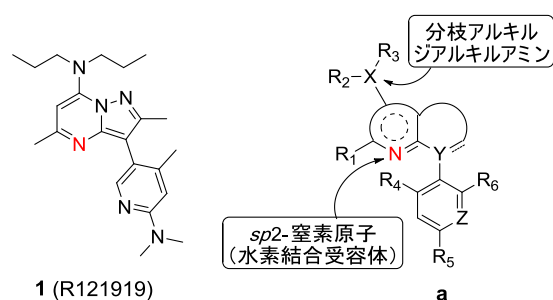


審査の結果の要旨

氏名 高橋 良典

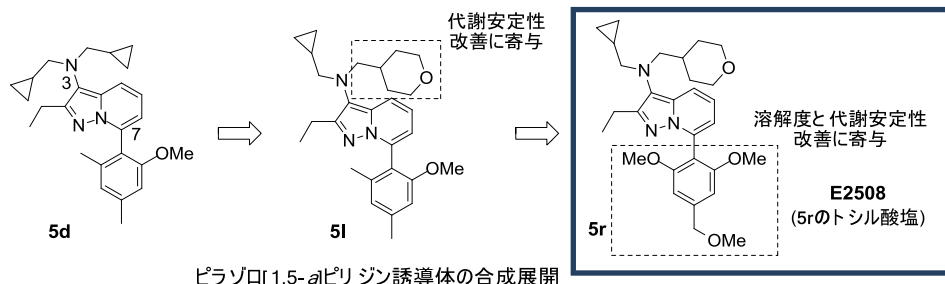
うつ病や不安障害に代表されるストレス性疾患の治療においては、三環形抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) およびベンゾジアゼピン系抗不安剤などが処方されているが、その有効率は決して満足のいくものではない。加えて、薬効発現までに時間がかかることや高い再発率および副作用面の課題もあり、新規な作用メカニズムに基づく画期的な新薬が切望されている。

コルチコトロピン放出因子 (CRF) は、ストレスに応答して視床下部から生成・分泌される神経ペプチドとして知られており、前臨床および臨床データから、CRF および CRF₁ 受容体とストレス性疾患の関連性が示唆されている。しかしながら、これまで数多くの CRF₁ 受容体拮抗剤が報告されている中で、臨床でうつ・不安症状に対して有効性が証明されたものは化合物 **1** のみであった。申請者は、CRF₁ 受容体拮抗剤の薬剤としての有用性を証明するためには、多様な構造を持つ化合物の投入により継続的に臨床試験を行うことが重要であると考え、臨床で唯一有効性が報告された **1** と同等以上の薬理活性を有する新規な CRF₁ 受容体拮抗剤の探索を行った。

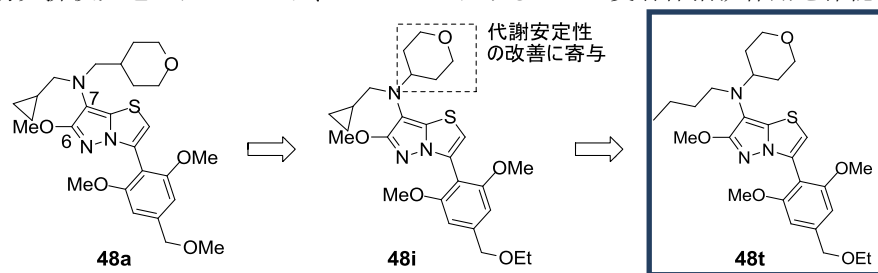


既知の CRF₁ 受容体拮抗剤の多くは、**a** に示す構造的な共通点を有している。申請者は、中心母核を新規性の高いテンプレートに変換することを基本戦略とし、これまでにほとんど報告例の無い 5,6-縮合環系 (5 員環に *sp*²-窒素原子とジアルキルアミノ基を有する構造) に着目し、ピラゾロ [1,5-*a*]ピリジン誘導体をデザインした。

最初に、既知の CRF₁ 受容体拮抗剤の部分構造として知られている置換基をピラゾロ [1,5-*a*]ピリジン母核の 3 位と 7 位に導入したところ、7 位三置換フェニル誘導体 **5d** が CRF₁ 受容体に対する強い結合阻害活性と CRF による細胞内 cAMP 産生に対する抑制効果を示した。一方、**5d** の課題は、ヒト肝ミクロゾーム中での代謝不安定性であった。その原因が化合物の高脂溶性にあると考え、まず脂溶性低下による代謝安定化を志向した構造最適化を行った結果、3 位にエーテル部位を有する 4-テトラヒドロピランメチル基の導入 (**5l**) により代謝安定性が大きく改善することを見出した。さらに、**5l** における溶解性の改善を志向し 7 位ベンゼン環上の置換基変換を行った結果、パラ位にメトキシメチル基を導入した **5r** で、強い CRF 結合阻害活性を維持しつつ溶解性に加えて代謝安定性も改善された。**5r** のトシル酸塩 **E2508** は第一相試験へ進められた。

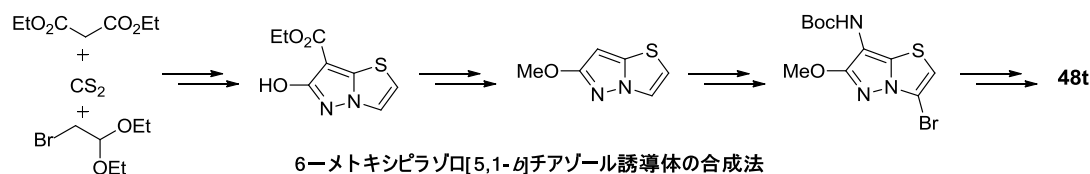


5r (E2508) は、既存の CRF₁ 受容体拮抗剤に見られないオリジナルな置換基を 3 位と 7 位に有している。申請者は、その活用を目指してさらに新規性の高い母核の探索を継続した。具体的には、母核と下部芳香環の二面体角の考察から、5,5-縮合環系ピラゾロ[5,1-*b*]チアゾール母核の構造活性相関研究へ移行した。トリガー化合物として 100 nM 以下の結合阻害活性を示す **48a** を見出したが、**48a** も代謝安定性に課題を有していた。この課題に対し、7 位の窒素原子に隣接するメチレン部位の代謝を立体的にブロックするため窒素原子直結のテトラヒドロピラン環を導入したところ、代謝安定性が大きく改善された **48i** を見出した。さらに 7 位のもう一方のアルキル鎖および下部芳香環部の置換基効果を検討し、溶解度を維持しつつ良好な活性 (IC₅₀ < 100 nM) を示す **5** 化合物が得られた。ラット CRF 誘発排便亢進モデルにより、*in vivo* における CRF₁ 受容体拮抗作用を確認および比較した結果、強い活性と良好な代謝安定性を示す **48t** を、**E2508** をフォローする化合物として見出した。



ピラゾロ[5,1-*b*]チアゾール誘導体の合成展開

研究開始当初、6-メトキシピラゾロ[5,1-*b*]チアゾール骨格の合成法の報告例が極めて少なかったが、種々の検討により構造最適化に適した新規合成ルートの開拓に成功し、**48t** を始めとする多検体の効率的な合成を可能にした。



6-メトキシピラゾロ[5,1-*b*]チアゾール誘導体の合成法

E2508 および **48t** は、*in vivo* においても対照化合物 **1** と同等以上の薬理作用を示した。まず、CRF により誘発される血漿中 ACTH 上昇に対し対照化合物 **1** に匹敵する抑制作用を示し、*in vivo* における CRF₁ 受容体拮抗作用が確認された。また、抗不安様作用を評価するマウス明暗箱試験およびラット防御性覆い隠し試験において **1** と同等の薬理作用を示した。さらに、抗うつ様作用を評価するラット強制水泳試験においては、対照化合物として用いたフルオキセチンが効果発現に連続投与を必要としたのに対し、**E2508** は単回経口投与においても無動時間を有意に減少させた。この結果は、ストレス性疾患治療薬としての可能性を示すのみならず、既存薬に対する優位性を示唆するものである。

申請者が行ったオリジナル置換基の強みを活かす新規母核探索の創薬戦略は、臨床試験化合物 **E2508** およびバックアップ化合物 **48t** の創出を達成し、加えて他の創薬ターゲットに対しても汎用性の期待できる創薬方法論を提示するものである。また、ピラゾロ[5,1-*b*]チアゾール骨格の新規合成法の開発は、他の医薬品探索に対しても新規な骨格を提供でき、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(薬学)の学位にふさわしいものと判定した。