

22T-am08S

環状ペプチド低分子化方法論の確立を目指した 三次元多様型シクロプロパンペプチドミメティクスの開発研究

○杉山 洸¹, 一ノ瀬 亘¹, 渡邊 瑞貴¹, 広川 貴次², 周東 智¹ (¹北大院薬, ²産総研)

【目的】環状ペプチドは、PPI 制御に代表される多様な薬理活性を示すが、薬物動態などに問題がある。そこで、環状ペプチドの活性を維持しつつ、低分子化ができれば、従来のペプチド医薬の問題点を克服した新たなリード化合物となることが期待される。これまでに私たちは最小の環骨格であるシクロプロパンの特異な立体制御能を活用した、分子内の官能基を三次元的に多様に配置する方法論を開発している。今回、環状ペプチドの三次元構造を模倣、かつ、低分子化したシクロプロパン環状ペプチドミメティクスの開発を目指した。

【方法・結果】KDM4A 高親和性環状ペプチド(図 1)¹にのファーマコフォアを計算化学的に構築し、そのファーマコフォアに三次元的に合致するシクロプロパン環状ペプチドミメティクス 9 種を設計した(図 2)。設計した 9 種、および、さらなる誘導体の効率的合成を志向した共通中間体を経由する合成経路を確立し、ペプチドミメティクスを各種合成した。現在は、それらの生物活性評価、および、その結果を基にした誘導体化を行っている。

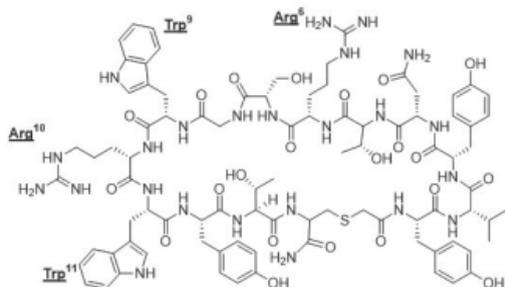


図 1

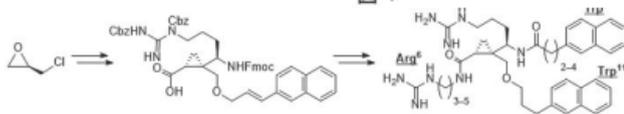


図 2

1. Christopher, J. H. and Suga H., *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2012**, *16*, 196.