

令和4年6月4日	発表者 岩崎 修太
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2022 , 65, 4457–4480	
【Title】 Discovery of (S)-1-((2',6-Bis(difluoromethyl)-[2,4'-bipyridin]-5-yl)oxy)-2,4-dimethylpentan-2-amine (BMS-986176/LX-9211): A Highly Selective, CNS Penetrable, and Orally Active Adaptor Protein-2 Associated Kinase 1 Inhibitor in Clinical Trials for the Treatment of Neuropathic Pain	
【Affiliation & Authors】 Guanglin Luo <i>et al.</i> Bristol Myers Squibb, Lexicon Pharmaceuticals	
<p>【Abstract】</p> <p>神経障害性疼痛は治療薬が開発されているものの治療満足度が低く、治療薬による副作用の懸念があることから、新たな作用機序を有する治療法が求められている。筆者らの先行研究により、472種の遺伝子 KO マウスで formalin 試験を実施したところ、アダプター関連キナーゼ 1 (AAK1) KO マウスが神経障害性疼痛による痛みを抑制した。さらに坐骨神経結紮 (SNL) モデルマウスを作成しアロディニアを誘発させたところ、AAK1 KO マウスでは痛みを発症しなかった。このことから、AAK1 阻害剤は神経障害性疼痛の新規治療薬として示唆された。ハイスループットスクリーニングにより見出された化合物 1 の構造最適化により、AAK1 を強力に阻害する化合物 6 が見出されたが、中枢神経系 (CNS) への低い透過性と低い代謝安定性が示唆された。そこで本研究では、CNS 透過性および代謝安定性を改善した強活性 AAK1 阻害剤の開発を目的とした。化合物 6 の構造最適化により見出された化合物 18 は強活性でキナーゼ選択性を示したが、依然代謝安定性が低く、心血管 (CV) の問題が生じた。そこで更なる構造最適化により、代謝安定的で CV の問題を改善した強活性化合物 34 が見出された。化合物 34 は高い脊髄/血漿濃度比を示したことから、優れた CNS 透過性が示唆された。化合物 34 を坐骨神経絞扼 (CCI) モデルマウスに対して熱痛覚過敏試験を実施したところ、97%の疼痛反応を有意に抑制した。さらに化合物 34 は用量依存的に脊髄占有率が増加し、脊髄曝露量との正の相関が見られたことから、化合物 34 は脊髄における抗侵害受容効果が示唆された。また糖尿病性末梢神経障害性疼痛モデルラットに対する von frey 試験でアロディニアを評価したところ、60%以上の痛みを有意に抑制した。化合物 34 の投与による運動障害は確認されなかった。</p> <p>本研究により見出された AAK1 阻害剤 34 (BMS-986176/LX-9211) は、第一相臨床試験を終え、第二相臨床試験中である。</p>	