

氏名(本籍)	よし 吉	ずみ 住	たかし 隆	(茨城県)
学位の種類	博士(理学)			
学位記番号	博甲第4914号			
学位授与年月日	平成21年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審査研究科	数理解物質科学研究科			
学位論文題目	STUDIES ON THE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP AND PREPARATION OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE CYCLOALKA[b]PYRIDINES (生理活性を有するシクロアルカ [b] ピリジン類の構造活性相関と合成研究)			
主査	筑波大学教授	理学博士	木越英夫	
副査	筑波大学教授	理学博士	関口章	
副査	筑波大学教授	Ph. D.	山本泰彦	
副査	筑波大学教授	工学博士	鍋島達弥	

論文の内容の要旨

創薬研究においては、ターゲット蛋白に対する活性は当然ながら、動物モデルでの活性の大幅な低下、吸収・分布・代謝・排泄等のいわゆる薬物動態、代謝酵素の活性阻害により引き起こされる薬物相互作用や望ましくない蛋白との相互作用により生じる毒性など、様々な課題を克服していく必要がある。これらの問題の中でも特に頻繁に直面する問題として以下の2点が挙げられる。

- ① 試験管内レベルと動物モデルとの活性の乖離
- ② 毒性発現

これらの要因には種々挙げられるが、その一つとして薬剤の物性が挙げられる。例えば、高い脂溶性のために非特異的結合が増加し生体内で十分な活性を示すだけの薬物濃度が保てない、又は代謝酵素、或いは望ましくない蛋白との相互作用が強くなり、種々の毒性が現れるなどといったことである。従って、リード化合物のデザインでは、ターゲット蛋白との活性を保持しつつ、効果的に物性を調節することが重要な点である。更に、これらの構造活性相関研究ならびに生体モデルでの試験を迅速に行っていくためには、効率的な合成法開発も創薬研究の上で必須である。

エンドセリン A (ET_A) 受容体拮抗剤の開発、及び opioid receptor-like 1 (ORL1) 拮抗剤の開発においても上述の問題に直面した。即ち、ET_A 受容体拮抗剤の開発ではチトクローム P450 (CYP) 代謝酵素阻害作用が、ORL1 拮抗剤の開発では、動物モデルでの拮抗活性の低下と心臓への強い毒性が懸念される hERG K⁺ チャネルの阻害作用が、それぞれ問題となった。そこで、上述した背景を念頭に、比較的立体構造が堅固な化合物をリード骨格として選択し、その物性調節を鍵とした構造活性相関研究を開始した。

万有製薬は既に 4, 7-ジアリールインダン骨格を有するリード化合物のインダン骨格中ベンゼン環をピリジン環に変換することで動物モデルでの活性を改善し、さらに最適化を行うことで in vitro, in vivo 共に強力な ET_A 受容体拮抗剤を創製したことを報告している。しかしながら、当該拮抗剤には、CYP 代謝酵素阻害を引き起こすことが報告されているメチレンジオキシフェニル基を有している。実際、当該拮抗剤は

CYP3A4 に対し 45% の阻害を引き起こすことが判明した。そこで、代謝酵素阻害作用の無い構造群を見出すべくメチレンジオキシフェニル基を変換したところ、予想に反し、ベンゾジヒドロフラン環を有する化合物のみが同等の CYP 代謝酵素阻害作用を示し、それ以外の構造では代謝酵素阻害作用がより増加することが判明した。しかしながら、これらの化合物群の脂溶性がいずれも先の化合物と比べ増加していることから、より脂溶性の低い化合物を合成・評価したところ、CYP 代謝酵素阻害作用を持たない ET_A 受容体拮抗剤の創製に成功した。本研究では、当該リード化合物において、CYP 代謝酵素阻害作用の懸念が報告されているメチレンジオキシベンゼン環そのものを変換するより、脂溶性の低減が当該阻害作用の減弱により効果的であることを実証した。

ORL1 拮抗剤のリード化合物として選択したベンゾシクロヘプタン骨格を有する化合物の問題点として、動物モデルでの低い薬理活性、ならびに心循環器系への重篤な毒性が懸念される hERG K⁺ チャンネルへの高い阻害活性があった。そこでこれらの問題点を解決すべく、まずベンゾシクロヘプタン骨格のベンゼン環をピリジン環に変換し脂溶性を有意に低減したところ、動物モデルでの薬理活性が改善されることを見出した。また hERG K⁺ チャンネル阻害活性を低減すべく、シクロヘプタ [b] ピリジン環 7 位に結合している 4-アリアルピペリジン部位を種々変換した。その結果、当該ピペリジン 3 位に水酸基を持つ化合物群で hERG K⁺ 阻害活性が低減することを見出した。更に、脂溶性を効果的に下げることを目的とし、シクロヘプタ [b] ピリジン骨格をシクロヘキサ [b] ピリジン骨格に変換したところ、ORL1 への拮抗活性を維持しつつ、hERG K⁺ チャンネル阻害活性が大幅に軽減されることを見出した。当該化合物は犬を用いた心循環作用試験で副作用を示さない安全性の高い ORL1 拮抗剤であることが判明した。これらの構造活性相関研究から、本リード骨格において hERG K⁺ チャンネル阻害活性が、脂溶性だけでなく、ピペリジン環状窒素原子の塩基性とも深く関わることを見出した。

種々の位置に窒素原子を有するシクロヘプタ [b] ピリジン環を構築する合成ルートの開発を行った。ベンゼン環の場合、分子内 Friedel-Crafts 反応、或いはラジカルの環拡大反応が利用されているが、 π 電子不足型であるピリジン環の場合、前者の方法は不適であると考えられる。そこで、スズヒドリドを用いたラジカルの環拡大反応を応用し、その前駆体であるヨードメチル体の合成法、ラジカルの環拡大反応の条件最適化を行った。その結果、ピリジン環のみならず様々なヘテロ環が縮環したシクロヘプタノン環構築法を確立した。種々のヘテロ環に応用できる当該合成ルートは構造活性研究を遂行する上で非常に有用なものであった。

ORL1 拮抗剤の開発において、シクロヘプタ [b] ピリジン環、及びシクロヘキサ [b] ピリジン環を有する鍵中間体の大量合成可能な実用的合成法の開拓は、迅速な誘導化ならびに高等動物を用いた試験のために必須である。しかしながら、前述のラジカル環拡大反応による合成法では、グラムスケールの実験において種々の問題が発生した。即ち、ヨードメチル化反応で副生するトリフェニルホスフィンオキシド及び環拡大反応でのスズ試薬の除去の過程で収率の低下を招き、グラムスケールでの鍵中間体の全収率が 2.4% となった。また大量のスズ試薬を利用すること、キラル HPLC による光学分割も欠点であった。

そこでこれらの問題点を克服すべく不斉合成ルートによる鍵中間体の合成法の開発に着手した。その結果、高ジアステレオ選択的還元を鍵反応とする不斉合成ルートの開拓に成功した。当該ルートはスズ試薬を用いることなく、13% の全収率で、且つ 10g 以上のシクロヘプタ [b] ピリジン環鍵中間体を再現性良く与えるものである。

一方、シクロヘキサ [b] ピリジン環を持つ鍵中間体の先行合成ルートでは、再現性は良いものの、スズ試薬の使用が必要であり、11 ステップと多段階を要するものであった。そこでより短段階で、且つスズ試薬の使用を避けることを目的とし、NaAuCl₄ 触媒を用いたシクロヘキサ [b] ピリジン環構築を鍵反応とする合成法の開拓に着手した。その結果、キラル HPLC による光学分割を必要とするものの、8 段階のステッ

ブ数で、且つスズ試薬を用いることなく 100g 以上の鍵中間体を与える実用的合成法の開拓に成功した。

以上、シクロアルカ [b] ピリジン骨格を共通の骨格とする、動物モデルで強い薬理活性を示し安全性の高い ET_A 受容体拮抗剤、並びに ORL1 拮抗剤開発に成功した。本研究から脂溶性・塩基性を低下させることが代謝酵素阻害作用や hERG K^+ チャンネル阻害活性の軽減に効果的であることを実証した。また、ORL1 拮抗剤の合成研究において、種々のヘテロ環が縮環したシクロヘプタノン環を構築する合成ルートを確認すると共に、鍵中間体の大量合成可能な実用的合成法を確立した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本学位論文で著者は、医薬候補化合物のついて、その物性（特に水溶性）と薬理活性の相関に注目し、副作用に関する活性を低減しつつ、目的とする薬理活性を向上させた。さらに、動物実験でも十分な活性を示す化合物を開発した。これらの研究は、創薬化学におけるリード化合物の選定と開発における有効な指針を示したものとして、高く評価できる。また、この活性試験に際し、動物実験に供することのできる試料量を供給できる実用的大量合成経路を確立した。ここでは、総工程数、クロマト分離、有毒性試薬を考慮する必要があるが、著者は、効率的な合成反応を効果的に組み合わせて、2種の重要中間体を 10g から 100g スケールで合成できる経路により、上記の動物実験を可能にした。この成果は、創薬化学における安全かつ効率的な有機合成法に関する重要な情報を提供したものとして、評価される。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。