



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 消化管運動促進薬 Mosaprideの合成研究                                                                                                                         |
| Author(s)    | 森江, 俊哉                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1995, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/39659">https://hdl.handle.net/11094/39659</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">大阪大学の博士論文について</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           | もり え とし や<br>森 江 俊 哉                                                 |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 ( 薬 学 )                                                          |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 2 1 4 4 号                                                        |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 7 年 1 1 月 7 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     | 消化管運動促進薬 Mosapride の合成研究                                             |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 岩 田 宙 造<br>(副査)<br>教 授 大 森 秀 信    教 授 今 西 武    教 授 北 泰 行 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

消化器系疾患は、潰瘍、癌などに代表される器質的疾患と、器質障害がないにもかかわらず症状を有する慢性胃炎、胃切除後症候群、胃神経症などの機能的疾患（non-ulcer dyspepsia, NUD）とに分類される。

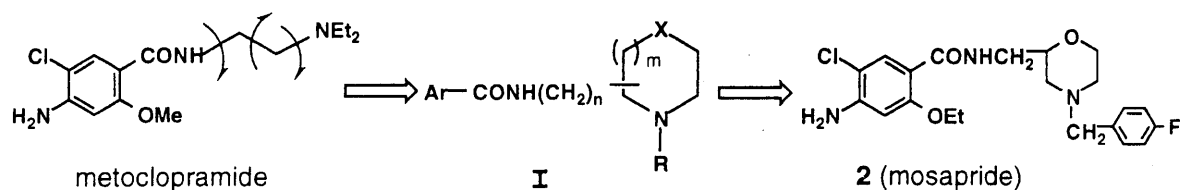
NUD患者は胸焼け、胃もたれ、食欲不振、悪心、嘔吐、腹部膨満感、腹痛などのさまざまな上腹部不定愁訴を慢性的に訴える。これらの症状の発現には、消化管の運動機能の低下（食後の胃排出遅延、蠕動運動の低下）が関与していると考えられ、その治療には低下した運動機能を高め、不定愁訴の除去、軽減をもたらす消化管運動促進薬が使用されている。近年、社会の高齢化やストレスの増加に伴い、NUDによる上腹部不定愁訴に悩む患者が年々増加する傾向にあり、その治療薬として消化管運動促進薬が注目されるようになった。

消化管運動促進薬としては、benzamide系薬剤metoclopramideが最も古く、1965年に上市された。Metoclopramideは、当初その作用メカニズムは不明であったが、明確な臨床効果を示すため今日まで最も頻繁に使用されてきた。しかしmetoclopramideは、ドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を持つため、それに起因する錐体外路障害、鎮静作用などの中枢性副作用や乳房肥大、乳汁分泌、無月経などのホルモン系副作用が生じるという欠点があり、治療の妨げとなっている。1980年になって消化管の運動調節機構の研究の進歩に伴って、作用メカニズムの明確な薬剤の研究が盛んとなり、コリン作動薬acatonium、ドーパミン受容体遮断薬 domperidone、オピオイド受容体作用薬 trimebutine などが開発された。しかしながら、いずれの薬剤も効果が不十分であったり副作用を併せて持っていたりしており完全なものとはいいがたく、なお改良する点があると考えられる。また、1989年になってmetoclopramideより強力な benzamide系薬剤 cisapride が開発されたが、依然として強力なドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を併せ持っており、これらの欠点や副作用を克服した新しい消化管運動促進薬の開発が医療界から切望されている。

一方で、metoclopramide の作用メカニズムに関する検討が進展し、近年、その消化管運動促進作用はセロトニン受容体に対する作用に起因し、その副作用はドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用によるものであることが明らかにされた。

このような背景から、著者はドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を持たず、metoclopramideのような消化管運動促進作用を有する薬剤の開発を可能であると判断し、そのような特性を持つ化合物の創製を目標として研究を始めた。

著者は、metoclopramideが消化管運動促進作用に加え中枢性副作用（ドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用）などの多様な作用を持つのは、側鎖のdiethylaminoethyl基の自由度が大きく複数の活性コンホメーションをとり得る結果、複数の受容体に親和性をもつためであると推測した。そこで、この側鎖のコンホメーションを固定化することにより、消化管運動促進作用に選択性を示す化合物を見いだすことができると考え、側鎖に環状アミンを導入した不化合物Iをデザインし、その合成と構造活性相関に関する研究を行った。



まずデザインした化合物Iの中で、*N*-(4-benzyl-2-morpholinyl) methylbenzamide 誘導体について、胃運動促進作用を、ラットを用いた胃排出亢進作用を指標として評価した。その結果、4-amino-*N*-[(4-benzyl-2-morpholinyl) methyl]-5-chloro-2-methoxybenzamide **1** がmetoclopramideよりも強い胃排出亢進作用を示すにもかかわらず、そのドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用は非常に弱く、当初目標とした作用プロファイルを持った化合物であることが明らかとなった。さらに最適な化合物を得るために、化合物**1**をリード化合物としてbenzene環上の置換基、アミド部分およびmorpholine環部分の構造変換を行い検討を加えた。その結果、metoclopramideやcisaprideよりも強い胃排出亢進作用を示すが、各種副作用に関係するドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用を持たない4-amino-5-chloro-2-ethoxy-*N*-[[4-(4-fluorobenzyl)-2-morpholinyl] methyl] benzamide (**2**, mosapride)を見いだすことができた。

Mosaprideには、morpholine環上の不斉炭素に起因する2種の光学異性体が存在する。不斉炭素を持つ生理活性物質の場合、両光学異性体間で主作用や副作用に大きな差異があることが多い。そこでmosaprideの両光学異性体を合成し、ラセミ体を含めそれらの活性を比較検討した。その結果、mosaprideおよびその両光学異性体の活性には大きな差はなく、最終的にラセミ体であるmosaprideが開発化合物として選択された。

また、代謝研究の過程で、mosaprideの脱4-fluorobenzyl体**3**およびそのoxomorpholine体**4**と推定される2種の代謝物が単離された。そこで、**3**および**4**の合成を行い、これらの構造を確認すると共に、その薬理作用を検討した。代謝物**3**および**4**は、それぞれmosaprideの約2/3および1/10以下の活性であったことから、代謝物はmosaprideの消化管運動促進作用に大きな寄与はないものと考えられる。

Mosaprideは薬効薬理試験に加え薬物動態の検討および安全性の確認が行われた後、臨床試験が実施された。その結果、期待どおり優れた治療効果を示し、既存の薬剤で問題となる副作用もほとんど出現しないことが明らかとなり、新しい消化管運動促進薬として有用性が認められた。

## 論文審査の結果の要旨

消化器系疾患の中で、器質障害がないにもかかわらず症状を示し、慢性胃炎、胃神経症状などの機能的疾患を持つ患者が多くその治療に消化管運動促進薬が使用されている。しかし、同薬剤がドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用をもつことからそれに起用する副作用のない薬剤が必要とされている。申請者は、メトクロプラミドをリード化合物として、副作

用のない消化管運動促進薬の開発を目指し、新規ベンツアミド誘導体の合成について検討し、それら化合物のラット胃排出亢進作用およびドーパミンD<sub>2</sub>受容体遮断作用とを調べた。その結果4-amino-5-chloro-2-ethoxy-N-[(4-fluoro-2-morpholymyl) methyl] benzamide (mosapride) が急性毒性などを考慮し総合的見地から判断して最適化合物として見つけることができた。この化合物は臨床試験の結果も期待どおり優れた治療効果を示し、既存の薬剤で問題となる副作用もなく、理想的な消化管運動促進薬であることが認められた。

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。