

氏 名 (本籍) く ほ せら のぼる
久 保 寺 登

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 220 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 57 年 12 月 8 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当

学 位 論 文 題 目 Prostaglandin 類 の 合 成 お よ び 生 合 成 に
関 する 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 高 野 誠 一 教 授 福 本 圭 一 郎

教 授 鶴 藤 丞

論文内容要旨

E型およびF型 prostaglandin (PG), いわゆる primary PG の構造決定がなされて以来この20数年間に PG 類に関する研究は大きな発展を遂げてきた。すなわち数多くの優れた合成法の開発や生合成経路の詳細な解明, さらには生理活性に関し詳細な検討が加えられるなど豊富な知見が蓄積されてきた。また最近では PGI_2 や thromboxane (TX) A_2 の発見により, PG 類の研究が新たな局面を迎えると同時に, PG 類の関連する分野の発展による新たな医薬品の開発に大きな期待が寄せられている。そこで著者は PG 類の関連する分野の医薬品開発への応用というテーマに関し, 以下の3つの観点からのアプローチを試みた。

(A) 天然 PG 類の実用的合成法の開発

天然 PG 類は強力かつ多岐にわたる生理作用を有しており, これをそのまま生体局所に用いる試みは当初よりなされ, すでに $\text{PGF}_2\alpha$ および PGE_2 が陣痛促進剤として, また PGE_1 が慢性潰瘍の治療薬として実用に供されている。しかし天然 PG 類は天然からの抽出には限界があるため有機化学的合成法の開発が非常に重要となる。この点を考慮し, まず天然 PG 類の実用的合成法の開発を企図した。

(B) PG 類縁体の開発

天然 PG 類は作用の特異性の点, 持続時間の点, さらには安定性の面などで欠点をも有している。そこでこれらの点の克服を目的として古くから PG の修飾が数多くなされてきた。著者もこの点に興味を持ち, またドラッグデザインの観点からも PG 類縁体の合成は, 構造と活性の相関を知る上で極めて意義のあることと考え検討を行った。

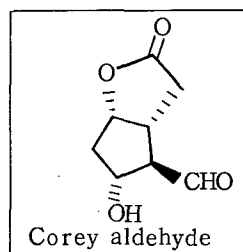
(C) PG 生合成系の制御

この点に関しては, 狭心症治療薬の開発という観点からのアプローチを試みた。すなわち血栓形成, 脳梗塞, 心筋梗塞, 動脈硬化等の病変の生じている諸臓器中では PGI_2 生合成能が著しく低下し, 逆に血小板では TXA_2 生合成活性が顕著に上昇しているという実験事実¹⁾に基づき, 両者の生合成を正常のバランスに復元させる様な物質の開発を目的として, N-(2-Hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ester) (SG-75) の TXA_2 - PGI_2 生合成系に及ぼす影響について検討した。

以下にそれぞれについての概要を記す。

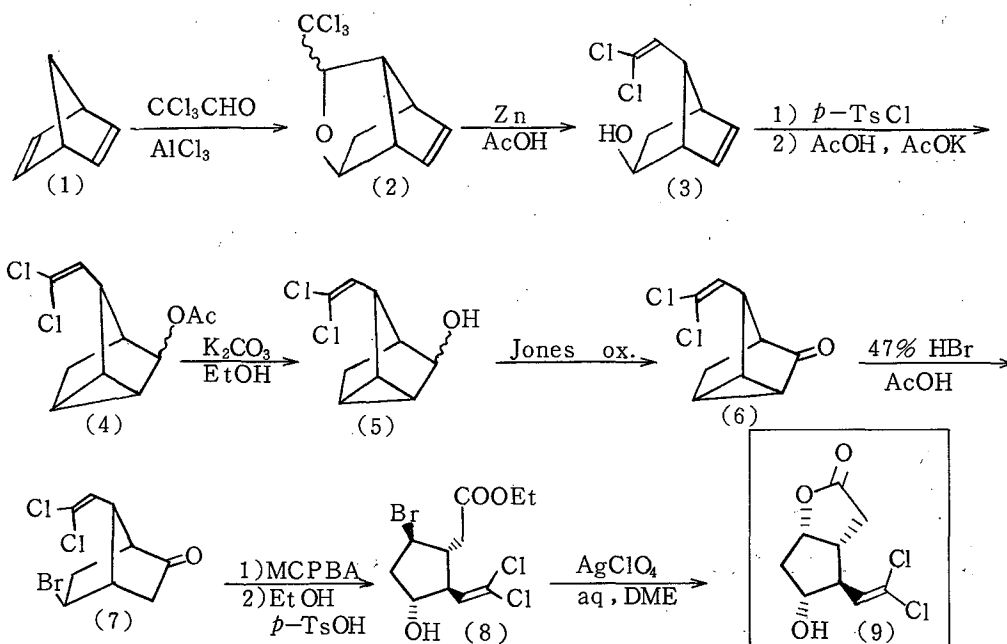
1 Corey aldehyde および(±)-PGF_{2α}の合成

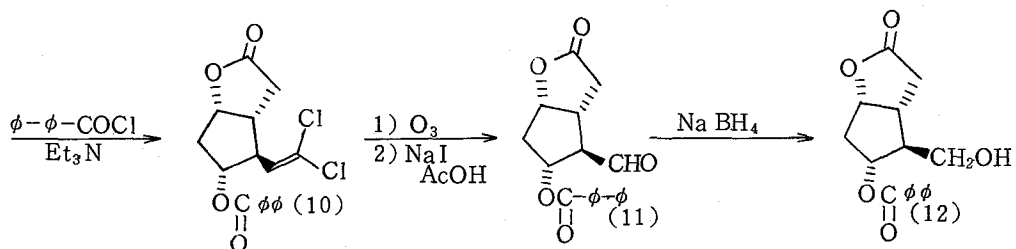
これまで primary PG やその他の PG 類の最も実用的な合成法は、Corey らによって開発された、いわゆる Corey aldehyde と呼ばれる C-8 単位を経由する方法であるといわれている。²⁾ PG synthon として Corey aldehyde の優れた点は、不斉炭素 4 個が PG 合成に要求され



る立体配置で組込まれていることにある。そこでこの点に着目し、norbornadiene (1) と chloral より容易に得られる既知の tricyclic 化合物 (2)³⁾ を出発物質とし、その固定された骨格を利用して Corey aldehyde と同様な立体構造を有する C-9 synthon (9) の合成を検討し、(9) から Corey aldehyde の合成と、(9) を新たな synthon とする PGF_{2α} の全合成を目的とした。

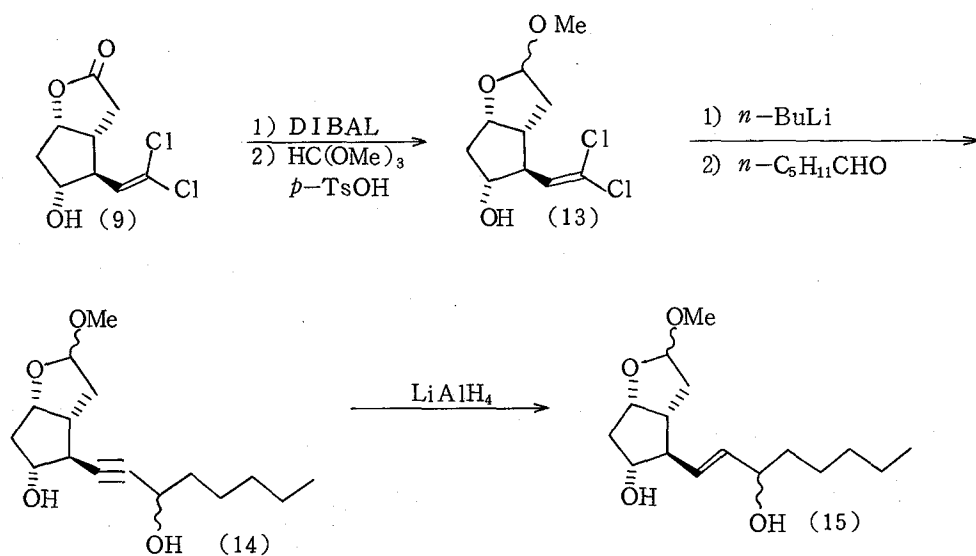
まず (2) を還元的に ketene dichloride 体 (3) に導き (74.2%)、定量的に tosyl 化の後、solvolysis に付し tricyclic acetate 体 (4) を 1 : 1 の epimeric mixture として得た (87.1%)。それぞれの epimer は分離が可能であったが合成上その必要はなく、mixture のまま加水

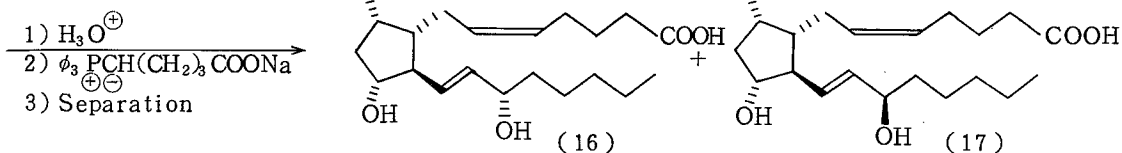




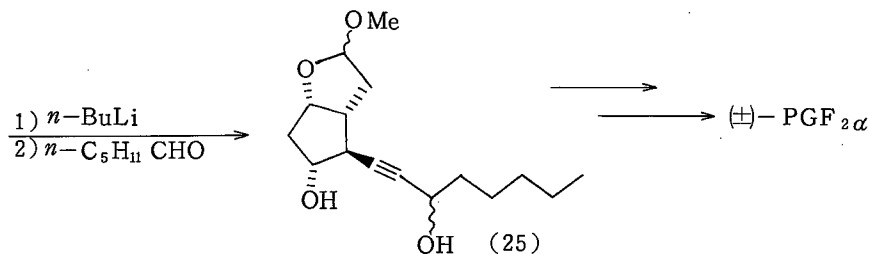
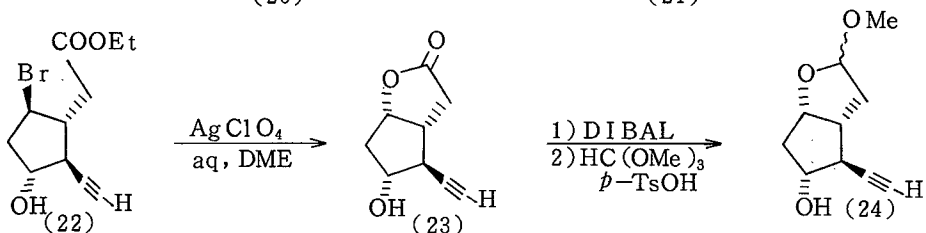
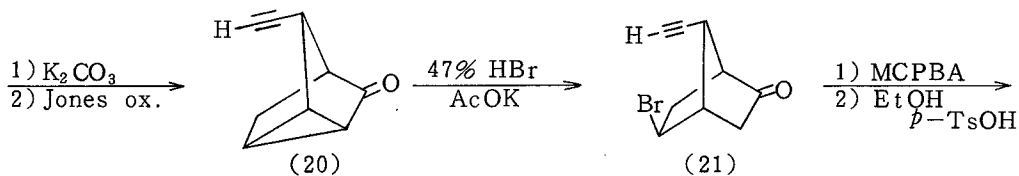
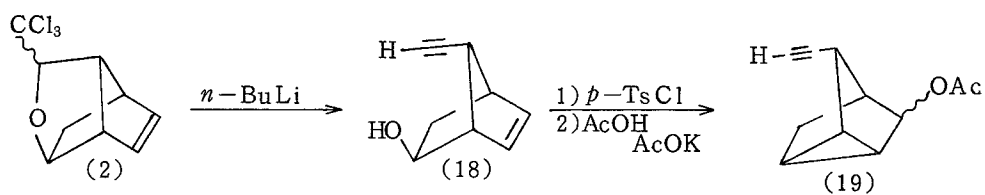
分解し定量的に alcohol 体 (5) とし、さらに Jones 酸化により定量的に ketone 体 (6) に誘導した。(6) の cyclopropane を位置および立体特異的に開裂させて bromo ketone 体 (7) とし (87.1%), 続いて Baeyer-Villiger 酸化後, ethanol を加えて還流することにより, 一挙に monocyclic hydroxy ester 体 (8) を定量的に得ることができた。次に (8) の lactone 化を行ない目的とする lactone 体 (9) を合成した (83.0%)。さらに (9) を *p*-phenyl benzoate 体 (10) とし (86.1%), 続く ozonolysis により定量的に aldehyde 体 (11) に導き⁴⁾, 不安定な (11) は alcohol 体 (12) に還元し, 標品と比較することにより同定確認した。本 Corey aldehyde 合成法は容易に入手できる出発物質を用い, 特殊又は危険な試薬を一切必要とせず, 反応が容易で好収率に進行すること, 更にほとんど副生物を伴わず, 多くの場合中間体が良結晶性で扱いやすいことから非常に実用性の高い方法であると思われる。

一方 lactone 体 (9) は PG の alkyl 側鎖導入の足場を ketene dichloride 基の部分において有していることになり, この点 Corey aldehyde の aldehyde 基を足場として Wittig 反応で alkyl 側鎖を導入する従来の方法とは異なる, 新しい方法を提供するものと思われる。そこで (9)





を cyclic acetal 体 (13) とした後 (80.4%), 3 等量の *n*-butyllithium, 次いで 3 等量の *n*-hexanal と処理することより acetylene alcohol 体 (14) を 58.0% の収率で分離困難な epimeric mixture として得た。(14) は水素化アルミニウムリチウムにより既知の *trans* allyl alcohol 体 (15) に還元し (84.0%), (15) を加水分解の後, Wittig 反応に對することにより (+)-PGF₂α および C-15 epimer に誘導した。以上述べた様に立体特異的に好収率で合成される lactone 体 (9) が PG 合成の新らたな C-9 synthon として機能することが確かめら



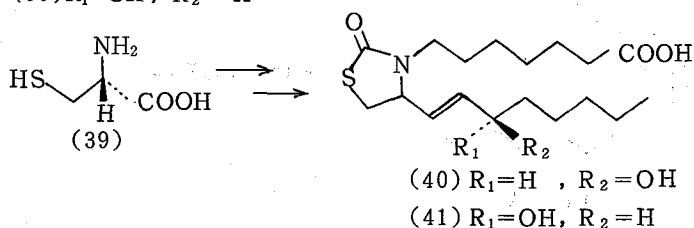
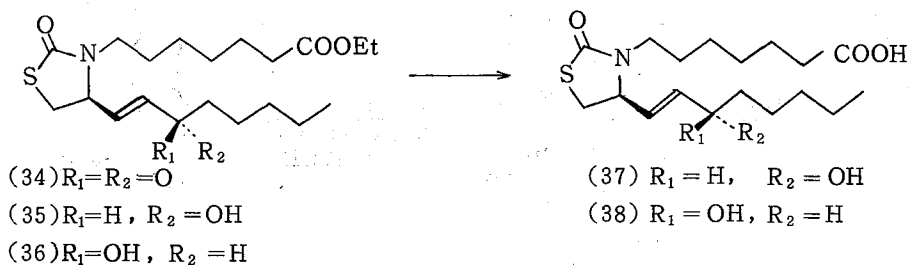
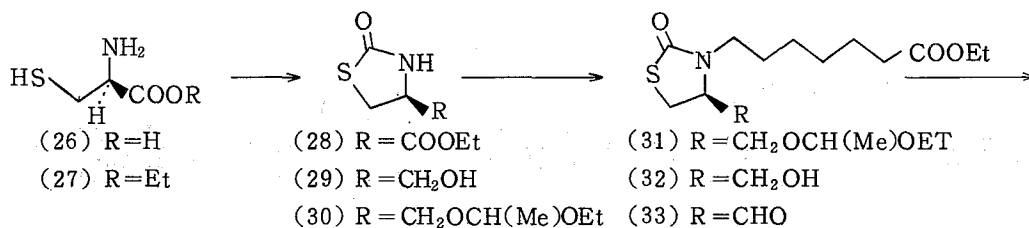
れた。

また tricyclic 化合物 (2) を *n*-butyllithium で処理すると, acetylene 体 (18) が 70.1% の収率で得られ, (18) の先の ketene dichloride 体 (3) の場合に準じ好収率で acetylene lactone 体 (23) に導いた。さらに (23) を C-9 synthon とする (+)-PGF₂α の合成にも成功した。

2 PG 類縁体の合成

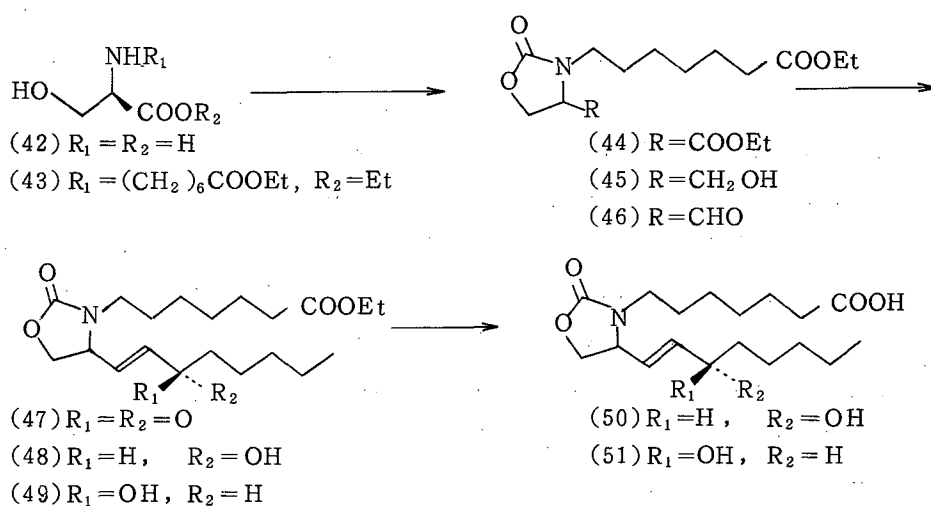
天然 PG 類の欠点の克服を目的として, さらには化学的な興味も相まって, 今まで数多くの PG 類縁体の合成が試みられており, それらの中には現実に臨床治験中のものもあるといわれている⁵⁾。著者は PG の 5 員環内にヘテロ原子を導入することによる生理活性への影響, すなわち Bioisomerism の効果に興味を持ち, 新規な heterocyclic PG 類縁体の合成に着手した。

合成に際しては, 入手容易な α-アミノ酸を出発物質とし, 最終的に光学活性な類縁体の合成をも念頭においた。まず D-cysteine (26) を用い, 図に示す経路で反応を進めた。すなわち i) ester 化の後 thiazolidine 環の形成 (28), ii) ester 基の還元 (29), iii) 水酸基の保護 (30), iv) N-alkyl 化 (31), v) 保護基の除去 (32), vi) Pfitzner-Moffatt 酸化 (33) vii) Wittig 反応 (34), viii) C-15 位の還元, preparative TLC による分離, 絶対配置の決定



(35) および (36), ix) 加水分解の各工程を経由し目的とする (12 S, 15 S) - (+) - 8 - aza - 11 - deoxy - 10 - thia - PGE₁ (37) および (12 S, 15 R) - (+) 体 (38) を得ることができた。また L - cysteine (39) を原料とした場合も同様の操作により (12 R, 15 R) - (-) 体 (40) および (12 R, 15 S) - (-) 体 (41) に導くことができた。この様にして得た 4 つの thiazolidine prostanoid (37), (38), (40), (41) は気管支拡張作用や血小板凝集促進作用において、それぞれ興味ある挙動を示したが、医薬品としての開発を目的とした場合好ましくない作用も有することから新たな生理活性の探索は断念した。

次に、DL - serine (42) を出発物質として oxazolidine prostanoid 類の合成を行ったが、これは thiazolidine prostanoid 類が血小板に対して凝集惹起作用や凝集促進作用を有していたため、thiazolidine 環の硫黄原子の酸素原子への変換、すなわち oxazolidine 環を形成することにより血小板に対する生理活性の反転あるいは消滅という効果を期待したからである。そこで

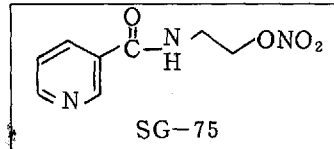


(42) を用い図の様に反応を進めた。i) ester 化の後 N - alkyl 化 (43), ii) 環形成 (44), iii) ester 基の還元 (45), iv) Pfitzner - Moffatt 酸化 (46), v) Wittig 反応 (47), vi) C - 15 位の還元, 分離 (48) および (49), vii) 加水分解により (+) - 8 - aza - 11 - deoxy - 10 - oxa PGE₁ (50) および C - 15 epimer (51) に誘導した。しかしながら (50) および (51) に当初期待した作用を見出すには至らず、thiazolidine prostanoid 類とほぼ同様の結果を得たにとどまった。

以上のように有用な開発品を見出すことはできなかったが、薬理活性面において興味ある知見を得ることができた。

3 血小板 — 動脈マイクロソーム混合系による PGI_2 生合成に対する SG-75 の促進作用

TXA_2 - PGI_2 陰陽作用が心脈管系生理において極めて大きな意義を有しており、両者のバランスの不均衡が前述の循環器系障害の原因の1つであると考
えられている。従って生体内の TXA_2 - PGI_2 バランスをあ
る程度制御することが可能になれば、多くの循環器系障害に
対し朗報となることが予想される。著者もこの観点からの薬物検索が循環器系用薬開発の1つの
手段を提供するものと考えているが、現在狭心症治療薬として開発中の SG-75 にこれらの機
能性があるものと考え、SG-75 の TXA_2 - PGI_2 生合成系に対する作用について血小板—動脈
マイクロソーム混合系を用いて検討した。



一般に動脈マイクロソームにはシクロオキシゲナーゼ活性がほとんどなく外因性アラキドン酸から PGI_2 は生成されないといわれているが、著者らが開発したラット血小板—ブタ動脈マイクロソーム混合系においては、主生成物の TXA_2 の他に少量の PGI_2 生成が常に観察された。これは血小板においてアラキドン酸から合成された PG endoperoxides が、動脈マイクロソームに取り込まれて基質とされていることを示しているものと思われる。この系に最終濃度で 1×10^{-3} M の SG-75 を加えて反応を行うと、 PGI_2 生成量は 4 - 5 倍に増加され、 TXA_2 生成量は 60 - 70 % に減少された。血小板単独の系および動脈マイクロソーム単独の系において、SG-75 は TXA_2 合成酵素および PGI_2 合成酵素に対して何ら影響を示さないことから、混合系における SG-75 の上述の作用は、血小板で生成した PG endoperoxides の放出を促進し、これが動脈マイクロソームに取り込まれることにより生ずるものと結論づけられた。

生体内で動脈マイクロソームは PG endoperoxides の供給を血小板から受けているものとするれば、SG-75 の上述の作用は意義深いものと思われ、狭心症治療薬・予防薬としての性格上大きな特徴を附加したことになる。

引用文献および注

- 1) 室田誠逸, 月刊薬事, **22**, 249 (1980).
- 2) 寺島孜郎, 酒井 浄, 山本尚三, “プロスタグランジンと関連生理活性物質”, 講談社, 東京, 1981, PP. 65 - 77.
- 3) H. Frity, C. D. Weis, and T. Winkler, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 1345 (1975).
- 4) 合成的にはこの化合物より PG 類を合成しているので, (11) の合成は実質的に Corey aldehyde の合成を意味する。
- 5) 黒住精二, 融 健, 有機合成化学, **37**, 133 (1979).

審査結果の要旨

本論文は Prostaglandin (PG) 類の関連する分野の医薬品開発への応用というテーマに関し、1) 天然 PG 類の実用的合成法の開発、2) PG 関連化合物の開発、3) PG 生合成系の制御という3つの観点からの研究を行なったものである。

天然 PG 類は強力かつ多岐にわたる生理活性を有しているが、いずれも微量生体成分であり、不安定でもあるので天然物の抽出分離は極めて困難である。したがってこれらを医薬品等の研究に用いるためには、より効率的で実用的な合成法の確立が必要となる。従来 Primary PG やその他の PG 類の最も実用的な合成法はいわゆる Corey aldehyde と呼ばれる炭素数8個 (C-8) より成る中間体を經由する方法であるといわれている。本研究ではノルボルナジェンとクロラールより容易に得られる既知の tricyclic 化合物を出発物質として、立体選択的に好収率かつ簡便な方法で、炭素数9個 (C-9) より成る2種の新らたな PG 類合成重要中間体; C-9 ketenedichloride 誘導体および C-9 acetylene 誘導体の合成を達成し、さらに C-9 ketenedichloride 誘導体よりの Corey aldehyde の実用的新合成法を確立するとともに、両 C-9 中間体を經由する新らたな $\text{PGF}_2\alpha$ の合成に成功した。

一方、天然の PG 類は作用が多岐にわたり特異性が乏しいこと、不安定で持続時間が短いなどの欠点を有していることから、これらの欠点の克服を目的として PG 関連化合物の合成を行った。すなわち PG の Cyclopentane 環部分にヘテロ原子を導入することによる生理活性への影響を調べる目的で heterocyclic PG 関連化合物の合成を検討した。まず D および L シスチンを出発物質として、光学活性な 8-aza-11-deoxy-10-thia-PGE₁ (thiazolidine prostanoid 類) を、つぎに DL-セリンを出発物質として 8-aza-11-deoxy-10-oxa-PGE₁ (oxazolidine prostanoid 類) を合成した。これら化合物は薬理活性の面から有用な医薬品となるには至らなかったが、血小板凝集作用や気管支拡張作用等において興味ある知見を与えた。

さらに狭心症治療薬の開発という観点からも検討を行った。すなわち心筋梗塞や動脈硬化等の生じている諸臓器中では PGI₂ と thromboxane TXA₂ の生成量のバランスがくずれているという点に着目し、両者の生成比を正常な状態に還元させるような物質の開発を目的として、N-(2-hydroxyethyl) nicotinamide nitrate (ester) (SG-75) の TXA₂-PGI₂ 生合成系に対する影響についてラット血小板-ブタ動脈マイクロソーム混合系を用いて検討した。その結果、SG-75 が、混合系で生成する PGI₂ の量を4~5倍に増大し、逆に TXA₂ 量を60~70%を減少させるという興味ある知見を得た。

以上、本論文は当初企図したそれぞれの研究において、いずれも十分な成果と興味ある知見を得て居り、学位論文に値するものと認める。