

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年10月24日(24.10.2024)



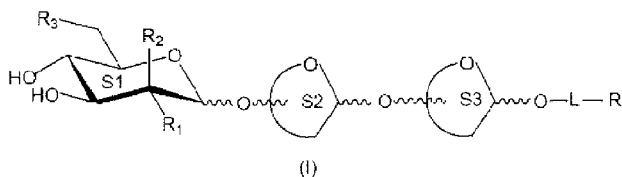
(10) 国際公開番号

WO 2024/219501 A1

- (51) 国際特許分類:
C07H 15/203 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/7034 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01) A61P 37/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/015647
- (22) 国際出願日: 2024年4月19日(19.04.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2023-069661 2023年4月20日(20.04.2023) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 山 ▲ 崎 ▼ 晶 (YAMASAKI, Sho); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 石塚 茂宜 (ISHIZUKA, Shigenari); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 鎌田 光宜, 外 (KAMADA, Mitsunori et al.); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 高島国際特許事務所 Osaka (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,

(54) Title: GLYCOLIPID DERIVATIVE AS MINCLE LIGAND

(54) 発明の名称: M i n c l e リガンドとしての糖脂質誘導体



(57) Abstract: The present application discloses a glycolipid derivative (I) represented by formula (I) (wherein each symbol is as described in the description) or a salt thereof as one of the embodiments of the invention, the glycolipid derivative (I) or a salt thereof being useful as a novel ligand for a macrophage-inducible C-type lectin receptor.

(57) 要約: 本出願では、Macrophage-inducible C-type lectin受容体への新規なりガンドとして有用な、以下の式 (I): (式中、各記号は明細書中に記載の通りである。) で表される、糖脂質誘導体 (I) またはその塩が、発明の実施の形態の一つとして、開示される。

IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：Mincleリガンドとしての糖脂質誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、免疫応答に重要な役割を果たしているMacrophage-inducible C-type lectin受容体へのリガンドである糖脂質誘導体等に関するものであり、医薬の分野において有用である。

背景技術

[0002] フロイントアジュバントに代表されるように、免疫応答を賦活化する化合物の存在が古くから知られていたが、近年、パターン認識受容体（pattern-recognition receptors：PRRs）によるリガンド認識が、抗原特異的な抗体産生や免疫記憶の誘導を増強することが明らかになってきた。その中には強力な免疫賦活作用を持つ反面、毒性を有するものも多く、臨床応用されている化合物はごく一部に限られている。

PRRsの中でもMacrophage-inducible C-type lectin受容体（以下、「Mincle」とも表記する）は細胞性免疫Th1を増強することがわかっており（非特許文献1）、細胞内に寄生する病原体に対する感染防御に有効であると考えられることから、免疫賦活作用を持つ新たな化合物の探索のため、従来Mincleを効率良く活性化する化合物の創出が試みられて来たが（非特許文献2）、必ずしも十分な成果が得られるには至っておらず、Mincleを効率良く活性化する新たな化合物の創出が待たれていた。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：Schoenen et al, J. Immunol., 2010, 184：2756

非特許文献2：Braganza et al, Front. Immunol

, 2018, 8:1940

非特許文献3: Arbues et al, Front. Cell. Infect. Microbiol., 2014, 4:173

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明は、上記の課題の解決のため、Mincleを効率良く活性化する新たな化合物（Mincleリガンド）を提供することを目的とする。

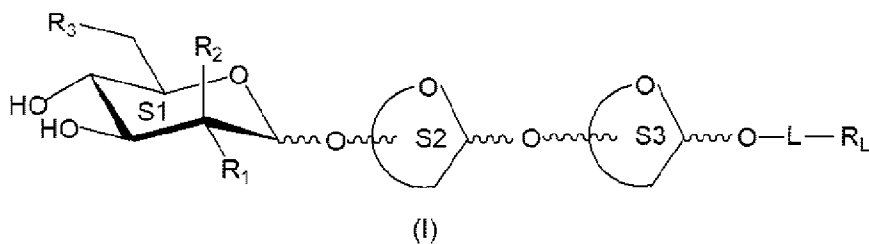
課題を解決するための手段

[0005] 本発明者らは、マイコバクテリアに対する免疫応答が、パターン認識受容体（PRRs）がマイコバクテリアの細胞壁の脂質を感知することで開始されることに着目し、ハンセン病の原因菌であるマイコバクテリウム・レプラエ（*Mycobacterium leprae*）の細胞壁を構成する脂質（非特許文献3）の免疫応答への関与について検討し、従来その機能が知られていなかったフェノール性糖脂質-III（PGL-III）が有用なMincleリガンドであることを初めて見出した。本発明者らは、この新たな知見に基づいてさらに鋭意検討を進めた結果、本発明を完成した。

本出願では、本発明の実施の形態の具体的な例として、以下が開示される。ただし、本発明は、これらに限定されるものではない。

[0006] [1]以下の式（I）：

[0007] [化1]



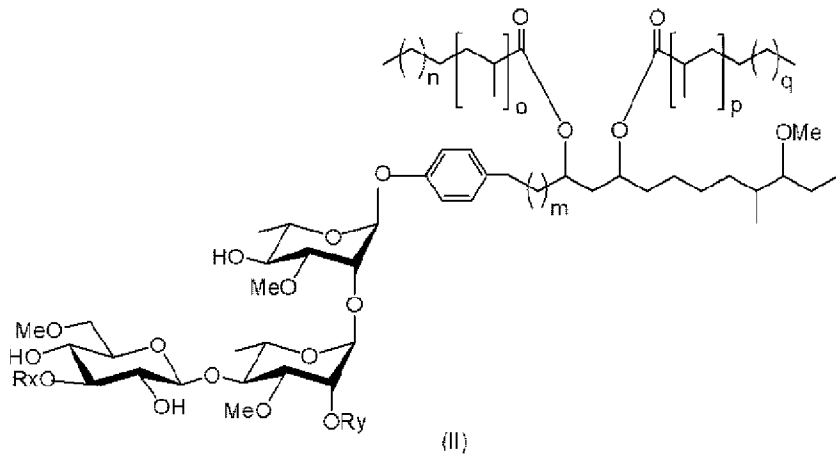
[0008] (式中、 R_1 および R_2 は、いずれか一方が水酸基または C_{1-6} アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、 R_3 は、水素原子、水酸基、または C_{1-6} アルコキシ基を示し、

[0009] [化2]



[0010] は、単結合（但し、立体配置は不特定）を示し、
 環S 2 および環S 3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいピラノースまたは置換されていてもよいデオキシピラノースを示し、
 L は、C₆₋₁₄ アリーレン基を示し、および
 R_L は、置換されていてもよいC₃₋₄₀炭化水素基を示す)
 で表される、糖脂質誘導体（I）またはその塩。
 （但し、以下の式（I I）：

[0011] [化3]



[0012] (式中、mは13～21の整数、nは15～17の整数、oは3～5の整数、
 pは3～5の整数、qは15～17の整数をそれぞれ示す)
 で表されるPGL-I類、PGL-II類およびPGL-III類（各化合物のR_xおよびR_yは、それぞれ表1に記載の通りである）は、糖脂質誘導体（I）から除かれる)

[0013] [表1]

| 糖脂質誘導体 | R _x | R _y |
|----------|----------------|----------------|
| PGL-I類 | メチル基 | メチル基 |
| PGL-II類 | メチル基 | 水素原子 |
| PGL-III類 | 水素原子 | メチル基 |

[0014] [2] 環S2および環S3が、それぞれ独立して、C₁₋₆アルキル基により置換されていてもよいピラノース、またはC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよいデオキシピラノースである、上記[1]に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

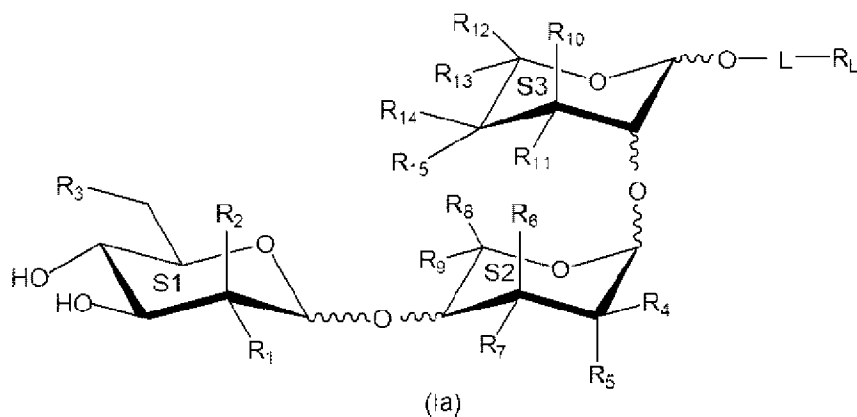
[3] 環S2および環S3が、それぞれ独立して、それぞれが1~3個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよい、グルコピラノース、マンノピラノース、6-デオキシグルコピラノース、または6-デオキシマンノピラノース(ラムノピラノース)である、好ましくは、環S2と環S3が、それぞれ独立して、1~3個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよい6-デオキシマンノピラノース(ラムノピラノース)である、上記[1]または[2]に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[4] 環S1で表される末端の糖と環S2で表される糖が、環S1から見て、1,4グリコシド結合で連結されている、上記[1]~[3]のいずれかに記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[5] 環S2で表される糖と環S3で表される糖が、環S2から見て、1,2または1,4グリコシド結合で連結されている、上記[1]~[4]のいずれかに記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[6] 以下の式(1a)：

[0015] [化4]



[0016] (式中、

R₁、R₂、R₃、L、R_Lおよび

[0017] [化5]

~~~~~

[0018] は、それぞれ上記 [1] に記載の糖脂質誘導体 (1) における記号と同義であり、

$R_4$  および  $R_5$  は、いずれか一方が水酸基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

$R_6$  および  $R_7$  は、いずれか一方が水酸基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

$R_8$  および  $R_9$  は、いずれか一方が式： $CH_2-Ra$  (式中、 $Ra$  は、水素原子、水酸基、または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す) で示される基で、他方が水素原子を示し、

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は、いずれか一方が水酸基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

$R_{12}$  および  $R_{13}$  は、いずれか一方が式： $CH_2-Ra$  (式中、 $Ra$  は、水素原子、水酸基、または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示す) で示される基で、他方が水素原子を示し、

$R_{14}$  および  $R_{15}$  は、いずれか一方が水酸基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子を示す)、

で表される誘導体である、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (1) またはその塩。

[7] 環 S1 で表される末端の糖と環 S2 で表される糖が、環 S1 から見て、 $\beta 1, 4$  グリコシド結合で連結されている、上記 [1] ~ [6] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (1) またはその塩。

[8]  $R_1$  および  $R_2$  が、いずれか一方が水酸基で、他方が水素原子である、上記 [1] ~ [7] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (1) またはその塩。

[9]  $R_1$  が水酸基であり、 $R_2$  が水素原子である、上記 [1] ~ [8] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (1) またはその塩。

[10]  $R_3$  が、水酸基、または  $C_{1-6}$  アルコキシ基である、好ましくは、 $C_1$

$-_6$ アルコキシ基である、上記 [1] ~ [9] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (I) またはその塩。

[11]  $R_4$  および  $R_5$  は、いずれか一方が  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子であり、

$R_6$  および  $R_7$  は、いずれか一方が  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子であり、

$R_8$  および  $R_9$  は、いずれか一方が式： $CH_2-R_a$  (式中、 $R_a$  は、水素原子を示す) で示される基で、他方が水素原子である、

上記 [6] ~ [10] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (I) またはその塩。

[12]  $R_4$  が水素原子で、 $R_5$  が  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、

$R_6$  が水素原子で、 $R_7$  が  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、

$R_8$  が水素原子であり、 $R_9$  が式： $CH_2-R_a$  (式中、 $R_a$  は、水素原子を示す) で示される基である、

上記 [6] ~ [11] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (I) またはその塩。

[13]  $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、いずれか一方が  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子であり、

$R_{12}$  および  $R_{13}$  は、いずれか一方が式： $CH_2-R_a$  (式中、 $R_a$  は、水素原子を示す) で示される基で、他方が水素原子であり、

$R_{14}$  および  $R_{15}$  は、いずれか一方が水酸基で、他方が水素原子である、

上記 [6] ~ [12] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (I) またはその塩。

[14]  $R_{10}$  が水素原子であり、 $R_{11}$  が  $C_{1-6}$  アルコキシ基であり、

$R_{12}$  が水素原子であり、 $R_{13}$  が式： $CH_2-R_a$  (式中、 $R_a$  は、水素原子を示す) で示される基であり、

$R_{14}$  が水酸基で、 $R_{15}$  が水素原子である、

上記 [6] ~ [13] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (I) またはその塩

。

[15] Lがフェニレン基である、上記[1]～[14]のいずれかに記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[16] R<sub>L</sub>において、置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素基における炭化水素基が、C<sub>6-40</sub>炭化水素基である(好ましくは、C<sub>6-35</sub>炭化水素基、より好ましくは、C<sub>6-35</sub>アルキル基である)、上記[1]～[15]のいずれかに記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[17] R<sub>L</sub>において、置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素基における置換基が、1)水酸基、

2)オキソ基、

3)置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素基(好ましくは、水酸基、オキソ基、およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される、同一または異なる、1～5個の置換基により置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素基)、

4)C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、

5)置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルオキシ基(好ましくは、水酸基、オキソ基、およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される、同一または異なる、1～5個の置換基により置換されていてもよいC<sub>6-40</sub>炭化水素-カルボニルオキシ基)、

6)エピトープ配列を含む基、

7)アミノ基またはアシルアミノ基(好ましくは、アミノ基または置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルアミノ基)、

8)チオール基、および

9)ハロゲン原子、

から選択される、同一または異なる、1～5個の置換基であり、より好ましくは、

a)水酸基、

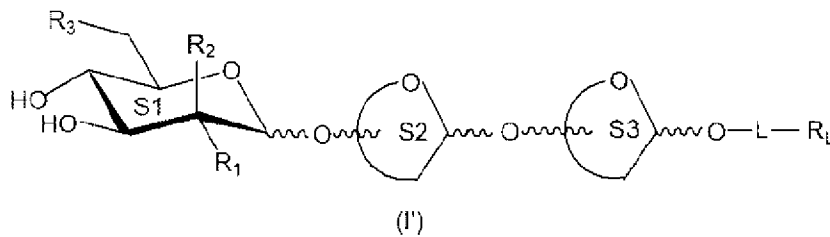
b)オキソ基、

c)C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、および

d) 置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素-カルボニルオキシ基（好ましくは、水酸基、オキシ基、および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される、同一または異なる、1～5個の置換基により置換されていてもよい $C_{6-40}$ 炭化水素-カルボニルオキシ基）、  
から選択される、同一または異なる、1～5個の置換基であり、  
 $C_{3-40}$ 炭化水素基は、分子内に1～5個の環構造部分を有していてもよい、  
上記 [1] ～ [16] のいずれかに記載の糖脂質誘導体 (I) またはその塩  
。

[0019] [18] 以下の式 (I') :

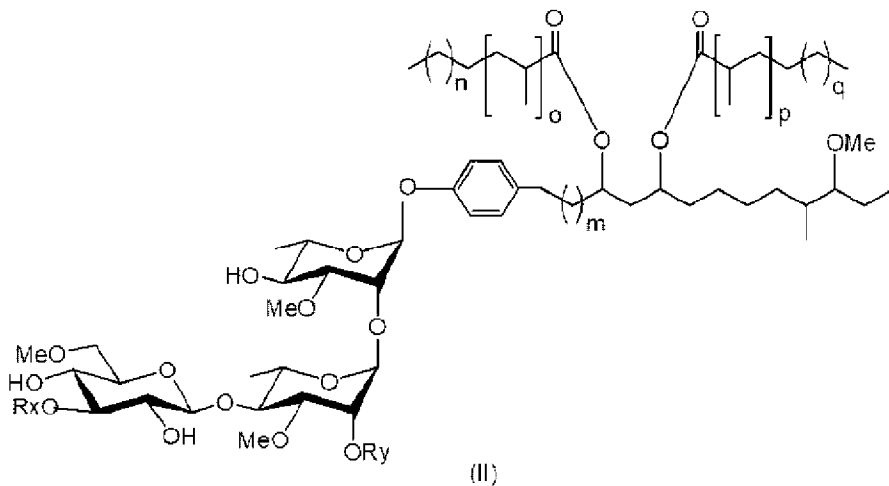
[0020] [化6]



[0021] (式中、各記号は、それぞれ上記 [1] に記載の糖脂質誘導体 (I) における記号と同義である)

で表される、糖脂質誘導体 (I') またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。(但し、以下の式 (II) :

[0022] [化7]



[0023] (式中、 $m$ は13～21の整数、 $n$ は15～17の整数、 $o$ は3～5の整数、 $p$ は3～5の整数、 $q$ は15～17の整数をそれぞれ示す)  
 で表されるPGL-I類およびPGL-II類(各化合物の $R_x$ および $R_y$ は、それぞれ表2に記載の通りである)は、糖脂質誘導体(1')から除かれる)

[0024] [表2]

| 糖脂質誘導体  | $R_x$ | $R_y$ |
|---------|-------|-------|
| PGL-I類  | メチル基  | メチル基  |
| PGL-II類 | メチル基  | 水素原子  |

[0025] [19] Mincle活性化剤である、上記[18]に記載の医薬組成物。

[20] TNF産生増強剤である、上記[18]または[19]に記載の医薬組成物。

[21] 抗癌剤である、上記[18]～[20]のいずれかに記載の医薬組成物。

[22] INF- $\gamma$ 産生増強剤である、上記[18]または[19]に記載の医薬組成物。

[23] 細菌感染症、ウイルス感染症、および/またはアレルギー性疾患の予防および/または治療剤である、上記[18]、[19]または[22]に記載の医薬組成物。

[24] 免疫賦活剤である、上記[18]または[19]に記載の医薬組成物。

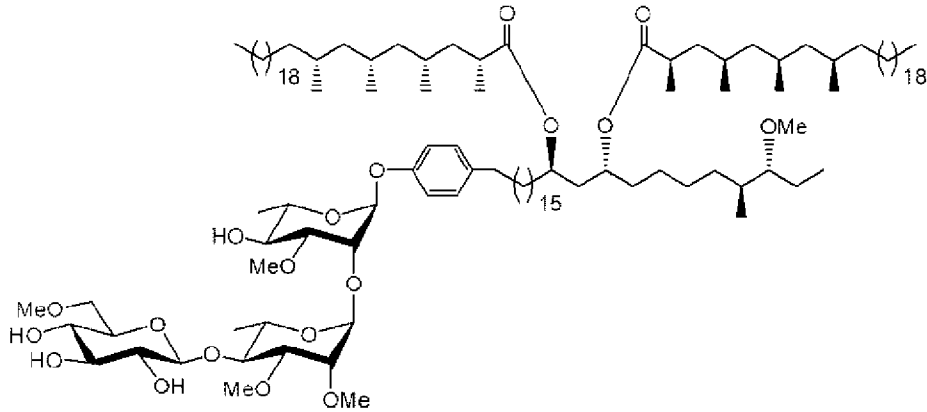
[25] ワクチンアジュバントである、上記[18]、[19]または[24]に記載の医薬組成物。

[26] さらに抗原を含有する、上記[25]に記載の医薬組成物。

[27] 糖脂質誘導体(1')またはその塩が、

[0026]

[化8]



[0027] で表される PGL-III 化合物またはその塩である、上記 [18] ~ [26] のいずれかに記載の医薬組成物。

[28] 上記 [18] で定義された糖脂質誘導体 (1') またはその塩の有効量を、その投与を必要とする哺乳動物に投与することを含む、癌、細菌感染症、ウイルス感染症、および/またはアレルギー性疾患の、予防および/または治療方法。

[29] 上記 [18] で定義された糖脂質誘導体 (1') またはその塩の有効量を、その投与を必要とする哺乳動物に投与することを含む、免疫賦活方法。

[30] 癌、細菌感染症、ウイルス感染症、および/またはアレルギー性疾患の、予防および/または治療のために使用される、上記 [18] で定義された糖脂質誘導体 (1') またはその塩。

[31] 免疫賦活のために使用される、上記 [18] で定義された糖脂質誘導体 (1') またはその塩。

[32] 癌、細菌感染症、ウイルス感染症、および/またはアレルギー性疾患の、予防および/または治療のための医薬を製造するための、上記 [18] で定義された糖脂質誘導体 (1') またはその塩の使用。

[33] 免疫賦活剤を製造するための、上記 [18] で定義された糖脂質誘導体 (1') またはその塩の使用。

**発明の効果**

[0028] 本発明により、その実施形態として、M i n c l e 活性化作用を有する糖脂質誘導体、併せて、そのワクチンアジュバントとしての使用等を含む、当該糖脂質誘導体の用途が提供される。

### 図面の簡単な説明

[0029] [図1]試験例1における糖脂質誘導体のM i n c l e リガンド活性の評価結果を示す。

[図2]試験例2における糖脂質誘導体のマクロファージ活性化の評価結果を示す。

[図3]試験例3におけるM i n c l e -糖脂質誘導体複合体の結晶構造解析結果（電子密度マップ）を示す。

[図4]試験例3におけるM i n c l e -糖脂質誘導体複合体の結晶構造解析結果（結合様式模式図）を示す。

[図5]試験例4（1）における糖脂質誘導体の抗原特異的 I g G 産生の増強効果の評価結果を示す。

[図6]試験例4（2）における糖脂質誘導体の体重への影響の評価結果を示す。

[図7]試験例5における糖脂質誘導体の細胞性免疫の増強効果の評価結果を示す。

### 発明を実施するための形態

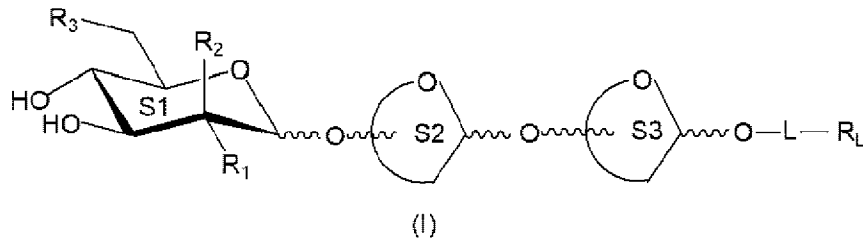
[0030] 以下、本発明について詳述するが、文中で特に断らない限り、本明細書で用いるすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者に一般に理解されるものと同じ意味をもつ。本明細書に記載されたものと同様または同等の任意の方法および材料は、本発明の実施または試験において使用することができるが、好ましい方法および材料を以下に記載する。本明細書で言及したすべての刊行物および特許は、例えば、記載された発明に関連して使用されうる刊行物に記載されている、構築物および方法論を記載および開示する目的で、参照として本明細書に組み入れられる。

[本発明の糖脂質誘導体（1）について]

本発明により、その一つの実施形態として、

「以下の式（I）：

[0031] [化9]



[0032] (式中、 $R_1$ および $R_2$ は、いずれか一方が水酸基または $C_{1-6}$ アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

$R_3$ は、水素原子、水酸基、または $C_{1-6}$ アルコキシ基を示し、

[0033] [化10]



[0034] は、単結合（但し、立体配置は不特定）を示し、

環S2および環S3は、それぞれ独立して、置換されていてもよいピラノースまたは置換されていてもよいデオキシピラノースを示し、

Lは、 $C_{6-14}$ アリーレン基を示し、および

$R_L$ は、置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素基を示す)

で表される、糖脂質誘導体（I）またはその塩である。

（但し、前記のPGL-I類、PGL-II類およびPGL-III類は、上記糖脂質誘導体（I）から除かれる）」

が、提供される。

[0035] 以下、上記の糖脂質誘導体（I）の各基について説明する。

本明細書中、「 $C_{a-b}$ 」（例えば、 $C_{1-6}$ ）なる表記は、基を構成する炭素原子の数が $a \sim b$ 個（例えば、 $1 \sim 6$ 個）であることを示す。

本明細書中、「置換されていてもよい」なる表記は、置換される対象における置換可能な位置において置換されていてもよいことを示す。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、

ヨウ素が挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルキル(基)」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「C<sub>1-6</sub>アルコキシ(基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

[0036] 本明細書中、「ピラノース」とは、アルドヘキソース(6炭糖)であって、5つの炭素と1つの酸素を頂点として六員環を構成している炭水化物をいい、例えば、アロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノース、タロピラノースが挙げられる。本発明を実施するに当たっては、「ピラノース」としては、D体、L体のいずれも用いることができる。また、用いられる「ピラノース」は、天然型のものであっても、非天然型のものであってもよい。

当該「ピラノース」は、それが有する水酸基の水素原子が置換されていてもよく、好適な置換基としては、C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等)が挙げられる。また、置換されている水酸基の数は、好ましくは、1~3個である。

本明細書中、「デオキシピラノース」とは、上記した「ピラノース(アルドヘキソース)」が有する水酸基の1つまたは2つ以上が水素原子に置換された構造を有するピラノースをいい、例えば、2-(または3-または4-

または5-または6-)デオキシアロピラノース、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシアルトロピラノース、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシグルコピラノース、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシマンノピラノース、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシグロピラノース、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシイドピラノース、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシガラクトピラノース、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシタロピラノースが挙げられる。限定されるものではないが、好適な例としては、2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシグルコピラノース、および2-(または3-または4-または5-または6-)デオキシマンノピラノースが挙げられ、より好適な例としては、6-デオキシピラノースが挙げられ、さらに好適な例としては、6-デオキシグルコピラノース、および6-デオキシマンノピラノース(ラムノピラノース)が挙げられる。

当該「デオキシピラノース」は、それが有する水酸基の水素原子が置換されていてもよく、好適な置換基としては、 $C_{1-6}$ アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等)が挙げられる。また、置換されている水酸基の数は、好ましくは、1~3個である。

[0037] 本明細書中、「 $C_{6-14}$ アリーレン基」とは、 $C_{6-14}$ アリーレン(例えば、ベンゼン、ナフタレン等)から誘導される2価の基をいい、例えば、1,2-, 1,3-または1,4-フェニレン、1,2-, 1,3-, 2,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 7-または1,8-ナフチレン等が挙げられる。

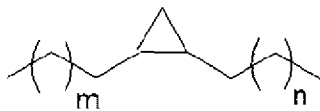
本明細書中、「 $C_{3-40}$ 炭化水素基」とは、飽和または不飽和の、直鎖状ま

たは分岐鎖状の、炭素数が3～40の炭化水素基をいい、具体例としては、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、2-ヘキセニル、1-ヘキシニル、ヘプチル、1-メチルヘキシル、6-ヘプチニル、オクチル、2-メチルヘプチル、2-オクテン-7-イニル、ノニル、3-メチルオクチル、デシル、4-メチルノニル、ウンデシル、5-メチルデシル、ドデシル、6-メチルウンデシル、トリデシル、7-メチルウンデシル、テトラデシル、8-メチルトリデシル、ペンタデシル、9-メチルテトラデシル、ヘキサデシル、10-メチルペンタデシル、12-ヘキサデセニル、1-ヘキサデシニル、ヘプタデシル、11-メチルヘキサデシル、16-ヘプタデシニル、オクタデシル、12-メチルヘキサデシル、12-オクタデセン-17-イニル、ノナデシル、13-メチルオクタデシル、イコシル、14-メチルノナデシル、ヘニコシル、15-メチルイコシル、ドコシル、16-エチルイコシル、トリコシル、10, 17-ジメチルヘニコシル、テトラコシル、10, 18-ジメチルヘニコシル、ペンタコシル、19-エチルトリコシル、ヘキサコシル、22-ヘキサコセニル、1-ヘキサコシニル、10, 20-ジメチルテトラコシル、ヘプタコシル、21-メチルヘキサコシル、26-ヘプタコシニル、オクタコシル、10, 21-ジメチルヘキサコシル、22-ヘキサコセン-27-イニル、ノナコシル、10-メチル-15-エチル-22-プロピルトリアコシル、トリアコンチル、24-メチルノナコシル、ヘントリアコンチル、25-メチルトリアコンチル、1, 3, 5, 7-テトラメチルヘプタコシル、ドトリアコンチル、26-エチルトリアコンチル、トリトリアコンチル、20, 27-ジメチルヘントリアコンチル、テトラトリアコンチル、20, 28-ジメチルドトリアコンチル、ペンタトリアコンチル、29-メチルテトラコンチル、ヘキサトリアコンチル、20, 30-ジメチルテトラトリアコンチル、32-ヘキサトリアコンテニル、1-ヘキサトリア

コンチニル、ヘプタトリアコンチル、31-メチルヘキサトリアコンチル、36-ヘプタコンチニル、オクタトリアコンチル、30, 31-ジメチルヘキサトリアコンチル、32-オクタトリアコンチン-37-イニル、ノナトリアコンチル、20-メチル-25-エチル-32-プロピルトリトリアコンチル、テトラコンチル、34-メチルノナトリアコンチル等が挙げられる。

ここで、当該「 $C_{3-40}$ 炭化水素基」は、分子内に環構造部分（例えば、 $C_{3-6}$ シクロアルカン部分（例、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン）等）を、1~5個有していてもよい。例えば、以下の式で表される基が挙げられる。

[0038] [化11]



[0039] (式中、 $m$ および $n$ は、それぞれ独立して、整数を示し、 $m$ と $n$ の和は、33以下である)

当該「 $C_{3-40}$ 炭化水素基」においては、炭素数が6個以上の炭化水素基が好ましく、炭素数が6~35個の炭化水素基がより好ましい。より具体的には、飽和または不飽和の、炭素数が6~10個、11~15個、16~20個、21~25個、26~30個、または30~35個の炭化水素基が挙げられる。また、分子内に1~5個の環構造部分を有していてもよい、不飽和結合を分子内に1~5個有する炭化水素基、または飽和の炭化水素基である場合（アルキル基）が好ましい。

[0040] 当該「 $C_{3-40}$ 炭化水素基」が置換されていてもよい置換基としては、例えば、

- 1) 水酸基、
- 2) オキソ基、
- 3) 置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素基、
- 4)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、

- 5) 置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルオキシ基、
  - 6) エピトープ配列を含む基、
  - 7) アミノ基またはアシルアミノ基（好ましくは、アミノ基または置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルアミノ基）、
  - 8) チオール基、および
  - 9) ハロゲン原子等
- が挙げられる。

上記の中でより好ましい置換基としては、

- 1) 水酸基、
  - 2) C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、および
  - 3) 置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルオキシ基、
- が挙げられる。

上記の「置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素基」、「置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルオキシ基」および「置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルアミノ基」における「C<sub>3-40</sub>炭化水素」部分は、前記「C<sub>3-40</sub>炭化水素基」について説明されたものを参照することができ、その置換基としては、水酸基、オキシ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基等が挙げられる。

「エピトープ配列を含む基」としては、対象とする抗原に応じて決定されるエピトープ配列を含む基（例えば、エピトープ配列を含むペプチド基）が挙げられるが、エピトープ配列自体であってもよい。エピトープ配列には、T細胞エピトープまたはB細胞エピトープが含まれる。当業者であれば、当該「エピトープ配列を含む基」は、目的に合わせて選択し、当技術分野で公知の方法（例えば、C. C. Hanna et al, Chem. Commun., 2022, 58, 6890-6893）を参照して、適宜「C<sub>3-40</sub>炭化水素基」に連結することができる。

[0041] 以下、糖脂質誘導体（I）の各記号で表される基の好ましい実施形態について、説明する。

[0042] 環S2および環S3は、前記で定義した通りであるが、環S2と環S3は、置換されていてもよいピラノースおよび置換されていてもよいデオキシピラノースからそれぞれ独立して選択される任意の糖であってよい。例えば、環S2と環S3は、それぞれが置換されていてもよいピラノースであっても、またはそれぞれが置換されていてもよいデオキシピラノースであってもよく、また環S2および環S3のいずれか一方が置換されていてもよいピラノースであり、他方が置換されていてもよいデオキシピラノースであってもよい。さらに、環S2で表される糖（以下では単に「環S2」とも表記する）および環S3で表される糖（以下では単に「環S3」とも表記する）は、ともにD体であってもよく、またともにL体であってもよい。環S2および環S3のいずれか一方がD体であり、他方がL体であってもよい。

当業者であれば、適宜環S2および環S3を選択して本発明を実施することができるが、好適な具体例としては以下の組み合わせが挙げられる（但し、これらに限定されるものではない）。

(1) 環S2と環S3は、それぞれ独立して、置換されていてもよいピラノースまたは置換されていてもよいデオキシピラノースである。

(2) 環S2と環S3は、それぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキル基により置換されていてもよいピラノース（好ましくは、グルコピラノースまたはマンノピラノース）または $C_{1-6}$ アルキル基により置換されていてもよいデオキシピラノース（好ましくは、6-デオキシグルコピラノースまたは6-デオキシマンノピラノース（ラムノピラノース））である。

(3) 環S2と環S3は、それぞれ独立して、1～3個の $C_{1-6}$ アルキル基により置換されていてもよいデオキシピラノースである。

(4) 環S2と環S3は、それぞれ独立して、1～3個の $C_{1-6}$ アルキル基により置換されていてもよいデオキシマンノピラノースである。

(5) 環S2と環S3は、それぞれ独立して、1～3個の $C_{1-6}$ アルキル基により置換されていてもよい6-デオキシマンノピラノース（ラムノピラノース）である。

環S 1と環S 2の間、および環S 2と環S 3との間の

[0043] [化12]



[0044] は、2つの糖を連結するグリコシド結合を示す。

環S 1で表される末端の糖（以下では単に「環S 1」とも表記する）と環S 2で表される糖を連結するグリコシド結合の様式は特に限定されず、環S 1から見て、1, 2グリコシド結合、1, 3グリコシド結合、1, 4グリコシド結合、1, 6グリコシド結合のいずれであってもよいが、好ましくは1, 4グリコシド結合である。

当該グリコシド結合の各糖における立体配置（ $\alpha$ 配置または $\beta$ 配置）は特に限定されないが、環S 1においては $\beta$ 配置であることが好ましい。環S 2においては、 $\alpha$ 配置、 $\beta$ 配置のいずれであってもよい。

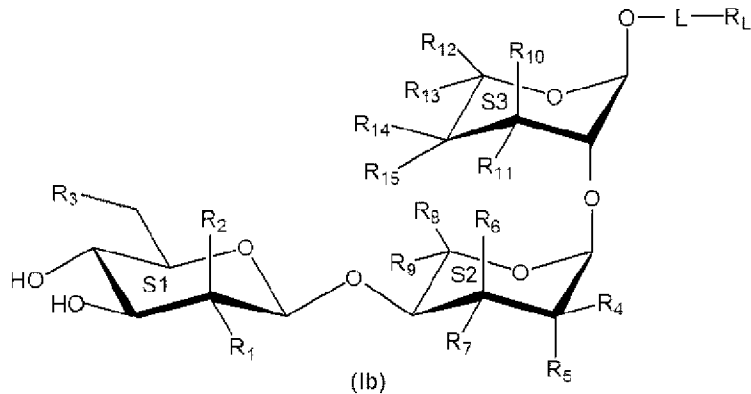
環S 2と環S 3を連結するグリコシド結合の様式は特に限定されず、環S 2から見て、1, 2グリコシド結合、1, 3グリコシド結合、1, 4グリコシド結合、1, 6グリコシド結合のいずれであってもよいが、好ましくは1, 2グリコシド結合または1, 4グリコシド結合であり、より好ましくは1, 2グリコシド結合である。

当該グリコシド結合の各糖における立体配置（ $\alpha$ 配置または $\beta$ 配置）は特に限定されないが、環S 2においては $\alpha$ 配置であることが好ましい。また、環S 3においては、 $\alpha$ 配置、 $\beta$ 配置のいずれであってもよい。

[0045] 上記した環S 1、環S 2および環S 3の好ましい結合様式の一つとして、前記〔課題を解決するための手段〕の項の〔6〕に記載の式（1a）で示される構造が挙げられるが、以下の式（1b）の構造で示される結合様式がより好ましいものとして挙げられる。式（1b）の構造の各基の好ましい実施の形態については、式（1a）の誘導体について〔8〕～〔17〕において記載された実施の形態を参照することができる。

[0046]

[化13]



[0047]  $R_1$ および $R_2$ は、前記で定義した通りであるが、いずれか一方が水酸基で、他方が水素原子である場合が好ましく、 $R_1$ が水酸基であり、 $R_2$ が水素原子である場合がより好ましい。

$R_3$ は、前記で定義した通りであるが、水酸基、または $C_{1-6}$ アルコキシ基である場合が好ましく、 $C_{1-6}$ アルコキシ基である場合がより好ましく、メトキシ基である場合が特に好ましい。

$R_4$ および $R_5$ は、前記で定義した通りであるが、いずれか一方が $C_{1-6}$ アルコキシ基で、他方が水素原子である場合が好ましく、 $R_4$ が水素原子で、 $R_5$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基である場合がより好ましい。

$R_6$ および $R_7$ は、前記で定義した通りであるが、いずれか一方が $C_{1-6}$ アルコキシ基で、他方が水素原子である場合が好ましく、 $R_6$ が水素原子で、 $R_7$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基である場合がより好ましい。

$R_8$ および $R_9$ は、前記で定義した通りであるが、いずれか一方が式： $CH_2-R_a$ （式中、 $R_a$ は、水素原子を示す）で示される基で、他方が水素原子である場合が好ましく、 $R_8$ が水素原子であり、 $R_9$ が式： $CH_2-R_a$ （式中、 $R_a$ は、水素原子を示す）で示される基である場合がより好ましい。

$R_{10}$ および $R_{11}$ は、前記で定義した通りであるが、いずれか一方が $C_{1-6}$ アルコキシ基で、他方が水素原子である場合が好ましく、 $R_{10}$ が水素原子であり、 $R_{11}$ が $C_{1-6}$ アルコキシ基である場合がより好ましい。

$R_{12}$ および $R_{13}$ は、前記で定義した通りであるが、いずれか一方が式： $C$

$H_2-R_a$  (式中、 $R_a$ は、水素原子を示す) で示される基で、他方が水素原子である場合が好ましく、 $R_{12}$ が水素原子であり、 $R_{13}$ が式： $CH_2-R_a$  (式中、 $R_a$ は、水素原子を示す) で示される基である場合がより好ましい。

$R_{14}$ および $R_{15}$ は、前記で定義した通りであるが、いずれか一方が水酸基で、他方が水素原子である場合が好ましく、 $R_{14}$ が水酸基で、 $R_{15}$ が水素原子である場合がより好ましい。

[0048]  $L$ は、前記で定義した通りであるが、フェニレン基である場合が好ましく、1、4-フェニレン基である場合がより好ましい。

[0049]  $R_L$ は、前記で定義した通りであるが、好ましくは、

置換されていてもよい $C_{6-40}$ 炭化水素基であり、

より好ましくは、

1) 水酸基、2) オキシ基、3) 置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素基、4)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、5) 置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素-カルボニルオキシ基、6) エピトープ配列を含む基、7) アミノ基または置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素-カルボニルアミノ基、8) チオール基、および9) ハロゲン原子から選択される、同一または異なる、1~5個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-40}$ 炭化水素基であり、

さらに好ましくは、

1) 水酸基、2) オキシ基、3) 水酸基、オキシ基、および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される、同一または異なる、1~5個の置換基により置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素基、4)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、5) 水酸基、オキシ基、および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される、同一または異なる、1~5個の置換基により置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素-カルボニルオキシ基、6) エピトープ配列を含む基、7) アミノ基、または、水酸基、オキシ基、および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される、同一または異なる、1~5個の置換基により置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素-カルボニルアミノ基、8) チオール基、および9) ハロゲン原子から選択される、同一または異なる、1~5個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-40}$ 炭化水素基であり、

特に好ましくは、

1) 水酸基、2)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、3) 水酸基、オキソ基、および $C_{1-6}$ アルコキシ基から選択される、同一または異なる、1~5個の置換基により置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素-カルボニルオキシ基、から選択される、同一または異なる、1~5個の置換基で置換されていてもよい $C_{6-40}$ アルキル基である。

上記において、 $C_{6-40}$ 炭化水素基および $C_{6-40}$ アルキル基は、それぞれ $C_{6-35}$ 炭化水素基および $C_{6-35}$ アルキル基である場合が、より好ましい。また、 $C_{6-40}$ 炭化水素基および $C_{6-40}$ アルキル基は、それぞれ分子内に1~5個の環構造部分を有していてもよい。

[0050] 本発明の実施に当たっては、糖脂質誘導体(1)は、遊離の形態、またはその塩(好ましくは、その医薬として許容される塩)の形態のいずれにおいても使用することができる。使用される個々の糖脂質誘導体(1)の特性を踏まえて当業者であれば両形態から適宜選択して本発明を実施することができる。

医薬として許容される塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、等の無機酸との塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩、マレイン酸塩、等の有機酸との塩等の酸との塩；およびナトリウム塩、カリウム塩、等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、等のアルカリ土類金属塩等の塩基との塩；グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸との塩等が挙げられる。

[0051] 以上、本発明の糖脂質誘導体(1)またはその塩について詳述した。後記試験例3に記載の「M i n c l e-リガンド複合体の結晶構造の解析」結果に基づいて、糖脂質誘導体(1)を具体的にデザインするに際しての指針について述べる。

当該構造解析から、糖脂質誘導体(1)においては、糖鎖部分(環S1-環S2-環S3からなるオリゴ糖部分)と脂質部分( $R_L$ 部分)とのそれぞれ

がMincleと相互作用し、Mincleの効率よい重合化を誘導していることが理解される。より詳細に観察すると、図4から理解される通り、3つの糖のそれぞれがMincleの表面に沿って結合するのではなく、末端のS1で表される糖（S1糖）のみがMincleに結合し、S2およびS3で表される糖（S2糖、S3糖）はMincleには結合せず、Mincleの表面に対して垂直に近い角度で配置されている。従って、糖脂質誘導体（1）のデザインに際しては、S2糖とS3糖の選択には比較的自由度が大きいことが理解される一方で、S2糖とS3糖が上記のように配置されるようにデザインすること（例えば、S1糖とS2糖の連結様式を $\beta$ とすること）が好ましいことが理解される。

他方、脂質部分（R<sub>L</sub>部分）について観察すると、図4から理解される通り、適切な鎖長の炭化水素鎖が、糖を介して結合しているMincleの表面に沿うのではなく、Mincleの周囲にはみ出して配置され、かつ、当該炭化水素鎖がMincleの疎水性グループに結合している。従って、糖脂質誘導体（1）のデザインに際しては、脂質部分（R<sub>L</sub>部分）をかかると結合様式を満たすようにデザインすること（例えば、炭素数を6前後以上とすること）が好ましいことが理解される。

当業者であれば、以上の指針を参照して、所望の糖脂質誘導体（1）をデザインし、製造し、使用することが可能である。

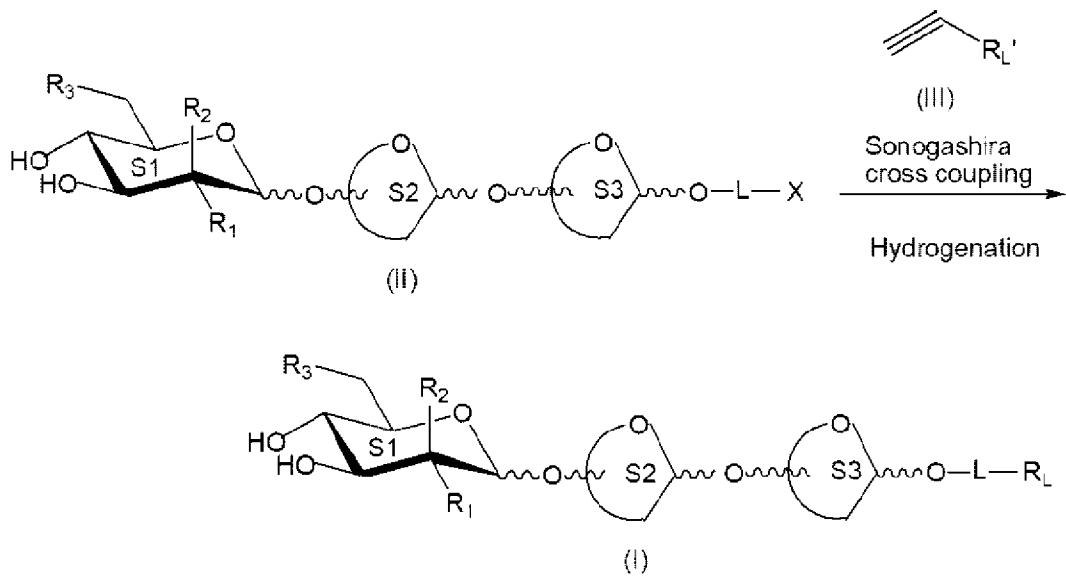
[0052] [本発明の糖脂質誘導体（1）の製造方法について]

以下に、糖脂質誘導体（1）またはその塩の製造方法を説明する。

糖脂質誘導体（1）またはその塩は、例えば、以下に示す合成スキームにより製造することができる。

[0053]

[化14]



[0054] (上記式中、 $R_L'$  は置換されていてもよい $C_{3-38}$ 炭化水素基を示し、 $X$ はハロゲン原子(例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子)を示し、その他の記号は、それぞれ上記[1]に記載の糖脂質誘導体(I)における記号と同義である)

糖脂質誘導体(I)またはその塩は、上記の合成スキームにより、原料化合物(II)またはその塩(以下、「化合物(II)」とも表記する)と原料化合物(III)またはその塩(以下、「化合物(III)」とも表記する)を、菌頭クロスカップリング反応に付した後、得られた化合物またはその塩を水素化反応に付すことにより、製造することができる。

各原料化合物の塩については、糖脂質誘導体(I)について例示されたものを参照することができる。

上記合成スキームにおける各反応は、後記の製造例および実施例において記載された具体的な方法、あるいは当技術分野で公知の方法を参照して、当業者であれば適宜実施することができる。

上記合成スキームにおける化合物(II)は、環S3で表される糖、並びに環S2で表される糖を選択して目的とする糖脂質誘導体の糖部分の構造を決定した後、後記の製造例および実施例において記載された具体的な方法、

あるいは当技術分野で公知の方法を参照して、公知の化合物から出発して当業者であれば適宜製造することができる。

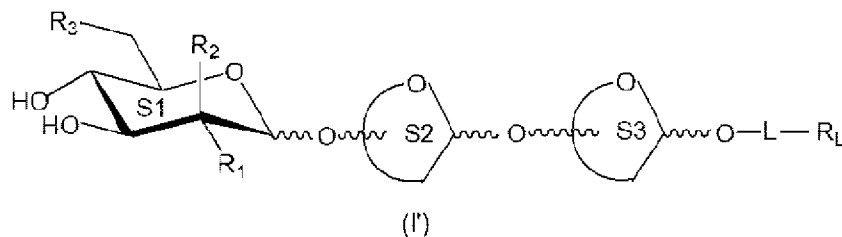
化合物(111)が、置換基(の一つ)として「水酸基」を有し、置換基として「置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルオキシ基」を有さない場合には、化合物(11)との菌頭クロスカップリング反応に付した後、「置換されていてもよいC<sub>3-40</sub>炭化水素-カルボニルオキシ基」に対応するカルボン酸化合物によりエステル化した後に、水素化反応に付すことによっても、糖脂質誘導体(1)またはその塩を製造することができる。この合成反応についても、後記の製造例および実施例において記載された具体的な方法、あるいは当技術分野で公知の方法を参照して、公知の化合物から出発して当業者であれば適宜製造することができる。

[0055] [本発明の糖脂質誘導体(1)の有用性について]

本発明により、その他の実施形態として、

「以下の式(1') :

[0056] [化15]



[0057] (式中、各記号は、それぞれ上記[1]に記載の糖脂質誘導体(1)における記号と同義である)

で表される、糖脂質誘導体(1')またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。(但し、前記のPGL-I類、およびPGL-II類は、上記糖脂質誘導体(1')から除かれる)」

が、提供される。

糖脂質誘導体(1')は、PGL-III類がその範囲内に包含されることを除いては、前記糖脂質誘導体(1)と共通する化合物である。従って、

各基の定義やその好ましい実施形態については、糖脂質誘導体（1）について前記した対応する記載内容（例えば、前記「課題を解決するための手段」の項中、[1]～[17]において記載された「糖脂質誘導体（1）またはその塩」の実施の形態）を参照することができる。

また、糖脂質誘導体（1）は、糖脂質誘導体（1'）に包含されるから、以下において詳述される糖脂質誘導体（1'）またはその塩の有用性は、糖脂質誘導体（1）またはその塩についても妥当するものである。

糖脂質誘導体（1'）の塩については、糖脂質誘導体（1）について例示されたものを参照することができる。

[0058] （1）疾患の予防／治療のための使用

糖脂質誘導体（1）または（1'）（以下、糖脂質誘導体（1'）と総称する）またはその塩は、それ自体を有効成分とする、疾患の予防および／または治療のための医薬として有用である。

後記の試験例の記載においてその代表化合物により実証される通り、糖脂質誘導体（1'）またはその塩は、Mincleリガンドであり、Mincleの作用を活性化することができる。そして、このMincleの活性化を通して、自然免疫系の活動が惹起され、例えば、細胞内に寄生する病原体に対する感染防御作用が発揮されることになる。また、糖脂質誘導体（1'）またはその塩は、Mincleの活性化を通して、骨髄由来のマクロファージを活性化させ、TNF（tumor necrosis factor）産生を増強する作用を奏するため、抗癌剤（癌の予防および／または治療剤）として有用である。対象となる癌は特に限定されないが、例えば、癌〔例、大腸癌、肺癌、中皮腫、膵臓癌、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、小腸癌、乳癌、卵巣癌、精巣腫瘍、前立腺癌、甲状腺癌、腎臓癌、子宮癌等〕が挙げられる。さらに、糖脂質誘導体（1'）またはその塩は、Mincleの活性化を通して、IFN- $\gamma$ の産生を増強する作用をも奏するため、細菌感染症、ウイルス感染症、および／またはアレルギー性疾患の予防および／または治療剤としても有用である。

[0059] 以下、本発明の糖脂質誘導体（1'）またはその塩を、以上の医薬として用いる場合の実施形態について詳述する。

「予防」には、疾患（病態もしくは症状の全体、もしくは1つまたは複数の病態もしくは症状）の発症の防止、および当該疾患の発症の遅延が含まれる。「予防有効量」とは、かかる目的を達成するに足る糖脂質誘導体（1'）またはその塩の用量をいう。「治療」には、疾患（病態もしくは症状の全体、もしくは1つまたは複数の病態もしくは症状）の治癒、当該疾患の改善、および当該疾患の重篤度の進展の抑制が含まれる。「治療有効量」とは、かかる目的を達成するに足る糖脂質誘導体（1'）またはその塩の用量をいう。

[0060] 糖脂質誘導体（1'）またはその塩は、単独の形態で、または糖脂質誘導体（1'）またはその塩を有効成分として、医薬として許容される担体とともに含む医薬組成物の形態でのいずれの形態でも使用することができる（以下、「本医薬」とも表記する）。

かかる医薬組成物としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠、バッカル錠等を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、放出制御製剤（例、速放性製剤、徐放性製剤、徐放性マイクロカプセル剤）、エアゾール剤、フィルム剤（例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム）、注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤（例、ボラス）、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤）、点滴剤、経皮吸収型製剤、軟膏剤、ローション剤、貼付剤、坐剤（例、肛門坐剤、膣坐剤）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等が挙げられる。

上記「医薬として許容される担体」としては、製剤技術の分野で慣用されている各種の担体を用いることができる。

「医薬として許容される担体」の具体例としては、例えば、固形製剤においては、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等）、滑沢剤（例えば、ステ

アリン酸マグネシウム、タルク、コロイドシリカ等)、結合剤(例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)および崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等)、等を用いることができる。

液状製剤においては、溶剤(例えば、注射用水、等張食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、等)、溶解補助剤(例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等)、懸濁化剤(例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤;例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等)、等張化剤(例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等)、緩衝剤(例えば、リン酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等)、および無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール等)、等を用いることができる。

必要により、防腐剤(例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、ソルビン酸等)、抗酸化剤(例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等)、着色剤、甘味剤等の製剤添加物をさらに添加してもよい。

上記の医薬組成物は、剤型、投与方法、担体などにより異なるが、糖脂質誘導体(1')またはその塩を製剤全量に対して通常0.01~99%(w/w)、好ましくは0.1~85%(w/w)の割合で添加することにより

、製造し得る。当該医薬組成物は、その形態に応じて、製剤技術の分野で慣用の方法により製造できる。本発明の医薬組成物は、有効成分を含む速放性製剤または徐放性製剤等の放出制御製剤に成形してもよい。

[0061] 後記の試験例の記載においてその代表化合物により実証される通り、糖脂質誘導体（1'）またはその塩は、毒性が低く、かつ副作用も少ないことが期待でき、医薬品として優れた性質も有している。従って、本医薬は、免疫系を有する動物であれば特に制限されず、例えば、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、イヌ、ウシ、ウマ等）に対して（特に、ヒトに対して）、安全に投与し得る。

本発明を実施するに当たっては、糖脂質誘導体（1'）またはその塩は、単独で、または医薬組成物として、経口的又は非経口的（例、静脈内、点滴、筋肉内、皮下、臓器内、鼻腔内、皮内、経皮、点眼、脳内、直腸内、膈内、腹腔内投与、および病巣への投与）に投与し得る。

糖脂質誘導体（1'）またはその塩の投与量は、投与対象、投与経路および投与対象の年齢や症状によって異なるが、特に限定されない。例えば、その投与量は有効成分である糖脂質誘導体（1'）またはその塩として1回当たり、経口投与する場合、0.1～1000mg、好ましくは、0.1～500mg、より好ましくは1～300mgである。当該投与量を1日当たり1～3回に分けて投与することができる。また、徐放性製剤の形態で投与する場合には、当該投与量に相当するように隔日投与あるいはそれ以上の間隔を空けて投与することも可能である。

[0062] (2) アジュバントとしての使用

後記の試験例の記載においてその代表化合物により実証される通り、糖脂質誘導体（1'）またはその塩は、免疫賦活作用を奏するため、アジュバントとして使用することができる。なお、本発明において「アジュバント」とは、抗原と組み合わせることで抗体産生の増大、免疫応答の増強を惹起することができる物質の総称である。

以下、本発明の糖脂質誘導体（1'）またはその塩を、アジュバントとし

て用いる場合の実施形態について詳述する。

糖脂質誘導体（1'）またはその塩をアジュバントとして用いる場合、その剤形は、例えば、水性または非水性（例、油性等）の溶液、懸濁液、エマルジョン等であってよい。これらは、糖脂質誘導体（1'）またはその塩と医薬として許容される担体（例、溶剤、懸濁化剤等）とを混合し、例えば、手振り、機械的振盪、超音波分散、ホモキサーによる分散、自己乳化、膜乳化、D相乳化法、真空乳化法、超高压乳化法等の方法により調製できる（以下、「本アジュバント」とも表記する）。

本アジュバントは、他のアジュバントと併用してもよい。他のアジュバントとしては、当技術分野で使用されているアジュバント、例えば、フロイント不完全アジュバント、フロイント完全アジュバント、微粒子（例えば、尿酸結晶、シリカ、水酸化アルミニウムゲル、ポリスチレン、アスベスト、二酸化チタン、黒酸化ニッケル等）、リポ多糖類（LPS）等が挙げられる。

[0063] 本発明は、本発明の糖脂質誘導体（1'）またはその塩、および抗原を含有するワクチンも提供する（以下、「本ワクチン」とも表記する）。

当該抗原は、免疫反応を誘導し得る物質であれば特に限定されないが、例えば、（1）アレルゲン（例えば、花粉アレルゲン、食物アレルゲン、ハウスダストアレルゲン等）、（2）病原体抗原（例えば、（i）病原性ウイルス抗原（例、ヒト免疫不全ウイルス、肝炎ウイルス、インフルエンザウイルス等のウイルス抗原）、（ii）病原性微生物抗原（例、病原性細菌（例、肺炎球菌、破傷風菌、ジフテリア菌、百日咳菌、コレラ菌、サルモネラ菌、チフス菌、クラミジア、ミコバクテリア、レジオネラ等）、病原性酵母（例、アスペルギルス、カンジダ等）等に発現している抗原）、（iii）病原性原生動物抗原（例、マラリア、住血吸虫等に発現している抗原）等）、（3）生体内の自己抗原（例えば、アルツハイマー病やクロイツ・フェルトヤコブ病等の神経疾患におけるアミロイド $\beta$ 、プリオン；動脈硬化症や高血圧症等の循環器疾患におけるA $\beta$ 100等）、（4）腫瘍抗原（例えば、上皮性及び非上皮性腫瘍を含む固形腫瘍の抗原、造血組織における腫瘍の抗

原等)等が挙げられる。

本ワクチンは、経口投与、筋肉内投与、経皮投与、皮内投与、皮下投与、腹腔内投与、気管内投与、鼻腔投与（経鼻投与）、眼内投与、腔内投与、直腸投与、静脈内投与、小腸内投与及び吸入投与からなる群から選択されるルートにより投与され得、特に、皮下投与又は鼻腔投与（経鼻投与）投与が好ましい。

本ワクチンにおける抗原の含有量は、ワクチンとして機能する有効量であればよく、当該量は当業者であれば、例えば実験動物を使用する試験等に基づき、過度の実験を必要とすることなく決定することができる。具体的には、本ワクチンにおける抗原の含有量は、通常1～100 $\mu$ gである。

本ワクチンにおける本発明の糖脂質誘導体（1'）またはその塩の含有量は、例えば抗原の種類、投与対象、投与形態及び投与ルート等に応じて適宜調節すればよく特に制限されないが、経口投与、筋肉内投与、経皮投与、皮内投与、皮下投与又は腹腔内投与の場合は、例えば、2 $\mu$ g～1000mgであり、通常2 $\mu$ g～500mg、好ましくは、2 $\mu$ g～20mgであり、より好ましくは20 $\mu$ g～200 $\mu$ gである。気管内投与、鼻腔投与（経鼻投与）、眼内投与、腔内投与、直腸投与、静脈内投与、小腸内投与又は吸入投与の場合は、通常0.01 $\mu$ g～1mgであり、好ましくは0.1 $\mu$ g～100 $\mu$ gである。

本ワクチンは、糖脂質誘導体（1'）またはその塩および抗原に加え、医薬として許容される担体を含有してもよい。本ワクチンが含有してもよい医薬として許容される担体の例としては、「本医薬」が含有してもよい医薬として許容される担体として例示したものと同様のものが挙げられる。

本ワクチンは、さらに他のアジュバントを含有してもよい。当該他のアジュバントの例としては、本アジュバントと併用し得るアジュバントとして例示したものと同様のものが挙げられる。

[0064] 本ワクチンの剤形の例としては、本医薬の剤形として例示したものと同様のものが挙げられる。

本ワクチンは、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、第十六改正日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。例えば、本医薬と所望の抗原とを混合し、必要により乳化又は分散させること、或いは、所望の抗原を含有するワクチンに本医薬を添加し、必要により乳化又は分散させること等により調製することができる。

[0065] 本ワクチンの投与対象は、免疫系を有する動物であれば特に制限されず、その例としては、本医薬の投与対象として例示したものと同様のものが挙げられる。

本ワクチンの投与は、単回投与であってよく、または複数回の連続投与であってもよい。本ワクチンを連続投与する場合、投与期間は特に限定されず、例えば抗原の種類、投与対象、投与形態及び投与ルート等に応じて、適宜設定すればよいが、通常1～150日間の範囲であり、必要により1～120日間の範囲、1～60日間の範囲、1～30日間の範囲等で適宜投与することもできる。

本ワクチンを対象に投与することにより、アレルギー症、感染症または癌等を予防および／または治療することができる。

## 実施例

[0066] 以下、実施例に沿って本発明をさらに詳細に説明するが、これら実施例は本発明の範囲を何ら限定するものではない。また、本発明において使用する試薬や装置、材料は特に言及されない限り、商業的に入手可能であるか、当業者であれば適宜調製することが可能である。

[0067] [糖脂質誘導体 (I) またはその塩の製造]

(1) 一般的実験手順

一般的実験手順A：グリコシル化前の活性化

ドナー化合物 (1.5 eq)、 $\text{Ph}_2\text{SO}$  (2.0 eq) およびTTBP (3.8 eq) を、トルエンとの共蒸発 (co-evaporation) と減圧／窒素置換によって乾燥させた。次に、この混合物をDCM (0.05 M) に溶解し、フレイムドライされた3 Åモレキュラーシーブを添加した。

その後、溶液を $-60^{\circ}\text{C}$ に冷却し、 $\text{Tf}_2\text{O}$  (2.0 eq) を溶液に添加した。30分間攪拌した後、トルエンとの共蒸発と減圧/窒素置換によって乾燥させたアクセプター化合物 (1.0 eq) を、DCM (0.4 M) に溶解した後、溶液にゆっくりと添加した。TLC分析でアクセプター化合物の消費が確認された後 (1-4時間)、 $\text{NEt}_3$ の添加により反応をクエンチした。反応混合物をDCMで希釈し、セライト上で濾過、食塩水で洗浄、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。その後、生成物はカラムクロマトグラフィーにより精製した。

#### 一般的実験手順B：菌頭クロスカップリング

ヨードアリアルグリコシド (1.0 eq) をアルキン (1.2-3 eq) とともに、新たに蒸留した $\text{NEt}_3$  (0.05 M) に溶解した。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{PPh}_3$ および $\text{CuI}$ の混合物 (配合比=1:1:2) を、新たに蒸留した $\text{NEt}_3$ に溶解し、 $40^{\circ}\text{C}$ で15分間攪拌した。この混合溶液のうち、0.05 eqの $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 、0.05 eqの $\text{PPh}_3$ および0.1 eqの $\text{CuI}$ に相当する量を、糖/アルキン混合物に添加した。この反応物を、出発物質の完全な消費がTLCにより確認されるまで、 $40^{\circ}\text{C}$ で攪拌した (2~16時間)。次いで、溶媒を窒素気流化に留去した。粗生成物をシリカカラムによるカラムクロマトグラフィーによって精製した。

#### 一般的実験手順C：マイコセロシン酸によるエステル化

出発物質 (1.0 eq) を、マイコセロシン酸 (3.0 eq) およびDMAP (9 eq) と共に乾燥DCM (0.05 M) に溶解した。得られた混合物を $0^{\circ}\text{C}$ に冷却した後、DIC (6 eq) を添加した。反応物を室温まで昇温しながら16時間攪拌し、その後、 $40^{\circ}\text{C}$ に温め、さらに5時間攪拌した。次に、反応混合物を $\text{Et}_2\text{O}$ で希釈し、有機層を1M HCl、sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ および食塩水で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。その後、生成物はカラムクロマトグラフィーによって精製した。

注：TLC上で最も主要な副生成物を検出するためには、 $\text{KMnO}_4$ による染色が必要であった。

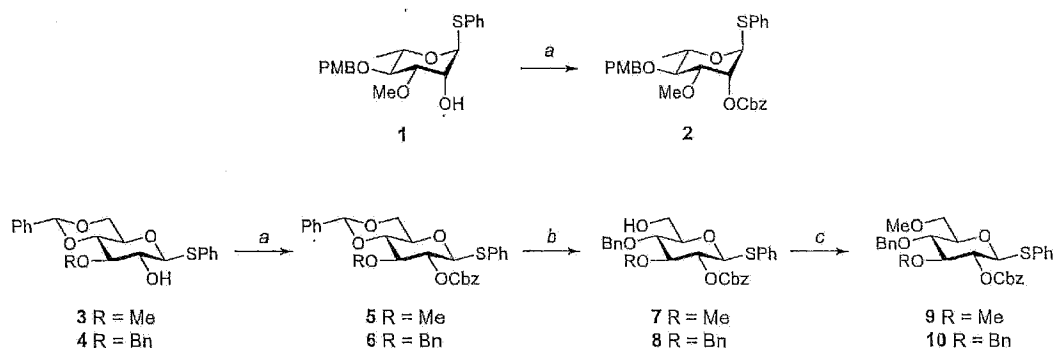
### 一般的実験手順D：水素化

出発物質 (1.0 eq) を THF と EtOH の混合物 (1 : 1, 0.007 M) に溶解し、その溶液を窒素置換した。次に、Pd/C (10%, 1.0 eq) を溶液に添加し、得られた混合物を H<sub>2</sub> で置換した。TLC (DCM : MeOH = 19 : 1) 上で出発物質と反応中間体が完全に変換されるまで、反応物を H<sub>2</sub> 雰囲気下で攪拌した。次に、反応混合物を窒素置換し、セライト上で濾過し、セライトをアセトンですすいだ。その後、生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。

### [0068] (2) 原料化合物の製造

原料化合物の製造スキームを以下の式に示す。

### [0069] [化16]



[0070] (上記式中、Phはフェニル基、Meはメチル基、PMBは4-メトキシベンジル基、Bnはベンジル基、およびCbzはベンジルオキシカルボニル基をそれぞれ示す)

### [0071] 製造例1 化合物2の製造

化合物1<sup>[1]</sup> (144 mg, 0.37 mmol, 1.0 eq) を DCM (2 mL, 0.2 M) に溶解し、DMAP (124 mg, 0.94 mmol, 2.5 eq) をその溶液に添加した。混合物を 0°C に冷却し、CbzCl (0.11 mL, 0.75 mmol, 2.0 eq) をゆっくりと添加した。反応物をゆっくりと室温にまで昇温しながら4時間攪拌した後、1 M HCl の添加により反応をクエンチし、有機層を sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> および食塩

水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、ろ過し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー（*n*-ペンタン： $Et_2O$  = 4 : 1）により精製して、化合物2（184 mg, 0.35 mmol, 94%）を透明な油状物として得た。

HRMS calculated for  $C_{29}H_{36}NO_7S$  542.2212  $[M+NH_4]^+$ ; found 542.2208

#### [0072] 製造例2 化合物5の製造

化合物3<sup>[1]</sup>（0.57 g, 1.41 mmol, 1.0 eq）をDCM（14 mL, 0.1 M）に溶解し、DMAP（0.38 g, 3.10 mmol, 2.2 eq）をその溶液に添加した。混合物を0℃に冷却し、 $CbzCl$ （0.4 mL, 2.82 mmol, 2.0 eq）をゆっくりと添加した。反応物をゆっくりと室温にまで昇温しながら6時間攪拌させた後、1 M  $HCl$ の添加により反応をクエンチし、有機層を *sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>* および食塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー（*n*-pentane： $Et_2O$  = 4 : 1）により精製して、化合物5（0.637 g, 1.25 mmol, 89%）を白色の固体として得た。

HRMS calculated for  $C_{28}H_{28}O_7SNa$  531.1453  $[M+Na]^+$ ; found 531.1444

#### [0073] 製造例3 化合物7の製造

化合物5（0.63 g, 1.24 mmol, 1.0 eq.）を $N_2$ 雰囲気下でトルエンと共蒸発させてから、乾燥DCM（12.4 mL, 0.1 M）に溶解した。 $BH_3 \cdot THF$ （ $THF$ 中1 M、6.2 mL、6.2 mmol、5.0 eq）を溶液に滴下して添加し、その後TMSOTf（22  $\mu$ L、0.12 mmol、0.1 eq）を混合物に添加した。反応混合物を5時間攪拌し、 $NEt_3$ （1.2 mL）、次いでMeOHでゆっくりとクエンチし、 $H_2$ の形成が停止するまで添加した。混合物を濃縮し、MeOHと共蒸発させた。カラムクロマトグラフィー（*n*-ペンタン： $Et_2O$  = 7 : 3）により精製して、化合物7（0.628 g, 1.23 mmol, 99%）を白色固体として得た。

HRMS calculated for  $C_{35}H_{36}O_7SNa$  533.1610  $[M+Na]^+$ ; found 533.1605

#### [0074] 製造例4 化合物9の製造

化合物7 (179 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq) およびTTBP (362 mg, 1.46 mmol, 4.0 eq) をN<sub>2</sub>雰囲気下でトルエンと共蒸発させ、乾燥DCM (7.2 mL, 0.05 M) に溶解し、フレイムドライした3 Åモレキュラーシーブを追加した。次に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (160 mg, 1.08 mmol, 3.0 eq) を混合物に添加し、反応物を1.5時間攪拌した。反応をNEt<sub>3</sub> (0.5 mL) でクエンチし、セライト上で濾過し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー (n-ペンタン:Et<sub>2</sub>O = 4:1) により精製して、化合物9 (143 mg, 0.27 mmol, 78%) を白色固体として得た。

HRMS calculated for C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>Na 547.1766 [M+Na]<sup>+</sup>; found 547.1761

#### [0075] 製造例5 化合物6の製造

化合物4<sup>[1]</sup> (2.03 g, 4.51 mmol, 1.0 eq) をDCM (173 mL, 0.03 M) に溶解し、DMA P (1.65 g, 13.5 mmol, 3.0 eq) をその溶液に添加した。混合物を0°Cに冷却し、CbzCl (1.9 mL, 13.5 mmol, 3.0 eq) をゆっくりと添加した。反応物をゆっくりと室温にまで昇温しながら5時間攪拌した後、1 M HCl の添加により反応をクエンチし、有機層をsat. aq. NaHCO<sub>3</sub>および食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー (n-pentane:Et<sub>2</sub>O = 4:1) により精製して、化合物6 (2.14 g, 3.66 mmol, 81%) を白色固体として得た。

HRMS calculated for C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>O<sub>7</sub>Na 607.1766 [M+Na]<sup>+</sup>; found 607.1761

#### [0076] 製造例6 化合物8の製造

化合物6 (257 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.) をN<sub>2</sub>雰囲気下でトルエンと共蒸発させてから、乾燥DCM (4.4 mL, 0.1 M) に溶解した。THF中のBH<sub>3</sub>·THF (4.4 mL, 4.4 mmol, 10.0 eq) の1 M溶液を溶液に滴下して添加した後、TMSOTf (0.08 mL, 0.44 mmol, 1.0 eq) を混合物に添加した。反応混合物を4

時間攪拌し、NEt<sub>3</sub> (1 mL)、次いでMeOHでゆっくりとクエンチし、H<sub>2</sub>の形成が停止するまで添加した。混合物を濃縮し、MeOHと共蒸発させた。カラムクロマトグラフィー (n-ペンタン : Et<sub>2</sub>O = 7 : 3) により精製して、化合物8 (0.234 g, 0.40 mmol, 91%) を白色固体として得た。

HRMS calculated for C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>SNa 609.1923 [M+Na]<sup>+</sup>; found 609.1918

[0077] 製造例7 化合物10の製造

化合物8 (135 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) およびTTBP (229 mg, 0.92 mmol, 4.0 eq) をN<sub>2</sub>雰囲気下でトルエンと共蒸発させ、乾燥DCM (4.6 mL, 0.05 M) に溶解し、フレイムドライした3 Åモレキュラーシーブを追加した。次に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボレート (102 mg, 0.69 mmol, 3.0 eq) を混合物に添加し、反応物を2時間攪拌した。反応をNEt<sub>3</sub> (0.5 mL) でクエンチし、セライト上で濾過し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー (n-ペンタン : Et<sub>2</sub>O = 4 : 1) により精製して、化合物10 (99 mg, 0.165 mmol, 72%) を白色固体として得た。

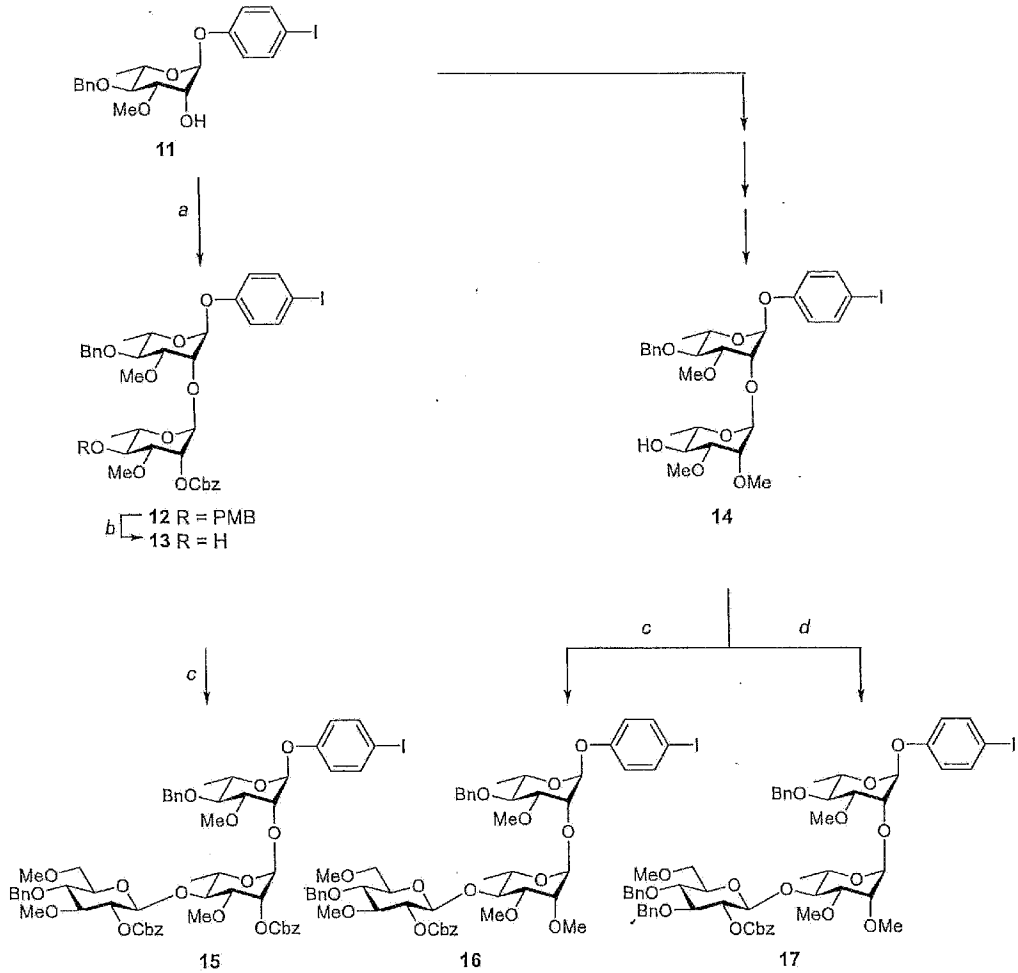
HRMS calculated for C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>SNa 623.2079 [M+Na]<sup>+</sup>; found 623.2074

[0078] (3) オリゴサッカライドの製造

オリゴサッカライドの製造スキームを以下の式に示す。

[0079]

[化17]



[0080] (上記式中、Me、PMBおよびCbzはそれぞれ前記と同義であり、Bnはベンジル基を示す。)

[0081] 製造例A 化合物12の製造

化合物2 (393mg, 0.75mmol, 1.5eq)と化合物11<sup>[1]</sup> (235mg, 0.5mmol, 1.0eq)を用いてグリコシル化手順Aに従い、目的化合物を調製した。カラムクロマトグラフィー (n-ペンタン : Et<sub>2</sub>O = 4 : 1)により精製して、化合物12を微黄色油状物として得た (206mg, 0.23mmol, 47%)。HRMS calculated for C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>IO<sub>12</sub> Na 907.2166 [M+Na]<sup>+</sup>; found 907.2143

[0082] 製造例B 化合物13の製造

化合物12 (192 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) をDCMとHFIPの混合物 (1:1, 2.2 mL, 0.1 M) に溶解し、その後HFIP中の塩酸 (0.11 mL, 0.2 M, 0.1 eq) 溶液を加えた。濃紫色により示される、出発物質の完全な変換後、反応をsat. aq. NaHCO<sub>3</sub>の添加によってクエンチした。混合物をDCMで希釈し、食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下に濃縮した。カラムクロマトグラフィー (n-ペンタン: Et<sub>2</sub>O = 1:1) により精製して、化合物13 (163 mg, 0.21 mmol, 98%) を淡い油状物として得た。

HRMS calculated for C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>I<sub>10</sub>Na 787.1591 [M+Na]<sup>+</sup>; found 787.1567

[0083] 製造例C 化合物15の製造

化合物9 (67 mg, 0.12 mmol, 1.5 eq) と化合物13 (63 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq) を用いてグリコシル化手順Aに従って、目的化合物を調製した。カラムクロマトグラフィー (n-ペンタン: Et<sub>2</sub>O = 3:2) により精製して、化合物15を微黄色油状物として得た (66 mg, 0.06 mmol, 68%)。

HRMS calculated for C<sub>58</sub>H<sub>67</sub>I<sub>18</sub>Na 1201.3270 [M+Na]<sup>+</sup>; found 1201.3257

[0084] 製造例D 化合物16の製造

化合物9 (2.57 g, 4.9 mmol, 1.4 eq) と化合物14<sup>[1]</sup> (2.23 g, 3.47 mmol, 1.0 eq) を用いてグリコシル化手順Aに従って、目的化合物を調製した。カラムクロマトグラフィー (n-pentane: Et<sub>2</sub>O = 2:3) により精製して、化合物16を淡い油状物として得た (2.93 g, 2.77 mmol, 80%)。

HRMS calculated for C<sub>51</sub>H<sub>63</sub>I<sub>16</sub>Na 1081.3058 [M+Na]<sup>+</sup>; found 1081.3053

[0085] 製造例E 化合物17の製造

化合物10 (105 mg, 0.17 mmol, 1.5 eq) と化合物14<sup>[1]</sup> (91 mg, 0.12 mmol) を用いてグリコシル化手順Aに従って、目的化合物を調製した。カラムクロマトグラフィー (n-pentane: Et<sub>2</sub>O = 1:4) により精製して、化合物17をわずかに黄色の油状物 (1

27 mg, 0.11 mmol, 96%) として得た。

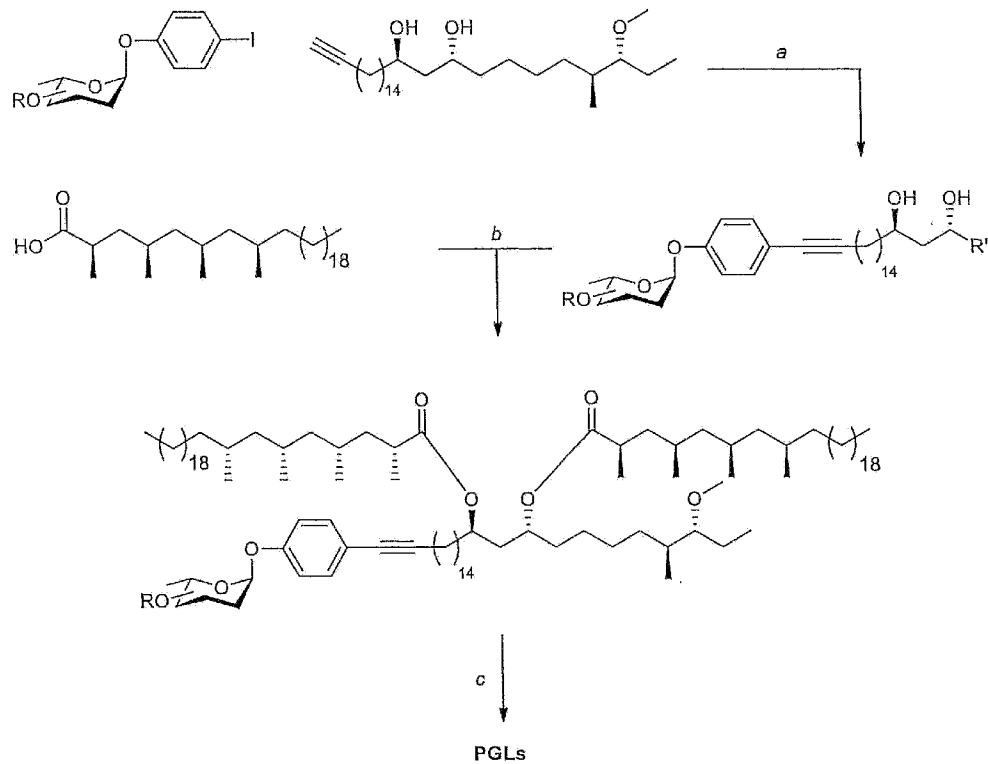
HRMS calculated for  $C_{57}H_{67}IO_{16}Na$  1157.3371  $[M+Na]^+$ ; found 1157.3366

[0086] (4) 糖脂質誘導体の製造

1) PGL-I化合物～III化合物 (PGLs) の製造

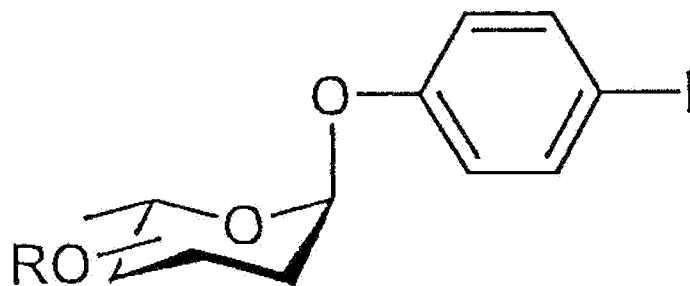
製造スキームを以下の式に示す。

[0087] [化18]



[0088] (上記式中、

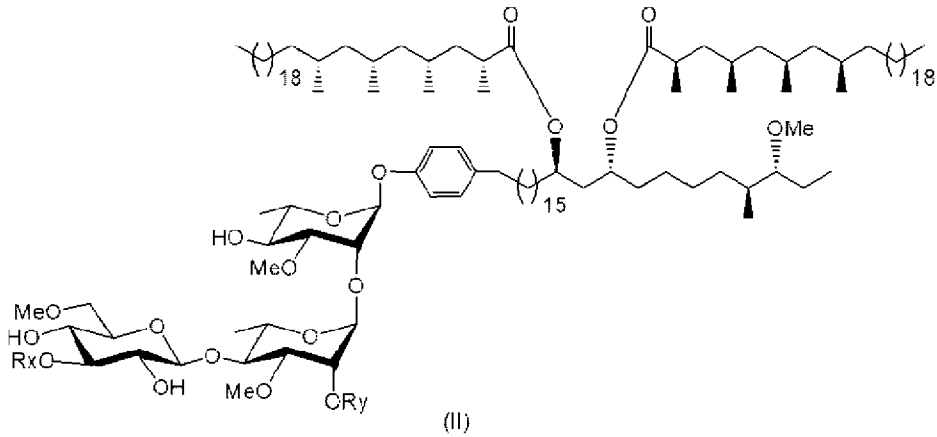
[0089] [化19]



[0090] で表される化合物は、製造例C～Eで製造された化合物15～17をそれぞれ示す)

製造されたPGL-I化合物(実施例1)、PGL-II化合物(実施例2)、およびPGL-III化合物(実施例3)の構造式を以下に示す。

[0091] [化20]



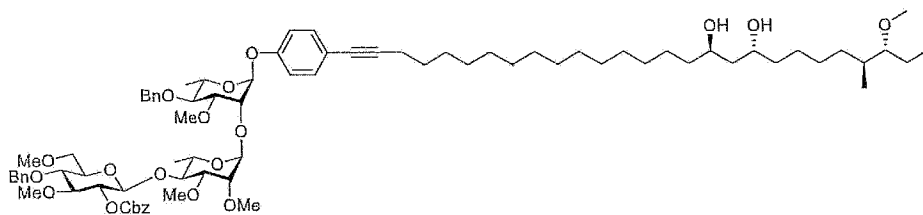
[0092] [表3]

| 糖脂質誘導体     | R <sub>x</sub> | R <sub>y</sub> |
|------------|----------------|----------------|
| PGL-I化合物   | メチル基           | メチル基           |
| PGL-II化合物  | メチル基           | 水素原子           |
| PGL-III化合物 | 水素原子           | メチル基           |

[0093] 実施例1 : PGL-Iの製造

(a) 化合物18

[0094] [化21]



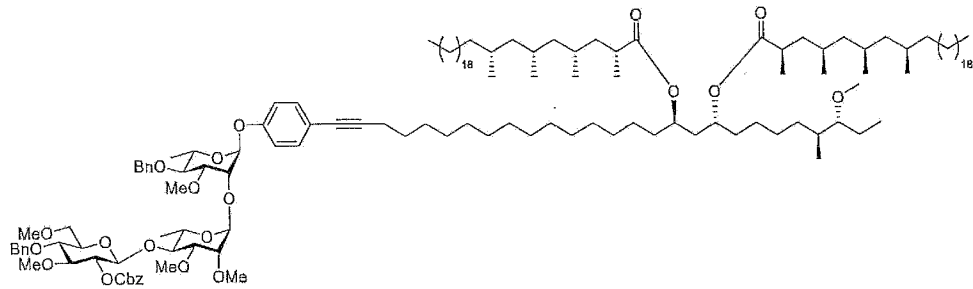
[0095] 化合物16 (23 mg、22 μmol、1.0 eq) およびフチオセロール<sup>[2]</sup> (12 mg、26 μmol、1.2 eq) を用いて、一般的実験手順B

に従って化合物 18 を合成した。カラムクロマトグラフィー（DCM：アセトン＝4：1）により精製して、生成物（25 mg、18  $\mu\text{mol}$ 、83%）を黄色油状物として得た。

HRMS calculated for  $\text{C}_{80}\text{H}_{118}\text{O}_{19}\text{Na}$  1405.8165  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found 1405.8160

[0096] (b) 化合物 21

[0097] [化22]



[0098] 化合物 18（34 mg、25  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq）、マイコセロシン酸<sup>[3]</sup>（35 mg、74  $\mu\text{mol}$ 、3.0 eq）、DIC（23  $\mu\text{L}$ 、147  $\mu\text{mol}$ 、6.0 eq）および DMAP（27 mg、221  $\mu\text{mol}$ 、9.0 eq）を用いて一般的実験手順 C に従い化合物 21 を合成した。カラムクロマトグラフィー（n-pentane：Et<sub>2</sub>O＝1：1）により精製して、生成物（45 mg、19  $\mu\text{mol}$ 、79%）をワックス状の固体として得た。

HRMS calculated for  $\text{C}_{144}\text{H}_{243}\text{O}_{21}$  2309.79755  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; found 2309.80566

[0099] (c) 化合物 24（PGL-I 化合物；構造式は前記の通り）

化合物 21（32 mg、14  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq）および Pd/C（10%、15 mg、14  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq）を用いて、一般的実験手順 D に従って化合物 24 を合成した。カラムクロマトグラフィー（DCM：アセトン＝3：2）により精製して、PGL-I（22 mg、11  $\mu\text{mol}$ 、79%）をワックス状の固体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.2$  (c = 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )

<sup>1</sup>H-NMR (850 MHz)  $\delta$ : 7.10 (d, 2H, J = 9.4 Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 6.94 (d, 2H, J = 8

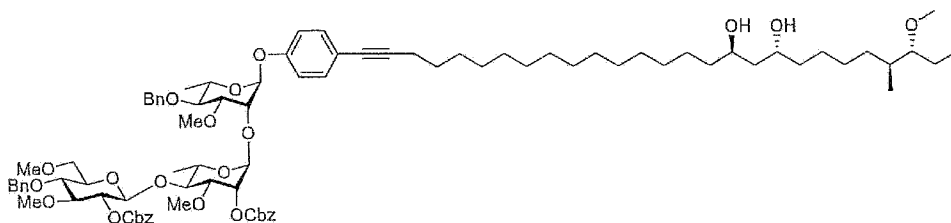
.5 Hz, CH<sub>arom</sub>); 5.43 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-1); 5.10 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-1'); 4.84 (quint, 2H, J = 6.4 Hz, CH<sub>Phth</sub>); 4.41 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-1''); 4.22 (dd, 1H, J = 1.7, 3.4 Hz, H-2); 3.89 (s, 1H, 2'' -OH); 3.77-3.74 (m, 3H, H-2', H-5, H-5'); 3.69-3.66 (m, 4H, H-3', OCH<sub>3</sub>); 3.65-3.61 (m, 4H, H-3, H-4', H-6''); 3.58 (dt, 1H, J = 1.7, 9.4 Hz, H-4); 3.55-3.52 (m, 4H, H-4'', OCH<sub>3</sub>); 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.17 (t, 1H, J = 9.4 Hz, H-3''); 2.87-2.84 (m, 1H, CH<sub>Phth</sub>); 2.80 (bs, 1H, 4'' -OH); 2.56-2.51 (m, 4H, CH<sub>2, Phth</sub>, CH<sub>Myc</sub>); 2.30 (bs, 1H, 4-OH); 1.77-0.81 (m, 190H, H-6, H-6', CH<sub>Phth</sub>, CH<sub>2, Phth</sub>, CH<sub>3, Phth</sub>, CH<sub>Myc</sub>, CH<sub>2, Myc</sub>, CH<sub>3, Myc</sub>)

HRMS calculated for C<sub>122</sub>H<sub>229</sub>O<sub>19</sub> 1998.69476 [M+H]<sup>+</sup>; found 1998.69683

[0100] 実施例 2 : PGL-11 の製造

(a) 化合物 19

[0101] [化23]

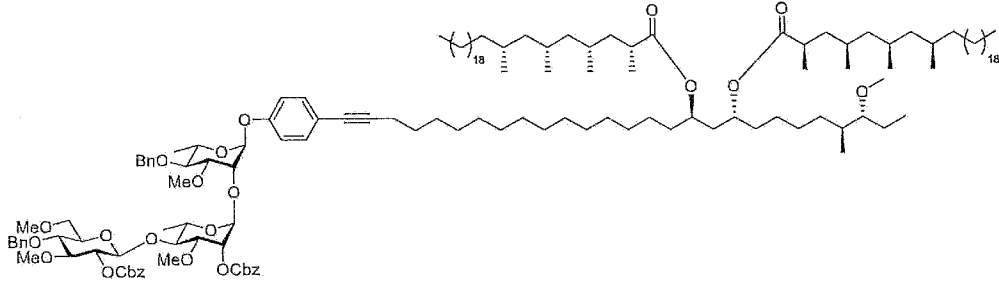


[0102] 化合物 15 (59 mg、50 μmol、1.0 eq) およびフチオセロール<sup>[2]</sup> (27 mg、60 μmol、1.2 eq) を用いて、一般的実験手順 B に従って化合物 19 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM : アセトン = 4 : 1) により精製して、生成物 (70 mg、47 μmol、93%) を黄色油状物として得た。

HRMS calculated for C<sub>87</sub>H<sub>122</sub>O<sub>21</sub>Na 1525.8376[M+Na]<sup>+</sup>; found 1525.8374

[0103] (b) 化合物 22

[0104] [化24]



[0105] 化合物 19 (37 mg、25  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq)、マイコセロシン酸<sup>[3]</sup> (35 mg、74  $\mu\text{mol}$ 、3.0 eq)、DIC (23  $\mu\text{L}$ 、148  $\mu\text{mol}$ 、6.0 eq) および DMAP (27 mg、221  $\mu\text{mol}$ 、9.0 eq) を用いて一般的実験手順 C に従い化合物 22 を合成した。カラムクロマトグラフィー (n-pentane : Et<sub>2</sub>O = 4 : 1) により精製して、生成物 (48 mg、20  $\mu\text{mol}$ 、80%) をワックス状の固体として得た。

HRMS calculated for C<sub>151</sub>H<sub>247</sub>O<sub>23</sub> 2429.81868 [M+H]<sup>+</sup>; found 2429.82801

[0106] (c) 化合物 25 (PGL-11 化合物; 構造式は前記の通り)

化合物 22 (37 mg、15  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq) および Pd/C (10%、16 mg、15  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq) を用いて、一般的実験手順 D に従って化合物 25 を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM : MeO = 11 : 1) により精製して、PGL-11 (23 mg、12  $\mu\text{mol}$ 、76%) をワックス状の固体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.4$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (850 MHz)  $\delta$ : 7.10 (d, 2H, J = 8.5 Hz, CH<sub>arom</sub>); 6.95–6.94 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>);

5.46 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-1); 5.08 (d, 1H, J = 1.7 Hz, H-1'); 4.84 (quint, 2H, J = 6.4 Hz, CH<sub>Phth</sub>); 4.39 (d, 1H, J = 7.7 Hz, H-1''); 4.22 (dd, 1H, J = 2.4, 2.8 Hz, H-2); 4.20 (s, 1H, H-2'); 3.82 (dq, 1H, J =

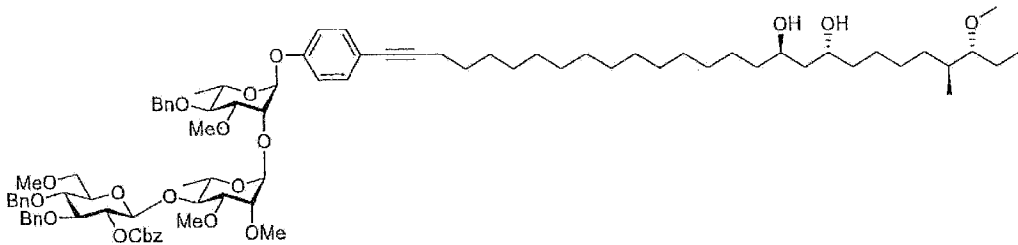
3.4, 6.0 Hz, H-5' ); 3.76 (dq, 1H, J = 3.4, 6.0 Hz, H-5); 3.71 (s, 1H, 2'' -OH); 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.66-3.63 (m, 4H, H-3, H-3', H-6' ); 3.61-3.57 (m, 2H, H-4, H-4' ); 3.55 (dt, 1H, J = 2.0, 8.9 Hz, H-4'' ); 3.51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.45-3.39 (m, 2H, H-2'', H-5' ); 3.33 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.18 (t, 1H, J = 8.9 Hz, H-3'' ); 2.87-2.85 (m, 2H, CH<sub>Phth</sub>, 4'' -OH); 2.55-2.53 (m, 4H, CH<sub>2, Phth</sub>, CH<sub>Myc</sub>); 2.34 (bs, 2H, 4-OH, 2' -OH); 1.77-0.81 (m, 189H, H-6, H-6', CH<sub>Phth</sub>, CH<sub>2, Phth</sub>, CH<sub>3, Phth</sub>, CH<sub>Myc</sub>, CH<sub>2, Myc</sub>, CH<sub>3, Myc</sub>)

HRMS calculated for C<sub>121</sub>H<sub>227</sub>O<sub>19</sub> 1985.68253 [M+H]<sup>+</sup>; found 1985.68284

[0107] 実施例3：PGL-IIIの製造

(a) 化合物20

[0108] [化25]



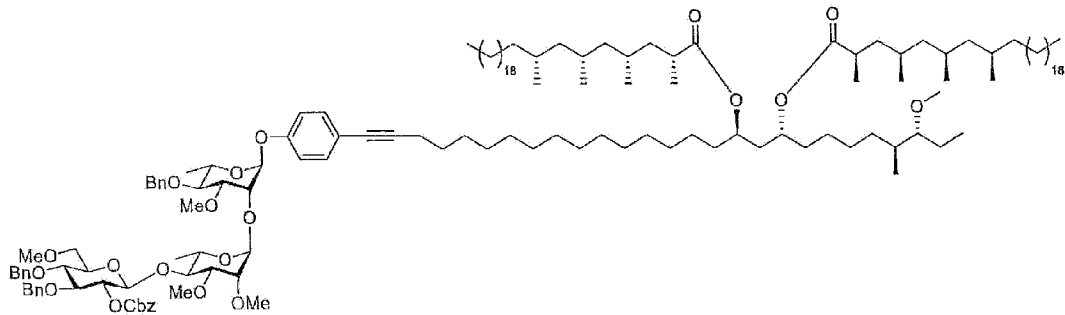
[0109] 化合物17 (62 mg、55 μmol、1.0 eq) およびフチオセロール<sup>[2]</sup> (30 mg、66 μmol、1.2 eq) を用いて、一般的実験手順Bに従って化合物20を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM : EtOAc = 1 : 1) により精製して、生成物 (66 mg、45 μmol、83%) を黄色油状物として得た。

HRMS calculated for C<sub>86</sub>H<sub>122</sub>O<sub>19</sub>Na 1481.8478 [M+Na]<sup>+</sup>; found 1481.8473

[0110] (b) 化合物23

[0111]

## [化26]



[0112] 化合物20 (26 mg, 18  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq)、マイコセロシン酸<sup>[3]</sup> (25 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 3.0 eq)、DIC (16  $\mu\text{L}$ , 105  $\mu\text{mol}$ , 6.0 eq) およびDMAP (19 mg, 158  $\mu\text{mol}$ , 9.0 eq) を用いて一般的実験手順Cに従い化合物23を合成した。カラムクロマトグラフィー (n-pentane : Et<sub>2</sub>O = 1 : 1) により精製して、生成物 (32 mg, 13.4  $\mu\text{mol}$ , 76%) をワックス状の固体として得た。

HRMS calculated for C<sub>150</sub>H<sub>247</sub>O<sub>21</sub> 2385.82885 [M+H]<sup>+</sup>; found 2385.83921

[0113] (c) 化合物26 (PGL-III化合物; 構造式は前記の通り)

化合物23 (24 mg、10  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq) およびPd/C (10%、11 mg、10  $\mu\text{mol}$ 、1.0 eq) を用いて、一般的実験手順Dに従って化合物26を合成した。カラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 19 : 1) により精製して、PGL-III (8 mg、4  $\mu\text{mol}$ 、40%) をワックス状の固体として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -28$  (c = 0.2, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz)  $\delta$ : 7.10(d, 2H, J = 8.8 Hz, CH<sub>arom</sub>); 6.94 (d, 2H, J = 8.8 Hz, CH<sub>arom</sub>); 5.43 (d, 1H, J = 2.0 Hz, H-1); 5.11 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H-1'); 4.84 (quint, 2H, J = 6.4 Hz, CH<sub>Phth</sub>); 4.45 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-1''); 4.23 (dd, 1H, J = 1.6, 2.8 Hz, H-2); 3.99 (bs, 1H, OH); 3.79-3.71 (m, 3H, H-2', H-5, H-5'); 3.69-3.60 (m, 5H, H-3, H-3', H-4', H-6''); 3.58-3.54 (m, 6H, H-3'', H-4, H-5'', OCH<sub>3</sub>); 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

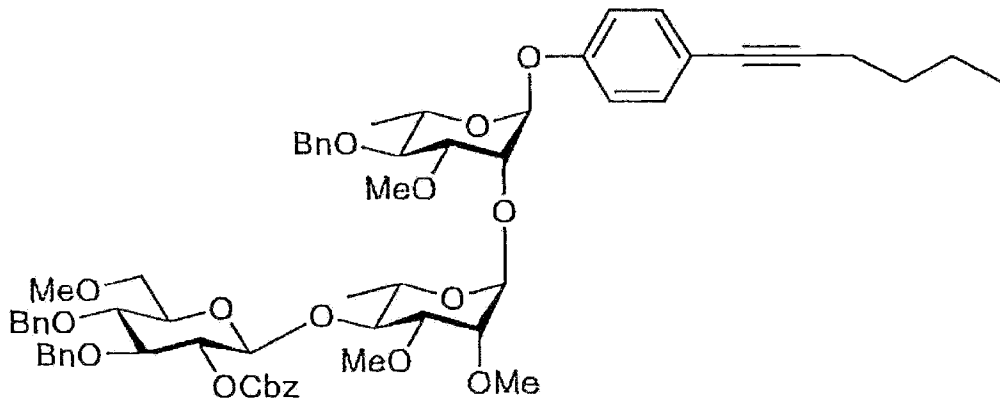
; 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.46–3.42(m, 1H, H-4''); 3.39–3.36 (m, 4H, H-2'' , OCH<sub>3</sub>); 3.35 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2.98 (bs, 1H, OH); 2.88–2.79 (m, 2H, CH<sub>Phthr</sub>, OH); 2.57–2.50 (m, 4H, CH<sub>2, Phthr</sub>, CH<sub>Myc</sub>); 2.32 (bs, 1H, OH); 1.77–0.81 (m, 207H, H-6, H-6' , CH<sub>Phthr</sub>, CH<sub>2, Phthr</sub>, CH<sub>3, Phthr</sub>, CH<sub>Myc</sub>, CH<sub>2, Myc</sub>, CH<sub>3, Myc</sub>)

HRMS calculated for C<sub>121</sub>H<sub>227</sub>O<sub>19</sub> 1985.68253 [M+H]<sup>+</sup>; found 1985.68265

[0114] 2) PGLアナログ化合物の製造

実施例4 化合物27の製造

[0115] [化27]



[0116] 化合物17 (46 mg, 41 μmol, 1.0 eq) および1-ヘキシン (14 μL, 122 μmol, 3.0 eq) を用いて、一般的実験手順Bに従って化合物27を合成した。カラムクロマトグラフィー (n-pentane : Et<sub>2</sub>O = 4 : 6) により精製して、生成物 (40 mg, 37 μmol, 91%) を黄色油状物として得た。

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -60.9 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) δ : 7.37–7.21 (m, 22H, CH<sub>arom</sub>); 6.96–6.94 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>); 5.48

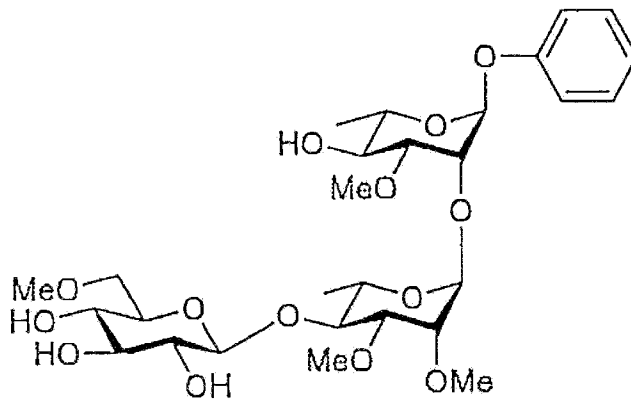
(d, 1H, J = 1.6 Hz, H-1); 5.24–5.15 (m, 3H, H-1' , PhCH<sub>2, Cbz</sub>); 4.89 (d, 1H, J = 11.2 Hz, PhCHH); 4.80–4.76 (m, 4H, PhCHH, PhCHH, H-1' ' , H-2' ' ); 4.70–4.62 (m, 3H, PhCHH, PhCHH, PhCHH); 4.25 (dd, 1H, J = 2.4, 2.8 Hz, H-2); 3.79 (dd, 1H, J = 3.0, 9.4 Hz, H-3); 3.76–3.61 (m, 7H

, H-2' , H-3' ' , H-4' ' , H-5, H-5' , H-5' ' , H-6'' ); 3.57-3.43 (m, 9H, H-4, H-4' , H-6' ' , OCH<sub>3</sub>); 3.39-3.32 (m, 7H, H-3' , OCH<sub>3</sub>); 2.39 (t, 1H, J = 7.0 Hz, CH<sub>2</sub>); 1.63-1.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.51-1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1.32-1.25 (m, 6H, H-6, H-6' ); 0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz, CH<sub>3</sub>)

HRMS calculated for C<sub>63</sub>H<sub>76</sub>O<sub>16</sub>Na 1111.50256 [M+Na]<sup>+</sup>; found 1111.50185

[0117] 実施例5 化合物28 (HD-275) の製造

[0118] [化28]



[0119] 化合物17 (34 mg, 30 μmol, 1.0 eq) を、一般的実験手順Dを用いて水素化し、化合物28 (HD-275) (14 mg, 23 μmol, 77%) を淡色油状物として得た。

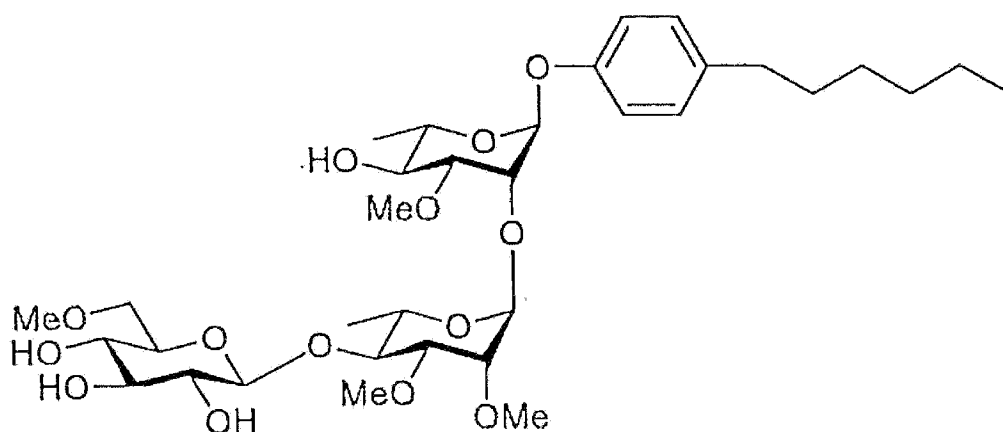
[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -53.7 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz) δ : 7.33-7.28 (m, 2H, CH<sub>arom</sub>); 7.05-7.02 (m, 3H, CH<sub>arom</sub>); 5.49 (d, 1H, J = 1.6 Hz, H-1); 5.11 (d, 1H, J = 1.2 Hz, H-1' ); 4.45 (d, 1H, J = 7.6 Hz, H-1'' ); 4.24 (dd, 1H, J = 1.6, 3.2 Hz, H-2); 4.12 (bs, 1H, OH); 3.79-3.59 (m, 8H, H-2' , H-3, H-3' , H-4' , H-5, H-5' , H-6' ' ); 3.57-3.35 (m, 18H, H-2'' , H-3'' , H-4, H-4'' , H-5'' , OCH<sub>3</sub>); 2.52 (bs, 1H, OH); 1.34 (d, 3H, J = 6.4 Hz, H-6' ); 1.27 (d, 3H, J = 6.0 Hz, H-6)

HRMS calculated for C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O<sub>14</sub>Na 627.26233 [M+Na]<sup>+</sup>; found 627.26222

[0120] 実施例6 : 化合物29 (HD-276) の製造

[0121] [化29]



[0122] 化合物 27 (32 mg, 29  $\mu\text{mol}$ , 1.0 eq) を、一般的実験手順 D を用いて水素化し、化合物 29 (HD-276) (15 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 74%) を淡色油状物として得た。

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz)  $\delta$ : 7.10 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 6.95 (dd, 2H,  $J = 2.0, 6.8$  Hz,  $\text{CH}_{\text{arom}}$ ); 5.44 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz, H-1); 5.10 (d, 1H,  $J = 1.6$  Hz, H-1'); 4.45 (d, 1H,  $J = 7.6$  Hz, H-1''); 4.24 (dd, 1H,  $J = 2.0, 2.8$  Hz, H-2); 4.09 (bs, 1H, OH); 3.78–3.59 (m, 8H, H-2', H-3, H-3', H-4', H-5, H-5', H-6', ' '); 3.57–3.35 (m, 18H, H-2'', H-3'', H-4, H-4'', H-5'',  $\text{OCH}_3$ ); 3.21 (bs, 2H, OH); 2.55 (t, 2H,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 2.45 (bs, 1H, OH); 1.58 (quint, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 1.33–1.25 (m, 12 H,  $\text{CH}_2$ , H-6, H-6' ); 0.88 (t, 3H,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ )

HRMS calculated for  $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_{14}\text{Na}$  711.35623  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ; found 711.35585

[0123] 上記において引用された参考文献は、以下の通りである。

[1] Chem Bio Chem, vol. 22, no. 8, pp. 1487–1493, 2021

[2] Angewandte Chemie International Edition, vol. 124, no. 47, pp. 11774–11

777, 2012

[3] Chem. Commun., no. 5, pp. 489–491, 2007

[0124] [糖脂質誘導体 (I') またはその塩の薬理評価]

糖脂質誘導体 (I') またはその塩の有用性を実証するため、以下に各種の薬理評価結果を示す。

試験化合物

薬理評価に供された試験化合物は以下の通りである。

PGL-I 化合物 (実施例1の糖脂質誘導体)

PGL-II 化合物 (実施例2の糖脂質誘導体)

PGL-III 化合物 (実施例3の糖脂質誘導体)

HD-275 (実施例5の糖脂質誘導体)

HD-276 (実施例6の糖脂質誘導体)

TDM (トレハロースジミコール酸; trehalose dimycolate): 公知のMincleリガンドである糖脂質誘導体

TDB (トレハロースジベヘン酸; trehalose dibehenate): 公知のMincleリガンドである糖脂質誘導体

[0125] 試験例1 Mincleリガンド活性の評価

Murine Mincleを発現するNFAT-GFPレポーター細胞を、文献記載の方法に準じて調製した (Yamasaki, S. et al, Nat Immunol 9, 1179–88 (2008))。96-ウェルプレート上に試験化合物 (PGL-III 化合物およびTDM; 各  $n=3$ ) を固相化し、細胞を加え、20時間刺激した際のレポーター活性を解析し、試験化合物のリガンド活性を評価した。評価結果を、図1 (左図) に示す。試験化合物の投与量 (横軸) は、左から右に向かって、 $10^{-5}$ 、 $10^{-4}$ 、 $10^{-3}$ 、 $10^{-2}$ 、 $10^{-1}$ 、 $10^0$  および  $10^1$  (nmol) である。

同様に、文献記載の方法に準じて調製した (Yamasaki, S. et al, Nat Immunol 9, 1179–88 (2008))

bovine Mincleを発現するNFAT-GFPレポーター細胞を用いて、HD-276についても、96-ウェルプレート上で、そのリガンド活性を評価した。評価結果を、図1（右図）に示す。試験化合物の投与量（横軸）は、左から右に向かって、0.03~3（nmol）である。

本評価により、PGL-111化合物は、TDMを上回る優れたMincleリガンド活性を有することが明らかとなった。HD-276についても、同様の評価において、Mincleリガンド活性を有することが確認された。また、同様の評価において、PGL-1化合物およびPGL-11化合物は、いずれもリガンド活性が認められなかった。

以上の事実から、本発明の糖脂質誘導体（1'）の環S1で表される末端糖の3位が水酸基であることが、Mincleリガンド活性を奏するための必須の構造であることが理解される。

#### [0126] 試験例2 マクロファージ活性化の評価

野生型マウスおよびMincle欠損型マウスの骨髄由来のマクロファージを、文献記載の方法に準じて調製した（Kiyotake, R. et al, J Biol Chem 290, 25322-25332 (2015); Ishikawa, T. et al, Cell Host Microbe 13, 477-488 (2013)）。なお、Mincle欠損マウスは、文献記載の方法に準じて作出した（Yamasaki, S. et al, Proc Natl Acad Sci USA 106, 1897-1902 (2009)）。プレート上に固相化した試験化合物（PGL-111およびTDM；各n=3）によりマクロファージを48時間刺激した際の、tumor necrosis factor（TNF）産生量を解析し、試験化合物の免疫応答への作用を評価した。評価結果を、図2に示す。試験化合物の投与量は、図2に記載の通りである。なお、LPS（0.1 μg/ml）を、ポジティブコントロールとして用いた。

本評価により、PGL-111化合物は、Mincleの活性化を介して、マクロファージを活性化し、用量依存的にTNF産生を増強すること、さ

らにその作用はTDMを上回る優れたものであることが明らかとなった。

[0127] 試験例3 Mincle-リガンド複合体の結晶構造の解析

MincleとPGL-IIIアナログ(HD-276)との複合体を用いて結晶構造解析を行った。解析の結果を、図3および図4に示す。図3は、複合体における電子密度マップを示す。また、図4は、MincleとPGL-IIIアナログとの結合様式の模式図を示す。

本構造解析から、本発明の糖脂質誘導体(1')においては、糖鎖部分(環S1-環S2-環S3からなるオリゴ糖部分)と脂質部分(R<sub>L</sub>部分)とのそれぞれがMincleと相互作用し、Mincleの効率よい重合化を誘導していることが想定された。

[0128] 試験例4 免疫賦活作用の評価

(1) 抗原特異的IgG産生の増強効果の検討

オボアルブミン(ovalbumin; OVA)をモデル抗原として用いて、C57BL/6マウスに投与した際の、IgG抗体の産生量を指標として、試験化合物(PGL-III化合物およびTDB)のアジュバント活性を評価した。

C57BL/6マウスを、(i)OVAのみ(OVA単独投与群; n=7)、(ii)OVAおよびPGL-III化合物(OVA+PGL-III化合物投与群; n=5)、または(iii)OVAおよびTDB(OVA+TDB投与群; n=7)により、それぞれ免疫した。各群について、免疫後経時的にマウス血清を採取し、OVA特異的に産生されたIgG抗体量を、OVA/Alum免疫マウスから採取した血清を用いて描かれた標準曲線を用いて、ELISA法により評価、数値化した(\*p<0.05、\*\*p<0.01、\*\*\*p<0.005)。評価結果を図5に示す。

本評価により、OVA+PGL-III化合物投与群では、OVA単独投与群に比べて有意にIgG抗体の産生が増強されており、さらにその増強の程度は、OVA+TDB投与群よりも大きいことが明らかとなった。

この事実は、PGL-III化合物は優れた免疫賦活作用を持つこと、そ

してアジュバントとして優れていること、を明確に示すものである。

#### (2) 体重への影響の検討

上記の試験において、抗体量の測定と並行して、各投与群のマウスの体重変化を観察した。評価結果を、図6に示す。

OVA+PGL-III化合物投与群においても、他の投与群と同様に、体重減少は見られず、PGL-III化合物は、その投与によっても有害事象は誘発しないものと考えられる。

#### [0129] 試験例5 細胞性免疫の増強効果の評価

免疫マウスの鼠径リンパ節の細胞を各投与群でプールして（少なくとも各群n=5）、OVA抗原によって72時間再刺激した際のIFN- $\gamma$ 産生量を評価した。評価結果を、図7に示す。

本評価により、OVA+PGL-III化合物投与群では、OVA単独投与群に比べてIFN- $\gamma$ 産生が増強されており、さらにその増強の程度は、OVA+TDB投与群よりも大きいことが明らかとなった。

この事実は、PGL-III化合物は液性免疫のみでなく、細胞性免疫をも増強できるアジュバントであることを明確に示すものである。

#### 産業上の利用可能性

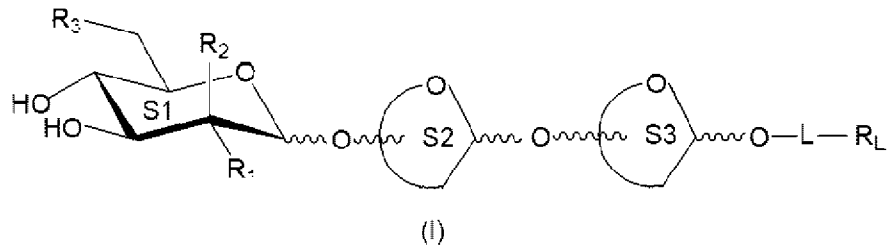
[0130] 本発明は、免疫応答に重要な役割を果たしているMincleのリガンドである糖脂質誘導体等の実施形態に関するものであり、医薬の分野において有用である。

[0131] 本出願は、日本で出願された特願2023-069661（出願日：2023年4月20日）を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

## 請求の範囲

[請求項1] 以下の式 (I) :

[化1]



(式中、

$R_1$  および  $R_2$  は、いずれか一方が水酸基または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

$R_3$  は、水素原子、水酸基、または  $C_{1-6}$  アルコキシ基を示し、

[化2]



は、単結合（但し、立体配置は不特定）を示し、

環 S 2 および環 S 3 は、それぞれ独立して、置換されていてもよいピラノースまたは置換されていてもよいデオキシピラノースを示し、

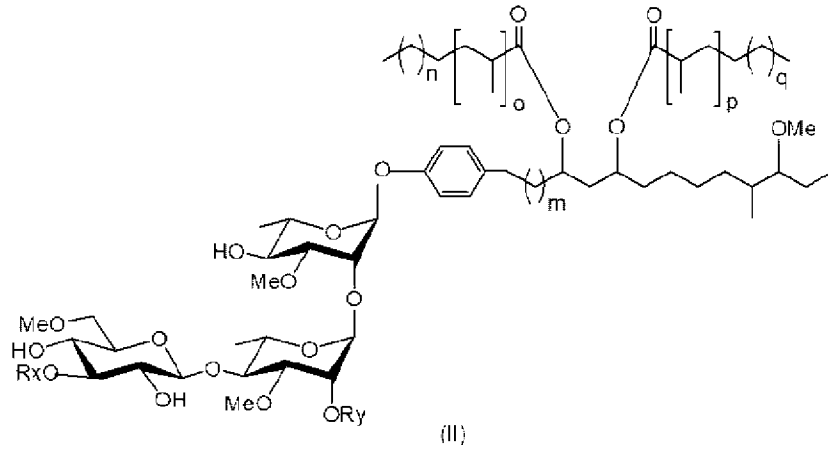
L は、 $C_{6-14}$  アリーレン基を示し、および

$R_L$  は、置換されていてもよい  $C_{3-40}$  炭化水素基を示す)

で表される、糖脂質誘導体 (I) またはその塩。

(但し、以下の式 (I I) :

[化3]



(式中、mは13～21の整数、nは15～17の整数、oは3～5の整数、pは3～5の整数、qは15～17の整数をそれぞれ示す)で表されるPGL-I類、PGL-II類およびPGL-III類(各化合物のRxおよびRyは、それぞれ表1に記載の通りである)は、糖脂質誘導体(1)から除かれる)

[表1]

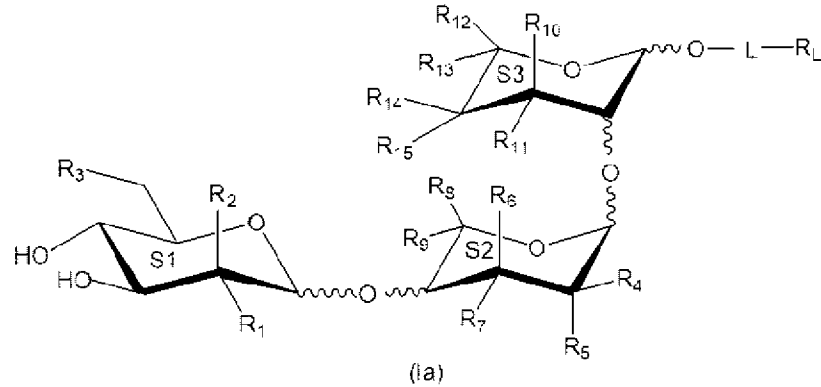
| 糖脂質誘導体   | R <sub>x</sub> | R <sub>y</sub> |
|----------|----------------|----------------|
| PGL-I類   | メチル基           | メチル基           |
| PGL-II類  | メチル基           | 水素原子           |
| PGL-III類 | 水素原子           | メチル基           |

[請求項2] 環S1で表される末端の糖と環S2で表される糖が、環S1から見て、1,4グリコシド結合で連結されている、請求項1に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項3] 環S2で表される糖と環S3で表される糖が、環S2から見て、1,2または1,4グリコシド結合で連結されている、請求項1または2に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項4] 以下の式(1a)：

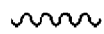
[化4]



(式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、L、R<sub>L</sub>および

[化5]



は、それぞれ上記 [ 1 ] に記載の糖脂質誘導体 ( 1 ) における記号と同義であり、

R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、いずれか一方が水酸基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、いずれか一方が水酸基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は、いずれか一方が式：CH<sub>2</sub>-R<sub>a</sub> (式中、R<sub>a</sub>は、水素原子、水酸基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す) で示される基で、他方が水素原子を示し、

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は、いずれか一方が水酸基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で、他方が水素原子を示し、

R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は、いずれか一方が式：CH<sub>2</sub>-R<sub>a</sub> (式中、R<sub>a</sub>は、水素原子、水酸基、またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基を示す) で示される基で、他方が水素原子を示し、

R<sub>14</sub>およびR<sub>15</sub>は、いずれか一方が水酸基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基で、他方が水素原子を示す)、

で表される誘導体である、請求項1～3のいずれか1項に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項5] 環S1で表される末端の糖と環S2で表される糖が、環S1から見て、 $\beta$ 1,4グリコシド結合で連結されている、請求項1～4のいずれか1項に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項6]  $R_1$ および $R_2$ が、いずれか一方が水酸基で、他方が水素原子である、  
請求項1～5のいずれか1項に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項7]  $R_1$ が水酸基であり、 $R_2$ が水素原子である、請求項6に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項8] Lがフェニレン基である、請求項1～7のいずれか1項に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項9]  $R_L$ において、置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素基における炭化水素基が、 $C_{6-40}$ 炭化水素基である、請求項1～8のいずれか1項に記載の糖脂質誘導体(1)またはその塩。

[請求項10]  $R_L$ において、置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素基における置換基が、

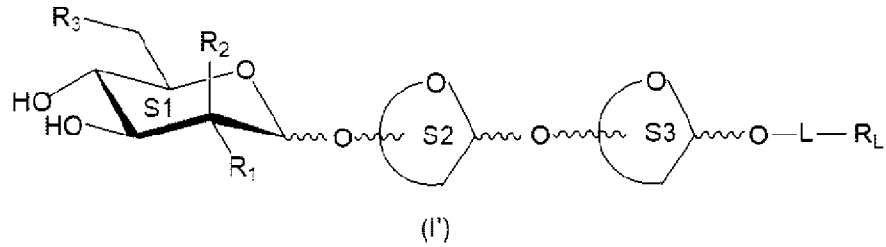
- 1) 水酸基、
- 2) オキシ基、
- 3) 置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素基、
- 4)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- 5) 置換されていてもよい $C_{3-40}$ 炭化水素-カルボニルオキシ基、
- 6) エピトープ配列を含む基、
- 7) アミノ基またはアシルアミノ基、
- 8) チオール基、および
- 9) ハロゲン原子、

から選択される、同一または異なる、1～5個の置換基である、

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の糖脂質誘導体 (I) またはその塩。

[請求項11] 以下の式 (I') :

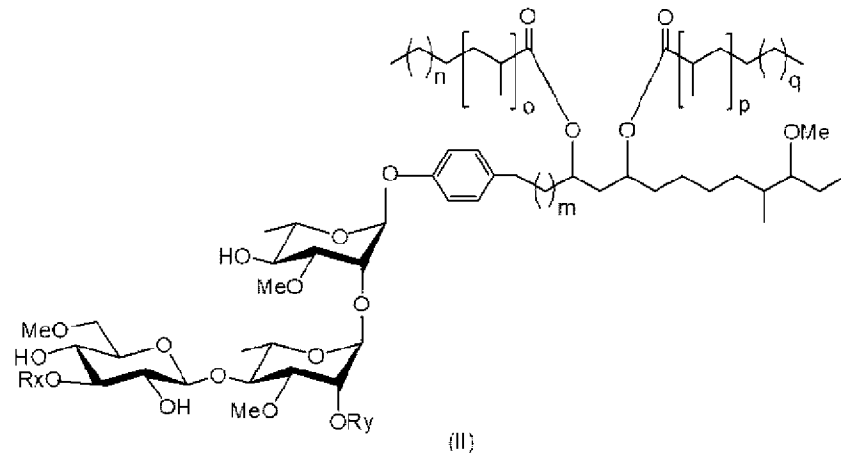
[化6]



(式中、各記号は、それぞれ請求項 1 に記載の糖脂質誘導体 (I) における記号と同義である)

で表される、糖脂質誘導体 (I') またはその塩を有効成分として含有する医薬組成物。(但し、以下の式 (II) :

[化7]



(式中、m は 13 ~ 21 の整数、n は 15 ~ 17 の整数、o は 3 ~ 5 の整数、p は 3 ~ 5 の整数、q は 15 ~ 17 の整数をそれぞれ示す)

で表される PGL-I 類および PGL-II 類 (各化合物の Rx および Ry は、それぞれ表 2 に記載の通りである) は、糖脂質誘導体 (I') から除かれる)

[表2]

| 糖脂質誘導体  | R <sub>x</sub> | R <sub>y</sub> |
|---------|----------------|----------------|
| PGL-I類  | メチル基           | メチル基           |
| PGL-II類 | メチル基           | 水素原子           |

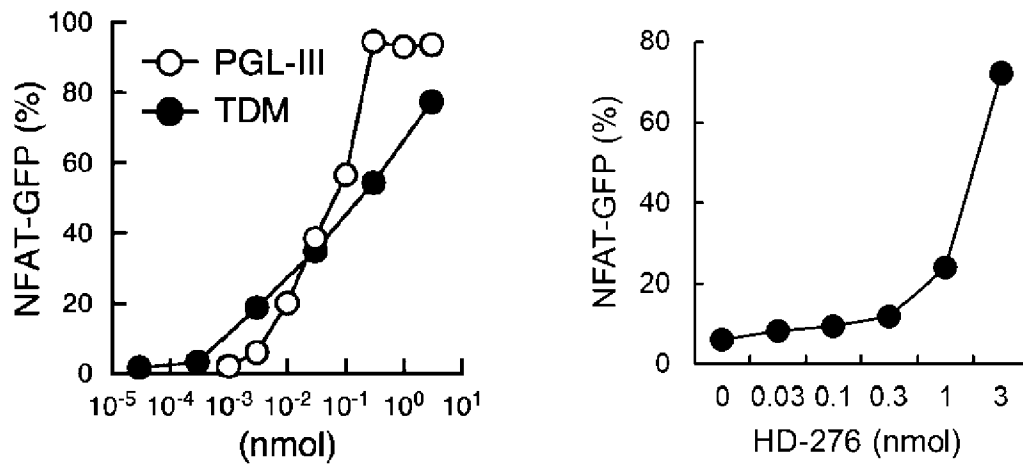
[請求項12] Mincle活性化剤である、請求項11に記載の医薬組成物。

[請求項13] TNF産生増強剤、INF- $\gamma$ 産生増強剤、または免疫賦活剤である、請求項11または12に記載の医薬組成物。

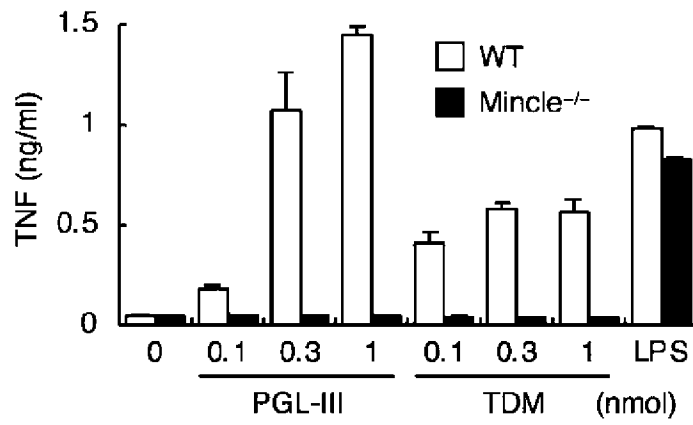
[請求項14] 抗癌剤、または細菌感染症、ウイルス感染症、もしくはアレルギー性疾患の予防および／または治療剤である、請求項11または12に記載の医薬組成物。

[請求項15] ワクチンアジュバントである、請求項11または12に記載の医薬組成物。

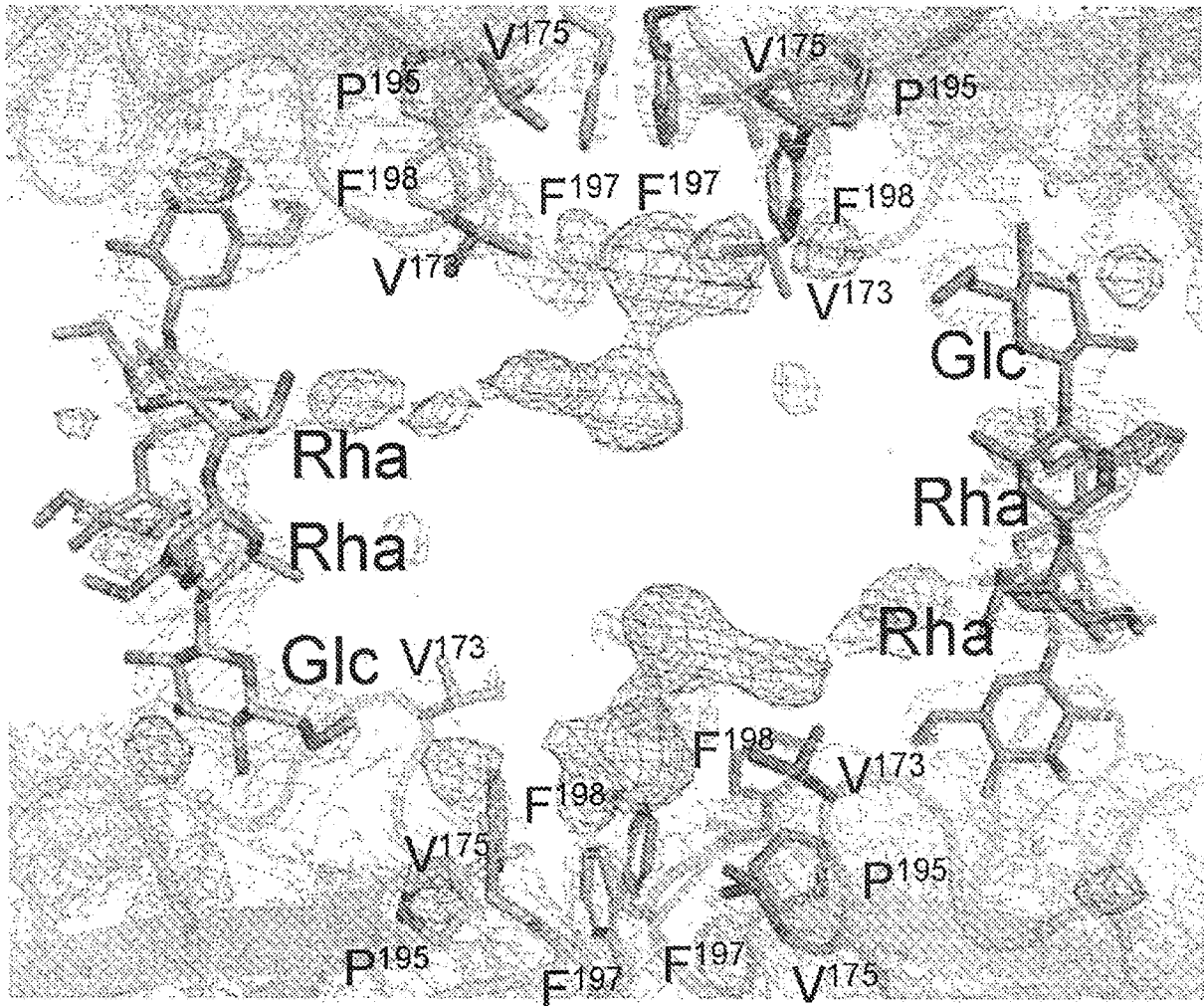
[図1]



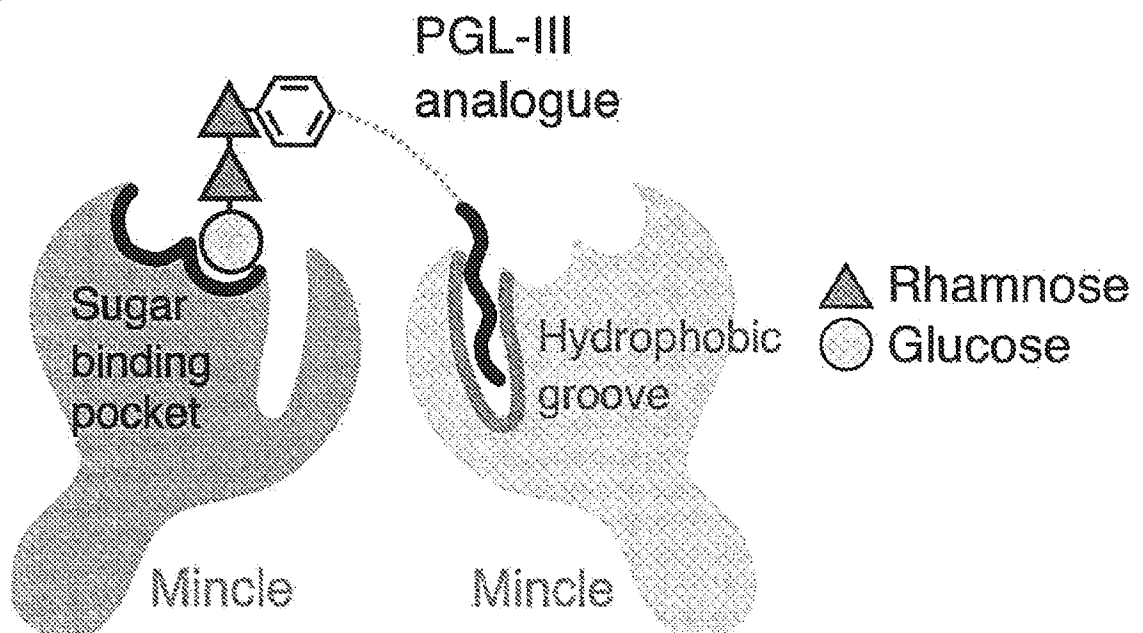
[図2]



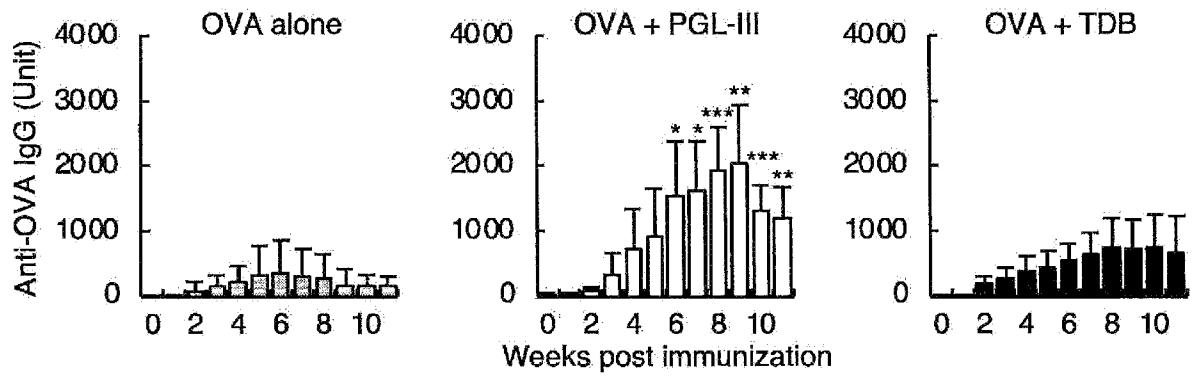
[図3]



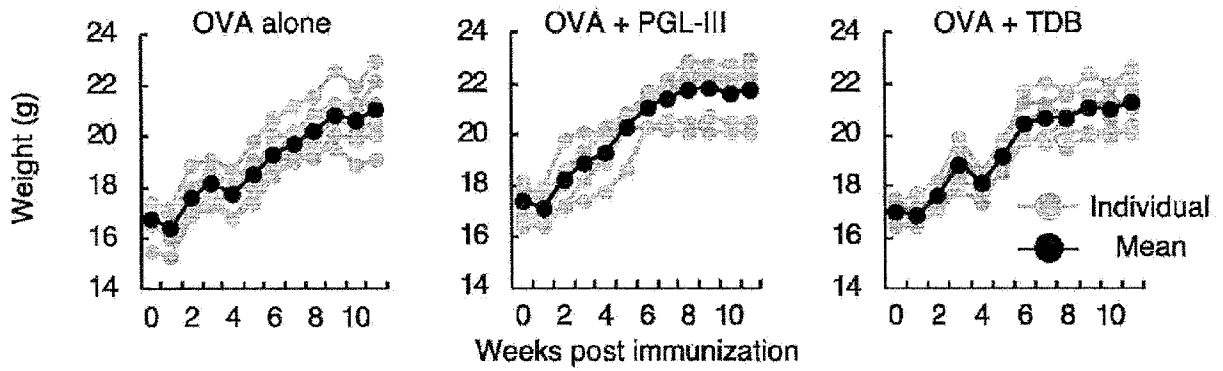
[図4]



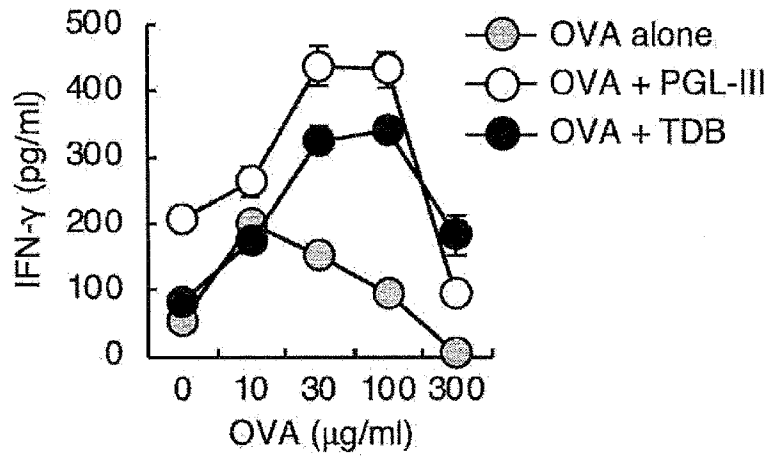
[圖5]



[圖6]



[圖7]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/015647

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>C07H 15/203</i>(2006.01)i; <i>A61K 31/7034</i>(2006.01)i; <i>A61K 39/39</i>(2006.01)i; <i>A61P 31/04</i>(2006.01)i; <i>A61P 31/12</i>(2006.01)i; <i>A61P 35/00</i>(2006.01)i; <i>A61P 37/04</i>(2006.01)i; <i>A61P 43/00</i>(2006.01)i<br/>           FI: C07H15/203 CSP; A61K31/7034; A61P31/04; A61P31/12; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00 111; A61K39/39</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>C07H15/203; A61K31/7034; A61K39/39; A61P31/04; A61P31/12; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996<br>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024<br>Registered utility model specifications of Japan 1996-2024<br>Published registered utility model applications of Japan 1994-2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>CAplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No.                                                     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ZHENG, Ruixiang Blake et al. Insights into Interactions of Mycobacteria with the Host Innate Immune System from a Novel Array of Synthetic Mycobacterial Glycans. ACS Chemical Biology. 2017, vol. 12(12), pp. 2990-3002, Supporting Information p. 2991, fig. 1 (compound no. 32), Supporting Information, p. S166 (compoune no. 32) | 1-15                                                                      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | KLINGEL, Tizian et al. Glucosylation of flavonoids and flavonoid glycosides by mutant dextranucrase from Lactobacillus reuteri TMW 1.106. Carbohydrate Research. 2019, vol. 483, p. 107741(1-10) fig. 6, compound no. Ne-G1                                                                                                           | 1-4, 6-11                                                                 |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | HUNTER, Shirley W. et al. Further specific extracellular phenolic glycolipid antigens and a related diacylphthiocerol from Mycobacterium leprae. Journal of Biological Chemistry. 1983, vol. 258(12), pp. 7556-7562 p. 7556, left column (see Phenolic Glycolipid-III)                                                                | 1-11                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                           |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>12 June 2024</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Date of mailing of the international search report<br><b>25 June 2024</b> |
| Name and mailing address of the ISA/JP<br><b>Japan Patent Office (ISA/JP)<br/>3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915<br/>Japan</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/015647

| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                            | Relevant to claim No. |
| A                                      | RIVIERE, M. et al. Particular matrix for fast atom bombardment mass spectrometric analysis of phenolic glycolipid antigens isolated from pathogen mycobacteria. Biomedical & Environmental Mass Spectrometry. 1988, vol. 16(1-12), pp. 275-278<br>entire text | 1-15                  |
| A                                      | JARDINE, Ian et al. Plasma desorption mass spectrometric analysis of mycobacterial glycolipids. Analytical Chemistry. 1989, vol. 61(5), pp. 416-422<br>entire text                                                                                            | 1-15                  |
| A                                      | WO 2023/277051 A1 (OSAKA UNIVERSITY) 05 January 2023 (2023-01-05)<br>entire text                                                                                                                                                                              | 1-15                  |
| A                                      | JP 2021-501791 A (VICTORIA LINK LTD.) 21 January 2021 (2021-01-21)<br>entire text                                                                                                                                                                             | 1-15                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

|                                                           |
|-----------------------------------------------------------|
| International application No.<br><b>PCT/JP2024/015647</b> |
|-----------------------------------------------------------|

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s)                                                                       | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| WO 2023/277051 A1                         | 05 January 2023                      | (Family: none)                                                                                |                                      |
| JP 2021-501791 A                          | 21 January 2021                      | US 2021/0177965 A1<br>entire text<br>US 2023/0139366 A1<br>WO 2019/088854 A1<br>EP 3710462 A1 |                                      |

| <p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））<br/>                 C07H 15/203(2006.01)i; A61K 31/7034(2006.01)i; A61K 39/39(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i;<br/>                 A61P 31/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 37/04(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i<br/>                 FI: C07H15/203 CSP; A61K31/7034; A61P31/04; A61P31/12; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00 111; A61K39/39</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------------------------|----------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））<br/>                 C07H15/203; A61K31/7034; A61K39/39; A61P31/04; A61P31/12; A61P35/00; A61P37/04; A61P43/00</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2024年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2024年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）<br/>                 CAplus/REGISTRY (STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                | 日本国実用新案公報       | 1922 - 1996年                      | 日本国公開実用新案公報    | 1971 - 2024年 | 日本国実用新案登録公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 1996 - 2024年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994 - 2024年                                                                                                                                                                                                           |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| 日本国実用新案公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1922 - 1996年                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| 日本国公開実用新案公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1971 - 2024年                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| 日本国実用新案登録公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1996 - 2024年                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| 日本国登録実用新案公報                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1994 - 2024年                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| <p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の<br/>カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する<br/>請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>ZHENG Ruixiang Blake, et al., Insights into Interactions of Mycobacteria with the Host Innate Immune System from a Novel Array of Synthetic Mycobacterial Glycans, ACS Chemical Biology, 2017, Vol.12(12), p.2990-3002, Supporting Information<br/>第2991頁のFigure1（化合物番号32）、Supporting InformationのS166頁（化合物番号32）</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>KLINGEL Tizian, et al., Glucosylation of flavonoids and flavonoid glycosides by mutant dextransucrase from Lactobacillus reuteri TMW 1.106, Carbohydrate Research, 2019, Vol.483, p.107741(1-10)<br/>Figure6の化合物番号Ne-G1</td> <td>1-4,6-11</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>HUNTER Shirley W., et al., Further specific extracellular phenolic glycolipid antigens and a related diacylphthiocerol from Mycobacterium leprae, Journal of Biological Chemistry, 1983, Vol.258(12), p.7556-7562<br/>第7556頁左欄（Phenolic Glycolipid-IIIを参照）</td> <td>1-11</td> </tr> </tbody> </table> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                | 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する<br>請求項の番号 | X            | ZHENG Ruixiang Blake, et al., Insights into Interactions of Mycobacteria with the Host Innate Immune System from a Novel Array of Synthetic Mycobacterial Glycans, ACS Chemical Biology, 2017, Vol.12(12), p.2990-3002, Supporting Information<br>第2991頁のFigure1（化合物番号32）、Supporting InformationのS166頁（化合物番号32） | 1-15         | X           | KLINGEL Tizian, et al., Glucosylation of flavonoids and flavonoid glycosides by mutant dextransucrase from Lactobacillus reuteri TMW 1.106, Carbohydrate Research, 2019, Vol.483, p.107741(1-10)<br>Figure6の化合物番号Ne-G1 | 1-4,6-11 | X | HUNTER Shirley W., et al., Further specific extracellular phenolic glycolipid antigens and a related diacylphthiocerol from Mycobacterium leprae, Journal of Biological Chemistry, 1983, Vol.258(12), p.7556-7562<br>第7556頁左欄（Phenolic Glycolipid-IIIを参照） | 1-11 |
| 引用文献の<br>カテゴリー*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                                                                               | 関連する<br>請求項の番号 |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | ZHENG Ruixiang Blake, et al., Insights into Interactions of Mycobacteria with the Host Innate Immune System from a Novel Array of Synthetic Mycobacterial Glycans, ACS Chemical Biology, 2017, Vol.12(12), p.2990-3002, Supporting Information<br>第2991頁のFigure1（化合物番号32）、Supporting InformationのS166頁（化合物番号32） | 1-15           |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | KLINGEL Tizian, et al., Glucosylation of flavonoids and flavonoid glycosides by mutant dextransucrase from Lactobacillus reuteri TMW 1.106, Carbohydrate Research, 2019, Vol.483, p.107741(1-10)<br>Figure6の化合物番号Ne-G1                                                                                          | 1-4,6-11       |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | HUNTER Shirley W., et al., Further specific extracellular phenolic glycolipid antigens and a related diacylphthiocerol from Mycobacterium leprae, Journal of Biological Chemistry, 1983, Vol.258(12), p.7556-7562<br>第7556頁左欄（Phenolic Glycolipid-IIIを参照）                                                       | 1-11           |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| <p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| <p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの</p> <p>“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献</p> <p>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>“&amp;” 同一パテントファミリー文献</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| <p>国際調査を完了した日</p> <p>12.06.2024</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>国際調査報告の発送日</p> <p>25.06.2024</p>                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |
| <p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP)<br/>〒100-8915<br/>日本国<br/>東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>三木 寛 4P 4151</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>                                                                                                                                                                                                                                     |                |                 |                                   |                |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |              |             |                                                                                                                                                                                                                        |          |   |                                                                                                                                                                                                                                                           |      |

| C. 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                                                                                    |                |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリ*  | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                                                                                  | 関連する<br>請求項の番号 |
| A               | RIVIERE M., et al., Particular matrix for fast atom bombardment mass spectrometric analysis of phenolic glycolipid antigens isolated from pathogen mycobacteria, Biomedical & Environmental Mass Spectrometry, 1988, Vol.16(1-12), p.275-278<br>全文 | 1-15           |
| A               | JARDINE Ian, et al., Plasma desorption mass spectrometric analysis of mycobacterial glycolipids, Analytical Chemistry, 1989, Vol.61(5), p.416-422<br>全文                                                                                            | 1-15           |
| A               | WO 2023/277051 A1 (国立大学法人大阪大学) 05.01.2023 (2023 - 01 - 05)<br>全文                                                                                                                                                                                   | 1-15           |
| A               | JP 2021-501791 A (ヴィクトリア リンク リミテッド) 21.01.2021 (2021 - 01 - 21)<br>全文                                                                                                                                                                              | 1-15           |

国際調査報告  
特許ファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/015647

| 引用文献              | 公表日        | 特許ファミリー文献                | 公表日 |
|-------------------|------------|--------------------------|-----|
| WO 2023/277051 A1 | 05.01.2023 | (ファミリーなし)                |     |
| JP 2021-501791 A  | 21.01.2021 | US 2021/0177965 A1<br>全文 |     |
|                   |            | US 2023/0139366 A1       |     |
|                   |            | WO 2019/088854 A1        |     |
|                   |            | EP 3710462 A1            |     |