

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H03997

研究課題名(和文)画期的な医薬分子設計を支援する多元素創薬化学の基盤構築

研究課題名(英文) Fundamentals of multi-elemental medicinal chemistry for developing the novel and innovative drug candidates

研究代表者

藤井 晋也 (Fujii, Shinya)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号：60389179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：革新的な医薬分子化合物の設計手法の提案を目的として、周期表横断的な視点から、種々の多元素有機化合物の系統的な構造展開と、構造物性相関および構造活性相関を検討した。ケイ素官能基、リン官能基、あるいはフェロセンなどの有機金属化学種について広範な構造展開を行い、その生物活性化合物の骨格構造としての性質を明らかにするとともに、アンドロゲン受容体、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体等に対する独創的な新規リガンド化合物を創製し、医薬候補化合物創製における多元素化合物の利用法を種々提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

革新的な医薬化合物の開発には、新規創薬標的の探索や新しい合成手法の開発と並んで、化合物の構造および物性的な革新性を創出する新規ケミカルスペースの開拓も有効と考える。本研究では、種々のヘテロ原子を有する多元素有機化合物が創出するケミカルスペースに着目、低分子創薬における有用性を明らかにし、その応用法を提案した。抗体医薬や核酸医薬が脚光を集める今日においても、新規低分子医薬品の開発はグローバルな医療において最も重要な領域の一つである。周期表横断的なアプローチで新たな低分子医薬化合物の設計手法を提案する本研究は、今後の革新的医薬品の創製に貢献するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：From the perspective of periodic table of elements in medicinal chemistry, structure-property relationships and structure-activity relationships of a series of multi-elemental organic compounds were systematically investigated. Structural development using a wide variety of multi-elemental compounds including silyl functionalities, phosphorus functionalities, and ferrocene were investigated to clarify the utility of these chemical species. Novel and unique ligands for androgen receptor, estrogen receptor, and progesterone receptor were developed, and novel applications of the multi-elemental species in medicinal chemistry were proposed.

研究分野：創薬化学

キーワード：創薬化学 多元素創薬化学 構造物性相関 構造活性相関 ホウ素 ケイ素 リン 有機金属化合物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生体分析手法やシステム生物学の発展により、疾患のメカニズムや新たな創薬標的が日進月歩で解明・提案される一方で、合成医薬品の開発成功確率は年々低下している。その一要因として、医薬候補として合成される低分子化合物の化学種・ケミカルスペースの偏りが考えられる。一方で今世紀に入り、初めてのホウ素含有医薬品であるボロン酸誘導体ボルテゾミブ (Bortezomib) が承認されたのを端緒として、6種類のボロン酸誘導体が医薬品として開発され承認に至るなど、新たな化学種およびケミカルスペースの開拓が医薬品開発に与えるインパクトは大きいと考えられる。ホウ素以外の元素としては、2016年に初めてのホスフィン誘導体であるブリガチニブ (Brigatinib) が承認され、それまでリン酸およびホスホン酸としての応用がほとんど全てであったリンの創薬化学に注目が集まる契機となった (図1)。また、承認された化合物はないもののケイ素官能基を持つ化合物が数個、臨床開発段階にあり、その動向が注目されている。このように研究開始当初、創薬化学において多元素有機化合物が有する可能性が注目されていた。しかしながら、多元素有機化合物の性質の系統的な解析や合理的な分子設計手法は提案されておらず、多元素有機化合物の応用は個別の生物標的に対する活性化化合物創製の各論の範囲にとどまっていた。

一方で本課題の代表者は、核内受容体リガンドなど疎水性が重要な役割を果たす生物活性化化合物の創製研究において、従来型の炭化水素を基盤とした構造展開に限界があり、炭化水素から逸脱した形の構造展開手法の提案を模索していた。その中で元素化学的なアプローチに大きな可能性を見だし、周期表横断的な視点から化合物展開の手法を提案する本研究を着想するに至った。

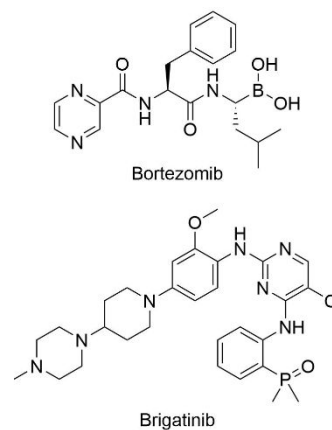


図1. 本研究の着想につながった医薬品の例

2. 研究の目的

創薬化学におけるケミカルスペースの拡大と、医薬品候補創出における新規方法論の提案を目的として、従来の創薬化学では省みられることの少なかった種々のヘテロ原子を有する多元素有機化合物に着目し、生物活性化化合物の構造要素としての特性を系統的・定量的に解析するとともに、その特徴を活かした斬新な生物活性化化合物の創製を行った。さらに、無機化学、有機化学が融合した医薬開発のアプローチ、すなわち「多元素創薬化学」とも呼べる学術分野を創出することを発展的目標とした。

3. 研究の方法

(1) 化合物設計

系統的な構造物性相関の検討を可能とするために、一定の共通プラットフォームを構造基盤とした化合物を設計した。プラットフォーム構造としては、種々の核内受容体リガンドの活性発現に必要な構造要素 (ファーマコフォア) を用いることとし、レチノイン酸受容体 (RAR) リガンドを指向した安息香酸型、エストロゲン受容体 (ER) リガンドを指向したフェノール型、アンドロゲン受容体 (AR) リガンドを指向したニトロベンゼン型、そして脂質や外因性化合物のセンサーとして機能する核内受容体の liver X receptor (LXR)、pregnane X receptor (PXR)、retinoid-related orphan receptor (ROR) などのリガンドを指向したヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロピルベンゼン型を、それぞれ設計した。多元素構造としては、ケイ素官能基、リン官能基、フェロセンなどを中心に周期表横断的な構造展開を目指した。

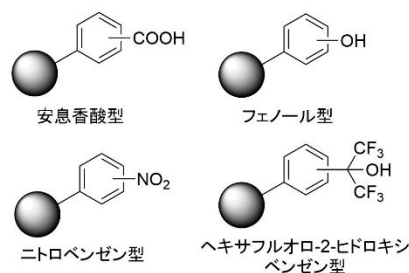


図2. 共通プラットフォームを用いた化合物設計

(2) 化合物合成

設計した化合物を、一般的な有機合成化学的手法にて合成した。鍵反応として、ケイ素官能基の導入には、クロロシランとハロゲン化アリールのリチオ体の反応による手法、あるいは白金触媒を用いてヒドロシランをハロゲン化アリールと反応する手法を用いた。ホスフィンボラン構造の構築は、3価の還元型ホスフィンと種々のボランとの反応、あるいは還元的条件下でボロン酸とホスフィンとを反応させることにより行った。フェロセンへのアリール基の導入については、ジアゾベンゼンとフェロセンとのカップリング反応のほか、鈴木-宮浦クロスカップリング反応を利用することで、多彩な置換フェロセンの合成に成功した。

(3) 物性評価

化合物の物性として、医薬品において最も重要な物性の一つである疎水性について、オクタノール水分分配係数 P を、HPLC 法により決定した。また、化合物の膜透過性の指標として、固定化人工膜カラム (immobilized artificial membrane カラム: IAM カラム) を用いたリン脂質親和性を定量した。化合物の代謝安定性については、ヒト肝ミクロソーム画分あるいは S9 画分を用いた安定性試験を行った。

(4) 生物活性評価

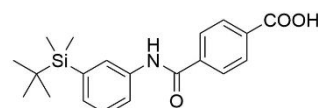
各々の標的とする核内受容体に対する活性を、レポーター遺伝子アッセイあるいは各受容体の転写活性に依存的な細胞増殖誘導/抑制試験により評価した。また一部の化合物について、受容体との相互作用をドッキングシミュレーションにより解析した。

4. 研究成果

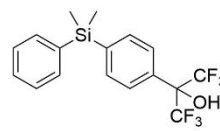
様々な多元素化合物の構造物性相関および構造活性相関を検討した中で、特に成果のあったアプローチについて以下に示す。

(1) ケイ素官能基を用いた分子設計手法の提案

疎水性構造オプションとしてのケイ素官能基の利用
ケイ素官能基は、主には有機合成における保護基の用途で、多彩なアルキルクロロシラン類が市販され容易に入手可能である。本研究では、そのようなケイ素官能基を構造展開オプションとして利用すべく、疎水性部位の構造活性相関研究における利用を検討した。具体的には、RAR リガンド、RXR リガンド、あるいは LXR リガンドの構造展開において疎水性構造に多彩なケイ素官能基を導入した化合物を合成し、その生物活性を評価した。その結果、リード化合物とは受容体サブタイプ選択性が異なるユニークな活性プロファイルを有するリガンド化合物の創製に成功し、ケイ素官能基を疎水性構造オプションとして用いる有効性を示した (図3) (文献 1,2)。



RAR γ サブタイプに対する選択性が
上昇した新規RARリガンド

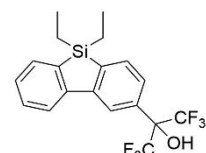


LXR β サブタイプに対する選択性が
上昇した新規LXRリガンド

図3. ケイ素を用いた疎水性部位の構造展開

含ケイ素複素環の応用

複素環構造は生物活性化合物の基盤構造として広範に利用されている。本研究では、より効率的な疎水性相互作用を形成可能な複素環構造として、ジベンゾシロール構造を考案した。ジベンゾシロール構造は、含窒素三環性複素環のミミックとして機能するだけでなく、より立体的な疎水性相互作用の形成を可能にすると考えられる。本分子設計手法により、高い活性を示す新規 ROR リガンドを創製した (図4)。

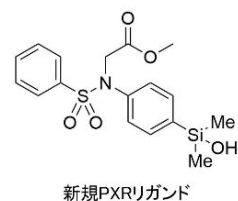


ジベンゾシロールを基盤とした
新規RORインバーサゴニスト

図4. 含ケイ素複素環の医薬応用

シラノールの応用法の提案

本研究でプラットフォーム構造の一つとしても用いているヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロピル基の水酸基は、高い疎水性と酸性度を有している。本研究では、そのユニークな性質をシラノールでミミックできる可能性を検討した。その結果、リガンド化合物のヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロピル基をジメチルシラノール構造に変換すると受容体選択性が変わることを見だし、それを利用して PXR 選択的な化合物を創製した (図5) (文献 3)。



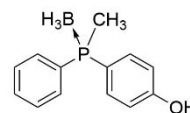
新規PXRリガンド

図5. シラノールを用いた分子設計

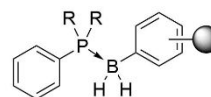
(2) ホスフィンボランの有用性の発見

ホスフィンオキドなどホスフィン誘導体の構造物性相関を検証していた際に、リン-ホウ素の配位結合を有するホスフィンボランが生理的条件下で安定であり、生物活性化合物の構造展開オプションとして有用であることを見いだした。ホスフィノフェノールを基盤構造として ER リガンドとしての構造展開を行い、ER アンタゴニスト活性を示すホスフィンボラン誘導体を創製するとともに、ホスフィンボランが適度な疎水性を有するビルディングブロックとして有効であることを示した (図6) (文献 4)。

さらに、*B,P*-ジフェニルホスフィンボランを基盤とした化合物展開手法の提案も行った。ホスフィンボラン誘導体の *in vitro* 代謝安定性試験から、ホスフィンボランが生体内において十分な安定性を持つことも



ホスフィンボランを基盤としたERアンタゴニスト



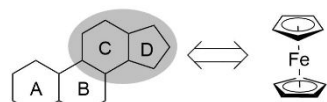
B,P-ジフェニルホスフィンボラン誘導体

図6. ホスフィンボランの創薬化学への展開

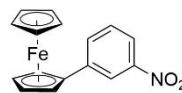
確認した。ホスフィンボランはケイ素 - 炭素結合と等電子的であり、また炭素 - 炭素結合の生物学的等価性基として利用可能である。本研究で、これまで創薬化学においてほとんど顧みられることが無かったホスフィンボランの新たな可能性を見だし、その利用法を提案した。

(3) 疎水性骨格構造としてのフェロセンの利用法の提案

サンドイッチ化合物であるフェロセンを生物活性化合物に導入する研究は数多くあるが、疎水性ビルディングブロックとしての基礎的な検討は行われていなかった。本研究では、フェロセンの表面積や分子体積がステロイド骨格の CD 環と良い対応を示すこと、フェロセン誘導体がステロイド誘導体と同等程度の疎水性や膜親和性を有することを明らかにした。また、ニトロフェニルフェロセンが顕著な AR アンタゴニスト活性を示すことを見だし、臨床からの要請の大きい次世代型 AR アンタゴニストのリード化合物として提案した(図7)(文献5)。フェロセンは2個のシクロペンタジエニド環上に10個の置換位置を有することから、斬新な生物活性化合物や医薬候補化合物を開発するプラットフォームとして有利であると考えられる。本研究を基盤として多置換フェロセンへ展開することにより、革新的な医薬候補化合物の創製に貢献可能であると考えている。



ステロイドCD環とフェロセンの類似性



フェロセンを基盤とした新規ARアンタゴニスト

図7. 疎水性ビルディングブロックとしてのフェロセン

(4) まとめと展望

本研究の周期表横断的なアプローチにより、これまで創薬化学においてはあまり顧みられることのなかった様々な化学種も固有の創薬化学的ポテンシャルを有していることを示した。ケイ素官能基およびホスフィンボランは有機合成化学的な利便性から保護基などとして用いられており、合成手法等については知見も比較的豊富であることから、斬新な化合物ライブラリの構築などにも有効であると考えられる。フェロセンもユニークな生物活性化合物の基盤構造になり得ることを示したが、多置換フェロセンについては合成法の制約や位置異性体に関する問題を考慮する必要がある。基礎化学的な知見の一層の積み上げにより、革新的な医薬品創製につながると考えられる。

文献

- 1) Oikawa, Fujii, S.; T.; Masuno, H.; Emiko K.; Kagechika, H. Structural development of silicon-containing retinoids: structure-activity relationship study of hydrophobic pharmacophore of retinobenzoic acids using silyl functionalities. *ChemMedChem*, DOI:10.1002/cmdc.202200176
- 2) Namba, N.; Noguchi-Yachide, T.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, Y.; Fujii, S. Design, synthesis and structure-activity relationship of 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxyisoprop-2-yl)phenylsilane derivatives as liver X receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 66;116792 (2022)
- 3) Toyama, H.; Shirakawa, H.; Komai, M.; Hashimoto, Y.; Fujii, S. Development of novel silanol-based human pregnane X receptor (PXR) agonists with improved receptor selectivity. *Bioorg. Med. Chem.* 26;4493-4501 (2018)
- 4) Saito, H.; Matsumoto, Y.; Hashimoto, Y.; Fujii, S. Phosphine boranes as less hydrophobic building blocks than alkanes and silanes: structure-property relationship and estrogen-receptor-modulating potency of 4-phosphinophenol derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 28;115310 (2020)
- 5) Ochiai, K.; Fujii, S. Structure-property and structure-activity relationships of phenylferrocene derivatives as androgen receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 46;128141 (2021)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Fujii Shinya | 4. 巻 142 |
| 2. 論文標題 Design Strategy of Biologically Active Compounds Using Various Elements | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI | 6. 最初と最後の頁 131 ~ 137 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.21-00173-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Namba Nao, Noguchi-Yachide Tomomi, Matsumoto Yuichiro, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Design, synthesis and structure?activity relationship of 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxyisoprop-2-yl)phenylsilane derivatives as liver X receptor agonists | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 116792 ~ 116792 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116792 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Oikawa Tsuyoshi, Fujii Shinya, Mori Shuichi, Masuno Hiroyuki, Kawachi Emiko, Kagechika Hiroyuki | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Structural Development of Silicon Containing Retinoids: Structure?Activity Relationship Study of the Hydrophobic Pharmacophore of Retinobenzoic Acids Using Silyl Functionalities | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 ChemMedChem | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202200176 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Fujii Shinya, Kikuchi Eriko, Suzuyama Honoka, Watanabe Yuko, Ishigami Yuasa Mari, Masuno Hiroyuki, Mori Takayasu, Isobe Kiyoshi, Uchida Shinichi, Kagechika Hiroyuki | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Structural Development of Salicylanilide Based SPAK Inhibitors as Candidate Antihypertensive Agents | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ChemMedChem | 6. 最初と最後の頁 2817 ~ 2822 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202100273 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Ochiai Kotaro, Fujii Shinya | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Structure-property and structure-activity relationships of phenylferrocene derivatives as androgen receptor antagonists | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 128141 ~ 128141 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128141 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Fujii Shinya, Miura Takahiro, Oikawa Tsuyoshi, Qin Xian-Yang, Kojima Soichi, Kagechika Hiroyuki | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Design, synthesis and antitumor activity of phthalazine-1,4-dione-based menaquinone analogs | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 128065 ~ 128065 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128065 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Arimura Maiko, Tanaka Kimiko, Kanda Midori, Urushibara Ko, Fujii Shinya, Katagiri Kosuke, Azumaya Isao, Kagechika Hiroyuki, Tanatani Aya | 4. 巻 86 |
| 2. 論文標題 Construction of Aromatic Multilayered Structures Based on the Conformational Properties of N,N'-Dimethylated Squaramide | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 ChemPlusChem | 6. 最初と最後の頁 198 ~ 205 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cplu.202000678 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kagechika Hiroyuki, Fujii Shinya, Sekine Ryota, Kano Atsushi, Masuno Hiroyuki, Kawachi Emiko, Hirano Tomoya | 4. 巻 103 |
| 2. 論文標題 Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of 1,12-Dicarba-closo-dodecaborane-based Triol Derivatives as Nonsecosteroidal Vitamin D Analogs | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 HETEROCYCLES | 6. 最初と最後の頁 425 ~ 445 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)30 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Fujii Shinya, Kikuchi Eriko, Watanabe Yuko, Suzuyama Honoka, Ishigami-Yuasa Mari, Mori Takayasu, Isobe Kiyoshi, Uchida Shinichi, Kagechika Hiroyuki | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Structural development of N-(4-phenoxyphenyl)benzamide derivatives as novel SPAK inhibitors blocking WNK kinase signaling | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters | 6. 最初と最後の頁 127408 ~ 127408 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127408 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 藤井 晋也 | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 リン官能基を用いた創薬化学研究の現状と新たな展開 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 ファルマシア | 6. 最初と最後の頁 406 ~ 410 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.5_406 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------------|
| 1. 著者名 Saito Hiroki, Matsumoto Yuichiro, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya | 4. 巻 28 |
| 2. 論文標題 Phosphine boranes as less hydrophobic building blocks than alkanes and silanes: Structure-property relationship and estrogen-receptor-modulating potency of 4-phosphinophenol derivatives | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 115310 ~ 115310 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115310 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Mori Shuichi, Tsuemoto Nozomi, Kasagawa Tomoya, Nakano Eiichi, Fujii Shinya, Kagechika Hiroyuki | 4. 巻 67 |
| 2. 論文標題 Development of Boron-Cluster-Based Progesterone Receptor Antagonists Bearing a Pentafluorosulfanyl (SF ₅) Group | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin | 6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1283 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00522 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Kanda Midori, Urushibara Ko, Park Soyoun, Fujii Shinya, Masu Hyuma, Katagiri Kosuke, Azumaya Isao, Kagechika Hiroyuki, Tanatani Aya | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Spontaneous chiral resolution of N,N -diarylsquaramides: Formation of various types of one-handed helical networks during crystallization | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Tetrahedron | 6. 最初と最後の頁 2771 ~ 2777 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.03.049 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kagechika Hiroyuki, Fujii Shinya, Yanagida Naoki, Mori Shuichi, Kawachi Emiko | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Design and Synthesis of Cyclohexenyl-p-carborane Derivatives as a New Class of Progesterone Receptor Antagonists | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 HETEROCYCLES | 6. 最初と最後の頁 425 ~ 425 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)38 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Toyama Hirozumi, Shirakawa Hitoshi, Komai Michio, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Development of novel silanol-based human pregnane X receptor (PXR) agonists with improved receptor selectivity | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 4493 ~ 4501 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.07.038 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Kaise Asako, Ohta Kiminori, Fujii Shinya, Oda Akifumi, Goto Tokuhito, Endo Yasuyuki | 4. 巻 26 |
| 2. 論文標題 Novel androgen receptor full antagonists: Design, synthesis, and a docking study of glycerol and aminoglycerol derivatives that contain p -carborane cages | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 3805 ~ 3811 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2018.06.007 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Mori, S.; Takagaki, R.; Fujii, S.; Urushibara, K.; Tanatani, A.; Kagechika, H. | 4. 巻 65 |
| 2. 論文標題 Novel non-steroidal progesterone receptor ligands based on m-carborane containing a secondary alcohol: effect of chirality on ligand activity | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull. | 6. 最初と最後の頁 1051 ~ 1057 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c17-00544 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Fujii Shinya, Hashimoto Yuichi | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Progress in the medicinal chemistry of silicon: C/Si exchange and beyond | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Future Med. Chem. | 6. 最初と最後の頁 485 ~ 505 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4155/fmc-2016-0193 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計45件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 14件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fujii, S., Matsumoto, Y., Hashimoto, Y. |
| 2. 発表標題 Development of silanol-based bisphenols as subtype-selective estrogen receptor modulators. |
| 3. 学会等名 19th International Symposium on Silicon Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ochiai, K., Kagechika, H., Fujii S. |
| 2. 発表標題 Development of Androgen Receptor Ligands Bearing Ferrocene as the Hydrophobic Pharmacophore. |
| 3. 学会等名 AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Namba, N., Matsumoto, Y., Hashimoto, Y., Noguchi-Yachide, T., Kagechika, H., Fujii S. |
| 2. 発表標題 Development of Subtype-Selective Liver X Receptor (LXR) Ligands Using Silicon Functionalities. |
| 3. 学会等名 AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fujii, S., Saito, H., Matsumoto, Y., Hashimoto, Y., Kagechika, H. |
| 2. 発表標題 Systematic investigation of the structure-property and structure-activity relationships of 4-phosphinophenol derivatives: Throwing light on the potential utility of phosphorus in drug discovery. |
| 3. 学会等名 The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ochiai, K., Kagechika, H., Fujii, S. |
| 2. 発表標題 Design, Synthesis and Evaluation of Novel Androgen Receptor Ligand Bearing Ferrocene as the Hydrophobic Pharmacophore. |
| 3. 学会等名 The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Namba, N., Matsumoto, Y., Hashimoto, Y., Noguchi-Yachide, T., Kagechika, H., Fujii, S. |
| 2. 発表標題 Structure Development of Silicon-Containing Derivatives of T0901317 as Novel Liver X Receptor (LXR) Ligands. |
| 3. 学会等名 The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 落合幸太郎, 影近弘之, 藤井晋也. |
| 2. 発表標題 疎水性構造としてフェロセンを用いたアンドロゲン受容体リガンドの創製 |
| 3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 難波奈央, 松本雄一朗, 橋本祐一, 谷内出友美, 影近弘之, 藤井晋也. |
| 2. 発表標題 ケイ素官能基を用いたサブタイプ選択的LXRリガンドの創製研究 |
| 3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 落合幸太郎, 影近弘之, 藤井晋也. |
| 2. 発表標題 アンドロゲン受容体リガンドを指向した二置換フェロセン誘導体の設計・合成と構造活性相関 |
| 3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 難波奈央, 谷内出友美, 松本雄一朗, 橋本祐一, 影近弘之, 藤井晋也. |
| 2. 発表標題 含ケイ素化合物の構造展開によるLXR 選択的リガンドの創製 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 落合幸太郎, 影近弘之, 藤井晋也. |
| 2. 発表標題 二置換フェロセン誘導体の構造展開による新規アンドロゲン受容体アンタゴニストの創製 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 及川剛志, 藤井晋也, 増野弘幸, 河内恵美子, 森修一, 影近弘之 |
| 2. 発表標題 ケイ素官能基を利用したレチノイドの疎水性部位の構造展開 |
| 3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 藤井晋也, 及川 剛志, 増野弘幸, 河内恵美子, 森修一, 影近弘之 |
| 2. 発表標題 シリル基を利用したレチノイド誘導体の疎水性部位に関する構造活性相関 |
| 3. 学会等名 日本レチノイド研究会第31回学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 藤井晋也 |
| 2. 発表標題 非汎用元素を用いた生物活性化合物の分子設計戦略 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 落合幸太郎, 影近弘之, 藤井晋也 |
| 2. 発表標題 フェロセンを疎水性ファーマコフォアとする核内受容体リガンドの創製 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田中希実子, 神田翠, 藤井晋也, 影近弘之, 棚谷綾 |
| 2. 発表標題 N-メチル-N,N'-ジフェニルスクアルアミドの立体特性 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shinya Fujii |
| 2. 発表標題 Boron cluster-based development of novel nuclear receptor modulators |
| 3. 学会等名 ICPAC2019 Yangon (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hiroki Saito, Yuichiro Matsumoto, Hiroyuki Kagechika, Yuichi Hashimoto, Shinya Fujii |
| 2. 発表標題 Phosphorus functionalities as novel options for structural development - Properties and estrogenic activity of 4-phosphinophenol derivatives - |
| 3. 学会等名 ASMC 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Hirozumi Toyama, Daisuke Kajita, Yuichi Hashimoto, Shinya Fujii |
| 2. 発表標題 Development of novel silicon-containing transcription modulators including sila-heterocyclic compounds |
| 3. 学会等名 BioHeterocycles 2019 (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤井晋也 |
| 2. 発表標題 多元素有機化合物の特性を活用した生物活性化合物の創製研究 |
| 3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 齊藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、藤井晋也 |
| 2. 発表標題 リン原子の創出する構造多様性に着目した生物活性化合物の創製研究 - ホスフィノフェノール誘導体の構造物性相関とERリガンド活性 - |
| 3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 齊藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、影近弘之、藤井晋也 |
| 2. 発表標題 ジフェニルホスフィン構造を基盤とした含リン化合物の性質の解明と医薬品構造要素としての有用性の検討 |
| 3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 ○Shinya Fujii, Hirozumi Toyama, Daisuke Kajita, Yuichi Hashimoto |
| 2. 発表標題 Silyl groups as fancy isosteres of cis-diatomic functionalities Development of novel nuclear receptor modulators based on silyl functionalities - |
| 3. 学会等名 RICT2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuichiro Matsumoto, Hiroki Saito, Yuichi Hashimoto, ○Shinya Fujii |
| 2. 発表標題 Structure-property and structure-activity relationships of heteroatom (Si, P, S)-containing bisphenols |
| 3. 学会等名 ICPC22 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 ○Shinya Fujii, Hirozumi Toyama, Yuichi Hashimoto |
| 2. 発表標題 Silanol as a characteristic hydrophilic pharmacophore - Altered activity profile of a silanol analogue of multi-targeting nuclear receptor modulator T0901317 - |
| 3. 学会等名 EFMC-ISMC 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 ○松本雄一郎, 橋本祐一, 藤井晋也 |
| 2. 発表標題 ケイ素官能基をリンカー構造とするビスフェノール誘導体の構造物性相関と選択的エストロゲン受容体モジュレータへの展開 |
| 3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 ○齊藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、藤井晋也 |
| 2. 発表標題 ホスフィノフェノール構造を基盤とする含リン化合物の構造物性相関と生物活性化合物への応用 |
| 3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fujii, S. |
| 2. 発表標題 Application of Boron Clusters in Medicinal Chemistry |
| 3. 学会等名 17th International Conference on Heterocycles in Bioorganic Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--------------------------------------|
| 1. 発表者名 及川剛志、藤井晋也、増野弘幸、河内恵美子、影近弘之 |
| 2. 発表標題 種々のケイ素含有置換基を有する新規レチノイドの創製 |
| 3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 森修一、高垣亮平、藤井晋也、棚谷綾、影近弘之 |
| 2. 発表標題 m-カルボランを疎水性骨格とした新規プロゲステロン受容体リガンドの創製 |
| 3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 松本雄一朗、橋本祐一、藤井晋也 |
| 2. 発表標題 ビスフェノール構造を基盤としたケイ素官能基の構造物性および構造活性相関 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 塚本理穂、増野弘幸、藤井晋也、河内恵美子、影近弘之 |
| 2. 発表標題 ビタミンD活性を有するカルボラン含有カルボン酸誘導体 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 谷内出 友美 (Noguchi-Yachide Tomomi) | | |
| 研究協力者 | 松本 雄一朗 (Matsumoto Yuichiro) | | |
| 研究協力者 | 及川 剛志 (Oiwaka Tsuyoshi) | | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 外山 大純 (Toyama Hirozumi) | | |
| 研究協力者 | 梶田 大資 (Kajita Daisuke) | | |
| 研究協力者 | 齊藤 広樹 (Saito Hiroki) | | |
| 研究協力者 | 落合 幸太郎 (Ochiai Kotaro) | | |
| 研究協力者 | 難波 奈央 (Namba Nao) | | |
| 研究協力者 | 宮島 友 (Miyajima Yu) | | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|