薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
115 (12) 1016—1021 (1995)

9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline Monohydrochloride Monohydrate (NIK-247) 推定代謝物の合成 (第1報) モノオール性代謝物

小松俊哉, 矢野雅士, 稲田治明, 岩本光男,

岡田一男, 鈴木健一*

日研化学株式会社大宮研究所

Synthesis of Estimated Metabolites of 9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline Monohydrochloride Monohydrate (NIK-247).

I. Synthesis of Mono-hydroxylated Metabolites

Toshiya KOMATSU, Masashi YANO, Haruaki INADA,

Mitsuo IWAMOTO, Kazuo OKADA,

and Ken-ichi SUZUKI*

Omiya Research Laboratory, Nikken Chemicals Co., Ltd.,

1-346 Kitabukuro-cho, Omiya-shi, Saitama 330, Japan

(Received June 6, 1995)

The two mono-hydroxylated metabolites of 9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline monohydrochloride monohydrate (NIK-247), which is a new drug for the treatment of dementia, were synthesized to determine their chemical structures.

Reduction of two tricyclic ketones, 9-amino-1,2,3,5,6,7-hexahydro-8*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-one and 9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-1-one, with NaBH₄ afforded the corresponding racemic alcohols. The optically active mono-hydroxylated metabolites, (+)-9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-ol and (+)-9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-1-ol, were obtained by optical resolution of each racemic alcohol using (+)-di-*p*-toluoyl-D-tartaric acid.

Key words—metabolite; synthesis; NIK-247; optical resolution; optically active alcohol

9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline monohydrochloride monohydrate (NIK-247) (1) は, アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し,¹⁾ 現在, 抗痴呆薬として臨床開発が進められている薬物である. 1 と類似の構造を有する抗痴呆薬としては, THA²⁾ (Cog-nex, Warner-Lambert Company) (2) が知られている (Fig. 1).

2 の主要代謝物は, 1 位水酸化体 3 と 2 位水酸化体 4 であることが報告されている.³⁾

筆者らは, ラット, イヌ及びヒトの尿中に排泄された 1 の主要代謝物 4 種の化学構造について, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル, 質量分析 (MS), 及び高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて検討を行い, これらは光学活性なベンジル位水酸化体 5—7, 及び 8 であると推定した (Fig. 2).⁴⁾

今回筆者らは、モノオール性代謝物 **5** 及び **6** の構造を合成的手法によって証明することを目的として標品の合成を行ったので報告する。

8位水酸化体に相当する (+)-9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-ol (5) の合成は次のようにして行った (Chart 1).

まず, cyclohexane-1,3-dione (**9**) と文献記載の方法⁵⁾ によって合成されたアミノニトリル **10** との脱水縮合の反応条件を種々検討したところ, polyphosphoric acid ethyl ester (PPE) を用いた場合に目的のエノン体 **11** に導くことができた. **11** の構造は, IR スペクトルにおいて 1635 cm^{-1} にエノンのカルボニル基に由来する極大吸収と, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで 5.56 ppm にオレフィンプロトンのピークが認められたことによって確認された. 次に, 三フッ化ホウ素-ジエチ

Chart 2. Synthesis of 1-Hydroxylated Compound

ルエーテル錯体を用いることにより, **11** より三環性ケトン **12** を合成することができた. **12** の構造は, IR スペクトルにおいて 1645 cm^{-1} にカルボニル基由来の極大吸収が認められたことにより確認された. この **12** のカルボニル基を NaBH_4 によって還元し, (±)-9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-ol (**13**) を合成した. **13** は, $^1\text{H-NMR}$ スペクトルで 4.60 ppm に 8 位プロトンのピークが認められたことによってその構造を確認することができた.

続いて **13** の光学分割を行った. 種々の光学活性有機酸を用いて検討した結果,⁶⁾ (+)-di-*p*-toluoyl-D-tartaric acid との塩として結晶化させ, MeOH から再結晶ののち Na_2CO_3 で遊離塩基とすることにより, (+)-9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-ol (**5**) を得ることができた. **5** は, 光学活性カラムを用いた HPLC によって, 100% ee の光学純度を有していることが確認された.

一方, 上記の 8 位水酸化体 **5** とほぼ同様な手法を用いることによって, 1 位水酸化体 **6** も合成された (Chart 2).

すなわち, 文献既知のアミノニトリル **14**^{5b)} と cyclopentane-1,3-dione (**15**) より, エノン **16**, 次いでケトン **17** を経由して, (±)-9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-1-ol (**18**) を合成した. ここで, **16** から **17** への

Fig. 3. Reversed Phase HPLC Chromatograms of Authentic NIK-247 Derivatives (A) and Urine (0–24 h) after Single Oral Administration of [^{14}C]-NIK-247 to Male Rat at the Dose of 1 mg/kg (B)

1, 1,8-Dihydroxy-NIK-247 (**7**);⁷⁾ 2, 1,8-dihydroxy-NIK-247 (**8**);⁷⁾ 3, 7-hydroxy-NIK-247;⁷⁾ 4, 6-hydroxy-NIK-247;⁷⁾ 5, 8-hydroxy-NIK-247 (**5**); 6, 5-hydroxy-NIK-247;⁷⁾ 7, 1-hydroxy-NIK-247 (**6**).

HPLC Conditions: Mobile phase, 50 mM ammonium acetate buffer, pH 4.0/ CH_3CN (20/1, v/v). Column, Inertsil ODS-2 (5 μm , 4.6 i.d. $\times$ 250 mm, GL science Inc.). Column temp., 40°C. Detection, UV (990J Photodiodearray detector, Waters), RI (Ramona-5-LS, Raytest).

閉環反応は、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体を用いた場合には目的物を与えなかったが、種々のルイス酸を用いて検討を行った結果、三フッ化ホウ素-酢酸錯体を用いると **17** を得ることができた。また、**17** より得られるアルコール **18** の光学分割は、**13** の場合と同様に (+)-di-*p*-toluoyl-D-tartaric acid を用いると光学的に純粋な (+)-9-amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-1-ol (**6**) を与えた。

以上のような方法によって合成された光学活性な **5** 及び **6** の NMR スペクトルデータは、生体試料から単離された代謝物のもの⁴⁾と一致した。また、HPLC 分析においてもそれぞれの保持時間は良く一致した (Fig. 3)。

以上、筆者らは、**1** のモノオール性代謝物 **5** 及び **6** の光学活性標品を合成することに成功した。さらに、各代謝物と合成標品の各種機器データが完全に一致したことから、推定構造の妥当性を証明することができた。

1 は **2** の場合と異なり、2 位 (又は 7 位) の水酸化体が主要代謝物として得られてはいない。これは **1** と **2** で代謝酵素が異なることに起因するものと考えられるが、詳細については明らかではない。また、**5** 及び **6** は光学活性体であるため、それらの立体化学の解明が今後に残された課題である。また、各代謝物の薬理活性については別途報告する予定である。

実 験 の 部

機器分析 核磁気共鳴スペクトル: 日本電子製 JNM-EX 400 型又は日立製 R-90H 型。⁸⁾ 赤外吸収スペクトル: 日本分光製 A-102 型。旋光度: 日本分光製 DIP-360 型又は DIP-370 型。質量分析: VG analytical 製 VG-70VSE 型。元素分析: PERKIN-ELMER 製 240B 型。高速液体クロマトグラフィー: 島津製 MODEL LC-9A 型。融点: ヤマト製 MP-21 型、未補正。

2-(3-Oxo-1-cyclohexen-1-yl) amino-1-cyclopentene-1-carbonitrile (11) P_2O_5 (100 g, 0.700 mol) に Et_2O (200 ml), $CHCl_3$ (100 ml) を加え、3 日間加熱還流した。不溶分をろ去し、溶媒を減圧留去して polyphosphoric acid ethyl ester (PPE) を調製した。この PPE を $CHCl_3$ (150 ml) に溶解し、0°C で cyclohexane-1,3-dione (**9**) (10.5 g, 0.094 mol) とアミノニトリル (**10**) (10.2 g, 0.094 mol) とを加え、50°C で 3.5 時間攪拌した。反応後、冷濃アンモニア水に滴下してアルカリ性とし、 $CHCl_3$ で抽出した。水洗ののち Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-hexane: EtOAc=3:1) で精製してエノン **11** (10.1 g, 53%) を得た。

mp 143—145°C. IR (KBr): 3200, 2290, 1635, 1600 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 1.80—2.70 (8H, m), 2.45 (2H, t, $J=3.9$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 5.56 (1H, s), 6.64 (1H, br).

9-Amino-1,2,3,5,6,7-hexahydro-8*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-one (12) エノン **11** (10.2 g, 0.050 mol) に、 $BF_3 \cdot Et_2O$ (30 ml) を加え、100°C で 3.5 時間攪拌した。反応後、反応液を冷濃アンモニア水中に滴下し、 $CHCl_3$ で抽出した。水洗ののち、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒を減圧留去し、ケトン **12** (9.46 g) を得た。このものは精製せずに次の反応に用いたが、下記のデータは同様な方法で別途に合成した **12** を EtOAc より再結晶して得た化合物のものを記載した。

mp 181—182°C. IR (KBr): 3340, 1645, 1605 cm^{-1} . 1H -NMR ($CDCl_3$): δ 2.08 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.63 (2H, dd, $J=6.4, 6.4$ Hz), 2.70 (2H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 2.95 (2H, dd, $J=7.8, 7.8$ Hz), 2.99 (2H, dd, $J=5.9, 5.9$ Hz). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ 21.86, 21.95, 26.83, 33.78, 35.22, 39.70, 110.28, 118.64, 151.96, 165.25, 167.02, 201.69.

(±)-9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-ol (**13**) ケトン **12** (9.46 g)

を MeOH (150 ml) に溶解し, NaBH₄ (4.0 g, 0.106 mol) を徐々に加え, 3 時間加熱還流した. 反応後, H₂O を加えて溶媒を減圧留去し, 残渣を水洗後, EtOAc で結晶化させた. この粗結晶を MeOH から再結晶して, アルコール **13** (6.23 g, **11** より 2 工程で 60%) を得た.

mp 223.5°C (分解). IR (KBr): 3430, 3340, 3025, 1640, 1595, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.60—1.91 (4H, m), 1.97 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 7.6 Hz), 1.98 (1H, ddd, *J*=7.6, 7.6, 7.6 Hz), 2.47—2.57 (2H, m), 2.61—2.72 (4H, m), 4.60 (1H, m), 4.91 (1H, d, *J*=6.8 Hz), 5.49 (2H, br). ¹³C-NMR (CDCl₃): δ 18.69, 22.62, 27.29, 33.20, 33.29, 34.79, 93.48, 114.82, 118.45, 148.10, 154.50, 162.70.

(+)-9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-8-ol (**5**) アルコール **13** (31.72 g, 0.155 mol) を MeOH (1.2 l) に溶解し, (+)-di-*p*-toluoyl-D-tartaric acid (60.08 g, 0.156 mol) の MeOH (410 ml) 溶液を一度に加えた. 室温で 3.5 時間攪拌したのち析出した粗結晶をろ取し, これを MeOH から 3 回再結晶して塩 (21.0 g) を得た. これを, 12% Na₂CO₃ 水溶液 (1.5 l), CHCl₃ (2.5 l) に加え, 室温で攪拌した. 結晶が完全に溶解したのち, CHCl₃ 層を分離し, 水層を CHCl₃ にて抽出し, CHCl₃ 層を合して sat. Na₂CO₃ 水溶液, 次いで brine で洗浄した. MgSO₄ で乾燥したのち溶媒を減圧留去し, 残渣を MeOH-H₂O から再結晶して光学活性アルコール **5** [6.94 g, 44%, 100%ee, HPLC 分析条件: CHIRALCEL OD, *n*-hexane: iso-PrOH: Et₂NH = 100: 10:0.1 (v/v/v)] を得た.

[α]_D²⁵ +78.3° (c: 0.01, MeOH). mp 224.0—225.0°C (分解). IR (KBr): 3420, 3320, 3070, 1635, 1595, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.60—1.90 (4H, m), 1.97 (1H, ddd, *J*=7.4, 7.4, 7.4 Hz), 1.98 (1H, ddd, *J*=7.4, 7.4, 7.4 Hz), 2.47—2.57 (2H, m), 2.61—2.72 (4H, m), 4.60 (1H, m), 4.90 (1H, d, *J*=6.8 Hz), 5.50 (2H, br). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆): δ 18.25, 22.29, 27.52, 32.97, 33.07, 34.07, 62.95, 115.13, 117.36, 149.79, 154.77, 162.46. Anal. Calcd C₁₂H₁₇ClN₂O (**5** の塩酸塩): C, 59.87; H, 7.12; N, 11.63. Found: C, 59.64; H, 7.21; N, 11.73.

2-(3-Oxo-1-cyclopenten-1-yl)amino-1-cyclohexene-1-carbonitrile (**16**) アミノニトリル **14** (29.5 g, 0.241 mol) と cyclopentane-1,3-dione (**15**) (23.6 g, 0.241 mol) より, エノン **11** の合成と同様な方法を用いることによって, エノン **16** (16.3 g, 33%) を得た.

mp 182—183°C. IR (KBr): 2200, 1640 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.55—1.90 (4H, m), 2.20—2.80 (8H, m), 5.45 (1H, s), 7.00 (1H, br).

9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-1-one (**17**) エノン **16** (13.9 g, 0.069 mol) に, BF₃·CH₃COOH (700 ml) を加え, 100°C で 2 時間攪拌した. 反応後, 反応液を冷濃アンモニア水中に滴下し, CHCl₃ で抽出した. 溶媒を減圧留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃:MeOH=15:1) にて精製し, さらに EtOAc より再結晶してケトン **17** (2.9 g, 21%) を得た.

mp 214—215°C. IR (KBr): 3400, 1685, 1635, 1580 cm⁻¹. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.83—1.90 (4H, m), 2.41 (2H, br), 2.67 (2H, t like, *J*=5.9 Hz), 2.87 (2H, br), 3.03 (2H, t like, *J*=6.1 Hz). ¹³C-NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 21.46, 21.59, 21.86, 27.10, 32.35, 34.70, 112.28, 113.33, 151.20, 161.20, 171.84, 206.02.

(±)-9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1*H*-cyclopenta[*b*]quinolin-1-ol (**18**) ケトン **17** (2.78 g, 0.014 mol) より, アルコール **13** の合成と同様な方法を用いることによって, アルコール **18** (1.94 g, 69%) を得た.

mp 235—236°C. IR (KBr): 3440, 3350, 1635, 1590 cm⁻¹. ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.70—1.80

(4H, m), 2.26—2.64 (7H, m), 2.78 (1H, ddd, $J=4.9, 9.1, 15.8$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 5.11 (1H, m), 5.43 (2H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 22.68 ($\text{C}\times 2$), 22.80, 30.98, 32.13, 33.54, 73.05, 113.70, 118.21, 150.56, 155.92, 159.89.

(+)-9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta[b]quinolin-1-ol (6) アルコール 18 (30.19 g, 0.147 mol) より, 光学活性アルコール 5 の合成と同様な方法を用いることによって, 光学活性アルコール 6 [7.60 g, 50%, 100% ee, HPLC 分析条件: CHIRALCEL OD, *n*-hexane : iso-PrOH : Et₂NH = 100 : 10 : 0.1 (v/v/v)] を得た.

$[\alpha]_D^{25} +118.5^\circ$ (c: 0.01, MeOH). mp 227.0—229.0°C (分解). IR (KBr): 3430, 3350, 3310, 1635, 1590 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.70—1.80 (4H, m), 2.26—2.64 (7H, m), 2.78 (1H, ddd, $J=5.0, 9.1, 15.8$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 5.11 (1H, m), 5.43 (2H, br). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 22.47, 22.71 ($\text{C}\times 2$), 31.12, 32.62, 33.34, 71.82, 112.65, 118.38, 149.10, 155.57, 159.74. Anal. Calcd C₁₂H₁₇ClN₂O (6 の塩酸塩): C, 59.87; H, 7.12; N, 11.63. Found: C, 59.76; H, 7.20; N, 11.75.

引用文献及び注

- 1) a) 小嶋 純, 今別府進, 藤井邦伸, 奥村昌也, 日薬理, **90**, 64P (1987); b) Ueki A., Miyoshi K., *J. Neurol. Sci.*, **90**, 1 (1989); c) Yoshida S., Suzuki N., *Eur. J. Pharmacol.*, **250**, 117 (1993).
- 2) a) Summers W. K., Majovski L. V., Marsh G. M., Tachiki K., Kling A., *N. Engl. J. Med.*, **315**, 1241 (1986); b) Crismon M. L., *Ann. Pharmacother.*, **28**, 744 (1994).
- 3) a) Hsu R. S., Shutske G. M., Dileo E. M., Chesson S. M., Linville A. R., Allen R. C., *Drug. Metab. Dispos.*, **18**, 779 (1990); b) Hooper W. D., Pool W. F., Woolf T. F., Gal J., *ibid.*, **22**, 719 (1994).
- 4) 未発表データ. 本論文において, 構造式中の*は, その不斉炭素が光学活性であることを意味する.
- 5) a) Thompson Q. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 5483 (1958); b) Brown C. A., *Synthesis*, **1975**, 326.
- 6) 次のいくつかの条件による光学分割を検討したが, いずれの場合も好ましい結果を与えなかった. a) D-(−)-Tartaric acid/EtOH; b) D-(−)-tartaric acid/MeOH; c) D-(−)-tartaric acid/iso-PrOH-MeOH; d) (R)-(−)-mandelic acid/EtOH.
- 7) ジオール性代謝物 7 及び 8 の標品は, 続報にて報告する方法によって合成したものを用いた. また, 7 位水酸化体, 6 位水酸化体, 及び 5 位水酸化体は, それぞれ別途得られた標品を用いた.
- 8) NMR 測定において, 測定溶媒に CDCl_3 を用いた場合には内部標準として TMS (tetramethylsilane) を, 測定溶媒に $\text{DMSO}-d_6$ を用いた場合には内部標準として DSS [3-(trimethylsilyl)-1-propanesulfonic acid, sodium salt] を用いた.