

医薬品中間体として重要なキノキサリン 誘導体の安価な新規製造法

大阪府立大学 生命環境科学部
生物情報科学科

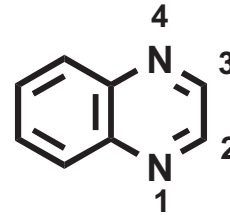
准教授 谷森 紳治

研究背景

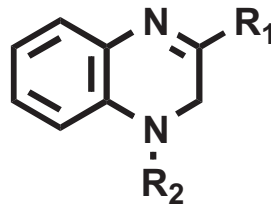
キノキサリン(quinoxaline)とは



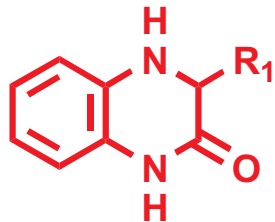
pyrazine



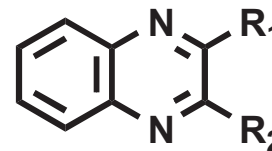
quinoxaline



1,2-dihydro-1,3-
disubstituted quinoxaline

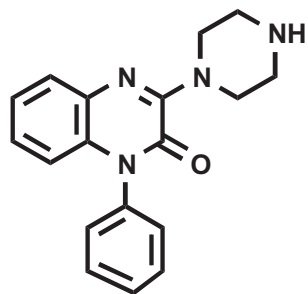


キノキサリノン
3-substituted dihydro-
1H-quinoxalin-2-one

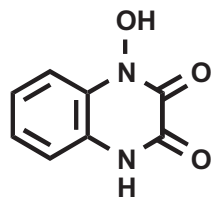


2,3-disubstituted
quinoxaline

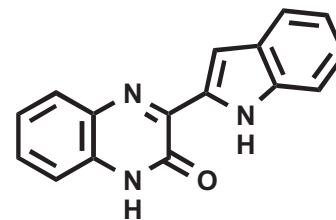
医薬品などとして有用なキノキサリン



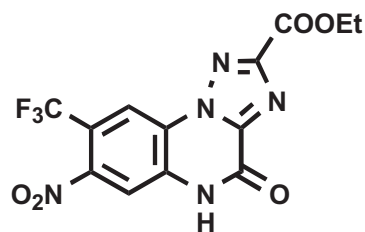
Norepinephrine
Reabsorption Inhibitor



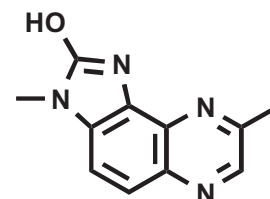
Glutamate Receptor
Antagonist



VEGF Inhibitor



Agent Affecting the
Central Nervous System

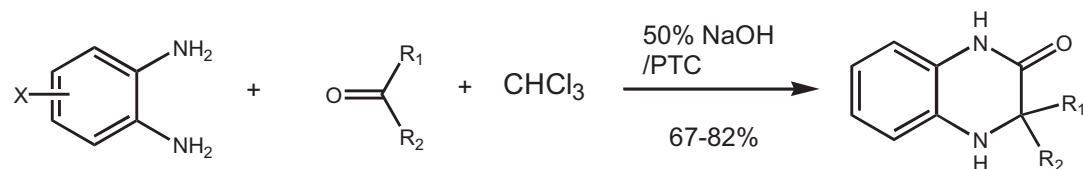


Potential Agent for the
Treatment of Cancer

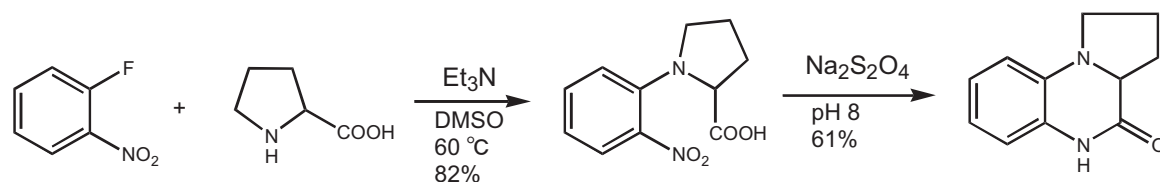
Shelkun, R. M. *et al.*, PCT Int. Appl. WO 2006016278 IB 2005002916.; Carla, V. *et al.* *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 262-272.; Zenser, V. T. *et al.* *Chem. Res. Toxicol.*, **2006**, 19, 325-333.; Koseki, J. *et al.*, PCT Jpn. Appl. JP 2005288662.; Sakamoto, S. *et al.*, PCT Jpn. Appl. JP 1995165756.

従来のキノキサリン製造法(1)

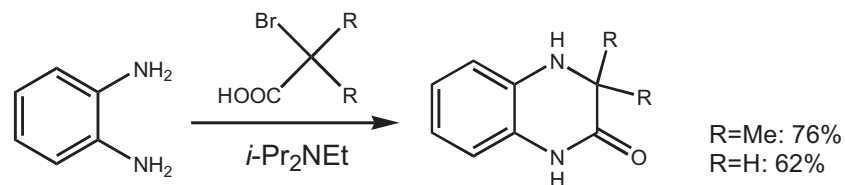
Lai, J. T. *Synthesis*, **1982**, 71.



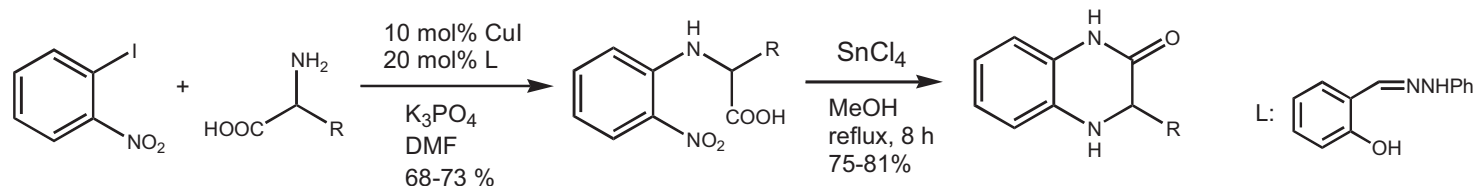
Abou-Gharbia, M. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1984** (27) 1743.



TenBrink, R. E. *J. Med. Chem.* **1994** (37) 758.

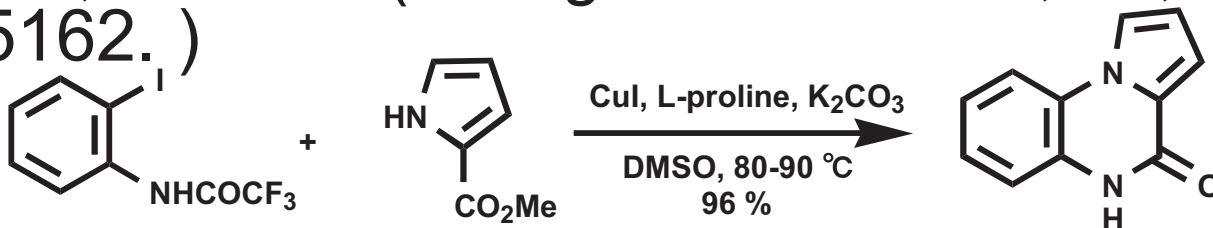


Jiang, Y. *et al.*, *Synlett*, **2007**, 1836.

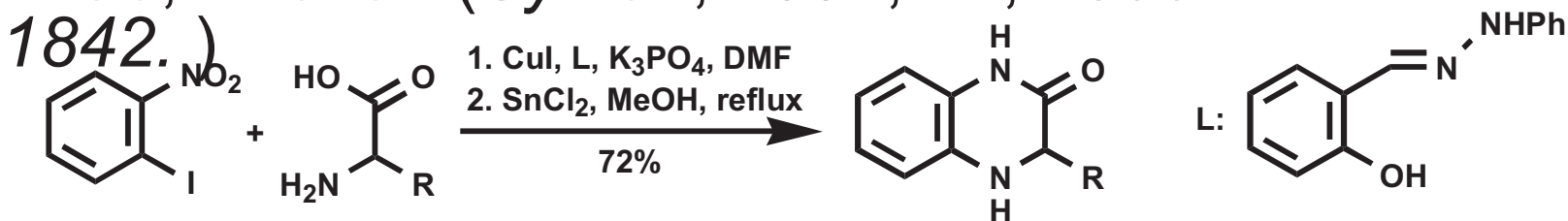


従来のキノキサリン製造法(2)

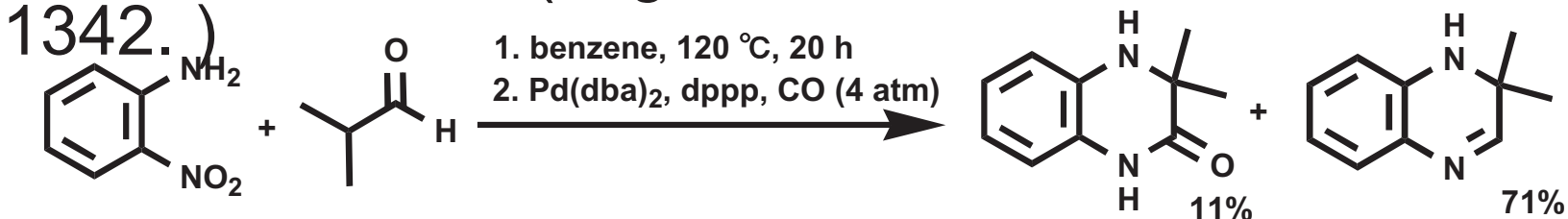
- Ma, D. *et al.* (*J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5159-5162.)



- Zhao, Y. *et al.* (*Synlett*, **2007**, 12, 1836-1842.)



- Tamariz, J. *et al.* (*Org. Lett.* **2002**, 4, 1339-1342.)



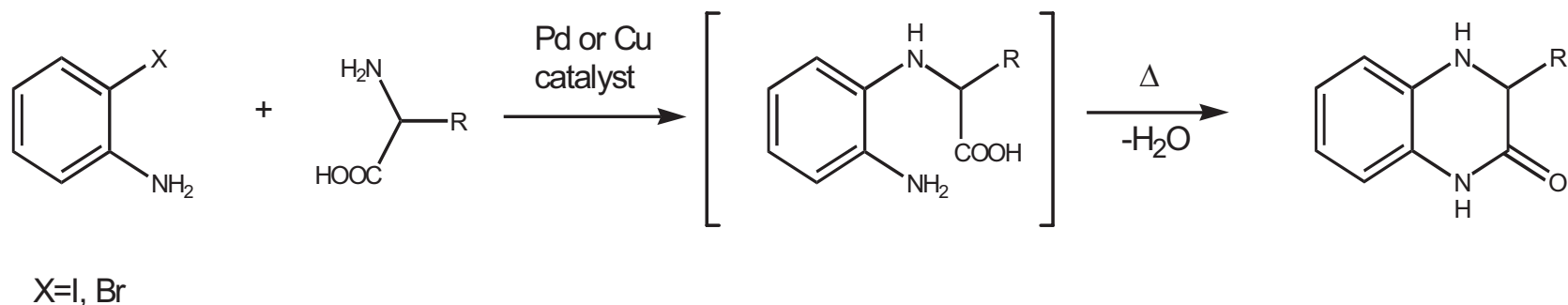
問題点: 多段階; 毒性を有する試薬; 誘導体合成には不向き:
光学活性体の合成例がない。

研究の動機付け

- キノキサリンには、医薬品等有用な化合物が多い。
- 従来の合成法には問題点も存在する。
- 有効な合成法が見出されれば、医薬品製造法の改良、新薬の発見、新たなキノキサリン誘導体の合成につながると考えた。

新しい合成法の提案

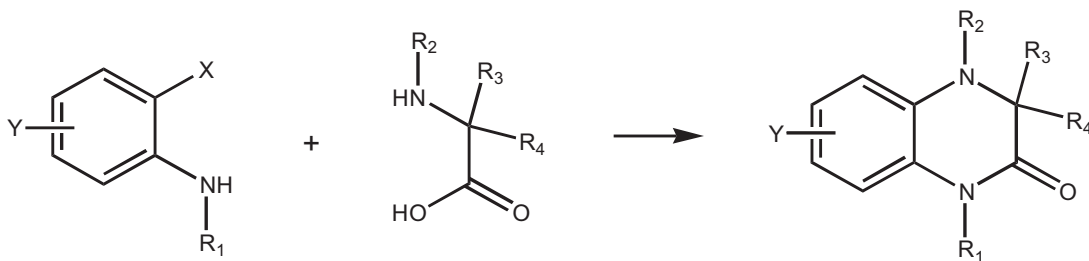
2-ハロアニリンとアミノ酸を出発物質とした一段階合成法



予想される利点:

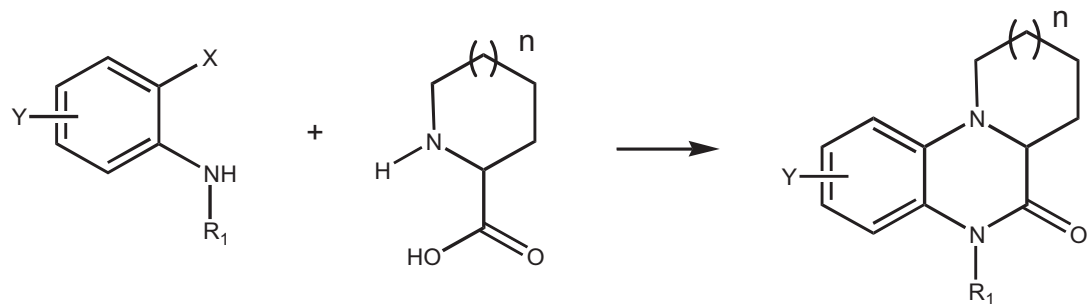
- ・出発物質が入手容易
- ・光学活性体が得られる
- ・触媒が安価で低毒性
- ・配位子が不要、

予想される展望



二環性

鎖状アミノ酸



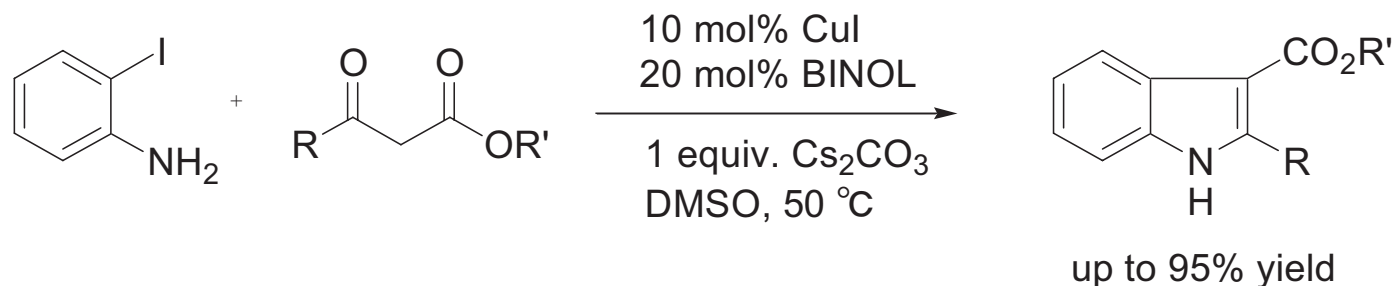
三環性

環状アミノ酸

多様な構造を有するキノキサリンの合成が可能となる。

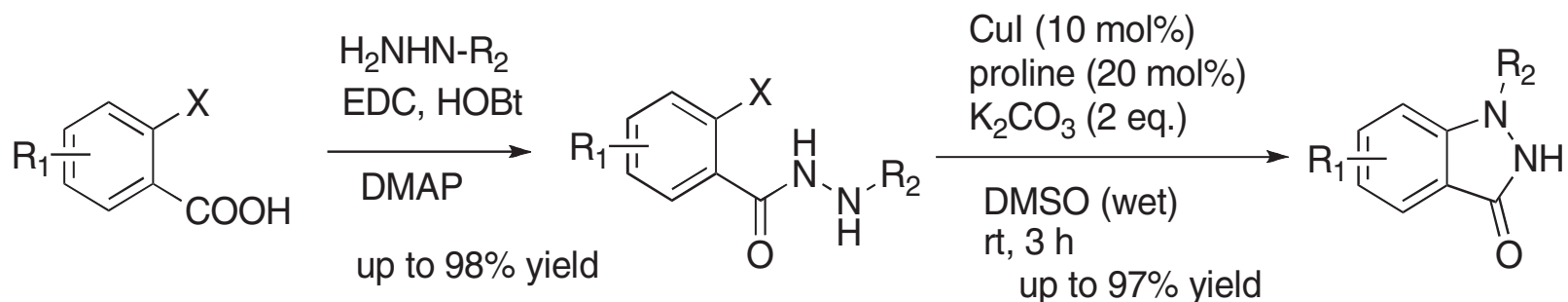
新技術の基となる研究成果・技術

・銅触媒を用いたインドールのワンポット合成



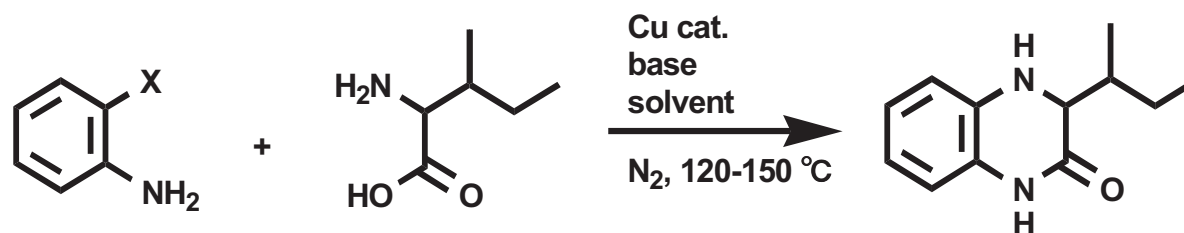
Tanimori, S; Ura, H.; Kirihata, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3977-3980.

・分子内環化反応を用いたインダゾロンの合成



Tanimori, S.; Ozaki, Y.; Iesaki, Y.; Kirihata, M. *Synlett*, **2008**, 1973-1975.

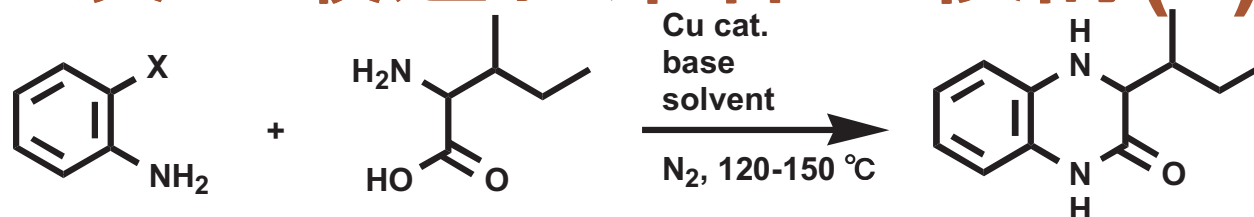
反応条件の最適化検討 (1)



entry	cat. (mol%)	ligan d	base (eq)	solven t	condition	X	yield [%] ^a
1 ^b	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	150 °C, 5 h	Br	34
2	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	150 °C, 12 h	Br	20
3	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMF	120 °C, 12 h	Br	51
4	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMA	120 °C, 12 h	Br	55
5	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Br	73
6	CuI (10)	none	Cs ₂ CO ₃ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Br	0
7	CuI (10)	none	K ₂ CO ₃ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Br	0

^a isolated yield. ^b Zhao, Y. *et al. Synlett*, 2007,12, 1836-1842.

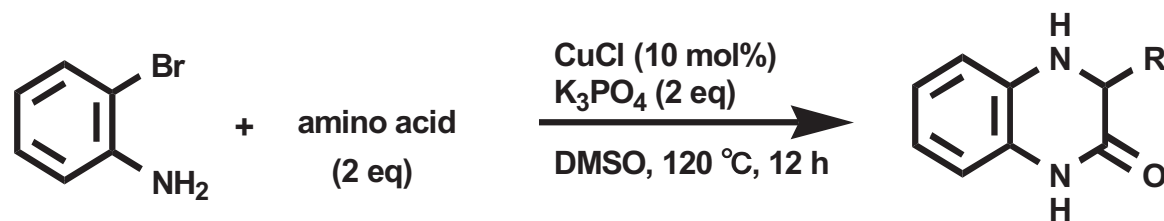
反応最適化条件の検討(2)



entry	cat. (mol%)	ligand	base(eq)	solvent	condition	X	yield [%] ^a
8	CuI (10)	BINOL^b	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Br	80
9	CuI (10)	ethylene glycol	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Br	46
10	CuBr (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Br	72
11	CuCl (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Br	85
12	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	wet DMSO	120 °C, 12 h	Br	49
13	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	I	0
14	CuI (10)	none	K ₃ PO ₄ (2)	DMSO	120 °C, 12 h	Cl	0

^a isolated yield. ^b Tanimori, S.; Ura, H.; Kirihata, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2314-2326

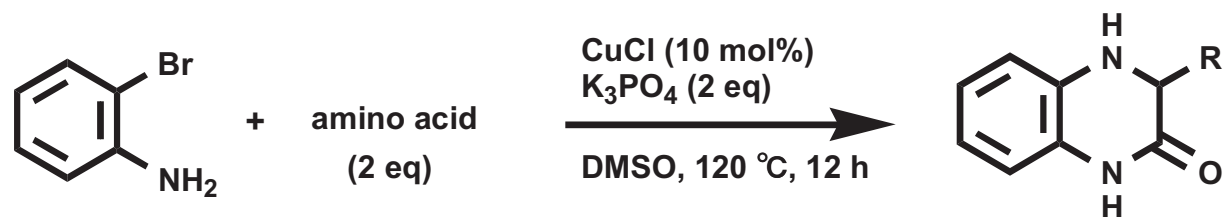
様々な α -アミノ酸との反応 (1)



entry	amino acid	product	yield (%) ^a	entry	amino acid	product	yield (%)
1			85	5			69
2			95	6			54
3			71	7			99
4			84	8			54

^a isolated yield

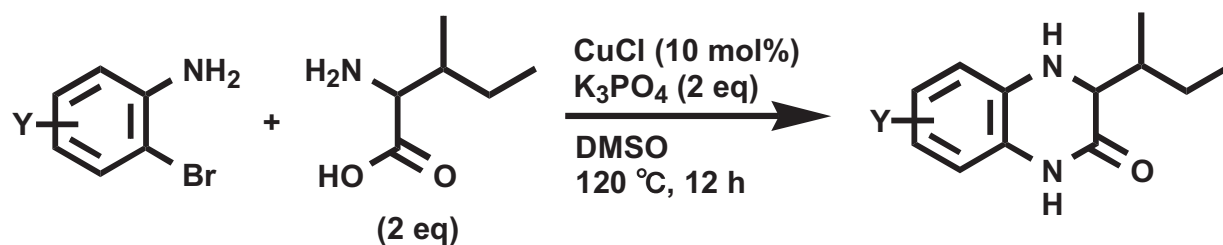
様々な α -Amino Acid との反応 (2)



entry	Aminoacid	product	yield (%) ^a	entry	amino acid	product	yield (%)
9			42	13			20
10			40	14			0
11			29	15			0
12			48	16			0

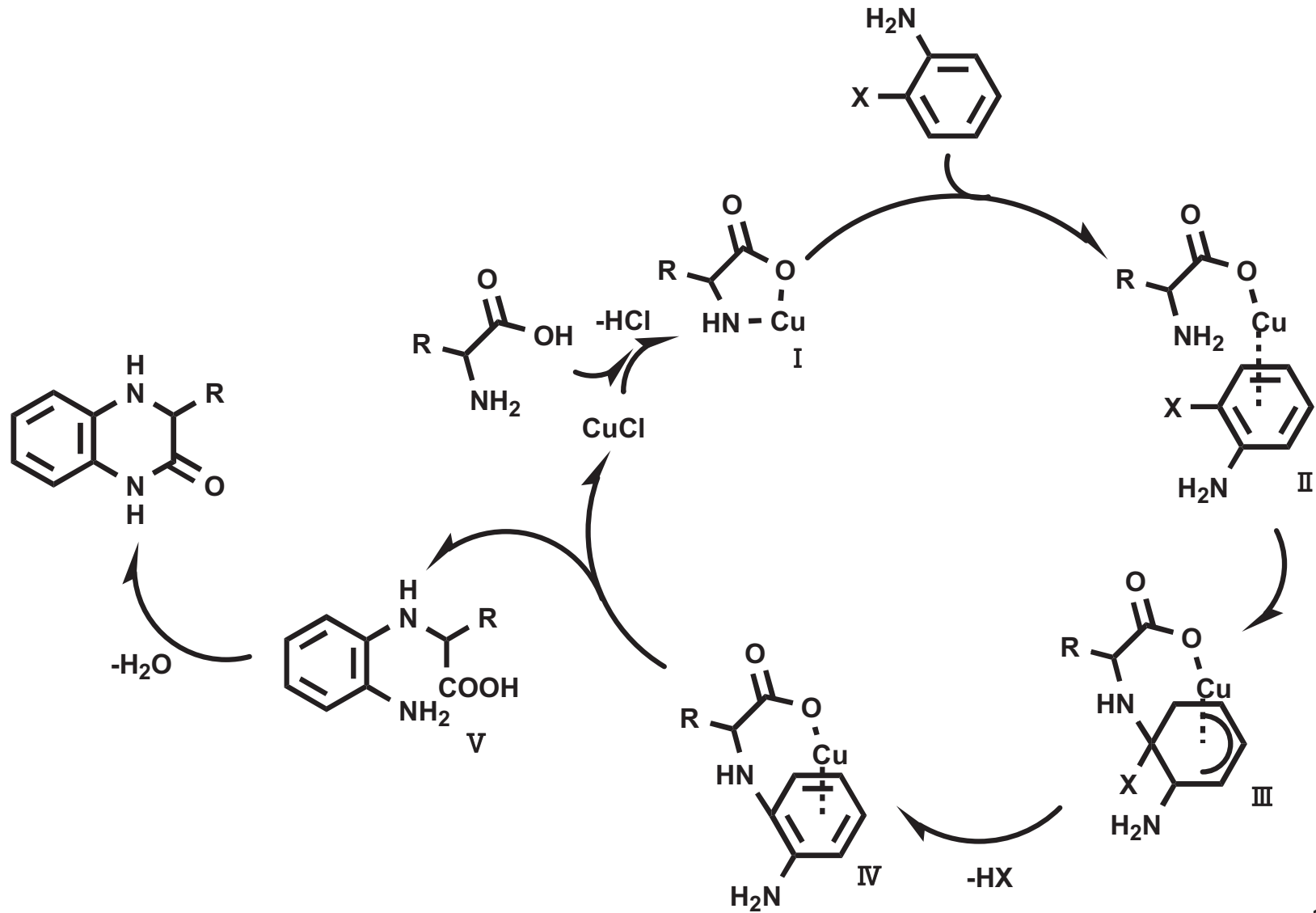
^a isolated yield

様々な置換アニリンを用いた反応 2

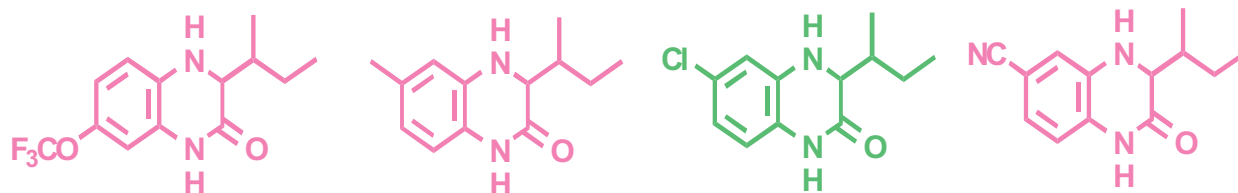
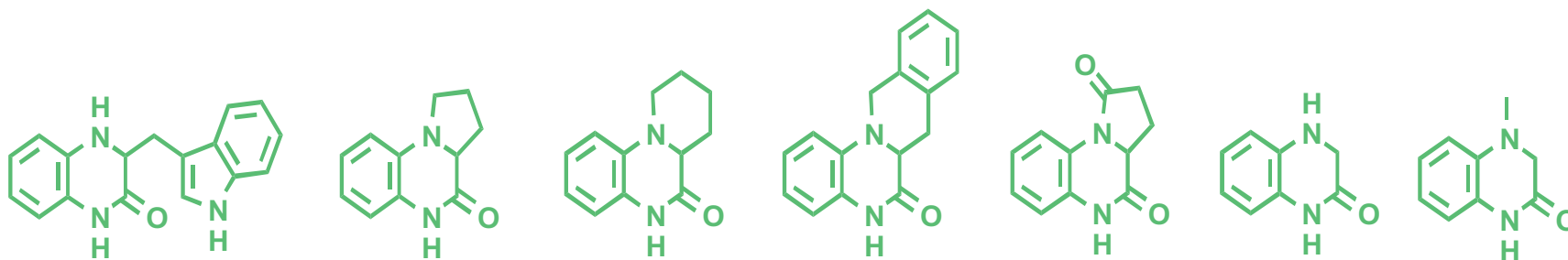
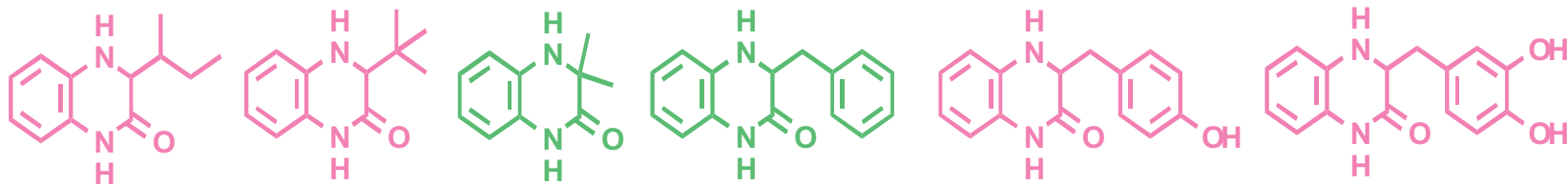


entry	substituted 2-bromoaniline	product	yield (%) ^a	entry	substituted 2-bromoaniline	product	yield (%)
1			63	4			19
2			71	5			0
3			40	^a isolated yield			

推定反応機構

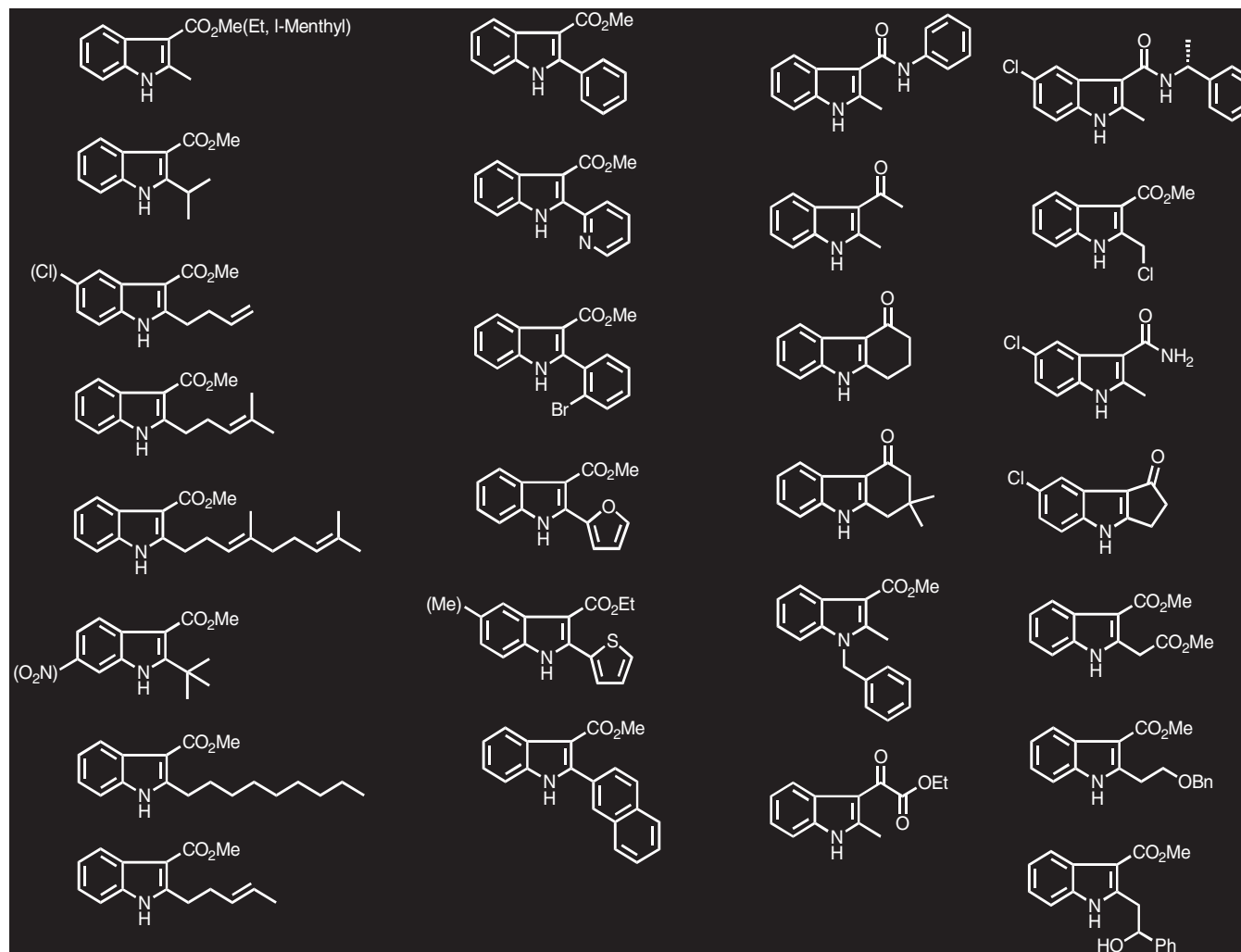


キノキサリノンライブラリー



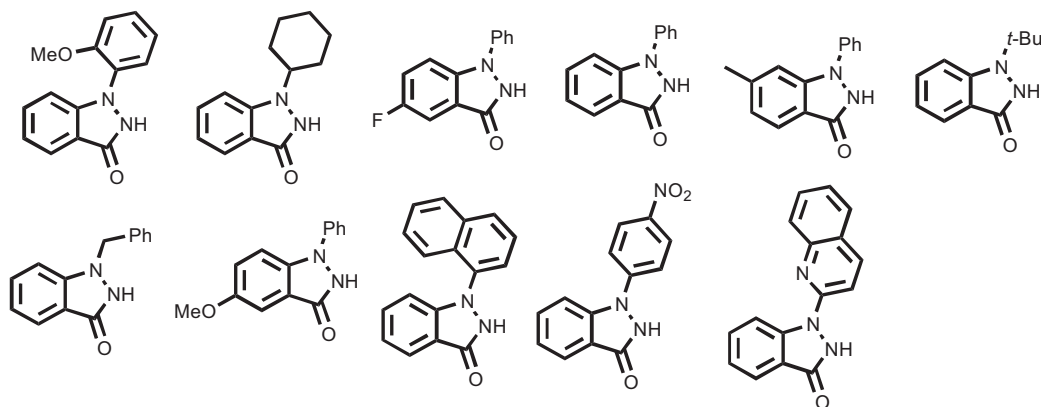
当方が有する化合物ライブラリー(1)

- インドール

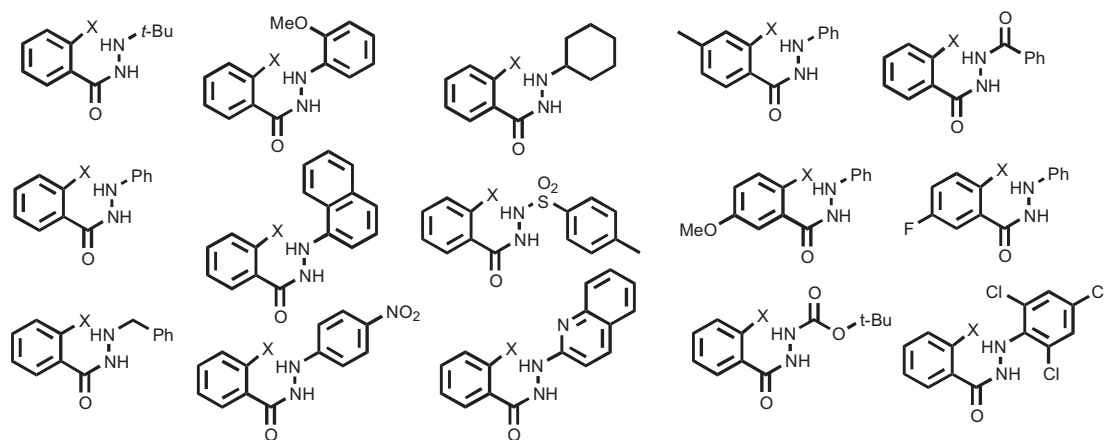


当方が有する化合物ライブラリー(2)

インダゾール



酸ヒドラジド

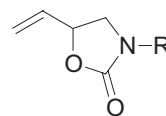


X=Br, I

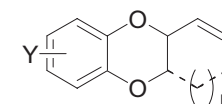
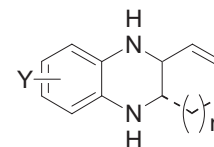
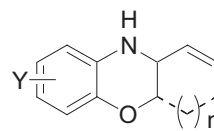
当方が有する化合物ライブラリー(3)

—その他—

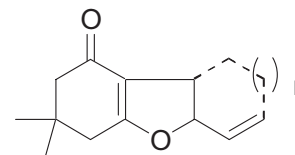
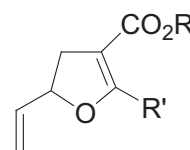
- オキサゾリジノン



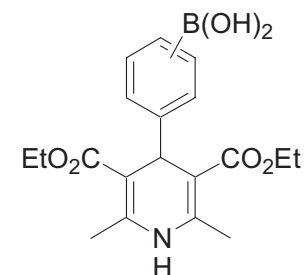
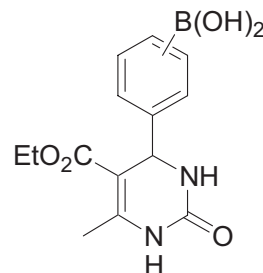
- フェノキサジン、フェナジン、ダイオキシシン



- フラン



- ホウ素化合物



本反応の特徴・従来法との比較

- 従来法と比べ、出発原料が入手容易であり、触媒も安価。
- 反応操作が簡便。
- さまざまな置換様式を持つキノキサリン化合物のライブラリー構築が容易。

想定される用途

- 創薬のためのスクリーニング化合物
ライブラリーの構築
- 既存医薬品中間体の簡便合成

想定される業界

- 利用者・対象
製薬・農薬メーカー、大学・公共機関研究者
- 市場規模
不明

実用化に向けた課題

- 市場調査(市場規模、市場価値、需要はどの程度か?)
- 製品化のノウハウ

企業への期待

- 新規化合物のライブラリー販売等を検討されている企業との共同研究を希望。
- 公的機関の補助によるベンチャー形態も可能?

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : ジヒドロキノキサリン誘導体の製造方法およびジヒドロキノキサリン誘導体
- 出願番号 : 特願2009-050214
- 出願人 : 公立大学法人大阪府立大学
- 発明者 : 谷森紳治、切畑光統

お問い合わせ先

**公立大学法人 大阪府立大学
産学官連携機構リエゾンオフィス**

TEL 072-254-9872

FAX 072-254-9874

e-mail ipbc@iao.osakafu-u.ac.jp