

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4870400号  
(P4870400)

(45) 発行日 平成24年2月8日(2012.2.8)

(24) 登録日 平成23年11月25日(2011.11.25)

(51) Int.Cl. F 1  
C O 8 B 37/16 (2006.01) C O 8 B 37/16

請求項の数 4 (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願2005-249212 (P2005-249212)	(73) 特許権者	000173924
(22) 出願日	平成17年8月30日 (2005. 8. 30)		公益財団法人野口研究所
(65) 公開番号	特開2007-63355 (P2007-63355A)		東京都板橋区加賀 1-8-1
(43) 公開日	平成19年3月15日 (2007. 3. 15)	(72) 発明者	山ノ井 孝
審査請求日	平成20年8月26日 (2008. 8. 26)		東京都板橋区加賀 1丁目8番1号 野口研 究所内
		審査官	岡山 太一郎

最終頁に続く

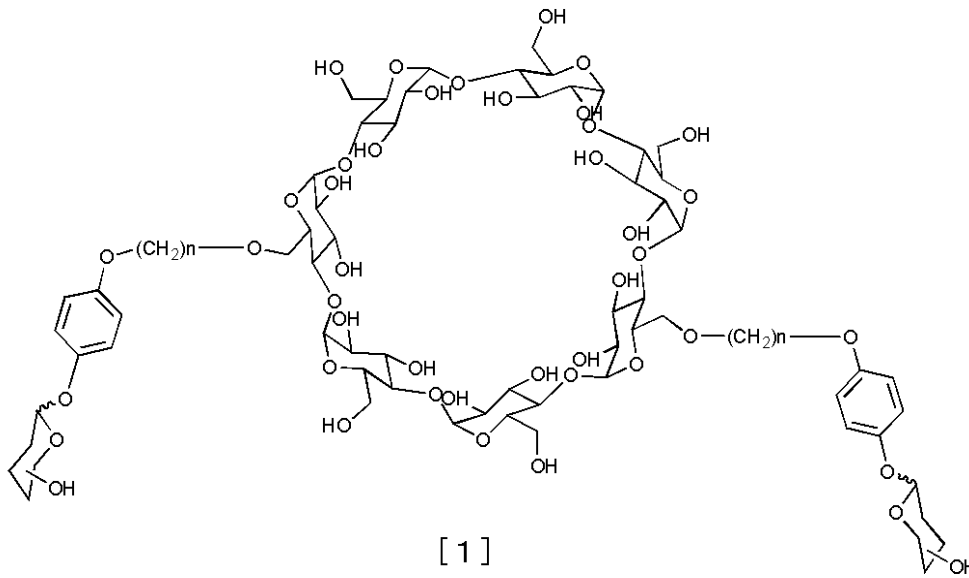
(54) 【発明の名称】 二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

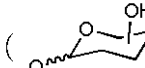
【請求項 1】

下記式 [ 1 ] で表される二本鎖糖分岐シクロデキストリン。

## 【化 1】



10

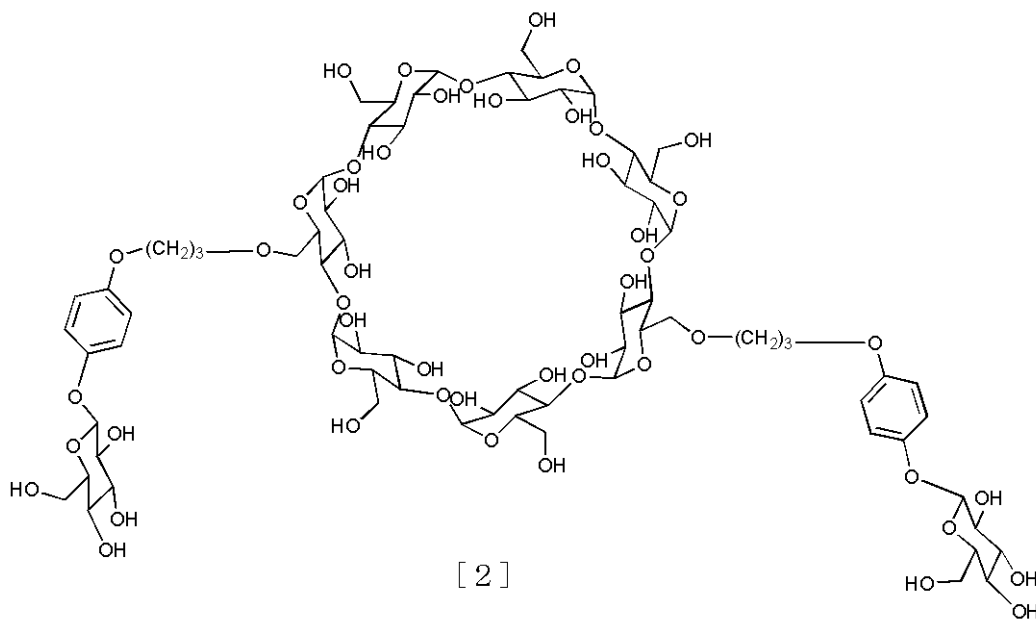
( はヘキソースであり、nは1 - 8である。)

## 【請求項 2】

下記式 [ 2 ] で表される二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体。

20

## 【化 2】



30

## 【請求項 3】

4-ヒドロキシフェニルヘキソピラノシドを原料に用いることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体の製造法。

40

## 【請求項 4】

ヘプタキス-(2,3-ジ-O-ベンジル)-6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-ペンタ-O-ベンジル-シクロデキストリンを原料に用いることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体の製造法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、標的医薬輸送システムの薬剤キャリアとして注目されている糖分岐シクロデ

50

キストリンに関するものある。詳しくは、4-ヒドロキシフェニルヘキソピラノシドのフェノール性水酸基を化学修飾した化合物と、ヘプタキス-(2,3-ジ-0-ベンジル)-6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-ペンタ-0-ベンジル-シクロデキストリンをカップリング縮合させた後に、糖水酸基の保護基を脱保護して得られる二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体とその製造法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

糖分岐シクロデキストリンは、糖分子が持つ生体内のレクチンタンパク質に対する認識能とシクロデキストリンが持つ薬剤包接能とを併せ持つことから、標的医薬輸送システムとしての利用が期待されている。このような見地から、糖分岐シクロデキストリンを製造する方法が多数報告されるに至っている（例えば非特許文献1-4を参照）。糖分岐シクロデキストリンは、薬剤をシクロデキストリンの空洞内に取り込み目的とする細胞へ送ることから、薬剤をキャリアに結合させる必要がなく、また包接が可能な薬剤であれば、容易な薬剤調製を可能とする。反面、薬剤を非共有結合で輸送するために、輸送中に薬剤漏れの懸念がある。シクロデキストリンには元来、疎水性の薬剤分子を取り込む能力があるが、より効率性の優れた薬剤キャリア分子の開発には、薬剤の保持力が高い、薬剤に対して高い会合定数を持つシクロデキストリン誘導体の開発が必要である。しかし、このような機能を有するシクロデキストリン誘導体は、殆んど知られていないのが現状である。

【非特許文献1】T. Furuikeら、「Chemical and Enzymatic synthesis of Glycocluster Having Sialyl Lewis X Arrays Using  $\alpha$ -Cyclodextrin As a Key Scaffold Material」、Tetrahedron, 2005年, 61巻, 1737ページ。

【非特許文献2】R. Royら、「Synthesis of Persialylated  $\alpha$ -Cyclodextrins」、Journal of Organic Chemistry, 2000年, 65巻, 8743ページ。

【非特許文献3】H. Abeら、「Structural Effects of Oligosaccharide-branched Cyclodextrins on The Dual Recognition Toward Lectin and Drug」、Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry, 2002年, 44巻, 39ページ。

【非特許文献4】T. Yamanoiら、「Synthesis of mono-Glucose-branched Cyclodextrins With a High Inclusion Ability For Doxorubicin And Their Efficient Glycosylation Using Mucor hiemalis Endo- $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase」、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005年, 15巻, 1009ページ。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明の目的は、シクロデキストリンの薬剤の保持力を高くするために、薬剤に対して高い会合定数を持つ糖分岐シクロデキストリン誘導体を提供することである。

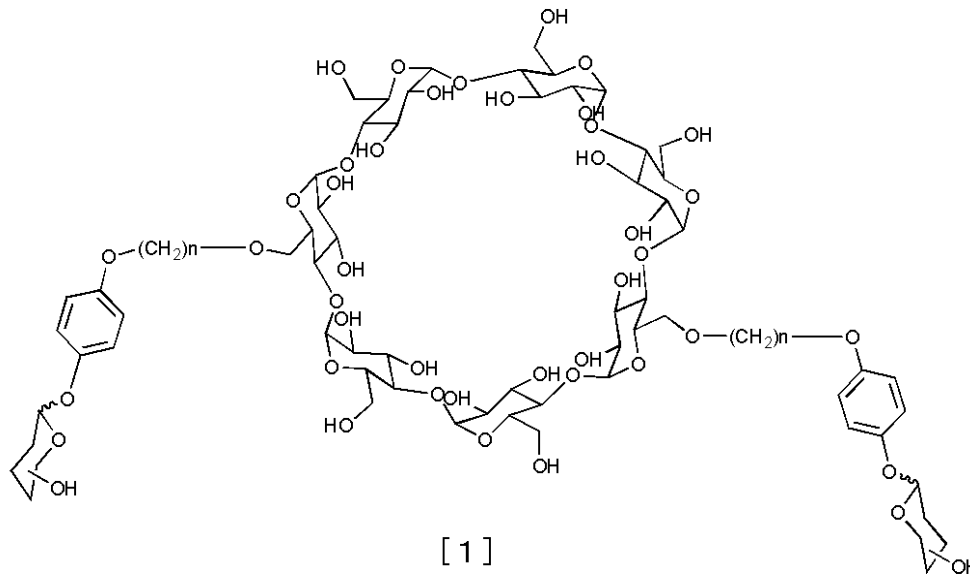
【課題を解決するための手段】


【0004】

薬剤に対して高い会合定数を持つ糖分岐シクロデキストリン誘導体について鋭意研究をした結果、シクロデキストリンと糖分子を結合させるスペーサーに芳香族基を有し、この糖分子結合型スペーサーを2分岐、シクロデキストリンに導入したシクロデキストリン誘導体では、アントラサイクリン系の制癌性抗生物質であるドキソルビシンを $1.4 \times 10^8$  [M<sup>-1</sup>]という従来知られていない高い会合定数で包接することが明らかになった。この二本鎖糖分岐シクロデキストリンは、このようなスペーサーを持たないシクロデキストリンと比較して、従来知られていない程の高い会合定数を持ち、医薬輸送キャリアとしての有効性が確認され、本発明に到達した。

すなわち、本発明は下記式[1]で表される、シクロデキストリンに結合した2本鎖のスペーサーの末端に糖分子を有し、スペーサー中に芳香族基を持つことを特徴とする二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体とその製造法に関するものである。

## 【化3】



( はヘキソースであり、nは1 - 8である。)

## 【発明の効果】

## 【0005】

アントラキノン系の薬剤は、ドキシソルピシン、イダマイシン、ダウノマイシンやラビルピシン等が知られ、抗生物質や制癌剤や抗癌剤として作用する。本発明の二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体は、これらのアントラサイクリン系の薬剤に対する包接力が強く、標的医薬輸送システムの薬剤キャリアとしての利用が期待される。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0006】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、アントラサイクリン系抗生物質を高い会合定数で包接し、医薬輸送キャリアとして有効な二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体に関するものである。

## 【0007】

本発明の二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体[2]では、シクロデキストリンと分岐した糖分子とを繋ぐスペーサーに芳香族基が存在することで、シクロデキストリンの空洞内の疎水性が向上するとともに、さらにこの二つの芳香族基がアントラサイクリン系薬剤の芳香族部位を挟み込むようなスタッキング現象を起こし、強いパイ電子相互作用が生じることで、ドキシソルピシンを高い会合定数で包接することができるものと推測される。すなわち、本発明の工夫は、シクロデキストリンと糖分子を繋ぐスペーサー部位に芳香族基を有する二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体の創製にある。

## 【0008】

次に、二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体[1]及び[2]について説明する。シクロデキストリンと4-ヒドロキシフェニルヘキソピラノシドとを繋ぐメチレン鎖は、炭素数が1から8までのものを使用することができるが、好ましくは1から5までのものを使用する。また、4-ヒドロキシフェニルヘキソピラノシド誘導体としては、4-ヒドロキシフェニル-D-グルコピラノシド(体の慣用名、アルブチン)、4-ヒドロキシフェニル-D-マンノピラノシド、4-ヒドロキシフェニル-D-ガラクトピラノシド、4-ヒドロキシフェニル-N-アセチル-D-グルコサミニド等の周知のヘキソース結合型のものを使用することができる。ヘキソースとフェニル基との結合は、及びのいずれかの結合、あるいは及びが混在したグリコシド結合でも一向に構わない。

## 【0009】

文献記載(非特許文献4)の方法と同じように、フェノール性水酸基をアリル化、ついで、ヒドロホウ素化反応によって、末端オレフィンをアルコールに変換、ヨウ素とトリフ

10

20

30

40

50

エニルホスフィンを用いて得られる、3,4,6-テトラ-0-ベンジル-p-(3-ヨードプロピル)-フェニルヘキソピラノシドとW. Wangらの文献記載の方法(Tetrahedron Asymmetry, 2001, 12, p.517.)、すなわち、パーベンジル-β-シクロデキストリンをジイソブチルアルミニウムヒドライドを用いて還元的な反応で得られるヘプタキス-(2,3-ジ-0-ベンジル)-6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-ペンタ-0-ベンジル-β-シクロデキストリンとのカップリング反応については、ジメチルホルムアミド中、水酸化カリウムを用いる水酸基のアルキル化反応を利用する。2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-p-(3-ヨードプロピル)-フェニルヘキソピラノシドは、ヘプタキス-(2,3-ジ-0-ベンジル)-6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-ペンタ-0-ベンジル-β-シクロデキストリンに対しての使用量については特に制限はないが、好ましくは2から5当量で使用する。また、水酸化カリウムは、2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-p-(3-ヨードプロピル)-フェニル-β-D-グルコピラノシドに対して、10倍から1000倍で使用する事ができるが、好ましくは20倍から200倍で使用する。本アルキル化反応では、ジメチルホルムアミドあるいはテトラヒドロフラン中、水酸化ナトリウムあるいは水素化ナトリウムを用いる周知のウイリアムソンエーテル合成法が使えることは言うまでもない。

#### 【実施例】

#### 【0010】

以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、以下の実施例により何等の制限を受けるものではない。

#### 【実施例1】

ヘプタキス-(2,3-ジ-0-ベンジル)-6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-ペンタ-0-ベンジル-β-シクロデキストリン(102.8mg/0.04mmol)と2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-p-(3-ヨードプロピル)-フェニル-β-D-グルコピラノシド(119.0mg/0.15mmol)をナスフラスコに入れて、ジメチルホルムアミド(6.0ml)を加え、更に、水酸化カリウム(247.0mg/4.40mmol)を加えて、塩化カルシウム管をつけて、室温で3日間攪拌した。酢酸エチルと塩を用いて有機層を抽出し、無水硫酸ナトリウムによって乾燥させた。薄層クロマトグラフィー(展開溶媒比ヘキサン:酢酸エチル=3:2)によって精製を行い、ヘプタキス(2,3-ジ-0-ベンジル)-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-ジ-0-{2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-p-(オキシプロピル)フェニル-β-D-グルコピラノシド}-6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-ペンタ-0-ベンジル-β-シクロデキストリン(60.2mg/0.01mmol)が収率48%、オイルで得られた。

MALDI-TOF MS; Found: m/z [M+Na<sup>+</sup>] 4216; Calcd for [M+Na<sup>+</sup>] 4212.

ヘプタキス(2,3-ジ-0-ベンジル)-6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-ジ-0-{2,3,4,6-テトラ-0-ベンジル-p-(オキシプロピル)フェニル-β-D-グルコピラノシド}-6<sup>B</sup>,6<sup>C</sup>,6<sup>E</sup>,6<sup>F</sup>,6<sup>G</sup>-ペンタ-0-ベンジル-β-シクロデキストリン(50.0mg/0.01mmol)を二股ナスフラスコに入れ、さらに水酸化パラジウム(69.1mg/0.43mmol)を加えてジエチルエーテル(2.0ml)-メタノール(1.0ml)混合溶媒中、室温で攪拌しながら水素発生機による水素添加を4時間行った。反応追跡はTLCによって行い、必要に応じてさらに溶媒を加えた。ひだ折れる過によって水酸化パラジウムを取り除き、更にメンブランフィルターによってろ過し、凍結乾燥を行った。次にゲルろ過(Sephadex G-25, 溶出溶媒; 5%エタノール水溶液, 流速; 0.198ml/min)によって精製し、凍結乾燥を行った結果、6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-ジ-0-{p-(オキシプロピル)フェニル-β-D-グルコピラノシド}-β-シクロデキストリン[2](16.7mg/9.49μmol)が収率80%、白色結晶で得られた。

MALDI-TOF MS; Found: m/z [M+Na<sup>+</sup>] 1781; Calcd for [M+Na<sup>+</sup>] 1781.

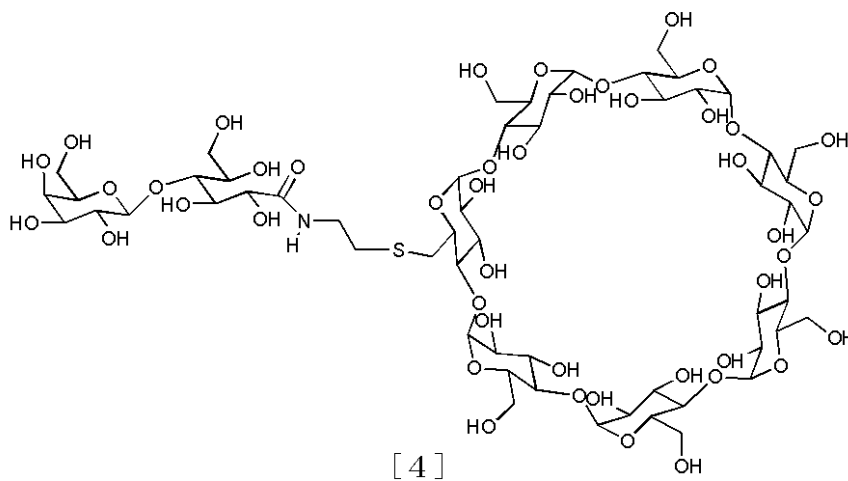
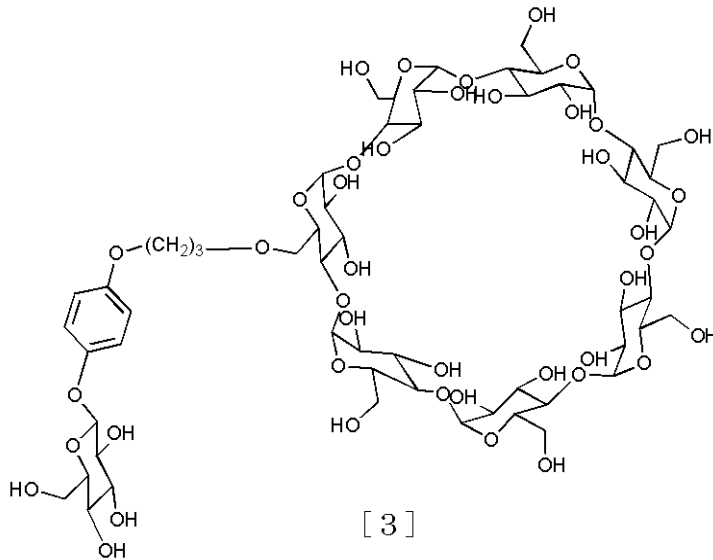
#### 【0011】

#### 【実施例2】

【実施例1】で得られた二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体[2]について、表面プラズモン共鳴装置を用いて、キューベット上に固定化したドキシソルピシンに対する包接能を調べたところ、この二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体のドキシソルピシンに対する会合定数は次のようになった(表1)。(対比として、一本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体[3](非特許文献4参照)、また、このようなスペーサーを持たない糖分岐シクロデキストリン誘導体[4](非特許文献3参照)の報告値も併せて記載した。)

表1 糖分岐シクロデキストリン誘導体[2、3、4]の  
ドキソルピシンの包接会合特性

糖分岐シクロデキストリン誘導体	会合定数 ( $M^{-1}$ )
[2]	$1.4 \times 10^8$
比較例 [3]	$2.2 \times 10^5$
比較例 [4]	$3.1 \times 10^5$



一本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体[3]では、このようなリンカーを持たない[4]と比べると、ドキソルピシンに対する会合定数は約 $10^2$ 倍高く、さらに本発明の二本鎖糖分岐シクロデキストリン誘導体[2]に至っては、約 $10^5$ 倍高くなることが明らかになり、優れた薬剤包接能を持つことが明らかになった。

【産業上の利用可能性】

【0012】

標的医薬輸送システムの薬剤輸送キャリアとしてとして有用である。

10

20

30

40

---

フロントページの続き

(56)参考文献 国際公開第2004/085487(WO, A1)

Yamanoi, T., et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005年 1月18日,  
No.15, pp 1009-1013

Kenjiro HATTORI et al., 有機合成化学協会誌, 2001, Vol.59, No.8, pp.742-754

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C08B 37/00

CAPLUS/REGISTRY(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)