

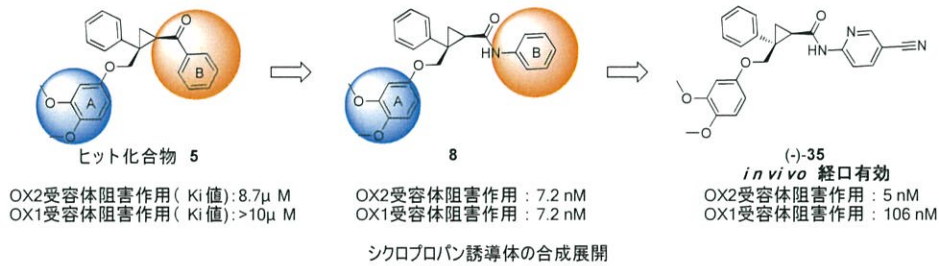
審査の結果の要旨

氏名 吉田 融

現代社会が24時間社会と言われてるように、昼夜問わず活動をする時代になった。しかしその弊害としてなかなか眠ることが出来ない、あるいは眠りを維持できずに苦しむ不眠症患者も増加している。一方で不眠症治療を受ける患者は限られている。そこには不眠症の新たな治療薬開発に対するニーズがあると考えられる。申請者は、不眠症治療の新規創薬ターゲット候補としてオレキシン (OX, orexin) に着目した。既に多くのオレキシン受容体拮抗剤の開発研究が報告されているが、オレキシン受容体拮抗剤の薬剤としてさらなる臨床的有用性を証明しアンメットメデイカルニーズに応えるには、構造多様性を持つ化合物プロファイルの異なるさらなる薬剤の創出による貢献が重要である。そこで申請者は、NREM 睡眠と REM 睡眠の両方をバランス良く増加させ、より自然に近い生理的睡眠を誘発する新規不眠症治療薬を志向し、新たなオレキシン<sub>1/2</sub>受容体拮抗剤の探索研究に着手した。

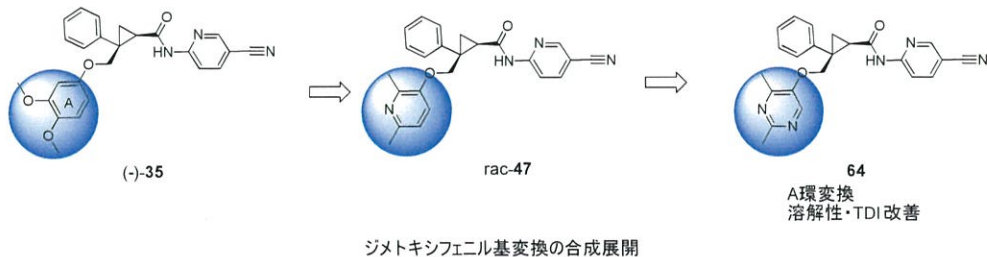
申請者は研究開始時、弱いオレキシン受容体阻害作用を有するシクロプロパン化合物 **5** を見出して、そこで本化合物を起点としてオレキシン受容体阻害作用の向上を目指した。オレキシン受容体に対する強い拮抗作用を有する化合物を得るためには、満たすべき構造要件が存在すると推察される。

そこで化合物 **5** における各部位における構造活性相



関 (SAR) を把握し、活性獲得への構造必須要件を調べることにした。SAR 把握の中でアミドを導入した化合物 **8** を合成した所、Ki 値 7.2 nM と顕著に阻害活性を増強することに成功した。次に A 環ジメトキシフェニル基の SAR を取得した。その際に Cambridge Structural Database による既知のジメトキシフェニル基の構造情報も利用することで、A 環における活性獲得に必要な要件が示唆された。続いてアミド B 環の SAR を把握するべく誘導体化を行った結果、化合物(-)-35 を得た。化合物(-)-35 のマウス *in vivo* 睡眠実験により、覚醒時間の有意な減少および NREM 睡眠誘発効果を示すことが確認された。一方で、REM 睡眠に対しては誘発効果を示さなかった。

(-)-35 は本系統初の *in vivo* 経口有効な化合物であり、

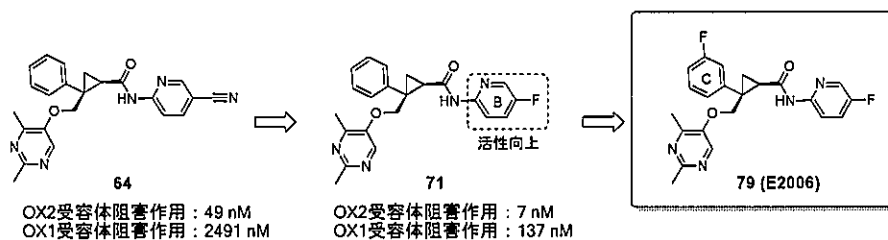


本化合物をリード化合物として構造最適化に着手した。

化合物(-)-35の課題は中性・酸性条件下において溶解性が低く、経口剤として物性面での改善が必要であること、CYP3Aへの時間依存的阻害(TDI)による薬物間相互作用への影響の低減であった。申請者は将来的な薬剤の開発を見据え、活性の向上を果たしつつこれらの課題解決に主眼を置き最適化研究を行った。申請者はTDIにジメトキシフェニル基の関与があると考えた。そのジメトキシフェニル基変換の戦略は第一章で得られた知見の小さな脂溶性ポケットの充填の必要性、および酸素と同様の水素結合受容能の導入である。溶解性の向上も狙いジメチル基を有したピリジン環の導入をデザインし合成した結果、化合物47が活性を示す事がわかったことから、更なるヘテロ環の探索を行った。ジメチルピリジンを導入した化合物64を合成した所、活性の向上が見られ、さらに溶解度やCYP3AのTDIを改善することに成功した。

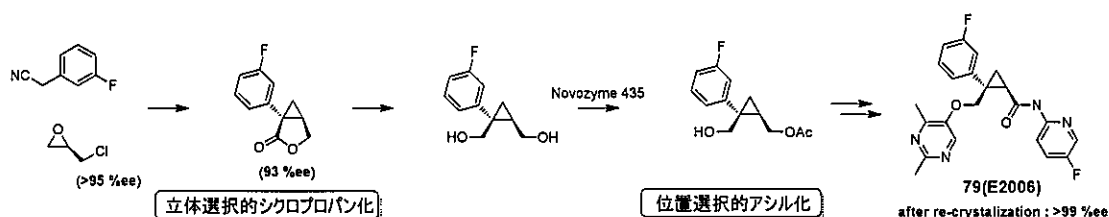
続いてB環部分のSARの取得を行った結果、活性を向上に成功した。次に溶解性(脂溶性)、活性を考慮し、バランスの良かった71を起点としてC環の最適化を行った。その結果、当初の目的であったCYP3AへのTDIおよび溶解性を改善し、強い活性を示す化合物79を得ることが出来た。さらに

*in vivo* 睡眠実験  
から明確な  
NREM 睡眠の増  
加、REM 睡眠の  
増加も確認され



シクロプロパン誘導体の合成展開

た。本化合物は、NREM睡眠のみ増加作用を示す(-)-35とは異なる睡眠誘発プロファイルを示しており、その違いはオレキシン<sub>1/2</sub>受容体阻害プロファイルの違いに起因すると推察される。マウスPK試験から本化合物の十分な中枢移行性も確認できた。シクロプロパン化合物79の合成は、(R)-エピクロロヒドリンを用いた立体選択的なシクロプロパン骨格の構築や、酵素を用いたジオールの位置選択的アシル化を鍵反応として、高収率かつ大量合成に適応可能な合成方法の開発に成功した。



シクロプロパン誘導体の合成法

化合物79(E2006)は新規不眠症治療薬として臨床試験へ進められている。

申請者が行ったSAR把握、課題解決の為に既知のデータベースを利用したジメトキシフェニル基の変換などの創薬戦略は、臨床試験化合物E2006の創出を達成し、加えて他の創薬ターゲットに対しての応用が期待できる創薬方法論を提示するものであり、創薬化学の発展に貢献するものである。よって、これらの成果は博士(薬科学)の学位にふさわしいものと判定した。