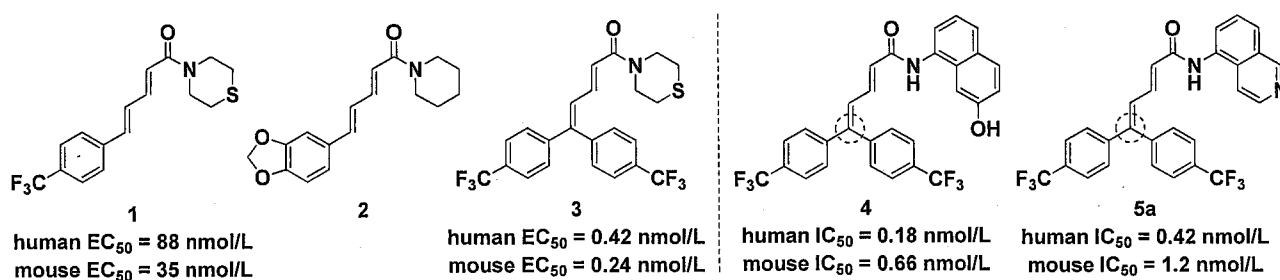


審査の結果の要旨

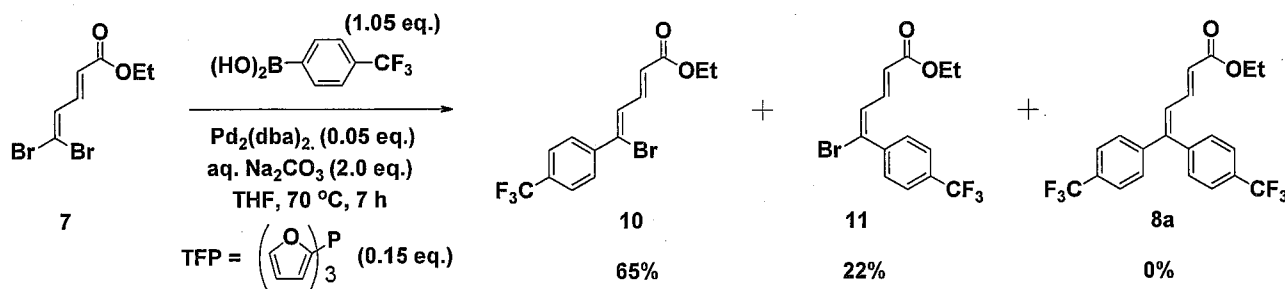
氏名 佐久 磨

佐久は、「新規な 5,5-ジアリールペンタジエナミド構造を有する TRPV1 拮抗薬の創製」というタイトルで、炎症性疼痛や神経因性疼痛の治療薬の開発を目指して、カンパサイシン受容体 TRPV1 拮抗薬の探索研究をおこなった。

協和発酵キリン株式会社所有の社内化合物ライブラリーからランダムスクリーニングによって TRPV1 拮抗薬の探索を行ったところ、カルシウム流入に対して亢進作用を示す作動薬 **1** が見出された。分子構造から、ジエナミド構造に由来する不安定性が懸念され、低分子創薬の歴史に鑑みても経口薬として有用な化合物に誘導することは極めて難しいと思われた。しかしながら、同様に TRPV1 作動活性を示し、類似したジエナミド構造を有する黒胡椒の主成分であるピペリン (**2**) は、自然界に安定に存在することが知られている化合物であり、誘導體展開により側鎖を最適化できれば、このような一見不安定で Drug-like とは言い難い構造からの創薬にも可能性があるのではないかと考えた。また、TRPV1 拮抗作用は中枢神経系を介して発現すると考えられるため、創出される化合物群は適度な中枢移行性を有している必要があるが、ジエナミド構造に由来する分子の高い脂溶性は、この目的にはむしろ好ましいと考えた。そこで周辺化合物をさらに探索したところ、5,5-ジアリール体 (化合物 **3**) に 100 倍以上の作動活性の増強が認められた。これらの結果から、この化合物 **3** をリード化合物に設定し、活性を保持したままアゴニストからアンタゴニストへの変換を試みた。化合物 **3** に対して、活性の逆転を目的に種々の誘導體を合成した結果、チオモルホリンを 7-ヒドロキシナフチルアミンに変換した化合物 **4** やイソキノリンを導入した化合物 **5a** は、比較的高いアンタゴニスト活性を示すことを見出した。

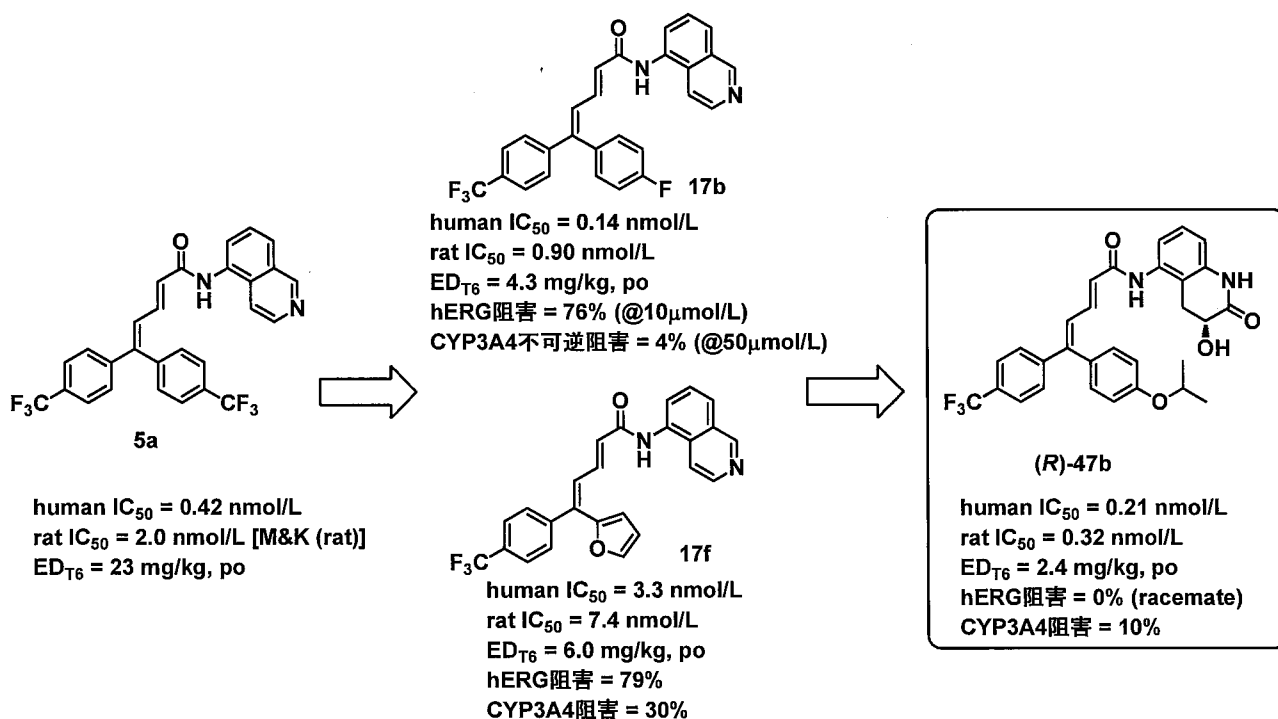


これらの結果から、ジエナミド誘導體の構造最適化による良好な動態特性の獲得と TRPV1 拮抗活性の向上を系統的に試みた。特に、化合物 **5a** をリード化合物としたジエナミド 5 位の左右の両



芳香環の変換、修飾に関して、そのデザイン、合成および構造活性相関について検討した。まず、鈴木カップリングを用いて、5位に非対称の芳香環を導入する方法を確立した。すなわち、パラジウムトリフルリルホスフィン錯体を触媒として、ジブロモ体7をアリールボロン酸と反応させると、トランス体10とシス体11が3:1の混合物として得られた。10と11は容易に分離が可能であったため、10を単離した後に次のクロスカップリング反応をおこなうことで、5位に非対称の置換基を有するジエナミドが一般性高く合成できるようになった。

この合成法を主として用い、化合物の最適化を実施した。物性改善を意識した幅広い置換基の探索の結果、代謝安定性が改善され、ラットモデルにおける薬効の増強を果たした。なかでも、活性と物性が最適化された17b, 17fは、良好な動態プロファイルを示し、*in vivo*でも強力な薬効を有することが判明した。



しかしながら、ここで見出された化合物17b, 17fは、十分なTRPV1拮抗活性を示すものの、薬物相互作用の原因となるCYP3A4不可逆阻害作用や心毒性の原因となるhERGチャネル阻害作用を有することが判明した。また、水溶性、代謝安定性、中枢移行性などにも改善の余地があった。そこで、17fを新たなリード化合物に設定し、5位の芳香環とアミド側鎖の探索を継続した。その結果、従来までに合成されたTRPV1拮抗薬の中でも最強の拮抗活性を有し、優れた体内動態特性の付与と心毒性、遺伝毒性作用の回避を達成した有望な新規TRPV1拮抗薬の開発候補品(R)-47bの創製に成功した。

以上の業績は、創薬および医薬化学の進展に有意に貢献するものと評価され、博士(薬学)の授与に値するものと判断した。