

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5092158号
(P5092158)

(45) 発行日 平成24年12月5日(2012.12.5)

(24) 登録日 平成24年9月28日(2012.9.28)

(51) Int.Cl. F I
C O 7 D 311/72 (2006.01) C O 7 D 311/72 I O 2
A 6 1 K 31/355 (2006.01) C O 7 D 311/72 C S P
A 6 1 P 39/00 (2006.01) A 6 1 K 31/355
 A 6 1 P 39/00

請求項の数 3 (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2006-325408 (P2006-325408)
 (22) 出願日 平成18年12月1日(2006.12.1)
 (65) 公開番号 特開2008-137942 (P2008-137942A)
 (43) 公開日 平成20年6月19日(2008.6.19)
 審査請求日 平成21年10月15日(2009.10.15)

(73) 特許権者 301032942
 独立行政法人放射線医学総合研究所
 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号
 (73) 特許権者 598015084
 学校法人福岡大学
 福岡県福岡市城南区七隈8丁目19番1号
 (74) 代理人 100066692
 弁理士 浅村 皓
 (74) 代理人 100072040
 弁理士 浅村 肇
 (74) 代理人 100107504
 弁理士 安藤 克則
 (74) 代理人 100102897
 弁理士 池田 幸弘

最終頁に続く

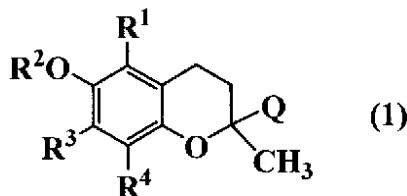
(54) 【発明の名称】 トコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体を有効成分とする放射線防護剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

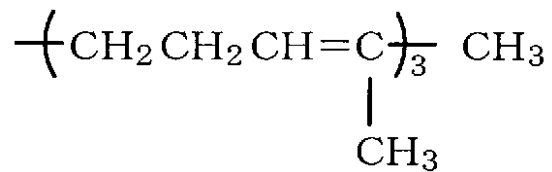
放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤の製造のための、一般式(1)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩の使用、

【化1】



[式中、Q は、

【化2】



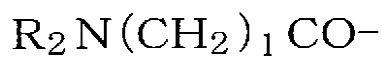
で表わされる基であり、

R¹ は、水素原子またはメチル基であり、

R² は、

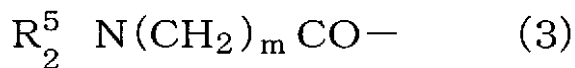
(i)

【化3】



(式中、R は同一または異なってもよく、水素原子、C₁ - 4 アルキル基又は、

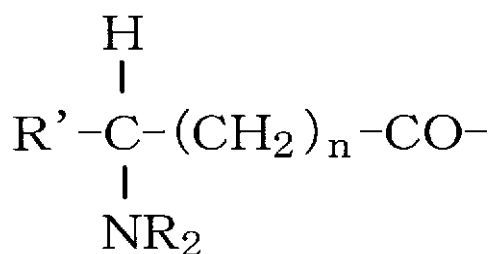
【化4】



(式中、R⁵ は同一または異なってもよく、水素原子またはC₁ - 4 アルキル基を表わし、m は0 ないし3 である) を表わし、1 は1 ないし4 である)、

(i i)

【化5】



(式中、n は0 ないし2 であり、R は上に定義したとおりであり、

R' は、アラニン、アルギニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、リシンの残基

からなる群より選択される基である)、

または

(i i i)

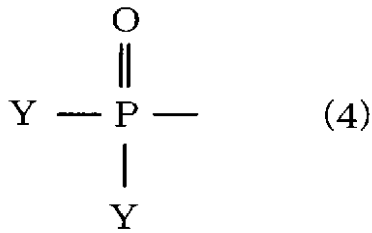
10

20

30

40

【化6】



10

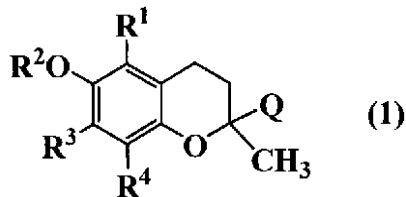
(式中、Yは同一または異なってもよく、-OH、-O⁻または-OA(式中Aはアルカリ金属を表わす)である)、で表わされる基であり、

R³およびR⁴は同一または異なってもよく、水素原子またはC₁ - 4アルキル基を表わす]。

【請求項2】

一般式(1)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩を含有する、放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤、

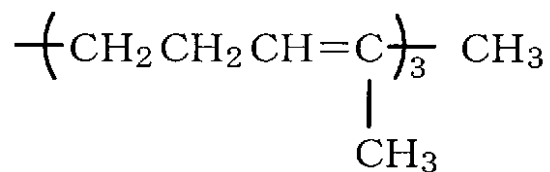
【化7】



20

[式中、Qは、

【化8】



30

で表わされる基であり、

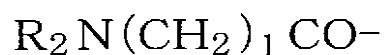
R¹は、水素原子またはメチル基であり、

R²は、

(i)

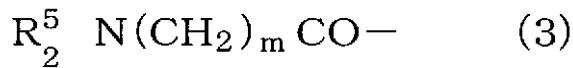
40

【化9】



(式中、Rは同一または異なってもよく、水素原子、C₁ - 4アルキル基又は、

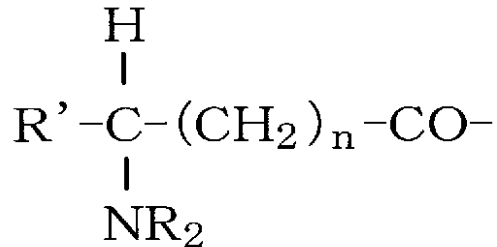
【化10】



(式中、 R^5 は同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表わし、 m は0ないし3である)を表わし、 l は1ないし4である)、

(iii)

【化11】



10

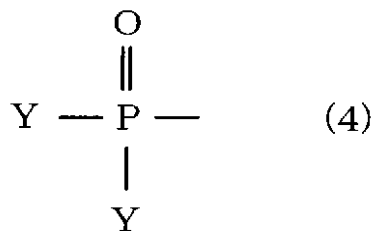
(式中、 n は0ないし2であり、 R は上に定義したとおりであり、 R' は、アラニン、アルギニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、リシンの残基

からなる群より選択される基である)、

または

(iii)

【化12】



20

30

(式中、 Y は同一または異なってもよく、 $-OH$ 、 $-O^-$ または $-OA$ (式中 A はアルカリ金属を表わす)である)、 Z で表わされる基であり、

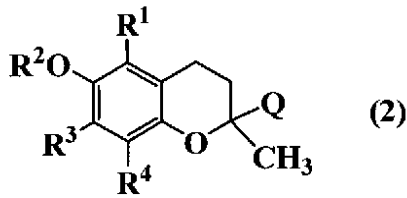
R^3 および R^4 は同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表わす]。

40

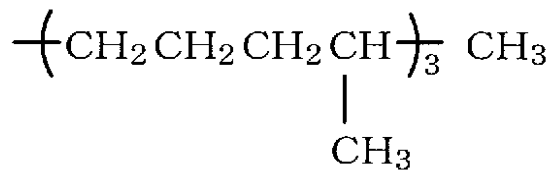
【請求項3】

一般式(2)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩、

【化 1 3】



[式中、Q は、
【化 1 4】

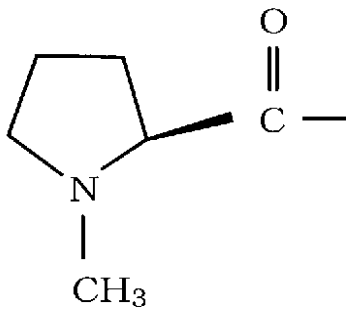


で表わされる基であり、

R¹ は、水素原子またはメチル基であり、

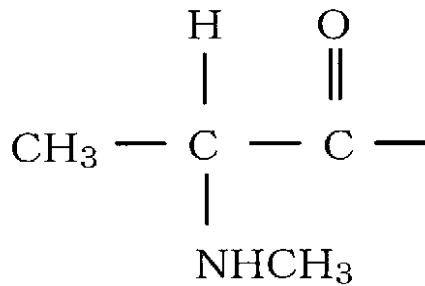
R² は、(v)

【化 1 5】



又は、(v i)

【化 1 6】



で表わされる基であり、

R³ および R⁴ は同一または異なってもよく、水素原子または C₁ - 4 アルキル基を表

10

20

30

40

50

わす]。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、放射線や宇宙線の被ばくによる生体障害の予防および治療、放射線による診断や治療の副作用として発現する放射線障害の防護作用に関する。

【背景技術】

【0002】

近年の放射線を利用する測定機器類や医療機器類の普及に伴い、それらの取扱者、およびがんの放射線治療を行う医師・技術者は常に放射線被ばくによる障害リスクに直面している。また航空機の乗務員や、航空機利用の増加に伴い、乗客の宇宙線被ばくや、X線CTなどを利用して健康診断を受ける人の微量の放射線被ばくによる発がんリスクが問題になっている。一方、原子力発電所関連の事故やテロなどによる一般人の放射線被ばく障害の可能性も指摘されている。従って、放射線被ばくによる生体障害リスクを克服する放射線防護剤の開発は社会の重要な課題である。しかしながら、放射線被ばくによる生体障害を予防および治療するための放射線防護剤で実用化されている薬剤は極めて少なく（米国では *amifostine* が頭頸部の放射線癌治療において口腔乾燥症の予防に認可されている。 *J. Clin. Oncol.* 18, 339 (2000)）、新たな放射線防護剤の開発が望まれている。これまで、放射線被ばくによる生体障害を効果的に防御する放射線防護剤として各種アミノチオール類が報告されている（非特許文献1）。また色田等は、乳酸桿菌加熱死菌体の放射線防護剤としての有効性を（ *Radiat. Res.* 125, 293 (1991)）、また鍵谷等は、クロマノール配糖体を（特許文献1）報告している。また本発明者等は脳保護剤であるエダラポンの放射線防護剤としての利用（特許文献2、非特許文献2）や、スピンラベル剤であるニトロキシド類の放射線防護作用を（非特許文献3）、また抗酸化性ミネラル含有熱処理酵母類（特許文献3）を報告している。

【0003】

【特許文献1】特開平10-72356号公報

【特許文献2】特願2002-67739

【特許文献3】特願2005-379185

【非特許文献1】菅原努ほか著、「放射線と医学」、共立出版株式会社、1986年

【非特許文献2】 *J. Radiat. Res.*, 45, 319-323 (2004)

【非特許文献3】 *Free Radic. Biol. Med.*, 40, 1170-1178 (2006)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明者等は、放射線被ばく、およびがんの放射線治療や診断における生体障害（副作用）を効果的に予防する薬剤として、トコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体の放射線防護作用が有効であることを見出して本発明を完成するに至った。

本発明の目的は、放射線被ばく、および癌の治療や診断における放射線による障害を有効に予防、および治療するための安価な薬剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

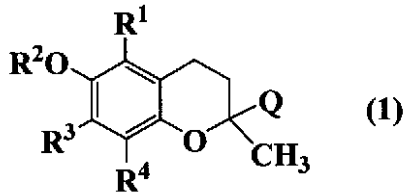
【0005】

すなわち本発明は、トコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体の放射線防護作用に関する。

【0006】

より具体的には、本発明は、放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤の製造のための、一般式(1)で表わされるトコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体またはその医薬上許容される塩の使用、

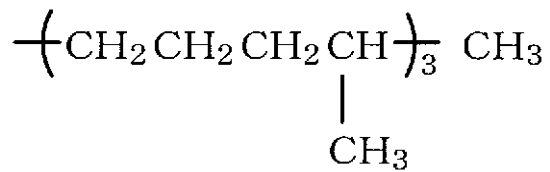
【化1】



10

〔式中、Qは、

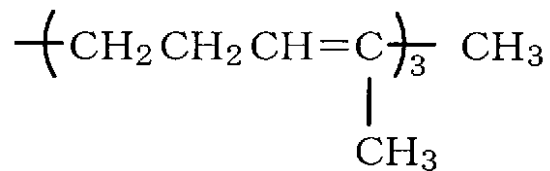
【化2】



20

、または

【化3】



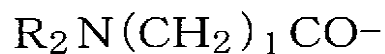
30

で表わされる基であり、

R¹は、水素原子またはメチル基であり、R²は、

(i)

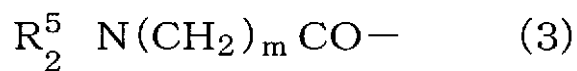
【化4】



40

(式中、Rは同一または異なってもよく、水素原子、C₁～₄アルキル基又は、

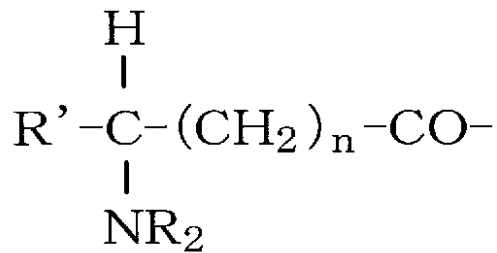
【化5】

(式中、R⁵は同一または異なってもよく、水素原子またはC₁～₄アルキル基を表わし、mは0ないし3である)を表わし、1は1ないし4である)、

(ii)

50

【化6】



10

(式中、nは0ないし2であり、Rは上に定義したとおりであり、R'は、アラニン、アルギニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、リシンの残基

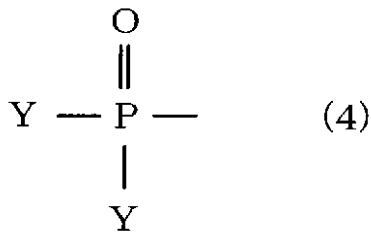
からなる群より選択される基である)、

または

(iii)

【化7】

20



(式中、Yは同一または異なってもよく、-OH、-O⁻または-OA(式中Aはアルカリ金属を表わす)である)、で表わされる基であり、

30

R³およびR⁴は同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表わす]

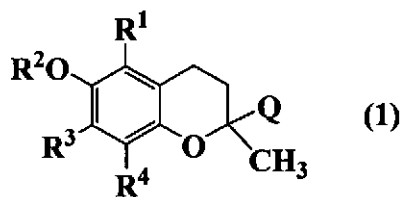
に関する。

【0007】

また、本発明は、一般式(1)で表わされるトコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体またはその医薬上許容される塩を含有する、放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤、

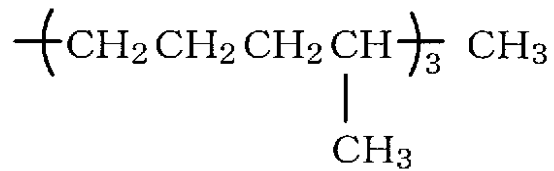
【化8】

40

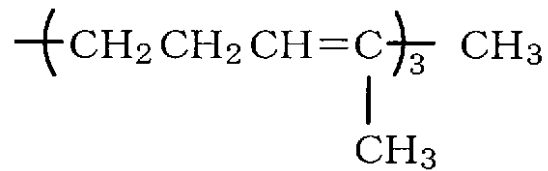


[式中、Qは、

【化 9】

、または
【化 10】

10



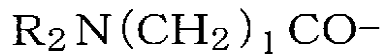
で表わされる基であり、

20

R¹ は、水素原子またはメチル基であり、R² は、

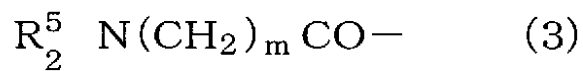
(i)

【化 11】

(式中、R は同一または異なってもよく、水素原子、C₁ - 4 アルキル基又は、

30

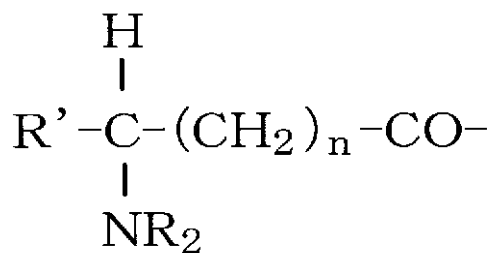
【化 12】

(式中、R⁵ は同一または異なってもよく、水素原子または C₁ - 4 アルキル基を表わし、
m は 0 ないし 3 である) を表わし、l は 1 ないし 4 である)、

(i i)

【化 13】

40



50

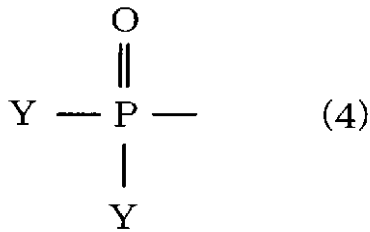
(式中、 n は0ないし2であり、 R は上に定義したとおりであり、
 R' は、アラニン、アルギニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、リシンの残基

からなる群より選択される基である)、

または

(iii)

【化14】



10

(式中、 Y は同一または異なってもよく、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}^-$ または $-\text{OA}$ (式中 A はアルカリ金属を表わす)である)、で表わされる基であり、

20

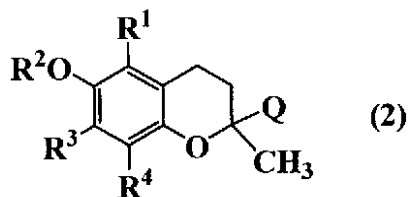
R^3 および R^4 は同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表わす]

に関する。

【0008】

また、本発明は、一般式(2)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩(好ましくは塩酸塩)、

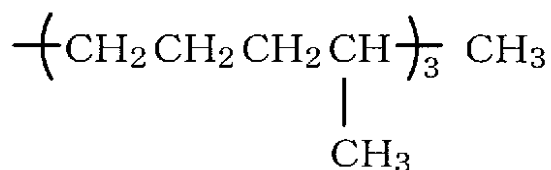
【化15】



30

[式中、 Q は、

【化16】



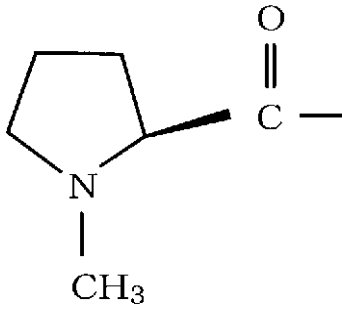
40

で表わされる基であり、

R^1 は、水素原子またはメチル基であり、

R^2 は、(v)

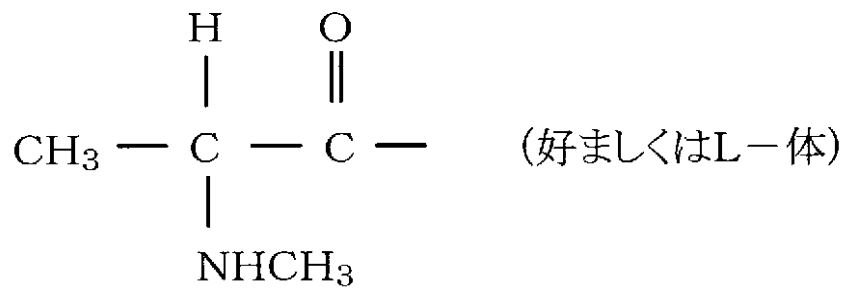
【化17】



10

又は、(vi)

【化18】



20

で表わされる基であり、

R³ および R⁴ は同一または異なってもよく、水素原子または C₁ - 4 アルキル基を表わす]

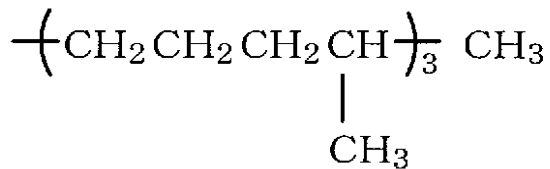
に関する。

【0009】

30

一般式(1)または(2)で表される化合物において、Qが

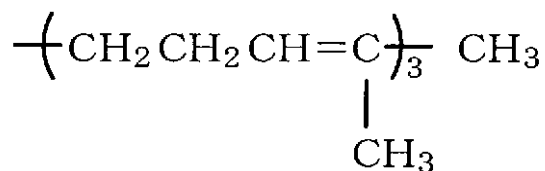
【化19】



40

である場合には、トコフェロールのアミノアルキルカルボン酸エステル誘導体であり、Qが、

【化20】



50

である場合には、トコトリエノール類のアミノアルキルカルボン酸エステル誘導体である。

一般式(1)または(2)で表される化合物は、d体またはd l体であることが好ましい。

【0010】

(i)及び(ii)式において、Rは好ましくは水素原子、メチル基またはエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

(ii)式において、nは好ましくは0又は1である。

R'として挙げたアラニン、アルギニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン、グルタミン酸、フェニルアラニン、メチオニン、システイン、セリン、トレオニン、チロシン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、リシンはD体、L体、DL体のいずれでもよいが、L体、またはDL体が望ましい。

医薬上許容される塩は特に限定されるものではないが、塩酸塩が典型的である。

【0011】

一般式(1)または(2)で表される化合物において、R³およびR⁴は好ましくは水素原子またはメチル基であり、より好ましくはメチル基である。

【0012】

(4)式で表わされる基において、Yは好ましくは、-ONaである。

【0013】

「トコフェロールまたはトコトリエノール類のN,N-ジメチルグリシンエステルおよびその塩酸塩の製造法」

これらの化合物は高田らにより公開特許公報1-121285、2002-80475、非特許文献J. Lipid Res., 43, 2196(2002)などに記された方法によって合成できる。例えばd-トコフェロール-N,N-ジメチルグリシンエステル塩酸塩(R¹=CH₃, R²=N,N-ジメチルアミノアセテート塩酸塩)は、d-トコフェロールと1.2倍モルのN,N-ジメチルグリシン塩酸塩、およびジシクロヘキシルカルボジイミドと無水ピリジン中、室温で反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィにて単離精製した後、塩酸-ジオキサンにて塩酸塩とし、再結晶によって得られる。

【0014】

「トコフェロールまたはトコトリエノール類のアミノ酸エステル誘導体の製造法」

これらの各種エステル類の合成は、文献記載の方法により行った(非特許文献: Wakasugi K. et al., Tetrahedron Lett., 42, 7427-7430(2001))。アルファ、あるいはガンマ-トコフェロール(1当量)、対応するアミノ酸(1当量、システインのアミノ基は三級ブトキシカルボニル基((CH₃)₃OCO-)、チオール基はトリチル基((C₆H₅)₃C-)により保護、N-メチルアラニンは三級ブトキシカルボニル基で保護、N-メチルプロリンとN,N-ジメチルグリシンは保護せず使用)、N,N-ジメチルブチルアミン(3当量)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(1当量)をアセトニトリルに溶解し、攪拌下ジメチルスルファモイルクロリド(2当量)のアセトニトリル溶液を加える。アルゴン雰囲気下、45-50°Cにて1時間反応させる。水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(溶出液:ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、エステル体を得る(収率20-80%)。保護基の三級ブトキシカルボニル基の除去は、塩酸/酢酸エチルで0°Cにて20分間処理し、溶媒を留去して塩酸塩として得た(収率90%)。システインの三級ブトキシカルボニル基とトリチル基の除去は文献既知の方法(非特許文献: Pearson D. A., et al, Tetrahedron Lett., 30, 2739-2742(1989))により、メチレンクロリドに溶解し、0°Cにて、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸と1時間反応させた。エーテルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム溶液

10

20

30

40

50

で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去した残渣に塩酸 - 酢酸エチルを加えて塩酸塩にした後、カラムクロマトグラフィー（LH - 20、溶出液：メタノール）にて単離した（収率30 - 55%）。

(1 - 3) d - - トコフェロール - L - N - メチルプロリンエステル

IR max. (neat) 1751 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} - 34.4^{\circ}$ (c = 0.32, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 0.79 - 0.89 (12H, m, -CH- CH_3), 0.95 - 1.60 (24H, m), 1.62 - 1.80 (2H, m, Ar- CH_2 - CH_2 -), 1.81 - 1.92 (1H, m), 1.92 - 1.99 (1H, m), 2.00 (3H, s, Ar- CH_3), 2.08 (3H, s, Ar- CH_3), 2.09 - 2.21 (1H, m), 2.21 - 2.46 (2H, m), 2.51 (3H, s, N- CH_3), 2.63 - 2.74 (2H, m, Ar- CH_2 -), 3.14 - 3.26 (2H, m), 6.54 (1H, s, Ar-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3); 11.2, 12.7, 19.6, 19.7, 21.0, 22.2, 22.6, 22.7, 23.1, 24.2, 24.4, 24.8, 28.0, 29.9, 31.0, 32.7, 32.8, 37.3, 37.4, 39.4, 40.2, 40.8, 56.2, 67.5, 76.0, 118.4, 118.7, 125.8, 126.9, 141.4, 149.5, 172.6.

10

(1 - 3 塩酸塩) d - - トコフェロール - L - N - メチルプロリンエステル塩酸塩

IR max. (CHCl_3) 1759 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} - 11.4^{\circ}$ (c 0.21, CHCl_3), 融点 138 - 143; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); 0.78 - 0.91 (12H, m, -CH- CH_3), 0.95 - 1.86 (26H, m), 2.00 (3H, s, Ar- CH_3), 2.09 (3H, s, Ar- CH_3), 2.16 - 2.55 (3H, m), 2.70 (2H, t, J = 6.8 Hz, Ar- CH_2 -), 2.75 - 2.92 (1H, m), 3.01 (3H, s, N- CH_3), 3.21 - 3.45 (1H, m), 3.64 - 3.84 (1H, m), 4.52 - 4.73 (1H, m), 6.54 (1H, s, Ar-H), 13.42 (1H, br s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3); 12.0, 12.7, 19.6, 19.7, 20.9, 22.1, 22.2, 22.6, 22.7, 24.1, 24.4, 24.8, 28.0, 29.2, 30.8, 32.7, 32.8, 36.5, 37.2, 37.4, 39.3, 40.1, 53.2, 64.0, 76.4, 118.0, 118.6, 126.2, 126.5, 140.2, 150.3, 167.3.

20

30

(1 - 4) d - - トコフェロール - L - N - メチルプロリンエステル

IR max. (neat) 1753 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} - 30.9^{\circ}$ (c 0.81, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.79 - 0.90 (12H, m, -CH- CH_3), 0.97 - 1.60 (24H, m), 1.64 - 1.82 (2H, m, Ar- CH_2 - CH_2 -), 1.82 - 1.94 (1H, m), 1.96 - 2.02 (1H, m), 1.96 (3H, s, Ar- CH_3), 2.00 (3H, s, Ar- CH_3), 2.06 (3H, s, Ar- CH_3), 2.10 - 2.26 (1H, m), 2.26 - 2.45 (2H, m), 2.51 (3H, s, N- CH_3), 2.57 (2H, t, J = 6.5 Hz, Ar- CH_2 -), 3.17 - 3.29 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 11.8, 12.1, 13.0, 19.6, 19.7, 20.6, 21.0, 22.6, 22.7, 23.2, 23.9, 24.4, 24.8, 28.0, 30.0, 31.1, 32.7, 32.8, 37.3, 37.4, 39.4, 40.9, 56.3, 67.5, 75.0, 117.3, 123.0, 124.8, 126.6, 140.3, 149.4, 172.1.

40

(1 - 5 塩酸塩) d - - トコフェロール - L - N - メチルアラニンエステル塩酸塩

IR max. (ヌジヨール) 1765 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} + 7.4^{\circ}$ (c 0.65, CHCl_3); 融点 141 - 145; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.79 - 0.88 (12H, m, -CH- CH_3), 0.95 - 1.58 (24H, m), 1.60 - 1.80 (2H, m, Ar- CH_2 - CH_2 -), 1.85 (3H, d, J = 6.6

50

H z , N - CH - $\underline{\text{CH}_3}$) , 1 . 9 9 (3 H , s , Ar - CH₃) , 2 . 0 6 (3 H , s , Ar - CH₃) , 2 . 6 5 (2 H , t , J = 6 . 7 , Ar - $\underline{\text{CH}_2}$ -) , 2 . 7 9 (3 H , s , NH - $\underline{\text{CH}_3}$) , 4 . 1 7 (1 H , br s , NH - $\underline{\text{CH}}$ - CO) , 6 . 6 3 (1 H , s , Ar - H) , 1 0 . 0 0 (1 H , br s , NH) ; ¹³C - NMR (CDCl₃) ; 1 2 . 3 , 1 3 . 2 , 1 4 . 9 , 2 0 . 0 , 2 0 . 1 , 2 1 . 4 , 2 2 . 6 , 2 3 . 0 , 2 3 . 1 , 2 4 . 4 , 2 4 . 8 , 2 5 . 2 , 2 8 . 4 , 3 1 . 1 , 3 1 . 3 , 3 3 . 1 , 3 3 . 2 , 3 7 . 7 , 3 7 . 8 , 3 9 . 8 , 4 0 . 6 , 5 6 . 5 , 7 6 . 6 , 1 1 8 . 9 , 1 1 9 . 1 , 1 2 6 . 4 , 1 2 7 . 0 , 1 4 1 . 1 , 1 5 0 . 4 , 1 6 8 . 2 .

(1 - 6 塩酸塩) d - - トコフェロール - L - システインエステル塩酸塩

IR max . (CHCl₃) 1 7 6 1 cm⁻¹ ; [α]_D + 3 . 3 ° (c 1 . 1 , CHCl₃) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 0 . 7 3 - 0 . 8 5 (1 2 H , m , - CH - $\underline{\text{CH}_3}$) , 0 . 8 9 - 1 . 5 1 (2 4 H , m) , 1 . 5 1 - 1 . 7 7 (2 H , m , Ar - CH₂ - $\underline{\text{CH}_2}$ -) , 1 . 9 0 (3 H , s , Ar - CH₃) , 1 . 9 7 (3 H , s , Ar - CH₃) , 2 . 4 8 - 2 . 6 6 (2 H , m , Ar - $\underline{\text{CH}_2}$ -) , 2 . 9 6 - 3 . 1 3 (1 H , m , N - CH - $\underline{\text{CH}_2}$ - SH) , 3 . 2 0 - 3 . 3 6 (1 H , m , N - CH - $\underline{\text{CH}_2}$ - SH) , 4 . 5 5 (1 H , m , N - $\underline{\text{CH}}$ - CO) , 6 . 5 8 (1 H , s , Ar - H) ; ¹³C - NMR (CDCl₃) : 1 1 . 9 , 1 3 . 0 , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 , 2 1 . 0 , 2 2 . 1 , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 , 2 3 . 8 , 2 4 . 4 , 2 4 . 8 , 2 8 . 0 , 3 0 . 9 , 3 2 . 7 , 3 2 . 8 , 3 7 . 4 , 3 9 . 3 , 4 0 . 4 , 5 5 . 7 , 7 6 . 1 , 1 1 8 . 7 , 1 1 8 . 9 , 1 2 5 . 9 , 1 2 6 . 8 , 1 4 0 . 9 , 1 4 9 . 9 , 1 6 7 . 1 .

(1 - 7 塩酸塩) dl - - トコフェロール - L - システインエステル塩酸塩

IR max . (CHCl₃) 1 7 5 9 cm⁻¹ ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 0 . 7 9 - 0 . 8 8 (1 2 H , m , - CH - $\underline{\text{CH}_3}$) , 0 . 9 5 - 1 . 6 0 (2 4 H , m) , 1 . 6 2 - 1 . 8 0 (2 H , m , Ar - CH₂ - $\underline{\text{CH}_2}$ -) , 1 . 9 3 (3 H , s , Ar - CH₃) , 1 . 9 6 (3 H , s , Ar - CH₃) , 2 . 0 2 (3 H , s , Ar - CH₃) , 2 . 4 5 - 2 . 5 7 (2 H , m , Ar - $\underline{\text{CH}_2}$ -) , 3 . 0 6 - 3 . 2 1 (1 H , m , N - CH - $\underline{\text{CH}_2}$ - SH) , 3 . 2 8 - 3 . 4 2 (1 H , m , N - CH - $\underline{\text{CH}_2}$ - SH) , 4 . 5 6 (1 H , m , N - $\underline{\text{CH}}$ - CO) ; ¹³C - NMR (CDCl₃) : 1 1 . 8 , 1 2 . 5 , 1 3 . 3 , 1 9 . 5 , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 , 2 0 . 6 , 2 1 . 0 , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 , 2 4 . 5 , 2 4 . 8 , 2 5 . 1 , 2 8 . 0 , 3 0 . 8 , 3 1 . 1 , 3 2 . 7 , 3 2 . 8 , 3 7 . 3 , 3 7 . 4 , 3 7 . 5 , 3 7 . 6 , 3 9 . 4 , 5 5 . 1 , 7 5 . 2 , 1 1 7 . 6 , 1 2 3 . 2 , 1 2 4 . 9 , 1 2 6 . 5 , 1 4 0 . 1 , 1 4 9 . 8 , 1 6 7 . 1 .

(1 - 8) d - - トコフェロール - N - ジメチルグリシニル - L - アラニンエステル

IR max . (CHCl₃) 1 7 5 9 , 1 6 8 0 cm⁻¹ ; [α]_D - 1 7 . 2 ° (c 0 . 3 6 , CHCl₃) ; ¹H - NMR (CDCl₃) : 0 . 7 8 - 0 . 9 0 (1 2 H , m , - CH - $\underline{\text{CH}_3}$) , 0 . 9 6 - 1 . 8 2 (2 6 H , m) , 1 . 5 4 (3 H , d , J = 7 . 2 , NH - CH₃) , 2 . 0 0 (3 H , s , Ar - CH₃) , 2 . 0 8 (3 H , s , Ar - CH₃) , 2 . 3 1 (6 H , s , NH - ($\underline{\text{CH}_3}$)₂) , 2 . 6 8 (2 H , t , J = 6 . 3 , Ar - $\underline{\text{CH}_2}$ -) , 2 . 9 0 - 3 . 0 7 (2 H , m , N (CH₃)₂ - $\underline{\text{CH}_2}$ - CO) , 4 . 8 7 (1 H , dt , J = 7 . 2 , 8 . 1 , NH - $\underline{\text{CH}}$ - CO) , 6 . 5 6 (1 H , s , Ar - H) , 7 . 6 2 (1 H , d , J = 8 . 1 , CONH - CH - CH₃) ; ¹³C - NMR (CDCl₃) : 1 1 . 9 , 1 2 . 6 , 1 8 . 4 , 1 9 . 6 , 1 9 . 7 , 2 1 . 0 , 2 2 . 2 , 2 2 . 6 , 2 2 . 7 , 2 4 . 2 , 2 4 . 4 , 2 4 . 8 , 2 6 . 3 , 2 8 . 0 , 3 1 . 0 , 3 2 . 7 , 3 2 . 8 , 3 7 . 4 , 3 9 . 4 , 4 0 . 2 , 4 5 . 9 , 4 7 . 5 , 6 2 . 9 , 7 6 . 1 , 1 1 8 . 5 , 1 1 8 . 6 , 1 2 5 . 9 , 1 2 6 . 9 , 1 4 1 . 2 , 1 4 9 . 7 , 1 7 0 . 5 , 1 7 2 . 2 .

【 0 0 1 5 】

「トコフェロールのリン酸エステル誘導体の製造法」

dl - - トコフェロール ホスフェート ニナトリウム塩は、文献記載 (G i a n e

10

20

30

40

50

llo R., et al., Free Radical Biology and Medicine, 39, 970-976 (2005))の方法、あるいは市販品として得られる。本実験では市販品を使用した。

d - -トコフェロール ホスフェート ニナトリウム塩は、以下のように合成した。

d - -トコフェロールをt - ブチルメチルエーテル - ピリジン (10 : 1) に溶解し、フォスフォルルクロリド (POCl₃、2倍モル) を加える。氷冷下15%硫酸水溶液を加え分液する。t - ブチルメチルエーテル層に35%硫酸水溶液を加え、70℃で7時間還流する。t - ブチルメチルエーテル層を水で洗った後、t - ブチルメチルエーテル層に5%水酸化ナトリウムのメタノール溶液を加え、pH 8.9にする。減圧濃縮しアセトンを加え、生じた沈殿を濾取し乾燥後、メタノールで洗浄して得られる。

MS (FAB+) m/z 541 ([M+H]⁺); ¹H-NMR (CD₃OD): 0.89-0.85 (12H, m), 1.77-1.05 (26H, m, including 1.22 (3H, s)), 2.05 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.71 (2H, t), 7.13 (1H, s).

【0016】

本発明のトコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体は、安全な物質であり、ガンマ - トコフェロール - N, N - ジメチルグリシンエステル塩酸塩のラットに対する単回経口投与によるLD₅₀は2000mg/Kg以上である。

これらの薬剤の投与は、事故などにより一時的な全身被ばくが予想される場合、および放射線のがん治療における一時的な被ばくに対しては、被曝の直前ないしは直後に行われる。また予期されない事故などにより放射線被ばくした場合は、被ばく後に直ちに投与される。トコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体は、錠剤、カプセル、あるいは水溶液で経口投与されるか、または、水、生理食塩水、メチルセルロースなどの薬理学的に許容される媒体中に懸濁して、腹腔や皮下に注射して投与しても良い。

その投与量は、一過的な被曝の場合は10 - 300mg/Kg、長時間の被ばくの場合は数時間毎に5 - 100mg/Kgが投与されることが望ましい。

【0017】

「実施例」

つぎに、実施例をあげて本発明を具体的に説明する。しかし、本発明は、これらの実施例のみに限定されるものではない。

【0018】

実施例1.

10週齢の雄性C3Hマウス(体重:25-28gグラム、一群:7-13匹)にX線を照射(7.5-8.5Gy)し、30日の生存率を測定した。実験群は、10-300mg/Kgのd - -トコフェロール - N, N - ジメチルグリシンエステル塩酸塩を含んだ0.5%メチルセルロース溶液(0.3ml)を照射の前、あるいは照射後に腹腔、または皮下に投与した。なお、対照群は、0.3ml/匹の0.5%メチルセルロース溶液を腹腔に投与した。

【0019】

10

20

30

【表 1】

	投与量(mg/Kg 体重、腹腔内投与、*皮下投与)	照射線量 (Gy)	投与タイミング	実験マウス匹数	30 日生存率 (%)
対照群 (0.5%メチルセルロース)		7.5	照射直後	60	7
d- γ -トコフェロール-N,N-ジメチルグリシンエステル塩酸塩	10	7.5	照射直後	10	10
	20	7.5	照射直後	30	60
	50	7.5	照射直後	20	85
	100	7.5	照射直後	42	98
	300	7.5	照射直後	22	55
	100	7.5	照射 30 分前	10	60
	100	7.5	照射直前	10	80
	100	7.5	照射直後	42	98
	100	7.5	照射 1 時間後	17	88
	100	7.5	照射 10 時間後	20	75
	100	7.5	照射 24 時間後	20	40
	100*	7.5	照射直後	13	85
	100	8	照射直後	18	78
	100	8.5	照射直後	19	37

【0020】

実施例 2 .

10 週齢の雄性 C3H マウス (体重: 25 - 28 g グラム、一群: 8 - 11 匹) に X 線 (7.5 Gy) を照射し、30 日の生存率を測定した。実験群は、それぞれ 100 mg / Kg の d- γ -トコフェロール-N, N-ジメチルグリシンエステル塩酸塩、d- α -、または d- δ -トコトリエノール-N, N-ジメチルグリシンエステル塩酸塩、d- β -、または dl- α -トコフェロール ホスフェート ニナトリウム塩、d- γ -トコフェロール-N-メチル-L-プロリンエステル塩酸塩を含んだ 0.5%メチルセルロース溶液 (0.3 ml) を照射直後に腹腔に投与した。なお、対照群は、0.3 ml / 匹の 0.5%メチルセルロース溶液を腹腔に投与した

【0021】

10

20

30

【表 2】

	投与量 (mg/Kg 体重)	照射線量 (Gy)	投与タイミング	実験マウス匹数	30日 生存率(%)
対照群(0.5%メ チルセルロー ス)		7.5	照射直後	60	7
d- α -トコフェ ロール-N,N-ジ メチルグリシ ンエステル塩 酸塩	100	7.5	照射直後	21	95
d- γ -トコトリ エノール-N,N- ジメチルグリ シンエステル 塩酸塩	100	7.5	照射直後	20	85
d- α -トコトリ エノール-N,N- ジメチルグリ シンエステル 塩酸塩	100	7.5	照射直後	21	91
d- γ -トコフェ ロール ホス フェート ニ ナトリウム塩	100	7.5	照射直後	20	70
dl- α -トコフェ ロール ホス フェート ニ ナトリウム塩	100	7.5	照射直後	15	40
d- γ -トコフェ ロール-Nメチ ル-L-プロリン エステル塩酸 塩(1-3, 塩酸 塩)	100	7.5	照射直後	10	90

【0022】

これらの結果は、トコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体が、放射線被ばく後の放射線による生体障害を効果的に予防し、また治療効果を示すものである。

フロントページの続き

- (72)発明者 安西 和紀
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 上野 恵美
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 薬丸 晴子
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 上田 順市
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 明石 真言
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 小林 静子
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内
- (72)発明者 高田 二郎
福岡県福岡市城南区七隈八丁目19番1号 学校法人福岡大学内
- (72)発明者 伊古田 暢夫
千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内

審査官 大野 晃

- (56)参考文献 特開平10-072356(JP,A)
特開2002-080475(JP,A)
特開平01-121285(JP,A)
国際公開第2004/026856(WO,A1)
C. Songthaveesin et al., Asian Journal of Andrology, 2004年, Vol.6, No.4, p.331-336

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 311/72
A61K 31/355
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)