

令和4年5月21日	発表者 水谷 秀輝
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> <b>2022</b> , XXXX, XXX–XXX.	
【Title】 Discovery of S-217622, a noncovalent oral SARS-CoV-2 3CL protease inhibitor clinical candidate for treating COVID-19.	
【Affiliation & Authors】 Shionogi Pharmaceutical Research Center. Y. Unoh, S. Uehara, K. Nakahara, H. Nobori, Y. Yamatsu, S. Yamamoto, Y. Maruyama, Y. Taoda, K. Kasamatsu, T. Suto, K. Kouki, A. Nakahashi, S. Kawashima, T. Sanaki, S. Toba, K. Uemura, T. Mizutare, S. Ando, M. Sasaki, Y. Orba, H. Sawa, A. Sato, T. Sato, T. Kato, Y. Tachibana.	
【Abstract】 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2 (SARS-CoV-2) による COVID-19 は、世界中で多数の死者を出すパンデミックとなっている。現在、医療機関のひっ迫を防ぐために、自宅療養する軽症・中等症患者に対し在宅で投与できる経口薬が求められている。3C like protease (3CL <sup>pro</sup> )はウイルスの複製に必要なタンパク質のプロセシングに重要な酵素であり、3CL <sup>pro</sup> 阻害によりウイルス増殖の阻害が期待されることから、COVID-19 治療薬の標的として注目されている。しかし、現在知られている 3CL <sup>pro</sup> 阻害剤の多くはペプチド型であり、膜透過性の低さ、代謝安定性の悪さなどから経口投与に向かないため、本研究では非ペプチド型 3CL <sup>pro</sup> 阻害剤を探索した。既知 3CL <sup>pro</sup> 阻害剤 X77 (PDB: 6W63)の結晶構造を鋳型とした化合物ライブラリーのバーチャルスクリーニングおよび生化学的スクリーニングで得られた化合物のうち、良好な DMPK プロファイルを示した化合物 <b>1</b> (IC <sub>50</sub> = 8.6 μM)をリード化合物とした。 <b>1</b> と 3CL <sup>pro</sup> の X 線結晶構造解析より、ジフルオロメトキシベンゼン部位の酸素と Thr26 主鎖の NH およびメチルアミドのカルボニルと His163 側鎖の NH が水素結合していることが示されたことから、これらの相互作用を維持しつつ強活性化を指向した変換が検討された。まず、Thr26 との水素結合に加え、Met49 側鎖の SMe とクロロ基との相互作用の獲得を指向し、ジフルオロメトキシベンゼンを 2-クロロインダゾールへ変換することで、活性が約 90 倍 (IC <sub>50</sub> = 0.013 μM)向上した化合物 <b>2</b> が得られた。また、 <b>2</b> のメチルアミドを 2-メチルトリアゾールに変換することで、強力な 3CL <sup>pro</sup> 阻害活性 (IC <sub>50</sub> = 0.013 μM)を示す化合物 <b>3</b> (S-217622)を得た。S-217622 は <i>in vitro</i> で SARS-CoV-2 変異種を含む多くのコロナウイルスに対し強力な抗ウイルス活性を示した。また、ラットにおいて良好な代謝安定性 (88%, 肝ミクロソーム)、高い経口吸収 (97%)、低いクリアランス (1.70 mL/min/kg) など良好な DMPK プロファイルを示したことから、経口投与可能な 3CL <sup>pro</sup> 阻害剤であることが示唆された。SARS-CoV-2 gamma 株感染マウスに対する S-217622 の経口投与による <i>in vivo</i> 評価では、肺内ウイルスカ価は用量依存的に低下し、16 mg/kg を 1 日 2 回投与することで十分に肺内ウイルスカ価を低下させることが示された。 <p>以上より、本研究では docking study および生化学的スクリーニングにより、良好な DMPK プロファイルを示す非ペプチド型の経口 3CL<sup>pro</sup> 阻害剤 S-217622 を得た。本化合物は現在臨床試験中であり、新規の経口 SARS-CoV-2 治療薬となることが期待される。</p>	