



面向世界科技前沿, 面向国家重大需求, 面向国民经济主战场, 率先实现科学技术跨越发展, 率先建成国家创新人才高地, 率先建成国家高水平科技智库, 率先建设国际一流科研机构。

——中国科学院办院方针

官方微博

官方微信

首页 组织机构 科学研究 人才教育 学部与院士 资源条件 科学普及 党建与创新文化 信息公开 专题

搜索

首页 > 科研进展

上海药物所等开发第一例DNA兼容的C-H官能团化反应

文章来源: 上海药物研究所 发布时间: 2018-08-17 【字号: 小 中 大】

我要分享

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 (DOI: 10.1021/acs.orglett.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Organic Letters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, 相关工作正在进行中。

本次研究工作得到国家青年千人计划和上海药物所的相关资助以及所质谱技术服务部的支持。

论文链接



图1: 第一例DNA兼容的C-H官能团化反应

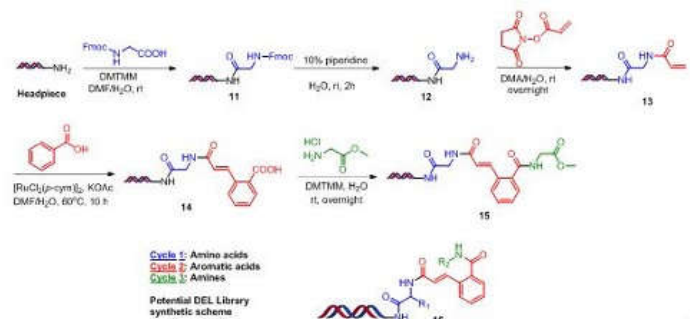


图2: 将开发的C-H官能团化反应应用到构建DEL中的试验

(责任编辑: 叶瑞优)

热点新闻

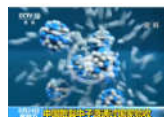
中国散裂中子源通过国家验收

我国成功发射两颗北斗导航卫星
中科院与青海省举行科技合作座谈会
“4米量级高精度碳化硅非球面反射镜集成...
中科院与天津市举行工作会谈
中科院与协和医院签约共建健康科学研究中心

视频推荐



【新闻联播】“率先行动”计划 领跑科技体制改革



【新闻直播间】中国散裂中子源通过国家验收

专题推荐

