

Title	1,2-環状スルファミデートを用いたピペラジンの合成と生物活性物質への展開
Author(s)	塩川, 善右
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/59530">https://doi.org/10.18910/59530</a>
DOI	10.18910/59530
rights	© 2013. This manuscript version is made available under the CC-BY-NC-ND 4.0 license <a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/</a>
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

## 論文内容の要旨

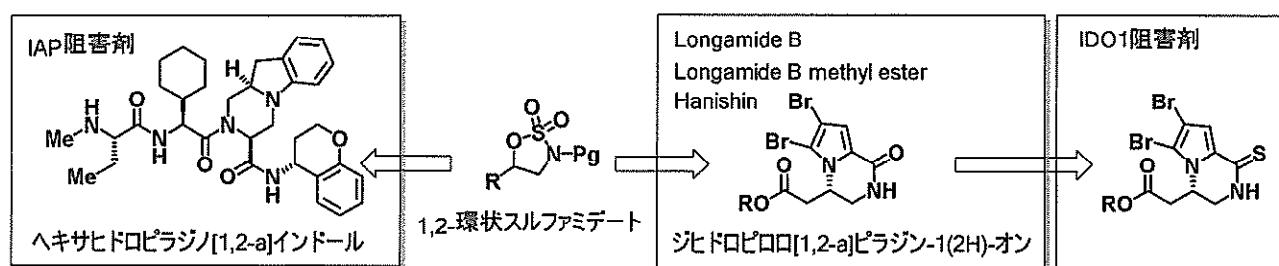
氏名 (塩川 善右)

論文題名

1,2-環状スルファミデートを用いたピペラジンの合成と生物活性物質への展開

## 論文内容の要旨

ピペラジンは1,4位に二つの窒素元素を有する脂肪族ヘテロ六員環化合物であり、様々な結合様式をとることができるという特徴を有する。また、ピペラジン誘導体は、抗菌活性、抗原虫活性、抗癌活性、駆虫作用など幅広い生物活性を示す化合物が知られており、現在上市されている医薬品や農薬の部分構造としても用いられている。このような生物学的重要性のため、複雑なピペラジンの新規合成法は多くの有機合成化学者の関心を集めている。一方、近年、環状スルファミデートが置換ヘテロ環合成の有用な前駆体としてGallagherらによって報告されており、天然物や創薬シード化合物に用いられる例が複数報告されている。本研究においては、環状スルファミデートを用いたピペラジン環合成の初めての例として複雑なピペラジン誘導体の新規合成法を確立し、創薬シード化合物合成および天然物合成に展開した。まず、創薬シード合成として、アポトーシス阻害 (inhibitor of apoptosis: IAP) 因子阻害剤の創出を行った。すなわち、環状スルファミデートを用いてヘキサヒドロピラジノ[1,2-*a*]インドール骨格の合成法を確立し、その生物活性についても評価した。合成したヘキサヒドロピラジノ[1,2-*a*]インドール誘導体は高いIAP阻害活性を示すとともに、リード化合物の課題であったMulti-drug resistance 1 (MDR1) による細胞外への薬剤排出を改善した。また、環状スルファミデートを用いたピペラジン環含有天然物合成として、longamide B、longamide B methyl ester、hanishinの全合成を達成した。最適な環状スルファミデートを調製し、2-ピロールカルボン酸メチルと反応させることにより、ピロロピペラジノン母核を形成することに成功し、その後、数工程を経ることで目的のプロモピロールアルカロイド類の合成を達成した。Longamide Bについては、公知のインドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (indoleamine 2,3-dioxygenase: IDO1) 阻害剤との構造類似性およびドッキングシミュレーション結果より、IDO1に対する阻害作用が推察された。そこで、本研究で確立したピペラジン誘導体合成が多様性指向合成への適用が容易である利点を用いてlongamide B関連化合物を合成し、IDO1阻害剤への展開を図った。その結果、天然物であるlongamide Bが弱いものの明確なIDO1阻害活性を示したほか、4位側鎖末端のカルボン酸にアニリンを縮合した誘導体や母核のカルボニル酸素を硫黄に変換したチオアミド体が、longamide Bと比較して高いIDO1阻害活性を示すことを明らかとし、IDO1に対する新規阻害剤骨格を見出した。特にチオアミド体は代表的なIDO1阻害剤である1-メチル-トリプトファンに匹敵する活性を示したが、チオアミド体とIDO1のドッキングモデルから、チオアミド体のチオカルボニル基がIDO1のヘム鉄とAla264のアミドプロトンと相互作用するとともに、プロモ基の1つがIDO1のGly262のアミドプロトンと相互作用することにより活性が向上したと考えられた。以上、本研究を通して立体制御された置換基を含む複雑なピペラジン環骨格形成反応を複数見出し、これらの反応を用い、創薬リード化合物あるいは天然物の新規合成法確立に成功した。



## 論文内容の要旨

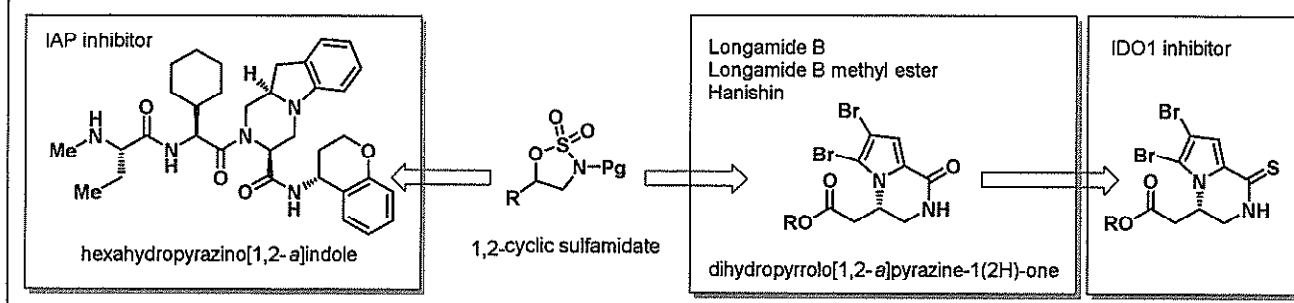
氏名 (塩川 善右)

論文題名

Synthesis of Piperazine Derivatives via 1,2-Cyclic Sulfamidate and Their Application to Biologically Active Compounds

論文内容の要旨

Piperazine, which consists of a six-membered ring containing two nitrogens at the 1,4-position, has a feature of various binding mode, and the piperazine derivatives could have a broad spectrum of biological activity such as antibacterial, antiprotozoal, anticancer and anthelmintic activities. Many pharmaceutical and agricultural chemicals on the market thus possess the piperazine moiety, and novel synthetic methods for preparation of complex piperazine have gained extensive attention from organic chemists. In this study, novel synthetic routes for complex piperazine derivatives were established by utilizing cyclic sulfamidates, which have been recently reported as a useful precursor for substituted heterocycles. The newly developed methods for piperazine synthesis were then applied to drug lead and natural product syntheses. Firstly, as a drug lead synthesis, an inhibitor of apoptosis (IAP) protein inhibitor was generated. Hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole derivatives were synthesized by using a cyclic sulfamidate, and their biological activities were evaluated. As a result, the designed hexahydropyrazino[1,2-*a*]indole derivatives showed potent IAP inhibitory activities and also improved characteristics of lower extracellular efflux mediated by multidrug resistance 1 (MDR1), which was an issue in developing the lead compound. On the other hand, as piperazine contained natural product syntheses, the total syntheses of longamide B, longamide B methyl ester and hanishin via cyclic sulfamidate were accomplished. The reaction of the appropriate cyclic sulfamidate with methyl 2-pyrrole carboxylate gave the pyrrolo-piperazinone scaffold in the longamides. With utilizing this intermediate, the target bromopyrrole alkaloids were obtained in relatively shorter synthetic route, which was also suitable for divergent synthesis. Since there is structural similarity between longamide B and known indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors, and the docking study of longamide B with IDO1 indicated a reasonable binding mode, the IDO1 inhibitory activity of longamide B was presumed. Hence, longamide B analogues were synthesized by the divergent synthetic methods, and IDO1 inhibitors were developed. As a result, a weak but definite IDO1 inhibitory activity of longamide B was confirmed, and the 4-phenylamide derivative and thioamide derivative of longamide B showed higher potency than longamide B. Especially, thioamide derivative showed equivalent potency to the one of the representative IDO1 inhibitor, 1-methyl-L-tryptophan. According to the docking study of the thioamide derivative, several interactions were suggested; The sulfur atom of thioamide interacted with heme iron and amide proton of Ala264, and one of the bromine atoms interacted with amide proton of Gly262 of IDO1. In summary, we established several novel synthetic routes for complex piperazine scaffolds and applied the methods to drug lead compound synthesis and natural product synthesis.



## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 塩 川 善 右 )		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 深瀬 浩一
	副 査	教授 村田 道雄
	副 査	教授 加藤 修雄
	副 査	教授 藤本 ゆかり

## 論文審査の結果の要旨

塩川善右君は、「1,2-環状スルファミデートを用いたピペラジンの合成と生物活性物質への展開」と題した博士論文をまとめた。

ピペラジンは1,4位に二つの窒素元素を有する脂肪族ヘテロ六員環化合物であり、医薬品等の様々な生物活性物質の重要な部分構造である。本研究においては、環状スルファミデートを前駆体に用いたピペラジンの新規合成法を開発し、創薬シード化合物合成および天然物合成に展開した。

まず、新規抗がん剤候補として、アポトーシス阻害因子 (inhibitor of apoptosis: IAP) 阻害剤を創出した。環状スルファミデートを用いるヘキサヒドロピラジノ [1,2-a] インドール骨格合成法を確立し、高い IAP 阻害活性を示すとともに、Multi-drug resistance 1 (MDR1) による細胞外への薬剤排出を抑制した化合物の創製に成功した。

次に、環状スルファミデートを用いたピペラジン環含有天然物の合成に取り組み、longamide B、longamide B methyl ester、hanishin の全合成を達成した。最適な環状スルファミデートを調製し、2-ピロールカルボン酸メチルと反応させることにより、ピロロピペラジノン母核を形成することに成功し、その後、数工程を経ることで目的のプロモピロールアルカロイド類の合成を達成した。

続いて longamide B について、インドールアミン-2,3-ジオキシゲナーゼ (indoleamine 2,3-dioxygenase: IDO1) とのドッキングシミュレーションを行い、新規な IDO1 阻害剤としての可能性を見出した。そこで、本研究で確立したピペラジン誘導体合成法を用いて種々の longamide B 関連化合物を合成し、longamide B が弱いものの明確な IDO1 阻害活性を示したほか、アニリン誘導体やチオアミド誘導体がより強い IDO1 阻害活性を示すことを明らかとし、IDO1 に対する新規阻害剤骨格を見出した。

以上のように、本研究は、立体制御された置換基を含むピペラジン環骨格形成反応の合成法を開発し、さらに本反応を用いて、創薬リード化合物あるいは天然物の新規合成法確立に成功している。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。