

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： リレンザ純化学合成技術を基盤とした薬剤耐性新型インフルエンザウイルス出現に対応する新規抗ウイルス薬の開発

2. 研究開発代表者： 熊谷 直哉

3. 研究開発の成果

我々が独自開発した *anti*-選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応用 Nd/Na 異種 2 核金属触媒は、安価な石油原料からのリレンザ純化学合成の第一反応ステップを立体選択的に促進させる。本段階の触媒効率が全体の合成効率に直結するため、触媒活性・コスト・反応プロセスを徹底的に改良した。安価なバルク用カーボンナノチューブを非反応性固相担持体として触媒を高分散担持させ、極めて活性の高い再利用可能型触媒として機能させうることを見出した。触媒調製には高価で大量入手困難な Nd アルコキシドを用いていたが、安価で大量調達可能な塩化 Nd を用いる改良触媒調製法も同定した。さらに、カーボンナノチューブ固定型触媒から封入触媒カラムを作製し、連続フロー反応プラットフォームでの不斉反応実施が可能であることを見出した。連続フロー反応系は、現在医薬品のプロセス合成で注目されている技術で、古典的な大型反応釜での反応と後処理に伴う技術的な難点・廃棄物の発生・潜在的危険性を回避する 21 世紀型合成反応として注目されている。不斉炭素を触媒的に構築できる不斉触媒反応を連続フロー合成で実施している例は世界的にも極めて限られており、我々のカーボンナノチューブ担持型 Nd/Na 触媒による連続フロー合成はリレンザ合成法の刷新と合成化学的インパクトの両面で価値が高い。触媒カラムの調製を種々検討し、反応原料を連続的に触媒カラムに通液させ、流出液の濃縮のみで生成物を与える工業的に極めて有用な反応形式での本反応の実現に成功した。本反応で得られる 1,2 アミノアルコール体より将来的なりレンザ大量合成を視野に入れることが可能になると同時に、リレンザ耐性インフルエンザウイルスをターゲットにしたリレンザの構造類似誘導体合成も最大限に効率化される。

並行して、合成されたリレンザ誘導体の活性評価に向け、N1~N9 の NA サブタイプを有する各種組換えインフルエンザウイルスを作製し、NA 酵素活性測定系・ウイルス増殖測定系の確立を行った。様々な NA サブタイプを持つウイルス株の NA 活性およびリレンザ感受性について評価を行い、①ウイルス増殖・NA 酵素活性双方でリレンザ感受性、②NA 酵素活性はリレンザ感受性であるがウイルス増殖においては非感受性、③ウイルス増殖・NA 酵素活性双方でリレンザ非感受性、の 3 つのタイプが存在することを見出した。残念ながら、本研究で合成されたリレンザ誘導体中にリレンザ耐性インフルエンザウイルスに著効を示す化合物は同定されなかったが、リレンザ誘導体の迅速合成法と評価系を確立したことは意義深いと考えている。また、リレンザ耐性変異検出迅速診断キット作製を目指し、LAMP 法と高温切断制限酵素の組み合わせにより変異同定系を構築した。

4. その他