

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6059734号
(P6059734)

(45) 発行日 平成29年1月11日 (2017. 1. 11)

(24) 登録日 平成28年12月16日 (2016. 12. 16)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 307/77 (2006. 01)

C O 7 D 307/77 C S P

C O 7 D 405/04 (2006. 01)

C O 7 D 405/04

A 6 1 K 31/343 (2006. 01)

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/443 (2006. 01)

A 6 1 K 31/443

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 25 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-543760 (P2014-543760)
 (86) (22) 出願日 平成24年11月30日 (2012. 11. 30)
 (65) 公表番号 特表2014-534267 (P2014-534267A)
 (43) 公表日 平成26年12月18日 (2014. 12. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2012/085649
 (87) 国際公開番号 W02013/079017
 (87) 国際公開日 平成25年6月6日 (2013. 6. 6)
 審査請求日 平成27年11月16日 (2015. 11. 16)
 (31) 優先権主張番号 PCT/CN2011/083256
 (32) 優先日 平成23年11月30日 (2011. 11. 30)
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 513052572
 ハンジョウ ベンシェン ファーマシュー
 ティカル シーオー., エルティーディ
 ー,
 HANGZHOU BENSHENG P
 HARMACEUTICAL CO.,
 LTD.
 中華人民共和国 ツェジアン 31005
 1 ハンジョウ ビンジャンーディストリ
 クト ジャンリンーロード ナンバー88
 ビルディング6 4階
 (74) 代理人 100107984
 弁理士 廣田 雅紀
 (74) 代理人 100102255
 弁理士 小澤 誠次

最終頁に続く

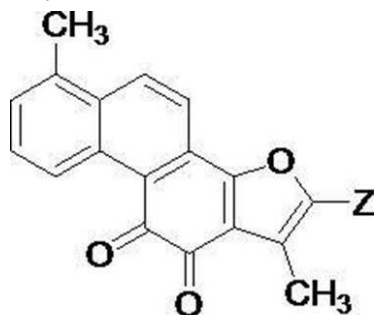
(54) 【発明の名称】 2-アルキル-又は2-アリール-置換タンシノン誘導体、その調製方法及び適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) のタンシノン I 誘導体

【化 1】



I

(式中、Z = Rである場合、式 I - 1 の 2 - アルキル - 置換タンシノン I を表し、

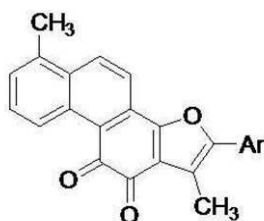
Z = Arである場合、式 I - 2 の 2 - アリール - 置換タンシノン I を表し、

Z = Hetである場合、式 I - 3 の 2 - ヘテロアリール - 又は 2 - ヘテロシクリル - 置換タンシノン I を表し、

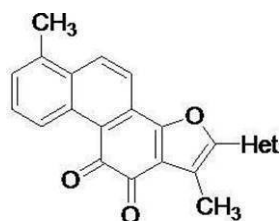
【化 2】



I-1



I-2



I-3

10

式中、

R は、非置換の C₁ - C₁₈ アルキル、非置換の C₂ - C₁₈ アルケニル又はアルキニル及び非置換の C₃ - C₇ シクロアルキル又はシクロアルケニルから選択され、

Ar は置換又は非置換のアリールから選択され、

Het は置換若しくは非置換のヘテロアリール又はヘテロシクリルから選択され、

上記置換基のそれぞれは、ハロゲン、アミノ、C₁ - C₆ 置換アミノ、ニトロ、シアノ、C₁ - C₆ アルコキシ、チオール、C₁ - C₆ アルキルチオ又は水溶性官能基からなる群から選択される 1 又は 2 以上の置換基で置換されており、

20

前記水溶性官能基が、ヒドロキシル、ポリヒドロキシアルコキシ、サッカリド残基、カルボキシル、スルホン酸基、ホスフェート基、ポリヒドロキシアルコキシカルボニル、カルボキシルアルコキシ及びカルボキシルアルキルホルミルオキシから選択され、上記基中のアルコキシ及びアルキルはそれぞれ 1 ~ 8 個の炭素原子を有し、

Ar は C₁ - C₆ アルキルでさらに置換されていてもよい)

又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

Z が置換若しくは非置換のアリール又はヘテロアリールを表す、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項 3】

Z が置換若しくは非置換のフェニルを表す、請求項 2 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

R が C₁ - C₆ アルキルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

C₁ - C₆ アルキルがメチルである、請求項 4 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

40

【請求項 6】

Ar がハロゲン置換フェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

ハロゲン置換フェニルが塩素置換フェニルである、請求項 6 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

Ar が C₁ - C₆ アルコキシ置換フェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

50

C₁ - C₆ アルコキシ置換フェニルがメトキシフェニルである、請求項 8 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

Ar がポリヒドロキシアлкоキシ - 又はサッカリド残基 - 置換フェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

ポリヒドロキシアлкоキシが 3 ~ 7 個の炭素原子のものである、請求項 10 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

3 ~ 7 個の炭素原子のものがグリセリン残基である、請求項 11 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

10

【請求項 13】

サッカリド残基が 3 ~ 7 個の炭素原子のものである、請求項 10 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 14】

3 ~ 7 個の炭素原子のものがグルコース残基である、請求項 13 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 15】

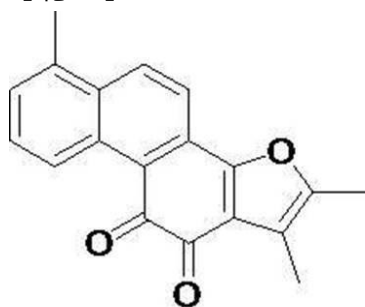
Ar が、カルボキシル、スルホ又はホスフェート基で置換されたフェニルである、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

20

【請求項 16】

以下の化合物

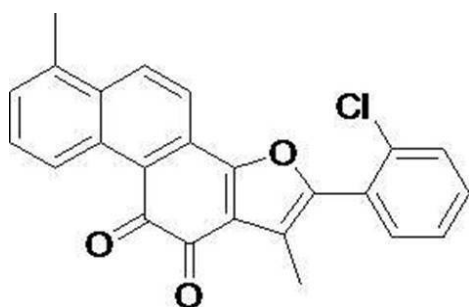
【化 3】



30

BS-TA-03

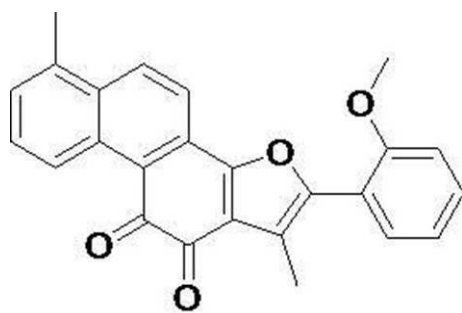
2 - メチル - タンシノン I



40

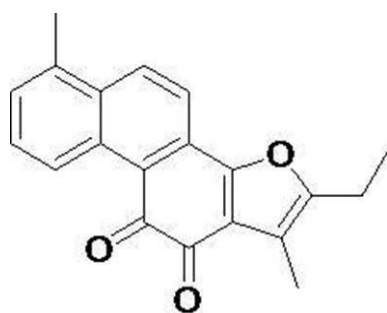
BS-TA-04

2 - o - クロロフェニル - タンシノン I

**BS-TA-07**

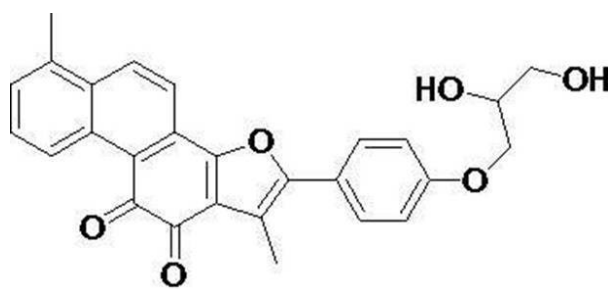
10

2 - o - メトキシフェニル - タンシノン I

**BS-TA-14**

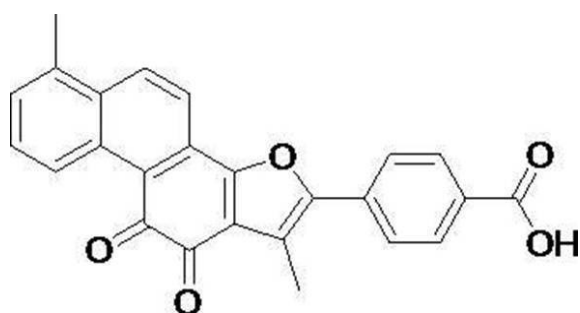
20

2 - エチル - タンシノン I

**BS-TA-301**

30

2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ)) フェニル - タンシノン I

**BS-TA-302**

40

p - カルボキシルフェニル - タンシノン I

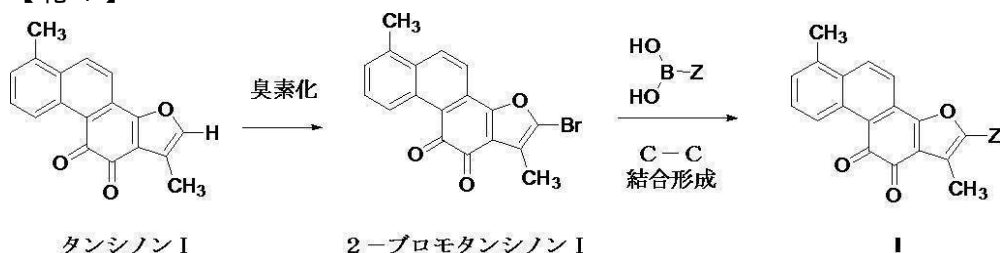
50

からなる群から選択される、請求項 1 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 17】

式 (I) の化合物を調製する方法であって、

【化 4】



10

最初にタンシノン I (TA) に臭素化を施して 2 - ブロモタンシノン I 中間体を生成するステップ；次いで前記中間体に、触媒の存在下で、対応する有機ボウ酸又はボレートを用いて C - C 結合形成反応を施して式 (I) のタンシノン I 誘導体 (Z は請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の式 (I) において定義される通りである) を生成するステップ；及び、任意で、得られた化合物に誘導体化をさらに施して他の式 (I) の化合物を生成するステップ、を含む方法。

20

【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩を含み、任意で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 19】

抗腫瘍性医薬の製造における、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩の使用。

【請求項 20】

腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、脾臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、ヒト子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、黒色腫及び前立腺がんから選択される、請求項 19 に記載の使用。

30

【請求項 21】

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩を含む抗腫瘍剤。

【請求項 22】

腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、脾臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、ヒト子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、黒色腫及び前立腺がんから選択される、請求項 21 に記載の抗腫瘍剤。

40

【請求項 23】

抗腫瘍剤として使用するための、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 24】

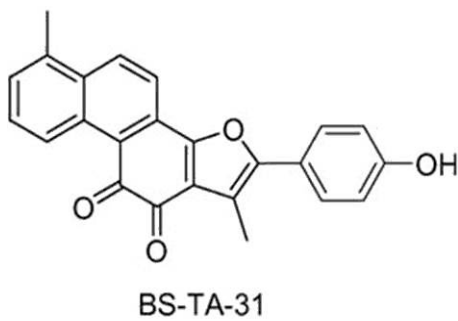
腫瘍が、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、脾臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、ヒト子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、黒色腫及び前立腺がんから選択される、請求項 23 に記載のタンシノン I 誘導体又は薬学的に許容されるその塩。

【請求項 25】

50

以下の式の中間体化合物。

【化 5】



10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、天然医薬品及び薬剤化学の分野に属するものであり、新規なタンシノン誘導体、特に 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体に関し、これらの化合物の調製方法、そのような化合物を含有する組成物及び抗悪性腫瘍医薬の調製におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

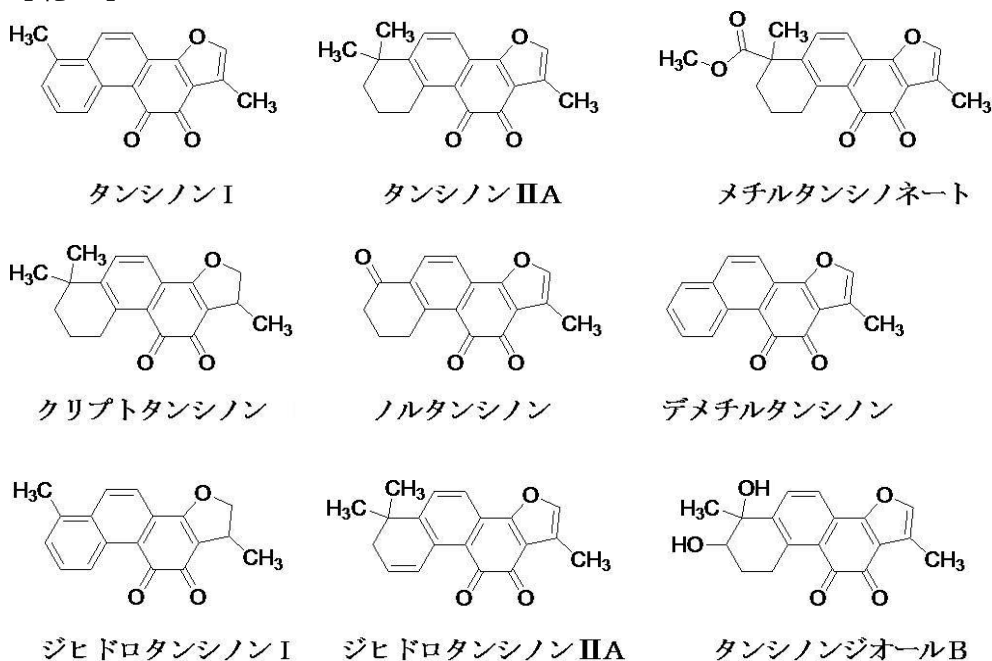
【0002】

タンシキンノン I としても公知のタンシノン I は、1, 6 - ジメチル - フェナントレノ [1, 2 - b] フラン - 10, 11 - ジケトンの化学式を有しており、シソ科植物であるタンジン (*Salvia miltiorrhiza* Bge) の根及び茎から抽出される。タンシノン I は様々な薬理効果及び広範な臨床用途を有している。これは、冠動脈性心臓疾患、アンギナ、心筋梗塞症、ウイルス性心筋炎、心不整脈、脳血管疾患、脳虚血、脳血栓症、脳梗塞、肝炎、腫瘍、高血圧症及び他の疾患を処置するために使用することができる。したがって、科学者によって、以下のタンシノン誘導体に関する数多くの研究が行われている。

【0003】

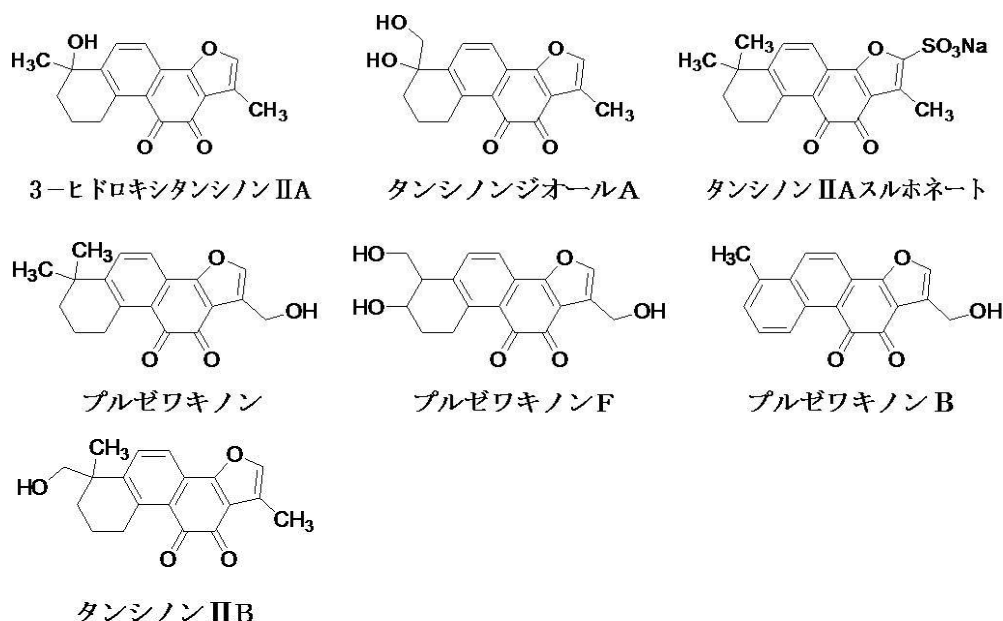
30

【化 1】



40

50



10

【0004】

タンシノンIは水に対する溶解度が低く、そのためインビボにおける生物学的利用能が低い。したがって、科学者により、タンシノンIの薬効が増大するようにその水溶性及び生物学的利用能を改善するために、タンシノンIの構造を改変する試みがなされている（中国特許出願公開第1837199号明細書（QIN Yinlin, Tanshinone I derivatives and applications thereof in pharmaceuticals, 2006）；中国特許出願公開第1837200号明細書（QIN Yinlin, Tanshinone I derivatives and applications thereof in pharmaceuticals, 2006）；中国特許出願公開第101012270号明細書（DU Zhiyun et al., Tanshinone derivatives and applications thereof in the preparation of a medicament for aldose reductase inhibitors, 2007））。

20

【0005】

タンシノンIはある特定の抗腫瘍効果を有している。インビトロ及びインビボでの実験におけるHepG2細胞の種々の指標に対するタンシノンIの効果を観察することによって、それが抗腫瘍効果を有するかどうかを全般的に判断することができると報告されている。インビトロでの実験による結果は、タンシノンIがHepG2細胞の増殖を阻害できることを示している。さらに、腫瘍を担持するヌードマウスについて実施された腫瘍阻害実験による結果は、タンシノンIがマウスにおける腫瘍成長を阻害できることを示している。すなわち、タンシノンIはインビボでも抗腫瘍効果を有する（ZHENG Guocan, LI Zhiying, Study on the inhibiting effect of Tanshinone I on HepG2 cell line in vitro, Modern Medical Journal, 2004, 32 (15):296-298；ZHENG Guocan, LI Zhiying, Study on the anti-tumor effect and mechanism of tanshinone I, Journal of Practical Oncology, 2005, 20 (1):33-35）。

30

【0006】

さらに、いくつかの研究は、SGC-7901胃腺癌細胞のインビトロでの増殖及びアポトーシスに対するタンシノンIの効果を報告している。実験により、タンシノンIは、インビトロで培養されたSGC-7901ヒト胃腺癌細胞の成長に対して著しい阻害効果を有しており、細胞成長の阻害は、ある特定の範囲でタンシノンIの濃度に依存することが分かっている（ZHOU Xiaoli et al., The effect of Tanshinone I on proliferation and apoptosis of human gastric adenocarcinoma cell line SGC-7901, Journal of Modern Oncology, 2011, 19 (3):423-427）。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

50

【特許文献 1】中国特許出願公開第 1 8 3 7 1 9 9 号明細書

【特許文献 2】中国特許出願公開第 1 8 3 7 2 0 0 号明細書

【特許文献 3】中国特許出願公開第 1 0 1 0 1 2 2 7 0 号明細書

【非特許文献】

【 0 0 0 8 】

【非特許文献 1】ZHENG Guocan, LI Zhiying, Study on the inhibiting effect of Tanshinone I on HepG2 cell line in vitro, Modern Medical Journal, 2004, 32 (15):296-298

【非特許文献 2】ZHENG Guocan, LI Zhiying, Study on the anti-tumor effect and mechanism of tanshinone I, Journal of Practical Oncology, 2005, 20 (1):33-35

10

【非特許文献 3】ZHOU Xiaoli et al., The effect of Tanshinone I on proliferation and apoptosis of human gastric adenocarcinoma cell line SGC-7901, Journal of Modern Oncology, 2011, 19 (3):423-427

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

タンシノン I の構造的改変及び生物活性に関する数多くの研究にも関わらず、良好な水溶性、低い毒性及び優れた生物活性を有する抗腫瘍性タンシノン化合物の合成及び応用についての報告はいまだ見られない。

【課題を解決するための手段】

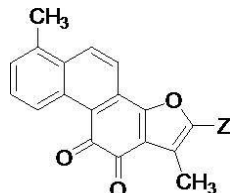
20

【 0 0 1 0 】

本発明の 1 つの目的は、式 (I) の 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体

【 0 0 1 1 】

【化 2】



I

30

【 0 0 1 2 】

(式中、Z = R である場合、式 I - 1 の 2 - アルキル - 置換タンシノン I を表し；

Z = Ar である場合、式 I - 2 の 2 - アリール - 置換タンシノン I を表し；

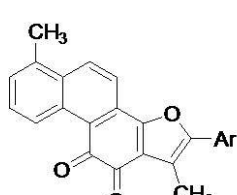
Z = Het である場合、式 I - 3 の 2 - ヘテロアリール - 又は 2 - ヘテロシクリル - 置換タンシノン I を表し、

【 0 0 1 3 】

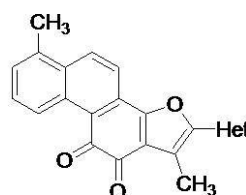
【化 3】



I-1



I-2



I-3

40

【 0 0 1 4 】

式中、

R は、置換若しくは非置換の C₁ - C₁₈ アルキル、置換若しくは非置換の C₂ - C₁₈

50

アルケニル又はアルキニル及び置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はシクロアルケニルから選択され；

A r は置換又は非置換のアリールから選択され；

H e t は置換若しくは非置換のヘテロアリール又はヘテロシクリルから選択され；

上記置換基のそれぞれは、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$ 置換アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ及び水溶性官能基からなる群から選択される1又は2以上の置換基で置換されており；A r は $C_1 - C_6$ アルキルでさらに置換されていてもよい）

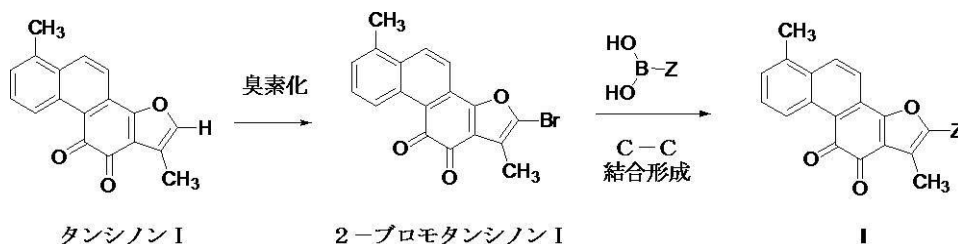
又は薬学的に許容されるその塩を提供することである。

【0015】

本発明の第2の目的は、本発明の式(I)の2-アルキル-又は2-芳香族-置換タンシノンI誘導体の調製方法を提供することである；

【0016】

【化4】



【0017】

本発明の式(I)の2-アルキル-又は2-芳香族-置換タンシノンI誘導体は、上記した2段階反応で調製することができ、最初にタンシノンI(TA)を臭素化剤と反応させて2-ブロモタンシノンI中間体を生成するステップ；次いで2-ブロモタンシノンI中間体に、触媒の存在下で、対応する有機ホウ酸又はボレートを用いてC-C結合形成を施して式(I)の2-アルキル-又は2-芳香族-置換タンシノンI誘導体(式中、Zは式(I)について上記に定義した通りである)を生成するステップ；及び、任意で、得られた化合物に誘導体化をさらに施して他の式(I)の化合物を生成するステップ、を含む。

【0018】

本発明の第3の目的は、本発明の化合物を含む医薬組成物であって、少なくとも1つの本発明の化合物を含み、任意で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供することである。

【0019】

本発明の第4の目的は、医薬、特に抗腫瘍性医薬の製造における本発明の化合物又はその化合物を含む医薬組成物の使用を提供することである。したがって、本発明は、有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、腫瘍に罹患している対象を処置する方法を提供する。前記腫瘍は、特に、白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、黒色腫、ヒト子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、前立腺がんなどから選択される。

【0020】

本発明は、腫瘍を処置するために使用される本発明の化合物にも関する。

【0021】

本発明の第5の目的は、以下の中間体化合物を提供することである。

【0022】

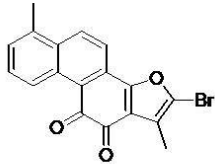
10

20

30

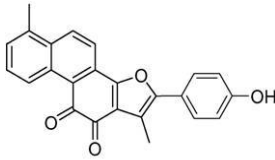
40

【化 5】



2-ブロモタンシノン

又は



BS-TA-31

【発明を実施するための形態】

【0023】

本発明は、式 (I) の新規な 2 - アルキル - 若しくは 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体

【0024】

【化 6】



I

【0025】

(式中、Z = R である場合、式 I - 1 の 2 - アルキル - 置換タンシノン I を表し；

Z = Ar である場合、式 I - 2 の 2 - アリール - 置換タンシノン I を表し；

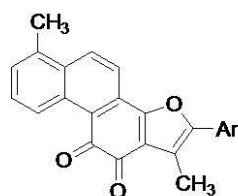
Z = Het である場合、式 I - 3 の 2 - ヘテロアリール - 又は 2 - ヘテロシクリル - 置換タンシノン I を表し、

【0026】

【化 7】



I-1



I-2



I-3

【0027】

式中、R は置換若しくは非置換の $C_1 - C_{18}$ アルキル、置換若しくは非置換の $C_2 - C_{18}$ アルケニル又はアルキニル、置換若しくは非置換の $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はシクロアルケニルから選択され；

Ar は置換又は非置換のアリールから選択され；

Het は置換若しくは非置換のヘテロアリール又は複素環式ラジカルから選択され；

上記置換基のそれぞれは、ハロゲン、アミノ、 $C_1 - C_6$ 置換アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、チオール、 $C_1 - C_6$ アルキルチオ及び水溶性官能基からなる群から選択される 1 又は 2 以上の置換基で置換されており；Ar は $C_1 - C_6$ アルキルでさ

10

20

30

40

50

らに置換されていてもよい)

又は薬学的に許容されるその塩に関する。

【0028】

本発明の式(I)の化合物は抗腫瘍活性を有する。

【0029】

本発明の好ましい実施形態によれば、Rはカルボキシル置換 $C_1 - C_{18}$ アルキル又はカルボキシル置換 $C_2 - C_{18}$ アルケニルではなく、Rは、アミノ又は置換アミノで置換されたメチルではない。

【0030】

本発明の他の好ましい実施形態によれば、その水溶性官能基は、ヒドロキシル、ポリヒドロキシアルコキシ、サッカリド残基、カルボキシル、スルホン酸基、ホスフェート基、ポリヒドロキシアルコキシカルボニル、カルボキシルアルコキシ及びカルボキシルアルキルホルミルオキシから選択され；上記基中のアルコキシ及びアルキルはそれぞれ1～8個の炭素原子を有する。

【0031】

本発明の好ましい実施形態によれば、Zはアリール又はヘテロアリールを表す。本発明の特に好ましい実施形態によれば、Zはフェニルを表す。

【0032】

本発明の他の好ましい実施形態によれば、Rは $C_1 - C_{12}$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_6$ アルキル、より好ましくはメチルである。

【0033】

本発明の好ましい実施形態によれば、Arはハロゲン置換フェニル、好ましくは塩素置換フェニルである。

【0034】

本発明の他の好ましい実施形態によれば、Arは $C_1 - C_6$ アルコキシ置換フェニル、好ましくはメトキシ置換フェニルである。

【0035】

本発明の特に好ましい実施形態によれば、抽出され分離された天然由来のタンシノンI(TA)と比較して、本発明の式(I)の化合物はより多くの水溶性基を含有し、その一方で改善された抗腫瘍活性を有し、特に好ましいそのような化合物は、その抗腫瘍活性がさらに数倍改善されている。例えば、そのような化合物は、Arがポリヒドロキシアルコキシ置換フェニルであり、前記ポリヒドロキシアルコキシは好ましくは3～7個の炭素原子のものであり、より好ましくはグリセリン残基である；又はArがサッカリド残基置換フェニル、好ましくはグルコース残基で置換されたフェニルである式(I)の化合物である。さらに例として、式(I)の化合物は、Ar基として、カルボキシル、スルホ又はホスフェート基で置換されたフェニルを有する。

【0036】

一実施形態では、本発明は、R、Ar及びHetが対応するホウ酸又はボレートから選択される式(I)の化合物に関する。

【0037】

本発明によるいくつかの好ましい2-アルキル-又は2-芳香族-置換タンシノンI誘導体を以下の通り示す。これらの例は、本発明をさらに例示しようとするためだけのものであり、本発明の範囲のいかなる限定もしようとするものではない。

【0038】

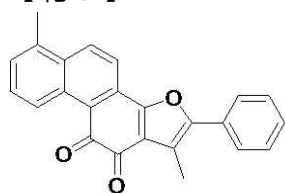
10

20

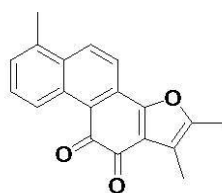
30

40

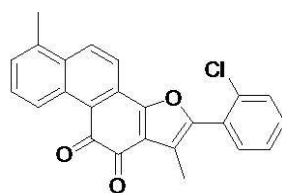
【化 8】



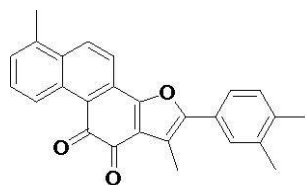
BS-TA-01



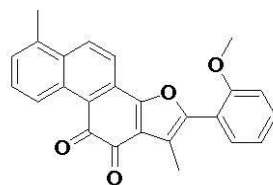
BS-TA-03



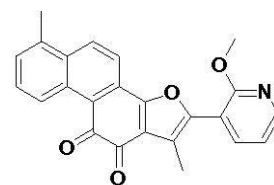
BS-TA-04



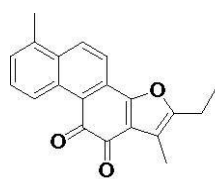
BS-TA-06



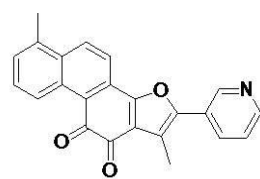
BS-TA-07



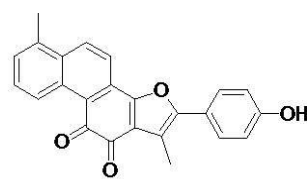
BS-TA-09



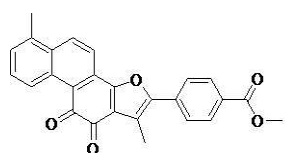
BS-TA-14



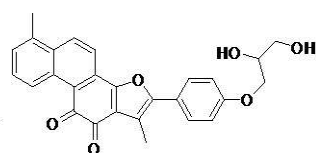
BS-TA-41



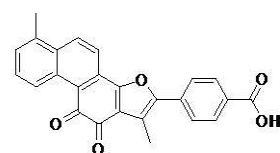
BS-TA-31



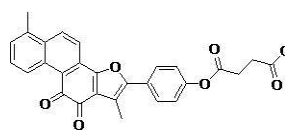
BS-TA-32



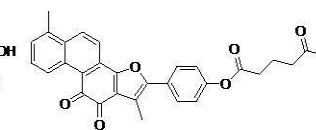
BS-TA-301



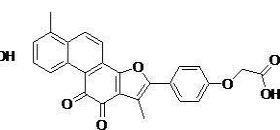
BS-TA-302



BS-TA-306



BS-TA-307



BS-TA-309

【 0 0 3 9 】

上記化合物についてのいくつかのデータを以下の表に列挙する：

【 0 0 4 0 】

10

20

30

【表 1】

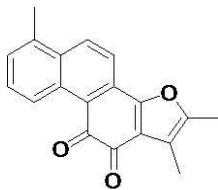
化合物番号	式	分子量	外観	状態	全収率 (%)
BS-TA-01	$C_{24}H_{16}O_3$	352.39	黒色	固体	3
BS-TA-03	$C_{19}H_{14}O_3$	290.32	黒色	固体	21
BS-TA-04	$C_{24}H_{15}ClO_3$	386.84	褐色	固体	20
BS-TA-06	$C_{26}H_{20}O_3$	380.45	黒色	固体	1
BS-TA-07	$C_{25}H_{18}O_4$	382.42	褐色	固体	5
BS-TA-09	$C_{24}H_{17}NO_4$	383.41	黒色	固体	2
BS-TA-14	$C_{20}H_{16}O_3$	304.35	褐色	固体	2
BS-TA-41	$C_{23}H_{15}NO_3$	353.38	褐色	固体	29
BS-TA-31	$C_{24}H_{16}O_4$	368.39	褐色	固体	58
BS-TA-32	$C_{26}H_{18}O_5$	410.43	褐色	固体	53
BS-TA-301	$C_{27}H_{22}O_6$	442.47	褐色	固体	34
BS-TA-302	$C_{25}H_{16}O_5$	396.40	褐色	固体	19
BS-TA-306	$C_{28}H_{20}O_7$	468.47	褐色	固体	28
BS-TA-307	$C_{29}H_{22}O_7$	482.49	赤色	固体	16
BS-TA-309	$C_{26}H_{18}O_6$	426.43	褐色	固体	22

【 0 0 4 1 】

他の実施形態では、本発明では以下の式 (I) の化合物：

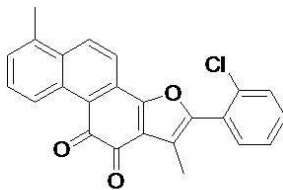
【 0 0 4 2 】

【化 9】



BS-TA-03

2 - メチル - タンシノン I



BS-TA-04

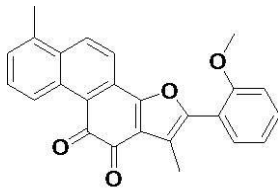
2 - o - クロロフェニル - タンシノン I

10

20

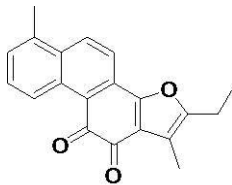
30

40



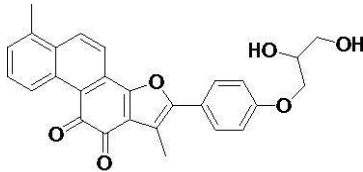
BS-TA-07

2 - o - メトキシフェニル - タンシノン I



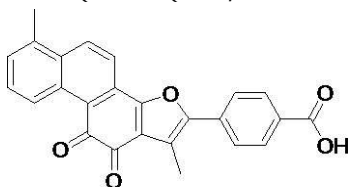
BS-TA-14

2 - エチル - タンシノン I



BS-TA-301

2 - (4 - (2 , 3 - ジヒドロキシプロポキシ)) フェニル - タンシノン I



BS-TA-302

p - カルボキシルフェニル - タンシノン I

【 0 0 4 3 】

が特に好ましい。

【 0 0 4 4 】

本明細書で用いる「アルキル」という用語は、 $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_5$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_3$ アルキルなどの指定された数の炭素原子を含有する直鎖状又は分岐状炭化水素ラジカルを指す。アルキルの例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、*n* - プロピル、イソプロピル、*tert* - ブチル、*n* - ペンチル、*n* - ヘキシル及び *n* - オクタデシルが含まれる。

【 0 0 4 5 】

「アルケニル」という用語は、 $C_2 - C_{18}$ アルケニル、 $C_2 - C_{12}$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_5$ アルケニル、 $C_2 - C_4$ アルケニル、 $C_2 - C_3$ アルケニルなどの指定された数の炭素原子を含有する直鎖状又は分岐状アルケニルを指す。 $C_2 - C_{18}$ アルケニルの例には、これらに限定されないが、ビニル、アリル及びオクタデセニルが含まれる。

【 0 0 4 6 】

「 $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はシクロアルケニル」という用語は、飽和又は不飽和の 3 ~ 7 員単環状炭化水素ラジカルを指す。 $C_3 - C_7$ シクロアルキル又はシクロアルケニ

10

20

30

40

50

ルはシクロプロピル、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、シクロプロペニル及びシクロヘキセニルであってもよい。

【0047】

「アリール」という用語は、縮合した又は縮合していない6～14個（6～12個、6～10個など）の炭素原子を含有する単環式アリール又は多環式アリールを指す。多環式アリールの場合、少なくとも1つの環は芳香族である。アリールは、ヘテロシクリルラジカルと縮合したものであってもよい。アリールの例には、フェニル、ビフェニル、ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニルなどが含まれる。

【0048】

「ヘテロアリール」という用語は、環原子としてその環中に1～4個のヘテロ原子（例えば、1, 2, 3又は4個のヘテロ原子）を有する芳香族環基を指す。ヘテロ原子は窒素、酸素又は硫黄を指す。ヘテロアリールは、5～7個の環原子を有する単環式ヘテロアリール又は7～11個の環原子を有する二環式ヘテロアリールであってもよい。前記二環式ヘテロアリールは少なくとも1つの芳香族複素環を含むべきであり、他方は、ヘテロ原子を含む又は含まない芳香族又は非芳香族であってもよい。ヘテロアリールの例には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリジル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、イソオキサゾリル、インドリルなどが含まれる。

【0049】

「ヘテロシクリル」という用語は、環員として1～4個のヘテロ原子（例えば、1, 2, 3又は4個のヘテロ原子）を含有する非芳香族環状基を指す。ヘテロ原子は窒素、酸素又は硫黄を指す。ヘテロシクリルは、4～8個の環原子（4～7員環、5～7員環及び5～6員環など）を有する単環式ヘテロシクリル又は7～11個の環原子を有する二環式ヘテロシクリルであってもよい。ヘテロシクリルの例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチエニルなどが含まれる。

【0050】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0051】

「アルキル置換アミノ」という用語は-N-アルキルを指す。

【0052】

「アルコキシ」という用語は-O-アルキルを指す。

【0053】

「アルキルチオ」という用語は-S-アルキルを指す。

【0054】

「ポリヒドロキシアлкоキシ」という用語は、2又は3以上のヒドロキシルで置換されたアルコキシ、好ましくは3～7個の炭素原子を含むアルコキシを指し、好ましくは、それらはジヒドロキシプロポキシ、トリヒドロキシブトキシ、テトラヒドロキシペントキシなどである。

【0055】

「サッカリド残基」という用語は、サッカリドヒドロキシルから1個の水素原子を取り除いた後のサッカリド残基を指す。前記サッカリドは、好ましくはトリオース、テトロース、ペントース、ヘキソース又はヘプトースなどの3～7個の炭素原子を含むモノサッカリドである。

【0056】

本明細書で用いる「式(I)の化合物の薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容されるアニオンを含む有機酸によって形成される有機酸塩で例示することができる。これらの有機酸塩には、これらに限定されないが、トシル酸塩、メタンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、ア

10

20

30

40

50

スコルビン酸塩、乳酸塩、 α -ケトグルタル酸塩及び α -グリセロリン酸塩が含まれる。これらに限定されないが、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、重炭酸塩及び炭酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などを含む適切な無機塩も形成させることができる。

【0057】

薬学的に許容される塩は、例えば、十分量のアルカリ化合物を薬学的に許容されるアニオンを提供する適切な酸と反応させることによって、当業界で周知の標準的な手順を用いて得ることができる。

【0058】

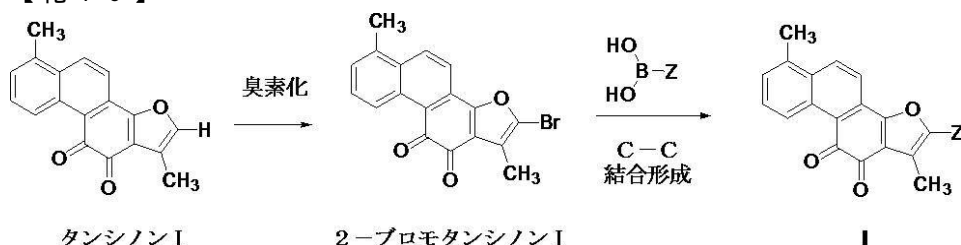
本明細書で用いる「処置 (treatment)」、「処置する (treating)」、「処置する (treat)」などの用語は一般に、所望の薬理的及び/又は生理学的効果を得ることを指す。この効果は、その疾患又は症状を完全に又は部分的に防止するという観点で予防的であってよく、及び/又は疾患及び/又はその疾患によって引き起こされる悪影響を部分的に又は完全に安定化させる又は治癒させるという観点で治療的であってもよい。本明細書で用いる「処置」は：(a) 疾患又は症状にかかり易いが、まだそれにかかっていると診断されてはいない対象において疾患又は症状の発現を防止すること；(b) 疾患の症状を阻害する、すなわちその増悪を停止させること；又は(c) 疾患の症状を取り除く、すなわち、疾患又は症状の退行を引き起こすことを含む、対象における疾患のあらゆる処置を包含する。

【0059】

本発明の化合物は、従来の有機化学合成プロセスによって調製することができる。例えば、本発明の式(I)の化合物は以下のようにして調製することができる：

【0060】

【化10】



【0061】

式(I)の2-アルキル-又は2-芳香族-置換タンシノンI誘導体は以下のようにして調製することができる。最初に、抽出され分離された天然由来のタンシノンI(TA)に臭素化を施して2-ブロモタンシノンI中間体を生成するステップ；前記中間体に、触媒の存在下で対応する有機ボウ酸又はボレートでのC-C結合形成反応を施して式(I)の2-アルキル-又は2-芳香族-置換タンシノンI誘導体(Zは式(I)について上記に定義した通りである)を生成するステップ；及び、場合によって、得られた化合物に誘導体化をさらに施して他の式(I)の化合物を生成するステップ。

【0062】

上記臭素化は一般に、活性な臭素化剤の存在下で実施される。本明細書では臭素化剤は、これらに限定されないが、N-ブロモスクシンイミド及び臭素水であってもよい。

【0063】

上記臭素化は一般に、溶媒中で実施される。使用する溶媒は、これらに限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミドなどの極性溶媒であってもよい。

【0064】

上記臭素化は一般に、0 ~ 40 の温度で実施される。反応は一般に室温で実施することができる。

【0065】

臭素化のための材料はタンシノンI(TA)である。この材料は、天然医薬品を抽出し分離することによって得られるものであり、市販されている。C-C結合形成のために使

用する有機ホウ酸及びボレートはすべて市販されている。

【0066】

次いで2 - プロモタンシノン I 中間体に、触媒の存在下で対応する有機ホウ酸又はボレートでのC - C結合形成を施して、式(I)の2 - アルキル - 又は2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体を生成させる。

【0067】

C - C結合形成は一般にパラジウム触媒の存在下で実施される。本明細書で使用するパラジウム触媒は、これらに限定されないが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)、酢酸パラジウム($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)及び[1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウムジクロリド($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$)であってもよい。

10

【0068】

C - C結合形成に使用される有機ホウ素試薬は一般に、保護基を用いることによる、ホウ酸又はボレート以外の官能基の保護を必要とする。使用される保護基は最終的に取り外されることになる。

【0069】

C - C結合形成は一般に、アルカリの存在下で実施される。本明細書でのアルカリは、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミンなどの有機アルカリ又は無機アルカリであってもよい。

【0070】

20

C - C結合形成は一般に溶媒中で実施される。使用される溶媒は、これらに限定されないが、ジクロロメタン(DCM, dichloromethane)、テトラヒドロフラン(THF, tetrahydrofuran)、N, N - ジメチルホルムアミド(DMF, N,N-dimethylformamide)、ジメチルスルホキシド(DMSO, dimethyl sulfoxide)などの有機極性溶媒を含む。

【0071】

C - C結合形成は一般に加熱下で実施される。反応温度はホウ素試薬の活性に依存し、一般に50 ~ 60 である。

【0072】

式(I)の2 - アルキル - 又は2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体の調製は一般に、以下の一般的方法にしたがって行われる。タンシノン I とN - プロモスクシンイミドをN, N - ジメチルホルムアミド(DMF)中、室温で反応させて2 - プロモタンシノン I を生成する。C - C結合形成の一般的操作は、これらに限定されないが、以下の通りであってもよい：溶媒N, N - ジメチルホルムアミド(DMF)に、適切な割合で2 - プロモタンシノン I、パラジウム触媒及びアルカリを加える。触媒量の配位子も加えることができる。反応物を24時間加熱攪拌し、得られた生成物を有機溶媒で抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥し濃縮して粗生成物を得る。次いで粗生成物をシリカゲルカラム又はHPLCで精製して純粋な生成物を得る。

30

【0073】

本発明を実施するために従来の化学的変換方法を用いることができる。当業者は、これらの化学的変換のための適切な化学薬品、溶媒、保護基及び反応条件を決定することができる。関連情報は、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rdEd., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及びその後続の版に記載されている。

40

【0074】

保護基は、活性部分(例えば、ヒドロキシル又はアミノ基)に結合すると、その部分が後続の反応において影響を受けることを防止し、その反応後、従来の方法によって取り外すことができる基を指す。ヒドロキシル保護基の例には、これらに限定されないが、アル

50

キル、ベンジル、アリル、トリチル（トリフェニルメチルとしても公知である）、アシル（例えば、ベンゾイル、アセチル又は $\text{H O O C} - \text{X}'' - \text{C O} -$ （ X'' はアルキリデン、アルケニレン、シクロアルキレン又はアリーレンである））、シリル（例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル及び t -ブチルジメチルシリル）、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル（例えば、ジメチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノカルボニル及びフェニルアミノカルボニル）、アルコキシメチル、ベンジルオキシメチル及びアルキルメルカプトメチルが含まれる。アミノ保護基の例には、これらに限定されないが、アルコキシカルボニル、アルカノイル、アリールオキシカルボニル、アリール置換アルキルなどが含まれる。ヒドロキシル及びアミノ保護基はT.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd. Ed., John Wiley and Sons (1991)において論じられている。すべてのヒドロキシル及びアミノ保護基は、反応後に従来の方法で取り外すことができる。

10

【0075】

具体的には、本発明の好ましい式(I)の化合物の中で、BS-TA-03、BS-TA-01、BS-TA-04、BS-TA-06、BS-TA-07、BS-TA-09、BS-TA-14、BS-TA-41、BS-TA-31及びBS-TA-32は、上記2段階反応によって、出発原料として抽出され分離された天然由来のタンシノンI(TA)を用いて調製される。

【0076】

BS-TA-301は、出発原料としてのBS-TA-31のエーテル化及び開環によって得られる。

20

【0077】

BS-TA-302は、出発原料としてのBS-TA-32の加水分解によって得られる。

【0078】

BS-TA-306及びBS-TA-307は、出発原料としてのBS-TA-31のエステル化によって得られる。

【0079】

BS-TA-301は、出発原料としてのBS-TA-31のエーテル化及び加水分解によって得られる。

30

【0080】

本発明は、本発明の式(I)の化合物を含む医薬組成物も提供する。

【0081】

本発明は、少なくとも1つの上記で定義した本発明の式(I)の化合物を含み、任意で薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0082】

所与の量の活性成分を有する種々の医薬組成物を調製するための方法は公知であるか、又は本開示に照らせば当業者に明らかであろう。例えば、その説明は、REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Martin, E.W., ed., Mack Publishing Company, 19th ed.(1995)において見ることができる。そのような医薬組成物を調製するための方法は、他の適切な薬剤用の賦形剤、担体、希釈剤等の取り込みを含む。

40

【0083】

本発明の医薬製剤は、従来の混合、溶解又は凍結乾燥工程を含む公知の方法で製造される。

【0084】

本発明の化合物は医薬組成物に処方することができ、これを、選択された投与方式に適した経路、例えば経口又は非経口で（例えば、静脈内、筋肉内、局所又は皮下経路で）いずれの対象にも投与することができる。

【0085】

したがって、本発明の化合物は、不活性希釈剤又は吸収可能な可食性担体などの薬学的

50

に許容される担体と一緒に全身的に投与する、例えば経口で投与することができる。これらは、硬質又は軟質のゼラチンカプセル中に封入することも、また圧縮して錠剤にすることもできる。治療用経口投与のためには、活性化化合物を1又は2以上の賦形剤と一緒にすることができ、それらは、摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウエハーなどの形態をとることができる。そのような組成物又は製剤は少なくとも0.1%の活性化化合物を含有するべきである。もちろん、組成物及び製剤中の活性化化合物の割合は変えることができ、所与の単位剤形の約1重量%～約99重量%であってもよい。治療上有用な組成物において、活性化化合物は、有効な投与量レベルが達成されるような量で存在する。

【0086】

錠剤、トローチ剤、丸剤、カプセル剤などは、トラガカントゴム、アラビアゴム、トウモロコシデンプン又はゼラチンなどの結合剤；リン酸二水素カルシウムなどの賦形剤；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；及びスクロース、フルクトース、ラクトース若しくはアスパルテームなどの甘味剤；又はペパーミント、冬緑油若しくはチェリーフレーバーなどの香味剤を含むこともできる。単位剤形がカプセル剤である場合、それは、上記材料に加えて、植物油又はポリエチレングリコールなどの液媒体を含むことができる。種々の他の材料がコーティングとして存在してよく、或いは、固体単位剤形の物理的形態を改変することができる。例えば、錠剤、丸剤又はカプセル剤を、ゼラチン、ワックス、シェラック又は糖などでコーティングすることができる。シロップ剤又はエリキシル剤は、活性化化合物、スクロース又はフルクトースなどの甘味剤、メチルパラベン又はプロピルパラベンなどの保存剤、染料及び香味剤（チェリー又はオレンジフレーバーなど）を含有することができる。もちろん、単位剤形を調製するのに使用するいずれの材料も、使用される量で薬学的に許容され、実質的に非毒性のものでなければならない。さらに、活性化化合物を、持続放出型の製剤又はデバイスに組み込むことができる。

【0087】

活性化化合物は、注入又は注射によって静脈内又は腹腔内に投与することもできる。活性化化合物又はその塩の水溶液を調製してもよく、非毒性界面活性剤と混合して調製してもよい。グリセロール、液体ポリエチレングリコール、トリアセチン若しくはその混合物中又は油中の分散液剤も調製することができる。通常の貯蔵及び使用条件下で、これらの製剤は、微生物の増殖を防止するための保存剤を含有する。

【0088】

注射又は注入に適した医薬剤形は、滅菌した注射又は注入可能な溶液又は分散液の即時調製のために適合されている、活性要素（リポソーム中にカプセル化されていてもよい）を含む滅菌した水溶液、分散液又は滅菌粉末を含むことができる。すべての場合、最終的剤形は、製造及び貯蔵条件下で滅菌された安定な液剤でなければならない。液状の担体又は媒体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性グリセリド及び適切なその混合物を含む溶媒又は液体分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、リポソームの形成、分散液の場合の所要粒径の維持、又は界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の防止は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどの種々の抗菌剤及び抗真菌剤によって達成することができる。多くの場合、糖、緩衝剤又は塩化ナトリウムなどの等張剤を含むことが好ましい。注射可能な組成物の遅延性吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムやゼラチンの組成物の使用によって得ることができる。

【0089】

注射可能な滅菌溶液は、適切な溶媒中で所要量の活性化化合物を上記した種々のさらなる所望成分と合わせ、続いて過剰殺菌することによって調製される。注射可能な滅菌溶液を調製するために使用される滅菌粉末に好ましい調製方法は、予め過剰された滅菌溶液中に存在する、活性要素と任意のさらなる所望要素の粉末をもたらす真空乾燥及び凍結乾燥

10

20

30

40

50

技術である。

【0090】

有用な固体担体には、タルク、粘土、微結晶性セルロース、シリカ、アルミナなどの微粉化された固体が含まれる。有用な液体担体には、その中に本発明の化合物を、非毒性界面活性剤の助けを得てもよいが、効果的な含量で溶解又は分散させることができる水、エタノール又はエチレングリコール或いは水 - エタノール / エチレングリコール混合物が含まれる。所与の用途のために特性が最適化されるように、補助剤（香味剤など）及び追加的な抗微生物剤を加えることができる。

【0091】

使用者の皮膚に直接塗布するのに展性のあるペースト剤、ゲル剤、軟膏剤、せっけんなどを形成させるために、増粘剤（合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸の塩及びエステル、脂肪アルコール、変性セルロース又は変性無機材料など）を液体担体と一緒に使用することもできる。

【0092】

処置に必要な化合物又は活性なその塩若しくは誘導体の量は、選択された具体的な塩だけでなく、投与経路、処置を受ける状態の性質並びに対象の年齢及び状態によっても変動し、最終的には担当医又は臨床医の裁量で決定されることになる。

【0093】

上記処方物は、ヒト又は他の哺乳動物に投与するのに適した単位投薬量を含有する物理的に離散した単位である単位剤形で存在することができる。単位剤形は、1つのカプセル剤又は錠剤であっても、複数のカプセル剤又は錠剤であってもよい。目的とする具体的な治療に応じて、単位剤形中の活性要素の量は、約0.1mg～約1,000mg又はそれ以上の範囲で変化するか又は調整することができる。

【0094】

本発明は、医薬、特に抗腫瘍性医薬の製造における、本発明による化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物の使用も提供する。したがって、本発明は、治療有効量の少なくとも1つの本発明の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、腫瘍に罹患している対象を処置するための方法を提供する。本発明の2-アルキル - 若しくは2-芳香族 - 置換タンシノンI誘導体又は薬学的に許容されるその塩を、例えば白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肝臓がん、胃がん、乳がん、胆管細胞癌、膵臓がん、肺がん、結腸直腸がん、骨肉腫、黒色腫、子宮頸がん、神経膠腫、鼻咽腔癌、喉頭癌、食道がん、中耳腫瘍、前立腺がんなどの処置のために使用することができる。

【0095】

本発明を、以下の実施例によってより詳細に説明することとする。しかし、以下の実施例は例示を目的とするものに過ぎず、本発明の範囲を限定するものではないことを理解すべきである。

【0096】

以下の実施例で使用する原料化学品は、市販されているか、又は当業界で公知の合成方法で調製することができる。

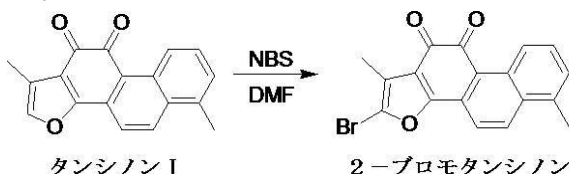
【実施例1】

【0097】

化合物BS-TA-03の合成

【0098】

【化11】



【0099】

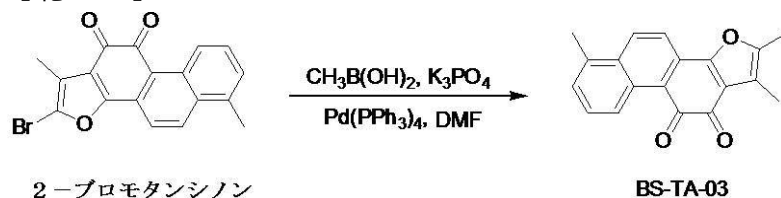
ここで、DMFはN,N-ジメチルホルムアミドであり、NBSはN-ブロモスクシンイミドである。

【0100】

N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に、タンシノンI(1 g、3.6 mmol)及びN-ブロモスクシンイミド(0.67 g、3.78 mmol)を加える。室温で3時間攪拌した後、得られた沈殿物をろ過する。残留物を水及び重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄して乾燥させ、2-ブロモタンシノンI(0.82 g、収率63.8%)を得る。

【0101】

【化12】



【0102】

ここで、 $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ はメチルホウ酸を表し、 K_3PO_4 はリン酸カリウムを表し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ はテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを表す。

【0103】

窒素保護下で、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に、2-ブロモタンシノンI(100 mg、0.28 mmol)、メチルホウ酸(20 mg、0.34 mmol)及びリン酸カリウム(148 mg、0.7 mmol)を加え、次いでテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(388 mg、0.34 mmol)を加える。反応溶液を100℃に加熱し、16時間攪拌した後、それに水を加える。抽出のためにジクロロメタンを使用する。有機相を重炭酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水する。濃縮により得られた粗生成物を分取クロマトグラフィーにより分離し、精製して化合物BS-TA-03(5.9 mg、収率8%)を黒色固体として得る。

LC-MS：保持時間：3.10 min(98.6%)； m/z ：291.1(M+H)

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 9.220(d, 1H)、8.246(d, 1H)、7.749(d, 1H)、7.528(m, 1H)、7.337(m, 1H)、2.680(s, 3H)、2.332(s, 3H)、2.191(s, 3H)。

【0104】

BS-TA-01を、上記と同じ試薬を用いて、BS-TA-03のための方法にしたがって、化合物2-ブロモタンシノンIをフェニルホウ酸と反応させることによって調製する。

LC-MS：保持時間：3.40 min(99.07%)、 m/z ：353.0(M+H)。

【0105】

BS-TA-04を、上記と同じ試薬を用いて、BS-TA-03のための方法にしたがって、化合物2-ブロモタンシノンIを2-クロロフェニルホウ酸と反応させることによって調製する。

LC-MS：保持時間：3.44 min(99.62%)、 m/z ：387.0(M+H)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) 9.271(d, 1H)、8.333(d, 1H)、7.895(d, 1H)、7.575(m, 3H)、7.444(m, 3H)、2.702(s, 3H)、2.318(s, 3H)。

【0106】

BS-TA-06を、上記と同じ試薬を用いて、BS-TA-03のための方法にした

10

20

30

40

50

がって、化合物 2 - プロモタンシノン I を 3 , 4 - ジメチルホウ酸と反応させることによって調製する。

LC - MS : 保持時間 : 3 . 6 0 m i n (9 8 . 2 %) 、 m / z : 3 8 1 . 0 (M + H)
。

【 0 1 0 7 】

BS - TA - 0 7 を、上記と同じ試薬を用いて、BS - TA - 0 3 のための方法にしたがって、化合物 2 - プロモタンシノン I を 2 - メトキシ - フェニルホウ酸と反応させることによって調製する。

LC - MS : 保持時間 : 3 . 3 0 m i n (9 8 . 5 1 %) 、 m / z : 3 8 3 . 0 (M + H)
。

【 0 1 0 8 】

BS - TA - 0 9 を、上記と同じ試薬を用いて、BS - TA - 0 3 のための方法にしたがって、化合物 2 - プロモタンシノン I を 2 - メトキシピリジル - 3 - ホウ酸と反応させることによって調製する。

LC - MS : 保持時間 : 3 . 2 0 m i n (9 8 . 8 2 %) 、 m / z : 3 8 4 . 0 (M + H)
。

【 0 1 0 9 】

BS - TA - 1 4 を、上記と同じ試薬を用いて、BS - TA - 0 3 のための方法にしたがって、化合物 2 - プロモタンシノン I をエチルホウ酸と反応させることによって調製する。

LC - MS : 保持時間 : 3 . 2 0 m i n (9 4 . 3 6 %) 、 m / z : 3 0 5 . 2 (M + H)
。

【 0 1 1 0 】

BS - TA - 4 1 を、上記と同じ試薬を用いて、BS - TA - 0 3 のための方法にしたがって、化合物 2 - プロモタンシノン I を 3 - ピリジルホウ酸と反応させることによって調製する。

LC - MS : 保持時間 : 2 . 8 0 m i n (9 8 . 7 5 %) 、 m / z : 3 5 4 . 0 (M + H)
。

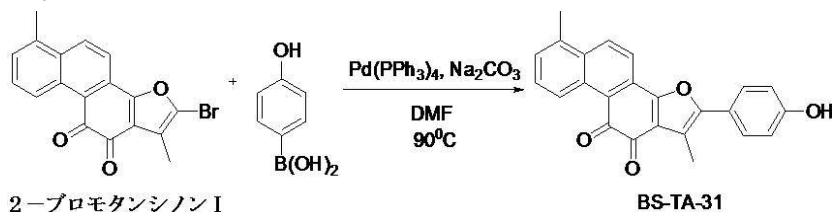
【 実施例 2 】

【 0 1 1 1 】

化合物 BS - TA - 3 1 の合成

【 0 1 1 2 】

【 化 1 3 】



【 0 1 1 3 】

窒素保護下で、2 - プロモタンシノン I (1 . 2 g 、 3 . 4 m m o l) 、 4 - ヒドロキシフェニルホウ酸 (2 . 4 g 、 1 7 . 0 m m o l) 及び炭酸ナトリウム (2 . 1 g 、 2 0 . 3 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m L) に加え、次いでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (7 8 1 m g 、 0 . 7 m m o l) を加える。反応溶液を 9 0 まで加熱し、1 6 時間攪拌した後、水 (2 0 0 m L) を反応混合物に加える。ジクロロメタン (1 0 0 m L * 4) を抽出のために使用する。有機相を重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (2 0 0 m L * 4) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水する。濃縮により得られた粗生成物をエタノールで洗浄して化合物 BS - TA - 3 1 (8 0 0 m g 、 収率 5 8 %) を褐色固体として得る。

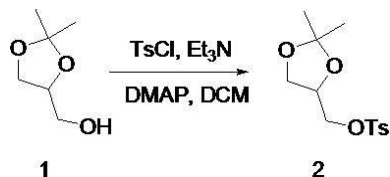
【 実施例 3 】

【 0 1 1 4 】

化合物 B S - T A - 3 0 1 の合成

【 0 1 1 5 】

【 化 1 4 】



【 0 1 1 6 】

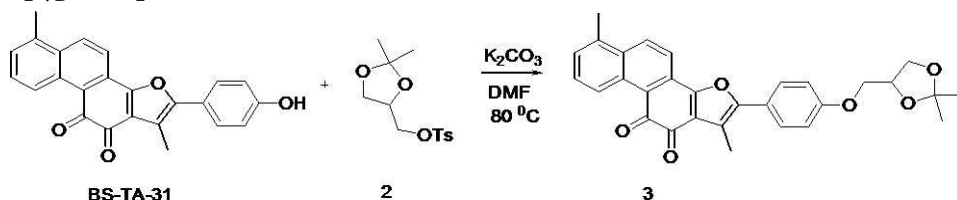
ここで T s C l は p - トルエンスルホンクロリドを表し ; E t ₃ N はトリエチルアミンを表し ; D M A P は 4 - ジメチルアミノピリジンを表す。

【 0 1 1 7 】

0 で、トリエチルアミン (1 . 1 g 、 1 1 . 3 m m o l) 、 p - トルエンスルホンクロリド (1 . 5 g 、 7 . 9 m m o l) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (1 8 5 m g 、 1 . 5 m m o l) を、化合物 1 (1 g 、 7 . 6 m m o l) が溶解しているジクロロメタン (2 0 m L) に加える。室温で反応溶液を 1 2 時間撹拌した後、希釈のためにジクロロメタン (1 0 0 m L) 及び水 (2 0 m L) を加える。1 N 塩酸を用いて p H を 3 に調整する。ジクロロメタン (5 0 m L * 3) を抽出のために使用する。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して化合物 2 (2 g 、 収率 9 5 %) を得る。

【 0 1 1 8 】

【 化 1 5 】

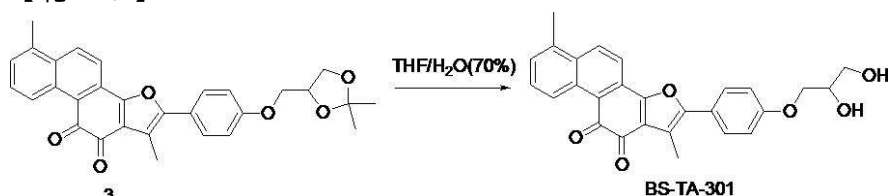


【 0 1 1 9 】

炭酸カリウム (1 4 1 m g 、 1 . 0 m m o l) 及び化合物 2 (1 4 0 m g 、 0 . 5 m m o l) を、B S - T A - 3 1 (1 5 0 m g 、 0 . 4 m m o l) が溶解している N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) に加える。反応溶液を 8 0 まで加熱し、2 4 時間撹拌する。反応が完了したら、ジクロロメタン (1 0 0 m L) を抽出のために加える。有機相を水 (5 0 m L * 4) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して化合物 3 (2 0 0 m g 、 収率 1 0 0 %) を得る。この粗生成物を、精製することなく、次の反応ステップに直接適用する。

【 0 1 2 0 】

【 化 1 6 】



【 0 1 2 1 】

テトラヒドロフラン / 水 (7 0 % V / V) (2 m L) を、化合物 3 (2 0 0 m g 、 0 . 4 m m o l) が溶解しているジクロロメタン (4 0 m L) 溶液に滴加する。反応溶液を 4 5 まで加熱し、1 時間撹拌し、次いで室温に冷却する。水 (1 0 m L) を反応溶液に加え、ジクロロメタン (5 0 m L * 4) を抽出のために使用する。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して粗生成物を得る。次いでこれをエタノールで洗浄して化合物 B S - T A - 3 0 1 (7 3 m g 、 収率 5 0 %) を褐色固体として得る。

L C - M S : 保持時間 : 1 . 9 3 m i n (9 2 . 7 %) ; m / z : 4 4 3 . 2 (M + H)

10

20

30

40

50

^1H NMR (300 Hz, DMSO d_6) 9.123 (d, 1H)、8.375 (d, 1H)、7.928 (d, 1H)、7.706 (d, 2H)、7.557 (m, 1H)、7.386 (d, 1H)、7.112 (d, 2H)、5.016 (d, 1H)、4.722 (m, 1H)、4.096 (m, 1H)、3.952 (m, 1H)、3.841 (m, 1H)、3.489 (m, 2H)、2.636 (s, 3H)、2.401 (s, 3H)。

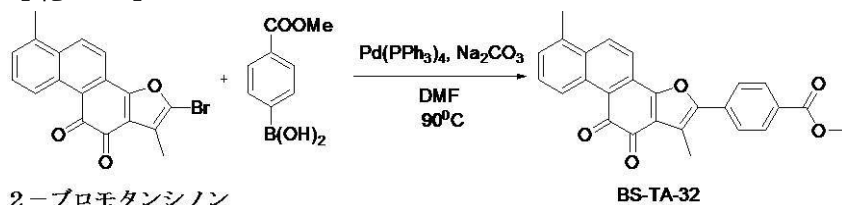
【実施例 4】

【0122】

化合物 BS-TA-32 の合成

【0123】

【化 17】



【0124】

N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に、2 - ブロモタンシノン I (200 mg、0.56 mmol)、4 - メトキシカルボニルフェニルボウ酸 (507 mg、2.8 mmol) 及び炭酸ナトリウム (358 mg、3.4 mmol) を加える。次いで、窒素保護下で、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (65 mg、0.056 mmol) を加える。反応溶液を 90 °C まで加熱し、16 時間撹拌する。反応が完了したら、水 (100 mL) を反応溶液に加え、ジクロロメタン (50 mL * 4) を抽出のために使用する。有機相を合わせ、無水重炭酸ナトリウム (100 mL * 4) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して粗生成物を得る。次いでこれをシリカゲルクロマトグラフィーカラムで精製し分離して化合物 BS-TA-32 (140 mg、収率 61%) を褐色固体として得る。

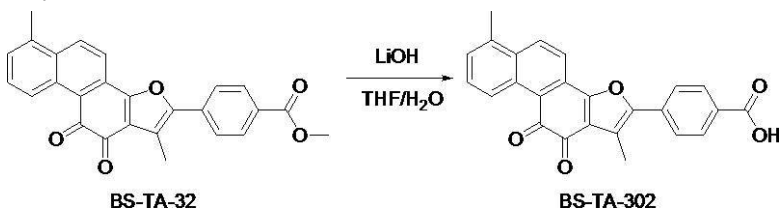
【実施例 5】

【0125】

化合物 BS-TA-302 の合成

【0126】

【化 18】



【0127】

ここで LiOH は水酸化リチウムを表す。

【0128】

N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) と水 (4 mL) の混合溶液に、BS-TA-32 (100 mg、0.24 mmol) を加え、続いて水酸化リチウム (40 mg、0.96 mmol) を加える。反応溶液を室温で 18 時間撹拌する。反応が完了した後、溶媒 N, N - ジメチルホルムアミドを除去する。反応溶液をトリフルオロ酢酸 / 水 (70%) で pH 3 ~ 4 に調整し、ろ過により得られた固体をエタノールで洗浄して化合物 BS-TA-302 (37 mg、収率 37%) を褐色固体として得る。

LC-MS: 保持時間: 1.657 min; m/z: 397 (M+H);

^1H NMR (300 Hz, DMSO d_6) 13.153 (s, 1H)、8.172 - 7.916 (m, 5H)、7.804 (d, 2H)、7.535 (m, 2H)、2.716 (s, 3H)、2.553 (s, 3H)。

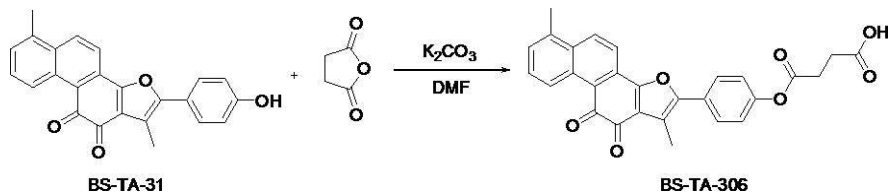
【実施例 6】

【0129】

化合物 BS-TA-306 の合成

【0130】

【化 19】



【0131】

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に BS-TA-31 (50 mg、0.14 mmol) を加え、続いて炭酸カリウム (56 mg、0.41 mmol) 及び無水コハク酸 (15 mg、0.15 mmol) を加える。反応溶液を室温で終夜撹拌する。反応が完了した後、水 (10 mL) を加え、ジクロロメタン (20 mL * 3) を抽出のために使用する。有機相を合わせ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して粗生成物を得る。次いでこれを分取薄層クロマトグラフィーで精製し分離して化合物 BS-TA-306 (30 mg、収率 48%) を褐色固体として得る。

LC-MS: 保持時間: 1.547 min; m/z : 469 (M+H);

^1H NMR (300 Hz, DMSO d_6) 9.997 (s, 1H)、8.758 (d, 1H)、8.449 (m, 1H)、7.919 (m, 1H)、7.642 - 7.519 (m, 3H)、7.423 (m, 1H)、6.952 - 6.907 (m, 2H)、3.869 (m, 1H)、3.685 (m, 1H)、2.904 (m, 1H)、2.730 (s, 3H)、2.174 (s, 3H)、1.229 (s, 2H)、0.850 (m, 1H)。

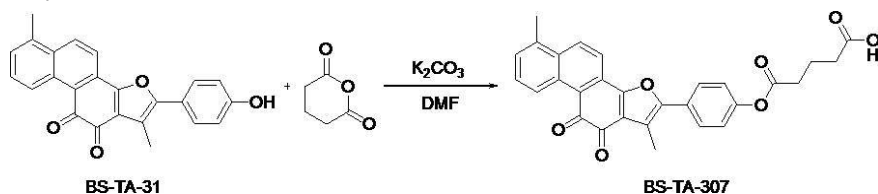
【実施例 7】

【0132】

化合物 BS-TA-307 の合成

【0133】

【化 20】



【0134】

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に BS-TA-31 (70 mg、0.20 mmol) を加え、続いて炭酸カリウム (79 mg、0.57 mmol) 及びグルタル酸無水物 (33 mg、0.29 mmol) を加える。反応溶液を室温で終夜撹拌する。反応が完了した後、水 (10 mL) を加え、ジクロロメタン (20 mL * 3) を抽出のために使用する。有機相を合わせ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して粗生成物を得る。次いでこれを、分取薄層クロマトグラフィーで精製し分離して化合物 BS-TA-307 (25 mg、収率 28%) を赤色固体として得る。

LC-MS: 保持時間: 1.530 min; m/z : 483 (M+H);

^1H NMR (300 Hz, DMSO d_6) 9.989 (s, 1H)、8.533 - 8.423 (dd, 2H)、7.880 (m, 1H)、7.636 - 7.532 (m, 3H)、7.414 (d, 1H)、6.925 (d, 2H)、3.156 - 3.132 (

10

20

30

40

50

m, 1H)、2.905 - 2.876 (m, 2H)、2.726 - 2.685 (m, 4H)、2.233 (s, 3H)、1.991 (m, 1H)、1.905 (m, 1H)。

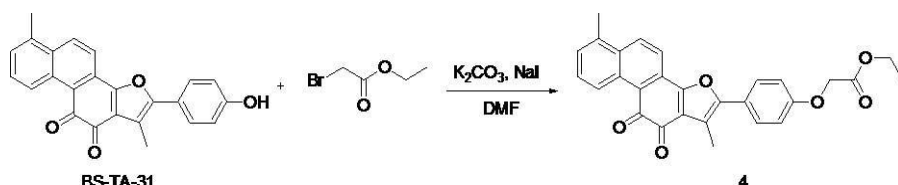
【実施例 8】

【0135】

化合物 BS-TA-309 の合成

【0136】

【化 21】



10

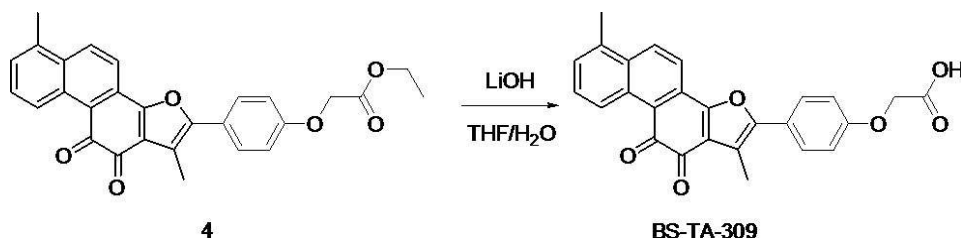
【0137】

N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) に BS-TA-31 (100 mg、0.27 mmol) を加え、続いて炭酸カリウム (113 mg、0.82 mmol)、プロモ酢酸エチル (68 mg、0.41 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (65 mg、0.43 mmol) を加える。反応溶液を 80 °C まで加熱し、24 時間撹拌する。反応が完了した後、ジクロロメタン (100 mL) を反応溶液に加える。水で洗浄し、乾燥し濃縮して得られた粗生成物を、精製することなく、次の反応ステップに直接適用する。

【0138】

20

【化 22】



【0139】

N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) と水 (4 mL) の混合溶液に、化合物 4 (120 mg、0.26 mmol) を加え、続いて水酸化リチウム (44 mg、1.1 mmol) を加える。反応溶液を室温で 18 時間撹拌する。反応が完了した後、溶媒 N, N - ジメチルホルムアミドを除去する。反応溶液をトリフルオロ酢酸 / 水 (70%) で pH 3 ~ 4 に調整し、ろ過により得られた固体をエタノールで洗浄して化合物 BS-TA-309 (40 mg、収率 37%) を褐色固体として得る。

30

LC-MS: 保持時間: 1.578 min; m/z: 427 (M+H);

¹H NMR (300 Hz, DMSO-d₆) 9.147 (d, 1H)、8.427 (d, 1H)、7.986 (d, 1H)、7.722 (d, 3H)、7.419 (d, 1H)、7.064 (d, 2H)、4.638 (s, 2H)、2.720 (s, 2H)、2.386 (s, 3H)。

【実施例 9】

40

【0140】

本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体のそれらの抗白血病活性についての評価

(1) 実験材料

白血病細胞株: K562 / adr (薬物耐性、慢性骨髄性白血病 (CML, chronic myeloid leukemia))、NB4 (急性前骨髄球性白血病 (AML, acute promyelocytic leukemia))、Kasumi-1 (急性骨髄性白血病 M2 型 (AML-M2, acute myeloid leukemia M2 type))、Jurkat (急性リンパ性白血病 (ALL, acute lymphoblastic leukemia)) (これらはすべて Cancer Research Institute of Zhejiang University, China から提供されたものである); 及び H9 (急性リンパ性白血病 (ALL, acute l

50

ymphoblastic leukemia)) (これはChina Center for Type Culture Collection(CCTCC)から購入したものである)。

試薬：タンシノン I (TA) の標準試料は、Chengdu Mansite Pharmaceutical Co., Ltd., Sichuan, Chinaから購入し、2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体は本発明にしたがって調製する。

主要装置：Thermo Scientific 3111 インキュベーター及びBio-Rad iMarkマイクロプレート吸光度リーダー。

【0141】

(2) 実験方法

タンシノン I (TA) の標準試料及び本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体を、ジメチルスルホキシドに十分溶解させて 10 mg / mL のストック溶液を作製し、これを 4℃ で冷蔵し、暗所で貯蔵し、実験の前に細胞培養培地で所望濃度に希釈する。

【0142】

6000 個の十分成長した白血病細胞を入手し、これらを 96 ウェル細胞培養プレートのウェル中に播種する。培養培地は 10 % ウシ胎仔血清を含有する RPMI - 1640 細胞培養培地である。2 日目に異なる濃度の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体を加え、均一に混合した後、プレートを 37℃ の二酸化炭素細胞インキュベーター (5 % CO₂) 中に置き、72 時間インキュベートする。次いで、生存細胞濃度を MTT 法により測定する。この実験において、対照群 (いずれの化合物によっても処理されていない) の細胞生存率を 100 % と設定し、白血病細胞について 72 時間での、化合物で処理した後の細胞生存率 (%) 及び最大半量阻害濃度 (72 時間の IC₅₀ 値、μg / mL) を計算する。

【0143】

(3) 実験結果

実験結果を表 1 に示す。

表 1 は、本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体が、大部分の白血病細胞の死滅を誘発させることができることを示している。タンシノン I それ自体と比較して、本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体 BS - TA - 302 は、抗 NB4 (急性前骨髄球性白血病) 活性及び抗 H9 (急性リンパ性白血病) 活性をほぼ 5 倍改善しており；BS - TA - 301 は抗 Jurkat (急性リンパ性白血病) 活性を 3 倍超改善している。

【0144】

【表 2】

表 1：白血病細胞の成長に対する 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体の阻害濃度の測定 (72 h、IC₅₀ (μg / mL) 値及び IC₉₀ (μg / mL) 値)。

化合物	K562/ADR		Kasumi-1		NB4		Jurkat		H9	
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
TA	0.88	4.17	0.99	3.62	0.98	2.5	1.74	8.42	3.5	13.06
BS-TA-03	8.84	28.66	9.66	30.3	1.13	3.64	1.88	6.97	6.4	>16
BS-TA-04	15.5	>16	>16	>16	4.09	11.2	4.83	9.72	6.7	>16
BS-TA-301	1.36	7.61	0.97	31.1	0.31	3.22	0.48	>16	3	>16
BS-TA-302	1.08	3.6	3.85	17.5	0.2	1	0.84	>16	0.7	1.98

【実施例 10】

【0145】

本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体による抗ヒト多発性骨髄腫細胞活性の評価

(1) 実験材料

多発性骨髄腫細胞株 : R P M I 8 2 2 6 (多発性骨髄腫) は Fuxiang Bio-tech Co. Ltd., Shanghai, China から購入。

試薬 : 実施例 9 と同じ。

主要装置 : Thermo Scientific 3 1 1 1 インキュベーター及び Bio-Rad iMark マイクロプレートリーダー。

【 0 1 4 6 】

(2) 実験方法

タンシノン I (T A) の標準試料及び本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体を、ジメチルスルホキシドに十分溶解させて 1 0 m g / m L のストック溶液を作製し、これを 4 で冷蔵し、暗所で貯蔵し、実験の前に細胞培養培地で所望濃度に希釈する。

【 0 1 4 7 】

6 0 0 0 個の十分成長した上述の腫瘍細胞を入手し、これらを 9 6 ウェル細胞培養プレートのウェル中に播種する。培養培地は 1 0 % ウシ胎仔血清を含む R P M I - 1 6 4 0 細胞培養培地である。2 日目に異なる濃度の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体を加え、均一に混合した後、プレートを 3 7 の二酸化炭素細胞インキュベーター (5 % C O ₂) 中に置き、7 2 時間インキュベートする。次いで、生存細胞濃度を M T T 法により測定する。この実験において、対照群 (いずれの化合物によっても処理されていない) の細胞生存率を 1 0 0 % と設定し、白血病細胞について 7 2 時間での、化合物で処理した後の細胞生存率 (%) 及び最大半量阻害濃度 (7 2 時間の I C _{5 0} 値、μ g / m L) を計算する。

【 0 1 4 8 】

(3) 実験結果

実験結果を表 2 に示す。

表 2 は、タンシノン I それ自体と比較して、本発明のタンシノン I 誘導体 B S - T A - 3 0 1 が抗 R P M I 8 2 2 6 細胞株活性を著しく改善しており、ヒト骨髄腫細胞の死滅を誘発させ、腫瘍細胞の増殖を阻害するのに有効であることを示している。

【 実施例 1 1 】

【 0 1 4 9 】

本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体の抗ヒト固形腫瘍効果の評価

(1) 実験材料

ヒト固形腫瘍細胞株 :

H e p - 2 (喉頭癌)、A 5 4 9 (ヒト肺がん)、C a E S - 1 7 (食道がん細胞)、P C - 3 (前立腺がん)、C N E (鼻咽腔癌細胞) 及び S K - O V - 3 (卵巣がん細胞) (これらはすべて China Center For Type Culture Collection から購入したものである) ; R K O (ヒト結腸腺癌細胞)、M G C 8 0 3 (ヒト胃がん細胞)、M G 6 3 (骨肉腫) 及び U 8 7 M G (悪性神経膠腫細胞) (これらはすべて Fuxiang Bio-tech Co. Ltd., Shanghai, China から購入したものである) ; P A N C - 1 (膵臓がん)、B e c a p 3 7 (ヒト乳がん細胞)、H e l a (ヒト子宮頸がん細胞) 及び H e p G 2 (ヒト肝臓がん細胞) (これらはすべて Cancer Research Institute of Zhejiang University, China から提供されたものである) 。

試薬 : 実施例 9 と同じ。

主要装置 : Thermo Scientific 3 1 1 1 インキュベーター及び Bio-Rad iMark マイクロプレートリーダー。

【 0 1 5 0 】

(2) 実験方法

10

20

30

40

50

タンシノン I (TA) の標準試料及び本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体を、ジメチルスルホキシドに十分溶解させて 10 mg / mL のストック溶液を作製し、これを 4℃ で冷蔵し、暗所で貯蔵し、実験の前に細胞培養培地で所望濃度に希釈する。

【0151】

6000 個の十分成長したヒト固形腫瘍細胞を入手し、これらを 96 ウェル細胞培養プレートのウェル中に播種する。培養培地は 10 % ウシ胎仔血清を含有する DMEM 高グルコース細胞培養培地である。プレートを 37℃ の二酸化炭素細胞インキュベーター (5 % CO₂) 中に置き、24 時間インキュベートする。異なる濃度の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体を加え、均一に混合した後、プレートを 37℃ の二酸化炭素細胞インキュベーター (5 % CO₂) 中に置き、72 時間インキュベートする。次いで、生存細胞濃度を MTT 法により決定する。この実験において、対照群 (いずれの化合物によっても処置されていない) の細胞生存率を 100 % と設定し、白血病細胞について 72 時間での、化合物で処理した後の細胞生存率 (%) 及び最大半量阻害濃度 (72 時間の IC₅₀ 値、μg / mL) を計算する。

【0152】

(3) 実験結果

実験結果を表 2 に示す。

表 2 は、本発明の 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体が、ある程度、ヒト固形腫瘍細胞の死滅を誘発させ、これらの腫瘍細胞の成長を阻害することができることを示している。本発明の 2 - アルキル - 置換タンシノン I 誘導体 BS-TA-301 及び BS-TA-302 は特に著しい効果を示し、どちらも幅広い抗腫瘍活性を示しており、抗 BeCap37 (ヒト乳がん細胞)、抗 HeLa (ヒト子宮頸がん細胞)、抗 HepG2 (ヒト肝臓がん細胞)、抗 RKO (ヒト結腸腺癌細胞)、抗 U87MG (悪性神経膠腫細胞) 及び抗 SK-OV-3 (卵巣がん細胞) 細胞株に関して、タンシノン I それ自体の活性より優れている。さらに、BS-TA-301 は、抗 CNE (鼻咽腔癌細胞) において、良好な抗腫瘍活性も示している。タンシノン I それ自体と比較して、BS-TA-302 は抗 MGC803 (ヒト胃がん細胞) 活性と抗 PC-3 (前立腺がん) 活性の両方を著しく改善している。BS-TA-03 も抗 RKO (ヒト結腸腺癌細胞)、抗 CNE (鼻咽腔癌細胞) 及び抗 PC-3 (前立腺がん) 細胞株においても良好な活性を示している。BS-TA-04 もタンシノン I それ自体の活性より優れた抗 U87MG (悪性神経膠腫細胞) 細胞株活性を示している。

【0153】

【表 3】

表 2 : 2 - アルキル - 又は 2 - 芳香族 - 置換タンシノン I 誘導体のヒト固形腫瘍細胞の成長に対する阻害濃度の測定 (72 h、IC₅₀ (μg / mL) 値及び IC₉₀ (μg / mL) 値)。

化合物	RPMI 8226		A549		PANC-1	
	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
TA	0.96	10.86	4.03	17.29	2.7	>16
BS-TA-03	2	16.49	6.45	>16	3.46	>16
BS-TA-04	4	16.06	6.92	>16	9.8	>16
BS-TA-301	0.58	16.2	6.68	25.9	7.34	24.1
BS-TA-302	1	16.56	16.59	>16	5.48	>16

10

20

30

40

50

【 0 1 5 4 】

【表 4】

表 2 (続き)

	Becap-37		MG-63		Hep G2		RKO	
化合物	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
TA	3.03	>16	0.96	>16	2.19	22.13	1.83	>16
BS-TA-03	3.96	>16	3.18	>16	5.48	>16	1.35	>16
BS-TA-04	9.34	>16	10.33	>16	14.46	>16	5.01	>16
BS-TA-301	1.99	7.83	1.62	7.44	2.09	16.33	0.87	26.57
BS-TA-302	1.28	>16	1.05	>16	1.94	>16	1.53	>16

10

【 0 1 5 5 】

【表 5】

表 2 (続き)

	U87-MG		Hela		CaEs-17		CNE	
化合物	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
TA	6.36	14.63	4	>16	3.18	16.00	7.4	>16
BS-TA-03	6.63	16.76	4	>16	5.19	20.41	3.9	97
BS-TA-04	5.73	19.19	5.5	22.22	11.04	28.82	10.5	>16
BS-TA-301	2.85	15.45	1.07	24.03	3.78	>16	3.2	45
BS-TA-302	0.5	>16	0.5	16	6.83	>16	15	>16

20

【 0 1 5 6 】

【表 6】

表 2 (続き)

	Hep-2		MGC-803		PC-3		SK-OV-3	
化合物	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀	IC ₅₀	IC ₉₀
TA	3.15	>16	1.62	9.26	6.63	10.57	>16	>16
BS-TA-03	9.17	>16	4.65	18.4	4.99	17.5	>16	>16
BS-TA-04	11.64	>16	8.88	23.93	>16	>16	>16	>16
BS-TA-301	5.27	>16	1.74	16	9.94	>16	11.73	>16
BS-TA-302	8	>16	0.38	3.3	6.49	>16	11.1	>16

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02

- (74)代理人 100096482
 弁理士 東海 裕作
- (74)代理人 100188352
 弁理士 松田 一弘
- (74)代理人 100131093
 弁理士 堀内 真
- (74)代理人 100150902
 弁理士 山内 正子
- (74)代理人 100177714
 弁理士 藤本 昌平
- (74)代理人 100141391
 弁理士 園元 修一
- (74)代理人 100198074
 弁理士 山村 昭裕
- (72)発明者 ロン フランク
 中華人民共和国 ツェジアン 3 1 0 0 1 2 ハンジョウ ジューディストリクト ティアンムシャ
 ンロード 1 5 0 レジェンドシティ チューヤンユアン ルーム 5 0 1 - 3
- (72)発明者 シュー ロンツェン
 中華人民共和国 ツェジアン 3 1 0 0 1 2 ハンジョウ ファングシャンロード 2 0 ルーム 1 -
 3 - 1 0 1
- (72)発明者 シェ フーウェン
 中華人民共和国 フージャン 3 6 4 2 0 0 ロンヤン リバーサイドタウンオブシャンハン オリ
 エンタルガーデンウェスタン 3
- (72)発明者 ライ ホンシ
 中華人民共和国 フージャン 3 6 4 2 0 0 ロンヤン リバーサイドタウンオブシャンハン ジェ
 ファンロード 6 4 1

審査官 清水 紀子

- (56)参考文献 中国特許出願公開第 1 8 3 7 1 9 9 (C N , A)
 中国特許出願公開第 1 0 1 0 1 2 2 7 0 (C N , A)
 中国特許出願公開第 1 8 3 7 2 0 0 (C N , A)
 特表 2 0 1 5 - 5 0 0 8 0 1 (J P , A)
 中国特許出願公開第 1 0 2 3 0 4 1 6 6 (C N , A)
 特表 2 0 1 1 - 5 0 7 9 4 8 (J P , A)
 特表 2 0 1 0 - 5 1 0 9 8 3 (J P , A)
 特表 2 0 1 1 - 5 0 0 5 5 7 (J P , A)
 中国特許出願公開第 1 0 1 2 7 4 9 2 5 (C N , A)
 Sun, Cunji; Bai, Donglu, Synthesis of some compounds related to tanshinquinone, Yaoxue
 Xuebao, 1 9 8 5 年, 20(1), 39-43
 Yang, Dong; Luo, Houwei, Modification of diterpenoid quinones from Salvia miltiorrhiza
 , Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao, 1 9 9 8 年, 29(4), 255-258
 Luo, Houwei; Gao, Jiwei; Zheng, Jiarun, Relationship between structure and antibacteri
 al activities of tanshinones and related compounds, Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao ,
 1 9 8 8 年, 19(4), 258-62

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D 3 0 7 / 7 7

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 5 / 0 4

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)