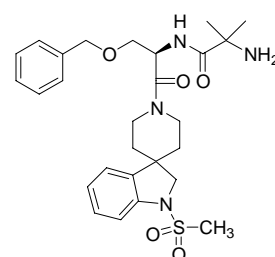


## 審査の結果の要旨

氏名 徳永 輝久

成長ホルモン (GH) は脳下垂体から分泌され、成長促進作用やタンパク質合成、脂肪分解等の代謝作用を有するなど、生体にとって重要な役割を果たしているホルモンである。組換えヒト型成長ホルモン (rhGH) は GH 分泌不全症である小人症の治療薬として、数十年来使用されているが、経口投与により GH 分泌を促進させる化合物は rhGH に替わる有用な薬剤になる可能性が期待され、探索が進められてきた。

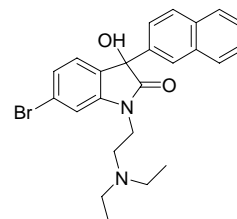
MK-677 (1) に代表されるいくつかの低分子 GHS (成長ホルモン分泌促進剤) は、経口吸収性があり小児や成人の GH 分泌不全症を対象に臨床試験が進められたが、いずれもジペプチド側鎖やトリペプチド鎖をもち構造に類似性があるものに限られていた。以上のような背景のもと、既存の GHS と比べ同等以上の活性と新たな特徴を持ち、経口投与可能である新規な GH 分泌促進剤の創出を目指し探索研究に着手した。



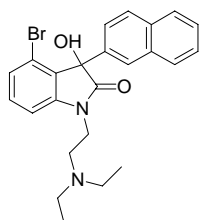
MK-677 (1) ( $EC_{50} = 1.3 \text{ nM}$ )

まず住友製薬社内化合物ライブラリーを用いたランダムスクリーニングを実施し、化合物 2 がリード化合物として選択された。

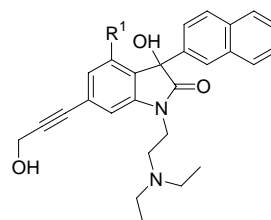
次にオキシインドール環 4 - 7 位への置換基導入の可能性を検討した。その結果、リード化合物 2 と比較して 4 位プロモ体 3 の活性は向上し、オキシインドール環の 4 位および 6 位が置換可能であることが示唆された。そこで、4 位と 6 位の両方を置換基で修飾し、脂溶性の低減への手がかりとするためいずれかの置換基に親水性官能基の導入を試みることにした。親水性置換基として 3 - ヒドロキシ - 1 - プロピニル基をもつ化合物を合成し活性を比較した結果、4 位置換体では活性が低下するものの 6 位置換体 4 の活性は維持されており、6 位は親水性置換基による修飾が可能であることが示された。またオキシインドール環 4 位の置換基としてトリフロオロメチル基を持つ化合物 5 も化合物 4 と同等の活性を示した。



2 ( $EC_{50} = 380 \text{ nM}$ ,  $\text{clogP} = 5.12$ )



3 ( $EC_{50} = 77 \text{ nM}$ )



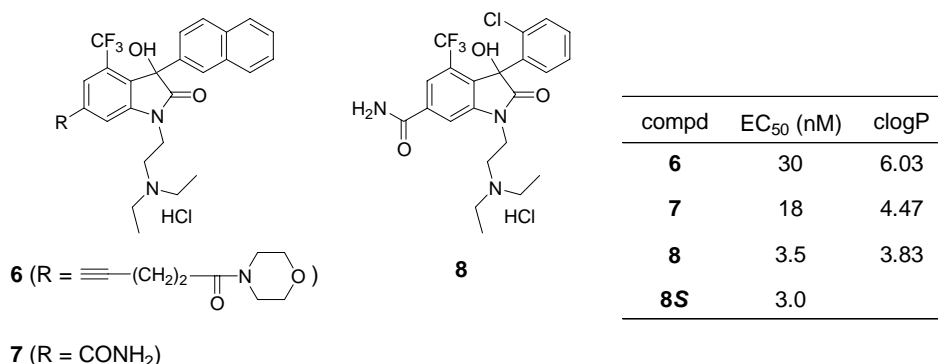
4 ( $R^1 = \text{Cl}$ :  $EC_{50} = 310 \text{ nM}$ )

5 ( $R^1 = \text{CF}_3$ :  $EC_{50} = 310 \text{ nM}$ )

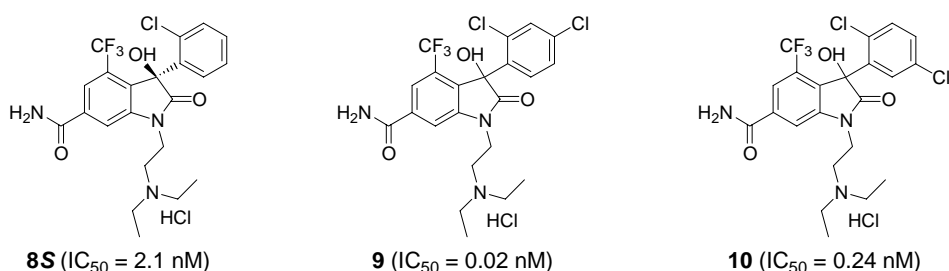
さらに脂溶性の低減を念頭におき、検討を行った結果、化合物 7 が 6 位変換体の中で最も強い活性を示し、活性、脂溶性の面で最も良好な活性であった。

ナフチル基は脂溶性が比較的高いため、3 位をより脂溶性の低い芳香環に変換することを検討し、2 - クロロフェニル基が脂溶性の低減、活性の面で良好であることが分った。化合物 8 は 7 と比較して大きく GH 分

泌活性が向上し、リード化合物に対して活性および物性を大きく改善した化合物を得ることに成功した。化合物 **8** の両エナンチオマーを評価したところ *S* 体のみに強い GH 分泌活性があることが分った。化合物 **8S** (**SM-130686**) は高活性化合物としてのちに詳細な評価を行った。



さらなる活性の向上と構造活性相関を調べる目的で、3 位芳香環の変換を行なった。その結果、2 - クロロフェニル体と比べいずれも結合活性が減弱し、置換基がメトキシ基の場合、対応するクロロ置換体と比較して結合活性が低下することが分った。以上の結果より、2' 位の置換基の存在が活性に重要であること、3 位芳香環の置換基として脂溶性置換基が望ましいことが示唆された。そこで、2' 位に塩素原子を持つ各ジクロロ口体を合成し評価を行なった。



その結果、化合物 **8** (IC<sub>50</sub> = 4.0 nM) と比較して、2,4 - ジクロロフェニル体 **9**、2,5 - ジクロロフェニル体 **10** ではそれぞれ 200 倍、17 倍と大幅な結合活性の向上が示された。特に 2,4 - ジクロロフェニル体 **9** の IC<sub>50</sub> 値は内在性リガンドであるグレリン (IC<sub>50</sub> = 0.14 nM) の値を凌ぐものであり受容体へ極めて高い親和性を持った化合物であることが分った。

オキシインドール化合物 **2** をリード化合物とした合成展開の結果、GHS-R に高い親和性と選択性を示し、経口投与で効果を示す新規 GH 分泌促進剤 (GHS) を見出すことに成功した。化合物 **8S** (**SM-130686**) に代表される本オキシインドール誘導体は、構造的に既存の GHS とは全く異なる点で斬新なものであり、薬理的にも既存の GHS にはないパーシャルアゴニストとして動物試験において特徴的な作用を示す極めてユニークな GHS であることが明らかとなった。なお本研究着手後に、GHS-R の内在性リガンドとしてグレリンが見出された。グレリンは GH 分泌促進作用だけでなく摂食亢進作用、脂肪蓄積作用、循環器系への作用など多彩な薬理作用を有し、エネルギー代謝調節に大きく関与するホルモンであることが明らかになりつつある。本研究成果により得られた化合物は、GH 分泌促進剤としての可能性だけでなく、グレリンや GHS-R の生理的機能を解明するツールとしても有用な化合物となることが期待される。

博士（薬学）として十分な研究成果と判断された。