

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590001

研究課題名(和文) オキシムの新規還元的環拡大反応による含窒素複素環構築法の新展開と医薬合成への応用

研究課題名(英文) Novel synthetic studies of heterocycles containing nitrogen by reductive ring expansion of oximes and their application to synthesis of candidate compounds for clinical studies.

研究代表者

長 秀連 (CHO, HIDETSURA)

東北大学・薬学研究科(研究院)・客員教授

研究者番号：40511910

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBALH)、水素化ジクロロアルミニウム(AIHC12)などのアルミニウム還元剤を用いたオキシム及びヒドロキシルアミンの転位反応の基礎研究が行われ、数多くの化合物が合成された。また、反応機構、転位置換基の優位性が明確になった。次いで、応用として医薬品候補化合物(AVP antagonist、17 beta-HSD3 inhibitor、URAT-1 inhibitor)が合成された。本反応は、将来、医薬品や天然物の合成で実用的な方法になることが示唆された。実際、国内外の企業の medicinal および process chemistry の領域で利用され始めた。

研究成果の概要(英文)：The reductive rearrangement of various cyclic and acyclic oximes with aluminum reductants (DIBALH, AIHC12 etc.) was performed to afford various secondary amines. This reaction regioselectively afforded a variety of five- to eight-membered bicyclic heterocycles or tricyclic heterocycles containing nitrogen neighboring an aromatic ring.

The reaction proceeds through a three-centered transition state via a stepwise mechanism, because the potential energy curve along the intrinsic reaction coordinate had two maxima and the partial phenonium cation intermediate. The preference of the migration of a substituent was clarified that the more electron-rich group migrated preferentially to give the corresponding compounds. Their application to synthetic studies of several candidate compounds (AVP antagonist, 17 beta-HSD inhibitor, URAT-1 inhibitor) for clinical studies was demonstrated. Therefore, this reaction could be of practical use for the synthesis of fine chemistry and medicinal chemistry.

研究分野：薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学(ヘテロ環化学)

キーワード：水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBALH) 水素化ジクロロアルミニウム(AIHC12) DIBALHによる還元的環拡大反応 オキシムの転位反応 ヒドロキシルアミン AVP antagonist 17 beta-HSD3 inhibitor URAT-1 inhibitor

## 1. 研究開始当初の背景

医薬品や生理活性天然物には含窒素複素環構造を含むものが数多くあり、精力的に骨格合成法の開発が行われてきた。その中でも、医薬品や臨床試験候補化合物の基本骨格に見られるベンゾアゾシン、ベンゾジアゾシン、アゼピノインドール、ベンゾチエノアゼピン、ベンゾフロアゼピンは、実用的な合成法がなく量的供給の点で問題を残している。特に、無置換体は窒素原子を直接的に化学修飾できる有用な合成中間体であるため、これらを得る信頼性の高い方法論の開発は創薬のみならず学術的にも極めて重要である。これまで、従来法の酸を触媒とするベックマン転位反応では、オキシムの立体化学を反映して二種類のラクタムが生成するため、基質となるオキシムの *E/Z* 幾何異性をコントロールする必要があった。また、無置換体を得るにはさらにカルボニル基を還元する必要があり、結果として多段階の変換になることから、実用性の面で改善点が残されていた。一方、研究代表者は、オキシム体を用いる無置換複素環化合物の直接的新規合成法を独自に開発している (H. Cho, et al., *Heterocycles* 1998, 48, 919)。すなわち、*E* 体、*Z* 体が混合しているオキシムを DIBALH と反応させると、一般的なベックマン転位反応とは異なり、オキシムの *E/Z* 比にかかわらず、芳香環に隣接した位置に窒素原子が位置特異的に導入された無置換アゼピンが単一かつ高収率で生成することを報告している。

## 2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が独自に見出した水素化ジイソブチルアルミニウムを用いるオキシムの新規還元的環拡大反応を一般化する。特に、今まで合成が困難であった医薬品構造の基礎になる芳香環に隣接した窒素原子を有する広範な含窒素複素環化合物の効率的骨格構築法を開発する。また、得られた知見に基づき、メディシナルケミストリーやプロセスケミストリーを志向した医薬品や生理活性天然物の革新的短工程合成へ展開する。

## 3. 研究の方法

### (1) 還元的拡大反応の一般性に関する基礎的検討

カルボニル化合物に対して、ヒドロキシルアミンでオキシム化を行う。得られたオキシム体あるいは別法で得られたヒドロキシルアミンに対して、4.5-6.0 mol の DIBALH または

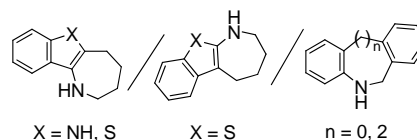
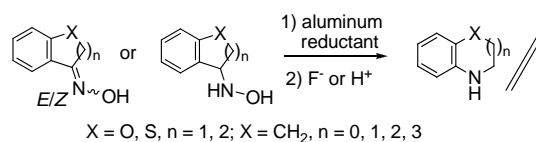
Red-Al、 $\text{AlHCl}_2$ 、 $\text{AlH}_2\text{Cl}$ 、 $\text{AlH}_3$  などのアルミニウム還元試薬を氷冷-室温で反応させると簡単に転位生成物が得られる。環式の芳香族オキシムだけではなく、長鎖や分岐の脂肪族オキシムに対しての置換基効果や  $n$  員環から  $n+2$  員環への転位反応やピシクロ系への適応の可能性についても検討する。

### (2) 医薬品や生理活性天然物の革新的短工程合成への応用

本反応の特徴を最大限に生かして医薬品や生理活性天然物の短工程合成を達成し、本方法論の有用性を示す。具体的には以下に示す前立腺がん治療剤候補化合物、AVP 拮抗剤、また、URAT-1 阻害剤などの合成研究を行う。

## 4. 研究成果

### (1) 還元的拡大反応の一般性に関する基礎的検討



以下の各種のタイプの反応を検討してそれぞれ対応する転位生成体を高収率かつ単一の化合物として得た (上記の一般式参照)。その詳細は最近受理された報告者の総説に収率を含めて総括的に記載している (H. Cho, *Tetrahedron*, 2014, 70, 3527-3544)。

Rearrangement of bicyclic ketoximes with DIBALH

Rearrangement of tricyclic heteroaryl and diaryl ketoximes with DIBALH

Rearrangement of linear oximes and 2-substituted oximes with DIBALH

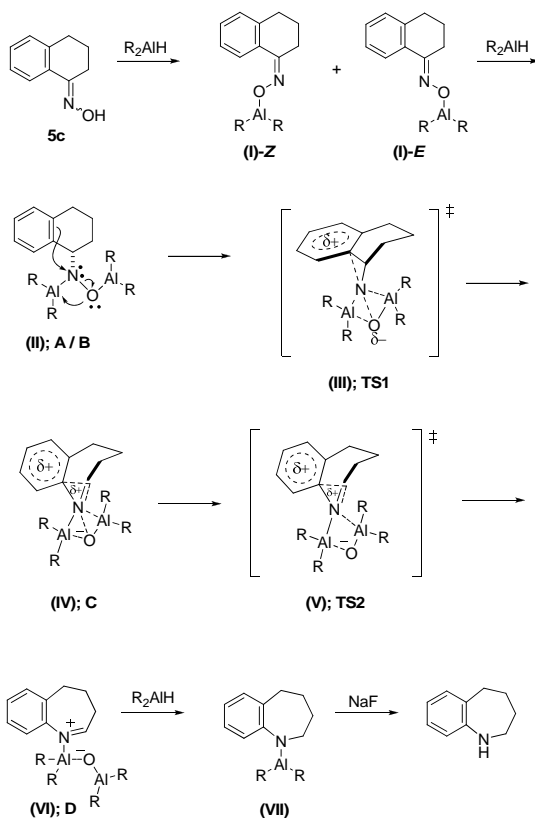
Double ring-expansion reaction of dioximes with DIBALH

$n$  員環から  $n+2$  員環への新規な二重転位反応 (特に  $n=5$ )

Reduction of oximes with various aluminum reductants:  $\text{LiAlH}_4$ , Red-Al, Alane, and  $\text{AlHCl}_2$

Rearrangement of hydroxylamines with various reductants

なお、反応機構については、長、森、徳山らによって、ベックマン転位型とは異なる珍しい反応機構で進行することが判明している。即ち、二つの遷移状態 TS1, TS2 を含む partial phenonium cation を有する三中心遷移状態を経由し、反応中間体 C も認められることから、段階的 (stepwise) に反応が進行することが明らかになっている (H. Cho, et al. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 627-636. 下図参照)。



(2) 医薬品や生理活性天然物の革新的短工程合成への応用

研究期間の関係で以下の3種の医薬品候補化合物と1種の天然物の合成に成功している。

Synthesis of human urate transporter-1 (URAT-1) inhibitor

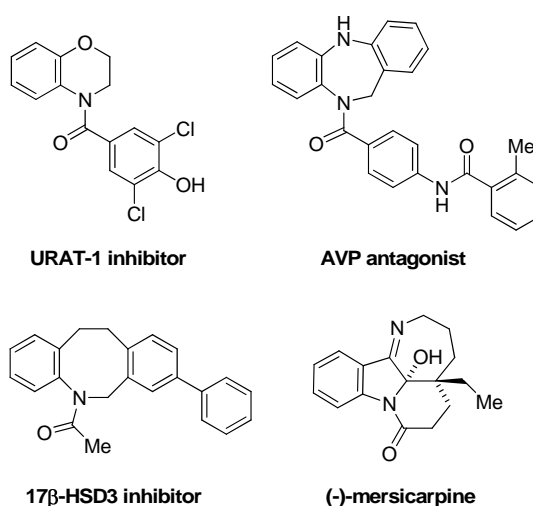
Synthesis of tricyclic arginine vasopressin (AVP) antagonist

Synthesis of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type-3 (17 $\beta$ -HSD3) inhibitor

の化合物は臨床試験に導入された。また、東北大(薬)徳山らは、本法を用いて

mersicarpine の合成を完成したが、報告者(長)は種々の助言を行った

(H. Tokuyama, et al., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2320-2322.)



従って、本法は医薬品候補化合物のみならず、天然物の全合成にも役立つことが明らかになった。

このように、オキシム(およびヒドロキシリアミン)と DIBALH の還元的環拡大反応による含窒素複素環構築法は、将来の医薬合成にも有用であり汎用される可能性が高い。実際、DIBALH は工業的に大手化学メーカーで還元剤としてしばしば使用されており、報告者の国際学会での発表では、欧米の製薬企業研究者たちが大勢集まり活発な質問がなされた。すでに国内外の企業の medicinal chemistry および process chemistry の領域で利用され、特に米国の製薬企業で、臨床試験用原薬製造の process chemistry において、オキシム体 25.6 kg に対して DIBALH 185.8 kg を用いた本転位反応が実行された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)すべて査読あり。

(1) H. Cho Review: Rearrangement of oximes and hydroxylamines with aluminum reductants *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 3527-3544.

(2) H. Cho, Y. Iwama, K. Okano, H. Tokuyama Synthesis of a Human Urate Transporter-1 Inhibitor, a Arginine Vasopressin Antagonist, and a 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type-3 Inhibitor, Using Ring-Expansion of Cyclic Ketoximes with DIBALH, *Chem. Pharm. Bull.*, **2014**, *62*,

354-363.

(3) Y. Iwama, T. Noro, K. Okano, H. Cho, H. Tokuyama  
Formation of Xanthone Oxime and Related Compounds Using a Combination of tert-Butyl Nitrite and Potassium Hexamethyldisilazide, *Heterocycles*, **2014**, *88*, 1433-1444.

(4) H. Cho, Y. Iwama, K. Okano, H. Tokuyama  
Construction of Dibenzazocine Skeleton by Regiocontrolled Ring-Expansion Reaction of Cyclic Oxime with DIBAL-H: Facile Synthesis of 17-Beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 3 Inhibitor, *SYNLETT*, **2013**, *24*, 813-816.

(5) H. Cho, Y. Iwama, N. Mitsuhashi, K. Sugimoto, K. Okano, H. Tokuyama  
Ring-Expansion Reaction of Oximes with Aluminum Reductants, *Molecules*, **2012**, *17*, 7348-7355.

(6) H. Cho, K. Sugimoto, Y. Iwama, N. Mitsuhashi, K. Okano, H. Tokuyama  
Regiospecific Rearrangement of Hydroxylamines to Secondary Amines Using Diisobutylaluminum Hydride, *Heterocycles*, **2011**, *82*, 1633-1644.

〔学会発表〕(計 8 件)

(1) 2014 年 3 月 29 日  
発表者: 野呂堯広、岩間雄亮、岡野健太郎、長 秀連、徳山英利  
アクリドンオキシムの新規合成法の開発、日本薬学会第 134 年会 (熊本) 29pmM-095S

(2) 2013 年 7 月 8 日  
招待講演者: 長 秀連  
ギリシャ・パトラ (Patras) 大学 (パトラ)  
(Invited from Prof. Plato A. Magriotis)  
The New Synthetic Method Using DIBALH for the Fundamental Skeletons of Medicines or Clinical Candidates and Chemistry of Dihydropyrimidines

(3) 2013 年 7 月 4 日  
H. Cho, Y. Iwama, N. Mitsuhashi, K. Sugimoto, K. Okano, H. Tokuyama  
Novel synthetic approach toward the core structures of medicines and clinical candidates. Regiospecific rearrangement of oxime or hydroxylamine using diisobutylaluminum hydride (DIBALH). RICT 2013 - 49th International Conference on Medicinal Chemistry (Nice, France, フランス・ニース) OS14

(4) 2012 年 11 月 28 日

長 秀連, 岩間雄亮, 岡野健太郎, 杉本健士, 徳山英利  
水素化ジイソブチルアルミニウムを用いたオキシムの還元的環拡大転位反応を鍵とする医薬候補化合物の合成, 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム(東京)1p-51

(5) 2012 年 9 月 5 日  
H. Cho, Y. Iwama, N. Mitsuhashi, K. Sugimoto, K. Okano, H. Tokuyama  
Novel synthetic approach toward the core structures of medicines and clinical candidates. Regiospecific rearrangement of oxime or hydroxylamine using diisobutylaluminum hydride (DIBALH), EFMC-ISMC2012, XXIInd International Symposium on Medicinal Chemistry (Berlin, Germany, ベルリン、ドイツ) P-485

(6) 2011 年 9 月 16 日  
招待講演者: 長 秀連  
チェコ、プラハ、国立科学アカデミーにて招待講演 (Invited from Dr. Irena Stara)  
Regioselective synthesis of heterocycles containing nitrogen neighboring an aromatic ring using diisobutylaluminum hydride (DIBALH) and studies on the reaction mechanism

(7) 2011 年 9 月 12 日  
H. Cho, Y. Iwama, N. Mitsuhashi, K. Sugimoto, K. Okano, H. Tokuyama  
Regioselective Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles by Ring-Expansion Reaction of Oximes or Hydroxylamines with Aluminum Reductants, FJS 2011 (22nd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry), (France, Rouen, フランス、ルーアン、ノルマンディ)

(8) 2011 年 8 月 8 日  
招待講演者: 長 秀連  
米国、カンサス州立大学化学科にて招待講演 (Invited from Prof. D. H. Hua)  
Regioselective synthesis of heterocycles containing nitrogen neighboring an aromatic ring using diisobutylaluminum hydride (DIBALH) and studies on the reaction mechanism

〔図書〕(計 1 件)

長 秀連 (単著)  
「創薬科学 医薬品の discovery と development」(南山堂) [2012 年 8 月 25 日発売]  
本書の 194-201 頁などに本研究テーマに関連する内容を記述。

〔産業財産権〕

出願状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長 秀連 (CHO HIDETSURA)

東北大学・大学院薬学研究科・客員教授  
(元・理学研究科および薬学研究科・教授)

研究者番号：40511910

(2) 研究分担者

なし

研究者番号：

(3) 連携研究者

なし

研究者番号：

以上。