

令和5年3月6日	発表者 金窪 爽音
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2023 , 66, 413–434.	
【Title】 Synthetic strategies for improving solubility: optimization of novel pyrazolo[1,5- <i>a</i>]pyrimidine CFTR activator that ameliorates dry eye disease.	
【Affiliation & Authors】 Ophthalmology, Severance Hospital, Yonsei University College. B. Y. Kim, C. Oh, D. Jeon, I. Jun, H. K. Lee, B. Kim, J. Park, K. Y. Seo, K. Kim, D. Lim, S. Lee, J. Lee, H. Yoon, T. Kim, W. Namkung.	
【Abstract】ドライアイ (DED) は、視覚障害、不快感、涙液の不安定性などの症状をもたらす多因子疾患であり、眼表面に損傷を与える可能性がある。DED の有病率は約 4.4～54.3%と報告されており、世界で最も普及している疾患の 1 つとなっている。そのため、DED の治療用点眼薬の開発が期待される。しかし、米国食品医薬品局から承認された DED 治療薬は、cyclosporin と lifitegrast のみである。近年、DED 治療の標的として、イオンチャネルが浮上している。そのため、本研究では DED 治療の新たな標的として、嚢胞性線維症膜貫通伝達制御因子 (CFTR) クロライドチャネルに注目した。CFTR は、cAMP シグナル経路を介して活性化され、結膜や角膜上皮を含む分泌上皮に発現し、CFTR の活性化によりマウスやヒトの眼表面での涙液分泌が誘導される。先行研究により見出された pyrazolo [1,5- <i>a</i>] pyrimidine Cact-3 は、強力な CFTR 活性化剤であるが、溶解性に乏しいため、溶解性向上に向けた構造最適化を検討した。合成戦略として、(i) フェニル環に親水性部位を導入する、(ii)アミドとフェニル環の間に炭素リンカーを導入する、(iii)飽和フェニルイソステアを導入する、(iv)親水性の複素環を導入することを検討した。しかし、(i), (ii)の誘導体では、溶解性を向上させることはできなかった。(iii)の誘導体に、CFTR 活性と溶解性を向上させることが示唆された。そして、pyrazolo [1,5- <i>a</i>] pyrimidine に導入したピペラジン環に <i>S</i> -methyl 基を導入することで、強活性で高溶解性の CFTR 活性化物質 16d を創製し、望ましい PK プロファイルを見出した。特に、電気生理学的研究により、 16d は角膜および結膜上皮細胞に細胞毒性を示すことなく、CFTR クロライドチャネルを強力かつ選択的に活性化することがわかった。さらに、 16d はウサギの角膜と結膜によく分布し、長時間 (8 時間以上) 維持され、全身への曝露は無視できる程度であった。 <i>in vivo</i> では、 16d はスコポラミン誘発ドライアイマウスにおいて、diquafosol と同程度に涙液量の回復を著しく促進し、角膜びらんを改善した。また、スコポラミン誘発ドライアイマウスの角膜、結膜における MMP2 および炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-17, TNF- α) の mRNA 発現レベルを有意に低下させた。これらの結果から、 16d は DED 新規治療薬の開発への貢献が期待される。	