

リン原子の立体化学を制御した ヌクレオチドアナログの合成

Stereocontrolled synthesis of nucleoside analogs

東京理科大学
薬学部 生命創薬科学科 教授東京理科大学
薬学部 生命創薬科学科 嘱託特別講師

和田 猛

Takeshi Wada

佐藤 一樹

Kazuki Sato

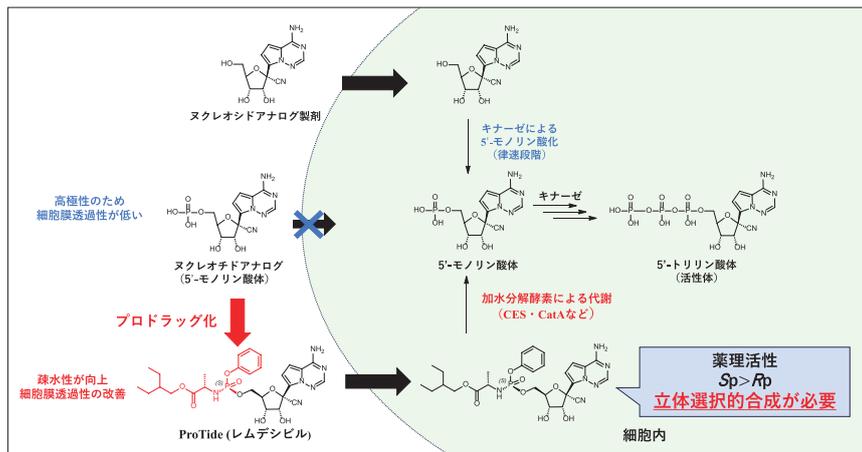
研究概要

ヌクレオチドアナログは抗ウイルス剤や抗がん剤として広く用いられており、中でも新型コロナウイルス治療薬として承認された Remdesivir や C型肝炎治療薬の Sofosbuvir は、ProTide と呼ばれるアリールオキシホスホロアミデート構造を有する誘導体です。ProTide はリン原子の不斉に由来して薬理活性の異なる 2 種類の立体異性体が存在するため、通常片方の立体異性体のみが使用されますが、多くの場合は立体混合物から望みの立体異性体を分離して用いられています。本研究では、ProTide をリン原子の立体化学を制御して合成する手法の開発に取り組みました。

研究成果

当研究室で開発された、リン原子修飾オリゴヌクレオチドを立体選択的に合成するオキサザホスホリジン法を用いて検討を行いました。オキサザホスホリジンは不斉補助基を有する環状のホスホロアミダイト誘導体です。ヌクレオチドアナログの 5' 位にオキサザホスホリジン骨格を有する誘導体を合成し、これを用いて ProTide の合成を試みたところ、高い立体選択性で目的物を得ることに成功しました。

ヌクレオチドアナログ製剤と ProTide の課題



従来・競合との比較

- 容易に望みの立体異性体を単離することが可能
- ヌクレオチドの骨格に依らず高い立体選択性を発現可能

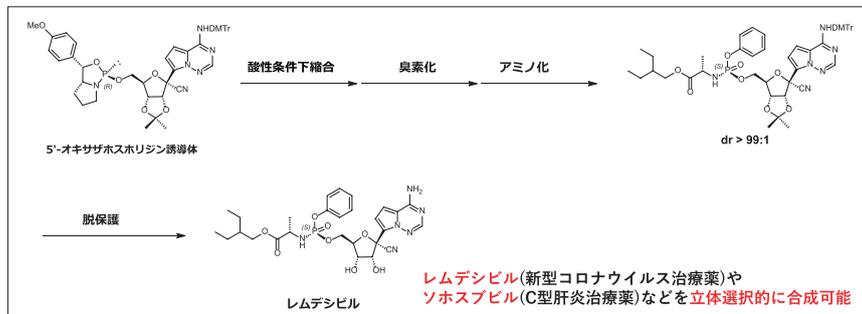
想定される用途

- Remdesivir を始めとする医薬品の効率的な合成が可能
- ProTide 誘導体の創薬に向け、種々の誘導体の合成が可能

実用化に向けた課題 / 企業など研究パートナーに期待すること

これまで当研究室では 1 mmol スケールで反応が良好に進行することを確認していますが、さらなる大スケール化、産業化には産学連携が不可欠であると考えております。スケールアップに向けた共同研究を希望いたします。

ProTide の立体選択的合成



POINT

- ProTide 誘導体の立体選択的合成が可能
- 両立体異性体をそれぞれ立体選択的に得ることが可能

今後の展開

2026 年度中の商用製造を検討

- 知的財産権:
特願 2024-109070
- 活用した公的資金事業等の名称:
AMED 次世代治療・診断実現のための創薬基盤技術開発事業 (RNA 標的創薬技術開発)、R3-R7 年度