

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520965

(P2008-520965A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 2 5 W	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 0 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁)

(21) 出願番号	特願2007-540684 (P2007-540684)	(71) 出願人	506423291
(86) (22) 出願日	平成17年11月15日 (2005.11.15)		コミサリア ア レネルジィ アトミック
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月11日 (2007.7.11)		フランス国 75015 パリ アンムー
(86) 国際出願番号	PCT/FR2005/002822		ブル 「ル ポナーン デ」 リュ ルブ
(87) 国際公開番号	W02006/053972		ラン 25
(87) 国際公開日	平成18年5月26日 (2006.5.26)	(74) 代理人	100065215
(31) 優先権主張番号	0412119		弁理士 三枝 英二
(32) 優先日	平成16年11月16日 (2004.11.16)	(74) 代理人	100076510
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 掛樋 悠路
		(74) 代理人	100099988
			弁理士 斎藤 健治
		(72) 発明者	ロベルト ヴェロニク
			フランス国 エフ-38420 ドメネ
			アヴェニュー デ ラ ギャレ 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 糖末端基を含むシラン化剤及び特に固体支持体の官能化のためのその使用

(57) 【要約】

本発明は、糖末端基を含むシラン化剤及び、固体支持体の官能化のためといった、その使用に関する。本発明はまた、前記シラン化剤により官能化された固体支持体（グライコチップ (glycochips)）及び、その使用（例えば生物学的解析及び、より詳細には、糖分子又は興味あるタンパク質のリガンドのスクリーニングのため）に関する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式 ( I ) :

## 【化 1】



( 式中、

- A ユニットは、サッカライド特性 ( s a c c h a r i d e n a t u r e ) のプローブ分子を表し； 10

- X ユニットは、2つの末端を含む炭素又はヘテロ炭素鎖で構成されるスペーサーアーム ( 2つの末端のうち、一方は前記スペーサーアーム X と A を共有結合し、もう一方の末端は前記スペーサーアーム X と B を共有結合し、前記鎖は少なくとも1つの、2つの末端の間に位置するエチレン性不飽和を含んでおり、前記鎖はいくつかのアセチレン性不飽和を含み得ないと理解される ) を表し；

- B は、シラン化基 ( s i l a n i z e d g r o u p ) である ) に対応することを特徴とする、糖末端官能基を含むシラン化剤。

## 【請求項 2】

サッカライド特性のプローブ分子が、180 から 10000 g / m o l の間の分子量を示すことを特徴とする、請求項 1 に記載のシラン化剤。 20

## 【請求項 3】

サッカライド特性のプローブ分子が、単糖、オリゴ糖、多糖、複合糖質、糖タンパク質、糖脂質、及び糖リポタンパク質から選択されることを特徴とする、請求項 1 又は 2 に記載のシラン化剤。

## 【請求項 4】

単糖が、グルコサミン、アジドグルコサミン、D - リボース、D - キシロース、L - アラビノース、D - グルコース、D - ガラクトース、D - マンノース、2 - デオキシリボース、L - フコース、N - アセチル - D - グルコサミン、N - アセチル - D - ガラクトサミン、N - アセチルノイラミン酸、D - グルクロン酸、L - イズロン酸、D - ソルビトール及び D - マンニトールから選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載のシラン化剤。 30

## 【請求項 5】

オリゴ糖が、スクロース、ラクトース、ヘパラン硫酸のフラグメント、ヘパリン、コンドロイチン又はデルマタン硫酸のサッカライドフラグメント、及びルイス抗原から選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載のシラン化剤。

## 【請求項 6】

ポリ - オリゴ糖が、ヘパラン硫酸、ヘパリン又はコンドロイチンのサッカライド画分及びデルマタン硫酸から選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載のシラン化剤。

## 【請求項 7】

複合糖質が、ヘパラン硫酸、ヘパリン、コンドロイチン及びデルマタン硫酸から選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載のシラン化剤。 40

## 【請求項 8】

糖タンパク質が、免疫グロブリン G 及びヒアルロン酸から選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載のシラン化剤。

## 【請求項 9】

糖脂質が、ガラクトシルセラミド、ガングリオシド及びセレブロシドから選択されることを特徴とする、請求項 3 に記載のシラン化剤。

## 【請求項 10】

プローブ分子のサッカライドエンティティの、1 又はそれ以上のヒドロキシル及び / 又はアミン官能基が、アセチル、ベンジル及びアリール、2, 2, 2 - トリクロロエチルオキ 50

シカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリクロロアセトアミデート、tert-ブチルオキシカルボニル及びフルオラニルメトキシカルボニル基から選択される1又はそれ以上の保護基により保護されていることを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載のシラン化剤。

【請求項11】

プローブ分子のサッカライドエンティティの、1又はそれ以上のヒドロキシル及び/又はアミン官能基が、ベンジル、アセテート、ベンジリデン、イソプロピリデン及びフタルイミド基から選択される1又はそれ以上の疎水性基により置換されていることを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載のシラン化剤。

10

【請求項12】

スペーサーアームXを構成している鎖の各末端を介してユニットAとBに結合される共有結合が、最初スペーサーアームXの前駆体が保有する化学官能基と、一方ではプローブ分子Aにより、他方ではシラン化基Bにより保有される相補的な化学官能基との間での反応の結果生じることを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載のシラン化剤。

【請求項13】

前記共有結合が、ヒドロキシル基と、ハロゲン原子並びにホスファイト、トリクロロアセトアミデート、チオアルキル、ホスフェート、ペンテニル、スルホキシド及びキサンテート基から選択される基との間での反応の結果生じることを特徴とする、請求項12に記載のシラン化剤。

20

【請求項14】

スペーサーアームXが、直鎖又は分枝を有するC<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>アルキル又はC<sub>6</sub>-C<sub>40</sub>アリール鎖を表し、前記鎖が少なくとも1つのエチレン性不飽和を含み、必要に応じて酸素、窒素、硫黄及びケイ素から選択される1もしくはそれ以上のヘテロ原子、及び/又は、アミド、オキシム及び第三級アミン官能基より選択される1もしくはそれ以上の官能基によって割り込まれ得、及び/又は、必要に応じて、直鎖又は分枝を有するC<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキルもしくはC<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリール鎖から選択される1又はそれ以上の置換基によって置換され、前記鎖が必要に応じてまた、酸素、窒素、硫黄及びケイ素から選択される1もしくはそれ以上のヘテロ原子によって割り込まれ得ることを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載のシラン化剤。

30

【請求項15】

シラン化基Bが、-Si(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>、-SiR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及び-SiR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>基(ここでR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>基は、互いに独立して、ハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキル基、アミノ基又はエステル官能基を表す)より選択されることを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載のシラン化剤。

【請求項16】

シラン化基が、トリメトキシシリル、トリエトキシシリル、トリメチルシリル及びトリエチルシリル基より選択されることを特徴とする、請求項15に記載のシラン化剤。

【請求項17】

式(I)：

(式中、

- Aは単糖、オリゴ糖及び多糖より選択され、
- Xは少なくとも1つのエチレン性不飽和を含む2から40の炭素原子を有する炭素鎖を表し、前記鎖は直鎖又は分枝鎖で、必要に応じて1もしくはそれ以上の環、及び/又は、1もしくはそれ以上の官能基(例えばアミド、オキシム及び第三級アミン官能基)により割り込まれ；
- Bはトリメトキシシリル又はトリエトキシシリル基を表す。)

40

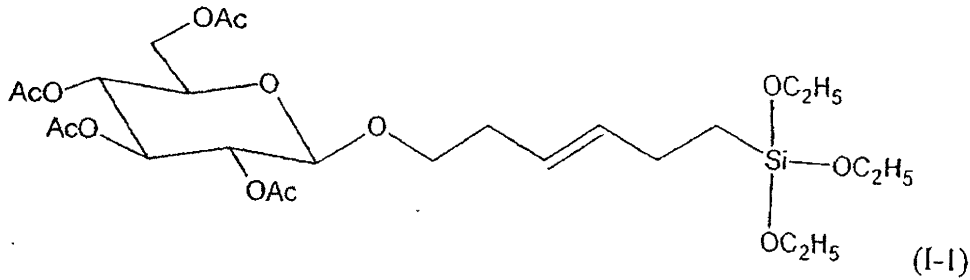
の化合物から選択されることを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載のシラン化剤。

【請求項18】

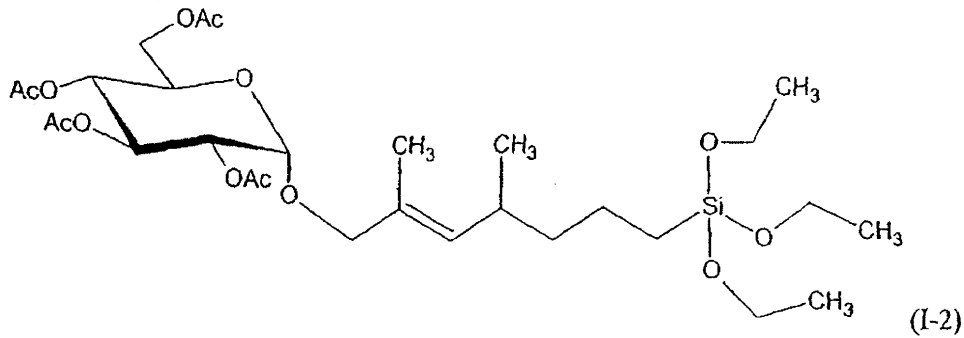
下記式(I-1)及び(I-2)：

50

## 【化 2】



10



20

(式中、Acはアセチル基を表す)

の化合物から選択されることを特徴とする、前記請求項のいずれか1項に記載のシラン化剤。

## 【請求項19】

固体支持体の官能化のための、請求項1から18のいずれか1項で定義された式(I)の少なくとも1つのシラン化剤の、使用。

## 【請求項20】

グライコチップ(glycochip)の製造のための、請求項1から18のいずれか1項で定義された式(I)の少なくとも1つのシラン化剤の、使用。

## 【請求項21】

有機溶媒中の請求項1から18のいずれか1項で定義された式(I)の少なくとも1つのシラン化剤の溶液により、少なくとも1つの固体支持体の表面をシラン化する、少なくとも1つの工程を含むことを特徴とする、サッカライド特性のプロープ分子により官能化された固体支持体の調製のための方法。

30

## 【請求項22】

請求項1から18のいずれか1項で定義された式(I)の1又はそれ以上のシラン化剤によって官能化された、少なくとも1つの表面を含むことを特徴とする、固体支持体。

## 【請求項23】

スクリーニングにより、有益なタンパク質を認識するオリゴ糖配列、又は有益な糖を認識するリガンドを同定するための、請求項22で定義した固体支持体の使用。

40

## 【請求項24】

請求項22で定義した固体支持体が、1もしくはそれ以上の潜在的なオリゴ糖分子又は各々1もしくはそれ以上の潜在的なタンパク質リガンドを含む溶液と接触させる工程を、少なくとも1つ含むことを特徴とする、糖分子又は各々のタンパク質リガンドをスクリーニングするための方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、糖末端基(saccharide end group)を含むシラン化剤及び、固体支持体の官能化のための、その使用に関する。本発明はまた、これらのシラン化

50

剤により官能化された固体支持体（グライコチップ（glycochips））及び、それらの使用、より詳細には生物学的解析のため、及び、特に興味ある糖分子又はタンパク質リガンドのスクリーニングのための使用に関する。

【背景技術】

【0002】

DNAチップ技術の発達は、機能ゲノミクスに関するプログラムの著しい進展を可能とした。これは、DNAの付着（deposition）又は合成のための技術の小型化の結果、DNA解析が並行して（例えば多数のパラメーターに従って）チップ上で行われるようになったためである。より最近では、プロテオミクスの出現により、プロテインチップの概念も出てきている（Zhu and Sydner, Current Op.; in Chem. Biol., 2003, 7, 55-63）。これは、プロテイン/リガンド型の相互作用の並行解析を可能とする。

10

【0003】

より最近では、さらに、生物学的研究は“グライコミクス”に興味を向けており、これは言うなれば、炭水化物/タンパク質相互作用の体系的な研究である。これは、複合糖質（すなわち、例えば糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンといったグリカン型のドメインを有する任意の分子、より広義には炭水化物を含む任意の分子のこと）が特に広い機能的なレパートリーを有するためである。化学的に、これらの炭水化物は、単なる単量体単位の集合によって構成された分子である。これらの集合は自然起原であり得、必要に応じて分画され、又は、合成起原であり得る。炭水化物ファミリーに属する分子の様々な機能は、非常に多数の分子と相互作用する、炭水化物の構造の能力を基礎とする。炭水化物と他分子間での認識メカニズムの解析は、急速に発展している研究分野である。特に、新規治療分子のデザイン及び特定の分子の毒性学的リスクのより良い評価を可能としている。現在のところ、糖分子製造を可能とする体系的方法はほとんど存在しない。このため、分子と炭水化物間の相互作用及び相互作用それ自体の特徴付けを含む、構造的特性の決定は、長くて退屈な研究の引き受けを意味する。

20

【0004】

ゆえに、糖型の分子とそれらのリガンド間での相互作用のメカニズムの知識を進展させるため、例えば、特定のリガンドに関する糖型分子のライブラリーのスクリーニングを可能とすることが必要である。

30

【0005】

これが、今日、新規の型のバイオチップ（様々な型のグライコチップ又は炭水化物アレイ又は代替としてオリゴ糖アレイ（これらは上記のDNA又はプロテインチップの発展を構成する）が様々な著者により提供されてきた）が出現している理由である。

これらのグライコチップは、天然又は合成の糖物質の与えられた基体上への付着（*ex situ*合成）の結果、又は、例えば内在性の複合糖質（例えばヘパラン）の特定の大きなファミリーの分子多様性を表す様々なオリゴ糖配列（*in situ*合成）のサポートされた多並行合成（コンビナトリアルケミストリー）の結果のどちらかである。

以下に記載する本発明はこの技術の一部であり、特に、先行技術の既知プロセスに比べ、実行がより容易な調製プロセスに従った、糖分子の固層支持体への結合を可能とすることにより、グライコチップの製造に特によく適する。

40

【0006】

これは、大部分のバイオチップにおいては、スペーサーアームは固体支持体の表面とバイオチップを特徴付ける末端機能ユニット（オリゴペプチド、オリゴヌクレオチド（Osborn H. M. I. et al, Tetrahedron, 1999, 55, 1807-1850; Stetsenko D. A. et al, Bioconjugate Chemistry, 2001, 12, 576-586）又はオリゴ糖（United States patent No. 6 579 725））間の結合を形成するからである。このスペーサーは同時にいくつかの役割を演じ得：

50

- スペーサーは結合分子であり、すなわち、固体支持体の表面と機能分子（プローブ）とを結合させ得；

- スペーサーは空間的隔たりを持たせるアームであり、すなわち、プローブ分子を固体支持体の表面から離れて動くことを可能とする。これは、固体支持体の、プローブ分子によるターゲット分子の認識部位への近接は、プローブ/ターゲット認識が起こるのを妨害又は妨げ得、また、ゆえに感受性及びバイオチップの解析の質に有害であり得るからである。これは、特にプローブ分子のサイズが小さい場合（特にグライコチップのケース）に当てはまる。

【0007】

多数のスペーサーアームが今までに提供されてきたが、実用的な観点からはこれらは完全に満足できるものではない。それらは多くの未解決の不利益を示す；

- それらの構造はしばしば、固体支持体表面へそれらを結合させ得る化学プロセスの選択に関して厳しい制限を有し、

- それらはサッカライド特性を有するプローブ分子を結合することが必ずしも可能ではなく、

- それらは、一般に固体支持体表面へ結合後は非常に安定であり、生物学的分子を回収するために、それらの開裂を容易に実行することはできず、また、開裂の結果後者又は支持体が損傷し得、

- それらの化学合成、それらの固体支持体表面への結合、及びそれらの官能化のために、多くの工程が必要であり、これらのステップは時々実行困難であり、また、それゆえにしばしば高価である。

米国特許明細書第6579725には、特にオリゴ糖特性を有するプローブ分子を結合可能なスペーサーアームが記載されている。しかし、このスペーサーアームは、より以前の先行技術に存在するものよりは効果的ではあるが、前に言及した不利益すべてを同時には解決し得ない。特に、その長さ、官能性、反応性及び立体障害は、いつも随意には生成し得ないことが言及され得る。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上述した全ての不利益の克服を可能とする、新規なシラン化剤を提供することを目的とした。彼らは特に、サッカライド特性を有する分子により固体支持体表面を1ステップで官能化可能な、新規なシラン化剤を提供することを目的とし、これは、スペーサーアームの性質及び長さに関して単純で信頼性と柔軟性があるプロセスに従うことで達成され、さらには先行技術のプロセスより費用も少なくすむ。

【0009】

本発明者が開発したこの重大時において、これは本発明の主題を形成する。

【0010】

本発明の第一の主題は、このように、糖末端官能基を含むシラン化剤であり、下記式（I）：

【0011】

【化1】



【0012】

（式中：

- Aは、サッカライド特性（saccharide nature）のプローブ分子を表し；

- Xは、2つの末端を含む炭素又はヘテロ炭素鎖で構成されるスペーサーアーム（2つの末端のうち、一方は前記スペーサーアームXとAを共有結合し、もう一方の末端は前記ス

10

20

30

40

50

ペーサーアーム X と B を共有結合し、前記鎖は少なくとも 1 つの、2 つの末端の間に位置するエチレン性不飽和を含んでおり、前記鎖はいくつかのアセチレン性不飽和を含み得ないと理解される)を表し;

- B は、シラン化基 (silanized group) である)に対応することを特徴とする。

【0013】

本発明は、ゆえに、調整可能なペーサーアームとして働き得る、シラン化糖分子を供給し、その様々な構造はアームの反応性、すなわちその化学的、電気化学的及び/又は立体的な挙動に影響する。

【0014】

本発明に従って、上式 (I) の化合物のユニット A を構成するサッカライド特性のプロープ分子は、天然又は合成起原であり得、また、必要に応じて 1 又はそれ以上の保護基により保護され得る。このプロープ分子は特に、例えば解析又は診断理由のために、支持体へ結合されなければならない全ての糖分子から選択され得る。それは特に、例えば生物学的に有益な糖分子又は生体分子 (例えばヘパラン硫酸) を表すため、又は、表面と生物学的に有益な分子又は生体分子との間のペーサーとして働く糖鎖それ自身を表すために合成され得る。

【0015】

本発明の有利な実施形態によれば、サッカライド特性のプロープ分子は、分子量がおおよそ 180 ~ 10000 g/mol、より好ましくは 360 ~ 900 g/mol を示す。それは好ましくは以下より選択される:

i) 単糖、より詳細にはグルコサミン、アジドグルコサミン、D-リボース、D-キシロース、L-アラビノース、D-グルコース、D-ガラクトース、D-マンノース、2-デオキシリボース、L-フコース、N-アセチル-D-グルコサミン、N-アセチル-D-ガラクトサミン、N-アセチルノイラミン酸、D-グルクロン酸、L-イズロン酸、D-ソルビトール、D-マンニトール、及びその類似体、

ii) オリゴ糖、より詳細にはスクロース、ラクトース、ヘパラン硫酸のフラグメント、ヘパリン、コンドロイチン及びデルマタン硫酸のサッカライドフラグメント、ルイス抗原など、

iii) ポリ-オリゴ糖、より詳細にはヘパラン硫酸、ヘパリン及びコンドロイチン、デルマタン硫酸のサッカライド画分など

iv) 複合糖質、より詳細にはヘパラン硫酸、ヘパリン、コンドロイチン、デルマタン硫酸由来のものなど

v) 糖タンパク質、例えば免疫グロブリン G、ヒアルロン酸、及びその類似体

vi) 糖脂質、例えばガラクトシルセラミド、ガングリオシド及びセレブロシドなど、

vii) 糖リポタンパク質、例えばミミズ *Eisenia foetida* (ツリミミズ科) の組織より抽出された糖タンパク質 G90、又はラボラトリー "Veterinary Laboratories Agency" (VLA, Weybridge, UK) から供給される糖タンパク質 MPB83。

【0016】

プロープ分子のサッカライドエンティティ (saccharide entities) の 1 又はそれ以上のヒドロキシル及び/又はアミン官能基は、1 又はそれ以上の保護基により保護され得る。これらの保護基は当業者によく知られ、また、十分に T. W. Greene et al., による著書 "Protective Groups in Organic Chemistry", Second Edition, A Wiley-Interscience Publication, 1991. に記載されている。

本発明の有利な形態によれば、これらの保護基は以下の基より選択される: アセチル; ベンジル; アリール、より詳細には 1 から 40 の炭素原子を有するアルキル鎖から選択された R 基により置換されたアリール基; 2, 2, 2-トリクロロエチルオキシカルボニル (

10

20

30

40

50

Troc)、ベンジルオキシカルボニル(Z)、トリクロロアセトアミデート(trichloroacetamide: TCA)、tert-ブチルオキシカルボニル(BOC)及びフルオラニルメトキシカルボニル(Fmoc)。

【0017】

本発明の別の有利な実施形態によれば、プローブ分子のサッカライドエンティティの1又はそれ以上のヒドロキシル及び/又はアミン官能基は、スペーサーアーム使用中にプローブ分子及び/又はその役割をするものに結合するであろうターゲット分子に関して、スペーサーアームをより特異的に、及び/又は、より選択的にし得る、1又はそれ以上の疎水基により置換され得る。

【0018】

特に、ベンジル、アセテート、ベンジリデン、イソプロピリデン又はフタルイミド基などのような保護基によるヒドロキシル官能基の保護によって、サッカライド部分が多少疎水性になる場合が言及され得る。

【0019】

本発明のさらに別の有利な実施形態によれば、サッカライドエンティティのアノメリック部分は、サッカライド特性のプローブ分子がスペーサーアームXの2つの末端のうちの一方にそれを介して結合する共有結合の性質に従って好ましく選択される基によって、任意のグリコシドドナーのように、官能化され得る。

【0020】

本発明の有利な実施形態によれば、スペーサーアームXを構成している鎖の各末端を介した共有結合が、最初スペーサーアームXの前駆体が保有する化学官能基と、一方ではプローブ分子Aが、もう一方ではシラン化基Bが保有する相補的な化学官能基との間での反応の結果、ユニットA及びBを結びつける。もちろん、糖化学の分野の当業者にはよく知られた非常に多くのドナー/アクセプターのパアの可能性が存在し(Khan S. H. et al., "Modern Methods in Carbohydrate Synthesis", Perkin Elmer, Applied Biosystems Division, Foster City, California, USA, 1996)、それらは前記共有結合を形成するのに使用され得る。特に、実施例の方法により、ヒドロキシル基と、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、ヨウ素又はフッ素)、並びにホスファイト、トリクロロアセトアミデート、チオアルキル、ホスフェート、ペンテニル、スルホキシド及びキサンテート基から選択される基との間での反応の結果生ずる共有結合が挙げられ得る。

【0021】

本発明に基づいた式(I)の化合物のスペーサーアームXは、長さ及び構造が変化し得る。しかし、上に示したように、やはり常に少なくとも1つのエチレン性不飽和を、直接AとBを結合する鎖上を含む。

【0022】

本発明の特に好ましい実施形態によれば、スペーサーアームXは、直鎖又は分枝を有するC<sub>2</sub>-C<sub>40</sub>アルキル又はC<sub>6</sub>-C<sub>40</sub>アリール鎖を表し、前記鎖が少なくとも1つのエチレン性不飽和を含み、必要に応じて酸素、窒素、硫黄及びケイ素から選択される1もしくはそれ以上のヘテロ原子、及び/又は、アミド、オキシム及び第三級アミン官能基より選択される1もしくはそれ以上の官能基によって割り込まれ得、及び/又は、必要に応じて、直鎖又は分枝を有するC<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>アルキルもしくはC<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>アリール鎖から選択される1又はそれ以上の置換基(好ましくは1~10の置換基)によって置換され、前記鎖が必要に応じてまた、酸素、窒素、硫黄及びケイ素から選択される1もしくはそれ以上のヘテロ原子によって割り込まれ得る。

【0023】

本発明によれば、シラン化基Bは、好ましくは-Si(R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>、-SiR<sub>1</sub>(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>及び-SiR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>基(ここでR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>基は、他とは独立して、フッ素又は塩素といったハロゲン原子、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基、アミノ

10

20

30

40

50

基又はエステル官能基を表す)から選択される。

【0024】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>基で定義されるアルコキシ基の中では、特に好ましいのは、メトキシ及びエトキシ基であり、及び、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>基で定義されるアルキル基の中では、特に好ましいのはメチル及びエチル基である。

【0025】

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>基で定義されるエステル官能基の中では、特にアセトキシ基が言及され得る。

【0026】

シラン化末端ユニットBとしては、特にトリメトキシシリル、トリエトキシシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル基が言及され得る。

10

【0027】

上記の式(I)のシラン化剤の中では、好適なものとして特に：

- Aは、単糖、オリゴ糖及び多糖から、より詳細にはさらに、例えばGlc - Glc - Glc、Lac - Lac又はGal - Gal - Gal - Gal - Gal(ここでGlc、Lac及びGalはそれぞれグルコース、ラクトース及びガラクトースを示す略語である)といったオリゴマーから選択され；

- Xは、少なくとも1つのエチレン性不飽和を含む2から40炭素原子を有する炭素鎖を表し、該鎖は直鎖又は分枝鎖であり、必要に応じて1又はそれ以上の環及び/又は1又はそれ以上の官能基(例えばアミド、オキシム及び第三級アミン官能基)によって割り込まれ、；

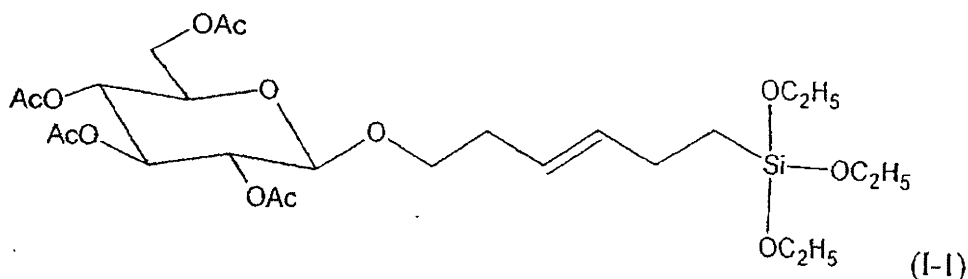
20

- Bはトリメトキシシリル又はトリエトキシシリル基を表す。

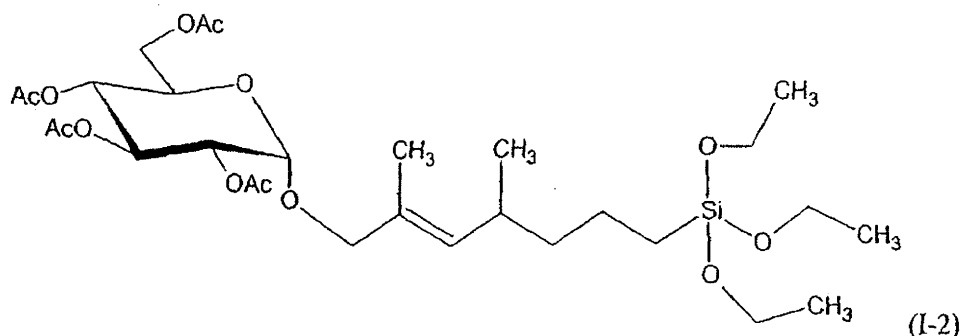
さらに特に好ましい式(I)の化合物としては、下記式(I-1)及び(I-2)に相当する化合物：

【0028】

【化2】



30



40

【0029】

(式中、Acはアセチル基を表す)が挙げられ得る。

【0030】

上記式(I)のシラン化剤は、ユニットA、X及びBの性質に従って、当業者によく知られた有機合成の原理に従って容易に調製され得る。

50

## 【0031】

特に、これらのシラン化剤は、一般にユニットA、X及びBの単純なアセンブリによって調製され得、これらのユニットは、事前調製されたもの、又は商業的に利用可能なものどちらでもよく、一方ではユニットAとスペーサーアームXの末端の1つとの間での、及び、他方ではユニットBとスペーサーアームXの他端との間での共有結合の形成に適した、化学的官能基を含むと理解される。

## 【0032】

行われる反応は、一般に、AとXの慣用的なグリコシル化反応、続いてBを結合するためのヒドロシル化（例えばKarsstedt）反応である。

## 【0033】

本発明に基づいた式(I)のシラン化剤は、固体支持体の官能化のために使用され得る。

## 【0034】

本発明の主題は、このように、固体支持体の官能化、特にグライコチップの製造のための、少なくとも1つの、上で定義したような式(I)のシラン化剤の使用である。

## 【0035】

式(I)のシラン化剤の使用は、有利なことに、本発明に基づいた式(I)の化合物のスペーサーアームX上に少なくとも1つのエチレン性不飽和が存在することで、容易に支持体から開裂し得るサッカライド特性のプロープ分子を有する安定な層によって、固体支持体の表面の迅速な修飾を可能にする。

## 【0036】

それらが、特にグライコチップの調製のために使用されるとき、本発明に基づいた式(I)の化合物は、次の有利な点示す：

- それらは最初スペーサーアームとして働き、糖鎖を、この鎖を支持する固体支持体の表面から離れるように動かす。本発明に基づいた式(I)の化合物のユニットXは、特に、非常に広い範囲のサッカライド、オリゴ糖又は多糖を結合することを可能にする。特に、式(I)の化合物は、ユニットXに結合する最初のサッカライドユニット（例えばオリゴ糖ユニット）のためのスペーサーアームとしても使用され得、その後サイズを増やすことも可能（支持体上でのコンビナトリアルケミストリー）であり、或いは、プレ合成したサッカライドプロープ分子の結合（それらの還元部分（reducing part）のアノマー位においてのユニットXへの結合）のためにも使用され得る。

- スペーサーアームは開裂し得る：式(I)の化合物のユニットX上の少なくとも1つのエチレン性不飽和の存在という長所により、糖を固層から単離するための標的化様式において容易に切断し得、全くサッカライドプロープ分子の結合性に有害に影響しない状況下でなされる。特に、開裂方法として、オゾン分解、Grubbsメタセシス又はオスミレーション（osmylation）によるジヒドロキシル化（OsO<sub>4</sub>、NaIO<sub>4</sub>）後、ジオールの酸化的開裂を含む方法、及び当業者に知られた他の穏やかな化学的開裂反応もまた使用され得る。

- 最後に、それらの化学的官能性及びそれらのサッカライドバックボーン上の置換基の選択のために、本発明に基づく式(I)の化合物は反応実行中の多くの実験的状況下において不活性のままである。

## 【0037】

他の本発明の主題は、サッカライド特性のプロープ分子によって官能化された固体支持体の調製のための方法であり、有機溶媒中の式(I)の少なくとも1つのシラン化剤の溶液により少なくとも1つの固体支持体の表面をシラン化する少なくとも1つの工程を含むことを特徴とする。

## 【0038】

有機溶媒は、好ましくはトリクロロエチレン、トルエン及び低級アルコール（例えばエタノール又はメタノール）から選択され、これらの溶媒は必要に応じてそれらに添加された塩基性化合物（例えばトリエチルアミン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミン（D

10

20

30

40

50

IEA))を有する。

【0039】

固体支持体が式(I)のシラン化剤の溶液と接触するに至る作業は、好ましくは、およそ4~80の間の温度で、およそ1~48時間実行される。

【0040】

基体はその後反応溶媒又はクロロホルムによりリンスされ、そして好ましくは窒素により乾燥される。

【0041】

この方法は、実行するのに単純で、かつシラン化の工程と固体支持体の官能化の工程を結びつけるという利点を示し、一方、公知技術の既知の方法は少なくとも3つの連続した工程、すなわち、第2工程でスパーサーアームとの結合を、そして最後に第3工程でサッカライドプロープ分子の(例えばグリコシル化反応による)結合を可能とする官能基を有する分子で固体支持体の表面をシラン化する第1工程、を必要とする。この場合、不活性化工程(非グリコシル化部位のキャッピング)が必要であり、これと対照的に、本発明の方法による場合には必要でない。

10

【0042】

本発明に従う式(I)のシラン化剤によって官能化され得る固体支持体は、好ましくはガラス、シリカ又はシラン化可能として当業者に知られた任意の他の材料を基礎とする支持体から選択される。

【0043】

これらの固体支持体は少なくとも1つの平坦もしくは非平坦で、かつ、滑らかなもしくは構造化された表面を有し、また、例えばスライド、フラットプレート、ウェル付きプレート、キャピラリー又はポーラスもしくはノンポーラスビーズの形態で供給され得る。

20

【0044】

他の本発明の主題は、このように、1又はそれ以上の上に定義した式(I)のシラン化剤で官能化された表面を少なくとも1つ含むことを特徴とする固体支持体である。

【0045】

このような支持体は、例えば、スクリーニングにより糖分子、より詳細には特定の有益なタンパク質を認識するオリゴ糖配列を(例えば国際出願WO-A-03/008927に記載の方法を用いて)同定するために使用され得るグライコチップを構成する。

30

【0046】

逆に、本発明に基づくグライコチップはまた、スクリーニングによりリガンド、例えば有益なサッカライドを認識するタンパク質リガンドを同定するために使用され得る。

【0047】

従って、最後の本発明の主題は糖分子、より詳細にはオリゴ糖配列又は対応するタンパク質リガンドをスクリーニングするための方法(process)であって、これは、少なくとも1つの上に定義した式(I)のシラン化剤によって官能化された少なくとも1つの表面を含む固体支持体が、1もしくはそれ以上の潜在的なオリゴ糖分子又は個々の1もしくはそれ以上の潜在的なタンパク質リガンドを含む溶液と接触させる工程を少なくとも1つ含むことを特徴とする。

40

【0048】

これら特定の用途において、本発明に基づいて官能化された固体支持体はスクリーニングプロセスを最適化し得、並びに、それゆえに、分子をより効率的に及びより迅速に、治療又はバイオテクノロジーのための目的に利用可能にし得る。

【0049】

これまでの開示に加えて、本発明はまた、これからの、本発明に基づいた式(I)の化合物の調製の実施例、及び、本発明に基づいた式(I)の化合物による固体支持体の官能化の実施例に言及した記載から明らかになる他の開示も含む。

【0050】

しかし、これらの実施例は単に本発明の主題の例として与えられただけであり、どんな

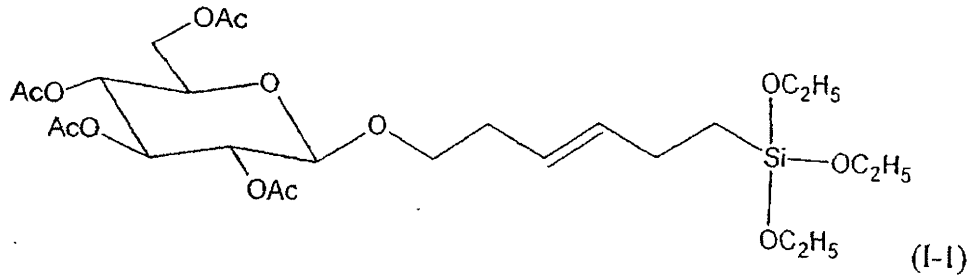
50

事情があろうとも制限を構成するものではないと、明確に理解されるべきである。

実施例 1：式 (I - 1) の化合物の調製

【 0 0 5 1 】

【 化 3 】



10

【 0 0 5 2 】

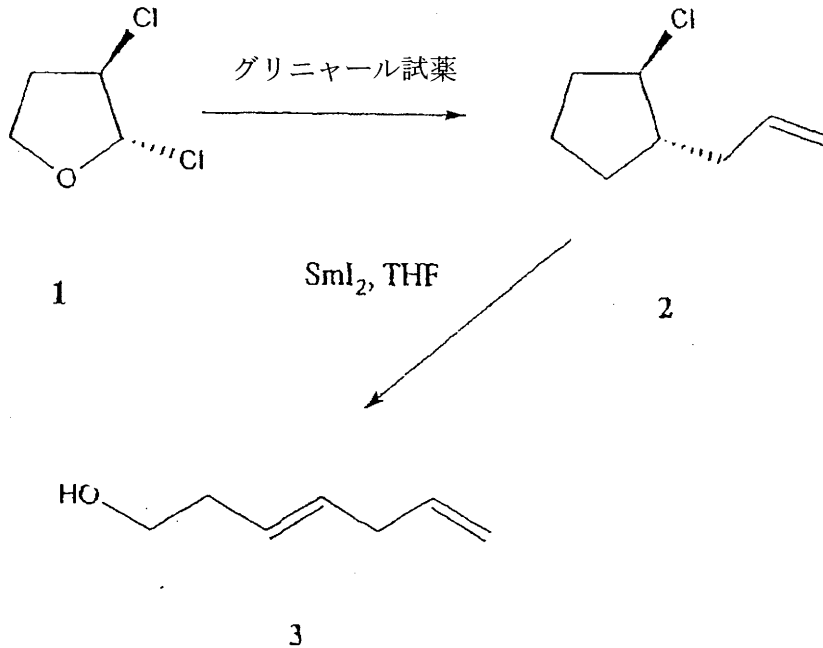
(式中 A c はアセチルを表す)

1) 第 1 工程：スペーサーアーム (3) 及びグルコース誘導体 (5) の調製

スペーサーアーム (3) は次の反応スキーム A：

【 0 0 5 3 】

【 化 4 】



20

30

【 0 0 5 4 】

に従って調製する。

40

【 0 0 5 5 】

スペーサーアーム (3) は連続した 2 つの工程により得られる：2 - ビニル - 3 - クロロテトラヒドロフラン (2) は、L. Crombie and R. D. Wyvill, *Journal of the Chemical Society*, 1985, *Perkin Trans. 1*, 1971、及びその引用文献に記載のプロセスに従ったグリニャール試薬での処理により、2, 3 - ジクロロテトラヒドロフランから入手できる。

【 0 0 5 6 】

次に、化合物 (2) を、L. Crombie and L. J. Rainbow, 1988, *Tetrahedron Letters*, 29 (49), 651

50

7.に記載のプロセスに従い、4 - 7 当量の二ヨウ化サマリウム ( $\text{SmI}_2$ ) の存在下にテトラヒドロフラン中で、5 から 165 時間還流して処理する。

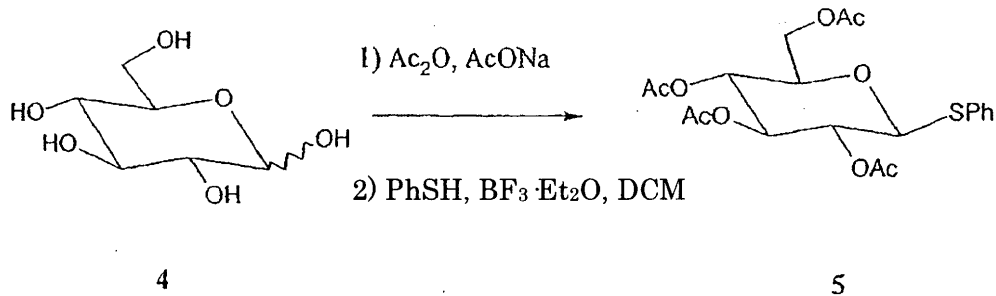
化合物 (3) を収率 93% で得る。

【0057】

グルコース誘導体 (5) は、次の反応スキーム B :

【0058】

【化5】



10

### スキーム B

【0059】

に従って調製する。

20

【0060】

グルコース誘導体 (5) (チオグリコシド) は、糖化学の確立された反応である 2 つの連続する工程により、D - グルコースから得る。

- K. Takeo, Carbohydrate Research, 1980, 87, 147 に記載のプロセスに従った、120 で 1 時間、無水酢酸 / 酢酸ナトリウム ( $\text{Ac}_2\text{O} / \text{AcONa}$ ) 媒質中での過アセチル化 (氷冷水から沈殿後得られた生成物は、95% エタノールから再結晶化する) の第 1 工程。過アセチル化された副産物が 90% の収率で得られ、そのアノマー位の立体配置は主に  $\alpha$  である;

- A. K. Choudhury and N. Roy, Synthetic Communications, 1996, 26, 3937 に記載のプロセスに従った、周囲温度で 1 時間、チオフェノール及びルイス酸、この場合にはボロントリフルオライドエーテレート ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )、の存在下無水ジクロロメタン中でのアノマー位活性化の第 2 工程。このチオアルキル化は、メタノールによる再結晶化後、定量的にチオグリコシド (5) を得ることを可能にする。チオフェニル基は、2 位における関与基 (participating group) の存在のため、 $\alpha$  位で見出される。

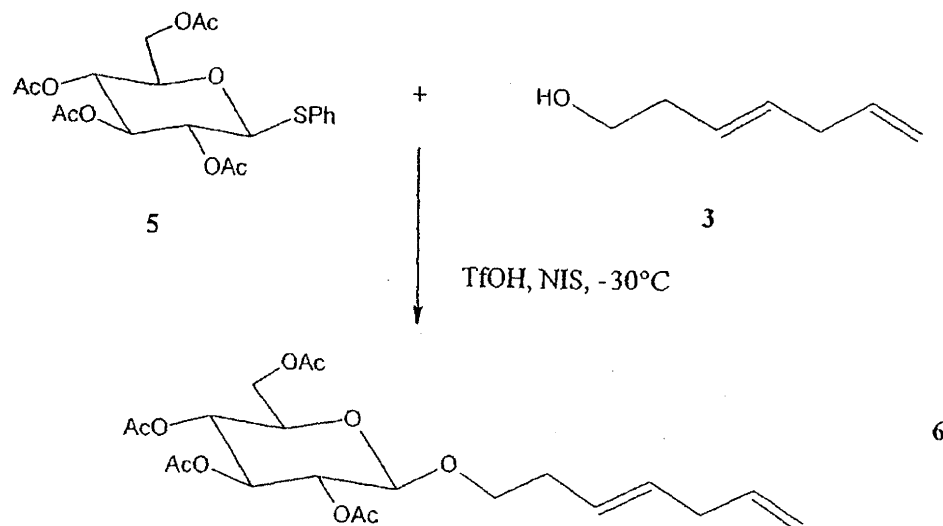
30

2) 第 2 工程: グリコシル化されたスペーサーアーム (6) の調製

このグリコシル化されたスペーサーアームは、次の反応スキーム C :

【0061】

## 【化6】



10

スキーム C

## 【0062】

20

に従って調製される。

## 【0063】

これら2つの分子のカップリングは、不飽和鎖と保護されたグルコースのグリコシル化反応である。

## 【0064】

チオグリコシド(5)(500 mg, 1.13 mmol, 1当量)及び不飽和のスペーサーアーム(3)(127 mg, 1.13 mmol, 1当量)は、モレキュラーシーブ(630 mg)の存在下、無水ジクロロメタンに溶解する。この混合物を、周囲温度で30分間攪拌し、そしてこの反応媒体を-30にする。そして、N-ヨードスクシンイミド(NIS)(510 mg, 2.26 mmol, 2当量)を加え、その後トリフルオロメタンスルホン酸(30 ml, 0.34 mmol, 0.15当量/NIS)を加える。そして、この混合物を、30分間攪拌しながらゆっくりと周囲温度に戻す。その後、反応媒体を飽和炭酸水素ナトリウム溶液により中和し、そして、セライトを通して濾過する。有機相を、水、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液及び飽和塩化ナトリウム溶液により連続的に抽出し、洗浄する。混合した有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濾過して濃縮する。得られる固体残留物を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製する。生成物(6)が収率70%で得られる。

30

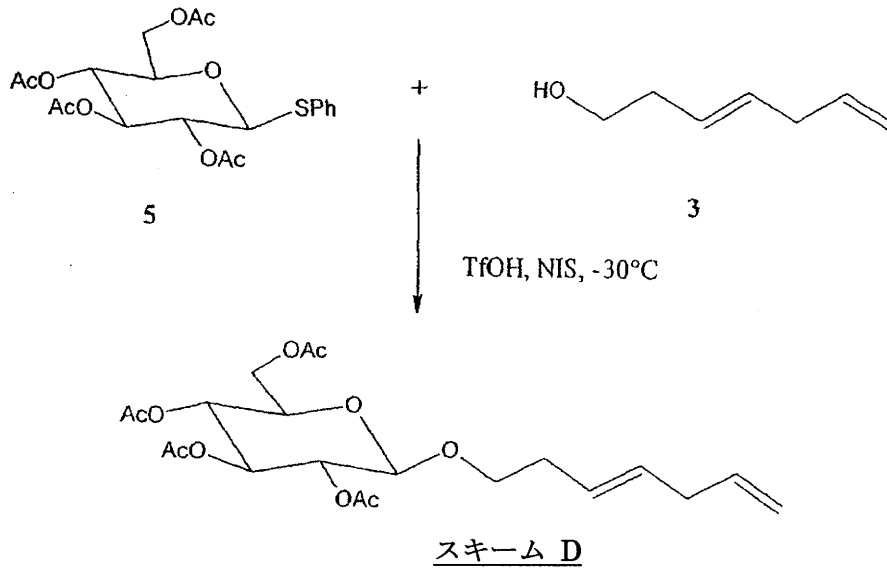
3) 第3工程：式(I-1)の化合物の調製

この工程は、次の反応スキームD：

## 【0065】

40

## 【化7】



10

## 【0066】

に従って行う。

## 【0067】

収率60%で式(6)の化合物の無色の液体を結果として得るために、この工程の間、 $2.84 \mu\text{l}$  ( $4.5 \times 10^{-4} \text{ mol}$ )のKarstedt触媒存在下で3時間、およそ50の温度で、上記の前の反応で得られた $100 \text{ mg}$  ( $2.26 \times 10^{-4} \text{ mol}$ , 1当量)の化合物(5)を $71 \mu\text{l}$  ( $3.62 \times 10^{-4} \text{ mol}$ , 1.6当量)のトリエトキシシランと反応させる。

20

実施例2：式(I)のシラン化剤で官能化された固体支持体の調製

この実施例では、 $\text{SiO}_2$ で作られた平坦な基体を使用した。

1) 基体の再水和 (Brown再水和)

$\text{SiO}_2$ 基体を、2時間周囲温度にて、5gのNaOHを含む脱イオン水(15ml)と無水エタノール(20ml)との混合物に浸した。

30

## 【0068】

次に基体を脱イオン水で洗浄し、そして1時間0.2Nの塩酸に浸した。浸した後、基体を再び脱イオン水で洗浄し、そしてオープンで80の温度で30分間乾燥した。

2) 式(I-1)の化合物による基体のシラン化

再水和された基体を、上記実施例1にて調製した10mM(21mg)の式(I-1)の化合物を含む、10mlのトリクロロエチレン(TCE)溶液に浸漬した。周囲温度で1晩おくと、基体は、本発明に従う式(I-1)の化合物によってシラン化された。

## 【0069】

こうして官能化された基体を次に、TCE、エタノールそして最後にクロロホルムで洗浄した。次に、オープンで30分間50の温度で乾燥した。

40

## 【0070】

次の使用の目的のため、官能化された基体を不活性雰囲気(アルゴン又は窒素)下で保管した。

## 【0071】

この基体は次に、グライコチップの調製(このように調製されたシラン化基体上でのオリゴ糖の成長)又は任意の他の分子もしくは生体分子チップの調製(この場合、基質を官能化する糖を含んだシランが、任意の(天然もしくは合成の)新しい分子又は生体分子結合のためのスパーサーとなる)のために使用し得る。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2005/002822

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H15/04 G01N33/548 G01N33/543 G01N33/66		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H G01N		
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) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 950 750 A (OGAWA ET AL) 21 August 1990 (1990-08-21) compound 16	1-3,9, 12,13
X	JP 03 279394 A (TOSOH CORP) 10 December 1991 (1991-12-10) compounds 14A,14B	1-3,5-7, 10-13
X	DE 43 18 536 A1 (BAYER AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 8 December 1994 (1994-12-08) page 20 - page 25	1-4, 12-14,16
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*Z* document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
14 August 2006	25/08/2006	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Klein, D	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/FR2005/002822

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WAGNER ET AL: "Silicon-modified carbohydrate surfactants. I. Synthesis of siloxanyl moieties containing straight-chained glycosides and amides" APPLIED ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, HARLOW, GB, vol. 10, no. 6, August 1996 (1996-08), pages 421-435, XP002083660 ISSN: 0268-2605 table 4</p>	1-4, 12-16
X	<p>WO 03/013502 A (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA; SMITH, AMOS, B., III;) 20 February 2003 (2003-02-20) figure 29; compound 908</p>	1-4,12, 13,15
X	<p>GINER, JOSE-LUIS ET AL: "Enantiomerically enriched [2-2H]-isopentenyl alcohol from (E)-2-methylbut-2-ene-1,4-diol by an asymmetric retro-ene reaction" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM), (13), 1388-1389 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 2002, XP009070459 figure 1; compound 5</p>	1-4, 10-13,15
X	<p>ALLEN, JENNIFER R. ET AL: "Pursuit of Optimal Carbohydrate-Based Anticancer Vaccines: Preparation of a Multiantigenic Unimolecular Glycopeptide Containing the Tn, MBr1, and Lewisy Antigens" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 123(9), 1890-1897 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 2001, XP002964248 compound 10</p>	1-3,5, 10-16
X	<p>TSCHESCHE, RUDOLF ET AL: "Monoterpenoid glucosides from the leaves of Betula alba and the fruits of Chaenomeles japonica" CHEMISCHE BERICHTE, 110(9), 3111-17 CODEN: CHBEAM; ISSN: 0009-2940, 1977, XP009070454 page 3114; compounds 3C,4C</p>	1-4, 10-13, 15,16
X	<p>STRAGIES R ET AL: "A CROSSED YNE-ENE METATHESIS SHOWING ATOM ECONOMY" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 36, no. 22, 1997, pages 2518-2520, XP009060081 ISSN: 0570-0833 compound 19</p>	1-4, 10-16
	-/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/FR2005/002822
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROY, RENE ET AL: "Extended Alkenyl Glycosides by Ruthenium-Catalyzed Cross-Metathesis Reaction and Application toward Novel C-Linked Pseudodisaccharides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 64(15), 5408-5412 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1999, XP002393394 compounds 14,16	1-4, 10-16
X	SCHUSTER, MATTHIAS ET AL: "Ruthenium-catalyzed yne-ene cross metathesis immobilization of functionalized alkynes" TETRAHEDRON LETTERS, 39(16), 2295-2298 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1998, XP004111154 compound 3F	21,22
X	SCHUSTER, MATTHIAS ET AL: "Ruthenium-catalyzed cross metathesis binding of functionalized olefins to polystyrene resin via a novel allylsilyl linker suitable for electrophilic cleavage" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE), (9), 823-824 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 1997, XP002393395 compounds 2C,2D	21,22
P,X	FR 2 859 998 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE; CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCI) 25 March 2005 (2005-03-25) the whole document	1-22
Y	US 2004/211730 A1 (ZHANG ZHENG [CA] ET AL) 28 October 2004 (2004-10-28) page 6, column GAUCHE	1-18
Y	MASTANDREA M ET AL: "SUGAR COATED SEMICONDUCTORS: MODEL SURFACES TO STUDY BIOLOGICAL ADHESION" MATERIALS RESEARCH SOCIETY SYMPOSIUM PROCEEDINGS, MATERIALS RESEARCH SOCIETY, PITTSBURG, PA, US, vol. 174, 1990, pages 277-288, XP009051445 ISSN: 0272-9172 the whole document	1-18
Y	US 5 510 481 A (BEDNARSKI ET AL) 23 April 1996 (1996-04-23) the whole document	1-18
Y	US 2003/232454 A1 (BISCHOFF JOERG ET AL) 18 December 2003 (2003-12-18) the whole document	1-24
	-/-	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No  
PCT/FR2005/002822

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 579 725 B1 (SEEBERGER PETER H ET AL) 17 June 2003 (2003-06-17) cited in the application the whole document -----	1-24

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2005/002822

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4950750	A	21-08-1990	AU 598596 B2	28-06-1990
			AU 7991587 A	21-04-1988
			CA 1298579 C	07-04-1992
			CN 87107993 A	15-06-1988
			DE 3789043 D1	24-03-1994
			DE 3789043 T2	26-05-1994
			DK 549087 A	21-04-1988
			EP 0264889 A2	27-04-1988
			ES 2061466 T3	16-12-1994
			FI 874588 A	08-06-1988
			IL 84199 A	29-03-1992
			KR 9006213 B1	25-08-1990
			NO 874355 A	21-04-1988
NZ 222192 A	26-03-1991			
JP 3279394	A	10-12-1991	NONE	
DE 4318536	A1	08-12-1994	AU 6929694 A	03-01-1995
			WO 9429324 A1	22-12-1994
WO 03013502	A	20-02-2003	CA 2456553 A1	20-02-2003
			CN 1541096 A	27-10-2004
			EP 1414434 A1	06-05-2004
			JP 2005526689 T	08-09-2005
			ZA 200400974 A	05-05-2005
FR 2859998	A	25-03-2005	WO 2005026219 A1	24-03-2005
US 2004211730	A1	28-10-2004	NONE	
US 5510481	A	23-04-1996	NONE	
US 2003232454	A1	18-12-2003	AU 2003248651 A1	31-12-2003
			CN 1662789 A	31-08-2005
			JP 2005530144 T	06-10-2005
			TW 587158 B	11-05-2004
			WO 03106916 A2	24-12-2003
			US 2004212812 A1	28-10-2004
US 6579725	B1	17-06-2003	US 2003232452 A1	18-12-2003

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002822

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07H15/04 G01N33/548 G01N33/543 G01N33/66		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07H G01N		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 4 950 750 A (OGAWA ET AL) 21 août 1990 (1990-08-21) composé 16	1-3,9, 12,13
X	JP 03 279394 A (TOSOH CORP) 10 décembre 1991 (1991-12-10) composés 14A,14B	1-3,5-7, 10-13
X	DE 43 18 536 A1 (BAYER AG, 51373 LEVERKUSEN, DE) 8 décembre 1994 (1994-12-08) page 20 - page 25	1-4, 12-14,16
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
14 août 2006		25/08/2006
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Klein, D

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002822

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WAGNER ET AL: "Silicon-modified carbohydrate surfactants. I. Synthesis of siloxanyl moieties containing straight-chained glycosides and amides" APPLIED ORGANOMETALLIC CHEMISTRY, HARLOW, GB, vol. 10, no. 6, août 1996 (1996-08), pages 421-435, XP002083660 ISSN: 0268-2605 tableau 4	1-4, 12-16
X	WO 03/013502 A (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA; SMITH, AMOS, B., III;) 20 février 2003 (2003-02-20) figure 29; composé 908	1-4, 12, 13, 15
X	GINER, JOSE-LUIS ET AL: "Enantiomerically enriched [2-2H]-isopentenyl alcohol from (E)-2-methylbut-2-ene-1,4-diol by an asymmetric retro-ene reaction" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE, UNITED KINGDOM), (13), 1388-1389 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 2002, XP009070459 figure 1; composé 5	1-4, 10-13, 15
X	ALLEN, JENNIFER R. ET AL: "Pursuit of Optimal Carbohydrate-Based Anticancer Vaccines: Preparation of a Multiantigenic Unimolecular Glycopeptide Containing the Tn, MB1, and Lewisy Antigens" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, 123(9), 1890-1897 CODEN: JACSAT; ISSN: 0002-7863, 2001, XP002964248 composé 10	1-3, 5, 10-16
X	TSCHESCHE, RUDOLF ET AL: "Monoterpenoid glucosides from the leaves of Betula alba and the fruits of Chaenomeles japonica" CHEMISCHE BERICHTE, 110(9), 3111-17 CODEN: CHBEAM; ISSN: 0009-2940, 1977, XP009070454 page 3114; composés 3C, 4C	1-4, 10-13, 15, 16
X	STRAGIES R ET AL: "A CROSSED YNE-ENE METATHESIS SHOWING ATOM ECONOMY" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION, VCH VERLAG, WEINHEIM, DE, vol. 36, no. 22, 1997, pages 2518-2520, XP009060081 ISSN: 0570-0833 composé 19	1-4, 10-16

-/--

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale n°  
PCT/FR2005/002822

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ROY, RENE ET AL: "Extended Alkenyl Glycosides by Ruthenium-Catalyzed Cross-Metathesis Reaction and Application toward Novel C-Linked Pseudodisaccharides" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 64(15), 5408-5412 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1999, XP002393394 composés 14,16	1-4, 10-16
X	SCHUSTER, MATTHIAS ET AL: "Ruthenium-catalyzed yne-ene cross metathesis immobilization of functionalized alkynes" TETRAHEDRON LETTERS, 39(16), 2295-2298 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1998, XP004111154 composé 3F	21,22
X	SCHUSTER, MATTHIAS ET AL: "Ruthenium-catalyzed cross metathesis binding of functionalized olefins to polystyrene resin via a novel allylsilyl linker suitable for electrophilic cleavage" CHEMICAL COMMUNICATIONS (CAMBRIDGE), (9), 823-824 CODEN: CHCOFS; ISSN: 1359-7345, 1997, XP002393395 composés 2C,2D	21,22
P,X	FR 2 859 998 A (COMMISSARIAT A L'ENERGIE ATOMIQUE; CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCI) 25 mars 2005 (2005-03-25) le document en entier	1-22
Y	US 2004/211730 A1 (ZHANG ZHENG [CA] ET AL) 28 octobre 2004 (2004-10-28) page 6, colonne GAUCHE	1-18
Y	MASTANDREA M ET AL: "SUGAR COATED SEMICONDUCTORS: MODEL SURFACES TO STUDY BIOLOGICAL ADHESION" MATERIALS RESEARCH SOCIETY SYMPOSIUM PROCEEDINGS, MATERIALS RESEARCH SOCIETY, PITTSBURG, PA, US, vol. 174, 1990, pages 277-288, XP009051445 ISSN: 0272-9172 le document en entier	1-18
Y	US 5 510 481 A (BEDNARSKI ET AL) 23 avril 1996 (1996-04-23) le document en entier	1-18
Y	US 2003/232454 A1 (BISCHOFF JOERG ET AL) 18 décembre 2003 (2003-12-18) le document en entier	1-24
	-/--	

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°  
PCT/FR2005/002822

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 6 579 725 B1 (SEEBERGER PETER H ET AL) 17 juin 2003 (2003-06-17) cité dans la demande le document en entier -----	1-24

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2005/002822

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4950750	A	21-08-1990	AU 598596 B2	28-06-1990
			AU 7991587 A	21-04-1988
			CA 1298579 C	07-04-1992
			CN 87107993 A	15-06-1988
			DE 3789043 D1	24-03-1994
			DE 3789043 T2	26-05-1994
			DK 549087 A	21-04-1988
			EP 0264889 A2	27-04-1988
			ES 2061466 T3	16-12-1994
			FI 874588 A	08-06-1988
			IL 84199 A	29-03-1992
			KR 9006213 B1	25-08-1990
			NO 874355 A	21-04-1988
			NZ 222192 A	26-03-1991
JP 3279394	A	10-12-1991	AUCUN	
DE 4318536	A1	08-12-1994	AU 6929694 A	03-01-1995
			WO 9429324 A1	22-12-1994
WO 03013502	A	20-02-2003	CA 2456553 A1	20-02-2003
			CN 1541096 A	27-10-2004
			EP 1414434 A1	06-05-2004
			JP 2005526689 T	08-09-2005
			ZA 200400974 A	05-05-2005
FR 2859998	A	25-03-2005	WO 2005026219 A1	24-03-2005
US 2004211730	A1	28-10-2004	AUCUN	
US 5510481	A	23-04-1996	AUCUN	
US 2003232454	A1	18-12-2003	AU 2003248651 A1	31-12-2003
			CN 1662789 A	31-08-2005
			JP 2005530144 T	06-10-2005
			TW 587158 B	11-05-2004
			WO 03106916 A2	24-12-2003
			US 2004212812 A1	28-10-2004
US 6579725	B1	17-06-2003	US 2003232452 A1	18-12-2003

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ヴィネ フランソワーズ

フランス国 エフ - 3 8 0 0 0 グルノーブル ボールバード エドアール レイ 2 2

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2008520965A5</a>	公开(公告)日	2009-04-09
申请号	JP2007540684	申请日	2005-11-15
[标]申请(专利权)人(译)	原子能委员会		
申请(专利权)人(译)	コミサリア ア レネルジィ アトミック		
[标]发明人	ロベルトヴェロニク ヴィネフランソワーズ		
发明人	ロベルト ヴェロニク ヴィネ フランソワーズ		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/53 G01N37/00		
CPC分类号	G01N33/66 C07H15/04 G01N33/54353 G01N2400/00		
FI分类号	G01N33/543.525.W G01N33/53.D G01N37/00.102		
代理人(译)	斋藤健治		
优先权	2004012119 2004-11-16 FR		
其他公开文献	JP2008520965A		

#### 摘要(译)

本发明涉及包含糖端基的硅烷化剂及其用于固体载体官能化的用途。本发明还涉及已通过所述硅烷化剂(糖芯片)官能化的固体载体及其用途,例如用于生物分析,特别是用于筛选感兴趣的糖分子或蛋白质配体。