

Capillarisin誘導体の合成

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード: 作成者: 五十嵐, 靖 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/26747

氏名	五十嵐 靖
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第909号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	Capillarisin 誘導体の合成
論文審査委員(主査)	宮本 謙一(医学部附属病院・教授)
論文審査委員(副主査)	辻 彰(自然科学研究科・教授), 石橋 弘行(自然科学研究科・教授), 横川 弘一(医学部附属病院・助教授), 加藤 将夫(自然科学研究科・助教授)

Summary

Since capillarisin 1, a constituent of *Artemisiae Capillaries* Thunberg, showed an aldose reductase (AR) inhibitory activity, several capillarisin derivatives were prepared to develop a drug for diabetic complications. They were evaluated for *in vitro* inhibitory activity against both AR and aldehyde reductase (ALR) to clear the structure-activity relationship. Among them, 2-[(4-hydroxyphenyl)thio]-7-isopropoxy-5,6-dimethoxy-4*H*-chromen-4-one **3f** exhibited the best AR inhibitory activity and high selectivity of ALR/AR.

Synthesis of **3f** was achieved from 3,4,5-trimethoxyphenol by way of making the key intermediate, 3-iodo-7-isopropoxy-5,6-dimethoxy-4*H*-chromen-4-one **29**. The feature of this method is the selective alkylation consisting of two synthetic routes. The one was the selective isopropylation of triacetate derivative **27** under the basic condition. The other was the selective demethylation of trimethoxy derivative **32** under acidic condition and then isopropylation. The compound **29** obtained by the above two methods was converted in one-pot reaction to **3f** through the imidazolyl intermediate **36**.

A series of carbamates of the phenolic compound **3f** were prepared and evaluated *in vivo* as its prodrug. Each carbamate was orally administered to rats, and plasma concentrations of the parent compound **3f** were measured. We judged which carbamate was suitable for the prodrug of **3f** from both the *AUC* value of **3f** and absence of the carbamate in plasma. The *AUC* value of **3f** after oral administration of **38b** was approximately 40-fold higher than that for an administration of **3f**, and the bioconversion from **38b** to **3f** was excellent. As a whole, di-substituted carbamates resulted in higher plasma concentrations of **3f** than did mono-substituted ones. However di-substituted carbamates were almost always detected in plasma. As a result, we found that the ethylcarbamoyl derivative **38b** demonstrates the best prodrug property in this series.

学位論文要旨

1. Capillarisin をリード化合物としたアルドースリダクターゼ阻害薬の探索

糖尿病合併症治療薬の開発を目的に、茵陳蒿の成分 capillarisin 1 をリード化合物とし、アルドースリダクターゼ (AR) 阻害薬を探索した。1 の A 環、B 環および C 環を構造変換した誘導体を 29 種合成し、それらの AR 阻害作用を評価した。その結果、以下の構造活性相関を明らかにした。

- 1) B 環と C 環の間のヘテロ原子に関しては、酸素 (O) よりも硫黄 (S) の方が AR 阻害活性を高めた。窒素 (NH) は、酸素 (O) よりも低活性であった。また、スルフィド、スルホキシド、スルホンと比較すると、酸化されるにしがたい活性が低下した。B 環と C 環の距離 (立体的位置関係)、あるいは AR とこの位置のヘテロ原子との相互作用が活性に影響していると考えられる。
- 2) A 環上の置換基に関しては、水酸基よりもアルコキシル基の方が活性を高めた。A 環の適度な疎水性が活性に関係すると推測された。
- 3) B 環の 4 位の置換基に関しては、カルボニル基とチオカルボニル基は同等であったが、ジシアノメチレン基は活性を消失させた。この結果から、立体的な影響あるいは電子的な効果 (AR との水素結合) が考えられる。
- 4) C 環の水酸基の置換位置は、4 位でのみ AR 阻害活性が発現し、3 位、2 位では活性を消失させた。3,4 位カテコール誘導体は、4 位フェノール誘導体の約 1/2 の活性を示した。4 位水酸基の隣接の 3,5 位に *tert*-ブチル基が置換された誘導体や、4 位メトキシル基は活性を有しなかった。C 環が無置換あるいはクロロ、ニトロ、アミノ、メチル、カリボキシル、メトキシカルボニル、ヒドロキシメチルなどの置換基を有する誘導体は、活性を示さなかった。これら結果から、C 環の 4 位水酸基が活性発現に必須の官能基であることがわかった。この水酸基は、プロトンドナーとして標的酵素と水素結合している可能性が考えられた。

以上の検討の結果、強力な AR 阻害作用 (IC_{50} ; 3.0×10^{-8} M) を有し、かつ高い酵素選択性 (ALR/AR ; >3000) を示す化合物 3f を見出した (Chart 1)。

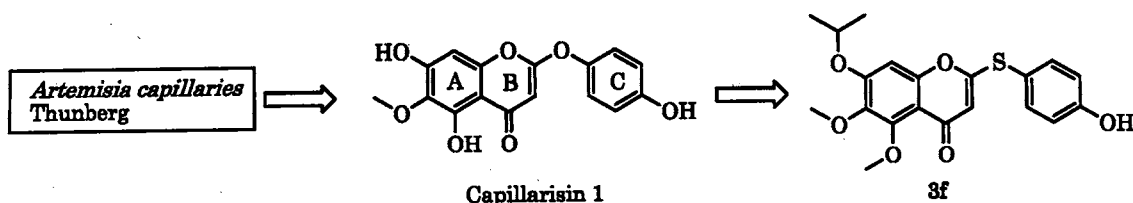


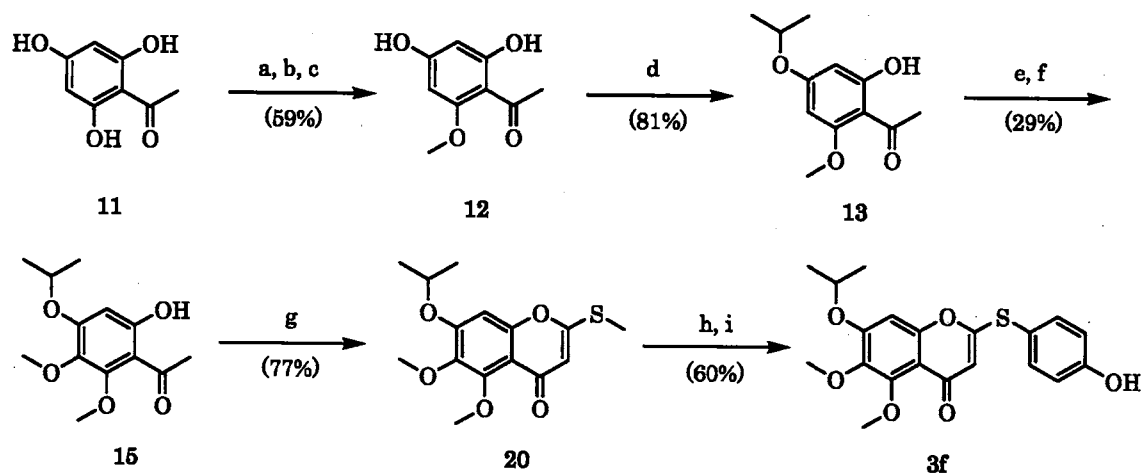
Chart 1. Discovery of the AR inhibitor 3f

2. Capillarisin 誘導体 3f の合成

天然物である capillarisin 1 を原料に頼らず、容易に入手可能な市販試薬から 3f を合成する 4 種のルート (A, B, C および D) を開発した。

ルート A は、2',4',6'-trihydroxyacetophenone 11 を出発原料とした。11 から 6 工程 (既知法) で鍵中間体 15 を合成した。15 に対して、二硫化炭素、水素化カリウム、ヨウ化メチルを反応させ、クロモン誘導体 20 を得、さらに 2 工程で 3f を合成した (Chart 2)。

本ルートは、13 の Elbs 酸化 (収率 40%) が全体の収率を下げ、全収率 7% であった。



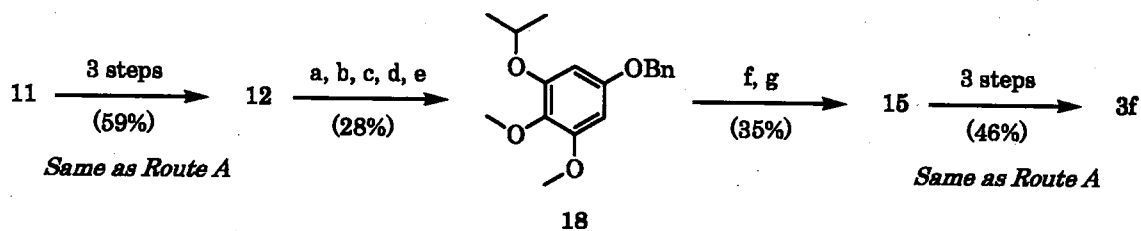
- (a) MOMCl, DIEA, acetone. (b) MeI, K_2CO_3 , DMF. (c) HCl aq., MeOH. (d) *i*PrI, K_2CO_3 , DMF.
 (e) $K_2S_2O_8$, Py., NaOH aq. (f) Me_2SO_4 , K_2CO_3 , acetone. (g) CS_2 , KH, 18-crown-6, THF, then MeI
 (h) OXONE, MeOH. (i) 4-hydroxybenzenethiol, K_2CO_3 , acetone.

Chart 2. Route A

ルート B は、ルート A の一部改良を目指した別法である。低収率な Elbs 酸化を避け、Baeyer-Villiger 酸化と Friedel-Crafts 反応を利用した。

12 を 5 工程で 18 とし、さらに 2 工程で 15 へ導いた (Chart 3)。

本ルートは、ルート A に比べると 4 工程長い。また、18 に対するアシル化の位置選択性が見られなかったこともあり、全収率は 3% となり、ルート A の改良とはならなかった。



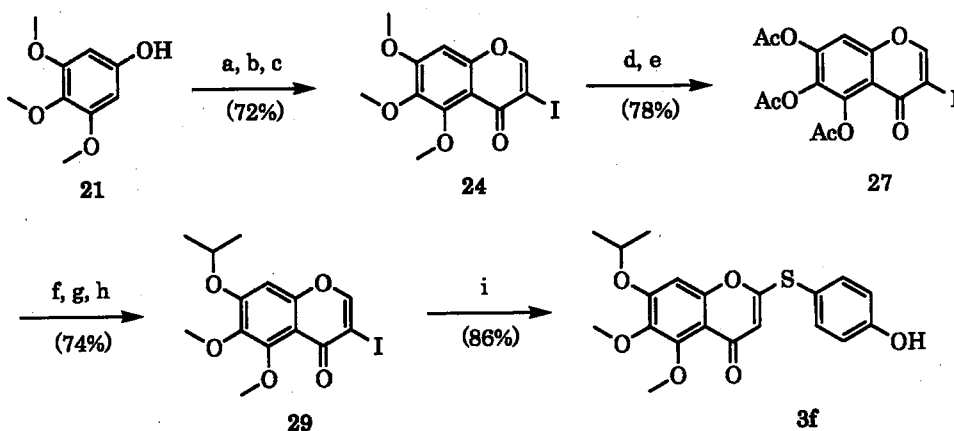
- (a) BnCl, K_2CO_3 , DMF. (b) *i*PrI, K_2CO_3 , DMF. (c) H_2O_2 aq., H_2SO_4 , MeOH. (d) KOH, MeOH.
 (e) MeI, K_2CO_3 , DMF. (f) Ac_2O , ZnCl, $MeNO_2$. (g) H_2 , Pd-C, EtOAc

Chart 3. Route B

ルート A, B には、工業化に不適な試薬 (クロロメチルメチルエーテル、水素化カリウム、二硫化炭素) が使用された。また、低収率な工程 (13 の Elbs 酸化) や低選択的な工程 (18 のアシル化) も含まれていた。これらの問題を解決した以下のルートを開発した。

ルート C は、3,4,5-trimethoxyphenol **21** を出発原料とした。21 を 3 工程で 3-ヨードクロモン誘導体 **24** に導いた。24 を 2 工程でトリアセテート **27** とした。27 の 7 位のみを選択的にイソプロポキシ基に変換後、5,6 位をメトキシ基に変換し、29 を得た。29 からイミダゾール法で **3f** を合成した (Chart 4)。

本ルートでは、工業化に不適な試薬を使用していない。また、各反応の収率、選択性も問題はない。



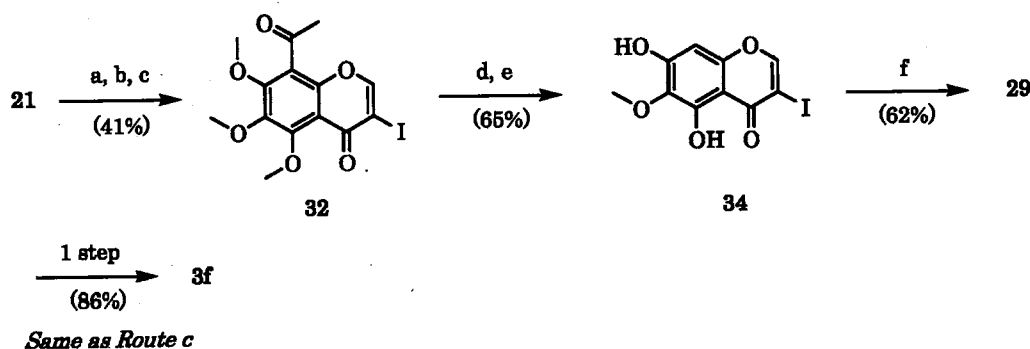
(a) Ac_2O , ZnCl_2 , MeNO_2 . (b) $(\text{MeO})_2\text{CHNMe}_2$. (c) I_2 , Tol. (d) AlCl_3 , Tol. (e) Ac_2O , Py. (f) $i\text{PrI}$, K_2CO_3 , DMF. (g) HClaq. , acetone. (h) MeI , K_2CO_3 , DMF. (i) Imidazole, K_2CO_3 , DMF, then 4-hydroxybenzenethiol, acetone

Chart 4. Route C

ルート D は、ルート C の 21 から 29 への変換の工程短縮を目指した別法である。

21 から 3 工程で、8 位にアセチル基を有するクロモン誘導体 **32** を合成した。32 の 5,7 位選択的脱メチル化と、続く 8 位の脱アセチル化によって、34 を得た。34 の 2ヶ所の水酸基の反応性の違いを利用して、29 を合成した (Chart 5)。

本ルートの全収率はルート C と比較すると低いが、工程数はルート C より少ない。



(a) Ac_2O , AlCl_3 , MeNO_2 . (b) $(\text{MeO})_2\text{CHNMe}_2$. (c) I_2 , CH_2Cl_2 . (d) TiCl_4 , Tol. (e) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2O , $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. (f) $i\text{PrI}$, K_2CO_3 , DMF, then MeI.

Chart 5. Route D

今回開発した4種のルートの比較を Table 1 にまとめた。

工程数的にはルート D が7工程と最も少ない。収率的にはルート C が全収率 36% と最も高い。これら2点と、各反応の操作性や使用した試薬の環境に対する影響などを総合的に評価すると、ルート C が 3f の合成には最適と判断した。

Table 1 Comparison of each Route (A, B, C and D)

Route	Starting materia	Number of steps	Total yield (%)
A	2',4',6'-Trihydroxyacetophenone	9	7
B	2',4',6'-Trihydroxyacetophenone	13	3
C	3,4,5-Trimethoxyphenol	9	36
D	3,4,5-Trimethoxyphenol	7	14

3. Capillarisin 誘導体 3f のプロドラッグ化

Capillarisin 誘導体 3f の薬物動態は、経口薬として望ましい性質ではなかった。フェノール性化合物 3f の経口バイオアベイラビリティーの改善を目的に、3f のプロドラッグ化を検討した。3f のカルバメートエステルを 26 種合成し、それらのラットを用いた *in vivo* 血中濃度スクリーニングを実施した。合成したカルバメートがプロドラッグとして適性かどうかは、血中濃度から算出した 3f の AUC 値と、血中のカルバメート自体の有無の2点から判断した。

1 置換カルバメート誘導体を投与後の血中からは、いずれのカルバメートも検出されなかった。すなわち、これらの親化合物への還元性は優れていた。エチルカルバモイル誘導体 38b を経口投与後の 3f の AUC 値は、3f を経口投与した場合にくらべると約 40 倍向上した。

全体的に、2 置換カルバメート誘導体は、1 置換カルバメート誘導体よりも 3f の血中濃度を高めた。しかし、2 置換カルバメート誘導体は、それらほとんどが血中に検出され、還元性に問題があった。還元性を高めるため、分子内環化反応による還元を期待した誘導体をデザインし、合成した。これらは他の 2 置換カルバメート誘導体に比べると 3f の血中濃度を上げたが、依然親化合物への還元が完全ではなく、3f の理想的なプロドラッグとはならなかった。

結果として、今回の一連のカルバメート誘導体の中では、38b が最も優れた 3f のプロドラッグであった (Chart 6)。

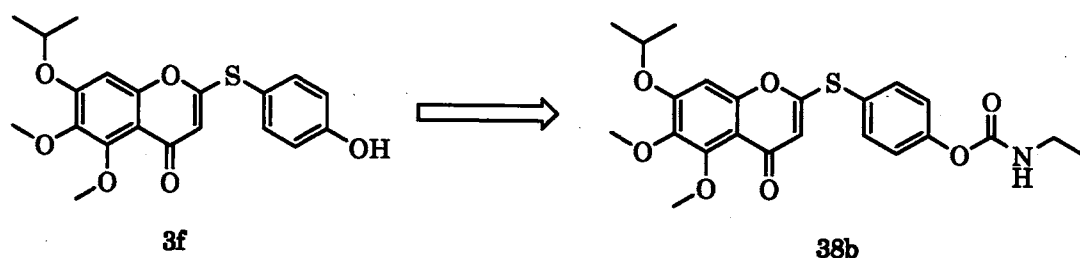


Chart 6. Parent compound 3f and its Prodrug 38b

学位論文審査結果の要旨

アルドースリダクターゼ (AR) 阻害剤は、神経症などの糖尿病合併症の治療薬として使われている。一方、生薬インチンコウの成分 capillarisin には AR 阻害作用が知られている。本研究は、capillarisin をリード化合物として新規な経口糖尿病薬を創製することを目的に行い、以下の成果を得た。

まず、29種の Capillarisin 誘導体を合成して構造と AR 阻害活性との関係を調べたところ、一定の構造-活性相関を見出し、強力かつ選択性の高い AR 阻害活性を有する新規化合物 2-[(4-Hydroxyphenyl)thio]-7-isopropoxy-5,6-dimethoxy-4*H*-chromen-4-one (3f)を得た。そして、3,4,5-trimethoxyphenol を原料として、簡便かつ高収率の 3f の合成法を開発した。さらに、経口吸収性の向上を検討した結果、3f をエチルカルバモイル化する事で経口吸収性と吸収後の血中での親化合物への還元性の優れた化合物に導く事に成功した。

以上のように、生薬成分の Capillarisin をリード化合物として、AR に対して高い選択性と阻害作用を有し、かつ、経口吸収性の優れた糖尿病治療薬が開発できる可能性を示した点で意義深い研究と認め、博士(薬学)論文に相当すると評価された。