

令和3年7月12日	発表者 加藤 拓樹
【Journal】 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 2021 , <i>40</i> , 127963-127966.	
【Title】 Discovery of 5-(<i>N</i> -hydroxycarbamimidoyl) benzofuran derivatives as novel indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitors	
【Affiliation & Authors】 iLeadBMS Co., Ltd., Research Laboratories, Laboratory of Medicinal Chemistry Juyoung Jung, Hongchul Yoon, Te-ik Sohn, Kyusic Jang, Yeongran Yoo, Ilji Jeong, Jae Eui Shin, Jin Hee Lee, Jihyae Ann, Jeewoo Lee	
【Abstract】 <p>がん細胞内で高発現している indoleamine 2,3-dioxygenase (hIDO1) と tryptophan 2,3-dioxygenase (hTDO) は、L-Trp 代謝のキヌレニン経路 (KP) の律速酵素であり、免疫チェックポイント阻害剤との併用療法における重要な創薬標的となりつつある。IDO 阻害剤として epacadstat からデザインされた <i>N</i>-hydroxybenzofuran-5-carboxyimidamide を新規骨格とし、種々の置換基を導入して構造活性相関の解析を行った。</p> <p>4-cyanophenol を出発原料として、最終的に合成した化合物 14 の IDO 阻害活性および HeLa 細胞での細胞毒性活性を評価した。</p> <p>初めに、<i>N'</i>-hydroxy-<i>N</i>-phenylbenzofuran-5-carboxyimidamide 誘導体の構造最適化を検討した。無置換のフェニル誘導体 15 は、HeLa 細胞での細胞毒性に弱い活性 (IC₅₀ = 19 μM) を示した。そして、フェニル基を 3-ブロモフェニル誘導体へと変換させた化合物 19 を合成し、最も大きい阻害活性を示した (IDO : IC₅₀ = 0.44 μM、HeLa 細胞 : IC₅₀ = 1.1 μM)。次に二置換誘導体や極性のある嵩高い置換基、炭素原子を一つ増炭した化合物、ジベンゾフランの類縁体を合成したが、化合物 19 よりも高い阻害活性は得られなかった。</p> <p>これらを踏まえた上で、化合物 19 のドッキングシミュレーションにより、ヘム鉄との双極子-イオン相互作用、Cys129 とのハロゲン結合、2 つの疎水性相互作用が高い阻害活性に重要であることがわかった。またこれらの相互作用は、epacadstat と結合様式が類似していた。</p> <p>以上の結果から、化合物 19 が IDO1 阻害剤として最も強力な阻害作用を示した。今後の研究により、化合物 19 より活性の高い IDO1 阻害活性の開発が期待される。</p>	