

令和3年11月1日	発表者 岩崎 修太
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> <b>2021</b> , <i>64</i> , 11330-11353	
【Title】 Discovery of 3,5-Dimethyl-4-Sulfonyl-1 <i>H</i> -Pyrrole-Based Myeloid Cell Leukemia 1 Inhibitors with High Affinity, Selectivity, and Oral Bioavailability	
【Affiliation & Authors】 State Key Laboratory of Natural Medicines, and Jiang Su Key Laboratory of Drug Design and Optimization, China Pharmaceutical University Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University Peng-Ju Zhu, Ze-Zhou Yu, Yi-Fei Lv, Jing-Long Zhao, Yuan-Yuan Tong, Qi-Dong You*, and Zheng-Yu Jiang	
【Abstract】 アポトーシスの抑制は、がんを引き起こす要因の一つである。Bcl-2 ファミリーに属する Mcl-1 は、アポトーシス抑制タンパク質として知られており、アポトーシス促進タンパク質を捕捉することで、ミトコンドリアへのシグナル伝達を阻害し、アポトーシスを抑制する。既知 Mcl-1 阻害剤の多くでは強力な阻害活性を示す一方で、低い膜透過性や低い経口バイオアベイラビリティの問題が生じた。また、同様にアポトーシス抑制タンパク質として知られている Bcl-2 の阻害は重篤な副作用が報告されており、既知 Mcl-1 阻害剤による Bcl-2 の阻害が懸念された。これらを改善した新規 Mcl-1 阻害剤の開発が求められている。 既知 Mcl-1 阻害剤 <b>10</b> をもとに合成された化合物 <b>11</b> は、Arg263 との相互作用により中程度の阻害活性を示した。化合物 <b>11</b> の阻害活性の向上を目的に、P2 ポケットとの docking study から、linker および pyrrole に Me 基の導入を解析したところ、化合物 <b>16</b> は P2 ポケットを占有し、活性が増強した。さらに Phenyl 基 4 位に acetyl 基を導入した化合物 <b>40</b> は、Lys243 との水素結合を形成することで Mcl-1 をより強力に阻害した。また、他のアポトーシス抑制タンパク質に対して高い選択性が得られた。さらに Mcl-1 を高発現するがん細胞株において、有意ながん細胞の抗増殖活性およびアポトーシスの誘導を示した。SD ラットにおける PK 試験では、良好な経口バイオアベイラビリティ (F% = 41.3%) であった。MV4-11 (急性骨髄性白血病細胞株) の xenograft マウスに対して、化合物 <b>40</b> を腹腔内投与 (20 mg/kg) および経口投与 (60 mg/kg) でそれぞれ抗腫瘍活性を評価したところ、腹腔内投与において既知 Mcl-1 阻害剤 AZD5991 (10 mg/kg) と同等の抗増殖活性が得られ、経口投与においても一定の抗増殖活性が得られたことから、化合物 <b>40</b> の経口投与における有用性が示唆された。さらに化合物 <b>40</b> は、腹腔内投与において AZD5991 と同等のアポトーシス誘導と、経口投与における一定のアポトーシス誘導が確認された。 本研究により見出された化合物 <b>40</b> は、新規 Mcl-1 阻害剤の開発および Mcl-1 を標的としたがん治療への応用が期待される。	