

学 位 論 文 題 名

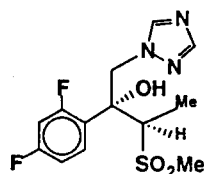
Synthesis of Sulfur-containing Triazole
Antifungal Agents

(硫黄原子を有するトリアゾール系抗真菌剤の合成研究)

学位論文内容の要旨

深在性真菌症は、免疫不全患者の増加に伴い益々増加の傾向にあるが、その治療に使用可能な薬剤は僅か6剤しかなく、そのいずれもが問題を抱えている。かかる状況下、著者の属する住友製薬株式会社研究所では、トリアゾール系抗真菌剤 SM-8668 が優れた活性を有することを見い出した。SM-8668 は、既存のアゾール系抗真菌剤と異なり、3-メチルスルホニル-1-トリアゾリル-2-ブタノール構造を有することを特徴とするが、その連続する2つの不斉中心を立体選択的に構築することは困難とされていた。

本研究は、SM-8668 及びその光学活性体を立体選択的に合成する方法を確立することを目的として行われた。



SM-8668

[*dl*-threo-2-(2,4-Difluorophenyl)-3-methylsulfonyl-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol]

著者は先ず、 α -位に不斉炭素を有するケトンと硫黄イリドとの反応におけるジアステレオ選択性について検討し、熱力学的に安定なスレオ型オキシランを選択性良く得る条件を見い出して、これを SM-8668 の合成に適用し、SM-8668 をメタジフルオロベンゼンから僅か5段階、通算収率 40% で合成する方法を確立した。

次に著者は、ラセミ体である SM-8668 の光学異性体間での生物活性の差異に興味を持ち、SM-8668 の光学分割を試みた。トリアゾール化合物は塩基性が低く光学活性カルボン酸では塩化できなかったが、光学活性カンファースルホン酸を用いることにより、効率よく光学分割できた。生物活性評価の結果、(2*R*,3*R*)-体のみが抗真菌活性を有すること、及び、両鏡像体が同等の肝毒性を有することがわかった。また、光学活性体がラセミ体の約 20 倍の水溶性を有し、経口剤としてのみならず注射剤としても開発可能であることがわかった。これらの結果から、著者らは、ラセミ体である SM-8668 に代えて

(2*R*,3*R*)-体 SM-9164 を開発することに決めた。

一方、著者は、SM-8668 の合成中間体である α -メチルチオオキシランの反応性について検討し、これが酢酸と直接反応して2種の特徴的な開環体を与えることを見い出して、その反応機構を明らかとした。さらに、この反応をラセミ体 α -メチルチオオキシランの光学分割に応用して、オキシラン化合物の光学活性カルボン酸による直接的光学分割に初めて成功した。著者はこの方法を光学活性体 SM-9164 の合成に適用し、対掌体を全く含まない SM-9164 をメタジフルオロベンゼンから8段階、通算収率 25% で合成することを可能とした。

さらに著者は、不斉合成による SM-9164 の合成法についても検討し、香月-Sharpless 酸化による不斉導入と、塩基性条件下でのエリスロ体のスレオ体への変換を特徴とする合成ルートを見出した。本法は、光学純度 98% e.e. の SM-9164 を、メタジフルオロベンゼンから11段階、通算収率 13% で与えた。

以上の様に、著者は、SM-8668 及びその光学活性体 SM-9164 を短段階かつ高収率で立体選択的に合成する方法を確立した。

ところで、SM-8668 は、既存の抗真菌剤に比べて活性、安全性の両面において優れるものの、未だ十分に満足のゆくものではない。著者はまた、SM-8668 より強い活性を有しかつ肝毒性の弱い化合物の探索を目的に、SM-8668 をリード化合物とした誘導体合成を展開し、それらの構造活性相関を検討した。

著者は、SM-8668 の優れた生物活性は SM-8668 に特徴的なスレオ-3-メチルスルホニル-1-トリアゾリル-2-ブタノール構造に由来することを作用メカニズムから推測し、この構造を維持しつつ硫黄原子上の置換基を種々変換して、7-ヒドロキシヘプチルチオ体等が良好な活性を有することを見い出した。

さらに著者は、SM-8668 骨格の3位への更なるメチル基の導入を試み、かかるメチル基の導入が抗真菌活性の強化に大変有効であることを見い出した。これら誘導体を種々合成しその生物活性及び肝毒性を評価した結果、SM-8668 と同等以上の抗真菌活性を有しかつ肝毒性の低い化合物数点を見い出した。

3位へのメチル化により3位は不斉炭素でなくなったが、かかる誘導体の光学活性体を得ることはさらに困難と考えられた。しかしながら著者は、自らが開発したオキシランの光学分割法がこの種のオキシランにも適用可能なことを見い出し、その光学活性体の合成を可能ならしめた。

以上、まとめると、著者は

- 1) 硫黄イリドの反応条件を精査し、2個の不斉中心を有するトリアゾール系抗真菌剤 SM-8668 の立体選択的合成を初めて成し遂げた。
- 2) SM-8668 の活性が(2*R*,3*R*)-体 (SM-9164) に局在することを明らかとし、その合成法を検討した結果、新規なエポキシドの光学分割法を見出し SM-9164 合成に応用した。また、香月-Sharpless 酸化による不斉合成法も確立した。
- 3) SM-8668 の誘導体の構造活性相関を検討し、より優れたプロフィールを有する化合物群を見出した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 村 井 章 夫

副 査 教 授 辻 孝

副 査 教 授 宮 下 正 昭

副 査 教 授 丸 岡 啓 二

学 位 論 文 題 名

Synthesis of Sulfur—containing Triazole Antifungal Agents

(硫黄原子を有するトリアゾール系抗真菌剤の合成研究)

宮内 浩氏提出の学位論文は全部で171ページにおよぶ英語論文であり、他に業績論文が7報ある。

深在性真菌症は、免疫不全の増加に伴い益々増加の傾向にあるが、その治療に使用可能な薬剤はわずか6剤しかなく、そのいずれもが問題を抱えている状況にある。このような状況のもとで、著者が所属する住友製薬株式会社研究所では、トリアゾール系抗真菌剤 SM-8668 が優れた活性を有することを見い出した。SM-8668 は、既存のアゾール系抗真菌剤と異なり、3-メチルスルホニル-1-トリアゾリル-2-ブタノール構造を有することを特徴とするが、その連続する2つの不斉中心を立体選択的に構築することは困難とされていた。本研究は、SM-8668及びその光学活性体を立体選択的に合成する方法を確立することを目的として行われた。

著者は先ず、 α -位に不斉炭素を有するケトンと硫黄イリドとの反応におけるジアステレオ選択性について検討し、熱力学的に安定なスレオ型オキシランを選択性良く得る条件を見い出して、これをSM-8668の合成に適用し、SM-8668をメタジフルオロベンゼンからわずか5段階、通算収率40%で合成する方法を確立した。次に、ラセミ体であるSM-8668の光学異性体間での生物活性の差異に注目し、SM-8668の光学分割を試みた。その結果、光学活性カンファースルホン酸を用いることにより、効率よく光学分割できた。生物活性評価の結果、(2R,3R)-体のみが抗真菌活性を有すること、及び、両鏡像体が同等の肝毒性を有することがわかった。また、光学活性体がラセミ体の約20倍の水溶液を有し、経口剤としてのみならず注射剤としても開発可能であることがわかった。これらの結果から、著者は、ラセミ体であるSM-8668に代えて(2R,3R)-体であるSM-9164を開発することを計画した。その結果、SM-8668の合成中間体である α -メチルチオオキシランの光学分割を適用し、対掌体を全く含まないSM-9164をメタジフルオロベンゼンから8段階、通算収率25%で合成することを可能とした。更に著者は、不斉合成によるSM-9164の合成法についても検討し、香月-シャープレス反応による不斉導入と、塩基性条件下でのエリスロ体のスレオ体への変換を特徴とする巧妙な合成経路を確立した。本法は、光学純度 98% ee の SM-9164を、メタジフルオロベンゼンから11段階、通算収率13%で与えた。これら

の化合物は、従来に抗真菌剤に比べ、活性、安全性の両面において優れるものの、若干の肝毒性が認められた。そこで著者はSM-8668の誘導体の構造活性相関を検討し、より活性が強く肝毒性の低い数種の化合物の開発にも成功している。合成における各段階の展開過程は非常に優れたものであり、水準は極めて高い。

これを要するに、著者は、抗深在性真菌剤について全く独創的かつ効率的な合成経路の開発、および、より活性が強く肝毒性の低い数種の新しい抗真菌剤の開発についての新知見を得たものであり、有機合成化学を駆使しての新規医薬品の開発研究に貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。