

新型の抗ウイルス剤の 分子デザインと合成

文 重

ABSTRACT

The antiviral agents ACV DHPG and Rabivirin are considered to have similar bonds 1, NH and 6, C=O on their nitrogen base which are the same as Guanine. It is well known in molecular biology that the 1, NH and 6, C=O bonds of Guanine are very important when paired with Cytosine.

Three nitrogen bases were designed which also have the 1, NH and 6, C=O bonds, but consist of a chain structure. Three sugar analogs were adapted; two being the same as ACV and DHPG, while one is similar with Rabivirin. Using the open chain bases and sugar analogs, 9 new nucleoside analogs were made up. They each contain open chain nitrogen bases which are different from any antiviral agents previously designed. A high level of effectiveness and low toxicity of the antiviral agents were expected because these 9 new compounds have more chemical modification as well as an active site.

1 はじめに

1.1 ウイルス⁽¹⁾

エイズ、白血病、非A非B型肝炎など、現代の難病といわれるものの多くは、ウイルス(virus)感染が原因で起っている病気で、人間の健康、生命に対

してもっとも脅威を与えているものである。

統計によると、60%以上の病気がウイルスにかかわっており(表1)、細菌による病気は僅か15%にすぎない。

1942年、ペニシリンが医薬として開発されてから、抗生物質の研究が急速に進展し、今日では、細菌による病気のほとんどが制圧されるに至った。それにもかかわらず、ウイルスによる疾患に対する有効な手段はいまだに見つかっていない。このような点から、抗ウイルス剤の研究と開発は当面の急務であり、今日的な話題になっているわけである。

単細胞微生物の中で、マイコプラズマのように小さいもの(100~900nm)から酵母のように大きい細胞のもの(6,000~8,000nm)まで多様であるが、細胞である限り、遺伝情報を担うDNAを有し、さらにエネルギー産生とタンパク質合成のための代謝機構が備わっており、自分と同じものをつくり、子孫をふ

表1 ウイルスでおこる症候群

1. 呼吸気道のウイルス病 気管支肺炎 細気管支炎 気管支炎 喉頭気管気管支炎 咽頭炎 インフルエンザ 鼻炎(カゼ)	乳頭腫 など	白内障 など
2. ウイルス性胃腸炎	5. ウイルス性出血熱	9. ウイルス性関節炎
3. 中枢神経系ウイルス病 髄膜炎 麻痺 脳炎 感染後脳脊髄炎 など	6. 後天性免疫不全症候群 AIDS(エイズ)	10. ウイルス性心臓炎
4. ウイルス性皮疹 麻疹 風疹 水痘一帯状疱疹 伝染性紅斑	7. ウイルス性泌尿生殖器 感染 性器ヘルペス 性器疣贅 子宮頸部炎 溶血性尿毒症症候群 尿道炎 急性出血性膀胱炎 糸球体腎炎 腎症	11. ウイルス性肝炎 A型肝炎 B型肝炎 非A非B型肝炎 デルタ因子
	8. 眼のウイルス病 結膜炎 角結膜炎 脈絡網膜炎	12. ウイルス性膀胱炎
		13. ウイルス性腫瘍 成人T細胞性白血病 鼻咽癌 子宮頸癌 肝細胞癌 疣贅状表皮発育異常症 など

新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成(文)

やすという自己増殖能力をもっている生命の基本単位である。これに対して、直径約 20~300nm であるウイルスは、核酸と数種のタンパク質と、それを包むタンパク質の膜からできた簡単な構造をした粒子であるが、タンパク質合成する場、即ちリボソームとエネルギーを創り出す機能はなく、細胞のような生命の営み能力を欠くものである。ウイルスはただ好みの細胞に感染し、相手の DNA の中に割り込んで、その細胞の RNA などの合成機構を利用して、自己複製の不変性を維持している。

このようにウイルスは自己増殖能力のないことから、生物とは考えられない。しかし、とにかく遺伝子を持っているし、寄生によって増殖も出来るので、生物に近く、生物と無生物の境にいる不完全の生命体とも言えるであろう。

すべての生物の遺伝情報の担い手は DNA であるが、ウイルスの遺伝子だけは、DNA か、RNA かのいずれかである。例えば、B 型肝炎ウイルスは DNA 型で、インフルエンザウイルスは RNA 型である。DNA 型ウイルスの場合には、遺伝情報が宿主細胞のリボソームにとりこまれ、必要な酵素により、細胞自身のタンパク質をつくるのとまったく同じ方法で、ウイルスタンパ

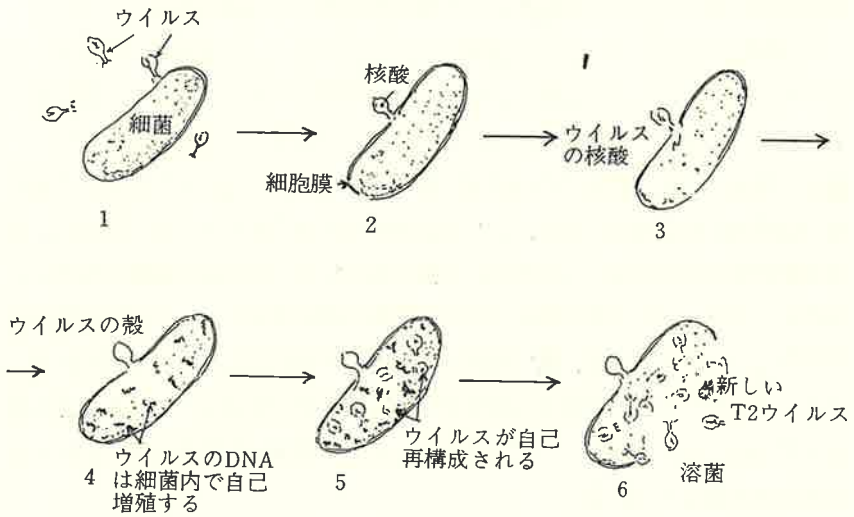


図 1

ク質がつくられる。RNA 型ウイルスの場合には、その RNA 自身が mRNA となりうるか、あるいはピリオンの有する転写酵素で mRNA に転写されるかのいずれかでなければならない。そして、宿主細胞のリボソームをつかって、ウイルスタンパク質がつくられる。いずれにしても、こうして増殖したウイルスの子孫は宿主細胞を飛び出して、隣の細胞や、他の個体へ移って行く。宿主細胞は、ウイルスによって細胞自身の部品やエネルギーが消費されることによって、自分が弱って死んでしまうこともあるし、宿主細胞が分裂してふえるごとに、ウイルス遺伝子も子孫細胞に分配されて、ウイルスと宿主細胞とが共存することもある。

ウイルスの宿主細胞の中での自己増殖のしかたは図 1 のようである。

1.2 抗ウイルス剤

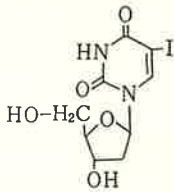
ウイルス増殖の生化学的過程が解明されてくるにつれ、それぞれの増殖サイクルでの各段階の特徴を通して、増殖を阻害する薬剤を開発しようとする、より合理的な抗ウイルス性化学療法研究の戦略が組み立てられるようになった。とくにウイルスのコードする酵素は理論的に狙いやすく、酵素の基質と競合する阻害剤を創り出すことが抗ウイルス剤開発の有効な手段である。

正常細胞とウイルスの分子生物学のセントラルドグマを考察すると、ヌクレオチドは酵素とコードする時に、それらの構成成分であるリン酸基と糖分子の環状構造は、必ずしも必要ではないことが明らかになった。窒素塩基部分か、糖分子部分かを化学修飾 (chemical modification) して、ヌクレオシド類似体 (analog) を合成したとき、もし正常細胞のヌクレオシドとよく似ると、正常細胞酵素も利用することができ、毒性が高くなる。もし化学修飾が大きく、合成したヌクレオシド類似体をウイルス酵素が利用することができ、正常細胞ができないと、高い効果、低い毒性の抗ウイルス剤になるわけだと思われる。ウイルスでコードされた酵素は細胞のもつ同じ種類の酵素より広い基質特異性を有するからなのである。ウイルスのコードする酵素の阻害剤こそ、われわれの開発の目的なのである。

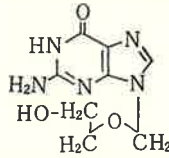
抗ウイルス化学療法は、1962年に IDU (idoxuridine) の開発ではじまった

新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)

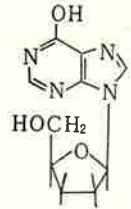
といえるが、それから21年間の歩みは、絶望的と言えるほど緩慢であって、1983年、アシクロビル (acyclovir) の認可によりひとつの時期を画するにいたった。



idoxuridine(IDU)



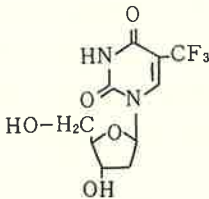
アシクロビル
acyclovir(ACV)



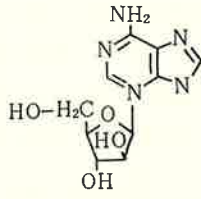
DDI

アシクロビルの発見とインターフェロンの産生がきっかけとなって、いくつかの特異的治療薬として登場して来た。

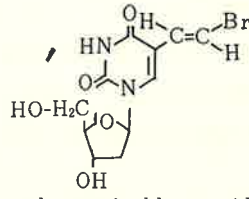
インターフェロン及び少数のものを除いて、30年前の IDU から、アシクロビル及び最近使われ始めた抗エイズ薬ジデオキシノシン (DDI) まで、多くの有効な抗ウイルス剤は、みんなヌクロレシドの類似体であることが注目される (図 2)。



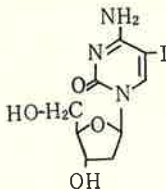
trifluorothymidine
(TFT)



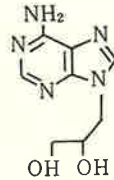
adenine arabinoside
(ARA-A)



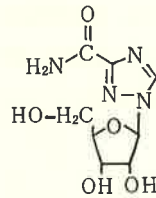
bromovinyldeoxyuridine
(BVDU)



fluoroiodoaracytosine
(FIAC)



(S)-9-(2,3-dihydroxypropyl)-
adenine(DHPA)



ribavirin

図 2

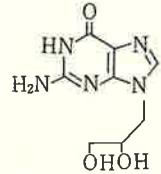
2 新型の抗ウイルス剤の分子デザイン

われわれの新型抗ウイルス剤の発想は、以下に述べる抗ウイルス剤の検討から始まったのである。

2.1 アシクロビル (ACV) 及び DHPG^(2,3)

DHPG は、上記 (図 2) の DHPA の類似体で、その構造式は右のようである。

ACV 及び DHPG は、ヘルペスウイルス (herpesviruses) に対する治療薬で、ヘルペスウイルスでおこる疾患は、咽頭扁桃炎、口唇ヘルペス、性器ヘルペス、角結膜炎、脳炎などがある。



DHPG

ACV、DHPG は、いずれもヌクレオシドの類似体で、核糖の環状構造が違って、塩基部分はグアニンの構造がそのまま保たれているものである。

DHPG は ACV よりさらに強い抗ヘルペスウイルス剤で、ウイルス感染した細胞が先ずそれとコードし、細胞の中で三リン酸 DHPG に変わり、ついでウイルスの DNA 重合酵素と結合し、ウイルス DNA 合成の“ターミナル阻害剤”の働きをするか、或はウイルスの鎖の中に入り、嵌込んだものは、DNA 重合酵素の働きを妨害するかというような作用メカニズムと考えられる。

2.2 リバビリン (Ribavirin)

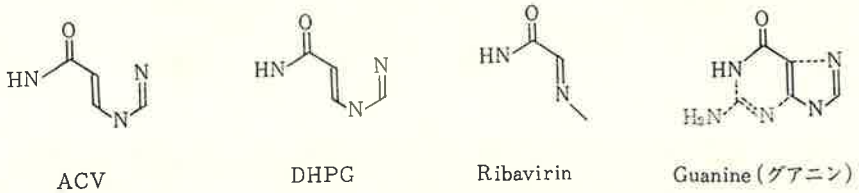
ビラゾール (virazole) ともよばれるリバビリンは、少し異質のヌクレオシド類似体で、その構造式は図 2 に示される。培養細胞や実験動物で確認されたことは、広い範囲の RNA、DNA ウイルスの増殖を阻止する。最近、インフルエンザに対して、本剤を吸入されると治療効果のみられるという報告があった。

2.3 われわれの発想

ACV、DHPG、Ribavirin は共にヌクレオシド類似体で、それらの糖分子

新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)

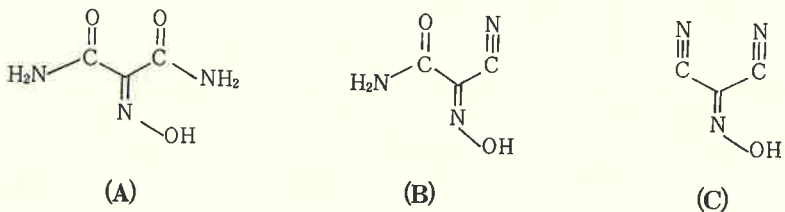
部分の構造がまったく違って、抗ウイルスの活性部位は塩基部分にあるのであろうと考えられる。それらの塩基部分が次のような似通っている構造が見られる。



DNA から RNA への増殖サイクル上の各段階で、ヌクレオチド鎖の間に各塩基が相輔性にしたがって対向性の構造になっている。グアニンがシトシンと対向性構造をとるときに、重要な働きをするのは1位のN-Hと6位のC=Oであるが、ACV、DHPG、Ribavirin を調べると、ちょうど同じ構造があると明らかに見られる。

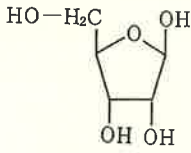
これまでの抗ウイルス剤の大部分はヌクレオシド類似体であり、その塩基部分はみんな環状のものである (図2)。もし、ヌクレオシドの塩基の特徴、例えば ACV、DHPG、Ribavirin、Guanine のような1位N-H及び6位C=Oを保って、鎖状の構造をとれば、正常細胞のヌクレオシドを大きく修飾し、毒性が少なくなるはずで、高い効果と低毒の抗ウイルス剤がえられるだろうと思う。

以上の発想により、次のような三つの鎖状化合物をデザインした。

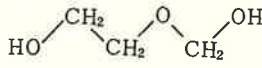


糖分子のほうは、環状と鎖状とも考え、下記の三つの化合物を取った。

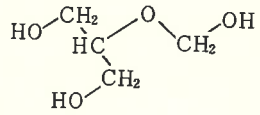
新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)



(I)

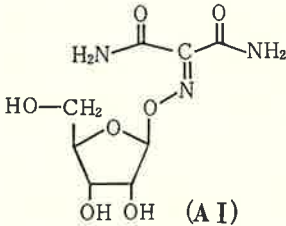


(II)

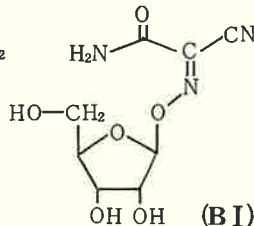


(III)

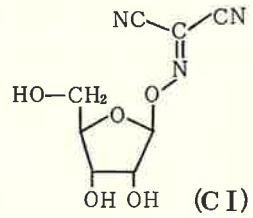
(I) は Rabivirin の糖基と、(II) は ACV の糖基とまったく同じで、(III) は DHPG の糖基と似通っているものである。



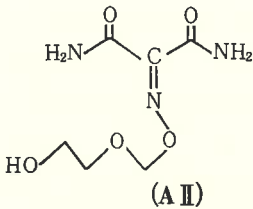
(A I)



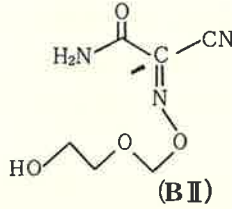
(B I)



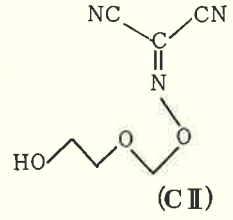
(C I)



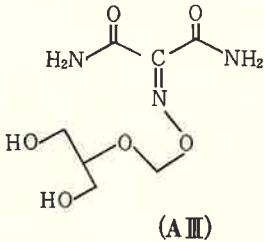
(A II)



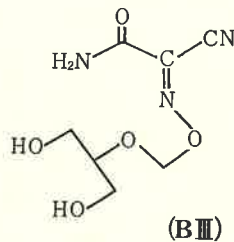
(B II)



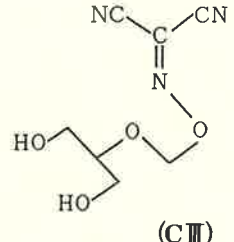
(C II)



(A III)



(B III)



(C III)

以上、デザインした三個の鎖状塩基化合物と三個の糖基化合物と組み合わせ

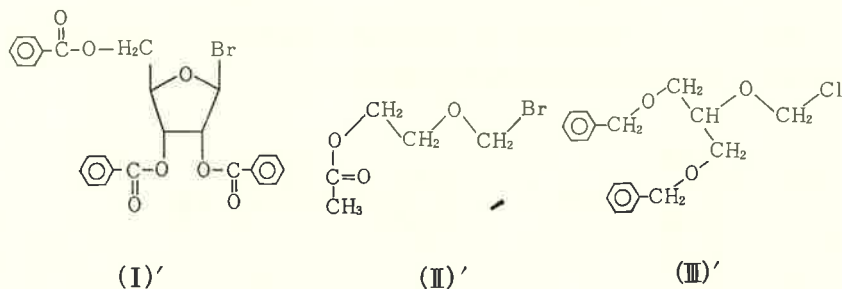
新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)

ると、9個の新しいヌクレオシド類似体が生成する。即ち：**AI**、**BI**、**CI**、**AII**、**BII**、**CII**、**AIII**、**BIII**、**CIII** である。

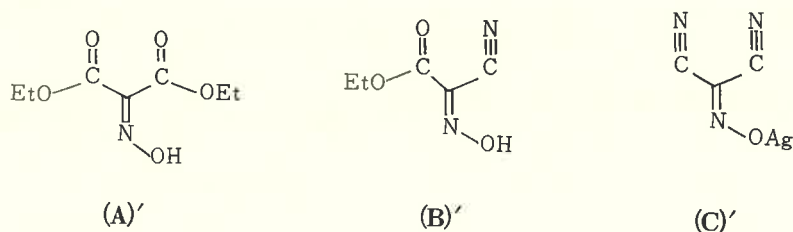
これらの九つの生成物は、ACV、DHPG、Ribavirin の活性部位を保つと同時に、わりあい大きい化学修飾を持ち、高い効果、低毒の新型抗ウイルス剤であると期待しているのである。

3 合 成

上記の九つの目標化合物を生成するため、塩基と糖の類似体のつながりかたは、求核置換反応を構想した。(I)、(II)、(III) をそれぞれハロゲン化アルキルにvari、それらの残った水酸基が保護基を導入され、(I) をベンゾイル化、(II) をアセチル化、(III) をベンジル化を処理した。即ち、(I)、(II)、(III) を次のようなものに変換させた。



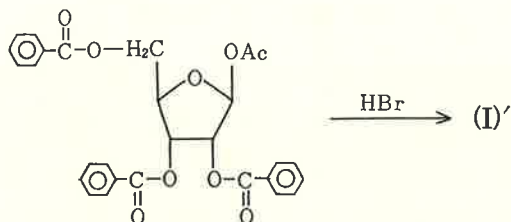
求核置換反応の副反応を避けるため、鎖状塩基 (A) と (B) とのアミド基をエチルエステルに変わって保護され、(C) の水酸基は銀塩に変わり、次のようなものを考えた。



3.1 上記の六つの原料化合物の合成

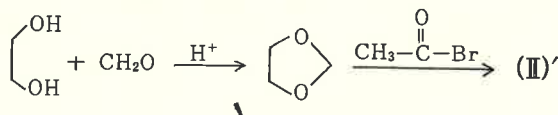
3.1.1 化合物 (I)'

1-アセチル-2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボースを気体 HBr で処理して得られた。



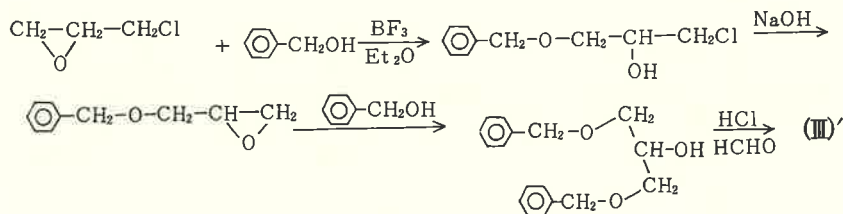
3.1.2 化合物 (II)'

エチルグリコールをホルマアルデヒドと反応させ、1,4-ジオキソペンテンが得られ、ついで臭化ビニルで開環すると得られた。



3.1.3 化合物 (III)'

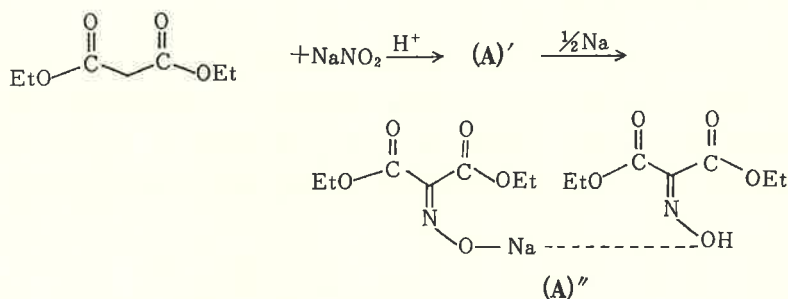
1-クロロプロピレンオキシドにベンジルアルコールを作用させ、ついで



NaOH で閉環させ、ついでベンジルアルコールで再開環させて、1,3-ジフェノキシ-2-プロピルアルコールを得た。最後にホルムアルデヒドと塩化水素で処理すると (III)' が得られた。

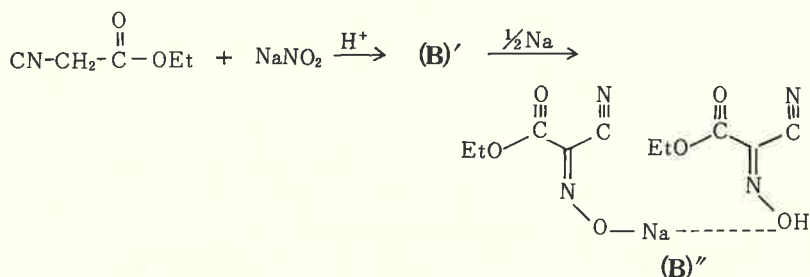
3.1.4 化合物 (A)'

水酢酸の存在で、ジエチルマロン酸エステルを亜硝酸ナトリウムで処理して、(A)' が得られ、(A)' の求核性を高めるために、置換反応の前に酸性ナトリウム塩 (A)'' に変わった。



3.1.5 化合物 (B)'

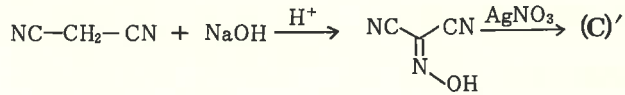
酸の存在でシアン酢酸エチルを亜硝酸ナトリウムで処理して、(B)' が得られ、(A)'' と同じように (B)'' に変わった。



3.1.6 化合物 (C)'

50%酢酸の存在で、マロン酸ニトリルを亜硝酸ナトリウムで処理し、ついで

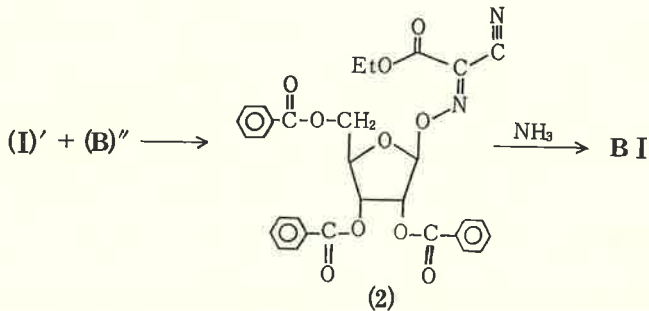
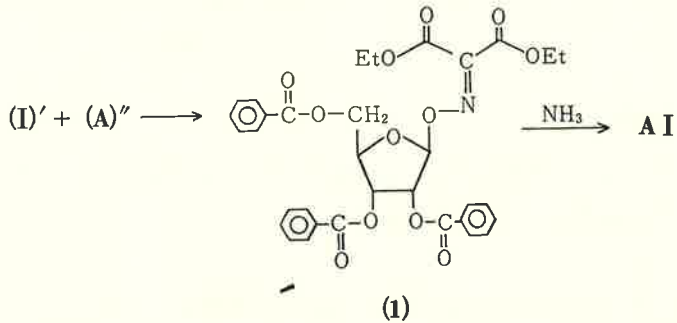
硝酸銀を用いて (C)' が得られた。



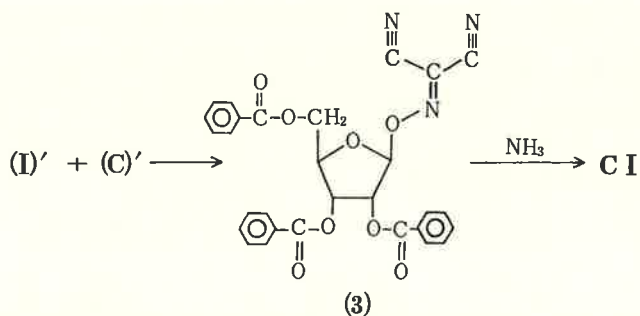
3.2 九つの目的化合物の合成

3.2.1 AI、BI 及び CI

2, 3, 5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース-1-臭化物 (I)' をそれぞれ (A)'、(B)' 及び (C)' で処理すると、オキシムの酸素アニオンは糖類似体の1位のカルボカチオンに攻撃し、中間体 (1)、(2)、(3) が得られ、それらをそれぞれアンモノリシスさせ、保護基を除去して、AI、BI 及び CI が得られた。

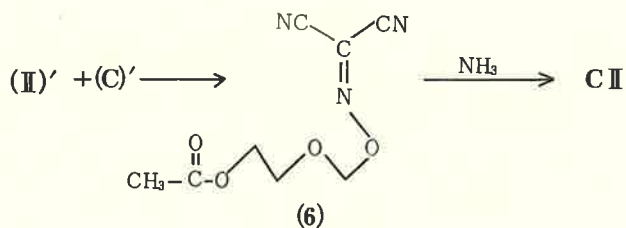
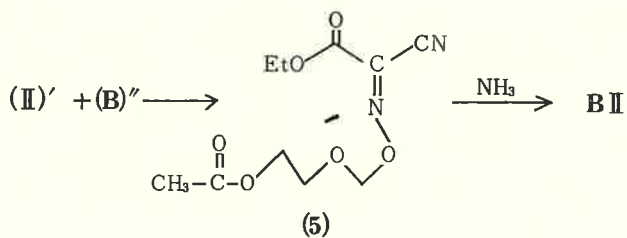
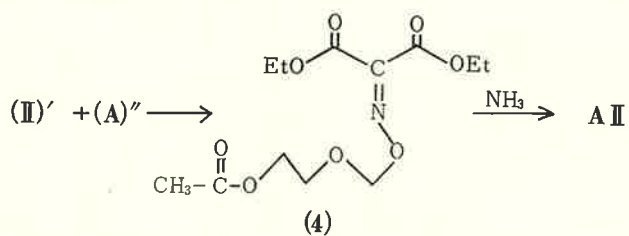


新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)



3.2.2 AII, BII 及び CII

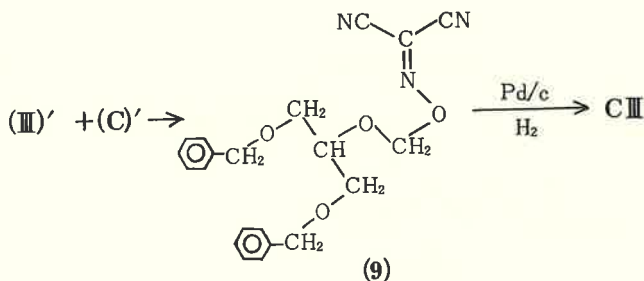
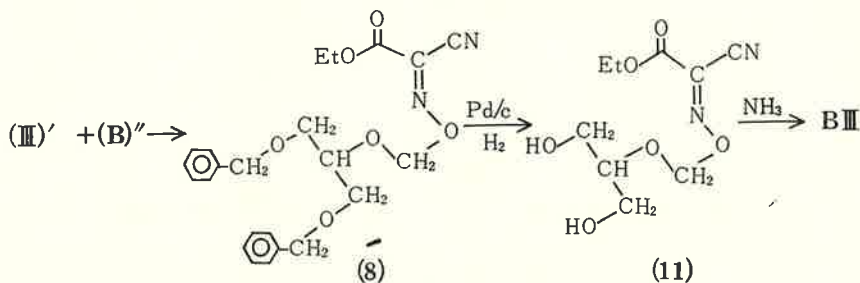
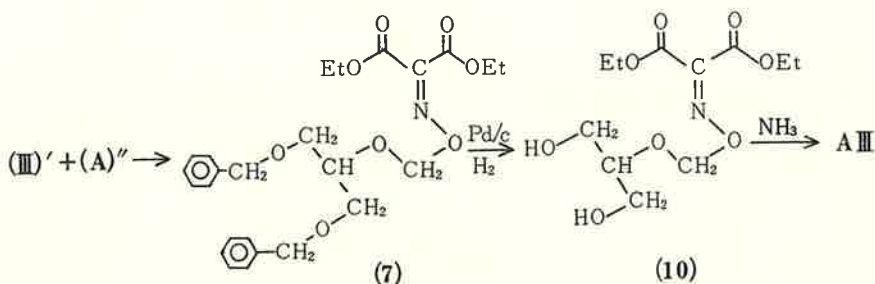
酢酸ブロムメトオキシエチル (II)' をそれぞれ (A)'、(B)' 及び (C)' で



処理すると、オキシムの酸素原子がブロムメトキシ基のメチレン基と結合し、中間体(4)、(5)、(6)が得られ、それらをそれぞれアンモノリシさせ、保護基を除去して AII、BII 及び CII が得られた。

3.2.3 AIII、BIII 及び CIII

1,3-ジ-O-ベンジル-2-O-クロロメチルグリセロール (III)' を、それぞれ



(A)'、(B)' 及び (C)' で処理すると、中間体 (7)、(8)、(9) が得られ、接触水素化分解して中間体 (10)、(11) 及び目標生成物 CIII が生成した。中間体 (10)、(11) をアンモノリシスさせ、AIII 及び BIII が得られた。

4 実 験

4.1 2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース-1-臭 (I)'⁽⁴⁾

1-O-アセチル-2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース 0.5gm は乾燥ベンゼン 3ml に溶解、ついで HBr ガスを通す。30min 置いて、ベンゼンを回転式真空蒸発して、粘りゅう液体 (I)' が得られた。

4.2 酢酸ブロムメトキシエチル (II)'⁽⁵⁾

パラホルムアルデヒド 30gm とエチレングリコール 150gm を混合し、濃塩酸 2ml を添加する。反応物が均質になるまで 16hr 還流して、KOH 12gm を加え、触媒としての p-トルエンスルホン酸 1gm の存在で、24hr 還流する。反応液を蒸留し、71°C 前後の留分を取り、それは、1,3-ジオキソペンテンと水の共沸混合物である。ついで、74~75°C の留分を集めた。1,3-ジオキソペンテンである。

1,3-ジオキソペンテン 7.4gm を冷却浴で冷やし、攪拌しながら新しく蒸留した臭化ビニル 13gm を滴下したのち、室温で 2hr 反応させ、真空蒸留し、53~60°C/0.1mmHg の留分を集め、それは目標化合物 (II)' である。'HNMR (CDCl₃, ppm), 2.1 (3H, 一重線)、3.9 (2H, 多重線)、4.2 (2H, 多重線)、4.2 (2H, 多重線)、5.7 (2H, 一重線)

4.3 1,3-ジ-O-ベンジル-2-O-クロロメチルグリセロール (III)'^(6,7)

ベンジルアルコール 21.6gm に BF₃・エーテル溶液 3ml を加え、攪拌しながら1-クロロプロピレンオキシド 9.25gm を滴下する。ついで85°Cで4hr反応させる。反応が終つて、水 10ml を入れ、エチルアルコール 30ml を用いて抽出する。抽出液を1% Na₂CO₃ 水溶液で洗い、無水 Na₂SO₄ を使ってひと晩乾燥したのち、エチルアルコールを留出して、160~165°C/13mmHg の留分を集めた。それは1-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-プロピルアルコールである。

1-ベンジルオキシ-3-クロロ-2-プロピルアルコール 10gm に、30°C以下を保持しながら10N NaOH 水溶液 6ml を滴下する。室温で3hr置いて、水 10ml を加え、エチルエーテル 3×10ml を使って抽出し、抽出液を水で洗い、無水 Na₂SO₄ でひと晩乾燥したのち、エーテルを留出し、116~120°C/2~3mmHg の留分を集めた。それは、1-ベンジルオキシ-プロピレンオキシドである。

1-ベンジルオキシ-プロピレンオキシド 16.4gm を50°C以下を保持し、攪拌しながらBF₃/エーテル 3ml とベンジルアルコール 27gm の混合溶液を滴下したのち、ついで2hr

新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)

攪拌する。反応が終ってから水 25ml を添加し、エーテル 30ml を用いて抽出する。抽出液をアルカリ性になるまで 1% Na_2CO_3 水溶液で洗い、ついで、中性になるまで水を用いて再び洗い、最後に無水 Na_2SO_4 でひと晩乾燥し、エーテルを留出したのち、200~205°C/5mmHg の留分を集め、1,3-ジベンジルオキシ-2-プロピルアルコールが得られた。

1,3-ジベンジルオキシ-2-プロピルアルコール 2.7gm とパラホルムアルデヒド 0.63gm とをジクロロエタン 26ml に溶け、0°C まで冷やし、攪拌しながら乾燥塩化水素ガスを 45min 通し、あらゆる固体粉末が溶解されたのち、冷蔵庫 (0°C) の中にひと晩置いて、溶媒を減圧蒸留で留出してから不安定な透明な油が得られた。それは 1,3-ジ-O-ベンジル-2-O-クロロメチル-グリセロール (III)' ⁽⁷⁾ である。'HNMR (CDCl_3 , ppm); 7.4 (10H, 多重線)、4.87, 5.01 (2H)、4.6 (4H, 一重線)、3.5~4.1 (5H, 多重線)

4.4 イソニトロソ基マロン酸ジエチル (A)' ⁽⁸⁾

マロン酸ジエチル 50gm を氷酢酸 56gm に溶け、0°C まで冷やし、その温度を保持し、攪拌しながら NaNO_2 46gm を含む水溶液 88gm を滴下する。ついで室温で 4hr 置いて、エチルエーテルを用いて抽出し、10% Na_2CO_3 水溶液で洗い、蒸留する。138~141°C/0.4 mmHg の留分を集め、それはイソニトロソ基マロン酸ジエチル (A)' である。'HNMR (CDCl_3 , ppm), 1.24~1.45 (6H, 2組, 三重線)、4.31~4.44 (4H, 2組, 四重線)、10.46 (1H, 広幅), IR (液, cm^{-1}); 1720, 1640

4.5 イソニトロソ基シアン酸エチル (B)' ⁽⁹⁾

シアン酢酸エチル 16.95gm を NaNO_2 9.7gm を含む水溶液 120ml に懸濁させ、攪拌しながら 85% リン酸 10.5gm を滴下し、pH4.5 を保持するかぎり滴下速度をコントロールする。温度は、35~40°C の範囲を要求する。ついで室温で 1hr 攪拌しつづき、濃塩酸 12.6ml を加え、この時反応温度は 50°C に達し、最後に -10°C まで冷やし、結晶が生成する。濾過したのち、真空で乾燥し、目標化合物 (B)' が得られた。収量 85%。'HNMR (CDCl_3 , ppm), 1.24~1.45 (3H, 三重線)、4.31~4.44 (2H, 四重線)、10.46 (1H, 広幅), IR (KBr, cm^{-1}); 2245, 1720, 1640

4.6 イソニトロソ銀マロン酸ジニトリル (C)' ⁽¹⁰⁾

マロン酸ニトリル 5gm を 50% 酢酸に徐々に溶け、氷浴下で NaNO_2 10gm の飽和溶液を滴下し、ついで室温で 12hr 反応させたのち、 AgNO_3 88gm の水溶液を加え、濾過して、沈殿物を熱水で再結晶して、目標化合物 (C)' が得られた。IR (KBr, cm^{-1}); 2245, 1640

4.7 2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース基-1-イソニトロソ基マロン酸ジエチル (1)

イソニトロソ基マロン酸ジエチル (A)' 0.75gm を 1,4-ジオキサン 6ml に溶け、金属

新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)

ナトリウム 0.04gm を加え、全部のものが溶解したのち、室温で 2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース-1-臭 (I)' 0.5gm の 1,4-ジオキサン溶液を加える。3hr 反応してから沈殿物をろ過して除き、溶媒を留出し、シリカゲルカラムで精製する。目標化合物(1)が得られた。溶離液は、 $\text{CH}_3\text{-CO-OEt} : \text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{○} = 0.5 : 0.5 : 3$ (v/v) である。TLC ; $R_f = 0.5$, $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , ppm) ; 7.3~8.1 (15H, 多重線)、6.07 (1H, 一重線)、5.8 (2H, 多重線)、4.4~4.8 (3H, 多重線)、4.4 (4H, 四重線, 2組)、1.2~1.4 (6H, 三重線, 2組)、6.07 (一重線, $\alpha\text{-H}$)、化合物は主に $\beta\text{-}$ 配置。⁽¹¹⁾

4.8 2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース基-1-イソニトロソ基シアン酢酸 (2)

手順は 4.7 と同じく目標化合物 (2) が得られた。TLC ; $R_f = 0.5$; $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , ppm) ; 7.3~8.1 (15H, 多重線)、6.07 (1H, 一重線)、5.8 (2H, 多重線)、4.4~4.8 (3H, 多重線)、4.4 (2H, 四重線)、1.2~1.4 (3H, 三重線)

4.9 2,3,5-トリ-O-ベンゾイル-D-リボース基-1-イソニトロソ基マロン酸ジニトリル (3)

手順は 4.7 と同じく目標化合物 (3) が得られた。TLC ; $R_f = 0.6$; $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , ppm) ; 7.3~8.1 (15H, 多重線)、6.07 (1H, 一重線)、5.8 (2H)、4.4~4.8 (3H) ; IR (液, cm^{-1}) ; 2245, 1640

4.10 アンモノリシスによって目標化合物 AI, BI, CI の調製

試料 (1)、或は (2)、或は (3) をメタノールに溶け、 0°C を保持しながら、 NH_3 飽和のメタノール溶液を滴下する。ついで、室温で 30min 反応させ、メタノールを留出し、シリカゲルカラムを用いて精製する。溶離液は、 $\text{CH}_3\text{OH} : \text{CHCl}_3 = 1 : 2$ (v/v) である。目標化合物 AI 或は BI、或は CI が得られた。

4.11 アセチルオキシエチルオキシメチル基イソニトロソ基マロン酸ジエチル (4)

イソニトロソ基マロン酸ジエチル (A)' 1gm を無水 DME 5ml に溶け、金属ナトリウム 0.1gm を加え、ナトリウムが完全に溶解したのち、乾燥注射器を使って、酢酸プロムメトキシエチル (II)' 0.4ml を上記のオキシム酸性塩溶液に入れて、室温で 3hr 攪拌する。沈殿物をろ過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目標化合物 (4) が得られた。溶離液は、石油エーテル : エチルエーテル : 水酢酸 = 2 : 1 : 0.02 (v/v) である。TLC ; $R_f = 0.5$; $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3 , ppm) ; 5.34 (2H, 一重線)、4.17~4.42 (6H, 多重線)、3.77~7.89 (2H, 多重線)、2.06 (3H, 一重線)、1.26~1.44 (6H, 三重線)

4.12 アセチルオキシエチルオキシメチル基シアン酸エチル (5)

イソニトロソ基シアン酸エチル (B)' 0.7gm を DME 5ml に溶け、金属ナトリウム 0.12gm を加え、ナトリウムが全部溶解したのち、室温で攪拌しながら乾燥の酢酸プロム

新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)

メトオキシエチル (II)' 0.5ml を添加する。反応したのち、沈殿物をろ過して、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、目標化合物 (5) が得られた。溶離液は、石油エーテル:エチルエーテル:酢酸=2:1:0.02 (v/v) である。TLC; $R_f=0.5$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm); 5.52 (2H, 一重線)、4.18~4.56 (4H, 多重線)、3.86~3.99 (2H, 多重線)、2.08 (3H, 一重線)、1.31~1.49 (3H, 三重線)

4.13 アセチルオキシエチルメトキシメチル基イソニトロソ基マロン酸ジニトリル (6)

イソニトロソ銀マロン酸ジニトリル (C)' 0.5gm を無水 DME に懸濁し、室温で乾燥の酢酸ブロムメトキシエチル (II)' 0.3ml を添加する。3hr 反応したのち、沈殿物をろ過して、(4.12) と同じ方法でシリカゲルカラムを使って精製し、目標化合物 (6) が得られた。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm); 5.56 (2H, 一重線)、3.86~4.30 (4H, 多重線)、2.08 (3H, 一重線)

4.14 アンモニリススによって目標化合物 AII、BII、CII の調製

アンモニアガスを 0°C で、飽和までメタノールに通し、出来た NH_3 /メタノール飽和溶液 6ml を取り、 0°C で試料 (4) に加え、室温で3日間に置いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、目標化合物 AII が得られた。溶離液は、エタノール:クロロホルム=1:3 (v/v) である。

BII、CII の調製は同じ手順である。

4.15 1,3-ジ-O-ベンジル-2-プロピルオキシメチル基イソニトロソ基マロン酸ジエチル (7)

イソニトロソ基マロン酸ジエチル (A)' 9.45gm を DMF 10ml に溶け、金属ナトリウム 0.575gm (0.025mol) を加え、室温で攪拌する。澄んだ透明な液体が生成する。

新しく調製された1,3-ジ-O-ベンジル-O-クロロメチルグリセロール (III)' 8gm (0.025 mol) を DMF 20ml に溶け、 0°C まで冷やす。上記の透明な液をその DMF 溶液に滴下し、反応液の温度は室温まで徐々に上昇し、ついでひと晩攪拌する。沈殿物をろ過したのち、溶媒を留出して油状物が生成する。シリカゲル 320gm のカラムを使って精製し、TLC $R_f=0.47$ の生成物を集め、7.8gm の目標化合物 (7) が得られた。シリカゲルクロマトグラフィの溶離液は、クロロホルム:エチルエーテル:石油エーテル=1:1:4 (v/v) である。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , ppm); 7.29 (10H, 一重線)、5.46 (2H, 一重線)、4.9 (1H, 多重線)、4.52 (4H, 一重線)、4.3 (4H, 四重線)、3.6 (4H, 二重線)、1.3 (6H, 三重線)

4.16 1,3-ジ-O-ベンジル-2-プロピルオキシメチル基イソニトロソ基シアン酸エチル (8)

イソニトロソ基シアン酢酸エチル (B)' 1.42gm を DMF 10ml に溶け、金属ナトリウム

新型の抗ウイルス剤の分子デザインと合成 (文)

を加える。新しく調製された 1,3-ジ-O-ベンジル-2-O-クロロメチルグリセロール (III)' 8gm (0.025mol) を DMF 20ml に溶け、0°C まで冷やす。上記の金属ナトリウム反応液をその DMF 溶液に滴下し、反応液の温度は室温まで徐々に上昇し、ひきつづき 40min 反応させ、ひと晩置いてから沈殿物をろ過する。ろ液を減圧濃縮して、生成物は 3.4gm である。シリカカラムで精製して、TLC $R_f=0.72$ の生成物を集め、目標化合物 (8) 2.4 gm が得られた。クロマトグラフィの溶離液は、クロロホルム：エチルエーテル：石油エーテル = 2 : 1 : 2.5 (v/v) である。MS (FAB), M-1=425 ピーク；¹HNMR (CDCl₃, ppm) ; 7.29 (10H, 一重線), 5.62 (2H, 一重線), 4.9 (1H, 多重線), 4.52 (4H, 一重線), 4.3 (2H, 四重線), 3.6 (4H, 二重線), 1.3 (3H, 三重線), ¹³C NMR (CDCl₃, ppm) ; 157.4 ($\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-C-O-} \end{array}$), 138.2 (C=N-), 137.8, 128, 127 (ph-), 100 (C=N), 91.8, 78.3, 73.4, 70.1, 63.3, 13.8 (-CH₃)

4.17 1,3-ジ-O-ベンジル-2-プロピルオキシメチル基-イソニトロソ基マロン酸ジニトリル (9)

イソニトロソ銀マロン酸ジニトリル (C)' 2.4gm を無水 DMF 5ml に懸濁する。新しく調製された 1,3-ジ-O-ベンジル-O-クロロメチルグリセロール (III)' 8gm (0.025mol) を DMF 20ml に溶け、0°C まで冷やす。

(III)' の DMF 溶液を上記の懸濁液に滴下し、室温でひと晩置いてから沈殿物をろ過する。ろ液を減圧濃縮して赤色の液体 3.4gm が生成する。シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、TLC $R_f=0.35$ の生成物を集め、目標化合物 0.8gm が得られた。溶離液は、クロロホルム：エチルエーテル：石油エーテル = 4 : 0.5 : 6 (v/v) である。¹³CNMR (CDCl₃, ppm) ; 137.6 (C=N-), 128, 127 (ph-), 101.7 (C=N), 97.8, 92.8, 78.9, 73.4, 70.1 (-CH₃)

4.18 水素化分解とアンモノリシスによって目標化合物 AIII、BIII、CIII の調製

試料 (7)、或は (8)、或は (9) をテトロヒドフランに溶け、1% Pd/C 触媒剤を加え、室温で 6hr 加圧水素化分解する。Pd/C をろ過して、溶媒を留出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、試料 (7) は生成物 (10)、試料 (8) は生成物 (11)、試料 (9) は目標化合物 CIII に変換された。

アンモニアガスを 0°C で飽和までメタノールに通し、同温度で、その NH₃/メタノール飽和溶液に試料 (10)、或は試料 (11) を加え、室温で 3 日間置いて、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、目標化合物 AIII 或は BIII が得られた。

5 む す び

中国においてこの論文を研究してきた著者らは、勤務のため、日本とアメリカに移った。そのため、暫くのあいだ研究が中断されていたが、その後、研究

を再開した結果、この論文の目標化合物9つの合成を今年の春アメリカで完成した。しかし抗ウイルス剤の合成に成功したものの目標化合物の薬理学実験に着手したばかりである。

人間が病気を制圧する歴史は、人間が生命、病気などを科学的に認識する歴史でもあるとも言える。何千年の間に、“不治の病”と認められてきた病気でも、生化学、医学、薬学などの長足の進歩に伴って、今や完全に制圧させた例は数多くある。ウイルス自身、ウイルスの増殖、分子生物学のセントラルドグマなどを深く認識することにより、抗ウイルス剤の創造はもはや経験によるものではなく、理性的なものになって行くことである。最近、アメリカカリフォルニア・サンディエゴ大学のニコラム博士のグループは、ガン細胞を選択的にやっつける物質を合成した。その物質の薬効は、白血病の実験では、99個のガン細胞を破壊しても、正常細胞は1個しか破壊しないという報告が発表された⁽¹²⁾。人間の英知のすばらしさを示す一事例である。

ガン、エイズなど難病を有効的に治療する薬への挑戦は、始まったばかりであるが、遠くない将来、難病を制圧するという人間の夢は、必ず実現できるものと信じている。

(1992年7月、大阪にて)

参 考 文 献

- (1) D.O. White & F. Fenner, *Medical Virology*, 1986, Academic Press, Inc.
- (2) H.J. Schaeffer et al., *Nature*, **272**, 583, 1982
- (3) K.K. Uqilrie et al., *Can. J. Chem.*, **60**, 3005, 1978
- (4) M. Bokek & J. Farkas, *Collection Czechoslov Chem. Commun.* **34**, 247, 1969
- (5) M.J. Robins et al., *Can. J. Chem.*, **60**, 547, 1982
- (6) J. Berecoechea et al., *Olegginewx*, **24** (6), 347, 1969
- (7) J.C. Martin et al., *J. Med. Chem.*, **26**, 759, 1983
- (8) H.R. Snyder et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 351, 1944
- (9) C.O. Parker, *Tetrahedron*, **17**, 114, 1962
- (10) G. Ponjio, *Crajjetta Chimica. Italiana*, **61**, 561, 1931
- (11) J.H. Vanbroeckhoven et al., *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **83**, 155, 1974
- (12) K.C. Nicolaou et al., *Science*, **256**, 1172, 1992