

[9]

氏名	井熊 洋平 <small>いくま ようへい</small>
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記番号	博第486号
学位授与の日付	平成27年9月18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	イミダゾキノリノン誘導体の高効率合成法に基づく 新規 DPP-4 阻害糖尿病治療薬の創製
論文審査委員	主査教授 長岡 康夫 副査教授 西山 豊 副査教授 老川 典夫 専門審査委員准教授 住吉 孝明

## 論文内容の要旨

### 〈概要〉

2型糖尿病は世界的に有病者が増え続け、2035年には5億9200万人に達すると予想されている。現在使用されている抗糖尿病薬の多くは、インスリン分泌を直接促進し、グルコースの吸収を抑えることにより薬効を示すが、低血糖、体重増加あるいは膵β細胞疲弊のリスクを有する。一方、食事の刺激により小腸から分泌される glucagon-like peptide 1 (GLP-1)は、血糖値が上昇しているときにのみ、すい臓のβ細胞からのインスリン分泌を促進することが知られており、この働きを活性化することが出来れば、副作用の少ない血糖値上昇抑制が可能であると考えられる。しかしながら、GLP-1が血中に移行すると、セリンプロテアーゼである dipeptidyl peptidase IV (DPP-4)により速やかに分解されてしまい、その効果が持続しない。そこで、DPP-4を選択的に阻害し、血糖値上昇時における血中 GLP-1濃度を保つ薬剤が、有効な糖尿病治療薬になると期待される。そこで、申請者は、有効性の優れた DPP-4 阻害薬の開発に着手した。

まずは、高効率スクリーニング法により選抜された、DPP-4 阻害化合物から合成展開を開始し、有効なリード化合物として、イミダゾキノリノン誘導体 **3**を見出した。**3**の構造最適化を行うにあたり、既存の合成法では効率的な合成展開が困難であったので、イミダゾキノリノン誘導体の新規合成法の開発に着手した。その結果、パラジウム触媒と炭酸銀を用い、高温（150℃）で反応を行うことにより、高い化学収率でイミダゾキノリノン骨格が構築できることを見出した。このイミダゾキノリノン骨格新規構築法を基に、酵素と化合物とのドッキングシュミレーションなどを駆使して、リード化合物 **3**の構造最適化を行った結果、DPP-4 阻害活性が飛躍的に向上した化合物群を見出すことができた。これら化合物は DPP-4 類縁酵素に対しては阻害活性を示さず、DPP-4 特異的であった。さらに、*in vitro* 評価において高い安全性を示した。しかしながら、膜透過性が低く経口吸収性が乏しいことが課題として残された。

そこで、この課題を解決するために、膜透過性の抑制要因と考えられるカルボキシ基を保護するプロドラッグ化について検討した。保護基の最適化は、腸管吸収後の血中での速やかな活性代謝体生成を指標とした *in vitro* 代謝特性試験により行った。その結果、(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl) methyl (Dox) 基を保護基として有する化合物 **151g** を見出した。化合物 **151g** は良好な経口吸収性、強力な *in vivo* DPP-4 阻害活性、そして、経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) において有意な血中グルコース濃度の低下を示した。

以上のように、申請者は、基質特異性が高く、物性と活性の優れた DPP-4 阻害化合物の創製に成功した。本化合物は新規糖尿病治療薬候補として、今後の開発が期待される。

#### 《各章の要旨》

・第1章は、イミダゾキノリノン骨格の新規合成法の開発について述べた。2位にアミノ基を有するイミダゾキノリノン骨格の合成法は報告されておらず、リード化合物 **3**、及び6~9位に置換基を有する化合物の合成は極めて困難であった。そのため、効率的な新規合成法開発の検討を行った。その結果、パラジウム触媒を用いた分子内ビアリールカップリング反応を見出した。本反応における重要な要素は塩基として炭酸銀を用いたこと、高い反応温度であり、それらを適用すると高収率で分子内カップリング反応が進行することを明らかにした。6~9位に置換基を有する化合物の合成に関しては、容易に入手可能なアニリン誘導体を合成後期に導入しカップリング反応を行うことにより達成された。様々な置換基の存在下、カップリング反応は良好な収率で進行し、その基質適用範囲が広いことを示した。

・第2章は、リード化合物 **3** の最適化について述べた。化合物 **3** に対して、ドッキングシミュレーションを駆使し最適化を行った結果、7位、もしくは8位へ親水性置換基を導入することにより DPP-4 阻害活性が向上することを見出した。特に、カルボキシ基を導入することにより阻害活性が飛躍的に向上した化合物 **79**, **140**, **91**, **144** を見出した。7位近傍には Lys554 側鎖が存在することから酸性官能基が強力な阻害活性を与えることを、また、8位近傍には親水性領域が存在し、酸性官能基と Arg560 が水分子を介し相互作用することを明らかにした。化合物 **79**, **140**, **91**, **144** は DPP-4 類縁酵素に阻害活性を示さず、*in vitro* 評価において高い安全性を示した。加えて、第1章で見出したパラジウムカップリング反応において、7位、9位位置選択的な合成法を見出した。*tert*-ブチルエステルを用いることにより、7位にカルボキシ基を有する化合物を高い選択性、及び良好な収率で得た。

・第3章は、プロドラッグ化による経口吸収性の改善、及び優れた抗糖尿病効果を示す化合物の創出について述べた。第2章で見出した化合物 **79**, **140**, **91**, **144** は膜透過性が低く経口吸収性が乏しいことが大きな課題であった。これら化合物を血中に暴露することができれば有力な開発候補化合物になりえると考え、この課題を解決するためにカルボキシ基のプロドラッグ化を計画した。安全性の観点から、経口投与後、血中に残存しないエステルを得ることを目標とし、*in vitro* 代謝特性に焦点をあて最適化を実施した結果、血清、肝 S9 中で速やかに活性代謝体へ変換されることが重要であることを明らかにした。最適化の結果、Dox 基を有する化合物 **151g** を見出した。化合物 **151g** は良好な経口吸収性、強

力な *in vivo* DPP-4 阻害活性、そして、経口ブドウ糖負荷試験において有意な血中グルコース濃度の低下を示した。

・第4章は、本研究の要点・研究成果を総括し、化合物 **151g** が2型糖尿病治療薬の開発候補化合物となりえることを示し、DPP-4 阻害薬の新たな選択肢の可能性に繋がる成果であることを述べた。

## 論文審査結果の要旨

本論文の研究において申請者は、副作用の少ない糖尿病治療薬の候補化合物として、イミダゾキノリノン骨格を有する新規化合物の創製に成功している。当化合物は酵素選択性が高い、優れた DPP-4 阻害剤であり、そのプロドラッグ化による物性改善により、生物学的利用能の向上と、それに伴う有効な血糖値降下作用を示す。当薬剤の開発の過程で、申請者は、パラジウム触媒を用いた分子内ビアリールカップリング反応による新規イミダゾキノリノン誘導体合成法を開発しており、この反応を用いた高効率な誘導体合成を可能にしている。また、当薬剤の開発には、ハイスループットスクリーニング法や酵素と化合物のインシリコでのドッキングスタディなど、最新の創薬手法が効率的に利用されており、高度で論理的な創薬研究が展開されている。

申請者が行った創薬研究で得られた知見は、学術的価値が高く、また、申請者が開発した新規 DPP-4 阻害剤は副作用の低減された糖尿病治療薬の開発に繋がることが期待されるなど、その有用性も極めて高い。よって、本論文は博士論文として価値あるものと認められる。