(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3816621号
(P3816621)
(45)発行日　平成18年8月30日(2006.8.30)　(24)登録日　平成18年6月16日(2006.6.16)

(51)Int.Cl.		F I		
C07H 15/04	(2006.01)	C07H	15/04	F
A61K 31/70	(2006.01)	A61K	31/70	
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	

請求項の数 4　(全 17 頁)

(21)出願番号　特願平9-35691
(22)出願日　平成9年2月5日(1997.2.5)
(65)公開番号　特開平9-286794
(43)公開日　平成9年11月4日(1997.11.4)
審査請求日　平成16年2月2日(2004.2.2)
(31)優先権主張番号　特願平8-55370
(32)優先日　平成8年2月20日(1996.2.20)
(33)優先権主張国　日本国(JP)

(73)特許権者　390021636
塩水港精糖株式会社
東京都中央区日本橋堀留町２丁目９番６号
ＥＳＲビル
(74)代理人　100074077
弁理士　久保田　藤郎
(74)代理人　100086221
弁理士　矢野　裕也
(72)発明者　萬代　忠勝
岡山県岡山市北方２－１－１９、３０１号
(72)発明者　奥本　寛
岡山県赤磐郡山陽町桜が丘西１０－２１－２１

最終頁に続く

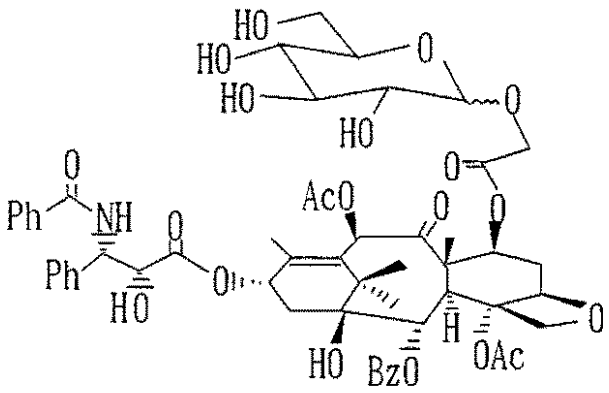
(54)【発明の名称】タキソイド誘導体およびその製造法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

下記の式で表されるグルコシルオキシアセチル－７－パクリタクセル。

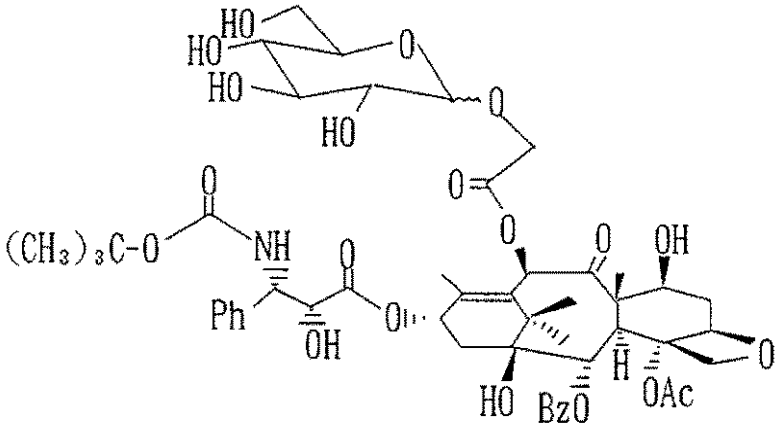
【化１】



【請求項２】

下記の式で表されるグルコシルオキシアセチル－１０－ドセタクセル。

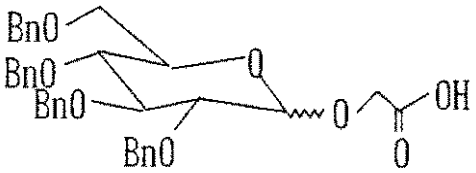
【化２】



【請求項３】

パクリタクセルの２’位の水酸基をクロロトリエチルシランで保護した後、下記の式で表されるテトラベンジル酢酸オキシグルコシドと反応させ、次いで脱ベンジルおよび脱トリエチルシリル反応を行うことを特徴とする、グルコシルオキシアセチル－７－パクリタクセルの製造法。

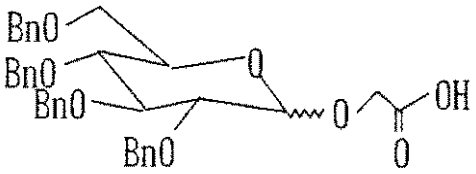
【化３】



【請求項４】

ドセタクセルの２’位と７位の水酸基をトリエチルシリル基で保護した後、下記の式で表されるテトラベンジル酢酸オキシグルコシドと反応させ、次いで脱ベンジルおよび脱トリエチルシリル反応を行うことを特徴とするグルコシルオキシアセチル－１０－ドセタクセルの製造法。

【化４】



【発明の詳細な説明】

【０００１】

【発明の属する技術分野】

本発明はタキソイド誘導体およびその製造法に関し、詳しくはパクリタクセルおよびドセタクセルのいずれかにスペーサーを介して糖を結合して、生理活性，水に対する溶解性を改善したタキソイド誘導体およびその製造法に関するものである。

【０００２】

【従来の技術】

パクリタクセル（Paclitaxel）〔商品名：タキソール（Taxol)〕は、北米産イチイ（Taxus brevifolia）の樹皮から単離されたジテルペン化合物 [M.C.Wani et al.: J.Am.Chem

.Soc.,93,2325(1971)]で、従来の化学療法では治癒しない癌に対しても改善効果を持つ強力な抗癌剤として知られている。このパクリタクセルが癌を抑制するメカニズムは特異的であり、他の多くの抗癌剤が有糸分裂装置である紡錘体の主成分の微小管の形成を抑えるのに対し、パクリタクセルは微小管の過剰形成を引き起こして有糸分裂を抑制するものである。

【０００３】

パクリタクセルは有力な抗癌剤であるが、水に対する溶解性が低いため、実際の治療薬としての利用が限られる。そのため、可溶化剤の使用や誘導体として溶解性を高めるための研究開発等が活発に行われてるが、未だ十分な解決策は見出されていない。例えば、現在パクリタクセルは可溶化剤「クレモフォア」を用いて患者に投与されているが、２週間毎に６時間かけて１Ｌ投与し、これを４クール実施するという、患者に大きな負担を与えるもの〔Eric K.Rowinsky et al.: CANCER RESEARCH 49, 4640 (1989) 〕である上に、可溶化剤の副作用が問題となっている。

また、溶解性が改善されたパクリタクセルの誘導体としてドセタクセル（Dosetaxel)〔商品名：タキソテア（Taxotere) 〕が開発されたが、ドセタクセルの水に対する溶解度はパクリタクセルの１．３倍にすぎず〔I.Ringel et al.: J.Natl.Cancer Inst.,83, 288 (1991) 〕、さほど改善されてはいない。

【０００４】

パクリタクセルの溶解性を改善するために、パクリタクセルの側鎖や母核に様々な官能基を導入しているが、それらの誘導体のうち、いくつかの化合物には溶解性の改善が認められるものの、生理活性が増強されたものは未だ報告されていない。

また、パクリタクセルの糖誘導体に関する報告はなく、天然にキシロースがエーテル結合している化合物が存在することが報告されているだけである〔H.Lataste et al.: Proc.Natl.Acad.Sci. USA,81, 4090 (1984) 〕。

化学的なグリコシル化には、例えば「日本化学会編　第４版　実験化学講座２６　有機合成VIII　第３章」に記載されているように、多くの方法が知られているが、いずれの方法も重金属塩もしくは強力なルイス酸を用いる必要がある。しかし、パクリタクセルおよびドセタクセルは、酸に不安定なオキセタン骨格、立体障害の大きい基本骨格を有しているため、従来の化学的グリコシル化法は効率的に進行しない。一方、酵素によるグリコシル化は、パクリタクセルおよびドセタクセルが極めて水溶性が低いため、目的物が得られない。

さらに、パクリタクセルと同じく北米産イチイから抽出される１０－デアセチル－バッカチンIII はドセタクセルの前駆体であり、本物質を用いて親水性タキソイド誘導体を製造する方法の開発が期待される。

【０００５】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記の事情に鑑み、溶解性と生理活性を共に向上したパクリタクセル等の糖誘導体を開発し、患者の負担を軽減し、かつ効果的な癌治療薬を提供することを目的とする。

【０００６】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、パクリタクセルの誘導体を開発すべく鋭意検討した結果、パクリタクセルにスペーサーを介してエステル結合により糖を結合したパクリタクセル誘導体が得られること、該誘導体は水に対する溶解性および生理活性の向上が認められることを知見し、本発明を完成させたのである。また、上述のドセタクセルについても、同様にしてエステル結合にて糖を結合したタキソイド誘導体を得る方法を確立した。

【０００７】

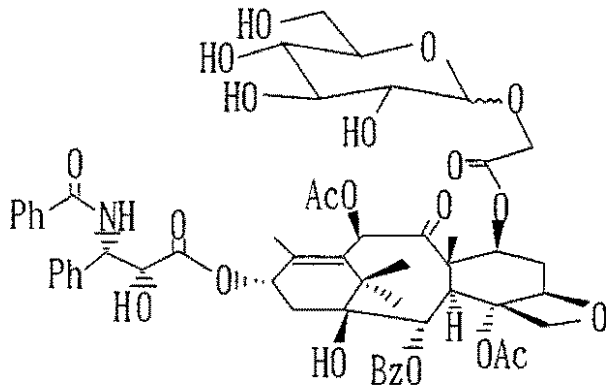
すなわち本発明は、パクリタクセルおよびドセタクセルのいずれかにスペーサーを介して糖を結合してなるタキソイド誘導体とその製造法に関する。

【０００８】

本発明のタキソイド誘導体の具体例を以下に示す。

下記の式で表されるグルコシルオキシアセチル－７－パクリタクセル（以下、７－Ｓ－パクリタクセルと略す）、

【化５】

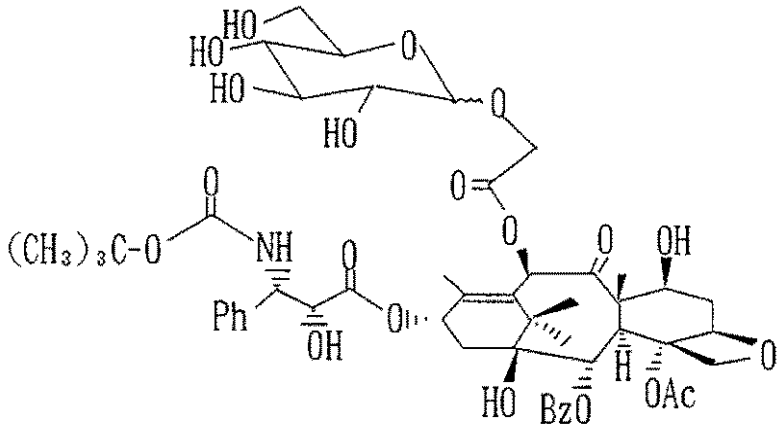


【０００９】

および、下記の式で表されるグルコシルオキシアセチル－１０－ドセタクセル（以下、１０－Ｓ－ドセタクセルと略す）。

【００１０】

【化６】



【００１１】

【発明の実施の形態】

以下に本発明を詳しく説明する。

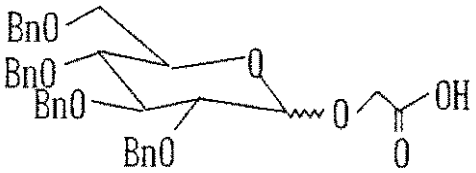
本発明のタキソイド誘導体は、上記したように、パクリタクセルおよびドセタクセルのいずれかにスペーサーを介して糖を結合してなるものである。

パクリタクセルは、Kingston, D.G.I.: Pharmacol. Ther., 52, 1 (1992)に記載された方法により、北米産イチイ（Taxus brevifolia）の樹皮から単離することにより得られる他、化学合成されたもの（R.A.Holton : Europian Patent-A 400971, 1990)なども用いられる。また、ドセタクセルは、Greene, A.E. et al.: J. Org. Chem., 59, 1238 (1994)に記載されている方法により、パクリタクセルから誘導される。

【００１２】

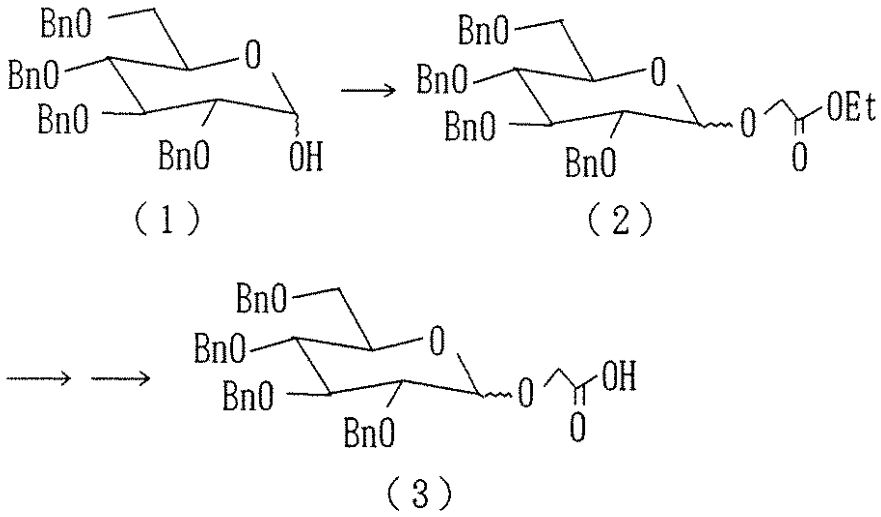
パクリタクセルおよびドセタクセルのいずれかにスペーサーを介して糖を結合する反応は、テトラベンジル酢酸オキシグルコシドを用いて行われる。このテトラベンジル酢酸オキシグルコシドは、グルコースを出発物質として常法により得られるテトラベンジルグルコースにスペーサーとしてエチルグリコレートなどのグリコレートを結合させてエステル化合物とした後、脱エチル化してカルボン酸化合物としたもので、下記の式で表される。

【００１３】
【化７】



次に、テトラベンジル酢酸オキシグルコシドの製造法の１例を以下に示す。

【００１４】
【数１】



【００１５】
常法により得られたテトラベンジルグルコース（１）にエチルグリコレートをｐ－トルエンスルホン酸と共にベンゼン中で０～１５０℃、好ましくは１１０℃にて０．５～５０時間、好ましくは８時間反応させてエチルグリコレートを１位に結合させ、エチルエステル（化合物（２）、分子量６２６．７６）を得る。この後、該化合物（２）をアルカリ（例えば６Ｎ　ＮａＯＨ）メタノール－ジオキサン溶液中で室温～１００℃にて０．５～５０時間、好ましくは３時間処理した後、塩酸（例えば１Ｎ　ＨＣｌ）酸性に移して脱エチル化することにより、対応するカルボン酸化合物（３）を得る。この物質が、テトラベンジル酢酸オキシグルコシドである。

なお、グルコースの代わりに他の糖類を用いた場合も同様の反応によって、糖の種類が異なった、対応する糖修飾体を得ることができる。この場合に使用される糖類としては、例えばグルコースの他に、マンノース，アロース，アルトロース，グロース，イドース，ガラクトース，タロース，リボース，アラビノース，キシロース，リキソース，プシコース，フルクトース，ソルボース，タガトース，フコース，マルトースなどがある。

【００１６】
本発明では、糖供与体のスペーサーとしてエチルグリコレートなどのグリコレートを用いているが、この物質のアルキル鎖長を変えることでスペーサーの長さを容易に調節することができる。例えば、３－ヒドロキシ酪酸等をスペーサーとして用いることも可能である。

【００１７】
本発明のタキソイド誘導体は、上述のパクリタクセルおよびドセタクセルのいずれかとテトラベンジル酢酸オキシグルコシドを反応させて製造することができる。タキソイド誘導体の製造法の具体例としては、下記の反応工程（III）に示した方法がある。

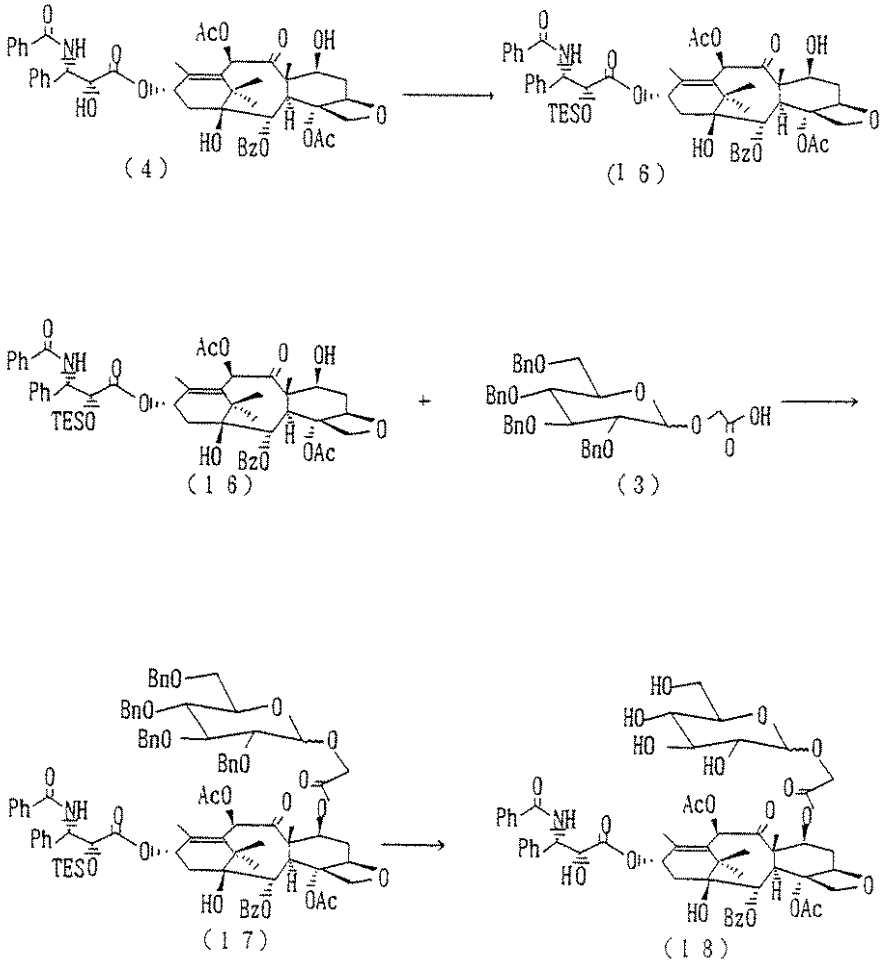
【００１８】

下記の反応工程（III)に示した方法は、パクリタクセルの２’位をクロロトリエチルシリル基を用いて保護した後にテトラベンジル酢酸オキシグルコシドと反応させ、その後、脱ベンジル化および脱トリエチルシリル化してパクリタクセル誘導体を製造するものである。

【００１９】

【数２】

反応工程（III）



【００２０】

まず、パクリタクセル（４）とクロロトリエチルシラン（ＴＥＳＣｌ）等の保護剤、イミダゾール等の塩基、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）等の溶剤をアルゴン下、室温で０．５～５０時間、好ましくは１９．５時間反応してパクリタクセルの２’位をトリエチルシランで保護し、化合物（１６）を得る。

【００２１】

次に、得られた化合物とテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）、ＤＭＡＰ等の塩基、ＤＣＣ等の縮合剤、塩化メチレン等の溶剤をアルゴン下、室温で０．５～１００時間、好ましくは５時間反応し、配糖体化した化合物（１７）を得る。

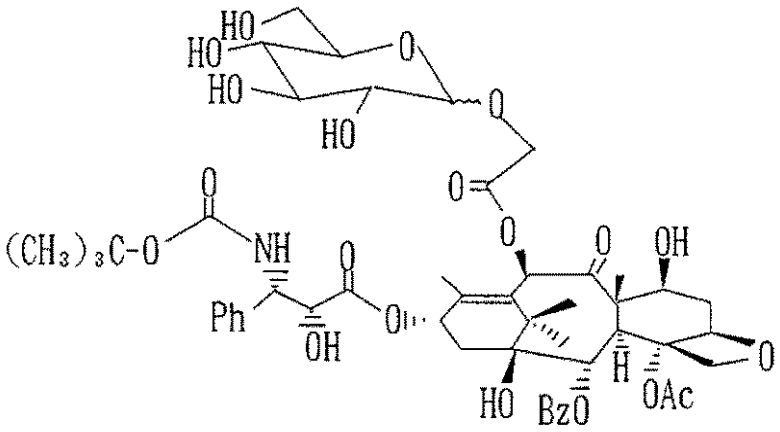
その後、化合物（１７）を、パラジウムブラック等の触媒、酢酸等の酸と共に水素下、室温で激しく攪拌しながら０．５～５０時間、好ましくは５時間反応させ、さらにテトラ

ヒドロフラン（ＴＨＦ）等の溶剤と水を加え、室温で０．５～５０時間、好ましくは１５時間反応させて目的とする化合物（１８）を得る。この化合物（１８）が前記式で表される７－Ｓ－パクリタクセルである。

なお、パクリタクセルの代わりにドセタクセル（９）を用いることによって、下記の式で表される１０－Ｓ－ドセタクセル（２１）を得ることができる。

【００２２】

【化８】



【００２３】

本発明のタキソイド誘導体は、ＯＤＳなどのシリカゲルを母体とする担体を用いた液体クロマトグラフィーを適用することにより、容易にアノマーを分離することができ、医薬品としても利用できる精製標品が得られる。

これらのタキソイド誘導体はいずれも水に対する溶解度が向上しており、パクリタクセルの溶解度が０．４μｇ／ｍｌであるのに対し、例えば７－Ｓ－パクリタクセルは１４．７μｇ／ｍｌ（３６．８倍）である。また、これらのパクリタクセル誘導体は、アルコールに対する溶解性も改善されている。

【００２４】

また、これらのパクリタクセル誘導体の生理活性を、パクリタクセルの微小管脱重合阻害活性を１００として相対評価すると、７－Ｓ－パクリタクセルは２２５である。このように、パクリタクセル誘導体の生理活性は十分保持されており、本発明のタキソイド誘導体を抗癌剤として用いることが可能である。また、糖としてガラクトースやマンノースを用いると、これらは肝細胞と親和性があるため、肝臓癌の治療に有効である。

【００２５】

【実施例】

次に、本発明を実施例により詳しく説明する。

製造例１

常法により得られたテトラベンジルグルコース（１）１．６２ｇ、エチルグリコレート１．５６ｇ、ｐ－トルエンスルホン酸０．１０ｇ、ベンゼン８０ｍｌを１１０℃でリフラックスさせながら８時間反応させ、化合物（２）（$C_{38}H_{42}O_8$，分子量６２６．７４）を得た。

次いで、この化合物１．８８ｇを６Ｎ　ＮａＯＨ　１０ｍｌ、メタノール１０ｍｌ、ジオキサン１５ｍｌと共に室温～１００℃で３時間反応させた後、１Ｎ　ＨＣｌ　８０ｍｌ中に移して脱エチル化することにより、化合物（３）、すなわちカルボン酸化合物（$C_{36}H_{38}O_8$，分子量５９８．６９）を得た。

上記の化合物（３）を重クロロホルムに溶解し、^{1}H-NMRで解析し、それぞれのピークを帰属して構造を決定し、前記の構造式で表されるものであることを確認した。

【００２６】

参考例１

パクリタクセル（４）（$C_{47}H_{51}NO_{14}$，分子量８５３．９２）２５６ｍｇ、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）５３９ｍｇ、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）１１０ｍｇ、ジシクロヘキシルカーボジイミド（ＤＣＣ）１８６ｍｇおよび塩化メチレン８ｍｌをアルゴン下、室温で１６．５時間反応し、２’位に配糖体化した化合物（５）($C_{83}H_{87}NO_{21}$,分子量１４３４．５９）および２’，７位に配糖体化した化合物（６）($C_{119}H_{123}NO_{28}$,分子量２０１５．２７）を得た。

【００２７】

化合物（５）１８７ｍｇ、パラジウムブラック５０ｍｇおよび酢酸３ｍｌを水素下、室温で激しく攪拌しながら５時間反応して脱ベンジル化を行い、グルコシルオキシアセチル－２’－パクリタクセル（以下、２’－Ｓ－パクリタクセルと略す）（７）($C_{55}H_{63}NO_{21}$，分子量１０７４．１０）を１０１ｍｇ得た。収率は７３％であった。

また、化合物（６）９８３ｍｇ、パラジウムブラック２００ｍｇおよび酢酸３ｍｌを水素下、室温で激しく攪拌しながら５時間反応して脱ベンジル化を行い、グルコシルオキシアセチル－２’，７－パクリタクセル（以下、２’，７－Ｓ－パクリタクセルと略す）（８）（$C_{63}H_{75}NO_{28}$，分子量１２９４．２８）を２５９ｍｇ得た。収率は４１％であった。

次に、シリカゲル（商品名：キーゼルゲル、メルク社製）を充填したカラム(φ２０ｍｍ，容積４０ｍｌ）を用い、クロロホルムを移動相として２’－Ｓ－パクリタクセルおよび２’，７－Ｓ－パクリタクセルをそれぞれ精製した。

【００２８】

実施例１

パクリタクセル（４）４２７ｍｇ，クロロトリエチルシラン（ＴＥＳＣｌ）０．１ｍｇ、イミダゾール１０２ｍｇおよびＤＭＦ５ｍｌをアルゴン下、室温で１９．５時間反応し、パクリタクセルの２’位をトリエチルシリル基で保護した化合物（１６）（$C_{53}H_{65}NO_{14}Si$，分子量９６８．１８）を得た。

この化合物（１６）３９２ｍｇ、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）４７９ｍｇ，ＤＭＡＰ９８ｍｇ、ＤＣＣ１６５ｍｇおよび塩化メチレン８ｍｌをアルゴン下、室温で５時間反応し、配糖体化した化合物（１７）（$C_{89}H_{101}NO_{21}Si$,分子量１５４８．８６）を得た。

次いで、得られた化合物（１７）５１３ｍｇ、パラジウムブラック１００ｍｇおよび酢酸３ｍｌを水素下、室温で激しく攪拌しながら５時間反応した。さらに、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）１ｍｌと水１ｍｌを加え、室温で１５時間反応して７－Ｓ－パクリタクセル（１８）（$C_{55}H_{63}NO_{21}$，分子量１０７４．１０）を３５０ｍｇ得た。

【００２９】

次に、シリカゲル（商品名：ＯＤＳ、ワイエムシィ社製）を充填したカラム(φ２０ｍｍ×２５０ｍｍ）を用い、メタノールを移動相として、７－Ｓ－パクリタクセルをアノマー毎に精製した。

また、７－Ｓ－パクリタクセルを重クロロホルムに溶解し、^{1}H-NMRで解析し、それぞれのピークを帰属し構造を決定した。結果を以下に示す。

【００３０】

７－Ｓ－パクリタクセル（α－アノマー）の^{1}H-NMR（500MHz,$CDCl_3$）

1.12	(S,3H,CH_3)
1.18	(S,3H,CH_3)
1.77	(S,3H,CH_3)
1.83	(S,3H,CH_3)
2.15	(S,3H,CH_3)
2.35	(S,3H,CH_3)
1.6-2.55	(m,5H)
3.4-3.9	(m,7H)
4.0-4.4	(m,4H)
4.75-5.1	(m,3H)

5.5-5.8 (m,3H)
6.05-6.2 (m,1H)
7.2-7.6 (m,11H,Ar,NH)
7.6-7.7 (m,1H,Ar)
7.7-7.9 (m,2H,Ar)
8.1-8.2 (m,2H,Ar)

【００３１】

７－Ｓ－パクリタクセル（β－アノマー）の^{1}H-NMR（500MHz,$CDCl_3$）

1.14 (S,3H,17-CH_3)
1.20 (S,3H,CH_3)
1.81 (S,3H,CH_3)
1.84 (S,3H,CH_3)
2.17 (S,3H,CH_3CO)
2.38 (S,3H,CH_3CO)
2.25-2.35 (m,2H)
2.5-2.7 (m,2H)
3.3-3.9 (m,5H)
4.1-4.5 (m,4H)
4.85 (br,1H,H2')
4.95 (brd,J=9.1,1H,H5)
5.5-5.8 (m,3H)
6.1-6.2 (m,2H)
7.3-7.6 (m,11H,Ar,NH)
7.6-7.7 (m,1H,Ar)
7.7-7.8 (m,2H,Ar)
8.1-8.2 (m,2H,Ar)

【００３２】

実施例２

パクリタクセル、７－Ｓ－パクリタクセル、２’－Ｓ－パクリタクセルおよび２’，７－Ｓ－パクリタクセルをそれぞれ１０ｍｇ秤取し、水５ｍｌを加えて１８時間攪拌した。攪拌終了後、上清をメンブランフィルター（０．４５μｍ）にて濾過し、濾液をＨＰＬＣにて分析した。その結果、各化合物の水に対する溶解度は第１表に示す通りであった。なお、ＨＰＬＣの分析条件は下記のとおりである。

カラム：MetaChem製 Taxil ５μ（４．６×２５０ｍｍ）
溶　媒：MeOH/H_2O（８０／２０）
流　速：０．５ｍｌ／ｍｉｎ
検出器：フォトダイオードアレイ検出器（２３０ｎｍ）
注入量：２０μｌ

【００３３】

【表１】

第１表

サンプル	溶解度（μｇ／ｍｌ）
パクリタクセル	０．４
７－Ｓ－パクリタクセル	１４．７
２’－Ｓ－パクリタクセル	３０．６
２’，７－Ｓ－パクリタクセル	４８．４

【００３４】
表から明らかなように、パクリタクセルと比較して、パクリタクセル誘導体の溶解度は飛躍的に向上している。しかし、２’－Ｓ－パクリタクセルと２’，７－Ｓ－パクリタクセルは水溶液中でパクリタクセルに分解され、水溶液中では不安定であることが認められた。

【００３５】
実施例３

パクリタクセル、７－Ｓ－パクリタクセル、２’－Ｓ－パクリタクセルおよび２’，７－Ｓ－パクリタクセルをそれぞれジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解し、ジメチル－β－サイクロデキストリン（ＤＭ－β－ＣＤ、塩水港精糖株式会社製）とパクリタクセルの包接複合体（塩水港精糖株式会社製）は水に溶解し、反応液中の濃度がそれぞれ５μＭになるように調製した。

次に、上記の各サンプルをチューブリン（微小管の主要構成タンパク質）と混合し、３７℃で１５分間反応した。反応後２分、５分、１０分および１５分に反応溶液の３５０ｎｍの吸光度を測定した。また、反応終了後に塩化カルシウムを添加し、その５分後に再度３５０ｎｍの吸光度を測定した。各測定値から、パクリタクセルの重合促進活性および脱重合阻害活性を１００とした場合の各サンプルの相対活性を求め、結果を第２表に示した。

【００３６】
表から明らかなように、７－Ｓ－パクリタクセルは脱重合阻害活性がパクリタクセルの２倍以上あり、非常に有効な抗癌剤であることが確認された。

また、パクリタクセルをＤＭ－β－ＣＤと包接させて複合物とすることによって、重合促進活性を高めることができることも認められた。

【００３７】
【表２】

第２表

サンプル	重合促進活性	脱重合阻害活性
パクリタクセル	１００	１００
７－Ｓ－パクリタクセル	９１．９	２２５
２’－Ｓ－パクリタクセル	５２．７	１００
２’，７－Ｓ－パクリタクセル	４０．５	７７．７
ＤＭ－β－ＣＤ－パクリタクセル	１２３	６２．７

【００３８】

参考例２

参考例１と同様にして、ドセタクセル（９）２６０ｍｇ、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド５４０ｍｇ、ＤＭＡＰ　１１０ｍｇ、ＤＣＣ　１９０ｍｇおよび塩化メチレン８ｍｌをアルゴン下、室温で１６．５時間反応し、２’位に配糖体化した化合物（１０）と２’，７位に配糖体化した化合物（１１）および２’，７，１０位に配糖体化した化合物（１２）を得た。

次いで、参考例１と同様に各配糖体化合物を脱ベンジル化し、それぞれグルコシルオキシアセチル－２’－ドセタクセル（１３）、ジグルコシルオキシアセチル－２’，７－ドセタクセル（１４）、トリグルコシルオキシアセチル－２’，７，１０－ドセタクセル（１５）を得た。

【００３９】

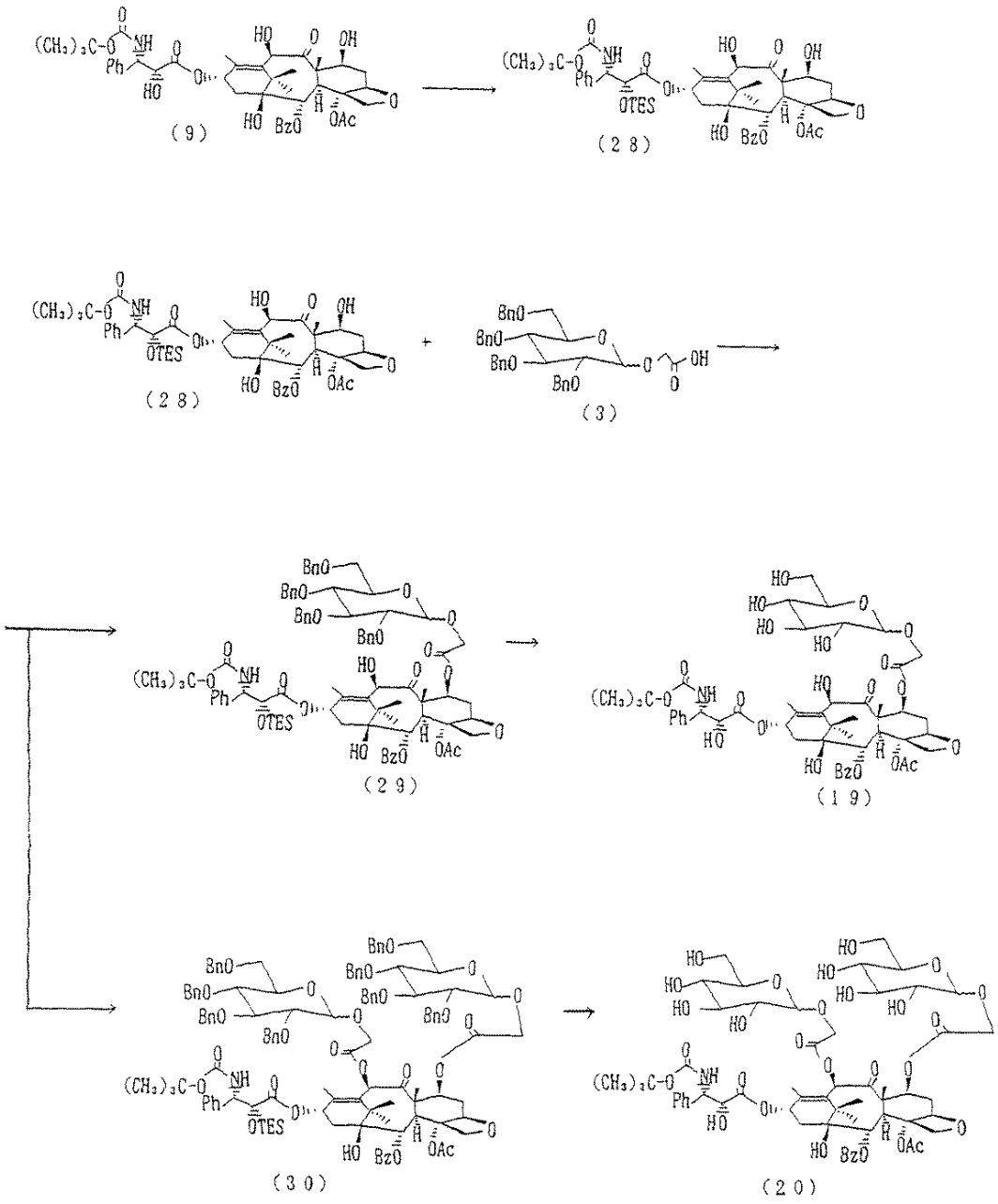
参考例３

パクリタクセルの代わりにドセタクセル（９）を用いて、前記実施例１と同様にしてドセタクセルの２’位をトリエチルシリル基（ＴＥＳ）で保護した化合物（２８）を得た後、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）と反応させて化合物（２９）および（３０）を得た。その後、これらの化合物（２９）および（３０）からベンジル基とＴＥＳをはずしてグルコシルオキシアセチル－７－ドセタクセル（１９）とジグルコシルオキシアセチル－７，１０－ドセタクセル（２０）を得た。これらは反応式（IV）により製造される。

【００４０】

【数３】

反応工程（IV）



【００４１】

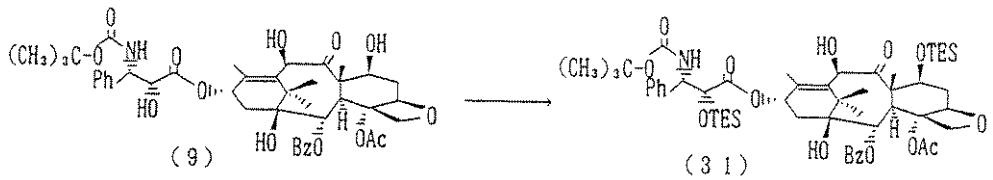
実施例４

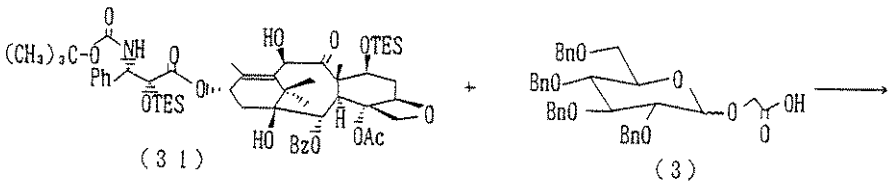
パクリタクセルの代わりにドセタクセル（９）を用いて、前記実施例１と同様にしてドセタクセルの２’位と７位をＴＥＳで保護した化合物（３１）を得た後、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）と反応させて化合物（３２）を得た。その後、この化合物（３２）からベンジル基とＴＥＳをはずして１０－Ｓ－ドセタクセル（２１）（$C_{51}H_{65}NO_{21}$，分子量１０２８．０７）を得た。この化合物は、反応工程(V)により製造される。

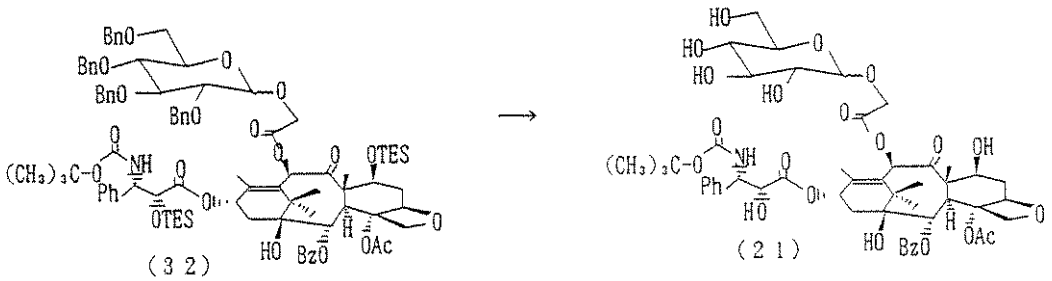
【００４２】

【数４】

反応工程（Ｖ）







【００４３】

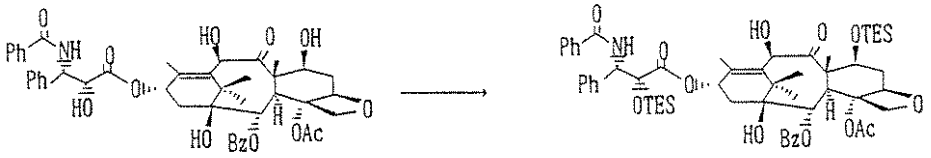
参考例４

パクリタクセルの代わりに１０－デアセチル－パクリタクセル（$C_{45}H_{49}NO_{13}$，分子量８１１．８８）（２２）を用いて、前記実施例１と同様にして、１０－デアセチル－パクリタクセルの２’位と７位をＴＥＳで保護した化合物（３３）を得た後、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）と反応させて化合物（３４）を得た。その後、ベンジル基とＴＥＳをはずしてグルコシルオキシアセチル－１０－パクリタクセル（$C_{53}H_{61}NO_{20}$，分子量１０３２．０６）（２３）を得た。この化合物は、反応工程（VI）により製造される。

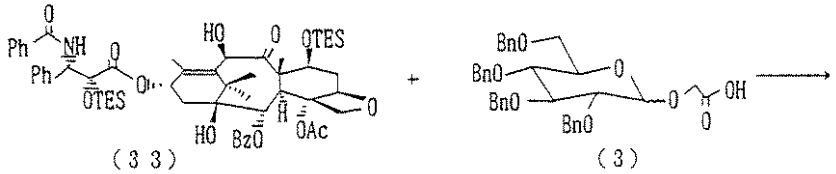
【００４４】

【数５】

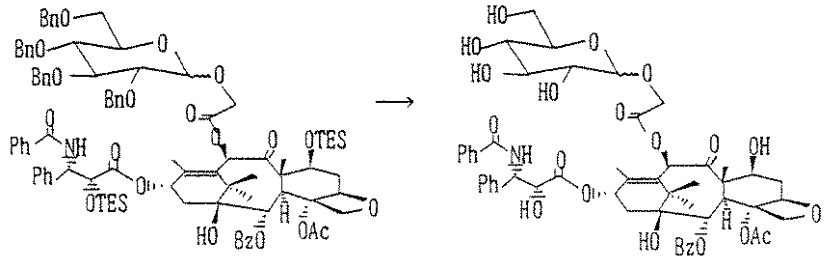
反応工程（VI）



（２２） （３３）



（３３） （３）



（３４） （２３）

【００４５】

参考例５

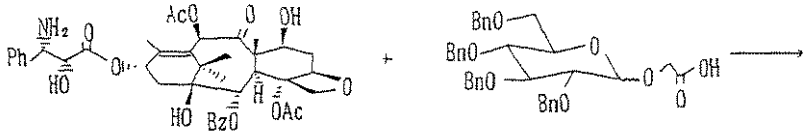
パクリタクセルの代わりにＮ－デベンゾイルパクリタクセル（$C_{40}H_{47}NO_{13}$，分子量７４９．８１）（２４）を用いて、前記実施例１と同様にして、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）と反応させて化合物（３５）を得た。その後、ベンジル基をはずして３’－Ｓ－パクリタクセル（$C_{48}H_{59}NO_{20}$，分子量９６９．９９）（２５）を得た。この化合物は、反応工程（VII)により製造される。

また、Ｎ－デブトキシカルボニルドセタクセルを原料として、上記と同様に行うことにより、Ｎ－（グルコシルオキシアセチル）－Ｎ－デベンゾイルパクリタクセルのドセタクセル型の配糖体であるＮ－（グルコシルオキシアセチル）－Ｎ－デブトキシカルボニルドセタクセルを合成することも可能である。

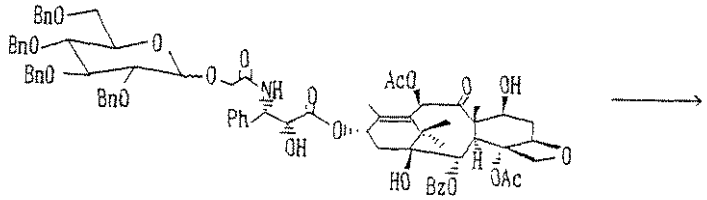
【００４６】

【数６】

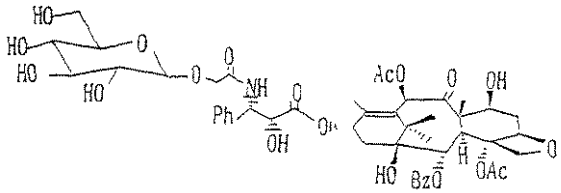
反応工程（VII）



（２４）　　（３）



（３５）



（２５）

【００４７】

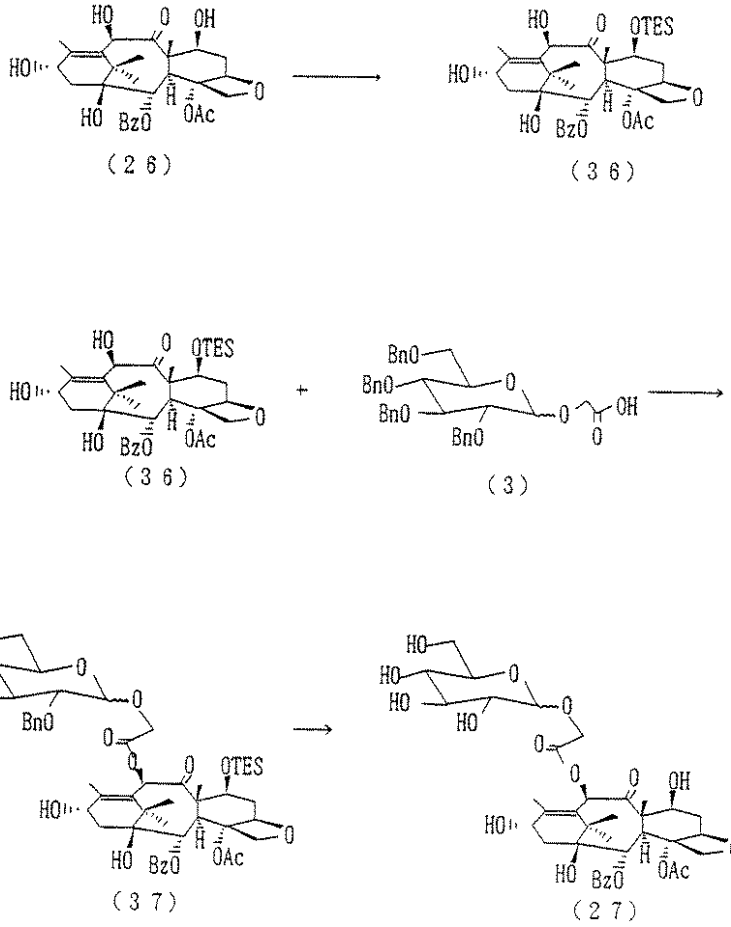
参考例６

パクリタクセルの代わりに１０－デアセチル－バッカチンIII（$C_{29}H_{36}O_{10}$，分子量５４４．６０）（２６）を用いて、前記実施例１と同様にして、１０－デアセチル－バッカチンIIIの７位をＴＥＳで保護した化合物（３６）を得た後、製造例１で得たテトラベンジル酢酸オキシグルコシド（３）と反応させて化合物（３７）を得た。その後、ベンジル基とＴＥＳをはずしてグルコシルオキシアセチル－１０－バッカチンIII（$C_{37}H_{48}O_{17}$，分子量７６４．７８）（２７）を得た。この化合物は、反応工程（VIII）により製造される。このものは、親水性タキソイド合成の中間体として有効である。

【００４８】

【数７】

反応工程（VIII）



【００４９】

【発明の効果】

本発明により、水に対する溶解度が向上し、かつ生理活性も改善されたタキソイド誘導体とその製造法が提供される。このタキソイド誘導体は、患者の負担を軽減し、かつ効果的な癌治療薬としての利用が期待できる。

フロントページの続き

(72)発明者　原　浩司
神奈川県横浜市鶴見区大黒町１３－４６　塩水港精糖株式会社内
(72)発明者　三国　克彦
神奈川県横浜市鶴見区大黒町１３－４６　塩水港精糖株式会社内
(72)発明者　原　耕三
神奈川県横浜市鶴見区大黒町１３－４６　塩水港精糖株式会社内
(72)発明者　浜田　博喜
岡山県岡山市理大町１－１　岡山理科大学内

審査官　森井　隆信

(56)参考文献　特開平０７－１４９６６７（ＪＰ，Ａ）
特開平０６－２９３６６５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07H 15/04
A61K 31/70
A61P 35/00
BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)
CA/REGISTRY(STN)
JMEDPlus(JDream2)
JSTPlus(JDream2)