

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6226871号
(P6226871)

(45) 発行日 平成29年11月8日(2017.11.8)

(24) 登録日 平成29年10月20日(2017.10.20)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 493/08	(2006.01)	C O 7 D 493/08	C S P B
C O 7 D 493/18	(2006.01)	C O 7 D 493/18	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/352	(2006.01)	A 6 1 K 31/352	
A 6 1 K 31/453	(2006.01)	A 6 1 K 31/453	

請求項の数 15 (全 36 頁) 最終頁に続く

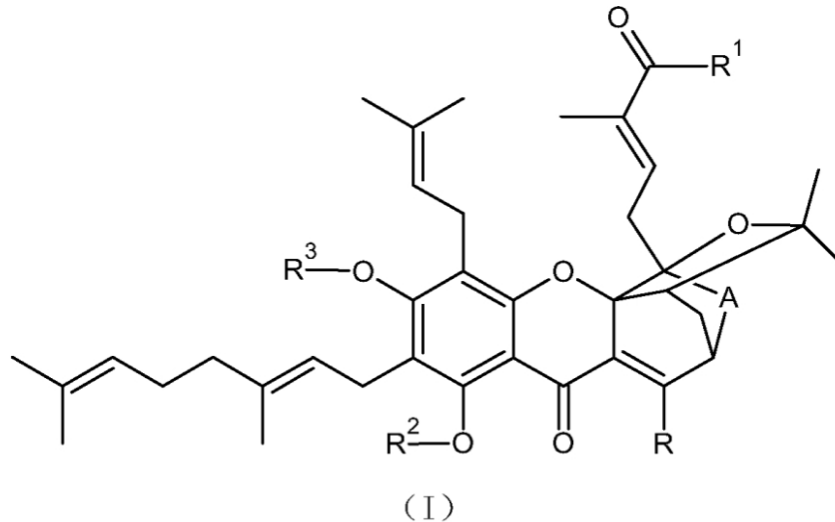
(21) 出願番号	特願2014-541517 (P2014-541517)	(73) 特許権者	514082712 上海交通大学医学院附属第九人民医院 中国上海市黄浦区制造局路639号
(86) (22) 出願日	平成24年9月28日(2012.9.28)	(74) 復代理人	100106068 弁理士 小幡 義之
(65) 公表番号	特表2015-502348 (P2015-502348A)	(74) 代理人	100071054 弁理士 木村 高久
(43) 公表日	平成27年1月22日(2015.1.22)	(72) 発明者	▲陳▼万涛 中国上海市黄浦区制造局路639号
(86) 国際出願番号	PCT/CN2012/082306	(72) 発明者	王旭 中国上海市黄浦区制造局路639号
(87) 国際公開番号	W02013/107189	(72) 発明者	▲張▼志愿 中国上海市黄浦区制造局路639号
(87) 国際公開日	平成25年7月25日(2013.7.25)	(72) 発明者	▲張▼▲陳▼平 中国上海市黄浦区制造局路639号
審査請求日	平成26年5月19日(2014.5.19)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	201210014980.1		
(32) 優先日	平成24年1月18日(2012.1.18)		
(33) 優先権主張国	中国 (CN)		

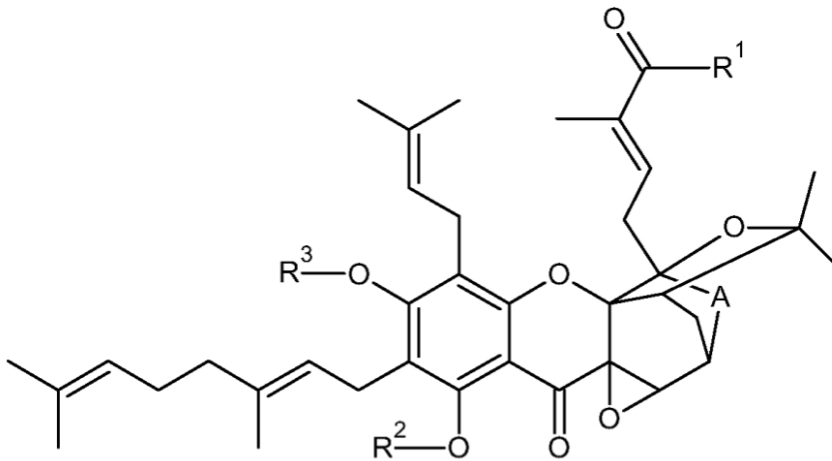
(54) 【発明の名称】 ガンボジェニック酸誘導体及びその調製方法と使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(I)又は(II)で示されるガンボジェニック酸誘導体。





(II)

ただし、

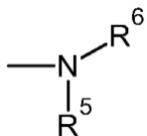
Aは、 $-CO-$ 又は $-HC(OH)-$ である。

R^2 は、水素；直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル；アリール又は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル置換アリール；ヘテロアリール； $C_1 \sim C_{10}$ アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

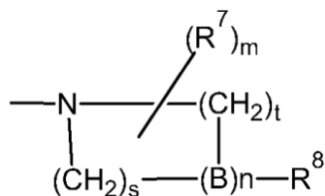
R^3 は、水素； $C_1 \sim C_{10}$ アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。 R は、水素；直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_2 \sim C_{10}$ のアルケニル又は $C_3 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル；フェニル又は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル置換フェニル； $C_2 \sim C_6$ のアルキニル；直鎖又は分岐鎖アルキルアミノ、直鎖又は分岐鎖アルケニルアミノを含む第二級アミノ；アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルケニルアミノといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

R^1 は、

$-OR^4$ 、



または



から選ばれるいずれかである。

ただし、 R^4 は、水素；直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコシアシル、アリールオキシのうちのいずれか1～3個の置換基を有するアルキル； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル；1、2又は3個のヘテロ原子で置換された $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル；アリールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、アシル、 $-OCH_2O-$ 、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか1～3個の置換基を有するアリールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むアリールアルキル；ヘテロアリールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、

10

20

30

40

50

アリーールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリーール、 C_1 アミノアシル及び C_6 アミノアシルのうちのいずれか1個の置換基を有するヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーールアルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_2 \sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1～3個の置換基を有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1～3個の置換基を有するアルキニルといった基から選ばれる1個である。

10

R^5 と R^6 は、それぞれ、水素；直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシのうちのいずれか1～3個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル；1、2又は3個のヘテロ原子で置換された $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル；アリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、アシル、 $-OCH_2O-$ 、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリーール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか1～3個の置換基を有するアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むアリーールアルキル；ヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリーールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリーールと $C_1 \sim C_6$ アミノアシルのうちのいずれか1個の置換基を有するヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーールアルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_2 \sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1～3個の置換基を有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1～3個の置換基を有するアルキニルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

20

30

s 、 t は、いずれも正整数であり、且つ、 s と t の和は2～10の自然数である。

m は、0、1、2又は3であり、環における R^7 置換基の数を表す。

n は、0、1、2又は3であり、環における B の数を表す。 B は、炭素、アミン又は酸素である。

R^7 は R^5 と同様な基であるか、カルボニル、イミド基、ニトロソ、イソニトロソである。

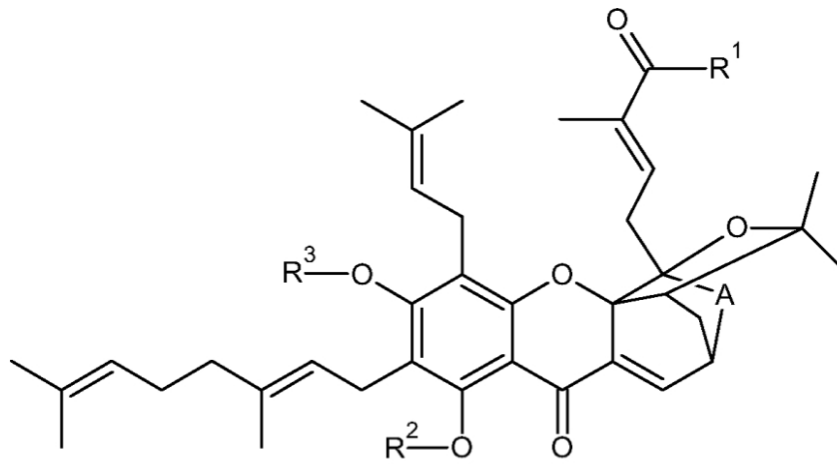
40

B は、炭素である場合、 R^8 は R^5 と同様な基であるか、カルボニル、イミド基、ニトロソ、イソニトロソである。又は、 B は、第3級アミンである場合、 R^8 は、酸素であり、 B とともに窒素酸化物を形成する。 B は、酸素である場合、 R^8 は存在しない。

且つ、構造式 (I) における R^4 、 R^2 、 R^3 、 R は同時に水素であることはない。

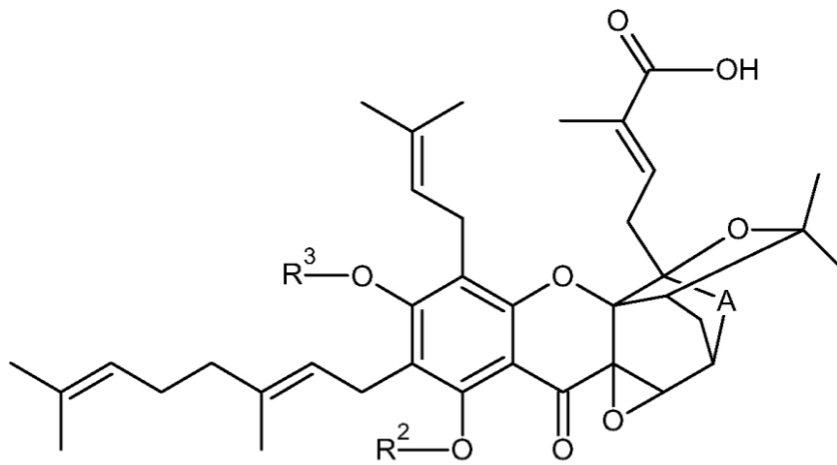
【請求項2】

構造式 (III)、(IV) 又は (V) で示される構造を有する、請求項1に記載のガンボジェニック酸誘導体。



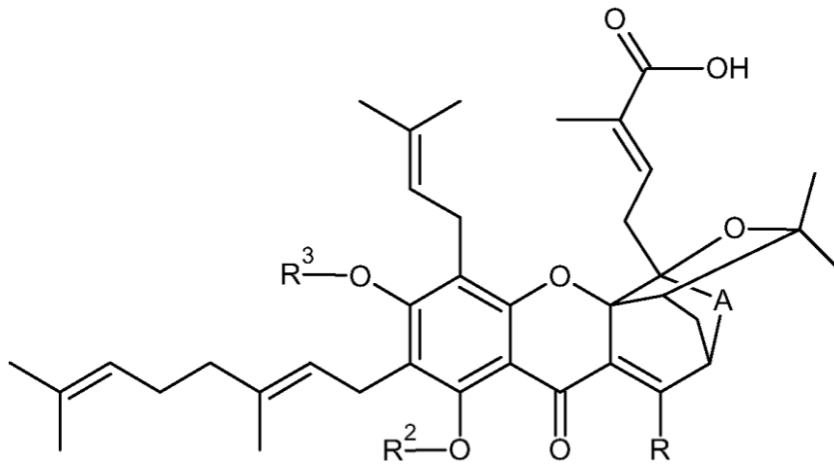
(III)

10



(IV)

20



(V)

30

40

ただし、構造式 (III) において、 R^2 、 R^3 、 R^4 は同時に水素であることはない。構造式 (V) において、 R 、 R^2 、 R^3 は同時に水素であることはない。

【請求項3】

R^4 は、水素；メチル；エチル；プロピル；イソプロピル；ブチル；イソブチル； t -ブチル；ヘキシル；オクチル；オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリアルオキシのうちいずれか1～3個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；シクロヘキシル；シクロペンチル；シクロプロピル； $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ； $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ；-

50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$; ベンジル; フェネチル; フェニルプロピル; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$; アシル、アリール、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシのうちのいずれか1~3個の置換基を有するアリールで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル; ヘテロアリールで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、アリールアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリールと $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アミノアシルのうちのいずれか一個の置換基を有するヘテロアリールで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルを含むヘテロアリールアルキル; 直鎖又は分岐鎖の $\text{C}_2 \sim \text{C}_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アミノアシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1~3個の置換基を有するアルケニル; $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ のシクロアルケニル; $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アミノアシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1~3個の置換基を有する $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ アルキニルといった基から選ばれるいずれか一個である、請求項1に記載のガンボジェニック酸誘導体。

10

20

【請求項4】

R^5 と R^6 は、それぞれ、水素; メチル; エチル; プロピル; イソプロピル; ブチル; イソブチル; t-ブチル; ヘキシル; オクチル; オキシ、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシアシル、アリールオキシのうちのいずれか1~3個の置換基を有する $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル; シクロヘキシル; シクロペンチル; シクロプロピル; ベンジル; フェネチル; フェニルプロピル; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{NHCH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$; アシル、 $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシのうちのいずれか1~3個の置換基を有するアリールで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル; ヘテロアリールで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリール、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、アリールアルキル、 $\text{C}_3 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリールと $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アミノアシルのうちのいずれか一個の置換基を有するヘテロアリールで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキルを含むヘテロアリールアルキル; 直鎖又は分岐鎖の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アミノアシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1~3個の置換基を有するアルケニル; $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ のシクロアルケニル; $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アミノアシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を1、2又は3個含む $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1~3個の置換基を有する $\text{C}_4 \sim \text{C}_{10}$ アルキニルといった置換基から選ばれるいずれか一種である、請求項1に記載のガンボジェニック酸誘導体。

30

40

【請求項5】

R^3 は、水素、アセチル、ベンゾイルといった置換基のうちのいずれか一種である、請求項1に記載のガンボジェニック酸誘導体。

50

【請求項 6】

R² は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ヘキシル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、アセチル、ベンゾイルといった置換基のうちいずれか一種である、請求項 1 に記載のガンボジェニック酸誘導体。

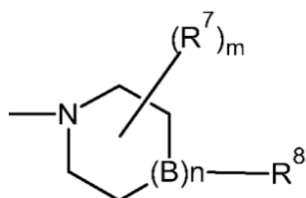
【請求項 7】

R は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ヘキシル、オクチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、エテニル、ブテニル、ヘキセニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、フェニル、ブチニル、ヘキシニルといった置換基のうちいずれか一種である、請求項 1 に記載のガンボジェニック酸誘導体。

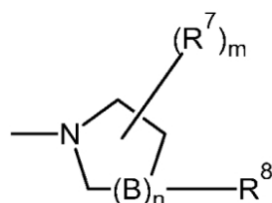
10

【請求項 8】

R¹ は、



又は



20

から選ばれる、請求項 1 に記載のガンボジェニック酸誘導体。

ただし、R⁷ は、R⁵ に定義される置換基と同様な置換基、カルボニル、イミド基、ニトロソ、イソニトロソといった基のうちいずれか 1 個である。

m は、0、1、2 又は 3 である。

30

B は、アミン、炭素又は酸素である。

n は、0、1、2 又は 3 である。

R⁸ は、R⁵ と同様な基であるか、酸素であり、B とともに窒素酸化物を形成する。

B は、酸素である場合、R⁸ は存在しない。

【請求項 9】

無機酸、有機酸、無機アルカリ又は有機アルカリと共に形成された塩である請求項 1 に記載のガンボジェニック酸誘導体の塩。

【請求項 10】

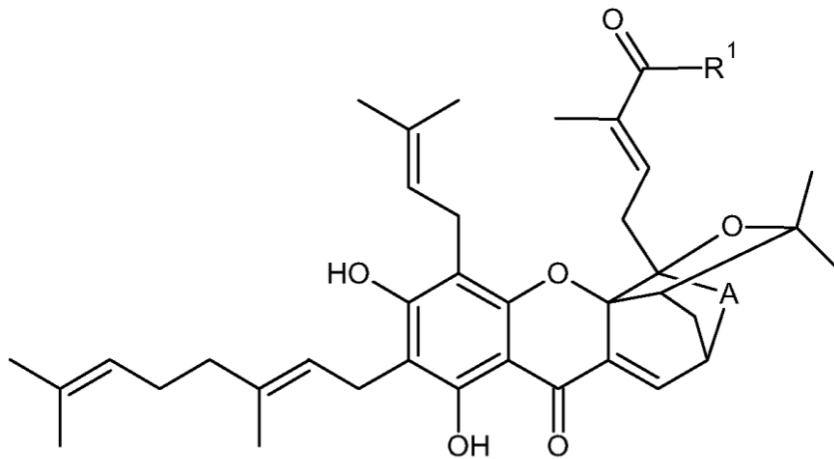
ガンボジェニック酸又は R¹ が OH である構造式 (VI) のガンボジェニック酸誘導体に、酸ハライド R³ 又は酸無水物 (R³)₂O と縮合することによって R³ を導入し、R² がアルキル置換アシルまたはアリール置換アシルである場合は R³ と同様にして R² を導入し、R² がアルキル、シクロアルキル又はヘテロアリールである場合は R² のハロゲン化物とエーテル化反応することによって R² を導入し、構造式 (VII) で示されるガンボジェニック酸誘導体を調製する工程を含むガンボジェニック酸誘導体の調製方法。

40

R² は、水素；直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₁₀ のアルキル；C₃ ~ C₈ のシクロアルキル；アリール又は C₁ ~ C₁₀ アルキル置換アリール；ヘテロアリール；C₁ ~ C₁₀ アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

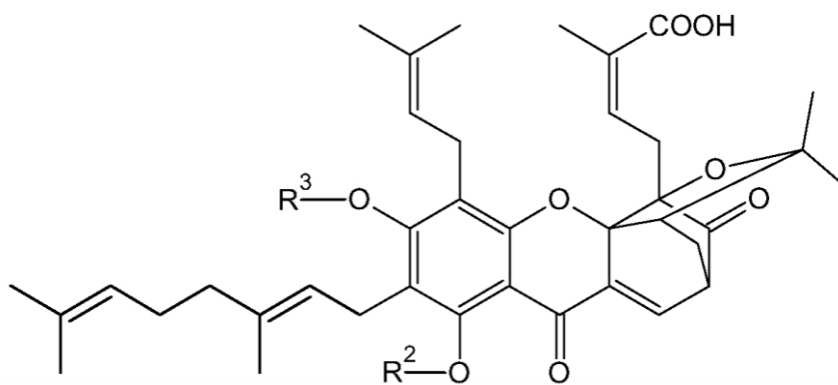
R³ は、C₁ ~ C₁₀ アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。A は、-CO- である。

50



(VI)

10



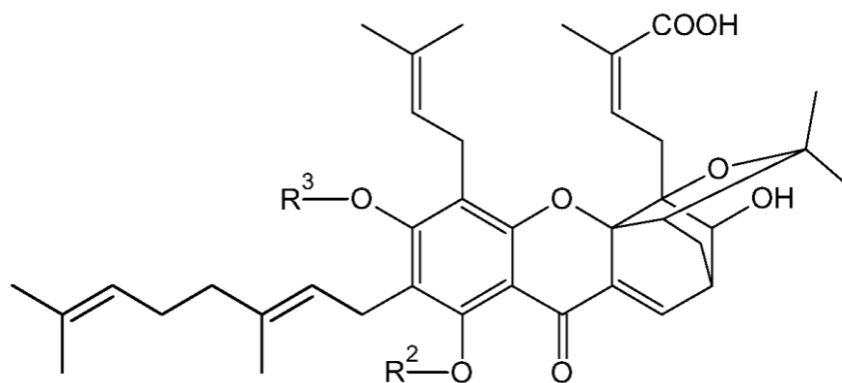
(VII)。

20

【請求項 11】

請求項 10 に記載の構造式 (VII) で示されるガンボジェニック酸誘導体の C₁₂ 位の炭素におけるカルボニルを還元して構造式 (VIII) で示されるガンボジェニック酸誘導体を調製する工程を含む、ガンボジェニック酸誘導体の調製方法。

30



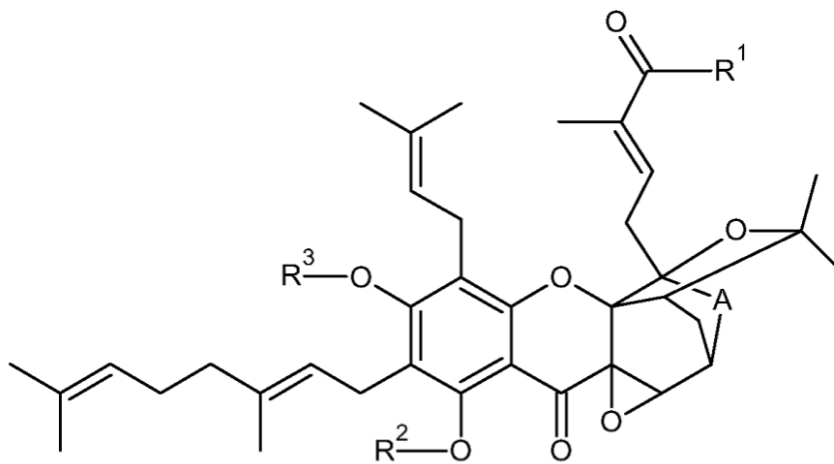
(VIII)。

40

【請求項 12】

ガンボジェニック酸、又は請求項 10 に記載の構造式 (VII) で示されるガンボジェニック酸誘導体、又は請求項 11 に記載の構造式 (VIII) で示されるガンボジェニック酸誘導体を原料として、アルカリ条件下で、過酸化剤と反応して、C₉ と C₁₀ 位の炭素の間の二重結合を酸化して、R¹ が OH である構造式 (I) で示されるガンボジェニック酸誘導体を生成する工程を含む、ガンボジェニック酸誘導体の調製方法。

A は、-CO- 又は -HC(OH)- である。



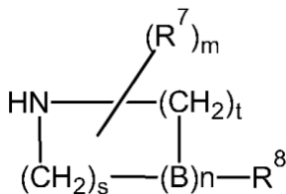
(II)

【請求項 13】

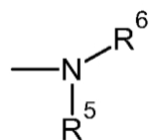
過酸化剤は、ガンボジェニック酸、又は請求項 10 に記載の構造式 (VII) で示されるガンボジェニック酸誘導体、又は請求項 11 に記載の構造式 (VIII) で示されるガンボジェニック酸誘導体の C₉ と C₁₀ 位の炭素の間の二重結合を酸化して、請求項 12 に記載の構造式 (I) で示されるガンボジェニック酸誘導体を生成する工程を含む、ガンボジェニック酸誘導体の調製方法。

【請求項 14】

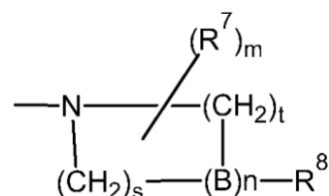
請求項 10 に記載の構造式 (VII) で示されるガンボジェニック酸誘導体のカルボキシル基を R⁴ OH、R⁵ R⁶ NH 又は



とエステル化又はアミド化して、R¹ が、



または



から選ばれるいずれかである構造式 (III) で示されるガンボジェニック酸誘導体を調製する工程を含む、ガンボジェニック酸誘導体の調製方法。

R⁴ は、水素；直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₁₀ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₁₀ アルコキシアシル、アリーロキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキル；C₃ ~ C₈ のシクロアルキル；1、2 又は 3 個のヘテロ原子で置換された C₁ ~ C₁₀ のアルキル；アリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、及び、アシル、-OCH₂O-、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリール、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ヒドロキシ、

10

20

30

40

50

アシルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むアリーールアルキル；ヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリーールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリーール、 C_1 アミノアシル及び C_6 アミノアシルのうちのいずれか 1 個の置換基を有するヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーールアルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_2 \sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキニルといった基から選ばれる 1 個である。

10

R^5 と R^6 は、それぞれ、水素；直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル；1、2 又は 3 個のヘテロ原子で置換された $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル；アリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、アシル、 $-OCH_2O-$ 、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリーール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むアリーールアルキル；ヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリーールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリーールと $C_1 \sim C_6$ アミノアシルのうちのいずれか 1 個の置換基を有するヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーールアルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_2 \sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキニルといった置換基から選ばれるいずれか 1 種である。

20

30

s 、 t は、いずれも正整数であり、且つ、 s と t の和は 2 ~ 10 の自然数である。

m は、0、1、2 又は 3 であり、環における R^7 置換基の数を表す。

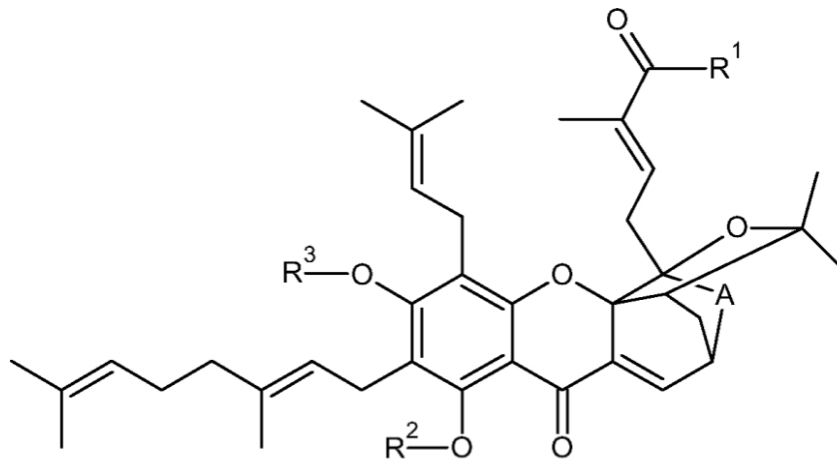
n は、0、1、2 又は 3 であり、環における B の数を表す。 B は、炭素、アミン又は酸素である。

40

R^7 は R^5 と同様な基であるか、カルボニル、イミド基、ニトロソ、イソニトロソである。

B は、炭素である場合、 R^8 は R^5 と同様な基であるか、カルボニル、イミド基、ニトロソ、イソニトロソである。又は、 B は、第 3 級アミンである場合、 R^8 は、酸素であり、 B とともに窒素酸化物を形成する。 B は、酸素である場合、 R^8 は存在しない。

A は、 $-CO-$ である。



10

【請求項 15】

活性成分が請求項 1 に記載のガンボジェニック酸誘導体を含む、抗腫瘍薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗腫瘍薬、及びその調製方法と使用に関して、特に、ガンボジェニック酸誘導体、及びその調製方法と使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

人の寿命の延長、及び生活飲食習慣の変化に伴って、がん患者が年々が増えている。WHO データにより、がんは既に人類の主な致死性疾患の一つになり、がん患者が増えつつあることが分かる。がんは死亡の原因として、2008年に13.8%を占め、2015年に15%以上を占めることが見積られる。

【0003】

現在、臨底上に悪性腫瘍を治療する主な手段は、手術、放射線治療、化学療法の単独使用又は組み合わせである。近年、悪性腫瘍の化学療法の進展は、腫瘍患者の生存時間を顕著に延長させたが、腫瘍細胞の高異質性と多剤耐性の発生に面して、従来の抗腫瘍薬はやはり臨底のニーズに応えることができない。細胞毒性薬は、化学療法薬の主な組成部分として、腫瘍治療において非常に重要な役割を果たしている。今まで、このような薬物は相変わらず抗腫瘍薬の主な市場を占めて、これらの中には、天然生成物から得られた化学療法薬、例えばパクリタキセル類薬物等が含まれ、その治療効果が明らかであるので、よく臨底に用いられる抗がん薬物になっている。

30

【0004】

しかし、細胞毒性化学療法薬を長期間使用すると、腫瘍の多剤耐性を引き起こし、このような薬物の治療効果を大幅に低減させ、医者も薬物の投与量を増加することで治療効果を高めることしかできず、薬物の使用の安全性を低減した。これは、細胞毒性薬は、腫瘍細胞を殺すと同時に、正常な細胞をも殺し、不良反応が出るためである。全ての細胞毒性薬は、通常、薬効用量で、患者に不良反応をもたらすとともに、薬物の投与量の増加につれて、不良反応が倍増する。したがって、化学療法薬の最大使用量は厳格に制限されている。言い換えれば、細胞毒性化学療法薬に対する化学療法耐性が生じると、投与量を増加することで治療効果を高めることは無理であり、唯一の可能な方法は別の有効な化学療法薬に変更することである。これは、臨底医者が選択して使用できるようにより多くの有効な化学療法薬を研究して開発する必要があるが、残念なことに、今まで、開発された有効な悪性腫瘍化学療法薬はそれほど多くない。

40

【0005】

新規で有効な抗腫瘍薬を研究して開発することは、悪性腫瘍の基礎と臨底の研究分野に

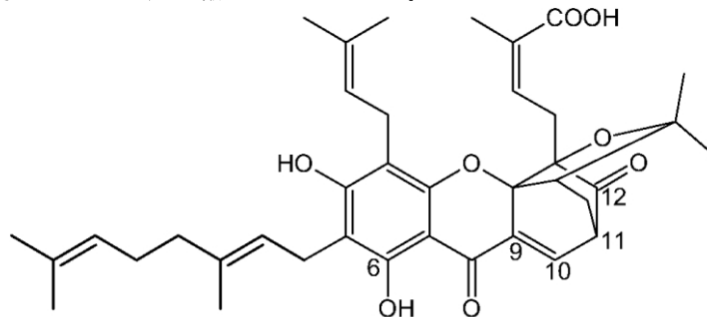
50

おける最も切実な任務の一つに間違いない。

【0006】

藤黄 (Gamboge) は、藤黄の本の黄色の樹脂であり、インド、ベトナム等の地方に産して、国内の産地は雲南、湖南、湖北の辺りにあり、絵画用の黄色の顔料とすることができる。明代の李時珍著の『本草綱目 草七 藤黄』には、「今、画家が用いる藤黄は、全て煎じられてなるものである。」と記載されており、藤黄は、漢方薬において、腫瘍の生長を抑制し、難治性の癰の生長を抑制する働きを有する漢方薬である。ガンボジェニック酸 (構造式 (X) で示される。)、数字は炭素の位置の順序の番号を表す) は、藤黄における有効な成分の一つである。研究によると、ガンボジェニック酸は、エクスピボとインビボで悪性腫瘍の生長を抑制し、腫瘍細胞の死滅を誘導し、多種の腫瘍に対して強い抗腫瘍活性を示し、抗腫瘍スペクトルが広く悪性腫瘍細胞に選択的に作用するという特徴を持つことが既に報道されている。

10



20

(X)

【0007】

1991年に、曲宝璽ら (中国腫瘍臨床、1991年第18巻第1期、第50ページ) は、実験研究によって、ガンボジェニック酸は、抗がんスペクトルが広く毒性が低い特徴を持ち、S180、ARS腹水がん、白血病P388、Lewis肺がんと肺腺がんLa795等の固形がんに対して良い抑制作用を持ち、がんの転移に対しても顕著な抑制効果を持つことが分かった。そして、ガンボジック酸 (藤黄から抽出されるもう一つの抗腫瘍成分である。) と比較すると、ガンボジェニック酸は、マウス白血病L1210に対する抑制作用がより強く、最高の生存期間延長率がガンボジック酸の2.45倍である。ガンボジェニック酸のL1210白血病細胞の周期への影響の研究結果から分かるように、ガンボジェニック酸 (点滴静注、10mg/kg) は、S期の細胞を減少させ、G₁期の細胞を増加させることができ、ガンボジェニック酸がG₁-S期の細胞の進行を抑制することができることを説明した。

30

【0008】

程卉ら (漢方薬、2008年、第39巻第2期、第236ページ) はMTT方法にてガンボジェニック酸の多種類の悪性腫瘍細胞の増殖に対する抑制作用を観察した結果、ガンボジェニック酸が、ヒト結腸がん細胞 (HCT-8)、ヒト肝がん細胞 (BEL-7402)、ヒト胃がん細胞 (BGC-823)、ヒト非小細胞肺がん細胞 (A549) とヒト卵巣がん細胞 (A2780) の増殖に対して顕著な抑制作用を持つことが分かる。

40

【0009】

ガンボジェニック酸は、よく見られる漢方薬である藤黄の有効成分として、豊富な源があり、抽出プロセスが簡単で、コストが安価であり、これらの要素によって、抗腫瘍治療薬としてガンボジェニック酸を開発することは広い前景がある。

【0010】

特許CN1718183Aに開示されているガンボジェニック酸製剤は、ヒト肝がんBEL-7402、ヒト肝がん7721、ヒト乳がんMCF-7とヒト子宮頸がんHeLa細胞のいずれかに対しても抑制作用を有し、そのうち、ヒト肝がん細胞がもっとも敏感である。特許CN1718184Aに開示されているガンボジェニック酸複合物について、ガンボジェニック酸をモロキシジン、アマンタジン、シタラビン、マトリン等の抗腫瘍

50

薬と組み合わせて用い、肝がん、腸がん、肺がん等の腫瘍を治療する面で効果がより顕著であり、刺激性と毒性が共に低減される。特許CN 101947204 Aに開示されているガンボジェニック酸固体脂質ナノ粒子について、ガンボジェニック酸を固体ナノ粒子として、生物学的利用能を高め、刺激性を低減し、薬効時間を延長した。

【0011】

現在臨底に用いられる薬物と比較すると、天然生成物のガンボジェニック酸はまだ、生成物の活性が強くない、安全用量のウィンドウ (window) が狭い等の欠点があり、その開発と使用を制限した。したがって、ガンボジェニック酸の活性を高め、製薬性を強めるように、ガンボジェニック酸に構造変更と修飾を行う必要が十分にある。

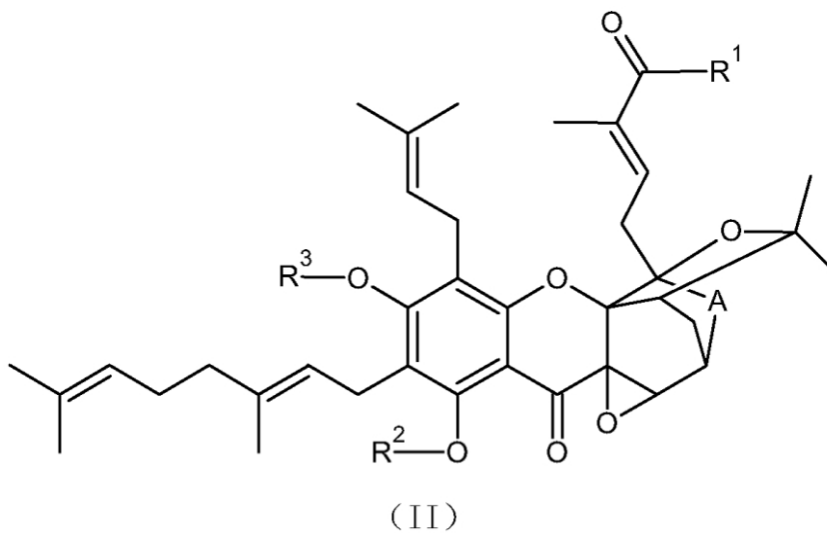
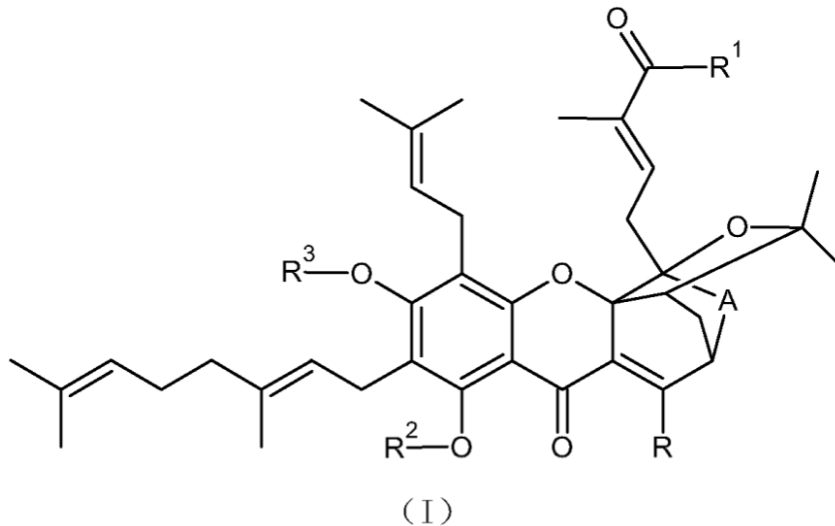
【発明の概要】

【0012】

天然生成物のガンボジェニック酸の活性が強くないことに対して、本発明は、ガンボジェニック酸誘導体を提供し、それはより良い抗腫瘍活性を有するから、抗腫瘍薬の研究のリード化合物又は抗腫瘍薬を求めるために新たな候補化合物を提供する。

【0013】

本発明の一つ目の局面は、構造式 (I) ~ (II) のうちのいずれか一個で示される分子構造を有するガンボジェニック酸誘導体を提供する。



ただし、

Aは、 $-CO-$ 又は $-HC(OH)-$ である。

R^1 は、

1) $-OR^4$ (ただし、 R^4 は、水素；直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ ア

10

20

30

40

50

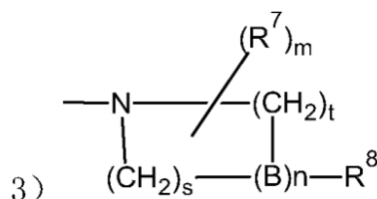
ルコキシアシル、アリーールオキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキル；
 $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル；1、2 又は 3 個のヘテロ原子で置換された $C_1 \sim C_{10}$ の
アルキル；アリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、アシル、 $-OCH_2O-$
、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリーール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$
アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3
個の置換基を有するアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むアリーールアルキル
；ヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_{10}$
アルキル、アリーールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ
カルボニル、カルバモイル、アリーール、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシルのうちのいずれか一個の
置換基を有するヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーール
アルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_2 \sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香
環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$
アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子
を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を
有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は
、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノ
イルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、ア
リーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちの
いずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキニルといった基から選ばれるいずれか一個である
。)、

10
20

2) $-NR^5R^6$

(ただし、 R^5 と R^6 は、同じであってもよく異なってもよく、それぞれ、水素；直鎖
又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキ
シ、アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシのうちのい
ずれか 1 ~ 3 個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル； $C_3 \sim C_8$ のシクロアルキル；1
、2 又は 3 個のヘテロ原子で置換された $C_1 \sim C_{10}$ のアルキル；アリーールで置換された
 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、アシル、 $-OCH_2O-$ 、ハロゲン、ハロゲン化アルキル
、アリーール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオ
キシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアリーールで置
換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むアリーールアルキル；ヘテロアリーールで置換された
 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリーールアルキル
、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、ア
リーールと $C_1 \sim C_6$ アミノアシルのうちのいずれか一個の置換基を有するヘテロアリーールで
置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーールアルキル；直鎖又は分岐鎖の C_2
 $\sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim$
 C_{10} アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$
アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$
ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$
のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、
アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C$
 $_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、
2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有する
アルキニルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。)、

30
40



(ただし、s、t は、いずれも正整数であり、且つ、s と t の和は 2 ~ 10 の自然数であ

50

る。mは、0、1、2又は3であり、環におけるR⁷置換基の数を表す。

nは、0、1、2又は3であり、環におけるBの数を表す。Bは、炭素、窒素又は酸素である。

R⁷、R⁸は、R⁵と同様な基であるか、カルボニル、イミド基、ニトロソ、イソニトロソである。又は、Bが第3級窒素であるときに、R⁸は酸素であり、Bとともに窒素酸化物を形成する。)から選ばれる。

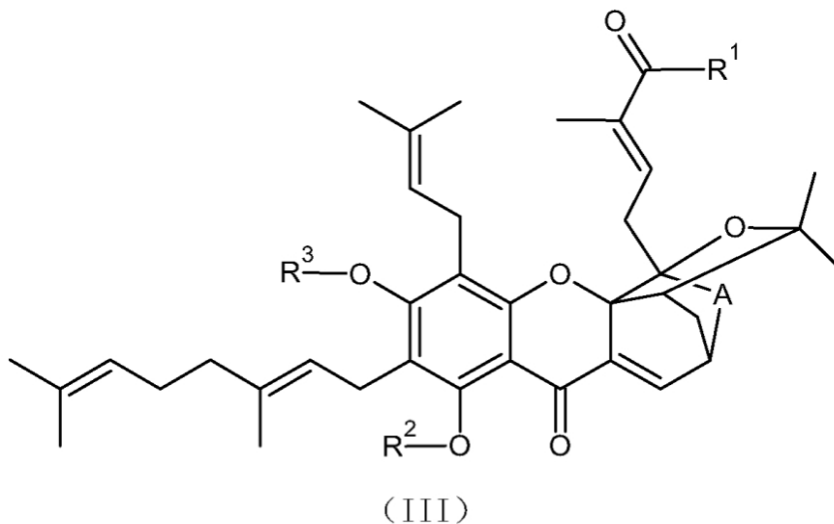
R²は、水素、直鎖又は分岐鎖のC₁~C₁₀のアルキル、C₃~C₈のシクロアルキル、アリール又はC₁~C₁₀アルキル置換アリール、ヘテロアリール、C₁~C₁₀アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。R³は、水素、C₁~C₁₀アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

Rは、水素；直鎖又は分岐鎖のC₁~C₁₀のアルキル；C₃~C₈のシクロアルキル；直鎖又は分岐鎖のC₂~C₁₀のアルケニル又はC₃~C₁₀のシクロアルケニル；フェニル又はC₁~C₁₀アルキル置換フェニル；C₂~C₆のアルキニル；直鎖又は分岐鎖アルキルアミノ、直鎖又は分岐鎖アルケニルアミノを含む第二級アミノ基含有求核試薬；アリールアミノ又はアリールアルキルアミノ、アルキニルアミノと、s-不飽和ケトンとが付加して得られるアミンといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

しかし、構造式(I)において、R、R²、R³、R⁴は、同時に水素であることはない。

【0014】

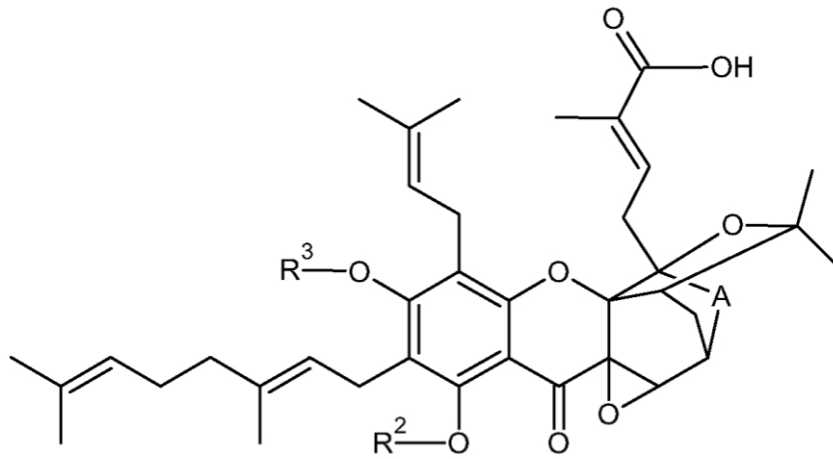
本発明の前記ガンボジェニック酸誘導体の好ましい実施形態では、前記ガンボジェニック酸誘導体は、構造式(III)~(V)のうちのいずれか一個で示される分子構造を有する。



10

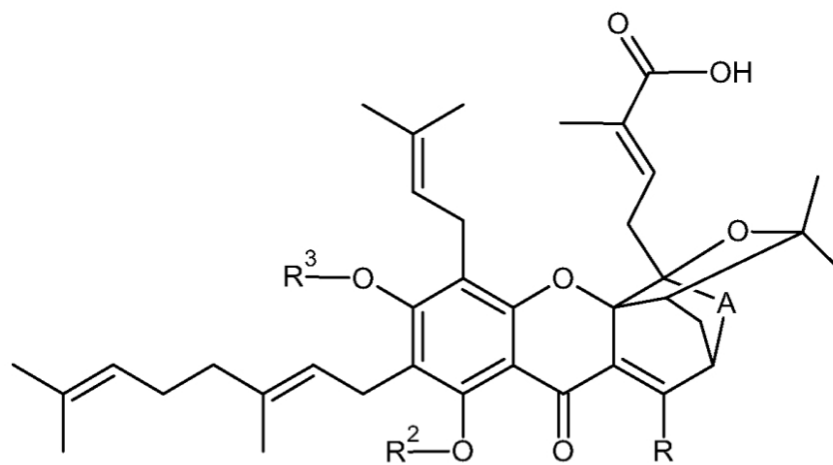
20

30



(IV)

10



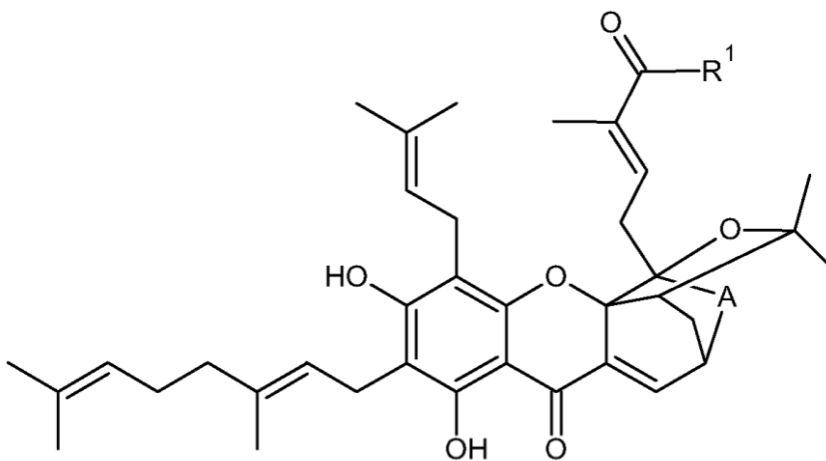
(V)

20

【0015】

本発明の前記ガンボジェニック酸誘導体のもう一つの好ましい実施形態では、前記ガンボジェニック酸誘導体は、構造式(VI)で示される分子構造を有する。

30



(VI)

40

【0016】

本発明の前記ガンボジェニック酸誘導体の構造式において、 R^1 は、好ましくは、

1) -OR⁴

(ただし、 R^4 は、水素；メチル；エチル；プロピル；イソプロピル；ブチル；イソブチル；t-ブチル；ヘキシル；オクチル；オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、ア

50

ルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；シクロヘキシル；シクロペンチル；シクロプロピル； $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ； $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ； $-CH_2CH_2NHCH_3$ ； $-OCH_2O-$ ；ハロゲン；ハロゲン化アルキル；ヒドロキシ； $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ； $-CH_2CH_2OCH_2CH_2NCH_3$ ；ベンジル；フェネチル；フェニルプロピル；テトラヒドロピロリル；ペピリジル；モルホリノ； $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2NHCH_3$ ； $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$ ； $-CH_2(N-エチルテトラヒドロピロール)$ ； $-CH_2C(CH_3)CH_2N(CH_3)$ ；アシル、アリーール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；ヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリーールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリーールと $C_1 \sim C_6$ アミノアシルのうちのいずれか一個の置換基を有するヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーールアルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_2 \sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有する $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニルといった基から選ばれるいずれか一個である。)、

2) $-NR^5R^6$

(ただし、 R^5 と R^6 は、同じであってもよく異なってもよく、それぞれ、水素；メチル；エチル；プロピル；イソプロピル；ブチル；イソブチル；t-ブチル；ヘキシル；オクチル；ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルアミノ、オキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有する $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；シクロヘキシル；シクロペンチル；シクロプロピル； $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ ； $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_3$ ； $-CH_2CH_2NHCH_3$ ； $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$ ； $-CH_2CH_2OCH_2CH_2NCH_3$ ； $-CH_2(N-エチルテトラヒドロピロール)$ ；テトラヒドロピロリル；ペピリジル；モルホリノ；ベンジル； $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2NHCH_3$ ； $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$ ；フェネチル；フェニルプロピル； $-CH_2C(CH_3)CH_2N(CH_3)$ ；アシル、 $-OCH_2O-$ 、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリーール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル；ヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、及び、ヘテロアリーール、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリーールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、アリーールと $C_1 \sim C_6$ アミノアシルのうちのいずれか一個の置換基を有するヘテロアリーールで置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを含むヘテロアリーールアルキル；直鎖又は分岐鎖の $C_1 \sim C_{10}$ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のシクロアルケニル； $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリーールアルキル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、 $C_1 \sim C_6$ アミノアシル、 $C_1 \sim C_{10}$ アルコキシアシル、アリーールオキシ及びヘテロ原子を

10

20

30

40

50

1、2又は3個含む $C_1 \sim C_{10}$ ヘテロアルキルのうちのいずれか1～3個の置換基を有する $C_4 \sim C_{10}$ のアルキニルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。) といった構造から選ばれるいずれか一種である。

R^3 は、水素、ホルミル、アセチル、カルバモイル、ベンゾイル、フェニルアセチルといった置換基のうちのいずれか一種である。

R^2 は、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ヘキシル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘブチル、ベンジル、フェネチル、フラニル、ピラニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ホルミル、アセチル、カルバモイル、ベンゾイル、フェニルアセチルといった置換基のうちのいずれか一種である。

10

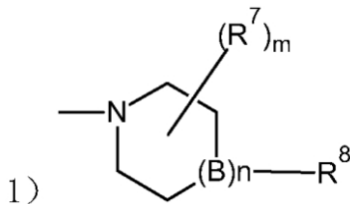
R は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ヘキシル、オクチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、エテニル、ブテニル、ヘキセニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、フェニル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ブチニル、ヘキシニル、モルホリノ、ペピリジル、ピペラジルといった置換基のうちのいずれか一種である。

【0017】

本発明の前記ガンボジェニック酸誘導体のさらに好ましい実施形態では、

Aは、 $-CO-$ 又は $-HC(OH)-$ である。

R^1 は、好ましくは、



20

(ただし、 R^7 は、

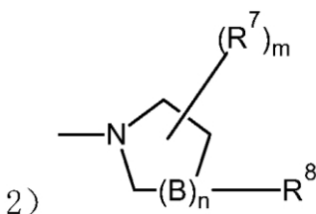
R^5 に定義される置換基と同様な置換基、カルボニル、イミド基、ニトロソといった基のうちのいずれか一個である。

m 、 n は、0、1、2又は3である。

Bは、炭素、窒素又は酸素である。

30

R^8 は、 R^5 と同様な基であるか、酸素であり、Xと共に窒素酸化物を形成する。)、



(ただし、 R^7 は、 R^5 に定義される置換基と同様な置換基、カルボニル、イミド基、イソニトロソといった基のうちのいずれか一個である。

m 、 n は、0、1、2又は3である。

40

Bは、炭素、窒素又は酸素である。

R^8 は、 R^5 と同様な基であるか、酸素であり、Xと共に窒素酸化物を形成する。) から選ばれる。

【0018】

本発明の二つ目の局面は、前記ガンボジェニック酸誘導体の塩を提供し、前記塩は、1) 無機酸とともに形成した塩、例えば、塩酸塩、炭酸塩、硫酸塩；2) 有機アルカリとともに形成した塩；又は3) 無機アルカリとともに形成した塩；4) 有機酸とともに形成した塩であってもよい。

【0019】

本発明の三つ目の局面は、ガンボジェニック酸又は構造式(VI)で示されるガンボジ

50

エニック酸誘導体には、 R^2 と R^3 を導入して、構造式 (VII) で示されるガンボジェニック酸誘導体を調製するガンボジェニック酸誘導体の調製方法を提供し、そのうち、 R^2 と R^3 を導入する順序が変更可能である。

【0020】

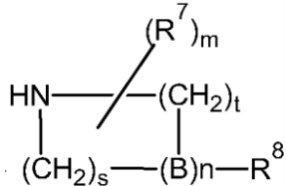
そのうち、 R^3 は、酸ハライド R^3 又は酸無水物 $(R^3)_2O$ と縮合することによって導入される。 X は、 Cl 、 Br 又は I である。

【0021】

R^2 は、アルキル置換アシル、アリール置換アシルである時に、 R^3 と同様にして導入される。 R^2 は、アルキル、シクロアルキル又はヘテロアリールである時に、 R^2 のハロゲン化物とエーテル化反応することによって導入される。

【0022】

その後、 C_6 位の炭素におけるカルボニルを還元して構造式 (VIII) で示されるガンボジェニック酸誘導体を調製すること、及び/又は、 R^4OH 、 R^5R^6NH 又は



とエステル化又は酸化して構造式 (III) で示されるガンボジェニック酸誘導体を調製することを行う。

【0023】

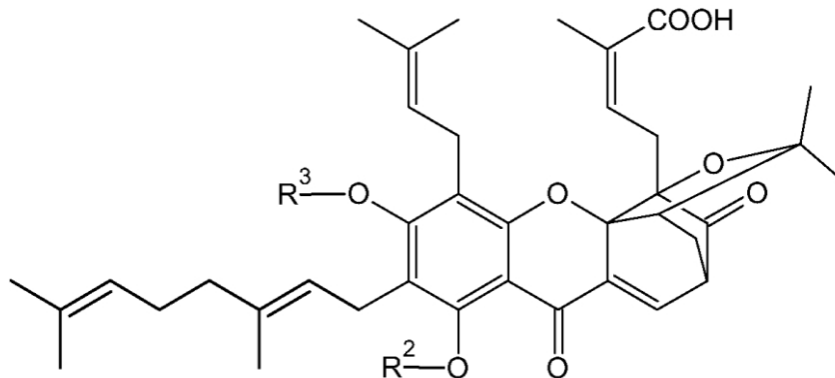
そのうち、 R^2 及び/又は R^3 の縮合反応溶媒は、クロロメタン (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム)、クロロエタン、テトラヒドロフラン等であってもよく、反応温度は、 $20 \sim 40$ が好ましい。必要に応じて、酸結合剤 (例えば、トリエチルアミン、ピリジン) を入れてもよく、触媒 (例えば、DMA P) を入れてもよい。 R^2 と R^3 が異なる場合には、酸ハライド又は酸無水物とガンボジェニック酸とのモル比は $5 : 1$ である。

【0024】

R^2 のハロゲン化物は、 R^2Br 、 R^2I であってもよく、反応条件は、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸セシウム等の炭酸塩又は重炭酸塩が存在する条件下で行うことが好ましく、反応溶媒は、DMA、DMF 等の極性溶媒が好ましい。

【0025】

C_6 位の炭素におけるカルボニルの還元反応に用いられる還元剤は、水酸化ホウ素ナトリウム、水酸化ホウ素リチウム等を含み、用いられる溶媒は、 $C_1 \sim C_5$ のアルコール、テトラヒドロフランを含む。



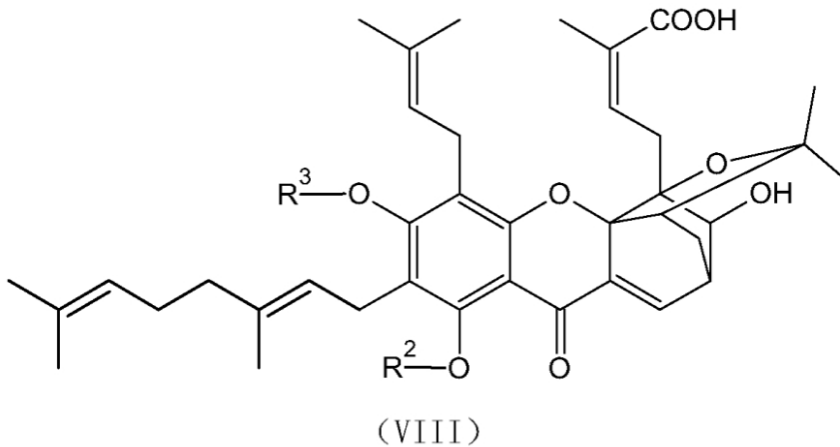
(VII)

10

20

30

40



10

【0026】

本発明の四つ目の局面は、ガンボジェニック酸、又は構造式(VII)で示されるガンボジェニック酸誘導体、又は構造式(VIII)で示されるガンボジェニック酸誘導体を原料として、アルカリ性の条件下で、過酸化剤と反応して、C₉とC₁₀位の炭素の間の二重結合を酸化して、構造式(II)で示されるガンボジェニック酸誘導体を生成する二種目のガンボジェニック酸誘導体の調製方法を提供する。

【0027】

中では、示される過酸化水素の濃度は、30%であることが好ましい。反応溶媒は、水であることが好ましく、示されるアルカリは、水に溶解できる水酸化物、例えばNaOH、KOH等である。

20

【0028】

本発明の五つ目の局面は、有機銅試薬RCuは、ガンボジェニック酸、又は構造式(VII)で示されるガンボジェニック酸誘導体、又は構造式(VIII)で示されるガンボジェニック酸誘導体のC₉とC₁₀位の炭素の間の二重結合に1,4-付加して、構造式(I)で示されるガンボジェニック酸誘導体を生成する、三種目のガンボジェニック酸誘導体の調製方法を提供する。

【0029】

中では、示される付加反応溶媒は、テトラヒドロフラン、二塩化炭素等であることが好ましく、反応温度は、-10~50であることが好ましく、-20であることが好ましい。

30

【0030】

本発明の別の局面は、前記ガンボジェニック酸誘導体の抗腫瘍薬における使用を提供する。

【0031】

前記ガンボジェニック酸抗腫瘍薬は、注射剤、粉体注射剤(powder-injection)等の剤形であってもよい。

【0032】

前記腫瘍は、ヒト皮膚がん、ヒト甲状腺がん、ヒト乳腺がん、ヒト胃がん、ヒト結腸直腸がん、ヒト肝がん、ヒト肺がん、ヒト卵巣がん、ヒト頭頸部がん、ヒト腎がん、ヒト膀胱がん、ヒト肉腫(骨、軟骨、横紋筋等)、ヒト悪性リンパ腫、ヒト白血病、ヒト前立腺がん、ヒト悪性神経膠腫、ヒト子宮頸がん、ヒト食道がん、ヒト精巣がん、ヒト悪性奇形腫等を含む。

40

【0033】

実験検証により、本発明が提供するガンボジェニック酸誘導体は、ガンボジェニック酸と比べると、より良い抗腫瘍活性を有し、安全性がより良く、且つ調製が簡単であることが分かる。

【図面の簡単な説明】

【0034】

50

前記の図面 1 ~ 5、及び構造式 (I) ~ (V I I I) において、

A は、 - C O - 又は - H C (O H) - である。

R¹ は、

1) - O R⁴ (ただし、R⁴ は、水素；直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₁₀ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₁₀ アルコキシアシル、アリールオキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキル；C₃ ~ C₈ のシクロアルキル；1、2 又は 3 個のヘテロ原子で置換された C₁ ~ C₁₀ のアルキル；アリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、及び、アシル、- O C H₂ O -、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリール、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、C₁ ~ C₁₀ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキルを含むアリールアルキル；ヘテロアリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、及び、ヘテロアリール、C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコシカルボニル、カルバモイル、アリール、C₁ ~ C₆ アミノアシルのうちのいずれか一個の置換基を有するヘテロアリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキルを含むヘテロアリールアルキル；直鎖又は分岐鎖の C₂ ~ C₁₀ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、C₁ ~ C₆ アミノアシル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルケニル；C₄ ~ C₁₀ のシクロアルケニル；C₄ ~ C₁₀ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、C₁ ~ C₆ アミノアシル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキニルといった基から選ばれるいずれか一個である。

10

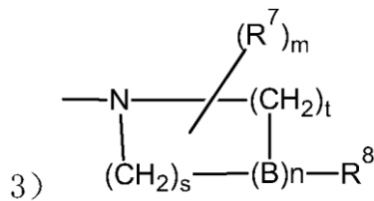
20

2) - N R⁵ R⁶

(ただし、R⁵ と R⁶ は、同じであってもよく異なってもよく、それぞれ、水素；直鎖又は分岐鎖の C₁ ~ C₁₀ のアルキル、又は、オキシ、ハロゲン、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、アルカノイルオキシ、C₁ ~ C₁₀ アルコキシアシル、アリールオキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有する C₁ ~ C₁₀ アルキル；C₃ ~ C₈ のシクロアルキル；1、2 又は 3 個のヘテロ原子で置換された C₁ ~ C₁₀ のアルキル；アリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、及び、アシル、- O C H₂ O -、ハロゲン、ハロゲン化アルキル、アリール、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ヒドロキシ、アシルオキシ、C₁ ~ C₁₀ アルコキシのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキルを含むアリールアルキル；ヘテロアリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキル、及び、ヘテロアリール、C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールアルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコシカルボニル、カルバモイル、アリールと C₁ ~ C₆ アミノアシルのうちのいずれか一個の置換基を有するヘテロアリールで置換された C₁ ~ C₁₀ アルキルを含むヘテロアリールアルキル；直鎖又は分岐鎖の C₂ ~ C₁₀ のアルケニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、C₁ ~ C₆ アミノアシル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルケニル；C₄ ~ C₁₀ のシクロアルケニル；C₄ ~ C₁₀ のアルキニル、又は、オキシ、ハロゲン、芳香環基、アリールアルキル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシ、アルカノイルオキシ、アミド基、C₁ ~ C₆ アミノアシル、C₁ ~ C₁₀ アルコキシアシル、アリールオキシ及びヘテロ原子を 1、2 又は 3 個含む C₁ ~ C₁₀ ヘテロアルキルのうちのいずれか 1 ~ 3 個の置換基を有するアルキニルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。)、

30

40



(ただし、s、tは、いずれも正整数であり、且つ、sとtの和は2～10の自然数である。

mは、0、1、2又は3であり、環におけるR⁷置換基の数を表す。

nは、0、1、2又は3であり、環におけるBの数を表す。Bは、炭素、窒素又は酸素である。

R⁷、R⁸は、R⁵と同様な基であるか、カルボニル、イミド基、ニトロソ、イソニトロソである。又は、Bが第3級窒素である時に、R⁸は酸素であり、Bとともに窒素酸化物を形成する。)

から選ばれる。

R²は、水素、直鎖又は分岐鎖のC₁～C₁₀のアルキル、C₃～C₈のシクロアルキル、アリール又はC₁～C₁₀アルキル置換アリール、ヘテロアリール、C₁～C₁₀アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

R³は、水素、C₁～C₁₀アルキル置換アシル又はアリール置換アシルといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

Rは、水素；直鎖又は分岐鎖のC₁～C₁₀のアルキル；C₃～C₈のシクロアルキル；直鎖又は分岐鎖のC₂～C₁₀のアルケニル又はC₃～C₁₀のシクロアルケニル；フェニル又はC₁～C₁₀アルキル置換フェニル；C₂～C₆のアルキニル；直鎖又は分岐鎖アルキルアミノ、直鎖又は分岐鎖アルケニルアミノを含む第二級アミノ基含有求核試薬；アリールアミノ又はアリールアルキルアミノ、アルキニルアミノと、 α,β -不飽和ケトンとが付加して得られるアミンといった置換基から選ばれるいずれか一種である。

しかし、構造式(I)において、R、R²、R³、R⁴は、同時に水素であることはない。

【0043】

以下、本発明をよりよく理解するように、具体的な実施例によって本発明の前記したガンボジェニック酸誘導体、及びその調製方法と使用について詳細に紹介して説明するが、下記実施例は本発明の範囲を制限するものではないことに留意すべきである。

【0044】

実施例1 ガンボジェニック酸メチルの調製

構造式(VI)において、R¹はメチルである。

【0045】

図3を参照して、10mlの反応瓶に、20mgのガンボジェニック酸、6.5mgの炭酸水素ナトリウム、1mlのDMA(N,N-ジメチルアセトアミド)、15μlのヨードメタンを順に入れる。

【0046】

室温で光を避けて反応させて、反応が完成した程度をTLCによって追跡し、反応が終了した後、反応液を50mlの水に注いで、エチルエーテルで抽出して、食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、クロマトグラフ分離して(溶出剤は、酢酸エチル/リグロインであり、体積比1:12である。)、9mgのオレンジ色のゼリーが得られる。

【0047】

実施例2 6-メトキシガンボジェニック酸メチル

構造式(III)において、R¹はメチルであり、R²はメチルであり、R³はHである。

【 0 0 4 8 】

図 1 を参照して、25 ml の反応瓶に、20 mg の実施例 1 で調製されたガンボジェニック酸メチル、12 mg の炭酸カリウム、1 ml の DMA、15 μ l のヨードメタンを順に入れる。

【 0 0 4 9 】

室温で光を避けて反応させて、反応が終了した後、反応液を 50 ml の水に注いで、エチルエーテルで抽出して、水洗して、乾燥して、クロマトグラフ分離して（溶出剤は、酢酸エチル/リグロインであり、体積比 1 : 12 である。）、12 mg のオレンジ色のゼリーが得られる。

【 0 0 5 0 】

実施例 3 ガンボジェニック酸エチル
構造式 (VI) において、R¹ はエチルである。

【 0 0 5 1 】

図 3 を参照して、10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、6.5 mg の炭酸水素ナトリウム、1 ml の DMA、15 μ l のプロモエタンを順に入れる。

【 0 0 5 2 】

室温で光を避けて反応させて、反応が終了した後、反応液を 50 ml の水に注いで、エチルエーテルで抽出して、クロマトグラフ分離して（溶出剤は、酢酸エチル/リグロインであり、体積比 1 : 12 である。）、9 mg のオレンジ色のゼリーが得られる。

【 0 0 5 3 】

実施例 4 6 - エトキシガンボジェニック酸エチル
構造式 (III) において、R¹ はエチルであり、R² はエチルであり、R³ は H である。

【 0 0 5 4 】

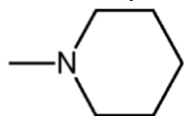
図 1 を参照して、25 ml の反応瓶に、20 mg の実施例 1 で調製されたガンボジェニック酸エチル、6 mg の炭酸カリウム、1 ml の DMA (N, N - ジメチルアセトアミド)、15 μ l のプロモエタンを順に入れる。

【 0 0 5 5 】

室温で光を避けて反応させて、反応が終了した後、反応液を 50 ml の水に注いで、エチルエーテルで抽出して、水洗して、乾燥して、クロマトグラフ分離して（溶出剤は、酢酸エチル/リグロインであり、体積比 1 : 12 である。）、9 mg のオレンジ色のゼリーが得られる。

【 0 0 5 6 】

実施例 5 ガンボジルピペリジン (Gambogyl piperidine)
構造式 (VI) において、R¹ は



である。

【 0 0 5 7 】

図 3 を参照して、10 ml の反応瓶に、15.6 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 °C までに冷却して、6 mg の 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDCI)、3.6 mg の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)、4.8 μ l の無水ピペリジン及び 0.4 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

【 0 0 5 8 】

自然に室温に昇温してから、攪拌して反応させる。反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸

10

20

30

40

50

エチルノリグロインノジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 5 mg の黄色のゼリーが得られる。

【 0 0 5 9 】

実施例 6 ガンボジルジエチルアミン

R¹ は - N (C H₂ C H₃)₂ である。

【 0 0 6 0 】

図 3 を参照して、10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 までに冷却して、6 mg の E D C I、3.6 mg の H O B T、10 μ l のエチレンジアミン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

10

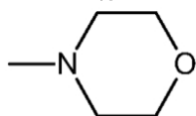
【 0 0 6 1 】

自然に室温に昇温してから、攪拌して反応させる。反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤が酢酸エチルノリグロインノジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

【 0 0 6 2 】

実施例 7 ガンボジルモルホリン

R¹ は



20

である。

【 0 0 6 3 】

図 3 を参照して、10 ml の反応瓶に、15.6 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 までに冷却して、10 mg の E D C I、6 mg の H O B T、5 μ l のモルホリン及び 0.4 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

【 0 0 6 4 】

自然に室温に昇温してから、攪拌して反応させて、3 mg の H O B T、5 μ l のモルホリンを追加して、反応を続けさせる。

30

【 0 0 6 5 】

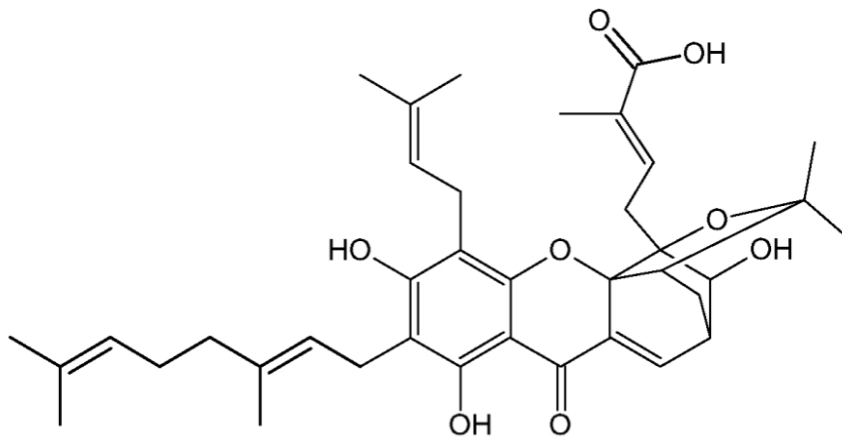
反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤はクロロホルムノ酢酸エチル（体積比 8 : 1）であり、溶出して 5 mg のオレンジ色のゼリーが得られる。

【 0 0 6 6 】

実施例 8 1,2 - ヒドロキシガンボジェニック酸

1,2 - ヒドロキシガンボジェニック酸の構造式は、次の通りである。

40



10

【0067】

図2を参照して、10mlの反応瓶に、20mgのガンボジェニック酸、4mlのメタノールを入れて、氷塩浴で-5℃までに冷却する。44mgの水酸化ホウ素ナトリウムを投入する。乾燥した環境で、1h反応させて、自然に室温に昇温して、3h後に反応が完成する。

【0068】

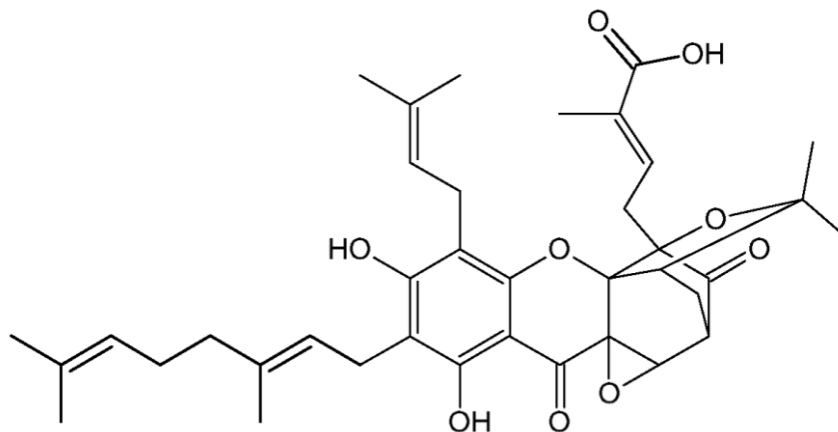
3Mの塩酸水溶液を入れて反応をクエンチングさせて、50mlの酢酸エチルで反応液を希釈して、0.5Mの塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/ジクロロメタン(体積比1:4)であり、溶出して9mgのオレンジ色のゼリーが得られる。

20

【0069】

実施例9 9, 10-エポキシガンボジェニック酸

9, 10-エポキシガンボジェニック酸の構造式は、次の通りである。



30

【0070】

図4を参照して、10mlの反応瓶に50mgのガンボジェニック酸、0.5mlの2M水酸化ナトリウム水溶液、0.2mlの過酸化水素水を入れる。

40

【0071】

室温で反応させて、反応が終了した後、酢酸エチルで抽出して、1.0Mの塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥してから、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン(体積比1:3)であり、溶出して12mgのオレンジ色のゼリーが得られる。

【0072】

実施例10 ガンボジル-n-ブチルアミン

即ち、構造式(VI)において、Aは-CO-であり、R¹は-NH-(CH₂)₃-CH₃である。

【0073】

50

10 mlの反応瓶に、20 mgのガンボジェニック酸、0.5 mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0℃以下に冷却して、10 mgのEDCI、4.5 mgのHOBT、6 μlのn-ブチルアミン及び0.5 mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。自然に室温に昇温して、攪拌して反応させる。

【0074】

反応が停止した後、50 mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、粗生成物をシリカゲルカラムでクロマトグラフして、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン(体積比1:8:1)であり、溶出して7 mgの黄色のゼリーが得られる。

【0075】

実施例11 ガンボジルウンデシルアミン

即ち、構造式(VI)において、Aは-CO-であり、R¹は-NH-(CH₂)₁₀-CH₃である。

【0076】

10 mlの反応瓶に、20 mgのガンボジェニック酸、0.5 mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0℃以下までに冷却して、10 mgのEDCI、4.5 mgのHOBT、6 μlのn-ウンデシルアミン及び0.5 mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。自然に室温に昇温して、攪拌して反応させる。

【0077】

反応が停止した後、50 mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、粗生成物をシリカゲルカラムでクロマトグラフして、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン(体積比1:8:1)であり、溶出して7 mgの黄色のゼリーが得られる。

【0078】

実施例12 ガンボジルイソプロピルアミン

即ち、構造式(VI)において、Aは-CO-であり、R¹は-NH-CH(CH₃)₂である。

【0079】

10 mlの反応瓶に、20 mgのガンボジェニック酸、0.5 mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0℃以下までに冷却して、10 mgのEDCI、4.5 mgのHOBT、5 μlのイソプロピルアミン及び0.5 mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。自然に室温に昇温して、攪拌して反応させる。

【0080】

反応が停止した後、50 mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、粗生成物をシリカゲルカラムでクロマトグラフして、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン(体積比1:8:1)であり、溶出して7 mgの黄色のゼリーが得られる。

【0081】

実施例13 ガンボジルジプロピルアミン

即ち、構造式(VI)において、Aは-CO-であり、R¹は-NHR⁵R⁶であり、中では、R⁵とR⁶はいずれもプロピルである。

【0082】

10 mlの反応瓶に、20 mgのガンボジェニック酸、0.5 mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0℃以下までに冷却して、10 mgのEDCI、4.5 mgのHOBT、8 μlのジプロピルアミン及び0.5 mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。自然に室温に昇温して、攪拌して反応させる。

【0083】

反応が停止した後、50 mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、粗生成物をシリカゲルカラムでクロマトグラフして、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジ

10

20

30

40

50

クロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

【0084】

実施例 14 ガンボジリイソブチルアミン

即ち、構造式（VI）において、A は -CO- であり、R¹ は -NH-C(CH₃)-CH₂-CH₃ である。

【0085】

10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 以下までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、6 μl のイソブチルアミン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。自然に室温に昇温して、攪拌して反応させる。

10

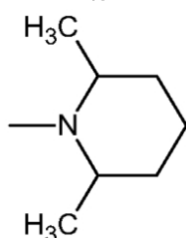
【0086】

反応が停止した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、粗生成物をシリカゲルカラムでクロマトグラフして、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比 1 : 8 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

【0087】

実施例 15 ガンボジル（2,6-ジメチルピペリジン）

R¹ は



20

である。

【0088】

図 3 を参照して、10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、8 μl の 2,6-ジメチルピペリジン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

30

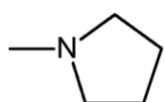
【0089】

反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で三回に分けて洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/ベンゼン（体積比 1 : 8）であり、溶出して 5 mg の黄色のゼリーが得られる。

【0090】

実施例 16 ガンボジルテトラヒドロピロール

R¹ は



40

である。

【0091】

図 3 を参照して、10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、5 μl のピロリジン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

【0092】

反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水

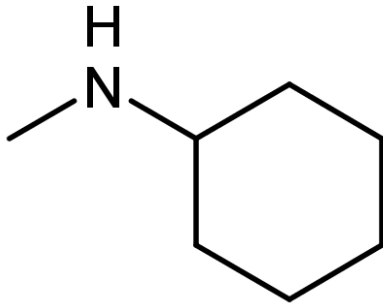
50

溶液、飽和食塩水で三回に分けて洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン（体積比 1 : 4）であり、溶出して 6 mg の黄色のゼリーが得られる。

【 0 0 9 3 】

実施例 1 7 ガンボジェニック酸シクロヘキシルアミン

R¹ は



10

である。

【 0 0 9 4 】

図 3 を参照して、10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 °C までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、7 μl のシクロヘキシルアミン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

20

【 0 0 9 5 】

反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

【 0 0 9 6 】

実施例 1 8 ガンボジル（エトキシエチルアミン）

R¹ は -NH-(CH₂)₂O-CH₂CH₃ である。

【 0 0 9 7 】

10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 °C までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、5 mg のエトキシエチルアミン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

30

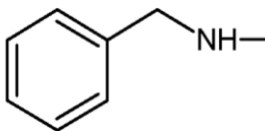
【 0 0 9 8 】

反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 5 mg の黄色のゼリーが得られる。

【 0 0 9 9 】

実施例 1 9 ガンボジェニック酸ベンジルアミン

R¹ は



40

である。

【 0 1 0 0 】

10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 °C までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、7 μl

50

1のベンジルアミン及び0.5mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

【0101】

反応が終了した後、50mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン(体積比1:4:1)であり、溶出して5mgの黄色のゼリーが得られる。

【0102】

実施例20 ガンボジリエトキシカルボニルメチルアミン

R¹は-NH-CH₂-CO-O-CH₂-CH₃である。

【0103】

10mlの反応瓶に、20mgのガンボジェニック酸、0.5mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0℃までに冷却して、10mgのEDCI、4.5mgのHOBT、10mgのグリシンエチルエステル及び0.5mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

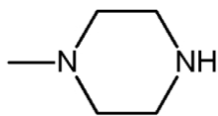
【0104】

反応が終了した後、50mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン(体積比1:4:1)であり、溶出して7mgの黄色のゼリーが得られる。

【0105】

実施例21 ガンボジルピペラジン

R¹は



である。

【0106】

10mlの反応瓶に、20mgのガンボジェニック酸、0.5mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0℃までに冷却して、10mgのEDCI、4.5mgのHOBT、4mgのピペラジン及び0.5mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

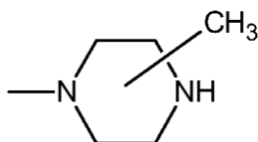
【0107】

反応が終了した後、50mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/メタノール(体積比10:1)であり、溶出して7mgの黄色のゼリーが得られる。

【0108】

実施例22 ガンボジルメチルピペラジン及びそのクエン酸塩

R¹は



である。

【0109】

10mlの反応瓶に、20mgのガンボジェニック酸、0.5mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0℃までに冷却して、10mgのEDCI、4.5mgのHOBT、7μlのメチルピペラジン及び0.5mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

【0110】

反応が終了した後、50mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、ク

10

20

30

40

50

クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

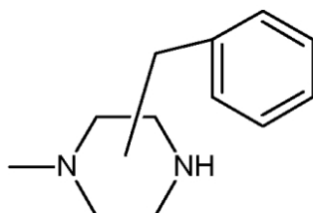
【0111】

ガンボジルメチルピペラジンをエタノールに溶解して、クエン酸のエタノール溶液を滴下して、加熱して、生成された沈殿を溶解させて、冷却して淡黄色の沈殿を析出し、濾過して、乾燥になるまでペーキングして、ガンボジルメチルピペラジルクエン酸塩が得られる。

【0112】

実施例 2 3 ガンボジルベンジルピペラジン及びそのクエン酸塩

R¹ は



である。

【0113】

10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、11 μl のベンジルピペラジン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

20

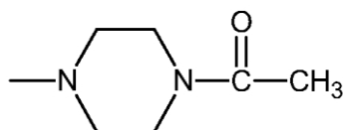
【0114】

反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

【0115】

実施例 2 4 ガンボジル（4 - アセチルピペラジン）

R¹ は



である。

【0116】

10 ml の反応瓶に、20 mg のガンボジェニック酸、0.5 ml のジクロロメタンを入れて、氷浴で 0 までに冷却して、10 mg の EDCI、4.5 mg の HOBt、5 mg のアセチルピペラジン及び 0.5 ml のジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

40

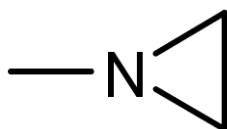
【0117】

反応が終了した後、50 ml のジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 M の硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

【0118】

実施例 2 5 ガンボジルシクロプロピルアミン

R¹ は



である。

【0119】

10 mlの反応瓶に、20 mgのガンボジェニック酸、0.5 mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0 までに冷却して、10 mgのEDCI、4.5 mgのHOBT、5 μlのシクロプロピルアミン及び0.5 mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

10

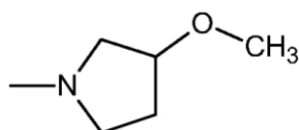
【0120】

反応が終了した後、50 mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン（体積比1：8）であり、溶出して5 mgの黄色のゼリーが得られる。

【0121】

実施例 26 ガンボジェニック酸（3-メトキシテトラヒドロピロール）

R¹ は



20

である。

【0122】

図3を参照して、10 mlの反応瓶に、20 mgのガンボジェニック酸、0.5 mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0 までに冷却して、10 mgのEDCI、4.5 mgのHOBT、6 mgの3-メトキシテトラヒドロピロール及び0.5 mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

【0123】

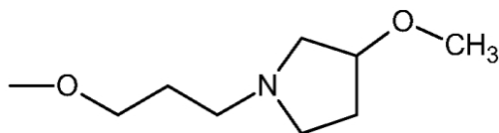
反応が終了した後、50 mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、クロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比1：4：1）であり、溶出して4 mgの黄色のゼリーが得られる。

30

【0124】

実施例 27 ガンボジェニック酸 [3-(3-メトキシテトラヒドロピロリル)プロピル] エステル

R¹ は



40

である。

【0125】

図3を参照して、10 mlの反応瓶に、20 mgのガンボジェニック酸、0.5 mlのジクロロメタンを入れて、氷浴で0 までに冷却して、10 mgのEDCI、4.5 mgのHOBT、10 mgの3-(3-メトキシテトラヒドロピロリル)プロパノール及び0.5 mlのジクロロメタンを配合してなる溶液を滴下する。

【0126】

反応が終了した後、50 mlのジクロロメタンで反応液を希釈して、0.5 Mの硫酸水溶液、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、溶媒を蒸留除去して、ク

50

ロマトグラフ分離して、溶出剤は酢酸エチル/リグロイン/ジクロロメタン（体積比 1 : 4 : 1）であり、溶出して 7 mg の黄色のゼリーが得られる。

【0127】

実施例 28 10 - メチルガンボジェニック酸

構造式 (V) において、 R^2 と R^3 は H であり、R はメチルである。

【0128】

図 5 を参照して、5 ml の反応瓶に、24 mg のマグネシウム、1 ml のエチルエーテルを入れて、0.07 ml のヨードメタンを滴下して、システムにマイクロ沸騰 (micro-boiling) を保持させて、澄んだグリニャール試薬が得られ、100 mg のヨード化第一銅をテトラヒドロフランに溶解して、懸濁液を形成し、-40 °C までに冷却して、調製されたグリニャール試薬を 0.1 ml 入れて、グレーの懸濁液を生成するまで反応させる。

10

【0129】

ガンボジェニック酸 (20 mg) のテトラヒドロフラン溶液を入れて、-20 °C で反応させる。

【0130】

反応が終了した後、1 M の塩酸で反応をクエンチングさせ、エチルエーテルで抽出して、クロマトグラフ分離して 7 mg のオレンジ色のゼリーが得られる。

【0131】

本発明において合成した化合物について、それぞれ、スルホローダミン B 蛋白染色法 (sulforhodamine B, SRB) とマイクロ培養テトラゾリウム (microculture tetrazolium, MTT) 比色法で、体外における抗腫瘍活性の研究 (Cancer Res., 1988, 48 (3): 589) を行う。

20

【0132】

被験化合物：6 - メトキシガンボジェニック酸メチル、ガンボジェニック酸エチル、6 - エトキシガンボジェニック酸エチル、6 - アセチルガンボジェニック酸、ガンボジルペリジン、ガンボジルジエチルアミン、ガンボジルモルホリン、12 - ヒドロキシガンボジェニック酸といった被験化合物と陽性対照物質であるガンボジェニック酸を、濃度勾配が 10^{-4} M、 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M となるようにジメチルスルホキシドで希釈する。

30

【0133】

下記の内容において、

抑制率 (%) = [(対照グループの OD 値 - 投薬グループの OD 値) / 対照グループの OD 値] × 100 %

【0134】

結果として、次のように評定する

無効： 10^{-5} M における抑制率 < 85 % である。

効果が弱い： 10^{-5} M における抑制率 ? 85 % 又は 10^{-6} M における抑制率 > 50 % である。

効果が強い： 10^{-6} M における抑制率 ? 75 % 又は 10^{-7} M における抑制率 > 50 % である。

40

【0135】

一、Ca127 腫瘍細胞の生長に対する抑制

ヒト口腔扁平上皮がん細胞 Ca127 を 10 % ウシ胎児血清を含む DMEM で培養して、測定時に指数増殖期の細胞を配合して細胞懸濁液とし、96 ウェル培養プレートに接種する。実験グループでは、ウェルごとに、それぞれ異なる濃度の被験化合物を 10 μ l 入れ、ブランク対照グループでは、等体積の最高濃度の溶媒 (即ち、 10^{-4} M のジメチルスルホキシド) を含む DMEM 培養液を入れ、37 °C、5 % 二酸化炭素の条件下で 72 時間培養した後、トリクロロ酢酸で固定して、ウェルごとに 100 μ l の SRB 液を入れ、結合していない SRB を洗浄して除去して、自動分光光度プレートリーダーで 550 nm

50

におけるOD値を測定する。薬物が添加されなかった腫瘍細胞グループをブランク対照として、薬物の当該腫瘍細胞の生長に対する抑制率を計算し、その結果を表1に示す。

【0136】

表1 被験化合物のCa127腫瘍細胞の生長に対する抑制率

濃度	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	効果
ガンボジェニック酸	100	100	5	0	0	効果が弱い
6-メトキシガンボジェニック酸メチル	100	100	100	0	0	効果が強い
ガンボジェニック酸エチル	100	100	98	0	0	効果が強い
6-エトキシガンボジェニック酸エチル	100	100	94	0	0	効果が強い
6-アセチルガンボジェニック酸	100	100	96	0	0	効果が強い
ガンボジルピペリジン	100	100	70	0	0	効果が弱い
ガンボジルジエチルアミン	100	100	100	23	0	効果が強い
ガンボジルモルホリン	100	100	100	14	0	効果が強い
12-ヒドロキシガンボジェニック酸	100	100	100	0	0	効果が強い
8, 9-エポキシガンボジェニック酸	100	100	100	0	0	効果が強い

10

【0137】

表2 被験化合物のMCF-7腫瘍細胞の生長に対する抑制率

濃度	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M	効果
ガンボジェニック酸	100	100	0	0	0	効果が弱い
6-メトキシガンボジェニック酸メチル	100	100	80	0	0	効果が強い
ガンボジェニック酸エチル	100	100	96	0	0	効果が強い
6-エトキシガンボジェニック酸エチル	100	100	86	0	0	効果が強い
6-アセチルガンボジェニック酸	100	100	83	0	0	効果が強い
ガンボジルピペリジン	100	100	67	0	0	効果が弱い
ガンボジルジエチルアミン	100	100	84	0	0	効果が強い
ガンボジルモルホリン	100	100	78	14	0	効果が強い
12ヒドロキシガンボジェニック酸	100	100	82	0	0	効果が強い
8, 9-エポキシガンボジェニック酸	100	100	80	0	0	効果が強い

20

【0138】

二、ヒト乳がんMCF-7腫瘍細胞の生長に対する抑制

ヒト乳がんMCF-7細胞を10%ウシ胎児血清を含むDMEMで培養し、測定時に指数増殖期の細胞を配合して細胞懸濁液とし、96ウェル培養プレートに接種する。実験グループでは、ウェルごとに、それぞれ異なる濃度の被験化合物を入れ、ブランク対照グループでは、等体積の最高濃度の溶媒（即ち、10⁻⁴Mのジメチルスルホキシド）を含むDMEM培養液を入れ、37℃、5%二酸化炭素の条件下で72時間培養した後、ウェルごとに、最終濃度1mg/mlになるまでMTT液を入れ、4時間培養し、上清を吸引除去して、200μlのDMSOを入れて結晶を溶解して、自動分光光度プレートリーダーで490nmにおけるOD値を測定する。薬物が添加されなかった腫瘍細胞グループをブランク対照として、薬物の当該腫瘍細胞の生長に対する抑制率を計算し、その結果を表2に示す。

30

【0139】

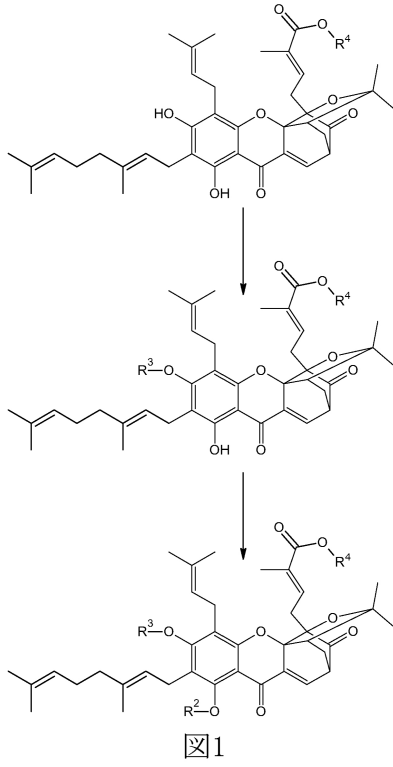
前記した表から、本発明により調製されたガンボジェニック酸誘導体は、より強い腫瘍細胞生長抑制作用を有することが分かる。

40

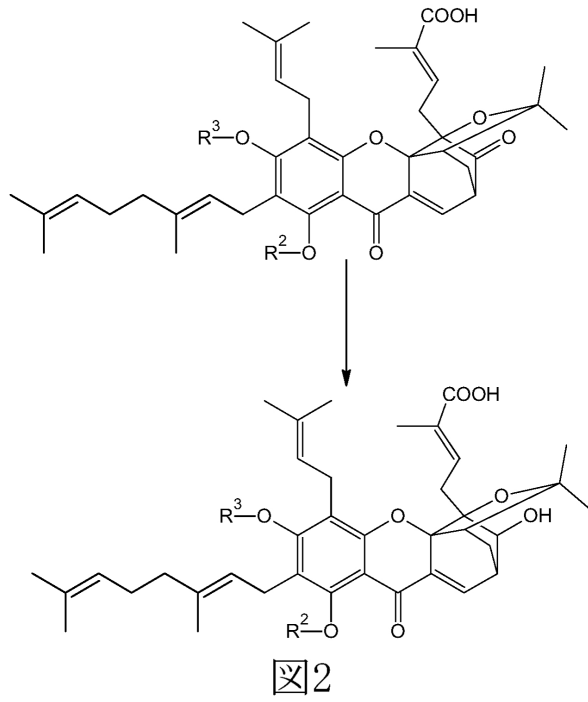
【0140】

以上、本発明の具体的な実施例について詳細に説明したが、それは例にすぎず、本発明は、上記した具体的な実施例に制限されるものではない。当業者にとって、本発明に対して行った同等な修正と置換は全て本発明の範疇にある。したがって、本発明の精神と範囲を逸脱しない限り行った同等な変更と修正は、全て本発明の範囲に含まれるべきである。

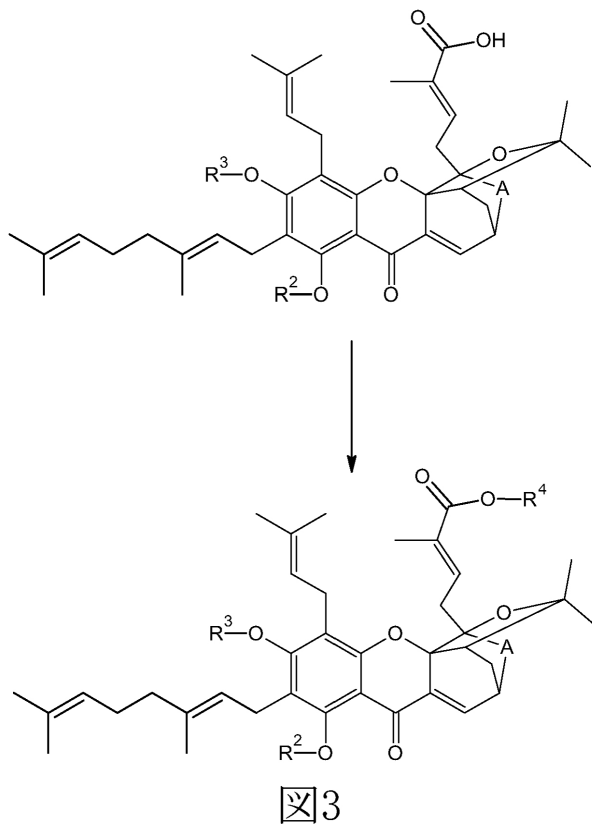
【 図 1 】



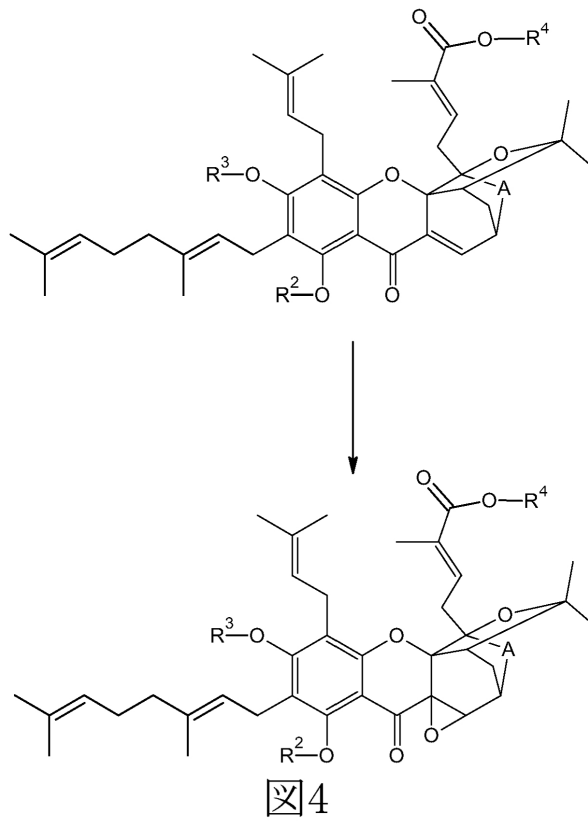
【 図 2 】

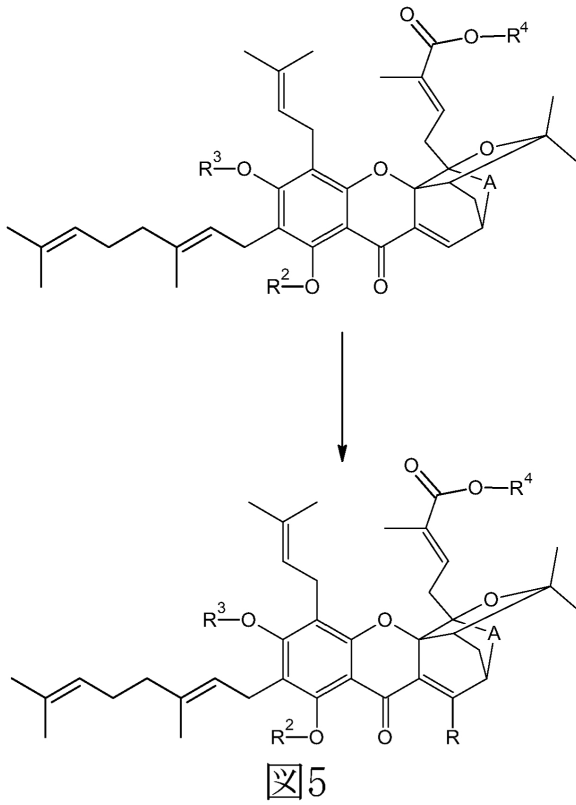


【 図 3 】



【 図 4 】



【 5】

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/397 (2006.01)	A 6 1 K 31/397

- (72)発明者 毛力
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 張 萍
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 徐 駿
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 嚴 明
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 張 建 軍
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 潘 勁 松
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 呂燕
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 デン 榮 欣
中国上海市黄浦区制造局路639号
- (72)発明者 邱蔚六
中国上海市黄浦区制造局路639号

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 米国特許第06462041(US, B1)
中国特許出願公開第1715283(CN, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)