

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 創薬基盤推進研究事業  
(英語) Research on Development of New Drugs

研究開発課題名： (日本語) 次世代ヘリックス模倣ライブラリーの構築  
(英語) Development of Next-Generation Helix Mimetic Library

研究開発担当者 (日本語) 株式会社 PRISM BioLab 特別顧問 小路 弘行  
所属 役職 氏名： (英語) PRISM Pharma Co., Ltd., Founder & Chief Scientific Advisor,  
Hiroyuki Kouji

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) PPI を標的とした 3,000 化合物ライブラリーの構築  
開発課題名： (英語) Synthesis of 3,000 Compounds Library Targeting PPIs

研究開発分担者 (日本語) 研究開発部長 小田上剛直  
所属 役職 氏名： (英語) Vice President R&D, Takenao Odagami

研究開発分担者 (日本語) 研究開発部 主幹研究員 廣瀬 洋一郎  
所属 役職 氏名： (英語) Senior Scientist, Yoichiro Hirose  
分担研究 (日本語) 新規アザビシクロテンプレートの開発  
開発課題名： (英語) Development of novel azabicyclo template

研究開発分担者 (日本語) 横浜薬科大学 薬学部 教授 高橋 孝志  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pharmaceutical Sciences, Yokohama University of  
Pharmacy, Professor, Takashi Takahashi

分担研究 (日本語) ワンポット合成を駆使した新規テンプレートの開発  
開発課題名： (英語) Development of New Templates using One-Pot Synthetic Technologies

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京工業大学 科学技術創成研究院  
教授 中村 浩之

所属 役職 氏名: (英 語) Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology,  
Professor, Hiroyuki Nakamura

分担研究 (日本語) ヘリックス模倣新規テンプレートの設計と骨格多様化合成

開発課題名: (英 語) Design for Helix Mimetic New Templates and Their Skeletal  
Diversification

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人 東京農工大学大学院 工学研究院 応用化学部門  
教授 大栗 博毅

所属 役職 氏名: (英 語) Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering,  
Tokyo University of Agriculture and Technology, Professor, Hiroki  
Oguri

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### ・ 研究開発代表者による報告の場合

株式会社 PRISM BioLab のペプチド模倣技術は、多くの製薬会社が、過去、精力的に挑戦したにも関わらず実現できていない細胞内タンパク質間相互作用 (PPI) を制御できる技術である。特にシグナル伝達などにみられる、天然変性領域が一時的に構造をとって実現する PPI において、実績を積み重ねてきており、本プロジェクトではより広範囲な PPI を標的に出来る、ヘリックス模倣化合物ライブラリーの構築を進めている。さらに、新しいヘリックス模倣骨格の設計、合成方法の確立を経て、新規骨格を用いた新しいライブラリーの構築につなげることを目標として研究開発を推進している。

28 年度は、27 年度に引き続き、次世代ヘリックス模倣ライブラリー合成として、3,000 化合物の合成検討及びバリデーションを行い、合成を実施した。また、新規テンプレートの開発では大学の協力を得ることで、合成検討及び、一部の化合物の合成に成功した。

H28 年度のライブラリー合成化合物として、天然変性領域が構造を持って構造タンパク質と相互作用するときみられる  $\alpha$ -ヘリックスの模倣化合物を選択した。置換基としては、PPI に関与することが知られているアミノ酸の側鎖に加えて、これまでに、PPI 阻害化合物としての実績のあるものなどを加えて、多様性を持たせ、3,000 以上の化合物の設計を行った。これまでに実績のない置換基の組み合わせや、合成上の問題が明らかとなっている置換基については、合成法の検討を行い、ライブラリー化に向けて合成のバリデーションを行った。また、H27 年度に合成ができなかった化合物についても、合成法を再検討、最適化することにより多くの化合物の再合成に成功した。これにより、H28 年度の目標数 3,000 を上回る化合物の合成を達成するとともに、ライブラリーの質を高めることができた。

新規テンプレート開発では、H27 年度に引き続き、横浜薬科大学の高橋教授のグループ、東工大の中村教授のグループ、東京農工大の大栗教授のグループと協力し、新しい骨格の

合成検討をおこなった。H28年度は合成検討を進めるとともに、化合物の合成を行い、合成の実現性を確認した。高橋グループにおいては、自動合成を駆使して合成したガーナーアルデヒドを活用して、新規アザビシクロ骨格の合成法を確立、サンプル合成を達成した。中村グループにおいては、ワンポット合成法を活用することにより、ビシクロ[3.3.1]骨格の効率的な合成法を確立、さらにビシクロ[3.2.1]骨格への展開についても検討を進めた。大栗グループにおいては骨格多様化合成により、ヘリックス模倣骨格のバリエーションを広げると共に、更なる展開についても検討を行った。これらの研究により、新しいヘリックス模倣化合物ライブラリーが構築できると期待できる。

PRISM BioLab has peptide mimetic technology that can control intracellular protein-protein interaction (PPI), which many pharmaceutical companies could not realize despite challenging energetically in the past. In particular, we have much experience inhibiting PPI that is realized with temporary interaction between unstructured protein and structure protein. The goal of this project is construction of a helix mimetic compound library which can target a broader range of PPI. Furthermore, we are aiming to construct a compound library of newly designed and developed helix mimetic scaffold.

In this year we did synthetic study and optimization of library synthesis, then we synthesized more than 3,000 compounds as next-generation helix mimetic compound library. Also, in cooperation with universities, we proceeded synthetic study of new template and synthesized some compounds.

As the library of this year, we selected a helix mimetic compound designed to mimic the  $\alpha$ -helix formed by intrinsic disorder region when it interacts as structure protein. In addition to the natural amino acid's side chains, we introduced side chain which is known to work as equivalent of amino acid's side chains to diversify the library. Totally we designed over 3,000 compounds. Our synthetic studies focused on the multi-functional compounds or compounds that were difficult to synthesize. We also resynthesized many compounds that we couldn't obtain last year by re-optimizing the synthetic method. Thus we synthesized more than 3,000 compounds this year and could improve the quality of the library.

In the development of new templates, we continued the synthetic study of the new template in cooperation with the group of Professor Takahashi of Yokohama Pharmaceutical University, Professor Nakamura of Tokyo Institute of Technology, and group of Professor Oguri of Tokyo University of Agriculture and Technology. In this year, synthetic study was carried out and compounds were synthesized to confirm the feasibility of synthesis. In the Takahashi group, a novel scaffold was synthesized by using laboratory automation and achieved sample synthesis. In the Nakamura group, an efficient synthesis method have been established by exploiting the one-pot synthesis method. The Oguri group expanded the variation of the helix mimetic scaffold

by skeletal diversification synthesis and also examined further developments. These studies are expected to enable the construction of a new helix mimetic compound library.

- ・ 研究開発分担者による報告の場合

### III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

Masui H., Yosugi S., Fuse S., Takahashi T. Solution-phase automated synthesis of an  $\alpha$ -amino aldehyde as a versatile intermediate Beilstein J. Org. Chem. 2017, 13, 106-110.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

ペプチドミメティクスとしての応用を指向したケトピペラジン類縁体の自動合成法の開発、ポスター発表

増井悠、高橋孝志、日本薬化学会第 137 年会、2017/3/25、国内

新規創薬テンプレートとしての活用を指向したジアザビシクロノナン類縁体とケトピペラジン類縁体の合成、ポスター発表

増井悠、高橋孝志、日本薬化学会第 137 年会、2017/3/25、国内

- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

無し

- (4) 特許出願

無し