

令和3年11月1日	発表者 加藤 拓樹
【Journal】 <i>ACS Med. Chem. Lett.</i> 2021 , in press.	
【Title】 Intramolecular Ring-Opening Decomposition of Aryl Azetidines	
<p>【Affiliation & Authors】 Pfizer Worldwide Research and Development Matthew F. Brown*, Guoyun Bai, Thomas N. O'Connell, Michael A. Brodney, Christopher R. Butler, Lara C. Czabaniuk, Adam M. Gilbert, Erik A. LaChapelle, Chao Li, Laura A. McAllister, Kevin Ogilvie, Laurence Philippe, Romelia Salomon-Ferrer, Michael J. Shapiro, Jeremy T. Starr, Daniel P. Uccello, Jane M. Withka, Jiangli Yan.</p>	
<p>【Abstract】 アゼチジンは分子量の大きい複素環と比べリガンド効率が向上するため多くの市販薬や臨床候補薬に含まれている。先行研究より、<i>N</i>-結合型のヘテロアリアルアゼチジンはアリアルアゼチジンと比べ高い有効性を示したが、酸性における化学的安定性に大きな問題があった。そこで様々なアゼチジン類縁体の酸性水溶液中による安定性のデータから、アゼチジンの分解する条件を探った。 最初に <i>N</i>-フェニル類縁体 4 と電子供与基や電子求引基を導入した <i>N</i>-フェニル類縁体 5,6 の $T_{1/2}$ を分析したが、今回の中で最も安定性が低かった。また 3-ピリジル類縁体 1 も同様に低い安定性を示したが、2 および 4-ピリジル類縁体 2,3 では優れた安定性を示した。これは電子欠損型のピリジンの方がアゼチジン上のローンペアを引きつけるため、アゼチジン窒素がプロトン化しにくいと考えられる。次のアミド基とアゼチジン基をつなぐアルキル鎖を伸長した化合物 8,9 では、伸長と並行して安定性が向上した。また、アミド窒素部位を様々な環状アミンに置換した化合物 10-13 では、リングサイズの減少に伴い安定性が増した。さらに、化合物 5 の pH 依存性を確認したところ、pH の低下に比例して安定性が低下した。これらの実験から、アゼチジンの分解にはアゼチジン窒素のプロトン化と、それに続くペンダントアミド基の求核攻撃による分子内分解経路が関係していることが示唆された。 これらを踏まえ、近接した求核置換基に対する安定性を向上したヘテロアリアルアゼチジン類縁体が設計・合成され、それらは今後の臨床研究対象となった。本論文より解明されたアゼチジンの分子内分解機構は、より安定なアゼチジン類縁体の設計において大きく貢献することが期待される。</p>	