

令和元年 6 月 18 日	発表者 大山 透
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2019 , 29, 1463–1470.	
【Title】 3-Substituted quinolines as RORyt inverse agonists	
【Affiliation & Authors】 Virginia M. Tanis, Hariharan Venkatesan, Maxwell D. Cummings, Michael Albersc, J. Kent Barbay, Krystal Herman, David A. Kummer, Cynthia Milligan, Marina I. Nelen, Rachel Nishimura, Thomas Schlueter, Brian Scott, John Spurlino, Ronald Wolin, Craig Woods, Xiaohua Xue, James P. Edwards, Anne M. Fourie, Kristi Leonard Discovery Product Development and Supply, Janssen Research and Development	
【Abstract】 レチノイン酸関連オーファンレセプター（ROR）の一種である RORyt の不活性化は、乾癬などの自己免疫疾患の病因となる IL-17 の産生を抑制することから、RORyt インバーサゴニストは自己免疫疾患の治療薬になり得ると期待されている。筆者らは以前に、キノリン環を有する化合物 2 に強力な RORyt インバーサゴニスト活性を見出している（IC ₅₀ =3.9 nM）。しかし、化合物 2 は pH 2 および pH 7 において低い水溶性を示した。そこで本研究では、水溶性の改善を目的に、化合物 2 のキノリン 3 位および 6 位における置換基最適化を検討した。初めに、キノリン 3 位に様々な置換基を導入したところ、4-F-ピペリジン体 17 および 4-CF ₃ -カルボニルピペリジン体 21 は水溶性が向上したが、活性が減弱し、 <i>in vitro</i> 試験において肝ミクロソームにおける代謝安定性の低下を示した。また、4-CF ₃ -ピペリジン体 19 は、強い活性を示したが pH 7 における水溶性は改善せず、低い代謝安定性を示した。さらに、アルコキシピリミジン体 15 は水溶性が向上したが、アゴニスト活性を示した。これらのことから、キノリン 3 位の置換基変換による、活性を保持した水溶性の改善は困難と考えられた。そこで化合物 19 の 6 位に対して、置換基変換を検討した。その結果、強活性かつ水溶性および代謝安定性の改善を示す化合物の同定には至らなかったが、アゼチジンとイミダゾール有する置換基を導入した化合物 30 は水溶性と代謝安定性の双方を改善した。本研究により、RORyt インバーサゴニスト活性を示す多数の化合物および、水溶性を改善した化合物 30 を見出した。今後、これらの知見を基にしたさらなる構造活性相関研究により、強活性かつ水溶性および代謝安定性を改善した化合物の創製が期待される。	