

(19)日本国特許庁 ( J P )

# (12) 公表特許公報 ( A )

(11)特許出願公表番号

## 特表2003 - 503465

( P2003 - 503465A )

(43)公表日 平成15年1月28日 (2003.1.28)

(51) Int. Cl <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-コード ( 参考 )
C 0 7 H 15/18		C 0 7 H 15/18	4 C 0 5 7
A 6 1 K 31/7008		A 6 1 K 31/7008	4 C 0 7 6
39/395		39/395	A 4 C 0 8 5
47/42		47/42	4 C 0 8 6
47/48		47/48	4 H 0 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 ( 全 81数 ) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2001 - 507508(P2001 - 507508)

(86)(22)出願日 平成12年6月30日(2000.6.30)

(85)翻訳文提出日 平成13年12月28日(2001.12.28)

(86)国際出願番号 PCT/EP00/06139

(87)国際公開番号 W001/002018

(87)国際公開日 平成13年1月11日(2001.1.11)

(31)優先権主張番号 199 30 177.8

(32)優先日 平成11年6月30日(1999.6.30)

(33)優先権主張国 ドイツ(DE)

(71)出願人 シンテサム ゲゼルシャフト フュル メ  
ディツィニツシェ バイオヘミー エムベ  
ーハー

ドイツ連邦共和国、ミュンヘン、ハイムダ  
ルシュトラッセ 4

(72)発明者 ボフィン、ニコライ ウラディミロフィッ  
チ

ロシア国 モスクワ、ユーエル、アルトシ  
モフィカ、11 - 181

(74)代理人 弁理士 浅村 皓 ( 外 3 名 )

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 分子間で会合した化合物とこれらの化合物を含む凝集体

### (57)【要約】

一般式 ( I ) X ( B )<sub>m</sub> ( I ) の化合物で、ここで X は m - 価のユニットを意味し、前記 B は同一又は相違して、K - R を意味し、ここで K は 1 個の結合又は A<sup>1</sup> - ( A<sup>2</sup> - A<sup>3</sup> )<sub>k</sub> - s p を意味し、ここで A<sup>1</sup> は ( C H<sub>2</sub> )<sub>t</sub> Y ( C H<sub>2</sub> )<sub>u</sub> を意味し、ここで Y は > C = O , > N H , - O - , - S - 又は 1 個の結合、 t は 0 ~ 6 の一つの整数、 u は 0 ~ 6 の一つの整数を意味し、A<sup>2</sup> は - N H C O - , - C O N H - , - O C O N H - 又は S C O N H - 又は - C O - を意味し、A<sup>3</sup> は ( C H<sub>2</sub> )<sub>r</sub> , O ( C H<sub>2</sub> )<sub>r</sub> , N H ( C H<sub>2</sub> )<sub>r</sub> , S ( C H<sub>2</sub> )<sub>r</sub> , 又は - ( C H Q ) - を意味し、ここで r は 1 ~ 6 の一つの整数を意味し、又 Q は 1 個の置換した又は未置換のアルキル基又はアリール基を意味し、s p は 1 個の 2 価のスペーサー又は 1 個の結合を意味し、k は 5 ~ 1 0 0 の整数を意味し、又 R は水素、1 個の受容体との特異的結合に適した 1 個のリガンド、1 個のマーカ-分子または接触的に活性な 1 個の基を意味し、又 m は少なくとも 2 であり、条件として ( 1 ) 前記化合物の中で少なくとも 1 個の R は水素ではなく、( 2 ) 1 個の結合を意味しない少なくとも 2 個の K が存在し、( 3 ) X , 前記 B 及び m は、液相で水素結合の形成により、前記表面の上で水素

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)



の化合物で、

ここで

X はm - 価のユニットを意味し、前記

B は同一又は相違していて、K - Rを意味し、

ここで

K は1個の結合又は $A^1 - (A^2 - A^3)_k - sp$ を意味し、ここで

$A^1$  は $(CH_2)_t Y (CH_2)_u$ を意味し、ここで

Y は $>C=O$ 、 $>NH$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は1個の結合、

t は0 ~ 6の1個の整数、

u は0 ~ 6の1個の整数を意味し、

$A^2$  は $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-OCONH-$ 又は $SCONH-$ 又は $-CO-$ を意味し、

$A^3$  は $(CH_2)_r$ 、 $O(CH_2)_r$ 、 $NH(CH_2)_r$ 、 $S(CH_2)_r$ 、

又は

$-(CHQ)-$ を意味し、ここで

r は1 ~ 6の1個の整数を意味し、又

Q は1個の置換した又は未置換のアルキル基又はアリール基を意味し、

spは1個の2価のスペーサー又は1個の結合を意味し、

k は5 ~ 100の1個の整数を意味し、又

R は水素、1個の受容体との特異的結合に適した1個のリガンド、1個のマーカ分子または接触的に活性な1個の基を意味し、又

m は少なくとも2であり、

条件として

(1) 前記化合物の中で少なくとも1個のRは水素ではなく、

(2) 1個の結合を意味しない少なくとも2個のKが存在し、

(3) X, 前記B及びmは、液相で水素結合の形成により、前記表面の上で水素以外の複数のRを提供する凝集体の形成の下での一つのKの分子間会合が可能になるように選定されており、且つ

(4) フラグメントX(K)<sub>m</sub>の分子量が20,000未満である、前記化合物。

【請求項2】 フラグメントX(K)<sub>m</sub>の分子量が4,000未満である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 請求項1又は2の何れか1項記載の化合物で、

m は2～4の1個の整数であり、

X はCH<sub>4-m</sub>, NH<sub>3-m</sub>, N<sup>+</sup>H<sub>4-m</sub>, >P- (m=3の時), >P<sup>+</sup>< (m=4の時)

) , >B- (m=3の時), 1個の線形の原子団C<sub>2</sub>H<sub>6-m</sub>, >CH(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>

CH<, >C=C<, >N-N<, >N(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>N<で、ここでz=2-6 (m=4の時), 1個の炭素環式原子団C<sub>6</sub>H<sub>6-m</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>12-m</sub>, 又は1個の複

素環式原子団C<sub>3</sub>N<sub>3</sub> (m=3の時), C<sub>4</sub>N<sub>2</sub> (m=4の時)を意味する前記化合物。

【請求項4】 少なくとも3(個の)Kが存在する、請求項1ないし3の何れか1項記載の化合物。

【請求項5】 少なくとも2個のRは水素でない、請求項1ないし4の何れか1項記載の化合物。

【請求項6】 少なくとも3個のRは水素でない、請求項1ないし4の何れか1項記載の化合物。

【請求項7】 請求項1ないし6の何れか1項記載の化合物で、リガンドが1個の単糖又はオリゴ糖、1個のペプチド、1個のモノ又はオリゴヌクレオチド、又は1個のヌクレオ塩基、ならびにそれらの誘導体又は類似体である前記化合物。

【請求項8】 請求項7記載の化合物で、サッカリドRがシアル酸、シアリ

ルラクトース、シアリルラクトサミン、ラクトース、マンノース、Gal 1-3Gal, Gal 1-3(Fuc 1-2)Gal, GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal, Neu5Ac 2-6GalNAc, SiaLe<sup>A</sup>, SiaLe<sup>X</sup>, HSO<sub>3</sub>Le<sup>A</sup>, HSO<sub>3</sub>Le<sup>X</sup>, Gal 1-3Gal 1-4GlcNAc, Gal 1-3Gal 1-4Glc, HSO<sub>3</sub>GlcA 1-3Gal 1-4GlcNAc, N-アセチルラクトサミン又はポリラクトサミンであり、又はその際前記サッカリドがシアル酸ベンジルグリコシド、HSO<sub>3</sub>GlcA 1-3Gal, HSO<sub>3</sub>GlcA 1-3Gal 1-4GlcNAc 1-3Gal 1-4Glc, GalNAc, GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal 1-4GlcNAc, Gal 1-3(Fuc 1-2)Gal 1-4GlcNAc, HSO<sub>3</sub>(Sia)Le<sup>X</sup>, HSO<sub>3</sub>(Sia)Le<sup>A</sup>, Le<sup>Y</sup>, GlcNAc 1-6(GlcNAc 1-3)Gal 1-4Glc, GalNAc 1-4(Neu5Ac 2-3)Gal 1-4Glc, マンノース-6-リン酸, GalNAc 1-4GlcNAc, オリゴシアル酸, N-グリコリルノイラミン酸, Gal 1-4Gal 1-4Glc, Gal 1-4Gal 1-4GlcNAcである、前記化合物。

【請求項9】 請求項1ないし8の何れか1項記載の化合物で、

m が2～4の1個の整数を意味し、

X がCH<sub>4-m</sub>、

A<sup>1</sup> がCH<sub>2</sub>、

A<sup>2</sup> がNHCO、

A<sup>3</sup> がCH<sub>2</sub>、

k が8、

sp が(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CONHCH<sub>2</sub>CONHC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-4-CH<sub>2</sub>O-及び

R がNeu5Ac 2-6Gal 1-4GlcNAcを意味する、前記化合物。

【請求項10】 一般式(II)



の凝集体で、

ここで $X(B)_m$  は同一又は相違してもよく、請求項1ないし11の何れか1項に定義した一般式(I)の1個の化合物を意味し、  
nは 2~100,000を意味し、  
且つここでこの $X(B)_m$ は非共有的に結合している前記凝集体。

【請求項11】 葉状、線状、環状、多環状、多面体状、球状又は樹枝状の構造を有する請求項10に記載の凝集体。

【請求項12】 請求項1ないし9の何れか1項に記載の2個又は数個の異なる化合物よりなる請求項10又は11に記載の凝集体。

【請求項13】 請求項10乃至12の何れか1項に定義したような1個の凝集体の、請求項1ないし9の何れか1項に記載の化合物の自己会合による製造方法。

【請求項14】 請求項13記載の方法において、前記化合物の一つの溶液に一つの濃塩酸溶液を添加し、pH乃至温度を変更し又は有機溶剤を添加することを含む前記方法。

【請求項15】 請求項10乃至12の何れか1項に定義されるような凝集体の構造を変更する方法であって、一つの濃塩酸溶液の添加と温度乃至pHの変更と、又は尿素、トリフルオロエタノール又はペプチドの添加とを含む方法。

【請求項16】 請求項1ないし9の何れか1項の中で定義されるような一般式(I)の化合物乃至請求項10乃至12の何れか1項に定義されるような一般式(II)の凝集体の一つに分子を遊離基Rとして導入して、その分子の特異的生理的活性を強化する方法。

【請求項17】 請求項1ないし9の何れか1項に定義されるような一つの化合物乃至請求項10乃至12の何れか1項に定義されるような一つの凝集体を含む、治療及び診断処置の際に使用するための製剤。

【請求項18】 炎症、ウイルス及び細菌の感染、インフルエンザウイルス、セレクチンが媒介した炎症プロセス、腫瘍の転位に対する、又は自己免疫疾患及び移植の際の抗体の中和のための請求項17記載の製剤。

【請求項19】 請求項1ないし9の何れか1項に定義されるような一つの化合物乃至請求項10乃至12の何れか1項に定義されるような一つの凝集体の

、炎症、ウイルス及び細菌の感染、インフルエンザウイルス、セレクチンが媒介した炎症プロセス、腫瘍の転位に対する、又は自己免疫疾患及び移植の際の抗体の中和のための薬剤を製造するための使用。

【請求項20】 請求項1ないし9の何れか1項に定義されるような一つの化合物乃至請求項10乃至12の何れか1項に定義されるような一つの凝集体の、機能的分子表面を製造するための使用。

【請求項21】 請求項1ないし9の何れか1項に定義されるような一つの化合物乃至請求項10乃至12の何れか1項に定義されるような一つの凝集体の、分析処理における使用。

【請求項22】 診断処置における請求項21記載の使用。

【請求項23】 一般式(III)



の化合物で、

ここで

X はm - 価のユニットを意味し、

B は同一又は相違して、K - Hを意味し、

K は $A^1 - (A^2 - A^3)_k - sp$ を意味し、ここで

$A^1$  は $(CH_2)_t Y (CH_2)_u$ を意味し、ここで

Y は $>C=O$ 、 $>NH$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は1個の結合、

t は0 ~ 6の1個の整数、

u は0 ~ 6の1個の整数を意味し、

$A^2$  は $-NHCO-$ 、 $-CONH-$ 、 $-OCONH-$ 又は $SCONH-$ 又は $-CO-$ を意味し、

$A^3$  は $(CH_2)_r$ 、 $O(CH_2)_r$ 、 $NH(CH_2)_r$ 、 $S(CH_2)_r$ 、

又は

$-(CHQ)-$ を意味し、ここで

r は 1 ~ 6の1個の整数を意味し、又

Q は 1個の置換した又は未置換のアルキル又はアリール基を意味し、

$s$   $p$  は1個の2価のスペーサー又は1個の結合を意味し、

$k$  は5 ~ 100の1個の整数を意味し、又

$m$  は少なくとも2であり、

条件として

- (1)  $X$  , 前記B及び $m$ は、液相で、特に水性の条件下で水素結合の形成により凝集体の形成の下での一つの $K$ の分子間会合が可能になるように選定されており、且つ
- (2) フラグメント $X(K)_m$ の分子量が20,000未満、特に4000未満である、

前記化合物。

【請求項24】 請求項10又は11の何れか1項に定義されるような一つの凝集体の修飾のための請求項22又は23記載の一般式(III)の化合物の使用。

**【発明の詳細な説明】****【0001】**

(発明の属する技術分野)

本発明は分子間会合による凝集体の形成に適した特殊の低分子化合物に関する。本発明は又そのような化合物を含む凝集体ならびにそのような凝集体を製造する方法に関する。更に本発明は前記化合物及び前記凝集体の特殊の使用、特に治療及び診断の目的のための使用に関する。

**【0002】**

(従来技術)

少なくとも2個のリガンドと相当する受容体との同時で特異的な会合により、これらのリガンド乃至受容体を備えた2個のユニットの間に多価の相互作用が生成する。この種の多価の相互作用は生物の分野では非常に広く分布しており、その際の相互に作用するユニットは、オリゴ糖類、タンパク質、核酸、又は脂質などのリガンドを有することができる。これらの多価の交互作用は多数の個々の弱い1価の結合を特徴とし、これらの結合は生物系ではしばしば個々の強い1価の結合よりも優先されている(M. Mammen, S-K. Choi, G. M. Whitesides, *Angew. Chemie*, 110, 2908, 1998)。

**【0003】**

生物のシステムにおいて、あまり類似していないリガンドと受容体とを備えたユニットの間の結合が形成される場合に、しばしば多価の交互作用が生成する。あまり類似していないリガンドと受容体との間の交互作用の公知の例としては、炭水化物 - タンパク質 - 交互作用および炭水化物 - 炭水化物 - 交互作用があり(A. Danguy, K. Kayser, N. V. Bovin, H.-J. Gabius, *Trends Glycosc. Glycotech.*, 7, 261, 1995), それらの交互作用は例えばウイルスおよび細菌の感染、炎症プロセスの導入、腫瘍の転移、又は免疫認識の際に重要な役割を果たす。

**【0004】**

天然の多価の交互作用は特に治療および診断の目的のためにこれを阻害することができる。この種の多価の交互作用をin-vitroで阻害するために、従来1価および多価の両方の阻害剤が使用されていた。

## 【0005】

1価の阻害剤としての天然のリガンドからの誘導体では、結合の親和性が僅かなため、多価の交互作用の実用的に有効な抑制作用は得られていない。例えば1種の1価のガラクトシドと対応するレシチンとの間の交互作用の場合の会合定数は僅か $K_D \sim 10^{-4}M$  (D. T. Connolly et al., J. Biol. Chem., 257, 939, 1982) に過ぎない。治療の目的にはそのような場合非常に多量の阻害剤を使用しなければならないことになり、従ってこのような阻害剤を用いた治療方法は経済的ではあり得ない。

## 【0006】

多価の阻害剤としては、複数のリガンドが低分子の担体 (L. L. Kiesling, N. L. Pohl, Chemistry & Biology, 3, 71, 1996; G. D. Glick, P. L. Toogood, D. C. Wiley, J. J. Skehel, J. R. Knowles, J. Biol. Chem., 266, 23660, 1991) 又は dendrimer (樹枝状ポリマー、D. Zanini, R. Roy, J. Org. Chem., 63, 3486, 1998) に共有的に結合した阻害体が公知であるが、この場合にも特異的な結合親和性は僅か向上するだけである。

## 【0007】

国際公開番号WO 98/14215にはウイルスの細胞接着の阻害剤としてグルコ共役系が開示され、特に化合物 [ Neu5Ac 2 - 6Gal 1 - 4GlcNAc 1 - NHCOCH<sub>2</sub>NH - CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO - (NHCH<sub>2</sub> - CO)<sub>3</sub> - NHCH<sub>2</sub> - ]<sub>4</sub>C が開示されている。しかしこの化合物は水溶液の中で凝集体を形成することはない。

## 【0008】

更に活性の複数のリガンドが一つのポリマーの担体に結合している多価の阻害剤も公知である。これらの化合物は相当するモノマーのリガンドに比べて効率が低い。例えばノイラミン酸誘導体を細胞の表面に結合するインフルエンザ - ヘマグルチニンとの交互作用の例では、ポリマーベースの多価の阻害剤の使用がこの交互作用に対してどのような効果があるかを示した (1価:  $K_D \sim 2 \times 10^{-4}M$ , 多価:  $K_D \sim 3 \times 10^{-7}M$ ; A. Spaltenstein等., J. Am. Chem. Soc., 113, 686, 1991)。

## 【0009】

この改善された効果にもかかわらず、従来の公知の多価のポリマーの阻害剤は治療的使用には適していない。その欠点は使用されたポリマー担体とその特性によるものである。

## 【0010】

ポリマー担体としてのポリリシン、又は硫酸置換多糖の使用の場合には、細胞表面の構造との非特異的イオン性交相互作用が生成する。

## 【0011】

ポリアクリルアミドおよびその他のポリマー部分がC - C - 結合のみからなるポリマーの場合の重要な欠点は、それが生物体の中で有毒な代謝中間体にまで分解されることである。

## 【0012】

高分子(60 - 70 kDa)は腎臓で濾過されて効果がなくなり、その際肝臓によるその分解が有毒代謝物を形成して許容できなくなるおそれがある。

## 【0013】

欧州特許出願EP 601417と国際特許出願WO 95/34673とはポリマー系の炭水化物 - 受容体抑制剤の記載があり、その分子全体および分解生成物の両方が生理的に許容できる。この特性は生物分解性のポリマーの使用により達成される。しかし薬剤として使用するにはこの製品には根本的な短所がある。即ちこれらのポリマーは実用の際純粋な、正確に規定された化合物ではなく、むしろ種々の分子の大きさの複雑な混合物である。この状態ではこの種のポリマー阻害材の薬剤としての適用(認可)は極めて困難である。

## 【0014】

薬剤としては一つの有効成分の化学的構造と薬理的性質との間の関連の正確な知見が重要である。物質の混合物の場合には、その混合物の組成がその各々の薬理的性質にどのように影響しているか示す必要がある。更に薬剤の化学的組成を正確に規定し、更にこれを正しく証明できるように製造できなければならない。この多価阻害剤ポリマーの場合この両方の前提条件を現在使用可能な合成的、分析的方法を使用して技術的に意味のある経費の範囲内で充たすことは不可能

である。

【0015】

もう一つの多価阻害剤のグループは、リポソームの表面に複数のリガンドを結合した化合物を形成しているが、リポソームには、その親油性成分が例えば細胞膜への組込みにより非特異的交互作用を行ない得るという欠点がある。

【0016】

(発明が解決しようとする課題)

本発明の課題は従って、従来の技術の欠点を避け、生物学的認識プロセスの多価阻害剤として改良された性質を備えた、特異的に作用し、薬剤としての使用に適した新規の化合物を提供することにある。

【0017】

(課題を解決するための手段)

この課題は次の一般式 (I) の化合物を含む請求の範囲により解決される：



の化合物で、

ここで

X はm - 価のユニットを意味し、前記

B は同一又は相違していて、K - Rを意味し、

ここで

K は1個の結合又は $A^1 - (A^2 - A^3)_k - s p$ を意味し、ここで

$A^1$  は $(CH_2)_t Y (CH_2)_u$ を意味し、ここで

Y は $>C=O$  ,  $>NH$  ,  $-O-$  ,  $-S-$  又は1個の結合、

t は0 ~ 6の1個の整数、

u は0 ~ 6の1個の整数を意味し、

$A^2$  は $-NHCO-$  ,  $-CONH-$  ,  $-OCONH-$  又は $SCONH-$  を意味し、

$A^3$  は $(CH_2)_r$  ,  $O(CH_2)_r$  ,  $NH(CH_2)_r$  ,  $S(CH_2)_r$  ,

又は

$-(CHQ)-$  を意味し、ここで

$r$  は1～6の1個の整数を意味し、又

$Q$  は1個の置換した又は未置換のアルキル基又はアリール基を意味し、

$s$   $p$  は1個の2価のスペーサー又は1個の結合を意味し、

$k$  は5～100の1個の整数を意味し、又

$R$  は水素、1個の受容体との特異的結合に適した1個のリガンド、1個のマーカ分子または接触的に活性な1個の基を意味し、又

$m$  は少なくとも2であり、

条件として

- (1) 前記化合物の中で少なくとも1個の $R$ は水素ではなく、
- (2) 1個の結合を意味しない少なくとも2個の $K$ が存在し、
- (3)  $X$ 、前記 $B$ 及び $m$ は、液相で水素結合の形成により、前記表面の上で水素以外の複数の $R$ を提供する凝集体の形成の下での一つの $K$ の分子間会合が可能になるように選定されており、且つ
- (4) フラグメント $X(K)_m$ の分子量が20,000未満である

前記化合物。

【0018】

前記式(I)の化合物の中の $A^2$ は又-CO-も意味する。

【0019】

その他の好ましい実施の形態は下位の請求項に記載してある。

【0020】

一つの好ましい実施の形態ではフラグメント $X(K)_m$ の分子量が10,000未満、更に好ましくは4,000未満である。

【0021】

前記式(I)の化合物の自己会合により、生物学的認識プロセスの高能率の多価阻害剤として作用する凝集体が生成する。

【0022】

前記式(I)の化合物において、 $X$ 、前記 $B$ 及び $m$ は、液相で特に又水性の条件下で、好ましくは*in vivo*の条件下で、前記表面の上に水素以外の複数

のRを提供する凝集体の形成の下での一つのKの分子間会合が可能になるように選定される。

【0023】

本発明の凝集体の形成により従来公知の多価の作用物質の欠点を避け得ることが認められた。

【0024】

複数のリガンドを一つの低分子担体又は一つの dendrimer に共有的に結合する場合に、一つの1価の作用物質に比べて結合親和性が僅かしか増加しないのは、そのような分子が確かに複数のリガンドを提供するけれども、それらのリガンドが受容体との熱力学的に好ましい交互作用が行なえるようには全く或いは部分的にしか配置できていないためであることが特に認められた。一つの多価の作用物質の交互作用は、リガンドの配置を受容体の配置と動力学的に連結させることにより改善し得ることが認められた。この動力学的連結は、作用物質の特殊な分子の範囲が分子内で会合してリガンドの配置の適合が可能になるような、一つの分子間の凝集体形成の際に達成し得ることが認められた。最後に、そのために可能になったリガンド配置の適合が多価の作用物質の結合親和性を著しく向上することが認められた。

【0025】

(発明の概要)

本発明の化合物は、凝集体形成の可逆性により、その後のリガンド配置の最適化の下で一つの分子ユニットと複数の受容体との多価の交互作用を可能にし、その際細胞膜の中に化合物が沈積するような好ましくない副作用を生ずること無しに熱力学的に好適な配置が得られる。

【0026】

本発明の化合物は、抗原としての作用が期待できないような小さい分子であり、又他方ではポリマーの多価の作用物質に生ずるような欠点を含むことがない。

【0027】

一般式(I)の本発明の化合物の分子構造は本質的に次の3個の構造的な特徴とする：

- 一つのm価のフラグメントX、
- 前記フラグメントXに共有的に結合した複数の分子鎖K、
- 一つの受容体への特異的な結合に適した一つのリガンド、一つのマーカー分子又は一つの接触的に活性な基である少なくとも一つの末端基R。

## 【0028】

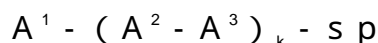
前記分子鎖Kは、液相で又は水性で特に *in vivo* の条件で凝集体の形成の下での一つの分子間会合を可能にする一つの化学的構造を特徴とする。この凝集体の形成は非共有的相互作用に基づき、その際この非共有的相互作用はイオンの相互作用、ファンデルワールス相互作用、疎水性相互作用又は好ましくは水素結合であることができる。複数の一般式(I)の化合物の間の非共有結合の構成は、一つの自己会合、従って凝集体の形成をもたらす。

## 【0029】

前記一般式(I)の化合物は、少なくとも一つの末端基Rを有し、それは例えば一つの生物学的に活性なリガンド又は一つのマーカーから誘導される。この末端基Rは会合に関与する分子鎖の末端と共有的に結合し、この原子団の結合は直接又は一つのスペーサーを介して行なわれる。スペーサーとしては一つの2価の分子フラグメントであることができ、これは非共有的交互作用による分子間会合には関与せず、単に末端基Rを保持するように作用する。そのようなスペーサーが前記分子鎖Kの形式的な一部である。

## 【0030】

本発明によれば、一般式(I)のKは



を意味することができ、その際

$A^1$  は  $(CH_2)_t Y (CH_2)_u$  を意味し、ここで

$Y$  は  $>C=O$  ,  $>NH$  ,  $-O-$  ,  $-S-$  又は1個の結合、

$t$  は0~6の1個の整数、

$u$  は0~6の1個の整数を意味し、

$A^2$  は  $-NHCO-$  ,  $-CONH-$  ,  $-OCONH-$  又は  $SCONH-$  を意味し、

$A^3$  は  $(CH_2)_r$ ,  $O(CH_2)_r$ ,  $NH(CH_2)_r$ ,  $S(CH_2)_r$ , 又は -  
 (C  
 HQ) - を意味し、  
 ここで、  
 $r$  は 1 ~ 6 の 1 個の整数を意味し、又  
 $Q$  は 1 個の置換した又は未置換のアルキル基またはアール基を意味し  
 、  
 $s$   $p$  は 1 個の 2 価のスペーサー又は 1 個の結合を意味し、  
 $k$  は 5 ~ 100 の 1 個の整数を意味する。

## 【0031】

前記一般式 ( I ) の化合物の中で  $A^2$  は又 -CO- を意味しても良い。

## 【0032】

特に前記一般式 ( I ) の化合物であって、  
 $m$  は 2 ~ 4 の整数であり、  
 $X$  は  $CH_{4-m}$ ,  $NH_{3-m}$ ,  $N^+H_{4-m}$ ,  $>P-$  ( $m=3$  の時),  $>P^+<$  ( $m=4$   
 の時  
 ),  $>B-$  ( $m=3$  の時), 1 個の線形の原子団  $C_2H_{6-m}$ ,  $>CH(CH_2$   
 $)_z$   
 $CH<$ ,  $>C=C<$ ,  $>N-N<$ ,  $>N(CH_2)_zN<$  で、ここで  $z=2-$   
 $6$  ( $m=4$  の時), 1 個の炭素環式原子団  $C_6H_{6-m}$ ,  $C_6H_{12-m}$ , 又は 1 個  
 の複  
 素環式原子団  $C_3N_3$  ( $m=3$  の時),  $C_4N_2$  ( $m=4$  の時) を意味する

化合物であることが好ましい。

( 訳注 :  $>P-$  : 共有原子価 3 のリン ;  $>P^+<$  : 共有原子価 4 のリン ( ホス  
 ホニウム塩 ) ;  $>B-$  : 3 個の置換基 )

## 【0033】

前記一般式 ( I ) の一つの化合物において少なくとも 3  $K$  の存在が特に好まし  
 い。特に前記一般式 ( I ) の化合物において、好ましくは少なくとも 2 個の  $R$ 、  
 特に好ましくは 3 個の  $R$  が水素でないことである。

## 【0034】

前記一般式(Ⅰ)の一つの化合物に2個以上の末端基Rが存在している場合には、それらの基は同一であっても異なってもよい。

## 【0035】

一つの受容体との特異的な結合に適するリガンドで、前記一般式(Ⅰ)の化合物の末端基Rとして機能するリガンドの例としては、天然に存在する生物学的認識構造体、例えば単糖類又はオリゴ糖類、ペプチド類、モノ又はオリゴヌクレオチド類、又はヌクレオ塩基類が挙げられる。しかし又これらの化合物の合成的誘導体、又は他の生物学的受容体から認識される他の有機又は無機の化合物も使用することができる。リガンドとしては更に遊離の形で治療用有効物質として用いられる公知の化合物も使用可能であり、例えば次の例を挙げることができる：

- 抗腫瘍剤、例えばダウノマイシン、ドクソルビシン、ビンブラスチン、ブレオマイシン；
- 抗生物質、例えばペニシリン、エリスロマイシン、アジダムフェニコール、セファロチンおよびグリセオフルビン；
- 血小板活性化因子の拮抗薬類；
- ロイコトリエン拮抗薬類；
- シクロオキシゲナーゼ - システムの阻害剤、例えばサリチル酸化合物；
- リポキシゲナーゼ阻害剤；
- 抗炎症薬、例えばインドメタシン；
- リウマチ治療薬、例えばニフェナゾン；
- 治療用放射性核種、例えばビスマス；
- ノイラミニダーゼ；
- 阻害剤、例えばザナミビル。

## 【0036】

好ましくはオリゴ糖が用いられ、これは糖タンパク質、糖脂質又はプロテオグリカンの構成成分として、或いはその任意の一部として細胞の表面に存在する。

## 【0037】

末端基Rとして使用される特殊のオリゴ糖は次の通りである：シアル酸、シアリルラクトース、シアリルラクトサミン、ラクトース、Gal 1-3Gal, Gal 1-3-(Fuc 1-2)Gal, GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal, Neu5Ac 2-6GalNAc, SiaLe<sup>A</sup>, SiaLe<sup>X</sup>, HSO<sub>3</sub>Le<sup>A</sup>, HSO<sub>3</sub>Le<sup>X</sup>, Gal 1-3Gal 1-4GlcNAc, Gal 1-3Gal 1-4Glc, Neu5Ac 2-6Gal 1-4GlcNAc。

【0038】

更にシアル酸ベンジルグリコシド、HSO<sub>3</sub>GlcA 1-3Gal, HSO<sub>3</sub>GlcA 1-3Gal 1-4GlcNAc 1-3Gal 1-4Glc, GalNAc, GalNAc 1-3(Fuc 1-2)Gal 1-4Glc-NAc, Gal 1-3(Fuc 1-2)Gal 1-4GlcNAc, HSO<sub>3</sub>(Sia)Le<sup>X</sup>, HSO<sub>3</sub>(Sia)Le<sup>A</sup>, Le<sup>Y</sup>, GlcNAc 1-6(GlcNAc 1-3)Gal 1-4Glc, GalNAc 1-4(Neu5Ac 2-3)Gal 1-4Glc, マンノース-6-リン酸、GalNAc 1-4GlcNAc, オリゴシアル酸, N-グリコリルノイラミン酸、Gal 1-4Gal 1-4Glc, Gal 1-4Gal 1-4GlcNAcが好ましい。

【0039】

上述の単糖類又はオリゴ糖類、ペプチド類、モノ又はオリゴヌクレオチド類ないしヌクレオ塩基類の誘導体又は擬似体も使用することができる。

【0040】

前記末端基Rはマーカー分子から誘導することも可能である。そのようなマーカー分子は前記一般式(I)の化合物の診断用途での使用を可能にする。当業者には公知の*in vitro*診断試験システム用の全てのマーカー分子、例えばビオチン、フルオレセイン、ローダミン、ジゴキシゲニン又は放射性マーカーは本発明の目的にとって考慮に価する。特に当業者に公知の*in vitro*診断用のマーカー、例えば結合した放射性核種を含む放射性マーカー、例えばテクネチウム、例えばヨウ素化合物を含むX線造影剤又は例えばガドリニウム化合物系

の核磁気共鳴用造影剤を挙げておく。

【0041】

一つの好ましい実施の形態において前記末端基Rを、一方では適当なりガンドを介して適当な受容体と多価の相互作用により相互に作用させ、他方ではマーカユニットを含むような凝集体が得られるように選定する。こうすれば多価の相互作用が一つの検出に利用可能であり、従って前記化合物を一つの診断方法に使用することができる。

【0042】

この場合の凝集体はリガンド遊離基とマーカ遊離基との両方を含む式(I)の化合物から構成することができる。このような凝集体は好ましくは前記一般式(I)の特殊の化合物のみを含む。他方では一つの凝集体が式(I)の複数の異なる化合物を含むことも可能であり、その際これらの化合物はリガンド又はマーカ遊離基を含む。

【0043】

本発明は更に次の一般式(II)の一つの凝集体を提供する：

一般式(II)



の凝集体で、

ここで $X(B)_m$ は同一又は相違してもよく、請求項1ないし11の何れか1

項に定義した一般式(I)を意味し、

nは 2 ~ 100, 000を意味し、

且つここでこの $X(B)_m$ は非共有的に結合している。

【0044】

特に本発明は、葉状構造の一つの凝集体ならびに、線状、環状、多環状、多面体状、球状又は樹枝状の構造の凝集体を提供する。これらの凝集体は前記一般式(I)の2個又はそれ以上の化合物から構成することができる。

【0045】

本発明は更に一般式(III)の化合物を提供する。これらの一般式(III)の化合物は一般式(II)の化合物に相当し、その際全ての末端基Rは水素原

子を意味する。これらの化合物は上述の一般式 ( I ) の化合物と共に、凝集体の性質を変更するために使用される。

【 0 0 4 6 】

特に本発明は次の一般式 ( I I I ) の化合物を提供する：

一般式 ( I I I )



の化合物で、

ここで

X は m - 価のユニットを意味し、

B は同一又は相違していて、K - Hを意味し、

K は  $A^1 - ( A^2 - A^3 ) _ k - s p$  を意味し、ここで

$A^1$  は  $( C H _ 2 ) _ t Y ( C H _ 2 ) _ u$  を意味し、ここで

Y は  $> C = O$  ,  $> N H$  ,  $- O -$  ,  $- S -$  又は1個の結合、

t は 0 ~ 6 の1個の整数、

u は 0 ~ 6 の1個の整数を意味し、

$A^2$  は  $- N H C O -$  ,  $- C O N H -$  ,  $- O C O N H -$  又は  $S C O N H -$  を意味し、

$A^3$  は  $( C H _ 2 ) _ r$  ,  $O ( C H _ 2 ) _ r$  ,  $N H ( C H _ 2 ) _ r$  ,  $S ( C H _ 2 ) _ r$  ,

又は

$- ( C H Q ) -$  を意味し、ここで

r は 1 ~ 6 の1個の整数を意味し、又

Q は1個の置換した又は未置換のアルキル基又はアリール基を意味し、

s p は1個の2価のスペーサー又は1個の結合を意味し、

k は 5 ~ 1 0 0 の1個の整数を意味し、又

m は少なくとも2であり、

条件として

( 1 ) X , 前記 B 及び m は、液相で、特に水性の条件下で水素結合の形成により凝集体の形成の下での K の分子間会合が可能になるように選定されており、且

つ

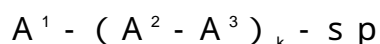
(2) フラグメントX(K)<sub>m</sub>の分子量が20,000未満、特に4000未満である。

## 【0047】

前記式(III)の化合物においてA<sup>2</sup>は又-CO-を意味してもよい。

## 【0048】

好ましい実施の形態において前記式(III)のKは



を意味し、ここで

A<sup>1</sup> は(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>Y(CH<sub>2</sub>)<sub>u</sub>を意味し、ここで

Y は>C=O, >NH, -O-, -S-又は1個の結合、

t は0~6の1個の整数、

u は0~6の1個の整数を意味し、

A<sup>2</sup> は-NHCO-, -CONH-, -OCONH-又はSCONH-を意味し

A<sup>3</sup> は(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>, 又は-

(C

HQ)-を意味し、ここで

r は1~6の1個の整数で

Q は1個の置換した又は未置換のアルキル基またはアリール基を意味し

,

s pは1個の2価のスペーサ-又は1個の結合を意味し且つ

k は5~100の1個の整数を意味する。

## 【0049】

(化合物の製造)

ここで前記一般式(I)の化合物の製造を記載する。この製造方法に準じて式(III)の化合物も製造することができる。

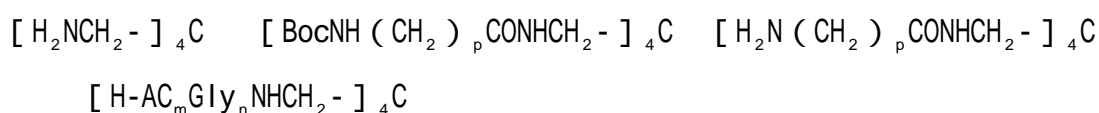
## 【0050】

前記一般式(I)の化合物の合成はそれぞれ相当するテトラミンから始めて逐

次の鎖延長反応を実施するのが有利である(図式1)。ここでペプチド化学からの公知の方法が適用され、その際N-保護基としてはBoc-基(ブトキシカルボニル基)が用いられる。アミド結合は活性エステル法により形成するのが好ましい。

## 【0051】

(図式1)



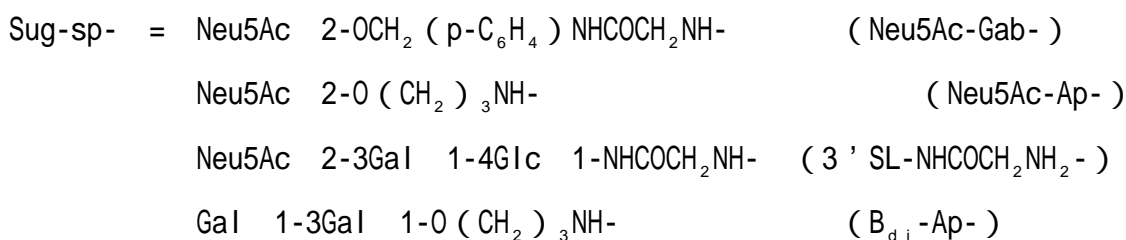
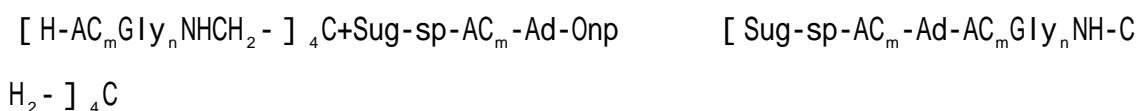
p = 1 又は 6 , n = 0 ~ 7 , m = 0 ~ 3

## 【0052】

末端基は同様に活性エステル法を利用して前記図式1により合成した一般式(I)の化合物に連結するのが有利である(図式2)。

## 【0053】

(図式2)



## 【0054】

ここで凝集体の形成を図を用いて詳細に説明する。

図1はHPLC(高性能液体クロマトグラフィー)、TSK-4000, 0.2M NaClによる凝集体{[Neu5Ac-Gab-AC<sub>m</sub>-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C}<sub>x</sub>の溶離図形である。

図2は凝集体{[Neu5Ac-Gab-Ad-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C}<sub>x</sub>の20の水での粒子の大きさの相対的分布の図である。

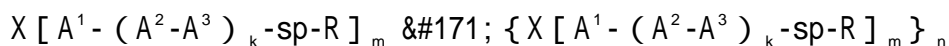
図3は凝集体{[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly<sub>7</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C}<sub>x</sub>の粒子の大きさに及ぼす温度と尿素の存在との影響である。

## 【0055】

これらの凝集体は高分子の非共有結合のポリマーで、前記一般式(Ⅰ)の化合物の自己会合により生成する(図形3)。

## 【0056】

(図形3)



この分子間会合は自発的に発生し、安定な秩序のある構造を形成する。このプロセスの進行は使用した一般式(Ⅰ)の化合物の分子構造と外部の条件とによって左右される。この際形成された凝集体の分子量、大きさおよび形状も同様にこれらの因子によって決められる。

## 【0057】

一般式(Ⅰ)の化合物の間の結合の非共有性質が凝集体形成の可逆性を誘起し、外部の条件が変化した場合に一般式(Ⅰ)の化合物への凝集体の解離、又はその都度熱力学的に安定な構造の形成の意味での他の凝集体への転換が可能になる。

## 【0058】

一般式(Ⅰ)の化合物の凝集体への自己会合は、溶液の中でも又表面の上でも観察することができる。

## 【0059】

走査型トンネル顕微鏡(STM)および原子間力顕微鏡により、一つのグラフィット基板の上に配列した凝集体 $\{[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly_7-NHCH_2-]_4C\}_x$ の鎖状構造の形成が示された。

## 【0060】

溶液の中での凝集体の形成は光散乱実験又はゲル浸透クロマトグラフィーにより観察できる。

## 【0061】

一般式(Ⅰ)の化合物 $Neu5Ac-Gab-AC_m-Ad-Gly_5-NHCH_2-]_4C$ ( $m=1-3$ )は室温において水性および有機の溶剤の中で会合する。水の中で形成された会合体をゲル浸透クロマトグラフィーで調べた結果、図1

に示すように分子量が約2000kDの凝集体の形成が認められた。

#### 【0062】

一般式(I)の化合物[Neu5Ac-Gab-Ad-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>Cの20 の水中での会合を調べた結果、粒子の大きさが25nmと2000nmとの間の3種の凝集体が認められた(図2)。プローブを60 に加熱した所小さい方の粒子の相対的割合が減少し、同時に大きい方の粒子の相対的割合が増加し、粒子の総数は減少したことが観察された。温度の上昇による凝集体の大きさの増加は一般式(I)の化合物(48)の場合にも認められた。この化合物は60 の水中で大きさ8000nmまでの粒子を形成する(図3)。

#### 【0063】

凝集体の形成と分子間の会合とを規定する外部の条件には、温度の他に溶剤のpH-値、種類および組成がある。光散乱試験により、化合物[HC1·H-Gly<sub>7</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(22a)は20 の水中で非会合の形状を採るが、0.8Mの炭酸水素ナトリウム-溶液の添加によりこの化合物の自己会合が達成されることが判明した。塩酸を添加すればこの会合を元に戻すことができる(実施例9参照)。

#### 【0064】

凝集体の形成は、一般式(I)の化合物と相互作用を行なうことのできる成分の存在によっても影響される。これは有機の分子、例えば前記式(III)の化合物、尿素(図3)、トリフルオロエタノール、メタノール、アセトン又はその他の有機溶剤である。これは一般式(I)又は(III)の他の化合物で、それ自体単独では-条件によっては-会合体を形成しない化合物であることもできる。

#### 【0065】

一般式(I)の化合物と凝集体との場合、自己会合のプロセスはリガンドと対応する受容体との間の交互作用によっても影響される。この影響により例えば、最初に受容体の存在によって一般式(I)の化合物の会合が誘起され、それをもなければこの化合物の会合が起こりそうもないような条件の下で誘起される。凝集体形成の可逆性によって、凝集体が受容体の存在下でその組成を転位又は変

更して、凝集体と受容体とから成る全システムを熱力学的に有利な状態にすることも同様に可能である。従って凝集体は種々の受容体の配置に適合して、受容体とリガンドとの間の交互作用を最適化することができる。この多価の交互作用の後からの適合による最適化は従来の技術に対しての一つの重要な長所である。

#### 【0066】

(生物学的活性)

ここで特殊の生物学的に活性な凝集体について記載する。一般式(I)の化合物の生物学的に活性なリガンドとの自己会合により生物学的に活性な凝集体が生成し、それは生物学的認識プロセスの極めて有効な多価の阻害剤として作用する。このような一つの阻害剤の特異的活性は、末端基Rの親和性と更にその凝集体の『マトリックス』(“Matrix”)、即ち一般式(I)の担体として使用される化合物の構造に左右される。

#### 【0067】

表2と3に、当業者には公知のFetuin-Binding-検定により測定した、インフルエンザウイルスのウイルス細胞接着の阻害剤に対するマトリックス構造(Matrix-Struktur)の影響を示す。この場合阻害剤の特異的親和性は遊離のリガンド Neu5Ac-Bn に比べて、凝集体  $\{ [ \text{Neu5Ac} - \text{Gal} - \text{Ad} - \text{AC}_3 - \text{Gly}_5 - \text{NHCH}_2 - ]_4 \text{C} \}_x$  (44) の場合には3桁以上明らかに強化されている。

#### 【0068】

【表1】

表 1

インフルエンザウイルス、菌種A/NIB/44/90M H3N2のウイルス細胞接着の阻害、FBI-試験、Neu5Ac $\alpha$ Bn は対照化合物、Neu5Ac-基当たりの特異的親和性

阻害剤	相対的活性
Neu5Ac $\alpha$ -OBn	1
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>n</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C (n=0-5)	2
[Neu5Ac-Ap-Ad-Gly <sub>n</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C (n=3-5)	1
[Neu5Ac-Gab-Ad-GlyGluGly-NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	5
[Neu5Ac-Gab-AC-Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	15
[Neu5Ac-Gab-AC <sub>2</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	330
[Neu5Ac-Gab-AC <sub>3</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	1000
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>2</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	1000
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>3</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	2500

## 【0069】

【表2】

表 2

インフルエンザウイルス、菌種A/Duck/Alberta/60/67 H12N5のウイルス細胞接着の阻害、FBI-試験、3`SL は対照化合物、3`SL-基当たりの特異的親和性

阻害剤	相対的活性
3`SL	1
[3`SL-NHCOCH <sub>2</sub> NH-Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	20
[3`SL-NHCOCH <sub>2</sub> NH-Ad-Gly <sub>7</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	200

## 【0070】

一つの生物学的リガンドの生物学的活性を、その一つの凝集体との結合により高めたもう一つの例は、豚の腎臓の腎臓細胞PK15に比べての、ヒトの血清の細胞障害の阻害剤としての化合物{ [B<sub>di</sub>-Ap-Ad-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C }<sub>x</sub> (49)である。この凝集体(49)は遊離のリガンドGal

1 - 3 Gal ( B - 二糖 ) に比べて3桁だけ高い特異的活性を示す。

【0071】

(使用した略号)

Np	p - ニトロフェニル基
NOS	N - オキシスクシンイミディル基
Boc	tert - ブチルオキシカルボニル基
AC	6 - アミノカプロイル基
Ad	1, 6 - ヘキサンジオイル基
Ap	3 - アミノプロピル基
Gab	4 - (グリシルアミド) - ベンジル基
Sug	炭水化物遊離基
SL	シアリルラクトース
Bn	ベンジル基
LC	カラムクロマトグラフィー
DC	薄層クロマトグラフィー

【0072】

(実施例)

ここで本発明を実施例により更に詳細に説明する。

【0073】

(材料と方法)

$^1\text{H}$  - NMRスペクトル( , ppm, TMS) を、Bruker (USA) 社の型式WM - 500の分光光度計を使用して温度303 ° Kで測定した。

【0074】

質量分析には型式MSBCh (Sumy, Ukraine) の飛行時間型質量分析計を使用した(加速電圧 + 15 eVにおいてカリホルニウム252の核分裂生成物によりイオン化)。

【0075】

光散乱実験は次の機器を使用して実施した：

Coultronics Coulter N4 - MD (He - Neレーザー, = 632.8 nm

、入射光線に対して62.5°の角度で散乱を測定)、Spectra-Physics164(アルゴンレーザー、 $\lambda = 528.7 \text{ nm}$ および $\lambda = 611.5 \text{ nm}$ 、入射光線に対して90°の角度で散乱を測定)。

#### 【0076】

シリカゲル60(40-63 $\mu\text{m}$ )(Merck)をカラムクロマトグラフィーに使用した。ゲル浸透クロマトグラフィーにはセファデックスの型式LH-20、G-10、G-25(Pharmacia、スウェーデン)とTSK-4000(HPLC)とを用いた。

#### 【0077】

薄層クロマトグラフィーにはシリカゲル60(Merck)と蛍光指示薬F254(Merck)付きのシリカゲル60のガラスプレートを使用した：薄層プレートのスポットの検出には次の方法を用いた：

- 7%の $\text{H}_3\text{PO}_4$ -溶液を噴霧後加熱(炭水化物化合物)；
- 2%のニンヒドリンエタノール溶液を噴霧後加熱(第一級アミノ基を有する化合物)；
- 一つの容器の中で濃塩酸の上に10分放置してから2%のニンヒドリンエタノール溶液を噴霧(Boc-保護したアミノ基を有する化合物)；
- 一つの容器の中で濃アンモニアの上に10分放置(4-ニトロフェニルエステル)；
- 紫外線の下でプレートを観察。

#### 【0078】

薄層クロマトグラフィーには次の溶離システムを使用した：

- A - トルエン / 酢酸エチル 2 : 1
- B - アセトン / 酢酸エチル / メタノール 10 : 4 : 1
- C - クロロホルム / メタノール 7 : 1
- D - クロロホルム / 酢酸エチル / メタノール / 酢酸 9 : 3 : 2 : 0 , 2
- E - イソプロピルアルコール / 酢酸エチル / 水 2 : 3 : 1
- F - エタノール / アンモニア(水溶液) 2 : 1
- G - イソプロピルアルコール / 酢酸エチル / 水 4 : 3 : 2

H - イソプロピルアルコール / アセトン / 水 4 : 3 : 2

【0079】

(公知の原料化合物の製造)

テトラキス - (アミノメチル) - メタン - テトラ塩酸エステル (1)

は次の文献に準じて製造された (E. B. Fleischer, A.E. Gebala, A. Levey, P. A. Tasker, J.Org.Chem., 36, 3042, 1971)。

DC :  $R_f = 0.6$  ; 溶離液 - 25%アンモニウム / 水 ; 展開溶媒 - ニンヒドリン、

融点 .  $> 300$  .

$^1\text{H}$  NMR - 重水中のスペクトル ( , ppm) : 3.45 (s,  $\text{CH}_2$ )。

【0080】

トリフルオロ酢酸 - 4 - ニトロフェニル (2)

は次の文献 (S. Sakakibara, N. Inukai, Bull.Chem.Soc.Jap., 37, 1231, 1964) に準じて製造された。

【0081】

アジピン酸ジ (4 - ニトロフェニル) (3)

は次の文献 (S. Sakakibara, N. Inukai, Bull.Chem.Soc.Jap., 37, 1231, 1964) に準じて製造された。

$R_f = 0.76$  , 溶離 DA .

$^1\text{H}$  NMR - spectrum in  $\text{CDCl}_3$  ( , ppm) : 1.871 (m, 4H,  $2\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.666 (m, 4H,  $2\text{COCH}_2$ ), 7.255 and 8.240 (m, 8H,  $J_{2,3} = 9\text{Hz}$ , Ar) .

【0082】

[4 - (tert - ブチルオキシカルボニル - グリシルアミド) ベンジル 5 - アセトアミド - 4, 7, 8, 8 - テトラ - O - アセチル - 3, 5 - ジデスオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - ノヌロピラノシド] メチルエステル

$\text{Ac}_4(\text{OMe})\text{Neu5Ac} - \text{Gab} - \text{Boc}$  (4)

は次の文献に準じて製造された (US Patent 5,571,836, 1996)。

$^1\text{H}$  NMR - spectrum ( $\text{CDCl}_3$ , , ppm) : 1.448 (s, ,

9H, CMe<sub>3</sub>), 1.849, 1.994, 2.008, 2.111, 2.127 (s, 5 × 3H, 5Ac), 1.979 (dd, 1H, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac), 2.613 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, J<sub>3<sub>ax</sub></sub> 12.9 Hz, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac), 3.637 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.882 (d, 2H, J 6 Hz, COCH<sub>2</sub>NH), 4.058 (ddd, 1H, H-5 Neu5Ac), 4.074 (dd, 1H, J<sub>9<sub>b</sub></sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub> 5.9 Hz, H-9a Neu5Ac), 4.112 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.6, J<sub>7</sub> 2.3 Hz, H-6 Neu5Ac), 4.299 (dd, 1H, J<sub>9<sub>b</sub></sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub> 2.7 Hz, H-9b Neu5Ac), 4.366 and 4.735 (d, 2 × 1H, J 12 Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.847 (ddd, 1H, J<sub>5</sub> 10 Hz, J<sub>3<sub>ax</sub></sub> 12.3 Hz, J<sub>3<sub>eq</sub></sub> 4.6 Hz, H-4 Neu5Ac), 5.24 (comp., 1H, NH<sub>Boc</sub>), 5.251 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.8 Hz, NH), 5.314 (dd, 1H, J<sub>6</sub> 2.3 Hz, J<sub>8</sub> 8.2 Hz, H-7 Neu5Ac), 5.424 (ddd, 1H, H-8 Neu5Ac), 7.258 and 7.445 (d, 2 × 2H, J 8.4 Hz, Ar), 8.144 (comp. s, 1H, NH<sub>Ar</sub>)

### 【0083】

Neu5Ac 2-3Gal 1-4Glc -NHCOCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (12) は次の文献 (L.M. Likhoshesterov, O.S. Novikova, V.A. Derevitskaja, N.K. Kochetkov, Carbohydrate Research, 146, C1-C5, 1986; and I.D. Manger, T.W. Rademacher, R.A. Dwek, Biochemistry, 31, 10724, 1992) に準じて製造された。

<sup>1</sup>H-NMR spectrum (D<sub>2</sub>O, , ppm): 1.82 (dd, 1H, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac, J<sub>4</sub> 12 Hz), 2.06 (s, 3H, NAc), 2.79 (dd, 1H, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac, J<sub>3<sub>ax</sub></sub> 12.4 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz), 3.48 (m, 1H, H-2Glc, J<sub>3</sub> 9 Hz), 3.61 (dd, 1H, H-2Gal), 3.99 (dd, 1H, H-4Gal), 4.14 (dd, 1H, H-3Gal, J<sub>2</sub> 9.8 Hz, J<sub>4</sub> 3.1 Hz), 4

. 57 (d, 1H, H-1Gal,  $J_2 = 7.8$  Hz), 5.09 (d, 1H, H-1Glc,  $J_2 = 9.3$  Hz).

【0084】

Gal 1 - 3Gal - O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (13)

は次の文献 (E. Yu. Korchagina, N. V. Bovin, Bioorga-nicheskaya Khimiya, 1992, 18, 283, Rus) に準じて製造された。

【0085】

化合物 Boc GlyNOS, Boc GlyGlyNOS および Boc AC - ONp は N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミドを使用して次の文献 (G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, J. Amer. Chem. Soc., 86, 1839, 1964; M. Bodanszky, V. du Vig-neaud, J. Amer. Chem. Soc., 81, 5688, 1959) に準じて製造された。

【0086】

(実施例1)

Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac - Gab - AC - Boc (5) の製造

化合物 (4) 0.5 mM にクロロホルム 10 ml とトリフルオロ酢酸 2 ml とを加え、反応混合物を室温で1時間攪拌し、トルエン 2 ml を加えて真空で濃縮し乾燥した。残渣をクロロホルム 10 ml に溶解し、6 - N - Boc - アミノ - (4 - ニトロフェニル) - ヘキシルエステル 1.5 mM とトリエチルアミン 0.3 ml とを加え、反応混合物を室温で24時間攪拌し、真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより単離した。

【0087】

化合物 Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac - Gab - AC<sub>2</sub> - Boc (6) および Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac - Gab - AC<sub>3</sub> - Boc (7) は同様な方法で製造された (表4参照)。

【表3】

表 3 (実施例 1)

生成物	原料化合物	DC: 溶離液 A, R <sub>f</sub>	カラムクロマトグラフィー	収率 %
Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC-Boc (5)	(4)	0.6	クロロホルム/メタノール 35:1 → 10:1	90
Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC <sub>2</sub> -Boc (6)	(5)	0.45	10:4:0.5 → 10:4:3	72
Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC <sub>3</sub> -Boc (7)	(6)	0.25	アセトン/酢酸エチル/ メタノール 10:4:1 → 10:4:5	70

## 【0088】

<sup>1</sup>H NMR - spectra (CDCl<sub>3</sub>, , ppm):

Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC-Boc (5): 1.331, 1.468, 1.655 (m, 3CH<sub>2</sub>), 1.402 (s, 9H, CMe<sub>3</sub>), 2.264 (t, 2H, J 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CO), 3.066 (m~quadr, 2H, J 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>NHBoc), 4.060 (d, 2H, J 5 Hz, COCH<sub>2</sub>NH), 4.364 and 4.733 (d, 2x1H, J 12 Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.571 (comp., 1H, NH<sub>2</sub>Boc), 6.521 (comp., 1H, COCH<sub>2</sub>NHCO), 7.253 and 7.460 (d, 2x2H, J 8.4 Hz, Ar), 8.547 (comp. s, 1H, NHAr).

Neu5Ac - fragment: (s. (4)).

Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC<sub>2</sub>-Boc (6): 1.280, 1.338, 1.447, 1.482, 1.582, 1.655, 2.107 (m, 7CH<sub>2</sub>), 1.403 (s, 9H, CMe<sub>3</sub>), 2.276 (t, 2H, J 7.2 Hz, CH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>CO), 3.060 (m~quadr, 2H, J 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>NHBoc), 3.216 (m~quadr, 2H, J 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>NH), 4.040 (d, 2H, J 5 Hz, COCH<sub>2</sub>NH), 4.353 and 4.728 (d, 2x1H, J 12 Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.651 (comp., 1H, NH<sub>2</sub>Boc), 5.793 (t, 1H, J 5 Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 6.714 (comp., 1H, COCH<sub>2</sub>

$\text{NHCO}$ ), 7.245 and 7.467 (d, 2x2H, J 8.4 Hz, Ar), 8.666 (comp. s, 1H,  $\text{NHAr}$ ). Neu5Ac - fragment: (s. (4)).

$\text{Ac}_4(\text{OMe})\text{Neu5Ac-Gab-AC}_3\text{-Boc}$  (7): 1.283, 1.336, 1.447, 1.482, 1.594, 1.655, 2.117 (m, 11 $\text{CH}_2$ ), 1.401 (s, 9H,  $\text{CMe}_3$ ), 2.282 (t, 2H, J 7.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CO}$ ), 3.045 (m~quadr, 2H, J 6.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{NHBoc}$ ), 3.214 (m~quadr, 4H, J 6.4 Hz,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 4.040 (d, 2H, J 5 Hz,  $\text{COCH}_2\text{NH}$ ), 4.353 and 4.728 (d, 2x1H, J 12 Hz,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4.669 (comp., 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 5.876 (t, 1H, J 5.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 6.071 (comp., 1H,  $\text{CH}_2\text{NHCO}$ ), 6.940 (comp., 1H,  $\text{COCH}_2\text{NHCO}$ ), 7.242 and 7.483 (d, 2x2H, J 8.4 Hz, Ar), 9.033 (comp. s, 1H,  $\text{NHAr}$ ). Neu5Ac - fragment: (s. (4)).

#### 【0089】

(実施例2)

$\text{Ac}_4(\text{OMe})\text{Neu5Ac-Gab-AC-Ad-ONp}$  (9)の製造

化合物(5) 0.5 mMにクロロホルム10 mlとトリフルオロ酢酸2 mlとを加え、反応混合物を室温で1時間攪拌し、トルエン5 mlを加えて真空で濃縮し乾燥した。残渣をテトラヒドロフラン15 mlに溶解し、化合物(3) 5 mMとトリエチルアミン0.3 mlとを加えて室温で24時間攪拌した。過剰のトリエチルアミンを酢酸で中和し反応混合物を濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、得られた溶液を水で洗浄してから濃縮した。得られた混合物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにより単離した(表4参照)。

#### 【0090】

化合物 $\text{Ac}_4(\text{OMe})\text{Neu5Ac-Gab-Ad-ONp}$  (8)、 $\text{Ac}_4(\text{OMe})\text{Neu5Ac-Gab-AC}_2\text{-Ad-ONp}$  (10)および $\text{Ac}_4(\text{O}$

Me) Neu5Ac-Gab-AC<sub>3</sub>-Ad-ONp (11) を同じような方法で製造した (表4 参照)。

【表4】

表 4 (実施例 2)

生成物	原料化合物	DC: 溶離液 C, R <sub>f</sub>	カラムクロマト グラフィー	収率 %
Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-ONp (8)	(4)	0.6	クロロホルム/イソプロパノール20:1	78
Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC-Ad-ONp (9)	(5)	0.55	クロロホルム/メタノール/酢酸 35:1:0.2→15:1:0.2	65
Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC <sub>2</sub> -Ad-ONp (10)	(6)	0.48	クロロホルム/メタノール/酢酸 35:1:0.2→15:1:0.2	60
Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC <sub>3</sub> -Ad-ONp (11)	(7)	0.43	クロロホルム/メタノール/酢酸 35:1:0.2→15:1:0.2	62

【0091】

<sup>1</sup>H NMR - spectra:

Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-ONp (8) (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.774 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO), 1.843, 1.984, 2.00, 2.100, 2.117 (s, 5x3H, 5Ac), 1.966 (dd, 1H, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac), 2.335 and 2.393 (m, 2x1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 2.601 (t, 2H, J 6Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO), 2.604 (dd, 1H, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac), 3.645 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.688 (t, 2H, J 4.7Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH), 4.049 (ddd, 1H, H-5 Neu5Ac), 4.062 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6\_Hz, H-9a Neu5Ac), 4.074 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 5.5Hz, COCH<sub>2</sub>NHCO), 4.111 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7, J<sub>7</sub> 2.3Hz, H-6 Neu5Ac), 4.298 (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12.5Hz, J<sub>8</sub> 2.9Hz, H-9b Neu5Ac), 4.343 and 4.722 (d, 2x1H, J 12Hz, OC

$\underline{H}_2Ar$ ), 4.839 (ddd, 1H,  $J_5$  10.2 Hz,  $J_{3ax}$  12.3 Hz,  $J_{3eq}$  4.6 Hz, H-4 Neu5Ac), 5.307 (dd, 1H,  $J_8$  8.4 Hz,  $J_6$  2.3 Hz, H-7 Neu5Ac), 5.359 (d, 1H,  $J_5$  9.7 Hz, NH), 5.406 (ddd, 1H, H-8 Neu5Ac), 6.616 (t, 1H,  $COCH_2NHCO$ ), 7.243 and 7.450 (d, 2x2H,  $J$  8.5 Hz, p- $C_6H_4NH$ ), 7.221 and 8.208 (d, 2x2H,  $J$  9 Hz, p- $C_6H_4NO_2$ ), 8.586 (s, 1H,  $NHAr$ ).

Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC-Ad-ONp (9) (CDCl<sub>3</sub>, ppm): 1.341 (m, 2H,  $COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH$ ), 1.495 and 1.666 (m, 2x2H,  $COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_2NH$ ), 1.729 (m, 2H,  $CH_2CH_2COO$ ), 1.856, 1.991, 2.010, 2.110 and 2.129 (s, 5x3H, 5Ac), 1.976 (dd, 1H, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac), 2.138, 2.175 (m, 2x1H,  $CH_2CH_2CONH$ ), 2.182 and 2.267 (t, 2x2H, 2 $CH_2CONH$ ), 2.601 (~t, 2H,  $J$  6.8 Hz,  $CH_2CH_2COO$ ), 2.611 (dd, 1H,  $J_{3ax}$  12.8,  $J_4$  4.5 Hz, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac), 3.228 (m~quadr, 2H,  $J$  6.6 Hz,  $CH_2NHCO$ ), 3.645 (s, 3H,  $COOCH_3$ ), 4.022 (d, 2H,  $J_{NH}$  5.4 Hz,  $COCH_2NHCO$ ), 4.050 (ddd, 1H, H-5 Neu5Ac), 4.065 (dd, 1H,  $J_8$  6 Hz, H-9a Neu5Ac), 4.113 (dd, 1H,  $J_5$  10.8,  $J_7$  2.3 Hz, H-6 Neu5Ac), 4.295 (dd, 1H,  $J_{9a}$  12.5 Hz,  $J_8$  2.9 Hz, H-9b Neu5Ac), 4.357 and 4.732 (d, 2x1H,  $J$  12 Hz,  $OCH_2Ar$ ), 4.848 (ddd, 1H,  $J_5$  10 Hz,  $J_{3ax}$  12.2 Hz,  $J_{3eq}$  4.5 Hz, H-4 Neu5Ac), 5.170 (d, 1H,  $J_5$  10 Hz, NH), 5.308 (dd, 1H,  $J_8$  8.6 Hz,  $J_6$  2.3 Hz, H-7 Neu5Ac), 5.413 (ddd, 1H, H-8 Neu5Ac), 5.708 (t

, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 6.483 (t, 1H, COCH<sub>2</sub>NHCO),  
 7.251 and 7.427 (d, 2x2H, J 8.7Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 7.243 and 8.224 (d, 2x2H, J 9Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 8.298 (s, 1H, NHAr).

Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC<sub>2</sub>-Ad-ONp(10) (D<sub>6</sub>-DMSO, , ppm): 1.231, 1.376, 1.485 and 1.608 (m, CH<sub>2</sub>), 1.757 (dd, 1H, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac), 1.678, 1.917, 1.974, 2.023 and 2.092 (s, 5x3H, 5Ac), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.4, J<sub>4</sub> 4.5 Hz, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac), 2.638 (t, 2H, J 7Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO), 3.009 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NHCO), 3.699 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.859 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 5.9Hz, COCH<sub>2</sub>NHCO), 3.904 (ddd, 1H, H-5 Neu5Ac), 4.027 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.2Hz, H-9a Neu5Ac), 4.089 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.8, J<sub>7</sub> 2.6Hz, H-6 Neu5Ac), 4.235 (dd, 1H, J<sub>9a</sub> 12.4Hz, J<sub>8</sub> 3.1Hz, H-9b Neu5Ac), 4.322 and 4.645 (d, 2x1H, J 11.7Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 4.715 (ddd, 1H, J<sub>5</sub> 10Hz, J<sub>3ax</sub> 12Hz, J<sub>3eq</sub> 4.5Hz, H-4 Neu5Ac), 5.193 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4Hz, J<sub>6</sub> 2Hz, H-7 Neu5Ac), 5.341 (ddd, 1H, H-8 Neu5Ac), 7.216 and 7.554 (d, 2x2H, J 8.4Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 7.433 and 8.296 (d, 2x2H, J 9.2Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 7.674 (t, 1H, J 5.5Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 7.706 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.8Hz, NH), 7.754 (t, 1H, J 5.8Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 8.081 (t, 1H, J 5.9Hz, COCH<sub>2</sub>NHCO), 9.961 (s, 1H, NHAr).

Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC<sub>3</sub>-Ad-ONp(11) (D<sub>6</sub>-DMSO, , ppm): 1.214, 1.360, 1.478, 1.609 (

m, CH<sub>2</sub>), 2.639 (t, 2H, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO), 2.999 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>NHCO), 3.864 (d, 2H, J<sub>NH</sub> = 5.9 Hz, COCH<sub>2</sub>NHCO), 4.324 and 4.645 (d, 2x1H, J = 11.7 Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 7.212 and 7.568 (d, 2x2H, J = 8.4 Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 7.435 and 8.295 (d, 2x2H, J = 9.2 Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>), 7.700 (m, 2H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 7.750 (t, 1H, J = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCO), 8.122 (t, 1H, J = 5.9 Hz, COCH<sub>2</sub>NHCO), 10.047 (s, 1H, NHAr), Neu5Ac - fragment : s. (10).

【0092】

(実施例3)

Neu5Ac-2-3Gal-1-4Glc-NHCOCH<sub>2</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COO(4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>)(14)の製造

DMSO (ジメチルスルホキシド) 0.5 ml に溶かした化合物(12) 119 mg (0.172 mM) に、DMF (N,N-ジメチルホルムアミド) 2 ml に化合物(3) 334 mg (0.86 mM) を溶かした溶液を攪拌しながら添加し、混合物を 20℃ で 24 時間攪拌した。酢酸 200 μl を添加後反応混合物を水 15 ml で希釈し、溶液をろ過し、ろ液を容積約 2 ml に濃縮した。残渣をセファデックス LH-20 のカラム (1.5 x 50 cm) に入れて、アセトニトリル/水 (1:1, 0.2% 酢酸) で溶離した。単離後化合物(14) 140 mg を取得したが、これは収率 87% に相当した。DC: R<sub>f</sub> = 0.41 (溶離液 H)。

<sup>1</sup>H-NMR spectrum (D<sub>2</sub>O, , ppm): 1.737 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.779 (dd, 1H, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac, J<sub>4</sub> = 12.5 Hz), 2.003 (s, 3H, NAc), 2.383 (t, 1H, J = 7 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.733 (dd, 1H, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac, J<sub>3<sub>ax</sub></sub> = 12.5 Hz, J<sub>4</sub> = 4.5 Hz), 3.432 (m, 1H, H-2 Glc, J<sub>3</sub> = 9 Hz), 3.556 (dd, 1H, H-2 Gal),

3.933 (dd, 1H, H-4 Gal), 4.090 (dd, 1H, H-3 Gal,  $J_2$  10 Hz,  $J_4$  3 Hz), 4.499 (d, 1H, H-1 Gal,  $J_2$  8 Hz), 4.985 (d, 1H, H-1 Glc,  $J_2$  9 Hz)

【0093】

化合物 Neu5Ac - Gab - Ad - ONp (15) は同じような方法で化合物 (3) と Neu5Ac - OCH<sub>2</sub>(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) - NHCOCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (US Patent 5,571,836, 1996) とから製造された。

<sup>1</sup>H-NMR spectrum (CD<sub>3</sub>OD, , ppm): 1.968 (dd, 1H, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac), 1.980 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.205 (s, 3H, NCOCH<sub>3</sub>), 2.565 and 2.874 (t, 2x2H,  $J$  6.8 Hz, 2CH<sub>2</sub>CO), 2.976 (dd, 1H,  $J_4$  4.5 Hz,  $J_{3ax}$  13 Hz, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac), 3.743 (dd, 1H,  $J_6$  1.5 Hz,  $J_8$  9 Hz, H-7 Neu5Ac), 3.821 (dd, 1H,  $J_5$  10 Hz, H-6 Neu5Ac), 3.840 (dd, 1H,  $J_{9b}$  12 Hz,  $J_8$  6 Hz, H-9a Neu5Ac), 3.924 (ddd, 1H, H-4 Neu5Ac), 3.978 (ddd, 1H, H-5 Neu5Ac), 4.047 (dd, 1H,  $J_8$  2 Hz, H-9b Neu5Ac), 4.083 (ddd, 1H, H-8 Neu5Ac), 4.196 (s, 2H, COCH<sub>2</sub>NH), 4.653 and 4.973 (d, 2x1H,  $J$  11 Hz, OCH<sub>2</sub>Ar), 7.474 and 7.707 (d, 2x2H,  $J$  8.3 Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NH), 7.561 and 8.467 (d, 2x2H,  $J$  8.8 Hz, p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>).

【0094】

化合物 Gal 1 - 3 Gal - O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COO(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>) (16) は同じような方法で化合物 (3) と Gal 1 - 3 Gal - O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> (13) とから製造された。

<sup>1</sup>H-NMR spectrum (D<sub>2</sub>O, , ppm): 1.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CO

O), 2.77 (m, 2H, NHCOCH<sub>2</sub>), 3.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.69 (t, 1H, J<sub>3</sub> 9 Hz, 2-Gal), 3.76 (m, 1H, OCH'), 3.78 (m, 6.6` - Gal), 3.91 (dd, 1H, J<sub>3</sub> 10 Hz, 2-Gal), 4.00 (dd, 1H, 3-Gal), 4.01 (m, 1H, OCH), 4.06 (comp. d, 1H, 4-Gal), 4.20 (comp. d, 1H, 4-Gal), 4.23 (comp. t, 1H, 5-Gal), 4.48 (d, 1H, J<sub>2</sub> 8 Hz, 1-Gal), 5.19 (d, 1H, J<sub>2</sub> 4 Hz, 1-Gal), 8.38, 7.43 (d, 2x2H, J 9.5 Hz, Ar).

【0095】

(実施例4)

テトラ - (N - tert. - ブチルオキシカルボニル - ペンタグリシルアミドメチル)メタン

[BocGly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(21).(19)

化合物(19)(表5参照)1mMをトリフルオロ酢酸4mlに採取し、室温で2時間攪拌した。反応混合物にトルエン4mlを加え、真空で濃縮し、乾燥した。得られた残渣を水5mlに溶かし、2MのHCl塩酸-溶液4mlと混合し、濃縮した。得られたテトラ塩酸エステル(19a)を真空で乾燥し、DMF 0.5mlに懸濁し、BocGlyGlyNOS 6mMとトリエチルアミン0.5mlとを加え、室温で24時間攪拌した。得られた反応混合物を真空で濃縮し、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した。真空で乾燥後化合物(21)が白色の粉末として69%の収率で得られた(表5参照)。

【0096】

化合物(17)-(20),(22)-(25)は同じような方法で製造された(表5参照)。

<sup>1</sup>H-NMR-spectra(<sup>1</sup>H-NMR-信号の配分に対しては鎖の中のグリシン類に番号を付けた。この番号付けはそれぞれの鎖のN-末端から始める。)

【0097】

[BocGly-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(17). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm): 1.366 (s, 9H, OCMe<sub>3</sub>), 2.759 (comp. d, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.494 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 6 Hz, CH<sub>2</sub><sup>Gly</sup>), 7.368 (t, 1H, NH<sup>Gly</sup>), 7.969 (comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), mass spectrum: 783 (M+Na).

[HCl·H-Gly<sub>2</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(18a). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O( , ppm): 2.952 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.966 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly</sup>), 4.013 (s, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly</sup>).

[BocGly<sub>3</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(19). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm): 1.375 (s, 9H, OCMe<sub>3</sub>), 2.690 (comp. d, 2H, J<sub>NH</sub> 6.5 Hz, CCH<sub>2</sub>), 3.586 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 6 Hz, CH<sub>2</sub><sup>Gly3</sup>), 3.725 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 5.5 Hz, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.847 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 5.5 Hz, CH<sub>2</sub><sup>Gly2</sup>), 6.976 (t, 1H, NH<sup>Gly3</sup>), 7.811 (t, 1H, NH<sup>Gly2</sup>), 7.975 (t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.534 (t, 1H, NH<sup>Gly1</sup>). mass spectrum: 1239 (M+Na).

[BocGly<sub>4</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(20). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm): 1.374 (s, 9H, OCMe<sub>3</sub>), 2.694 (comp. d, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.575 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly4</sup>), 3.707 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.750 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly3</sup>), 3.835 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly2</sup>), 6.980 (t, 1H, NH<sup>Gly4</sup>), 7.827 (t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.048 (t, 1H, NH<sup>Gly3</sup>), 8.096 (t, 1H, NH<sup>Gly2</sup>), 8.590 (t, 1H, NH<sup>Gly1</sup>). mass spectrum: 1467 (M+Na).

[BocGly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(21). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm): 1.380 (s, 9H, OCMe<sub>3</sub>), 2.688 (comp. d, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.579 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 6 Hz, CH<sub>2</sub><sup>Gly5</sup>), 3.718 (d, 2H, J<sub>NH</sub> 5 Hz, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3

. 750 (d, 4H,  $J_{\text{NH}} \sim 5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2^{\text{Gly}^{3,4}}$ ), 3.840 (d, 2H,  $J_{\text{NH}} 5.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2^{\text{Gly}^2}$ ), 6.974 (t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^5}$ ), 7.770 (t, 1H,  $\text{CCH}_2\text{NH}$ ), 8.006 (t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^4}$ ), 8.075 and 8.102 (t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^{2,3}}$ ), 8.550 (t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^1}$ ). mass spectrum: 1695 (M+Na), 1711 (M+K).

[BocGly<sub>7</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(22). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO (, ppm): 1.378 (s, 9H, OMe<sub>3</sub>), 2.688 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.581 (d, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Gly}^7}$ ), 3.723 (comp. d, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Gly}^1}$ ), 3.751 (m, 8H,  $\text{CH}_2^{\text{Gly}^{3-6}}$ ), 3.840 (comp. d, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{Gly}^2}$ ), 6.970 (comp. t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^7}$ ), 7.814 (comp. t, 1H,  $\text{CCH}_2\text{NH}$ ), 8.018 (comp. t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^6}$ ), 8.081, 8.085, 8.092 and 8.118 (m, 4H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^{2-5}}$ ), 8.545 (comp. t, 1H,  $\text{NH}^{\text{Gly}^1}$ ).

[HCl·H-AC-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(23a). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O (, ppm): 1.446 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.689 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.724 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.398 (t, 2H,  $J 7.4 \text{ Hz}$ , COCH<sub>2</sub>), 2.967 (comp. s, CCH<sub>2</sub>), 3.044 (t, 2H,  $J 7.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>N), 3.994, 4.012, 4.049 (x2) and 4.096 (s, 10H, 5COCH<sub>2</sub>N).

[HCl·H-AC<sub>2</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(24a). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O (, ppm): 1.336 and 1.382 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.548 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.656 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.712 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.283 (t, 2H,  $J 7.4 \text{ Hz}$ , COCH<sub>2</sub>), 2.370 (t, 2H,  $J 7.4 \text{ Hz}$ , COCH<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>), 2.955 (comp. s, CCH<sub>2</sub>), 3.031 (t, 2H,  $J 7.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.20

6 (t, 2H, J 6.6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.988, 4.00, 4.04  
4 (x2) and 4.091 (s, 10H, 5COCH<sub>2</sub>N).

[HCl · H-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(25a). <sup>1</sup>H-NMR  
spectrum in D<sub>2</sub>O ( , ppm): 1.34 - 1.42 (m, 6  
H, 3CH<sub>2</sub>), 1.551 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 1.653 (x2  
) and 1.689 (m, 6H, 3COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.717 (m, 2  
H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 2.270 and 2.288 (t, 4H, J 7.  
5 Hz, 2COCH<sub>2</sub>), 2.376 (t, 2H, J 7.5 Hz, COCH<sub>2</sub>N  
HCOCH<sub>2</sub>), 2.952 (comp. s, CCH<sub>2</sub>), 3.033 (t, 2H  
, J 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>N<sup>+</sup>), 3.208 (t, 4H, J 7 Hz, 2CH<sub>2</sub>  
N), 3.990, 4.004, 4.049 (x2) and 4.097 (s  
, 10H, 5COCH<sub>2</sub>N).

【0098】

【表5】

表5 4個のマトリックス(17)-(25)の製造(実施例4)

最終生成物	原料化合物	Cathoylin	条件	DC		生成物の単離	収率 %
				Boc-誘導体 Rf	テトラアセテート Rf		
[BocGly <sub>2</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (17)	(1)	6 mM BocGlyNOS	DMFの中で 室温で 24 hr 攪拌	0.5	0.72	反応混合物を真空中で濃縮し、クロロホルム/酢酸エチル/メタノール(9/3/1)の添加後(17)をトリフルオロ酢酸より再結晶	78
[BocGly <sub>2</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (18)	(1)			-	0.72		
[BocGly <sub>3</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (19)	(17)	6 mM BocGlyNOS	DMFの中で 室温で 24 hr 攪拌	0.79	0.61	反応混合物を真空中で濃縮、カラムクロマトグラフィー(アセトン/メタノール/水 30:1:1→15:1:1)	77
[BocGly <sub>4</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (20)	(18)			0.48	0.55		
[BocGly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (21)	(19)		DMFの中で 室温で 24 hr 攪拌	0.36	0.33	反応混合物を真空中で濃縮、カラムクロマトグラフィー(アセトン/メタノール/水 30:1:1→10:1:1)	63
[BocGly <sub>7</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (22)	(21)			-	0.67		
[Boc-AC-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (23)	(21)		DMSO, 70°C, 72 hr	0.38	0.22	生成物(22)は難溶、ろ過して分離し、Boc-保護基を除去後、トリフルオロ酢酸エチル(22a)として同定  Sephadex LH-20, アセトン/トリリル/水1:1のクロマトグラフィーとBoc-保護基の除去後、生成物をトリフルオロ酢酸エチル(23a), (24a) および (25a) として同定	71
[Boc-AC <sub>2</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (24)	(23)	12 mM BocNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> COONp		0.73	0.1		
[Boc-AC <sub>3</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>1</sub> C (25)	(24)			0.4	-		40

【0099】

(実施例5)

保護されたテトラシアルオシドの製造

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac - OCH<sub>2</sub>(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)NHCOCH<sub>2</sub>NH  
- CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO - (NHCH<sub>2</sub>CO)<sub>5</sub>NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>Cの製造

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac - Gab - Ad - Gly<sub>5</sub> - NHCH<sub>2</sub> - ]<sub>4</sub>C (31)

化合物(21)(表6参照)1mMをトリフルオロ酢酸4mlに採取し、室温で2時間攪拌した。得られた反応混合物をトルエン4mlと混合し、真空で濃縮して乾燥した。得られた残渣を水5mlに溶かし、2Mの塩酸溶液4mlを加えて濃縮した。得られたテトラ塩酸エステル(21a)を真空で乾燥し、DMF0.5mlに懸濁し、Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac - Gab - Ad - ONp(8)6mMとトリエチルアミン0.5mlとを加えて室温で24時間攪拌した。得られた反応混合物を真空で濃縮し、生成物をカラムクロマトグラフィーで精製した(表6参照)。真空乾燥後に化合物(21)が無色の無定形の生成物として65%の収率で得られた。

#### 【0100】

化合物(26) - (30), (32) - (36)を類似の方法により製造した(表6参照)。

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac - Gab - Ad - NHCH<sub>2</sub> - ]<sub>4</sub>C(26).<sup>1</sup>  
 H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm): matrix: 1.534(m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.171(m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.891(comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.867(d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 7.674(comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.107(t, 1H, J<sub>6</sub> 6 Hz, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 9.964(s, 1H, ArNH); Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094(s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761(dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2 Hz, H-3ax), 2.570(dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.697(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904(ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3 Hz, H-5), 4.028(dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3 Hz, H-9b), 4.087(dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7 Hz, H-6)

, 4.233 (dd, 1H,  $J_{9b}$  12.5 Hz,  $J_8$  3 Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H,  $J$  11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H,  $J_8$  8.4 Hz,  $J_6$  2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H,  $J$  8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H,  $J_5$  9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(27)<sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm): matrix: 1.509 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.147 and 2.231 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.674 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.647 (m, 2H, Gly), 3.859 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 7.852 (comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.100 (t, 1H,  $J$  6 Hz, NHCO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.453 (t, 1H,  $J$  6 Hz, NHGly), 9.962 (s, 1H, ArNH). Neu-5Ac-2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H,  $J_4$  12.2 Hz, H-3ax), 2.570 (dd, 1H,  $J_{3ax}$  12.5 Hz,  $J_4$  4.6 Hz, H-3eq), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H,  $J_4$  10.3 Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H,  $J_8$  6.3 Hz, H-9b), 4.087 (dd, 1H,  $J_5$  10.7 Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H,  $J_{9b}$  12.5 Hz,  $J_8$  3 Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H,  $J$  11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H,  $J_8$  8.4 Hz,  $J_6$  2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H,  $J$  8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H,  $J_5$  9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly<sub>2</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(28)<sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm)

: matrix: 1.495 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.150 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.694 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.716 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly2</sup>), 3.818 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.865 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 7.824 (comp.t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 7.993 (t, 1H, J 6Hz, NH<sup>Gly2</sup>), 8.096 (t, 1H, J 6Hz, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.544 (t, 1H, J 6Hz, NH<sup>Gly1</sup>), 9.975 (s, 1H, ArNH). Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2Hz, H-3ax), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5Hz, J<sub>4</sub> 4.6Hz, H-3eq), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3Hz, H-9b), 4.087 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12.5Hz, J<sub>8</sub> 3Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H, J 11.8Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4Hz, J<sub>6</sub> 2.4Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H, J 8.6Hz, Ar), 7.708 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.6Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly<sub>3</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(29)<sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO(, ppm): matrix: 1.498 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.143 and 2.158 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.693 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.728 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub><sup>Gly2,3</sup>), 3.841 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.862 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 7.820 (comp.t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.049 and 8.059 (t, 2H, J 5.7Hz, NH<sup>Gly2,3</sup>), 8.098 (t, 1H, J 5.8Hz, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.547 (t, 1H, J 5.5Hz, NH<sup>Gly1</sup>), 9.972 (s, 1H, ArNH). Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-f

ragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2 Hz, H-3<sub>ax</sub>), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3<sub>ax</sub></sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3<sub>eq</sub>), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3 Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3 Hz, H-9<sub>b</sub>), 4.087 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7 Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H, J<sub>9<sub>b</sub></sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub> 3 Hz, H-9<sub>a</sub>), 4.320 and 4.643 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4 Hz, J<sub>6</sub> 2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H, J 8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly<sub>4</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(30). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO (, ppm), matrix: 1.500 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.151 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.688 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.720 (x2) and 3.753 (d, 6H, 3CH<sub>2</sub><sup>Gly2-4</sup>), 3.841 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.864 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 7.818 (comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.045 and 8.084 (x2) (t, 3H, J 6 Hz, NH<sup>Gly2-4</sup>), 8.102 (t, 1H, J 6 Hz, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 8.555 (t, 1H, J 5.5 Hz, NH<sup>Gly1</sup>), 9.980 (s, 1H, ArNH). Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2 Hz, H-3<sub>ax</sub>), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3<sub>ax</sub></sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3<sub>eq</sub>), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3 Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3 Hz, H-9<sub>b</sub>), 4.087 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7 Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H, J<sub>9<sub>b</sub></sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub>

3 Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4 Hz, J<sub>6</sub> 2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H, J 8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(31). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO(, ppm): matrix: 1.502 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.147 and 2.159 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.688 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.738 (x2) and 3.765 (x2) (m, 8H, 4CH<sub>2</sub><sup>Gly2-5</sup>), 3.857 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.877 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 7.818 (comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.074 (m, 5H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH<sup>Gly2-5</sup>), 8.551 (t, 1H, J 6 Hz, NH<sup>Gly1</sup>), 9.968 (s, 1H, ArNH). Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2 Hz, H-3ax), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3 Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3 Hz, H-9b), 4.087 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7 Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub> 3 Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4 Hz, J<sub>6</sub> 2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H, J 8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-AC<sub>2</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(32). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO(, p

pm), matrix: 1.224, 1.366 and 1.469 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 1.502 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.032 and 2.121 (m, 2COCH<sub>2</sub>), ), 2.147 and 2.159 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.688 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.00 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NHCO), 3.738 (x2) and 3.765 (x2) (m, 8H, 4CH<sub>2</sub><sup>Gly2-5</sup>), 3.857 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.877 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 7.679 and 7.700 (comp. t, 2H, 2NHCO), 7.818 (comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.074 (m, 5H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH<sup>Gly2-5</sup>), 8.551 (t, 1H, J<sub>6</sub> 6 Hz, NH<sup>Gly1</sup>), 9.968 (s, 1H, ArNH). Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2 Hz, H-3ax), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3 Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3 Hz, H-9b), 4.087 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7 Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub> 3 Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4 Hz, J<sub>6</sub> 2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H, J 8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(33). D<sub>6</sub>-DMSOの中の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル( , ppm)は化合物(32)のスペクトルに非常によく似ている(その信号は一部強く広がっていて、アミドカプロン酸基の積分は相当して大きくなっている)。

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(34). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO( , ppm)

m) : matrix : 1.250, 1.382, 1.465 and 1.506 (m, 10H, 5CH<sub>2</sub>), 2.033 and 2.140 (m, 6H, 3COCH<sub>2</sub>), 2.697 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.009 (m~q, 2H, J 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>NHCO), 3.719 (x2) and 3.748 (x2) (m, 8H, 4CH<sub>2</sub><sup>Gly2-5</sup>), 3.843 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly1</sup>), 3.862 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 4.327 and 4.648 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.216 and 7.555 (d, 2H, J 8 Hz, Ar), 7.698 (t, 1H, NHC O), 7.818 (comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.039, 8.072, 8.084 (x2), 8.110 (m, 5H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH<sup>Gly2-5</sup>), 8.547 (t, 1H, NH<sup>Gly1</sup>), 9.970 (s, 1H, ArNH). Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2 Hz, H-3ax), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3 Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3 Hz, H-9b), 4.087 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7 Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub> 3 Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4 Hz, J<sub>6</sub> 2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H, J 8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC<sub>2</sub>-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(35). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>6</sub>-DMSO ( , ppm) : matrix : 1.239, 1.375, 1.465 and 1.509 (m, CH<sub>2</sub>), 2.026 and 2.142 (m, COCH<sub>2</sub>), 2.711 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.003 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>NHC

O), 3.718 (x2) and 3.746 (x2) (m, 8H, 4CH<sub>2</sub><sup>Gly<sup>2-5</sup></sup>), 3.839 (d, 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly<sup>1</sup></sup>), 3.861 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 4.329 and 4.649 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.218 and 7.561 (d, 2H, J 8 Hz, Ar), 7.681 and 7.695 (m, 2H, 2NHCO), 7.834 (comp. t, 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.077, 8.133 (x3), 8.177 (m, 5H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH<sup>Gly<sup>2-5</sup></sup>), 8.587 (t, 1H, NH<sup>Gly<sup>1</sup></sup>), 10.01 (s, 1H, ArNH). Neu5Ac 2-OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12.2 Hz, H-3ax), 2.570 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H, J<sub>4</sub> 10.3 Hz, H-5), 4.028 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6.3 Hz, H-9b), 4.087 (dd, 1H, J<sub>5</sub> 10.7 Hz, H-6), 4.233 (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12.5 Hz, J<sub>8</sub> 3 Hz, H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 8.4 Hz, J<sub>6</sub> 2.4 Hz, H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H, J 8.6 Hz, Ar), 7.708 (d, 1H, J<sub>5</sub> 9.6 Hz, NH).

[Ac<sub>4</sub>(OMe)Neu5Ac-Gab-AC<sub>3</sub>-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(36). D<sub>6</sub>-DMSOの中の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは化合物(35)のスペクトルによく似ており、その信号は一部強く広がっている。matrix (ppm): 1.239, 1.375, 1.465 and 1.509 (m, CH<sub>2</sub>), 2.026 and 2.142 (m, COCH<sub>2</sub>), 2.629 (comp., 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.00 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>NHCO), 3.813 (comp., 2H, CH<sub>2</sub><sup>Gly<sup>1</sup></sup>), 3.861 (d, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 4.329 and 4.649 (d, 2H, J 11.8 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.218 and 7.561 (d, 2H,

$J = 8 \text{ Hz}$ , Ar), 7.693 (m, 3H, 3NHCO), 7.904 (comp., 1H, CCH<sub>2</sub>NH), 8.083 (x2), 8.158 and 8.215 (x2) (m, 5H, NHCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, NH<sup>Gly2-5</sup>), 8.538 (t, 1H, NH<sup>Gly1</sup>). Neu5Ac 2-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-fragment: 1.677, 1.918, 1.975, 2.024 and 2.094 (s, 15H, 5COCH<sub>3</sub>), 1.761 (dd, 1H,  $J_4 = 12.2 \text{ Hz}$ , H-3ax), 2.570 (dd, 1H,  $J_{3ax} = 12.5 \text{ Hz}$ ,  $J_4 = 4.6 \text{ Hz}$ , H-3eq), 3.697 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.904 (ddd, 1H,  $J_4 = 10.3 \text{ Hz}$ , H-5), 4.028 (dd, 1H,  $J_8 = 6.3 \text{ Hz}$ , H-9b), 4.087 (dd, 1H,  $J_5 = 10.7 \text{ Hz}$ , H-6), 4.233 (dd, 1H,  $J_{9b} = 12.5 \text{ Hz}$ ,  $J_8 = 3 \text{ Hz}$ , H-9a), 4.320 and 4.643 (d, 2H,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ , ArC H<sub>2</sub>), 4.711 (ddd, 1H, H-4), 5.192 (dd, 1H,  $J_8 = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J_6 = 2.4 \text{ Hz}$ , H-7), 5.341 (ddd, 1H, H-8), 7.214 and 7.555 (d, 2H,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , Ar), 7.708 (d, 1H,  $J_5 = 9.6 \text{ Hz}$ , NH).

【0101】

【表6】

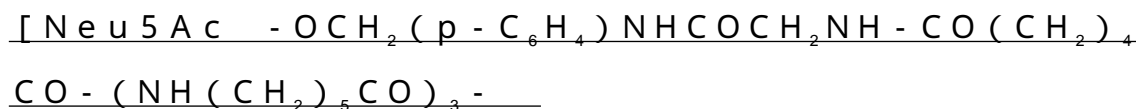
表 6 保護されたテトラシアルオシド(26)-(36)の製造 (実施例 5)

最終生成物 過酢酸メチルエステル	Matrix	Glycosid	条 件	DC		生成物の単離	取 率 %	
				Rf	溶離液			
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (26)	(1)	6 mM	DMFの中で 室温で 24 hr 撹拌	0.21	C	反応混合物を真空中で濃縮 LC: CHCl <sub>3</sub> /MeOH 10:1	57	
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly-NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (27)	(17)	(8)		0.51	E	反応混合物を真空中で濃縮 LC: i-PrOH/EtOAc/H <sub>2</sub> O 2:5:1	66	
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (28)	(18)			0.25	E	反応混合物を真空中で濃縮 LC: Aceton/MeOH/H <sub>2</sub> O 20:1:1→5:1:1	63	
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (29)	(19)	(8)		0.23	E	反応混合物を真空中で濃縮 LC: Aceton/MeOH/H <sub>2</sub> O 30:1:1→10:1:1	33	
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>4</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (30)	(20)			0.40	G	反応混合物を真空中で濃縮 LC: Aceton/MeOH/H <sub>2</sub> O 15:1:1→5:1:1	68	
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (31)	(21)	(8)		0.18	G	反応混合物を真空中で濃縮 LC: Aceton/MeOH/H <sub>2</sub> O 20:1:1→5:1:1	65	
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>2</sub> Gly <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (32)	(24)			12 mM	0.15	G	Sephadex LH-20, MeCN/H <sub>2</sub> O 1:1	60
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>3</sub> Gly <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (33)	(25)	(8)		0.45	H		57	
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC-Ad-Gly <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (34)	(21)	12 mM (9)		DMSO, 70°C, 72 hr	0.16	G	反応混合物を凍結乾燥 LC: 溶離液 G, 次に i-PrOH/MeOH/EtOAc/H <sub>2</sub> O 4:3:3:3	76
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC <sub>2</sub> Ad-Gly <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (35)	(21)	12 mM (10)			0.11	G	反応混合物を凍結乾燥 LC: 溶離液 G, 次にH	46
[Ac <sub>4</sub> (OMe)Neu5Ac-Gab-AC <sub>3</sub> Ad-Gly <sub>5</sub> NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (36)	(21)	12 mM (11)			0.84	H		11

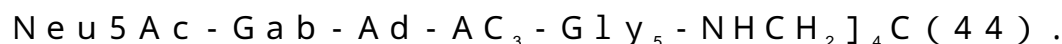
[ 0 1 0 2 ]

( 実施例 6 )

遊離のテトラシアルオシドの製造



$\left. (\text{NHCH}_2\text{CO})_5 - \text{NHCH}_2 - \right]_4\text{C}$  (アンモニウム塩) の製造



保護されたテトラシアルオシド(33) 10 μMを無水メタノール3mlに溶かした溶液に2Nの水酸化ナトリウム溶液80 μlを加え、3時間後に再度水1.5mlと2Nの水酸化ナトリウム溶液80 μlとを加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、酢酸80 μlを添加してから濃縮して乾燥した。セファデックスG-10と0.05Mのアンモニア水とを使用したゲルクロマトグラフィーにより生成物が得られた(表7参照)。

【0103】

化合物(37) - (43), (45) - (47)は類似の方法で得られた(表7参照)。

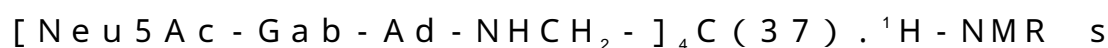
【表7】

表7 (実施例6)

Tetrasialoside	原料化合物	DC, 溶離液 R <sub>f</sub>	減集体 %*	収率 %
[Neu5Ac-Gab-Ad-NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (37)	(26)	0,80	自己余合 なし	76
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly-NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (38)	(27)	0,82		81
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>2</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (39)	(28)	0,81		91
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>3</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (40)	(29)	0,77		90
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>4</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (41)	(30)	0,75		83
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (42)	(31)	0,71		83
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>2</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (43)	(32)	モノマーと 凝集体とを 分離 溶離液: モノマー: R <sub>f</sub> = 0.6	6	87
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>3</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (44)	(33)	モノマー: R <sub>f</sub> = 0.6	54	90
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>2</sub> -Gly <sub>3</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (45)	(34)	凝集体: R <sub>f</sub> = 0	12	93
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>2</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (46)	(35)		92	86
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>3</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C (47)	(36)		96	89

\*ゲル浸透クロマトグラフィーにて測定

【0104】



spectrum in  $D_2O$  ( , ppm) : matrix : 1.633 (m, 4H,  $COCH_2CH_2$ ), 2.293 and 2.358 (m, 4H,  $2COCH_2CH_2$ ), 2.943 (s, 2H,  $CCH_2$ ), 4.003 (s, 2H,  $ArNHCOCH_2$ ). 4.493 and 4.718 (d, 2H,  $J$  11 Hz,  $ArCH_2$ ), 7.388 (m, 4H, Ar). Neu5Ac - fragment : 1.680 (dd, 1H,  $J_4$  12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H,  $J_{3ax}$  12.5 Hz,  $J_4$  4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  $J_8$  9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8$  6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5$  9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7$  1.5 Hz,  $J_5$  10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b}$  12 Hz,  $J_8$  2.3 Hz, H-9a).

[Neu5Ac - Gab - Ad - Gly -  $NHCH_2$  - ]<sub>4</sub>C (38).  $^1H$ -NMR spectrum in  $D_2O$  ( , ppm) : matrix : 1.622 (m, 4H,  $COCH_2CH_2$ ), 2.340 and 2.382 (m, 4H,  $2COCH_2CH_2$ ), 2.810 (s, 2H,  $CCH_2$ ), 3.847 (s, 2H,  $CH_2^{Gly}$ ), 4.016 (s, 2H,  $ArNHCOCH_2$ ). 4.492 and 4.707 (d, 2H,  $J$  11 Hz,  $ArCH_2$ ), 7.402 (m, 4H, Ar). Neu5Ac - fragment : 1.680 (dd, 1H,  $J_4$  12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H,  $J_{3ax}$  12.5 Hz,  $J_4$  4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  $J_8$  9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8$  6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5$  9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7$  1.5 Hz,  $J_5$  10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b}$  12 Hz,  $J_8$  2.3 Hz, H-9a).

[Neu5Ac - Gab - Ad - Gly<sub>2</sub> -  $NHCH_2$  - ]<sub>4</sub>C (39).  $^1H$ -N

MR spectrum in  $D_2O$  ( , ppm) : matrix : 1.626 (m, 4H,  $COCH_2CH_2$ ), 2.341 (m, 4H,  $2COCH_2CH_2$ ), 2.831 (s, 2H,  $CCH_2$ ), 3.894 and 3.991 (s, 4H,  $2CH_2^{Gly^{1,2}}$ ), 4.022 (s, 2H,  $ArNHCOCH_2$ ). 4.492 and 4.719 (d, 2H,  $J = 11\text{Hz}$ ,  $ArCH_2$ ), 7.402 (m, 4H, Ar). Neu5Ac - fragment : 1.680 (dd, 1H,  $J_4 = 12\text{Hz}$ , H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H,  $J_{3ax} = 12.5\text{Hz}$ ,  $J_4 = 4.6\text{Hz}$ , H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  $J_8 = 9\text{Hz}$ , H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8 = 6\text{Hz}$ , H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5 = 9.8\text{Hz}$ , H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7 = 1.5\text{Hz}$ ,  $J_5 = 10.2\text{Hz}$ , H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b} = 12\text{Hz}$ ,  $J_8 = 2.3\text{Hz}$ , H-9a).

[Neu5Ac - Gab - Ad - Gly<sub>3</sub> -  $NHCH_2$  - ]<sub>4</sub>C(40). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in  $D_2O$  ( , ppm) : matrix : 1.631 (m, 4H,  $COCH_2CH_2$ ), 2.344 (m, 4H,  $2COCH_2CH_2$ ), 2.857 (s, 2H,  $CCH_2$ ), 3.912, 3.931 and 4.024 (s, 6H,  $3CH_2^{Gly^{1-3}}$ ), 4.029 (s, 2H,  $ArNHCOCH_2$ ). 4.500 and 4.725 (d, 2H,  $J = 11\text{Hz}$ ,  $ArCH_2$ ), 7.408 (m, 4H, Ar). Neu5Ac - fragment : 1.680 (dd, 1H,  $J_4 = 12\text{Hz}$ , H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H,  $J_{3ax} = 12.5\text{Hz}$ ,  $J_4 = 4.6\text{Hz}$ , H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  $J_8 = 9\text{Hz}$ , H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8 = 6\text{Hz}$ , H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5 = 9.8\text{Hz}$ , H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7 = 1.5\text{Hz}$ ,  $J_5 = 10.2\text{Hz}$ , H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b} = 12\text{Hz}$ ,  $J_8 = 2.3\text{Hz}$ , H-9a).

[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly<sub>4</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(41). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O( , ppm): Matrix: 1.636 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.350 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.864 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.912, 3.934, 3.968 and 4.025 (s, 8H, 4CH<sub>2</sub><sup>Gly1-4</sup>), 4.032 (s, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>). 4.497 and 4.725 (d, 2H, J 11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.408 (m, 4H, Ar). Neu5Ac-fragment: 1.680 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H, J<sub>5</sub> 9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H, J<sub>7</sub> 1.5 Hz, J<sub>5</sub> 10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12 Hz, J<sub>8</sub> 2.3 Hz, H-9a).

[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(42). <sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O( , ppm): Matrix: 1.638 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.355 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.878 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.921, 3.933, 3.974 (x2) and 4.032 (s, 10H, 5CH<sub>2</sub><sup>Gly1-5</sup>), 4.036 (s, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>). 4.502 and 4.724 (d, 2H, J 11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.410 (m, 4H, Ar). Neu5Ac-fragment: 1.680 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H, J<sub>5</sub> 9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H, J<sub>7</sub> 1.5 Hz, J<sub>5</sub> 10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H, J

$J_{9b} = 12 \text{ Hz}$ ,  $J_8 = 2.3 \text{ Hz}$ , H-9a).

[Neu5Ac-Gab-Ad-AC<sub>2</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(43).

<sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O ( , ppm): matrix  
: 1.286, 1.476 and 1.567 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 1.  
623 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.179 (t, 2H  
, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.245 and 2.367 (m, 4H  
, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.299 (t, 2H, J = 7.4 Hz,  
CH<sub>2</sub>CO), 2.882 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.133 (m, 4H, 2C  
H<sub>2</sub>N), 3.928, 3.940, 3.987 (x2) and 4.043 (x2)  
(s, 12H, 6COCH<sub>2</sub>N), 4.502 and 4.730 (d  
, 2H, J = 11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.418 (m, 4H, Ar). Neu  
5Ac - fragment: 1.680 (dd, 1H, J<sub>4</sub> = 12 Hz, H-  
3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub>  
= 12.5 Hz, J<sub>4</sub> = 4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  
J<sub>8</sub> = 9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H, J<sub>8</sub> = 6 Hz, H-9b),  
3.695 (ddd, 1H, J<sub>5</sub> = 9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd,  
1H, J<sub>7</sub> = 1.5 Hz, J<sub>5</sub> = 10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd,  
1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1  
H, J<sub>9b</sub> = 12 Hz, J<sub>8</sub> = 2.3 Hz, H-9a).

凝集体 [Neu5Ac-Gab-Ad-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(44). 重水中の<sup>1</sup>H-NMRスペクトルは化合物(43)のスペクトルに非常によく似ている。

matrix ( , ppm): 1.283, 1.476, 1.570 (m, 18  
H, 9CH<sub>2</sub>), 2.178 and 2.189 (t, 2x2H, J = 7.4  
Hz, 2CH<sub>2</sub>CO), 2.301 (t, 2H, J = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO),  
3.135 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>N), 3.928, 3.940, 3.987 (x2)  
and 4.043 (x2) (s, 12H, 6COCH<sub>2</sub>N), 4.5  
02 and 4.730 (d, 2H, J = 11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.41  
8 (m, 4H, Ar).

Neu5Ac - fragment: 1.680 (dd, 1H,  $J_4$  12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H,  $J_{3ax}$  12.5 Hz,  $J_4$  4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  $J_8$  9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8$  6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5$  9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7$  1.5 Hz,  $J_5$  10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b}$  12 Hz,  $J_8$  2.3 Hz, H-9a).

[Neu5Ac-Gab-AC-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(45).<sup>1</sup>

<sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O( , ppm): matrix:

1.334 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.504 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 1.569 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.625 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.207 and 2.313 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.344 (t, 2H,  $J$  7 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.885 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.156 (t, 2H,  $J$  7.4 Hz, CH<sub>2</sub>N), 3.928, 3.942, 3.979, 3.984, 4.037 and 4.042 (s, 12H, 6COCH<sub>2</sub>N), 4.506 and 4.729 (d, 2H,  $J$  11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.420 (m, 4H, Ar). Neu5Ac - fragment: 1.680 (dd, 1H,  $J_4$  12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H,  $J_{3ax}$  12.5 Hz,  $J_4$  4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  $J_8$  9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8$  6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5$  9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7$  1.5 Hz,  $J_5$  10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b}$  12 Hz,  $J_8$  2.3 Hz, H-9a).

凝集体 [Neu5Ac-Gab-AC<sub>2</sub>-Ad-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(46).

<sup>1</sup>H-NMR spectrum in D<sub>2</sub>O( , ppm): matrix: 1.268, 1.504 and 1.630 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>)

, 1.572 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.185 (t, 2H, J 7 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.212 and 2.315 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.349 (t, 2H, J 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.898 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.130 and 3.158 (t, 2x2H, J 7.4 Hz, 2CH<sub>2</sub>N), 3.934, 3.945, 3.987 (x2), 4.039 and 4.045 (s, 12H, 6COCH<sub>2</sub>N), 4.509 and 4.725 (d, 2H, J 11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.422 (m, 4H, Ar). Neu5Ac - fragment : 1.680 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H, J<sub>8</sub> 6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H, J<sub>5</sub> 9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H, J<sub>7</sub> 1.5 Hz, J<sub>5</sub> 10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H, J<sub>9b</sub> 12 Hz, J<sub>8</sub> 2.3 Hz, H-9a).

凝集体 [ Neu5Ac - Gab - AC<sub>3</sub> - Ad - Gly<sub>5</sub> - NHCH<sub>2</sub> - ]<sub>4</sub>C (47). 重水中の<sup>1</sup>H - NMRスペクトルは化合物(46)のスペクトルに非常によく似ており、信号が一部強く広がっている。

matrix ( , ppm) : 1.276, 1.461 and 1.630 (m, 18H, 9CH<sub>2</sub>), 2.186 (t, 2x2H, J 7 Hz, 2CH<sub>2</sub>CO), 2.349 (t, 2H, J 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CO), 3.132 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>N), 3.934, 3.945, 3.987 (x2), 4.039 and 4.045 (s, 12H, 6COCH<sub>2</sub>N), 4.509 and 4.725 (d, 2H, J 11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.422 (m, 4H, Ar).

Neu5Ac - fragment : 1.680 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1

H,  $J_8$  9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8$  6 Hz, H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5$  9.8 Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7$  1.5 Hz,  $J_5$  10.2 Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b}$  12 Hz,  $J_8$  2.3 Hz, H-9a).

【0105】

(実施例7)

凝集体 { [ Neu5Ac - OCH<sub>2</sub>(p-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)NHCOCH<sub>2</sub>NH-CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO-(NHCH<sub>2</sub>CO)<sub>7</sub>-NHCH<sub>2</sub>- ]<sub>4</sub>C }<sub>x</sub> (アンモニウム塩)

の製造

{ [ Neu5Ac - Gab - Ad - Gly<sub>7</sub> - NHCH<sub>2</sub> - ]<sub>4</sub>C }<sub>x</sub> (48).

実施例4の記載に準じて製造されたテトラ塩酸エステル(22a)6.1mg(3,25 μM)に水0.5mlの中、で凍結乾燥した化合物(15)18.8mg(26 μM)を加えた。反応混合物のpHを1M NaHCO<sub>3</sub>-溶液によりpH=8に調整した。この反応溶液を室温で3日間攪拌し、その際1M NaHCO<sub>3</sub>-溶液の添加によりpHをpH=8に維持した。得られた反応生成物をセファデックスLH-20のカラムと0.05Mのアンモニア水溶液により分離した。真空で濃縮乾燥した後で、生成物(48)9.6mgが得られたが、これは収率71%に相当する。

<sup>1</sup>H-NMR spectrum(D<sub>2</sub>O, , ppm): matrix: 1.638 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.358 (m, 4H, 2COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.878 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.918, 3.938, 3.978 (x4) and 4.034 (s, 14H, 7CH<sub>2</sub><sup>Gly1-7</sup>), 4.037 (s, 2H, ArNHCOCH<sub>2</sub>), 4.498 and 4.718 (d, 2H,  $J$  11 Hz, ArCH<sub>2</sub>), 7.408 (m, 4H, Ar). Neu5Ac-fragment: 1.680 (dd, 1H,  $J_4$  12 Hz, H-3ax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.778 (dd, 1H,  $J_{3ax}$  12.5 Hz,  $J_4$  4.6 Hz, H-3eq), 3.598 (dd, 1H,  $J_8$  9 Hz, H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8$  6 Hz, H-9b), 3.6

9.5 (ddd, 1H,  $J_5 = 9.8$  Hz, H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7 = 1.5$  Hz,  $J_5 = 10.2$  Hz, H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846, (dd, 1H,  $J_{9b} = 12$  Hz,  $J_8 = 2.3$  Hz, H-9a).

【0106】

(実施例8)

凝集体の製造

$\{ [Gal_1 - 3Gal_1 - O(CH_2)_3NH - CO(CH_2)_4CO - (NH(CH_2)_5CO)_3 - (NHCH_2CO)_5 - NH - CH_2 - ]_4C \}_x$  の製造

$\{ [B_{di} - Ap - Ad - AC_3 - Gly_5 - NHCH_2 - ]_4C \}_x$  (49).

実施例4の記載に準じて製造されたテトラ塩酸エステル(25a) 5.6 mg (2  $\mu$ M) をDMSO (ジメチルスルホキシド) 0.5 ml に懸濁した液に、化合物(16) 15.6 mg とトリエチルアミン 5  $\mu$ l とを加え、反応溶液を40度で3日間攪拌した。濃アンモニア水 0.2 ml を添加後、反応混合物を30分攪拌してからセファデックス LH-20 カラムを用いてアセトニトリル/水 1:1 により分離した。真空で濃縮乾燥後、生成物(49) 6.4 mg が得られたが、これは収率69%に相当する。

$^1H$ -NMR spectrum ( $D_2O/CD_3OD$  2:1, ppm): 1.374, 1.562 and 1.645 (m,  $CH_2$ ), 1.883 (m, 2H,  $OCH_2CH_2CH_2N$ ), 2.265 (t, 4H,  $J = 7.5$  Hz, 2  $CH_2CO$ ), 2.292 (m, 4H, 2  $CH_2CO$ ), 2.377 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $CH_2CO$ ), 2.955 (comp. s,  $CCH_2$ ), 3.213 (t, 6H, 3  $CH_2N$ ), 3.348 (m, 2H,  $OCH_2CH_2CH_2N$ ), 3.697 (dd, 1H, H-2 Gal), 3.756 (m,  $OCHCH_2CH_2N$ ), 3.910 (dd, 1H,  $J_3 = 10$  Hz, H-2 Gal), 4.00, 4.046 and 4.097 (s, 10H, 5  $COCH_2N$ ), 4.205 (d, 1H,  $J_3 = 3$  Hz, H-4 Gal), 4.255 (m, 1H, H-5 Gal), 4.462 (d, 1H,  $J_2 = 8$  Hz, H-1 Gal), 5.184 (d, 1H,  $J_2 = 4$  Hz, H-1 Gal).

## 【0107】

$\{ [ \text{Neu5Ac} \text{ 2-3Gal} \text{ 1-4Glc} \text{ 1-NHCOCH}_2\text{NH-CO(CH}_2\text{)}_4\text{CO-(NHCH}_2\text{CO)}_5\text{-NHCH}_2\text{-} ]_4\text{C} \}_x$  の製造

$\{ [ 3\text{'SL-NHCOCH}_2\text{NH-Ad-Gly}_5\text{-NHCH}_2\text{-} ]_4\text{C} \}_x$  (50)

を(21a)および(14)から化合物(49)と同様に製造した。

DC: R<sub>f</sub> 0.52 (メタノール/アセトニトリル/水6:6:3). 収率65%.

<sup>1</sup>H-NMR spectrum (D<sub>2</sub>O, , ppm): 1.622 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.797 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12Hz, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac), 2.017 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.342 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>CO), 2.744 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5Hz, J<sub>4</sub> 4.6Hz, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac), 2.895 (comp. s, CCH<sub>2</sub>), 3.452 (dd, 1H, H-2 Glc), 3.568 (dd, 1H, J<sub>3</sub> 10Hz, H-2 Gal), 3.954, 3.992 and 4.041 (s, 12H, 6COCH<sub>2</sub>N), 4.105 (dd, 1H, J<sub>2</sub> 10Hz, J<sub>4</sub> 3Hz, H-3 Gal), 4.523 (d, 1H, J<sub>2</sub> 8Hz, H-1 Gal), 5.005 (d, 1H, J<sub>2</sub> 9Hz, H-1 Glc).

## 【0108】

$\{ [ \text{Neu5Ac} \text{ 2-3Gal} \text{ 1-4Glc} \text{ 1-NHCOCH}_2\text{NH-CO(CH}_2\text{)}_4\text{CO-(NHCH}_2\text{CO)}_7\text{-NHCH}_2\text{-} ]_4\text{C} \}_x$  の製造

$\{ [ 3\text{'SL-NHCOCH}_2\text{NH-Ad-Gly}_7\text{-NHCH}_2\text{-} ]_4\text{C} \}_x$  (51)

を(22a)および(14)から化合物(48)と同様に製造した。収率78%。

<sup>1</sup>H-NMR spectrum (D<sub>2</sub>O, , ppm): 1.622 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.797 (dd, 1H, J<sub>4</sub> 12Hz, H-3<sub>ax</sub> Neu5Ac), 2.017 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2.342 (m, 4

H, 2CH<sub>2</sub>CO), 2.744 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.5 Hz, J<sub>4</sub> 4.6 Hz, H-3<sub>eq</sub> Neu5Ac), 2.895 (comp.s, CCH<sub>2</sub>), 3.452 (dd, 1H, H-2 Glc), 3.568 (dd, 1H, J<sub>3</sub> 10 Hz, H-2 Gal), 3.954, 3.992 and 4.041 (s, 16H, 8COCH<sub>2</sub>N), 4.105 (dd, 1H, J<sub>2</sub> 10 Hz, J<sub>4</sub> 3 Hz, H-3 Gal), 4.523 (d, 1H, J<sub>2</sub> 8 Hz, H-1 Gal), 5.005 (d, 1H, J<sub>2</sub> 9 Hz, H-1 Glc).

### 【0109】

#### (実施例9)

[HCl · H-Gly<sub>7</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C(22a)の自己会合の誘導

化合物(22a)の50mMの水溶液の光散乱の検討を一つのSpectra-Physics 164アルゴンレーザー(プラズマライン = 528.7および611.5nm)を用いて実施した。散乱は入射光線に対して90°の角度から測定した。この際得られた粒子の大きさは< 2.5nmであった。この溶液に0.8Mの炭酸水素ナトリウム溶液50μlを加えて光散乱を上述のように測定した所、得られた粒子の大きさは平均200-400nmであった。

次にこの溶液に0.8Mの塩酸50μlを加えて、このプローブを光散乱により上述のように測定した所、得られた粒子の大きさは< 2.5nmであった。

### 【0110】

#### (実施例10)

インフルエンザウイルスのウイルス性細胞接着の阻害

阻害剤-ウイルス-複合体の特異的会合定数をFetuin-Binding-検定により文献(米国特許5,571,836,1996;PCT国際出願98/14215)の記載に準じて測定した。

### 【表8】

表8 実施例10

インフルエンザウイルス A/NIB/44/90M H3N2

阻害剤	化合物番号	$K_d$ , $\mu\text{M}$
Neu5Ac $\alpha$ -OBn		100
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>n</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C (n=0-5)	(38) - (42)	~50
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>7</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(48)	0.1
[Neu5Ac-AP-Ad-Gly <sub>n</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C (n=0-3)		200
[Neu5Ac-Gab-AC-Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(45)	7
[Neu5Ac-Gab-AC <sub>2</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(46)	0.3
[Neu5Ac-Gab-AC <sub>3</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(47)	0.1
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>2</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(43)	0.1
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>3</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(44)	0.04

インフルエンザウイルス A/Duck/Alberta/60/67 H12N5

3 <sup>+</sup> SL		20
[3 <sup>+</sup> SL-NHCOCH <sub>2</sub> NH-Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(50)	1
[3 <sup>+</sup> SL-NHCOCH <sub>2</sub> NH-Ad-Gly <sub>7</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(51)	0.1

## 【0111】

## (実施例11)

PK15細胞に比べての、凝集体{[B<sub>di</sub>-Ap-Ad-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C}<sub>x</sub>(49)による、ヒトの血清の補体依存の細胞毒性の阻害

B-二糖Gal 1-3Galと凝集体{[B<sub>di</sub>-Ap-Ad-AC<sub>3</sub>-Gly<sub>5</sub>-NHCH<sub>2</sub>-]<sub>4</sub>C}<sub>x</sub>(49)とをヒトの血清で連続的に希釈し、これを一晚4℃でインキュベートして、細胞毒性の阻害を文献(R.Rieben, E.von Allmen, E.Y.Korchagina, U.E.Nydegger, F.A.Neethling, M.Kujundzic, E.Koren, N.V.Bovin, D.K.C.Cooper, Xenotransplantation, 2, 98, 1995)に記載のように検出した。補体構成成分を10%のウサギ血清(Sigma)の形で添加した後で、プローブを10分間、テラサキプレートの上のPK15細胞と共に10分間インキュベートした。次に細胞を洗浄し、細胞傷害性キット(“live/dead”生存度/傷害度キット、分子プローブ、Eugene, OR, USA)により染色し、蛍光強度を測定して生存/死亡の割合を求め、阻害剤を加えていない血清プローブと比較した細胞毒性の阻害を計算した。次の濃度(B-二糖ユニットの分子濃度として計算)において50%の細胞毒性の阻害が達成された:

Gal 1-3Gal (B-二糖)                      200  $\mu\text{M}$

{ [ B<sub>di</sub> - A p - A d - A C<sub>3</sub> - G l y<sub>5</sub> - N H C H<sub>2</sub> - ]<sub>4</sub> C }<sub>x</sub> 凝集体 ( 4 9 )  
0 . 5 μ M

## 【 0 1 1 2 】

( 実施例 1 2 )

式 [ H C l · H - G l y<sub>n</sub> - N H C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - ]<sub>2</sub> ( n = 2 , 4 ) の 2 価 の マ ト  
リックスを 1 , 4 - ジアミノブタンから実施例 4 の合成に準じて製造した。

## 【 0 1 1 3 】

ビス - 1 , 4 - (ヘキサグリシルアミド)ブタン [ H C l · H - G l y<sub>6</sub> - N H  
C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - ]<sub>2</sub> ( 5 2 ) の 製 造

化合物 [ H C l · H - G l y<sub>4</sub> - N H C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - ]<sub>2</sub> ( 4 8 . 6 μ M ) 3 0 m  
g を D M S O 0 . 5 m l に 溶 か し た 溶 液 に 、 B o c G l y G l y N O S ( 1 4  
6 μ M ) 4 8 m g と ト リ エ チ ル ア ミ ン 0 . 1 m l と を 加 え て 、 反 応 混 合 物 を 室 温  
で 2 4 時 間 攪 拌 し た 所 、 一 つ の 沈 殿 が 生 じ た 。 水 1 m l を 添 加 後 、 こ の 沈 殿 を 遠  
心 して 分 別 し 、 そ れ ぞ れ 1 m l の メ タ ノ ール で 3 回 懸 濁 し て か ら 再 度 遠 心 分 別 し  
た 。 真 空 で 乾 燥 後 、 残 渣 を ト リ フ ル オ 酢 酸 0 . 5 m l と 混 合 し た 。 2 時 間 後 そ  
れ ぞ れ 3 m l の ト ル エ ン を 2 回 加 え て 、 得 ら れ た 溶 液 を 濃 縮 し た 。 残 渣 を 水 に 溶  
か し 、 2 M の 塩 酸 溶 液 0 . 1 m l を 添 加 後 乾 燥 す る ま で 濃 縮 し た 。 セ フ ア デ ッ ク  
ス L H - 2 0 カ ラ ム ( 1 × 3 0 c m ) と 5 0 % の ア セ ト ニ ト リ ル 水 溶 液 と を 用 い  
た ゲ ル ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に よ り 生 成 物 が 得 ら れ た 。 生 成 物 の フ ラ ク シ ョ ン の 凍  
結 乾 燥 後 、 2 6 m g ( 6 3 % ) の 化 合 物 ( 5 2 ) が 得 ら れ た 。

<sup>1</sup>H - N M R s p e c t r u m ( D<sub>2</sub>O , , p p m ) : 1 . 4 5 5 ( m , 4 H  
, C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> ) , 3 . 1 7 2 ( m , 4 H , 2 C H<sub>2</sub> N ) , 3 . 8 5 6  
, 3 . 8 7 2 , 3 . 9 4 7 , 3 . 9 6 0 , 3 . 9 7 5 a n d 4 . 0 2 8 ( s  
, 2 H , C O C H<sub>2</sub> N ) .

## 【 0 1 1 4 】

凝集体 { [ N e u 5 A c - O C H<sub>2</sub> ( p - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> ) N H C O C H<sub>2</sub> N H - C O  
( C H<sub>2</sub> )<sub>4</sub> C O - ( N H C H<sub>2</sub> C O )<sub>6</sub> - N H C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> - ]<sub>2</sub> C }<sub>x</sub> ( アンモニウ  
ム塩 ) { [ N e u 5 A c - G a b - A d - G l y<sub>6</sub> - N H - C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> - ]<sub>2</sub> C  
}<sub>x</sub> ( 5 3 ) は 実 施 例 7 の 化 合 物 ( 4 8 ) に 類 似 の 方 法 で 製 造 さ れ た 。 収 率 7 2

%。

$^1\text{H-NMR}$  spectrum ( $\text{D}_2\text{O}$ , , ppm) : matrix : 1.470 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.649 (m, 4H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.363 (m, 4H,  $2\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.181 (m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.869, 3.941, 3.962, 3.977 (x 3) and 4.045 (s, 2H,  $\text{COCH}_2\text{N}$ ), 4.505 and 4.727 (d, 2H,  $J = 11\text{Hz}$ , Ar  $\text{CH}_2$ ), 7.415 (m, 4H, Ar), Neu5Ac - fragment : 1.680 (dd, 1H,  $J_4 = 12\text{Hz}$ , H-sax), 2.036 (s, 3H, NAc), 2.788 (dd, 1H,  $J_{3\text{ax}} = 12.5\text{Hz}$ ,  $J_4 = 4.6\text{Hz}$ , H-3<sub>eq</sub>), 3.598 (dd, 1H,  $J_8 = 9\text{Hz}$ , H-7), 3.636 (dd, 1H,  $J_8 = 6\text{Hz}$ , H-9b), 3.695 (ddd, 1H,  $J_5 = 9.8\text{Hz}$ , H-4), 3.728 (dd, 1H,  $J_7 = 1.5\text{Hz}$ ,  $J_5 = 10.2\text{Hz}$ , H-6), 3.782 (ddd, 1H, H-8), 3.822 (dd, 1H, H-5), 3.846 (dd, 1H,  $J_{9\text{b}} = 12\text{Hz}$ ,  $J_8 = 2.3\text{Hz}$ , H-9a) .

【0115】

(実施例13)

NeuAc 2-6Gal 1-4GlcNAc -  $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH-CO}(\text{CH}_2)_4\text{COO}(\text{p-C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)$

6'SLN-Ap-Ad-ONp(52)の製造

化合物6'SLN- $\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  28mg (38  $\mu\text{mol}$ )をDMSO 400  $\mu\text{l}$ に溶かした溶液に、ジ(4-ニトロフェニル)アジピン酸(3) 65mg (195  $\mu\text{mol}$ )をDMF 300  $\mu\text{l}$ に溶かした溶液を加えて、混合物を20℃で16時間攪拌した。水5mlと酢酸0.1mlとを添加後剰余(3)をろ別した。ろ液を約1mlまで濃縮し、ゲル浸透クロマトグラフィーを用いてセファデックスLH-50により単離した(アセトニトリル/水/酢酸1:1:0, 005)。

収量(52) - 71% . DC :  $R_f$  0, 46 (イソプロパノール/アセトン/水 4:3:2) .

$^1\text{H-NMR}$  spectrum ( $\text{D}_2\text{O}$ , , ppm) : 1.641 (m, 6H,  $2\text{COCH}_2\text{CH}_2$  and  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.674 (dd, 1H, H-3-ax Neu5Ac), 1.930 and 1.958 (s,  $2 \times 3\text{H}$ ,  $2\text{COCH}_3$ , Neu5Ac and GlcNAc), 2.218 (t, 2H,  $\text{NCOCH}_2$ ), 2.559 (dd, 1H,  $J_{3\text{ax}}$ , 13Hz,  $J_4$  4.7 Hz, H-3eq Neu5Ac), 2.646 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOAr}$ ), 3.090 and 3.190 (m,  $2 \times 1\text{H}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.42 - 3.94 (21H, overlay of carbohydrate-si gnals and  $\text{OCH}_2$ ), 4.328 (d, 1H,  $J_2$  8Hz, H-1 Gal), 4.419 (d, 1H,  $J_2$  8Hz, H-1 GlcNAc), 7.291 and 8.256 (d,  $2 \times 2\text{H}$ ,  $J$  8.3Hz, Ar).

【0116】

[6'SLN - Ap - Ad - Gly<sub>7</sub> - NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C(53)の製造

テトラ塩酸塩 [HCL Gly<sub>7</sub> - NHCH<sub>2</sub> - ]<sub>4</sub>C(22a) 5mg (2.7 μmol) を水 500 μl に溶かした溶液に、化合物 NeuAc 2 - 6 Gal 1 - 4 GlcNAc - O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH - CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COO(p - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>) (52) 15mg (16.2 μmol) を加えた。得られた溶液の pH - 値を 1M の炭酸水素ナトリウム溶液を滴下して pH ~ 8 に調整し、反応混合物を室温で 3 日間攪拌し、ゲル浸透クロマトグラフィー (G10, 0.05 M NH<sub>3</sub>) により単離した。

収率 (53) 34%, DC: R<sub>f</sub> ~ 0 (イソプロパノール/アセトン/4:3:2) .

$^1\text{H-NMR}$  spectrum ( $\text{D}_2\text{O}$ , , ppm) : matrix : 1.628 (m, 4H,  $\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.789 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.275 and 2.373 (m,  $2 \times 2\text{H}$ ,  $2\text{COCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.935 (s, 2H,  $\text{CCH}_2$ ), 3.197 and 3.279 (m,  $2 \times 1\text{H}$ ,  $\text{NCH}_2$ ), 3.971, 3.990, 4.026 (x3) and 4.077 (x2) (s, 14H,  $7\text{CH}_2^{\text{Gly}1-7}$ ) . carbohydrate - si gnals : 1.730 (dd, 1H, H-3ax Neu5Ac), 2.04

9 and 2.078 (s, 2x3H, 2COCH<sub>3</sub>, Neu5Ac and GlcNAc), 2.693 (dd, 1H, J<sub>3ax</sub> 12.4Hz, J<sub>4</sub> 4.6Hz, H-3eq Neu5Ac), 3.54-3.96 (21H, overlay of carbon-hydrate-signals and OCH<sub>2</sub>), 4.468 (d, 1H, J<sub>2</sub> 8Hz, H-1 Gal), 4.562 (d, 1H, J<sub>2</sub> 8Hz, H-1 GlcNAc).

【0117】

化合物 [6'SLN - Ap - Ad - AC<sub>2</sub> - Gly<sub>5</sub> - NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C (54) を同じようにしてテトラ塩酸エステル [HCl · H - AC<sub>2</sub> - Gly<sub>5</sub> - NHCH<sub>2</sub>]<sub>4</sub>C (24a) および NeuAc 2 - 6Gal 1 - 4GlcNAc - O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH - CO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>COO(p - C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>) (52) から製造した。

収率 (54) - 63% . DC : R<sub>f</sub> ~ 0 (イソプロパノール/アセトン/水 4 : 3 : 2) .

<sup>1</sup>H - NMR spectrum in D<sub>2</sub>O ( , ppm) : matrix : 1.341, 1.524 and 1.631 (m, 12H, 6CH<sub>2</sub>), 1.599 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 1.785 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.238 (t, 2H, J 7.4Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.260 (m, 4H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO), 2.349 (t, 2H, J 7.5Hz, CH<sub>2</sub>CO), 2.929 (s, 2H, CCH<sub>2</sub>), 3.182 (broad.t, 4H, J 6.6Hz, 2CH<sub>2</sub>N), 3.195 and 3.275 (m, 2x1H, NCH<sub>2</sub>), 3.979, 4.022 (x3) and 4.073 (s, 10H, 5COCH<sub>2</sub>N) . carbonhydrate - signals : see (53) .

【0118】

【表9】

表9、実施例 13

インフルエンザウイルス、菌種A/NIB/H1N1/89M, FBI-text [表1参照]、のウイルス性時間接着の阻害、6' SLN は対照化合物。

阻害剤	化合物番号	相対的活性
6' SLN		1
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>7</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	(48)	< 0.2
[6' SLN-Ap-Ad-Gly <sub>7</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C	(53)	100
[6' SLN-Ap-Ad-AC <sub>2</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> ] <sub>4</sub> C	(54)	1000

## 【0119】

## (比較例1)

国際特許出願98/14215の実施例7により公知の次式の化合物

{ Neu5Ac 2 - 6 Gal 1 - 4 GlcNAc 1 - NHCOCH<sub>2</sub>NH - CO (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO - (NHCH<sub>2</sub>CO)<sub>3</sub> - NHCH<sub>2</sub> - }<sub>4</sub>C は次の方法が示すように本発明の凝集物は形成しない：

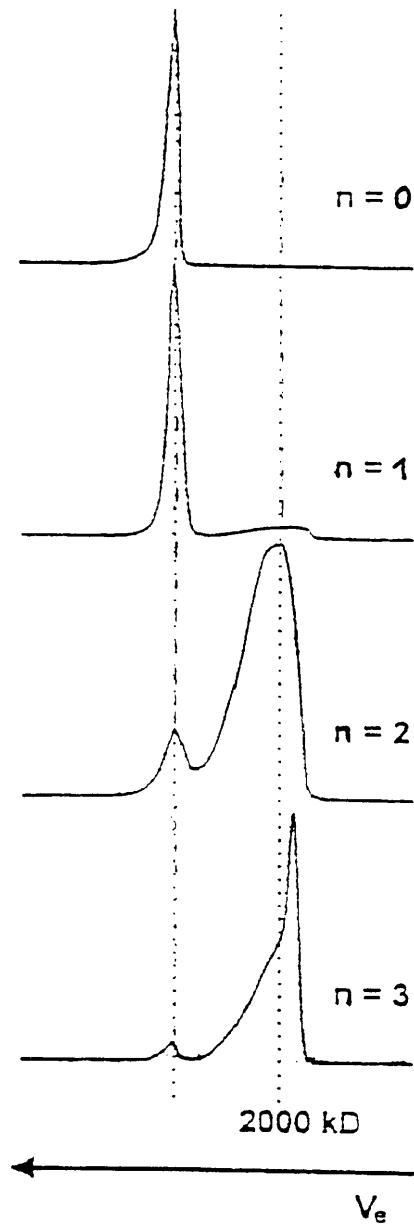
1. 薄層クロマトグラフィーは次の条件でただ1個の化合物、それもモノマーが観察されるだけであり、凝集体の痕跡も認められない。  
シリカゲル60 TLCプレート、カタログ番号1.05724, Merck ; 溶離 ; イソプロパノール / アセトン / 水 4 : 3 : 2 ; 観察 : 47%のH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>に浸漬後の発色
2. 本化合物の<sup>1</sup>H NMRスペクトル ( Bruker 500MHz, D<sub>2</sub>O, 300K ) にはグリコペプチド凝集体の特徴の筈のラインの広がりが認められない。
3. 水溶液中の本化合物のレーザー光散乱実験 ( Coulter Submicron Model N4 MD, He - Neレーザー = 632, 8 ) では凝集体の形成の兆しは認められない。
4. ゲル浸透高性能液体クロマトグラフィー ( TSK - 4000カラム, 0.2M食塩水 ) ではモノマーの分子量に相当するピークが認められたただであった。
5. 本化合物のインフルエンザウイルス ( A / N I B / 23 / 89M H1N

1, A/NIB/44/90M H3N2, B/NIB/15/89M, FBI - 試験) を阻害する活性は、6`SLN三糖の活性と同程度に過ぎず、会合した典型的なグリコペプチド、例えばGly<sub>n</sub>類似体の活性はその10乗も大きい。

【0120】

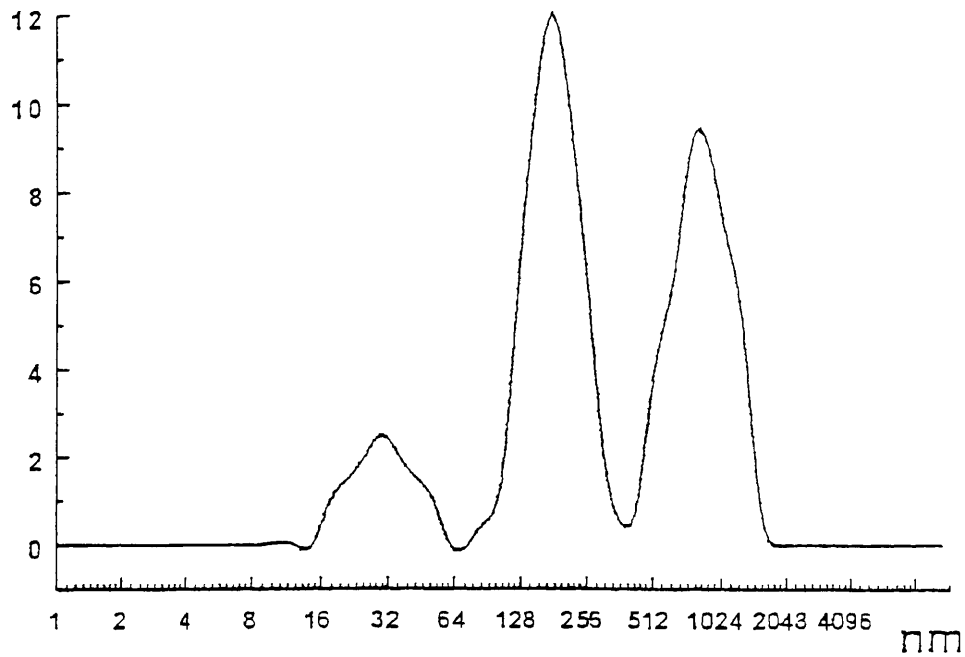
従って従来技術から公知の化合物は本発明の化合物とは根本的に異なっていることが明らかである。この立証された機能上の相違は、水素結合の形成に適した鎖のフラグメント数が少なすぎるため、分子間の会合には適していないフラグメントKの構造上の相違に基づくものである。

【図1】



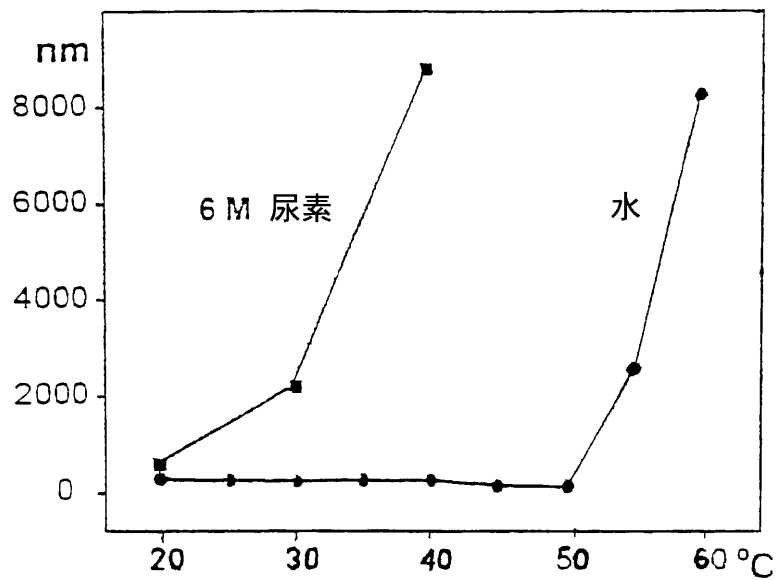
凝集体  $\{[\text{Neu5Ac-Gab-AC}_n\text{-Ad-Gly}_5\text{-NHCH}_2\text{-}]_4\text{C}\}_x$ ,  
HPLC, TSK-4000, 0.2 M NaCl の溶離の形状

【図2】



凝集体  $\{[\text{Neu5Ac-Gab-Ad-AC}_3\text{-Gly}_5\text{-NHCH}_2\text{-}]_4\text{C}\}_x$  の  
20°Cの水の中での粒子の大きさの相対的分布

【図3】



凝集体  $\{[\text{Neu5Ac-Gab-Ad-Gly}_7\text{-NHCH}_2\text{-}]_4\text{C}\}_x$  の  
粒子の大きさに及ぼす温度と尿素の存在の影響

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International Application No PLT/EP 00/06139
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K47/48		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) BIOSIS, PAJ, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data, MEDLINE, CANCERLIT, DISSERTATION ABS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	UNVERZAGT C ET AL: "CHEMICAL AND ENZYMATIC SYNTHESIS OF MULTIVALENT SIALOGLYCOPEPTIDES" CARBOHYDRATE RESEARCH, NL, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM, vol. 251, 1994, pages 285-301, XP002068480 ISSN: 0008-6215 page 288 table 1  --- -/--	1-24
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 17 August 2001		Date of mailing of the international search report 09/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Dullaart, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/06139

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>NISHIMURA SHIN-ICHIRO ET AL:  "Chemoenzymic preparation of a glycoconjugate polymer having a sialyloligosaccharide: Neu5Ac-alpha(2 fwardarw 3)Gal-beta(1 fwardarw 4)GlcNAc."  BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS,  vol. 199, no. 1, 1994, pages 249-254,  XP002175210  ISSN: 0006-291X  Absatz RESULTS AND DISCUSSION  ---</p>	1-24
Y	<p>CHOI S -K ET AL: "GENERATION AND IN SITU EVALUATION OF LIBRARIES OF POLY(ACRYLIC ACID) PRESENTING SIALOSIDES AS SIDE CHAINS AS POLYVALENT INHIBITORS OF INFLUENZA-MEDIATED HEMAGGLUTINATION"  JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC,  vol. 119, no. 18, 7 May 1997 (1997-05-07), pages 4103-4111, XP002068481  ISSN: 0002-7863  figures  table 1  ---</p>	1-24
Y	<p>YAMADA K ET AL: "High performance polymer supports for enzyme-assisted synthesis of glycoconjugates"  CARBOHYDRATE RESEARCH, NL, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM,  vol. 305, no. 3-4,  1 December 1997 (1997-12-01), pages 443-461, XP004131532  ISSN: 0008-6215  Schemes 1-2  page 444, right-hand column, last paragraph -page 447, right-hand column, line 3  ---</p>	1-24
Y	<p>CHOW H -F ET AL: "The Synthesis and Properties of Novel Functional Dendritic Molecules"  TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL,  vol. 54, no. 30,  23 July 1998 (1998-07-23), pages 8543-8660, XP004124033  ISSN: 0040-4020  page 8617, paragraph GLYCODENDRIMERS -page 8620  ---</p>	1-24

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PLI/EP 00/06139

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ROY R ET AL: "SOLID-PHASE SYNTHESIS OF DENDRITIC SIALOSIDE INHIBITORS OF INFLUENZA A VIRUS HAEMAGGLUTININ" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, GB, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, no. 24, 21 December 1993 (1993-12-21), pages 1869-1872, XP000616525 ISSN: 0022-4936 Schemes ---	1-24
E	WO 00 55149 A (BIOTA SCIENT MANAGEMENT ;JIN BETTY (AU); WU WEN YANG (AU)) 21 September 2000 (2000-09-21) Schemes table 2 ---	1-24
Y	EP 0 601 417 A (HOECHST AG) 15 June 1994 (1994-06-15) examples claims ---	1-24
Y	KRETZSCHMAR G ET AL: "Oligosaccharide Recognition by Selectins: Synthesis and Biological Activity of Multivalent Sialyl Lewis-X Ligands" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 51, no. 47, 20 November 1995 (1995-11-20), pages 13015-13030, XP004104680 ISSN: 0040-4020 page 13023 -page 13024 ---	1-24
Y	REUTER J D ET AL: "INHIBITION OF VIRAL ADHESION AND INFECTION BY SIALIC-ACID-CONJUGATED DENDRITIC POLYMERS" BIOCONJUGATE CHEMISTRY, US, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 10, no. 2, March 1999 (1999-03), pages 271-278, XP000804253 ISSN: 1043-1802 figure 1 Absatz RESULTS --- -/--	1-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/06139

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ZANINI D ET AL: "NOVEL DENDRITIC ALPHA-SIALOSIDES: SYNTHESIS OF GLYCODENDRIMERS BASED ON A 3,3'-IMINOBIS(PROPYLAMINE) CORE" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY,US,AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON, vol. 61, no. 21, 18 October 1996 (1996-10-18), pages 7348-7354, XP002042912 ISSN: 0022-3263 page 7349, right-hand column, line 7351 Schemes 1-7	1-24
Y,P	WU W -Y W -Y ET AL: "Synthesis of a polymeric 4-N-linked sialoside which inhibits influenza virus hemagglutinin" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS,GB,OXFORD, vol. 10, no. 4, February 2000 (2000-02), pages 341-343, XP004189928 ISSN: 0960-894X page 342	1-24
Y	GAMBARYAN A S ET AL: "SPECIFICATION OF RECEPTOR-BINDING PHENOTYPES OF INFLUENZA VIRUS ISOLATES FROM DIFFERENT HOSTS USING SYNTHETIC SIALYLGLYCOPOLYMERS: NON-EGG-ADAPTED HUMAN H1 AND H3 INFLUENZA A AND INFLUENZA B VIRUSES SHARE A COMMON HIGH BINDING AFFINITY FOR 6'-SIALYL(N-ACETYLLACTOSAMINE)" VIROLOGY, ACADEMIC PRESS, US, vol. 232, no. 2, 9 June 1997 (1997-06-09), pages 345-350, XP002068479 ISSN: 0042-6822 table 1	1-24
Y	REUTER J ET AL: "Sialic acid conjugated dendritic polymers inhibit influenza virus binding to target cells in a structural and virus strain-specific manner." ABSTRACTS OF THE GENERAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, vol. 98, 1998, page 51, abstract no. A-77 XP001002424 & 98th General Meeting of the American Society for Microbiology;Atlanta, Georgia, USA; May 17-21, 1998, 1998 ISSN: 1060-2011 abstract	1-24

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 00/06139

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>FEOFANOV A V ET AL: "Study of sialylated neoglycoconjugates by surface-enhanced Raman scattering spectroscopy."            BIOORGANICHESKAYA KHIMIYA,            vol. 23, no. 11, November 1997 (1997-11),            pages 910-918. XP001002502            ISSN: 0132-3423            abstract            figure 1</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP00/06139

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Claims Nos.: 1-24

The present patent claims relate to a conjugate, a method for producing the same, and the use thereof, the characteristic group R of said conjugate being each time merely defined by means of desirable properties.

The use of these parameters must be considered in the present context as a lack of clarity under Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameters chosen by the Applicant with what is disclosed in the prior art. The present patent application lacks clarity to such an extent that it is impossible to carry out a meaningful search. The search was therefore restricted to sialated conjugates such as are also mentioned in the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0055149 A	21-09-2000	AU 2896600 A	04-10-2000
EP 0601417 A	15-06-1994	DE 4326777 A	16-02-1995
		AU 672643 B	10-10-1996
		AU 5232893 A	23-06-1994
		CA 2111129 A	12-06-1994
		HU 67045 A	30-01-1995
		JP 6279296 A	04-10-1994
		US 5470843 A	28-11-1995
		US 6037467 A	14-03-2000
		ZA 9309270 A	08-08-1994

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト' (参考)
A 6 1 P 29/00		A 6 1 P 29/00	
		31/04	
		31/12	
		35/00	
		37/00	
	1 0 5	43/00	1 0 5
C 0 7 H 15/04		C 0 7 H 15/04	E
C 0 7 K 5/00		C 0 7 K 5/00	
		7/06	

(81)指定国 E P ( A T , B E , C H , C Y , D E , D K , E S , F I , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E ) , O A ( B F , B J , C F , C G , C I , C M , G A , G N , G W , M L , M R , N E , S N , T D , T G ) , A P ( G H , G M , K E , L S , M W , M Z , S D , S L , S Z , T Z , U G , Z W ) , E A ( A M , A Z , B Y , K G , K Z , M D , R U , T J , T M ) , A E , A G , A L , A M , A T , A U , A Z , B A , B B , B G , B R , B Y , B Z , C A , C H , C N , C U , C Z , D E , D K , D Z , E E , E S , F I , G B , G D , G E , G H , G M , H R , H U , I D , I L , I N , I S , J P , K E , K G , K P , K R , K Z , L C , L K , L R , L S , L T , L U , L V , M D , M G , M K , M N , M W , M X , M Z , N O , N Z , P L , P T , R O , R U , S D , S E , S G , S I , S K , S L , T J , T M , T R , T T , U A , U G , U S , U Z , V N , Y U , Z A , Z W

(72)発明者 トゥシコフ、アレクサンドル ポリソフィッチ

ロシア国 モスクワ、イスマイロフスキー  
ブロスベクト、47 - 4

(72)発明者 キナレフ、アレクサンドル アレクサンドロフィッチ

ロシア国 モスクワ、ベレズーコフスカヤ  
ナベレズーナヤ、12 - 53

(72)発明者 ディクサル、マリヤ アレクサンドロフナ  
ロシア国 モスクワ、ニズーネリコボルス  
キー プローズド 3 - アイ、2 / 1 - 19

(72)発明者 ガムバリヤン、アレクサンドラ セルギー  
フナ

ロシア国 モスクワ、ユーエル、ファルデ  
イ、40 - 71

(72)発明者 マリニナ、ファレンティナ ペトロフナ  
ロシア国 モスクワ、ユーエル、プロフソ  
ユズナヤ、140 / 2 - 273

Fターム(参考) 4C057 BB02 BB04 CC04 DD01 JJ09  
JJ21  
4C076 AA95 CC04 CC26 CC27 CC32  
CC35 CC41 EE41 EE59 FF68  
4C085 AA13 AA22 EE05 EE06  
4C086 AA01 AA02 AA03 EA05 EA07  
MA01 MA04 NA13 NA14 ZB05  
ZB07 ZB11 ZB26 ZB33 ZB35  
4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 BA12  
BA13 BA14 BA50 BA53 EA20  
EA61 EA65 FA51 GA21

专利名称(译)	彼此缔合的化合物和含有这些化合物的聚集体		
公开(公告)号	<a href="#">JP2003503465A</a>	公开(公告)日	2003-01-28
申请号	JP2001507508	申请日	2000-06-30
[标]申请(专利权)人(译)	基于EM合成山姆GESELLSCHAFT菲尔斯滕费尔德媒体梓利基生物半硬上		
申请(专利权)人(译)	Shintesamu GESELLSCHAFT Fuyuru媒体梓利基Baiohemi Emubeha		
[标]发明人	ポフィンニコライウラディミロフィッチ トウシコフアレクサンドルポリソフィッチ キナレフアレクサンドルアレクサンドロフィッチ ディクサルマリヤアレクサンドロフナ ガムバリヤンアレクサンドラセルギーフナ マリニナファレンティナペトロフナ		
发明人	ポフィン、ニコライ ウラディミロフィッチ トウシコフ、アレクサンドル ポリソフィッチ キナレフ、アレクサンドル アレクサンドロフィッチ ディクサル、マリヤ アレクサンドロフナ ガムバリヤン、アレクサンドラ セルギーフナ マリニナ、ファレンティナ ペトロフナ		
IPC分类号	A61K31/7008 A61K39/395 A61K47/42 A61K47/48 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P35/00 A61P37/00 A61P43/00 C07H13/04 C07H15/04 C07H15/18 C07K5/00 C07K7/06 C07K9/00 G01N33 /531		
CPC分类号	A61K47/54 A61K47/6929 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P35/00 A61P37/00 A61P43/00 C07H13/04 C07H15/04 C07H15/18 C07K7/06 C07K9/001 G01N33/531		
FI分类号	C07H15/18 A61K31/7008 A61K39/395.A A61K47/42 A61K47/48 A61P29/00 A61P31/04 A61P31/12 A61P35/00 A61P37/00 A61P43/00.105 C07H15/04.E C07K5/00 C07K7/06		
F-TERM分类号	4C057/BB02 4C057/BB04 4C057/CC04 4C057/DD01 4C057/JJ09 4C057/JJ21 4C076/AA95 4C076 /CC04 4C076/CC26 4C076/CC27 4C076/CC32 4C076/CC35 4C076/CC41 4C076/EE41 4C076/EE59 4C076/FF68 4C085/AA13 4C085/AA22 4C085/EE05 4C085/EE06 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086 /AA03 4C086/EA05 4C086/EA07 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA13 4C086/NA14 4C086/ZB05 4C086/ZB07 4C086/ZB11 4C086/ZB26 4C086/ZB33 4C086/ZB35 4H045/AA10 4H045/AA20 4H045 /AA30 4H045/BA11 4H045/BA12 4H045/BA13 4H045/BA14 4H045/BA50 4H045/BA53 4H045/EA20 4H045/EA61 4H045/EA65 4H045/FA51 4H045/GA21		
优先权	19930177 1999-06-30 DE		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

通式 (1) X (B) 米 (1) 的化合物, 其中X表示m价单元, 所述B相同或不同, 并且表示KR, 其中K 表示一个债券或A1- ( A2-A3 ) k-sp, 其中A1为 ( CH2 ) ŸY ( CH 2 ) ü, 其中Y为> C = O, > NH, -O-, -S-或一个键, t为0至6的整数, u为0至 表示6的一个整数, A2表示-NHCO-, -CONH-, -OCONH-或SCONH-或-CO-, 并且A3是 ( CH2 ) [R , O ( CH2 ) [R, NH ( CH2 ) [R, S ( CH2 ) [R或- ( CHQ ) -, 其中r为1至 6表示6的一个整数, Q表示一个取代或未取代的烷基或芳基, sp表示一个二价间隔基或一个键, 并且k表示 表示5到100的整数, R是氢, 1 表示一种配体, 一种标记分子或一种适于与身体特异性结合的催化活性基团, 并且 m为至少2; 在至少一个R不是氢的情况下, ( 2 ) 至少有两个K并不意味着一个键, ( 3 ) X, B和m, 因为在液相中形成了氢键, 选择以允许在形成聚集体的表面上形成一种分子间缔合, 从而提供多个氢而不是氢, 以及 ( 4 ) X ( K ) 片段 米 该化合物的分子量小于20,000。

阻害剂	相对的活性
Neu5Ac $\alpha$ -OBn	1
[Neu5Ac-Gab-Ad-Gly <sub>n</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C (n=0-5)	2
[Neu5Ac-AP-Ad-Gly <sub>n</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C (n=3-5)	1
[Neu5Ac-Gab-Ad-GlyGluGly-NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	5
[Neu5Ac-Gab-AC-Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	15
[Neu5Ac-Gab-AC <sub>2</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	330
[Neu5Ac-Gab-AC <sub>3</sub> -Ad-Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	1000
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>2</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	1000
[Neu5Ac-Gab-Ad-AC <sub>3</sub> -Gly <sub>5</sub> -NHCH <sub>2</sub> -] <sub>4</sub> C	2500