

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4675048号  
(P4675048)

(45) 発行日 平成23年4月20日(2011.4.20)

(24) 登録日 平成23年2月4日(2011.2.4)

(51) Int.Cl.		F I		
<b>C 0 7 H</b>	<b>15/04</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 0 7 H</b>	<b>15/04</b> <b>E</b>
<b>C 1 2 N</b>	<b>5/0789</b>	<b>(2010.01)</b>	<b>C 1 2 N</b>	<b>5/00</b> <b>2 0 2 Q</b>
<b>C 4 0 B</b>	<b>40/12</b>	<b>(2006.01)</b>	<b>C 4 0 B</b>	<b>40/12</b>

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2004-42128 (P2004-42128)	(73) 特許権者	000173924
(22) 出願日	平成16年2月18日(2004.2.18)		公益財団法人野口研究所
(65) 公開番号	特開2005-232064 (P2005-232064A)		東京都板橋区加賀 1-8-1
(43) 公開日	平成17年9月2日(2005.9.2)	(72) 発明者	佐藤 玲子
審査請求日	平成18年12月7日(2006.12.7)		神奈川県横浜市南区井土ヶ谷下町2 1 5 - 1 - 2 - 1 1 0 8
		(72) 発明者	戸潤 一孔
			神奈川県相模原市陽光台4-8-36
		審査官	早川 裕之

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 硫酸糖ライブラリー

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

2、3、4および6位の水酸基が、遊離の水酸基または硫酸化された水酸基のいずれかである、全ての組合せを網羅した硫酸化ヘキノピラノシルの1位に、3,5-ビス(ドデシロオキシ)ベンゾイルアミノヘキシロキシが結合した硫酸化ヘキソピラノシル誘導体からなる硫酸糖ライブラリー。

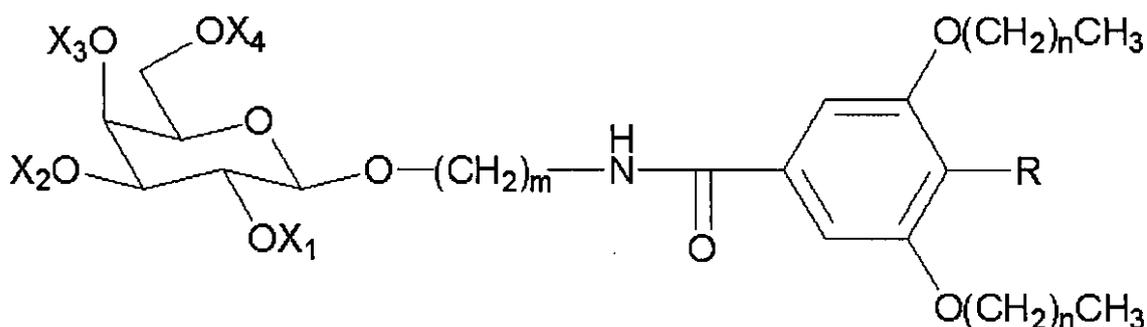
【請求項 2】

請求項1に記載の硫酸糖ライブラリーを表面に固定化してなる細胞培養素材。

【請求項 3】

式(1)で示される硫酸化ガラクトース誘導体。

## 【化1】



10

## (1)

(ただし、式中で、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ は、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = H$ 、 $X_4 = SO_3H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = SO_3H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = SO_3H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = SO_3H$ のいずれかの組み合わせを表し、 $R$ は $H$ または $O(CH_2)_nCH_3$ を、 $m$ は2から6の整数を、 $n$ は1から17の整数を表す。)

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、硫酸化剤による非選択的な硫酸化、および、6位選択的脱硫酸化剤による脱硫酸化を用い、硫酸化の全ての組合せを網羅した硫酸化ヘキサピラノシル誘導体を合成する硫酸糖誘導体の製造法に関するものである。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

硫酸基を持つ糖鎖には、ヘパラン硫酸、デルマタン硫酸等の様に様々な生理作用を有するものが知られている。例えば、造血が行われている器官である骨髄中には種々の細胞外マトリックス成分と共にヘパリンなどの硫酸糖が多量に含まれている。これら硫酸糖は、生体内で極微量で種々の生理活性を示す多くのサイトカインや増殖因子と親和性が高く、これらの因子の局在化を生じ、造血作用などの種々の生理作用を促進していると言われている。

こうした硫酸糖の機能を代替する新たな生理活性物質を探索する試みが種々行われている。例えば、ヒト造血細胞の培養液にサイトカインを添加する際にヘパリンを共存させるとサイトカインの造血細胞増殖促進作用が大幅に増強されることが知られており、これはサイトカインとヘパリンとの間に親和性があるためとされている(非特許文献1参照)。そこで、遊離のヘパリンを用いるのではなく、動物細胞が接着する基質表面にヘパリンを固定化することにより、動物細胞近傍にサイトカインを局在化させ、より効果的に細胞培養を促進しようとする試みもなされてきた(非特許文献2参照)。また、細胞の接着基質であるポリエステル表面に酸素プラズマ放電で水酸基を導入し、これに続く数段の反応でヘパリンを共有結合により固定化する方法も開発された(非特許文献3参照)。

40

## 【0003】

我々はこれまでに、簡単な構造を持つ低分子である、各種の糖脂質アナログを合成し(特許文献1参照)、その脂質類似構造の疎水性を利用して、細胞培養素材に固定化するこ

50

とにより、単糖誘導体でも肝臓細胞の培養等に有効に利用できることを示してきた（特許文献2、非特許文献4、5参照）。また、参考例1に示す様に、ガラクトース-6-硫酸誘導体を合成して、参考例2に示す様に、造血細胞の培養に有効であることが示された（特願2003-47144）。つまり、ヘパリン等の天然由来の複雑な多糖の混合物を用いずに、簡単に合成できる単糖誘導体を用いて、従来よりも簡便な工程で動物細胞培養素材が得られることが明らかになった。さらに、参考例3に示す様に、硫酸化剤の当量を増すことにより、ガラクトース-2,6-二硫酸誘導体、ガラクトース-3,6-二硫酸誘導体、および、ガラクトース-4,6-二硫酸誘導体を得られることを明らかにした（特願2003-48499）。

しかし、参考例に示したランダム硫酸化は、短工程で多くの硫酸糖誘導体を得る優れた方法ではあるが、6位が硫酸化された誘導体の生成が優先するために、6位が遊離の水酸基である硫酸糖誘導体を得られないので、短工程で、硫酸化の全ての組合せを網羅した硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を得られる硫酸糖誘導体の製造法が望まれていた。

【特許文献1】特開2001-122889号公報

【特許文献2】特開2002-27977号公報

【非特許文献1】ブラッド(Blood)、2000年、95巻、p.147-155

【非特許文献2】ステムセルズ(Stem Cells)、1999年、17巻、p.295-305

【非特許文献3】バイオマテリアルズ(Biomaterials)、2000年、21巻、p.121-130

【非特許文献4】ジャーナル・オブ・アーティフィシャル・オーガズ(J. Artif. Organs)、2001年、4巻、p.315-319

【非特許文献5】ジャーナル・オブ・バイオサイエンス・アンド・バイオエンジニアリング(J. Bioscience Bioengineering)、2002年、93巻、p.437-439

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明の目的は、2、3、4および6位の水酸基が無保護のヘキソピラノシル誘導体を原料として、短工程で、6位が遊離の水酸基である硫酸糖誘導体を含む、全ての硫酸化の場合を尽くした硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を得ることを特徴とした硫酸糖誘導体の製造法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0005】

上記課題を鋭意検討した結果、本発明者らは、まず、当量と反応条件を変化させることで、6位の水酸基のみが硫酸化されたヘキソピラノシル誘導体、あるいは6位を含む水酸基が硫酸化された二、三または四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を合成し、次に、この6位を含む水酸基が硫酸化された二、三または四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を原料として、6位選択的脱硫酸化剤を反応させ、6位が遊離の水酸基である一、二または三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を合成することにより、硫酸化の全ての組合せを網羅した硫酸化ヘキソピラノシル誘導体が調製できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、2、3、4および6位の水酸基が無保護のヘキソピラノシル誘導体を原料として、硫酸化剤を反応させ、6位の水酸基のみが硫酸化されたヘキソピラノシル誘導体、あるいは6位を含む水酸基が硫酸化された二、三または四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を合成し、次に、この6位を含む水酸基が硫酸化された二、三または四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を原料として、6位選択的脱硫酸化剤を反応させ、6位が遊離の水酸基である一、二または三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を合成することにより、硫酸化の全ての組合せを網羅した硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を得ることを特徴とした硫酸糖誘導体の製造法、および、この製造法によって調製される全ての硫酸化ヘキソピラノシル誘導体の内、6位が遊離の水酸基である硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を1つ以上含み、6位が硫

10

20

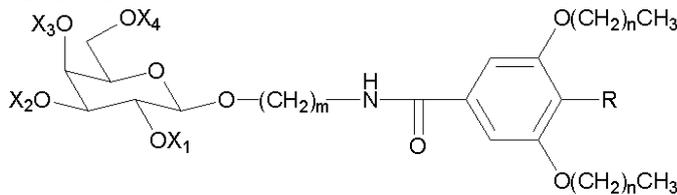
30

40

50

酸化された硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を含んでいてもよい、複数の硫酸化ヘキソピラノシル誘導体からなる硫酸糖ライブラリー、および、式(1)で示される硫酸化ガラクトース誘導体である。

【化2】



(1)

10

(ただし、式中で、 $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$ は、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = SO_3H$ 、または、 $X_1 = H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = SO_3H$ 、または、 $X_1 = SO_3H$ 、 $X_2 = SO_3H$ 、 $X_3 = SO_3H$ 、 $X_4 = SO_3H$ のいずれかの組み合わせを表し、 $R$ は $H$ または $O(CH_2)_nCH_3$ を、 $m$ は2から6の整数を、 $n$ は11から17の整数を表す。)

20

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

以下に、本発明を詳細に説明する。なお、DMFはジメチルホルムアミド、MTSTFAはN-メチル-N-(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミド、BTSAはN,O-ビス(トリメチルシリル)アセトアミドの略号である。

【0008】

本発明の原料である2、3、4および6位が無保護のヘキソピラノシル誘導体の合成は如何なる方法によっても構わない。また、ヘキソピラノシル基とそれ以外の構造は、酸素を介する通常のグリコシド結合で結ばれていても、炭素を介するCグリコシド結合で結ばれていても、あるいは、それ以外のヘテロ化合物を介する結合で結ばれていても構わない。

30

2、3、4および6位の水酸基が無保護のヘキソピラノシル誘導体を原料として、硫酸化剤を、例えばDMF等の適当な溶媒中、適当な当量(1から100当量)、適当な反応温度(0から100)および反応時間(10分から2日間)の下に反応させ、6位の水酸基のみが硫酸化された6-硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、あるいは6位を含む水酸基が硫酸化された2,6-二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、3,6-二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、4,6-二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、2,3,6-三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、2,4,6-三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、3,4,6-三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、および、2,3,4,6-四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体

40

を合成する。得られた化合物は、必要に応じてシリカゲル等を用いた高性能薄層クロマトグラフィー、あるいは、アミドカラム等を用いた高性能液体クロマトグラフィー等を用いて分離・精製する。

硫酸化剤としては、糖質化合物の硫酸化に用いられるものであれば何でもよいが、例えば、三酸化イオウ-ピリジン錯体、三酸化イオウ-トリメチルアミン錯体、クロロスルホン酸-ピリジン錯体、ジシクロヘキシルカルボジイミド-硫酸等を挙げることができ、好ましくは、三酸化イオウ-ピリジン錯体、三酸化イオウ-トリメチルアミン錯体が挙げられる。

【0009】

次に、上記の反応で得られた6位を含む水酸基が硫酸化された2,6-二硫酸化ヘキソ

50

ピラノシル誘導体、3, 6 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、4, 6 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、2, 3, 6 - 三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、2, 4, 6 - 三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、3, 4, 6 - 三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、および、2, 3, 4, 6 - 四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を原料として、6位選択的脱硫酸化剤を、例えばピリジン等の適当な溶媒中、適当な当量（4から100当量）、適当な反応温度（20から100）および反応時間（1分から1時間）の下に反応させ、水を含む溶液で後処理することにより、2, 6 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、3, 6 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、および、4, 6 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体からは、それぞれ、2 - 硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、3 - 硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、および、4 - 硫酸化ヘキソピラノシル誘導体が、2, 3, 6 - 三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、2, 4, 6 - 三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、および、3, 4, 6 - 三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体からは、それぞれ、2, 3 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、2, 4 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体、および、3, 4 - 二硫酸化ヘキソピラノシル誘導体が、2, 3, 4, 6 - 四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体からは2, 3, 4 - 三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体が、単体または混合物として得られる。得られた化合物は、必要に応じてシリカゲル等を用いた高性能薄層クロマトグラフィー、あるいは、アミドカラム等を用いた高性能液体クロマトグラフィー等を用いて分離・精製する。

10

6位選択的脱硫酸化剤としては、硫酸糖の6位選択的脱硫酸化に用いられるものであれば何でもよいが、例えば、MTSTFA、BTSA、N - メチル - N - (トリメチルシリル)アセトアミド、ヘキサメチルジシラザン、ペプタメチルジシラザン、N, N - ジメチルアミノトリメチルシラン等を挙げることができ、好ましくは、MTSTFA、BTSAが挙げられる。

20

以下に、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【実施例1】

##### 【0010】

(N - (O (2 - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N - (O (3 - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N - (O (4 - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

30

参考例3に従って合成した、N - (O (2, 6 - ジ - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N - (O (3, 6 - ジ - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N - (O (4, 6 - ジ - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの混合物(8.4mg, 8.8 μmol)をピリジン(4ml)に溶解し、アルゴン気流下、室温にて5時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣をピリジン(2ml)に溶解し、MTSTFA(0.14ml, 0.71mmol)を加え、アルゴン気流下、60で2時間攪拌した。反応液に、水(8ml)と5mM酢酸アンモニウム/メタノール溶液(2ml)を加え、アルゴン気流下、室温で0.5時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し、シリカゲル(イアトロピーズ)カラムクロマトグラフィー(クロロホルム:5mM酢酸アンモニウム/メタノール溶液:水=130:50:9)にて精製し、目的物(3.7mg, 48%)を混合物として得た。

40

<sup>1</sup>H - NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O=98:2, 60)により、4.22、4.14および4.08に、それぞれのガラクトース部分の1位のプロトンシグナルが観測され、N - (O (2 - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N - (O (3 - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N - (O (4 - O - スルホガラクトピラノシル) - 6 - オキシヘキシル) - 3, 5 - ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの生成を確認した。

##### 【0011】

50

## [参考例 1]

(N-(O-(6-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3,5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)

N-(O-(6-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3,5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド(51.7mg, 0.0687mmol)をDMF 2mlに溶解し、三酸化硫黄・トリメチルアミン錯体(336mg, 2.41mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、2時間攪拌した。反応液をそのままゲルろ過(LH-20、クロロホルム-メタノール, 1:1)し、目的物を含む画分を濃縮した。さらに、シリカゲルカラムクロマトフィー(クロロホルム-メタノール, 2:1)により精製し、目的物(14.2mg, 0.0171mmol)を得た。

MALDI-TOF/MS(マトリックス、ジヒドロキシ安息香酸): m/z 831.53  
( $C_{43}H_{77}NO_{12}S$ として計算: 831.52,  $[M-H]^-$ )

【0012】

## [参考例 2]

(硫酸糖脂質アナログが臍帯血前駆細胞増殖に及ぼす影響)

N-(O-(6-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3,5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド3.5mgを200 mlのエタノールに溶かし、20℃で保存した。使用時に、この保存溶液1.8mlにエタノール8.2mlを加えて希釈した後に、24穴プレートと同じ断面積で厚さ100  $\mu$ mに裁断したポリエステル不織布(旭化成製Y-15050)を1枚入れた24穴プレートに1 mlずつ加え揮発させた。また、濃度による影響を検討するため、この溶液をエタノールでさらに10倍希釈して同様にポリエステル不織布にコーティングした。

動物細胞として、ヒト臍帯血からフィコール密度勾配遠心分離により得られた単核造血細胞を用いた。

予め、ヒト臍帯血単核造血細胞 $1 \times 10^5$  cellsとヒト骨髄初代ストローマ細胞 $5 \times 10^5$  cellsとを、無血清無サイトカイン培地X-VIVO10(BioWhittaker, Walkersville, USA)を用いて、24ウェルプレート中で37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で1週間共培養した後、その培養上清を得た。

上記のN-(O-(6-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3,5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドをコーティングした不織布、同じく10倍希釈した溶液でコーティングした不織布、または、コーティングしていない不織布、いずれかの不織布を入れた24穴プレートに、上記の培養上清を用いて、ヒト臍帯血単核造血細胞 $1 \times 10^5$  cellsを播種し、37℃、5%CO<sub>2</sub>雰囲気下で1週間培養した。

その後、培養後の不織布および培養液の両方から回収した造血細胞を集め、コロニーフォーミングユニットアッセイを行い、培養後の造血前駆細胞の濃度を計数した。

表1に示すように、培養後の造血前駆細胞濃度は、無処理の不織布に比べ、N-(O-(6-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3,5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドを10倍希釈してコーティングしたものでもほぼ同等、N-(O-(6-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3,5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドを1倍濃度でコーティングしたもので約1.6倍であり、明らかな増殖活性を示した。

10

20

30

40

【表 1】

表 1 コーティングの造血前駆細胞濃度を与える影響

不織布	培養後の造血前駆細胞濃度 (10 <sup>3</sup> cells/ml)
コーティングなし	0.87
ガラクトース-6-硫酸誘導体で コーティング (10倍希釈)	0.83
ガラクトース-6-硫酸誘導体で コーティング (1倍濃度)	1.42

10

## 【0013】

## [参考例 3]

(N-(O (2, 6-ジ-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3, 5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N-(O (3, 6-ジ-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3, 5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド、および、N-(O (4, 6-ジ-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3, 5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミドの合成)  
N-(O (ガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3, 5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド (30.0mg, 0.040mmol) を DMF (2.2ml) に溶解させ、三酸化硫黄・ピリジン錯体 (32.4mg, 0.20mmol, 5当量) を加え、アルゴン気流下、室温にて2.5時間攪拌した。反応終了後、メタノール (20ml) を加え、溶媒を留去した。残渣をゲル濾過カラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール:水=108:58:1、トリエチルアミン1%) にて分取し、さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=4:1、トリエチルアミン1%) にて精製し、目的物 (27.8mg, 84%) を混合物として得た。

20

30

これらの化合物がエタノールに可溶であることを確認した。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O=98:2, 60 )

## 【0014】

N-(O (2, 6-ジ-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3, 5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド  
6.96 (t, J = 2.4 Hz), 6.55 (bs), 4.22 (d, J = 8.3 Hz), 4.09 (dd, J = 8.3, 9.3 Hz), 3.98 (t, J = 6.5 Hz), 3.86 (dd, J = 6.2, 10.3 Hz), 3.76 (dd, J = 6.2, 10.3 Hz), 3.70 (m), 3.64 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz), 3.58 (t, J = 6.2 Hz), 3.50 (m), 3.47 (m), 3.20 (m), 1.69 (m), 1.53 (m), 1.41 (m), 1.29 (m), 0.85 (t, J = 6.9 Hz)

40

## 【0015】

N-(O (3, 6-ジ-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3, 5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド  
6.96 (t, J = 2.4 Hz), 6.55 (bs), 4.15 (d, J = 7.6 Hz), 3.98 (t, J = 6.5 Hz), 3.95 (dd, J = 3.4, 9.6 Hz), 3.87 (bd, J = 3.4 Hz), 3.86 (dd, J = 6.2, 10.3 Hz), 3.76 (dd, J = 6.2, 10.3 Hz), 3.58 (t, J = 6.2 Hz), 3.47 (m), 3.43 (dd, J = 7.6, 9.6 Hz), 3.20 (m), 1.69 (m), 1.53 (m), 1.41 (m), 1.29 (m), 0.85 (t, J = 6.9 Hz)

## 【0016】

N-(O (4, 6-ジ-O-スルホガラクトピラノシル)-6-オキシヘキシル)-3, 5-ビス(ドデシロキシ)ベンズアミド

50

6.96 (t, J = 2.4 Hz), 6.55 (bs), 4.34 (d, J = 3.4 Hz), 4.06 (d, J = 7.6 Hz), 3.98 (t, J = 6.5 Hz), 3.94 (m), 3.76 (dd, J = 6.2, 10.3 Hz), 3.70 (m), 3.47 (m), 3.34 (dd, J = 3.4, 9.6 Hz), 3.20 (m), 1.69 (m), 1.53 (m), 1.41 (m), 1.29 (m), 0.85 (t, J = 6.9 Hz)

【産業上の利用可能性】

【0017】

本発明は、2、3、4および6位の水酸基が無保護のヘキソピラノシル誘導体を原料として、硫酸化剤を反応させ、6位の水酸基のみが硫酸化されたヘキソピラノシル誘導体、あるいは6位を含む水酸基が硫酸化された二、三または四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を合成し、次に、この6位を含む水酸基が硫酸化された二、三または四硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を原料として、6位選択的脱硫酸化剤を反応させ、6位が遊離の水酸基である一、二または三硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を合成することにより、硫酸化の全ての組合せを網羅した硫酸化ヘキソピラノシル誘導体を得ることを特徴とした硫酸糖誘導体の製造法を提供するものであり、各種の細胞培養材料等の医療材料、血液抗凝固剤等の医薬品の製造に用いることができる。

---

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開平05 - 230090 (JP, A)  
特開2001 - 122889 (JP, A)  
特開2002 - 030091 (JP, A)  
特開2004 - 256433 (JP, A)  
特開2004 - 256413 (JP, A)  
J. Carbohydrate Chem. , 1995年, 14, 885 - 888  
Biosci. Biotech. Biochem. , 1992年, 56, 1577 - 1580  
Biosci. Biotech. Biochem. , 1992年, 56, 1413 - 1416

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07H 15/04  
C07H 11/00  
C12N 5/00  
C40B 40/12  
CAplus (STN)  
CASREACT (STN)  
REGISTRY (STN)