β-フルオロビニルスルホンアミドを活用するシステイン残基選択的なコバレント阻害剤の開発

（九大院薬）○渡邉 俊佑、川本 真暉、廣瀬 侑也、徳永 啓佑、田中 雄大、進藤 直哉、王子田 彰夫

Development of Cysteine-Selective Covalent Inhibitors Utilizing β-Fluorovinylsulfonamides

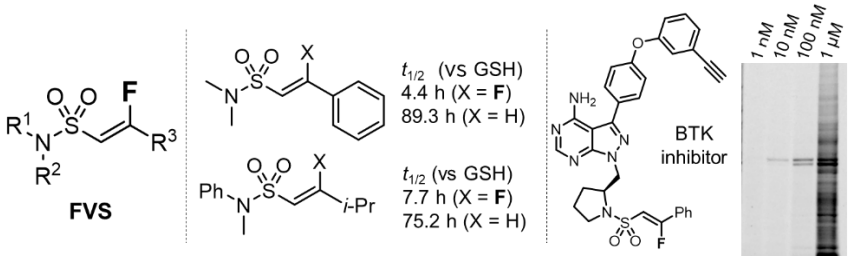
(*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University*) ○Shunsuke Watanabe, Naoki Kawamoto, Yuya Hirose, Keisuke Tokunaga, Yudai Tanaka, Naoya Shindo, Akio Ojida

Recently, covalent inhibitors have attracted much attention in drug discovery. These inhibitors are composed of a "ligand" unit for interacting with target proteins and a reactive "warhead" which forms a covalent bond with a target protein. While Michael acceptors (MA) have been widely employed as cysteine-targeting warheads, their reactivity is significantly decreased by substitution at its β-position,[1] limiting its utility in covalent drug discovery. To overcome this limitation, we developed β-fluorovinylsulfonamide (FVS) as a new warhead. FVS showed a much higher thiol reactivity than the corresponding vinylsulfone and maintained its reactivity upon introducing a bulky substituent at the β-position, allowing fine-tuning of the cysteine reactivity with sufficient structural diversity. FVS was successfully applied to selective covalent targeting of Burton's tyrosine kinase inhibitors (BTK) in living cells.

Keywords：Protein Modification, Covalent inhibitors, Medicinal Chemistry

近年低分子創薬において、標的タンパク質と特異的に共有結合を形成するコバレントドラッグが注目されている。コバレントドラッグは標的タンパク質と相互作用する「リガンド」部位と、標的タンパク質のアミノ酸残基と反応する「反応基」からなる。これまでにコバレントドラッグの反応基として、システイン残基と反応するアクリルアミドなどのマイケルアクセプター（MA）が汎用されてきた。一方で、β 位に置換基を導入した MA 型反応基は反応性が著しく低下することから [1]、従来の MA 型コバレントドラッグは β 位無置換やアミノメチル置換がほとんどで構造多様性に乏しい。本研究では、β 位に置換基を導入しても高い反応性が保持される β-フルオロビニルスルホンアミドを新たな反応基として見出したので報告する。

FVS のチオール反応性を評価した。様々な置換基を有する FVS 誘導体は、同じ置換基を持つビニルスルホンアミドよりも高い反応性を示した。また、FVS を反応基とするブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤を合成し、細胞内で BTK の選択的なラベル化を達成した。



1) P. A. Jackson, J. C. Widen, D. A. Harki and K. M. Brummond, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 839–885.

© The Chemical Society of Japan