



Title	Aldose Reductase阻害作用を有するSpiro [imidazolidine-4,4' (1'H) -quinazoline] 誘導体の合成研究
Author(s)	山岸, 正文
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38426
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ^{やま}山 ^{がし}岸 ^{まさ}正 ^{ふみ}文

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 3 9 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 9 月 18 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 Aldose Reductase 阻害作用を有する
Spiro[imidazolidine-4,4'(1'*H*)-quinazoline]誘導体の合成研究

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 岩 田 宙 造

(副査)
教 授 今 西 武 教 授 大 森 秀 信 教 授 北 川 勲

論 文 内 容 の 要 旨

Aldose reductase (AR) は、生体内のエネルギー源である glucose を sorbitol に変換する酵素であり、sorbitol を fructose に変換する sorbitol dehydrogenase と共に、glucose の代謝経路の 1 つであるポリオール経路を形成している。

近年、糖尿病合併症の発症原因として、この AR が関与していることが提唱されている。即ち、ポリオールである sorbitol の細胞内蓄積が組織を変性させ、これにより糖尿病合併症が発症するという所謂「ポリオール説」である。この説に基づき、糖尿病合併症治療薬として AR 阻害薬の開発研究が盛んに行なわれるようになった。

著者が本研究を開始する以前から、既に幾つかの AR 阻害薬の研究が行なわれていたが、顕著な阻害活性を示すものは少なかった。それらの中で、特に阻害活性の強かった化合物に関して構造と阻害活性の相関を解析した結果、次のことがわかった。即ち、(i) 酸性官能基（カルボキシル基、ヒダントイン環）および (ii) 疎水性パート（芳香環）が存在する。

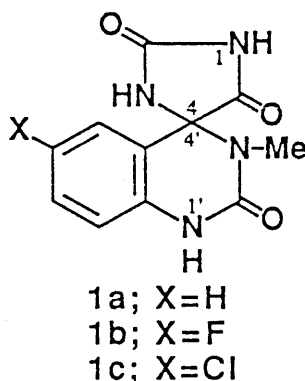
これらの解析結果を基に、新しいタイプの AR 阻害薬の開発を目的として、次のような独自の仮説に基づいた分子設計を試みた。即ち、酸性官能基は AR 阻害活性発現の最小必須構造であり、一方疎水性パートは AR に対する選択性の高い相互作用を行なうために重要であると考えた。

そこで、著者は酸性官能基としてヒダントイン環を選び、疎水性パートとして親水性と疎水性を兼ね備えたキナゾリン環を有する所謂「キナゾリン系スピロヒダントイン化合物」を基本骨格としてデザインした。

著者は、基本骨格の一般的かつ実用的な合成法を確立し、一連の誘導体の中から安全性の高い新しいタイプの AR 阻害薬の創製を目的として、本研究を行なった。以下に本研究の成果を概説する。

まず、基本骨格の簡便な一般的合成法の確立を目的として、2通りのルートからの合成を試みた。即ち、(i) ヒダントイン環を構築した後にキナゾリン環を構築する方法（ルート1）、および (ii) キナゾリン環を構築した後にヒダントイン環を構築する方法（ルート2）である。

その結果、ルート 1 において 1-ethoxycarbonylisatin と尿素との反応で得られた 5-ヒドロキシヒダントイン化合物を鍵中間体とする, spiro[imidazolidine-4,4'-(1'*H*)-quinazoline]-2,2',5(3'*H*)-trione 誘導体 (1) の合成法を確立することができた。即ち、鍵中間体とアミン類を反応させるか、または鍵中間体の 5 位水酸基をアルコキシ基またはアルキルチオ基に置換した化合物とアミン類との反応により、1 に導いた。しかし、これらの合成法では 3' 位にベンジル基のような嵩高い置換基を有する誘導体を合成できなかった。



一方、ルート 2 において 1-carbamoylisatin と 2-ethyl-2-isothiourea との反応で得られたキナゾリン誘導体を、次いで 10% 塩酸中加熱することにより一挙に 1 を好収率で得ることができた。本合成法は、従来問題となっていた 3' 位に嵩高い置換基を有する誘導体の合成にも適応でき、さらに収率および操作性の面からも満足できる方法である。

著者は作用の増強を目的として、AR 阻害活性の強かった化合物について光学分割を試みた。その結果、3'-メチル誘導体 (1a) を brucine で、また 6'-フルオロ-3'-メチル誘導体 (1b) を quinine でそれぞれ光学分割できることがわかった。また、6'-クロロ-3'-メチル誘導体 (1c) の光学分割は困難であったので、sulfuryl chloride で光学活性 1a の 6' 位をクロル化することにより、光学活性 1c を合成した。尚、(+)-1b の絶対配置は、(+)-1b が brucine と形成する錯体の X 線結晶構造解析の結果、(*R*)-体であることがわかった。

一連のスピロヒダントイン誘導体の中で最も強い AR 阻害活性を示した (+)-1c の原料となる (+)-1a の効率的な合成法の確立を目的として、光学分割とラセミ化の循環プロセスの観点から、光学活性 1a のラセミ化を検討した。その結果、光学活性 1a が酸性条件下加熱することにより容易にラセミ化することを見出した。これにより、brucine による光学分割とラセミ化操作を組合わせた (+)-1a の実用的な合成法を確立することができた。

一方、光学活性スピロヒダントイン誘導体のラセミ化に関する報告はこれまで全く知られていなかった。そこで、著者はこの極めて特異的なラセミ化機構の解明を目的として、以下の検討を行なった。即ち、(i) (+)-1a の 3 位窒素原子に電子供与基であるメチル基および電子吸引基であるジフルオロメチル基を導入した光学活性スピロヒダントイン誘導体と (+)-1a とのラセミ化速度の比較、および (ii) ラセミ化中間体と考えられる *N*-acyliminium ion の還元生成物の単離を行なった。その結果、酸性条件下での光学活性 1a のラセミ化は、ヒダントイン環の N3-C4 結合の開裂により進行していることを明らかにすることができた。

合成した一連の誘導体に関して、AR に対する阻害活性 (*in vitro*) および galactose 負荷ラットの座骨神経内ポリオール蓄積抑制率 (*in vivo*) を測定し、その構造活性相関を調べた。その結果、(+)-1c が *in vitro* および *in vivo* 共に最も強い活性を示した。

一方、AR 阻害薬はその適用対象から考えて、長期間投与する可能性があるため、高い安全性が要求される。そこで、(+)-1c について急性毒性 (最大耐量) 試験を行なった。その結果、(+)-1c はラットおよびマウスにおいて 10 g/kg の経口投与で何ら毒性を示さなかった。

以上の結果、一連のキナゾリン系スピロヒダントイン誘導体の中から、(+)-1c が *in vitro* および *in vivo* 共に著

しく強い AR 阻害活性を示し、かつ毒性も低い化合物として開発候補化合物に選ばれた。現在、本化合物は AR 阻害作用に基づく糖尿病合併症治療薬として、さらに開発研究が進められている。

論文審査の結果の要旨

新らしいタイプの Aldose reductase 阻害薬の開発を目的として、独自の仮説にもとづいて分子設計を試みキナゾリン系スピロヒダントイン化合物を基本骨格としてデザインし種々化合物を合成した。その際新規合成ルートの確立、光学分割、スピロ中心の不斉炭素のラセミ化反応等を詳細に検討すると共にそれらの薬理活性と構造との関係を調べその結果低毒性の糖尿病合併症治療薬として (4*R*)-6'-chloro-3'-methylspiro[imidazolidine-4,4'-(1'*H*)-quinazoline]-2,2',5(3'*H*)-trione を見つけた。

以上の成果は博士（薬学）の学位請求論文として価値あるものと認める。