上海药物所等开发第一例DNA兼容的C-H官能团化反应

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1490.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

核酸编码化合物库(DNA Encoded Library, DEL)作为小分子药物筛选的重要工具，已经被各大制药公司广泛运用到筛选药物靶点的苗头化合物(Hit)中。目前，GSK通过DEL技术平台开发出的sEH抑制剂GSK2256294和RIP1激酶抑制剂GSK2982772已进入二期临床研究，验证了这一技术的有效和实用性。相较于传统的组合化学，DEL平台具有合成更加高效、化合物库的化学空间更大、筛选简单快速和解码更加有效的特点，是组合化学和分子生物学的有效结合，多学科交叉应用的新型小分子药物筛选技术。

有效的设计和合成DEL化合物库最大的难度在于DEL分子中的DNA部分限制了可用的有机化学反应类型，严重制约了DEL平台进一步拓展化合物库化学空间的多样性。开发能兼容DNA的化学工具是构建多样性化合物库的关键。中国科学院上海药物研究所陆晓杰课题组联合上海安进公司(Amgen)成功开发了第一例可用于构建DEL的C-H官能团化反应(ett.8b01837)。在钌试剂的促进下，可在简单芳香羧酸的邻位引入带有丙烯酰胺官能团的DNA序列(图1)。新开发的C-H官能团化反应在DEL中的优势是能使一直被认为是“ 单官能团 ”的芳香羧酸变为“ 双官能团 ”，在利用羧酸导向作用引入一组合成模块后，又可以通过酰胺化反应再引入另一组合成模块，合成带有α，β-不饱和结构的化合物库。研究人员探索了羧酸底物的普适性，并通过进一步的合成转化验证了该反应在组建DEL化合物库的可行性(图2)。相关成果发表在OrganicLetters上。

目前，上海药物所通过课题组之间的紧密合作，已经建立了DEL筛选完整的技术平台，并进一步进行技术开发研究。同时，充分利用上海药物所多种技术平台的集成优势，将高通量筛选、虚拟筛选、基于碎片的药物设计、DEL筛选等多种小分子药物发现技术交叉应用，可以为难成药靶点的小分子药物开发提供新的机会，相关研究正在进行中。

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发