

論文要旨

区分

甲

氏名 鬼塚 健 吾

論文題名

抗HBV薬を目指した新規4'位修飾ヌクレオシド誘導体の設計と合成

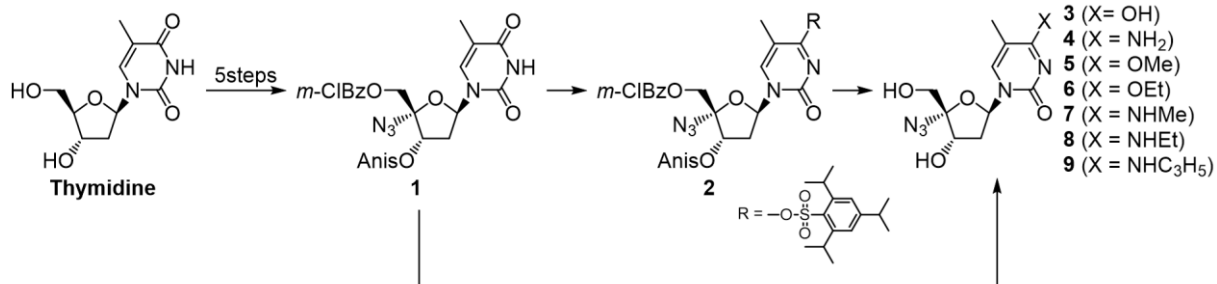
論文の要旨

HBVへの感染は、慢性化した場合肝がんへと進展することが知られており、治療法の確立が求められている。本邦では核酸アナログ製剤 (NAs) が第一選択薬として使用されているが、現在使用されている NAs に対する耐性 HBV の出現が確認されている。そこで、糖部4'位に置換基を導入したNAsが耐性化HBVに対しても抗ウイルス活性を持つことに着目し、本研究では、4'位に置換基を導入した新規NAsを設計・合成して、B型肝炎治療薬への展開を目指すこととした。

私たちの研究グループでは、4'位にアジド基をもつプリンヌクレオシドが非常に高い抗HBV活性を持つことを見出している。しかし、これら化合物は毒性が高い傾向にあり、塩基部の最適構造を探索する検討することとした。具体的には、ピリミジンの5位にメチル基を有し、4位を修飾した4'-アジド-5-メチル-4-修飾ピリミジンヌクレオシドを合成し、抗HBV活性を評価した。次に、イソヌクレオシド誘導体が抗HBV活性を持つという報告から、4'位にエチニル基やシアノ基を導入したイソヌクレオシド誘導体を設計・合成し、抗HBV活性を評価した。

1) 4'-アジド-5-メチルピリミジンヌクレオシド誘導体の合成と抗HBV活性の評価

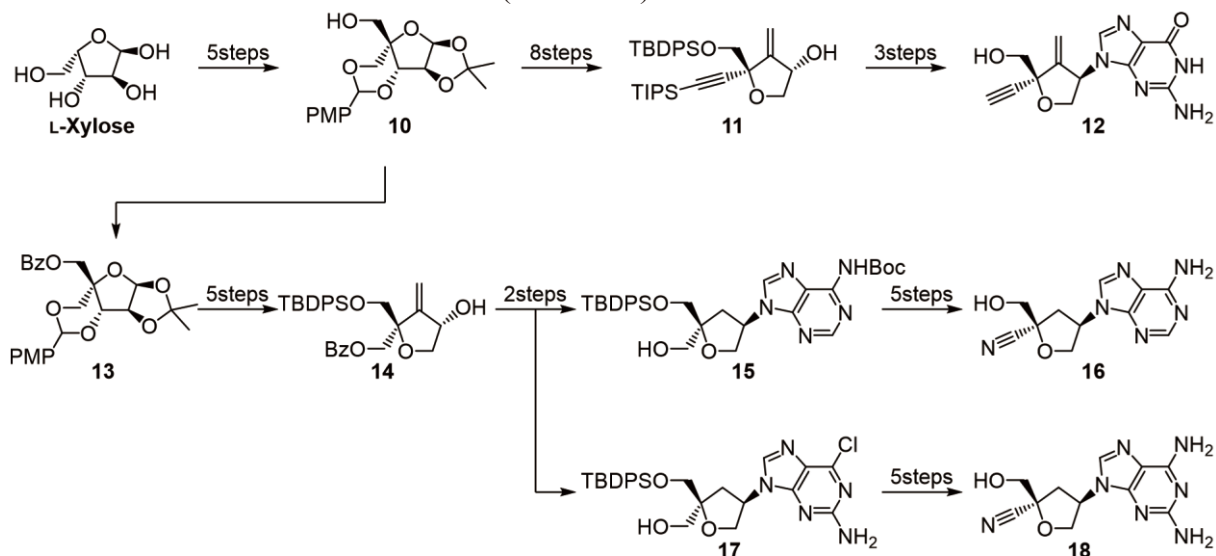
チミジンを出発原料とし、文献に従って化合物1, 3を合成した。さらに、ピリミジン4位を修飾するために4位を脱離基へと誘導して化合物2とした。化合物2に種々の求核剤を用いてS_NAr反応によって化合物4-9を得た。(Scheme.1) これら化合物の抗HBV活性を評価したところ、化合物3 (EC₅₀^{HBV} = 0.63 μM) と4 (EC₅₀^{HBV} = 5.99 μM) に比較的強い活性が認められ、かつ毒性もないことが明らかとなった。(CC₅₀ > 100 μM) したがって、5位にメチル基を持つピリミジン誘導体は、抗HBV薬としての4'-置換NAsの塩基部として有望な構造であると考えられる。



Scheme.1 Synthesis of 4'-azido-5-methyl-4substituted pyrimidine nucleosides

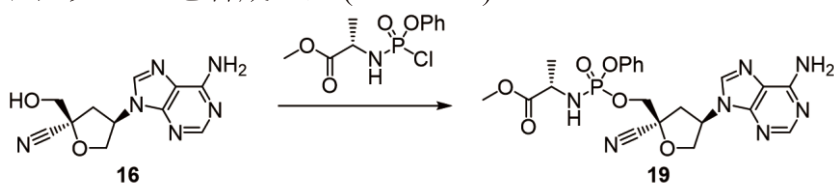
2) 4'-置換イソヌクレオシド誘導体の合成と HBV 活性の評価

L-Xylose を出発原料とし、7 工程で化合物 **10** を合成した。その後、8 工程にて一級水酸基をエチニル基へと変換した化合物 **11** とした。続いて、光延反応による塩基の導入と、脱保護にて 4'位にエチニル基を導入したイソヌクレオシド (**12**) の合成を達成した。また、化合物 **10** の 1 級水酸基をベンゾイル保護して化合物 **13** とした後に、5 工程を経て化合物 **14** とした。その後、光延反応にて塩基の導入を行い、ベンゾイルの脱保護を経て化合物 **15** とした。1 級水酸基を、定法に従ってシアノ基へと変換し、脱保護を経て、4'位にシアノ基を導入したイソヌクレオシド (**16**) の合成を達成した。さらに同様の手法で **18** の合成を達成した。(Scheme.2)



Scheme.2 Synthesis of 4'-substituted isonucleosides

化合物 **12**, **16**, **18** の抗ウイルス活性を評価したが、いずれの化合物も活性は認められず、毒性も低いことが示された。(EC₅₀^{HBV} > 100 μM, EC₅₀^{HIV} > 100 μM, CC₅₀ > 100 μM) これら化合物は細胞内でのリン酸化が進行していない可能性を考え、**16** のリン酸アミダイトプロドラッグ **19** を合成した。(Scheme.3)



Scheme.3 Synthesis of 4'-Cyano-iso-ddA phosphoramidite

19 は HBV に対する活性はなかったものの、抗 HIV 活性が確認された。(EC₅₀^{HIV} = 61.4 μM) したがって、イソヌクレオシドをリン酸アミダイト化することは抗ウイルス活性を向上させるための戦略として有効であることが示唆された。

本研究では新規 NAs の合成経路を確立するとともに、抗 HBV 活性と毒性に関する知見が得られた。本成果は強力な新規化合物のデザインをする上で意義があり、さらなる構造最適化を進めることで革新的 B 型肝炎治療薬に到達することが期待される。