

年度大学コンソーシアムとちぎ「大学を超えた共同研究支援事業」報告書

所属機関名	国際医療福祉大学薬学部薬学科
団体・グループ等名	
研究代表者名 (所属部署)	紺野奇重 (国際医療福祉大学薬学部薬学科 医薬品化学分野)
電話・FAX	TEL. 0287-24-3000 (代) FAX. 0287-24-3521
E-mail	Kiju_k@iuhw.ac.jp
研究連携担当者名及び連絡先	それぞれ記名列記してください。 六本木誠 (宇都宮大学 機器分析センター)
研究連携校名	宇都宮大学
関連自治体・経済団体等名	

1. 研究事業名	新規アッセイ法を用いた抗アデノウイルス剤の創製
2. 実施年度	2022年度
3. 研究成果等	<p>【研究背景・研究目的】</p> <p>アデノウイルス (AdV) は50種類以上のサブタイプが発見されているDNAウイルスである。ヒトに感染すると流行性角結膜炎、喉頭結膜熱 (プール熱)、胃腸炎、風邪用症状を引き起こすことが知られており、感染力の強いウイルスである。この感染症は臓器移植患者など免疫不全状態の患者に対して致命的な要因となることが問題となっているが、AdV感染症の治療薬はないため治療薬の開発が求められている状況である。</p> <p>我々は核酸アナログを利用したウイルス感染症治療薬の創薬研究を展開しており、その中で carbovir が抗アデノウイルス活性を示すことを見出した。しかしながら carbovir は毒性が強いため、臨床応用するためには改善が必要な化合物であった。一般的に核酸アナログは核酸塩基の構造変化によってその生物活性は大きな影響を受ける。これらのことから、我々は carbovir をリード化合物として、核酸塩基部の構造活性相関研究を行い、抗ウイルス活性の向上と毒性軽減を目指すこととした。本研究では、carbovir の核酸塩基部構造活性相関研究を行うための、carbovir 誘導体合成法の構築を行ったので報告する。</p> <p>【合成計画】</p> <p>合成計画をScheme 1に示す。試薬として購入可能な化合物1を出発原料として、文献報告に従って5工程で化合物2を合成する。次に、9工程を経て核酸塩基との縮合前駆体3へ変換する。核酸塩基の縮合反応は光延反応を用いて化合物3と様々な核酸塩基を反応させて、引き続き脱保護反応を行うことで、多種多様な核酸塩基が導入された carbovir 誘導体4を合成することができると考えた。合成した化合物の構造決定には、各種機器分析ならびに共同研究者の六本木技術職員によ</p>

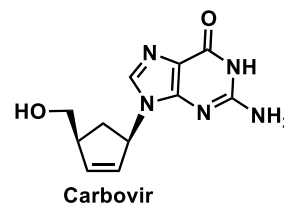
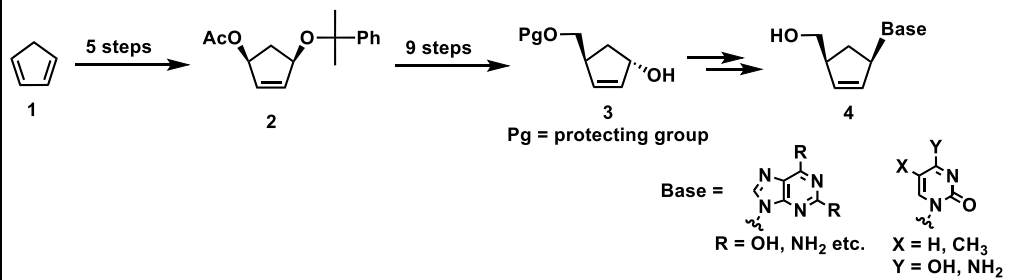


図1 Carbovir の構造式

る精密質量分析を実施し、その結果の解析を行うこととした。

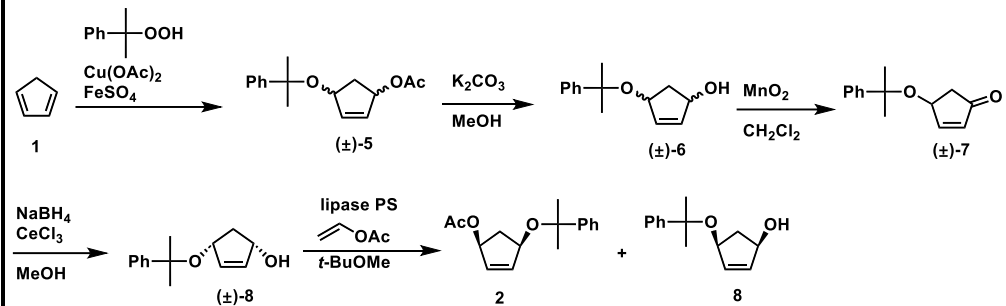


Scheme 1

【結果・考察】

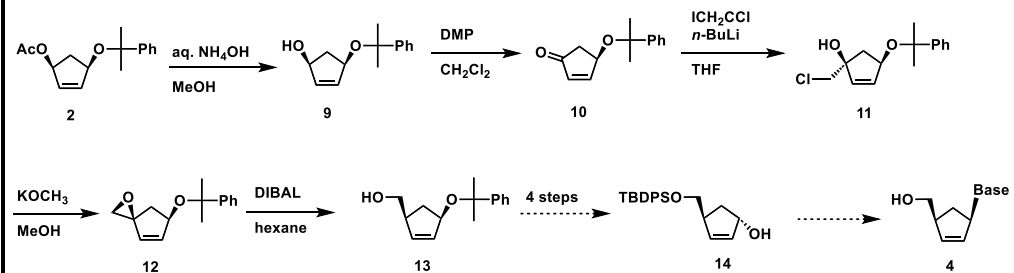
1. carbovir誘導体合成法の検討

文献条件に従い、購入可能な化合物1を出発物質として4工程で光学異性体の混合物である化合物(±)-8を合成した(Scheme 2)。次に、リパーゼを用いたアルコール体の光学分割(アセチル化反応、(±)-8→2、8)は容易に進行し、98% e. e. 以上で化合物2および化合物8を得た。



Scheme 2

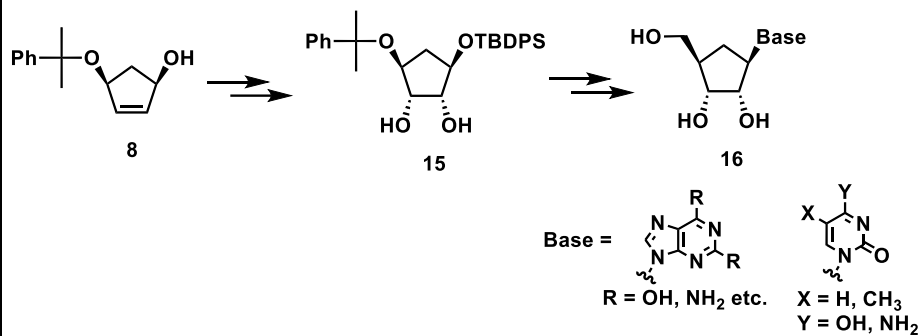
次に核酸塩基と縮合する炭素糖部の合成検討結果をScheme 3に示す。得られた化合物2に対してアンモニア水を処理し、定量的に化合物9を得た。化合物9に対してDess-Martin酸化反応を行い、化合物10を得た。次に化合物10に対してクロロヨードメタンを反応させて化合物11とした後、カリウムメトキシドを処理してエポキシド12とした。次に、DIBALを用いたヒドリド還元反応を行い、化合物13を得た。現在、合成した化合物13の構造決定を行っている。



Scheme 3

2. SARS-CoV-2活性を狙った核酸アナログの合成

また、本研究で得られた化合物8を利用し、リボ型炭素環ヌクレオシドの合成にも着手した(Scheme 4)。合成した中間体15を利用して、リボ型炭素環ヌクレオシド16およびこれら誘導体を合成した。



Scheme 4

これらの研究結果は、2023年3月に行われた日本薬学会第143回年会（札幌）にて発表した。

1. SARS-CoV-2 RNA polymeraseを標的とした4'-フルオロ炭素環ウリジン誘導体の合成（28P1-am1-111S）
2. SARS-CoV-2 RNA polymeraseを標的とした4'-フルオロ炭素環アデノシン誘導体の合成（28P1-am1-112S）

4. 今後の課題及び発展性

【今後の課題】

化合物1を出発物質として10工程を経て中間体13を合成した。今後はScheme 3で示した通り化合物13から合成を進めていき、目的物であるcarbovir誘導体（4）を合成し、抗AdV活性評価を行う予定である。

【発展性】

本研究で合成した核酸アナログは、サイトメガロウイルスなど同じDNAウイルスに対しても抗ウイルス活性評価を行い、治療薬の選択肢が少ないウイルス感染症治療薬の開発に役立てたい。また、本研究から派生したリボ型ヌクレオシドの合成研究では、RNAウイルスを標的とした核酸アナログの合成が可能であることを確かめた。こちらも引き続き研究を継続していき、SARS-CoV-2感染症治療薬など、RNAウイルス感染症治療薬の開発に役立てたい。