


論文内容要旨（和文）

氏名 加藤 泰祐 論文題目 含窒素複素環式化合物誘導体の合成法開発と創薬研究への応用

含窒素複素環式化合物は、様々な医薬品および薬理活性物質中に散見される化合物であり、これまで創薬研究において多くの注目を集めてきた。例えば、含窒素複素環式化合物は、内在する窒素原子を介して標的タンパク質との相互作用を獲得し、薬理活性に影響を与える。故に、含窒素複素環式化合物誘導体の合成法を開発することは、薬理活性物質の簡便な合成や精密な設計を実現し、ひいては迅速な構造活性相関の取得につながる。また、新たな合成法開発は、ユニークな化学構造を有する化合物の合成を可能とし、独自性の高い医薬候補物質の創出に貢献する。

本学位論文は、著者が創薬研究への応用を指向して開発した、新規含窒素複素環式化合物誘導体の合成法をまとめたものである。本論文は全4章から成り、各章において合成法開発と創薬研究への応用について詳述している。以下に各章の概略を示す。

【第1章】PKC θ (Protein Kinase C theta) 選択的ヒンジバインダーとしての1, 3-ジヒドロ-2*H*-イミダゾ [4, 5-*b*] ピリジン-2-オン誘導体の合成法開発とPKC θ 阻害剤を指向した創薬研究：PKC θ 選択的阻害剤を創出する過程で、PKC θ とその他キナーゼとの選択性を獲得するため、それぞれのキナーゼのヒンジ領域の差異に注目した。その結果、PKC θ に特徴的な親水性領域を見出し、その領域を利用できるヒンジバインダーとして1, 3-ジヒドロ-2*H*-イミダゾ [4, 5-*b*] ピリジン-2-オンをデザインし、誘導体の合成法を開発した。この合成法開発により、PKC θ 選択的阻害剤の合成が可能となり、*in vivo*試験にて薬効を示すツール化合物を創出につながった。

【第2章】3位に置換基を有する2, 6-ジフルオロピリジンの簡便合成法を基軸とする、2, 3, 6-三置換ピリジン誘導体の合成法開発：薬理活性物質に頻繁に見られる2, 3, 6-三置換ピリジンの簡便合成法を開発した。市販品、あるいは市販品から誘導可能な3位に置換基を有する2, 6-ジクロロピリジンを、ジメチルスルホキシド溶媒中でフッ化セシウムと加熱攪拌することで、容易に3位に置換基を有する2, 6-ジフルオロピリジンへ変換する合成法を見出した。これまでの3位に置換基を有する2, 6-ジフルオロピリジンは、極端な高温・低温あるいは禁水試薬を用いて合成されていたことと比較すると、より簡便に合成できるようになったと言える。得られた3位に置換基を有する2, 6-ジフルオロピリジンに対して、芳香族求核置換反応を2度実施することで、2位および6位へ様々な求核剤を導入し、多種多様な2, 3, 6-三置換ピリジンが合成できることを示した。


氏 名 加藤 泰祐

【第3章】3位に置換基を有する2,6-ジフルオロピリジンへの芳香族求核置換反応を利用した新規PKC θ 阻害剤の創出：第2章で詳述した合成法を利用して、2,3,6-三置換ピリジン構造を有する薬理活性物質を簡便に合成できることを示した。PKC θ 阻害剤として報告された2,3,6-三置換ピリジンを、3位に置換基を有する2,6-ジフルオロピリジンから合成した。種々の3位に置換基を有する2,6-ジフルオロピリジンに対して、ヒンジバインダーを2位へ、疎水性置換基を有する求核剤を6位へ、芳香族求核置換反応により導入した。これによりPKC θ 阻害活性を有する、マクロライド化合物を含む多様な2,3,6-三置換ピリジンが合成できることを示した。

【第4章】蛍光色素 BODIPY FL プロピオン酸の大量合成法開発と BODIPY ラベル化蛍光プローブのパラレル合成：蛍光色素 BODIPY によりラベル化された薬理活性物質は、その物質の細胞内外での存在の可視化や、創薬ターゲットとなるタンパク質に対する直接結合を確認するアッセイ系の構築など、様々な生物試験に利用されている。生物試験における利用価値が高い一方、適切な BODIPY ラベル化蛍光プローブを見出すことは簡単なことではなかった。何故なら市販されている BODIPY は非常に高額であると共に、簡便な合成法もないため、合成できる蛍光プローブの数に限度があったためである。さらに、最初に合成される蛍光プローブは、ターゲットに対する十分な親和性を示さないことも多く、引き続き試行錯誤が要求される。そこで、著者は BODIPY の合成法を改良し、大量合成を達成した。続いて、得られた BODIPY を用いて、パラレル合成技術を利用した蛍光プローブの多検体同時合成を実施した。その結果、適切な活性を有する BODIPY ラベル化 ERR α 逆作動剤を、一度のパラレル合成により見出せることを示した。

以上のように、著者は1,3-ジヒドロ-2*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-2-オン誘導体、2,3,6-三置換ピリジン誘導体、BODIPY ラベル化蛍光プローブといった含窒素複素環式化合物誘導体の合成法を開発し、PKC θ 阻害剤及びERR α 逆作動剤の創出に応用した。本論文は、含窒素複素環式化合物誘導体の合成法開発が医薬候補物質の精密設計、迅速な構造活性相関取得による創薬サイクルの加速化、独自性の高い分子骨格を有する薬理化合物の創出、希少価値の高い中間体の大量供給を通して創薬研究に貢献した実例を記述したものである。

論文内容要旨 (英文)

氏名 加藤 康祐 

論文題目 Development of synthetic schemes for nitrogen-containing heterocyclic derivatives and application in drug discovery

Nitrogen-containing heterocycles are an attracting scaffold in drug discovery since a wide variety of medicines and biologically active compounds consists of the scaffold. For example, A nitrogen atom of the structure plays an important role to interact with a protein through a hydrogen bonding interaction in drug discovery. Therefore, development of synthetic schemes for nitrogen-containing heterocyclic derivatives contributes to not only a precise design and facile synthesis of drug candidates but generation of compounds having a unique and novel structure.

The thesis describes a development of synthetic schemes for nitrogen-containing heterocyclic derivatives which is oriented to drug discovery. It includes 4 chapters and each chapter gives clear details about a development of a synthetic scheme and application of it in drug discovery.

1st chapter describes "Development of a synthetic scheme for 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one as a selective PKC θ hinge binder and application to the synthesis of PKC θ inhibitors". In the course of identification of a selective PKC θ inhibitor, the hydrophilic region around the hinge region of PKC θ , which was unique to PKC θ , was utilized by introducing 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one as a hinge binder. Potent and selective PKC θ inhibitors were synthesized and evaluated in *in vivo* efficacy test.

2nd chapter describes "Facile preparation of 3-substituted 2,6-difluoropyridines which are applied to the synthesis of 2,3,6-trisubstituted pyridines". Simpler reaction conditions to synthesize various 3-substituted 2,6-difluoropyridines were discovered. Continuously, nucleophilic aromatic substitutions to the carbon-fluorine bonds at 2- and 6-position easily led to preparation of a multiple of 2,3,6-trisubstituted pyridines.

3rd chapter describes "Practical application of 3-substituted 2,6-difluoropyridines in drug discovery and facile synthesis of novel PKC θ inhibitors". 3-Substituted 2,6-difluoropyridines described in 2nd chapter were used in drug discovery, which provided 2,3,6-trisubstituted pyridines as novel PKC θ inhibitors including macrocyclic derivatives.

氏 名 加藤 泰祐

4th chapter describes "Parallel fluorescent probe synthesis based on the large-scale preparation of BODIPY FL propionic acid". Bulk synthesis (50 g) of BODIPY FL propionic acid, a well-known fluorophore, was achieved through optimization of the synthetic procedure. With this large quantity of BODIPY, parallel synthesis of BODIPY-labeled ligands with ERR α inverse agonistic activity was performed to quickly identify a fluorescent probe for ERR α .

The author developed synthetic schemes for 1,3-dihydro-2*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridin-2-one derivatives, 2,3,6-trisubstituted pyridines, and BODIPY-labeled fluorescent probes and contributed to the identification of PKC θ inhibitors and BODIPY-labeled ERR α inverse agonists.

学位論文の審査及び学力確認の結果の要旨

平成29年 8月10日

理工学研究科長 殿

論文博士論文審査委員会

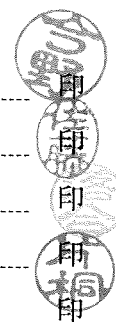
主査 今野 博行

副査 佐藤 慎吾

副査 落合 文吾

副査 片桐 洋史

副査



学位論文の審査及び学力確認の結果を下記のとおり報告します。

記

論文申請者	氏名 加藤 泰祐		
論文題目	含窒素複素環式化合物誘導体の合成法開発と創薬研究への応用		
学位論文審査結果	合格	論文審査年月日	平成29年 7月26日～ 平成29年 8月 2日
論文公聴会	平成29年 8月 2日	場 所	工学部3号館3-2307号室
学力確認結果	合格	学力確認年月日	平成29年 8月 2日

学位論文の審査結果の要旨 (1,000字程度)

含窒素複素環式化合物は様々な医薬品や生理活性物質に豊富に含まれ、創薬研究において注目されてきた。従ってこれらの効率的な合成法の開発は、医薬品開発研究を強力に押し進める。本論文では含窒素複素環式化合物イミダゾール、ピリジン、ピロロールに焦点を当て新規性の高い合成法の開発とそれらを用いた創薬研究を展開している。

第1章ではプロテインキナーゼC θ (PKC θ) 選択的ヒンジバインダーとしての1,3-ジヒドロ-2*H*-イミダゾ[4,5-*b*]ピリジン-2-オン誘導体の合成法を開発し、代謝安定な PKC θ 高選択的誘導体の開発に成功している。流れるような構造展開は実践的で質が高い。第2章は3位に置換基を有する2,6-ジフルオロピリジンの簡便合成とそれを用いた2,3,6-三置換ピリジン誘導体の合成法開発である。容易に入手可能となった2,6-ジフルオロピリジンに様々な誘導体の導入を可能とした新規性の高い複素環化合物の合成法である。今後のピリジン誘導体合成には欠くことのできない方法論へ発展する可能性を秘めており、興味深い成果である。第3章では前章の方法論を用いた新規 PKC θ 阻害剤の創出に挑んでいる。すなわち、第1章で得られている豊富な知見をもとにピリジン誘導体を用いた創薬研究への展開を実践する独自性の高い戦略である。その結果、ヒンジバインダーを3位へ、疎水性置換基を6位へ導入することで高活性誘導体の発見に至っており、申請者のアイデアが豊富に盛り込まれている。第4章では蛍光色素 BODIPY FL プロピオン酸の大量合成法の開発とそれを用いたパラレル合成による多検体同時合成の展開を行っている。高価な試薬はしばしば研究の進展を妨げるが、申請者は高価な蛍光物質 BODIPY の効率的な合成法を開拓し、入手を容易にした。さらに BODIPY ラベル化 ERR α 逆作動剤をパラレル合成によって見出すことに成功した。この成果は本研究分野へのインパクトが大きく、多くの研究者にとって朗報となろう。本研究の成果は、4報の学術論文(英文)と国際学会要旨に掲載され、当該専攻の審査基準を満たしている。以上より、博士(工学)の学位論文として価値と水準を十分に満たしており、合格と判断した。

一方で学位論文公聴会は本学の規定に従い、主査及び副査3名が同席した学位論文に関する50分の口頭発表、ならびに40分の質疑応答を実施した。研究の背景、目的、研究結果、考察等明確な説明がなされ、質疑応答でも全てに的確で丁寧な回答がなされた。以上のことから博士(工学)として十分な専門知識、研究能力を備えていることから合格とした。

本論文は、研究倫理又は利益相反等に係る学内規則に基づく手続きは必要ありません。

学力確認の結果の要旨

本学の規定に従い、主査がバイオ工学分野の一つである医薬品化学の英文原著論文を事前に課題として出し、学力確認日までに内容の理解と英語での資料作成を義務づけた。学力確認日に作成した資料をもとに口頭で30分説明、ならびに30分の質疑応答を行った。作成された資料には研究の背景、目的、研究結果、考察に至るまで英文で明確に示されていた。さらにその説明は大変に解りやすかった。また質疑応答では課題に関する様々な質問に的確に回答しており、英語ならびに医薬品分野の十分な知識と能力を有していると判断された。よって合格と判定した。