

photoFrag

Photoreaktive Kern-diversifizierte Fragmente für effiziente Drug Discovery

Programm / Ausschreibung	KS 24/26, KS 24/26, Bridge 2024/02	Status	laufend
Projektstart	01.07.2025	Projektende	30.06.2028
Zeitraum	2025 - 2028	Projektlaufzeit	36 Monate
Keywords	Medizinalchemie; Drug Discovery; Diazirine; Multikomponentenreaktionen; SLC-Transporter;		

Projektbeschreibung

In diesem Projekt wird ein neues Konzept für die Synthese von vollfunktionalisierten Fragmenten (= FFF) vorgestellt. Im Rahmen dieses Forschungsvorhabens sollen mittelkomplexe organische Moleküle durch den modularen Einsatz von funktionell markierten Edukten in Multikomponentenreaktionen (= MCR), aufgebaut werden. Dadurch kann eine aufwändige Postfunktionalisierung umgangen werden. Die zentrale Innovation liegt bei diesem Ansatz in der Positionierung der (funktionellen) Tags terminales Alkin und Diazirin. Während bei kommerziell erhältlichen oder publizierten FFF-Bibliotheken beide Funktionalitäten in einer so genannten „constant region“ konserviert vorliegen und lediglich mit dem „Fragment“ konjugiert sind, wollen wir sie in diesem Projekt schon in den Startmaterialien vor der MCR eingeführt wissen. Durch diese konvergente Strategie können in einigen wenigen Schritten vollfunktionalisierte Moleküle mit diversifizierter Lokalisierung der Click-Tags erhalten werden. Es wird erwartet, dass, im Vergleich zu etablierten Methoden, diese Strategie zu einer universelleren und breiteren Abdeckung des chemischen Raums und zu besseren Konjugationsergebnissen führen kann. Die synthetisierte Substanzbibliothek soll anhand eines Testprojekts mit dem Lactat-Transporter SLC16A3, der bei mehreren schweren Krankheiten eine Rolle spielt, entwickelt werden. Neben dem primären Ziel Diazirine und Alkine am direkt am Kern der biologischen Sonde zu positionieren, wollen wir auch die die Erstellung von kleineren „follow-up“ Bibliotheken untersuchen. Bei diesem Ansatz soll nach einem erstmaligen „Hit“ mit möglichst geringem Aufwand ein strukturell und chemisch ähnlicher Satz an Derivaten, wiederum aus MCRs zugänglich sein. Die so erhaltene Substanzbibliothek soll nach Abschluss des Projekts für den Firmenpartner einen soliden Grundstock für die Untersuchung chemischer Modulatoren anderer interessanter „Solute Carrier“ (= SLC) Transporter bilden.

Abstract

In this project proposal a novel concept for the synthesis of fully functionalised fragments (FFF) is disclosed. The central idea relies on the synthesis of a library of compounds through multi-component reactions (= MCR), employing functionally (diazirine/alkyne = DA) marked starting materials to remove the need for post-functionalisation reactions. An important innovation is planned regarding positioning of the functional tags on the molecule. Instead of using a constant region DA that is conjugated with the fragment, we aim to have both alkyne and diazine present in the building blocks for the MCR already. With this convergent strategy it is expected that fully functionalised molecules with diverse click-tag positions (core-

functionalisation) can be obtained in just a few steps total. Additionally, the absence of a constant region is expected to reduce bias of the probes and allow for a more universal coverage of available chemical space and more meaningful reactivity during irradiation and conjugation. The substance library shall be tested, as a pilot project during the funding period, on SLC16A3 a lactate transporter with emerging roles in several disease areas. Another feature, besides core-functionalisation, we would like to develop is generating small follow-up libraries on initial hits. A small sample of structurally similar derivatives could be accessible, again by MCR, enabling a rudimentary form of SAR studies within this framework. The full library of compounds produced during the project, as well as know-how on carrying out the syntheses, will be made available to the company partner for development of novel chemical modulators targeting SLC transporters after the conclusion of the project.

Projektkoordinator

- Technische Universität Wien

Projektpartner

- Solgate GmbH