

論文の内容の要旨

論文題目 : α 位にアミノ基を有するピロール誘導体の合成反応の開発
と新規な DPP-IV 阻害薬の創出
氏名 : 西尾 幸博

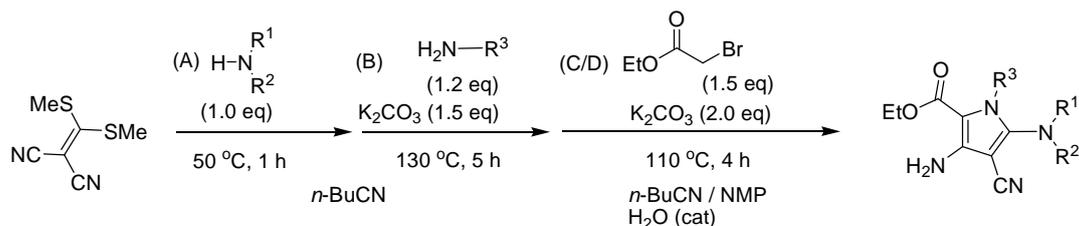
近年、先進国を中心に心血管疾患への対策の重要性が指摘されており、そのリスクファクターの一つとして糖尿病が挙げられている。二型糖尿病の発症には、インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子や、過食、運動不足、肥満あるいはストレスと言った環境因子に加えて加齢の進行が関与していることが明らかとなってきた。その治療において、十分な血糖コントロールが達成できない場合は投薬による治療が不可欠となる。糖尿病治療の代表的な治療薬は複数存在しているが、それらは副作用として低血糖、体重増加、消化器疾患及び乳酸アシドーシスなどの懸念が有り、より有効かつ安全な治療薬が求められている。そのような環境下、Glucagon like peptide 1 (GLP-1) が大きな注目を集めている。

GLP-1 はインクレチンホルモンの一種であり、摂食に伴い小腸から分泌され、七回膜貫通型の受容体を介して様々な抗糖尿病作用を副作用の懸念無く示す。しかしながら、GLP-1 の血中半減期は数分と極めて短く、その有効性は限られている。

血中での安定性を高めた GLP-1 アナログの研究も進められているが、これらは皮下あるいは静脈投与によるコンプライアンスの課題や作用機序不明の急性毒性などの問題が指摘されている。そこで、同様の効果を有する低分子化合物の開発が期待されているが、ポリペプチドで有る GLP-1 をリガンドとする GLP-1 受容体の低分子アゴニストの取得は難しい。

環化反応の選択性に影響を与える因子についての検討から、基質の *tert*-butyl ester による立体障害と系中での lithium のニトリルへの配位の重要性を確認した。これらの内、特に立体障害の与える影響がより大きいと考えられる。

上述した反応で得られるピロール誘導体は 4 位に *tert*-butyl ester を有している。これらは新規な DPP-IV 阻害薬である **1** 及び **2** の合成における重要な中間体であり、7 位が無置換な誘導体を目的とした構造である。一方で、Novartis 社より pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidine を母骨格とする DPP-IV 阻害薬が報告されている。それらは 7 位に電子吸引基を有する構造であり、7 位エステル、アミド、ニトリル誘導体を含んでいる。この内、ニトリルを有する化合物については反応段階の増加と厳しい反応条件の点から *tert*-butyl ester 体からの合成は容易ではない。一方で、Novartis 社の合成方法は Microwave を用いたものであり、大量合成や設備の問題に加えて、変換出来る置換基が制限される点も課題として挙げられる。そこで、上述の反応の 5-amino 4-cyano pyrrole 誘導体の合成への拡大を検討し、One-pot 反応による新たなピロール誘導体の合成反応を見出した (Scheme 2)。



Scheme 2. 5-amino 4-cyano pyrrole 誘導体の One-pot 合成

この合成反応は、中程度から良好な収率で目的とするピロール誘導体を与え、幅広い置換基を許容する。また、前述の反応では合成が出来なかった、1 位にベンジル基以外の置換基を有する化合物の合成も可能である。25mmol スケールでも問題なく反応が進行するため、大量合成への適用も可能と考えられる。

次に、開発した合成方法を用いて **1** 及び **2** の構造活性相関について検討を行った (Figure 2)。その結果、メチル基を持つ化合物 **1a** は、予想通りに活性が低下したが、DPP-IV 阻害薬として十分な活性を保持していた。**1** の誘導体においては芳香環上の置換基である R^1 と R^2 が活性に与える影響はわずかであるが、 R^3 は活性を向上する傾向が見られた。化合物 **2c** を除いて、**2** は **1** に比較して活性が低下した。これらの化合物の CYP 酵素阻害と代謝安定性の結果から、化合物 **1c** を用いて *in vivo* の試験を行い、生体内での良好な活性を確認した。しかし、**1c** は安全性面での課題を示した事から、それ以上の検討は中止し、新たな化合物の探索を行った。

1a-g					2a-d			
Entry	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (nM)	Entry	R ⁴	R ⁵	IC ₅₀ ^a (nM)
1 (1a)	CN	H	Me	36	8 (2a)	CN	H	151
2 (1b)	Cl	F	Me	28	9 (2b)	Cl	F	103
3 (1c)	Me	F	Me	27	10 (2c)	Me	F	23
4 (1d)	CN	F	Et	12	11 (2d)	CN	F	87
5 (1e)	Cl	F	CH ₂ CONMe ₂	13				
6 (1f)	Cl	F	(CH ₂) ₃ OH	23				
7 (1g)	Cl	F	(CH ₂) ₃ OEt	122				

Figure 2. 1 及び 2 の構造活性相関

化合物 **3** は極めて高い DPP-IV 阻害活性 ($IC_{50} = 0.34$ nM) を示す一方で、CYP 酵素阻害と CYP3A に対する Mechanism-Based-Inhibition(MBI)のポテンシャルと言う課題を有した DPP-IV 阻害薬である。MBI は濃度及び時間依存的な CYP への阻害であり、代謝物によって引き起こされる。その原因として (*R*)-3-amino piperidine のアミノ基の酸化によって生じる hydroxylamine が原因と推測された。そこで、1 及び 2 に示した (*R*)-3-amino 3-methyl piperidine を有する化合物であれば MBI を回避し、CYP 酵素阻害が減弱した理想的な DPP-IV 阻害薬になりうると想定した。その対象化合物として、DSR-12727 (**4**) 及び Me 基を Et 基に変換した化合物 ((+)-**5**) について評価を行った (Figure 3)。

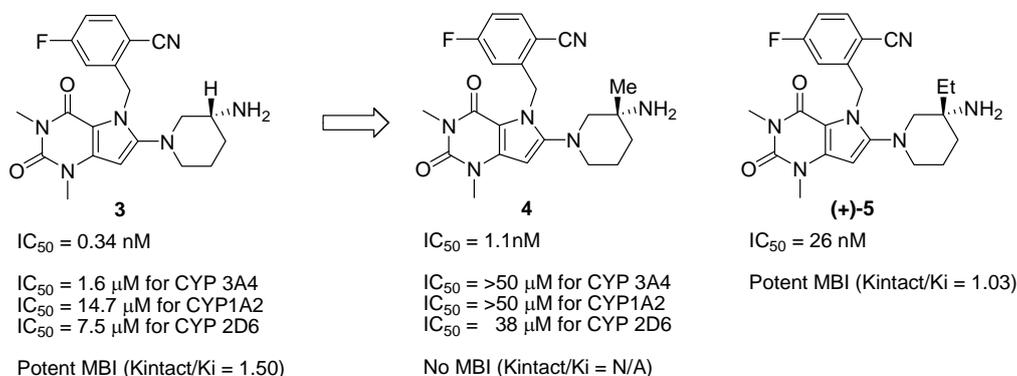


Figure 3. 評価を行った化合物 **3**、**4** 及び(+)-**5**

検討の結果、**4** は期待通りに良好な DPP-IV 阻害活性を維持したまま、MBI と CYP 阻害を回避した。一方で、(+)-**5** では活性が大きく減弱するのみならず、MBI も完全に回避出来ないことが示された。**4** は PK/PD 試験や Oral Glucose Tolerance Test でも良好な結果を与え、安全性試験でも NOAEL 60mg/kg/day と優れた結果を示した。また、**4** の大量合成において、上記の反応が kg スケールへも適用可能である事を示している。

以上のように、本論文では新たな DPP-IV 阻害薬として優れたプロフィールを有する DSR-12727 を見出すに至る過程を紹介している。