

26G-pm01

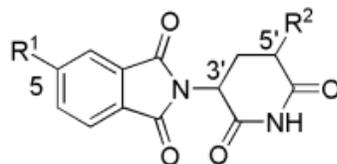
含フッ素サリドマイド誘導体の設計と合成

○山本 剛嗣¹, 高島 正行¹, 中村 修一¹, 柴田 哲男¹, 融 健¹(¹名工大院工)

【目的】サリドマイド (1) には強い催奇形性があり、かつて多くの奇形児を生んだ薬物として市場からその姿を消していた。しかし近年、癌やエイズなどの病に対するサリドマイドの薬理活性が報告されており、研究が盛んに行われている。さらに近年では、サリドマイド代謝物の薬理活性の調査も行われており、代謝物の関与が示唆されている。

【方法】当研究室では以前に、サリドマイド酸化代謝物である、5-ヒドロキシサリドマイド (2) 及び 5'-ヒドロキシサリドマイド (3) の光学活性体の合成を報告している。そこで本研究では、代謝物の水酸基をフッ素原子に置き換えた、含フッ素サリドマイド誘導体を設計した。フッ素原子のミミック効果によって代謝を阻害することで、現在問題となっている光学活性体間における生理活性および代謝経路の差異に対して重要な知見を得ることができ、さらにフッ素の高い電気陰性度と強固な C-F 結合によって、より安定で高活性なサリドマイドの創出につながると考えた。

【結果】オルニチンを出発物質とし、全 3 段階の合成ルートで 5-フルオロサリドマイド (4) を、光学活性 *cis*-5'-ヒドロキシサリドマイドを出発物質とし、トランス及びシス体の 5'-フルオロサリドマイド (5) を合成することに成功した。現在、血管新生阻害、抗腫瘍活性及び塩基性条件下における安定性について調査中である。



Thalidomide (1): R¹=H, R²=H

5-Hydroxythalidomide (2): R¹=OH, R²=H

5'-Hydroxythalidomide (3): R¹=H, R²=OH

5-Fluorothalidomide (4): R¹=F, R²=H

5'-Fluorothalidomide (5): R¹=H, R²=F