

平成 22 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19590111  
 研究課題名：サラシノールをシードとする新規スルホニウム塩型食後過血糖改善剤の合成と活性評価  
 研究課題名：Synthesis and evaluation of new  $\alpha$ -glucosidase inhibitors having thiosugar-sulfonium salt structure based on salacinol  
 研究代表者  
 田邊 元三 (TANABE GENZO)  
 近畿大学・薬学部・准教授  
 研究者番号：40217104

研究成果の概要（和文）：Salacinol (**1**) は、アーユルベータ医学で用いられている糖尿病の特効薬物 (*Salacia reticulata*) から単離された極めて強い血糖値上昇抑制 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害) 作用を示す化合物である。今回、**1** の5員環チオ糖部が阻害活性に及ぼす影響を検討するために、**1** の5員環を開裂した数種のモデル化合物を合成し、その  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性を評価した。その結果、いずれのモデル化合物の活性も極めて低くとどまり、強い活性発現には **1** の5員環チオ糖構造が必須であることが判明した。

研究成果の概要（英文）：Salacinol (**1**) is a potent glycosidase inhibitor isolated from Ayurvedic medicine (*Salacia reticulata*), which is traditionally used for the treatment of diabetes in Sri Lanka and India. In order to determine the effect of 5 membered thiosugar-sulfonium ring structure of **1** on  $\alpha$ -glucosidase inhibition, several *seco*-analogs of **1** were synthesized. Their evaluation as inhibitors indicated that 5 membered ring structure of **1** was essential for the potent inhibition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	750,000	3,250,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：創薬化学

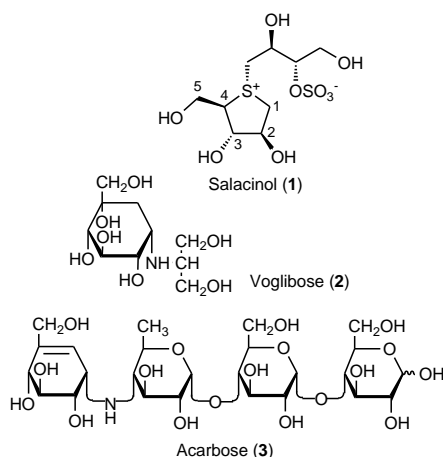
キーワード： $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、サラシノール

## 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、インドやスリランカの伝統医学であるアーユルベータ (*Ayurveda*) において、糖尿病の特効薬として使用されている天然薬物 *Salacia reticulata* WIGHT のエタノールエキスから、極めて強い血糖値上昇抑制 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害) 作用を示す成分、salacinol (**1**) を単離し、その絶対構造を含め

たその特異なスルホニウム硫酸分子内塩構造を明らかにしている。また、その活性強度は、同作用機序に基づく経口糖尿病薬、voglibose (**2**, 商品名：ベイスン) および acarbose (**3**, 商品名：グルコバイ) に匹敵し、しかも isomaltase に対する阻害活性は acarbose よりもはるかに強いことも明らかにしている (*Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8367).

このように強い生理活性と特異な構造のため、申請者らの第1報以来、**1** およびその関連物質は国内外において多くの研究者の関心を集め、**1** の全合成ならびに構造活性相関研究が盛んに行われ、数多くの関連類縁体の合成が報告されてきた。しかしながら、経口糖尿病薬 **2, 3** を凌ぐ阻害活性を示す化合物の創製には至っていない。

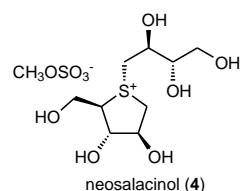


**Table 1.** IC<sub>50</sub> of Salacinol (**1**), Voglibose (**2**) and Acarbose (**3**) for Rat Small Intestinal  $\alpha$ -glucosidase

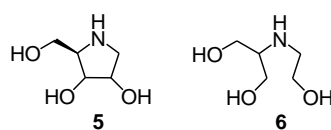
Enzyme	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)		
	Salacinol ( <b>1</b> )	Voglibose ( <b>2</b> )	Acarbose ( <b>3</b> )
Maltase	9.6	1.2	2.0
Sucrase	2.5	0.22	1.7
Isomaltase	1.8	2.1	155

上述の血糖値上昇抑制剤の酵素阻害様式は競合拮抗的であるため、強い活性の発現には、酵素との親和性が問題になる。酵素には、二糖類（例えば maltose）の還元末端と非還元末端の極性官能基を認識する部位が存在する。**1** では、硫黄原子を含む5員環ポリオール構造が非還元末端に、また、硫酸エステルをもつ側鎖部が還元末端に相当すると考えられている。これまでの構造活性相関研究では、① **1** の構造の特徴である5員環スルホニウム硫酸分子内塩構造の硫黄原子の窒素やセレンへの置換 ② 5員環部水酸基の立体配置の変更 ③ 硫酸基を含む alditol 型側鎖の炭素数の変更 ④ 側鎖上置換基の立体化学の変更が主流であった。

申請者らは、これまでに類縁体の合成と活性の検討を行ってきた結果、**1** の脱硫酸エステル体、neosalacinol (**4**) が、**1** と同等の阻害活性を示すことを見出し、酵素阻害には、**1** の硫酸エステルアニオン部は必須でないことを明らかにする (*Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 3926) とともに **1** の側鎖の置換様式に関する知見 (*Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 500) も得ている。



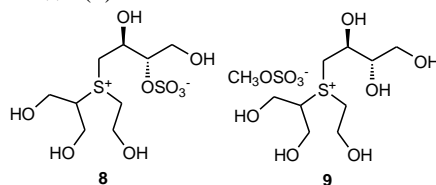
一方、強い阻害活性を示すアザ糖 **5** の5員環を開裂した化合物 **6** が、医薬品 **2, 3** をしのぐ強い阻害活性を示すことが報告されている (*J. Chem. Soc., Parkin Trans. 1*, **1994**, 2229)。これは、**6** の窒素上のヒドロキシエチル基と1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル基が酵素に対して強い親和性を示すことを示唆しており、**6** と同じ置換様式の5員環構造をもつ salacinol (**1**) においてもその環状構造は阻害活性に対して必須でない可能性が推測される。



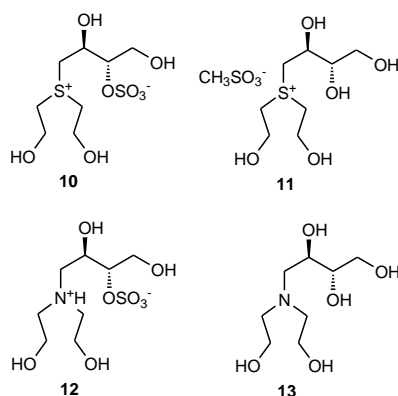
## 2. 研究の目的

これまでの背景を踏まえて本研究では、salacinol (**1**) をシードとした新規スルホニウム塩型食後過血糖改善剤の開発を目的として以下の化合物 **8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17** の合成を計画した。

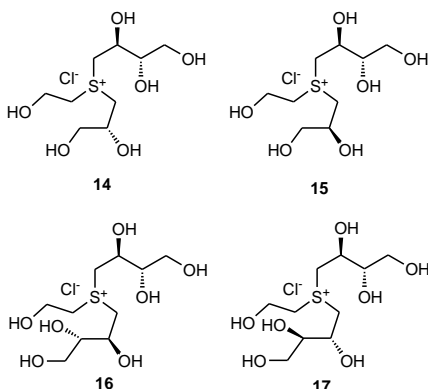
### a. Salacinol (**1**) の5員環部 C2-C3 結合を開裂した化合物 (**8**) およびその脱硫酸エステル体 (**9**)



### b. 化合物 **8, 9** の不斉点を減じた化合物 (**10, 11**) ならびにそのアザ類縁体 (**12, 13**)



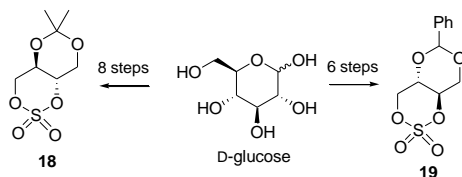
c. Salacinol (**1**) の5員環部 C3-C4 結合を開裂した化合物 (**14**, **15**) およびその関連類縁体 (**16**, **17**)



なお、これまでの医薬品である voglibose (**2**) および acarbose (**3**) は、含窒素化合物で、いずれも副作用として肝毒性などの副作用が報告されている。一方, salacinol (**1**) は, **2**, **3** とは異なるスルホニウム硫酸分子内塩型化合物であり、また、4千年というアーユルヴェーダの食経験からも安全性に優れているといえる。従って, **1** をリード化合物とした関連類縁体の構造活性相関研究は、安全性を保持した活性の高い類縁体の創製につながると考えられる。さらに、今回合成する化合物 **8**, **9**, **10**, **11**, **12**, **13**, **14**, **15**, **16**, **17** では, **1** の5員環の開裂による側鎖上の極性官能基(水酸基および硫酸エステルアニオン)の自由度が増加しているため, **1** より酵素との親和力が強められ, よりよい阻害活性が得られるものと考えている。

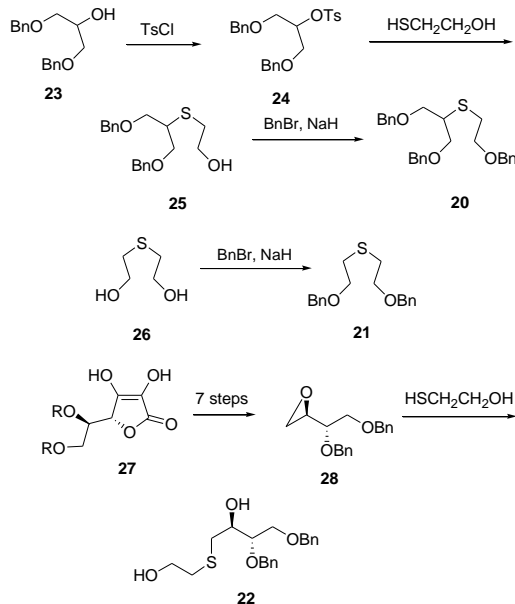
### 3. 研究の方法

まず、目的化合物の合成に必要な中間体である硫酸エステル **18**, **19** およびスルフィド **20**, **21**, **22** の合成を行った。硫酸エステル **18** および **19** は、申請者が確立している方法 (*Chem. Pharm. Bull.*, **2001**, 49, 1503; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, 15, 3926) に従って D-glucose から大量に合成した。



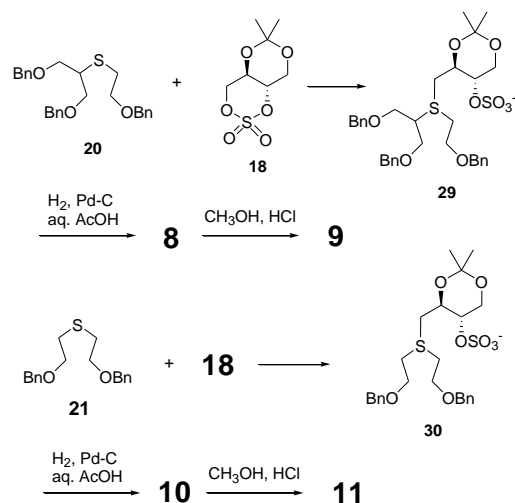
一方、スルフィド **20** は市販の 1,3-di-O-benzylglycerol (**23**) のトシル化により得られる化合物 (**24**) と mercaptoethanol とのカップリング反応により化合物 (**25**) に導いた後, **25** の残存する水酸基をベンジル化して合成

した。スルフィド **21** は、市販の 2,2'-dithioethanol (**26**) のベンジル化により合成した。最も複雑なスルフィド **22** は、市販の D-isoascorbic acid (**27**) から文献 (*J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2598) に従って7行程で得られるエポキシ体 (**28**) の mercaptoethanol による開環反応により合成した。

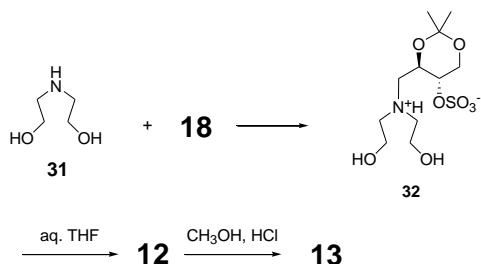


次に、スルフィド **20**, **21**, **22** を硫酸エステル **18**, **19** あるいは市販の (*S*)- および (*R*)-glycidol (**29**) を用いるカップリングにより目的のスルホニウム塩に導いた。

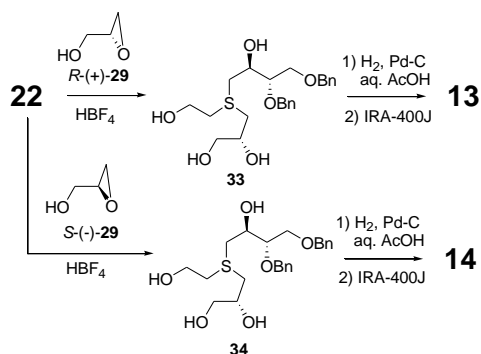
スルホニウム塩 **8** は、スルフィド **25** と硫酸エステル **18** により得られるカップリング成績体 (**29**) の加水素分解により合成した。さらに, **8** を酸性条件下でのメタノール分解に付すことより **9** に導いた。同様に, スルホニウム塩 **10**, **11** を, スルフィド **21** および硫酸エステル **18** から合成した。



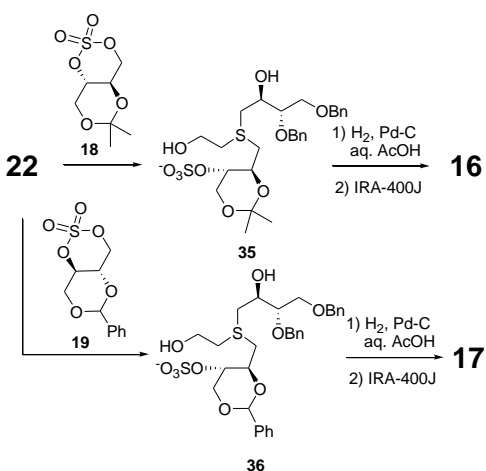
スルホニウム塩 **10**, **11** のアザ誘導体 **12**, **13** は, 2,2'-iminodiethanol (**31**) と硫酸エステル **18** のカップリングにより得られる化合物 (**32**) の脱保護により合成した.



スルホニウム塩 **14**, **15** は, 申請者が確立しているエポキシドとスルフィドを用いたスルホニウム塩合成法 (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19* 2195) に従って合成した. すなわち,  $\text{HBF}_4$  の存在下 (*R*)- および (*S*)-glycidol (**29**) をスルフィド **22** とカップリングさせて得られるスルホニウム塩 (**33**, **34**) を脱保護して **14**, **15** に導いた.



スルホニウム塩 **15**, **16** は, 硫酸エステル **18** および **19** とスルフィド **22** とのカップリング反応により得た化合物 (**35**, **36**) を脱保護して合成した.



合成が終了した化合物から順に  $\alpha$ -グルコシ

ダーゼ阻害活性について評価した.

#### 4. 研究成果

全ての合成品の  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害活性評価の結果, いずれの化合物の阻害活性もほとんど消失し, salacinol (**1**) の 5 員環スルホニウム塩構造は, 強い阻害活性発現に必須の構造であるという重要な知見が得られた. また, 強い阻害活性を示すアザ誘導体 (**6**) にサラシノール型側鎖を導入した化合物 **12**, **13** も全く阻害活性を示さないことから, **6** の窒素上にある salacinol 型置換基は阻害活性を著しく低下させることも判明した.

上述のように, 残念ながら本研究では, **1** より強い阻害剤の開発には至らず, 構造活性相関における基礎研究となったが, 今回の知見は極めて重要と考えられ, 今後, salacinol 型スルホニウム塩構造をもつ  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害を開発するためには, **1** の側鎖部の改良が有効な手法になることが示唆された.

#### 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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

① 田邊元三、長山麻衣子、赤木淳二、峯松敏江、吉川雅之、村岡修. 非環式 salacinol 類縁体の合成とその  $\alpha$ -glucosidase 阻害活性評価. 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 26 日, 京都.

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

田邊 元三 (TANABE GENZO)  
近畿大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 40217104

##### (2) 研究分担者

峯松 敏江 (MINEMATSU TOSHIE)  
近畿大学・薬学部・助手  
研究者番号: 60088151

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: