

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19590103

研究課題名 (和文) 変異を克服したパラインフルエンザ治療薬の開発研究

研究課題名 (英文)

Synthesis of sialic acid derivatives for human
parainfluenza virus type-1 sialidase inhibitors

研究代表者

池田 潔 (IKEDA KIYOSHI)

静岡県立大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号：40168125

研究成果の概要：1. 申請者は菌頭反応を鍵反応としてシアル酸の 4-O-プロパルギル基への種々のヘテロアリアル基の導入を行った。その結果、 α -4-O-2-チエニルシアル酸誘導体に強い hPIV-1 阻害活性 ($IC_{50} = 1.2 \mu M$) が認められた。一方、 β -4-O-2-チエニルシアル酸誘導体は弱い阻害活性 ($IC_{50} = 1.1 mM$) であったことから、hPIV-1 阻害活性の発現には α -4-O-2-チエニル構造が重要であることが明らかとなった。

2. シアル酸の 4-O-チオカルバモイルアルキル基の炭素鎖長の hPIV-1 阻害活性に及ぼす影響を調べた。その結果、活性の強さは 4-O-チオカルバモイルアルキル基のアルキル基の長さがメチル基 ($IC_{50} = 9 \mu M$) > エチル基 ($IC_{50} = 68 \mu M$) > プロピル基 ($IC_{50} = 102 \mu M$) の順であった。阻害活性発現にはチオカルバモイル基が重要であり、炭素鎖長はメチレン基が最適であることが判明した。

3. シアル酸誘導体に Ferrier 反応を適用することにより、これまで合成法が知られていなかったユニークな骨格を持つ 3,4-不飽和シアル酸誘導体の簡便な合成法を開発した。

4. 三成分カップリング反応により *N*-スルホニルアミジノ体を収率良く合成した。側鎖の *N*-スルホニルアミジノ基が $R^1 = Me$, $NR^2R^3 = NPh$ の時、最も強い阻害活性 ($IC_{50} = 0.8 mM$) を示した。

5. 新規 4-イソシアノシアル酸誘導体から Ugi 反応により多様な置換基を持つシアル酸誘導体を合成した。側鎖が $R^1 = H$, $R^2 = n-Pr$, $R^3 = Me$ の時、最も強い阻害活性 ($IC_{50} = 5.1 mM$) を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学・生物活性物質

キーワード：シアル酸, パラインフルエンザ, シアリダーゼ阻害剤

1. 研究開始当初の背景

病原性ウイルスの一つであるヒトパラインフルエンザウイルス(hPIV)はかぜ症候群の原因ウイルスの一つで、生後6ヶ月から歳ぐらいまでの乳幼児の初期感染において気管支炎や肺炎などの重篤な症状を引き起こすことが知られている。現在、hPIVの感染機構や病原性を規定する要因は解明されておらず、hPIV感染症を効果的に予防するワクチンや治療薬も皆無である。このような現状を踏まえて、ウイルスの変異を克服し宿主細胞への侵入と細胞からの遊離(発芽)の前者または両者を阻止できる画期的な次世代(第3世代)の抗ウイルス薬の開発が切望されている。

2. 研究の目的

申請者はこれまでのシアル酸研究の実績をもとに効率よく新規シアル酸誘導体の合成を行い臨床応用可能なパラインフルエンザ治療薬の開発を計画している。申請者が開発しリード化合物としているシアリダーゼ阻害剤は現在世界で最も活性が高く、実用的なhPIV-1型治療薬への最短距離に位置すると考えられる。本研究はシアル酸誘導体を用いた化学的アプローチによるウイルス受容体の解明により、これを模倣した分子をデザイン、構築するものでありオーファン薬の開発として学術的に極めて意義高く、社会的、経済的効果を期待できるものである。

3. 研究の方法

申請者は多様な生物活性を期待して阻害作用発現に重要な部位であるシアル酸の4位に様々な置換基を導入した化合物を合成した。

(1)シアル酸の4位水酸基への各種alkyl基の導入、さらに不飽和化合物とのMichael反応による各週誘導体の合成と生物活性を検討した。次に4位水酸基にpropargyl基をもつシアル酸の鍵中間体にClick Chemistryを適用し、alkylあるいはaryl

azideを反応させることにより生物活性が期待されるN-スルホニルアミジノ体および1,4-トリアゾール誘導体を合成した。

(2)鍵中間体に multicomponent reaction (MCR)法を適用して多彩な置換基をもつアミジノ誘導体を合成した。

(3)MCR法の一つであるUgi反応をシアル酸の4位アミノ体に適用することにより新規シアル酸誘導体の合成と抗ウイルス活性を検討した。

(4)すでに強い阻害活性が見出されている4-O置換シアル酸誘導体の活性の向上を目指し、5-Nアセチル基をトリフルオロアセチル基に変換した誘導体の合成と生物活性を調べた。

4. 研究成果

(1)シアル酸の4-O-エチル体(1)が最も強いhPIV-1阻害活性を示した。次にシアル酸の4-O-チオカルバモイルアルキル体(2)を合成し、炭素鎖長がhPIV-1阻害活性に及ぼす影響を調べた。その結果、2の阻害活性の強さはアルキル基がメチル基(9 μm) > エチル基(68 μm) > プロピル基(102 μm)の順であることが分かった。

(2)ヨウ化銅(I)触媒存在下、4-O-(2-プロピニル)シアル酸誘導体、スルホニルアジドおよびアミンを三成分カップリング反応させることにより、N-スルホニルアミジノ体(4)を収率良く得ることができた。4の中で側鎖のN-スルホニルアミジノ基がR¹ = Me, NR²R³ = NPhの時、最も強い阻害活性(IC₅₀ = 0.8 mM)を示した。

(3)新規な4-イソシアノシアル酸誘導体4を合成しUgi反応により多様な置換基を持つ5を得た。5の中で側鎖がR¹ = H, R² = *n*-Pr, R³ = Meが最も強い阻害活性(IC₅₀ = 5.1 mM)を示した。

(4)5-Nアセチル基をトリフルオロアセチル基に変換した誘導体6を合成した。6はアセチル体と同程度の活性を持つことがわかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① K. Ikeda, K. Sato, R. Nishino, S. Aoyama, T. Suzuki, and M. Sato, 2-Deoxy-2,3-didehydro-*N*-acetylneuraminic acid analogues structurally modified by thiocarbamoylalkyl groups at the C-4 position: synthesis and biological evaluation as inhibitors of human parainfluenza virus type 1, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 6783-6788 (2008), 査読有り.
- ② K. Ikeda, Y. Ueno, S. Kitani, R. Nishino, and M. Sato, Ferrier glycosylation reaction catalyzed by Bi(OTf)₃-Montmorillonite K-10: Efficient synthesis of 3,4-unsaturated sialic acid derivatives, *Synlett*, **2008**, 1027-1030, 査読有り.
- ③ K. Suwa, Y. Morie, Y. Suzuki, K. Ikeda, and M. Sato, A highly efficient total synthesis of (R)-(+)-muscopyridine by intramolecular [4+2] cycloaddition of bisketene, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1510-1513 (2008), 査読有り.
- ④ K. Ikeda, K. Miyamoto, and M. Sato, Synthesis of *N,N*-Ac,Boc laurylthiosialoside and its application to *O*-sialylation, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7431-7435 (2007), 査読有り.
- ⑤ K. Sato, K. Ikeda, T. Suzuki, S. Aoyama, N. Maki, Y. Suzuki, and M. Sato, Synthesis of 4-*O*-[3-(aryl)prop-2-ynyl]-Neu5Ac2en and its 4-*epi*-analogs modified at C-4 by Sonogashira coupling reaction *Tetrahedron*, **63**, 7571-7581 (2007), 査読有り.

[学会発表] (計 1 4 件)

- ① 宮本啓輔, 池田 潔, 佐藤雅之, 平成 20

年度日本薬学会東海支部例会 (静岡)、
要旨集, p. 25, 2008 年 12 月 6 日.

- ② 西野玲子, 池田 潔, 早川拓哉, 高橋忠伸, 鈴木 隆, 佐藤雅之, 第 27 回メデイシナルケミストリーシンポジウム (大阪), 要旨集 p. 180-181, 2008 年 11 月 26 日.
- ③ 大場 舞, 池田 潔, 戸田 弘, 上野やよい, 佐藤雅之, 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム (京都), 要旨集 p. 112-113, 2008 年 11 月 4 日.
- ④ 池田 潔, 石川卓磨, 海野 渉, 佐藤雅之, 第 1 回フルオラス科学研究会 (新潟), 2008 年 10 月 23 日.
- ⑤ 宮本啓輔, 池田 潔, 佐藤雅之, 第 28 回日本糖質学会年会 (つくば), 要旨集, p. 186, 2008 年 8 月 20 日.
- ⑥ Kiyoshi Ikeda, Keisuke Miyamoto, Masayuki Sato, The first International Symposium on Process Chemistry (ISPC08), Kyoto, Japan. July 29, 2008, Abst. p. 110-111.
- ⑦ 大場 舞, 池田 潔, 戸田 弘, 上野やよい, 佐藤雅之, 第 54 回日本薬学会東海支部総会・大会 (名古屋), 要旨集, p. 23, 2008 年 7 月 5 日.
- ⑧ 西野玲子, 佐藤一毅, 池田 潔, 早川拓哉, 高橋忠伸, 鈴木 隆, 佐藤雅之, 日本薬学会第 128 年会 (横浜), 要旨集 2, p. 27, 2008 年 3 月 27 日.
- ⑨ 池田 潔, 上野やよい, 戸田 弘, 佐藤雅之, 日本薬学会第 128 年会 (横浜), 要旨集 2, p. 27, 2008 年 3 月 27 日.
- ⑩ 西野玲子, 池田 潔, 永田佳子, 佐藤一毅, 青山晋也, 鈴木 隆, 佐藤雅之, 第 26 回メデイシナルケミストリーシンポジウム (相模大野), 要旨集 p. 64-65, 2007 年 11 月 28 日.
- ⑪ Takuma Ishikawa, Kiyoshi Ikeda,

Masayuki Sato, The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies (ISOFT' 07), Yokohama-Kamakura, Japan. July 30, 2007, Abst. p.154.

- ⑫ Kiyoshi Ikeda, Hitomi Mori, Wataru Unno, Takuma Ishikawa, Masayuki Sato, The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies (ISOFT' 07), Yokohama-Kamakura, Japan. July 30, 2007, Abst. p. 153.

- ⑬ 宮本啓輔, 池田 潔, 佐藤雅之, 高効率の α -0-シアリル化反応の開発研究, 第53回日本薬学会東海支部総会・大会 (名城大), 要旨集, p. 19, 2007年7月7日.

- ⑭ 池田 潔, 安東敬史, 佐藤雅之, 第91回有機合成シンポジウム (東工大), 要旨 p. 21-24, 2007年6月12日.

[図書] (計2件)

- ① 池田 潔, 佐藤雅之, シアル酸誘導体の創薬化学への応用. シーエムシー 出版, p. 14-27, 2008年.
- ② K. Ikeda and M. Sato, Synthesis of sialic acid derivatives having inhibitory activities against human parainfluenza virus type 1. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **66**, 880-892 (2008).

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 潔 (IKEDA KIYOSHI)

静岡県立大学・大学院薬学研究科・准教授

研究者番号: 40168125

(2) 研究分担者

(0)

研究者番号:

(3) 連携研究者

(0)

研究者番号: