

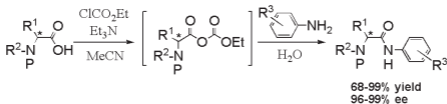
22T-am01S

肝毒性軽減を目的とする新規アセトアミノフェン類縁体の簡便合成

○鄭昇姫¹, 川島裕也¹, 野口拓也¹, 今井信行¹ (千葉科学大薬)

【目的】アセトアミノフェンは医薬品として幅広く使用されている。その生理作用は AM404 (*N*-arachidonoylaminophenol) に極めて類似して、TRPV₁ (transient receptor potential protein vanilloid type 1) および CB₁ (Cannabinoid receptor type 1) への作用も期待できる。しかし、過量投与では求電子性の高い NAPQI (*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine) に酸化され、細胞内高分子と結合し肝細胞壊死を引き起こす。我々は肝障害の軽減を目的として、新規アセトアミノフェン類縁体の簡便合成法について検討した。

【方法・結果】*N*保護 α -アミノ酸または長鎖脂肪酸を、Et₃N 存在下 ClCO₂Et により 0°C で活性化させてから、各種アニリン誘導体との縮合反応を行った。



【考察】本反応では、各種カルボン酸とアミン類の縮合反応を安価な ClCO₂Et を用いて低温で行うことができる。その活性化体である混合酸無水物は、含水条件下 0°C でアニリン誘導体のような求核性の低い基質とでも円滑に反応が進行するため、 α -アミノ酸のラセミ化やオレフィンの異性化を伴うことなく種々のアセトアミノフェン類縁体を合成することができた。また、AM404 は鎮痛、抗炎症の治療用として非常に注目されている化合物であり、各種脂肪酸のアセトアミノフェン類縁体は非常に興味深い。