

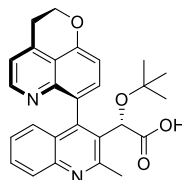
審査の結果の要旨

氏名 杉山 修一

杉山 修一は「新規 HIV-1 integrase-LEDGF/p75 allosteric inhibitors の探索合成研究」を論文題目とし、以下の研究をおこなった。

HIV (human immunodeficiency virus)はレトロウイルスに分類され、主に CD4 陽性 T リンパ球とマクロファージ系の細胞に感染する。感染初期にはウイルス血症になり、発疹、発熱、リンパ節腫脹等の急性症状が現れる。その後免疫反応によってウイルスは減少するが、完全には排除できず免疫系とウイルスの増殖が拮抗し、慢性感染状態へと移行する。HIV は薬の飲み忘れ等のアドヒアランス不良により容易に耐性変異が起こる。一度耐性変異が入ってしまうと今まで使用していた薬の効果が減弱するため、薬の変更を余儀なくされ、治療レジメンの幅が狭くなっていく。使用できる薬がない状態を避けるためにも新規メカニズムの薬は依然求められており、その探索研究が盛んに行われている。そこで私は新規メカニズムである INLAIs (HIV-1 integrase LEDGF/p75 allosteric inhibitors)に着目し、研究に取り組むことにした。

この INLAIs は非常に多くの研究機関が特許を出願しており、詳細な SAR (structure-activity relationship)研究を行うために、独自の骨格の創出および、他の化合物との差別化を狙った新規ファーマコフォアの獲得を本研究の目的とし研究を行った。さらに臨床試験に進んだ化合物である **BI 224436** と比較して、より強力な抗ウイルス活性を示す化合物を見出すことも目的とした (図 1)。



BI 224436

図 1. **BI 224436** の構造

1. ベンゼン骨格を有する新規 INLAIs の創出

BI 224436 の構造を見て分かるように、部分構造としてピリジン環と *t*-ブトキシ酢酸ユニットを有している (図 1)。 *t*-ブトキシ酢酸ユニットは報告されている化合物ほぼ全てに共通する

構造で必須のファーマコフォアだと考えられる。杉山は、中心骨格としてピリジン環が多く用いられていることに気づいた。このピリジン環を他の環に変換することによって、他の化合物との差別化した独自の骨格の創出と詳細な SAR 研究ができるのではないかと考え、INLAIs に共通する構造である *t*-ブトキシ酢酸ユニットが置換したピリジン **5** を基に新規骨格をデザインした (図 2)。先述したように *t*-ブトキシ酢酸ユニットはおそらく活性発現に必須の構造であると考えられるのでそのまま残し、母核のピリジンを変換することを考えた。その際、ピリジン環では下方向に置換基が伸ばせないことに着目し、その方向に置換基が伸ばすことができるベンゼン骨格を考案した。また窒素原子は環外に出し、アニリンにすることで、置換基修飾が容易になり SAR を行いやすくなると考え、新規ベンゼン骨格 **6** を考案した。他の研究機関の骨格において、母核の 1 位から置換基を伸ばしているものはほとんどなく、新たなファーマコフォアをこの領域で獲得できるチャンスがあると考えた。

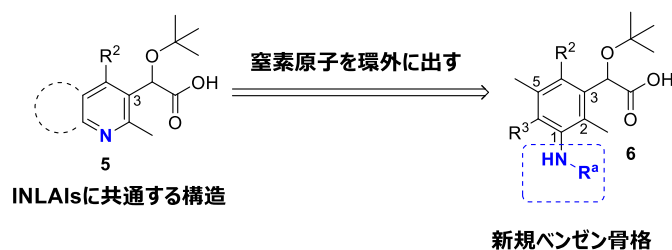


図 2. 新規ベンゼン骨格のデザイン

表 1 に置換基 R^1 の最適化を示した。アニリン **17** が良好な活性 ($EC_{50} = 27$ nM) を示したが、置換基の脂溶性が上がるに従って活性が低下する傾向があった (**20a**, **20b**)。また Ms 体 **22g** がベストの活性 ($EC_{50} = 11$ nM) を示したことから、水素結合アクセプターが重要ではないかと考察した。また活性と細胞毒性の乖離は十分であった (100 倍程度)。

次に置換基 R^1 を Ms 基に固定して、置換基 R^2 の最適化を行った (表 2)。無置換のベンゼン **34a** は $EC_{50} = 34$ nM を示したが、パラ位に Cl 基を導入した **34b** では活性が 3 倍向上した。このことから、パラ位の置換基が活性に重要だということが分かった。また二置換ベンゼン **34c** が活性を維持したことから、2 環性の置換基を導入した。クロマン **34g** は **34c** と同程度の活性を示した。この化合物 **34g** は異性化が早いアトロプアイソマーのため分離ができず、混合物として評価した。そこで、回転を制御するためにオルト位に Me 基を導入した化合物 **34h** を合成した。**34h** は非常に強い活性 ($EC_{50} = 3.9$ nM) を示した。

図 3 に化合物 **34d** と IN-CCD の共結晶構造を示した。他の INLAIs と同様にカルボン酸が IN-CCD の E170, H171 の主鎖と水素結合を形成していることが分かった。更に 1 位から伸長した Ms 基がグルタミン酸 (Q95) との相互作用を獲得し新たなファーマコフォアを創出した。この相互作用は、INLAIs で良く用いられているピリジン骨格では直接狙う事の出来ない相互作用であり、新たな知見である。

ここでピリジンの窒素原子は 1 位から置換基を伸長させるために左にずらした。この新規骨格 36 の位置に窒素原子を有するピリジン骨格は未だに報告されていない。



図4. 新規ピリジン骨格のデザイン

置換基の最適化はベンゼン骨格の時と同様に行い、置換基 R¹ としては分子内水素結合が形成できるウレアが良いことが分かり、その中でもシクロヘキシルウレアが最適な置換基であった。また R² は同様に *o*-メチルクロマンがベストであり、化合物 69f が最も良い活性を示した (表 3)。

表3. BI 224436 と化合物 34h, 69f のプロファイルの比較

compound	BI 224436	34h	69f
EC ₅₀ (NL432)_nM	56	3.9	N.T.
EC ₅₀ (WT)_nM	22	N.T.	6.6
EC ₅₀ (T174I)_nM	>5000	N.T.	270
CC ₅₀ _nM	>50000	24000	11000
MS_h_r_%	98, 100	59, 61	N.T.
CLt_mL/min/kg	1.09	6.99	N.T.
AUC_ng.hr/mL	7680	1190	N.T.
T _{1/2} _h	4.2	3.1	N.T.
BA_%	64	36	N.T.

最後に対照化合物である BI 224436 と化合物 34h, 69f のプロファイルを比較した (表 3)。化合物 69f は活性面において野生株 WT, NL432 だけでなく、耐性変異株 T174I に対しても BI 224436 より優れた活性を示した。一方、動態面においては、化合物 34h は代謝安定性が悪く、CLt も悪かった。

本研究結果から、ベンゼン、ピリジン骨格という有望な新規骨格を見出すことができた。また 1 位から置換基を伸長することで Q95 と相互作用するファーマコフォアを獲得することができ

た。以上の業績は、新規 INLAIs の探索において有用な知見を提供するものであり、メデイシナルケミストリーにおける分子設計指針を整理・提案するものであり、その実効性を示し、薬科学の進歩に有意に貢献するものである。よって本論文は博士（薬科学）の学位に値するものと判断した。