

周東 智 (Satoshi SHUTO)

北海道大学大学院薬学研究院 (Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)

大学における創薬化学は論理性が根幹であるべきとの考えの下、論理的な分子設計を基盤として作業仮説を重視する創薬化学研究を展開してきた。一方、“つくれるものではなく、つくりたいものをつくる”創薬化学を実践するために、反応・合成法開発に取り組んできた。本公演では、以下に概説する研究成果を紹介する。

1. シクロプロパンの構造特性と三次元多様型分子設計を鍵とする創薬化学¹⁾

配座的自由度が高い生物活性物質の適切な配座制限は、標的分子親和性・選択性を改善する。“三次元的多様性を備えた一連のシクロプロパン配座制限誘導体を系統的に設計・合成することによって、標的分子構造が不明であっても、活性配座に合致・近似する誘導体を見出せる”との作業仮説の下、ヒット・リード化合物を同定し(第1段階)、さらに活性配座解析と最適化(第2段階)によって高活性リガンドの創出を目論む、有機化学に立脚する創薬化学戦略を立案した。従来から知られているシス/トランスシクロプロパンによる骨格制御に加えて、シクロプロパン歪み(シクロプロパン上の隣接置換基が重なり形に固定されるために生じる強力な立体反発)及び二等分配座効果(シクロプロパン隣接不飽和結合が電子供与性シクロプロパン環と共役可能な二等分配座が安定)を側鎖配座制御に活用することに本戦略の特徴がある。NMDA受容体アンタゴニスト、ヒスタミンH₃受容体アゴニスト及びアンタゴニスト、BASE1阻害剤、プロテアソーム阻害剤、炎症収束脂質RvE2安定等価体、さらに細胞膜透過性環状ペプチド等、多様な標的を対象とする薬理活性物質を本方法論に基づき合理的・効率的に創出し、その有用性・一般性を提示した。

2. 細胞内Ca²⁺動員系機能分子の創薬化学²⁾

潜在的創薬標的である細胞内情報伝達系の特定部位に作用する分子は新薬リード・バイオツールとして有用と考え、Ca²⁺動員セカンドメッセンジャーであるサイクリックADP-リボース(cADPR)及びイノシトール三リン酸(IP₃)に着目した。cADPRは化学的・生物学的に非常に不安定なため機能が十分に解明されていないことを踏まえ、バイオツールとして有用な安定かつ高活性なcADPR等価体として、不安定性の原因であるN¹-リボシル結合のない炭素環類縁体cADPcR及びチオリボース類縁体cADPtRを創出した。一方、IP₃はその生物学的重要性から誘導体合成が展開されて来た。イノシトールに比べて化学変換が容易なD-グルコースがmyo-イノシトール様の6員環いす形構造を備えることに着目し、バイオツールとして有用なD-グリコシドトリスリン酸構造を有する様々なIP₃ミミックを創出した。

3. 創薬化学の基盤としての有機化学³⁾

創薬化学の基盤として高質な有機化学が必須と考え、創薬化学研究に資する反応・合成法開発研究を展開した。所望の光学活性シクロプロパンを合成するために、シクロプロパン環の構築法、シクロプロパン環上でのカップリングやC-H活性化反応、シクロプロパン隣接位での不斉炭素構築法、シクロプロパンアミノ酸合成法等を開発した。また、シクロプロパン隣接位での求核付加反応の立体化学を説明する二等分配座遷移状態モデルを提示した。さらに、糖やスクレオシドへの立体選択的炭素鎖導入を念頭に、シリコンテザラジカル反応、あるいは基質配座制御に基づく速度論的アノマー効果によって遷移状態を規定する立体選択的グリコシル化反応等を開発した。その過程において、ケイ素β位炭素ラジカルの環拡大反応を見出し、その反応機構を示す5配位ケイ素ラジカル遷移状態モデルを提示した。

1) For examples, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3507. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1980. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3571. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3585. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 8838. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1686. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 3689. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 244. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6224. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 3034. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14394.

2) For examples, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5238. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8750. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4741. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8846. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1900. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5750. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 6633. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6619. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 7282. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 5868.

3) For examples, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 915. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5676. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1343. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11870. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 166. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4748. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1021. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3751. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6202. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 48. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 25.