



Title	スルホンアニリド系抗炎症剤の合成研究
Author(s)	中村, 克哉
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39469">https://hdl.handle.net/11094/39469</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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

氏 名	なかむらかつや 中村克哉
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 薬 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 0 8 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 9 月 2 8 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	スルホンアニリド系抗炎症剤の合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 岩 田 宙 造 (副査) 教 授 大 森 秀 信 教 授 今 西 武 教 授 北 泰 行

### 論 文 内 容 の 要 旨

慢性関節リウマチ (RA) に用いられる治療薬の現状を考え、著者は、既存薬に対して胃腸管障害や腎障害等の副作用の軽減された抗炎症剤、さらに抗炎症作用に加え免疫反応を制御できる安全な薬剤を創製することを目的に本研究を行った。

研究の開始にあたって、近年インドメタシンを凌ぐ強い抗炎症・鎮痛作用を有し、且つ胃腸管障害などの副作用も認められない抗炎症剤として報告されたニメスリド、フロスリドの様なメタンスルホンアニリド誘導体をプロトタイプとして選んだ。著者は、この従来の非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) とは化学構造が異なるフロスリドが、インドメタシン並みの優れた抗炎症作用を有するが、鎮痛作用に関してはインドメタシンより弱く、不充分であることを検証した。そこで、その強力な抗炎症作用は維持し、鎮痛作用の強化を目標に研究を進めた。化学修飾に関しては、既存の抗炎症剤の構造活性相関と関連づけ、ジフェニルエーテル構造は抗炎症作用に有用であろうと考えた。またスルホンアミド基の酸性度が活性の発現や副作用の強弱に重要な影響を与えるはずであると推察し、種々の置換基の導入可能な化合物を標的化合物として選んだ。置換基 ( $R^1 - R^6$ ) について検討を行った結果、評価した化合物の中から、バランスの良い抗炎症、鎮痛、解熱作用を有し、且つ胃腸管障害の無い新規抗炎症剤FK867及びFK3311を見出すことができた。アジュバント関節炎で評価した抗炎症作用は、両剤共関節炎に対する強い抑制作用を示し、又胃腸管障害はインドメタシンに比べ極めて弱く、さらにフロスリドで弱かった鎮痛作用はインドメタシン並みの強さに改善することができた。つまり両剤はプロトタイプとしたフロスリドの欠点と考えられた鎮痛作用を強化し、消炎、解熱作用も有しバランスの良い薬剤であることが明らかとなった。

開発品として選ばれたFK3311については、体内動態研究が進められ、4種の主代謝物の同定及び代謝経路が推定された。筆者は、これら4種の代謝物について推定代謝物の合成を行い、その推定構造の妥当性を証明した。又薬理活性を示した2つの代謝物 (19, 22) については、活性の本体を知る為に、光学活性体の合成も行った。光学活性体の合成については、1h及び24のカルボニル基の不斉還元を鍵反応とし検討することにした。1hの不斉還元については、Merck社により開発された配位子 (oxazaborolidine) と還元剤の複合体を単離して用いる方法を検討したところ、過剰量の

複合体を用いた場合、高い選択性で還元が進行した。試薬の立体配置を変えることで、両光学活性体 (**19R** 及び **19S**) を高収率で得ることができた。又 **24** の不斉還元については、Brownらにより報告される  $\text{Ipc}_2\text{BCl}$  を用いた場合、最も良好な結果を与え、試薬の立体配置を変えることで、両立体配置のアルコール体 (**25R** 及び **25S**) を優先的に得ることができた。いずれかの異性体を多く含んだ混合物は、 $N$ -Boc-(D)-alanine と縮合、ジアステレオマーとし分離、さらに加水分解を行い両光学活性体 (**22R** 及び **22S**) の合成に成功した。さらに単離した光学活性体については、薬理作用についても検討した。

近年、Vaneによりシクロオキシゲナーゼのアイソザイムである Cox-2 (誘導型) を特異的に阻害する薬剤が、臨床 NSAIDs の問題点である胃腸管障害や腎障害などの副作用が軽減される可能性あることが提唱された。筆者が見出した FK3311 は、ヒト組み替え Cox-1, Cox-2 を用いて阻害作用を検討したところ、Cox-2 に対して高い選択性 ( $\text{Cox-2}/\text{Cox-1} < 0.27$ ) を有する事が明らかとなった。つまり FK3311 は、臨床での副作用が軽減される可能性がある新しいタイプの抗炎症剤と結論づけられる。

FK867 及び FK3311 に至る研究では、ジフェニルエーテル構造は抗炎症活性に有用であると考え、この部分は固定し他の部分の変換を行った。さらに筆者は、両ベンゼン環を繋ぐエーテル酸素原子の薬理作用に及ぼす影響を明らかにする為、この繋ぎの X 部分を変換した **26** タイプの化合物を検討した。X 部分は、分子全体の三次元構造や脂溶性を変えるのみでなく、活性中心と思われるスルホンアミド基に近いので、X 部分の酸性度や水素結合能、又その立体的な嵩張りは、薬理作用発現に大きな影響を及ぼすであろうと考えられた。X 部分の変換で最も強い薬理作用の認められた X = S についてはさらに **27**, **28** タイプの化合物をデザインし、Ar 及び R 部分の変換を行った。結果、**26a** をリード化合物として化学修飾を展開した **26**, **27** 誘導体の中より、アジュバンド関節炎で有効性の高かった化合物を選び、コラーゲン関節炎で評価した所、2 化合物が、関節炎スコア及び抗コラーゲン抗体の両指標において有意に有効 (10mg/kg) であり、単なる抗炎症作用だけでなく免疫系への作用が示唆された。FR115068 (**27b**) は自己免疫疾患モデルである MRL/lpr マウスに対し、低用量より関節に於ける病理学変化を改善した。現在 RA の治療に免疫調節剤として用いられているオーラノフィンと作用比較しても、FR115068 は、多くの関節炎モデルに低用量から有効性を示し、その幅広い作用スペクトルより、臨床的価値の期待できる化合物である。

以上著社は、メタンスルホンアニリド誘導体をプロトタイプとし、バランスの良い抗炎症、鎮痛、解熱作用を有し、且つ胃腸管障害の新規抗炎症剤 FK867 及び FK3311 を見出した。さらに研究を進め、抗炎症作用だけでなく免疫系へも作用し、幅広い関節炎モデルに有効な FR115068 の創出に成功した。

## 論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチの治療薬は、既存薬では副作用の点から問題があり、新しい安全な薬が期待されている。

本論文は、非ステロイド性抗炎症剤で鎮痛作用は強く、胃腸管障害や腎障害等の副作用の少ない新規抗炎症剤の開発を目指し研究を進め、ジフェニルエーテル構造の有用性とスルホンアミド基の酸性度が活性発現および副作用に関係することを推察し、種々の誘導体の合成を行いその結果、抗炎症作用だけでなく免疫系へも作用する幅広い関節炎モデルに有効な 4'-acetyl-2'-(2,4-difluorophenoxy)methanesulfonanilide を見つけた。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。