

| | | | |
|------|--|----|--------|
| 京都大学 | 博士 (薬科学) | 氏名 | 山口 亜由太 |
| 論文題目 | 新規ケミカルスペースの開拓を指向した八員環縮環インドール及びスピロ環状ペプチドの合成研究 | | |

(論文内容の要旨)

著者の研究目的は、ユニークな三次元的骨格を有する化合物の合成による新規ケミカルスペースの開拓である。そのために以下の二つのテーマに取り組んだ。

第一章：金触媒による八員環縮環インドール/プロペラン型インドリンの選択的構築法の開発と新規 IDO1 阻害剤創製への応用

Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)は、トリプトファン代謝の律速酵素であり、免疫抑制性分子として知られている。IDO1 は腫瘍細胞に高発現しており、トリプトファン枯渇を惹起することで、免疫担当細胞の機能を抑制する。IDO1 活性の阻害により、宿主免疫応答を高めることが可能であるため、IDO1 阻害剤はガン治療等に有効であると考えられる。著者の研究室では、化合物ライブラリーのスクリーニングにより、良好な IDO1 阻害活性を持つ KPYC12532 (**1a**)を見出している (Figure 1)。本化合物はインドールに八員環が縮環した特徴的な構造を有しており、新規 IDO1 阻害剤のリード化合物として期待される。このような背景のもと、著者は、新規 IDO1 阻害剤の創製を目指して、八員環縮環インドール骨格を効率よく構築する手法の開発を行うこととした。

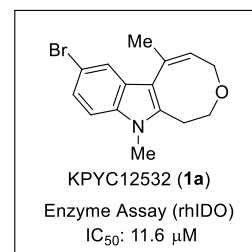
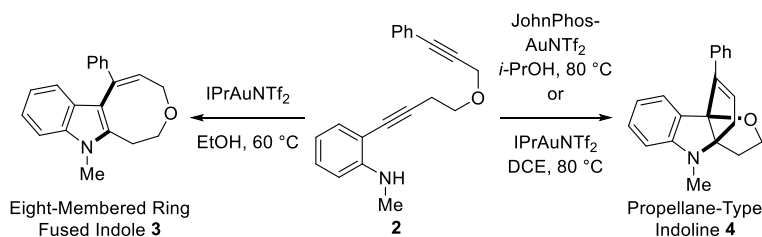


Figure 1. Structure of KPYC12532

著者は、金触媒を用いた 5-endo-dig 型ヒドロアミノ化反応によるインドール形成と、続く 8-endo-dig 型ヒドロアリアル化反応による八員環縮環インドール一挙構築法をデザインした。反応基質としてアニリン誘導体 **2** を用いて反応条件を検討した結果、目的の八員環縮環インドール **3** を収率よく得る条件を見出した。その際、副生成物としてプロペラン型インドリン **4** が得られた。さらなる検討の結果、**4** を選択的に得るための反応条件を見出した (Scheme 1)。



Scheme 1. Controllable Formation of Eight-Membered Ring-Fused Indoles and Propellane-Type Indolines via Gold-Catalyzed Cyclization.

前述の反応を用いて各種誘導体を合成し、**1a** を基盤とした新規 IDO1 阻害剤創製のための構造活性相関研究を行った。各種誘導体に対し、recombinant human IDO を用いた酵素阻害アッセイを行った結果、活性発現に重要な置換基の情報が得られ、**1a** と同等の活性を有する化合物 **1b**、**1c** を見出した (Figure 2)。

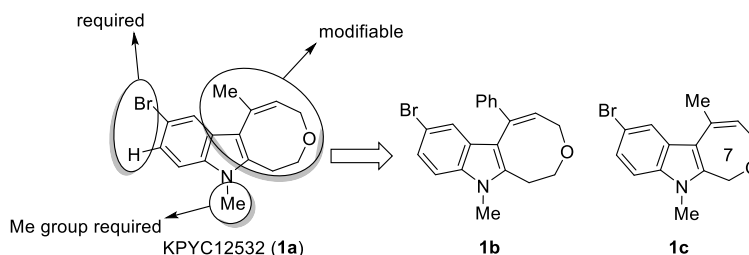


Figure 2. Structure-Activity Relationship Study of KPYC12532 (**1a**)

第二章：スピロ環状ペプチド Microvionin の合成研究

Microvionin (5) は 2018 年に Süßmuth らによって放線菌から単離されたランチペプチドである。その構造的特徴としては、異常アミノ酸である avionin 構造を中心としたスピロ構造を有する。Avionin 構造は四置換炭素を含む二つの不斉中心を有しているが、相対及び絶対立体配置は決定されていない。筆者は、avionin 構造の絶対立体配置の決定を目指し、microvionin の全合成研究に取り組むこととした。著者は、tris(hydroxymethyl)aminomethane (Tris) 誘導体 6 のアミノ基の立体化学を活用して、ジアステレオトピックな関係にある二つのヒドロキシメチル基の一方を位置選択的に官能基化することにより、avionin 構造の α -アミノ不斉四置換炭素を構築することを計画した。実際に Tris から基質 6 を合成し、1,5-HAT 反応による位置選択的な C-H 結合官能基化を試みた。その結果、望みの反応は期待通りに進行し、一方の立体異性体である 7a が優先的に得られた。そして、得られた 7a から種々の官能基変換を行うことにより、microvionin の合成中間体となるランチオニン構造を有する 8 をジアステレオマー混合物として取得することが出来た (Figure 3)。

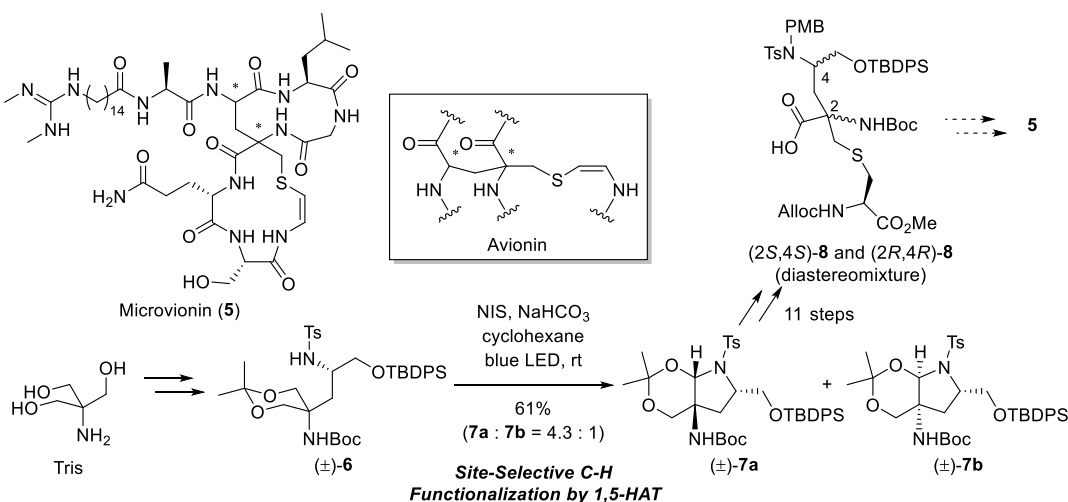


Figure 3. Structures of Microvionin (5) and Avionin Moiety and Siteselective Functionalization of Tris

(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、ケミカルスペースの開拓に資する八員環縮環インドールとスピロ環状ペプチド骨格の構築について述べている。序論においては、八員環骨格構築やスピロ環上ペプチドの特性や、合成の難しさに由来するケミカルスペース拡大の必要性を含め、本研究の位置づけが説明されている。第一章において著者は、所属研究室が所有する化合物ライブラリーのスクリーニング研究を実施し、ヒット化合物として八員環縮環インドール誘導体を得た。本化合物は過去の反応開発研究の中で副生成物として得られたものであったため、効率的合成法の開発が必要となった。著者はジイン誘導体の金触媒連続環化反応を設計し、目的の反応が効率よく進行する条件を見出した。さらに、三次元的な骨格を有する縮環インドリンが高い選択性で生成する反応を見出し、リガンドおよび溶媒の選択によって、同一のジインから二つの異なる骨格を構築できることを示した。

第二章において著者は、スピロ環状ペプチドに着目した合成研究を実施した。近年、ペプチドは中分子モダリティとして創薬研究において注目されているが、スピロ環状ペプチドの利用は遅れている。著者は天然ランチペプチドに存在するスピロ環状ペプチドの基本構造であるアビオニンおよびラビオニンを構築するための独自の方法論を設計した。検討の結果、窒素ラジカルの発生を契機とする 1,5-水素移動反応によって、立体選択的に四置換炭素構築を行えることを示した。引き続き、ラクトンを経由する硫黄原子の導入によって、アビオニンおよびラビオニンに誘導可能な前駆体を合成することに成功した。

以上の研究成果は、創薬研究において有用と期待されるケミカルスペースの拡大に貢献するものであり、本論文を博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、令和8年3月22日までの間、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日：2023年6月23日以降