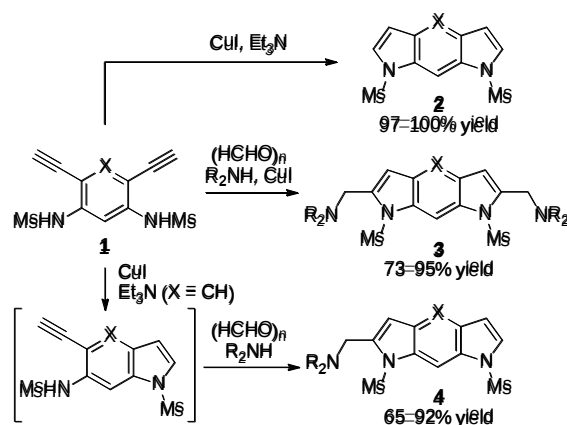
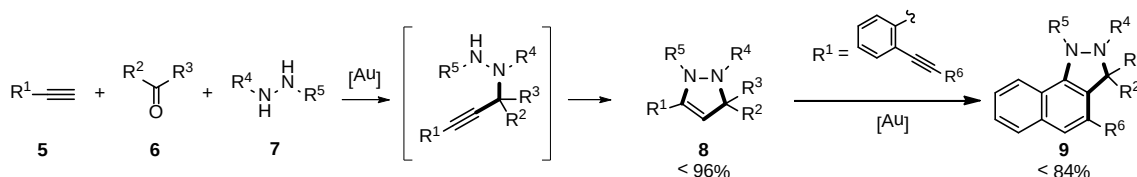


京都大学	博士（薬学）	氏名	鈴木 大和
論文題目	Diversity-Oriented Syntheses of Fused Nitrogen Heterocycles and Their Application to the Structure-Activity Relationship Studies on CK2 Inhibitors （多環式含窒素複素環の多様性指向型合成反応の開発とCK2阻害剤の構造活性相関研究への応用）		
（論文内容の要旨） 多成分反応は、複雑な分子構造を単純な基質から一挙に構築する魅力的な化学反応であり、多様な生成物を容易に得ることができるため、生物活性化合物の探索や構造最適化研究において有用性が高い。著者は多成分反応を用いた新規複素環合成反応の開発と、それらを利用したCK2阻害剤の構造活性相関研究を実施した。 第1章第1節: 多成分カップリングー連続環化反応によるピロロインドール及びジピロロピリジン誘導体の合成研究 (Scheme 1) 所属研究室における以前の研究において、2-エチニルアニリン誘導体に対する連続的三成分カップリングー環化反応による2-アミノメチルインドール誘導体の合成反応が開発された。著者は本反応を応用して、左右に末端アルキンとアミノ基を有する芳香族化合物 1 から様々な置換基を有する三環縮環骨格を効率的に構築できると考えた。1 に対して銅触媒と塩基を作用させた結果、速やかに環化反応が進行し、目的の三環性化合物 2 が得られた。また、2当量以上のホルムアルデヒドおよび二級アミン共存化で銅触媒を作用させることにより、両末端アルキンに対するMannich型三成分カップリング反応と環化が順次進行し、2つのアミノメチル基を有する 3 が得られた。さらに、1 の片側の末端アルキンの位置選択的環化の後にホルムアルデヒドと二級アミンを加えることにより、一置換体 4 を選択的に得ることに成功した。 第1章第2節: 金触媒による三成分環形成反応を用いた多置換ジヒドロピラゾールの効率的合成法の開発 (Scheme 2) ピラゾール骨格は数多くの医薬品や生理活性天然物に含まれており、現在までに様々な合成法が開発されている。しかしながら、特に多置換ピラゾールの合成においては、基質の合成に多段階を必要とする点や置換基の位置選択性の点で改善の余地が残されている。そこで著者は、本骨格の効率的合成法の開発を目的として、金触媒を用いた三成分環形成反応による多置換ジヒドロピラゾール誘導体の一挙構築反応をデザインした。末端アルキン 5、アルデヒドまたはケトン 6、及びヒドラジン誘導体 7 に対して金触媒を作用させた結果、これらのMannich型カップリング反応と、それに続くプロパルギルヒドラジンの5-endo-dig型環化反応が進行し、目的			



Scheme 1. Synthesis of pyrroleindoles ($X \equiv CH$) and dipyrrolopyridines ($X = N$) by three-component coupling and tandem cyclization of an ethynylaniline derivative **1**.

のジヒドロピラゾール誘導体 **8** を良好な収率で得ることに成功した。さらに、アルキン成分として 1,2-ジアルキニルベンゼン誘導体を用いた際に、ジヒドロピラゾール形成後にさらなる 6-endo-dig 型環化が進行し、ベンゾインダゾール誘導体 **9** が一挙に得られることを見出した。



Scheme 2. Synthesis of highly functionalized dihydropyrazoles via gold-catalyzed three-component annulation.

第 2 章第 1 節:ピラジンをも核とする CK2 阻害剤の構造活性相関研究 (Figure 1)

プロテインキナーゼ CK2 は各種の癌や腎炎の治療標的として近年注目されており、その高活性阻害剤の開発が望まれている。著者は新規 CK2 阻害剤開発の指針を得るために、既知の阻害剤 **10** と類似の構造を有する種々の誘導体 **11–14** を合成し、CK2 阻害活性を評価した。その結果、得られた構造活性相関情報、及び **10** と CK2 との共結晶構造の解析結果から、分子全体の平面構造と、カルボキシル基及びピラジン 4 位の窒素原子が活性発現に必須であることを明らかにした。

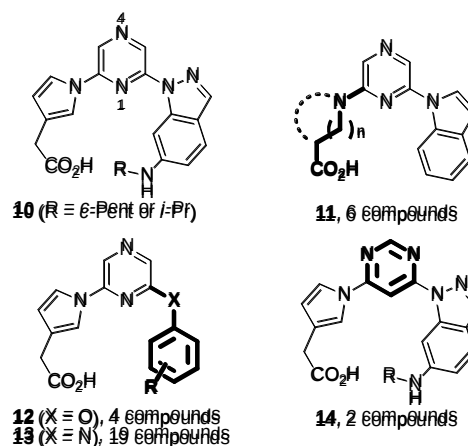


Figure 1. Structures of a known CK2 inhibitor and designed derivatives.

第 2 章第 2 節:ベンゾインダゾールを中心骨格とする新規 CK2 阻害剤の開発 (Figure 2)

前節に示した知見から、縮環骨格により平面構造を固定化することにより CK2 阻害活性の向上が期待できる。そこで、第 1 章第 1 節において合成法を確立したジピロロピリジンを中心骨格とする阻害剤候補化合物 **15** をデザインした。一方、共同研究者らが並行して実施した検討において、チアジアゾール誘導体 **16** が CK2 阻害剤の有望なリード化合物として見出された。この結果に基づき、第 1 章第 2 節において合成法を確立したベンゾインダゾールを中心骨格とする阻害剤候補化合物 **17** をデザインした。初期活性評価を目的として、容易に合成可能な誘導体を数種類合成し CK2 阻害活性を評価した結果、**16** を上回る生物活性を示すベンゾインダゾール誘導体 **17a** を見出すことに成功した。

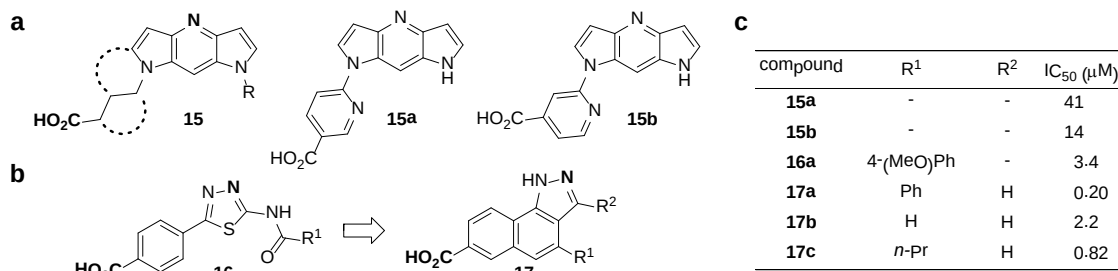


Figure 2. Design of Novel CK2 inhibitors. (a) Dipyrrolopyridine-type inhibitors. (b) Benzoindazole-type inhibitor. (c) CK2 inhibitory activity of **15–17**.

(論文審査の結果の要旨)

著者は多様な複素環化合物の効率的合成を目的として、多成分反応を利用した新規複素環合成法を開発した。さらにそれらの反応を利用して、高い活性を有する新規 CK2 阻害剤を見出すことに成功した。

最初に著者は、所属研究室において以前に開発された 2-アミノメチルインドール合成反応を発展させ、三環性複素環ピロロインドール及びジピロロピリジン骨格の一举構築反応を開発した。反応条件を精査した結果、導入される置換基の数を制御して、三種類の構造を有する誘導体を共通の基質からそれぞれ選択的に合成できることを見出した。すなわち本反応により一工程で多様な三環性複素環誘導体の合成が可能となった。

続いて著者は、金触媒を用いた三成分環化反応によるジヒドロピラゾール誘導体の新規合成法を開発した。本反応では、反応成分の一つであるヒドラジンの二つの窒素原子上に適切な置換基を導入することにより、生成物の選択性を制御することに成功した。また、各反応成分の適応範囲について検討を行い、幅広い基質に対して本反応が利用可能であることを示した。さらに、アルキン成分として 1,2-ジアルキニルベンゼン誘導体を用いることで、金触媒による連続環化反応が進行し、ジヒドロベンゾインダゾール骨格を一举に構築できることを見出した。

次に著者は、これらの反応を利用して新規 CK2 阻害剤の探索研究を行った。初めに、既知 CK2 阻害剤の類縁体を種々合成し構造活性相関研究を実施した。その結果、CK2 阻害剤の分子構造に関する有用な知見を得た。

最後に著者は、これらの知見に基づき縮環型含窒素複素環を中心骨格とする新規 CK2 阻害剤をデザインした。著者が開発した二種類の反応を利用して各種誘導体を合成し、それらの CK2 阻害活性を評価した結果、高い活性を有する新規 CK2 阻害剤を見出すことに成功した。

以上、著者は多成分反応を利用した多様性指向型新規複素環合成法を開発することに成功した。CK2 は癌や慢性腎炎等の難治性疾患の新規治療標的として近年注目を集めているが、著者はこれらの反応を新規 CK2 阻害剤の探索へ展開することで、本研究が CK2 阻害剤の開発研究に有用であることを示した。これらの研究は、CK2 阻害剤のみならず、様々な生物活性分子の探索研究に有用な知見を提供することが期待される。

よって本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成24年2月23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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 24 年 7 月 1 日以降