

京都大学	博士（薬科学）	氏名	橋本 直季
論文題目	創薬への応用を目指した籠状アルカロイドおよび短鎖脂肪酸受容体アゴニストの合成研究		

（論文内容の要旨）

近年、標的分子の枯渇や化合物ライブラリーの低いヒット率により、低分子創薬の難易度が上昇している。そのため、新たなケミカルスペースの開拓や標的分子へ選択的に作用する新たなリガンドの創製が求められている。そのような背景のもと、 sp^3 性が高い三次元的な骨格を有する含窒素複素環化合物に注目が集まっている。しかし、複数の不斉点の導入や縮環構造の構築は一般的に多段階合成が必要であり、創薬への応用にはいまだ課題も多い。一方、解析技術の発展により、いくつかのオーファン受容体が同定されてきている。しかしながら、構造活性相関情報に乏しく、高活性なリガンドの創製に至っていない場合が多い。

本研究において著者は、有機合成化学の側面から、上述の課題を解決すべく次の2点に着目した。第一に、 sp^3 性の高い「籠型構造を有するインドールアルカロイド」に着目し、その合成を検討した。第二に、「短鎖脂肪酸受容体のリガンドとして注目されるヘキサヒドロキノロン骨格を有する複素環化合物」に着目し、選択的なリガンドの創製を目指した構造活性相関研究に取り組んだ。

第一章: アクアミリンアルカロイドの多様性指向型合成へ向けた合成研究

アクアミリンアルカロイドは、多彩な縮環構造と様々な生物活性を有するモノテルペンインドールアルカロイドである（Figure 1）。本アルカロイドは、特徴的な五環性骨格を有し、C環に相当する構造に様々なバリエーションが存在する。これまでに、優れた全合成がいくつか達成されている一方で、網羅的な合成法の確立および構造活性相関研究は行われていない。

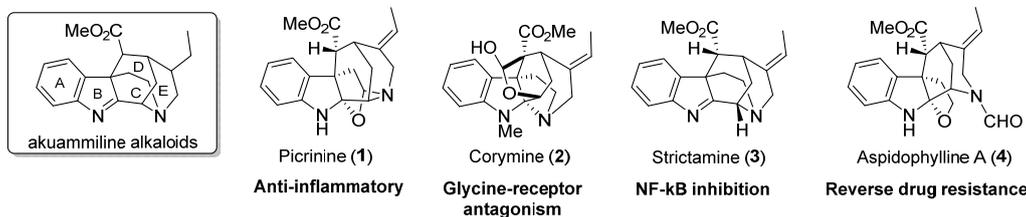
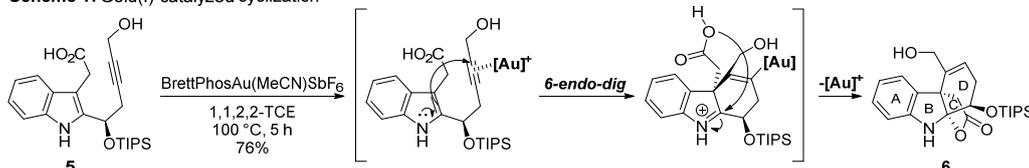


Figure 1. Akuammiline alkaloids

第一章第一節: 金触媒連続環化反応による基本骨格の構築

著者は、金触媒を用いたアルキニルインドールの連続環化反応によるアクアミリンアルカロイドの基本骨格構築を検討した。種々のアルキニルインドールに対し、金触媒環化反応を検討すると、カルボキシ基を有する基質 **5** において、望みの環化体 **6** が単一のジアステレオマーとして得られた。本反応は、金触媒により活性化されたアルキンに対する立体選択的な *6-endo-dig* 型の環化反応に続き、生じたイミンに対するカルボキシ基の求核攻撃が進行することで、アクアミリンアルカロイドのA-D環部に相当する環化体 **6** が得られたものと考えられる（Scheme 1）。続いて、基質一般性を検討した結果、種々のハロゲンおよび電子供与性置換基が許容であった。また、得られた環化体 **6** のラクトン部位は、還元条件下において容易に開環可能であり、多様な構造への変換が可能であることが示された。

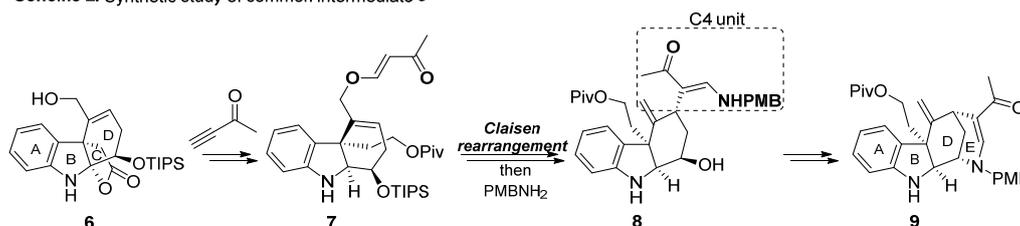
Scheme 1. Gold(I)-catalyzed cyclization



第一章第二節: 多様性指向型合成へ向けた共通中間体 9 の合成検討

前節において得られた環化体 **6** を基盤として、C 環部以外を構築した共通中間体 **9** の合成を検討した。その合成にあたり、環化体 **6** のシロキシ基を立体選択的に窒素官能基へ変換する必要があった。分子内・分子間の両面から窒素官能基の導入を種々検討した結果、分子内クライゼン転位と分子内アミノ化によるアプローチが良好な結果を与えた。すなわち、**6** に対して E 環部構築の足掛かりとなる C4 ユニットを導入後、分子内 S_N2 反応によって窒素官能基を導入することで、複数のアクアミリンアルカロイドへ誘導しうる共通中間体 **9** を合成することに成功した (Scheme 2)。

Scheme 2. Synthetic study of common intermediate **9**



第二章: 短鎖脂肪酸受容体 GPR41 アゴニストの合成研究

GPR41 は短鎖脂肪酸受容体の一種であり、主にプロピオン酸、酪酸などにより活性化されることが知られている。GPR41 は、短鎖脂肪酸を介した交感神経系のコントロールによりエネルギーバランスを一定に保つ役割を果たしている。そのため GPR41 を制御する化合物は、代謝関連疾患に対する新たな医薬品候補化合物として注目されている。これまでに、いくつかの合成化合物がアゴニストまたはアンタゴニストとして報告されているが、十分な構造活性相関研究は行われていない。著者は、アゴニスト活性を有する化合物の構造活性相関情報の取得を目的とした研究に着手した。種々の誘導体を合成し、そのアゴニスト活性を評価した結果、フッ素基を有する化合物に活性が確認された。さらに、既知アゴニストの部分構造を取り入れることで、中程度の活性を有する化合物を見出した。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本博士論文は、創薬科学への貢献を目指した F_{sp^3} 値の高い籠型構造を有するインドールアルカロイド誘導体の合成研究と、GPR41 アゴニストの構造展開・構造活性相関研究に関して記述している。

第一章では、アクアミリンアルカロイドの合成研究について述べられている。近年の創薬研究においては、標的の枯渇や化合物ライブラリーの低いヒット率により、新たなケミカルスペースの開拓や、標的分子へ選択的に作用するリガンドの創製が求められている。そこで著者は三次元構造を有するアクアミリンアルカロイドに着目し、金錯体触媒を用いたアルキニルインドールの連続環化反応によるアクアミリンアルカロイドの基本骨格の立体選択的構築法の開発を検討した。その結果、(1) 金触媒ドミノ反応による官能基化されたテトラヒドロカルバゾール (ABD 環) を構築する際には、インドレニウム中間体を捕捉するためにカルボキシ基が適切であること、(2) かさ高いシロキシ基を有する不斉炭素の立体化学を利用して、目的の環構造を抗立体選択的に構築できること、(3) 合成中間体の不斉中心は、グリシドールの1つの不斉点を起点に制御しながら構築できることを明らかにした。引き続き、分子内クライゼン転位と分子内アミノ化を経て、複数のアクアミリンアルカロイドに誘導可能な共通中間体を合成することに成功した。

第二章では、短鎖脂肪酸受容体 GPR41 のリガンドとして注目されるヘキサヒドロキノロン骨格を有する複素環化合物の構造活性相関研究について述べられている。海外の製薬企業が見出したアンタゴニストをリードとして、各種置換アリール基を有する 25 種程度の新規化合物を合成し、その活性を評価した。その結果、フッ素基を有する化合物にアゴニスト活性が確認され、さらに既知アゴニストの部分構造を取り入れることにより、中程度の活性を有する化合物を見出した。これらのことから、著者は電子求引性のアリール置換基がアゴニスト活性の発現に重要であると結論づけている。

以上の研究成果は、合成が極めて困難な籠状構造を有するインドールアルカロイドの全合成研究として高い価値を有するとともに、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るため、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6年2月16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。

要旨公表可能日：2024年6月24日以降