

論文の内容の要旨

論文題目 Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 阻害作用に基づく新規糖尿病治療薬TA-1887の創出に関する研究

氏名 山元 康王

1 序論

2型糖尿病患者の治療目標は、血糖値を正常レベルに厳格に管理することにある。既存のほとんどの血糖降下薬はインスリンに依存したメカニズムを有し、低血糖や膵β細胞の疲弊、体重増加といった副作用が課題であり、新規なメカニズム、特にインスリン非依存的な治療薬の開発が望まれている。

血中のグルコースは腎糸球体で濾過され、大部分は近位尿細管上皮細胞の sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) により、残りは SGLT1 により血中に再吸収される。正常血糖値の場合、濾過されたグルコースは全て再吸収されるが、高血糖時には再吸収が飽和し尿糖排泄 (UGE : urinary glucose excretion) が血糖値に応じて増加する。SGLT1 は腎以外に小腸、心臓などにも存在し、遺伝子変異を有する場合は小腸での糖吸収不全に伴う重篤な下痢や脱水症状がみられる。一方、SGLT2 は腎特異的に発現し、遺伝子変異では腎性糖尿の症状を呈するが、血糖値は正常で健康に問題はないことが報告されている。

世界初の経口 SGLT2 阻害薬である **1b** はプロドラッグで、活性本体 **1a** が SGLT2 を阻害して UGE を促し、各種糖尿病モデルでインスリン非依存的に血糖値を降下させることが示された (図表 1)。従って、選択的ヒト SGLT2 (hSGLT2) 阻害薬は、インスリン非依存的なメカニズムによる 2型糖尿病治療薬として魅力的な創薬アプローチと考えた。

hSGLT2 阻害薬は 2つのケミカルクラスに大別される。最初のクラスは **1b** や **2b** のような *O*-グルコシドで、**1b** の臨床試験では期待通り UGE の促進に伴う血糖降下作用が確認されたが、一方で代謝安定性の問題も判明した。次に見出されたのが *O*-グルコシドより代謝安定性に優れる **3** や **4**、**5** に代表される *C*-グルコシドである (補足 1)。

このような背景の下、筆者は新たなケミカルクラスとなる *N*-グルコシド構造を有し、経口投与で有効かつ hSGLT2 選択的な阻害剤探索に着手した。

2 内容

2-1 アニリン-*N*-グルコシドに関する研究

初めに *O*-グルコシドを参考に酸素原子を窒素原子に置き換えたアニリン-*N*-グルコシド **6a** を合成した (図表 2)。**6a** は **1a** に匹敵する強力な hSGLT2 阻害活性 ($IC_{50} = 3.9$ nM) を示したが、in vivo 試験のラット UGE (rUGE) ではほとんど作用を示さなかった (rUGE = 93 mg/day、30 mg/kg、p.o.)。**6a** のラット血中暴露は低く、C-N グルコシド結合が切れたことによるアグリコンが観察された。従って in vivo 作用を増強するには、C-N グルコシド結合の加水分解の抑制による血中暴露の改善が必要であると考えた。

6a の水溶液中での安定性を確認したところ、酸性水溶液中 (0.5N HCl) で容易に加水分解を受けた。また、*O*-グルコシドのβ-グルコシダーゼによる加水分解のメカニズムとして、アノマー位酸素原子へのプロトネーションによるアシストが提唱されており、*N*-グルコシド **6a** でも同様の代謝反応の寄与が推察された。

その後の方針として、加水分解のきっかけになると推察されるアノマー位窒素原子へのプロトネーションを可能な限り低減することとした。**6a** のベンゼン環に電子吸引性基を導入したところ、ジフッ素体 **6b** では **6a** に匹敵する hSGLT2 阻害活性を示し ($IC_{50} = 2.9$ nM)、rUGE 促進作用は、**6a** より 4 倍以上増強され (rUGE = 439 mg/day)、臨床評価化合物 **1b** に匹敵した。

この頃、**3** (rUGE = 1485 mg/day) に代表される強力な in vivo 作用を示す *C*-グルコシドが特許公開され、*N*-グルコシドも更なる in vivo 作用増強が望まれた。アニリン-*N*-グルコシドでは、窒素原子へのプロトネーションを完全に回避するのは原理的に不可能なため、ここで検討を中止した。

2-2 ヘテロアリール-*N*-グルコシドに関する研究

C-グルコシドに匹敵する in vivo 作用を目指し、窒素原子へのプロトネーションを完全に回避するデザインを行った。即ち、アノマー位窒素原子を芳香環内に組み込んだヘテロアリール-*N*-グルコシドの探索を行った (図表 3)。

ピラゾール **7a**、ピリドン **7b**、**7c**、インダゾール **7e**、**7f** では hSGLT2 阻害活性は弱かったが、インドール **7d** ($IC_{50} = 7.1$ nM) は **6a** と同等の強力な活性を示した。更に **7d** は *C*-グルコシド **3** に匹敵し、**6a** より約 20 倍の rUGE 促進作用を示した (rUGE = 1830 mg/day)。**7d** は **6a** と比較して顕著なラット血中暴露の改善を示し、rUGE 促進作用の大幅な増強を支持した。その際、**7d** のアグリコンは血中に観察されず、**6a** が分解した酸性水溶液条件でも **7d** は安定であることから、in vivo プロファイルの改善は、C-N グルコシド結合の加水分解に対する優れた安定性が寄与しているものと推察している。

2-3 インドール-*N*-グルコシドの最適化研究

7d をリード化合物として周辺置換基の最適化研究を行った (図表 4)。**7d** ($R^1 = H$) と比較して、**8a** ($R^1 = F$)、**8d** ($R^1 = Cl$)、**8f** ($R^1 = Me$) はより強い hSGLT2 阻害活性 ($IC_{50} < 10$ nM) を示した。中でも **8a** と **8d** は **7d** よりも強力な rUGE 促進作用 (rUGE > 2000 mg/day) を示した。これら 2 化合物の hSGLT1 阻害活性に対する選択性は R^1 がフッ素の場合 (**8a**) が高かつ

た。

R²置換基の変換では、R¹ = F で **8a** (R² = Et) と **8b** (R² = EtO) が同等の強力な薬効を示したのに対し、**8c** (R² = Cl) は hSGLT2 阻害活性が低下した。R¹ = Cl で **8d** (R² = Et) と **8e** (R² = Me) では R² が Et 基の際に rUGE 促進作用が強かった。R¹ = Me で **8f** (R² = Et) と **8g** (R² = cyclopropyl) では後者で顕著に rUGE 促進作用が増強された。そこで R² として環状アルキル基の精査を行ったところ、cyclopropyl 基 (**8h**, R¹ = F) の場合に強力な in vitro 活性 (IC₅₀ = 1.4 nM) および in vivo 作用 (rUGE = 2502 mg/day) がみられたのに対し、cyclobutyl 基 (**8i**) や cyclopentyl 基 (**8j**, **8k**) の場合は hSGLT2 阻害活性が減弱した。これらの中で強力な in vivo 作用を示した **8g** および **8h** では、**8h** が hSGLT1 に対してより高い選択性 (hSGLT1/hSGLT2 = 160) を示した。

以上より、選択的かつ強力な hSGLT2 阻害作用、および C-グルコシドに匹敵する rUGE 促進作用を有する **8h** を臨床試験候補化合物 (TA-1887/JNJ-39933673) として選抜した。

2-4 TA-1887 (**8h**) のプロファイル

8h のラット血中動態では、リード化合物 **7d** よりも更に暴露が改善され、rUGE 促進作用の増強を支持する結果であった。なお、アグリコンは血中に観察されず、**7d** 同様に C-N グルコシド結合の物理化学的および代謝的な高い安定性が優れた血中暴露や強力な経口活性につながったものと推察している。

糖尿病モデル動物の HF-KK マウスに **8h** (3 mg/kg) を経口投与したところ、摂餌量に影響することなく持続的な血糖降下作用を示した (図表 5)。その際の血中グルコース濃度は 24 時間後でも媒体群から約 50%低減しており、**8h** の強力な糖尿病治療薬としての可能性が示された。

2-5 ヘテロアリール-N-グルコシドの合成

本研究におけるヘテロアリール-N-グルコシド合成法としては 2 つに大別される (図表 6)。

まず、含窒素ヘテロアリール環 **9** とペンタアセチルグルコース **10** の直接的な N-グルコシド化の手法として、BSA および TMSOTf を用いた活性化法を適用した。その結果、カップリング体 **11a-11f** を取得し、既に報告されているベンズイミダゾールチオン以外の多様な含窒素ヘテロアリール環にも本手法が適用可能であることを示した。

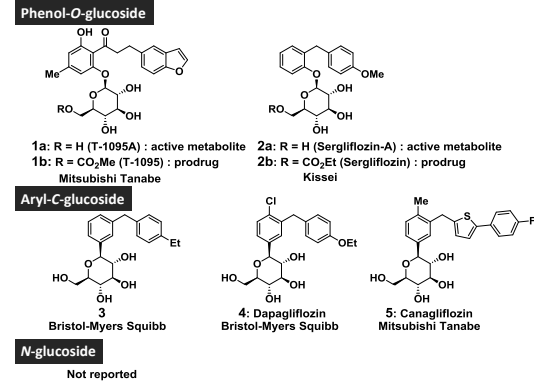
また、インドール-N-グルコシド **12** のインドール環 3 位へのベンジル基導入に関して、4 つのアセチル基で保護されたグルコース部共存下でも使用可能な一般性の高い簡便な手法を見出した。即ち、AlCl₃ を用いた Friedel-Crafts 反応により **13** に導く手法、あるいは Grignard 試薬を用いた **14** のホルミル基への選択的反応により **15** に導く手法により高収率で目的物 **16** を取得した。

3 結語

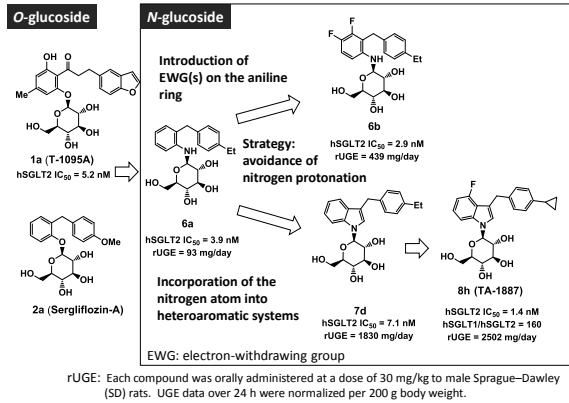
本研究により、hSGLT2 阻害薬として強力な薬効を発揮する C-グルコシドに匹敵する新規なケミカルクラスとして、良好な薬物動態および薬効プロファイルを有するインドール-N-グルコシドを見出した。今後、インドールを含むヘテロアリール-N-グルコシドが、様々な生物活性を

有することが報告されているアリール-*C*-グルコシドの生物学的等価体として薬剤開発に適用されることが期待される。

【図表1】代表的な経口hSGLT2阻害薬の構造



【図表2】本研究における構造展開のまとめ



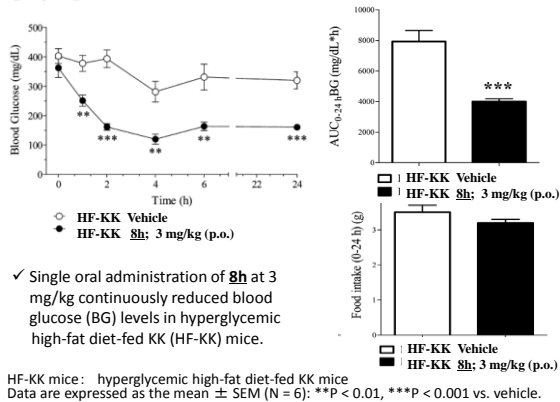
【図表3】ヘテロアリール-*N*-グルコシドのプロファイルの探索

Compd.	Het N-	hSGLT2 IC ₅₀ (nM)	rUGE (mg/day)
7a		381	-
7b		163	-
7c		6671	-
7d		7.1	1830
7e		1098	-
7f		69	-
6a (aniline- <i>N</i> -glucoside)		3.9	93
3 (C-glucoside)		5.1	1485

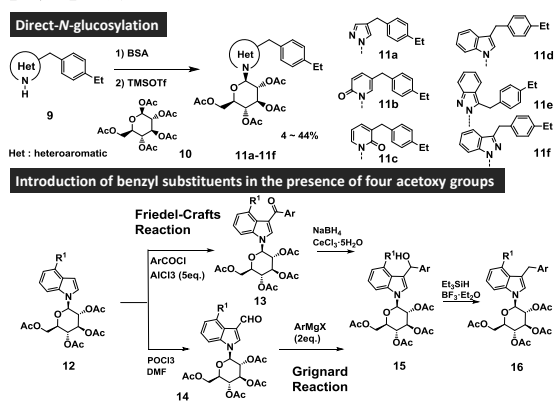
【図表4】インドール-*N*-グルコシドのプロファイルの探索

Cpd.	R ¹	R ²	hSGLT2 IC ₅₀ (nM)	rUGE (mg/day)	hSGLT1 IC ₅₀ (nM)	hSGLT1/hSGLT2 (IC ₅₀)
8a	F	Et	5.2	2937	210	40
8b	F	OEt	4.8	2683	-	-
8c	F	Cl	18	-	-	-
8d	Cl	Et	2.9	2185	49	16.9
8e	Cl	Me	2.4	1300	-	-
8f	Me	Et	1.1	1664	-	-
8g	Me		1.6	2830	22	13.8
8h	F		1.4	2502	230	160
8i	H		11	-	-	-
8j	H		93	-	-	-
8k	F		24	-	-	-

【図表5】TA-1887(8h)のHF-KKマウスにおける血糖降下作用



【図表6】本研究におけるヘテロアリール-*N*-グルコシド合成法のまとめ



(補足 1) 現在では 4、5 をはじめとする *C*-グルコシド数剤が各国で上市に至っている。