

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23390025

研究課題名(和文)蛋白質化学・計算科学・高度分岐的複素環合成技術を基盤とする実践的創薬研究

研究課題名(英文) Practical medicinal chemistry on the basis of protein chemistry, computational science and synthetic technologies for a variety of heterocycles

研究代表者

藤井 信孝 (Fujii, Nobutaka)

京都大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60109014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：ケモカイン受容体CXCR4拮抗剤について、ペプチドミメティクスを利用した構造活性相関研究を行い、受容体との相互作用に必要な構造要素を明らかにした。また、ケモカイン受容体CXCR7に対する2種類のリガンド探索手法を駆使して、環状ペプチド構造及び複素環構造を有する新規リガンドを見出した。効率的な複数の含窒素複素環の合成プロセスを確立し、この活用により強力な活性を有するCK2キナーゼ阻害剤及び医薬品として好ましい物性を有するKSP阻害剤を創製した。

研究成果の概要(英文)：The structural requirements and binding modes of cyclic pentapeptide CXCR4 antagonists were revealed via a structure-activity relationship study using a series of peptidomimetics as well as molecular modeling studies. Novel CXCR7 ligands with cyclic peptide and heterocyclic scaffolds were also identified via two lead-discovery approaches. Several facile synthetic processes for unique nitrogen heterocycles were established using transition-metal catalyzed multi-component reactions and applied to the synthesis of a number of potent CK2 kinase inhibitors and KSP inhibitors with favorable physicochemical properties.

研究分野：創薬化学

キーワード：CXCR4 CXCR7 ケモカイン CK2 キナーゼ KSP キネシン 複素環

## 1. 研究開始当初の背景

創薬の基盤研究における我が国の実力は極めて高く、先人達のたゆまない努力により世界トップレベルを維持している。また「強い化学力」に裏打ちされて、**Structure-Based Drug Design** や分子イメージング等の領域において独創性の高い研究が我が国から発信されている。さらに、ゲノミクス、プロテオミクス、バイオインフォマティクス、システムバイオロジーなどの新技術・新学術領域の導入による創薬基盤科学・技術の近年の進展は瞠目に値する。引き続き高いレベルを維持しつつ創薬の成功確率・効率の向上を実現する上で、高度の専門性を有する研究者の協働により、創薬研究の推進や生命現象の解明につながる領域横断的な要素技術の開発が求められている。

## 2. 研究の目的

従来リガンドベースの分子設計が行われてきた GPCR 創薬において、今後リガンド-GPCR 複合体構造をもとにした新たなアプローチによる分子設計が急速に進展することをふまえ、CXCR4 受容体リガンドの設計に関するこれまでの研究を検証する。また、CXCR4 と内因性リガンドを共有する CXCR7 受容体に対する選択的リガンドの創製を行い、これまで創製した CXCR4 受容体プローブとの併用により、CXCR4・CXCR7 系の生理的役割の関連の精査、抗腫瘍剤としての応用を検討する。

これまでに開発した効率的複素環合成プロセスを基盤とし、それぞれの合成素子にさらなる反応部位を組み込んだ高度分岐的複素環骨格構築反応の開発を行う。さらに、その創薬研究への実用性を評価するべく、各種タンパク質 (CXCR7、プロテインキナーゼ CK2、キネシン KSP) に対するリガンド・阻害剤の設計・合成を行い、疾患治療薬の候補化合物の創出を目指す。

## 3. 研究の方法

**CXCR7 受容体結合阻害活性の評価**：緩衝液 [25 mM HEPES-Na (pH 7.4), 250 mM sucrose, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 140 mM NaCl, 0.5 % BSA] を用いて調製した化合物溶液を各ウェルに添加した。SPA ビーズ (20 mg/mL) および CXCR7 発現細胞膜画分 (100-120 µg/mL) の混合溶液を加えた後に、0.2 nM の [<sup>125</sup>I]-SDF-1 溶液を加えて混合した。室温で 1 時間インキュベーション後、TopCount NXT を用いて 1 min/well で放射活性を測定し、阻害率を算出した。

**CK2 阻害活性の評価**：各化合物の CK2 阻害活性は、LabChip モビリティーフットアッセイにより評価した (カルナバイオ社：QuickScout® サービス)。緩衝液 [20 mM HEPES (pH 7.5), 0.01% Triton X-100, 2 mM DTT] で希釈した化合物溶液を 384 穴プレートに用意し、これに基質と酵素溶液を添加し

て室温で 1 時間インキュベートした [1 µM CK2tide, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 µM ATP]。反応停止液を添加して酵素反応を停止後、LabChip3000 により基質と生成物を分離し、定量した。

**KSP 阻害活性の評価**：微小管存在下における KSP ATPase 阻害活性を評価した。96 穴ハーフエリアプレート上、酵素溶液 [8 nM KSP, 540 nM 微小管 in 20 mM PIPES-KOH (pH 6.8), 25 mM KCl, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA-KOH (pH 8.0)] に化合物を添加して 25 °C で 30 分間静置した後、最終濃度が 30 µM となるように ATP を添加して 25 °C で 18 分間酵素反応に付した。Kinase-Glo Plus 試薬を添加して反応を停止した後、化学発光を指標としてプレートリーダーで定量した。

## 4. 研究成果

## [CXCR4 拮抗剤の構造活性相関研究]

CXCR4 選択的拮抗剤 FC131 (**1**)の活性コンフォメーションと受容体結合様式を解明する目的で、4 つのジペプチドイソスターを利用した構造活性相関研究を実施した。FC131 誘導体の活性評価により、活性発現の鍵となる D-Tyr-Arg 部位がトランス配座で受容体と相互作用していることが示唆された (表 1)。また、NMR 解析により、各種誘導体の溶液中での構造は同一ではなく、一部のペプチドミメティックを含む誘導体が FC131 とは異なる特徴的なコンフォメーションをとることを明らかにした。さらに X 線結晶構造が報告された CXCR4 との結合様式を解析したところ、FC131 とその誘導体の多くはよく似た相互作用様式で受容体と結合している一方で、溶液中で異なる構造をとる誘導体は D-Tyr-Arg ジペプチド部位の配座が異なる別の相互作用様式で受容体と結合していることが示唆された。

表 1: FC131 誘導体の構造活性相関 (CXCR4 受容体拮抗活性)

Sequence	IC <sub>50</sub> (µM)
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Gly-) (FC131, <b>1</b> )	0.084
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-ψ[(E)-CH=CH]-Arg-Arg-Nal-Gly-) ( <b>2a</b> )	0.33
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-ψ[(E)-CMe=CH]-Arg-Arg-Nal-Gly-) ( <b>2b</b> )	0.50
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-ψ[(E)-CMe=CMe]-Arg-Arg-Nal-Gly-) ( <b>2c</b> )	2.5
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-ψ[(E)-CMe=CMe]-D-Arg-Arg-Nal-Gly-) ( <b>2d</b> )	0.10
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-ψ[CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ]-Arg-Arg-Nal-Gly-) ( <b>2e</b> )	>10
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-MeArg-Arg-Nal-Gly-) ( <b>2f</b> )	0.29
<i>cyclo</i> -(D-Tyr-D-MeArg-Arg-Nal-Gly-) ( <b>2g</b> )	0.063

## [CXCR7 リガンドの探索]

CXCR4 選択的アンタゴニストである環状ペプチド FC131 と特許文献において CXCR7 リガンドであることが報告された環状ヘキサペプチドは、2 つの Arg やナフチアラニン (Nal) などの共通のアミノ酸を有している。この情報をもとに、環状ペプチド骨格を有する CXCR7 リガンドの創製に向けて検討を行った。FC131 の Gly 部位にアミノ酸置換を施した誘導体では CXCR4 結合阻害活性の低下が認められ、このうち L-Pro に置換した誘導体 **3d** が高い CXCR7 選択的結合活性を示した (表 2)。

表 2 : FC131 誘導体の CXCR7 受容体拮抗活性

Sequence	IC <sub>50</sub> (μM)
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Gly-) (FC131, <b>1</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Ala-) ( <b>3a</b> )	18
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-D-Ala-) ( <b>3b</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-β-Ala-) ( <b>3c</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>3d</b> )	1.5
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-D-Pro-) ( <b>3e</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Pic-) ( <b>3f</b> )	13
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-D-Pic-) ( <b>3g</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-MeAla-) ( <b>3h</b> )	15
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-D-MeAla-) ( <b>3i</b> )	>30

次に、*N*-メチルアミノ酸スキャン及び *D*-アミノ酸スキャンを行い、1つの Arg を MeArg に変換した誘導体 **4g** がさらに強力な CXCR7 への結合活性を示すことを見出した (表 3)。

表 3 : CXCR7 受容体リガンドの *D*-アミノ酸スキャン・*N*-メチルアミノ酸スキャン

Sequence	IC <sub>50</sub> (μM)
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>3d</b> )	1.5
<i>cyclo</i> (-Tyr-Arg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>4a</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-D-Arg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>4b</b> )	4.6
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-D-Arg-Nal-Pro-) ( <b>4c</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-D-Nal-Pro-) ( <b>4d</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-MeTyr-Arg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>4e</b> )	18
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-MeArg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>4f</b> )	2.4
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-D-MeArg-Nal-Pro-) ( <b>4g</b> )	0.80
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-MeNal-Pro-) ( <b>4h</b> )	3.4
<i>cyclo</i> (-MeTyr-Arg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>4i</b> )	23
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-D-MeArg-Arg-Nal-Pro-) ( <b>4j</b> )	13
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-D-MeArg-Nal-Pro-) ( <b>4k</b> )	4.6
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-Arg-D-MeNal-Pro-) ( <b>4l</b> )	>30

高活性ペプチド **4g** のアラニンスキャンにより CXCR7 への結合に関与するアミノ酸の側鎖官能基を精査した。その結果、*D*-Tyr、*L*-Pro、*L*-Nal の 3 つが CXCR7 への結合能に寄与し、残り 2 つの *L*-Arg 残基は改変の余地があることが示唆された (表 4)。

表 4 : CXCR7 受容体リガンドのアラニンスキャン

Sequence	IC <sub>50</sub> (μM)
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Nal-Pro-) ( <b>4g</b> )	0.80
<i>cyclo</i> (-D-Ala-Arg-MeArg-Nal-Pro-) ( <b>5a</b> )	>30
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Ala-MeArg-Nal-Pro-) ( <b>5b</b> )	16
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeAla-Nal-Pro-) ( <b>5c</b> )	11
<i>cyclo</i> (-D-Tyr-Arg-MeArg-Ala-Pro-) ( <b>5d</b> )	>30

研究開始当初に見出していたヒット化合物に基づく類縁体構造検索を行い、約 1,000 個の類縁化合物の CXCR7 結合阻害活性評価を行った。結合阻害活性が認められた 34 化合物のうち、**6a** を含む 19 化合物にはチオクロメン構造を有しており、チオクロメン構造が CXCR7 リガンドの有望な骨格であることが示唆された (図 1)。一方、チオクロメン骨格を有するにも関わらず結合阻害活性を示さない **6b** のような化合物もあり、環状アミン部位が活性発現において重要な役割を果たすことが推測された。さらに、チオクロメン縮環構造に代わり、インドリンが結合したチオフエン環を有する化合物 **7a** や **7b** に良好な結合阻害活性が認められた。

#### [CK2 阻害剤の創製]

多くの医薬品や生理活性天然物に含まれているピラゾール骨格の効率的合成法の開

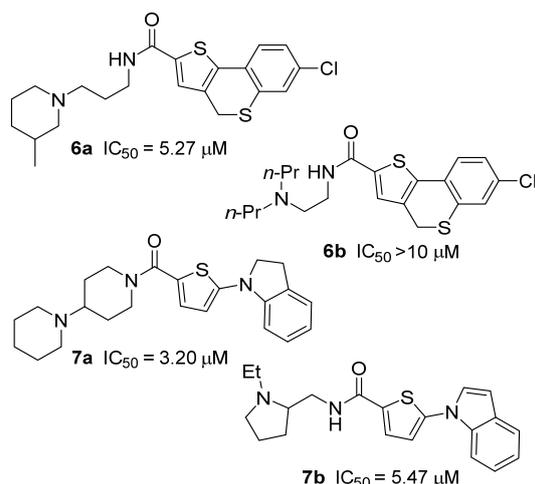


図 1 : CXCR7 リガンド探索により得られたヒット化合物の類縁体の生物活性

発に向けて、金触媒を用いた多置換ジヒドロピラゾール誘導体 **11** の一挙構築反応を設計した (図 2)。末端アルキン **8**、アルデヒドまたはケトン **9**、及びヒドラジン誘導体 **10** に対して金触媒を作用させたところ、Mannich 型カップリング反応と、それに続くプロパルギルヒドラジンの *5-endo-dig* 型環化反応が進行し、目的のジヒドロピラゾール誘導体 **11** を良好な収率で得た。また、アルキン成分として 1,2-ジアルキニルベンゼン誘導体を用いた際に、さらなる *6-endo-dig* 型環化が進行し、ベンゾインドゾール誘導体 **12** が得られることを見出した。本法を用いて容易に合成可能なベンゾインドゾール誘導体 **13** を数種類合成し CK2 阻害活性を評価したところ、優れた阻害活性を示す誘導体を見出した。

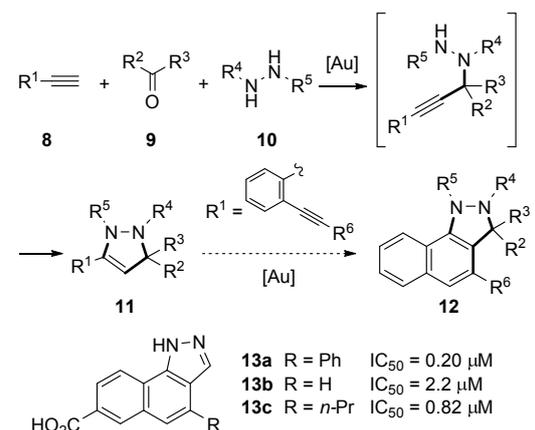


図 2 : 金触媒による三成分環形成反応を用いた多置換ジヒドロピラゾールの効率的合成と CK2 阻害剤への応用

これまでに実施した CK2 阻害剤の構造活性相関情報をもとに、ピラゾロインドール骨格を有する阻害剤候補化合物 **19** を設計した (図 3)。上述のジヒドロピラゾール誘導体構築法を基盤としてピラゾロインドール骨格 **18** の効率的合成法を開発するとともに、合成した複数の化合物のうちいくつかの誘導体が強力な CK2 阻害活性を示すことを見

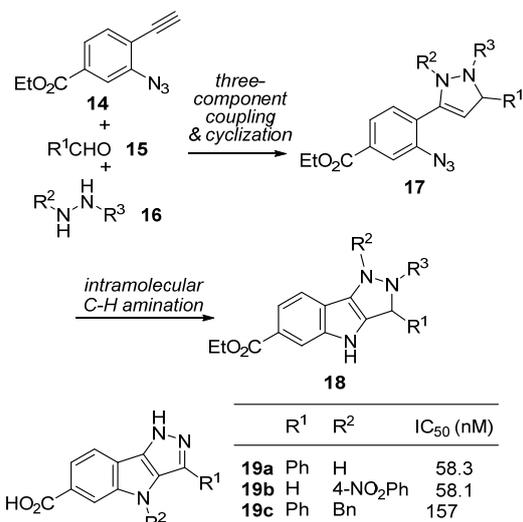


図3：金触媒による三成分環形成反応を用いた多置換ピラゾロインドールの効率的合成とCK2阻害剤への応用

出した。

#### [KSP阻害剤の創製]

研究開始当初に見出していたカルバゾール型阻害剤 **20** にビフェニル型 KSP 阻害剤の部分構造モチーフを適用し、左側部位にヘテロ原子や親水性官能基を配置した各種誘導体を設計し、構造活性相関研究を展開した(図4)。その結果、β-カルボリン誘導体 **21a**、2位に修飾基を有するカルバゾール誘導体 **21b,c** が強力な KSP 阻害活性を示すことを見出した。また、化合物 **21a-c** は、KSP の阻害による典型的な表現型を誘導し、KSP 選択的な阻害作用により細胞周期を停止させることを確認した。

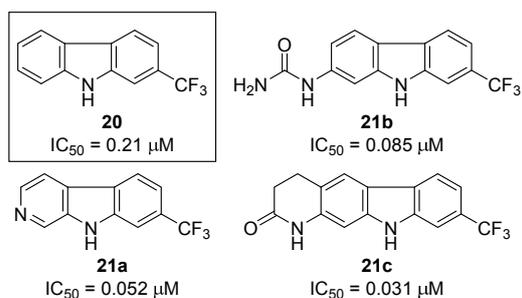


図4：縮環インドール型 KSP 阻害剤の創製

ラクタム縮環型 KSP 阻害剤 **21c,d** のピロール環の炭素-炭素結合を切断した化合物に相当するジフェニルアミン誘導体 **22c,d** を設計した(図5)。化合物 **21c** に由来する **22c** では KSP 阻害活性が消失したものの、化合物 **22d** は **21d** の約4倍強力な KSP 阻害活性を示し、水溶性が4倍程度向上した。次に、化合物 **22d** の構造活性相関研究を展開し、アニリン NH 基、右側ベンゼン環3位の CF<sub>3</sub> 基、左側ベンゼン環上に適切に配置されたアミド基が強力な生物活性の発現に必須であることが示唆された。疎水性の低減を目的として右側ベンゼン環の複素環への変換を検討したとこ

ろ、ピリジン環を有する化合物 **23** が強力な KSP 阻害活性を維持し、水溶性の向上をもたらすことを見出した。

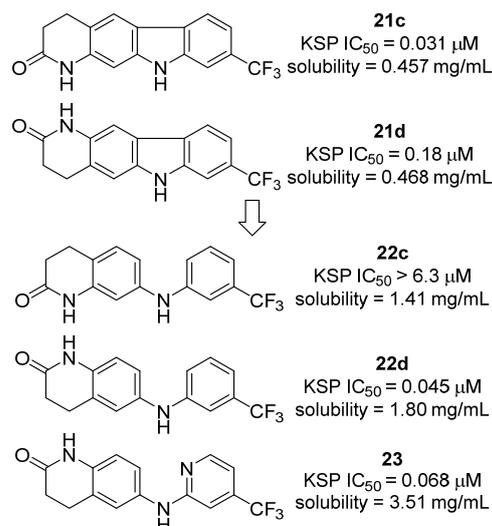


図5：ジアリールアミン型 KSP 阻害剤の創製

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計33件)

- ① Takeuchi T, Oishi S, Watanabe T, Ohno H, Sawada J, Matsuno K, Asai A, Asada N, Kitaura K, Fujii N. Structure-activity relationships of carboline and carbazole derivatives as a novel class of ATP-competitive kinesin spindle protein inhibitors. *J. Med. Chem.* 54(13) 4839-4846 (2012)  
doi: 10.1021/jm200448n
- ② Hou Z, Nakanishi I, Kinoshita T, Takei Y, Yasue M, Misu R, Suzuki Y, Nakamura S, Kure T, Ohno H, Murata K, Kitaura K, Hirasawa A, Tsujimoto G, Oishi S, Fujii N. Structure-based design of novel potent protein kinase CK2 (CK2) inhibitors with phenyl-azole scaffolds. *J. Med. Chem.* 55(6) 2899-2903 (2012)  
doi: 10.1021/jm2015167
- ③ Kobayashi K, Oishi S, Hayashi R, Tomita K, Kubo T, Tanahara N, Ohno H, Yoshikawa Y, Furuya T, Hoshino M, Fujii N. Structure-activity relationship study of a CXC chemokine receptor type 4 (CXCR4) antagonist FC131 using a series of alkene dipeptide isosteres. *J. Med. Chem.* 55(6) 2746-2757 (2012)  
doi: 10.1021/jm2016914
- ④ Oishi S, Fujii N. Peptide and peptidomimetic ligands for CXC chemokine receptor 4 (CXCR4). *Org. Biomol. Chem.* 10(30) 5720-5731 (2012)  
doi: 10.1039/c2ob25107h
- ⑤ Masuda R, Oishi S, Tanahara N, Ohno H, Hirasawa A, Tsujimoto G, Yano Y, Matsuzaki K, Navenot J, Peiper SC, Fujii N. Paradoxical

- downregulation of CXC chemokine receptor 4 induced by polyphemusin II-derived antagonists. *Bioconjug. Chem.* 23(6) 1259-1265 (2012)  
doi: 10.1021/bc300084h
- ⑥ Suzuki Y, Oishi S, Takei Y, Yasue M, Misu R, Naoe S, Hou Z, Kure T, Nakanishi I, Ohno H, Hirasawa A, Tsujimoto G, Fujii N. Design and synthesis of novel class of CK2 inhibitors: application of copper- and gold-catalysed cascade reactions for fused nitrogen heterocycles. *Org. Biomol. Chem.* 10(25) 4907-4915 (2012)  
doi: 10.1039/c2ob25298h
- ⑦ Mizuhara T, Oishi S, Ohno H, Shimura K, Matsuoka M, Fujii N. Concise synthesis and anti-HIV activity of pyrimido[1,2-c][1,3]-benzothiazin-6-imines and related tricyclic heterocycles. *Org. Biomol. Chem.* 10(33) 6792-6802 (2012)  
doi: 10.1039/c2ob25904d
- ⑧ Mizuhara T, Oishi S, Ohno H, Shimura K, Matsuoka M, Fujii N. Design and synthesis of biotin- or alkyne-conjugated photoaffinity probes for studying the target molecules of PD 404182. *Bioorg. Med. Chem.* 21(7) 2079-2087 (2013)  
doi: 10.1016/j.bmc.2013.01.016
- ⑨ Hou Z, Oishi S, Suzuki Y, Kure T, Nakanishi I, Hirasawa A, Tsujimoto G, Ohno H, Fujii N. Diversity-oriented synthesis of pyrazolo[4,3-b]indoles by gold-catalysed three-component annulation: application to the development of a new class of CK2 inhibitors. *Org. Biomol. Chem.* 11(20) 3288-3296 (2013)  
doi: 10.1039/C3OB40223A
- ⑩ Yoshikawa Y, Oishi S, Kubo T, Tanahara N, Fujii N, Furuya T. An optimized method of G-protein coupled receptor homology modeling: its application to the discovery of novel CXCR7 ligands. *J. Med. Chem.* 56(11) 4236-4251 (2013)  
doi: 10.1021/jm400307y
- ⑪ Chiba H, Sakai Y, Ohara A, Oishi S, Fujii N, Ohno H. Convergent synthesis of (-)-quinocarcin based on the combination of Sonogashira coupling and gold(I)-catalyzed 6-*endo-dig* hydroamination. *Chem. Eur. J.* 19(27) 8875-8883 (2013)  
doi: 10.1002/chem.201300687
- ⑫ Takeuchi T, Oishi S, Kaneda M, Ohno H, Nakamura S, Nakanishi I, Yamane M, Sawada J, Asai A, Fujii N. Kinesin spindle protein inhibitors with diaryl amine scaffolds: crystal packing analysis for improved aqueous solubility. *ACS Med. Chem. Lett.* 5(5) 566-571 (2014)  
doi: 10.1021/ml500016j
- ⑬ Nabika R, Oishi S, Misu R, Ohno H, Fujii N. Synthesis of IB-01212 by multiple N-methylations of peptide bonds. *Bioorg. Med. Chem.* 22(21) 6156-6162 (2014)  
doi: 10.1016/j.bmc.2014.08.036
- ⑭ Tokimizu Y, Wieteck M, Rudolph M, Oishi S, Fujii N, Hashmi ASK, Ohno H. Dual gold catalysis: a novel synthesis of bicyclic and tricyclic pyrroles from N-propargyl ynamides. *Org. Lett.* 17(3) 604-607 (2015)  
doi: 10.1021/ol503623m
- ⑮ Nabika R, Suyama TL, Hau AM, Misu R, Ohno H, Ishmael JE, McPhail KL, Oishi S, Fujii N. Synthesis and biological evaluation of the [D-MeAla<sup>11</sup>]-epimer of coibamide A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 25(2) 302-306 (2015)  
doi: 10.1016/j.bmcl.2014.11.044

他 1 8 件

[学会発表] (計 6 5 件)

- ① Kobayashi K, Oishi S, Hayashi R, Tomita K, Kubo T, Tanahara N, Ohno H, Naito T, Matsuoka M, Fujii N. 「Structure-activity relationship study on a CXCR4 antagonist FC131 using alkene-type dipeptide isosteres」 22nd American Peptide Symposium [2011年6月 サンディエゴ (米国)]
- ② Mizuhara T, Oishi S, Ohno H, Fujii N. 「Diversity-oriented synthesis of pyrimido-[1,2-c][1,3]benzothiazine-6-imine and the related tricyclic heterocycles」 Nature Chemical Biology Symposium 2011: Cancer Chemical Biology [2011年10月 ボストン (米国)]
- ③ Oishi S, Takeuchi T, Watanabe T, Ohno H, Sawada J, Matsuno M, Asai A, Asada N, Kitaura K, Fujii N. 「Development of a novel class of ATP-competitive kinesin spindle protein inhibitors」 AIMECS11 [2011年11月 京王プラザホテル (東京都新宿区)]
- ④ Kubo T, Inokuchi E, Oishi S, Ohno H, Shimura K, Matsuoka M, Fujii N. 「Potent CXCR4 antagonists containing amidine-type peptide bond isosteres」 AIMECS11 [2011年11月 京王プラザホテル (東京都新宿区)]
- ⑤ Takeuchi T, Oishi S, Kaneda M, Ohno H, Sawada J, Asai A, Fujii N. 「Kinesin spindle protein (KSP) inhibitors with carbazole and diaryl amine scaffolds」 246th American Chemical Society National Meeting and Exhibition [2013年9月 インディアナポリス (米国)]
- ⑥ 大野浩章、鈴木大和、侯増輝、呉竜英、仲西功、平澤明、大石真也、藤井信孝「金触媒を用いた三成分環化反応によるジヒドロピラゾールの合成と CK2 阻害剤開発への応用」第 43 回複素環化学討論会 [2013年

10月 長良川国際会議場 (岐阜市)]

- ⑦ Fujii N. 「Peptide-lead drug discovery」 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium [2013年11月 ホテル阪急エキスポパーク (大阪府吹田市)]
- ⑧ Nabika R, Oishi S, Misu R, Ohno H, Fujii N. 「Synthesis of IB-01212 by site-selective N-methylation of peptide bonds」 4th Asia-Pacific International Peptide Symposium [2013年11月 ホテル阪急エキスポパーク (大阪府吹田市)]
- ⑨ Kuroyanagi T, Oishi S, Kubo T, Kobayashi Y, Misu R, Ohno H, Montpas N, Heveker N, Yoshikawa Y, Furuya T, Fujii N. 「Identification of novel CXCR7 selective ligands with cyclic pentapeptide scaffold」 第51回ペプチド討論会 [2014年10月 徳島大学 (徳島市)]
- ⑩ 岡崎志穂、水原司、志村和也、村山大人、松岡雅雄、大野浩章、大石真也、藤井信孝 「新規抗HIV剤を指向したベンゾイソチアゾロピリミジン誘導体の構造活性相関研究」 第32回メディシナルケミストリーシンポジウム [2014年11月 神戸国際会議場 (神戸市)]

他55件

[産業財産権]

○出願状況 (計8件)

名称: 新規ケモカイン受容体拮抗剤

発明者: 藤井信孝、大野浩章、大石真也、井ノ口恵利子、久保達彦、松岡雅雄、志村和也

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: 特許

番号: PCT/JP2012/055099

出願年月日: 2012年2月29日

国内外の別: 国外

名称: Eg5 阻害剤

発明者: 藤井信孝、大野浩章、大石真也、竹内智起、浅井章良、澤田潤一

権利者: 国立大学法人京都大学、有限責任中間法人ファルマ IP

種類: 特許

番号: 特願 2013-094147

出願年月日: 2013年4月26日

国内外の別: 国内

番号: PCT/JP2014/000982

出願年月日: 2014年2月25日

国内外の別: 国外

名称: CXCR7 結合剤および CXCR7 結合剤を含有する医薬組成物

発明者: 藤井信孝、大野浩章、大石真也、久保達彦、黒柳友子、ニコラ モンパ、ニコラウス ヘヴェカー

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: 特許

番号: 特願 2014-195189

出願年月日: 2014年9月25日

国内外の別: 国内

名称: ベンゾイソチアゾロピリミジン誘導体またはその塩、およびウイルス感染阻害剤ならびに医薬品

発明者: 松岡雅雄、志村和也、藤井信孝、大野浩章、大石真也、水原司、岡崎志穂

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: 特許

番号: 特願 2014-206613

出願年月日: 2014年10月7日

国内外の別: 国内

他3件

[その他]

所属研究室ホームページ

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/seizo/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤井 信孝 (FUJII, Nobutaka)

京都大学・大学院薬学研究科・特定教授

研究者番号: 60109104

### (2) 研究分担者

北浦 和夫 (KITAURA, Kazuo)

神戸大学・大学院システム情報学研究科・教授

研究者番号: 30132723

大野 浩章 (OHNO, Hiroaki)

京都大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号: 30322192