(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533417
(P2024-533417A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07H	*15/04 (2006.01)*	C07H	15/04	CCSP	4C057
A61K	*31/7056(2006.01)*	A61K	31/7056		4C084
A61K	*45/00 (2006.01)*	A61K	45/00		4C085
A61K	*38/02 (2006.01)*	A61K	38/02		4C086
A61K	*39/395(2006.01)*	A61K	39/395	N	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全61頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-515553(P2024-515553)
(86)(22)出願日　令和4年9月9日(2022.9.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月7日(2024.5.7)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/075109
(87)国際公開番号　WO2023/036932
(87)国際公開日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(31)優先権主張番号　21195975.4
(32)優先日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522411315
ユニヴェルシテ カソリーク デ ルーヴァン
ベルギー国，１３４８ ルーヴァン－ラ－ヌーヴ，プラス デ リュニヴェルシテ １
(71)出願人　524090079
ユニヴェルシテ デ ナミュール
ベルギー国，５０００ ナミュール，ルデ ブリュッセル ６１
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
(74)代理人　100202751
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アセチル化シアル酸グリコクラスターおよび感染性疾患を治療するためのその使用

(57)【要約】
本発明は、大環状分子に共有結合した少なくとも２つのアセチル化シアル酸を含むグリコクラスターに関し、前述の大環状分子は、ポルフィリン、ピラーアレーン、カリックスアレーン、およびフラーレンから選択される。一実施形態によれば、各アセチル化シアル酸は、４－Ｏ－アセチル化シアル酸、７－Ｏ－アセチル化シアル酸、８－Ｏ－アセチル化シアル酸、および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される。本発明はまた、コロナウイルス感染症などの感染性疾患の治療および／または予防に使用するためのグリコクラスターに関する。
【選択図】図１

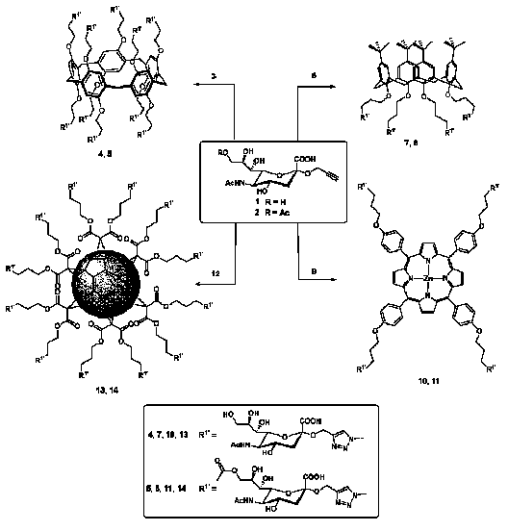
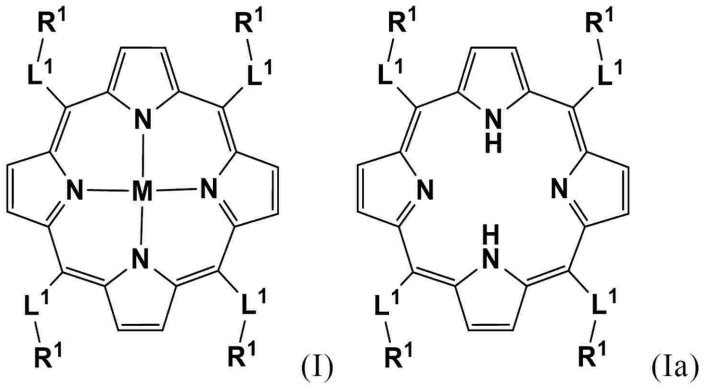
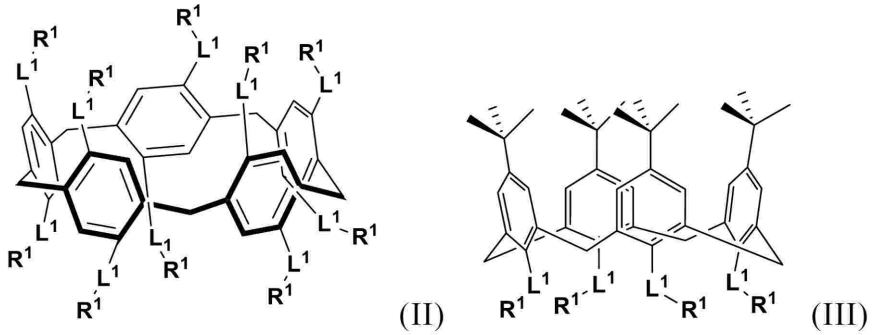


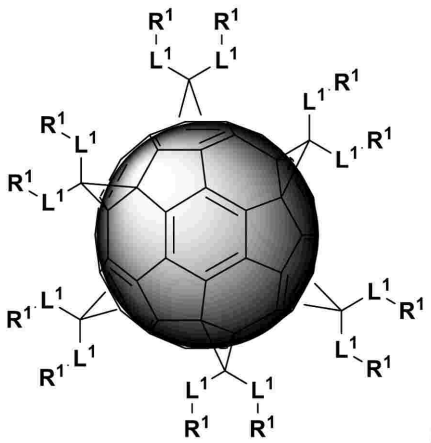
FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
大環状分子に共有結合した少なくとも２つのアセチル化シアル酸を含むグリコクラスターであって、
前記大環状分子は、ポルフィリン、ピラーアレーン、カリックスアレーン、およびフラーレンから選択され、
各アセチル化シアル酸は、４－Ｏ－アセチル化シアル酸、７－Ｏ－アセチル化シアル酸、８－Ｏ－アセチル化シアル酸、および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される、
グリコクラスター。
【請求項２】
前記グリコクラスターは、前記大環状分子に共有結合した少なくとも４つのアセチル化シアル酸を含む、請求項１に記載のグリコクラスター。
【請求項３】
各アセチル化シアル酸は、７－Ｏ－アセチル化シアル酸および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される、請求項１または請求項２に記載のグリコクラスター。
【請求項４】
各アセチル化シアル酸は、９－Ｏ－アセチル化シアル酸である、請求項３に記載のグリコクラスター。
【請求項５】
前記大環状分子は、ポルフィリンから選択され、好ましくは［Ｚｎ（テトラフェニルポルフィリン）］およびテトラフェニルポルフィリンから選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載のグリコクラスター。
【請求項６】
前記グリコクラスターは、少なくとも１つのアンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）結合阻害剤をさらに含み、好ましくは、アンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）結合阻害剤は、ＡＣＥ２結合阻害ペプチド、ＡＣＥ２結合阻害タンパク質、および抗ＡＣＥ２抗体またはその抗原結合性フラグメントから選択される、請求項１～５のいずれか一項に記載のグリコクラスター。
【請求項７】
前記グリコクラスターは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）

【化１】







の化合物、またはその医薬的に許容される塩および／もしくは溶媒和物であり、

式中、

各Ｌ^{1}は、独立して、

－単結合、または

－アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、およびアルキルヘテロアリールから選択されるリンカー

であり、

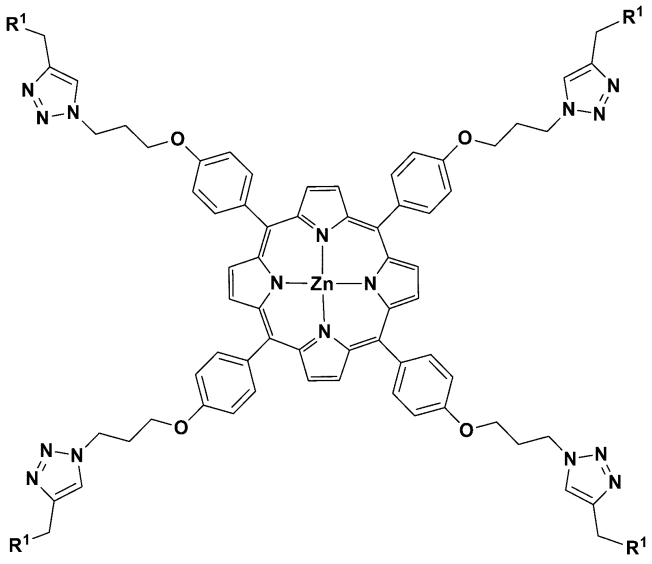
前記アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはアルキルヘテロアリールは、任意で少なくとも１つのカップリング生成物を含み、

各Ｒ^{1}は、アセチル化シアル酸およびＡＣＥ２結合阻害剤から独立して選択され、ただし、少なくとも２つのＲ^{1}はアセチル化シアル酸であり、

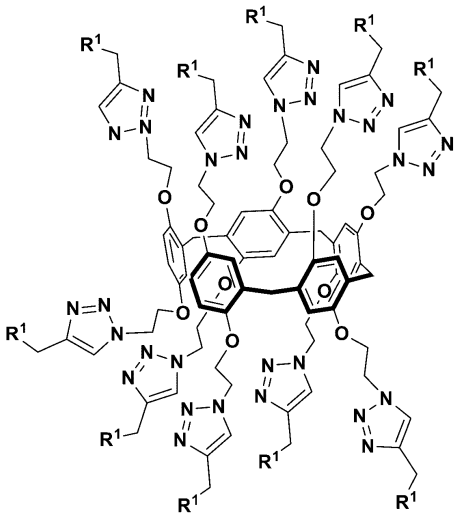
Ｍは、金属カチオンである、

請求項１～６のいずれか一項に記載のグリコクラスター。
【請求項８】
各L^1は、アルキル、ヘテロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびアルキルヘテロアリールから選択されるリンカーであり、前記アルキル、ヘテロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはアルキルヘテロアリールは、１つまたは２つのカップリング生成物を含み、好ましくは、前記カップリング生成物の少なくとも１つはトリアゾリルである、請求項７に記載のグリコクラスター。
【請求項９】
各L^1-R^1は、$-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-C(O)-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-C(O)O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-フェニル-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、および$-フェニル-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$から選択され、
式中、R^Cは、カップリング生成物、好ましくはトリアゾリルであり、ｍおよびｎは、独立して１～８の範囲の整数、好ましくは１～４の範囲の整数であり、各R^1は、請求項７に定義されるとおりである、
請求項７または請求項８に記載のグリコクラスター。
【請求項１０】
各R^1は、９－Ｏ－アセチル化シアル酸である、請求項７～９のいずれか一項に記載のグリコクラスター。
【請求項１１】
前記グリコクラスターは、式（０１１）、（００５）、（００８）または（０１４）

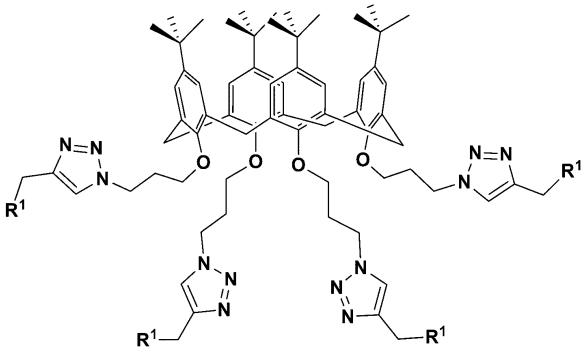
【化２】



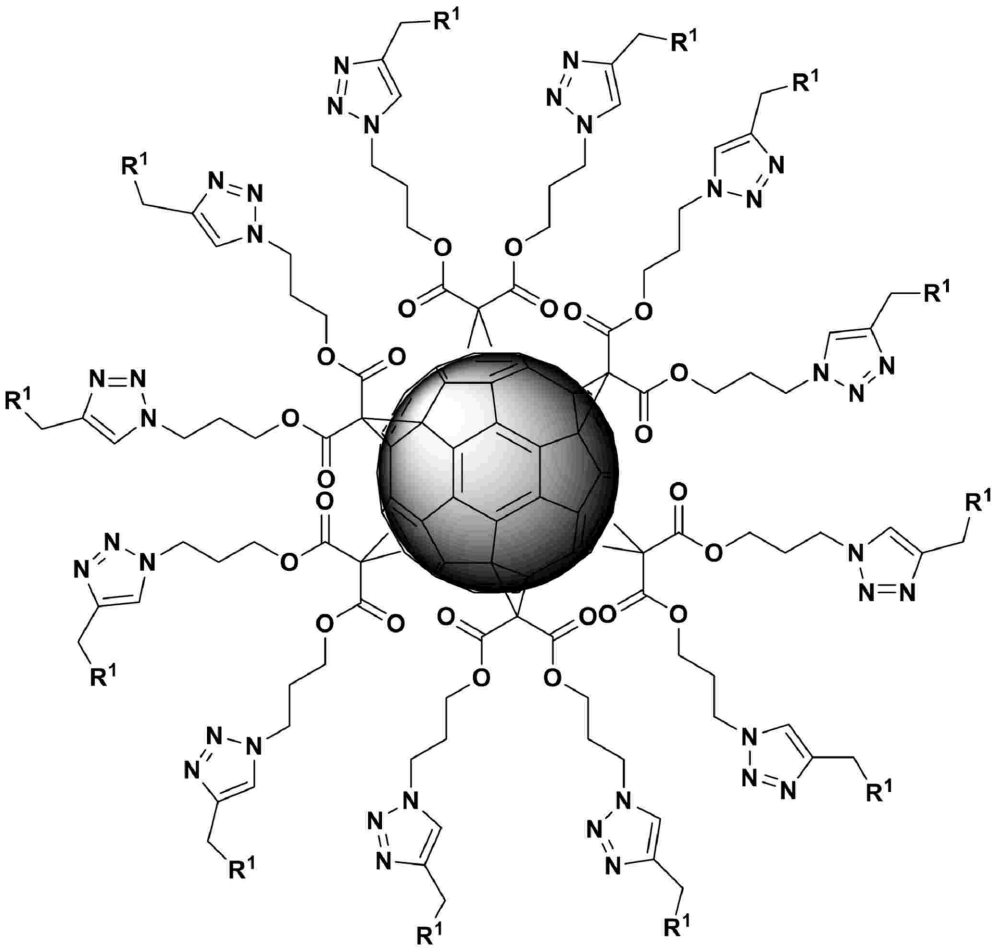
(011)



(005)

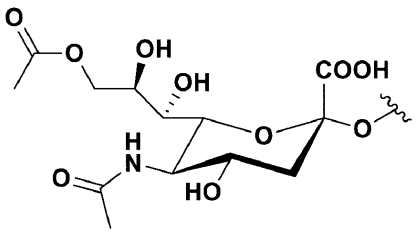


(008)



(014)

の化合物、またはその医薬的に許容される塩および／もしくは溶媒和物であり、
式中、各Ｒ^{1}は、式（９－ＡｃＳＡ）
【化３】



(9-AcSA)

のものであり、
式中、波線は、前記グリコクラスターへのＲ^{1}の結合点を表す、
請求項１０に記載のグリコクラスター。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか一項に記載のグリコクラスター、および少なくとも１つの医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。
【請求項１３】
薬剤として使用するための、請求項１～１１のいずれか一項に記載のグリコクラスター、または請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
感染性疾患、好ましくはコロナウイルスまたはピコルナウイルス感染症、より好ましく

はＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療および／または予防に使用するための、請求項１～１１のいずれか一項に記載のグリコクラスター、または請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
前記アセチル化シアル酸の各々と前記大環状分子のカップリング、好ましくは、末端アルキンとアジドとの間の反応がトリアゾリル基の形成をもたらすカップリングのステップを含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載のグリコクラスターを製造するためのプロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、感染性疾患の治療の分野に属し、感染性疾患、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療に使用するための、複数のアセチル化シアル酸を含む新規グリコクラスターに関する。
【背景技術】
【０００２】
コロナウイルス（ＣｏＶｓ）は、Coronaviridae科、Orthocoronavirinae亜科のウイルスである。それらは、プラス鎖一本鎖リボ核酸（ＲＮＡ）ゲノムおよびらせん状ヌクレオカプシドを有するエンベロープウイルスである。それらの名前は、独特の形態、すなわち、王冠様の外観を与える、それらのエンベロープの表面から突出する一連のこん棒状スパイクによるものである。コロナウイルスはまた、異常に大きいＲＮＡゲノムおよび特異的な複製戦略を特徴とする。ＲＮＡウイルス、特にコロナウイルスは、哺乳類および鳥類の広範な呼吸器、全身、胃腸、および神経疾患の原因である。
【０００３】
コロナウイルスは、最初に、英国および米国で、約５０年前にヒトで特定された。それ以来、それらは概して、軽度の感染性呼吸器疾患、例えば感冒を引き起こすのみと見なされた。２０世紀の初めに、２つの高病原性コロナウイルスが最初に特定された：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）および中東呼吸器症候群コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ）。以前のコロナウイルス感染症とは対照的に、ＳＡＲＳおよびＭＥＲＳは、重度の呼吸器疾患であり、何百人もの死者を出した。２０１９年の終わりに、新型の感染性呼吸器疾患が、武漢（中国）で発生し、原因は、最終的に、新型ヒトコロナウイルスＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２と特定された。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のゲノムは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶのものと約８０％同一であり、コウモリコロナウイルスＢａｔＣｏＶ　ＲａＴＧ１３のものと約９６％同一である。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染によって引き起こされる疾患は、「コロナウイルス感染症２０１９」（「ＣＯＶＩＤ－１９」）と名付けられている。ＣＯＶＩＤ－１９は、２０２０年に深刻な世界規模のパンデミックとして急速に現れた。
【０００４】
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症は、かなりの数の感染者が無症状のままであると考えられる。症状のある患者の場合、ＣＯＶＩＤ－１９は、一般に（約８０％）、軽度の重症度の呼吸器疾患として現れ、その症状には、発熱、咳または他の呼吸器症状（軽い息切れもしくは胸部圧迫感など）、頭痛、疲労または筋肉痛、ならびに嗅覚および味覚の喪失が含まれる。しかしながら、一部の患者（約１５％）には、呼吸困難、低酸素症、または肺炎（「ＣＯＶＩＤ－１９肺炎」）を含む重度の症状が現れる。少数のケース（約５％）では、呼吸不全、ショック、または多臓器不全などの重篤な症状が観察される。ＣＯＶＩＤ－１９患者の約２０％は、入院を必要とし、その一部（約５％）は、集中治療室（ＩＣＵ）に入らなければならないと推定された。臓器への永久的な損傷が、いくつかのケースで観察され、一部の患者は、回復後数か月経っても様々な影響を受け続ける（「ＣＯＶＩＤ後遺症（ｌｏｎｇ　ＣＯＶＩＤ）」）したがって、ＣＯＶＩＤ－１９は、かなりの苦痛および死を引き起こし、世界中の多くの医療システムも危険にさらす。
【０００５】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対するいくつかのワクチンが承認され、様々な国に分配された。対照的に、予防および／または治療の目的でウイルスを阻害する薬物を開発するための研究が進行中であるが、ＣＯＶＩＤ－１９の一次治療は、対症療法、ならびに支持療法および隔離などの補助的措置のままである。さらに、一部の大規模ワクチン接種キャンペーンは、多くの国で重大な欠点に直面しており、多くの人々が、近い将来、ＣＯＶＩＤ－１９にかかる可能性がある。

【０００６】

したがって、
コロナウイルス感染症、特に、ＳＡＲＳ、ＭＥＲＳ、またはＣＯＶＩＤ－１９などの疾患を引き起こすコロナウイルス呼吸器感染症の有効な治療および／または予防が依然として必要である。具体的には、重大な有害作用がほとんどまたは全くなく、良好な化学的安定性および／または低コストの、コロナウイルス複製に対して効率の高い治療剤が必要である

【０００７】

宿主細胞へのＳＡＲＳ－ＣｏＶの侵入は、ウイルス表面から突出するホモ三量体を形成するその膜貫通スパイク（Ｓ）糖タンパク質によって媒介される。Ｓ糖タンパク質は、宿主細胞受容体への結合を担う（受容体結合ドメイン（ＲＢＤ）を含むＳ１サブユニット）か、またはウイルスと細胞膜との融合を担う（Ｓ２サブユニット）、２つの機能的サブユニットを含む。ＳＡＲＳ－ＣｏＶへの細胞受容体として以前に特定されたアンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）は、新型コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）の受容体としても作用する。ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の場合、ビリオン表面上のＳ糖タンパク質が、受容体認識および膜融合を媒介する。近年、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のＳ糖タンパク質のＲＢＤの存在下、ヒトＡＣＥ２全長について得られた高分解能クライオ電子顕微鏡構造は、ＡＣＥ２二量体への２つのＳ糖タンパク質三量体の同時結合を示唆した。Ｓ２サブユニットは、融合ペプチドのすぐ上流に位置する宿主プロテアーゼによってさらに切断され、大規模な不可逆の構造変化を受ける糖タンパク質の活性化をもたらし、これは、膜融合プロセスを容易にする。

【０００８】

ＡＣＥ２へのＳタンパク質の結合は、すでに広く研究されており、感染におけるその中心的役割についてはコンセンサスが得られており、いくつかの研究は、他の細胞表面分子の共受容体／付着因子の重要な役割を示唆している。特に、９－Ｏ－アセチルシアログリカンは、ＡＣＥ２に加えて、細胞へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の結合の初期段階に関与している可能性があることが、近年示唆された(Yang, J.ら、Nature Communications, 2020, Vol. 11, 論文番号: 4541)。アセチル化シアル酸と、コロナウイルスＳ糖タンパク質およびコロナウイルスヘマグルチニンエステラーゼとの結合も報告されている（Tortorici, M. A.ら、Nature Structural Molecular Biology, 2019, Vol. 26, pp. 481-489）。したがって、この予備情報に基づいて、シアル酸誘導体は、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質Ｓと宿主細胞との間の相互作用を遮断する競合阻害剤として作用する可能性があると考えられ、その相互作用は、通常、感染の第一段階を媒介する（Tortorici, M. A.ら、Nature Structural Molecular Biology, 2019, Vol. 26, pp. 481-489）。

【０００９】

しかしながら、
シアル酸およびそのアセチル化誘導体は、少なくとも弱く、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２のスパイクタンパク質に結合する可能性があること示唆されているが、これら２つの炭水化物のどちらが最適なパートナーであるかを定義する直接的な定量的証拠は存在しない（Yang, J.ら、Nature Communications, 2020, Vol. 11, 論文番号: 4541; Nguyen, K.ら、Viruses, May 2021, Vol. 13, No. 5, p. 927）。

【００１０】

さらに、シアル酸またはその誘導体などの個々のグリカンは、一般に、それらのタンパ

ク質標的に対して比較的低い親和性を有し、典型的にはせいぜい中程度であることが当該技術分野で知られている（Sauter, N. K.ら、Biochemistry 1989, Vol. 28, p. 8388; Dormitzer, P. R.ら、Journal of Virology, October 2002, Volume 76, No. 20, pp. 10512-10517）。これは、本出願の実施例でさらに証明される。個々のシアル酸およびその誘導体の限られた親和性は、そのようなグリカンを、ウイルス感染の実際の治療および／または予防への直接の使用に適さないものにする。

【００１１】

驚くべきことに、出願人は、少なくとも２つのシアル酸またはその誘導体が、特定の大環状分子（ポルフィリン、ピラーアレーン、カリックスアレーン、およびフラーレンなど）に結合されると、シアル酸の低い親和性にもかかわらず、得られたグリコクラスターが、宿主細胞へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の初期付着の強力な競合相手であることを証明した。したがって、大環状分子に結合していないシアル酸（「遊離」シアル酸）とははっきりと対照的に、本発明のグリコクラスターは、ＣＯＶＩＤ－１９などの感染性疾患の治療および／または予防への使用に適している。したがって、本発明は、ＣＯＶＩＤ－１９などのウイルス感染症に対する新規薬剤への道を開くものである。

【発明の概要】

【００１２】

本発明は、大環状分子に共有結合した少なくとも２つのアセチル化シアル酸を含むグリコクラスターであって、前述の大環状分子は、ポルフィリン、ピラーアレーン、カリックスアレーン、およびフラーレンから選択され、各アセチル化シアル酸は、４－Ｏ－アセチル化シアル酸、７－Ｏ－アセチル化シアル酸、８－Ｏ－アセチル化シアル酸、および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される、グリコクラスターに関する。

【００１３】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、前述の大環状分子に共有結合した少なくとも４つのアセチル化シアル酸を含む。一実施形態によれば、各アセチル化シアル酸は、７－Ｏ－アセチル化シアル酸および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、９－Ｏ－アセチル化シアル酸である。

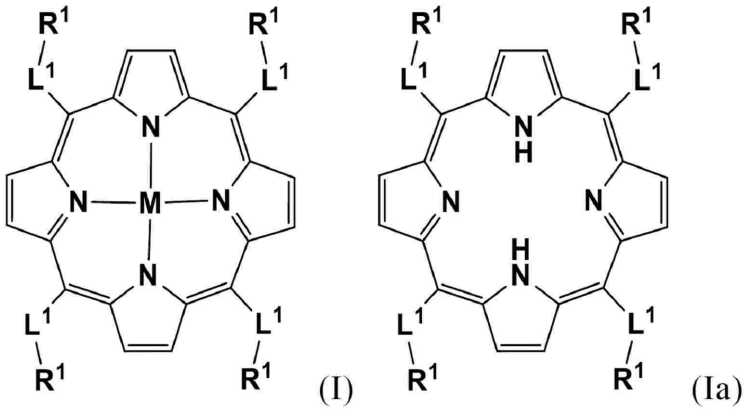
【００１４】

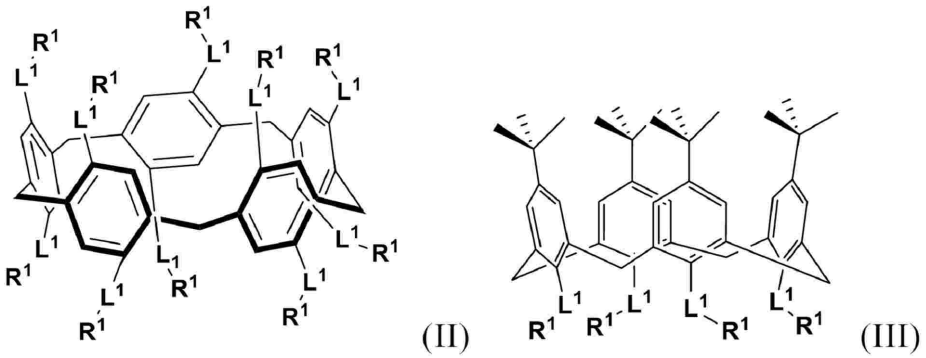
一実施形態によれば、大環状分子は、ポルフィリンから選択され、好ましくは［Ｚｎ（テトラフェニルポルフィリン）］およびテトラフェニルポルフィリンから選択される。一実施形態によれば、グリコクラスターは、少なくとも１つのアンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）結合阻害剤をさらに含み、好ましくは、アンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）結合阻害剤は、ＡＣＥ２結合阻害ペプチド、ＡＣＥ２結合阻害タンパク質、および抗ＡＣＥ２抗体またはその抗原結合性フラグメントから選択される。

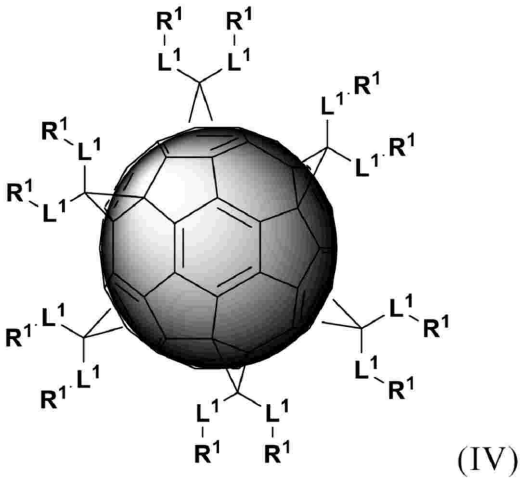
【００１５】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（Ｉ）、（Ｉａ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）または（ＩＶ）

【化１】







の化合物、またはその医薬的に許容される塩および／もしくは溶媒和物であり、

式中、各Ｌ^{1}は、独立して、－単結合、または－アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、およびアルキルヘテロアリールから選択されるリンカーであり、前記アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはアルキルヘテロアリールは、任意で少なくとも１つのカップリング生成物を含み、各Ｒ^{1}は、アセチル化シアル酸およびＡＣＥ２結合阻害剤から独立して選択され、ただし、少なくとも２つのＲ^{1}はアセチル化シアル酸であり、Ｍは、金属カチオンである。

【００１６】

一実施形態によれば、各Ｌ^{1}は、アルキル、ヘテロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびアルキルヘテロアリールから選択される

リンカーであり、前述のアルキル、ヘテロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはアルキルヘテロアリールは、１つまたは２つのカップリング生成物を含み、好ましくは、前述のカップリング生成物の少なくとも１つはトリアゾリルである。

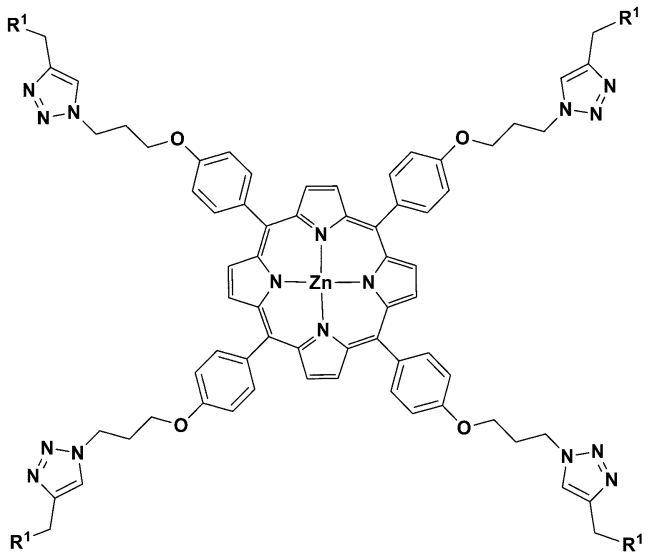
【００１７】

一実施形態によれば、各L^1-R^1は、$-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-C(O)-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-C(O)O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-$フェニル$-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、および$-$フェニル$-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$から選択され、式中、$R^C$は、カップリング生成物、好ましくはトリアゾリルであり、mおよびnは、独立して１～８の範囲の整数、好ましくは１～４の範囲の整数であり、各R^1は、上で定義されるとおりである。一実施形態によれば、各R^1は、９－Ｏ－アセチル化シアル酸である。

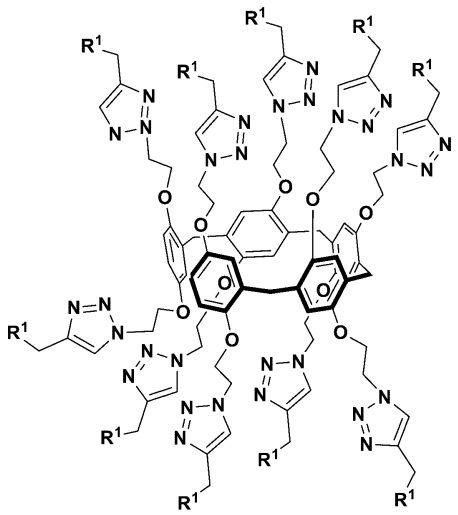
【００１８】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（０１１）、（００５）、（００８）または（０１４）

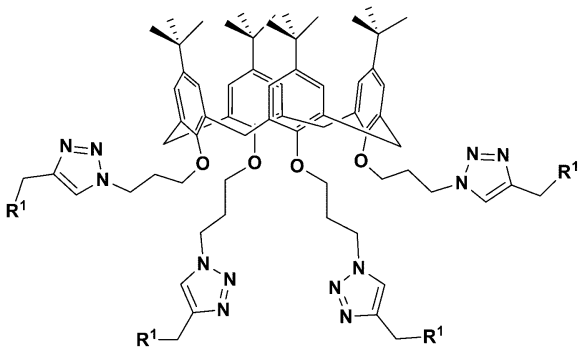
【化２】



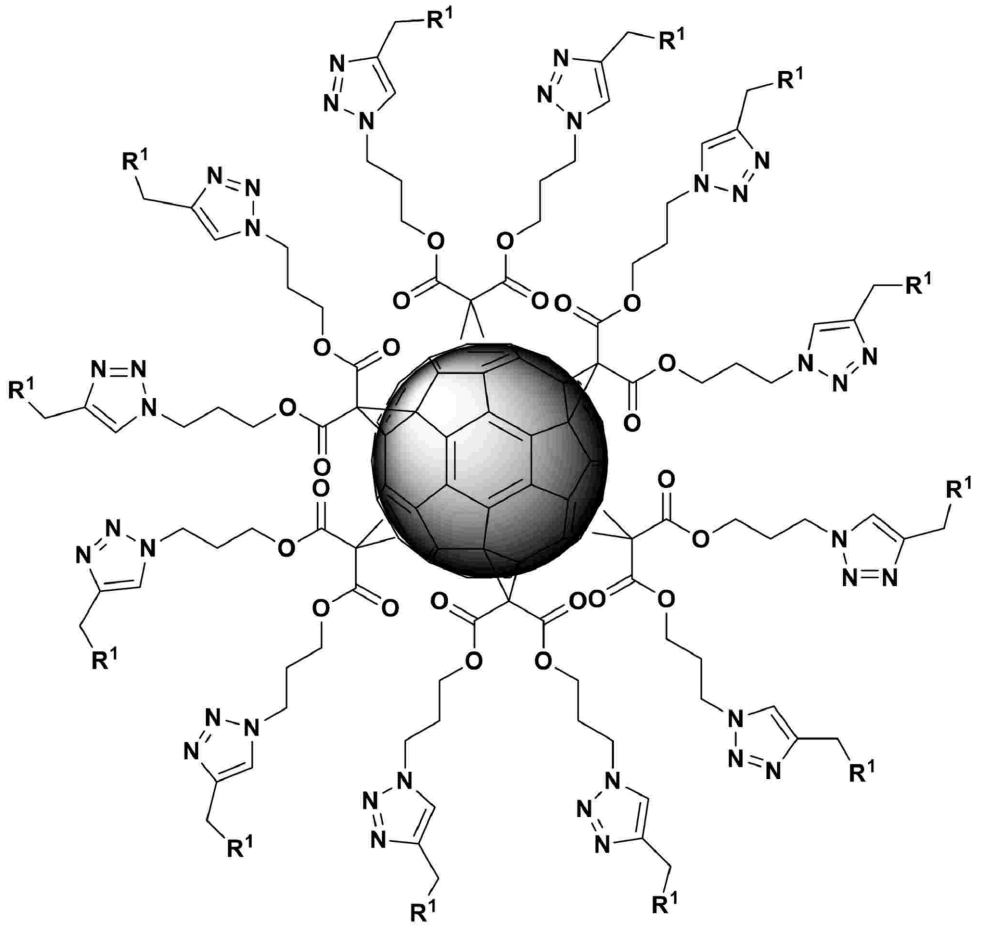
(011)



(005)



(008)

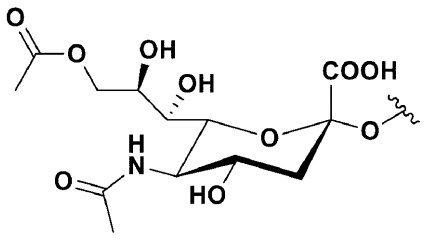


(014)

の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、

式中、各Ｒ^{1}は、式（９－ＡｃＳＡ）

【化３】



(9-AcSA)

のものであり、式中、波線は、グリコクラスターへのＲ^{1}の結合点を表す。

【００１９】

本発明はまた、本発明によるグリコクラスター、および少なくとも１つの医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。本発明はまた、薬剤として使用するための、本発明によるグリコクラスター、または本発明による医薬組成物に関する。本発明はまた、感染性疾患、好ましくはコロナウイルスまたはピコルナウイルス感染症、より好ましくはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染症の治療および／または予防に使用するための、本発明によるグリコクラスター、または本発明による医薬組成物に関する。

【００２０】

本発明はまた、アセチル化シアル酸の各々と大環状分子のカップリング、好ましくは、末端アルキンとアジドとの間の反応がトリアゾリル基の形成をもたらすカップリングのステップを含む、本発明によるグリコクラスターを製造するためのプロセスに関する。

【００２１】
定義
本発明では、以下の用語は以下の意味を有する。
【００２２】
化学的定義
本発明の化合物を記載するとき、使用される用語は、別段の指示がない限り、以下の定義に従って解釈されるべきである。化学的置換基が化学基の組み合わせである場合、分子への置換基の結合点は、列挙された最後の化学基によるものである。例えば、アリールアルキル置換基は、アルキル部分を通して分子の残りの部分に結合し、次のように表され得る：「アリール－アルキル－」。
【００２３】
記号「Ａｃ」によって表される「アセチル」または「エタノイル」は、式ＣＨ$_3$－Ｃ（Ｏ）－のメチルアシル部分を指す。
【００２４】
「アルケン」または「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合、および典型的には２～１２個の炭素原子、好ましくは３～６個の炭素原子を含む直鎖または分岐炭化水素鎖を指す。アルケニル基の非限定的な例としては、エテニル、２－プロペニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－ペンテニルおよびその異性体、２－ヘキシルおよびその異性体、ならびに２，４－ペンタジエニルが挙げられる。
【００２５】
「アルキル」は、典型的には１～１２個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子、より好ましくは１～３個の炭素原子を含む、飽和直鎖または分岐炭化水素鎖を指す。本発明では、アルキル基は、１価または２価であり得る（すなわち、「アルキレン」基は「アルキル」の定義に包含される）。アルキル基の非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチルおよびｔ－ブチル、ペンチルおよびその異性体（例えば、ｎ－ペンチル、イソペンチル）、ならびにヘキシルおよびその異性体（例えば、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル）が挙げられる。好ましいアルキル基としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチルおよびｔ－ブチルが挙げられる。
【００２６】
「アルキルアリール」は、アルキル基によって置換されたアリール基：アルキル－アリール－を指す。
【００２７】
「アルキルヘテロアリール」は、アルキル基によって置換されたヘテロアリール基：アルキル－ヘテロアリール－を指す。
【００２８】
「アルキン」または「アルキニル」は、少なくとも１つの三重結合、および典型的には２～１２個の炭素原子、好ましくは３～６個の炭素原子を含む、直鎖または分岐炭化水素鎖を指す。
アルキニル基の例としては、エチニル、２－プロピニル、２－ブチニル、３－ブチニル、２－ペンチニルおよびその異性体、ならびに２－ヘキシニルおよびその異性体が挙げられる。
【００２９】
「アミド（amide）」は、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＨ－の接続性を有する官能基を指す。
【００３０】
「アミド（amido）」は、－（Ｃ＝Ｏ）－ＮＨ$_2$基を指す。
【００３１】
「アミン」は、－ＮＨ$_2$基および二級アミン－ＮＨＲを指し、式中、Ｒは水素と異なり、好ましくは、Ｒはアルキル基である。
【００３２】

「アミノ」は、－ＮＨ$_2$基を指す。

【００３３】

「アミノオキシ」は、－Ｏ－ＮＨ$_2$基を指す。

【００３４】

「アリール」は、少なくとも１つの芳香環を含む、環状の多価不飽和芳香族ヒドロカルビル基を指す。アリール基は、単一の環（すなわち、フェニル）、またはともに縮合した（例えば、ナフチル）もしくは共有結合した複数の芳香環を有し得る。典型的には、アリール基は、５～１２個の炭素原子、好ましくは６～１０個の炭素原子を有する。芳香環は、任意選択で、それに縮合した１～２つの追加の環（シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールのいずれか）を含み得る。アリールはまた、少なくとも１つの環が芳香族である限り、本明細書に列挙される炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むように意図される。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、ビフェニル、ビフェニレニル、５－または６－テトラリニル、ナフタレン－１－または－２－イル、４－、５－、６－または７－インデニル、１－、２－、３－、４－または５－アセナフチレニル、３－、４－または５－アセナフテニル、１－または２－ペンタレニル、４－または５－インダニル、５－、６－、７－または８－テトラヒドロナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、１，４－ジヒドロナフチル、１－、２－、３－、４－または５－ピレニルが挙げられる。好ましいアリール基は、フェニルである。

【００３５】

「アリールアルキル」は、アリール基によって置換されたアルキル基：アリール－アルキル－を指す。

【００３６】

「アジド」は、式－Ｎ$_3$の基を指す。

【００３７】

基に先行する「（Ｃ$_x$～Ｃ$_y$）」は、化学分野の一般的な用語法に従って、基が、ｘ～ｙ個の炭素原子を含むことを意味する。

【００３８】

「カルボン酸」は、式－ＣＯＯＨの基を指す。

【００３９】

「カップリング官能基」は、別の官能基と反応して、結合または線状の原子団などの共有結合を形成することができる官能基を指す。好適な反応条件下で反応性であるカップリング官能基は、したがって、異なる分子上の別のカップリング官能基と化学的に反応して、新しい共有結合を形成することができる。カップリング官能基は、概して、別の分子への結合点を表す。カップリング官能基は、概して、求核剤、求電子剤、および／または光活性化可能な基を含む。カップリング官能基の非限定的な例としては、アルコール；アルケン；アルキン（例えば－Ｃ≡ＣＨ）；アミン；アミド；アミノオキシ；無水グルタル酸、無水コハク酸、または無水マレイン酸などの無水物；アジド；カルボン酸；酸無水物または酸ハロゲン化物などの活性化カルボン酸；クロロギ酸；Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、Ｎ－ヒドロキシグルタルイミドエステル、またはマレイミドエステルなどの活性化エステル；グルタミン酸；ハロゲン化物（ハロゲン原子）；クロロアセトアミド、ブロモアセトアミドまたはヨードアセトアミドなどのハロアセトアミド（すなわち、Ｘがハロゲン原子である－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｘ部分）；ヒドラジド；イソシアネート；イソチオシアネート；ケトン；マレイミド；ノルボルネン；ホスホン酸；シロキシ；テトラジン、およびチオールが挙げられる。２つのカップリング官能基間の反応は、本明細書で定義されるような「カップリング生成物」をもたらすことができる。

【００４０】

「カップリング生成物」は、異なる分子中の２つのカップリング官能基間の反応から生じるカップリング官能基の残基を指し、例えば、機能的に関連した原子団（アミド－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－基もしくは二重結合など）、またはヘテロ環（２価のトリアゾリル基など）である。言い換えれば、カップリング生成物は、２つのカップリング官能基間のカップリ

ング反応後の、１つまたは２つのカップリング官能基の残っている部分である。例えば、２つのカップリング官能基ＡおよびＢの間のカップリング反応は、以下の表１に示すような、以下のカップリング生成物をもたらすことができ、式中、Ｘは、ハロゲン原子（例えば、ＢｒまたはＣｌ）を表す。カップリング生成物は、本明細書で定義されるような「リンカー」に含まれてよい。

【００４１】

【表１】

表１：カップリング官能基および生成物の例

R-カップリング官能基 A	R'-カップリング官能基 B	R-カップリング生成物-R'
R-N_3	R'-C≡CH	R-トリアゾリル-R'
R-NH_2	R'-COOH	R-NH(C=O)-R'
R-SH	R'-SH	R-S-S-R'
R-OH	R'-(エポキシド)	R-$OCH_2CH(OH)$-R'
R-NH_2	R'-(エポキシド)	R-$NHCH_2CH(OH)$-R'
R-SH	R'-(エポキシド)	R-$SCH_2CH(OH)$-R'
R-NH_2	R'-CHO	R-N=CH-R'
R-NH_2	R'-NCO	R-NH(C=O)NH-R
R-NH_2	R'-NCS	R-NH(C=S)NH-R'
R-SH	R'-$(C=O)CH_3$	R-$(C=O)CH_2S$-R'
R-SH	R'-O(C=O)X	R-S(C=O)O-R'
R-$CH=CH_2$	R'-SH	R-CH_2CH_2S-R'
R-OH	R'-NCO	R-O(C=O)NH-R'
R-SH	R'-$(C=O)CH_2X$	R-$SCH_2(C=O)$-R'
R-NH_2	R'-$(C=O)N_3$	R-NH(C=O)-R'
R-COOH	R'-COOH	R-$(C=O)O(C=O)$-R'
R-SH	R'-X (R-ハロゲン)	R-S-R'
R-NH_2	R'-CH_2-$C(NH_2^+)$-OCH_3 (「ピナー塩」)	R-NH-$C(NH_2^+)$-CH_2-R'
R-$NHNH_2$	R'-CHO	R-NHNH=CH-R'
R-$CH=CH-B(OH)_2$	R'-X	R-CH=CH-R'
R-C≡CH	R'-X	R-C≡C-R'

【００４２】

「共有結合した」は、２つの部分が、直接的に、すなわち、単結合、二重結合、もしくは三重結合の共有結合（典型的には単結合）によって、または間接的に、すなわち、複数の共有結合を含む、本明細書に記載されるような「リンカー」によって、ともに共有結合していることを意味する。

【００４３】

「グリコクラスター」は、グリカンのクラスター、すなわち、複数のグリカンユニットを含む分子または分子のアンサンブルを指す。したがって、グリコクラスターは、少なく

とも２つの多糖、オリゴ糖、および／または単糖部分、典型的には少なくとも２つの単糖を含む。グリコクラスター中、グリカンユニットは、共通の足場（例えば、大環状分子、ポリマー、または金属ナノ粒子）へのそれらの結合によって集団化し、互いに比較的近接している。グリコクラスターは、しばしば薬物送達に使用されるが、本発明では、感染性疾患の治療に使用するための、細胞結合および／または感染性の阻害剤として使用され得る。

【００４４】

「ハロゲン化物」、「ハロ」、または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子、好ましくは塩素または臭素原子を指す。

【００４５】

「ヘテロアルキル」は、１つ以上の炭素原子が、酸素、窒素、および硫黄から選択されるヘテロ原子によって置き換えられている、上で定義されたようなアルキル基を指す。ヘテロアルキル基中、ヘテロ原子は、アルキル鎖に沿って炭素原子にのみ結合し、すなわち、各ヘテロ原子は、少なくとも１つの炭素原子によって他のヘテロ原子から隔てられている。窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化され得る。ヘテロアルキルは、炭素原子を通してのみ、別の基または分子に結合しており、すなわち、隣接する原子は、ヘテロアルキル基に含まれるヘテロ原子の中から選択されない。ヘテロアルキルの非限定的な例としては、アルコキシ、エーテルおよびポリエーテル、二級アミン、三級アミン、ならびにチオエーテルが挙げられる。

【００４６】

「ヘテロアリール」は、５～１２個の炭素原子、好ましくは６～１０個の炭素原子を含み、ともに縮合もしくは共有結合した１つまたは２つの環を有する、芳香環または芳香環系を指し、少なくとも１つの環は、芳香族であり、これらの環の１つ以上の中の１つ以上の炭素原子が、酸素、窒素、および／または硫黄原子によって置き換えられている。「ヘテロアリール」はまた、本明細書で定義されるような「アリール」基と見なされてもよく、アリール基中の少なくとも１つの炭素原子が、ヘテロ原子で置き換えられ、結果として生じる分子は、化学的に安定である。窒素および硫黄ヘテロ原子は、任意選択で酸化され得、窒素ヘテロ原子は、任意選択で四級化され得る。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ［２，１－ｂ］［１，３］チアゾリル、チエノ［３，２－ｂ］フラニル、チエノ［３，２－ｂ］チオフェニル、チエノ［２，３－ｄ］［１，３］チアゾリル、チエノ［２，３－ｄ］イミダゾリル、テトラゾロ［１，５－ａ］ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、１，３－ベンズオキサゾリル、１，２－ベンズイソオキサゾリル、２，１－ベンズイソオキサゾリル、１，３－ベンゾチアゾリル、１，２－ベンゾイソチアゾリル、２，１－ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、１，２，３－ベンズオキサジアゾリル、２，１，３－ベンズオキサジアゾリル、１，２，３－ベンゾチアジアゾリル、２，１，３－ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、プリニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、６－オキソ－ピリダジン－１（６Ｈ）－イル、２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル、６－オキソ－ピリダジン－１（６Ｈ）－イル、２－オキソピリジン－１（２Ｈ）－イル、１，３－ベンゾジオキソリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、およびキノキサリニルが挙げられる。

【００４７】

「ヘテロアリールアルキル」は、ヘテロアリール基によって置換されたアルキル基：ヘテロアリール－アルキル－を指す。

【００４８】

「ヒドロキシル」は、－ＯＨ基を指す。

【００４９】

「ケトン」は、Ｃ－（Ｃ＝Ｏ）－Ｃの接続性を有する官能基を指す。

【００５０】

「リンカー」は、２つの分子を互いに共有結合し、安定な共有結合によってともに結合したＣ、Ｎ、Ｏ、ＳおよびＰから選択される一連の多価原子を含む部分を指す。その部分は、典型的には、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、または３０個などの、１～３０個の原子を組み込む。リンカーは、線状または非線状であり得、いくつかのリンカーは、ペンダント側鎖、またはペンダント官能基、または両方を有する。一実施形態では、リンカーは、単結合、二重結合、三重結合、または芳香族の炭素－炭素結合、炭素－窒素結合、窒素－窒素結合、炭素－酸素結合、および炭素－硫黄結合の任意の組み合わせで構成される。一実施形態では、リンカーは、アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$、および５または６員環の単環式アリールまたはヘテロアリールから選択される部分の組み合わせからなる。一実施形態では、リンカーは、本明細書で定義されるような少なくとも１つの「カップリング生成物」、典型的には１つまたは２つのカップリング生成物を含む。この文脈では、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」は、リンカーが、少なくとも１つのカップリング生成物によって中断され得る（すなわち、カップリング生成物が、リンカーの原子鎖に組み込まれる）こと、および／またはリンカーが、少なくとも１つのカップリング生成物で終わる（すなわち、カップリング生成物が、リンカーを終端させる）ことを意味する。この実施形態では、カップリング生成物は、リンカーの一部と見なされ、これは、具体的には、カップリング生成物の原子が、リンカーの全原子数にカウントされることを意味する。

【００５１】

「大環状分子」は、ピラーアレーン、カリックスアレーン、ポルフィリン、フラーレン、クラウンエーテル、およびシクロデキストリンなどの１２員環以上を含有する分子またはイオンを指す。簡潔かつ明確にするために、本出願では、「大環状分子」という用語およびその具体的な種類（例えば、ピラーアレーン、カリックスアレーン、ポルフィリン、およびフラーレン）は、大環状分子それ自体、ならびに単結合による直接の、または本明細書で定義されるような「リンカー」を通した、大環状分子と別の分子のカップリングから生じる任意の大環状分子ベースの部分の両方を指す。必要に応じて、後者は、「大環状分子の残基」または「大環状分子残基」と具体的に呼ばれることになる。

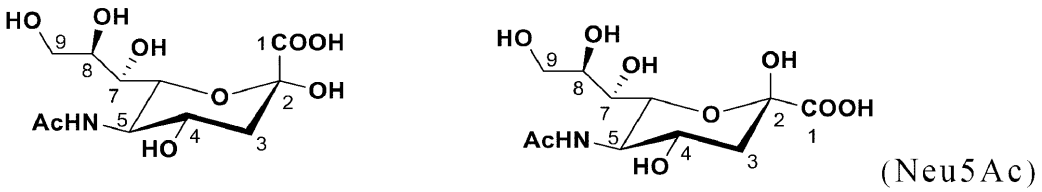
【００５２】

「ペプチド」は、ペプチド結合によってともに結合された５０アミノ酸未満のアミノ酸の線状ポリマーを指す。

【００５３】

「シアル酸」または「ＳＡ」は、当該技術分野の一般的な知識のとおり、９炭素の骨格を有するアルファ－ケト酸糖の分類に属する単糖を指す。具体的には、シアル酸は、以下の式のアセチルノイラミン酸（Ｎｅｕ５Ａｃ）を指す。

【化４】



(Neu5Ac)

【００５４】

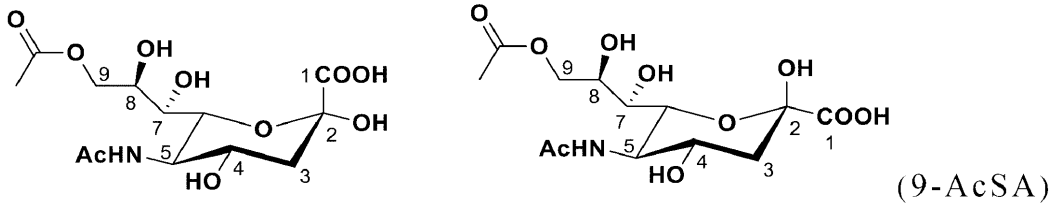
カルボン酸がアキシャル位にある立体配置がα－アノマーである一方で、カルボン酸がエカトリアル位にある立体配置はβ－アノマーである。別の分子に結合するとき、シアル酸は、主にα－アノマーである。シアル酸の炭素番号の付け方は、上の式に示されるとお

りである（左：α－アノマー、右：β－アノマー）。

【００５５】

シアル酸は、当該技術分野における一般的な意味のとおりに「アセチル化」され得、すなわち、シアル酸中の基（典型的には水素原子）は、アセチル基によって置き換えられ得る。Ｎｅｕ５Ａｃは、アセチル化アミン（ＡｃＨＮ）を含むが、本出願では、アセチル化がヒドロキシル（ＯＨ）基およびアミンの両方に起こっているシアル酸のみが、本発明の意味において「アセチル化された」と見なす。具体的には、「アセチル化シアル酸」は、４、７、８および９位の少なくとも１つのヒドロキシル（－ＯＨ）がアセチル基によって置換されており、それにより、酢酸部分（－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$）をもたらす、シアル酸である。酢酸とのエステル化反応を含む、シアル酸中の１つ以上の位置のアセチル化のための合成方法は、当該技術分野でよく知られている。具体的には、アセチル化シアル酸は、以下の式の９－Ｏ－アセチル－シアル酸（９－ＡｃＳＡ）を指し得る（左：α－アノマー、右：β－アノマー）。

【化５】



【００５６】

シアル酸またはアセチル化シアル酸は、それが天然のものであれ、人工的なものであれ、単一の共有結合によって直接、またはリンカーを通して、別の化合物に結合され得る。例えば、本発明では、シアル酸および／またはアセチル化シアル酸は、グリコクラスターを形成するために、大環状分子に結合される。非アセチル化ヒドロキシルは、特に、共有結合を得るためのカップリング官能基として使用され得る。簡潔かつ明確にするために、本出願では、「シアル酸」という用語およびその具体的な種類（例えば、アセチル化シアル酸）は、シアル酸単糖それ自体、ならびに単結合による直接の、または本明細書で定義されるような「リンカー」を通した、シアル酸と別の分子のカップリングから生じる任意のシアル酸ベースの部分の両方を指す。必要に応じて、後者は、「シアル酸の残基」または「シアル酸残基」と具体的に呼ばれることになる。シアル酸が、非アセチル化ヒドロキシル（例えば、２位のヒドロキシル）によって別の分子に結合しているとき、残っている酸素は、定義および表現のために、シアル酸残基の一部と見なされる。

【００５７】

「シロキシ」は、官能基－Ｏ－Ｓｉ（Ｒ）$_3$を指し、式中、Ｒは、例えばアルキルまたはアリールを表す。

【００５８】

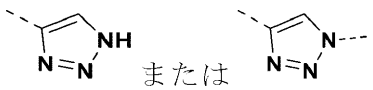
「トリアゾリル」は、一般式

【化６】



のヘテロアリール（すなわち、トリアゾール）の１価、２価、または３価の誘導体を指し、例えば以下の基などである。

【化７】



【００５９】
一般的定義
「約(about)」は、本明細書では、約（approximately）、およそ（roughly）、およそ（around）、またはその辺り（in the region of）を意味するのに使用される。数字に先行する用語「約(about)」は、数字の値の±１０％を意味する。用語「約(about)」が、数値範囲とともに使用される場合、それは、記載された数値の上下の境界を１０％拡張することによって、その範囲を修飾する。
【００６０】
「投与（administration）」またはその変形（例えば、「投与する（administering）」）は、治療剤（例えば、本発明の化合物）を、単独で、または医薬的に許容される組成物の一部として、その状態、症状、または疾患が治療および／または予防される患者に提供することを意味する。
【００６１】
「ヒト」は、新生児、幼児、少年、青年、および成人を含む任意の発達段階にある男性または女性の被験者を指す。
【００６２】
「患者」は、医療ケアを受けるのを待っているか、または医療ケアを受けているか、または医療処置の対象である／となる、動物、典型的には温血動物、好ましくはヒトを指す。患者は、予防ケアまたは治療の被験者でもあり得る。
【００６３】
「医薬的に許容される」は、組成物の成分が、互いに適合し、それが投与される患者に有害ではないことを意味する。
【００６４】
「医薬的に許容される担体」は、動物、好ましくはヒトに投与されたときに、有害反応、アレルギー反応、または他の都合の悪い反応を生じない賦形剤を指す。それは、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。ヒト投与のために、調製は、例えばＦＤＡ当局またはＥＭＡなどの規制当局によって要求されるような、無菌性、発熱性、一般的安全性、および純度の基準を満たすべきである。
【００６５】
「予防する（prevent）」、「予防する（preventing）」、および「予防」は、状態および／もしくは疾患および／もしくはその随伴症状のいずれか１つの開始を遅らせるかもしくは妨げること、患者が状態もしくは疾患に罹患するのを妨げること、または患者が状態および／もしくは疾患および／もしくはその随伴症状のいずれか１つに罹患するリスクを低減することを指す。
【００６６】
「プロドラッグ」は、そのインビボ生体内変換生成物が治療剤（活性薬物）である、治療剤（例えば、本発明の化合物）の薬理学的に許容される誘導体を指す。プロドラッグは、典型的には増大したバイオアベイラビリティを特徴とし、生体内で容易に代謝されて活性化合物になる。プロドラッグの非限定的な例としては、アミドプロドラッグおよびカルボン酸エステルプロドラッグ、特にアルキルエステル、シクロアルキルエステル、およびアリールエステルが挙げられる。
【００６７】
「溶媒和物」は、化合物とともに化学量論的または準化学量論的な量の１種以上の溶媒の１つ以上の分子を含む分子複合体を指し、典型的には、溶媒は、例えばエタノールなどの医薬的に許容される溶媒である。用語「水和物」は、溶媒が水（H_2O）である場合を指す。
【００６８】
「治療剤」、「医薬品有効成分」、および「活性成分」は、治療に使用するための、健康に関連する化合物を指す。特に、治療剤（例えば、本発明の化合物）は、疾患、好まし

くは感染性疾患を治療および／または予防するために示され得る。活性成分はまた、別の治療剤の治療活性を改善するために示され得る。

【００６９】

「治療上有効な量」（手短に言えば「有効量」）は、それが投与される患者における所望の治療効果または予防効果を達成するのに十分な治療剤（例えば、本発明の化合物）の量を指す。

【００７０】

「治療する（treat）」、「治療する（treating）」、および「治療」は、状態および／または疾患および／またはその随伴症状のいずれか１つ、例えば感染性疾患を、軽減、減弱、または抑制することを指す。

【発明を実施するための形態】

【００７１】

グリコクラスター

本発明は、大環状分子に共有結合した少なくとも２つのアセチル化シアル酸を含むグリコクラスターに関する。本出願では、「グリコクラスター」および「本発明の化合物」および類似の文言は、同義語である。

【００７２】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、大環状分子に共有結合した少なくとも３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１４、１５、または１６個のアセチル化シアル酸を含む。一実施形態では、グリコクラスターは、大環状分子に共有結合した少なくとも４個のアセチル化シアル酸を含む。一実施形態によれば、グリコクラスターは、大環状分子に共有結合した４個のアセチル化シアル酸を含む（四量体）。一実施形態によれば、グリコクラスターは、大環状分子に共有結合した１０個のアセチル化シアル酸を含む（十量体）。一実施形態によれば、グリコクラスターは、大環状分子に共有結合した１２個のアセチル化シアル酸を含む（十二量体）。

【００７３】

一実施形態によれば、各アセチル化シアル酸は、完全にアセチル化されておらず、すなわち、４位、７位、８位、および９位の少なくとも１つＯＨ基は、アセチルによって置換されていない。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、４位、７位、８位、および９位の中の１つ、２つ、３つ、または４つの位置でアセチル化される。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、１つ、２つ、または３つの位置でアセチル化される。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、１つまたは２つの位置でアセチル化される。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、７位および９位でアセチル化される。

【００７４】

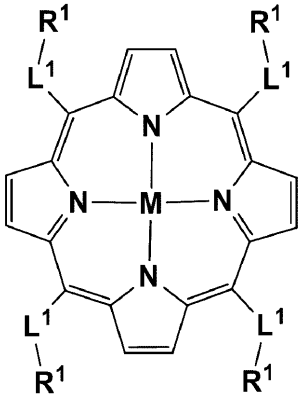
一実施形態によれば、各アセチル化シアル酸は、少なくとも１つＯＨ基を含む。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、１つＯＨ基を含む。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、２つＯＨ基を含む。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、３つＯＨ基を含む。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、４つＯＨ基を含む。

【００７５】

一実施形態によれば、各アセチル化シアル酸は、１つの位置のみでアセチル化され、すなわち、各アセチル化シアル酸は、４－Ｏ－アセチル化シアル酸、７－Ｏ－アセチル化シアル酸、８－Ｏ－アセチル化シアル酸、および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される。一実施形態によれば、各アセチル化シアル酸は、７－Ｏ－アセチル化シアル酸、８－Ｏ－アセチル化シアル酸、および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される。一実施形態によれば、各アセチル化シアル酸は、７－Ｏ－アセチル化シアル酸および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から独立して選択される。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、４－Ｏ－アセチル化シアル酸である。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、７－Ｏ－アセチル化シアル酸である。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、８－Ｏ－アセチル化シアル酸である。一実施形態では、各アセチル化シアル酸は、９－Ｏ－アセチル化シアル酸である。

【００７６】
いかなる理論にも拘束されるものではないが、出願人は、完全にアセチル化されていないシアル酸、特に、１つのＯＨのみがアセチル化されているシアル酸が、特にＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対するウイルス親和性または阻害の点で有利であると考える。
【００７７】
典型的には、大環状分子は、ポルフィリン、ピラーアレーン、カリックスアレーン、およびフラーレンから選択される。
【００７８】
一実施形態によれば、大環状分子は、ポルフィリンから選択される。一実施形態では、ポルフィリンは、ポルフィンまたはテトラフェニルポルフィリンから選択される。一実施形態では、ポルフィリンは、４つの窒素原子が配位した金属カチオンを有し、窒素原子に結合した水素を有しない（「ポルフィリンキレート」）。非限定的な例としては、［Ｚｎ（ポルフィン）］および［Ｚｎ（テトラフェニルポルフィリン）］が挙げられる。別の実施形態では、ポルフィリンは、４つの窒素原子が配位したカチオンを有さず、２つの水素が窒素原子に結合している（「ポルフィリン遊離塩基」）。
【００７９】
一実施形態によれば、大環状分子は、ピラーアレーンから選択される。一実施形態では、ピラーアレーンは、ピラー［５］アレーンから選択される。
【００８０】
一実施形態によれば、大環状分子は、カリックスアレーンから選択される。一実施形態では、カリックスアレーンは、カリックス［４］アレーンから選択される。
【００８１】
一実施形態によれば、大環状分子は、フラーレンから選択される。一実施形態では、大環状分子は、バックミンスターフラーレンとも呼ばれるＣ$_{60}$－フラーレンから選択される。
【００８２】
本発明では、大環状分子は、アセチル化シアル酸置換基を除いて無置換（非置換）であり得る。本発明では、大環状分子は、さらなる置換基、例えば、水可溶化置換基、またはウイルスと相互作用しやすい置換基を含み得る。
【００８３】
一実施形態によれば、グリコクラスターは、少なくとも１つのアンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）結合阻害剤を含む。一実施形態では、ＡＣＥ２結合阻害剤は、ＡＣＥ２結合阻害ペプチドまたはタンパク質である。一実施形態では、ＡＣＥ２結合阻害剤は、ＡＣＥ２結合阻害ペプチドである。一実施形態では、ＡＣＥ２結合阻害剤は、ＡＣＥ２結合阻害タンパク質である。一実施形態では、ＡＣＥ２結合阻害剤は、抗ＡＣＥ２モノクローナル抗体などの、抗ＡＣＥ２抗体またはその抗原結合性フラグメントである。一実施形態では、ＡＣＥ２結合阻害ペプチドは、Ｓ１糖タンパク質のＲＢＤドメインと複合体を形成するＡＣＥ２受容体の配列に従って設計される。一実施形態では、ＡＣＥ２結合阻害ペプチドは、参考文献：Yang, J.ら, Nature Communications, 2020, Vol. 11, 論文番号: 4541に記載されているような、アミノ酸配列EEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSS（配列番号１）からなるペプチド［２２－４４］、アミノ酸配列LGKGDFR（配列番号２）からなるペプチド［３５１－３５７］、アミノ酸配列EEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSLASWNYNTNITEE（配列番号３）からなるペプチド［２２－５７］、およびアミノ酸配列EEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQSSGLGKGDFR（配列番号４）からなるペプチド［２２－４４－ｇ－３５１－３５７］から選択される。
【００８４】
一実施形態によれば、グリコクラスターは、抗体、抗体フラグメント、ナノボディ、またはレクチンなどの、Ｓタンパク質と結合しやすい少なくとも１つの他の置換基を含む。
【００８５】
一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（Ｉ）の化合物である。

【化８】



(I)

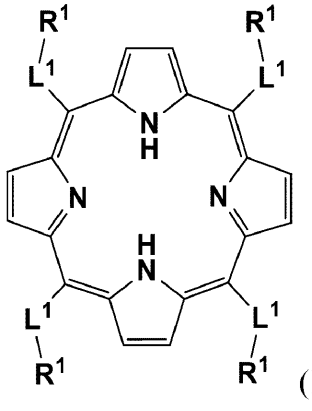
【００８６】

式（Ｉ）において、Ｍは、亜鉛、鉄、銅、マンガン、銀、金、コバルト、ニッケル、スズ、カドミウム、鉛、バナジウムカチオンなどの金属カチオンである。一実施形態では、金属カチオンは、２または３の正電荷、好ましくは２の正電荷を有する。一実施形態では、Ｍは、亜鉛（ＩＩ）、鉄（ＩＩ）、鉄（ＩＩＩ）、銅（ＩＩ）、銅（ＩＩＩ）、マンガン（ＩＩ）、マンガン（ＩＩＩ）、銀（ＩＩ）、銀（ＩＩＩ）、金（ＩＩＩ）、コバルト（ＩＩ）、コバルト（ＩＩＩ）、ニッケル（ＩＩ）、ニッケル（ＩＩＩ）、スズ（ＩＩ）、カドミウム（ＩＩ）、鉛（ＩＩ）、バナジウム（ＩＩ）、およびバナジウム（ＩＩＩ）から選択される金属カチオンである。

【００８７】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（Ｉａ）の化合物である。

【化９】



(Ia)

【００８８】

式（Ｉ）および（Ｉａ）において、各Ｌ^{1}は、独立して、単結合、またはアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、およびアルキルヘテロアリールから選択されるリンカーであり、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、またはアルキルヘテロアリールは、任意選択で少なくとも１つのカップリング生成物を含む。一実施形態では、各Ｌ^{1}は、アルキル、ヘテロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、およびアルキルヘテロアリールから選択されるリンカーであり、アルキル、ヘテロアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、またはアルキルヘテロアリールは、少なくとも１つのカップリング生成物を含む。一実施形態では、リンカーは、１つまたは２つのカップリング生成物を含む

。一実施形態では、リンカーは、１つのカップリング生成物（すなわち、ただ１つのカップリング生成物）を含む。一実施形態では、カップリング生成物の少なくとも１つは、トリアゾリルである。

【００８９】

式（Ｉ）および（Ｉａ）において、各R^1は、アセチル化シアル酸およびＡＣＥ２結合阻害剤から独立して選択され、ただし、少なくとも２つのR^1はアセチル化シアル酸である。

【００９０】

一実施形態では、各L^1-R^1は、$-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-C(O)-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-C(O)O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、$-$フェニル$-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$、および$-$フェニル$-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$から選択され、式中、$R^C$は、カップリング生成物であり、ｍおよびｎは、独立して１～８の範囲の整数である。一実施形態では、R^Cは、トリアゾリルである。一実施形態では、ｍは、１～６の範囲、好ましくは１～４の範囲、より好ましくは２～４の範囲、より好ましくは２または３の整数である。一実施形態では、ｎは、１～４の範囲、好ましくは１～３の範囲、より好ましくは１または２、より好ましくは１の整数である。

【００９１】

一実施形態では、各L^1-R^1は、$-$フェニル$-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$であり、式中、$R^C$は、カップリング生成物であり、ｍおよびｎは、独立して１～８の範囲の整数である。

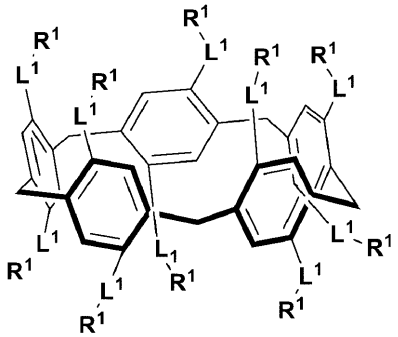
【００９２】

一実施形態では、各R^1は、７－Ｏ－アセチル化シアル酸および９－Ｏ－アセチル化シアル酸から選択される。一実施形態では、各R^1は、７－Ｏ－アセチル化シアル酸である。一実施形態では、各R^1は、９－Ｏ－アセチル化シアル酸である。

【００９３】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（ＩＩ）

【化１０】



(II)

の化合物であり、式中、L^1およびR^1は、式（Ｉ）および（Ｉａ）において上で定義されたとおりである。

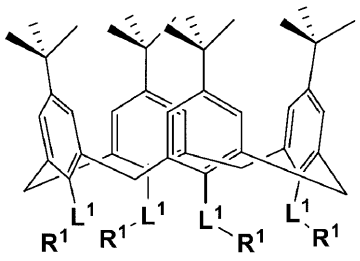
【００９４】

一実施形態では、各L^1-R^1は、$-O-(CH_2)_m-R^C-(CH_2)_n-R^1$であり、式中、$R^C$は、カップリング生成物であり、ｍおよびｎは、独立して１～８の範囲の整数である。一実施形態では、R^Cは、トリアゾリルである。一実施形態では、ｍは、１～６の範囲、好ましくは１～４の範囲、より好ましくは２～４の範囲、より好ましくは２または３の整数である。一実施形態では、ｎは、１～４の範囲、好ましくは１～３の範囲、より好ましくは１または２、より好ましくは１の整数である。

【００９５】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（ＩＩＩ）

【化１１】



(III)

の化合物であり、式中、Ｌ^{1}およびＲ^{1}は、式（Ｉ）および（Ｉａ）において上で定義されたとおりである。

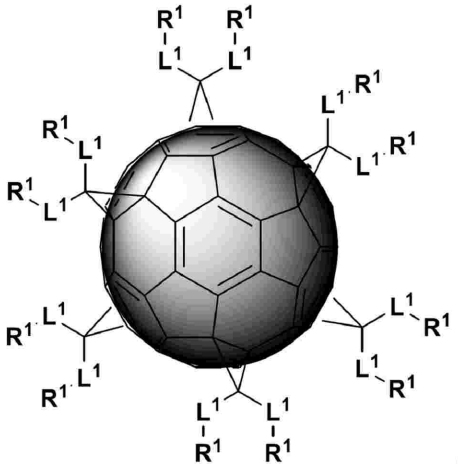
【００９６】

一実施形態では、各Ｌ^{1}－Ｒ^{1}は、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｒ^{C}－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｒ^{1}であり、式中、Ｒ^{C}は、カップリング生成物であり、ｍおよびｎは、独立して１～８の範囲の整数である。一実施形態では、Ｒ^{C}は、トリアゾリルである。一実施形態では、ｍは、１～６の範囲、好ましくは１～４の範囲、より好ましくは２～４の範囲、より好ましくは２または３の整数である。一実施形態では、ｎは、１～４の範囲、好ましくは１～３の範囲、より好ましくは１または２、より好ましくは１の整数である。

【００９７】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（ＩＶ）

【化１２】



(IV)

の化合物であり、式中、Ｌ^{1}およびＲ^{1}は、式（Ｉ）および（Ｉａ）において上で定義されたとおりである。

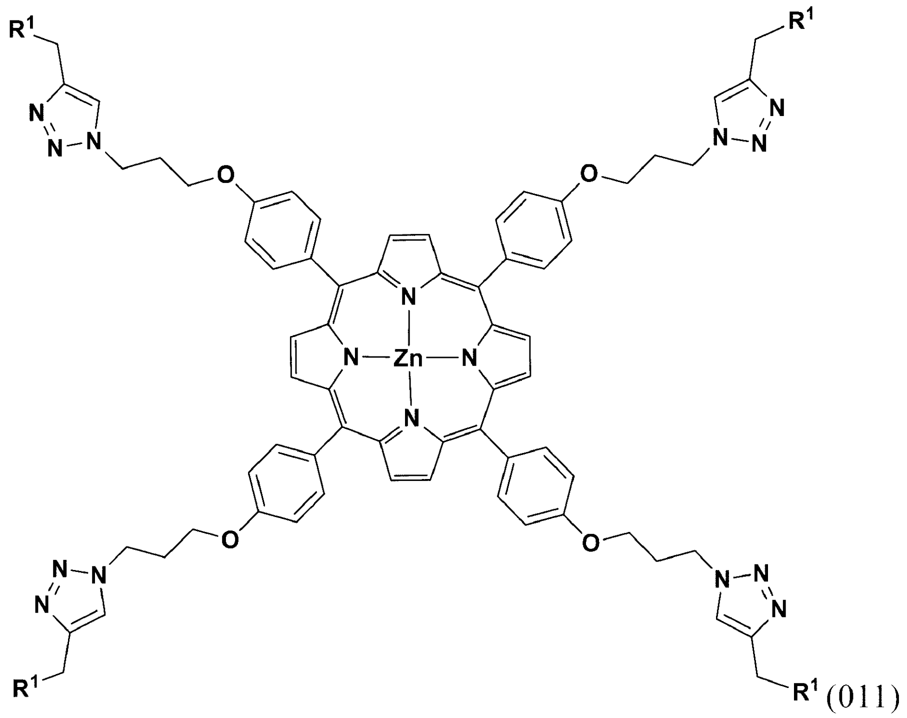
【００９８】

一実施形態では、各Ｌ^{1}－Ｒ^{1}は、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｒ^{C}－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｒ^{1}であり、式中、Ｒ^{C}は、カップリング生成物であり、ｍおよびｎは、独立して１～８の範囲の整数である。一実施形態では、Ｒ^{C}は、トリアゾリルである。一実施形態では、ｍは、１～６の範囲、好ましくは１～４の範囲、より好ましくは２～４の範囲、より好ましくは２または３の整数である。一実施形態では、ｎは、１～４の範囲、好ましくは１～３の範囲、より好ましくは１または２、より好ましくは１の整数である。

【００９９】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（０１１）

【化１３】

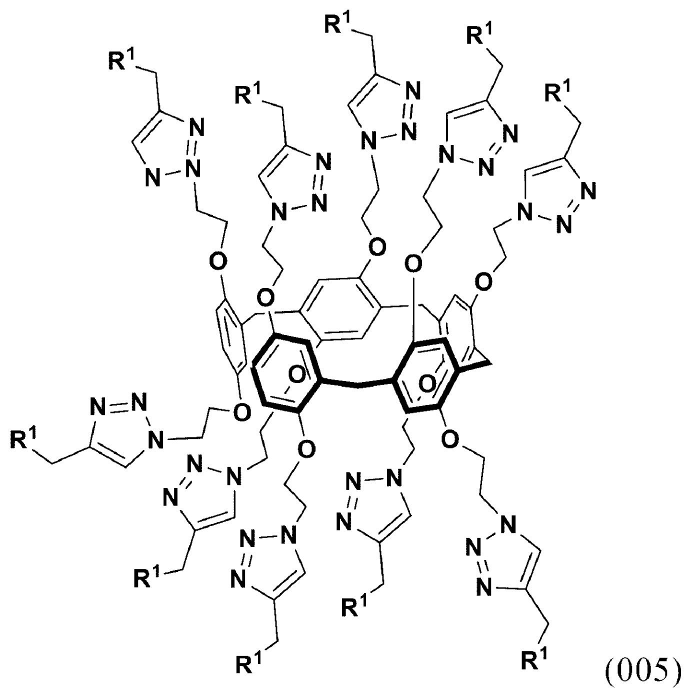


の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【０１００】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（００５）

【化１４】

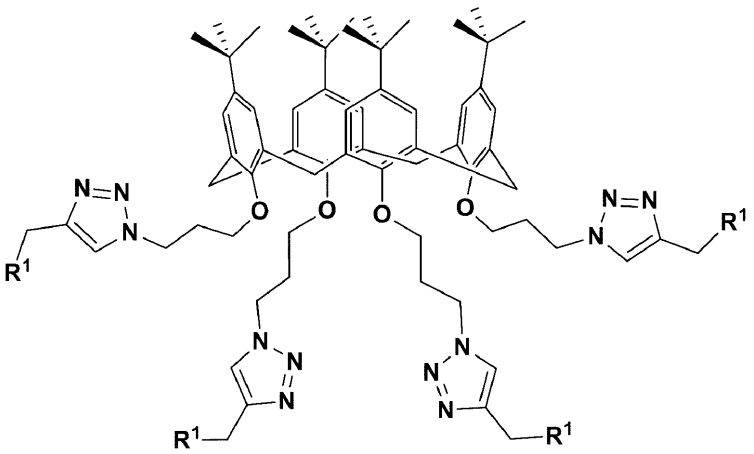


の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【０１０１】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（００８）

【化１５】



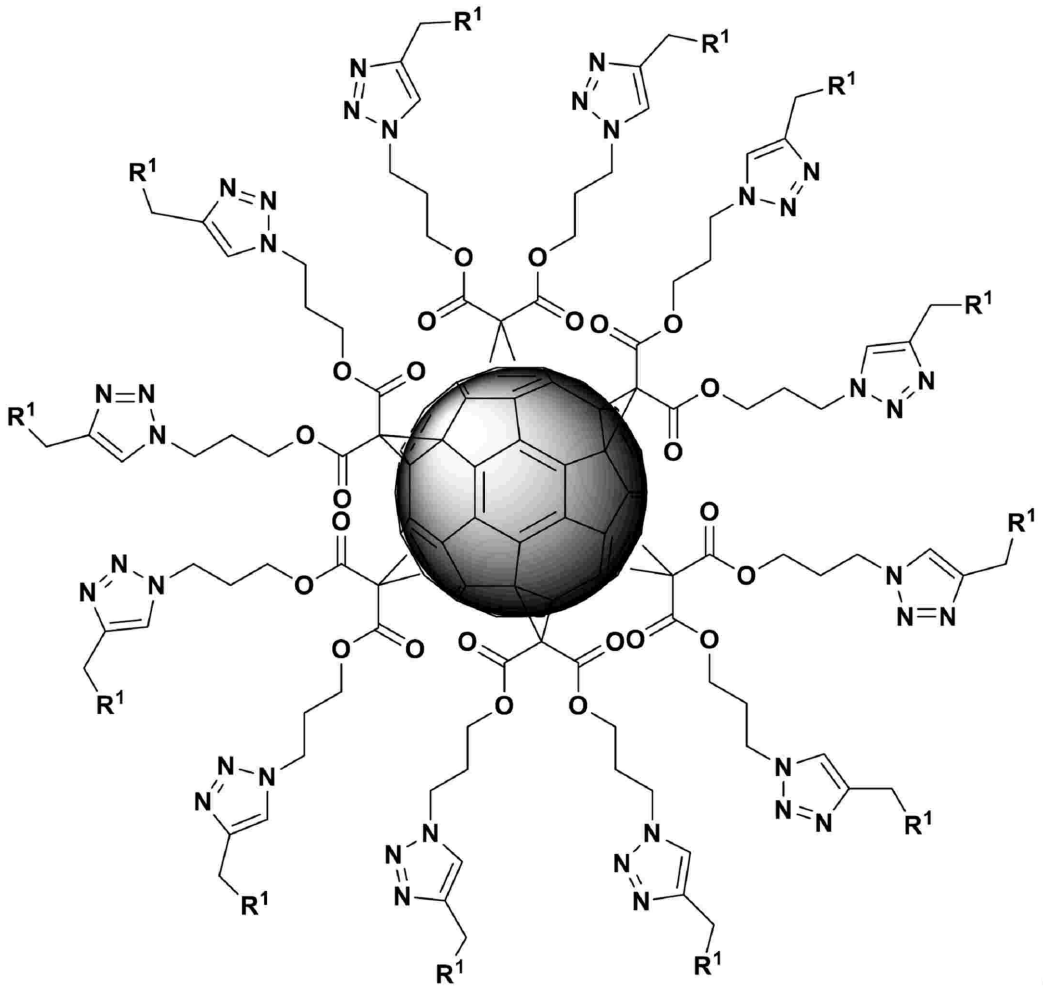
(008)

の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【０１０２】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、式（０１４）

【化１６】



(014)

の化合物、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

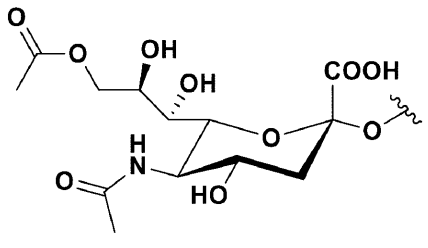
【０１０３】

上の式（０１１）、（００５）、（００８）、および（０１４）において、各Ｒ^{1}は、式（Ｉ）および（Ｉａ）において記載されたとおりである。

【０１０４】

一実施形態では、上の式（０１１）、（００５）、（００８）、および（０１４）において、各Ｒ^{1}は、式（９ＡｃＳＡ）

【化１７】



(9AcSA)

のものであり、式中、波線は、グリコクラスターへのＲ^{1}の結合点を表す。

【０１０５】

一実施形態では、グリコクラスターは、上の式（０１１）、（００５）、（００８）、および（０１４）の化合物から選択され、式中、各Ｒ^{1}は、式（９ＡｃＳＡ）のもの、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物、すなわち、本明細書の実施例１に表されるような化合物０１１、００５、００８、および０１４、またはその医薬的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【０１０６】

本発明の化合物（例えば、「グリコクラスター」または「式（Ｉ）」）への本明細書におけるすべての言及は、塩、好ましくはその医薬的に許容される塩、溶媒和物、多成分錯体、および／または液晶への言及を含む。本発明の化合物への本明細書におけるすべての言及は、その多形および／または晶癖への言及を含む。本発明の化合物へのすべての言及は、その医薬的に許容されるプロドラッグへの言及を含む。本発明の化合物へのすべての言及は、重水素化化合物を含む、同位体標識化合物への言及を含む。

【０１０７】

本発明の化合物（例えば、「グリコクラスター」または「式（Ｉ）」）およびその部分式（ｓｕｂｆｏｒｍｕｌａ）は、少なくとも１つの不斉中心（単数または複数）を含有し、したがって、異なる立体異性形態として存在し得る。したがって、本発明の化合物へのすべての言及は、全ての可能な立体異性体への言及を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体およびそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一の鏡像異性体として望まれる場合、そのような単一の鏡像異性体は、立体特異的合成、最終生成物または任意の好都合な中間体の分割、またはキラルクロマトグラフ法によって得られてよく、各々、当該技術分野で知られている。最終生成物、中間体、または出発物質の分割は、当該技術分野で知られている任意の好適な方法によって行われ得る。

【０１０８】

本発明の化合物は、医薬的に許容される塩の形態であり得る。医薬的に許容される塩は、その酸付加塩および塩基塩を含む。好適な酸付加塩は、無毒な塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、２－ナプシル酸塩、ニコチン酸、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩、およびキシナホ酸塩が挙げられる。好適な塩基塩は、無毒な塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、２－（ジエチルアミノ）エタノール、ジオラミン、エタノールアミン、グリシン、４－（

２－ヒドロキシエチル）－モルホリン、リジン、マグネシウム、メグルミン、モルホリン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、および亜鉛の塩が挙げられる。酸および塩基のヘミ塩（hemisalt）、例えば、ヘミ硫酸塩（hemisulphate）およびヘミカルシウム（hemicalcium）塩も形成され得る。化合物が酸性基および塩基性基を含有する場合、化合物は、分子内塩も形成し得、そのような化合物は、本発明の範囲内である。化合物が水素供与性ヘテロ原子（例えば、ＮＨ）を含有する場合、本発明は、分子内の塩基性基または原子への前述の水素原子の移動によって形成される塩および／または異性体もカバーする。

【０１０９】

本発明の化合物の医薬的に許容される塩は、これらの方法：（ｉ）化合物を所望の酸と反応させること、（ｉｉ）化合物を所望の塩基と反応させること、（ｉｉｉ）化合物の好適な前駆体から酸もしくは塩基に不安定な保護基を除去すること、もしくは好適な環状前駆体、例えばラクトンもしくはラクタムを、所望の酸を使用して開環させること、および／または（ｉｖ）適切な酸との反応もしくは好適なイオン交換カラムによって、化合物のある塩を別のものに変換すること、の１つ以上によって調製され得る。これらすべての反応は、典型的には溶液中で行われる。塩は、溶液から沈殿し、濾過によって収集され得るか、または溶媒の留去によって回収され得る。塩の電離度は、完全な電離からほぼ非電離まで変動し得る。

【０１１０】

医薬組成物

本発明はまた、本明細書に記載されるような本発明の化合物、および少なくとも１つの医薬的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【０１１１】

一実施形態によれば、医薬組成物は、少なくともう１つの治療剤をさらに含む。一実施形態では、治療剤は、抗ウイルス剤である。一実施形態では、少なくともう１つの治療剤は、本明細書に記載されるようなアンジオテンシン変換酵素２（ＡＣＥ２）結合阻害剤である。１つの特定の実施形態では、酵素２（ＡＣＥ２）結合阻害剤は、グリコクラスターによってベクター化される。

【０１１２】

本発明の化合物は、単独で、または各投与経路に適した従来の無毒な医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する好適な投与単位製剤中にともに製剤化され得る。

【０１１３】

医学的使用および治療の方法

本発明はまた、薬剤として使用するための、本明細書に記載されるような本発明の化合物、または本明細書に記載されるような本発明の医薬組成物に関する。

【０１１４】

本発明はまた、感染性疾患の治療および／または予防に使用するための、本明細書に記載されるような本発明の化合物、または本明細書に記載されるような本発明の医薬組成物に関する。

【０１１５】

一実施形態によれば、感染性疾患は、コロナウイルス感染症またはピコルナウイルス感染症である。一実施形態では、感染性疾患は、コロナウイルス感染症である。

【０１１６】

一実施形態では、コロナウイルスは、アルファコロナウイルスまたはベータコロナウイルス、好ましくはベータコロナウイルスである。アルファコロナウイルスの非限定的な例としては、ヒトコロナウイルス２２９Ｅ（ＨＣｏＶ－２２９Ｅ）、およびしばしばＨｃｏＶ－ＮＨまたはＮｅｗ　Ｈａｖｅｎコロナウイルスとしても知られるヒトコロナウイルスＮＬ６３（ＨｃｏＶ－ＮＬ６３）が挙げられる。ベータコロナウイルスの非限定的な例としては、ヒトコロナウイルスＯＣ４３（ＨｃｏＶ－ＯＣ４３）、ヒトコロナウイルスＨＫ

Ｕ１（ＨｃｏＶ－ＨＫＵ１）、新型コロナウイルス２０１２またはＨｃｏＶ－ＥＭＣとして以前から知られている中東呼吸器症候群関連コロナウイルス（ＭＥＲＳ－ＣｏＶ）、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ｃｌａｓｓｉｃとしても知られる重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ）、および２０１９－ｎＣｏＶまたは新型コロナウイルス２０１９としても知られる重症急性呼吸器症候群コロナウイルス（ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）が挙げられる。一実施形態では、コロナウイルスは、ＨｃｏＶ－２２９Ｅ、ＨｃｏＶ－ＮＬ６３、ＨｃｏＶ－ＯＣ４３、ＨｃｏＶ－ＨＫＵ１、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２から選択される。一実施形態では、コロナウイルスは、ＭＥＲＳ－ＣｏＶ、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１、およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２から選択される。

【０１１７】

一実施形態によれば、コロナウイルスは、ＳＡＲＳコロナウイルスである。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である。一実施形態では、コロナウイルスは、重症急性呼吸器症候群（ＳＡＲＳ）を引き起こすＳＡＲＳ－ＣｏＶ（ＳＡＲＳ　ＣｏＶ－１とも呼ばれる）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＣＯＶＩＤ－１９を引き起こすＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２である。

【０１１８】

本出願では、「コロナウイルス」または「ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２」への言及は、その現在特定されている変異体を包含する。一実施形態によれば、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２パンデミックの元のハプロタイプ（系統ＡもしくはＢ）またはその変異体である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２アルファ（系統Ｂ．１．１．７、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ベータ（系統Ｂ．１．３５１、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ガンマ（系統Ｐ．１、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２デルタ（系統Ｂ．１．６１７．２、ＸＤ、ＸＦ、ＸＳ、およびそれらのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２イプシロン（系統Ｂ．１．４２７、Ｂ１．４２９、およびそれらのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ゼータ（系統Ｐ．２、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２イータ（系統Ｂ．１．５２５、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２シータ（系統Ｐ．３、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２イオタ（系統Ｂ．１．５２６、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２カッパ（系統Ｂ．１．６１７．１、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ラムダ（系統Ｃ．３７、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ミュー（系統Ｂ．１．６２１、およびそのサブ系統）である。一実施形態では、コロナウイルスは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２オミクロン（系統Ｂ．１．１．５２９、ＢＡ．１、ＢＡ．２、ＢＡ．３、ＢＡ．４、ＢＡ．５、ＸＥ、およびそれらのサブ系統）である。

すべてのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２変異体のリストは、cov-lineagesのウェブサイトhttps://cov lineages.org/lineage_list.htmlで見つけることができる。

【０１１９】

一実施形態では、ＣＯＶＩＤ－１９は、中等症のＣＯＶＩＤ－１９である。一実施形態では、ＣＯＶＩＤ－１９は、軽症～中等症のＣＯＶＩＤ－１９である。一実施形態では、ＣＯＶＩＤ－１９は、軽症のＣＯＶＩＤ－１９である。一実施形態では、ＣＯＶＩＤ－１９は、軽症～重症のＣＯＶＩＤ－１９である。一実施形態では、ＣＯＶＩＤ－１９は、重症のＣＯＶＩＤ－１９である。ＣＯＶＩＤ－１９に罹患した被験者は、入院してもよく、または入院しなくてもよい。

【０１２０】

一実施形態では、ＣＯＶＩＤ－１９重症度は、世界保健機関（ＷＨＯ）の重症度基準に従って評価され、以下のとおりである：
－軽症：画像診断で肺炎の徴候のない、軽症の臨床症状を示す場合。
－中等症：発熱、および肺炎の放射線学的所見を有し、（O_2）：３Ｌ／分＜酸素＜５Ｌ／分を必要とする呼吸器症状を示す場合。
－重症：以下の基準のいずれかを満たす場合：呼吸促迫（呼吸数（ＲＲ）≧３０呼吸／分）；周囲空気中での安静時に酸素飽和度（SpO_2）≦９３％；もしくはO_2＞５Ｌ／分でSpO_2≦９７％；動脈血酸素分圧／吸入気酸素濃度の比率（PaO_2／FiO_2）≦３００ｍｍＨｇ（１ｍｍＨｇ＝０．１３３ｋＰａ）、高高度領域（海抜１，０００メートル超の高度）におけるPaO_2／FiO_2は、以下の式によって補正されるものとする：PaO_2／FiO_2［掛ける］［大気圧（ｍｍＨｇ）／７６０］；および／または２４～４８時間以内に＞５０％の明らかな病変の進行を示した胸部イメージング。
－重篤：以下の基準のいずれかを満たす場合：呼吸不全および機械的人工呼吸を必要とする；ショック；および／またはＩＣＵケアを必要とする他の臓器不全。一実施形態では、ＣＯＶＩＤ－１９の重症度および／または進行は、以下の表２に示されるようなＷＨＯ１０ポイント進行尺度によって評価される。

【表２】

表２：ＣＯＶＩＤ－１９のＷＨＯ　１０ポイント進行尺度

WHO 10 ポイント進行尺度	説明	スコア
感染していない	感染していない；ウイルスRNAは検出されない	0
外来	無症候性；ウイルスRNAが検出される	1
外来	症候性；自立	2
外来	症候性；補助が必要	3
入院：軽症	入院；酸素療法なし	4
入院：軽症	入院；マスクまたは鼻カニューレによる酸素	5
入院：重症	入院；非侵襲的換気(NIV)または高流量による酸素	6
入院：重症	挿管および機械的人工呼吸、$PaO_2/FIO_2 \geq 150$ mmHg または酸素飽和度と吸入気酸素濃度の比率$(SpO_2/FIO_2) \geq 200$ mmHg	7
入院：重症	機械的人工呼吸、$PaO_2/FIO_2 < 150$ mmHg または $SpO_2/FIO_2 < 200$ mmHg、または昇圧剤(ノルエピネフリン> 0.3 μg/kg/分)	8
入院：重症	機械的人工呼吸、$PaO_2/FIO_2 < 150$ mmHg および昇圧剤(ノルエピネフリン > 0.3 μg/kg/分)、または透析、またはECMO	9
死亡	死亡	10

【０１２１】

一実施形態では、本発明に従って治療される被験者は、ＣＯＶＩＤ－１９に罹患しており、ＣＯＶＩＤ－１９のＷＨＯ　１０ポイント進行尺度（表２に記載）で１～５の範囲、好ましくは２～４の範囲、３～６の範囲、好ましくは４～５の範囲、または５～９の範囲、好ましくは６～８の範囲のスコアを有する。

【０１２２】

本発明の化合物または医薬組成物は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、ＩＣＶ、大槽内注射もしくは注入、皮下注射、またはインプラント）によって、吸入噴霧、経鼻、経腟、経直腸、舌下、または局所的投与経路によって、投与され得る。感染性疾患の治療および／または予防では、適切な投与量レベルは、約０．０１～５００ｍｇ／ｋｇ患者体重／日（ｍｇ／ｋｇ／日）であり得、単回または複数回投与で投与され得る。典型的には、投与量レベルは、約０．１～約２５０ｍｇ／ｋｇ／日、好ましくは約０．５～約１００ｍｇ／ｋｇ／日、より好ましくは約２．５～約２０ｍｇ／ｋｇ／日であろう。化合物は、１日当たり１～４回、好ましくは１日当たり１回または２回のレジメンで投与され得る。しかしながら、任意の特定の患者のための特定の用量レベルおよび投与頻度は変動し得、採用される特定の化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用の長さ、年齢、体重、全体的な健康、性別、食事、投与のモードおよび時間、排泄率、薬物の組み合わせ、特定の疾患の重症度、ならびに治療を受けているホストを含む、様々な要素に依存することになることが理解されるであろう。

【０１２３】

本発明はまた、感染性疾患の治療および／または予防のための薬剤の製造における、本明細書に記載されるような本発明の化合物または本明細書に記載されるような本発明の医薬組成物の使用に関する。本発明はまた、本明細書に記載されるような本発明の化合物または本明細書に記載されるような本発明の医薬組成物の治療上有効な量を被験者に投与するステップを含む、それを必要とする被験者における感染性疾患の治療および／または予防のための方法に関する。本発明はまた、感染性疾患の治療および／または予防における、本明細書に記載されるような本発明の化合物または本明細書に記載されるような本発明の医薬組成物の使用に関する。

【０１２４】

グリコクラスター合成

本発明では、グリコクラスターは、当該技術分野で知られている任意の合成法によって調製され得る。具体的には、アセチル化シアル酸と大環状分子との間に共有結合を作り出すための適切な合成法は、有機化学の当業者の一般的な知識の一部である。

【０１２５】

一実施形態によれば、アセチル化シアル酸は、２位、４位、７位、８位、または９位の少なくとも１つの非アセチル化ヒドロキシル基によって大環状分子に結合され得る。一実施形態では、アセチル化シアル酸は、２位または４位のヒドロキシルによって大環状分子に結合される。一実施形態では、アセチル化シアル酸は、２位のヒドロキシルによって大環状分子に結合される。２位のヒドロキシルは、アセチル化シアル酸の反対側に関連する生物活性を損なうことなく、アセチル化シアル酸を大環状分子に結合するのに特に有利である。

【０１２６】

一実施形態によれば、非アセチル化ヒドロキシル基は、カップリング官能基として使用され、大環状分子の対応するカップリング官能基（例えば、ハロカーボン、カルボン酸、またはアミン）と反応して、アセチル化シアル酸と大環状分子との間に結合を形成する（例えば、エーテル、エステル、またはアミド結合）。別の実施形態によれば、ヒドロキシル基は、まず、ヒドロキシル以外のカップリング官能基を含む基によって置換され、かつ／またはヒドロキシル以外のカップリング官能基に変換され、次いで、他のカップリング官能基が、大環状分子の対応するカップリング官能基と反応して、アセチル化シアル酸と大環状分子との間に結合を形成する。

【０１２７】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、銅（Ｉ）触媒によるアジド－アルキン環化付加（ＣｕＡＡＣ）によって調製される。一実施形態では、グリコクラスターは、銅（Ｉ）塩（例えば、臭化銅もしくはヨウ化銅）などの銅（Ｉ）触媒、または銅（ＩＩ）塩（例えば、硫酸銅）と還元剤（例えば、アスコルビン酸ナトリウム）との混合物の存在下で調製される。

【０１２８】

一実施形態によれば、グリコクラスターは、アジド（－N_3）を含む少なくとも２当量のアセチル化シアル酸と、少なくとも２つの末端アルキン（－Ｃ≡ＣＨ）を含む大環状分子との反応によって調製される。一実施形態では、アセチル化シアル酸は、－Ｏ－（CH_2）$_n$－N_3基を含み、式中、ｎは１～８の範囲の整数である。一実施形態では、大環状分子は、少なくとも２つの－Ｏ－（CH_2）$_m$－Ｃ≡ＣＨ基を含み、式中、ｍは１～８の範囲の整数である。

【０１２９】

別の実施形態によれば、グリコクラスターは、末端アルキン（－Ｃ≡ＣＨ）を含む少なくとも２当量のアセチル化シアル酸と、少なくとも２つのアジド（－N_3）を含む大環状分子との反応によって調製される。一実施形態では、アセチル化シアル酸は、－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃ≡ＣＨ基を含み、式中、ｎは１～８の範囲の整数である。一実施形態では、大環状分子は、少なくとも２つの－Ｏ－（CH_2）$_m$－N_3基を含み、式中、ｍは１～８の範囲の整数である。

【図面の簡単な説明】

【０１３０】

【図１】α－プロパルギルシアル酸（α－ｐ－ＳＡ）００１またはα－プロパルギルアセチル化シアル酸（α－ｐ－９－ＡｃＳＡ）００２、ならびにアジド化合物００３、００６、００９および０１２（実施例１－ｄのスキーム３に示す）からの、ＳＡまたは９－ＡｃＳＡ誘導グリコクラスター００４～０１４の調製の方法を示すスキームである。

【図２】実施例２．１に記載されるように、遊離の１ｍＭ　９－ＡｃＳＡによる遮断の前後に、Ｓ１官能化チップと、９－ＡｃＳＡ、ＳＡ、またはストレプトアビジンでコーティングされた表面との間で測定された特異的結合確率（ＢＰ）を示す箱ひげ図である。１つのデータ点は、１０２４　ＦＤ曲線で得られた結合頻度（ＢＦ）を表す。箱の中の正方形は平均を示し、色の付いた箱は２５パーセンタイルおよび７５パーセンタイルを示し、ひげは最高値および最低値を示す。箱の中の線は、中央値を示す。Ｎ＝９のマップが、３つの独立した実験に対して調べられた。Ｐ値は、Ｏｒｉｇｉｎで２標本ｔ検定によって決定された。

【図３】実施例２．２に記載されるように、保持時間の関数としてＳ１と９－ＡｃＳＡとの間でプロットされた結合頻度（ＢＦ）を示すグラフである。単一指数減衰曲線（直線）へのデータの最小二乗フィッティングは、調査される相互作用の平均速度論的オンレート（k_{on}）を提供する。さらなる計算（k_{off}／k_{on}）は、K_Dをもたらす。１つのデータ点は、１０２４　ＦＤ曲線で得られたＢＦを表す。

【図４－９】実施例２．５に記載されるように、ＳＡまたは９－ＡｃＳＡ誘導グリコクラスターの抗結合特性のスクリーニングの結果を示す。

【図４－８】試験された分子の阻害効率を示すヒストグラムであり、これは、濃度を増加させた（１～１００μＭ）試験された分子とのインキュベーションの前後に、９－ＡｃＳＡとＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２との間の相互作用の結合確率（ＢＰ）を測定することによって評価される。正規化されたヒストグラムは、１、１０、または１００μＭの、遊離アセチル化シアル酸（９－ＡｃＳＡ）（図４）、ＳＡ－および９－ＡｃＳＡ－ピラー［５］アレーン００４および００５（図５）、ＳＡ－および９－ＡｃＳＡ－フラーレン０１３および０１４（図６）、ＳＡ－および９－ＡｃＳＡ－ポルフィリン０１０および０１１（図７）、またはＳＡ－および９－ＡｃＳＡ－カリックス［４］アレーン００７および００８（図８）とのインキュベーションの前後の、９－ＡｃＳＡとＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２との間の相互作用の相対ＢＰを示す。

【図９】実施例２．５に記載されるように、濃度を増加させた（１～１００μＭ）アセチル化試験分子９－ＡｃＳＡ－α－ｐ、００５、００８、０１１および０１４とのインキュベーション後の結合確率（ＢＰ）の低下を示すグラフである。データは、ＳＡデンドリマー濃度につき少なくともＮ＝３の独立した実験（チップおよび試料）の代表である。Ｐ値は、ｏｒｉｇｉｎで２標本ｔ検定によって決定された。エラーバーは、平均値の標準偏差（ｓ．ｄ．）を示す。

【図１０－１１】実施例２．６に記載されるように、低濃度で、モデル表面（９－Ｏ－アセチル化ＳＡ）および生細胞（ＣＨＯ細胞）上のアセチル化ＳＡへのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の結合を阻害する、９－ＡｃＳＡ－ポルフィリングリコクラスター０１１の効率の調査の結果を示す。

【図１０】濃度を増加させた（０．００１～１００μＭ）９－ＡｃＳＡ－ポルフィリングリコクラスター０１１とのインキュベーションの前後の、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２と９－Ｏ－アセチル化ＳＡモデル表面との間の相互作用の相対結合値を示す箱ひげ図である。

【図１１】濃度を増加させた（０．１～１０μＭ）９－ＡｃＳＡ－ポルフィリングリコクラスター０１１とのインキュベーションの前後の、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２とＣＨＯ細胞との間の相互作用の相対結合値を示す箱ひげ図である。

【図１２】実施例２．７に記載されるように、感染性アッセイ、すなわち、遊離ＳＡ、遊離９－ＡｃＳＡ、ＳＡ－ポルフィリン０１０、および９－ＡｃＳＡポルフィリン０１１の存在下で測定された感染性の結果を示すヒストグラムである。各ドットは、ウェルからの感染性を示す。色の付いた箱は平均を示し、ひげは平均値のｓ．ｄ．を示す。箱の中の線は、中央値を示す。Ｐ値は、Ｏｒｉｇｉｎで２標本ｔ検定によって決定された。

【図１３Ａ－Ｂ】Ｓ１とＬｅｃ２細胞もしくはＣＨＯ細胞との間の（図１３Ａ）、またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２とＬｅｃ２細胞もしくはＣＨＯ細胞との間の（図１３Ｂ）、結合確率（ＢＰ、％）の２つの箱ひげ図である。ｎ＝１０（図１３Ａ）または１２（図１３Ｂ）のマップが、３つの独立した実験に対して調べられた。Ｐ値は、Ｏｒｉｇｉｎで２標本ｔ検定によって決定された。

【実施例】

【０１３１】

本発明を、以下の実施例によってさらに説明する。

【０１３２】

実施例１：材料、方法、ならびに合成および特性評価の結果

実施例１－ａ：一般的な材料および方法

クロマトグラフィーに使用された溶媒は、工業グレードで購入され、それらの使用前にさらに蒸留された。試薬および化学薬品は、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈまたは Ａｃｒｏｓ からＡＣＳグレードで購入され、精製せずに使用された。

【０１３３】

すべての反応は、$KMnO_4$およびリンモリブデン酸溶液を展開液として使用して、Ｍｅｒｃｋアルミニウムロールシリカゲル６０－F_{254}で行われた薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によって監視された。Ｍｅｒｃｋシリカゲル（６０、粒子径４０～６３μｍ）が、フラッシュカラムクロマトグラフィーに採用された。ＮＭＲスペクトルは、溶媒ピークを基準として用いて、ＪＥＯＬ　ＥＣＸ　４００または５００で記録された。化合物は、^{1}Hおよび^{13}C　ＮＭＲ、ならびに$^{1}H-^{1}H$および$^{1}H-^{13}C$相関実験によって特性評価された。多重度を規定するのに使用された略語は次のとおりである：ｓ＝一重線、ｄ＝二重線、ｔ＝三重線、ｑ＝四重線、ｍ＝多重線、およびｂｒ＝ブロード。化学シフト（δ）は、ｐｐｍで報告され、残留溶媒シグナルを間接的に参照した。高分解能質量スペクトル（ＨＲＭＳ）は、Ｂｒｕｋｅｒ　ｍａＸｉｓ　Ｉｍｐａｃｔ　ＱＴＯＦ質量分析計およびＢｒｕｋｅｒ　ＭｉｃｒｏＴＯＦ－Ｑ　ＩＩ　ＸＬ分析計で行われた。

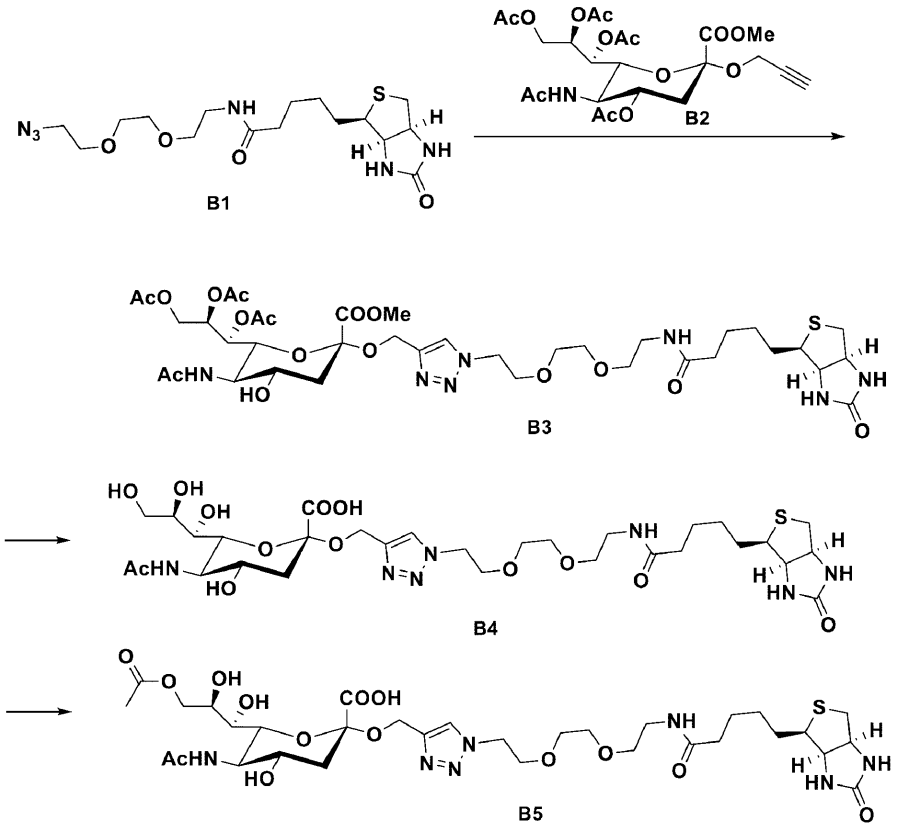
【０１３４】

実施例１－ｂ：ビオチン化シアル酸の合成および特性評価

化合物Ｂ４およびＢ５は、スキーム１に示されるように調製された。

【化１８】

スキーム１：ビオチン化シアル酸Ｂ４およびＢ５の合成



【０１３５】

中間化合物Ｂ１は、既知の手順（Jung, D.ら、Chemical Communications, 2014, Vol. 50, pp. 3044-3047）に従って調製された。中間化合物Ｂ２は、既知の手順（Gan, Z. & Roy, R., Canadian Journal of Chemistry, 2002, Vol. 80, pp. 908-916）に従って調製された。化合物Ｂ５は、以前に記載された方法に従ってアセチル化された（Ogura, H.ら、Carbohydrate Research, 1987, Vol. 167, pp. 77-86）。

【０１３６】

中間化合物（Ｂ３）：乾燥ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）（２０ｍＬ）中の化合物Ｂ１（４０１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、１当量）、化合物Ｂ２（６３６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびEt_3N（０．２７８ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下でＣｕＩ（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．２等量）を加えた。溶液を、１２時間、室温で撹拌した。溶媒を真空下で留去した後、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和塩化アンモニウム（３０ｍＬ）を加え、相が分離した。有機層を、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としてジクロロメタン（ＤＣＭ）／ＭｅＯＨ（２０：１）を使用したシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色固体（９７５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.79 (s, 1H, H-12), 6.68 (br, 1H, NH), 6.43 (br, 1H, NH), 5.47 (d, J = 46.4 Hz, 1H, 10a), 5.45-5.42 (m, H-8), 5.35-5.32 (m, 1H, H-7), 4.92-4.87 (m, 2H, H-4, H-10b), 4.60-4.53 (m, 4H, H-13, H-17), 4.38-4.33 (m, 2H, H-9a, H-25), 4.16-4.05 (m, 3H, H-5, H-6, H-9b), 3.91 (t, J = 5.1 Hz, 2H, H-14), 3.80 (s, 3H, $COCH_3$), 3.61 (dd, J = 6.0, 2.7 Hz, 2H, H-15), 3.56 (dd, J = 5.9, 2.7 Hz, 2H, H-15), 3.50 (t, J = 5.2 Hz, 2H, H-17), 3.41-3.40 (m, 2H, H-18), 3.17 (dd, J = 11.8, 7.3 Hz, 1H, H-24), 2.95-2.88 (m, 1H, H-28a), 2.77 (d, J = 1

2.9 Hz, 1H, H-3a), 2.62 (dd, J = 12.8, 4.6 Hz, 1H, H-28b), 2.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-20), 2.16 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.15 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.03 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.02 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.97 (t, J = 12.5 Hz, 1H, H-3b), 1.88 (s, 3H, $NCOCH_3$), 1.77-1.63 (m, 4H, H-21, H-23), 1.48-1.42 (m, 2H, H-22). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 173.5 (C-19), 171.0, 170.80, 170.5, 170.3, 170.2 (C=O, $NCOCH_3$, OAc), 168.2 (C-1), 164.0 (Cq, C-26), 143.8 (C-11), 124.4 (C-12), 98.6 (C-2), 72.8 (C-6), 70.4 (C-16), 70.1 (C-17), 69.9 (C-15), 69.4 (C-14), 69.2 (C-4), 68.5 (C-8), 67.5 (C-7), 62.6 (C-9), 61.9 (C-25), 60.3 (C-27), 58.4 (C-10), 55.7 (C-24), 53.0 (OCH_3), 50.2 (C-13), 49.2 (C-5), 40.5 (C-28), 39.1 (C-18), 37.9 (C-3), 35.9 (C-20), 28.3 (C-22), 28.1 (C-23), 25.6 (C-21), 23.2 ($NCOCH_3$), 21.2, 21.0, 2 x 20.9 ($OCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): $C_{39}H_{60}N_7O_{17}S$ $[M+H]^+$に対する計算値930.3761; 実測値930.3750。

【０１３７】

化合物（Ｂ４）（「ｂｉｏｔ－ＳＡ」）：乾燥ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物Ｂ３（３４５ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、１当量）およびＮａＯＭｅ（４０ｍｇ、０．７４２ｍｍｏｌ、２当量）の溶液を、０℃で３０分間撹拌し、次いで、室温まで温め、さらに１．５時間撹拌した。その後、Ａｍｂｅｒｌｙｓｔ（登録商標）１５イオン交換樹脂を加えて、塩基を中和した。樹脂を濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で留去して、白色固体を得た。さらなる精製なしで、白色固体を水（１５ｍＬ）に溶解し、ＬｉＯＨ・H_2O（３５ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ、３等量）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌し、その後Ａｍｂｅｒｌｙｓｔ（登録商標）１５イオン交換を加えた。その後、反応混合物を濾過し、樹脂を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、濾液を凍結乾燥して白色固体（１８６ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ、収率９０％）を得た。^{1}H NMR (500 MHz, D_2O) δ 8.06 (s, 1H, H-12), 4.92-4.89 (m, 1H, H-10a), 4.68-4.66 (m, 1H, H-10b), 4.62-4.60 (m, 2H, H-13), 4.57-4.53 (m, 1H, H-27), 4.38-4.34 (m, 1H, H-25), 3.95-3.93 (m, 2H, H-14), 3.88-3.79 (m, 4H, H-5, H-8, H-6, H-9a), 3.76-3.71 (m, 1H, H-4), 3.65-3.55 (m, 6H, H-15, H-16, H-9b, H-7), 3.52-3.49 (m, 2H, H-17), 3.32-3.30 (m, 2H, H-18), 3.27-3.24 (m, 1H, H-24), 2.95-2.90 (m, 1H, H-28a), 2.74-2.68 (m, 2H, H-3a, H-28b), 2.21 (dd, J = 13.2, 6.5 Hz, 2H, H-20), 2.01-2.00 (m, 3H, NAc), 1.74 (t, J = 12.2 Hz, 1H, H-3b), 1.61-1.48 (m, 4H, H-21, H-23), 1.36-1.33 (m, 2H, H-22). ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 176.8 (C=O, $NCOCH_3$), 175.0 (C-1), 171.8 (C=O, C-19), 165.3 (C=O, C-26), 143.6 (C-11), 125.7 (C-12), 99.5 (C-2), 72.9 (C-6), 71.1 (C-8), 69.7 (C-16), 69.3 (C-17), 68.9 (C-15), 68.7 (C-14), 68.3 (C-7), 67.7 (C-4), 62.9 (C-9), 62.1 (C-25), 60.3 (C-27), 57.2 (C-10), 55.4 (C-24), 51.8 (C-5), 50.1 (C-13), 2 x 39.7 (C-28, C-3), 38.9 (C-18), 35.5 (C-20), 27.9 (C-22), 27.7 (C-23), 25.2 (C-21), 22.1 ($NCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): $C_{30}H_{50}N_7O_{13}S$ $[M+H]^+$ に対する計算値748.3182; 実測値748.3173。

【０１３８】

化合物（Ｂ５）（「ｂｉｏｔ－９－ＡｃＳＡ」）：乾燥ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）（１．２ｍＬ）中の化合物Ｂ４（２００ｍｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、１当量）およびオルト酢酸トリメチル（０．３４ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、１０等量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（５．０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．１等量）を加えた。溶液を、室温で１２時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（５０ｍＬ）を加えて、粗生成物を沈殿させた。粗生成物を、H_2O／ＭｅＯＨ（０～１／３、グラジエント）を溶離液として使用して、C_{18}シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。化合物Ｂ５を含有するフラクションを集め、減圧下で濃縮した。濃縮溶液を凍結乾燥して、所望の化合物を白色固体（２５ｍｇ、０．０３１６ｍｍｏｌ、１２％）として得た。^{1}H NMR

(500 MHz, CD_3OD) δ 8.02 (s, 1H, H-12), 4.94 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H-10a), 4.67 (d, J = 12.1 Hz, 1H, H-10b), 4.55-4.55 (m, 2H, H-13), 4.49 (dd, J = 7.8, 4.7 Hz, 1H, H-27), 4.38 (dd, J = 11.2, 1.8 Hz, 1H, H-25), 4.31 (dd, J = 7.9, 4.5 Hz, 1H, H-9a), 4.14-4.06 (m, 2H, H-8, H-9b), 3.90 (t, J = 5.1 Hz, 2H, H-14), 3.74-3.71 (m, 2H, H-5, H-4), 3.64-3.60 (m, 3H, H-6, H-16), 3.58-3.56 (m, 2H, H-17), 3.51-3.48 (m, 3H, H-7, H-15), 3.35-3.33 (m, 2H, H-18), 3.20-3.17 (m, 1H, H-24), 2.94-2.84 (m, 2H, H-3a, H-28a), 2.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H, H-28b), 2.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H-20), 2.05 (s, $OCOCH_3$), 2.02 (s, $NCOCH_3$), 1.74-1.71 (m, 1H, H-3b), 1.66-1.5 (m, 4H, H-21, H-23), 1.45-1.41 (m, 2H, H-22). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 176.2 (C=O, $NCOCH_3$), 175.5 (C-1), 174.0 (C=O, 9-O-Ac), 173.1 (C=O, C-19), 166.1 (C=O, C-26), 146.5 (C-11), 125.9 (C-12), 101.9 (C-2), 74.2 (C-6), 71.4 (C-16), 71.2 (C-17), 70.7 (C-8), 2 x 70.6 (C-7, C-15), 70.3 (C-14), 69.6 (C-4), 67.3 (C-9), 63.3 (C-25), 61.6 (C-27), 58.9 (C-10), 57.0 (C-24), 54.1 (C-5), 51.3 (C-13), 42.6 (C-3), 41.1 (C-28), 40.3 (C-18), 36.7 (C-20), 29.7 (C-22), 29.5 (C-23), 26.8 (C-21), 22.6 ($NCOCH_3$), 20.8 ($OCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): $C_{32}H_{52}N_7O_{14}S$ $[M+H]^+$に対する計算値790.3287; 実測値790.3287。

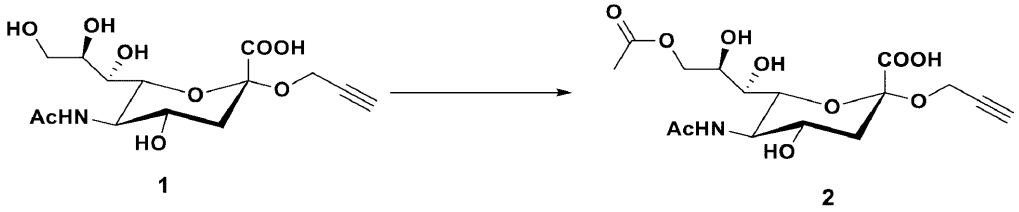
【０１３９】

実施例１－ｃ：シアル酸誘導体の合成および特性評価

中間化合物００１は、既知の手順（Daskhan, G.ら、ChemistryOpen, 2016, Vol. 5, pp. 477-484）に従って調製された。中間化合物００２は、スキーム２に示されるように、既知の手順（Ogura, H.ら、Carbohydrate Research, 1987, Vol. 167, pp. 77-86）に従って調製された。

【化１９】

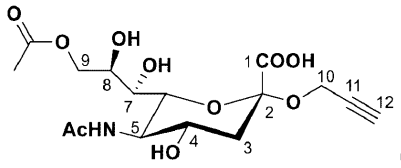
スキーム２：中間化合物００２の合成



【０１４０】

プロプ－２－イニル　５－アセトアミド－９－Ｏ－アセチル－３，５－ジデオキシ－Ｄ－グリセロ－α－Ｄ－ガラクト－２－オヌロピラノース（００２）：乾燥ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の化合物００１（３８０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１当量）およびオルト酢酸トリメチル（１．４ｍＬ、１１ｍｍｏｌ、１０等量）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．０５等量）を加えた。溶液を、室温で１２時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（２０ｍＬ）を加えて、粗生成物を沈殿させた。低速コットン濾過後、フィルタ上の固体をメタノールに再溶解し、移して、溶媒を留去した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：３）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物（２）を白色固体（１６７ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ、収率３９％）として得た。

【化２０】



(002)

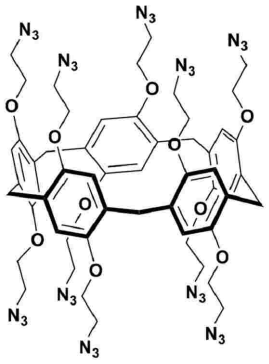
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 4.42-4.35 (m, 2H, H-9a, H-10a), 4.17-4.03 (m, 3H, H-10b, H-9b, H-8), 3.74-3.65 (m, 2H, H-4, H-5), 3.57-3.54 (m, 1H, H-6), 3.49 (dd, J = 9.2, 1.9 Hz, 1H, H-7), 2.83 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 1H, H-3a), 2.75 (t, J = 2.4 Hz, 1H, H-13), 2.06 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.03 (s, 3H, $NHCOCH_3$), 1.60 (t, J = 11.7 Hz, 1H, H-3b). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 175.6 (C=O, NAc), 173.5 (C-1), 173.1 (C=O, 9-O-Ac), 101.6 (C-2), 80.6 (C-11), 75.0 (C-12), 74.1 (C-6), 70.6 (C-8), 70.5 (C-7), 69.2 (C-4), 67.2 (C-9), 54.0 (C-5), 53.1 (C-10), 42.2 (C-3), 22.7 ($NCOCH_3$), 20.8 ($OCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): $C_{16}H_{24}NO_{10}$ $[M+H]^+$に対する計算値390.1395; 実測値390.1395。

【０１４１】

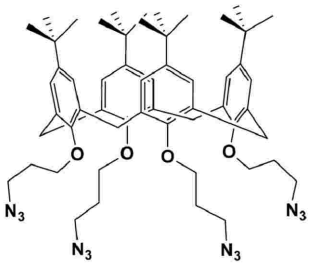
実施例１－ｄ：グリコクラスターの合成および特性評価

【化２１】

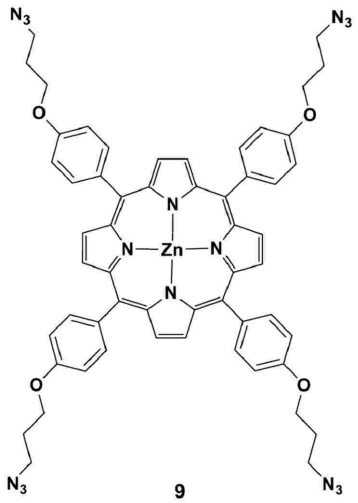
スキーム３：中間化合物００３、００６、００９、および０１２の構造



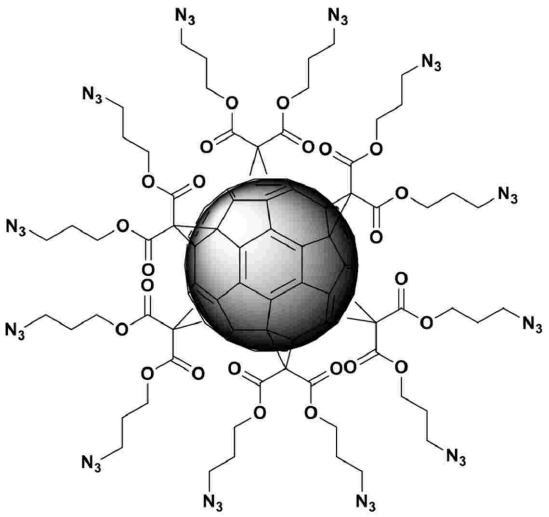
3



6



9



12

【０１４２】

中間化合物００３は、既知の手順（Nierengarten, I.ら、Chemical Communicat

ions, 2012, Vol. 48, pp. 8072-8074）に従って調製された。中間化合物００６は、既知の手順（Tikad, A.ら、Chemistry: A European Journal, 2016, Vol. 22, pp. 13147-13155）に従って調製された。中間化合物００９は、既知の手順（Tikad, A.ら、Chemistry: A European Journal, 2016, Vol. 22, pp. 13147-13155；およびLiu, Y.ら、Angewandte Chemie (International Edition English), 2016, Vol. 55, pp. 7952-7957）に従って調製された。中間化合物０１２は、既知の手順（Nierengarten, J. F.ら、Chemical Communications, 2010, Vol. 46, pp. 3860-3862）に従って調製された。

【０１４３】

化合物００４、００７、０１０および０１３（「ＳＡ－グリコクラスター」）ならびに００５、００８、０１１および０１４（「９－Ａｓ－ＳＡ－グリコクラスター」）は、図１に示すように、硫酸銅（ＩＩ）とＬ－アスコルビン酸ナトリウムとの組み合わせ、または臭化銅（Ｉ）ジメチルスルフィドのいずれかを使用して、クリック可能なα－プロパルギルシアル酸００１および００２を多量体アジド００３、００６、００９および０１２にグラフトすることによって調製された。

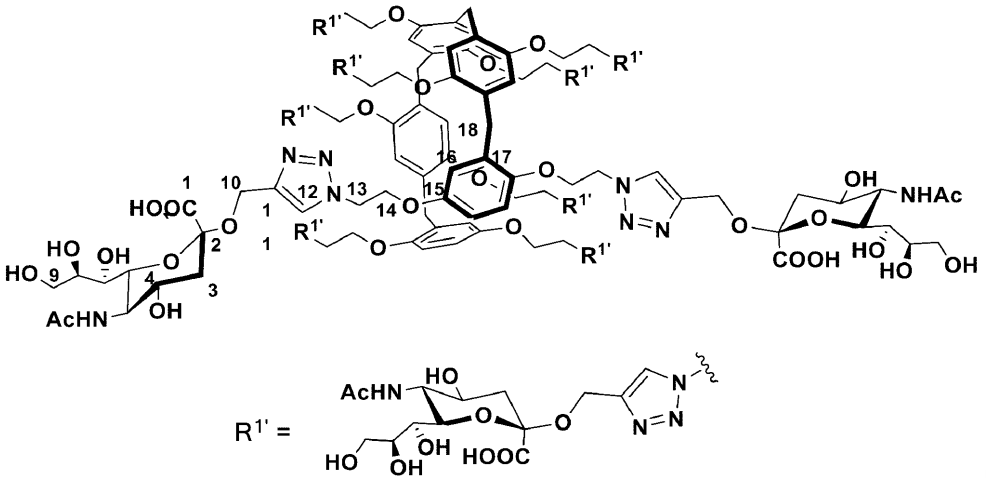
【０１４４】

より具体的には、過剰量の００１または００２を、テトラアジドピラー［５］アレーン００３に、触媒量の硫酸銅（ＩＩ）およびＬ－アスコルビン酸ナトリウム用いて、混合溶媒系（１，４－ジオキサン／H_2O、２：１）中で、室温で一晩カップリングさせた。次いで、００４および００５を、アセトンで沈殿させ、銅捕捉剤（Ｑｕａｄｒａｓｉｌ ＭＰ）およびサイズ排除Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ－２５クロマトグラフィーによって精製した。精製した１０価のピラー［５］アレーン００４および００５を、それぞれ７４％および６２％の収率で得た。具体的な方法を、銅と亜鉛との間のイオン交換を避けるため、および００９の溶解特性に対処するために、ポルフィリン四量体０１０および０１１に最適化した。したがって、より少ない触媒量および三元溶媒系（ＴＨＦ／ＤＭＳＯ／H_2O、３：３：１）が採用された。４価のポルフィリンコンジュゲート０１０および０１１を、それぞれ６１％および８７％の収率で得た。カリックス［４］アレーン００７および００８ならびにフラーレン０１３および０１４も、同様のカップリングおよび精製プロトコルを使用して高収率で得られた。すべての多量体種を、^{1}Ｈ ＮＭＲ、^{13}Ｃ ＮＭＲ、および質量分析によって特性評価して、すべての反応の完了を確認した。

【０１４５】

化合物（００４）：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の化合物００３（２１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００１（７０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１２等量）の溶液に、H_2O（１ｍＬ）中の$CuSO_4$（３．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、２当量）およびＮａＡｓｃ（１３ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、６．６等量）の新しく調製した溶液を、アルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物を、一晩、室温で激しく撹拌した。次いで、アセトン（４０ｍＬ）を加えて、粗生成物を沈殿させた。遠心分離後、粗生成物を水（２ｍＬ）に溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ ＭＰ（４０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ－２５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０．３、$KMnO_4$染色）でのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、白色固体（５９ｍｇ、０．０１２４ｍｍｏｌ、収率７４％）を得た。

【化２２】



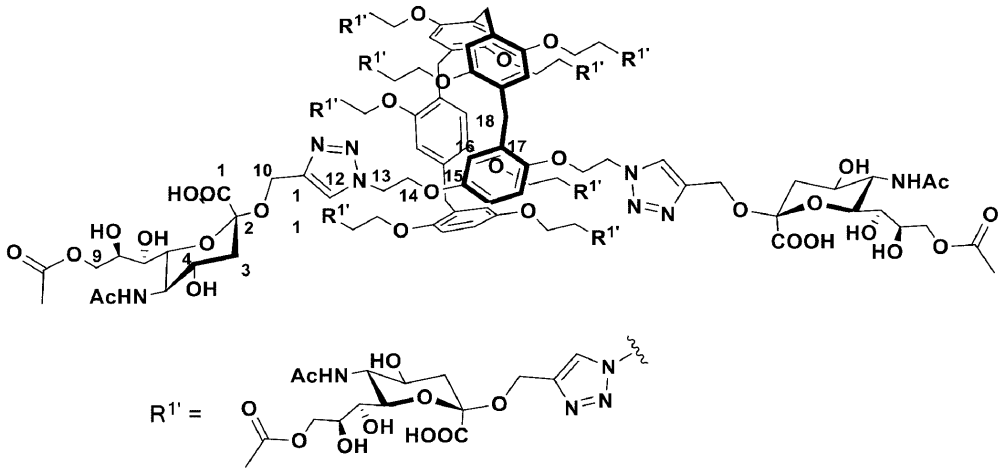
(004)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17-8.06 (m, 10H, 10 x H-12), 6.57 (s, 10H, 10 x H-16), 4.77-4.13 (m, 60H, 10 x H-10, 10 x H-13, 10 x H-14), 3.61-3.31 (m, 80H, 10 x H-4, 10 x H-5, 10 x H-6, 10 x H-7, 10 x H-8, 10 x H-9, 10 x H-18), 2.63 (s, 10H, 10 x H-3a), 1.87 (s, 30H, 10 x NCOCH_3), 1.43 (s, 10H, 10 x H-3b). ^{13}C NMR (126 MHz DMSO-d_6) δ 173.9 (C=O, $NCOCH_3$), 172.0 (C-1), 149.7 (Cq, C-15), 145.2 (Cq, C-11), 129.6 (Cq, C-17), 125.2 (C-12), 116.1 (C-16), 100.5 (C-2), 73.5 (C-6), 72.1 (C-8), 69.3 (C-7), 68.1 (C-4, C-14), 63.6 (C-9), 57.8 (C-10), 53.2 (C-5), 50.8 (C-13), 41.6 (C-3), 29.0 (C-18), 23.2 ($NCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^-$, m/z): $C_{195}H_{267}N_{40}O_{100}$ [M-3H]$^{3-}$に対する計算値1590.2365; 実測値1590.2262。

【０１４６】

化合物（００５）：１，４－ジオキサン（１．２ｍＬ）中の化合物００３（１３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００２（４７ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１２等量）の溶液に、H_2O（０．６ｍＬ）中の$CuSO_4$（３．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、２当量）およびＮａＡｓｃ（１３ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、６．６等量）の新しく調製した溶液を、アルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物を、一晩、室温で激しく撹拌した。次いで、アセトン（２０ｍＬ）を加えて、粗生成物を沈殿させた。遠心分離後、粗生成物を水（２ｍＬ）に溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ　ＭＰ（４０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ－２５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０．３）および$KMnO_4$染色でのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、白色固体（３２ｍｇ、０．００６２ｍｍｏｌ、収率６２％）を得た。

【化２３】



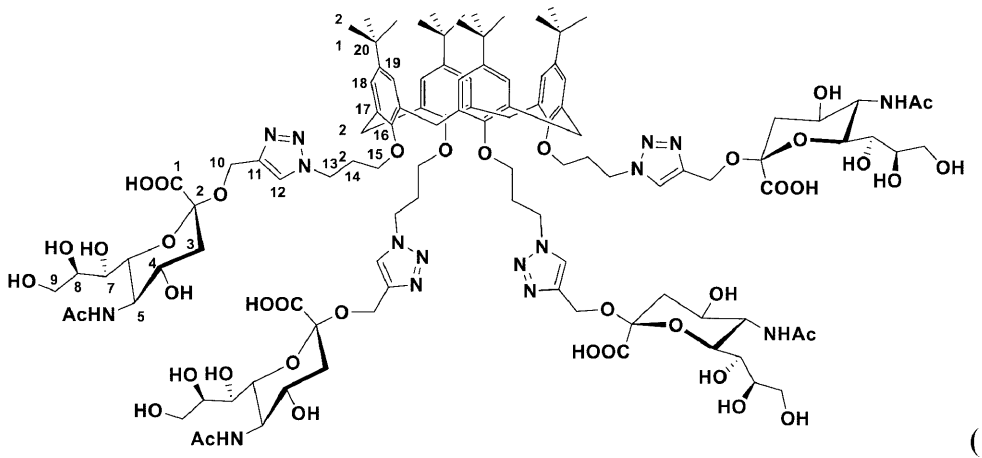
(005)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (br, 10H, 10 x H-12), 6.62 (br, 10H, 10 x H-16), 4.69 (br, 30H, 10 x H-10b, 10 x H-13), 4.37 (br, 20H, 10 x H-9), 4.09 (br, 30H, 10 x H-8, 10 x H-14), 3.76 (br, 40H, 10 x H-4, 10 x H-5, 10 x H-6, 10 x H-18), 3.53 (br, 10H, 10 x H-7), 2.83 (br, 10H, 10 x H-3a), 2.03 (br, 60H, 10 x $OCOCH_3$, 10 x $NCOCH_3$), 1.65 (br, 10H, 10 x H-13b). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 175.3 (C=O, $NCOCH_3$), 173.9 (C-1), 173.3 (C=O, 9-O-Ac), 151.0 (Cq, C-15), 146.3 (Cq, C-11), 130.1 (Cq, C-17), 126.0 (C-12), 117.1 (C-16), 101.7 (C-2), 74.3 (C-6), 70.6 (C-8), 69.3 (C-7), 68.6 (C-4, C-14), 67.3 (C-9), 58.9 (C-10), 54.0 (C-5), 51.4 (C-13), 42.1 (C-3), 31.0 (C-18), 22.9 ($NCOCH_3$), 21.0 ($OCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): $C_{215}H_{293}N_{40}O_{110}$ $[M+3H]^{3+}$に対する計算値1732.2869; 実測値1732.2863。

【０１４７】

化合物（００７）：乾燥ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の化合物００６（３６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００１（４６ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ、４．４等量）の溶液に、ＣｕＢｒ・CH_3SCH_3（３．７ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、０．６等量）を、アルゴン雰囲気下で加えた。マイクロ波照射下、８０℃で４時間後、粗生成物を、冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加えることによって沈殿させた。次いで、沈殿物を水（２ｍＬ）に溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ（登録商標）ＭＰ（７０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ－１５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０．３）および$KMnO_4$染色でのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、白色固体（７０ｍｇ、０．０２７６ｍｍｏｌ、収率９２％）を得た。

【化２４】



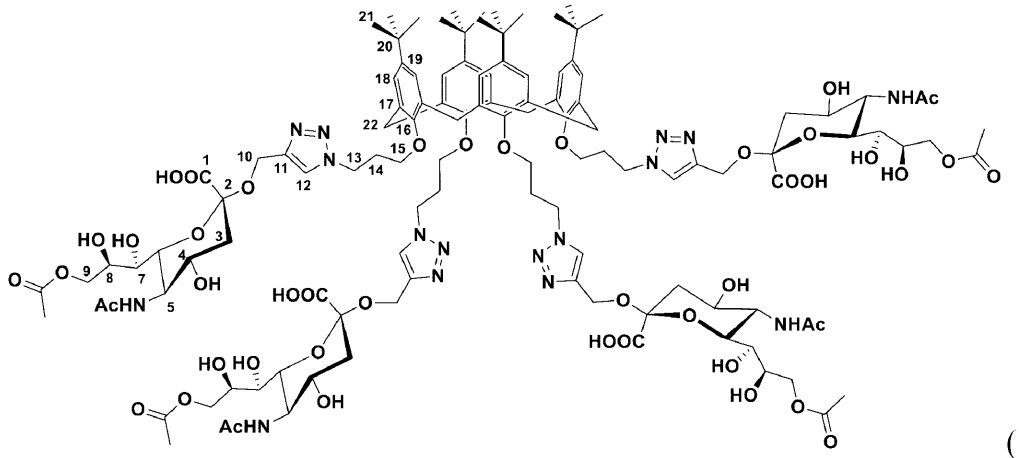
(007)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 4H, 4 x H-12), 6.82 (s, 8H, 8 x H-18), 4.62 (br, 8H, 8 x H-13), 4.35 (br, 4H, 4 x H-22a), 3.89-3.58 (m, 52H, 4 x H-4, 4 x H-5, 4 x H-6, 4 x H-7, 4 x H-8, 4 x H-9, 4 x H-15, 16 x OH), 3.13 (br, 4H, 4 x H-22b), 2.82 (br, 4H, 4 x H-3a), 2.52 (br, 8H, 4 x H-14), 2.02 (s, 12H, 4 x $NCOCH_3$), 1.66 (br, 4H, 4 x H-3b), 1.08 (s, 36H, 12 x H-21). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 175.3 (C=O, $NCOCH_3$), 173.9 (C-1), 154.2 (Cq, C-16), 146.1 (Cq, C-11, C-19), 134.9 (Cq, C-17), 126.4 (C-18), 125.6 (C-12), 101.3 (C-2), 74.50 (C-6), 73.0 (C-15), 70.1 (C-7, C-8), 69.2 (C-4), 64.3 (C-9), 58.4 (C-10), 53.9 (C-5), 48.5 (C-13), 41.9 (C-3), 34.7 (Cq, C-20), 32.0 (C-14, C-21, C-22), 22.9 ($NCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): デコンボリューション後の$C_{120}H_{170}N_{16}O_{44}$ [M]に対する計算値2369.0978; 実測値2369.0877。

【０１４８】

化合物（００８）：乾燥ＤＭＳＯ（１ｍＬ）中の化合物００６（３７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００２（５１ｍｇ、０．１３２ｍｍｏｌ、４．４等量）の溶液に、ＣｕＢｒ・CH_3SCH_3（３．７ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、０．６等量）を、アルゴン雰囲気下で加えた。マイクロ波照射下、８０℃で４時間後、粗生成物を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加えることによって沈殿させた。次いで、沈殿物を水（２ｍＬ）に溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ（登録商標）ＭＰ（７０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ－１５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０．３、$KMnO_4$染色）でのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、白色固体（６２ｍｇ、０．０２４４ｍｍｏｌ、収率８１％）を得た。

【化２５】



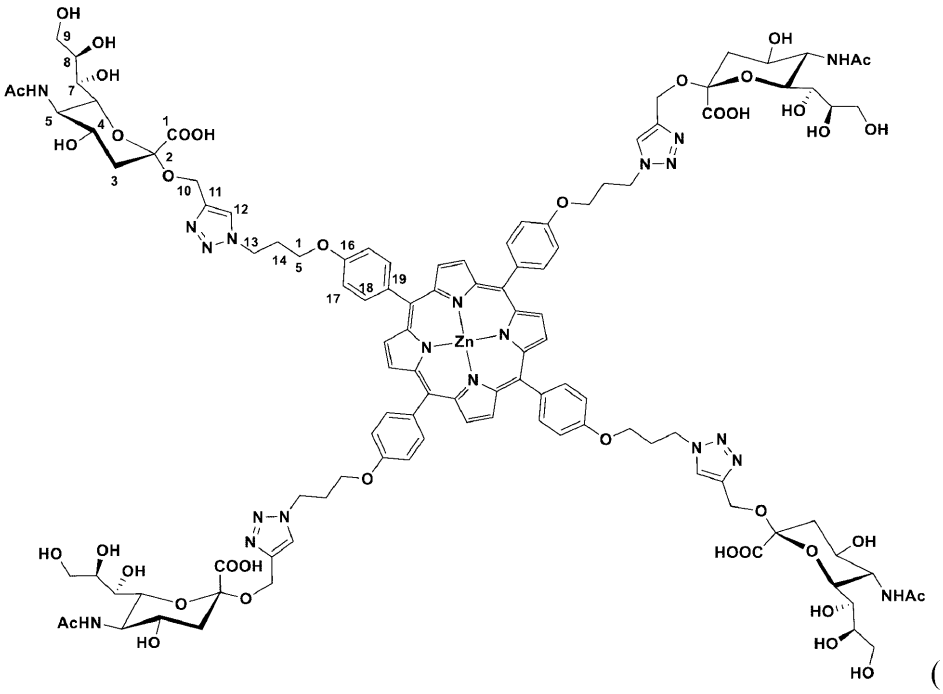
(008)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.21-8.06 (m, 4H, 4 x H-12), 6.82 (s, 8H, 8 x H-18), 4.63 (br, 8H, 4 x H-13), 4.37 (s, 8H, 4 x H-9a, 4 x H-22a), 4.13 (br, 8H, 4 x H-8, 4 x H-9b), 3.88-3.52 (m, 24H, 4 x H-4, 4 x H-5, 4 x H-6, 4 x H-7, 4 x H-15), 3.13 (s, 4H, 4 x H-22b), 2.79 (br, 4H, 4 x H-3a), 2.53 (br, 8H, 4 x H-14), 2.02 (br, 24H, 4 x $NCOCH_3$,4 x $OCOCH_3$), 1.70 (br, 4H, 4 x H-3b), 1.33 (s, 6H, 2 x H-21), 1.08 (s, 24H, 8 x H-21), 0.85 (s, 6H, 2 x H-21). ^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD) δ 175.3 (C=O, $NCOCH_3$), 173.1 (C=O, C-1, 9-O-Ac), 154.2 (Cq, C-16), 146.4 (Cq, C-11), 146.0 (Cq, C-19), 134.9 (Cq, C-17), 126.4 (Cq, C-12, C-18), 100.8 (C-2), 74.4 (C-6), 72.9 (C-15), 70.5 (C-8), 70.4 (C-7), 69.1 (C-4), 67.4 (C-9), 58.7 (C-10), 53.8 (C-5), 42.0 (C-3), 34.7 (Cq, C-20), 32.0 (C-14, C-21, C-22), 22.75 ($OCOCH_3$), 20.9 ($OCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): デコンボリューション後の$C_{120}H_{170}N_{16}O_{44}$ [M]に対する計算値2537.1400; 実測値2537.1298。

【０１４９】

化合物（０１０）：ＴＨＦ／ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ、２：３）中の化合物００９（４０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００１（５７ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、４．４等量）の溶液に、H_2O（０．３ｍＬ）中の$CuSO_4$（２．３６ｍｇ、０．０１４８ｍｍｏｌ、０．４当量）およびＮａＡｓｃ（８．７ｍｇ、０．０４３９ｍｍｏｌ、１．２等量）の新しく調製した溶液を、アルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物を、一晩、室温で激しく撹拌した。次いで、アセトン（３０ｍＬ）を加えて、粗生成物を沈殿させた。次いで、粗生成物を水（２ｍＬ）に溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ（登録商標）ＭＰ（８０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ－１５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０．３、$KMnO_4$染色）でのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、暗緑色固体（５６ｍｇ、０．０２２７ｍｍｏｌ、収率６１％）を得た。

【化２６】



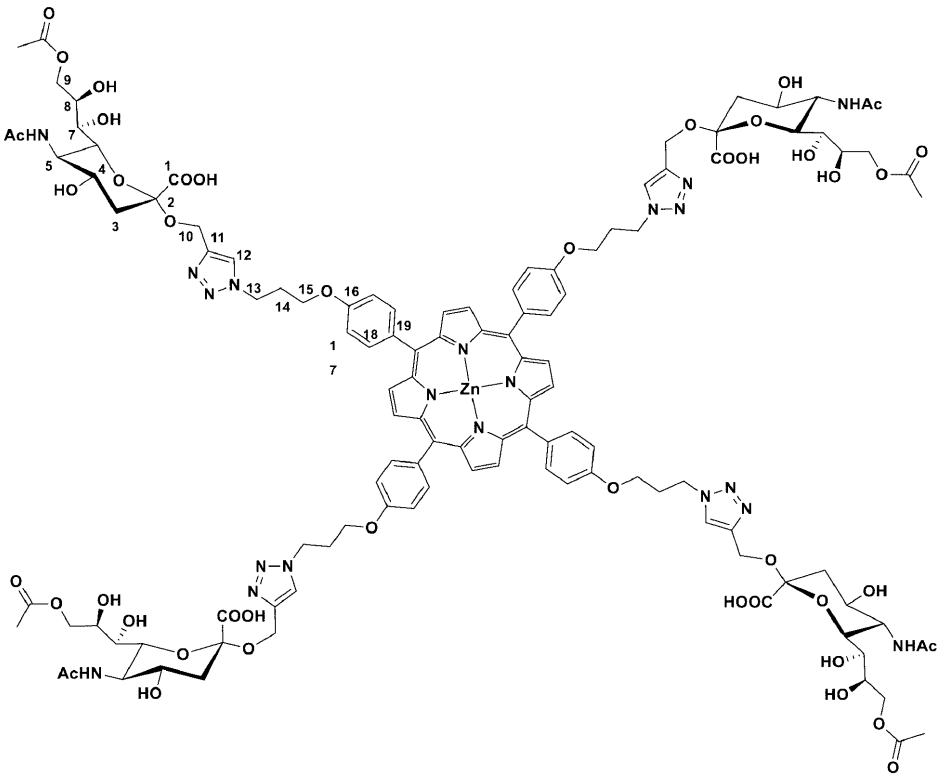
(010)

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O/DMSO-d_6) δ 9.07 (br, 8H, 8 x H-$_{Porph}$), 8.32 (br, 12H, 4 x H-12,8 x H-18), 7.51 (br, 8H, 8 x H-17), 3.74 (br, 28H, 4 x H-4, 4 x H-5, 4 x H-6, 4 x H-7, 4 x H-8, 4 x H-9), 2.78 (br, 12H, 4 x H-14, 4 x H-3a), 2.05 (br, 16H, 4 x H-3b, 4 x $NCOCH_3$). ^{13}C NMR (101 MHz, D_2O/DMSO-d_6) δ 176.3 (C=O, $NCOCH_3$), 173.9 (C-1), 159.5 (C-16), 151.3 (Cq, C-19), 146.6 (Cq, C-11), 137.2 (C-18), 135.5 (Cq, C-$_{Porph}$), 133.3 (C-$_{Porph}$), 127.0 (C-12), 121.5 (Cq, C-$_{Porph}$), 114.5 (C-17), 101.9 (C-2), 74.3 (C-6), 73.1 (C-8), 69.7 (C-4, C-7), 67.0 (C-15), 64.1 (C-9), 59.1 (C-10), 53.4 (C-5), 49.4 (C-13), 41.8 (C-3), 30.9 (C-14), 23.6 ($NCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): $C_{112}H_{134}N_{20}O_{40}Zn$ $[M+2H]^{2+}$に対する計算値1232.4186; 実測値1232.4390。

【０１５０】

化合物（０１１）：ＴＨＦ／ＤＭＳＯ（１．８ｍＬ、１：１）中の化合物００９（４０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００２（６３ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ、４．４等量）の溶液に、H_2O（０．３ｍＬ）中の$CuSO_4$（２．３６ｍｇ、０．０１４８ｍｍｏｌ、０．４当量）およびＮａＡｓｃ（８．７ｍｇ、０．０４３９ｍｍｏｌ、１．２等量）の新しく調製した溶液を、アルゴン雰囲気下で加えた。反応混合物を、一晩、室温で激しく撹拌した。次いで、アセトン（３０ｍＬ）を加えて、粗生成物を沈殿させた。次いで、粗生成物を水（２ｍＬ）に溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ（登録商標）ＭＰ（８０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（登録商標）Ｇ－１５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０．３）でのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、暗緑色固体（８２ｍｇ、０．０３２３ｍｍｏｌ、収率８７％）を得た。

【化２７】



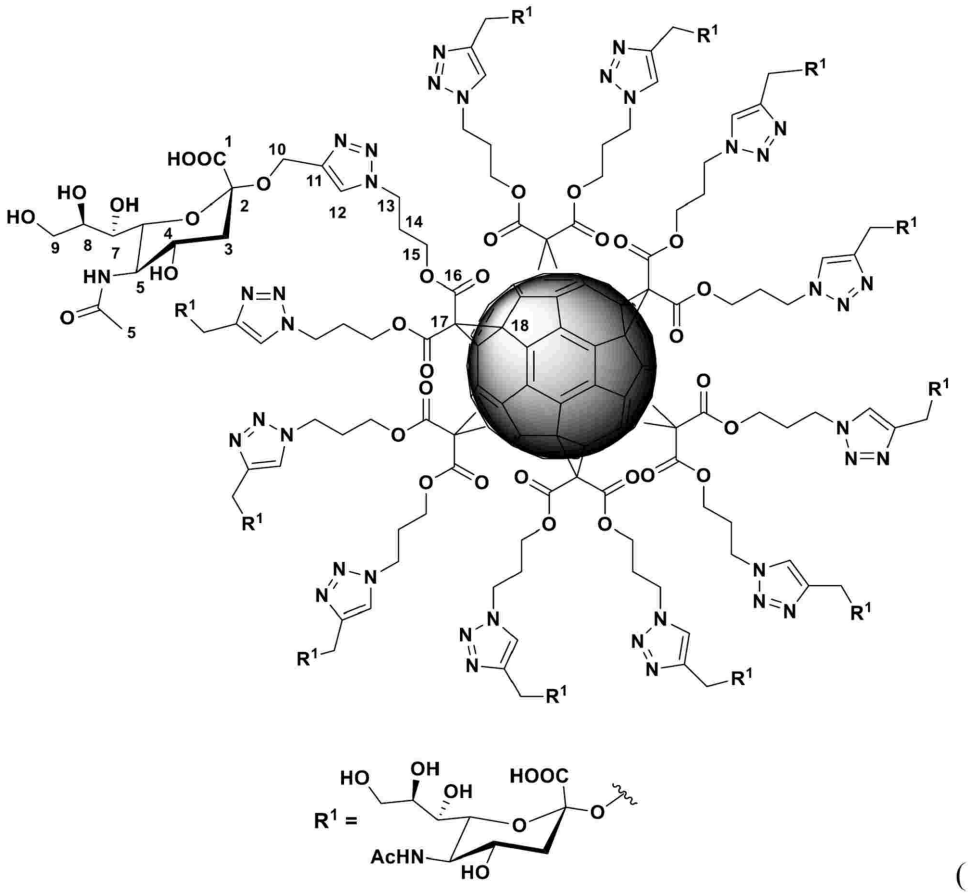
(011)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.60 (br, 8H, 8 x H-Porph), 8.11 (br, 4 x H-12), 7.72 (br, 8H, 8 x H-18), 6.89 (br, 8H, 8 x H-17), 4.18-4.04 (m, 56H, 4 x H-4, 4 x H-5, 4 x H-8, 4 x H-9, 4 x H-10, 4 x H-13, 4 x H-15, 12 x OH, 4 x NH), 3.46-3.33 (m, 8H, 4 x H-6, 4 x H-7), 2.26 (8H, 4 x H-14), 1.88 (br, 28H, 4 x $NCOCH_3$, 4 x $OCOCH_3$, 4 x H-3b). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174.0 (C=O, $NCOCH_3$), 172.3 (C=O, C-1, 9-O-Ac), 158.3 (Cq, C-16), 150.3 (Cq, C-19), 135.7 (C-18), 132.2 (C-Porph), 120.7 (Cq, C-Porph), 113.2 (C-17), 73.1 (C-6), 69.6 (C-8), 68.0 (C-4, C-7), 67.0 (C-9), 65.2 (C-15), 58.1 (C-10), 53.1 (C-5), 47.8 (C-13), 41.8 (C-3), 30.1 (C-14), 23.1 ($NCOCH_3$), 21.3 ($OCOCH_3$). HRMS (TOF-MS-ESI$^+$, m/z): $C_{120}H_{140}N_{20}O_{44}Zn$ $[M+2H]^{2+}$に対する計算値1313.4228; 実測値1313.3966。

【０１５１】

化合物（０１３）：ＤＭＳＯ（１．４ｍＬ）中の化合物０１２（４０ｍｇ、０．０１７２ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００１（９５ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ、１６等量）の溶液に、ＣｕＢｒ・CH_3SCH_3（３．５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、１等量）を、アルゴン雰囲気下で加えた。マイクロ波照射下、８０℃で４時間後、溶液を、冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で沈殿させ、遠心分離した。粗生成物を水（２ｍＬ）に再溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ（登録商標）ＭＰ（８０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（商標）Ｇ－２５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨでのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、橙色固体（８９ｍｇ、０．０１３７ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。

【化２８】



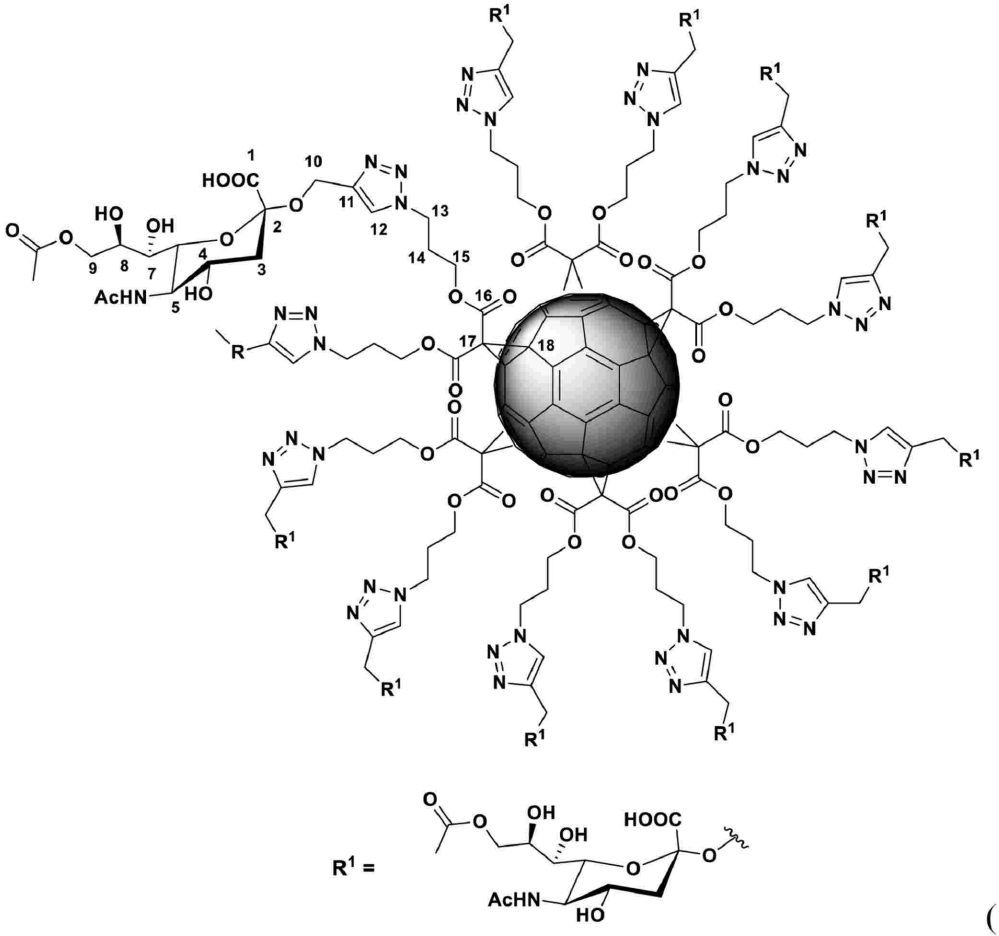
(013)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07-7.97 (m, 12H, 12 x H-12), 4.67 (s, 12H, 12 x H-10a), 4.40 (s, 36H, 12 x H-10b, 12 x H-15), 4.15 (br, 84H, 12 x H-12, 48 x OH, 12 x NH), 3.69-3.29 (m, 84H, 12 x H-4, 12 x H-5, 12 x H-6, 12 x H-7, 12 x H-8, 12 x H-9), 2.67 (s, 12H, 12 x H-3a), 2.15 (s, 24H, 12 x H-14), 1.86 (s, 36H, 12 x NAc), 1.36 (m, 12H, 12 x H-3b). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 174.0 (C=O, $NCOCH_3$), 171.9 (C=O, C-1), 164.0 (Cq, C-16), 145.6, 141.5 (C-11, C_{sp2}), 125.2 (C-12), 100.7 (C-2), 73.4 (C-6), 72.1, 69.4, 68.2 (C-18, C-8, C-7, C-4), 65.1 (C-15), 63.6 (C-9), 57.8 (C-10), 53.3 (C-5), 47.2 (C-17, C-13), 41.9 (C-3), 29.4 (C-14), 23.2 ($NCOCH_3$). HRMS (ESI+-MS, m/z): $C_{282}H_{328}N_{48}O_{132}$ $[M+4H]^{4+}$に対する計算値1623.2468; 実測値1623.2138。

【０１５２】

化合物（０１４）：ＤＭＳＯ（０．８ｍＬ）中の化合物０１２（２２ｍｇ、０．００９６ｍｍｏｌ、１当量）および化合物００２（６０ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ、１６等量）の溶液に、ＣｕＢｒ・CH_3SCH_3（２ｍｇ、０．００９６ｍｍｏｌ、１等量）を、アルゴン雰囲気下で加えた。マイクロ波照射下、８０℃で４時間後、溶液を、冷却し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で沈殿させ、遠心分離した。粗生成物を水（２ｍＬ）に再溶解し、Ｑｕａｄｒａｓｉｌ（登録商標）ＭＰ（６０ｍｇ）で処理して残留銅イオンを除去した。４５μｍの無菌フィルタによる濾過後、濾液を、Ｓｅｐｈａｄｅｘ（商標）Ｇ－２５カラムに通し、水で溶離した。ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０．３、$KMnO_4$染色）でのＴＬＣ溶離によって移動できなかったフラクションを収集した。集めたフラクションを凍結乾燥して、橙色固体（５５ｍｇ、０．００７８５ｍｍｏｌ、収率８２％）を得た。

【化２９】



(014)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.01 (m, 12H, 12 x H-12), 4.94-3.25 (m, 192H, 12 x H-4, 12 x H-5, 12 x H-6, 12 x H-7, 12 x H-8, 12 x H-9, 12 x H-10, 12 x H-13, 12 x H-15), 2.68 (br, 12H, H-3a), 2.16-1.15 (m, 80H, 12 x H-3b, 12 x H-14, 12 x $NCOCH_3$, 12 x $OCOCH_3$). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 173.5 (C=O, $NCOCH_3$), 171.5 (C=O, C-1, 9-O-Ac), 163.57 (Cq, C-16), 145.7, 145.2 (C-11, C_{sp2}), 124.5 (C-12), 100.4 (C-2), 72.9 (C-6), 69.4 (C-18, C-8, C-7), 67.8 (C-4), 66.5 (C-9), 64.5 (C-15), 57.64 (C-10), 53.1 (C-5), 46.7 (C-17, C-13), 41.6 (C-3), 29.2 (C-14), 22.9 ($NCOCH_3$), 21.2 ($OCOCH_3$). HRMS (ESI+-MS, m/z): $C_{306}H_{348}N_{48}O_{144}$ [M+5H]$^{5+}$に対する計算値1400.6350; 実測値1400.6368。

【０１５３】

実施例２：ＡｃＳＡ誘導グリコクラスターは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２細胞結合および感染性の強力阻害剤である

材料および方法

ＵＶ不活化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の発生

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２（ＢａｖＰａｔ１株、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ Ａｒｃｈｉｖｅｓ）をＶｅｒｏ Ｅ６で増殖させ、継代数３で使用した。５００μＬの継代数３のストック（感染細胞の上清）を６ウェルディッシュに加えた。６ウェルディッシュを、蓋なしでＵＶ Ｓｔｒａｔａｌｉｎｋｅｒ １８００（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）に入れ、ウイルス含有上清を、５０００ＪのＵＶ照射に曝露した。ウイルス不活化を、５００００のナイーブＶｅｒｏ Ｅ６細胞を含有する４８ウェルプレートに１０μＬのＵＶ処理上清を加え、４８時間後の感染を間接蛍光抗体法により監視することによって確認した。

【０１５４】

シアル酸コーティング表面

金コーティングされたシリコン基板を、まずエタノールで洗浄し、１５分間のＵＶ－Ｏ処理（Ｊｅｔｌｉｇｈｔ）によってクリーニングした。次いで、表面を、ビオチン化ウシ血清アルブミン（ＢＢＳＡ）溶液（ＰＢＳ中２５μｇ・ｍＬ$^{-1}$、Ｓｉｇｍａ）中で、一晩、４℃でインキュベートした。ＰＢＳですすいだ後、１滴のストレプトアビジン（ＰＢＳ中１０μｇ・ｍＬ$^{-1}$、Ｓｉｇｍａ）を、ＢＢＳＡ表面上にピペットで移して４℃で１時間おき、続いてＰＢＳですすいだ。最後に、ＢＢＳＡ－ストレプトアビジン表面を、ビオチン化ｂｉｏｔ－ＳＡ（Ｂ４）またはｂｉｏｔ－９－ＡｃＳＡ（Ｂ５）溶液（ＰＢＳ中１０μｇ・ｍＬ$^{-1}$）に１時間浸漬し、続いて最後にＰＢＳですすいだ。表面は、反復走査下で均一で安定なモルフォロジーを示し、１．１±０．１ｎｍの厚さを示した。堆積層の厚さは、表面の狭い領域（１μｍ×１μｍ）を高い力で走査して、結合した生体分子を除去し、続いて、同じ領域のより広い正方形（５μｍ×５μｍ）をより低い力でイメージングすることによって推定された。

【０１５５】

ウイルス粒子イメージング

ウイルス溶液の８０μＬの液滴（～１０^{7}粒子・ｍＬ$^{-1}$）を、新しく切断したマイカ基板上に堆積させ、＋４℃で１時間インキュベートした。ＭｉｌｌｉＱ水で１０回すすいだ後、試料を、３７℃で１時間乾燥した。ＡＦＭイメージングを、空気中でＰｅａｋＦｏｒｃｅ－Ｈｉｒｓ－Ｆ－Ａチップ（公称ばね定数０．４Ｎ・ｍ$^{-1}$、Ｂｒｕｋｅｒ）を使用して、ＰｅａｋＦｏｒｃｅ　Ｔａｐｐｉｎｇモードで行った。使用されたイメージングパラメータは次のとおりである：チップ振動周波数１ｋＨｚ、最大ピークフォース２５０ｐＮ、走査速度０．２５ｋＨｚ、および表示２５６ピクセル／ライン。

【０１５６】

ＡＦＭチップ官能化

ＡＦＭチップ官能化のために、ＮＨＳ－ＰＥＧ$_{24}$－Ｐｈ－アルデヒドリンカー（Ｂｒｏａｄｐｈａｒｍ）を使用した。ＡＦＭチップ（ＭＳＣＴ－Ｄプローブ、Ｂｒｕｋｅｒ）を、クロロホルムに１０分間浸漬し、エタノールですすぎ、穏やかな濾過窒素流中で乾燥し、紫外線およびオゾンクリーナー（ＪｅｔＬｉｇｈｔ）で１５分間クリーニングし、エタノールアミン溶液［６．６ｍＬのジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中の３．３ｇのエタノールアミン塩酸塩］に一晩浸漬した。次いで、カンチレバーを、ＤＭＳＯで３回およびエタノールで３回洗浄し、窒素で乾燥した。その一方で、３．３ｍｇのＮＨＳ－ＰＥＧ$_{24}$－Ｐｈ－アルデヒドリンカーを、０．５ｍＬのクロロホルムに溶解した。エタノールアミンコーティングされたカンチレバーを、３０μＬのトリエチルアミンとともにこの溶液に浸漬した。２時間のインキュベーション時間後、クロロホルムで３回洗浄し、窒素で乾燥し、パラフィルム（Ｂｅｍｉｓ　ＮＡ）上に星形の配置（チップが向かい合った状態）で置いた。５０μＬのＳ１サブユニットタンパク質溶液（０．１ｍｇ・ｍＬ$^{-1}$、Ｇｅｎｓｃｒｉｐｔ　Ｚ０３５０１）またはＵＶ不活化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン（１０^{8}粒子・ｍＬ$^{-1}$）、および２μＬの新しく調製したＮａＣＮＢＨ$_{3}$溶液（６ｗｔ％ｖｏｌ$^{-1}$、０．１Ｍ　ＮａＯＨ（ａｑ）中）を、それらの上にピペットで移し、４℃で１時間インキュベートした。最後に、５μＬの１Ｍエタノールアミン（ｐＨ＝８）を液滴に加えて１０分間おき、反応をクエンチした。ＰＢＳで洗浄した後、チップを、実験までＰＢＳ中に貯蔵した。

【０１５７】

結合確率（ＢＰ）アッセイ

Ｎａｎｏｓｃｏｐｅ　Ｍｕｌｔｉｍｏｄｅ　８（Ｂｒｕｋｅｒ）を、フォースボリューム（コンタクト）モードで操作して、モデル表面に対して力分光法実験を行った（Ｎａｎｏｓｃｏｐｅソフトウェアｖ９．１）。ＭＳＣＴ－Ｄプローブ（公称ばね定数０．０３Ｎ・ｍ$^{-1}$）を使用して、ランプサイズ２００ｎｍ、最大の力５００ｐＮ、および表面遅延なしで５μｍ×５μｍのマップを記録した。試料を、ライン周波数１Ｈｚおよび３２ピクセル／ライン（３２ライン）を使用して走査した。接近速度および後退速度の両方を、１

μｍ・ｓ$^{-1}$で一定に維持した。

【０１５８】

阻害能のスクリーニング

宿主細胞表面へのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２結合の第１のステップ中のシアル酸の役割を研究するために、ＦＤ曲線ベースのＡＦＭを使用して、ＳＡ（Ｎｅｕ５Ａｃ）および９－ＡｃＳＡへのＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２結合を比較し、９－ＡｃＳＡへの相互作用の結合自由エネルギー地形を特性評価した。細胞表面グリカンの露出をインビトロで模倣するために、ｂｉｏｔ－９－ＡｃＳＡ（Ｂ５）またはｂｉｏｔ－ＳＡ（Ｂ４）のいずれかのビオチン化ＳＡを、ストレプトアビジンコーティング表面上に固定化し、ＡＦＭイメージングおよび引っかき実験によって検証し、１．１±０．１ｎｍの厚さの堆積層を明らかにした。スパイクＳ１サブユニットとＳＡコーティング表面との間の相互作用を、ＦＤベースのＡＦＭによって監視した。

【０１５９】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２と９－ＡｃＳＡとの間の結合親和性への、合成された（９－Ａｃ）－ＳＡ誘導グリコクラスター（実施例１－ｄを参照）の阻害能を研究するために、結合確率（ＢＰ）（結合イベントを示す曲線の割合）を、異なる濃度（それぞれ０、１、１０および１００μＭ）のＳＡ－グリコクラスター（００４、００７、０１０および／または０１３）ならびに４つの９－ＡｓＳＡ－グリコクラスター（００５、００８、０１１および／または０１４）を用いて、インキュベーション前後で測定した。３つのフォースボリュームマップを、グリコクラスターの非存在下で、前に述べたように、３つの異なる領域について記録した。その後、試験されたグリコクラスターを流体セルに加え、３つのマップを各濃度について記録した。

【０１６０】

動的力分光法

動的力分光法実験を、ＦｏｒｃｅＲｏｂｏｔ　３００（ＪＰＫ）を使用して行った。同じパラメータを結合確率（ＢＰ）アッセイに関して使用し、０．１、０．２、１、５、１０および２０μｍ・ｓ$^{-1}$の様々な後退速度を用いた。Ｏｒｉｇｉｎソフトウェア（ＯｒｉｇｉｎＬａｂ）を使用して、結果をＤＦＳプロットで表示し、別個のＬＲ範囲について破断力ヒストグラムを生成し、以前に記載されたように、様々な力分光法モデルを適用した（Alsteens, D.ら、Nature Nanotechnology, 2017, Vol. 12, pp. 177 183）。これらのモデルを使用して、この相互作用のエネルギー地形を定量化し、速度論的オフレートk_{off}および遷移状態までの距離x_uを抽出する。速度論的オンレート分析では、ＢＰは、特定の接触時間（ｔ）で決定され、接触時間は、チップが表面と接触している時間である。

【０１６１】

それらのデータはフィッティングされ、以前に記載されたように、K_Dが計算された（Rankl, C.ら、Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2008, Vol. 105, pp. 17778-17783）。手短に言えば、相互作用時間（τ）とＢＰとの間の関係は、以下の方程式：

【数１】

$$BP = A \times \left[1 - \exp\left(\frac{-(t-t0)}{t}\right)\right] \quad (1),$$

によって記述され、式中、Ａは最大ＢＰであり、t_0は遅延時間である。Ｏｒｉｇｉｎソフトウェアを使用して、データをフィッティングし、τを抽出した。次のステップで、k_{on}を、以下の方程式：

【数２】

$$k_{on} = \frac{\frac{1}{2}4\pi r_{eff}^{3} N_A}{3\eta_b \tau} \quad (2)$$

によって計算し、式中、r_{eff}は球の半径であり、n_bは結合パートナーの数であり、N_Aはアボガドロ定数である。有効体積V_{eff}（$4\pi r_{eff}^{3}$）は、相互作用が起こることができる体積を表す。これは、Ｓ１分子の半分のみが、基板上のその対応する受容体と相互作用することができるため、結果として半球となる。

【０１６２】

細胞株の培養

ＣＨＯ細胞を、１０％ＦＢＳ（ウシ胎児血清）、ペニシリン（１００Ｕ・ｍＬ$^{-1}$）、ストレプトマイシン（１００μｇ・ｍＬ$^{-1}$）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、および２ｍＭＬ－グルタミン（Ｓｉｇｍａ）を補充したハムＦ１２培地（Ｓｉｇｍａ）で培養した。

【０１６３】

Ｌｅｃ２細胞の形質導入

Ｌｅｃ２細胞は、Ｈ２ＢｅＧＦＰおよびアクチン－ｍＣｈｅｒｒｙ発現レンチウイルスを使用して、核ｅＧＦＰおよび細胞質ｍＣｈｅｒｒｙを発現するように形質導入された。

【０１６４】

Ａｔｔｏ４８８　ＮＨＳエステル色素によるＵＶ不活化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオンの標識化

ＵＶ不活化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオンの10^{8}粒子・ｍＬ$^{-1}$溶液２００μＬを、１０μＬのＡｔｔｏ４８８　ＮＨＳエステル色素（Ａｔｔｏ－Ｔｅｃ）（乾燥ＤＭＳＯ中１０ｍＭ）と、５００μＬのアセトン緩衝液（ｐＨ４．５）中で２時間、穏やかな撹拌下で混合した。次いで、遊離色素を排除し、蛍光標識ビリオンをＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ－０．５遠心式フィルタユニット、ＭＷＣＯ　１０ｋＤａ（Ｓｉｇｍａ）を用いた濾過により初期濃度まで濃縮した（精製のために１００００ｇで１０分間、および生成物の回収のために１０００ｇで２分間の遠心分離）。

【０１６５】

ウイルス結合アッセイ

ＣＨＯおよびＬｅｃ２（アクチン－ｍＣｈｅｒｒｙで蛍光標識された）の共培養物を、Ａｔｔｏ４８８　ＮＨＳエステル色素と結合したＵＶ不活化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオンの10^{8}粒子・ｍＬ$^{-1}$溶液とともに、（インターナリゼーションを防ぐために）氷上で１時間インキュベートした。次いで、細胞を、ＰＢＳで３回すすぎ、ホルムアルデヒド（ＰＢＳ中４％、１５分間）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で固定した。ＰＢＳでの最後の洗浄の後、細胞を、４０倍の水浸対物レンズを使用して、レーザー走査型共焦点顕微鏡（Ｚｅｉｓｓ　ＬＳＭ　９８０）でイメージングした。画像を、Ｚｅｎ　ｂｌｕｅ　２．３ソフトウェア（Ｚｅｉｓｓ）で分析した。最大強度投影を行って、ｚスタックから単一の画像を得た。

【０１６６】

生細胞へのＦＤベースのＡＦＭおよび蛍光顕微鏡

ＣＨＯ細胞のＡＦＭ相関画像は、倒立落射蛍光顕微鏡（Ｚｅｉｓｓ　Ｏｂｓｅｒｖｅｒ　Ｚ．１）または共焦点レーザー走査型顕微鏡（Ｚｅｉｓｓ　ＬＳＭ　９００）に接続されたＢｉｏｓｃｏｐｅ　Ｒｅｓｏｌｖｅ　ＡＦＭ（Ｂｒｕｋｅｒ）を、ＰｅａｋＦｏｒｃｅ　ＱＮＭモード（Ｎａｎｏｓｃｏｐｅ　ｓｏｆｔｗａｒｅ　ｖ９．２）で使用して取得された。すべての実験は、４０倍の油浸対物レンズ（ＮＡ＝０．９５）を使用して行われた。細胞画像（３０～５０μｍ^{2}）は、チップ長さ１７μｍ、チップ半径６５ｎｍ、および開放角１５°を有するＰＦＱＮＭ－ＬＣプローブ（Ｂｒｕｋｅｒ）を使用して、５００ｐＮの力で記録された。すべての蛍光およびＡＦＭ実験は、細胞培養条件下で、統合されたＡＦＭおよび蛍光顕微鏡チャンバを使用して、３７℃で、細胞型に応じてＭｅｍ　α（ヌクレオシド含有）培地またはハムＦ１２培地のいずれかで、実現された（Ａｌｓｔｅｅｎｓ，Ｄ．ら

、Nature Nanotechnology, 2017, Vol. 12, pp. 177 183）。カンチレバーは、熱雑音法（Hutter, J. L. & Bechhoefer, J., Review of Scientific Instruments, 1993, Vol. 64, pp. 1868-1873）を使用して較正され、０．０８～０．１４Ｎ／ｍの範囲の値を得た。ＡＦＭチップは、７５０ｎｍの振幅で、０．２５ｋＨｚで正弦波状に振動した。試料は、０．１２５Ｈｚの周波数および１２８または２５６ピクセル／ラインを使用して走査された。ＡＦＭ画像およびＦＤ曲線は、Ｎａｎｏｓｃｏｐｅ解析ソフトウェア（ｖ１．９、Ｂｒｕｋｅｒ）、Ｏｒｉｇｉｎ、およびＩｍａｇｅＪ （ｖ１．５２ｅ）を使用して分析された。細胞表面とＳ１またはＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２との間の解離イベントを検出する個々のＦＤ曲線は、Ｎａｎｏｓｃｏｐｅ解析およびＯｒｉｇｉｎソフトウェアを使用して分析された。後退曲線のベースラインは、後退曲線の最後の３０％に線形フィッティングを使用して補正された。力－時間曲線を使用して、各破断イベントの負荷速度（勾配）が決定された。光学画像は、Ｚｅｎ Ｂｌｕｅソフトウェア（Ｚｅｉｓｓ）を使用して分析された。

【０１６７】

９－ＡｃＳＡポルフィリン添加の効果の監視

生細胞実験は、細胞のコンフルエント層の好適な領域を走査し、続いて１０ｎＭ、１００ｎＭ、１μＭ、または１０μＭの９－ＡｃＳＡポルフィリン０１１を培地に加えることによって、上記と同じ方法で行われた。次いで、同じ領域を再び走査して、９－ＡｃＳＡオリゴマーの添加後の潜在的変化を監視した。

【０１６８】

ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクシュードタイプ化ＶＳＶウイルスの産生

１８アミノ酸残基プラスミドのＣ末端トランケーションを有するｐＣＧ１ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質を、ＨＥＫ－２９３細胞にトランスフェクトした。その翌日、ＶＳＶ－ｄｅｌｔａＧビリオンを、５ＦＦＵ／細胞のＭＯＩで細胞に形質導入した。３７℃で５％のＣＯ２を含む飽和湿度の環境中で１時間のインキュベーション後、培地を除去し、細胞をＰＢＳで洗浄した。形質導入細胞を、５％ＦＢＳ、１％ペニシリン、１％ストレプトマイシン、２ｍＭ Ｌ－グルタミン、１ｍＭピルビン酸Ｎａ、およびＮＥＡＡ、ならびに抗ＶＳＶ－Ｇ抗体（１：１０００）を補充したＤＭＥＭで培養した。産生された細胞を、形質導入の翌日に培地から収集した。細胞残屑を、遠心分離（１２５０×ｇ、１０分間）および０．２２μｍフィルタによって除去した。

【０１６９】

感染性アッセイ

Ａ５４９またはＡ５４９ ＡＣＥ２安定細胞（1×10^4）を、９６ウェルプレートに播種した。ＭＯＩ ５のシュードタイプ化ウイルスと、濃度を増加させた（０．００１μＭ、０．０１μＭ、０．１μＭ、１μＭ、１０μＭ）ＳＡ（Ｎｅｕ５Ａｃ）、９－ＡｃＳＡ、ＳＡ－ポルフィリングリコクラスター０１０、または９－ＡｃＳＡ－ポルフィリングリコクラスター０１１（実施例１－ｄに示す）との混合物を、室温で１５分間インキュベートした。混合物を培地に加え、細胞を１時間インキュベートした。細胞をＰＢＳで洗浄し、新しい細胞培地で２４時間インキュベートした。感染性を、蛍光によって監視し、画像を、バイオイメージャー装置（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｔｙｐｈｏｏｎ）で取得した。感染細胞の数を、Ｆｉｊｉによってカウントした。

【０１７０】

結果、

１． ９－Ｏ－アセチル化シアル酸（９－Ｏ－ＡｃＳＡ）へのＳ１サブユニットの結合

際だったことに、アセチル化（Ｂ５）と非アセチル化ＳＡ（Ｂ４）との間に約３倍の有意差が観察され、ＳＡに比べて９－ＡｃＳＡへのＳ１サブユニットの結合活性が有意に高いことを証明した。

【０１７１】

さらに、相互作用の特異性が、追加の独立した対照実験を行うことによって確認された。遊離の９－ＡｃＳＡ（図２）またはストレプトアビジンのみ（ＳＡなし）でコーティン

グされた表面を用いた競合アッセイの両方は、有意に低い結合確率（ＢＰ）をもたらし、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２　Ｓ１ドメインとの９－ＡｃＳＡの相互作用の特異性を確認した。

【０１７２】

２．　Ｓ１サブユニットと９－Ｏ－ＡｃＳＡとの間の相互作用の動力学

Ｓ１と９－ＡｃＳＡとの間の相互作用の結合自由エネルギー地形を、単一分子動的力分光法（ＤＦＳ）を使用して特性評価した。接触時間のＢＰへの影響を監視することによって（図３）、結合速度（k_{on}）は、受容体結合複合体が擬一次速度式によって近似され得ると仮定することによって推定される。単一指数増殖でデータをフィッティングすることによって、（４．２±０．２）×$10^{4}M^{-1}s^{-1}$のk_{on}が抽出され、親和定数（K_D）はk_{off}とk_{on}との比として計算され、５．７±５μＭの値をもたらした。

【０１７３】

μＭ範囲の値は、中程度の親和性に相当し、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２が、宿主細胞表面上の最初の中程度の親和性の足がかりとして９－ＡｃＳＡなどのグリカンを使用し、その後のＡＣＥ２受容体への強い結合を容易にするという仮定を支持する。

【０１７４】

３．　ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオンレベルでの結合

非複製ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２粒子（すなわち、ＵＶ放射線によって不活化された天然のＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン）を使用して、調査される相互作用の生理学的妥当性を評価した。９－ＡｃＳＡへのこれらの非複製ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２粒子の結合を、ビリオン全体をＡＦＭチップにグラフトすることによって評価した。相互作用を、中速（１μｍ・s^{-1}）および高速（２０μｍ・s^{-1}）の引っ張り速度で調査し、ＤＦＳプロットを再構築し、精製Ｓ１ドメインで得られたデータを重ねた。

【０１７５】

精製Ｓ１ドメインのみまたはフルビリオンで収集されたデータ間で、良好な一致が観察された。単一分子レベルでの異なる破断力は両方とも非常に近かったが、速度論的パラメータも同様であった。ビリオンレベルでは、複数の接触と一致するより高い力も記録された。

【０１７６】

４．生細胞での相互作用の検証

次に、相互作用は、精製Ｓ１または非複製フルビリオンのいずれかと、シアル酸（ＳＡ）を天然に発現する非標識ＣＨＯ細胞、およびＬｅｃ２細胞（核タンパク質Ｈ２Ｂ－ＧＦＰおよびアクチン－ｍＣｈｅｒｒｙで蛍光標識された）の共培養物との間の相互作用を調査することによって、直接生細胞に対して検証された。表面受容体としてのＳＡの役割を証明するために、発明者らは、レーザー走査型共焦点顕微鏡をＣＨＯ細胞およびＬｅｃ２細胞の共培養物に対して行い、ＵＶ不活化ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ビリオン（Ａｔｔｏ４８８－ＮＨＳ色素で蛍光標識された）が、ＳＡ発現ＣＨＯ細胞に優先的に結合することを観察した。次いで、Ｓ１糖タンパク質またはフルビリオンのいずれかで官能化されたＡＦＭチップを使用して、共培養されたＣＨＯ細胞およびＬｅｃ２細胞のコンフルエントな単層を、両方の細胞型が増殖する条件を使用してＡＦＭによって走査した。

【０１７７】

ＣＨＯ細胞が、有意に高い密度の付着イベント（Ｓ１に対して～９％、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対して～１３％、図１３ａ、Ｓ１についてｎ＝１０の細胞、およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２についてｎ＝１２の細胞）を示した一方で、Ｌｅｃ２細胞は、これらのイベントのまばらな分布のみ（Ｓ１に対して～３％、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に対して～５％、図１３ｂ、Ｓ１についてｎ＝１０の細胞、およびＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２についてｎ＝１２の細胞）を示し、生細胞上のＳＡへの特異的ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２結合の確立を確認した。

【０１７８】

５．　ＳＡ－およびＡｃＳＡ－グリコクラスターを使用したＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２結合の阻害

ＳＡまたは９－ＡｃＳＡのいずれかで装飾された８つのグリコクラスターを、発明者ら

のＳＭＦＳ手法および非複製ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２フル粒子を使用して、それらの遮断性について試験した。まず、１価の市販の９－アセチル化シアル酸（９－ＡｃＳＡ）（Ｃａｒｂｏｓｙｎｔｈ）の阻害能を、０、１、１０、および１００μＭで評価した（図４）。調査された濃度範囲にわたって、結合頻度（ＢＦ）の２０～３０％のわずかな低下のみが観察された。（ＳＡと比較して）活性なＡｃＳＡは、実施例２．２でも明らかなように、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクへの中程度の親和性のみを示すことが先に決定されたため、この結果は予想されたものであった。

【０１７９】

ＳＡまたは９－ＡｃＳＡのいずれかで官能化された４つのグリコクラスターを比較した（図５～８）。相対結合頻度（ＢＦ）プロットは、ＳＡ－グリコクラスターでは阻害がないかまたはわずかであることを示す一方で、９－ＡｃＳＡ－グリコクラスターでは、漸進的かつ有効なＢＦの低下が観察された。さらに、１０μＭあたりで５０％の低下が、すべての９－ＡｃＳＡ－クラスターで観察された。９－ＡｃＳＡ誘導ポルフィリン０１１が、最も効率的な阻害剤であるように思われ、１μＭですでに約５０％の低下に達している（図７および９）。

【０１８０】

したがって、出願人は、驚くべきことに、ポルフィリン、ピラーアレーン、カリックスアレーン、およびフラーレンに共有結合した複数のＡｃＳＡが、遊離ＡｃＳＡの低い親和性にもかかわらず、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の強力阻害をもたらすことを証明した。したがって、本発明のグリコクラスターは、ＣＯＶＩＤ－１９などの感染性疾患の治療および／または予防に使用され得る。

【０１８１】

６．　ＡｃＳＡ誘導ポルフィリンの阻害の特性評価

第１のスクリーニング（本明細書の実施例２．５）が、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２抗結合に最も効率的な９－ＡｃＳＡ誘導グリコクラスターとして、ポルフィリンベースのグリコクラスター（化合物０１１）を指摘したので、その結合能を、より詳細に評価した。

【０１８２】

驚くべきことに、９－ＡｃＳＡ－ポルフィリン０１１は、１０ｎＭですでに、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２と９－ＡｃＳＡとの間の調査された相互作用の５０％超の低下をもたらし、濃度の関数として指数関数的減衰をたどることが見出された（図１０）。

【０１８３】

生細胞への阻害能が調査され、この傾向が、生理学的に妥当な条件下でも確認された（図１１）。

【０１８４】

したがって、出願人は、予想外に、ポルフィリンに共有結合した複数のＡｃＳＡが、遊離ＡｃＳＡの低い親和性にもかかわらず、低濃度でもＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の特に顕著な阻害をもたらすことを証明した。したがって、本発明のＡｃＳＡ－ポルフィリンベースのグリコクラスターは、ＣＯＶＩＤ－１９などの感染性疾患の治療および／または予防に使用され得る。

【０１８５】

７．　ＡｃＳＡ誘導ポルフィリンの中和特性の特性評価

抗付着能（実施例２．５および２．６）を評価した後、ＡｃＳＡ－ポルフィリングリコクラスター０１１の中和特性、すなわち、ウイルスの侵入、したがって感染を防ぐその能力を評価することに着目した。低バイオセイフティー条件で行うことができる、ロバストなウイルス感染性アッセイが使用された。手短に言えば、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２スパイクタンパク質をトランス補足（trans-complemented）され、ＧＦＰレポータータンパク質をコードする、増殖能力のないＧ欠損水疱性口内炎ウイルス（ＶＳＶ）（ＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２）が、Ａ５４９細胞、およびＡＣＥ２受容体を形質導入されたＡ５４９細胞に対して、様々な濃度の妨害分子ありまたはなしで使用された。Ａ５４９－ＡＣＥ２は、ＭＯＩ　５のＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２に感染した。感染性は、感染後２４時間

の細胞でＧＦＰ蛍光を測定することによって監視された。Ａ５４９細胞は、ＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２によって感染していないが、ＡＣＥ２の過剰発現は、感染を強く促進した。次に、感染性アッセイが、ＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２をＳＡ、９－ＡｃＳＡ、ＳＡ－ポルフィリン１０、およびＡｃＳＡ－ポルフィリン１１とともにインキュベートしながら行われた。

【０１８６】

予想どおり、ＳＡおよび９－ＳＡの両方は、ＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染性を有意に低下させなかった（図１２）。さらに、ＳＡ－ポルフィリン０１０は、ＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染性の有意な低下を提供しなかった一方で、発明者らは、９－ＡｃＳＡ－ポルフィリン０１１がＶＳＶ－ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２感染性を有意に低下させ、０．１～１μＭの範囲の推定ＩＣ$_{50}$を有することを観察した（図１２）。

【０１８７】

この細胞ベースのアッセイは、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２結合へのシアル酸の効果に関する先の結果を確認し、さらに、本発明のグリコクラスターによる、ウイルスのその受容体への結合の有効な阻害は、感染性の大幅な低下をもたらすことを証明する。

【０１８８】

８．　異なるＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２系統への９－ＡｃＳＡポルフィリン結合の比較

最近広まっている変異体で観察されたＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の変異が、その受容体へのウイルス結合の阻害の有効性に影響を及ぼすかを評価するために、最初の武漢株または最新のオミクロン株のいずれかからのＳ１ドメインへの９－ＡｃＳＡポルフィリン０１１の親和性測定が行われた。手短に言えば、どちらかの株からのスパイクタンパク質のＳ１ドメインが、バイオレイヤー干渉センサに共有結合され、９－ＡｃＳＡポルフィリン０１１の結合が評価された。

【０１８９】

親和性の低下は観察されず、分析は、武漢株について１４１±４ｎＭ、およびオミクロン株について１００±３ｎＭのオーダーの親和定数を与えた。

【０１９０】

これらの結果は、元のハプロタイプの２年近く後に出現し、多くの変異を含むにもかかわらず、ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２の原株に対してだけでなくオミクロン株に対しても、アセチル化シアル酸グリコクラスターの有効性を確認する。

【図面】

【図１】

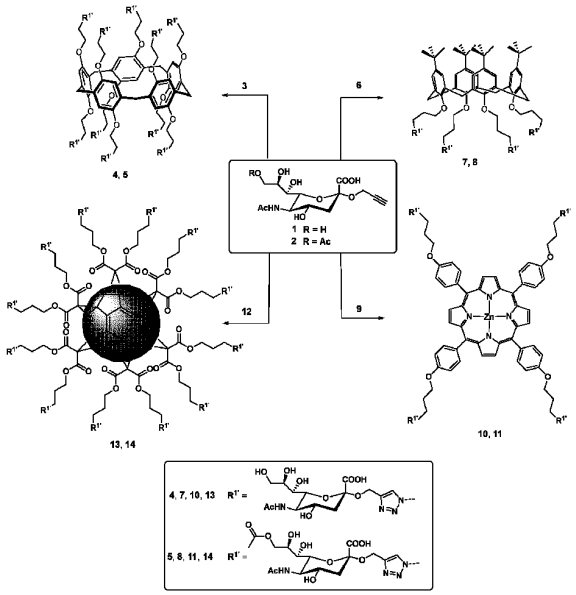
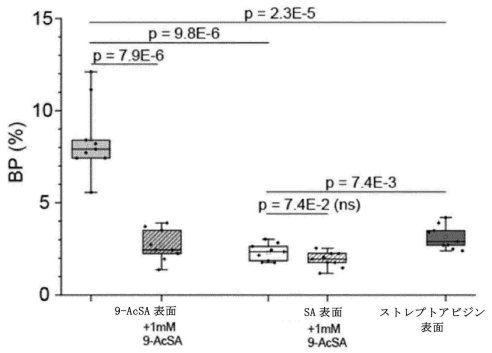
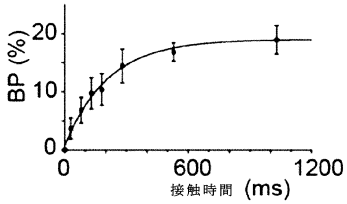


FIG. 1

【図２】

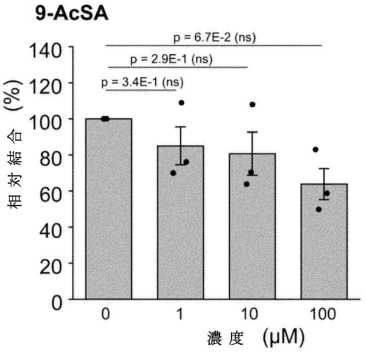


【図３】

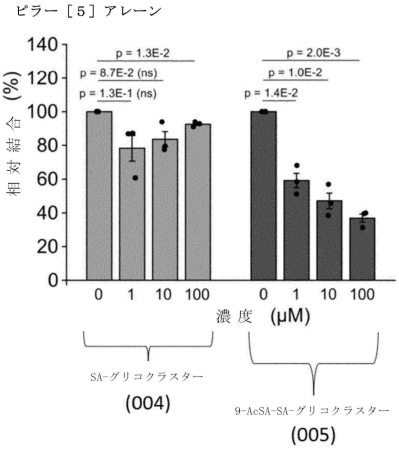


k_{off} = 0.24 ± 0.20 s^{-1}
x_u = 0.5 ± 0.1 nm
k_{on} = (4.2 ± 0.3) x 10^4 $M^{-1}s^{-1}$
K_D = 5.7 ± 5.0 μM

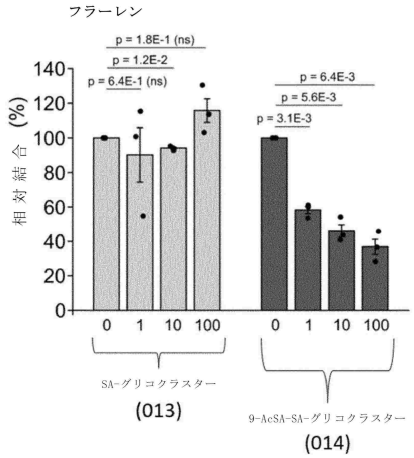
【図４】



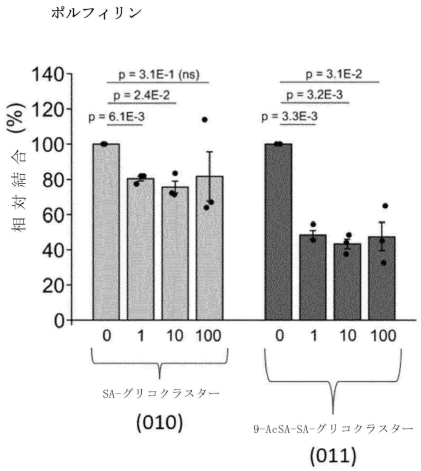
【図５】



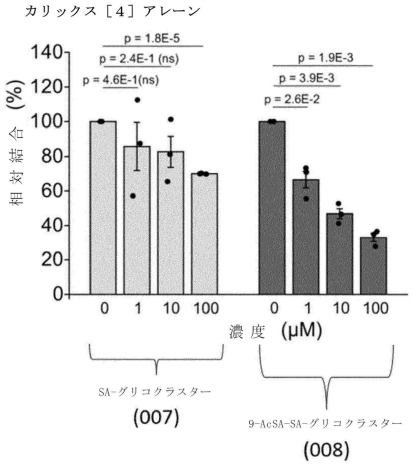
【図６】



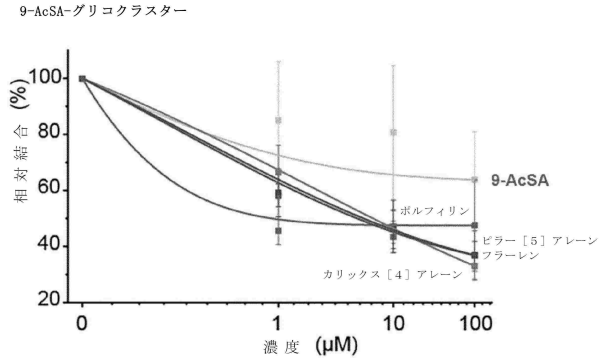
【図７】


ポルフィリン
p = 3.1E-1 (ns)
p = 2.4E-2
p = 6.1E-3
p = 3.1E-2
p = 3.2E-3
p = 3.3E-3
相対結合 (%)
0 1 10 100
0 1 10 100
SA-グリコクラスター
(010)
9-AcSA-SA-グリコクラスター
(011)

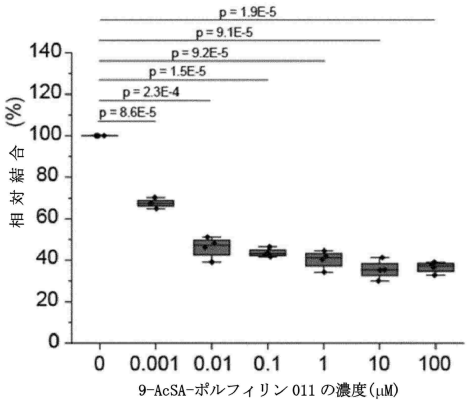
【図８】


カリックス［4］アレーン
p = 1.8E-5
p = 2.4E-1 (ns)
p = 4.6E-1(ns)
p = 1.9E-3
p = 3.9E-3
p = 2.6E-2
相対結合
0 1 10 100
0 1 10 100
濃度 (μM)
SA-グリコクラスター
(007)
9-AcSA-SA-グリコクラスター
(008)

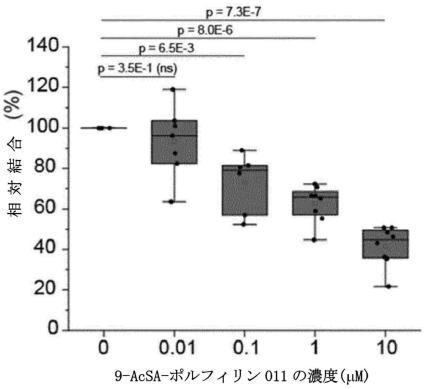
【図９】


9-AcSA-グリコクラスター
相対結合 (%)
9-AcSA
ポルフィリン
ピラー［5］アレーン
フラーレン
カリックス［4］アレーン
0 1 10 100
濃度 (μM)

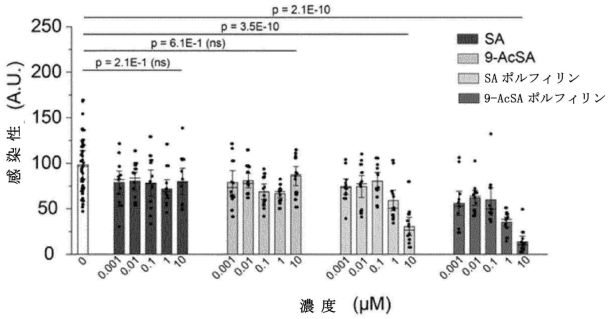
【図１０】


p = 1.9E-5
p = 9.1E-5
p = 9.2E-5
p = 1.5E-5
p = 2.3E-4
p = 8.6E-5
相対結合 (%)
0 0.001 0.01 0.1 1 10 100
9-AcSA-ポルフィリン 011 の濃度(μM)

【図１１】



【図１２】



【図１３Ａ】

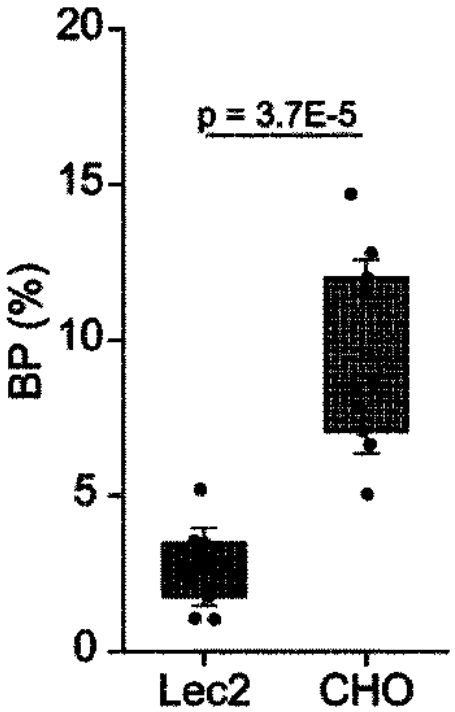


FIG. 13A

【図１３Ｂ】

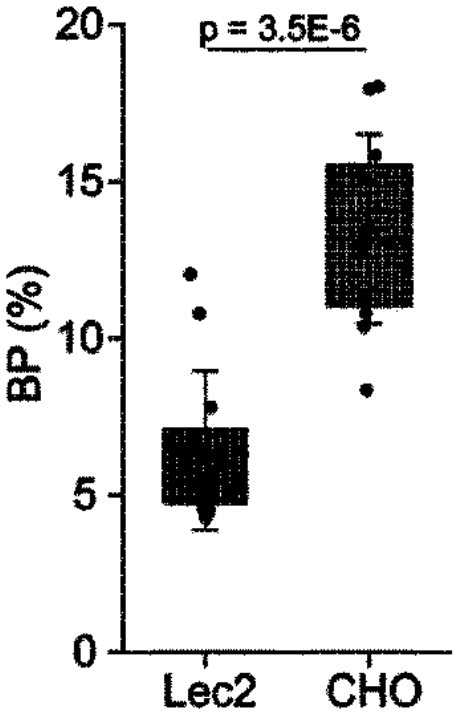


FIG. 13B

【配列表】

2024533417000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/075109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/54 C07H1/00 C07H15/26 C07H23/00 A61P31/14
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)
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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ALBERTO MARRA ET AL: "Synthesis of sialoclusters appended to calix[4]arene platforms via multiple azide-alkyne cycloaddition. New inhibitors of hemagglutination and cytopathic effect mediated by BK and influenza A viruses", ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, vol. 6, no. 8, 21 April 2008 (2008-04-21), pages 1396-1409, XP002629649, ISSN: 1477-0520, DOI: 10.1039/B800598B [retrieved on 2008-02-28]	1-4,15
Y	whole document, compounds 12, 16, 21, 27	7-10, 12-14
A		11

_____

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] 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
8 December 2022	19/12/2022

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	Schleifenbaum, A

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/075109

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TITOV D V ET AL: "Oligodentate glycoconjugates based on calixarenes: methods for the synthesis and biological activity", RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 62, no. 3, 7 January 2014 (2014-01-07), pages 577-604, XP035321186, ISSN: 1066-5285, DOI: 10.1007/S11172-013-0082-5 [retrieved on 2014-01-07]	1-4, 7-10,15
Y	whole document, compiound 146	5,6, 12-14
A		11

Y	SUMATI BHATIA ET AL: "Multivalent glycoconjugates as vaccines and potential drug candidates", MEDCHEMCOMM, vol. 5, no. 7, 1 January 2014 (2014-01-01) , pages 862-878, XP055552139, United Kingdom ISSN: 2040-2503, DOI: 10.1039/C4MD00143E the whole document	1-10, 12-15

Y	Casas-solvas Juan Manuel ET AL: "GLYCOCLUSTERS AND THEIR APPLICATIONS AS ANTI-INFECTIVE AGENTS, VACCINES, AND TARGETED DRUG DELIVERY SYSTEMS" In: "Carbohydrate Nanotechnology", 30 October 2015 (2015-10-30), John Wiley & Sons, Inc, XP55890222, ISBN: 978-1-118-86053-3 pages 175-210, DOI: 10.1002/9781118860212.ch7, Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1002/9781118860212.ch7> the whole document	1-10, 12-15

Y	Schultze Beate ET AL: "RECOGNITION OF N-ACETYL-9-0-ACETYLNEURAMINIC ACID BY BOVINE CORONAVIRUS AND HEMAGGLUTINATING ENCEPHAWMYELITIS VIRUS" In: "Coronaviruses: Molecular Biology and Virus-Host Interactions", 1 January 1994 (1994-01-01), Springer, Boston, MA, XP093006240, ISBN: 978-1-4613-6305-7 pages 299-304, DOI: 10.1007/978-1-4615-2996-5_46, Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-1-4615-2996-5_46.pdf> the whole document	1-10, 12-15

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/075109

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

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	*31/14*	*(2006.01)*	A61P	31/14		
C07K	*16/40*	*(2006.01)*	C07K	16/40		ZNA

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,ME,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

弁理士　岩堀 明代

(74)代理人　100208580

弁理士　三好 玲奈

(74)代理人　100191086

弁理士　高橋 香元

(72)発明者　アルスティーンス，デイビッド

ベルギー国，１３２５ コロワ－ル－グラン，シュマン デ ラ ダイム ２８

(72)発明者　ヴィンセント，ステファン

ベルギー国，７０２２ イヨン，ル デ カナディアン ２１２

Ｆターム（参考）　4C057 AA18 BB02 CC03 DD03 JJ55

4C084 AA02 AA19 BA44 DC40 MA02 NA05 NA14 ZB33

4C085 AA14 BB11 BB31 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA07 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB33

4H045 AA11 AA20 AA30 BA53 CA40 DA76 EA29 FA74