

氏名(生年月日) **まつもと たく や** **松本 卓也** (1993年2月1日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 博薬第204号

学位授与の日付 2021年3月20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 アセトゲニンチオフェン誘導体のテトラヒドロフラン環部分の立体異性体及びエチレングリコール導入水溶性アナログの合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価

論文審査委員 (主査) 教授 山下 正行

(副査) 教授 大石 真也

(副査) 教授 松田 久司

## 論文内容の要旨

### はじめに

日本のがんによる死亡率は徐々に増加しており、1981年以降最も死亡率が高い死因である。また世界的に見てもがんは最も多い死因の一つとされており、今日までに多様な作用機序を有する抗がん剤や治療法の開発が行われてきた。このような背景のもと、著者の所属する研究室では抗腫瘍活性天然物であるバンレイシ科アセトゲニン類に着目し、新規作用機序を有する抗がん剤の創製を目指した創薬化学研究を展開してきた。その中で mono-テトラヒドロフラン (THF) アセトゲニンの一種である solamin の  $\gamma$ -ラクトン環部位を種々の複素環に置換することによる新規抗がんリード化合物の創製研究が行われ、 $\gamma$ -ラクトン環部位をチオフェン環に変換しアミド結合で連結した誘導体 **1** (A/B/C = *threo/trans/threo*) が有望な抗腫瘍活性を示すことが明らかにされている。今回、著者はチオフェン誘導体 **1** の THF 環部位の立体化学に関する構造活性相関研究および水溶性アナログの合成研究を行った。

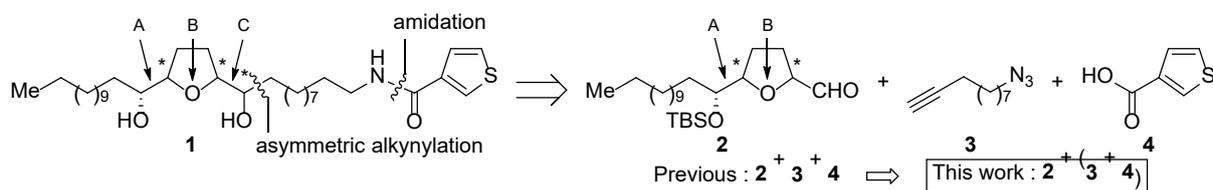
### 第1章 アセトゲニンチオフェン誘導体の THF 環部分の立体化学に関する構造活性相関研究

天然アセトゲニン類はその構造上、多数の不斉炭素原子を有している。Sinha らは bis-THF アセトゲニン類の一種である bullatacin の THF 環部分の立体化学が生物活性に影響を与えることを報告している。一方で、これまでに著者の所属する研究室で合成した誘導体の THF 環部分の立体化学はいずれも天然型の *threo/trans/threo* 型である。そこで著者は **1** の THF 環部分の立体化学が生物活性に及ぼす影響について興味を持ち、構造活性相関研究を展開することにした。

チオフェン誘導体 **1** (A/B/C = *threo/trans/threo*) は、THF 環を有するアルデヒド **2** (A/B = *threo/trans*) に対して、アジド基を有する末端アルキン **3** を不斉アルキニル化反応により立体選択的に導入し、最後にチオフェン環 **4** を縮合する直線的な合成経路にて合成を行ってきた。そこで著者はまず本研究の効率化を目的に、チオフェン環を先に連結したリンカー部分 (**3+4**) を THF 環フラグメント **2** に直接導入する、より収束的な合成経路の検討を行った。

*Threo/trans* 型アルデヒド **2** (A/B = *threo/trans*) に対するリンカー部分 (**3+4**) の立体選択的な導入は (1*R*,2*S*)-*N*-メチルエフェドリンをキラルリガンドとして用いる不斉アルキニル化反応により首尾よく

進行した。さらに続く接触還元と脱保護により誘導体 **1** (A/B/C = *threo/trans/threo*) の収束的合成法を開発した。そこで様々な立体化学を有する THF 環フラグメント **2** に対して本改良合成法を適用することにより、THF 環部分の立体化学が異なる計 8 種類の誘導体 **1** を立体選択的に作り分けることに成功した。

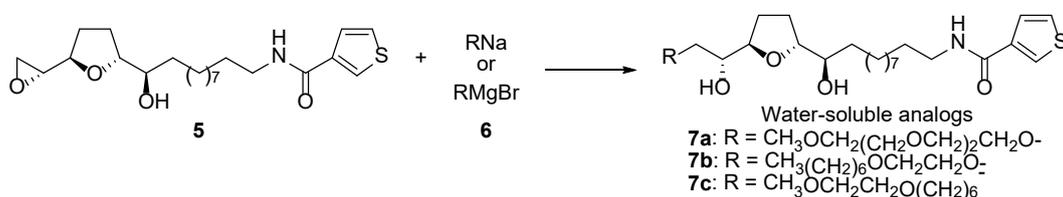


合成した 7 種類の立体異性体の 39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価した結果、17-18 位 (A) の相対配置が *threo* 配置である 4 種類の誘導体 **1** (A = *threo*) は *erythro* 配置である 4 種類の誘導体 **1** (A = *erythro*) よりも最大 13 倍もの強い活性を示したことから、本化合物群の活性発現には 17-18 位の立体化学が重要であることが明らかになった。

## 第 2 章 水溶性向上を指向しエチレングリコール単位を導入したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価

前述したように誘導体 **1** (A/B/C = *threo/trans/threo*) は有望な抗腫瘍活性を示すが、リンカー部分と側鎖部分に長い脂肪鎖を有しているため水に対する溶解性が極めて低く、マウスを用いた *in vivo* 試験においてその投与が困難になるなどの問題点を抱えている。そこで著者はこの問題を解決すべく、**1** の側鎖部分に水溶性官能基としてエチレングリコール単位を導入した新規誘導体 **7a-c** を合成し、生物活性評価を行うことを計画した。

検討の結果、エチレングリコール単位を有する側鎖部分 **6** を **5** にエポキシド開環反応により導入し、3 種類の異なる側鎖を有する誘導体 **7a-c** を立体選択的に得た。誘導体 **7a-c** のヒトがん細胞増殖抑制活性の評価の結果、エチレングリコール単位を THF 環近傍に 1 つ導入した誘導体 **7b** はリード化合物の *ClogP* の値が 9.82 であるのに対して、5.73 と高い水溶性が期待できるだけでなく、リード化合物の 39 種類のヒトがん細胞に対する *GI*<sub>50</sub> の平均値が 2.75  $\mu\text{M}$  であるのに対して、**7b** は 6.92  $\mu\text{M}$  とリード化合物 **1a** の活性を十分に維持していることが判明した。またこれらについて COMPARE analysis による作用機序の解析を行い、誘導体 **7a-c** はリード化合物 **1** と同様にミトコンドリア複合体 I を阻害することによりヒトがん細胞増殖抑制活性を示している可能性が高いことを明らかにした。



## 総括

アセトゲニンチオフェン誘導体 **1** の収束的合成経路を開発し、THF 環部分に関する立体異性体の立体選択的な合成を行った。また、それらのヒトがん細胞増殖抑制活性を評価し、17-18 位の相対配置が *threo* 配置であることが活性発現に重要であることを見出した。また、水溶性改善を目的にエチレングリコール単位を導入した誘導体 **7a-c** を合成し、それらのヒトがん細胞増殖抑制活性を評価した結果、THF 環近傍にエチレングリコール単位を一つ有する誘導体 **7b** が高い水溶性が期待できるだ

けでなくリード化合物 **1** の活性を十分に維持していることが明らかになった。また、誘導体 **7a-c** はリード化合物 **1** と同様にミトコンドリア複合体 I を阻害している可能性が高いことを明らかにした。

## 審査の結果の要旨

《緒言》（注：化合物番号は「内容の要旨」のものを用いた）

がんは、日本や世界における最も多い死因の一つであり、今日まで多様な作用機序を有する抗がん剤や治療法の開発が行われてきた。申請者の所属する研究室では抗腫瘍活性天然物バンレイシ科アセトゲニン類に着目し、新規作用機序を有する抗がん剤の創製を目指した創薬化学研究を展開してきた。mono-テトラヒドロフラン (THF) アセトゲニンの一種である solamin の  $\gamma$ -ラクトン環部位を種々の複素環に置換することによる新規抗がんリード化合物の創製研究が行われ、 $\gamma$ -ラクトン環部位をチオフェン環に変換しアミド結合で連結した誘導体 **1a** (A/B/C = *threo/trans/threo*) が有望な抗腫瘍活性を示すことを明らかにしている。申請者はチオフェン誘導体 **1** の THF 環部位の立体異性体および水溶性向上を目的としたアナログ体の合成、並びにそれらの構造活性相関研究を行った。

《審査結果の要旨》

### (1) アセトゲニンチオフェン誘導体の THF 環部分の立体化学に関する構造活性相関研究

天然アセトゲニン類はその構造上、多数の不斉炭素原子を有しており THF 環部分の立体化学が生物活性に影響を与えることが報告されている。これまでに本研究室で合成した誘導体の THF 環部分の立体化学はいずれも天然型の *threo/trans/threo* 型である。申請者は **1** の THF 環部分の立体化学が生物活性に及ぼす影響について構造活性相関研究を展開した。

これまでのチオフェン誘導体 **1a** は、アルデヒド **2** (A/B = *threo/trans*) とアジド基を有する末端アルキン **3** を結合した後、チオフェン環 **4** を縮合する直線的な合成経路にて合成を行っていた。申請者は本研究の効率化を目的に、チオフェン環を先に連結したリンカー部分 (**3+4**) を THF 環フラグメント **2** に直接導入するより収束的な合成経路を開発した。その手法を様々な立体化学を有する THF 環フラグメント **2** に適用することにより、THF 環部分の立体化学が異なる計 8 種類の誘導体 **1** を立体選択的に作り分けた。

合成した 7 種類の立体異性体の 39 種類のヒトがん細胞に対する増殖抑制活性を評価した結果、17-18 位 (A) の相対配置が *threo* 配置である 4 種類の誘導体 **1** (A = *threo*) は *erythro* 配置である 4 種類の誘導体 **1** (A = *erythro*) よりも最大 13 倍強い活性を示したことから、本化合物群の活性発現には 17-18 位の立体化学が重要であることを明らかにした。

### (2) 水溶性向上を指向しエチレングリコール単位を導入したアセトゲニンチオフェン誘導体の合成とヒトがん細胞増殖抑制活性の評価

チオフェン誘導体 **1a** は有望な抗腫瘍活性を示すが、リンカー部分と側鎖部分の長い脂肪鎖のため水に対する溶解性が極めて低いという問題点を抱えている。申請者は、**1** の水溶性向上を目的として側鎖部分に水溶性官能基としてエチレングリコール単位を導入した新規誘導体 **7a-c** を合成し、生物活性評価を行った。

エチレングリコール単位を導入した誘導体の合成は、エチレングリコール単位を有する側鎖部分 **6** を **5** のエポキシド開環反応により行い、3 種の誘導体 **7a-c** を立体選択的に得た。それらの 39 種類のヒトがん細胞増殖抑制活性の評価の結果、エチレングリコール単位を THF 環近傍に 1 つ導入した誘導

体 **7b** は活性を維持しつつ、水溶性の向上が期待されることを明らかにした。また、**7a-c** のヒトがん細胞増殖抑制活性の作用機序もリード化合物 **1a** と同様のミトコンドリア複合体 I 阻害による可能性が高いことを明らかにした。

#### 《総括》

アセトゲニンチオフェン誘導体 **1** の収束的な合成経路を開発し、THF 環部分に関する立体異性体の立体選択的な合成を行い、17-18 位の相対配置が *threo* 配置であることがヒトがん細胞増殖抑制活性発現に重要であることを見出した。また、水溶性改善を目的にエチレングリコール単位を導入した誘導体を合成し、THF 環近傍にエチレングリコール単位を一つ有する誘導体 **7b** がリード化合物 **1a** と同様の作用機序にて活性を十分維持しつつ、高い水溶性が期待できることを明らかにした。これらの結果はさらなる誘導体合成のため有益な情報を与える研究である。

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。