The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	γ-サルタム骨格を有する新規関節炎治療薬の合成研究
Author(s)	稲垣, 雅尚
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44663
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【13】

氏　　名	稲垣雅尚（いながき まさなお）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学位記番号	第　18214　号
学位授与年月日	平成15年12月19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	**γ-サルタム骨格を有する新規関節炎治療薬の合成研究**
論文審査委員	（主査） 教授 北　泰行 （副査） 教授 田中 徹明　教授 今西　武　教授 小林 資正

論文内容の要旨

慢性関節リウマチ（RA）は腫れや痛みの伴う関節の機能異常を主症状とする全身性の炎症性疾患であり、その治療には一般的に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）と免疫抑制剤、あるいは免疫調節剤などの疾患修飾型抗リウマチ薬（DMARDs）と総称される薬剤が併用される場合が多い。NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害することにより薬効が発現すると考えられているが、近年 COX には構成型 COX-1 および誘導型 COX-2 の２種のサブタイプが存在することが明らかとなり、後者は炎症に深く関与しているとわかってきた。NSAIDs はその共通の副作用として長期投薬により消化管傷害を誘発する。これは NSAIDs が胃腸内で COX-1 を阻害し、粘膜保護作用を有するプロスタグランジン類の産生を減少させるためと考えられている。従って、COX-2 選択的な阻害薬は従来の NSAIDs よりも副作用の面で有望であると考えられる。一方、KME-4、E-5110、BF-389、CI-1004 に代表される COX および 5-リポキシゲナーゼ（5-LO）のデュアルインヒビターは、5-LO のアラキドン酸代謝産物であるロイコトリエン類が炎症だけでなく NSAIDs により誘発される副作用にも影響をおよぼすとされていることから、単純な COX 阻害剤よりも抗炎症作用および安全性の面で優れたものとなると考えられている。

欧米で RA 治療に広く用いられている DMARD であるメトトレキサートは炎症性サイトカインである IL-1、IL-6 および TNF-α を阻害することでその臨床効果が発現していると考えられているが、その副作用および最適用量の設定が難しい等の問題のために使用に関しては細心の注意が必要であるとされている。医療現場での利便性および薬剤経済の観点から、さらには RA 患者の QOL 向上のためには NSAID および DMARD の作用を併せ持ち、しかも副作用のより少ない抗炎症薬の開発が望まれている。

我々は COX-2、5-LO およびサイトカイン産生を阻害する薬剤は既存の NSAID より優れた治療効果が期待できると考え、COX および 5-LO の dual inhibitor である EME-4、E-5110、BF-389 および CI-1004 の共通部分構造である抗酸化官能基、di-*tert*-butylphenol 基に着目し、創薬研究を進めた。具体的にはその結果、上記目標を満たした、新規な関節炎治療薬として γ-サルタム骨格を有する S-2474 を見出すことができた。S-2474 はその詳細な生化学的および薬理学的評価より、既存の NSAIDs と比較して胃傷害作用が極めて弱く、更に NSAID および DMARD 作用を併せ持つことが判明し、新規な関節炎治療薬として期待され、臨床試験へと進められた。

S-2474 の開発には、工業規模での生産ができるような効率的な製造法の設定が必要となる。一般的に、di-*tert*-butylphenol 類はそのフェノール性水酸基が嵩高い置換基に挟まれているために、通常の条件ではアルキル化など、求電子剤との反応が進行しにくい。パラ位にアルデヒドが存在する場合には、キノンメチド-エノラートの方が

フェノキシドよりも求核性があると考えられる。実際に 3-5-di-*tert*-butyl-4-hydroxybenzaldehyde を直接メトキシメチル化すると、キノンメチド（QM）体が生成する。そこで発想を転換し、この QM を利用することができれば、合成化学的にも興味深いルートとなるのではないかと考えた。種々検討した結果、QM として α-メトキシキノンメチドをカルバニオンのアクセプターに用いた、独創的で効率的な S-2474 の合成法を見出すことに成功した。

この QM を用いた効率的な合成ルートでは選択的に S-2474 が得られてくることから、その機構を明確にするために詳細な実験を行った。そして、それらの実験結果より遷移状態のジアニオンにおいてリチウムとキレーションし、6 員環のいす型コンフォメーションを形成し、メトキシドの anti 脱離を伴って反応は進行するというメカニズムを提唱することができた。

また、臨床試験を進める上で、薬物の代謝を事前に予測し、代謝物を同定、評価することは非常に重要で且つ不可欠な研究である。我々はヒト、ラット、マウスの肝ミクロソームを用いたインビトロの代謝実験によりその代謝物を決定することとした。その結果、２種の主代謝物（M-1、M-2）および複数の副代謝物が存在することがわかった。代謝物の同定にはそのものを合成することが必要であり、主代謝物についてはそれらの薬効を評価するほうが望ましい。我々は、2,6-di-*tert*-butylphenol 類の報告されている代謝挙動を参考にして、代謝物の想定を行った。S-2474 の酸化的代謝（水酸化）を受けるであろう部分は３箇所、*tert*-butyl 基および２位窒素原子の α 位を想定した。これらの酸化的代謝により、４種の化合物を選定し、実際に合成した。その結果、２種の主代謝物の同定に至り、その一次代謝経路について明らかにすることができた。その合成法の中で HBr-DMSO を用いた新規性のある酸化反応を見出し、単工程で代謝物を合成することに成功した。そして２種の代謝物 M-1、M-2 を含む想定代謝物４種の薬効を評価し、S-2474 を陵駕する主代謝物が無いことを確認し、その開発に問題が無いことを証明した。

以上我々は、NSAID および DMARD 作用を併せ持つ新規な関節炎治療薬を志向し、サイトカイン産生抑制活性、5-LO および選択的 COX-2 阻害活性を有する S-2474 を見出すことができた。また、キノンメチドを利用した工業規模でも実施可能な短工程の合成法を確立する事ができた。また、S-2474 の代謝物を想定し、合成することにより、２種の主代謝物を同定することにより、本化合物の一次代謝経路を明らかにすることができた。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ（RA）は、腫れや痛みの伴う関節の機能異常を主症状とする全身性の炎症性疾患である。その治療には一般的に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）と免疫抑制あるいは免疫調節剤などの疾患修飾抗リウマチ薬（DMARDs）が併用されている。NSAIDs は、シクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害して薬効を発現するが、その中の COX-1 阻害は、粘膜保護作用を有するプロスタグランジン産生を減少させ、消化管障害を誘発するので、COX-2 選択的な阻害薬が副作用の面で有望であると考えられている。著者は COX-2 および、5-リポキシゲナーゼ（5-L5）の dual 阻害薬の共通部分構造である抗酸化官能基 di-tert-butylphenol 基に γ-サルタム骨格をつけた化合物(S-2474)が、NSAIDs と DMARDs の作用を有し、胃障害作用が極めて弱く、リウマチ治療のための優れた開発候補化合物になることを明らかにした。続いてキノンメチドをカルバニオンのアクセプターとする独創的な方法で、工場規模で実施可能な S-2474 の短工程合成法を確立した。さらに S-2474 の想定しうる代謝物を実際に合成して、S-2474 の一次代謝物を同定し、代謝経路を明らかにした。同時に抗酸化官能基を持たない新規な骨格 2,3-dihydrobenzofuran 誘導体も強力な COX 阻害活性を有することを見い出した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。