

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3840536号
(P3840536)

(45) 発行日 平成18年11月1日(2006.11.1)

(24) 登録日 平成18年8月18日(2006.8.18)

(51) Int. Cl. F I

C07C 49/835 (2006.01)	C07C 49/835
A61K 31/121 (2006.01)	A61K 31/121
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00
C07C 45/79 (2006.01)	C07C 45/79

請求項の数 3 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2001-220775 (P2001-220775)	(73) 特許権者	501145295
(22) 出願日	平成13年7月23日 (2001.7.23)		独立行政法人食品総合研究所
(65) 公開番号	特開2003-40829 (P2003-40829A)		茨城県つくば市観音台2丁目1番地12
(43) 公開日	平成15年2月13日 (2003.2.13)	(73) 特許権者	501174550
審査請求日	平成13年7月27日 (2001.7.27)		独立行政法人国際農林水産業研究センター
			茨城県つくば市大わし1-1
特許法第30条第1項適用	平成13年3月5日 社団法人日本農芸化学会発行の「日本農芸化学会誌 第75巻 臨時増刊号」に発表	(74) 代理人	100086221
			弁理士 矢野 裕也
特許法第30条第1項適用	2001年6月発行の「JOURNAL OF AGRICULTURAL AND FOOD CHEMISTRY、2001、Vol. 49、p. 3046-3050」に発表	(72) 発明者	中原 和彦
			茨城県つくば市松代5丁目16番地517-204
		(72) 発明者	ゲッシニー トラクーンティワコーン
			タイ王国ノンタブリ県パクレット郡ムアントンタニ町4/63

最終頁に続く

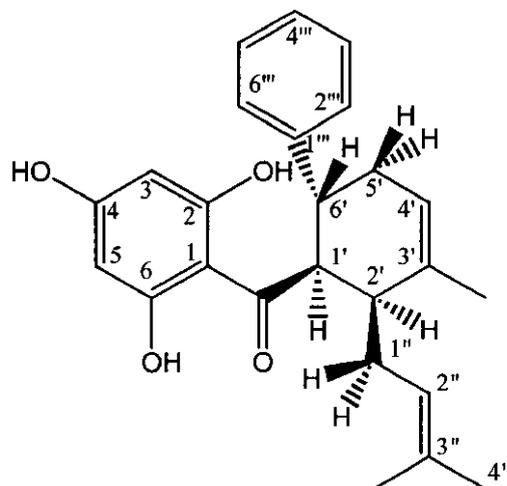
(54) 【発明の名称】 新規カルコン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記の化学式(I)で示されるカルコン誘導体。

【化1】



(I)

10

【請求項2】

オオバンガジュツから有機溶媒で抽出することを特徴とする請求項1記載のカルコン誘

20

導体の製造方法。

【請求項 3】

請求項 1 記載のカルコン誘導体を有効成分として含有する発ガン抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規カルコン誘導体、その製造方法並びに用途に関するものである。本発明に係る新規カルコン誘導体は、優れた抗変異原作用を有しており、飲食品、化粧品、医薬品等に添加して用いる発ガン抑制剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

カルコン類は、広く植物界に分布し、古くから知られている一群の化合物であり、ほ乳類に対して抗ガン、ガンの化学防御活性、抗菌活性等の働きを持つことが知られている (Dimmock, J. R. et al., Curr. Med. Chem., 1999, 6, 1125-1149)。

一方、従来より、オオバンガジュツを含むショウガ科植物が抗菌防虫作用、鎮痛解熱効果並びに発汗促進効果等の薬理作用を示すことが知られており、該作用を有する物質も単離されている (Panthong, A. et al., J. Ethnopharmacol., 1986, 18, 213-228; Panthong, A. et al., J. Ethnopharmacol., 1991, 31, 121-156)。

しかしながら、上記の植物が抗変異原作用を有することについては、これまで報告がなされていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、オオバンガジュツを含むショウガ科植物が有する新規な薬理作用、特に抗変異原作用について究明することである。

【0004】

【課題を解決するための手段】

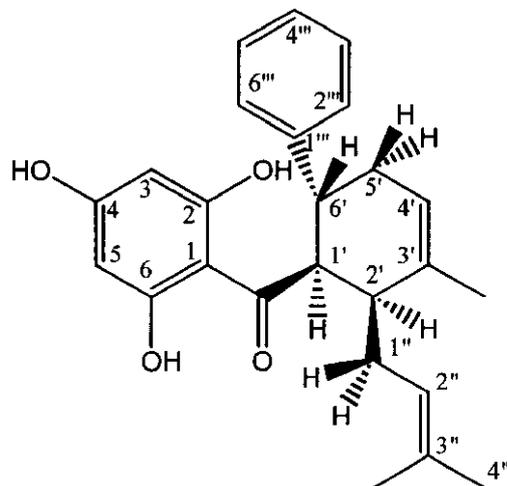
そこで、本発明者らは、これら植物の薬効成分を検索する目的で、オオバンガジュツからカルコン誘導体を単離取得し、鋭意研究を行ってきた。

その結果、当該カルコン誘導体が文献未載の新規物質であることを見出し、その化学構造を究明し、更に当該物質が抗変異原作用、特に複素多環式芳香族に属する変異原物質に対する抗変異原作用を有することを確認して、本発明の完成に至ったものである。

【0005】

請求項 1 に記載の発明は、下記の化学式 (I) で示されるカルコン誘導体である。

【化 2】



(I)

【0006】

請求項 2 に記載の発明は、オオバンガジュツから有機溶媒で抽出することを特徴とする

請求項 1 記載のカルコン誘導体の製造方法である。

【 0 0 0 7 】

請求項 3 に記載の発明は、請求項 1 記載のカルコン誘導体を有効成分として含有する発ガン抑制剤である。

【 0 0 0 8 】

【 発明の実施の形態 】

請求項 1 に係る本発明のカルコン誘導体は、上記の化学式 (I) で示される物質である。カルコン類にゲラニル基が付加した構造を有する化合物は、これまでにいくつか報告されており、パンデュラティン A (2,6-dihydroxy-4-methoxyphenyl-[(1RS, 2SR, 6RS)-3-methyl-2-(3-methylbut-2-enyl)-6-phenyl-cyclohex-3-enyl]methanone) 等が公知である (Tu 10
ntiwachwuttikul, P. et al., Aust. J. Chem., 1984, 37, 449-453)。

しかしながら、カルコン骨格の A 環に 3 カ所の水酸基を有する誘導体は報告がなく、本発明をもって最初とするものである。

【 0 0 0 9 】

本発明に係る新規カルコン誘導体は、下記表 1 に示される理化学的性質を有している。

【 0 0 1 0 】

【 表 1 】

表 1 カルコン誘導体の理化学的性質

色・性状：黄色粉末

分子式：C₂₅H₂₈O₄

エレクトロスプレーイオン化フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴質量スペクトル（図1）：

m/z 393.20560 [(M+H)⁺]

紫外線吸収スペクトル（図2）：λ_{max} 338 nm (methanol, log ε=4.27)

プロトン核磁気共鳴スペクトル（図3）：δ ppm (600 MHz, CD₃OD) 1.51 (6H, bs, 2CH₃), 1.77 (3H, ddd, J 1.9, 1.9 and 1.9 Hz, 3'-Me), 1.98 (1H, ddddq, J 1.6, 1.9, 2.8, 10.6 and 18.1 Hz, H_a 5'), 2.05 (1H, ddd, J 4.5, 7.1 and 15.2 Hz, H_b 1''), 2.25 (1H, ddd, J 7.1, 7.2 and 15.2 Hz, H_a 1''), 2.33 (1H, dddq, J 1.9, 4.5, 6.4 and 18.1 Hz, H_a 5'), 2.64 (1H, dddd, J 1.6, 4.5, 4.7 and 7.2 Hz, H2'), 3.36 (1H, ddd, J 6.4, 10.6 and 11.6 Hz, H6'), 4.75 (1H, dd, J 4.7 and 11.6 Hz, H1'), 4.90 (1H, dd, J 7.1 and 7.1 Hz, H2''), 5.41 (1H, ddd, J 1.9, 2.8, 4.5 Hz, H4'), 5.76 (2H, s, H3 and H5), 7.05 (1H, m, 4'''), 7.17 (4H, m, 4aromaticH)

カーボン核磁気共鳴スペクトル（図4）：δ ppm (150 MHz, DMSO-d₆) 17.6 (3''-Me), 22.6 (3'-Me), 25.5 (C4''), 28.4 (C1''), 35.7 (C5'), 36.4 (C6'), 42.1 (C2'), 52.8 (C1'), 94.8 (C3, C5), 104.7 (C1), 120.9 (C4'), 124.3 (C2''), 125.3 (C4'''), 126.9 (C2''', C6'''), 128.1 (C3''', C5'''), 130.6 (C3''), 136.6 (C3'), 147.1 (C1'''), 164.1 (C2, C6), 164.3 (C4), 205.7 (C=O)

【0011】

以上のような理化学的性質及びその他の研究から、本発明に係る新規カルコン誘導体は、2,4,6-trihydroxyphenyl-[(1R*, 2S*, 6R*)-3-methyl-2-(3-methylbut-2-enyl)-6-phenyl-cyclohex-3-enyl]methanoneであることが判明した。その化学構造式は、前記の式(I)に示される。

【0012】

本発明に係る新規カルコン誘導体は、熱帯・亜熱帯アジア地域において食用、医薬用として広く栽培されているオオバンガジュツより得ることが可能である。その取得方法の一例を以下に示す。

本発明に係る新規カルコン誘導体は、オオバンガジュツから有機溶媒による抽出処理によって得ることができる。ここで、有機溶媒としては、メチルアルコール、エチルアルコー

10

20

30

40

50

ル等のアルコール類、エチルエーテル等のエーテル類などが好適に用いられる。有機溶媒による抽出は、常温下に行えばよい。

抽出後、必要に応じて精製処理を行うことによって、精製されたカルコン誘導体を得ることができる。精製処理は、常法により行えばよく、例えばジエチルエーテル：水の分配処理、カラムクロマトグラフィー等各種のクロマトグラフィー等や植物成分の分離、抽出に利用される公知の方法を単独であるいは適宜組み合わせで行うことができる。このようにして得られた粗抽出物は、必要に応じて常法に従って更に精製することができる。

【0013】

本発明に係るカルコン誘導体は、後記する実施例からも明らかなように、エームス試験法による複素環式多環芳香族に属する変異原物質に対する抗変異原作用を有しており、他の植物由来抗変異原物質に比較して強い作用が認められる。

10

当該物質の原料であるオオバンガジュツは、長年に亘り人類が食用及び薬用として用いてきた植物であり、安全で、急性毒性は認められない。

【0014】

このように、本発明に係る新規カルコン誘導体は、卓越した抗変異原作用を示し、且つ安全性も極めて高いので、発ガン抑制剤として飲食品、化粧品、医薬などに添加して使用することができる。

【0015】

【実施例】

以下に、オオバンガジュツ根茎部を原料とした、本発明に係る新規カルコン誘導体の取得方法並びに当該物質の抗変異原作用に関する実施例などを示すが、本発明はこれらに限定されるものではない。

20

【0016】

実施例 1

カルコン誘導体の取得

オオバンガジュツ根茎部 1 kg を 3 L のメタノールと共にホモジェナイズし、24 時間室温で浸漬することにより抽出し、抽出液をロータリーエバポレータを用いて粘稠なシロップ状になるまで濃縮した。

これをジエチルエーテル：水 = 5 : 2 により分配した。エーテル層を分け取って濃縮し、メタノール 500 mL に溶解させた。これを逆相カラムクロマトグラフィー (Wakogel40C18) により分画し、得られた画分を TSKgel ODS80Ts カラムを接続した高速液体クロマトグラフィーにより更に分画した。

30

【0017】

ここで得られた画分を濃縮し、メタノール中で再結晶させて純粋な化合物を得た。この化合物について質量分析、UV 吸収スペクトル分析並びにプロトン及びカーボン核磁気共鳴分析により化学構造を決定した (図 1 - 4)。

【0018】

実施例 2

抗変異原作用の測定

(1) 方法

40

約 4×10^7 個の細胞を含むサルモネラ・ティフィムリウム TA98 株の培養液に複素多環式芳香族の変異原 (50 ng の Trp-P-1 または 20 ng の Trp-P-2 または 250 ng の PhIP) 及び 3.0 nmol のチトクロム P450 を含むラット肝より調製した S9 画分を加え、2,4,6-trihydroxyphenyl-[(1R*, 2S*, 6R*)-3-methyl-2-(3-methylbut-2-enyl)-6-phenyl-cyclohex-3-enyl]methanone (0.1 μ mol) のメタノール溶液と共に、20 分間加温した後、最少グルコース培地で 2 日間培養した。

この培養で出現した復帰変異コロニー数を計数した。被検試料無添加の系をコントロール (0% 抑制) とし、Trp-P-1 を添加しなかった系をバックグラウンド (100% 抑制) とし、突然変異抑制率を計算した (表 2)。

【0019】

50

【表 2】

表 2 新規カルコン誘導体の抗変異原作用

加えた変異原物質	抗変異原活性 (復帰突然変異阻害率, %)
Trp-P-1	91
Trp-P-2	88
PhIP	82

10

【0020】

(2) 試験結果

以上の試験結果より明らかなように、新規カルコン誘導体は、強力な抗変異原作用を有する。この作用のED₅₀ (50%抑制濃度)は、約12.7nmol/testである。この値は、種々のカルコン誘導体類縁化合物のIQ (2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline)に対するED₅₀と比較して、同程度か又は数倍強力である(表3、Edenharder et al., Mutat. Res., 287, 261-274より引用)。

20

【0021】

【表 3】

表 3 カルコン誘導体類縁化合物のIQ (2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline)に対する抗変異原作用

カルコン誘導体類縁化合物	ED ₅₀ (nmoles/test)
chalcone	10
2-hydroxychalcone	25
4'-methoxychalcone	25
2',6'-dihydroxy-4-methoxychalcone	30
benzylidenacetone	95
vanylidenacetone	420

30

【0022】

【発明の効果】

本発明によれば、新規カルコン誘導体、2,4,6-trihydroxyphenyl-[(1R*, 2S*, 6R*)-3-methyl-2-(3-methylbut-2-enyl)-6-phenyl-cyclohex-3-enyl]methanone とその製造方法並びに用途が提供される。

40

この物質は、変異原物質、特に複素多環式芳香族に属する変異原物質に対する抗変異原作用を有しており、発ガン抑制作用を目的して食品、化粧品、医薬品等に添加し、広く利用することができるものである。

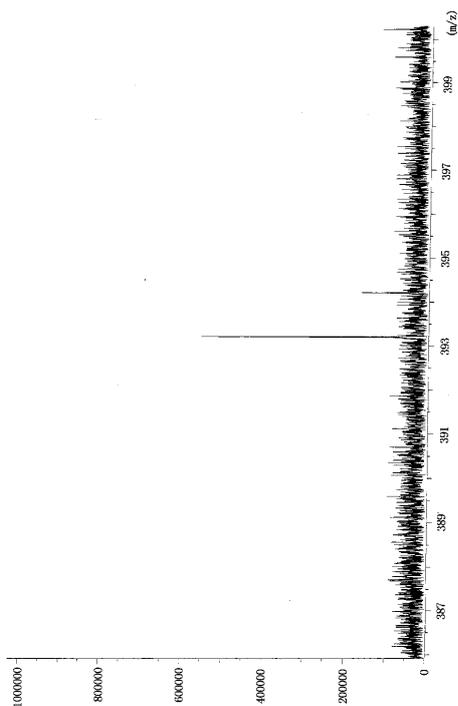
また、本発明によって当該新規カルコン誘導体の化学構造が明らかにされたので、これを化学修飾したり、各種の改変を加えることにより、新規な配糖体、新規なアグリコン等の従来未知の化合物を更に得ることも大いに期待される。

【図面の簡単な説明】

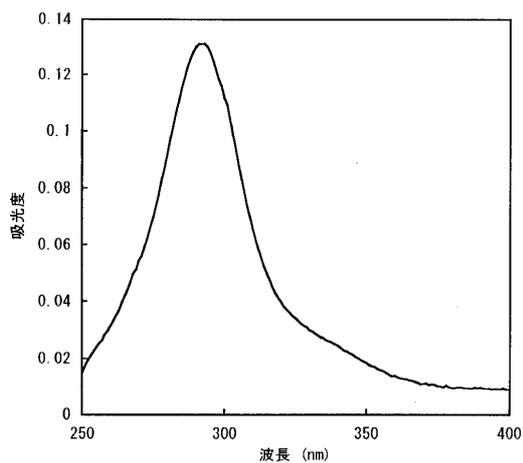
50

- 【図1】 本発明に係る化合物の質量スペクトルを示す。
【図2】 本発明に係る化合物の紫外線吸収スペクトルを示す。
【図3】 本発明に係る化合物のプロトン核磁気共鳴スペクトルを示す。
【図4】 本発明に係る化合物のカーボン核磁気共鳴スペクトルを示す。

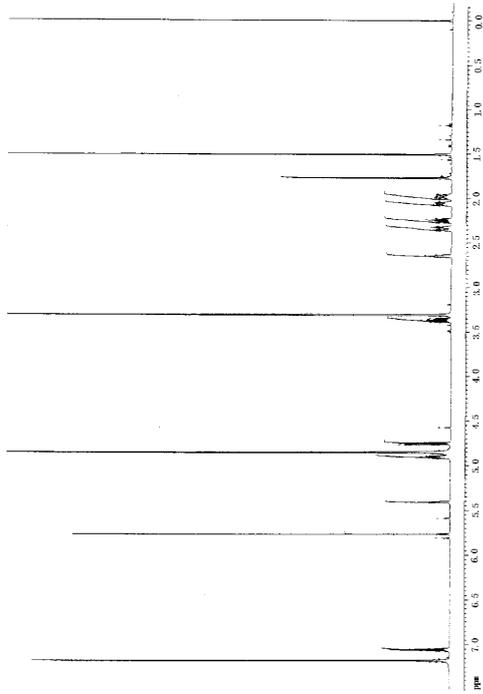
【図1】



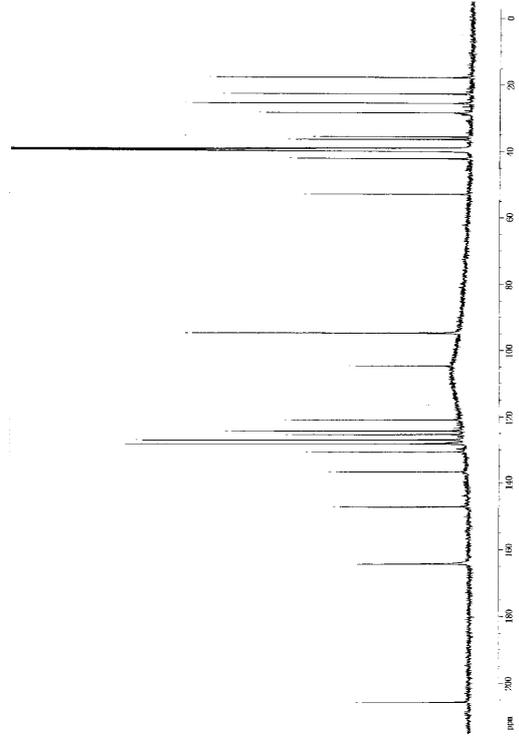
【図2】



【 図 3 】



【 図 4 】



フロントページの続き

- (72)発明者 亀山 真由美
千葉県柏市旭町5 - 1 - 18 - 805
- (72)発明者 小野 裕嗣
茨城県つくば市吾妻2丁目1番地712 - 503
- (72)発明者 吉田 充
茨城県つくば市並木4丁目11番地915 - 303
- (72)発明者 津志田 藤二郎
茨城県牛久市柏田町田宮東9 - 5 - 3

審査官 小林 均

(56)参考文献 C. PANDJI et al., *Phytochemistry*, 1993年, Vol.34, No.2, 415-419

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 49/835
C07C 45/79-45/81
A61K 31/121
A61P 35/00