

令和3年6月28日	発表者 奥山 陽介
<p>【Journal】 (1) <i>ACS Med. Chem. Lett.</i> 2021, <i>12</i>, 288-294. (2) <i>ACS Med. Chem. Lett.</i> 2021, <i>12</i>, 494-501.</p>	
<p>【Title】 (1) Discovery and Preclinical Evaluation of BMS-986242, a Potent, Selective Inhibitor of Indoleamine-2,3-dioxygenase 1 (2) Discovery of Imidazopyridines as Potent Inhibitors of Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 for Cancer Immunotherapy</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 (1) Bristol-Myers Squibb Research and Development. Emily C. Cherney, <i>et al.</i> (2) Bristol Myers Squibb and Biocon Bristol Myers Squibb R&D Center. Liping Zhang, <i>et al.</i></p>	
<p>【Abstract】 Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) はトリプトファンを異化して、がん免疫寛容を誘導するキヌレニンに代謝する。IDO1 阻害剤はキヌレニンの産生を抑制し、がん免疫寛容を解除するため、がんの治療のための低分子免疫療法剤として期待されている。本研究では、既知の apo-IDO1 阻害剤 Linrodostat と同等の阻害活性を有する IDO1 阻害剤を開発するため、構造の異なる IDO1 阻害剤の探索を行った。IDO1 と Linrodostat の類似体 6 の共結晶 X 線構造解析により、アミド部分が相互作用を獲得していることが示されたため、Linrodostat のアリアルアミドアイソスターと置換基の最適化を検討した。アリアルアミド部分の逆アミド類似体 25 が Linrodostat と同等の IDO1 阻害活性を示した。しかし、25 の非臨床生体内変化研究により、アミド結合の切断に起因する代謝物がヒト全血アッセイにおいて IDO1 阻害活性が低いことが示されたため、アミドを含まない IDO1 阻害剤の探索を行った。アミドに代わる 5 員複素環を有するアミノキサジアゾール 13、ベンゾイミダゾール 14 は 1-5 nM の IDO1 阻害活性を示した。14 は強力な IDO1 阻害活性を示したが、代謝安定性が Linrodostat よりも劣るため、構造最適化を検討した。ベンゾイミダゾールの α 位にエチル基を導入した 33 はメチル基の 31 より代謝安定性が改善した。また、ベンゾイミダゾールの環に窒素原子を組み込んだイミダゾピリジン 32 は組み込まない 31 よりも代謝安定性が向上した。しかし、α-エチル基とイミダゾピリジン構造を組み合わせた 34 はヒト全血を用いた IDO1 阻害活性が向上したものの、代謝の不安定性が見られた。34 のキノリン環上 6 位に置換されたフッ素原子をトリフルオロメチルに変換した 36 は強力な IDO1 阻害活性 (Hela/M109 IC₅₀ = 2±2 nM/3±2 nM) を示し、代謝安定性も改善した。36 はマウス <i>in vivo</i> 試験において、Linrodostat に匹敵する PK/PD プロファイルを示した。しかし、CYP 阻害と中程度の PXR 活性化が示されたため、36 はこれ以上研究されなかった。</p>	