



Title	新規キノロン系抗癌剤の合成研究
Author(s)	筑木, 保知
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/46064">https://hdl.handle.net/11094/46064</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	筑 木 保 知
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 19114 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 2 月 21 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	新規キノロン系抗癌剤の合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 田中 徹明 教 授 今西 武 教 授 小林 資正

## 論 文 内 容 の 要 旨

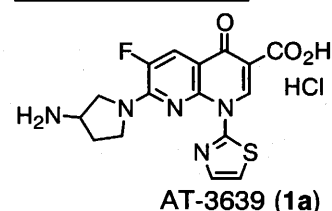
現在、疾病による死因のトップに癌が挙げられる。近年になって新しい抗癌剤が種々開発され、癌患者が恩恵を受けることができるようになってきたが、実際の臨床の場では、依然として効果面、耐性化、副作用などの問題により十分なものと言い難く、これらの欠点や副作用を克服した新しい構造を持った抗癌剤の開発が医療界から切望されている。

一方、抗菌剤の世界において、飛躍的な発展をみた薬剤の一つにキノロン系の合成抗菌剤があり、感染症の治療に大きく貢献してきた。キノロン系抗菌剤とは 4-oxoquinoline-3-carboxylic acid 又はそのアザアナログを基本構造とする合成抗菌剤の総称である。キノロン系抗菌剤の作用機序は、細菌の DNA 合成酵素である DNA ジャイレースの阻害であり、DNA の複製を遮断することにより抗菌活性を示す。しかし、哺乳類の DNA の複製に重要なトポイソメラーゼ II (Topo II) に影響を及ぼすことはなく、選択毒性に優れた薬剤である。その一方で、1992 年ごろからヒト Topo II を阻害するキノロン系化合物が報告され始め、他の Topo II 阻害剤と同様に、有効な抗癌剤となる可能性が示唆された。

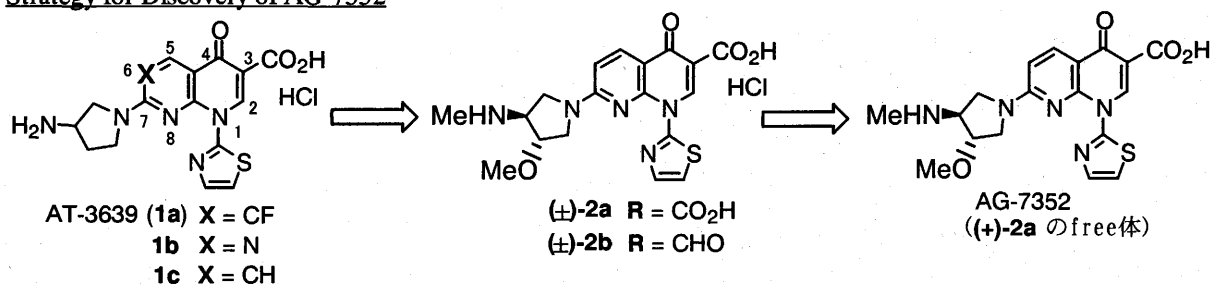
当研究所において、これまでにキノロン系抗菌剤の研究の中で合成した数多くの化合物について細胞障害活性のスクリーニングを行った結果、1,8-naphthyridine 骨格の 1 位に thiazolyl 基を有する AT-3639 (1a) が強い細胞障害活性を有することを見出した。1a の基本骨格は、抗腫瘍活性のあるキノロン系化合物としては例のない 1,8-naphthyridine 骨格である。1a は cisplatin や etoposide などの既存の抗癌剤と同程度の活性を示し、また他の抗癌剤とは交差耐性を示しにくいことから、1a は新しいタイプの抗癌剤のリード化合物となる可能性があった。このような背景から著者は、優れた抗癌剤の探求は意義ある重要な研究課題であると考え、1a をリード化合物とするキノロン系抗癌剤の探索合成研究に着手した。

リード化合物とした 1a には多くの抗癌剤と同様に、溶解性が悪いという製剤上の問題があった。そこで溶解性の問題を解決し、かつ更に強い活性を有する化合物を見出すことを目指して、1,8-naphthyridine 誘導体を種々デザインし、その合成を行い、構造活性相関を検討した。まず、最初に活性発現に重要であると予想される 1 位 thiazolyl 基の変換を検討した結果、無置換の thiazolyl 基が最適な 1 位置換基であることを明らかにした。次に 1,8-naphthyridine 骨格に着目し、1,8-naphthyridine 誘導体及びその類似骨格を種々デザインして合成した結果、pyridinopyrimidine (1b) には 1,8-naphthyridine

Structure of AT-3639



## Strategy for Discovery of AG-7352



(1a) の 1/2 の活性が見られたが、他の骨格には活性がなかったことから、抗腫瘍活性には1位と8位の窒素及び2位の炭素が必須であることを明らかにした。

キノロン系抗菌剤の場合に最適な6位フッ素を変換した結果、6位水素体 (1c) が6位フッ素体 (1a) の2倍の抗腫瘍活性を有することを見出した。この結果は、癌細胞に対して細胞障害活性を示すと報告されたキノロン系化合物がすべて6位にフッ素を持っている知見と大きく異なる。更に6位水素の7位置換体の中から *in vivo* 効果においても低投与量から有効性を示し、高い溶解度を有する7位 *trans*-3-methoxy-4-methylamino-1-pyrrolidinyl 置換体 (2a) を見出した。次にキノロン系抗菌剤の場合に必須である3位カルボン酸を変換した結果、全般的に良好な抗腫瘍活性を示し、特に3位 formyl 体 (2b) がカルボン酸体 (2a) と同等の抗腫瘍活性を示すことを明らかにした。2b の溶解度は 2a より低かったため更なる研究は行わなかったが、3位置換体で得られた知見は今後のドラッグデザインに、応用可能であると考えられる。

先に見出した 2a の7位アミンは不斉炭素原子を有するので2種の光学異性体が存在する。そこで7位 *trans*-3-methoxy-4-methylamino-1-pyrrolidinyl 置換体の二種の光学異性体を合成した結果、(+)-2a (AG-7352 · HCl) が (-)-2a の3倍の抗腫瘍活性を有することを見出した。

AG-7352 の7位アミン (+)-3-methoxy-4-methylaminopyrrolidine の絶対配置を決定するために、光学分割を経由しない合成法を種々検討した結果、tartaric acid から2回の不斉中心の立体反転を伴う方法により立体特異的に合成することで、AG-7352 の絶対配置を化学的に 3'S,4'S と決定することに成功した。更に (3S,4S)-3-methoxy-4-methylaminopyrrolidine の大量合成法を検討した結果、カラム精製の必要がなく、危険性のある azide 化合物、LiAlH<sub>4</sub> や m-CPBA の使用を回避する実用的合成法を確立することに成功した。

以上、著者は新規で有用な抗癌剤の創製をめざして新規 1,8-naphthyridine 誘導体の合成と構造活性相関の研究を行った結果、所期の目標とした抗腫瘍活性ならびに高い溶解度を有する AG-7352 を見出すことができた。更に、その7位光学活性アミンの絶対配置を決定し、大量合成法を確立した。AG-7352 は動物実験で各種固形腫瘍に対して cisplatin や etoposide より優れた治療効果を示し、新しい抗癌剤としての有用性が示唆された。AG-7352 は前臨床試験を終了し、米国での臨床試験を開始した。

## 論文審査の結果の要旨

抗癌剤は古くから使用されているが、患者のニーズに十分に答える事のできるものは少ない。一方、抗菌剤の世界において、飛躍的な発展をみた薬剤の一つにキノロン系の合成抗菌剤があり、感染症の治療に大きく貢献してきた。キノロン系抗菌剤の作用機序は、細菌の DNA 合成酵素である DNA ジャイレースの阻害により、DNA 複製を遮断して抗菌活性を示すが、哺乳類の DNA の複製に重要なトポイソメラーゼ II (Topo II) に影響を及ぼさないで、選択毒性に優れた薬剤である。このような背景下、1992年頃からヒト Topo II を阻害するキノロン系化合物が報告され、有効な抗癌剤となる可能性が示唆されたが、いずれも臨床試験まで至っていない。

筑木君は、これまでにキノロン系抗菌剤の研究の中で合成した数多くの化合物について細胞障害活性のスクリーニングを行った結果、1,8-naphthyridine 骨格の1位に thiazolyl 基を有する AT-3639 (1a) が強い細胞障害活性を有する事を見出し、1a をリード化合物とするキノロン系抗癌剤の探索合成研究に着手した。まず、1a の溶解性が悪いと

いう製剤上の問題を解決し、更に強い活性を有する化合物を見出す目的で、種々の 1,8-naphthyridine 誘導体のデザインと合成を行い、構造活性相関を検討した。その結果、各種ヒト癌に対して良好な *in vivo* 活性を示す開発候補品 1,4-dihydro-7-[(*S,S*)-3-methoxy-4-methylamino-1-pyrrolidinyl]-4-oxo-1-(2-thiazoyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic (AG-7352) を選択し、その(*S,S*)-3-methylaminopyridine の立体配置を決定し、かつ大量合成法を確立した。AG-7352 は前臨床試験を終了し、米国での臨床試験を開始している。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。