

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	二環性ピリミジンのフッ素誘導体化と ^{18}F -PET 標識化への応用				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	濱島 義隆
		所属・職名	薬学部・准教授	氏名	江上 寛通
		所属・職名	創薬探索センター・薬学部・教授	氏名	浅井 章良
		所属・職名	創薬探索センター・薬学部・講師	氏名	小郷 尚久
		所属・職名	浜松ホトニクス中央研究所	氏名	塚田 秀夫
		所属・職名	昭和インテリジェント医療センター・薬剤部顧問	氏名	井上 修
		所属・職名	千葉大学大学院	氏名	荒野 泰
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	山下 賢二

講演題目	二環性ピリミジンのフッ素誘導体化と ^{18}F -PET 標識化への応用
------	--

<p>研究の目的、成果及び今後の展望</p> <p>【研究の目的】ピリミジン骨格は創薬化学分野では特権構造として認識されている。特に、二環性ピリミジンはアデニンの生物学的等価体であり、多様な生物活性を示すことが知られている。しかし、ピリミジンの2位は生体内で酸化を受けやすいとされ、ここでの酸化を抑えることができれば代謝安定性の向上に繋がると考えられる。一方、フッ素はその特異な化学的性質から、化合物に導入することで生物活性や代謝安定性などが改善することがある。そのため、ピリミジンの2位へのフッ素化には大きな関心が持たれるが、その実用的な合成手法は確立されていない。本研究では、<u>二環性ピリミジンの2位への効率的なフッ素導入法を確立し、既存薬の活性増強や新薬開発へと応用する</u>。さらに、確立した手法を放射性同位体である ^{18}F の導入法へと拡張し、二環性ピリミジンの ^{18}F-PET 標識化を行うことで、標識化合物(薬物)の高精度かつ定量的な生体内イメージングを目指す。</p> <p>【研究成果と展望】研究計画に従い、2,4-ジクロロピリミジンに対するフッ素化反応を検討した(図)。その結果、添加剤としてフッ化ナトリウムを加えることで、課題であったモノフッ素化体の生成を完全に抑えることに成功し、目的のジフッ素化体を良好な収率で得ることができた。これは、反応の進行に伴って生じる塩化物イオンがフッ化ナトリウムと反応し、塩化ナトリウムとして系外に排出されたことで逆反応を抑制できたためだと考えられる。今後は、本フッ素化反応の汎用性を確認するとともに、得られたフッ素化ピリミジンの誘導体化を行い、医薬品開発に応用する。また、^{18}F-PET 標識化についても検討する予定である。</p>	<p>The figure illustrates the fluorination reaction of a 2,4-dichloropyrimidine derivative. The top reaction shows the conversion of a 2,4-dichloropyrimidine with an Ar group to a 2,4-difluoropyrimidine with an Ar group using KF, NaF, and 18-crown-6 in DMSO. The bottom reaction shows the cycle of 18-crown-6 binding to K⁺ and Cl⁻ to form a complex, which then reacts with NaF to release NaCl and form a complex with K⁺ and F⁻.</p>
---	---