

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06553

研究課題名(和文) 創薬を指向したイミノ糖とチオ糖の新規誘導体の開発研究

研究課題名(英文) Development of novel derivatives of imino sugar and thio sugar for drug discovery

研究代表者

名取 良浩 (Natori, Yoshihiro)

東北医科薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：50584455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新しいイミノ糖・チオ糖の合成について検討した。イミノ糖の研究では、ジフェニルジセレンドを用いた環化反応、複数の金属触媒を用いる方法、キラルプールの方法など複数の方法で新たなイミノ糖誘導体を合成を検討した。また、チオ糖の研究では、チオエポキシドからエプスルホニウムイオンを経由する環化反応でチオフラノース誘導体の合成を検討した。さらに、得られた化合物の生物活性を評価して複数の論文に研究成果を発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義；これまでに開発されていないイミノ糖・チオ糖の新しい合成法を生み出すことが可能となる。さらにそれらの酵素への影響を解明できる。  
社会的意義；糖は、エネルギー源となるだけでなく、核酸の構成成分、タンパク質や脂質に含まれる糖鎖として幅広く活用されている。そのため糖の代謝、糖鎖の形成に關与する酵素をコントロールできるイミノ糖・チオ糖を創出することで、これまでに治療薬がない病気の医薬品開発に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, the syntheses of new iminosugars and thiosugars were investigated. Synthesis of new iminosugar derivatives was investigated by several methods, including cyclization using diphenyl diselenide, multiple metal catalysts, and chiral pooling method. In the study of thiosugar, the synthesis of thiofuranose derivatives from thioepoxide by cyclization via episulfonium ions was also investigated. Furthermore, the obtained compounds were evaluated for biological activity and the results were published in several papers.

研究分野：有機合成化学

キーワード：イミノ糖 チオ糖 酵素阻害活性 構造活性相関 不斉合成

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

人類を含めた哺乳動物は、糖をエネルギー源として利用するだけでなく、核酸の構成成分、タンパク質や脂質に含まれる糖鎖として幅広く活用している。そのため糖の代謝、糖鎖の形成に関与する酵素を制御する化合物を創出することで、効果的な医薬品の開発が可能となる。イミノ糖やチオ糖は、その様な機能を持つためこれまでに精力的な研究が行われてきた(図1)。これまでに、実際の医薬品としてイミノ糖であるミグリトールとミグルスタット、チオ糖であるルセオグリフロジンがD-グルコースから開発されている(図2)。

図1. 糖・イミノ糖・チオ糖の化学構造

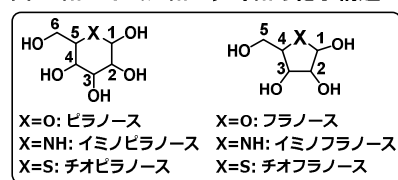
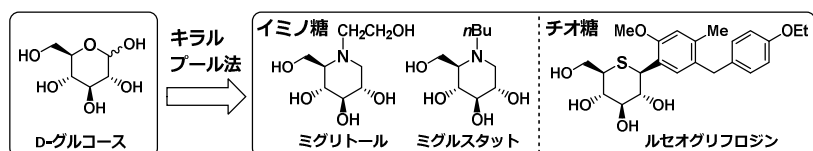


図2. D-グルコースからキラルプール法で開発されたイミノ糖・チオ糖の薬の構造



2. 研究の目的

申請者はこれまでに、イミノ糖とチオ糖に関する研究を行ってきた。そこで得られた知見をもとに、本研究では新たなイミノ糖とチオ糖の合成法を開発し、それらの生物活性を解明することを目的とした。さらに有用な生物活性を持つ化合物を発見した場合には、医薬品候補として誘導体合成についても検討する。

3. 研究の方法

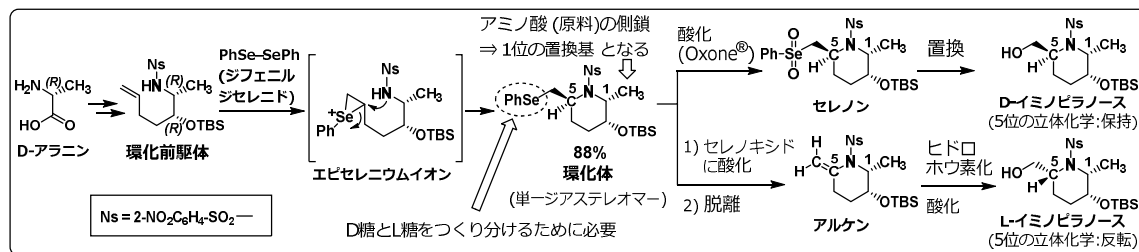
- (1) イミノ糖の研究については、以下の方法で新しいイミノ糖の合成を行うこととした。
  - ・ジフェニルジセレニドを用いた環化反応によるイミノ糖の合成
  - ・パラジウム触媒を用いた不斉アリル位アミノ化と Grubbs 触媒による閉環メタセシス反応を用いたイミノフラノースの合成
  - ・キラルプール法を用いたイミノピラノースの合成を検討する。
- (2) チオ糖の研究では、チオエポキシドからエピスルホニウムイオンを経由する環化反応を鍵工程として、チオフラノース誘導体合成について検討することとした。

4. 研究成果

- (1) ジフェニルジセレニドを用いた環化反応を経るイミノピラノースの合成 (図3)
 

二重結合と窒素原子を含む基質に対し、酸触媒、ジフェニルジセレニド、超原子価ヨウ素を用いる分子内反応を行い、フェニルセレニル基をもつペリジン誘導体を立体選択的に合成できた。得られた環化体のフェニルセレニル基から官能基の変換を行うことで、D体とL体のイミノピラノースの両方のエナンチオマー合成を検討している。

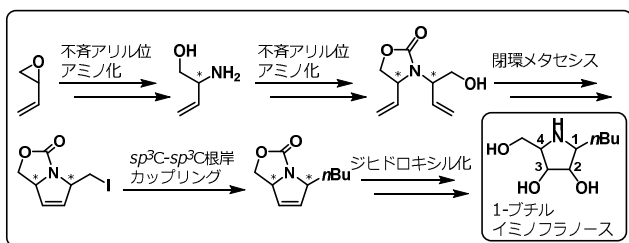
図3. ジフェニルジセレニドを用いた環化反応を経るイミノピラノースの合成



- (2) C1位の位にn-ブチル基がついたイミノフラノースの生物活性評価 (図4)
 

イミノフラノースに関する研究として、C1位にアルキルn-ブチル基をもつL-イミノフラノースのC1-3位のジアステレオマーの合成を検討した。パラジウム触媒をもちいた不斉アリル位アミノ化、閉環メタセシス、sp<sup>3</sup>炭素-sp<sup>3</sup>炭素の根岸カップリングを鍵工程として目的とするイミノフラノースの合成を達成した。得られたイミノ糖を用いてそのβ-グルコシダーゼ阻害活性を評価し、イミノフラノースのジアステレオマーと酵素阻害活性との構造活性相関を明らかにした。

図4. C1位のα位にn-ブチル基がついたイミノフラノースの生物活性評価



(3) C1位の α位に n-ヘプチル基がついたイミノフラノースの生物活性

ポンペ病は、グリコーゲンを分解する酵素（リソソームの酸性 α-グルコシダーゼ）が欠損している、もしくは、そのはたらきが弱い場合におこる疾患である。体内で不要となったグリコーゲンが分解されず、細胞内に蓄積することでおこる病気である。このリソソームの酸性 α-グルコシダーゼに対して、(2)の方法で合成できるL-イミノフラノースが高い親和性を示すことを見出した。とくに、C1位の α位に n-ヘプチル基をもつ場合、酸性 α-グルコシダーゼの熱に対する安定性を高めることも明らかとした。

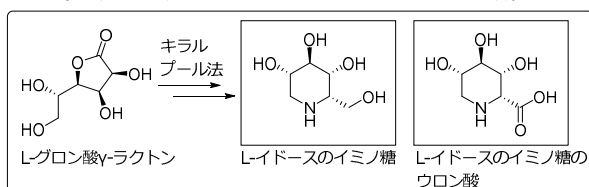
以上の結果よりL-イミノフラノースからは、ポンペ病の化学シャペロン療法(医薬品などの化学物質で不活性な酵素を活性化する治療法)の治療薬開発が期待できることを明らかにした。

(4) キラルプール法によるイミノ糖の合成 (図5)

キラルプール法により、「L-イドースのイミノ糖」および「L-イドースのイミノ糖のウロン酸」を合成することとした。L-イドースは、D-グルコースのC5位のエピマーであり、L-ピラノースの中でもっともD-グルコースに近い。そのため、L-ピラノース型イミノ糖の研究として、「L-イドースのイミノ糖」および「L-イドースのイミノ糖のウロン酸」を実施した。

L-グルロン酸 γ-ラクトンを出発物質として、既知の方法<sup>1)</sup>により「L-イドースのイミノ糖」および「L-イドースのイミノ糖のウロン酸」を合成できた。現在、合成した化合物の生物活性評価を行っている。活性評価の結果を論文として報告する予定である。

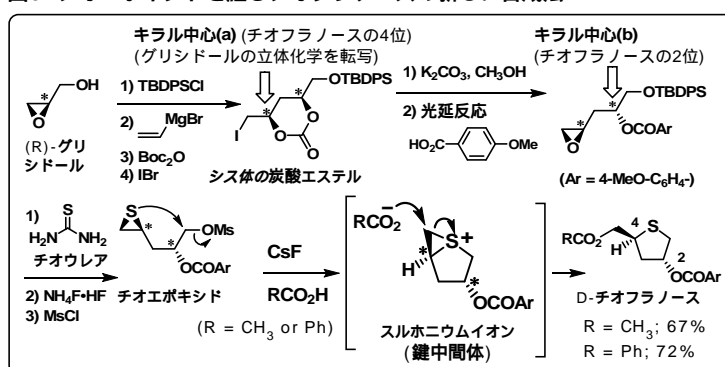
図5. キラルプール法によるイミノピラノースの合成



(5) チオフラノース誘導体の合成 (図6)

(R)-グリシドールを出発物質として、数工程をへてキラルなチオエポキシドを合成した。フッ化セシウムとカルボン酸を用いて、エプシロンホニウムイオンを経由する分子内の環化反応を試みた。その結果、チオフラノースのチオフラン環と4位の置換基を構築できることを見出した。さらに環化反応の温度、試薬を検討した結果、収率が向上し、良好な収率で目的のチオフラノース誘導体が得られることを明らかにした。

図6. チオエポキシドを経るチオフラノースの新しい合成法



また、環化反応の生成物であるチオフラノース誘導体からスルホキシドへ酸化し、プメラール転位を行うことで1位へ置換基を導入できることがわかった。現在、天然物コルジセピンのチオ糖アナログの合成を行っている。チオ糖アナログにしたことによる生物活性の変化について論文発表する予定である。

<引用文献>

1) Lee, B. W.; Jeong, I.-Y.; Yang, M. S.; Choi, S. U.; Park, K. H. *Synthesis* 2000, 9, 1305-1309.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 名取 良浩	4. 巻 141
2. 論文標題 L-イミノフラノース誘導体の合成とその生物活性評価に関する研究	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 15-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.20-00194	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Atsushi Kato, Izumi Nakagome, Mizuki Hata, Robert J. Nash, George W. J. Fleet, Yoshihiro Natori, Yuichi Yoshimura, Isao Adachi, Shuichi Hirono	4. 巻 25
2. 論文標題 Strategy for Designing Selective Lysosomal Acid -Glucosidase Inhibitors: Binding Orientation and Influence on Selectivity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2843
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25122843	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Wakamatsu, Hideaki, Itoh, Moeko, Natori Yoshihiro, Yoshimura Yuichi	4. 巻 -
2. 論文標題 Synthesis of 2 -aminouridine derivatives as an organocatalyst for Diels-Alder reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/15257770.2019.1646917	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Yoshihiro Natori, Toshihiro Sakuma, Haruka Watanabe, Hideaki Wakamatsu, Atsushi Kato, Isao Adachi, Hiroki Takahata, Yuichi Yoshimura	4. 巻 75
2. 論文標題 Catalytic asymmetric synthesis of stereoisomers of 1-C-n-butyl-LABs for the SAR study of -glucosidase inhibition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 2866-2876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 遠藤柚季乃, 若松秀章, 伊藤恭平, 名取良浩, 斎藤有香子, 吉村祐一
2. 発表標題 4'-置換ヌクレオシド誘導体の光学分割と絶対構造の決定
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木郁, 名取良浩, 萬浩太, 若松秀章, 斎藤有香子, 吉村祐一
2. 発表標題 超原子価ヨウ素と(PhSe) <sub>2</sub> を用いた含窒素複素環構築法の開発
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤 柚季乃、若松 秀章、伊藤 恭平、名取 良浩、斎藤 有香子、吉村 祐一
2. 発表標題 ビス(ヒドロキシメチル基)の選択的変換による4'-置換チミジン類の合成
3. 学会等名 第141年会 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 郁、名取 良浩、萬 浩太、若松 秀章、斎藤 有香子、吉村 祐一
2. 発表標題 3価の超原子価ヨウ素試薬と(PhSe) <sub>2</sub> を用いた含窒素複素環化合物の合成法の開発
3. 学会等名 第141年会 日本薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木 郁, 名取良浩, 萬 浩太, 若松秀章, 斎藤有香子, 吉村祐一
2. 発表標題 超原子価ヨウ素とジフェニルジセレニドを用いた含窒素複素環化合物の合成法の開発
3. 学会等名 創薬懇話会2019 in 秋保
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名取 良浩, 吉村祐一
2. 発表標題 酵素阻害作用を示すイミノ糖誘導体の開発研究
3. 学会等名 第11回 東北医科薬科大学 医薬研究交流会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木 郁, 名取 良浩, 萬 浩太, 若松 秀章, 斎藤 有香子, 吉村 祐一
2. 発表標題 超原子価ヨウ素とジフェニルジセレニドを用いた分子間反応による含窒素複素環化合物の合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田 璃音, 若松 秀章, 庄子 希望, 名取 良浩, 吉村 祐一
2. 発表標題 4'-置換 4'-チオリボシルチミン誘導体の合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 名取良浩
2. 発表標題 含窒素複素環化合物の合成とその生物活性評価に関する研究
3. 学会等名 2019年度 日本薬学会 東北支部 第41回 東北薬学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名取 良浩、鈴木 郁、萬 浩太、須玉 夏海、若松 秀章、斎藤 有香子、吉村 祐一
2. 発表標題 超原子価ヨウ素とジフェニルジセレニドを用いた分子内環化反応による含 窒素複素環化合物の合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 名取 良浩、萬 浩太、鈴木 郁、若松 秀章、斎藤 有香子、吉村 祐一
2. 発表標題 超原子価ヨウ素とジフェニルジセレニドを用いたピペリジン環構築法の開発
3. 学会等名 第57回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北医科薬科大学薬学部 分子薬化学教室ホームページ  
<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/bunsiya/index.html>  
 東北医科薬科大学薬学部 分子薬化学教室 Facebook  
<https://www.facebook.com/bunshiyakka/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	吉村 祐一  (Yoshimura Yuichi)  (00230813)	東北医科薬科大学・薬学部・教授    (31305)	
連携研究者	加藤 敦  (Kato Atsushi)  (60303236)	富山大学・大学病院・教授    (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関