

最先端・次世代研究開発支援プログラム  
事後評価書

研究課題名	究極のステップエコノミー実現のための医薬合成プロセスの革新的イノベーション
研究機関・部局・職名	東北大学・大学院薬学研究科・教授
氏名	徳山 英利

## 【研究目的】

疾病に関与するタンパク質が次々と解明され、その知見をライフ・イノベーションへと結びつける最も重要な基盤の一つが、小分子医薬を中心とした新たな制御分子の創製である。一方、医薬リード化合物の枯渇が深刻化し、より複雑な医薬分子の創製が急務となっているが、最先端の有機合成化学は、複雑な分子の量的供給には未だ非力であり大きな制限となっている。本研究では、五つのサブテーマに関して、変換工程数を短縮化するステップエコノミーの追求を可能とするワンポット多段階連続反応等の革新的合成方法論を開発し、医薬的に重要でありながら開発が遅れている含窒素脂肪族複素環及び芳香族複素環の合成にイノベーションをもたらすことを目的とした。

## 【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input checked="" type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	一定の成果が得られている
<input type="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

## 【所見】

## ① 総合所見

本研究課題は独創的な多段階連続反応を利用して、従来合成が困難であった含複素環化合物の合成あるいは複素環自体の構築による生理活性化合物の合成による新しい分子構築の手段の実現を目指している。特に、テーマ3及びテーマ4におけるピロール、ピリジン環の形成、ベンザイン生成を利用した環形成は、複素環合成における有用性が高い。追加提案したアセチルアラノチンの合成やリゾホスファチジン酸のアンタゴニスト Ki16425 の光学活性体合成も考慮に入れ、全般的に目的とする合成に関しては順調に進行したと考えられる。追加提案した二テーマは、「既知の複雑な化合物の簡便な合成法の開発だけでなく、全合成から創薬に至る、いわゆる合成力を利用した、誰にも真似のできない創薬の展開」および「類縁体合成から、生理活性に必要な構造の解明への展開」に関する指摘に基づいて行われたが、結果の記述が漠然とし

ており詳細が不明である。本研究は「有機合成化学」的観点からは十分に達成されたと言えるが、これらの成果が課題名の「医薬プロセスのイノベーション」という目的に直接結びつくかは不明確であり、確立した全合成経路を応用した類縁体合成から、生理活性に必要な構造の解明への展開をもっと積極的に行うべきであった。

## ② 目的の達成状況

・所期の目的が

( 全て達成された ・  一部達成された ・  達成されなかった)

含窒素複素環の中でも合成法の比較的未発達なスピロアミナル構造、アザスピロ環、多置換ピロール構造を標的とし、実用性が見込まれる合成法を開発している。これらの方法を用いて haplophytine、leuconoxine、isoschizogamine、perhydrohistrionicotoxin、rhazinilam、等 30 種類以上の効率的な全合成を達成した（そのうち 8 化合物は世界初の合成である）。またさらに、特徴的な構造と強力な抗結核活性を持つ acetylaranotin やリゾホスファチジン酸のアンタゴニストである kil6425 の光学活性体の合成も達成した。しかし、合成標的やその方法論については明確に示されているが、創薬に向けた合成プロセスの開発という点では標的化合物の選定の基準が明確ではない。

## ③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が  
( ある ・  ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が  
( 創出された ・  創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が ( ある ・  ない)

酸化-骨格転位カスケード反応によるスピロアミナルの構築、金触媒による多置換ピロールの合成、ジチオカーボネイトを用いる非対称ケトンの合成は、いずれも信頼性の高い新規合成法で、従来法に比べても優位性が認められる。これらの反応を駆使した幾つかの天然物合成においては実用性の点から、また特徴的な構造多様性を持つ誘導体合成が期待できる点からも従来法に比べて優れているなど有機合成化学的には優れた研究成果を上げたと評価できる。また、当初の目的以外に、特徴的な構造と強力な抗結核活性を持つ acetylaranotin やリゾホスファチジン酸のアンタゴニストである kil6425 の光学活性体の合成も達成した。

## ④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が  
( 見込まれる ・  見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が  
( 見込まれる ・  見込まれない)

アルカロイド合成における未解決課題に焦点をあて、実用的合成法を提示している。関連化合物の合成に今後多用されると思われ、関連研究分野の進展に大きく寄与すると思われる。

直接的、短期間での社会的、経済的効果が得られるとは思えないが、本研究課題の成果の適切な公表により、将来的には医薬、材料科学への寄与が期待できる。

#### ⑤ 研究実施マネジメントの状況係

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

東日本大震災被害による当初計画の遅れは、その後の努力により克服された。助成金は実験設備、分析機器、試薬・有機溶剤の購入および補助員の雇用に適切に利活用された。また、高校生への出前授業などは積極的に行われた。取得特許は1件であり少ない。この規模のプロジェクトとしては、ポスドク等の有効な利用が望まれたが、東日本大震災被害、風評被害により雇用できなかったのは残念である。