

ネゴロ ノブユキ

氏 名 (本籍)	根来 伸行 (和歌山県)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	論博第 39 号
学位授与年月日	平成 25 年 7 月 15 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	糖尿病治療薬を指向した縮合環アルカン酸系 GPR40 作動薬の創薬研究
論文審査委員	主 査 教 授 宮田 興子 副 査 教 授 守安 正恭 副 査 教 授 吉野 伸 副 査 教 授 和田 昭盛

論文内容の要旨

【緒言】

糖尿病の約 90%を占める 2 型糖尿病は、インスリン感受性の低下を特徴とする病態で、しばしば膵 β 細胞からのインスリン分泌能の低下を伴う。長期にわたり高血糖状態が続くと、さまざまな大血管障害や小血管障害のリスクが高まるため、血糖値を適切にコントロールすることが、糖尿病の管理と治療に重要である。これまでスルホニルウレア系やグリニド系などのインスリン分泌促進薬が糖尿病治療の第一選択薬の一つとして利用されてきたが、その作用は細胞外のグルコース濃度に依存しないため、低血糖を引き起こす懸念がある¹⁾とともに、長期間の投与により膵 β 細胞の機能低下やアポトーシスを引き起こす懸念がある (二次無効)²⁾。このような背景から、グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促進する薬剤が、次世代の糖尿病治療薬として注目を集めている³⁾。

G protein-coupled receptor 40 (GPR40) は武田薬品工業において脱オーファン化された、膵 β 細胞に高発現する G タンパク質共役型受容体の一つである⁴⁾。その内因性リガンドである遊離脂肪酸 (FFA) は、GPR40 を介してグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促進することから、GPR40 作動薬は低血糖などのリスクが低く安全性の高い糖尿病治療薬になりうると期待されている。一方、多彩な生理作用を有する FFA は、長期暴露による脂肪毒性にも関与していることから、GPR40 に強力な活性を有し、かつ選択性の高い作動薬の創製が望まれている。

リガンド探索研究の結果、ドコサヘキサエン酸 (DHA, **1**) などの多価不飽和長鎖脂肪酸に強い GPR40 受容体作動活性が認められたことから、 π 電子相互作用や疎水性相互作用が受容体との結合に重要な役割を果たすことが示唆された (Figure 1)。本知見を基に 4-ベンジルオキシフェニルプロパン酸 **2** がシード化合物として見出され、さらに脂溶性側鎖の化学修飾が行われた結果、2',6'-ジメチルビフェニル基を有するフェニルプロパン酸誘導体 **3** が強力な受容体作動活性、および糖尿病モデルラットにおける経口グルコース負荷試験 (OGTT) で有意な耐糖能改善作用を示すことが判明した⁵⁾。一方、**3** はラットにおける血中持続が不十分であるとともに、内因性リガンドである遊離脂肪酸と同様に脂溶性が高く、生体内で非特異的な相互作用を示す懸念があった。そこで、代謝安定性の向上による薬物動態 (PK) プロファイルの改善と、脂溶性低減による受容体選択性に優

れた安全性の高い GPR40 作動薬の創出を目指し、本研究を実施した。

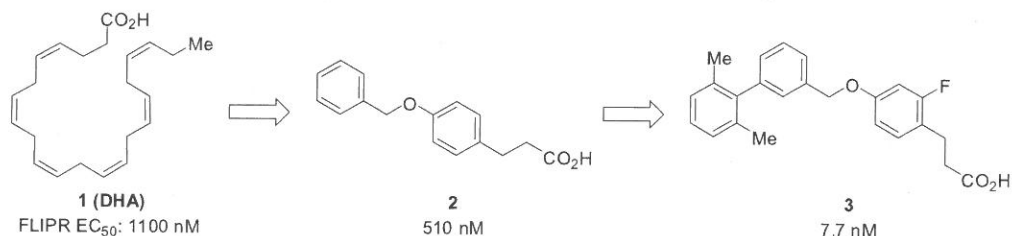


Figure 1. Identification of the lead compound 3.

第 1 章 良好な薬物動態プロファイルを有する GPR40 作動薬の創出: 縮合環アルカン酸誘導体の合成と生物活性^{6,7)}

リード創出研究で見出された 3 は、活性の発現に必須である分子右側のフェニルプロパン酸部位が β 酸化を受けて、血中から速やかに消失することが判明した。そこで、 β 酸化に対する耐性の獲得を意図して、 β 酸化に関与する酵素との反応点であるプロパン酸の α 位もしくは β 位とベンゼン環のオルト位で縮環構造を形成させる薬物設計を行った (Figure 2)。まず、GPR40 受容体に対する高い結合親和性を有する部分構造である 2',6'-ジメチルビフェニルメチル基を固定して、縮合環アルカン酸部位の検討を実施した (一般式 A)。さらに、活性と PK プロファイルの観点で好ましい縮合環アルカン酸構造を見出した後、再度その骨格に適した脂溶性部分構造を探索する計画を立案した (一般式 B)。

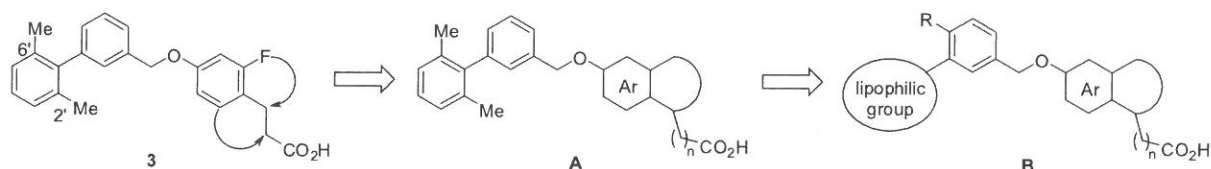
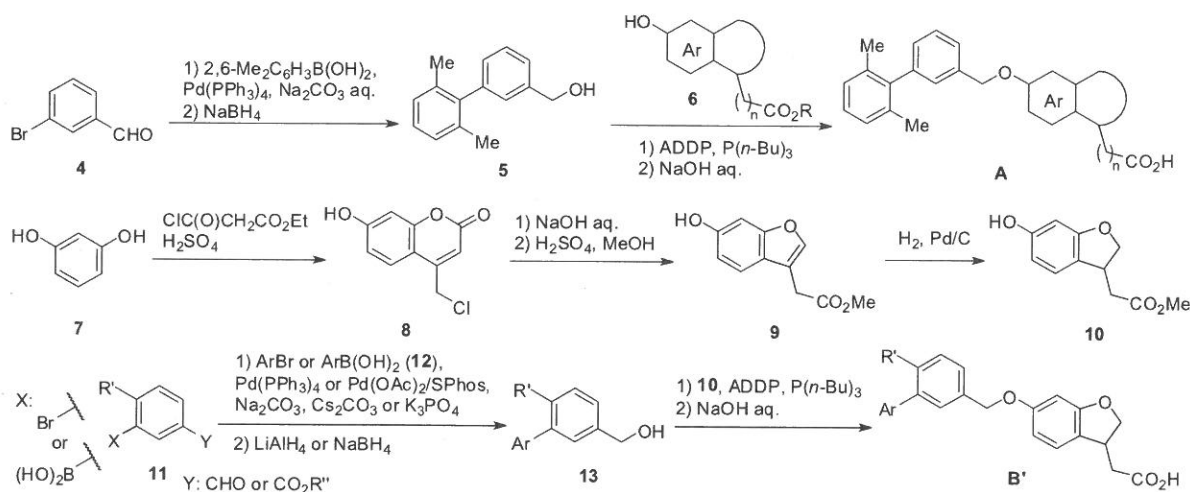


Figure 2. Design of fused-ring alkanolic acids.

(i) 縮合環アルカン酸誘導体の合成

Figure 2 の一般式 A に示す各種縮合環アルカン酸誘導体は、3-ブロモベンズアルデヒド (4) と 2,6-ジメチルフェニルボロン酸との鈴木カップリングの後、ホルミル基を還元して得たアルコール 5 と、別途合成した各種フェノール 6 との光延反応、続く加水分解により合成した (Scheme 1)。

Scheme 1.

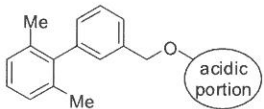
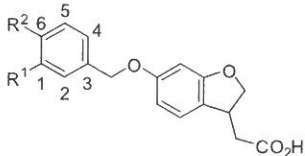
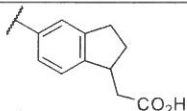
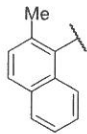
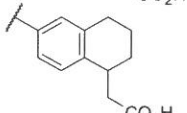
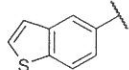
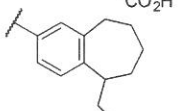
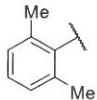
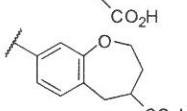
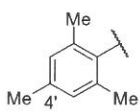
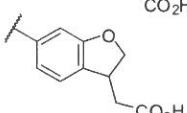
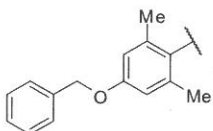
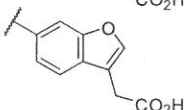
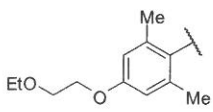
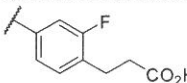


また一般式 **B** に相当する、縮合環アルカン酸部位をジヒドロベンゾフラン酢酸に固定して脂溶性部分構造を変換した誘導体 **B'** は、分子末端と分子中央にそれぞれ相当する臭化アリールおよびアリールボロン酸 (**11**, **12**) から合成したアルコール **13** と、レゾルシノール (**7**) から合成したフェノール **10** との光延反応、続く加水分解により合成した。

(ii) 縮合環アルカン酸誘導体の生物活性

まずヒト受容体作動活性を検討したところ、非芳香 5 員環または 6 員環が縮環した縮合環アルカン酸誘導体 **14** および **15** は、フェニルプロパン酸誘導体 **3** に匹敵する受容体作動活性を示したが、7 員環誘導体 **16** では活性が減弱した (Table 1)。興味深いことに、**16** におけるプロパン酸の結合部位を β 位から α 位に移動させた類縁体 **17** では、受容体作動活性が回復した。これらの結果から、縮環の大きさやプロパン酸のどの位置で縮環構造を形成しているかに因らず、カルボン酸とベンゼン環が適切な配置を取ることが、強力な活性を示すために重要であることがわかった。また、**17** と **18** の結果から、縮環部への酸素原子の導入による影響はほとんどないことが判明した。一方、ベンゾフラン誘導体 **19** のような平面性の高い芳香族縮合環誘導体では活性が減弱したことから、縮環部に sp^3 炭素を有する誘導体の方が好ましいことがわかった。

Table 1. In Vitro Activities of Fused-Ring Alkanoic Acids

								
Compd	acidic portion	FLIPR EC ₅₀ (μM) human	binding K _i (μM) human/rat	Compd	R ¹	R ²	FLIPR EC ₅₀ (μM) human	binding K _i (μM) human/rat
14		0.033	0.21/0.52	20		H	0.021	0.041/0.47
15		0.027	0.059/3.7	21		H	0.18	0.57/>10
16		0.94	2.4/>10	22		OBn	0.010	0.0069/0.17
17		0.070	0.27/>10	23		H	0.033	0.036/0.13
18		0.027	0.17/1.1	24		H	0.028	0.018/0.10
19		4.9	>10/>10	25		H	0.028	0.032/0.20
3		0.0077	0.032/0.054					

また、ヒト受容体結合親和性については、ヒト受容体作動活性との良い相関が認められた。一方、ラット受容体結合親和性については、縮環部が小さい誘導体の方が強い傾向を示し (5員環 **14**, **18** > 6員環 **15** > 7員環 **17**)、活性の種差が認められた。

続いて骨格をジヒドロベンゾフランに固定して、脂溶性側鎖の構造変換を行った。立体的にかさ高い2-メチル-1-ナフチル基を有する **20** は、強力な受容体作動活性および受容体結合親和性を示した。一方、中央ベンゼン環との立体障害が小さい5-ベンゾチエニル体 **21** では受容体作動活性が低下した。分子中央ベンゼン環6位にかさ高いベンジルオキシ基を導入した **22** は、本系統誘導体の中で最強の受容体作動活性とヒト受容体結合親和性を示した。次に、ビフェニル4'位への置換基導入を検討した。メチル基を導入した **23** は強力なヒト/ラット受容体結合親和性を示し、さらにかさ高い4'-ベンジルオキシ基を導入した **24** やある程度の極性を有する4'-(2-エトキシエトキシ)体 **25** も強力な活性を示した。本結果は、ビフェニル4'位への置換基導入がヒト/ラット受容体結合親和性に好ましい影響を与えるだけでなく、ドラッグライクネスの調節が可能となるさまざまな官能基が許容される可能性を示した重要な知見である。

次に、ウシロドプシンの結晶構造⁸⁾を基に作成した GPR40 ホモロジーモデルを用いて、ヒト-ラット間の種差が生じた原因を解析した (Figure 3)。リガンド結合ポケット付近のアミノ酸残基で相違が認められるのは、ヒト受容体における Leu186 (TM5, TM: transmembrane) のみと考えられ、この残基がラット受容体では Phe に置換されている。5員環が縮環した **18**、6員環が縮環した **15**、および7員環が縮環した **17** を用いて重ね合わせを行った結果、ちょうどこれら誘導体の縮環部がラット受容体の Phe 近傍に位置する結合モードが得られ、縮環部が大きくなるほど Phe との立体反発が大きくなると推定された。このように、ヒト-ラット間の結合親和性に関する種差は、アミノ酸残基の置換により生じたりリガンド結合ポケットの大きさの違いにより生じていることが、ホモロジーモデルから示唆された。

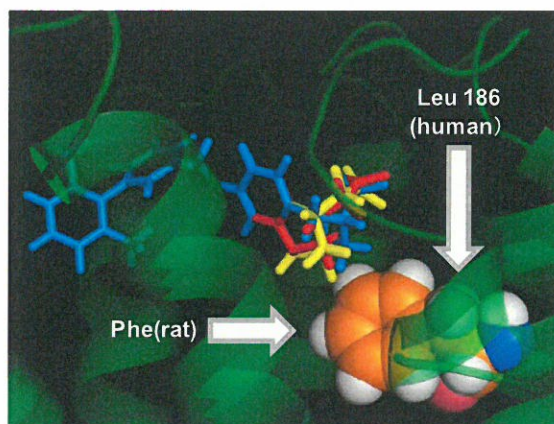


Figure 3. Docking model of GPR40 in complex with **15**, **17**, and **18**.

次に、強力な GPR40 受容体作動活性および受容体結合親和性を示した縮合環アルカン酸誘導体について、ラット PK 試験を実施した (Table 2)。

その結果、いずれの誘導体も期待通り良好な PK プロファイルを示し、特に化合物の消失速度を示すクリアランス値 (CL_{total}) の低下と、血中での暴露を示す曲線下総面積値 ($AUC_{po,0-8h}$) の向上が認められた。中でも環状エーテル誘導体 **17** および **18** が良好なプロファイルを示した。最も強力な活性を示した6-ベンジルオキシフェニル体 **22** は、クリアランス値が大きく $AUC_{po,0-8h}$ も低かった。ビフェニル4'位にメチル基を導入すると (**23**)、血漿中での暴露量は減少したが、そのベンジル位を酸素原子に置き換

Table 2. Rat PK Profiles for Fused-Ring Alkanoic Acids^a

compd	CL_{total} (mL/h/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{po,0-8h}$ (ng·h/mL)	F (%)
14	464	285.1	1.67	1701.3	47.8
15	782	220.7	1.33	925.7	56.9
17	293	606.6	1.33	2801.4	68.6
18	296	449.7	2.67	2357.3	69.4
22	1708	84.9	1.00	308.9	52.4
23	625	162.8	2.67	698.7	43.3
24	414	316.9	2.00	1687.8	69.4
25	211	465.4	2.67	2837.4	59.5
3	900	86.0	1.50	249.0	21.5

^a Rat cassette dosing at 0.1 mg/kg, iv and 1 mg/kg, po. All values are averages of 3 rats. F indicates bioavailability.

えた 4'-アルコキシアナログ (**24**, **25**) は、良好な PK プロファイルを示した。特に、4'-(2-エトキシエトキシ)体 **25** は、最もクリアランス値が低く、最も高い血漿中への暴露を示した。このように、縮合環アルカン酸誘導体は総じて低いクリアランス値と高い $AUC_{po,0-8h}$ を示したが、その効果はフェニルプロパン酸部の β 酸化が抑制されたことに起因すると考えられる。従って、縮合環を形成させることは、血中持続性の高い化合物を見出すための効果的な戦略になると考えられる。

化合物 **25** は、雌性 Wistar fatty ラットを用いた OGTT で、糖負荷 1 時間前または 4 時間前の投与で有意なインスリン分泌促進作用と血糖上昇抑制作用を示した。本知見は、**25** が長時間作用型の GPR40 作動薬として有効に機能したことを示すものである。

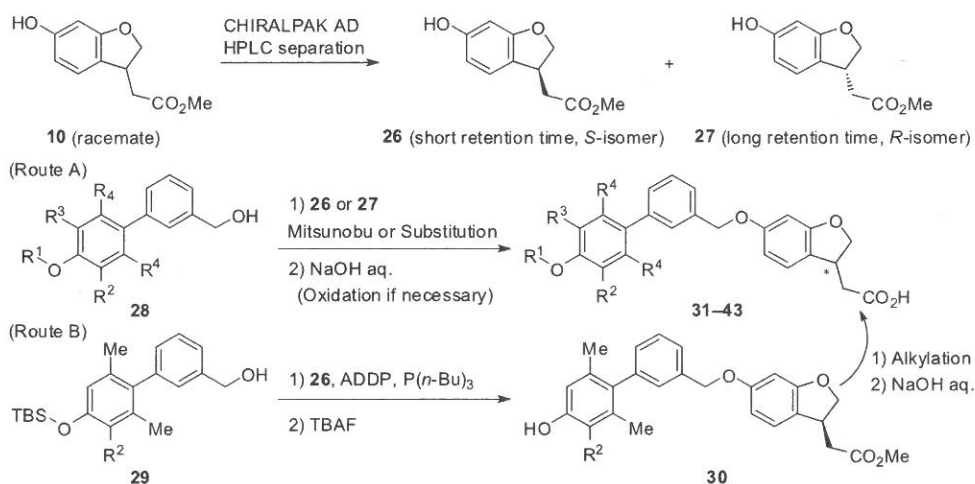
第 2 章 創薬を指向した GPR40 作動薬の最適化研究: 極性官能基を有するジヒドロベンゾフラン酢酸誘導体の合成と生物活性^{6,9)}

第 1 章で見出した **25** は長時間作用型 GPR40 作動薬のコンセプトを立証したものの、in vivo 試験における有効薬効量はまだ高く (10 mg/kg)、加えて脂溶性も依然として高かった (LogD : 3.83)。臨床開発可能な安全性の高い GPR40 作動薬の創出を目的として、脂溶性を低下させるべく、極性置換基の導入を検討した。その際、GPR40 の内因性リガンドである FFA が、HepG2 細胞におけるカスパーゼ 3/7 の酵素活性を促進しアポトーシスを誘導することが報告されている¹⁰⁾ ことから、カスパーゼ 3/7 活性を毒性のマーカーとして評価した¹¹⁾。

(i) ジヒドロベンゾフラン酢酸誘導体の合成

上述の方法で合成したラセミ体のジヒドロベンゾフラン中間体 **10** を CHIRALPAK AD カラムを用いた HPLC 分取により、*S* 体のエナンチオマー **26** と *R* 体 **27** をそれぞれ得た (Scheme 2)。目的とする誘導体は、先にビフェニル 4' 位に置換基を導入したアルコール **28** を用いる Route A、あるいは TBS 基で保護したアルコール **29** から合成した 4'-ヒドロキシビフェニル中間体 **30** を経由する Route B を適宜利用して合成した。

Scheme 2.



(ii) ジヒドロベンゾフラン酢酸誘導体の生物活性

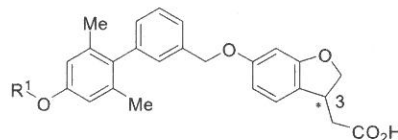
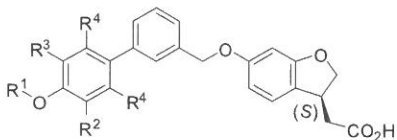
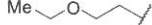
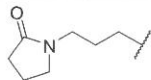
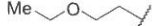
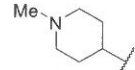

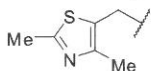

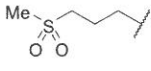
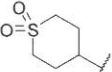
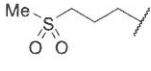
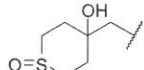
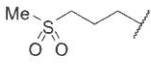
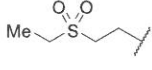
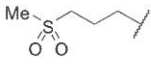
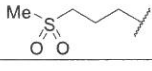
先に見出した **25** の光学活性体を用いてジヒドロベンゾフラン環 3 位の立体化学の影響を検証し

た (Table 3)。その結果、(*S*)-エナンチオマー **31** は対応する(*R*)-エナンチオマー **32** よりも強力な受容体作動活性を示した。この *R* 配置よりも *S* 配置が好ましい傾向は、オキセタニルオキシ体においても同様に認められた (**33** vs. **34**)。以上の検討で、好ましい立体配置を同定したことから、以降の検討は *S* 体を用いて実施した。

ビフェニル 4'位にエーテル (**31**, **33**)、スルホン (**35–38**)、アミド (**39**)、アミン (**40**)、およびヘテロ芳香環 (**41**) などの多様なかさ高さと極性を有する官能基が、活性面で許容されることがわかった。さらに、ビフェニル 4'位の置換基を(3-メチルスルホニル)プロポキシ基に固定してビフェニル部位の置換基変換を行ったところ、いずれの誘導体 (**42–45**) においても良好な受容体作動活性が保持されることが判明した。本結果から、受容体のリガンド結合ポケットは、ビフェニル 4'位が位置する近傍に大きな空間を有することが示唆された。従って、この部位は化合物の脂溶性、薬物動態や毒性などの ADME-Tox (absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicology) プロファイルの調節に利用可能と考えられる。カスパーゼ-3/7 活性に関しては、脂溶性の指標である Log*D* 値が相対的に高いエーテル誘導体 (**31–34**) やチアゾール誘導体 **41**、あるいは 2',6'-ジエチル体 **42** や 3',5'-ジクロロ体 **45** が強い傾向を示した。

このように、いずれの化合物も同等の受容体作動活性を示したが、幾つかの誘導体はその脂溶性の向上に伴ってカスパーゼ-3/7 活性が発現した。以上の結果に基づき、**35–40** および **43**, **44** の 8 化合物を精査化合物として選定した。

Table 3. In Vitro Activities of (2,3-Dihydro-1-benzofuran-3-yl)acetic Acids

														
Compd	R ¹	Stereo	FLIPR EC ₅₀ (μM) human	Caspase -3/7	LogD	Compd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	FLIPR EC ₅₀ (μM) human	Caspase -3/7	LogD	
31		S	0.016	1.5	3.86	39		H	H	Me	0.017	3.9	3.22	
32		R	0.29	10.5	3.86	40		H	H	Me	0.019	-1.3	3.10	
33		S	0.018	21.1	3.88	41		H	H	Me	0.018	23.1	4.27	
34		R	0.27	20.9	3.88	42		H	H	Et	0.017	12.4	3.17	
35		S	0.022	-2.5	2.75	43		Me	Me	Me	0.018	-1.1	3.12	
36		S	0.013	-1.8	2.43	44		F	H	Me	0.016	-1.1	2.68	
37		S	0.014	-1.3	2.73	45		Cl	Cl	Me	0.017	16.1	3.53	
38		S	0.016	-2.1	2.58									

次に、強力な GPR40 受容体作動活性を有し、カスパーゼ-3/7 活性化作用をもたない化合物について、絶食ラットを用いたカセットドージング試験により、経口投与での PK プロファイルを評価し

た。In vivo での薬効評価試験を念頭に置き、化合物の投薬 1 時間後と 4 時間後の血中濃度 (C_{1h} および C_{4h}) とその他のパラメータ (C_{max} , T_{max} , AUC_{0-8h}) を算出した (Table 4)。その結果、スルホニル誘導体 (**35–38**, **43**, **44**) は概して好ましい PK プロファイルを示した。全 8 化合物のうち、良好な PK プロファイル、とりわけ長い血中持続性を示した化合物 **35**, **37–40** および **44** を薬理試験に供した。

選択した 6 化合物のうち、3 化合物 (**35**, **38** および **44**) が顕著な in vivo 作用を示したが、最も強力な薬効を示し、かつ低い $\log D$ 値を有する **38** を臨床試験候補化合物に選択し、さらなる精査を実施した。

GPR40 は、GPR41¹²⁾、GPR43¹²⁾、GPR120¹³⁾ を含む、遊離脂肪酸を内因性リガンドとする受容体ファミリーに属している。そこで、**38** を始めとする合成リガンドの薬効が真に GPR40 を介しているかどうかを確認する目的、および他の脂肪酸関連受容体に対する作用に起因する副作用の懸念を払拭する目的で、上記受容体に対する選択性を評価した。その結果、**38** は脂肪酸をリガンドとする他の受容体に対しては作用を示さず ($EC_{50} > 10 \mu M$)、優れた GPR40 選択性を示した。

また、化合物 **38** が優れた PK プロファイルを示した要因を探るために、代謝物解析を行った。血漿中の主要構成成分は、ラット、イヌの双方において **38** の未変化体であり、 β 酸化代謝物は確認されなかった。本結果から、フェニルプロパン酸に縮環構造を導入することで β 酸化を抑制するという合成デザインの妥当性が証明された。

以上の結果を基に、**38** の薬効精査を実施した。雌性 Wistar fatty ラットを用いて OGTT を行った結果、用量依存的 (0.3–3 mg/kg) に血糖上昇を抑制し (Figure 4A)、インスリン分泌を促進した (Figure 4B)。

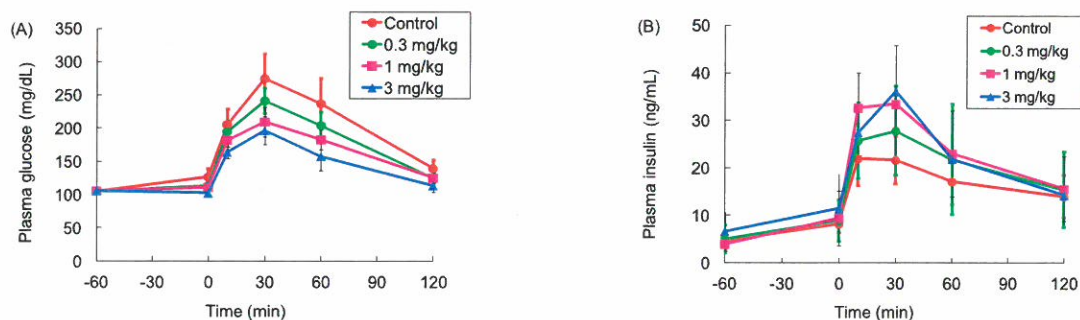


Figure 4. Effects of **38** (hemihydrate) during a 1H-OGTT in female Wistar fatty rats. (A) and (B) show time-dependent changes of plasma glucose and plasma insulin 1 hour after oral administration of **38** (hemihydrate) followed by 1 g/kg oral glucose challenge, respectively. Values are mean \pm SD ($n = 6$).

【結論】

フェニルプロパン酸誘導体の PK プロファイル改善を目的として、 β 酸化に脆弱なプロパン酸部位を環化させた縮合環アルカン酸をデザインし、誘導体合成を行った。構造活性相関研究の結果、5~7 員の非芳香環がベンゼン環に縮環した誘導体が、フェニルプロパン酸誘導体に匹敵するヒト受容体作動活性および受容体結合親和性を有し、期待通り良好な経口吸収性および血中持続性を示すことを見出した。中でも分子末端に 2-エトキシエトキシ基を有するジヒドロベンゾフラン酢酸誘導

Table 4. Rat PK Profiles for Dihydrobenzofuranylacetic Acids^a

compd	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	C_{1h} (ng/mL)	C_{4h} (ng/mL)
35	2667.7	0.70	13007.6	2614.2	1621.0
36	1082.4	1.00	5210.4	1082.4	638.8
37	1941.3	1.17	9621.7	1737.7	1240.0
38	1883.5	2.00	11840.4	1855.6	1601.7
39	626.4	1.83	3474.9	566.8	477.3
40	743.6	1.58	4372.3	578.0	574.5
43	1275.2	0.67	3963.9	1152.2	340.5
44	2033.3	0.50	8036.1	1541.1	966.6

^a Rat cassette dosing at 1 mg/kg, po (fasted). All values are averages of 3 rats.

体 **25** は、糖尿病モデルラットを用いた OGTT において、投薬 1 時間後および 4 時間後に実施した糖負荷によるインスリン分泌を有意に促進するとともに、血糖上昇を抑制した。次に、**25** をリード化合物として、脂溶性低減と薬効増強を目的とした構造変換を実施した。その結果、ジヒドロベンゾフラン 3 位の立体化学は活性に重要であり *S* 体がユートマーであること、また分子末端ビフェニル部の 4' 位にスルホニル基を有する化合物が、活性を保持しつつ低い Log*D* 値を有し、かつ良好な PK プロファイルを示すことを見出した。中でも **38** は、低脂溶性でかつ強力なヒト GPR40 受容体作動活性を示し、脂肪酸をリガンドとする GPCR (GPR41、GPR43、GPR120) に対する優れた選択性を示した。また、**38** の詳細な PK 試験および代謝物解析から、β 酸化に由来する代謝物は確認されず、非常に良好な PK プロファイルを示した。さらに糖尿病モデルラットにおいて、有意なインスリン分泌促進作用および血糖上昇抑制作用を示した。世界初の GPR40 作動薬としての上市を目指し、**38** (TAK-875: Fasiglifam) の臨床第 3 相試験を実施中である。

【文献】

- 1) Burge, M. R.; Sood, V.; Sobhy, T. A.; Rassam, A. G.; Schade, D. S. *Diabetes, Obesity and Metabolism* **1999**, *1*, 199–206.
- 2) Maedler, K.; Carr, R. D.; Bosco, D.; Zuellig, R. A.; Berney, T.; Donath, M. Y. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *90*, 501–506.
- 3) Drucker, D. J.; Nauck, M. A. *Lancet* **2006**, *368*, 1696–1705.
- 4) Itoh, Y.; Kawamata, Y.; Harada, M.; Kobayashi, M.; Fujii, R.; Fukusumi, S.; Ogi, K.; Hosoya, M.; Tanaka, Y.; Uejima, H.; Tanaka, H.; Maruyama, M.; Satoh, R.; Okubo, S.; Kizawa, H.; Komatsu, H.; Matsumura, F.; Noguchi, Y.; Shinohara, T.; Hinuma, S.; Fujisawa, Y.; Fujino, M. *Nature* **2003**, *422*, 173–176.
- 5) Sasaki, S.; Kitamura, S.; Negoro, N.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Suzuki, N.; Santou, T.; Kanzaki, N.; Harada, M.; Tanaka, Y.; Kobayashi, M.; Tada, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Yamamoto, Y.; Fukatsu, K.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1365–1378.
- 6) Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Harada, A.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Kogame, A.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 290–294.
- 7) Negoro, N.; Sasaki, S.; Ito, M.; Kitamura, S.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Suzuki, M.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1538–1552.
- 8) Li, J.; Edwards, P. C.; Burghammer, M.; Villa, C.; Schertler, G. F. X. *J. Mol. Biol.* **2004**, *343*, 1409–1438.
- 9) Negoro, N.; Sasaki, S.; Ito, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Suzuki, M.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Morohashi, A.; Nonaka, Matsunaga, S.; M.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3960–3974.
- 10) Song, Z.; Song, M.; Lee, D. Y. W.; Liu, Y.; Deaciuc, I. V.; McClain, C. J. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, *101*, 262–268.
- 11) Kepp, O.; Galluzzi, L.; Lipinski, M.; Yuan, J.; Kroemer, G. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, *10*, 221–237.
- 12) Brown, J. A.; Goldsworthy, S. M.; Barnes, A. A.; Eilert, M. M.; Tcheang, L.; Daniels, D.; Muir, A. I.; Wigglesworth, M. J.; Kinghorn, I.; Fraser, N. J.; Pike, N. B.; Strum, J. C.; Stepleski, K. M.; Murdock, P. R.; Holder, J. C.; Marshall, F. H.; Szekeres, P. G.; Wilson, S.; Ignar, D. M.; Foord, M. S.; Wise, A.; Dowell, S. J. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 11312–11319.
- 13) Hirasawa, A.; Tsumaya, K.; Awaji, T.; Katsuma, S.; Adachi, T.; Yamada, M.; Sugimoto, Y.; Miyazaki, S.; Tsujimoto, G. *Nat. Med.* **2005**, *11*, 90–94.

論文審査の結果の要旨

GPR40 は、膵 β 細胞に選択的かつ高発現する G タンパク質共役型受容体 (GPCR) の一つで、グルコース濃度依存的なインスリン分泌に関与することから、GPR40 の強力かつ選択的な作動薬は、新規メカニズムを有する画期的な糖尿病治療薬になることが期待される。申請者は臨床投与可能な糖尿病治療薬の創製を目的として、縮合環アルカン酸系 GPR40 作動薬の合成研究を行い、下記の知見を得た。

リード化合物であるフェニルプロパン酸誘導体は強力な薬効を示したものの、 β 酸化に脆弱なため血中からの消失が早く、内因性リガンドと同様に脂溶性が高かった。そこで β 酸化回避を指向して縮合環アルカン酸誘導体をデザイン、合成した結果、5~7 員環が縮環した誘導体、中でもジヒドロベンゾフラン誘導体が強力な活性と良好な薬物動態プロファイルを示すことを見出した。そこで脂溶性側鎖と縮環部位の検討を行い、分子末端にエトキシエトキシ基を有するビフェニル誘導体を経口グルコース負荷試験で持続的な薬効を示すことを明らかにした。続いて、創薬を指向した GPR40 作動薬の最適化研究として、分子末端への極性基導入を検討した。その過程において、分子末端に各種極性官能基、中でもスルホニル基を有するジヒドロベンゾフラン誘導体が強力な活性を示し、毒性の指標である Caspase-3,7 活性を示さないことを見出した。良好なプロファイルを示した化合物について、薬物動態試験、*in vivo* 薬効試験を実施し、精査化合物として **38** を選択した。化合物 **38** は、脂肪酸をリガンドとする他の GPCR に対して作用を示さず高い GPR40 選択性を有し、また優れた薬物動態プロファイルを示した。さらに **38** の β 酸化代謝物は認められず、デザインコンセプトの妥当性が証明された。現在、**38** (TAK-875: Fasiglifam) の臨床第 3 相試験を実施中である。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。