

(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2018-530653

(P2018-530653A)

(43) 公表日 平成30年10月18日(2018.10.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C08B 37/16 (2006.01)</b>	C08B 37/16	4C076
<b>A61K 47/61 (2017.01)</b>	A61K 47/61	4C084
<b>A61K 45/00 (2006.01)</b>	A61K 45/00	4C086
A61K 31/5685 (2006.01)	A61K 31/5685	4C090
A61K 31/704 (2006.01)	A61K 31/704	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2018-518480 (P2018-518480)  
 (86) (22) 出願日 平成28年10月7日 (2016.10.7)  
 (85) 翻訳文提出日 平成30年5月30日 (2018.5.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CA2016/051177  
 (87) 国際公開番号 W02017/059547  
 (87) 国際公開日 平成29年4月13日 (2017.4.13)  
 (31) 優先権主張番号 62/238,616  
 (32) 優先日 平成27年10月7日 (2015.10.7)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

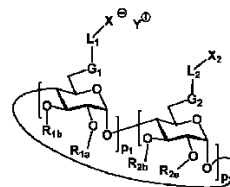
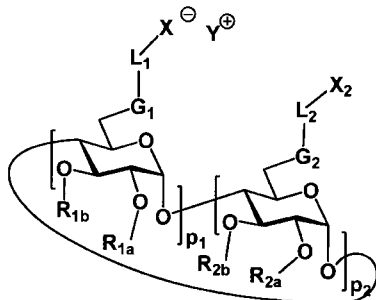
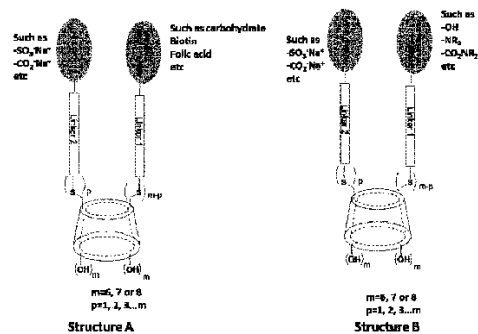
(71) 出願人 510308942  
 ユーティアイ リミテッド パートナーシ  
 ップ  
 UTI LIMITED PARTNER  
 SHIP  
 カナダ国 T21 2K7 アルバータ州  
 カルガリー ストリート エヌダブリュ  
 3553-31 スイート 130  
 (74) 代理人 100091982  
 弁理士 永井 浩之  
 (74) 代理人 100091487  
 弁理士 中村 行孝  
 (74) 代理人 100082991  
 弁理士 佐藤 泰和

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 多官能性ポリアニオン性シクロデキストリンデンドリマー

(57) 【要約】

本出願は、そのシクロデキストリン環構造に結合した少なくとも1つのアニオン性残基と少なくとも1つの非イオン性残基とを含んでなる下式の多官能性シクロデキストリンデンドリマーならびにそれらの製造方法を提供する。本明細書に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマーは、薬物送達のために使用することができる。

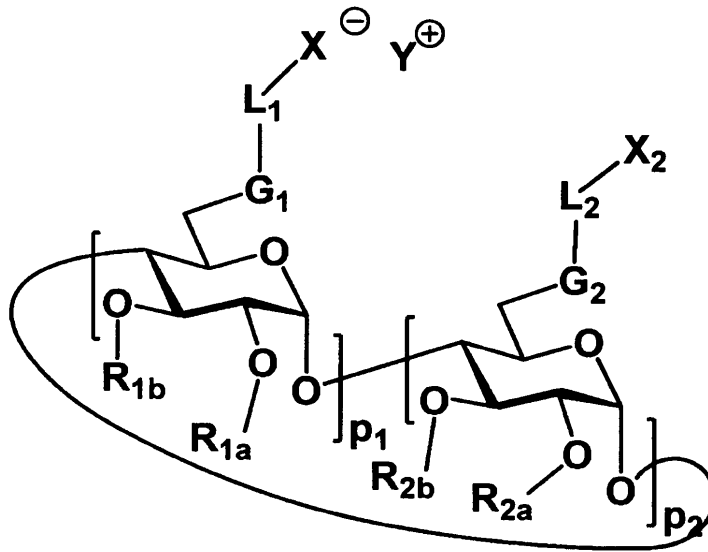


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の構造の多官能性シクロデキストリンデンドリマー：

## 【化 1】



(式 1)

[ 式中、

$X^{-}$  は 1 以上の負電荷部分であり、

$Y^{+}$  は 1 以上のカウンターカチオンであり、

$X_2$  は 1 以上の中性部分であり、

$L_1$  および  $L_2$  はそれぞれ 1 以上のリンカーであり、

$G_1$  および  $G_2$  はそれぞれ結合であるかまたは 1 以上の架橋基であり、

$R_{1a}$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{2a}$  および  $R_{2b}$  は、1 以上の置換基であり、かつ、同じであっても異なってもよく、

$p_1$  および  $p_2$  のそれぞれは少なくとも 1 であり、かつ、 $p_1 + p_2 = 6$ 、7、または 8 であり；

ここで、 $p_1 > 1$  の場合、 $G_1$ 、 $L_1$ 、 $X^{-}$ 、 $Y^{+}$  のそれぞれは、それぞれ、他の  $G_1$ 、 $L_1$ 、 $X^{-}$ 、 $Y^{+}$  と同じであっても異なってもよく；

ここで、 $p_2 > 1$  の場合、各  $G_2$ 、 $L_2$ 、 $X_2$  は、それぞれ、他の  $G_2$ 、 $L_2$ 、 $X_2$  と同じであっても異なってもよい。

## 【請求項 2】

$Y^{+}$  が  $Na^{+}$  である、請求項 1 に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー

## 【請求項 3】

$X^{-}$  が  $-CO_2^{-}$ 、 $-SO_3^{-}$ 、または  $-PO_3^{2-}$  である、請求項 1 または 2 に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー。

## 【請求項 4】

$G_1$  および / または  $G_2$  が  $-S-$  である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー。

## 【請求項 5】

$L_1$  および / または  $L_2$  が：

a)  $-(CH_2)_k-$ 、(ここで、 $k$  は 1 ~ 11、場合により 1 ~ 6 である)；

b)

10

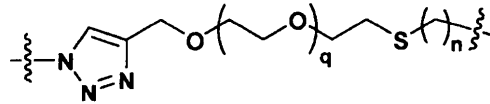
20

30

40

50

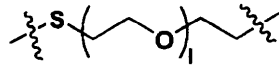
## 【化 2】



(ここで、 $q$  は 0 ~ 20 であり、かつ、 $n$  は 1 ~ 5 であり、場合により 1 ~ 11 である)  
; または

c)

## 【化 3】



10

(ここで、 $l$  は 0 ~ 20 である)

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

## 【請求項 6】

$R_{1a}$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{2a}$  および  $R_{2b}$  が、同じであっても異なってもよく、H、置換されていてもよい C1 - C18 アルキル、または置換されていてもよい C1 - C18 アルシルである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

20

## 【請求項 7】

$X_2$  がターゲティング官能基である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

## 【請求項 8】

前記ターゲティング官能基が、ビオチン、葉酸、ラクトース、N - アセチル - ラクトサミン、D - グルコース、D - マンノース、N - アセチル - D - グルコサミン、L - フコース、N - アセチル - D - グルコサミン、N - アセチルノイラミン酸などである、請求項 7 に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

## 【請求項 9】

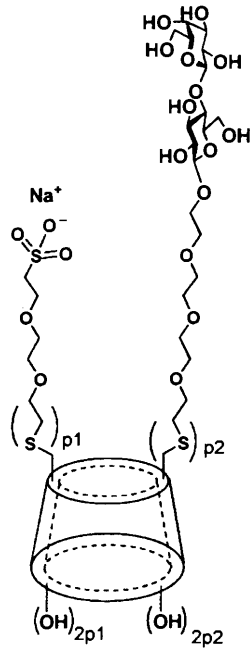
$X_2$  が、-H、-OH、-NR<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、-CN など (ここで、R は、H、または C1 - C4 アルキル基である) である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

30

## 【請求項 10】

以下のもの：

## 【化 4】



10

20

(ここで、 $p1 + p2$  は 6、7 または 8 である)

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer である。

## 【請求項 1 1】

$p1 + p2$  が 6 であり、ここで、 $p1$  および  $p2$  は 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 である、請求項 1 0 に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

## 【請求項 1 2】

$p1 + p2$  が 7 であり、ここで、 $p1$  および  $p2$  は 1 ~ 6、好ましくは 2 ~ 5 である、請求項 1 0 に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

## 【請求項 1 3】

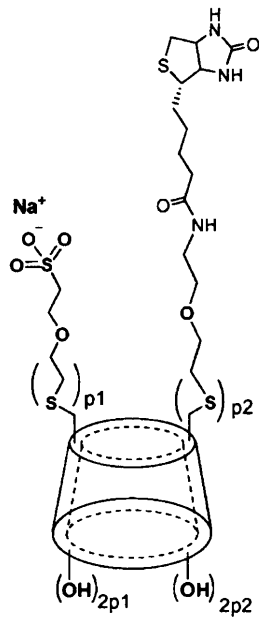
$p1 + p2$  が 8 であり、ここで、 $p1$  および  $p2$  は 1 ~ 7、好ましくは 2 ~ 6 である、請求項 1 0 に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

30

## 【請求項 1 4】

以下のもの：

## 【化5】



10

[ 式中、

20

p 1 + p 2 は :

a ) 6 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 であり ;

b ) 7 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 6、好ましくは 2 ~ 5 であり ; または

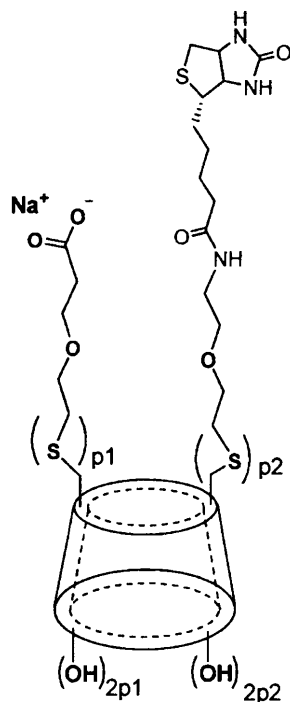
c ) 8 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 7、好ましくは 2 ~ 6 である ]

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer。

【請求項 15】

以下のもの :

【化6】



30

40

[ 式中、

50

p 1 + p 2 は :

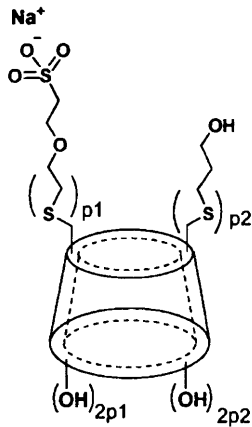
- a ) 6 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 であり ;
- b ) 7 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 6、好ましくは 2 ~ 5 であり ; または
- c ) 8 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 7、好ましくは 2 ~ 6 である ]

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー。

【請求項 1 6】

以下のもの :

【化 7】



10

20

[ 式中、

p 1 + p 2 は :

- a ) 6 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 であり ;
- b ) 7 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 6、好ましくは 2 ~ 5 であり ; または
- c ) 8 であり、ここで、p 1 は 1 ~ 7、好ましくは 2 ~ 6 である ]

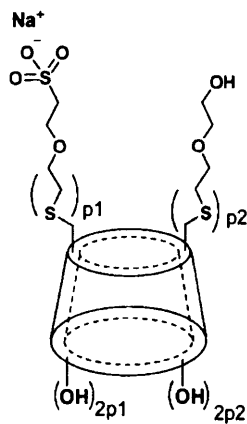
である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー。

30

【請求項 1 7】

以下のもの :

【化 8】



40

[ 式中、

p 1 + p 2 は :

- a ) 6 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 であり ;
- b ) 7 であり、ここで、p 1 および p 2 は 1 ~ 6、好ましくは 2 ~ 5 であり ; または

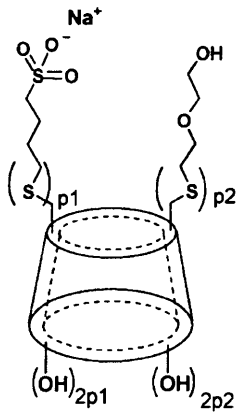
50

c) 8 であり、ここで、 $p_1$  および  $p_2$  は 1 ~ 7、好ましくは 2 ~ 6 である ]  
 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー

【請求項 18】

以下のもの：

【化 9】



10

[ 式中、

$p_1 + p_2$  は：

a) 6 であり、ここで、 $p_1$  および  $p_2$  は 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 であり；

b) 7 であり、ここで、 $p_1$  および  $p_2$  は 1 ~ 6、好ましくは 2 ~ 5 であり；または

c) 8 であり、ここで、 $p_1$  および  $p_2$  は 1 ~ 7、好ましくは 2 ~ 6 である ]

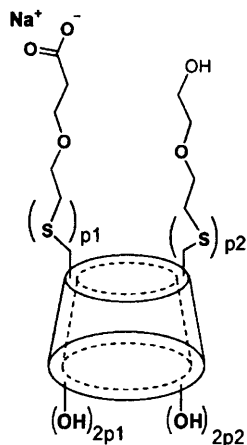
である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー

20

【請求項 19】

以下のもの：

【化 10】



30

40

[ 式中、

$p_1 + p_2$  は：

a) 6 であり、ここで、 $p_1$  および  $p_2$  は 1 ~ 5、好ましくは 2 ~ 4 であり；

b) 7 であり、ここで、 $p_1$  および  $p_2$  は 1 ~ 6、好ましくは 2 ~ 5 であり；または

c) 8 であり、ここで、 $p_1$  は 1 ~ 7、好ましくは 2 ~ 6 である ]

である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリンデンドリマー

50

## 【請求項 20】

実質的に本明細書に記載され、かつ図面に示される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物を合成する方法。

## 【請求項 21】

請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer を合成する方法であって：

a) 6 位に脱離基を有する per - 6 - 置換シクロデキストリンを提供すること；

b) a) の per - 6 - 置換シクロデキストリンを第 1 の残基および第 2 の残基と反応させること；

c) 該第 1 および / または第 2 の残基が 1 以上のリンカー基、1 以上の架橋基および 1 以上の官能基を含む化合物を得ること  
10  
を含んでなる、方法。

## 【請求項 22】

前記 1 以上の架橋基が - S - である、請求項 21 に記載の方法。

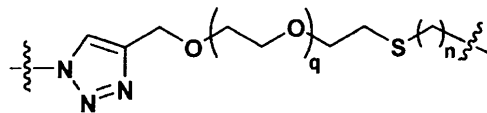
## 【請求項 23】

前記 1 以上のリンカー基が、

a) - (CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub> -、(ここで、k は 1 ~ 11、場合により 1 ~ 6 である)；

b)

## 【化 11】

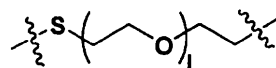


20

(ここで、q は 0 ~ 20 であり、かつ、n は 1 ~ 5 であり、場合により 1 ~ 11 である) ; または

c)

## 【化 12】



30

(ここで、n は 1 ~ 20 である)

である、請求項 21 または 22 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記第 1 の残基上の前記 1 以上の官能基が、-CO<sub>2</sub><sup>-</sup> または -SO<sub>3</sub><sup>-</sup> または -PO<sub>3</sub><sup>2-</sup> である、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記第 2 の残基上の前記 1 以上の官能基が、ビオチン、葉酸、ラクトース、N - アセチル - ラクトサミン、D - グルコース、D - マンノース、N - アセチル - D - グルコサミン、L - フコース、N - アセチル - D - グルコサミン、N - アセチルノイラミン酸など、または -OH、-NR<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub> など(ここで、R は H、または C1 - C4 アルキル基である)である、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。  
40

## 【請求項 26】

被験体への薬物送達の方法であって、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer を前記薬物と一緒に前記被験体に投与することを含んでなる、方法。

## 【請求項 27】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の多官能性シクロデキストリン dendrimer を、さらなる化合物と一緒に含んでなる、医薬組成物。  
50



## 【請求項 28】

前記さらなる化合物が薬物である、請求項 27 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、シクロデキストリンの分野に関する。より具体的には、本出願は、標的および非標的薬物送達のための多官能性ポリアニオン性シクロデキストリンデンドリマーのライブラリーのワンポット合成に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

シクロデキストリン(CD)は、疎水性の空洞を有する、非毒性の水溶性D-グルコース系大員環化合物のクラスである。CDは、典型的には、グルコース単位の数によって異なる。一般的なメンバーには、空洞サイズの増大とともに、 $\alpha$ -CD(6グルコース単位)、 $\beta$ -CD(7グルコース単位)および $\gamma$ -CD(8グルコース単位)が含まれる。様々な空洞サイズにより、広範囲の用途において、特に、薬物送達モデルにおいて有用性は高まる。例えば、CDを使用して、薬物が空洞内に含まれて運ばれる「包接錯体」を形成することができる。これは、薬物の水溶性、化学的安定性、および特定の薬物副作用(望ましくない味など)の除去を向上させるための医薬賦形剤として使用することができる。CDはまた、人工酵素、遺伝子送達ビヒクル、センサーおよび新規超分子集合体の設計において、化粧品および食品の添加物産業で関心を集めている。

10

20

## 【0003】

CDは、天然であってよくまたは、その一次面および/もしくは二次面のいずれかもしくは両方において化学修飾されていてよい。典型的には、包接錯体は、天然のCDよりも水溶性が低いことが多い。CDの化学修飾は、CDの物理化学的特性を変化させ得る。例えば、 $\alpha$ -CDの一次面にp-トルエンスルホニル(トシル)基を付加すると、その分子は室温において水にほぼ不溶となるが、OH-6位およびOH-2位にメチル基を付加すると、水溶性は著しく増大する。また、分子の毒性も変化し得る。従って、CD分子の修飾は、いくつかの利点をもたらす可能性がある。

## 【0004】

リンカーを介してシクロデキストリンに荷電官能基を付加することにより、その水溶性が効果的に改善されることは知られている。典型的な例は、 $\alpha$ -シクロデキストリンにスルホブチルエーテル基を付加して、薬物処方物における使用のためのシクロデキストリン誘導体(SBEB CD)のライブラリーを作製することである。

30

## 【0005】

しかしながら、同じ電荷の存在のために、荷電基は互いに反発する。これは、リンカーが他のものに到達することを妨げ、包接効率を低下させる可能性がある。

## 【0006】

加えて、現在市販されているSBEB CD誘導体は、求電子試薬として1,4-ブタンスルトンと反応させるために、塩基性条件で部分的に脱プロトン化された $\alpha$ -シクロデキストリン(beta-cyclodextrin)を求核試薬として使用して調製される。これにより、 $\alpha$ -シクロデキストリンの一次面および二次面の両方にランダムに分布したスルホブチルエーテル残基を有する一連のSBEB CD誘導体が形成される。

40

## 【0007】

従って、荷電基および非荷電基の両方を含むハイブリッド分子を得るために、荷電基および非荷電基の両方をシクロデキストリンに含めることがより望ましい。そのような分子は、ゲスト分子との水溶性および結合親和性が改善されることが期待されるが、それは、荷電アームのリンカーとともに、非荷電基は荷電基に反発せず、そのため、それらは包接されるゲスト分子とも効率的に相互作用することができるためである。

## 【0008】

加えて、生物活性のある炭水化物、ビオチン、葉酸などのターゲティング基は、非イ

50

オン性基に化学的に結合して、レクチン、ストレプトアビジン、葉酸受容体などの生物学的受容体に対するターゲティング能力を有するシクロデキストリン誘導体を生成することができる。

【0009】

さらに、総ての置換基をシクロデキストリンの1面のみ置くなど、よりよく定義された形状を有するシクロデキストリン誘導体を生成するために、化学的性質の改善が望まれる。これにより、包接されたゲスト(薬物)分子と相互作用する際に、導入された基の間での協同効果を最大にすることができる化学的に修飾されたシクロデキストリンホストの新世代が創出される。

【0010】

この背景情報は、本発明に関連する可能性がある本出願人が考える公知の情報を作成する目的で提供される。前述の情報のいずれかが本発明に対する先行技術を構成することを必ずしも意図するものではなく、解釈すべきでもない。

【発明の概要】

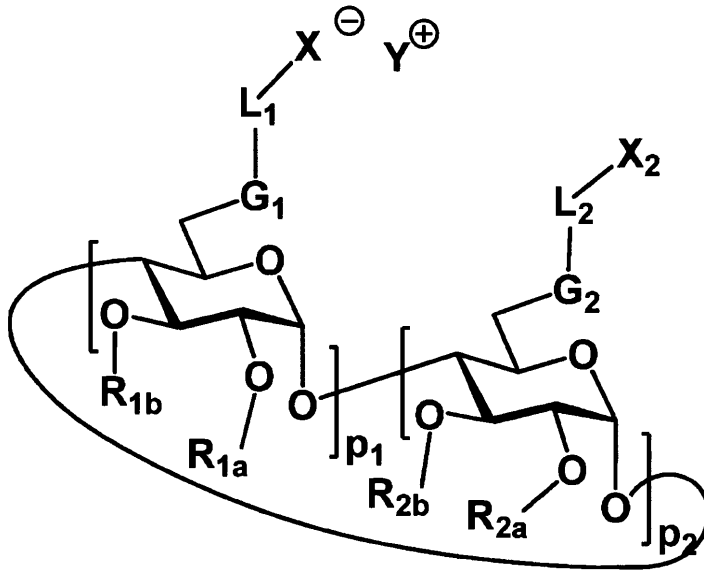
【0011】

本発明の目的は、増強された薬物送達機能を提供するために、多官能性シクロデキストリン dendrimer を提供することである。

【0012】

本発明の態様によれば、以下の構造の多官能性シクロデキストリン dendrimer が提供される：

【化1】



(式 I)

[ 式中、

$X^{-}$  は 1 以上の負電荷部分であり、

$Y^{+}$  は 1 以上のカウンターカチオンであり、

$X_2$  は 1 以上の中性部分であり、

$L_1$  および  $L_2$  はそれぞれ 1 以上のリンカーであり、

$G_1$  および  $G_2$  はそれぞれ結合であるかまたは 1 以上の架橋基であり、

$R_{1a}$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{2a}$  および  $R_{2b}$  は、1 以上の置換基であり、かつ、同じであっても異なってもよく、かつ

$p_1$  および  $p_2$  のそれぞれは少なくとも 1 であり、かつ、 $p_1 + p_2 = 6$ 、7、または 8 であり；

10

20

30

40

50

ここで、 $p_1 > 1$  の場合、 $G_1$ 、 $L_1$ 、 $X^{(-)}$ 、 $Y^{(+)}$  のそれぞれは、それぞれ、他の  $G_1$ 、 $L_1$ 、 $X^{(-)}$ 、 $Y^{(+)}$  と同じであっても異なってもよく；かつ

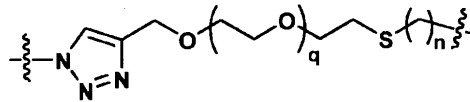
ここで、 $p_2 > 1$  の場合、各  $G_2$ 、 $L_2$ 、 $X_2$  は、それぞれ、他の  $G_2$ 、 $L_2$ 、 $X_2$  と同じであっても異なってもよい】。

【0013】

ある特定の実施態様では、 $Y^{(+)}$  は  $Na^+$ 、または任意の好適なカウンターカチオンであり； $X^{(-)}$  は  $-CO_2^-$  もしくは  $-SO_3^-$  または  $PO_3^{2-}$  であり； $G_1$  および / または  $G_2$  は  $-S-$  であり； $L_1$  および / または  $L_2$  は  $-(CH_2)_k-$  (ここで、 $k$  は  $1 \sim 11$ 、場合により  $1 \sim 6$  である) であり；

あるいは、 $L_1$  および / または  $L_2$  は

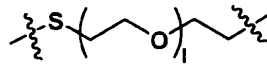
【化2】



(ここで、 $q$  は  $0 \sim 20$  であり、かつ、 $n$  は  $1 \sim 5$  であり、場合により  $1 \sim 11$  である) であり；

あるいは、 $L_1$  および / または  $L_2$  は

【化3】



(ここで、 $l$  は  $0 \sim 20$  である) であり；かつ、 $R_{1a}$ 、 $R_{1b}$ 、 $R_{2a}$  および  $R_{2b}$  は、同じであっても異なってもよく、 $H$ 、置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  アルキル、または置換されていてもよい  $C_1 - C_{18}$  アシルである。

【0014】

前記リンカーは、PEG鎖(テトラエチレングリコール)から誘導され得るが、 $C_2 \sim 12$  の長さのアルキル基(エチル~ドデシル)などの任意の非PEG鎖またはPEGとアルキル基の組合せであり得、ここで、該アルキル基は、修飾されていてもまたは修飾されていなくてもよい。

【0015】

ある特定の実施態様では、 $X_2$  はターゲッティング官能基、例えば、ビオチン、葉酸などである。 $X_2$  はまた、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NR_2$ 、 $-CO_2NR_2$ 、 $-CN$  など(ここで、 $R$  は  $H$  またはアルキル基、典型的には、 $C_1 - C_4$  アルキルである)の任意の非ターゲッティング極性または非極性基であり得； $X_2$  はまた、 $N$ -アセチル-ラクトサミン、 $D$ -グルコース、 $D$ -マンノース、 $N$ -アセチル- $D$ -グルコサミン、 $L$ -フコース、 $N$ -アセチル- $D$ -グルコサミン、 $N$ -アセチルノイラミン酸などの単純な炭水化物または任意の天然もしくは合成オリゴ糖、例えば、ラクトースなどであり得る。

【0016】

ある特定のターゲッティング実施態様では、前記多官能性シクロデキストリンデンドリマーは：

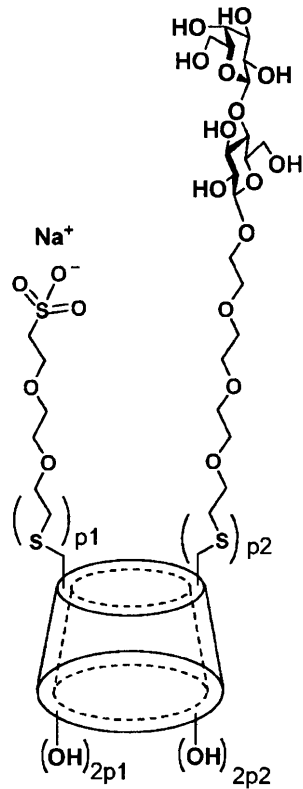
10

20

30

40

## 【化 4】



10

20

【ここで、 $p_1 + p_2$ は6（ $\alpha$ -CD）、7（ $\beta$ -CD）または8（ $\gamma$ -CD）のいずれかであり得る】である。従って、 $p_1 + p_2$ は：a）6（ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1～5、またはより典型的には、2～4である）；b）7（ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1～6、またはより典型的には、2～5である）；またはc）8（ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1～7、またはより典型的には、2～6である）であり得る。

## 【0017】

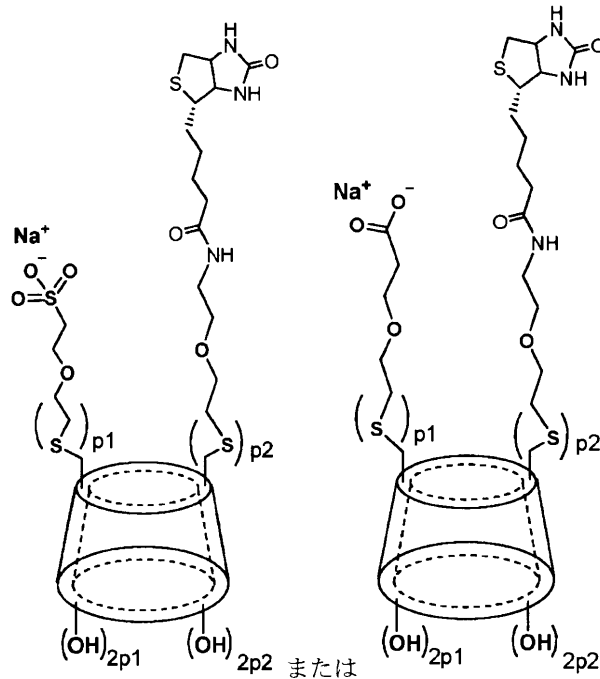
この実施態様では、ラクトース間の前記リンカーは、PEG鎖（テトラエチレングリコール）から誘導されるが、C2～12の長さのアルキル基（エチル～ドデシル）などの任意の非PEG鎖またはPEGとアルキル基の組合せであり得る。

30

## 【0018】

他の実施態様では、前記多官能性シクロデキストリン dendrimer は：

## 【化5】



10

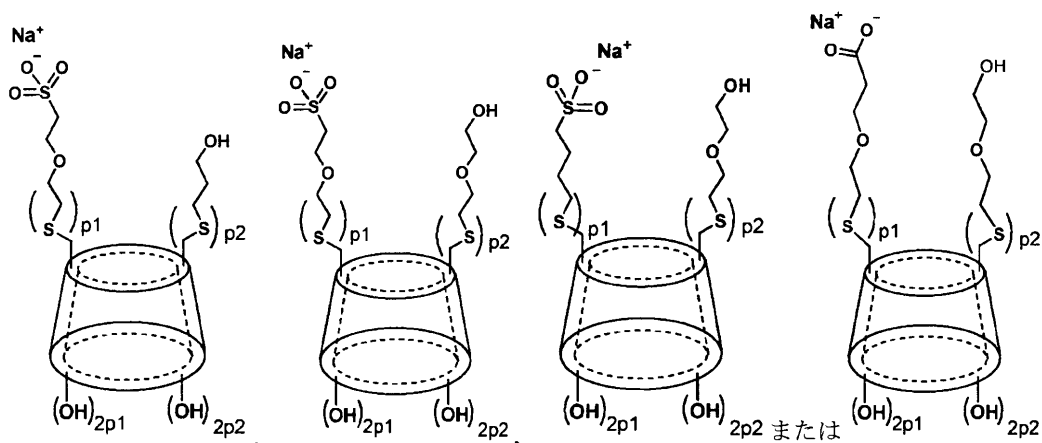
20

[ここで、 $p_1 + p_2$ は6 (  $\alpha$ -CD)、7 (  $\beta$ -CD)または8 (  $\gamma$ -CD)のいずれかであり得る]である。従って、 $p_1 + p_2$ は：a) 6 (ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1~5、またはより典型的には、2~4である)；b) 7 (ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1~6、またはより典型的には、2~5である)；またはc) 8 (ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1~7、またはより典型的には、2~6である)であり得る。

## 【0019】

ある特定の非ターゲティング実施態様では、前記多官能性シクロデキストリンデンドリマーは：

## 【化6】



30

40

[ここで、 $p_1 + p_2$ は6 (  $\alpha$ -CD)、7 (  $\beta$ -CD)または8 (  $\gamma$ -CD)のいずれかであり得る]である。従って、 $p_1 + p_2$ は：a) 6 (ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1~5、またはより典型的には、2~4である)；b) 7 (ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1~6、またはより典型的には、2~5である)；またはc) 8 (ここで、 $p_1$ および $p_2$ は1~7、またはより典型的には、2~6である)であり得る。

## 【0020】

本出願の多官能性化合物は、薬物送達を容易にするために、その中に同じまたは異なる

50

官能基を有し得る。

【0021】

本出願はまた、本明細書に記載される多官能性シクロデキストリン dendrimer を合成する方法であって：

a) ハロゲンなどの脱離基を有する  $per-6$ -置換シクロデキストリンを提供すること；

b) a) のシクロデキストリン誘導体を第1の残基および第2の残基と反応させること；および

c) 該第1および/または第2の残基が、本明細書に記載される1以上のリンカー基、1以上の架橋基および1以上の官能基を含んでなる化合物を得ること

を含んでなる方法を提供する。

【0022】

本出願はまた、被験体への薬物送達の方法であって、本明細書に記載される多官能性シクロデキストリン dendrimer を前記薬物と一緒に前記被験体に投与することを含んでなる方法を提供する。加えて、本明細書に記載される多官能性シクロデキストリン dendrimer をさらなる化合物、例えば、薬物などと一緒に含んでなる医薬組成物が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

本発明、ならびにその他の態様およびさらなる特徴をより良く理解するために、添付図面と併せて使用される以下の説明を参照する。

【0024】

【図1】図1は、「天然」シクロデキストリン化合物の例を示す。

【図2】図2は、本明細書に記載される薬物送達のためのターゲティングおよび非ターゲティングポリアニオン性多官能性CD dendrimer の例を示す。

【図3】図3は、スルホネート残基およびラクトース残基を含む  $-CD$  のターゲティング二官能性ライブラリー（化合物4～8）の例を示す。

【図4】図4は、スルホネート残基およびラクトース残基とチオエーテル結合とを含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリー（化合物4～8）の例示的なワンポット合成を示す。

【図5】図5は、化合物4～8を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリーの  $^1H$  NMR スペクトルを示す。

【図6】図6は、化合物4～8を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリーの ESI HRMS スペクトルを示す。

【図7】図7は、化合物4～8を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリーの ESI HRMS 特性評価を提供する。

【図8】図8は、化合物4～8を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリーの ESI HRMS 特性評価を提供する。

【図9】図9は、アニオン性スルホブチル基および非ターゲティングジエチレングリコール基を有する化合物12～18を含む非ターゲティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【図10】図10は、スルホブチル基および非ターゲティングジエチレングリコール基を含む  $-CD$  誘導体 ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリー（化合物12～18）の例示的なワンポット合成を示す。

【図11】図11は、化合物12～18を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリーの  $^1H$  NMR スペクトルを示す。

【図12】図12は、化合物12～18を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリーの ESI HRMS スペクトルを示す。

【図13】図13は、化合物12～18を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリーの ESI HRMS 特性評価を示す。

【図14】図14は、化合物12～18を含む  $-CD$  ( $m=8$ ) の二官能性ライブラリー

10

20

30

40

50

ーのESI HRMS特性評価を示す。

【図15】図15は、アニオン性スルホジエチレングリコール(SulfoDiPEG)基および非ターゲッティングジエチレングリコール基の両方を有する化合物19~25を含む非ターゲッティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【図16】図16は、アニオン性スルホジエチレングリコール(SulfoDiPEG)基および非ターゲッティングジエチレングリコール基の両方を含む化合物19~25を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。

【図17】図17は、化合物19~25を含む - CD (m = 8) の非ターゲッティング二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

【図18】図18は、化合物19~22を含む - CD (m = 8) の非ターゲッティング二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【図19】図19は、化合物23~25を含む - CD (m = 8) の非ターゲッティング二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【図20】図20は、アニオン性スルホジエチレングリコール(SulfoDiPEG)基および非ターゲッティングヒドロキシプロピル基の両方を有する化合物27~33を含む非ターゲッティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【図21】図21は、化合物27~33を含む - CD (m = 8) の非ターゲッティング二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。

【図22】図22は、化合物27~33を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーの<sup>1</sup>H NMRスペクトルを示す。

【図23】図23は、化合物27~33を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

【図24】図24は、化合物27~30を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【図25】図25は、化合物31~33を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【図26】図26は、アニオン性スルホジエチレングリコール(SulfoDiPEG)基およびアニオン性スルホブチル基の両方を有する化合物35~41を含む非ターゲッティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。2つの異なるリンカー(PEGおよびブチル)は、ワンポット合成方法を用いて同じシクロデキストリンスキャフォールドに導入される。

【図27】図27は、化合物35~41を含む - CD (m = 8) の非ターゲッティング二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。

【図28】図28は、化合物35~41を含む - CD (m = 8) 非ターゲッティング二官能性ライブラリーの<sup>1</sup>H NMRスペクトルを示す。

【図29】図29は、化合物35~41を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

【図30】図30は、化合物39~41を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【図31】図31は、化合物35~38を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【図32】図32は、アニオン性スルホジエチレングリコール(SulfoDiPEG)基およびターゲッティングピオチン残基の両方を有する化合物42~47を含むターゲッティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【図33】図33は、化合物42~47を含む - CD (m = 8) のターゲッティング二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。

【図34】図34は、化合物42~47を含む - CD (m = 8) のターゲッティング二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

【図35】図35は、化合物42~45を含む - CD (m = 8) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

10

20

30

40

50

【図36】図36は、化合物46～47を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S 特性評価を示す。

【図37】図37は、アニオン性カルボキシジエチレングリコール ( C a r b o x y D i P E G ) 残基および非ターゲットジエチレングリコール残基の両方を有する化合物49～55を含む非ターゲット二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【図38】図38は、化合物49～55を含む - CD ( m = 8 ) の非ターゲット二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。

【図39】図39は、化合物49～55を含む - CD ( m = 8 ) の非ターゲット二官能性ライブラリーの E S I H R M S スペクトルを示す。

【図40】図40は、化合物49～55を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S 特性評価を示す。

10

【図41】図41は、アニオン性カルボキシジエチレングリコール ( C a r b o x y D i P E G ) 残基およびターゲットピオチン残基の両方を有する化合物57～62を含むターゲット二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【図42】図42は、化合物57～62を含む - CD ( m = 8 ) のターゲット二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。

【図43】図43は、化合物57～62を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S スペクトルを示す。

【図44】図44は、化合物57～60を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S 特性評価を示す。

20

【図45】図45は、化合物61～62を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S 特性評価を示す。

【図46】図46は、臭化クロロニウムに関する、 - CD ( m = 8 ) の選択した二官能性ライブラリーの E S I 質量分析により測定した解離定数 (  $K_d$  ) の結果を示す。選択したライブラリーは、化合物4～8、12～18、19～25および27～33それぞれを含むものである。

【図47】図47は、塩酸ドキシソルピシンに関する、 - CD ( m = 8 ) の選択した二官能性ライブラリーの E S I 質量分析により測定した解離定数 (  $K_d$  ) の結果を示す。選択したライブラリーは、化合物57～62を含むものである。

【発明の具体的説明】

30

【0025】

特に断りのない限り、本明細書において使用される総ての技術用語および科学用語は、本発明の属する技術分野における当業者が一般的に理解するのと同じ意味を有する。

【0026】

本明細書および特許請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」は、文脈上明白に他の意味に解釈すべき場合を除いて、複数の指示語を包含する。

【0027】

本明細書において使用される用語「含んでなる」は、それに続くリストが非網羅的でありかつ、任意の他の追加の好適な項目、例えば、必要に応じて、1以上のさらなる特徴、構成要素および/または成分を包含するまたはしない可能性があることを意味すると理解されるであろう。

40

【0028】

本明細書において使用される場合、用語「脂肪族」とは、直線状、分岐状または環状、飽和または不飽和の非芳香族炭化水素を意味する。脂肪族炭化水素の例としては、アルキル基が挙げられる。

【0029】

本明細書において使用される場合、用語「アルキル」とは、非置換であるかまたは1以上の置換基で置換されていてもよい直線状、分岐状または環状、飽和または不飽和の炭化水素基を意味する。飽和の直鎖または分枝鎖アルキル基の例としては、限定されるもので

50



はないが、メチル、エチル、1-プロピル、2-プロピル、1-ブチル、2-ブチル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチルおよび2-エチル-1-ブチル、1-ヘプチルおよび1-オクチルが挙げられる。本明細書において使用される場合、用語「アルキル」は環状アルキル、またはシクロアルキル基を包含する。本明細書において使用される用語「シクロアルキル」とは、少なくとも3つの炭素原子を含有する非芳香族、飽和の単環式、二環式または三環式炭化水素環系を意味する。C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、アダマンチル、ビシクロ[2.2.2]オクト-2-エニル、およびビシクロ[2.2.2]オクチルが挙げられる。鎖長の延長を助けるために、エーテル、チオエーテル、スルホキシド、またはアミン、アミド、アンモニウム、エステル、フェニル、1,2,3-トリアゾールなどのような化学官能基を、アルキル基に組み込むことができる。

#### 【0030】

本明細書において使用される場合、用語「置換された」とは、1以上の置換基を有する構造を意味する。置換基は、親分子実体に結合した1以上の水素原子と置き換わったとみなすことができる原子または結合した原子の群である。置換基の例としては、脂肪族基、ハロゲン、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、リン酸エステル、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、第3級アミノ、第3級アシルアミノ、第3級アミド、イミノ、アルキルチオ、アリアルチオ、スルホナト、スルファモイル、第3級スルホンアミド、ニトリル、トリフルオロメチル、ヘテロシクリル、芳香族および複素芳香族部分、エーテル、エステル、ホウ素含有部分、第3級ホスフィン、ならびにケイ素含有部分が挙げられる。

#### 【0031】

本明細書において使用される場合、用語「親水性」とは、水と混和しかつ/もしくは水によって溶解される傾向があるか、または水分子と選択的に相互作用する分子または分子内の化学物質もしくは置換基の物理的性質を意味する。親水基には極性基が包含され得る。対照的に、本明細書において使用される場合、用語「疎水性」とは、水と混和せずかつ/もしくは水に溶解しない傾向がある、または水分子を選択的にはじくする分子または分子内の化学物質もしくは置換基の物理的性質を意味する。

#### 【0032】

本明細書において使用される場合、用語「両親媒性」とは、親水性および疎水性の両方を有する分子または化学物質の物理的性質を意味する。

#### 【0033】

本明細書において使用される場合、用語「アニオン性」とは、負電荷分子または負電荷を付与するその一部を意味する。

#### 【0034】

本明細書において使用される場合、「賦形剤」とは、医薬組成物中の薬物または他の活性物質のビヒクルまたは媒体として働く不活性物質を意味する。

#### 【0035】

本明細書に記載される本発明のより良い理解を得るために、以下の実施例を記載する。これらの実施例は例示目的のものに過ぎないことを理解されたい。従って、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

#### 【0036】

ある特定の実施態様では、本出願は、図1に示すような天然のCDに基づいて、修飾さ

10

20

30

40

50

れたシクロデキストリン (CD) を提供する。

【0037】

本明細書に記載される修飾されたCDは多官能性CDライブラリーの一部を形成する。CDライブラリーは、CD環構造のモノマーに結合した少なくとも1つのアニオン性残基と、第2の残基とを有する修飾されたCDを含んでなる。本明細書において使用される場合、「残基」とは、1以上の負電荷部分を表す $X(-)$ 、または1以上の中性部分を表す $X_2$ のいずれかを、 $L_1$ および/または $L_2$  (このそれぞれは1以上のリンカーを表す)、ならびに $G_1$ および/または $G_2$  (このそれぞれは結合を表すかまたは1以上の架橋基である)と一緒に含んでなる複合体を記載することを意図する。従って、残基は、アニオン性である(すなわち、 $X(-) - L_1 - G_1$ を含んでなる)かまたは非イオン性であり得る(すなわち、 $X_2 - L_2 - G_2$ を含んでなる)。任意の所与の多官能性CD化合物では、アニオン性残基および非イオン性残基のそれぞれ少なくとも1つが存在するならば、アニオン性または非イオン性残基の任意の組合せが存在し得る。

10

【0038】

多官能性CDのライブラリーは、 $p = 1 \sim 7$ のアニオン性残基、および $8 - p$ の非イオン性残基(8つのモノマーを有する - CDの場合);  $p = 1 \sim 6$ のアニオン性残基および $7 - p$ の非イオン性残基(7つのモノマーを有する - CDの場合); ならびに/または $p = 1 \sim 5$ のアニオン性残基および $6 - p$ の非イオン性残基(6つのモノマーを有する - CDの場合)を有する任意の数の化合物を含むことができる。従って、アニオン性残基および非イオン性残基の任意の組合せを有する、様々なサイズのCD化合物の任意の組合せが存在し得る。ライブラリー内の様々なCDに機能的特徴の任意の組合せが存在し得るため、これは、本出願における修飾されたCDの「多官能性」態様に寄与する。

20

【0039】

図2は、本出願に関するポリアニオン性多官能性CD dendrimerの例を示す。構造Aは、アニオン性残基(左)および「ターゲッティング官能性」残基(右)を有する修飾されたCDを示す。ターゲッティング官能基には、限定されるものではないが、ビオチン、葉酸、ラクトースなどが含まれ得る。構造Bは、アニオン性残基(左)および「非ターゲッティング官能性」残基(右)を有する修飾されたCDを示す。非ターゲッティング官能基には、限定されるものではないが、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NR_2$ 、 $-CO_2NR_2$ 、 $-CN$ など(ここで、RはHまたは典型的には1~2つの炭素を含有するアルキル基である)を含む、非イオン性官能基が含まれ得る。

30

【0040】

図3は、CDの二官能性ライブラリーの例、スルホネート残基およびラクトース残基を含む - CD ( $m = 8$ ) を示す。

【実施例】

【0041】

実施例1：薬物送達のための二官能性ポリアニオン性シクロデキストリン dendrimer のライブラリーのワンポット合成

ある特定の実施態様では、二官能性ポリアニオン性シクロデキストリン dendrimer のライブラリーを作製することができる。ライブラリーは、アニオン性残基および非イオン性残基の混合物を含むことができる。この例では、化合物は、アニオン性残基または非イオン性残基(「ターゲッティング官能基」)のいずれかを含む基を含む。本明細書で使用される「多官能性」は、二官能性CDを含むことができる(すなわち、2つの機能を有する)が、2つ以上の官能基を有するものも含み得る。

40

【0042】

図4は、スルホネート残基およびラクトース残基を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。典型的には、同じ共役官能基を有する2種類以上の試薬を含むライブラリーを異なる比率で予混合し; それらの試薬に所望のアニオン性官能基および所望のターゲッティング官能基を予め取り付ける。次いで、試薬混合物をCD基質と共役させ、所望の多官能性ライブラリーを得る。本実施例では、化合物4

50

、5、6、7および8は、それぞれ、1、2、3、4および5つのラクトース残基を含み、それらは得られ、生成されたCDホストは、合計8つの残基（8つのデキストリンモノマーを有する - CDの場合）の補数のアニオン性残基および/または非イオン性残基いずれかを含む。従って、 $p = 1$ のアニオン性残基を含む化合物の場合、対応する $8 - p$ （すなわち、7つの）非イオン性（例えば、ラクトース）残基を有することになる。

【0043】

図5は、化合物4～8を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのNMRスペクトルを示す。

【0044】

図6は、化合物4～8を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

10

【0045】

図7は、化合物4～5を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を提供する。

【0046】

図8は、化合物6～8を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【0047】

現在の成功および一般的適用性は、ビオチン官能基と、アニオン性残基としてのスルホネートまたはカルボキシレートのいずれかとを含む他のターゲティング二官能性ライブラリーの合成によっても実証される。

20

【0048】

図32は、アニオン性スルホジエチレングリコール (SulfoDiPEG) 基およびターゲティングビオチン残基の両方を有する化合物42～47を含むターゲティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【0049】

図33は、化合物42～47を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの例示的なワンポット合成を示す。

【0050】

図34は、化合物42～47を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

30

【0051】

図35および36は、化合物42～47を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【0052】

図41は、アニオン性カルボキシジエチレングリコール (CarboxyDiPEG) 残基およびターゲティングビオチン残基の両方を有する化合物57～62を含むターゲティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。

【0053】

図42は、化合物57～62を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの例示的な合成を示す。

40

【0054】

図43は、化合物57～62を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

【0055】

図44および45は、化合物57～62を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【0056】

実施例2：アニオン性官能基および非ターゲティング官能基を含む二官能性シクロデキストリンライブラリー

50

本実施例では、CD化合物はアニオン性残基および非ターゲッティング残基を含む。

【0057】

図9は、アニオン性基（例えば、スルホネート）および非ターゲッティング基（例えば、ポリエチレングリコール、PEG）を含む二官能性化合物の選択の例を示す。上記のターゲッティング/アニオン性二官能性ライブラリーと同様に、本実施例におけるCDは、合計8つの残基（8つのデキストリンモノマーを有する - CDの場合）の補数のアニオン性残基および/または非イオン性残基いずれかを含む。従って、 $p = 1$ のアニオン性残基を含む化合物の場合、対応する  $8 - p$  の（すなわち、7つの）非ターゲッティング（例えば、PEG）残基を有することになる。

【0058】

化合物12、13、14、15、16、17、および18は、それぞれ、7、6、5、4、3、2および1つのスルホネート残基を含む。

【0059】

図10は、スルホブチル基および非ターゲッティングPEG基を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの例示的な合成を示す。

【0060】

図11は、化合物12～18を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの $^1\text{H}$  NMRスペクトルを示す。

【0061】

図12は、化合物12～18を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

【0062】

図13は、化合物12～15を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【0063】

図14は、化合物16～18を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【0064】

図15は、アニオン性スルホジエチレングリコール (SulfoDiPEG) 基および非ターゲッティングジエチレングリコール基の両方を有する化合物19～25を含む非ターゲッティング二官能性ライブラリーの別の例を示す。

【0065】

図16は、化合物19～25を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの例示的な合成を示す。

【0066】

図17は、化合物19～25を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMSスペクトルを示す。

【0067】

図18および19は、化合物19～25を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーのESI HRMS特性評価を示す。

【0068】

図20は、アニオン性スルホジエチレングリコール (SulfoDiPEG) 基および非ターゲッティングヒドロキシプロピル基の両方を有する化合物27～33を含む非ターゲッティング二官能性ライブラリーの選択の第3の例を示す。

【0069】

図21は、化合物27～33を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの例示的な合成を示す。

【0070】

図22は、化合物27～33を含む - CD ( $m = 8$ ) の二官能性ライブラリーの $^1\text{H}$  NMRスペクトルを示す。

10

20

30

40

50

## 【0071】

図23は、化合物27～33を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S スペクトルを示す。

## 【0072】

図24および25は、化合物27～33を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S 特性評価を示す。

## 【0073】

図37は、アニオン性カルボキシジエチレングリコール ( C a r b o x y D i P E G ) 残基および非ターゲティングジエチレングリコール残基の両方を有する化合物49～55を含む非ターゲティング二官能性ライブラリーの選択の第4の例を示す。

10

## 【0074】

図38は、化合物49～55を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの例示的な合成を示す。

## 【0075】

図39は、化合物49～55を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S スペクトルを示す。

## 【0076】

図40は、化合物49～55を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S 特性評価を示す。

## 【0077】

実施例3：異なるリンカーを介したアニオン性官能基を含む二官能性シクロデキストリンライブラリー

20

本実施例では、CD化合物は、アニオン性非ターゲティング残基を含むがそれらは異なるリンカーを介してCDコアに結合している。

## 【0078】

図26は、アニオン性スルホジエチレングリコール ( S u l f o D i P E G ) 基およびアニオン性スルホブチル基の両方を有する化合物35～41を含む非ターゲティング二官能性ライブラリーの選択の例を示す。2つの異なるリンカー ( P E G およびブチル ) はワンポット合成方法を用いて同じシクロデキストリンスキャフォールドに導入される。本実施例におけるCDはいずれかのアニオン性残基の合計を含むが、リンカーはテトラメチレン ( ブチル ) 基およびジエチレングリコール基の混合物からなる。従って、 $p = 1$  のブチル基を含む化合物の場合、対応する  $8 - p$  の ( すなわち、7つの ) ジエチレングリコール基を有するであろう。2種類のリンカーは異なる疎水性を有し、これは、水ならびに包接されるゲスト分子との相互作用に影響を及ぼし得る。

30

## 【0079】

図27は、化合物35～41を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの例示的な合成を示す。

## 【0080】

図28は、化合物35～41を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの  $^1\text{H}$  N M R スペクトルを示す。

40

## 【0081】

図29は、化合物35～41を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S スペクトルを示す。

## 【0082】

図30および31は、化合物35～41を含む - CD ( m = 8 ) の二官能性ライブラリーの E S I H R M S 特性評価を示す。

## 【0083】

実施例4：市販の医薬品を用いたターゲティングおよび非ターゲティング二官能性ライブラリーの包接研究

図46は、E S I 質量分析による市販の医薬品を用いた包接研究の結果を示す。見て取

50

れるように、合成された二官能性シクロデキストリンライブラリーは、異なる親和性を有する市販の医薬品と効果的に結合することができる。これらの実施例で使用した市販の医薬品は、臭化ロクロニウムであるが、任意の有機/無機化合物であり得る。ターゲティングおよび非ターゲティングCD化合物の両方が、市販の医薬品と結合することが示されている。結合研究のために選択したライブラリーの例は、化合物4~8、12~18、19~25および27~33それぞれを含むものである。臭化ロクロニウムに関する、ESI質量分析により測定した解離定数( $K_d$ )は、CD中に存在する官能基に応じて変化する。

【0084】

図47は、塩酸ドキシソルピシンとの結合の別の例を示す。選択したライブラリーは、ピオチン(化合物57~62)を含むターゲティング能力を有するものである。塩酸ドキシソルピシンに関する、ESI質量分析により測定した解離定数( $K_d$ )は、薬物処方物の適用範囲に入る。

【0085】

本明細書で言及される総ての刊行物、特許および特許出願は、本発明が関係する当業者の技術水準を示しており、個々の刊行物、特許または特許出願が引用することにより一部とされることが具体的かつ個々に示されたのと同程度に引用することにより本明細書の一部とされる。

【0086】

このように本発明を説明したが、それを多くの点で変更し得ることは明らかであろう。そのような変形は、本発明の趣旨および範囲からの逸脱と見なされるべきではなく、当業者に明らかであるようなそのような総ての変更は、以下の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

10

20

【図1】

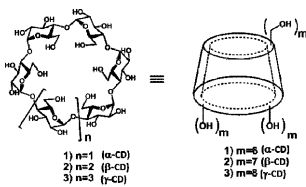
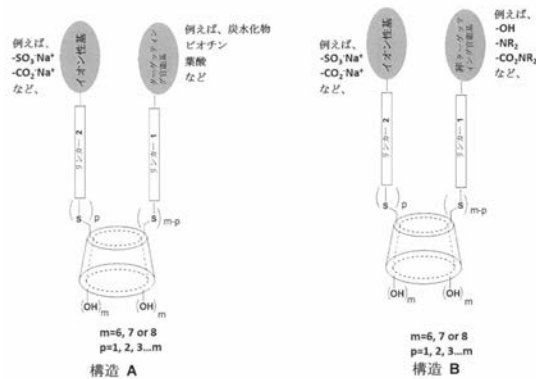
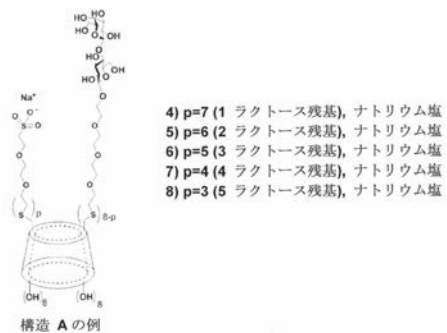


FIGURE 1

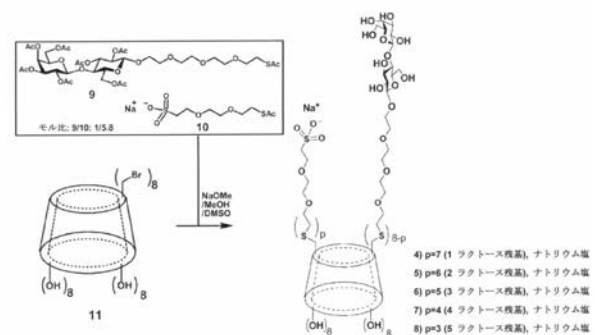
【図2】



【図3】

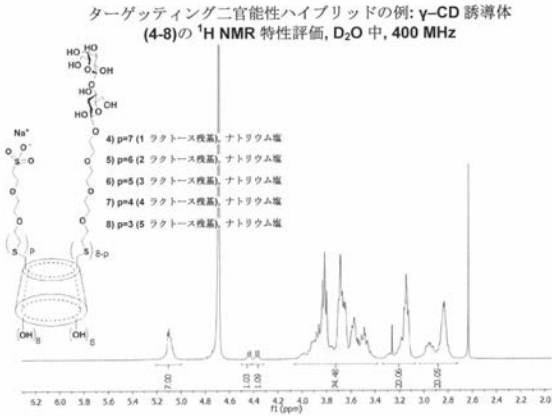


【図4】

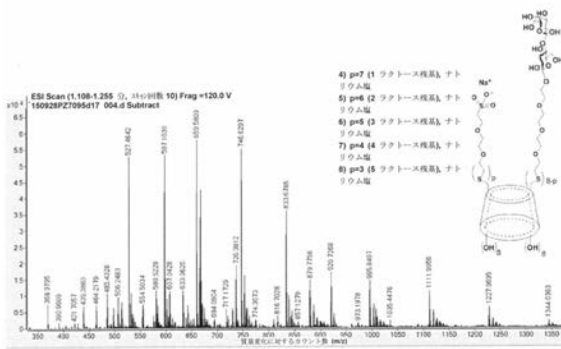


10

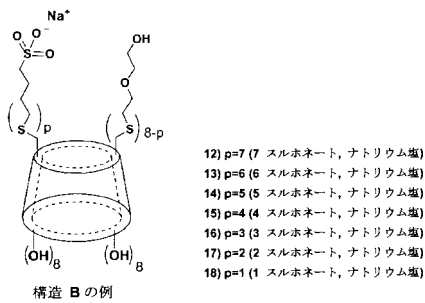
【 図 5 】



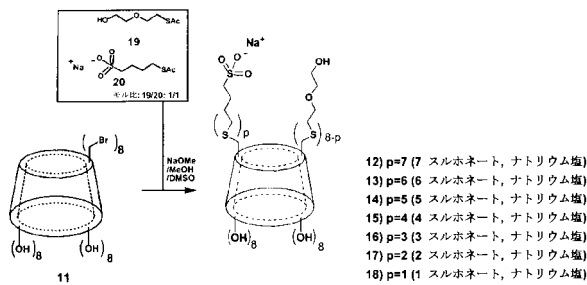
【 図 6 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【 図 7 】

ターゲットリング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 4-5 の計算値と観測値 m/z

化合物 4 [C <sub>98</sub> H <sub>165</sub> O <sub>74</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>-</sup> ·7Na <sup>+</sup>			化合物 5 [C <sub>113</sub> H <sub>194</sub> O <sub>84</sub> S <sub>14</sub> ] <sup>-</sup> ·6Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>98</sub> H <sub>165</sub> O <sub>74</sub> S <sub>13</sub> +H] <sup>+</sup>	497.0857	497.0845	[C <sub>113</sub> H <sub>194</sub> O <sub>84</sub> S <sub>14</sub> +H] <sup>+</sup>	666.3421	666.3411
[C <sub>98</sub> H <sub>165</sub> O <sub>74</sub> S <sub>13</sub> +2H] <sup>+</sup>	596.7029	596.7034	[C <sub>113</sub> H <sub>194</sub> O <sub>84</sub> S <sub>14</sub> +2H] <sup>+</sup>	833.1794	833.1781
[C <sub>98</sub> H <sub>165</sub> O <sub>74</sub> S <sub>13</sub> +3H] <sup>+</sup>	746.1304	746.1296	[C <sub>113</sub> H <sub>194</sub> O <sub>84</sub> S <sub>14</sub> +3H] <sup>+</sup>	1111.2717	1111.2380
[C <sub>98</sub> H <sub>165</sub> O <sub>74</sub> S <sub>13</sub> +4H] <sup>+</sup>	995.1763	995.1738	[C <sub>113</sub> H <sub>194</sub> O <sub>84</sub> S <sub>14</sub> +4H] <sup>+</sup>	1667.3661	1667.3545
[C <sub>98</sub> H <sub>165</sub> O <sub>74</sub> S <sub>13</sub> +5H] <sup>+</sup>	1493.2680	1493.2556			

【 図 8 】

ターゲットリング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 6-8 の計算値と観測値 m/z

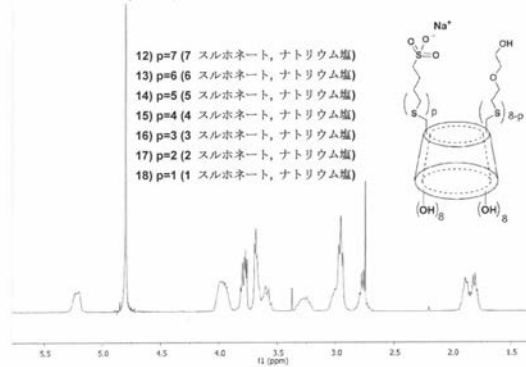
化合物 6 [C <sub>128</sub> H <sub>223</sub> O <sub>94</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>-</sup> ·5Na <sup>+</sup>			化合物 7 [C <sub>144</sub> H <sub>252</sub> O <sub>104</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>-</sup> ·4Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>128</sub> H <sub>223</sub> O <sub>94</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>-</sup>	735.9813	735.9797	[C <sub>144</sub> H <sub>252</sub> O <sub>104</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>-</sup>	1007.2776	1007.2719
[C <sub>128</sub> H <sub>223</sub> O <sub>94</sub> S <sub>13</sub> +H] <sup>+</sup>	920.2285	920.2268	[C <sub>144</sub> H <sub>252</sub> O <sub>104</sub> S <sub>13</sub> +H] <sup>+</sup>	1343.3724	1343.3664
[C <sub>128</sub> H <sub>223</sub> O <sub>94</sub> S <sub>13</sub> +2H] <sup>+</sup>	1227.3071	1227.3039			

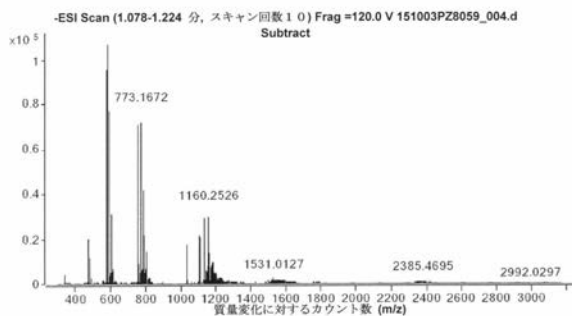
化合物 8 [C <sub>160</sub> H <sub>281</sub> O <sub>134</sub> S <sub>11</sub> ] <sup>-</sup> ·3Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>160</sub> H <sub>281</sub> O <sub>134</sub> S <sub>11</sub> ] <sup>-</sup>	1459.4378	1459.3921

【 図 1 1 】

非ターゲットリング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 (12-18)の <sup>1</sup>H NMR 特性評価, D<sub>2</sub>O 中, 400 MHz



【 図 1 2 】



【 図 1 3 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 12-15 の計算値と観測値 m/z

化合物 12 [C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>7</sup> ·7Na <sup>+</sup>			化合物 13 [C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> ] <sup>6</sup> ·6Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> +2H] <sup>+</sup>	491.8784	491.8774	[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +H] <sup>+</sup>	482.2850	482.2854
[C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> +3H] <sup>+</sup>	615.0998	615.0991	[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +2H] <sup>+</sup>	603.1080	603.1080
[C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> +4H] <sup>+</sup>	820.4688	820.4659	[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +3H] <sup>+</sup>	804.4798	804.4779
			[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +4H] <sup>+</sup>	1207.2233	1207.2231

化合物 14 [C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>5</sup> ·5Na <sup>+</sup>			化合物 15 [C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> ] <sup>4</sup> ·4Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>+</sup>	472.6916	472.6520	[C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> ] <sup>+</sup>	579.1245	579.1251
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> +H] <sup>+</sup>	591.1164	591.1163	[C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> +H] <sup>+</sup>	72.5018	772.5002
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> +2H] <sup>+</sup>	788.4908	788.4890	[C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> +2H] <sup>+</sup>	1159.2563	1159.2519
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> +3H] <sup>+</sup>	1183.2398	1183.2355			

【 図 1 4 】

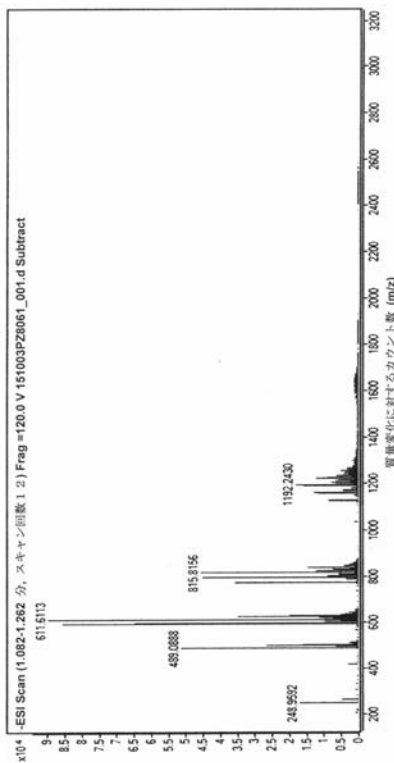
非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 16-18 の計算値と観測値 m/z

化合物 16 [C <sub>60</sub> H <sub>141</sub> O <sub>51</sub> S <sub>11</sub> ] <sup>3</sup> ·3Na <sup>+</sup>			化合物 17 [C <sub>60</sub> H <sub>142</sub> O <sub>50</sub> S <sub>10</sub> ] <sup>2</sup> ·2Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>141</sub> O <sub>51</sub> S <sub>11</sub> ] <sup>+</sup>	756.5128	756.5114	[C <sub>60</sub> H <sub>142</sub> O <sub>50</sub> S <sub>10</sub> ] <sup>+</sup>	1111.2893	1111.2870
[C <sub>60</sub> H <sub>141</sub> O <sub>51</sub> S <sub>11</sub> +H] <sup>+</sup>	1135.2728	1135.2685			

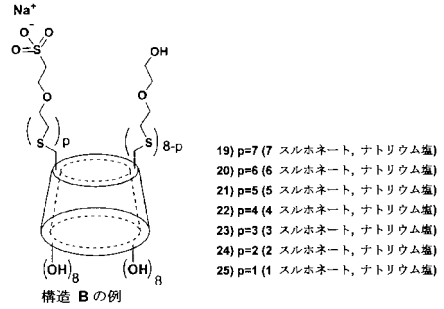
  

化合物 18 [C <sub>60</sub> H <sub>143</sub> O <sub>49</sub> S <sub>9</sub> ] <sup>1</sup> ·Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>143</sub> O <sub>49</sub> S <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>	2175.6190	2175.6203

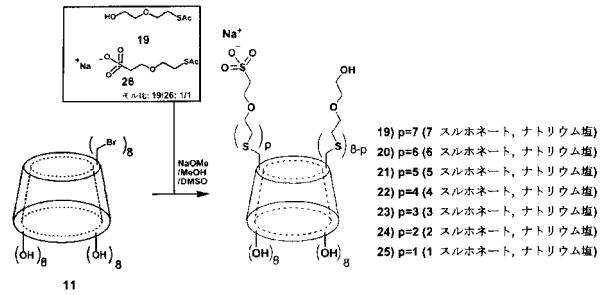
【 図 1 7 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



【 図 1 8 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 19-22 の計算値と観測値 m/z

化合物 19 [C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>7</sup> ·7Na <sup>+</sup>			化合物 20 [C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> ] <sup>6</sup> ·6Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> +2H] <sup>+</sup>	514.2712	514.2719	[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> ] <sup>+</sup>	417.7312	417.7328
[C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> +3H] <sup>+</sup>	643.0909	643.0916	[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +1H] <sup>+</sup>	501.4789	501.4806
[C <sub>60</sub> H <sub>137</sub> O <sub>55</sub> S <sub>13</sub> +4H] <sup>+</sup>	857.7902	857.7897	[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +2H] <sup>+</sup>	627.1004	627.1016
			[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +3H] <sup>+</sup>	836.4696	836.4688
			[C <sub>60</sub> H <sub>138</sub> O <sub>54</sub> S <sub>14</sub> +4H] <sup>+</sup>	1255.2081	1255.2012

化合物 21 [C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>5</sup> ·5Na <sup>+</sup>			化合物 22 [C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> ] <sup>4</sup> ·4Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>+</sup>	488.6865	488.6896	[C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> ] <sup>+</sup>	595.1194	595.1214
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> +H] <sup>+</sup>	611.1099	611.1117	[C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> +H] <sup>+</sup>	793.8283	793.8278
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> +2H] <sup>+</sup>	815.1490	815.1489	[C <sub>60</sub> H <sub>140</sub> O <sub>52</sub> S <sub>12</sub> +2H] <sup>+</sup>	1191.2462	1191.2425
[C <sub>60</sub> H <sub>139</sub> O <sub>53</sub> S <sub>13</sub> +3H] <sup>+</sup>	1223.2271	1223.2209			

【 図 1 9 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 23-25 の計算値と観測値 m/z

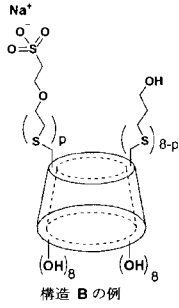
化合物 23 [C <sub>60</sub> H <sub>141</sub> O <sub>51</sub> S <sub>11</sub> ] <sup>3</sup> ·3Na <sup>+</sup>			化合物 24 [C <sub>60</sub> H <sub>142</sub> O <sub>50</sub> S <sub>10</sub> ] <sup>2</sup> ·2Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>141</sub> O <sub>51</sub> S <sub>11</sub> ] <sup>+</sup>	772.5077	756.5068	[C <sub>60</sub> H <sub>142</sub> O <sub>50</sub> S <sub>10</sub> ] <sup>+</sup>	1127.2843	1127.2804
[C <sub>60</sub> H <sub>141</sub> O <sub>51</sub> S <sub>11</sub> +H] <sup>+</sup>	1159.2652	1159.2616			

化合物 25 [C <sub>60</sub> H <sub>143</sub> O <sub>49</sub> S <sub>9</sub> ] <sup>1</sup> ·Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>60</sub> H <sub>143</sub> O <sub>49</sub> S <sub>9</sub> ] <sup>+</sup>	2191.6139	2191.5967



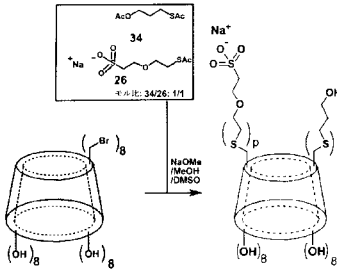
【 図 2 0 】



- 27) p=7 (7 スルホネート, ナトリウム塩)
- 28) p=6 (6 スルホネート, ナトリウム塩)
- 29) p=5 (5 スルホネート, ナトリウム塩)
- 30) p=4 (4 スルホネート, ナトリウム塩)
- 31) p=3 (3 スルホネート, ナトリウム塩)
- 32) p=2 (2 スルホネート, ナトリウム塩)
- 33) p=1 (1 スルホネート, ナトリウム塩)

構造 B の例

【 図 2 1 】

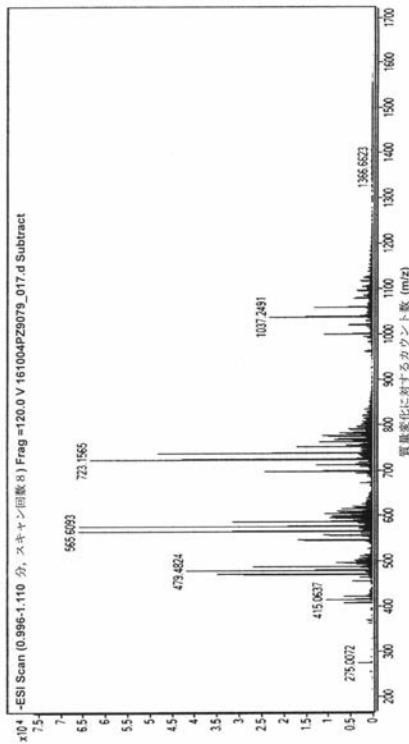


- 27) p=7 (7 スルホネート, ナトリウム塩)
- 28) p=6 (6 スルホネート, ナトリウム塩)
- 29) p=5 (5 スルホネート, ナトリウム塩)
- 30) p=4 (4 スルホネート, ナトリウム塩)
- 31) p=3 (3 スルホネート, ナトリウム塩)
- 32) p=2 (2 スルホネート, ナトリウム塩)
- 33) p=1 (1 スルホネート, ナトリウム塩)

11

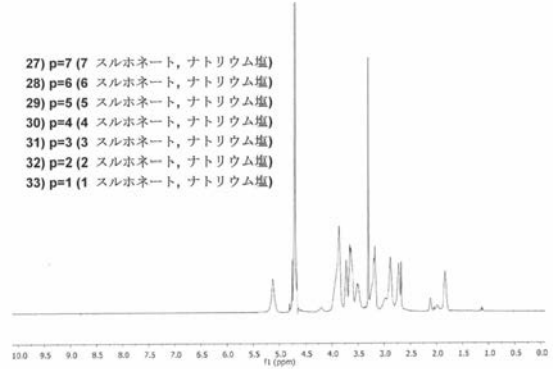
【 図 2 3 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 (27-33) の ESI HRMS 特性評価



【 図 2 2 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 (27-33) の  $^1\text{H}$  NMR 特性評価,  $\text{D}_2\text{O}$  中, 400 MHz



- 27) p=7 (7 スルホネート, ナトリウム塩)
- 28) p=6 (6 スルホネート, ナトリウム塩)
- 29) p=5 (5 スルホネート, ナトリウム塩)
- 30) p=4 (4 スルホネート, ナトリウム塩)
- 31) p=3 (3 スルホネート, ナトリウム塩)
- 32) p=2 (2 スルホネート, ナトリウム塩)
- 33) p=1 (1 スルホネート, ナトリウム塩)

【 図 2 4 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 27-30 の計算値と観測値 m/z

化合物 27			化合物 28		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{77}\text{H}_{138}\text{O}_{41}\text{S}_{13}]^+$	362.7616	362.7637	$[\text{C}_{78}\text{H}_{134}\text{O}_{38}\text{S}_{14}]^+$	407.7276	407.7287
$[\text{C}_{79}\text{H}_{136}\text{O}_{41}\text{S}_{13}+\text{H}]^+$	423.3897	423.3929	$[\text{C}_{79}\text{H}_{134}\text{O}_{38}\text{S}_{14}+\text{H}]^+$	489.4746	489.4756
$[\text{C}_{80}\text{H}_{137}\text{O}_{42}\text{S}_{13}+2\text{H}]^+$	857.7902	857.7897	$[\text{C}_{78}\text{H}_{134}\text{O}_{38}\text{S}_{14}+\text{Na}]^+$	493.8710	493.8752

化合物 29			化合物 30		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{77}\text{H}_{133}\text{O}_{35}\text{S}_{13}]^+$	470.6801	470.6810	$[\text{C}_{78}\text{H}_{132}\text{O}_{32}\text{S}_{12}]^+$	565.1089	565.1094
$[\text{C}_{77}\text{H}_{133}\text{O}_{35}\text{S}_{13}+\text{H}]^+$	588.6020	588.6023	$[\text{C}_{78}\text{H}_{132}\text{O}_{32}\text{S}_{12}+\text{H}]^+$	753.8143	753.8126
$[\text{C}_{77}\text{H}_{133}\text{O}_{35}\text{S}_{13}+\text{Na}]^+$	594.0975	594.0989	$[\text{C}_{78}\text{H}_{132}\text{O}_{32}\text{S}_{12}+\text{Na}]^+$	761.1416	761.1411
$[\text{C}_{77}\text{H}_{133}\text{O}_{35}\text{S}_{13}+2\text{Na}]^+$	799.7930	799.7973			

【 図 2 5 】

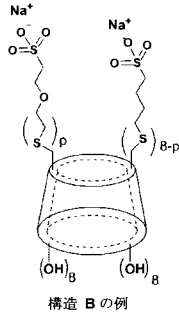
非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 31-33 の計算値と観測値 m/z

化合物 31			化合物 32		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{75}\text{H}_{131}\text{O}_{40}\text{S}_{11}]^+$	722.4901	722.4896	$[\text{C}_{80}\text{H}_{144}\text{O}_{42}\text{S}_{10}]^+$	1037.2526	1037.2492
$[\text{C}_{75}\text{H}_{131}\text{O}_{40}\text{S}_{11}+\text{H}]^+$	1084.2388	1084.2347			
$[\text{C}_{75}\text{H}_{131}\text{O}_{40}\text{S}_{11}+\text{Na}]^+$	1095.2298	1095.2244			

化合物 33		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{74}\text{H}_{129}\text{O}_{44}\text{S}_8]^+$	1981.5399	1981.5160

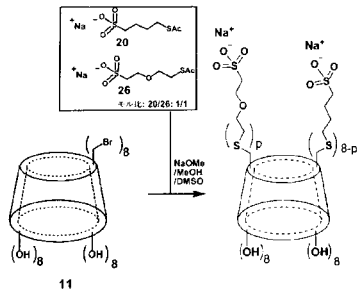
【 図 2 6 】



- 35) p=7 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 36) p=6 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 37) p=5 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 38) p=4 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 39) p=3 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 40) p=3 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 41) p=1 (8 スルホネート, ナトリウム塩)

構造 B の例

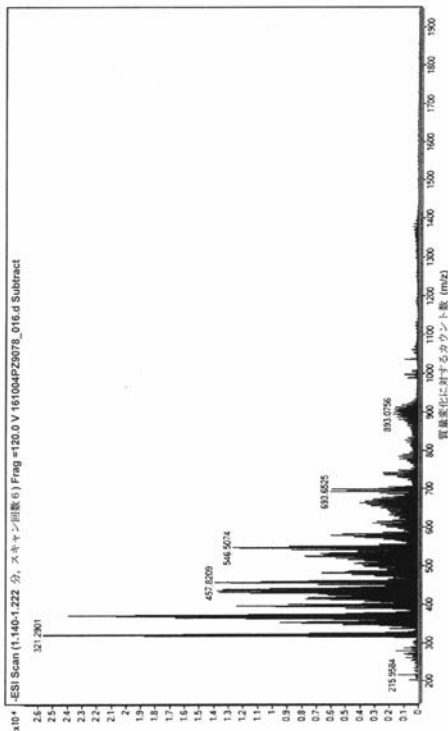
【 図 2 7 】



- 35) p=7 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 36) p=6 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 37) p=5 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 38) p=4 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 39) p=3 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 40) p=3 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 41) p=1 (8 スルホネート, ナトリウム塩)

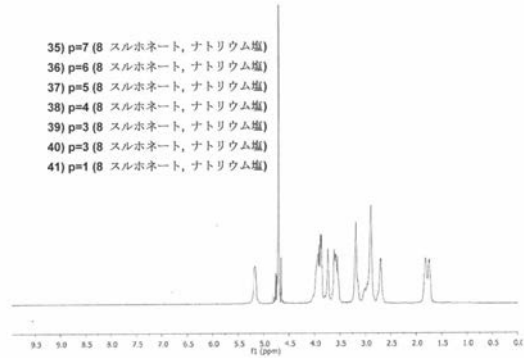
11

【 図 2 9 】



【 図 2 8 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 (35-41) の  $^1\text{H NMR}$  特性評価,  $\text{D}_2\text{O}$  中, 400 MHz



- 35) p=7 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 36) p=6 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 37) p=5 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 38) p=4 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 39) p=3 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 40) p=3 (8 スルホネート, ナトリウム塩)
- 41) p=1 (8 スルホネート, ナトリウム塩)

【 図 3 0 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 39-41 の計算値と観測値  $m/z$

化合物 39 $[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2]^{8-} \cdot 8\text{Na}^+$			化合物 40 $[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2]^{8-} \cdot 8\text{Na}^+$		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2]^{8-}$	319.0402	319.0412	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2]^{8-}$	317.0408	317.0417
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2+1\text{Na}]^{7-}$	367.9016	367.9013	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2+1\text{Na}]^{7-}$	365.6166	365.6170
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2+2\text{Na}]^{6-}$	433.0500	433.0514	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2+2\text{Na}]^{6-}$	430.3842	430.3838
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2+3\text{Na}]^{5-}$	524.2579	524.2540	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2+3\text{Na}]^{5-}$	521.0589	521.0539
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{25}\text{S}_2+4\text{Na}]^{4-}$	661.0696	661.0615			

化合物 41 $[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{27}\text{S}_2]^{8-} \cdot 8\text{Na}^+$		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{27}\text{S}_2]^{8-}$	315.0415	315.0422
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{27}\text{S}_2+1\text{Na}]^{7-}$	363.3316	363.3323

【 図 3 1 】

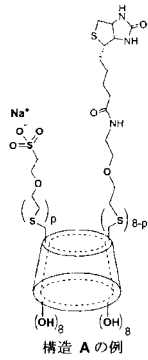
非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 35-38 の計算値と観測値  $m/z$

化合物 35 $[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2]^{8-} \cdot 8\text{Na}^+$			化合物 36 $[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2]^{8-} \cdot 8\text{Na}^+$		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2]^{8-}$	327.0377	327.0376	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2]^{8-}$	325.0383	325.0392
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+1\text{Na}]^{7-}$	377.0415	377.0391	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+1\text{Na}]^{7-}$	374.7565	374.7551
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+2\text{Na}]^{6-}$	443.7133	443.7075	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+2\text{Na}]^{6-}$	441.0475	441.0445
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+3\text{Na}]^{5-}$	537.0538	537.0446	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+3\text{Na}]^{5-}$	533.8548	533.8473
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+4\text{Na}]^{4-}$	677.0646	677.0517	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{23}\text{S}_2+4\text{Na}]^{4-}$	673.0658	673.0521

化合物 37 $[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2]^{8-} \cdot 8\text{Na}^+$			化合物 38 $[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2]^{8-} \cdot 8\text{Na}^+$		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2]^{8-}$	323.0389	323.0402	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2]^{8-}$	321.0396	321.0408
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+1\text{Na}]^{7-}$	372.4715	372.4705	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+1\text{Na}]^{7-}$	370.1865	370.1863
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+2\text{Na}]^{6-}$	438.3817	438.3785	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+2\text{Na}]^{6-}$	435.7158	435.7130
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+3\text{Na}]^{5-}$	530.6558	530.6491	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+3\text{Na}]^{5-}$	527.4569	527.4525
$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+4\text{Na}]^{4-}$	669.0671	669.0589	$[\text{C}_{60}\text{H}_{136}\text{O}_{21}\text{S}_2+4\text{Na}]^{4-}$	665.0684	665.0599

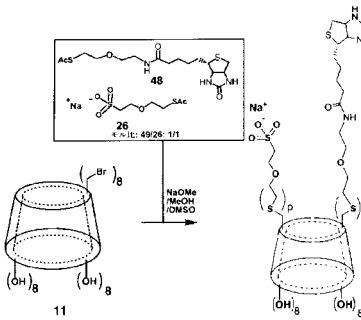
【 図 3 2 】



- 42) p=7 (7 スルホネート, ナトリウム塩)
- 43) p=6 (6 スルホネート, ナトリウム塩)
- 44) p=5 (5 スルホネート, ナトリウム塩)
- 45) p=4 (4 スルホネート, ナトリウム塩)
- 46) p=3 (3 スルホネート, ナトリウム塩)
- 47) p=2 (2 スルホネート, ナトリウム塩)

構造 A の例

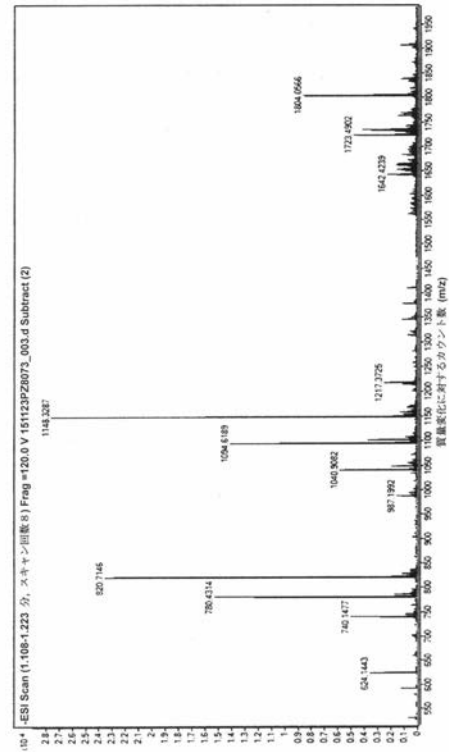
【 図 3 3 】



- 42) p=7 (7 スルホネート, ナトリウム塩)
- 43) p=6 (6 スルホネート, ナトリウム塩)
- 44) p=5 (5 スルホネート, ナトリウム塩)
- 45) p=4 (4 スルホネート, ナトリウム塩)
- 46) p=3 (3 スルホネート, ナトリウム塩)
- 47) p=2 (2 スルホネート, ナトリウム塩)

11

【 図 3 4 】



【 図 3 5 】

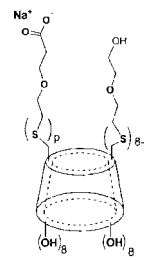
ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 42-45 の計算値と観測値 m/z

化合物 42			化合物 43		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[C_{90}H_{132}N_6O_{51}S_{16}+2H]^+$	559.2900	559.2897	$[C_{100}H_{168}N_8O_{62}S_{16}+2H]^+$	739.6472	739.6487
			$[C_{100}H_{168}N_8O_{62}S_{16}+1Na]^+$	986.5320	986.5308

化合物 44			化合物 45		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[C_{110}H_{184}N_{10}O_{61}S_{16}]^+$	623.7426	623.7454	$[C_{120}H_{200}N_{12}O_{60}S_{16}]^+$	820.2130	820.2151
$[C_{130}H_{224}N_{14}O_{61}S_{16}+1H]^+$	779.9301	779.9318	$[C_{120}H_{200}N_{12}O_{60}S_{16}+H]^+$	1093.9531	1093.9502
$[C_{130}H_{224}N_{14}O_{61}S_{16}+2H]^+$	1040.2426	1040.2429	$[C_{120}H_{200}N_{12}O_{60}S_{16}+2H]^+$	1641.4333	1641.4266
$[C_{130}H_{224}N_{14}O_{61}S_{16}+3H]^+$	1560.8675	1560.8667			

【 図 3 7 】



構造 B の例

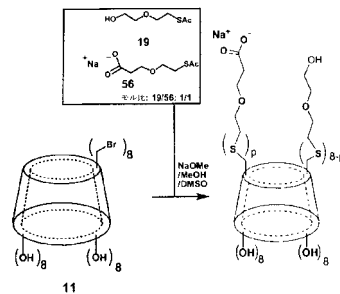
- 49) p=7 (7 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 50) p=6 (6 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 51) p=5 (5 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 52) p=4 (4 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 53) p=3 (3 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 54) p=3 (2 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 55) p=1 (1 カルボキシレート, ナトリウム塩)

【 図 3 6 】

ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 46-47 の計算値と観測値 m/z

化合物 46			化合物 47		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[C_{130}H_{224}N_{14}O_{61}S_{16}]^+$	1147.6637	1147.6609	$[C_{140}H_{240}N_{16}O_{60}S_{16}]^+$	1802.5650	1802.5511
$[C_{130}H_{224}N_{14}O_{61}S_{16}+2H]^+$	1721.9992	1721.9855			

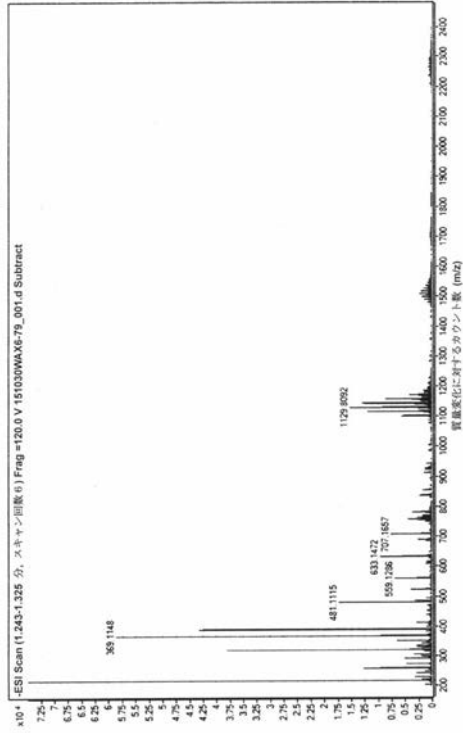
【 図 3 8 】



- 49) p=7 (7 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 50) p=6 (6 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 51) p=5 (5 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 52) p=4 (4 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 53) p=3 (3 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 54) p=3 (2 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 55) p=1 (1 カルボキシレート, ナトリウム塩)

11

【 図 3 9 】

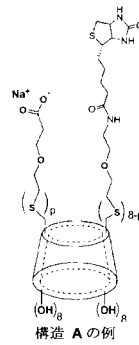


【 図 4 0 】

非ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 49-55 の計算値と観測値 m/z

化合物 49 $[C_{27}H_{137}O_{55}S_2]^{\cdot-} \cdot 7Na^+$			化合物 50 $[C_{26}H_{138}O_{54}S_2]^{\cdot-} \cdot 6Na^+$		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[C_{27}H_{137}O_{55}S_2+5H]^{\cdot-}$	1161.3046	1161.2953	$[C_{26}H_{138}O_{54}S_2+4H]^{\cdot-}$	1147.3071	1147.3003
化合物 51 $[C_{25}H_{139}O_{53}S_2]^{\cdot-} \cdot 5Na^+$			化合物 52 $[C_{24}H_{140}O_{52}S_2]^{\cdot-} \cdot 4Na^+$		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[C_{25}H_{139}O_{53}S_2+3H]^{\cdot-}$	1133.3096	1133.3043	$[C_{24}H_{140}O_{52}S_2+2H]^{\cdot-}$	1119.3122	1119.3077
化合物 53 $[C_{23}H_{141}O_{51}S_2]^{\cdot-} \cdot 3Na^+$			化合物 54 $[C_{22}H_{142}O_{50}S_2]^{\cdot-} \cdot 2Na^+$		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
$[C_{23}H_{141}O_{51}S_2+H]^{\cdot-}$	1105.3147	1105.3106	$[C_{22}H_{142}O_{50}S_2]^{\cdot-}$	1091.3173	1091.3135
化合物 55 $[C_{21}H_{143}O_{49}S_2] \cdot Na^+$					
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)			
$[C_{21}H_{143}O_{49}S_2]^{\cdot-}$	2187.6190	2187.6235			

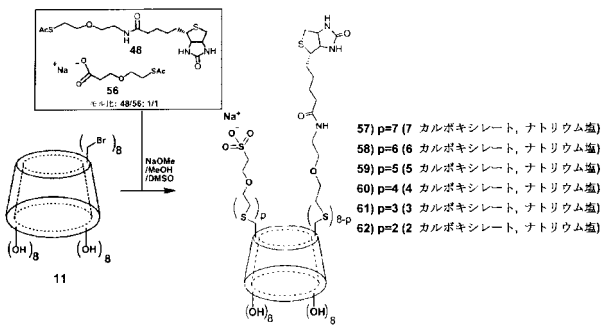
【 図 4 1 】



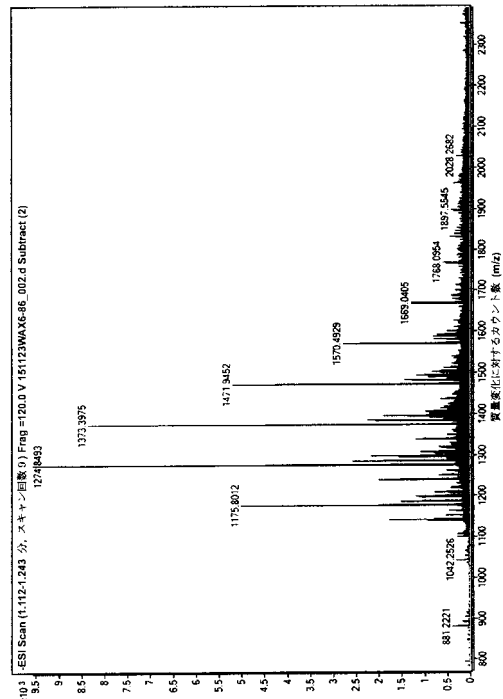
- 57) p=7 (7 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 58) p=6 (6 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 59) p=5 (5 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 60) p=4 (4 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 61) p=3 (3 カルボキシレート, ナトリウム塩)
- 62) p=2 (2 カルボキシレート, ナトリウム塩)

【 図 4 2 】

ターゲティング二官能性ハイブリッドの例: スルホネート残基およびピオチン残基を含む  $\gamma$ -CD 誘導体 (57-62) のワンポット合成。



【 図 4 3 】



【 図 4 4 】

ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 57-60 の計算値と観測値 m/z

化合物 57 [C <sub>97</sub> H <sub>157</sub> N <sub>9</sub> O <sub>26</sub> S <sub>9</sub> ] <sup>7-</sup> ·7Na <sup>+</sup>			化合物 58 [C <sub>106</sub> H <sub>166</sub> N <sub>9</sub> O <sub>30</sub> S <sub>12</sub> ] <sup>6-</sup> ·6Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>97</sub> H <sub>157</sub> N <sub>9</sub> O <sub>26</sub> S <sub>9</sub> +5H] <sup>2-</sup>	1273.8514	1273.8472	[C <sub>106</sub> H <sub>166</sub> N <sub>9</sub> O <sub>30</sub> S <sub>12</sub> +4H] <sup>2-</sup>	1372.4007	1372.3960
[C <sub>97</sub> H <sub>157</sub> N <sub>9</sub> O <sub>26</sub> S <sub>9</sub> +4H+Na] <sup>2-</sup>	1284.8423	1284.8386	[C <sub>106</sub> H <sub>166</sub> N <sub>9</sub> O <sub>30</sub> S <sub>12</sub> +3H+Na] <sup>2-</sup>	1383.3917	1383.3869
[C <sub>97</sub> H <sub>157</sub> N <sub>9</sub> O <sub>26</sub> S <sub>9</sub> +3H+2Na] <sup>2-</sup>	1295.8333	1295.8347	[C <sub>106</sub> H <sub>166</sub> N <sub>9</sub> O <sub>30</sub> S <sub>12</sub> +2H+2Na] <sup>2-</sup>	1394.3826	1394.3914
[C <sub>97</sub> H <sub>157</sub> N <sub>9</sub> O <sub>26</sub> S <sub>9</sub> +2H+3Na] <sup>2-</sup>	1306.8243	1306.8367	[C <sub>106</sub> H <sub>166</sub> N <sub>9</sub> O <sub>30</sub> S <sub>12</sub> +H+3Na] <sup>2-</sup>	1405.3736	1405.3815

化合物 59 [C <sub>115</sub> H <sub>181</sub> N <sub>9</sub> O <sub>36</sub> S <sub>13</sub> ] <sup>5-</sup> ·5Na <sup>+</sup>			化合物 60 [C <sub>124</sub> H <sub>200</sub> N <sub>12</sub> O <sub>46</sub> S <sub>17</sub> ] <sup>4-</sup> ·4Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>115</sub> H <sub>181</sub> N <sub>9</sub> O <sub>36</sub> S <sub>13</sub> +3H] <sup>2-</sup>	1470.9500	1470.9433	[C <sub>124</sub> H <sub>200</sub> N <sub>12</sub> O <sub>46</sub> S <sub>17</sub> +2H] <sup>2-</sup>	1569.4994	1569.4902
[C <sub>115</sub> H <sub>181</sub> N <sub>9</sub> O <sub>36</sub> S <sub>13</sub> +2H+Na] <sup>2-</sup>	1481.9410	1481.9455	[C <sub>124</sub> H <sub>200</sub> N <sub>12</sub> O <sub>46</sub> S <sub>17</sub> +H+Na] <sup>2-</sup>	1580.4903	1580.4762
[C <sub>115</sub> H <sub>181</sub> N <sub>9</sub> O <sub>36</sub> S <sub>13</sub> +H+2Na] <sup>2-</sup>	1492.9320	1492.9373	[C <sub>124</sub> H <sub>200</sub> N <sub>12</sub> O <sub>46</sub> S <sub>17</sub> +2Na] <sup>2-</sup>	1591.4813	1591.4816

【 図 4 5 】

ターゲティング二官能性ハイブリッドの例:  $\gamma$ -CD 誘導体 61-62 の計算値と観測値 m/z

化合物 61 [C <sub>133</sub> H <sub>216</sub> N <sub>12</sub> O <sub>52</sub> S <sub>17</sub> ] <sup>3-</sup> ·3Na <sup>+</sup>			化合物 62 [C <sub>142</sub> H <sub>232</sub> N <sub>14</sub> O <sub>57</sub> S <sub>19</sub> ] <sup>2-</sup> ·2Na <sup>+</sup>		
観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)	観測イオン	m/z (予測値)	m/z (観測値)
[C <sub>133</sub> H <sub>216</sub> N <sub>12</sub> O <sub>52</sub> S <sub>17</sub> ] <sup>3-</sup>	1668.0487	1668.0407	[C <sub>142</sub> H <sub>232</sub> N <sub>14</sub> O <sub>57</sub> S <sub>19</sub> ] <sup>2-</sup>	1766.5980	1766.5470
[C <sub>133</sub> H <sub>216</sub> N <sub>12</sub> O <sub>52</sub> S <sub>17</sub> +2H] <sup>2-</sup>	1679.0397	1679.0296			

【 図 4 6 】

臭化クロロニウムを用いた二官能性  $\gamma$ -CD ハイブリッドの質量分析による結合研究の例

gCD ライブラリー		10 mM AmAc 中での K <sub>d</sub> (M)
		臭化クロロニウム (L17)
$\gamma$ -CD 誘導体	(4-8, PZ8056)	4.16(±0.36) × 10 <sup>-6</sup>
$\gamma$ -CD 誘導体	(12-18, PZ8059)	1.22(±0.15) × 10 <sup>-5</sup>
$\gamma$ -CD 誘導体	(19-25, PZ8061)	1.35(±0.27) × 10 <sup>-5</sup>
$\gamma$ -CD 誘導体	(27-33, WAX-6-79)	5.51(±0.30) × 10 <sup>-6</sup>

【 図 4 7 】

塩酸ドキシソルピシシンを用いたビオチン残基を含む二官能性  $\gamma$ -CD ハイブリッドの質量分析による結合研究の例

gCD ライブラリー		10 mM AmAc 中での K <sub>d</sub> (M)
		ドキシソルピシシン HCl
$\gamma$ -CD 誘導体	(57-62, WAX-6-86)	3.01 (±0.51) × 10 <sup>-4</sup>

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CA2016/051177</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <i>C08B 37/16</i> (2006.01), <i>A61K 47/40</i> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: <i>C08B 37/16</i> (2006.01), <i>A61K 47/40</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Internet, PubMed: Bifunctional, cyclodextrin, bioconjugate		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Ooya, T. et al. <i>Supramolecular Design for Multivalent Interaction: Maltose Mobility along Polyrotaxane Enhanced Binding with Concanavalin A</i> . J. Am. Chem. Soc., 2003, 125 (43), 13016–13017, especially structure 4.	1, 3, 5, 6, 7, 9 2, 4, 8, 10-20, 22-29
X Y	Martínez, A. et al. <i>Cyclodextrin-based multivalent glycodisplays: covalent and supramolecular conjugates to assess carbohydrate–protein interactions</i> . Chem. Soc. Rev., 2013,42, 4746-4773	1, 3, 5, 6, 7, 9 2, 4, 8, 10-20, 22-29
X Y	CA2792961 A1 (VAN CALENBERGH et al.) 2011-09-29, page 35, structure Cpd 3 US8222400 (HATTORI) 17 July 2012	1-3, 5, 6, 9 2, 4, 8, 10-20, 22-29
Y	CA2406823 (RAVOO et al.) 08 November 2001	2, 4, 8, 10-20, 22-29
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 03 November 2016 (03-11-2016)		Date of mailing of the international search report 10 November 2016 (10-11-2016)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer  Jim Martyn (819) 639-9307

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CA2016/051177**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO01/40316 (ZHANG et al.) 2001-06-07	2, 4, 8, 10-20, 22-29
Y	WO2015/048897 (LING et al.) 2015-04-09	2, 4, 8, 10-20, 22-29

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CA2016/051177****Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of the first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claim Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claim Nos.: 21  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Claim 21 is an omnibus claim which renders the scope of the claim unclear.
  
3.  Claim Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claim Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
  - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
  - No protest accompanied the payment of additional search fees.



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

International application No.

**PCT/CA2016/051177**

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA2792961A1	29 September 2011 (29-09-2011)	CA2792961A1 BR112012024033A2 CN102834416A EA201270739A1 EP2550299A2 JP2013522436A KR20120138240A US2013046087A1 WO2011117317A2 WO2011117317A3	29 September 2011 (29-09-2011) 30 August 2016 (30-08-2016) 19 December 2012 (19-12-2012) 28 February 2013 (28-02-2013) 30 January 2013 (30-01-2013) 13 June 2013 (13-06-2013) 24 December 2012 (24-12-2012) 21 February 2013 (21-02-2013) 29 September 2011 (29-09-2011) 22 December 2011 (22-12-2011)
US8222400B2	17 July 2012 (17-07-2012)	US2010209347A1 CN101809039A CN101809039B EP2194068A1 EP2194068A4 EP2194068B1 JP5597396B2 WO2009041666A1	19 August 2010 (19-08-2010) 18 August 2010 (18-08-2010) 29 August 2012 (29-08-2012) 09 June 2010 (09-06-2010) 04 January 2012 (04-01-2012) 17 April 2013 (17-04-2013) 01 October 2014 (01-10-2014) 02 April 2009 (02-04-2009)
CA2406823A1	08 November 2001 (08-11-2001)	CA2406823A1 AU5503001A BR0110679A CN1439023A EP1287039A1 IE20010428A1 JP2003531930A US2006148756A1 US7786095B2 US2003092672A1 WO0183564A1	08 November 2001 (08-11-2001) 12 November 2001 (12-11-2001) 20 April 2004 (20-04-2004) 27 August 2003 (27-08-2003) 05 March 2003 (05-03-2003) 05 March 2003 (05-03-2003) 28 October 2003 (28-10-2003) 06 July 2006 (06-07-2006) 31 August 2010 (31-08-2010) 15 May 2003 (15-05-2003) 08 November 2001 (08-11-2001)
WO0140316A1	07 June 2001 (07-06-2001)	WO0140316A1 AR026605A1 AT288450T AU776536B2 AU5438001A BR0015947A BR0015947B1 CA2390463A1 CA2390463C CN1402737A CN1188428C CO5251450A1 CZ20021814A3 CZ298206B6 DE60017947D1 DE60017947T2 DE122008000068I1 DE122008000068I2 DK1259550T3 EP1259550A1 EP1259550B1 ES2237496T3 HK1049489A1 HU0203755A2 HU0203755A3 HU227451B1	07 June 2001 (07-06-2001) 19 February 2003 (19-02-2003) 15 February 2005 (15-02-2005) 16 September 2004 (16-09-2004) 12 June 2001 (12-06-2001) 20 August 2002 (20-08-2002) 07 February 2012 (07-02-2012) 07 June 2001 (07-06-2001) 03 February 2009 (03-02-2009) 12 March 2003 (12-03-2003) 09 February 2005 (09-02-2005) 28 February 2003 (28-02-2003) 14 August 2002 (14-08-2002) 18 July 2007 (18-07-2007) 10 March 2005 (10-03-2005) 23 June 2005 (23-06-2005) 23 April 2009 (23-04-2009) 16 June 2011 (16-06-2011) 25 April 2005 (25-04-2005) 27 November 2002 (27-11-2002) 02 February 2005 (02-02-2005) 01 August 2005 (01-08-2005) 06 May 2005 (06-05-2005) 28 April 2003 (28-04-2003) 28 October 2003 (28-10-2003) 28 June 2011 (28-06-2011)
Continued			

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CA2016/051177**

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		IL149423D0	10 November 2002 (10-11-2002)
		JP2003515623A	07 May 2003 (07-05-2003)
		JP3880041B2	14 February 2007 (14-02-2007)
		JP2006348301A	28 December 2006 (28-12-2006)
		JP4563972B2	20 October 2010 (20-10-2010)
		LU9150112	26 January 2009 (26-01-2009)
		MXPA02004940A	23 May 2003 (23-05-2003)
		NL30035611	01 October 2008 (01-10-2008)
		NL30035612	01 April 2009 (01-04-2009)
		NO20022522A	28 May 2002 (28-05-2002)
		NO20022522D0	28 May 2002 (28-05-2002)
		NO328790B1	18 May 2010 (18-05-2010)
		NO201001911	22 November 2010 (22-11-2010)
		NO201001912	27 August 2012 (27-08-2012)
		NZ518752A	28 March 2003 (28-03-2003)
		PE09022001A1	06 September 2001 (06-09-2001)
		PL356097A1	14 June 2004 (14-06-2004)
		PL203012B1	31 August 2009 (31-08-2009)
		PT1259550E	31 May 2005 (31-05-2005)
		RU2260013C2	10 September 2005 (10-09-2005)
		SK7262002A3	06 November 2002 (06-11-2002)
		SK286282B6	06 June 2008 (06-06-2008)
		TWI242015B	21 October 2005 (21-10-2005)
		USRE44733E	28 January 2014 (28-01-2014)
		US6670340B1	30 December 2003 (30-12-2003)
		US2004029833A1	12 February 2004 (12-02-2004)
		US6949527B2	27 September 2005 (27-09-2005)
		ZA200203538B	04 August 2003 (04-08-2003)
WO2015048897A1	09 April 2015 (09-04-2015)	WO2015048897A1	09 April 2015 (09-04-2015)
		EP3052530A1	10 August 2016 (10-08-2016)

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100105153

弁理士 朝倉 悟

(74)代理人 100120617

弁理士 浅野 真理

(74)代理人 100126099

弁理士 反町 洋

(72)発明者 チャン - チュン、リン

カナダ国アルバータ州、カルガリー、ホークウッド、ドライブ、ノースウエスト、235

(72)発明者 ジョン、クラッセン

カナダ国アルバータ州、エドモントン、71、アベニュー、ノースウエスト、11111

(72)発明者 エマ - デューン、ルリシュ

フランス国ボルドー、クウル、ド、ラルゴンヌ、166、ル、セルクル、デ、ユニベルシティル

(72)発明者 ピン、チャン

カナダ国アルバータ州、カルガリー、ホークウッド、ドライブ、ノースウエスト、235

(72)発明者 アイシア、ワン

カナダ国アルバータ州、カルガリー、ダルトン、ドライブ、ノースウエスト、4740、ユニット  
94

Fターム(参考) 4C076 AA95 CC47 FF70

4C084 AA17 NA13

4C086 AA02 DA09 EA10 NA13

4C090 AA02 AA09 BA10 BA11 BB04 BD41 CA46 DA09 DA23