



研究課題名 ペプチド医薬合成を指向する新規な触媒・精密合成反応の開発

京都大学・大学院薬学研究科・特任教授

まるおか けいじ  
丸岡 啓二

研究課題番号： 21H05026

研究者番号： 20135304

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 144,700千円

キーワード： ペプチド医薬、触媒設計、精密合成、アミノ酸、丸岡触媒

【研究の背景・目的】

低分子医薬や高分子医薬の新規開発が足踏み状態になっている現状で、中分子医薬としてのペプチド医薬品開発の重要性は昨今の国内外の製薬会社の動向から容易に窺え、その将来性には産学から多くの期待が寄せられている。一方、ペプチド合成に関しては古くから取組まれており、固相合成法を筆頭にこれまでに様々な合成手法が開発されてきたものの、近年のペプチド医薬品の精密合成には未だ不十分であることが明らかになってきている。特にかさ高いアミノ酸を含むペプチドは、その薬理効果が大幅に持続することが明らかになってきているものの、従来法によるかさ高いアミノ酸の選択的導入は難しい。本研究では、

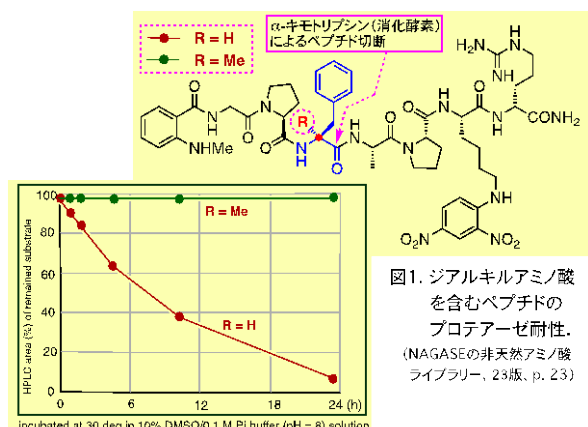


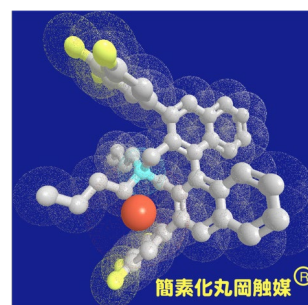
図1. ジアルキルアミノ酸を含むペプチドのプロテアーゼ耐性。  
(NAGASEの非天然アミノ酸ライブラリー, 23版, p. 23)

この分野における従来の研究アプローチにとらわれることなく、代表者の長年携わってきた金属触媒やメタルフリー触媒の触媒設計研究を基盤とした新規精密合成反応の開発研究を活かすことによって、オリゴペプチドの選択的合成や選択的開裂、選択的官能基化に焦点をあて、アニオン型やカチオン型の化学に加え、ラジカル化学を駆使したペプチド医薬品合成を指向する新触媒、新反応の開発に取り組むことによって、従来の手法では解決できない幾つかの事案の抜本的な解決を図りたい。

【研究の方法】

本研究では、ペプチド医薬品の合成を視野に入れて各種の高性能触媒系を創出し、それらを活用して新規な精密合成反応プロセスを開発する。本研究に必要なペプチド医薬品合成の原料となる各種の天然型および非天然型アミノ酸に加え、かさ高い $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジアルキルアミノ酸は、既に研究代表者が考案した高性能有機分子触媒である「丸岡触媒®」及び「簡素化丸岡触媒®」を用いて、市販のアミノ酸誘導体から容易に合成でき

るため、それらの供給には事欠かない。これらの各種アミノ酸を活用して、(1)アミノ酸エステル類の選択的活性化に基づく高難度アミド縮合反応の開発；(2)アミド結合の活性化に基づく選択的ペプチド開裂反応の開発；(3)不活性



C-H基の選択的活性化に基づく新規官能基化反応の開発；(4)アミドN-H基の位置及び官能基選択的N-C結合形成反応の開発を試みる。続いて、これらの精密合成反応プロセスをアミノ酸やオリゴペプチド類に適用して、アニオン型やカチオン型反応に加え、ラジカル反応の優位性を明らかにしたい。基礎研究と実用化研究の双方を目指すことにより、ペプチド医薬合成を指向する新規な触媒の創製とそれらを活用する精密合成反応の開発を強力に推し進め、実りある多くの成果を生み出したい。

【期待される成果と意義】

従来のペプチド合成手法では、ペプチド鎖へかさ高いアミノ酸やN-アルキルアミノ酸の選択的導入は非常に困難であるとされていたが、本研究で設計・創製される高性能分子触媒を活用する新たなペプチド合成手法を適用することによって、従来未踏の高難度ペプチド合成反応が可能になると思われる。本研究によって得られる一連の基礎研究成果は、従来、合成が至難とされていたペプチド類や薬理効果が大幅に持続可能な新規ペプチド類の合成が可能になることが期待され、ペプチド化学の新たな進展が望めるとともに、ペプチド医薬分野に大きな波及効果を与えることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ S. Sakurai, A. Matsumoto, T. Kano, K. Maruoka, Cu-Catalyzed Enantioselective Alkylarylation of Vinylarenes Enabled by Chiral Binaphthyl-BOX Hybrid Ligands. *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 19017-19022 (2020).
- ・ Z. Wang, A. Matsumoto, K. Maruoka, Efficient Cleavage of Tertiary Amide Bonds via Radical-Polar Crossover Using a Copper(II) Bromide/Selectfluor Hybrid System. *Chem. Sci.*, **11**, 12323-12328 (2020).

【ホームページ等】

<https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgcat/maruoka.keiji.4w@kyoto-u.ac.jp>