

新薬探索業務において有機合成のできること

持田製薬株式会社研究企画推進部

専任主事 加藤和夫

0. はじめに；当社の紹介

当社は医薬品専門企業として大正 2 年の創業です。天然物由来医薬品が主流で合成医薬品研究は歴史が浅い。①入社して 30 年が経過した。25 年間は合成のウェットフィールドで、残り 5 年は企画のドライフィールドでの経歴について紹介します。

1. 仮説検証型の探索、セファロスポリン誘導体の合成

1979 年加藤が入社した年、合成研究室が作られた。東ドイツの導入品ロコルナルが市場化された年であった。入社した当時は特許公開広報を読み他社の動向を勉強した。翌年、JACS に Lilly の D.Boyd が β ラクタムの加水分解の分子軌道法計算と *vitro* の抗菌活性の相関関係を論ずる文献に出会った。

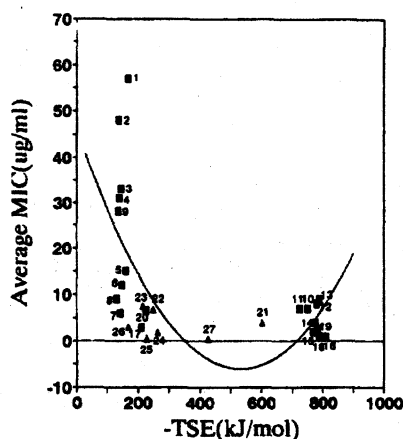
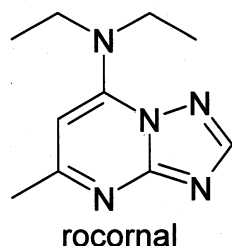
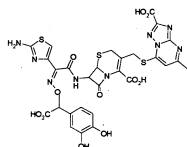


Figure 4. Average *in vitro* Gram-negative MIC vs TSE. The ■ and ▲ indicate 7-NH₂-3-R-3-cephem and eight drugs respectively. The TSEs of eight drugs nearly lie between those of 7-NH₂-3-R-3-cephems. The cefotaxime 27 and cephaloridine 21 have TSEs near the minimum of parabolic curve.

学生の際は黒田先生の指導でパイ電子の化学に手を染めた経験があった。その関係でロコルナルの 10π 電子系はどこかで使ってやろうという気持ちが働いた。然し、業務を進めてよいとの許可を取り付けるには 3 年を要してしまった。

1982 年御殿場に研究所が新設され仕事に余裕が出来る OK がでた。高価なセフトキシム (CTX) を用いて脱離基交換反応をはじめて行ったときは緊張した。*vitro* の測定結果が出たが CTX と比べあまり強くはなかった。然しこのものが動物実験では思いのほか *in vivo* 効果は強かった。だが、3 年の間にその程度の活性を有する開発化合物はありふれたものになっていた。1984 年 10 月にマネジャーになった。すると 3 ヶ月で「セファロスポリンの研究にけりをつけよ。」と上司から指示があった。それではスピードアップとオキシムの部位でエステル交換を思いつき *vitro* の強化を狙った。すると、当時、緑膿菌にはセフタジダ

イム CAZ しか効果がなかったがこれを凌駕する誘導体が見出された。その後は代謝的に安定なオキシム誘導体を部下があつという間に設計、合成してしまった。これが M14659 である。(1)

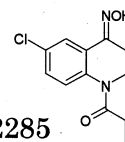


M14659

2. 生物実験の結果からの探索、利尿剤の合成

次は代謝活性化、実験事実からの構造決定、探索業務のはなし。

M12285

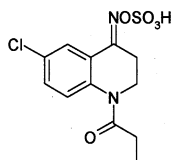


これもいまから 30 年前、抗炎症剤を開発する目的でスクリーニングをしていた。その中で M12285 というテトラヒドロキノリンオキシムに活性があることが見出された。

活性が見出されると薬理活性が見られるよりも高い薬物濃度での生物活性、毒性的側面の研究が行われる。イヌでの毒性検討で尿量が増えることが担当者から聞かされた。利尿剤が開発できる。ところがラットに投与しても利尿作用は見られなかった。代謝物に利尿活性があるかもしれない。そこで、ラットの肝臓抽出物を使い M12285 を作用させた。幾つかの生成物は得られたが利尿活性のある化合物は検出できなかった。それから 3 年程が経過すると、コラゲナーゼを用い臓器から細胞を取り出す手法が流行しだした。それはより生理的に近い環境で化合物の代謝的側面を研究する手法と考え検討した。すると M12285 は高極性の物質に変換されることがわかった。M17000 と化合物番号をつけた。このものを構造決定するため分離生成し、NMR を測定すると芳香環部が低磁場シフトしていた。質量分析では原料と同じ 206 であった。

代謝に詳しい上司と討議したところ脂溶性の高い物質は極性を付与するような変換、グルタチオン抱合、水酸化、硫酸抱合などをうける。硫酸抱合かもしれないね。

半信半疑のまま部下にお願い、調査し、合成してみたところ利尿活性があった。



M17000

フロセミドを対象として幾つかの誘導体を合成し特許出願した。(2)

3. SBDD の利用、PARP 阻害剤の合成

合成化学研究でそれなりの成果が確認されたことで次の布石として分子設計的な側面の強化が図られた。生体高分子の結晶解析を利用した創薬研究である。当時文献的に PARP 阻害剤はベンズアミド誘導体からキナゾリノン誘導体へと展開し活性が向上していた。単環から 2 環系で活性上昇、ならば 3 環系でより活性上昇と考えた。合成法はテトラヒドロキノリンにシアノ基を導入、アミドに変換後、キナゾリン環を構成する方法を開発した。

PARP の触媒部位のたんぱく質との共結晶を作成し相互作用の情報を得た。(3)

4. 知財情報を利用した他社開発動向の調査

25 年の有機合成との関係を清算し企画で調査業務に精勤することとなった。同業他社の研

究動向を調査することは自社研究の方向性、可能性を決定する上で重みのある判断材料となる「最適化研究で各社が合成する1プロジェクト当たりの期間」対象は競争の激しい生活習慣病の領域、DPPIV 阻害剤とした。(4)特許の出願状況は 1990 年から始まっていた。はじめは大学の研究機関が主体で化合物は薬剤には程遠い構造が多かった。

2000 年にシアノピロリジン誘導体での生理活性を報告すると各社が活発に研究展開を行う。2002 年 19 件、2003 年 38 件、2004 年 58 件、2005 年 83 件の出願であった。出願特許の公開と臨床試験開始の時期とをしめす。

開発化合物名	2000				2001				2003				2004				2005				2006				2007			2008						
	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd	4th	1st	2nd	3rd			
市販 シタグリプチン 33									特開				臨床2				臨床3																	
市販 ビルダグリプ 12	特開				臨床2								臨床3																					
認可 アログリプチン 34																	特開				臨床1				臨床3									
市販 サキサグリプ 103									特開				臨床1				臨床2																	
中断 デナグリプチ 6													臨床1								特開、臨床2				臨床3							中断		

この情報から各社の最適化に使用された期間を次のように推定した。

開発化合物	公開年	開発期間
Vildagliptine	2000 年	8 年
Saxagliptine	2001 年	6 年
Sitagliptine	2003 年	3 年
Denagliptine	2005 年	3 年
SYR322	2005 年	2.6 年

新薬の探索業務は有機合成の力量だけでは難しく、同僚、先輩、薬理や代謝の経験がとても重要なものと改めて実感します。また、ウェットフィールドを離れ、調査を行い外国や国内のメガファーマの競争を観るにつれ新薬の探索の困難さを深く感じます。

(0) 持田製薬株式会社の創薬研究、古迫庄司、MedChemNews.,vol19.2.2009

(1) 合成セファロsporin誘導体 M14659 の抗菌活性 J.Antibiotics.,41,377-91(1988)

特許出願 ; EP349296,WO8803924

(2) 新規なキノキサリムスルホン酸誘導体の合成と利尿活性 Eur.J.Med.Chem.,33,267-277(1998)

特許出願 ; EP405442

(3) The Society for Biomolecular Screening 学会 2004 年年会、特許出願 ; EP1582520

(4) 薬学図書館、59 巻(2号)2007 年 p171-177

略 歴

加藤 和夫 (かとう かずお)

E-mail:k_katoh@mochida.co.jp

- 1971年 千葉大学理学部化学科入学
- 1979年 東北大学理学研究科卒業
- 同年 持田製薬株式会社東京研究所に配属
- 1982年 御殿場市の中央研究所に転属
- 1984年 中央研究所マネジャー
- 1986年 中央研究所主幹研究員
- 2004年 総合研究所研究企画推進部転属、現在に至る

研究分野：

有機合成化学

所属学会

日本化学会、日本薬学会、医薬化学部会、製薬情報協議会