



平成 26 年 3 月 14 日

## 医薬品の効果を向上させる部位を位置選択的に導入する技術を開発 ～新たな医薬品開発の加速につながると期待～

### ポイント

- 医薬品の効果を向上させるためには、物性・代謝安定性を改善する部位の導入が必要。
- 温和な条件下で位置選択的に物性・代謝安定性を改善する部位を導入する技術を初めて開発。
- 創薬研究の多様化や医薬品等の開発の加速につながると期待される。

JST 課題達成型基礎研究の一環として、東京大学 大学院薬学系研究科 金井 求教授、國信 洋一郎 グループリーダー（准教授相当）らの研究グループは、医薬品構造に一般的に含まれるヘテロ芳香族化合物<sup>注1)</sup>の望みの位置に物性・代謝安定性や効果を改善するトリフルオロメチル基<sup>注2)</sup>を選択的に導入する技術を新たに開発しました。

医薬品や農薬等の開発において、トリフルオロメチル基の導入により物性や代謝の安定性が改善されることが知られており、様々な導入技術が開発されています。しかしながら、従来の方法では、化合物の様々な位置にトリフルオロメチル基が導入された生成物が混在したり、導入できたとしても多くの廃棄物が生じたりするなどの問題があり、トリフルオロメチル基を特定の位置に選択的に導入する実用的な技術開発が望まれていました。

本研究グループは、ヘテロ芳香族化合物の窒素原子に、酸素原子を介してホウ素化合物を結合させるトリフルオロメチルボラン錯体<sup>注3)</sup>の合成に成功しました。この錯体は、空気中でも安定で、温和な条件下でグラムスケールの合成が可能です。この錯体により、化合物をより電子欠乏状態に誘導し、トリフルオロメチル基を望みの位置にのみ導入することができました。望まない副産物ができないため、従来よりも生じる廃棄物が少ないという利点があります。

今後、本技術を用いることで、より効率的かつ実用的な医薬品等の合成が可能になると考えられます。また、これまで効果の低かった医薬リードにトリフルオロメチル基を導入することで、新規の医薬品等の開発につながることが期待されます。

本研究成果は、英国科学誌「Nature Communications」のオンライン速報版で公開されました。

本成果は、以下の事業・研究領域によって得られました。

戦略的創造研究推進事業

研究プロジェクト：「金井触媒分子生命プロジェクト」

研究総括：金井 求（東京大学大学院薬学系研究科 教授）

研究期間：平成23年8月～平成29年3月

上記研究課題では、複雑な構造を持つ医薬候補物質を短い工程で、かつ地球環境を汚染せずに合成できる汎用金属を用いた触媒の開発や、触媒自体が医薬となる人工触媒システムの開発を通して、触媒化学から医薬への貢献を目指します。

## <研究の背景と経緯>

トリフルオロメチル基は、農薬、医薬品、機能性材料などに含まれる重要な官能基<sup>注4)</sup>として知られています。例えば、農薬殺虫剤であるピコキシストロビンや抗マラリア薬のメフロキンなどは、トリフルオロメチル基を有することで天然の化合物よりも安定的に作用すると考えられています。このように医薬品等の開発においては、トリフルオロメチル基を特定の位置に導入することにより、化合物の物性や代謝安定性の改善が期待できます。特に重要な医薬骨格とされるピリジンなどのヘテロ芳香族化合物にトリフルオロメチル基を導入する手法の開発は、世界的にも非常に注目されており、ここ数年の間に急速に進展しています。

これまでに開発された手法の1つは、ラジカル<sup>注5)</sup>反応によるトリフルオロメチル化です。この手法では、発生するラジカルの反応性が高く制御が困難なために、様々な位置にトリフルオロメチル基が導入された生成物が混合物として得られてしまいます(図1)。そのため、生成物を分離するなどの工程が必要であり、合成方法としては効率的とはいえません。ラジカル反応の他に、特殊な化合物を用いることで、望みの位置に官能基を前もって入れておくことによりトリフルオロメチル基を導入する手法もありますが、反応する化合物に限られることや、高温で長時間の過酷な反応条件にも関わらず得られる生成物の量が少なく、多くの廃棄物が生じることなどの問題があり、効率的な反応ではないと考えられています。そのような中で、本研究グループでは、医薬品骨格で重要な位置にのみトリフルオロメチル基を導入する新たな技術開発を進めてきました。

## <研究の内容>

本研究グループは、ヘテロ芳香族化合物の窒素の原子に、酸素原子を介してホウ素化合物を結合させたトリフルオロメチルボラン錯体の合成に成功しました。この錯体は、様々な有機溶媒に溶かすことのできる蛍光物質であり、かつ空気中でも安定で長時間保存が可能のため、非常に取り扱いやすい化合物であることが分かりました(図2)。そこで、この錯体により電子欠乏状態を誘導することで、反応性の低いトリフルオロメチル基であっても、ヘテロ芳香族化合物の窒素原子の隣の炭素原子にのみトリフルオロメチル化を導入できるのではないかと考えました。検討の結果、様々なヘテロ芳香族化合物に対して、位置選択的にトリフルオロメチル基を導入できる反応を見出すことに世界で初めて成功しました(図1)。本反応は、温和な条件下でグラムスケールの生成物を得ることが可能であり、簡便な操作で行うことができるという利点があります。また、生成される化合物も比較的高い収率で得られることから、従来よりも廃棄物が少なくなります。さらに、様々なヘテロ芳香族化合物やその誘導體など幅広い化合物に適用できる可能性を示しており、汎用性が高いと考えられます。

医薬品への応用事例として、マラリアの特効薬として知られる天然物キニーネに対して、位置選択的にトリフルオロメチル基を導入することにも成功しました(図3)。キニーネは、第二次世界大戦まではマラリアの特効薬として使われていましたが、副作用が強いため、キニーネの構造を基に開発された抗マラリア薬(メフロキンなど)が現在は主流となっています。しかしながら、近年、これらの抗マラリア薬に対して耐性を有する熱帯性マラリアが多くみられており、キニーネのような天然物にトリフルオロメチル基を導入することで物性や安定性が改善できれば、新たな医薬品の開発につながると期待されます。

### <今後の展開>

本研究により見出されたトリフルオロメチル基の導入技術により、農薬や医薬品等のより効果的かつ実用的な合成が可能になると考えられます。また、天然物をはじめ、強い活性を有しながらも医薬品として適していなかった様々な医薬リードに対して、トリフルオロメチル基の導入することで、医薬リードの代謝安定性の向上などにつながり、医薬品開発の加速に寄与することが期待されます。

### <参考図>

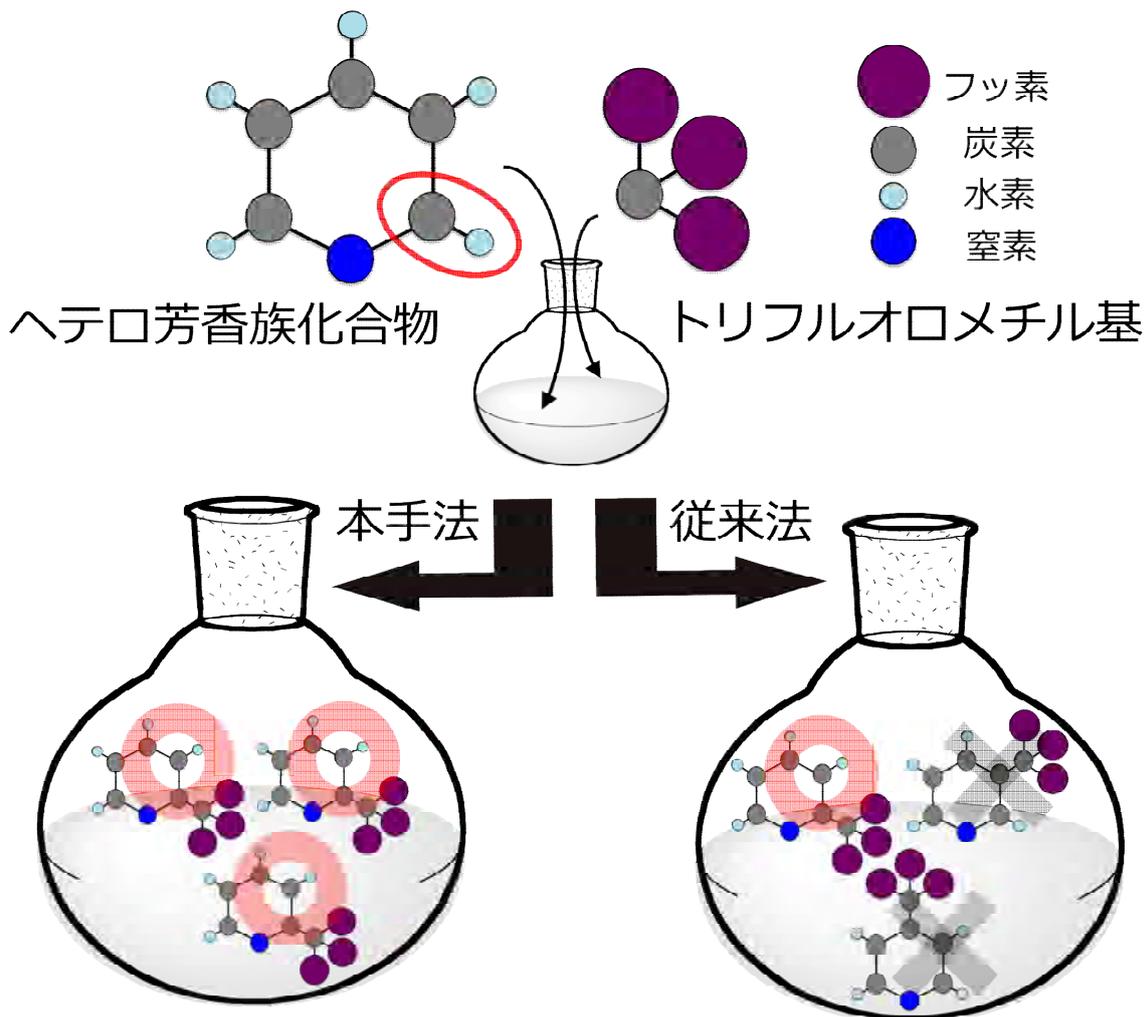


図1 ヘテロ芳香族化合物へのトリフルオロメチル基の導入（本手法と従来法との違い）  
従来法では、ヘテロ芳香族化合物の様々な位置にトリフルオロメチル基が導入された生成物が混合物として得られてしまうが、本手法では、位置選択的にトリフルオロメチル基を導入することができる。トリフルオロメチル基を導入したい位置を赤で囲んでいる。

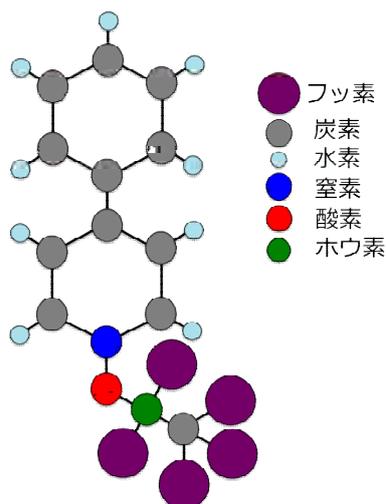


図2 トリフルオロメチルボラン錯体の構造（左）と錯体が様々な有機溶媒中で発光する様子（右）

トリフルオロメチルボラン錯体は、様々な有機溶媒（左から、シクロヘキサン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン）に溶けて発光する。

(Nishida, T.; Fukazawa, A.; Yamaguchi, E.; Oshima, H.; Yamaguchi, S.; Kanai, M.; Kuninobu, Y., Synthesis of Pyridine N-Oxide-BF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> Complexes and Their Fluorescence Properties, *Chem. Asian J.* in press, DOI: 10.1002/asia.201301688)

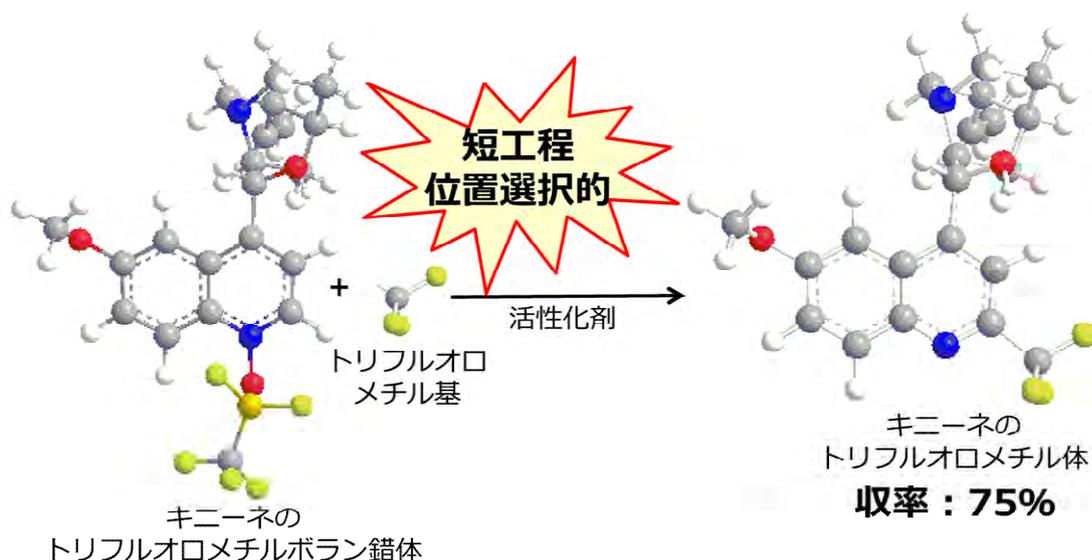


図3 薬用樹木キナから採取される天然物キニーネのトリフルオロメチル化  
マラリアの特効薬として知られる天然物キニーネでトリフルオロメチルボラン錯体を合成し、短工程かつ温和な条件でトリフルオロメチル基を導入することに成功。

## <用語解説>

### 注1) ヘテロ芳香族化合物

ベンゼンを代表とする環状不飽和有機化合物のうち、炭素以外の元素を含むもの。

### 注2) トリフルオロメチル基

メチル基(-CH<sub>3</sub>)の全ての水素がフッ素(F)に置き換わった部位(-CF<sub>3</sub>)で、置換基とも言う。

### 注3) 錯体

配位結合や水素結合によって形成された分子。金属に非金属の原子が結合した構造を金属錯体と呼ぶ。有機化学では、化学反応を制御または促進させる分子として用いられる。

### 注4) 官能基

化合物に特定の化学的な性質を与える原子の集合体。

### 注5) ラジカル

熱や光などの強いエネルギーによって電子の対が欠けた状態(不対電子)になった原子。通常、原子は電子の対を有して安定するが、不対電子になると極めて不安定な状態になり、他のラジカル等と結合して安定な状態を誘導することから、反応性が高い。

## <論文タイトル>

“ Regioselective trifluoromethylation of N-heteroaromatic compounds using trifluoromethyldifluoroborane activator”

(トリフルオロメチルジフルオロボラン活性化剤を用いた含窒素ヘテロ芳香族化合物の位置選択的トリフルオロメチル化)

## <お問い合わせ先>

### <研究に関すること>

金井 求 (カナイ モトム)

東京大学 大学院薬学系研究科 教授

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel : 03-5841-4830 Fax : 03-5684-5206

E-mail : kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp

### <JSTの事業に関すること>

坂本 祥純 (サカモト ヨシズミ)

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部

〒102-0076 東京都千代田区五番町7 K's 五番町

Tel : 03-3512-3528 Fax : 03-3222-2068  
E-mail : eratowww@jst.go.jp