

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月11日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590012

研究課題名（和文）

既存抗真菌薬の阻害活性増強作用剤 citridone A の全合成および創薬研究

研究課題名（英文）

Total synthesis and structure-activity relationship study of citridone A, a new potentiator of antifungal miconazole activity

研究代表者

針谷 義弘 (HARIGAYA YOSHIHIRO)

北里大学・薬学部・名誉教授

研究者番号：30095509

研究成果の概要(和文):近年既存の抗真菌薬で薬剤耐性化が問題となっている。このような中、既存の薬剤と併用投与することにより、薬剤耐性化機構を阻害して阻害活性を大きく増強させることができる新規天然物として、citridone A (**1**) が発見された。研究代表者は興味深い生理活性と構造を有する **1** を標的化合物として選び、全合成研究に着手した。その結果、初の全合成を達成した。現在本全合成経路を応用して、天然の **1** からは導くことの出来ない、新規誘導体の合成に着手し、現在までに 10 種ほどの合成に成功した。これにより、新たな興味深い構造活性相関に関する知見を得ることに成功した。

研究成果の概要(英文): We have achieved total synthesis of citridone A (**1**), a new potentiator of antifungal miconazole activity. Extension of this chemistry for the structure-activity relationship study successfully produced new citridone A analogs.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
平成23年度	1,300,000	390,000	1,690,000
平成24年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：合成化学、創薬化学

1. 研究開始当初の背景

真菌症は真菌が宿主の皮膚や体内に侵入し、定着して、宿主に障害を与える状態をいい、感染部位によって全身の臓器や組織が真菌で侵される深在性真菌症と表皮や爪などに感染する表在性真菌症に分類される。両者のうち、近年患者数の増加が問題となっているのは重篤な症状を示し、発症した場合死に至

る深在性真菌症である。その増加の原因は HIV 感染や悪性造血器疾患、臓器移植での免疫抑制剤の使用およびステロイド剤の投与による免疫力の低下が挙げられ、日和見感染としての真菌症が世界的に増加している。今後深在性真菌症は、高齢化や高度医療の普及に伴い更に増加することが容易に予想される。深在性真菌症の治療には一般的に抗真

菌化学療法が適用されるため、新たな薬剤の開発が求められているが、真菌とヒトは同じ真核生物であるため、細菌に比べ両者間で優れた選択性を示す薬剤の開発は困難である。実際ここ数年で開発されたキャンディン系およびアゾール系薬剤を含めても現在臨床で用いられている治療薬は8剤のみであり、それらについても抗真菌スペクトルが狭かったり、副作用や耐性化といった問題が生じている。中でも真菌細胞膜の機能維持に必須な構成成分であるエルゴステロールの合成阻害剤であり、安全性の高い抗真菌剤であるアゾール系薬剤の耐性化は深刻な問題となっている。その耐性化機構は薬剤排出促進、薬剤透過性の低下等々多様であることが知られおり、また耐性株の多くは他のアゾール系薬剤に対しても交差耐性を示すことも大きな問題である。これらを解決するためにも、北里大学薬学部および北里生命科学研究所では、これまでの薬剤開発とは観点を換え、既存のアゾール系薬剤の耐性化機構を阻害し、併用投与することにより既存のアゾール系薬剤の阻害活性を大きく増強するような新規天然物の探索研究が進められ、新規天然有機化合物 citridone A (**1**) が単離、同定された。興味ある生理活性を有し、今後の医薬品としての開発の可能性が大いに期待される **1** ではあったが、(1) 低生産性のため培養による大量取得が困難なこと、(2) 絶対構造が不明 (相対立体配置は解明済み) なこと、(3) **1** からの種々の化学修飾が困難なこと (化学修飾可能な置換基が少ない) など、問題点を多く抱えていた。

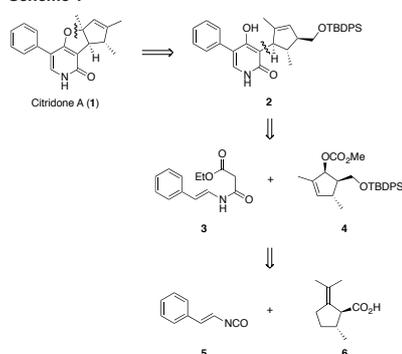
2. 研究の目的

(1) 今後の医薬品開発を現実的に進めていくためにも、上記の問題点を克服できる **1** の効率的な全合成経路を確立する。

(2) 全合成経路が確立後、それを応用して誘導体合成を行い創薬研究を進めるだけでなく、分子プローブの作製も行い未だ解明されていない **1** の作用機作解明のための、分子生物化学的な研究へと供与する。

3. 研究の方法

Scheme 1



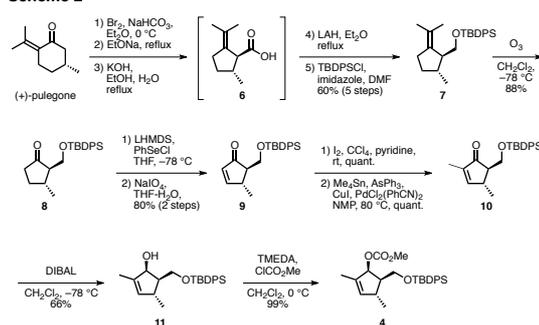
Citridone A (**1**) は、5-phenyl- α -pyridone 環、

ジヒドロフラン環、シクロペンテン環が隣接し、四級炭素を一つ含んだ三連続の不斉炭素が存在する三環性の特徴的な構造を有している。**1** の全合成を行うため、上記のような合成計画を立案した (Scheme 1)。まずジヒドロフラン環部分は、中間体 **2** に対する位置選択的な分子内ヨード環化反応により立体選択的に構築できると考えた。続いて中間体 **2** は、中間体 **3** および **4** を Pd カップリング後、ピリジン環形成を経て構築することを考えた。中間体 **3** および **4** は、既知のイソシアネート **5** およびカルボン酸 **6** より合成する計画を立てた。

4. 研究成果

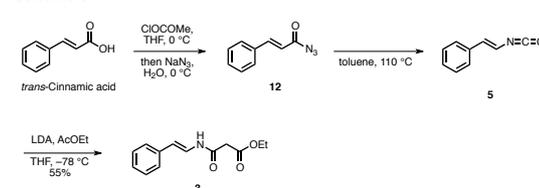
中間体 **4** は安価に入手可能な (+)-pulegone より、既知の方法に従い Favorskii 転位を経てカルボン酸 **6** を合成した後、さらに 2 工程を経て **7** を合成した (Scheme 2)。続いてオゾン分解後、ケトン **8** に対し、常法に従い **8** の α 位に phenylselenenyl 基を導入した後、酸化・脱離させることにより **9** を得た。続いて、ヨウ素を作用させビニルヨウ素体へと導いた後、Stille カップリングによりメチル基を導入した **10** を得た。**10** を DIBAL 還元後、メチルカーボネート体へと変換することで鍵中間体 **4** を得ることができた。

Scheme 2



また中間体 **3** は、既知の方法に従い、市販の cinnamic acid を出発原料とし、カーボネート化、アジド化を経て化合物 **12** へと導いた後、Curtius 転位を行うことでイソシアネート **5** を得た。この化合物 **5** に対し、酢酸エチルのエノラートを作用させることで 4 工程収率 55% で得ることができた (Scheme 3)。

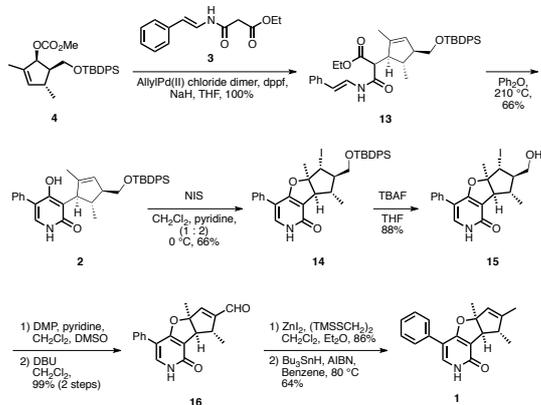
Scheme 3



メチルカーボネート体 **4** に対し、反応条件を種々検討した結果、Pd 触媒としてアリルパラジウムクロライドダイマー、リガンドとして dppf を用い、エステル体 **3** とカップリングさせることで高

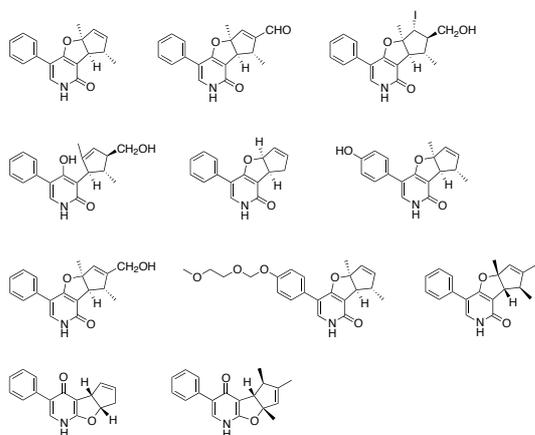
収率、そして高い立体および位置選択性で化合物 **13** を得た。化合物 **13** を 210 °C で加熱処理することで分子内環化反応が進行し、ピリドン環を有する鍵中間体 **2** を得た。続いて **2** を用いて、鍵反応であるヨード環化反応を試みた。種々条件検討を行った結果、ピリジン存在下、NIS を用いて反応を行うと、位置選択的に進行し、目的の 4 位ヒドロキシ基で環化した化合物 **14** を得ることに成功した。ヨウ素体 **14** に対して、TBAF を用いることによりアルコール体 **15** を得た。続いて、Dess-Martin 酸化を行った後、DBU で処理することでヨウ素をβ-脱離させ、α,β-不飽和アルデヒド **16** を得た。化合物 **16** のアルデヒド基をジチオアセタール化した後、Bu₃SnH を用いたラジカル還元を行うことで citridone A の全合成を達成した (Scheme 4)。

Scheme 4



研究代表者は引き続き、本合成経路を応用して、下記に示す新規誘導体群を合成した (Figure 1)。その結果、大変興味深い構造活性相関に関する知見が得られており、もう少し研究を進めて、最終的に特許を取得していきたいと考えている。またこれらの知見をもとに、分子プローブの作成も行っていく予定である。

Figure 1



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 1 件)

Dinda, B.; Debnath, S.; Sudhan, M.; Bikas, C.; Harigaya, Y., Naturally occurring triterpenoid saponins, Chemistry and Biodiversity, 査読有, Vol. 7, No. 10, 2010, 2327-2580.

DOI: 10.1002/cbdv.200800070

[学会発表] (計 1 件)

針谷義弘, 重要疾患に対する化合物ライブラリーの構築に向けた天然物の全合成研究, 第 29 回 白金シンポジウム, 2012. 1. 18, 東京.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

針谷 義弘 (HARIGAYA YOSHIHIRO)

北里大学・薬学部・名誉教授

研究者番号 : 30095509