

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 C

研究期間：2006～2008

課題番号：18590103

研究課題名（和文） 医薬品化学を指向したヌクレオシド誘導体の合成研究

研究課題名（英文） Synthesis of Nucleoside Derivatives with the Aim of Developing New Antiviral and Antitumor Agents

研究代表者

吉村 祐一

東北薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00230813

## 研究成果の概要：

新しい抗ウイルス薬や抗癌剤の開発を目指し、核酸の構成成分であるヌクレオシドをベースに新規誘導体のデザインと合成を行った。本研究で合成したヌクレオシド誘導体は、通常のヌクレオシド分子の一部を炭素原子や硫黄原子を含む他の分子で置き換えたものや、構造の一部に炭素鎖による架橋構造を導入し、構造を固定化したものなどである。合成した化合物の中で、シクロヘキセン環をヌクレオシドの糖部と置き換えた誘導体が、弱いながらエイズの原因ウイルスである HIV に対して阻害効果を示した。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,500,000	0	1,500,000
2007 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：6804

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：ヌクレオシド，抗 HIV 活性，光延反応，Pummerer 反応，ラジカル環化反応，  
イソヌクレオシド，炭素環ヌクレオシド

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 核酸系代謝拮抗剤は、癌・ウイルスに対する化学療法薬として、临床上広く使われている。しかし、核酸系代謝拮抗剤に限らず、化学療法剤の多くが、長期使用に伴う薬剤耐性株の出現により治療効果が限定的なものになるなど、様々な問題を内包している。AIDS 治療における、ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）についても、薬剤耐性ウイルスの出現は深刻な問題であり、新規 NRTI

の開発は、現在においても解決を要する緊急の課題であるといえる。

(2) 核酸系医薬品では、アンチセンス医薬がサイトメガロウイルスを原因とするウイルス性網膜炎の治療薬として欧米で認可されている。しかし、安定性等の理由から、投与に関しては眼球注射が必要であるなど問題が多い。このようにアンチセンスを含む核酸医薬については、次世代の医療技術として注目が大きい反面、技術的に克服しなければ

らない課題が山積しているのも事実である。特に、より安定かつ選択的な核酸医薬分子の開発がこの分野における最も重要な課題といっても過言ではない。

## 2. 研究の目的

報告者は、1) 新規抗ウイルス性ヌクレオシドの探索、2) アンチセンス医薬への応用を目指した機能性ヌクレオシドの開発、の2点を目的として、新規ヌクレオシド誘導体のデザインと合成を行うこととした。一方、多様なヌクレオシド誘導体の創製を行う上で、新たな合成手法の開発は必須である。そこで、ヌクレオシド合成化学で使用可能な新規反応の開発についても検討を行い、開発した反応を積極的に新規誘導体の合成へと利用することを考えた。

## 3. 研究の方法

先に述べた目的を達成するため、以下に示す2つの課題を企画・検討することとした。

(1) 新規抗ウイルス性ヌクレオシド誘導体のデザインと合成に関する研究：

抗ウイルス性ヌクレオシド候補として、イソヌクレオシド、4'-チオアピオヌクレオシド誘導体、及び炭素環ヌクレオシドを選び、その合成法の開発を含め検討した。

(2) コンホメーション固定型機能性ヌクレオシドの合成と新規ラジカル環化反応の開発：

アンチセンス分子へ応用可能な機能性ヌクレオシドとして、塩基部と糖部を炭素架橋により固定した炭素架橋シクロヌクレオシド(C-シクロヌクレオシド)を選び、その合成法として新規ラジカル環化反応の開発を検討した。

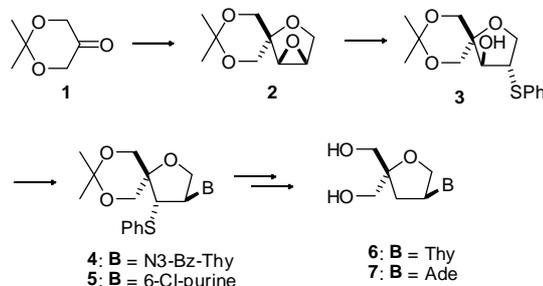
## 4. 研究成果

(1) 新規抗ウイルス性ヌクレオシド誘導体のデザインと合成に関する研究：

イソヌクレオシド類の新規合成法の開発：

アセタールにより保護したジヒドロキシアセトン1に対し、プロパギルアルコールより調整したGrignard試薬の付加を行い、さらに2重結合への還元、エポキシ化を経てエポキシ体を合成した。エポキシ体は、光延反応条件により環化し、オキサビシクロ体2とした。オキサビシクロ体2は、チオフェニルによるエポキシ環の開環により3-(チオフェニル)アルコール誘導体3とした後、光延反

応により核酸塩基の導入を行い、イソヌクレオシド誘導体4、5へと変換した。同反応では、チオフェニル基の転位の後、核酸塩基の求核攻撃が進行し、目的とするイソヌクレオシド誘導体を選択的に与えた。さらに、チオフェニル基のラジカル条件による除去、脱保護を経て、4-β-D-ロキシメチルイソチミジン6及びイソアデノシン7を合成した。



新規双環性ヌクレオシドの合成：

前述のイソヌクレオシド合成法に従い、ジオキサビシクロ誘導体のエポキシ環を

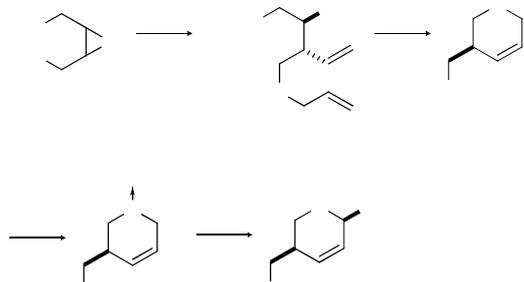
メトキシベンジルメルカプタンで開裂し、さらに光延反応による核酸塩基の導入を行い、イソヌクレオシド誘導体8、9へと導いた。このイソヌクレオシド誘導体のアセタール基の除去とメシル化、さらにパラメトキシベンジル基の脱保護を経てチオール体10、11とした後、さらにチエタン環の構築、脱保護等を行い、目的とするチエタン縮環イソチミジン12及びチエタン縮環イソアデノシン13の合成を達成した。



環拡張型4'-チオアピオヌクレオシドの合成：

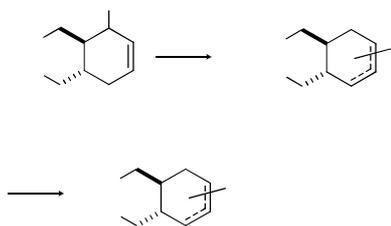
*cis*-2-ブテン-1,4-ジオールより得られる既知のエポキシ体14を出発原料とし、ビニル求核剤によるエポキシ環の開環を行い、さらに、1級アルコール部にアリールスルホニル基を導入し、アリルメルカプタンとの処理によりアリルスルフィド体15へ誘導した。アリルスルフィド体15の開環メタセシス反応によりジヒドロチオピラン骨格を構築した後、側鎖部分の減炭により、ジヒドロチオピラン誘導体16を合成した。ジヒドロチオピラン誘導体16は、対応するスルホキシド誘導体17とした後、申請者らが開発したPummerer型チオグ

リコシル化反応に付し、さらに数工程を経て環拡張型4 $\epsilon$ -アピオヌクレオシド**18**へと導いた。



超原子価ヨウ素試薬を用いた炭素環ヌクレオシドの合成：

炭素環ヌクレオシドを合成する新たな方法として、超原子価ヨウ素試薬によるアリルシランの極性逆転を基盤とする核酸塩基との酸化のカップリング反応を開発した。モデル実験により反応条件を検討した後、同反応を利用しシクロヘキセン環を疑似糖部とする新規炭素環ヌクレオシド誘導体**21**の合成を行った。

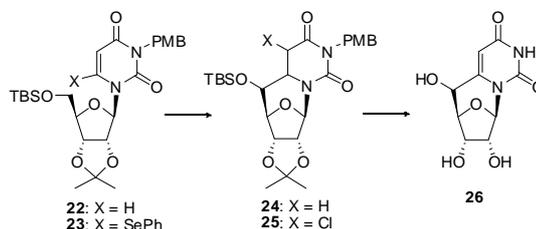


(2) コンホメーション固定型機能性ヌクレオシドの合成と新規ラジカル環化反応の開発

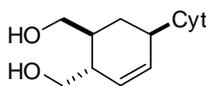
分子内水素引き抜き反応と連続したラジカル環化反応によるC-シクロヌクレオシドの合成：

報告者らが開発したLiHMDSによるウリジン6位リチウム化反応 (*Org. Lett.* **2004**, *6*, 1793) を用い、5 $\epsilon$ -TBS-2',3 $\epsilon$ -イソプロピリデン-N<sup>3</sup>-(4-メトキシベンジル)ウリジンの6位へのフェニルセレン基の導入を行い、6-フェニルセレノウリジン誘導体**23**を合成した。6-フェニルセレノウリジン誘導体を、AI BN存在下、トリス(トリメチルシリル)シランと処理したところ、期待通り分子内水素引き抜き反応とこれに連続したラジカル環化反応が進行し、5,6-ジヒドロ-6,5 $\epsilon$ -シクロウリ

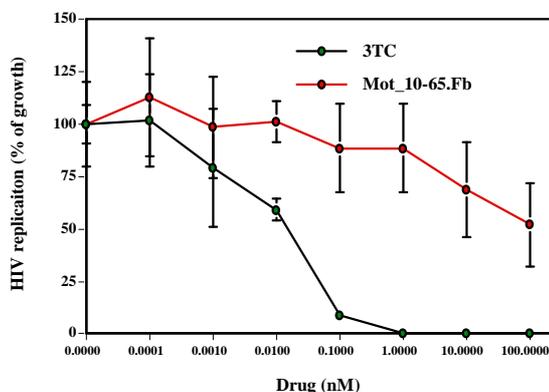
ジン**24**が得られた。5,6-ジヒドロ-6,5 $\epsilon$ -シクロウリジンの5位をクロル化し5-クロロ体**25**とした後、DBUと処理し5,6位間の2重結合を回復し、さらに、脱保護を行い、目的とする6,5'-C-シクロウリジン**26**の合成を達成した。



今回、開発した反応・合成法は、従来のイソヌクレオシド、炭素環ヌクレオシド、C-シクロヌクレオシドの合成法とは異なり、多彩な新規誘導体の合成法に道を開くものである。特に、合成したイソヌクレオシド、炭素環ヌクレオシド、C-シクロヌクレオシドは、いずれもアンチセンスなどの核酸医薬となる機能性オリゴデオキシヌクレオチドのヌクレオシドユニットとして利用可能なものである。このように本研究の成果は、今後の新規核酸医薬の開発につながる重要な知見と考えられる。また、今回合成した化合物について、抗 HIV 活性の評価を行った。その結果、炭素環ヌクレオシド**21**の4種のジアステレオマーの内、化合物**21a** (下図、Mot-10-65Fb) にのみ、抗 HIV 活性が認められた。今回化合物**21a**に見出された活性は弱いものであるが、化合物**21a**の構造は、従来のNRTIと異なる新規骨格を有している。従って、今回、報告者が見出した本化合物は、新規抗 HIV 性ヌクレオシドを探索する上でのリード化合物となるものである。



**21a** (Mot-10-65Fb)



5. 主な発表論文等  
(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7件)

Yoshimura, Y.; Kuze, T.; Ueno, M.; Komiya, F.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Kano, F.; Yamada, K.; Asami, K.; Kaneko, N.; Takahata, H.

A Practical Synthesis of 4'-Thioribonucleosides  
*Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 591-594.

(査読有)

Yoshimura, Y.; Asami, K.; Matsui, M.; Tanaka, H.; Takahata, H.

New Synthesis of (±)-Isonucleosides  
*Org. Lett.* **2006**, 8, 6015-6018. (査読有)

Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Wachi, K.; Satoh, S.; Takahata, H.

Synthesis of 6,5'-C-Cyclouridine by a Novel Tandem Radical Hydrogen Transfer and Cyclization Reaction

*Synlett* **2007**, 111-114. (査読有)

Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Takahata, H.

Design and Synthesis of a Novel Ring-expanded 4'-Thio-apio-nucleoside Derivatives

*Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4519-4522.

(査読有)

Yoshimura, Y.; Ohta, M.; Imahori, T.;

Imamichi, T.; Takahata, H.

A New Entry to Carbocyclic Nucleosides: Oxidative Coupling Reaction of Cycloalkenylsilanes with a Nucleobase Mediated by Hypervalent Iodine Reagent

*Org. Lett.* **2008**, 10, 3449-3452. (査読有)

吉村祐一

コンホメーション固定型アナログである炭素環シクロヌクレオシドの合成と応用研究

東北薬科大学研究誌 **2008**, 55, 9-22.

(査読有)

吉村祐一, 高畑廣紀

グリコシド結合形成反応の開発と新規生物活性ヌクレオシド誘導体合成への展開  
有機合成化学協会誌, **2009**, 67, in press

(査読有)

[学会発表](計14件)

4'-置換イソヌクレオシドの合成 浅見和弘, 吉村祐一, 松井祐充, 田中博道, 高畑廣紀

日本薬学会第126年会, 2006年3月28日, 仙台国際センター(仙台)

Pummerer型チオグリコシル化反応における位置選択性

山崎佳子, 吉村祐一, 高畑廣紀

日本薬学会第126年会, 2006年3月30日, せんだいメディアテーク(仙台)

新規代謝拮抗剤の開発を目指した4'-チオヌクレオシド誘導体の合成研究

吉村祐一

平成18年度日本薬学会東北支部学術講演会, 2006年7月8日, 東北大学薬学部(仙台)

水素転移を伴う連続ラジカル環化反応による炭素架橋シクロヌクレオシドの合成  
吉村祐一, 和知克典, 山崎佳子, 高畑廣紀

第45回日本薬学会東北支部大会, 2006年10月29日, 山形大学(山形)

新規抗ウイルス剤の創製を目指した4'-チオヌクレオシド誘導体の合成

吉村祐一, 山崎佳子, 浅見和弘, 高畑廣紀

第25回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2006年11月29日, 名古屋国際会議場(名古屋)

2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.0]heptaneを糖部とする新規ヌクレオシド誘導体の合成

吉村祐一, 浅見和弘, 高畑廣紀

東北薬科大学 ハイテクリサーチシンポジウム, 2007年5月25日, 東北薬科大学(仙台)

酸化的カップリング反応を利用した炭素環ヌクレオシドの新規合成法の開発研究  
太田匡俊, 吉村祐一, 今堀龍志, 高畑廣紀

第46回日本薬学会東北支部大会, 2007年10月28日, 東北薬科大学(仙台)

双環構造を糖部に有する新規ヌクレオシド誘導体のデザインと合成

吉村祐一, 浅見和弘, 高畑廣紀

第26回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2007年11月29日, グリーンホール相模大野(相模大野市)

超原子価ヨウ素試薬を用いた酸化的カップリング反応による炭素環ヌクレオシドの合成研究

太田匡俊, 吉村祐一, 今堀龍志, 高畑廣紀

日本薬学会第128年会, 2008年3月26日, パシフィコ横浜(横浜)

新規ヌクレオシド誘導体のデザインと合成

吉村祐一

日本薬学会第128年会, 2008年3月28日, パシフィコ横浜(横浜)

Design and Synthesis of Novel Isonucleoside Derivatives Built on an

2-Oxa-6-thiabicyclo[3.2.0]heptane  
Scaffold

Yuichi Yoshimura, Kazuhiro Asami,  
Hiroki Takahata

The 12th Japan-Korean Joint  
Symposium on Drug Design and  
Development, 2008年5月15日, 戦災復興  
記念館(仙台)

ヌクレオシド誘導体の新規合成法開  
発と医薬品化学研究への応用

吉村祐一

第275回薬学研究セミナー(東北大  
学), 2008年5月23日, 東北大学薬学部  
(仙台)

環拡張型4'-チオヌクレオシド誘導体  
の合成

山崎佳子、吉村祐一、高畑廣紀

日本薬学会第129年会, 2009年3月27日,  
国立京都国際会館(京都)

4'-チオヌクレオシドの改良合成法

吉村祐一、新田 梢、高畑廣紀

日本薬学会第129年会, 2009年3月27日,  
国立京都国際会館(京都)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

吉村 祐一

東北薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号:00230813

### (2)研究分担者

なし

### (3)連携研究者

なし