

23PO-am090S

フッ素導入により反応性代謝物の生成を回避した改良型 Diclofenac 類縁体の創製
○小川 真依¹, 山田 晶子¹, 安田 大輔¹, 高橋 恭子¹, 中村 成夫², 大江 知之¹,
増野 匡彦¹ (¹慶應大薬, ²日本医大)

【目的】Diclofenac (DCF) は代表的な非ステロイド性抗炎症薬として広く使用されているが、シクロオキシゲナーゼ (COX)-1

阻害剤特有の胃腸障害のほか、肝障害が問題となっている。この肝障害の発現には、①カルボキシル基がグルクロン酸抱合を受けることで生じる DCF アシルグルクロニド、②4'位あるいは5位がCYPにより酸化を受けることで生じる *p*-benzoquinone imine といった反応性代謝物が関与すると考えられている。本研究では、②の経路に着目して DCF の酸化代謝部位である 4'位や5位にフッ素を導入した類縁体 **1**、**2**、**3** をデザインし、COX 阻害活性を維持しつつ反応性代謝物の生成を抑えられる化合物の合成を目指した。

【方法】2-Iodophenylacetic acid を dimethylamine で保護した後、2,6-dichloro-4-fluoroaniline とカップリングし、最後に脱保護して **1** を得た。また、同様の経路で **2**、**3** を得た。ヒト肝ミクロソームを用いて **1**、**2**、**3** の代謝安定性を検討し、dansyl GSH を用いたトラッピング試験にて反応性代謝物の生成を評価した。COX 阻害活性は、常法に従って評価した。【結果と考察】**2** は DCF と同程度の低い代謝安定性を示し、反応性代謝物の生成も確認された。一方で、**1**、**3** は未変化体残存率が 90 %以上と高い代謝安定性を示し、反応性代謝物の生成も確認されなかった。以上より、4'位へのフッ素導入が CYP による代謝活性化の回避に重要だと考えられる。COX 阻害活性も維持されたことから、**1**、**3** は改良型 DCF として有用な候補化合物となることが期待される。

