

令和3年6月14日	発表者 久保田 貴
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2018 , 28, 488-496.	
【Title】 Design and synthesis of pyrazolopyridine derivatives as sphingosine 1-phosphate receptor 2 ligands.	
【Affiliation & Authors】 Department of Radiology, Washington University School of Medicine Zonghua Luo, Xuyi Yue, Hao Yang, Hui Liu, Robyn S. Klein, Zhude Tu.	
【Abstract】 多発性硬化症 (MS: multiple sclerosis) は、局所的なリンパ球の浸潤によりミエリンや軸索が損傷し様々な神経異常症状をもたらす炎症性疾患である。S1PR2 は脳や脊髄で過剰発現し、S1PR2 が炎症時の血液脳関門の機能を制御することで、脳へのリンパ球やマクロファージなどの炎症細胞の流入を阻止する働きを持つことが報告されている。そこで筆者らは、S1PR2agonist は MS の治療や予防に寄与するのではないかと考えたが、S1PR2agonist の生化学的機能は十分に解明されていない。本論文では現在確認されている数少ない S1PR2agonist である JTE-013 ($IC_{50} = 58.4$ nM) の構造を 3 つのフラグメント (A、B、C) に分割し、様々な構造変換を検討し、それらの競合結合試験を行った。まず、フラグメント A の置換基による立体障害の影響を解明するために、イソプロピル基を立体障害の小さい CF_3 基に変換したが、結合親和性が著しく低減した。次にフラグメント B のリンカー部分の水素結合供与基を減らし、分子の全極性表面積を減少させ S1PR2 に対する結合力の向上を期待したが同様に結合親和性が低減した。また、フラグメント C のピリジン部分をフラグメント A の部分構造であるイミダゾール構造に変換したが、結合親和性が著しく低減したため、部分構造を維持し置換基変換を検討した。すなわち、フラグメント C のピリジン 2 位の Cl 基を OMe 基 (35a)、methylcyclopropane 基 (35b) に変換した結果、結合親和性が改善された化合物 35a ($IC_{50} = 29.1$ nM)、 35b ($IC_{50} = 56.5$ nM) が見出された。また、化合物 35a 、 35b は、S1P 受容体である S1PR1~S1PR5 の中で S1PR2 に特異的かつ強力に結合することが示唆された。本研究により見出された化合物 35a 、 35b のさらなる構造最適化で、より強力に S1PR2 に選択的な化合物の同定およびさらなる S1PR2 の機能解明が期待される。	