

## 平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：ヒット化合物の標的分子同定技術の高度化・共用による革新的創薬支援
3. 研究開発代表者：国立大学法人東京医科歯科大学 教授 細谷孝充
4. 研究開発の成果

平成 26 年度に引き続き、既に開始している合成支援を継続して進めた。また、平成 26 年度の成果に基づき、標的分子同定支援のために必要な合成基盤技術の高度化研究をさらに進めた。加えて、東京大学創薬機構の化合物ライブラリー拡充のために独自性の高い化合物を合成し、提供した。

### ・合成支援

既に開始している合成支援案件のうち、標的分子同定を必要とする案件に対して、プローブ分子の開発を進め、ジアジドプローブや機構解明のためのプローブ分子を新たに開発した。このとき、標的分子が未知の化合物に関する、標的分子同定用プローブの開発においては、これまでの高度化研究により簡便に合成できるようになったジアジドビルディングブロックを用いることで、効率よくプローブを合成できた。さらに、ヒット化合物あるいはその周辺化合物について、各種プローブ化の際の反応条件下での安定性など、合成化学的な性質を情報収集するとともに、プローブ化に伴う活性変化などに関する情報を得るため、類縁化合物を合成した。

また、化合物の構造最適化に関する支援案件に対しては、構造活性相関情報を収集するため、それぞれの化合物の構造展開を行い、さまざまな類縁化合物を合成した。

### ・高度化研究

新しいジアジドビルディングブロックの合成など、プローブ開発の基盤となる研究に加え、化合物ライブラリーに収蔵するための独自性の高い化合物群の合成のために、新規合成技術の開発にも取り組んだ。さらに、新規ファーマコフォアやジペプチドイソスター合成法の開発研究にも取り組み、化合物ライブラリーを起点とする創薬研究における基盤となる研究を進めた。

具体的には、ヒット化合物を迅速にプローブ化し、標的分子の速やかな同定を支援するための基盤技術開発の一環として、平成 26 年度までの検討結果をさらに発展させ、新たなジアジドビルディングブロックを設計し、それらの合成に成功した。また、ジアジドビルディングブロックの開発研究と関連し、その基盤技術となるベンゼン環を簡便にアジド化する反応も開発した。

また、新規合成技術を基盤とする新たな化合物ライブラリーの構築に関しても、精力的に取り組んだ。とくに、平成 26 年度までに見いだした、新しいベンザイン化学種を利用した環化付加反応をはじめとする独自合成技術を基盤に、化合物ライブラリーに収蔵するための新たな化合物群の合成を進めた。たとえば、チオスルホナートと銅触媒を用いるアリアルボロン酸類のチオ化反応、トリフルオロメチル基の炭素-フッ素結合の変換を経るジフルオロメチレン類の合成法など、ライブラリー構築に適した反応の開発に成功した。さらに、ベンザインの化学に関しては、ベンザインの新規発生法を開発するとともに、ベンザインとスルフィリミンとの反応を用いてベンゼン環に硫黄官能基と窒素官能基を一挙に導入する手法の開発などに成功した。

さらに、これらの手法を用いることで多彩な芳香族化合物などの独自化合物群を多数合成し、拠点機関である東京大学創薬機構と協議の上、そのうちの一部の化合物に関して同機構の化合物ライブラリーに新たに収蔵し、共用体制を整えた。加えて、平成 24 年度に構築した連携体制を引き続き活用し、合成した化合物群をさらに多くの研究者に広く利用してもらう事を視野に入れ、拠点機関以外にも本学の

医療機能分子開発室の化合物ライブラリーにも登録・管理しバックアップするとともに、周辺化合物を含めた新規化合物群を新たに登録し、化合物ライブラリーを拡充した。