

氏名（本籍）	かとう じゅんや 加藤 淳也（福島県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	論博第 352 号
学位授与の日付	平成 29 年 7 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	創薬を志向した多環式芳香族複素環化合物の効率的合成法の開発
論文審査委員	（主査） 准教授 青山 洋史 教授 林 良雄 教授 松本 隆司 教授 三浦 剛

論文内容の要旨

1. 緒言

多環式芳香族複素環化合物は三環式以上でかつ複素環を一つ以上含む芳香族化合物の総称であり、 π 共役系が延長した平面性の高い構造を有している。また、これら化合物では縮合環（複素環）の種類や縮環形式（直線縮合環型や翼状縮合環型）の違いにより、平面構造を維持しながら分子形状、置換基配置および環内電子分布を変えることができる。以上のユニークな構造的特性を有する本化合物は、特に生体内に数多く存在する平面性化合物を好んで認識するタンパク質の多彩な分子形状に即した制御分子の創製に活用できると考えている。実際に、本化合物中には種々の生物活性分子が存在し、その中から多数の臨床開発品や医薬品が創出されている。したがって、本化合物を活用した研究は、創薬化学の発展だけではなく臨床薬学にも資するものである。

多環式芳香族複素環化合物であるピラゾロ [1,5-*a*]キノリンは、医薬品化合物の骨格構造として広範に用いられているピラゾールおよびキノリンが窒素-窒素結合を介して縮環した骨格構造を有している (Figure 1)。このことから本骨格は、ピラゾールおよびキノリンの複素環特性を併せ持つものと考えている。さらに、上記で述べた多環式芳香族複素環化合物のユニークな特長も兼ね備えていることから、生物活性分子を創製する上で有用な化合物であると期待できる。

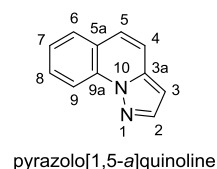
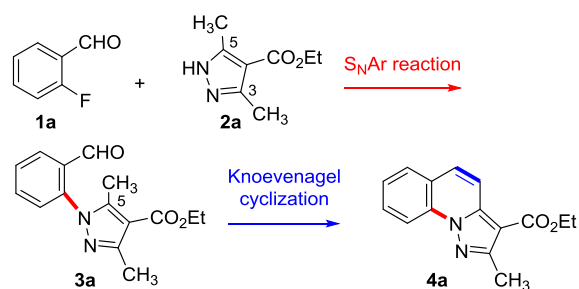


Figure 1

一方、申請者は以前に、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) および 3,5-ジメチルピラゾール **2a** からピラゾロ [1,5-*a*]キノリン骨格を有する **4a** を one-pot で得る反応を

見出していた。さらに本反応が、はじめに **1a** と **2a** との間で分子間芳香族求核置換 (S_NAr) 反応が進行して中間体 **3a** が生成し、続いて **3a** の 5 位メチル基とホルミル基間で分子内 Knoevenagel 反応が逐次進行する S_NAr /Knoevenagel カスケード反応の反応形式を呈していることも明らかにしている (Scheme 1)。



Scheme 1

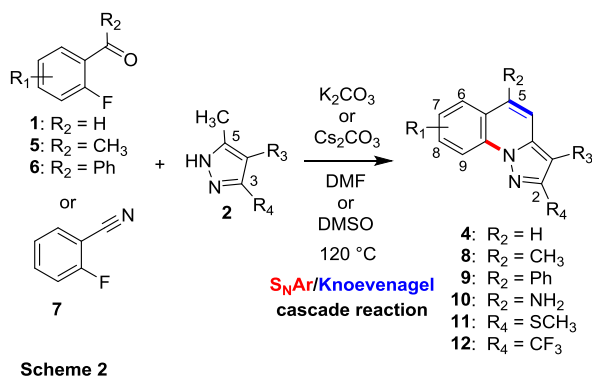
本博士論文研究では、この反応に端を発する以下に示す研究を展開した。第一章では、種々の 2-フルオロベンズアルデヒド **1** およびピラゾール **2** との反応を検討して、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の効率的合成法の開発を試みた。続いて本合成法の有用性を示す目的で、本合成法を活用した生物活性分子の創製研究を指向し、新規キサンチンオキシダーゼ (XO) 阻害薬の創製を試みた。第二章では、第一章で活用した S_NAr /Knoevenagel カスケード反応 (Scheme 1) を創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物であるベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類およびジベンゾオキセピンラクタム類の合成法に適応する研究を試みた。

2. ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の効率的構築法の開発と創薬への応用^{1, 2)}

第一章では、 S_NAr /Knoevenagel カスケード反応 (Scheme 1) を利用したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の効率的合成法の開発を試みた (Scheme 2)。はじめに、2-フルオロベンズアルデヒド **1** と 3,5-ジメチルピラゾール **2a** との反応を種々検討した結果、6 位–9 位に多様な置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **4** を得ることができた。

次に、2-フルオロベンズアルデヒド **1** を 2-フルオロアセトフェノン **5**、2-フルオロベンゾフェノン **6** や 2-フルオロベンズニトリル **7** に替えて、3,5-ジメチルピラゾール **2a** との反応をそれぞれ試みたところ、5 位にメチル基、フェニル基やアミノ基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **8a**、**9a** および **10a** の合成に成功した。

最後に、2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) と 3 位にチオメチル基またはトリフルオロメチル基を有する非対称性 5-メチルピラゾール **2** との反応を試みたところ、2 位にチオメチル基やトリフルオロメチル基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **11a** および **12a** の合成に成功し、望む位置に多彩な置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類を効率的に合成することができた (Figure 2)。



Scheme 2

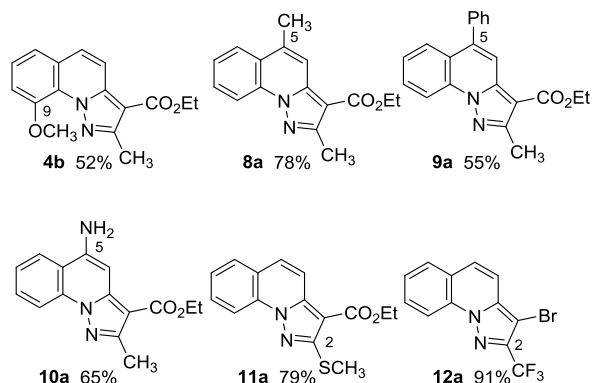
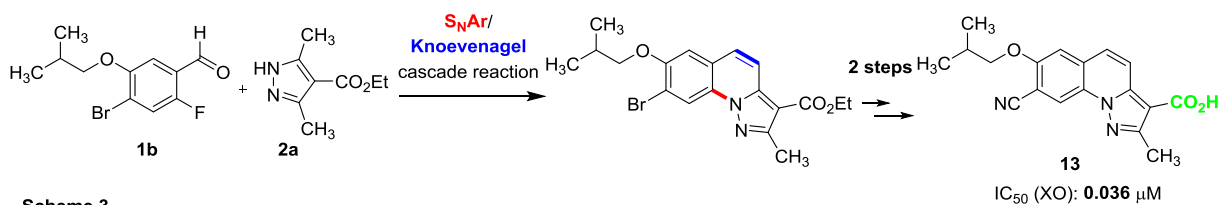


Figure 2

さらに，上記で確立したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類の効率的合成法を活用してピラゾロ[1,5-*a*]キノリン化合物を基盤とした生物活性分子の創製研究を指向した．その際に，ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格が有する平面性の特徴を最大限に活用できるように，平面性化合物を好んで認識するタンパク質を標的とした創薬研究を考えた．そのようなタンパク質として XO に着目し，XO を標的とした新規 XO 阻害剤の創製研究を展開した．先行研究の情報をもとに設計した高度に官能基化されたピラゾロ[1,5-*a*]キノリン **13** を本合成法の活用により，2-フルオロベンズアルデヒド **1b** と 3,5-ジメチルピラゾール **2a** から全三工程で合成することに成功した (Scheme 3)．得られた **13** の XO 阻害活性を評価したところ，IC₅₀ 値は 0.036 μM であった (Scheme 3)．この活性は陽性対照薬として用いていた allopurinol と比較しても 90 倍も強力で，さらに近年承認された febuxostat に匹敵するものであった．以上の結果から本合成法を活用することにより，生物活性分子の創製に成功したことから，本研究が臨床薬学への展開対象になり得ることを示すことができた．

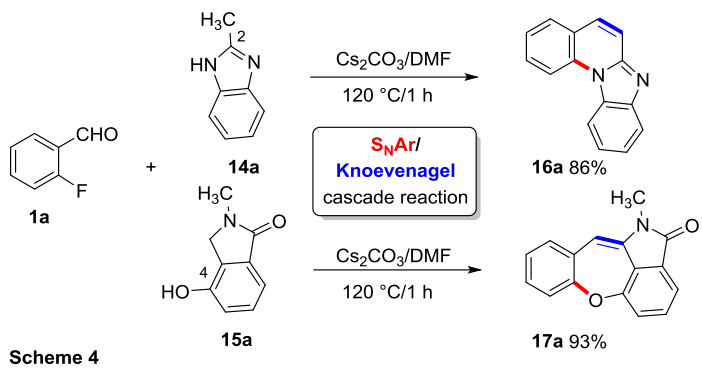


3. S_NAr/Knoevenagel カスケード反応を活用した多環式芳香族複素環化合物群の合成とその応用研究^{3, 4)}

第二章では，第一章で活用した S_NAr/Knoevenagel カスケード反応 (Scheme 1) の有用性を鑑み，本反応を創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物であるベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類およびジベンゾオキセピンラクタム類の合成法に応用することを試みた．ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類縁体には，DNA インターカレート作用とトポイソメラーゼ II 阻害作用を併せ持つ多重薬理作用に基づくがん細胞増殖抑制作用を有する化合物が多数存在している．また，ジベンゾオキセピンラクタム類縁体には，天然物である Aristoyagonine やがん細胞増殖抑制作用を示す合成化合物 Aristocularine が存在する．ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類およびジベンゾオキセピンラクタム類を基盤としたさらなる生物活性化合物の創製研究には，対応する効率的な合成法が必要不可欠であり，これらの効率的合成法の開発は創薬化学の進展に寄与する．

はじめに，S_NAr/Knoevenagel カスケード反応が上記多環式芳香族複素環化合物の合成に適応可能かを検証した．具体的には，本カスケード反応に適応している基質の 3,5-ジメチルピラゾール **2a** (Scheme 1) と同様の反応性を示すと考える 2-メチルベンズイミダゾール (**14a**) または 4-ヒドロキシイソインドリノン **15a** を反応基質として選択し，2-フルオロベンズアルデヒド (**1a**) との反応を試みた．その結果，いずれ

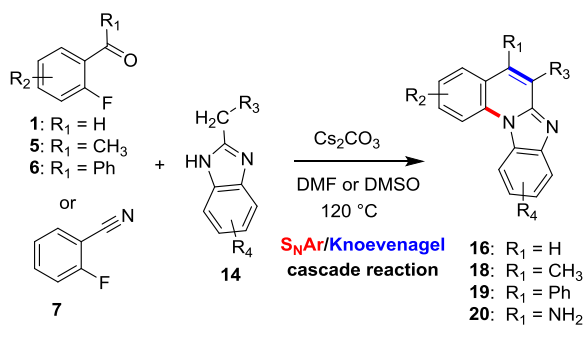
も短時間かつ高収率で目的のベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **16a** またはジベンゾオキセピンラクタム **17a** を得ることに成功した。したがって、本カスケード反応は **16a** および **17a** の合成に適応可能であることが分かった (Scheme 4)。



Scheme 4

次に、上記に示した両合成法 (Scheme 4) の堅牢性を確かめる目的も兼ねて、それぞれ詳細な基質一般性検討を行い、効率的合成法の確立を試みた (Scheme 5 および Scheme 6)。

ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **16a** の合成法について、詳細な基質一般性検討を試みたところ、様々な位置に多様な置換基を有するベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン **16**–**20** を合成することに成功した (Figure 3)。したがって、本合成法は基質一般性が高く、効率的な手法であることが分かった。



Scheme 5

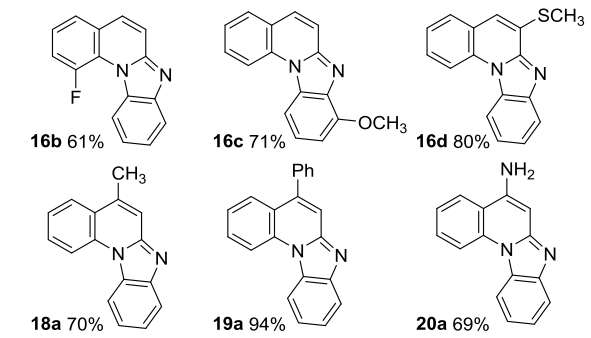
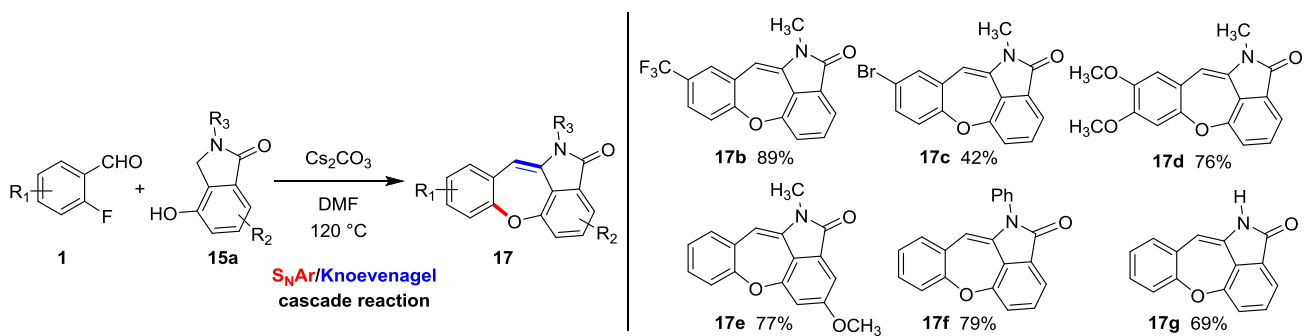


Figure 3

続いて、ジベンゾオキセピンラクタム **17a** の合成法についても同様に、詳細な基質一般性検討を試みたところ、望む位置に種々の置換基を有するジベンゾオキセピンラクタム **17** を簡便かつ効率的に得ることができ、本合成法は堅牢性の高い手法であることが明らかになった (Figure 4)。



Scheme 6

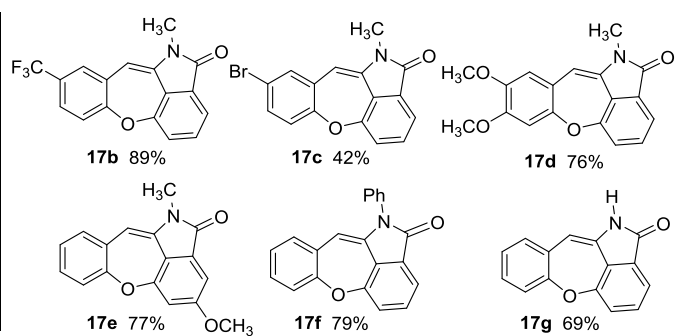
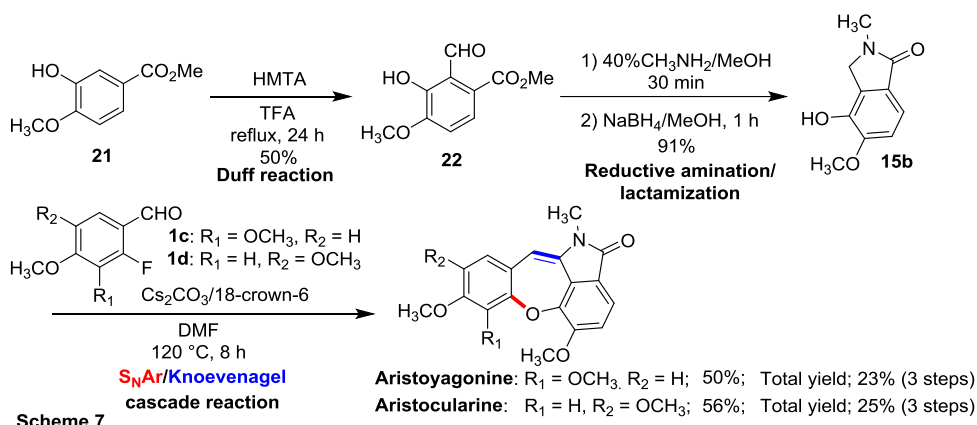


Figure 4

さらに，上記で確立したジベンゾオキセピンラクタム **17** の効率的合成法の有用性を示す目的で，本合成法を活用して，Aristoyagonine および Aristocularine の全合成を行った (Scheme 7)．まず，市販のフェノール **21** を Duff 反応に付してサリチルアルデヒド **22** を得たのち，ラクタム化を伴う還元的アミノ化反応に付すことにより，4-ヒドロキシイソインドリノン **15b** を簡便に得た．最後に，得られた **15b** に対して，2-フルオロベンズアルデヒド **1c** または **1d** との S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を試みることで，目的の Aristoyagonine および Aristocularine を得ることに成功した．

以上，保護基や遷移金属触媒を用いることなく，全三工程で両化合物の全合成を達成した．



4. 総括

S_NAr /Knoevenagel カスケード反応を活用することで，創薬化学的に有用な多環式芳香族複素環化合物群であるピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類，ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリン類およびジベンゾオキセピンラクタム類の効率的合成法を確立することができた．さらに本カスケード反応を活用展開することで，高活性な XO 阻害剤 **13** の創製や天然物である Aristoyagonine およびがん細胞増殖抑制作用を示す Aristocularine の短工程による全合成を達成することができた．このことは，本研究が創薬研究および臨床薬学研究的発展に貢献できるものと考えている．

【研究結果の掲載誌】

- (1) *Org. Biomol. Chem.* **11**, 1171–1178 (2013).
- (2) *Tetrahedron* **70**, 2766–2775 (2014).
- (3) *Org. Lett.* **15**, 3794–3797 (2013).
- (4) *Heterocycles* **93**, 613–627 (2016).

論文審査の結果の要旨

加藤 淳也 氏の博士学位申請論文は、加藤氏によって見出された $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応を活用したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格の構築法を基盤とし、臨床薬学の発展に貢献できる多環式芳香族複素環化合物の効率的合成法の開発について述べたものである。

第1章ではまず、種々の置換基を有する2-フルオロベンズアルデヒド類とピラゾール類縁体による $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応を利用したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成に向けた反応条件の最適化を行った。本反応に効果的に働く塩基および溶媒をそれぞれ二種類まで絞り込み、これらを適切に組み合わせることにより望みの位置に種々の置換基を有するピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体が得られることを示した。続いて、 $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応を活用した展開研究として、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン骨格を基盤とした生物活性分子の創製を行った。標的分子は、平面性分子を選択的に認識するキサンチン酸化還元酵素 (XO) とした。すでに報告されている XO-リガンド複合体の X線結晶解析から得た情報を基に必要な官能基を導入したピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の設計し、確立した合成法を活用した合成を検討したところ、わずか三工程で望む類縁体の合成に成功した。得られた類縁体の XO 阻害活性も良好であり、既に臨床にて用いられている allopurinol よりも 90 倍強く、最近承認された febuxostat と同程度の阻害活性であった。以上の結果から、本合成法が臨床薬学の発展を強力に推進できる可能性を示した。

第2章では、第1章で確立した $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応の汎用性を示すことを目的として、生物活性を示す分子の骨格合成に適用可能な多環式芳香族複素環化合物への適用展開について述べている。展開対象はがん細胞の増殖抑制活性などを有することが知られているベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリンおよびジベンゾオキセピンラクタムとした。これらの骨格を有する化合物群の骨格上の望みの位置に置換基を配することができれば、創薬を基盤とした臨床薬学への寄与が大いに期待できる。対象とした2種類の骨格の構築には、第1章で述べたピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類縁体の合成に用いた求核剤をピラゾールからベンズイミダゾールおよびヒドロキシイソインドリノンへ変更することで得られると判断した。実際の合成では、いずれの骨格を有する化合物も僅かな工程数にて様々な置換基を有する類縁体が得られ、 $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応が適用範囲の広い反応であることを示した。さらに第2章で確立した方法を用いた天然物の全合成に取り組み、ジベンゾオキセピンラクタム骨格を有する複雑な構造の aristoyagonine および細胞増殖抑制活性を有する類縁体である aristocularine の合成を行った。その結果、検討した2つの化合物の全合成は僅か三工程にて達成した。すなわち、本章にて確立した合成法が医薬品の構造に散見される複数の官能基を有する多環式芳香族複素環化合物群の合成に適用可能な方法であることを示した。以上、本申請論文は、 $S_NAr/Knoevenagel$ カスケード反応利用することで、ピラゾロ[1,5-*a*]キノリン類をはじめとし、ベンズイミダゾ[1,2-*a*]キノリンやジベンゾオキセピンラクタムなどの生物活性物質の母核を短工程で効率的に合成できる方法の確立に成功した。また、本合成法により高活性

な XO 阻害剤や天然物である aristoyagonine の合成も僅かな工程数にて達成した。これらの成果は臨床薬学に必要な医薬品の創製に繋がる重要な知見を提供するものであり、臨床薬学の発展に貢献できる研究と言える。したがって、博士（薬学）の学位論文として相応しい内容を有すると判断する。