(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-543187
(P2024-543187A)
(43)公表日　令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｈ	*15/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｈ	15/04	ＦＣＳＰ　４Ｃ０５７
Ａ６１Ｋ	*31/7032(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7032	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全69頁）

(21)出願番号　特願2024-531728(P2024-531728)
(86)(22)出願日　令和4年11月29日(2022.11.29)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月29日(2024.7.29)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/083709
(87)国際公開番号　WO2023/094699
(87)国際公開日　令和5年6月1日(2023.6.1)
(31)優先権主張番号　21306658.2
(32)優先日　令和3年11月29日(2021.11.29)
(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　320000296
ユニベルシテ ドゥ ピカルディ ジュール ベルヌ
フランス国，８００００ アミアン，シュマン デュ ティル
(71)出願人　518322621
ユニヴェルシテ・パリ・エ・クレテイユ・ヴァル・ドゥ・マルヌ
フランス・９４０００・クレテイユ・アヴニュ・デュ・ジェネラル・ド・ゴール・６１
(71)出願人　594016872
サントル、ナショナール、ド、ラ、ルシェルシュ、シアンティフィク、（セーエヌエルエス）
最終頁に続く

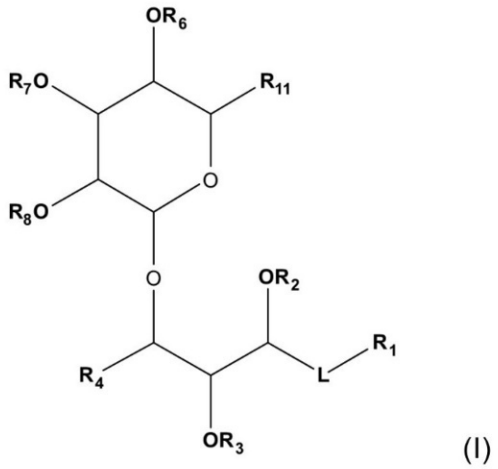
(54)【発明の名称】　タウタンパク質の異常リン酸化及び凝集の阻害物質

(57)【要約】
本発明は、アニオン性脂質オリゴ糖、及び、医薬における、特に、タウタンパク質の異常な過剰リン酸化と関連する病態（例えば、アルツハイマー病）の治療における、これらの使用に関する。

10

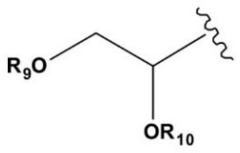
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
医薬における使用のための、以下の式（Ｉ）：
【化１】

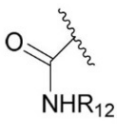


(I)

［式中、
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－基であり、
R_1は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であって、末端位置において－ＯＨ、－ＯＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ’、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ、－ＣＯＮＨＲ、－ＣＯＮＲＲ’及び－ＳＲから選択される基により置換されていてもよく、Ｒ及びＲ’が、独立して、１～６個の炭素原子を含むアルキル基を表す、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、
R_4は、式（ＩＩａ）又は（ＩＩｂ）：
【化２】



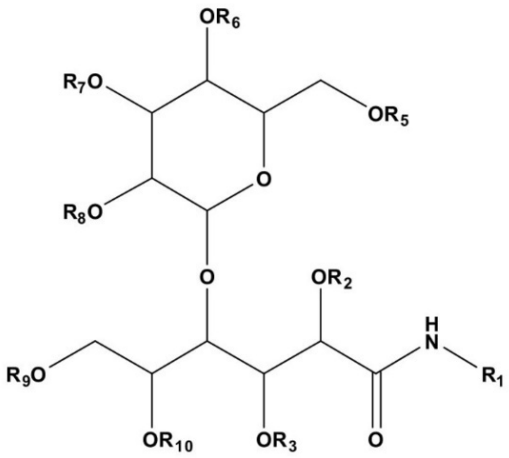
(IIa) 又は



(IIb)

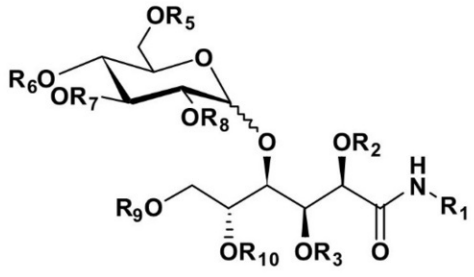
［式中、
R_9及びR_{10}は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_{12}は、１～６個の炭素原子を含むアルキル基であり、
R_{11}は、－CH_2－OR_5又は－ＣＯＮＨR_{13}基であり、
R_5は、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_{13}は、１～６個の炭素原子を含むアルキル基である。］
の基であり、
R_2、R_3、R_6、R_7及びR_8は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも１つ、好ましくはR_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも２つは、イオン化型のスルホン酸基である。］
の化合物。
【請求項２】
R_{11}が、CH_2－OR_5基（式中、R_5は、請求項１に記載のとおりである。）である、請求項１に記載の使用のための化合物。

【請求項３】
以下の式（Ｉｂ）：
【化３】



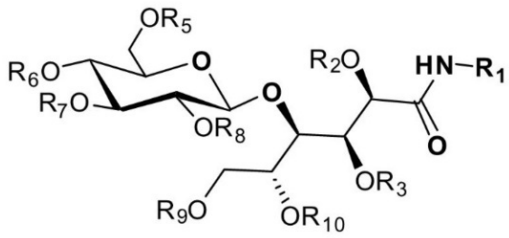
(Ib)

［式中、Ｒ１～Ｒ３及びＲ５～Ｒ１０は、請求項１又は２に記載のとおりである。］
を有する、請求項１又は２に記載の使用のための化合物。
【請求項４】
以下の式（Ｉｃ）：
【化４】



(Ic)

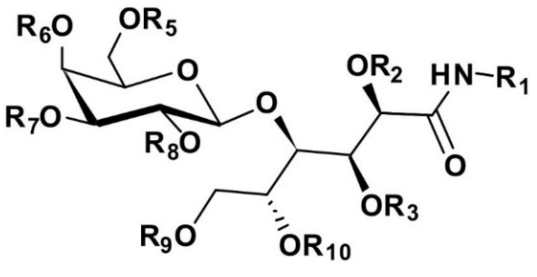
［式中、Ｒ１～Ｒ３及びＲ５～Ｒ１０は、請求項１に記載のとおりである。］
を有する、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のための化合物。
【請求項５】
以下の構造（Ｉｅ）：
【化５】



(Ie)

［式中、Ｒ１～Ｒ３及びＲ５～Ｒ１０は、請求項１に記載のとおりである。］
を有する、請求項１に記載の使用のための化合物。
【請求項６】
以下の構造（Ｉｇ）：

【化６】



(Ig)

［式中、Ｒ１～Ｒ３及びＲ５～Ｒ１０は、請求項１に記載のとおりである。］
を有する、請求項１に記載の使用のための化合物。

【請求項７】

Ｒ１が、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子、好ましくは１６又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状の飽和炭化水素鎖である、請求項１～６のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

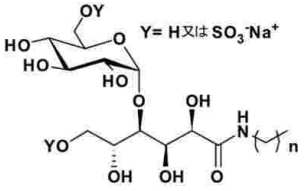
【請求項８】

Ｒ２、Ｒ３、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８及びＲ１０が、水素原子であり、Ｒ５及びＲ９が、イオン化型のスルホン酸基である、請求項１～７のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

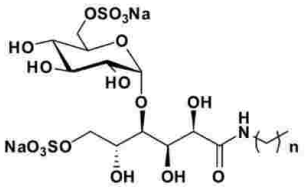
【請求項９】

以下の化合物：

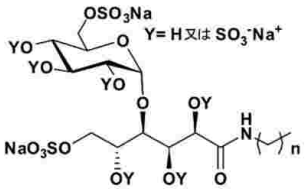
【化７】



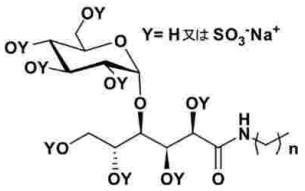
［式中、n=15 又は 17］；



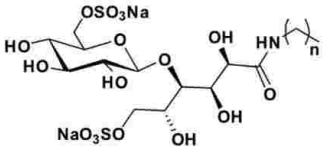
［式中、n=15 又は 17］；



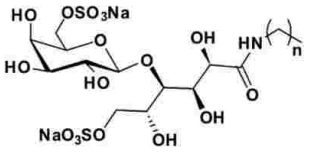
［式中、n=15 又は 17］；



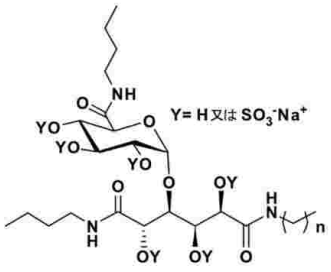
［式中、n=15］；



［式中、n=15 又は 17］；



［式中、n=15 又は 17］；



［式中、n=15］

から選択される、請求項１～８のいずれか一項に記載の使用のための化合物。

【請求項１０】

タウオパチーの治療における使用のための、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。

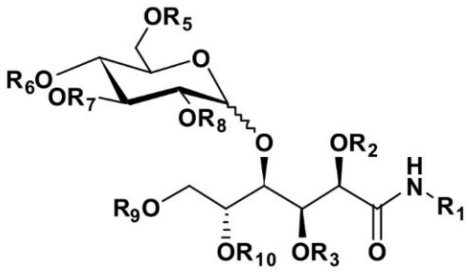
【請求項１１】

アルツハイマー病の治療における使用のための、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１２】

請求項１～９のいずれか一項に記載の式（Ｉ）の化合物と薬学的に許容される１又は２

以上の賦形剤とを含む、医薬組成物。
【請求項１３】
タウオパチーの治療における使用のための、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
以下の構造（Ｉｃ）：
【化８】



(Ic)

［式中、
R_1は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であって、末端位置において－ＯＨ、－ＯＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ’、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ、－ＣＯＮＨＲ、－ＣＯＮＲＲ’及び－ＳＲから選択される基により置換されていてもよく、Ｒ及びＲ’が、独立して、１～６個の炭素原子を含むアルキル基を表す、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、
R_5は、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_9及びR_{10}は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_2、R_3、R_6、R_7及びR_8は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも１つ、好ましくはR_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも２つは、イオン化型のスルホン酸基である。］
を有する化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、アニオン性脂質オリゴ糖、及び、医薬における、特に、タウタンパク質の異常な過剰リン酸化と関連する病態（例えば、アルツハイマー病）の治療における、これらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
アルツハイマー病（ＡＤ）は、世界的に最も一般的な加齢性認知症である。これは、世界保健機関（ＷＨＯ）によれば、認知症症例の６０～７０％の原因となっている。全世界の５千万人超がＡＤに罹患しており、毎年１千万例の新たな症例が記録されている。ＷＨＯの予測によれば、認知症患者の総数は、２０３０年には８千２百万人、２０５０年には１億５千２百万人に達することが予想される。
【０００３】
この疾患は、患者及び家族の健康及び意欲に影響するだけでなく、社会に対しての著しい経済的負担ともなっている。
【０００４】
ＡＤは、重度の神経変性に関連する認知能力の漸進的消失により特徴づけられる。病理組織学的には、ＡＤは、２種の脳病変により特徴づけられており、一方は、ベーターアミロイドペプチド（Ａβ）の細胞外凝集物である老人斑（又はアミロイド）であり、他方は

、異常リン酸化タウタンパク質（ＭＡＰＴ、微小管結合タンパク質タウ）（ｐタウ）の細胞内蓄積に相当する神経原線維変化（ＮＦＴ）である。

【０００５】

過去２０年間の学術的及び産業的研究における大規模な取組みにもかかわらず、神経変性の増悪が効率的かつ継続的に遮断可能となる治療は、開発されていなかった。

【０００６】

アミロイド斑及びｐタウにより生成されるＮＦＴの関与が、ニューロンの機能的変化において十分に認められるため、開発された治療のほとんどは、ベーターアミロイドタンパク質、さらに最近では、タウの漸進的蓄積を特に標的としてきた。しかし、アミロイドＪ３（ＡＪ３）カスケードの種々のエピソードを標的とする戦略による治療の失敗により、ＡＪ３の蓄積が、この疾患の中心的な病理過程ではなく、この疾患と戦うために標的とすべきは、タウの異常リン酸化及び凝集であり得ることが示された。

【０００７】

タウタンパク質は、微小管結合タンパク質（ＭＡＰタンパク質）ファミリーの一員である。ヒトでは、タウタンパク質の主な役割の１つは、軸索の安定を可能とするチューブリンとの相互作用を介してニューロンの細胞骨格を安定化することである。ＡＤでは、タウの異常リン酸化により細胞骨格からのタンパク質の脱離が誘導され、可溶性タウタンパク質が凝集して、ＡＤに特徴的なＮＦＴを最終的に形成する。疾患の臨床的進行と、脳内の神経原線維変化（ＮＦＴ）形態による異常にリン酸化し凝集したタウタンパク質の蓄積との間で、正の相関が示されている。

【０００８】

キナーゼのいくつかは、タウ（ｃｄＫ５、ＮＣＬＫ、ＧＳＫ－３β及びＭＡＲＫ）をリン酸化することができるが、他のタンパク質のいくつかもまた、これらの基質であるため、このタウのリン酸化は非特異的に生じる。したがって、キナーゼのうちの１つを阻害しても、その他の作用は防止されない。これと一致して、また、治療標的と考えられるキナーゼ阻害物質及びホスファターゼ（やはり非特異的）に対して多くの研究が行われているが、キナーゼ阻害物質、ホスファターゼ活性化物質又はＮＦＴ解離剤にかかわらず、このような酵素の活性を個々に阻害することにより疾患を停止又は遅延可能とする肯定的な結果は、現在まで得られていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００９】

現在のところ、タウタンパク質を標的とする開発中の治療は、細胞外レベルの免疫療法に主に基づいている。使用する抗体は、タウ断片に対して生成され、多かれ少なかれ凝集した細胞外形態のタウタンパク質の減少を目的とする。しかし、このような細胞外形態は、タウタンパク質のリン酸化により細胞内に産生され、細胞外分泌後、このような凝集形態のタウは、脳組織において病態を伝播させる作用すると思われる。現在、タウタンパク質を標的とする免疫療法は、依然として当分野における主要な希望となっており、特に、タウの異常リン酸化及び凝集のプロセスを停止する細胞内抗体の非到達性、このような製剤の安定性、抗抗体の製造、並びに、病院環境下での治療の必要性に関する、免疫療法に固有のあらゆる困難を有する（Ｓｃｈｒｏｅｄｅｒ　ＳＫ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０１６，１１（１）：９－２５）。したがって、最良の戦略は、タウの過剰リン酸化及び凝集を遮断可能な小型の安定な分子を含み、これを患者に従来の投与計画によって非病院環境下で投与可能であることが一般に同意されている。

【００１０】

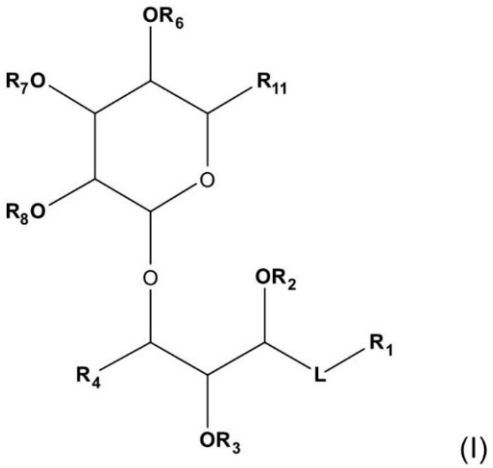
したがって、タウタンパク質の過剰リン酸化と関連する病態（特に、アルツハイマー病）の増悪を停止又は遅延可能な化合物を提供する必要性が、なお存在する。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

本発明は、医薬における、特に、タウオパチーの治療における使用のための、以下の式（Ｉ）：

【化１】



(I)

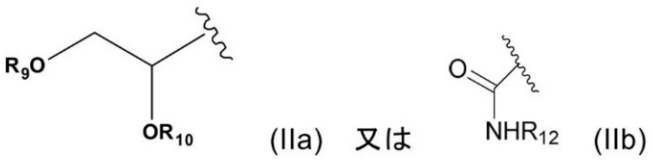
［式中、

Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－基であり、

R_1は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であって、末端位置において－ＯＨ、－ＯＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ’、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ、－ＣＯＮＨＲ、－ＣＯＮＲＲ’及び－ＳＲから選択される基により置換されていてもよく、Ｒ及びＲ’が、独立して、１～６個の炭素原子を含むアルキル基を表す、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、

R_4は、式（ＩＩａ）又は（ＩＩｂ）：

【化２】



(IIa) 又は (IIb)

［式中、

R_9及びR_{10}は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、

R_{12}は、１～６個の炭素原子を含むアルキル基であり、

R_{11}は、－CH_2－OR_5又は－ＣＯＮＨR_{13}基であり、

R_5は、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、

R_{13}は、１～６個の炭素原子を含むアルキル基である。］

の基であり、

R_2、R_3、R_6、R_7及びR_8は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、

R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも１つ、好ましくはR_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも２つは、イオン化型のスルホン酸基である。］

の化合物に関する。

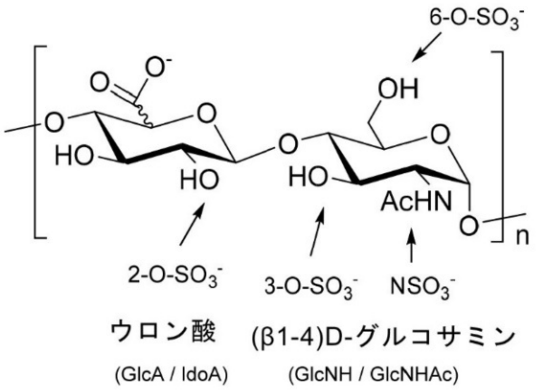
【００１２】

また、本発明は、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物の少なくとも１つと薬学的に許容される１又は２以上の賦形剤とを含む医薬組成物、及び、タウオパチーの治療におけるこれらの使用に関する。

【００１３】
本発明の他の態様は、以下及び特許請求の範囲に記載のとおりである。
【図面の簡単な説明】
【００１４】
【図１】ヘパラン硫酸（ＨＳ）の役割を示す図である。
【図２】ＧＳＫ３βにより媒介されるアルツハイマー病に特有の部位におけるタウのリン酸化が、反応混合物中のヘパリンの存在に依存することを示すウエスタンブロットである（Ｓｅｐｕｌｖｅｄａ－Ｄｉａｚ ＪＥ ｅｔ ａｌ．，Ｂｒａｉｎ．２０１５ Ｍａｙ；１３８（Ｐｔ ５）：１３３９－５４）。
【図３】アルツハイマー病に特有の抗体（ＡＴ２７０及びＳｅｒ１９９／２０２）により明らかとなったタウの異常リン酸化（ｐタウ）が、３時間のｉｎ ｖｉｔｒｏでの反応後に二硫酸化Ｃ１６マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）の存在により阻害されることを示すウエスタンブロットである。
【図４】アルツハイマー病に特有の抗体（ＡＴ２７０及びＳｅｒ１９９／２０２）により明らかとなったタウの異常リン酸化（ｐタウ）が、３時間の反応後に二硫酸化Ｃ１８マルトビオンアミド（Ｍａｌ１８ｄｉＳ）の存在により阻害されることを示すウエスタンブロットである。
【図５】３時間の反応後に、炭化水素鎖（R_1）の長さに応じた二硫酸化マルトビオンアミドに由来する化合物（Ｍａｌ１４ｄｉＳからＭａｌ２０ｄｉＳは炭素数１４～２０の鎖に相当する）及びヘパリン（「Ｈｅｐ」）のｐタウ誘導能（ＡＴ２７０抗体により明らかとなる）を比較するウエスタンブロットである。
【図６】アルツハイマー病に特有の抗体（ＡＴ２７０及びＳｅｒ１９９／２０２）により明らかとなったタウの異常リン酸化（ｐタウ）を、種々の誘導体について、これらの二糖（一又は二硫酸化）及び炭化水素鎖の長さ（炭素数１４～２０）に応じて、３時間の反応後に評価するウエスタンブロットである。
【図７】炭素数１６（Ｍａｌ１６ｄｉＯｘ）及び炭素数１８（Ｍａｌ１８ｄｉＯｘ）を有する酸化型と比較する、二硫酸化マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＳ、Ｍａｌ１８ｄｉＳ）の、ＡＴ２７０抗体により明らかとなった、ヘパリンにより誘導される異常リン酸化から、タウタンパク質を保護する能力を比較するウエスタンブロットである。
【図８】ＡＴ２７０抗体により明らかとなった、ヘパリンにより誘導される異常リン酸化から、タウを効率的に保護する炭素数１６又は１８のマルトビオンアミドの能力に対する二糖の硫酸化（ｍｏｎｏＳ及びｔｒｉＳ）の作用を、２バッチの化合物（Ｍａｌ１６ではＭａｌ１６ｍｏｎｏＳ及びＭａｌ１６ｔｒｉＳ、Ｍａｌ１８ではＭａｌ１８ｍｏｎｏＳ及びＭａｌ１８ｔｒｉＳ）と比較するウエスタンブロットである。
【図９】過硫酸化された炭素数１６のマルトビオンアミド分子（Ｍａｌ１６ｐｅｒＳ）をこれらの有効な二硫酸化相同体（Ｍａｌ１６ｄｉＳ、Ｍａｌ１８ｄｉＳ）と、ＡＴ２７０抗体により明らかとなった、異常なヘパリン誘導リン酸化からタウを効率的に保護する能力において比較するウエスタンブロットである。
【図１０】ヘパリン（タウ：ｈｅｐ質量比２：１又は４：１）又は炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド化合物（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）（タウ：オリゴ質量比４：１）の存在下で凝集物内に組み込む蛍光化合物であるチオフラビンＴの組込みによるタウタンパク質の凝集のモニタリングを示す図である。反復回数はｎで表される。
【図１１】濃度０．１、１、１０又は１００μｇ／ｍＬにおける炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）の細胞毒性を示す図である。
【図１２】濃度０．１、１、１０又は１００μｇ／ｍＬにおける炭素数１８の二硫酸化マルトビオンアミド（Ｍａｌ１８ｄｉＳ）の細胞毒性を示す図である。
【図１３】濃度１、１０又は１００μｇ／ｍＬにおける炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド化合物（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）によるｉｎ ｃｅｌｌｕｌｏでのタウのリン酸化からの保護を示す図である。ｔ検定：＊ｐ＜０．０５、＊＊＊ｐ＜０．００１；反復回数≧５。

【図１４】濃度１、１０又は１００μｇ／ｍＬにおける炭素数１８の二硫酸化マルトビオンアミド化合物（Ｍａｌ１８ｄｉＳ）によるｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏでのタウのリン酸化からの保護を示す図である。ｔ検定：＊ｐ＜０．０５、＊＊＊ｐ＜０．００１；反復回数≧５。
【図１５】ｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏでのＳＨＳＹ５Ｙモデルにおけるタウオパチーの誘導によるｐタウに対するＣｅｌｌ１６ｄｉＳの作用を示す図である。ｔ検定は非有意；反復回数≧３。
【図１６】ｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏでのＳＨＳＹ５Ｙモデルにおけるタウオパチーの誘導によるｐタウに対するＬａｃ１６ｄｉＳの作用を示す図である。ｔ検定：＊ｐ＜０．０５；反復回数≧３。
【図１７】濃度０．１又は１μｇ／ｍＬにおける炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド化合物（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）による、ｒＴｇ４５１０マウスモデルの皮質細胞において中等度に存在する（培養から１４日目）タウのリン酸化における低下を示す図である。ｔ検定：＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１；反復回数＝４。
【図１８】濃度０．１又は１μｇ／ｍＬにおける炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド化合物（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）による、ｒＴｇ４５１０マウスモデルの皮質細胞において重度に存在する（培養から１８日目）タウのリン酸化における低下を示す図である。ｔ検定：非有意；反復回数＝４。
【発明を実施するための形態】
【００１５】
下記のアニオン性脂質オリゴ糖（式（Ｉ）の化合物）は、異常な過剰リン酸化からタウタンパク質を保護することが可能であり、それ自体がタウの異常な過剰リン酸化を誘導せず、アルツハイマー病において存在する過剰硫酸化ヘパラン硫酸の原型であるヘパリンにより誘導されたタウタンパク質の凝集を減少させることが可能であることが見出されている（Ｓｅｐｕｌｖｅｄａ－Ｄｉａｚ　ＪＥ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒａｉｎ．２０１５　Ｍａｙ；１３８（Ｐｔ　５）：１３３９－５４）。
【００１６】
本発明のアニオン性脂質オリゴ糖は、異常なタウタンパク質過剰リン酸化と関連する病態の治療において、特に、アルツハイマー病の治療において有用であることが判明している。この化合物は、疾患の増悪を停止又は遅延可能であることを判明している。
【００１７】
このようなアニオン性脂質オリゴ糖は、ヘパラン硫酸の特定の特性を模倣する。Ｇｌｙ－ＣＲＲＥＴの生物学者チーム（Ｈｏｌｍｅｓ　ＢＢ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．２０１３　Ａｕｇ　１３；１１０（３３）；Ｓｅｐｕｌｖｅｄａ－Ｄｉａｚ　ＪＥ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｒａｉｎ．２０１５　Ｍａｙ；１３８（Ｐｔ　５）：１３３９－５４；Ｍａｉｚａ　Ａ　ｅｔ　ａｌ，　ＦＥＢＳ　Ｌｅｔｔ．　２０１８　Ｄｅｃ；５９２（２３）：３８０６－３８１８）及び他の世界各国のチーム（Ｇｏｅｄｅｒｔ　Ｍ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ．１９９６　Ｏｃｔ　１０；３８３（６６００）：５５０－３；Ｚｈａｏ　Ｊ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｉｏｐｈｙｓ　Ｊ．２０１７　Ｍａｒ　１４；１１２（５）：９２１－９３２）は、ヘパラン硫酸が疾患の発症及び増悪に対して重要であることを示した。
【００１８】

【化３】



【００１９】

ヘパラン硫酸は、ウロン酸（Ｄ－グルクロン酸又はＬ－イズロン酸）及びＤ－グルコサミンの共重合体であり、Ｎ－アセチル化され、硫酸化部位を含み得る。

【００２０】

Ｇｌｙ－ＣＲＲＥＴ研究室は、ニューロンにおける異常な過剰リン酸化及び凝集を可能とするタウの立体構造変化が、疾患を有する対象のニューロンに内部移行したヘパラン硫酸（ＨＳ）鎖とのタンパク質の相互作用に起因することを特に示した。分子シャペロンとしての役割を果たすことにより、ＨＳは、タウタンパク質が、キナーゼ攻撃を好む立体構造を得ることを可能とし、これによりタンパク質の異常な過剰リン酸化及び凝集が生じる（図１）。

【００２１】

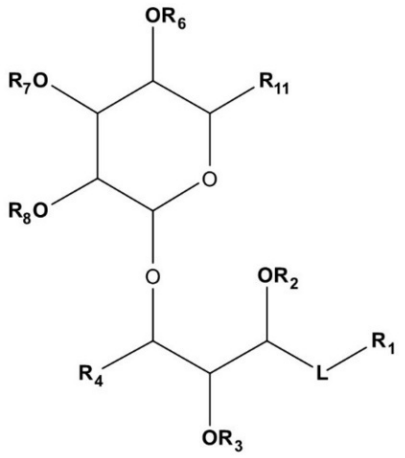
加えて、Ｇｌｙ－ＣＲＲＥＴ及び他のチームにより行われた試験では、ＨＳが、細胞表面上のタウ凝集物（プロテオパシーシード）の受容体であり、伝播として知られるプロセスである、異常細胞から健常細胞へのタウ原線維の移行に中心的に関与することが示されており（Ｈｏｌｍｅｓ　ＢＢ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ．２０１３　Ａｕｇ　１３；１１０（３３））、タウの伝播は、現在、細胞間及び種々の脳領域間における疾患伝播の原因であると考えられる。ｉｎ　ｖｉｖｏでのタウ封入体におけるＨＳの存在、並びに、異常なタウのリン酸化、凝集及び伝播を引き起こすこれらの能力は、神経変性プロセスの確立及び進行における、このような多糖の中心的役割を示唆する。

【００２２】

<u>アニオン性脂質オリゴ糖</u>

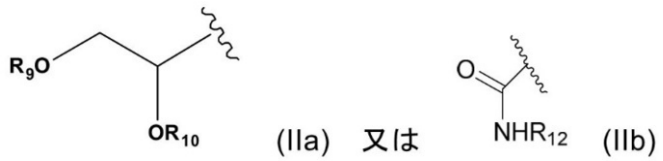
本発明の、又は本発明の文脈において有用な化合物は、以下の式（Ｉ）：

【化４】



(I)

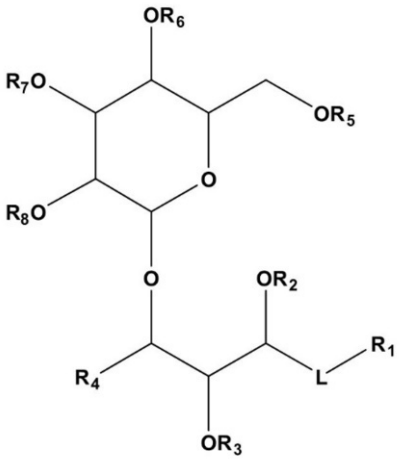
［式中、
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－基であり、
R_1は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であって、末端位置において－ＯＨ、－ＯＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ’、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ、－ＣＯＮＨＲ、－ＣＯＮＲＲ’及び－ＳＲから選択される基により置換されていてもよく、Ｒ及びＲ’が、独立して、１～６個の炭素原子を含むアルキル基を表す、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、
R_4は、式（ＩＩａ）又は（ＩＩｂ）：
【化５】



(IIa) 又は (IIb)

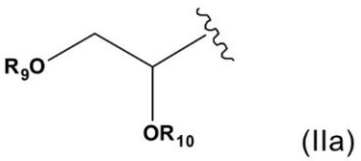
［式中、
R_9及びR_{10}は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_{12}は、１～６個の炭素原子を含むアルキル基であり、
R_{11}は、－CH_2－OR_5又は－ＣＯＮＨR_{13}基であり、
R_5は、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_{13}は、１～６個の炭素原子を含むアルキル基である。］
の基であり、
R_2、R_3、R_6、R_7及びR_8は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも１つ、好ましくはR_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも２つは、イオン化型のスルホン酸基である。］
の化合物である。
【００２３】
より具体的には、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の式（Ｉ）：

【化６】



(I)

［式中、
Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－又は－Ｃ（＝Ｏ）Ｓ－基であり、
R_1は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であって、末端位置において－ＯＨ、－ＯＲ、－NH_2、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ’、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ、－ＣＯＮＨＲ、－ＣＯＮＲＲ’及び－ＳＲから選択される基により置換されていてもよく、Ｒ及びＲ’が、独立して、１～６個の炭素原子を含むアルキル基を表す、直鎖状又は分枝鎖状の飽和又は不飽和炭化水素鎖であり、
R_2は、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_3は、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_4は、式（ＩＩａ）：
【化７】



(IIa)

［式中、R_9及びR_{10}は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基である。］
の基であり、
R_5、R_7及びR_8は、互いに独立して、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_6は、水素原子又はイオン化型のスルホン酸基であり、
R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも１つ、好ましくはR_2、R_3、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも２つは、イオン化型のスルホン酸基である。］
の化合物である。
【００２４】
「イオン化型のスルホン酸基」という表現は、－SO_3－基を指す。
【００２５】
式（Ｉ）の化合物は、好ましくは、塩の形態、特に、ナトリウム塩の形態である。したがって、イオン化型のスルホン酸基は、好ましくは、スルホン酸ナトリウム基（－SO_3Na）である。
【００２６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、イオン化型のスルホン酸基を２、３、４、５、６、７又は８つ有する。したがって、R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの２、３、４、５、６、７つ又はすべては、イオン化型のスルホン酸基である。しかし、高度に荷電した化合物は毒性を誘導し得るため、イオン化スルホン酸基を２又は３つ含む化合物が好ましい場合がある。

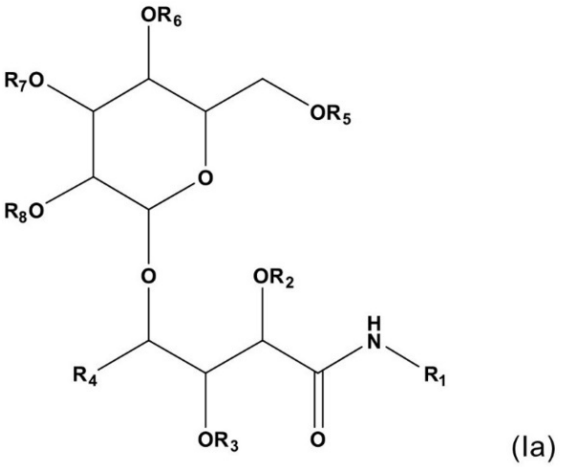
【００２７】

いくつかの実施形態において、Ｌは、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－基である。

【００２８】

いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の式（Ｉａ）：

【化８】



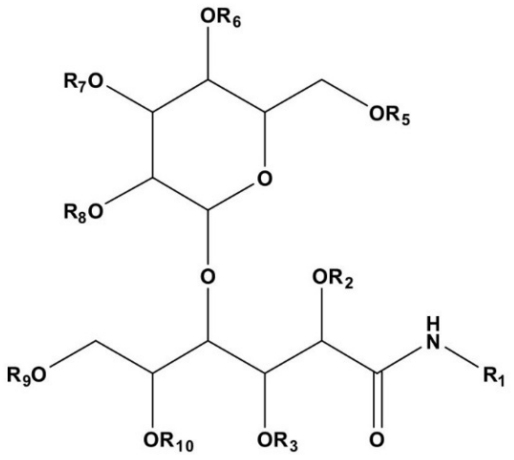
(Ia)

［式中、R_1～R_8は、上記のとおりであり、R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも１つ、好ましくはR_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも２つは、イオン化型のスルホン酸基である。］を有する。

【００２９】

いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の式（Ｉｂ）：

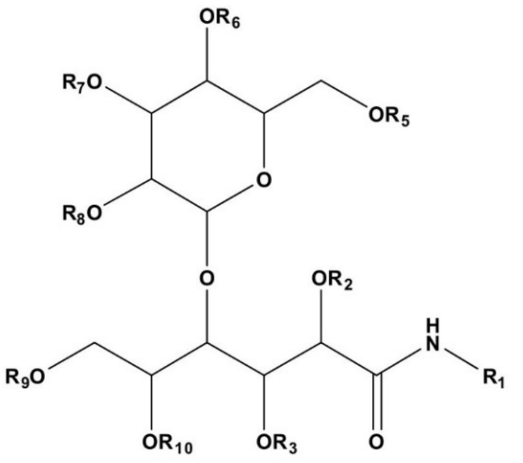
【化９】



(Ib)

［式中、R_1～R_3及びR_5～R_{10}は、上記又は下記のとおりであり、R_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも１つ、好ましくはR_2、R_3、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9及びR_{10}の基のうちの少なくとも２つは、イオン化型

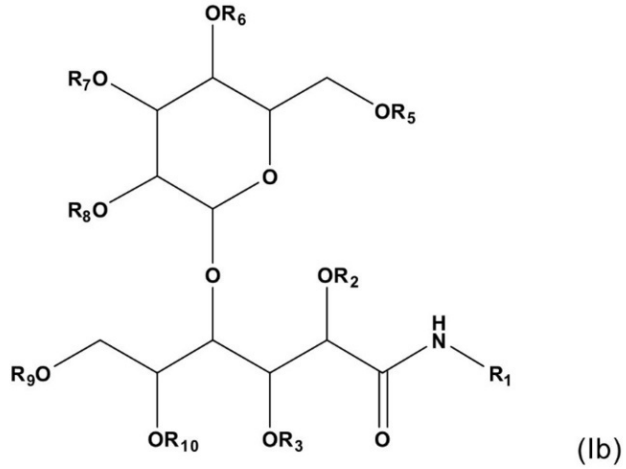
のスルホン酸基である。]
を有する。
【００３０】
式（Ｉ）、式（Ｉａ）及び式（Ｉｂ）において、R_1は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子、好ましくは１６又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状の飽和炭化水素鎖であることが好ましい。
【００３１】
式（Ｉ）、式（Ｉａ）及び式（Ｉｂ）において、R_2、R_3及びR_{10}は、水素原子であることが好ましい。
【００３２】
式（Ｉ）、式（Ｉａ）及び式（Ｉｂ）において、R_5は、イオン化型のスルホン酸基であることが好ましく、R_6、R_7及びR_8は、水素原子である。
【００３３】
式（Ｉ）、式（Ｉａ）及び式（Ｉｂ）において、R_9は、イオン化型のスルホン酸基であることが好ましい。
【００３４】
いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の式（Ｉｂ）：
【化１０】



(Ib)

[式中、
R_1は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子、好ましくは１６又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状の飽和炭化水素鎖であり、
R_2、R_3、R_6、R_7、R_8及びR_{10}は、水素原子であるか、或いは、R_2、R_3、R_6、R_7、R_8及びR_{10}の基のうちの１つだけが、イオン化型のスルホン酸基であり、かつ、他の基は、水素原子であり、
R_5及びR_9は、イオン化型のスルホン酸基である。]
を有する。
【００３５】
いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の式（Ｉｂ）：

【化１１】



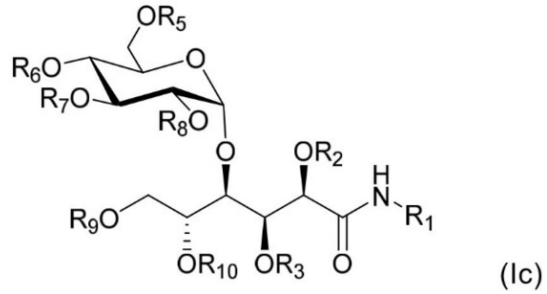
(Ib)

［式中、
Ｒ１は、１５、１６、１７又は１８個の炭素原子、好ましくは１６又は１８個の炭素原子を含む、直鎖状の飽和炭化水素鎖であり、
Ｒ２、Ｒ３、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８及びＲ１０は、水素原子であり、
Ｒ５及びＲ９は、イオン化型のスルホン酸基である。］
を有する。

【００３６】

いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の構造（Ｉｃ）：

【化１２】



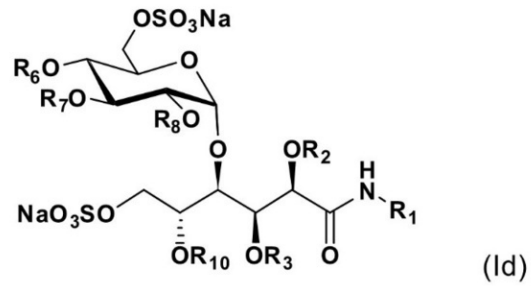
(Ic)

［式中、Ｒ１～Ｒ３及びＲ５～Ｒ１０は、上記のとおりである。］
を有する。

【００３７】

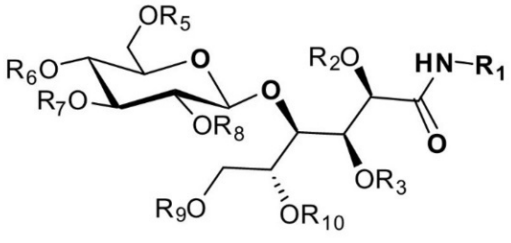
いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の構造（Ｉｄ）：

【化１３】



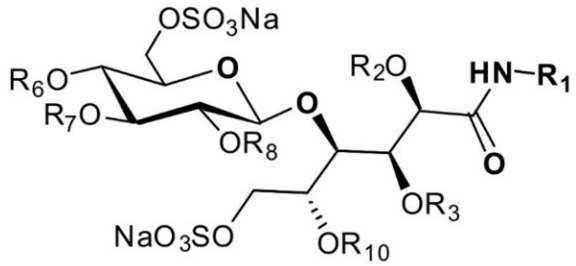
(Id)

［式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ６～Ｒ８及びＲ１０は、上記のとおりである。］
を有する。
【００３８】
いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の構造（Ｉｅ）：
【化１４】



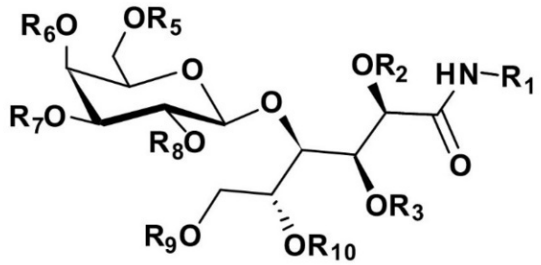
(Ie)

［式中、Ｒ１～Ｒ３及びＲ５～Ｒ１０は、上記のとおりである。］
を有する。
【００３９】
いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の構造（Ｉｆ）：
【化１５】



(If)

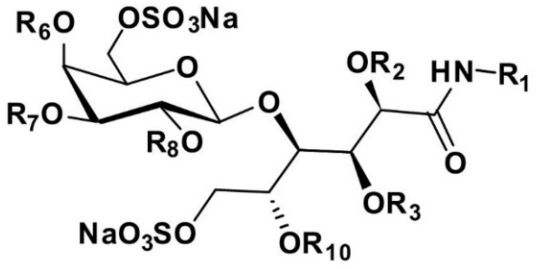
［式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ６～Ｒ８及びＲ１０は、上記のとおりである。］
を有する。
【００４０】
いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の構造（Ｉｇ）：
【化１６】



(Ig)

［式中、Ｒ１～Ｒ３及びＲ５～Ｒ１０は、上記のとおりである。］
を有する。
【００４１】
いくつかの実施形態において、本発明の、又は本発明の文脈において有用な、化合物は、以下の構造（Ｉｈ）：

【化１７】



(Ih)

［式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ６～Ｒ８及びＲ１０は、上記のとおりである。］
を有する。

【００４２】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、式（Ｉ）の化合物であるが、ただし、この化合物は、ヘキサデシルＤ－ラクトビオンアミド（２，５）硫酸ナトリウム、すなわち、ヘキサデシルＤ－ラクトビオンアミド二硫酸ナトリウム、ヘキサデシルＤ－ラクトビオンアミド三硫酸ナトリウム及びこれらの混合物ではない。

【００４３】

式（Ｉ）の化合物の非制限的な例としては、「実施例」の節の表１に示す式（Ｉ）の化合物が挙げられる。

【００４４】

<u>式（Ｉ）の化合物を調製するためのプロセス</u>

下記のダイアグラム及び手順は、式（Ｉ）の化合物の合成経路を例示するが、制限であるとみなすべきではない。

【００４５】

式（Ｉ）の化合物は、二糖（例えば、マルトース、セロビオース又はラクトース）から３つのステップにより調製可能である。プロセスは、以下のステップを含む。

（ステップ１）二糖のアノマー位の酸化

（ステップ２）メカノシンセシス（mechanosynthesis）により無溶媒条件下で炭化水素鎖（Ｒ１）をグラフト（graft）するためのメチルエステルの合成及びアミノリシス（aminolysis）

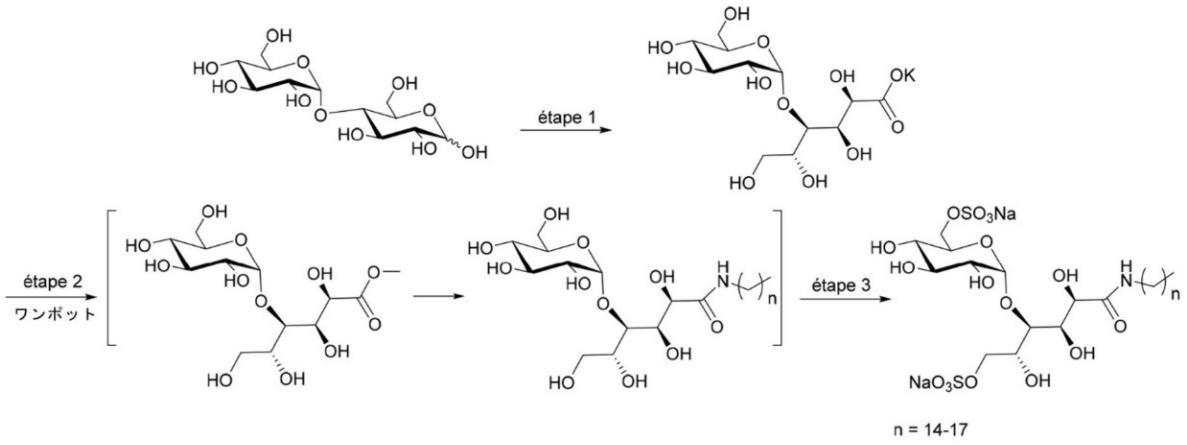
（ステップ３）第１級ヒドロキシ基の選択的硫酸化又は過硫酸化

【００４６】

このようなプロセスは、以下の反応図（ダイアグラム１）において例示され、ここで、二糖は、マルトースである。マルトースが適切な任意の二糖により置換可能であることが理解される。

【００４７】

【化１８】



étape = ステップ

【００４８】

ダイアグラム１：マルトースからの式（Ｉ）の化合物の合成経路

【００４９】

ステップ１：

二糖のアノマー位は、周知の方法に従って、例えば、ＡＣＳ Ｓｕｓｔａｉｎａｂｌｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ & Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ ２０１６，４（４），２４３２－２４３８に記載の方法Ａ等により、酸化可能である。

【００５０】

或いは、マルトビオン酸ナトリウムは、光触媒（Ｏｍｒｉ Ｍ．ｅｔ ａｌ．，ＡＣＳ Ｃａｔａｌｙｓｉｓ ２０１８）により、同一の変換率：＞９９％、選択性：＞９５％（ＮＭＲにより推定）を用いて調製可能である。

【００５１】

ステップ２：Ｎ－アルキルＤ－マルトビオンアミド誘導体のワンポット合成

これは、無溶媒メカノシンセシスプロセスにより生成される。グリコビオン酸カリウムが、担持酸触媒（H_2SO_4／SiO_2）及びメタノール（形成されるカルボン酸のメチル化に必要な正確な量の）の存在下でボールミルにおいて粉砕され、次いで、第２のステップでは、グリコビオン酸のエステルへの総変換後にアルキルアミンを加える。ステップ２の定量的変換率は、典型的に８５％を超えるが、これは両ステップについて、ともに取得可能である。

【００５２】

ステップ３：

硫酸化ステップは、文献のプロトコルに従い、ピリジン媒体中、硫酸化剤、SO_3－ピリジンの存在下で行われる（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ．２０１０ Ａｐｒ １７；６６（１６）：２９０７－２９１８）。

【００５３】

以下、「式（Ｉ）の化合物」という表現は、上記の式（Ｉ）の化合物を意味し、「実施例」の節に記載の化合物を含む。「式（Ｉ）の化合物」という表現は、式（Ｉ）の１つの化合物、或いは、式（Ｉ）の２又は３以上の化合物の混合物を意味する。

【００５４】

治療用途

式（Ｉ）の化合物は、異常なヘパリン誘導過剰リン酸化からタウタンパク質を効率的に保護し、タウタンパク質リン酸化を弱く誘導し、タウタンパク質のヘパリン誘導凝集を減少させることがわかっている。したがって、式（Ｉ）の化合物は、医薬において、特に、タウタンパク質の異常な過剰リン酸化又はリン酸化と関連する病態（タウオパチー）の治

療において、特に、アルツハイマー病の治療において有用であることが証明されている。式（Ｉ）の化合物は、凝集及び凝集物の伝播のプロセスの前に、キナーゼを阻害することによってではなく、これらの攻撃からタウを保護することにより、タウの異常リン酸化を阻害することによって作用する。

【００５５】

したがって、本発明は、医薬における使用ための、又は、医薬として別々に製剤化される、式（Ｉ）の化合物に関する。

【００５６】

より詳細には、本発明は、一般に、「タウオパチー」と呼ばれる、タウタンパク質の異常な過剰リン酸化又はリン酸化と関連する病態の治療における使用のための、式（Ｉ）の化合物に関する。タウオパチーの非制限的な例としては、アルツハイマー病、１７番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（ＦＴＤＰ－１７）（frontotemporal dementia with parkinsonism on chromosome 17 (FTDP-17)）、ピック病、大脳皮質基底核変性症及び、進行性核上麻痺（ＰＳＰ）が挙げられる。

【００５７】

したがって、特定の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病、１７番染色体に連鎖しパーキンソニズムを伴う前頭側頭型認知症（ＦＴＤＰ－１７）、ピック病、大脳皮質基底核変性症又は進行性核上麻痺の治療における使用のための、式（Ｉ）の化合物に関する。特定の実施形態において、本発明は、アルツハイマー病の治療における使用のための、式（Ｉ）の化合物に関する。

【００５８】

また、本発明は、タウタンパク質の異常な過剰リン酸化又はリン酸化と関連する病態（タウオパチー）の治療において、特に、アルツハイマーの治療において有用な医薬の調製のための、式（Ｉ）の化合物の使用に関する。

【００５９】

医薬組成物

また、本発明は、式（Ｉ）の化合物と１又は２以上の賦形剤（特に、薬学的に許容される１又は２以上の賦形剤）とを含む医薬組成物（特に、医薬）、及び、上記の治療用途におけるこれらの使用に関する。

【００６０】

「薬学的に許容される」という用語は、無毒であることが知られており、医薬において使用可能なものを指す。薬学的に許容される賦形剤は、医学文献により周知である。

【００６１】

賦形剤は、所望の医薬品形態及び投与方法に従って選択される。このような賦形剤は、当業者に周知である。

【００６２】

本発明による医薬組成物は、非経口的、例えば、静脈内若しくは皮内、又は、局所的、経口的若しくは経鼻的に投与可能である。

【００６３】

非経口的に投与可能な形態は、水性懸濁液、等張生理食塩水又は滅菌の注射液を含み、これらは、薬理学的に適合性の分散剤及び／又は湿潤剤を含み得る。経口的に投与可能な形態は、分散性、口内分散性、発泡性又は可溶性の錠剤、軟又は硬カプセル、散剤、粒剤、並びに、経口液剤及び経口懸濁剤を含む。経鼻的に投与可能な形態は、エアロゾルを含む。局所的に投与可能な形態は、パッチ、ゲル、クリーム、軟膏、ローション、スプレー、及び点眼剤を含む。好ましくは、本発明の化合物又は組成物は、経口的又は非経口的（特に、静脈内）に投与される。

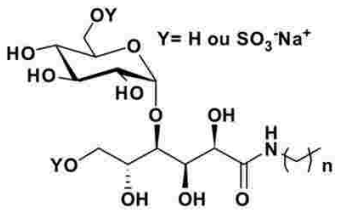
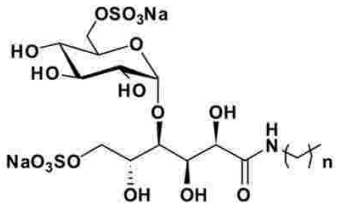
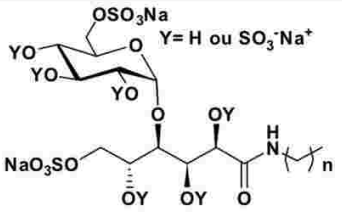
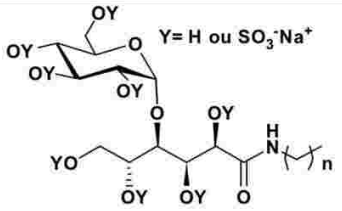
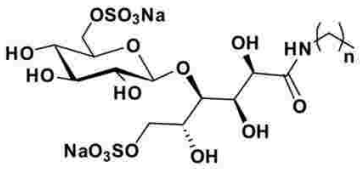
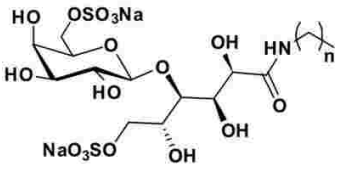
【００６４】

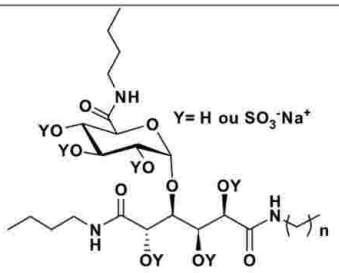
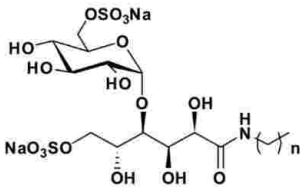
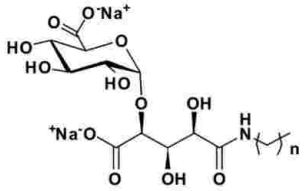
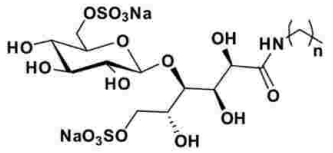
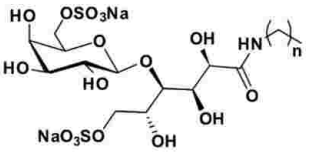
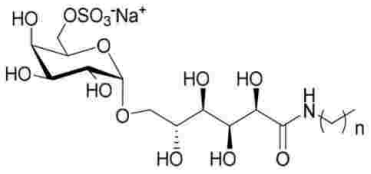
また、本発明は、上に示す病態を治療する方法であって、有効用量の式（Ｉ）の化合物、又は、式（Ｉ）の化合物と薬学的に許容される１若しくは２以上の賦形剤とを含む有効用量の医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法に関する。

【００６５】
式（Ｉ）の化合物の有効用量は、多数のパラメーター、例えば、選択された投与経路、体重、年齢、性、治療される病態の増悪、及び、治療される個人の感受性等に応じて変動する。
【００６６】
以下の実施例は、例示目的のために提供されるが、本発明の制限であると決してみなされるべきではない。
【実施例】
【００６７】
Ｉ．試験化合物
試験化合物は、以下の表１に提示される。
【００６８】

【表１】

表１：試験化合物

		構造		コード
式(I)の化合物	一硫酸化マルトビオンアミド		n=15	Mal16monoS
			n=17	Mal18monoS
	二硫酸化マルトビオンアミド		n=15	Mal16diS
			n=17	Mal18diS
	三硫酸化マルトビオンアミド		n=15	Mal16triS
			n=17	Mal18triS
	過硫酸化マルトビオンアミド	 主に6硫酸との混合物	n=15	Mal16perS
	二硫酸化セロビオンアミド		n=15	Cell16diS
			n=17	Cell18diS
	二硫酸化ラクトビオンアミド		n=15	Lac16diS
			n=17	Lac18diS

		構造		コード
	過硫酸化マルトビオンアミドジブチルアミド		n=15	Mal16diBu-perS
式(I)に非対応の化合物	二硫酸化マルトビオンアミド		n=13	Mal14diS
			n=18	Mal19diS
			n=19	Mal20diS
	二酸化マルトビオンアミド		n=15	Mal16diOx
			n=17	Mal18diOx
	二硫酸化セロビオンアミド		n=13	Cell14diS
	二硫酸化ラクトビオンアミド		n=13	Lac14diS
	一硫酸化メリビオンアミド		n=13	Mel14monoS
			n=15	Mel16monoS
			n=17	Mel18monoS

ou = 又は

【００６９】

ＩＩ．試験化合物の合成

ＩＩ－１．化学材料及び方法

ａ）試薬及び溶媒

使用する試薬は、Ｍｅｒｃｋ社、Ａｃｒｏｓ社又はＡｌｆａＡｅｓａｒ社製造であり、精製せずに使用される。溶媒は、無水の形態で購入されるか、或いは、不活性雰囲気下で希釈され、３若しくは４オングストロームの分子ふるい上に準備される。

【００７０】

ｂ）ボールミル

反応は、それぞれ直径５ｍｍの８０ジルコニア（ZrO_2）ボールを含む２０ｍＬのボウル２つを備えるＦｒｉｔｓｃｈ社のＰｕｌｖｅｒｉｓｅｔｔｅＰｒｅｍｉｕｍ７（Ｐ７ＰＬ）遊星型ミル内で実行される。

【００７１】

ｃ）クロマトグラフィー

薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）：薄層クロマトグラフィーは、順相ではＡＬＵＧＲＡＭ（登録商標）ＸｔｒａＳＩＬ Ｇ／UV_{254}アルミニウム担体又は逆相ではＡＬＵＧＲＡＭ（登録商標）ＲＰ－１８／UV_{254}を有するシリカプレート上で実施された。溶出後の生成物を明らかとするのに使用する技術は、４％のH_2SO_4／ＥｔＯＨ又はモリブデン酸セリウム（ＩＶ）：（$(NH_4)_4Ce(SO_4)_4 \cdot 2H_2O$，$(NH_4)_6Mo_7O_{24} \cdot 4H_2O$，$H_2SO_4$，$H_2O$（２．１ｇ／５．３ｇ／１２ｍＬ／１８８ｍＬ）であり、次いで、加熱する。

【００７２】

自動フラッシュクロマトグラフィー：自動フラッシュ精製は、Ｇｒａｃｅフラッシュ装置（Ｒｅｖｅｌｅｒｉｓ（登録商標）ｉＥＳ ＦｌａｓｈＳｙｓｔｅｍ）により実施された。分離は、市販のプレパックの通常又はＣ１８シリカカラム（４ｇ、１２ｇ、２４ｇ、４０ｇ、８０ｇ）を使用して実行される。順相でも逆相でも精製を実行することが可能である。粗生成物の質量は、プレパックカラムのシリカの最大１０％に相当する。装置は、２種の波長を設定可能な光拡散検出器（ＬＤＤ）及びＵＶ検出器を備える。

【００７３】

ｄ）化合物の特性決定

比旋光度

比旋光度は、λ＝５４９ｎｍの偏光（ナトリウムＤ線）を放射するＰｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ社の３４３旋光計を使用して温度２０℃で測定した。濃度ｃは、溶媒１００ｍＬ当たりのグラムで表される。

【００７４】

低分解能質量分析

低分解能質量分析による解析は、エレクトロスプレーイオン化源（Ｚ－ｓｐｒａｙ）を有するシングル四重極装置（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ－Ｗａｔｅｒｓ社ＺＱ）上で実行した。この装置は、正又は負イオン化モードによる解析を可能とする。キャピラリー電圧は３．５ｋＶであり、コーン電圧は２０～１２０Ｖで変動する。源温度は８０℃、脱溶媒和温度は１５０℃である。脱溶媒和ガス及び噴霧ガスは、窒素である。

【００７５】

高分解能質量分析

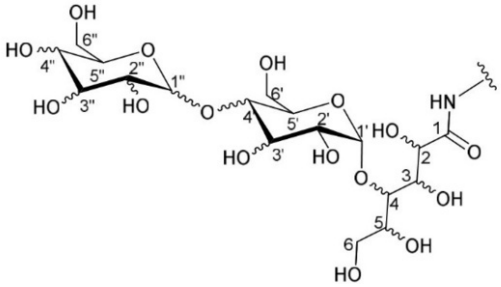
高分解能質量分析（ＨＲＭＳ）による解析は、エレクトロスプレーイオン化源を備えるハイブリッド四重極飛行時間型質量分析計（Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ－Ｗａｔｅｒｓ社Ｑ－ＴＯＦ ＵｌｔｉｍａＧｌｏｂａｌ）上で実行した。源温度は８０℃、脱溶媒和温度は１２０℃である。噴霧及び脱溶媒和に使用するガスは、窒素であり、流量は、それぞれ２０Ｌ／ｈ及び５００Ｌ／ｈである。キャピラリー電圧は３．５ｋＶであり、コーン電圧は１００～２５０Ｖで変動する。正確な質量測定の前には常に、オルトリン酸により較正が実行される。Ｑ－ＴＯＦによる正確な質量測定の精度が５ｐｐｍ未満であるため、分子の元素組成に到達することが可能である。

【００７６】

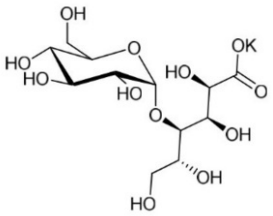
ＮＭＲ分光分析

^1H及び^{13}CのＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ社のＡｄｖａｎｃｅ４００又は６００ＭＨｚ分光計上で生成された。^1H ＮＭＲスペクトルは、４００ＭＨｚ又は６００ＭＨｚで、^{13}C ＮＭＲスペクトルは、１０１ＭＨｚ又は１５０ＭＨｚで記録される。すべての試験は、２５℃に近い温度で、重水素化溶媒により実行され、これは基準としても作用する。化学シフトはｐｐｍで、結合定数はヘルツで示される。ＮＭＲスペクトルは、ＭｅｓｔＲｅＮｏｖａを使用して処理される。

【００７７】
炭素番号付け
【化１９】



【００７８】
ＩＩ－２　硫酸マルトビオンアミドの合成
　式（Ｉ）の化合物を含む硫酸マルトビオンアミドは、別段規定される場合を除き、本明細書に提示するダイアグラム（１）に従って調製された。
【００７９】
ＩＩ．２　ａ）．グリコビオン酸カリウムの合成のための手順
　５％二糖の水溶液（ＭｉｌｌｉＱ水５ｍＬ中２５０ｍｇ）が、ＣＥＭ社の１０ｍＬマイクロ波チューブ内に配置され、次いで、ＡＣＳ　Ｓｕｓｔａｉｎａｂｌｅ　Ｃｈｅｍ．Ｅｎｇ．，２０１６，４，２４３２－２４３８に記載のプロトコルに従って調製した、K_2CO_3　２当量及びAu/Al_2O_3触媒　２．５ｍｇが追加され、混合物が、超音波に供されてホモジナイズされる。次いで、水中３０％のH_2O_2　１．８当量が追加され、次いで、混合物が、ＣＥＭ社のＤｉｓｃｏｖｅｒマイクロ波装置内に配置され、Ｄｙｎａｍｉｃプログラムの使用により２０分間６０℃で照射される。次いで、触媒が０．２５μｍのＰＶＤＦにより濾過されるか、或いは、遠心分離により除去される。次いで、濾液が凍結乾燥され、粗製反応物が^1H　ＮＭＲにより解析されて、アルドースのアルドン酸への総変換がモニターされる。反応は、二糖１ｇに対し、３５ｍＬチューブ内で、二糖に応じて反応時間５０分～７０分により実行可能である。
【００８０】
Ｄ－マルトビオン酸カリウム（Ｍａｌ）
【００８１】
【化２０】



【００８２】
定量的収率
外観：純白色
分子式：$C_{12}H_{21}KO_{12}$
ＭＭ：３９６．３９ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
ＥＳＩ－ＭＳ：［Ｍ－Ｋ］$^-$　ｍ／ｚ　３５７　Ｄａ
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．２０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝６．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３），４．１３（ｄ，

Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２），４．０３（ｄｔ，Ｊ＝７．７，３．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－５），３．９８－３．８９（ｍ，２Ｈ，Ｈ－５’，Ｈ－４），３．８９－３．８０（ｍ，３Ｈ，１Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－６ａ），３．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．７１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１１．９，７．８Ｈｚ，Ｈ－６ｂ），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１０．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’）．

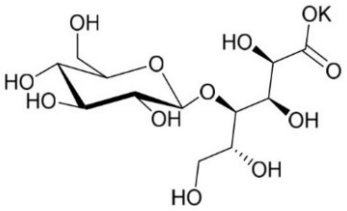
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）：δ　１７８．２（Ｃ－１），１００．４（Ｃ－１’），８２．４（Ｃ－４），７３．０（Ｃ－３’），７２．６（Ｃ－２），７２．５（Ｃ－３），７２．４（Ｃ－５），７２．３（Ｃ－５’），７１．８（Ｃ－２’），６９．３（Ｃ－４’），６２．１（Ｃ－６），６０．４（Ｃ－６’）．

【００８３】

Ｄ－セロビオン酸カリウム（Ｃｅｌｌ）

【００８４】

【化２１】



【００８５】

定量的収率

外観：純白色

分子式：Ｃ$_{12}$Ｈ$_{21}$ＫＯ$_{12}$

ＭＭ：３９６．３９ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

ＥＳＩ－ＭＳ：［Ｍ－Ｋ］$^-$　ｍ／ｚ　３５７　Ｄａ

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）：δ　４．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．１６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２），４．０９（ｄｄ，Ｊ＝５．４，３．０Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３），４．０５－３．９４（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４，Ｈ－５），３．９１（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－６’ａ），３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－６ａ），３．７８－３．７１（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６’ｂ），３．５２（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．４９－３．４４（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５’），３．４４－３．３８（ｍ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．４，７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’）．

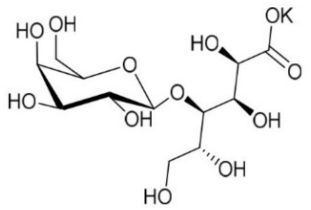
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）：δ　１７８．４（Ｃ－１），１０３．０（Ｃ－１’），８１．８（Ｃ－４），７６．０（Ｃ－５’），７５．６（Ｃ－３’），７３．４（Ｃ－２’），７２．４（Ｃ－２），７１．８（Ｃ－５），７１．６（Ｃ－３），６９．５（Ｃ－４’），６１．９（Ｃ－６），６０．６（Ｃ－６’）．

【００８６】

Ｄ－ラクトビオン酸カリウム（Ｌａｃ）

【００８７】

【化２２】



【００８８】
定量的収率
外観：純白色
分子式：$C_{12}H_{21}KO_{12}$
ＭＭ：３９６．３９ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
ＥＳＩ－ＭＳ：［Ｍ－Ｋ］$^{-}$ ｍ／ｚ ３５７ Ｄａ
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ ４．５９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．２０（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝５．３，２．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３），４．０６－３．９７（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４，Ｈ－５），３．９４（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．８８（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－６ａ），３．８４－３．７２（ｍ，４Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－５’），３．７０（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．４Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．５９（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，７．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’）．
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ １７８．５（Ｃ－１），１０３．５（Ｃ－１’），８１．７（Ｃ－４），７５．３（Ｃ－５’），７２．６（Ｃ－３’），７２．５（Ｃ－２），７１．８（Ｃ－５），７１．６（Ｃ－３），７１．１（Ｃ－２’），６８．７（Ｃ－４’），６１．９（Ｃ－６），６１．１（Ｃ－６’）．

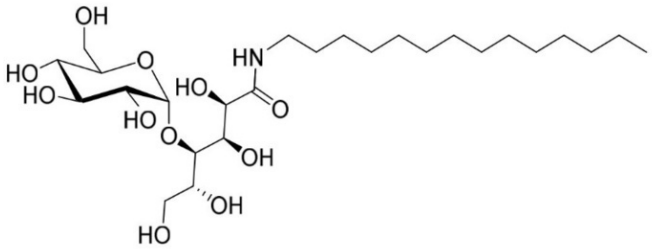
【００８９】
ＩＩ．２ ｂ）．Ｄ－グリコビオン酸メチルを介するＮ－アルキル－Ｄ－グリコビオンアミドの合成のためのプロトコル

市販の２２％シリカ（H_2SO_4／SiO_2）上に担持された、粗製反応グリコビオン酸カリウム１グラム及び硫酸１．１ｅｑ（およそ１ｇ）が、直径５ｍｍの８０ジルコニア（ZrO_2）ボールを備える２０ｍＬのジルコニアボウル内に配置される。メタノール１ミリリットルが追加され、混合物が５００ｒｐｍで５分の８サイクルについてＰ７ＰＬ内で粉砕される。次いで、反応物が、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）により順相においてモニターされる（溶出液：酢酸エチル／メタノール／水 ７／２／１）。次いで、アミン（１．５ｅｑ．）がボウル内の反応媒体に追加された後、メタノール２ｍＬが追加される。製粉は、５００ｒｐｍで１２×５分間継続される。反応物は、同一溶出液によるＴＬＣによって再びモニターされる。反応が完了すると、反応媒体は室温で乾燥させておく。次いで、この再粉砕した粉末が未粉砕のシリカと混合され、反応物のモニタリングの場合と同一の溶出液を使用するフラッシュクロマトグラフィーによる精製に供される。グリコビオンアミドを含む画分は、ロータリーエバポレーターにより濃縮された後、凍結乾燥される。

【００９０】
Ｎ－テトラデシル－Ｄ－マルトビオンアミド（Ｍａｌ１４）

【００９１】

【化２３】



【００９２】

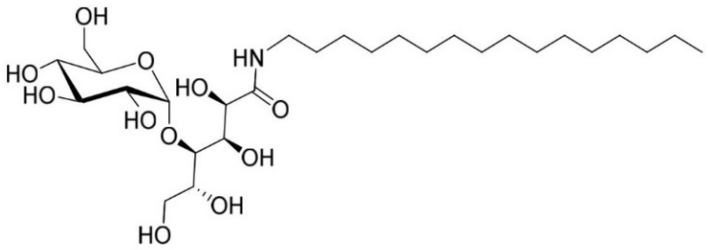
収率：９３％
外観：純白色
分子式：$C_{26}H_{51}NO_{11}$
ＭＭ：５５３．６８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　８．２３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，ＮＨ），５．７６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，Ｈ－１’），５．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，Ｈ－３），５．１２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，Ｈ－２），４．７６（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，Ｈ－４），４．７４－４．６７（ｍ，２Ｈ，Ｈ－５，Ｈ－５’），４．６０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，Ｈ－３’），４．５４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，Ｈ－６’ａ），４．４０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，Ｈ－６ａ），４．３７－４．２８（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６’ｂ），４．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－２’），４．１５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－４’），３．５５－３．４０（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{H}_2$－ＮＨ），１．５４（ｐ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，Ｃ$\underline{H}_2$－CH_2－ＮＨ），１．３３－１．１２（ｍ，２２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，CH_3）
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　１７４．０（Ｃ－１），１０３．４（Ｃ－１’），８５．５（Ｃ－４），７５．９（Ｃ－３’），７５．６（Ｃ－５’），７４．８（Ｃ－５），７４．４（Ｃ－２’），７４．３（Ｃ－２），７４．１（Ｃ－３），７２．４（Ｃ－４’），６４．８（Ｃ－６），６３．１（Ｃ－６’），３９．９$\underline{C}$($\underline{H}_2$－ＮＨ），３２．６－２３．４（CH_2アルキル鎖），１４．８（CH_3）．

【００９３】

Ｎ－ヘキサデシル－Ｄ－マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６）

【００９４】

【化２４】



【００９５】

収率：７１％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{55}NO_{11}$
ＭＭ：５８１．７４ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．７２（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／H_2O：７／２／１）
［α］Ｄ^{20}：＋７１．４°（ＭｅＯＨ、ｃ＝０，５）

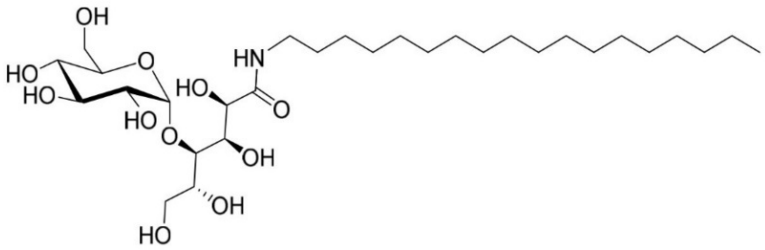
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$　６０４．３６６３（計算値：$C_{28}H_{55}NO_{11}Na$に関し６０４．３６７３）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　８．２５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，ＮＨ），５．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，Ｈ－１’），５．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，Ｈ－３），５．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，Ｈ－２），４．７７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，Ｈ－４），４．７３－４．６９（ｍ，２Ｈ，Ｈ－５，Ｈ－５’），４．５９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，Ｈ－３’），４．５３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，Ｈ－６’ａ），４．３８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，Ｈ－６ａ），４．３４－４．２９（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６’ｂ），４．１８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－２’），４．１４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－４’），３．５２－３．４０（ｍ，２Ｈ，CH_2－ＮＨ），１．５３（ｐ，２Ｈ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，CH_2－CH_2－ＮＨ），１．２９－１．１６（ｍ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，CH_3）
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　１７３．８（Ｃ－１），１０３．３（Ｃ－１’），８５．３（Ｃ－４），７５．８（Ｃ－３’），７５．５（Ｃ－５’），７４．７（Ｃ－５），７４．３（Ｃ－２’），７４．２（Ｃ－２），７４．０（Ｃ－３），７２．３（Ｃ－４’），６４．６（Ｃ－６），６３．０（Ｃ－６’），３９．８（CH_2－ＮＨ），３２．５－２３．３（CH_2アルキル鎖），１４．６（CH_3）．

【００９６】

Ｎ－オクタデシル－Ｄ－マルトビオンアミド（Ｍａｌ１８）

【００９７】

【化２５】



【００９８】

収率：８７％
外観：純白色
分子式：$C_{30}H_{59}NO_{11}$
ＭＭ：６０９．８０ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．７１（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／H_2O：７／２／１）．
［α］D^{20}：＋７０．８（ＭｅＯＨ、ｃ＝０．５）
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$　６３２．３９８０（計算値：$C_{30}H_{59}NO_{11}Na$に関し６３２．３９８６）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　８．２３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，ＮＨ），５．７７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，Ｈ－１’），５．２６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，Ｈ－３），５．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，Ｈ－２），４．７７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，Ｈ－４），４．７４－４．６９（ｍ，２Ｈ，Ｈ－５，Ｈ－５’），４．６０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，Ｈ－３’），４．５３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，Ｈ－６’ａ），４．３９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，Ｈ－６ａ），４．３５－４．３０（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６’ｂ），４．１８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－２’），４．１５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－４’），３．５２－３．４１（ｍ

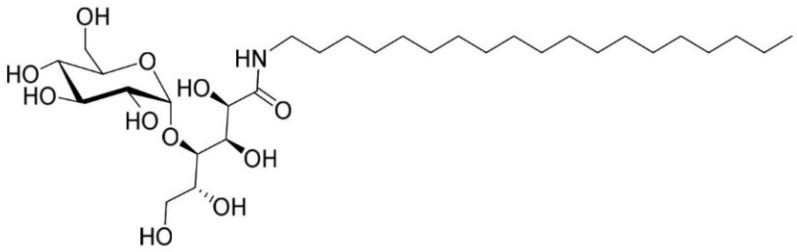
，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－ＮＨ），１．５６－１．５１（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－ＣＨ$_2$－ＮＨ），１．２９－１．１７（ｍ，３０Ｈ，ＣＨ$_2$アルキル鎖），０．８７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，ＣＨ$_3$）
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　１７３．８（Ｃ－１），１０３．３（Ｃ－１’），８５．４（Ｃ－４），７５．８（Ｃ－３’），７５．５（Ｃ－５’），７４．７（Ｃ－５），７４．３（Ｃ－２’），７４．２（Ｃ－２），７４．０（Ｃ－３），７２．３（Ｃ－４’），６４．６（Ｃ－６），６３．０（Ｃ－６’），３９．８$\underline{Ｃ}$(Ｈ$_2$－ＮＨ），３２．５－２３．３（ＣＨ$_2$アルキル鎖），１４．６（ＣＨ$_3$）．

【００９９】

$\underline{Ｎ－ノナデシル－Ｄ－マルトビオンアミド（Ｍａｌ１９）}$

【０１００】

【化２６】



【０１０１】

収率：６９％

外観：純白色

分子式：Ｃ$_{31}$Ｈ$_{61}$ＮＯ$_{11}$

ＭＭ：６２３．８２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

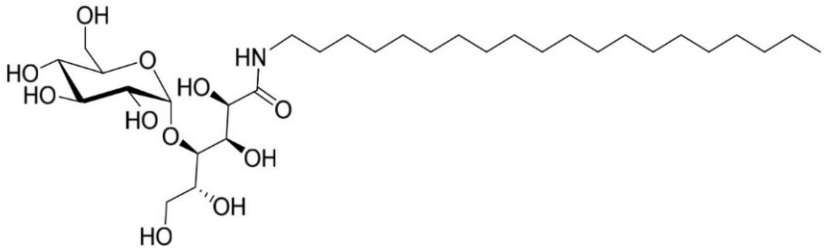
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　８．２２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，ＮＨ），５．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，Ｈ－１’），５．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，Ｈ－３），５．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，Ｈ－２），４．７７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，Ｈ－４），４．７４－４．６７（ｍ，２Ｈ，Ｈ－５，Ｈ－５’），４．６０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，Ｈ－３’），４．５５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，Ｈ－６’ａ），４．４０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，Ｈ－６ａ），４．３７－４．２８（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６’ｂ），４．２０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－２’），４．１５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－４’），３．５５－３．４０（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－ＮＨ），１．５８－１．５１（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－ＣＨ$_2$－ＮＨ），１．３５－１．１４（ｍ，３０Ｈ，ＣＨ$_2$アルキル鎖），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，ＣＨ$_3$）
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　１７３．９（Ｃ－１），１０３．４（Ｃ－１’），８５．５（Ｃ－４），７５．９（Ｃ－３’），７５．６（Ｃ－５’），７４．８（Ｃ－５），７４．４（Ｃ－２’），７４．３（Ｃ－２），７４．１（Ｃ－３），７２．４（Ｃ－４’），６４．７（Ｃ－６），６３．１（Ｃ－６’），３９．９$\underline{Ｃ}$(Ｈ$_2$－ＮＨ），３２．６－２３．１（ＣＨ$_2$アルキル鎖），１４．５（ＣＨ$_3$）．

【０１０２】

$\underline{Ｎ－エイコサニル－Ｄ－マルトビオンアミド（Ｍａｌ２０）}$

【０１０３】

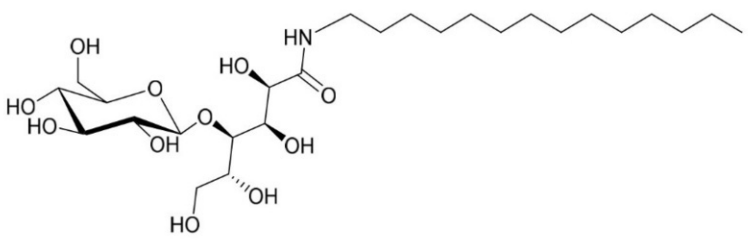
【化２７】



【０１０４】
収率：３８％
外観：純白色
分子式：$C_{32}H_{63}NO_{11}$
ＭＭ：６３７．８４ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ ８．２５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，ＮＨ），５．７８（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，Ｈ－１’），５．２５（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，Ｈ－３），５．１３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，Ｈ－２），４．７９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，Ｈ－４），４．７６－４．６８（ｍ，２Ｈ，Ｈ－５，Ｈ－５’），４．６１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，Ｈ－３’），４．５６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，Ｈ－６’ａ），４．３８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，Ｈ－６ａ），４．４４－４．２７（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６’ｂ），４．１９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－２’），４．１５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－４’），３．５５－３．４０（ｍ，２Ｈ，CH_2－ＮＨ），１．５９－１．５０（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－ＮＨ），１．３７－１．１１（ｍ，３０Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，CH_3）
^{13}C ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ １７３．９（Ｃ－１），１０３．４（Ｃ－１’），８５．４（Ｃ－４），７５．９（Ｃ－３’），７５．６（Ｃ－５’），７４．８（Ｃ－５），７４．４（Ｃ－２’），７４．３（Ｃ－２），７４．１（Ｃ－３），７２．４（Ｃ－４’），６４．７（Ｃ－６），６３．１（Ｃ－６’），３９．９C(H$_2$－ＮＨ），３２．４－２３．４（CH_2アルキル鎖），１４．７（CH_3）．

【０１０５】
Ｎ－テトラデシル－Ｄ－セロビオンアミド（Ｃｅｌｌ１４）

【０１０６】
【化２８】



【０１０７】
収率：７４％
外観：純白色
分子式：$C_{26}H_{51}NO_{11}$
ＭＭ：５５３．６８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ ８．３１（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．９

Ｈｚ，ＮＨ），５．３５（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，Ｈ－３），５．２９（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，Ｈ－２），５．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，Ｈ－１’），４．８３－４．７９（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４，Ｈ－５），４．５３－４．４７（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６ａ’），４．２３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，Ｈ－６ｂ’），４．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，Ｈ－３’），４．０６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－２’，Ｈ－４’），４．０１－３．９６（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５’），３．５３－３．３７（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－ＮＨ），１．５６－１．５０（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－CH_2－ＮＨ），１．２８－１．０９（ｍ，２２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，CH_3）

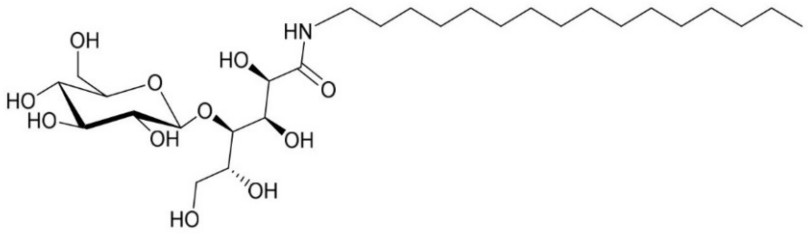
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　１７４．８（Ｃ－１），１０６．５（Ｃ－１’），８４．３（Ｃ－４），７９．２（Ｃ－５’），７８．９（Ｃ－３’），７６．０（Ｃ－２’），７３．９（Ｃ－５），７３．４（Ｃ－２），７３．３（Ｃ－３），７２．２（Ｃ－４’），６５．２（Ｃ－６），６３．４（Ｃ－６’），４０．０$\underline{Ｃ}$(H_2－ＮＨ），３２．６－２３．４（CH_2アルキル鎖），１４．６（CH_3）．

【０１０８】

$\underline{Ｎ－ヘキサデシル－Ｄ－セロビオンアミド（Ｃｅｌｌ１６）}$

【０１０９】

【化２９】



【０１１０】

収率：９２％

外観：純白色

分子式：$C_{28}H_{55}NO_{11}$

ＭＭ：５８１．７４ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

収率：０．７２（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／H_2O：７／２／１）

［α］D^{20}：＋１３．８°（ＭｅＯＨ、ｃ＝０，５）

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　５８２．３８６１（計算値：$C_{28}H_{55}NO_{11}$に関し５８２．３８５３）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　８．３０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，ＮＨ），５．３４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，Ｈ－３），５．２７（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，Ｈ－２），５．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，Ｈ－１’），４．８３－４．７９（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４，Ｈ－５），４．５３－４．４７（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６ａ’），４．２２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，Ｈ－６ｂ’），４．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，Ｈ－３’），４．０４（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－２’，Ｈ－４’），３．９９－３．９４（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５’），３．４９－３．３８（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－ＮＨ），１．５５－１．４８（ｍ，２Ｈ，Ｃ$\underline{Ｈ_2}$－CH_2－ＮＨ），１．２７－１．１５（ｍ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，CH_3）

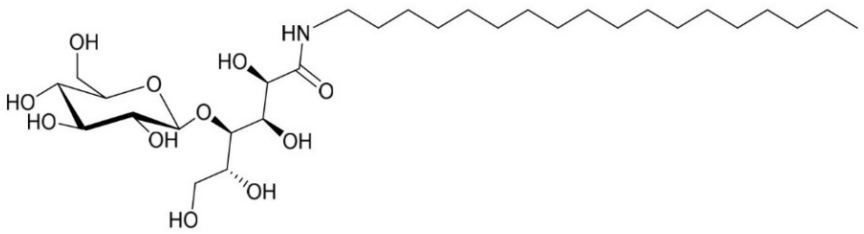
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　１７４．７（Ｃ－１），１０６．４（Ｃ－１’），８４．２（Ｃ－４），７９．１（Ｃ－５’），７８．８（Ｃ－３’），７５．９（Ｃ－２’），７３．８（Ｃ－５），７３．３（Ｃ－２），７３．２（Ｃ－３），７２．１（Ｃ－４’），６５．１（Ｃ－６），６３．３（Ｃ－６’），３９．９$\underline{Ｃ}$(H_2－ＮＨ），３２．５－２３．３（CH_2アルキル鎖），１４．６（CH_3）．

【０１１１】

Ｎ－オクタデシル－Ｄ－セロビオンアミド（Ｃｅｌｌ１８）

【０１１２】

【化３０】



【０１１３】

収率：９７％

外観：純白色

分子式：$C_{30}H_{59}NO_{11}$

ＭＭ：６０９．４１ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

収率：０．７５（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／H_2O：７／２／１）

［α］D^{20}：＋１４．８°（ＭｅＯＨ、ｃ＝０，５）

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６１０．４１７５（計算値：$C_{30}H_{60}NO_{11}$に関し６１０．４１６６）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　８．３１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ，ＮＨ），５．３４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ，Ｈ－３），５．３０－５．２３（ｍ，２Ｈ，Ｈ－２，Ｈ－１’），４．８４－４．７８（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４，Ｈ－５），４．５７－４．４５（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－６ａ’），４．２３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，Ｈ－６ｂ’），４．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，Ｈ－３’），４．０４（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－２’，Ｈ－４’），３．９９－３．９５（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５’），３．５２－３．３７（ｍ，２Ｈ，CH_2－ＮＨ），１．５３（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ，CH_2－CH_2－ＮＨ），１．３８－１．１１（ｍ，３０Ｈアルキル鎖），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．

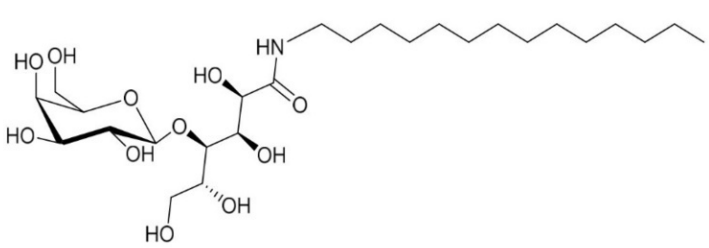
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　１７４．６（Ｃ－１），１０６．３（Ｃ－１’），８４．１（Ｃ－４），７９．１（Ｃ－５’），７８．８（Ｃ－３’），７５．９（Ｃ－２’），７３．８（Ｃ－５），７３．３（Ｃ－２），７３．２（Ｃ－３），７２．１（Ｃ－４’），６５．０（Ｃ－６），６３．３（Ｃ－６’），３９．８C(H_2－ＮＨ），３２．５－２３．３（CH_2アルキル鎖），１４．６（CH_3）．

【０１１４】

Ｎ－テトラデシル－Ｄ－ラクトビオンアミド（Ｌａｃ１４）

【０１１５】

【化３１】



【０１１６】

収率：７６％

外観：純白色

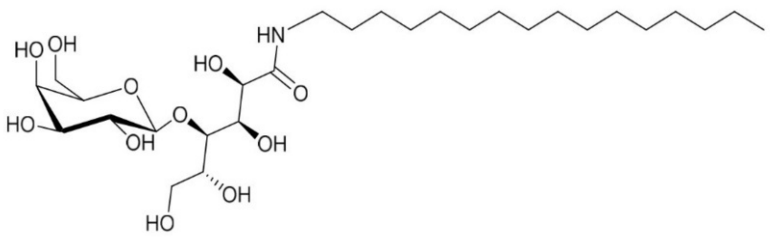
分子式：$C_{26}H_{51}NO_{11}$
ＭＭ：５５３．６８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　８．１８（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，ＮＨ），５．３４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，Ｈ－３），５．２６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，Ｈ－２），５．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，Ｈ－１’），４．８１（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，Ｈ－４），４．７８－４．７２（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），４．５６－４．４５（ｍ，４Ｈ，Ｈ－２’，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６,ａＨ－６ｂ），４．４３（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，Ｈ－４’），４．２９（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，Ｈ－６’ｂ），４．１４（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，Ｈ－３’），４．０８（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，Ｈ－５’），３．５２－３．３８（ｍ，２Ｈ，C$\underline{H_2}$－ＮＨ），１．５８－１．４７（ｍ，２Ｈ，C$\underline{H_2}$－CH_2－ＮＨ），１．３２－１．１４（ｍ，２２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，CH_3）
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　１７４．３（Ｃ－１），１０７．０（Ｃ－１’），８４．８（Ｃ－４），７７．９（Ｃ－５’），７５．７（Ｃ－３’），７４．２（Ｃ－２），７３．８（Ｃ－５），７３．５（Ｃ－２’），７３．０（Ｃ－３），７０．７（Ｃ－４’），６４．９（Ｃ－６），６３．０（Ｃ－６’），３９．９C(H_2－ＮＨ），３２．６－２３．４（CH_2アルキル鎖），１４．７（CH_3）．

【０１１７】

Ｎ－ヘキサデシル－Ｄ－ラクトビオンアミド（Ｌａｃ１６）

【０１１８】

【化３２】



【０１１９】

収率：６９％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{55}NO_{11}$
ＭＭ：５８１．７４ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．６９（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／H_2O：７／２／１）
［α］Ｄ^{20}：＋２２．０°（ＭｅＯＨ、ｃ＝０．０５）
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　５８２．３８５２（計算値：$C_{28}H_{55}NO_{11}$に関し５８２．３８５３）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　８．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，ＮＨ），５．３２（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，Ｈ－３），５．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，Ｈ－２），５．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，Ｈ－１’），４．８０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，Ｈ－４），４．７４－４．７１（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），４．５１－４．４５（ｍ，４Ｈ，Ｈ－２’，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６,ａＨ－６ｂ），４．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，Ｈ－４’），４．２７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ，Ｈ－６’ｂ），４．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，Ｈ－３’），４．０６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，Ｈ－５’），３．４８－３．３８（ｍ，２Ｈ，C$\underline{H_2}$－ＮＨ），１．５５－１．４８（ｍ，２Ｈ，C$\underline{H_2}$－CH_2－ＮＨ），１．２７－１．１６（ｍ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，CH_3）

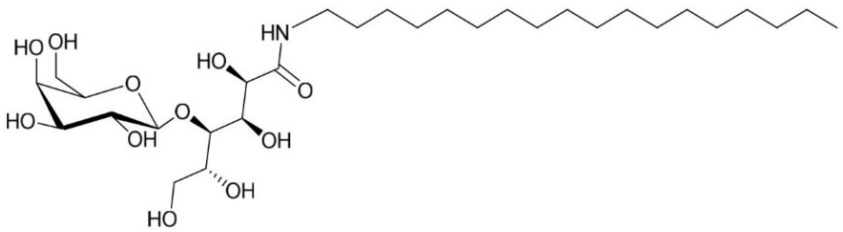
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　１７４．２（Ｃ－１），１０６．９（Ｃ－１’），８４．６（Ｃ－４），７７．８（Ｃ－５’），７５．６（Ｃ－３’），７４．１（Ｃ－２），７３．７（Ｃ－５），７３．４（Ｃ－２’），７２．９（Ｃ－３），７０．６（Ｃ－４’），６４．８（Ｃ－６），６２．９（Ｃ－６’），３９．８C(H$_2$－ＮＨ），３２．５－２３．３（ＣＨ$_2$アルキル鎖），１４．６（ＣＨ$_3$）．

【０１２０】

Ｎ－オクタデシル－Ｄ－ラクトビオンアミド（Ｌａｃ１８）

【０１２１】

【化３３】



【０１２２】

収率：８６％

外観：純白色

分子式：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{59}$ＮＯ$_{11}$

ＭＭ：６０９．８０ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

収率：０．７１（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ：７／２／１）

［α］Ｄ^{20}：＋１３６．０°（ＭｅＯＨ、ｃ＝０．０２５）

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　６１０．４１６６（計算値：Ｃ$_{30}$Ｈ$_{60}$ＮＯ$_{11}$に関し６１０．４１６６）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　８．１９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，ＮＨ），５．３２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ，Ｈ－３），５．２４（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，Ｈ－２），５．２１（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，Ｈ－１’），４．８０（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，Ｈ－４），４．７４－４．７２（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），４．５２－４．４５（ｍ，４Ｈ，Ｈ－２’，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６,aＨ－６ｂ），４．４２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，Ｈ－４’），４．２７（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，Ｈ－６’ｂ），４．１２（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，Ｈ－３’），４．０６（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，Ｈ－５’），３．４８－３．３８（ｍ，２Ｈ，CH$_2$－ＮＨ），１．５５－１．４８（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＮＨ），１．２９－１．１６（ｍ，３０Ｈ，ＣＨ$_2$アルキル鎖），０．８７（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，ＣＨ$_3$）

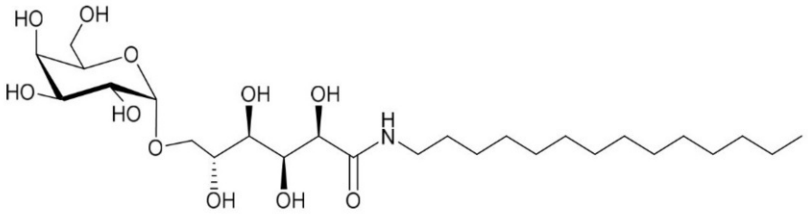
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，ピリジン－ｄ$_5$）：δ　１７４．２（Ｃ－１），１０６．９（Ｃ－１’），８４．７（Ｃ－４），７７．９（Ｃ－５’），７５．６（Ｃ－３’），７４．１（Ｃ－２），７３．７（Ｃ－５），７３．４（Ｃ－２’），７２．９（Ｃ－３），７０．６（Ｃ－４’），６４．８（Ｃ－６），６２．９（Ｃ－６’），３９．８C(H$_2$－ＮＨ），３２．５（ＣＨ$_2$アルキル鎖），３０．６－２３．３（ＣＨ$_2$アルキル鎖），１４．６（ＣＨ$_3$）

【０１２３】

Ｎ－テトラデシル－メリビオンアミド（Ｍｅｌ１４）

【０１２４】

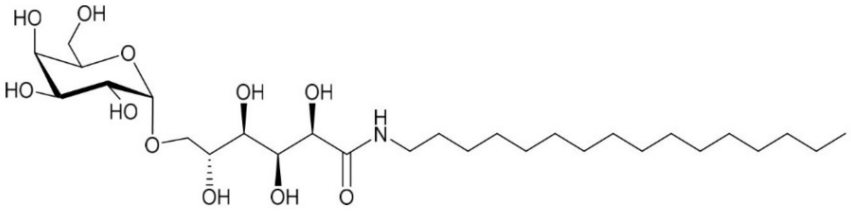
【化３４】



【０１２５】
収率：６０％
外観：純白色
分子式：$C_{26}H_{51}NO_{11}$
ＭＭ：５５３．３５ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ ８．３９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，Ｎ－Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），５．２１（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３），５．０４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２），４．７８－４．７０（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４’，Ｈ－４），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），４．６３－４．５６（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，ｂ，Ｈ－５’），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），４．４２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－６’ａ，ｂ），４．３８－４．３２（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），３．５６－３．３７（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６３－１．４９（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３－１．１２（ｍ，２２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}C ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ １７４．５（Ｃ－１），１０１．６０（Ｃ－１’），７５．３（Ｃ－２），７５．１（Ｃ－４），７３．２（Ｃ－５’），７２．７（Ｃ－３），７２．１（Ｃ－３’），７１．４（Ｃ－５，Ｃ－６），７１．４（Ｃ－４’），７１．１（Ｃ－２’），６３．０（Ｃ－６’），４０．０（CH_2Ｎ），３３．０－２３．４（CH_2アルキル鎖），１４．７（CH_3）．

【０１２６】
<u>Ｎ－ヘキサデシル－メリビオンアミド（Ｍｅｌ１６）</u>

【０１２７】
【化３５】



【０１２８】
収率：４４％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{55}NO_{11}$
ＭＭ：５８１．３８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ ８．３９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，Ｎ－Ｈ），５．４５（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），５．２１（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３），５．０４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２），４．７８－４．７０（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４’，Ｈ－４），４．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），４．６２－４．５５（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，ｂ，Ｈ－５’），４．５１

（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），４．４１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－６’ａ，ｂ），４．３８－４．３０（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），３．５４－３．４０（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６２－１．５１（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３４－１．１２（ｍ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．

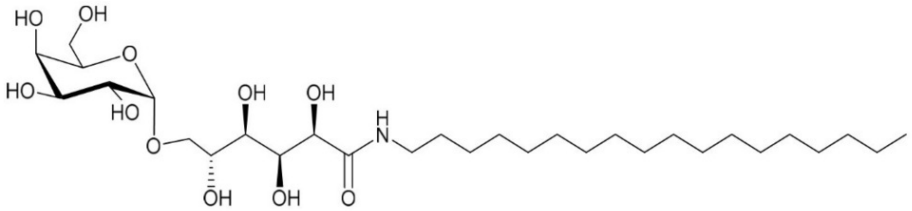
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　１７４．５（Ｃ－１），１０１．６（Ｃ－１’），７５．３（Ｃ－２），７５．１（Ｃ－４），７３．２（Ｃ－５’），７２．７（Ｃ－３），７２．１（Ｃ－３’），７１．４（Ｃ－５，Ｃ－６），７１．４（Ｃ－４’），７１．１（Ｃ－２’），６３．０（Ｃ－６’），４０．０（CHN），３３．０－２３．４（CH_2アルキル鎖），１４．８（CH_3）．

【０１２９】

Ｎ－オクタデシル－メリビオンアミド（Ｍｅｌ１８）

【０１３０】

【化３６】



【０１３１】

収率：３８％

外観：純白色

分子式：$C_{30}H_{59}NO_{11}$

ＭＭ：６０９．４１ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　８．３９（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，Ｎ－Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），５．２１（ｔ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３），５．０４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２），４．７８－４．７０（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４’，Ｈ－４），４．６８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），４．６２－４．５６（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，ｂ，Ｈ－５’），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），４．４２（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－６’ａ，ｂ），４．３８－４．３１（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），３．５４－３．４０（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６２－１．５１（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３４－１．１２（ｍ，３０Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，ピリジン－d_5）：δ　１７４．５（Ｃ－１），１０１．６（Ｃ－１’），７５．３（Ｃ－２），７５．１（Ｃ－４），７３．２（Ｃ－５’），７２．７（Ｃ－３），７２．１（Ｃ－３’），７１．４（Ｃ－５，Ｃ－６），７１．４（Ｃ－４’），７１．１（Ｃ－２’），６３．０（Ｃ－６’），４０．０（CHN），３３．０－２３．４（CH_2アルキル鎖），１４．８（CH_3）．

【０１３２】

ＩＩ－２．ｃ）．Ｎ－アルキル－グリコンアミド（glyconamide）の硫酸化のための一般手順

ダブルネックフラスコ内の無水ピリジン５０ｍＬ中に配置されたＮ－アルキル－グリコンアミド１ｇに、グリコビオンアミドに対して活性な５０％のＳＯ$_3$／ピリジン錯体２×１．１ｅｑ及びマルトトリオンアミド（maltotrionamide）に対して活性な５０％のＳＯ$_3$／ピリジン錯体３×１．１ｅｑが追加される。反応の進行は、逆相薄層クロマトグラフィーによりモニターされる（Ｃ１８固定相、溶出液メタノール／水６／４）。約１時間

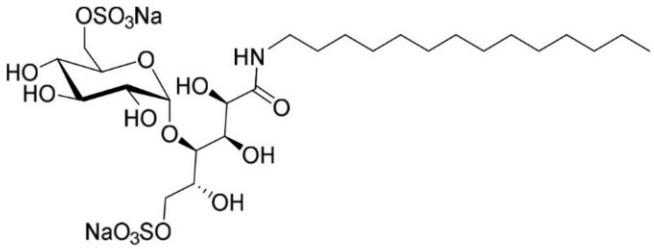
の反応後、さらなる５０％SO_3／活性ピリジン１．５ｅｑが追加されて、反応を完了させる。反応物は、一晩撹拌下におかれ、次いで、ｐＨおよそ９の炭酸水素ナトリウム飽和溶液で処理後、蒸発させて乾燥させる。二硫酸化化合物（Ｎ－アルキル－グリコンアミド）又は三硫酸化Ｎ－アルキルマルトトリオンアミドが、反応媒体中に得られる大多数の生成物であり、第１位において硫酸化が不完全であるか又はさらなる硫酸を含む化合物が少数形成される。次いで、粗製反応物が、逆相フラッシュクロマトグラフィーによりＣ１８　８０ｇＲｅｖｅｌｅｒｉｓカラムを用いて精製される。移動相は、流量４０ｍＬ／分による水／メタノール混合物であり、勾配は１０分間で４０％メタノールから８０％メタノールまで上昇させる。次いで、精製した一硫酸化、二硫酸化（非常に優勢）、及び、三硫酸化Ｎ－アルキルグリコビオンアミド又は三硫酸化Ｎ－アルキルマルトトリオンアミドの画分は、蒸発させてメタノールが除去され、次いで、凍結乾燥される。

【０１３３】

Ｎ－テトラデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオアミド（maltobioamide）ニナトリウム（Ｍａｌ１４ｄｉＳ）

【０１３４】

【化３７】



【０１３５】

収率：６１％

外観：純白色

分子式：$C_{26}H_{49}NNa_2O_{17}S_2$

ＭＭ：７５７．２２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

収率：０．４７（CH_3CN／H_2O：３／７）ＴＬＣ－Ｃ１８

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　７８０．２１３３（計算値：$C_{26}H_{49}NNa_3O_{17}S_2$に関し７８０．２１３５）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．２２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４１－４．１０（ｍ，８Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－２，Ｈ－５，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３，Ｈ－５’），４．００（ｄｄ，Ｊ＝５．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４），３．８１（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．５７（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．３４－３．１８（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．５７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｂｒ　ｓ，２２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）

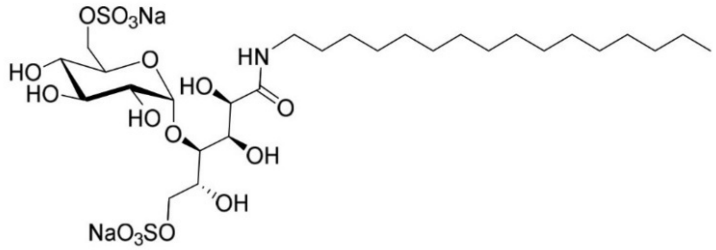
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１５１ＭＨｚ，D_2O）：δ　１７３．４（Ｃ－１），１００．５（Ｃ－１’），８２．０（Ｃ－４），７２．７（Ｃ－３’），７１．８（Ｃ－２），７１．７（Ｃ－３），７１．５（Ｃ－２’），７０．５（Ｃ－５’），６９．８（Ｃ－５），６８．９（Ｃ－６），６８．８（Ｃ－４’），６６．７（Ｃ－６’），３９．４（CH_2－Ｎ），３２．０－２２．６（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

【０１３６】

Ｎ－ヘキサデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオアミド（maltobioamide）ニナトリウム（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）

【０１３７】

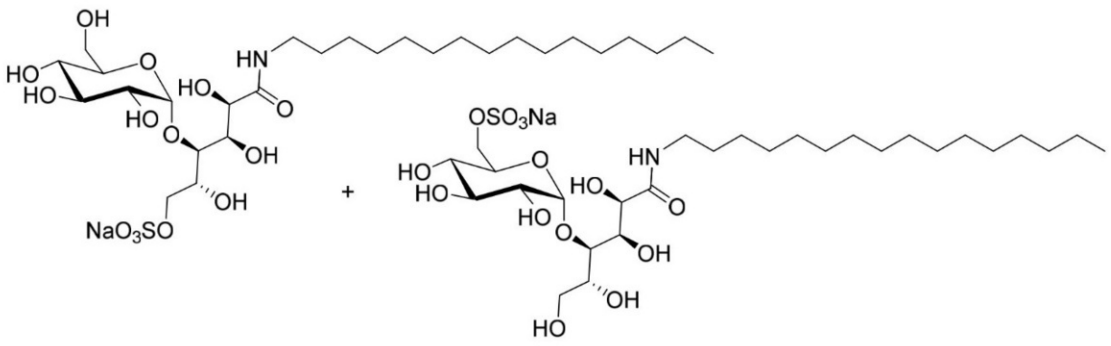
【化３８】



【０１３８】
収率：５５％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{53}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：７８５．８２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．５２（CH_3CN／H_2O：６／４）ＴＬＣ－Ｃ１８
［α］D^{20}：＋５３．６°（H_2O、ｃ＝０．５）
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　８０８．２４６３（計算値：$C_{28}H_{53}NNa_3O_{17}S_2$に関し８０８．２４４８）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．２１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４０－４．０９（ｍ，８Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－２，Ｈ－５，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３，Ｈ－５’），３．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４），３．８１（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．５６（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．３３－３．１７（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．５６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｂｒ　ｓ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ　１７３．４（Ｃ－１），１００．５（Ｃ－１’），８２．０（Ｃ－４），７２．８（Ｃ－３’），７１．８（Ｃ－２），７１．７（Ｃ－３），７１．５（Ｃ－２’），７０．５（Ｃ－５’），６９．８（Ｃ－５），６８．９（Ｃ－６），６８．８（Ｃ－４’），６６．７（Ｃ－６’），３９．４（CH_2－Ｎ），３２．０－２２．６（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

【０１３９】
<u>Ｎ－ヘキサデシル－６又は６’－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオアミド（maltobioamide）ナトリウム（Ｍａｌ１６ｍｏｎｏＳ）</u>
Ｍａｌ１６の一硫酸化画分が、フラッシュカラム上で精製した粗製Ｍａｌ１６ｄｉＳから得られる。これは、第６位において硫酸化されたＮ－ヘキサデシルマルトビオンアミドと第６’位において硫酸化されたこの相同体との混合物である。

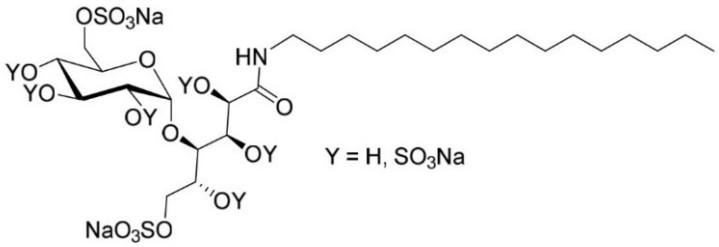
【０１４０】
【化３９】



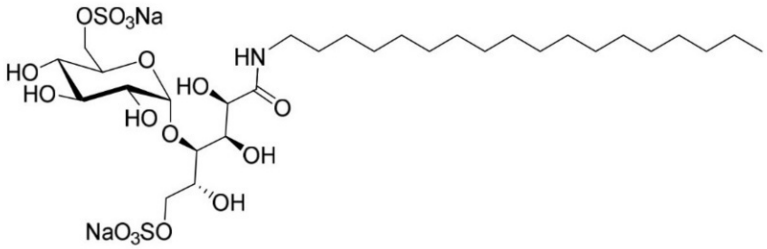
【０１４１】
収率：４０％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{54}NNaO_{14}S$
ＭＭ：６８３．７８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
【０１４２】
Ｎ－ヘキサデシル－トリ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオアミド（ｍａｌｔｏｂｉｏａｍｉｄｅ）三ナトリウム（Ｍａｌ１６ｔｒｉＳ）

Ｍａｌ１６の三硫酸化画分が、フラッシュカラム上で精製した粗製Ｍａｌ１６ｄｉＳから得られる。これは、第６位及び第６’位において二硫酸化され、第２位の１つに第３の硫酸を含む、いくつかのＮ－ヘキサデシルマルトビオンアミド化合物の混合物である。

【０１４３】
【化４０】



【０１４４】
収率：６％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{52}NNa_3O_{20}S_3$
ＭＭ：８８７．８６ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
【０１４５】
Ｎ－オクタデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオンアミドニナトリウム（Ｍａｌ１８ｄｉＳ）
【０１４６】
【化４１】



【０１４７】
収率：４９％
外観：純白色
分子式：$C_{30}H_{57}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：８１３．８８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．４４（CH_3CN／H_2O：６／４）ＴＬＣ－Ｃ１８
［α］D^{20}：＋３９．２°（H_2O、ｃ＝０．１２５）
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　８３６．２７７６（計算値：$C_{30}H_{57}NNa_3O_{17}S_2$に関し８３６．２７６１）
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．２３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ

－１’），４．４５－４．０８（ｍ，８Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－２，Ｈ－５，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３，Ｈ－５’），４．０１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４），３．８３（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．５８（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．４１－３．１０（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．５８（ｂｒ　ｓ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｂｒ　ｓ，３０Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，１０１ＭＨｚ）：δ　１７３．４（Ｃ－１），１００．５（Ｃ－１’），８２．０（Ｃ－４），７２．８（Ｃ－３’），７１．８（Ｃ－２），７１．６（Ｃ－３），７１．５（Ｃ－２’），７０．５（Ｃ－５’），６９．８（Ｃ－５），６８．９（Ｃ－６），６８．９（Ｃ－４’），６６．７（Ｃ－６’），３９．５（CH_2－Ｎ），３２．１－２２．７（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

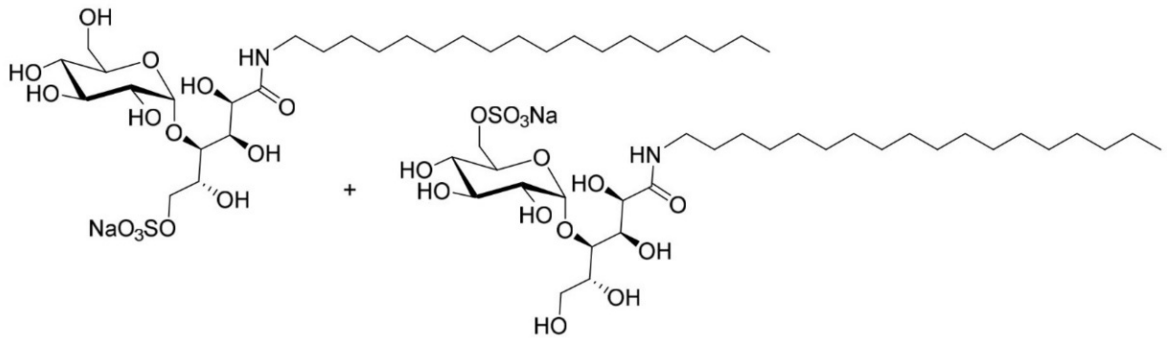
【０１４８】

Ｎ－オクタデシル－６又は６’－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオアミド（maltobioamide）ナトリウム（Ｍａｌ１８ｍｏｎｏＳ）

Ｍａｌ１８の一硫酸化画分が、フラッシュカラム上で精製した粗製Ｍａｌ１８ｄｉＳから得られる。これは、第６位において硫酸化されたＮ－オクタデシルマルトビオンアミドと第６’位において硫酸化されたこの相同体との混合物である。

【０１４９】

【化４２】



【０１５０】

収率：３７％

外観：純白色

分子式：$C_{30}H_{58}NNaO_{14}S$

ＭＭ：７１１．８４ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

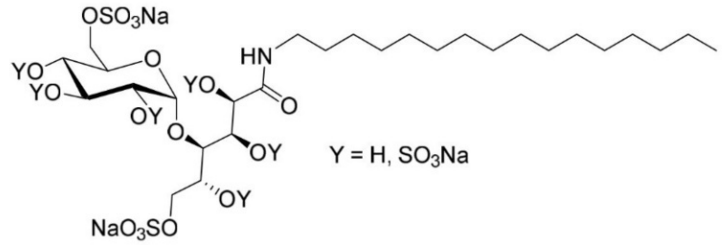
【０１５１】

Ｎ－オクタデシル－トリ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオアミド（maltobioamide）三ナトリウム（Ｍａｌ１８ｔｒｉＳ）

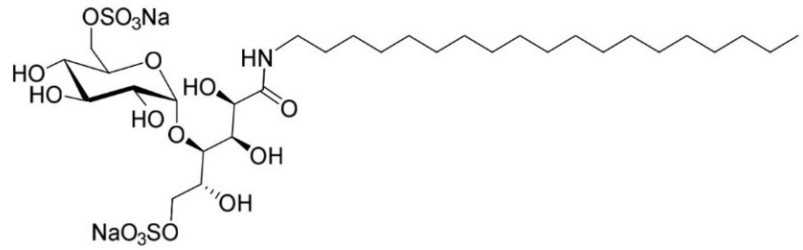
Ｍａｌ１８の三硫酸化画分が、フラッシュカラム上で精製した粗製Ｍａｌ１８ｄｉＳから得られる。これは、第６位及び第６’位において二硫酸化され、第２位の１つに第３の硫酸を含む、いくつかのＮ－オクタデシルマルトビオンアミド化合物の混合物である。

【０１５２】

【化４３】

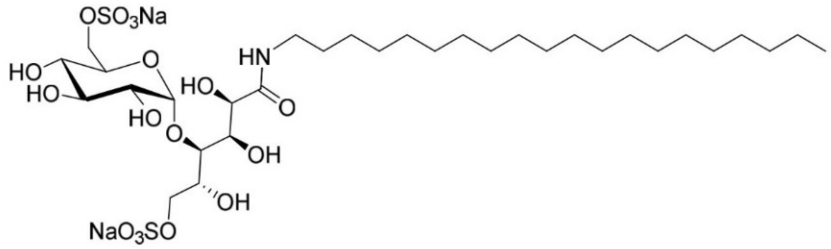


【０１５３】
収率：５％
外観：純白色
分子式：$C_{30}H_{56}NNa_3O_{20}S_3$
ＭＭ：９１５．９１ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
【０１５４】
Ｎ－ノナデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオンアミドニナトリウム（Ｍａｌ１９ｄｉＳ）
【０１５５】
【化４４】



【０１５６】
収率：４７％
外観：純白色
分子式：$C_{31}H_{59}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：８２７．９０ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．２２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４２－４．０９（ｍ，８Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－２，Ｈ－５，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３，Ｈ－５’），４．００（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４），３．８２（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．５７（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．３５－３．１５（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．５７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｂｒ　ｓ，３２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，１０１ＭＨｚ）：δ　１７３．４（Ｃ－１），１００．５（Ｃ－１’），８２．０（Ｃ－４），７２．７（Ｃ－３’），７１．９（Ｃ－２），７１．５（Ｃ－３），７１．５（Ｃ－２’），７０．５（Ｃ－５’），６９．８（Ｃ－５），６８．９（Ｃ－６），６８．９（Ｃ－４’），６６．７（Ｃ－６’），３９．５（CH_2－Ｎ），３２．１－２２．７（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．
【０１５７】
Ｎ－エイコサニル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオンアミドニナトリウム（Ｍａｌ２０ｄｉＳ）

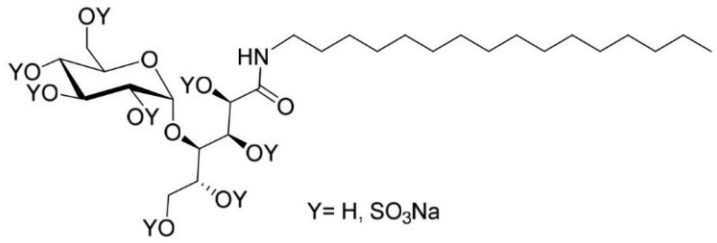
【０１５８】
【化４５】



【０１５９】
収率：３２％
外観：純白色
分子式：$C_{32}H_{61}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：８４１．３２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．２３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４２－４．０８（ｍ，８Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－２，Ｈ－５，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３，Ｈ－５’），４．０１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４），３．８２（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．９，３．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．５７（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．３６－３．１４（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．５７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｂｒ　ｓ，３４Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，１０１ＭＨｚ）：δ　１７３．４（Ｃ－１），１００．５（Ｃ－１’），８２．０（Ｃ－４），７２．８（Ｃ－３’），７１．８（Ｃ－２），７１．６（Ｃ－３），７１．５（Ｃ－２’），７０．５（Ｃ－５’），６９．８（Ｃ－５），６８．９（Ｃ－６），６８．９（Ｃ－４’），６６．７（Ｃ－６’），３９．５（CH_2－Ｎ），３２．１－２２．７（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

【０１６０】
<u>Ｎ－ヘキサデシル－ｐｅｒ－Ｏ－スルホ－Ｄ－マルトビオアミド（maltobioamide）ナトリウム塩（Ｍａｌ１６ｐｅｒＳ）</u>

【０１６１】
【化４６】



【０１６２】
Ｎ－ヘキサデシル－Ｄ－マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６）化合物（２００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及び９７％SO_3／活性ピリジン２０当量が、直径５ｍｍの８０ジルコニアボールを含む２０ｍＬのジルコニアボウルに導入され、次いで、Ｆｒｉｔｓｃｈ社のＰ７ＰＬ遊星型ミルに導入される。混合物が、４００ｒｐｍで５分の４８サイクルについて粉砕される。次いで、$NaHCO_3$（５７８ｍｇ、６．８８ｍｍｏｌ）３０当量が、ボウルに導入され、混合物が、５分の６サイクルについて再び粉砕される。次いで、粗製反応物が、ｍｉｌｌｉＱ水中に溶解され、１０００ｋＤカットオフ膜（３×５００ｍＬ）を使用して透析される。凍結乾燥後、白色の固体が得られ、高分解能質量分析により解析され

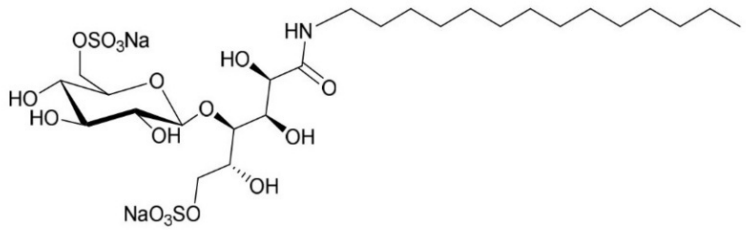
る。Ｍａｌ１６ｐｅｒＳは、三硫酸化、四硫酸化、五硫酸化、六硫酸化、七硫酸化及び八硫酸化Ｎ－ヘキサデシル－Ｄ－マルトビオンアミドの混合物（５２４ｍｇ）で構成される。

【０１６３】

Ｎ－テトラデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－セロビオアミド（cellobioamide）二ナトリウム（Ｃｅｌｌ１４ｄｉＳ）

【０１６４】

【化４７】



【０１６５】

収率：６９％

外観：純白色

分子式：$C_{26}H_{49}NNa_2O_{17}S_2$

ＭＭ：７５７．２２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　４．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４４（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．４０－４．３３（ｍ，４Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３），４．３３－４．１０（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－５），４．０６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．７９－３．７１（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），３．６０－３．４８（ｍ，２Ｈ，Ｈ－３’，Ｈ－４’），３．４０（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．３２－３．２０（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６１－１．５１（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｓ，２２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．

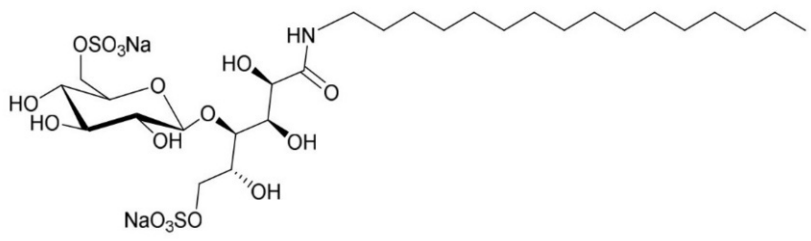
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ　１７３．５（Ｃ－１），１０２．６（Ｃ－１’），８０．５（Ｃ－４），７５．３（Ｃ－３’），７３．７（Ｃ－５’），７３．２（Ｃ－２’），７２．９（Ｃ－２），６９．５（Ｃ－３），６９．３（Ｃ－４’），６８．９（Ｃ－５，Ｃ－６），６６．８（Ｃ－６’），３９．３（CH_2－Ｎ），３１．７－２２．４（CH_2アルキル鎖），１３．８（CH_3）．

【０１６６】

Ｎ－ヘキサデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－セロビオアミド（cellobioamide）二ナトリウム（Ｃｅｌｌ１６ｄｉＳ）

【０１６７】

【化４８】



【０１６８】

収率：５９％

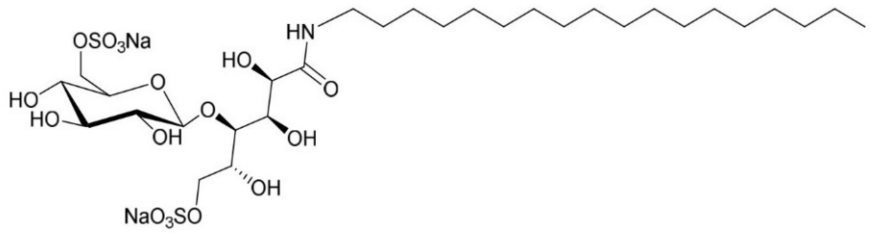
外観：純白色

分子式：$C_{28}H_{53}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：７８５．８２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．６（H_2O／CH_3CN：６５／３５）ＴＬＣ－Ｃ１８
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　８０８．２４７２（計算値：$C_{28}H_{53}NNa_3O_{17}S_2$に関し８０８．２４４８）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　４．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４５（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．４０－４．２７（ｍ，４Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３），４．２４－４．１３（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－５），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．７７－３．７３（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），３．５８－３．４８（ｍ，２Ｈ，Ｈ－３’，Ｈ－４’），３．４４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．３２－３．１８（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．５８－１．５４（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｓ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，１０１ＭＨｚ）：δ　１７３．５（Ｃ－１），１０２．６（Ｃ－１’），８０．５（Ｃ－４），７５．３（Ｃ－３’），７３．９（Ｃ－５’），７３．２（Ｃ－２’），７２．９（Ｃ－２），６９．７（Ｃ－３），６９．５（Ｃ－４’），６８．９（Ｃ－５，Ｃ－６），６７．０（Ｃ－６’），３９．４（CH_2－Ｎ），３２．０－２２．７（CH_2アルキル鎖），１４．０（CH_3）．

【０１６９】

<u>Ｎ－オクタデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－Ｄ－セロビオアミド（cellobioamide）ニナトリウム（Ｃｅｌｌ１８ｄｉＳ）</u>

【０１７０】
【化４９】



【０１７１】
収率：６６％
外観：純白色
分子式：$C_{30}H_{57}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：８１３．８８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．２２（CH_3CN／H_2O：２／８）ＴＬＣ－Ｃ１８
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　８３６．２８０３（計算値：$C_{30}H_{57}NNa_3O_{17}S_2$に関し８３６．２７６１）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　４．６９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４５（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２’），４．４１－４．２６（ｍ，４Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３），４．２４－４．１３（ｍ，２Ｈ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－５），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝７．７，３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），３．７８－３．７２（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），３．６０－３．４８（ｍ，２Ｈ，Ｈ－３’，Ｈ－４’），３．４１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．３２－３．１８（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６３－１．５２（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３４（ｓ，３０Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ　１７３．４（Ｃ－１），１０２．６（Ｃ－１’），８０．５（Ｃ－４），７５．３（Ｃ－３’），７３．９（Ｃ－５’），７３．２（Ｃ－２’），７２．８（Ｃ－２），６９．７（Ｃ－３），６９．５（Ｃ－４’），６８．

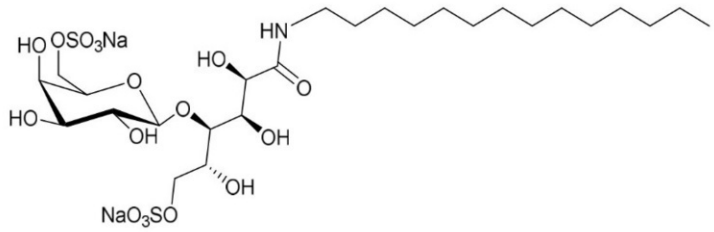
９（Ｃ－５，Ｃ－６），６７．０（Ｃ－６’），３９．４（CH_2－Ｎ），３２．０－２２．７（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

【０１７２】

Ｎ－テトラデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－ラクトビオアミド（lactobioamide）ニナトリウム（Ｌａｃ１４ｄｉＳ）

【０１７３】

【化５０】



【０１７４】

収率：７２％

外観：純白色

分子式：$C_{26}H_{49}NNa_2O_{17}S_2$

ＭＭ：７５７．２２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

収率：０．２３（H_2O／CH_3CN：７／３）ＴＬＣ－Ｃ１８

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$ ７８０．２１４６（計算値：$C_{26}H_{49}NNa_3O_{17}S_2$に関し７８０．２１３５）

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ ４．６３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４５（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．４２－４．２６（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３），４．２４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ），４．２０－４．１３（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４），４．０９－３．９４（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４’，Ｈ－５），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝９．９，７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．３６－３．１６（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６３－１．５０（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３２（ｓ，２２Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．

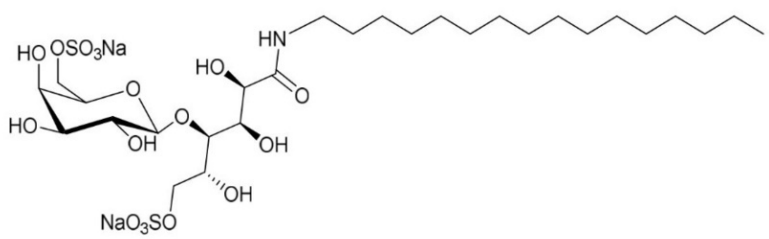
^{13}Ｃ ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ １７３．５（Ｃ－１），１０３．１（Ｃ－１’），８０．４（Ｃ－４），７２．９（Ｃ－２），７２．８（Ｃ－４’），７２．４（Ｃ－３’），７０．９（Ｃ－２’），６９．７（Ｃ－３），６９．１（Ｃ－５，Ｃ－６），６８．３（Ｃ－５’），６６．７（Ｃ－６’），３９．４（CH_2－Ｎ），３２．０－２２．６（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

【０１７５】

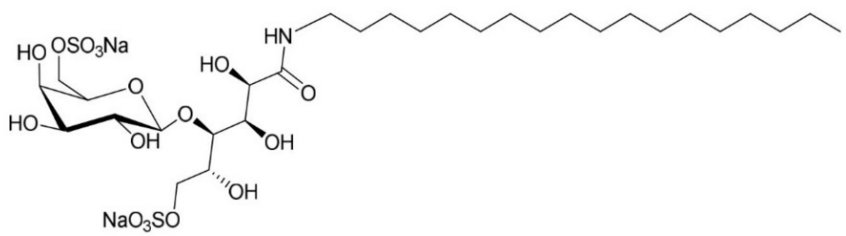
Ｎ－ヘキサデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－ラクトビオアミド（lactobioamide）ニナトリウム（Ｌａｃ１６ｄｉＳ）

【０１７６】

【化５１】



【０１７７】
収率：７２％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{53}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：７８５．８２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．２３（H_2O／CH_3CN：７／３）ＴＬＣ－Ｃ１８
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　８０８．２４７３（計算値：$C_{28}H_{53}NNa_3O_{17}S_2$に関し８０８．２４４８）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　４．６４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４６（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．４３－４．２８（ｍ，３Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３），４．２４（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ），４．２０－４．１３（ｍ，１Ｈ，Ｈ－５），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．０，２．９Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４），４．０５－３．９９（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４’，Ｈ－５），３．７２（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，３．３Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．９，７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．３６－３．１６（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６４－１．５２（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．３３（ｓ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ　１７３．５（Ｃ－１），１０３．１（Ｃ－１’），８０．４（Ｃ－４），７２．９（Ｃ－２），７２．８（Ｃ－４’），７２．４（Ｃ－３’），７０．９（Ｃ－２’），６９．７（Ｃ－３），６９．０（Ｃ－５，Ｃ－６），６８．３（Ｃ－５’），６６．７（Ｃ－６’），３９．４（CH_2－Ｎ），３２．０－２２．７（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．
【０１７８】
<u>Ｎ－オクタデシル－６，６’－ジ－Ｏ－スルホ－ラクトビオアミド（lactobioamide）ニナトリウム（Ｌａｃ１８ｄｉＳ）</u>
【０１７９】
【化５２】



【０１８０】
収率：６４％
外観：純白色
分子式：$C_{30}H_{57}NNa_2O_{17}S_2$
ＭＭ：８１３．８８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．３６（H_2O／CH_3CN：７／３）ＴＬＣ－Ｃ１８
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　８３６．２７９８（計算値：$C_{30}H_{57}NNa_3O_{17}S_2$に関し８３６．２７６１）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，４００ＭＨｚ）：δ　４．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．４７（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．４３－４．２８（ｍ，３Ｈ　Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ，Ｈ－３），４．２４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ），４．１８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－５），４．１５－４．０６（ｍ，１Ｈ，Ｈ－４），４．０７－４．００（ｍ，２Ｈ，Ｈ－４’，Ｈ－５），３．７３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－３’），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－２’），３．３６－３．１６（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６５－１．４９（

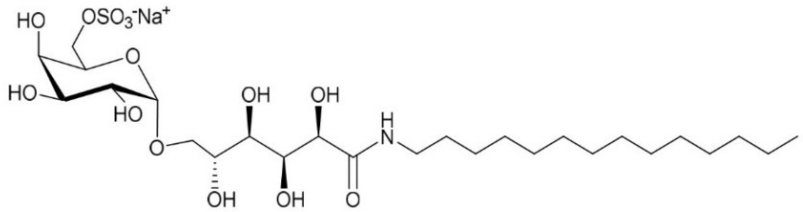
ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ），１．３４（ｓ，３０Ｈ，ＣＨ$_2$アルキル鎖），０．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，ＣＨ$_3$）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（Ｄ$_2$Ｏ，１０１ＭＨｚ）：δ　１７３．５（Ｃ－１），１０３．１（Ｃ－１’），８０．３（Ｃ－４），７２．９（Ｃ－２），７２．８（Ｃ－４’），７２．４（Ｃ－３’），７０．９（Ｃ－２’），６９．７（Ｃ－３），６８．９（Ｃ－５，Ｃ－６），６８．３（Ｃ－５’），６６．７（Ｃ－６’），３９．５（ＣＨ$_2$－Ｎ），３２．０－２２．７（ＣＨ$_2$アルキル鎖），１３．９（ＣＨ$_3$）．

【０１８１】

Ｎ－テトラデシル－６’－Ｏ－スルホ－メリビオアミド（ｍｅｌｉｂｉｏａｍｉｄｅ）ナトリウム（Ｍｅｌ１４ｍｏｎｏＳ）

【０１８２】

【化５３】



【０１８３】

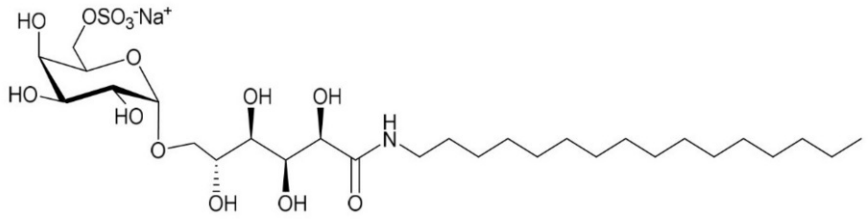
収率：４８％
外観：純白色
分子式：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{50}$ＮＮａＯ$_{14}$Ｓ
ＭＭ：６５５．２８ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．３２（Ｈ$_2$Ｏ／ＣＨ$_3$ＣＮ：７／３）ＴＬＣ－Ｃ１８
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^+$　６７８．２７５０（計算値：Ｃ$_{26}$Ｈ$_{50}$ＮＮａ$_3$Ｏ$_{14}$Ｓに関し６７８．２７４７）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）：δ　５．０３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．３５（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．３０－４．１４（ｍ，４Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－５’，Ｈ－３），４．０８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），４．０１－３．９０（ｍ，４Ｈ，Ｈ－３’，Ｈ－５，Ｈ－４，Ｈ－２’），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝２２，７．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ），３．３８－３．１２（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$－Ｎ），１．６６－１．５０（ｍ，２Ｈ，ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ），１．４７－１．２１（ｓ，２２Ｈ，ＣＨ$_2$アルキル鎖），０．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，ＣＨ$_3$）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）：δ　１７３．７（Ｃ－１），９８．４（Ｃ－１’），７３．６（Ｃ－２），７２．３（Ｃ－４），７０．１（Ｃ－３），６９．６（Ｃ－５），６９．３（Ｃ－３’），６９．２（Ｃ－４’），６８．６（Ｃ－６，Ｃ－５’），６８．４（Ｃ－２’），６７．４（Ｃ－６’），３９．４（ＣＨ$_2$－Ｎ），３２．１－２２．７（ＣＨ$_2$アルキル鎖），１３．９（ＣＨ$_3$）．

【０１８４】

Ｎ－ヘキサデシル－６’－Ｏ－スルホ－メリビオアミド（ｍｅｌｉｂｉｏａｍｉｄｅ）ナトリウム（Ｍｅｌ１６ｍｏｎｏＳ）

【０１８５】

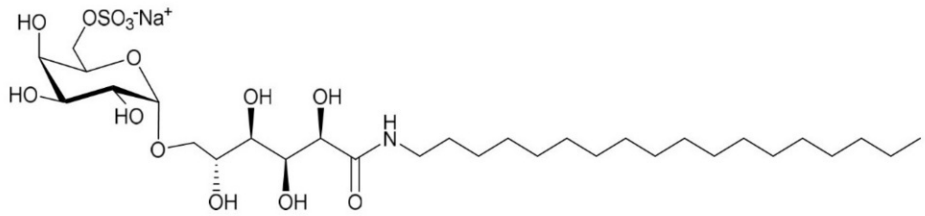
【化５４】



【０１８６】
収率：５３％
外観：純白色
分子式：$C_{28}H_{54}NNaO_{14}S$
ＭＭ：６８３．３２ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．２２（H_2O／CH_3CN：７／３）ＴＬＣ－Ｃ１８
ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$　７０６．３０８２（計算値：$C_{28}H_{54}NNa_3O_{14}S$に関し７０６．３０６０）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．０３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．３５（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．２９－４．１３（ｍ，４Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－５’，Ｈ－３），４．０８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），４．０１－３．９０（ｍ，４Ｈ，Ｈ－３’，Ｈ－５，Ｈ－４，Ｈ－２’），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝２２，７．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ），３．３７－３．１４（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６３－１．５２（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．４６－１．１８（ｓ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ　１７３．７（Ｃ－１），９８．４（Ｃ－１’），７３．６（Ｃ－２），７２．３（Ｃ－４），７０．１（Ｃ－３），６９．６（Ｃ－５），６９．３（Ｃ－３’），６９．１（Ｃ－４’），６８．７（Ｃ－６），６８．６（Ｃ－５’），６８．４（Ｃ－２’），６７．４（Ｃ－６’），３９．４（CHN），３２．１－２２．７（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

【０１８７】
Ｎ－オクタデシル－６’－Ｏ－スルホ－メリビオアミド（melibioamide）ナトリウム（Ｍｅｌ１８ｍｏｎｏＳ）

【０１８８】
【化５５】



【０１８９】
収率：３８％
外観：純白色
分子式：$C_{30}H_{58}NNaO_{14}S$
ＭＭ：７１１．３５ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
収率：０．１６（H_2O／CH_3CN：７／３）ＴＬＣ－Ｃ１８

ＥＳＩ－ＨＲＭＳ：［Ｍ］$^{-}$　６８８．３５６９（計算値：$C_{30}H_{58}NO_{14}S$に関し６８８．３５７８）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，D_2O）：δ　５．０３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－１’），４．３５（ｂｓ，１Ｈ，Ｈ－２），４．２８－４．１４（ｍ，４Ｈ，Ｈ－６’ａ，Ｈ－６’ｂ，Ｈ－５’，Ｈ－３），４．０８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－４’），４．０１－３．８１（ｍ，４Ｈ，Ｈ－３’，Ｈ－５，Ｈ－４，Ｈ－２’），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝２２，７．２Ｈｚ，１Ｈ，Ｈ－６ａ，Ｈ－６ｂ），３．３７－３．１４（ｍ，２Ｈ，CH_2－Ｎ），１．６３－１．５２（ｍ，２Ｈ，CH_2－CH_2－Ｎ），１．４６－１．１８（ｓ，３０Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ，CH_3）．
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（１０１ＭＨｚ，D_2O）：δ　１７３．７（Ｃ－１），９８．５（Ｃ－１’），７３．７（Ｃ－２），７２．３（Ｃ－４），７０．１（Ｃ－３），６９．６（Ｃ－５），６９．３（Ｃ－３’），６９．１（Ｃ－４’），６８．７（Ｃ－６），６８．６（Ｃ－５’），６８．４（Ｃ－２’），６７．４（Ｃ－６’），３９．４（CH_2ＨＮ），３２．１－２２．７（CH_2アルキル鎖），１３．９（CH_3）．

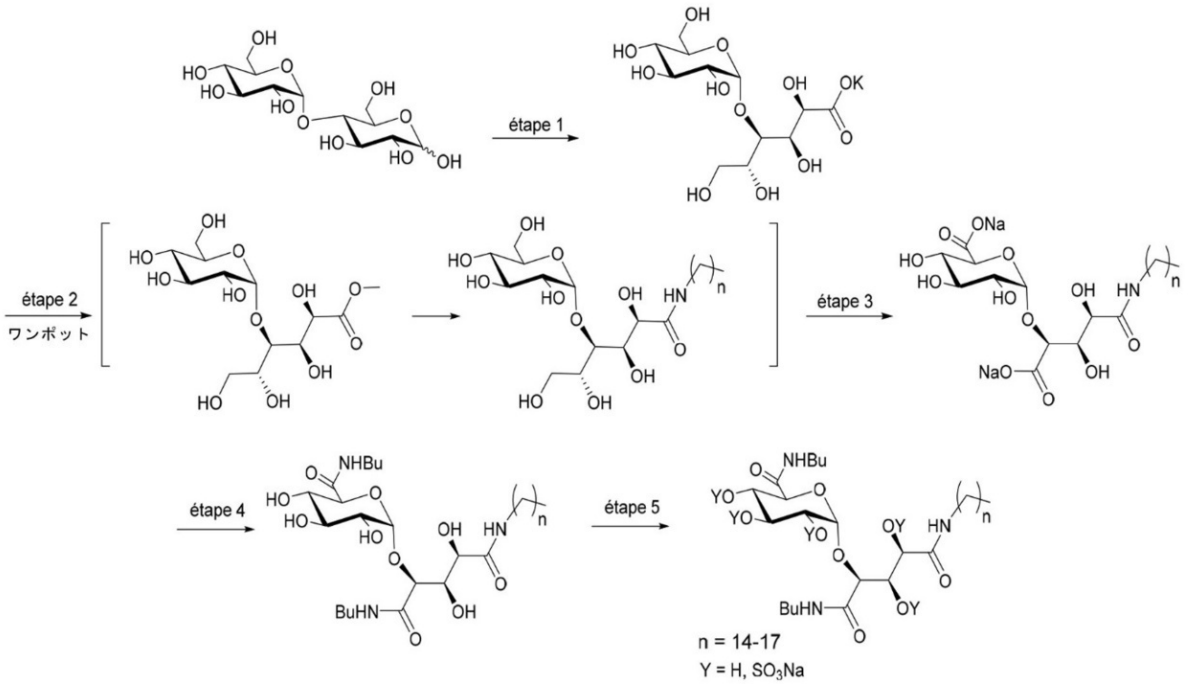
【０１９０】

ＩＩ－３．酸化グリコビオンアミドの合成

酸化グリコビオンアミドの合成が、以下の反応ダイアグラムに従って実行された（ダイアグラム２）。

【０１９１】

【化５６】



étape = ステップ

【０１９２】

ダイアグラム２：酸化グリコビオンアミドの合成経路

酸化グリコビオンアミドの合成は、３つのステップを含み、このうちの最初の２つは、硫酸化誘導体の合成：アノマー位の酸化、及び、アミド結合を介して脂質鎖をグラフト（graft）するためのワンポットエステル化アミノリシスと同一である。

【０１９３】

ステップ３：ＴＥＭＰＯ／ＢＡＩＢ及び$NaHCO_3$系によるCH_3CN／H_2O混合物

中の二糖の第１級ヒドロキシの酸化（４８時間）（Ｌｕ，Ｈ．ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ　２０１６，２１（１０），１３０１／１－１３０１／１５）
　ＮＭＲ及びＨＲＭＳ解析は、文献に記載の結果と同様に、ピルビン酸モチーフにより、炭素－Ｃ６の喪失（脱炭酸による）が生じたことを示す（Ｃｏｇｇｉｎｓ，Ａ．Ｊ．ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　２０１７，９（４），３１０－３１７；Ｌｅｅ　Ｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｈｅｍ　Ｃｏｍｍｕｎ　２０１４，５０）。

【０１９４】

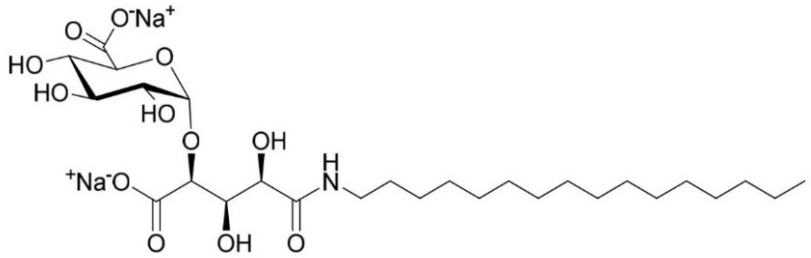
　Ｍａｌ１６ｄｉＢｕ－ｐｅｒＳ化合物では、２つのさらなるステップ：エステル化アミノリシス（ステップ４）の後、過硫酸化（ステップ５）が必要である（ダイアグラム２において、Ｂｕ＝ブチル）。

【０１９５】

<u>Ｎ－ヘキサデシル－Ｄ－グルクロニル－（α－１，４）－Ｄ－キシルロンアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＯｘ）</u>

【０１９６】

【化５７】



【０１９７】

　Ｎ－ヘキサデシル－マルトビオンアミド誘導体（０．６０ｍｍｏｌ、３５０ｍｇ）が、アセトニトリル（４ｍＬ）とｍＱ　H_2O（４ｍＬ）との混合物中に溶解される。混合物は、０℃で撹拌され、ＴＥＭＰＯ（１．２０ｍｍｏｌ、１８７ｍｇ）の後、ＢＡＩＢ（６．０２ｍｍｏｌ、１．９４ｇ）及び$NaHCO_3$（３．０１ｍｍｏｌ、２５３ｍｇ）が追加される。次いで、混合物が、室温で７２時間撹拌される。エタノール（１０ｍＬ）が追加され、反応媒体がＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）及びｍＱ　H_2O（１００ｍＬ）で希釈される。水相が単離され、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出され、次いで、凍結乾燥される。次いで、粗製反応物が、逆相クロマトグラフィーにより精製される。溶出勾配は、２０分間でH_2O／ＭｅＣＮ：１００／０～０／１００である。蒸発及び凍結乾燥の後、Ｍａｌ１６ｄｉＯｘ化合物が白色粉末の形態で得られ、収率は８％（３１ｍｇ）となる。

【０１９８】

Ｍ：６２３．６５ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$
式：$C_{27}H_{47}NNa_2O_{12}$
収率：０．５１（H_2O／ＭｅＣＮ：５／５）
ＨＲＭＳ：６０２．３１５０（実測値$C_{27}H_{49}NO_{12}Na$に関し６０２．３１５２）
^1H　ＮＭＲ（D_2O，４００ＭＨｚ）：５．１４（ｍ，１Ｈ，$H_{Glc1'}$），４．２０（ｍ，３Ｈ，H_{Glc2}，H_{Glc3}及び$H_{Glc5'}$），４．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，H_{Glc4}），３．９３（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，$H_{Glc3'}$），３．６５（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９，６Ｈｚ，$H_{Glc2'}$），３．５０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，$H_{Glc4'}$），３．２２（ｍ，２Ｈ，C<u>H</u>$_2$－ＮＨ），１．５５（ｍ，２Ｈ，C<u>H</u>$_2$－CH_2－ＮＨ），１．３２（ｍ，２６Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．９０（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，CH_3アルキル鎖）
^{13}C　ＮＭＲ（D_2O，１００ＭＨｚ）：１７７．２２（C_{Glc5}），１７６．９３（$C_{Glc6'}$），１７３．６８（C_{Glc1}），１００．６６（$C_{Glc1'}$），８３．３３（C_{Glc4}），７２．８４（C_{Glc2}又はC_{Glc3}），７２．５５（C_{Glc2}又はＣ

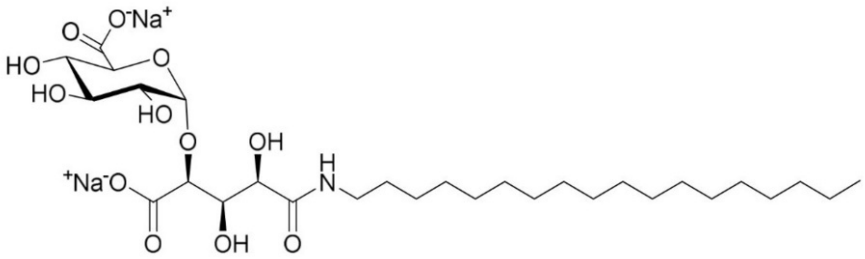
Ｇｌｃ３），７２．４４（$C_{Glc3'}$），７２．０７（$C_{Glc4'}$），７１．５９（$C_{Glc5'}$），７１．２９（$C_{Glc2'}$），３９．３８（$\underline{C}H_2$－ＮＨ），３２．０９（CH_2アルキル鎖），３０．１６－２９．１１（CH_2アルキル鎖），２７．１４（CH_2アルキル鎖），２２．７１（CH_2アルキル鎖），１３．８６（CH_3アルキル鎖）．

【０１９９】

Ｎ－オクタデシル－Ｄ－グルクロニル－（α－１，４）－Ｄ－キシルロンアミド（Ｍａｌ１８ｄｉＯｘ）

【０２００】

【化５８】



【０２０１】

Ｎ－ヘキサデシル－マルトビオンアミド誘導体（０．８２ｍｍｏｌ、５００ｍｇ）が、アセトニトリル（５ｍＬ）とｍＱ　H_2O（５ｍＬ）との混合物中に溶解される。混合物は、０℃で攪拌され、ＴＥＭＰＯ（１．６４ｍｍｏｌ、２５６ｍｇ）の後、ＢＡＩＢ（８．２０ｍｍｏｌ、２．６４ｇ）及び$NaHCO_3$（４．１０ｍｍｏｌ、３４４ｍｇ）が追加される。次いで、混合物が、室温で４８時間攪拌される。エタノール（５ｍＬ）が追加され、反応媒体がＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）及びｍＱ　H_2O（２００ｍＬ）で希釈される。水相が単離され、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出され、次いで、凍結乾燥される。次いで、粗製反応物が、逆相クロマトグラフィーにより精製される。溶出勾配は、２０分間でH_2O／ＭｅＣＮ：１００／０～０／１００である。蒸発及び凍結乾燥の後、Ｍａｌ１８ｄｉＯｘ化合物が白色粉末の形態で得られ、収率は１７％（９０ｍｇ）となる。

【０２０２】

Ｍ：６５１．７０ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

式：$C_{29}H_{51}NNa_2O_{12}$

収率：０．４８（H_2O／ＭｅＣＮ：５／５）

ＨＲＭＳ：６３０．３４６６（実測値$C_{29}H_{53}NO_{12}Na$に関し６３０．３４６５）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（D_2O，４００ＭＨｚ）：５．１４（ｍ，１Ｈ，$H_{Glc1'}$），４．２０（ｍ，３Ｈ，H_{Glc2}，H_{Glc3}及び$H_{Glc5'}$），４．１０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，H_{Glc4}），３．９４（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，$H_{Glc3'}$），３．６６（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝９，６Ｈｚ，$H_{Glc2'}$），３．５０（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，$H_{Glc4'}$），３．２１（ｍ，２Ｈ，$C\underline{H}_2$－ＮＨ），１．５４（ｍ，２Ｈ，$C\underline{H}_2$－CH_2－ＮＨ），１．３２（ｍ，３０Ｈ，CH_2アルキル鎖），０．８８（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，CH_3アルキル鎖）

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（D_2O，１００ＭＨｚ）：１７７．３１（C_{Glc5}），１７６．９４（$C_{Glc6'}$），１７３．６８（C_{Glc1}），１００．７１（$C_{Glc1'}$），８２．３８（C_{Glc4}），７２．８０（C_{Glc2}又はC_{Glc3}），７２．５５（C_{Glc2}又はC_{Glc3}又は$C_{Glc3'}$），７２．０４（$C_{Glc4'}$），７１．７４（$C_{Glc5'}$），７１．２３（$C_{Glc2'}$），３９．４３（$C\underline{H}_2$－ＮＨ），３２．２４（CH_2アルキル鎖），３０．６８－２９．１９（CH_2アルキル鎖），２７．３５（CH_2アルキル鎖），２２．８２（CH_2アルキル鎖），１３．８４（CH_3アルキル鎖）．

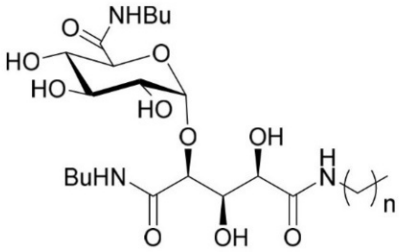
【０２０３】

Ｎ－ヘキサデシル－（Ｄ－グルクロニル－（α－１，４）－Ｄ－キシルロンアミド）ジブ

チルアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＢｕ）

【０２０４】

【化５９】



【０２０５】

Ｎ－ヘキサデシル－Ｄ－グルクロニル－（α－１，４）－Ｄ－キシルロンアミド（０．１２７ｍｍｏｌ、７９ｍｇ）及びH_2SO_4／SiO_2　２２ｗｔ％（０．３０５ｍｍｏｌ、１３６ｍｇ）が、直径５ｍｍの８０ジルコニアボールを含むジルコニアボウルに追加される。ＭｅＯＨ（０．１５ｍＬ）が追加される。媒体は、遊星型ボールミル（Ｐ７ＰＬ）により、５００ｒｐｍで５分の８サイクルについて、２分の中断をはさんで、リバースモードで粉砕される。得られたメチルエステルが、同一粉砕条件下のその後の反応に直接的に関与する。９９．５％ブチルアミン（０．３８１ｍｍｏｌ、３８μＬ）の後、ＭｅＯＨ（０．１５ｍＬ）がボウルに追加される。媒体が、遊星型ボールミル（Ｐ７ＰＬ）により、５００ｒｐｍで５分の８サイクルについて、２分の中断をはさんで、リバースモードで製粉される。粗製反応物が、ＭｅＯＨ中に溶解され、濾過されてH_2SO_4／SiO_2が除去され、蒸発させる。残渣が、自動フラッシュクロマトグラフィーの１５ｇSiO_2カートリッジにより精製される。溶出勾配は、３０分間でＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ：１００／０～８０／２０である。蒸発及び凍結乾燥の後、Ｍａｌ１６ｄｉＢｕ化合物が白色粉末の形態で得られ、収率は４０％（３５ｍｇ）となる。

【０２０６】

Ｍ：６８９．９３ｇ．ｍｏｌ$^{-1}$

式：$C_{35}H_{67}N_3O_{10}$

収率：０．５７（ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ：９／１）

^1H　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ピリジン－d_5，）：８．３４（ｍ，３Ｈ，ＮＨ），５．７０（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，$H_{Glc1'}$），５．２２（ｄ，１Ｈ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，H_{Glc2}），５．０３（ｍ，８Ｈ，H_{Glc3}，H_{Glc4}，H_{Glc5}及びＯＨ），４．５９（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，$H_{Glc3'}$），４．２７（ｔ，１Ｈ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，$H_{Glc4'}$），４．１３（ｄｄ，１Ｈ，Ｊ＝９，５Ｈｚ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，$H_{Glc2'}$），３．４５（ｍ，５Ｈ，CH_2－ＮＨ），３．２７（ｓ^x，１Ｈ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，CH_2－ＮＨ），１．５３（ｍ，６Ｈ，CH_2－CH_2－ＮＨ），１．２４（ｍ，３０Ｈ，CH_2ヘキサデシルアミン及びブチルアミン鎖），０．８６（ｔ，３Ｈ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，CH_3ヘキサデシルアミン及びブチルアミン鎖），０．７９（ｍ，６Ｈ，CH_3ヘキサデシルアミン及びブチルアミン鎖）

^{13}C　ＮＭＲ（１５０ＭＨｚ，ピリジン－d_5，）：１７３．５３（C_{Glc1}），１７１．７５（C_{Glc5}又は$C_{Glc6'}$），１７１．７１（C_{Glc5}又は$C_{Glc6'}$），１０３．１９（$C_{Glc1'}$），８４．７４（C_{Glc4}），７４．６１（$C_{Glc3'}$），７４．１６（$C_{Glc4'}$），７４．１０（C_{Glc2}），７３．９１（C_{Glc3}又は$C_{Glc5'}$），７３．２２（$C_{Glc2'}$），３９．８５（CH_2－ＮＨブチル鎖），３９．６８（CH_2－ＮＨブチル鎖），３９．４７（CH_2－ＮＨヘキサデシル鎖），３２．０９（CH_2ヘキサデシル鎖），３２．３８（CH_2ブチル鎖），３２．３６（CH_2ブチル鎖），３０．５８－２９．９８（CH_2ヘキサデシル鎖），２７．６６（CH_2ヘキサデシル鎖），２３．３１（CH_2ヘキサデシル鎖），２０．７９（CH_2ブチル鎖），２０．

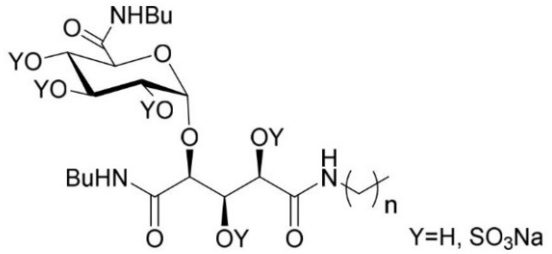
６９（CH_2ブチル鎖），１４．６５（CH_3ヘキサデシル鎖），１４．２６（CH_3ブチル鎖），１４．２４（CH_3ブチル鎖）

【０２０７】

Ｎ－ヘキサデシル－（Ｄ－グルクロニル－（α－１，４）－Ｄ－キシルロンアミド）ジブチルアミド過硫酸（Ｍａｌ１６ｄｉＢｕ－ｐｅｒＳ）

【０２０８】

【化６０】



【０２０９】

Ｍａｌ１６ｄｉＢｕ－ｐｅｒＳ誘導体が、Ｍａｌ１６ｐｅｒＳの入手について記載のものと同一の手順に従って得られる。Ｍａｌ１６ｄｉＢｕ化合物（３５ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）及び９７％SO_3／活性ピリジン１６当量が、直径５ｍｍの８０ジルコニアボールを含む２０ｍＬのジルコニアボウルに導入され、次いで、Ｆｒｉｔｓｃｈ社のＰ７ＰＬ遊星型ミルに導入される。混合物は、４００ｒｐｍで５分の４８サイクルについて粉砕される。次いで、$NaHCO_3$（６９ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）１６当量が、ボウルに導入され、混合物が、５分の６サイクルについて再び粉砕される。次いで、粗製反応物が、ｍｉｌｌｉＱ水中に溶解され、１０００ｋＤカットオフ膜を使用して透析される（３×５００ｍＬ）。Ｍａｌ１６ｄｉＢｕ－ｐｅｒＳ（５２ｍｇ）が、Ｎ－ヘキサデシル－（Ｄ－グルクロニル－（α－１，４）－Ｄ－キシルロンアミド）ジブチルアミドの三硫酸、四硫酸及び五硫酸の混合物の形態で得られる。

【０２１０】

ＩＩＩ．生物学的データ

１）タウの異常リン酸化についてのｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験

タウタンパク質のリン酸化は、タウの活性及び機能を調節する最も一般的な翻訳後修飾である。潜在的リン酸化部位８５個を含む最長のタウアイソフォーム（４Ｒ２Ｎ、アミノ酸４４１個）が使用された。タウタンパク質のｉｎ　ｖｉｔｒｏでのリン酸化が誘導により行われる一方（図５）、他方では、ＬＧ２Ａ分子と、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのタウの異常リン酸化の誘導に従来使用されるヘパリンとの間の競合プロセスにより行われる（図３、図４、図６、図７、図８、図９及び図１０）。

【０２１１】

タウの異常リン酸化試験では、アルツハイマー病（ＡＤ）を有する対象の脳においてこのプロセスに中心的に関与するキナーゼである、ＧＳＫ３βが使用された。ＡＤに特有の部位におけるＧＳＫ３ｂによるタウのリン酸化の解析は、ウエスタンブロット技術により、ＡＤ対象の脳内又は脳脊髄液中の異常にリン酸化された部位を認識する特異的抗体、例えば、スレオニン１８１（Ｔｈｒ１８１）を認識するＡＴ２７０抗体、セリン３９６及びセリン４０４（Ｓｅｒ３９６／Ｓｅｒ４０４）を認識するＰＨＦ１抗体、並びに、Ｓｅｒ１９９／Ｓｅｒ２０２／Ｔｈｒ２０５部位を認識するＡＴ８抗体を使用して可能である。

【０２１２】

試験プロトコル

反応媒体の組成は、次のとおりである。

【０２１３】

誘導：タウタンパク質（４０μｇ／ｍＬ）（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社）が、４８μＭのＡＴ

Ｐ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）及びプロテアーゼ阻害物質（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社、１／１００）の存在下で、４ｎｇ／ｍＬのＧＳＫ３β酵素（Ｐｒｏｍｅｇａ社）により、バッファー（４０ｍＭのトリス［ｐＨ７．５］、２０ｍＭの$MgCl_2$、０．１ｍｇ／ｍＬのＢＳＡ及び０．１ｍＭのＤＴＴ）中でリン酸化される。１２μｇ／ｍＬのＬＧ２Ａ分子が追加され、これらの作用が、同一濃度のヘパリンの追加により観察される作用と比較される。

【０２１４】

競合：タウタンパク質（４０μｇ／ｍＬ）が、４ｎｇ／ｍＬのＧＳＫ３β酵素（Ｐｒｏｍｅｇａ社）により、４８μＭのＡＴＰ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）及びプロテアーゼ阻害物質（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社、１／１００）の存在下、上記のバッファー中でリン酸化される。ヘパリン（１２μｇ／ｍＬ；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）と競合するＬＧ２Ａ分子（６０μｇ／ｍＬ）の能力が評価される。したがって、分子存在下でのシグナルが、ヘパリン単独により得られるシグナル未満である場合、分子は、タウの異常リン酸化からの「保護物質」であると定義する。

【０２１５】

両系（誘導又は競合）では、タウタンパク質が、上に提示する種々の要素の存在下において３７℃で攪拌しながらインキュベートされる。反応動態は、インキュベーションから１．５時間、３時間、及び６時間に試料８μＬを採取することによりモニターされる。ローディングバッファー（Ｅｕｒｏｍｅｄｅｘ社）及びβ－メルカプトエタノール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）が、各試料に追加される。次いで、試料は、ウエスタンブロットによる解析まで－２０℃で保存される。

【０２１６】

９５℃で５分間の加熱による試料の変性後、試料は、分子量マーカー（ＰｒｅｃｉｓｉｏｎＰｌｕｓＰｒｏｔｅｉｎ（商標）ＤｕａｌＣｏｌｏｒＳｔａｎｄａｒｄｓ；ＢＩＯ－ＲＡＤ社）と同時に、遊走バッファー（０．２５Ｍのトリス；１．６Ｍのグリシン；２０％のＳＤＳ；ｐＨ８．６）を含む電気泳動タンクに配置された１０％のアクリルアミドゲル上に沈着される。

【０２１７】

このリン酸化試験とその後のウエスタンブロットに使用する対照は、次のとおりである。

－　「天然タウ」タンパク質、すなわち、非リン酸化タウタンパク質。
－　ヘパリンの非存在下でＧＳＫ３ｂ単独によりリン酸化されたタウタンパク質。
－　ヘパリンの存在下でリン酸化されたタウタンパク質、「タウ＋ヘパリン」と表される。
－　ヘパリンの存在下で３時間リン酸化されたタウタンパク質に相当する「外部標準」。

この標準は、ＬＧ２Ａ化合物の存在下でのリン酸化試験から独立した試験において実行される。これはウエスタンブロットが正確に実行されることを保証するものである。

【０２１８】

遊走は、ローディングバッファーに含まれるブルモフェノールブルーの遊走フロントにより可視化された分離ゲルにタンパク質が到達するまで定電圧８０Ｖにおいて生じ、次いで、遊走フロントが他方のゲル末端に到達するまで定電圧１２０Ｖにおいて生じる。

【０２１９】

遊走の終わりには、セミドライ転写が、フッ化ポリビニリデン（ＰＶＤＦ）膜上で「Ｔｒａｎｓ－ｂｌｏｔＴｕｒｂｏＲＴＡ　ＴｒａｎｓｆｅｒＫｉｔ、ＰＶＤＦ」（Ｂｉｏ－Ｒａｄ社）を使用して実行される。予めＰＶＤＦ膜は、メタノール（ＶＷＲ）中で活性化され、次いで、キットにより提供される転写バッファー中に配置される。

【０２２０】

転写は、２５Ｖで１０分間実行される。

【０２２１】

ＰＶＤＦ膜上でのタンパク質の転写が完了すると、飽和ステップが、３％のスキムミルク粉末（ＭｅｒｃｋＭｉｌｌｉｐｏｒｅ社）及び０．１％のＴｗｅｅｎ２０（ＶＷＲ）を

加えたＰＢＳ中で１時間、室温の撹拌下で実行される。

【０２２２】

次いで、膜は、タウのリン酸化部位に対して特異的な一次抗体（ＡＴ２７０、ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社又はＳ１９９－２０２、Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ社）を含む、ＰＢＳ、０．１％Ｔｗｅｅｎ及び１％ミルクの溶液中４℃の撹拌下で一晩インキュベートされる。

【０２２３】

選択された一次抗体によるＰＶＤＦ膜のインキュベーション後、５分で３回の一連の膜洗浄が、ＰＢＳ及び０．１％Ｔｗｅｅｎにより撹拌下で実行され、膜は、希釈した二次抗体（ＪａｃｋｓｏｎＩｍｍｕｎｏ－Ｒｅｓｅａｒｃｈ社）を含む、１×ＰＢＳ、０．１％Ｔｗｅｅｎ及び１％ミルクの溶液中室温の撹拌下で１時間インキュベートされる。

【０２２４】

ＰＢＳ及び０．１％Ｔｗｅｅｎによる５分で３回の洗浄、次いでＰＢＳによる１回の洗浄後、膜は「ＩｍｍｏｂｉｌｏｎＦｏｒｔｅＷｅｓｔｅｒｎＨＲＰ　Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ」キット（ＭｅｒｃｋＭｉｌｌｉｐｏｒｅ社）を使用して暴露され、シグナルはＬＩ－ＣＯＲ社の装置（Ｏｄｙｓｓｅｙ）により記録される。

【０２２５】

結果

ヘパリン（高度硫酸化ＨＳ）の非存在下では、ＡＤに特有の部位上のタウのリン酸化は、観察不能である（Ｓｅｐｕｌｖｅｄａ－Ｄｉａｚ　ｅｔ　ａｌ，２０１５）（図２）。しかし、ヘパリン（高度硫酸化ＨＳ）の存在下では、すべてのタウ部位においてリン酸化が生じ（ｐタウ）、タウオパチーの確立前に細胞内で生じる異常な過剰リン酸化のプロセスを再現する。

【０２２６】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ試験を使用して、合成した二硫酸化Ｃ１６マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）が、ヘパリン（ｈｅｐ）との全面的競合に参加することが実証され、ヘパリンがアルツハイマー病に特有の２つのタウ異常リン酸化部位上でタウのリン酸化を誘導するのを防止することが、１．５時間から開始して最大６時間までの反応により解析された（ＡＴ２７０及びＳｅｒ１９９／２０２）。したがって、アルツハイマー病に特有の抗体（ＡＴ２７０及びＳｅｒ１９９／２０２）により明らかとなったタウの異常リン酸化（ｐタウ）は、３時間のｉｎ　ｖｉｔｒｏでの反応後に二硫酸化Ｃ１６マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）の存在により阻害される。結果は、図３に示される。

【０２２７】

同様に、合成した二硫酸化Ｃ１８マルトビオンアミド（Ｍａｌ１８ｄｉＳ）が、１．５時間、３時間及び６時間の反応後にタウＡＤ部位上でヘパリン（Ｈｅｐ）との全面的競合に参加する（ＡＴ２７０）。したがって、アルツハイマー病に特有の抗体（ＡＴ２７０及びＳｅｒ１９９／２０２）により明らかとなったタウの異常リン酸化（ｐタウ）は、３時間の反応後に二硫酸化Ｃ１８マルトビオンアミド（Ｍａｌ１８ｄｉＳ）の存在により阻害される（図４）。

【０２２８】

しかし、それ自体でタウの異常リン酸化を誘導する、１４～２０個の炭素原子を含む炭化水素鎖（Ｒ１）を有するマルトビオンアミド化合物（Ｍａｌ１４ｄｉＳ～Ｍａｌ２０ｄｉＳ）の能力が試験されるとき、すなわち、ヘパリンの非存在下で、化合物の炭化水素鎖が長いほど、ｐタウをさらに誘導することが実証された（図５）。

【０２２９】

したがって、異常リン酸化からタウを保護する同一の能力では、脂質鎖の長さが最も短い化合物を選択することが好ましい。

【０２３０】

二糖の影響

１４～１８個の炭素原子を含む炭化水素鎖を有する、類似の二硫酸化したセロビオンア

ミド誘導体及びラクトビオンアミド誘導体が合成されて、二糖の性質の影響が試験された。

【０２３１】

炭素数１６の炭化水素鎖を含むセロビオンアミド化合物及び炭素数１８の炭化水素鎖を含むラクトビオンアミド化合物、「Ｃｅｌｌ１６ｄｉＳ」、「Ｃｅｌｌ１８ｄｉＳ」、「Ｌａｃ１６ｄｉＳ」及び「Ｌａｃ１８ｄｉＳ」に限って、ヘパリンとの全面的競合に参加する能力について、ＧＳＫ３ｂによる１．５～６時間のタウのリン酸化から、図６に示すように３時間の反応において、炭素数１６の炭化水素鎖（「Ｍａｌ１６ｄｉＳ」）及び炭素数１８の炭化水素鎖（「Ｍａｌ１８ｄｉＳ」）を含む二硫酸化マルトビオンアミドと同様の結果を示す。

【０２３２】

炭素数１４、１６又は１８の炭化水素鎖をそれぞれ含むメリビオンアミド誘導体、「Ｍｅｌ１４ｍｏｎｏＳ」、「Ｍｅｌ１６ｍｏｎｏＳ」及び「Ｍｅｌ１８ｍｏｎｏＳ」は、タウの異常リン酸化についてヘパリンと競合しない（図６）。したがって、このような後者の誘導体により、単一のアニオン電荷又は二糖の立体構造が、ヘパリンと競合し、タウの異常リン酸化を防止するには好ましくないものと思われる。

【０２３３】

<u>硫酸化の影響</u>

炭素数１６又は１８の炭化水素鎖を含むマルトビオンアミドに類似する酸化化合物が合成されて、抗ｐタウ活性に対する化合物の糖部分の硫酸化の必要性が推定された。炭素数１６の炭化水素鎖を含む酸化化合物（「Ｍａｌ１６ｄｉＯｘ」）が、タウのリン酸化の防止において、同一の鎖長を有する二硫酸化マルトビオンアミド化合物（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）ほど有効ではないことが観察された（図７）。炭素数１８の炭化水素鎖を有する酸化化合物（「Ｍａｌ１８ｄｉＯｘ」）は、炭素数１８の炭化水素鎖を含む二硫酸化類似体（「Ｍａｌ１８ｄｉＳ」）とは異なり、ヘパリンと競合しない。

【０２３４】

したがって、二糖の硫酸化は、ヘパリン（アルツハイマー病において存在する過剰硫酸化ＨＳの原型）と競合し、タウの異常リン酸化を防止するのに必須である。

【０２３５】

二糖硫酸化の重要性を精錬するために、１６若しくは１８個の一硫酸化炭素をそれぞれ有する炭化水素鎖を含むマルトビオンアミド誘導体「ｍａｌ１６ｍｏｎｏＳ」及び「ｍａｌ１８ｍｏｎｏＳ」、又は、１６若しくは１８個の三硫酸化炭素をそれぞれ有する炭化水素鎖を含むマルトビオンアミド誘導体「ｍａｌ１６ｔｒｉＳ」及び「ｍａｌ１８ｔｒｉＳ」が合成された。

【０２３６】

「Ｍａｌ１６ｍｏｎｏＳ」、「Ｍａｌ１６ｔｒｉＳ」、「ｍａｌ１８ｍｏｎｏＳ」及び「ｍａｌ１８ｔｒｉＳ」の化合物は、（ｉ）マルトビオンアミドが硫酸を失ったときのヘパリン誘導リン酸化に対するタウの保護能のわずかな低下（「Ｍａｌ１６ｍｏｎｏＳ」及び「Ｍａｌ１８ｍｏｎｏＳ」）、並びに、（ｉｉ）化合物が硫酸を得たときのタウを保護するこの能力の維持（「Ｍａｌ１６ｔｒｉＳ」及び「Ｍａｌ１８ｔｒｉＳ」）を示した（図８）。

【０２３７】

その上、炭素数１６のマルトビオンアミド化合物が過硫酸化されたとき（Ｍａｌ１６ｐｅｒＳ）、ヘパリンにより誘導される異常リン酸化からタウを保護する能力を、同一の脂質鎖長のこの二硫酸化相同体と同様に保持する（図９）。

【０２３８】

<u>２）タウタンパク質凝集の誘導</u>

タウタンパク質凝集を誘導する炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド化合物「Ｍａｌ１６ｄｉＳ」の能力、すなわち、神経原線維変化の発現における別のステップが評価された。

【０２３９】
したがって、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでタウの凝集を誘導又は阻害するこの分子の能力（図１０）が、タウの凝集がチオフラビンＴ（ＴｈＴ）の組込みによりモニターされるＳｕｉ　ｅｔ　ａｌ，２０１５による論文に記載の試験によって評価された。
【０２４０】
試験プロトコル
凝集試験は、サプライヤーＴｅｂｕ－ｂｉｏ社により特別に合成されたタウタンパク質（４Ｒ２Ｎアイソフォーム、アミノ酸４４１個）（１７／０４／１９製造；初濃度：２．４７ｍｇ／ｍＬ）を用い、黒色９６ウェルプレート内に最終容量１００μＬで、次のような種々の条件下において実行される。
・　タウタンパク質（０．７１ｍｇ／ｍＬ）単独をバッファー（４０ｍＭのトリス［ｐＨ７．４５］、２００ｍＭのＮａＣｌ、２ｍＭのＥＤＴＡ及び１ｍＭのＤＴＴ）中で
・　タウタンパク質（０．７１ｍｇ／ｍＬ）を上記のバッファー中０．３５ｍｇ／ｍＬ（質量比２／１）又は０．１７５ｍｇ／ｍＬ（質量比４／１）のヘパリン存在下で
・　タウタンパク質（０．７１ｍｇ／ｍＬ）を上記のバッファー中０．１７５ｍｇ／ｍＬ（質量比４／１）のＭａｌ１６ｄｉＳ存在下で。
【０２４１】
５０μＭのＴｈＴ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）１００μＬが各ウェルに直ちに追加され、次いで、プレートが３７℃の攪拌下でインキュベートされる。タウタンパク質凝集の形成のモニタリングは、蛍光放射を引き起こすチオフラビンの組込みをモニタリングすることにより可能であり、０時間、２４時間、４０時間、４８時間及び７１時間にＥｘｃ波長４５０ｎｍ／Ｅｍ波長５１０ｎｍでＩｎｆｉｎｉｔｅＭ１０００分光蛍光光度計（Ｔｅｃａｎ社）を用いて読み取ることにより実行される。
【０２４２】
結果
試験化合物Ｍａｌ１６ｄｉＳは、最大７２時間の反応までヘパリンと比較してより弱くタウタンパク質の凝集を誘導する（図１０）。
【０２４３】
３）タウの異常リン酸化についてのｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏ試験
ｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏでのタウのリン酸化試験前に、細胞毒性試験がニューロブラストーマ細胞株であるＳＨ－ＳＹ５Ｙに対して実行された。
【０２４４】
ａ）細胞毒性試験
細胞毒性試験が、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのタウのリン酸化試験において最良の潜在力を示す分子：炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド及び炭素数１８の二硫酸化マルトビオンアミドに対して実行された。このような分子の毒性レベルを細胞環境における濃度により評価するために、ＭＴＴ試験（臭化３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－２，５－ジフェニルテトラゾリウム）がｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏでのリン酸化試験の上流で実行される（図１１及び図１２）。
【０２４５】
試験プロトコル
ＳＨ－ＳＹ５Ｙ（ＡＴＣＣ－ＣＲＬ－２２６６）は、３７℃、５％CO_2のインキュベーター内で１０％のウシ胎仔血清（ＦＢＳ）及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを加えたダルベッコ改変イーグル完全培地（ＤＭＥＭ－ＧｌｕｔａＭＡＸ（商標）、ＬｉｆｅＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ社）により発生させる。
【０２４６】
このために、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞が、６ウェルプレート内で細胞密度２００，０００細胞／ウェルにより培養され、レチノイン酸（１０μＭ、ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ社）を使用して５日間分化させる。６日目に、細胞は、種々の濃度（０．１、１、１０又は１００μｇ／ｍＬ）により最終容量２ｍＬでＬＧ２Ａ分子に接触させる。２４時間後、ＭＴＴ

（５μｇ／ｍＬ；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）が、細胞培地に３７℃で２時間追加される。次いで、培地が除去され、純粋なジメチルスルホキシド２００μＬ（ＤＭＳＯ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ社）が各ウェルに追加される。各ウェルの全内容が９６ウェルプレートに移され、吸光度が５６２ｎｍでＩｎｆｉｎｉｔｅＭ１０００分光蛍光光度計（Ｔｅｃａｎ社）を使用して測定される。

【０２４７】

結果

炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド（Ｍａｌ１６ｄｉＳ）は、最低用量０．１μｇ／ｍＬから最高用量１００μｇ／ｍＬまでＳＨ－ＳＹ５Ｙに対して毒性ではない（図１１）。

【０２４８】

同様に、炭素数１８の二硫酸化マルトビオンアミド（Ｍａｌ１８ｄｉＳ）が、最低用量０．１μｇ／ｍＬから最高用量１００μｇ／ｍＬまでＳＨ－ＳＹ５Ｙに対して毒性ではないことが示された（図１２）。

【０２４９】

その上、試験化合物が、インターロイキン６アッセイを介して、リポ多糖（ＬＰＳ）（５０ｎｇ／ｍＬ）による刺激後に、化合物が用量０．１、１又は１０μｇ／ｍＬで追加されたとき、ＬＰＳのみを加えた同一細胞と比較して、ＨＭＣ３細胞のさらなる炎症状態を誘導するとはみられなかった（データ不提示）。

【０２５０】

ｂ）ＳＨ－ＳＹ５Ｙ株におけるｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏ試験

Ｇｌｙ－ＣＲＲＥＴ研究室の論文に記載のＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞株上でのタウのリン酸化誘導モデルが、ここで使用された（Ｓｅｐｕｌｖｅｄａ－Ｄｉａｚ　ｅｔ　ａｌ．，２０１５）。

【０２５１】

試験プロトコル

手短に言えば、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞は、６ウェルプレートに播種し、レチノイン酸（１０μＭ、ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ社）を使用して5日間分化させる。６日目に、細胞が、種々の濃度（１、１０又は１００μｇ／ｍＬ）による最終容量２ｍＬでのＭａｌ１６ｄｉＳ分子及びＭａｌ１８ｄｉＳ分子の存在下に、分子を加えていないウェルと同時に配置される。２４時間後、分子が除去され、ストレス誘導物質（H_2O_2、ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ社）が細胞培地に３０分間追加される。次いで、細胞が、１×ＰＢＳにより洗い流され、次いで、溶解され、ＲＩＰＡバッファー（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社）中に回収される。次いで、細胞由来のタンパク質抽出物（１０μｇ）が、上記の同一の手順に従ってウエスタンブロットにより解析される。

【０２５２】

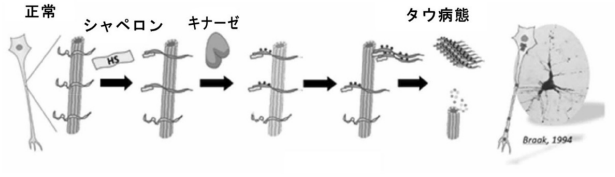
ここで試験したタウのリン酸化部位は、Ｓ２６２部位（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社）であり、ＧＡＰＤＨタンパク質（ＳｉｇｍａＡｌｄｒｉｃｈ社）の発現に対して正規化する。バンドは、それぞれの条件についてｐタウ／ＧＡＰＤＨの比率を算出可能とするＬＩ－ＣＯＲ装置のＯｄｙｓｓｅｙソフトウェアを使用して定量化する。次いで、分子の各濃度について得られた比率は、対照、すなわち、分子により処理されていない細胞について得られた比率のパーセンテージとして表される。したがって、１００％未満の値は、タウのリン酸化誘導のこの細胞モデルにおいて分子によりもたらされる保護に相当する。

【０２５３】

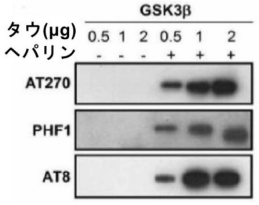
試験は、各分子用量について、「Ｍａｌ１６ｄｉＳ」分子及び「Ｍａｌ１８ｄｉＳ」分子では少なくとも４回、「Ｃｅｌｌ１６ｄｉＳ」分子及び「Ｌａｃ１６ｄｉＳ」分子では少なくとも２回、繰り返された。反復の平均値及び標準偏差は、図１３～１６に示され、各用量について得られた値のそれぞれは、分子を追加しない対照の値と、ｔ検定により比較される。ｐ値による統計学的な差は、＜０．０５は「＊」、＜０．００１は「＊＊＊」で表される。

【０２５４】
結果
試験した２種の最低用量（１μｇ／ｍＬ及び１０μｇ／ｍＬ）の炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド（「ｍａｌ１６ｄｉＳ」）は、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞におけるタウのリン酸化において、無処理細胞と比較して３０％及び４０％（ｐ＜０．０１）の有意な低下を可能とする（図１３）。
【０２５５】
炭素数１８の二硫酸化マルトビオンアミド（「ｍａｌ１８ｄｉＳ」）では、化合物の濃度の上昇とともに、タウのリン酸化における大幅な低下が観察される。最高用量１００μｇ／ｍＬでは、タウのリン酸化において、無処理細胞と比較して最大６０％（ｐ＜０．００１）の低下が観察され、最低用量により、酸化的ストレスにより誘導されるタウのリン酸化からの保護が３０％近くもたらされる（図１４）。
【０２５６】
最低用量１μｇ／ｍＬでは、炭素数１６の二硫酸化セロビオンアミド（「ｃｅｌｌ１６ｄｉＳ」）は、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞におけるタウのリン酸化において、無処理細胞と比較しておよそ３４％の低下をもたらすが、この差は、統計学的な差ではない。これは、用量１０μｇ／ｍＬ及び１００μｇ／ｍＬのこの化合物についても同様であり、このときタウの保護は、それぞれ１７％及び２０％である（図１５）。
【０２５７】
最後に、炭素数１６の二硫酸化ラクトビオンアミド（「ｌａｃ１６ｄｉＳ」）は、最低用量１μｇ／ｍＬでは、ＳＨ－ＳＹ５Ｙ細胞におけるタウのリン酸化において、ほぼ有意な（ｐ＝０．０６９）２５％の低下をもたらす。用量１０μｇ／ｍＬのこの化合物は、試験されなかった。最高用量１００μｇ／ｍＬのこの分子は、無処理対照細胞と比較して５４％（ｐ＜０．０１）のタウタンパク質リン酸化からの保護をもたらす（図１６）。
【０２５８】
ｃ）ｒＴｇ４５１０マウスの皮質細胞におけるｉｎ　ｃｅｌｌｕｌｏ試験
ヒトタウタンパク質について変異させた（Ｐ３０１Ｌ）ｒＴｇ４５１０マウス由来の皮質細胞が、これまでの細胞モデルとは異なり（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　ｅｔ　ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２００５）、エフェクターによって誘導せずにタウオパチーを発現する初代細胞のモデルとして使用された。
【０２５９】
試験プロトコル
皮質細胞が、Ｐ３０１Ｌ変異を発現するマウスの胚からＥ１６期で抽出され、６ウェルプレートにおいて培養される。１４日目（タウのリン酸化　中等度）又は１８日目（タウのリン酸化　重度）に、同一の胚から抽出した細胞が、種々の濃度（０．１又は１μｇ／ｍＬ）による最終容量２ｍＬでのＭａｌ１６ｄｉＳ分子の存在下に、分子を加えていない同一の胚由来の細胞のウェルと同時に２４時間配置される。
【０２６０】
分子による処理から２４時間後、細胞が、１×ＰＢＳにより洗い流され、次いで、溶解され、ＲＩＰＡバッファー（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社）中に回収される。次いで、細胞由来のタンパク質抽出物（１０μｇ）が、上記の同一の手順に従ってウエスタンブロットにより解析される。
【０２６１】
ここで試験したタウのリン酸化部位は、Ｓ２６２部位（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社）であり、全タウタンパク質（Ｋ９ＪＡ、Ｄａｋｏ社）の発現に対して正規化する。バンドは、それぞれの条件についてｐタウ／タウの比率を算出可能とするＬＩ－ＣＯＲ装置のＯｄｙｓｓｅｙソフトウェアを使用して定量化する。次いで、分子の各濃度について得られた比率は、分子により処理されていない細胞について得られた比率のパーセンテージとして表される。したがって、１００％未満の値は、タウのリン酸化発現のこの細胞モデルにおいて分子によりもたらされる保護に相当する。

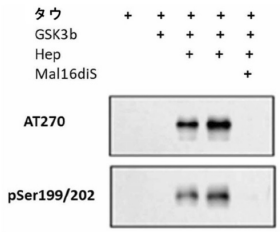
【０２６２】
試験は、「Ｍａｌ１６ｄｉＳ」分子の各用量について少なくとも３回繰り返された。反復の平均値及び標準偏差は、図１７及び図１８に示され、各用量について得られた値のそれぞれは、分子を追加しない細胞の値と、ｔ検定により比較される。ｐ値による統計学的な差は、＜０．０１は「＊＊」、＜０．００１は「＊＊＊」で表される。
【０２６３】
結果
試験した両用量（０．１μｇ／ｍＬ及び１μｇ／ｍＬ）の炭素数１６の二硫酸化マルトビオンアミド（「ｍａｌ１６ｄｉＳ」）は、タウのリン酸化において、ｒＴｇ４５１０マウスの皮質細胞におけるこのリン酸化が中等度（Ｄ１４）であるとき、無処理細胞と比較して４８％（ｐ＜０．０１）及び６４％（ｐ＜０．００１）の有意な低下を可能とする（図１７、ｎ＝４）。
【０２６４】
皮質細胞の初代培養物のリン酸化におけるこの低下は、細胞が処理前にさらに重度のリン酸化（Ｄ１８）を示すときに維持され、注目すべきは、「ｍａｌ１６ｄｉＳ」の用量０．１μｇ／ｍＬでは３９％、１μｇ／ｍＬでは５３％低下する（図１８、ｎ＝４）。
【図面】
【図１】



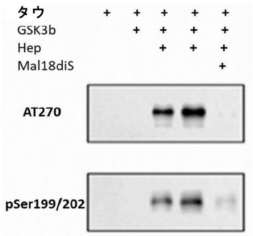
【図２】



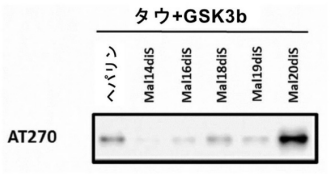
【図３】



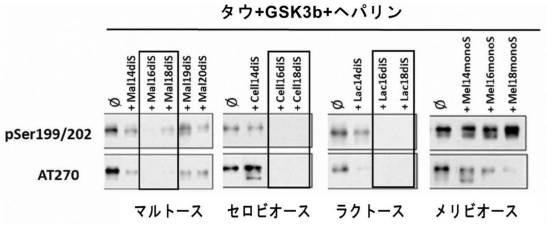
【図４】



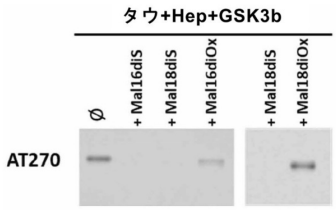
【図５】



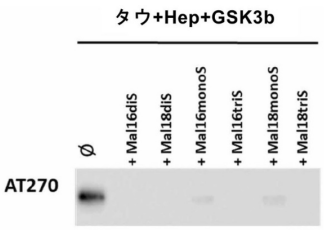
【図６】



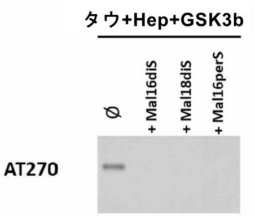
【図７】



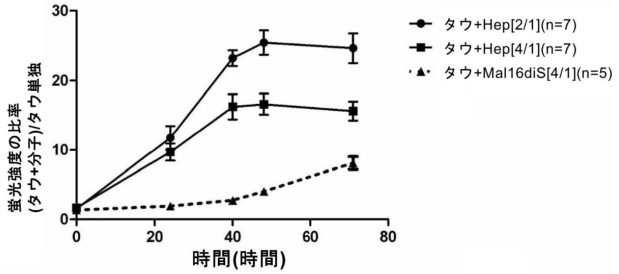
【図８】



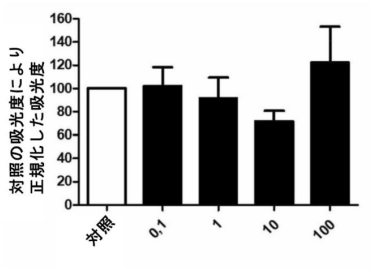
【図９】



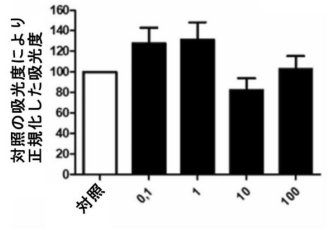
【図１０】



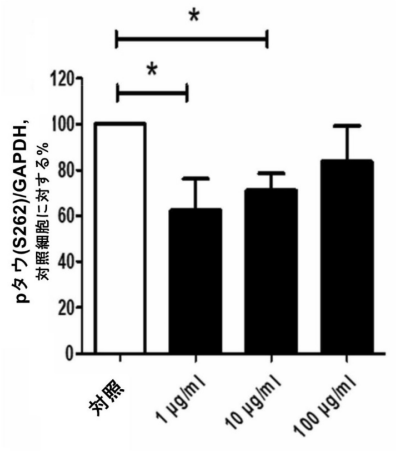
【図１１】



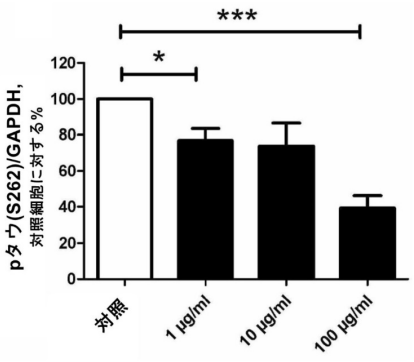
【図１２】



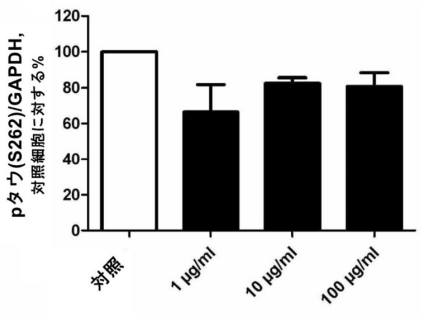
【図１３】



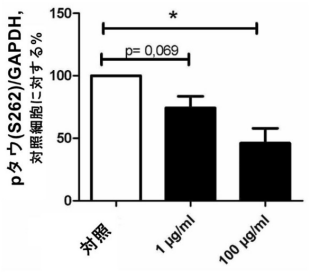
【図１４】



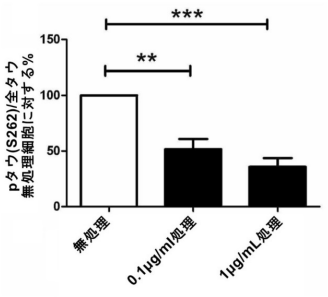
【図１５】



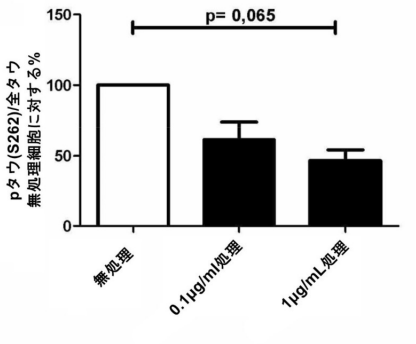
【図１６】



【図１７】


***
**
150
100
50
0
pタウ(S262)/全タウ
無処理細胞に対する%
無処理
0.1μg/ml処理
1μg/mL処理

【図１８】


p= 0,065
150
100
50
0
pタウ(S262)/全タウ
無処理細胞に対する%
無処理
0.1μg/ml処理
1μg/mL処理

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/083709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07H 15/12(2006.01)i; ***A61P 25/28***(2006.01)i

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; 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	US 5686603 A (AU VAN [US] ET AL) 11 November 1997 (1997-11-11) example 97 claim 1	14 1-13
A	WO 2007115372 A1 (UNIV MONASH [AU]; SMALL DAVID H [AU] ET AL.) 18 October 2007 (2007-10-18) page 1, paragraph 1 claims 7,9	1-14

☐ 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
17 February 2023	**27 February 2023**
Name and mailing address of the ISA/EP **European Patent Office** **p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk** **Netherlands** Telephone No. **(+31-70)340-2040** Facsimile No. **(+31-70)340-3016**	Authorized officer **Fanni, Stefano** Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/EP2022/083709

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 5686603 A	11 November 1997	NONE	
WO 2007115372 A1	18 October 2007	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°
PCT/EP2022/083709

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07H15/12 A61P25/28
ADD.

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
C07H A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 686 603 A (AU VAN [US] ET AL) 11 novembre 1997 (1997-11-11)	14
A	exemple 97 revendication 1	1-13

A	WO 2007/115372 A1 (UNIV MONASH [AU]; SMALL DAVID H [AU] ET AL.) 18 octobre 2007 (2007-10-18) page 1, alinéa 1 revendications 7,9	1-14

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
"X" document particulièrement pertinent;; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
"Y" document particulièrement pertinent;; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
17 février 2023	27/02/2023

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale	Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Fanni, Stefano

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (avril 2005)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°
PCT/EP2022/083709

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5686603 A	11-11-1997	AUCUN	
WO 2007115372 A1	18-10-2007	AUCUN	

フロントページの続き

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,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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

フランス国パリ、リュ、ミケ、ランジュ、３

(74)代理人　100120031

弁理士　宮嶋 学

(74)代理人　100126099

弁理士　反町 洋

(74)代理人　100172557

弁理士　鈴木 啓靖

(72)発明者　アンヌ、ワドゥアシ

フランス国リブリー、アブニュ、デュ、ジェネラル、ルクレール、４９

(72)発明者　ドゥルセ、パピー、ガルシア

フランス国チリー、マザラン、リュ、パストゥール、３

(72)発明者　グラディス、プルソー

フランス国ルプランド、ル、クロ、ダルタン

(72)発明者　サンドリーヌ、シャントピ

フランス国ドラベイユ、リュ、デ、ジョンキーユ、１８

Ｆターム（参考）　4C057　AA02 AA03 BB02 DD01 DD03 JJ10

4C086　AA01 AA02 AA03 EA07 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA16