モダリティ探索ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
細谷　孝充（東京科学大学 IIR 生材研・教授）

ヒット化合物の迅速高機能化技術の高度化による生命科学・創薬研究支援

補助事業分担者（所属・職名）
喜井　勲（信州大学　学術研究院（農学系）・教授）

高度化における研究背景・目的

ヒット化合物の高機能化支援を効率よく進め、かつ支援内容をより多様化するために、前述した支援の基盤技術となる独自の有機合成技術を高度化し、ヒット化合物のSAR及び高活性誘導体の迅速取得、ならびにケミカルライブラリー拡充を効率化する。特に、ヒット化合物の迅速高機能化に関する合成支援で直面した課題を解決するための高度化研究を精力的に進め、開発に成功した手法は合成支援に積極的に応用する。具体的には、以下の内容に取り組む。

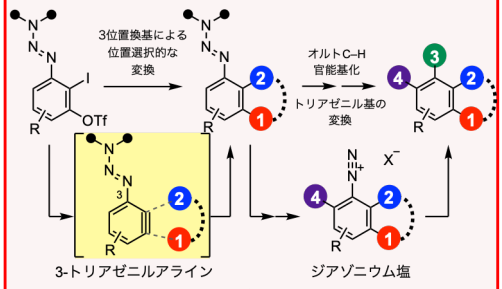
(1) 構造展開に適した収束的合成に有用なプラットフォーム分子を、独自のベンザイン化学等を利用して簡便合成する技術を開発する。ここで開発したプラットフォーム分子をタンパク質に連結する技術の開発にも取り組み、多機能を有するマルチモーダルなバイオ医薬品開発への応用を目指す。
(2) ヒット化合物の迅速高機能化を導入することを目指し、ホウ素部位のような自在変換可能な部位を導入する合成手法の開発を進める。
(3) シクロパラフェニレン等の疎水性ファーマコフォア、ならびにペプチドイソスター等を活用するペプチド化学に関する独自技術の高度化研究をそれぞれ進め、ヒット化合物の多彩な化学構造に対応しうる合成技術基盤を構築する。これらの技術高度化を通じて合成される特色ある化合物群は、ヒット化合物創出ユニットのライブラリーに順次移管し、その拡充に貢献する。
(4) 独自の標的分子同定技術であるジアジドプローブ法をさらに発展させ、より柔軟かつ実用的な技術にするとともに、ドラッグリポジショニングへの展開も視野に入れ、既存薬の未知の標的分子を能動的に探索する手法の開発に取り組む。

これらの高機能化分子の開発を通じて、被支援者の研究を一気通貫に合成支援することにより、「ピカ新」創薬の実現を促す。

高度化の成果

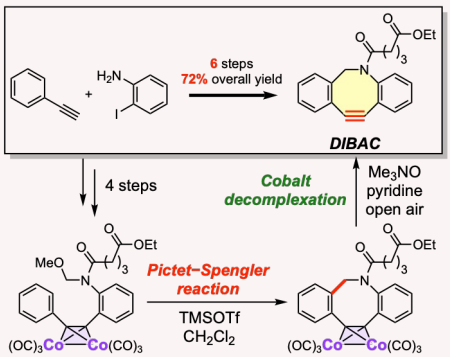
（1）プラットフォーム分子の開発

■ 3-トリアゼニルアラインの発生と変換
(*Org. Lett.* **2023**, *25*, 7030.)



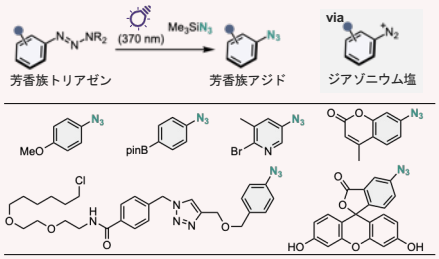
- 生物活性分子として重要な多置換芳香族化合物を高い自由度で合成可能

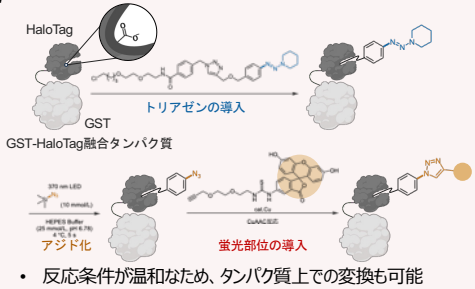
■ 環状歪みアルキンの新規合成法の開発
(*Org. Lett.* **2023**, *25*, 1051.)



- 短工程、高収率で環状歪みアルキンを合成可能
- その後の高度化により、多機能性環状アルキンの合成に成功
→ 抗体–薬物複合体合成への応用にも成功

■ 光照射により促進される芳香族トリアゼンの*ipso*位アジド化
(*Org. Lett.* **2025**, *27*, 13192.)

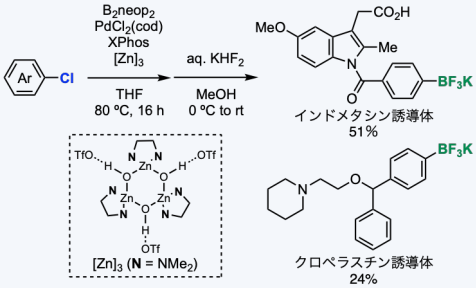




- 反応条件が温和なため、タンパク質上での変換も可能

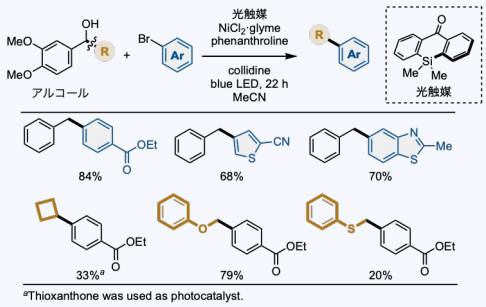
（2）ヒット化合物の迅速高機能化法の開発

■ 塩基を用いないホウ素化による生物活性化合物への官能基導入
(*Org. Lett.* **2023**, *25*, 8173.)



- 塩基を必要としないため、カルボキシ基などの酸性官能基を持つヒット化合物の誘導にも適用可能

■ プロトン共役電子移動を利用したアルコールのβ位炭素–炭素結合切断を伴うアルキルラジカル発生に基づくクロスカップリング反応
(*Org. Chem. Front.* **2026**, *13*, 5224.)

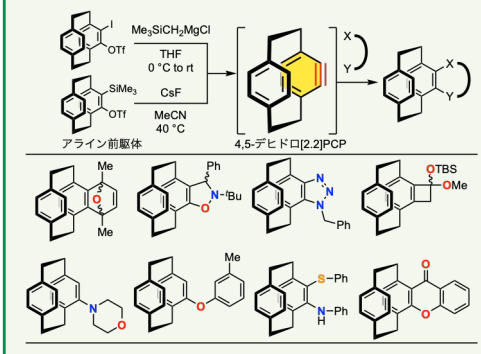


[a]Thioxanthone was used as photocatalyst.

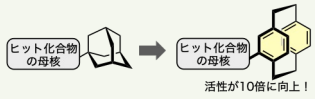
- 生物活性化合物に含まれるヒドロキシ基を温和な条件で変換可能

（3）疎水性ファーマコフォアの開発

■ [2.2]パラシクロファン（[2.2]PCP）のアライン種の温和な発生法の開発
(*Adv. Synth. Catal.* **2025**, *367*, e202400986.)

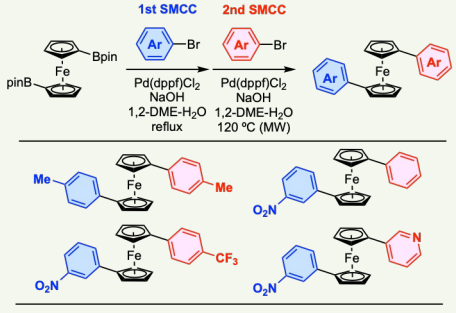


- 多様な[2.2]PCP誘導体を容易に合成可能
- 支援において、ヒット化合物のアダマンチル基を[2.2]PCP基に置き換えたところ、活性が10倍に向上
→ [2.2]PCPが有用な疎水性ファーマコフォアと再確認された



- その後の高度化により、より容易に多様な[2.2]PCP誘導体の合成が可能になっている（論文投稿準備中）
  - より合成容易なアライン前駆体の開発
  - より多置換の[2.2]PCP誘導体の選択的合成法の開発

■ 1,1′-ジボリルフェロセンの逐次的な鈴木–宮浦クロスカップリング
(*Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202501026.)



- 疎水性ファーマコフォアとして有望なフェロセン誘導体を容易に合成可能
- 生成物がアンドロゲン受容体リガンドとして機能