

ピペリジン含有 KRas 脂質修飾阻害剤の合理設計と活性評価

(信州大農) ○堀内 直己・杉野 文俊・大神田 淳子

Rational design and functional evaluation of piperidine-based bivalent inhibitors for lipid modification of KRas (Academic Assembly, Institute of Agriculture, Shinshu University)

○Naomi Horiuchi, Fumitoshi Sugino, Junko Ohkanda

KRas is the most frequently mutated Ras isoform in human cancers and drives aggressive tumorigenesis, thus being a most actively studied drug target over the last decade. However, unusual lipid modification of KRas by farnesyltransferase (FTase) and Type-I geranylgeranyl transferase (GGTase I) makes medicinal approaches to inhibit overly activated KRas a challenging task. We have developed a series of bivalent agents that disrupt transient protein-protein interactions between basic C-terminal region of KRas and the acidic surfaces of FTase and GGTase I, and demonstrated that the peptidomimetic-based compounds inhibited KRas lipidation resulting in significant antiproliferation activity¹. However, the metabolically labile thiol group hampers further biological evaluation. In this study, we designed a new series of non-thiol peptidomimetics based on an extended conformation of C-terminal tetrapeptide of KRas. In vitro evaluation showed that compound **1** exhibits extremely high potency against FTase in a range of nanomolar concentration². In this presentation, further molecular design of bivalent agents comprising **1** and discuss their biological profiles including enzyme inhibitory activity against FTase.

Keywords : KRas; Posttranslational lipid modification; Protein-protein interactions; Dual inhibitors; Mid-sized molecules

がんの90%以上に見出される変異KRasは、MAPK増殖シグナルを亢進するがん因子として常に重要な創薬対象であるが、その異常な脂質翻訳後修飾が化学的なKRasの制御を困難にしている。我々は、KRas C末端の塩基性領域とファルネシル転移酵素(FTase)及びI型ゲラニルゲラニル転移酵素(GGTase I)の酸性領域間の過渡的なタンパク質間相互作用(PPI)を標的とした医薬品研究を展開し、両酵素の活性ポケットと酸性PPI作用面を1分子で認識する2座型化合物が細胞内でKRasの脂質修飾を抑制し細胞増殖阻害活性を示すことを明らかにしてきたが¹、分子内のチオール基が代謝的に不安定であり分子構造に改良の余地が残されていた。本研究では、ピペリジン骨格を土台としたペプチドミメティクスを新たに合理設計し、これらの酵素阻害活性の評価および新規2座型化合物への展開を検討した。KRasのC末端CVIMテトラペプチドの伸長配座の結晶構造に基づいて、ピペリジンにアミドもしくは尿素リンカーを介してメチオニン残基、また還元的アミノ化によりイミダゾールを組み込んだ化合物を種々合成した。In vitro 酵素阻害活性試験の結果、尿素型N-ベンジル誘導体**1**が、FTaseに対してnMレベルの極めて強い阻害活性を示すことが明らかになった。さらに**1**にリンカーを介してグアニジル基を付与した2座型阻害剤**2**を設計・合成し、FTaseに対する阻害効果を検討した²。本発表では**1**および**2**の合理設計および生物評価の詳細を報告する。

1) *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 13531. 2) 特願 2020-135094