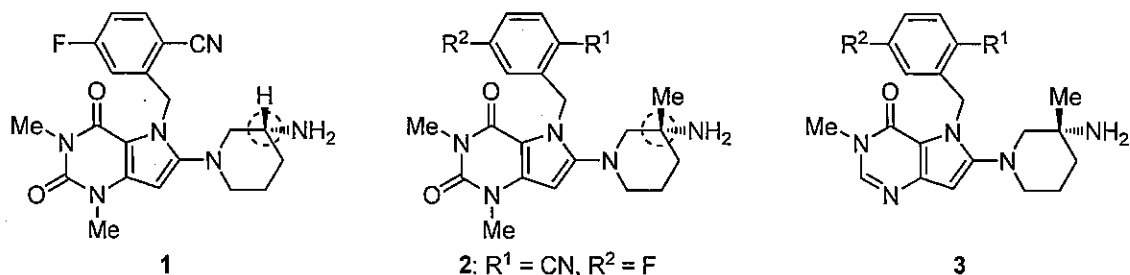


審査の結果の要旨

氏名 西尾 幸博

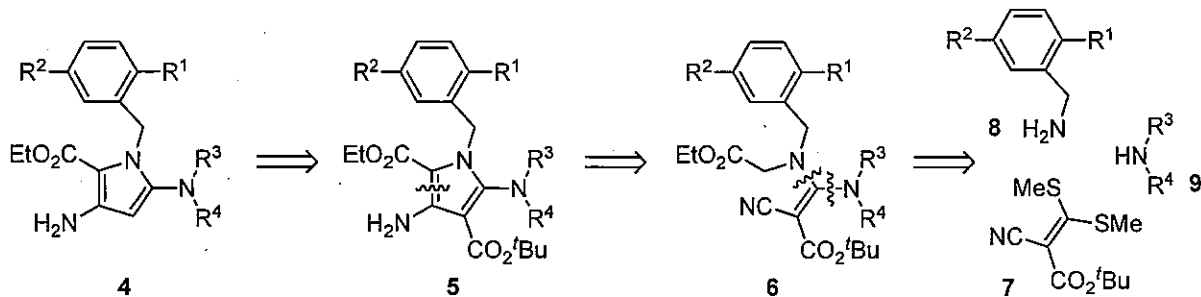
西尾は、「 α 位にアミノ基を有するピロール誘導体の合成反応の開発と新規な DPP-IV 阻害剤の創出」のタイトルで、以下の博士研究を行った。

現在までに糖尿病治療薬は複数上市されているが、いずれも低血糖、体重増加、消化器疾患、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。この点を解決するターゲットとして、内因性リガンドの一つである Glucagon like peptide-1 (GLP-1) の抗糖尿病作用が注目を集めている。GLP-1 を分解する酵素の一つが Dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) であり、DPP-IV 阻害薬によって、GLP-1 の不活性化を抑制し GLP-1 の血中濃度を維持することで高い抗糖尿病効果が得られるとの考えの元、精力的な研究が世界的に進行中である。本博士研究で西尾は、CYP 阻害を回避した優れたプロファイルを有する独自の DPP-IV 阻害薬リード 2 の創出と、そのキログラムスケールでの実用的合成法の確立を達成した。



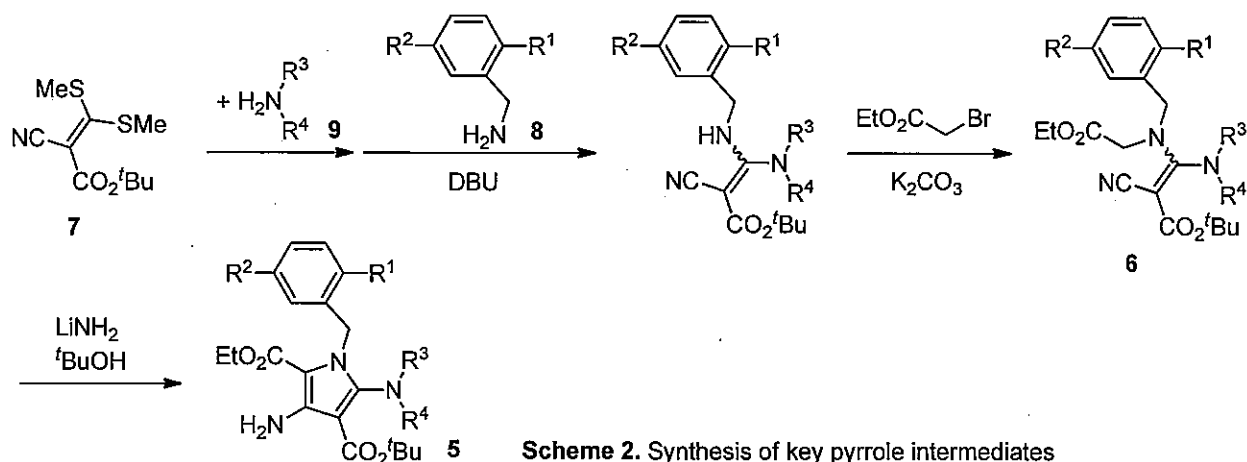
まず、大日本住友製薬の社内化合物ライブラリーからの HTS によって、リード化合物 1 を選択した。1 は、IC₅₀ = 0.34 nM と極めて高い DPP-IV 阻害活性を示す一方で、bioavailability は 37% と低く、更に代謝物による CYP 酵素阻害という問題を抱えていた。原因となる代謝物として、1 級アミノ基の酸化により生じるヒドロキシアミン体が想定された。そこで 4 置換炭素を有する 2 とすることで、脂溶性の向上と立体障害の増大により、これら 2 つの問題点を解決できるものと期待した。キラルピペラジン部位は、文献既知のキラルカルボン酸からの Curtius 転位を鍵として、容易に合成できた。一方で、2 の合成に適用可能な α 位にアミノ基を有するピロール部位の実用的な合成法は存在しなかったために、まずその一般的な合成法の確立を行った。

西尾の確立した α -アミノピロール 4 の合成法の概略を、Scheme 1 に示す。4 は 5 から酸処理に

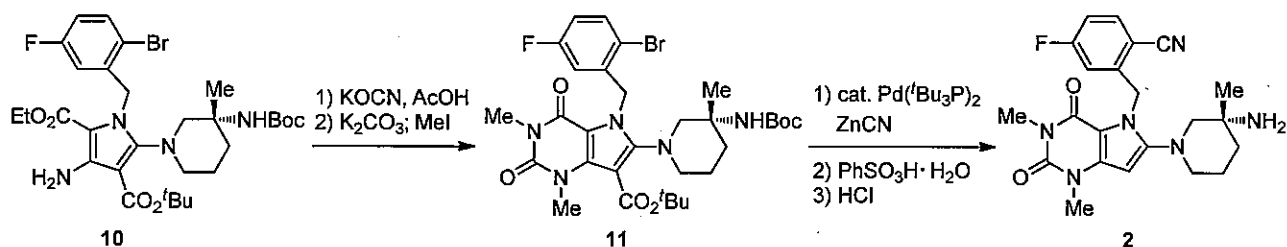


Scheme 1. Retrosynthesis

よる *t*-Bu エステルの切断と脱炭酸により合成できる。ピロール **5** は、**6** の塩基処理による分子内付加反応により構築できる。**6** は、**7** に対して 2 種類のアミンを段階的に付加-脱離反応することで合成できる。**6** は NMR において 1 種類の組み合わせのシグナルのみを与えるが、これは NMR のタイムスケールに比較して速いシストランス平衡が存在するためであると考えられる。この概念を基に確立した実際の合成ルートを Scheme 2 に示す。4 工程から成るこの合成法により、多様な構造を有するピロール誘導体が簡便に合成できた。この 4 工程はカラムクロマトグラフィーを行うことなく実施可能であり、最終的に最適化合物合成のために 2 kg スケールで実施した。



この合成ルートを基に DPP-IV 阻害剤の構造活性相関を行い、最適化合物 **2** を見出した。**5** に対応するピロール **10** からの、**2** の合成ルートを Scheme 3 に示した。**2** もキログラムスケールでの合成が可能であった。本ルートを若干変更することで、異なる複素環を母核とするリード化合物群 **3** の多様合成も可能であった。



最後に **2** の活性評価を行ったところ、**2** は期待通りに良好な DPP-IV 阻害活性を維持したまま ($IC_{50} = 1.1$ nM)、CYP 酵素阻害を回避できる化合物であることが分かった。更に **2** は、PK/PD 試験や oral glucose tolerance 試験でも良好な結果を与え、安全性試験でも優れた結果を示した。DPP-IV と **2** の共結晶 X 線構造解析から、構造活性相関の結果を複合体の構造から考察をおこなった。

以上の業績は、創薬科学の進展に有意に貢献するものと評価され、博士 (薬学) の授与に値するものと判断した。