(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4782334号
(P4782334)

(45)発行日　平成23年9月28日(2011.9.28)　(24)登録日　平成23年7月15日(2011.7.15)

| (51)Int.Cl. | | F I | |
|---|---|---|---|
| A61K 31/724 | (2006.01) | A61K | 31/724 |
| A61K 31/14 | (2006.01) | A61K | 31/14 |
| A61K 31/335 | (2006.01) | A61K | 31/335 |
| A61K 31/395 | (2006.01) | A61K | 31/395 |
| A61K 31/4741 | (2006.01) | A61K | 31/4741 |

請求項の数 7　(全 22 頁)　最終頁に続く

| | |
|---|---|
| (21)出願番号 | 特願2001-516547 (P2001-516547) |
| (86)(22)出願日 | 平成12年8月7日 (2000.8.7) |
| (65)公表番号 | 特表2003-507335 (P2003-507335A) |
| (43)公表日 | 平成15年2月25日 (2003.2.25) |
| (86)国際出願番号 | PCT/EP2000/007694 |
| (87)国際公開番号 | WO2001/012202 |
| (87)国際公開日 | 平成13年2月22日 (2001.2.22) |
| 審査請求日 | 平成19年4月24日 (2007.4.24) |
| (31)優先権主張番号 | 99306411.2 |
| (32)優先日 | 平成11年8月13日 (1999.8.13) |
| (33)優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) |

(73)特許権者　398057282
ナームローゼ・フエンノートチヤツプ・オルガノン
オランダ国、５３４９・アー・ベー・オツス、クローステルストラート・６
(74)代理人　100062007
弁理士　川口　義雄
(74)代理人　100114188
弁理士　小野　誠
(74)代理人　100140523
弁理士　渡邊　千尋
(74)代理人　100119253
弁理士　金山　賢教
(74)代理人　100103920
弁理士　大崎　勝真

最終頁に続く

(54)【発明の名称】薬物起因性神経筋遮断のための拮抗薬としての化学的キレート化剤の使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

臨床的に用いられる神経筋遮断薬に起因する神経筋遮断を回復させるための薬剤を調製するための、水溶液中における臨床的に用いられる神経筋遮断薬とのホスト－ゲスト錯体形成に関与し得る水溶性化学的キレート化剤の使用であって、当該キレート化剤が環式オリゴ糖、シクロファンおよびカリックスアレーンからなる群から選択される使用。

【請求項２】

キレート化剤が環式オリゴ糖である請求項１に記載の使用。

【請求項３】

環式オリゴ糖がシクロデキストリンである請求項２に記載の使用。

【請求項４】

シクロデキストリンがγ－シクロデキストリンである請求項３に記載の使用。

【請求項５】

（ａ）臨床的に用いられる神経筋遮断薬、ならびに（ｂ）神経筋遮断薬と水溶液中でゲスト－ホスト錯体を形成しうる水溶性化学的キレート化剤を含み、当該キレート化剤が環式オリゴ糖、シクロファンおよびカリックスアレーンからなる群から選択される、神経筋遮断およびその回復をもたらすためのキット。

【請求項６】

神経筋遮断薬がロクロニウム、ベクロニウム、パンクロニウム、ラパクロニウム、ミバクリウム、（シス）アトラクリウム、ツボクラリンおよびスキサメトニウムからなる群か

ら選択される請求項５に記載のキット。
【請求項７】
神経筋遮断薬がロクロニウムであり、化学的キレート化剤がγ－シクロデキストリンである請求項６に記載のキット。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
本発明は薬物起因性神経筋遮断を回復させるための薬剤を調製するための化学的キレート化剤の使用および神経筋遮断およびその回復をもたらすためのキットに関する。
【０００２】
神経筋遮断薬（ＮＭＢＡ、即ち筋弛緩薬と称される）は気管内挿管を容易にし、体腔、特に随意または反射筋運動からの妨害を伴うことなく腹部および胸部への外科的アクセスを可能にするために麻酔の投与中に常用される。ＮＭＢＡはさらに、集中治療を受けている危篤状態の患者の治療で、鎮静および痛覚脱失だけでは不十分であると判断される場合に機械呼吸とのコンプライアンスを容易にするために使用されている。
【０００３】
その作用機序に基づき、ＮＭＢＡは２つのカテゴリー、即ち脱分極性と非脱分極性に分類される。脱分極性神経筋遮断薬はニコチン性アセチルコリン受容体（ｎＡＣｈＲｓ）に神経筋接合部で、内生神経伝達物質アセチルコリンと同様に結合する。これらはイオンチャンネルの初期開口を刺激し、線維束収縮として知られている収縮をもたらす。しかしながらこれらの薬剤はアセチルコリンエステラーゼによるアセチルコリンの非常に迅速な加水分解に比較して、ゆっくりとしかコリンエステラーゼ酵素により分解されないので、アセチルコリンよりもかなり長期間にわたって結合して、終板の持続的脱分極、したがって神経筋遮断をもたらす。スクシニルコリン（スキサメトニウム）が脱分極性ＮＭＢＡの最もよく知られた例である。
【０００４】
非脱分極性神経筋遮断薬は筋ｎＡＣｈＲｓに結合するアセチルコリンと競合するが、脱分極性ＮＭＢＡとは異なり、これらはチャンネルを活性化しない。これらはアセチルコリンによるチャンネルの活性化を遮断し、したがって細胞膜脱分極を妨げ、結果として筋は弛緩する。最も臨床的に使用されるＮＭＢＡは非脱分極性の分類に属する。それにはツボクラリン、アトラクリウム、（シス）アトラクリウム、ミバクリウム、パンクロニウム、ベクロニウム、ロクロニウムおよびラパクロニウム（Ｏｒｇ９４８７）が含まれる。
【０００５】
手術または集中治療の期間の終了時に、筋機能の回復を助けるためにＮＭＢＡの拮抗薬が往々にして患者に投与される。最も一般的に使用される拮抗薬はネオスチグミン、エドロホニウムおよびピリドスチグミンなどのアセチルコリンエステラーゼ（ＡＣｈＥ）の阻害剤である。これらの薬剤の作用機序は、アセチルコリンの分解を阻害することにより神経筋接合部のところでのアセチルコリンレベルを増加させることであるので、これらはスクシニルコリンなどの脱分極ＮＭＢＡの回復には不適当である。拮抗薬などのＡＣｈＥ阻害剤の使用は選択性の問題をもたらす。それというのも神経伝達物質アセチルコリンを含む全てのシナプス（体性および自律の両方）への神経伝達がこれらの薬剤によって強化されるためである。この非選択性はムスカリン性およびニコチン性アセチルコリン受容体の非選択的活性化の故に、除脈、低血圧、唾液分泌の増加、悪心、嘔吐、腹痛、下痢および気管支収縮を含む多くの副作用をもたらしうる。したがって実際にはこれらの薬剤は、自律副交感神経－交換器接合部（例えば心臓）のムスカリン受容体でのアセチルコリンのムスカリン作用に拮抗するためのアトロピン（またはグリコピロレート）を投与した後に、またそれと共にしか使用することができない。アトロピンなどのムスカリンアセチルコリン受容体（ｍＡＣｈＲ）アンタゴニストの使用は多くの副作用、例えば頻脈、口腔の乾き、視力障害をもたらし、さらに心伝導に作用しうる。
【０００６】
抗コリンエステラーゼ薬に関するもう１つの問題は、神経筋機能を迅速に回復させるため

に残留神経筋活性が存在しなければならない（単収縮活性＞１０％）ことである。時おり、患者の過敏性または偶発性過量のために、ＮＭＢＡ投与が神経筋機能の完全な遮断をもたらしうる（「ディープブロック」）。現在、このような「ディープブロック」を回復させるための確かな治療は存在しない。ＡＣｈＥ阻害剤の高い配量で「ディープブロック」を克服するための試みには「コリン作動性発症」を惹起させ、ニコチン性およびムスカリン性受容体の刺激の強化に関連する幅広い症状をもたらすリスクがある。

【０００７】

したがって、ＮＭＢＡの活動を回復させるための、即ち筋収縮を復活させるための代わりの方法が必要である。

【０００８】

本発明は拮抗薬として化学的キレート化剤（または金属イオン封鎖剤）の使用を提示している。１つの態様では、本発明は薬物起因性神経筋遮断を回復させるための薬剤を調製するためにゲスト－ホスト錯体を形成しうる化学的キレート化剤を使用することに関する。

【０００９】

ＮＭＢＡ用の拮抗薬としての化学的キレート化剤の使用には、化学的キレート化剤はｎＡＣｈＲに結合するＮＭＢＡに競合しないので、これらが、脱分極性および非脱分極性ＮＭＢＡの両方の作用の回復において有効であるという利点がある。これらの使用はアセチルコリンの値を増加させず、したがって、ＡＣｈＥベースの拮抗薬よりも少ない副作用しか生じない。加えてＡＣｈＥ阻害剤とｍＡＣｈＲアンタゴニスト（例えばアトロピン）とを組み合わせて使用する必要がない。本発明の化学的キレート化剤はさらに「ディープブロック」の回復にも安全に使用することができる。

【００１０】

本発明で使用されているような化学的キレート化剤（または金属イオン封鎖剤）との用語は、神経筋遮断薬とのホスト－ゲスト錯体形成に関与しうる任意の有機化合物を意味する。化学的キレート化剤はホスト分子として作用し、神経筋遮断薬はゲスト分子である。特異的分子錯体であるゲスト－ホスト錯体は、非共有結合分子間力によって相互に固定されている２個またはそれ以上の成分の会合から生じる組織された化学的存在と規定される。

【００１１】

本発明による化学的キレート化剤（または金属イオン封鎖剤）は、多くは環式の有機化合物の様々な種類から選択されるホスト分子であり、これらは水溶液中で様々な有機化合物と共に包接錯体を形成するその能力が知られている；例えば環式オリゴ糖、シクロファン、環式ペプチド、カリックスアレーン、クラウンエーテルおよびアザクラウンエーテル。包接錯体の形成（即ちカプセル封入または化学的キレート化）は「超分子化学」または「ホスト－ゲスト化学」のよく知られている分野の一部である。多くの環式有機化合物が他の有機または無機分子と共に包接錯体を形成しうることが知られている。これらの化合物の構造および化学的性質は文献に十分に記載されている（Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｓｕｐｒａｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｖｏｌｕｍｅｓ１－１１，Ａｔｗｏｏｄ Ｊ．Ｌ．，Ｄａｖｉｅｓ Ｊ．Ｅ．Ｄ．，ＭａｃＮｉｃｏｌ Ｄ．Ｄ．，Ｖｏｇｔｌｅ Ｆ．，ｅｄｓ；Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ，ＵＫ，１９９６）。

【００１２】

本発明で使用するための好ましい化学的キレート化剤は環式オリゴ糖、シクロファンおよびカリックスアレーンである。

【００１３】

本発明で使用するために適した環式オリゴ糖の例はシクロデキストリン、天然シクロマルトオリゴ糖の類、シクロマンニン（α結合により１，４位で結合している５個またはそれ以上のα－Ｄ－マンノピラノース単位）、シクロガラクチン（β結合により１，４位で結合している５個またはそれ以上のβ－Ｄ－ガラクトピラノース単位）、シクロアルトリン（α結合により１，４位で結合されている５個またはそれ以上のα－Ｄ－アルトロピラノース単位であり、これらはそれぞれゲスト－ホスト錯体を形成しうる。化学的全合成によ

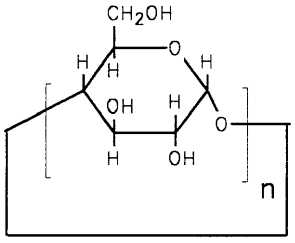
って入手可能な様々な単糖成分からなる環式オリゴ糖が更に、神経筋遮断薬と相互作用しうる他の化学的キレート化剤を代表している。例えば、シクロ－［（１－４）－α－Ｌ－ラムノピラノシル－（１－４）－α－Ｄ－マンノピラノシル］テトラオシドが神経筋遮断薬臭化ロクロニウムの作用の回復に有効であることが判明している。

【００１４】

本発明による環式オリゴ糖キレート化剤の特に好ましい種類はシクロデキストリンにより生じる：

【００１５】

【化９】




n = 6 - 9

【００１６】

シクロデキストリンはアミロース中と同様にα結合により１，４位で結合された６個またはそれ以上のα－Ｄ－グルコピラノース単位を含む環式分子である。この環式配置の結果としてシクロデキストリンは親油性空洞を有する円錐形分子として存在するが、一方でこれは外側はより親水性かつ水溶性であるのでゲスト分子を引きつけうる。６、７、８および９個のグルコピラノース単位からなるシクロデキストリンは通常、それぞれα－、β－、γ－およびδ－シクロデキストリンとして知られている。

【００１７】

デンプンの酵素分解により調製される天然シクロデキストリン（α、β、γ）も、特にその多くの化学的に変性された形もすでに、ゲスト－ホスト錯体を形成するその能力により、特に薬学分野で数多くの応用が見い出されている。ＳｔｅｌｌａおよびＲａｊｅｗｓｋｉ（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、１４、５５６－５６７、１９９７）が最近、シクロデキストリンの製薬的応用の総説を書いている。主要な適用例は、経口、鼻、眼、皮膚、直腸および腸管外投与のための薬剤を可溶化および／または安定化するための薬剤の製薬組成物においてである。

【００１８】

本発明に関連して使用されるシクロデキストリンという用語は天然シクロデキストリンおよびそれらの化学的変形体の両方を含む。

【００１９】

ドラッグデリバリーシステムにおける薬物キャリアとしてのこのような化学的に変形されたシクロデキストリンに関する概観はＵｅｋａｍａ他によって記載されている（Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ １９９８、９８、２０４５－２０７６）。シクロデキストリンの化学的変形は天然α－、β－またはγ－シクロデキストリン環上で直接、化学試薬（求核試薬または求電子試薬）と適切に官能基化されたシクロデキストリンとを反応させることにより行うことができる（シクロデキストリンの選択的変形のための方法の最近の概観についてはＫｈａｎ Ａ．Ｒ．他、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９８、９８、１９７７－１９９６参照）。今日までに、天然シクロデキストリンの化学的変形により１５００種を上回るシクロデキストリン誘導体が合成されてきた（Ｊｉｃｓｉｎｓｚｋｙ Ｌ．他、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｓｕｐｒａｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｖｏｌｕｍｅ ３．Ｃｙｃｌｏｄｅｘｔｒｉｎｓ，Ａｔｗｏｏｄ Ｊ．Ｌ．，Ｄａｖｉｅｓ Ｊ．Ｅ．Ｄ．ＭａｃＮｉｃｏｌ Ｄ．Ｄ．，Ｖｏｇｔｌｅ Ｆ．，ｅｄｓ；Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ，ＵＫ，１９９６，ｐｐ５７－１８８）。

【００２０】
天然シクロデキストリンの多くの直接的変形は置換の位置が正確に規定されない異性体混合物をもたらす。このような位置異性体の混合物は往々にして、統計的混合物と称され、このような統計混合物中のそれぞれのシクロデキストリン分子に結合している置換基の数は平均置換度（ＤＳ）として示される。製薬的応用のために研究されている多くのシクロデキストリン誘導体は統計的混合物である（Ｓｚｅｎｔｅ Ｌ．ａｎｄ Ｓｚｅｊｔｌｉ Ｊ．，Ａｄｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖ．１９９９，３６，１７－２８）。シクロデキストリンの直接的変形によりα－Ｄ－グルコピラノシルの繰り返し単位の構成または構造は変化しない。
【００２１】
シクロデキストリンはグルコピラノースから出発して、新規合成により調製することもできる（Ｇａｔｔｕｓｏ Ｇ．他、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９８，９８，１９１９－１９５８）。この方法では、天然環式（１→４）結合シクロデキストリンだけでなく環式（１→３）、（１→２）および（１→６）結合オリゴピラノシドも調製することができる。このような合成は様々な化学試薬またはシクロデキストリントランスグリコシラーゼなどの生物酵素を使用して実施することができる。種類の異なる糖単位を出発原料として使用することにより、様々な均一または不均一な環式オリゴ糖を調製することができる。したがってシクロデキストリンの化学的変形がその特性を変えるために知られており、特異的神経筋遮断薬に対して選択的な拮抗薬を設計するために使用することができる。
【００２２】
特定の神経筋遮断薬のために、ゲスト分子に適合する形およびサイズの疎水性空洞を有する化学的キレート化剤を開発することができるが、ホストとゲストとの間の疎水性相互作用に加えて電荷相互作用が錯体形成には重要であることは、当業者に明らかであろう。本発明の化学的キレート化剤は非経口投与のためのものであるので、これらは水溶性でなければならない。例えば水素結合、疎水性相互作用、静電的相互作用、ファンデルワールス相互作用およびπ－π相互作用を介しての最大分子間相互作用がもたらされるように、特定のホスト分子を、ゲスト分子の官能基と相補的な官能基を含むように設計および調製することができる。したがって例えば、塩基性官能基または正電荷を含むゲスト分子では酸性官能基または負電荷を含むホスト分子を調製し、ゲストとホストとの間のイオン相互作用を増す。このようなホスト－ゲスト錯体を包接または部分包接を介して形成する場合、ホスト分子の空洞サイズも非常に重要である。
【００２３】
化学的キレート化剤と神経筋遮断薬との間の相互作用は核磁気共鳴分光学（ＮＭＲ）およびマイクロカロリメトリーなどの物理的方法で分析することができる。
【００２４】
本発明での使用に最も好ましいシクロデキストリンはγ－シクロデキストリンおよびその誘導体である。
【００２５】
ロクロニウム、パンクロニウム、ベクロニウム、ミバクリウム、アトラクリウム、（シス）アトラクリウム、スクシニルコリンおよびツボクラリンなどの通常使用される神経筋遮断薬ないしは筋弛緩薬の多くは中性水性媒体中で１または２個のカチオン部位を有する化合物である。その構造中にアニオン部位を有するシクロデキストリンは、本発明による好ましい化学的キレート化剤のうちの１つである。
【００２６】
前記の神経筋遮断薬を回復させるためのアニオン化学的キレート化剤の利点はシクロファンに属する本発明の化学的キレート化剤にも適用されることである。
【００２７】
シクロファンはその大環状構造に導入された芳香環により構築される疎水性包接空洞を規定する架橋芳香族化合物の群である。ヒドロキシル基およびカルボキシル基などの極性かつ親水性官能基を人工ホスト化合物に導入することにより、シクロファンは水溶性で、か

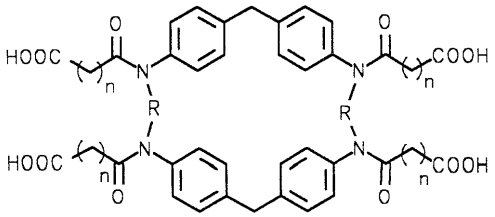
つ水性媒体中で包接錯体を形成するに適するようにすることができる（Ｖｏｇｔｌｅ Ｆ．他、Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｓｕｐｒａｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｖｏｌｕｍｅ ２．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｒｅｃｏｇｎｉｔｉｏｎ：Ｒｅｃｅｐｔｏｒｓ ｆｏｒ ｍｏｌｅｃｕｌａｒ ｇｕｅｓｔｓ，Ａｔｗｏｏｄ，Ｊ．Ｌ．，Ｄａｖｉｅｓ，Ｊ．Ｅ．Ｄ．，ＭａｃＮｉｃｏｌ，Ｄ．Ｄ．，Ｖｏｇｔｌｅ，Ｆ．，ｅｄｓ；Ｅｌｓｅｖｉｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｌｔｄ．，Ｏｘｆｏｒｄ，ＵＫ，１９９６，ｐｐ２１１－２６６）。水溶性アニオンシクロファンはＭｉｙａｋｅ 他（Ｔｅｔｒ．Ｌｅｔｔｅｒｓ ３２，７２９５－７２９８，１９９１；Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．４１，１２１１－１２１３，１９９３）によって、カチオン芳香族ゲストのためのホストとして記載されている。同様に、カチオンシクロファンが、水溶液中でアニオン性および中性芳香族化合物と共に包接錯体を形成することが示された。

【００２８】

本発明の好ましい一実施形態では、化学的キレート化剤を一般式Ａ：

【００２９】

【化１０】

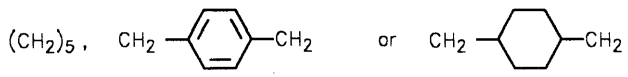



【００３０】

［式中、Ｒは

【００３１】

【化１１】

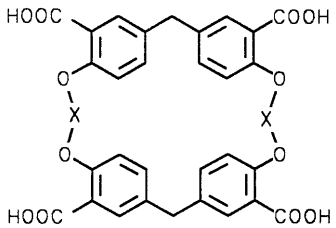



【００３２】

であり、かつｎは１～５である］または一般式Ｂ：

【００３３】

【化１２】

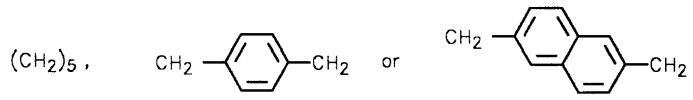



【００３４】

［式中、Ｘは

【００３５】

【化１３】



【００３６】
である］で示されるシクロファンから選択する。
【００３７】
式中のＲがＣＨ$_2$－フェニル－ＣＨ$_2$であり、ｎが２である式Ａの化合物、即ちＮ，Ｎ’，Ｎ''，Ｎ'''－テトラキス（３－カルボキシプロピオニル）－３，４，５，６，７，８，２６，２７，２８，２９，３０，３１－ドデカヒドロ－１，１０，２４，３３－テトラアザ［２．２．１．２．２．１］パラシクロファン（化合物２３）および式中のＸがＣＨ$_2$－フェニル－ＣＨ$_2$である式Ｂの化合物、即ち１，１０，２４，３３－テトラオキサ－１２，２０，３５，４３－テトラカルボキシ－［２．２．１．２．２．１］－パラシクロファン（化合物１８）が臭化ロクロニウムの作用を回復させる好ましいシクロファン誘導体である。
【００３８】
もう１つの態様では本発明は前記で定義した式Ａまたは式Ｂで示される新規のパラシクロファン誘導体ならびにその薬剤として許容される塩を提供する。このような塩の例はカリウム、ナトリウムおよびアンモニウム塩等である。
【００３９】
本発明で使用する化学的キレート化剤は非経口投与される。注射経路は静脈内、皮下、皮内、筋肉内または動脈内であってよい。静脈内経路が好ましい経路の一つである。使用すべき正確な用量は当然、薬剤を投与すべき個々の患者の必要、回復させるべき筋肉活動の度合いおよび麻酔医／重症者管理専門家の判断によって決まる。本発明の化学的キレート化剤の体外投与、例えば透析またはプラズマフェレシスの間の化学的キレート化剤と血液との混合も考慮される。
【００４０】
もう１つの態様では本発明は（ａ）神経筋遮断薬および（ｂ）神経筋遮断薬と共にゲスト－ホスト錯体を形成しうる化学的キレート化剤を含む神経筋遮断およびその回復をもたらすためのキットに関する。本発明のキットとは、個々の製薬的調剤、即ち神経筋遮断薬および化学的キレート化剤、即ち拮抗薬を含む組成物を意味する。このようなパーツからなるキットの成分を順次、使用すべきである。即ち、神経筋遮断薬をそれを必要とする患者に投与し、続いて、筋機能の回復が必要な時点で、拮抗薬、即ち神経筋遮断薬と共にゲスト－ホスト錯体を形成しうる化学的キレート化剤を投与する。
【００４１】
本発明による好ましいキットは環式オリゴ糖およびシクロファンからなる群から選択される化学的キレート化剤ならびにロクロニウム、ベクロニウム、パンクロニウム、ラパクロニウム、ミバクリウム、アトラクリウム、（シス）アトラクリウム、ツボクラリンおよびスキサメトニウムからなる群から選択される神経筋遮断薬とを含む。本発明の特に好ましいキットは神経筋遮断薬としてロクロニウムならびに化学的キレート化剤としてγ－シクロデキストリンまたはその誘導体を含む。
【００４２】
例えば標準的な参考文献、Ｇｅｎｎａｒｏ 他、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，（１８ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９０ Ｐａｒｔ ８：Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｔｈｅｉｒ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅ；特に「Ｐａｒｅｔｅｒａｌ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎｓ」に関するＣｈａｐｔｅｒ ８４、ｐｐ．１５４５－１５６９および「Ｉｎｔｒａｖｅｎｏｕｓ ａｄｍｉｘｔｕｒｅｓ」に関するＣｈａｐｔｅｒ ８５、ｐｐ．１５７０－１５８０参照）などに記載されているような薬剤と

して適切な助剤および薬剤として適切な液体とを混合して、化学的キレート化剤を例えば注射用製剤としての使用のための溶液の形態で投与することができる。

【００４３】

もしくは、製薬組成物は例えば密閉バイアルおよびアンプルのような単位用量またはマルチ用量容器で提供されてよく、無菌液体キャリヤ、例えば水の添加のみを使用前に必要とする凍結乾燥状態で貯蔵されてもよい。

【００４４】

本発明はさらに、前記の組成物として適切な包装材料と組み合わされた前記のような製薬組成物を含み、この包装材料は、前記の使用のために組成物を使用するための指示を含む。

【００４５】

以下の実施例に本発明を詳述する。

【００４６】

実施例１

シクロデキストリン誘導体

本発明による拮抗薬としてのその活性を証明するために使用されたシクロデキストリン誘導体のうちのいくつかは市販のものを入手することができた。

【００４７】

【表１】

| | 供給元 |
|---|---|
| 化合物1：α－シクロデキストリン（α－ＣＤ） | Ｗａｃｋｅｒ－Ｃｈｅｍｉｅ ＧｍｂＨ、ミュンヘン（ドイツ）；またはＡＬＤＲＩＣＨ |
| 化合物2：カルボキシメチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝３．５）、ナトリウム塩 | Ｗａｃｋｅｒ－Ｃｈｅｍｉｅ ＧｍｂＨ、ミュンヘン（ドイツ） |
| 化合物3：２－ヒドロキシ－３－トリメチルアンモニオプロピル－β－ＣＤ（ＤＳ＝３．５） | Ｗａｃｋｅｒ－Ｃｈｅｍｉｅ ＧｍｂＨ、ミュンヘン（ドイツ） |
| 化合物4：ペル２，６－ジメチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝１２．６） | Ｗａｃｋｅｒ－Ｃｈｅｍｉｅ ＧｍｂＨ、ミュンヘン（ドイツ） |
| 化合物5：β－シクロデキストリン－ホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝３） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物6：β－シクロデキストリンホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝８） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物7：カルボキシメチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝３～３．５） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物8：カルボキシエチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝３） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物9：β－シクロデキストリン（β－ＣＤ） | Ｗａｃｋｅｒ－Ｃｈｅｍｉｅ ＧｍｂＨ、ミュンヘン（ドイツ）；またはＡＬＤＲＩＣＨ |
| 化合物１０：２－ヒドロキシプロピル－β－ＣＤ | ＲＢＩ、Ｎａｔｉｃｋ、ＭＡ０１７６０（米国） |
| 化合物１１：γ－シクロデキストリン－ホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝３） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物１２：γ－シクロデキストリン－ホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝７） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物１３：カルボキシメチル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝３．２） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物１４：カルボキシエチル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝３．８） | ＣｙｃｌｏｌＬａｂ　Ｌｔｄ．、ブタペスト（ハンガリー） |
| 化合物１５：γ－シクロデキストリン（γ－ＣＤ） | Ｗａｃｋｅｒ－Ｃｈｅｍｉｅ ＧｍｂＨ、ミュンヘン（ドイツ）；またはＦＬＵＫＡ |
| 化合物１６：２－ヒドロキシプロピル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝４） | ＲＢＩ、Ｎａｔｉｃｋ、ＭＡ０１７６０（米国） |

－ＤＳは適切な置換基を担持するヒドロキシ官能基の平均値である置換度を意味する。

－化合物2および7は異なる供給元からの同じ化合物である。

【００４８】

実施例２

シクロファン誘導体

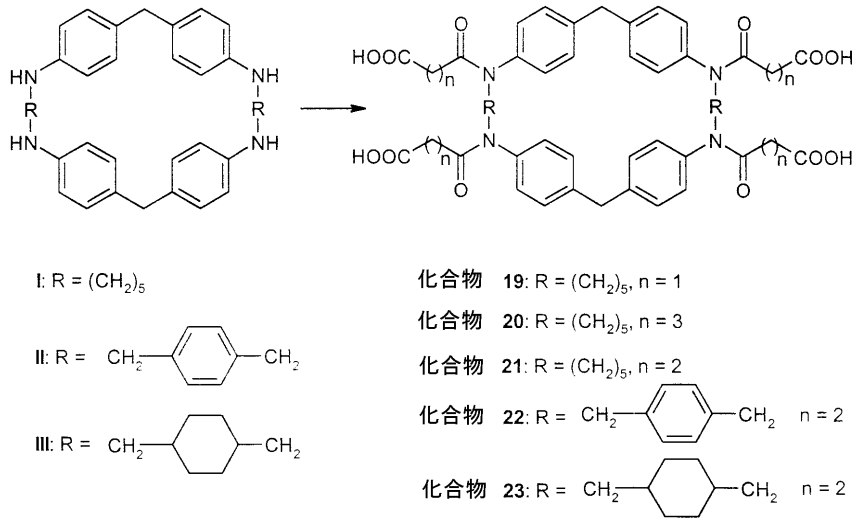
命名法：パラシクロファンなる用語は、１個または複数のベンゼン環が炭素環系に導入されていて、ベンゼン環のｐ－位で環系の一部を構成している化合物群に関する。パラシクロファン環系に関して下記で使用される慣用のナンバリングはＣｒａｍおよびＡｂｅｌｌ（Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９９５、７７、１１７９－１１８６）に記載されているものである。

【００４９】

Ａ：テトラアザ－パラシクロファン誘導体：

【００５０】

【化１４】




スキーム A

【００５１】

スキームＡはＮ－（カルボキシ）アシル化シクロファン誘導体１９～２３の構造を示していて、これらは親シクロファンのアシル化により製造された（その合成に関してはＳｏｇａ　Ｔ．他、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔ．１９８０，４３５１－４参照）（１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］パラシクロファン（Ｉ）、１，１０，２４，３３－テトラアザ［２．２．１．２．２．１］パラシクロファン（ＩＩ）および３，４，５，６，７，８，２６，２７，２８，２９，３０，３１－ドデカヒドロ－１，１０，２４，３３－テトラアザ［２．２．１．２．２．１］パラシクロファン（ＩＩＩ）と適切な活性化酸誘導体。

【００５２】

Ａ１：化合物２１

Ｎ，Ｎ’，Ｎ''，Ｎ'' ’－テトラキス（３－カルボキシプロピオニル）－１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］パラ－シクロファン

ジクロロメタン（５ｍｌ）中の１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］－パラシクロファン（４００ｍｇ、０．７５ミリモル）の懸濁液にトリエチルアミン（１．０５ｍｌ、７．５２ミリモル）を添加し、続いてジクロロメタン（３ｍｌ）中に溶解した３－（メトキシカルボニル）プロピオニルクロリド（０．９３ｍｌ、７．５２ミリモル）を添加した。反応を窒素雰囲気中で１２時間攪拌した。反応をジクロロメタン（２０ｍｌ）で希釈し、水で洗浄し（２×２０ｍｌ）、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を真空下に除去すると、黄色油状物が得られ、これをシリカゲルを用いたクロマトグラフィーでジクロロメタン中５％メタノールで溶出して精製した。得られた生成物は静置により結晶化した。生成物をクロロホルム／エーテルから再結晶させると、Ｎ，Ｎ’，Ｎ''，Ｎ'' ’－テトラキス［３－（メトキシカルボニル）プロピオニル］－１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］パラシクロファン（４８０ｍｇ、０．４８ミリモル、６５％）が得られた；

【００５３】

【化１５】

MS (EI) m/z 989 $(M+H)^+$, $^1H$ NMR ($CDCl_3$) δ 1.27 (m, 4H), 1.45 (m, 5H), 1.64 (m, 3H), 2.25 (t, J 6.8, 8H), 2.56 (t, J 6.8, 8H), 3.61 (t, J 7.6, 8H), 3.65 (s, 12H), 4.02 (s, 4H), 7.09 (d, J 8.1, 8H), 7.20 (d, J 8.1, 8H); $^{13}C$ NMR ($CDCl_3$) δ 24.45, 27.85, 29.17, 29.37, 40.73, 49.47, 51.68, 128.47, 130.27, 140.15, 140.60, 171.35, 173.84.

【００５４】
前記のテトラメチルエステル（４４０ｍｇ、０．４５ミリモル）、水酸化カリウムペレット（２．５１ｇ、４５ミリモル）、メタノール（９ｍｌ）および水（２５ｍｌ）の混合物を還流下に４時間加熱した。反応を室温まで冷却し、溶媒の大部分を真空下に除去し、残留物を２Ｎ　ＨＣｌで酸性化した。得られた沈殿物をろ過し、次いでＭｅＯＨ／$H_2O$から再結晶させると、表題化合物２１（１４２ｍｇ、０．１５ミリモル、３４％）が得られた。
【００５５】
【化１６】

MS (EI) m/z 931 $(M-H)^-$, $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 1.28 (m, 4H), 1.44 (m, 8H), 2.25 (m, 8H), 2.49 (m, 8H), 3.60 (m, 8H), 4.05 (s, 4H), 7.16 (d, J 7.72, 8H), 7.30 (d, J 7.72, 8H), $^{13}C$ NMR ($CDCl_3$) δ 23.95, 27.44, 28.94, 29.11, 39.86, 48.62, 128.21, 129.79, 140.01, 140.35, 170.01, 173.07, I.R. (KBr) 1736, 1656 $cm^{-1}$.

【００５６】
同様の方法で製造した：
Ａ２：１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］－パラシクロファンおよびメチルマロニルクロリドから出発して、Ｎ，Ｎ’，Ｎ''，Ｎ'’’－テトラキス（カルボキシアセチル）－１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］パラシクロファン（化合物１９）。
【００５７】
【化１７】

MS (EI) m/z 877 $(M+H)^+$, $^1H$ NMR (DMSO) δ 1.21 (m, 4H), 1.36 (m, 8H), 2.97 (m, 8H), 3.53 (m, 8H), 3.99 (s, 4H), 7.15 (d, J 7.95, 8H), 7.27 (d, J 7.95, 8H), 12.40 (s, 4H), $^{13}C$ NMR (DMSO) δ 23.79, 27.19, 39.39, 41.44, 48.59, 128.04, 129.83, 145.05, 141.02, 165.69, 169.23, I.R. (KBr) 1736, 1625 $cm^{-1}$.

【００５８】
Ａ３：１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］－パラシクロファンおよびメチル４－（クロロホルミル）ブチレートから出発して、Ｎ，Ｎ’，Ｎ''，Ｎ'’’－テトラキス（４－カルボキシブチリル）－１，７，２１，２７－テトラアザ［７．１．７．１］パラシクロファン（化合物２０）。
【００５９】
【化１８】

MS (EI) m/z 989 $(M+H)^+$, $^1H$ NMR ($CD_3OD$) δ 1.28 (m, 4H), 1.44 (m, 8H), 1.76 (m, 8H), 2.07 (t, J 7.5, 8H), 2.19 (t, J 7.5, 8H), 3.62 (m, 8H), 4.05 (s, 4H), 7.11 (d, J 8.17, 8H), 7.27 (d, J 8.17, 8H), $^{13}C$ NMR ($CDCl_3$) δ 21.86, 25.54, 28.72, 34.02, 34.41, 41.70, 50.60, 129.50, 131.47, 141.82, 142.55, 174.69, 177.69, I.R. (KBr) 1736, 1656 $cm^{-1}$.

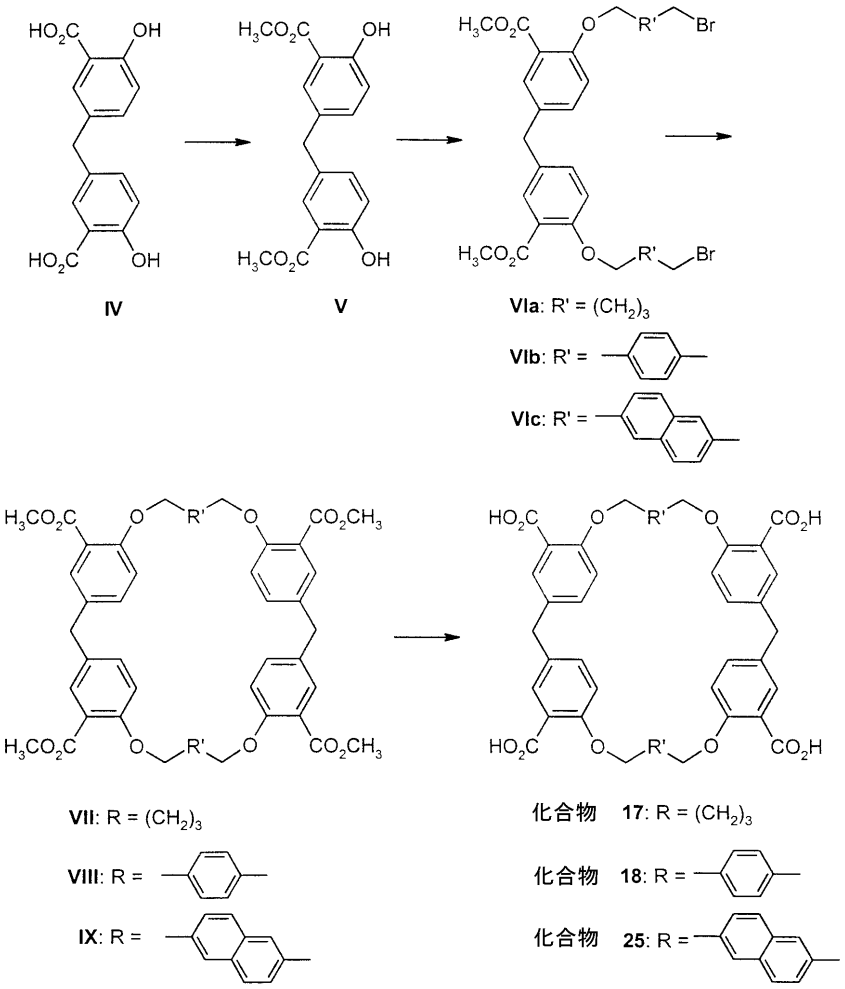
【００６０】
Ａ４：シクロファンＩＩおよび３－（メトキシカルボニル）プロピオニルクロリドから出発して、Ｎ，Ｎ’，Ｎ''，Ｎ''’－テトラキス（３－カルボキシプロピオニル）－１，１０，２４，３３－テトラアザ［２．２．１．２．２．１］パラシクロファン（化合物２２）。
【００６１】
【化１９】

$^{1}$H NMR (DMSO) δ 2.22 (m, 8H), 2.42 (m, 8H), 3.93 (s, 4H), 4.75 (s, 8H), 6.96 (d, J 8.27, 8H), 7.00 (s, 8H), 7.16 (d, J 8.27, 8H), 11.90 (bs, 1H), $^{13}$C NMR (DMSO) δ 28.83, 29.10, 39.93, 51.51, 125.32, 127.83, 128.22, 129.43, 136.36, 139.88, 14.00, 170.69, 173.52, I.R. (KBr) 1727, 1650 cm$^{-1}$

【００６２】
Ａ５：シクロファンＩＩＩおよび３－（メトキシカルボニル）プロピオニルクロリドから出発して、Ｎ，Ｎ’，Ｎ''，Ｎ''’－テトラ（３－カルボキシプロピオニル）－３，４，５，６，７，８，２６，２７，２８，２９，３０，３１－ドデカヒドロ－１，１０，２４，３３－テトラアザ［２．２．１．２．２．１］パラシクロファン（化合物２３）。
【００６３】
【化２０】

MS (EI) m/z 1012 (M-H)$^{-}$, $^{1}$H NMR (DMSO) δ 0.76 (m, 8H), 1.51 (m, 4H), 1.67 (m, 8H), 2.15 (m, 8H), 2.36 (t, J 6.60, 8H), 3.37 (s, 8H), 3.97 (s, 4H), 7.19 (d, J 8.08, 8H), 7.30 (d, J 8.08, 8H), 11.86 (bs, 4H), $^{13}$C NMR (DMSO) δ 28.97, 29.09, 36.13, 52.33, 55.59, 128.09, 129.72, 141.55, 170.65, 173.52, I.R. (KBr) 1727, 1652 cm$^{-1}$

【００６４】
Ｂ：テトラオキサーパラシクロファン誘導体
エーテル結合シクロファン（化合物１７、１８および２５）はスキームＢに示すような環形成により合成することができる。
【００６５】
【化２１】




スキーム B

【００６６】

市販の５，５’－メチレンジサリチル酸ＩＶをメチルエステルＶとして保護し、次いでこれを適切な二ハロゲン化物でアルキル化すると、ＶＩが得られた。二ハロゲン化物ＶＩと当量のジフェノールＩＶとの反応により、シクロファンＶＩＩ～ＩＸが得られ、これらをけん化することにより所望のカルボン酸誘導体を得た。

【００６７】

Ｂ１：化合物１７：１，７，２１，２７－テトラオキサ－９，１７，２９，３７－テトラカルボキシ［７．１．７．１］パラシクロファン。

【００６８】

３，３’－ジメトキシカルボニル－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタン（Ｖ）

塩化水素ガスで飽和したメタノール（１００ｍｌ）に３，３’－ジカルボキシ－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタン（１０ｇ、３４．６９ミリモル）を３０分間にわたり少量ずつ添加した。次いで混合物を３時間加熱還流し、室温に冷却し、塩化水素ガスで再飽和させた。還流下で更に８時間加熱した後に、溶媒を真空下に除去し、生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーで酢酸エチル２５％／石油エーテルで溶出して精製すると表題化合物が得られた（２．４０ｇ、７．５９ミリモル、２２％）。

【００６９】

【化２２】

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 3.84 (s, 2H), 3.92 (s, 6H), 6.90 (d, J 8.0, 2H), 7.25 (dd, J 8.0, 1.0, 2H), 7.63 (d, J 1.0, 2H), 10.65 (s, 2H).

【００７０】

４，４’－ビス（５－ブロモペントキシ）－３，３’－ジカルボキシメチル－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタン（ＶＩａ）
窒素雰囲気下、６０℃で、無水ジメチルホルムアミド（３８０ｍｌ）中の１，４－ジブロモペンタン（２１．８ｇ、９４．９ミリモル）および$K_2CO_3$（１３．１ｇ、９４．９ミリモル）の攪拌された懸濁液に、無水ジメチルホルムアミド（１９０ｍｌ）中の３，３’－ジカルボキシメチル－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタン（３．０ｇ、９．４９ミリモル）の溶液を滴下して加えた。こうして得た混合物を更に１時間加熱し、冷却し、ろ過した。ジメチルホルムアミドを真空下に除去し、生成物をジクロロメタン中１％メタノールで溶出するクロマトグラフィーにより精製し、続いて酢酸エチル１０％／ヘプタンで溶出して２回目の精製を行うと、表題化合物（３．５１ｇ、５．７３ミリモル、６０％）が得られた。
【００７１】
【化２３】

$^1$H NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-2.02 (m, 12H), 3.44 (t, J 7.0, 4H), 3.87 (s, 8H), 4.01 (t, J 6.5, 4H), 6.87 (d, J 8.0, 2H), 7.22 (dd, J 8.0, 1.0, 2H), 7.60 (d, J 1.0, 2H).

【００７２】
１，７，２１，２７－テトラオキサ－９，１７，２９，３７－テトラ（メトキシカルボニル）［７．１．７．１］パラシクロファン（ＶＩＩ）
無水ジメチルホルムアミド（２３０ｍｌ）中の４，４’－ビス（５－ブロモペントキシ）－３，３’－ジカルボキシメチル－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタン（３．５１ｇ、５．７４ミリモル）および３，３’－ジカルボキシメチル－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタン（１．８１ｇ、５．７４ミリモル）の溶液をシリンジポンプを介して、８０℃で３時間にわたり無水ジメチルホルムアミド（３４０ｍｌ）中の$K_2CO_3$の攪拌された懸濁液に滴下して加えた。更に８０℃で４．５時間および室温で１２時間攪拌した後に、反応混合物をろ過し、真空下にジメチルホルムアミドを除去した。生成物をシリカゲルを用いたクロマトグラフィーにより、メタノール１％／ジクロロメタンで溶出して精製すると表題化合物（０．４７ｇ、０．６ミリモル、１０．５％）が得られた。
【００７３】
【化２４】

NMR ($CDCl_3$) δ 1.58-1.95 (m, 12H), 3.82 (s, 16H), 4.05 (t, J 8.0, 8H), 6.82 (d, J 8.0, 4H), 7.16 (dd, J 8.0, 1.0, 4H), 7.58 (d, J 1.0, 4H).

【００７４】
１，７，２１，２７－テトラオキサ－９，１７，２９，３７－テトラカルボキシ［７．１．７．１］パラシクロファン（１７）
メタノール－水（３：１、４０ｍｌ）中の１，７，２１，２７－テトラオキサ－９，１７，２９，３７－テトラ（メトキシカルボニル）［７．１．７．１］パラシクロファン（０．４７ｇ、０．６１２ミリモル）の懸濁液に固体の水酸化ナトリウム（０．４９ｇ、１２．２ミリモル）を添加した。得られた混合物を還流下に１時間加熱し、次いでテトラヒドロフラン（５ｍｌ）を添加し、混合物を再び、還流下に２時間加熱した。溶媒の容量を半分まで真空下に減らし、不溶性物質をろ過により除去した。ろ液を濃塩酸で酸性にし、得られた沈殿物をろ過し、乾燥させ、さらにメタノール－水で洗浄し、この後、乾燥させると、表題化合物（１６０ｍｇ、０．２２ミリモル、４５％）が得られた。
【００７５】
【化２５】

MS (EI) m/z 711 $(M-H)^-$, $^1H$ NMR (DMSO) δ 1.51 (m, 4H), 1.68 (m, 8H), 3.81 (s, 4H), 3.99 (t, J 5.6, 8H), 6.96 (m, 4H), 7.20 (m, 4H), 7.43 (m, 4H), 12.25 (bs, 4H), $^{13}C$ NMR (DMSO) δ 21.57, 27.81, 38.72, 68.47, 113.99, 121.77, 130.28, 132.60, 133.21, 155.61, 167.27, I.R. (KBr) 1743 $cm^{-1}$

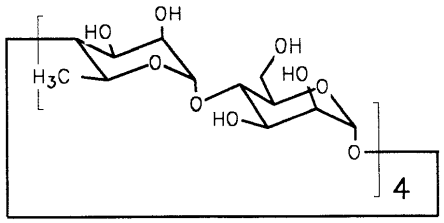
【００７６】
同様に調製した：
Ｂ２：３，３’－ジカルボキシメチル－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタンおよびα，α’－ジブロモ－ｐ－キシレンから出発して、１，１０，２４，３３－テトラオキサ－１２，２０，３５，４３－テトラカルボキシ［２．２．１．２．２．１］パラシクロファン（化合物１８）。
【００７７】
【化２６】

MS (EI) m/z 779 $(M-H)^-$, $^1H$ NMR (DMSO) δ 3.75 (s, 4H), 5.15 (s, 8H), 6.91 (d, J 8.58, 4H), 7.20 (m, 4H), 7.32 (m, 8H), 7.49 (m, 4H), 12.40 (bs, 4H), $^{13}C$ NMR (DMSO) δ 68.69, 84.57, 114.52, 126.54, 129.98, 132.32, 133.81, 136.28, 154.60, 167.50, I.R. (KBr) 1733 $cm^{-1}$

【００７８】
Ｂ３：３，３’－ジカルボキシメチル－４，４’－ジヒドロキシジフェニルメタンおよび２，６－（ジブロモメチル）ナフタレン（Ｇｏｌｄｅｎ，Ｊ．Ｈ．，Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．１９６１、３７４１）から出発して、化合物２５。
【００７９】
【化２７】

MS (EI) m/z 879 $(M-H)^-$, $^1H$ NMR (DMSO) ? 3.76 (s, 4H), 5.30 (s, 8H), 6.90 (m, 4H), 7.19 (m, 4H), 7.49 (m, 8H), 7.74 (m, 4H), 7.83 (m, 4H), 12.60 (bs, 4H), $^{13}C$ NMR (DMSO) ??69.21, 83.84, 114.73, 121.88, 125.25, 125.37, 127.96, 130.34, 132.04, 132.67, 133.97, 135.03, 154.91, 167.52, I.R. (KBr) 1731 $cm^{-1}$.

【００８０】
実施例３
化合物２４：シクロ［（１－４）－α－Ｌ－ラムノピラノシル－（１－４）－α－Ｄ－マンノピラノシル］－テトラオシド
【００８１】
【化２８】




【００８２】
この環式オクタ糖の合成はＡｓｈｔｏｎ　他によってＣｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．１９９６，２，５８０－５９１に記載されている。
【００８３】

実施例４
化学的キレート化剤による臭化ロクロニウムの錯形成
すべての$^{1}$Ｈスペクトル（３０３Ｋ）は、４００．１３ＭＨｚで、１２８スキャン、ｓｗ＝１２ｐｐｍ、ＴＤ＝３２ｋおよび６４ｋ実ポイントまでのゼロ充填の測定条件で記録された。全ての実験は３０３Ｋで測定した。
【００８４】
化学量論の決定
臭化ロクロニウムおよびγ－シクロデキストリン（１５）の原液を共に６．０２ｍＭの濃度で調製した。これらから、臭化ロクロニウム溶液０～８００μｌの所定量を取って、１６種の溶液を調製した（０～１００モル％の範囲のロクロニウムを有する）。γ－シクロデキストリン溶液の所定量８００～０μｌを添加して、溶液を全体用量８００μｌおよび１００モル％にした（即ち、［臭化ロクロニウム＋γ－シクロデキストリン］は６．０２ミリモル）。$^{1}$Ｈ－ＮＭＲスペクトルは前記と同様に記録された。臭化ロクロニウム中の$H_{9a}$の化学シフト変化はΔδとして規定され、更に［Δδ＊（臭化ロクロニウムモル％）］ｖｓ．［臭化ロクロニウムモル％］のプロットはいわゆる連続変化法によるジョブプロットをもたらす（Ｃｏｎｎｏｒｓ　Ｋ．Ａ．；Ｂｉｎｄｉｎｇ　ｃｏｎｓｔａｎｔｓ，Ｔｈｅ　ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｏｍｐｌｅｘ　Ｓｔａｂｉｌｉｔｙ；Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８７，ｐｐ２４－２８）。このプロットでの最大値が錯体の化学量論を示している。臭化ロクロニウム／γ－シクロデキストリン錯体のジョブプロットはロクロニウム５０モル％の時に最大値を有し、これは臭化ロクロニウムとγ－シクロデキストリンが１：１錯体を形成することを示している。
【００８５】
結合定数の決定
臭化ロクロニウムの原液：$D_2O$中０．８２１ｍＭを調製した。$D_2O$中１３．１、６．５７、１．６４および０．４１１ｍＭの濃度を双方共に有するβ－シクロデキストリン（９）およびγ－シクロデキストリン（１５）の原液を調製した。これらの溶液５０～４００μｌの所定量を次いで取り出し、（必要な場合に）$D_2O$を加えて４００μｌにし、臭化ロクロニウム溶液４００μｌと混合した。γ－シクロデキストリン（１５）に関するデータ範囲をより高いシクロデキストリン濃度まで拡げるために、さらに追加の３種の溶液を調製した：$D_2O$中１６．４、２４．６、３２．８ｍＭ。前記と同様にこれらの溶液を臭化ロクロニウム溶液４００μｌと混合した。
【００８６】
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲスペクトルは前記と同様に記録した。
【００８７】
錯体の結合定数を曲線当てはめ法を使用して、シクロデキストリンおよび／または臭化ロクロニウムのシグナル（Δδ）ｖｓ．シクロデキストリンのモル％のプロトン化学シフト変化のプロットから算出した（Ｌｏｕｋａｓ　Ｙ．Ｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９７，４９，９４１：Ｂｉｓｓｏｎ　Ａ．Ｐ．，他、Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．１９９８，４，８４５）．結合定数を表Ａに記載した。
【００８８】
表Ａ　３０３ＫでのＮＭＲ分光法により決定された臭化ロクロニウムと環式ホスト化合物との１：１錯体の結合定数（$K_a$、$M^{-1}$）
【００８９】
【表２】

| 化学的キレート化剤 | 結合定数（$K_a$，$M^{-1}$） |
|---|---|
| β－シクロデキストリン（９） | ３，１００～３，９００* |
| γ－シクロデキストリン（１５） | １０，０００～２０，４００# |

* 測定された$CH_3$－１９［ロクロニウム］および$H_3$［β－シクロデキストリン（９）］のプロトン。

\# 測定された$H_{9\alpha}$［ロクロニウム］および$H_{3.5}$［γ－シクロデキストリン（１５）］のプロトン。

【００９０】

実施例５

in vivoでの神経筋遮断の回復：麻酔されたモルモット

オスのＤｕｎｋｉｎ－Ｈａｒｔｌｅｙモルモット（体重：６００～９００ｇ）にペントバルビトン１０ｍｇ／ｋｇおよびウレタン１０００ｍｇ／ｋｇを腹腔内投与することにより麻酔をかけた。気管切開の後に動物を、Ｈａｒｖａｒｄ小動物用人工呼吸器を使用して人工呼吸を施した。動脈血圧を継続的にモニタリングし、血液ガス分析のための血液資料を採るために、カテーテルを頚動脈に挿入した。心拍数を血圧信号から誘導した。坐骨神経を刺激し（Ｇｒａｓｓ　Ｓ８８刺激装置を使用して最大上電圧で１０秒間隔で０．５ミリ秒の矩形パルス（０．１Ｈｚ））、ひ腹筋収縮の力をＧｒａｓｓ　ＦＴ０３力－変位トランスデューサを使用して測定した。収縮、血圧および心拍数をマルチチャンネルＧｒａｓｓ７Ｄレコーダで記録した。カテーテルを両頚静脈に挿入した。一方のカテーテルを神経筋遮断薬の継続的な注入のために使用した。８５～９０％の定常状態遮断が得られるまで、神経筋遮断薬の注入速度を高めた。他方のカテーテルを拮抗薬の容量を増加して投与するために使用した。神経筋遮断薬の継続的な注入の間に、拮抗薬の増加濃度を単一用量で与えた。実験の終了時に筋肉収縮の測定された力を拮抗薬の濃度に対してプロットし、回帰分析法を使用して拮抗濃度５０％を算出した。

【００９１】

α－、β－およびγ－シクロデキストリン（化合物１～１６）の群および変性シクロデキストリンによる、筋弛緩薬の臭化ロクロニウム（Ｒｏｃ）、臭化ベクロニウム（Ｖｅｃ）、臭化パンクロニウム（Ｐａｎ）、塩化ミバクリウム（Ｍｉｖ）、アトラクリウムベシレート（Ａｔｒ）、シスアトラクリウム（Ｃｉｓ－Ａｔｒ）、塩化ツボクラリン（Ｔ－Ｃ）、塩化スキサメトニウム（Ｓｕｘ；スクシニルコリン）および臭化ラパクロニウム（Ｒａｐ；Ｏｒｇ９４８７）に起因する神経筋遮断の回復に関する結果を表Ｉに記載した。この結果は、各神経筋遮断薬の作用はシクロデキストリン誘導体の静脈内投与により回復しうることを示している。

【００９２】

【表３】

表Ｉ　麻酔をかけられたモルモットでの定常状態神経筋遮断の５０％回復をもたらす用量（$ED_{50}$、μモル・$kg^{-1}$）

| 化合物* | Roc | Vec | Pan | Miv | Atr | Cis-Atr | T-C | Sux | Rap |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1：α－シクロデキストリン（α－ＣＤ） | 1575(2) | 2610(1) | | | | | | | |
| 2：カルボキシメチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝3．5）、ナトリウム塩 | 134(2) | 800(1) | | | | | | | |
| 3：2－ヒドロキシ－3－トリメチルアンモニオプロピル－β－ＣＤ（ＤＳ＝3．5） | 518(2) | 1400(1) | | | | | | | |
| 4：ベル2，6－ジメチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝12．6） | 70(2) | 1313(4) | | | | | | | |
| 5：β－シクロデキストリンーホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝3） | 280(3) | | | | | | | | |
| 6：β－シクロデキストリンホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝8） | 120(2) | | | | | | | | |
| 7：カルボキシメチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝3～3．5） | 139(3) | | | | | | | 408(2) | 412(2) |
| 8：カルボキシエチル－β－ＣＤ（ＤＳ＝3） | 42(3) | 103(2) | 479(2) | | | | | | 358(3) |
| 9：β－シクロデキストリン（β－ＣＤ） | 20(3) | 636(1) | 1050(2) | | | | | | |
| 10：2－ヒドロキシプロピル－β－ＣＤ | 33(3) | 1598(4) | | | | | | | |
| 11：γ－シクロデキストリンーホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝3） | 64(3) | 67(3) | 197(2) | 292(2) | 113(2) | 204(2) | 160(2) | 160(2) | 80(3) |
| 12：γ－シクロデキストリンーホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝7） | 52(2) | | | | | | | | |
| 13：カルボキシメチル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝3．2） | 25(4) | 30(3) | 641(4) | 964(3) | 990(2) | 893(2) | 431(2) | 999(2) | 227(2) |
| 14：カルボキシエチル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝3．8） | 7(3) | 25(3) | 141(3) | 399(2) | 421(2) | 1558(3) | 294(2) | 1294(2) | 43(3) |
| 15：γ－シクロデキストリン（γ－ＣＤ） | 4(3) | 75(4) | 186(4) | 1690(2) | 2793(4) | 1710(2) | 630(2) | 1189(2) | 57(3) |
| 16：2－ヒドロキシプロピル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝4） | 12(3) | 123(3) | 440(3) | 1674(2) | 828(2) | 878(2) | 909(2) | 1340(2) | 134(3) |

$ED_{50}$値はいくつかの実験の平均値である；実験数はカッコ内に示す。

【００９３】

実施例６

in vitroでの神経筋遮断の回復：分離されたマウスの半横隔膜プレパラート

横隔神経に結合している半横隔膜を安楽死させたオスのマウスから取り出した（Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ；体重２０～６０ｇ）。プレパラートを組織ホルダーにマウントし、変性クレブスーヘンゼライト液を充填した３７℃の組織浴に入れ（組成：ＮａＣｌ１１８ｍＭ、$NaHCO_3$ ３０ｍＭ、ＫＣｌ５ｍＭ、$KH_2PO_4$ １ｍＭ、$MgSO_4$ １ｍＭ、グルコース３０ｍＭおよび$CaCl_2$ ２．５ｍＭ）、酸素９５％および二酸化炭素５％を吹き込んだ。プレパラートの一端をシリコーン処理された絹糸縫合を用いてＧｒａｓｓ　ＦＴ０３力－変位トランスデューサに接続した。１０ｍ

Ｎの初期力を適用した。横隔神経を双極プラチナ電極上に置き、Ｇｒａｓｓ　Ｓ８８刺激器を使用して最大上電圧で２０秒間隔で０．２ミリ秒間（０．０５Ｈｚ）の矩形パルスで刺激した。収縮を４チャネルＧｒａｓｓ　７９Ｄレコーダで記録した。

【００９４】

安定な収縮が発現した後に、神経筋遮断薬の適切な単一用量を各浴に添加すると、２０分の接触時間の後にベースライン値のほぼ５～１０％までの収縮抑制が生じた（この濃度は臭化ロクロニウムでは３．１μＭであると判明した）。次いで、拮抗薬の増量を１０分間隔で浴に添加した。最大回復％が生じた。実験の終了時に、測定された筋収縮力を拮抗薬の濃度に対してプロットし、回帰分析法を使用して５０％回復濃度を算出した。ロクロニウムによる神経筋遮断の誘導の後に、いくつかのγ－シクロデキストリン誘導体（化合物１１～１６）、ラムノシル－マンノピラノシル単位４個を含む環式オクタ糖（化合物２４）またはいくつかのパラシクロファン誘導体（化合物１７～２１および２３）を添加することにより生じる最大回復％を表ＩＩに記載した。この結果は、ロクロニウムの神経筋遮断作用が様々な構造の化学的キレート化剤により、即ちγ－シクロデキストリン１３、１４および１５により、ラムノースおよびマンノースからなる環式オリゴ糖（２４）により、シクロファン１８および２３の作用により効果的にブロックされうることを証明している。

【００９５】

【表４】

表ＩＩ　マウス半横隔膜：最大回復（％）

| 化合物 | ロクロニウム[1] 3．1μM |
|---|---|
| シクロデキストリン | |
| 11：γ－シクロデキストリン－ホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝3） | 34（360） |
| 12：γ－シクロデキストリンホスフェートナトリウム塩（ＤＳ＝7） | 17（360） |
| 13：カルボキシメチル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝3．2） | 88（180） |
| 14：カルボキシエチル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝3．8） | 87（144） |
| 15：γ－シクロデキストリン（γ－ＣＤ） | 94（144） |
| 16：2－ヒドロキシプロピル－γ－ＣＤ（ＤＳ＝4） | 71（360） |
| 環式オリゴ糖 | |
| 24：シクロ［（1－4）－α－Ｌ－ラムノピラノシル－（1－4）－α－Ｄ－マンノピラノシル］テトラオシド | 86（288） |
| シクロファン | |
| 17：1，7，21，27－テトラオキサ－9，17，29，37－テトラカルボキシ－［7．1．7．1］パラシクロファン | 11（360） |
| 18：1，10，24，33－テトラオキサ－12，20，35，43－テトラカルボキシ－［2．2．1．2．2．1］パラシクロファン | 61（288） |
| 19：N，N’，N”，N’’’－テトラキス（カルボキシアセチル）－1，7，21，27－テトラアザ［7．1．7．1］パラシクロファン | 2．4（108） |
| 20：N，N’，N”，N’’’－テトラキス（4－カルボキシブチリル）－1，7，21，27－テトラアザ［7．1．7．1］パラシクロファン | 8．7（72） |
| 21：N，N’，N”，N’’’－テトラキス（3－カルボキシプロピオニル）－1，7，21，27－テトラアザ［7．1．7．1］パラシクロファン | 0（360） |
| 23：N，N’，N”，N’’’－テトラキス（3－カルボキシプロピオニル）－3，4，5，6，7，8，26，27，28，29，30，31－ドデカヒドロ－1，10，24，33－テトラアザ［2．2．1．2．2．1］パラシクロファン | 90（58） |

[1]：最大回復での化学的キレート化剤の濃度（μＭ、カッコ内）

【００９６】

実施例７

カリックスアレーン誘導体

４－スルホン酸カリックス［６］アレーンおよび４－スルホン酸カリックス［８］アレーンをＡｌｄｒｉｃｈから入手した。

【００９７】

臭化ロクロニウムに起因するin vivoでの神経筋遮断の回復を実施例５の記載と同様に実施した。麻酔をかけられたモルモットでの定常状態神経筋遮断の５０％回復をもたらすカリックスアレーン誘導体の用量（$ED_{50}$）は４－スルホン酸カリックス［６］アレーンでは５．１μモル／ｋｇおよび４－スルホン酸カリックス［８］アレーンでは３４μモル

／ｋｇであると判明した。

【００９８】

in vitroでの神経筋遮断の回復を実施例６の記載と同様にマウス半横隔膜プレパラートを使用して実施した。臭化ロクロニウム（浴中３．６μＭ）での神経筋遮断（９５％遮断）の誘導の後に、１２４％および１２０％の最大回復が４－スルホン酸カリックス［８］アレーンおよび４－スルホン酸カリックス［６］アレーンでそれぞれ記録されたが、５０％回復濃度は３６μＭおよび３４μＭであると判明した。

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | FI | |
|---|---|---|---|
| *A61K 31/58* | *(2006.01)* | A61K | 31/58 |
| *A61K 31/715* | *(2006.01)* | A61K | 31/715 |
| *A61K 45/00* | *(2006.01)* | A61K | 45/00 |
| *C07C 13/70* | *(2006.01)* | C07C | 13/70 |
| *A61P 21/02* | *(2006.01)* | A61P | 21/02 |
| *A61P 25/00* | *(2006.01)* | A61P | 25/00 |
| *A61P 25/30* | *(2006.01)* | A61P | 25/30 |

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(72)発明者 ボン, アントニウス・ヘレナ・アドルフ
イギリス国、ミツドロジアン・イー・エイチ・２８・８・エヌ・ワイ、ラシヨ、ラシヨ・パーク・ロード・１６
(72)発明者 ミユア, アラン・ウイリアム
イギリス国、ラナーク・エム・エル・１１・７・エス・エル、レイブンズトルーザー、ハウフオールズ・フアーム
(72)発明者 リーズ, デイビツド
スウエーデン国、エス－４１２ ６８・イエテンブルク、ヤコブスダルスガータン・４０

審査官 横井 宏理

(56)参考文献 DANIL DE NAMOR, A.F., et al., Chem.Rev., １９９８年１１月, Vol.98, No.7, p.2495-2525
DESIRE, B., et al., Inactivation of sarin and soman by cyclodextrins in vitro, EXPERIENTIA, １９８７年, Vol.43, No.4
DESIRE, B., et al., Interaction of Soman with β-Cyclodextrin, FUNDAMENTAL AND APPLIED TOXICOLOGY, １９８６年, Vol.7, No.4, p.646-657
MAY, C., et al., Development of a toxin-binding agent as a treatment for tunicaminylur acil toxicity: protection against tumicamycin poisoning of sheep, AUSTRALIAN VETERINARY JOURNAL, １９９８年, Vol.76, No.11, p.752-756
UEKAMA, K., et al., Effects of cyclodextrins on chlorpromazine-induced haemolysis and central nervous system responses, J.PHARM.PHARMACOL, １９８１年, Vol.33, No.11, p.707-710
IRIE, T., et al., PROTECTIVE MECHANISMS OF β-CYCLODEXTRIN FOR THE HEMOLYSIS INDUCED WITH PHENOTHIAZINE NEUROLEPTICS, J.PHARMACOBIO-DYNAMICS, １９８３年, Vol.6, No.6, p.408-414

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 31/00-724
A61K 45/00
A61P 21/00-02
A61P 25/00-30
C07C 13/00-70
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)