

令和4年7月28日	発表者 小林 明日香
【Journal】 ACS. Med. Chem. Lett. 2022 , 13, 848-854.	
【Title】 Design and synthesis of tranlylcypropromine-derived LSD1 inhibitors with improved hERG and microsomal stability profiles	
【Affiliation & Authors】 Drug discovery chemistry platform unit, drug discovery seed compounds exploratory unit, and chemical genomics research group, RIKEN center for sustainable resource science Koda Y.; Umehara T. <i>et al.</i>	
【Abstract】 Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) は、メチル化されたヒストンを FAD 依存的に脱メチル化する酵素である。LSD1 は T 細胞性急性リンパ芽球性白血病 (T-ALL) 等のがん細胞に発現していることから、がん細胞の増殖に関与していることが知られている。 筆者らは先行研究で、LSD1 阻害活性を示し、ヒト T-ALL 細胞株の増殖を阻害する tranlylcypropromine 誘導体の S2157 ($K_i = 0.75 \mu\text{M}$) を見出した。しかし、 S2157 は hERG 阻害活性 (hERG inh. $\text{IC}_{50} = 10 \mu\text{M}$) が高く、ミクロソーム安定性 (human liver microsome stability = 1.3%) に問題があった。そこで、 S2157 の piperazine 構造の末端 methyl 基を methoxyethyl 基に変換したところ、ミクロソーム安定性が向上した (化合物 1)。また、化合物 1 の benzyl 基を 2-fluoropyridine 基に変換した化合物 4 は、hERG 阻害が改善した。さらに、化合物 4 の piperazine 構造を spiro-fused pyrrolo-piperidine 構造に変換し、キラルカラムによってエナンチオマーを分離した S1427 ($K_i = 0.080 \mu\text{M}$, hERG inh. $\text{IC}_{50} > 30 \mu\text{M}$, human liver microsome stability = 38%) は、LSD1 阻害活性が増強し、ミクロソーム安定性がより向上した。X 線結晶構造解析より、 S1427 -FAD 付加体の 2-fluoropyridine 基の窒素およびフッ素原子は、Lys661 のアミノ基とそれぞれ水素結合を形成していた。マウス薬物動態試験では、 S1427 は S2157 と比較して C_{max} が大きく、 $T_{1/2}$ が長くなった。また、LSD1 阻害により発現が阻害される <i>NOTCH3</i> は、 S1427 を添加した Jurkat 細胞で発現が阻害された。 本研究によって hERG 阻害活性およびミクロソーム安定性が改善された S1427 が見出されたことは、今後の LSD1 阻害剤の治療薬開発への応用が期待される。	