

## 論文の内容の要旨

論文題目 2環性縮合チオフェン骨格の特性に着目した経口 LHRH 受容体拮抗薬の創薬研究

氏名 佐々木 聡

### I. イントロダクション

G 蛋白共役型受容体 (G-Protein Coupled Receptor: GPCR) は、細胞膜表面に存在する細胞間情報伝達物質の受容器で、重要な創薬ターゲットの一つである。ペプチドを内因性リガンドとする GPCR をターゲットとした場合、これに作用する低分子化合物をペプチドから直接デザインすることが極めて困難であるため、リード創製をランダムスクリーニングに頼っているのが現状である。

そこで、まず我々は、ペプチドリガンド型 GPCR の拮抗薬の探索研究において、「中心となるヘテロ環 Scaffold に受容体との相互作用に重要な側鎖を導入する」というストラテジーを案出した。具体的には、ビアリアル構造を有する縮合チオフェン誘導体 A をデザインし、チエノピリジン-4-オン誘導体 1 が LHRH 拮抗薬、またチエノピリミジン-2,4-ジオン誘導体 2 が ET (Endothelin) 拮抗薬となることを見出した (Figure 1)。

リード化合物の最適化研究においては、活性・薬物動態・毒性のバランスを取る必要に迫られるが、通常、活性の向上と動態・毒性の改善は逆相関することが多く、活性への影響の小さい側鎖を同定し、その化学変換による問題解決がまず試みられ、次に骨格変換が検討される。この際、側鎖の相対的配置が同じで、物理化学的性質の異なる複数の母核を群として有していれば、母核及び側鎖の両者の物理化学的性質を変化させることが可能となり、問題解決の可能性が高くなると考えられる。また、側鎖の変換において、活性と動

態の両者に寄与する側鎖を創出することができれば、創薬化学の重要な知見となる。

近年、ある一つの骨格が側鎖の変換により複数の GPCR リガンドとなる Privileged Structures という概念が提出されている。具体例として、古くはベンゾジアゼピンや 4-アрилピペリジン、最近ではスピロピペリジンや 2-アрилインドールなどが知られているが、最適化の際に問題が生じた場合、これらの化合物の骨格変換は比較的困難で、側鎖の変換のみで対応せざるを得ないことが多い。

これに対して、2環性縮合チオフェン骨格は、共通の中間体である置換アミノチオフェンを出発原料として、種々の新規な骨格変換体の合成が比較的容易であるという特徴を持っている。即ち、最適化研究における問題に対し、上述した母核群を用いた解決法を提供できると考えられる。我々は既に低分子 LHRH 拮抗薬、チエノピリジン誘導体 T-98475 を報告しているが、本化合物は体内動態に問題があり、活性面でもさらに優れた化合物を見出す必要がある。そこで、LHRH 拮抗薬を実例として、2環性縮合チオフェン骨格が低分子 GPCR 拮抗薬の創薬研究における問題に骨格-側鎖のマトリックスとして対応可能なことを示し、その有用性を検証する。さらに、その研究過程において見出した高活性・薬物動態改善に寄与する側鎖、アルコキシウレアについて紹介する。

## II. 低分子 LHRH 拮抗薬の最適化研究

黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH: GnRH) は脳下垂体前葉に存在するペプチドであり、GPCR であるその特異的受容体と結合して受容体を活性化し、性腺刺激ホルモン (LH, FSH) を放出させ、性ホルモンの産生・分泌を促進する。従って、LHRH 拮抗薬は性ホルモン依存性疾患の治療薬となることが期待される。

### II-1. Scaffold の変換 5員環部分の変換

我々はこれまでにチエノピリジンの 5員環部分の変換を検討し、キノロンのような 6-6縮環系よりも 5-6縮環系が高活性であり、5-6縮環系においてはフロピリジンよりもチエノピリジンが優れていることを明らかにしてきた。今回、さらにチオフェン環の優位性を検証する目的で 5員環部分の変換を続行し、イミダゾピリミジン-5-オンをデザインした。2位にフェニル基を有するイミダゾピリミジン-5-オンの合成報告例が無かったため、まず骨格合成を検討し、続いて、2位、3位、8位の変換を行った。2位フェニル基のパラ位置換基としては、短鎖アルキル・小さいヘテロ環のアミドが好ましかった。しかし、化合物 12a は同じ側鎖を持つチエノピリジン 16 よりも活性が低かった。

以上の結果から、5員環部分としてはチオフェン環が優れており、5-6リングシステムの 5員環に 6員環アリアル基が直結したモチーフが LHRH 拮抗薬の Scaffold として好ましいことが明らかとなった。

### II-2. Scaffold の変換 6員環部分の変換

次に、5員環部分をチオフェン環に固定し、6員環部分の効率的変換を検討した。具体的には7種類の骨格変換体を合成した(Chart 1)。骨格変換体の活性を調べた結果、窒素の4位にカルボニル基を有し、平面性の高い6員環構造が高活性発現に重要であることが明らかとなった。その中で、チエノピリミジン-2,4-ジオン骨格がチエノピリジン-4-オン骨格と同等の活性を有する優れたLHRH拮抗薬のScaffoldであることを見出した。

### II-3. 側鎖の最適化 メトキシウレイド基の発見

上述の結果から、Scaffoldとしてチエノピリミジン-2,4-ジオンを選び、その側鎖の最適化を行った。4置換チオフェンと種々のイソシアネートからウレアを合成し、これを閉環して3位変換体を合成した。6位変換体については、ニトロ基からの誘導あるいは鈴木カップリング反応により合成した。

3位置換基としては活性及び代謝面を考慮し、無置換フェニル基と3-メトキシフェニル基を選択した。6位置換基としては、イミダゾピリミジンの場合と同様に短鎖アルキルアミドが優れていた。短鎖アルキルウレアにすると、さらに高活性を示した。逆置きのアミド50aは活性が減弱したが、アルコキシアミド50bはアミド44aと同等の活性を示した。そこで、アルキルウレアとアルコキシアミドを組合わせたメトキシウレア44kをデザインし、合成したところ(Figure 2)、エチルウレア44gとともに最強の*in vitro*活性を示した。さらに、これらの誘導體はヒト受容体に選択的で、次にサル受容体に親和性が高かった。そこで、サルを薬効動物に選び、サルでの経口吸収性を調べた結果、メトキシウレア44k(TAK-013)はエチルウレア44gよりも高い吸収性を示した。TAK-013は10mg/kg、30mg/kg経口投与において、去勢サルの血中LHレベルを80%以上抑制した。

### III. メトキシウレイド基の活性と動態に与える効果に関する考察

LHRH受容体モデルとTAK-013との結合様式を解析した結果、メトキシウレイド基の4個のヘテロ原子は受容体のアミノ酸と分子間水素結合していることが示され、これにより、TAK-013は高活性を発現していると考えられる。

また、メトキシウレイド基導入による薬物動態の改善は、部分構造のエネルギー計算結果から支持されるメトキシ酸素とアニリンNHとの分子内水素結合形成の寄与によると推定される。メトキシウレイド基は分子内水素結合形成により、膜透過時の脱水和エネルギーを低減し、経口吸収性を改善したものと推測している。受容体到達後は、上述のように受容体との間に分子間水素結合を形成し、高活性に寄与すると考えられる。

### IV. 結論

5員環部分に直結アリール基を、6員環部窒素原子の4位にカルボニル基を有する、平面性の高い5-6リングシステムがLHRH拮抗薬Scaffoldの構造的特徴であることを明らかにした。その5員環としてチオフェン環が優れていることを示し、効率的な骨格変換によ

