

## 平成 27 年度有機合成化学協会賞(技術的なもの)

### 大正製薬株式会社

化学研究所 化学第2研究室 室長

柿沼 浩行氏

薬剤研究所 プロセス化学研究室 主任研究員補

大井 隆宏氏



### (業績) 「選択的 SGLT2 阻害剤ルセオグリフロジンの創製」

柿沼 浩行氏

大井 隆宏氏

ルセオグリフロジン水和物(ルセファイ<sup>®</sup>錠)は腎臓の近位尿細管に存在するナトリウム依存性糖輸送体 2 (SGLT2)を阻害することで、余剰な糖を尿から排泄し、インスリンを介さずに血糖コントロールを可能にする 2 型糖尿病治療薬である。ルセオグリフロジンは、グルコースの環内酸素原子を硫黄原子に変換した 5-チオグルコースを初めて利用した医薬品である。

#### 1. 5-チオグルコースの利用と阻害剤のデザイン

天然物フロリジンはフェニル β-D-グルコシド誘導体であり、非選択的な SGLT 阻害作用を示し、糖尿病の治療効果が知られていた。しかし、フロリジンの O-グルコシド結合が消化管内の β-グルコシダーゼで分解されてしまうため、経口活性を示さないことが課題であった。そこで、グルコースの等価体としてグルコシダーゼ耐性が期待できた 5-チオグルコースを用い、フェニル 5-チオ-β-D-グルコシド誘導体を製造し、臨床試験へと進めた。この化合物は消化管での代謝を回避し、経口活性を示したが、糖尿病患者の服用回数と服用量の軽減を考慮し、さらなる改良が必要と判断した。そこで、より代謝的に安定であると考えられた 5-チオグルコースの C-グルコシド誘導体をデザインした。

#### 2. ルセオグリフロジンの発明と製造

新規骨格である C-フェニル 5-チオ-β-D-グルコシド誘導体を合成し、評価したところ、強力な SGLT2 阻害活性に加え、高い代謝安定性を示した。そこで、フェニル上の置換基を最適化し候補化合物を選択することとした。ヒトにおける投与回数および臨床用

量の低減は、SGLT2 阻害活性の強さに加えて、ヒトでの体内動態に大きく影響される。そこで、SGLT2 阻害活性、選択性の評価に続いてヒトでの体内動態予測を重視した研究を進めた結果、ルセオグリフロジンを見いだした。

研究開始当初は、ルセオグリフロジンの基本骨格である 5-チオグルコースは、入手困難な原料であった。論文報告されていた合成法を最適化し、5-チオグルコースを大量供給する道を開くと共に、ルセオグリフロジンの商業生産を確立した。筆者らは、5-チオグルコースの生物化学的な性質に着目し、強い SGLT2 阻害活性と選択性に加え、体内動態プロファイルを最適化することで、2.5mg という低用量の医薬品開発に成功した。合成難易度というデメリットを乗り越えて、5-チオグルコース誘導体を医薬品として初めて製品化した成果は、有機合成化学協会賞(技術的なもの)に十分値する。

#### [略歴]

柿沼 浩行氏

平成 8 年 東京工業大学大学院生命理工学研究科博士課程修了

現在 大正製薬(株) 化学研究所 化学第2研究室長

大井 隆宏氏

平成 15 年 慶應義塾大学大学院理工学研究科修士課程修了

現在 大正製薬(株) 薬剤研究所 プロセス化学研究室 主任研究員補