

令和4年2月10日	発表者 塩原 彩音
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2021 , <i>64</i> , 16213-16241.	
【Title】 Discovery of MK-4688: an efficient inhibitor of the HDM2-p53 protein-protein interaction	
【Affiliation & Authors】 Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A. Reutershan, M. H., Machacek, M. R., <i>et al.</i>	
【Abstract】 <p>がん抑制遺伝子 <i>TP53</i> の遺伝子産物である p53 は、がんの増殖を抑制する転写因子である。p53 は HDM2 (Human Double Minute 2) と相互作用することでがん抑制作用を阻害することが知られている。そのため、p53-HDM2 のタンパク質間相互作用 (PPI : Protein-Protein Interaction) は創薬ターゲットとして注目されているが既知阻害剤は分子量が大きく、また臨床で用いられる用量の多さが問題となっている。本論文では分子量を小さくし、少ない用量で投与可能な PPI 阻害剤の創製を検討した。</p> <p>筆者らは HTS により化合物 1 を見出した。また化合物 1 の purine 骨格 C6、N7、C8 を様々な置換基変換で見出した化合物 2 の X 線結晶構造解析より、purine 骨格の C6、N7、C8 がそれぞれ p53-HDM2 結合ポケットの Leu 26、Trp 23、Phe 19 を占めていることを確認した。また COOH 基は、HDM2 の His 96 と水素結合を形成することが示唆された。そこで分子量を維持しつつ、活性の向上に焦点を当てたところ、C8 部分を morpholine 構造に、N7 部分を cyclohexylmethyl 構造に、C6 部分に cyclobutane 構造を導入した化合物 15 (TR-FRET $IC_{50} = 0.2$ nM) を見出した。しかし生物活性が低く (BLA $IC_{50} = 1100$ nM)、COOH 基の高い酸性度 (cpKa = 2.1) による透過性の低さが問題であると示唆された。そこで、His 96 との水素結合を維持しつつ、cpKa が 3-5 の構造を検討したところ、生物活性が改善された 1,2,4-oxadiazoline 16 を見出した。しかし rat における PK 試験で短い平均滞在時間 (MRT: Mean Residence Time = 0.73 h)、低い経口バイオアベイラビリティ (F = 2%) を示したため、さらなる置換基変換を検討した。その結果、N3 の N 原子を CH に変換した化合物 42 が見出された。さらに C8 部分の morpholine 構造を小さな構造にすることで、MRT が改善された強活性化合物 56 (MK-4688) を見出した。MDM2 遺伝子増幅を持つ SJSA-1 骨肉腫移植マウスモデルに 1 日 1 回 MK-4688 を経口投与したところ、用量依存的に腫瘍を退縮した。また、p21 をコードする p53 標的遺伝子 CDKN1A の誘導を介して、p53 経路の活性化をモニターするため SJSA-1 マウスモデルに MK-4688 を単回投与したところ、用量依存的な p21 誘導が見られた。さらにヒト全血において、用量依存的に p21 および PHLDA3 の転写を誘導した。また PK 試験から、MK-4688 の投与量は 75 mg (QD) と低い用量が推測された。さらに CYP 阻害、hERG 阻害は無く、薬物-薬物相互作用のリスクが低いと示唆された。今後、MK-4688 は新規の p53-HDM2 PPI 阻害剤として期待される。</p>	