

NASA 反応基を用いた BTK(C481S)不可逆阻害剤の開発

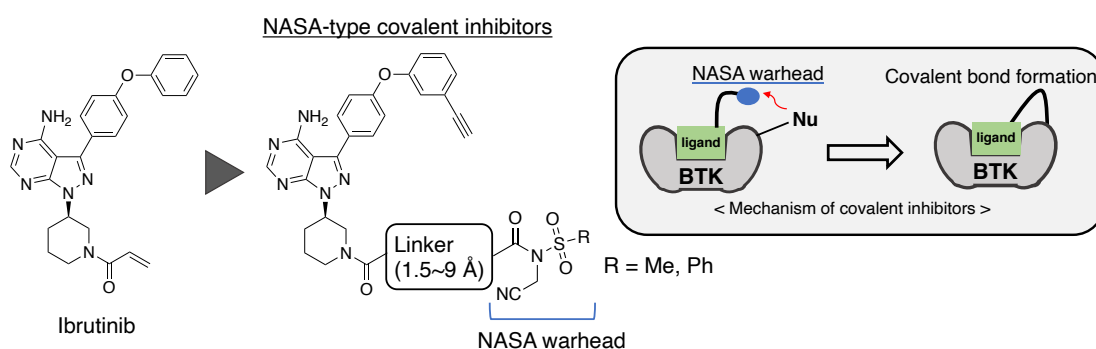
(京都大学¹・京大院工²・JSTERATO³) ○村川 駿介¹・河野 正晴²・田村 朋則²・浜地 格^{2,3}

Development of covalent inhibitors for BTK(C481S mutant) using NASA-type warhead (¹Kyoto University, ²Graduate School of Engineering, Kyoto University, ³JST ERATO) ○ Shunsuke Murakawa,¹ Masaharu Kawano,² Tomonori Tamura,² Itaru Hamachi^{2,3}

Bruton's tyrosine kinase (BTK) is a cytosolic tyrosine kinase in B cell. As a remedy of B-cell tumor, Ibrutinib, a covalent inhibitor for BTK, has been developed and clinically used. However, it was recently reported that Cys481 of BTK can mutate to Ser and acquire resistance against Ibrutinib. In this study, we sought to develop covalent inhibitors effective for BTK(C481S) mutant using *N*-acyl-*N*-alkyl sulfonamide (NASA) warhead that can react with Lys and Tyr. We synthesized several NASA-type covalent inhibitors based on Ibrutinib with the different linker, and found that optimal compounds can react with BTK(C481S) in live cells.

Keywords : Covalent Inhibitor; BTK; C481S; NASA; *N*-acyl-*N*-alkyl sulfonamide

Bruton's tyrosine kinase (BTK)はB細胞中に存在する細胞質性チロシンキナーゼであり、B細胞性腫瘍の創薬標的として重要である。これまでに、BTKの不可逆阻害剤としてマイケルアクセプターを有するイブルチニブが臨床の場で用いられている。しかし近年、イブルチニブの反応点であるBTK活性ポケット近傍のCys481がSerに変異することが報告された。この変異によって、イブルチニブの阻害活性は著しく低下するため(IC₅₀ = 0.72 nM for WT, IC₅₀ = 4.6 nM for C481S mutant¹)、C481S変異体にも有効な新たな阻害剤開発が求められている。このような背景から、本研究ではBTKのリガンド結合部位近傍のCys以外のアミノ酸側鎖と反応可能な新規不可逆阻害剤の開発に取り組んだ。具体的には、アルキルタグを有するイブルチニブ母骨格に異なる長さのリンカーを介して、当研究室で開発されたLys/Tyr反応性の*N*-acyl-*N*-alkyl sulfonamide (NASA)基を連結した化合物を合成した^{2,3}。次に、これらNASA型不可逆阻害剤の修飾効率をBTK野生型またはC481S変異体を強制発現したHEK293T細胞を用いて評価した。その結果、イブルチニブとは反応しないC481S変異体に対して、NASA型不可逆阻害剤による反応が進行することが明らかになった。



- 1) Adam R. Johnson et al., *ACS Chem. Biol.*, 2016, **11**, 2897-2907.
- 2) T. Tamura et al., *Nat. Commun.*, 2018, **9**, 1870.
- 3) T. Ueda et al., *JACS.*, 2021, **143**, 4766-4774.