

平成30年6月7日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04654

研究課題名(和文) 難解析性タンパク質を標的とした創薬基盤技術の開発研究

研究課題名(英文) Development of Novel Drug Discovery Technologies for Target Proteins with Elusive Molecular Basis

研究代表者

藤井 信孝 (Fujii, Nobutaka)

京都大学・薬学研究科・名誉教授

研究者番号：60109014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：環状ペプチド構造からなるCXCR7受容体リガンドの構造活性相関研究を展開し、生物活性に必要なアミノ酸残基を同定するとともに、複数の高活性かつ選択的リガンドを見出した。分子モデリングによる相互作用解析を行い、受容体結合に寄与する複数の相互作用を明らかにした。また、創薬研究を加速する複素環骨格構築法の検討を行い、天然物にみられる複数の含窒素複素環骨格の効率的な合成プロセスを開発した。さらに、スフィンゴシンキナーゼ、CK2、NK3受容体に対する創薬研究を行い、ユニークな特性を有するさまざまな阻害剤を同定するとともに、生物活性等に寄与する修飾基の役割を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Through the structure-activity relationship study of cyclic pentapeptide CXCR7 ligands, a number of potent and highly selective ligands were identified. The binding modes and structural requirements of some representative ligands were revealed by molecular modeling studies. Efficient synthetic approaches for alkaloid scaffolds were developed, which can be applicable to medicinal chemistry studies. Furthermore, several inhibitory molecules with unique biological and/or functional properties were identified against sphingosine kinases, CK2 kinases and NK3 receptor via the structure-activity relationship studies.

研究分野：創薬化学

キーワード：ペプチド 複素環 GPCR ケモカイン 創薬テンプレート 合理的分子設計 キナーゼ

1. 研究開始当初の背景

ゲノム解析・エピゲノム解析・プロテオーム解析を基盤とする生体分子や生命現象の網羅的解析の進捗により、創薬標的となりうる多数の分子が同定されている。また、コンビナトリアルケミストリーやハイスループットスクリーニングといった創薬の基盤技術と、NMR や X 線結晶構造解析を基盤とするタンパク質構造解析技術の著しい進歩や、Structure-Based Drug Discovery における計算化学の精度の向上は、生体分子に相互作用する化合物の同定やその相互作用様式の解析の効率化に貢献している。数少ない「新薬創出国」として我が国が世界で大きな存在感を発揮し続けるためには、強い化学力に裏づけられたタンパク質化学、有機合成化学、構造生物学、計算科学の技術を有機的に統合し、創薬研究の推進や生命現象の解明につながる領域横断的な要素技術の開発を行う必要がある。

研究代表者らは有機化学を基盤として「ある標的分子に対する薬剤として、どのような分子を設計し、その分子をいかに作るか」という重要な創薬化学的命題に継続的に取り組んできた。本研究では、研究代表者らがこれまで実績を上げてきたケモカイン受容体等をはじめとする難解析性タンパク質を標的として、(1) ペプチド化学の最新の技術を取り入れた新規リガンドの探索、(2) 最新の有機合成技術による複素環骨格構築法を基盤としたリガンド・阻害剤の効率的化学合成と、(3) 精密な分子設計を可能とする計算科学との有機的統合による実践的創薬展開を実施した。

2. 研究の目的

GPCRをはじめとする膜タンパク質のX線結晶構造解析の成功例が徐々に報告され、医薬品候補化合物の分子設計に有用な結合様式の予測が可能になりつつある一方で、受容体活性化に関わる動的なプロセスの解明とこれを調節するリガンドの合理的分子設計に向けた技術は発展途上である。研究代表者らは、CXCR7 選択的リガンドの創製研究を展開し、CXCR7/CXCR4 選択性や受容体を介してβ-アレスチンの誘因に寄与するリガンドの構造要素を明らかにする研究を展開した。

また、スクリーニングにより見出したヒット化合物の構造最適化研究を加速するためには、多成分反応、カスケード型反応、ワンポット反応等を活用した効率的骨格構築法が有用であり、新たな手法の開発を行う必要がある。本研究において研究代表者らは、高度分岐の複素環骨格構築反応を開発するとともに、開発した手法の創薬研究における実用性を実証するべく、生体機能調節に重要な各種タンパク質に対するリガンド・阻害剤の分子設計・化学合成を行い、医薬品候補化合物の創出に向けた検討を行った。

3. 研究の方法

CXCR7 受容体結合阻害活性の評価：環状ペプチド溶液 [25 mM HEPES-Na (pH 7.4), 250 mM sucrose, 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 140 mM NaCl, 0.5 % BSA] を各ウェルに添加した。SPA ビーズ (0.25 mg/well) および CXCR7 発現細胞膜画分 (100-120 μg/well) の混合溶液を加えた後に、放射活性 SDF-1 溶液 (0.25 nM) を加えて混合した。室温で1時間インキュベーション後、TopCount NXT を用いて1 min/well で放射活性を測定し、SDF-1 の結合阻害率を算出した。

NK3 受容体結合阻害活性の評価：SB223412 誘導体溶液、放射活性[His3, MePhe7]-NKB および NK3R 発現細胞膜画分 (10 μg/well) を緩衝液 A [50 mM HEPES (pH 7.4), 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 0.1 % BSA] 中でインキュベーションした。この混合溶液を 0.3% polyethyleneimine で前処理した GF/B フィルターを通した後、フィルターを緩衝液 B [50 mM HEPES (pH 7.4), 500 mM NaCl, 0.1 % BSA] で洗浄し、55°C で乾燥した。これに MicroScint-0 を添加した後、TopCount NXT を用いて放射活性を測定し、SDF-1 の結合阻害率を算出した。

スフィンゴシンキナーゼ阻害活性の評価：Jaspine B 誘導体のスフィンゴシンキナーゼ阻害活性は、モビリティ-シフトアッセイにより評価した (カルナバイオ社: QuickScout® サービス)。緩衝液 [20 mM HEPES (pH 7.5), 0.01% Triton X-100, 2 mM DTT] で希釈した化合物溶液を用意し、これに基質と酵素溶液を添加して室温で1時間インキュベートした [1 μM スフィンゴシン, 5 mM MgCl₂, ATP (25 μM for SphK1; 600 μM for SphK2)]。反応停止液を添加して酵素反応を停止後、LabChip システムにより生成物を定量した。

4. 研究成果

[CXCR7 受容体リガンド FC313 の受容体選択性評価]

最近、δ オピオイド受容体 (DOR) のリガンドであるメチオニンエンケファリン誘導体 BAM22 が、CXCR7 への結合活性を示すことが報告された。そこで、研究代表者らが見出していた環状ペプチド構造からなる CXCR7 受容体リガンド FC313 (**1**) について、3 種類のオピオイド受容体に対する FC313 の生物活性評価を行った (表 1)。

表 1 : FC313 のオピオイド受容体に対する生物活性

| | IC ₅₀ (μM) ^a | | |
|--------------------|------------------------------------|------|------|
| | DOR | MOR | KOR |
| Met-Enk | 0.0002 | 0.24 | - |
| PF4455242 | - | - | 0.27 |
| FC313 (1) | >30 | >30 | >30 |

放射活性 diprenorphine を用いた競合阻害実験により生物活性を評価したところ、いずれのオピオイド受容体に対しても阻害活性を示さず、FC313 は CXCR7 選択的リガンドであることが示唆された。

[CXCR7 受容体リガンドの構造活性相関研究]

研究代表者らは、以前の研究において実施した FC313 (1) のアラニンスキャンにより、D-Tyr1 と Nal(2)4 が CXCR7 受容体への結合に必須である一方で、Arg2 と MeArg3 のグアニジノ基は改変の余地があることを明らかにしていた。このため、2 つの Arg 残基をさまざまなアミノ酸に変換した誘導体を作成し、最適な官能基及びリンカー長の探索を行った (表 2)。このうち、Arg2 及び MeArg3 のそれぞれについて、側鎖炭化水素鎖が長いホモアルギニン (Har) に変換した誘導体 (2e 及び 3e) が、FC313 よりも強力な活性を示した。また、Arg2 を Cys に変換した誘導体 2f は、これらの部位を変換したペプチドの中で最も強力な活性を有していた。この Cys の近傍には共有結合形成が可能な官能基はないものの、受容体上の芳香環と新たな相互作用を形成している可能性が分子モデリングにより示唆された。

表 2 : FC313 の Arg2 および MeArg3 の構造活性相関

| Sequence | IC ₅₀ (μM) |
|--|-----------------------|
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (FC313, 1) | 0.86 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Gln-MeArg-Nal(2)-Pro-) (2a) | 9.5 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Cit-MeArg-Nal(2)-Pro-) (2b) | 3.6 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Orn-MeArg-Nal(2)-Pro-) (2c) | 2.6 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Nar-MeArg-Nal(2)-Pro-) (2d) | 2.6 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Har-MeArg-Nal(2)-Pro-) (2e) | 0.59 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Cys-MeArg-Nal(2)-Pro-) (2f) | 0.25 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeGln-Nal(2)-Pro-) (3a) | 5.8 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeCit-Nal(2)-Pro-) (3b) | 13 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeOrn-Nal(2)-Pro-) (3c) | 1.3 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeNar-Nal(2)-Pro-) (3d) | 1.5 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeHar-Nal(2)-Pro-) (3e) | 0.68 |

D-Tyr1 と Nal(2)4 について、他の芳香族アミノ酸への変換による構造最適化を試みた (表 3)。D-Tyr1 部位は、各種フェニルアラニン誘導体やかさ高い芳香環を有するアミノ酸への変換により、わずかながら活性の向上が認められた。一方、Nal(2)4 部位は、表中に示した 3 種類以外にも多数のアミノ酸への変換を試みたもののいずれも活性は低下し、Nal(2) が最適であることが示唆された。

表 3 : FC313 の D-Tyr1 および Nal(2)4 の構造活性相関

| Sequence | IC ₅₀ (μM) |
|---|-----------------------|
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (FC313, 1) | 0.86 |
| <i>cyclo</i> (-D-Phe(2-F)-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (4a) | 0.37 |
| <i>cyclo</i> (-D-Phe(4-Cl)-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (4b) | 0.79 |
| <i>cyclo</i> (-D-Phe(4-Br)-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (4c) | 0.72 |
| <i>cyclo</i> (-D-Bpa-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (4d) | 0.72 |
| <i>cyclo</i> (-D-Nal(2)-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (4e) | 0.69 |
| <i>cyclo</i> (-D-Ala(3-Bzt)-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (4f) | 0.54 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Trp-Pro-) (5a) | 4.9 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Ala(3-Bzt)-Pro-) (5b) | 5.2 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Ala(3-Bztz)-Pro-) (5c) | 3.1 |

Abbreviations: Ala(3-Bzt), 3-(3-benzo[*b*]thienyl)alanine; Ala(2-Bztz), 3-(3-benzo[*b*]thiazolyl)alanine.

FC313 の Pro5 は、CXCR7 受容体に対する活性に加えて CXCR4 受容体との高い選択性に寄与している重要なアミノ酸残基である。一方、この Pro 側鎖をとりまく疎水性ポケットは大きなものであることが分子モデリングにより示唆されていた。このため、この部位に構

造規制に寄与する部分構造を有するアミノ酸を導入した多様な誘導体を作成し、活性を評価した。このうち、インドリンカルボン酸 Idc を有するペプチド 6b 及び MeNal(1) を有するペプチド 6e が強力な活性を示した。ペプチド 6e は弱いながら CXCR4 への結合を示したものの、ペプチド 6b は 30 μM でも CXCR4 への結合活性を示さず、強力かつ選択的な CXCR7 受容体リガンドであることを見出した。

表 4 : FC313 の Pro5 の構造活性相関

| Sequence | IC ₅₀ (μM) |
|--|-----------------------|
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Pro-) (FC313, 1) | 0.86 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Oic-) (6a) | 0.35 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Idc-) (6b) | 0.19 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-McPhe-) (6c) | 0.60 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-McTrp-) (6d) | 0.52 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-McNal(1)-) (6e) | 0.17 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Ac4c-) (6f) | 23 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-MeAc4c-) (6g) | 8.0 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Ac5c-) (6h) | 17 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-MeAc5c-) (6i) | >30 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-Ac6c-) (6j) | 8.7 |
| <i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal(2)-MeAc6c-) (6k) | >30 |

CXCR7 受容体に対して最も高い結合親和性を示したペプチド 6e について、CXCR7 を介する β アレスチン誘導活性を評価した (表 5)。ペプチド 6e は、FC313 と同様に β アレスチン誘導活性を示したが、その活性値は FC313 よりも低く、また、アミノ酸変異を導入した CXCR7 への活性プロファイルも異なっていた。

これらの構造活性相関情報と β アレスチン誘導活性に関する情報をもとに、6e の CXCR7 との相互作用を分子モデリングにより解析した。ペプチド 6e の MeNal(1) は CXCR7 との新たな相互作用の形成に関与しており、この相互作用が活性の向上に寄与している可能性が示唆された。

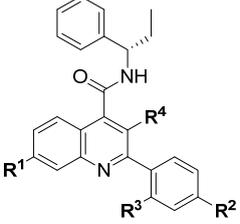
表 5 : CXCR7 受容体を介する β アレスチンの誘導活性

| CXCR7 | EC ₅₀ (μM) | | |
|-------|-----------------------|-------|------|
| | SDF-1 | 1 | 6e |
| WT | 0.014 | 0.091 | 0.49 |
| D179N | 0.043 | 2.2 | 0.11 |
| S198R | 0.034 | 0.27 | 1.9 |
| D275N | 0.021 | 0.36 | 5.5 |

[環境調和型 NK3 受容体拮抗剤の創製]

投与を受けた患者もしくは動物から排泄を受け環境中に拡散した後、標的としない動物には薬理作用を示さない生殖中枢制御剤の創製に向けて、NK3 受容体拮抗剤の構造活性相関研究を行った。キノリン骨格からなる NK3 受容体拮抗剤 SB223412 をもとに、生物活性が時間経過とともに変化しうるさまざまな誘導体を実験・合成した (表 6)。SB223412 と同等の生物活性を有する複数の誘導体を同定するとともに、このうちチオール基を導入した 7i が酸化条件下で不活性化しやすくなる所望の生物活性と機能を有することを明らかにした。

表 6 : SB223412 誘導体の構造活性相関

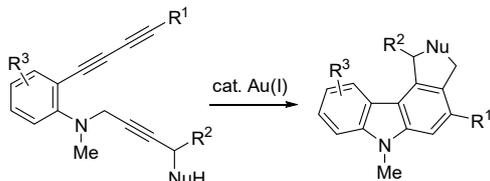


| compound | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | IC ₅₀ (nM) |
|----------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|
| SB223412 | H | H | H | OH | 8.4 |
| 7a | H | H | OMe | OH | 1527 |
| 7b | H | OMe | H | OH | 965 |
| 7c | OMe | H | H | OH | 44 |
| 7d | H | H | OH | OH | 6.0 |
| 7e | H | OH | H | OH | 390 |
| 7f | OH | H | H | OH | 245 |
| 7g | H | H | OH | NH-Ms | 3.9 |
| 7h | H | H | H | N ₃ | 24 |
| 7i | H | H | H | SH | 5.6 |
| 7j | H | H | H | S-PMB | 154 |

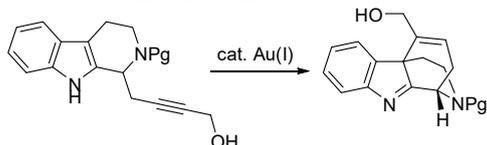
[複素環骨格構築反応の開発]

創薬研究を加速する複素環骨格構築法の開発を行った。検討の結果、(1) 縮環カルバゾール骨格の構築、(2) ストリクタミン型骨格の構築、(3) コノリジン型骨格の不斉構築、および (4) ディクチオデンドリン型骨格の構築反応の開発に成功した (図 1)。

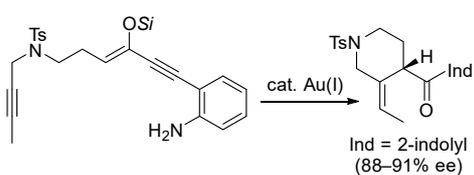
(1) 縮環カルバゾール骨格の構築



(2) ストリクタミン型骨格の構築



(3) コノリジン型骨格の不斉構築



(4) ディクチオデンドリン型骨格の構築

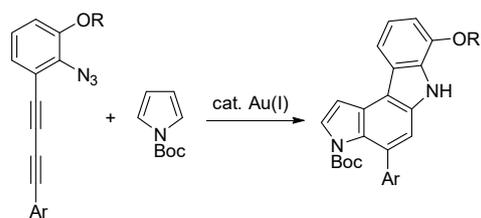


図 1 : ドラッグライク複素環構築反応の開発

[SphK 阻害剤の創製]

これまでの研究において見出した強力な SphK 阻害活性を示す 4-*epi*-jaspine B につい

て、アルキル側鎖等に関する構造修飾を実施した。その結果、*m*-フェニレン基を導入した誘導体 **8** は SphK2 を、水酸基上にメチル基を導入した **9** は SphK1 を選択的に阻害することを見出した (図 2)。

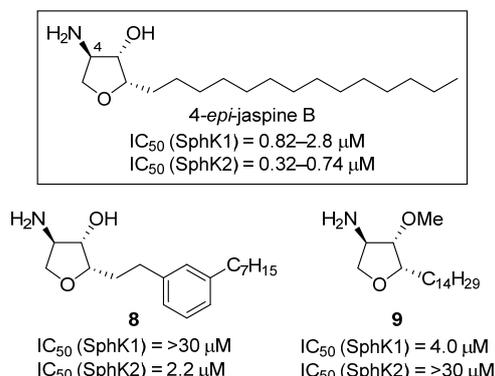


図 2 : アイソフォーム選択的な SphK 阻害剤の開発

引き続き、THF 環上の水酸基及びアミノ基に構造修飾・変換を加えた各種誘導体を効率的に合成するための THF 環構築法を開発した (図 3)。得られた誘導体の活性評価を行った結果、複数の誘導体が jaspine B 誘導体に匹敵する SphK 阻害活性を示すことを明らかにした。

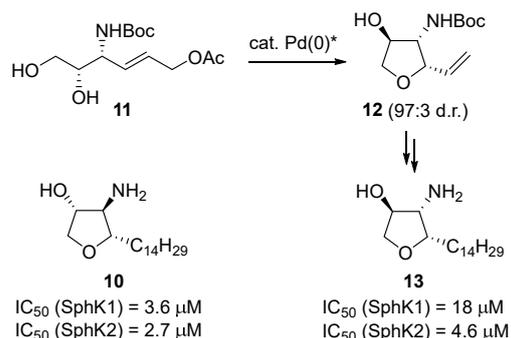


図 3 : Jaspine B 位置異性体の合成と阻害活性の評価

[CK2 阻害剤の創製]

プロテインキナーゼ CK2 は、腫瘍の増殖やアポトーシスに関与していることが報告されているため、がん治療の標的として注目されている。高活性な CK2 阻害剤を創製するための基盤となる知見を得ることを目的として、研究代表者らが以前見出した CK2 阻害剤 **14** (図 4) について、安息香酸部分の構造修飾を検討した。

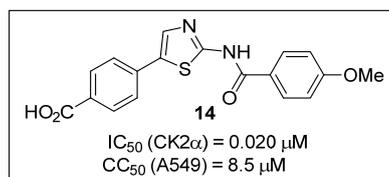


図 4 : 研究代表者らが見出していた CK2 阻害剤の構造

最初に、構造活性相関研究に適した多様性

指向型合成経路の確立を行った(図5)。市販の2-アミノチアゾール**15**から3工程で合成した有機スズ化合物**16**に対し、4-ハロ安息香酸メチル誘導体**17**を用いたStilleカップリングと加水分解を行うことで、安息香酸部を修飾した誘導体**19**を得た。同時に、ベンゼン環に窒素原子を導入したピリジン誘導体の合成も行った。得られた誘導体のCK2阻害活性評価を行った結果、ピリジン環の導入は細胞増殖抑制活性を大きく低下させた。一方で、安息香酸部分の3位にベンジルオキシ基を有する誘導体は、親化合物よりも高い細胞増殖抑制活性を有することを見出した。特に、ベンジル基部分のオルト位にメトキシ基を有する**19a**は、良好なCK2阻害活性($IC_{50} = 0.014 \mu M$)と細胞増殖抑制活性を示した($CC_{50} = 2.0 \mu M$)。

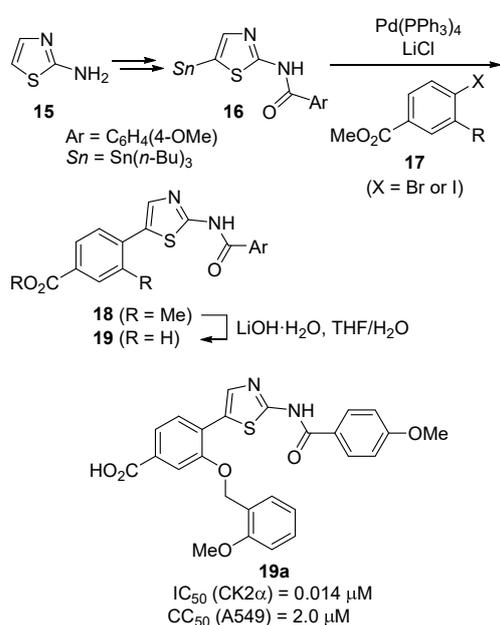


図5：安息香酸部位を修飾したCK2阻害剤の合成

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計11件)

- ① H. Sekiguchi, T. Kuroyanagi, D. Rhainds, K. Kobayashi, Y. Kobayashi, H. Ohno, N. Heveker, K. Akaji, N. Fujii, S. Oishi, Structure-activity relationship study of cyclic pentapeptide ligands for atypical chemokine receptor 3 (ACKR3). *J. Med. Chem.* 査読有, 61, 2018, 3745-3751.
DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00336
- ② T. Ohara, M. Kaneda, T. Saito, N. Fujii, H. Ohno, S. Oishi, Head-to-tail macrocyclization of cysteine-free peptides using an *o*-aminoanilide linker. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 査読有, 28, 2018, 1283-1286.
DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.03.027
- ③ T. Miyagawa, S. Inuki, M. Honda, S.

Nakamura, I. Nakanishi, N. Fujii, S. Oishi, H. Ohno, Synthesis of jaspine B regioisomers through palladium-catalyzed stereoselective tetrahydrofuran formation: insight into the ligand recognition of sphingosine kinases. *Tetrahedron*, 査読有, 74, 2018, 1802-1809.

DOI: 10.1016/j.tet.2018.02.042

- ④ J. Matsuoka, Y. Matsuda, Y. Kawada, S. Oishi, H. Ohno, Total synthesis of dictyodendrins by the gold-catalyzed cascade cyclization of conjugated diynes with pyrroles. *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, 56, 2017, 7444-7448.

DOI: 10.1002/anie.201703279

- ⑤ H. Ohno, M. Honda, N. Hamada, J. Miyagaki, A. Iwata, K. Otsuki, T. Maruyama, A. Nakamura, I. Nakanishi, S. Inuki, N. Fujii, S. Oishi, Identification of selective inhibitors of sphingosine kinases 1 and 2 through a structure-activity relationship study of 4-epi-jaspine B. *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, 2017, 25(12) 3046-3052.

DOI: 10.1016/j.bmc.2017.03.059

- ⑥ S. Naoe, Y. Yoshida, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, Total synthesis of (+)-conolidine by the gold(I)-catalyzed cascade cyclization of a conjugated enyne. *J. Org. Chem.* 査読有, 81, 2016, 5690-5698.

DOI: 10.1021/acs.joc.6b00720

- ⑦ K. Yamamoto, S. Okazaki, H. Ohno, F. Matsuda, S. Ohkura, K. Maeda, N. Fujii, S. Oishi, Development of novel NK3 receptor antagonists with reduced environmental impact. *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, 24, 2016, 3494-3500.

DOI: 10.1016/j.bmc.2016.05.054

- ⑧ D. Nishiyama, Y. Sakai, H. Sekiguchi, H. Chiba, R. Misu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, Novel 3,4,7-substituted benzofuran derivatives having binding affinity to κ -opioid receptor. *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, 64, 2016, 996-1003.

DOI: 10.1248/cpb.c16-00302

- ⑨ D. Nishiyama, A. Ohara, H. Chiba, H. Kumagai, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, Formal total synthesis of (\pm)-stricamine based on a gold-catalyzed cyclization. *Org. Lett.* 査読有, 18, 2016, 1670-1673.

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00536

- ⑩ H. Ohno, D. Minamiguchi, S. Nakamura, K. Shu, S. Okazaki, M. Honda, R. Misu, H. Moriwaki, S. Nakanishi, S. Oishi, T. Kinoshita, I. Nakanishi, N. Fujii, Structure-activity relationship study of 4-(thiazol-5-yl)benzoic acid derivatives as potent protein kinase CK2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, 24, 2016, 1136-1141.
DOI: 10.1016/j.bmc.2016.01.043
- ⑪ M. Taguchi, Y. Tokimizu, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, Synthesis of fused carbazoles by gold-catalyzed tricyclization of conjugated diynes via rearrangement of an N-propargyl group. *Org. Lett.* 査読有, 17, 2015, 6250-6253.
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b03254
- [学会発表] (計 16 件)
- ① 宮川貴吏 他、Pd 触媒を用いた THF 環構築による Jaspine B 位置異性体の合成研究、日本薬学会第 138 年会、2018 年
- ② 関口遼 他、CXCR7 受容体選択的リガンドの構造活性相関研究、第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2017 年
- ③ 奥村怜司 他、金触媒を用いた分子内連続環化反応を基盤とした Aspidophylline A の全合成研究、第 59 回天然有機化合物討論会、2017 年
- ④ Junpei Matsuoka 他、Total synthesis of dictyodendrins by the gold-catalyzed intermolecular cascade cyclization of conjugated diynes with pyrroles, 254th ACS National Meeting, 2017 年
- ⑤ Koki Yamamoto 他、Development of novel NK3 receptor antagonists with reduced environmental impact, 254th ACS National Meeting, 2017 年
- ⑥ 大原拓己 他、Dbz リンカーを用いた環状ペプチドの合成研究、第 49 回若手ペプチド夏の勉強会、2017 年
- ⑦ 松岡純平 他、Dictyodendrin 類の多様性志向型全合成、第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2017 年
- ⑧ 西山大亮 他、Strictamine の全合成研究、第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2016 年
- ⑨ Hiroshi Kumagai 他、Gold-catalyzed construction of tetracyclic skeleton for aspidosperma alkaloid synthesis: Synthetic study on (±)-aspidospermi-

dine, ISONIS-10, 2016 年

- ⑩ Hiroaki Ohno、Gold-catalyzed cascade cyclizations of alkynes for construction of nitrogen heterocycles, *Pacificchem* 2015, 2015 年
- ⑪ 黒柳友子 他、ケモカイン受容体 CXCR7 選択的リガンドの構造最適化研究、第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2015 年
- ⑫ 山本昂輝 他、環境調和型 NK3 受容体拮抗剤の創製研究、第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2015 年
- ⑬ 松田優佳 他、共役ジインとピロールを用いた金触媒[4+2]型インドール合成と縮環骨格構築への展開、第 45 回複素環化学討論会、2015 年
- ⑭ 田口将光 他、プロパルギル転位を伴う共役ジインの金触媒三連続環化反応を用いたカルバゾールの合成、第 45 回複素環化学討論会、2015 年
- ⑮ Shinya Oishi 他、Development of novel CXCR7 ligands by selectivity switch from CXCR4 antagonists with a cyclic pentapeptide scaffold, *AIMECS2015*, 2015 年
- ⑯ 黒柳友子 他、ケモカイン受容体 CXCR7 選択的リガンドの構造最適化研究、第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2015 年

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp//seizo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 信孝 (FUJII, Nobutaka)
京都大学・大学院薬学研究科・名誉教授
研究者番号： 60109014

(2) 研究分担者

大野 浩章 (OHNO, Hiroaki)
京都大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号： 30322192

(3) 連携研究者

仲西 功 (NAKANISHI, Isao)
近畿大学・薬学部・教授
研究者番号： 10362576

大石 真也 (OISHI, Shinya)
京都大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号： 80381739