

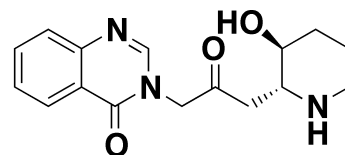
キナゾリンアルカロイド febrifugine を基盤とした 新規抗マラリア物質の創製

東北大学大学院薬学研究科 菊地 晴久, 平井 真吾, 大島 吉輝

マラリアは、ハマダラカによって媒介されるマラリア原虫が寄生することにより引き起こされる疾患であり、東南アジアやアフリカなどの熱帯地域において広く流行している。マラリア感染者数は年間 3-5 億人にもおよび、そのうち 150-270 万人もの人々が死亡している。また、近年問題となっている地球温暖化によりハマダラカの生息地域が北上すれば、日本全域がハマダラカの生息地域になり得ることが懸念され、マラリアは日本にとっても決して軽視できない疾患である。

マラリアの治療には、chloroquine や生薬・青蒿 (*Artemisia annua*) から得られた artemisinin などが用いられてきたが、現在では各々の薬剤に対する耐性株あるいは多剤耐性株が報告されており、これらの薬剤の有用性は著しく低下している。したがって、新規抗マラリア剤の開発が急務となっている。¹

ユキノシタ科に属するジョウザンアジサイ (*Dichroa febrifuga*) の根茎である生薬・常山は、古来より中国ではマラリア治療に用いられ、その活性成分はキナゾリンアルカロイド febrifugine (1) であることが知られている。Febrifugine (1) は、その強力な抗マラリア活性とともに、嘔吐や胃腸障害などの副作用があり、これまで医薬品として用いられることはなかった。しかし、chloroquine や artemisinin などの既存薬を凌ぐ強力な抗マラリア活性を有する febrifugine (1) は、新規抗マラリア剤開発のリード化合物としての可能性を大いに秘めている。そこで、我々は強力な抗マラリア活性を維持したまま副作用が軽減された febrifugine 誘導体の創製を検討した。

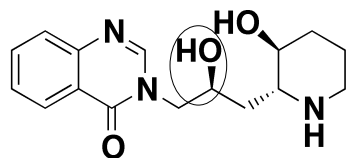


Febrifugine (1)

(抗マラリア活性; EC₅₀ 0.7 nM)

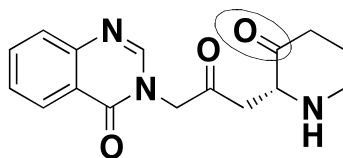
1. 新規 febrifugine 誘導体とその抗マラリア活性

我々は febrifugine (1) の構造を基軸にした誘導体として、febrifugine 還元体 (2)、酸化体 (3) などを合成した。² また、副作用が軽減された化合物を febrifugine 代謝物に求め、マウス肝 s9-mix を用いた *in vitro* での代謝実験を行った。その結果、キナゾリン環あるいはピペリジン環が酸化された代謝物 Feb-A, B, C および D (4-7) を見出した。代謝実験で得られた Feb-A-D (4-7) はごく微量であったため、それらの構造の確認と抗マラリア活性の検討を目的として 4-7 の合成を行った。³



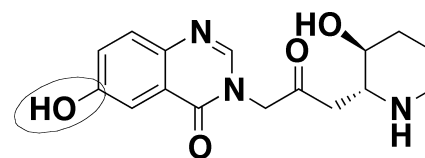
Febrifugine 還元体 (2)

(EC₅₀ 20 nM)



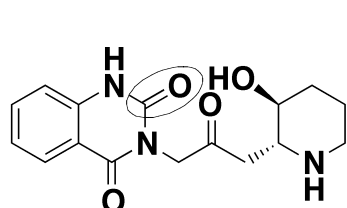
Febrifugine 酸化体 (3)

(EC₅₀ 20 nM)



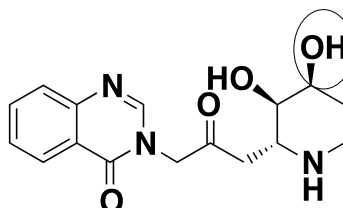
Feb-A (4)

(EC₅₀ 2.2 nM)



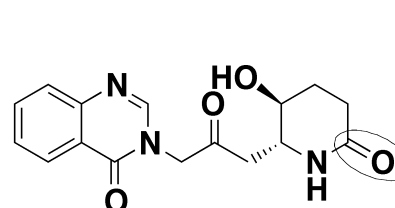
Feb-B (5)

(EC₅₀ 6600 nM)



Feb-C (6)

(EC₅₀ 22 nM)



Feb-D (7)

(EC₅₀ >52000 nM)

以上のようにして得た febrifugine 誘導体について、熱帯熱マラリア原虫 *Plasmodium falciparum* を用いた *in vitro* 抗マラリア活性を検討した結果、2-4 および 6 が febrifugine (1) あるいは既存薬とほぼ同等の抗マラリア活性を示した。続いて、*in vitro* で良好な結果を示した 4 種の誘導体について、ネズミマラリア原虫 *P. berghei* を用いた *in vivo* 抗マラリア試験を行った (Table)。各誘導体を腹腔内投与 (i.p.) した結果、いずれの化合物においても febrifugine (1) あるいは既存薬に匹敵する ED₅₀ を示した。また、febrifugine (1) を投与したマウスでは副作用として体重減少が観察されたが、各誘導体を投与したマウスではそのような症状は確認されなかった。さらに、4 および 6 は経口投与 (p.o.) においても良好な活性を示しただけでなく、febrifugine (1) の p.o. 投与時に見られる急性毒性を示すこともなかった。以上のことから、febrifugine 誘導体 2-4 および 6 は、新規抗マラリア剤の有望なリード化合物であると考えられる。

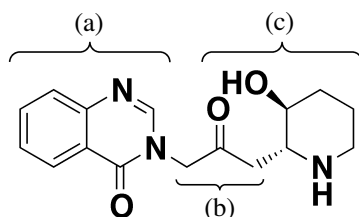
Table Antimalarial activity of febrifugine derivatives *in vivo*^a

compounds	i.p. (mg/kg)		p.o. (mg/kg)	
	ED ₅₀	ED ₉₀	ED ₅₀	ED ₉₀
Febrifugine (1)	0.3	1.5	<i>b</i>	<i>b</i>
2	1.1	8.2	<i>b</i>	<i>b</i>
3	0.5	2.3	<i>b</i>	<i>b</i>
Feb-A (4)	0.6	5.2	15	27
Feb-C (6)	2.4	8.3	8.0	23
Chloroquine	5.4	13	32	89
Artemisinin	2.0	3.3	3.0	8.0

^aagainst *Plasmodium berghei* (rodent malaria). ^bnot tested.

2. 新規 febrifugine 誘導体の合成戦略

これまでも、febrifugine (1) の構造を基軸とした数多くの誘導体が合成され、構造活性相関が研究されてきた。⁴ しかし、febrifugine (1) の抗マラリア活性や毒性に関与している構造部位はいまだに明らかになっていない。そこで、我々は構造活性相関の見直しと、活性構造部位の同定を目的として、febrifugine (1) の構造を以下に示すように (a) 芳香環部位、(b) リンカー部位、(c) ピペリジン環部位の 3 つに分け、それぞれの部位を変換した誘導体を合成することとした。現在、我々はいくつかの誘導体を合成し、興味深い結果を得ている。



(a) 芳香環部位

- ・芳香環上への極性基やハロゲンの導入
- ・ベンゼン環からヘテロ環への変換

(b) リンカー部位

- ・リンカーを担う炭素鎖の伸縮
- ・カルボニル基の消失

(c) ピペリジン環部位

- ・5員環などへの骨格変換
- ・リンカーとの結合部位の変更

References

1. Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 5274-5293.
2. Kikuchi, H.; Tasaka, H.; Hirai, S.; Takaya, Y.; Iwabuchi, Y.; Ooi, H.; Hatakeyama, S.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2563-2570.
3. Hirai, S.; Kikuchi, H.; Kim, H.-S.; Begum, K.; Wataya, Y.; Tasaka, H.; Miyazawa, Y.; Yamamoto, K.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4351-4359.
4. (a) Baker, B. R.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P.; McEvoy, F. J.; Williams, J. H. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 141-148. (b) Hewitt, R. I.; Wallace, W. S.; Gill, E. R.; Williams, J. H. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1952**, *1*, 768-772. (c) Fishman, M.; Cruickshank, P. A. *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 155-156.