薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
105 (11) 1040-1045 (1985)

3-芳香環置換 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid 誘導体の合成と 抗潰瘍作用について

内多 稔, 田房不二男,* 小松 真, 森田誠治, 神辺敏実, 中川量之
大塚製薬株式会社徳島研究所

Synthesis of 3-Aromatic Ring Substituted 2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic Acid Derivatives and Their Antiulcer Activities

MINORU UCHIDA, FUJIO TABUSA,* MAKOTO KOMATSU, SEIJI MORITA,
TOSHIMI KANBE, and KAZUYUKI NAKAGAWA

*Tokushima Research Institute, Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.,
Kagasuno 463-10, Kawauchi-cho, Tokushima, 771-01, Japan*

(Received April 12, 1985)

A series of 3-aromatic ring substituted 2-(4-chlorobenzoylamino)propionic acids was synthesized and tested for antiulcer activity towards the acetic acid-induced gastric ulcer in the rat which is a model of a chronic ulcer.

2-(4-Chlorobenzoylamino)propionic acid derivatives were prepared by the reaction of halomethyl or methanesulfonyloxymethyl substituted aromatic compounds with diethyl 4-chlorobenzoylamino malonate, or by the 4-chlorobenzoylation of α -amino acids. Among the propionic acid derivatives thus synthesized, α -(4-chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid was found to have a potent antiulcer activity. The structure-activity relationships are discussed.

Keywords—3-aromatic ring substituted 2-(4-chlorobenzoylamino)propionic acid; antiulcer activity; α -(4-chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid; structure-activity relationship

我々は先に一連の 2(1H)-quinolinone のアミノ酸誘導体を合成し, 2-(4-chlorobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolin-4-yl]propionic acid (OPC-12759) が慢性潰瘍モデルである酢酸潰瘍に対し高い治療効果を示すことを報告した.¹⁾ そこで今回我々は 2-(4-chlorobenzoyl-

amino)propionic acid に着目し β 位の 2(1H)-quinolinon-4-yl 基の他の芳香環への置換が構造活性相関に及ぼす影響を知る目的で本研究を行い, 各種誘導体を合成し, その抗潰瘍作用を調べ構造活性相関に関し若干の知見を得たので報告する.

各種誘導体の合成は主に各芳香環の methanesulfonyloxymethyl 誘導体 (2a), 又は chloromethyl 誘導体 (2b-e) を出発原料として行った. 化合物 (2a-e) の中で 4-methanesulfonyloxymethylquinoline (2a) は 4-quinoline-methanol (1a)²⁾ を triethylamine の存在下 methanesulfonyl 化することにより合成した. また 4-chloromethylcoumarin (2b) は既知の合成法³⁾ に従って合成した. また 4-chloromethylpyridone (2c) は methyl 2-pyridone-4-carboxylate (1c)⁴⁾ を水素化リチウムアルミニウムを用いて還元した後, 塩化チオニルを用いてクロル化することにより合成した (Chart 1). 次に, 2a-e を diethyl 4-chlorobenzoylamino malonate⁵⁾ と sodium ethoxide の存在下に縮合することによりジエステル誘導体 (3a-e) に導いた (Table I). さらに 3a-e を 5% 水酸化カリウムメタノール溶液を用いて加水分解してアミノ酸誘導体 (4a-e) を得た (Chart 2, Table II). また, phenyl 基を置換した化合物 (4f) は常法により L-phenylalanine (2f) を 4-chlorobenzoyl 化することにより得た. 最後に oxindole を置換した化合物 (4g) は 4f と同様の合成法では低収率であったため, α -amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid (2g)⁶⁾ と N-(4-chlorobenzoyloxy)succinimide⁷⁾ とを triethylamine の存在下に反応させることに

OPC-12759

Chart 1

	Ar	X		Ar	X
2a		OMs	2d		Cl
2b		Cl	2e		Cl
2c		Cl			

Chart 2

Chart 3

より合成した (Chart 3).

各化合物の酢酸潰瘍に対する治療効果は Table II に示した. これらの中で OPC-12759 よりも優れた化合物は見出されなかったが α -(4-chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid (**4g**) が比較的強い抗潰瘍作用を示した.

置換基変換に伴う構造活性相関については次のことが観測された. まず置換基が中性 (**4b**, **d**, **f**) 及び塩基性 (**4a**, **e**) と考えられる化合物にはほとんど活性が認められなかった. 次に弱酸性のアミドプロトンをも有する置換基の中では oxindole 置換体 (**4g**) には活性が認められたが, pyridone 置換体 (**4c**) は不活性であった. 以上のことから抗潰瘍作用の発現には, 2-(4-chlorobenzoylamino)propionic acid の β 位の置換基としては benzene 環に融合した lactam 環が適当ではないかと推定される.

TABLE I. $R-CH_2C(CO_2Et)_2$

Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C) (Recrystn. solv.)	IR (cm ⁻¹)	NMR (δ)	Formula	Analysis Calcd (Found) C H N
3a		64	149–150 (AcOEt-hexane)	1740 1660	1.31 (6H, t, J=7 Hz), 4.27 (2H, s), 4.14–4.42 (4H, m), 7.07–7.63 (4H, m), 7.35 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.52 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J=8 Hz), 8.08 (1H, d, J=8 Hz), 8.76 (1H, d, J=4.5 Hz)	C ₂₄ H ₂₃ ClN ₂ O ₅	63.37 5.10 6.16 (63.44 4.92 6.25)
3b		43	145–146 (AcOEt-hexane)	1745 1740 1630	1.29 (6H, t, J=7 Hz), 3.97 (2H, s), 4.10–4.45 (4H, m), 6.13 (1H, s), 6.90–7.83 (9H, m)	C ₂₄ H ₂₃ ClNO ₇	61.09 4.70 2.97 (61.25 4.28 2.97)
3c		27	186–188 (AcOEt-hexane)	1740 1660	1.29 (6H, t, J=7 Hz), 3.63 (2H, s), 4.29 (4H, q, J=7 Hz), 5.92 (1H, dd, J=7, 1.5 Hz), 6.20 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.17 (1H, d, J=7 Hz), 7.33 (1H, s), 7.40 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.71 (2H, d, J=8.5 Hz), 12.20 (1H, br s)	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₈	57.08 5.03 6.66 (57.23 5.13 6.65)
3d		76	111–112.5 (AcOEt-hexane)	1740 1655	1.31 (6H, t, J=7 Hz), 4.26 (2H, s), 4.15–4.41 (4H, m), 7.05–7.60 (5H, m), 7.33 (2H, d, J=9 Hz), 7.50 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.77 (2H, t, J=8.5 Hz), 7.99 (1H, d, J=8 Hz)	C ₂₈ H ₂₄ ClNO ₅	66.15 5.33 3.09 (66.00 5.20 3.04)
3e		53	224–227 (dec.) (AcOEt-hexane)	1740 1660	1.31 (6H, t, J=7 Hz), 3.78 (2H, s), 4.21–4.43 (4H, m), 6.94 (2H, dd, J=4.5, 1.5 Hz), 7.24 (1H, s), 7.43 (2H, dd, J=6.5, 1.5 Hz), 7.69 (2H, dd, J=6.5, 1.5 Hz), 8.46 (2H, dd, J=4.5, 1.5 Hz)	C ₂₀ H ₂₁ ClN ₂ O ₅	59.34 5.23 6.92 (59.45 4.99 6.99)

TABLE II. $R-CH_2CHCO_2H$

Compd. No.	R	Yield (%)	mp (°C) (Recrystn. solv.)	IR (cm ⁻¹)	NMR (δ)	Formula	Analysis Calcd (Found) C H N	Activity ^{a)}
4a		77	260–262 (dec.) (EtOH-H ₂ O)	3330 1720 1640	3.42–3.88 (2H, m), 4.71–4.95 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.62–7.76 (2H, m), 7.80 (2H, J=8.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=8 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.81 (1H, d, J=4.5 Hz), 8.99 (1H, d, J=8.5 Hz)	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	64.32 4.26 7.89 (64.33 4.12 7.79)	±
4b		74	231–233 (dec.) (EtOH-H ₂ O)	3300 1710 1690 1640	3.05–3.67 (2H, m), 4.50–4.85 (1H, m), 6.35 (1H, s), 7.15–8.05 (8H, m), 8.49 (1H, d, J=8 Hz)	C ₁₉ H ₁₄ ClNO ₃	61.38 3.80 3.77 (61.43 4.04 3.68)	±
4c		66	278–280 (dec.) (DMF-H ₂ O)	3360 1720 1650 1640	2.83–3.08 (2H, m), 4.62–4.73 (1H, m), 6.16 (1H, dd, J=7, 1.5 Hz), 6.23 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.27 (1H, d, J=7 Hz), 7.57 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.85 (1H, d, J=8.5 Hz), 12.18 (1H, br s)	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	56.17 4.08 8.73 (55.75 3.88 8.93)	±
4d		77	242–245 (dec.) (MeOH-H ₂ O)	3260 1720 1640	3.17–3.95 (2H, m), 4.60–5.00 (1H, m), 7.27–8.05 (10H, m), 8.10–8.33 (1H, m), 8.90 (1H, d, J=9 Hz)	C ₂₀ H ₁₆ ClNO ₃	67.90 4.56 3.96 (67.91 4.13 4.00)	±
4e		80	249–251 (dec.) (EtOH-H ₂ O)	3310 1720 1650	3.00–3.30 (2H, m), 4.55–5.00 (1H, m), 7.27 (2H, d, J=6 Hz), 7.40 (2H, d, J=8 Hz), 7.81 (2H, d, J=8 Hz), 8.40 (2H, d, J=6 Hz), 8.70 (1H, d, J=8 Hz)	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	59.12 4.30 9.19 (59.16 4.09 9.20)	±
4f		65	103–106 (dec.) (MeOH-H ₂ O)	3330 1720 1640	3.15–3.45 (2H, m), 4.80–5.05 (1H, m), 6.90–7.45 (8H, m), 7.66 (2H, d, J=8 Hz)	C ₁₈ H ₁₄ ClNO ₃ · 1/2H ₂ O	61.45 4.83 4.48 (61.61 4.37 4.47)	±
4g		56	133–135 (dec.) (MeOH-H ₂ O)	3330 1720 1650 1630	1.90–2.60 (2H, m), 3.35–3.63 (1H, m), 4.60–4.95 (1H, m), 6.70–7.40 (4H, m), 7.46 (2H, d, J=7 Hz), 7.85 (2H, d, J=7 Hz), 8.83 (1H, br t, J=8.5 Hz), 10.37 (1H, br s)	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₄	60.26 4.21 7.81 (60.22 4.43 7.78)	±
OPC-12759 ¹⁾								±

a) Statistically significant activity is assessed on the following scale: ±; 10–20% healing ratio at 10 mg/kg/d × 2, +; 20–30% healing ratio at 10 mg/kg/d × 2, ++; > 30% healing ratio at 10 mg/kg/d × 2. For comparison purposes: Cimetidine healing ratio at 100 mg/kg/d × 2; +, sucralose healing ratio at 1 g/kg/d × 2, ++.

実 験 の 部

融点はYamato melting point apparatus model MP-21 によって測定し、未補正である。赤外吸収 (IR) スペクトルは日本分光 IR-810 を使用して測定した。

核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは内部標準に tetramethylsilane 又は 3-(trimethylsilyl)propionic acid- d_5 を用いて Varian EM-390 又は日本電子 JNM FX-200 により測定した。

1-Chloromethylnaphthalene (2d), 4-chloromethylpyridine hydrochloride (2e), L-phenylalanine (2f) は市販の試薬を用いた。また、4-quinolinemethanol (1a),²⁾ 4-chloromethylcoumarin (2b),³⁾ methyl 2 (1H)-pyridone-4-carboxylate (1c),⁴⁾ diethyl 4-chlorobenzoylamino malonate,⁵⁾ α -amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid (2g),⁷⁾ N-(4-chlorobenzoyloxy)succinimide,⁸⁾ は既知の合成法に従って合成した。

4-Methanesulfonyloxymethylquinoline (2a) の合成 Quinoline-4-methanol (1a)²⁾ 550 mg を dry CH_2Cl_2 10 ml に溶かし Et_3N 420 mg を dry CH_2Cl_2 2 ml に溶かした溶液を加え、氷水浴中冷却攪拌下に methanesulfonyl chloride 440 mg を dry CH_2Cl_2 3 ml に溶かした溶液を滴下。同温度で 2 時間攪拌後、有機層を水洗、次いで飽和食塩水で洗浄、 Na_2SO_4 乾燥。溶媒留去後、残渣を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し淡黄色針状晶 750 mg (92%) を得。mp 100–102°C (dec.). NMR (CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 5.70 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{CH}_3$), 7.45–8.28 (5H, m, aromatic H), 8.97 (1H, d, $J=4.5$ Hz, $\text{CH}(2)$). IR (KBr): 1330 (SO_2), 1175 (SO_2) cm^{-1} . Anal. Calcd $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$: C, 55.68; H, 4.67; N, 5.90. Found: C, 55.57; H, 4.50; N, 5.79.

4-Chloromethyl-2 (1H)-pyridone (2c) の合成 Methyl 2 (1H)-pyridone-4-carboxylate (1c)³⁾ 4 g を乾燥 tetrahydrofuran (THF) 100 ml に懸濁し、氷水浴中冷却攪拌下 LiAlH_4 1.2 g を少量ずつ添加し、添加後室温で 2 時間攪拌。反応液に Na_2SO_4 飽和水溶液を氷水浴中冷却攪拌下に滴下して反応を停止し、不溶物を濾別、THF 洗浄。不溶物を熱エタノール抽出して得られた粗 hydroxymethyl 体を CHCl_3 100 ml に懸濁、室温攪拌下塩化チオニル 5 g を滴下。滴下後 3 時間加熱還流した後、溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 CHCl_3 : $\text{MeOH}=10:1$) により精製。粗生成物にエーテルを加えて結晶化させた後、酢酸エチルより再結晶して無色針状晶 2.1 g (60%) を得。mp 160–161°C. NMR (CDCl_3) δ : 4.38 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 6.31 (1H, dd, $J=7, 2$ Hz, $\text{CH}(5)$), 6.57 (1H, d, $J=2$ Hz, $\text{CH}(3)$), 7.36 (1H, d, $J=7$ Hz, $\text{CH}(6)$), 12.43 (1H, br s, NH). IR (KBr): 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1650 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . Anal. Calcd $\text{C}_6\text{H}_6\text{ClNO}$: C, 50.20; H, 4.21; N, 9.76. Found: C, 50.42; H, 4.14; N, 9.62.

3a–e の合成. Diethyl 2-(4-Chlorobenzoylamino)-2-(1-naphthylmethyl)malonate (3d) の合成 60% 油性水素化ナトリウム 0.5 g に abs. EtOH 5 ml を加え、次いで diethyl 4-chlorobenzoylamino malonate 3.55 g を加え室温で 1 時間攪拌。次いで 1-chloromethylnaphthalene 2 g を abs. EtOH 5 ml に溶かした溶液を滴下、滴下後油浴上で 2 時間加熱還流。減圧で溶媒を留去。残渣を CH_2Cl_2 に溶解した後、水洗、飽和食塩水洗浄、 Na_2SO_4 乾燥。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 酢酸エチル: ヘキサン=1:4) により精製した後、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し無色針状晶 3.91 g (76%) を得。mp 111–112.5°C. IR, NMR データ及び元素分析値は Table I に示した。

3a–c, e は 3d と同様の方法により得た。mp, 収率, IR, NMR データ及び元素分析値は Table I に示した。

4a–e の合成. 2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-(1-naphthyl)propionic Acid (4d) の合成 3d の 3 g に 5% KOH メタノール溶液 15 ml を加え油浴上 2 時間加熱還流。反応液に酢酸を加えて酸性とした後、溶媒留去。残渣に水を加えて析出物を濾取、水洗。MeOH-水より再結晶し無色針状晶 1.81 g (77%) を得。mp, IR, NMR データ及び元素分析値は Table II に示した。

4a–c, e は 4d と同様の方法により合成した。mp, 収率, IR, NMR データ及び元素分析値は Table II に示した。

2-(4-Chlorobenzoylamino)-3-phenylpropionic Acid (4f) の合成 L-Phenylalanine 2 g をアセトン 10 ml に懸濁し炭酸水素ナトリウム 1.1 g を水 15 ml に溶かした溶液を氷水浴上冷却攪拌下に添加。次に炭酸水素ナトリウム 1.1 g を水 15 ml に溶かした溶液と 4-chlorobenzoyl chloride 2.1 g をアセトン 10 ml に溶かした溶液とを同時滴下。同温度で 4 時間攪拌後、氷水中にあげ析出物を濾取、水洗。MeOH-水より再結晶し無色針状晶 2.4 g (65%) を得。融点 103–106°C (dec.). IR, NMR データ及び元素分析値は Table II に示した。

α -(4-Chlorobenzoylamino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic Acid (4g) の合成 α -Amino-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid hydrochloride (2g)⁶⁾ 1.3 g, Et_3N 1.2 g を dimethylformamide 50 ml に溶かし 4-chlorobenzoyloxysuccinimide⁷⁾ 1.3 g を加え室温で 3 時間攪拌し析出物を濾取。MeOH-水より再結晶し白色粉末状晶 1 g (56%) を得。mp 133–135°C (dec.). IR, NMR データ及び元素分析値は Table II に示した。

抗潰瘍作用　酢酸潰瘍ラット⁸⁾を用いて先に報告した¹⁾と同様の方法に従って測定した。結果は Table II に示した。

引用文献

- 1) M. Uchida, F. Tabusa, M. Komatsu, S. Morita, T. Kanbe, K. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3775 (1985).
- 2) B. R. Brown, D. L. Hammick, B. H. Thewlis, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1145.
- 3) H. Kimura, H. Sato, C. Tsuchiya, T. Chiba, T. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 552 (1982).
- 4) V. Boekelheide, W. L. Lehn, *J. Org. Chem.*, **26**, 428 (1961).
- 5) H. Hellmann, H. Piechota, W. Schwiersch, *Chem. Ber.*, **94**, 757 (1961).
- 6) K. Szabó-Pusztay, L. Szabó, *Synthesis*, **1979**, 276.
- 7) L. Horner, M. Jordan, *Ann.*, **1978**, 1518.
- 8) S. Okabe, K. Takeuchi, K. Nakamura, K. Takagi, *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 605 (1974); Y. Suzuki, M. Ito, Y. Sudo, *Jpn. J. Pharmacol.*, **29**, 829 (1979).