

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：C-H 結合活性化を活用する独創的リード化合物高度化（含フッ素化合物高度化）
3. 研究開発代表者：名古屋工業大学大学院工学研究科・教授・柴田哲男
4. 研究開発の成果

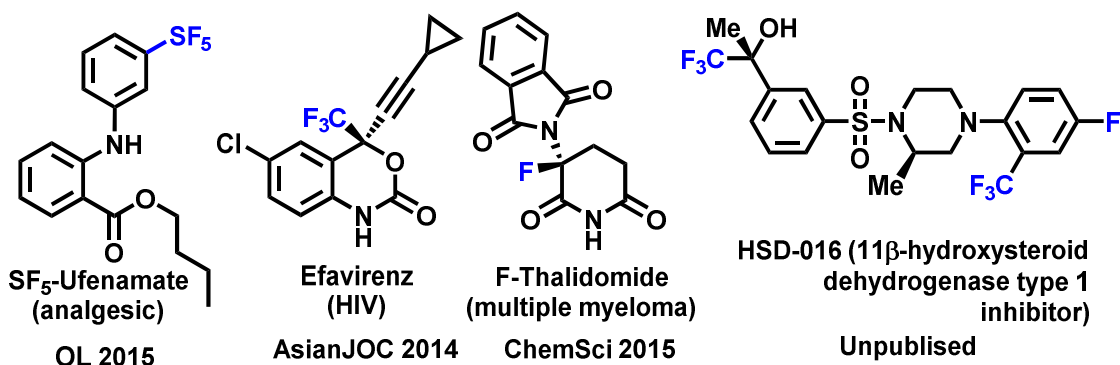
支援 1：フッ素官能基導入を基にしたライブラリー支援

フッ素あるいはフッ素官能基の導入された化合物群をこれまでに 200 種類以上合成・構造開示した。

支援 2：筋萎縮性側索硬化症(ALS)の低分子治療薬の開発

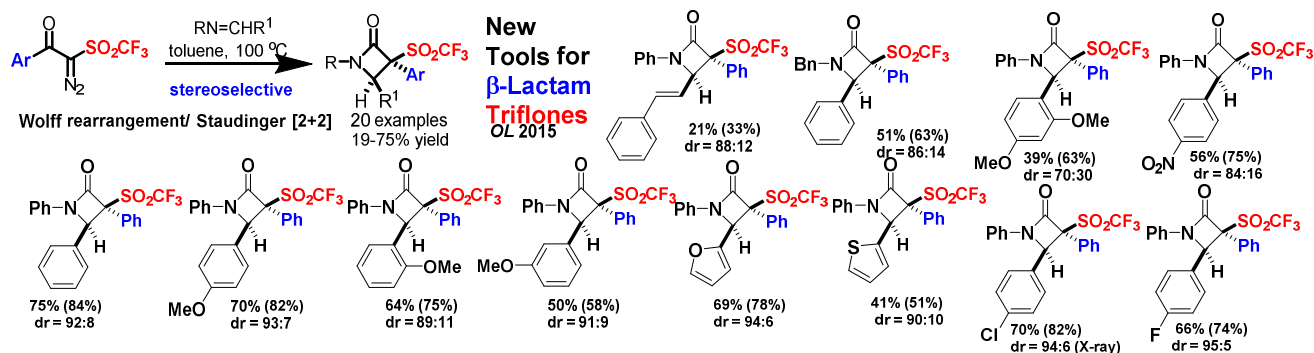
ALS 治療薬を目指した 2 タンパク質間結合阻害低分子の開発支援にて合計含フッ素複素環化合物 91 件の合成支援を実行した。特許申請中であるため、構造式を示すことは出来ないが、設計は当方の独逸色を出すこととし、F, CF₃や SF₅といったフッ素（官能基）を組み込んだ。

支援 3：実際に生理活性を示すことが判明している含フッ素医薬品およびその類縁体の合成法高度化技術を生かし、生理活性物質を合成し、提供可能であることを示した。



高度化 1：βラクタムトリフロン合成ブロックの開発

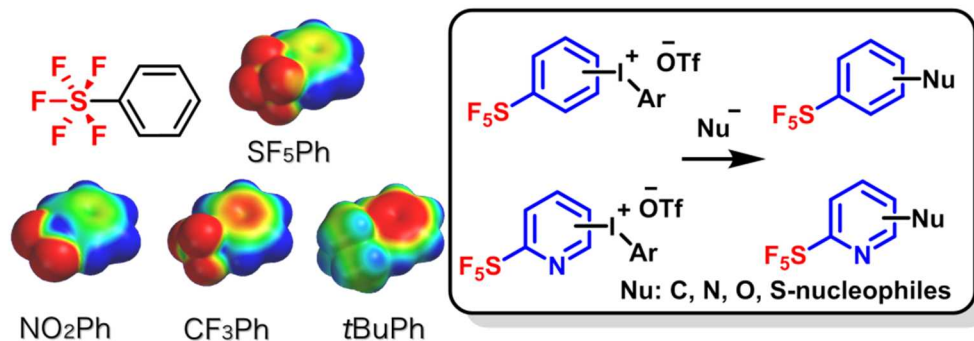
生理活性の期待される βラクタムトリフロン合成ブロックの合成法を見出した。



高度化 2：ペンタフルオロスルファニル (SF₅)基を日本で初めて紹介し、その合成法を発表

ペンタフルオロスルファニル (SF₅)基は、5つのフッ素原子を周辺に持つ6価の硫黄官能基である。SF₅基はニトロ基に匹敵する電子求引性を示し、同時に高い脂溶性 (πR=1.44)を有する。また官能基の嵩高さは、CF₃基がイソプロピル基に近いと考えられるのに対し、SF₅基はt-ブチル基に近く、熱や酸・塩基

に対する安定性も CF_3 基に比べて高い。このような特異性を有する SF_5 基は、医薬分子設計にて有用性が高いトリフルオロメチル (CF_3) 基の性質をさらに顕著にした置換基といえるため、スーパー CF_3 基とも言われ、近年 SF_5 基を持つ生理活性物質が学術的・産業的に注目されはじめた。しかしながら、 SF_5 基を持つ化合物の合成例は極めて少ない。合成するには有毒な SF_5Br や SF_5Cl もしくはフッ素ガスを用いる方法しかなく、特殊な実験装置が不可欠であり、実験室レベルでの合成手法が限られていたためである。我々は、 SF_5 基を持つ芳香環および複素環合成に有用な試薬を開発した。この試薬は医薬品探索研究における簡便かつ重要なツールになると期待している。



高度化3 (支援に近接したもの) : 糖縮合型フタロシアニンの開発と光線力学的癌治療薬への展開

光線力学的治療法(PDT)は癌治療法の一つであり、腫瘍集積性色素を可視レーザーによって光励起し、その結果生じる活性酸素種により腫瘍細胞を破壊する。中でもフタロシアニンは皮膚透過性の高い赤色のモル吸光係数が大きく、第二世代 PDT 薬として注目を集めている。フタロシアニンは π 電子が平面的に大きく共役した環状の構造であり、680 nm 付近に非常に強い吸収を有する。しかし、フタロシアニンはその平面構造のため、凝集作用により光増感作用が失活することが知られている。以前我々は、トリフルオロエトキシ化されたフタロシアニンが、フッ素の反発力によって凝集しないことを報告し、この非凝集性フタロシアニンを利用した PDT 薬の開発を行ってきた(N. Shibata et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8163)。PDT 薬のもう一つの重要なファクターとして、親水性と疎水性のバランスが挙げられる。今回我々は、糖縮合型含フッ素フタロシアニンを設計・合成し、光線力学的癌治療法への展開を行った。これらはフッ素の高い脂溶性と糖の水溶性を組み合わせることにより、両親媒性が付与されていることが判明した。癌細胞を用いた PDT 試験を行ったところ、フッ素を持つフタロシアニンが極めて効果的に PDT 活性を示すことが判明した。

