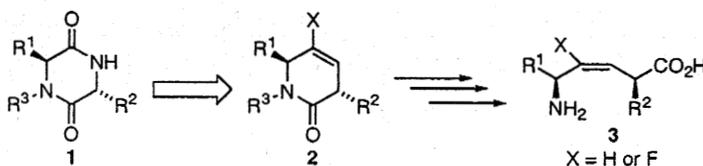


氏名	にいだ あゆむ 新 居 田 歩
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 585 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学 研究科 創薬科学 専攻
学位論文題目	Synthetic Studies on Dipeptide Mimetics Containing (Z)-Alkene or (E)-Fluoroalkene Unit as <i>cis</i> -Amide Equivalents (シスアミド等価体として(Z)型アルケンまたは(E)型フルオロアルケンを含有するジペプチドミメティクスの合成研究)
論文調査委員	(主査) 教授 藤井信孝 教授 竹本佳司 教授 富岡 清

論 文 内 容 の 要 旨

環状ジペプチドである2,5-ジケトピペラジン骨格1は、数多くの生理活性化合物の共通骨格として見出されていることから、privileged structureとしての機能が期待される構造単位である。著者は、骨格1中のシスアミドを構造的に類似した(Z)型アルケン、または静電

Figure 1.

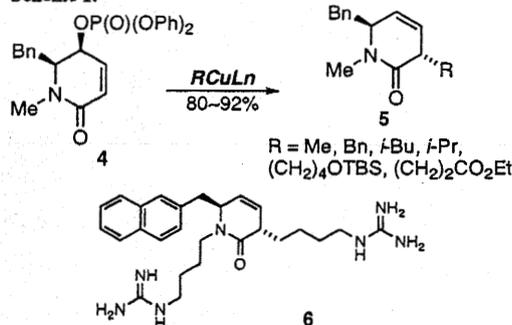


的相同性も併せ持つと考えられる(E)型フルオロアルケンに置換する事により、新規創薬テンプレートとしてのジケトピペラジンミメティクス2を創製できるのではないかと考えた(Figure 1)。またミメティクス2は、生理活性ペプチド及び蛋白質の構造—機能解析に有用なツールになりうるシスアミド等価型アルケンジペプチドイソスター3の重要な合成中間体となる。本研究において著者は、ジペプチドミメティクス2, 3の新規効率的合成法を開発する目的で、有機銅試薬を用いた反応を鍵とする経路について検討を行った。その際に観察された有機銅試薬による反応の選択性に関して、計算化学的手法を利用した考察を行った。さらに得られたミメティクス2の創薬研究への応用について検討した。

1. 有機銅試薬による *anti*-S_N2' 反応を利用したジケトピペラジンミメティクスの立体選択的合成法の開発とケモカインレセプター CXCR4 アンタゴニスト創製研究への応用

著者はまずジケトピペラジンミメティクス2を合成するために有機銅試薬による *anti*-S_N2' 反応を鍵とする経路について検討した。脱離基及び有機銅試薬について検討した結果、ホスフェイト4に対し低次有機銅試薬を作用させると、*anti*-S_N2' 反応が進行し高収率でミメティクス5が得られることを見出した(Scheme 1)。本法は、出発物質としてキラルアミノ酸を利用可能な事、有機銅試薬を調製する金属試薬として、Li, Mg 及び Zn 試薬を利用することが可能である事から、多様性に富むミメティクスライブラリーを構築する上で実用性の高い手法であると判断される。さらに、本法を応用して化合物6を合成したところ、6は IC₅₀=10μM 程度の CXCR4 アンタゴニスト活性を示した事から、ジケトピペラジンミメティクス骨格が創薬テンプレートとして有用である可能性が示された。

Scheme 1.



2. 有機銅試薬による還元反応を利用したジケトピペラジンミメティクスの合成

続いて著者は(E)-フルオロアルケン含有ジケトピペラジンミメティクスの合成を指向して、有機銅試薬を用いた還元反応を利用した one-pot 還元—アルキル化反応について検討した(Table 1)。基質7, 8に対し高次有機銅試薬(Me₃CuLi₂·LiI·3LiBr)を作用させた後に求電子剤としてアルキルハライドを作用させると位置選択的にαアルキル化が進

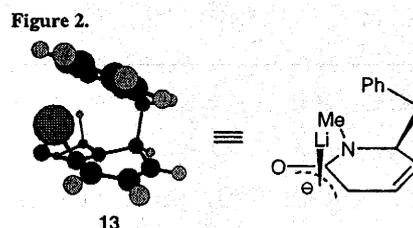
Table 1.

7 X = OAc, Y = H
8 X = Y = F

9 R = Me, Y = H
10 R = Bn, Y = H
11 R = Me, Y = F
12 R = Bn, Y = F

entry	substrate	R-X	product (%)	trans : cis
1	7	MeI	9 (68)	15 : 85
2	7	BnBr	10 (80)	90 : 10
3	8	MeI	11 (61)	20 : 80
4	8	BnBr	12 (46)	100 : 0

solvent: THF : Et₂O = 4 : 1 (entries 1 and 2); Et₂O (entries 3 and 4)



行し、目的のジケトピペラジンミメティクスが良好な収率で得られる事を見出した。その検討の中で、高高い置換基は側鎖ベンジル基と反対側に導入されるのに対して (entries 2, 4), ヨウ化メチルを用いた際には予想外にシス体が優先して生成する事が明らかとなった (entries 1, 3)。この選択性は中間体金属エノレートへの求電子剤の接近過程に生じていると考え、中間体エノレートに関して密度汎関数法 (DFT 法) による計算を行ったところ、芳香環とリチウムカチオンが相互作用しているオキサ π アリルリチウム複合体13が安定な中間体として導き出された (Figure 2)。立体的に小さなヨウ化メチルは複合体13中のリチウムに配位する事が可能な為にシス側に優先的に接近することが可能であると考えた。実際、芳香環を有さないアラニン誘導体で同様の反応を行った際には、基質側の側鎖がベンジル基よりも立体的に小さいメチル基であるにもかかわらず、トランス体が優先して得られた事からも本選択性に芳香環が重要な役割を果たしている事が示唆された。

3. シスアミド等価型アルケンジペプチドイソスターをケミカルプローブとするペプチドトランスポーター PEPT1 の基質認識機構解明の試み

(Z)-アルケン及び (E)-フルオロアルケンジペプチドイソスターはシスアミド等価型イソスターとして、生理活性ペプチドの構造—機能解析に有用なツールになりうると考えられるが、これまで効率的な合成法が存在しなかったことから、実際に生理活性ペプチドに応用した例は稀である。著者は、ジケトピペラジンミメティクスのアミド結合を加水分解することでシスアミド等価型イソスターが得られる事に着目し、開環反応について精査した。高次有機銅試薬による還元反応を利用して合成したミメティクス14, 15を、ラクチムエーテルを経由する開環反応に付す事によりシスアミド等価型イソスターを良好な収率で得る事が出来た (Scheme 2)。著者は得られたイソスター16, 17とともに従来法により合成したトランスアミド等価型イソスター等を持ちいて、PEPT1 の構造的要求を探る試みを行った (Table 2)。合成したイソスター群の PEPT1 に対する親和性を評価した結果、トランス型イソスター18, 19は母体ジペプチドとほぼ同等の親和性を示した一方で、シス型イソスター16, 17の親和性は著しく低いことが明らかになった。これらのことから PEPT1 はジペプチドのトランスアミドコンフォメーションを優先的に認識している事が示唆された。一方、今回の実験においては、PEPT1 親和性におけるフルオロアルケンユニットのアルケンユニットに対する優位性は確認されず、一般的に言われているフルオロアルケンイソスターの静電的相同性に関しては疑問の残る結果となった。

以上の研究成果は、アミド結合等価体のケミカルバイオロジー研究および創薬研究への応用に対して有用な基礎的知見を与えるものであると判断する。

論文審査の結果の要旨

G 蛋白質共役型受容体等の創薬標的として重要な分子の多くは、蛋白質及びペプチドによりその生理機能を制御されて

いる。ペプチドミメティック小分子は、創薬研究におけるリード化合物としてのみならず、こうした分子の機能を探るケミカルプローブとしても有用である。ポストゲノム時代と呼ばれる昨今、ゲノム情報から見いだされる新規創薬標的の大半は蛋白質及びペプチドであることから、有用なペプチドミメティックのデザイン及び合成研究は重要度が増大している。

著者は、医薬品の privileged structure としての機能が期待されるジケトピペラジン (DKP) 骨格中のシス型アミド結合の一つを構造的に類似した (Z) 型アルケン及び (E) 型フルオロアルケンに置換した化合物、DKP ミメティクスの新規創薬テンプレートとしての可能性に着目し、有機銅化学を基盤とする新規効率的合成法の確立を試みた。

著者はまず、脱離基として γ 位にフォスフェイト基を有する α, β -不飽和ラクタムに対し、塩化リチウム存在下有機銅試薬を作用させると、立体選択的に *anti*-S_N2' 型反応が進行し目的の (Z) 型アルケン含有 DKP ミメティクスが良好な収率で得られる事を明らかにした。また、本法を用いて、ケモカインレセプター CXCR4の阻害活性を有する DKP ミメティクスを合成することで DKP ミメティクス骨格の創薬テンプレートとしての有用性を立証した。

さらに著者は有機銅試薬によるワンポット還元—アルキル化反応が (Z) 型アルケン及び (E) 型フルオロアルケン含有 DKP ミメティクスの合成法として応用可能である事を示した。また、反応検討中に観察された予想外のジアステレオ選択性について、密度汎関数法 (DFT) を用いた計算による詳細な検討を行う事により、オキサ- π アリル—金属複合体が、ジアステレオ選択性の決定に重要な役割を果たしている可能性を示した。

さらに著者は、DKP ミメティクスのアミド結合を加水分解する事によるシスアミド等価型アルケンジペプチドイソスターの合成を行い、得られたアルケンジペプチドイソスター群をケミカルプローブとして用いることで、ペプチドトランスポーター、PEPT1 がジペプチドのトランスアミド構造を優先的に認識している事を明確に示した。

著者は、これまであまり報告例がなかったシスアミド等価体としての (Z) 型アルケン及び (E) 型フルオロアルケン含有ジペプチドミメティクスの効率的合成法の開発を達成している。反応開発中に観測された有機銅試薬の予想外の反応性については、計算化学的手法を用いた詳細な検討を行い、信頼に足る説明を加えている。さらに得られたミメティクスの応用研究にも着手し、そのケミカルプローブとしての有用性を示している。本論文に記述された成果は、医薬品化学のみならず、有機金属化学、生物化学等の研究分野に対して有用な基礎的知見を提供するものと判断される。

よって、本論文は博士 (薬学) の論文として価値あるものと認める。

更に、平成18年2月21日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。