



*Fuse Lab*  
flow, fusion,



# マイクロフロー合成法による、 低廃棄物量、低コスト、迅速ペプチド合成

名古屋大学  
大学院創薬科学研究科 基盤創薬学専攻  
プロセス化学分野

布施 新一郎

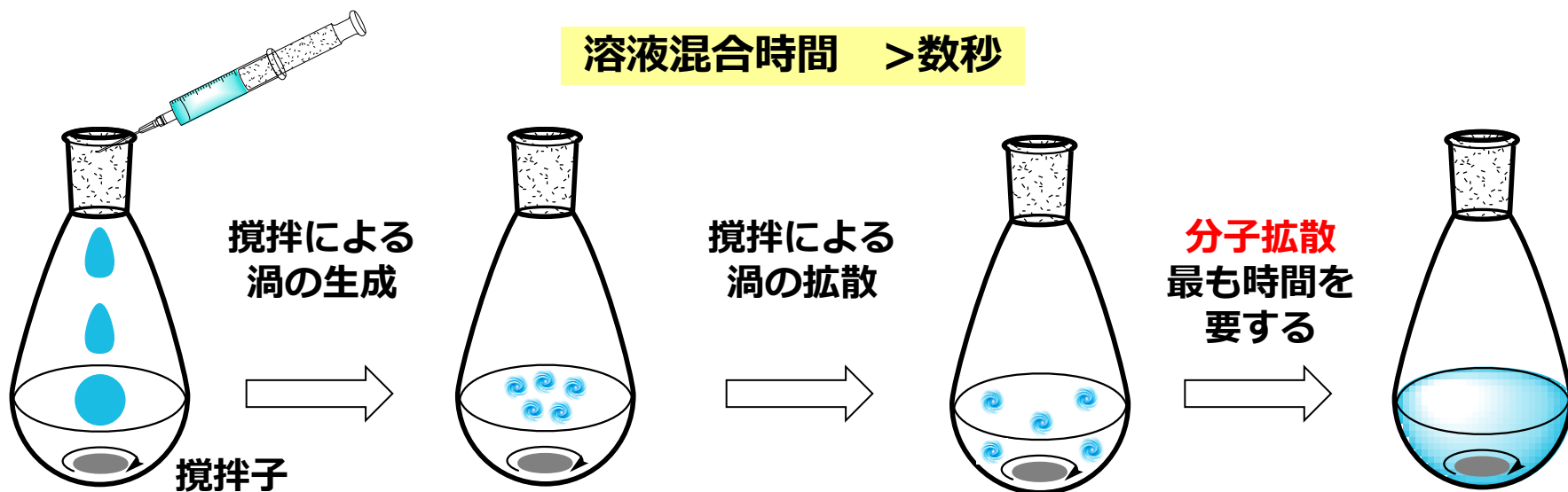
2025年11月13日  
A-STEP発 2025新技術説明会（Web）

溶液混合時間 < 数ミリ秒



S. Asano, S. Kudo, J. Hayashi, *Chem. Eng. J.* 489, 151183, (2024).

溶液混合時間 > 数秒



いかに強く攪拌しても渦の径は $\geq 100 \mu\text{m}$  (Kolmogorovのマイクロスケール)

分子拡散に要する時間は拡散距離の2乗に比例 (Fickの第二法則)

$$t = x^2 / 2D \quad t: \text{拡散時間} \quad x: \text{拡散距離} \quad D: \text{拡散係数}$$

ヒュミラ® (665残基)  
バイオ医薬品  
世界売上373億米ドル (2023)  
第一位

オゼンピック® (31残基)  
**ペプチド医薬品**  
世界売上365億米ドル (2023)  
第二位

エリキュース®  
低分子医薬品  
世界売上272億米ドル (2023)  
第四位

開発成功率  
& 製造コスト



**承認ペプチド医薬品数 : > 110個**

A. J. Pereira, L. J. de Campos, H. Xing, M. Conda-Sheridan,  
*Med. Chem. Res.* 33, 1275, (2024).

2016-2022年の間に**臨床試験段階のペプチド医薬品候補数 : 約200**

**臨床試験前の段階のペプチド医薬品候補数 : 約600**

2022年の全世界での**ペプチド医薬品の売上 : 420.5億米ドル (約5%)**

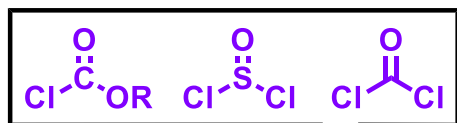
2032年にはシェアが**約10%まで増大するとの予測**

S. Collina et al. *Molecules* 28, 7165, (2023).

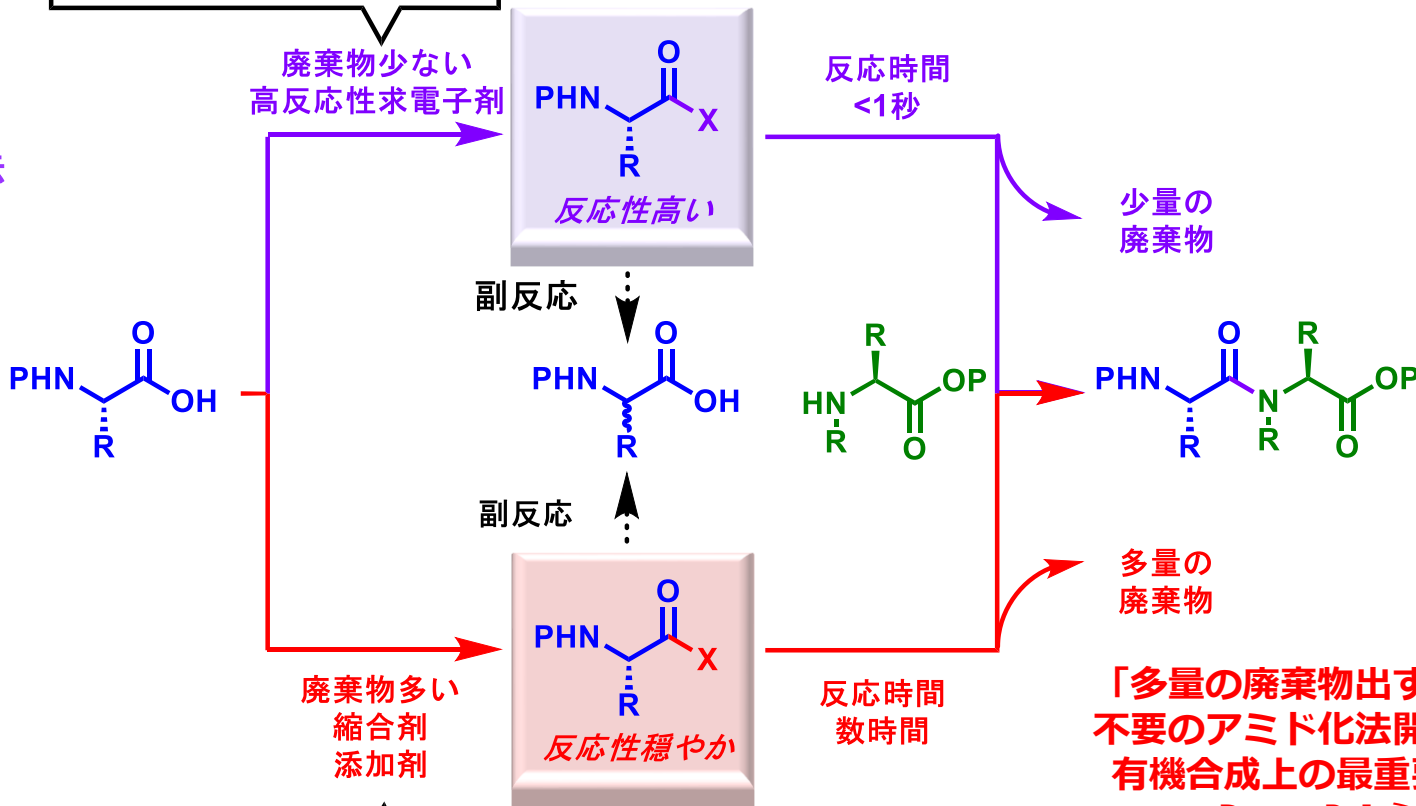
**現在上市されているペプチド医薬品の80%超が化学合成で供給**

「2021年度版 世界のペプチド医薬品開発の方向性とビジネス展望」  
株式会社BBブリッジ (2021)

# アミド結合形成法とその問題点

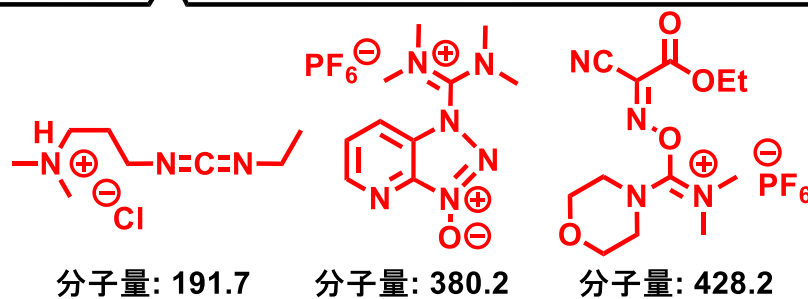


開発した手法



「1 kg のペプチド合成に  
数トンもの有機溶媒と  
数千リットルもの水を  
要する」

C&EN June 26 18, (2017)

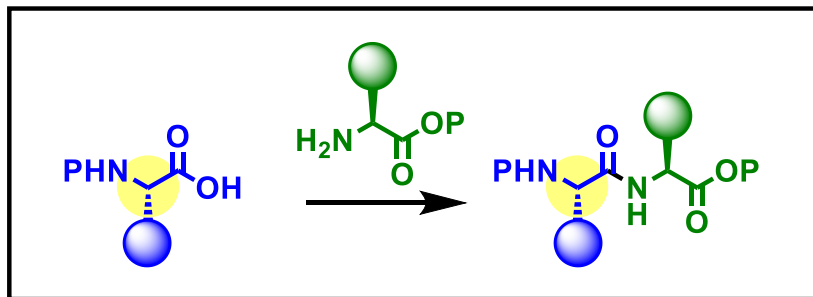


アミノ酸の平均分子量: 110

「多量の廃棄物出す縮合剤  
不要のアミド化法開発」は  
有機合成上の最重要課題

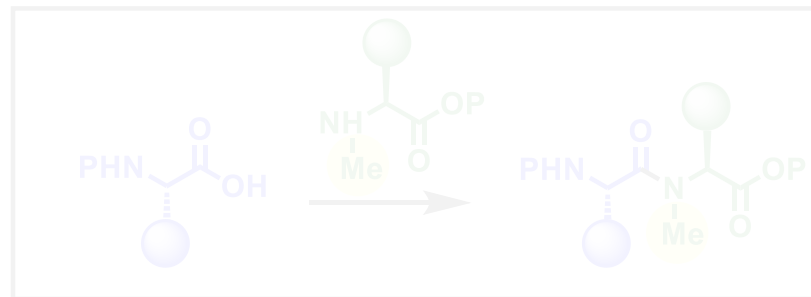
Dunn, P. J.ら  
Green Chem. 411 (2007).

「解決すべき  
10課題の一つ」  
2018年米国化学会  
グリーンケミストリー部会  
J. D. Hayler, M. R. Hickeyら  
Green Chem. 5082 (2018).



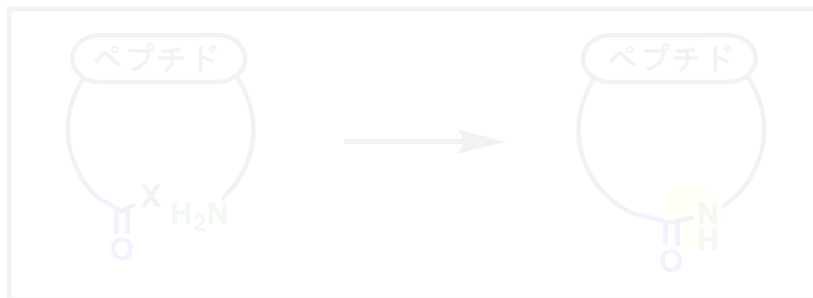
## ①エピメリ化しやすいペプチドの合成法開発

*Nat. Commun.* (2016)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2014)



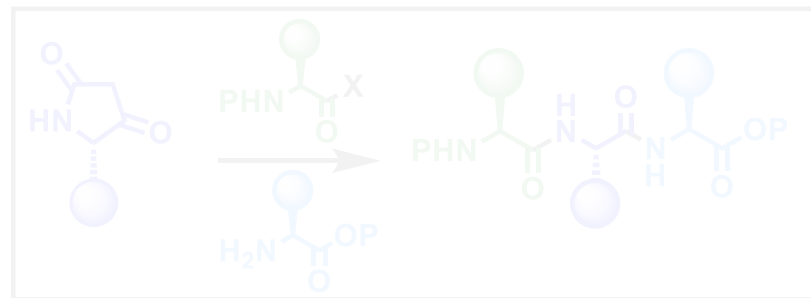
## ②高いN-メチル化ペプチドの合成法開発

*Org. Lett.* (2024)  
*Chem. Eur. J.* (2024)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2023)  
*Eur. J. Org. Chem.* (2023)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2020)



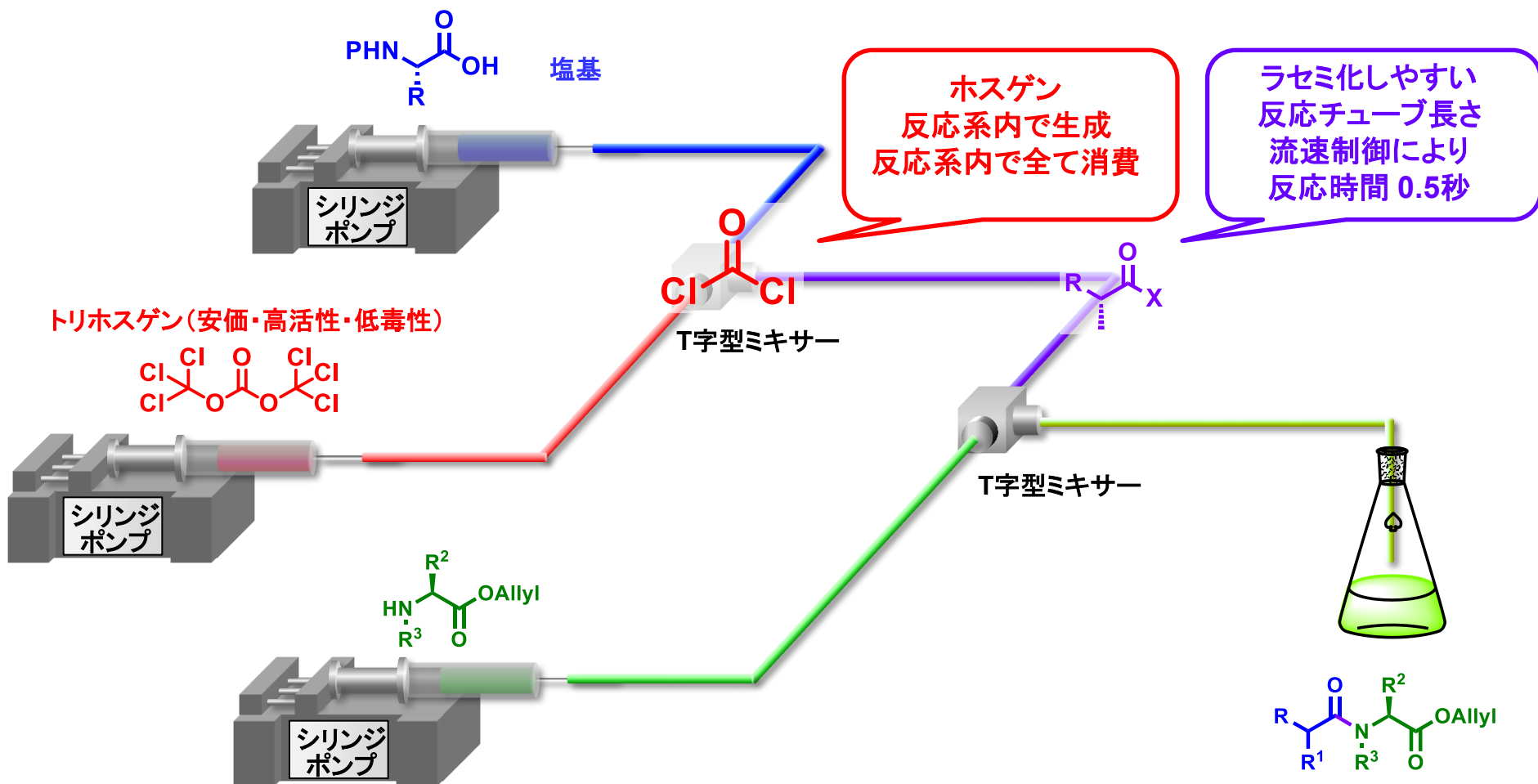
## ③環状ペプチドの合成法開発

*Angew. Chem. Int. Ed.* (2023)  
*Eur. J. Org. Chem.* (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2021)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*J. Am. Chem. Soc.* (2014)

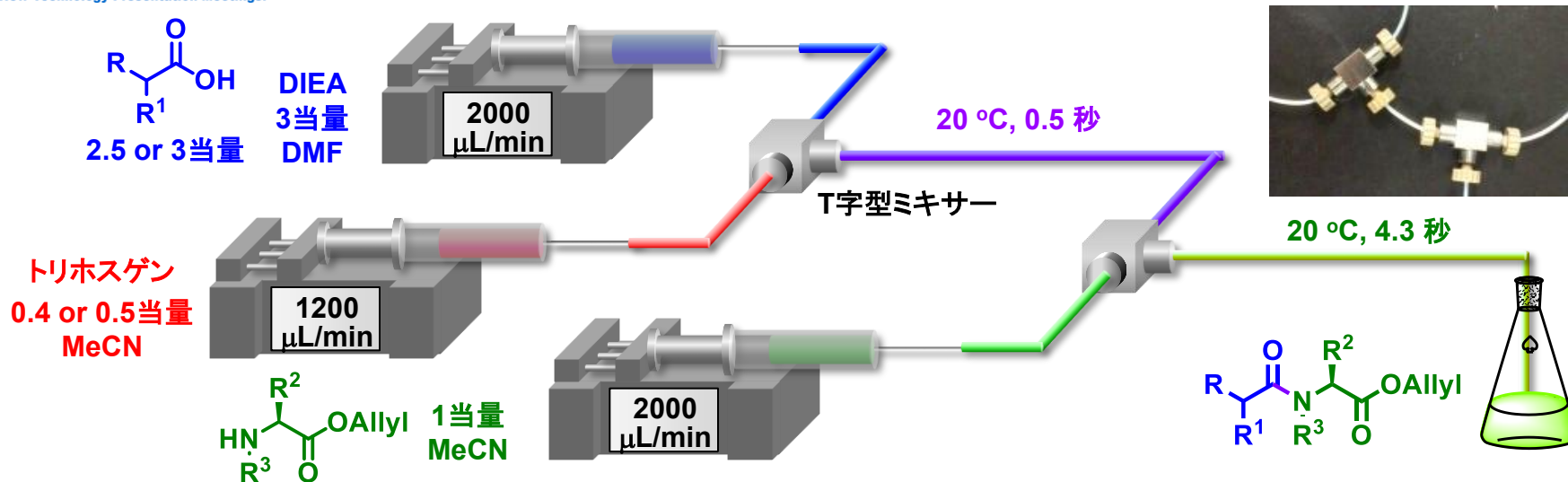


## ④ペプチド鎖高速伸長法の開発

*Chem. Sci.* (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2019)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2018)



トリホスゲンによるカルボン酸活性化: S. Fuse, N. Tanabe, T. Takahashi, *Chem. Commun.* 47, 12661, (2011).  
*J. Flow Chem.* にてハイライト  
*Org. Chem. Highlights* にてハイライト



生成物	反応器	目的物	エピマー	生成物	反応器	目的物	エピマー
	フロー	>99%	<1%		フロー	89%	<1%
	フラスコ	40%	<1%		フラスコ	47%	1%
	フロー	94%	<1%		フロー	80%	<1%
	フラスコ	71%	1%		フラスコ	58%	1%
	フロー	92%	2%		フロー	74%	<1%
	フラスコ	75%	17%		フラスコ	53%	<1%
	フロー	97%	3%		フロー	98%	1%
	フラスコ	74%	18%		フラスコ	<28%	

高活性・安価  
 高原子効率の  
 試薬を用いて  
 ラセミ化を  
 抑えつつ  
 アミド化に成功

Alaの60倍ラセミ化しやすい

**S. Fuse, Y. Mifune, H. Nakamura, T. Tanaka, *Nat. Commun.* 7, 13491, doi: 10.1038/ncomms13491, 2016.**

**特願2018-114577、特願2018-114782**

学術雑誌・ポータルサイト

***J. Flow Chem.***

Chem Inform

Chem-Station Int. Ed.

## ファルマシア

日刊工業新聞ビジネスライン

にて紹介

## 海外メディア

## Wako Organic Square

ScienceNewline

**PHYS ORG**

## Follows News

## TECHNOLOGY TODAY

## New-Medical.netにてハイライト

## 国内メディア

化学工業日報 H26/1/24

日刊工業新聞 H26/1/28

科学新聞 H26/1/28

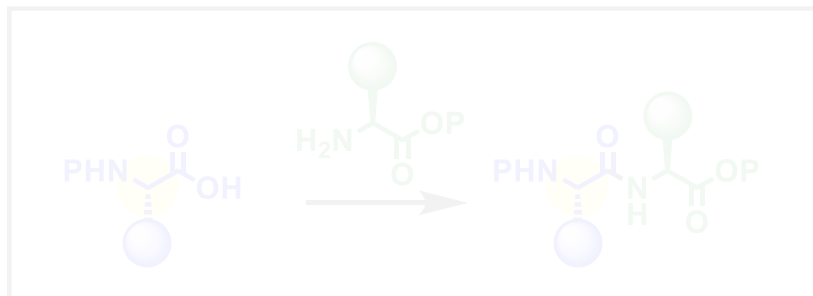
科学新聞 H28/12/9

日経産業新聞H28/12/2

に掲載

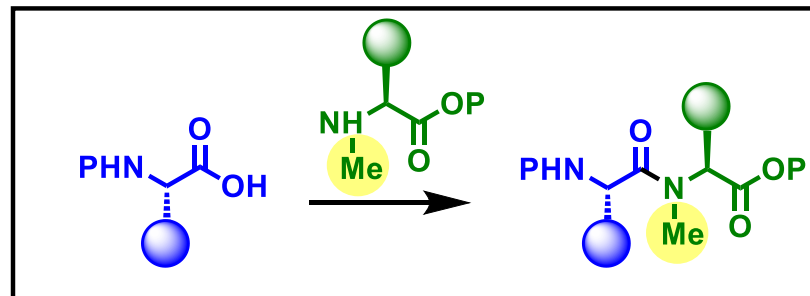
## 不可能とされていた一残基ずつのペプチド鎖伸長を実現





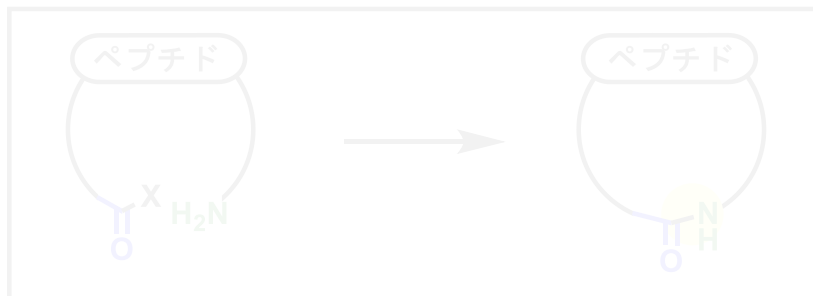
①エピメリ化しやすいペプチドの合成法開発

*Nat. Commun.* (2016)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2014)



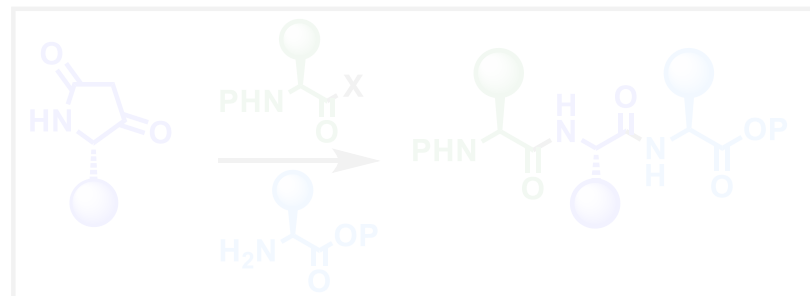
②嵩高いN-メチル化ペプチドの合成法開発

*Org. Lett.* (2024)  
*Chem. Eur. J.* (2024)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2023)  
*Eur. J. Org. Chem.* (2023)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2020)



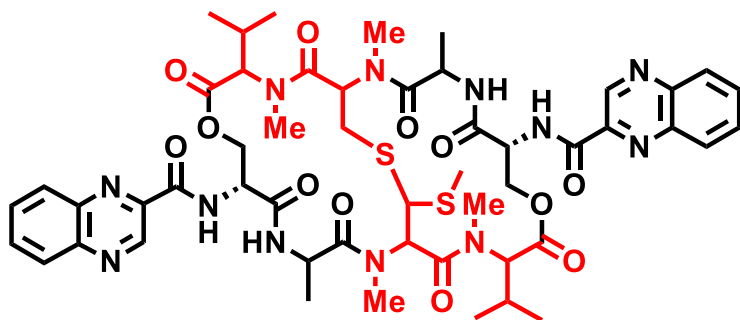
③環状ペプチドの合成法開発

*Angew. Chem. Int. Ed.* (2023)  
*Eur. J. Org. Chem.* (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2021)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*J. Am. Chem. Soc.* (2014)

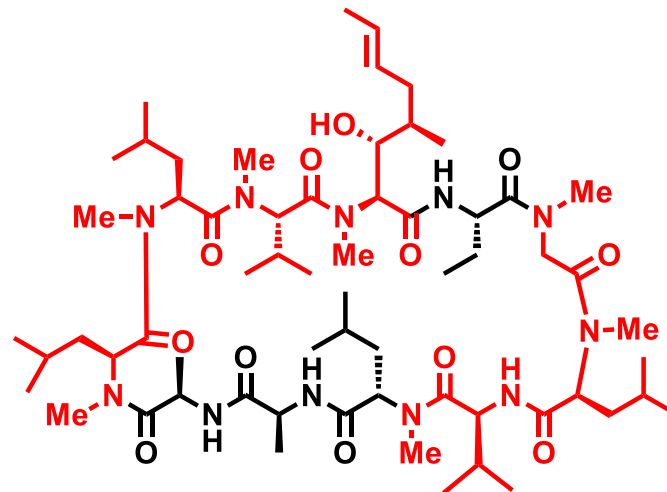


④ペプチド鎖高速伸長法の開発

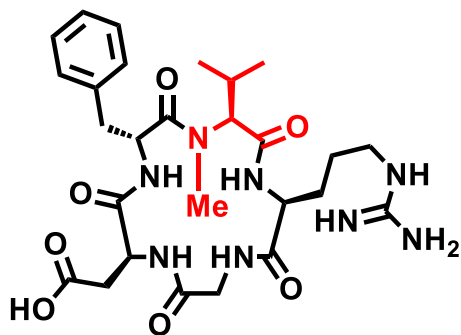
*Chem. Sci.* (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2019)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2018)



エキノマイシン(低酸素誘導因子阻害剤)



シクロスポリン(免疫抑制剤、経口投与可)



シレンギチド(抗がん剤)

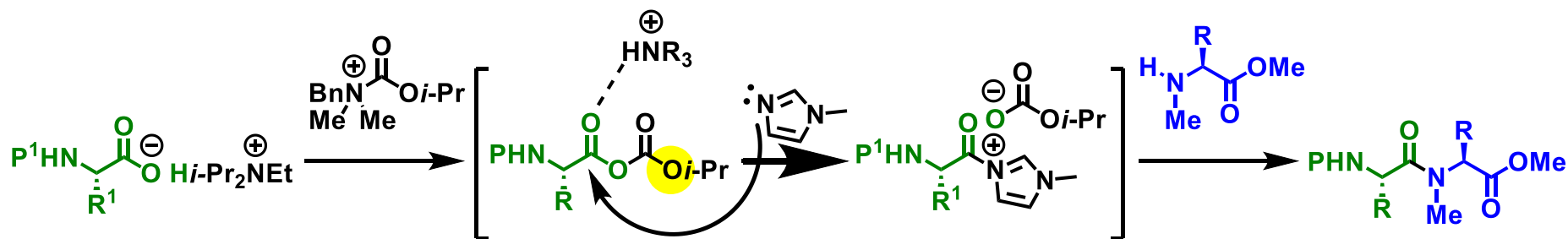
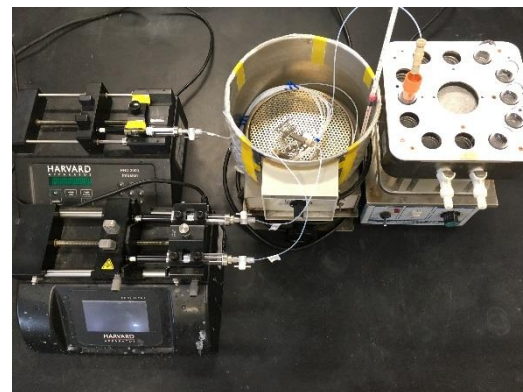
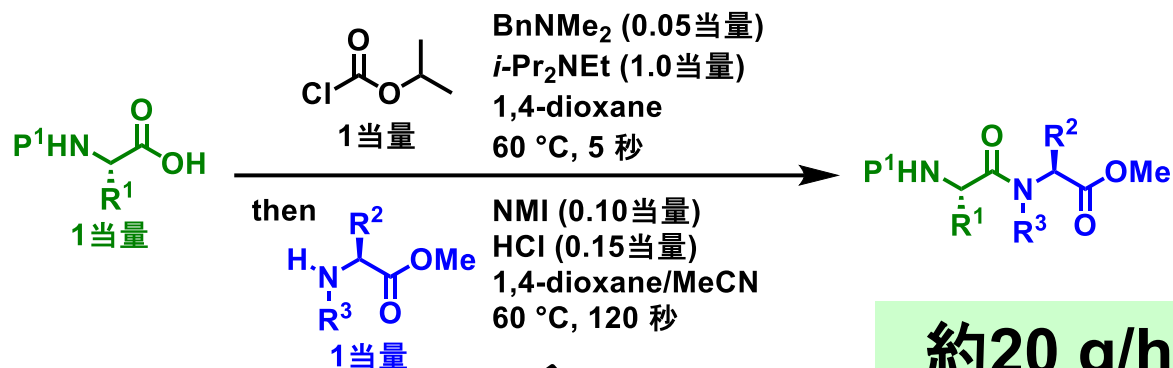
## N-メチル化ペプチドのメリット\*

- ・代謝安定性の向上
- ・膜透過性の向上
- ・**経口投与を可能にする**

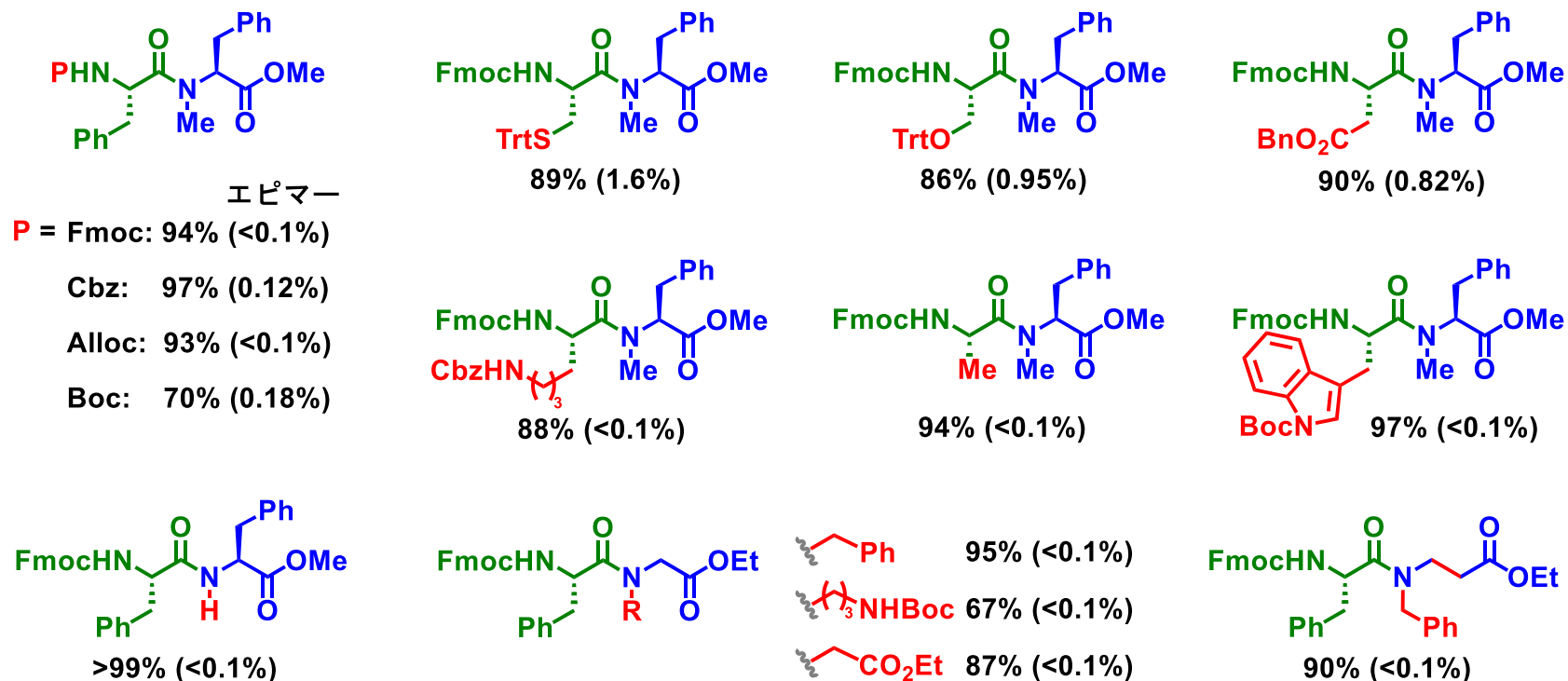
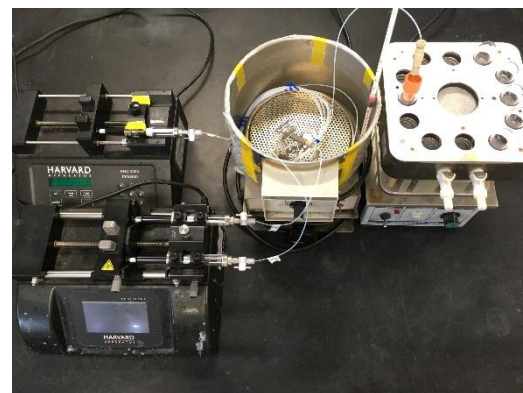
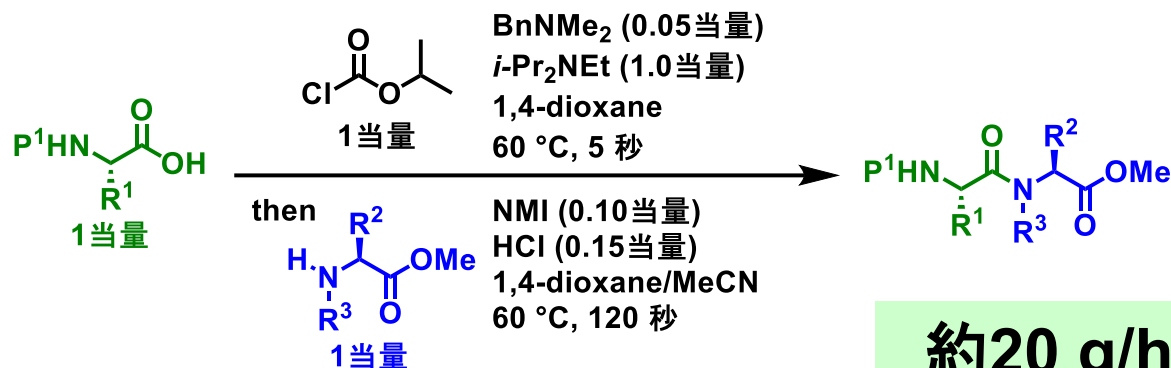
\*D. J. Craik, D. P. Fairlie, S. Liras, D. Price, *Chem. Biol. Drug Des.* 81, 136, (2013).

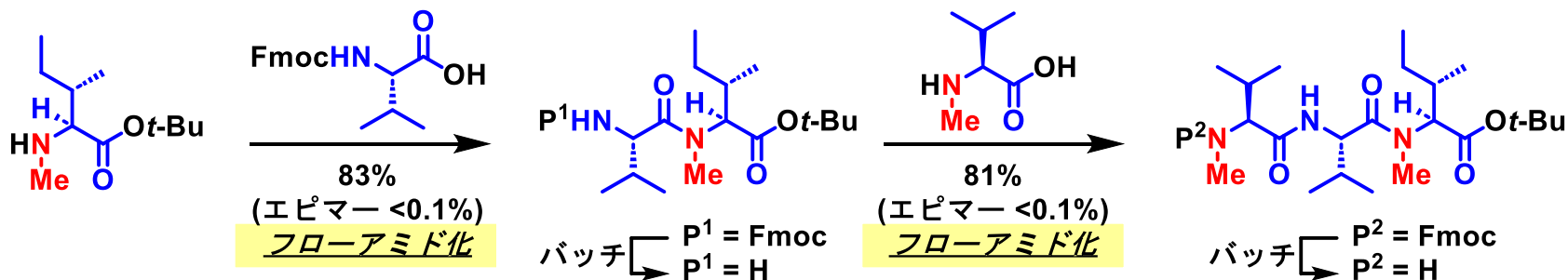
分岐側鎖をもつNMeアミノ酸(NMelle, NMeVal, NMeSer)の配座固定効果

B. Laufer, A. O. Frank, J. Chatterjee, T. Neubauer, C. Mas-Moruno, G. Kummerlowe, H. Kessler, *Chem. Eur. J.* 16, 5385, (2010).

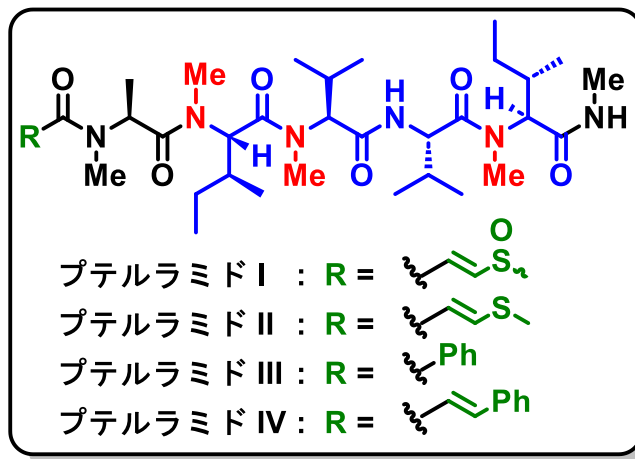
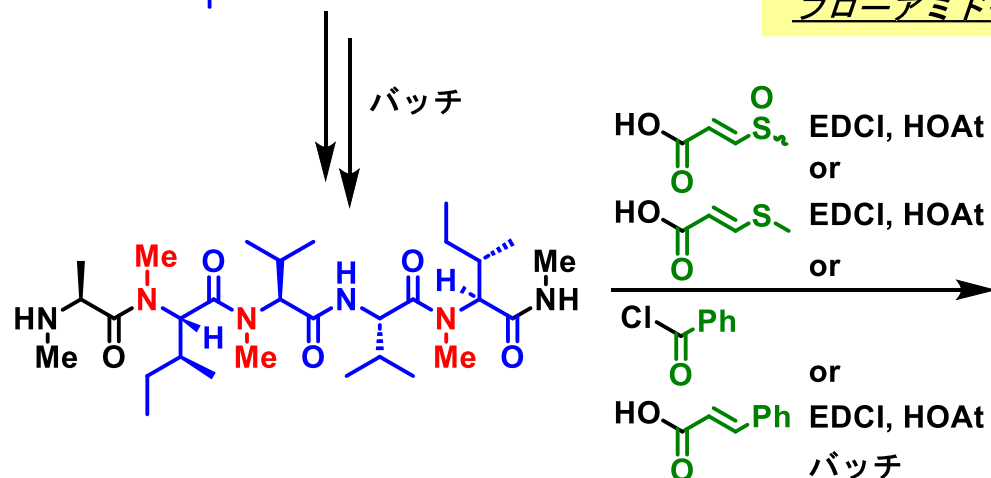
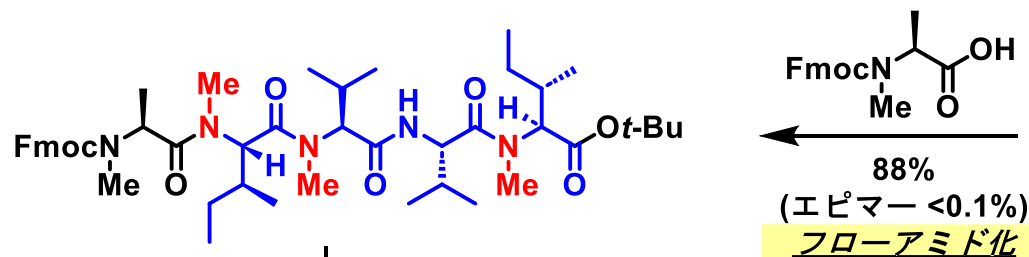
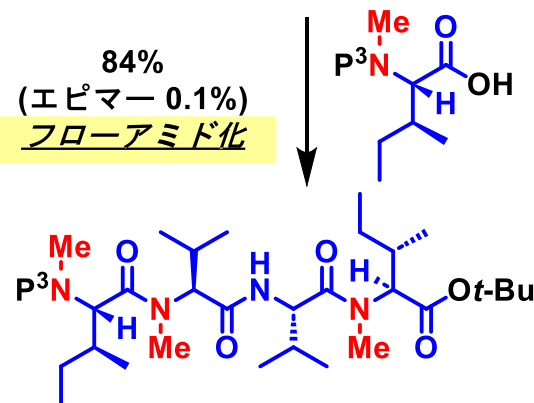


T-H. Chen, A. Ando, O. Shamoto, S. Fuse, *Chem. Eur. J.* 30, e202401402 (2024). 特願2023-144856  
Synfact of the Monthに選定





全アミド化において収率80%超を達成



## 開発した手法

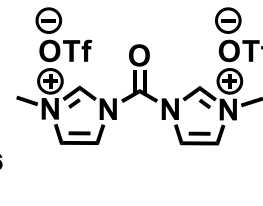
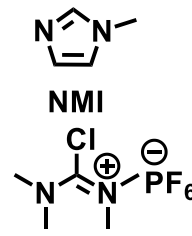
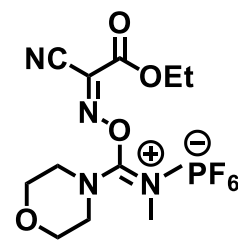
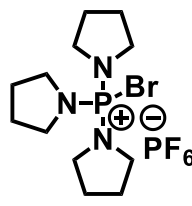
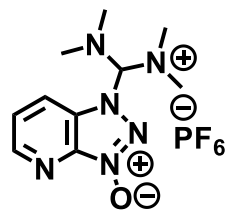
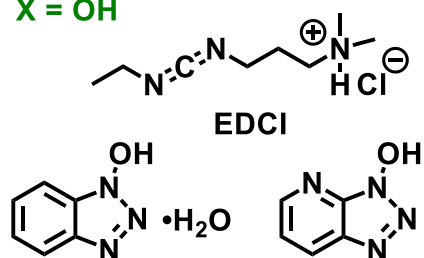
60 °C, 2 h  
98% yield

## 従来法

24 h

X = OH

X = Cl



DIEA  
DMF  
60 °C

DIEA  
DMF  
60 °C

DIEA  
DMF  
60 °C

DIEA  
DMF  
60 °C

DIEA  
DMF  
60 °C

MeCN  
r.t.

NMM  
MeNO<sub>2</sub>  
THF/DMF  
60 °C

THF  
60 °C

N.D.

N.D.

35%

8%

47%

7%

N.D.\*1

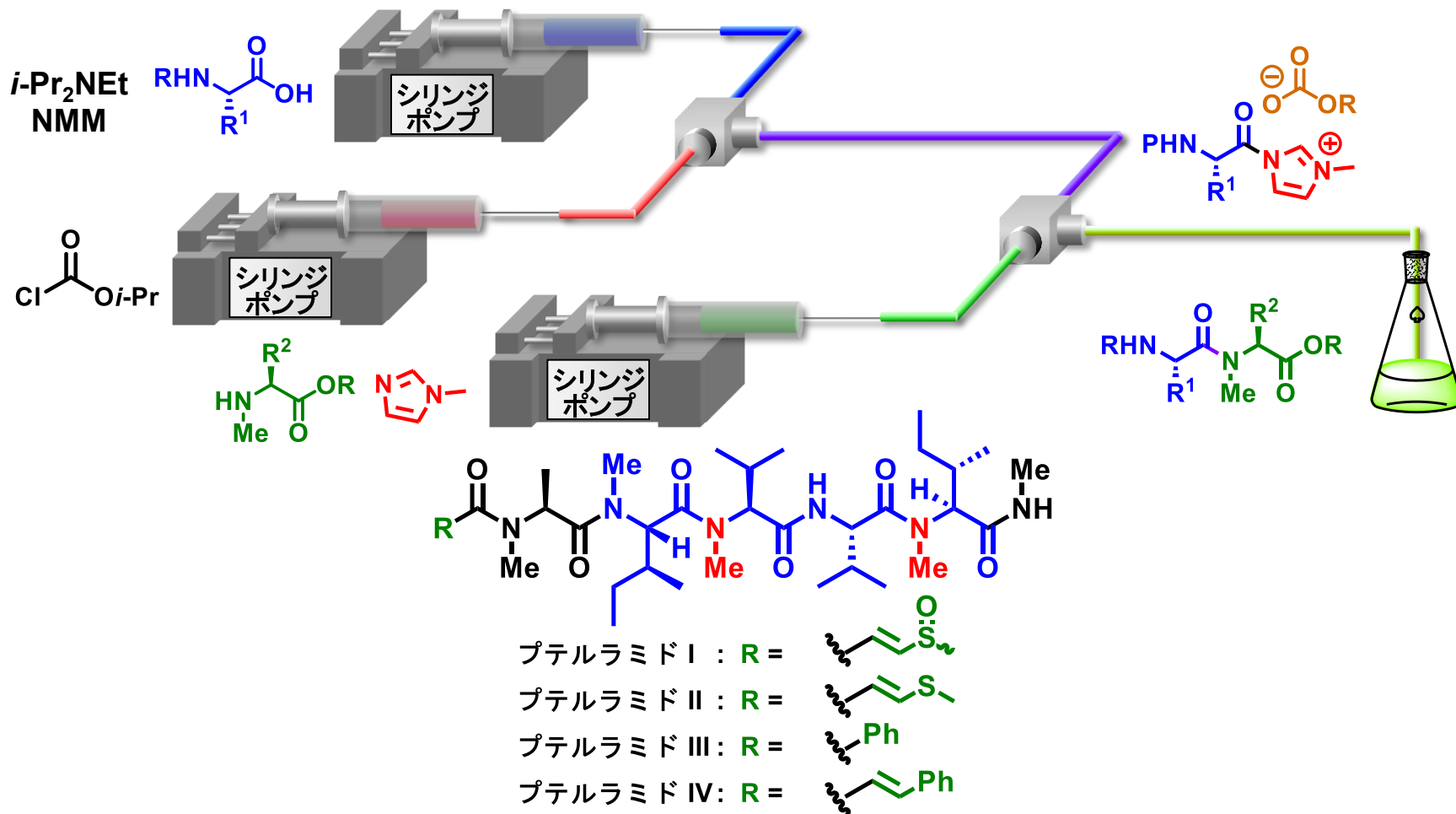
8%\*2

\*1 A. K. Saha, P. Shultz, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* 111, 4856, (1989).

\*2 G. L. Beutner, I. S. Young, M. L. Davies, M. R. Hickey, H. Park, J. M. Stevens, Q. Ye, *Org. Lett.* 20, 4218, (2018).

嵩高いアミノ酸を連結する強力な手法の開発に成功

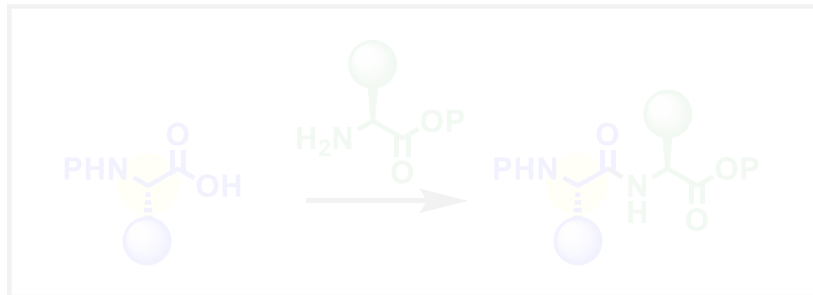
- ・ 嵩高いアミノ酸を連結する強力な手法の開発に成功
- ・ 4種類もの塩基を使用する反応にも関わらず塩化水素添加が劇的に反応を加速する新知見を得た



Y. Otake, Y. Shibata, Y. Hayashi, S. Kawauchi, H. Nakamura, S. Fuse, *Angew. Chem. Int. Ed.* 59, 12925, (2020).

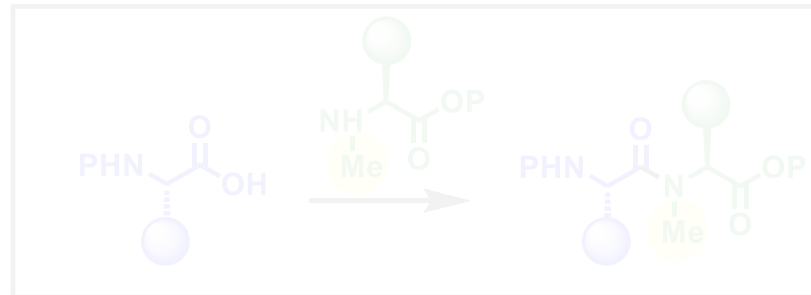
Synfact of the Monthに選定

特願2018-241598



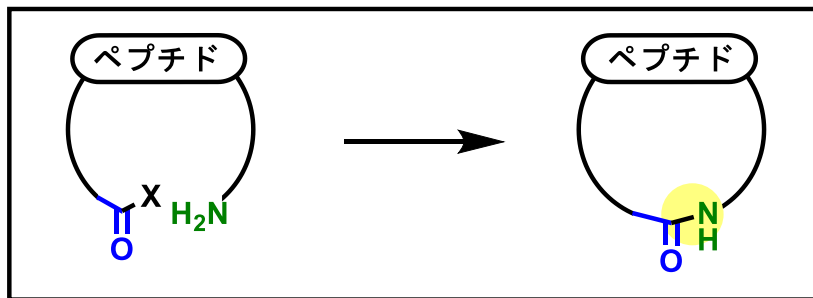
①エピメリ化しやすいペプチドの合成法開発

*Nat. Commun.* (2016)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2014)



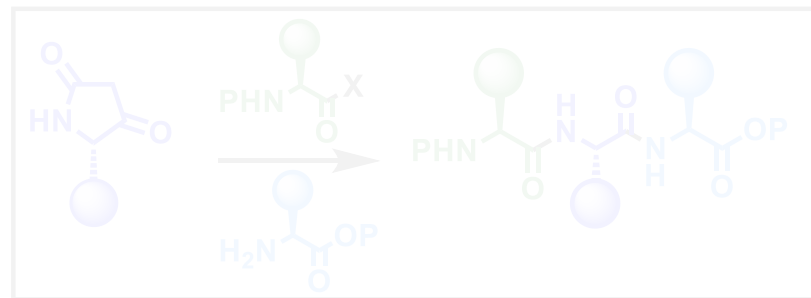
②嵩高いN-メチル化ペプチドの合成法開発

*Org. Lett.* (2024)  
*Chem. Eur. J.* (2024)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2023)  
*Eur. J. Org. Chem.* (2023)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2020)



③環状ペプチドの合成法開発

*Angew. Chem. Int. Ed.* (2023)  
*Eur. J. Org. Chem.* (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2021)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*J. Am. Chem. Soc.* (2014)



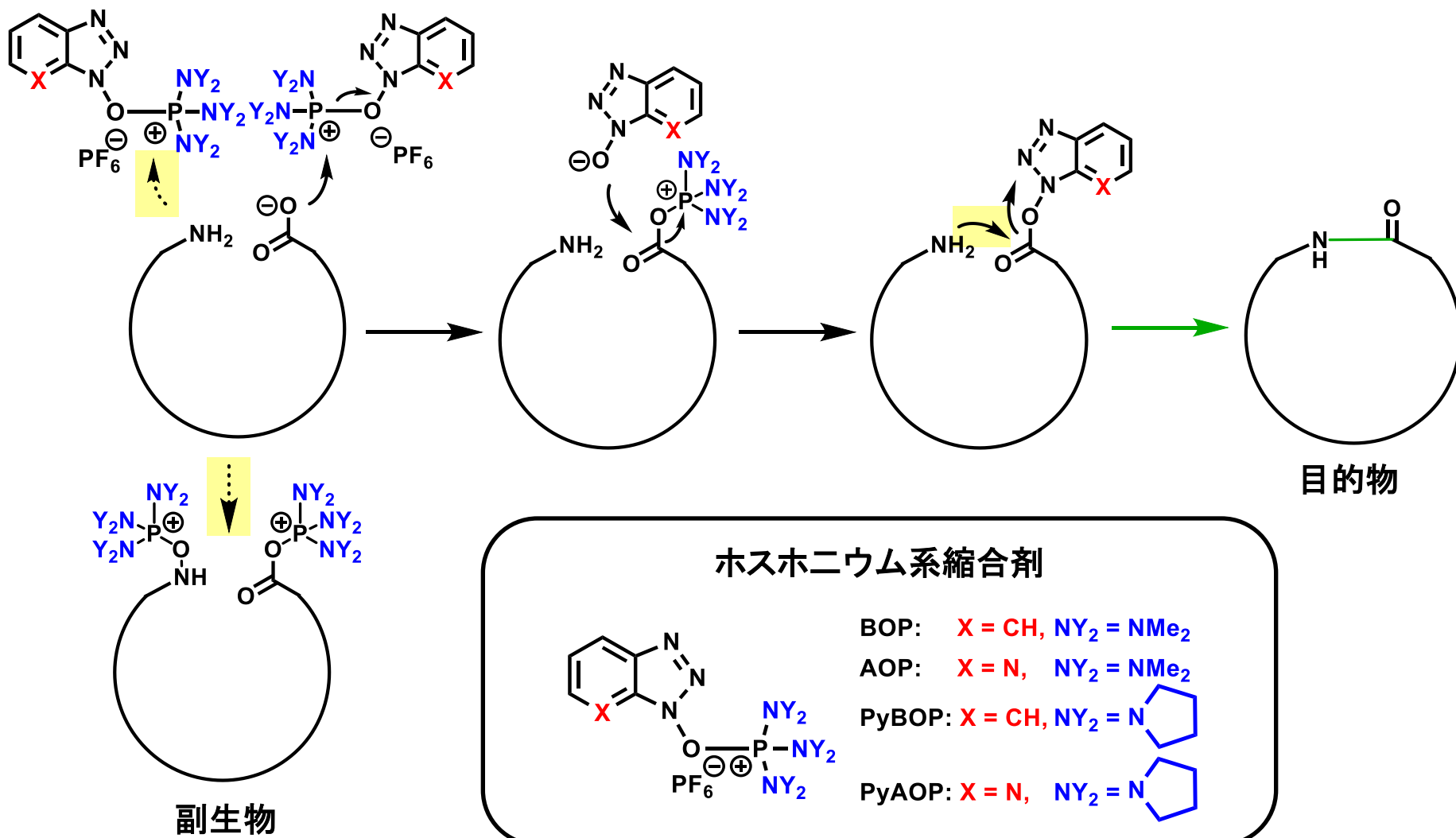
④ペプチド鎖高速伸長法の開発

*Chem. Sci.* (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2019)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2018)



step 1 (活性化)  
アミノ基からの反応進行しにくい

step 2 (マクロラクタム化)  
アミド化反応進行速い



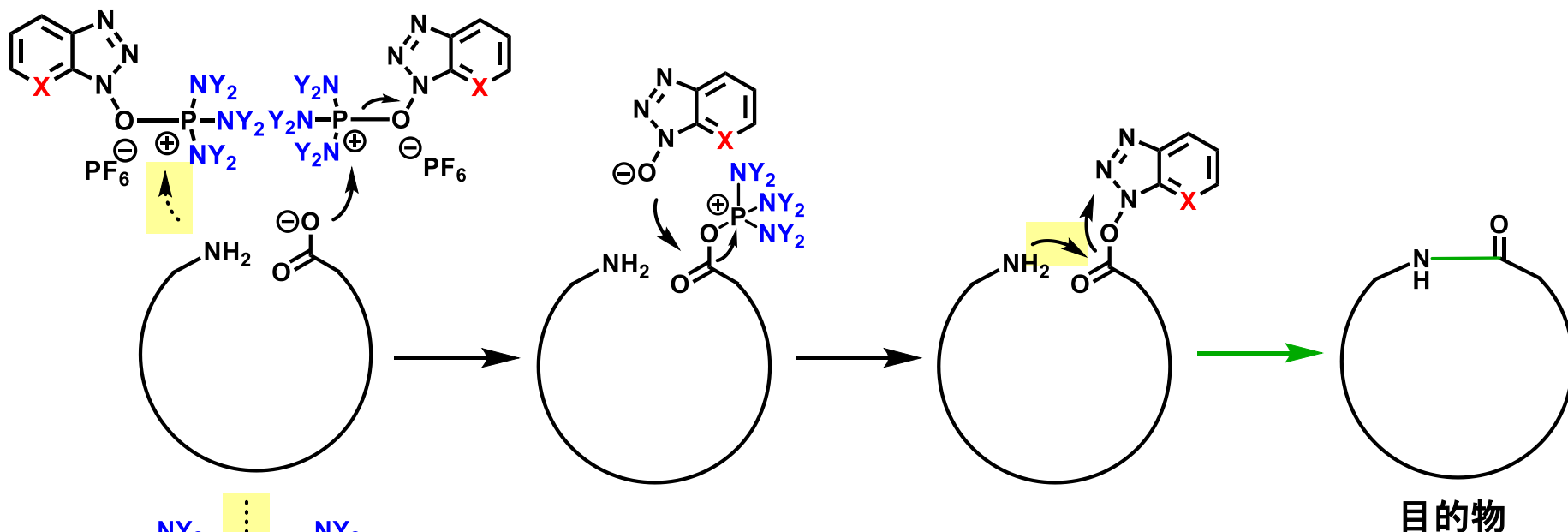
ペプチド環化におけるホスホニウム系縮合剤の有効性

1) F. Albericio, J. M. Bofill, A. El-Faham, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* 63, 9678, (1998);

2) A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* 111, 6557, (2011); 3) F. Albericio, A. El-Faham, *Org. Process Res. Dev.* 22, 760, (2018).

step 1 (活性化)  
アミノ基からの反応進行しにくい

step 2 (マクロラクタム化)  
アミド化反応進行速い



100 mmol以上のスケールのアミド化で使用された縮合剤総説:

J. Magano, *Org. Process Res. Dev.* 26, 1562, (2022).

によると全使用縮合剤中最も分子量大きい＝廃棄物量多い(爆発性あり)

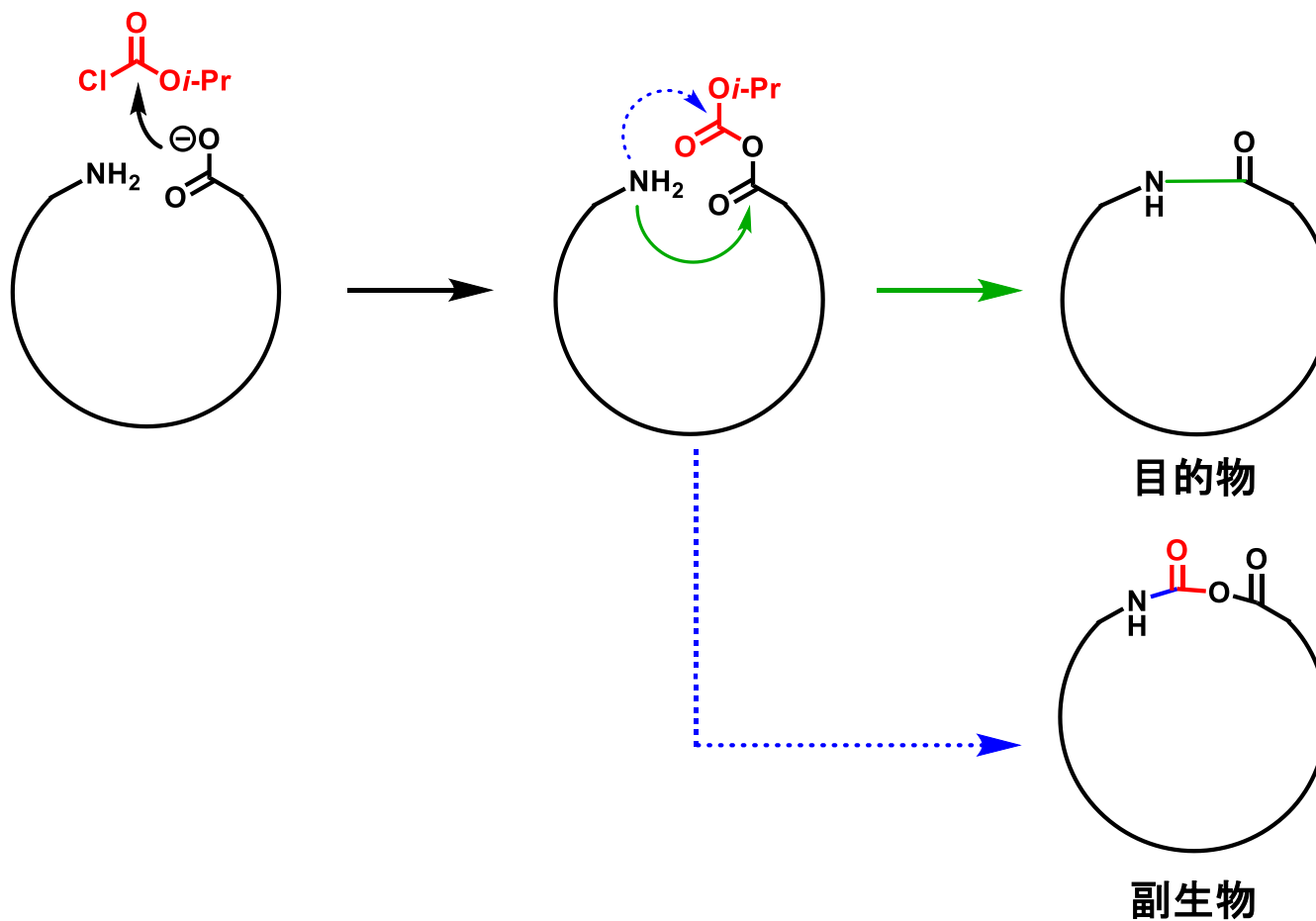
コストも上位

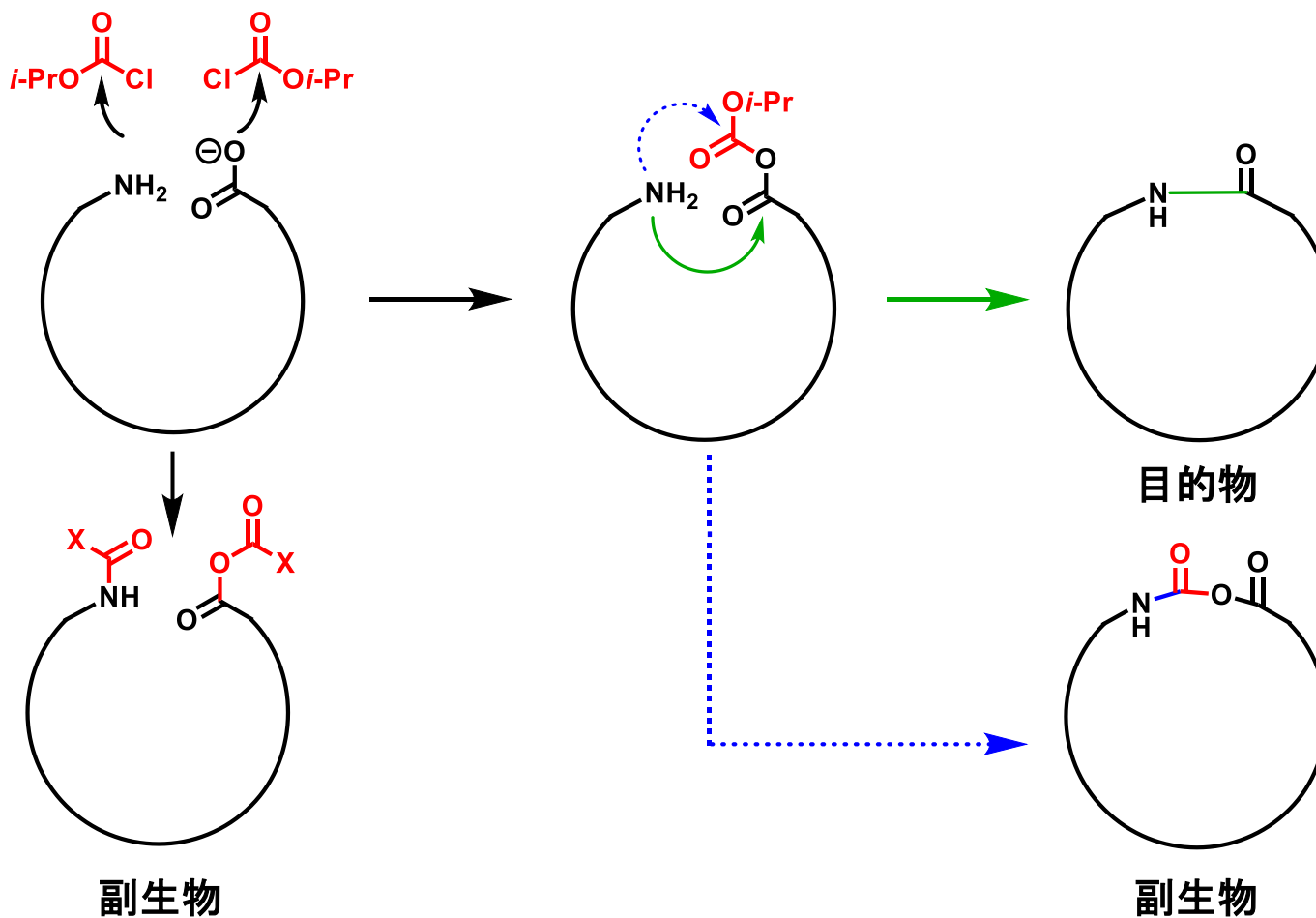
→調査した約380プロセス中使用例はわずか2例

ペプチド環化におけるホスホニウム系縮合剤の有効性

1) F. Albericio, J. M. Bofill, A. El-Faham, S. A. Kates, *J. Org. Chem.* 63, 9678, (1998);

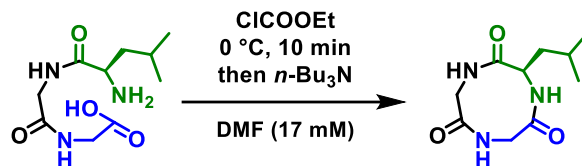
2) A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Rev.* 111, 6557, (2011); 3) F. Albericio, A. El-Faham, *Org. Process Res. Dev.* 22, 760, (2018).





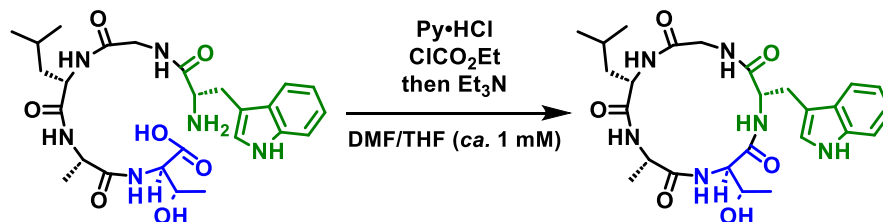
この副反応のせいで長年高活性縮合剤は  
環化に適さないとされてきた

フロー条件の精密温度時間制御で  
この副反応を抑制できないか？

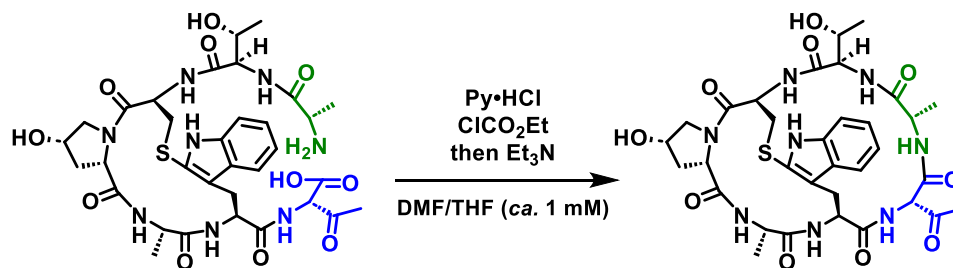


37% (0%)

R. A. Boissonnas, I. Schumann, *Helv. Chim. Acta*, 35, 2229, (1952).

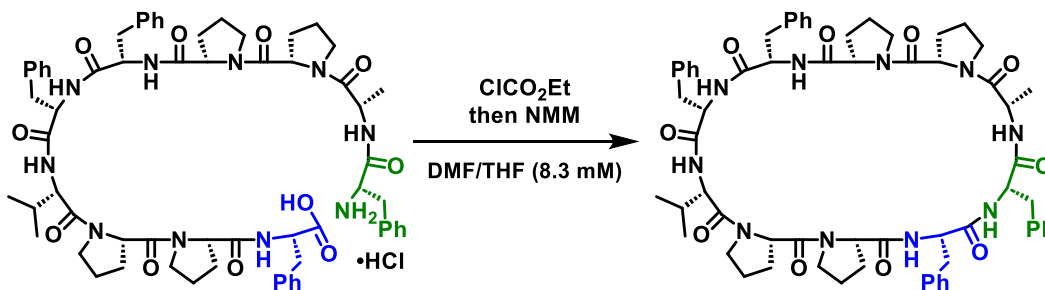


29%



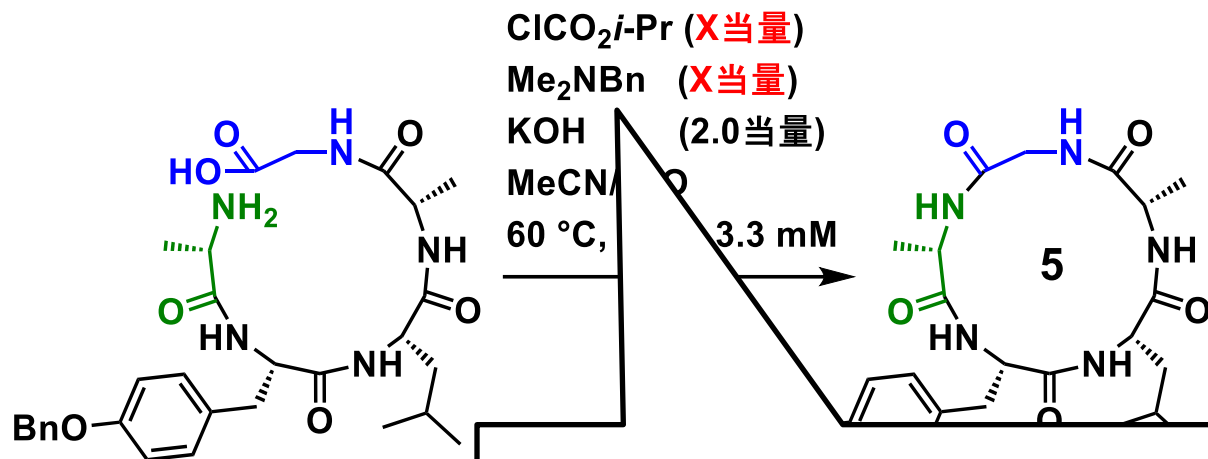
15%

T. Wieland, J. Faesel, H. Faulstich, *Liebigs Ann. Chem.*, 713, 201, (1968).



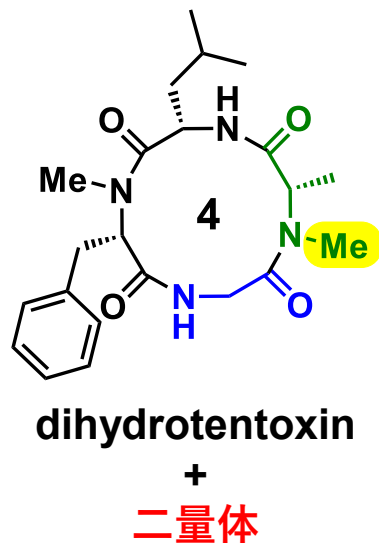
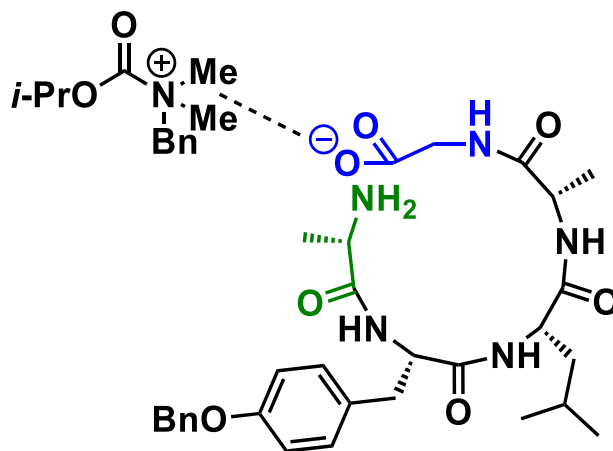
25%

T. Wieland, J. Faesel, W. Konz, *Liebigs Ann. Chem.*, 722, 197, (1969).



反応剤量 ( <b>X当量</b> )	HPLC-UV収率 (単離収率)
<b>1</b>	62%
<b>2</b>	99% (87%)

望む**C末選択性**の鍵となる  
イオン性相互作用



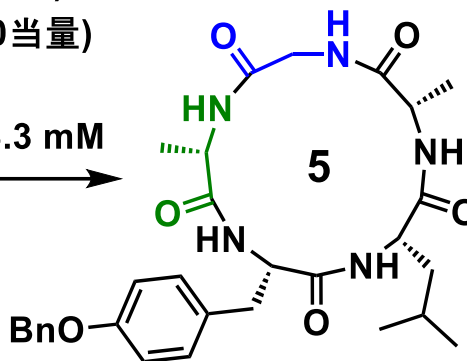
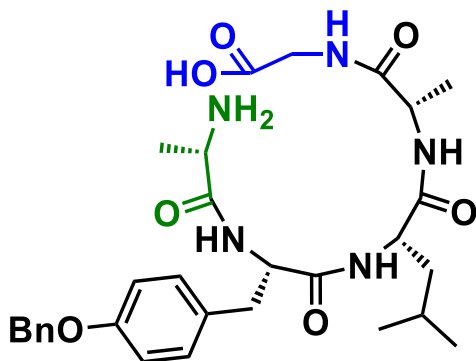
**成を抑制!**

手法	過去の報告 <sup>b</sup>
	40%, <b>15%</b>
3 eq)	DIPCI (3.2 eq)
3 eq)	HOBt (3 eq)
2 eq)	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (4 eq)
33 mM	不明, 24時間, 10 mM
カラム	逆相HPLC
	<b>0.00023 mmol/h</b>
RME	13%
	9%
	9%

b) R. Sato, K. Oyama, H. Konno, *Tetrahedron* 74, 6173, (2018).

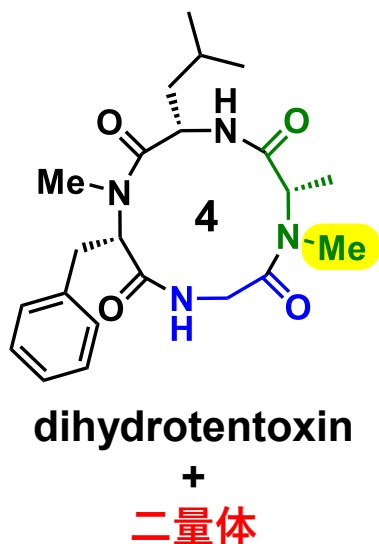
O. Shamoto, K. Komuro, C. Ting-Ho, N. Sugisawa, H. Nakamura, S. Fuse, *Angew. Chem. Int. Ed.* 62, (27), e202300647, (2023)

ClCO<sub>2</sub>*i*-Pr (X当量)  
Me<sub>2</sub>NBn (X当量)  
KOH (2.0当量)  
MeCN/H<sub>2</sub>O  
60 °C, 30秒, 3.3 mM



反応剤量 (X当量)	HPLC-UV収率 (単離収率)
1	62%
2	99% (87%)

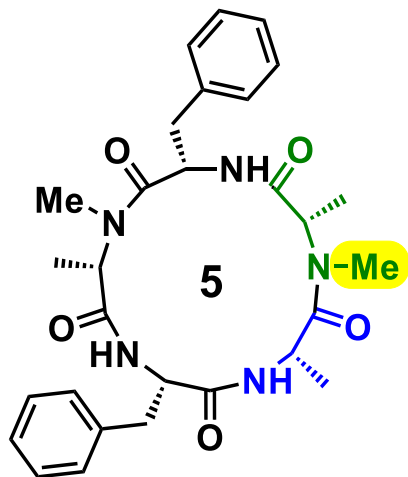
二量体の生成を抑制！



	開発手法	開発手法	過去の報告 <sup>b</sup>
収率	50%, 0%	36%, 0%	40%, 15%
反応剤	ClCO <sub>2</sub> <i>i</i> -Pr (3 eq) Me <sub>2</sub> NBn (3 eq) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (2 eq)	ClCO <sub>2</sub> <i>i</i> -Pr (3 eq) Me <sub>2</sub> NBn (3 eq) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (2 eq)	DIPCI (3.2 eq) HOBt (3 eq) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (4 eq)
温度, 時間, 濃度	60 °C, 30秒, 3.3 mM	60 °C, 30秒, 3.3 mM	不明, 24時間, 10 mM
精製	シリカゲルカラム	シリカゲルカラム	逆相HPLC
生産性	0.69 mmol/h	5.2 mmol/h	0.00023 mmol/h
RME	13%	9%	9%

b) R. Sato, K. Oyama, H. Konno, *Tetrahedron* 74, 6173, (2018).

O. Shamoto, K. Komuro, C. Ting-Ho, N. Sugisawa, H. Nakamura, S. Fuse, *Angew. Chem. Int. Ed.* 62, (27), e202300647, (2023)

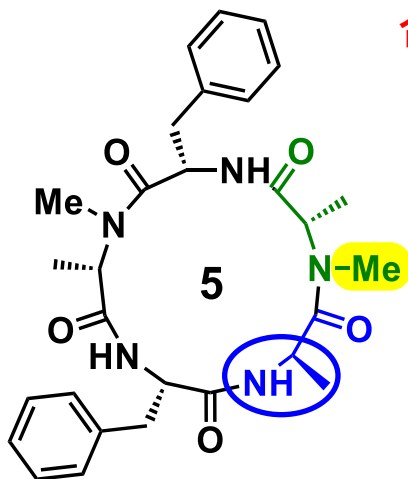


versicotide D類縁体

	開発手法	過去の報告*
収率	42%	23% <b>エピマー</b>
反応剤	ClCO <sub>2</sub> <i>i</i> -Pr (2 eq) Me <sub>2</sub> NBn (2 eq) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (2 eq)	HATU (1.5 eq) DMAP (cat) <i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt (3 eq)
温度, 時間, 濃度	60 °C, 10秒, 3.3 mM	室温, 3日, 5 mM
精製	GPC	シリカゲルカラム
生産性	0.34 μmol/h <b>2.7倍</b>	0.0042 mmol/h
RME	16%	6%

\*L. Posada, G. Serra, *Tetrahedron Lett.*, 60, 151281 (2019).

合成品のNMRは文献報告と一致せず→環化時にエピメリ化した??

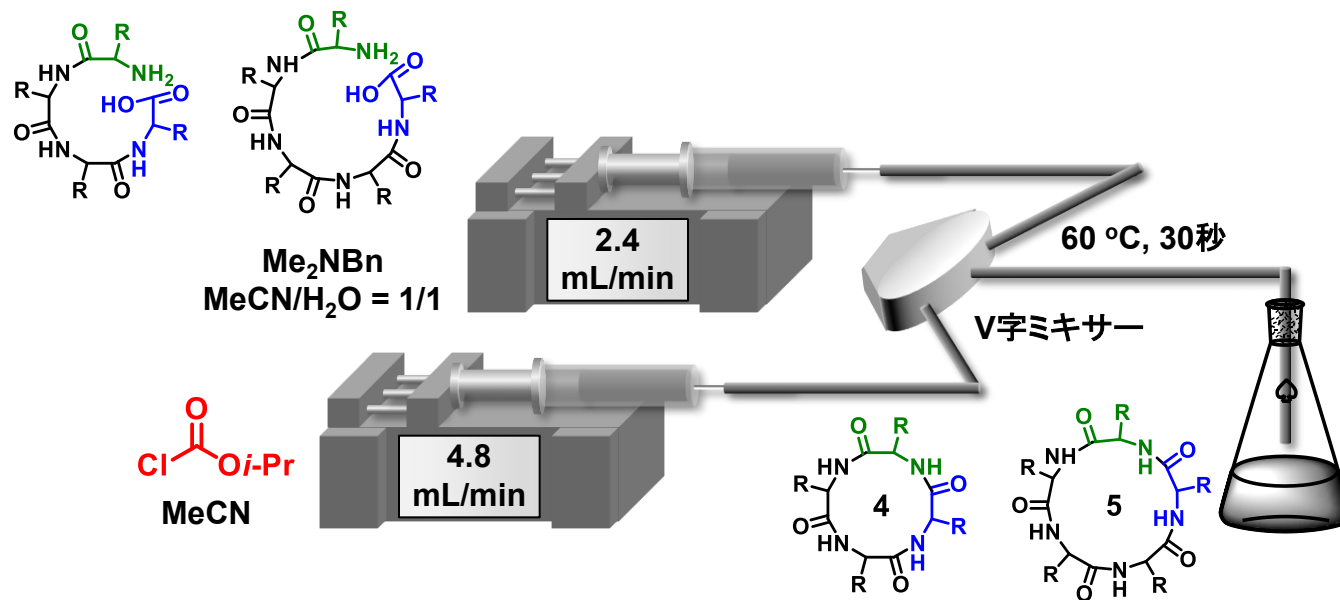


別途環化前駆体エピマー合成して環化  
→過去の報告の環化体と一致

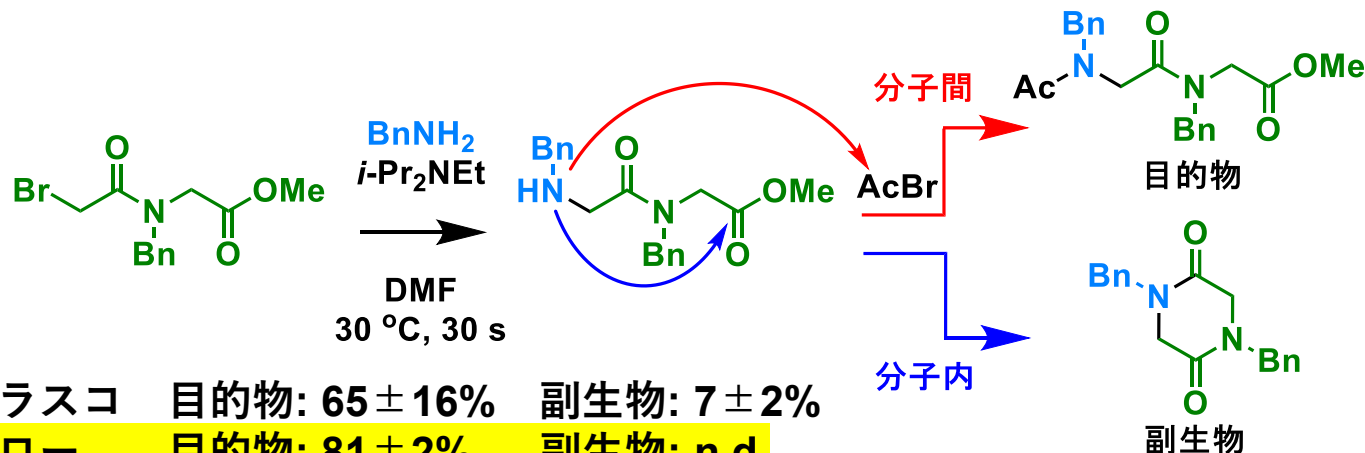
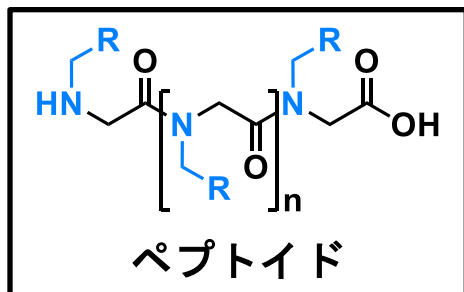
開発法は生産性が高く廃棄物が少ないのみならず  
副反応も起きにくい



- ・ 求電子性の高いアシルアンモニウムカチオンを用いてC末選択的活性化に成功
- ・ 高求電子性活性種を用いる環状ペプチド合成の新アプローチを提案
- ・ 環化難度の高いD-アミノ酸を含まないテトラ・ペンタペプチド合成を達成
- ・ 環状N-メチル化ペプチド合成で忌避されてきたN-メチルアミド形成を伴うマクロラクタム化を達成
- ・ 側鎖水酸基が遊離の状態でのマクロラクタム化を達成
- ・ Versicotide D類縁体の報告立体構造の誤りを突き止めた

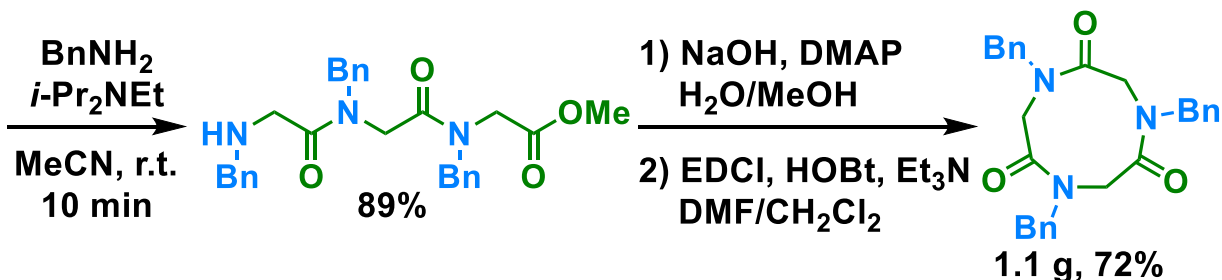
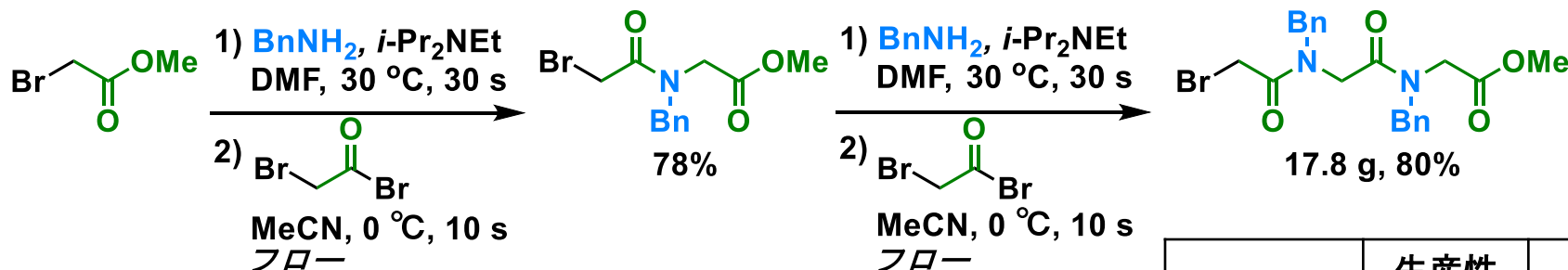


O. Shamoto, K. Komuro, C. Ting-Ho, N. Sugisawa, H. Nakamura, S. Fuse, *Angew. Chem. Int. Ed.* 62, (27), e202300647, (2023)  
 Synfact of the Monthに選定、特願2022-035707, PCT出願WO2023171671.  
 Synfacts 08/2023 Cover Picture  
 日経電子版R5/5/18掲載



フラスコ 目的物:  $65 \pm 16\%$  副生物:  $7 \pm 2\%$

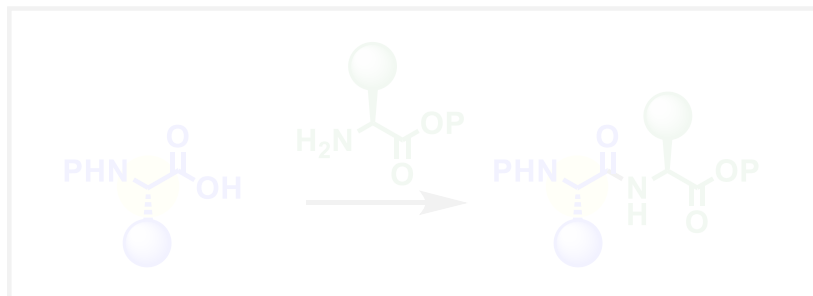
フロー 目的物:  $81 \pm 2\%$  副生物: n.d.



	生産性 (mmol/h)	コスト (\$/mmol)
開発手法	0.43	3.8
De Riccardis	約0.007	約29
Decken	約0.01	約18
Kess	>40倍 0.0	約1/5 50

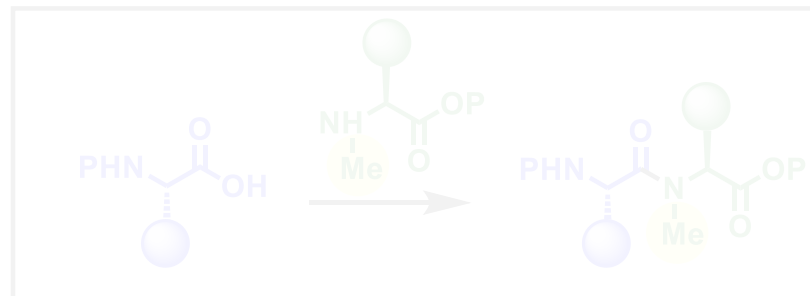
Y. Okura, Y. Tanaka, S. Fuse, *Org. Lett.* 26, 10280, (2024).  
Synfactにてハイライト  
Cover Picture

F. De Riccardis et al., *Org. Lett.* 21, 7365, (2019).  
A. Decken et al., *Org. Lett.* 16, 2780, (2014).  
H. Kessler et al., *Isr. J. Chem.* 20, 188, (1980).



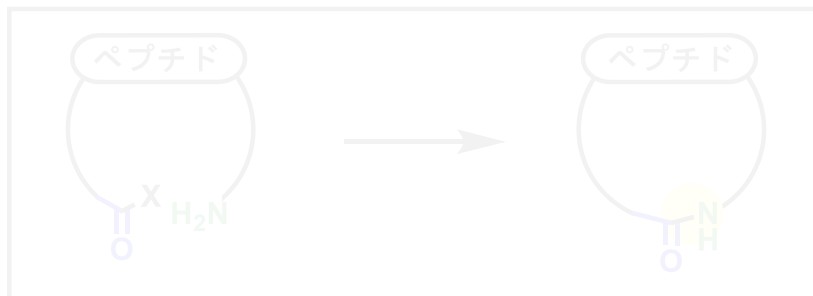
①エピメリ化しやすいペプチドの合成法開発

*Nat. Commun.* (2016)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2014)



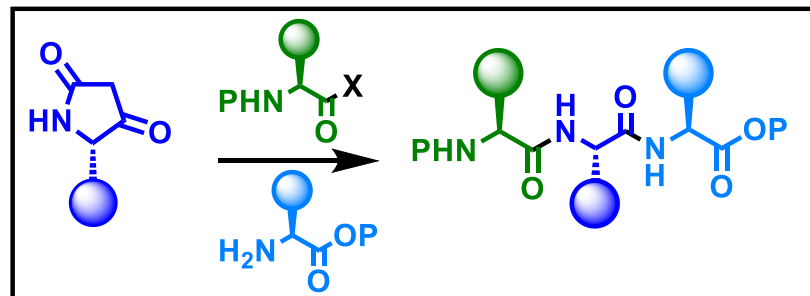
②嵩高いN-メチル化ペプチドの合成法開発

*Angew. Chem. Int. Ed.* accepted article (2023)  
*Chem. Eur. J.* under revision (2023)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2020)



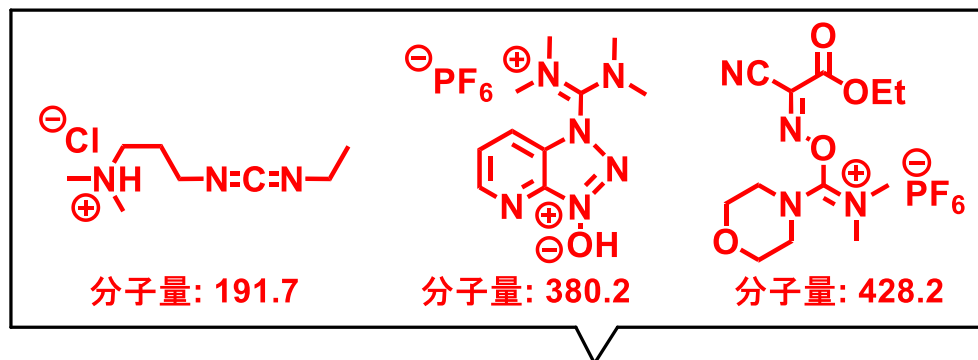
③環状ペプチドの合成法開発

*Angew. Chem. Int. Ed.* accepted article (2023)  
*Chem. Eur. J.* under revision (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2021)  
*Org. Biomol. Chem.* (2016)  
*J. Am. Chem. Soc.* (2014)

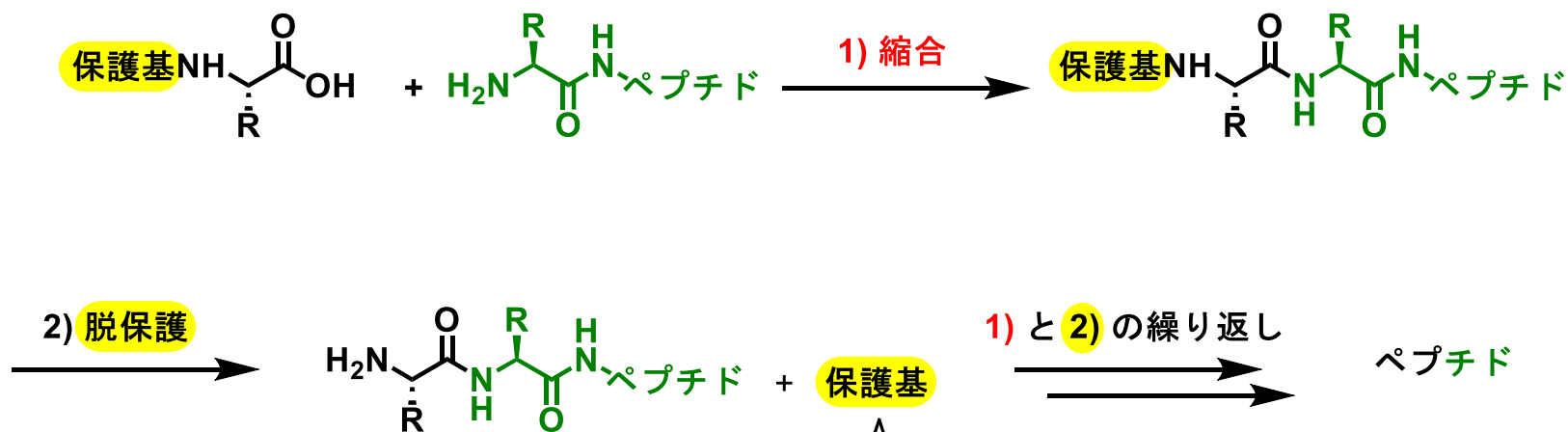


④ペプチド鎖高速伸長法の開発

*Chem. Sci.* (2023)  
*Chem. Eur. J.* (2019)  
*Angew. Chem. Int. Ed.* (2018)



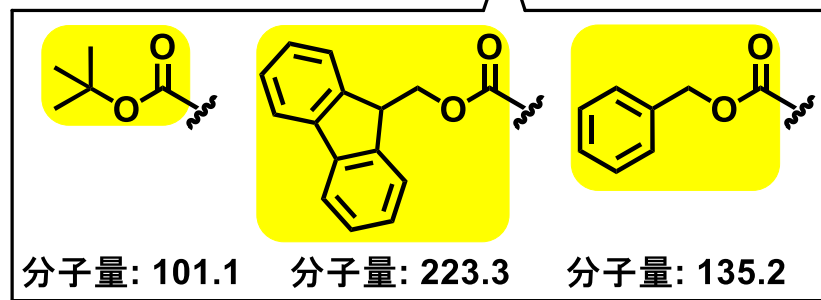
アミノ酸の  
平均分子量: 110



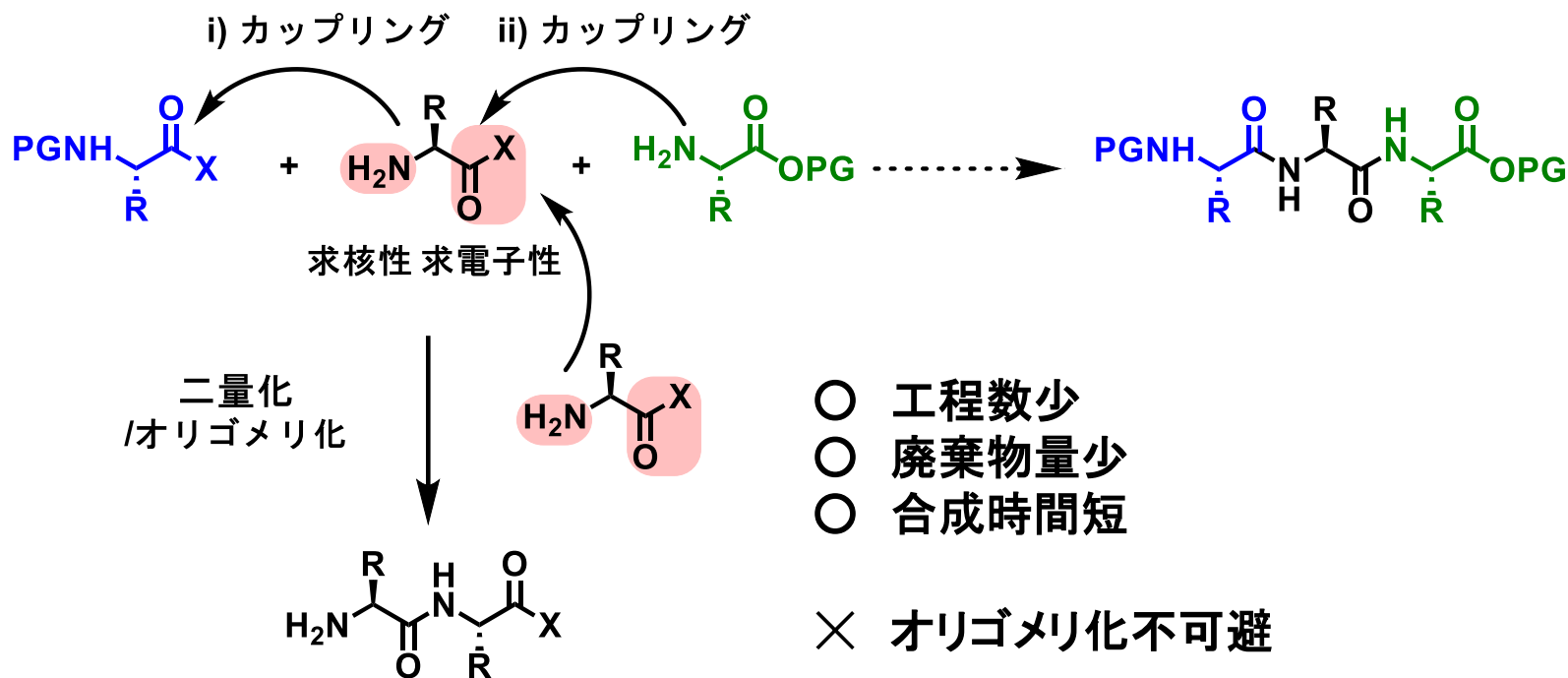
1) と 2) の繰り返し

ペプチド

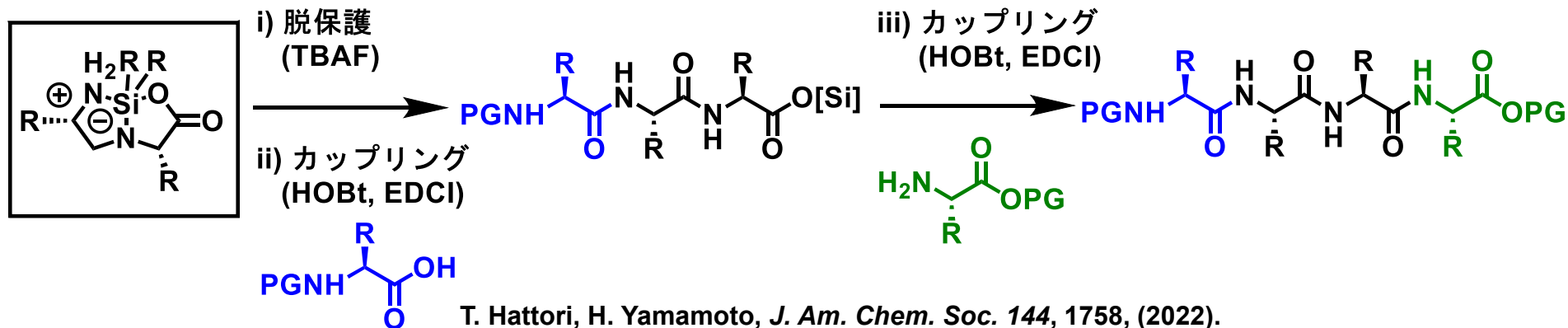
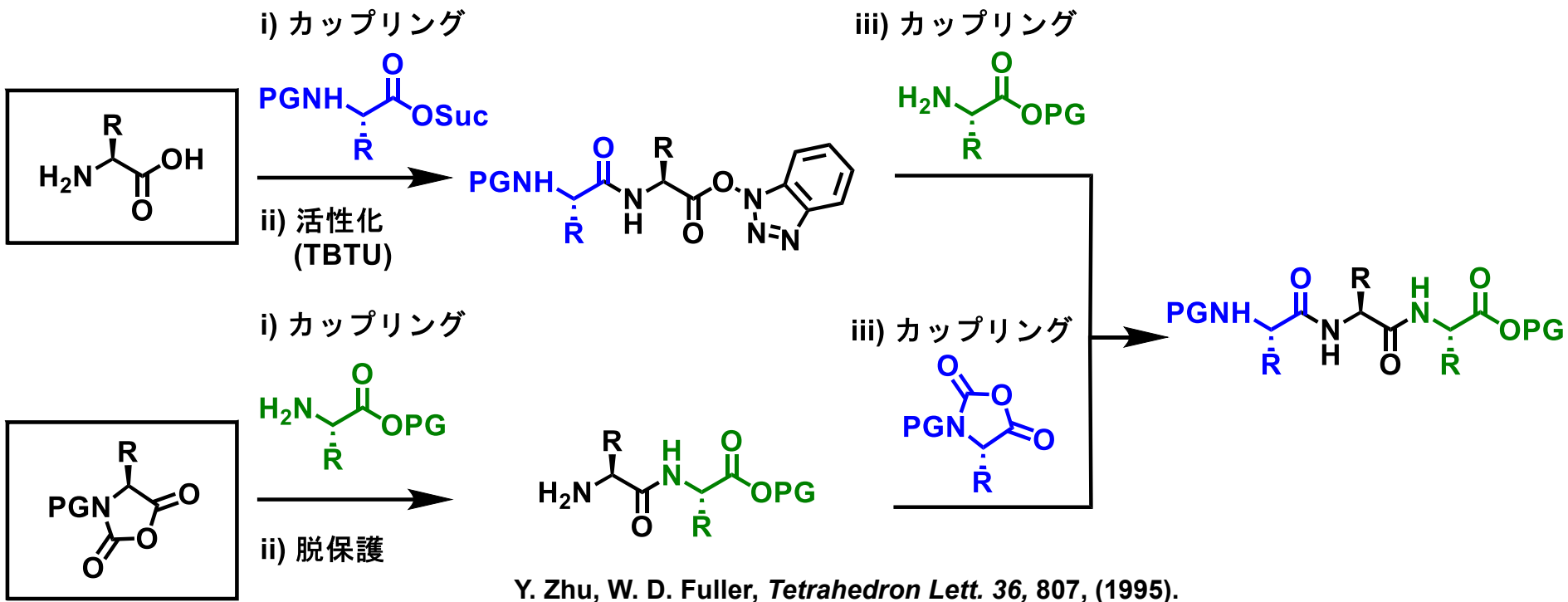
煩雑な精製

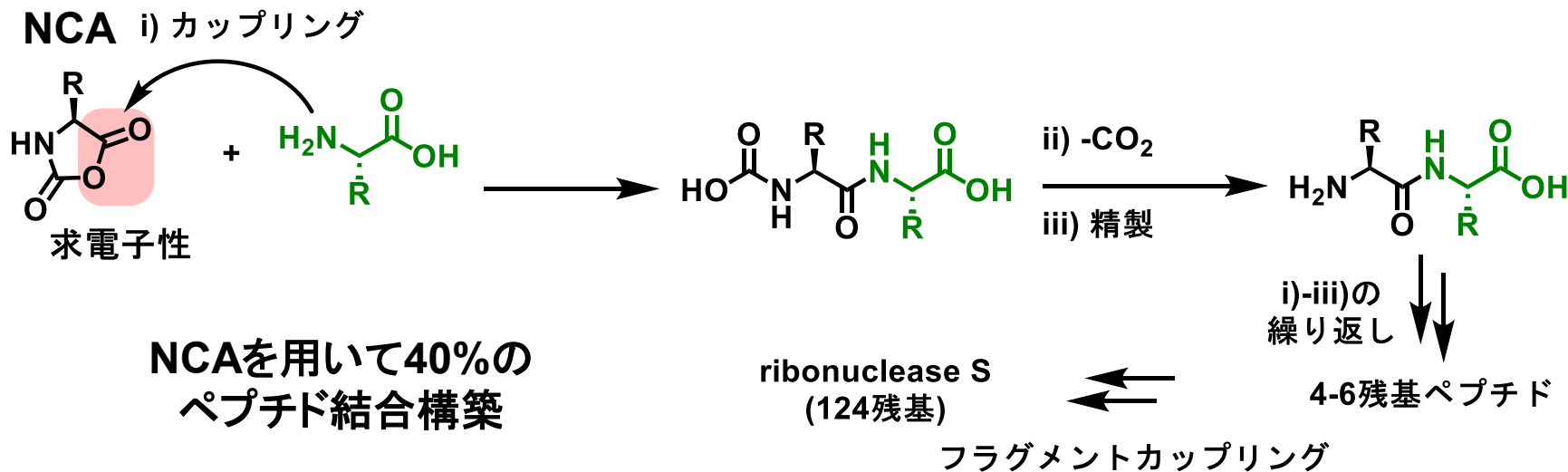


多成分連結による脱保護工程を挟まないペプチド合成



I. E. Sampaio-Dias, C. A. D. Sousa, S. C. Silva-Reis, S. Ribeiro, X. García-Mera, J. E. Rodríguez-Borges  
*Org. Biomol. Chem.* 15, 7533, (2017).





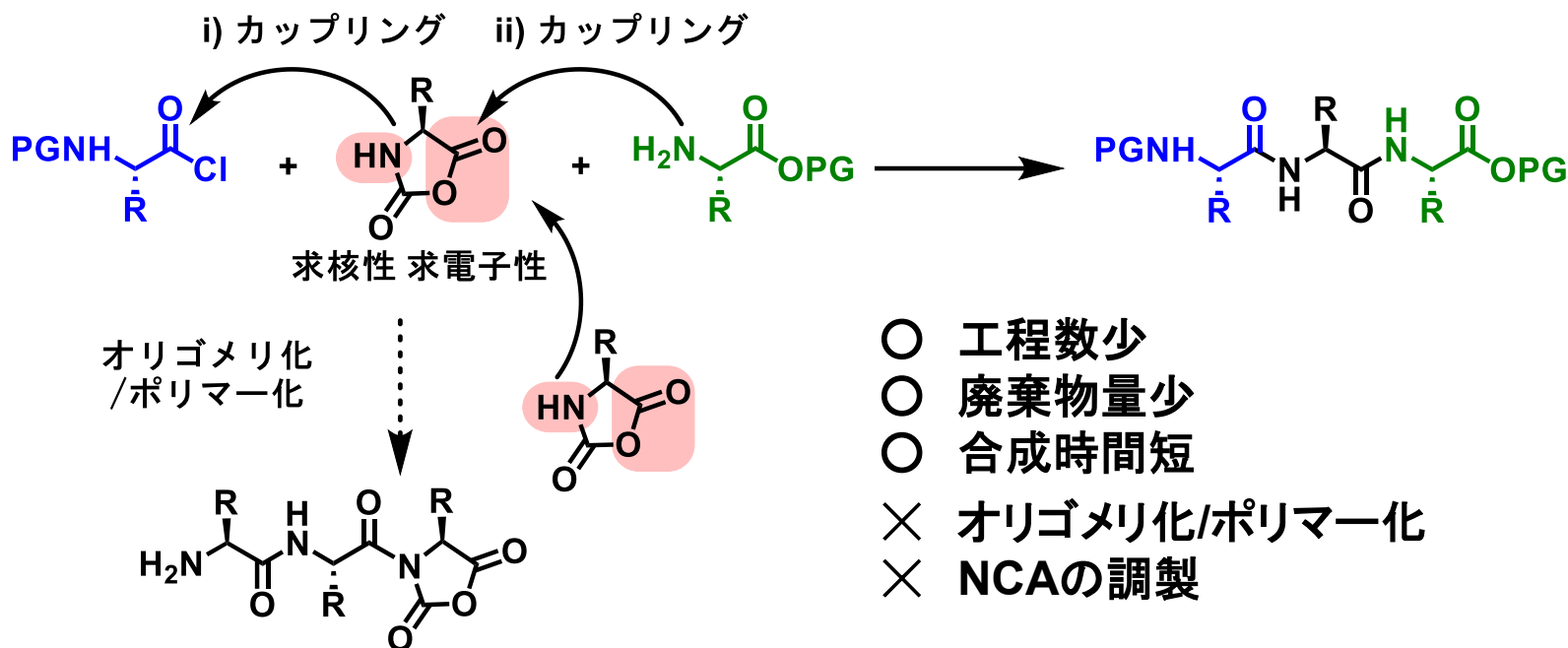
R. G. Denkewalter, H. Schwam, R. G. Strachan, T. E. Beesley D. F. Veber, E. F. Shoenewaldt, H. Barkemeyer, W. J. Paleveda, Jr. T. A. Jacob, R. Hirschmann, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3163, (1966).

- 工程数少
- 廃棄物少
- △ 反応条件制御困難  
pH (10.2), 温度 (0-2 °C)  
混合
- × 煩雑な精製操作

R. G. Denkewalter, H. Schwam, *Am. Sci.* 57, 389, (1969).

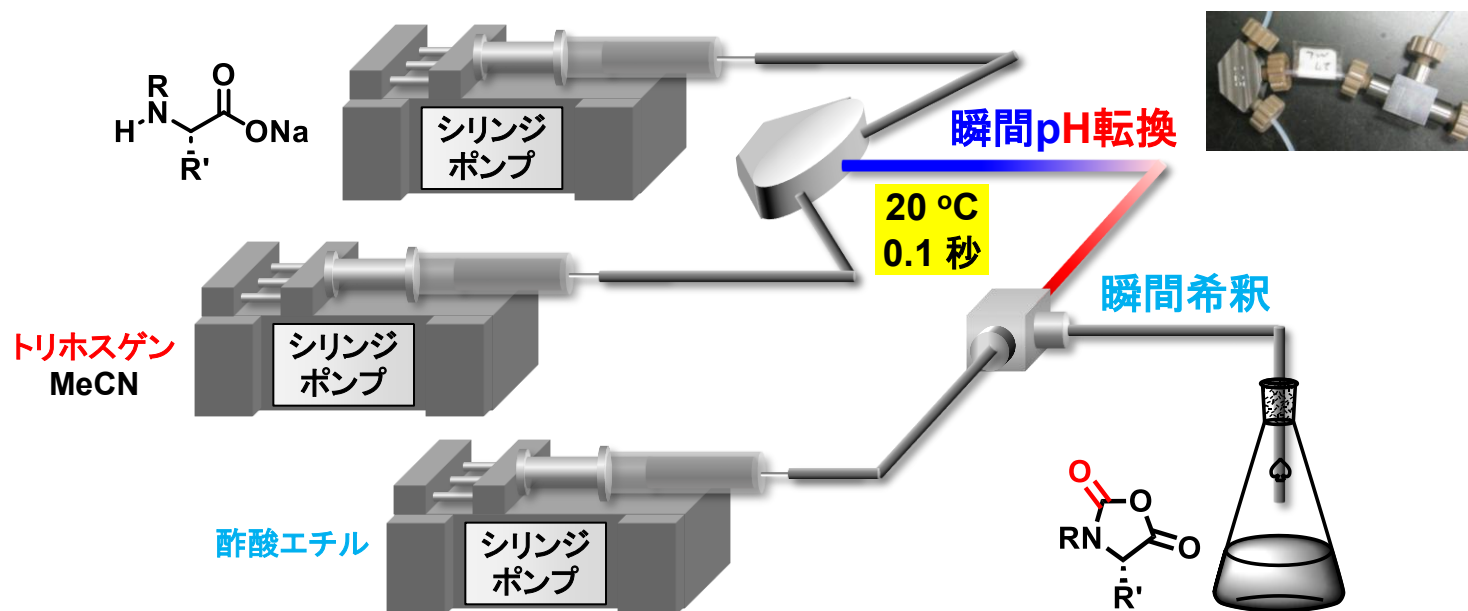
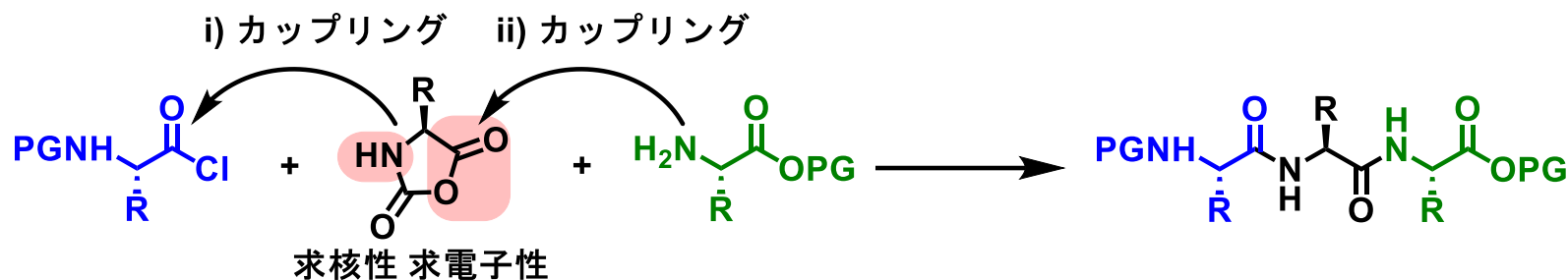
**CSTRと自動pH制御駆使しても副反応回避できず**

K. E. Jolley, W. Nye, C. G. Niño, N. Kapur, A. Rabion, K. Rossen, A. J. Blacker,  
*Org. Process Res. Dev.* 21, 1557, (2017).



マイクロフロー合成法による反応時間・温度の精密制御





Y. Otake, H. Nakamura, S. Fuse, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 11389, (2018).

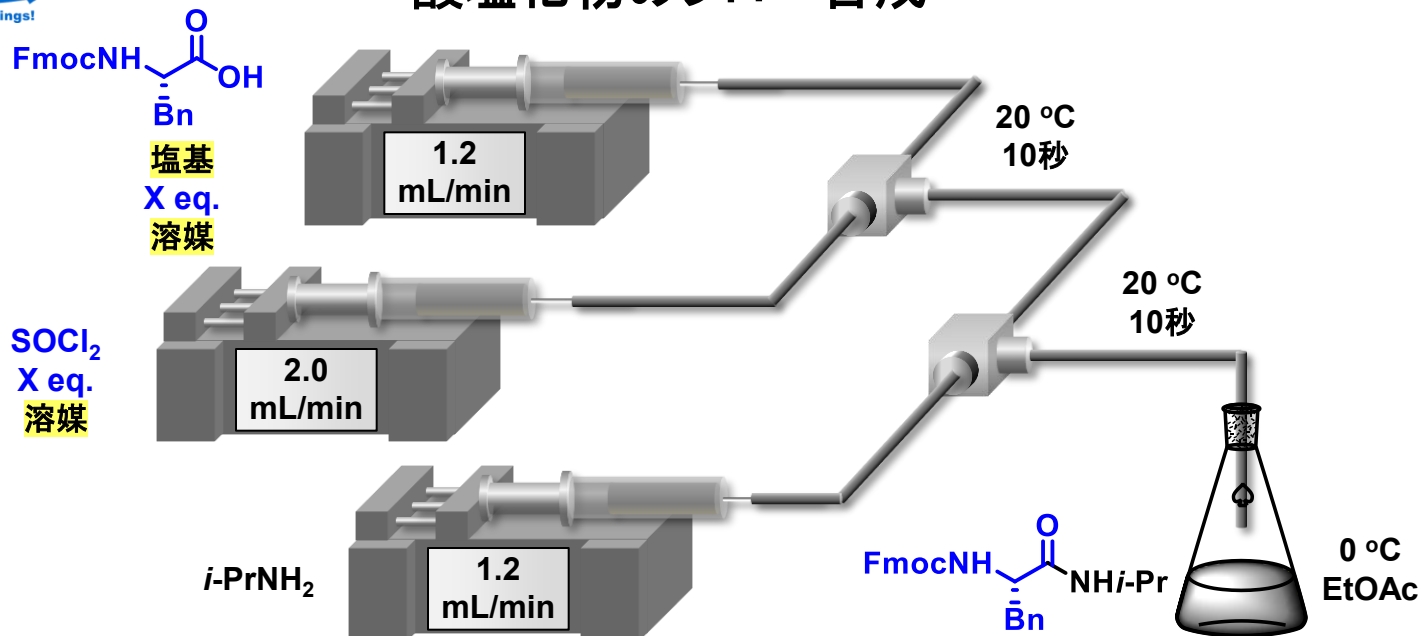
特願2018-129847

Synfacts にてハイライト

日本化学会第98春季年会メディア向けハイライト講演

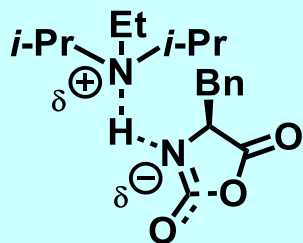
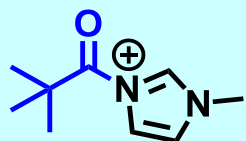
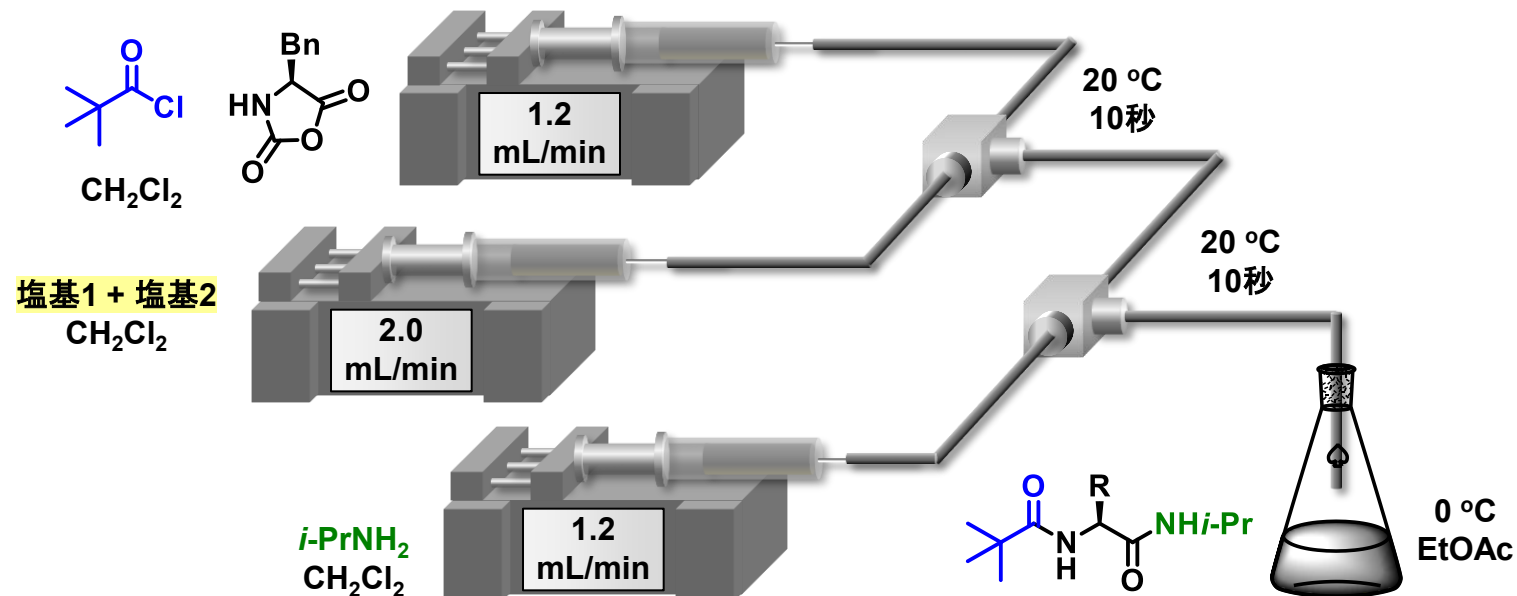
化学工業日報 H30/8/6掲載

# 酸塩化物のフロー合成



entry	塩基	溶媒	HPLC収率 (単離収率)
1	pyridine	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	insoluble
2	NMI	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	98%
3	NMM	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>99%
4	Et <sub>3</sub> N	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>99%
5	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>99% (98%)
6	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	dioxane	clog
7	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	EtOAc	clog
8	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	CH <sub>3</sub> CN	97%

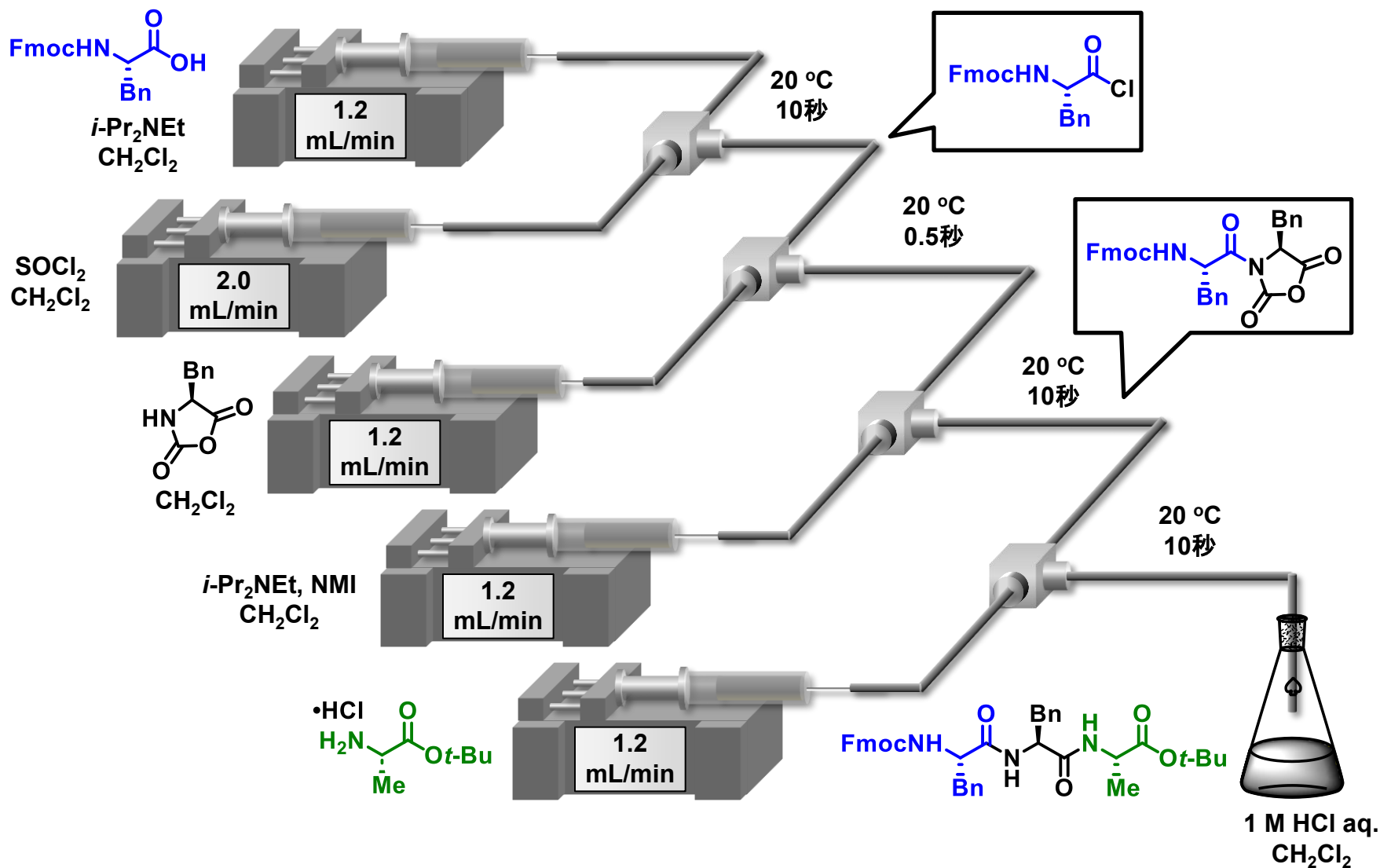
アミノ酸の酸塩化物を穏和な条件下(20 °C)で迅速(< 10秒)に調製



entry	塩基1 + 塩基2 (共役酸のpKa)	HPLC収率 (単離収率)
1	NMI (7.0)	35
2	NMM (7.4)	2
3	$\text{Me}_2\text{NBn}$ (8.9)	<1
4	$\text{Et}_3\text{N}$ (10.8)	polymerization
5	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (11.4)	polymerization
6	pyridine (5.2)	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ polymerization
7	NMI	$\text{Me}_2\text{NBn}$ 89
8	NMI	$i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ >99 (>99)

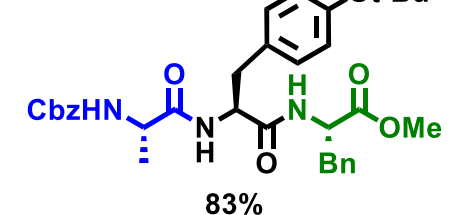
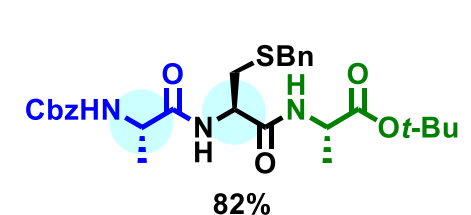
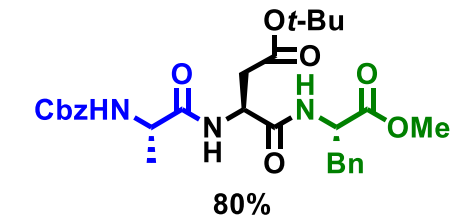
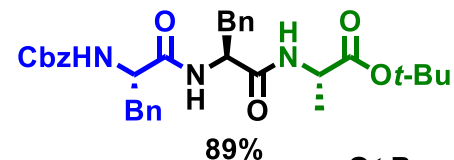
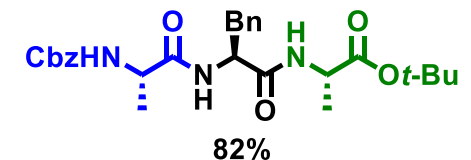
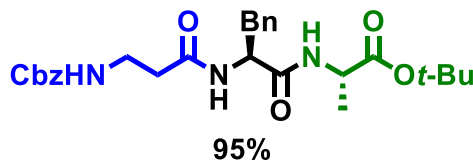
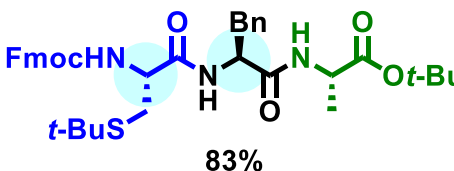
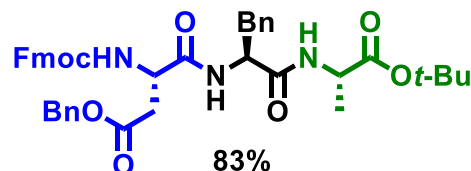
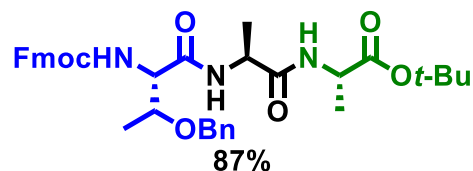
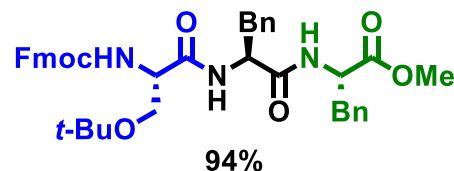
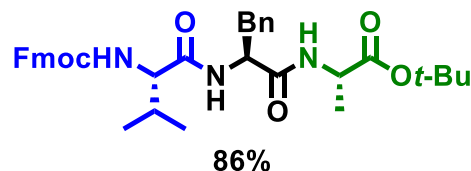
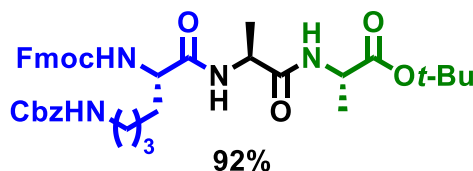
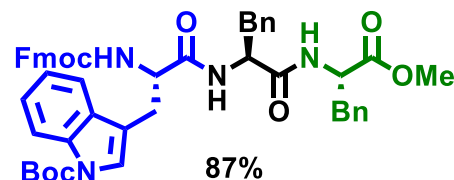
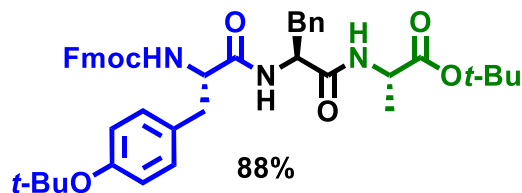
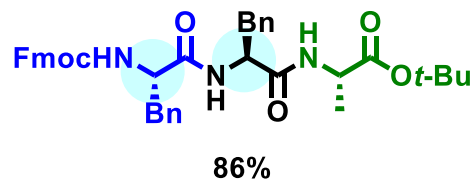
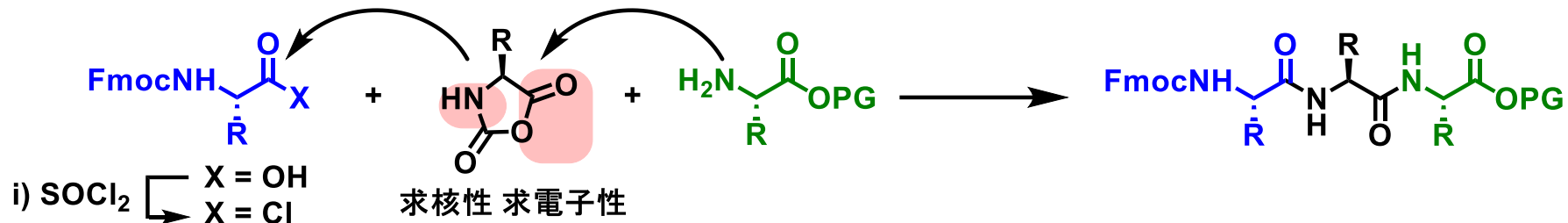
**N-メチルイミダゾール (NMI)と*i*-Pr<sub>2</sub>NEtの組み合わせが最適**

過去に報告したマイクロフロー迅速両基質活性化: N. Sugisawa, H. Nakamura, S. Fuse, *Chem. Commun.* 56, 4527, (2020).  
R. Okabe, N. Sugisawa, S. Fuse, *Org. Biomol. Chem.* 20, 3303, (2022).



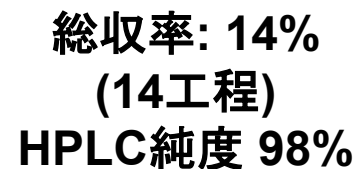
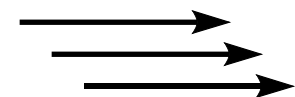
分液精製&再結晶 (カラム精製なし)  
フロー: 収率86% (連続フロー14.5分, 3.0 g)  
バッチ: 72%

i) カップリング ii) カップリング

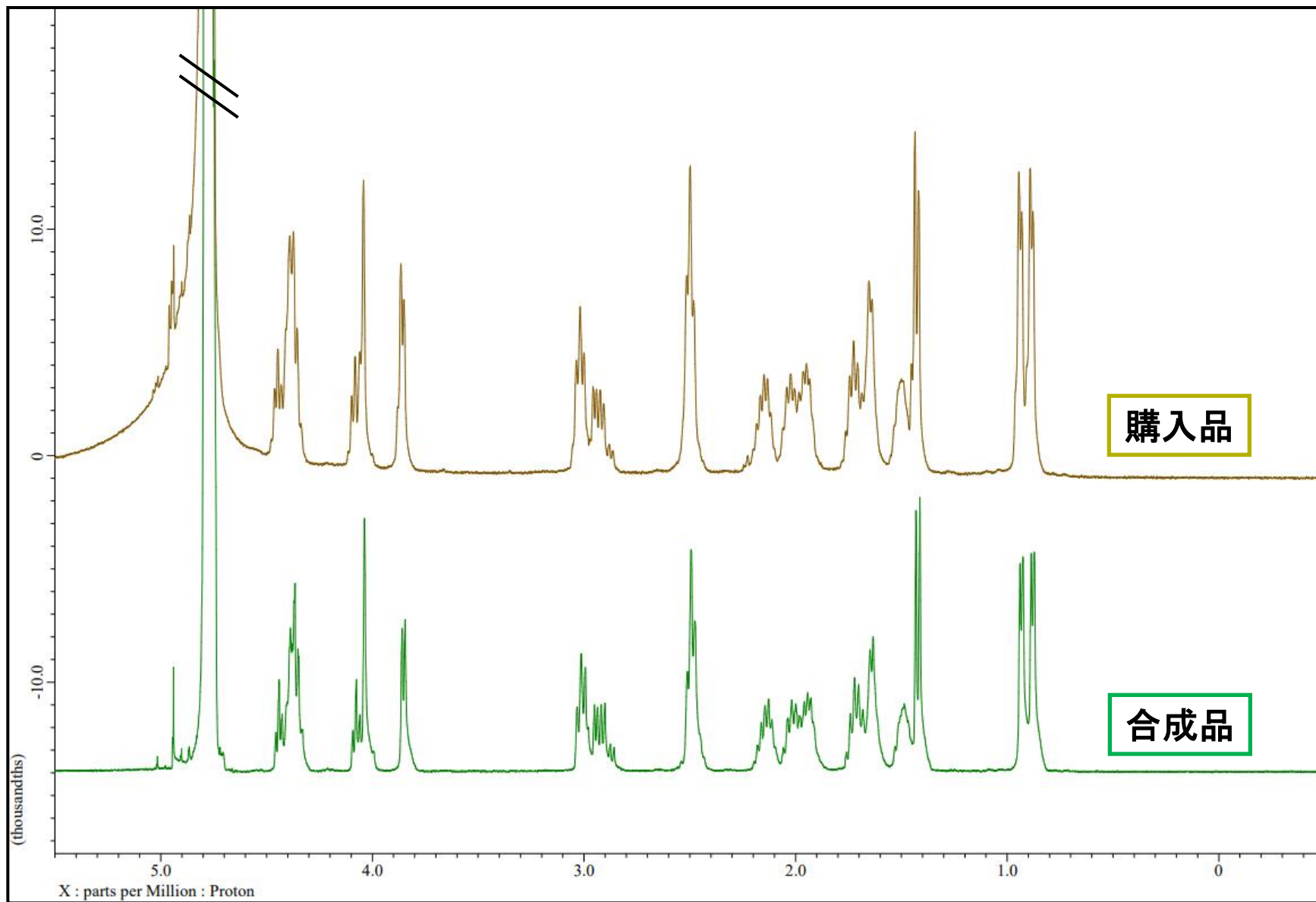


分液精製&再結晶  
(カラム精製なし)

エピメリ化  
検知されず



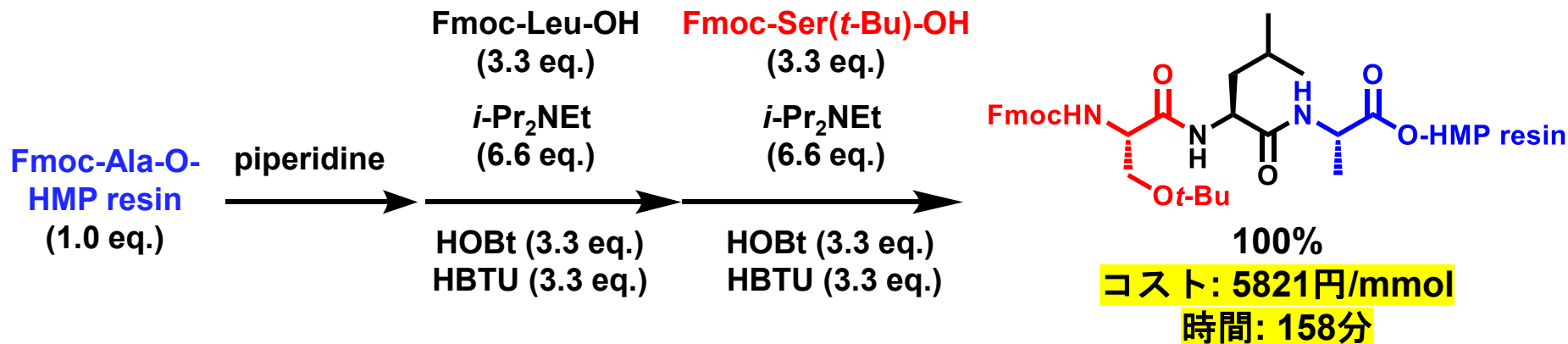
ワンフロー3成分連結 x 3回  
最終段階で1回カラム精製



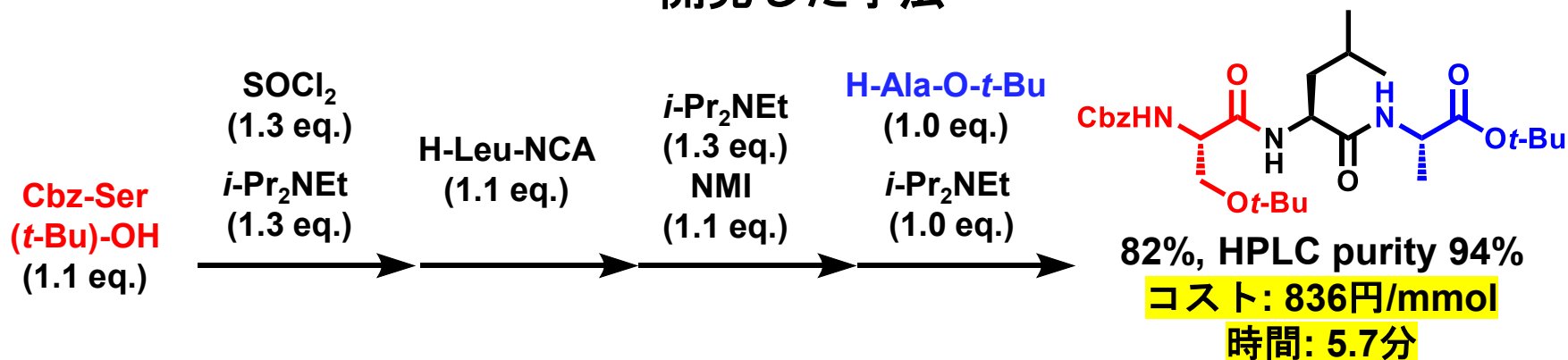
## Wassenaarらの固相合成\*

P. D. van Wassenaar, A. H. A. van den Oord, W. M. M. Schaaper. *J. Agric. Food Chem.* **1995**, 43, 2828–2832.

脱保護工程で利用するpiperidineおよび溶媒は計算から除く

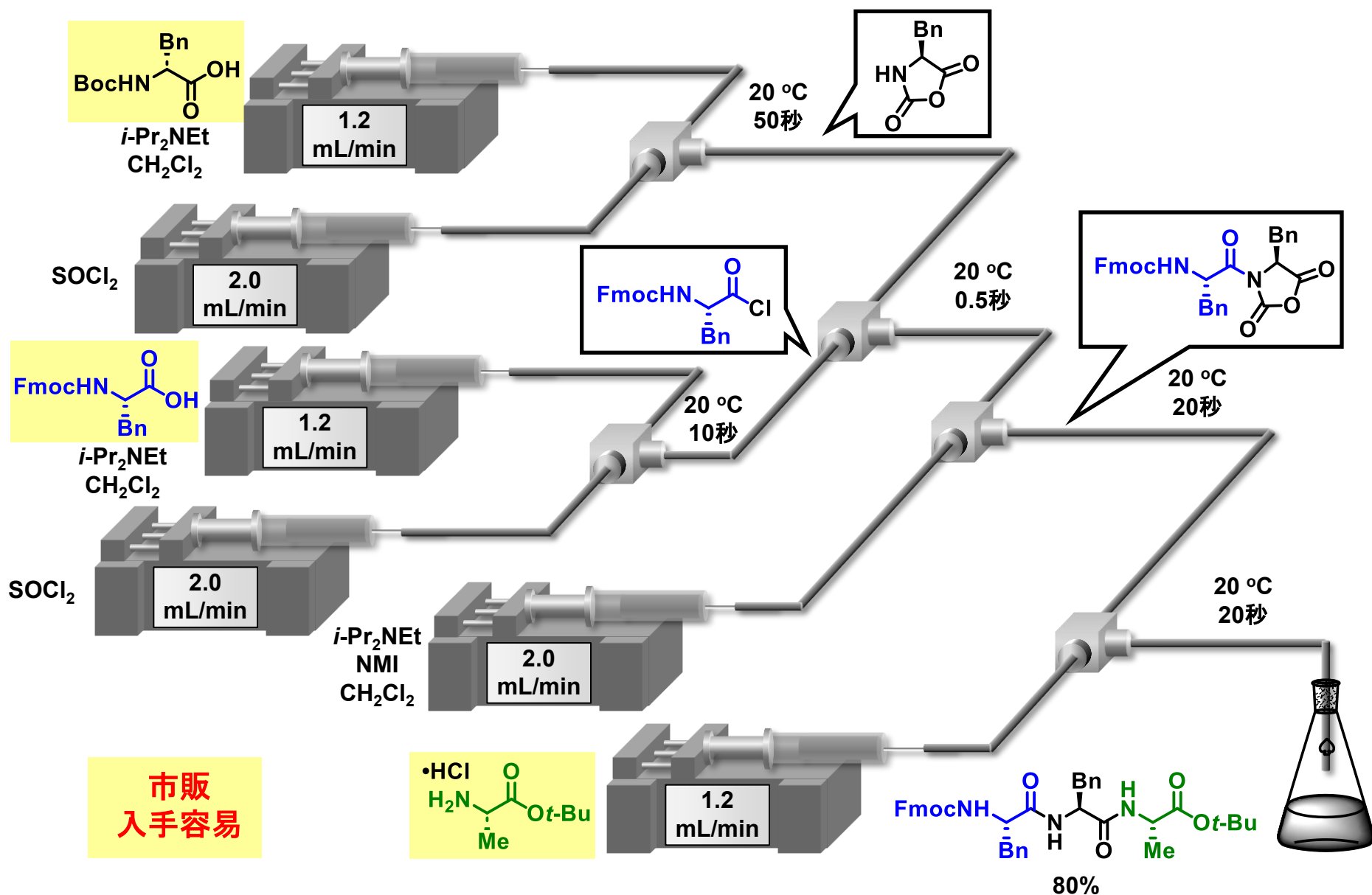


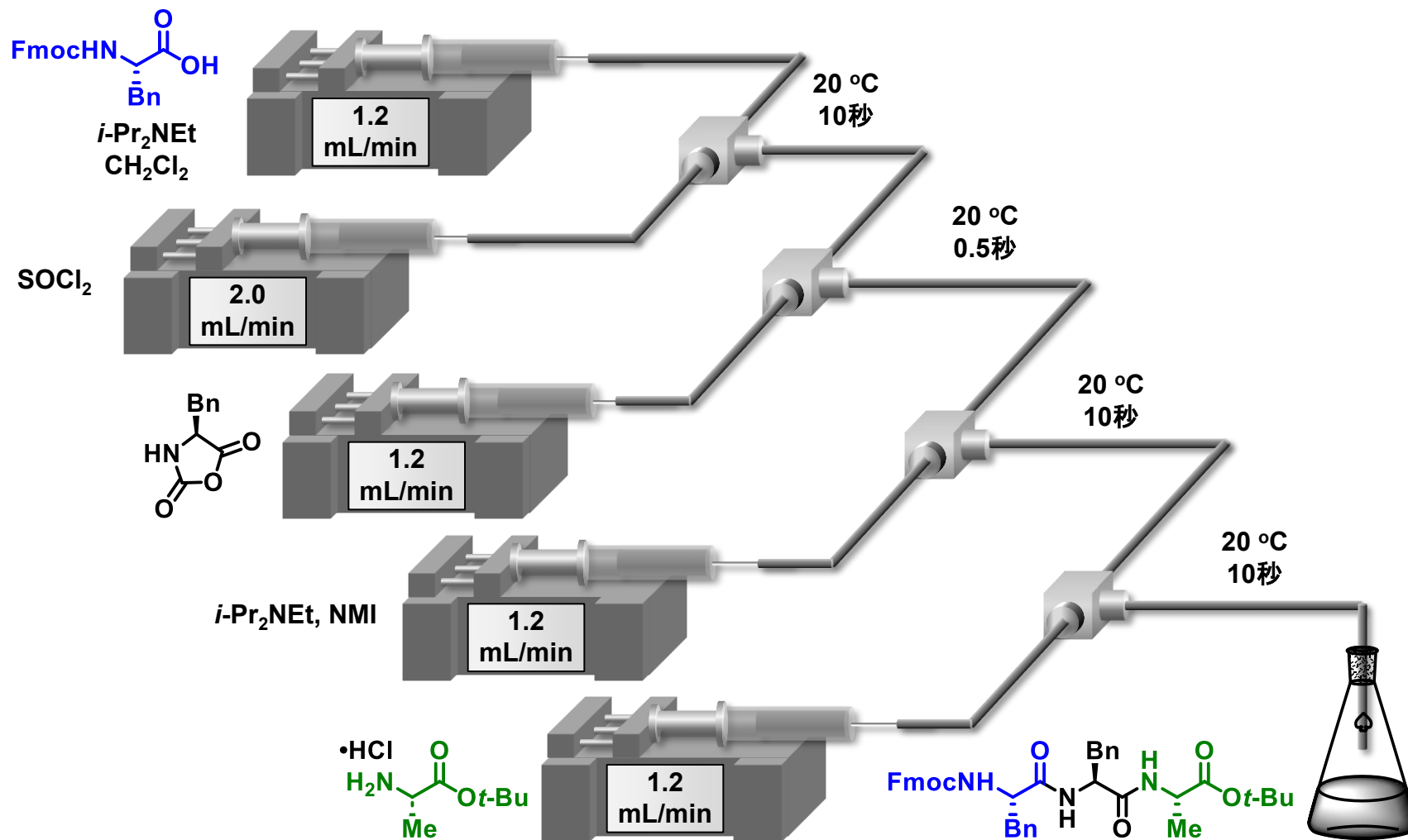
## 開発した手法



**コストは約7分の1、時間は約28分の1、廃棄物量は約3分の1**







- ・ 世界初の、NCAを求核剤として用いるワンフロー3成分カップリング法により、迅速 (<2分), 温和 (20 °C), カラム精製不要のペプチド鎖伸長法の開発に成功した。
- ・ 16種類のトリペプチド (80-95%) およびオクタペプチド (14%) を高収率で合成した。

## 実用化に向けた課題

- いずれの技術も、研究室レベルでは旧来法と比較してのコストや廃棄物量、生産性の観点での優位性があることは実証済み。
- 一方で、10グラムスケール以上のスケールアップ実証はできておらず、マンパワーの限界から、基質適用範囲の検討も完璧とまではいえない状況。
- 加えて、基質毎に精製の困難さも異なる可能性が高いが、これについても今後さらなる検証が必要。

# 社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
現在	・実験室スケールでの合成プロセス確立	
1年後	・10グラムを超えるスケールでのプランジャーポンプシステムでのスケールアップ実証 ・多様なペプチドの高純度合成を可能にする簡便精製法の確立	例:適用例の蓄積による開発手法の有用性の証明
3年後	・実際の有用ペプチドを標的とした大量合成・精製検討	例:企業との協働によるペプチド製品生産における有用性の実証
5年後	・医薬・農薬・化粧品・機能性材料・食品等多様な用途におけるペプチド高効率合成の実証	例:大学保持知財の用途限定使用による複数企業の開発技術利用推進

## 企業への期待

- ペプチドのフロー合成技術を用いた生産は製薬業界で1例報告があるのみだが、近年の低分子医薬製造等での急速な利用例拡大を考えると、汎用技術となるのは時間の問題と考えられる。
- 数ある他の合成技術と同様に、「フロー合成技術も普通に、いつでも使える企業になっておきたい」という希望があれば、技術指導、共同研究、知財利用等、様々な形で連携が考えられますので、お声がけください。

## 企業への貢献、PRポイント

- 私達のグループの技術はペプチドの液相フロー合成の分野で世界をリードしています。
- 既に国内のみならず、海外の多くの企業や投資会社から問い合わせを受け、秘密保持契約の締結やミーティングを重ねており、注目を集めています。
- 日本の企業に日本発の技術を利用して、優れた製品を生み出して頂きたいという思いももっています。
- 共同研究だけでなく、技術指導等からのサポートの実績も多数あります。

# 本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 環状アミドの製造方法
  - 出願番号 : 特願2022-035707
  - 出願人 : 国立大学法人東海国立大学機構
  - 発明者 : 布施新一郎, 社本乙華
- 
- 発明の名称 : 2残基伸長されたペプチド及びその製造方法
  - 出願番号 : 特願2022-080477
  - 出願人 : 国立大学法人東海国立大学機構
  - 発明者 : 布施新一郎, 杉澤直斗

## 産学連携の経歴

- 令和6年度 A-STEP FS探索タイプ採択
- 平成30年度 JST未来社会創造事業「共通基盤領域」採択
- 平成29年度 AMED創薬基盤推進研究事業採択
  
- 技術指導実績 国内企業：8件
- 共同研究実績 国内企業：14件 海外企業：3件



# お問い合わせ先

名古屋大学

学術研究・産学官連携推進本部

T E L 052-788-6150

e-mail [miu2@t.mail.nagoya-u.ac.jp](mailto:miu2@t.mail.nagoya-u.ac.jp)