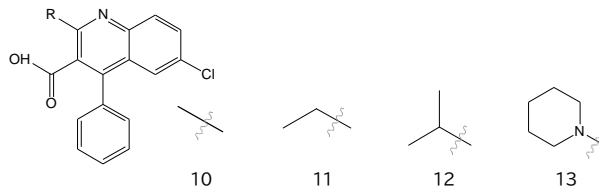


出典: B. Kuhn *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2016, 59, 9, 4087-4102
DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01875

Case Study① Fatty Acid Binding Protein(FABPs)

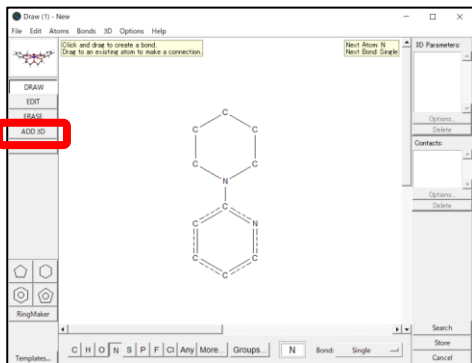
テーマ: 糖尿病とアテローム性動脈硬化に関与しているタンパク質Fatty acid binding proteins(FABPs)のサブタイプのうち、FABP4とFABP5を阻害し、FABP3に対しては阻害活性を持たない化合物を設計したい。

- Rocheのライブラリーから1200化合物をスクリーニングしたところ化合物10がヒット。
- メチル基の置換基(R)を変えて選択性を持たせたい。
- リガンド結合部位のアミノ酸配列の違いによる3D空間に着目する。
- FABP3のポケットは、FABP4とFABP5が持つIle, Val, Cys残基のセットよりも嵩高い3つのLeu側鎖があるため、小さい。
- 置換基Rを嵩高くする方針(化合物11~13)。
- 置換基のサイズと選択性が相関を示し、化合物13では選択性が450倍と大幅に改善。
- X線結晶構造解析により、複合体中の化合物13の構造はピペリジニル基が折れ曲がったような構造(下図④の点線の白丸のような構造)であることがわかった。
- CSD中の類似化合物を検索し、ピリジンやピリミジンなどの電子欠乏アリアル環に結合したピペリジンでは珍しい構造ではないことを確認した。

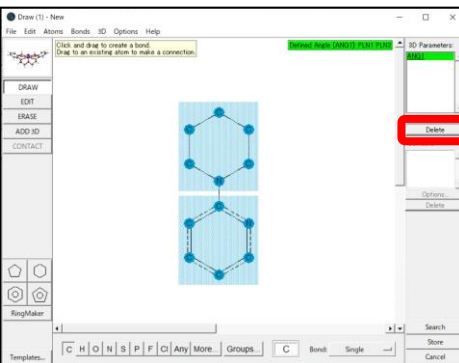


FABP4 K _i [μ M]	0.10	0.03	0.012	0.022
FABP5 K _i [μ M]	>23	5.4	1.2	0.49
FABP3 K _i [μ M]	0.09(0.9x)	0.15(5x)	0.38(32x)	10(450x)

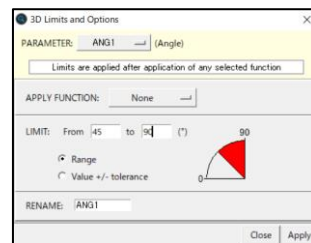
≪CSDでの確認方法≫



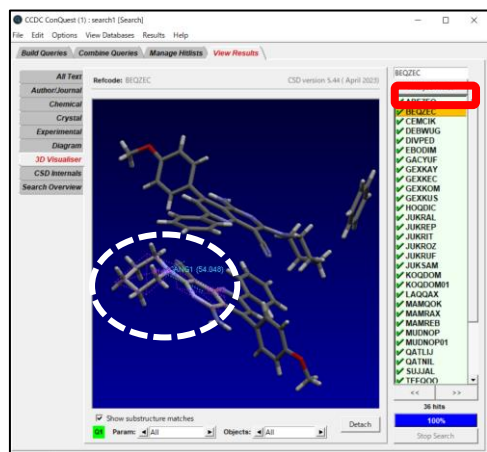
① ConQuestでピリジン環にピペリジニル基が結合した構造を描画。Add 3Dから二面角を指定。



② PLN1・2を定義し、PLN1と2の二面角としてANG1を定義。



③ 今回はANG1が0°に近いものではなく、90°に近いような折れ曲がった構造がよくある構造なのを知りたいので、「Option」からANG1を45-90°と指定。

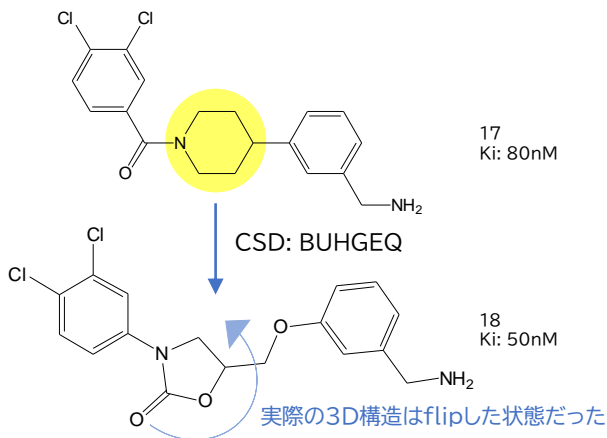


④ ポリマーや有機金属化合物を除いて検索したところ、36件ヒット。比較的よくある構造であることがわかった。「Analyse Hitlist」からヒットした各構造をMercuryで詳細に観察することが可能。

Case Study② β -Tryptase (ReCoreでCSDデータを使ったscaffold hoppingの成功例1)

テーマ: β -tryptaseは、主に肥満細胞中で発現する、ヘパリンで安定化された四量体のセリンプロテアーゼで、気道の炎症反応やアレルギー反応において重要な役割を持つ。骨格変換により、新規で強力かつ選択的な β -tryptaseリガンドを得たい。

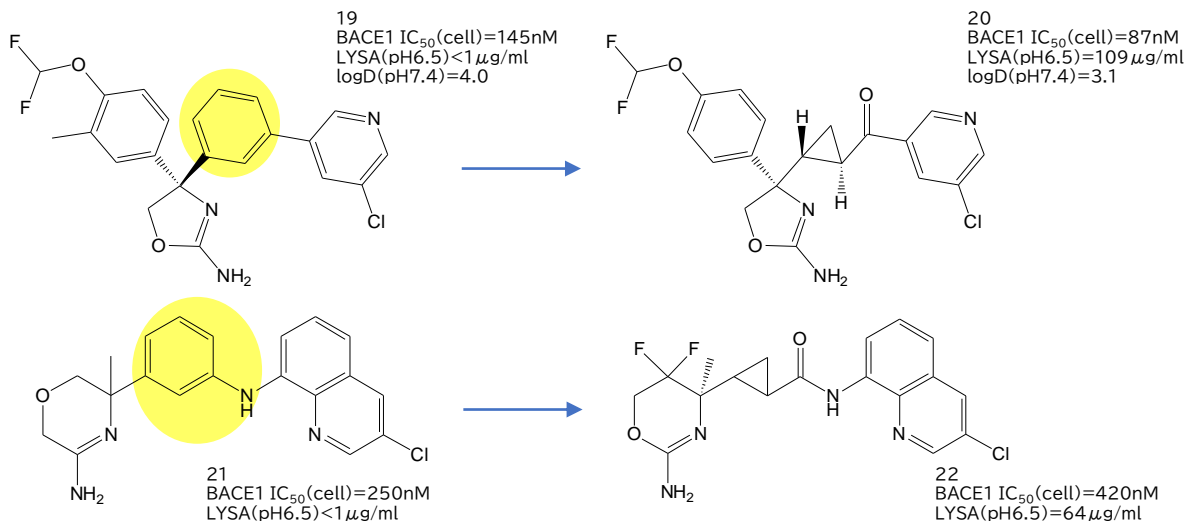
- 化合物17のジクロロベンゼン部位とベンジルアミン部位は相互作用部位のため、間に位置するリンカーを変更。
- ReCoreを用いて、化合物17のピペリジンアミドのアクセプター機能を維持しながら、アリール部位を連結する新規のリンカーをもつscaffoldをCSDから探索したところ、化合物18(Refcode: BUHGEQ)がヒット。
- BUHGEQは三次元オーバーレイの一致度が高い。
- BUHGEQはヒト β -tryptaseに対して2桁のKi値を示し、活性が改善。
- X線結晶構造解析により、相互作用部位のジクロロベンゼン部位とベンジルアミン部位はよく一致。
- 中央のリンカー部は驚くべきことに予想とは違いflipした構造であった。これは、化合物17のカルボニル基が形成していた水素結合とは、別のアミノ酸で水素結合が形成されたため。
- ReCoreでCSDのデータを使った scaffold hoppingの成功例。



Case Study③ BACE1 (ReCoreでCSDデータを使ったscaffold hoppingの成功例2)

テーマ: アルツハイマー病治療薬酵素 β セクレターゼ(BACE1)阻害剤は、一般的に芳香族の置換基が多いため非常に脂溶性が高く、溶解性が $1\mu\text{g}$ 以下で、 $\log D=4.0$ も高い。溶解性を上げて、 $\log D$ を下げたい。

- 化合物19では、クロロピリジン部位はポケットに結合している。また、中心に位置するアミノオキサゾール部位のamidineは、相互作用で重要な部位のため、これらは保持したい。
- 脂溶性を下げるため、化合物19の黄色でマークでしたリンカーであるベンゼン環を変更する。
- ReCoreを用いたところ、ベンゼン環部分の極性置換体として、*trans*-cyclopropylketoneがヒットした(CSD Refcode: FUQGAZ, 化合物20)。3Dのオーバーレイは非常によく一致。
- 化合物20では、相互作用として重要な部分を保持した上で、 IC_{50} や溶解度、 $\log D$ が大幅に改善。
- 同様に化合物21において、反応性代謝物や遺伝毒性に関連して医薬品として好ましくない構造である芳香族アミンを別のリンカーに変更し、より脂溶性の低い分子となるよう、骨格変換する。
- アニリン部位を *trans*-cyclopropylamideに変更したところ、3D構造はよく一致したまま、溶解性を改善(化合物22)。
- CSD由来のリンカーモチーフをscaffold replacementに利用した、物性値や毒性の改善の成功例。



≪CSD CrossMiner でのscaffold hoppingのご紹介≫

前ページのCase Study②③では、ReCoreでscaffold hoppingを行っていますが、CSD-Discoveryに付属する「CSD CrossMiner」でも実施可能です。

① 画面[1]は、タンパク質BRD4-BD1とリガンドRVS-208(黄緑でハイライト)との共結晶(PDB ID:4MR4)。

②リガンドRVX-207を選択し、CSD CrossMinerを起動。

③CSD CrossMinerでファーマコフォアのフィーチャー(注目している置換基の位置)を指定(画面[2])。球の中にフィーチャーが入る化合物を検索する。球の大きさは、変更可能。

- ・赤のメッシュ球: heavy atom
- ・黄緑のメッシュ球: ring
- ・橙のメッシュ球: 水素結合のacceptor
- ・赤の球: 水素結合の方向
- ・リガンド中心付近の小さい水色の球: exit vector (non-ring connecting groups between the two pharmacophore features)
- ・点線の三角形: フィーチャーの位置を分子内と指定。

*40種類以上のフィーチャーが用意されており、自動表示された候補からファーマコフォアとして選択可能。

*SMARTS表記にて、独自のフィーチャーを作成・追加することも可能。

④検索開始。CSDデータとPDBのbinding siteのデータから検索。

⑤ヒットした化合物をソートし、一致度の高い構造を一つずつ確認可能(画面[3]は、ヒットした化合物の上位50化合物を重ね合わせ表示した状態)。

◆ご興味をお持ちの方は、こちらからwhite paperを入手して、続きや他の事例をご覧ください。

<https://www.ccdc.cam.ac.uk/white-paper-crossminer>

◆CSD-CrossMinerの導入をご検討の場合は、無料トライアルが可能です。下記までお問い合わせください。

Conclusionからの抜粋

様々なツールやアプローチの背後にある低分子医薬の共通テーマ:

1. Value of Qualitative Statements
2. Shaping Chemical Space
3. The Principle of Parsimony
4. Annotation Is Half the Battle
5. Staying Close to Experiment

“A case in point is the use of data derived from experiment whenever possible (e.g., the CSD for conformations) and to resort to first-principles methods only where required (e.g., torsion angles between heterocycles or tautomer preferences).”

