

**【公開版】令和7年度 創薬基盤推進研究事業 研究開発課題
中間報告書**

令和7年9月30日

研究開発課題名	低分子医薬の連続合成を基盤とする新規モダリティ開発の加速化	
代表機関名	国立大学法人東京大学	
研究開発代表者	所属 役職	理学系研究科・総括プロジェクト機構 特任教授
	氏名	小林 修
全研究開発期間	令和5年8月17日 ～ 令和10年3月31日（予定）	

研究開発成果概要：

新規モダリティの開発を加速させるには、新たな候補化合物を迅速に提供する技術が不可欠である。さらに、候補化合物の合成プロセスを製造に直結させる革新的な合成技術は、開発をより強固なものにする。本研究では、独自に開発した不均一系触媒フロー合成法を、候補化合物の合成から実生産までをつなぐ基幹技術と位置づけ、既存の低分子医薬品から新規誘導体を合成するプラットフォーム技術の確立を目指した。

本研究では、交感神経α受容体遮断薬、Ca感知受容体作動薬、免疫調節薬という3つの医薬品と、それらの誘導体の連続合成を可能にする不均一系触媒フロー反応を開発した。これらの成果は、医薬品製造におけるフロー合成法の適用可能性を広げるものである。

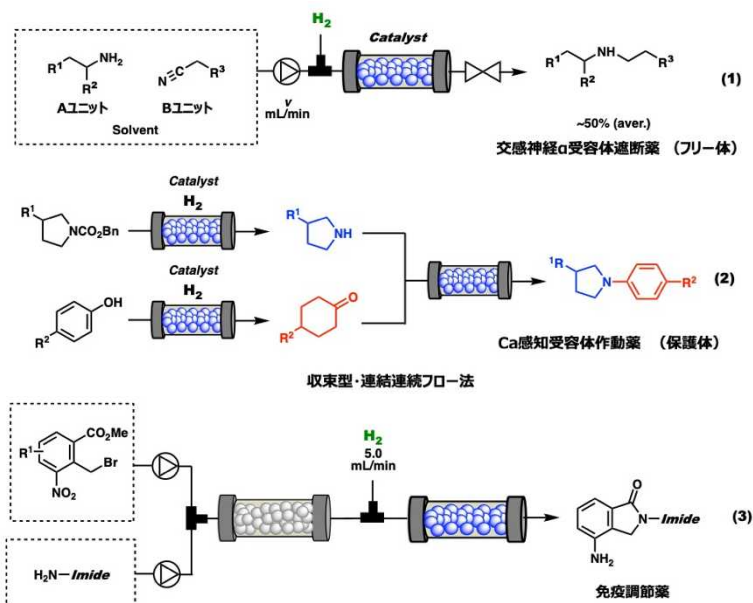
これまでの研究で、交感神経α受容体遮断薬については、目的の医薬品原体を1ステップで連続合成できる連続フロー水素化法を開発した（式（1））。ラボスケール実験では、10 g/h以上の連続生産が可能であることを実証し、ユニットを変更することで幅広い誘導体の合成に適用できることを明らかにした。このフロー合成法を実生産レベルに高度化することで、医薬品原体製造の基盤技術とすることを目指す。

Ca感知受容体作動薬の合成については、3つの要素反応を確立し、それらを収束型に連結することで、目的の医薬品原体を効率的に合成できることを示した（式（2））。これらの反応は、交感神経α受容体遮断薬と同様に水素を反応剤として用いる、あるいは水素の移動によって進行する反応であり、次世代のエネルギー源として注目される水素を医薬品製造に活用する技術としても期待される。

また、免疫調節薬は、アミノ酸由来の環

状イミドと2-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸エステルの連続フローカップリング反応と、ニトロ基の水素化反応を組み合わせることで、効率的な合成を実証した（式（3））。様々な安息香酸エステルユニットを用いることで類縁体合成が可能であり、得られた医薬品原体やその類縁体に含まれる芳香族アミノ基を還元的に修飾することもできるため、新たな候補化合物の創出に大きく貢献できることを示した。

現在、交感神経α受容体遮断薬と免疫調節薬についてはスケールアップと誘導体の迅速合成を、Ca感知受容体作動薬については収束型・連結連続フロー合成の完成と誘導体合成を継続的に検討している。さらに、合成した免疫調節薬新規誘導体の薬理活性試験を実施するとともに、それらの持つ新しい機能を開拓するための共同研究も計画している。



以上