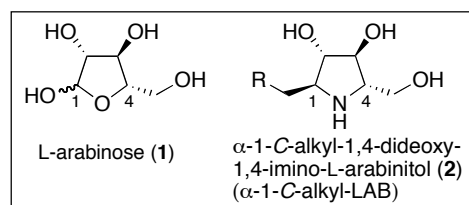


**α -1-*C*-アルキル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-L-アラビニトールの
不斉合成とその α -グルコシダーゼ阻害活性評価**

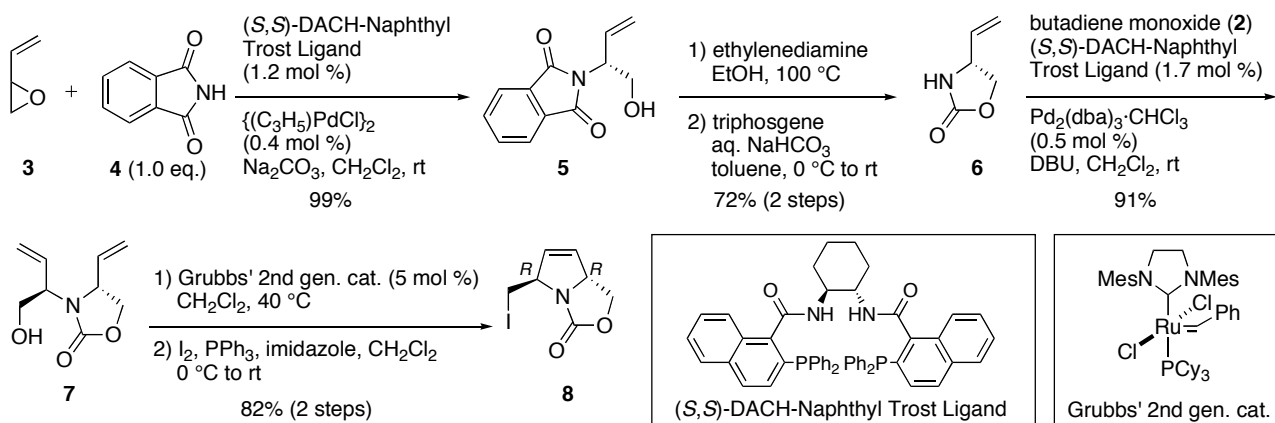
1) 東北薬科大学薬学部、2) 富山大学病院薬剤部、3) 北里大学薬学部 ○名取良浩¹⁾、
今堀龍志¹⁾、吉村祐一¹⁾、加藤敦²⁾、足立伊佐雄²⁾、広野修一³⁾、高畑廣紀¹⁾

糖の環内部の酸素原子を窒素原子で置換したイミノ糖は、糖のミミック体として機能するため、低分子医薬品の候補化合物として近年極めて注目されている化合物群である。今回、私達は糖尿病治療薬開発を目指し、 α -1-*C*-アルキル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-L-アラビニトール (**2**) (α -1-*C*-アルキル-LAB)の不斉合成とその α -グルコシダーゼ阻害活性について検討を行った。

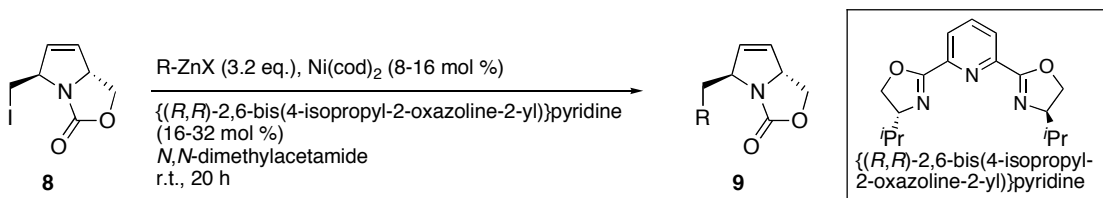


(1) α -1-*C*-アルキル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-L-アラビニトール (2**)の不斉合成¹⁾**

Trost らの報告²⁾を参考に、ブタジエンモノオキシド (**3**)とフタルイミド (**4**)から、2 回の不斉アリル位アミノ化と閉環メタセシス反応を経て、光学活性なヨウ化アルキル **8** を調製した。



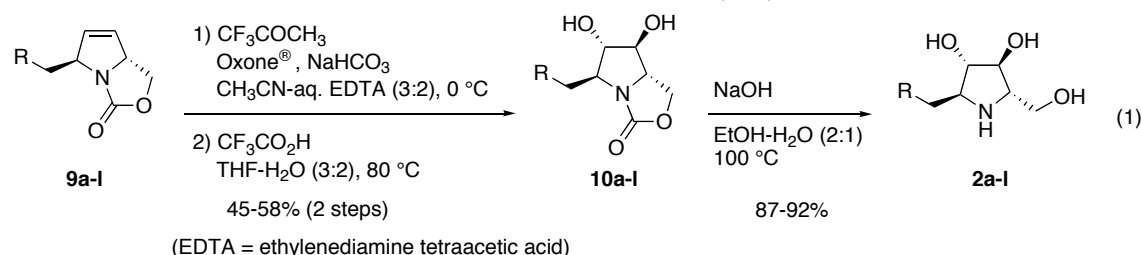
ヨウ化アルキル**8**に対し、ニッケル触媒を用いた sp^3C - sp^3C 根岸クロスカップリング反応³⁾によりアルキル側鎖の導入を行った。本反応では、種々のアルキルハライド由来の亜鉛試薬を用いた場合も、良好な収率で目的のカップリング生成物**9a-l**を得ることが出来た。



entry	R-ZnX	product	yield (%) ^{a)}	entry	R-ZnX	product	yield (%) ^{a)}
1	CH ₃ -ZnI	9a	69	7	CH ₃ (CH ₂) ₆ -ZnBr	9g	68
2	CH ₃ CH ₂ -ZnI	9b	63	8	CH ₃ (CH ₂) ₇ -ZnBr	9h	72
3	CH ₃ (CH ₂) ₂ -ZnBr	9c	78	9	CH ₃ (CH ₂) ₈ -ZnBr	9i	66
4	CH ₃ (CH ₂) ₃ -ZnBr	9d	63	10	CH ₃ (CH ₂) ₉ -ZnBr	9j	71
5	CH ₃ (CH ₂) ₄ -ZnBr	9e	69	11	Ph(CH ₂) ₃ -ZnBr	9k	64
6	CH ₃ (CH ₂) ₅ -ZnBr	9f	69	12	ⁱ Pr(CH ₂) ₂ -ZnI	9l	72

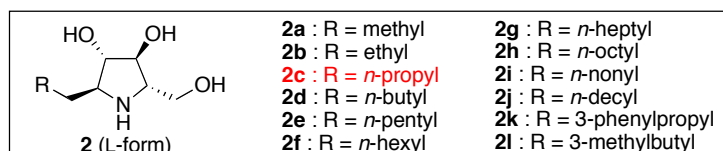
^{a)} Isolated yield.

続くエポキシ化とその開環を経てジオール **10** に誘導した後、塩基性条件下、オキサゾリジノンの加水分解を行い、目的のイミノ糖誘導体である α -1-C-アルキル-LAB (**2a-l**) を合成することが出来た。



(2) α -1-C-アルキル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-L-アラビニトール (**2**) の α -グルコシダーゼ阻害活性評価^{1b)}

合成したイミノ糖誘導体**2**を用い、ラット腸管由来のマルターゼとスクラーゼに対する *in vitro* の α -グルコシダーゼ阻害活性の測定を行った。その結果、R = *n*-プロピル基である α -1-C-*n*-ブチル-LAB (**2c**) が極めて高い酵素阻害作用を示した。その活性は、 α -グルコシダーゼ阻害作用を持つ糖尿病治療薬と同等以上であった。また、**2c** の鏡像異性体 *ent*-**2c** (D-form) を合成し、その酵素阻害作用を測定したが、興味深い事に、ほとんど活性を示さなかった。



compound	maltase	sucrase	compound	maltase	sucrase
2a	2.6	0.68	2i	1.2	1.7
2b	1.7	0.26	2j	3.9	13
2c	0.13	0.032	2k	0.22	0.31
2d	0.71	0.19	2l	0.19	0.24
2e	0.51	0.11	<i>ent</i> - 2c	NI	392
2f	0.38	0.24	Acarbose	0.18	2.9
2g	0.32	0.45	Voglibose	0.12	0.37
2h	0.84	1.4	Miglitol	1.3	1.0

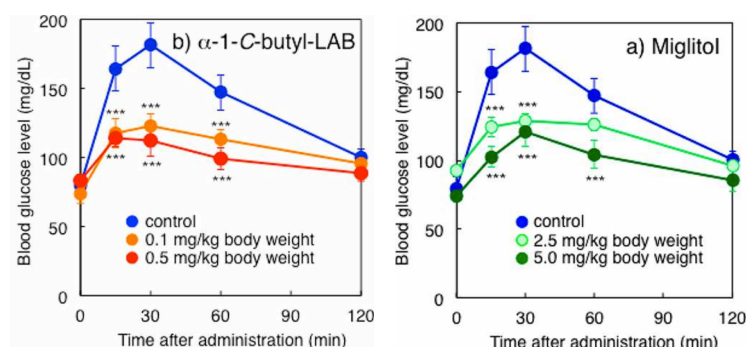
NI = less than 50% inhibition at 1000 μ M.

次に、*in vitro* で高い活性を示した α -1-*n*-C-ブチル-LAB (**2c**) を用いて *in vivo* の酵素阻害作用の検討を行った。ddY 系マウスに対してスクロースと共に、**2c** またはミグリトールを経口投与した後、血中グルコース濃度の経時変化を測定した。その結果、スクロースのみを投与したコントロール群と比べ、**2c** を投与した場合は、有意に血中グルコース濃度の上昇が抑制出来る事が判明した。その活性をミグリトールと比較した場合、**2c** はミグリトールよりも低用量で同等の抑制作用を示す事も明らかとなった。

さらに、**2c** の酵素阻害様式の解明、酵素とのドッキングシミュレーションについても検討を行い、興味深い知見を得ることが出来た。

以上、今回我々は、新規イミノ糖誘導体 α -1-C-アルキル-LAB (**2**) の触媒的不斉合成を達成した。本合成経路では、 sp^3C - sp^3C 根岸クロスカップリング反応により、ヨウ化アルキル **8** に種々のアルキル側鎖を導入することが出来るため、C1 位置換基のライブラリー構築が可能である。合成したイミノ糖誘導体 **2** は、*in vitro* で高い α -グルコシダーゼ阻害作用を持つことが明らかとなり、特に α -1-*n*-C-ブチル-LAB (**2c**) では、臨床で用いられている糖尿病治療薬と同等以上の活性を示した。さらに、**2c** は、*in vivo* でも血中グルコース濃度の上昇を強力に抑制することが判明したため、新たな糖尿病治療薬の有力な候補化合物として期待できる。

Blood glucose levels of male ddY mouse after an oral load with sucrose



References; 1) (a) Natori, Y.; Imahori, T.; Murakami, K.; Yoshimura, Y.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Adachi, I.; Takahata, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 738. (b) Kato, A.; Adachi, I.; Natori, Y.; Hirono, S.; Takahata, H. *et al. J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10347. 2) (a) Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5987. (b) Trost, B. M.; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607. 3) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726.