

令和元年 11 月 5 日	発表者 山田 亮一
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2018 , <i>61</i> , 5332–5349	
【Title】 Click Chemistry-Based Discovery of [3-Hydroxy-5-(1 <i>H</i> - 1,2,3-triazol-4yl) picolinoyl] glycines as Orally Active Hypoxia-Inducing Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors with Favorable Safety Profiles for the Treatment of Anemia	
【Affiliation & Authors】 China Pharmaceutical University Yue Wu, Zhensheng Jiang, Zhihong Li, Jing Gu, Qidong You and Xiaojin Zhang	
【Abstract】 慢性腎臓病や癌の患者は貧血を併発することが多いが、それに対する安価で安全な治療法は存在しない。近年、腎性貧血の治療の新たな標的として HIF プロリルヒドロキシラーゼ (HIF-PHD) が注目されている。生体内において、低酸素状態では低酸素誘導因子 (HIF) がエリスロポエチン (EPO) の産生を促進し、赤血球を増加させることで酸素の運搬能力を上げる。しかし正常の酸素濃度では、HIF はプロリルヒドロキシラーゼ (PHD) による負の調節を受けている。そのため、HIF-PHD 阻害剤は腎性貧血の治療薬になり得る。そこで筆者らは、近年注目されているクリックケミストリーに基づく新規 HIF-PHD2 阻害薬の発見及び修正に焦点を当てた。HIF-PHD2 に存在する二つの結合ポケットである P1、P2 に対し、P1 部位に深くフィットするヘッド、P2 部位と強い静電的相互作用するテールおよびその接続鎖の3つの部分からなる化合物群を設計し、Huisgen 環化反応を用いて合成した。蛍光偏光法を用いた酵素アッセイにより、ヘッド部分の picolinoyl、テール部分の benzyl azide および接続鎖をそれぞれ評価し、強力な活性を示す化合物を探索した。得られたトリアゾール化合物計 36 種のうち、ヘッド部分に 3-hydroxy picolinoyl、テール部分に 4-chlorobenzyl を有する 15i (IC ₅₀ = 62.23 nM) は既存の HIF-PHD2 阻害剤 FG-4592 (IC ₅₀ = 591.4 nM) の約 10 倍と強力な活性を示した。また 15i はマウスでの <i>in vivo</i> 試験で、血漿 EPO 濃度を用量依存的に増加させた。さらに、 15i がシスプラチン誘発性貧血モデルマウスに対する経口投与試験で毒性を示さず、血中ヘモグロビン濃度を正常レベルまで回復させた。以上の結果より、強力な経口 HIF-PHD2 阻害活性を示した 15i は、強力な EPO 産生刺激剤として、今後、抗貧血薬開発における有望な候補となりうることが期待される。	