

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009年度～2011年度

課題番号：21590123

研究課題名（和文）4'位が分岐した構造を有する4'-チオヌクレオシドの合成法の開発とその生物活性

研究課題名（英文）Synthesis of 4'-substituted 4'-thionucleosides and evaluation of its biological activity

研究代表者：原口 一広 (HARAGUCHI KAZUHIRO)

昭和大学・薬学部・准教授

研究者番号：10218638

研究成果の概要（和文）：

4位にエチニル基あるいはシアノ基を有する4-チオフラノイドグリカールを合成する方法を開発した。グリカールは核酸塩基とのグリコシル化、2'位のヨウ素置換基のラジカル的な還元と脱保護を経て標的化合物である4'-エチニル-2'-デオキシ-4'-チオヌクレオシドや4'-シアノ-2'-デオキシ-4'-チオシチジンへ変換することができた。また、エチニル基を有する糖供与体から1-O-アセトキシ-4-エチニル-4-チオリボフラノースを合成し、4'-エチニル-4'-チオシチジンへ変換することができた。本研究により合成した4'-エチニル-2'-デオキシ-4'-チオグアノシンが低い細胞毒性とともに極めて強力な抗HIV活性を示すことを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Synthetic method for 4-thiofuranoid glycal having ethynyl or cyano group at the 4'-position has been developed. On the basis of electrophilic glycosidation between the glycals and nucleobase as a key step, the target 4'-ethynyl (or cyano)-2'-deoxy-4'-thionucleosides could be obtained. The antiviral evaluation revealed that 4'-ethynyl-2'-deoxy-4'-thioguanosine was found to be highly potent and less toxic NRTI. 4-Ethynyl-4-thioribose derived from 4-Thiofuranoid glycal derived served as glycosyl donor in Vorbrüggen glycosidation to give the target 4'-ethynyl-4'-thiocytidine.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21年度	1,500,000	450,000	1,950,000
22年度	1,000,000	300,000	1,300,000
23年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

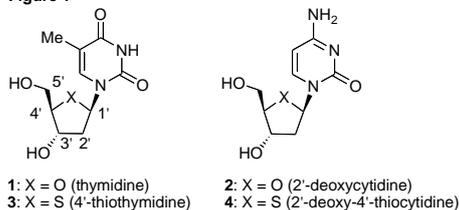
科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：ヌクレオシド、グリカル、チオ糖、グリコシル化、抗ウイルス活性

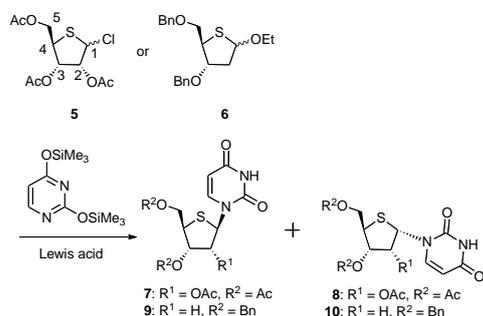
1. 研究開始当初の背景

核酸の構成成分であるチミジン(1)や 2'-デオキシチミジン(2)のフラノース環の酸素原子が硫黄原子で置き換わった 4'-チオチミジン(3)ならびに 2'-デオキシ-4'-チオシチジン(4)が顕著な生物活性を示すことが見出されて以来、4'-チオヌクレオシドは新しいタイプの核酸系代謝拮抗剤を開発するためのリード化合物として注目を集めるようになった (Figure 1)。従来、4'-チオヌクレオシドは

Figure 1



Scheme 1



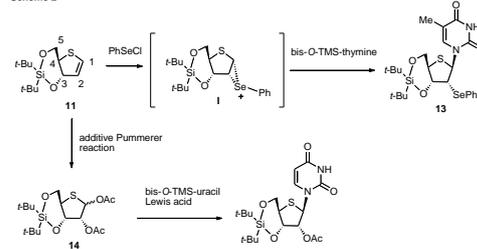
1位に脱離基を有するチオ糖(5あるいは6)と核酸塩基との縮合反応により主として合成されていた (Scheme 1)。この方法では、生物活性の発現に必要なβ-アノマー(7あるいは9)と共に、その立体異性体であるα-アノマー(8あるいは10)が生成するという欠点が指摘されていた。特に、2-デオキシ糖6のグリコシル化では、主成績体はα-アノマー10であった。

以上の背景のもと、申請者は4-チオフラノイドグリカルを糖供与体として用いる核酸塩基とのグリコシル化反応により、目的とするβ-アノマーを選択的に合成する方法を世界に先駆けて報告した。即ち、求電子剤としてPhSeClを用い、3,5-O-(ジ-tert-ブチルシリレン)-4-チオフラノイドグリカル(11)とシリル化したチミンとのグリコシル化を行なうと、三員環のカチオン中間体Iを経て4'-チオチミジン誘導体のβ-アノマー(13)が単一

の異性体として得られる。また、11を4-チオリボフラノース(14)へ変換した後、ルイス酸を用いるグリコシル化により、4'-チオリボヌクレオシドのβ-アノマー(15)の選択的な合成も可能にした。

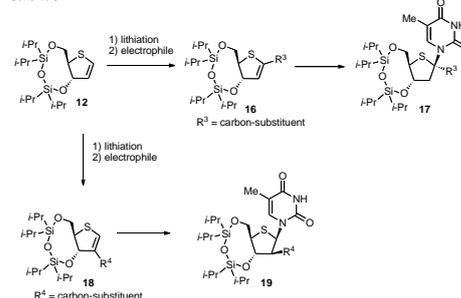
一方、3,5-O-(1,1-テトライソプロピルジシロ

Scheme 2



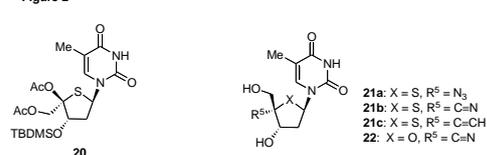
キサン-1,3-ジイル)-4-チオフラノイドグリカル(12)の位置選択的なリチウム化により、1位あるいは2位に炭素置換基を有するグリカル16あるいは18を合成し、求電子的グリコシル化反応により1'位あるいは2'-β位に炭

Scheme 3



素鎖の分岐した新規ヌクレオシド誘導体17および19の合成も報告した。この研究の一環として、グリカル12から合成した4'-アセトキシ体20とシリコン試剤との置換反応により、4'-置換4'-チオチミジン(21)の合成を行った。合成した新規ヌクレオシドの抗HIV活性を調べたところ、4'-アジド体(21a)、4'-シアノ体(21b)および4'-エチニル体(21c)が強力な阻害活性を示すことが明らかとなった。特に、シアノ体21bならびにエチニル体21cはエイズ治療薬として用いられている

Figure 2



lamivudine に耐性のウイルスに対しても阻害活性を示し、宿主細胞に対する毒性も低いことが判った。選択毒性の指標となる **selectivity index (SI, CC₅₀/IC₅₀)** について、4'-置換チミジンとその 4'-チオ誘導体の比較を行なったところ、シアノ体 **21b** (SI; 1586) は 4'-シアノチミジン (**22**) (SI; 500) よりも高い選択毒性を示すことが明らかとなった。

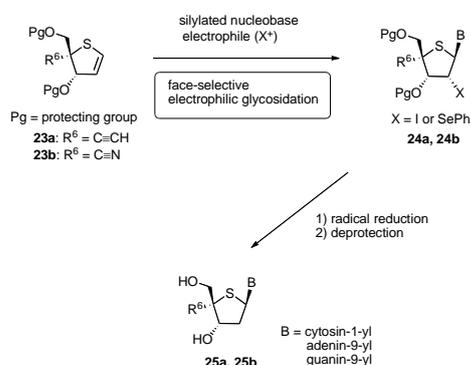
以上の知見から、申請者らは 4'位にシアノ基やエチニル基が分岐した 4'-チオヌクレオシドの抗ウイルス活性や抗腫瘍活性に興味を持った。しかしながら、求核的な置換反応を基盤とする **21b** や **21c** の合成は以下のような欠点があった； 1) シアノ化の収率が低い (35%)、2) エチニル体の合成はシアノ体の化学変換に基づいていた。

2. 研究の目的

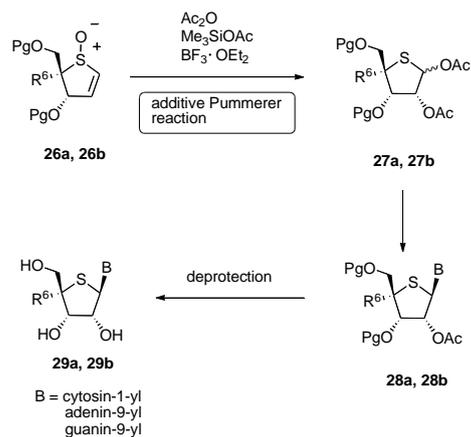
申請者らは、4'位にエチニル基やシアノ基を有する 4'-チオヌクレオシドのより優れた合成法の開発を目指して、4'位に置換基を有する 4'-チオフラノイドグリカールを糖供与体として用いる新規合成法を企図した。即ち、4'位にエチニル基あるいはシアノ基を有する 4'-チオフラノイドグリカール (**23a**; R = C≡CH, **23b**; R = C≡N) とシリル化した核酸塩基との面選択的なグリコシル化により **24a** あるいは **24b** が得られる。グリコシド成績体 **24** は 2'位の置換基(X)のラジカル還元と水酸基の脱保護により目的とする 4'-エチニル- (**25a**) あるいは 4'-シアノ-2'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド (**25b**) が得られる (Scheme 4)。

一方、**23** の S-オキシド (**26**) の additive Pummerer 転位反応により、4'位にエチニル基あるいはシアノ基が分岐した 4'-チオリボフラノース (**27a**, **27b**) が得られる。得られた **27** はルイス酸の存在下での核酸塩基との縮合反応により、4'-チオリボヌクレオシドのβ-アノマー (**28**) が選択的に得られる。引き続き、**28** の糖部水酸基の脱保護を行なうことにより 4'-エチニル-および 4'-シアノ-4'-チオリボヌクレオシド (**29a**, **29b**) が合成できる (Scheme 5)。

Scheme 4



Scheme 5

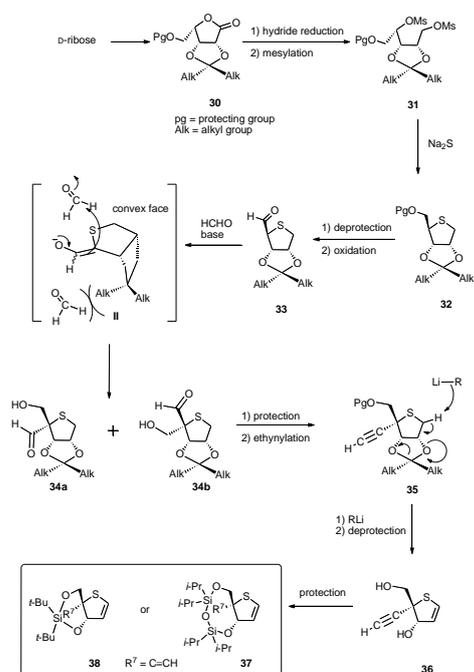


本研究はグリカール **23** を共通の原料に用い、4'位にエチニル基あるいはシアノ基が分岐した 2'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド (**25**) および 4'-チオリボヌクレオシド (**29**) の新規な合成法を開発すると共に、合成したヌクレオシド誘導体の抗ウイルス活性および抗腫瘍活性を系統的に調べることを目的とする。

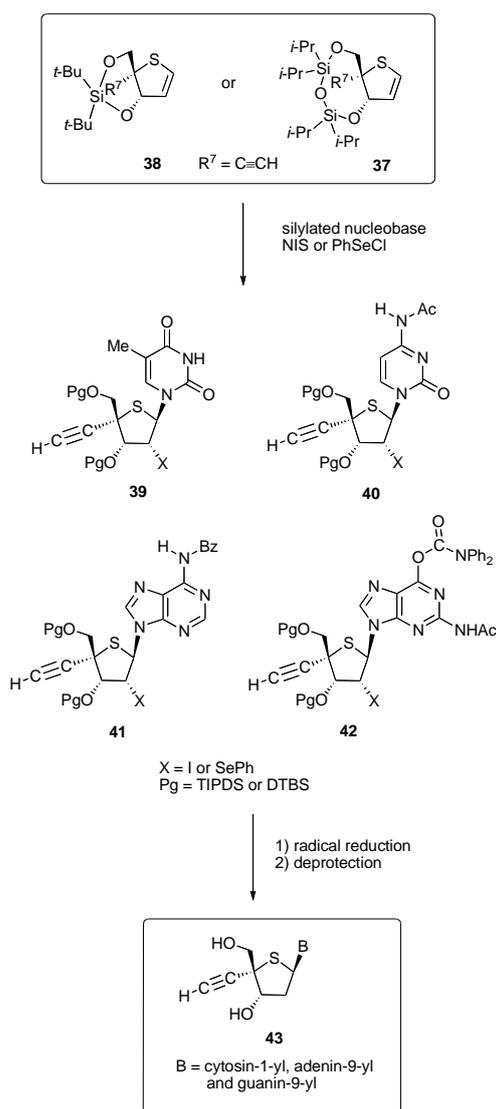
3. 研究の方法

グリカールの 4'位に炭素鎖を導入する方法として、アルデヒド (**33**) のアルドール反応を用いる (Scheme 6a,b)。アルデヒド **33** の合成は D-リボースを原料に用いて行なう。文献に従い D-リボースから調製した α-L-リボノラクトン (**30**) をヒドリド還元し、引き続きメシル化により **31** を合成する。ジメシル体 **31** は Na₂S との閉環反応によりテトラヒドロチオ

Scheme 6a



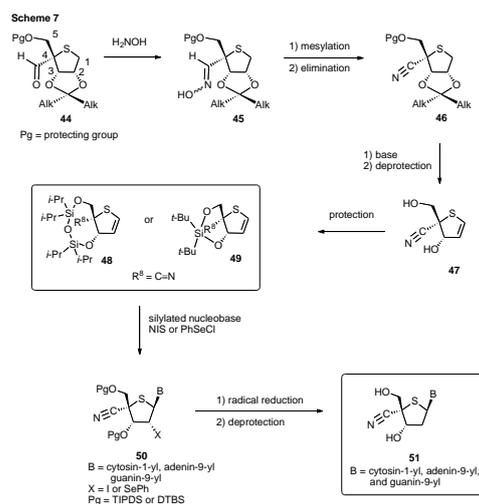
Scheme 6b



フェン誘導体(32)とした後、一級水酸基の脱保護と酸化反応により、アルドール反応の基質となる **33** を得る。次に、アルデヒド **33** を塩基性条件下、ホルムアルデヒドと反応させアルドール成績体 **34a** を合成する。この反応のエノラート中間体 **II** とホルムアルデヒドの反応は、水酸基のアルキリデン保護基の立体障害によりコンベックス面で反応し、目的の立体化学を有するアルドール **34a** が主成績体として得られると考えられるが、異性体 **34b** の副生を抑えるため、アルキリデンの Alk 部の嵩高さと **34a** と **34b** の生成比を調べ、基質の最適化を行う。アルドール **34a** の水酸基を保護した後、ホルミル基をエチニル基に変換し、**35** を得る。エチニル体 **35** はアルキリチムで処理すると、酸性度の高い 2 位の水素原子の引抜きを開始段階とする脱離反応が

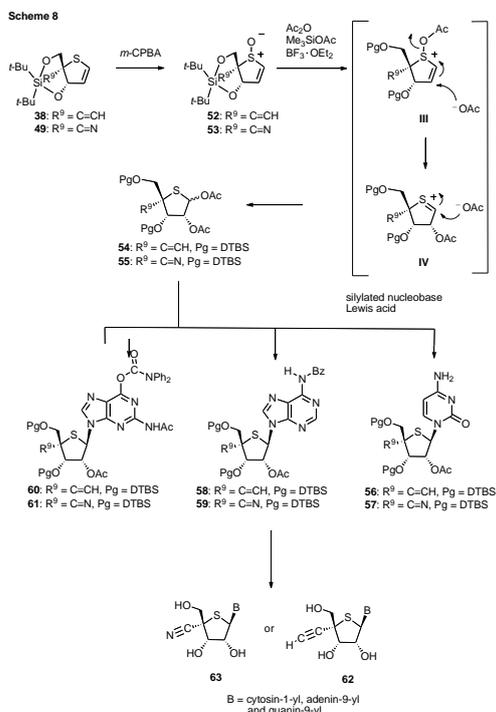
進行し、グリカール **36** が得られる。グリカール **36** は水酸基を 1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン(TIPDS)基あるいはジ-*tert*-ブチルシリレン(DTBS)基で保護することにより、糖供与体となる **37** および **38** へ変換する。合成したグリカール **37** および **38** は、*N*-ヨードコハク酸イミド(NIS)あるいはフェニルセレネニクロリド(PhSeCl)を求電子剤として用いる核酸塩基とのグリコシル化により、4'-チオヌクレオシド誘導体 **39-42** を得る。このグリコシル化では、求電子剤および糖供与体の水酸基の保護基の種類と単離収率ならびに立体選択性の関係を調べ、最適条件を設定する。ヌクレオシド **39-42** は 2'位の置換基(X)のラジカル的な還元と脱保護により、標的化合物 **43** へ変換する。本研究により合成した新規 4'-エチニル-2'-デオキシ-4'-チオヌクレオシド **43** は抗ウイルス活性や抗腫瘍活性について系統的に調べる。

平成 21 年度の研究計画・方法で述べた操作に従い合成したアルドール **44** をオキシム **45** とし、メシル化/脱離反応に付すことによりシアノ体(**46**)を合成する(Scheme 7)。シアノ体 **46** はアルキリチウムで処理することにより、グリカール(**47**)へと変換する。グリカール **47** は水酸基を TIPDS 基あるいは DTBS 基で保護することにより糖供与体 **48** ならびに **49** とし、平成 21 年度で確立した最適条件を用い、核酸塩基との求電子的なグリコシル化を行い、**50** を合成する。4'-チオヌクレオシド **50** の 2'位の置換基(X)のラジカル還元/水酸基の脱保護により、標的化合物 **51** を得る。



平成 21 年度の研究計画・方法で合成した 4'-置換 4-チオフラノイドグリカール **38** および **49** を *m*-CPBA で酸化して得られるセレノキンド **52** および **53** を”additive Pummerer”

転位に付し 4-置換 4-チオリボフラノース(**54**, **55**)を合成する (Scheme 8)。糖供与体 **54** および **55** はルイス酸の存在下、核酸塩基との縮合反応により、4'-チオリボヌクレオシド **56-61** へ変換する。最後に脱保護を行なうことにより、新規ヌクレオシド **62** および **63** を合成する。本研究により合成した新規 4'-チオリボヌクレオシド **62** および **63** は抗ウイルス活性や抗腫瘍活性について系統的に調べる。

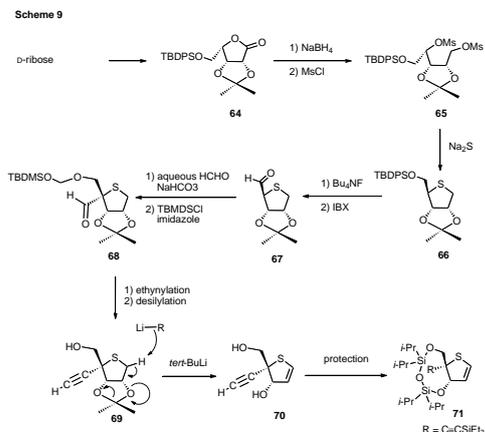


4. 研究成果

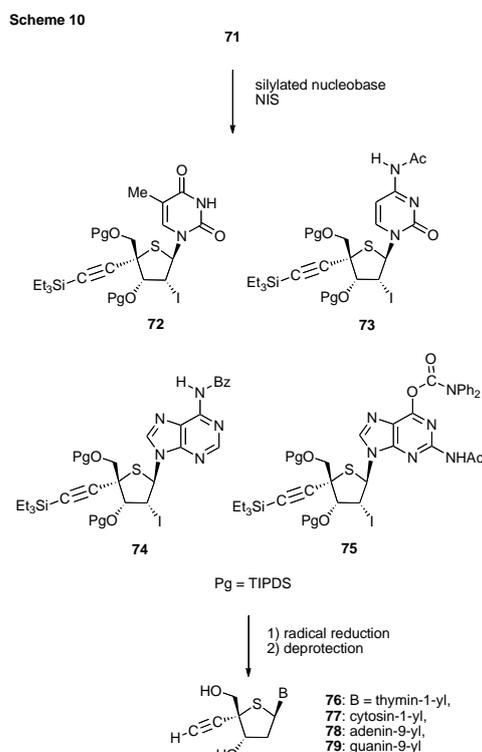
平成 21 年度：4-エチニル-4-チオフラノイドグリカールを糖供与体として利用する 4'-エチニル-2'-デオキシ-4'-チオリボヌクレオシド合成とその抗 HIV 活性に関する研究

D-リボースから調製した α -L-リボノラクトン (**64**) をヒドリド還元し、引き続きメシル化により **65** を合成した (Scheme 9)。ジメシル体 **65** は Na₂S との閉環反応により 3,5-O-イソプロピリデン-1,4-アンヒドロ-4-チオ-D-リボトール (**66**) とした後、一級水酸基の脱保護と酸化反応により、アルドール反応の基質となる **67** を得た。次に、アルデヒド **67** を NaHCO₃ の存在下、ホルムアルデヒドと反応させ、引き続きシリル化によりアルドール成績体 **68** を合成した。アルドール **68** のホルミル基をエチニル基に変換した後、脱シリル化し **69** を得た。エチニル体 **69** を *tert*-ブチルリチウムで処理すると、酸性度の高い 2 位の水素原子の引抜きを開始段階とする脱離反応が進行し、グリカール **70** を得ることができた。グリカール **70** は 1,1,3,3-テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル (TIPDS) 基で水酸基

を、エチニル基をトリエチルシリル基で保護することにより、糖供与体となる **71** へ変換した。



合成したグリカール **71** は、*N*-ヨードコハク酸イミド (NIS) を求電子剤として用いる核酸塩基とのグリコシル化により、グリコシド **72-75** を得ることができた (Scheme 10)。グリコシド **72-75** は 2' 位のヨウ素原子のラジカル還元と脱シリル化により、標的化合物 **76-79** を合成する事ができた。本研究により合成した新規 4'-エチニル-2'-デオキシ-4'-チオリボヌクレオシド **76-79** に抗 HIV 活性が認められた。



平成22年度：4位にオキシム置換基を有する4-チオフラノイドグリカールを糖供与体とする4'-シアノ-2'-デオキシ-4'-チオヌクレオシドの合成

4'-置換-4'-チオチミジンの合成と抗 HIV-1 活性に関する研究の過程で、4'-シアノ-4'-チオチミジン (**21b**) が対応する 4'-シアノ-4'-チオチミジン (**22**) よりも選択毒性の指標となる selectivity index (SI) の値が高いことを見出している (Figure 3, Table 1)。この知見が契機となり、**21b** のチミン塩基がシトシンに置き換わった誘導体 **80** の合成とその抗ウイルス活性に興味を持った。

Figure 3

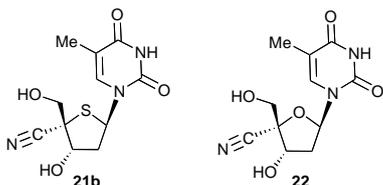
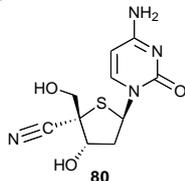


Table 1 SI value of 4'-cyano-4'-thiothymidine **1** and the 4'-oxygen counterpart

4'-substituted 4'-thiothymidine	SI ^a	4'-substituted thymidine	SI ^a
21b	1586	22	500

^a SI = CC₂₅/EC₅₀

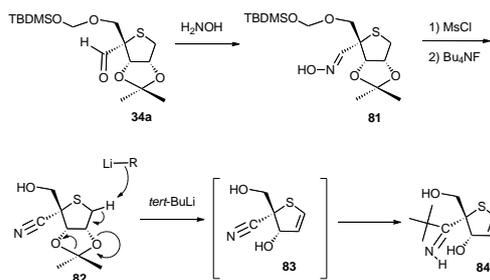
Figure 3



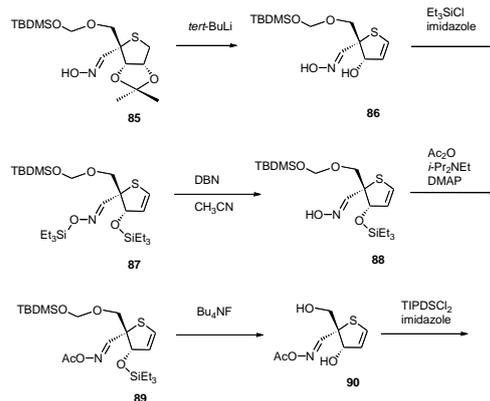
糖供与体となる 4'-シアノ-4'-チオフラノイドグリカール (**83**) の合成をスキーム 11 に示した。アルドール **68** をオキシム **81** へ変換し、メシル化および脱シリル化により得られたシアノ体 **82** を *tert*-ブチルリチウムによる脱離反応に付した。その結果、生成した目的化合物 **83** のシアノ基に *tert*-ブチルリチウムが求核付加したイミノ体 **84** が得られた。

以上の結果から、申請者らはオキシム基を 4 位に有するグリカール **85** を糖供与体として利用することとした。スキーム 12 に示したように **18** を *tert*-ブチルリチウムで処理したところ目的とするグリカール **86** を得ることができた。グリカール **86** をビストリエチルシリル体 **87** とした後、アセトニトリル中、DBN で処理するとオキシム水酸基のシリル基が選択的に脱シリル化を受け、**88** が得られることが判った。化合物 **88** はオキシム水

Scheme 11



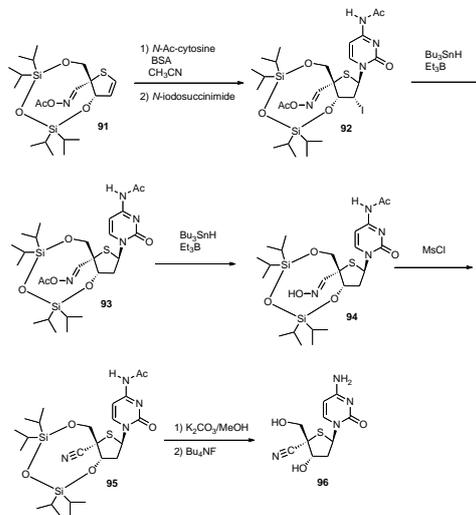
Scheme 12



酸基をアセチル化した後、得られた **89** の脱シリル化を行うことにより **90** へ変換することができた。最後に、テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル (TIPDS) 基で保護することにより糖供与体 **91** を得ることができた。

N-ヨードコハク酸イミド (NIS) の存在下、**91** とシリル化した *N*-Ac-シトシンとの求電子的なグリコシル化を行った (Scheme 13)。その結果、目的とするグリコシド **92** を単一の

Scheme 13

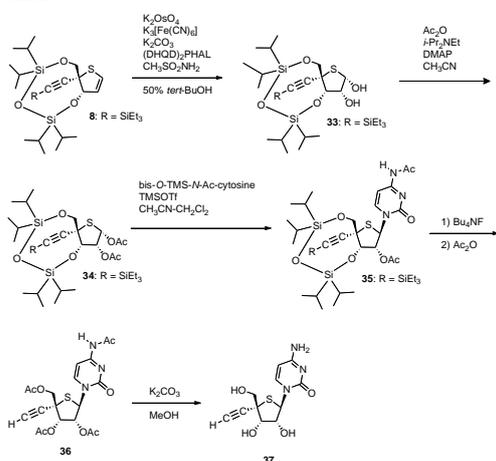


立体異性体として得ることができた。グリコシド **93** はトリエチルボランを開始剤とする水素化トリブチルスズと反応させることにより、2'位のヨウ素置換基の還元を行い、**93** とした。得られた **93** は脱アセチル化によりオキシム **94** へ変換した。オキシム **94** をメシル化したところ、シアノ体 **95** を得ることができた。最後に、脱シリル化により標的化合物である 4'-シアノ-2'-デオキシ-4'-チオシチジン **96** を得ることができた。

平成23年度：4-エチニル-4'-チオフラノイドグリカールを利用する 4'-エチニル-4'-チオリボスクレオシドの合成

平成21年度に合成した 4-エチニル-4'-チオフラノイドグリカール **71** を AD-mix-β と反応させたところ、α-面選択的なジヒドロキシレーションが進行し、4-エチニル-4'-チオリボフラノース (**97**) を得ることができた。引き続き、**97** はアセチル化し、糖供与体 **98** へ変換した。得られた **98** を TMSOTf の存在下、シリル化した N-Ac-シトシンと反応させることにより、目的とするグリコシドのβ-アノマー **99** を得ることができた。グリコシド **99** はテトラブチルアンモニウムフルオリドによる脱シリル化と引き続きアセチル化によりペンタアセテート **100** へ変換した。最後に、メタノール中、炭酸カリウムで処理することにより、標的化合物である 4'-エチニル-4'-チオシチジン **101** を得ることができた。

Scheme 14



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 17 件)

(1) Kubota, Y.; Ishizaki, N.; Kaneda, Y.; Haraguchi, K.; Odanaka, Y.; Tanaka, H.; Kato, N.; Baba, M.; Balzarini, J., "Synthesis and

antiviral evaluation of 4'-alkoxy analogues of 9-(β-D-xylofuranosyl)adenine", *Antiviral Chem. Chemother.* **2009**, *19*, 201-212.

(2) Haraguchi, K.; Matsui, H.; Takami, S.; Tanaka, H. "Additive Pummerer reaction of 3,5-O-(di-*t*-butylsilylene)-4-thiofuranoid glycol: A high yield and β-selective entry to 4'-thioribonucleosides", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2616-2619.

(3) Kubota, Y.; Kunikata, M.; Haraguchi, K.; Tanaka, H., "Solvent effect observed in nucleophilic substitution of 4'-(benzoyloxy)cordycepin with AlMe₃: stereochemical evidence for S_Ni mechanism", *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3402-3405.

(4) Shimada, H.; Kikuchi, S.; Okuda, S.; Haraguchi, K.; Tanaka, H., "Nucleophilic substitution approach to 4'-substituted thymidines by employing 4'-benzenesulfonyl leaving group", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6008-6016.

(5) Kumamoto, H.; Haraguchi, K.; Ida, M.; Nakamura, K. T.; Kitagawa, Y.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Shimbara Matsubayashi, S.; Tanaka, H., "Synthesis of -(±)-4'-ethynyl-5',5'-difluoro-2',3'-dideoxy-3'-deoxy-carbocyclic thymidine: a difluoromethylidene analogue of promising anti-HIV agent Ed4T", *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7630-7636.

(6) Shimada, H.; Kikuchi, S.; Okuda, S.; Haraguchi, K.; Tanaka, H., "Reaction of the 4'-benzenesulfonyl derivatives of thymidine with organosilicon and organoaluminum reagent", *Nucleic Acids Symposium Series* **2009**, *53*, 1-2.

(7) Haraguchi, K.; Shimada, H.; Akutsu, G.; Kimura, K.; Tanaka, H.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Gullen, E. A.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y.-C.; Balzarini, J., "Synthesis and anti-HIV activity of 4'-C-ethynyl-2'-deoxy-4'-thionucleosides", *Nucleic Acids Symposium Series* **2009**, *53*, 97-98.

(8) Kubota, Y. Ehara, M.; Shimada, H.; Haraguchi, K.; Tanaka, H., "Synthesis of 4'-substituted cordycepins via benzenesulfonylation at the 4'-position as a key step", *Nucleic Acids Symposium Series* **2009**, *53*, 99-100.

(9) Kubota, Y.; Nakamura, K.; Ishizaki, N.; Haraguchi, K.; Tanaka, H., "Stereoselective preparation of 1-[5-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-2,3-dideoxy-3-iodo-β-D-*threo*-pentofuranosyl]thymine from thymidine: an efficient entry to 3',4'-unsaturated nucleoside", *Syntheth.*

Commun. **2010**, *40*, 1758-1764.

(10) Haraguchi, K.; Konno, K.; Yamada, K.; Kitagawa, Y.; Nakamura, K. T.; Tanaka, H., "Electrophilic glycosidation employing 3,5-O-(di-*tert*-butylsilylene)-*erythro*-furanoid glycal leads to exclusive formation of the β -anomer: synthesis of 2'-deoxynucleosides and its 1'-branched analogues", *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4587-4600.

(11) Kubota, Y.; Ishizaki, N.; Haraguchi, K.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Tanaka, H., "Synthesis and anti-HIV-1 evaluation of phosphonates which mimic the 5'-monophosphate of 4'-branched 2',3'-didehydro-2',3'-dideoxy nucleosides", *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7186-7192.

(12) Kogo, M.; Saito, I.; Kurata, N.; Sasaki, K.; Ishii, M.; Haraguchi, K.; Kiuchi, Y.; Yamamoto, T., "A questionnaire survey of students who attempted the objective structured clinical examination(OSCE) at the School of Pharmacy, Showa University", *The Showa University Journal of Pharmaceutical Sciences.* **2010**, *1*, 63-71.

(13) Shimada, H.; Kikuchi, S.; Haraguchi, K.; Tanaka, H., "Preparation of 4'-benzenesulfonyl-3'-deoxythymidine and its reaction with organoaluminum and organosilicon reagents", *Carbohydr. Res.* **2010**, *345*, 2616-2622.

(14) Haraguchi, K.; Shimada, H.; Kimura, K.; Akutsu, G.; Tanaka, H.; Abe, H.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Gullen, E. A.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y.-C.; Balzarini, Y. "Synthesis of 4'-Ethyne-2'-deoxy-4'-thioribonucleosides and discovery of a highly potent and less toxic NRTI", *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 692-697.

(15) Haraguchi, K.; Horii, C.; Yoshimura, Y.; Ariga, F.; Tadokoro, A.; Tanaka, H. "An access to the β -anomer of 4'-thio-C-ribonucleosides: hydrogoration of 1-C-Aryl- or 1-C-heteroaryl-4-thiofuranoid glycals and its regiochemical outcome", *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8608-8669.

(16) Kubota, Y.; Ehara, M.; Haraguchi, K.; Tanaka, H. "Phenylsulfanylation of 3',4'-unsaturated adenosine employing thiophenol-*N*-iodosuccinimide leads to 4'-phenylsulfanylcordycepin: synthesis of 4'-substituted cordycepins on the basis of substitution of the phenylsulfanyl leaving group", *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8710-8717.

(17) 原口 一広, "エポキシ糖の反応性を利用する立体制御された分岐糖ヌクレオシドの合成研究: 抗 HIV 活性を有する Festinavir の開発", *昭和大学薬学雑誌*, **2**, 15-29 (2011).

[学会発表] (計 17 件)

(1) 第 129 年回 (2009) (京都)

"フラノイドグリカールを利用する面選択的なグリコシル化反応: アノマー位が分岐したチミジン誘導体の合成研究

原口一広、紺野奇重、田中博道

(2) 第 129 年回 (2009) (京都)

"糖部 4'位のベンゼンスルフェニル化を鍵反応とする 4'-置換コルジセピンの新規合成法の開発"

窪田 豊、江原真理子、熊本浩樹、島田 央、原口一広、田中博道

(3) 第 130 年回 (2010) (岡山)

"*m*-CPBA によるエリスロフラノイドグリカールのタンデム型エポキシ化/*m*-クロロベンゾイルオキシ化反応: psicofuranose 誘導体の新規合成法の開発と糖供与体としての利用"

原口一広、紺野奇重、田中博道

(4) 第 130 年回 (2010) (岡山)

"エポキシ糖の反応性を利用する立体制御された分岐糖ヌクレオシドの合成法の確立: 抗 HIV 活性を有する Festinavir の開発"

原口 一広

(5) 第 130 年回 (2010) (岡山)

"糖部 4'位に置換基を有するヌクレオシドホスホネート誘導体の合成とその抗ウイルス活性"

窪田 豊、石崎伸英、原口一広、田中博道

(6) 第 131 年回 (2011) (静岡)

"糖部 1'位にメチル基を有するジオキサニルヌクレオシドの合成とその抗ウイルス活性"

窪田 豊、金田有里、原口一広、加藤 宣、馬場 昌範、田中博道

(7) 第 131 年回 (2011) (静岡)

"長期投薬患者に対する薬剤師の電話による治療支援の有用性評価"

新田光代、原 和夫、山本信夫、亀井美和子、木内祐二、原口一広

(8) 第 36 回核酸化学シンポジウム (第 7 回国際核酸化学シンポジウム) (2009) (岐阜)

"Synthesis and anti-HIV activity of 4'-C-ethynyl-2'-deoxy-4'-thionucleoside Haraguchi, K.; Shimada, H.; Akutsu, G.; Kimura, K.; Tanaka, H.; Hamasaki, T.; Baba, M.; Gullen, E. A.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y.-C.; Balzarini, J

(9) 第 36 回核酸化学シンポジウム (第 7 回国際核酸化学シンポジウム) (2009) (岐阜)

"Reaction of the 4'-benzenesulfonyl derivatives of thymidine with organosilicon and organoaluminum reagent"

Shimada, H.; Kikuchi, S.; Okuda, S.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.

(10) 第 36 回核酸化学シンポジウム (第 7 回国際核酸化学シンポジウム) (2009) (岐阜)

“Synthesis of 4'-substituted cordyceps via benzenesulfonylation at the 4'-position as a key step”

Kubota, Y. Ehara, M.; Shimada, H.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.

(11) 第19回抗ウイルス療法研究会 (2009) (東京)

4'-C-エチニル-2'-デオキシ-4'-チオヌクレオシドの合成とその抗 HIV 活性

原口一広、島田央、阿久津源太、木村圭吾、田中博道、濱崎隆之、馬場昌範、Elizabeth A. Gullen, Ginger E. Dutschman, Yung-Chi Cheng, Jan Balzarini

(12) 第20回抗ウイルス療法研究会 (2010) (熊本)

“糖部4'位に置換基を有するヌクレオシドホスホネート誘導体の合成とその抗 HIV 活性”

窪田豊、石崎伸英、中村拓司、原口一広、田中博道、濱崎隆之、馬場昌範

(13) 第21回抗ウイルス療法研究会 (2011) (金沢)

“1'位にメチル基を有するジオキソラニルヌクレオシドの合成とその抗 HCV 活性”

窪田豊、金田有里、原口一広、加藤宣之、田中博道

(14) Gordon Research Conference on Purine, Pyrimidine and Related Substance (Rhode Island) (2009)

“Synthesis and anti-HIV activity of 4'-C-ethynyl-2'-deoxy-4'-thionucleosides”

K. Haraguchi, H. Shimada, G. Akutsu, K. Kimura, H. Tanaka, T. Hamasaki, M. Baba, E. A. Gullen, G. E. Dutschman, Y.-C. Cheng, J. Balzarini

(15) XIX International Round Table on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (2010) (Lyon, France)

“Synthesis and anti-HIV activity of 4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-4'-thionucleosides”

K. Haraguchi, H. Shimada, G. Akutsu, K. Kimura, H. Tanaka, T. Hamasaki, M. Baba, E. A. Gullen, G. E. Dutschman, Y.-C. Cheng, J. Balzarini

(16) the 2nd International Conference of Medchem 2011 (2011) (Beijing, China)

“Synthesis and anti-HIV-1 activity of 4'-ethynyl-2'-deoxy-4'-thionucleosides”

K. Haraguchi, H. Shimada, G. Akutsu, K. Kimura, H. Tanaka, H. Abe, T. Hamasaki, M. Baba, E. A. Gullen, G. E. Dutschman, Y.-C. Cheng, J. Balzarini

(17) 6th European Meeting on Viral Zoonoses (2011) (Raphael, France)

“A 1'-methyl substituted 4'-thiothymidine as promising inhibitor of orthopoxviruses in vitro and in vivo”

S. Duraffour, K. Haraguchi, K. Yamada, H.

Tanaka, R. Snoeck, G. Andrei

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原口一広 (HARAGUCHI KAZUHIRO)

昭和大学・薬学部・准教授

研究者番号: 10218638

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: