

三次元的多様性に基づく革新的創薬用化合物ライブラリーの開発

周 東 智 [北海道大学大学院薬学研究院／教授]
 有 澤 光 弘 [北海道大学大学院薬学研究院／准教授]
 金 内 徹 [北日本化学株式会社研究開発部事業開発室／室長]
 浅 井 章 良 [静岡県立大学大学院薬学研究科・創薬探索センター／教授]

背景・目的

ヒトゲノム解読や蛋白質解析技術・バイオインフォマティクス等の急速な進歩に伴い、創薬標的蛋白質の同定に至るまでの過程は急速に効率化されつつあるが、新薬開発は一向に加速されないのが現状である。この主な原因は標的分子特異的に作用する新薬を創出する過程の不効率にある。標的分子に対して特異的に作用する化合物、即ち医薬分子を合理的・効率的に創製するためには質の高い革新的ライブラリーの開発が急務である。以上に鑑み、研究代表者らは“三次元的多様性”を鍵とする革新的な創薬用ライブラリーの開発を計画した。

内容・方法

様々な標的蛋白質に対して質の高いヒット化合物を効率的に見出すには、従来より重要視される官能基的な多様性のみならず、さらに三次元的多様性を備える革新的ライブラリーが有効である。代表者は立体的自由度がないシクロプロパンを基本骨格とすることで、シクロプロパン上の置換基が空間的に一定の位置に固定され、三次元的多様性を備えるライブラリーの構築が実現できると考えた。そこで、図1に概念図を示すように、様々な蛋白質に特権的な親和性を有する“プリビレッジ構造”と呼ばれる複素芳香環が結合したシクロプロパンを基本構造とする、官能基的にも三次元的にも多様性を備える三置換シクロプロパンライブラリーを発想した。具体的には、次項図2に構造示す Type-1-4 のようなライブラリーを設計した。本ライブラリーはシクロプロパン上のプリビレッジ構造の置換位置を変えることで、さらなる三次元的多様性の拡大が可能である。本課題では、設計したライブラリー構築のための合成ルートを確認する。

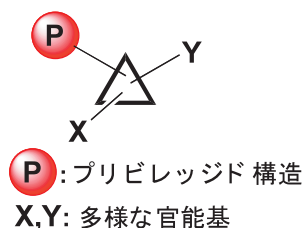


図1 ライブラリー概念図

結果・成果

最終目的はライブラリー構築であるが、本年度の研究では Type-1 型化合物群合成経路を確立すべく研究を進めた。合成の鍵となるのは、三置換シクロプロパンの効率的な合成と閉環メタセシス (Ring-Closing Metathesis, RCM) によるプリビレッジ構造である 2-キノロン環の構築である。

まず、入手容易で安価なエピクロロヒドリン (1) より数工程を経て鍵構造である三置換シクロプロパン (2) を大量合成する方法を確立することができた。続いて官能基変換を経て 3 へと変換した後、RCM を種々検討した結果、約 60% の収率で再現性よく 2-キノロン環を構築する方法を見出した。さらに、目的とする Type-1 型の基本構造へと変換することに成功した (図3)。本合成法の確立は、設計した Type-1-4 型のライブラリー構築のための基盤となる重要な成果である。

今後の展望

本研究によって、ライブラリー構築のための合成化学上の鍵であった三置換シクロプロパンの合成と RCM によるプリビレッジ構造の構築が実現した。従って、この方法を応用・展開することで、Type-2, -3, -4 型化合物の合成が可能と考えられる。今後、これらの合成法を確立の後、ライブラリーを実際に合成し、さらに、様々な薬理活性を評価することを計画している。以上の研究を通して、三次元的多様性を鍵概念とする本ライブラリーの創薬ツールとしての真の有用性・革新性を証明し、都響出願、さらに実用化が期待できる。

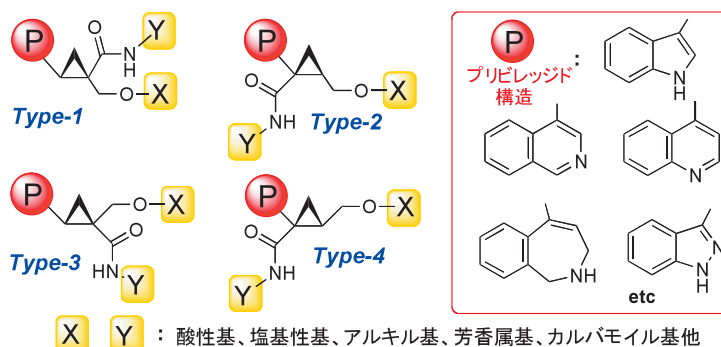


図2 三次元的多様型シクロプロパンライブラリー

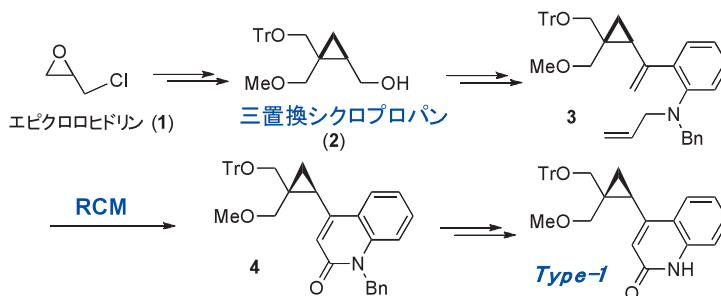


図3 Type-1 型化合物の合成