

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：多彩な化合物合成を基盤とする創薬支援研究
3. 研究開発代表者：静岡県公立大学法人 静岡県立大学薬学部 教授 菅 敏幸
4. 研究開発の成果

支援事業では、北海道大学 米田宏先生が取り組む遺伝病で見られるスプライシング異常の解明研究において、含窒素複素環を母核とする低分子阻害化合物の探索を北海道大学創薬グループ（堺谷政弘先生、松丸尊紀先生）と共同で合成支援している。これまでに新たな中心骨格の効率的合成法を開発した。また、誘導体化を効率的に行いリード化合物に匹敵する誘導体を発見した。数種の誘導体を合成し構造活性相関研究を行った。これまでに築いた計算化学の基盤を利用してリード化合物へと効率的に最適化している。

また、解析拠点班員である千葉大学 村田武士先生と支援課題「創薬ターゲットとして重要なヒト膜タンパク質の生産及び結晶化」において共同研究を行い阻害剤の合成支援を行っている。V-ATPase は様々な疾患に関与すると言われる重要な創薬ターゲットであり、V-ATPase が持つ超分子複合体構造の解明並びに多機能性の分子基盤の解明を目的としている。そこで、強力な V-ATPase 阻害作用を示す天然物パルメロライド A を、Ni-Cr を用いる大員環形成反応によるマクロラクトムの構築を行い、その全合成達成した。V-ATPase と化合物の共結晶化を図っており、パルメロライド A とそのフラグメント誘導体を合成した。さらに、同共同研究グループにおいて改変 CBB を用いる新規 clear native 電気泳動法を開発した。本方法は、創薬に直結するタンパク質の複合体の構造、機能解析に対して大きな寄与が期待出来る。特許を有する改変 CBB の数十グラムスケールでの調製法の開発に成功し、多くの研究者に配布した。より広く利用されることを目標に企業導出も含め協議している。

スプライシング異常を阻害する化合物の合成と最適化

北海道大学 堺谷政弘 准教授, 松丸尊紀 特任助教
周東 智 副センター長, 前仲勝実 センター長

スプライシング異常
回復化合物の
効率的合成法開発

⇔

スプライシング異常
回復化合物の
活性評価

静岡県立大チーム 北海道大学チーム



スピーディーな情報共有

対話型ネットワークによる
リアルタイム双方向会議

本事業にて購入した MW合成装置により 骨格構築合成に成功

スプライシング異常に因って引き起こされる
様々な疾患治療薬シードの創成

合成新規化合物

シード

Mock DMSO 1 2 3 4 5 6 7



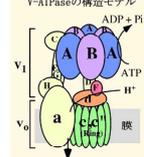
mRNA 正常 (緑), 異常 (黄)

正常型 レポーター 変異型 レポーター

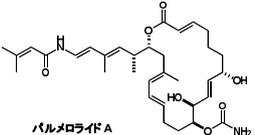
- ・シード化合物と同等の活性を示す誘導体の合成を達成
- ・広範な誘導体化が可能な構造活性相関スキヤッフオルドの合成法確立

V-ATPaseの構造及び機能の解明

千葉大学 村田武士 教授

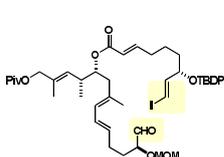


膜タンパク質の構造解明

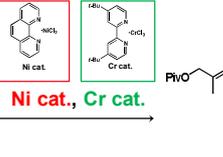


骨粗鬆症治療薬の探索

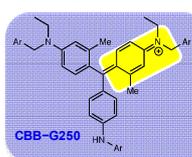
Ni/Cr 触媒による立体選択的マクロラクトン構築



Ni cat., Cr cat.



改変CBBを用いた新規Clear Native電気泳動法

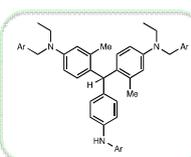


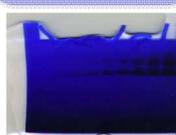
CBB-G260

Ir cat.

MeOH

無色化





新規泳動補助剤の効率的合成法開発

工業化を協議中

高度化研究において、ヘテロ環構築法の開発を軸に多くの天然有機化合物の全合成を達成した。デアデノール類の合成では、Pd 触媒を用いたベンゾピラン環の立体特異的合成法を開発し、主骨格を選択的に構築して全合成を達成した。複雑な縮環化合物 TAN1251C は多成分反応である Ugi 反応を利用し短工程合成を達成した。また、ハイブリッド型ポリフェノールのヘジオトール A を、独自に開発したジアゾ化合物に対する不斉補助基-不斉 Rh (II) 触媒による C-H 挿入反応を用いて立体選択的にジヒドロベンゾフラン骨格を構築し合成した。フロフランリグナン類の合成の報告では効率性、誘導化への柔軟性から創薬にも有益な情報をもたらした。さらに、カイニン酸誘導体アクロメリン酸 A 及び B は、共通の出発原料から Ni-ジアミン錯体を用いる不斉共役付加を鍵反応に利用して全合成を達成した。

新規機能性リガンドを用いる遷移金属触媒反応の開発研究を行い、2 つ以上のハロゲンを有する芳香環に対して一方のみを選択的に反応させる効率的クロスカップリング反応を開発した。そして、新規機能性リガンドを用いた多置換ベンゾフラン類、インドール類の簡便合成法を開発した。また、一酸化炭素等価体を用いるカルボニル化反応の開発研究を行い、*N*-ホルミルサッカリンが有用な一酸化炭素源となること見出し、続くワンポット反応での多様な誘導化法を開発した。5 員環及び 6 員環を有する種々の環状カルボニル化合物の簡便合成法を見出した。

立体選択的ハロゲン導入反応による多機能性キラル合成素子の開発を目的とし、キナアルカロイドを母核とする塩基二元触媒を設計・合成した。これにより、単純オレフィンの不斉フルオロ環化反応が進行することを見出した。一方、フルオロアルキル化に関しては、フェノール誘導体との反応を検討し、位置選択的なトリフルオロメチル基を導入できる触媒系を見出した。また、多機能性キラルリン化合物をルイス触媒とする不斉ハロゲン化反応を検討し、アリルアミドのプロモ環化反応による光学活性オキサゾリン化合物の合成法を導出した。また、キラルカルボン酸を触媒とする不斉フッ素化を検討し、オレフィンのフルオロラクトン化反応の開発に初めて成功した。更には、プロパギルアルコールに対するトリフルオロメチル化を検討し、Cu/Re の二重触媒作用により *Z*-選択的に α -トリフルオロメチルエノンが合成できることを見出した。

【代表的な成果】

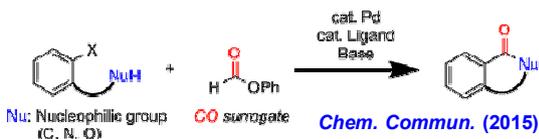
ヘテロ環化合物の効率的合成

カチオン性錯体を利用した立体選択的ジヒドロベンゾピラン構築



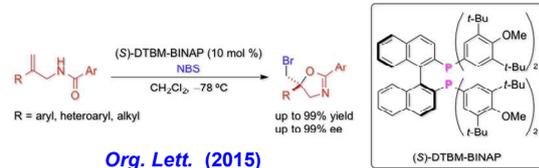
芳香族化合物の自在合成

ギ酸フェニルを一酸化炭素源として用いる環状カルボニル化合物の新規合成法の開発

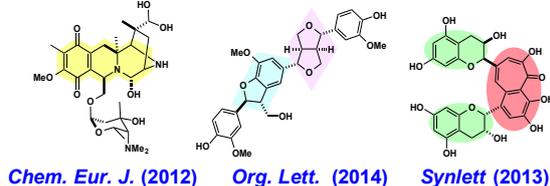
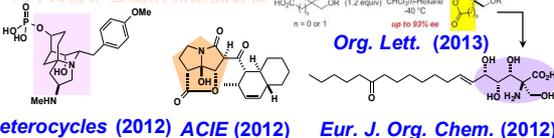


フッ素官能基の導入反応

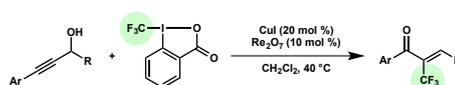
リン化合物の新しい触媒機能の発見と不斉プロモ化反応への応用



ヘテロ環化合物の効率的合成



フッ素官能基の導入反応



芳香族化合物の自在合成

