



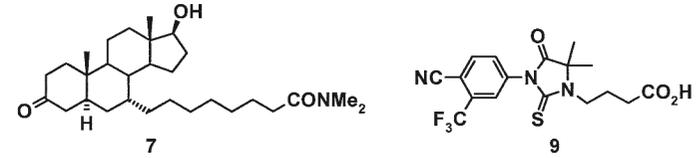
Title	ホルモン不応性前立腺癌治療薬の開発を目的としたアンドロゲン受容体 pure antagonist の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	吉野, 仁
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59423">https://hdl.handle.net/11094/59423</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

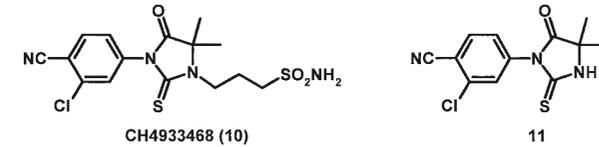
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

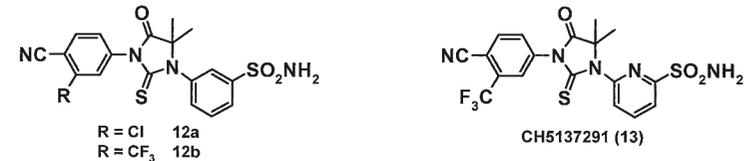
代謝安定性を考慮し選択した異なる母核においても同様のコンセプトが適応されることを確認し、*in vivo* 経口投与において抗アンドロゲン作用を示すチオヒダントイン化合物 **9** を見出した。



化合物 **9** は、*in vivo* においても効果を示す AR pure antagonist であるものの、実用的な HRPC 治療薬を目指すにあたり、更なる *in vivo* 薬効の増強を要した。そこで、リード化合物 **9** の *in vitro* 活性の向上と体内動態の改善をはかるため、構造的変換を実施した。その結果、側鎖置換基としてスルホンアミド基が、芳香環置換基としてトリフルオロメチル基やクロロ基が *in vitro* 活性において優れていることを見出し、*in vivo* 経口投与においても抗腫瘍作用を示す CH4933468 (**10**) を見出した。



臨床開発に先立ち CH4933468 (**10**) の代謝物について詳細な解析を行った結果、微量ながら強いアゴニスト作用を有する脱アルキル代謝物 **11** が生成することが明らかになった。アゴニスト代謝物の生成は、ごく微量であっても AR pure antagonist 開発において致命的であると判断し、アゴニスト代謝物を生成しないバックアップ化合物の探索を開始した。その結果、アルキルスルホンアミド部をベンゼンスルホンアミドに置換した化合物 **12a**, **12b** を合成し、アゴニスト代謝物生成を回避出来ることを見出した。更に、ベンゼンスルホンアミド体の *in vivo* 薬効の増強と hERG 抑制作用の低減という新たな課題の克服を、化合物の脂溶性の低減が効果的と考え、ベンゼンスルホンアミドからピリジンスルホンアミドへの変換を行った。ピリジンスルホンアミド体の合成にあたっては多くの合成上の困難を伴ったが、目的とする化合物に到達することが出来た。これにより、*in vivo* 薬効が向上し hERG 抑制作用が大幅に低減された CH5137291 (**13**) を見出した。CH5137291 は、ホルモン不応性前立腺癌モデル動物においても優れた有効性を示したことから、HRPC の新たな治療法創出に大きく貢献するものと考えられた。



著者のコンセプトに基づいて合成したピリジン構造を含む CH5137291 (**13**) は、HRPC 治療薬としての可能性を有するものの、その合成法に関しては課題が多く残されていた。特に、ピリジンスルホンアミド部位の構築に関しては、効率的かつスケールアップ可能な手法の確立が大きな課題であった。そこで著者は、2,6-ジプロモピリジンのスルホニルクロリド化反応を検討し、*n*-Bu<sub>3</sub>MgLi を用いる実用的かつスケールアップ可能な合成法を確立することが出来た。更に、本方法が各種ハロゲン化ピリジンスルホンアミドの一般的合成となり得ることを示した。また、本スルホニルクロリド化反応を含む開発候補化合物 CH5137291 (**13**) の合成法を検討し、400 g を超えるスケールで取得することが出来た。

以上、本研究は著者のコンセプトの妥当性を証明すると共に、それに基づいて HRPC の複数動物モデルにおいて有効性を示す経口投与可能な AR pure antagonist CH5137291 (**13**) の創製に成功した。本研究成果は、HRPC の新たな治療法

## 【25】

氏名	吉野 仁
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 24996 号
学位授与年月日	平成 24 年 2 月 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	ホルモン不応性前立腺癌治療薬の開発を目的としたアンドロゲン受容体 pure antagonist の合成と構造活性相関に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田中 徹明 (副査) 教授 藤岡 弘道 教授 小林 資正 教授 小比賀 聡

## 論文内容の要旨

前立腺癌は男性ホルモン依存的に増殖するため、アンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニストなどを用いたホルモン療法が行われている。ホルモン療法は高い奏効率を示すが、そのほとんどが再燃しホルモン療法に抵抗性を示すホルモン不応性前立腺癌 (HRPC) となる。HRPC での予後は不良となるため、有効な治療薬の早急な開発が強く望まれている。HRPC の機序は未だに完全に解明されてはいないものの、現在のホルモン療法において、長期間低いアンドロゲン濃度を保つことがホルモン抵抗性の発現に影響を及ぼしていることが、原因の 1 つと考えられる。

著者は、既存の AR アンタゴニストが高用量においてアゴニスト作用を示すことに着目し、そのことがホルモン耐性獲得の原因となるのではないかと考えた。そこで、既存の抗アンドロゲン剤の問題点である高濃度における AR アゴニスト作用を全く発現しない AR アンタゴニスト、すなわち AR pure antagonist を創出すれば、HRPC に対して効果が期待出来ると考えた。

著者は、乳癌治療薬として開発された ER pure antagonist の方法論を参考として、AR pure antagonist の創製を行った。すなわち、AR に対して親和性の高いリガンドを母核とし、適切な側鎖を導入することにより AR pure antagonist に変換し得るという仮説に基づき化合物を合成、評価した。まず、ステロイド骨格を有するジドロテストステロンに *N*-*n*-ブチル-*N*-メチルカルバモイル基を側鎖に有する誘導体 **7** を合成・評価し、*in vitro* 転写活性試験において AR pure antagonist 作用を示すことを証明した。これにより、著者のコンセプトの妥当性の検証を確認することが出来た。更に、

創出に大きく貢献するものと考えている。

## 論文審査の結果の要旨

前立腺癌は、本邦および欧米諸国において年々増加の一途をたどっており、近い将来、肺癌や大腸癌と並んで最も発症頻度の高い男性癌となることが予想されている。現在、前立腺癌の薬物治療として内分泌療法が行われている。内分泌療法は高い奏効率を示すが、そのほとんどが再燃しホルモン療法に抵抗性を示すHRPCとなるため、有効な治療薬の早急な開発が強く望まれている。

このような背景の下、申請者は既存の AR アンタゴニストが高用量においてアゴニスト作用を示すことに着目し、AR pure antagonist を創出すれば、HRPC に対して効果が期待出来ると考え研究を行った。AR pure antagonistの創出においては、ARに対して親和性の高いリガンドに適切な側鎖を導入することによりpure antagonistに変換し得るという仮説を立てた。まずDHT骨格においてこのコンセプトの妥当性の検証を行い、それを確認することが出来た。更に、異なる母核においてもコンセプトの妥当性が適応されることを確認し、*in vivo* 経口投与において抗アンドロゲン作用を示すチオヒダントイン化合物を見出した。さらに、活性向上を目指した化合物合成を行い、*in vivo* 経口投与においても抗腫瘍活性を示すCH4933468を見出すことに成功した。

しかしながら、CH4933468のアゴニスト代謝物生体内で極微量のアゴニスト代謝物が確認されたことから、アルキルスルホンアミド部をベンゼンスルホンアミド体に置換し、アゴニスト代謝物生成を回避出来ることを見出した。更に、ベンゼンスルホンアミド体の薬効の増強と hERG 抑制作用の低減という新たな課題の克服を、芳香環部を脂溶性の低いピリジン環に置換することによって解決した。これにより、*in vivo* 薬効が向上し hERG 抑制作用が大幅に低減された CH5137291を見出した。

申請者は、CH5137291の開発に向けて大量合成法を検討した。合成に伴うピリジンスルホンアミド化の困難性を、*n*-Bu<sub>3</sub>MgLi を用いるハロゲン化ピリジンの効果的なスルフリルクロル化反応条件を見出すことによって解決し、大量合成を可能にする効率的な合成法を確立した。更に、本方法が各種ハロゲン化ピリジンスルホンアミドの一般的合成となり得ることを示した。

以上の成果は、博士（薬学）学位論文としてふさわしい内容であると認める。