

平成 24 年度～平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：フッ素原子の特性を生かした,リード化合物最適化・化合物ライブラリー強化を支援・加速する官能基導入・転換技術の高度化
3. 研究開発代表者：国立大学法人岡山大学 教授 宮地弘幸
4. 研究開発の成果

【支援】

当初計画として、以下の5項目の設定を行った。

- 1) ライブラリー・スクリーニング領域により既に見出されている、芳香環／複素芳香環を有するヒット化合物5種類を選択し、構造最適化に向けて構造修飾.
- 2) 同ヒット化合物の水溶性を向上.
- 3) 活性面・溶解性面で改善された化合物の合成ルート最適化.
- 4) 非天然型アミノ酸ライブラリーの構築と提供.
- 5) 非天然型アミノアルコールライブラリーの構築と提供

1)に関しては、平成 24 年 9 月から平成 28 年 3 月末までの 3 年半の実施期間中に、6 課題の合成支援を実施し、このうち 4 課題に関しては特許出願まで研究を進めることが出来た。

- JP2012/263317（出願日 2012/11/30）
- JP2014/081314（出願日 2014/9/25）
- JP2015/223167（出願日 2015/11/13）
- JP2016/073115（出願日 2016/3/31）。

さらにライブラリー化合物合成支援に関し 1 件の特許出願を行った。

- JP2014/075403（出願日 2014/9/25）

- 2) に関しては、1 課題の合成支援案件で、難水溶性のヒット化合物（カルボン酸誘導体）があったが、リード化合物のカルボン酸ナトリウム塩の合成に成功した。
- 3) に関しては、特許出願にまで至った 4 案件に関して、何れもグラムスケールでの合成ルートを確立した。さらに、1 案件では、ヒット化合物はラセミ体であったが、薬理活性の立体選択性を解明する一環として光学活性体の合成ルートも確立した。活性評価の結果、極めて明確な立体選択性を明らかにすることが出来た。
- 4) に関しては、トリフルオロメチル基含有光学活性アジリジンカルボン酸エステルの 10gスケールでの合成法を確立し、このアジリジン体に各種求核剤を反応させ、トリフルオロメチル基含有四級炭素型光学活性アミノ酸エステルの合成法を確立し、ライブラリーの構築を完成させた。

5) に関しては、トリフルオロメチル基含有光学活性アジリジンカルボン酸エステルに求核剤を反応させた後還元する方法で効率良くトリフルオロメチル基含有四級炭素型光学活性アミノアルコールが合成できることを明かにした。

【高度化】

当初計画として、以下の2項目の設定を行った。

- 1) 誰でも使える共通性の高い中間体の設計，構築
- 2) 誰にでも取り扱い容易なフッ素源の開発

1) に関してはトリフルオロメチル基含有四級炭素型光学活性アミノ酸およびアミノアルコールライブラリー構築のための共通中間体である、トリフルオロメチル基含有光学活性アジリジンカルボン酸エステルの合成法を確立出来た。一方、フッ素を一つ減らした、ジフルオロメチル基含有四級炭素型光学活性アミノ酸およびアミノアルコールライブラリー構築のための共通中間体である、ジフルオロメチル基含有光学活性アジリジンカルボン酸エステルの合成法は、現在途中の中間体までの合成法を確立するまで進めることが出来た。

2) に関しては、有機溶媒易溶なフッ素化剤開発のために、フッ素アニオンのアルカリ金属塩を可溶化させるカウンターイオン（イミダゾリジノン系化合物）探索を行った。