

氏 名 (本籍) かさ はら たか ひろ
 笠 原 貴 裕

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 博 第 3 6 8 号

学位授与年月日 平成 18 年 3 月 24 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

研 究 科 、 専 攻 東北大学大学院薬学研究科
 (博士課程) 創薬化学専攻

学 位 論 文 題 目

生理活性を有するインドール誘導体の高効率的合成法の開発

論 文 審 査 委 員 (主 査) 教 授 根 東 義 則
 教 授 大 島 吉 輝
 教 授 岩 淵 好 治

論文内容要旨

ターゲット分子の周辺化合物（化合物ライブラリー）の構築とハイスループットスクリーニングは今日の創薬におけるリード探索に多大な効力を発揮している。化合物ライブラリーを合成するにあたり、通常の有機合成の手法を用いた場合では膨大な手間と時間を必要とする為、合成手法の自動化及び高効率化に向けたハイスループット合成研究が盛んに行われている。その中で主流となっている固相合成法は今日も精力的に研究が行われ、ペプチド合成のみならず、既存の有機反応による低分子化合物合成にまで発展している。一方で固相合成に代わるハイスループット合成手法の開発も行われており、通常の有機化合物と同様に扱うことができるフルオラス合成はその中でも注目を集めている手法の一つである。しかし、固相合成は反応性の低下といった問題点がしばしば指摘されており、また一方でフルオラス合成はその歴史が浅く、有機合成への適用がなされ始めたばかりである。

また天然には中心に位置する5,6員環に対して、二つのインドール環が結合した構造を共通骨格とするビスインドールアルカロイドが多数存在する。これら化合物の生理活性は強力かつ多様であり、それらは中心の環構造により特徴付けられることから、中心の環によりレセプターに特異的に認識されていると考えられている。PKC 阻害活性を有する bisindolylmaleimide や、インスリン受容体活性を示す bisindolylbenzoquinone などが天然物の基本骨格として知られているが、bisindolylpyridine などの非天然型のインドール誘導体も癌細胞への高い細胞毒性を示すことが確認されている (Figure 1)。しかし多くは近年薬理作用が注目され始めた化合物であり、多種多様な類縁体供給と詳細な構造活性相関研究に期待が寄せられている。これら化合物群はそれぞれの合成例は報告されているが、収束的合成例は数少なく、類似の構造を持ちながらも共通合成法といったものは存在しない。

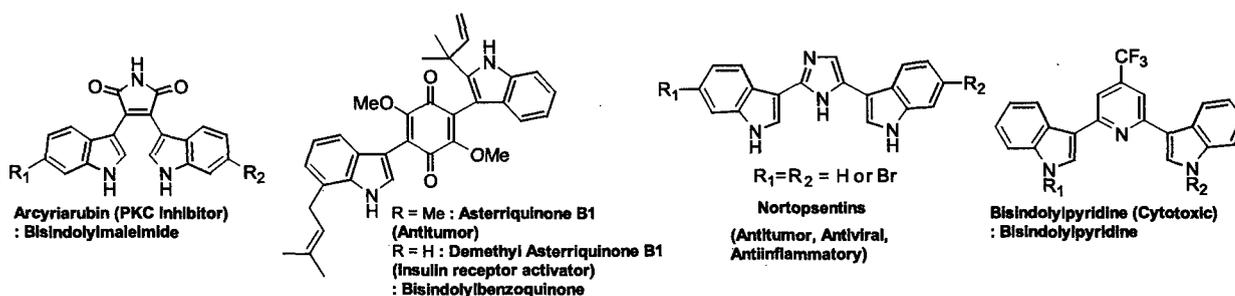


Figure 1

著者は様々な中心の環に適用可能なビスインドールアルカロイドの簡便な合成法の確立、そして先に記した固相合成とフルオラス合成という二種のハイスループット合成への展開を検討した。インドール環に特異的な反応ではなく、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応を用いた収束的三成分連結である為、多様性に富んだライブラリー構築が可能になると考えられる。

固定化インドリルホウ素化合物を用いるインドール化合物群の固相合成

多段階の固相合成は高分子上に反応基質を固定化することで、濾過と洗浄により精製操作を簡略化し、

最終的に高分子上から切り出すことで生成物を高効率かつ高純度にて合成する手法である。著者はこの固相法を用いて、固相担持ホウ素化合物を調製し 5-HT₂ アンタゴニストとして知られる、3-アールインドール群の合成を行った (Table 1)。

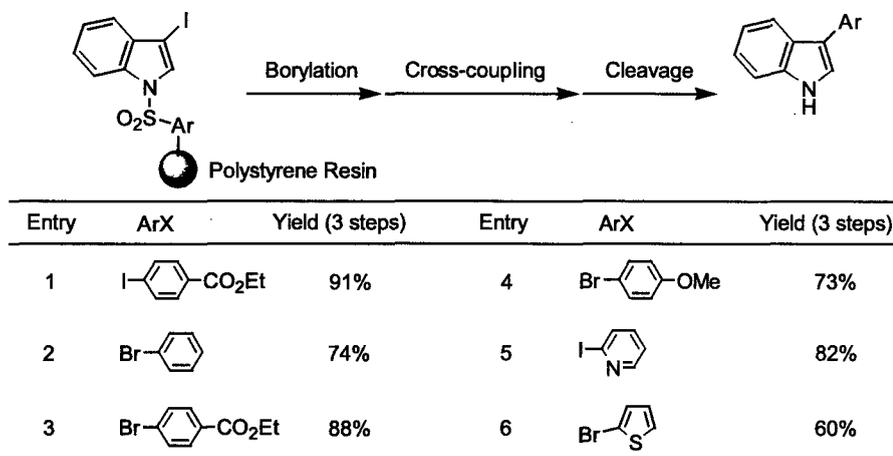
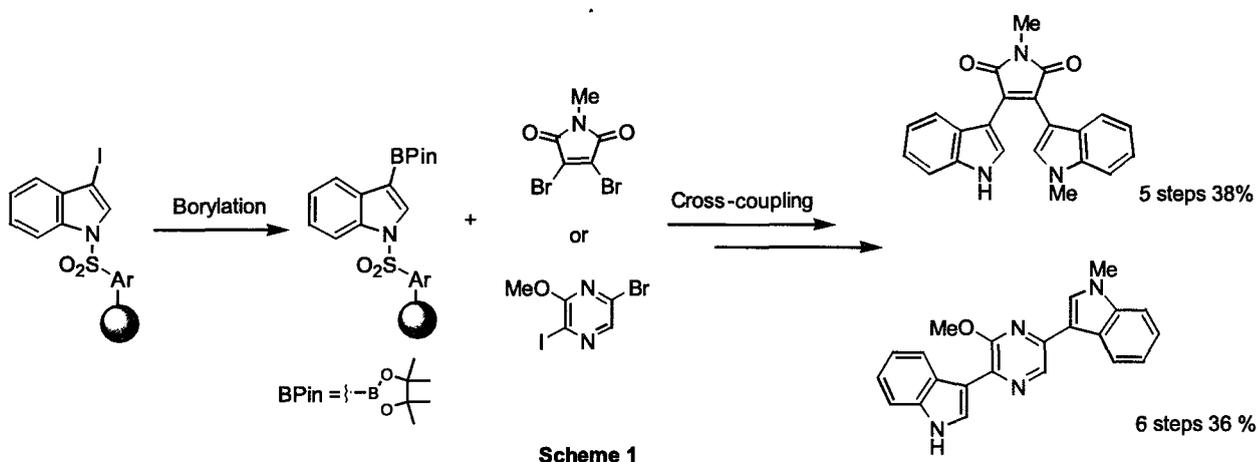


Table 1

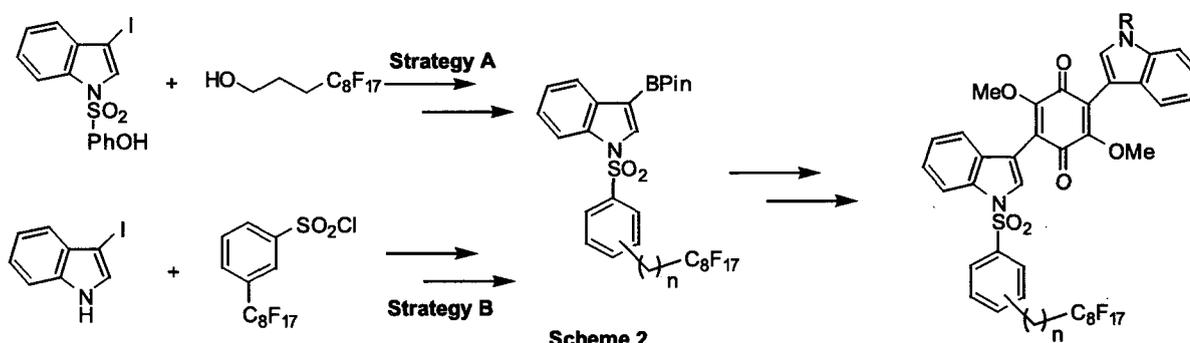
本手法は報告例の少ない固相担持ホウ素化合物を用いた固相反応であり、その利点は固相担持ハロゲン化物を使用した場合と比較し、多様なカップリングパートナーを利用できる点である。

続いてここで用いた固定化されたインドリルホウ素化合物を共通鍵中間体とし、ビスインドールアルカロイドの固相合成に着手した。ジハロゲン化された中央ユニットをカップリングパートナーとして用いることで、二種の骨格について中程度の収率ではあるものの固相合成を達成した (Scheme 1)。過去の bisindolylmaleimide の活性研究から、インドールの窒素原子などが置換された非対称分子において高い活性が示されている。今回構築した合成法は固相反応特有の擬似的な希釈効果を利用することで、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応における副反応を抑制し、非対称骨格を効率的に得ることのできる合成法である。



生理活性インドール化合物群のフルオラス合成

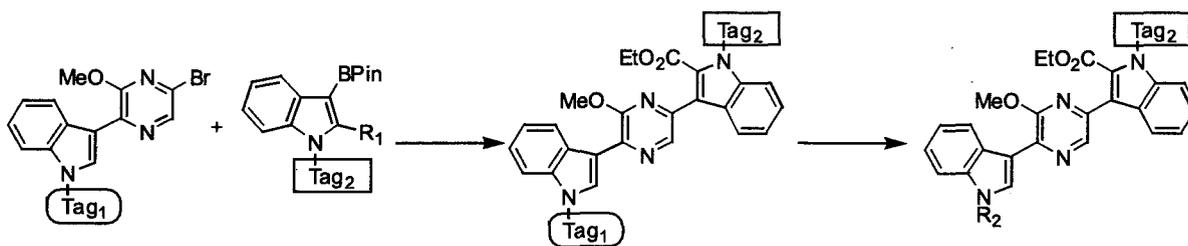
フルオラス合成は 1990 年代後半, Horváth により報告され, Curran により大きな発展を遂げつつある手法である。分子内にパーフルオロアルキル鎖を導入しフルオラス溶媒への溶解性を向上させることによりパーフルオロアルカンなどを用いる液-液抽出や, フルオラスシリカゲルによる固相抽出により精製の簡略化が可能である。フルオロアルキル鎖の長さの異なるタグを用いた *mixture synthesis* なども報告されており, ハイスループット合成の観点からも固相合成と並び盛んに研究が行われている。著者はこの新規手法を用いて固相合成において達成できなかった高度に官能基化された骨格である *bisindolylbenzoquinone* の合成を行うこととし, フルオラスタグ化中間体への二種のアプローチを検討した。Strategy A では *mixture synthesis* を指向し Mitsunobu 反応による簡便なタグ化を, strategy B ではフルオラス保護基の開発を目的としている (Scheme 2)



スルホンアミド型のフルオラスタグは未開拓であったものの, 両合成ルートにおいて高い全収率にて合成を達成した。なおフルオラスタグ導入後から切り出しまでのすべての工程において分液, カラムクロマトグラフィー操作は不要であり, 精製は再利用可能なフルオラスシリカゲルによる固相抽出により簡略化することが可能である。

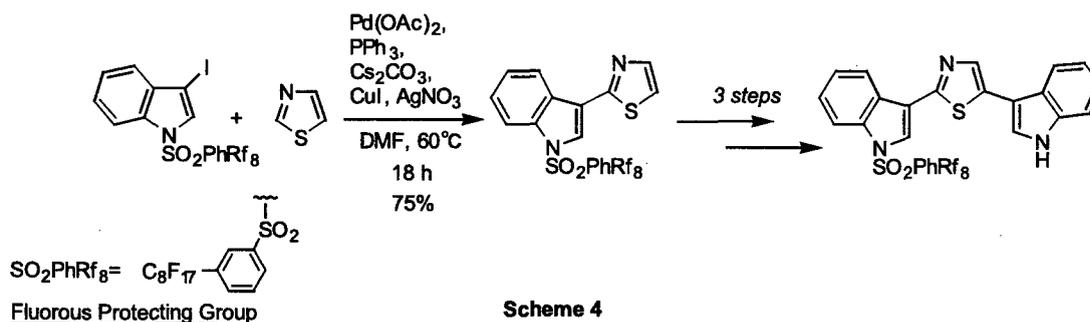
また strategy B において, 官能基の保護とタグの導入を一挙に可能とするフルオラス保護試薬を見出し, これを用いた天然型, 非天然型ビスインドールアルカロイドのライブラリー構築を行った。通常フルオラス保護基の調製にはパーフルオロアルキル鎖による電子的影響を考慮し, メチレンスパーサーが導入される為多段階を必要とする。しかし今回用いたフルオラス保護基はベンゼンスルホニル基に近い反応性であることが明らかとなっており, 合成も短段階かつ安価であることから多目的への利用が期待できる。

続いて低フッ素含有量のライトフルオラス化合物と高フッ素含有量のヘビーフルオラス化合物が容易に分離可能であるという知見を利用し, ダブルタグ化された分子を経由するフルオラス合成を検討した。今回著者はフルオラス保護基に関する検討を行い, ダブルタグ化された化合物に誘導することでフッ素含有量を大幅に増加させ, これに由来する物性の変化を精製の簡略化に利用した。そしてタグ能の受け渡し, 修飾という一連の工程をフルオラス合成によって行うというコンセプトを新たに提案した。(Scheme 3)。



Scheme 3

さらに Nortopsentin など代表される bisindolyl-1,3-azole のクロスカップリング反応を用いた合成を検討した。しかし2位にハロゲンなどを有する 1,3-アゾール類は二量化反応や加水分解を受けやすい為、これまでのジハロゲン化物を中央ユニットとして利用する合成戦略では低収率な結果であった。そこで 1,3-アゾールを用いた C-H 結合直接置換反応をこの合成に適用することとし、種々検討を行った。その中で AgNO_3 に劇的な反応加速、選択性向上の効果があることを見出した。この手法をさらにフルオラス合成へと展開し、bisindolyl-1,3-azole の短段階でのハイスループット合成を達成した (Scheme 4)。



Scheme 4

審査結果の要旨

ターゲット分子の周辺化合物ライブラリーの構築とハイスループットスクリーニングは今日の創薬におけるリード探索に多大な効力を発揮しており、合成手法の自動化及び高効率化に向けた研究が盛んに行われている。その中で固相合成法はペプチド合成のみならず、既存の有機反応による低分子化合物合成にまで発展している。一方で固相合成に代わる合成手法の開発も行われており、通常の有機化合物と同様に扱うことができるフルオラス合成は中でも注目を集めている手法の一つである。天然には二つのインドール環が結合した構造を共通骨格とするビスインドールアルカロイドが多数存在する。これら化合物の生理活性は強力かつ多様であるが、多くは近年薬理作用が注目され始めた化合物であり、多種多様な類縁体供給と詳細な構造活性相関研究に期待が寄せられている。これら化合物群のそれぞれの合成例は報告されているが、収束的合成例は数少なく、類似の構造を持ちながらも共通合成法といったものは存在しない。本論文の著者は様々な中心の環に適用可能なビスインドールアルカロイドの簡便な合成法の確立、そして固相合成とフルオラス合成という二種のハイスループット合成への展開を検討した。インドール環に特異的な反応ではなく、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応を用いた収束的三成分連結である為、多様性に富んだライブラリー構築が可能になると考えられる。この固相法を用いて、固相担持ホウ素化合物を調製し 5-HT₂ アンタゴニストとして知られる、3-アリアルインドール群の合成を行った。さらに固定化されたインドリルホウ素化合物を共通鍵中間体とし、ジハロゲン化された中央ユニットをカップリングパートナーとして用いることで、二種の骨格についてビスインドールアルカロイドの固相合成を達成した。一方フルオラス合成は分子内にパーフルオロアルキル鎖を導入しフルオラス溶媒への溶解性を向上させることによりパーフルオロアルカンなどを用いる液-液抽出や、フルオラスシリカゲルによる固相抽出により精製の簡略化が可能である。この新規手法を用いて固相合成において達成できなかった高度に官能基化された骨格であるビスインドリルキノンの合成に成功した。フルオラスタグ導入後から切り出しまでのすべての工程において分液、カラムクロマトグラフィー操作は不要であり、精製は再利用可能なフルオラスシリカゲルによる固相抽出により簡略化することが可能である。今回用いたフルオラス保護基はベンゼンスルホニル基に近い反応性であることが明らかとなっており、多目的への利用が期待できる。フルオラス保護基に関する検討を行い、ダブルタグ化された化合物に誘導することでフッ素含有量を大幅に増加させ、これに由来する物性の変化をさらに精製の簡略化に活用した。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。