

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2008年6月5日 (05.06.2008)

PCT

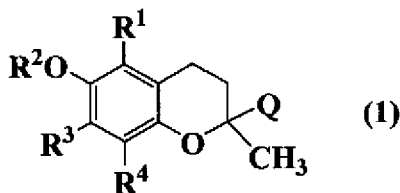
(10) 国際公開番号
WO 2008/065891 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/355 (2006.01) C07D 311/72 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/072077
- (22) 国際出願日: 2007年11月14日 (14.11.2007)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2006-325408 2006年12月1日 (01.12.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 独立行政法人放射線医学総合研究所 (NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川四丁目9番1号 Chiba (JP). 学校法人 福岡大学 (FUKUOKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8140180 福岡県福岡市城南区七隈八丁目19番1号 Fukuoka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安西 和紀 (AN-ZAI, Kazunori) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 上野 恵美 (UENO, Megumi) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 薬丸 晴子 (YAKUMARU, Haruko) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 上田 順市 (UEDA, Junichi) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号 独立行政法人放射

- 線医学総合研究所内 Chiba (JP). 明石 真言 (AKASHI, Makoto) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP). 高田 二郎 (TAKATA, Jiro) [JP/JP]; 〒8140180 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 Fukuoka (JP). 伊古田 暢夫 (IKOTA, Nobuo) [JP/JP]; 〒2638555 千葉県千葉市稲毛区穴川4丁目9番1号 独立行政法人放射線医学総合研究所内 Chiba (JP).
- (74) 代理人: 浅村 皓, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手ビル331 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書

(54) Title: RADIATION PROTECTION DRUG CONTAINING TOCOPHEROL OR TOCOTRIENOL COMPOUND ESTER DERIVATIVE AS ACTIVE INGREDIENT

(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) Abstract: Administration of either a tocopherol represented by the general formula (1) or a tocotrienol compound ester derivative before or after exposure to radiation is effective in preventing or treating health disorders caused by the radiation exposure.

(57) 要約: 一般式(1)で表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を放射線の被ばく前あるいは被ばく後に投与することによって、放射線被ばくによる放射線の生体障害を予防あるいは治療する効果がある。



WO 2008/065891 A1

明 細 書

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

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ボ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。

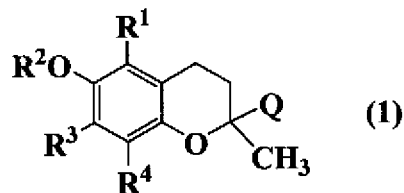
本発明の目的は、放射線被ばく、および癌の治療や診断における放射線による障害を有効に予防、および治療するための安価な薬剤を提供することにある。

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。

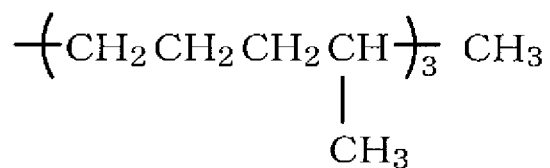
[0006] より具体的には、本発明は、放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤の製造のための、一般式(1)で表わされるトコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体またはその医薬上許容される塩の使用、

[化1]



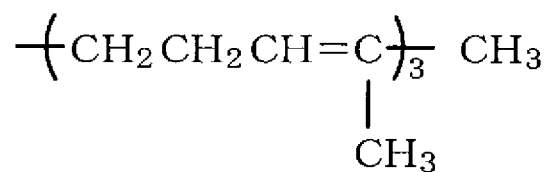
[式中、Qは、

[化2]



、または

[化3]



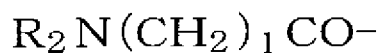
で表わされる基であり、

R^1 は、水素原子またはメチル基であり、

R^2 は、

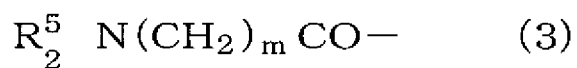
(i)

[化4]



(式中、Rは同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は、

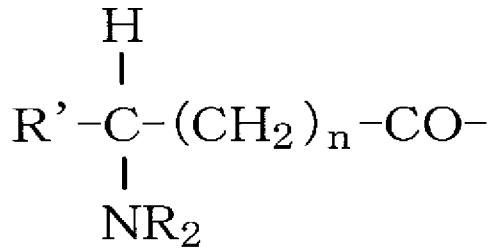
[化5]



(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)、

(ii)

[化6]



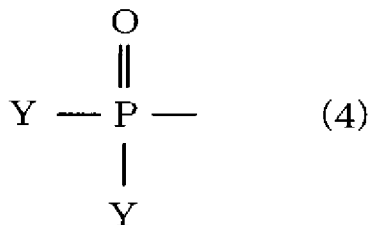
(式中、nは0ないし2であり、Rは上に定義したとおりであり、

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]



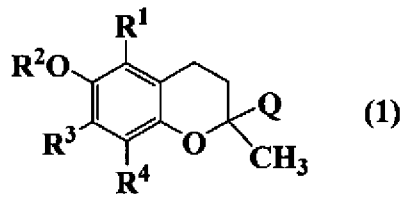
(式中、Yは同一または異なってもよく、-OH、-O⁻または-OA(式中Aはアルカリ金属を表わす)である)、で表わされる基であり、

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]

に関する。

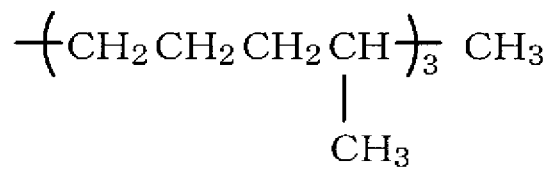
[0007] また、本発明は、一般式(1)で表わされるトコフェロールまたはトコトリエノール類のエステル誘導体またはその医薬上許容される塩を含有する、放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤、

[化8]



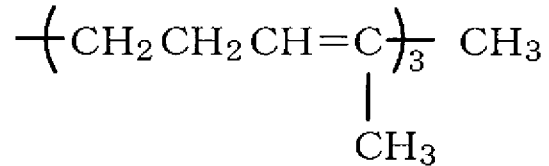
[式中、Qは、

[化9]



、または

[化10]



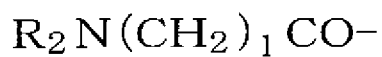
で表わされる基であり、

R^1 は、水素原子またはメチル基であり、

R^2 は、

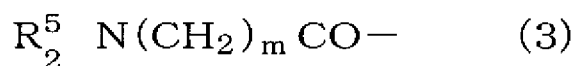
(i)

[化11]



(式中、Rは同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-4} アルキル基又は、

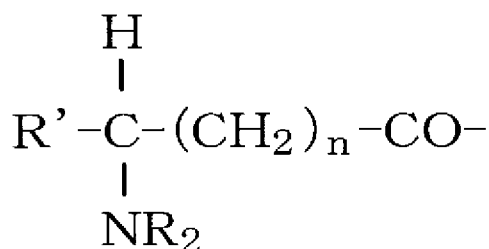
[化12]



(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)、

(ii)

[化13]



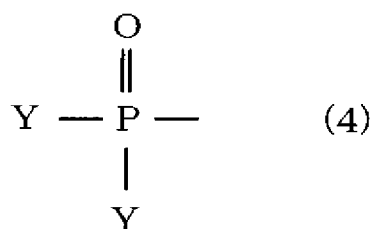
(式中、 n は0ないし2であり、 R は上に定義したとおりであり、

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]



(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、

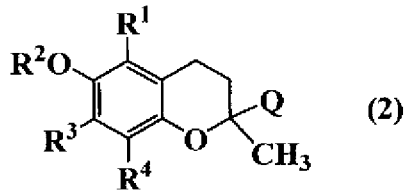
R^3 および R^4 は同一または異なってもよく、水素原子または C_{1-4} アルキル基を表わ

す]

に関する。

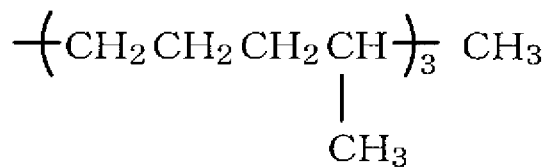
[0008] また、本発明は、一般式(2)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩(好ましくは塩酸塩)、

[化15]



[式中、Qは、

[化16]

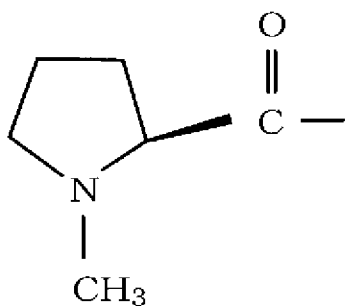


で表わされる基であり、

R¹は、水素原子またはメチル基であり、

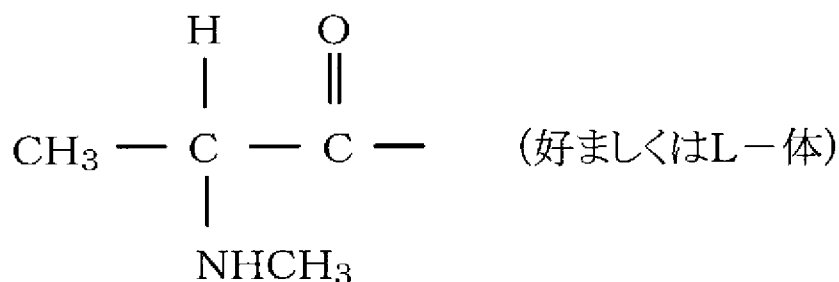
R²は、(v)

[化17]



又は、(vi)

[化18]



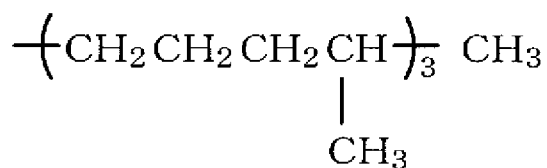
で表わされる基であり、

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] 一般式(1)または(2)で表される化合物において、Qが

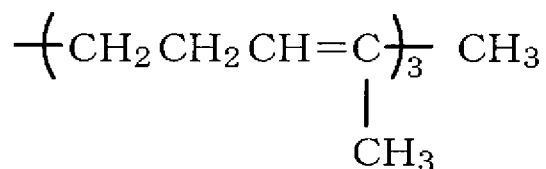
[化19]



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]



である場合には、トコ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dl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-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(R¹=CH₃, R²=N, N-ジメチルアミノアセテート 塩酸塩)は、d-γ-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ー(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-γ-トコフェロール-L-N-メチルプロリンエステル

IR ν max. (neat) 1751 cm⁻¹; $[\alpha]_D -34.4^\circ$ (c=0.32, CHCl₃); ¹H-NMR (CDCl₃); 0.79-0.89(12H, m, -CH-CH₃), 0.95-1.60(24H, m), 1.62-1.80(2H, m, Ar-CH₂-CH₂-), 1.81-1.92(1H, m), 1.92-1.99(1H, m), 2.00(3H, s, Ar-CH₃), 2.08(3H, s, Ar-CH₃), 2.09-2.21(1H, m), 2.21-2.46(2H, m), 2.51(3H, s, N-CH₃), 2.63-2.74(2H, m, Ar-CH₂-), 3.14-3.26(2H, m), 6.54(1H, s, Ar-H); ¹³C-NMR (CDCl₃); 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.

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

IR ν max. (CHCl₃) 1759 cm⁻¹; $[\alpha]_D -11.4^\circ$ (c 0.21, CHCl₃), 融点138-143°C; ¹H-NMR (CDCl₃); 0.78-0.91(12H, m, -CH-CH₃), 0.95-1.86(26H, m), 2.00(3H, s, Ar-CH₃), 2.09(3H, s, Ar-CH₃), 2.16-2.55(3H, m), 2.70(2H, t, J=6.8 Hz, Ar-CH₂-), 2.75-2.92(1H, m), 3.01(3H, s, N-CH₃), 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, brs); ^{13}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.

(1–4) d- α -トコフェロール-L-N-メチルプロリンエステル

IR ν max. (neat) 1753 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} -30.9^\circ$ (c 0. 81, CHCl_3); ^1H –NMR(CDCl_3): 0. 79–0. 90(12H, m, $-\text{CH}-\text{CH}_3$), 0. 97–1. 60(24H, m), 1. 64–1. 82(2H, m, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$), 1. 82–1. 94(1H, m), 1. 96–2. 02(1H, m), 1. 96(3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2. 00(3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2. 06(3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2. 10–2. 26(1H, m), 2. 26–2. 45(2H, m), 2. 51(3H, s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 2. 57(2H, t, $J=6.5$ Hz, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}_2-$), 3. 17–3. 29(2H, m); ^{13}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.

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

IR ν max. (ヌジヨール) 1765 cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} +7.4^\circ$ (c 0. 65, CHCl_3); 融点 141–145 $^\circ\text{C}$; ^1H –NMR(CDCl_3): 0. 79–0. 88(12H, m, $-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$), 0. 95–1. 58(24H, m), 1. 60–1. 80(2H, m, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$), 1. 85(3H, d, $J=6.6$ Hz, $\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$), 1. 99(3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2. 06(3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2. 65(2H, t, $J=6.7$, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}_2-$), 2. 79(3H, s, $\text{NH}-\underline{\text{CH}}_3$), 4. 17(1H, brs, $\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 6. 63(1H, s, Ar–H), 10. 00(1H, brs, NH); ^{13}C –NMR(CDCl_3): 12. 3, 13. 2, 14. 9, 20. 0, 20. 1, 21. 4, 22. 6, 23. 0, 23. 1, 24. 4, 24. 8, 25. 2, 28. 4, 31. 1, 31. 3, 33. 1, 33. 2, 37. 7, 37. 8, 39. 8, 40. 6, 56. 5, 76. 6, 118. 9, 119. 1, 126. 4, 127. 0, 141. 1, 150. 4, 168. 2.

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

IR ν max. (CHCl_3) 1761cm^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}} +3.3^\circ$ (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.73–0.85 (12H, m, $-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$), 0.89–1.51 (24H, m), 1.51–1.77 (2H, m, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$), 1.90 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 1.97 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2.48–2.66 (2H, m, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}_2-$), 2.96–3.13 (1H, m, $\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{SH}$), 3.20–3.36 (1H, m, $\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{SH}$), 4.55 (1H, m, $\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 6.58 (1H, s, $\text{Ar}-\text{H}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 11.9, 13.0, 19.6, 19.7, 21.0, 22.1, 22.6, 22.7, 23.8, 24.4, 24.8, 28.0, 30.9, 32.7, 32.8, 37.4, 39.3, 40.4, 55.7, 76.1, 118.7, 118.9, 125.9, 126.8, 140.9, 149.9, 167.1.

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

IR ν max. (CHCl_3) 1759cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.79–0.88 (12H, m, $-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$), 0.95–1.60 (24H, m), 1.62–1.80 (2H, m, $\text{Ar}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}_2-$), 1.93 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 1.96 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2.02 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2.45–2.57 (2H, m, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}_2-$), 3.06–3.21 (1H, m, $\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{SH}$), 3.28–3.42 (1H, m, $\text{N}-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{SH}$), 4.56 (1H, m, $\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 11.8, 12.5, 13.3, 19.5, 19.6, 19.7, 20.6, 21.0, 22.6, 22.7, 24.5, 24.8, 25.1, 28.0, 30.8, 31.1, 32.7, 32.8, 37.3, 37.4, 37.5, 37.6, 39.4, 55.1, 75.2, 117.6, 123.2, 124.9, 126.5, 140.1, 149.8, 167.1.

(1-8) d- γ -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 ν max. (CHCl_3) $1759, 1680\text{cm}^{-1}$; $[\alpha]_{\text{D}} -17.2^\circ$ (c 0.36, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0.78–0.90 (12H, m, $-\text{CH}-\underline{\text{CH}}_3$), 0.96–1.82 (26H, m), 1.54 (3H, d, $J=7.2$, $\text{NH}-\text{CH}_3$), 2.00 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2.08 (3H, s, $\text{Ar}-\text{CH}_3$), 2.31 (6H, s, $\text{NH}-(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 2.68 (2H, t, $J=6.3$, $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}_2-$), 2.90–3.07 (2H, m, $\text{N}(\text{CH}_3)_2-\underline{\text{CH}}_2-\text{CO}$), 4.87 (1H, dt, $J=7.2, 8.1$, $\text{NH}-\underline{\text{CH}}-\text{CO}$), 6.56 (1H, s, $\text{Ar}-\text{H}$), 7.62 (1H, d, $J=8.1$, $\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}-\text{CH}_3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 11.9, 12.6, 18.4, 19.6, 19.7, 21.0, 22.2, 22.6, 22.7, 24.2, 24.4, 24.8, 26.3, 28.0, 31.0, 32.7,

32. 8, 37. 4, 39. 4, 40. 2, 45. 9, 47. 5, 62. 9, 76. 1, 118. 5, 118. 6, 125. 9, 126. 9, 141. 2, 149. 7, 170. 5, 172. 2.

[0015] 「トコフェロールのリン酸エステル誘導体の製造法」

d- α -トコフェロール ホスフェート 二ナトリウム塩は、文献記載(Gianello 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- γ -トコフェロール ホスフェート 二ナトリウム塩は、以下のように合成した。

d- γ -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、フォスフォルクロリド(POCl_3 、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°C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、pH8. 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 (CD_3OD): 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-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] [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:25-28gグラム、一群:8-11匹)にX線(7.5Gy)を照射し、30日の生存率を測定した。実験群は、それぞれ100mg/Kgのd-α

ートコフェロール-N, N-ジメチルグリシンエステル塩酸塩、d- γ -、またはd- α -
ートコトリエノール-N, N-ジメチルグリシンエステル塩酸塩、d- γ -、またはdl-
 α -ートコフェロール ホスフェート 二ナトリウム塩、d- γ -ートコフェロール-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(0.3ml)を
照射直後に腹腔に投与した。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

[0021] [表2]

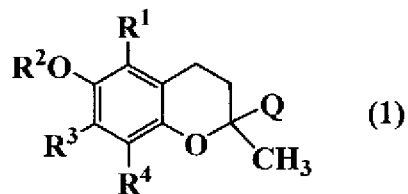
	投与量 (mg/Kg 体重)	照射線量 (Gy)	投与タイミング	実験マウス匹数	30日 生存率(%)
対照群(0.5%メ チルセルロー ス)		7.5	照射直後	60	7
d- α -トコフェ ロール- <i>N,N</i> -ジ メチルグリシ ンエステル塩 酸塩	100	7.5	照射直後	21	95
d- γ -トコトリ エノール- <i>N,N</i> - ジメチルグリ シンエステル 塩酸塩	100	7.5	照射直後	20	85
d- α -トコトリ エノール- <i>N,N</i> - ジメチルグリ シンエステル 塩酸塩	100	7.5	照射直後	21	91
d- γ -トコフェ ロール 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- <i>N</i> -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。

請求の範囲

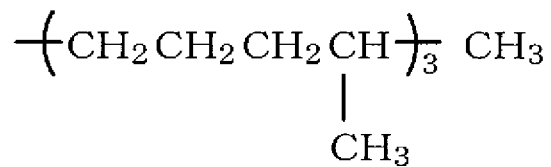
[1] 放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤の製造のための、一般式
(1)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩の使用、

[化1]



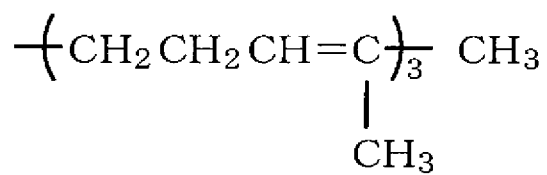
[式中、Qは、

[化2]



、または

[化3]



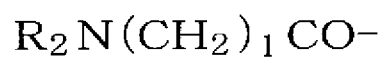
で表わされる基であり、

R¹は、水素原子またはメチル基であり、

R²は、

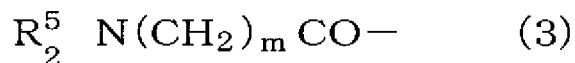
(i)

[化4]



(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、

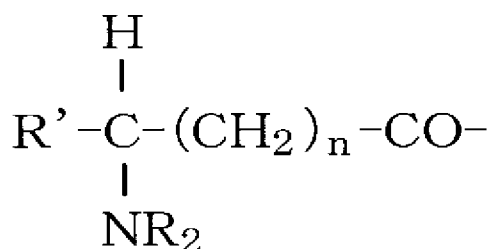
[化5]



(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、lは1ないし4である)、

(ii)

[化6]



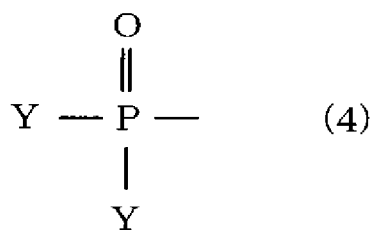
(式中、nは0ないし2であり、Rは上に定義したとおりであり、

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]



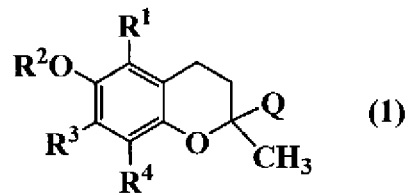
(式中、Yは同一または異なってもよく、-OH、-O⁻または-OA(式中Aはアルカリ

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]。

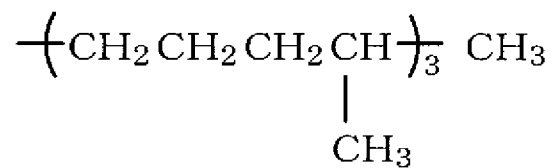
[2] 一般式(1)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩を含有する、放射線被ばくによる生体障害の予防、治療又は軽減化剤、

[化8]



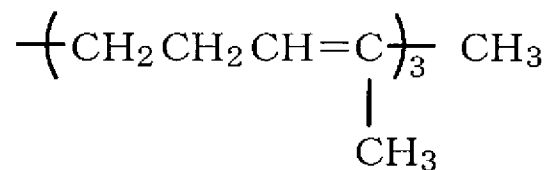
[式中、Qは、

[化9]



、または

[化10]



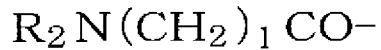
で表わされる基であり、

R¹は、水素原子またはメチル基であり、

R²は、

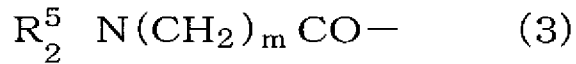
(i)

[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、

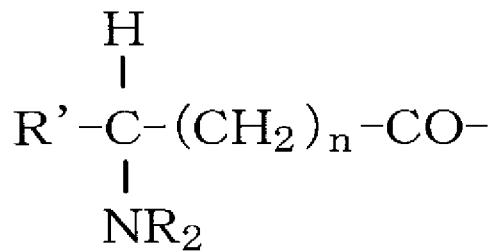
[化12]



(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)、

(ii)

[化13]



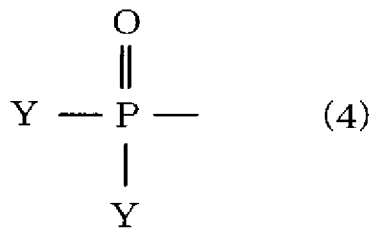
(式中、nは0ないし2であり、Rは上に定義したとおりであり、

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]

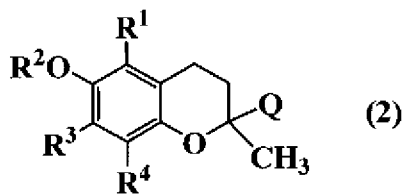


(式中、Yは同一または異なってもよく、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}^-$ または $-\text{OA}$ (式中Aはアルカリ金属を表わす)である)、で表わされる基であり、

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]。

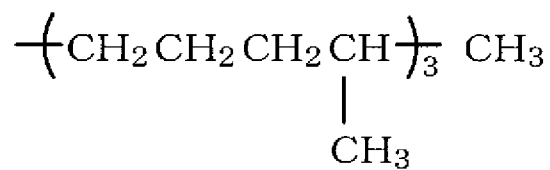
[3] 一般式(2)で表わされる化合物またはその医薬上許容される塩、

[化15]



[式中、Qは、

[化16]

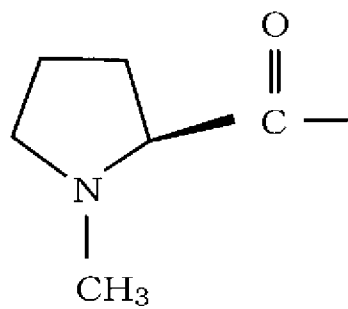


で表わされる基であり、

R^1 は、水素原子またはメチル基であり、

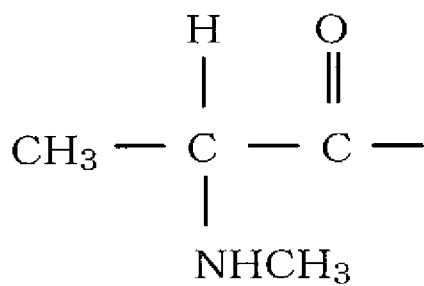
R^2 は、(v)

[化17]



又は、(vi)

[化18]



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]。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/072077

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/355(2006.01) i, A61P39/00(2006.01) i, C07D311/72(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/355, A61P39/00, C07D311/72

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2007	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/026856 A1 (PHENION GMBH & CO. KG), 01 April, 2004 (01.04.04), Examples & DE 10243234 A1	3
X	C. OSTACOLO et al., α -Tocopherol pro-vitamins: synthesis, hydrolysis and accumulation in rabbit ear skin, Journal of Controlled Release, 2004, Vol.99, No.3, p.403-413	3
Y	C. SONGTHAVEESIN et al., Radio-protective effect of vitamin E on spermatogenesis in mice exposed to γ -irradiation:a flow cytometric study, Asian Journal of Andrology, 2004, Vol.6, No.4, p.331-336	1,2

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 December, 2007 (13.12.07)	Date of mailing of the international search report 25 December, 2007 (25.12.07)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/072077

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-072356 A (CCI Corp.), 17 March, 1998 (17.03.98), Claims; page 2, right column, line 33 to page 4, right column, line 1; examples (Family: none)	1,2
Y	JP 2002-080475 A (Jiro TAKADA), 19 March, 2002 (19.03.02), Claims; page 2, right column, lines 31 to 35; page 3, left column, lines 18 to 39; examples & US 2003/0027857 A1	1,2
Y	JP 1-121285 A (Eisai Co., Ltd.), 12 May, 1989 (12.05.89), Claims; page 1, lower right column, lines 11 to 20; page 2, lower left column, line 9 to upper right column, line 13 (Family: none)	1,2
A	JP 2003-267871 A (National Institute of Radiological Sciences), 25 September, 2003 (25.09.03), Full text (Family: none)	1-3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/355(2006.01)i, A61P39/00(2006.01)i, C07D311/72(2006.01)i		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/355, A61P39/00, C07D311/72		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2007年 日本国実用新案登録公報 1996-2007年 日本国登録実用新案公報 1994-2007年		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAplus (STN),		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/026856 A1 (PHENION GMBH & CO. KG) 2004.04.01, 実施例 & DE 10243234 A1	3
X	C. OSTACOLO et al., α -Tocopherol pro-vitamins:synthesis, hydrolysis and accumulation in rabbit ear skin, Journal of Controlled Release, 2004, Vol.99, No.3, p.403-413	3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 13.12.2007	国際調査報告の発送日 25.12.2007	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 大野 晃 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 3542

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	C. SONGTHAVEESIN et al., Radio-protective effect of vitamin E on spermatogenesis in mice exposed to γ -irradiation:a flow cytometric study, Asian Journal of Andrology, 2004, Vol.6, No.4, p.331-336	1,2
Y	JP 10-072356 A (シーシーアイ株式会社) 1998.03.17, 特許請求の範囲、第2頁右欄第33行-第4頁右欄第1行、実施例 (ファミリーなし)	1,2
Y	JP 2002-080475 A (高田二郎) 2002.03.19, 特許請求の範囲、第2頁右欄第31-35行、第3頁左欄第18-39行、実施例 & US 2003/0027857 A1	1,2
Y	JP 1-121285 A (エーザイ株式会社) 1989.05.12, 特許請求の範囲、第1頁右下欄第11-20行、第2頁左下欄第9行-右上欄第13行 (ファミリーなし)	1,2
A	JP 2003-267871 A (独立行政法人放射線医学総合研究所) 2003.09.25, 全文 (ファミリーなし)	1-3