

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7565588号  
(P7565588)

(45)発行日 令和6年10月11日(2024.10.11)

(24)登録日 令和6年10月3日(2024.10.3)

(51)国際特許分類	F I
C 0 8 B 37/16 (2006.01)	C 0 8 B 37/16
A 6 1 K 31/724 (2006.01)	A 6 1 K 31/724
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00

請求項の数 19 (全107頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-546346(P2020-546346)  
 (86)(22)出願日 平成31年3月6日(2019.3.6)  
 (65)公表番号 特表2021-515083(P2021-515083 A)  
 (43)公表日 令和3年6月17日(2021.6.17)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2019/021051  
 (87)国際公開番号 WO2019/173539  
 (87)国際公開日 令和1年9月12日(2019.9.12)  
 審査請求日 令和4年3月3日(2022.3.3)  
 (31)優先権主張番号 62/639,119  
 (32)優先日 平成30年3月6日(2018.3.6)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)  
 前置審査

(73)特許権者 501345323  
 ザ ユニバーシティ オブ ノース カロライナ アット チャペル ヒル  
 THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT CHAPEL HILL  
 アメリカ合衆国 27514 ノースカロライナ州 チャペル ヒル スイート 100, イースト ローズマリー ストリート 136, オフィス オブ テクノロジー コマーシャリゼーション  
 (74)代理人 100088904  
 弁理士 庄司 隆  
 (72)発明者 シェーンフィッシュ, マーク, エイチ.  
 アメリカ, ノース カロライナ 27514  
 最終頁に続く

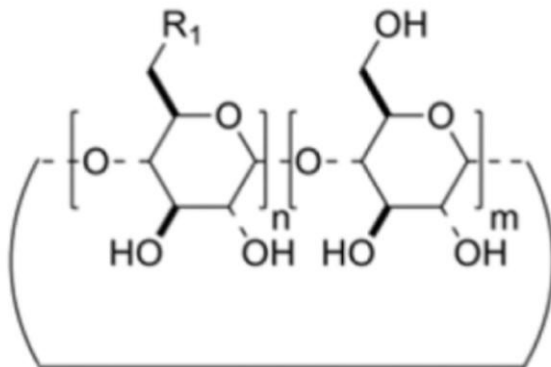
(54)【発明の名称】 生分解性の抗菌性足場としての一酸化窒素放出性シクロデキストリンおよびそれに関する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造によって表される官能化シクロデキストリンであって、

【化1】



式 III

式中、

n が 1 ~ 8 から選択される整数であり、

m が 0 ~ 7 の整数であり、

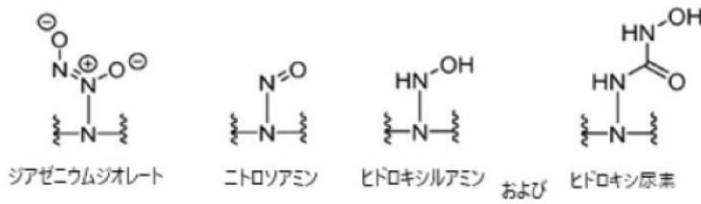
各 R<sub>1</sub> が、 - X<sup>1</sup> - ( ( C H<sub>2</sub> )<sub>f</sub> · X<sup>2</sup> )<sub>g</sub> · ( ( C H<sub>2</sub> )<sub>q</sub> X<sup>3</sup> )<sub>r</sub> - ( C H<sub>2</sub> )<sub>h</sub> · H

によって表され、

式中、

$f'$ 、 $q$ 、 $g'$ 、 $r$  および  $h'$  のそれぞれが、独立して 0 ~ 4 の整数から選択され、 $X^1$ 、 $X^2$  または  $X^3$  のそれぞれが、独立して O、NH、および以下からなる群

【化 2】



10

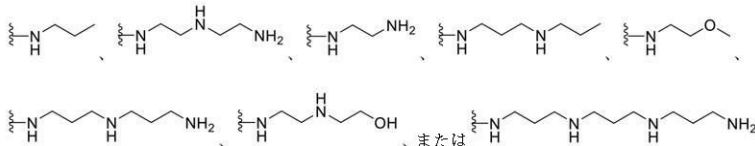
から選択される一酸化窒素供与体から選択され、  
 式中、 $X^1$ 、 $X^2$  および  $X^3$  の少なくともひとつが、前記一酸化窒素供与体であり、  
 但し、 $X^2$  が前記一酸化窒素供与体である場合、 $g'$  は 0 ではなく、および  $X^2$  が前記一酸化窒素供与体である場合、 $r$  は 0 ではない、  
 官能化シクロデキストリン。

【請求項 2】

$n$  が 2 ~ 8 から選択される整数であり、

$R_1$  の少なくともひとつが、以下の

【化 3】



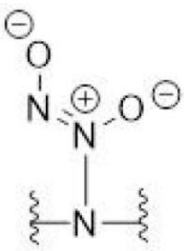
20

のうちの 1 つによって表される、請求項 1 に記載の官能化シクロデキストリン。

【請求項 3】

$X^1$ 、 $X^2$  または  $X^3$  の少なくともひとつが、以下の

【化 4】



30

によって表される、請求項 1 に記載の官能化シクロデキストリン。

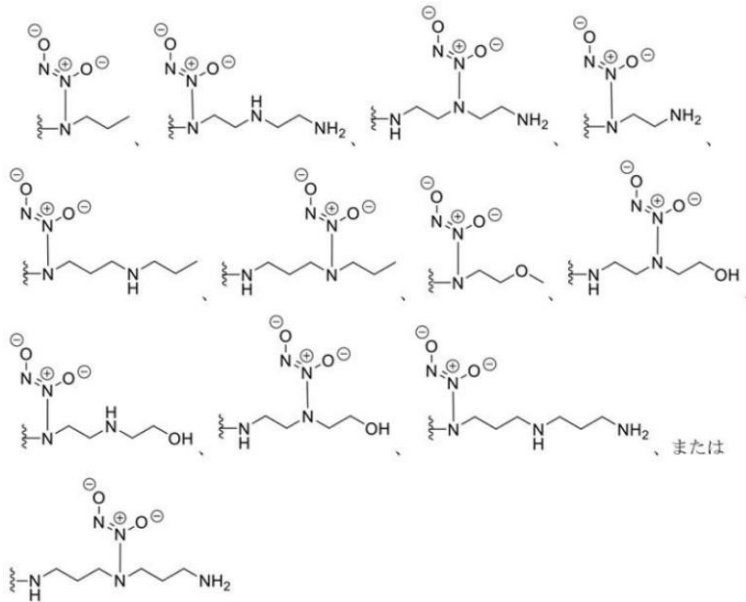
【請求項 4】

$R_1$  の少なくともひとつが、以下の

40

50

## 【化5】



10

のうちの1つによって表される、請求項3に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項5】

20

$n$ が6、7および8から選択される整数である、請求項4に記載の官能化シクロデキストリン。

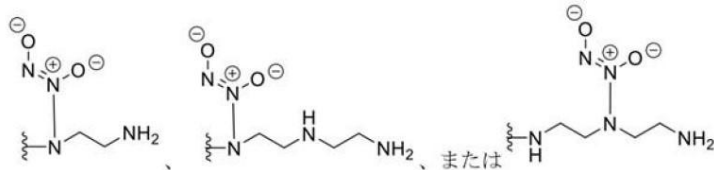
## 【請求項6】

$m$ が0である、請求項5に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項7】

$R_1$ の少なくとも1つが、以下の

## 【化6】



30

のうちの1つによって表される、請求項3に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項8】

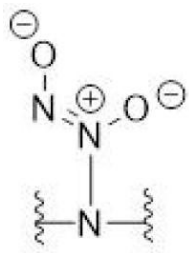
$n$ が1であり、 $m$ が6である、または $n$ が7であり、 $m$ が0である、請求項7に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項9】

$X^1$ が

## 【化7】

40

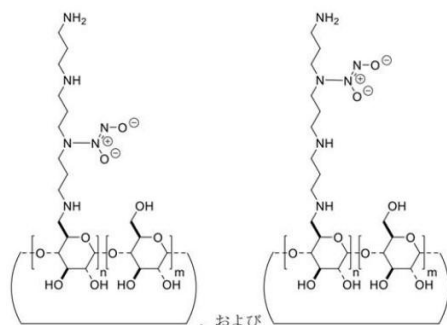
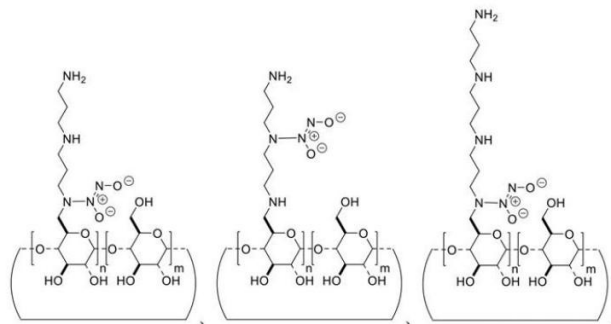
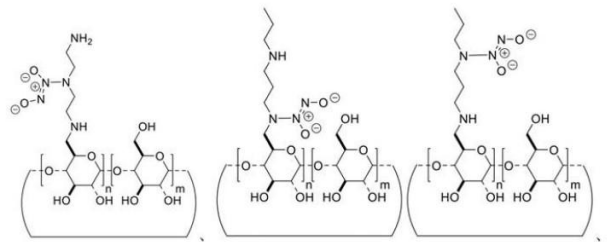
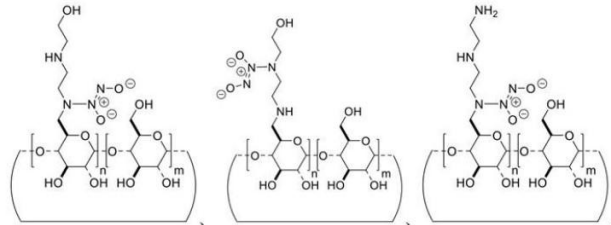
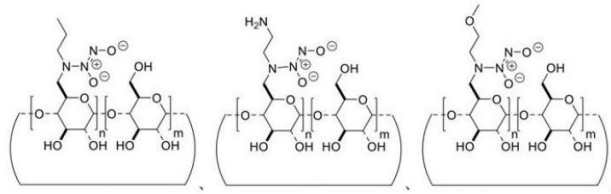


、 $f'$ が2、 $X^2$ が0、 $g'$ が1、および $q$ 、 $r$ ならびに $h'$ がそれぞれ0である、請求項1に記載の官能化シクロデキストリン。

50

## 【請求項 10】

## 【化 8】



10

20

30

40

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項 11】

前記官能化シクロデキストリンが、1 ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも  $0.5 \mu\text{mol}$  の NO の総放出可能一酸化窒素貯蔵量を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項 12】

前記官能化シクロデキストリンが、約 0.1 ~ 24 時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

50

## 【請求項 13】

前記官能化シクロデキストリンが、約 0.7 ~ 4.2 時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項 14】

前記官能化シクロデキストリンが、pH 7.4 および 3.7 の水性緩衝液で測定され、4 時間後に 1 ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 0.3 ~ 2.0  $\mu\text{mol}$  の NO の範囲内の総 NO 放出を有する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【請求項 15】

場合により、官能化されていないシクロデキストリンをさらに含み、

場合により、前記官能化シクロデキストリンと錯体化した 1 つ以上のゲスト薬物をさらに含み、ここで、前記 1 つ以上のゲスト薬物が、癌、心血管疾患、微生物感染症、血小板凝集および/または血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、性感染症、または創傷治癒の治療のための 1 つ以上の薬物を含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンおよび薬学的に許容される担体を含む組成物。

## 【請求項 16】

前記 1 つ以上のゲスト薬物が、微生物感染症の治療のための 1 つ以上の薬物を含む、請求項 15 に記載の組成物。

## 【請求項 17】

一酸化窒素を対象に送達するための薬剤の調整における、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは請求項 15 もしくは 16 に記載の組成物の使用。

## 【請求項 18】

病状を治療するための薬剤の調整における、前記病状が、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症からなる群から選択される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは請求項 15 もしくは 16 に記載の組成物の使用。

## 【請求項 19】

前記病状が微生物感染症である、請求項 18 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

この特許出願は、2018年3月6日に提出された米国仮特許出願第62/639,119号に対する優先権の利益を主張する。前述の出願は、あらゆる目的で参照により本明細書に完全に組み込まれる。

## 【0002】

## 連邦政府の支援を受けた研究開発に関する声明

本発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金番号 DE 025207 の下で政府支援を受けてなされた。政府は、本発明において特定の権利を有する。

## 【0003】

本開示の主題は概して、制御された様式で一酸化窒素を貯蔵および放出する単位で共有結合的に修飾されている、一酸化窒素放出性シクロデキストリン単位に関する。加えて、抗菌剤としてのその合成および使用方法が開示されている。

## 【背景技術】

## 【0004】

10

20

30

40

50

### 関連技術の説明

細菌感染症は、地域社会および病院でヒトの健康に大きな課題をもたらしている。植え込み型装置、慢性創傷、および嚢胞性線維症と関係するものなど、いくつかの慢性感染症は、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) および黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) などのバイオフィーム形成病原体によって引き起こされることが多い。バイオフィームは、宿主の免疫応答および抗生物質から細菌を保護するエキソ多糖 (EPS) マトリックスによって被包された細菌の協同的なコミュニティである。

#### 【発明の概要】

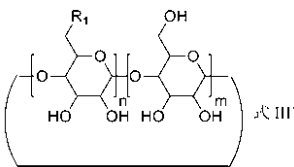
##### 【0005】

一酸化窒素 (NO) は、シグナル伝達分子として様々な生理学的役割を果たしており、本明細書に開示されるように、病態生理の治療または改善において、例えば、治療剤としても重要な役割を果たすことができる。治療薬としてのNOはこれまで、少なくとも部分的に治療用組成物の限られたNOペイロード、所望よりも迅速なNO放出速度、および標的化されたNO送達の欠如に基づいて、十分に利用されていない。NO放出性構築物、そのような構築物の生成方法、および向上したNO放出特徴を活用し、NO放出性薬理的化合物の豊富な可能性を利用するそのような構築物を使用して、様々な病態生理を治療する方法が、本明細書に提供される。特に、抗菌薬として非常に有効である化合物が本明細書に提供される。

##### 【0006】

いくつかの実施形態では、NO放出性シクロデキストリン化合物が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、以下の構造によって表される官能化シクロデキストリンが本明細書に提供される。

#### 【化1】

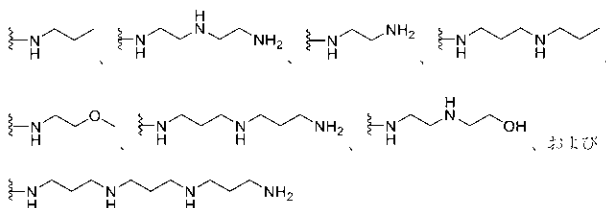


いくつかの実施形態では、nは、1~8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、mは、0~7の整数である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>の各例は、-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-Hによって表される。いくつかの実施形態では、f、g、q、r、およびhのそれぞれは、独立して、0~4の整数から選択される。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、またはX<sup>3</sup>の各例は、独立して、O、NH、および一酸化窒素供与性置換基から選択される。

##### 【0007】

いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの例は、以下、

#### 【化2】



のうちの1つによって表される。

##### 【0008】

いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、またはX<sup>3</sup>の少なくとも1つの例は、以下、

10

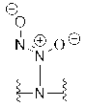
20

30

40

50

【化3】

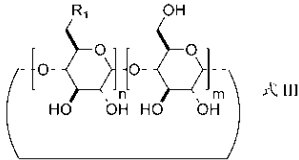


によって表される。

【0009】

いくつかの実施形態では、式III'の構造は、式IIIの構造、

【化4】



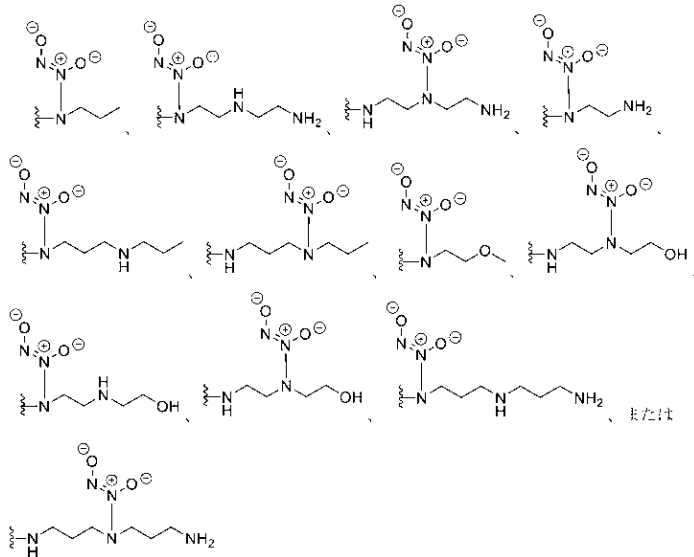
10

によってさらに表される。

【0010】

いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの例は、以下、

【化5】



20

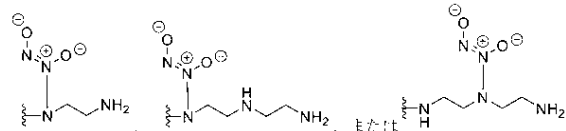
30

のうちの1つによって表される。

【0011】

いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>の少なくとも1つの例は、以下、

【化6】



40

のうちの1つによって表される。

【0012】

いくつかの実施形態では、nは、6、7、および8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、mは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1であり、mは、6である。いくつかの実施形態では、nは、7であり、mは、0である。

【0013】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロ

50

デキストリンあたり少なくとも $0.5 \mu\text{mol}$ のNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $0.5 \mu\text{mol} \sim 2.5 \mu\text{mol}$ のNOの範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、より大きな1ミリグラムあたりのNO放出、例えば、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも約 $2.5 \mu\text{mol}$ 、約 $3.0 \mu\text{mol}$ 、約 $3.5 \mu\text{mol}$ 、約 $4.0 \mu\text{mol}$ 、約 $4.5 \mu\text{mol}$ 、約 $5 \mu\text{mol}$ 、またはそれ以上の量が達成される。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、約 $0.7 \sim 4.2$ 時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する。いくつかの実施形態では、例えば、約5時間、約6時間、約8時間、約10時間、または列挙された時間の間の任意の時間などの、より長い半減期が達成される。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、4時間後に、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $0.3 \sim 2.0 \mu\text{mol}$ のNO、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $0.1 \sim 3.0 \mu\text{mol}$ のNO、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $1.5 \sim 4 \mu\text{mol}$ のNO、または1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $0.7 \sim 3.0 \mu\text{mol}$ のNO（または終点を含むそれらの間の任意の範囲）を含む、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $0.1 \sim 4.0 \mu\text{mol}$ のNOの範囲内の総NO放出を有する。

10

**【0014】**

いくつかの実施形態は、官能化シクロデキストリンおよび薬学的に許容される担体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、組成物は、官能化されていないシクロデキストリンを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、官能化シクロデキストリンと錯体化した1つ以上のゲスト薬物を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のゲスト薬物は、癌、心血管疾患、微生物感染症、血小板凝集および/もしくは血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、性感染症、または創傷治癒の治療のための1つ以上の薬物を含む。

20

**【0015】**

いくつかの実施形態は、一酸化窒素を対象に送達する方法に関する。いくつかの実施形態では、有効量の官能化シクロデキストリンまたは組成物が、該対象に投与される。

**【0016】**

30

いくつかの実施形態は、疾患状態を治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、有効量の官能化シクロデキストリンが、該対象にそれを必要とする対象に投与され、該疾患状態は、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患状態は、微生物感染症である。

**【0017】**

いくつかの実施形態は、疾患状態を治療する方法であって、有効量の官能化シクロデキストリンまたは組成物を該対象にそれを必要とする対象に投与することを含む、方法に関する。該疾患状態は、肺癌である。

40

**【0018】**

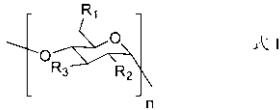
いくつかの実施形態は、一酸化窒素を対象に送達するための官能化シクロデキストリンまたは組成物の使用に関する。いくつかの実施形態は、治療を必要とする対象を治療するための薬物の調製における、官能化シクロデキストリンまたは組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、疾患状態は、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症のうちの1つ以上からなる群から選択される。

50

## 【0019】

いくつかの実施形態は、式 I の少なくとも 1 つの環単位を含む官能化シクロデキストリンに関する。

## 【化 7】



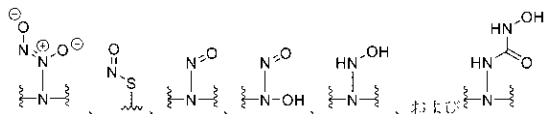
## 【0020】

いくつかの実施形態では、 $n$  は、1 ~ 8 から選択される整数である。いくつかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および  $R_3$  は、独立して、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O-((CH_2)_tO)_u-H$ 、 $-O-((CH_2)_tO)_u-((CH_2)_vH)$ 、 $-O-(C_{1-8} \text{アルキル})$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_8H_{17}$ 、 $-NH-((CH_2)_cNH)_d-H$ 、 $-NH-((CH_2)_cNH)_d-((CH_2)_eH)$ 、 $-X^1-((CH_2)_fX^2)_g-((CH_2)_hH)$ 、 $-X^1-((CH_2)_fX^2)_g-((CH_2)_qX^3)_r-((CH_2)_hH)$ 、 $-C(O)Me$ 、 $-C(O)C_3H_7$ 、 $-C(O)C_4H_9$ 、 $-CH_2COONa$ 、 $-(CH_2)_4SO_3^-$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-C(O)O-((CH_2)_tO)_u-H$ 、 $-C(O)O-((CH_2)_tO)_u-((CH_2)_vH)$ 、 $-C(O)O-(C_{1-5} \text{アルキル})$ 、 $-C(O)NH-((CH_2)_cNH)_d-H$ 、 $-C(O)NH-((CH_2)_cNH)_d-((CH_2)_eH)$ 、 $-C(O)X^1-((CH_2)_fX^2)_g-((CH_2)_hH)$ 、 $-C(O)X^1-((CH_2)_fX^2)_g-((CH_2)_qX^3)_r-((CH_2)_hH)$ 、グリコシル、マルトシル、およびグルクロン酸からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 $c$ 、 $c'$ 、 $d$ 、 $d'$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $f'$ 、 $g$ 、 $g'$ 、 $h$ 、 $h'$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $t$ 、 $t'$ 、 $u$ 、 $u'$ 、および  $v$  の各例は、独立して、0 ~ 10 の整数から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および  $X^3$  の各例は、独立して、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、および  $NO$  供与性置換基から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および  $X^3$  の少なくとも 1 つの例は、 $NO$  供与性置換基である。

## 【0021】

いくつかの実施形態では、 $NO$  供与性置換基は、以下、

## 【化 8】

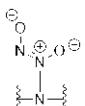


のうちの 1 つから選択される。

## 【0022】

いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および  $X^3$  の少なくとも 1 つの例は、以下の構造

## 【化 9】



によって表される。

## 【0023】

いくつかの実施形態では、式 I の少なくとも 1 つの環単位を含む官能化シクロデキストリンが提供される。

10

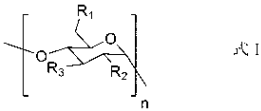
20

30

40

50

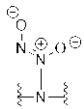
【化10】



【0024】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される官能化シクロデキストリンは、それらが、標的部位へのNO送達の強化、NO送達能力の富化、改善された化合物安定性、および抗菌効果の強化（例えば、活性および/またはNO送達の期間）のうちの1つ以上を提供するという点で有利である。いくつかの実施形態では、nは、1～8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、独立して、-OH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O-H、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-O-(C<sub>1-5</sub>アルキル)、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH-d-H、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH-d-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>-g-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、および-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>-g-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>-r-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Hからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、c、c'、d、d'、e、f、f'、g、g'、h、h'、q、r、t、t'、u、u'、およびvは、独立して、0～10の整数（例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10）から選択される。いくつかの実施形態では、d、d'、g、g'、r、u、およびu'は、独立して、0～4の整数（例えば、0、1、2、3、4）から選択される。いくつかの実施形態では、c、c'、e、f、f'、h、h'、q、t、t'、およびvは、独立して、0～3の整数（例えば、0、1、2、3）から選択される。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、独立して、O、S、またはNHから選択される。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>のうちの少なくとも1つは、以下の官能単位、

【化11】



によって表される。

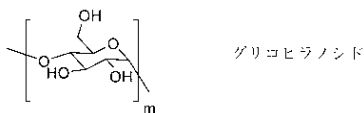
【0025】

いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>は、-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>-g-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>-r-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Hである。いくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>は、-OHである。

【0026】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、以下の構造、

【化12】



を有する少なくとも1つのグリコピラノシド環単位をさらに含む。

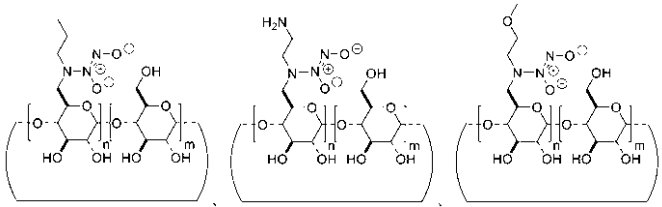
【0027】

いくつかの実施形態では、mは、1～8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、nは、1であり、mは、5、6、または7である。いくつかの実施形態では、nは、6、7、または8である。いくつかの実施形態では、n+mは、10に等しく、nは、0～10の任意の整数であり、mは、1～10の任意の整数である。例えば、n+mが7であり、nが3である場合、mは4である、などである。

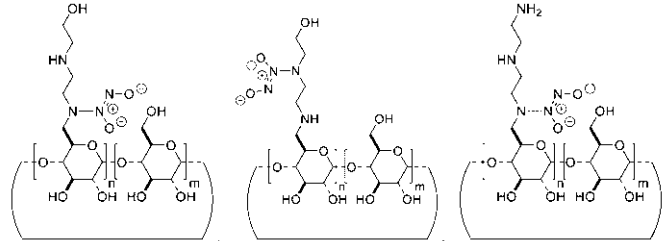
【0028】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、以下の構造、

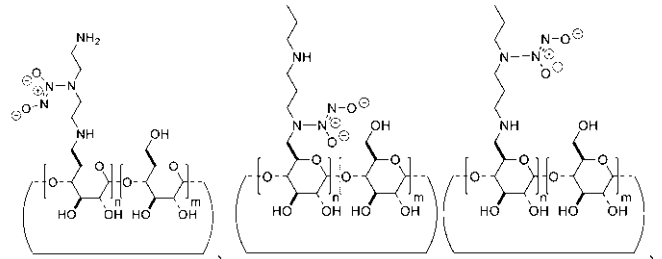
【化 1 3 - 1】



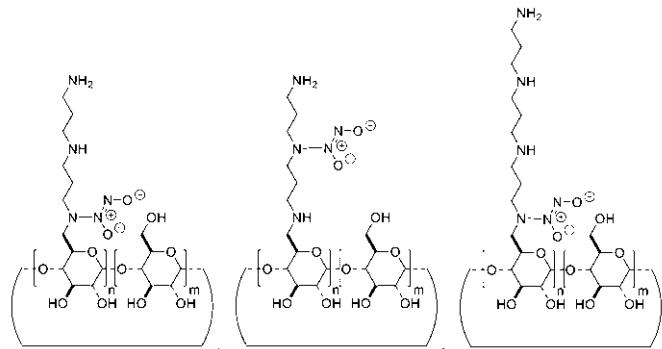
【化 1 3 - 2】



10

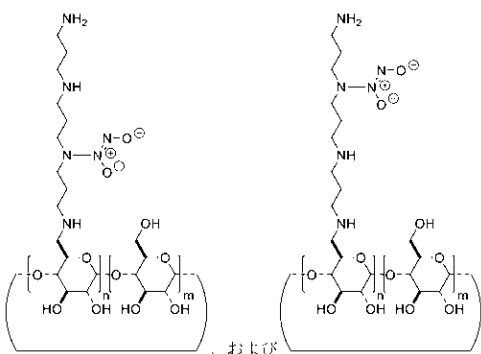


20



30

【化 1 3 - 3】



40

のうちの1つから選択される。

【0029】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンを含む製剤が提供され、製剤は、上記の構造のうちの1つ以上を有する複数のシクロデキストリンから構成される。

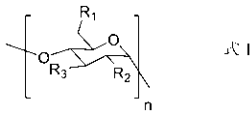
【0030】

いくつかの実施形態では、式Iの少なくとも1つの環単位を含む官能化シクロデキスト

50

リンが提供される。

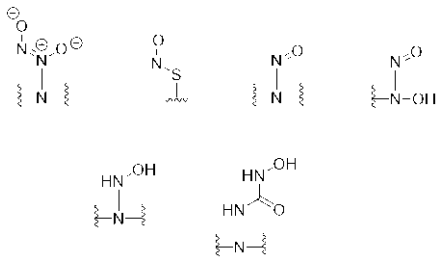
【化 1 4】



【 0 0 3 1】

いくつかの実施形態では、 $n$ は、1～8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、独立して、 $-OH$ 、 $-O-(CH_2)_tO-H$ 、 $-O-(CH_2)_tO-(CH_2)_vH$ 、 $-O-(C_{1-5}\text{アルキル})$ 、 $-NH-(CH_2)_cNH-H$ 、 $-NH-(CH_2)_cNH-(CH_2)_eH$ 、 $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_hH$ 、および $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_qX^3-r-(CH_2)_hH$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 $c$ 、 $c'$ 、 $d$ 、 $d'$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $f'$ 、 $g$ 、 $g'$ 、 $h$ 、 $h'$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $t$ 、 $t'$ 、 $u$ 、 $u'$ 、および $v$ は、独立して、0～10の整数（例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10）から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、独立して、 $O$ 、 $S$ 、または $NH$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ のうちの少なくとも1つは、

【化 1 5】



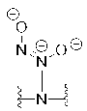
からなる群から選択される。

実施形態に応じて、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、それぞれ、上記の同じ構造を有してもよく、いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ のうちの1つ以上は、異なる構造を有する。

【 0 0 3 2】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_hH$ であり、 $X^1$ および $X^2$ のうちの少なくとも1つは、以下、

【化 1 6】



である。

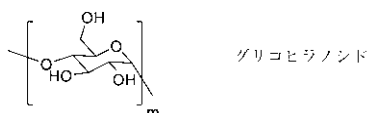
【 0 0 3 3】

いくつかの実施形態では、 $R_2$ および/または $R_3$ は、 $-OH$ である。

【 0 0 3 4】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、以下の構造、

【化 1 7】



を有する少なくとも1つのグリコピラノシド環単位を含む。

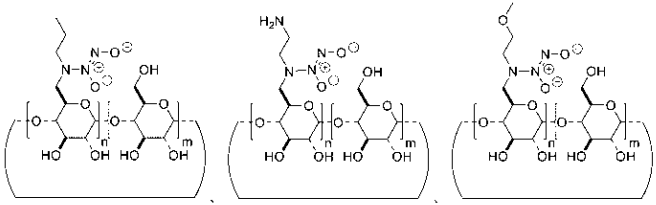
## 【0035】

いくつかの実施形態では、 $m$ は、1～8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、 $n$ は、1であり、 $m$ は、5、6、または7である。いくつかの実施形態では、 $n$ は、6、7、または8である。

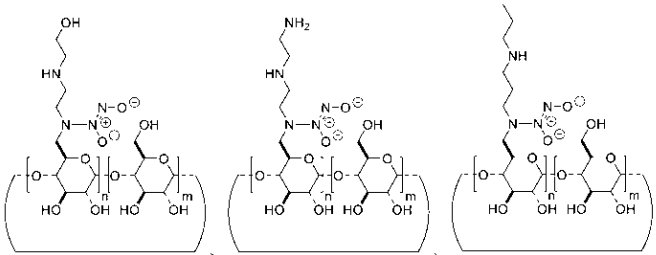
## 【0036】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、

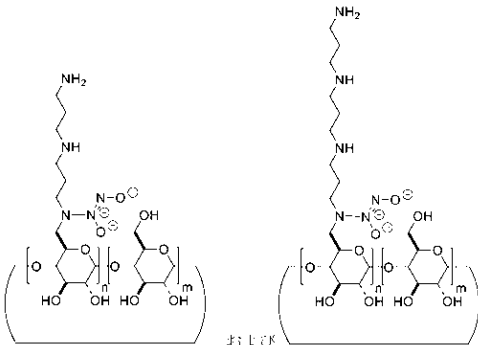
## 【化18】



10



20



30

からなる群から選択される。

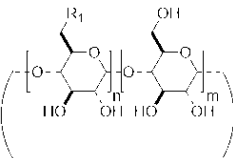
## 【0037】

いくつかの実施形態では、そのような官能化シクロデキストリンの組み合わせは、抗菌製剤中で使用される。

## 【0038】

いくつかの実施形態では、以下の式、

## 【化19】



40

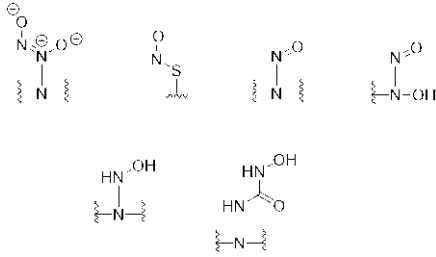
を有する官能化シクロデキストリン化合物が提供される。

## 【0039】

いくつかの実施形態では、 $n$ は、1～8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ は、0～7の整数である。いくつかの実施形態では、 $R_1$ は、 $-X^1-(CH_2)^f-X^2)^g-(CH_2)^q-X^3)^r-(CH_2)^h-H$ である。いくつかの実施形態では、 $f'$ 、 $g'$ 、 $q$ 、 $r$ 、および $h'$ のそれぞれは、独立して、0～10の整数から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、独立して、NHまたは

50

## 【化 2 0】



から選択される。

10

## 【0040】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも0.5  $\mu\text{mol}$ のNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。さらなる実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.5  $\mu\text{mol}$  ~ 2.5  $\mu\text{mol}$ の範囲内のNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。別の実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約1.0  $\mu\text{mol}$  ~ 2.5  $\mu\text{mol}$ のNOの範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。

## 【0041】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、約0.1 ~ 24時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する。さらなる実施形態では、官能化シクロデキストリンは、約0.7 ~ 4.2時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する。

20

## 【0042】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、約1 ~ 60時間の範囲内のNO放出の総持続時間を有する。

## 【0043】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、4時間後に、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.3 ~ 2.0  $\mu\text{mol}$ のNOの範囲内の総NO放出を有する。

## 【0044】

いくつかの実施形態は、一酸化窒素を対象に送達する方法（例えば、NO生成化合物の使用）に関する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に開示される有効量の官能化シクロデキストリンを対象に投与するステップを含む。

30

## 【0045】

いくつかの実施形態は、疾患状態を治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、本明細書に説明される有効量の官能化シクロデキストリンを治療を必要とする対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態では、疾患状態は、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および/もしくは血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的容態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害（嚢胞性線維症を含む）、性機能障害、性感染症、または創傷治癒（例えば、熱傷によるもの）である。対象は、そのような疾患のうちの2つ以上に同時に罹患している可能性があり、その場合、官能化シクロデキストリンを投与する方法は、いくつかの実施形態では、複数の容態を治療するのに有効である。いくつかの実施形態では、疾患状態は、微生物感染症である。

40

## 【0046】

いくつかの実施形態は、一酸化窒素を対象に送達するための、本明細書に開示される官能化シクロデキストリンの使用に関する。いくつかの実施形態では、使用は、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および/もしくは血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反

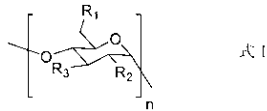
50

応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癬痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに / または性感染症のうちの1つ以上からなる群から選択される疾患状態を有する、治療を必要とする対象を治療するための薬物の調製に関する。一実施形態では、微生物感染症の治療および / または微生物負荷の低減に使用するための一酸化窒素を放出するように構成された官能化シクロデキストリンの使用が提供される。

【0047】

いくつかの実施形態では、式Iの少なくとも1つの環単位を含む官能化シクロデキストリンが提供される。

【化21】



10

【0048】

いくつかの実施形態では、nは、1~8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、独立して、-OH、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O-H、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-O-(C<sub>1-5</sub>アルキル)、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH-H、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>-g-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、および-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>-g-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>-r-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Hからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、c、c'、d、d'、e、f、f'、g、g'、h、h'、q、r、t、t'、u、u'、およびvは、独立して、0~10の整数(例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10)から選択される。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、独立して、O、S、またはNHから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、-OHである。いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>は、-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>-g-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>-r-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Hである。いくつかの実施形態では、存在する場合、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>のそれぞれは、-NHである。

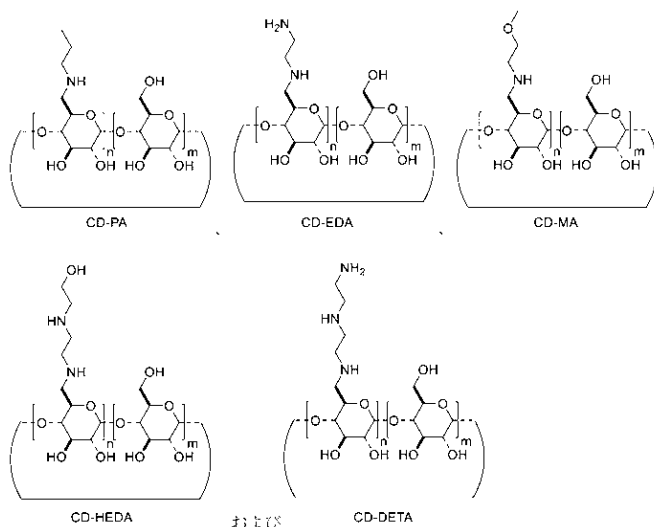
20

【0049】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、

30

【化22】



40

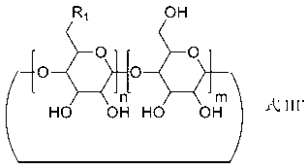
からなる群から選択される化学構造を有する。

【0050】

いくつかの実施形態では、以下の構造によって表される官能化シクロデキストリンが本明細書に提供される。

50

## 【化 2 3】



## 【0051】

いくつかの実施形態では、 $n$ は、整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ は、整数である。いくつかの実施形態では、 $R_1$ の各例は、 $-X^1-(CH_2)_f \cdot X^2)_g \cdot (CH_2)_q X^3)_r - (CH_2)_h \cdot H$ によって表される。いくつかの実施形態では、 $f'$ 、 $q$ 、 $g$ 、 $r$ 、および $h'$ のそれぞれは、独立して、整数として選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、または $X^3$ の各例は、独立して、 $O$ 、 $NH$ 、および一酸化窒素供与性置換基から選択される。いくつかの実施形態では、放出可能な総一酸化窒素貯蔵量は、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $1.0 \mu\text{mol} \sim 2.5 \mu\text{mol}$ の範囲である。いくつかの実施形態では、一酸化窒素放出の半減期は、約 $0.1 \sim 24$ 時間の範囲である。いくつかの実施形態では、 $NO$ 放出の総持続時間は、約 $1 \sim 60$ 時間の範囲である。

10

## 【0052】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、少なくとも1つのゲスト薬物をさらに含み、ゲスト薬物は、ゲスト薬物単独と比較して、官能化シクロデキストリンと錯体化したときに、より低い濃度で治療効果を発揮する。

20

## 【0053】

いくつかの実施形態は、 $NO$ を対象に送達する方法であって、官能化シクロデキストリンを対象に投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施形態では、投与経路は、吸入を介したものであり、 $NO$ 送達は、肺の疾患を治療する。いくつかの実施形態では、肺の疾患は、嚢胞性線維症である。いくつかの実施形態では、肺の疾患は、肺癌である。

## 【0054】

いくつかの実施形態は、疾患または容態の治療のための薬物の調製における、官能化シクロデキストリンに関する。

## 【0055】

いくつかの実施形態は、疾患または容態の治療のための官能化シクロデキストリンの使用に関する。

30

## 【0056】

いくつかの実施形態は、呼吸器系を治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンを含む組成物は、吸入を介して肺に投与される。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、本明細書の他の場所で開示される放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $1.0 \mu\text{mol} \sim 2.5 \mu\text{mol}$ の $NO$ の範囲の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、本明細書の他の場所で開示される一酸化窒素放出の半減期を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、約 $0.1 \sim 24$ 時間の一酸化窒素放出の半減期範囲を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、本明細書の他の場所で開示される $NO$ 放出の総持続時間を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、約 $1 \sim 60$ 時間の $NO$ 放出の総持続時間範囲を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも約 $1.0 \mu\text{mol}$ の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、少なくとも1時間の一酸化窒素放出の半減期を有する。

40

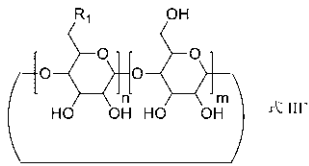
## 【0057】

いくつかの実施形態では、以下の構造によって表される官能化シクロデキストリンが本

50

明細書に提供される。

【化 2 4】



【 0 0 5 8】

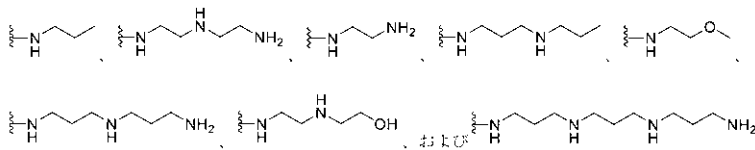
いくつかの実施形態では、 $n$  は、1 ~ 8 から選択される整数である。いくつかの実施形態では、 $m$  は、0 ~ 7 の整数である。いくつかの実施形態では、 $R_1$  の各例は、 $-X^1-$ 、 $((CH_2)_f \cdot X^2)_g$ 、 $((CH_2)_q X^3)_r$ 、 $-(CH_2)_h \cdot H$  によって表される。いくつかの実施形態では、 $f$ 、 $q$ 、 $g$ 、 $r$ 、および  $h$  のそれぞれは、独立して、0 ~ 4 の整数から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、または  $X^3$  の各例は、独立して、O、NH、および一酸化窒素供与性置換基から選択される。

10

【 0 0 5 9】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  の少なくとも 1 つの例は、以下、

【化 2 5】



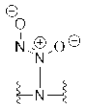
20

のうちの 1 つによって表される。

【 0 0 6 0】

いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、または  $X^3$  の少なくとも 1 つの例は、以下、

【化 2 6】



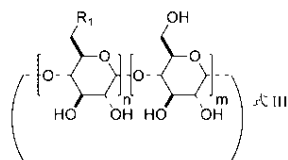
30

によって表される。

【 0 0 6 1】

いくつかの実施形態では、式 III' の構造は、式 III の構造、

【化 2 7】



によってさらに表される。

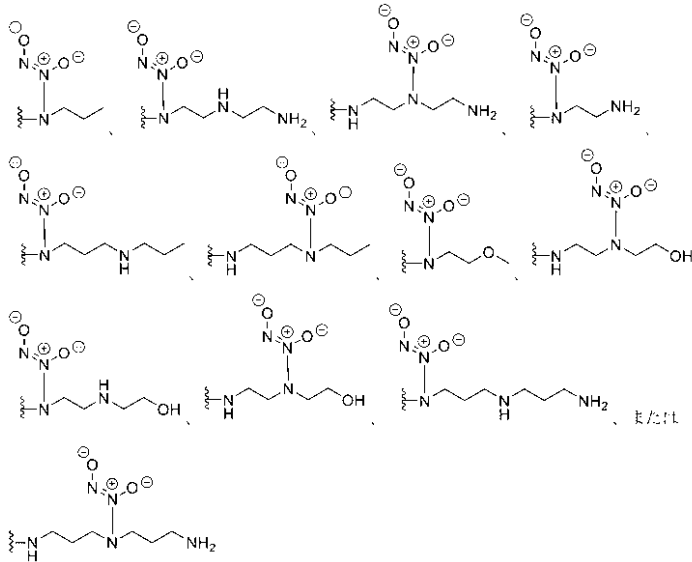
40

【 0 0 6 2】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  の少なくとも 1 つの例は、以下、

50

## 【化28】



10

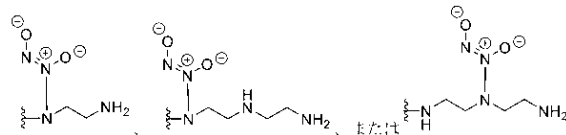
のうちの1つによって表される。

## 【0063】

いくつかの実施形態では、 $n$ は、6、7、および8から選択される整数である。いくつかの実施形態では、 $m$ は、0である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ の少なくとも1つの例は、以下、

20

## 【化29】



のうちの1つによって表される。

## 【0064】

いくつかの実施形態では、 $n$ は、1であり、 $m$ は、6である。いくつかの実施形態では、 $n$ は、7であり、 $m$ は、0である。

30

## 【0065】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも $0.5 \mu\text{mol}$ のNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $0.5 \mu\text{mol} \sim 2.5 \mu\text{mol}$ のNOの範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、約0.7～4.2時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンは、4時間後に、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約 $0.3 \sim 2.0 \mu\text{mol}$ のNOの範囲内の総NO放出を有する。

40

## 【0066】

いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンおよび薬学的に許容される担体を含む組成物が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、官能化されていないシクロデキストリンをさらに含む。いくつかの実施形態では、官能化シクロデキストリンまたは組成物は、官能化シクロデキストリンと錯体化した1つ以上のゲスト薬物をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のゲスト薬物は、癌、心血管疾患、微生物感染症、血小板凝集および/もしくは血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、性感染症、または創傷治癒

50

の治療のための1つ以上の薬物を含む。

【0067】

いくつかの実施形態では、一酸化窒素を対象に送達する方法が提供される。いくつかの実施形態では、有効量の官能化シクロデキストリンが、該対象に投与される。

【0068】

いくつかの実施形態では、疾患状態を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、有効量の官能化シクロデキストリンまたは組成物が、それを必要とする対象に投与される。いくつかの実施形態では、該疾患状態は、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、  
10 癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患状態は、微生物感染症である。

【0069】

いくつかの実施形態では、疾患状態を治療する方法が提供される。いくつかの実施形態では、有効量の官能化シクロデキストリンまたは組成物が、該対象にそれを必要とする対象に投与され、該疾患状態は、肺癌である。

【0070】

いくつかの実施形態では、一酸化窒素を対象に送達するための官能化シクロデキストリンまたは組成物の使用が提供される。いくつかの実施形態では、癌、心血管疾患、微生物  
20 感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症のうちの1つ以上からなる群から選択される疾患状態を有する、治療を必要とする対象を治療するための薬物の調製における、官能化シクロデキストリンまたは組成物の使用が提供される。

【0071】

いくつかの実施形態は、官能化シクロデキストリンを製造する方法に関する。いくつかの実施形態では、方法は、シクロデキストリンを脱離基および第二級アミンを含む官能化化合物と混合して、第二級アミンを有するシクロデキストリンを提供することを含む。いくつかの実施形態では、脱離基は、 $-OT$ 、 $-OM$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ のうちの1つ以上である。いくつかの実施形態では、方法は、第二級アミンを有するシクロデキ  
30 ストリンをNOに曝露して、NO放出性官能化シクロデキストリンをもたらすことをさらに含む。いくつかの実施形態では、方法は、シクロデキストリンをゲスト分子と混合して、ホストゲスト錯体を提供することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0072】

【図1A】第二級アミンおよびN-ジアゼニウムジオレート官能化CD誘導体の合成を示す、非限定的なスキームである。図1(a)では、(i)~(iv)に示される試薬および条件の非限定的な例を使用して、第二級アミン修飾CDの合成を行った。(i)  $TSOCl$ 、 $NaOH$ 、 $H_2O/CH_3CN$ 、室温(r.t.)、(ii) 第一級アミン( $RNH_2$ )、75、(iii) 臭素、 $P(Ph)_3$ 、DMF、80、(iv) 第一級アミン( $RNH_2$ )、DMF、室温。図1(b)は、後続するN-ジアゼニウムジオレート形成の合成経路を示す(例えば、 $CD-HEDA7/NO$ のもの)。  
40

【図1B】同上

【図2A】NO供与 $CD-HEDA7/NO$ の特性評価データを示す。図2(a)、 $CD-HEDA7/NO$ の合成経路。図2(b)、 $CD-HEDA7$ (上線)および $CD-HEDA7/NO$ (下線)の $^1H$  NMRスペクトル。図2(c)、 $CD-HEDA7$ (実線)および $CD-HEDA7/NO$ (破線)の紫外可視スペクトル。

【図2B】同上

10

20

30

40

50

【図2C】同上

【図3】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左)CD-HEDA(上線)およびCD-HEDA/NO(下線)のNMRスペクトル、(中)CD-HEDAの分子構造、(右)CD-HEDA/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレートに隣接するメチレン基に割り当てられたb'およびc'の新たに出現したピークは、CD-HEDA/NOの合成が成功したことを実証する。これらのメチレン基の高い化学シフトは、末端ヒドロキシル基とN-ジアゼニウムジオレートとの間の水素結合によるものであった。

【図4】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左)CD-EDA(上線)およびCD-EDA/NO(下線)のNMRスペクトル、(中)CD-EDAの分子構造、(右)CD-EDA/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレートに隣接するメチレン基に割り当てられた6'およびa'の新たに出現したピークは、CD-EDA/NOの合成が成功したことを実証する。これらのメチレン基の高い化学シフトは、末端一級アミン基とN-ジアゼニウムジオレートとの間の水素結合によるものであった。

10

【図5】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左)CD-DETA(上線)およびCD-DETA/NO(下線)のNMRスペクトル、(中)CD-DETAの分子構造、(右)CD-DETA/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレートに隣接するメチレン基に割り当てられたb'およびc'の新たに出現したピークは、CD-DETA/NOの合成が成功したことを実証する。これらのメチレン基の高い化学シフトは、末端一級アミン基とN-ジアゼニウムジオレートとの間の水素結合によるものであった。

20

【図6】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左)CD-EDA7(上線)およびCD-EDA7/NO(下線)のNMRスペクトル、(中)CD-EDA7の分子構造、(右)CD-EDA7/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレートに隣接するメチレン基に割り当てられた6'およびa'の新たに出現したピークは、CD-EDA7/NOの合成が成功したことを実証する。これらのメチレン基の高い化学シフトは、末端一級アミン基とN-ジアゼニウムジオレートとの間の水素結合によるものであった。

【図7】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左)CD-DETA7(上線)およびCD-DETA7/NO(下線)のNMRスペクトル、(中)CD-DETA7の分子構造、(右)CD-DETA7/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレートに隣接するメチレン基に割り当てられたb'およびc'の新たに出現したピークは、CD-DETA7/NOの合成が成功したことを実証する。これらのメチレン基の高い化学シフトは、末端一級アミン基とN-ジアゼニウムジオレートとの間の水素結合によるものであった。

30

【図8】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左)CD-PA(上線)およびCD-PA/NO(下線)のNMRスペクトル、(中)CD-PAの分子構造、(右)CD-PA/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレート周辺のメチレン基に割り当てられた6'、a'、およびb'のダウンシフトしたピークは、CD-PA/NOの合成が成功したことを実証する。末端基がメチル基であるため、それらはN-ジアゼニウムジオレートと水素結合を形成することができず、これがダウンシフトしたピークをもたらした。

40

【図9】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左)CD-MA(上線)およびCD-MA/NO(下線)のNMRスペクトル、(中)CD-MAの分子構造、(右)CD-MA/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレート周辺のメチレン基に割り当てられた6'およびa'のダウンシフトしたピークは、CD-MA/NOの合成が成功したことを実証する。末端基がヒドロキシメチル基であるため、それらはN-ジアゼニウムジオレートと水素結合を形成することができず、これがダウンシフトしたピークをもたらした。

50

【図10】CD誘導体の非限定的な実施形態の特徴評価データおよび構造を示す。(左) CD-PA7(上線)およびCD-PA7/NO(下線)のNMRスペクトル、(中) CD-PA7の分子構造、(右) CD-PA7/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレート周辺のメチレン基に割り当てられた6'、a'、b'のダウンシフトしたピークは、CD-PA7/NOの合成が成功したことを実証する。末端基がメチル基であるため、それらはN-ジアゼニウムジオレートと水素結合を形成することができず、これがダウンシフトしたピークをもたらした。

【図11】CD誘導体の非限定的な実施形態の特性評価データおよび構造を示す。(左) CD-MA7(上線)およびCD-MA7/NO(下線)のNMRスペクトル、(中) CD-MA7の分子構造、(右) CD-MA7/NOの分子構造。N-ジアゼニウムジオレート周辺のメチレン基に割り当てられた6'およびa'のダウンシフトしたピークは、CD-MA7/NOの合成が成功したことを実証する。末端基がヒドロキシメチル基であるため、それらはN-ジアゼニウムジオレートと水素結合を形成することができず、これがダウンシフトしたピークをもたらした。

10

【図12A】0.1M NaOH中0.05mg/mLの濃度で測定した、一置換NO放出性CD誘導体の紫外可視スペクトルを示す。図12(a) CD-HEDA/NO、図12(b) CD-MA/NO、図12(c) CD-PA/NO、図12(d) CD-EDA/NO、および図12(e) CD-DETA/NO。NO放出性材料は破線であり、非NO放出性対照は実線である。

【図12B】同上

20

【図12C】同上

【図12D】同上

【図12E】同上

【図13A】0.1M NaOH中で測定した、七置換NO放出性CD誘導体の紫外可視スペクトルを示す。図13(a) CD-HEDA7/NO(0.01mg/mL)、図13(b) CD-MA7/NO(0.02mg/mL)、図13(c) CD-PA7/NO(0.02mg/mL)、図13(d) CD-EDA7/NO(0.02mg/mL)、および図13(e) CD-DETA7/NO(0.01mg/mL)。非放出性材料は破線であり、非放出性対照は実線である。

【図13B】同上

30

【図13C】同上

【図13D】同上

【図13E】同上

【図14A】NO放出性CD誘導体の解離の特性評価を示す。図14(a) N-ジアゼニウムジオレート修飾CD誘導体の分解のための提案された非限定的な機構。図14(b) NO放出性CD誘導体のt[NO]対時間のリアルタイムプロット。実線はCD-PA/NOを表し、破線はCD-MA7/NOを表し、点線はCD-HEDA7/NOを表す。図14(c) 隣接するカチオン性アンモニウム基による(いくつかの実施形態による)N-ジアゼニウムジオレートCD誘導体の安定化のための提案された非限定的な構造。

【図14B】同上

40

【図14C】同上

【図15A】化学発光ベースの一酸化窒素分析器で測定した、リアルタイムNO放出を示す。図15(a) NO放出性一置換CD誘導体のt[NO]対時間のリアルタイムプロット。茶色の線はCD-HEDA/NOを表し、赤色の線はCD-MA/NOを表し、黒色の線はCD-PA/NOを表し、緑色の線はCD-EDA/NOを表し、青色の線はCD-DETA/NOを表す。図15(b) NO放出性七置換CD誘導体のt[NO]対時間のリアルタイムプロット。茶色の線はCD-HEDA7/NOを表し、赤色の線はCD-MA7/NOを表し、黒色の線はCD-PA7/NOを表し、緑色の線はCD-EDA7/NOを表し、青色の線はCD-DETA7/NOを表す。

【図15B】同上

50

【図16A】4時間のインキュベーションにわたる一置換NO放出性CD誘導体の*P. aeruginosa*に対する殺菌有効性を示す。図16(a)CD-HEDA/NO、図16(b)CD-MA/NO、図16(c)CD-PA/NO、図16(d)CD-EDA/NO、および図16(e)CD-DETA/NO。NO放出性CDは赤色の塗りつぶした丸であり、対照CDは黒色の塗りつぶした四角である。エラーバーは、平均生存率の標準偏差(CFU/mL)を表す。全ての測定について、 $n = 3$ またはそれ以上のプールされた実験とした。

【図16B】同上

【図16C】同上

【図16D】同上

【図16E】同上

【図17A】300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のCD-PA/NOに2時間曝露した*P. aeruginosa*細胞のCLSM画像を示す。DAF-2緑色蛍光は、細胞内NO送達を示す一方で、細胞膜破壊(細胞死)はPI赤色蛍光の出現によって示した。図17(a)明視野、図17(b)DAF-2、図17(c)PI。

【図17B】同上

【図17C】同上

【図17D】300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のCD-EDA/NOに曝露した*P. aeruginosa*細胞のCLSM画像。図17(d)明視野、図17(e)DAF-2、(f)PI。

【図17E】同上

【図17F】同上

【図18】300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のCD-PA/NOに曝露した*P. aeruginosa*の明視野、細胞内DAF-2(緑色)およびPI(赤色)の蛍光画像を示す。DAF-2緑色蛍光は、細胞内のNOの出現を示す一方で、PI赤色蛍光は、細胞膜破壊(細胞死)を示す。上の画像は60分で撮影し、下の画像は120分で撮影した。

【図19】300  $\mu\text{g}/\text{mL}$ のCD-EDA/NOに曝露した*P. aeruginosa*の明視野、細胞内DAF-2(緑色)およびPI(赤色)の蛍光画像を示す。DAF-2緑色蛍光は、細胞内のNOの出現を示す一方で、PI赤色蛍光は、細胞膜破壊(細胞死)を示す。上の画像は60分で撮影し、下の画像は120分で撮影した。

【図20A】4時間のインキュベーションにわたる七置換NO放出性CD誘導体の*P. aeruginosa*に対する殺菌有効性を示す。図20(a)CD-HEDA7/NO、図20(b)CD-MA7/NO、図20(c)CD-PA7/NO、図20(d)CD-EDA7/NO、および図20(e)CD-DETA7/NO。NO放出CDは赤色(塗りつぶした丸)、対照CDは黒色(塗りつぶした四角)である。エラーバーは、平均生存率の標準偏差(CFU/mL)を表す。全ての測定について、 $n = 3$ またはそれ以上のプールされた実験とした。

【図20B】同上

【図20C】同上

【図20D】同上

【図20E】同上

【図21A】インビトロ細胞毒性を示す。様々な濃度のブランク、対照、およびNO放出性CD誘導体への4時間にわたるL929マウス線維芽細胞曝露の細胞生存率(%)。各値は、少なくとも3つの測定の平均標準偏差を表す。図21(a)一置換CD誘導体、図21(b)七置換CD誘導体。図21(c)は、DETA、DETA/NO、およびCDと混合したDETA/NOの細菌生存率データを示す。図21(d)は、CD-DETAおよびCD-DETA/NO(NOで官能化されたCD-DETA)を使用して収集したデータを示す。図21(e)は、哺乳動物細胞に対する細胞毒性を示す。

【図21B】同上

【図21C】同上

【図21D】同上

10

20

30

40

50

【図 2 1 E】同上

【図 2 2 A】プロメタジン/シクロデキストリン包接錯体の溶解能力。図 2 2 ( a ) P B S 緩衝液中の 2 m g / m L のプロメタジン、図 2 2 ( b ) P B S 緩衝液中の 2 m g / m L の等価の C D を有するプロメタジン。

【図 2 2 B】同上

【図 2 3 A】異なるモル比下でのプロメタジン / C D - D E T A 包接錯体の溶解能力。P B S 緩衝液中のプロメタジンの濃度は、2 m g / m L で一定である。プロメタジン対 C D - D E T A のモル比：図 2 3 ( a ) 1 : 0、図 2 3 ( b ) 1 : 0 . 2 5、図 2 3 ( c ) 1 : 0 . 5、図 2 3 ( d ) 1 : 0 . 7 5、図 2 3 ( e ) 1 : 1、図 2 3 ( f ) 1 : 1 . 5。錯体溶液の濁度に基づいて、プロメタジンと C D - D E T A との間の良好な包接錯体を、1 : 1 のモル比で形成する。

10

【図 2 3 B】同上

【図 2 3 C】同上

【図 2 3 D】同上

【図 2 3 E】同上

【図 2 3 F】同上

【図 2 4 A】C D をホスト分子として、または抗菌薬として単独で使用する概略図およびデータを示す。図 2 4 ( a ) 抗菌活性のためのプロメタジンおよび N O の同時送達の例示。図 2 4 ( b ) P M ( 丸 )、P M と C D - D E T A との錯体 ( 三角 )、および P M と C D - D E T A / N O との錯体 ( 四角 ) のグラム陰性 *P . a e r u g i n o s a* に対する殺菌有効性。P M および C D 誘導体は、1 : 1 のモル比で送達した。X 軸は、異なる系における P M の濃度である。図 2 4 ( c ) M B C 4 h 濃度の P M、P M と C D - D E T A との錯体、および P M と C D - D E T A / N O との錯体への曝露後の L 9 2 9 マウス線維芽細胞の細胞生存率 ( % )。左側のバーは P M であり、中央のバーは P M と C D - D E T A との錯体であり、右側のバーは P M と C D - D E T A / N O との錯体であった。

20

【図 2 4 B】同上

【図 2 4 C】同上

【図 2 4 D】抗菌活性のための N O 送達の例示である。

【図 2 5】官能化 C D 誘導体の合成を示す、非限定的なスキームを示す。いくつかの実施形態では、第二級アミン修飾 C D の合成は、( 例えば、T s O C 1、第一級アミン ( R ( C H <sub>2</sub> )<sub>2</sub> N H <sub>2</sub> ) または臭素、P ( P h )<sub>3</sub>、および第一級アミン) に示される例示的な試薬および条件を使用して行うことができる。

30

【図 2 6 A】様々な官能化 C D を使用する C D 処理後の細胞生存率の用量応答を示し、図 2 6 ( a ) は C D - P A および C D - P A / N O のものであり、図 2 6 ( b ) は C D - D E T A および C D - D E T A / N O のものであり、図 2 6 ( c ) は C D - P A 7 および C D - P A 7 / N O のものであり、図 2 6 ( d ) は C D - D E T A 7 および C D - D E T A 7 / N O のものである。

【図 2 6 B】同上

【図 2 6 C】同上

【図 2 6 D】同上

40

【図 2 7】2 4 時間の M T S アッセイを使用する、A 5 4 9 ヒト肺癌細胞に対する N O 放出性 C D 誘導体の抗癌作用を示すデータを示す。

【図 2 8】C D 錯体ドキシソルピシンのモデルの非限定的な例を示す。

【図 2 9 A】( 酢酸緩衝液 ( p H 5 . 4、1 0 m M ) 中に溶解した ) D O X の紫外 / 可視データを示し、図 2 9 ( a ) は様々な濃度の D O X であり、図 2 9 ( b ) は D O X の濃度検量線を示す。

【図 2 9 B】同上

【図 3 0 A】紫外 / 可視を使用する様々な官能化 C D 化合物の特性評価を示し、( a ) は C D - D E T A であり、( b ) は C D - D E T A - D O X であり、( c ) は C D - D E T A / N O であり、( d ) は C D - D E T A / N O - D O X である。

50

【図30B】同上

【図30C】同上

【図30D】同上

【図31A】(3:7のアセトニトリル:水(pH3.0)中の)DOXの紫外/可視データを示し、図31(a)は様々な濃度のDOXであり、図31(b)はDOXの濃度検量線を示す。

【図31B】同上

【図32A】CD-DETA/NO(図32(a))およびCD-DETA/NO-DOX(図32(b))のNO放出プロファイルを示す。

【図32B】同上

【発明を実施するための形態】

【0073】

本明細書に開示される特定の実施形態は、殺菌および/または抗菌活性を有するシクロデキストリン(CD)誘導体に関する。いくつかの実施形態では、シクロデキストリン(CD)誘導体は、NO結合部分を含む。いくつかの実施形態では、シクロデキストリン(CD)誘導体は、制御可能な量の第二級アミンおよび多様な外部末端基(例えば、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、第一級アミンなど)を有する。いくつかの実施形態では、CD誘導体を、一酸化窒素(NO)ガスまたはいくつかの他のNO供与体と反応させて、NO供与性CD誘導体を生成することができる。一酸化窒素(NO)は、主に微生物DNAおよび/または膜構造に対する酸化およびニトロソ化損傷を引き起こし得る反応性NO副産物(例えば、ペルオキシ亜硝酸および三酸化二窒素)の形成によって、細菌およびバイオフィルムの両方を根絶することができる広域スペクトルの抗菌剤である。有利なことに、NOがその抗菌効果を発揮する広範な機構は、細菌が耐性を発展させるリスクを低減する。

【0074】

いくつかの実施形態では、CD足場を合成するための方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、CD足場は、置換基と反応および/または装飾させて、CDの1つ以上の特性を変化(例えば、溶解度、ゲスト結合有効性、NO結合、NO結合有効性を強化)させて、CD誘導体をもたらす。いくつかの実施形態では、CD誘導体がNO結合部分を含む場合、CD足場は、NO結合部分と反応させ、かつ/またはそれで装飾して、NO結合CD誘導体をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、CD誘導体を、一酸化窒素(NO)ガスまたはいくつかの他のNO供与剤と反応させて、NO供与性CD誘導体を生成する。いくつかの実施形態では、NOでのCD誘導体の官能化は、アルカリ性条件下で行われる。いくつかの実施形態では、NO供与性CD誘導体は、NO放出性N-ジアゼニウムジオレートNO供与体である。いくつかの実施形態では、NO供与部分(例えば、N-ジアゼニウムジオレート)周辺の第二級アミンおよび官能基の量、CDに被包された分子、CDの溶解度、または他の特徴のうちの1つ以上を調節することによって、調整可能な総NO貯蔵量および/またはNO放出半減期を有する多様なNO放出性CD誘導体を実現することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、例えば、約0.6~約0.8 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、0.8~約1.0 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、1.0~約1.2 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、1.2~約1.5 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、1.5~約1.8 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、1.8~約2.0 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、2.0~約2.2 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、2.2~約2.4 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、および終点を含むそれらの間の任意の容量を含む、1mgのCD一酸化窒素供与体化合物あたり約0.6~約2.4 $\mu\text{mol}$ のNOのNO貯蔵容量を有するNO放出性CD誘導体を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、約0.7~約4.2時間のNO放出の半減期を有するNO放出性CD誘導体を提供する。いくつかの実施形態では、NO放出性CD誘導体は、少なくとも約0.5、0.7、0.9、1.0、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.2、4.5、5.0、6.0、10.0以下、または上述の値を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲のNO放出の半減期(時間)を有する。いくつかの実施形態では、本開示のNO放

10

20

30

40

50

出性CD誘導体は、(いくつかの実施形態では、薬物耐性細菌を含む)他の細菌の中でも特に、グラム陰性*Pseudomonas aeruginosa*に対する殺菌有効性を有する。いくつかの実施形態では、NO放出性CD誘導体の抗菌有効性は、総NO貯蔵量および誘導体末端に依存する。いくつかの実施形態では、高密度のNO供与体または第一級アミンを含有するNO放出性材料が、有効な抗菌剤であった。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるNO放出性CD誘導体は、哺乳動物細胞(例えば、インビトロでのL929マウス線維芽細胞)に対して低い細胞毒性を示し、かつ/またはかつ実質的に細胞毒性を示さない。いくつかの実施形態では、これは、標的以外へのト効果が最小限であるか、低減しているか、または存在しない、標的化された効果を提供する。

**【0075】**

別途定義されない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は全て、当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書の発明の対象の説明に使用される用語は、特定の実施形態を説明する目的のためだけであって、発明の対象を限定することを意図するものではない。

**【0076】**

本明細書で使用されるとき、「および/または」とは、関連する列挙される項目のうちの一つ以上の任意および全ての可能な組み合わせ、ならびに代替物(「または」)で解釈されるとき組み合わせの欠如を指し、これらを包含する。

**【0077】**

本明細書で使用されるとき、「約」という用語には、その単純な通常の意味を与え、本主題の化合物または薬剤の量、用量、時間、温度などの測定可能な値を指す場合、指定された量の $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、またはさらには $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意図する。

**【0078】**

「有効量」という用語は、本明細書で使用されるとき、当該技術分野で周知であるように、例えば、対象の容態の(例えば、一つ以上の症状の)改善、容態の進行の遅延もしくは低減、障害の発症の予防もしくは遅延、および/または臨床パラメータ、疾患、もしくは病気の变化などを含む、障害、疾患、または病気に罹患している対象への有益な効果であり得る調節効果を与える官能化CDの量を指す。例えば、有効量は、対象の容態を少なくとも $5\%$ 、例えば、少なくとも $10\%$ 、少なくとも $15\%$ 、少なくとも $20\%$ 、少なくとも $25\%$ 、少なくとも $30\%$ 、少なくとも $35\%$ 、少なくとも $40\%$ 、少なくとも $45\%$ 、少なくとも $50\%$ 、少なくとも $55\%$ 、少なくとも $60\%$ 、少なくとも $65\%$ 、少なくとも $70\%$ 、少なくとも $75\%$ 、少なくとも $80\%$ 、少なくとも $85\%$ 、少なくとも $90\%$ 、少なくとも $95\%$ 、または少なくとも $100\%$ 改善する組成物、化合物、または薬剤の量を指すことができる。いくつかの実施形態では、容態の改善は、感染の低減であり得る。いくつかの実施形態では、改善は、表面上のまたは対象内の細菌負荷(例えば、バイオバーデン)の低減であり得る。いくつかの実施形態では、粘液層の厚さ、産生、または他の特徴の低減とは、改善である。本開示の主題の活性組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、特定の対象および/または用途に対して所望の応答を達成するのに有効である量の活性化化合物(複数可)を投与するように変化させることができる。選択される投与量レベルは、組成物の活性、製剤、投与経路、他の薬物または治療との組み合わせ、治療されている容態の重症度、ならびに治療されている対象の健康状態および以前の病歴を含むが、これらに限定されない、様々な因子に依存するであろう。いくつかの実施形態では、最小用量が投与され、用量は、用量制限毒性の不在下で最小有効量まで漸増される。有効量の決定および調整、ならびにそのような調整をいつおよびどのように行うかの評価が、本明細書で企図される。

**【0079】**

「治療する」または「治療すること」または「治療」は、例えば、対象の容態の(例えば、一つ以上の症状の)改善、容態の進行の遅延もしくは低減、および/または臨床パラメータ、疾患、もしくは病気の变化、病気の治癒などを含む、障害、疾患、または病気に

10

20

30

40

50

罹患している対象への有益な効果であり得る、調節効果を与える任意の種類的作用を指す。

【0080】

「一酸化窒素供与体」または「NO供与体」という用語は、一酸化窒素種の生物活性が、意図された作用部位で発現するように、一酸化窒素種を供与、放出、および/または直接的にもしくは間接的に移動させ、ならびに/あるいはインピボで一酸化窒素の内在性産生を刺激し、ならびに/あるいはインピボで一酸化窒素の内在性レベルを上昇させる種および/または分子を指す。

【0081】

「一酸化窒素放出」という用語は、一酸化窒素の3つの酸化還元形態(NO<sup>+</sup>、NO<sup>-</sup>、NO)のうちのいずれか1つ(または2つ以上)を供与、放出、および/または直接的にもしくは間接的に移動させる種、ならびに/あるいは一酸化窒素の3つの酸化還元形態(NO<sup>+</sup>、NO<sup>-</sup>、NO)のうちのいずれか1つ(または2つ以上)を供与、放出、および/または直接的にもしくは間接的に移動させる方法を指す。いくつかの実施形態では、一酸化窒素種の生物学的活性が、意図する作用部位で発現するように、一酸化窒素放出が達成される。

【0082】

本明細書で使用されるとき、「微生物感染症」という用語は、1つ以上の種類の薬物耐性微生物に關与する感染症を含む、細菌、真菌、ウイルス、酵母感染症、および他の微生物、ならびにこれらの組み合わせを指す。

【0083】

本明細書に開示されるように治療される「患者」または「対象」は、いくつかの実施形態では、ヒト患者であるが、本開示の主題の原理は、本開示の主題が、「対象」および「患者」という用語に含まれるよう意図されている、哺乳動物を含む全ての脊椎動物種に対して有効であることを示すことが理解されるべきである。適切な対象は概して、哺乳動物対象である。本明細書に説明される主題は、研究ならびに獣医学的および医学的用途における使用を見出す。本明細書で使用されるとき、「哺乳動物」という用語は、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ウサギ、齧歯類(例えば、ラットまたはマウス)、サルなどを含むが、これらに限定されない。ヒト対象は、新生児、乳児、年少者、成人、および老人の対象を含む。

【0084】

本明細書で使用するとき、「官能化CD」、「シクロデキストリン誘導体」、または「CD誘導体」という用語は、1つ以上の共有結合的に修飾された繰り返し単位を含有するCD分子を指す。そのような「官能化CD」または「シクロデキストリン誘導体」は、一酸化窒素供与体部分が結合していても結合していなくてもよい。

【0085】

本明細書に提供される一般化学式については、置換基が示されていない場合、当業者は、置換基が水素であることを理解するであろう。原子に接続されていないが示されている結合は、そのような置換基の位置が可変であることを示す。ギザギザ線、波線、結合を介してまたは結合の端に引かれた2本の波線は、いくつかの追加の構造がその位置に結合されていることを示す。本明細書に開示されているが構造には明示されていない多数の追加のモノマーについて、元素分析により、そのような違いが予想され得ると示されない場合であっても、これらのモノマーを添加して、結果として得られたポリマー材料の物理的特性を変更することができることは、ポリマーの当業者には理解されるであろう。そのような物理的特性には、溶解度、電荷、安定性、架橋、二次および三次構造などが含まれるが、これらに限定されない。さらに、1つ以上のキラル中心を有する化合物について立体化学が示されていない場合、全ての鏡像異性体およびジアステレオマーが含まれる。同様に、脂肪族基またはアルキル基の列挙のために、その全ての構造異性体も含まれる。別途定義されない限り、本明細書に提供される一般式においてA<sub>1</sub>~A<sub>n</sub>として示され、本明細書においてアルキル基と呼ばれる基は、独立して、アルキル基または脂肪族基、特に20個以下の炭素原子を有するアルキルから選択され、さらに典型的には、メチル、エチル、

10

20

30

40

50

プロピル、イソプロピル、およびブチルなどの10個以下の原子を持つさらに低いアルキルから選択される。アルキルは、任意に置換されていてもよい（例えば、本明細書の他の場所で開示されているように、置換されていても置換されていなくてもよい）。アルキルは、ハロゲン化アルキル（例えば、 $-CX_3$ であり、式中、Xはハロゲン化物、および鎖中またはそれに結合したこれらの組み合わせ）などの置換アルキル基、アルコール（すなわち、脂肪族またはアルキルヒドロキシル、特に低級アルキルヒドロキシル）、または他の同様に置換された部分、例えば、アミノ-、アミノ酸-、アリール-、アルキルアリール-、アルキルエステル-、エーテル-、ケト-、ニトロ-、スルフヒドリル-、スルホニル-、スルホキシド修飾-アルキル基であり得る。

【0086】

「アミノ」および「アミン」という用語は、 $NR_3$ 、 $NH_3$ 、 $NHR_2$ 、および $NH_2R$ などの含窒素基を指し、式中、Rは、本明細書の他の場所で説明されるとおりであり得る。したがって、本明細書で使用するとき、「アミノ」は、一級アミン、二級アミン、または三級アミンを指すことができる。いくつかの実施形態では、アミノ基の1つのRは、ジアゼニウムジオレート（すなわち、 $NONO$ ）であり得る。

【0087】

ある基が「任意に置換されている」（または「任意の置換基」を有する）と説明される場合はいつでも、その基は、非置換（例えば、そうでなければ置換基が置換され得る基に結合した1つ以上の-H部分を含む）であっても、示される置換基のうちの1つ以上で置換されてもよい。同様に、置換される場合、基が「非置換または置換された」（または「置換された」もしくは「非置換」と説明されるとき、置換基（複数可）は、1つ以上の示される置換基から選択され得る。置換基が示されていない場合、示される「任意に置換された」または「置換された」基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、シクロアルキル（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、ヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオアリバミル、N-チオアリバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、一置換アミン基、二置換アミン基、一置換アミン（アルキル）、二置換アミン（アルキル）、ジアミノ基、ポリアミノ、ジエーテル基、およびポリエーテル-から個別に、独立して、それから選択される1つ以上の基（複数可）で置換され得ることを意味する。

【0088】

本明細書で使用されるとき、「 $C_a \sim C_b$ 」（「a」および「b」が整数である）は、基中の炭素原子の数を指す。示された基は、炭素原子を含んだ、「a」から「b」を含有することができる。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」または「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」基は、1~4個の炭素を有する全てのアルキル基、すなわち、 $CH_3-$ 、 $CH_3CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、および $(CH_3)_3C-$ を指す。「a」および「b」が指定されていない場合、これらの定義で説明されている最も広い範囲が想定される。

【0089】

2つの「R」基が「一緒に」されるものとして説明されている場合、R基およびそれらが結合している原子は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、または複素環を形成することができる。例えば、限定するものではないが、 $NR^aR^b$ 基の $R^a$ および $R^b$ が「一緒になって」と示される場合、それらが互いに共有結合して環を形成することを意味する。

【化30】



10

20

30

40

50

## 【0090】

本明細書で使用される時、「アルキル」という用語は、完全に飽和した脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、分岐または直鎖であり得る。分岐アルキル基の例には、イソプロピル、sec-ブチル、t-ブチルなどが含まれるが、これらに限定されない。直鎖アルキル基の例には、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルなどが含まれるが、これらに限定されない。アルキル基は、1～30個の炭素原子を有し得る（本明細書で出現するときはいつでも、「1～30」などの数値範囲は、所与の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「1～30個の炭素原子」は、アルキル基が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30個の炭素原子からなり得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合の「アルキル」という用語の出現も網羅する）。アルキル基はまた、1～12個の炭素原子を有する中サイズのアルキルであってもよい。アルキル基は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルでもあり得る。アルキル基は、置換または非置換であってもよい。例としてにすぎないが、「C<sub>1</sub>～C<sub>5</sub>アルキル」は、アルキル鎖中に1～5個の炭素原子があることを示し、すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル（分枝鎖および直鎖）、などから選択される。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、およびヘキシルが含まれるが、決してこれらに限定されない。

10

20

## 【0091】

本明細書で使用される時、「アルキレン」という用語は、二価の完全に飽和した直鎖脂肪族炭化水素基を指す。アルキレン基の例には、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、およびオクチレンが含まれるが、これらに限定されない。アルキレン基は、

## 【化31】

、続いて炭素原子の数、続いて「\*」で表されてもよい。例えば、

## 【化32】



30

は、エチレンを表す。アルキレン基は、1～30個の炭素原子を有し得る（本明細書で出現するときはいつでも、「1～30」などの数値範囲は、所与の範囲内のそれぞれの整数を指し、例えば、「1～30個の炭素原子」は、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子などからなり、最大30個の炭素原子を含み得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない場合の「アルキレン」という用語の出現も網羅する）。アルキレン基はまた、1～12個の炭素原子を有する中サイズのアルキルであってもよい。アルキレン基は、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルでもあり得る。アルキレン基は、置換または非置換であってもよい。例えば、低級アルキレン基は、低級アルキレン基の1つ以上の水素を置換することにより、および/または同じ炭素上の両方の水素をC<sub>3</sub>-6単環式シクロアルキル基（例えば、

40

## 【化33】



)で置換することによって置換することができる。

## 【0092】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、これらに限定されないが、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含む、炭素二重結合（複数可）を含有する2～20個の炭素原子の一価の直鎖また

50

は分岐鎖ラジカルを指す。アルケニル基は、非置換または置換であってもよい。

【0093】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、これらに限定されないが、1 - ブロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニルなどを含む、炭素三重結合（複数可）を含有する2 ~ 20個の炭素原子の一価の直鎖または分岐鎖ラジカルを指す。アルキニル基は、非置換または置換であってもよい。

【0094】

本明細書で使用される時、「シクロアルキル」とは、完全に飽和した（二重結合または三重結合を含まない）単環式または多環式（二環式など）炭化水素環系を指す。2つ以上の環で構成される場合、環は、融合、架橋、またはスピロで結合される。本明細書で使用される時、「縮合」という用語は、2つの原子および1つの結合を共有する2つの環を指す。本明細書で使用される時、「架橋シクロアルキル」という用語は、シクロアルキルが非隣接原子を接続する1つ以上の原子の結合を含有する化合物を指す。本明細書で使用される時、「スピロ」という用語は、1つの原子を共有する2つの環を指し、2つの環は、架橋によって連結されていない。シクロアルキル基は、環（複数可）に3 ~ 30個の原子、環（複数可）に3 ~ 20個の原子、環（複数可）に3 ~ 10個の原子、環（複数可）に3 ~ 8個の原子、または環（複数可）に3 ~ 6個の原子を含有することができる。シクロアルキル基は、非置換または置換であってもよい。モノシクロアルキル基の例には、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、およびシクロオクチルが含まれるが、決してこれらに限定されない。縮合シクロアルキル基の例は、デカヒドロナフタレニル、ドデカヒドロ - 1H - フェナレニル、およびテトラデカヒドロアントラセニルであり、架橋シクロアルキル基の例は、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、アダマンタニル、およびノルボルナニルであり、スピロシクロアルキル基の例には、スピロ[3.3]ヘプタンおよびスピロ[4.5]デカンが含まれる。

【0095】

本明細書で使用される時、「シクロアルケニル」とは、少なくとも1つの環に1つ以上の二重結合を含有する単環式または多環式（二環式など）炭化水素環系を指すが、2つ以上がある場合、二重結合は、全ての環を通して完全に非局在化したパイ電子系を形成することができない（そうでなければ、基は、本明細書で定義されるように、「アリール」である）。シクロアルケニル基は、環（複数可）に3 ~ 10個の原子、環（複数可）に3 ~ 8個の原子、または環（複数可）に3 ~ 6個の原子を含有することができる。2つ以上の環で構成される場合、環は、融合、架橋、またはスピロで結合される。シクロアルケニル基は、非置換または置換であってもよい。

【0096】

本明細書で使用される時、「アリール」とは、全ての環を通して完全に非局在化したパイ電子系を有する炭素環式（全炭素）単環式または多環式（二環式など）芳香族環系（2つの炭素環式環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基における炭素原子の数は、変動し得る。例えば、アリール基は、C<sub>6</sub> - C<sub>14</sub>アリール基、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール基、またはC<sub>6</sub>アリール基であり得る。アリール基の例には、ベンゼン、ナフタレン、およびアズレンが含まれるが、これらに限定されない。アリール基は、置換または非置換であってもよい。本明細書で使用される時、「ヘテロアリール」とは、1つ以上のヘテロ原子（例えば、1、2、または3つのヘテロ原子）、すなわち、これらに限定されないが、窒素、酸素、および硫黄を含む、炭素以外の元素を含有する単環式または多環式（二環式など）芳香族環系（完全に非局在化したパイ電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環（複数可）における原子の数は、変動し得る。例えば、ヘテロアリール基は、環（複数可）に4 ~ 14個の原子、環（複数可）に5 ~ 10個の原子、または環（複数可）に5 ~ 6個の原子、例えば、9個の炭素原子および1個のヘテロ原子、8個の炭素原子および2個のヘテロ原子、7個の炭素原子および3個のヘテロ原子、8個の炭素原子および1個のヘテロ原子、7個の炭素原子および2個のヘテロ原子、6個の炭素原子および3個のヘテロ原子、5個の炭素原子および4個のヘテロ原子、5個の炭素原子お

10

20

30

40

50

および1個のヘテロ原子、4個の炭素原子および2個のヘテロ原子、3個の炭素原子および3個のヘテロ原子、4個の炭素原子および1個のヘテロ原子、3個の炭素原子および2個のヘテロ原子、または2個の炭素原子および3個のヘテロ原子を含有することができる。さらに、「ヘテロアリアル」という用語は、少なくとも1つのアリアル環と少なくとも1つのヘテロアリアル環または少なくとも2つのヘテロアリアル環などの、2つの環が少なくとも1つの化学結合を共有する縮合環系を含む。ヘテロアリアル環の例には、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、チアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、およびトリアジンが含まれるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル基は、置換または非置換であってもよい。

【0097】

本明細書で使用される時、「ヘテロシクリル」または「ヘテロアリシクリル」とは、炭素原子が1~5個のヘテロ原子とともにその環系を構成する、3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員、最大18員の単環式、二環式、および三環式環系を指す。ヘテロ環は、そのような方法で配置されるが、完全に非局在化したパイ電子系が全ての環を通して発生しない、1つ以上の不飽和結合を任意選択で含有してもよい。ヘテロ原子(複数可)は、酸素、硫黄、および窒素を含むが、これらに限定されない、炭素以外の元素である。複素環は、定義が、ラクタム、ラクトン、環式イミド、環式チオイミド、および環式カルバメートなどのオキソ系およびチオ系を含むように、1つ以上のカルボニルまたはチオカルボニル官能基をさらに含有してもよい。2つ以上の環から組成される場合、これらの環は、縮合、架橋、またはスピロ結合形態で連結していてもよい。本明細書で使用される時、「縮合」という用語は、2つの原子および1つの結合を共有する2つの環を指す。本明細書で使用される時、「架橋ヘテロシクリル」または「架橋ヘテロアリシクリル」という用語は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリシクリルが非隣接原子を接続する1つ以上の原子の結合を含有する化合物を指す。本明細書で使用される時、「スピロ」という用語は、1つの原子を共有する2つの環を指し、2つの環は、架橋によって連結されていない。ヘテロシクリルおよびヘテロアリシクリル基は、環(複数可)に3~30個の原子、環(複数可)に3~20個の原子、環(複数可)に3~10個の原子、環(複数可)に3~8個の原子、または環(複数可)に3~6個の原子を含有することができる。例えば、5個の炭素原子および1個のヘテロ原子、4個の炭素原子および2個のヘテロ原子、3個の炭素原子および3個のヘテロ原子、4個の炭素原子および1個のヘテロ原子、3個の炭素原子および2個のヘテロ原子、2個の炭素原子および3個のヘテロ原子、1個の炭素原子および4個のヘテロ原子、3個の炭素原子および1個のヘテロ原子、または2個の炭素原子および1個のヘテロ原子。加えて、ヘテロ脂環式の任意の窒素は、四級化されてもよい。ヘテロシクリルまたはヘテロ脂環式基は、非置換または置換であってもよい。そのような「ヘテロシクリル」または「ヘテロアリシクリル」基の例には、1,3-ジオキシン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,2-ジオキソラン、1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキソラン、1,3-オキサチアン、1,4-オキサチン、1,3-オキサチオラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、1,4-オキサチアン、テトラヒドロ-1,4-チアジン、2H-1,2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルピツール酸、チオバルピツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼパン、ピロリドン、

10

20

30

40

50

ピロリジオン、4 - ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2 - オキサピロリジン、テトラヒドロピラン、4 H - ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、およびそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、および/または3, 4 - メチレンジオキシフェニル）が含まれるが、これらに限定されない。スピロヘテロシクリル基の例には、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン、2 - オキサスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン、2, 6 - ジアザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン、2 - オキサスピロ [ 3 . 4 ] オクタン、および2 - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタンが含まれる。

【 0 0 9 8 】

本明細書で使用される時、「アラルキル」および「アリール（アルキル）」は、置換基として、低級アルキレン基を介して接続されたアリール基を指す。アラルキルの低級アルキレンおよびアリール基は、置換または非置換であってもよい。例には、ベンジル、2 - フェニルアルキル、3 - フェニルアルキル、およびナフチルアルキルが含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 9 9 】

本明細書で使用される時、「シクロアルキル（アルキル）」は、置換基として、低級アルキレン基を介して接続されたシクロアルキル基を指す。シクロアルキル（アルキル）の低級アルキレンおよびシクロアルキル基は、置換または非置換であってもよい。

【 0 1 0 0 】

本明細書で使用される時、「ヘテロアラルキル」および「ヘテロアリール（アルキル）」は、置換基として、低級アルキレン基を介して接続されたヘテロアリール基を指す。ヘテロアラルキルの低級アルキレンおよびヘテロアリール基は、置換または非置換であってもよい。例には、2 - チエニルアルキル、3 - チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル、およびイミダゾリルアルキル、ならびにそれらのベンゾ縮合類似体が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 0 1 】

「ヘテロアリシクリル（アルキル）」および「ヘテロシクリル（アルキル）」は、置換基として、低級アルキレン基を介して接続されたヘテロ環式またはヘテロ脂環式基を指す。（ヘテロアリシクリル）アルキルの低級アルキレンおよびヘテロシクリルは、置換または非置換であってもよい。例には、テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル（メチル）、ピペリジン - 4 - イル（エチル）、ピペリジン - 4 - イル（プロピル）、テトラヒドロ - 2 H - チオピラン - 4 - イル（メチル）、および1, 3 - チアジナン - 4 - イル（メチル）が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 1 0 2 】

本明細書で使用される時、「ヒドロキシ」という用語は、- OH基を指す。

【 0 1 0 3 】

本明細書で使用される時、「アルコキシ」は、式 - ORを指し、式中、Rは、本明細書で定義されるように、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、またはヘテロシクリル（アルキル）である。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、1 - メチルエトキシ（イソプロポキシ）、n - ブトキシ、イソ - ブトキシ、sec - ブトキシ、tert - ブトキシ、フェノキシ、およびベンゾキシである。アルコキシは、置換または非置換であってもよい。

【 0 1 0 4 】

本明細書で使用される時、「アシル」は、置換基として、カルボニル基を介して接続された水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、およびヘテロシクリル（

10

20

30

40

50

アルキル)を指す。例には、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、およびアクリルが含まれる。アシルは、置換または非置換であってもよい。

【0105】

本明細書で使用されるとき、「シアノ」基は、「-CN」基を指す。

【0106】

本明細書で使用されるとき、「ハロゲン原子」または「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素などの元素周期表の第7列の放射性安定原子のいずれか1つを意味する。

【0107】

「チオカルボニル」基は、「-C(=S)R」基を指し、式中、Rは、O-カルボキシ 10  
 に関して定義されたものと同じであり得る。チオカルボニルは、置換または非置換であつてもよい。「O-カルバミル」基は、「-OC(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)」基を指し、式中、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。O-カルバミルは、置換または非置換であってもよい。

【0108】

「N-カルバミル」基は、「ROC(=O)N(R<sub>A</sub>)-」基を指し、式中、RおよびR<sub>A</sub>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル) 20  
 、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。N-カルバミルは、置換または非置換であってもよい。

【0109】

「O-チオカルバミル」基は、「-OC(=S)-N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)」基を指し、式中、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。O-チオカルバミルは、置換または非置換であってもよい。

【0110】

「N-チオカルバミル」基は、「ROC(=S)N(R<sub>A</sub>)-」基を指し、式中、RおよびR<sub>A</sub>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。N-チオカルバミルは、置換または非置換であってもよい。

【0111】

「C-アミド」基は、「-C(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)」基を指し、式中、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。C-アミドは、置換または非置換であってもよい。

【0112】

「N-アミド」基は、「RC(=O)N(R<sub>A</sub>)-」基を指し、式中、RおよびR<sub>A</sub>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。N-アミドは、置換または非置換であってもよい。

【0113】

「S-スルホンアミド」基は、「-SO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)」基を指し、式中、R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル) 50

、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る。S - スルホンアミドは、置換または非置換であってもよい。

【0114】

「N - スルホンアミド」基は、「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基を指し、式中、Rおよび $R_A$ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る。N - スルホンアミドは、置換または非置換であってもよい。

【0115】

「O - カルボキシ」基は、「 $RC(=O)O-$ 」基を指し、式中、Rは、本明細書に定義されるように、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る。O - カルボキシは、置換または非置換であってもよい。

10

【0116】

「エステル」および「C - カルボキシ」という用語は、「 $-C(=O)OR$ 」基を指し、式中、Rは、O - カルボキシに関して定義されたものと同じであり得る。エステルおよびC - カルボキシは、置換または非置換であってもよい。

【0117】

「ニトロ」基は、「 $-NO_2$ 」基を指す。

20

【0118】

「スルフェニル」基は、「 $-SR$ 」基を指し、式中、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、またはヘテロシクリル（アルキル）であり得る。スルフェニルは、置換または非置換であってもよい。

【0119】

「スルフィニル」基は、「 $-S(=O)-R$ 」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されたものと同じであり得る。スルフィニルは、置換または非置換であってもよい。

30

【0120】

「スルホニル」基は、「 $SO_2R$ 」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されたものと同じであり得る。スルホニルは、置換または非置換であってもよい。

【0121】

本明細書で使用されるとき、「ハロアルキル」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられる、アルキル基を指す（例えば、モノ - ハロアルキル、ジ - ハロアルキル、トリ - ハロアルキル、およびポリハロアルキル）。そのような基には、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1 - クロロ - 2 - フルオロメチル、2 - フルオロイソブチル、およびペンタフルオロエチルが含まれるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換または非置換であってもよい。

40

【0122】

本明細書で使用されるとき、「ハロアルコキシ」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられる、アルコキシ基を指す（例えば、モノ - ハロアルコキシ、ジ - ハロアルコキシ、およびトリ - ハロアルコキシ）。そのような基には、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1 - クロロ - 2 - フルオロメトキシ、および2 - フルオロイソブトキシが含まれるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換または非置換であってもよい。

【0123】

「アミノ」および「置換アミノ」という用語は、本明細書で使用されるとき、 $-NH_2$ 基を指す。

50

## 【0124】

「一置換アミン」基は、「 $-NHR_A$ 」基を指し、式中、 $R_A$ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。 $R_A$ は、置換または非置換であってもよい。一置換アミン基には、例えば、モノ-アルキルアミン基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミン基、モノ-アリールアミン基、モノ- $C_6-C_{10}$ アリールアミン基などが含まれ得る。一置換アミン基の例には、 $-NH$ (メチル)、 $-NH$ (フェニル)などが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0125】

「二置換アミン」基は、「 $-NR_AR_B$ 」基を指し、式中、 $R_A$ および $R_B$ は独立して、本明細書に定義されるように、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。 $R_A$ および $R_B$ は、独立して、置換または非置換であってもよい。二置換アミン基には、例えば、ジ-アルキルアミン基、ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミン基、ジ-アリールアミン基、ジ- $C_6-C_{10}$ アリールアミン基などが含まれ得る。二置換アミン基の例には、 $-N$ (メチル)<sub>2</sub>、 $-N$ (フェニル)(メチル)、 $-N$ (エチル)(メチル)などが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0126】

本明細書で使用されるとき、「一置換アミン(アルキル)」基は、置換基として、低級アルキレン基を介して接続された本明細書に提供される一置換アミンを指す。一置換アミン(アルキル)は、置換または非置換であってもよい。一置換アミン(アルキル)基には、例えば、モノ-アルキルアミン(アルキル)基、モノ- $C_1-C_6$ アルキルアミン( $C_1-C_6$ アルキル)基、モノ-アリールアミン(アルキル)基、モノ- $C_6-C_{10}$ アリールアミン( $C_1-C_6$ アルキル)基などが含まれ得る。一置換アミン(アルキル)基の例には、 $-CH_2NH$ (メチル)、 $-CH_2NH$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2NH$ (メチル)、 $-CH_2CH_2NH$ (フェニル)などが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0127】

本明細書で使用されるとき、「二置換アミン(アルキル)」基は、置換基として、低級アルキレン基を介して接続された本明細書に提供される二置換アミンを指す。二置換アミン(アルキル)は、置換または非置換であってもよい。二置換アミン(アルキル)基には、例えば、ジアルキルアミン(アルキル)基、ジ- $C_1-C_6$ アルキルアミン( $C_1-C_6$ アルキル)基、ジ-アリールアミン(アルキル)基、ジ- $C_6-C_{10}$ アリールアミン( $C_1-C_6$ アルキル)基などが含まれ得る。二置換アミン(アルキル)基の例には、 $-CH_2N$ (メチル)<sub>2</sub>、 $-CH_2N$ (フェニル)(メチル)、 $-CH_2N$ (エチル)(メチル)、 $-CH_2CH_2N$ (メチル)<sub>2</sub>、 $-CH_2CH_2N$ (フェニル)(メチル)、 $-NCH_2CH_2$ (エチル)(メチル)などが含まれるが、これらに限定されない。

## 【0128】

本明細書で使用されるとき、「ジアミノ-」という用語は、「 $-N(R_A)R_B-N(R_C)(R_D)$ 」基を示し、式中、 $R_A$ 、 $R_C$ 、および $R_D$ は、独立して、本明細書で定義されるように、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得、 $R_B$ は、2つの「N」基を接続し、( $R_A$ 、 $R_C$ 、および $R_D$ とは独立して)置換または非置換アルキレン基であり得る。 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$ 、および $R_D$ は、独立して、さらに置換または非置換であってもよい。

## 【0129】

本明細書で使用されるとき、「ポリアミノ」という用語は、「 $-(N(R_A)R_B)_n-N(R_C)(R_D)$ 」を示す。例示のために、ポリアミノという用語は、 $-N(R_A)A$

10

20

30

40

50

ルキレン - N ( R<sub>A</sub> ) アルキレン N ( R<sub>A</sub> ) アルキレン - N ( R<sub>A</sub> ) アルキレン - H を含み得る。いくつかの実施形態では、ポリアミノのアルキレンは、本明細書の他の場所で開示されるとおりである。この例は、4つのみの繰り返し単位を有するが、「ポリアミノ」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の繰り返し単位からなってもよい。R<sub>A</sub>、R<sub>C</sub>、およびR<sub>D</sub>は、独立して、本明細書で定義されるように、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得、式中、R<sub>B</sub>は、2つの「N」基を接続し、(R<sub>A</sub>、R<sub>C</sub>、およびR<sub>D</sub>とは独立して)置換または非置換アルキレン基であり得る。R<sub>A</sub>、R<sub>C</sub>、およびR<sub>D</sub>は、独立して、さらに置換または非置換であってもよい。ここで記述されるとき、ポリアミノは、アルキル基が介在するアミン基を含む(アルキルは、本明細書の他の場所で定義されるとおりである)。

10

## 【0130】

本明細書で使用されるとき、「ジエーテル - 」という用語は、「 - O R<sub>B</sub> O - R<sub>A</sub> 」基を示し、式中、R<sub>A</sub>は、独立して、本明細書で定義されるように、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得、式中、R<sub>B</sub>は、2つの「O」基を接続し、置換または非置換アルキレン基であり得る。R<sub>A</sub>は、独立して、さらに置換または非置換であってもよい。

20

## 【0131】

本明細書で使用されるとき、「ポリエーテル」という用語は、繰り返し - ( O R<sub>B</sub> - )<sub>n</sub> O R<sub>A</sub> 基を示す。例示のために、ポリエーテルという用語は、 - O アルキレン - O アルキレンル - O アルキレン - O アルキレン - O R<sub>A</sub> を含み得る。いくつかの実施形態では、ポリエーテルのアルキルは、本明細書の他の場所に開示されるとおりである。この例は、4つのみの繰り返し単位を有するが、「ポリエーテル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個の繰り返し単位からなってもよい。R<sub>A</sub>は、本明細書で定義されるように、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る。R<sub>B</sub>は、置換または非置換アルキレン基であり得る。R<sub>A</sub>は、独立して、さらに置換または非置換であってもよい。ここで記述されるとき、ポリエーテルは、アルキル基が介在するエーテル基を含む(アルキルは、本明細書の他の箇所定義されるとおりであり、任意に置換され得る)。

30

## 【0132】

置換基の数が指定されていない場合(例えば、ハロアルキル)、1つ以上の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」は、同じまたは異なるハロゲンのうちの1つ以上を含んでもよい。別の例として、「C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシフェニル」は、1個、2個、または3個の原子を含有する同じまたは異なるアルコキシ基のうちの1つ以上を含んでもよい。

40

## 【0133】

本明細書で使用されるとき、ラジカルは、ラジカルを含有する種が別の種と共有結合することができるように、単一の不対電子を有する種を示す。したがって、この文脈では、ラジカルは、必ずしもフリーラジカルではない。むしろ、ラジカルは、より大きな分子の具体的な部分を示す。「ラジカル」という用語は、「基」という用語と互換的に使用することができる。

## 【0134】

整数の範囲が与えられるとき、この範囲にはその範囲内に収まる何らかの数およびその範囲の両端を定義する数が含まれる。例えば、「1 ~ 20の整数」という用語が使用されるとき、範囲に含まれる整数は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10など、最大

50

20を含む。

【0135】

本明細書で使用される時、「薬学的に許容される」とは、用いられる投与量および濃度でそれらに曝露される細胞または哺乳動物に対して非毒性であるか、または許容されるレベルの毒性を有する、担体、賦形剤、および/または安定剤を指す。本明細書で使用される時、「薬学的に許容される」「希釈剤」「賦形剤」、および/または「担体」は、ヒトまたは他の脊椎動物宿主への投与に適合する、任意および全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むことが意図される。典型的には、薬学的に許容される希釈剤、賦形剤、および/または担体は、ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含む動物における使用について、連邦、州政府の規制機関、もしくは他の規制機関により承認された、または米国薬局方もしくは他の一般に認められている他の薬局方により列挙された、希釈剤、賦形剤、および/または担体である。希釈剤、賦形剤、および/または「担体」という用語は、薬学的組成物がともに投与される希釈剤、アジュバント、賦形剤、またはビヒクルを指すことができる。そのような薬学的希釈剤、賦形剤、および/または担体は、石油、動物、植物、または合成起源のものを含む、水および油などの滅菌液体であり得る。水、食塩水、ならびにデキストロースおよびグリセロール水溶液は、特に注射可能な溶液のための液体希釈剤、賦形剤、および/または担体として用いることができる。適切な薬学的希釈剤および/または賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チヨーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、グリコール、水、エタノールなどが含まれる。生理学的に許容される担体の非限定的な例は、pH緩衝水溶液である。生理学的に許容される担体はまた、以下、アスコルビン酸などの抗酸化剤、低分子量（約10残基未満）ポリペプチド、血清アルブミンなどのタンパク質、ゼラチン、免疫グロブリン、ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、アミノ酸、グルコース、マンノース、またはデキストリンなどの炭水化物、EDTAなどのキレート剤、マンニトールまたはソルビトールなどの糖アルコール、ナトリウムなどの塩形成対イオン、TWEEN（登録商標）、ポリエチレングリコール（PEG）、およびPLURONICS（登録商標）などの非イオン性界面活性剤のうちの1つ以上も含み得る。組成物はまた、必要に応じて、少量の湿潤剤、増量剤、乳化剤、またはpH緩衝剤も含有してもよい。これらの組成物は、溶液、懸濁液、乳濁液、徐放性製剤などの形態をとることができる。製剤は、投与様式に適したものであるべきである。特に、FDAによって承認された不活性成分として列挙される製剤成分が含まれ得る。吸入可能な製剤の場合、一覧には、現在、クエン酸、炭酸カルシウム、塩化カルシウム、カラゲニン、塩化セチルピリジニウム、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、エデト酸二ナトリウム、酸化第二鉄黄色、フルオロクロロ炭化水素、フマリルジケトピペラジン、グリセリン、ゼラチン、塩酸、水素化大豆レシチン、ヒプロメロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、メントール、メチルパラボン、硝酸、ノルフルラン、オレイン酸、ポリソルベート80、塩化カリウム、プロピレングリコールサッカリン、または二酸化ケイ素が含まれる。

【0136】

「から本質的になる」（および文法的変形）という用語は、その通常の意味を与えるものとし、追加の成分が組成物または方法を実質的に変えない限り、言及されている組成物または方法が追加の成分を含むことができることを意味するものとする。「からなる」（および文法上の変形）という用語には、その通常の意味を与えるものとし、言及されている組成物または方法が追加の成分に閉じられていることを意味するものとする。「含む」（および文法上の変形）という用語は、その通常の意味を与えるものとし、言及されている組成物または方法が追加の成分を含むように開かれていることも意味するものとする。

【0137】

この開示の閲読時に当業者には明らかであるように、本明細書で説明および例示される

10

20

30

40

50

個々の実施形態のそれぞれは、本発明の範囲または趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から容易に分離することができるか、またはそれらと組み合わせることができる個別の成分および特徴を有する。加えて、添付の特許請求の範囲の趣旨および範囲から逸脱することなく、それらに特定の変更および修正を行うことができることが、本明細書の教示に照らして当業者には容易に明らかであろう。いかなる列挙される方法も、列挙される事象の順序で、または論理的に可能な任意の他の順序で行うことができる。実施形態に応じて、上記に要約され、以下にさらに詳細に説明される特定の組成物、製剤、および関連する方法は、開業医によって行われる特定の措置を説明するが、それらはまた、他の当事者によるこれらの措置の指示を含み得ることを理解されたい。したがって、「NO放出性官能化CDを対象に投与すること」などの措置には、「NO放出性官能化CDの対象への投与を指示すること」も含まれる。

10

#### 【0138】

内在的に産生される二原子フリーラジカルである一酸化窒素は、血小板凝集および粘着、血管拡張、創傷修復、免疫応答、および発癌を含む、多くの生物学的プロセスおよびその生理学的役割に関連している。NOの欠乏は、NO関連生理学的系のある程度の機能不全をもたらす可能性があり、糖尿病および嚢胞性線維症などの特定の健康障害および疾患に関連付けられている。低レベルの呼気NOは、嚢胞性線維症の肺機能障害に関連している。外因性NO送達は、心血管疾患から抗菌および抗癌療法に及ぶ生物医学的療法の解決のための効果的な戦略であり得る。しかしながら、治療薬についてガス状NOを調節するのが困難であることは、NO送達を制御するために、合成NO供与体（例えば、N-ジアゼニウムジオレート、S-ニトロソチオール、金属ニトロシル、有機硝酸塩）の使用を正当化する。N-ジアゼニウムジオレート（NONOエート）は、生理学的条件下でのプロトン誘導性NO送達のためのそれらの良好な安定性およびそれらの能力によって、NO供与体として有用であり得る。いくつかの例では、高いNO合計は、良好な足場の貯蔵能力を効果的に評価するための重要なパラメータである。加えて、高密度の第二級アミン基は、特定の供与体に高いNO貯蔵能力を与える。しかしながら、急速なNO放出および高いNO貯蔵量は、哺乳動物細胞に望ましくない毒性をもたらす得る。加えて、生物学的応答を誘発するために必要な低分子量NO供与体の濃度は、哺乳動物細胞および組織にとって有害であることがよくある。

20

#### 【0139】

細胞/組織生存率を損なうことなくNOペイロードを増加させるために、シリカナノ粒子、リポソーム、および金属有機フレームワークを含む高分子ベースのNO貯蔵系が開発されている。魅力的な（例えば、治療に関連する）NOペイロードを有する一方で、これらの系の合成負荷、制限された水溶性、および/または放出動態の制限された制御は、臨床用途のためのそれらのさらなる開発における重要な課題を表す。

30

#### 【0140】

したがって、高いNO貯蔵量、調整されたNO放出、生分解性、高い抗菌活性、低い細胞毒性、増加した溶解度などのうちの1つ以上を有する生体適合性NO放出性材料の調製には、課題が存在する。そのような課題は、中でも特に、本明細書に開示されるいくつかの実施形態に従って対処される。本発明のいくつかの実施形態は、以下の利点、効率的かつ特有の合成経路、およびいくつかの実施形態では、アミン含有鎖を非官能化シクロデキストリンと接触させることによって生成される結果として得られた化学組成物のうちの1つ以上を有する。制御可能な量の第二級アミンおよび多様な外部末端基（例えば、ヒドロキシル、メチル、ヒドロキシメチル、および第一級アミン）を提供することができる。生成された一酸化窒素放出性足場のNO貯蔵量およびNO放出動態は、特定の用途のために調整することができる。いくつかの実施形態では、この調整は、例えば、式Iの官能化モノマーの種類および/または数を変更することによって達成される。いくつかの実施形態では、例えば、異なる組成を有する化合物による、生成された一酸化窒素放出性足場中のアミンの追加の官能化は、NO放出動態の制御をさらに可能にする。実際に、優れたNO貯蔵量が、本開示の官能化シクロデキストリンについて観察された。いくつかの実施形態

40

50

では、第二級アミン基は、N - ジアゼニウムジオレート（または他のNO担体基）の安定性に直接影響を及ぼし、NO貯蔵量および放出動態の両方に対する制御を可能にする。NO放出性材料の抗菌有効性は、NO負荷量および関連する放出動態の両方に依存している。NO放出動態、総NO貯蔵量、およびアミン構造に関する官能化シクロデキストリンの殺菌有効性が本明細書に開示されている。いくつかの実施形態では、本開示のシクロデキストリンのうちの一つ以上は、抗菌性であるが、哺乳動物細胞に対して実質的に非毒性である。

【0141】

天然に産生される環状オリゴ糖のファミリーであるシクロデキストリン（CD）は、（-1,4）連結-D-グルコピラノース残基で構成される。CDは、ドーナツ形の環状構造のものである。CDは、疎水性の中央空洞および親水性の外部を有し得る。いくつかのCDは親油性の空洞および低い細胞毒性を有するため、酵素分解性CDは、水に溶けにくい化合物の水溶解度を強化し、それらの生体適合性および末梢刺激物質（例えば、光、熱、酸素、酵素）に対する安定性をさらに増加させるための薬剤として有用であり得る。CDは、農薬、香料、食品添加物、薬物送達、および遺伝子送達を含む分野における用途を有し得る。いくつかの実施形態では、本明細書の他の場所で開示されるように、NO放出性シクロデキストリン化合物および/または官能化シクロデキストリンを使用して、NOを治療を必要とする対象に送達することができる。いくつかの実施形態では、CDゲストサイトのために、本明細書に開示されるCD誘導体を使用して、対象を治療するのに有効な薬物を結合させることもできる。いくつかの実施形態では、NO結合CDは、NOおよび結合薬物をそれらを必要とする患者に同時に送達することができ、これは、いくつかの実施形態では、患者を治療する上で、NOと薬物との相乗効果をもたらす。加えて、CDは、疎水性ゲスト分子とともに認識して、超分子機器（例えば、ポリロタキサン、分子シャトル）、超分子アセンブリ（例えば、ミセル、小胞、チューブ、シート、ヒドロゲル）、および超分子ポリマーの超分子構造を構築することができる大環状ホスト分子として有用である可能性がある。

10

20

【0142】

シクロデキストリンを使用して、超分子機器（例えば、ポリロタキサン、分子シャトル）、アセンブリ（例えば、ミセル、小胞、チューブ、シート、ヒドロゲル）、およびポリマーを製造することができる。これらの好ましい特性は、CDをNO放出/薬物送達ビヒクルとして興味深いものにしてはいるが、本開示の以前には、治療薬として臨床的に適用することができる調整可能なNO放出ペイロードおよび動態を有するCDベースの足場は、理解し難いままであった。可変NOペイロード、生分解性、溶解性、高度に調整可能なNO放出動態、バイオポリマーのための大きなNOペイロード、および疎水性薬物（またはゲスト薬物）を同時送達する能力を有するNO放出性バイオポリマーとしてのNO運搬CD誘導体の合成が本明細書に開示される。

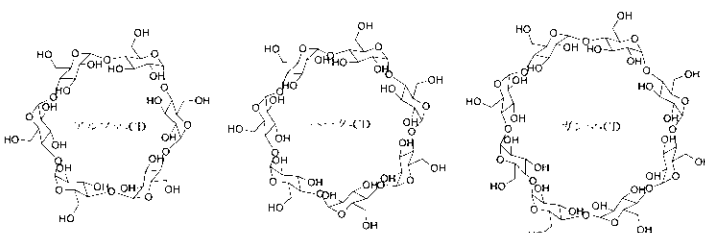
30

【0143】

以下に示されるように、CD構造には3つの主要なクラス、環に6つのグルコピラノシド単位（例えば、糖単位）を有するもの（-シクロデキストリン）、環に7つのグルコピラノシド単位を有するもの（-シクロデキストリン）、および環に8つのグルコピラノシド単位を有するもの（-シクロデキストリン）がある。

40

【化34】



【0144】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるNO供与性CD誘導体は、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、および/または $\gamma$ -シクロデキストリンのうち  
のいずれか1つ以上を含む。

【0145】

本明細書に開示されるように、シクロデキストリン分子は、(以下の構造を有する)グル  
ルコピラノシドの1つ以上の繰り返し単位として示すことができ、

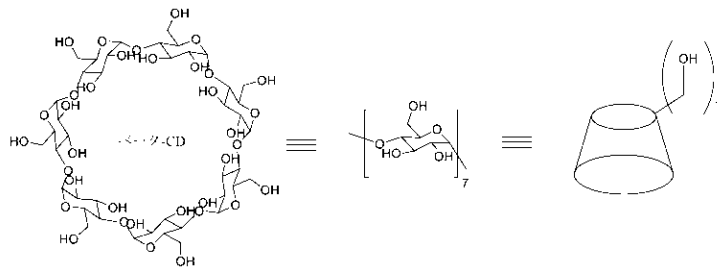
【化35】



10

式中、mは、6(例えば、 $\alpha$ -シクロデキストリン)、7(例えば、 $\beta$ -シクロデキスト  
リン)、または8(例えば、 $\gamma$ -シクロデキストリン)である。いくつかの実施形態では  
、mは、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれ以上から選択される整数である  
。いくつかの実施形態では、異なるm値を有するCDの混合物を同時に用いることが  
できる。グルコピラノシドなどの糖単位はCDの環状構造の一部を形成するため、それら  
は、本明細書では環単位と称される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示  
されるCDは、( $\alpha$ -シクロデキストリンについて例示される)以下の表現のうち  
のいずれか1つ以上を使用して示すことができる。

【化36】



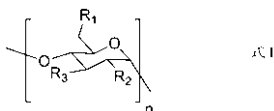
20

【0146】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、任意に置換されてもよい(例えば、ヒドロキ  
シルが、本明細書の他の場所で開示される1つ以上の任意の置換基によって置き換えられ  
、かつ/またはそれ(ら)で置換される場合)。いくつかの実施形態では、官能化CDは  
、式Iの1つ以上の環単位を含む。

30

【化37】



いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のうちいずれか1つは、独立して、任  
意に置換された-O-または-NH-あり得る。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、  
およびR<sub>3</sub>は、独立して、-OH、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、ポリアミノ、またはポリエー  
テルであり得る。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、独立して、-OH、  
C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>架橋アルキレンを有する1~7個の繰り返し単位を有す  
るポリアミノ、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>架橋アルキレンを有する1~7個の繰り返し単位を有す  
るポリエーテルであり得る。いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、独立し  
て、-OH、-O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>-H、-O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-O-(C<sub>1-5</sub>アルキル)、-NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、-NH-((  
CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H  
、および-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Hからなる  
群から選択される。いくつかの実施形態では、c、c'、d、d'、e、f、f'、g、g' 50

40

50

、 $h$ 、 $h'$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $t$ 、 $t'$ 、 $u$ 、 $u'$ 、および $v$ は、独立して、 $0 \sim 10$ の整数（例えば、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、 $6$ 、 $7$ 、 $8$ 、 $9$ 、または $10$ ）から選択される。いくつかの実施形態では、 $d$ 、 $d'$ 、 $g$ 、 $g'$ 、 $r$ 、 $u$ 、および $u'$ は、独立して、 $0 \sim 4$ の整数（例えば、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ ）から選択される。いくつかの実施形態では、 $c$ 、 $c'$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $f'$ 、 $h$ 、 $h'$ 、 $q$ 、 $t$ 、 $t'$ 、および $v$ は、独立して、 $0 \sim 3$ の整数（例えば、 $0$ 、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ ）から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ は、独立して、 $O$ 、 $S$ 、 $NH$ 、または $NO$ 放出性部分から選択される。いくつかの実施形態では、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ のそれぞれは、 $NH$ または $NO$ 放出性部分である。いくつかの実施形態では、 $n$ は、 $1 \sim 8$ から選択される整数（例えば、 $1$ 、 $2$ 、 $3$ 、 $4$ 、 $5$ 、 $6$ 、 $7$ 、 $8$ ）である。いくつかの実施形態では、 $n$ は、 $5 \sim 8$ から選択される整数（例えば、 $5$ 、 $6$ 、 $7$ 、 $8$ ）である。

10

## 【0147】

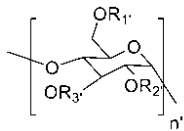
いくつかの実施形態では、上記の変数に加えて、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、独立して、 $-OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH(OH)CH_3$ 、 $-O-((CH_2)_tO)_u-H$ 、 $-O-((CH_2)_tO)_u-(CH_2)_vH$ 、 $-O-(C_{1-8}\text{アルキル})$ 、 $C_2H_5$ 、 $C_8H_{17}-NH-((CH_2)_cNH)_d-H$ 、 $-NH-((CH_2)_cNH)_d-(CH_2)_eH$ 、 $-C(O)Me$ 、 $C(O)C_3H_7$ 、 $C(O)C_4H_9$ 、 $CH_2COONa$ 、 $-((CH_2)_4SO_3^-)$ 、 $-SO_3^-$ 、 $-X^1-((CH_2)_fX^2)_g-((CH_2)_hH$ 、 $-X^1-((CH_2)_fX^2)_g-((CH_2)_qX^3)_r-((CH_2)_hH$ 、グリコシル、マルトシル、およびグルクロン酸（例えば、ナトリウム塩）のうちのいずれか1つであり得る。

20

## 【0148】

いくつかの実施形態では、式I'によって表されるように、 $R_1$ は、 $-OR_1$ であり得、 $R_2$ は、 $-OR_2$ であり得、 $R_3$ は、 $-OR_3$ であり得る。

## 【化38】



式I'

30

いくつかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、または $R_3$ のそれぞれは、独立して、 $-H$ （例えば、ヒドロキシル基の水素）または任意に置換された $-O-$ であり得る。いくつかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはポリエーテルであり得る。いくつかの実施形態では、ポリエーテルは、 $C_1 \sim C_3$ 架橋アルキレンを有する $1 \sim 10$ 個の繰り返し単位を含み、 $-OH$ または $C_1 \sim C_6$ アルキルオキシによって終結される。 $CD$ の水溶解度は、 $CD$ の1つ以上のヒドロキシル基を、例えば、それらの結晶状態における $CD$ 分子の比較的強い分子内結合を破壊するメチルオキシ基で官能化することによって、さらに強化することができる。いくつかの実施形態では、 $CD$ は、式Iの環単位と式I'の環単位との混合物を含む。いくつかの実施形態では、 $n+n'$ は、 $10$ に等しく、 $n$ は、 $0 \sim 10$ の任意の整数であり、 $n'$ は、 $1 \sim 10$ の任意の整数である。例えば、 $n+n'$ が7であり、 $n$ が3である場合、 $n'$ は、4である。いくつかの実施形態では、官能化 $CD$ を含む組成物は、式Iおよび/もしくは式I'の環構造（または本明細書に開示される任意の他の式）で官能化された構造の混合物を、官能化されていない $CD$ と組み合わせて含む。いくつかの実施形態では、組成物は、官能化されていない $CD$ を含まない。

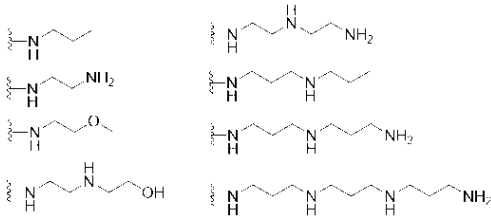
40

## 【0149】

いくつかの実施形態では、本明細書の他の場所で開示される $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、または以下の構造のうちの1つ以上から選択される。

50

【化39】

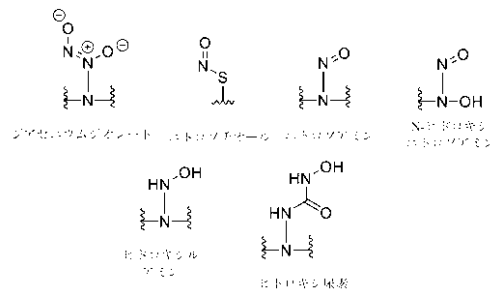


【0150】

いくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>のうちのいずれか1つ以上を一酸化窒素で官能化して、CD一酸化窒素供与体化合物（一酸化窒素放出性化合物）を提供することができる。いくつかの実施形態では、CD化合物は、一酸化窒素放出性化合物であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>のうちのいずれか1つは、以下の一酸化窒素放出性部分のいずれか1つを含み、

10

【化40】



20

式中、

【化41】



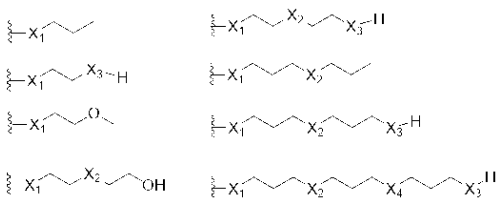
は、官能化CD構造上のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>内の他の原子への結合を示す（例えば、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>内の - H、- CH<sub>2</sub> - などの任意の場合）。

30

【0151】

化合物がCD一酸化窒素供与体化合物（例えば、一酸化窒素放出性化合物）であるいくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>は、独立して、- OHおよび以下の構造のうちの1つ以上から選択することができる、

【化42】



40

式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、本明細書の他の場所で開示されるとおりであり、X<sup>4</sup>は、O、S、NH、または本明細書の他の場所で開示される一酸化窒素放出性部分から選択される。

【0152】

この開示全体を通していくつかの領域では、変数（R<sub>1</sub>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>など）は、特定の構造（例えば、- OH、O、S、NHなど）を有するものとして具体的に指定されるが、簡潔にするために、いくつかの他の領域では、これらの変数は、定義されていないもの、および/または「本明細書の他の場所で開示される」ものとして定義される。変数が定義されていないか、または「本明細書の他の場所で開示される」などとして定義される

50

領域では、それらの変数は、それらが本開示の他の場所で定義された任意の構造のものであってもよい。

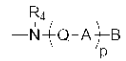
【0153】

いくつかの実施形態では、一酸化窒素供与体は、ジアゼニウムジオレート、ニトロソチオール、ニトロソアミン、ヒドロキシルニトロソアミン、ヒドロキシルアミン、ヒドロキシ尿素、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0154】

いくつかの実施形態では、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、独立して、本明細書の他の場所で開示される群、または

【化43】



10

から選択され、式中、

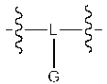
$R_4$ は、それぞれの場合において、水素または $C_1 \sim 5$ アルキルであり、

Qは、 $-(CR_aR_b)_s-$ であり、

式中、 $R_a$ および $R_b$ は、独立して、水素または $C_1 \sim 5$ アルキルであり、 $s$ は、 $2 \sim 6$ の整数であり、

Aは、

【化44】



20

であり、式中、Lは、S、O、またはNであり、

Gは、それぞれの場合において、水素であるか、Lと一緒に一酸化窒素供与体を形成するか、または存在せず、

pは、 $1 \sim 10$ の整数であり、

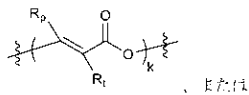
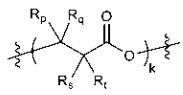
Bは、水素、 $-Y-Z$ 、および $C_1 \sim 5$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim 5$ アルキルは、アミノ、ヒドロキシル、ニトリル、 $CO_2H$ 、モノ( $C_1 \sim 6$ )アルキルアミノ、ジ( $C_1 \sim 6$ )アルキルアミノ、 $-(CO)NR_cR_d$ 、もしくは $-NR_c(CO)R_d$ であるか、またはBは存在せず、

30

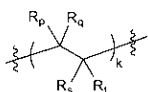
式中、 $R_c$ および $R_d$ は、それぞれ独立して、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択され、

式中、Yは、構造、

【化45】



、または



40

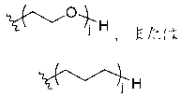
を有し、式中、 $R_p$ 、 $R_q$ 、 $R_s$ および $R_t$ は、それぞれの場合において、独立して、水素またはヒドロキシルであり、

kは、 $1 \sim 20$ の整数であり、

Zは、構造、

50

【化 4 6】



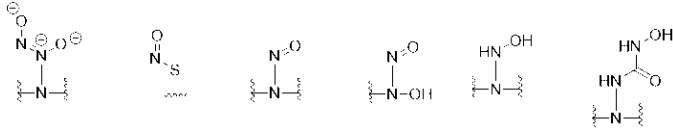
を有し、

式中、j は、それぞれの場合に、1 ~ 100 の整数である。

【0155】

いくつかの実施形態では、一酸化窒素供与体（例えば、L と一緒になった G）は、

【化 4 7】



として構造的に示すことができ、

式中、

【化 4 8】



は、ここであつ本明細書の他の場所で開示されるように、隣接する原子への結合を示す。この場合、

【化 4 9】



は、官能化 CD 構造上の R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、および R<sub>3</sub> の隣接する原子への結合を示す（例えば、-H、-CH<sub>2</sub>- など）。

【0156】

いくつかの実施形態では、本明細書の他の場所で記述されるとき、CD 誘導体は、式 I' の 1 つ以上の単位を含んでもよい。いくつかの実施形態では、CD は、式 I' のみの環を含む。いくつかの実施形態では、CD は、式 I および式 I' の環（または本明細書に開示される他の環構造）を含む。いくつかの実施形態では、式 I' の環は、表 A に示されるものから選択され得る。

【表 1 - 1】

表 A : いくつかの実施形態で使用するための潜在的な CD 誘導体。

<p>式 I'</p> <p>n=6, 7, または 8</p>		R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub> '	R <sub>1</sub> '
RM-CD	ランダムメチル化	Me または H	Me または H	Me または H
DM-CD	2,6-ジ-O-メチ	Me	H	Me
TM-CD	per-2,3,6-トリ-O-メチル	Me	Me	Me
DMA-CD	per-アセチル化 DM	Me	C(O)Me	Me
2-HE-CD	2-ヒドロキシエチル	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH または H	H	H
2-HP-CD	2-ヒドロキシプロピル	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> または H	H	H
3-HP-CD	3-ヒドロキシプロピル	H	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> または H	H
2,3-DHP-CD	2,3-ジヒドロキシプロピル	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> または H	CH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>3</sub> または H	H

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

G <sub>1</sub> -CD	グリコシル	H	H	グリコシル または H
G <sub>2</sub> -CD	マルトシル	H	H	マルトシル または H
GUG-CD	グルクロニル-グリコシル	H	H	グルクロン酸 Na
DE-CD	2,6-ジ-O-エチル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
TE-CD	per-2,3,6-トリ-O-エチル	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
TA-CD	per-2,3,6-トリ-O-アシル	C(O)CH <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>	C(O)CH <sub>3</sub>
TB-CD	per-2,3,6-トリ-O-ブタノイル	C(O)C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C(O)C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C(O)C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
TV-CD	per-2,3,6-トリ-O-バレリル	C(O)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(O)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C(O)C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
TO-CD	per-2,3,6-トリ-O-オクタノイル	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>
CME-CD	O-カルボキシメチル-O-エチル	H	H	CH <sub>2</sub> COONa
SBE-CD	スルホブチルエーテル	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H
SPE-CD	スルホプロピルエーテル	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H
S-CD	硫酸	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H	SO <sub>3</sub> <sup>-</sup> または H

10

## 【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、例えば、1つ以上のH原子またはOH基（例えば、OR<sub>1</sub>、OR<sub>2</sub>、またはOR<sub>3</sub>など、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、またはR<sub>3</sub>は、Hである）を表Aに示される構造から除去し、それを、本明細書の他の場所で開示される-NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、-NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H)-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H)、および-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>X<sup>3</sup>)<sub>q</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H)のうち1つ以上で置き換えることによって、NO供与基または他の基を、表Aに示される式I'の構造に官能化することができる。いくつかの実施形態では、除去されるH原子またはOH基は、グルコピラノシド環上に位置するものである。いくつかの実施形態では、CDの1つ以上の環単位は、2,3-DHP（「2,3-ジヒドロキシプロピル」）、2-HE（「2-ヒドロキシエチル」）、2-HP（「2-ヒドロキシプロピル」）、3-HP（「3-ヒドロキシプロピル」）、CME（「O-カルボキシメチル-O-エチル」）、DE（「2,6-ジ-O-エチル」）、DM（「2,6-ジ-O-メチル」）、DMA（「アセチル化DM」）、G1（「グリコシル」）、G2（「マルトシル」）、GUG（「グルクロニル-グリコシル」）、RM（「ランダムメチル化」）、SBE（「スルホブチルエーテル」）、TA（「2,3,6-トリ-O-アシル(C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)」）、TB（「2,3,6-トリ-O-ブタノイル」）、TE（「2,3,6-トリ-O-エチル」）、TM（「2,3,6-トリ-O-メチル」）、TO（「2,3,6-トリ-O-オクタノイル」）、TV（「2,3,6-トリ-O-バレリル」）で置換されたグルコピラノシドのうち1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、本明細書の他の場所で開示されるように、CDは、式Iの環と式I'の環との混合物を含み得る。

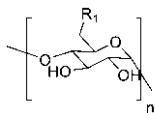
20

30

## 【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、式IIの1つ以上の繰り返し単位を含み、

## 【化50】



式II

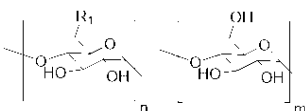
40

式中、R<sub>1</sub>は、本明細書の他の場所で開示されるとおりであり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、本明細書の他の場所で開示されるとおりである。いくつかの実施形態では、官能化CDは、1つ以上のグルコピラノシド繰り返し単位をさらに含む。

## 【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、

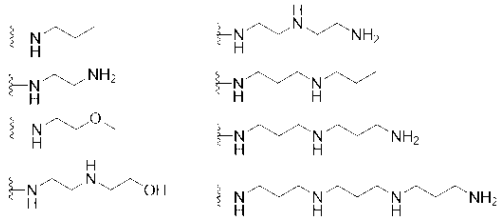
## 【化51】



50

を含み、式中、  
 nは、1～8の整数（例えば、1、2、3、4、5、6、7、もしくは8）であり、mは、5、6、または7であり、  
 R<sub>1</sub>は、以下からなる群から選択される。

【化52】

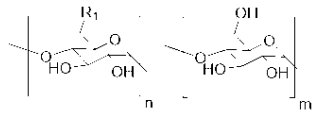


10

【0160】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、

【化53】



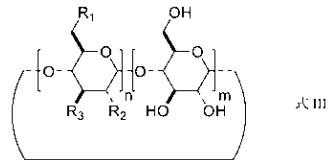
を含み、式中、R<sub>1</sub>およびnは、本明細書の他の場所で開示されるとおりであり、mは、0～7の整数であり、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、独立して、-NHまたはジアゼニウムジオレートから選択される。

20

【0161】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、

【化54】



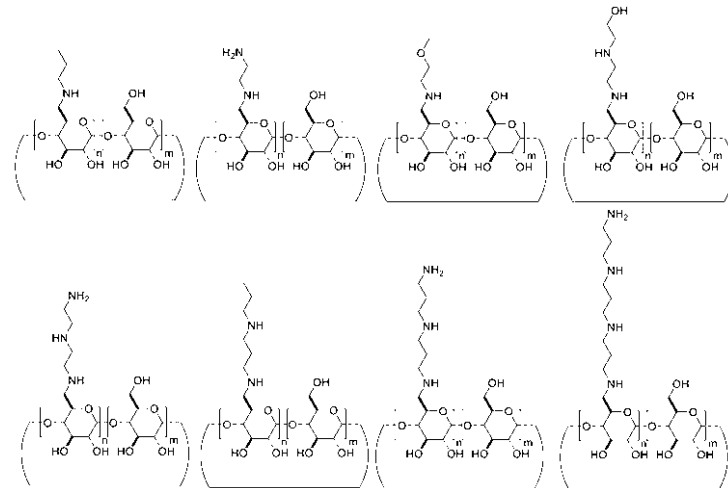
30

を含み、式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、n、およびmは、本明細書の他の場所で開示されるとおりである。

【0162】

いくつかの実施形態では、CDは、

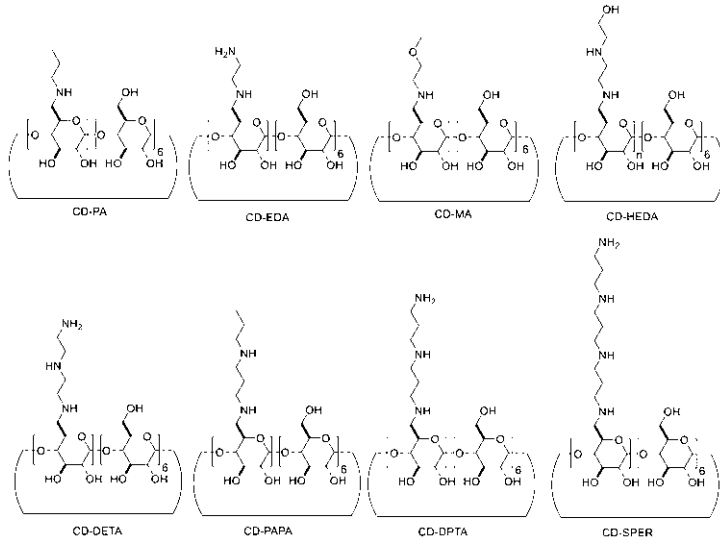
【化55-1】



40

50

【化55-2】



10

からなる群から選択され、

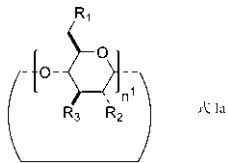
式中、 $n$  および  $m$  は、本明細書の他の場所で開示されるとおりである。

【0163】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、

20

【化56】



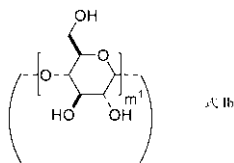
を含み、式中、 $n^1$  は、存在するモノマーのモル分率の約0.125~1であり、 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、本明細書の他の場所に開示されるとおりである。

【0164】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、

30

【化57】



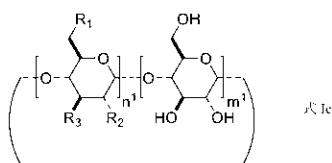
を含み、式中、 $m^1$  は、存在するモノマーのモル分率の0~約0.875である。

【0165】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、

【化58】

40



を含み、式中、 $n^1$  は、存在するモノマーのモル分率の約0.125~1であり、  
式中、 $m^1$  は、存在するモノマーのモル分率の0~約0.875であり、  
式中、 $m^1$  および  $n^1$  は、各単位のモル分率を表し、 $m^1$  および  $n^1$  の合計は、1であり、  
 $R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ は、本明細書の他の場所に開示されるとおりである。

【0166】

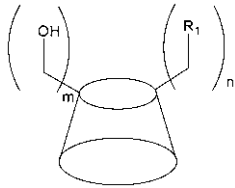
50

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される一酸化窒素放出性CDは、CD-PA、CD-EDA、CD-MA、CD-HEDA、CD-DETA、CD-PAPA、CD-DPTA、およびCD-SPERのいずれか1つから選択され、第二級アミンのいずれか1つ以上は、ジアゼニウムジオレート基で官能化されている。

【0167】

いくつかの実施形態では、官能化CDは、式IVの構造を含み、

【化59】



式IV

10

式中、n、m、およびR<sub>1</sub>は、本明細書の他の場所で開示されるとおりである。

【0168】

それらの分子骨格内の第二級アミン基の欠如のため、CDは、これまで官能化N-ジアゼニウムジオレート型NO供与体ではなかった。いくつかの実施形態では、N-ジアゼニウムジオレートNO供与体CDを提供するように官能化されたCDが本明細書に説明される。いくつかの実施形態では、図1(a)に示されるように、CDは、-CD誘導体である。いくつかの実施形態では、図1(a)~1(b)に示されるように、調整可能な量の第二級アミンおよび多様な末端基を有する一連のCD誘導体が本明細書に開示されている。いくつかの実施形態では、結果として得られた第二級アミン官能化CD誘導体を、NOガスと反応させて、制御可能なNO合計および調整可能なNO放出動態を有するN-ジアゼニウムジオレート修飾CD誘導体を形成する。哺乳動物細胞に対する抗菌能力および細胞毒性を、それぞれグラム陰性*Pseudomonas aeruginosa*およびL929マウス線維芽細胞に対してインビトロで評価した。

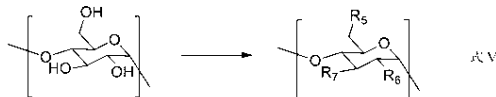
20

【0169】

本明細書の他の場所で開示されるように、いくつかの実施形態は、CD誘導体を合成する方法（およびさらに他の実施形態は、抗菌剤としてのそれらの使用）に関する。いくつかの実施形態では、方法は、CDの1つ以上の繰り返し単位を、以下に示される脱離基で官能化させて、式VのCD分子を提供することを含み、

30

【化60】

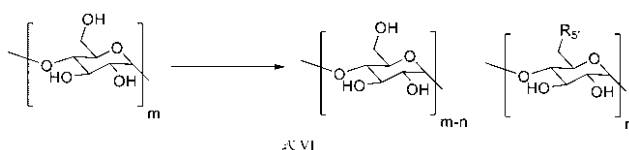


式V

式中、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、およびR<sub>7</sub>は、独立して、-OH、-OT、-OM、-Cl、-Br、および-Iからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、官能化CDを調製する方法は、以下の反応スキームのうちの1つ以上を介してCDを反応させるステップを含む。

40

【化61】



式VI

いくつかの実施形態では、R<sub>5</sub>は、OT、ハロゲン（例えば、-F、-Cl、-Br、-I）、-C(O)H、-N<sub>3</sub>である。

【0170】

いくつかの実施形態では、-OT官能化CDは、塩基（例えば、トリエチルアミン、ピ

50

リジンなど)の存在下で、CDを塩化p-トルエンスルホニルと組み合わせることによって調製される。

【0171】

いくつかの実施形態では、ハロゲン官能化CDは、CDをCl<sub>2</sub>、Br<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>、ハロゲン化合物などと組み合わせることによって、またはトシル化CDをCl<sub>2</sub>、Br<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>、ハロゲン化合物などと混合することによって調製される。

【0172】

いくつかの実施形態では、-C(O)H官能化CDは、CDをデス-マーチンペルヨージナンと混合することによって、またはトシル化CDをジメチルスルホキシド(DMSO)中でコリジンと混合することによって調製される。いくつかの実施形態では、-C(O)H基を、アミン(例えば、H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、HX<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、およびHX<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>・H)と反応させて、イミンを提供し、これを(例えば、H<sub>2</sub>および触媒で)還元して、官能化CD(例えば、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、および-X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>・Hのうちの一つ以上で官能化されたもの)をもたらすもたらす。

10

【0173】

いくつかの実施形態では、-C(O)H基は、例えば、Br<sub>2</sub>との反応(例えば、pH 6で5日間)を通して、-C(O)OH基にさらに酸化され得る。いくつかの実施形態では、-C(O)OH官能化CDを、(例えば、塩基、酸、またはEDC、DCCなどのカップリング剤の存在下で)HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>-H、HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、HO-(C<sub>1-5</sub>アルキル)、H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、H<sub>2</sub>N-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、HX<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、およびHX<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>・Hと反応させて、エステルまたはアミドをもたらす。したがって、いくつかの実施形態では、官能化CDのR<sub>1</sub>は、加えて、-C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>-H、-C(O)O-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-C(O)O-(C<sub>1-5</sub>アルキル)、-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-C(O)X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、および-C(O)X<sup>1</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>・Hを含み得る。

20

30

【0174】

いくつかの実施形態では、N<sub>3</sub>官能化CDは、PPh<sub>3</sub>の存在下でCDをNaN<sub>3</sub>と組み合わせることによって、またはトシル化CDをNaN<sub>3</sub>と混合することによって調製される。いくつかの実施形態では、-N<sub>3</sub>基は、(例えば、トリフェニルホスフィンおよびアンモニアの存在下で)アミンに変換され得る。いくつかの実施形態では、シッフ塩基(例えば、HC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、HC(O)(C<sub>1-5</sub>アルキル)、HC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、およびHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>・H)を使用して、R<sub>1</sub>が-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-NHCH<sub>2</sub>(C<sub>1-5</sub>アルキル)、-NHCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、および-NHCH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>・(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>・Hである構造を(例えば、H<sub>2</sub>および触媒を使用するイミンの還元を通して)得ることができる。

40

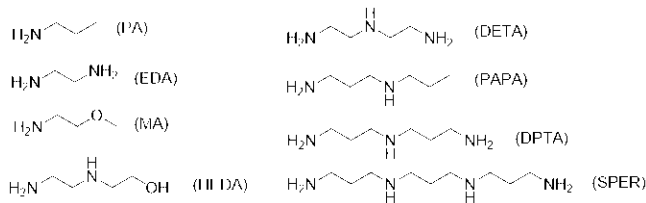
【0175】

いくつかの実施形態では、方法は、式Vまたは式VI(OTまたはハロゲンなどの脱離基で官能化されている場合)の構造を有する少なくとも1つの繰り返し単位を有するCDを、求核試薬と反応させるステップを含む。いくつかの実施形態では、求核試薬との反応は、NO結合置換基を有するCDをもたらす。いくつかの実施形態では、求核試薬は、H

50

O - ((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub> - H、HO - ((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、HO - (C<sub>1-5</sub>アルキル)、H<sub>2</sub>N - ((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub> - H、H<sub>2</sub>N - ((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、HX<sup>1</sup> - ((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、およびHX<sup>1</sup> - ((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>Hのうち1つ以上である。いくつかの実施形態では、求核試薬は、プロピルアミン(PA)、2-メトキシエチルアミン(MA)、エチレンジアミン(EDA)、ジエチレントリアミン(DETA)、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン(HEDA)、ビス(3-アミノプロピル)アミン(DPTA)、N-プロピル-1,3-プロパンジアミン(PAPA)、および/または(以下に示される)スペルミン(SPER)のうち1つ以上である。いくつかの実施形態では、c、c'、d、d'、e、f、f'、g、g'、h、h'、q、r、t、t'<sup>10</sup>、u、u'、およびvは、独立して、0~10の整数から選択される。いくつかの実施形態では、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>は、独立して、O、S、NH、またはNO供与性置換基から選択される。いくつかの実施形態では、結果として得られた化合物は、本明細書の他の場所で開示される式IまたはIIの1つ以上の繰り返し単位を有するものである。

【化62】



20

【0176】

いくつかの実施形態では、一酸化窒素供与体は、アルカリ金属(例えば、ナトリウム、カリウム)、アルカリ土類金属(例えば、マグネシウムおよびカルシウム)、アンモニウム、ならびにN-(アルキル)<sub>4</sub>+塩からなる群から選択される対イオンを有する塩として提供することができる。

【0177】

いくつかの実施形態では、CD誘導体を、一酸化窒素(NO)ガスまたはいくつかの他のNO供与剤と反応させて、本明細書の他の場所で開示される式Iまたは式IIの1つ以上の繰り返し単位を有するNO供与性CD誘導体を生成する。いくつかの実施形態では、NOでのCD誘導体の官能化は、アルカリ性条件下で行われる。いくつかの実施形態では、アルカリ性条件は、少なくとも約7.5、8.0、9.0、10.0、12.0以下、または上述の値を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲のpH値を有するものを含む。

30

【0178】

いくつかの実施形態では、CD一酸化窒素供与体化合物は、1ミリグラムのCD一酸化窒素供与体化合物あたり0.1~3.0 μmolの一酸化窒素の範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。いくつかの実施形態では、1ミリグラムのCD一酸化窒素供与体化合物あたりμmolのNOにおいて、CD一酸化窒素供与体化合物は、約0.1、0.15、0.2、0.5、0.7、0.8、0.9、1.0、2.0、3.0、5.0以上、または上述の値を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲の、1ミリグラムのCD一酸化窒素供与体化合物あたりμmolのNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する。

40

【0179】

いくつかの実施形態では、CD一酸化窒素供与体化合物は、0.1~24時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する。いくつかの実施形態では、この半減期は、約0.25~18時間、0.5~13時間、1~8時間、2~6時間、または3~4時間の範囲内である。いくつかの実施形態では、半減期は、約0.7~1.7時間または約3.3~4.2時間を含む、約0.7~4.2時間の範囲内である。いくつかの実施形態では、CD一酸化窒素供与体化合物のNO放出半減期は、約0.1時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、13時間、18時間、24時間以上、または上述の値を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲である。

50

## 【0180】

いくつかの実施形態では、NO放出の総持続時間は、1～60時間の範囲内である。いくつかの実施形態では、総持続時間は、約2～50時間、3～40時間、4～30時間、5～20時間、または6～10時間の範囲内である。いくつかの実施形態では、総持続時間は、約1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、10時間、20時間、30時間、40時間、50時間、60時間以上、または上述の値を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲である。

## 【0181】

いくつかの実施形態では、10パールのNOガスに約1～3日間曝露すると、官能化CD誘導体の溶液からN-ジアゼニウムジオレートに変換される第二級アミンのパーセンテージ（例えば、変換効率）は、少なくとも約5%、10%、20%、40%、50%、75%、または上述の値を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲である。

10

## 【0182】

いくつかの実施形態では、組成物が提供される。いくつかの実施形態では、組成物は、官能化CDならびに1つ以上の薬学的に許容される担体および/または賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、官能化CDを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、非官能化CDをさらに含む。いくつかの実施形態では、組成物中の非官能化CD対官能化CDの比は、約1:99、1:80、1:50、1:25、1:10、1:5、1:2、1:1、1:2、7:3以下、または上述の値を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲である。

20

## 【0183】

いくつかの実施形態では、組成物は、ゲスト分子を有するCD（例えば、官能化CDまたは非官能化CD）を含む。例えば、いくつかの実施形態では、CD-酸化窒素供与体化合物は、（例えば、CD構造のポケット内に結合される）ゲスト分子を錯体化することができる。いくつかの実施形態では、このCD-NO供与体包接錯体は、ゲスト薬物を含む。いくつかの実施形態では、CD-NO供与体包接錯体は、錯体化した薬物（例えば、CD細孔内の薬物）を介した治療効果とともに、NOからの抗菌効果を提供する。いくつかの実施形態では、薬物およびNOは、同じ治療効果を提供する（例えば、両方とも抗菌性である）。CD-NO供与体および薬物が同じ治療効果を提供するいくつかの実施形態では、CD-NO供与体および薬物は、相乗的に作用する。あるいは、いくつかの実施形態では、CD-NO供与体および薬物は、異なる治療効果を対象としてもよい（例えば、一方は抗菌薬であり、他方は抗炎症薬である）。

30

## 【0184】

いくつかの実施形態では、薬物とCDとの間のモル比は、変動し得る（例えば、組成物中の薬物ならびに/または官能化CDおよび/もしくは非官能化CDにおいて錯体化された薬物）。いくつかの実施形態では、薬物とCDとの間のモル比は、少なくとも約1:50、1:20、1:10、1:5、1:2、1:1、2:1、5:1、10:1、20:1、50:1以下、または上述の値および比を含むおよび/もしくはそれらに及ぶ範囲である。

## 【0185】

いくつかの実施形態では、CD-NO供与体および薬物を含む組成物は、異なる方法で調製することができる。いくつかの実施形態では、官能化CDおよび薬物は、溶液（例えば、水、有機溶媒など）中で一緒に混合される。いくつかの実施形態では、水が液体混合溶媒として使用される場合、ほとんどの薬物は水への溶解度が低いため、薬物は、CDと錯体化したときに、部分的または完全に溶解する。いくつかの実施形態では、次いで、溶液を乾燥させ、固体を回収する。いくつかの実施形態では、水と混和性であり、薬物を可溶化する共溶媒（例えば、エタノール）を使用することも可能である。いくつかの実施形態では、二相系（薬物が可溶性である親油性溶媒、および水）を使用することによって純粋な錯体を単離することも可能である。いくつかの実施形態では、CDは、水相に溶解し、薬物は、親油相に溶解する。錯体CD薬物は、間期に形成される。それが水溶性である

40

50

場合、それを、水相から回収する。いくつかの実施形態では、官能化CDは、ゲスト薬物との錯体化前または後に、NOガスとの反応によって活性化され得る。

【0186】

いくつかの実施形態では、錯体中で使用される薬物は、以下のクラスの化合物、非ステロイド系抗炎症薬および鎮痛薬、抗菌薬（抗生物質）、抗ウイルス薬、ステロイド、抗腫瘍薬、  
- アドレナリン作用薬（アゴニストおよび遮断薬）、抗高リポタンパク血症薬、骨吸収阻害薬から選択される。いくつかの実施形態では、個々のクラスの1つ以上の薬物および/または異なるクラスの1つ以上の薬物を有する包接錯体の混合物を調製し、治療を必要とする患者に投与してもよい。

【0187】

いくつかの実施形態では、使用され得る抗菌（例えば、抗生物質）薬物の非限定的な例には、メトロニダゾロ、エタンブトール、サイクロセリナ、クロキシキン、ネガマイシン、ニトロキシリン、ムピロシン、ミキシム、ノボピオシン、スペクチノマイシン、スルバクタム、チゲモナム、ツベルクシジン、ニフルピリノール、ニフルプラジン、グリコニアジド、イソニアジド、オピニアジド、クロファザミン、メクロサイクリン、ミノサイクリン、サンシクリン、テトラトラクリン、オキシトレトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、デメクロサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、クロモサイクリン、シノキサシン、ロリテトラシクリン、ピパシクリン、グアメシクリン、ライムサイクリネム（Lymecyclinem）、アピシクリン、ナリジクス酸、シプロフロキサシン、エノキサシン、フロロキサシン、ピペミジン酸、ジフロキサシン、ペルフロキサシン、エンフロフロキサシン、ナジフロキサシン、グレパフロキサシン、ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、クリナフロキサシン、トスフロキサシン、トロバフロキサシン、オフロキサシン、フルメキラセリン、パズフロキサシン、ルフロキサシン、ノルフロキサシン、セフロキサジン、セフラジン、セファクロル、セファドロキシル、セフプロジル、セファトリジン、セフピラミド、セファレキシン、セファログリシン、ロラカルベフ、ピブセファレキシン、セファマンドール、モキサラクタム、セフクリジン、セフェピム、セフゾبران、セフチブテン、セフボドキシムプロキセチル、セフォタキシム、セフカベンピボキシル、セフォジジム、セフチオフル、セフトリアキソン、セフジトレン、セフィノキシム、セフテラム、セフゾナム、セフジニル、セフェタメト、セフィキシム、セフピロム、セフタジジン、セフミノックス、セファロスポリン、セフォチアム、セフォラミド、セファゾリン、セフチゾキシム、セファゼドン、セフォニシド、セフテゾール、セファセトリル、セファピリン、フェンベニシリン、ヘタシリン、キナシリン、ピバンピシリン、アポキシシリン、メジオシリン、アモキシシリン、アンピシリン、エピシリン、ペネタメートシクラシリン、アムジノシリン、ベニシリンN、アバルシリン、パカンピシリン、スルタミシリン、タランピシリン、レナンピシリン、ベンジルベニシリン酸、カルベネシリン、カリンダシリン、クロメトシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フロキサシリン、メタンピシリン、メチシリン、オキサシリン、ベニシリンO、ベニシリンV、フェネチシリン、ピペラシリン、プロピシリン、スルベニシリン、チカルシリン、メロペネム、パニペネム、イミペネム、アズトレオナム、カルモナム、スルファベンズアミド、スルファセタミド、スルファクロロピリダジン、スルファシチン、スルファジアジン、4'-（メチルスルファモイル）スルファニルアニリド、スルファジクラミド、スルファドキシム、スルファメトキシム、スルファエチドロ、スルファグアノール、スルファレン、スルファメラジン、スルファメーター、スルファメタジン、スルファメチゾロ、スルファメトニド、スルファメトキサゾール、スルファメトキシピリダジン、スルファメチルチアゾール、スルファメトロール、スルファモクソロ、スルファニルアミド、N4-スルファニルルスルファニルアミド、スルファニルウレア、N-スルファニル-3,4-キシラミド、スルファペリン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン、スルファピラジン、スルファピリジン、4-スルファニラミドサリチル酸、スルファソミゾール、スルファシマジン、スルファチアゾール、スルファチオウレア、スルフィソミジン、スルフィソキサゾール、アセチルスルファメトキシピラジン、スルファグアニジン、マフェニド、サクシスルホン、p-

10

20

30

40

50

スルファニルベンジルアミン、ダブソン、アセジアスルホン、チアゾールスルホン、2 - p - スルファニルラニリノ - エタノール、ベンジルスルファミド、p - アミノサリチル酸、p - アミノサリチル酸ヒドラジド、フェニルアミノサリチル酸、4 - 4' - スルフィニルジアニリン、クリンダマイシン、リンコマイシン、ジョサマイシン、ミデカマイシン、ロキタマイシン、スピラマイシン、ミカマイシンB、ロサラマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリトロマイシン、ジリスロマイシン、アミカシン、アルベカシン、ジベカシン、トブラマイシン、ジヒドロストレプトマイシン、ストレプトマイシン、デオキシジヒドロストレプトマイシン、トロスペクトマイシン、スペクチノマイシン、ミクロノマイシン、ネチルミシン、アプラマイシン、シソマイシン、ネオマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、リファンピン、リファペンチン、スルファクリソイジン、スルファミドクリソイジン、および/またはサラゾスルファジミジンのうちの1つ以上が含まれる。

10

## 【0188】

いくつかの実施形態では、使用され得る非ステロイド系抗炎症薬および鎮痛薬の非限定的な例には、アスピリン、サリチル酸、メサラミン、アセチルサリチルサリチル酸、パラセタモール、エトドラク、ピラゾラック、トルメチン、プロメフェナク、フェンブフェン、モフェゾラック、ジクロフェナク、ペメドラク、スリンダク、ケトロラク、インドメタシン、スプロフェン、ケトプロフェン、チアプロフェン酸、フェノプロフェン、インドプロフェン、カルプロフェン、ナプロキセン、ロキソプロフェン、イブプロフェン、プラノプロフェン、ベルモプロフェン、CS - 670、ザルトプロフェン、テノキシカニ、テノキシカニ、ピロキシカム、メロキシカム、テニダップ、アセクロフェナク、アセメタシン、5 - アミノ - アセチルサリチル酸、アルクロフェナク、アルミノプロフェン、アムフェナク、ベンダザック、 - ビサボロール、プロモサリゲニン、ブクロキシニン酸、ブチブフェン、シンメタシン、クリダナク、クロピラク、ジフルニサル、ジタゾール、エンフェナム酸、エトフェナメート、フェルピナク、フェンクロジン酸、フェンドサル、フェンチアザク、フェブラジノール、フルフェナム酸、フルニキシン、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、グルカメタシン、サリチル酸グリコール、イブプロキサム、イソフェゾラク、イソキサパク、イソキシカム、ロルノキシカム、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メチアジン酸、ニフルン酸、オキサセプロル、オキサプロジン、オキシフェンブタゾン、パルサルミド、ペリソキサール、オルサラジン、ピルプロフェン、プロチジン酸、サラセタミド、サリチラミドO - 酢酸、サルサレート、スキシブゾン、チアラミド、チノリジン、トルフェナム酸、トロベシン、キセンブシン、キシモプロフェン、トロフェンアミック、ゾメピラク、および/またはトモキシプロルのうちの1つ以上が含まれる。

20

30

## 【0189】

いくつかの実施形態では、使用され得る抗ウイルス薬の非限定的な例には、アシクロビル、アマンタジン、シドフォビル、シタラビン、ジダノシン、ジデオキシアデノシン、エドクスリジン、ファミシクロビル、フロクスリジン、ガンシクロビル、イドクスリジン、インダナビル、ラミブジン、ケトキサール、MADU、ペンシクロビル、リバビリン、ソリブジン、スタブジン、トリフルリジン、バラシクロビル、ビダラビン、ゼナゾイン酸、ザルタシタビン、および/またはジドブジンのうちの1つ以上が含まれる。

40

## 【0190】

いくつかの実施形態では、使用され得る抗腫瘍薬の非限定的な例には、アンタシタビン、アントラマイシン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルピシン、クロラムブシル、クロロゾトシン、シタラビン、ダウノマイシン、デホスファミド、デノプテリン、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン(DOX)、ドロロキシフェン、エダトレキセート、エフロルニチン、エノシタビン、エビルピシン、エピチオスタノール、エタニダゾール、エトボシド、フェンレチニド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヘキセストロール、ダルダルピシン、ロニダミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メトトレキセート、ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ペントスタチン、ピラルピシン、ピリテキシム(Piritexim)、ポドフィリン酸、ピューロマイシン、レチノイン酸、ロ

50

キニメックス、ストレプトニグリン、テニポシド、テヌアゾン酸、チアミプリン、チオグアニン、トムデックス、トポテカン、トリメトレキセート、ツベルシジン、ウベニメクス、および/またはゾルピシンのうちの1つ以上が含まれる。

【0191】

いくつかの実施形態では、使用され得るステロイド薬の非限定的な例には、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、アクロメタゾン、アルゲストン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、クロルプレドニゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、クロプレドノール、コルチゾン、コルチコステロン、デフラザコート、デソニド、デソキシメタゾン、デキサメタゾン、ジフロラゾン、ジフルコルトロン、ジフルプレドネート、フルアザコート、フルコロニド、フルメタゾン、フルニソリド、フルオシノロンアセトニド、フルシノニド、フルオコルチンブチル、フルオコルトロン、フルオロメトロン、酢酸フルペロロン、酢酸フルプレドニレン (Fluprednिलene)、フルプレドニゾロン、フルランドレノリド、ホルモコータル、ハルシノニド、プロピオン酸ハロベタゾール、ハロマタゾン (Halomatason)、酢酸ハロプレドン、ヒドロコルタメート、エタボン酸ロテプレドノール、メドリゾン、メプレドニゾン、メチルプレドニゾロン、フロ酸モメタゾン、パラメタゾン、プレドニカルベート、プレドニゾン、プレドニゾロン21-ジエチルアミノアセテート、リン酸プレドニゾロンナトリウム、プレドニバル、プレドニリデン、リメキシロン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、21-アセトキシプレグネノロン、コルチバゾール、アムシノニド、プロピオン酸フルチカゾン、マジプレドン、チキソコルトール、トリアムシノロンヘキサセトニド、ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール、ミタトリエンジオール、エチニルエストラジオール、エストラジオール、および/またはメストラノールのうちの1つ以上が含まれる。

【0192】

いくつかの実施形態では、使用され得るアドレナリン作用薬の非限定的な例には、アルブテロール、バンブテロール、ビトテロール、カルブテロール、クレンブテロール、クロルプレナリナ、ジオキセドリン、エフェドリン、エピネフリン、エタフレジン、エチノレピネフリン、フェノテロール、イソエタリン、イソプロテノール、イソプロテネロール、マブテロール、メタプロテレノール、ピルブテロール、サルメテロール、ソテレノール、テルブタリナ、ツロテロール、プロカテロール、プフェタロール、アセプトロール、アルプレノロール、アロチノロール、アテノロール、ベタキシロール、ベバントロ、ブクモロール、ブフィラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、カラゾロール、カルテオロール、セリプロロール、エパノロール、インデノロール、メピンドロール、メトプロロール、ナドロール、ニフェナロール、ペンブトロール、ピンドロール、プロネタロール、プロパノロール、ソタロール、チモロール、トリプロロール、プトフィロール、セルベジロール、セタモロール、ジレバロール、エスモロール、ラベタロール、メチプラノロール、モプロロール、ネビボロール、オクスプレノロール、プラクトロール、スルフィナロール、テルタトロール、チリソロール、キシベノロール、エプロジノール、エトフィリン、エキソプレナリン、プロボキシフィリン、レプロテロール、リミテロール、1-テオプロミン酢酸、テトロキノール、および/またはナドキシノールのうちの1つ以上が含まれる。

【0193】

いくつかの実施形態では、使用され得る抗高リポタンパク血症薬の非限定的な例には、アトバルスタチン、シラスタチン、デルモスタチンA、デルモスタチンB、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ナイスタチンA1、ペントスタチン、ペプスタチン、および/またはシンバスタチンのうちの1つ以上が含まれる。

【0194】

いくつかの実施形態では、使用され得る骨吸収阻害薬の非限定的な例には、アレンドロン酸、ブテドロン酸、エチドロン酸、オキシドロン酸、パミドロン酸、および/またはリセドロン酸のうちの1つ以上が含まれる。

【0195】

いくつかの実施形態では、ゲスト分子は、呼吸器障害を治療するための薬物であり、か

10

20

30

40

50

つ/または気道内で作用する薬物である。いくつかの実施形態では、CD-酸化窒素供与体化合物およびゲスト分子は、気道内でも機能して、相乗的結果を達成する。いくつかの実施形態では、ゲスト分子は、ベクロメタゾン、ブデソニド、ホルモテロール、エピネフリン（アドレナリン）、臭化イプラトロピウム、および/またはサルブタモール（アルブテロール）、またはこれらの組み合わせのうちの1つ以上から選択される。

【0196】

プロピオン酸ベクロメタゾン (beclomethasone dipropionate) とも綴られ、中でも特に、Qvar という商品名で販売されるプロピオン酸ベクロメタゾン (beclometasone dipropionate) は、ステロイド薬である。ベクロメタゾンは主に、グルココルチコイドである。中でも特に、Pulmicort という商品名で販売されるブデソニド (BUD) は、コルチコステロイド型の薬物である。中でも特に、Symbicort の商品名で販売されるブデソニド/ホルモテロールは、喘息または慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の管理に使用される併用薬である。それは、ブデソニド、ステロイド、および長時間作用性 2 アゴニスト (LABA) であるホルモテロールを含有する。アドレナリンまたはアドレナリンとしても知られるエピネフリンは、薬およびホルモンである。薬物療法として、それは、アナフィラキシー、心停止、および表部出血を含む、いくつかの容態の治療に使用される。吸入されたエピネフリンは、クループの症状の改善に使用されることがある。それは、他の治療が有効ではない場合、喘息にも使用されることがある。中でも特に、Atrovent の商品名で販売される臭化イプラトロピウムは、肺の中気道および大気道を開放する薬物である。それは、慢性閉塞性肺疾患および喘息の症状の治療に使用される。アルブテロールとしても知られ、他の名前の中でも特に、Ventolin として販売されるサルブタモールは、肺の中気道および大気道を開放する薬物である。それは、喘息発作を含む喘息、運動誘発性気管支収縮、および慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の治療に使用される。それはまた、高血中カリウムレベルの治療にも使用することができる。いくつかの実施形態では、ホストおよびゲストは、吸入器、丸剤、点鼻薬、および直腸の形態として利用可能に提供されてもよい。いくつかの実施形態では、ホストおよび呼吸器薬物ゲストは、吸入用の組成物として、クリーム、クリーム、丸剤、および/または点鼻薬として提供されてもよい。

【0197】

いくつかの実施形態では、1つ以上の非ステロイド系抗炎症薬、鎮痛薬、またはステロイドと組み合わせた場合、包接錯体を使用して、疼痛または炎症を治療することができる。いくつかの実施形態では、抗菌薬 (抗生物質) または抗ウイルス薬と組み合わせた場合、封入錯体を使用して、感染症を治療することができる。いくつかの実施形態では、抗腫瘍薬と組み合わせた場合、封入錯体を使用して、癌 (例えば、非小細胞肺癌 (NSCLC) および小細胞肺癌を含むがこれらに限定されない、肺癌) を治療することができる。本明細書に提供される追加の実施形態は、以下、急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、副腎皮質癌、カポジ肉腫、リンパ腫、胃腸癌、虫垂癌、中枢神経系癌、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳腫瘍 (星細胞腫、脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、神経膠芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣芽腫、上衣腫、髄芽腫、髄上皮腫を含むがこれらに限定されない)、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、子宮頸癌、結腸癌、慢性リンパ性白血病 (CLL)、慢性骨髄性白血病 (CML)、慢性骨髄増殖性疾患、腺管癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞白血病、腎細胞癌、白血病、口腔癌、上咽頭癌、肝臓癌、膵臓癌、腸癌、リンパ腫、黒色腫、眼癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、下垂体癌、子宮癌、および腫瘍を含むがこれらに限定されない、非限定的な癌の例の治療または予防を含む。いくつかの実施形態では、アドレナリン作用薬アゴニストおよび遮断薬と組み合わせた場合、包接錯体を使用して、気道の筋肉を弛緩させ、これにより気道を広げ、根底にある感染症を治療しながら、より容易な呼吸をもたらすことができる。いくつかの実施形態では、抗高リポタンパク血症と組み合わせた場合、封入錯体を使用して、根底にある感染症を治療しながら、リポタンパク質レベルを低減することができる。いくつかの実施形態では、骨吸収阻害剤と組み合わせた場合、包

10

20

30

40

50

接錯体を使用して、根底にある感染症を治療しながら、骨吸収を低減することができる。

【0198】

一酸化窒素を対象（例えば、患者）に送達するための方法であって、有効量の本明細書に開示されるCD一酸化窒素供与体化合物のいずれかを対象に投与することを含む、方法も本明細書に提供される。疾患状態を治療する方法もまた本明細書に提供され、いくつかの実施形態では本方法は、治療を必要とする対象へ有効量の本明細書に開示されるCD一酸化窒素供与体化合物のうちのいずれかを投与することを含み、疾患状態は、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的容態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症のうちの1つから選択される。いくつかの実施形態では、疾患状態は、微生物感染症である。いくつかの実施形態では、疾患状態は、嚢胞性線維症である。

10

【0199】

いくつかの実施形態では、微生物感染症を治療する方法が提供され、この方法は、複数の微生物で汚染された表面をCD一酸化窒素供与体化合物と接触させることであって、CD一酸化窒素供与体化合物が、CDの少なくとも1つの繰り返し単位に共有結合したアミン含有基を含み、アミン含有基が、一酸化窒素供与体を含み、一酸化窒素供与体が、一酸化窒素を生成し、微生物の膜および/またはDNAへの損傷を誘発し、それにより生存可能な微生物の数を低減し、感染症を治療する、接触させることを含む。いくつかの実施形態では、微生物は、ウイルス、グラム陽性菌、グラム陰性菌、薬物耐性菌、カビ、酵母、真菌、およびこれらの組み合わせのうちの1つ以上を含む。

20

【0200】

嚢胞性線維症関連細菌感染症には、*steno trophomonis*、*my bacterium avium intracellulaire*および*m. abcessus*、*burkholderia cepacia*、ならびに*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) 感染症が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本開示のNO放出性CD化合物を使用して、*steno trophomonis*、*my bacterium avium intracellulaire*および*m. abcessus*、*burkholderia cepacia*、ならびに/または*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) のうちの1つ以上による感染症を治療することができる。いくつかの実施形態では、本開示のNO放出性CD化合物は、粘液溶解性である。いくつかの実施形態では、本明細書の他の場所で開示されるように、本開示のNO放出性CD化合物は、粘液溶解性および抗菌性の両方であり、CFについての治療有効性の強化を提供する。

30

【0201】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、ポリグルコサミンおよび/またはポリグルコサミンベースのNO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、キトサンおよび/またはキトサンベースのNO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、メソポーラスシリカおよび/またはメソポーラスシリカベースのNO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、ポリアミノグリコシドおよび/またはポリアミノグリコシドNO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、超分岐構造および/または超分岐NO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、カルボキシメチルセルロースおよび/またはカルボキシメチルセルロースベースのNO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、ヒアルロン酸および/またはヒアルロン酸ベースのNO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書で開示される組成物は、ヒドロキシエチルセルロースおよび/またはヒドロキシエチルセルロースベースのNO放出剤を含まない。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物は、シクロデキストリンではないN

40

50

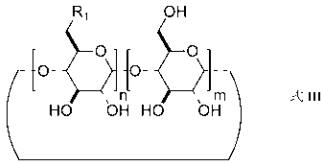
○放出剤、糖類、オリゴ糖、または多糖を含まない。

【0202】

いくつかの態様では、本明細書に説明される主題は、以下の非限定的な実施形態を対象とする。

1. 以下の構造によって表される官能化シクロデキストリンであって、

【化63】



10

式中、

$n$  が、1 ~ 8 から選択される整数であり、

$m$  が、0 ~ 7 の整数であり、

$R_1$  の各例が、 $-X^1 - ((CH_2)_f \cdot X^2)^g \cdot ((CH_2)_q X^3)^r - (CH_2)_h$  によって表され、

式中、

$f$ 、 $q$ 、 $g$ 、 $r$ 、および  $h$  のそれぞれが、独立して、0 ~ 4 の整数から選択され、

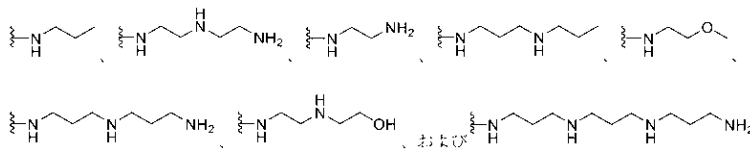
$X^1$ 、 $X^2$ 、または  $X^3$  の各例が、独立して、O、NH、および一酸化窒素供与性置換基から選択される、官能化シクロデキストリン。

20

【0203】

2.  $R^1$  の少なくとも1つの例が、以下、

【化64】



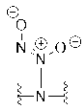
のうちの1つによって表される、実施形態1に記載の官能化シクロデキストリン。

【0204】

30

3.  $X^1$ 、 $X^2$ 、または  $X^3$  の少なくとも1つの例が、以下、

【化65】



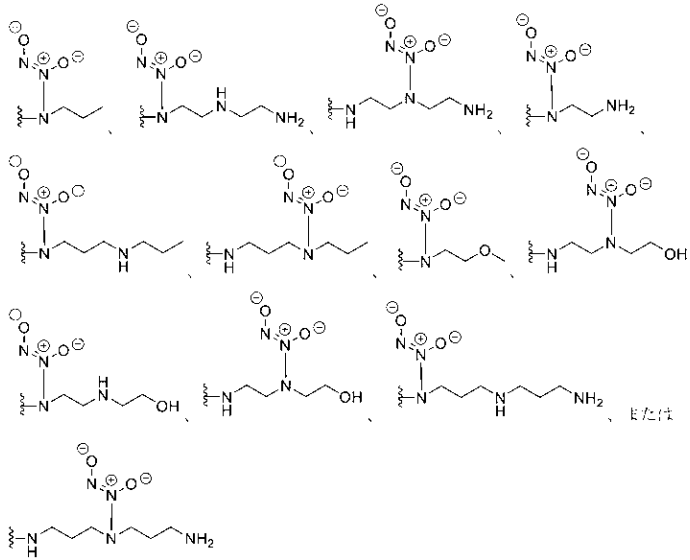
によって表される、実施形態1または2に記載の官能化シクロデキストリン。

【0205】

4.  $R^1$  の少なくとも1つの例が、以下、

40

## 【化 6 6】



10

のうちの1つによって表される、実施形態1～3のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0206】

20

5.  $n$ が、6、7、および8から選択される整数である、実施形態1～4のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

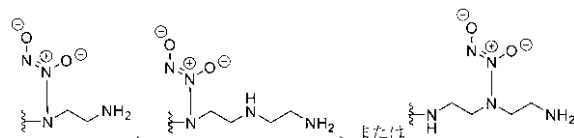
## 【0207】

6.  $m$ が、0である、実施形態1～5のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0208】

7.  $R^1$ の少なくとも1つの例が、以下、

## 【化 6 7】



30

のうちの1つによって表される、実施形態1～6のいずれか一項、特に、実施形態3に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0209】

8.  $n$ が、1であり、 $m$ が、6である、実施形態1～7のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0210】

9.  $n$ が、7であり、 $m$ が、0である、実施形態1～7のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

40

## 【0211】

10. 該官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも0.5  $\mu\text{mol}$ のNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、実施形態1～9のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0212】

11. 該官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.5  $\mu\text{mol}$ ～2.5  $\mu\text{mol}$ のNOの範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、実施形態1～10のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0213】

50

12. 該官能化シクロデキストリンが、約0.7～4.2時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する、実施形態1～11のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0214】

13. 該官能化シクロデキストリンが、約1時間超の一酸化窒素放出の半減期を有する、実施形態1～11のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0215】

14. 該官能化シクロデキストリンが、4時間後に、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.3～2.0  $\mu\text{mol}$ のNOの範囲内の総NO放出を有する、実施形態1～13のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

10

【0216】

15. 実施形態1～14のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンおよび薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【0217】

16. 官能化されていないシクロデキストリンをさらに含む、実施形態15に記載の組成物。

【0218】

17. 官能化シクロデキストリンと錯体化した1つ以上のゲスト薬物をさらに含む、実施形態1～14のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態15もしくは実施形態16に記載の組成物。

20

【0219】

18. 1つ以上のゲスト薬物が、癌、心血管疾患、微生物感染症、血小板凝集および/もしくは血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、性感染症、または創傷治癒の治療のための1つ以上の薬物を含む、実施形態15～17のいずれか一項、特に、実施形態17に記載の組成物。

【0220】

19. 一酸化窒素を対象に送達する方法であって、有効量の実施形態1～18のいずれか一項、特に、実施形態1～10のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンを該対象に投与することを含む、方法。

30

【0221】

20. 疾患状態を治療する方法であって、有効量の実施形態1～18のいずれか一項、特に、実施形態1～10のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンを治療を必要とする対象に投与することを含み、該疾患状態が、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症からなる群から選択される、方法。

【0222】

21. 該疾患状態が、微生物感染症である、実施形態20に記載の方法。

40

【0223】

22. 疾患状態を治療する方法であって、有効量の実施形態1～14のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態15～18のいずれか一項に記載の組成物を該対象にそれを必要とする対象に投与することを含み、該疾患状態が、肺癌である、方法。

【0224】

23. 一酸化窒素を対象に送達するための、実施形態1～14のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態15～18のいずれか一項に記載の組成物の使用。

50

【0225】

24. 癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症のうちの1つ以上からなる群から選択される疾患状態を有する、治療を必要とする対象を治療するための薬物の調製における、該対象への、実施形態1~14のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態15~18のいずれか一項に記載の組成物の使用。

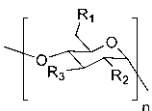
【0226】

25. 官能化シクロデキストリンであって、

10

式Iの少なくとも1つの環単位を含む、官能化シクロデキストリンであって、

【化68】



式I

式中、

nが、1~8から選択される整数であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>が、独立して、-OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>、-O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>-H、-O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>'-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-O-(C<sub>1-8</sub>アルキル)、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>、-NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、-NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>'-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>'((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>'H、-C(O)Me、-C(O)C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、-C(O)C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>、-CH<sub>2</sub>COONa、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>、-C(O)O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>-H、-C(O)O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>'-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-C(O)O-(C<sub>1-5</sub>アルキル)、-C(O)NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、-C(O)NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>'-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-C(O)X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、-C(O)X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>'((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>'-H、グリコシル、マルトシル、およびグルクロン酸からなる群から選択され、

20

30

式中、

c、c'、d、d'、e、f、f'、g、g'、h、h'、q、r、t、t'、u、u'、およびvの各例が、独立して、0~10の整数から選択され、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>の各例が、独立して、O、S、NH、およびNO供与性置換基から選択され、

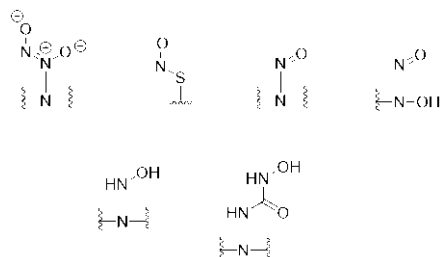
X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>の少なくとも1つの例が、NO供与性置換基である、官能化シクロデキストリン。

【0227】

26. NO供与性置換基が、以下、

40

【化69】

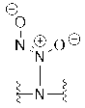


のうちの1つから選択される、実施形態25に記載の官能化シクロデキストリン。

【0228】

50

27.  $X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ の少なくとも1つの例が、以下の構造、  
【化70】

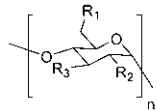


によって表される、実施形態25または26に記載の官能化シクロデキストリン。

【0229】

28. 式Iの少なくとも1つの環単位を含む、官能化シクロデキストリンであって、

【化71】



式I

式中、

$n$ が、1～8から選択される整数であり、

$R_1$ 、 $R_2$ 、および $R_3$ が、独立して、 $-OH$ 、 $-O-(CH_2)_tO-H$ 、 $-O-(CH_2)_tO-(CH_2)_vH$ 、 $-O-(C_{1-5}アルキル)$ 、 $-NH-(CH_2)_cNH-H$ 、 $-NH-(CH_2)_cNH-(CH_2)_eH$ 、 $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_hH$ 、および $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_qX^3-r-(CH_2)_hH$ からなる群から選択され、

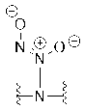
式中、

$c$ 、 $c'$ 、 $d$ 、 $d'$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $f'$ 、 $g$ 、 $g'$ 、 $h$ 、 $h'$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $t$ 、 $t'$ 、 $u$ 、 $u'$ 、および $v$ のそれぞれが、独立して、0～10の整数から選択され、

$X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ が、独立して、 $O$ 、 $S$ 、または $NH$ から選択され、

$X^1$ 、 $X^2$ 、および $X^3$ のうちの少なくとも1つが、以下の構造、

【化72】



30

によって表される、官能化シクロデキストリン。

【0230】

29.  $R^1$ が、 $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_qX^3-r-(CH_2)_hH$ である、実施形態25～28のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

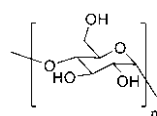
【0231】

30.  $R_2$ および $R_3$ が、 $-OH$ である、実施形態25～29のいずれか一項、特に、実施形態28または29に記載の官能化シクロデキストリン。

【0232】

31. 以下の構造、

【化73】



グリコピラノシド

を有する少なくとも1つのグリコピラノシド環単位をさらに含み、式中、 $m$ が、1～8から選択される整数である、実施形態25～30のいずれか一項、特に、実施形態28～30のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0233】

32.  $n$ が、1であり、 $m$ が、5、6、または7である、実施形態25～31のいずれ

50

か一項に記載の官能化シクロデキストリン。

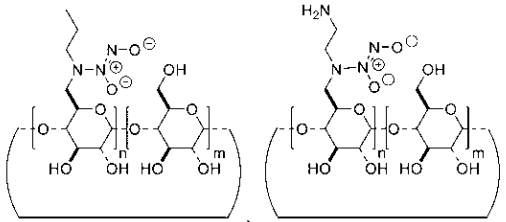
【0234】

33. nが、6、7、または8である、実施形態25～31のいずれか一項、特に、実施形態28～31のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

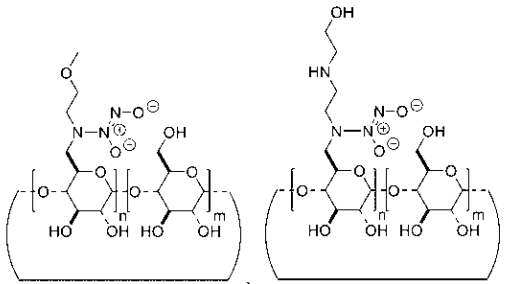
【0235】

34.

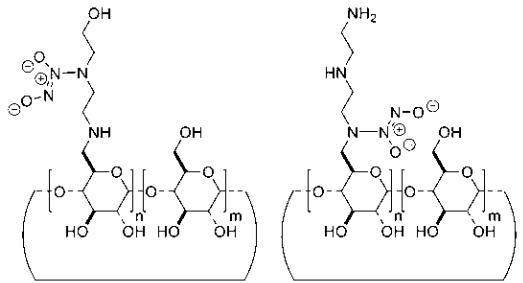
【化74-1】



10



20

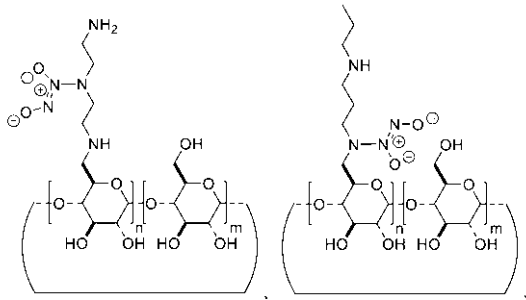


30

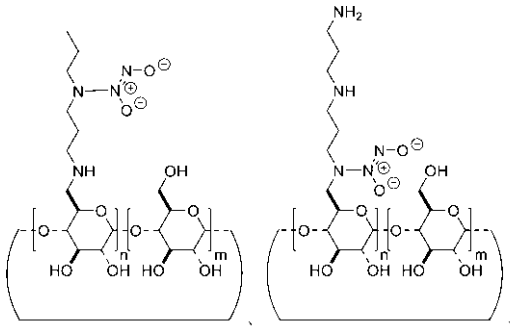
40

50

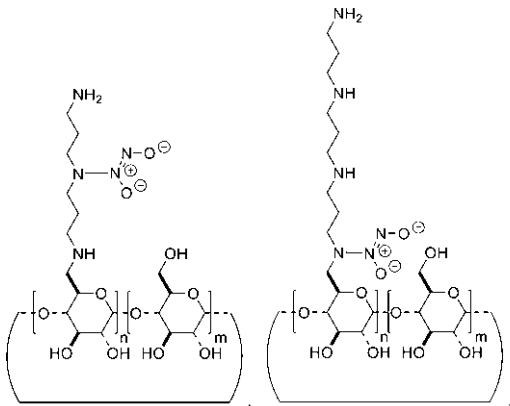
## 【化 7 4 - 2】



10

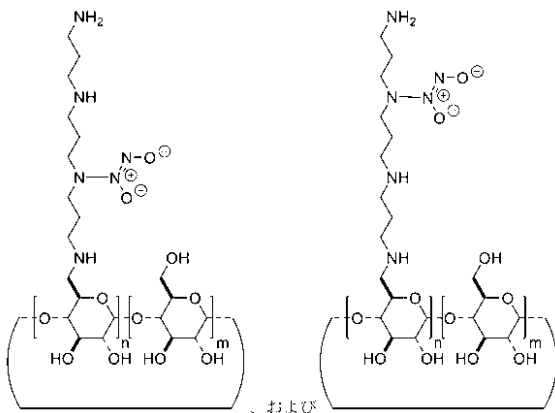


20



30

## 【化 7 4 - 3】



40

からなる群から選択される、実施形態 2 5 ~ 3 3 のいずれか一項、特に、実施形態 2 8 に記載の官能化シクロデキストリン。

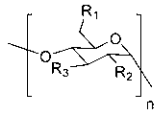
## 【 0 2 3 6 】

3 5 .

式 I の少なくとも 1 つの環単位を含む、官能化シクロデキストリンであって、

50

## 【化 7 5】



式 1

式中、

$n$  が、1 ~ 8 から選択される整数であり、

$R_1$ 、 $R_2$ 、および  $R_3$  が、独立して、 $-OH$ 、 $-O-(CH_2)_tO-H$ 、 $-O-(CH_2)_tO-(CH_2)_vH$ 、 $-O-(C_{1-5}\text{アルキル})$ 、 $-NH-(CH_2)_cNH-H$ 、 $-NH-(CH_2)_cNH-(CH_2)_eH$ 、 $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_hH$ 、および  $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_qX^3-r-(CH_2)_hH$  からなる群から選択され、

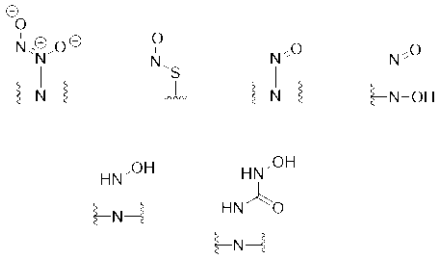
式中、

$c$ 、 $c'$ 、 $d$ 、 $d'$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $f'$ 、 $g$ 、 $g'$ 、 $h$ 、 $h'$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $t$ 、 $t'$ 、 $u$ 、 $u'$ 、および  $v$  のそれぞれが、独立して、0 ~ 10 の整数から選択され、

$X^1$ 、 $X^2$ 、および  $X^3$  が、独立して、 $O$ 、 $S$ 、または  $NH$  から選択され、

$X^1$ 、 $X^2$ 、および  $X^3$  のうちの少なくとも 1 つが、

## 【化 7 6】



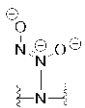
20

からなる群から選択される、官能化シクロデキストリン。

## 【0 2 3 7】

36.  $R^1$  が、 $-X^1-(CH_2)_fX^2-g-(CH_2)_qX^3-r-(CH_2)_hH$  であり、 $X^1$ 、 $X^2$ 、および  $X^3$  のうちの少なくとも 1 つが、以下、

## 【化 7 7】



である、実施形態 35 に記載の官能化シクロデキストリン。

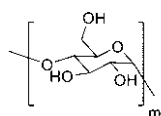
## 【0 2 3 8】

37.  $R_2$  および  $R_3$  が、 $-OH$  である、実施形態 35 または 36 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0 2 3 9】

38. 以下の構造、

## 【化 7 8】



グリコピラノシド

を有する少なくとも 1 つのグリコピラノシド環単位をさらに含み、式中、 $m$  が、1 ~ 8 から選択される整数である、実施形態 35 ~ 37 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0 2 4 0】

50

39. nが、1であり、mが、5、6、または7である、実施形態35~38のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

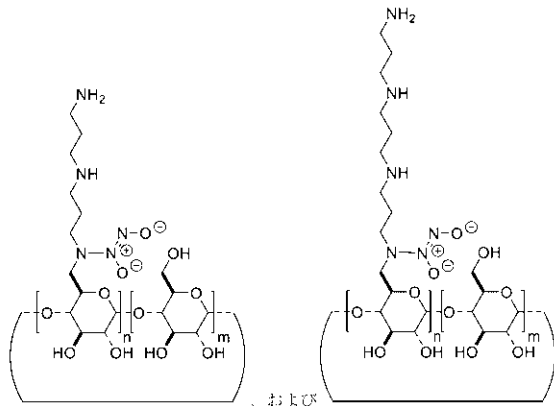
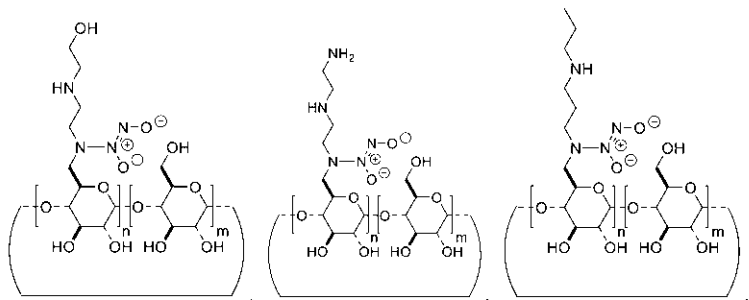
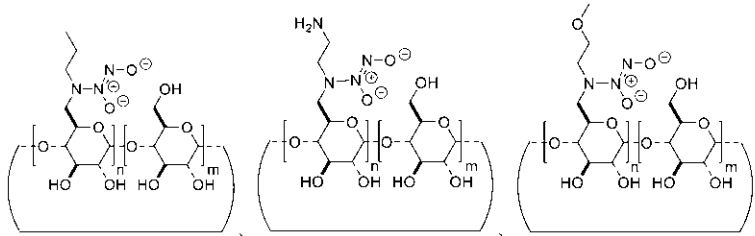
【0241】

40. nが、6、7、または8である、実施形態35~38のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0242】

41.

【化79】

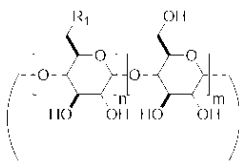


からなる群から選択される、実施形態35~40のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0243】

42. 官能化シクロデキストリンであって、

【化80】



式中、

nが、1~8から選択される整数であり、

mが、0~7の整数であり、

R<sub>1</sub>が、-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-X<sup>3</sup>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-Hであり、

式中、

10

20

30

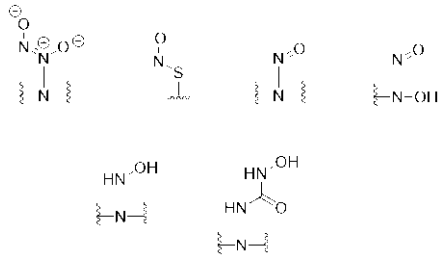
40

50

f'、g'、q、r、およびh'のそれぞれが、独立して、0～10の整数から選択され、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、およびX<sup>3</sup>が、独立して、NHまたは

【化81】



10

から選択される、官能化シクロデキストリン。

【0244】

43. 一酸化窒素を対象に送達する方法であって、

有効量の実施形態25～42のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンを該対象に投与することを含む、方法。

【0245】

44. 疾患状態を治療する方法であって、

有効量の実施形態25～42のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンを治療を必要とする対象に投与することを含み、該疾患状態が、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症からなる群から選択される、方法。

20

【0246】

45. 該疾患状態が、微生物感染症である、実施形態44に記載の方法。

【0247】

46. 一酸化窒素を対象に送達するための、実施形態25～42のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンの使用。

30

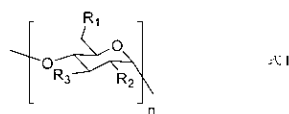
【0248】

47. 癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症のうちの1つ以上からなる群から選択される疾患状態を有する、治療を必要とする対象を治療するための薬物の調製における、実施形態25～42のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンの使用。

【0249】

48. 式Iの少なくとも1つの環単位を含む、官能化シクロデキストリンであって、

【化82】



式中、

nが、1～8から選択される整数であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、およびR<sub>3</sub>が、独立して、-OH、-O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>-H、-O-((CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O)<sub>u</sub>'-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>H、-O-(C<sub>1-5</sub>アルキル)、-NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>-H、-NH-((CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>NH)<sub>d</sub>'-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>H、-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>-((CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>H、および-X<sup>1</sup>-((CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>X<sup>2</sup>)<sub>g</sub>'((CH

40

2)  $q X^3$  )  $r - (CH_2)_h \cdot H$  からなる群から選択され、  
 式中、

$c, c', d, d', e, f, f', g, g', h, h', q, r, t, t', u, u',$  および  $v$  のそれぞれが、独立して、0 ~ 10 の整数から選択され、

$X^1, X^2,$  および  $X^3$  が、独立して、O、S、またはNHから選択される、官能化シクロデキストリン。

【0250】

49.  $R^2$  および  $R^3$  が、-OHである、実施形態48に記載の官能化シクロデキストリン。

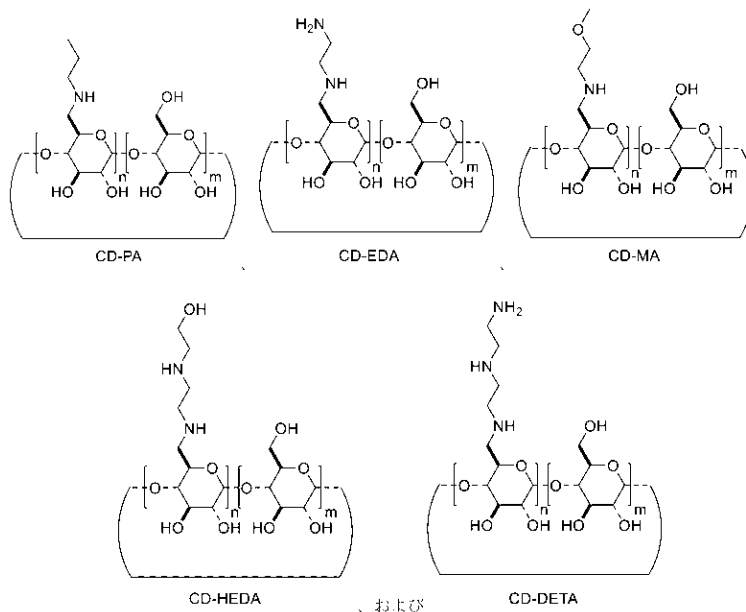
【0251】

50.  $R^1$  が、 $-X^1 - ((CH_2)_f \cdot X^2)_g - ((CH_2)_q X^3)_r - (CH_2)_h \cdot H$  であり、存在する場合、 $X^1, X^2,$  および  $X^3$  のそれぞれが、-NHである、実施形態48または49に記載の官能化シクロデキストリン。

【0252】

51. 以下、

【化83】



からなる群から選択される、実施形態48 ~ 50のいずれか一項、特に、実施形態48に記載の官能化シクロデキストリン。

【0253】

52. 該官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも0.5  $\mu\text{mol}$  のNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、実施形態25 ~ 42または48 ~ 51のいずれか一項、特に、実施形態25 ~ 42のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0254】

53. 該官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.5  $\mu\text{mol}$  ~ 2.5  $\mu\text{mol}$  のNOの範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、実施形態25 ~ 42または48 ~ 52のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0255】

54. 該官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約1.0  $\mu\text{mol}$  ~ 2.5  $\mu\text{mol}$  のNOの範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、実施形態25 ~ 42または48 ~ 53のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0256】

55. 該官能化シクロデキストリンが、約0.1～24時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する、実施形態25～42または48～54のいずれか一項、特に、実施形態25～42に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0257】

56. 該官能化シクロデキストリンが、約0.7～4.2時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する、実施形態25～42または48～55のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0258】

57. 該官能化シクロデキストリンが、約1～60時間の範囲内のNO放出の総持続時間を有する、実施形態25～42または48～56のいずれか一項、特に、実施形態25～42に記載の官能化シクロデキストリン。

10

## 【0259】

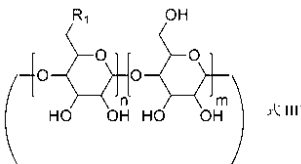
58. 該官能化シクロデキストリンが、4時間後に、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.3～2.0 μmolのNOの範囲内の総NO放出を有する、実施形態25～42または48～57、特に、実施形態25～42のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

## 【0260】

59. 以下の構造によって表される官能化シクロデキストリンであって、

## 【化84】

20



式中、

nが、整数であり、

mが、整数であり、

R<sub>1</sub>の各例が、 $-X^1 - ((CH_2)_f \cdot X^2)_g \cdot ((CH_2)_q \cdot X^3)_r - (CH_2)_h$  によって表され、

30

f、q、g、r、およびhのそれぞれが、独立して、整数として選択され、

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、またはX<sup>3</sup>の各例が、独立して、O、NH、および一酸化窒素供与性置換基から選択され、

放出可能な総一酸化窒素貯蔵量が、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約1.0 μmol～2.5 μmolのNOの範囲であり、

一酸化窒素放出の半減期が、約0.1～24時間の範囲であり、

NO放出の総持続時間が、約1～60時間の範囲である、官能化シクロデキストリン。

## 【0261】

60. 少なくとも1つのゲスト薬物をさらに含み、ゲスト薬物が、ゲスト薬物単独と比較して、官能化シクロデキストリンと錯体化したときに、より低い濃度で治療効果を発揮する、実施形態59に記載の官能化シクロデキストリン。

40

## 【0262】

61. NOを対象に送達する方法であって、実施形態59または60に記載の官能化シクロデキストリンを対象に投与することを含む、方法。

## 【0263】

62. 投与経路が、吸入を介したものであり、NO送達、肺の疾患を治療する、実施形態61に記載の方法。

## 【0264】

63. 肺の疾患が、嚢胞性線維症である、実施形態61または62に記載の方法。

50

【0265】

64. 肺の疾患が、肺癌である、実施形態61～63のいずれか一項に記載の方法。

【0266】

65. 疾患または容態の治療のための薬物の調製における、実施形態59または60に記載の官能化シクロデキストリンの使用。

【0267】

66. 疾患または容態の治療のための、実施形態59または60に記載の官能化シクロデキストリンの使用。

【0268】

67. 呼吸器系を治療する方法であって、  
官能化シクロデキストリンを含む組成物を吸入を介して肺に投与することを含み、  
官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約1.0 μmol～2.5 μmolのNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有し、  
一酸化窒素放出の半減期が、約0.1～24時間の範囲であり、  
NO放出の総持続時間が、約1～60時間の範囲である、方法。

10

【0269】

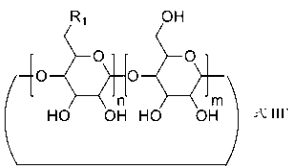
68. 呼吸器系を治療する方法であって、  
官能化シクロデキストリンを含む組成物を吸入を介して肺に投与することを含み、  
官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも約1.0 μmolの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有し、  
一酸化窒素放出の半減期が、少なくとも1時間である、方法。

20

【0270】

69. 以下の構造によって表される官能化シクロデキストリンであって、

【化85】



式中、

nが、1～8から選択される整数であり、

mが、0～7の整数であり、

R1の各例が、-X1-((CH2)f-X2)g-((CH2)q-X3)r-(CH2)h-Hによって表され、

式中、

f、q、g、r、およびh'のそれぞれが、独立して、0～4の整数から選択され、

X1、X2、またはX3の各例が、独立して、O、NH、および一酸化窒素供与性置換基から選択される、官能化シクロデキストリン。

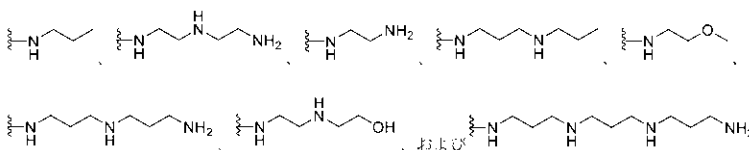
30

【0271】

70. R1の少なくとも1つの例が、以下、

40

【化86】



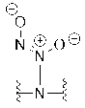
のうちの1つによって表される、実施形態69に記載の官能化シクロデキストリン。

【0272】

71. X1、X2、またはX3の少なくとも1つの例が、以下、

50

【化 8 7】

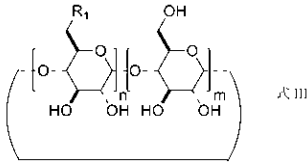


によって表される、実施形態 69 または 70 に記載の官能化シクロデキストリン。

【 0 2 7 3】

72. 式 III' の構造が、式 III の構造、

【化 8 8】



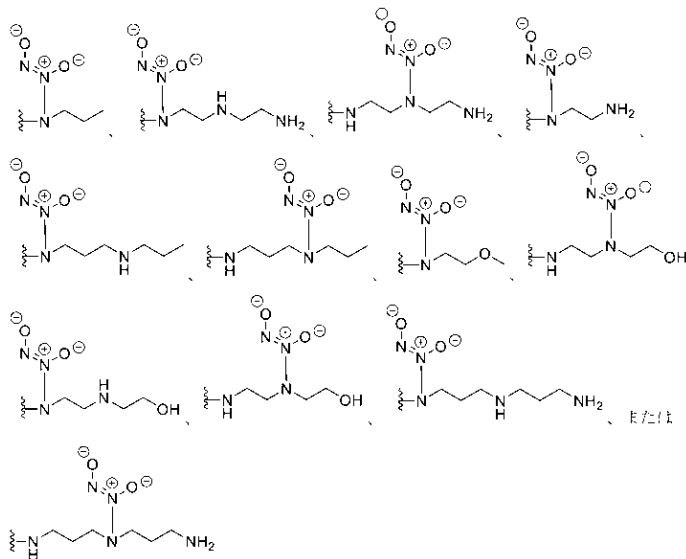
10

によってさらに表される、実施形態 69 ~ 71 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【 0 2 7 4】

73. R<sup>1</sup> の少なくとも 1 つの例が、以下、

【化 8 9】



20

30

のうちの 1 つによって表される、実施形態 69 ~ 72 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【 0 2 7 5】

74. n が、6、7、および 8 から選択される整数である、実施形態 69 ~ 73 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

40

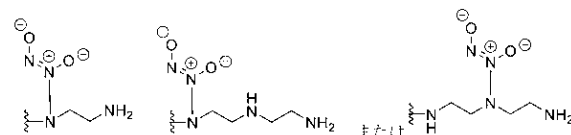
【 0 2 7 6】

75. m が、0 である、実施形態 69 ~ 74 のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【 0 2 7 7】

76. R<sup>1</sup> の少なくとも 1 つの例が、以下、

【化 9 0】



50

のうちの1つによって表される、実施形態69~75のいずれか一項、特に、実施形態3に記載の官能化シクロデキストリン。

【0278】

77. nが、1であり、mが、6である、実施形態69~76のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0279】

78. nが、7であり、mが、0である、実施形態69~76のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0280】

79. 該官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり少なくとも0.5  $\mu\text{mol}$ のNOの放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、実施形態69~78のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

10

【0281】

80. 該官能化シクロデキストリンが、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.5  $\mu\text{mol}$ ~2.5  $\mu\text{mol}$ のNOの範囲内の放出可能な総一酸化窒素貯蔵量を有する、実施形態69~79のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0282】

81. 該官能化シクロデキストリンが、約0.7~4.2時間の範囲内の一酸化窒素放出の半減期を有する、実施形態69~80のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

20

【0283】

82. 該官能化シクロデキストリンが、4時間後に、1ミリグラムの官能化シクロデキストリンあたり約0.3~2.0  $\mu\text{mol}$ のNOの範囲内の総NO放出を有する、実施形態69~81のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリン。

【0284】

83. 実施形態69~82のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンおよび薬学的に許容される担体を含む、組成物。

【0285】

84. 官能化されていないシクロデキストリンをさらに含む、実施形態83に記載の組成物。

30

【0286】

85. 官能化シクロデキストリンと錯体化した1つ以上のゲスト薬物をさらに含む、実施形態69~82のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態83もしくは実施形態84に記載の組成物。

【0287】

86. 1つ以上のゲスト薬物が、癌、心血管疾患、微生物感染症、血小板凝集および/もしくは血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、癒痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、性感染症、または創傷治癒の治療のための1つ以上の薬物を含む、実施形態69~85のいずれか一項、特に、実施形態85に記載の組成物。

40

【0288】

87. 一酸化窒素を対象に送達する方法であって、有効量の実施形態69~82のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態83または実施形態84に記載の組成物を該対象に投与することを含む、方法。

【0289】

88. 疾患状態を治療する方法であって、有効量の実施形態69~82のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態83もしくは実施形態84に記載の組成物を治療を必要とする対象に投与することを含み、該疾患状態が、癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じ

50

る病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症からなる群から選択される、方法。

【0290】

89．該疾患状態が、微生物感染症である、実施形態88に記載の方法。

【0291】

90．疾患状態を治療する方法であって、

有効量の実施形態69～82のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態83もしくは実施形態84に記載の組成物を該対象にそれを必要とする対象に投与することを含み、該疾患状態が、肺癌である、方法。

10

【0292】

91．一酸化窒素を対象に送達するための、実施形態69～82のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態83もしくは84に記載の組成物の使用。

【0293】

92．癌、心血管疾患、微生物感染症、医療機器への血液の曝露によって引き起こされる血小板凝集および血小板粘着、異常な細胞増殖から結果として生じる病理学的状態、移植拒絶反応、自己免疫疾患、炎症、血管疾患、瘢痕組織、創傷収縮、再狭窄、疼痛、発熱、消化管障害、呼吸器障害、性機能障害、ならびに性感染症のうちの1つ以上からなる群から選択される疾患状態を有する、治療を必要とする対象を治療するための薬物の調製における、該対象への、実施形態69～82のいずれか一項に記載の官能化シクロデキストリンまたは実施形態83もしくは実施形態84に記載の組成物の使用。

20

【0294】

93．官能化シクロデキストリンを製造する方法であって、

シクロデキストリンを脱離基および第二級アミンを含む官能化化合物と混合して、第二級アミンを有するシクロデキストリンを提供することを含む、方法。

【0295】

94．脱離基が、-OT、-OM、-Cl、-Br、または-Iのうちの1つ以上である、実施形態93に記載の方法。

【0296】

95．第二級アミンを有するシクロデキストリンをNOに曝露して、NO放出性官能化シクロデキストリンをもたらすことをさらに含む、実施形態93または94に記載の方法。

30

【0297】

96．シクロデキストリンをゲスト分子と混合して、ホストゲスト錯体を提供することを含む、実施形態93～95のいずれか一項に記載の方法。

【0298】

以下の実施例は、例示のために提供されるものであり、限定のためのものではない。

【実施例】

【0299】

実施例1

1.1 材料および機器

40

- シクロデキストリン(CD)、塩化p-トルエンスルホニル、水酸化ナトリウム、臭素、トリフェニルホスフィン、プロピルアミン(P f r e p o r t A)、2-メトキシエチルアミン(MA)、エチレンジアミン(EDA)、ジエチレントリアミン(DETA)、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン(HEDA)、ヨウ化プロピジウム(PI)、ウシ胎仔血清(FBS)、ダルベッコ変法イーグル培地(DMEM)、フェナジンメトサルフェート(PMS)、トリプシン、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシメトキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム内部塩(MTS)、ダルベッコリン酸緩衝食塩水(DPBS)、およびペニシリンストレプトマイシン(PS)は、Sigma-Aldrichから購入し、さらに精製することなく使用した。ナトリウムメトキシド(メタノール中の5.4M溶液

50

)は、Acros Organicsから購入した。一酸化窒素(NO)ガス(99.5%)は、Praxairから購入した。Millipore Milli-Q UV Gradient A-10システムを使用して、18.2 M $\cdot$ cmの最終抵抗率および6 ppb以下の総有機含有量まで蒸留水を精製した。Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa、ATCC番号19143)は、American Type Culture Collectionから得た。4,5-ジアミノフルオレセインジアセテート(DAF-2DA)は、Calbiochemから購入した。トリプティック大豆寒天(TSA)およびトリプティック大豆ブロス(TSB)は、Becton、Dickinson、およびCompanyから購入した。L929マウス線維芽細胞(ATCC番号CCL-1)は、University of North Carolina Tissue Culture Facilityから入手した。全ての他の材料は、商業的供給源から得られ、さらに精製することなく使用する。

10

【0300】

<sup>1</sup>H核磁気共鳴(<sup>1</sup>H NMR)スペクトルは、Bruker(400MHz)分光計で記録した。質量分析(MS)は、陽イオンモードのThermo Scientific LTQ FT Ultra質量分析計で行った。紫外可視吸収スペクトルは、PerkinElmer Lambda 40分光光度計で測定した。

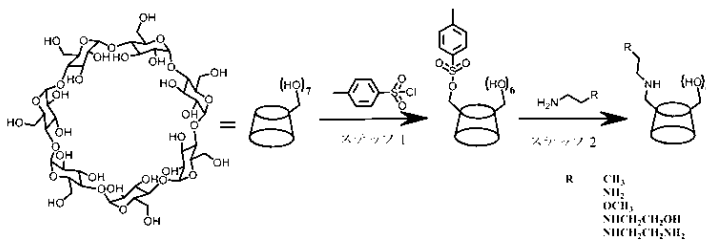
【0301】

1.2 第二級アミン修飾CD誘導体の合成

1.2.1 第二級アミン修飾一置換CD誘導体の合成：

20

【化91】



スキームS 1. 第二級アミン修飾一置換CD誘導体の合成経路

図1 a (およびスキームS 1) に示されるように、 $\alpha$ -CDは、調整可能なパーセンテージの第二級アミンを有する第二級アミンで修飾した。簡潔には、 $\alpha$ -CDを塩基性条件下で塩化トシルと反応させて、一置換中間体であるモノ-6-トシル- $\alpha$ -シクロデキストリン(CD-OT)を生成した。

30

【0302】

報告されている文献に基づいて、モノ-6-(p-トルエンシルホニル)-6-デオキシ- $\alpha$ -シクロデキストリン(CD-OT)を合成した。簡潔には、 $\alpha$ -シクロデキストリン(50g、44.1mmol)を、300mLの脱イオン水中に溶解させ、次いで0℃の氷浴に浸した。水酸化ナトリウム(5.475g、137mmol)を、CDが完全に溶解するまで添加した。30mLのCH<sub>3</sub>CN中に溶解した塩化p-トルエンシルホニル(8.4g、44.1mmol)を混合物に滴加し、続いて室温で3時間反応させた。粗生成物溶液のpH値を約9.0に調整し、続いて4℃の冷蔵庫に一晩入れた。沈殿物を濾過し、真空下で3日間乾燥させた。CD-OTの最終生成物を、白色の固体粉末(9.836g、7.63mmol、収率：17.3%)として収集した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、 $\delta$  ppm)：7.72~7.78(2H、芳香族プロトン)、7.41~7.47(2H、芳香族プロトン)、5.60~5.86(14H、OH-2,3)、4.75~4.90(7H、H-1)、4.15~4.60(6H、OH-6)、3.45~3.75(28H、H-3,5,6)、3.12~3.42(14H、H-2,4、HODと重複)、2.41~2.45(3H、-CH<sub>3</sub>は芳香環に結合)。

40

【0303】

トシル基を第一級アミン(例えば、N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン(

50

HEDA)、プロピルアミン(PA)、2-メトキシエチルアミン(MA)、エチレンジアミン(EDA)、およびジエチレントリアミン(DETA))でさらに置換して、第二級アミン修飾一置換-CD誘導体を形成した。CD-OT(1.475 g、1.14 mmol)を一口丸底フラスコに添加し、続いてCD-OTが完全に溶解するまで10 mLの第一級アミン(PA、MA、EDA、DETA、HEDA)を添加した。第一級アミンの官能基部分に応じて、混合物を75℃まで1~3日間にわたって加熱した。粗生成物を冷アセトン中で3回沈殿させ、真空下、室温で3日間乾燥させた。一置換CD誘導体(CD-R、R=PA、MA、EDA、DETA、HEDA)の最終生成物を、白色固体粉末として得た。

#### 【0304】

これらの一置換CD誘導体をそれぞれ、反応で用いられる第一級アミンに基づいて、CD-HEDA、CD-PA、CD-MA、CD-EDA、およびCD-DETAと命名した。

#### 【0305】

CD-HEDA(3日間の反応)：

生成物：1.264 g、1.04 mmol、収率：90.5%。分子量：1221.12 g/mol、MS m/z：[M+]について1221.46。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm)：4.92~5.08(7H、H-1)、3.71~4.00(21H、H-3、5、6)、3.62~3.70(2H、-CH<sub>2</sub>OH)、3.30~3.62(14H、H-2、4)、2.57~3.05(13H、H-6、および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-のメチレン基)。

#### 【0306】

CD-PA(3日間の反応)：

生成物：1.167 g、0.99 mmol、収率：86.7%。分子量：1176.08 g/mol、MS m/z：[M+]について1176.44。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm)：4.92~5.07(7H、H-1)、3.70~3.93(21H、H-3、5、6)、3.30~3.62(14H、H-2、4)、2.51~3.20(9H、H-6、および-NHCH<sub>2</sub>-のメチレン基)、1.37~1.55(2H、末端メチル基に隣接するメチレン基)、0.74~0.90(3H、末端メチル基)。注釈：PAの低い沸点のため、10 mLのDMFを共溶媒として使用して、液体の氾濫を回避した。

#### 【0307】

CD-MA(3日間の反応)：

生成物：1.230 g、1.03 mmol、収率：90.2%。分子量：1192.08 g/mol、MS m/z：[M+]について1192.44。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm)：4.92~5.05(7H、H-1)、3.70~3.95(21H、H-3、5、6)、3.30~3.62(16H、-CH<sub>2</sub>O-、およびH-2、4)、3.25~3.30(3H、-OCH<sub>3</sub>)、2.55~3.10(9H、H-6、CD-NHCH<sub>2</sub>-のメチレン基)。

#### 【0308】

CD-EDA(1日間の反応)：

生成物：0.905 g、0.77 mmol、収率：67.2%。分子量：1177.07 g/mol、MS m/z：[M+]について1177.43。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm)：4.90~5.05(7H、H-1)、3.70~3.93(21H、H-3、5、6)、3.30~3.62(14H、H-2、4)、2.55~2.95(11H、H-6、および-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>のメチレン基)。

#### 【0309】

CD-DETA(2日間の反応)：

生成物：1.195 g、0.98 mmol、収率：85.6%。分子量：1220.14 g/mol、MS m/z：[M+]について1220.48。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm)：4.92~5.08(7H、H-1)、3.71~4.00(21H、H-3、5、6)、3.62~3.70(2H、-CH<sub>2</sub>OH)、3.30~3.62(14H、H-2、4)、2.57~3.05(13H、H-6、および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-のメチレン基)。

10

20

30

40

50

Hz、D<sub>2</sub>O、 ppm) : 4.92 ~ 5.05 (7H、H-1)、3.70 ~ 3.95 (21H、H-3、5、6)、3.30 ~ 3.62 (14H、H-2、4)、2.55 ~ 3.05 (15H、H-6、および -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> のメチレン基)。

【0310】

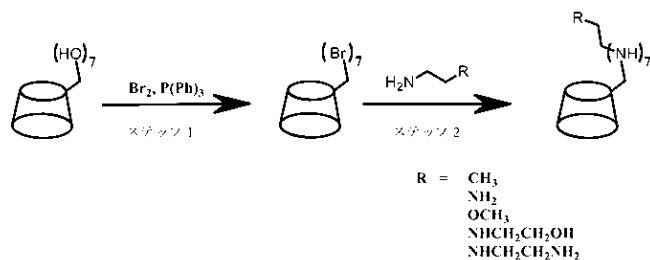
- CDの第二級ヒドロキシル基を、プロモ基に完全に変換して、別の中間体へブタキス-6-プロモ-6-デオキシ-シクロデキストリン (CD-Br7) を生成した。第一級アミンでの置換に続いて、第二級アミン修飾七置換-CD誘導体を合成し、それらをそれぞれ、CD-HEDA7、CD-PA7、CD-MA7、CD-EDA7、およびCD-DETA7として分類した。

10

【0311】

1.2.2 第二級アミン修飾七置換CD誘導体の合成：

【化92】



スキームS2. 第二級アミン修飾七置換CD誘導体の合成経路

20

- シクロデキストリン (4.320 g、3.81 mmol) およびトリフェニルホスフィン (21 g、80 mmol) を、80 mL のジメチルホルムアミド (DMF) 中に溶解させた。次いで、臭素 (4 mL) を混合物に添加した。溶液を 80 °C で 15 時間撹拌した。次いで、それを窒素流によって半分の体積に一晩濃縮した。その後、メタノール中の 5.4 M ナトリウムメトキシドを添加することによって、pH を 9 ~ 10 に調整した。混合物を室温で 30 分間撹拌し、続いて 1.5 L の氷水中で沈殿させた。沈殿物を濾過し、真空下、室温で 3 日間乾燥させた。へブタキス-6-プロモ-6-デオキシ-シクロデキストリン (CD-Br7) の最終生成物を、褐色固体粉末 (3.184 g、2.02 mmol、収率：53.1%) として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、ppm) : 5.75 ~ 6.10 (14H、OH-2,3)、4.88 ~ 5.05 (7H、H-1)、3.9 ~ 4.07 (7H、H-5)、3.77 ~ 3.87 (7H、H-3)、3.57 ~ 3.75 (14H、H-2、6)、3.25 ~ 3.45 (14H、H-4、6、HOD と重複)。

30

【0312】

結果として得られた第二級アミン修飾七置換CD誘導体を合成した。簡潔には、CD-Br7 (1.050 g、0.67 mmol) および 4 mL の DMF を、一口丸底フラスコに添加した。完全な溶解後、4 mL の第一級アミン (PA、MA、EDA、DETA、HEDA) を添加し、室温で 2 日間反応させた。粗生成物を冷アセトン中で 3 回沈殿させ、真空下、室温で 3 日間乾燥させた。七置換CD誘導体の最終生成物 (CD-R7、R = PA、MA、EDA、DETA、HEDA) を、黄色固体粉末として得た。

40

【0313】

CD-HEDA7 :

生成物：0.728 g、0.42 mmol、収率：62.8%。分子量：1737.93 g/mol、MS m/z : [M+]/2 について 869.49。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm) : 4.89 ~ 5.20 (7H、H-1)、3.75 ~ 4.10 (14H、H-3、5)、3.60 ~ 3.73 (14H、-CH<sub>2</sub>OH)、3.30 ~ 3.60 (14H、H-2、4)、2.40 ~ 3.13 (56H、H-6、および -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>- のメチレン基)。

50

## 【0314】

CD-PA7:

生成物: 0.730 g、0.51 mmol、収率: 77.0%。分子量: 1422.65 g/mol、[M+]についてMS m/z: 1422.85および[M+]/2について711.90。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm): 4.97~5.15 (7H、H-1)、3.80~4.10 (14H、H-3、5)、3.35~3.65 (14H、H-2、4)、2.31~3.15 (28H、H-6、および-NHCH<sub>2</sub>-のメチレン基)、1.46~1.65 (14H、末端メチル基に隣接するメチレン基)、0.74~1.00 (21H、末端メチル基)。

## 【0315】

CD-MA7:

生成物: 0.637 g、0.42 mmol、収率: 62.3%。分子量: 1534.64 g/mol、MS m/z: [M+]/2について767.89。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm): 4.95~5.13 (7H、H-1)、3.70~4.10 (14H、H-3、5)、3.32~3.65 (28H、-CH<sub>2</sub>O-、およびH-2、4)、3.23~3.32 (21H、-OCH<sub>3</sub>)、2.60~3.15 (28H、H-6、およびCD-NHCH<sub>2</sub>-のメチレン基)。

## 【0316】

CD-EDA7:

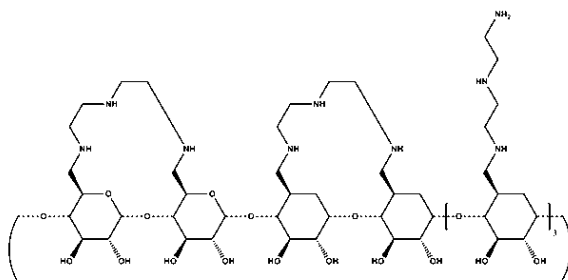
生成物: 0.653 g、0.46 mmol、収率: 68.6%。分子量: 1429.57 g/mol、MS m/z: [M+]/2について714.86、[M+]/3について477.26。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm): 4.85~5.20 (7H、H-1)、3.75~4.05 (14H、H-3、5)、3.30~3.65 (14H、H-2、4)、2.35~3.15 (42H、H-6、および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>のメチレン基)。

## 【0317】

CD-DETA7:

生成物: 0.836 g、0.48 mmol、収率: 72.4%。分子量: 1731.04 g/mol、[M+]についてMS m/z: 1524.86および[M+]/2について762.93。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、D<sub>2</sub>O、ppm): 4.85~5.15 (7H、H-1)、3.70~4.15 (14H、H-3、5)、3.30~3.65 (14H、H-2、4)、2.40~3.15 (54H、H-6、および-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>のメチレン基)。[注釈: NMRおよびMSの結果によれば、CD-DETA7の合成においていくらかの架橋が生じることが確認された。可能な構造は、スキームS3であった。しかしながら、架橋は、水への溶解に影響を与えなかった。]

## 【化93】



## 【0318】

実施例2

## 1.3 N-ジアゼニウムジオレート修飾CD誘導体の合成

結果として得られた第二級アミン修飾CD誘導体を、強アルカリ条件下でNOガス(1

10

20

30

40

50

0 パール) と反応させて、N - ジアゼニウムジオレートを生成した ( 図 1 b )。N - ジアゼニウムジオレート官能化CD誘導体 ( CD - NONOエート) を、 $^1\text{H}$  NMRおよび紫外可視分光法によって特性評価した。

#### 【 0 3 1 9 】

N - ジアゼニウムジオレート修飾CD誘導体を合成するために、一置換または七置換CD誘導体を、末端官能基に応じて調整可能な比の $\text{H}_2\text{O}$ および無水メタノール ( MeOH ) ( 総体積 1 . 5 mL ) に添加した。比は、以下のように示した。1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - HEDA )、1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - PA )、1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - MA )、1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - EDA )、1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - DETA )、1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - HEDA7 )、100%のMeOH ( CD - PA7 )、2 : 8の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - MA7 )、1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - EDA7 )、1 : 1の $\text{H}_2\text{O}$  : MeOH ( CD - DETA7 )。以下のステップにおいて、メタノール中の1当量のナトリウムメトキシド ( CD誘導体の第二級アミンのモル量に対して) を混合物に添加し、続いてボルテックスして均一な溶液を得た。

#### 【 0 3 2 0 】

CD誘導体溶液を、強力な磁気攪拌を有するステンレス鋼の圧力容器に入れた。容器をアルゴンで3回急速に7パールの圧力までパージし、続いて3回のより長いアルゴンパージサイクル ( 10分間) を行って、溶液から残留酸素を除去した。次いで、容器を10パールのNOガスに加圧し、この圧力を3日間維持した。溶液をアルゴンで3回短時間パージし、続いて3倍より長いパージ ( 10分間) を行って、未反応のNOガスを除去した。溶液を15 mLのアセトンで1回沈殿させ、続いて遠心分離して、溶媒を除去した。最終生成物を、真空下の乾燥オープンで室温で2時間乾燥させた。結果として得られたNO放出性CD誘導体を、パラフィルム化し、将来の使用のために - 20 で貯蔵した。

#### 【 0 3 2 1 】

CD - HEDA7 / NOの代表的な合成およびその後の特性評価を、図 2 a に示した。 $^1\text{H}$  NMRは、CD - HEDA7骨格へのN - ジアゼニウムジオレートの導入が成功したことに対する主要な証拠を提供した ( 図 2 b )。注目すべきことに、立体障害の結果として、十分な1つの - NH - 基のみが、NOと反応するのに十分に容易であり得る ( 図 2 a )。プロトンNMRは、CD - HEDA7骨格上のN - ジアゼニウムジオレートNO供与体修飾の証拠を示した ( 図 2 b )。ジアゼニウムジオレート化を通して、第二級アミンに結合したメチレン基に対応する2 . 72 ~ 3 . 05 ppmの範囲内のプロトンシグナルは、末端ヒドロキシル基とN - ジアゼニウムジオレート基との間の水素結合の形成により、低磁場 ( 2 . 90 ~ 3 . 11 ppm) にシフトする。同様の低磁場シフトはまた、CD - HEDA / NO、CD - EDA / NO、CD - DETA / NO、CD - EDA7 / NO、およびCD - DETA7 / NOなどの他のヒドロキシル末端または第一級アミン末端CD - NONOエートの $^1\text{H}$  NMRスペクトルでも観察された ( 図 3 ~ 7 )。注目すべきことに、メチル末端またはヒドロキシメチル末端CD - NONOエート ( CD - MA / NO、CD - MA7 / NP、CD - PA / NO、およびCD - PA7 / NO) の $^1\text{H}$  NMRスペクトルでは、N - ジアゼニウムジオレート周辺メチレン基の化学シフトがN - ジアゼニウムジオレートの形成後に高磁場に移動することが見出された ( 図 8 ~ 11 )。これは、水素結合の形成の不在に起因している可能性がある。紫外可視スペクトルは、CD - NONOエートの形成についてのさらなる証拠を提供した。図 1 c は、CD - HEDA7およびCD - HEDA7 / NOの紫外可視スペクトルを示す。典型的にはN - ジアゼニウムジオレート構造に割り当てられる強い吸収ピーク ( 約 252 nm ) が、紫外可視スペクトルに出現し、これは、CD - HEDA7 / NOの形成を示した。全ての他のCD - NONOエートでも、同じ強い吸収ピーク ( 約 255 nm ) が観察された ( 図 12 および 13 )。加えて、発癌性N - ニトロソアミン種に割り当てられる330 ~ 360 nm周辺の幅広い吸収ピークは、検出されず、これは、これらのCD誘導体がN - ジアゼニウムジオレート化合物中にN - ニトロソアミンを形成しないことを示唆した。N - ジアゼニウムジオ

10

20

30

40

50

レート化ステップの間、いくつかの実施形態では、NOは、最初に第二級アミンと反応して、ニトロソアミンラジカルアニオン中間体を生成し、続いて、この中間体が、別のNO分子と反応して、N-ジアゼニウムジオレートを形成する。NOの高圧（例えば、約10バール以上）は、所望のN-ジアゼニウムジオレート生成物への反応を推進する。

### 【0322】

#### 1.4 NO貯蔵量および放出の特性評価

リアルタイムNO放出を、S i e v e r s NOA 280 i 化学発光NO分析器（NOA, Boulder, CO）を使用することによって監視した。分析前に、NOゼロフィルタ（0 ppmのNO）および25.87 ppmのNO標準ガスを通じた空気を用いて、NO分析器を校正した。典型的な測定では、1 mgのN-ジアゼニウムジオレート修飾CD誘導体を、30 mLの脱酸素化PBS（pH 7.4, 37）を有するサンプル容器に添加して、NO放出を開始した。容器を、80 mL/分の流速で窒素でパージして、遊離したNOガスをNOA分析器へと運搬した。機器の収集速度（200 mL/分）に合わせるために、追加の窒素流を容器に供給した。NOレベルが10 ppbのNO/mg未満のCD誘導体まで低減したときに、NO分析を終了した。NO放出性CD誘導体の化学発光データを、以下のとおり列挙した。1) NO貯蔵量の総量（ $t[NO]$ 、 $\mu\text{mol}$ のNO/mgの第二級アミン官能化CD誘導体）、2) NO放出の半減期（ $t_{1/2}$ 、時間）、3) NO放出の最大流束（ $[NO]_{\text{max}}$ 、ppb/mgの第二級アミン官能化CD誘導体）、4) 4時間にわたって放出されたNOの量（ $t_{4\text{時間}}[NO]$ 、 $\mu\text{mol}$ のNO/mgの第二級アミン官能化CD誘導体）、5) 第二級アミンのN-ジアゼニウムジオレートへの変換効率（%）。

### 【0323】

N-ジアゼニウムジオレートNO足場は、pH誘導性NO放出供与体である。図14aは、N-ジアゼニウムジオレート官能化CD誘導体の解離を示す。生理学的条件（例えば、37、pH 7.4）下でプロトンと反応させると、1モルのN-ジアゼニウムジオレートは、1モルの親第二級アミン化合物および2モルのNOラジカルを再生する。NOのリアルタイム検出は、化学発光ベースの一酸化窒素分析器（NOA）を使用して行った。水溶性CD-NONOエートの総NO貯蔵量および解離動態は、生理学的条件（pH 7.40, 37）で測定した。図14aに示されるように、プロトン化時のN-ジアゼニウムジオレートの分解により、2モルのNOおよび親第二級アミンが生成される。いくつかの実施形態では、分解は、pH依存性であり、より低いpHでより迅速な放出をもたらす。結果として得られたNO放出パラメータ（例えば、総NO貯蔵量、NO放出の半減期、最大流束、および変換効率）を、表1に提供する。表1（37でのPBS（pH 7.4）中のCD-NONOエートの一酸化窒素放出特性）では、(a)~(c)は、以下のとおりである(a)骨格内のN-ジアゼニウムジオレートの分子構造セグメント、(b)ペイロードなし、(c)1ミリグラムのN-ジアゼニウムジオレート修飾CD誘導体あたり4時間にわたって放出されたNO（ $\mu\text{mol}$ ）。各パラメータは、繰り返し分析した（ $n=3$ ）、(c)1モルの第二級アミンが2モルのNOを形成すると想定することによって、理論上の最大NOペイロードを得た。変換効率は、NOAデータを理論上の最大NOペイロードで割ることによって計算した。N-ジアゼニウムジオレートCD誘導体の代表的なリアルタイムNO放出プロファイルを、図14bおよび15に示す。概して、第二級アミンおよび外部化学修飾の量を制御することによって、CD誘導体は、高度かつ調整可能なNO貯蔵能力（例えば、約0.6  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ~約2.4  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ の総NO貯蔵量）および調整可能なNO放出動態（例えば、約0.7時間~約4.2時間に及ぶNO放出半減期）を示した。いくつかの実施形態では、これらの特性をさらに調整して、例えば、約1.5  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、約2.0  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、約2.5  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、約3.0  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、約3.5  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、約4.0  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、約4.5  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ 、または約5.0  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ を含む（これらの列挙された値の間の任意の量のNO貯蔵量を含む）、約1.0  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ ~約5.0  $\mu\text{mol}/\text{mg}$ の範囲の総NO貯蔵量を生成することができる。加えて、いくつかの実施形態では、NO放出半減期

は、約 2.5 時間、約 3 時間、約 3.5 時間、約 4 時間、約 4.5 時間、約 5 時間、約 6 時間、約 7 時間、もしくは約 8 時間、または列挙された時間の間の任意の時間を含む、約 2 時間～約 8 時間に調整することができる。さらなる計算により、CD 誘導体中の第二級アミンの N-ジアゼニウムジオレートへの変換効率が、12% から 41% へと変化したことが明らかになった。任意の特定の機構に制限されるものではないが、高い変換効率は、NO 供与体前駆体（例えば、第二級アミン）とオリゴ糖環との間の距離に起因し、これは、立体障害がより少ない N-ジアゼニウムジオレートの形成をもたらす可能性がある。より低い効率は、CD 糖類骨格への近さによるものであり得る。

#### 【0324】

一置換 CD-NONOエートのリアルタイム NO 放出の違いを発見するために、さらなる検査を行った（図 15a）。全ての一置換 CD-NONOエートの総 NO 貯蔵量は、約  $0.6 \mu\text{mol}/\text{mg}$  であることが見出された。これらの CD-NONOエートの NO 放出動態は、ポリアミン NO 供与体前駆体の同一性に依りて変化する可能性がある。いくつかの実施形態によれば、これらの CD-NONOエートの NO 放出動態は、外部化学修飾（各 CD 分子に追加の NO 結合部分を添加することを含む）によって調整することができる。CD-HEDA/NO、CD-MA/NO、および CD-PA/NO の NO 放出の半減期はそれぞれ、0.71 時間、1.46 時間、および 1.73 時間であった。そのような放出動態は、N-ジアゼニウムジオレート分解のための迅速な水の取り込みを容易にする、異なる官能性の多様な親水性（ $\text{HEDA} > \text{MA} > \text{PA}$ ）に起因する。いくつかの実施形態では、N-ジアゼニウムジオレートは、隣接するカチオン性アンモニウム基によって安定化することができ、これは、NO 放出の延長をもたらす（例えば、図 14c を参照されたい）。実証するために、EDA および DETA を選択して、第一級アミン末端 CD 誘導体（CD-EDA および CD-DETA）足場を合成した。図 14c に示されるように、N-ジアゼニウムジオレート NO 供与体は、カチオン性プロトン化アミン基によって安定化することができ、これは、NO 放出動態の延長をもたらすと仮定した。本明細書に開示されるいくつかの実施形態によれば、第一級アミン末端 CD-NONOエートは、3.36 時間（CD-EDA/NO）および 4.22 時間（CD-DETA/NO）の長い半減期を有することが見出された。したがって、長い半減期が望ましいいくつかの実施形態では、安定化された CD-NONOエートを用いることができ、短い半減期が必要ないいくつかの実施形態では、安定化されていない構造（例えば、第一級アミン末端を有しないもの）を用いることができる。両方の第一級アミン末端 CD-NONOエートは、アルキル置換系と比較して、有意により長い NO 放出（CD-EDA/NO および CD-DETA/NO についてそれぞれ 3.36 および 4.22 時間の NO 放出の半減期）をもたらした。

#### 【0325】

より高いパーセンテージの第二級アミンを有する CD 誘導体が、NO 貯蔵量を増加させるかどうかを試験した。この研究の設計では、一置換 CD 誘導体と比較して第二級アミンの量を 7 倍に増加させて、七置換 CD 誘導体を合成し、新たな NO 供与体足場として使用した。それらの代表的なリアルタイム NO 放出プロファイルを、図 15b に示した。七 CD 誘導体は、より高い NO 貯蔵能力を示すことが見出された（表 1）。七置換 CD-R7/NO（ $R = \text{MA}, \text{PA}$ , および EDA）のそれらの総 NO 貯蔵量はそれぞれ、約  $1.13 \mu\text{mol}/\text{mg}$ 、約  $1.26 \mu\text{mol}/\text{mg}$ 、および約  $1.24 \mu\text{mol}/\text{mg}$  であり、一置換 CD-NONOエートよりもほぼ 2 倍増加する。特に、7 つのより長い分子鎖を有する CD（例えば、DETA および HEDA）は、より少ない立体障害により、NO 貯蔵量の 4 倍の増加を示した。第二級アミンのパーセンテージは 7 倍増加したが、負に帯電した N-ジアゼニウムジオレート間の立体障害および反発相互作用により、総 NO 貯蔵量の増加は、7 倍未満であった。それにもかかわらず、これらのバイオポリマーは、本明細書に開示される実施形態によれば、水溶性および非毒性形態での治療レベルの NO の送達に適した糖様バイオポリマーへの NO 負荷における顕著な進歩を表す。

10

20

30

40

50

【表 2】

足場	分子構造 <sup>a</sup>	t[NO] <sup>b</sup> μmol/mg	t <sub>1/2</sub> (時間)	t <sub>4h</sub> [NO] <sup>c</sup> μmol/mg	変換効率 <sup>d</sup> (%)
CD-HEDA/NO		0.60±0.05	0.71±0.05	0.48±0.03	36±2
CD-MA/NO		0.58±0.04	1.46±0.18	0.43±0.03	35±3
CD-PA/NO		0.61±0.05	1.73±0.24	0.43±0.04	36±2
CD-EDA/NO		0.57±0.07	3.36±0.33	0.32±0.03	34±4
CD-DETA/NO		0.68±0.07	4.22±0.35	0.33±0.04	41±2
CD-HEDA7/NO		2.44±0.19	0.88±0.06	1.99±0.19	15±1
CD-MA7/NO		1.13±0.15	3.15±0.41	0.65±0.05	12±1
CD-PA7/NO		1.26±0.05	3.79±0.33	0.66±0.06	13±2
CD-EDA7/NO		1.24±0.06	3.20±0.30	0.64±0.08	13±1
CD-DETA7/NO		2.39±0.19	3.39±0.31	1.15±0.12	15±1

表 1 : 37°Cでの PBS (pH 7.4) 中の CD-NONO エートの一酸化窒素放出特性  
(a) 総 NO 貯蔵量、(b) 1 ミリグラムの N-ジアゼニウムジオレート CD 誘導体あたり 4 時間 (μmol) にわたって放出された NO。各パラメータは、複数の繰り返しで分析した (n≥3)。

## 【 0 3 2 6 】

## 実施例 3

1.5 プラクトン *P. aeruginosa* に対する殺菌アッセイ

一酸化窒素は、効率的な抗菌剤である可能性がある。NO 放出性 CD 誘導体の抗菌活性を、重篤な医学的感染症（例えば、外傷性熱傷、嚢胞性線維症）に関連するモデル病原体であるグラム陰性 *P. aeruginosa* に対して評価した。*P. aeruginosa* は、グラム陰性病原体である。細菌生存率アッセイを、静的条件下で行った。4 時間暴露（MBC 4 時間）にわたる最小殺菌濃度を使用して、3 対数（例えば、99.9%の殺傷）の細菌生存率の排除に必要なそれらの殺菌活性を定量化した。この期間にわたる NO 放出性 CD 誘導体によって送達される総 NO 量もまた計算して、殺菌活性の達成に必要な NO 用量を定量的に評価した。

## 【 0 3 2 7 】

## 1.6 共焦点レーザー走査型顕微鏡

*P. aeruginosa* を上記の方法にあるように成長させ、10 μM の DAF-2 DA および 30 μM の PI を含有する滅菌 PBS 中で 10<sup>7</sup> CFU/mL に希釈した。細菌溶液のアリコート（3 mL）を、ガラス底共焦点皿、37 で 45 分間インキュベートした。一を備えた 488 nm の Ar 励起レーザー（30.0 mW、2.0%の強度）および BP 505 ~ 530 nm フィルタを有する Zeiss 510 Meta 倒立共焦点レーザー走査型顕微鏡（Carl Zeiss, Thornwood, NY）を使用して、DAF-2（緑色）蛍光画像を記録した。BP 560 ~ 615 nm フィルタを有する 543 nm の HeNe 励起レーザー（1.0 mW、25.0%の強度）を使用して、PI（赤色）蛍光画像を得た。明視野画像および蛍光画像の両方を、対物 40 倍の N.A. 1.2 C アポクロマト水浸レンズを使用して収集した。CD-PA/NO または CD-EDA/NO のいずれかを、細菌溶液に添加して、300 μg/mL の最終濃度を達成した。15 分ごとに画像を収集して、細胞内 NO 濃度および細菌細胞死を一時的に観察した。

## 【 0 3 2 8 】

## 1.7 インビトロ細胞毒性

L929 マウス線維芽細胞を、10% v/v のウシ胎児血清（FBS）、および 1 重量%のペニシリン/ストレプトマイシンを補充した DMEM 中で培養し、加湿条件下、37 で 5% v/v の CO<sub>2</sub> 中でインキュベートした。コンフルエンス（80%）に達した後、細胞をトリプシン処理し、組織培養処理したポリスチレン 96 ウェルプレートに 1 × 10<sup>4</sup> 細胞/mL の密度で播種し、37 で 24 時間インキュベートした。次いで、上清を吸引し、各ウェルに様々な濃度の非修飾対照および NO 放出性 CD 誘導体の両方を含有する 100 μL の新たな成長培地で置き換えた。37 で 4 時間インキュベーションした後、上清を吸引し、DMEM/MTS/PMS の 100 μL の混合物（105/20/1

10

20

30

40

50

、体積 / 体積 / 体積) を各ウェルに添加した。Thermo Scientific Multiskan EXプレートリーダー (Waltham, MA) を使用することによって、3時間のインキュベーションにわたって得られた着色溶液の吸光度を490nmで定量化した。DMEM / MTS / PMSおよび未処理細胞の混合物をそれぞれ、ブランクおよび対照として使用した。細胞生存率は、以下の式に従って計算した。

【数1】

$$\text{細胞生存率 (\%)} = \frac{\text{吸光度}_{490\text{-吸光度ブランク}}}{\text{吸光度}_{\text{対照}} - \text{吸光度}_{\text{ブランク}}} \times 100\%$$

MBC 4時間および必要なNO用量の両方を、表2に提供する。

10

【0329】

*P. aeruginosa* コロニーのTSA細菌貯蔵物を、3mLのTSB中、37で一晚(約16時間)培養した。結果として得られた懸濁液の1000 $\mu$ Lのアリコート、15mLの新たなTSBに添加し、37でさらに2時間インキュベートして、1mLあたり10<sup>8</sup>のコロニー形成単位の濃度(CFU/mL、OD600によって確認)を達成した。細菌を遠心分離により収集し、滅菌PBS中に再懸濁し、10<sup>6</sup>CFU/mLに希釈した。*P. aeruginosa* に対する非NO放出性およびNO放出性CD誘導体の両方の抗菌有効性を、静的条件下、37で4時間にわたって評価した。ブランク(未処理の細胞)を各実験でインキュベートして、4時間のアッセイにわたって細菌が10<sup>6</sup>CFU/mLで生存可能であることを確認した。ブランク、対照、またはNO放出性CD誘導体で処理した細菌懸濁液の100 $\mu$ Lのアリコートをシフトさせ、滅菌H<sub>2</sub>O中に10倍に希釈し、Eddy Jetスパイラルプレート(IUL, Farmingdale, NY)を使用してTSAプレート上にプレーティングし、続いて37で一晚インキュベートした。細菌生存率は、Flash & Goコロニー計数装置(IUL, Farmingdale, NY)を使用することによって、TSAプレート上の総コロニー数を計数することによって評価した。最小殺菌濃度(MBC<sub>4時間</sub>)は、ブランクと比較して、細菌生存率の対数3の削減をもたらし、4時間の曝露にわたるNO放出性CD誘導体の最小濃度として表した。注目すべきことに、この選択されたプレート計数法の検出限界は、2.5  $\times$  10<sup>3</sup>CFU/mLである。

20

【0330】

対照およびNO放出性一置換CD誘導体の両方の抗菌能力を最初に試験して、末端基が殺菌プロセスに与える影響を評価した。等価の濃度では、対照の一置換CD誘導体は、細菌生存率の有意な低減をもたらさず(NO供与体なし)、これは、NOが抗菌剤として機能することを示した(図16)。表2に列挙される殺菌NO用量により、メチル末端、ヒドロキシル末端、またはヒドロキシメチル末端CD-NONOエートと比較して、*P. aeruginosa* を排除するのに、第一級アミン末端CD-NONOエートがより少ないNO用量を必要とすることが明らかになった。メチル末端、ヒドロキシル末端、およびメトキシル末端CD-NONOエートは、同様の作用を達成するのに2~4倍より多いNOを要した。第一級アミン末端NO放出性CD誘導体の抗菌能力の増加は、正に帯電した第一級アミン基と*P. aeruginosa* の負に帯電した細胞膜との間の迅速な会合、および結果として得られた高度に効率的なNO送達に起因すると仮定した。これに関して、いくつかの実施形態によれば、一置換CD-NONOエートの殺菌作用は、特定のCDが有する外部修飾の種類に関連している。

30

40

50

## 【表 3】

表 2. ブランクトン *P.aeruginosa* の生存率の 3 対数の低減に必要な最小殺菌濃度 (MBC) および NO 放出性 CD 誘導体の NO 用量

一置換 CD 誘導体	<i>P.aeruginosa</i>		七置換 CD 誘導体	<i>P.aeruginosa</i>	
	MBC <sub>4時間</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	投与量なし ( $\mu\text{mol}/\text{mL}$ )		MBC <sub>4時間</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	投与量なし ( $\mu\text{mol}/\text{mL}$ )
CD-HEDA/NO	1000	0.48	CD-HEDA7/NO	250	0.50
CD-PA/NO	1000	0.43	CD-PA7/NO	500	0.33
CD-MA/NO	1000	0.43	CD-MA7/NO	500	0.33
CD-EDA/NO	500	0.16	CD-EDA7/NO	250	0.16
CD-DETA/NO	250	0.08	CD-DETA7/NO	100	0.11

10

## 【0331】

細菌膜との迅速な相互作用から結果として生じる第一級アミン末端一置換 CD - NONOエートの抗菌活性の増加をさらに確認するために、共焦点レーザー走査型顕微鏡 (CLSM) を利用して、CD - EDA / NO および CD - PA / NO と *P. aeruginosa* との会合活性を研究した。NO 応答性蛍光プローブの 4, 5 - ジアミノフルオレセインジアセテート (DAF - 2 DA) および核酸感受性蛍光色素ヨウ化プロピジウム (PI) はそれぞれ、*P. aeruginosa* 細胞内外に分散していた。NO 放出性 CD - NONOエートへの曝露前には、DAF - 2 または PI のいずれからも自家蛍光は観察されなかった。曝露時、DAF - 2 で負荷した *P. aeruginosa* を  $300 \mu\text{g}/\text{mL}$  の CD - PA / NO に曝露した場合、緑色 DAF - 2 蛍光が徐々に増加することが観察され (図 17 b および 18)、これは、CD - PA / NO が細菌膜に透過し、高濃度の NO が細菌膜の内側に蓄積されることを示した。注目すべきことに、DAF - 2 で負荷した *P. aeruginosa* を  $300 \mu\text{g}/\text{mL}$  の CD - EDA / NO に曝露した場合、緑色蛍光は観察されなかった (図 17 e および 19)。この場合、細胞膜損傷により、細胞内の NO の蓄積は、もはや測定できなかった。細胞死を示す赤色 PI 蛍光は、1 時間時点で、CD - PA / NO では観察されなかったが (図 18)、CD - EDA / NO では観察された (図 19)。加えて、赤色 PI 蛍光は、どちらも 2 時間のインキュベーションにわたって観察され (図 17 c および 17 f)、CD - EDA / NO で強度がより大きかった。これらのデータは、CD - PA / NO の細胞損傷速度が CD - EDA / NO の細胞損傷速度よりも緩徐であることを示し、これは、CD - EDA / NO が *P. aeruginosa* とのより迅速な会合を示すことを間接的に明らかにした。

20

30

## 【0332】

表 2 により、七置換 CD - NONOエートが、NO 貯蔵量の増加に起因して、同じ末端官能を有する一置換 CD - NONOエートよりも大きな抗菌能力を示すこともまた明らかになった。七置換 CD - NONOエートはより低い MBC を有したが、*P. aeruginosa* の殺傷に必要な NO 用量は、バイオポリマーの全体的な質量を考慮に入れると、一置換 CD - NONOエートの用量と同様であった。加えて、殺菌有効性曲線 (図 20) の検査により、PA、HEDA、EDA、および DETA を有する対照七置換 CD は、一置換 CD と比較して、抗菌能力が強化していることが明らかになった。いくつかの実施形態にあるように、これは、分子骨格における修飾アルキル基またはアミン基のパーセンテージの増加によるものである。アルキルおよび / またはアミン官能基の密度がより高いほど、それぞれ、より迅速な膜挿入および細胞膜損傷をもたらす。これらの結果は、アルキル鎖修飾 dendrimer または他の第一級アミン末端抗菌剤で観察されたものと同様であり得るが、この効果は、より迅速な膜相互作用および細胞膜損傷に起因している。

40

## 【0333】

効果的な殺菌能力にもかかわらず、新たな抗菌剤の適用性はまた、哺乳動物細胞に対するそれらの毒性によっても決定される。治療潜在性に関して、哺乳動物細胞に対する毒性は、いかなる新たな抗菌剤の開発においても重要な因子である。マウス線維芽細胞を様々な濃度 ( $0 \sim 2000 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) の対照および NO 放出性 CD 誘導体に 4 時間曝露することによって、CD - NONOエートの細胞毒性を評価した。対照および一置換 CD - N

50

ONOエートは、それらの末端官能部分にかかわらず、最大2000 μg/mL (図21a)でさえ、マウス線維芽細胞に対して非毒性の性質(細胞生存率50%以上)を示した。七置換CD誘導体は非毒性であるが、七置換CD-NONOエートの細胞毒性は、それらの末端官能基に関連していることが見出された(図21b)。CD-PA7/NOおよびCD-MA7/NOはどちらも、2000 μg/mLでもマウス線維芽細胞を耐容することができた(CD-PA7/NOおよびCD-MA7/NOについて、それぞれ63%および73%の細胞生存率)。CD-EDA7/NOまたはCD-DETA7/NOの細胞生存率は、試験した全ての濃度でより低かった。挙動は、正に帯電した高分子系の迅速な細胞取り込みによって誘発されるNOの効果的な送達に一部関連する。この挙動はまた、大量の末端第一級アミン基にも起因した。細胞毒性は、多数のヒドロキシル基を導入することによって減少させることができるため、同様の高いNO合計を有するヒドロキシル末端CD-HEDA7/NOは、1000 μg/mL未満の濃度で非毒性を示した。要約すると、NO放出性CD誘導体の非毒性の性質および*P. aeruginosa*に対する抗菌有効性は、これらのNO放出性CD誘導体を、創傷治癒および呼吸器疾患(例えば、嚢胞性線維症)を含む用途のための新たな抗菌剤として利用することができることを示唆する。

10

【0334】

実施例4

追加の試験を行って、CD-DETAまたはCD-DETA/NO(NOで官能化したCD-DETA)と比較した、DETA、DETA/NO(NOで官能化されたDETA)、およびCDと(1:1または1:2の比で)混合したDETA/NOの抗菌有効性及び毒性を決定した。抗菌試験および細胞毒性について上記に開示したものと同一条件を使用した。

20

【0335】

図21cは、DETA、DETA/NO、およびCDと(1:1または1:2の比で)混合したDETA/NOの細菌生存率データを示す。これらのデータは、予想どおり、DETAのみが高度に抗菌性であること、ならびにDETAとNOとの混合物、および様々な比のCDが、有効な抗菌薬でもある一方で、同じ効果を達成するのにより高い濃度が必要であることを示す。図21dは、CD-DETAおよびCD-DETA/NO(NOで官能化されたCD-DETA)を使用して収集したデータを示す。これらのデータは、CD-DETA単独と比較して、CD-DETA/NO官能化分子の抗菌効果の実質的な増加を示す。細菌細胞生存率を10<sup>3</sup>~10<sup>4</sup>の範囲まで低減するのに必要なCD-DETA/NOの濃度は、CD-DETAよりも4倍超より少なかった。有利なことに、いくつかの実施形態では、官能化NO放出性CDは、非NO放出性化合物よりも低い濃度で(それにより副作用のリスクを低減して)所望の程度の抗菌活性を達成することができる。モルベースでは、CD-DETA/NOは、抗菌剤としてDETAよりもはるかに有効であった。例えば、CD-DETA/NOは、DETAの約10倍の分子量を有するが、それらのMBC<sub>4時間</sub>値は、同様の濃度で同様である。サンプルの最小殺菌濃度を、表3に示す。

30

【表4】

表3.

	CD-DETA	CD-DETA/NO	DETA	DETA/NO	DETA/NO+CD (1:1)	DETA/NO+CD (1:2)
<i>P.Aeruginosa</i> の MBC <sub>4時間</sub> (μg/mL)	8000	250	250	1000	1000	1000

40

【0336】

図21eは、哺乳動物細胞に対する細胞毒性を示す。このデータから、DETA/NOは、細胞増殖にとっていくらか好ましいようであった。これは、低濃度で増殖性であり、高濃度で細胞毒性であるNOの存在に起因した。細菌の場合、NOの添加は、低濃度では

50

殺菌性がより高く、高濃度では殺菌性がより低い。DETAをCDにカップリングすると、この組み合わせは、DETAよりも細胞毒性がより低く、殺菌力がより低い。NOをCD-DETAに添加すると、負荷していないCD-DETAと同様の細胞毒性を有する高度に殺菌性の化合物がもたらされる。このデータはまた、ポリアミンの細胞毒性がCDへのカップリングによって低減され得ることも示す。

#### 【0337】

驚くべきことに、CDを添加することで、単に溶液に添加しただけでも、負荷NOの増殖効果を高めるようであることもまた見出された。「疎性」CDの添加は、哺乳動物細胞を保護し、細菌を損傷するようである。注目すべきことに、全ての組成物が、データの収集に十分溶解性であったわけではない。例えば、DETA/NOとCDとの混合物は、未修飾CDが低い水溶性を有したため、1:1のモル比でしか行うことができなかった。DETA/NOは、細胞増殖にとってより好ましい。CDを伴う低濃度のDETA/NOもまた、細胞増殖にとって好ましい。CD-DETAおよびCD-DETA/NOは、最大(少なくとも)4mg/mLまで非毒性である。濃度を4mg/mLに増加させると、DETAは、毒性である。

10

#### 【0338】

この研究では、制御可能なNO貯蔵量および調整可能なNO動態を有する生体適合性N-ジアゼニウムジオレート修飾シクロデキストリン誘導体が報告された。新たな抗菌剤としてのNO放出性CD誘導体の有用性が、総NO貯蔵量および外部末端機能の系統的研究により実証された。概して、高いNO貯蔵量を有するNO放出性CD誘導体は、同じ末端基で殺菌能力の増加を示す。第一級アミン末端NO放出性CD誘導体もまた、同様のNO合計で抗菌活性の強化を示す。これらの新たなNO放出性CD誘導体のほとんどは、殺菌用量で哺乳動物細胞に対して非毒性である。

20

#### 【0339】

一連の第二級アミン修飾シクロデキストリン(CD)誘導体を、多様な外部末端基(すなわち、ヒドロキシル、メチル、メトキシル、および第一級アミン)で合成した。その後、アルカリ条件下で一酸化窒素(NO)ガスと反応させることにより、N-ジアゼニウムジオレート修飾CD誘導体を生成した。NO供与体周辺の第二級アミン前駆体および官能基の両方の量を制御することによって、調整可能なNOペイロード(例えば、約0.6~2.4 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ )および放出半減期(例えば、約0.7~4.2時間)を達成した。これらのNO放出性シクロデキストリン誘導体の殺菌作用を、NOペイロードおよび外部修飾の両方に依存することが判明している抗菌活性を有するグラム陰性病原体である*Pseudomonas aeruginosa*に対して評価した。高密度のNO供与体または第一級アミンを含有する材料は、*P. aeruginosa*を根絶する最大の能力を示した。調製した材料のうち、第一級アミン末端七置換CD誘導体のみが、哺乳動物L929マウス線維芽細胞に対する毒性を示した。

30

#### 【0340】

##### 実施例5

NO送達を容易にするための外部修飾とは別に、シクロデキストリン誘導体の内部空洞は、疎水性薬物の担体として用いることができる。いくつかの実施形態によれば、薬物を有するNOの送達は、薬物単独の必要な治療濃度を減少させるのに有効である。これを念頭に置いて、CD-NONOエートがNOおよび疎水性薬物の両方を送達する能力を調査した。概念実証として、プロメタジン(PM)を、モデル疎水性薬物として選択した。PMは、制吐薬および乗り物酔いの治療薬として使用される神経遮断媒介薬である。それはまた、抗菌剤としても適応外使用されている。CDは、PMの効果的な担体として使用することができ、水溶性および耐容性の両方を強化する(図22)。PM、PMとCD-DETAとの錯体、およびPMとCD-DETA/NOとの錯体の抗菌作用を、*P. aeruginosa*に対して調査した。表4および図24bに示されるように、PMのMBC4時間は、CD-DETA内に被包した場合でも100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。CD-DETA/NOを使用して、NOおよびPMを同時送達すると、*P. aeruginosa*に

40

50

対する有意な相乗活性がもたらされ、PMのMBC4時間が100から40 μg/mLに減少した。CD-DETAは、PMと1:1のモル比で包括錯体を形成するため(図23)、CD-DETA/NOの対応する濃度は、162 μg/mLであった。CD-DETAの細菌分解は、CDキャッピング銀ナノ粒子と同様の様式で、抗菌作用を開始する被包されたPMの放出を促進する可能性が高い。注目すべきことに、CD-DETAおよびCD-DETA/NOのMBC4時間値はそれぞれ、8 mg/mLおよび250 μg/mLであった。これらのデータを比較すると、NOおよびPMの併用送達は、各薬物に必要なMBCを減少させ、薬物の耐用性にとって潜在的な利点があり、臨床的に潜在的な副作用を回避/低減する。L929マウス線維芽細胞をそれぞれのMBC4時間(細菌根絶)濃度に曝露することによって、PM、PMとCD-DETAとの錯体、およびPMとCD-DETA/NOとの錯体の細胞毒性を評価した。図24cに示されるように、100 μg/mLのPMは、大部分のマウス線維芽細胞に対して毒性であった。対照的に、CD-DETAを使用して、PMを送達した場合、より低い濃度のPMおよびCD誘導体中へのその単離の両方の結果として、細胞生存率は、31%であった。(CD-DETA/NOを介した)NOおよびPMの同時送達は、最小の細胞毒性(52%の生存率)をもたらし、NOとの同時送達の効果の強化を明解に実証した。

10

【表5】

表4. ブランクトン P.aeruginosa に対する NO 放出性 CD-DETA および PM の MBC4 時間。\*

	PM MBC4時間 (μg/mL)	対応する担体濃度 (μg/mL)
PM	100	-
PM/CD-DETA 錯体	100	380
PM/CD-DETA/NO 錯体	40	162

20

(a) n≥3 のプールされた実験の結果。

【0341】

本明細書では、NO供与体前駆体構造および修飾程度に基づく調整可能なNOペイロードおよびNO放出動態を有する、N-ジアゼニウムジオレート修飾シクロデキストリン誘導体の合成が報告されている。N-ジアゼニウムジオレート前駆体で完全に修飾されたCD誘導体は、末端基の修飾にかかわらず、有意なNOペイロードおよびP.aeruginosaに対する殺菌作用をもたらした。第一級アミン末端CD誘導体の抗菌活性は、等価のNOペイロードのいかなる他の末端基官能化よりも大きいことが判明しており、これは、正の電荷、および負に帯電した細菌とのより大きな細菌会合を容易にする後続の能力の一部起因した。多くのCD-NONOエートは、それらの殺菌用量でL929マウス線維芽細胞に対して非毒性である。PM/CD-DETA/NOを介したNOとプロメタジンとの組み合わせ作用は、同じ錯体からの別の薬物とともにNOを同時送達する可能性を実証する。NO供与体修飾CDは、疎水性薬物であるプロメタジンを送達することができたため、これは、二重薬物放出性治療薬としての可能性を実証した。

30

【0342】

実施例6

追加の研究を行って、健康な組織(pH7.4)および腫瘍の微小環境(pH5.4)のものと一致する条件下での、-シクロデキストリンからのNO放出特性を調査した。これらの研究はまた、放出動態を変化させる2つの修飾(NO合計を変化させる一置換および七置換)を有するA549肺癌細胞を使用して、抗癌作用に対するNO放出特性の役割も評価した。この研究はまた、各治療薬と個々に比較した、組み合わせ治療薬(DOXを有する一酸化窒素放出性CD)の有効性も評価した。この研究は、NO放出性-シクロデキストリンにおけるドキソルピシンの被包を介して、有効な標的化された二重作用性肺癌治療薬を調製することができることを実証する。

40

【0343】

NO放出性CDの合成を、図25に示す。表5に示されるように、かつ本明細書の他の場所で説明される技術を使用して、いくつかの異なる官能化CDを調製した。

50

## 【表 6】

表 5.

pH	修飾	[NO] <sub>t</sub> ( $\mu\text{mol mg}^{-1}$ )	[NO] <sub>最大</sub> (ppb $\text{mg}^{-1}$ )	t <sub>1/2</sub> (分)	t <sub>d</sub> (時間)
5.4	CD-PA	0.56 ± 0.09	25100 ± 5700	2.3 ± 0.3	5.0 ± 0.8
	CD-PA7	1.30 ± 0.05	10500 ± 1300	25.6 ± 1.0	15.6 ± 0.3
	CD-DETA	0.74 ± 0.04	32000 ± 2500	2.6 ± 0.3	14.6 ± 0.8
	CD-DETA7	2.37 ± 0.17	48500 ± 6200	5.7 ± 0.8	35.8 ± 2.7
7.4	CD-PA	0.60 ± 0.07	2100 ± 300	128 ± 19	17.0 ± 1.0
	CD-PA7	1.22	1600	219	39.9
	CD-DETA	0.68 ± 0.03	900 ± 100	205 ± 7	20.2 ± 0.6
	CD-DETA7	2.66	2600	205	32.7

10

## 【0344】

表 5 に示されるように、NO 放出性シクロデキストリンは、健康な組織 (pH 7.4) と一致する生理学的条件下で、緩徐で持続的な NO 放出を示す。放出は、腫瘍微小環境 (pH 5.4) を模倣する条件下でバースト放出プロファイルのものへとシフトし、これは、NO の標的化された放出を示唆する。PA7 を除く全ての修飾 (PA、DETA、および DETA7) は、10 分未満の t<sub>1/2</sub> を有する。

## 【0345】

MTS アッセイを使用して、A549 ヒト肺癌細胞に対する抗癌可能性を評価した。図 26 は、CD 治療の用量応答を示す。全ての細胞機能は、0.1 M HCl を使用して、pH を補正した RPMI 培地および材料で行った。図 27 は、24 時間の MTS アッセイを使用する、A549 ヒト肺癌細胞に対する NO 放出性 CD の抗癌作用を示す。表 6 は、その研究のデータを提供する。

20

## 【表 7】

表 6. CD-PA、CD-PA7、CD-DETA、および CD-DETA7 からの NO 用量

修飾	投与量なし ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ )
CD-PA	0.97 ± 0.16
CD-PA7	6.77 ± 0.26
CD-DETA	1.07 ± 0.06
CD-DETA7	2.21 ± 0.14

30

## 【0346】

エラーは、IC50 の 95% 信頼区間を表す。NO を添加すると、CD-PA、CD-DETA、および CD-DETA7 の A549 細胞の IC50 が減少することが見出された。このデータは、抗癌作用の強化には高い初期 NO 流束が必要であることを裏付けている。CD-DETA7 対照の足場は、いくつかの細胞毒性を示し、それが約 0.25 mg/mL で L929 の生存率を約 20% 低減することが示された。CD-DETA7 はまた、より高い NO 用量も必要とした。CD-DETA は、NO 対照の IC50 において大きな違いを示し、最大 2 mg/mL まで L929 に対して細胞毒性 (> 60% の生存率) ではなかった。CD-DETA もまた、pH 5.4 と 7.4 との間の放出動態における大きな違いを示し、CD-PA よりも高い出発 NO 合計を有した。これらの理由から、CD-DETA を、DOX 被包のモデルとして選択した。

40

## 【0347】

図 28 は、CD 錯体化ドキソルピシンのモデルを示す。示されるように、適切な溶媒 (ジメチルホルムアミド (DMF) およびトリメチルアミン (TEA)) の存在下で、官能化 CD をゲスト分子 (例えば、DOX) に曝露することによって、DOX を官能化 CD に結合させることができる。あるいは、示されるように、官能化 CD を、ゲスト分子との錯

50

体化の前に、NOと結合させてもよい。

【0348】

図29aおよび29bはそれぞれ、様々な濃度のDOX（酢酸緩衝液（pH5.4、10mM）中に溶解）、および  $\max = 490\text{ nm}$  で測定した吸光度曲線を示す。LODが予想値よりも低いため、紫外可視データは、この技術がDOX放出の分析に適切であることを示す。LDRは、より低く延長する可能性が高いが、試験される最低校正点によって現在制限されている。検出限界範囲（LDR）は、 $0.0031 \sim 0.10\text{ mg mL}^{-1}$  であった。DOXの検出限界（LOD）および定量化限界（LOQ）を、以下に示す。

【数2】

$$\text{LOD} = \frac{3s}{m} = 9.4 \times 10^{-6} \text{ mg mL}^{-1}$$

10

【数3】

$$\text{LOQ} = \frac{10s}{m} = 3.1 \times 10^{-5} \text{ mg mL}^{-1}$$

【0349】

図30a～dは、被包されたDOXの特性評価を示す。サンプルを酢酸緩衝液（pH5.4、10mM）中に溶解させ、すぐに分析した。CD-DETAは、いかなる特徴的なピークも示さない。CD-DETA-DOXは、 $490\text{ nm}$  でピークを示す。CD-DETA/NOは、 $258\text{ nm}$  だけでなく  $326\text{ nm}$  でも強いピークを示す。CD-DETA/NO-DOXは、 $258\text{ nm}$  および  $490\text{ nm}$  の両方（ $326\text{ nm}$  でも）でピークを示す。図31a～bは、DOXの被包効率決定を決定するためのプロトコルを示す。CD-DETA-DOXおよびCD-DETA/NO-DOXを、 $1\text{ mg mL}^{-1}$  で3:7のアセトニトリル：水中に溶解させ、 $0.1\text{ M}$  リン酸を使用して、pHを3.0に調整した。サンプルを、37で24時間インキュベートした。標準物は、3:7のアセトニトリル：水（pH3.0）中で調製した。吸光度は、 $\max = 490\text{ nm}$  で測定した。LDRは、 $0.0016 \sim 0.10\text{ mg mL}^{-1}$  であった。LODおよびLOQは、以下のとおりである。

20

【数4】

$$\text{LOD} = \frac{3s}{m} = 3.1 \times 10^{-5} \text{ mg mL}^{-1}$$

30

【数5】

$$\text{LOQ} = \frac{10s}{m} = 1.0 \times 10^{-4} \text{ mg mL}^{-1}$$

【0350】

このプロトコルは、pH5.4の酢酸緩衝液と同様の線形応答を与え、被包効率の計算を可能にした。DOXは、低pHで迅速に放出され、合計の計算を可能にした。薬物負荷含有量（DLC）および薬物負荷効率DLEは、以下のように計算した。

40

【数6】

$$\text{DLC}_{(\text{重量}\%)} = \frac{(\text{負荷薬物の重量})}{(\text{薬物負荷CDの重量})} \times 100$$

【数7】

$$\text{DLE}_{(\text{重量}\%)} = \frac{(\text{負荷薬物の重量})}{(\text{供給薬物の重量})} \times 100$$

【0351】

50

負荷含有量および効率を、表 7 に示す。

【表 8】

表 7.

	DLC (重量%)	DLE (重量%)
CD-DETA-DOX	0.71	7.9
CD-DETA/NO-DOX	1.62	17.8

【0352】

図 3 2 は、CD - DETA からの DOX の NO 放出プロファイルを示す。DOX 被包プロトコル中にいくらかの NO (約 30%) が失われるが、pH 7.4 での放出動態は (示されるように) 維持される。CD - DETA / NO - DOX の [NO] t は、約 0.5 μmol mg<sup>-1</sup> である。

10

【0353】

実施例 7 : CD - DETA / NO - DOX のインビトロ試験

これは、予言的な実施例である。追加の研究を行って、CD - DETA - DOX からおよび CD - DETA / NO - DOX からの DOX の放出プロファイルが異なるかどうかを決定する。第 1 の DOX は、透析チューブ内の CD - DETA および CD - DETA / NO に被包されている。2 時間間隔で外部溶液から 24 時間にわたってアリコートを採取し、紫外可視を介して分析する。分析は、CD - DETA - DOX および CD - DETA / NO - DOX について、pH 5.4 および 7.4 (n = 3) の両方で行う。健康な組織の pH (7.4) では、DOX の 95% が、CD - DETA および CD - DETA / NO において 2 時間にわたって保持されることが見出される。同じ期間にわたって、NO の 70% が、CD - DETA / NO - DOX において保持される。腫瘍組織の pH (5.4) では、DOX の 80% および NO の 90% が、CD - DETA および CD - DETA / NO から 2 時間にわたって放出されることが見出される。CD - DETA および CD - DETA / NO からの DOX の放出プロファイルは、実質的に同じである。

20

【0354】

次いで、A549 細胞を使用して、CD - DETA - DOX および CD - DETA / NO - DOX の抗癌能力を試験する。IC50 CD - DETA - DOX は、CD - DETA / NO - DOX のその 4 倍であり、これは、癌の治療での CD - DETA / NO - DOX の相乗効果を実証することが見出される。

30

【0355】

実施例 8 : CD - DETA / NO - DOX のインビボ試験

これは、予言的な実施例である。追加の研究を行って、インビボでの肺癌腫瘍に対する DOX および CD - DETA / NO - DOX の有効性の違いを決定する。40 ~ 50 歳の範囲の年齢であり、非小細胞肺癌に罹患している 30 人の患者を、10 人のグループ 3 つに分ける。対照群は、ネブライザーを使用して吸入を介してリボソーム DOX を受容し、第 1 の実験群は、ネブライザーを使用して吸入を介して CD - DETA / NO を受容し、第 2 の実験群は、ネブライザーを使用して吸入を介して CD - DETA / NO - DOX を受容する。12 ヶ月間にわたって、癌の進行を、患者群のそれぞれで監視する。対照群では、患者の 20% が寛解しており、40% のみが腫瘍サイズの低減を示すことが見出される。第 1 の実験群では、患者の 10% が寛解しており、30% が腫瘍サイズの低減を示す。第 2 の実験群では、患者の 80% が寛解しており、残りの 20% が腫瘍サイズの低減を示す。結果は、DOX または CD - DETA / NO 単独に対する、CD - DETA / NO および DOX の相乗効果を実証する。驚くべきことに、CD - DETA / NO はそれ自体、いくらかの抗腫瘍活性を有する。本開示の一実施形態、フローチャート、または実施例に開示または例示されるステップ、プロセス、構造、および / または機器のいずれの任意の部分も、異なる実施形態、フローチャート、または実施例に開示または例示されるステップ、プロセス、構造、および / または機器のいずれかの任意の他の部分と組み合わせること、またはそれとともに (もしくはその代わりに) 使用することができる。本明細書で

40

50

説明される実施形態および実施例は、個別であること、および互いに分離することを意図するものではない。本開示の特徴の組み合わせ、変動、および他の実装は、本開示の範囲内である。

【0356】

本明細書で使用されるとき、「およそ」、「約」、および「実質的に」という用語は、所望の機能を依然として行うか、または所望の結果を達成する、定義された量に近い量を表す。例えば、いくつかの実施形態では、文脈が指示し得るように、「およそ」、「約」、および「実質的に」という用語は、定義された量の10%以下の範囲内の量を指し得る。本明細書で使用されるとき、「概して」という用語は、特定の値、量、または特徴を主に含むか、またはそれに向かう傾向がある、値、量、または特徴を表す。

10

【0357】

いくつかの実施形態は、添付の図面に関連して説明されている。さらに、動作は、特定の順序で、図面に示されるか、または本明細書に説明され得るが、そのような動作は、望ましい結果を達成するために、示される特定の順序または連続した順序で行われる必要も、全ての動作が行われる必要もない。示されていない、または説明されていない他の動作が、例示的な方法およびプロセスに組み込まれてもよい。例えば、1つ以上の追加の動作が、説明される動作のいずれかの前、その後、それと同時に、またはそれらの間に行われてもよい。加えて、他の実装では、動作は、並べ替えたり、再配列したりしてもよい。

【0358】

本明細書で使用される条件付き言語、中でも特に、「し得る(can)」、「し得る(could)」、「してもよい(might)」、「してもよい(may)」、「例えば」などは概して、別途具体的に定義されない限り、または別途使用される文脈で理解されていない限り、特定の実施形態が特定の特徴、要素、および/またはステップを含むが、他の実施形態はそれを含まないことを伝えることが意図される。したがって、そのような条件付き言語は概して、特徴、要素、および/もしくはステップが、1つ以上の実施形態のために任意の方法で必要とされること、または1つ以上の実施形態が、著者の入力もしくは促しの有無にかかわらず、これらの特徴、要素、および/もしくはステップが特定の実施形態に含まれるかもしくは特定の実施形態で行われるかどうかを決定するための論理を必然的に含むことを暗示することが意図される。「備える」、「含む」、「有する」などの用語は、同義であり、包括的に、制限のない様式で使用され、追加の要素、特徴、措置、操作などを除外しない。また、「または」という用語は、その包括的な意味で使用され(その排他的な意味では使用されず)、例えば、要素の一覧を接続するために使用される場合、「または」という用語は、一覧にある要素のうちの1つ、いくつか、または全てを意味する。

20

30

【0359】

「X、Y、およびZのうちの少なくとも1つ」などの接続言語は、別段具体的に定義されない限り、ある項目、用語などがX、Y、またはZのいずれであってもよいことを伝えるために概して使用される文脈で、別の方法で理解される。したがって、そのような接続言語は概して、特定の実施形態が少なくとも1つのX、少なくとも1つのY、および少なくとも1つのZの存在を必要とすることを暗示することを意図するものではない。

40

【0360】

さらに、例示的な実施形態を説明してきたが、等価の要素、修正、省略、および/または組み合わせを有する任意の実施形態もまた、本開示の範囲内である。さらに、特定の態様、利点、および新規の特徴が本明細書で説明されているが、必ずしも全てのそのような利点が、任意の特定の実施形態に従って達成され得るとは限らない。例えば、本開示の範囲内のいくつかの実施形態は、本明細書で教示または示唆される他の利点を必ずしも達成することなく、本明細書で教示される1つの利点または1群の利点を達成する。さらに、いくつかの実施形態は、本明細書で教示または示唆されるものとは異なる利点を達成し得る。

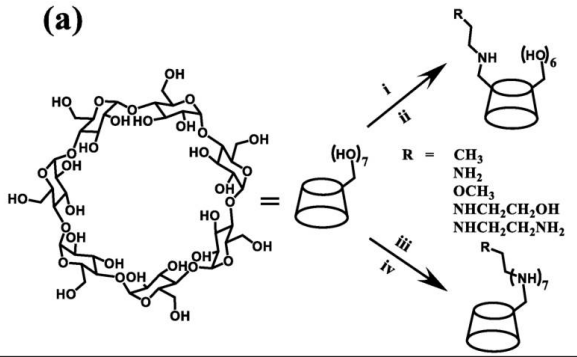
【0361】

50

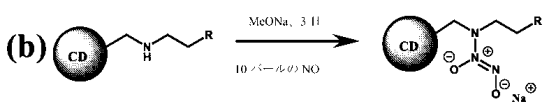
要約すると、抗菌化合物の様々な実施形態および実施例が開示されている。本開示は、具体的に開示された実施形態および実施例を超えて、他の代替的な実施形態および/または実施形態の他の用途、ならびに特定の修正およびそれらの均等物に及ぶ。さらに、本開示は、本開示の実施形態の様々な特徴および態様を、互いに組み合わせてもよいこと、または互いに置き換えてもよいことを明確に企図する。したがって、本開示の範囲は、上記の特定の本開示の実施形態によって限定されるべきではなく、特許請求の範囲の公正な阅读によって決定されるべきである。

【図面】

【図 1 A】

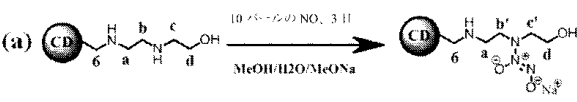


【図 1 B】

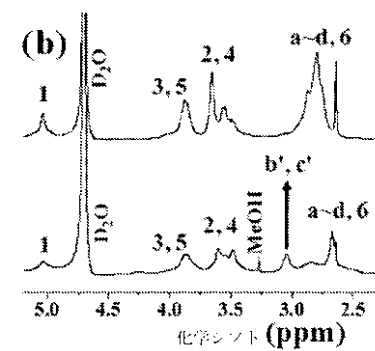


10

【図 2 A】



【図 2 B】



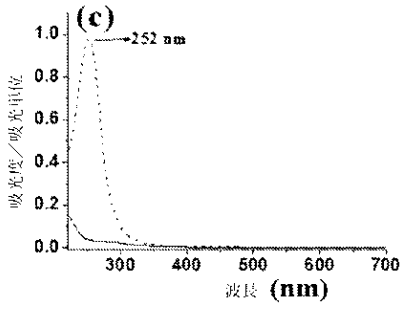
20

30

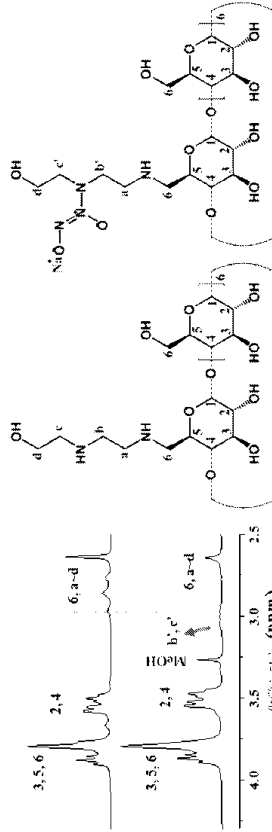
40

50

【 2 C 】



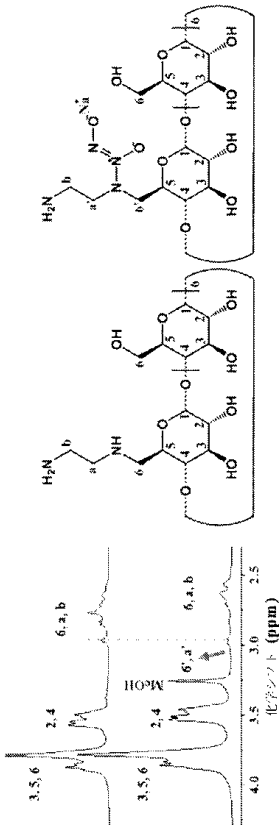
【 3 】



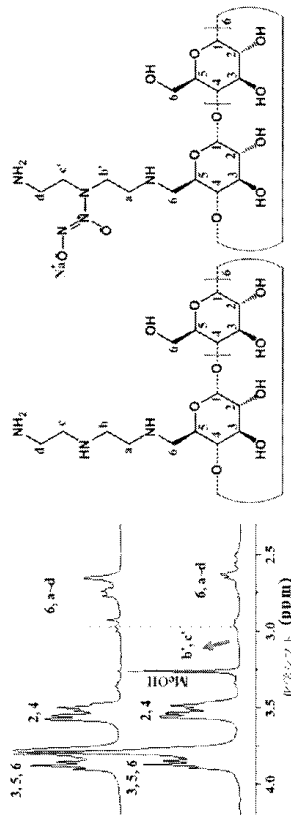
10

20

【 4 】



【 5 】

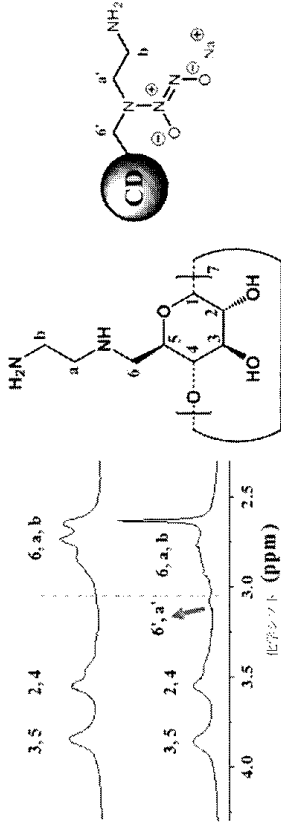


30

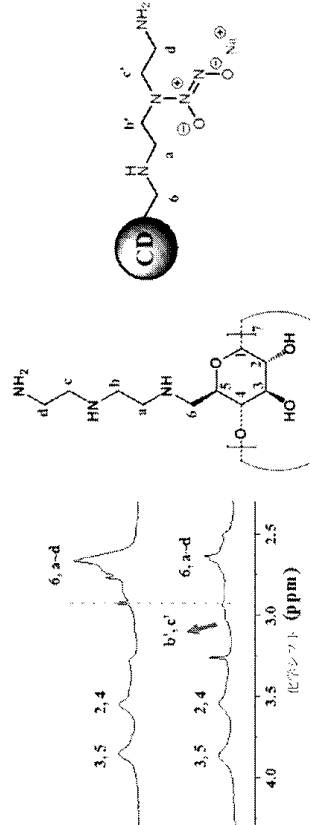
40

50

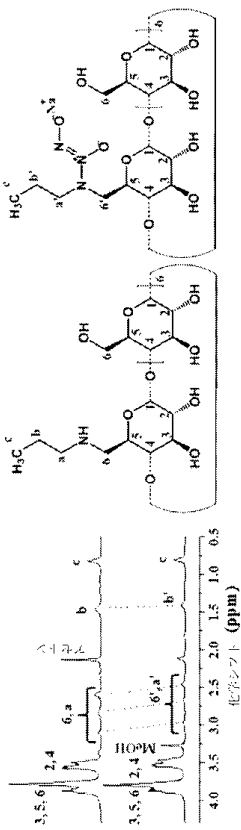
【 図 6 】



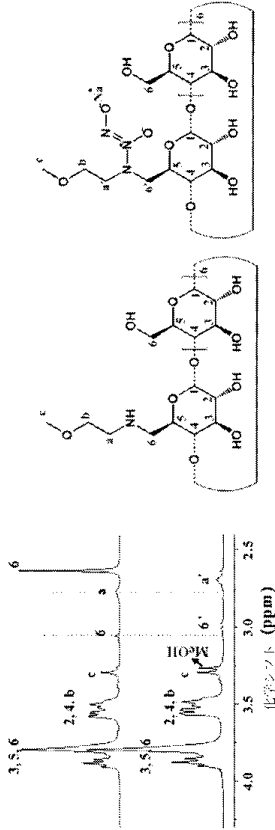
【 図 7 】



【 図 8 】



【 図 9 】



10

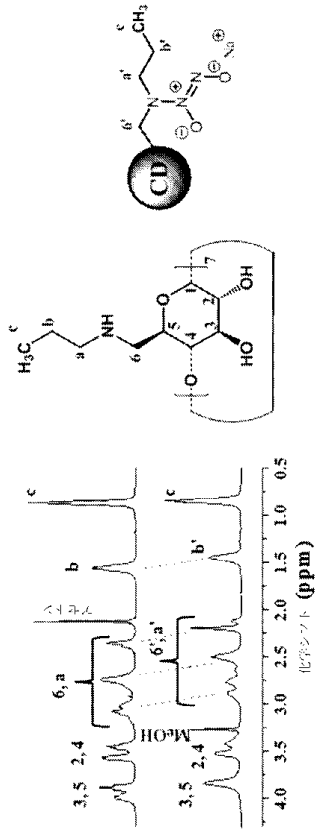
20

30

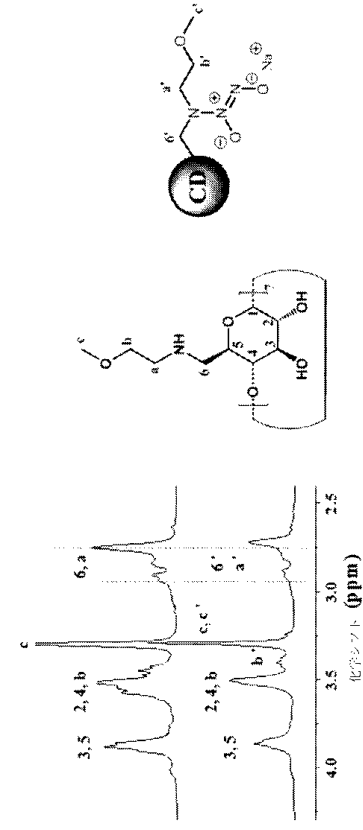
40

50

【 1 0 】



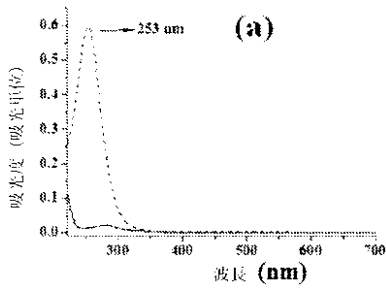
【 1 1 】



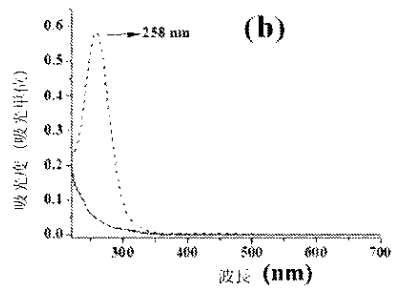
10

20

【 1 2 A 】



【 1 2 B 】

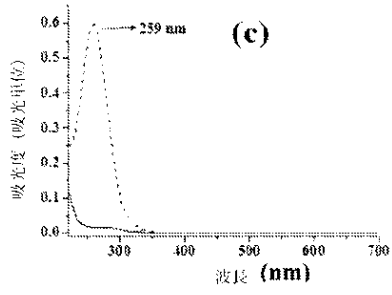


30

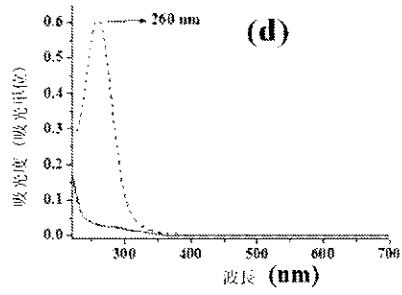
40

50

【 1 2 C】

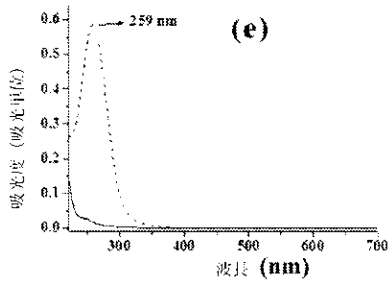


【 1 2 D】

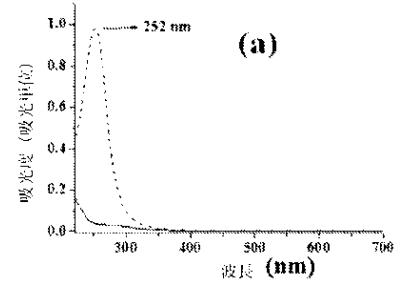


10

【 1 2 E】

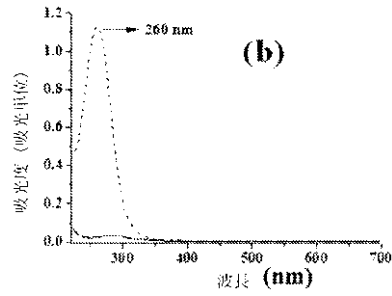


【 1 3 A】

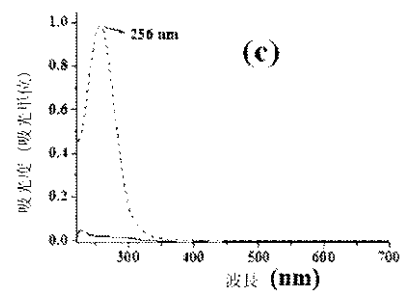


20

【 1 3 B】



【 1 3 C】




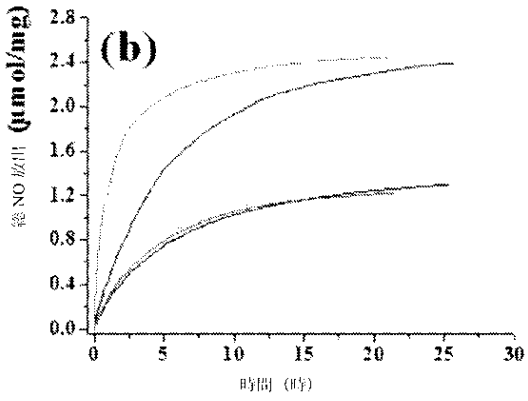
30


40

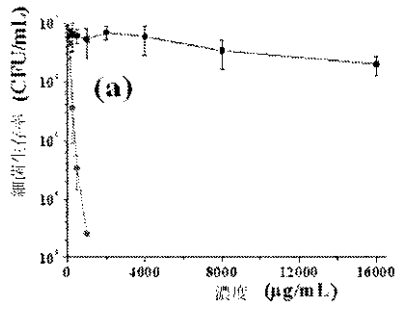
50




【 1 5 B】

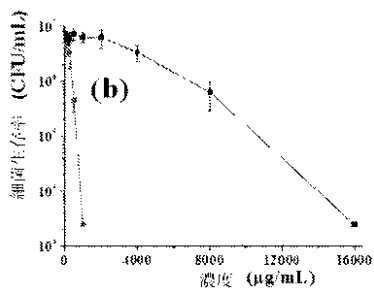



【 1 6 A】

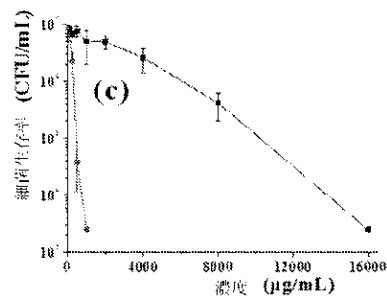


10


【 1 6 B】

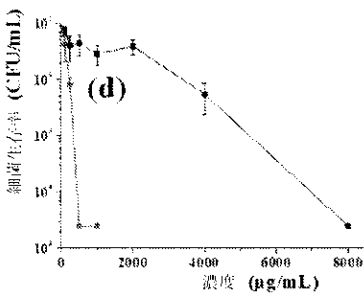



【 1 6 C】

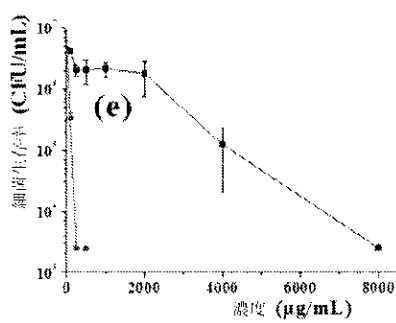


20

【 1 6 D】




【 1 6 E】

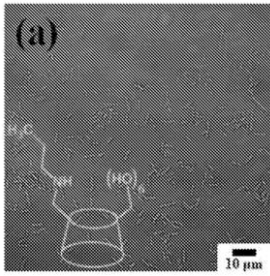



30

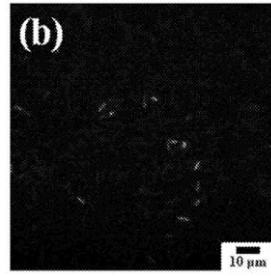
40


50

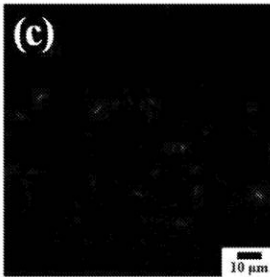
【 17A】




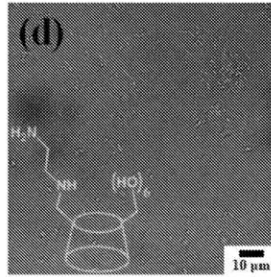
【 17B】




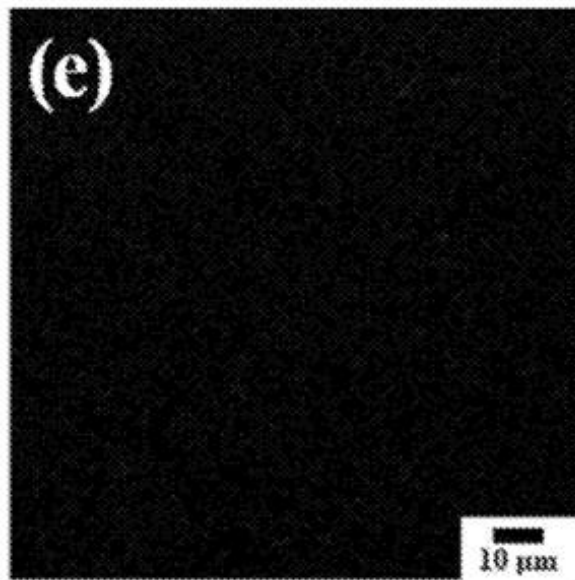
【 17C】




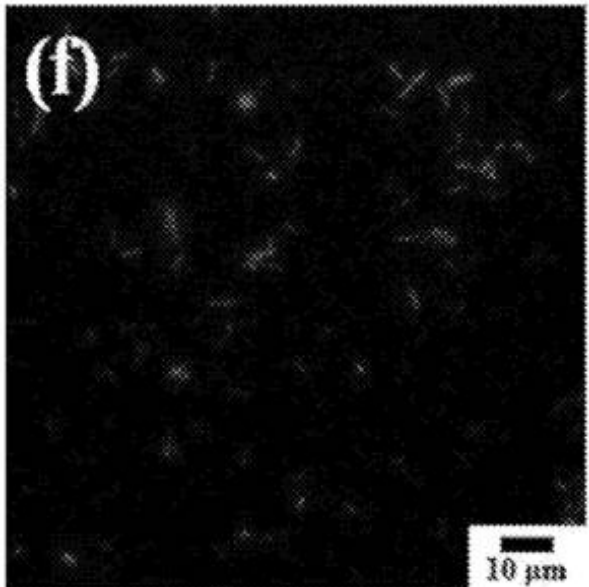
【 17D】



【 17E】



【 17F】



10

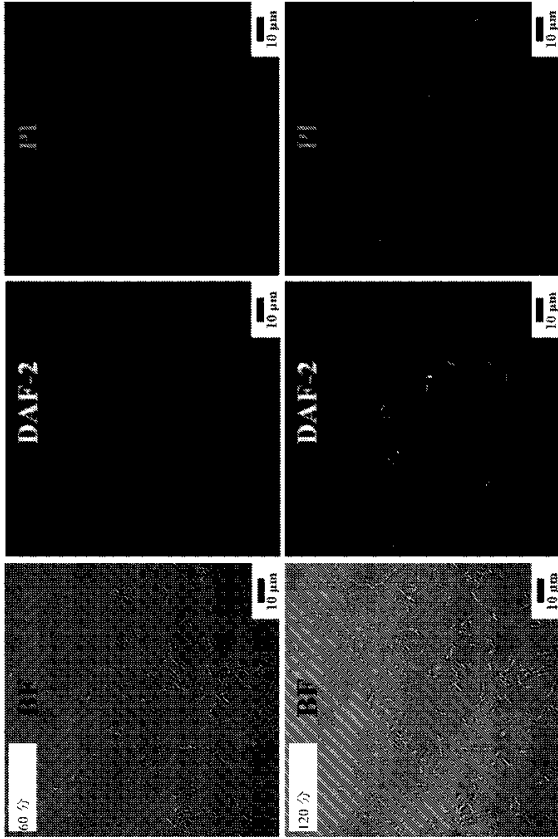
20

30

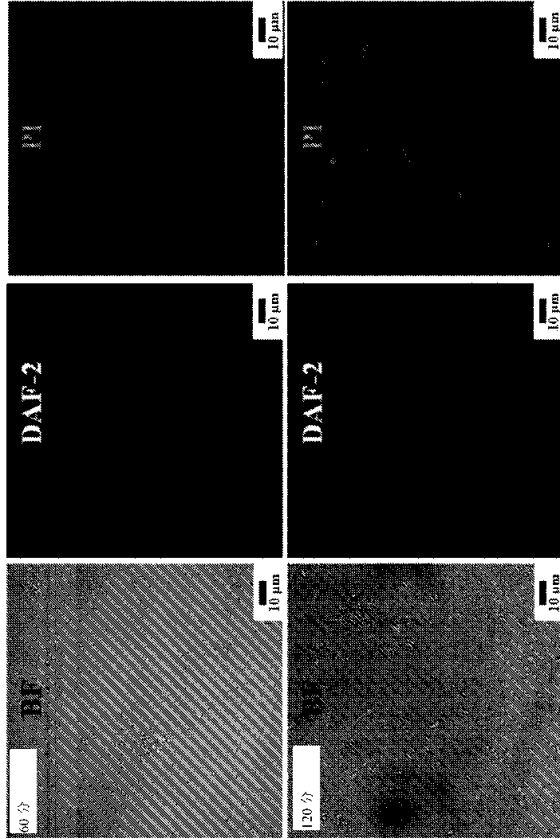
40

50

【 図 1 8 】



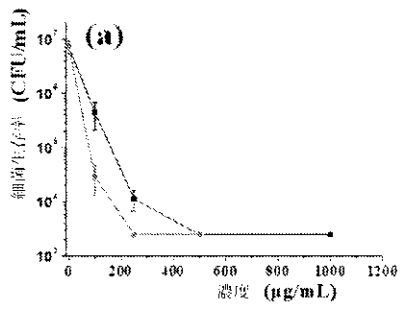
【 図 1 9 】



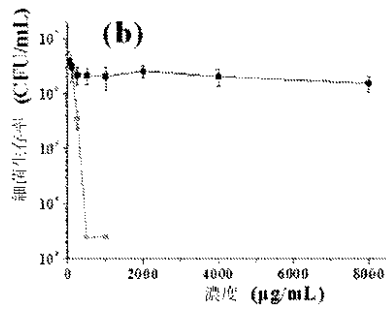
10

20

【 図 2 0 A 】




【 図 2 0 B 】

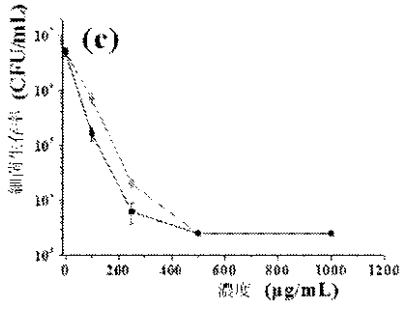



30

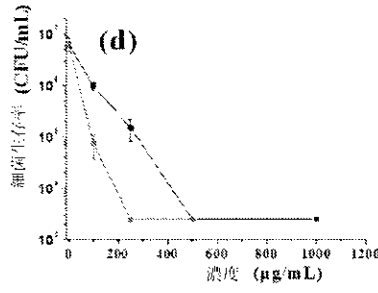
40


50

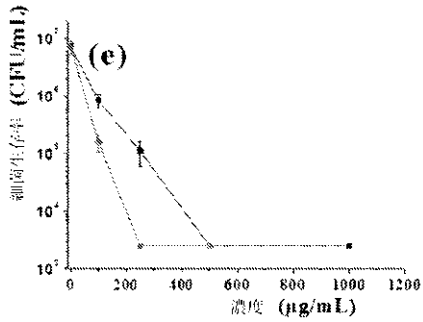
【 2 0 C】




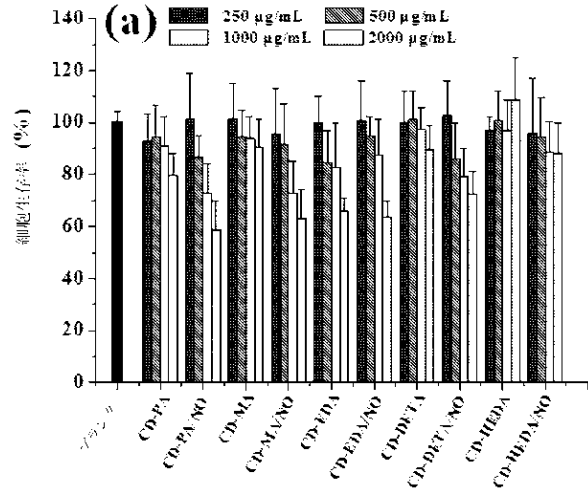
【 2 0 D】




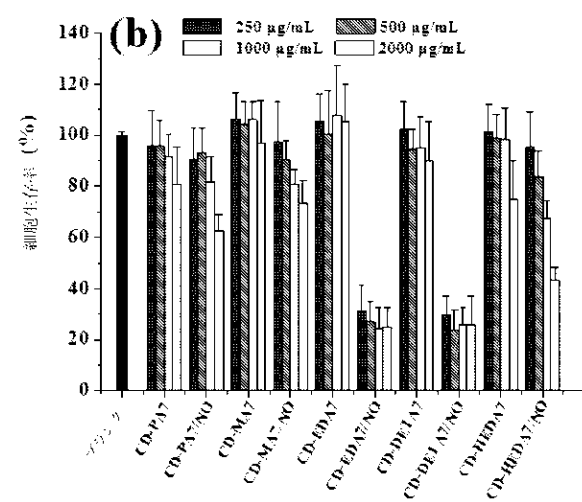
【 2 0 E】




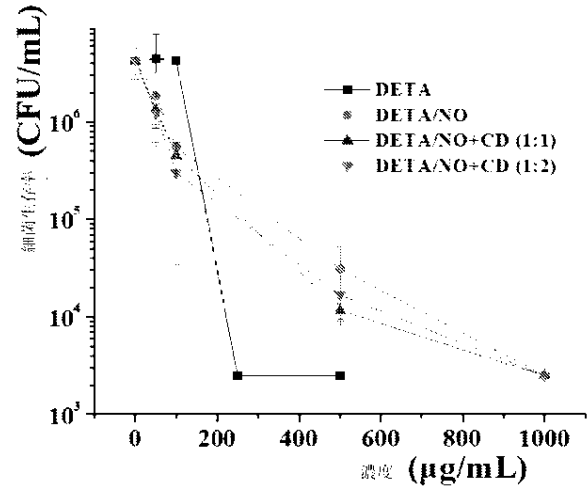
【 2 1 A】



【 2 1 B】



【 2 1 C】



10

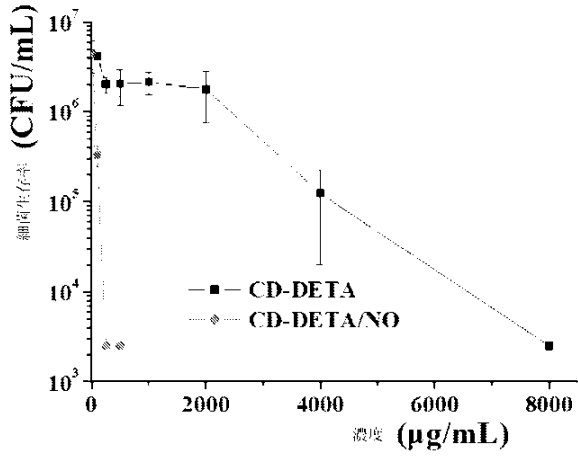
20

30

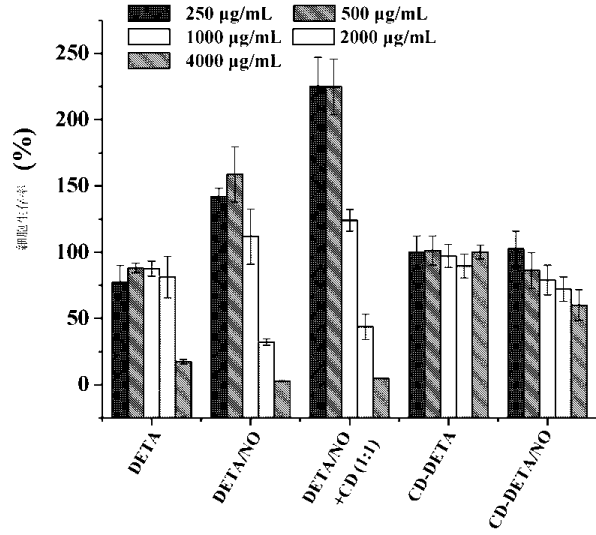
40

50

【 2 1 D 】

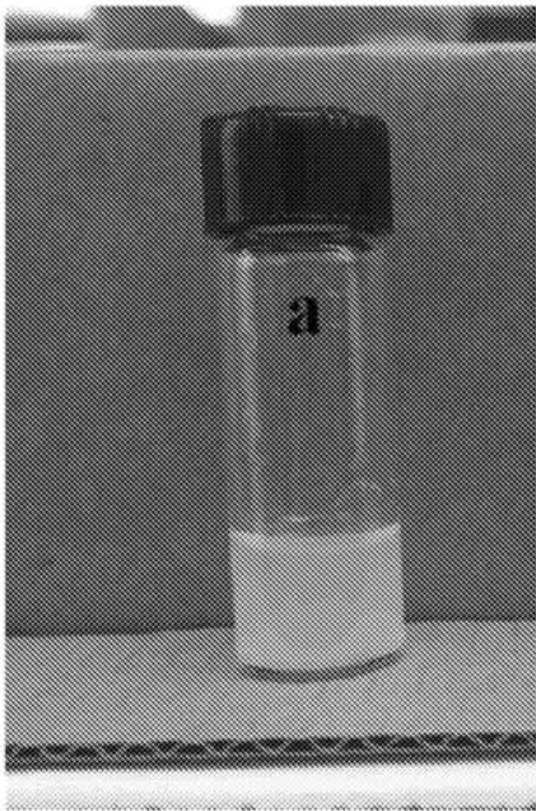


【 2 1 E 】

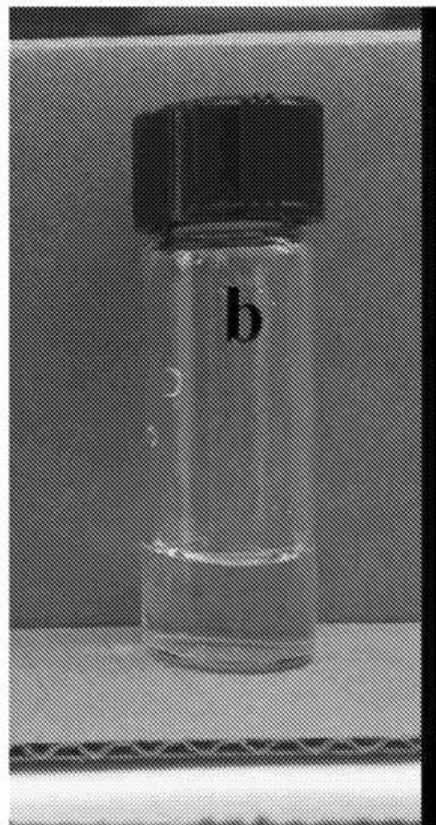


10

【 2 2 A 】



【 2 2 B 】



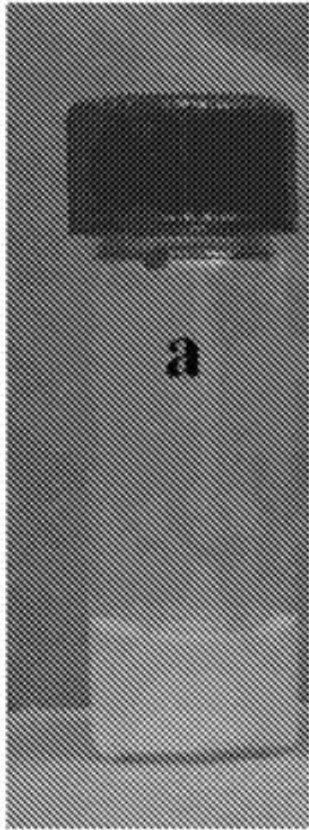
20

30

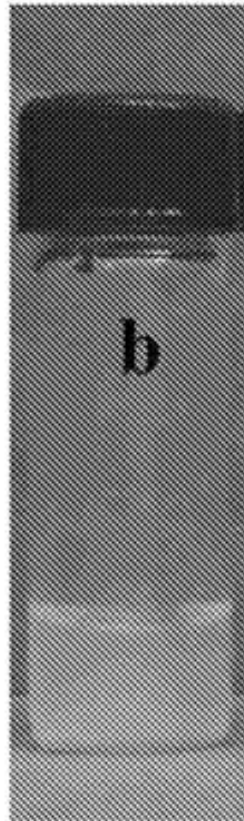
40

50

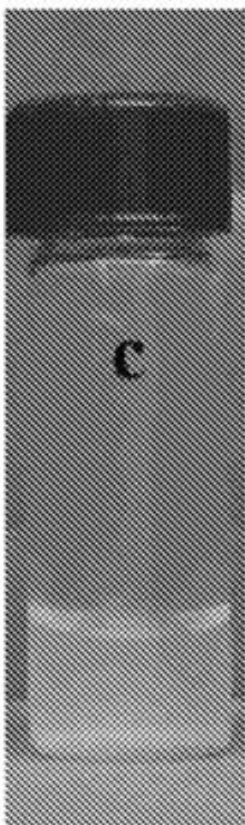
【図 2 3 A】



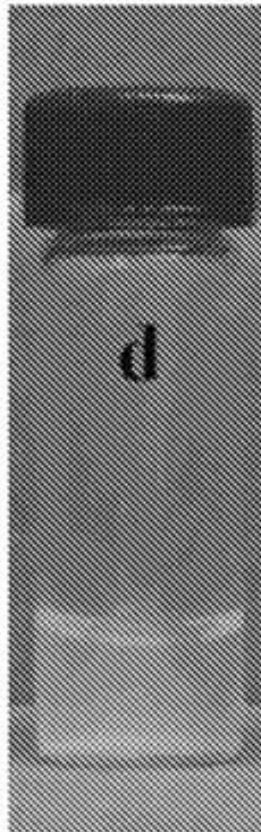
【図 2 3 B】



【図 2 3 C】



【図 2 3 D】



10

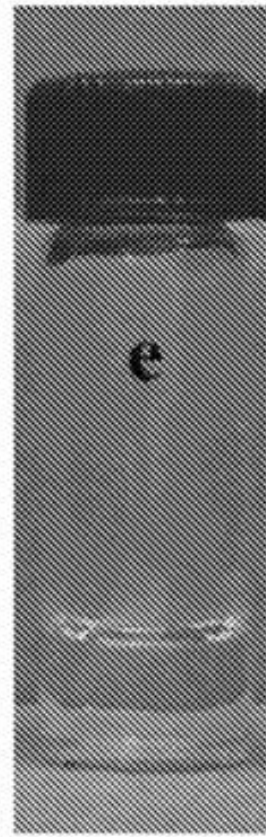
20

30

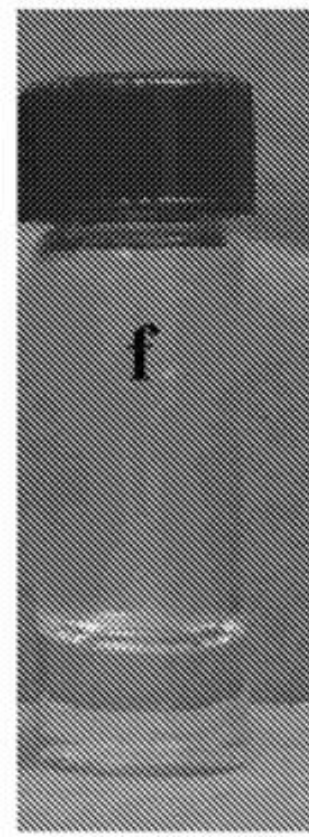
40

50

【図 2 3 E】



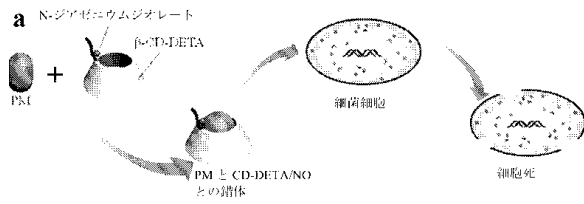
【図 2 3 F】



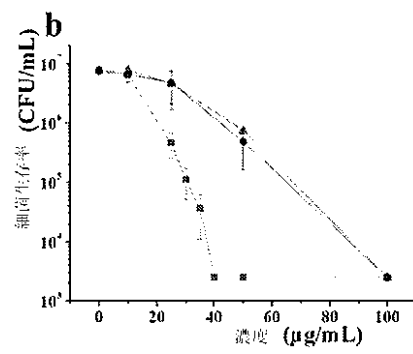
10

20

【図 2 4 A】



【図 2 4 B】

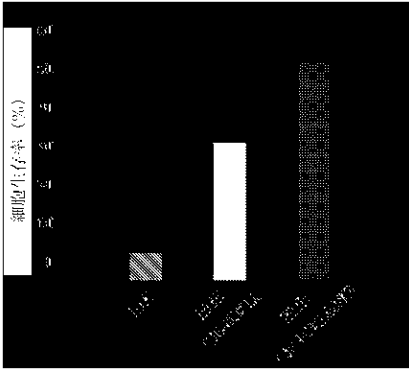


30

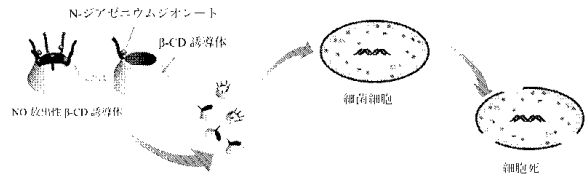
40

50

【図 2 4 C】

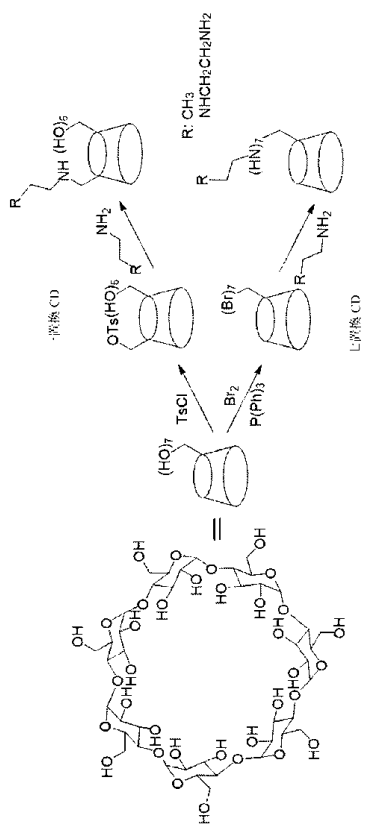


【図 2 4 D】

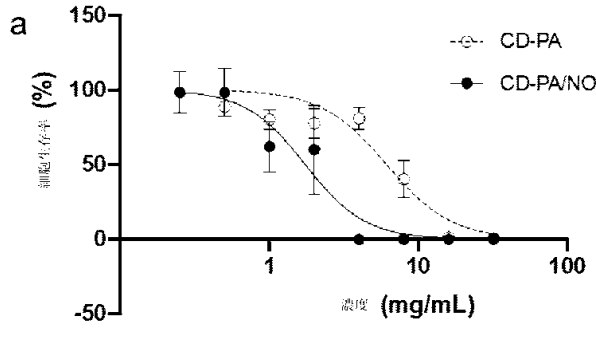


10

【図 2 5】



【図 2 6 A】



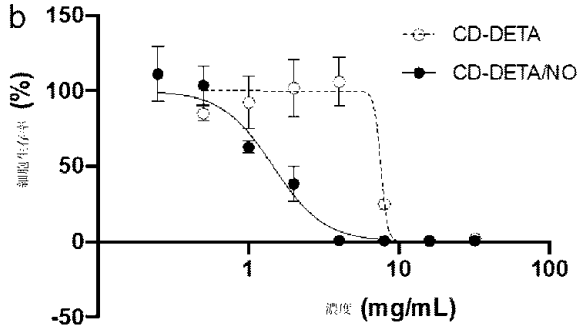
20

30

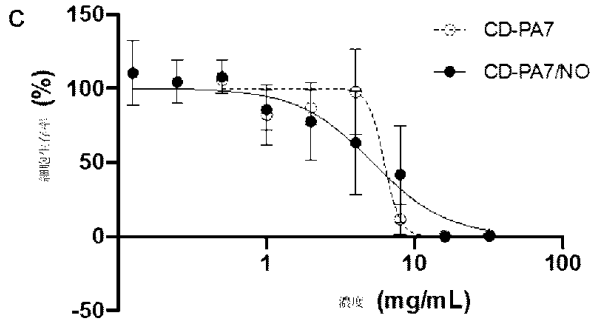
40

50

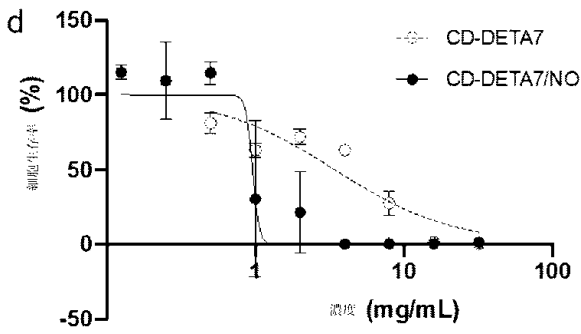
【 2 6 B 】



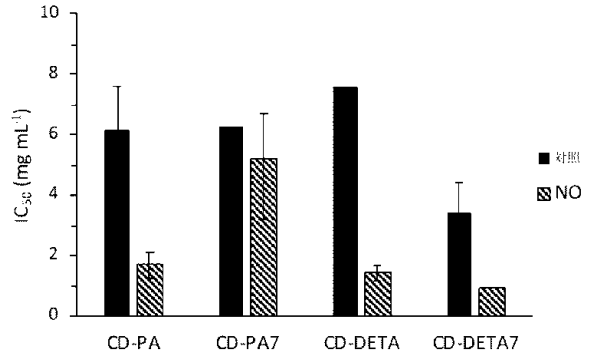
【 2 6 C 】



【 2 6 D 】



【 2 7 】



10

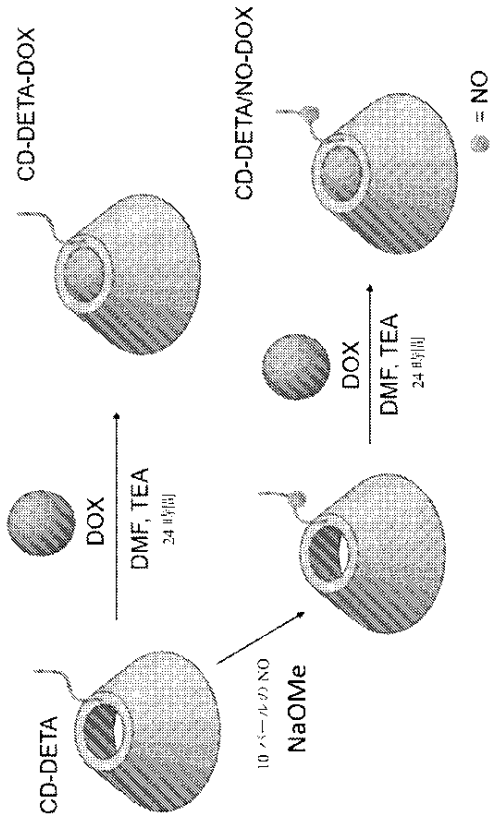
20

30

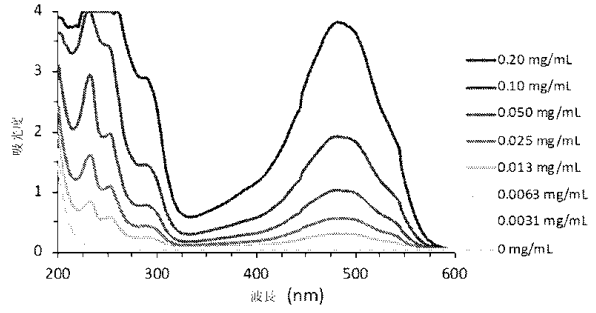
40

50

【 図 2 8 】



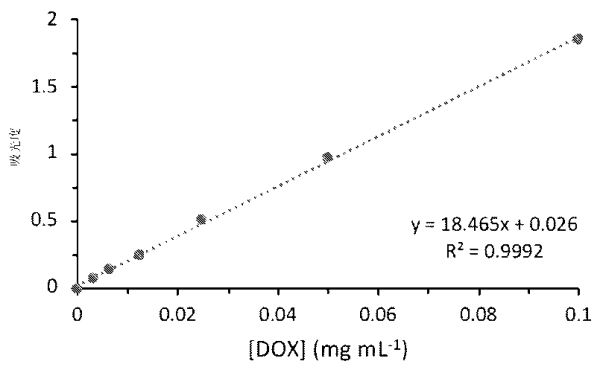
【 図 2 9 A 】



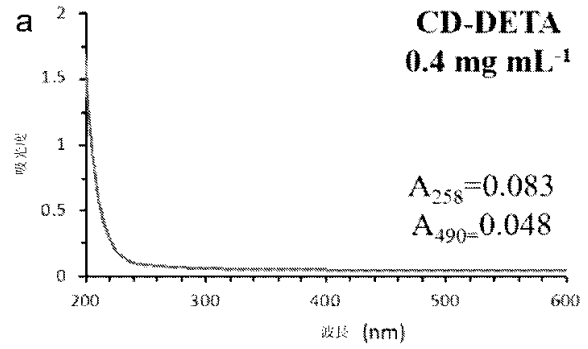
10

20

【 図 2 9 B 】



【 図 3 0 A 】

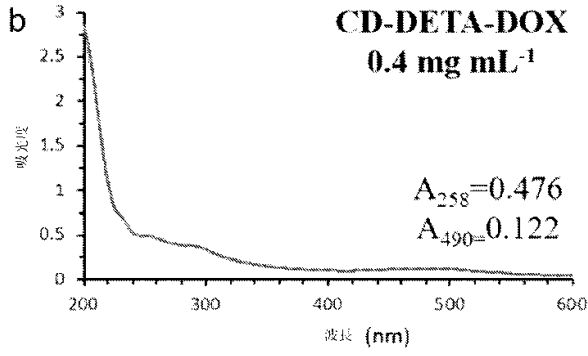


30

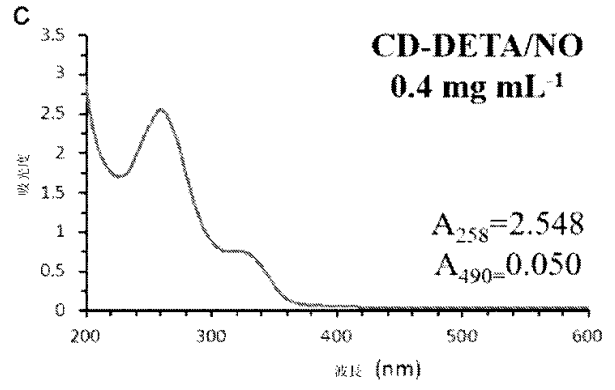
40

50

【 3 0 B 】

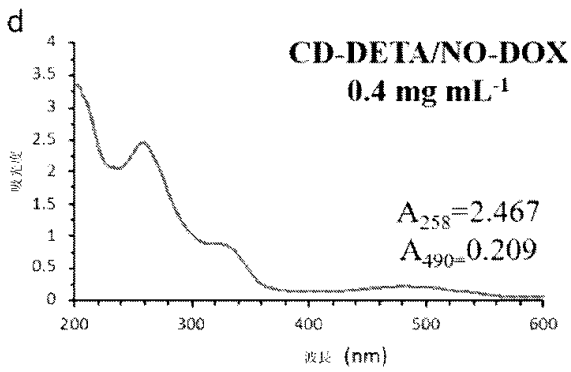


【 3 0 C 】

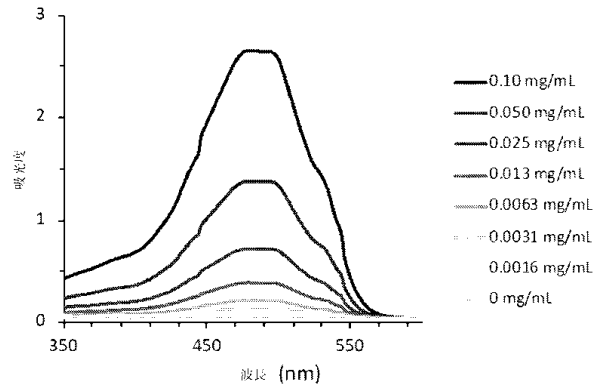


10

【 3 0 D 】



【 3 1 A 】



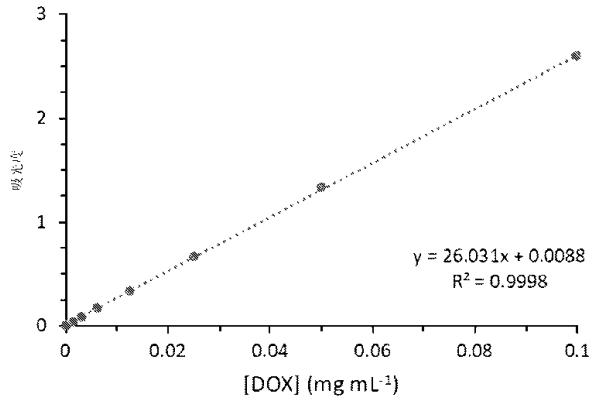
20

30

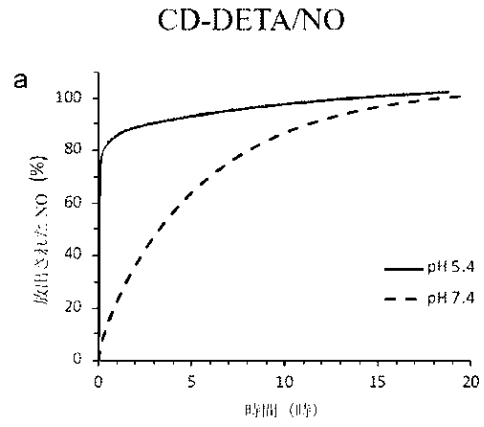
40

50

【 3 1 B】



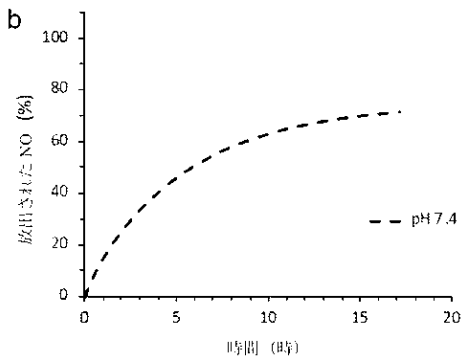
【 3 2 A】



10

【 3 2 B】

CD-DETA/NO-DOX



20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	17/02	(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 P	1/00	(2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 K	47/69	(2017.01)	A 6 1 K	47/69

6, チャペル ヒル, 2 1 4 オータム ドライブ

## (72)発明者

ジン, ハイバオ

アメリカ, ノース カロライナ 2 7 5 1 0, キャルボロ, エーピーティー . ジー 2 0 5, 1 0 0  
 ロック ヘブン ロード

審査官 高橋 直子

## (56)参考文献

特表 2 0 0 2 - 5 1 8 5 5 7 ( J P, A )

International Journal of Pharmaceutics, 2017年, 531, 614-620

Chem. Eur. J., 2008年, 14, 4188-4200

Biomacromolecules, 2006年, 7, 2565-2574

J. Med. Chem., 1996年, 39, 1148-1156

J. Am. Chem. Soc., 2018年09月20日, 140, 14178-14184

## (58)調査した分野

(Int.Cl., D B名)

C 0 8 B 3 7 / 1 6

A 6 1 K 3 1 / 7 2 4

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 6

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 1 7 / 0 2

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 1 5 / 1 0

A 6 1 K 4 7 / 6 9

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )