

令和元年 7 月 16 日	発表者 二瓶 秀輔
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> Available online 16 May 2019 Manuscript no	
【Title】 SAR studies in the sulfonyl carboxamide class of HBV capsid assembly modulators	
【Affiliation & Authors】 Scott D. Kuduk, Angela M. Lam, Christine Espiritu, Robert Vogel, Vincent Lau, Klaus Klumpp, Osvaldo A. Flores, George D. Hartman Novira Therapeutics, a Janssen Pharmaceuticals Company	
【Abstract】 B 型肝炎の治療薬として、核酸アナログ製剤やインターフェロン製剤が使用されているが、HBV の増殖に関与する covalently closed circular DNA の完全排除が困難であり、新規作用機序を有する抗 HBV 薬の創製が求められている。Sulfonamide を有する NVR3-778 は、ウイルスキャプシドの形成を阻害することで HBV DNA の産生を阻害する ($EC_{50} = 0.47 \mu M$)。本論文では、NVR3-778 の活性向上を目的として、化合物 1 のピペリジンの環の環増大および置換基導入を検討した。NVR3-778 のピペリジンの環を 3-hydroxy azepane 体に変換した化合物 2b は、ヒト肝癌由来細胞株である HepG2 細胞において強活性 ($EC_{50} = 0.17 \mu M$)を示した。化合物 2b のアゼパン環 5 位に酸素原子を導入した 3-hydroxy oxazepane 体 4c は、活性を保持 ($EC_{50} = 0.10 \mu M$)し、化合物 4c の R-3-hydroxy oxazepane 体 5a は、より優れた活性 ($EC_{50} = 0.063 \mu M$)を示した。化合物 2b および 4c より、アゼパン環 5 位への酸素原子の導入は、強活性化および代謝安定性の改善に重要であることが示唆された。さらに筆者らは、アゼパン環内の酸素原子が水酸基に代替可能か検討した。その結果、化合物 2b の 3 位および 6 位に水酸基を導入した <i>cis</i> -diol 体 6 に、HBV DNA 阻害活性 ($EC_{50} = 0.08 \mu M$)を示した。以上より、化合物 5a および 6 は、NVR3-778 に代わる臨床試験候補化合物として期待される。	