

# 29pmA-078

## 3次元構造制御型 Grb2-SH2 ドメインリガンドの創製研究

○荒川 和人<sup>1</sup>, 岩本 一徳<sup>2</sup>, 浅井 章良<sup>2</sup>, 有澤 光弘<sup>1</sup>, 周東 智<sup>1</sup>(<sup>1</sup>北大院薬, <sup>2</sup>静岡県大薬)

【目的】 Grb2 は細胞増殖シグナル伝達経路に関わるアダプタータンパク質であり、抗癌剤の標的分子となっている。Grb は SH2 ドメインと呼ばれる構造を有し、これが内因性リガンドのペプチド配列 **I** (-pTyr-Val-Asn-Val-) を認識して結合し、シグナルを下流へと伝達する。<sup>1)</sup> 本研究では **I** をリード構造とし、8 種類の立体異性体から成るペプチドドミメティックス **IIa-h** を設計した。ペプチドは体内動態が劣悪なため医薬品としての応用は難しいが、**IIa-h** では体内動態改善のためにペプチド結合の数を減少させた。またシクロプロパン骨格によって側鎖官能基の 3 次元配置を制御し、活性配座の系統的な探索を行い、新規 Grb2-SH2 ドメインリガンドの創製を目指す。

【方法・結果】 光学活性エピクロロヒドリンを出発原料とし、辻らの報告した光学活性シクロプロパン骨格の構築法<sup>2)</sup>、Ellman らが報告した *tert*-ブタンスルフィンアミドを不斉補助基とするジアステレオ選択的 Grignard 反応<sup>3)</sup>を用いて不斉炭素中心を構築した。その他、種々の官能基変換を経てそれぞれ 8 つの標的化合物を合成した。生物活性試験の結果、シス-シクロプロパン構造を有する 4 つの化合物が Grb2 阻害活性を示した。

1) Fretz, H. *et al.*, *Curr. Pharm. Des.* **2000**, *6*, 1777

2) Tsuji, T. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284

3) Ellman, J. *et al.*, *Tetrahedron.* **1999**, *55*, 8883

