

学位論文題名

シクロプロパン環の化学を基盤とした

薬理活性物質の設計と合成

学位論文内容の要旨

[はじめに] 生物活性物質はある特定の配座で標的分子に結合することから、創薬研究においてリード化合物の配座を制御した誘導体の合成が多数試みられてきた。このような配座制御はしばしば分子中に環構造を導入することでおこなわれる。シクロプロパン環は活性発現に重要な官能基を、folded 型と extended 型の両方に配座を固定できる。シクロプロパン環は元の構造にメチレン 1 つを付与して形成できる最小の環構造であるため、分子の物理化学的性質をあまり変化させることがない、標的分子との相互作用時に立体障害となりにくいなど多くの利点を持ち、配座制御に極めて有用である。しかし、望みの立体化学を有するシクロプロパン誘導体を、特に光学活性体として合成することは必ずしも容易ではなく、このことがシクロプロパンの医薬化学的利用を制限してきた。

著者は、光学活性シクロプロパン類の簡便な合成法を確立し、医薬分子創製に有効に活用することを目的に研究を進めた。

[結果]

1. 光学活性シクロプロパンユニットの開発

立体構造を異にする一方の水酸基が保護されたシクロプロパンカルバルデヒドを汎用性光学活性ユニットとして設計した。これらは、様々な生物活性物質の配座制御誘導体合成上の鍵中間体として利用できる。高い光学純度品が容易に入手できるエピクロロヒドリンをキラルシントンとして選択し、98% ee という高い光学純度を保持した *trans* 型及び *cis* 型シクロプロパンユニットの選択的かつ効率的な合成法に成功した。

2. C-シクロプロピルニトロンの高立体選択的 Grignard 付加反応を鍵とする NMDA 受容体アンタゴニスト PPDC の改良合成法

当分野の小野らによって見出された特異的 NMDA 受容体アンタゴニスト PPDC の従来の合成法は大量合成に適さず、更なる生物活性評価を進めるにあたりその改良合成法が必要となった。

著者は、C-シクロプロピルニロンに対する高立体選択的な Grignard 付加を鍵反応とする PPDC の改良合成を達成した。またこの過程でこのニロンへの Grignard 試薬の求核付加反応が、*s-trans* 型の二等分型立体配座中間体を経て高立体選択的に進行することを明らかにした。

3. シクロプロピルカルボニル類への求核付加反応における立体選択性の解析

シクロプロピルカルボニル類への求核付加反応が立体選択的に進行すれば、種々の配座制限に適用出来るほか、constanolactone 類等の天然物全合成に利用できる等、非常に有用性が高い。

シクロプロパン環の特異な電子供与体としての性質から、ビニル基・カルボニル基等の不飽和結合がシクロプロパン環に隣接する化合物では、不飽和結合面がシクロプロパン環平面を二等分する配座が安定である。著者の研究室が見出したシクロプロピルカルボニル類への求核付加反応の高い立体選択性の発現にも、このシクロプロパン環特有の立体電子効果が深く関与していると推定される。一方 Reiser らは、Felkin-Anh モデルによりシクロプロピルカルボニル類への求核付加反応の立体選択性が説明できることを報告している。しかし、従来用いられた反応基質は何れも多官能性で、反応機構の考察には適さない。そこで演者は構造を単純化した基質を用いて、系統的にその立体選択性について実験化学的(反応結果、NOE 実験及び X 線構造結晶解析)及び理論的 (*ab initio* 計算)手法を用いて検討

した。

cis 型シクロプロピルケトンのヒドリド還元は、立体電子効果により安定となる *s-cis* 型の二等分型立体配座を経て、高い選択性で反応が進行する。一方、*trans* 型ケトンの還元では、*s-cis* 型と *s-trans* 型の各立体配座の安定性の差が *cis* 型ケトンに比較して、大きくないために一般にその立体選択性は高くはない。しかし、*trans* 位の置換基を嵩高くし、嵩高い還元剤を用いることで、*s-cis* 型の二等分型立体配座を経て、高い立体選択性で反応が進行する。

trans 型のシクロプロパンカルバルデヒドへの求核付加反応では、安定な *s-trans* 型及び *s-cis* 型の二等分型立体配座においては、共にその *re* 面及び *si* 面の立体障害の大きさに差がないため、選択性は観察されない。しかし、カルボニル酸素原子に非常に嵩高いアルミニウム試薬 ATT が配位すると、カルボニル両面の立体障害に差が生じるような配座が有利となり、選択性が発現する。本反応は、*trans* 型シクロプロパンカルバルデヒドに対する求核付加反応において、明確な立体選択性が観察された初めての例である。

cis 型のシクロプロパンカルバルデヒドへの求核付加反応では、キレーション形成しない条件下では、*s-cis* 型の二等分型立体配座を経る反応がやや有利であるものの *s-cis* 型と *s-trans* 型の各立体配座の安定性に差がないために、立体選択性は高くはない。キレーション可能な条件下では、高い選択性で反応が進行し、かつその立体選択性は逆転する。

C-シクロプロピルニトロンに対する求核付加反応は、特にルイス酸存在下安定となる *s-trans* 型の二等分型立体配座を経由して、高い選択性で反応が進行すると考えられる。

シクロプロピルケトンのヒドリド還元や *cis* 型のシクロプロパンカルバルデヒドに対する求核付加反応の立体選択性を考える際、シクロプロパン環特有の立体電子効果により有利となる *s-cis* 型の二等分型立体配座を経由して進行すると考えたが、Felkin-Anh モデルによってもこの立体選択性を説明できる。どちらが有効であるかはわからないが、基底状態の安定性だけでなく、軌道相互作用による遷移状態の安定性も考慮できる二等分型立体配座経路で反応が進行していると著者は考えている。以上のようにシクロプロピルカルボニル及びニトロンに対する求核付加の立体選択的反応が可能であることを示し、かつその反応機構を考察することで、これら関連反応の結果をある程度予測できることを示した。

4. 高選択的ヒスタミン H₃ 受容体アゴニストの創製

ヒスタミン受容体のサブクラスの一つである H₃ 受容体は主に中枢神経系に局在し、その選択的なりガンドは抗炎症・鎮痛薬あるいは肥満、癲癇、睡眠障害やアルツハイマー病などの新しい治療薬となることが期待されている。しかし、従来の H₃ リガンドは何れも、ごく最近発見された H₄ 受容体に対しても親和性を示し、H₃ 受容体に高選択的なりガンドは知られていない。

従来の知見をもとに、H₃ 親和性に重要なヒスタミンのイミダゾールとアミノ基間に *cis*-あるいは *trans*-シクロプロパン環を導入してその空間配置を制御し、かつ側鎖部を 1-2 炭素分伸長することで、H₃ 受容体選択性が発現するものと推定した。folded 型 (*cis* 型) 及び extended 型 (*trans* 型) に配座制御したヒスタミン誘導体を設計し、その合成を計画した。これらの配座制御体は、前述したシクロプロパンユニットから効率的に合成できた。

合成したヒスタミン受容体の H₁、H₂、H₃ 各サブタイプに対する結合親和性を検討した結果、いずれの化合物も、H₁、H₂ の各受容体に殆ど結合親和性を示さずに、H₃ 受容体のみ結合親和性を示した。なかでも、*cis* 型に配座制御した化合物 **1** が K_i 値 1.31 nM と最も高い結合親和性を示した。次に H₁、H₂、H₃、H₄ 各サブタイプに対する機能を、ヒト由来の各受容体を発現した細胞系を用いて評価した。その結果、結合親和性とほぼ相関するアゴニスト活性が認められた。結合親和性実験で最も高い親和性を示した **1** は H₁、H₂ はもちろん H₃ 受容体に対しても殆ど作用せずに、H₃ 受容体に対してのみアゴニストとして作用した (EC₅₀ = 10 nM)。配座制御体 **1** は H₃ 受容体に高い選択性を有するアゴニストの初めての例であり、新薬リードまたは薬理学ツールとしての利用が期待される。本結果は、シクロプロパンユニットの創薬化学上の有用性を明示するものである。

学位論文審査の要旨

主 査 助 教 授 周 東 智
副 査 教 授 松 田 彰
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 助 教 授 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

シクロプロパン環の化学を基盤とした 薬理活性物質の設計と合成

シクロプロパン環は最小の環構造であるため、薬理活性物質の配座制御に極めて有用である。しかし、望みの立体化学を有するシクロプロパン誘導体を、特に光学活性体として合成することは必ずしも容易ではないことがその医薬化学的利用を制限してきた。数田雄二は、以下に述べるように、光学活性シクロプロパン類の簡便な合成法を確立し、医薬分子創製に有効に活用することを目的に研究を展開した。

1. 光学活性シクロプロパンユニットの開発

様々な生物活性物質の配座制御誘導体合成上の鍵中間体として利用できるシクロプロパンカルバルデヒドを汎用性光学活性ユニットとして設計し、光学活性エピクロロヒドリンより、高い光学純度を保持した *trans* 型及び *cis* 型シクロプロパンユニットの効率的に合成した。

2. NMDA 受容体アンタゴニスト PPDC の改良合成法

NMDA 受容体アンタゴニスト PPDC の従来の合成法は大量合成に適さない。数田は、C-シクロプロピルニトロンに対する高立体選択的な Grignard 付加を鍵反応とする PPDC の改良合成を達成した。

3. シクロプロピルカルボニル類への求核付加反応における立体選択性の解析

シクロプロピルカルボニル類への立体選択的求核付加反応は、医薬化学及び有機合成化学的に非常に有用性が高い。このシクロプロパン環特有の立体電子効果がシクロプロピルカルボニル類への求核付加反応の立体選択性に深く関与していると推定し、構造を単純化した基質を用いて、シクロプロピルカルボニル類の反応の立体選択性について実験化学的及び計算化学的方法を用いて系統的に検討した。その結果、以下の

ような立体選択的反応が可能であることを示し、これら反応の立体選択性を予測できることを示した。

- (1) シクロプロピルケトンのヒドリド還元： *cis* 型シクロプロピルケトンでは、立体電子効果により安定となる *s-cis* 型の二等分型立体配座を経て、高い選択性で反応が進行する。一方、*trans* 型ケトンの還元は、*trans* 位の置換基を嵩高くし、嵩高い還元剤を用いることで、*s-cis* 型の二等分型立体配座を経て、高い立体選択性で進行する
- (2) *trans* 型のシクロプロパンカルバルデヒドへの求核付加反応：カルボニル酸素原子に非常に嵩高い新規アルミニウム試薬 ATT が配位すると、立体反発の最小の配座が有利となり、選択性が発現する。
- (3) *cis* 型のシクロプロパンカルバルデヒドへの求核付加反応：キレーション可能な条件下で、高い選択性で反応が進行する。
- (4) C-シクロプロピルニトロンに対する求核付加反応：ルイス酸存在下安定となる *s-trans* 型の二等分型立体配座を経由して、高い選択性で反応が進行する。

4. 高選択的ヒスタミン H₃ 受容体アゴニストの創製

ヒスタミン受容体のサブクラスの一つである H₃ 受容体は中枢神経系に局在し、そのアゴニストは様々な疾病の治療薬となることが期待されている。シクロプロパンにより folded 型及び extended 型に配座制御したヒスタミン誘導体を設計し、上述したシクロプロパンユニットから効率的に合成した。薬理評価の結果、H₃ 受容体高選択的な初めてのアゴニストである配座制御体 AEIC を見出した。AEIC は新薬リードまたは薬理学ツールとしての今後の利用が大いに期待される。本結果は、開発したシクロプロパンユニットの創薬化学上の有用性を明示するものである。

以上の成果は、シクロプロパン環の化学及び医薬化学研究、さらにヒスタミン受容体研究あるいはそれをターゲットとする創薬に大いに寄与するもので、薬学博士の学位を授与するに十分に値するものと判断した。