

生理活性インドールアルカロイドの共通全合成法の 開拓と独自のリードの創造研究

著者	染井 正徳, 山田 康司, 山田 文夫
雑誌名	平成16年度科学研究費補助金 基盤研究(C-2) 研究成果報告書
巻	2003-2004
発行年	2005-04-01
URL	http://doi.org/10.24517/00034767



3) 出版物

3-1) **Only one** の研究を展開している我々の研究の概要を紹介するため、北陸支部特別講演要旨および下記の総説を、ここに転載することとする。)

1. 染井正徳, 独創率, 知的財産率, 実用化可能性率の高い有機合成法の開発研究, 日本薬学会北陸支部第 111 回例会, 12 月, 金沢大学 (2004)
2. Somei, M., Recent Advances in the Chemistry of 1-Hydroxyindoles, 1-Hydroxytryptophans, and 1-Hydroxytryptamines, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 82, ed. by A. R. Katritzky, Elsevier Science (USA), (2002), pp. 101–155.

日本薬学会北陸支部第 111 回例会
日本病院薬剤師会北陸ブロック第 15 回学術大会

講 演 要 旨 集

日時：平成 16 年 12 月 5 日（日）10 時 00 分～

会場：金沢大学医学部

特別講演 II

独創率、知的財産率、実用化可能性率の高い有機合成法の開発研究

金沢大学大学院自然科学研究科薬学系 染井正徳

はじめに アメリカが独立した際、建国の精神がアメリカ憲法に記されている。その第一条、第八節には発明を保護する特許の権利が書かれている。即ち、独創の価値が高らかにうたわれている。独創的な合成とはどんなもの？効率良い合成とは如何なるもの？以下に一つの考え方として、筆者の価値観を紹介したい。

I. 卒研時に「Enmein(1, Figure 1)の絶対構造を決めよ」というテーマをいただき、博士課程修了迄の5年半の研究を通して、GA₁₅(2)への誘導を試みた。長期に渡るハードワーク、新しい化学反応、実験技術修得の肉体的充実感に浸りながらも、「GA₁₅は他人の知的財産であり、他人の知的財産(反応)を改良したり単に組み合わせる合成」には精神的に違和感を感じ、「合成はこうであってはならない」という思いが確信に変わり、「如何に合成はあるべきか」、「効率の良い合成法とは何か」、思い悩んだ。その結果、自分の知的財産でないものを合成標的とする研究で生きる道は、「独創率の高い合成法を創造することである」という結論を得た。さらなる理論的考察を行い、合成の効率の良さの判定指標として、独創率(OR)、知的財産

Figure 1

1. 独創率 (Originality Rate: OR)

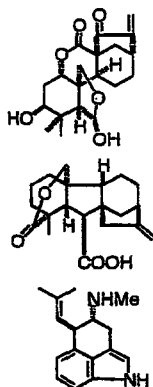
$$OR = 100 \times \frac{\text{The Number of Newly Developed Steps} + 1}{\text{Total Number of Synthetic Steps} + 1}$$

2. 知的財産率 (Intellectual Property Factor: IPF)

$$IPF = 100 \times \frac{\text{The Number of Compound Having Intellectual Property} + \left(\frac{\text{The Number of Synthetic Process Having Intellectual Property}}{2 \times (\text{The Number of Synthetic Processes} + 1)} \right)}{2 \times (\text{The Number of Synthetic Processes} + 1)}$$

3. 実用化可能性率 (Application Potential Factor: APF)

$$APF = 100 \times \frac{\text{The Number of Compound Having either Biological Activity or Other Useful Functionality}}{\text{The Number of Synthetic Process} + 1}$$



率(IPF)、実用化可能性率(APF)を定義した。運良く2への誘導目的を達成するために不可欠であった、「不活性メチル攻撃法」を発見でき、1の絶対構造を決定できた。しかし本合成法のORは低く、本合成法をもって、ORましてやIPF, APFなどの一

例として、口頭発表以外に、印刷公表するには余りにも気が引け、また時期尚早でもあった。

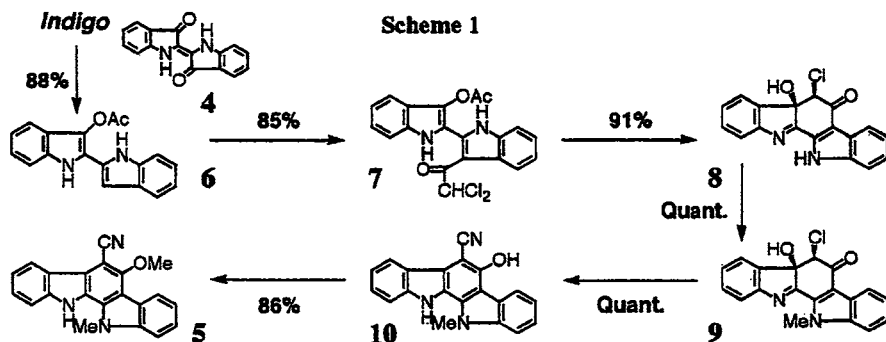
II. 自分の薬または知的財産を創りたいという願望から、必須アミノ酸の tryptophan、indole の化学を勉強中、「1-Hydroxyindole 仮説」を着想した。これら化合物群は空想化合物であり、その合成は生涯かけての挑戦となることが予想された。幸いなことに、乙卯研究所で「麦角アルカロイド全合成」というテーマをもらった。本テーマの遂行により、自分の仮説の証明に役立つ研究が出来ると意を強くする。麦角アルカロイド全合成の最重要課題は、如何に位置選択的に4位置換 indole を合成するかという一点に絞られる。

努力の結果、「環変換による4位置換 indole の一般合成法」を開拓し(±)-6,7-secoagroclavine(3)の15工程による全合成を達成した。²⁾さらに、「Thallation-Palladation 法」、「Bo-Thall 反応」、「Tin-Thall 反応」を含む多数の知的財産を創造することに成功した。これらを適用して、3の合成法を4工程合成にまで知的再結晶することに成功し、3の世界最短合成法を開発、初めて高独創率合成法の一例を創造でき公表出来た。³⁾

この間「全く保護基の要らない全合成」という概念も確立した。⁴⁾ Batzelline C の全合成も達成し、二例目の独創率の高い合成法を創造し、独創率という概念を世に問うことができた。⁵⁾

III. 次に、次元のより高い指標である、知的財産率(IPF)、実用化可能性率(APF)の高い合成法創出への挑戦を開始した。25年かかったが、「Indoline から 1-Hydroxyindole 誘導体合成法」を創造した。さらに「Indigo(4)を有用合成中間体へ還元する反応」も創造した。これらを用いて、抗生物質である 6-cyano-5-methoxy-12-methylindolo[2,3-a]carbazole(5)を標的化合物として、4 から 6 工程、通算収率 59%によるほぼ満足できる Scheme 1 に示す合成法を完成した。

こうして具体例を一例創り出すことに成功し、上記指標を漸く公表できるようになった。⁹即ち、本合成



法において、第一、第三、第五工程は、我々の開発した反応（知的財産）であり、化合物、7、8、9、10は、我々がこの世に最初に作り出した新規化合物である。且つ7—10の4種類それぞれが、強力な血小

板凝集抑制作用を持つリード骨格（知的財産）であることを見出し、現在特許申請中⁷である。また、出発物質の indigo は、古代から染料として有用な機能を持ち、化合物 6 はテロメラゼ阻害作用を持つことが佐々木ら⁸により報告され、出発原料、標的化合物、合成中間体の全てが、薬理作用または有用な機能を持つ化合物である。それ故に実用化、企業化の可能性を全ての化合物が持っている。したがって本法は、OR が 57%、IPF が 53.8、APF が 100 である、やや理想に近づいた合成法である。今後、抗ガン、循環器系疾患治療薬開発を指向した構造活性相関研究分野において、本法は実用的な基幹合成法として、7—10 から誘導される新規化合物を、世界初の知的財産として多数誕生させることに役立つであろう。

IV. 従来の評価とは異なる指標である、OR、IPF、APF の高い合成法を生み出すためには、標的化合物もまた自分の知的財産でなければならない。本目標達成に向けての地道な努力の結果、独自の標的化合物として i) 骨粗鬆症治療薬開発の可能性ある化合物群(SSH-BM)を創造できた。⁷さらに SSH-BM の合成に際して、ii) 勃起不能治療薬開発の可能性のある化合物群⁷(SST-VET)、iii) 脳梗塞、心筋梗塞治療薬開発の可能性のある、それぞれ異なる2種のリード化合物群を合成中間体として経由する、かなり理想的な合成法の開拓に遂に成功した。特許申請中であり、⁷現時点では、詳細について公開することができない。

人類の歴史上、特許、知的財産の時代は、1776年以前に幕を開けていた。人真似でない創造的な研究をすることが、科学者としての使命であろう。空想の化学、「1-Hydroxyindole の化学」については省略する。

【文献】 1) M. Somei and T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2135 (1970). 2) M. Somei and F. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 5064 (1984). 3) K. Nakagawa and M. Somei, *Heterocycles*, **32**, 873 (1991). 4) See ref. 2 and F. Yamada, Y. Makita, T. Suzuki, and M. Somei, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2162 (1985). 5) F. Yamada, S. Hamabuchi, A. Shimizu, and M. Somei, *Heterocycles*, **41**, 1905 (1995). 6) M. Somei, F. Yamada, Y. Suzuki, S. Ohmoto, and H. Hayashi, *Heterocycles*, **64** (2004) in press. 7) 染井正徳他、特願2002-183752, 特願2004-64408, 特願2004-280104. 8) 佐々木茂貴, 菖蒲ゆかり, 水島徹, 関水和久, 前田稔, 日本薬学会第115年会要旨集, No. 2, p. 270 (1995).

