

Neomycin B をリード化合物とした抗 HIV 薬の合成研究

西園直純

Synthesis of Biomimetic Analogs of Neomycin B

Naozumi NISHIZONO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido,
Ishikari-Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

(Received April 5, 2002)

Neomycin B has been found to block the binding of HIV-1 Rev protein to its viral RNA recognition site, thereby inhibiting the production of the virus. This paper describes the synthesis of analogues of neomycin B, which are potential anti-HIV compounds designed as inhibitors of Rev/RRE binding.

Key words—neomycin B derivative; aminoglycoside; anti-HIV

はじめに

1981年に初めて AIDS が報告されてから 20 年が過ぎ、その患者数も増加の一途をたどっている。この 20 年間に AIDS がレトロウイルス HIV の感染によることが明らかにされ、その発症メカニズムの研究もずいぶん進んできた。また同時に数多くの治療薬の開発も行われており、1987年には逆転写酵素阻害剤 AZT (Fig. 1) がエイズに対する最初の抗ウイルス薬として登場した。以来 ddC, ddI (Fig. 1) などのヌクレオシド系の逆転写酵素阻害剤が開発され、逆転写酵素阻害剤が HIV 感染症に対する化学療法で最も重要な位置を占めている。1990年代後半になり逆転写酵素阻害剤の他にプロテアーゼ阻害剤も開発され、エイズの治療も新たな局面を迎えた。これら複数の抗ウイルス剤を組み合わせる多剤併用療法により増加の一途をたどっていた死亡者数は 1997 年になり初めて減少し、死の危機に直面していた感染患者が社会復帰できるようになってきた。^{1,2)} しかしながらこれらの薬物に対して耐性を有する HIV 変異株の出現などの問題もあり、新たな治療薬の開発が望まれている。

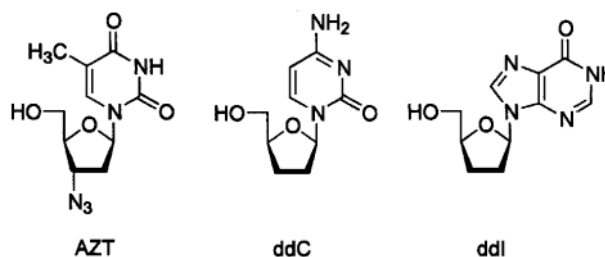


Fig. 1. Structures of AZT, ddC, and ddI

ところでウイルス遺伝子発現において Rev タンパク質は HIV プロウイルスからの mRNA 発現パターンの主要な調節因子であるため、Rev と RRE (Rev-Responsible Element) との結合を阻害すればウイルス遺伝子発現を抑制できることが示唆されている。³⁻⁵⁾ 我々は新たな抗 HIV 薬の開発にあたり、neomycin B が HIV の Rev と RRE との結合を低濃度で阻害できる点に注目した (Fig. 2).⁶⁾ しかしながら neomycin B は副作用として強い腎毒性と耳毒性があり、臨床で使用するためには副作用の軽減が必要とされる。これらの副作用は neomycin B のポリカチオニックなアミノ基とポリアニオニックなリン脂質との間での静電的作用によることが明らかとなっている。このポリカチオニックなアミノ基部分は RNA との結合に際しても必須であり、⁷⁾ さらに興味深いことに neomycin B の neamine 部分は RNA 結合活性を有する多くのアミノグリコシドに

北海道医療大学薬学部 (〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757)

e-mail: nishizon@hoku-iryu-u.ac.jp

*本総説は、平成 13 年度日本薬学会北海道支部学術奨励講演の受賞を記念して記述したものである。

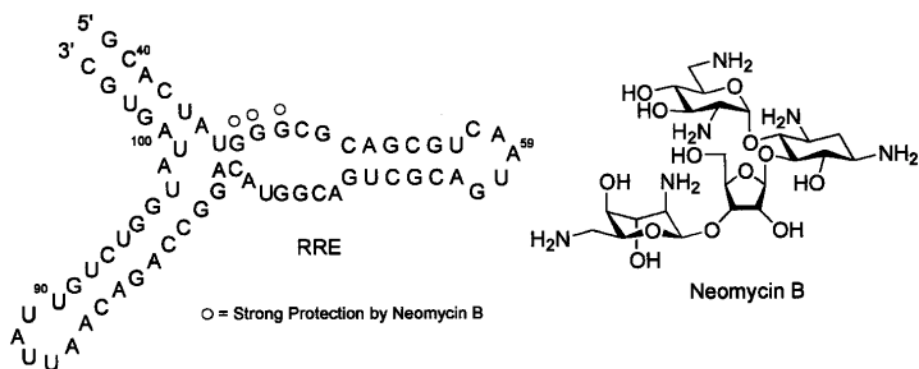


Fig. 2. The Proposed Secondary Structure of RRE within Domain II of the HIV-1 RNA

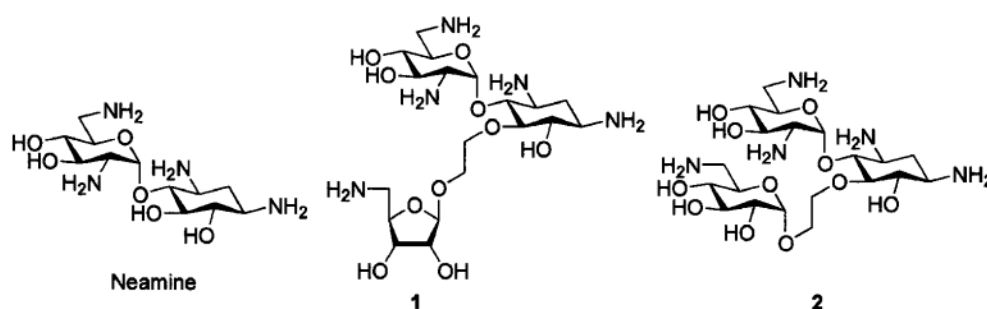
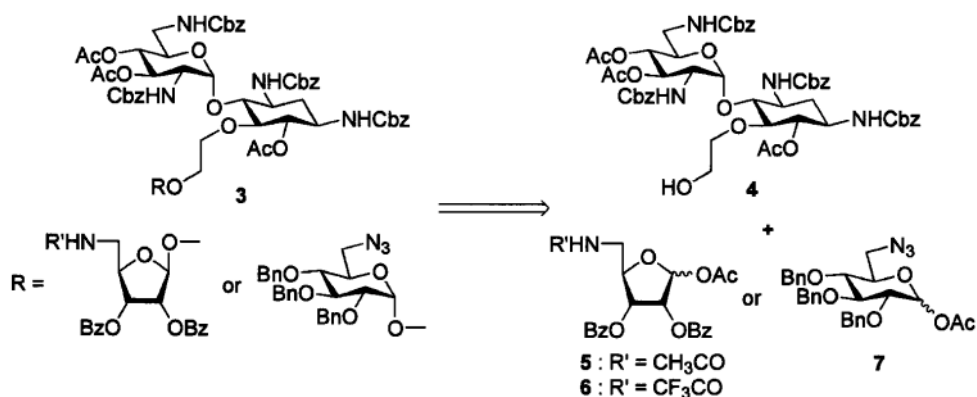


Fig. 3. The Structures of Target Compounds 1, 2 and Neamine



Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of Targeted Analogs of Neomycin B

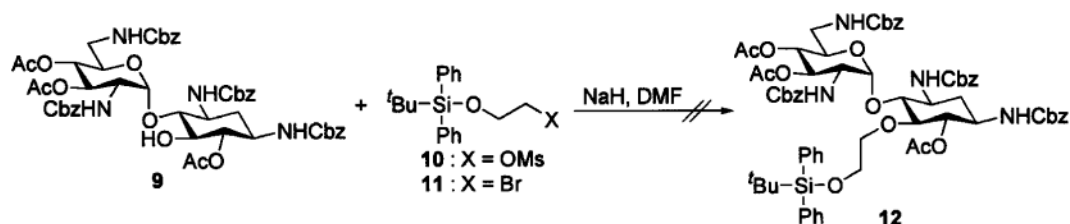
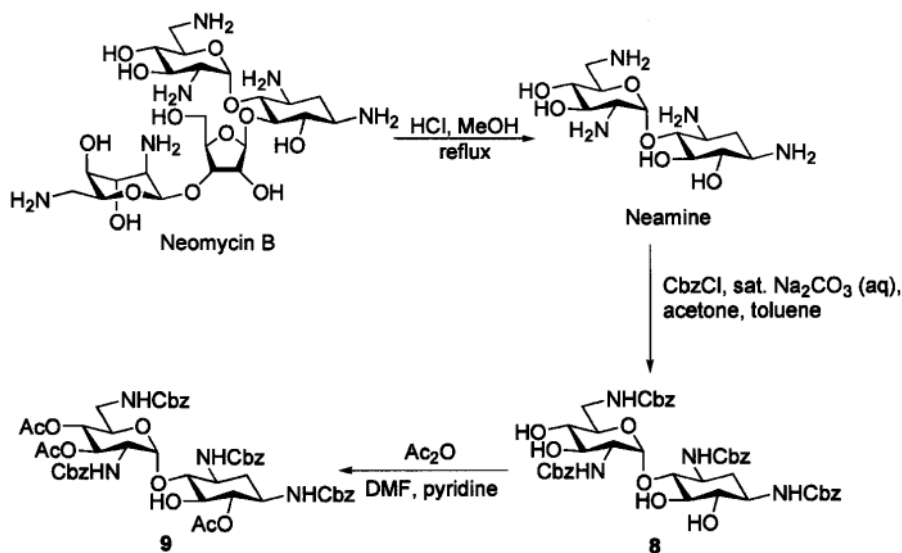
見られる共通の構造であることから、この部位が RNA 配列認識に何らかの役割を果たしていることが考えられる。しかし neamine 部分のみでは Rev-RRE 結合阻害活性は見られない。⁴⁾ これらのことを踏まえ、neomycin B 誘導体 **1** と **2** をデザインした (Fig. 3).⁸⁾

糖受容体の合成

デザインした化合物 **1** と **2** の逆合成計画を

Scheme 1 に示した。化合物 **3** は糖受容体 **4** と糖供与体 **5**, **6**, **7** とのグリコシル化反応による合成を計画した。

まずはじめに糖受容体 **4** は Scheme 2 に従い合成した。Neomycin B をメタノール性塩酸と加熱還流することにより neamine 塩酸塩を 70% の収率で得た。Neamine のアミノ基を Cbz 基で保護し Cbz 体 **8** とした後、**8** の 3 つの水酸基を位置選択的にアセ



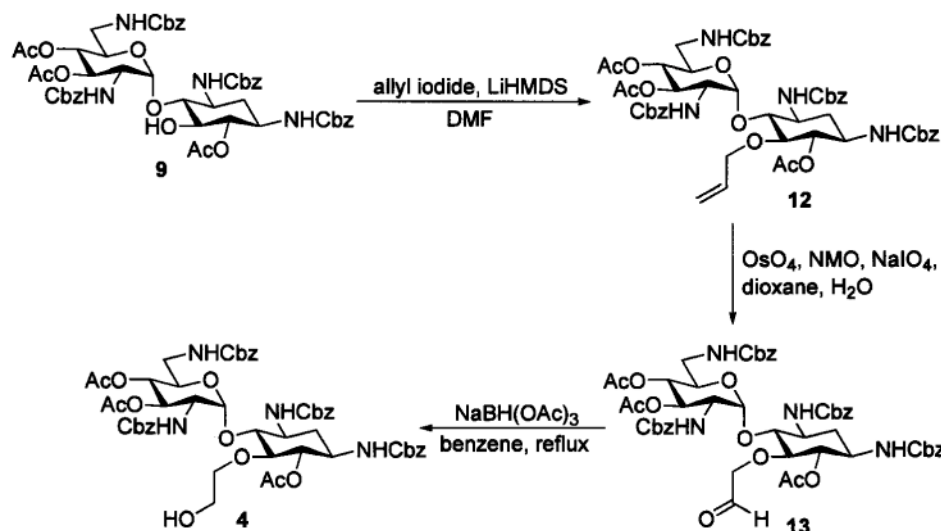
チル基で保護してアセチル体 **9** とした。化合物 **9** の水酸基にエチレン鎖を導入するために、DMF 溶媒中 **9** と **10** 又は **11** との置換反応を検討したが、エチレン鎖の導入された **12** は得られなかった (Scheme 3)。これは **9** の立体障害のために反応が進行しなかったものと考え、より立体障害が少なく反応性が高いヨウ化アリルとの反応を検討した。化合物 **9** とヨウ化アリルとの反応は容易に進行し、**12** が 46% の収率で得られた。つづいて **12** のアルケン部分を酸化的に開裂してアルデヒド体 **13**⁹⁾ を 71% の収率で得た。アルデヒド体 **13** を sodium triacetoxyborohydride¹⁰⁾ で chemoselective に還元して糖受容体 **4** が 90% の収率で得られた (Scheme 4)。

糖供与体の合成

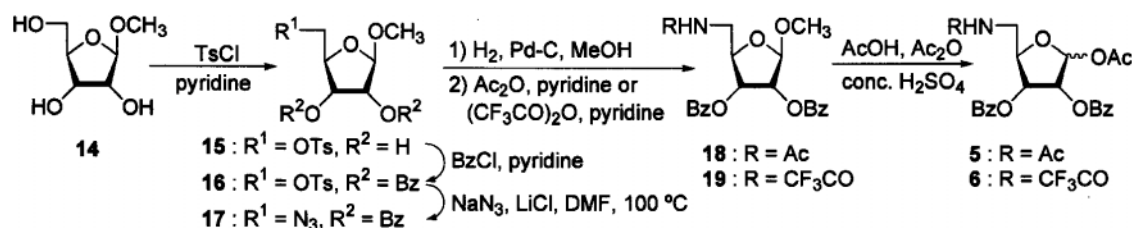
Neamine 誘導体部分の合成が完了したので、続いて糖供与体となるフラノース誘導体 **5**, **6** とグルコース誘導体 **7** の合成を検討した。フラノース誘導体 **5**, **6** の合成を Scheme 5 に示した。化合物 **14** の

1 級水酸基を位置選択的にトシル化した後、残る 2 つの水酸基をベンゾイル基で保護して **16** (2 行程 68%) とした。トシル体 **16** を DMF 溶媒中 100 度で NaN_3/LiCl と処理してアジド体 **17**¹¹⁾ (70%) へと変換した。続いて化合物 **17** のアセトリシスを試みたが、基質の分解のみが見られた。そこで接触還元により **17** のアジド基をアミノ基に還元した後、生じたアミノ基をアシル基で保護して **18** (75%)、**19** (51%) を得た。糖供与体 **5**, **6** は対応する **18**, **19** のアセトリシスによってそれぞれ 96%, 60% の収率で得られた。

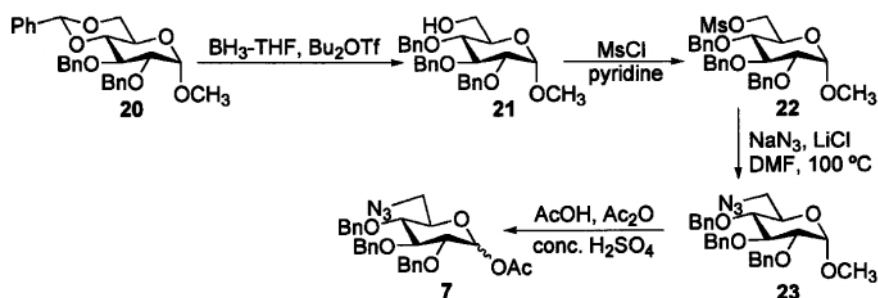
もう一方の糖供与体 **7** の合成を Scheme 6 に示した。4,6-*O*-ベンジリデンアセタール体 **20** を位置選択的に還元し、4-*O*-ベンジルエーテル体 **21**¹²⁾ を 72% の収率で得た。続いて 6 位の水酸基をメシル化した後、DMF 溶媒中 100 度で NaN_3/LiCl と処理してアジド体 **23** (66%) へと変換した。アジド体 **23** のアセトリシスにより糖供与体 **7** を 98% の収率で得



Scheme 4.



Scheme 5.



Scheme 6. Synthesis of Glycosyl Donor 7

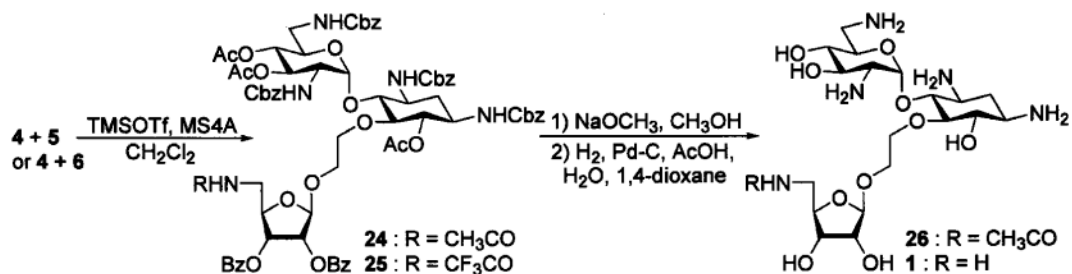
た。

グリコシル化反応と脱保護

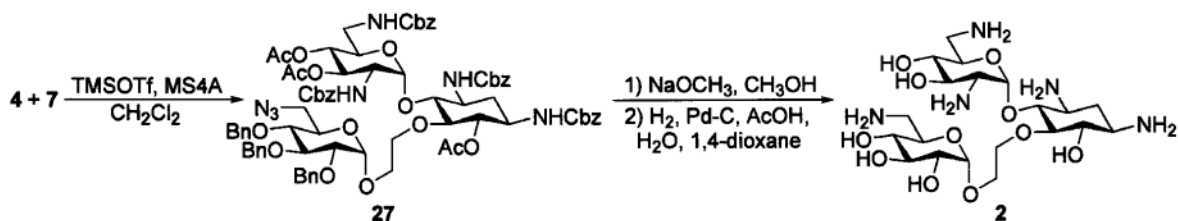
化合物 **4** と **5** 又は **6** を Molecular Sieves 4A 存在下、TMSOTf と処理したところ、糖供与体 **5**, **6** の 2 位のアシル基の隣接基関与が働き、目的とする β 面から反応が進行した **24** (87%), **25** (49%) のみが得られた。得られた縮合体 **24** を NaOMe で処理した後、精製することなく接触還元を付したところ **26** (78%) が得られた。しかしながらこれらの条件

下ではアミノ基の保護基として用いたアセチル基の脱保護は進行しなかった。一方 **25** を同様の条件で処理したところ、目的とする **1** が 87% の収率で得られた (Scheme 7)。

もうひとつの標的化合物 **2** も **1** と同様の方法で合成した (Scheme 8)。化合物 **4** と **7** のグリコシル化反応により α 体 **27** が主生成物 (37%) として得られた。続いて **27** の脱保護により目的とする **2** を 78% の収率で得た。



Scheme 7.



Scheme 8.

おわりに

これらの合成した化合物 **1**, **26**, **2** の抗 HIV-1 活性について検討を行ったが、阻害活性は見られなかった。⁸⁾ 現在、他の neomycin B 誘導体の合成を検討中である。

謝辞 本総説で紹介させていただいた研究成果は、アイオワ大学において行われたものであり、ご指導ご鞭撻を賜りました Vasu Nair 教授に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) d'Arminio Monforte A., Testa L., Adorni F., Chiesa E., Bini T., Moscatelli G. C., Abeli C., Rusconi S., Sollima S., Balotta C., Musicco M., Moroni M., *AIDS*, **12**, 1631–1637 (1998).
- 2) Grabar S., Pradier C., Le Corfec E., Lancar R., Allavena C., Bentata M., Berlureau P., Dupont C., Fabbro-Peray P., Poizot-Martin I., Costagliola D., *AIDS*, **14**, 141–149 (2000).
- 3) Moazed D., Noller H. F., *Nature*, **327**, 389–394 (1987).
- 4) Zapp M. L., Stern S., Green M. R., *Cell*, **74**, 969–978 (1993).
- 5) Werstuck G., Zapp M. L., Green M. R., *Biol. Chem.*, **3**, 129–137 (1996).
- 6) Mei H.-Y., Galan A. A., Halim N. S., Mack D. P., Moreland D. W., Sanders K. B., Truong H. N., Czarnik A. W., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 2755–2760 (1995).
- 7) Clouet-d'Orval B., Stage T. K., Uhlenbeck O. C., *Biochemistry*, **34**, 11186–11190 (1995).
- 8) Park W. K. C., Auer M., Jaksche H., Wong C.-H., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10150–10155 (1996).
- 9) Gribble G. W., Ferguson D. C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 535–536 (1975).
- 10) Sharma M., Li Y. X., Ledvina M., Bobeck M., *Nucleosides & Nucleotides*, **14**, 1831–1852 (1995).
- 11) Jiang L., Chan T.-H., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 355–358 (1998).
- 12) Nishizono N., Nair V., *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **19**, 283–295 (2000).