細胞を５ｍＬ　ＦＡＣＳチューブに移す
２）４００×５分遠心分離し、ＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁する
３）Ｆｃブロッカー１ｕｌ／１００ｕｌ細胞を加える。
４）室温で２０分間インキュベートする。
５）細胞を４００×５分間で遠心分離し、２００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁する
６）細胞を抗体１ｕｌ／１００ｕｌ細胞で室温において２０分間染色する。
７）細胞を４００×５分間で遠心分離し、５００ｕｌのＦＡＣＳ緩衝液に再懸濁する
８）ＦＡＣＳ緩衝液を使用して細胞を洗浄し、５００ｕｌに再懸濁する。
９）ＣＤ４５／ＣＤ１６６ｂ／ＣＤ１６発現について細胞をＭＡＣＳＱｕａｎｔ装置で分析する
【０５６２】
５．培地の調製
Ｒ１０　Ｍｅｄｉｕｍ（ＲＰＭＩ１６４０＋１０％　ＦＢＳ＋１ｘＰ／Ｓ）の調製に滅菌技術を用いる。以下の例は、５００ｍＬの培地の調製に関する。他の体積で調製する場合、それに従って調整する。
１）ＦＢＳ及びＰ／Ｓを水浴内で解凍する。
２）５０ｍＬの１００％　ＦＢＳ及び５ｍＬの１００ｘ　Ｐ／Ｓを加える
３）ボトルを４～５回回転させる。
４）培地を４Ｃで保存する
【０５６３】
ＦＡＣＳ　Ｍｅｄｉｕｍ（ＰＢＳ＋２％　ＦＢＳ＋１ｍＭ　ＥＤＴＡ）の調製に滅菌技術を用いる。以下の例は、５００ｍＬの培地の調製に関する。他の体積で調製する場合、それに従って調整する。
１）ＦＢＳを水浴内で解凍する。
２）１０ｍＬの１００％　ＦＢＳ及び５５０ｕｌの１Ｍ　ＥＤＴＡを加える
３）ボトルを４～５回反転させる。
４）培地を４Ｃで保存する
【０５６４】
６．線維細胞培養のためのプロトコルの確立
ＥａｓｙＳｅｐを用いたＬｅｕｋｏｐａｋからのヒト単球の単離（Ｅａｓｙ　５０方法）
１．４０ｍＬのサンプルをＬｅｕｋｏｐａｋ（カタログ番号Ｃｒ７０５００．２）から濃度５×１０＾７細胞／ｍＬで調製する
２．サンプルを５０ｍＬコニカルチューブに加える。
３．２ｍＬの５０ｕｌ／ｍｌの単離カクテルをサンプルに加える。
４．混合し、室温で５分間インキュベートする
５．磁気粒子を３０秒間渦撹拌し、その後２ｍｌをサンプルに加える
６．混合し、室温で５分間インキュベートする
７．サンプルチューブを培地で５０ｍｌに補充する。２～３回上下に軽くピペッティン

グすることによって混合する
８．チューブをＥａｓｙＳｅｐ磁石内で室温において１０分間インキュベートする
【０５６５】
７．ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＳＦマクロファージ分化培地の調製
ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＳＦマクロファージ分化培地（ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＳＦマクロファージ培地＋ヒト組換えＭ－ＣＳＦ）の調製に滅菌技術を用いる。以下の例は、１０ｍＬの培地の調製に関する。他の体積で調製する場合、それに従って調整する。
１）ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＳＦマクロファージを培地室温（１５～２５℃）でちょうど解凍するまで解凍させる。よく混合する。注：直ちに使用しない場合、アリコートし、－２０℃で保存する。培地の有効期間を超えないこと。アリコートを解凍した後、直ちに使用するか、又は２～８℃で４週間まで保存する。再凍結させない。
２）１００μｌの５μｇ／ｍＬヒト組換えＭ－ＣＳＦを１０ｍＬのＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＳＦマクロファージ培地（最終濃度５０ｎｇ／ｍＬ）に加える。よく混合する。注：直ちに使用しない場合、ＩｍｍｕｎｏＣｕｌｔ－ＳＦマクロファージ分化培地を２～８℃で１週間まで保存する。
【０５６６】
８．線維細胞培養のプロトコルの確立
ａ）無血清培地を使用した細胞培養によって線維細胞を生成する。
ｂ）無血清線維細胞培地は、１％　Ｌ－グルタミン、１％ペニシリン－ストレプトマイシン、１％　Ｈｅｐｅｓ緩衝液、１％液体培地補充物（ＩＴＳ＋３）、１％非必須アミノ酸及び１％ピルビン酸ナトリウムを補充したＲＰＭＩ　１６４０からなる。
ｃ）全ての細胞培養は、加湿インキュベーター内で５％　CO_2で行った。
ｄ）ＰＢＭＣ（１０＾６／ｍｌ）又はＣＤ１４細胞０５（２×１０＾５／ｍｌ）をＳＦ培地に再懸濁し、８ウェルガラスチャンバスライド又は２４ウェルプラスチックプレートのいずれかで５日間培養する。
ｅ）４日目に、非接着細胞を洗い流し、培地の半分を除去し、新鮮な培地と交換する。
ｆ）ウェル当たり３つの視野で、３つのウェルを計数することによって線維細胞の数を決定した。
【０５６７】
９．正常ヒト肺線維芽細胞（ＮＨＬＦ）細胞培養のプロトコルの確立
ｉ．培地を３７℃の水浴内で温める。
ｉｉ．細胞のバイアルの外側を７０％エタノール又はイソプロパノールで拭く。
ｉｉｉ．バイオセーフティキャビネット内で、キャップを１／４回して内圧を開放し、次いで再び締める。
ｉｖ．バイアルを穏やかに振盪することにより、細胞を３７℃の水浴内で急速に解凍させる。バイアルを水没させない。小さい凍結細胞ペレットのみが残留する場合、バイアルを除去する。細胞を渦撹拌しない。
ｖ．バイアルの外側を７０％エタノール又はイソプロパノールで拭く。
ｖｉ．暖めた培地で細胞を１０中１に希釈する。
ｖｉｉ．細胞懸濁液を３００×ｇで１０分間、室温（１５～２５℃）で遠心分離する。
ｖｉｉｉ．上清をピペットで慎重に除去し、少量の培地を残して細胞ペレットが乱されないことを確実にする。チューブを軽く叩いて細胞ペレットを再懸濁する。
ｉｘ．チューブに培地を穏やかに加え、Ｔ－２５フラスコに２～３日間播種する。
【０５６８】
継代培養の確立
ｉ．２～３日毎に細胞内の培地を交換する。１２５×ｇで５分間遠心分離した後、新鮮な培地に再懸濁する。
ｉｉ．約９０％培養密度に達した際、細胞を分割する。
ｉｉｉ．細胞を組換え（ｒ）ＴＧＦ－β１（ｒＴＧＦ－β、１０ｎｇ／ｍｌ）で刺激し、５％　CO_2中３７℃で４８時間刺激する。

ｉｖ．上清を保存し、ＥＬＩＳＡを実施する

【０５６９】

実施例８：ナノ粒子製剤の研究１：例示的なリガンドで装飾されたナノ粒子は、シグレック媒介シグナル伝達を調節する

１．概要

Ｓ１０１、Ｓ１０３、Ｓ１０５、Ｓ１０６、Ｓ１０７、Ｓ１１０、Ｓ１１２、Ｓ２１２及びＳ２１７リガンドナノ粒子（ＮＰ）コンジュゲートを、クリックケミストリー又はＮＨＳケミストリーのいずれかを用いて、ＰＬＧＡ－ＰＥＧブロックポリマーを使用して調製した（図１を参照されたい）。ＮＨＳケミストリーを用いて製剤バッチＳ２１２－ＮＰ０１、Ｓ２１７－ＮＰ０１及びＳ１１２－ＮＰ０１を調製した。クリックケミストリーを用いて製剤バッチＳ１０１－ＮＰ０１、Ｓ１０３－ＮＰ０１、Ｓ１０５－ＮＰ０１、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１０－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２を調製した。ＮＰコンジュゲートの化学構造については、図６Ａ～６Ｆを参照されたい。

【０５７０】

２．ＮＨＳケミストリーを用いたナノ粒子製剤の製造（Ｓ２１２－ＮＰ０１、Ｓ２１７－ＮＰ０１及びＳ１１２－ＮＰ０１）

１００ｍｇのＰＬＧＡ（１０Ｋ）－ＰＥＧ（５Ｋ）－ＮＨＳ（Ｎａｎｓｏｆｔ　Ｐｏｌｙｍｅｒｓ　ＵＲＬ　ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｎａｎｏｓｏｆｔｐｏｌｙｍｅｒｓ．ｃｏｍ／で入手可能）を２９．５％　ＤＭＦ（０．２９５ｍＬ）に溶解した後、３０％ベンジルアルコール（０．３００ｍＬ）及び３０％酢酸エチル（０．３００ｍＬ）を加えた（ポリマー溶液）。注射用５％水（０．０５０ｍＬ）（ＷＦＩ）及び５％　ＤＭＦ（０．０５０ｍＬ）に溶解した３ｍｇのリガンド（Ｓ２１２－アミン又はＳ２１７－アミン又はＳ１１２－アミン）。次いで、このリガンド溶液をポリマー溶液と混合し、その後０．５％　ＤＩＰＥＡ（０．００５ｍＬ）を加えた。溶液を光から保護して（有機相）室温で一晩撹拌した。ホモジナイゼーション（９６００ｒｐｍ）下で、８％酢酸エチル（水相）を含有する９ｍＬの予備冷却ＷＦＩに有機相を注入した。次いで、超音波プローブを使用してサンプルを出力１００％で３０秒間超音波処理した。次いで、微細懸濁液を１０ｘ量の予備冷却ＷＦＩでクエンチした。氷上での３０分間のインキュベーション後、製剤を濃縮し、ＴＦＦシステムを使用して精製した。濃縮物を収集し、スクロースを１０％溶液に加えた。０．１Ｍ水酸化ナトリウム溶液を使用して、ｐＨを約７に調整した。０．２ミクロンフィルターを使用して最終生成物を濾過した。Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｐｒｏを使用して粒子サイズ及びＰＤＩを測定した。最終製剤を－２０℃で保存した。

【０５７１】

アミンコンジュゲート化ナノ粒子のブランク対照を、リガンド結合の工程を省略して、同じプロトコルに従って調製した。

【０５７２】

３．クリックケミストリーを用いたナノ粒子製剤の製造（Ｓ１０１－ＮＰ０１、Ｓ１０３－ＮＰ０１、Ｓ１０５－ＮＰ０１、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１０－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２）。

９０ｍｇのＰＬＧＡ（１０Ｋ）－ＰＥＧ（５Ｋ）－ＣＯＯＨ及び１０ｍｇのＰＬＧＡ－（１０Ｋ）－ＰＥＧ（５Ｋ）－ＤＢＣＯ（ＮａｎｏｓｏｆｔｐｏｌｙｍｅｒｓからＵＲＬ　ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｎａｎｏｓｏｆｔｐｏｌｙｍｅｒｓ．ｃｏｍ／で入手可能）を３０％　ＤＭＦ（０．３００ｍＬ）に溶解した後、３０％ベンジルアルコール（０．３００ｍＬ）及び３０％ｍＬ酢酸エチル（０．３００ｍＬ）を加えた（ポリマー溶液）。３ｍｇのリガンド（Ｓ１１２－アジド）を５％注射用蒸留水（ＷＦＩ）（０．０５０ｍＬ）及び５％　ＤＭＦ（０．０５０ｍＬ）に溶解した。次いで、このリガンド溶液をポリマー溶液と混合した。溶液を光から保護して（有機相）室温で一晩撹拌した。ホモジナイゼーション（９６００ｒｐｍ）後、８％酢酸エチル（水相）を含有する９ｍＬの予備冷却ＷＦＩに有機相を注入した。次いで、超音波プローブを使用してサンプルを出力１００％で３０秒間超音波処理した。次いで、微細懸濁液を１０ｘ量の予備冷却ＷＦＩでクエンチした。

氷上での３０分間のインキュベーション後、製剤を濃縮し、ＴＦＦシステムを使用して精製した。濃縮物を収集し、スクロースを１０％溶液に加えた。０．１Ｍ水酸化ナトリウム溶液を使用して、ｐＨを約７に調整した。０．２ミクロンフィルターを使用して最終生成物を濾過した。Ｍａｌｖｅｒｎ　Ｚｅｔａｓｉｚｅｒ　Ｐｒｏを使用して粒子サイズ及びＰＤＩを測定した。最終製剤を－２０℃で保存した。

【０５７３】

アジドコンジュゲート化ナノ粒子のブランク対照を、リガンド結合の工程を省略して、同じプロトコルに従って調製した。

【０５７４】

ポリマー－リガンドコンジュゲート及び「ブランク」製剤（陽性対照）に使用したポリマーの構造を図６Ａ～図６Ｆに示す。Ｓ１０１－アジド、Ｓ１０３－アジド、Ｓ１０５－アジド、Ｓ１０６－アジド、Ｓ１０７－アジド、Ｓ１１０－アジド及びＳ１１２－アジドをＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＣＯＯＨ及びＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯのポリマーブレンドにコンジュゲートし、両方の反応関与体間のトリアゾール結合の形成をもたらしてコンジュゲーションを得た。Ｓ１１２－アミン、Ｓ２１２－アミン及びＳ２１７－アミンをＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳポリマーにコンジュゲートし、コンジュゲーションに対する両方の反応関与体間のアミド結合の形成をもたらした。

【０５７５】

４．ナノ粒子調合物のキャラクタリゼーション

結果を以下の表に要約する。

【０５７６】

【表１】

表 2:NHS ケミストリーを使用したナノ粒子製剤

バッチ番号	S212-NP01	S217-NP01	S112-NP01	AT-07-NP11
リガンド	S212	S217	S112	空欄
コンジュゲーションケミストリー	NHS ケミストリー			
ポリマー:薬物 (mg)	100:3	100:2.6	100:3	100
外観	透明	透明	透明	半透明
粒子サイズ, nm	114.3	120.3	87.1	64
PDI	0.23	0.23	0.26	0.12
pH	6.13	6.22	7.23	N/A
総固体mg/ml	8.25	11.17	5.55	12
NPに対するリガンド濃度	N/A	N/A	0.140 mg/mL	N/A
負荷効率*	N/A	N/A	83.8%	N/A

【０５７７】

【表２】

表 3:クリックケミストリーを使用したナノ粒子製剤

パッチ#	S101-NP01	S103-NP01	S105-NP01	S106-NP01	S107-NP01	S110-NP01	S112-NP02	AT-07-NP23
リガンド	S101	S103	S105	S106	S107	S110	S112	空欄
コンジュゲーション	クリックケミストリー							
ポリマー:薬物 (mg)	100:3							100
総固体 mg/ml	18.85	16.78	12.91	12.69	11.88	12.93	8.58	10.35
pH	6.84	6.92	6.77	6.48	6.44	6.80	6.73	6.55
粒子サイズ, nm PDI	101.3 0.29	114.2 0.26	113.4 0.21	118.4 0.26	117.6 0.24	124.3 0.23	133.6 0.15	107.5 0.31
NP UV 吸光度に対するリガンド濃度	N/A	N/A	N/A	N/A	0.374 mg/ml	N/A	0.108 mg/mL	N/A
負荷効率*	N/A	N/A	N/A	N/A	104%	N/A	40%	N/A
外観	半透明	半透明	半透明	半透明	半透明	半透明	半透明	半透明
エンドトキシン (EU/ml)	24.97	0.27	7.84	13.39	10.0	1.76	15.15	N/A

【０５７８】

表１及び２における用語「負荷効率」は、ポリマーにコンジュゲートしたリガンド（本明細書でシアル酸含有リガンドと称される）の％を指す。これは、標的（理論的）薬物負荷に対する実際の薬物負荷の比として計算される。標的薬物負荷は、ポリマーの重量に対するリガンドの重量の比として計算される。実際の薬物負荷を測定するための方法は、リガンドの化学構造に基づいて、当業者によって選択され得る。

【０５７９】

例えば、実際の薬物負荷の測定は、「総固体」、即ち本明細書に記載されるリガンドにコンジュゲートされたポリマー分子並びにナノ粒子製剤の単位体積中の非コンジュゲートポリマーを含む、全てのポリマーの量（通常、ミリグラム）を測定することから開始することができる。一例では、ＵＶ分光法を２３０ｎｍで使用することができる。ポリマー溶液の連続希釈によって標準曲線を得た後、２３０ｎｍでのサンプルのＵＶ吸光度を測定し、標準曲線と比較して、製剤の単位体積中の「総固体」の重量を得る。

【０５８０】

次に、サンプルの単位体積中のリガンドの量を測定する。ＵＶスペクトルで吸収するリガンド、例えばＳ１０７又はＳ１１２について、ＵＶ分光法を使用することができる。Ｓ１１２リガンドは、２８０ｎｍにλｍａｘを有し；Ｓ１０７リガンドは、２６０ｎｍにλｍａｘを有する。遊離リガンドＳ１０７及びＳ１１２の溶液の連続希釈によって標準曲線

を得た後、Ｓ１０７コンジュゲート化ナノ粒子のサンプルのＵＶ吸光度を２６０ｎｍで測定する一方、Ｓ１１２コンジュゲート化ナノ粒子のサンプルのＵＶ吸光度を２８０ｎｍで測定した。療法の吸光度地を、関連する標準曲線と比較して、製剤の単位体積中の「リガンド」の重量を得た。

【０５８１】

通常、総固体１ｍｇ当たりのリガンドのμｇによって表される２つの値の比は、実際の薬物負荷である。

【０５８２】

本明細書に記載される方法を用いて、１～１，０００μｇのリガンド／１ｍｇ総固体の実際の薬物負荷の値を達成することが可能である。リガンドの量は、約１μｇ、約２μｇ、約３μｇ、約４μｇ、約５μｇ、約６μｇ、約７μｇ、約８μｇ、約９μｇ、約１０μｇ、約１１μｇ、約１２μｇ、約１３μｇ、約１４μｇ、約１５μｇ、約１６μｇ、約１７μｇ、約１８μｇ、約１９μｇ、約２０μｇ、約２１μｇ、約２２μｇ、約２３μｇ、約２４μｇ、約２５μｇ、約２６μｇ、約２７μｇ、約２８μｇ、約２９μｇ、約３０μｇ、約３１μｇ、約３２μｇ、約３３μｇ、約３４μｇ、約３５μｇ、約３６μｇ、約３７μｇ、約３８μｇ、約３９μｇ、約４０μｇ、約４１μｇ、約４２μｇ、約４３μｇ、約４４μｇ、約４５μｇ、約４６μｇ、約４７μｇ、約４８μｇ、約４９μｇ、約５０μｇ、約６０μｇ、約７０μｇ、約８０μｇ、約９０μｇ、約１００μｇ、約１５０μｇ、約２００μｇ、約２５０μｇ、約３００μｇ、約３５０μｇ、約４００μｇ、約４５０μｇ、約５００μｇ、約５５０μｇ、約６００μｇ、約６５０μｇ、約７００μｇ、約７５０μｇ、約８００μｇ、約８５０μｇ、約９００μｇ、約９５０μｇ又は約１０００μｇであり得る。加えて、リガンドの量は、約５μｇ～約５００μｇ、例えば約１０μｇ～約２５０μｇ、例えば約２０μｇ～約１００μｇの範囲であり得る。

【０５８３】

ナノ粒子は、合成的に修飾されたシアル酸でその表面を装飾されたポリエチレングリコール／ポリ乳酸－グリコール酸コアを含む。任意の特定の理論に束縛されるものではないが、ナノ粒子コアは、免疫細胞上に存在するシグレック受容体の合成的に修飾されたリガンドの提示のための安定であるが生分解性の足場を提供すると考えられる。さらに、免疫細胞へのこれらのリガンドの比較的高い密度での提示は、結合活性の増強、即ち多数の弱い相互作用を介した強力な細胞結合を通して、抗炎症シグナル伝達の効力を増強すると考えられる。最後に、合成リガンドは、標的化シグレック受容体に対する増加した親和性を有し、これは、ひいては抗炎症シグナル伝達におけるナノ粒子の効力を増大させると考えられる。シアル酸活性化シグナル伝達は、免疫細胞が「自己」を認識する機構であると考えられる。シアル酸と比較した場合の合成リガンドの、それらのシグレック受容体に対する増強された親和性及びナノ粒子の表面上の複数のシグレックリガンドの提示を介して増強された結合活性は、連携して機能して、治療的に扱いやすい抗炎症戦略を生成すると仮定される。

【０５８４】

５．マクロファージに関する例示的なナノ粒子の非毒性プロファイル

Ｓ１０１－ＮＰ－０１、Ｓ１０３－ＮＰ－０１、Ｓ１０６－ＮＰ－０１、Ｓ１０７－ＮＰ－０１ナノ粒子の非毒性プロファイルを決定するために、ＴＨＰ－１単球由来マクロファージに対するインビトロ細胞毒性アッセイを行った。ＴＨＰ－１細胞を９６ウェルプレート内に、各ウェル中密度１００×10^3細胞／２００ｕｌで播種した。ＴＨＰ－１単球分化マクロファージを０．０１ｍｇ／ｍＬ～１ｍｇ／ｍＬのナノ粒子で２４時間処理した。１０ｎｇ／ｍＬホルボール－１２－ミリステート－１３－アセテート（ＰＭＡ）を用いて細胞を分化させ、１μｇ／ｍＬのリポ多糖（ＬＰＳ）で活性化した。細胞を０．０１ｍｇ／ｍＬ～１ｍｇ／ｍＬ用量の例示的なナノ粒子及びリガンドを欠く対照ナノ粒子と共に２４時間インキュベートした。２４時間後、細胞を洗浄し、１ｍｇ／ｍＬのＭＴＴと共に３７℃で３～４時間インキュベートした。得られたホルマザン結晶を１００μｌのＭＴＴ可溶化緩衝液に溶解し、Ｓｐｅｃｔｒａ　ｉＭａｘプレートリーダーを使用して吸光度を

５７０ｎｍで測定し、値を対照細胞と比較した。グラフは、対照未処理細胞と比較した場合のパーセント細胞生存率を表す。図７に示す結果は、これらのナノ粒子がＴＨＰ－１誘導マクロファージに対して非毒性であることを示す。

【０５８５】

６．ＬＰＳ活性化マクロファージに対するナノ粒子の影響

ＴＨＰ－１　ＬＰＳ活性化マクロファージの誘導

これらの実験で使用されるＴＨＰ－１細胞は、白血病を有する１歳男児に由来する「単球様」細胞株である（Ｔｓｕｃｈｉｙａ，１９８０）。細胞は、補体３（Ｃ３）及びＦｃ受容体を発現する。それらは、食作用性（ラテックスビーズ及び感作赤血球及びその他の両方）であるが、表面及び細胞質免疫グロブリンを欠いている。細胞は、未分化状態ではトール様受容体アゴニストに対して弱く応答するが、分化後はより応答性になる。２０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ；Ｇｉｂｃｏ，１０４３８０２６）を補充しておいたロズウェルパーク記念研究所（Ｒｏｓｗｅｌｌ　Ｐａｒｋ　Ｍｅｍｏｒｉａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）（ＲＰＭＩ）培地中で細胞を増殖させた。最初の播種及びインキュベーションは、Ｔ－２５フラスコ中で２～３日間行った。使用の４８時間前に、ＴＨＰ－１細胞の単球への分化を、無血清ＲＰＭＩ中の１０ｎｇ／ｍＬ、ホルボール１２－ミリステート１２－アセテート（ＰＭＡ）で誘導した。ＰＭＡの正確な機能は不明だが、原形質膜の内面に挿入されるシグナル伝達分子を模倣し、プロテインキナーゼＣ経路を刺激すると考えられる。従って、一度添加すると、洗い流すことができず、分化は最終分化である。さらに４８時間後、分化した細胞は、接着細胞となり、１μｇ／ｍＬのリポ多糖（ＬＰＳ）による活性化のための準備が整った。細胞は、生理活性についてＳＨＰ－１リン酸化のためのウェスタンブロットを用いて、細胞結合についてＩＨＣを用いて評価することができる。ＥＬＩＳＡに基づくサイトカイン放出アッセイのために上清を使用した。（使用される略語：ＰＭＡ＝ホルボール１２－ミリステート１３－アセテート；ＬＰＳ＝リポ多糖類）。

【０５８６】

一般的な手順

ＴＮＦ－α、ＩＬ－６及びＶＥＧＦのためのＲ＆Ｄ　ｈｕＥＬＩＳＡキットを使用し、製造業者のプロトコルに従った。サイトカインレベルは、９１ｘリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中で希釈した捕捉抗体で６ウェルプレートを一晩コーティングすることによって決定した。全ての工程は室温で行った。ウェルを１Ｘ　ＰＢＳ及び１％ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート（ツイーン２０）中で３回洗浄し、その後、１ｘＰＢＳに溶解した１％　ＢＳＡで１時間ブロックした。洗浄工程を繰り返し、５０μＬの処理細胞上清又は製造業者のプロトコルに基づく標準をウェルに添加し、２時間放置した。続いて、上清を吸い出し、ウェルを３回洗浄し、１ＸＰＢＳ中の１％　ＢＳＡで希釈した５０ｕＬの検出抗体を２時間添加した。ウェルを３回洗浄し、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）コンジュゲート化抗体を、１ＸＰＢＳ中の１％　ＢＳＡ中の１：２００希釈で２０分間添加した。プレートをアルミニウム箔で覆った。ウェルを洗浄した後、３，３’，５，５’－テトラメチルベンジジン（ＴＭＩＢ）を２０分間添加し、光から保護した。１Ｍ塩酸を添加して反応を停止させ、吸光度をプレートリーダーで４５０ｎＭにおいて読み取った。

【０５８７】

ナノ粒子は、ＬＰＳ活性化マクロファージにおけるＴＮＦ－α産生を調節する。

ＬＰＳ活性化マクロファージにおけるＴＮＦ－αに対するナノ粒子の効果を以下のように評価した：ＴＨＰ－１細胞を２４ウェルプレート内に各ウェル内の密度５００，０００細胞／５００ｕｌ培地で播種した。１０ｎｇ／ｍｌのホルボール－１２－ミリステート－１３－アセテート（ＰＭＡ）を使用して細胞を分化させ、１μｇ／ｍＬのリポ多糖（ＬＰＳ）を使用して活性化させた。細胞をナノ粒子、ＬＰＳ単独、培地単独及び対照としての１０％スクロースと共に２４時間インキュベートした。２４時間後、上清を収集し、ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）によってＨｕ　ＴＮＦ－αについて評価した。図８は結果を反映し；グラフは、ＬＰＳ単独群と比較した場合の、処理後２４時間のＳ１０６－

ＮＰ０１のＬＰＳ活性化細胞におけるＴＮＦ－αタンパク質レベルの抑制の傾向を示す。
【０５８８】
図８に示すデータは、Ｓ１０６リガンドが、足場ＰＬＧＡ－ＰＥＧナノ粒子Ｓ１０６－ＮＰ０１上に提示されると、重要な炎症誘発性サイトカインＴＮＦ－αを抑制する能力を有することを示す。各リガンドは、試験したマクロファージ上に見出される炎症性マーカーの抑制又は活性化のいずれかの特色を有した。これは、炎症誘発性メディエーターの抑制によって同定されるように、Ｍ１マクロファージのＭ２ｃ分割マクロファージへの分極も示す。ＴＮＦ－αは、炎症性の適応症のために広く標的とすることができる。
【０５８９】
ナノ粒子は、ＬＰＳ活性化マクロファージにおけるＩＬ－６産生を調節する。
ＬＰＳ活性化マクロファージにおけるＩＬ－６に対するナノ粒子の効果を以下のように評価した：ＴＨＰ－１細胞を２４ウェルプレート内に各ウェル内の密度５００，０００細胞／５００ｕｌ培地で播種した。１０ｎｇ／ｍｌのホルボール－１２－ミリステート－１３－アセテート（ＰＭＡ）を使用して細胞を分化させ、１μｇ／ｍＬのリポ多糖（ＬＰＳ）を使用して活性化させた。細胞をナノ粒子、ＬＰＳ単独、培地単独及び対照としての１０％スクロースと共に２４時間インキュベートした。２４時間後、上清を収集し、ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）によってＨｕ　ＩＬ－６について評価した。図９は結果を反映し；グラフは、ＬＰＳ単独群と比較した場合の、処理後２４時間のＳ１０７－ＮＰ０１のＬＰＳ活性化細胞におけるＩＬ－６タンパク質レベルの抑制の傾向を示す。
【０５９０】
図９のデータは、Ｓ１０７リガンドが、足場ＰＬＧＡ－ＰＥＧナノ粒子Ｓ１０７－ＮＰ０１上に提示されると、重要な炎症誘発性サイトカインＩＬ－６を抑制する能力を有することを示す。各リガンドは、試験したマクロファージ上に見出される炎症性マーカーの抑制又は活性化のいずれかの特色を有し、これは、炎症性疾患で非常に重要な因子である。これは、他の製剤及びＬＰＳ単独と比較して、Ｓ１０７－ＮＰ０１ナノ粒子による高度に活性化されたＭ１マクロファージの抑制も示す。
【０５９１】
ナノ粒子は、ＬＰＳ活性化マクロファージにおけるＶＥＧＦ産生を調節する。
ＬＰＳ活性化マクロファージにおけるＶＥＧＦに対するナノ粒子の効果を以下のように評価した：ＴＨＰ－１細胞を２４ウェルプレート内に各ウェル内の密度５００，０００細胞／５００ｕｌ培地で播種した。１０ｎｇ／ｍｌのホルボール－１２－ミリステート－１３－アセテート（ＰＭＡ）を使用して細胞を分化させ、１μｇ／ｍＬのリポ多糖（ＬＰＳ）を使用して活性化させた。細胞をナノ粒子、ＬＰＳ単独、培地単独及び対照としての１０％スクロースと共に２４時間インキュベートした。２４時間後、上清を収集し、ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ　ｓｙｓｔｅｍｓ）によってＨｕ　ＶＥＧＦについて評価した。図１０は結果を反映し；グラフは、ＬＰＳ単独群と比較した場合の、処理後２４時間のＳ１０７－ＮＰ０１のＬＰＳ活性化細胞におけるＶＥＧＦタンパク質レベルの抑制の傾向を示す。
【０５９２】
図１０に示すデータは、Ｓ１０７リガンドが、足場ＰＬＧＡ－ＰＥＧナノ粒子Ｓ１０７－ＮＰ０１上に提示されると、重要な炎症誘発性サイトカインＶＥＧＦを抑制する能力を有することを示す。血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）－ＶＥＧＦ受容体（Ｒ）系は、血管新生に広く関与している。ＶＥＧＦの抑制は、多くの炎症性疾患の重要な部分であり、主にマクロファージ／単球が関与する。Ｓ１０７ＮＰ－０１によるこの抑制は、Ｍ１マクロファージのＭ２ｃ分割マクロファージへの分極に潜在的に関与し得る。
【０５９３】
７．Ｓシリーズリガンドナノ粒子の線維症分化アッセイ
一般的なプロトコル
ＥａｓｙＳｅｐキット（幹細胞）を使用して製造業者の説明書に従ってＰＢＭＣから単離した単球から線維細胞を生成した。ＣＤ１４＋単球を無血清培地（１％　Ｌ－グルタミン、１％ペニシリン－ストレプトマイシン、１％　Ｈｅｐｅｓ緩衝液、１％液体培地補充

物（ＩＴＳ＋３）、１％非必須アミノ酸及び１％ピルビン酸ナトリウムを補充したＲＰＭＩ　１６４０）中において９６ウェルプレート内で２×１０＾５／ｍＬで４日間インキュベートした。４日目に、非接着細胞を洗い流し、培地の半分を除去し、同じ体積の培地単独又はリガンドを有する以下のナノ－製剤（ＮＰ）を含有する培地と交換した：Ｓ１０５－ＮＰ０１、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１０－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２、０．５及び０．２５ｍｇ／ｍＬ。０．５及び０．２５ｍｇ／ｍＬのＡＴ－０７－ＮＰ２３ブランクナノ粒子（アジド結合）、１０％スクロース及び血清アミロイドＰ（ＳＡＰ）１ｕｇ／ｍＬを対照として使用した。単球／線維細胞をさらに２４時間インキュベートした。線維細胞及び単球を、ウェル当たり３つの視野で複製ウェルによって計数することにより、分化した線維細胞の数を決定し、画像をＩｍａｇｅＪで細胞計数器プラグインを使用することによって分析した。分化した線維細胞は、棘状の細胞であるが、単球は丸い円形を有する。条件当たり合計Ｎ＝６～９つの画像を分析した。

【０５９４】

図１１（Ａ）に示す結果は、Ｓ１１２－ＮＰ０２（アジド結合）が、スクロース対照及びブランクと比較して、０．５及び０．２５ｍｇ／ｍＬで単球分化を有意に阻害したことを示す。さらに、Ｓ１１２－ＮＰ０２（アジド結合）に観察された線維細胞の分化の阻害は、十分記載されている抗線維化薬（Ｐｉｌｌｉｎｇ　Ｄ，ｅｔ　ａｌ．，２０１８）であるＳＡＰと同様である。シダック多重比較検定ｐ＊＊＊－０．０００１。

【０５９５】

図１１（Ａ）に示すグラフは、ＡＴ－０７－ＮＰ２３（ブランクアジド）処理細胞と比較した場合、線維細胞／単球変換の比がＳ１１２ＮＰ－０２処理細胞で有意に減少し、ダネット多重比較検定を用いてｐ値＜０．０００１の用量応答も示したことを示唆する。この抑制は、線維細胞の分化の防止における陽性対照である血清アミロイドタンパク質（ＳＡＰ）のものと非常に類似している。ナノ粒子Ｓ１１２－ＮＰ０２上のＳ１１２リガンドの提示は、多価表現を伴い、単球の線維細胞への分化を有意に阻害することをさらに示唆する。

【０５９６】

図１１（Ｂ）に示すプロットは、ＩｍａｇｅＪ　ソフトウエアを使用して複製ウェルからの６～８つの画像を分析することにより、ＮＰ　Ｓ１０５－ＮＰ０１、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１０－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２、ＡＴ－０７－ＮＰ－２３ブランクアジド、スクロース及びＳＡＰ対照について決定された線維細胞の分化率を示す。

【０５９７】

図１１（Ｂ）のデータは、ＡＴ－０７－ＮＰ２３ブランクアジドと比較した場合、線維細胞／単球変換の比がＳ１０５－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１０－ＮＰ０１及びＳ１１２－ＮＰ０２で有意に減少することを示唆する。これらのナノ粒子の全ては、ＡＴ－ＮＰ２３ブランクアジドに対するダネット多重比較検定を用いてｐ値＜０．００１の用量応答を示した。この抑制は、線維細胞の分化の防止における陽性対照である血清アミロイドタンパク質（ＳＡＰ）のものと非常に類似していた。本明細書に記載されるナノ粒子の使用は、単球及び線維細胞の関与が広範に調査されている骨髄線維症疾患で利用することができ（Ｖｅｒｓｔｏｖｓｅｋ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ　２０１２，２０１８，Ｍａｎｓｈｏｕｒｉ　Ｔ　ｅｔ　ａｌ．，２０１９，Ｖｅｌｅｔｉｃ，Ｉ．，ｅｔ　ａｌ．，２０１８）、データは、ナノ粒子Ｓ１１２　ＮＰ－０２上のＳ１１２リガンド提示が、単球の線維細胞への分化を有意に阻害する多価（即ちＮＰ表面上のリガンドの複数の提示）であることを示す。

【０５９８】

８．好中球におけるＲＯＳの抑制

好中球顆粒球は、侵入する病原体に対する防御の第一線を表す先天性免疫系の最も豊富な白血球である。ミエロペルオキシダーゼＭＰＯは、好中球の一次顆粒中に高いレベルで

見出されるヘムベースのペルオキシダーゼ酵素である。ＭＰＯ酵素活性は、糖尿病性網膜症のマウスモデルで示されている（Ｂｉｎｅｔｔ，ｅｔ　ａｌ．，２０２０）。眼の適応症に加えて、好中球の役割は、急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）で確立されており、急性呼吸促迫症候群は、肺の気腔における体液及び炎症細胞の蓄積を特徴とする疾患である。この体液及び細胞の蓄積は、酸素を血流に送達する肺の能力の障害をもたらす。この疾患のいくつかの同定された原因が存在するが、最も一般的なものは敗血症であり、これは、ＡＲＤＳと制御されない炎症との間に関係があることを示唆する。ＮＥＴｏｓｉｓは、ホルボールミリステートアセテート（ＰＭＡ）、細菌ＬＰＳ（Ｆｕｃｈｓ　ｅｔ　ａｌ．，２００７）などの特定の薬剤に曝露された場合に好中球が受けるプログラム細胞死の独特の形態である。これらのアゴニストは、ＮＡＤＰＨオキシダーゼ（ＮＯＸ）を活性化し、これは活性酸素種（ＲＯＳ）を生成し、続いてマイトジェン活性化タンパク質キナーゼを活性化する。従って、シアル酸受容体シグレック－９は、マクロファージ及び好中球の両方で高度に発現され、シグレック９リガンドは、これらの疾患を標的とするための優れた候補治療薬である。

【０５９９】

ＥａｓｙＳｅｐヒト好中球単離キット（ＳｔｅｍＣｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓカタログ番号１９３５９を使用して、健康な対照の血液から好中球を単離した。ヒトＰＭＮを時間静置した後、製造業者の説明書に従ってホルボールミリステートアセテート（ＰＭＡ）（１００ｎＭ）で処理した。ＰＭＡ処理後、細胞を異なる濃度のナノ粒子Ｓ１０１－ＮＰ０１、Ｓ１０３－ＮＰ０１、Ｓ１０５－ＮＰ０１、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２で３７Ｃにおいてインキュベートし、上清を異なる時点で収集した。Ｐｒｏｍｅｇａ　ＲＯＳ－Ｇｌｏ　Ｈ２Ｏ２（溶解プロトコル、カタログ番号Ｇ８８２０）からの製造業者の説明書を使用して、ＲＯＳ活性を処理後１時間で評価した。

【０６００】

図１２は、全血から単離され、ＰＭＡ（１００ｍＭ）で処理された好中球におけるＲＯＳ産生に対する、異なる濃度（０．０５ｍｇ／ｍＬ～０．５ｍｇ／ｍＬ）のナノ粒子Ｓ１０１－ＮＰ０１、Ｓ１０３－ＮＰ０１、Ｓ１０５－ＮＰ０１、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２の効果を示す。図１２のデータは、ＰＭＡ陽性対照を有する培地と比較した場合の、０．５ｍｇ／ｍＬのＳ１１２－ＮＰ０２及びＳ１０５－ＮＰ０１での処理の１時間後のＲＯＳ活性の用量依存的抑制の傾向を示す。

【０６０１】

図１２に示すデータは、好中球におけるＳ１１２　ＮＰ－０２及びＳ１０５　ＮＰ０１を使用した用量依存的様式でのＲＯＳの抑制が、ＮＥＴｏｓｉｓを低減することを目的とした治療的アプローチで有用であり得ることを強く示唆する。

【０６０２】

９．異なる時点における好中球に対するＰＭＡ処理後のＭＰＯ（ミエロペルオキシダーゼ）レベル

全血から単離され、ＰＭＡ（１００ｍＭ）で処理された好中球におけるＭＰＯ産生に対する、異なる濃度（０．３ｍｇ／ｍＬ～０．１ｍｇ／ｍＬ）のナノ粒子Ｓ１０１－ＮＰ０１、Ｓ１０３－ＮＰ０１、Ｓ１０５－ＮＰ０１　Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２の効果を、図１３（Ａ）、１３（Ｂ）及び１３（Ｃ）に示す。（図１３（Ａ）～１３（Ｃ）のそれぞれでは、濃度値に対応する２つの点は、サンプル反復の数を表す。この実験は、複製で行われた。２つの点間の線は、２つの複製の平均の標準誤差を表す。）上清を異なる時点、１時間（Ａ）、２時間（Ｂ）、４時間（Ｃ）で単離した。以下のグラフは、ＰＭＡ陽性対照を有する培地と比較した場合、スクロース処理０．５ｍｇ／ｍＬと比較して、処理後４時間のみがＭＰＯの有意な抑制を有したことを示す。

【０６０３】

図１３（Ａ）～１３（Ｃ）に示すグラフは、（Ａ）好中球を用いたＰＭＡの処理後１時間、及び（Ｂ）処理後２時間のナノ粒子による処理は、ＭＰＯ酵素レベル（ＭＰＯは好中

球マーカーであり、ＮＥＴの構成成分である）を抑制しない一方、（Ｃ）処理後４時間では、Ｓ１０１－ＮＰ０１、Ｓ１１２－ＮＰ０２は、ｐ値＜０．０００１で非常に有意な用量依存的抑制を示したことを示唆する。Ｓ１０３－ＮＰ０１、Ｓ１０６－ＮＰ０１は、高濃度でｐ＝０．０００２で中程度の抑制を有し、Ｓ１０７－ＮＰ０１は、ｐ＝０．０１でより低い抑制を有した（全てのｐ値は、ダネット多重比較検定によって計算した）。Ｓ１０５－ＮＰ０１は、ＭＰＯ処理後４時間にＭＰＯの抑制を示さなかった。

【０６０４】

免疫細胞への上述のリガンドの提示は、結合活性の増強を介して抗炎症シグナル伝達の効力を増強すると考えられる。同時に、合成リガンドは、個々のシグレック受容体に対する増加された親和性を有し（シアル酸と比較して）、これもナノ粒子の抗炎症効力を増強する。図１３（Ａ）～１３（Ｃ）示すデータは、標的結合及び機能的応答の誘発におけるシグレックの役割を明確に示す。ＭＰＯは、ＮＥＴｏｓｉｓにおける重要な好中球マーカーであり、ＭＰＯの抑制は、好中球媒介性疾患適応症の潜在的な標的である。

【０６０５】

１０．先天性及び適応免疫の調節における食作用及びシグレックの関与の役割

食作用は、細胞が固形物を内部移行し、それによって細胞残屑及び病原体を排除する、エンドサイトーシスの特異的形態である。ほとんどの細胞は食作用が可能であるが、好中球、マクロファージ及び未成熟樹状細胞を含む免疫系における食細胞は、このプロセスで重要な役割を果たす。これらの細胞では、食作用は、微生物が封じ込まれ、殺され、抗原提示のために処理され得る機構であり；これは、先天性免疫応答の重要な側面を表し、適応免疫応答の開始で必須の役割を果たす。シアロアドヘジンなどのトランス－リガンドに結合できるシグレックは、細胞－細胞相互作用が起こることを可能にする。これらのグリカン－シグレック相互作用は、細胞が互いに結合することが可能にする。シアロアドヘジンは、ＩＴＡＭ含有アダプターに結合するための細胞質ゾルＩＴＩＭ又は陽性残基を欠いており、従ってシグナル伝達に影響を与えないと考えられる。研究では、このタンパク質が、髄膜炎菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ　ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ）のリポ多糖などの高度にシアル化されたグリカン構造を含む細胞の食作用に関与することが示されている。これらの構造に対する結合により、マクロファージがこれらの細菌を貪食し、病原体の系を排除することが可能となる。

【０６０６】

シグレックリガンドナノ粒子は、インビトロで食作用に影響を及ぼす。

細胞（不死化細胞株ＢＶ－２細胞（マウス小膠細胞株）及びＲＡＷ　２６４．７（ハツカネズミマクロファージ））を黒色壁９６ウェルプレート上に播種し、２４時間静置し、次いで２４時間処理し（ｎ＝２～８ウェル／条件）、その後ＬｙｓｏＢｒｉｔｅ　Ｄｙｅで添加し、３７Ｃで１時間インキュベートし、２回洗浄した。プレートを蛍光分光光度計（ｅｘ：４７５ｎｍ／ｅｍ：５００～５５０ｎｍ）で読み取り、次いで細胞を固定し（２％　ＰＦＡで３０分間）、４Ｃで保存し、Ｚｅｉｓｓ倒立顕微鏡で画像を捕捉した（ＦＩＴＣチャネル）。

【０６０７】

結果を、小膠細胞について図１４（Ａ）に、マクロファージについて図１４（Ｂ）に示す。

【０６０８】

図１４（Ａ）に示す結果は、培地（未処理対照）、スクロース（緩衝液対照）、ＡＴ－０７－ＮＰ－２３（ブランクＮＰ対照）で処理した後のＢＶ－２細胞（マウス小膠細胞株）が、食作用を示すより高い蛍光を有する一方、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１及びＳ１１２－ＮＰ０２は、より低い蛍光強度を示し、これらのリガンドが食作用を阻害することを示唆することを示す。

【０６０９】

図１４（Ｂ）：ＬＰＳ＋：培地、スクロース、ＡＴ－０７－ＮＰ－２３、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１又はＳ１１０－ＮＰ０１で処理した後の、蛍光分光光度計に

よるＬｙｓｏＢｒｉｔｅ標識ＲＡＷ細胞（マウスマクロファージ細胞株）の定量。

【０６１０】

図１４（Ｂ）に示す結果は、培地（未処理対照）、スクロース（緩衝液対照）、ＡＴ－０７－ＮＰ－２３（ブランクＮＰ対照）で処理した後のＲＡＷ細胞（マウスマクロファージ細胞株）が、食作用を示すより高い蛍光を有する一方、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１及びＳ１１０－ＮＰ０１は、より低い蛍光強度を示し、これらのリガンドが食作用を阻害することを示唆することを示す。

【０６１１】

要約すると、未処理及びスクロース対照と比較して、試験した全てのシグレックリガンドナノ粒子は、用量依存的に食作用を阻害するように思われる。ＡＴ－０７－ＮＰ２３ブランクＮＰ対照も食作用を弱く阻害するが、Ｓ１１２－ＮＰ０２、Ｓ１０６－ＮＰ０１、Ｓ１０７－ＮＰ０１又はＳ１１０－ＮＰ０１による処理は、ＡＴ－０７－ＮＰ２３よりも有効であるように思われる。食作用の抑制は、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病（Ｌａｔｅ）、ハンチントン病、ＣＮＳ損傷（慢性）：を含む多発性神経変性疾患におけるニューロン、シナプス及び無傷ミエリンの食作用を低減するために利用され得る。

【０６１２】

実施例９：ナノ粒子製剤の研究２：例示的なリガンドで装飾されたナノ粒子は、シグレックに結合する

１．方法

１．１．ＮＨＳ－及びＤＢＣＯ－官能化ＰＬＧＡ－ＰＥＧナノ粒子の調製

（１）１５ｍｇのＰＬＧＡ　５０２Ｈ（酸）（Ｓｉｇｍａ）＋５ｍｇのＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ（Ｎａｎｏｓｏｆｔ　Ｐｏｌｙｍｅｒｓ）、（２）１５ｍｇのＰＬＧＡ　５０２Ｈ＋５ｍｇのＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ（Ｎａｎｏｓｏｆｔ　Ｐｏｌｙｍｅｒｓ）、（３）１７．５ｍｇのＰＬＧＡ　５０２Ｈ＋２．５ｍｇのＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ又は（４）１０ｍｇのＰＬＧＡ　５０２Ｈ＋１０ｍｇのＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯのいずれかからなる２０ｍｇのバッチでナノ粒子を合成した。ポリマーを１ｍＬのジクロロメタン（ＤＣＭ）に溶解して有機相を形成し、次いで、７ｍＬの、５０ｍＭ　２－（Ｎ－モルホリノ）エタンスルホン酸水和物緩衝液中２．５％ｗ／ｖポリビニルアルコール（ＰＶＡ）を含む水相にｐＨ５（ＭＥＳ）において氷上で適度に撹拌しながら注入した。振幅５０％に設定したＭｏｄｅｌ　１２０音響分解装置（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、エマルジョンをパルスモード（３秒間のオン、次いで２秒間のオフ、合計９０秒間）で氷上においてプローブ超音波処理に供し、室温で一晩撹拌してＤＣＭ蒸発を促進した。次いで、ナノ粒子を反復遠心分離（３×）によって１７，０００×ｇで４℃において２０分間洗浄した。それぞれの遠心分離工程中、プローブ超音波処理によって３５％の振幅でパルスモード（１秒間オン、次いで１秒間オフ、合計１０秒間）でナノ粒子ペレットをＰＢＳに再懸濁した。

【０６１３】

１．２．ＮＨＳ－及びＤＢＣＯ－官能化ＰＬＧＡ－ＰＥＧナノ粒子へのアミン－及びアジド標識リガンドのコンジュゲーション

１００μｇのアミン－又はアジド－官能化リガンド（２０μｌのH_2O中５ｍｇ／ｍＬストック）をそれぞれ１ｍｇのＮＨＳ－又はＤＢＣＯ－官能化ナノ粒子に添加し、これを１ｍＬのＰＢＳに再懸濁することによってコンジュゲーション反応を設定した。穏やかな回転下での４℃で一晩のインキュベーション後、ナノ粒子を１２，０００×ｇで２０分間遠心分離し、過剰な非コンジュゲート化リガンドを含有する上清を廃棄した。ナノ粒子を最終的に、下流の研究に先立って、パルスモード（１秒間のオン、次いで１秒間のオフ、合計１０秒間）で２０％の振幅でのプローブ超音波処理により、ＰＢＳ中で所望の濃度に再懸濁した。

【０６１４】

１．３．ナノ粒子のキャラクタリゼーション

ナノ粒子（セクション１．１．及び１．２．に記載したように調製）を、ＮａｎｏＢｒｏｏｋ Ｏｍｎｉ（Ｂｒｏｏｋｈａｖｅｎ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用する動的光散乱（ＤＬＳ）によるサイズ及び多分散指数（ＰＤＩ）の分析の前に、ＰＢＳ中に１００μｇポリマー／ｍＬで再懸濁した。

【０６１５】

１．４．ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ（商標）標識ミクロスフェアへのビオチン標識リガンドのコンジュゲーション

黄色－緑色蛍光０．２μｍ ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ（商標）標識ミクロスフェア（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を超音波浴内に１５分間置き、次いで１００μｇ（１０μｌの１％固体ストック）のアリコートを１．５ｍＬのエッペンドルフチューブ内に分注した。１ｍＬのＢｌｏｃｋＡｉｄ（商標）ブロッキング溶液（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を各チューブに添加した後、２０，０００×ｇで４℃において１５分間遠心分離することによってミクロスフェアを洗浄した。上清を廃棄した後、さらに１ｍＬのＢｌｏｃｋＡｉｄ（商標）を各チューブに添加し、ミクロスフェアペレットをプローブ超音波処理によって３５％の振幅でパルスモード（１秒間オン、次いで１秒間オフ、合計１０秒間）で再懸濁した。１０μｇのビオチン化リガンド（５μｌのH_2O中２ｍｇ／ｍＬストック又は１０μｌの１ｍｇ／ｍＬストック）を各チューブに添加することによってコンジュゲーション反応を設定した。穏やかな回転下での４℃で一晩のインキュベーション後、ミクロスフェアを２０，０００×ｇで４℃において１５分間遠心分離し、過剰な非コンジュゲート化リガンドを含有する上清を廃棄した。ミクロスフェアを最終的に、下流の研究に先立って、パルスモード（１秒間のオン、次いで１秒間のオフ、合計１０秒間）で２０％の振幅でのプローブ超音波処理により、ＢＳＡ／ＰＢＳ中で所望の濃度に再懸濁した。

【０６１６】

１．５．シグレック－９ Ｆｃ＋／－ＰＬＧＡベースのナノ製剤の細胞表面結合

シグレック－９ Ｆｃキメラタンパク質（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ；５μｌの５０μｇ／ｍＬストック）を９４μｌの０．５％ ＢＳＡ／ＰＢＳ中のＰＥコンジュゲート化抗ＩｇＧ Ｆｃ抗体（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ；１μｌの５００μｇ／ｍＬストック）と暗所内で４℃において１５分間予め複合体化した。次いで、ナノ製剤（５０μｌの、０．５％ ＢＳＡ／ＰＢＳ中の２ｍｇポリマー／ｍＬストック）を上記と共に暗所内で４℃において１５分間インキュベートした後、ＰＡＮＣ－１細胞（５０μｌの、０．５％ ＢＳＡ／ＰＢＳ中の５×10^6細胞／ｍＬ）を暗所内で４℃さらに３０分間添加した。１ｍＬの０．５％ ＢＳＡ／ＰＢＳを各チューブに添加することによって細胞を洗浄し、次いで５００×ｇで４℃において５分間遠心分離し、その後、上清を廃棄した。細胞を上記のように再度洗浄し、最後に０．５％ ＢＳＡ／ＰＢＳに再懸濁した後、ＢＤ Ａｃｃｕｒｉ Ｃ６＋フローサイトメーターでＰＥ蛍光を分析した。サンプル当たり最少１０，０００イベントを獲得した。

【０６１７】

１．６．シグレック－９ Ｆｃ＋／－ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェアの細胞表面結合

セクション１．５．に記載されたものと同様のプロトコルを、いくつかの軽微な変更を加えて適用した。簡潔に述べると、シグレック－９ Ｆｃキメラタンパク質（２．５μｌの１００μｇ／ｍＬストック）を４６．５μｌの０．５％ ＢＳＡ／ＰＢＳ中のＰＥコンジュゲート化抗ＩｇＧ Ｆｃ抗体（１μｌの５００μｇ／ｍＬストック）と暗所内で４℃において１５分間予め複合体化した。次いで、ミクロスフェア（１５０μｌの、０．５％ＢＳＡ／ＰＢＳ中の０．６６６ｍｇ固体／ｍＬストック）を上記と共に暗所内で４℃において１５分間インキュベートした。ＰＡＮＣ－１細胞（３×10^5）を上記の試薬の混合物に再懸濁し、暗所内で４℃においてさらに３０分間インキュベートした。細胞を洗浄し、ＰＥ蛍光をセクション１．５．に記載されたように分析した。

【０６１８】

１．７．ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェアによるシグレック－９　Ｆｃ結合の蛍光結合免疫吸着剤アッセイ（ＦＬＩＳＡ）分析

高結合性黒色９６－ウェルマイクロプレート（Ｇｒｅｉｎｅｒ　Ｂｉｏ－Ｏｎｅ）をＰＢＳ（ウェル当たり１００μｌ）中の０．５μｇ／ｍＬシグレック－９　Ｆｃキメラタンパク質又は対照ＩｇＧ１　Ｆｃ（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）でコーティングし、４℃で一晩インキュベートした。ウェルをＰＢＳ（ＰＢＳＴ）中の０．１％ツイーン２０に浸漬することによって洗浄（３×）し、非特異性結合部位を１％　ＢＳＡ／ＰＢＳ（ブロッキング緩衝液；ウェル当たり１５０μｌ）で室温において１時間ブロックし、その後、以前のように洗浄を繰り返した。次いで、蛍光ミクロスフェア（ウェル当たり１００μｌの、ブロッキング緩衝液中の０．２５ｍｇ固体／ｍＬストック）を暗所内で室温において２時間添加した。最後に、ウェルを洗浄し（３×）、結合したミクロスフェアを１：１体積比のＡＣＮ：ＤＭＳＯ（ウェル当たり５０μｌ）に溶解し、Ｃｙｔａｔｉｏｎ　５プレートリーダー（ＢｉｏＴｅｋ）を使用して蛍光を４８７／２０ｅｘ及び５２８／２０ｅｍで測定した。

【０６１９】

１．８．シグレック－９－ＰＥ＋／－ＰＬＧＡベースのナノ製剤の細胞表面結合

シグレック－９をコードするレンチウイルス粒子で安定に形質導入されたＨＥＫ２９３Ｔ細胞（２．５×１０^{5}）を６７．５μｌの０．５％　ＢＳＡ／ＰＢＳに再懸濁した。次いで、細胞をナノ製剤（７５μｌの、０．５％　ＢＳＡ／ＰＢＳ中の１０ｍｇポリマー／ｍＬストック）と共に４℃で３０分間インキュベートし、その後、ＰＥコンジュゲート化抗シグレック－９抗体（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ；７．５μｌの１０μｇ／ｍＬストック）を暗所内で４℃においてさらに３０分間添加した。１ｍＬの０．５％　ＢＳＡ／ＰＢＳを各チューブに添加することによって細胞を洗浄し、次いで５００×ｇで４℃において５分間遠心分離し、その後、上清を廃棄した。細胞を上記のように再度洗浄し、最後に０．５％　ＢＳＡ／ＰＢＳに再懸濁した後、ＢＤ　Ａｃｃｕｒｉ　Ｃ６＋フローサイトメーターでＰＥ蛍光を分析した。サンプル当たり最少１０，０００イベントを獲得した。

【０６２０】

２．結果

２．１．組換えシグレック－９　Ｆｃの細胞表面結合

フローサイトメトリーアッセイを用いて、ナノ調製リガンドが、シグレック－９　Ｆｃの、腫瘍細胞の表面上に発現されるその同族シアル化リガンドへの結合を破壊することができるか否かを評価した（図１５）。

【０６２１】

図１５に示すフローサイトメトリーアッセイ設定の概略図では、シグレック－９　ＦｃをＰＥ標識抗ＩｇＧ　Ｆｃと４℃で１５分間予め複合体化し、次いでＳシリーズリガンドで官能化されたナノ粒子（セクション１．１．及び１．２．に記載したＰＬＧＡベースのナノ粒子又はセクション１．４．に記載したＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェアのいずれか）を４℃でさらに１５分間添加した。次いで、複合体をＰＡＮＣ－１細胞と共に４℃で３０分間インキュベートした。過剰の試薬を洗浄によって除去し、ＰＥ蛍光をフローサイトメトリーによって評価した。

【０６２２】

ＰＡＮＣ－１膵臓株は、これらの細胞上のシグレック－９リガンドの高い表面発現を示す文献に基づいて、適切なモデルであると見なされた（Ｒｏｄｒｉｇｕｅｚ　Ｅ，Ｂｏｅｌａａｒｓ　Ｋ，Ｂｒｏｗｎ　Ｋ，Ｅｖｅｌｉｎｅ　Ｌｉ　ＲＪ，Ｋｒｕｉｊｓｓｅｎ　Ｌ，Ｂｒｕｉｊｎｓ　ＳＣＭ，ｖａｎ　Ｅｅ　Ｔ，Ｓｃｈｅｔｔｅｒｓ　ＳＴＴ，Ｃｒｏｍｍｅｎｔｕｉｊｎ　ＭＨＷ，ｖａｎ　ｄｅｒ　Ｈｏｒｓｔ　ＪＣ，ｖａｎ　Ｇｒｉｅｋｅｎ　ＮＣＴ，ｖａｎ　Ｖｌｉｅｔ　ＳＪ，Ｋａｚｅｍｉｅｒ　Ｇ，Ｇｉｏｖａｎｎｅｔｔｉ　Ｅ，Ｇａｒｃｉａ－Ｖａｌｌｅｊｏ　ＪＪ＆ｖａｎ　Ｋｏｏｙｋ　Ｙ．Ｓｉａｌｉｃ　ａｃｉｄｓ　ｉｎ　ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｃａｎｃｅｒ　ｃｅｌｌｓ　ｄｒｉｖｅ　ｔｕｍｏｕｒ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｍａｃｒｏｐｈａｇｅ　ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａ

ｔｉｏｎ ｖｉａ ｔｈｅ Ｓｉｇｌｅｃ ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ Ｓｉｇｌｅｃ－７ ａｎｄ Ｓｉｇｌｅｃ－９．Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ ２０２１，１２（１），１２７０を参照されたい）。これらの知見と一致して、ＰＥ蛍光の増加に示されるように、非染色細胞及びＰＥ抗ＩｇＧ Ｆｃ単独（図１６、－ノイラミニダーゼ）で染色された細胞と比較して、シグレック－９ ＦｃはＰＡＮＣ－１細胞に結合した。さらに、これは、細胞をノイラミニダーゼで前処理すると消失し、ＰＡＮＣ－１細胞へのシグレック－９ Ｆｃ結合がシアル酸依存性であることが確認された（図１６、＋ノイラミニダーゼ）。

【０６２３】

図１６は、ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ノイラミニダーゼへのシグレック－９ Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析を示す。ＰＡＮＣ－１細胞を未処理のままにするか（－ノイラミニダーゼ）又はシアル酸を細胞表面から切断するためにノイラミニダーゼと共に（＋ノイラミニダーゼ）インキュベートした。次いで、細胞をＰＥ標識シグレック－９ Ｆｃと共にインキュベートした。フローサイトメトリーにより、ＰＡＮＣ－１細胞表面へのシグレック－９ Ｆｃ結合の読み取りとしてＰＥ蛍光を評価した。

【０６２４】

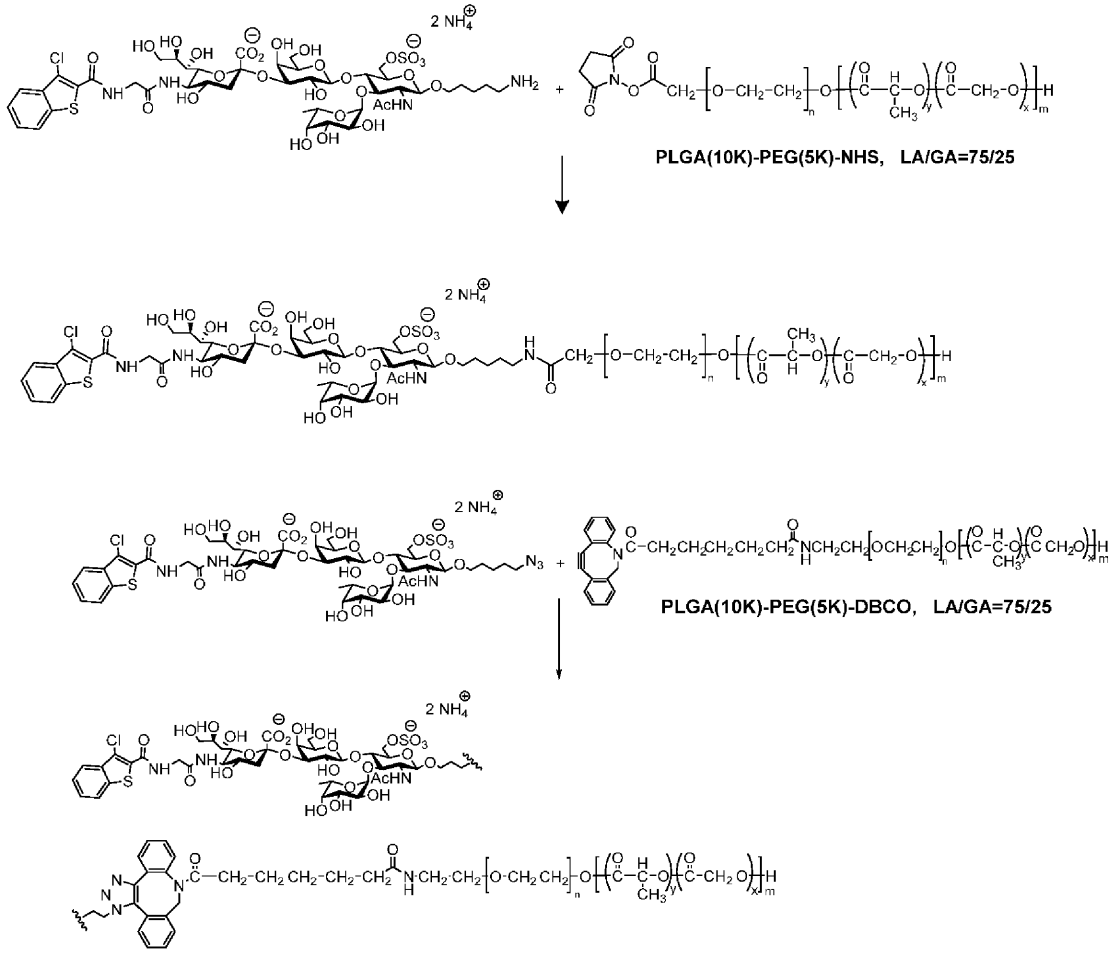
２．１．１．組換えシグレック－９ Ｆｃ＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子の細胞表面結合

次いで、このアッセイを用いて、ＰＡＮＣ－１細胞へのシグレック－９ Ｆｃ結合に対するナノ調製リガンドの影響を評価した。ＰＬＧＡベースのナノ粒子を最初に試験し、これは７５％ ＰＬＧＡ ５０２Ｈと２５％ ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳ又は２５％ ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯのいずれかとのポリマーブレンドを使用して合成し、以下のスキーム１００に従って、それぞれアミン－又はアジド標識Ｓ１１２リガンドへのコンジュゲーションを可能にした。

【０６２５】

スキーム１００

【化２７４】



スキーム１００では、ＰＬＧＡ　５０２Ｈ（即ち酸末端ＰＬＧＡ、図示せず）とＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＮＨＳとのポリマーブレンドからなるナノ粒子にＳ１１２－アミンをコンジュゲートし、両方の反応関与体間のアミド結合の形成をもたらしてＳ１１２－アミンナノ粒子を得た。ＰＬＧＡ　５０２Ｈ（図示せず）とＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯとのポリマーブレンドからなるナノ粒子にＳ１１２－アジドをコンジュゲートし、両方の反応関与体間のトリアゾール結合の形成をもたらしてＳ１１２－アジドＮＰを得た。

【０６２６】

これらのＰＬＧＡベースのナノ粒子の物理化学的キャラクタリゼーションは、それぞれ１８５．２１±３．７５ｎｍ及び１９８．８１±５．８８ｎｍで、Ｓ１１２－アミンナノ粒子及びＳ１１２－アジドナノ粒子の両方について同様の直径を明らかにした（表５）。同様に、対応する対照非標的化ナノ粒子は、ＮＨＳ－及びＤＢＣＯ－官能化ナノ粒子についてそれぞれ直径１８３．２０±３．９１ｎｍ及び１９６．５０±６．９９ｎｍの同等の直径を示した。さらに、全てのナノ製剤のサイズ分布は、＜０．１の低いＰＤＩ値で示されるように、高度に単分散であった。

【０６２７】

【表３】

表 5. PLGA ベースのナノ粒子の物理化学的特性。

ナノ製剤	サイズ(nm) (平均± SD)	PDI (平均± SD)
S112-アミン NP	185.21 ± 3.75	0.05 ± 0.04
対照 NHS NP	183.20 ± 3.91	0.06 ± 0.04
S112-アジド NP	198.81 ± 5.88	0.07 ± 0.04
対照 DBCO NP	196.50 ± 6.99	0.07 ± 0.02

【０６２８】

図１７を参照すると、ＰＡＮＣ－１細胞へのシグレック－９　Ｆｃの結合は、ナノ粒子の非存在下でＰＥ標識シグレック－９　Ｆｃで染色された細胞と比較したＰＥ蛍光の減少によって示されるように、Ｓ１１２－アジドナノ粒子（ヒストグラム（７））によって阻害された（ヒストグラム（３））。これは、Ｓ１１２－アジドナノ粒子がシグレック－９　Ｆｃに結合し、後者のＰＡＮＣ－１細胞への結合を妨害したことを示す。しかし、対照的に、Ｓ１１２－アミンナノ粒子は、ＰＡＮＣ－１細胞へのシグレック－９　Ｆｃの結合に影響を与えず（ヒストグラム（５））、ＰＥ蛍光は、ＰＥ標識シグレック－９　Ｆｃ単独で染色した細胞で観察されたものと同等のままであった（ヒストグラム（３））。同様に、ＰＡＮＣ－１細胞へのシグレック－９　Ｆｃの結合は、Ｓ１１２－アミン及びＳ１１２－アジドナノ粒子と同じポリマーブレンドを使用して調製されたが、続いてＳ１１２リガンドにコンジュゲートされなかった対照ナノ粒子によっても影響されなかった（ヒストグラム（４）及び（６））。まとめると、これらの知見は、ＮＨＳ－アミンカップリングと比較してクリックケミストリーで調製されたＳ１１２ナノ粒子のシグレック－９の優れた結合能力を強調する。

【０６２９】

図１７は、ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子へのシグレック－９　Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析を示す。ＰＥ標識シグレック－９　ＦｃをＰＬＧＡベースのナノ粒子と共にインキュベートし、次いでＰＡＮＣ－１細胞を添加した。フローサイトメトリーにより、ＰＡＮＣ－１細胞表面へのシグレック－９　Ｆｃ結合の読み取りとしてＰＥ蛍光を評価した。

【０６３０】

図１８を参照すると、これらの研究は、次に、Ｓ１１２－アジドナノ粒子の表面に対する様々なリガンド密度の影響を評価するために拡張された。これは、ナノ粒子を、Ｓ１１２－アジドカップリングに必要な異なる量のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯポリマー：（１）８７．５％　ＰＬＧＡ　５０２Ｈとブレンドされた１２．５％　ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ、（２）７５％　ＰＬＧＡ　５０２Ｈとブレンドされた２５％　ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯ、又は（３）５０％　ＰＬＧＡ　５０２Ｈとブレンドされた５０％　ＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯのいずれかと調製することによって達成された。ＰＡＮＣ－１細胞へのシグレック－９　Ｆｃの結合は、ナノ製剤中に組み込まれたＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯポリマーの％の各段階的増加と共に漸進的に阻害された（ヒストグラム（５）、（７）及び（９））。これは、リガンド負荷がシグレック－９　ＦｃとＳ１１２－アジドナノ粒子との間の相互作用の親和性の決定において役割を果たすことを示唆する。

【０６３１】

図１８は、ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子へのシグレック－９　Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析の結果を示す。ＰＥ標識シグレック－９　Ｆｃを、Ｓ１１２－アジドカップリングに必要な様々な量のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯポリマーを組み込んだＰＬＧＡベースのナノ粒子と共にインキュベートし、次いでＰＡＮＣ－１細胞を添加した。フローサイトメトリーにより、ＰＡＮＣ－１細胞表面へのシグレック－９

Ｆｃ結合の読み取りとしてＰＥ蛍光を評価した。

【０６３２】

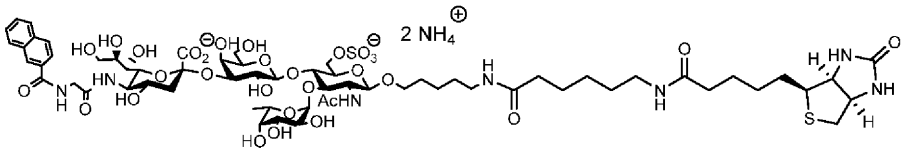
２．１．２．組換えシグレック－９　Ｆｃ＋／－ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェアの細胞表面結合

加えて、セクション２．１．１．に記載した研究は、Ｓシリーズリガンドがビオチン化フォーマット（以下の構造を参照されたい）で合成された代替的なナノ足場を使用しても複製され、次いでＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ（商標）標識ミクロスフェアに結合された（例としてＳ１１２－ビオチンＮＰを示す図１９を参照されたい；他のビオチン化リガンドの全ては、ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ（商標）標識ミクロスフェアに同じ様式で結合された）。これらは、以前のセクション２．１．１．で使用されたＰＬＧＡベースのナノ粒子と同様のサイズ範囲の市販のポリスチレンビーズであり、０．２μｍの公称ビーズ直径を有する。

【０６３３】

Ｓ１０１－ビオチン

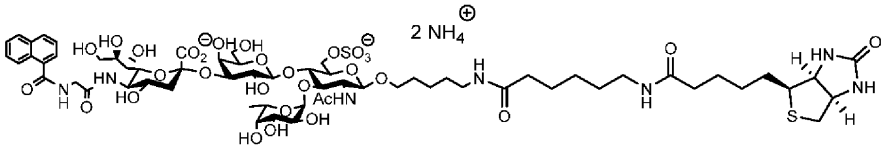
【化２７５】



【０６３４】

Ｓ１０２－ビオチン

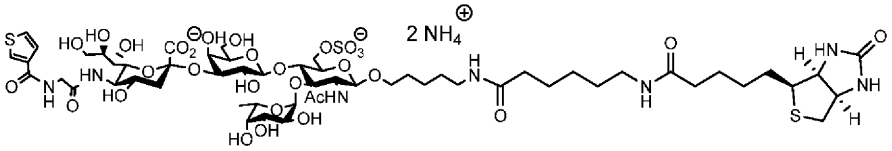
【化２７６】



【０６３５】

Ｓ１０３－ビオチン

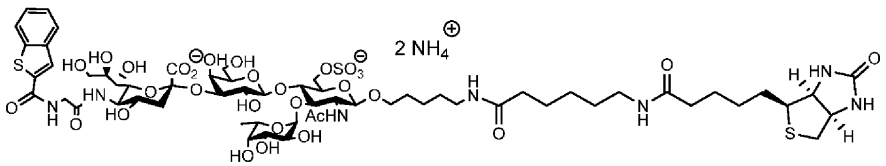
【化２７７】



【０６３６】

Ｓ１１０－ビオチン

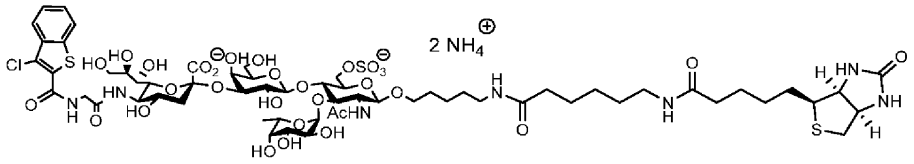
【化２７８】



【０６３７】

Ｓ１１２－ビオチン

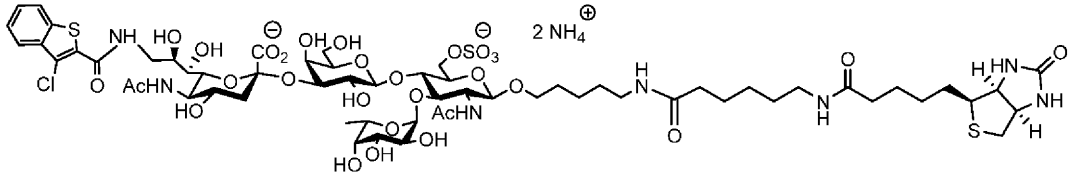
【化２７９】



【０６３８】

Ｓ２１２－ビオチン

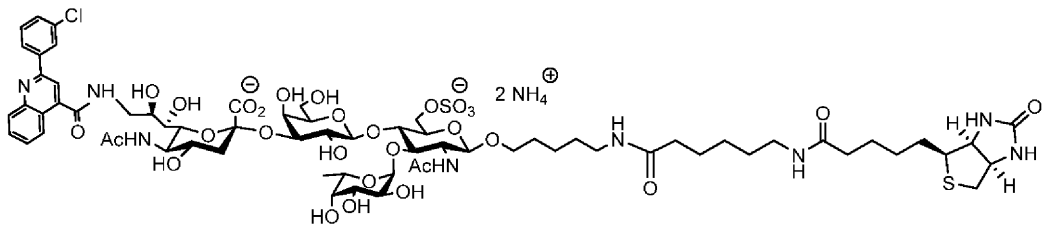
【化２８０】



【０６３９】

Ｓ２１７－ビオチン

【化２８１】



【０６４０】

図２０を参照すると、ＰＡＮＣ－１細胞へのＰＥ標識シグレック－９　Ｆｃの結合が観察され（ヒストグラム（３））、Ｓ１１２－ビオチンナノ粒子によって顕著に阻害されることができた（ヒストグラム（９））。同様に、他のＳシリーズリガンドのミクロスフェア製剤も、ＰＡＮＣ－１細胞へのシグレック－９　Ｆｃの結合を様々な程度で阻害し、結合の最も顕著な減少はＳ１０１－ビオチンナノ粒子（ヒストグラム（５））、Ｓ１１０－ビオチンナノ粒子（ヒストグラム（８））及びＳ２１７－ビオチンナノ粒子（ヒストグラム（１１））で見られた。これらの知見は、試験した全てのＳシリーズリガンドのミクロスフェア製剤が、シグレック－９　Ｆｃに結合することが可能であるが、親和性は様々であることを示す。

【０６４１】

図２０は、ＰＡＮＣ－１細胞＋／－ＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェアへのシグレック－９　Ｆｃ結合のフローサイトメトリー分析の結果を示す。ＰＥ標識シグレック－９　Ｆｃを様々なＳシリーズリガンドのミクロスフェア製剤（又は陽性対照としてのシグレック－９抗体クローン１９１２４０）と共にインキュベートし、次いでＰＡＮＣ－１細胞を添加した。フローサイトメトリーにより、ＰＡＮＣ－１細胞表面へのシグレック－９　Ｆｃ結合の読み取りとしてＰＥ蛍光を評価した。

【０６４２】

２．２．マイクロタイターウェル上に固定化された組換えシグレック－９　ＦｃへのＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェアの結合

次に、ＦＬＩＳＡを用いて、以前のセクション２．１．２．に記載したミクロスフェア製剤（即ちＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ＮｅｕｔｒＡｖｉｄｉｎ（商標）標識ミクロスフェアに結合したビオチン化Ｓシリーズリガンド）の、マイクロタイタープレート上に

固定化したシグレック－９　Ｆｃへの結合を評価した（図２１を参照されたい）。全てのミクロスフェア製剤は蛍光染料を組み込み、固定化シグレック－９　Ｆｃへのそれらの結合の読み取りとしての蛍光の簡単な測定を可能にした。

【０６４３】

図２１は、ＦＬＩＳＡ設定の概略図を示す。マイクロタイタープレートウェルをシグレック－９　Ｆｃ又は対照ＩｇＧ１　Ｆｃで一晩コーティングし、次いで翌日に洗浄した。ウェルをＢＳＡでブロックした後、さらなる洗浄工程を行い、その後Ｓシリーズリガンドの蛍光ミクロスフェア製剤を添加した。次いで、ウェルを再度洗浄し、シグレック－９　Ｆｃへのミクロスフェア結合の読み取りとして蛍光を測定した。

【０６４４】

図２２を参照すると、試験した全てのミクロスフェア製剤は、ＩｇＧ１　Ｆｃに対する同様のレベルのバックグラウンド結合を示した（図２２、白色バー）。しかし、シグレック－９　Ｆｃへのミクロスフェア製剤の結合で明らかな差異が観察された（図２２、黒色バー）。特に、Ｓ１０１－ビオチンＮＰ、Ｓ１１０－ビオチンＮＰ及びＳ１１２－ビオチンＮＰは、シグレック－９　Ｆｃに対する優れた結合を示した。シグレック－９　Ｆｃに対するＳ１０２－ビオチンＮＰ、Ｓ１０３－ビオチンＮＰ、Ｓ２１２－ビオチンＮＰ及びＳ２１７－ビオチンＮＰの結合は比較的低かったが、依然として、いずれのリガンドでも官能化されていない対照ＮＰで観察されたものを上回った。

【０６４５】

図２２は、固定化シグレック－９　ＦｃへのＦｌｕｏＳｐｈｅｒｅｓ（商標）ミクロスフェア結合のＦＬＩＳＡ分析の結果を示す棒グラフである。様々なＳシリーズリガンドの蛍光ミクロスフェア製剤を、シグレック－９　Ｆｃ又は対照ＩｇＧ１　Ｆｃでコーティングしたマイクロタイタープレートウェルに添加した（図２２、白色バー）。次いで、ウェルを洗浄し、シグレック－９　Ｆｃに対するミクロスフェア結合の読み取りとして蛍光を測定した。データは平均＋ＳＥＭとして示した。ＲＦＵ＝相対蛍光単位。

【０６４６】

２．３．シグレック－９－ＰＥ抗体＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子の細胞表面結合

図２３を参照すると、組換えシグレック－９　Ｆｃタンパク質を使用した以前のアッセイとは対照的に、次の研究は、ＰＬＧＡベースのナノ粒子が細胞表面発現シグレック－９に同様に結合することが可能であるか否かを研究することを狙いとした。

【０６４７】

図２３は、シグレック－９発現ＨＥＫ２９３Ｔ細胞を用いた結合アッセイ設定の概略図である。細胞を最初にＳ１１２－アジドナノ粒子と共に又は伴わずに４℃で３０分間プレインキュベートし、続いてＰＥ標識抗シグレック－９抗体を４℃でさらに３０分間添加した。洗浄して過剰の試薬を除去し、ＰＥ蛍光をフローサイトメトリーによって評価した。

【０６４８】

図２４を参照すると、これらの研究のために、シグレック－９をコードするレンチウイルス粒子を用いたＨＥＫ２９３Ｔ株の安定な形質導入を介して細胞モデルを開発した。シグレック－９の表面発現をフローサイトメトリーで確認し、細胞をＰＥコンジュゲート化シグレック－９抗体（ヒストグラム／バー（２））で染色した後に蛍光の増大が観察された。Ｓ１１２－アジドナノ粒子が表面シグレック－９に結合できるか否かを評価するために、細胞を最初にナノ粒子と共にプレインキュベートし、その後、以前のようにＰＥコンジュゲート化抗体で染色して、細胞表面上に残留する非複合体化受容体を検出した。Ｓ１１２－アジドナノ粒子との細胞のプレインキュベーションはＰＥ蛍光の低下をもたらし、これは、ナノ製剤中のＰＬＧＡ－ＰＥＧ－ＤＢＣＯポリマーの％の各増分と共により顕著となった（ヒストグラム／バー（４）、（６）及び（８））。対照的に、ＰＥ蛍光は対照非標的化ナノ粒子によって影響を受けず、ナノ粒子プレインキュベーションなしでシグレック－９抗体単独で染色した細胞上で観察されたものと同様のレベルに留まった（ヒストグラム／バー（３）、（５）及び（７））。これらの知見は、Ｓ１１２－アジドナノ粒子がＨＥＫ２９３Ｔ細胞表面上のシグレック－９に結合することにより、受容体へのＰＥ－

タグ化抗体の結合を妨害することを示唆する。さらに、この結果は、シグレック－９とＳ１１２－アジドナノ粒子との間の相互作用の強度の影響におけるリガンド密度の重要性をさらに強調する。

【０６４９】

図２４は、シグレック－９発現ＨＥＫ２９３Ｔ細胞＋／－ＰＬＧＡベースのナノ粒子へのシグレック－９－ＰＥ結合のフローサイトメトリー分析の結果を示す。細胞をＰＬＧＡベースのナノ粒子と共に４℃で３０分間プレインキュベートした後、ＰＥコンジュゲート化抗シグレック－９抗体を４℃でさらに３０分間添加した。次いで、細胞を洗浄し、ＰＥ蛍光をフローサイトメトリーで評価した。

【０６５０】

実施例１０：実施例シグレックリガンド

以下の表４は、本開示の例示的なシグレックリガンドの構造式を提供する。

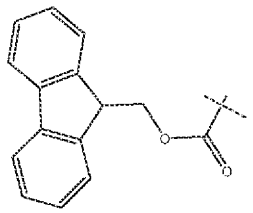
【０６５１】

表４に列挙される構造式のいずれかについて、変数Ｒは、以下の値のいずれか１つをとることができる：

ａ）－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ$_2$、

ｂ）－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ－Ｆｍｏｃ（式中、Ｆｍｏｃは、構造式：

【化２８２】

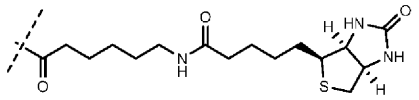


のフルオレニルメチルオキシカルボニル保護基である）

ｃ）－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｎ$_3$、又は

ｄ）－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ－ビオチン（用語「ビオチン」は、以下の構造式：

【化２８３】



（式中、破線は、－ＮＨ－部分に対する結合点を示す）

によって表される部分を指す。

【０６５２】

本開示全体を通して、表４の化合物は、「アミン」、「アジド」、「Ｆｍｏｃ」又は「ビオチン」と称され得る。例えば、Ｓ１０１－アミンは、表４に示す化合物Ｓ１０１（式中、Ｒ＝－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ$_2$）を指す。同様に、Ｓ１０１－アジドは、表４に示す化合物Ｓ１０１（式中、Ｒ＝－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－Ｎ$_3$）及びＳ１０１－Ｆｍｏｃ（式中、Ｒ＝－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_5$－ＮＨ－Ｆｍｏｃ）を指す。

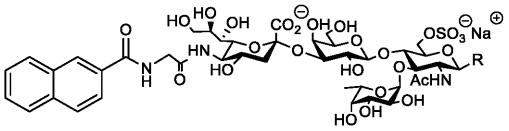
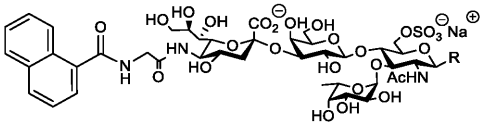
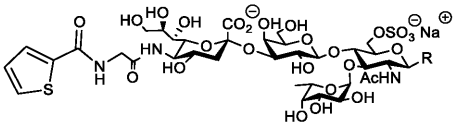
【０６５３】

部分Ｒはエカトリアル位置で示されているが、部分Ｒはアノマー炭素に結合しているため、エカトリアル又はアキシャル位置のいずれかを占め得ることが理解される。加えて、表４の化合物の構造式は、カルボン酸及び／又はスルホン酸のイオン化コンジュゲート塩基、時には金属対イオンとして示されているが、列挙された化合物は、酸又はその任意の塩、例えば、薬学的に許容される塩の形態で存在し得ることが理解される。

【０６５４】

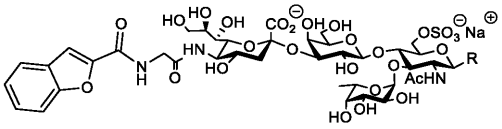
【表４】

表4

化合物	構造
	S-シリーズ
S101	
S102	
S103	

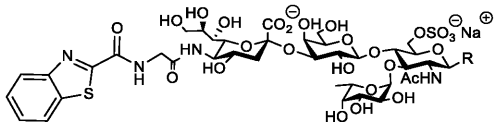
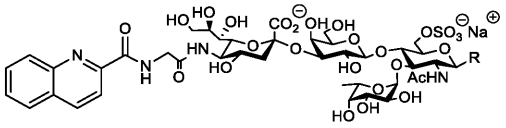
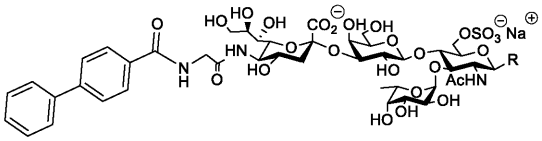
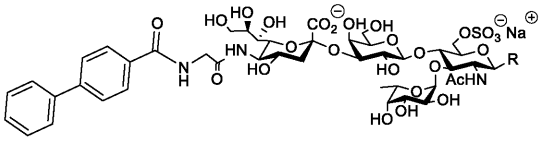
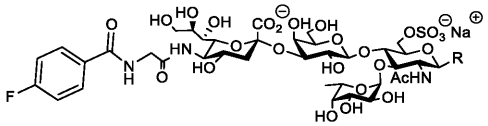
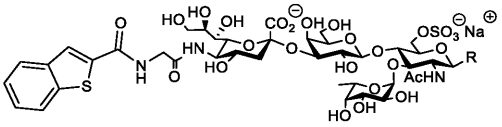
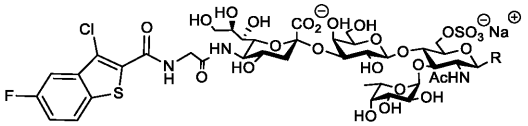
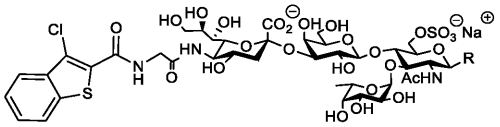
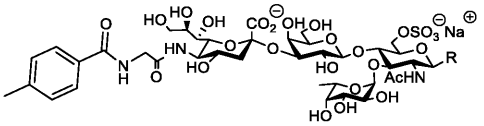
【０６５５】

【表５】

S104	

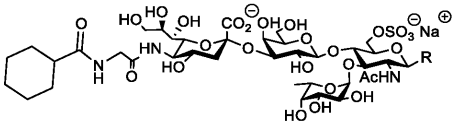
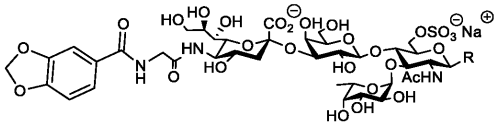
【０６５６】

【表６】

S105	
S106	
S107	
S108	
S109	
S110	
S111	
S112	
S113	

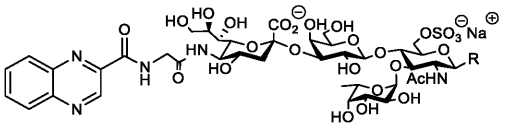
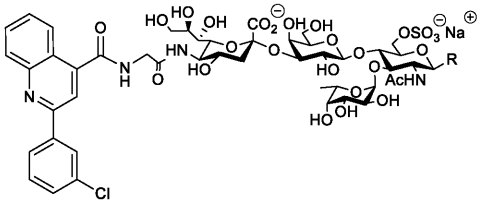
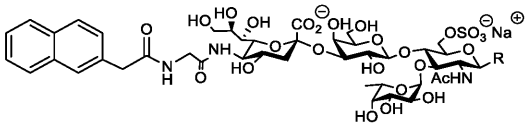
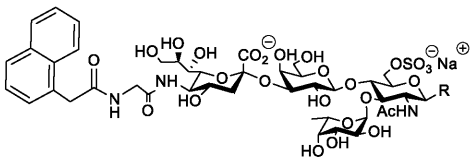
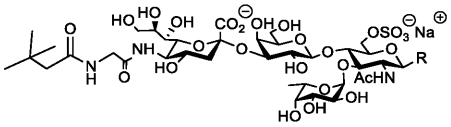
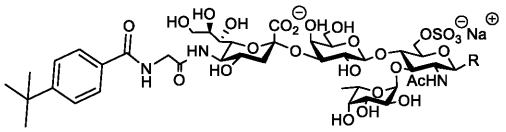
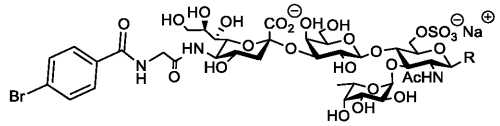
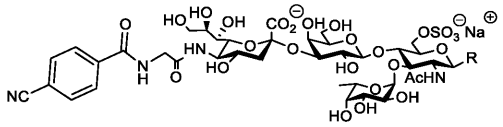
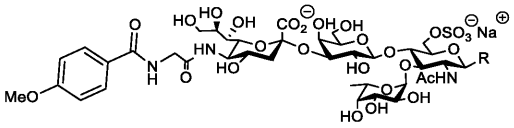
【０６５７】

【表７】

S114	
S115	

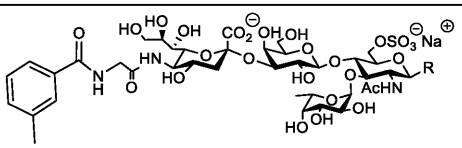
【０６５８】

【表８】

S116	
S117	
S118	
S119	
S120	
S121	
S122	
S123	
S124	

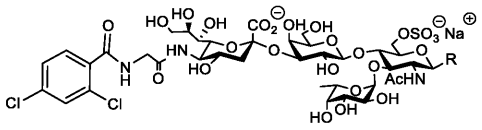
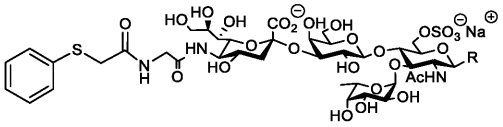
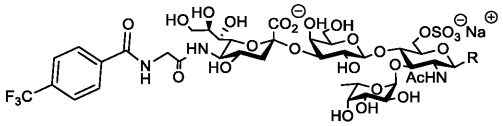
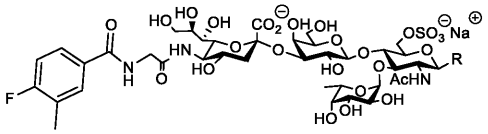
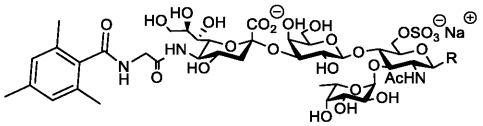
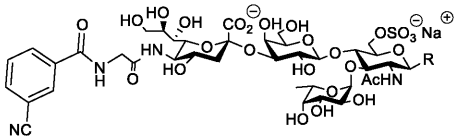
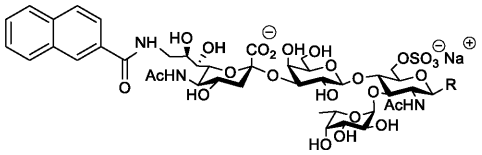
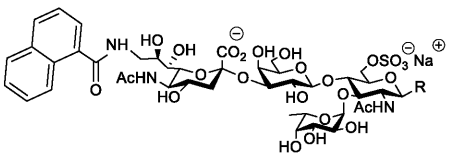
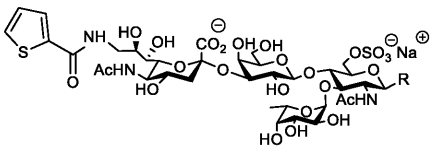
【０６５９】

【表９】

S125	

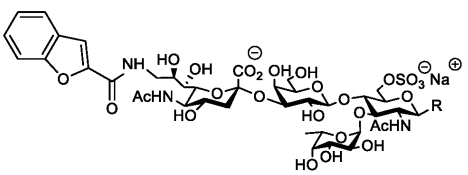
【０６６０】

【表１０】

S126	
S127	
S128	
S129	
S130	
S131	
S201	
S202	
S203	

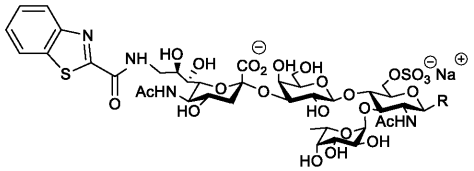
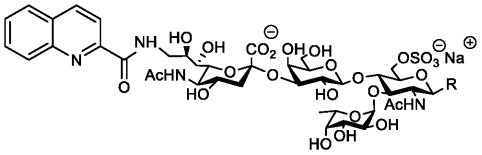
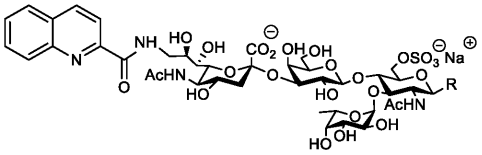
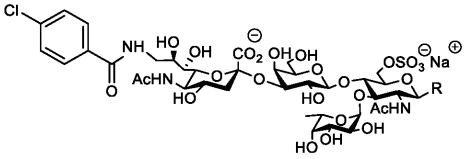
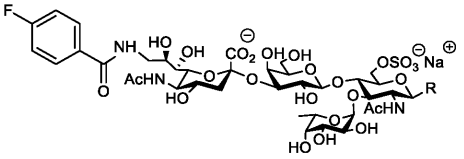
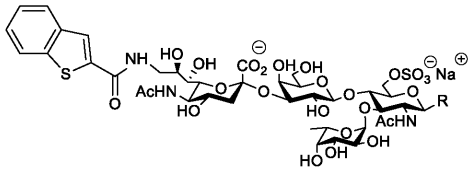
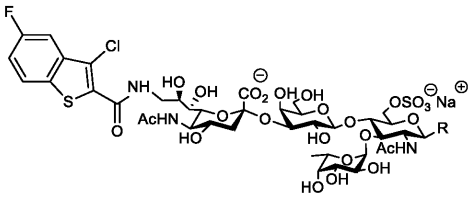
【０６６１】

【表１１】

S204	

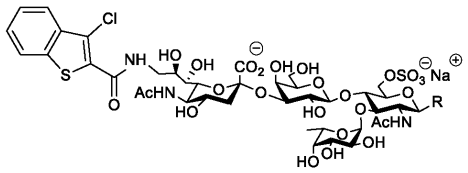
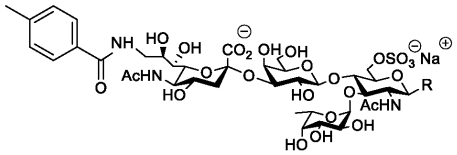
【０６６２】

【表１２】

S205	
S206	
S207	
S208	
S209	
S210	
S211	

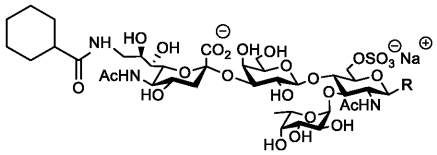
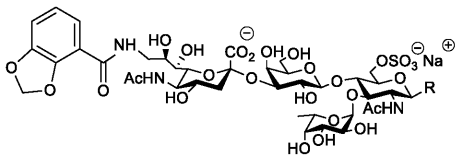
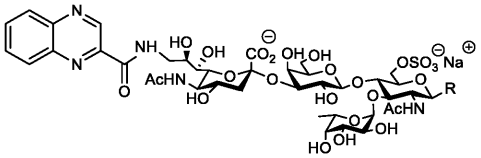
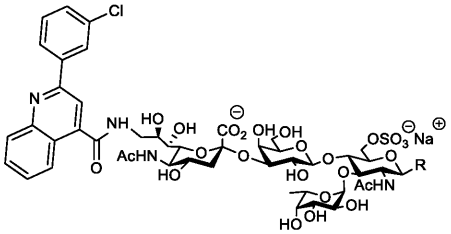
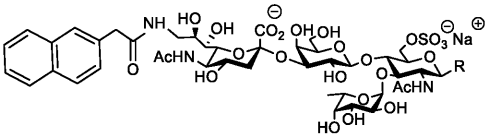
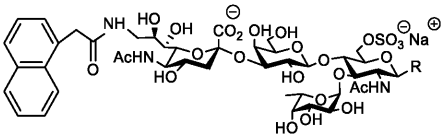
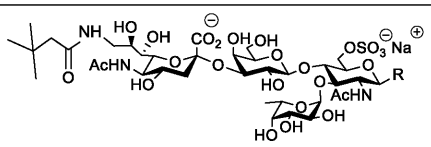
【０６６３】

【表１３】

S212	
S213	

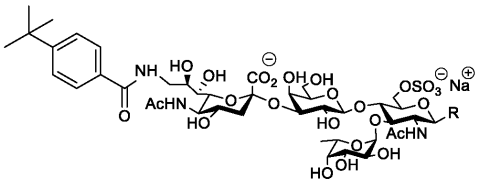
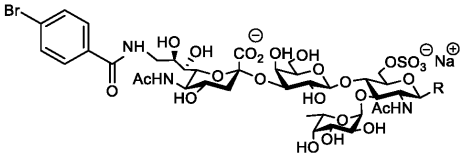
【０６６４】

【表１４】

S214	
S215	
S216	
S217	
S218	
S219	
S220	

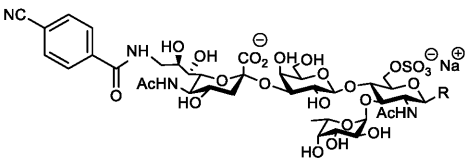
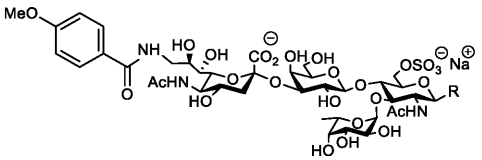
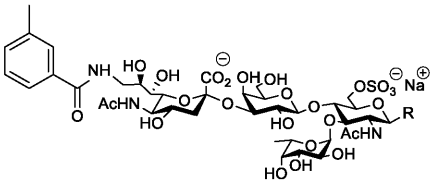
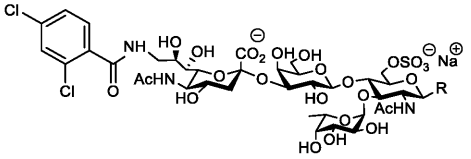
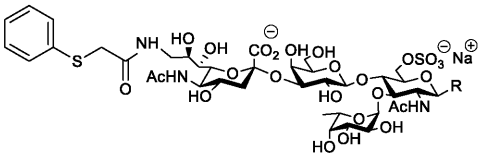
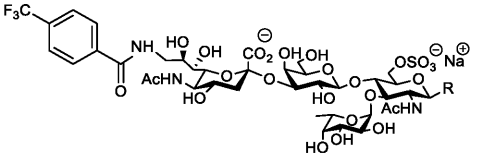
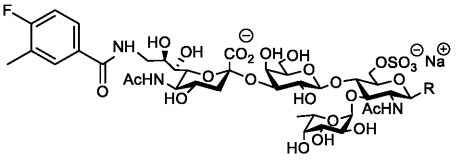
【０６６５】

【表１５】

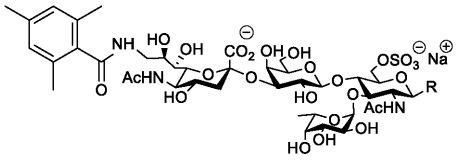
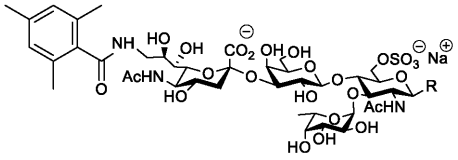
S221	
S222	

【０６６６】

【表１６】

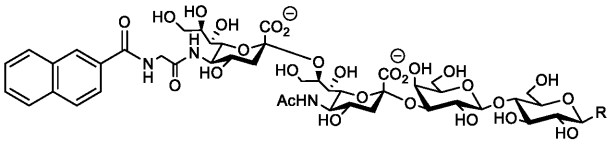
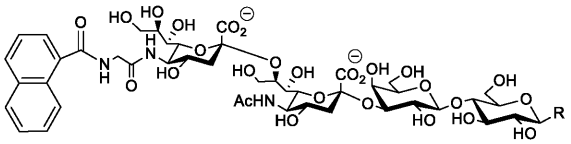
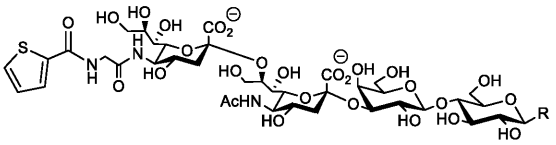
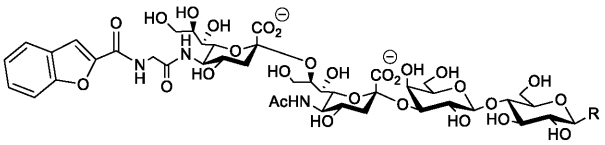
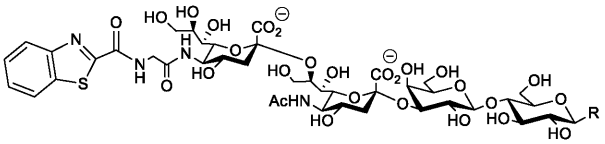
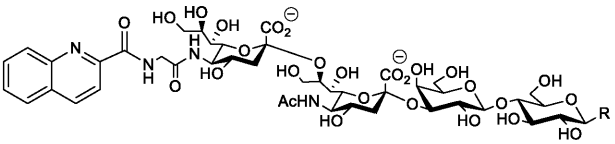
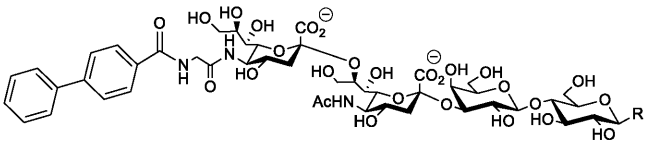
S223	
S224	
S225	
S226	
S227	
S228	
S229	

【０６６７】
【表１７】

S230	
S231	
D-シリーズ	

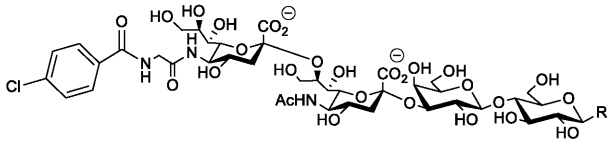
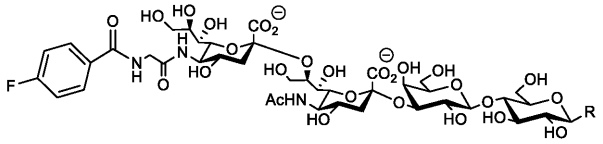
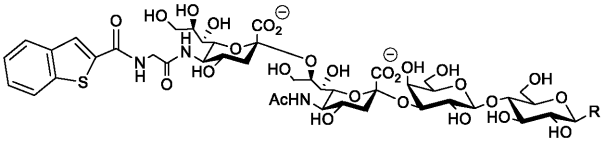
【０６６８】

【表１８】

D101	
D102	
D103	
D104	
D105	
D106	
D107	

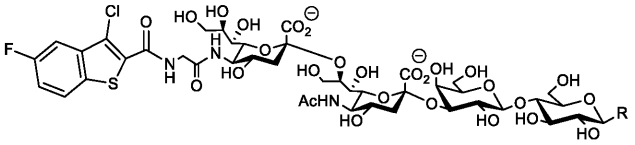
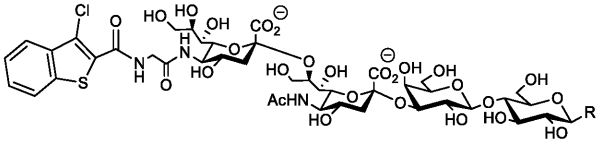
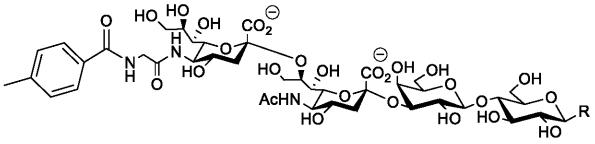
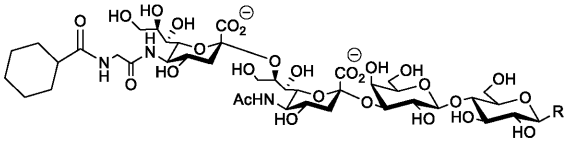
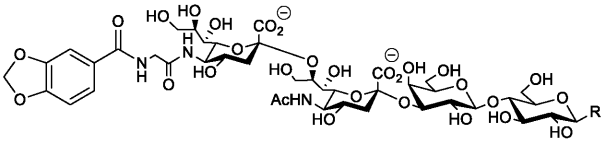
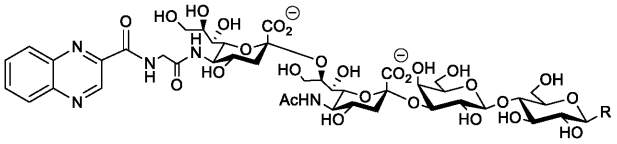
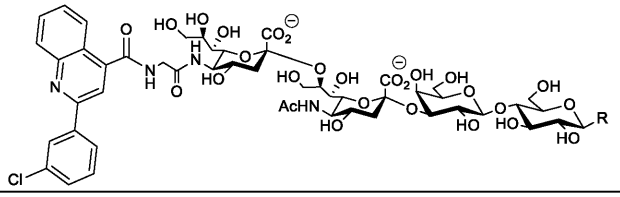
【０６６９】

【表１９】

D108	
D109	
D110	

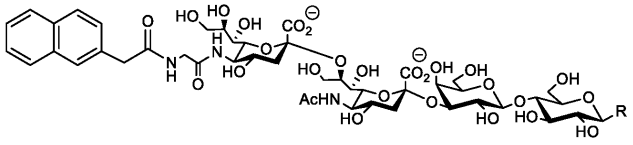
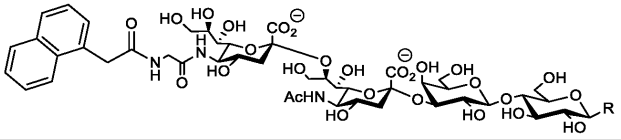
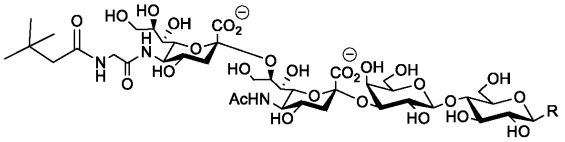
【０６７０】

【表２０】

D111	
D112	
D113	
D114	
D115	
D116	
D117	

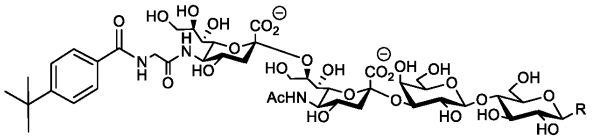
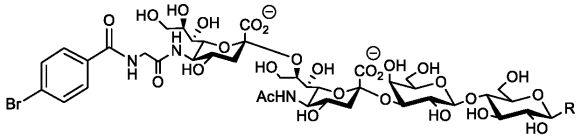
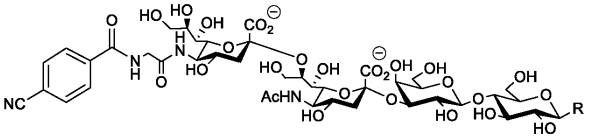
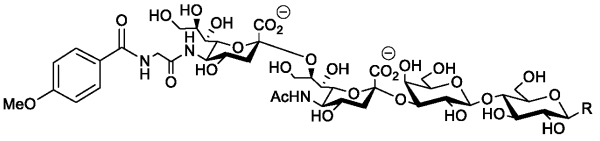
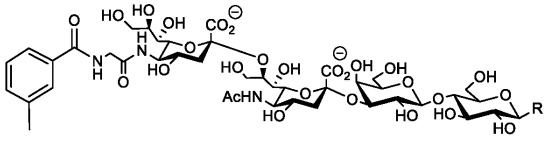
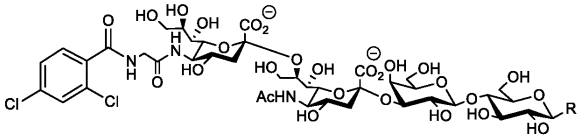
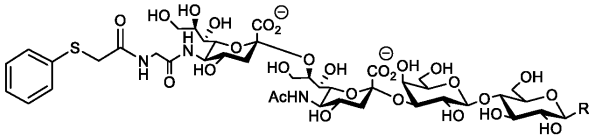
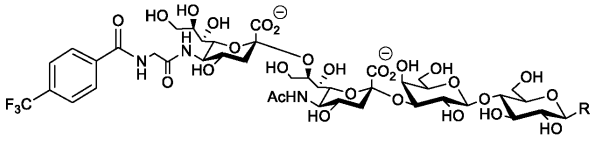
【０６７１】

【表２１】

D118	
D119	
D120	

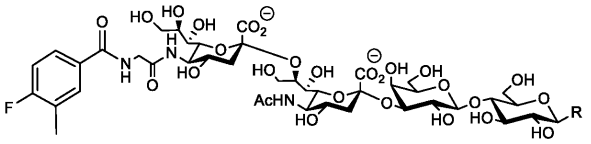
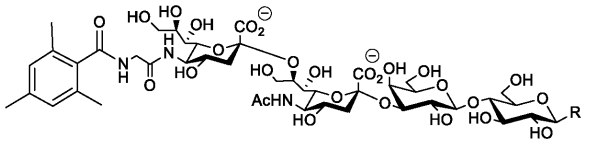
【０６７２】

【表２２】

D121	
D122	
D123	
D124	
D125	
D126	
D127	
D128	

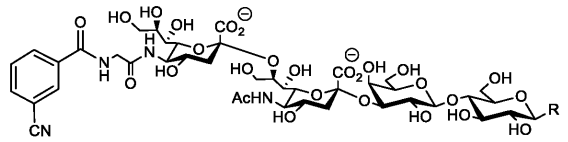
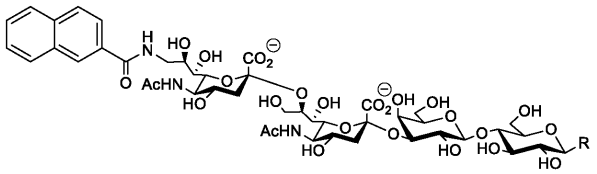
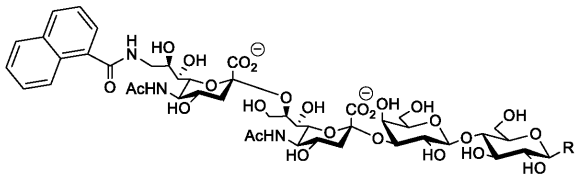
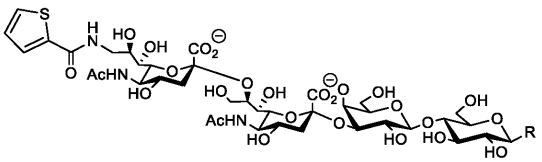
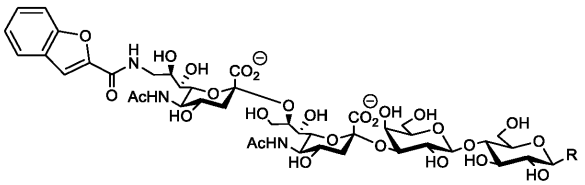
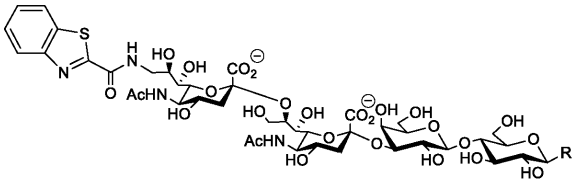
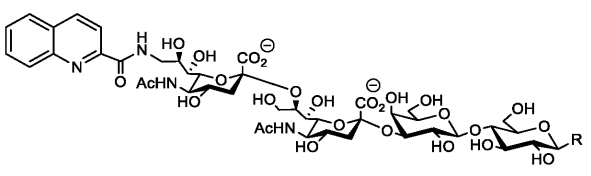
【０６７３】

【表２３】

D129	
D130	

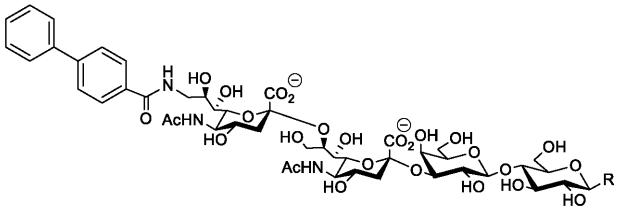
【０６７４】

【表２４】

D131	
D201	
D202	
D203	
D204	
D205	
D206	

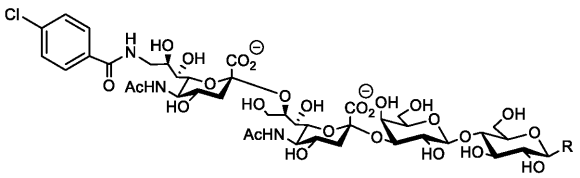
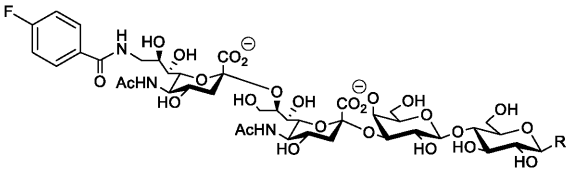
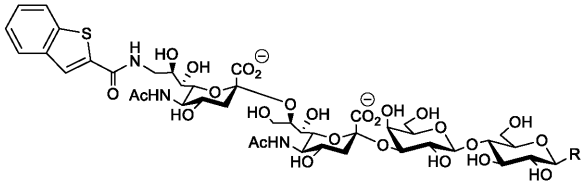
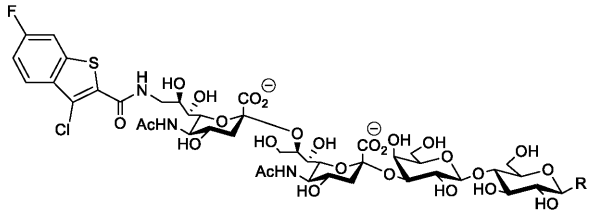
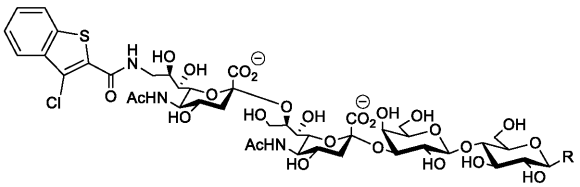
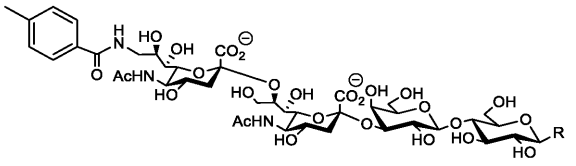
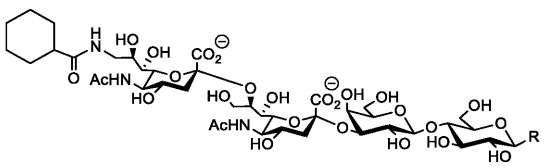
【０６７５】

【表２５】

D207	

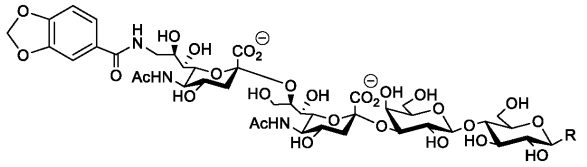
【０６７６】

【表２６】

D208	
D209	
D210	
D211	
D212	
D213	
D214	

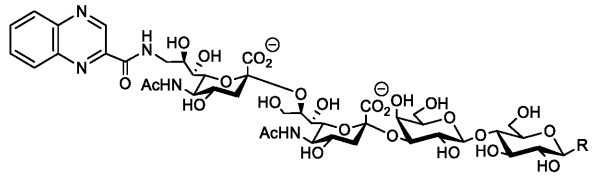
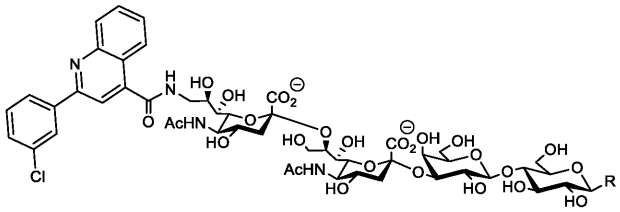
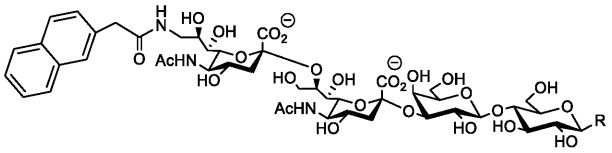
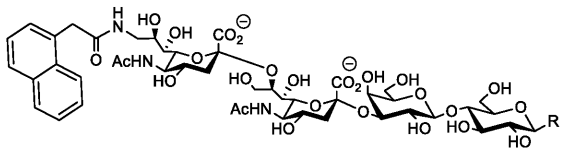
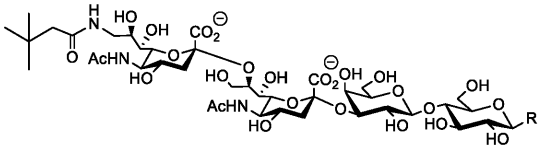
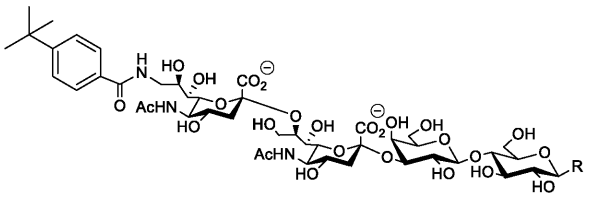
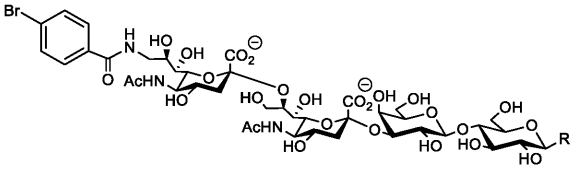
【０６７７】

【表２７】

D215	

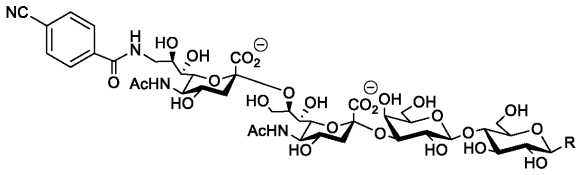
【０６７８】

【表２８】

D216	
D217	
D218	
D219	
D220	
D221	
D222	

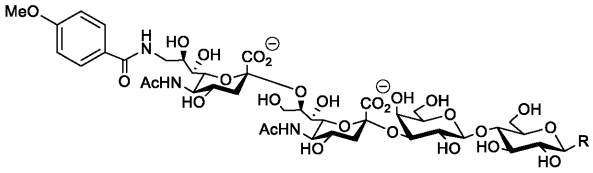
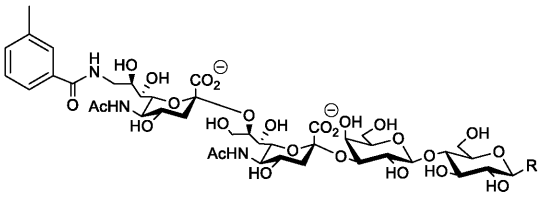
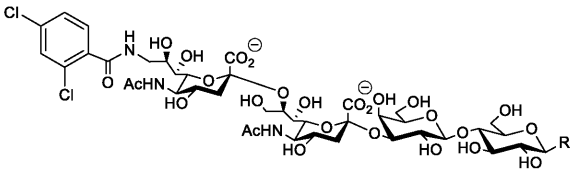
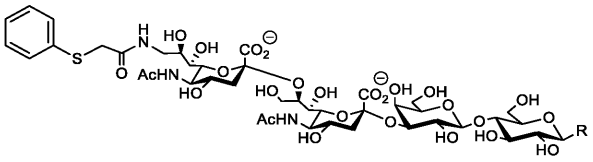
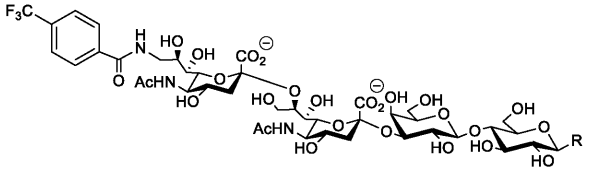
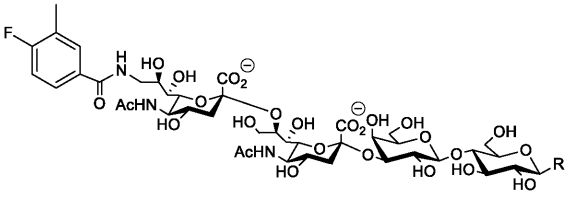
【０６７９】

【表２９】

D223	

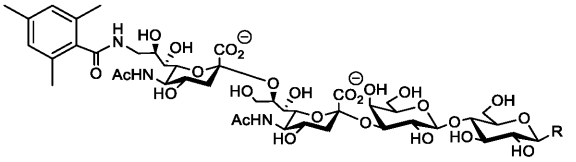
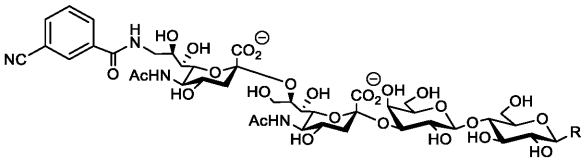
【０６８０】

【表３０】

D224	
D225	
D226	
D227	
D228	
D229	

【０６８１】

【表３１】

D230	
D231	

【０６８２】

本明細書に引用される全ての特許、公開出願及び参考文献の教示は、その全体が本明細書に参照により組み込まれる。

【０６８３】

本発明を特にその実施形態の例を参照して示し、説明してきたが、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱することなく、形態及び詳細における様々な変更形態がなされ得ることが当業者に理解されるであろう。

【図面】

【図１】

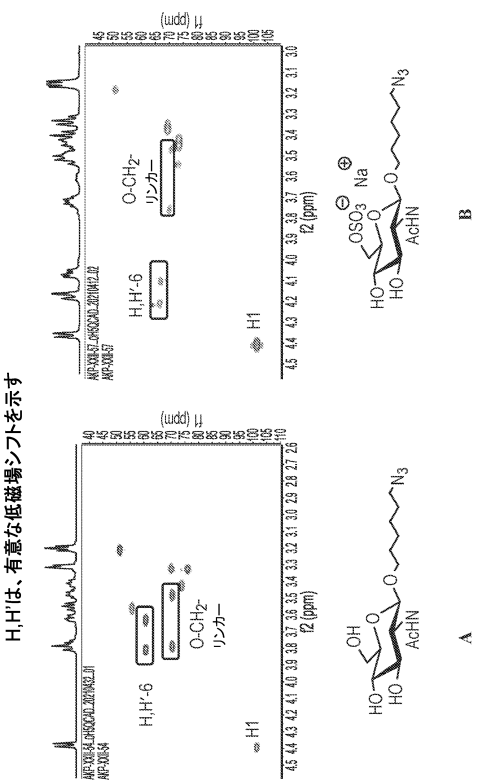


図1

【図２】

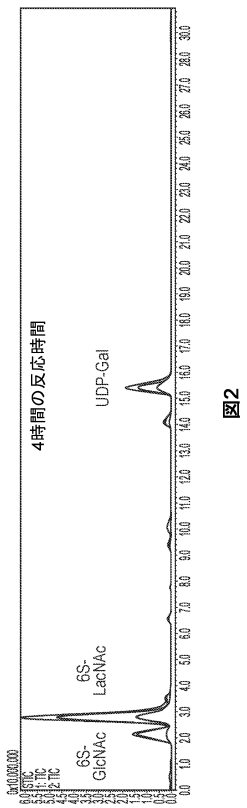


図2

【図３Ａ】

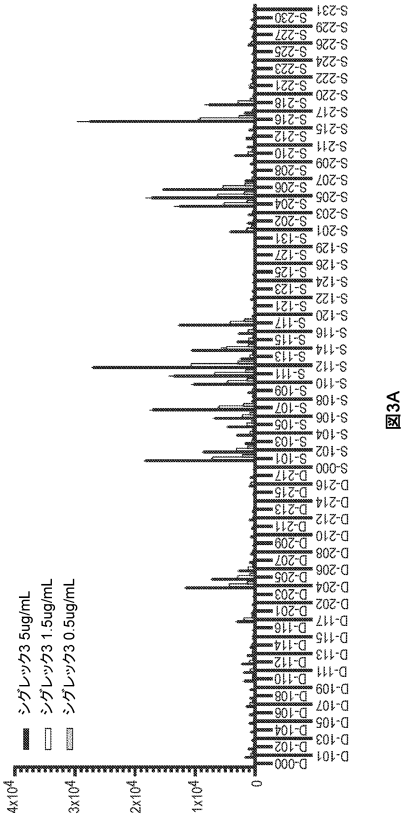


図3A

【図３Ｂ】

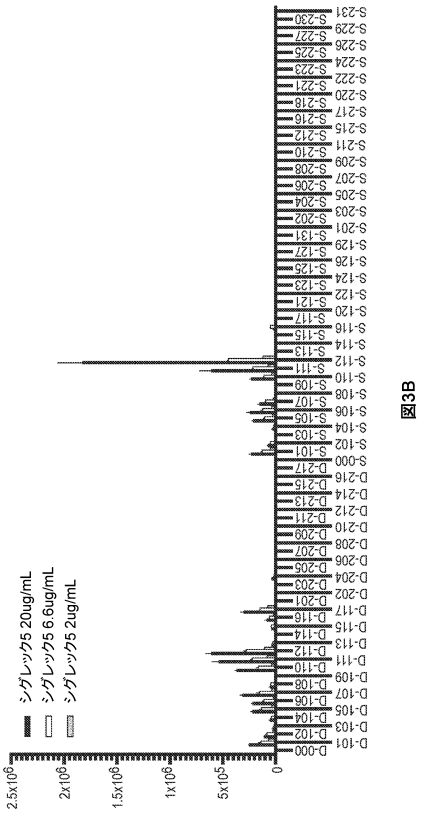


図3B

【図３Ｃ】

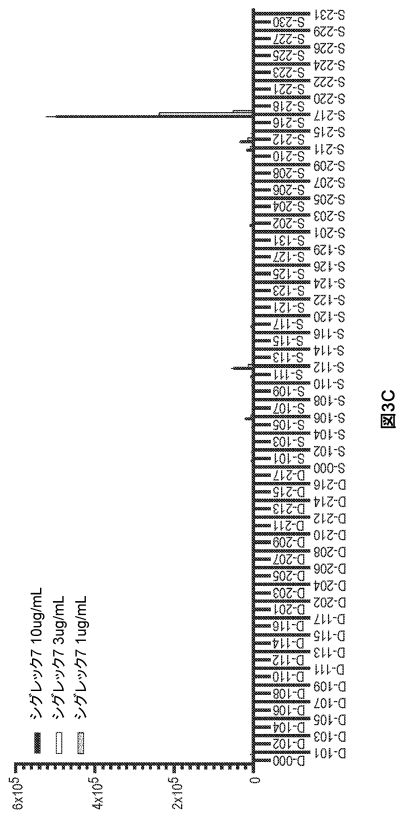


図3C

【図３Ｄ】

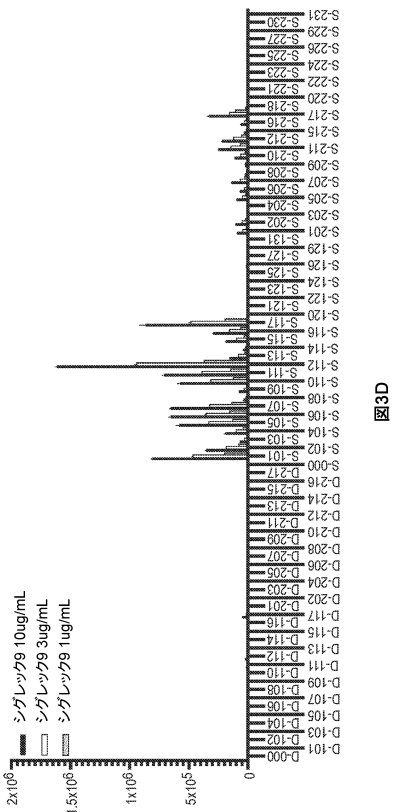


図3D

【図３Ｅ】

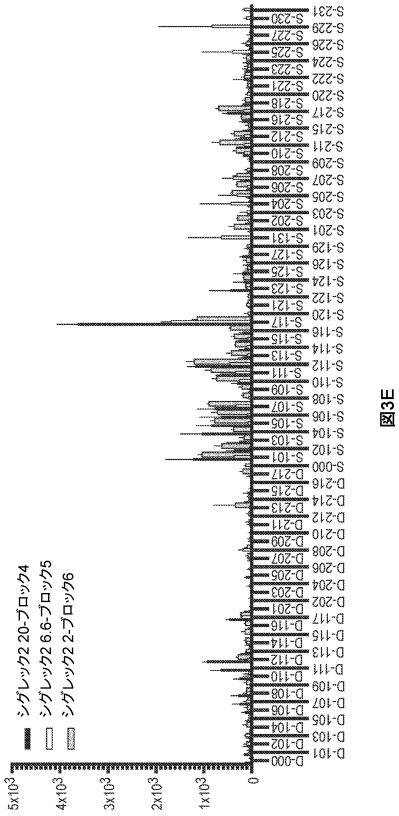


図3E

【図３Ｆ】

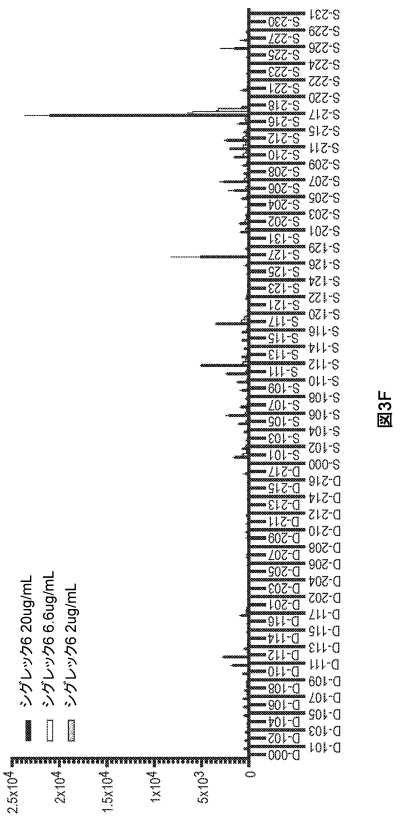


図3F

【図３Ｇ】



FIG. 3G

【図３Ｈ】

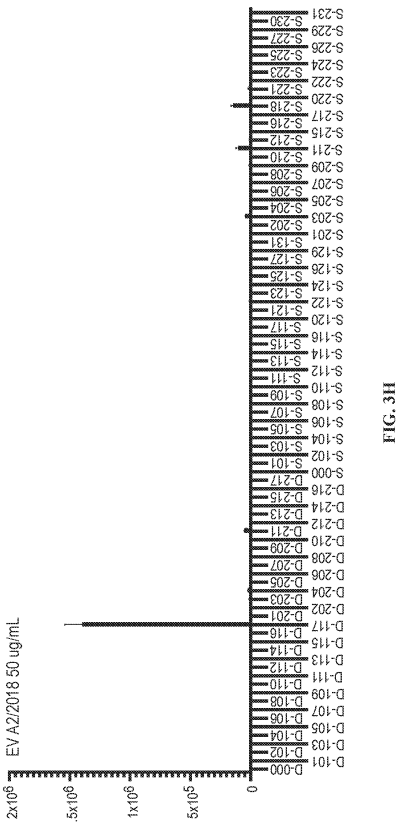


FIG. 3H

【図３Ｉ】

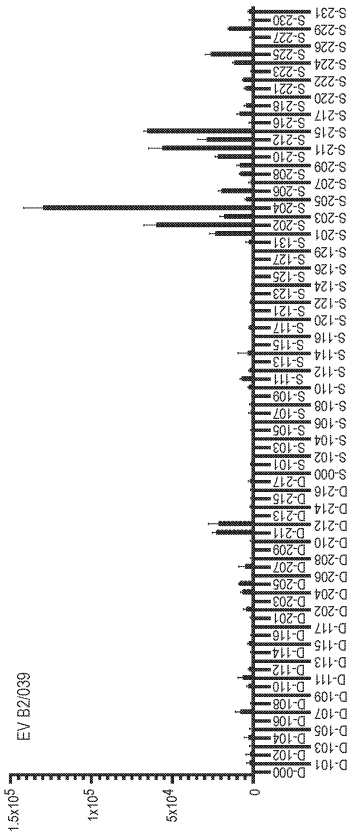


FIG. 3I

【図３Ｊ】

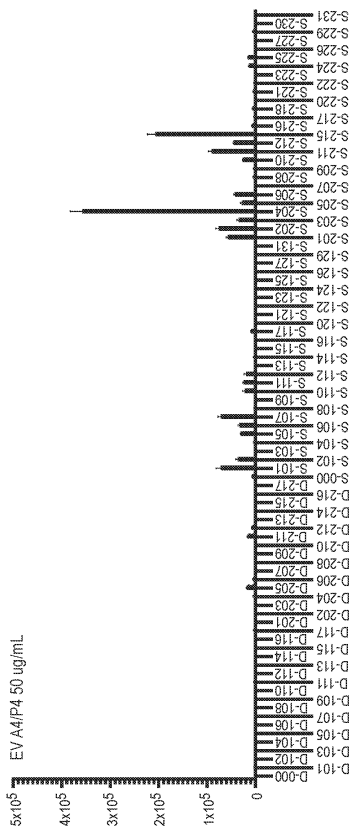


FIG. 3J

【図３Ｋ】

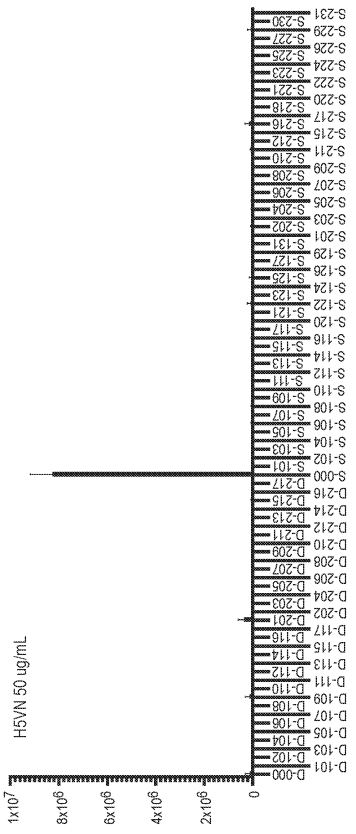


FIG. 3K

【図３Ｌ】

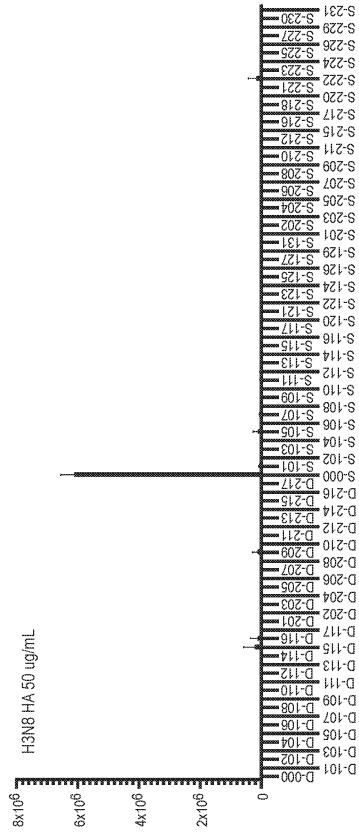


FIG. 3L

【図３Ｍ】

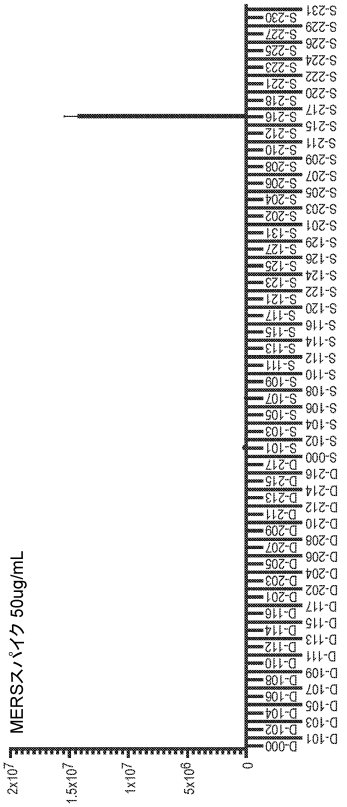


図3M

【図４Ａ】

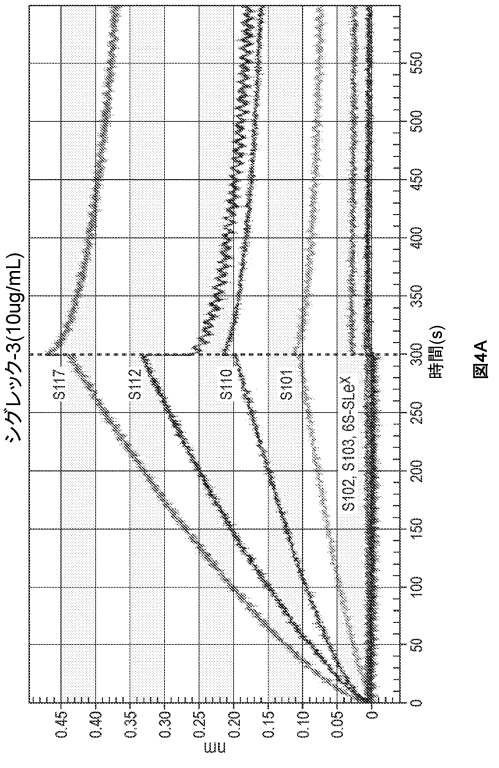


図4A

【図４Ｂ】

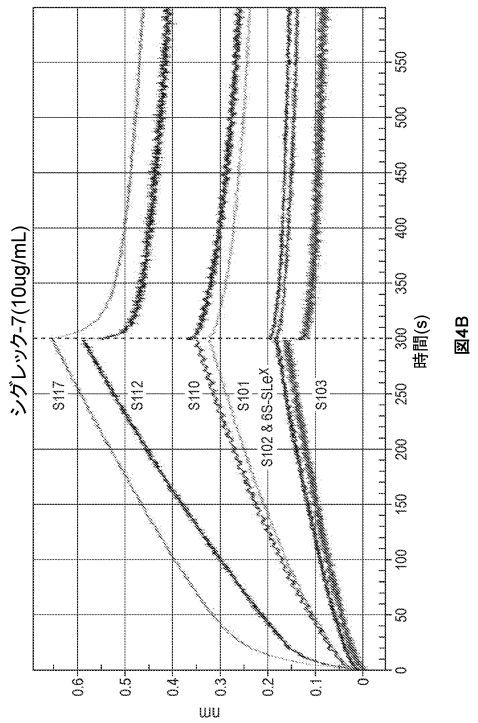


図4B

【図４Ｃ】

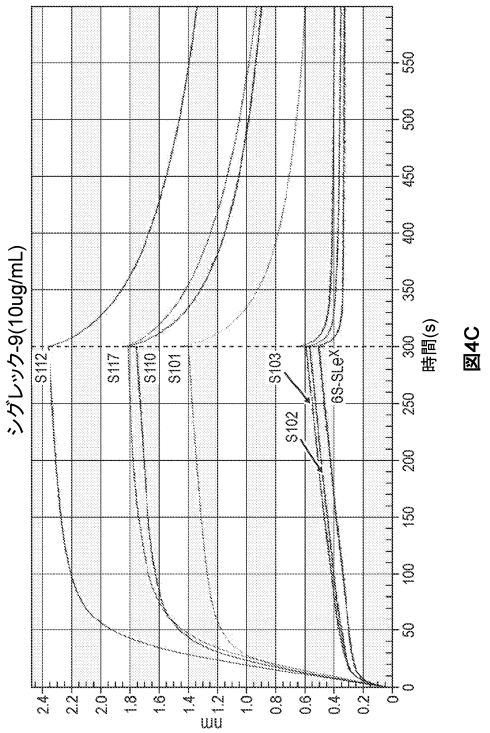


図4C

【図４Ｄ】

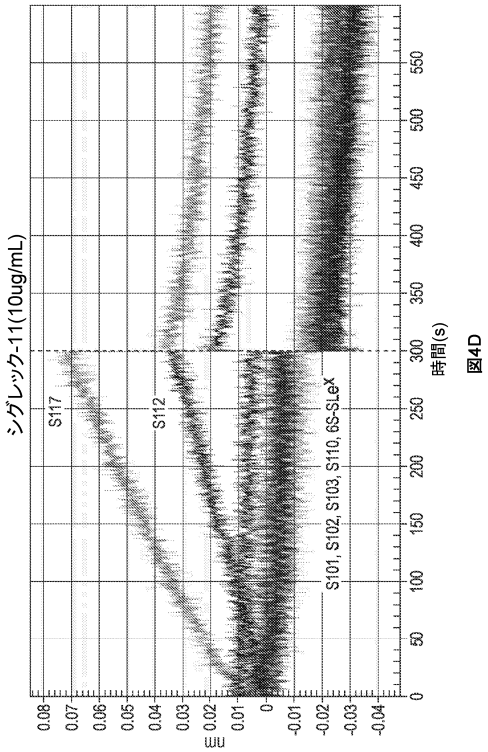


図4D

【図４Ｅ】

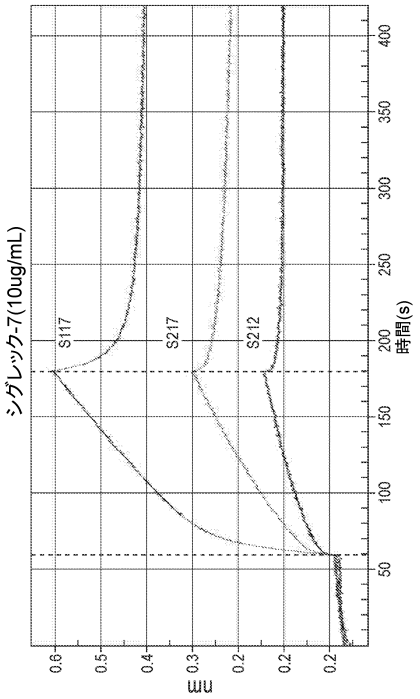


図4E

【図５】

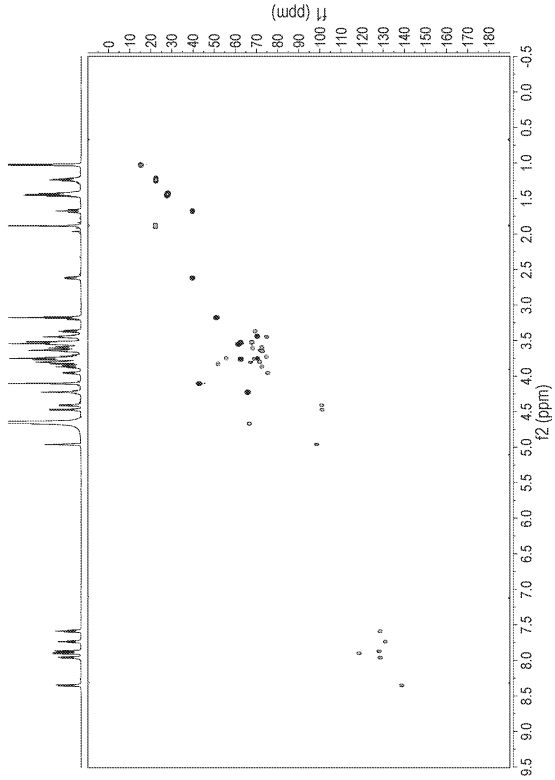


FIG. 5

【図６Ａ】

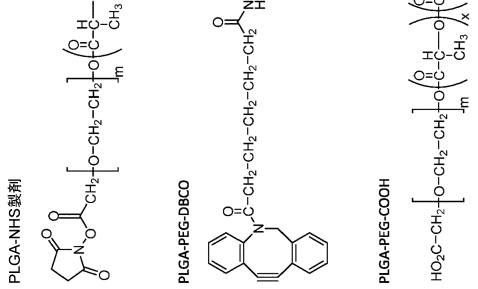


図6A

【図６Ｂ－１】

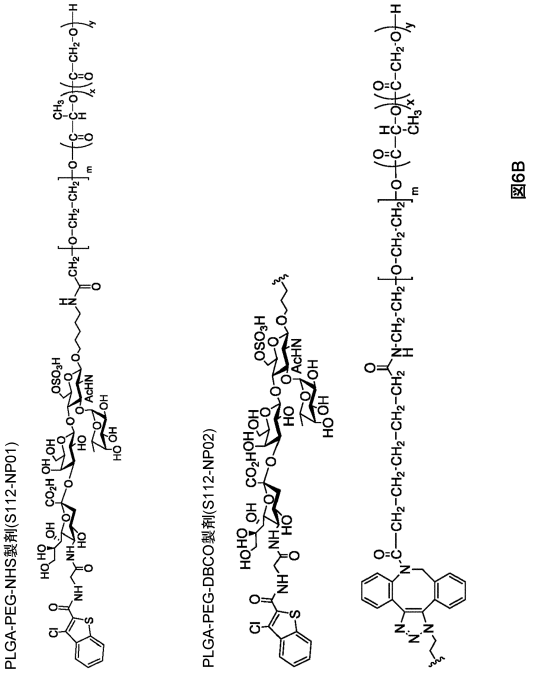


図6B

【図６Ｂ－２】

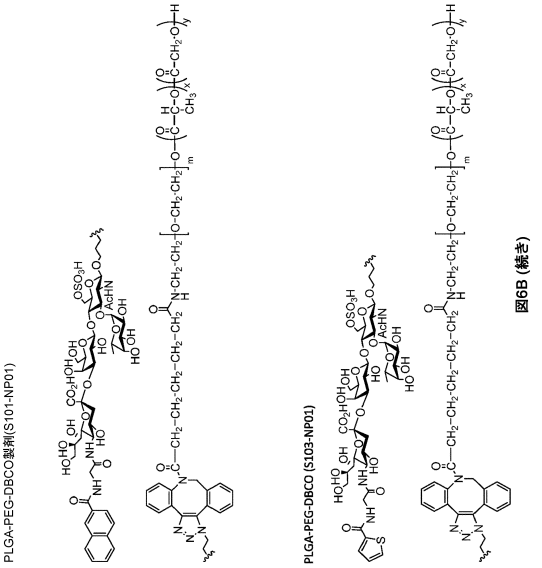
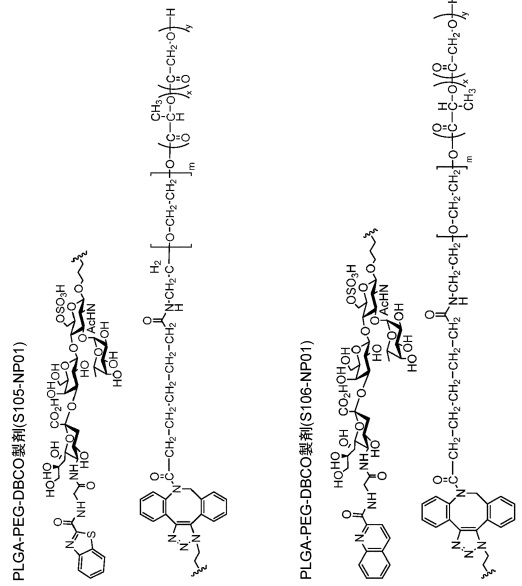


図6B (続き)

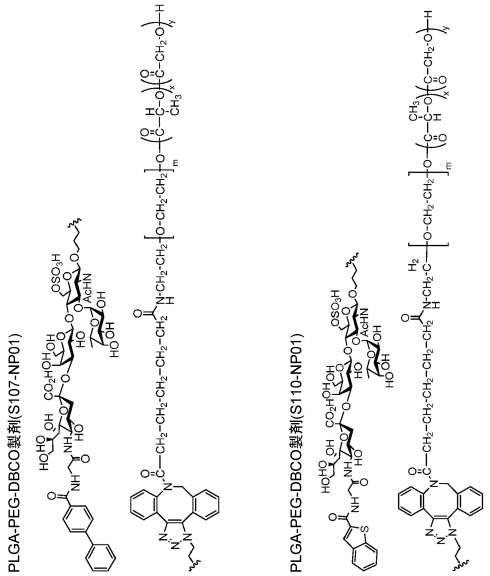
【図６Ｃ】

図6C



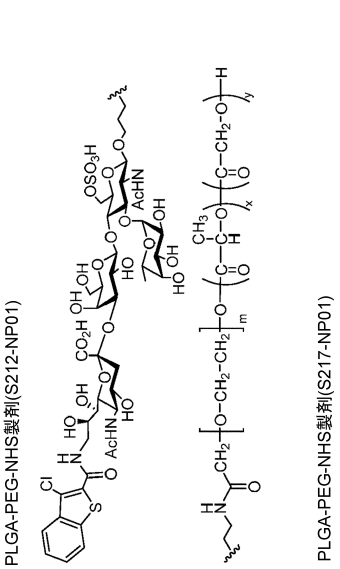
【図６Ｄ】

図6D



【図６Ｅ】

図6E



【図６Ｆ】

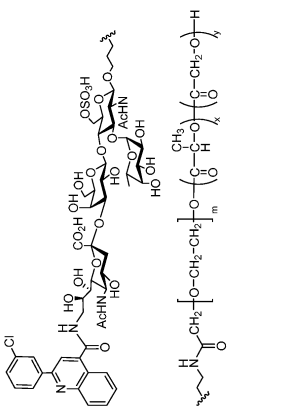


FIG. 6F

【図７】

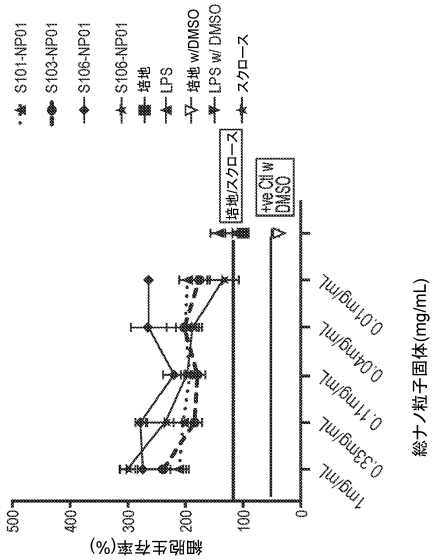


図7

【図８】

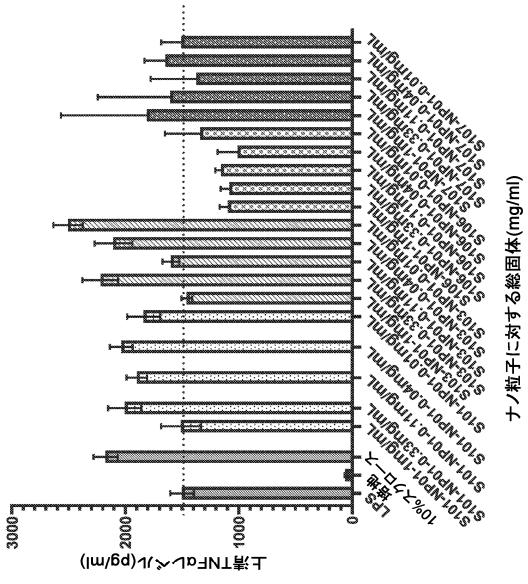


図8

【図９】

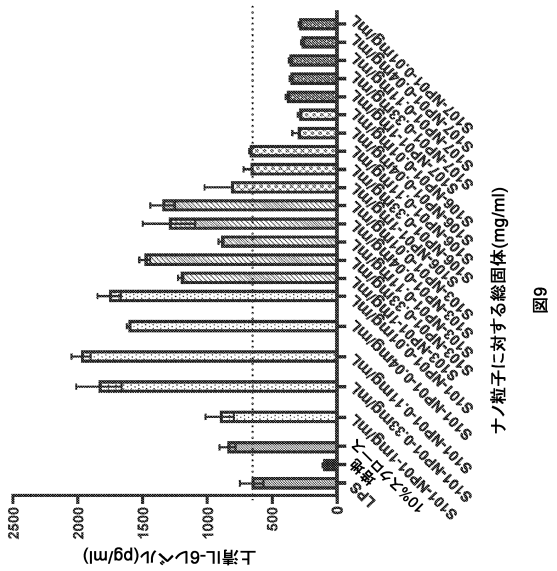


図9

【図１０】

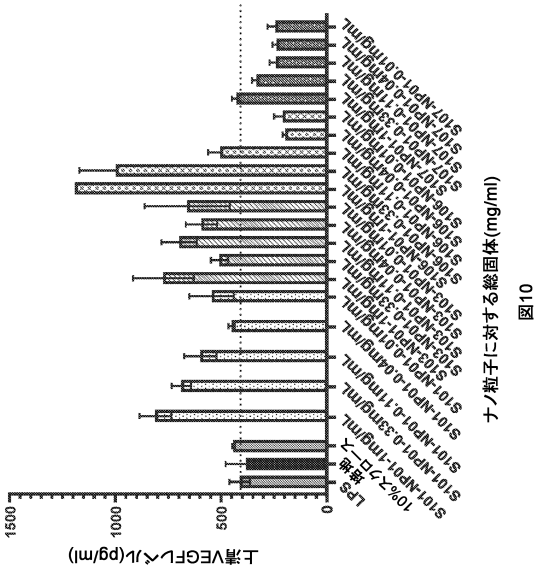


図10

【図１１Ａ】

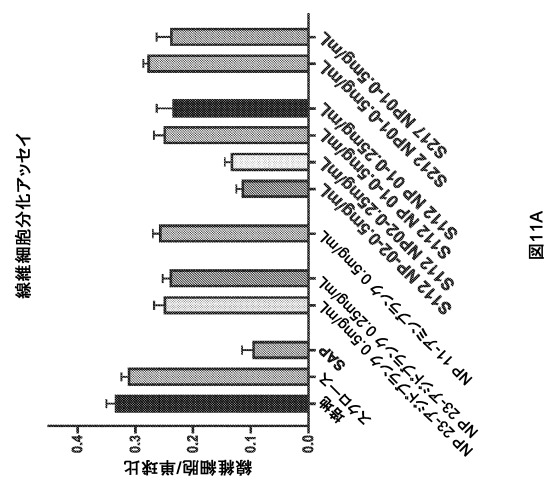


図11A

【図１１Ｂ】

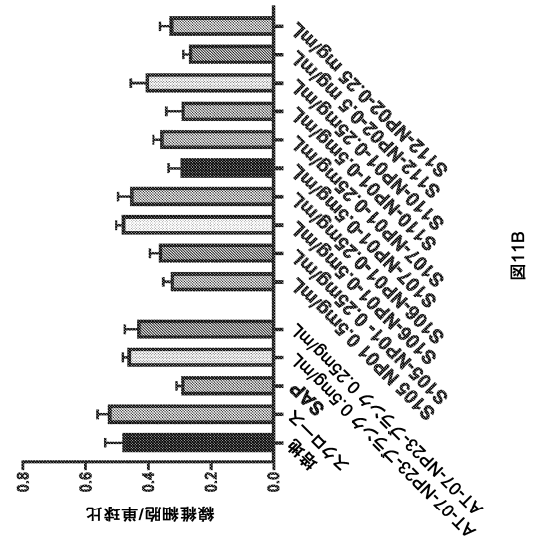


図11B

【図１２】

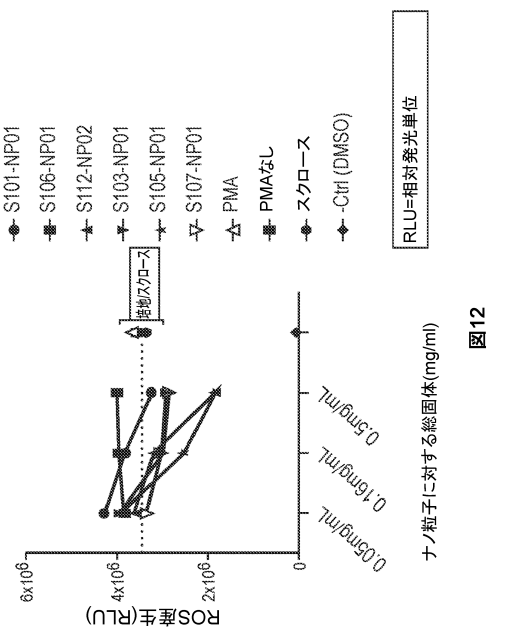


図12

【図１３Ａ】

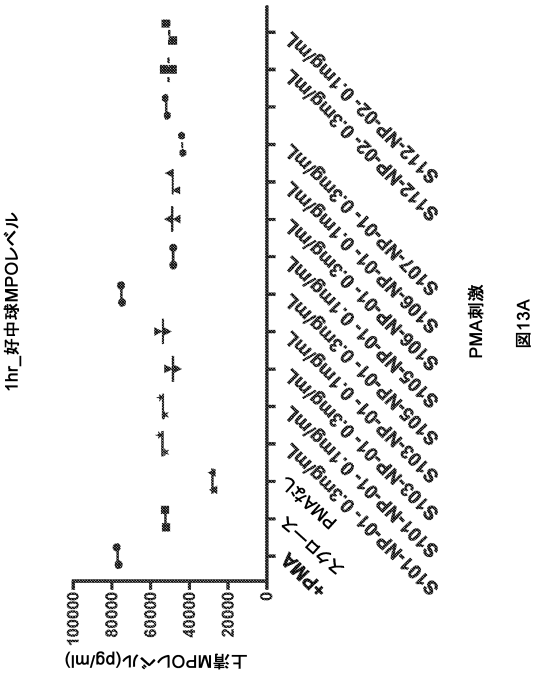


図13A

【図１３Ｂ】

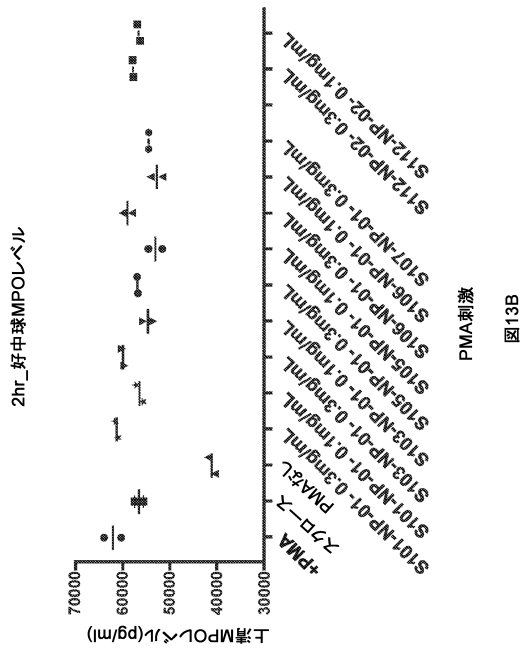


図13B

【図１３Ｃ】

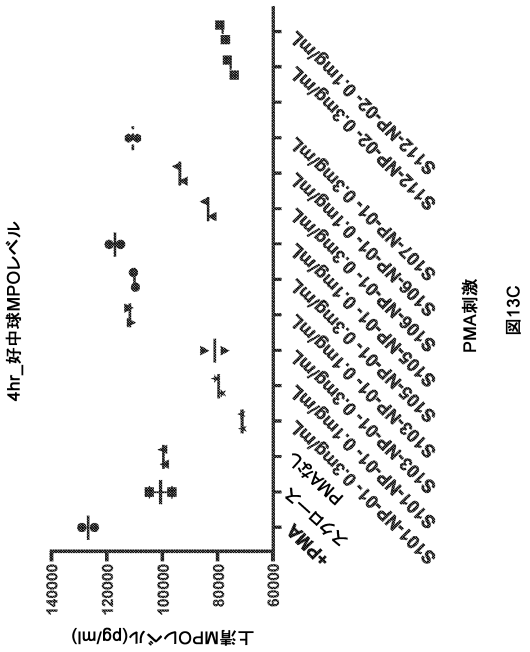


図13C

【図１４Ａ】

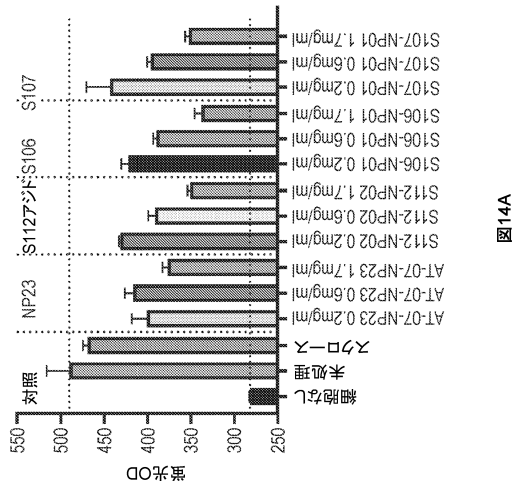


図14A

【図１４Ｂ】

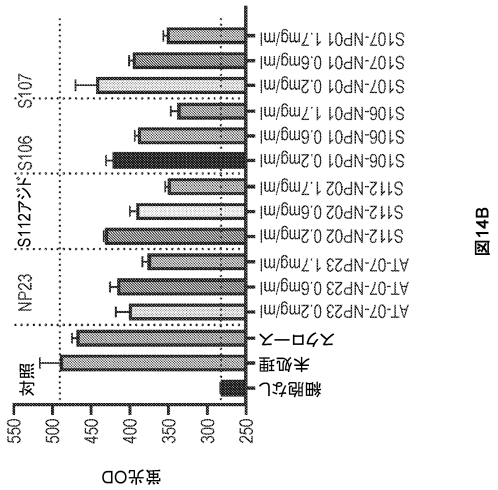


図14B

【図１５】

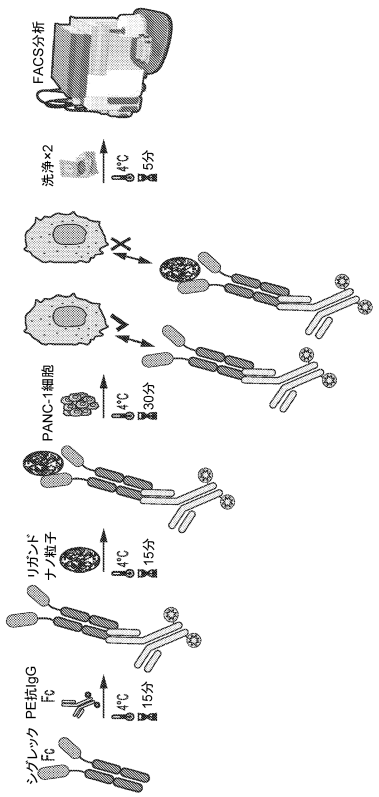


図15

【図１６】

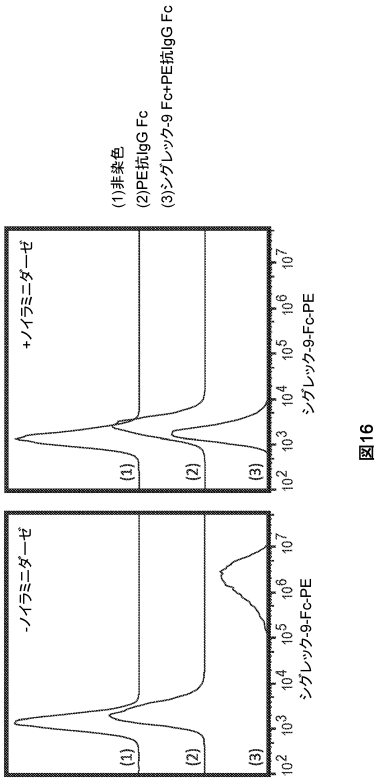


図16

【図１７】

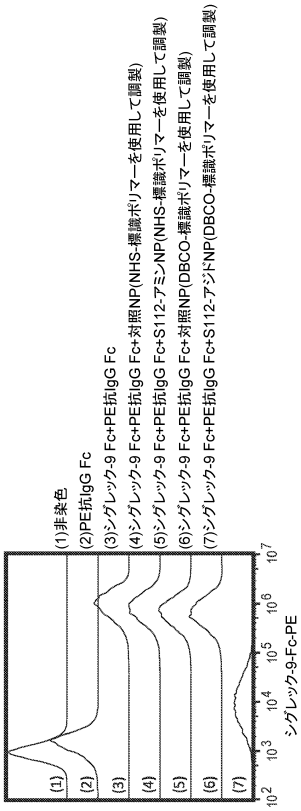


図17

【図１８】

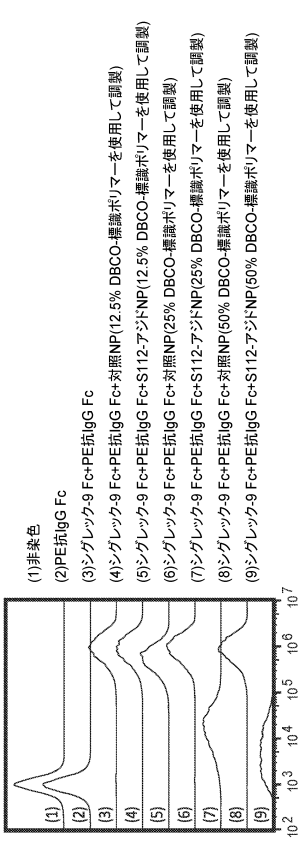


図18

【図１９】

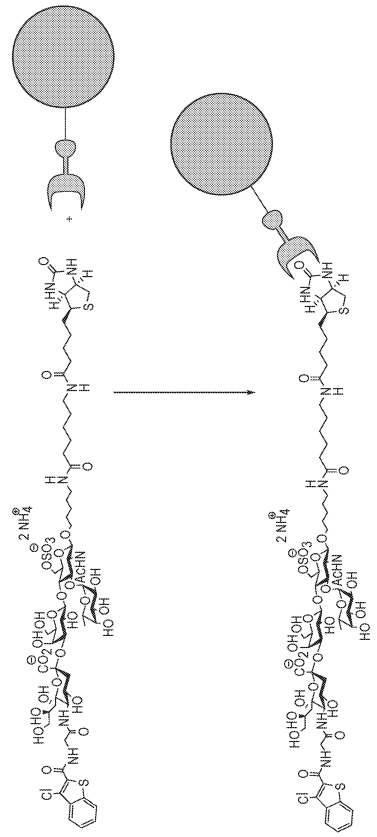


FIG. 19

【図２０】

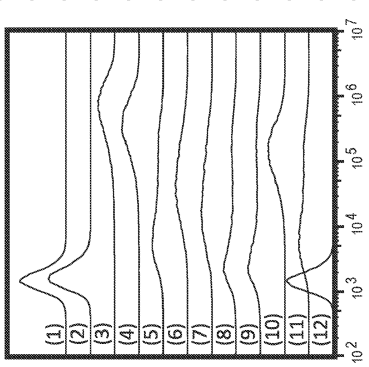


図20

【図２１】

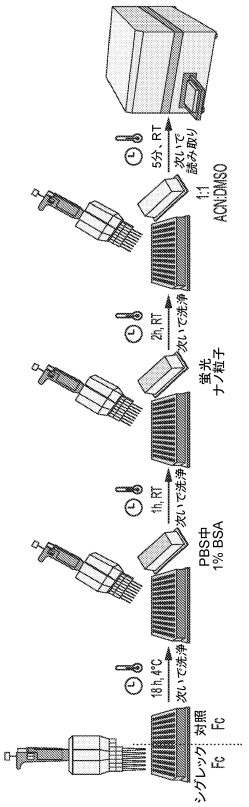


図21

【図２２】

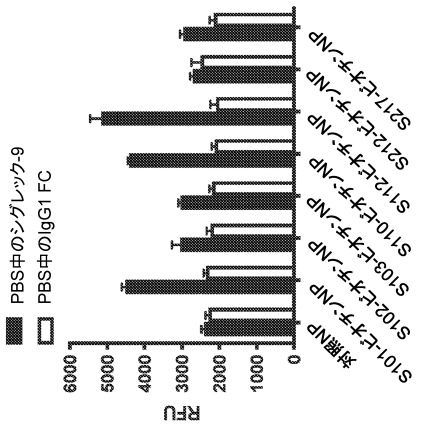


図22

【図２３】

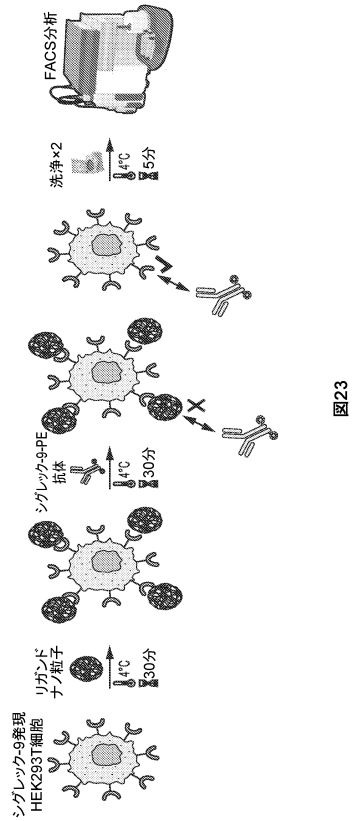


図23

【図２４】

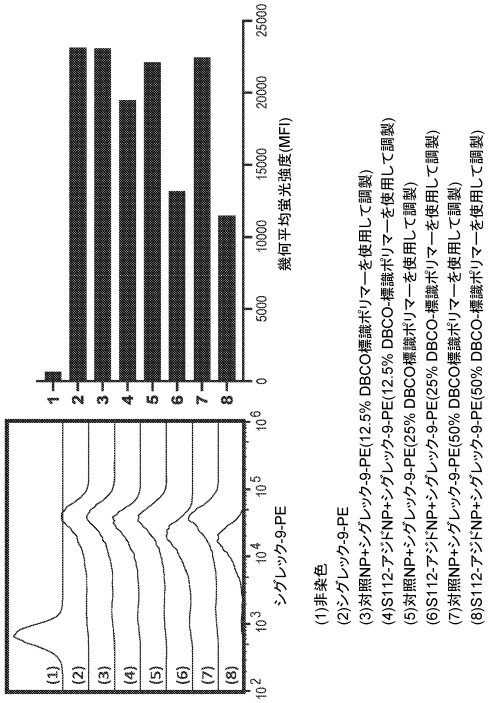


図24

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/054381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07H15/04 C07H15/18 C07H15/20 A61K47/69 A61P35/00
A61P37/02
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07H A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2018/098342 A1 (UNIV CALIFORNIA [US]) 31 May 2018 (2018-05-31) page 39	1-10, 20-22,29 11-19, 23,24, 30-39, 42-48
A	WO 2006/068758 A2 (SCRIPPS RESEARCH INST [US]; BLIXT OLA [US] ET AL.) 29 June 2006 (2006-06-29) the whole document	1-24, 29-39, 42-48
A	WO 02/09744 A2 (CA NAT RESEARCH COUNCIL [CA]; JENNINGS HAROLD J [CA] ET AL.) 7 February 2002 (2002-02-07) the whole document	1-24, 29-39, 42-48

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 March 2023	15/05/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Klein, Didier

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/054381

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

1-24, 29-39, 42-48

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

International Application No. PCT/US2022/054381

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-24, 29-39, 42-48

compounds and conjugates comprising a structure according to formulae S-1, S-2, D-1 and D-2 , preparation and uses thereof

1.1. claims: 1-24, 29-39, 42-48(all partially)

compounds and conjugates comprising a structure according to formulae S-1 and D-1, preparation and uses thereof

1.2. claims: 1-24, 29-39, 42-48(all partially)

compounds and conjugates comprising a structure according to formula S-2, preparation and uses thereof

1.3. claims: 1-24, 29-39, 42-48(all partially)

compounds and conjugates comprising a structure according to formula D-2, preparation and uses thereof

---

2. claims: 25-28, 40, 41

compounds and conjugates comprising a structure according to formulae S000C , preparation and uses thereof

---

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/054381

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/056525 A2 (PAULSON JAMES [US]; COLLINS BRIAN [US]; HAN SHOUFA [US]) 18 May 2007 (2007-05-18) the whole document	1-24, 29-39, 42-48
A,P	WO 2022/060984 A1 (AVICEDA OPHTHALMICS INC [US]) 24 March 2022 (2022-03-24) the whole document	1-24, 29-39, 42-48

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2022/054381

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018098342 A1	31-05-2018	US 2019367548 A1	05-12-2019
		US 2022106348 A1	07-04-2022
		WO 2018098342 A1	31-05-2018
WO 2006068758 A2	29-06-2006	US 2008019968 A1	24-01-2008
		WO 2006068758 A2	29-06-2006
WO 0209744 A2	07-02-2002	AU 7832301 A	13-02-2002
		CA 2417574 A1	07-02-2002
		EP 1307221 A2	07-05-2003
		US 2004009195 A1	15-01-2004
		WO 0209744 A2	07-02-2002
WO 2007056525 A2	18-05-2007	EP 1951740 A2	06-08-2008
		US 2009238837 A1	24-09-2009
		WO 2007056525 A2	18-05-2007
WO 2022060984 A1	24-03-2022	AU 2021342497 A1	04-05-2023
		CA 3192540 A1	24-03-2022
		WO 2022060984 A1	24-03-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*31/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/10		
Ａ６１Ｐ	*31/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/12		
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*17/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*13/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00		
Ａ６１Ｐ	*1/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*31/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16		
Ａ６１Ｋ	*47/60*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/60		
Ａ６１Ｋ	*47/59*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/59		
Ａ６１Ｋ	*47/58*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/58		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*31/702*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/702		
Ｃ０７Ｈ	*15/26*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	15/26		
Ｃ０７Ｈ	*15/12*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	15/12		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．プルロニック

弁理士　細田 芳徳
(74)代理人　100187850
弁理士　細田 芳弘
(72)発明者　トレンティーノ，マイケル
アメリカ合衆国 フロリダ ３３８０３ レイクランド，ホリングワース オークス ドライブ １４５０
(72)発明者　ゲネッド，モハメド，エイ．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５９ ニュートン センター，ドラムリン ロード １００
(72)発明者　クリシュナン，アニサ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１８４ ブレーントリー，ユニット ナンバー４，ヘイワード ストリート ３９
(72)発明者　ブーンズ，ジェラルダス，ジェイ．ピー．エイチ．
アメリカ合衆国 ジョージア ３０６０５ アセンズ，ジョージ タウン ドライブ １０３
(72)発明者　プルッデン，アンソニー，アール．
アメリカ合衆国 ジョージア ３０６０５ アセンズ，センター パーク レーン ２０１
(72)発明者　リウ，リン
アメリカ合衆国 ジョージア ３０６０２ アセンズ，リバーベンド ロード ３１５
(72)発明者　グリーン，ミシェル
アイルランド国 ビーティー８８エフティー ノーザン アイルランド，ベルファスト，イシュベル ガーデンズ ３
(72)発明者　スコット，クリストファー
英国 リスバーン ビーティー２７ ５ティーゼット セイントフィールド ロード，バークレー ホール ４
(72)発明者　シャインデ，ラジェシュ，アール．
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４２１ レキシントン，カーメル サークル １

Fターム（参考） 4C057 BB04 CC03 DD01 JJ10 JJ22 JJ37 JJ55
4C076 CC04 CC07 CC27 CC41 DD59 DD60 EE06 EE16 EE23 EE24
EE30 EE37 EE59 FF70
4C086 AA01 AA02 AA03 EA02 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA33 ZA36
ZA59 ZA66 ZA81 ZB07 ZB11 ZB15 ZB26 ZB33 ZB35 ZB37 ZC41