

令和2年2月12日	発表者 外山 詩織
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2019 , 62, 4, 1781-1792	
【Title】 Optimization of Fused Bicyclic Allosteric SHP2 Inhibitors	
【Affiliation & Authors】 Novartis Institutes for Biomedical Research. Jeffrey T. Bagdanoff, Zhouliang Chen, Michael Acker, Ying-Nan Chen, Homan Chan, Michael Dore, Brant Firestone, Michelle Fodor, Jorge Fortanet, Murphy Hentemann, Mitsunori Kato, Robert Koenig, Laura R. LaBonte, Shumei Liu, Movarid Mohseni, Rukundo Ntaganda, Patrick Sarver, Troy Smith, Martin Sendzik, Travis Stams, Stan Spence, Christopher Towler, Hongyun Wang, Ping Wang, Sarah L. Williams, and Matthew J. LaMarche.	
【Abstract】 非受容体型チロシンホスファターゼである SHP2 は、細胞増殖や分化を促進する RAS-ERK 経路を活性化させることから、白血病等のがんの原因因子となっている。先行研究より SHP2 のアロステリック部位が同定され、経口投与可能な SHP099 (SHP2 IC ₅₀ = 0.070 μM) が見出された。筆者らは、強力な SHP2 を阻害剤のリード化合物の合成を目的として、ハイスループットスクリーニングより見出されたピラゾピリジン骨格を有する化合物 3 、 4 および SHP099 と SHP2 との X 線結晶構造解析を行い、いくつかのタンパク質-リガンド相互作用が確認された。これらの結果をもとに設計された化合物 5 (SHP2 IC ₅₀ = 0.067 μM) の強活性化を目的として構造最適化を実施したところ、スピロ環式エーテルを有する化合物 14 (SHP2 IC ₅₀ = 0.028 μM) およびピラゾピリミジン骨格を有する化合物 15 (SHP2 IC ₅₀ = 0.006 μM、hERG IC ₅₀ = 0.007 μM) を見出したが、強力な hERG 阻害活性が見られた (hERG IC ₅₀ = 0.007 μM)。hERG 阻害活性を減弱させるため合成された 2-aminocyclopropyl を含む化合物 1 (SHP2 IC ₅₀ = 0.036 μM、hERG IC ₅₀ = 17.0 μM) は、活性を保持したまま、hERG 阻害活性が改善された。化合物 1 と SHP2 との X 線結晶構造解析より、化合物 5 で見られた相互作用に加え、スピロ環式アミンとの極性相互作用が確認された。化合物 1 の <i>in vivo</i> 試験結果より、中程度のクリアランス (Cl = 26.1 μL / min / mg、T _{1/2} = 53.2 分) を示したが、経口吸収性 (~2% F) の改善が課題となった。本研究で見出された化合物 1 は hERG 阻害を減弱させ、SHP2 を強力に阻害する化合物のリード化合物として期待される。	