

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2006-290871

(P2006-290871A)

(43) 公開日 平成18年10月26日(2006.10.26)

(51) Int. Cl.		F I		テーマコード (参考)
C07D 307/92	(2006.01)	C07D 307/92	CSP	4C037
A61K 31/343	(2006.01)	A61K 31/343		4C086
A61P 35/00	(2006.01)	A61P 35/00		

審査請求 有 請求項の数 18 O L (全 21 頁)

(21) 出願番号	特願2006-2482 (P2006-2482)	(71) 出願人	592198736 タヒボジャパン株式会社 大阪府大阪市中央区瓦町1丁目2番12号
(22) 出願日	平成18年1月10日 (2006.1.10)	(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(31) 優先権主張番号	特願2005-75291 (P2005-75291)	(74) 代理人	100087114 弁理士 齋藤 みのり
(32) 優先日	平成17年3月16日 (2005.3.16)	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)	(72) 発明者	徳田 春邦 京都府京都市左京区下鴨北園町3番地
		(72) 発明者	西村 克己 高知県高知市介良丙303番地
		Fターム(参考)	4C037 TA01 4C086 AA01 AA02 AA04 BA05 NA20 ZB26

(54) 【発明の名称】 抗癌性を示す化合物およびその中間体ならびにそれらの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 ラセミ体または光学活性体の2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの高収率、簡便かつ安価な製造方法を提供すること、NFDを製造するための中間体として有用な2-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを提供すること、および2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを有効成分とする抗癌剤を提供すること。

【解決手段】 比較的安価に入手可能な5-ヒドロキシナフトレン-1,4-ジオン(別名:ユグロン)を出発物質として4工程または5工程で2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを得る。

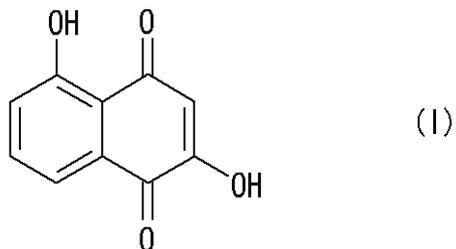
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

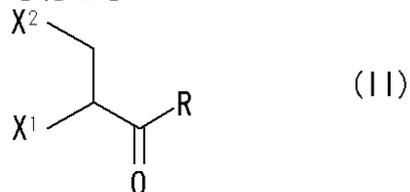
【化 1】



10

で示される化合物を、式 (II) :

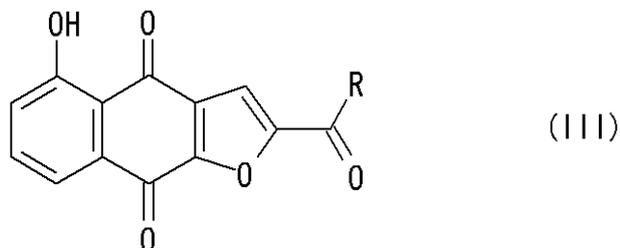
【化 2】



〔式中、R は C₁ - C₆ アルキルであり、X¹ および X² はそれぞれ独立してハロゲンである〕 20

で示される化合物と塩基の存在下で反応させることを特徴とする、式 (III) :

【化 3】



30

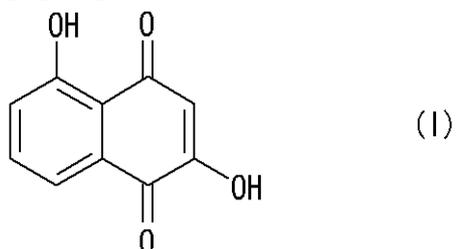
〔式中、R は前記と同意義である〕

で示される化合物の製造方法。

【請求項 2】

式 (I) :

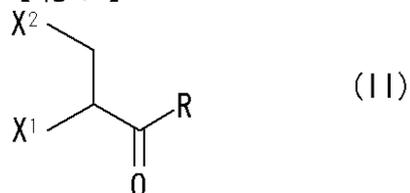
【化 4】



40

で示される化合物を、式 (II) :

【化 5】

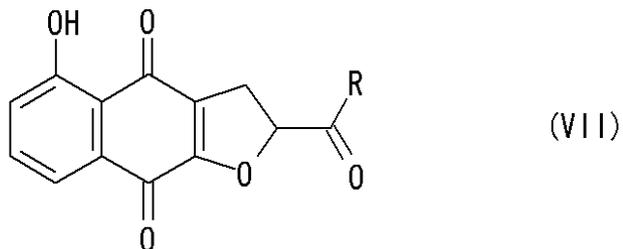


50

〔式中、RはC₁ - C₆アルキルであり、X¹およびX²はそれぞれ独立してハロゲンである〕

で示される化合物と塩基の存在下で反応させ、式(VII)：

【化6】

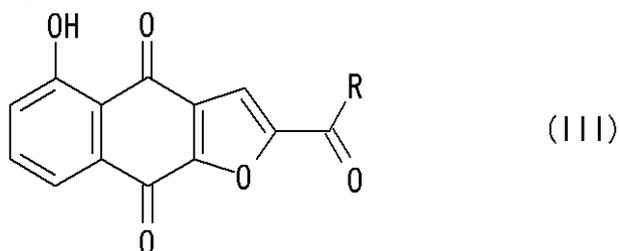


10

〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物を製造し、次いで、得られた化合物(VII)を酸化剤により酸化することを特徴とする、式(III)：

【化7】



20

〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物の製造方法。

【請求項3】

酸化剤が二酸化マンガンである、請求項2に記載の製造方法。

【請求項4】

Rがメチルである、請求項1～3のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項5】

X¹およびX²が臭素である、請求項1～4のいずれか1項に記載の製造方法。

30

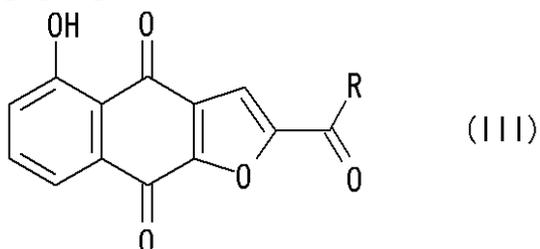
【請求項6】

塩基がDBUである、請求項1～5のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項7】

式(III)：

【化8】

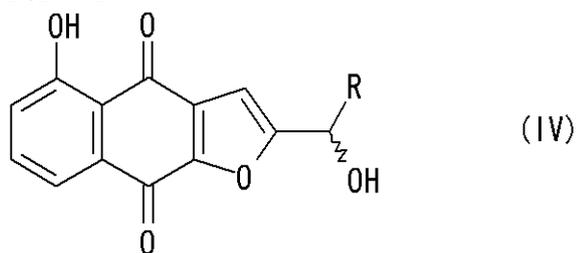


40

〔式中、RはC₁ - C₆アルキルである〕

で示される化合物を還元剤で還元し、式(IV)：

【化 9】



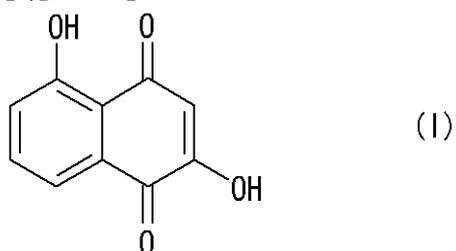
〔式中、Rは前記と同意義であり、波線はラセミ体であることを示す〕
 で示される化合物を製造する方法。

10

【請求項 8】

式 (I) :

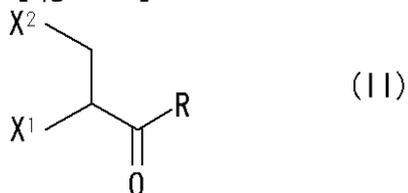
【化 10】



20

で示される化合物を、式 (II) :

【化 11】

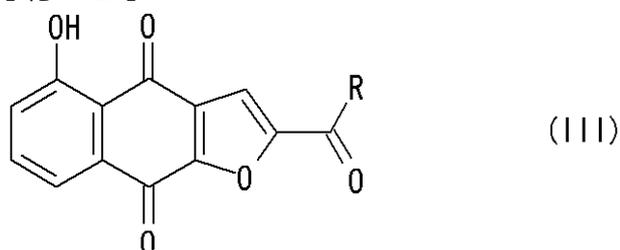


〔式中、RはC₁ - C₆アルキルであり、X¹ および X² はそれぞれ独立してハロゲンである〕

30

で示される化合物と塩基の存在下で反応させ、式 (III) :

【化 12】

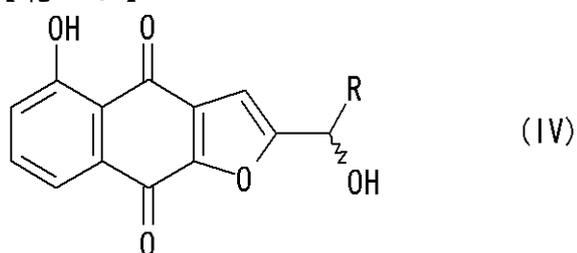


〔式中、Rは前記と同意義である〕

40

で示される化合物を製造し、次いで得られた化合物 (III) を還元剤で還元し、式 (IV) :

【化 13】



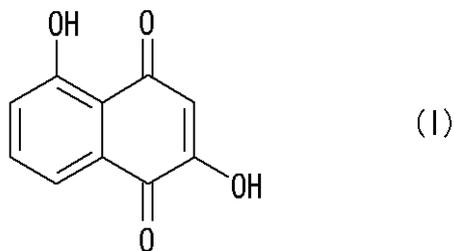
50

〔式中、Rは前記と同意義であり、波線はラセミ体であることを示す〕
で示される化合物を製造する方法。

【請求項9】

式(I)：

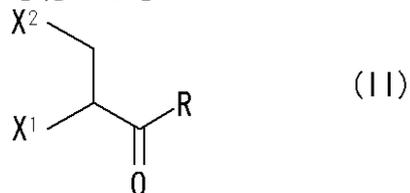
【化14】



10

で示される化合物を、式(II)：

【化15】

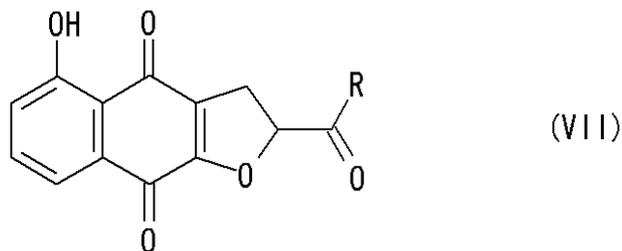


20

〔式中、RはC₁-C₆アルキルであり、X¹およびX²はそれぞれ独立してハロゲンである〕

で示される化合物と塩基の存在下で反応させ、式(VII)：

【化16】

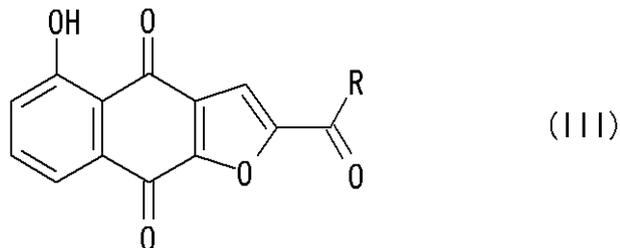


30

〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物を製造し、次いで得られた化合物(VII)を酸化剤により酸化し、式(III)：

【化17】

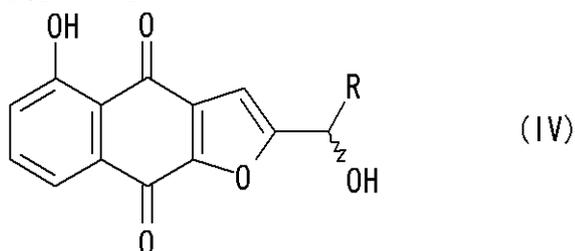


40

〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物を製造し、さらに得られた化合物(III)を還元剤で還元し、式(IV)：

【化 18】



〔式中、Rは前記と同意義であり、波線はラセミ体であることを示す〕

で示される化合物を製造する方法。

10

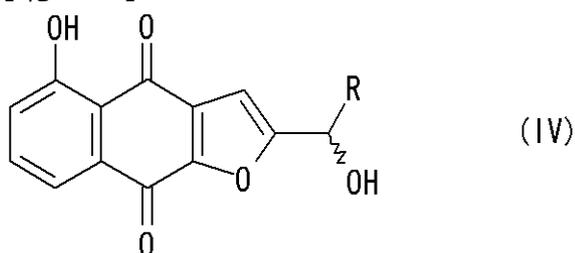
【請求項 10】

還元剤が NaBH_4 である、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 11】

式 (IV) :

【化 19】



20

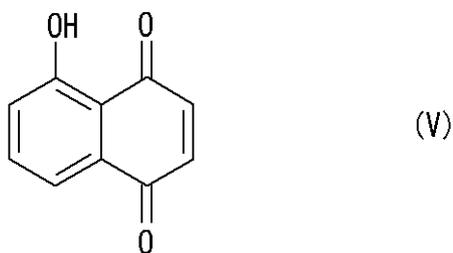
〔式中、Rは前記と同意義であり、波線はラセミ体であることを示す〕

で示される化合物を分割し、2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの 体および 体を製造する工程をさらに含む、請求項 7 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 12】

溶媒に溶かしたジメチルアミンを、式 (V) :

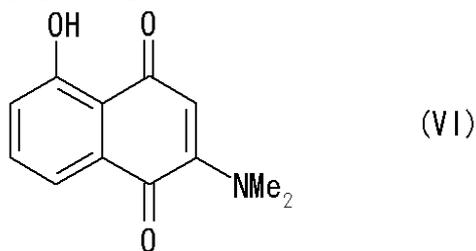
【化 20】



30

で示される化合物と反応させて式 (VI) :

【化 21】



40

で示される化合物を得る工程、および

得られた式 (VI) の化合物を、5 ~ 15 % (w/w) の酸水溶液と反応させて式 (I) の化合物を得る工程、

をさらに含む、請求項 1 ~ 6 および 8 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 13】

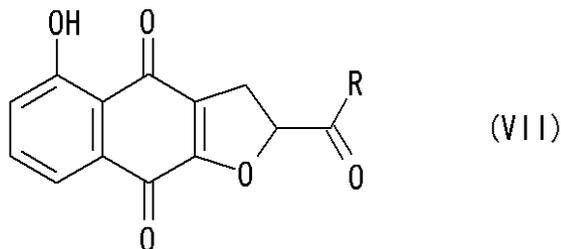
50

酸水溶液が塩酸水溶液である、請求項 1 2 に記載の製造方法。

【請求項 1 4】

式 (VII) :

【化 2 2】



10

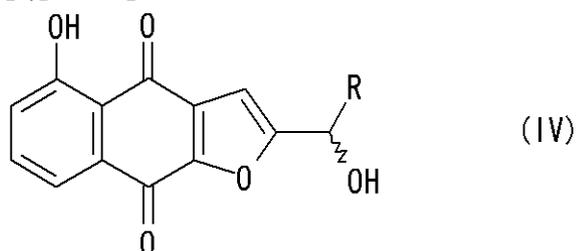
〔式中、RはC₁ - C₆ アルキルである〕

で示される化合物。

【請求項 1 5】

式 (IV) :

【化 2 3】



20

〔式中、RはC₁ - C₆ アルキルであり、波線はラセミ体であることを示す〕

で示されるラセミ混合物。

【請求項 1 6】

メタノール (c 0.25, 25) 中で (+) の旋光度を示す 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン。

【請求項 1 7】

ラセミ体の 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンを有効成分とする、抗癌剤。 30

【請求項 1 8】

メタノール (c 0.25, 25) 中で (+) の旋光度を示す 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンを有効成分とする、請求項 1 7 記載の抗癌剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

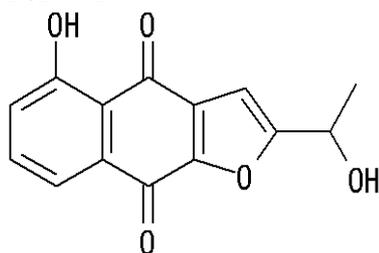
本発明は、2 - アセチル - 2,3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンおよびその製造方法、ならびに該化合物から抗癌活性を有する 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンを製造する方法に関する。本発明はさらに、2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンのラセミ体または 体 を有効成分とする、抗癌剤に関する。 40

【背景技術】

【0002】

下記式：

【化 1】



で示される 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンは、ノウゼンカズラ科の植物、タヒボ (*Tabebuia avellanedae* Lorentz ex Griseb) に含まれる光学活性化合物であり、この化合物は 体であって、優れた抗癌作用を有することが知られている (たとえば、特許文献 1 参照) 。しかしながら、2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの入手方法は当該植物からの抽出以外に知られておらず、当該植物の希少価値が高いこと、および収率が 0 . 0 5 % と極めて低いものあること (たとえば、非特許文献 1 参照) により、2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの医薬としての使用は充分ではない。

【特許文献 1】特許第 2 6 6 9 7 6 2 号明細書

【非特許文献 1】ウエダ・シンイチら (Shinichi Ueda et al) 、 「ファイトケミストリー (Phytochemistry) 」、1994 年、第 3 6 巻、第 2 号、p 3 2 3 - 3 2 5

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、医薬として有用な 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンを安価かつ簡便に製造することが望まれる。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明者らは、5 - ヒドロキシナフトレン - 1 , 4 - ジオン (別名 : ユグロン) が化学品として比較的安価に入手可能であることに着目し、これを出発物質として 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンを安価かつ簡便に、高収率で合成できることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、ユグロンから簡便に誘導できる 2 - アセチル - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンを中間体として經由する 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの製造方法に関する。本発明者らはまた、このように製造された 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンがラセミ体の形で得られること、それらは常法により光学分割することにより 体と 体に分離できること、さらに該ラセミ体および 体が 体に比し、安全性に優れることを知り、本発明を完成するに至った。

【発明の効果】

【0005】

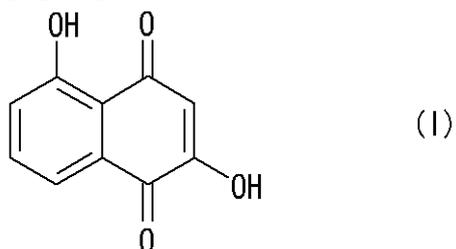
本発明により、安価かつ簡便な 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの製造方法が提供される。また、植物から抽出される 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンは 体であるのに対して、本発明の製造方法はラセミ混合物を提供することが可能である。さらに、当該ラセミ混合物のキラル分離、たとえばキラルカラムクロマトグラフィーでの分取または光学分割などにより、植物からは得ることのできない 体のエナンチオマー (以後、本明細書において「 体」という) を得ることも可能である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0006】

第一の態様において、本発明は、式 (I) :

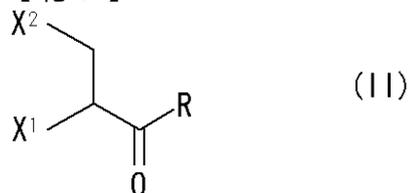
【化 2】



で示される化合物を、式 (I I) :

10

【化 3】

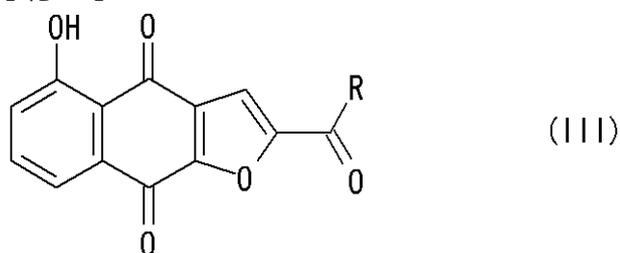


〔式中、RはC₁ - C₆アルキルであり、X¹およびX²はそれぞれ独立してハロゲンである〕

で示される化合物と塩基の存在下で反応させる、式 (I I I) :

20

【化 4】



〔式中、Rは前記と同意義である〕

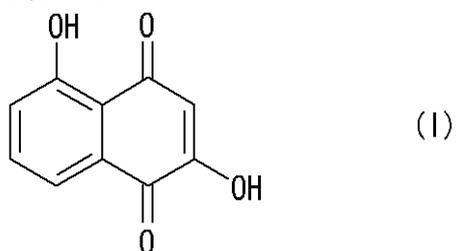
で示される化合物の製造方法を提供する。

30

【0007】

さらなる態様において、本発明は、式 (I) :

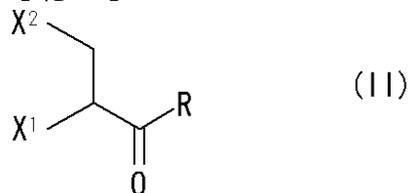
【化 5】



40

で示される化合物を、式 (I I) :

【化 6】

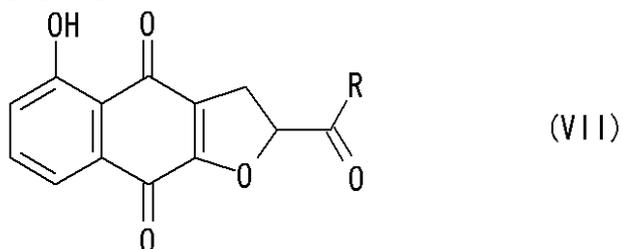


〔式中、RはC₁ - C₆アルキルであり、X¹およびX²はそれぞれ独立してハロゲンである〕

50

で示される化合物と塩基の存在下で反応させ、式 (VII) :

【化 7】

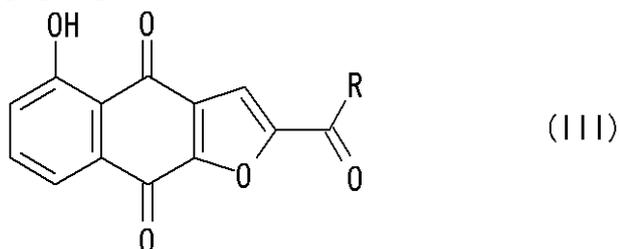


10

〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物を製造し、次いで、得られた化合物 (VII) を酸化剤により酸化することを特徴とする、式 (III) :

【化 8】



20

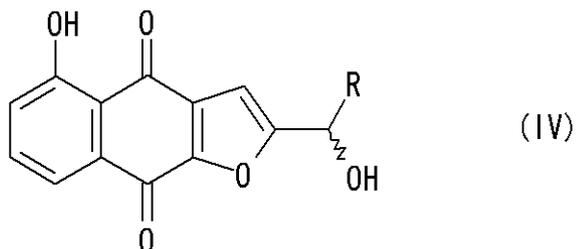
〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物の製造方法を提供する。

【0008】

好ましい態様において、本発明は、上記のいずれかの方法で得られた式 (III) の化合物を還元剤で還元し、式 (IV) :

【化 9】



30

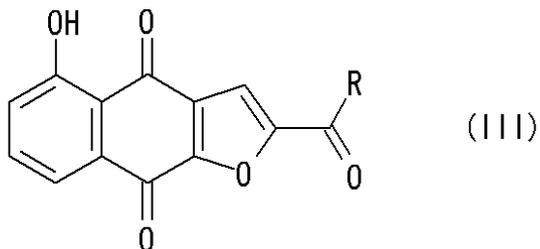
〔式中、Rは前記と同意義であり、波線はラセミ体であることを示す〕

で示される化合物を得ることをさらに含む、製造方法を提供する。

【0009】

しかして、本発明は、式 (I) の化合物から直接または式 (VII) の化合物を経由して製造される式 (III) :

【化 10】

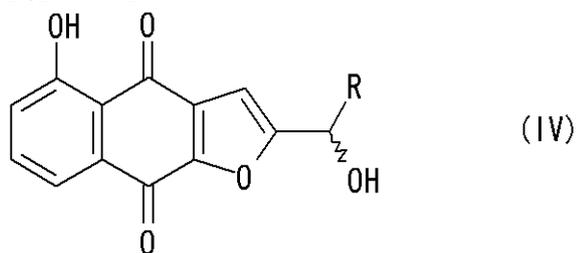


40

〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物を還元剤で還元し、式 (IV) :

【化 1 1】



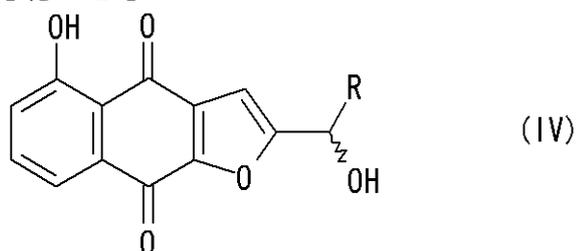
〔式中、Rは前記と同意義であり、波線はラセミ体であることを示す〕
 で示されるラセミ化合物を製造する方法を提供する。

10

【0010】

別の態様において、本発明は、式(IV)：

【化 1 2】



〔式中、Rは前記と同意義であり、波線はラセミ体であることを示す〕

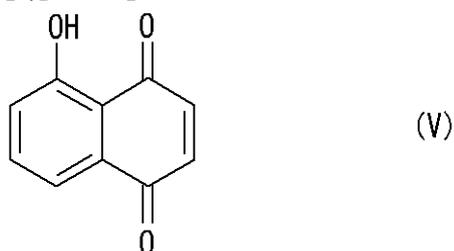
で示される化合物を分割して、2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの体および体を製造する方法を提供する。

20

【0011】

さらに好ましい態様において、本発明は、
 溶媒に溶かしたジメチルアミンを、式(V)：

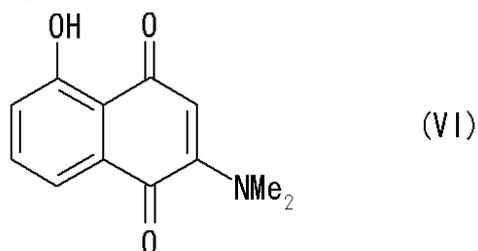
【化 1 3】



30

で示される化合物と反応させて式(VI)：

【化 1 4】



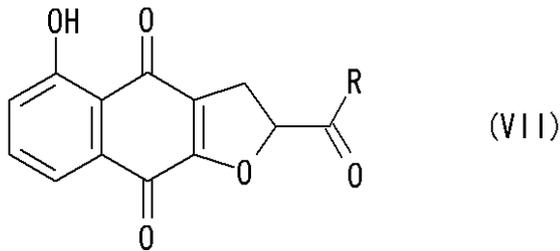
40

で示される化合物を得、次いで、得られた式(VI)の化合物を、5~15%(w/w)の酸水溶液と反応させて式(I)の化合物を得、次いで、得られた式(I)の化合物を用いて上記のいずれかの製造方法を行うことを含む、製造方法を提供する。

【0012】

また、別の態様において、本発明は、式(VII)：

【化 15】



〔式中、Rは前記と同意義である〕

で示される化合物を提供する。当該化合物は、2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンを製造するための中間体として使用され得る。 10

【0013】

さらに別の態様において、本発明は、メタノール(c 0.25, 25)中で(+)の旋光度を示す2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、すなわち 体を提供する。

別の態様において、本発明は、ラセミ体の2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンを有効成分とする、抗癌剤を提供する。

別の態様において、本発明は、 体の2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンを有効成分とする、抗癌剤を提供する。 20

【0014】

本明細書において使用される「酸化剤」には、特に限定されるわけではないが、マンガ化合物(たとえば二酸化マンガ、過マンガ酸カリウム)、クロム化合物(たとえばCrO₃、Na₂Cr₂O₇)、鉛化合物(たとえばPbO、PbO₂、Pb(OCC₂H₅)₄)、その他の金属化合物(たとえばHgO、AgO、Ag₂O、AgNO₃、CuCl₂、FeCl₃)、ハロゲンおよびハロゲン化物(たとえばCl₂、Br₂、I₂、NaClO、KBrO₃、KIO₄)、酸素、オゾン、過酸化物(たとえばH₂O₂、Na₂O₂、(C₆H₅CO)₂O₂)、過酸およびその塩(たとえばCH₃CO₃H、C₆H₅CO₃H、K₂S₂O₈)が含まれる。 30

【0015】

本明細書において使用される「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が含まれる。好ましくは、「ハロゲン」は臭素である。

【0016】

本明細書において使用される「C₁ - C₆ - アルキル」は、直鎖または分枝鎖のいずれであってもよく、たとえばメチル、エチル、n - プロピル、iso - プロピル、n - ブチル、tert - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシルである。本発明において、好適なC₁ - C₆ - アルキルはメチルである。

【0017】

本明細書において使用される「塩基」なる語は、有機塩基または無機塩基のいずれでもよい。有機塩基とは、たとえばピリジン、DMAP(4 - ジメチルアミノピリジン)、キノリン、イソキノリン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU(1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン - 7)またはDBN(1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン - 5)を含むが、これらに限定されるわけではない。また、無機塩基とは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物塩、炭酸塩、重炭酸塩など、たとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、または炭酸水素ナトリウムなどを意味するが、これらに限定されるわけではない。本発明において、好適な塩基はDBUである。 40

【0018】

本明細書において使用される「還元剤」なる語は、たとえば水素化ホウ素ナトリウム(50

NaBH₄)、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化アルミニウムカリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素亜鉛、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ピリジン/ボラン、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムアマルガム、H₂/Pd、H₂/Pd-C、H₂/Pt、H₂/PtO₂、H₂/Rh、およびH₂/ラネー-ニッケルを含むが、これらに限定されるわけではない。好適な還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。

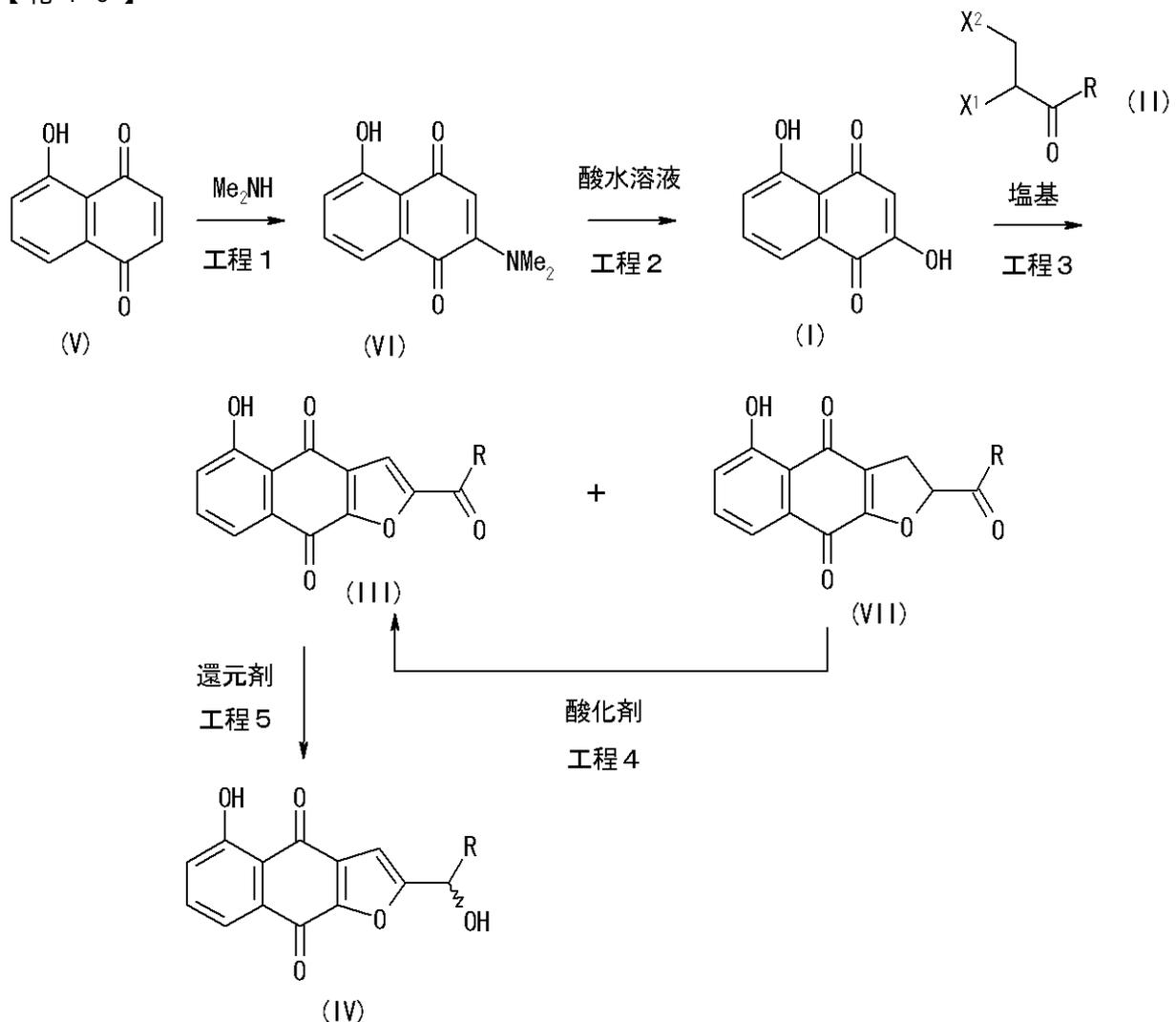
【0019】

所望により、上で得られた式(VI)の化合物を、当分野において既知の方法、たとえば分別晶出またはキラルカラムクロマトグラフィーにより分離してもよい。また、上記の還元剤に代えて当分野において既知のキラル還元剤、たとえば不斉ボラン誘導体(たとえば(-)もしくは(+)-B-クロロジソピノカンフェイルボラン)またはBINAP((R)もしくは(S)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル)などを用いて光学活性の2-(1-ヒドロキシエチル)-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを得ることも自体公知の方法を適用することにより得ることができる。

【0020】

本発明の製造方法は、以下のように図示され得る。

【化16】



〔式中、R、X¹ および X² は前記と同意義である〕

【0021】

上記スキームの工程1は、好ましくは、チャカーらの文献(Chaker, L.; Pautet, F.; Fillion, H., Chem. Pharm. Bull., 1994, 42, 2238-2240)に記載された方法にしたがっ

10

20

30

40

50

て行われる。また、上記スキームの工程 1 の出発物質である 5 - ヒドロキシナフタレン - 1, 4 - ジオン (別名: ユグロン) は、たとえば東京化成工業株式会社 (日本、東京) から市販されている。さらに、ユグロンについては、メルク・インデックス (Merck Index) 第 1 3 版第 5 2 8 8 頁およびその中の引用文献において詳細に記載されている。

本発明者らは、驚くべきことに、当該文献におけるジメチルアミン (沸点: -6) の添加を溶媒に溶かしたジメチルアミンの添加に代えても、同程度の結果 (置換基選択性および収率) が得られることを見いだした。したがって、本発明は、また、溶媒に溶かしたジメチルアミンを、ユグロンのトルエン溶液に添加することを特徴とする、工程 1 に記載の製造方法を提供する。

【0022】

上記スキームの工程 1 において、ユグロンの溶媒は、当分野において通常使用される溶媒であれば、特に限定されるものではない。好ましい溶媒としては、トルエンが挙げられる。また、ジメチルアミンの溶媒も、当分野において通常使用される溶媒であれば、特に限定されるものではない。好ましい溶媒としては、水 (H_2O)、ヘキサン、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、トルエン、メタノールおよびエタノールが挙げられる。

工程 1 の反応は、 -78 から溶媒の還流温度で行なうことが可能であるが、好ましくは -40 ~ 室温の範囲で行われる。特に、 -40 ~ 0 の反応温度は、選択性および操作の簡便性の点で有利である。

【0023】

上記スキームの工程 2 は、好ましくは、ド・オリベイラらの文献 (De Oliveira, A.; Ferreira, D. T.; Raslan, D. S., Tetrahedron Lett., 1988, 29, 155-158) に記載された方法にしたがって行われる。本発明者らは、驚くべきことに、当該文献において使用されている濃塩酸を、 5 ~ 15 % の酸性水溶液に代えても同程度の収率が達成されることを見いだした。酸性水溶液は、一般に加水分解反応に用いることができる酸であればいずれでもよいが、好ましくは塩酸または硫酸の水溶液が好ましい。さらに、上記水溶液に、適宜ジオキサンを添加してもよい。また、酸の濃度は、加水分解が可能な濃度であれば特に限定されないが、安全性および扱いやすさの点から 5 ~ 15 % が好ましい。したがって、本発明は、また、 5 ~ 15 % の酸性水溶液、好ましくは 5 ~ 15 % 塩酸を用いることを特徴とする、工程 2 に記載の製造方法を提供する。また、工程 2 の反応は、特に制限される

【0024】

上記スキームの工程 3 は、ハギワラらの文献 (Hagiwara, H.; Sato, K.; Nishino, D.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2001, 2946-2957) に記載された方法と同様に行われ得る。しかしながら、当該文献で報告されている収率は 60 % であるのに対して、当該文献に記載された出発物質を 2 - ヒドロキシユグロンに代えた場合の反応の収率は極めて低いものであった。これに鑑み鋭意検討した結果、蒸留精製後 2 4 時間以内の、好ましくは 3 時間以内のメチルビニルケトンを用いることにより、工程 3 の収率が飛躍的に上昇することを見いだした。したがって、本発明は、また、蒸留精製直後の、好ましくは蒸留精製後 1 時間以内のメチルビニルケトンを用いることを特徴とする、工程 3 に記載の製造方法を提供する。この工程 3 では、化合物 (III) および化合物 (VII) の混合物として得られる。化合物 (VII) は酸化剤を用いて反応させることにより、化合物 (III) に導くことができる (工程 4)。

【0025】

また、工程 3 におけるメチルビニルケトンおよび臭素の溶媒として使用できる溶媒は、特に制限されるわけではないが、好ましくはペンタンまたはヘキサンである。他方、2 - ヒドロキシユグロンの溶媒として使用できる溶媒は、特に制限されるわけではないが、好ましくは THF またはジエチルエーテルである。さらに、工程 3 の反応温度は、特に制限されるわけではないが、好ましくは室温である。

【0026】

10

20

30

40

50

上記スキームの工程 4 および 5 は、当分野において自体既知の方法、好ましくは、ハギワラの文献 (Hagiwara, H.; Sato, K.; Nishino, D.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2001, 2946-2957) に記載された方法にしたがって行われる。

なお、工程 4 における反応溶媒は、特に制限されるわけではないが、好ましくはハロゲン化炭化水素、たとえばクロロホルムまたは塩化メチレンである。また、工程 4 の反応は、特に制限されるわけではないが、好ましくは加熱還流下で行われる。

【0027】

工程 5 における反応溶媒は、特に制限されるわけではないが、好ましくはクロロホルムおよびエタノールの混合溶媒であり、特に好ましくはクロロホルム：エタノール = 4：1 (v/v) の混合溶媒である。また、工程 5 の反応は、特に制限されるわけではないが、好ましくは 0 で行われる。

10

【0028】

以下の実施例により本発明を説明するが、本発明はこれらの実施例により制限されるわけではない。

以下の実施例において、以下の装置等を使用した。

^1H 核磁気共鳴スペクトル (^1H -NMR)：UNITY INOVA 500 (Varian社製)、NMR測定溶媒： CDCl_3 (内部標準物質：テトラメチルシラン (TMS))；融点測定器：Mp-J3 (ヤナコ機器開発研究所)

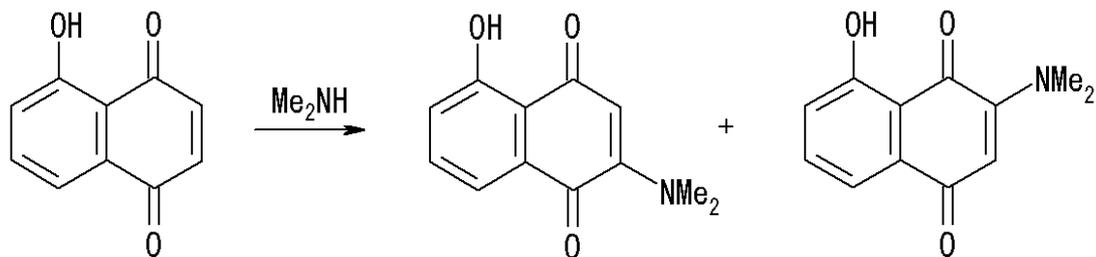
20

【実施例 1】

【0029】

2 - ジメチルアミノユグロンの製造

【化 17】



30

主生成物

副生成物

【0030】

5 - ヒドロキシナフタレン - 1,4 - ジオン (ユグロンとも呼ばれる) (171 mg, 1 mmol) のトルエン (5 mL) 溶液に、ジメチルアミン (0.75 mL, THF 中 2.0 M 溶液、1.5 mmol) を -20°C にて添加する。 -20°C にて 1 時間攪拌後、ジメチルアミン (0.75 mL, THF 中 2.0 M 溶液、1.5 mmol) を添加し、 -20°C にてさらに 30 分間攪拌し、次いで溶媒を減圧留去する。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 / 酢酸エチル = 20 / 1 (v/v)) により単離精製すると、2 - ジメチルアミノユグロン (87.2 mg, 40%) および 3 - ジメチルアミノユグロン (28.8 mg, 13%) を得る。

40

【0031】

2 - ジメチルアミノユグロン

融点：147 ~ 148

^1H -NMR (CDCl_3): 3.25 (s, 6H), 5.72 (s, 1H), 7.20 (dd, 1H, $J = 1.2, 8.3$ Hz), 7.45-7.51 (m, 2H), 13.0 (s, 1H).

3 - ジメチルアミノユグロン

^1H -NMR (CDCl_3): 3.23 (s, 6H), 5.84 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H, $J = 3.7, 6.1$ Hz), 7.56-7.59 (m, 2H), 11.9 (s, 1H).

【実施例 2】

50

【0032】

- 20 を - 40 に変更すること以外は実施例 1 と同様に反応を行うと、2 - ジメチルアミノユグロン (104 mg、48%) および 3 - ジメチルアミノユグロン (20 mg、10%) を得る。

【実施例 3】

【0033】

ジメチルアミンの溶媒を THF から水に変更して 0.15 mL のジメチルアミン水溶液 (50% 水溶液、1.5 mmol) を用い、そして反応温度を 0 とすること以外は、実施例 1 と同様に反応を行うと、2 - ジメチルアミノユグロン (97 mg、45%) および 3 - ジメチルアミノユグロン (67 mg、31%) を得る。この方法は、有機溶媒の代わりに水を用いるという点で、実施例 1 の方法よりも環境面および安全面で有利である。

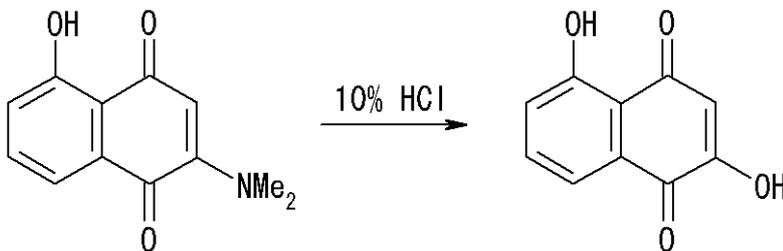
10

【実施例 4】

【0034】

2 - ヒドロキシユグロンの製造

【化 18】



20

【0035】

2 - ジメチルアミノユグロン (1.95 g、9 mmol) のジオキサン (45 mL) の溶液に、10% 塩酸 (10 mL) を添加し、30 分間加熱還流する。室温まで冷却後、反応液をクロロホルムで抽出する。合わせた有機層をブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧留去すると、褐色固体として 2 - ヒドロキシユグロン (1.67 g、97%) を得る。

融点：220 ~ 221

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 6.31 (1H, s), 7.35 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.59 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2$ Hz), 12.33 (1H, s).

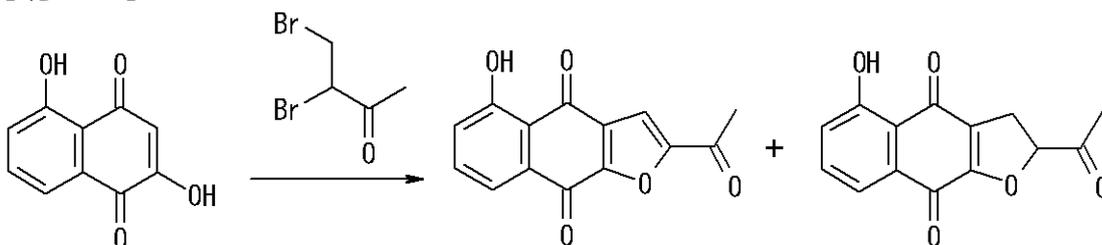
30

【実施例 5】

【0036】

2 - アセチル - 5 - ヒドロキシナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンおよび 2 - アセチル - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンの製造

【化 19】



副生成物

主生成物

40

【0037】

メチルビニルケトン (10.5 g、150 mmol) のペンタン (150 mL) 溶液に、- 15 にて臭素 (25 g、156 mmol) のペンタン (30 mL) 溶液を加える。- 15 にて 10 分間攪拌した後に、溶媒を減圧留去すると、無色のオイルを得、次いでこれを 2 - ヒドロキシユグロン (4.75 g、25 mmol) の THF (250 mL) 溶

50

液に添加する。これにDBUを0 にて添加し、そして室温にて一晩攪拌する。これに10%塩酸を添加し、そして反応混合液をクロロホルムにて抽出する。合わせた有機層をブラインで洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム/酢酸エチル=9/1(v/v)）により精製すると、1:5の比率で2-アセチル-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンおよび2-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを含有する橙色の固体混合物を得る(6.14g、95%)。この固体混合物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）により分離して、それぞれ、2-アセチル-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンおよび2-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを得た。

10

【0038】

2-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン

融点：175~182 (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.39 (3H, s), 3.39 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 5.30 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 12.18 (1H, s).

2-アセチル-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン

融点：208~220 (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.67 (3H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.67 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz), 12.13 (1H, s).

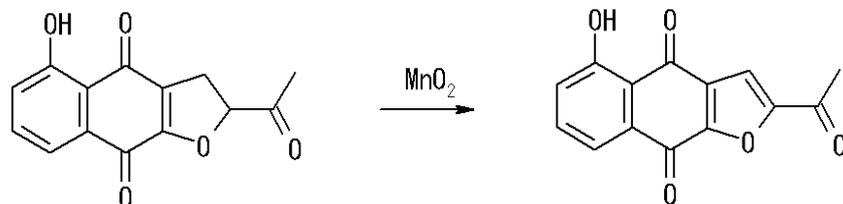
20

【実施例6】

【0039】

2-アセチル-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの製造

【化20】



30

【0040】

2-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン(2.4g、9.4mmol)のクロロホルム(50mL)溶液に、20gの二酸化マンガン(アルドリッチ社製、85%活性二酸化マンガン、<5ミクロン)を添加し、得られた懸濁液を1日間加熱還流する。室温まで冷却後、混合物を濾過する。濾液を減圧留去し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）により精製すると、2-アセチル-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを得る(0.718g、33%)。

40

融点：208~220 (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.67 (3H, s), 7.33 (1H, dd, $J = 8.5, 1.0$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.67 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz), 12.13 (1H, s).

【0041】

なお、別法として、実施例6における二酸化マンガン(アルドリッチ社製、85%活性二酸化マンガン、<5ミクロン)を二酸化マンガン(アルドリッチ社製、90%二酸化マンガン、電池用、<10ミクロン)に代えることも可能である(下記の実施例7参照)。

【実施例7】

【0042】

2-アセチル-2,3-ジヒドロ-5-ヒドロキシナフト[2,3-b]フラン-4,

50

9 - ジオン (0 . 5 g 、 1 . 9 5 m m o l) のクロロホルム (5 0 m L) 溶液に、 1 0 g の二酸化マンガン (アルドリッチ社製、 9 0 % 二酸化マンガン、 電池用、 < 1 0 ミクロン) を添加し、得られた懸濁液を 3 日間加熱還流する。室温まで冷却後、混合物を濾過する。濾液を減圧留去し、そして残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム) により精製すると、 2 - アセチル - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (0 . 2 1 6 g 、 4 4 %) および 2 - アセチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (0 . 2 5 5 g 、 5 1 %) を得る。

本方法により、実施例 6 よりも低コストの 2 - アセチル - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの製造方法が提供される。

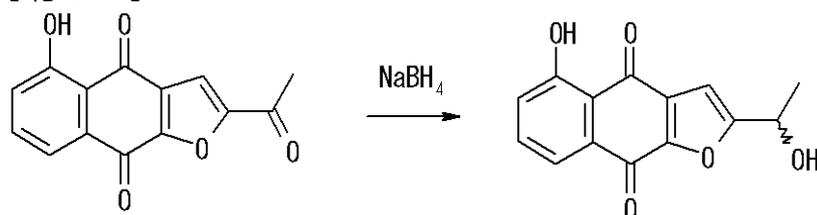
10

【実施例 8】

【0043】

2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの製造

【化 2 1】



20

【0044】

実施例 5 で得られた 2 - アセチル - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (6 9 4 m g 、 2 . 7 3 m m o l) のクロロホルム (1 0 0 m L) およびエタノール (2 5 m L) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (5 1 5 m g 、 1 3 . 7 m m o l) を 0 にて添加する。 3 0 分間攪拌後、反応を 1 0 % 塩酸の添加によりクエンチする。水層をクロロホルムで 2 回抽出し、そして抽出液を水およびブラインで連続的に洗う。混合液を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : クロロホルム) により精製すると、黄色の結晶のラセミ混合物として 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンを得る (5 1 6 m g 、 7 4 %) 。

30

融点 : 1 4 8 ~ 1 4 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.66 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.31 (1H, brs), 5.05 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.27 (1H, dd, $J = 8.3, 1.0$ Hz), 7.62 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 8.0, 0.9$ Hz), 12.18 (1H, s).

【0045】

上で得られたラセミ混合物を、下記の条件のキラルカラムクロマトグラフィーにより、エナンチオマーを分離することができる。

カラム : S U M I C H I R A L O A - 4 5 0 0 (4 . 6 m m × 2 5 0 m m)

移動相 : ヘキサン / 2 - プロパノール / メタノール = 9 5 : 4 : 1

検出 : U V 2 5 4 n m

流速 : 1 . 0 m L / 分

温度 : 室温 (2 5 付近の一定温度)

注入量 : 5 μ L (0 . 1 m g / m L メタノール)

保持時間 : 3 0 . 8 および 3 4 . 4 分。

40

【0046】

なお、上記条件における移動相を「ヘキサン / 2 - プロパノール / メタノール = 9 5 : 4 : 1」から「ヘキサン / エタノール = 9 5 : 5」に代えても 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンのエナンチオマーを互いに分離することができ、その場合の保持時間は、 2 4 . 9 および 2 7 . 4 分である。同じ条件でキラルカラムクロマトグラフィーに付すと、天然由来の 2 - (1 - ヒドロキシ

50

エチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン、すなわち 体
の保持時間は 27.4 分である。

光学活性カラムを用いた上記条件による合成 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンの HPLC 分離により得られたそれぞれのエナンチオマーの保持時間から、最初に溶出するものが非天然型 (体)、後から溶出するものが天然型 (体) であることが判明した。それぞれの物性を以下の表 1 に示す。

【表 1】

	非天然型 (α 体)	天然型 (β 体)
純度	≥ 99 %	≥ 99 %
融点	172 - 173.5 °C	171 - 172 °C

10

【0047】

実施例 8 において得られた 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオンのラセミ体、 体および 体を用いて、以下に示すように抗腫瘍活性をおよび正常細胞に対する毒性を調べる。

【0048】

[試験例 1] 抗腫瘍活性

(1) PC - 3 細胞 (前立腺癌細胞) に対する抗腫瘍活性 - 1

PC - 3 細胞 (大日本製薬 (株)、ラボラトリ・プロダクツ部) を、予めウシ胎児血清 (FBS) 20 % 含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) を入れた 35 mm シャーレに 1×10^5 / ml の濃度にて播種する。これを 5 % CO₂ 中で 36 にて 1 日間インキュベートし、シャーレ底に細胞密着していることを確認する。得られた PC - 3 細胞を 3 群に分け、第 1 の群には (±) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (ラセミ体) を 0.5 mM、0.05 mM および 0.005 mM の濃度にて添加し、第 2 の群には対照としてアドリアマイシン (和研薬 (株)) を 0.5 mM、0.05 mM および 0.005 mM の濃度にて添加する。これらを 36 にて 3 日間インキュベーションし、生存細胞を計数し、生存率を算出する。結果を表 2 に示す。

20

【表 2】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	アドリアマイシン処置 (生存率%)
0.5	0	0
0.05	0	0
0.005	50	42

30

(2) PC - 3 細胞に対する抗腫瘍活性 - 2

上記 (1) と同様の処置をして得られた PC - 3 細胞を 3 群に分け、第 1 の群には (±) - 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (ラセミ体) を 0.5 mM、0.05 mM、0.005 mM および 0.0005 mM の濃度にて添加し、第 2 の群には非天然型 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (体) を 0.5 mM、0.05 mM、0.005 mM および 0.0005 mM の濃度にて添加し、第 3 の群には天然型 2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 5 - ヒドロキシナフト [2 , 3 - b] フラン - 4 , 9 - ジオン (体) を 0.5 mM、0.05 mM、0.005 mM および 0.0005 mM の濃度にて添加し、第 4 の群には対照としてマイトマイシンを 0.5 mM、0.05 mM、0.005 mM および 0.0005 mM の濃度にて添加する。これらを 36 にて 3 日間イ

40

50

ンキュベーションし、生存細胞を計数し、生存率を算出する。結果を表3に示す。

【表3】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	α 体処置 (生存率%)	β 体処置 (生存率%)	マイトマイシン 処置 (生存率%)
0.5	0	0	0	0
0.05	0	0	0	0
0.005	30	30	10	10
0.0005	50	60	40	40

10

(3) A-549細胞(肺癌細胞)に対する抗腫瘍活性

A-549細胞について上記(2)と同様の処置を行い、抗腫瘍活性を検討した。結果を表4に示す。

【表4】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	α 体処置 (生存率%)	β 体処置 (生存率%)	マイトマイシン 処置 (生存率%)
0.5	0	0	0	0
0.05	10	10	10	0
0.005	50	40	30	10
0.0005	70	70	60	50

20

(4) MCF-7細胞(乳癌細胞)に対する抗腫瘍活性

MCF-7細胞について上記(2)と同様の処置を行い、抗腫瘍活性を検討した。結果を表5に示す。

【表5】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	α 体処置 (生存率%)	β 体処置 (生存率%)	マイトマイシン 処置 (生存率%)
0.5	0	0	0	0
0.05	20	30	20	10
0.005	50	60	50	30
0.0005	90	90	70	60

40

【0049】

[試験例2] ヒト皮膚正常細胞 (Cell System Fb cells)、ヒト肝正常細胞 (Cell Systems Hc cells)、ヒト小腸正常細胞 (Cell Systems IE cells)、ヒト肺正常細胞 (MRC-5) に対する細胞毒性試験法

各ヒト正常細胞を、それぞれ予めウシ胎児血清 (FBS) 20% 含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) を入れた35mmシャーレに $1 \times 10^5 / \text{ml}$ の濃度にて播種する。これらを5% CO_2 中で36にて1日間インキュベートし、シャーレ底に細胞密着していることを確認する。ラセミ体、 α 体および β 体を、それぞれ、DMSOに溶かし、

50

0.5 mM、0.05 mM、0.005 mMおよび0.0005 mMの濃度の溶液を得、これを各細胞に2 μ Lずつ添加する。これらを36 $^{\circ}$ Cにて3日間インキュベーションし、0.25%トリパブルーを用いて生存細胞を計数し、生存率を算出する。得られた結果を表6～9に示す。なお、ヒト皮膚正常細胞に対する試験では、対照として市販の抗癌剤マイトマイシンについても試験し、その結果を合わせて表6に示す。

【表6】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	α 体処置 (生存率%)	β 体処置 (生存率%)	マイトマイシン 処置 (生存率%)
0.5	20	30	10	0
0.05	50	40	20	0
0.005	80	70	50	30
0.0005	100	100	100	60

10

【表7】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	α 体処置 (生存率%)	β 体処置 (生存率%)
0.5	30	20	10
0.05	60	40	20
0.005	80	70	50
0.0005	100	100	100

20

【表8】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	α 体処置 (生存率%)	β 体処置 (生存率%)
0.5	40	40	30
0.05	60	60	50
0.005	80	80	70
0.0005	100	100	100

30

【表9】

濃度 (mM)	ラセミ体処置 (生存率%)	α 体処置 (生存率%)	β 体処置 (生存率%)
0.5	30	30	20
0.05	60	50	40
0.005	80	80	70
0.0005	100	100	100

40

表6に示すように、既存の代表的抗腫瘍剤であるマイトマイシンCは正常細胞に対してもかなり強い毒性を示す。

50