

(19) 日本国特許庁 ( J P )

(12) 公開特許公報 ( A )

(11) 特許出願公開番号

特開平7-258283

(43) 公開日 平成7年(1995)10月9日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 15/04		A		
A 6 1 K 31/70	AGZ			
C 0 7 H 5/10				
				13/06
				13/08

審査請求 未請求 請求項の数2 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平6-73883

(22) 出願日 平成6年(1994)3月18日

(71) 出願人 000229117

日本ゼオン株式会社

東京都千代田区丸の内2丁目6番1号

(71) 出願人 591146376

科学技術庁放射線医学総合研究所長

千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号

(72) 発明者 安藤 興一

東京都渋谷区道玄坂2-23-10

(72) 発明者 三沢 真理

神奈川県横浜市旭区白根5-22-3

(72) 発明者 宮口 三千代

東京都大田区大森北4-3-3

(74) 代理人 弁理士 和田 靖郎

最終頁に続く

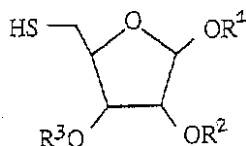
(54) 【発明の名称】 リボフラノース誘導体およびそれを含む放射線障害防護剤

(57) 【要約】

【目的】 放射線障害防護活性を有する新規なリボフラノース誘導体を提供する。

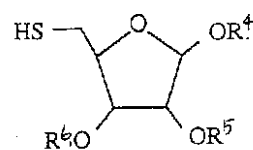
【構成】 式(1)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup> は分岐していてもよい炭素数2~6の低級アルキル基またはアシル基を示し、R<sup>2</sup> とR<sup>3</sup> はそれぞれ独立して水素原子または分岐していてもよい低級アルキル基、或いは一緒になってアルキリデン基を示す。) で表されるリボフラノース誘導体は新規な化合物であり、式(2)

【化2】



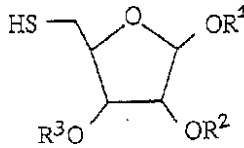
(式中、R<sup>4</sup> は分岐していてもよい炭素数1~6の低級アルキル基またはアシル基を示し、R<sup>5</sup> とR<sup>6</sup> はそれぞれ独立して水素原子または分岐していてもよい低級アルキル基、或いは一緒になってアルキリデン基を示す。) で表されるリボフラノース誘導体は、放射線障害防護剤として利用できる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

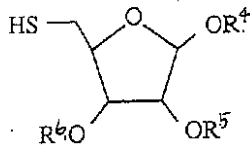
【化1】



(式中、R<sup>1</sup>は分岐していてもよい炭素数2~6の低級アルキル基またはアシル基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素原子または分岐していてもよい低級アルキル基、或いは一緒になってアルキリデン基を示す。)で表されるリボフラノース誘導体。

【請求項2】 一般式(2)

【化2】



(式中、R<sup>4</sup>は分岐していてもよい炭素数1~6の低級アルキル基またはアシル基を示し、R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して水素原子または分岐していてもよい低級アルキル基、或いは一緒になってアルキリデン基を示す。)で表されるリボフラノース誘導体を有効成分とする放射線障害防護剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、放射線障害防護作用を示す新規なりボフラノース誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】日本人の死因の約1/4は癌であり、癌患者は今後とも増加すると予測されている。癌の治療方法の主なものは外科手術、放射線療法、化学療法であり、現在、これらを組み合わせた治療が行われている。

【0003】放射線療法は、外科手術と並んで癌治療の根本的治療法であるが、放射線被曝による患者への様々な障害の出現が、放射線療法の有用性への評価、期待を減弱せしめている。放射線照射により惹起される様々な障害を防護できる予防・治療剤を開発できれば、放射線療法において患部に照射できる放射線を飛躍的に増量することが可能となり、放射線による癌の治療効果を更に高めることに寄与することができる。

【0004】放射線の障害を防護する薬剤として、従来、含硫アミン化合物等が検討されてきたが臨床に適用されるまでに到っていない。最近、放射線障害防護剤としてアミフォスチン(Seminars in Oncology, 8, 65(1981))の臨床治験がなされているが、副作用の点で問題が存在する。

2

【0005】米国特許公報第4420489号は5-デオキシ-5-チオ-D-リボース等の環内に硫黄原子を有する糖化合物の放射線障害防護作用を開示しているが、臨床に供与できるだけの強い効果に到っていない。

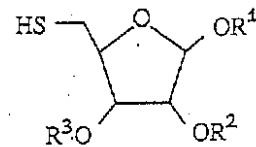
【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、新たな放射線障害防護活性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行った結果、新規なりボフラノース誘導体が優れた放射線障害防護作用を有することを見出し、本発明を完成するに到った。

【0007】

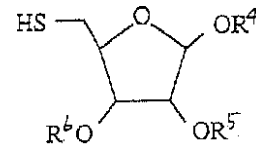
【課題を解決するための手段】かくして本発明によれば、一般式(1)

【化3】



(式中、R<sup>1</sup>は分岐していてもよい炭素数2~6個の低級アルキル基またはアシル基を示し、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して水素原子、または分岐していてもよい低級アルキル基、或いは一緒になってアルキリデン基を示す。)で表されるリボフラノース誘導体および一般式(2)

【化4】



(式中、R<sup>4</sup>は分岐していてもよい炭素数1~6個の低級アルキル基またはアシル基を示し、R<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>はそれぞれ独立して水素原子、または分岐していてもよい低級アルキル基、或いは一緒になってアルキリデン基を示す。)で表されるリボフラノース誘導体を有効成分とする放射線障害防護剤が提供される。

【0008】上記式(1)において、R<sup>1</sup>は炭素数2~6個の分岐していてもよい低級アルキル基であり、具体的にはエチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルペンチル基、ネオペンチル基、n-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基などが挙げられ、好適にはエチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル

10

20

30

40

50

基などである。また、アシル基としては、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、バレリル基、ベンゾイル基などが挙げられ、好適にはアセチル基、プロピオニル基などである。

【0009】 $R^2$ ,  $R^3$ はそれぞれ独立して水素原子、または分岐していてもよい低級アルキル基、或いは一緒になってアルキリデン基を示す。分岐していてもよい低級アルキル基としては、通常炭素数が1~6個であり、具体的にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基などが挙げられ、好適にはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基などである。また、アルキリデン基としては一般的には炭素数が1~8個のアルキリデン基であり、具体的にはメチリデン基、エチリデン基、プロピリデン基、イソプロピリデン基、ブチリデン基、イソブチリデン基、ペンチリデン基、イソペンチリデン基、ヘキシリデン基、シクロヘキシリデン基、ベンジリデン基などが挙げられ、好適にはイソプロピリデン基、ベンジリデン基、シクロヘキシリデン基などであり、更に好適にはイソプロピリデン基である。

【0010】本発明の一般式(1)で表される新規なリボフラノース誘導体の具体例としては、例えばエチル5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*n*-プロピル5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソプロピル5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*n*-ブチル5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*t*-ブチル5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*s*-ブチル5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1-O-アセチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-プロピオニル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-ベンゾイル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、エチル2-O-メチル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、エチル2-O-(4-メチルペンチル)-3-O-イソブチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*n*-プロピル2-O-エチル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、エチル2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*n*-プロピル2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソプロピル2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラ

ノシド、*t*-ブチル2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1-O-アセチル-2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、エチル2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1-O-アセチル-2,3-O-ヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、エチル2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*t*-ブチル2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-アセチル-2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-プロピオニル-2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、*n*-プロピル2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソプロピル2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1-O-ブチリル-2,3-O-メチリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、2,3-ジメチルブチル2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、エチル2,3-O-メチリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、エチル2,3-O-エチリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1-O-プロピオニル-2,3-O-イソペンチリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-バレリル-2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-ベンゾイル-2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、エチル2-O-メチル-3-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、エチル2-O-エチル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*n*-プロピル2-O-イソプロピル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*n*-ブチル2-O-エチル-3-O-*n*-プロピル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソブチル2-O-メチル-3-O-*t*-ブチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、*n*-ペンチル2-O-イソブチル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、ネオペンチル2-O-*s*-ブチル-3-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、2,3-ジメチルブチル2-O-メチル-3-O-イソペンチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソプロピル2-O-(2-メチルペンチル)-3-O-イソペンチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、エチル2-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、プロピル2-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、

n-ブチル 2-O-イソプロピル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、s-ブチル 2-O-n-ブチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、2-メチルペンチル 2-O-(1,1-ジメチルブチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、n-ヘキシル 2-O-(1,3-ジメチルブチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、エチル 3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、4-メチルペンチル 3-O-n-プロピル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、2-メチルペンチル 3-O-n-ヘキシル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1,1-ジメチルブチル 3-O-(2,3-ジメチルブチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、2,3-ジメチルブチル 3-O-(4-メチルペンチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシドなどが例示され、好適には、エチル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、n-プロピル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソプロピル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、t-ブチル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1-O-アセチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、エチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、n-プロピル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソプロピル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、t-ブチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、1-O-アセチル-2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-プロピオニル-2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、エチル 2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、n-プロピル 2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、イソプロピル 2,3-O-シクロヘキシリデン-5-チオ-D-リボフラノシド、t-ブチル 2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-アセチル-2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノース、1-O-プロピオニル-2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノースなどであり、1位の、立体異性体は、各々単独あるいは混合物のいずれであっても本発明に含まれる。

【0011】また、上記式(2)で表されるリボフラノース誘導体は、放射線防護剤として使用されるが、式(2)中R<sup>4</sup>はメチル基のほか上述した式(1)のR<sup>1</sup>と同様の置換基が例示され、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>も上述した式(1)のR<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>と同様の置換基が例示される。こ

のような化合物の具体例としては、例えばメチル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-メチリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-エチリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-イソペンチリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-ジメチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-ジエチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-イソプロピル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-エチル-3-O-n-プロピル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-メチル-3-O-t-ブチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-イソブチル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-s-ブチル-3-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-メチル-3-O-イソペンチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-(2-メチルペンチル)-3-O-イソペンチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-n-プロピル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-n-ヘキシル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-(2',3'-ジメチルブチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-(4'-メチルペンチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシドなどが例示され、好適には、メチル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-シクロヘキシリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-イソプロピル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-メチル-3-O-t-ブチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-イソブチル-3-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-s-ブチル-3-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-メチル-3-O-イソペンチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-(2-メチルペンチル)-3-O-イソペンチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-メチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2-O-エチル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-n-プロピル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-n-ヘキシル-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-(2',3'-ジメチルブチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 3-O-(4'-メチルペンチル)-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシドなどが例示され、好適には、メチル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-ベンジリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド、メチル 2,3-O-シクロヘキシリデン-5-

デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド、メチル 2, 3 - O - ジメチル - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド、メチル 2, 3 - O - ジエチル - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド、メチル 2 - O - イソプロピル - 3 - O - エチル - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド、メチル 2 - O - エチル - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド、メチル 3 - O - エチル - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド、メチル 3 - O - n - プロピル - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシドなどであり、1位の

立体異性体は、各々単独あるいは混合物のいずれであっても本発明に包含される。  
【0012】本発明の化合物は、市場から入手可能なD - リボースや、アデノシン、グアノシン、シチジン、ウリジンなどのリボヌクレオシドから、常法にしたがって容易に合成できる。たとえば、D - リボースの1位のヒドロキシル基を酸性レジンなどのような酸性触媒存在下でアルコールと反応させてアルコキシル基とし、ついでD - リボースの2および3位のヒドロキシル基を酸性レジンなどのような酸性触媒存在下でアルデヒドやケトンと反応させてアセタールとして、D - リボースの1, 2, 3位のヒドロキシル基を保護したのち、D - リボースの5位のヒドロキシル基をトシルクロライドなどで活性化してチオ酢酸カリウムなどを反応させると本発明の化合物のうち2および3位がO - アルキリデン基である化合物が得られる。また、2および3位のO - アルキリデン基を除去した後に、D - リボースの2, 3位をトシルクロライドやナトリウムヒドライドなどで活性化させてアルコールや塩化物等と反応させれば、本発明の化合物のうち2および3位の酸素原子にそれぞれ分岐してもよい炭素数1 ~ 6の低級アルキル基が結合した本発明の化合物が得られる。

【0013】1位のヒドロキシル基をアルコキシル基に変換するため用いられるアルコールは、常法にて用いられるものであり、具体例としては、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、s - ブタノール、t - ブタノール、イソブタノール、n - ペンタノール、イソペンタノール、ネオペンタノール、n - ヘキサノール、4 - メチルペンタノール、3 - メチルペンタノール、2 - メチルペンタノール、3, 3 - ジメチルブタノール、2, 2 - ジメチルブタノール、1, 1 - ジメチルブタノール、1, 2 - ジメチルブタノール、1, 3 - ジメチルブタノール、2, 3 - ジメチルブタノールなどの炭素数1 ~ 6の低級アルコールが挙げられる。2, 3位のヒドロキシル基をアセタールに変換するため用いられるアルデヒドやケトンは、常法にて用いられるものであり、具体例としては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、ブチルアルデヒド、イソブチルアルデヒド、ペンチルアルデヒド、ヘキシルアルデヒド、ヘプチルアル

デヒド、ベンジルアルデヒドなどのアルデヒド類やアセトン、エチルメチルケトン、ジエチルケトン、ジプロピルケトン、エチルプロピルケトン、ジ - t - ブチルケトン、シクロペンチルケトン、シクロヘキシルケトンなどのケトン類が例示される。これらのなかでも反応性の観点からエタノール、n - プロパノール、イソプロパノール、n - ブタノール、イソブタノール、s - ブタノール、t - ブタノールなどが好ましい。

【0014】化合物の合成に際しての反応条件は常法に従って設定すればよく、特に限定されないが、通常 - 5 ~ 150、5分 ~ 24時間程度の条件下で反応させる。また、用いられる溶媒についても常法に従って選択することができるが、通常、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、無水ピリジン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒の中から、反応を阻害せず出発物質が溶解可能なものを選択し、単独もしくは組み合わせて使用すればよい。反応終了後、化合物は常法に従って反応混和物から採取される。例えば、熱時に反応液中の不溶物を濾別し濾液中に析出した結晶を濾取し再結晶したり、クロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

【0015】これらの化合物を放射線障害防護剤として用いる際には、上記医薬的に許容しうる担体もしくは希釈剤などを含有した医薬品組成物として使用することができ、その剤型は適宜選択できる。例えば、液剤、散剤、顆粒剤、錠剤、腸溶剤およびカプセル剤などの経口剤や、注射剤、坐剤などの非経口剤が挙げられる。

【0016】製剤方法は常法に従えばよく、例えば、本発明の化合物と医薬的に許容し得る担体もしくは希釈剤、更には、安定剤その他所望の添加剤を配合し、所望の剤型とすることができる。このような担体もしくは希釈剤の例としては、例えば、澱粉類、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、デキストリン、マンニット、ソルビット、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、トラガカントゴム、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、微結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、寒天、アルギン酸ナトリウム、カオリンなどの固体希釈剤や、例えば、水、生理食塩水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、ハルトマン液、リンゲル液などの液体希釈剤をあげることができる。この際、普通用いられる安定剤等を含有してもよい。

【0017】本発明の放射線障害防護剤が経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で、本発明の化合物を1日0.1 ~ 100 mg / kgの範囲で使用することができる。また、静注、皮下注、筋肉注射など、非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年齢、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で本発明の

化合物を1日0.01~10mg/kgの範囲で使用することができる。

## 【0018】

【発明の効果】かくして本発明によれば、放射線障害防護活性を有するリボフラノース誘導体が得られ、試薬、医薬品およびその中間体として有用である。

## 【0019】

【実施例】本発明のリボフラノース誘導体および放射線障害防護剤について具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限られるものではない。

(合成例1) エチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシドの合成。

D-リボース(50g)をエタノール(350ml)およびアセトン(350ml)の混合溶液に溶解し、アンバーリスト15(10g;米国ローム&ハース社製)を加えて80℃で3時間加熱還流した。反応後、室温まで冷却して、アンバーリストを濾別し、濾液をクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮して得られた粗シロップ(69g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム)に付し中間体49gを得た。このうち30gに無水ピリジン(60ml)を加え溶解し、室温攪拌下、トシルクロライド(27.6g)を加え、室温で2時間攪拌後、更に70℃として5時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を集めて希硫酸で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、活性炭(5g)で処理後濃縮し、粗シロップ(69g)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ベンゼン/クロロホルム=1/1)に付しトシル体27gを得た。この濃縮物にジメチルホルムアミド(150ml)を加え溶解し、チオ酢酸カリ(8.4g)を加えて70℃で5時間加熱還流した。その後、反応液を減圧下濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を集め、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開液;クロロホルム)で精製してエチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-アセチルチオ-D-リボフラノシド(19g)を得た。次いでこの化合物をメタノール(100ml)に溶解し、0.5Nナトリウムメトキシド/メタノール(3ml)溶液を加え、室温で一晩静置した。反応液を濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(展開液;ベンゼン/クロロホルム)で精製することにより、エチル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド(以下、化合物1とする)を(9.4g)得た。この化合物は<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから同定された。機器データを以下に示す。NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 値)

1.10~1.28(3H, t)、1.30(3H,

s)、1.45(3H, s)、2.40~3.00(2H, m)、3.30~3.82(2H, m)、4.00~4.21(1H, brs)、4.50~4.70(2H, m)、5.03(1H, s)

【0020】(合成例2)イソプロピル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシドの合成

合成例1でD-リボースを溶解させる混合溶液のエタノールをイソプロパノールに代えて同様の実験を行い、イソプロピル 2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド(以下、化合物2という)を得た。この化合物は<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから同定された。機器データを以下に示す。NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 値)

1.10~1.25(6H, d)、1.34(6H, s)、2.40~3.00(2H, m)、3.73~4.25(2H, m)、4.54~4.76(2H, m)、5.20(1H, s)

【0021】(合成例3)エチル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシドの合成

合成例1で得た化合物1(7.8g)のメタノール(78ml)溶液にアンバーリスト15(2.4g)を加えて窒素置換下、30℃で4時間攪拌した。その後反応液を濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣を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=100:0.97:3)で精製することにより、エチル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド(以下、化合物3という)を(5.1g)得た。この化合物は、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから同定された。機器データを以下に記す。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 値)

1.08~1.32(3H, t)、2.63~2.90(2H, m)、3.40~4.38(5H, m)、4.80~5.00(1H, d)

【0022】(合成例4)イソプロピル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシドの合成

化合物2(1.0g)から合成例3と同様にアンバーリスト15で2,3位を脱保護し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、イソプロピル 5-デオキシ-5-チオ-D-リボフラノシド(以下、化合物4という)を(70mg)得た。この化合物は、<sup>1</sup>H-NMRスペクトルから同定された。機器データを以下に記す。

NMRスペクトル(CDC1<sub>3</sub>, 値)

1.20~1.23(6H, d)、2.90~3.25(2H, m)、3.92~4.38(4H, m)、5.05(0.5H, d, J<sub>1,2</sub><1.0Hz, -H-1)、5.16(0.5H, d, J<sub>1,2</sub>=3.0Hz, -H-1)

【0023】(合成例5)メチル 2,3-O-イソ

ロピリデン - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシドの合成

D - リボース 9.5 g をメタノールとアセトンの等比混合溶媒 1330 ml に溶解させ、アンバーリスト 15 (47.5 g) を加えて 70 で 1.5 時間加熱還流した。反応終了後、反応液を室温まで冷却してアンバーリストを濾別し、濾液を溶媒を除去した。得られた残渣にクロロホルム 400 ml を加えて水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を除去した。次いで無水ピリジン 120 ml に溶解させ、塩化パラトルエンスルホニル 59.6 g を添加後、室温で 2 時間攪拌し、更に 95 で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水を加えてクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を集めて希硫酸、希塩酸で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を除去後、約 7.4 g の無色粘性の液体を得た。

【0024】この液体 30 g をジメチルホルムアミド 250 ml に溶解させ、チオ酢酸カリ 9.8 g を加えて 60 ~ 70 で 5 時間攪拌した。その後、反応液を減圧下濃縮し、水を加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を除去した。これをメタノール 110 ml に溶解し、0.5 N ナトリウムメトキシド / メタノール 3.4 ml を加えて室温で一晩放置した。その後、反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ベンゼン クロロホルム) で精製することにより、1 位の混合物であるメチル 2,3-O-イソプロピリデン - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド (以下、化合物 5 という) 17.1 g を得た。更に化合物 5 をシリカゲルクロマトグラフィー (ベンゼン クロロホルム) で精製し、1 位の体であるメチル 2,3-O-イソプロピリデン - 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド (以下、化合物 6 という) を単離した。

【0025】(合成例 6) メチル 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシドの合成。

化合物 5 (2 g) をメタノール 20 ml に溶解させ、アンバーリスト 15 (0.6 g) を加えて窒素置換下、30 で 4 時間攪拌した。アンバーリストを濾別後、濾液を濃縮して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 = 100 : 0.97 : 3) で精製することにより、メチル 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド (以下、化合物 7 という) 0.5 g を得た。

【0026】(合成例 7) メチル 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシドの合成。

化合物 6 (2 g) を合成例 2 と同様にしてアンバーリスト 15 を用いて脱保護し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、メチル 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボフラノシド (以下、化合物 8 とする) を 0.6 g 得た。化合物 8 は化合物 7 との 1 位の立体異性体である。

【0027】

(試験例 1) *in vivo* 放射線障害防護試験

動物は 3 ヶ月齢の C3H/He 雄性マウスを 1 群 10 匹で使用した。化合物 1 および 5 は 0.05% の Tween 80 に懸濁させ、化合物 3、7 および 8 は生理食塩水に溶解した。比較剤は 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボース (以下、比較剤 1 とする) を使用し、生理食塩水に溶解した。対照群には生理食塩水を投与した。薬剤濃度はマウス 10 g 当たり投与量が 0.1 ml になるように調整し、それぞれ 500 mg / kg を腹腔内に投与した。薬剤投与 15 分後に東芝製<sup>137</sup>Cs - 線照射装置を用いて 10 Gy をマウスに全身照射し、以後、30 日間生死を判定した。この結果、化合物 1 および 5 は 15 日目まで生存率は 60% 以上で生存率が 0% となるのは化合物 1 が 18 日目、化合物 5 が 17 日目であった。化合物 3 は 30 日目でも生存率 60% 以上であり、化合物 7 および 8 は 30 日目でも生存率 100% であった。これに対して比較剤 1 の生存率は 10 日目にすでに 50% であり、13 日目には生存率は 0% となった。また、対照群では 9 日目にすでに生存率は 50% となり、12 日目には 0% となった。この結果から、化合物 1、3、5、7 および 8 は強い放射線障害防護作用を有していることが判った。また、その効果は 1 位の立体異性体の差なく発揮されている事も判った。

【0028】

(試験例 2) *in vitro* 放射線障害防護試験

ヒト唾液腺腫瘍細胞  $2.5 \times 10^5$  個を 5 ml 照射用ボトルに播種し、2 日間、37 度で培養した。化合物 3、7 および 5 - デオキシ - 5 - チオ - D - リボース (以下、比較剤 1 という) を所定量添加した牛胎児血清 10% 入り MEM 培地 5 ml と交換後、37 度で 30 分間培養し、島津製シールド型信愛号 250 X 線装置を用いて 200 KV x 15 A で 7 Gy 照射した。照射後、無血清 MEM 培地で洗浄し、0.1% トリプシンで細胞を剥離後、コールカウンターで細胞数を計測し、所定数を 6 cm のデイッシュに播種した。播種細胞数は 10 日間培養後にコロニーが 100 個前後できるように調整した。コロニーの染色は Solution V (MgSO<sub>4</sub>, 7H<sub>2</sub>O) で洗浄後、10% ホルマリンで 10 分以上固定した。次いで 1% メチレンブルーで 1 分間染色後、水洗し、100 倍の顕微鏡下でコロニー数を計測した。生存率 (S.F.) を下式から求めた。結果を図 1 に示した。

$S.F. = (\text{照射コロニー数} / \text{播種細胞数}) / (\text{無照射コロニー数} / \text{播種細胞数})$

【0029】

【図 1】

【0030】図 1 より、化合物 3 および 7 は比較剤 1 に比べて非常に強い *in vitro* 放射線障害防護効果を持つ事が判った。

【0031】(試験例3) 毒性試験

実験動物は3ヶ月齢の雄性C3H/Heマウスを1群10匹で使用した。試験例1と同様に調整した化合物1、3、5、7および化合物8を腹腔内に1000mg/kg投与して30日間観察したが、異常な症状は認められず、死亡した個体も認められなかった。このことから、\*

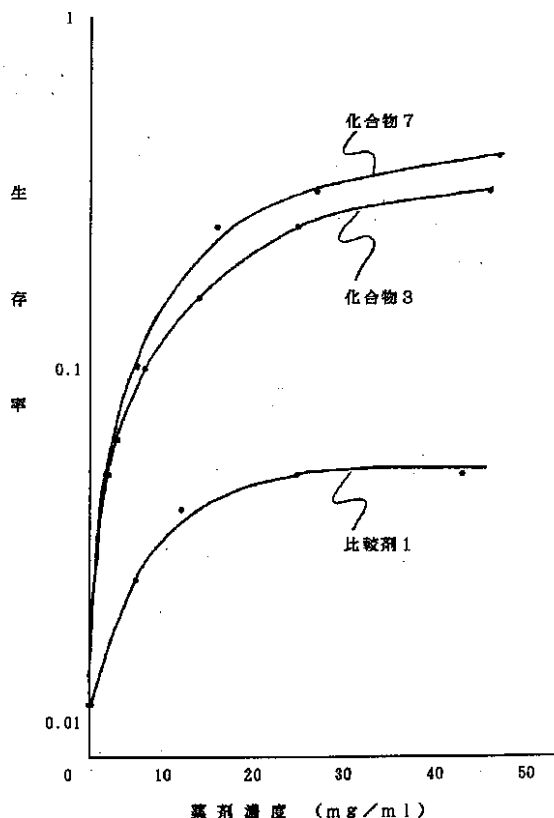
\* 本発明の化合物1、3、5、7および8は極めて毒性の低い化合物であることが判った。

【0032】

【図面の簡単な説明】

【図1】薬剤濃度と生存率の関係を示した図面である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 木内 孝司  
長野県佐久市跡部437 - 4

(72)発明者 森重 奈受  
東京都品川区南大井1 - 6 - 10

(72)発明者 塩崎 正三  
神奈川県横須賀市鴨居3 - 77 - 4