

Title	Structure-activity Relationships for Development of Neurokinin-3 Receptor Antagonists with Reduced Environmental Impact(Abstract_要旨)
Author(s)	Yamamoto, Koki
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2019-03-25
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k21716
Right	許諾条件により本文は2020-03-25に公開; 許諾条件により要旨は2019-06-25に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	山本 昂輝
論文題目	Structure-activity Relationships for Development of Neurokinin-3 Receptor Antagonists with Reduced Environmental Impact (環境負荷低減型NK3受容体拮抗剤の創製に向けた構造活性相関研究)		

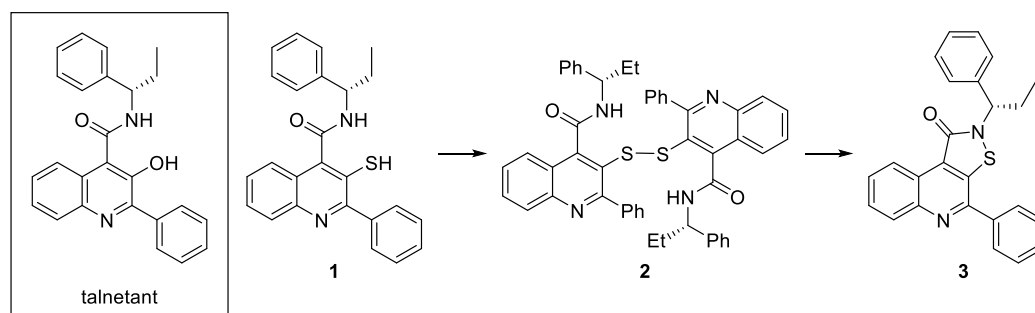
(論文内容の要旨)

医薬品のうち自然環境中で長期間にわたって安定に残存する活性成分は、様々な生物に作用することで生態系に影響を及ぼす可能性がある。例えば、工業排水に残存した抗菌薬による薬剤耐性菌の出現が報告されており、自然環境中に活性成分が残留しない化合物設計が求められている。

ニューロキニン-3 (NK3) 受容体は、卵胞発育に関与するゴナドトロピン放出ホルモンの分泌を調整するGPCRである。NK3受容体拮抗剤は、多嚢胞性卵巣症候群や前立腺がんをはじめとする性ホルモン分泌異常に起因する疾患に対する治療薬としての応用が期待されている。しかしながら、NK3受容体を介する生殖機能の調節は多くの哺乳動物において共有されており、活性成分が自然環境中に残存すると非標的動物の生殖機能までもが抑制されることが懸念される。

このような背景のもと、著者は自然環境中に放出・拡散された後、生物活性が消失しうるNK3受容体拮抗剤の創製を目指して構造活性相関研究を行った。

第一章：自然環境中で変換を受ける修飾基を導入したNK3受容体拮抗剤の創製

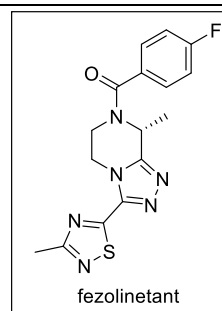


Talnetantは、統合失調症や過敏性腸症候群など様々な疾患の治療薬としての応用を目指して多くの研究がなされてきたNK3受容体拮抗剤である。著者は、自然環境中における空気酸化や光反応などの温和な条件で化学構造が変換しうる複数のtalnetant誘導体を実験・合成した。このうちチオール型誘導体 **1** は、talnetantと同等のNK3受容体拮抗活性を示すと同時に、空気酸化を受けることによりジスルフィド **2** を経てNK3受容体拮抗活性を示さないイソキサゾン **3** へと変換されることを見出した。

第二章：自然環境中で分解を受ける中心骨格からなるNK3受容体拮抗剤の創製

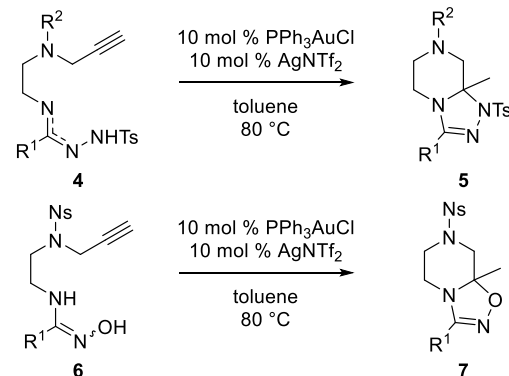
Fezolinetantは、更年期障害の症状の一つであるホットフラッシュの治療に向けた臨床研究が行われているNK3受容体拮抗剤である。Fezolinetantに含まれるトリアゾロピペラジ

ンは、様々な生物活性化合物に含まれる構造で化学的に安定な複素環である。著者は、fezolinetantのスキヤフォールドホッピングにより、自然環境中で分解を受けるNK3受容体拮抗剤の創製を行った。



第二章第一節：環境分解性を有する中心骨格の探索に向けた縮環ピペラジン骨格構築法の開発と応用

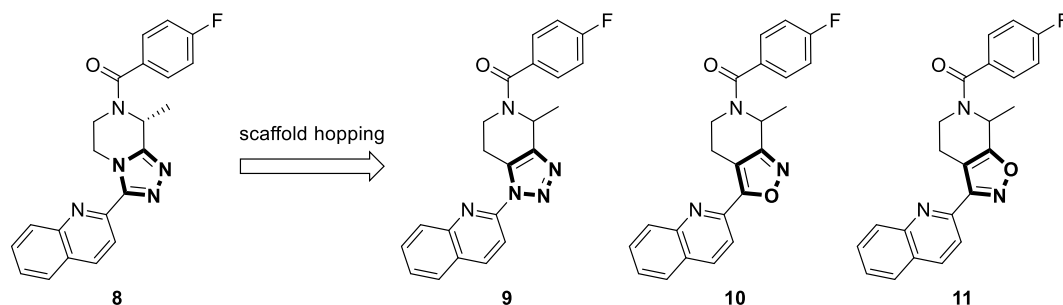
中心骨格であるトリアゾロピペラジンにメチル基を導入し脱芳香族化することで、環境中で分解しうる中心骨格となることを期待し、金触媒を用いた新規トリアゾロピペラジン骨格構築法の開発を行った。プロパルギル基とアミドラゾン在同一分子内に有する基質 **4** に対してカチオン性金触媒を作用させると、良好な収率でトリアゾロピペラジン **5** が得られた。また、基質 **6** を用いることでオキサ



ジアゾロピペラジン **7** を得ることに成功した。本反応で得られたオキサジアゾロピペラジン骨格からなるfezolinetant誘導体は、NK3受容体拮抗活性を示さなかった。一方で、オキサジアゾロピペラジン骨格が、p38MAPキナーゼ阻害剤の中心骨格として利用可能であることを明らかにした。

第二章第二節：自然環境中での分解特性を有するNK3受容体拮抗剤の探索

Fezolinetant誘導体 **8** に含まれるトリアゾール骨格について、NK3受容体拮抗活性を維持しつつ自然環境中で分解を受ける芳香族複素環への変換について検討を行った。加水分解や光反応による分解が期待される複素環に変換した誘導体 **9-11** は、いずれも中程度のNK3受容体拮抗活性を示した。このうち、イソキサゾロ[3,4-c]ピペリジン誘導体 **10** は太陽光を模倣した光照射により速やかに分解する性質を有しており、自然環境中での分解により活性成分が消失するNK3受容体拮抗剤となりうることを示唆された。



(論文審査の結果の要旨)

人や動物に投与する医薬品は、期待する効能を十分に発現し、副作用等を軽減する切れ味の良さが求められる。このような医薬品を創製するための創薬研究や、医薬品を合成する際の環境負荷を最小限にするためのプロセス化学研究は、これまで長きに渡って行われてきた。一方で、医薬品が体外に排出された後の環境への影響については、これまでほとんど注目されてこなかったのが実情である。最近になって、体外に排出された医薬品が自然環境や生態系を破壊したり、耐性菌の出現を助長するという新たな課題が見えてきた。本研究は、次世代の医薬品の創製に向けて、自然環境下で容易に分解される医薬品を開発することを目指した先進的な研究である。

第一章では、自然界で有効に活用できる酸化反応と光反応に着目し、既知のニューロキニン-3 (NK3) 受容体選択的拮抗薬をリード化合物とした構造展開を実施した。その結果、メルカプト基を導入した誘導体が目的の受容体拮抗活性を維持し、かつ酸化条件下において効率的に不活性化されることを見出した。さらに、そのメカニズムについて実験結果に基づいた十分な考察を行っている。第二章第一節では、複素環の新規構築法の開発を行った。得られた誘導体は、当初目的としていたNK3受容体拮抗作用を有していなかったが、p38 MAPキナーゼのサブタイプ選択性を示すことを明らかにした。第二節においては、関連する複素環を用いたスキャフォールドホッピングによって、NK3受容体拮抗作用と光分解性を併せ持つ化合物の探索を行い、有望な誘導体化合物を見出した成果が述べられている。

これらの研究成果は、これまでほとんど検討が行われていなかった医薬品の環境分解性に着目した有機化学的研究を推し進めた点において、高い学術的な価値を有する。また、具体的な研究成果として、新たな提案に基づいて複数の候補化合物を見出したことは高く評価できる。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、2019年2月18日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 2019年6月25日以降