

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2006～2009

課題番号：18209002

研究課題名（和文） 生体機能分子の独創的高効率合成と創薬研究

研究課題名（英文） Creative and Highly Efficient Synthesis of Biologically Functional Molecules and Its Application in Drug Development Study

研究代表者

北 泰行（KITA YASUYUKI）

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：00028862

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、合成化学、生体関連物質、生薬・天然物化学、有機反応学、ヘテロ環化学、不斉合成

## 1. 研究計画の概要

本研究では、これまでに申請者らが見出した独創的な基盤合成技術を駆使して、優れた生物活性を有するが微量しか得られず、複雑な高次構造を有する生物活性天然物の全合成と生体機能物質の大量合成を行う。実用性や環境調和に重点を置きながら複雑な構造を有する生体機能分子や天然物群の全合成および簡便・大量合成を確立するとともに、他研究所や研究科の、独自に薬物評価系を開発している基礎医学研究者と連携して創薬研究を推進する。コンピューター支援による薬物解析と設計を行い合目的な創薬研究へ展開し、本研究の完成を期す。

## 2. 研究の進捗状況

(1) キノン・スピロ型抗癌剤に関連して、天然からの入手が難しく非常に合成が困難な抗腫瘍海洋アルカロイド、ディスコハブジン A の世界初の全合成に続き、ディスコハブジン B の全合成にも成功した。ディスコハブジン A は *in vivo* で活性が失われるので、生体内でも安定なアナログ類の合成も行った。続いて、芳香族 Pummerer 型反応を連続的に利用する新規スピロケタール構造構築法を応用して、強いヒトテロメラーゼ阻害活性を有し、新作用機構を持つ抗癌天然物、 $\beta$ -ルプロマイシンのラセミ全合成に世界で初めて成功した。目下、不斉合成を検討しているが、現在、 $\beta$ -ルプロマイシンの A-E 環部に相当する 5 環性化合物の不斉合成に成功したところである。

(2) キラルオキシニウムイオン中間体を利

用する有機合成反応の開発研究の一環として、 $C_2$  対称ヒドロベンゾインを不斉補助基とする独自の方法で、新規な抗菌・抗 HIV 活性を有し注目を集めている (+)-Sch642305 の全合成に成功した。さらに、多くの生物活性化合物中に見られるジオキサスピロ構造の簡便な構築法を確立した。本合成法を用いて、AIDS 治療薬として注目されているスキホスタチンを全合成したので、現在は各種類縁体の合成を推し進めている。他に、光学活性ジオキサスピロ構造を持つ数種の昆虫に含まれている天然物の合成を行った。

(3) これ迄申請者の主研究テーマのひとつである超原子価ヨウ素反応剤を用いる有機合成反応の開発研究の一環として、生物活性天然物であるタニコライド類の全合成を達成した。同時に、有機超原子価ヨウ素反応剤のリサイクルや触媒の利用に成功し、新しい研究展開がスタートした。環境調和型の実用的合成に成功し、高選択的な不斉酸化を実現する新規キラルヨウ素反応剤の開発研究を鋭意検討中である。

また、他研究科の基礎医学研究者と連携し、コネキシン 26 が癌の自然転移に深く関係することを明らかにし、これを選択的に阻害する新規オレアミド誘導体およびその蛍光標識アナログの開発に成功した。ごく最近、コネキシン 26 の X 線構造が明らかにされたので、本研究者との共同研究によるドッキングスタディを検討中である。

## 3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。

(理由)

キノン・スピロ型抗癌剤に関連して、当初目標としていたターゲット天然物の不斉合成を達成し、また、ルプロマイシンの不斉合成も完成間近である。キラルオキシニウムイオン中間体を利用する有機合成反応に関しても、既に数種の生物活性天然物の不斉合成に応用した。これらの得られた化合物は、他研究所や研究科と共同研究の下、構造活性相関研究を行っており、新しい作用機作を有する新規医薬候補化合物として興味深い成果が得られつつある。

超原子価ヨウ素反応剤を用いる有機合成反応の開発では、見出した基盤反応を応用し、合成目標とした天然物やいくつかの生物活性天然物の鍵骨格の構築を達成した。当初の予想を超える、興味深い新規な反応性を見出すことができ、有機合成に有用ないくつかの反応剤を開発することができた。これらは、独自に開発したりサイクルや触媒の利用法へと組み込むことで、実用性や環境調和に重点を置いた合成手法を着々と確立しつつある。

また、癌の自然転移を抑制する新規オレアミド誘導体は、現在生物学的研究試薬として市販化するに至っている。

以上の研究成果は当初3年間に予定した研究計画に適ったものであり、目標は予想以上に達成出来ていると考えている。成果の発表については、欧文誌55件、国内外の学会発表は計100回以上、図書12件、特許7件と順調に公表している。

#### 4. 今後の研究の推進方策

平成21年度は本基盤Aの最終年度であったが、当初の目標よりも早く合成が完了するなど予想の範疇を超える成果が得られたので、そのことにより、さらに大きな研究目標に変更せざるを得なくなった。そこで、「創薬を志向した生体機能分子の創生研究：独創的有機合成によるアプローチ」として前年度申請し、新たに平成21-24年度の基盤Aとして採択された。今後、我々が培ってきた一般性の高いサステイナブル合成技術をより広視野な観点から応用したい。すでに合成に成功したルプロマイシン、スキホスタチン、ディスコハブリン類などの数種の生物活性天然物を基とする創薬研究に加え、これまでの基礎研究を通じて構築した製薬・ファインケミカル分野で実績を持つ多くの信頼できる企業との連携のもと、サステイナブル合成を鍵とする創薬研究および新規生体機能物質の創生を推し進める。超原子価ヨウ素反応剤を用いる不斉ラクトン化反応が可能になったので、ラクトナマイシンFを含む2, 3の有用な生物活性を有する天然物の全合成を

計画している。独自のサステイナブル合成法をさらに洗練し、新しい作用機作を有する生物活性物質の創生や医薬品をはじめとするファインケミカル合成を確立したい。環境調和型合成を鍵とする本研究の進展により、日本が世界第2位の産出国である典型元素のヨウ素を効果的に活かした「ホームメイド」なサステイナブル精密合成の発展に貢献したい。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計55件)

著者名：S. Akai, K. Kakiguchi, Y. Nakamura, I. Kuriwaki, T. Dohi, S. Harada, Y. Kita 論文標題：The first total synthesis of (±)-rubromycin via double aromatic Pummerer-type reactions 雑誌名：*Angewandte Chemie, International Edition* 巻：46 発行年：2007 ページ：7458-7561 査読：有

著者名：Y. Ohba, Y. Kanao, N. Morita, E. Fujii, M. Horai, H. Hirose, D. Miura, A. Watari, M. Yutsudo, N. Yabuta, A. Ito, Y. Kita, H. Nojima 論文標題：Oleamide derivative suppress both tumor growth and spontaneous metastasis by inhibiting onnexin 26 雑誌名：*International Journal of Cancer* 巻：121 発行年：2007 ページ：47-54 査読：有

著者名：Y. Kita, A. Morimoto, M. Ito, C. Ogawa, A. Goto, T. Dohi 論文標題：Metal-free oxidative cross-coupling of unfunctionalized aromatic compounds 雑誌名：*Journal of the American Chemical Society* 巻：131 発行年：2009 ページ：1668-1669 査読：有

[学会発表](計100件以上)

[図書](計12件)

[産業財産権]

出願状況(計5件)

取得状況(計2件)