

令和3年6月14日	発表者 村上 亜美
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2021 , <i>33</i> , 127744.	
【Title】 Discovery and optimization of substituted oxalamides as novel heme-displacing IDO1 inhibitors	
【Affiliation & Authors】 Phenex Pharmaceuticals AG Christoph Steeneck, Olaf Kinzel, Simon Anderhub, Martin Hornberger, Sheena Pinto, Barbara Morschhaeuser, Michael Albers, Christina Sonnek, Marta Czekanska, Thomas Hoffmann	
【Abstract】 がん細胞は、免疫を抑制する免疫寛容を引き起こす機構を有する。その1つにキヌレニン経路が挙げられ、これにより IDO および TDO 阻害剤は、キヌレニンの産生を抑制して免疫寛容を解除するため、新規免疫療法剤として期待される。 先行研究により合成された化合物 12 ($IC_{50} = 90$ nM) を強活性化および肝ミクロソーム代謝安定性向上を目的として、フェニル基を 4-フェニルピペリジン置換基へと変換させた化合物 13 が合成された。その結果、化合物 13 では IDO1 阻害活性が向上した ($IC_{50} = 15$ nM)。しかしヒトとマウス間での肝ミクロソーム代謝の不安定性が見られたことから、代謝安定性の向上を目的とし、さらなる構造最適化を検討した。ピペリジン置換基を trans-3-ヒドロキシピペリジン置換基へと変換させた化合物 29 が合成され、ミクロソーム代謝安定性が改善し、さらに IDO1 阻害活性も向上した ($IC_{50} = 6.1$ nM)。 以上の結果から、化合物 29 では強い IDO1 阻害活性や良好なミクロソーム代謝安定性が得られた。そこで化合物 13 と 29 で ADME/PK 評価を行なったところ、化合物 29 は hERG 数が少ない、オフターゲット選択性、マウス経口 PK データにおいて高い曝露量であり in vivo 評価に適する等の良好なプロファイルが示された。しかしヒト全血を用いた IDO1 阻害活性は中程度の効力しか見られなかった。 今後の研究により、化合物 29 のヒト全血における IDO1 阻害活性が低いという問題を解決し、効力が向上した IDO1 阻害活性の開発が期待される。	