

氏名 (生年月日) おおにし こうじ 大西 康 司 (1990年4月27日)

学位の種類 博士 (薬学)

学位記番号 博薬 第176号

学位授与の日付 2019年3月16日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 2価パラジウム触媒を用いる立体選択的環化反応を利用した縮環型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成と評価

論文審査委員 (主査) 教授 赤路 健一

(副査) 教授 山下 正行

(副査) 教授 古田 巧

## 論文内容の要旨

### 序章

複素環に含まれるヘテロ原子には窒素・酸素・硫黄などがあり、これらヘテロ原子の種類や環サイズの違いで様々な複素環構造が存在する。なかでも含窒素複素環構造は、多様な生理活性を示すアルカロイドとして天然物中に含まれており、その多くが天然医薬品の主成分となっている。一方、含窒素複素環は多くの合成医薬品にも含まれる構造であり、多様な複素環合成法が利用されてきた。本研究では2価パラジウム触媒を用いた立体選択的な複素環構築反応に着目し、天然物誘導体骨格の効率的構築や医薬品候補化合物の縮環骨格構築に適用することでその有用性を確立した。具体的には、2価パラジウム触媒による環化反応を鍵反応として含窒素単環構造および縮環骨格を立体選択的に構築した。まず、ミトコンドリア NADH-oxidoreductase (complex I) 阻害活性を有するバンレイシ科アセトゲニン *cis-solamin* のテトラヒドロフラン (THF) 環をピロリジン環に置換した天然物誘導体の合成を行った。ついで縮環骨格構築への展開として、重症急性呼吸器症候群 (SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome) 治療薬開発を目的とする縮環型阻害剤を合成した。すなわち、SARS 原因ウイルスの増殖に必須となる SARS 3CL<sup>pro</sup> (SARS chymotrypsin-like protease) 阻害剤となり得るデカヒドロイソキノリン骨格に新規相互作用部位を付与した新規阻害剤の合成と評価を行った。

### 第1章 バンレイシ科アセトゲニン誘導体 *aza-cis-solamin* の合成

バンレイシ科植物に含まれるアセトゲニン類は、抗腫瘍、殺虫、細胞毒性などの幅広い生物活性を示す生理活性天然物である。1982年に *uvaricin* が単離・構造決定されて以来、現在までに単離・構造決定された関連化合物は500を超えている。その作用発現メカニズムはミトコンドリア電子伝達系における complex I の阻害であるとされている。アセトゲニン類は炭素数35ないし37の長鎖脂肪酸で、その脂肪酸の中間に1から3個の THF 環などの環状エーテルとこれらに隣接する水酸基を有し末端には  $\gamma$ -ラク톤を有するという特徴的な構造を持つ。天然物自体の合成とともに多くの構造活性相関研究が行われており、特に  $\gamma$ -ラク톤環での官能基変換例が数多く報告されている。しかし、アセトゲニン類の含酸素複素環の酸素原子を窒素原子に置換した誘導体の報告は1例が知られているのみであった。そこで、THF 環の酸素原子を窒素

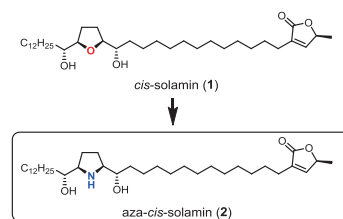
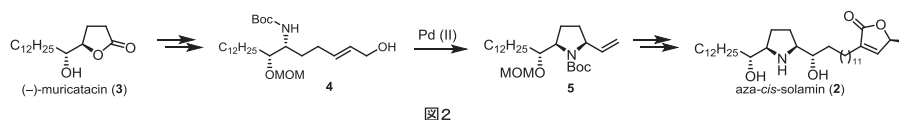


図1

原子に置換したピロリジン環を有する誘導体 **aza-cis-solamin (2)** (図1) の合成により、2価パラジウム触媒を用いた立体選択的環化反応の有用性を検討することとした。

まず、(-)-muricatcin (**3**)を出発原料とし10工程で環化前駆体**4**を合成した(図2)。ついで、鍵反応である2価パラジウム触媒を用いた環化反応によりピロリジン環形成を行ったところ、収率86%(94%de)で目的の環化体**5**を得ることに成功した。得られた環化体**5**を文献既知の反応経路に従い目的の生成物へと導くことで、**aza-cis-solamin (2)**を全18工程、5%の収率で得ることができた。本合成により、2価パラジウム触媒による立体選択的環化反応を利用した収束的合成経路を用いることで、ジアステレオマーの分離を必要としない簡便なアセトゲニン類縁体合成法の可能性が示唆された。

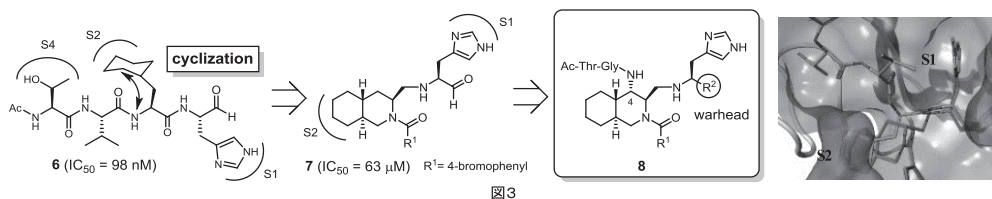


## 第2章 新規相互作用部位を付与した縮環型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成と評価

ついで、2価パラジウム触媒を用いた環化反応を含窒素縮環骨格の構築に応用することとし、縮環型 SARS 3CL<sup>pro</sup>阻害剤の合成を行った。SARS は致死性の高いウイルス性呼吸器疾患であるが、その治療薬およびワクチンは未だ開発されていない。SARS 3CL<sup>pro</sup>はこの原因ウイルスの増殖に必須のシステインプロテアーゼであり、その阻害剤は有望な治療薬候補と考えられている。Shimamoto らは、SARS 3CL<sup>pro</sup>の基質配列を基にしたペプチド型阻害剤**6**(IC<sub>50</sub>=98 nM)とプロテアーゼとの複合体X線構造解析に基づきデカヒドロイソキノリン骨格を核とする阻害剤を報告した。S2サイトでの疎水性相互作用に優れたデカヒドロイソキノリン型阻害剤**7**は中程度の阻害活性(IC<sub>50</sub>=63 μM)を示したものの、ペプチド型阻害剤**6**と比較すると大幅に SARS 3CL<sup>pro</sup>阻害活性が低下していた。

申請者は、阻害剤**7**とプロテアーゼとのX線複合体結晶解析結果から、この活性低下の原因がS3サイト以降での相互作用の欠落によるものと推定した。さらに、阻害剤**6**と**7**の複合体解析データを重ね合わせることで、阻害活性向上のためにデカヒドロイソキノリン4位炭素に阻害剤**6**のS3~4サイト相互作用構造を付与した新規デカヒドロイソキノリン型阻害剤**8**を設計した(図3)。本阻害剤の合成にあたっては、新たな相互作用部位導入の足場となる官能基を持った縮環骨格の構築が鍵となるが、この形成

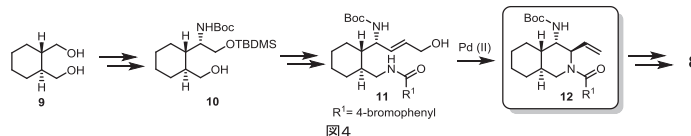
に2価パラジウム触媒を用いた立体選択的環化反応を用いることとした。また、酵素活性中心との反応官能基(warhead)に関する知見を得るための誘導体群の合成も併せて行うこととした。



まず、市販で入手可能な(1*S*,2*S*)-cyclohexanedimethanol (**9**)を出発原料として、Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応によって導入した水酸基に対する光延反応で新規相互作用部位導入の足場となるアミノ基を導入し**10**を得た(図4)。ついで、同様の方法によるアミノ基の導入とアシル化により環化前駆体**11**を合成し、鍵となる2価パラジウム触媒を用いた環化反応を行った。その結果、デカヒドロイソキノリン4位の立体化学が*S*配置の化合物では、望みの立体化学を有した環化体**12**を72%の収率で得ることができた。一方、エピマーである*R*配置を有する化合物では、過剰反応したと考えられる生成物を含む複数の副生成物が得られるのみであった。そこで、得られた環化成績体**12**に対して新規相互作用部位を縮合し、最後にHis誘導体を還元的アミノ化反応によって導入することで化合物群**8a-c**(マ

イケルアクセプター型化合物 **8a**、ジチオアセタール体 **8b**、および Weinreb アミド体 **8c**) の合成を達成した。さらに **8b** からアルデヒド体 **8d** への変換に成功した。

合成した各化合物に対して SARS 3CL<sup>pro</sup> 阻害活性評価を行ったところ、アルデヒド体 **8d** は新規相互作用部位を持たない阻害剤 **7** の約 2.4 倍の阻害活性を示した。この活性向上には、SARS 3CL<sup>pro</sup> との新たな相互作用が寄与しているものと考えられる。また、ジチオアセタール構造が酵素活性中心と相互作用を形成している可能性が強く示唆され、アルデヒドよりも安定性の高いジチオアセタールがアルデヒド基に代わる新たな warhead となり得ることを見出した。



## 総括

2 価パラジウム触媒を用いた立体選択的環化反応を応用することで、まず aza-cis-solamin (**2**) の効率的な全合成を達成した。ついで、X 線複合体結晶解析データに基づきデカヒドロイソキノリン骨格に新規相互作用部位を付与した SARS 3CL<sup>pro</sup> 阻害剤を新たに設計し、2 価パラジウム触媒環化反応による合成と阻害活性評価を行った。合成した新規阻害剤 **5d** の活性は元の化合物 **4** の 2.4 倍に向上した。さらに、チオアセタール型構造が SARS 3CL<sup>pro</sup> の活性中心と相互作用し得る新たな warhead となる可能性を見出した。

## 審査の結果の要旨

### 《緒言》

含窒素複素環構造はアルカロイドなどの天然医薬品の主成分となるとともに、多くの合成医薬品にも含まれる構造である。このため、多様な複素環合成法が開発されてきたが、本研究では 2 価パラジウム Pd(II) 触媒を用いた立体選択的な複素環構築反応に着目し、天然物誘導体の効率的合成や縮環型酵素阻害剤の合成に適用した。

### 《審査結果の要旨》

#### (1) バンレイシ科アセトゲニン誘導体 aza-cis-solamin の合成

バンレイシ科植物に含まれるアセトゲニン類は、抗腫瘍、殺虫、細胞毒性などの幅広い生物活性を示す生理活性天然物で、その作用発現メカニズムはミトコンドリア電子伝達系における complex I の阻害であるとされている。アセトゲニン類は、1 から 3 個の環状エーテルと隣接水酸基を有し末端には γ-ラク톤を有する。多くの構造活性相関研究が行われてきたが、アセトゲニン類の含酸素複素環を置換した誘導体の報告は 1 例のみであった。申請者は、環構造中の酸素原子を窒素原子に置換したピロリジン環を有する誘導体群の効率的合成法の確立を目的として、Pd(II) 触媒を用いた aza-cis-solamin の立体選択的全合成を行った。すなわち、(-)-muricatcin から合成した環化前駆体より Pd(II) 触媒を用いた環化反応によってピロリジン環形成を行い aza-cis-solamin へと誘導することで、全 18 工程、5% の収率で目的化合物を得ることに成功した。

#### (2) 新規相互作用部位を付与した縮環型 SARS 3CL プロテアーゼ阻害剤の合成と評価

SARS(severe acute respiratory syndrome)は致死性の高いウイルス性呼吸器疾患であるが、その治療

薬およびワクチンは未だ開発されていない。SARS 3CL プロテアーゼ(3CL<sup>pro</sup>)は SARS ウイルスの増殖に必須のシステインプロテアーゼであり、その阻害剤は有望な治療薬候補と考えられている。申請者は、既報のデカヒドロイソキノリン型阻害剤とプロテアーゼとの X 線複合体結晶解析をもとに、デカヒドロイソキノリン 4 位に新たな相互作用構造を付与した新規デカヒドロイソキノリン型阻害剤を設計した。さらに、本新規阻害剤の合成に Pd(II)触媒を用いた立体選択的環化反応を用いるとともに、酵素活性中心との反応官能基 (warhead) に関する知見を得るべく誘導体群の合成も併せて行った。まず、市販のジオール体に Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応によって水酸基を導入し続く光延反応で新規相互作用部位導入の足場となるアミノ基を導入した。ついで環化前駆体へと導き、鍵となる Pd(II)触媒を用いた環化反応によって望みの立体化学を有した環化体を 72%の収率で得た。得られた環化成績体に新規相互作用部位を縮合し、最後に His 誘導体を還元的アミノ化反応によって導入することで一連の阻害剤の合成を達成した。

合成した各化合物について SARS 3CL<sup>pro</sup> 阻害活性評価を行ったところ、アルデヒド基を有する阻害剤は新規相互作用部位を持たない化合物の約 2.4 倍の阻害活性を示した。また、ジチオアセタール基を有する阻害剤が中程度の阻害活性を示すことを明らかにした。

#### 《結論》

Pd(II)触媒を用いた立体選択的環化反応を応用することで、天然物誘導体 *aza-cis-solamin* の効率的全合成を達成した。ついで、新規相互作用部位を付与した SARS 3CL<sup>pro</sup> 阻害剤を設計し、Pd(II)触媒環化反応を用いた効率的合成を行った。その阻害活性評価により新規相互作用部位と SARS 3CL<sup>pro</sup> との相互作用の寄与を確認するとともに、チオアセタール型構造が新たな warhead となる可能性を見出した。以上の結果は医薬品化学領域における Pd(II)触媒環化反応の新たな有用性を示す研究成果である。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士 (薬学) の学位論文としての価値を有するものと判断する。