The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	経口投与可能な新規Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain阻害薬の創製とその合成法に関する研究
Author(s)	五井, 敬志
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/77589
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

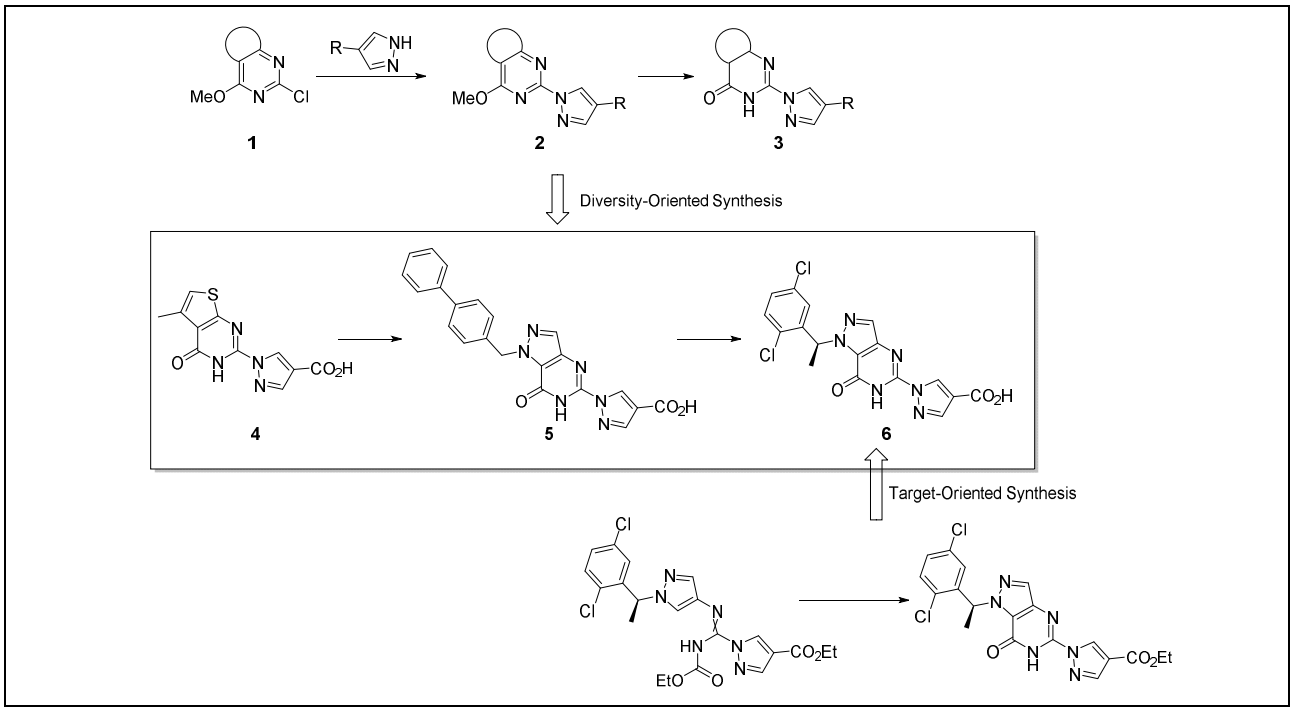
様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　五井　敬志　）	
論文題名	Discovery of Novel Orally Available Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain Inhibitors and Their Synthesis

論文内容の要旨

Diversity-oriented synthesis and target-oriented synthesis greatly contribute to the development of drug discovery research. We focused on the absence of an efficient methodology to synthesis the aromatic fused pyrimidone-pyrazole **3** which have been used in medicinal chemistry. 2-Chloro-4-methoxypyrimidine **1** was used as the 2-chloro-4-pyrimidone unit because of the versatility of the reaction substrate, and the Pd-catalyzed C-N coupling reaction using the readily available dialkylbiarylphosphine ligand developed by Buchwald et al. was established as a diversity-oriented synthesis method of **3**, resulting in the efficient synthesis of various aromatic fused pyrimidone-pyrazoles **3**. Next, drug discovery research using this diversity-oriented synthesis was performed. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain (HIF-PHD) inhibitors are expected to be orally available drugs for the treatment of renal anemia. Based on X-ray crystallographic analysis of interactions between HIF-PHD inhibitors and HIF-PHD2, it was considered that the aromatic ring fused pyrimidone-pyrazole has HIF-PHD2 inhibitory activity. Therefore, I designed a novel HIF-PHD inhibitor, aromatic ring fused pyrimidone-pyrazole **4**, and performed structure-activity relationship study to find **5** with potent *in vitro* activity. However, Compound **5** with successive aromatic rings had low oral absorption due to its low solubility resulting from its high crystallizability. Therefore, we attempted to reduce crystallizability and improve solubility by designing compounds focusing on the difference in the conformation of the benzyl side chain using quantum chemical calculations. As a result, we succeeded in obtaining compound **6** with dramatically improved solubility, high oral absorption, and anemia ameliorating effect in vivo. Next, we started to develop a target-oriented synthetic method applicable to the industrial synthesis of **6**. In order to solve the problems involved in the synthesis of 5-aminopyrazolo[4,3-*d*]pyrimido-7-one having a substituent at 1 position (pyrazolopyrimidone) using the diversity-oriented synthesis in drug discovery research, the Friedel-Crafts cyclization reaction, in which the synthesis of various aromatic fused pyrimidones has been achieved, was applied to the synthesis of pyrazolopyrimidone. It was found that pyrazolopyrimidone having various substituents could be synthesized in high yield by optimizing the cyclization conditions, and HIF-PHD inhibitor **6** was successfully synthesized in a short step and high yield in comparison with the target-oriented synthesis used in drug discovery research. In this research, I succeeded in developing a novel diversity-oriented synthetic method and HIF-PHD inhibitor as its application to drug discovery research. Furthermore, we succeeded in developing a target-oriented synthesis and an efficient synthetic method using it applicable to industrial synthesis of HIF-PHD inhibitors.


MeO
N
N
Cl
R
NH
N
1
2
3
O
H
CO2H
CO2Et
EtO
Diversity-Oriented Synthesis
Target-Oriented Synthesis
S
4
5
6
Cl

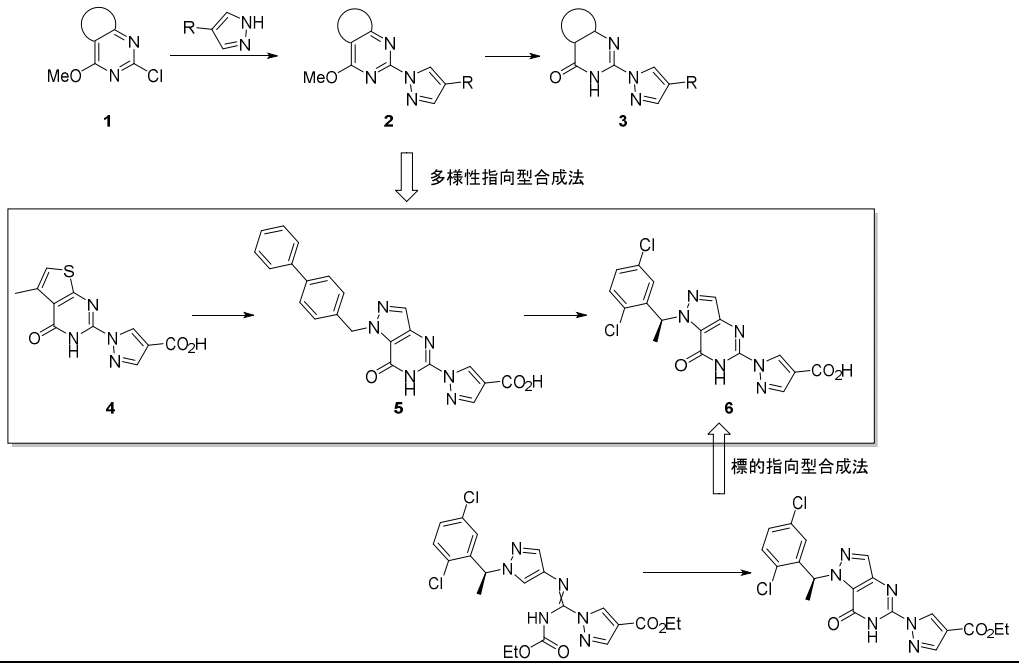
様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　五井　敬志　　）	
論文題名	経口投与可能な新規Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain阻害薬の創製とその合成法に関する研究

論文内容の要旨

多様性指向型合成法ならびに標的指向型合成法の開発が創薬研究の発展に大きく貢献する。創薬研究に用いられる芳香族縮環ピリミドン-ピラゾール**3**の効率的合成法が存在しないことに着目した。反応基質の汎用性から2-クロロ-4-メトキシピリミジン**1**を2-クロロ-4-ピリミドンユニットとして用い、Buchwaldらにより開発された入手容易なジアルキルビアリールホスフィン配位子を用いたPd触媒によるC-Nカップリング反応を**3**の効率的合成法として確立し、多様性指向型合成法として様々な芳香族縮環ピリミドン-ピラゾール**3**の効率的合成を実現した。続いて本反応を利用した創薬研究に着手した。Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain(HIF-PHD)阻害薬は医療現場に求められている経口投与可能な腎性貧血治療薬として期待されている薬剤である。X線結晶構造解析によるHIF-PHD阻害薬とHIF-PHD2の相互作用解析より、芳香族縮環ピリミドン-ピラゾールがHIF-PHD2阻害活性を有すると考えられた。そこで私は新規HIF-PHD阻害薬として芳香族縮環ピリミドン-ピラゾール**4**を設計し、構造活性相研究によって非常に強力なin vitro活性を有する**5**を見出した。しかし連続した芳香環構造を持つ**5**は結晶性の高さに由来する低溶解度のため経口吸収性が低かった。そこで量子化学計算を用いたベンジル側鎖の配座の違いに着目した化合物設計により結晶性を低減し、溶解度改善を図った。その結果、溶解度が劇的に改善し、高い経口吸収性ならびに*in vivo*において貧血改善作用を有する化合物**6**の取得に成功した。次に、標的指向型合成法開発を目的として化合物**6**の工業的合成に適用可能な合成法開発に着手した。創薬研究における多様性指向型合成法を用いた1位に置換基を持つ5-アミノピラゾロ[4,3-*d*]ピリミド-7-オン(ピラゾロピリミドン)合成の持つ課題を解決するために、様々な芳香族縮環ピリミドンの合成が達成されているフリーデルクラフツ環化反応をピラゾロピリミドンの合成に適用することとした。環化条件を最適化し高収率で様々な置換基を持つピラゾロピリミドンを合成することが可能であることを見出し、創薬研究で用いた標的指向型合成法と比較して短工程ならびに高収率でHIF-PHD阻害薬**6**に成功した。以上、本研究において私は新規多様性指向型合成法とその創薬研究の応用としてHIF-PHD阻害薬の開発に成功した。標的指向型合成法とそれを用いたHIF-PHD阻害薬の工業的合成に応用可能な効率的合成法の開発に成功した。



様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　五井　敬志　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
	主 査　教授	深瀬　浩一
	副 査　教授	村田　道雄
	副 査　教授	鈴木　孝禎
	副 査　教授	島本　啓子

論文審査の結果の要旨

学位申請者は、経口投与可能な新規 Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain 阻害薬の創製とその合成法に関する研究を実施した。多様性指向型合成法として、Pd 触媒を用いた C-N 結合形成方法を利用した芳香族縮環ピリミドン-ピラゾール構造を有する化合物の効率的合成法を開発した。またこの反応を活用し、Structure-Based Drug Design に基づいて、縮環ピリミドン-ピラゾールを母核とする新規 HIF-PHD2 阻害薬を見出した。本阻害薬は、経口投与で十分な in vivo 活性（EPO 産生、貧血改善）を示した。また、標的指向型合成法として、分子内 Friedel-Crafts 反応による本阻害薬の効率的合成法を確立した。

芳香族縮環ピリミドン-ピラゾールは医薬品の有用なスカフォールドである。ジアルキルビアリールホスフィン配位子を用いた Pd 触媒による C-N カップリング反応により、2-クロロ 4-メトキシピリミジンを用いた芳香族縮環ピリミドン-ピラゾールの効率的合成法を開発した。

経口投与可能な Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Domain(HIF-PHD)阻害薬は新規な腎性貧血治療薬として期待される。新規 HIF-PHD 阻害薬として芳香族縮環ピリミドン-ピラゾールを設計し、構造活性相研究ならびに X 線結晶構造解析を利用した Structural Based Design によって非常に強力な in vitro 活性を有する化合物を見出した。しかし連続した芳香環構造を持つこの化合物は結晶性の高さに由来する低溶解度のため生体利用性が低かった。そこで量子化学計算を用いた化合物設計により結晶性を低減し、溶解度が劇的に改善し、高い経口吸収性ならびに in vivo において貧血改善作用を有する化合物の開発に成功した。

次に、標的指向型合成法開発を目的として本化合物の工業的合成に適用可能な合成法開発に着手した。フリーデルクラフツ環化反応を基盤とするピラゾロピリミドンの合成法を開発し、短工程ならびに高収率で HIF-PHD 阻害薬の合成に成功した。

以上のように、新規多様性指向型合成法とそれを用いた HIF-PHD 阻害薬の開発に成功し、さらに標的指向型合成法に基づく効率的合成法の開発に成功した。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。