

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を基盤分子とする
アミロイドイメージングプローブの開発に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 小野 正博

平成20(2008)年 4月

目 次

I. 総括研究報告	
非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を基盤分子とするアミロイドイメージングプローブ の開発に関する研究	
小野 正博	----- 1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 29

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総括研究報告書

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を基盤分子とするアミロイドイメージング
プローブの開発に関する研究

主任研究者 小野 正博 京都大学大学院薬学研究科准教授

研究要旨: NSAIDs を基盤分子とする数種類の放射性ヨウ素標識化合物を合成し、インビトロ結合実験、正常マウス体内放射能分布実験等を行い、そのアミロイドイメージングプローブとしての有用性についての検討を行った。その結果、ジフェニルオキサジアゾール骨格を有する化合物に、新規アミロイドイメージングプローブとしての有用性が認められた。

A. 研究目的

近年の急速な高齢化に伴い、アルツハイマー病をはじめとする痴呆性疾患の増加が大きな社会問題になっている。現在、アルツハイマー病の診断には、長谷川式、ADAS、MMSE などのアルツハイマー病が疑われる個体の認知機能の低下を定量的に評価する方法が一般的に用いられている。しかし、これらの診断方法ではアルツハイマー病を診断するには不十分であり、確定診断には患者死後脳の病理学的所見が必要である。多くの研究から、最初の臨床症状が現れるかなり前（10-40 年前）にはすでにアルツハイマー病に特徴的な神経変性が始まっていることが明らかとなっ

た（図 1）。またアルツハイマー病の患者を取り巻く家族または臨床医が最初の臨床症状に気付いたときには、すでに脳内病理像は取り返しのつかない重篤な状態にまで進行している

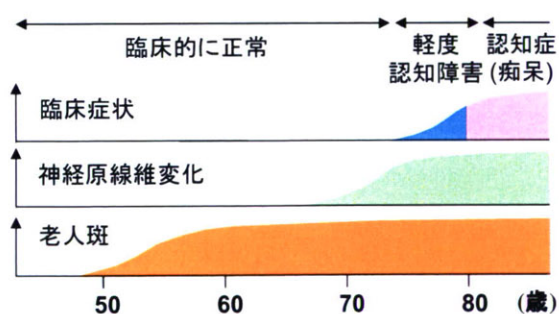


図 1.アルツハイマー病の臨床症状と病理学的変化の関係（80 歳で臨床的に認知症になるとすると 50 歳くらいから老人斑の蓄積が始まると考えられる。）

ことが知られている。このような状況下、アルツハイマー病の早期診断に対する社会的ニーズは高く、その早急な開発が強く望まれている。アルツハイマー病の特徴的病理学的変化として、老人斑の沈着と神経原線維変化の出現が知られている。前者の主構成成分は β シート構造をとったアミロイド β 蛋白(A β)であり、後者は過剰リン酸化されたタウ蛋白である。アルツハイマー病の確定診断は、患者死後脳におけるこれらの病理学的変化の確認に委ねられている。特に A β の蓄積はアルツハイマー病発症の最も初期段階より始まることから、脳内で β シート構造をとった A β の早期検出は、アルツハイマー病の早期診断につながると考えられる。

そこで我々は、非侵襲的かつ信頼性と再現性に優れたアルツハイマー病の早期診断を目的として、アルツハイマー病における最も初期段階の特徴的脳病変である老人斑を体外から鋭敏に画像化できる新規分子イメージング技術の開発を計画するに至った。重篤な痴呆症状が出現する前にアルツハイマー病の早期診断を可能とする本イメージング技術が開発できれば、早期治療の導入により、重度の患者を減少させることが可能になると考えられる。また、アルツハイマー病と臨床的に類似した他の痴呆性疾患

との鑑別診断、病状進行の判定、薬剤の治療効果の判定にもその有用性が期待される。さらに、アルツハイマー病患者とその家族の精神的および経済的負担の軽減にも、早期診断は極めて重要であり、その意義は大きいと考えられる。

現在までに、米国のペンシルバニア大学(Hank F. Kung)、ピッツバーグ大学(W. E. Klunk)の研究グループによって、有望な PET 用アミロイドイメージングプローブ(SB-13,PIB)が報告され、臨床試験が行われている。いずれもアミロイドの蛍光染色試薬であるコンゴーレッドおよびチオフラビン T の化学構造を基に分子設計された化合物であり、インビトロにおいてアミロイド凝集体に高い結合性を示すものの、脳内での老人斑アミロイドへの特異的結合性が低いなどの問題が生じている。日本においても、ビーエフ研究所(現・東北大学)の研究グループによって、いくつかの候補化合物の報告があるが、その分子設計戦略はペンシルバニア大学、ピッツバーグ大学と同様に、コンゴーレッド、チオフラビン T 等の色素系化合物を基本骨格とする PET 用プローブである。

近年、アルツハイマー病の疫学調査において、NSAIDs 長期間服用者にアルツハイマー病発症率が低く、またその要因として、NSAIDs が A β へ結合

することによる Aβ の凝集抑制の可能性が報告されている。本研究では、Aβ への結合性を持つ NSAIDs を基本骨格に選択し、かつ、SPECT 用放射性同位元素である ^{99m}Tc あるいは ^{123}I を標識核種に用いて、新たなアミロイドイメージングプローブの開発を試みる点で従来の放射性プローブとは全く

異なり、独創的である考えられる。現在日本においては、SPECT 装置は全国に約 2000 台が設置させているのに対し、PET 装置は 150 施設程度である。急増が予測されるアルツハイマー病患者の数を考えあわせると、欧米、日本の他のグループが開発している PET 用プローブが実用化されたとし

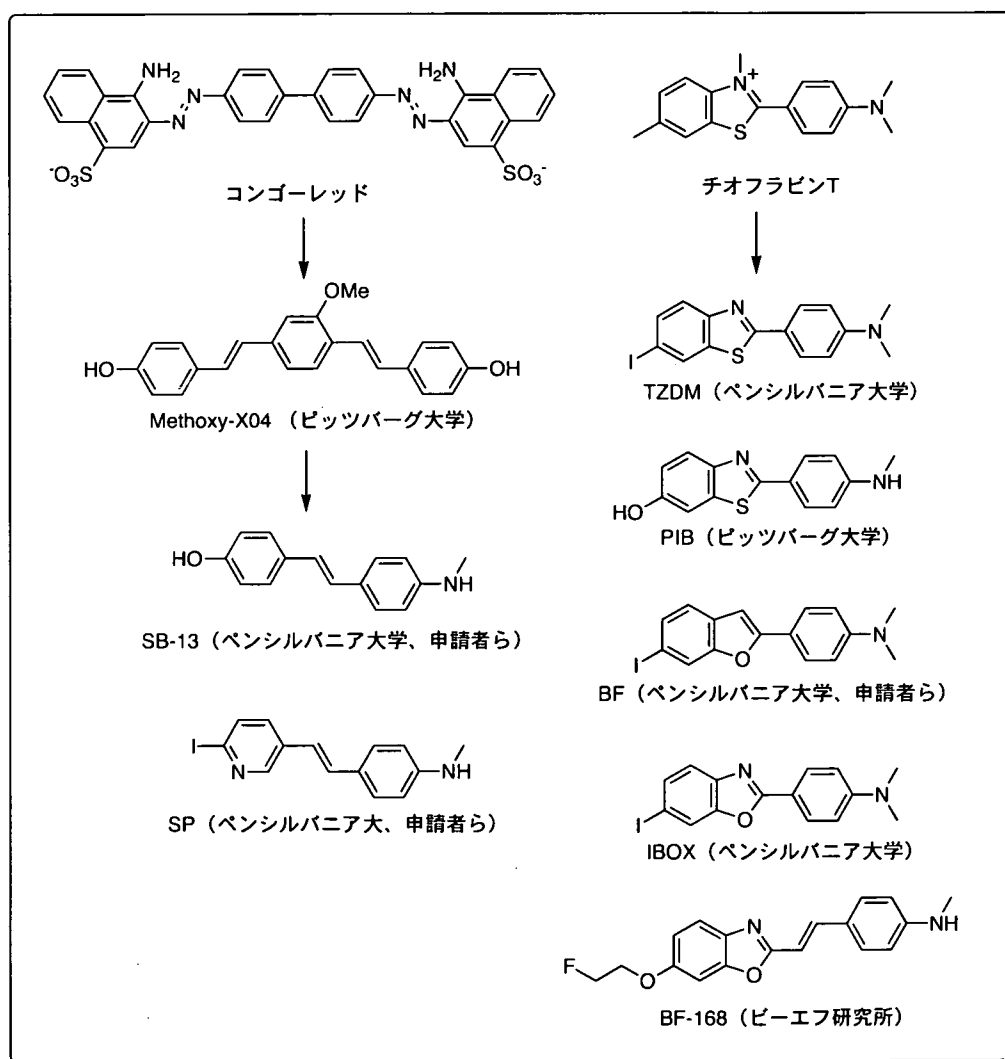


図 2. コンゴレッド、チオフラビン T から派生した既報のアミロイドイメージングプローブの化学構造 (コンゴレッド、チオフラビン T はイオン性化合物であるため、血液脳関門を透過しない。これらを中性化した様々な化合物が開発されてきた。)

ても、予防的診断に応用するのは困難であり、診断を受けられる患者数は限定されると考えられる。一方、本研究で提案する ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ などの SPECT 用核種で標識された SPECT 用プローブが実用化されれば、胸部 X 線 CT のような一般画像検診と同様に全国の病院でアルツハイマー病の診断を行うことが可能になると期待される。

申請者は、2001 年からペンシルバニア大学 Kung 教授の研究室において、博士研究員としてアミロイドイメージングプローブの開発研究に携わってきた。図 2 に示す、ベンゾフラン誘導体 (BF)、スチルベン誘導体 (SB-13)、スチリルピリジン誘導体 (SP) は、いずれもコンゴレッドあるいはチオフラビン T から派生した化合物であり、上記のようなインビボにおける欠点を有した。申請者は、このコンゴレッドおよびチオフラビン T を基本骨格とする化合物の開発研究で培った経験から、より有効なアミロイドイメージングプローブの開発には、コンゴレッドおよびチオフラビン T 以外の基本骨格を持つプローブ化合物の探索が必要であると考えた。

こうした背景をふまえ、我々は、アミロイドイメージングプローブとして機能するコンゴレッド、チオフラ

ビン T とは別の分子骨格の探索研究を独自に行ってきた。その中で、最近我々は、広く植物界に分布するフラボノイド化合物の一種であるフラボンの基本骨格をアミロイドイメージングプローブとして応用することを考案した。我々は、種々の置換基と放射性ヨウ素を導入したフラボン誘導体を開発 (図 3) し、既報のヨウ素標識プローブに比べ、アミロイドイメージングプローブとして優れた性質を示すことを見出した (特許出願済)。本検討結果はまた、従来アミロイドイメージングプローブの基本骨格として用いられてきた、コンゴレッド、チオフラビン T 以外の分子骨格もアミロイドイメージングプローブとして適応可能であることを示唆するものであった。そこで本研究では、フラボノイド系化合物とは異なる、新たな分子ライブラリー構築のため、 $\text{A}\beta$ 凝集体への結合性が報告されている、NSAIDs を基本骨格とする新規アミロイドイメージングプローブの開発を計画した。

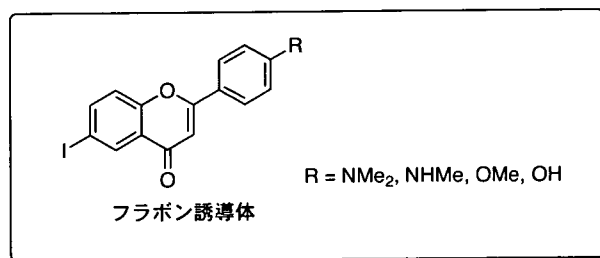


図 3. フラボン誘導体の化学構造

B. 研究方法

試薬・機器

放射性ヨウ素-125 は MP Biomedicals, Inc 製 Iodine-125 (3.7 GBq/mL)を用いた。逆相 HPLC はナカライテスク社製 Cosmosil 5C₁₈-AR-II カラム (4.6×150mm) を用いて、超純水:アセトニトリル=4:6 - 3:7 を溶出溶媒として流速 1mL/min で分析した。中圧分取クロマトグラフィーは山善社製 ULTRA PACK SI-40B カラム (26×300mm)を用いた。¹H NMR は Varian Geminin 300 を用い、テトラメチルシランを内標準物質として測定した。質量分析は、JEOL IMS-DX300 を用いて測定した。分取 TLC は MERCK 社製 12PLC plates 20×20cm Silica gel 60F₂₅₄, 2mm を用いた。Amyloid β-Protein (Human, 1-42) はペプチド研究所より購入し、その他の試薬は特級試薬を用いた。

(1) Aspirin 派生化合物の合成

2-Acetoxy-5-bromobenzoic acid (化合物 1) の合成

5-Bromosalicylic acid 2170 mg (10 mmol) と無水酢酸 2835 μl (30 mmol)

をナスフラスコに入れ、硫酸を数的加えた。9 時間 100°C で加熱還流した後、室温まで冷まし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムを加えて脱水させた。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルム:メタノール:酢酸 = 300:6:5 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、329 mg (収率:12.7%) の化合物 1 を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.34 (s, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H) .

2-Acetoxy-5-(tributylstannyl)benzoic acid (化合物 2) の合成

化合物 1 に 275mg (1.06 mmol) を 1,4-ジオキササン 4 ml に溶かした。Bis(tributyltin) 0.70 ml (1.41 mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム 61.5 mg (0.053 mmol)、トリエチルアミン 4 ml を加えた。120°C で 7 時間加熱還流し、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム:メタノール:酢酸 = 180:5:2 を展開溶媒とする分取 TLC により精製したが、目的物は得られなかった。

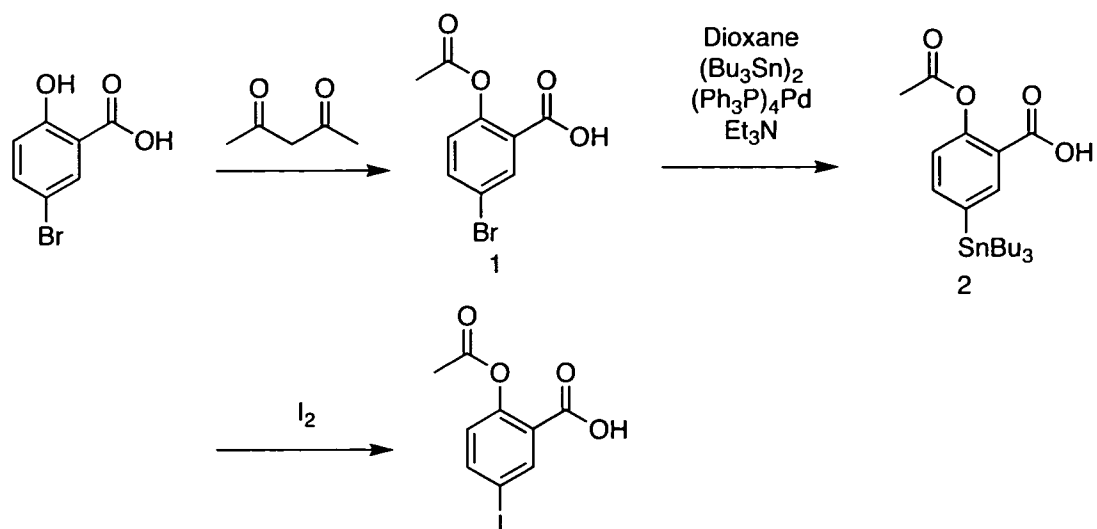


図4. Aspirin 派生化合物の合成経路 (1)

Methyl 2-acetoxy-5-bromobenzoate (化合物3) の合成

Methyl 5-bromosalicylate 462 mg (2 mmol) と、無水酢酸 567 μ l (6 mmol) をナスフラスコに入れ、硫酸を数的加えた。1 時間、100°Cで加熱還流した後、室温まで冷まし、精製水を加え酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄ を加えて脱水させた後、溶媒を減圧留去し、488 mg (収率: 89.4%) の化合物3を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, d, J_1 = 8.7 Hz, J_2 = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H) .

Methyl 2-acetoxy-5-(tributylstannyl)benzoate (化合物4) の合成
化合物3 382 mg (1.4mmol) を1,4-ジオキサン 5 ml に溶かした。

Bis(tributyltin) 0.924 ml (1.86 mmol) 、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム 71 mg (0.06 mmol) 、トリエチルアミン 5 ml を加え、8 時間、120°Cで加熱還流した。溶媒を減圧留去した後、残渣を酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 9 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、141 mg (収率: 20.9%) の化合物4を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87 - 1.34 (m, 27H), 2.34 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H) .
EI-MS : m/z 484 (MH⁺)

Methyl 2-acetoxy-5-iodobenzoate (化合物5) の合成
化合物4 141mg (0.293 mmol) をクロロホルム 2 ml に溶かした。ヨウ素のクロロホルム溶液 (0.8 ml, 0.25 M)

を加え、室温で 25 分攪拌させた。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。Na₂SO₄を加えて脱水させた後、溶媒を減圧留去し、71 mg (収率: 75.7%) の化合物 5 を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.35 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),

6.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, d, *J*₁ = 8.1 Hz, *J*₂ = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H) . EI-MS : *m/z* 320 (M⁺)

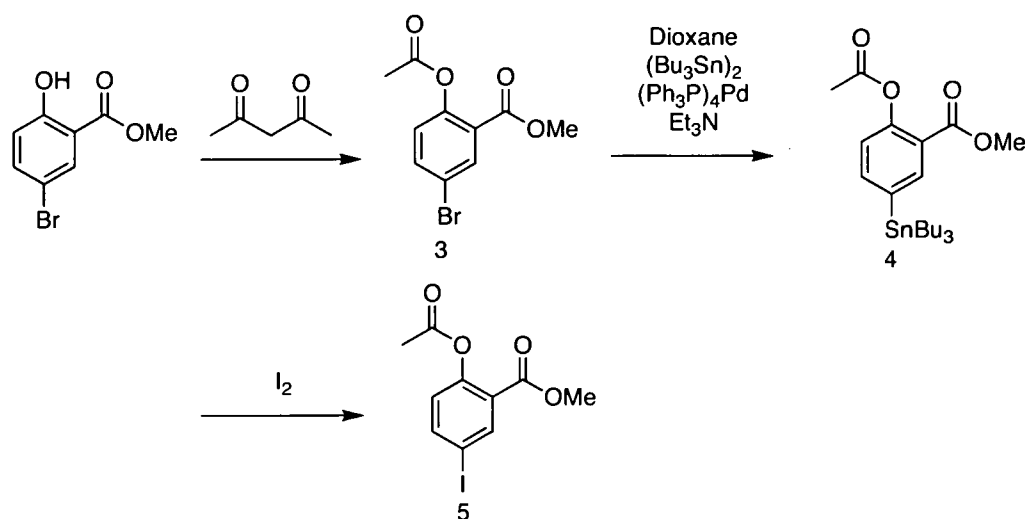


図 5. Aspirin 派生化合物の合成経路 (2)

(2) Indomethacin 派生化合物の合成

2-(5-Methoxy-2-methyl-1-(4-(tributylstannyl)phenylcarbonyl)-1*H*-indol-3-yl)ethanoic acid (化合物 6) の合成

Indomethacin 357mg (1 mmol) を 1,4-ジオキササン 2 ml に溶かした。Bis(tributyltin) 0.66 ml (1.33 mmol)、テトラトリフェニルホスフ

インパラジウム 58 mg (0.05 mmol)、トリエチルアミン 2ml を加え、50 時間、120°C で加熱還流した。しかし、新たなスポットは見られなかった。

Methyl

2-(1-(4-chlorophenylcarbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethanoate 9 化合物 7) の合成

Indomethacin 1735 mg (4.67 mmol) を、メタノール 8 ml に溶かした。硫酸を 5 滴加え、70~80°C に加熱して、1 時間攪拌させた。室温に戻した後、ゆっくりと精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。Na₂SO₄ を加えて脱水させた後、酢酸エチル : n-ヘキサン =

Methyl

2-(5-methoxy-2-methyl-1-(4-(tributylstannyl)phenylcarbonyl)-1H-indol-3-yl) ethanoate (化合物 8) の合成

化合物 7 1555 mg (4.18 mmol) を 1,4-ジオキサン 7 ml に溶かし、Bis(tributyltin) 2.76 ml (5.56

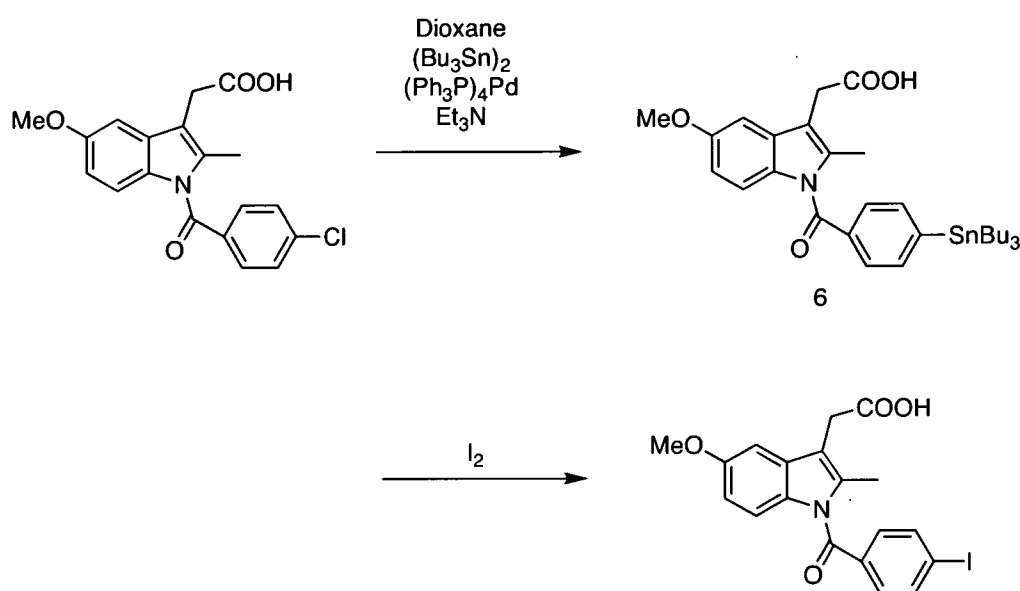


図 6. Indomethacin 派生化合物の合成経路 (1)

1 : 4 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、1555 mg (収率 : 90.0%) の化合物 7 を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.67 (d, d, *J*₁ = 9.0 Hz, *J*₂ = 3.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.4, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H).

mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム 120 mg (0.103 mmol)、トリエチルアミン 5 ml を加えた。120°C で 58 時間加熱還流し、室温に冷ました後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 7 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、156mg (収率 : 5.5 %) の化合物 8 を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.89 – 1.66 (m,

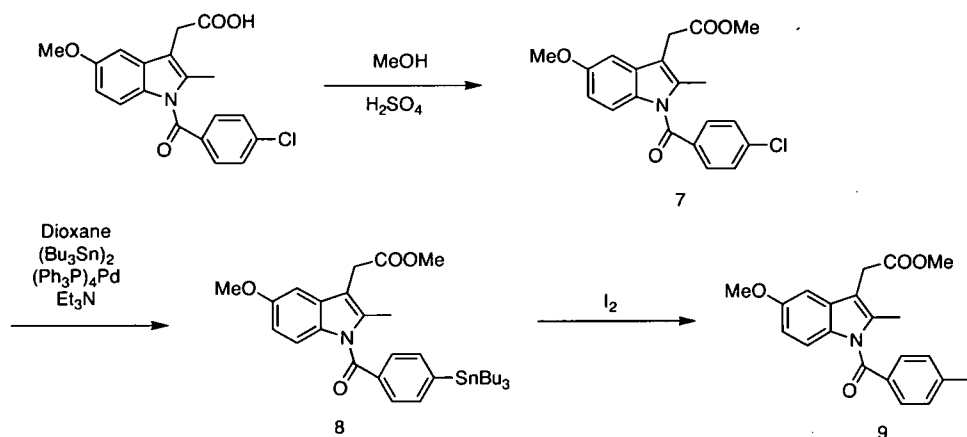
27H), 2.39 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H). EI-MS: m/z 627 (MH^+)

Methyl

2-(1-(4-iodophenylcarbonyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)ethanoate (化合物 9) の合成

化合物 9 12mg (0.018 mmol) をクロロホルム 1 ml に溶かした。ヨウ素のクロロホルム溶液 (0.5 ml, 0.25 M)

和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルムで抽出した。 Na_2SO_4 を加えて脱水させた後、溶媒を減圧留去した。酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:4 を展開溶媒とする分取 TLC にて精製し、3 mg (収率: 36.0%) の化合物 9 を得た。 1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 2.38 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.68 (d, d, $J_1 = 9.0$ Hz, $J_2 = 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H). EI-MS: m/z 463 (M^+)



を加え、室温で 2 時間攪拌させた。飽

図 7. Indomethacin 派生化合物の合成経路 (2)

(2) Ibuprofen 派生化合物の合成
2-(4-Isobutyl-3-nitrophenyl)propanoic acid (化合物 10 の合成)
2-(4-Isobutylphenyl)-propionic Acid
206 mg (1 mmol) を HNO_3 aq(60%)

+ H_2SO_3 2 ml に加えた。溶けなかつたので、EtOH を 3 ml 加えた。その後室温で攪拌。2 時間後、氷冷した水に反応液を注ぎ入れた。この時、溶液は白く濁った。これに酢酸エチルを加

えて、分液した。2N NaOH を加えて水相を中性にし、再度酢酸エチルで分液した。硫酸ナトリウムを加えて脱水させ、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルム：酢酸：メタノール = 18 :

5 : 5 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。主生成物は、目的とする化合物でなく、以降の合成は停止した。

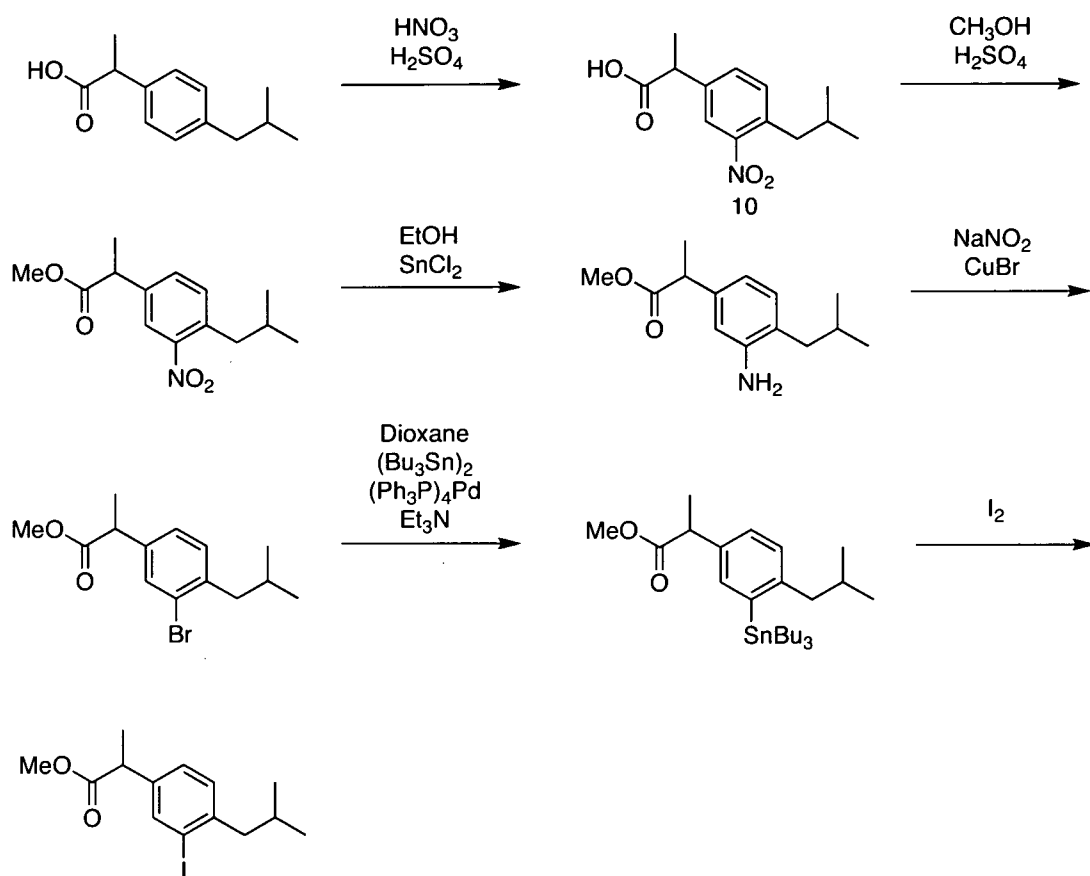


図 8 . Ibuprofen 派生化合物の合成経路

(3) Mecrofenac acid の合成
2-(4-Bromo-3-methylphenylamino)benzoic acid (化合物 11) の合成
2-Chlorobenzoic acid 782.9 mg (5 mmol) 、 4-Bromo-3-methylaniline 930.3 mg (5 mmol) 、 Cu(OAc)₂H₂O

998.3 mg (5 mmol) を methyl-2-pyrrolidinone 5.8 mL 、 N,N,-diisopropyl ethylamine 11.5 mL に懸濁させ、130°Cで 2.5 時間加熱還流した。室温まで冷ました後、水を加え、HCl を加えて pH2 とした。

ブフナーロートを用いて沈殿を分取し、お湯で洗いこみをした。残渣はクロロホルム：メタノール = 18：を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、923 mg (収率:60.3%) の化合物 11 を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.26 (s, 3H), 6.69-7.31 (m, 6H), 8.95 (s, broad, 1H), 9.30 (s, broad, 1H), EI-MS : m/z 306 (M⁺)

2-(4-(Tributylstannyl)-3-methylphenylamino)benzoic acid (化合物 12)

化合物 11 40 mg (0.13 mmol) を 1,4-ジオキサン 3 mL に溶かした。

Bis(tributyltin) 0.09mL (0.17 mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム 7.54 mg (0.067 mmol)、トリエチルアミン 3 mL を加え、130°C で 5 時間加熱還流した。残渣をクロロホルム：MeOH：AcOH = 180：3：3 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製したが、MS により化合物が精製できていないことが確認された。

Methyl

2-(4-bromo-3-methylphenylamino)benzoate (化合物 13)

化合物 12 を 51 mg (0.16 mmol) MeOH に溶かし、H₂SO₄ を加えた。70-80°C で 30 時間加熱還流し、室温に

戻し後水を加え、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムを加えて脱水させ、残渣を酢酸エチル：n-ヘキサン = 1：6 を溶出溶媒とするシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、20mg (収率：39.0 %) の化合物 13 を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.37 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.75 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, d, *J*₁ = 8.7 Hz, *J*₂ = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, d, *J*₁ = 6.9 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 9.40 (s, broad, 1H) .

Methyl

2-(4-(tributylstannyl)-3-methylphenylamino)benzoate (化合物 14)

化合物 13 を 20 mg (0.06 mmol) 1,4-ジオキサン 1 mL に溶かした。

Bis(tributyltin) 0.04 mL (0.08 mmol)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム 3.48 mg (0.003 mmol)、トリエチルアミン 1 mL を加え、130°C で 10 時間加熱還流した。しかしスズ体と思われるスポットは確認されず、分解物と思われるスポットが出現した。

Methyl 2-chlorobenzoate (化合物 15)
2-chlorobenzoic acid 782.9 mg (5 mmol) を MeOH 4 mL に溶かし、硫

酸を 3 滴加えた。70-80°Cで加熱還流し、13 時間反応させた。酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムを加えて脱水させた。溶媒を減圧留去し、801 mg

(収率 : 93.9%) の化合物 16 を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.94 (s, 3H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H).

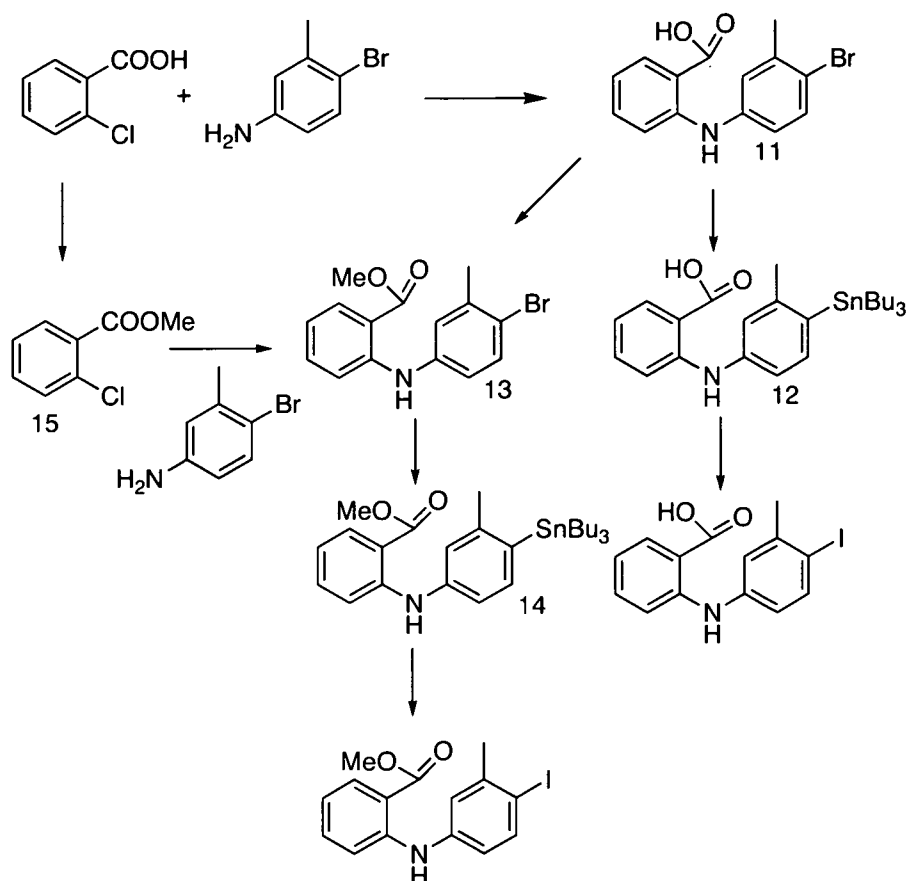


図 9. Meclorfenac 派生化合物の合成経路

(4) ナプロキセン派生化合物の合成
 6-(Tributylstannyl)naphthalene-2-ol
 (化合物 16) の合成
 6-Bromo-2-naphthol (200 mg, 0.90 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.4

mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (50 mg, 0.025 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 5 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/4) を溶出溶媒とする中圧分取クロ

マトグラフィーに付し、化合物 16 を得た。収量 130 mg (収率 33.5%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86-1.57 (m, 27H), 6.92-7.84 (m, 6H).

6-Iodonaphthalen-2-ol (化合物 17) の合成

化合物 16 (130 mg, 0.30 mmol) をクロロホルム (4 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (2 mL, 0.25 M) を加え、室温で 10 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/2) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 17 を得た。収量 19 mg (収率 23.4%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.08-7.11 (m, 2H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 2H), 8.12-8.15 (d, $J=9.3$ Hz, 1H). MS m/z 270 (M^+).

6-Bromo-*N*-methylnaphthalen-2-amine (化合物 18) の合成

6-Bromo-2-naphthol (1.0 g, 4.5 mmol)、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1.6 g, 8.7 mmol)、を水 4 mL に溶かし、Methylamine(40%) (2.0 mL, 22 mmol) を加え 140°C で 5 日間、加熱還流した。室温に冷却後 5% NaHCO_3 を加えクロロホルムで抽出し、無水硫

酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムを溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 18 を得た。収量 568 mg (収率 53.7%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.93 (s, 3H), 3.93 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=1.8$ Hz, 1H) 7.51 (dd, $J=5.7, 5.7$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H).

6-(Tributylstannyl)-*N*-methylnaphthalen-2-amine (化合物 19) の合成

化合物 18 (257 mg, 1.09 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.5 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (37.4 mg, 0.034 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 6 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/4) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 19 を得た。収量 198 mg (収率 40.7%)。

6-Iodo-*N*-methylnaphthalen-2-amine (化合物 20) の合成

化合物 19 (170 mg, 0.38 mmol) をクロロホルム (5 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (2 mL, 0.25 M) を加え、室温で 10 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分

液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/2) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 20 を得た。収量 44 mg (収率 40.8%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.93 (s, 6H), 3.95 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.86 (dd, $J=2.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.7$ Hz, 1H) 7.53 (dd, $J=2.1, 1.8$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H). MS m/z 283 (M^+).

6-Bromo-*N,N*-dimethylnaphthalen-2-amine (化合物 21) の合成

化合物 18 (524 mg, 2.21 mmol) を DMSO (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (1534 mg, 11.09 mmol)、ヨウ化メチル (0.42 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。精製水を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/4) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 21 を得た。収量 167 mg (収率 30.1%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.04 (s, 6H), 6.86 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=2.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=1.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.6 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H).

6-(Tributylstannyl)-*N,N*-dimethylna

phthalen-2-amine (化合物 22) の合成

化合物 21 (167 mg, 0.67 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ピス(トリブチルスズ) (0.3 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (24 mg, 0.021 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 8 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/20) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 22 を得た。収量 45 mg (収率 14.5%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86-1.61 (m, 27H), 3.04 (s, 6H), 6.89 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=2.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H).

6-Iodo-*N,N*-dimethylnaphthalen-2-amine (化合物 23) の合成

化合物 22 (41 mg, 0.089 mmol) をクロロホルム (4 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (2 mL 0.25 M) を加え、室温で 15 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/30) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化

化合物 23 を得た。収量 19 mg (収率 71.8%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.05 (s, 6H), 6.84 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J=2.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 8.04 (d, $J=1.2$ Hz, 1H). MS m/z 297 (M^+).

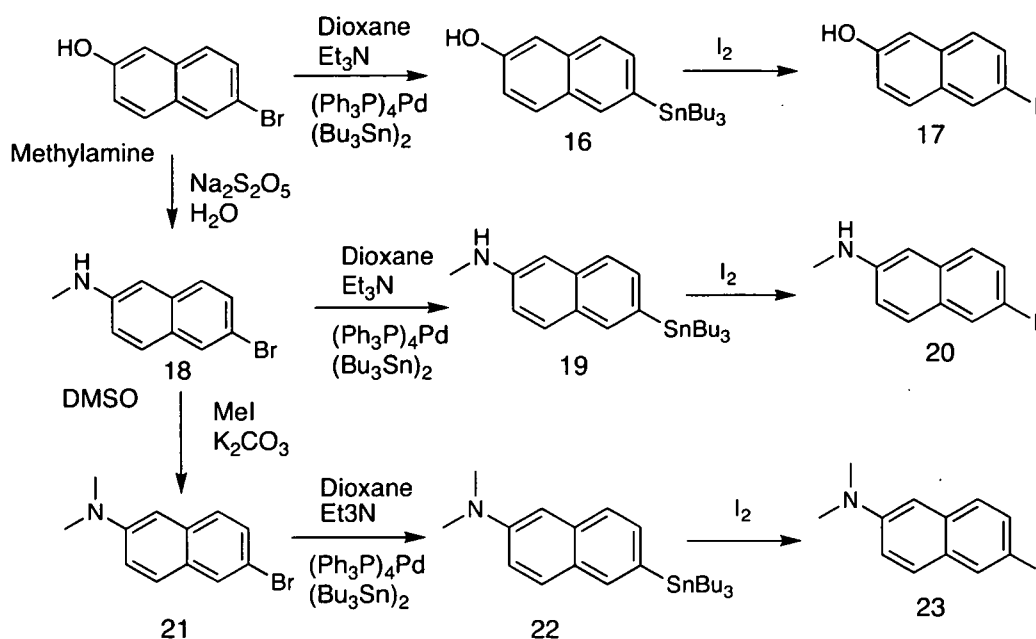


図 10. Naproxen 派生化合物の合成経路

(5) インドメタシン派生化合物の合成(II)

4-(5-Bromo-1*H*-indol-1-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 24) の合成

5-Bromoindole (100 mg, 0.51 mmol) と

4-(dimethylamino)-phenylboronic acid (84 mg, 0.51 mmol)、酢酸銅(II) (200 mg, 1.00 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.18 mL)、適量のモレキュラ

ーシーブス(3A) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 24 を得た。収量 71 mg (収率 44.2%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (s, 6H), 6.55 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=1.8$ Hz, 1H) 7.78 (d, $J=1.2$ Hz, 1H).

4-(5-(Tributylstannyl)-1*H*-indol-1-yl)

-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 25) の合成

化合物 24 (102 mg, 0.32 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.2 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (10 mg, 0.009 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 6 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 25 を得た。収量 21 mg (収率 12.4%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87-1.56 (m, 27H), 3.02 (s, 6H), 6.61 (d, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=3.0\text{ Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H).

4-(5-Iodo-1*H*-indo-1-yl)-*N,N*-dimethylbenzenamine (化合物 26) の合成
化合物 25 (21 mg, 0.04 mmol) をクロロホルム (3 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (1 mL, 0.25 M) を加え、室温で 10 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/4) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 26 を得た。収量 8 mg (収率

55.3%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (s, 6H), 6.54 (d, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 7.2 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.41 (dd, $J=1.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=1.2\text{ Hz}$, 1H). MS m/z 362 (M^+).

1-(4-Bromophenyl)-5-nitro-1*H*-indole (化合物 27) の合成

5-Nitroindole (100 mg, 0.62 mmol) と 4-bromophenylboronic acid (102 mg, 0.51 mmol)、酢酸銅(II) (200 mg, 1.00 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.18 mL)、適量のモレキュラーシーブス 3A を加え室温で 1 時間攪拌した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 9 を得た。収量 144 mg (収率 73.2%) $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.87 (d, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=3.3\text{ Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=2.4, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=2.1\text{ Hz}$, 1H).

1-(4-Bromophenyl)-1*H*-indol-5-amine (化合物 28) の合成

化合物 27 (144 mg, 0.45 mmol) をエタノール (10 mL) に溶解し、塩化スズ(II) (430 mg, 2.27 mmol) を攪拌

しながらゆっくりと加え、9時間加熱還流した。1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン(1/2)を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物28を得た。収量88mg(収率67.5%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.01 (s, 2H), 6.50 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=2.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.20 (d, $J=3.0$ Hz, 1H) 7.34 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 7.60 (d, $J=8.7$ Hz, 2H).

1-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-1*H*-indol-5-amine (化合物29)の合成
化合物28 (88 mg, 0.31 mmol) 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.2 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (16 mg, 0.014 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて12時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物29を得た。収量15 mg (収率9.8%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88-1.58 (m, 27H) 6.49 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=2.1, 2.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=3.0$ Hz, 1H) 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

1-(4-Iodophenyl)-1*H*-indol-5-amine (化合物30)の合成

化合物29 (15 mg, 0.05 mmol) をクロロホルム (5 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (1 mL, 0.25 M) を加え、室温で20分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/2) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物30を得た。収量2 mg (収率19.8%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J=1.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.8 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).

1-(4-Bromophenyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indol-5-amine (化合物31)の合成

化合物30 (57 mg, 0.198 mmol) とパラホルムアルデヒド (57 mg, 1.90 mmol) を酢酸 (5 mL) に溶解し、水素化シアノホウ素ナトリウム (83 mg, 1.31 mmol) を攪拌しながらゆっくりと加え、室温で2時間攪拌した。1N水酸化ナトリウムを加えてクロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、化合物31を得た。収量43 mg (収率68.7%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.96 (s, 6H), 6.58 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=2.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H).

1-(4-(Tributylstannyl)phenyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indol-5-amine (化合物 3 2)の合成

化合物 3 1 (43 mg, 0.14 mmol) を 1,4-ジオキサン (5 mL) に溶解し、ビス(トリブチルスズ) (0.1 mL)、テトラトリフェニルホスフィンパラジウム (6.3 mg, 0.005 mmol)、トリエチルアミン (5 mL) を加えて 6 時間加熱還流した。反応溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を溶出溶媒とする中圧分取クロマトグラフィーに付し、化合物 3 2 を得た。収量 6.2 mg (収率 8.6%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.89-1.57 (m, 27H), 2.94 (s, 6H), 6.56 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.9 (dd, $J=2.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.05 (d,

$J=2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H).

1-(4-Iodophenyl)-*N,N*-dimethyl-1*H*-indol-5-amine (化合物 3 3)の合成

化合物 3 2 (38 mg, 0.07 mmol) をクロロホルム (5 mL) に溶解し、ヨウ素のクロロホルム溶液 (1 mL, 0.25 M) を加え、室温で 5 分間攪拌した。飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を停止させ、クロロホルム層を分液し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチル/ヘキサン (1/9) を展開溶媒とする分取用 TLC により精製を行い、化合物 3 3 を得た。収量 6 mg (収率 22.9%) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (s, 6H), 6.57 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J=2.7, 2.4$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.44 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 2H).