

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02013/115157

発行日 平成27年5月11日(2015.5.11)

(43) 国際公開日 平成25年8月8日(2013.8.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	4 C 0 5 7
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
C 0 7 H 23/00 (2006.01)	C 0 7 H 23/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

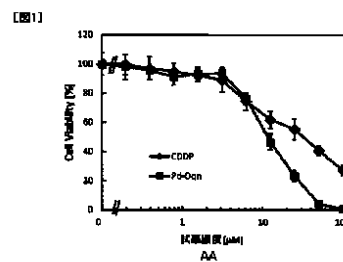
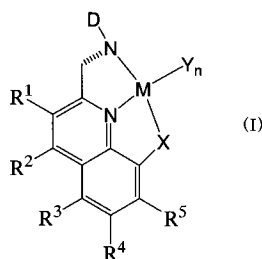
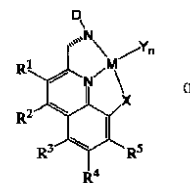
出願番号 特願2013-556396 (P2013-556396)	(71) 出願人 504143441 国立大学法人 奈良先端科学技術大学院大学 奈良県生駒市高山町8916-5
(21) 国際出願番号 PCT/JP2013/051843	
(22) 国際出願日 平成25年1月29日(2013.1.29)	
(31) 優先権主張番号 特願2012-16735 (P2012-16735)	(74) 代理人 110000796 特許業務法人三枝国際特許事務所
(32) 優先日 平成24年1月30日(2012.1.30)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(72) 発明者 矢野 重信 奈良県生駒市高山町8916-5 国立大学法人奈良先端科学技術大学院大学内
	(72) 発明者 柴原 隆志 岡山県岡山市北区津島南二丁目6-30-6
	(72) 発明者 小倉 俊一郎 神奈川県横浜市神奈川区松見町4-110 1-20-503

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミノ糖連結抗がん性貴金属錯体

(57) 【要約】

開示されているのは、一般式(1)で表される化合物又はその生理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、及び一般式(1)で表される化合物又はその生理的に許容される塩を投与することを特徴とする癌治療方法である。



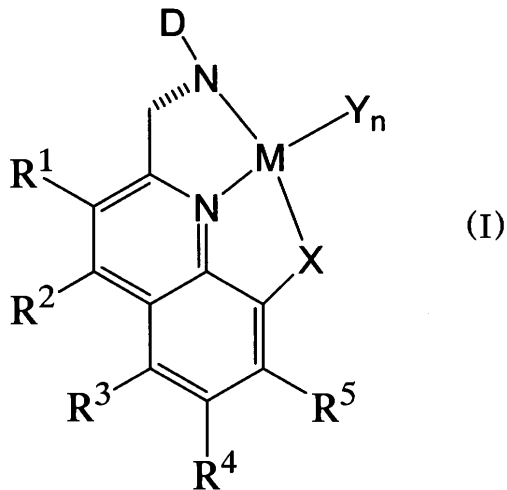
AA Concentration of reagent (µM)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式(1)で表される化合物又はその生理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【化 1】



10

〔式中、は、一重結合(—)、又は二重結合(=)を表し、

20

$R^1 \sim R^5$ は、同一又は異なって、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、糖残基、又は発光性色素を表し、
 Mは、パラジウム、白金、金、イリジウム、又はルテニウムを表し、
 Xは、 $-O-$ 、 $-NH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SH-$ 、又は $-OSO_2-$ を表し、
 Yは、ハロゲン、又は長鎖脂肪酸残基を表し、
 Dは、単糖残基、オリゴ糖残基、又は糖連結ポリエチレングリコール残基を表し、
 nは、0~3の整数を表す。〕

【請求項 2】

$R^1 \sim R^5$ が水素である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 3】

Mがパラジウム又は白金である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

Dがグルコース残基、ガラクトース残基、又はマンノース残基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

DがD(+)-グルコース残基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記D(+)-グルコース残基が $-D(+)-$ グルコース残基である、請求項 5 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 7】

DがL(-)-グルコース残基である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記L(-)-グルコース残基が $-L(-)-$ グルコース残基である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

Xが $-O-$ である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

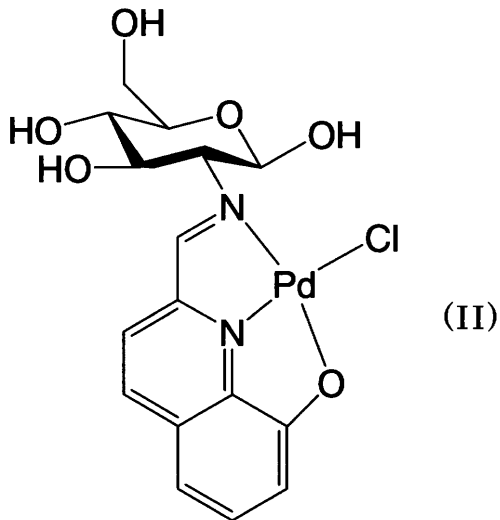
Yがハロゲンである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

50

前記一般式(1)で表される化合物が式(II)で表される化合物である、請求項1に記載の医薬組成物。

【化2】



10

【請求項12】

抗癌剤である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項13】

20

請求項1に規定される一般式(1)で表される化合物又はその生理的に許容される塩を投与することを特徴とする癌治療方法。

【請求項14】

抗癌剤を製造するための、請求項1に規定される一般式(1)で表される化合物又はその生理的に許容される塩の使用。

【請求項15】

癌治療に使用するための請求項1に規定される一般式(1)で表される化合物又はその生理的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、優れた抗腫瘍活性を有する新規の医薬組成物、及び癌治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

古くから知られている抗癌剤、シスプラチンは二価の白金にアンモニアと塩化物イオンがシス位に配位した平面正方形4配位の極めてシンプルな構造をしている。この抗癌剤は、現在でも臨床に使用されている有用な薬剤である。

【0003】

また、シスプラチンに続いて、様々な抗癌剤が開発され、日本ではカルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチンが臨床応用されている。

40

【0004】

金属イオンと有機物を素材とする金属錯体は、生命活動に必須の微量金属イオンの役割やバイオメカニズムの解明の可能性をもたらすなど、近年生命科学の発展に大きなインパクトを与えている。既に10数年程前から金属イオンの動物及び人体内での挙動とその医薬としての有用性を見いだすための研究が開始されてきており、化学者、薬学者及び医学者が共同して無機薬理学(Inorganic Pharmacology)という新しい学問領域を創生している。

【0005】

糖は、生体内においてエネルギー源だけではなく、エネルギー貯蔵や構造構築材料、分子認識など、生命活動に必要不可欠な役割を担っている。グルコースに比べて配位力が増すアミンを導入したグルコサミンの重合体であるキチン、キトサンは、甲殻類の外骨格の

50

主成分であり、セルロースの次に多く存在する。このように、グルコサミンが重要な糖類であるにも関わらず、グルコサミンを配位子に用いた錯体の報告は限られており、とりわけ貴金属錯体に関する報告はほとんどない。

【0006】

非特許文献1 - 4では、種々の糖骨格を有する新規の白金錯体が報告されている。これらの文献の白金錯体では、塩化物イオン又はヨウ化物イオンが2個配位した構造を取っている。

【0007】

非特許文献1では、白金(II)ジアミノ糖錯体の合成及び抗腫瘍活性について報告されている。非特許文献2では、モノ及びジヒドロキシジアミノテトラヒドロピラン誘導体を調製し、対応するジアミノシス-プラチナアナログに変換し、抗腫瘍活性を評価したことが報告されている。非特許文献3では、スクロース誘導配位子に結合した白金中心を有する白金錯体の合成と抗腫瘍活性について報告されている。非特許文献4では、炭水化物結合シスプラチナアナログの合成と細胞毒性が報告されている。

10

【0008】

また、非特許文献5 - 7では、N原子、及びS原子が3個と塩化物イオン1個が配位した構造を有する白金及びパラジウム錯体が開示されている。非特許文献8では、白金(II)及びパラジウム(II)DMSO錯体の合成について報告されている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

20

【0009】

- 【非特許文献1】Tsubomura, T. et al., Inorg. Chem. 1990, 29, 2622-2626
- 【非特許文献2】Hanessian, S. et al., Can. J. Chem. 1993, 71, 886-895
- 【非特許文献3】Sachinvala, N. D. et al., J. Med. Chem. 1993, 36, 1791-1795
- 【非特許文献4】Chen, Y. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 1768-1769
- 【非特許文献5】Ackley, M. C. et al., J. Biol. Inorg. Chem. 2004, 9, 453-461
- 【非特許文献6】Zhang, J. et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 3502-3507
- 【非特許文献7】Yan, L. et al., J. Inorg. Biochem. 2012, 106, 46-51
- 【非特許文献8】Price, J.H., et al., Inorg. Chem. 1972, 11, 1280-1284

【発明の概要】

30

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

しかしながら、上記のシスプラチンなどの抗癌剤は、薬剤の水溶性の低さや重篤な副作用などの問題を抱えている。また、同じ抗癌剤を使用し続けることで癌に耐性を持たれるなどの重篤な問題もあり、新規抗癌剤の開発が切望されている。

【0011】

更に、非特許文献1 - 7で従来報告されている白金錯体は合成が複雑で容易ではないという問題があった。また、N原子、O原子及びS原子が3個と塩化物イオン1個が配位した構造を有する白金及びパラジウム錯体では糖が連結されている例は知られていない。

【0012】

40

そこで、本発明は、薬剤合成が簡単であり、且つ優れた生体適合性及び抗腫瘍活性を有する新規の医薬組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明者らは、天然に存在する生体適合性に優れたD(+)-グルコサミン塩酸塩を中和後、8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド(HOqn)と反応させ、シッフ塩基(GlcN=qnO = N-(8-ヒドロキシキノリン-2-イルメチリデン)-D-グルコサミン)を配位子として含む新規Pd(II)錯体{[PdCl(GlcN=qnO)]}を合成し、このPd錯体のキャラクタリゼーション及びX線結晶構造解析を行った。そして、当該Pd錯体は、胃癌細胞MKN45及びMKN28に対しシスプラチン(CDDP)の約2~5倍という極めて高い抗がん活性(IC₅₀)を示すという知見を得た。

50

【 0 0 1 4 】

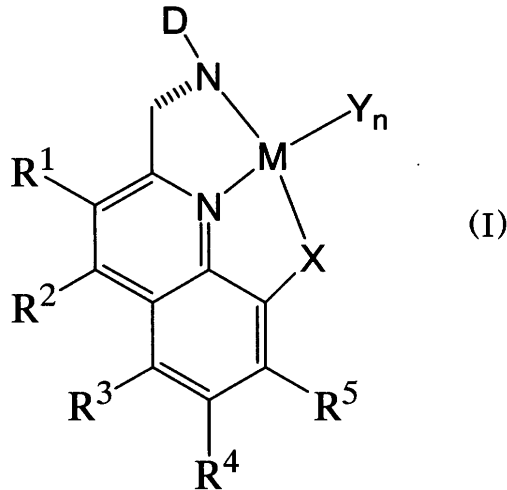
本発明は、これら知見に基づき完成されたものであり、次の医薬組成物等を提供するものである。

【 0 0 1 5 】

項 1 . 一般式 (I) で表される化合物又はその生理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【 0 0 1 6 】

【 化 1 】



10

20

【 0 0 1 7 】

[式中、は、一重結合(—)、又は二重結合(=)を表し、

$R^1 \sim R^5$ は、同一又は異なって、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、糖残基、又は発光性色素を表し、

M は、パラジウム、白金、金、イリジウム、又はルテニウムを表し、

X は、-O-、-NH₂-、-S-、-SH-、又は-OSO₂-を表し、

Y は、ハロゲン、又は長鎖脂肪酸残基を表し、

D は、単糖残基、オリゴ糖残基、又は糖連結ポリエチレングリコール残基を表し、

n は、0 ~ 3 の整数を表す。]

30

【 0 0 1 8 】

項 2 . $R^1 \sim R^5$ が水素である、項 1 に記載の医薬組成物。

【 0 0 1 9 】

項 3 . M がパラジウム又は白金である、項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 0 】

項 4 . D がグルコース残基、ガラクトース残基、又はマンノース残基である、項 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 2 1 】

項 5 . D が D(+)-グルコース残基である、項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

40

【 0 0 2 2 】

項 6 . 前記 D(+)-グルコース残基が β -D(+)-グルコース残基である、項 5 に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 3 】

項 7 . D が L(-)-グルコース残基である、項 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

【 0 0 2 4 】

項 8 . 前記 L(-)-グルコース残基が β -L(-)-グルコース残基である、項 7 に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 5 】

項 9 . X が -O- である、項 1 ~ 8 のいずれかに記載の医薬組成物。

50

【0026】

項10．Yがハロゲンである、項1～9のいずれかに記載の医薬組成物。

【0027】

項11．Yが塩素である、項1～10のいずれかに記載の医薬組成物。

【0028】

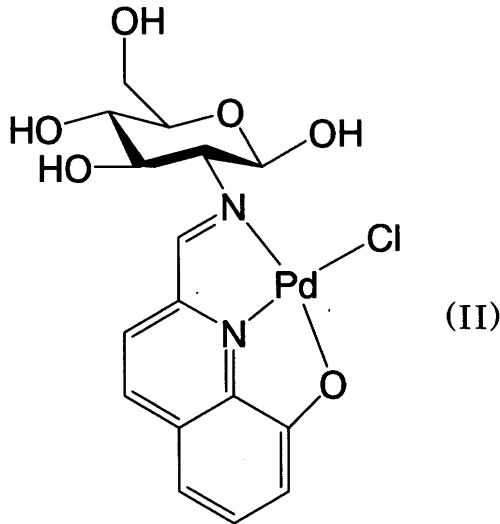
項12．Mがパラジウムである、項1～11のいずれかに記載の医薬組成物。

【0029】

項13．前記一般式(I)で表される化合物が式(II)で表される化合物である、項1～6及び9～12のいずれかに記載の医薬組成物。

【0030】

【化2】



【0031】

項14．抗癌剤である、項1～13のいずれかに記載の医薬組成物。

【0032】

項15．項1に規定される一般式(I)で表される化合物又はその生理的に許容される塩を投与することを特徴とする癌治療方法。

【0033】

項16．抗癌剤を製造するための、項1に規定される一般式(I)で表される化合物又はその生理的に許容される塩の使用。

【0034】

項17．癌治療に使用するための項1に規定される一般式(I)で表される化合物又はその生理的に許容される塩。

【発明の効果】

【0035】

本発明の医薬組成物は、優れた生体適合性及び抗腫瘍活性を有する新規の医薬組成物である。また、本発明の医薬組成物が含有する化合物は、合成方法が極めて簡単であり、ワンポットでの合成も可能である。

【0036】

更には、本発明の医薬組成物が含有する化合物の合成において、アミノ糖の種類及び金属の種類を容易に選択できることから、耐性癌に対して有用な化合物の合成への貢献が期待される。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】MKN45に対するCDDP及びPd-Oqnの毒性評価の結果を示すグラフである。

【図2】MKN28に対するCDDP及びPd-Oqnの毒性評価の結果を示すグラフである。

【図3】MKN45に対するCDDP及びPd-Oqnの毒性評価の結果を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図4】MKN28に対するCDDP及びPd-0qnの毒性評価の結果を示すグラフである。

【図5】Panc-1に対するCDDP及びPd-0qnの毒性評価の結果を示すグラフである。

【図6】Panc-1に対するCDDP及びPd-0qnの毒性評価の結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0038】

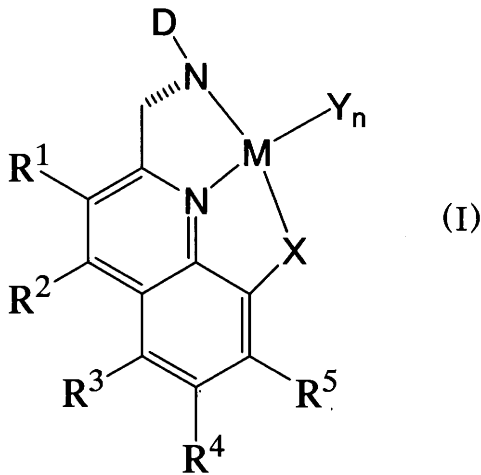
以下、本発明について詳細に説明する。

【0039】

本発明の医薬組成物は、一般式(I)で表される化合物又はその生理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする。

【0040】

【化3】



10

20

【0041】

〔式中、は、一重結合(—)、又は二重結合(=)を表し、
 $R^1 \sim R^5$ は、同一又は異なって、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、糖残基、又は発光性色素を表し、
 M は、パラジウム、白金、金、イリジウム、又はルテニウムを表し、
 X は、 $-O-$ 、 $-NH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-SH-$ 、又は $-OSO_2-$ を表し、
 Y は、ハロゲン、又は長鎖脂肪酸残基を表し、
 D は、単糖残基(好ましくは、グルコース残基、ガラクトース残基、又はマンノース残基)、オリゴ糖残基、又は糖連結ポリエチレングリコール残基を表し、
 n は、0~3の整数を表す。〕

30

【0042】

上記 $R^1 \sim R^5$ としては、好ましくは水素又はアミノであり、より好ましくは水素である。
 上記 M としては、好ましくはパラジウム又は白金ある。

【0043】

上記 D としては、好ましくは $D(+)$ -グルコース残基及び $L(-)$ -グルコース残基であり、より好ましくは $-D(+)$ -グルコース残基及び $-L(-)$ -グルコース残基である。

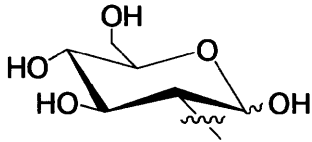
40

【0044】

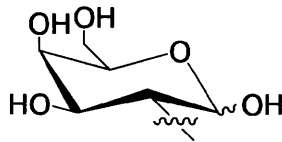
また、上記 D としては、好ましくは以下の群から選択される。

【0045】

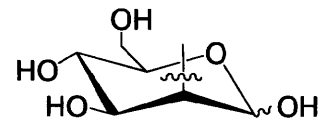
【化4】



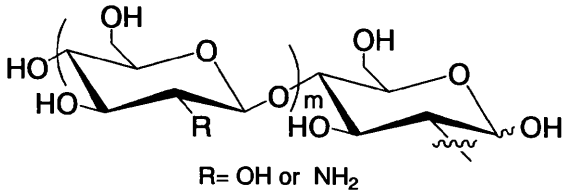
D(+)-グルコース(D-Glc)残基



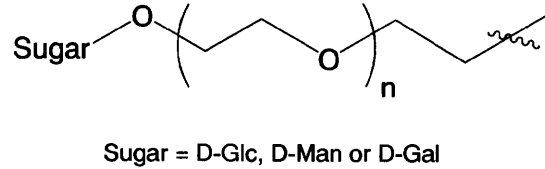
D(+)-ガラクトース(D-Gal)残基



D(+)-マンノース(D-Man)残基



オリゴ糖 (m = 1~9) 残基



Sugar = D-Glc, D-Man or D-Gal

糖連結PEG(ポリエチレングリコール、n = 1~2500)残基

10

【0046】


アルキルは、直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよく、好ましくは炭素数が1~6のアルキル、より好ましくは炭素数が1~3のアルキルである。アルキルとしては、例えば、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、n-ペンチル、イソペンチル、ヘキシル等が挙げられる。ここでのアルキルには、ヒドロキシアルキル及びアルコキシのアルキル部分も含まれる。糖残基としては、単糖残基、オリゴ糖残基、及び多糖残基が挙げられるが、好ましくは単糖残基、及びオリゴ糖残基である。

20

【0047】

発光性色素としては、例えば、NB(N-(7-ニトロベンズ-2-オキサ-1,3-ジアゾール-4-イル)アミン)が挙げられる。

【0048】

上記としては、好ましくは二重結合(=)である。

上記Xとしては、好ましくは-O-である。上記Yとしては、好ましくはハロゲンである。

30

【0049】

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素が挙げられるが、好ましくは塩素である。

【0050】

長鎖脂肪酸とは、炭素数が12以上の脂肪酸のことを意味し、例えば、ドデカン酸、テトラデカン酸、ペンタデカン酸、ヘキサデカン酸などが挙げられる。

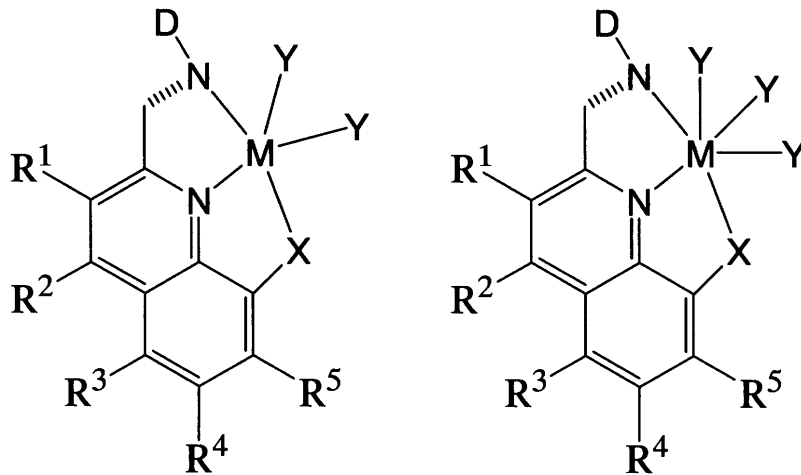
【0051】

nとしては、好ましくは1である。Mがパラジウム及び白金の場合はn=1となり、Mが金の場合はn=0又は2となり、Mがイリジウム及びルテニウムの場合はn=1~3となる。ここで、n=2の場合は以下に示すような形でYが2つ結合した構造となる(この場合は、2つのYは同一又は異なっている)。また、n=3の場合も以下に示すような形でYが3つ結合した構造となる(この場合は、3つのYは同一又は異なっている)。

40

【0052】

【化5】



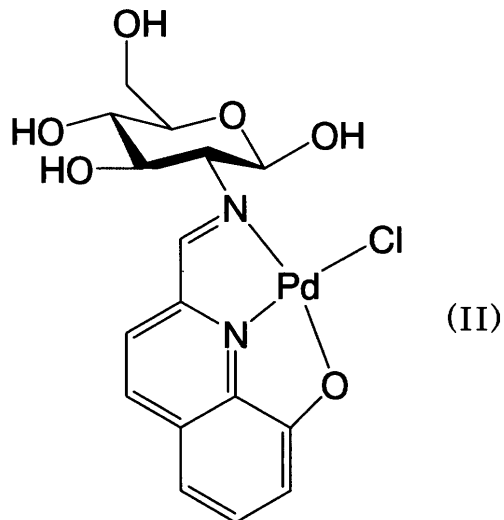
10

【0053】

一般式(1)で表される化合物は、特に好ましくは式(11)で表される化合物である。

【0054】

【化6】



20

30

【0055】

一般式(1)で表される化合物の生理的に許容される塩は、生理的に許容される酸付加塩又は塩基との塩である。酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、ヨウ化水素酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩、マレイン酸塩、グルタミン酸塩などが挙げられ、塩基との塩としては、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩などが挙げられる。

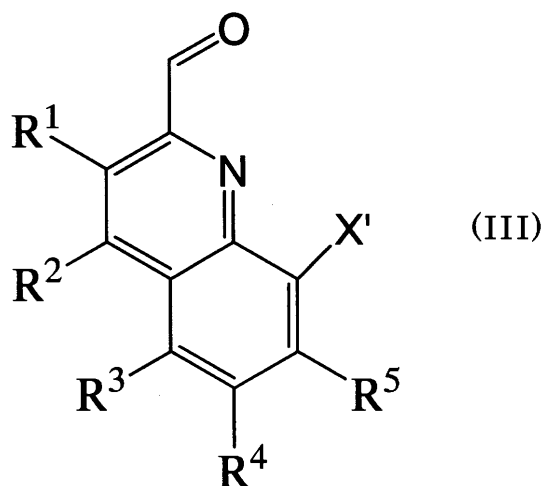
【0056】

一般式(1)で表される化合物は、例えば、アミノ糖(グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン)、オリゴアミノ糖又は糖連結PEGアミンと下記一般式(III)で表される化合物を反応させ、得られた化合物を所望の中心金属に対応する金属塩と反応させることにより製造することができる。

40

【0057】

【化7】



10

【0058】

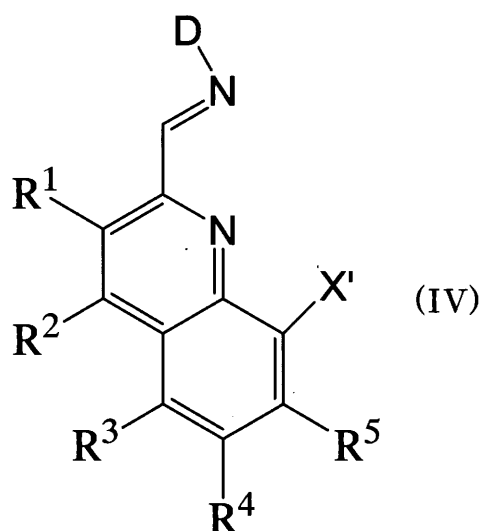
〔X'は、水酸基、アミノ基、又はチオール基を表す。〕

アミノ糖、オリゴアミノ糖又は糖連結PEGアミンと一般式(III)で表される化合物の反応に使用する溶媒は、使用する化合物の種類等によって適宜選択されるが、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられる。これらの溶媒は単独又は2種以上を組み合わせ用いてもよい。本反応は、アミノ糖、オリゴアミノ糖又は糖連結PEGアミン1モルに対して一般式(III)で表される化合物を約1モルの割合で使用するのが望ましい。反応温度及び反応時間も使用する化合物の種類等に応じて適宜選択されるが、反応温度は通常約40℃であり、反応時間は通常約20時間である。アミノ糖、オリゴアミノ糖又は糖連結PEGアミンと下記一般式(III)で表される化合物の反応により下記一般式(IV)で表される化合物が得られる。

20

【0059】

【化8】



30

40

【0060】

一般式(IV)で表される化合物との反応に使用する金属塩としては、例えば Na_2PdCl_4 、 K_2PtCl_4 等が挙げられる。また、一般式(IV)で表される化合物と金属塩の反応に使用する溶媒は、使用する化合物の種類等によって適宜選択されるが、例えば、メタノール、エタノール等が挙げられる。これらの溶媒は単独又は2種以上を組み合わせ用いてもよい。本反応は、一般式(IV)で表される化合物1モルに対して金属塩を0.9モルの割合で使用するのが望ましい。反応温度及び反応時間も使用する化合物の種類等に応じて適宜選択されるが、反応温度は通常10℃であり、反応時間は通常0.2時間である。

50

【0061】

上記の製造方法で原料として使用しているアミノ糖{グルコサミン、ガラクトサミン、マンノサミン}、オリゴアミノ糖、糖連結PEGアミン、一般式(111)で表される化合物及び金属塩は、市販品を容易に入手できるか、又は公知の方法で製造することが可能である。

【0062】

上記の製造方法により得られた一般式(1)で表される化合物は、結晶化、再結晶、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、クロマトグラフィー、蒸留、分留、転溶等の公知の手法により、単離及び精製することができる。

【0063】

一般式(1)で表される化合物がフリー体で得られる場合、常法により結晶を形成させることができる。また、一般式(1)で表される化合物が水及びアルコール付加物として結晶の形で得られた場合、常法に従ってフリー体に変換することができる。

10

【0064】

このように、本発明の化合物は、市販品として入手可能なアミノ糖、オリゴアミノ糖及び芳香族アルデヒドを原料として使用でき、且つ合成方法が極めて簡単であり、ワンポットでの合成も可能である。更には、合成において、アミノ糖の種類及び金属の種類を任意に選択することが可能なことから、耐性癌に対して有用な化合物の合成が期待される。

【0065】

本発明の医薬組成物は、好ましくは抗癌剤である。本発明における「抗癌剤」は、抗腫瘍剤、抗腫瘍薬剤、抗腫瘍医薬組成物等と表現される場合もある。

20

【0066】

本発明の医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して投与される。また、本発明の医薬組成物は、その使用形態に応じて、生物学的に許容される担体、賦形剤等を任意に含有できる。本発明の抗癌剤は、常套手段に従って製造することができる。例えば、必要に応じて糖衣や腸溶性被膜を施した錠剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、エリキシル剤などとして経口的に、軟膏、硬膏等の外用剤、噴霧剤、吸入剤などとして経皮的、経鼻的若しくは経気管的に、又は水若しくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、懸濁液剤などの注射剤の形で非経口的に使用できる。

【0067】

本発明の医薬組成物における有効成分である一般式(1)で表される化合物の配合量は、剤型、投与経路等に応じて適宜選択されるが、通常、製剤全量中0.001~70重量%程度である。

30

【0068】

本発明の医薬組成物の投与量は、剤型の種類、投与方法、患者の年齢や体重、患者の症状等を考慮して、最終的には医師の判断により適宜決定できる。

【0069】

本発明の医薬組成物により治療できる癌の種類は、胃癌、直腸癌、結腸癌、肝臓癌、膵臓癌、肺癌、咽頭癌、食道癌、腎癌、胆のう及び胆管癌、頭頸部癌、膀胱癌、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌等が挙げられ、特に胃癌に対しては高い効果が期待される。更に、薬剤耐性の腫瘍に対しても効果が期待できる。

40

【0070】

本発明の医薬組成物は、優れた抗腫瘍活性を有する新規の医薬組成物であり、アミノ糖が連結しているため、腫瘍選択能と毒性の軽減が期待される。

【実施例】

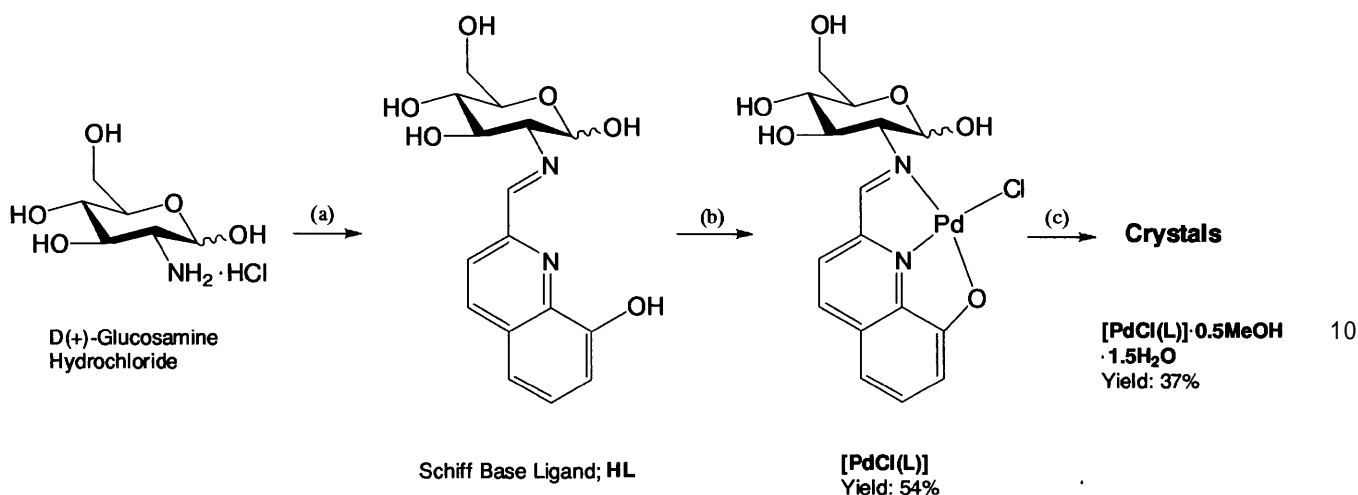
【0071】

以下、実施例を挙げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明は実施例により制約を受けるものではない。

合成例 1

【0072】

【化9】



Condition; (a) tBuOK, 8-hydroxy-2-quinolinecarbaldehyde / MeOH
 (b) Column chromatography (SiO₂, MeOH), Na₂PdCl₄ / MeOH
 (c) recrystallization from DMF / MeOH

HL: GlcN=qnOH, N-(8-hydroxy-quinoline-2-ylmethylidene)-β-D-glucosamine

【0073】

D(+)-グルコサミン塩酸塩(156.13 mg, 0.72 mmol)をカリウムt-ブトキシド(80.65 mg, 0.72 mmol)を使用して、メタノール(40 mL)中で中和した。そこに、メタノール(20 mL)に溶かした8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド(126.32 mg, 0.73 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。40 程度に加熱したウォーターバスで加温しながらロータリーエバポレーターで約5 mLまで濃縮した。濃縮後、18×3 cmのシリカゲルカラムで展開し(展開溶媒、メタノール)、着色層を全て回収した。そこに、メタノール(30 mL)に溶かした塩化パラジウム(II)酸ナトリウム(202.76 mg, 0.67 mmol)を加えると、約5秒後から懸濁が始まり、黒色粉末が析出した(粗収量と粗収率: 184.84 mg, 54%)。

【0074】

この黒色粉末をDMF/メタノール蒸気拡散法で再結晶した。具体的には、黒色粉末101.91 mgを秤量しDMF (20 mL)に溶解し、その溶液をメタノール雰囲気下・暗所・室温で2週間程度静置すると、濃青色針状結晶が析出した(収量と収率: 37.29 mg, 37%)。このサンプルを用いて各種物性測定を行った。以後、得られた化合物をPd-Oqnと称することもある。

【0075】

(錯体合成に使用した薬品のメーカー名、型番)

D(+)-グルコサミン塩酸塩: Wako, 073-02792

カリウムt-ブトキシド: ナカライテスク, 28536-82

8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド: Wako, 352-12903

塩化パラジウム(II)酸ナトリウム: ALDRICH, 205818-25G

メタノール(特級): ナカライ, 21915-64

DMF(特級): ナカライ, 13016-65

シリカゲル60 (0.040~0.063 mm), メルク, 1.09385.1009[Pd(GlcN=Oqn)Cl] · 0.5MeOH · 1.5H₂O · (Pd-Oqn) Anal. Found (calcd for C_{16.5}H₂₂ClN₂O₈Pd): C, 38.37 (38.24); H, 3.90 (4.28); N, 5.42 (5.41).

FAB-MS m/z: [M - Cl]⁺calcd for C₁₆H₁₇N₂O₆Pd 439.0, found: 439.1.

【0076】

単結晶X線構造解析より析出した濃青色針状結晶は、非対称単位に[Pd(GlcN=Oqn)Cl]が2つ、MeOHが1つ、H₂Oが3分子存在している(Pd-Oqn = [Pd(GlcN=Oqn)Cl] · 0.5MeOH · 1.5H₂O)。錯体は、GlcN=OqnのN、N、Oの3点でPdに結合し、Clイオンとで通常の4配位平面正方形をとっている。

【0077】

10

20

30

40

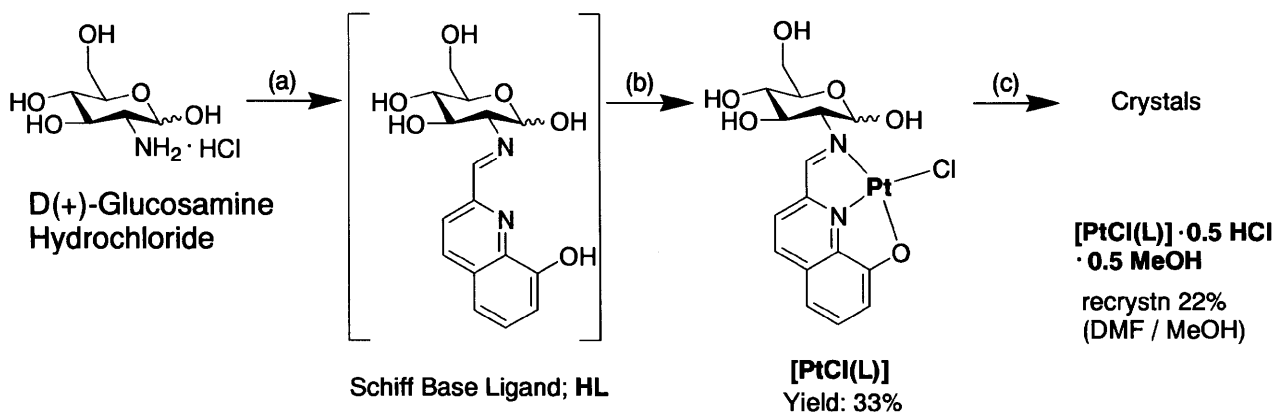
50

単結晶X線構造解析及び ^1H NMRスペクトルの両者の測定によって、Pd-Oqnは結晶中でも溶液中でもグルコサミン部位の配座は $^{-4}\text{C}_1$ であり、溶液中では配座異性化しない。なお、Pd-Oqnは配位子GlcN=HOqnの段階では、溶液中でグルコサミン部位に異性化が起こり、 ^1H NMRスペクトルより 体 : 体 = 20 : 80であることが分かった。このことから、体の方が熱力学的に安定であり、その性質は錯体ではより顕著に現れていることが判明した。

合成例 2

【 0 0 7 8 】

【 化 1 0 】



(a) t-BuOK, 8-hydroxy-2-quinolinecarbaldehyde / MeOH

(b) i) column chromatography (SiO₂, MeOH), ii) Pt(DMSO)₂Cl₂ / MeOH

(c) recrystallization from DMF / MeOH

【 0 0 7 9 】

D(+) グルコサミン塩酸塩 (377.4 mg, 1.75 mmol) とカリウム t-ブトキシド (196.4 mg, 1.75 mmol) をメタノール (80 mL) に加えて中和した。そこに、メタノール (40 mL) に溶かした 8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド (126.32 mg, 0.73 mmol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し約 5 mL まで濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィで展開し (展開溶媒はメタノール)、着色層を全て回収した。つぎに、メタノール (50 mL) に Pt(DMSO)₂Cl₂ (非特許文献 8) (700.9 mg, 1.66 mmol) を加えて 60 に加熱し、ここに先程のメタノール溶液を滴下し、終夜攪拌した。すると赤色の沈殿が生じた (粗収量と粗収率: 288.6 mg, 33%)。この赤色粉末を DMF に溶解させ、メタノール雰囲気下で 2 週間放置すると赤褐色針状結晶が析出した (収量と収率: 209.9 mg, 22%)。

【 0 0 8 0 】

(錯体合成に使用した薬品のメーカー名、型番)

D(+) グルコサミン塩酸塩: Wako, 073-02792

カリウム t-ブトキシド: ナカライテスク, 28536-82

メタノール (特級): ナカライ, 21915-64

DMF (特級): Wako, 045-02911

シリカゲル: 富士シリシア化学, PSQ100B

[Pt-Oqn=NGlc]₂·HCl·MeOH Anal, Found (calcd for C₃₃H₃₉Cl₃N₄O₁₃Pt₂):

C: 32.92 (33.13), H: 3.24 (3.29), N: 4.96 (4.68).

【 0 0 8 1 】

単結晶X線構造解析より析出した赤褐色針状結晶は、非対称単位に [Pt-Oqn=NGlc] が 2 つ、MeOH が 1 つ、HCl が 1 分子存在している。([Pt-Oqn=NGlc]·0.5 HCl·0.5 MeOH) 錯体は N、N、O の 3 点で Pt に配位しており、Cl イオンとで 4 配位平面正方形をとっている。

合成例 3

10

20

30

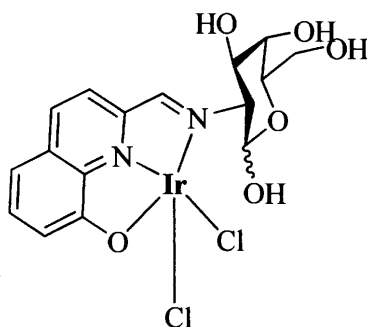
40

50

以下の化合物の製造：

【0082】

【化11】



10

【0083】

D(+) グルコサミン塩酸塩 (52.0 mg, 0.24 mmol) とカリウム t-ブトキシド (80.7 mg, 0.24 mmol) をメタノール (15 mL) に加えて中和した。そこに、メタノール (8 mL) に溶かした 8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド (41.5 mg, 0.24 mmol) を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し約 5 mL まで濃縮した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィで展開し (展開溶媒はメタノール)、着色層を全て回収した。つぎに、メタノール (10 mL) に $\text{Na}_3[\text{IrCl}_6]$ (99.2 mg, 0.22 mmol) を加えて 60 に加熱し、ここに先程のメタノール溶液を滴下し、終夜撹拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。以後、得られた化合物を Ir-0qn=NGlc と称することもある。

20

【0084】

(錯体合成に使用した薬品のメーカー名、型番)

D(+) グルコサミン塩酸塩: Wako, 073-02792

カリウム t-ブトキシド: ナカライテスク, 28536-82

$\text{Na}_3[\text{IrCl}_6]$: Strem Chemicals, 20197200

メタノール (特級): ナカライ, 21915-64

DMF (特級): Wako, 045-02911

シリカゲル: 富士シリシア化学, PSQ100B

質量分析 (Ir-0qn=NGlc): (塩化物イオン脱離体として) ESI-TOF MS m/z found 526.1

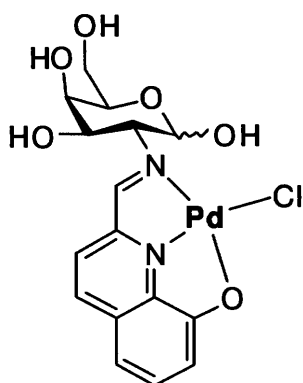
30

合成例 4

以下の化合物の製造：

【0085】

【化12】



40

【0086】

D(+) ガラクトサミン塩酸塩 (13.0 mg, 0.060 mmol) とカリウム t-ブトキシド (10.0 mg, 0.060 mmol) をメタノール (5 mL) に加えて中和した。そこに、メタノール (5 mL) に溶かした 8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド (10.4 mg, 0.060 mmol) を加え、室温で 20 時間撹拌した。反応終了後、白い沈殿を吸引ろ過により除去した。次に、メタノール (20 mL)

50

に塩化パラジウム(II)酸ナトリウム(17.7mg, 0.060 mmol)を加えて、ここに先程のメタノール溶液を滴下し、室温で終夜攪拌した。そして生じた紫色の沈殿を回収した(収量と収率 : 11.7 mg, 42%)。以後、得られた化合物をPd-Oqn=NGalと称することもある。

【0087】

(錯体合成に使用した薬品のメーカー名、型番)

D(+) ガラクトサミン塩酸塩: ナカライテスク, 16510-14

カリウムt-ブトキシド: ナカライテスク, 28536-82

メタノール(特級): ナカライ, 21915-64

DMF(特級): Wako, 045-02911

シリカゲル: 富士シリシア化学, PSQ100B

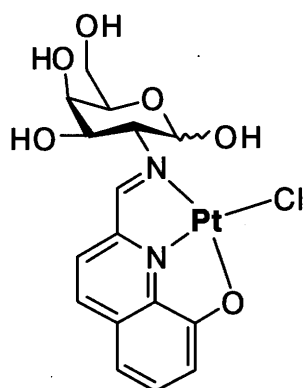
質量分析(Pd-Oqn=NGal): (塩化物イオン脱離体として) ESI-TOF MS m/z found 439.0

合成例 5

以下の化合物の製造:

【0088】

【化13】



【0089】

D(+) ガラクトサミン塩酸塩(13.0 mg, 0.060 mmol)とカリウムt-ブトキシド(10.0mg, 0.060 mmol)をメタノール(5 mL)に加えて中和した。そこに、メタノール(5 mL)に溶かした8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド(10.4mg, 0.060 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応終了後、白い沈殿を吸引ろ過により除去した。次に、メタノール(20 mL)にPt(DMSO)₂Cl₂(非特許文献8)(25.3 mg, 0.060 mmol)を加えて60℃に加熱し、ここに先程のメタノール溶液を滴下し、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去した。以後、得られた化合物をPt-Oqn=NGalと称することもある。

【0090】

(錯体合成に使用した薬品のメーカー名、型番)

D(+) ガラクトサミン塩酸塩: ナカライテスク, 16510-14

カリウムt-ブトキシド: ナカライテスク, 28536-82

メタノール(特級): ナカライ, 21915-64

DMF(特級): Wako, 045-02911

シリカゲル: 富士シリシア化学, PSQ100B

質量分析(Pt-Oqn=NGal): (塩化物イオン脱離体として) ESI-TOF MS m/z found 528.1

合成例 6

以下の化合物の製造:

【0091】

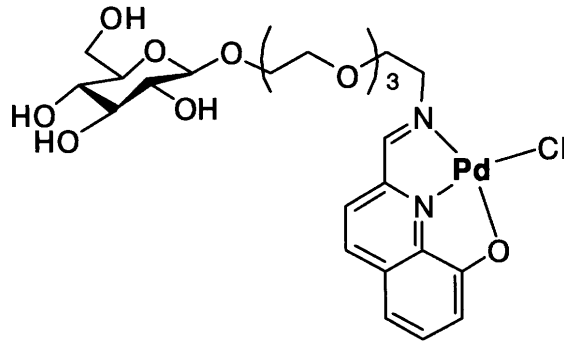
10

20

30

40

【化14】



10

【0092】

Glc-PEG-NH₂ (255.9 mg, 0.72 mmol)をメタノール(30 mL)に溶かし、そこにメタノール(20 mL)に溶かした8-ヒドロキシ-2-キノリンカルバルデヒド(126.32 mg, 0.73 mmol)を、室温で20時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し約5 mLまで濃縮した。次に、メタノール(20 mL)に塩化パラジウム(II)酸ナトリウム(202.76 mg, 0.67 mmol)を溶かしたものを先程のメタノール溶液に加えた。反応終了後、溶媒を減圧留去した。以後、得られた化合物をPd-Oqn=N-PEG-Glcと称することもある。

(錯体合成に使用した薬品のメーカー名、型番)

メタノール(特級): ナカライ, 21915-64

DMF(特級): Wako, 045-02911

シリカゲル: 富士シリシア化学, PSQ100B

質量分析(Pd-Oqn=N-PEG-Glc): (塩化物イオン脱離体として) ESI-TOF MS m/z found 615.1

20

【0093】

試験例1

< 抗癌活性試験の手順 >

1. 96穴プレート2枚に胃癌細胞株(MKN28、MKN45) 1×10^3 cells/100 μ L/wellを播種した(培地(RPMI1640)は10% FBS入りを使用した)。その後、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で68 hインキュベートした。

2. 薬剤(CDDP ([PtCl₂(NH₃)₂])又はPd-Oqn)と培地を混合して調製したものを各ウェルに投与した。その後、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で48 hインキュベートした。

3. MTTを10 μ L/well投与し、4時間、37 $^{\circ}$ Cでインキュベートした。その後、マイクロプレートリーダーで450 nmの吸光度測定し、生存率を計算した。

30

【0094】

< 結果 >

抗癌活性試験の結果を図1~4に示す。MKN45(n=4)では、CDDPはIC₅₀: 28.2 μ M、Pd-OqnはIC₅₀: 11.7 μ Mであった。MKN28(n=4)では、CDDPはIC₅₀: 87.2 μ M、Pd-OqnはIC₅₀: 17.5 μ Mであった。このように、Pd-Oqnは、胃癌細胞MKN45及びMKN28に対しシスプラチンの約2~5倍と極めて高い抗癌活性(IC₅₀)を示すことが観察された。

40

【0095】

この結果から、Pd-Oqn錯体は、胃癌細胞(MKN28及びMKN45)に対して優れた抗腫瘍活性を示すことが分かった。

【0096】

試験例2

< 抗癌活性試験の手順 >

1. 96穴プレート2枚に膵臓癌細胞株(Panc-1) 1×10^3 cells/100 μ L/wellを播種した(培地(RPMI1640)は10% FBS入りを使用した)。その後、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で68 hインキュベートした。

2. 薬剤(CDDP ([PtCl₂(NH₃)₂])又はPd-Oqn)と培地を混合して調製したものを各ウェルに投与した。その後、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂で48 hインキュベートした。

50

3. MTTを10 μL/well投与し、4時間、37 でインキュベートした。その後、マイクロプレートリーダーで450 nmの吸光度測定し、生存率を計算した。

【 0 0 9 7 】

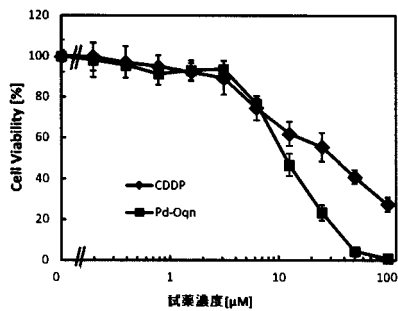
< 結果 >

抗癌活性試験の結果を図5～6に示す。Panc-1 (n=4)では、CDDPはIC₅₀: 124.2 μM、Pd-OqnはIC₅₀: 63.1 μMであった。このように、Pd-Oqnは、膵臓癌細胞(Panc-1)に対しシスプラチン(CDDP)の約2倍と高い抗癌活性(IC₅₀)を示すことが観察された。

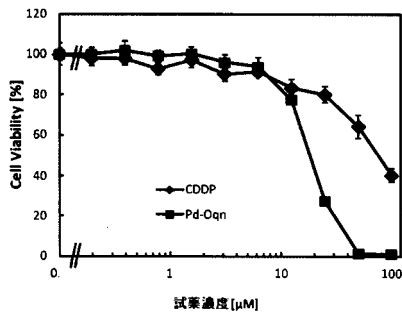
【 0 0 9 8 】

この結果から、Pd-Oqn錯体は、膵臓癌細胞に対して優れた抗腫瘍活性を示すことが分かった。

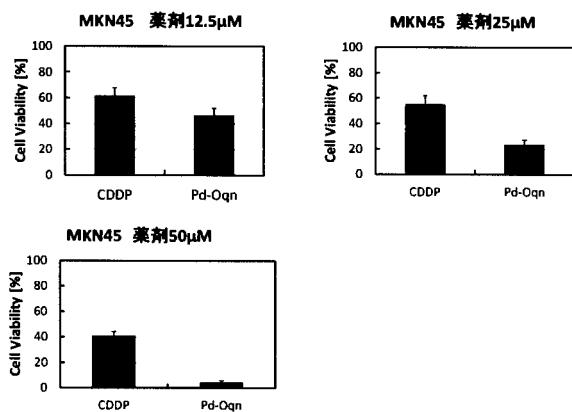
【 図 1 】



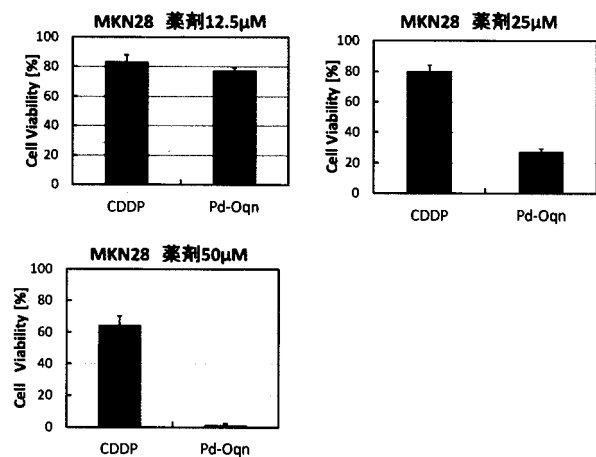
【 図 2 】



【 図 3 】



【 図 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2013/051843
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/706(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07H15/26(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/706, A61P35/00, C07H15/26 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SYNTH.REACT.INORG.MET.-ORG.CHEM., 2000, VOL.30, NO.1, P.1-17	1-12, 14, 15
A	BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1972, VOL.45, NO.2, P.477-481	1-12, 14, 15
A	US 5118499 A (SPYROS THEODOROPULOS), 02 June 1992 (02.06.1992), entire text (Family: none)	1-12, 14, 15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 18 February, 2013 (18.02.13)		Date of mailing of the international search report 26 February, 2013 (26.02.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer Telephone No.
Facsimile No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/051843

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 1-113349 A (Abbot Laboratories), 02 May 1989 (02.05.1989), entire text & US 5021567 A & EP 308757 A1 & DE 3882105 A & AU 2241388 A & ES 2058194 T & CA 1336827 A & AT 91126 T	1-12, 14, 15
A	J.MED.CHEM., 1993, VOL.36, P.1791-1795	1-12, 14, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/051843

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 13 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: The invention of claim 13 pertains to therapeutic method for a human being.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p> <p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2013/051843									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/706(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, C07H15/26(2006.01)n											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/706, A61P35/00, C07H15/26											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2013年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2013年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2013年	日本国実用新案登録公報	1996-2013年	日本国登録実用新案公報	1994-2013年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2013年										
日本国実用新案登録公報	1996-2013年										
日本国登録実用新案公報	1994-2013年										
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA/REGISTRY(STN)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
A	SYNTH. REACT. INORG. MET. -ORG. CHEM., 2000, VOL. 30, NO. 1, P. 1-17	1-12, 14, 15									
A	BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, 1972, VOL. 45, NO. 2, P. 477-481	1-12, 14, 15									
A	US 5118499 A (SPYROS THEODOROPULOS) 1992.06.02, 全文 (ファミリーなし)	1-12, 14, 15									
A	JP 1-113349 A (アボット・ラボラトリーズ) 1989.05.02, 全文	1-12, 14, 15									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献									
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 18.02.2013		国際調査報告の発送日 26.02.2013									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 吉田 佳代子	4U 9516								
		電話番号 03-3581-1101 内線 3439									

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2013/051843

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	& US 5021567 A & EP 308757 A1 & DE 3882105 A & AU 2241388 A & ES 2058194 T & CA 1336827 A & AT 91126 T J. MED. CHEM. , 1993, VOL. 36, P. 1791-1795	1-12, 14, 15

国際調査報告	国際出願番号 PCT/JP2013/051843
<p>第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)</p> <p>法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> 請求項 13 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項 13 に係る発明は、人間の治療方法である。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。</p>	
<p>第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)</p> <p>次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるこの国際調査機関は認めた。</p> <p>1. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。</p> <p>4. <input type="checkbox"/> 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。</p> <p>追加調査手数料の異議の申立てに関する注意</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。</p> <p><input type="checkbox"/> 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。</p>	

フロントページの続き

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

Fターム(参考) 4C057 AA17 BB02 BB04 CC03 DD01 NN10
4C086 AA01 AA02 AA03 EA07 HA12 NA14 ZB26

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。