

氏名 (生年月日) ^{ほあし やすたか}
帆足 保孝 (1981年1月13日)

学位の種類 博士(薬学)

学位記番号 論博薬 第225号

学位授与の日付 2022年3月19日

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

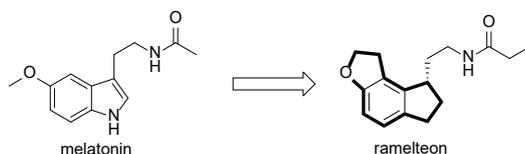
学位論文題目 **Angular型5-6-5縮合ヘテロ環の合成研究および経口吸収性を改善した次世代型メラトニン受容体作動薬の創製**

論文審査委員 (主査) 教授 古田 巧
(副査) 教授 大石 真也
(副査) 教授 山下 正行

論文内容の要旨

緒言

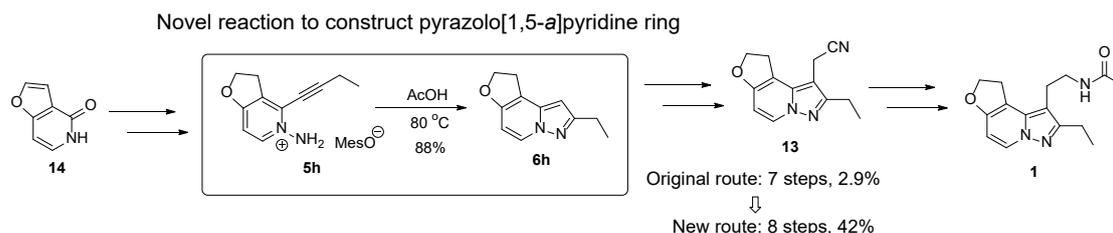
ヘテロ環は、分子に適度な極性を付与する、標的タンパク質と水素結合する、環上の置換基の向きを規定するなど、医薬品がその機能を発揮するために重要な役割を担っており、医薬品の活性、安全性、薬物動態に大きな影響を与える。したがって、ヘテロ環の探索は優れた医薬品の創出において極めて重要な要素であると言える。著者の所属する武田薬品工業にて創製され不眠症治療薬として承認されたラメルテオンは、3つの環が湾曲状に縮環した **angular型5-6-5縮合ヘテロ環**の一種であるインデノ[5,4-*b*]フラン環を母核として有する。本骨格の発見により、天然リガンドであるメラトニンの各種プロファイルが改善され、ラメルテオンの上市につながった。このように、**angular型5-6-5縮合ヘテロ環**は医薬品の母核として極めて有用であり、著者は本骨格を有するヘテロ環のさらなる合成研究に着目した。



ラメルテオンは不眠症治療薬として承認された唯一のメラトニン受容体 (MT_1/MT_2) アゴニストであるが、ヒトでの経口吸収性が2%未満であることが臨床試験において示されている。 MT_1/MT_2 アゴニストは、睡眠誘発作用を発揮するだけでなく、うつ、不安、癌、パーキンソン病の治療薬としての可能性も秘めており、経口吸収性が向上した MT_1/MT_2 アゴニストの創製は薬学研究において非常に重要な課題である。また、**angular型5-6-5縮合ヘテロ環**は医薬品開発において有用な化学構造であるので、その効率的合成法を構築することにより様々な創薬ターゲットへの応用も期待できる。このような背景のもと著者は、**angular型5-6-5縮合ヘテロ環**を母核として有する MT_1/MT_2 アゴニストの合成研究に着手した。

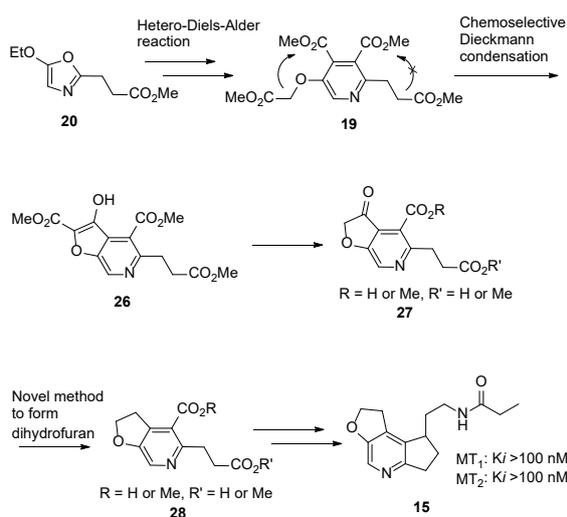
第1章 フロ[3,2-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体の合成研究

武田薬品工業では、有望な MT_1/MT_2 アゴニストとしてフロ[3,2-c]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体 **1** を既に報告している。しかしながら、ピラゾロ[1,5-a]ピリジン環構築の工程に課題があり、スケールアップ合成に適していない。そこで、課題となっているピラゾロ[1,5-a]ピリジン環構築のための新規反応を探索した。その結果、*N*-アミノ-2-アルキニルピリジン誘導体 **5h** を酢酸中 80°C で加熱することでピラゾロ[1,5-a]ピリジン **6h** が効率よく合成できることを見出した。また、本反応は基質一般性が高く、極めて有用な反応であることが示された。本反応を利用して **1** の新たな合成ルートを構築した結果、以前の合成ルートと比較して、共通中間体 **14** から **13** までの総収率が大幅に改善された (2.9% → 42%)。



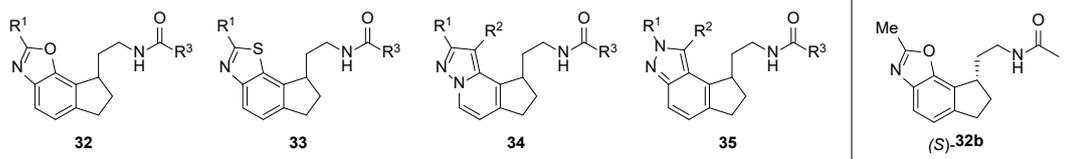
第2章 シクロペンタ[b]フロ[3,2-d]ピリジン誘導体の合成研究

ラメルテオンに優る経口吸収性を示す MT_1/MT_2 アゴニストの創製を目指し、シクロペンタ[b]フロ[3,2-d]ピリジンを母核として有する **15** をデザインした。**15** の合成は、ヘテロ Diels-Alder 反応とそれに続く官能基選択的 Dieckmann 縮合反応により達成した。また、水素添加反応のみでオキソフラン体 **27** からジヒドロフラン体 **28** へと一挙に変換する新たな変換方法を見出した。**15** はラメルテオンと比較して MT_1/MT_2 結合親和性の大幅な低下が見られ、ラメルテオンのベンゼン環上への窒素原子導入が結合親和性に極めて大きな影響を与えることを見出した。



第3章 ラメルテオンのジヒドロフラン環をアゾール環に変換した新規三環性誘導体の合成研究

経口吸収性の向上と強力な結合親和性の両立を目指した MT_1/MT_2 アゴニストとして、ラメルテオンのジヒドロフラン環をアゾール環に変換した各種誘導体 **32-35** をデザインした。 MT_1/MT_2 結合親和性およびヒト肝ミクロソーム中における代謝安定性を指標に最適化を実施したところ、強力な MT_1/MT_2 結合親和性 ($MT_1, K_i = 0.031 \text{ nM}$; $MT_2, K_i = 0.070 \text{ nM}$) と優れたヒト代謝安定性 ($0 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$) を併せ持つ (*S*)-**32b** を見出すことに成功した。(*S*)-**32b** はラットにおいてラメルテオン (8.5%) に優る経口吸収性を示し (27.0%)、ヒト代謝安定性についてもラメルテオン ($51 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$) と比較し大幅な改善を示したことから、ヒトでの良好な経口吸収性が期待できる。



結語

以上述べたように、著者は種々の angular 型 5-6-5 縮合ヘテロ環の合成法を新たに開発した。本研究で見出した合成法を用いることで、様々な創薬ターゲットへの応用が期待される。また、経口吸収性を改善した次世代型 MT₁/MT₂ アゴニスト (S)-32b の創製に成功した。(S)-32b は不眠症治療薬だけでなく様々な中枢神経疾患への応用も可能と考えられ、医療に貢献する化合物として今後の展開に期待したい。

審査の結果の要旨

《緒言》

ヘテロ環は、医薬品の活性、安全性、薬物動態に大きな影響を与えるため、その探索は優れた医薬品の創出において極めて重要である。武田薬品工業にて創製され不眠症治療薬として承認されたラメルテオンは、3つの環が湾曲状に縮環した angular 型 5-6-5 縮合ヘテロ環の一種であるインデノ[5,4-*b*]フラン環を母核として有する。本骨格の発見により、天然リガンドであるメラトニンの各種プロファイルが改善され、メラトニン受容体 (MT₁/MT₂) アゴニストとして唯一の医薬品として上市されるに至った。しかし、ラメルテオンは、ヒトでの経口吸収性が 2%未満という課題を残していた。申請者は、この課題の解決を目的に、angular 型 5-6-5 縮合ヘテロ環を母核として有する新規 MT₁/MT₂ アゴニストの創製研究を行った。

《審査結果の要旨》

(1) フロ[3,2-*c*]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体の合成研究

これまでに、武田薬品工業にて有望な MT₁/MT₂ アゴニストであるフロ[3,2-*c*]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体が報告されている。しかしながら、ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン環構築の工程に課題があり、スケールアップ合成に適しておらず、臨床試験に向けた評価が十分になされていなかった。そこで、問題となっているピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン環構築のための新規反応を探索した。その結果、*N*-アミノ-2-アルキニルピリジン誘導体を酢酸中加熱することでピラゾロ[1,5-*a*]ピリジンが効率よく合成できることを見出した。本反応は基質一般性が高い有用な反応であることも示した。本反応を利用してフロ[3,2-*c*]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体の新規合成ルートを確認し、大幅な総収率の改善を達成した。

(2) シクロペンタ[*b*]フロ[3,2-*d*]ピリジン誘導体の合成研究

ラメルテオンに優る経口吸収性を示す MT₁/MT₂ アゴニストの創製を目指し、シクロペンタ[*b*]フロ[3,2-*d*]ピリジンを母核として有する新規誘導体を設計した。この誘導体の合成を、ヘテロ Diels-Alder 反応とそれに続く官能基選択的 Dieckmann 縮合反応により達成した。また、水素添加反応のみでオキソフラン体からジヒドロフラン体へと一挙に変換する新規変換法を見出した。本研究で創製したシクロペ

ンタ[b]フロ[3,2-d]ピリジン誘導体は、ラメルテオンと比較して MT_1/MT_2 結合親和性の大幅な低下が見られ、ラメルテオンのベンゼン環上への窒素原子導入が結合親和性に極めて大きな影響を与えることを明らかにした。

(3) ラメルテオンのジヒドロフラン環をアゾール環に変換した新規三環性誘導体の合成研究

経口吸収性の向上と強力な結合親和性の両立を目指した MT_1/MT_2 アゴニストとして、ラメルテオンのジヒドロフラン環をアゾール環に変換した各種誘導体を設計した。 MT_1/MT_2 結合親和性およびヒト肝ミクロソーム中における代謝安定性を指標に最適化を実施したところ、強力な MT_1/MT_2 結合親和性 ($MT_1, K_i = 0.031 \text{ nM}$; $MT_2, K_i = 0.070 \text{ nM}$) と優れたヒト代謝安定性 ($0 \mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$) を併せ持つ誘導体を開発することに成功した。このものは、ラットにおいてラメルテオン (8.5%) に優る経口吸収性を示し (27.0%)、ヒト代謝安定性についてもラメルテオンと比較し大幅な改善を示したことから、ヒトでの良好な経口吸収性が期待できる誘導体であることを明らかにした。

《結論》

申請者は、ラメルテオンの経口吸収性の改善を目的に、種々の angular 型 5-6-5 縮合ヘテロ環の合成法を新たに開発し、種々の誘導体の合成を行った。その結果、ヒトでの良好な経口吸収性が期待できる次世代型 MT_1/MT_2 アゴニストの創製に成功した。本研究で見出したヘテロ環の新規合成法は、メラトニン受容体アゴニストのみならず、様々な創薬ターゲットへの応用に資するものである。また、本研究で創製した誘導体は、不眠症治療薬だけでなく様々な中枢神経疾患への応用も可能と考えられ、幅広い創薬研究への貢献が期待される。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士 (薬学) の学位論文としての価値を有するものと判断する。