

平成 30 年度

医 療 生 命 薬 学 助 成  
研 究 概 要

## 新奇な15族元素を含む複素環化合物の創薬リードとしての可能性探索

研究代表者：松村実生（医療生命薬学研究ユニット）

研究分担者：小幡 徹（医療生命薬学研究ユニット）

研究分担者：郡司 茜（医療生命薬学研究ユニット）

研究協力者：山田瑞希（愛知学院大学大学院薬学研究科）

### 【目的】

急速な高齢化社会の到来に伴い、がんと診断される患者数の大幅な増加や、未だ難治性のがんがあるなど、新たな抗がん作用を持つ化合物の開発が必要とされている。従来までの抗がん剤が炭素・窒素・酸素を構成原子に持つ天然物資源や白金などの遷移金属を持つ錯体分子が中心となっている中で、新たな骨格や構成元素の導入・提案はきわめて重要な知見となる。近年、著者らは15および16族典型元素を含む新規化合物の合成とその構造・物性ならびに生物活性の解明に取り組んでいる。それらとの関連から、将来的な生物学的機能解明のためのツールや医薬品の素子となる基本骨格の提案を目的に、15族元素を含むさまざまな複素環に着目し、合成と構造・物性解析ならびに、得られた化合物の生物活性の解明に取り組んだ。具体的には以下の4つの課題に取り組んだ。I) 母核ジベンゾカルバゾールの合成法の確立と誘導体化。II) イミダゾ[1,2-*a*]ピリジニルセレニド・ジセレニドの一般合成。III) ホスホロインドール誘導体の合成と物性の解明。IV) ホスホロインドールならびにセレニド・ジセレニド化合物の生物活性の検討。

### 【結果と考察】

I) 母核ジベンゾカルバゾールの合成法の確立と誘導体化：カルバゾールの共役系が拡張された構造となるジベンゾカルバゾールは物性の解明に加えてその生物活性にも興味をもたれる化合物である。しかしながら、母核となる無置換のジベンゾカルバゾール (**1**) はその合成報告がほとんどない。母核化合物を効率よく合成することは、基礎物性の解析を容易とし、誘導体化の可能性を広げるために重要となる。そこで今回、母核化合物の簡便

な合成法の確立と誘導体化に取り組み、市販の2-ナフトエ酸から4工程で合成した2-アミノ-2-プロモビナフチルに対して分子内アミノーションに付することで母核ジベンゾカルバゾール (**1**) を収率92%で得ることができた。さらに、窒素原子上に置換基を導入することで新規化合物5種を含む8種の誘導体 (**2**) へと変換した。得られた母核化合物 **1** は分光解析から三環性のカルバゾールに比べ吸収・発光極大波長がいずれも100 nm程度長波長シフトすることが明らかとなった。*N*-置換誘導体では量子収率20–40%といずれの化合物も中程度の発光を示した。

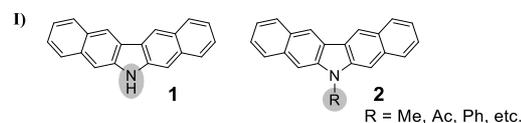


Fig. 1. Parent dibenzocarbazole and derivatives

II) イミダゾ[1,2-*a*]ピリジニルセレニド・ジセレニドの一般合成：イミダゾピリジンは睡眠導入薬のゾルピデムの基本骨格としても知られ、その類縁体の合成や反応性の解明が活発に行われている。一方で16族元素のセレン含有化合物は抗酸化・抗炎症活性が期待される化合物群である。そこで2-フェニルイミダゾピリジンに対し銅触媒下、0.5等量のセレン末を作用させることでモノセレニド **3** ( $R^1 = H, R^2 = Ph$ )を得た。また全く同じ条件下、セレン末の当量数のみを1当量にするだけで、ジセレニド **4** を得ることができた。 $R^1, R^2$ に電子求引基であるトリフルオロメチル基を導入した場合には、原料は徐々に消失するものの、目的物を得ることはできなかったが、電子供与基やハロゲンを持つ場合には、いずれも高収率・高選択的に目的とするセレニド化合物を与えている。化合物 **3** と **4** は同一条件下、セレンの等量数を変えるだけで容易

に作り分けられることを特徴としている。

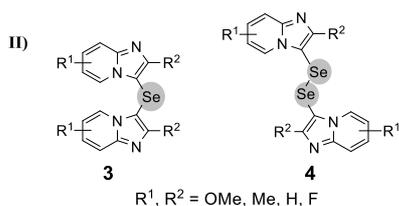


Fig. 2. Imidazo[1,2-a]pyridinyl selenides

III) ホスホロインドール誘導体の合成と物性の解明：リン原子を含む五員複素環、ホスホールは蛍光発光をはじめとする分光学的性質から、蛍光プローブやバイオイメーキング、機能性材料への応用など幅広い分野で注目を集めている。さらに、ホスホール環を構成するリン原子はさまざまな化学修飾が可能であり、環全体の電子状態を変化させて化合物の分光学的性質を調節できる。このため蛍光発光とその調節を期待して、インドールに対してベンゾホスホールを縮環させた新規四環性化合物 **5** を 2-エチルアニリン誘導体から 2 工程で合成した。さらに **5** を鍵化合物に用いて、リン原子の酸化・アルキル化・錯体化を行い、新規な 6 種類の誘導体 (**6**) を合成した。得られた化合物群

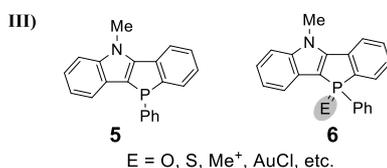


Fig. 3. Phospholoindole and functionalized analogs

の蛍光スペクトル測定の結果から、*P*-オキサイド、カチオン体、ボラン錯体が強い発光 ( $\Phi = 67\text{--}75\%$ ) を示すことが明らかとなった。

IV) ホスホロインドールならびにセレニド・ジセレニド化合物の生物活性の検討：近年がんの免疫療法が注目を集めているが、その標的因子の一つである IDO に着目して、本研究課題で合成したホスホロインドール誘導体 (**5**, **6**) の IDO1 阻害活性を検討した。その結果、ベンゾホスホロインドールや *P*-オキサイド体はインドメタシンと同程度の活性を示すことができたが、*P*-スルフィド体の活性は低下する傾向にあることが明らかとなった。

また含セレン化合物 (**3**, **4**) についても、培養ヒトがん細胞 (乳がん MCF-7 細胞、線維肉腫 HT-1080

細胞、口腔扁平上皮がん KB 細胞) に対する抗腫瘍活性を *in vitro* で検討した。その結果、2-フェニルイミダゾピリジン は全く抗腫瘍活性を示さなかったが ( $IC_{50} < 200 \mu\text{M}$ )、ジセレニド化合物 **4** は  $IC_{50}$  値が  $3.25 \mu\text{M}$  とリード化合物の 10 倍以上の高い抗腫瘍活性を示した。一方、モノセレニド化合物 **3** の MCF-7 細胞に対する抗腫瘍活性はリード化合物の活性とほぼ変わらず、 $IC_{50}$  値は  $50.7 \mu\text{M}$  であった。さらに、さまざまな官能基を持つジアリールセレニド類についても検討した結果、*o*-tolyl 体や methylbenzyl 体が  $4.05\text{--}5.62 \mu\text{M}$  と高い活性を示した。一方、1-naphthyl 体や 2,4,6-trimethylphenyl 体などは活性が低下していた。さらに、対応するモノセレニド体と比較すると、何れも活性が低下していたことから、これらの抗腫瘍活性にはジセレニド構造が必須であることが明らかとなった。

#### 【謝辞】

愛知学院大学医療生命薬学研究所 医療生命薬学助成により、本研究を実施できましたことに感謝申し上げます。

#### 【研究成果発表】

##### 論文発表

1. **Matsumura, M., Yamada, M.**, Muranaka, A., Kanai, M., Kakusawa, N., Hashizume, D., Uchiyama, M., Yasuike, S. *Beilstein J. Org. Chem.*, **13**, 2304-2309 (2017).
2. **Matsumura, M.**, Kawahata, M., Muranaka, A., Hiraiwa, M., Yamaguchi, K., Uchiyama, M., Yasuike, S. *Eur. J. Org. Chem.*, 3788-3793 (2019).

##### 学会発表

1. **松村実生**、**山田瑞希**、村中厚哉、村田裕基、角澤直紀、内山真伸、安池修之：インドール縮環ベンゾホスホール誘導体の合成と分光特性. 第 47 回複素環化学討論会 2017 年 9 月 (高知)
2. **松村実生**、**山田瑞希**、村中厚哉、内山真伸、安池修之：ベンゾホスホロ[3,2-*b*]インドール類の合成と発光特性. 第 64 回日本薬学会東海支部総会・大会 2018 年 6 月 (名古屋)
3. **Matsumura, M., Yamada, M.**, Murata, Y., Yasuike, S. : Synthesis, structural characterization, and optical properties of novel benzophospholo[3,2-*b*]indole derivatives. The 13th International Conference on Heteroatom Chemistry 2019 年 7 月 (Prague, Czech)