



Title	セロトニンおよびドーパミン受容体拮抗性新規制吐剤の開発に関する化学的研究
Author(s)	広川, 美視
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44694">https://hdl.handle.net/11094/44694</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

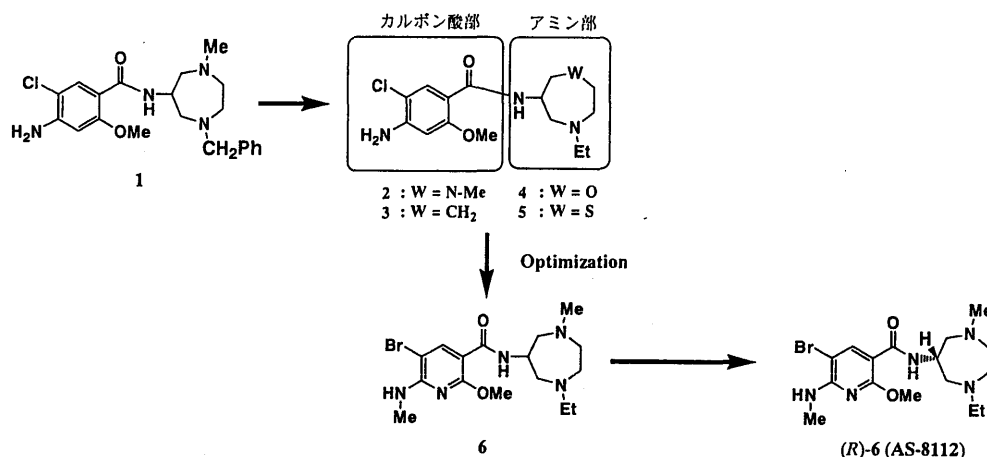
氏 名	ひろ かわ よし み 広 川 美 視
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 2 8 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 1 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	セロトニンおよびドーパミン受容体拮抗性新規制吐剤の開発に関する化学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 今 西 武 (副査) 教 授 田 中 徹 明    教 授 北 泰 行    教 授 小 林 資 正

### 論 文 内 容 の 要 旨

悪心・嘔吐は嘔吐中枢が刺激されて起こり、その関与する受容体としてセロトニン<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) 及びドーパミン D<sub>2</sub> 受容体が知られている。現在までに開発されている各種消化器症状に伴う悪心・嘔吐に有効な薬剤として、セロトニン<sub>4</sub> (5-HT<sub>4</sub>) 受容体刺激作用、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用および、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を有する metoclopramide (MCP)、末梢性のドーパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用を示す domperidone などがよく知られている。しかし、これら制吐剤は、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体拮抗作用のみを示す薬剤 (例えば、精神分裂病治療薬の haloperidol など) と同様、抗癌剤投与時に起こる嘔吐に対して十分な効果を示さない。また、抗癌剤誘発嘔吐に顕著な抑制効果を示す ondansetron などの 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤は、癌患者の疼痛治療を目的としたモルヒネ製剤の副作用の一つで高頻度に出現する悪心・嘔吐に対して効果をほとんど示さない。このように一口に悪心・嘔吐に効果を示す制吐剤といっても、原因が明らかな特定の嘔吐に対して有効性の高い薬剤は存在するものの、様々な原因により誘発されたり、様々な原因が複雑に絡み合った悪心・嘔吐に幅広く有効な制吐剤は、皆無に等しいのが現状である。そこで、嘔吐に深く関与している 5-HT<sub>3</sub> 受容体とドーパミン D<sub>2</sub> 受容体の両受容体に対してバランス良く拮抗作用を示す薬剤は、様々な嘔吐に対して著効性を示すと考えられ、医薬品の創製のみならず、両受容体の生理学的な役割や嘔吐のメカニズムを研究する上においても意義深いとの考えの下、弱いながらも両受容体に対して拮抗作用を併せ持つ MCP をリード化合物とした新しい制吐剤の開発研究を弊社で進めている。これまでに、MCP のアミン部にモルホリン環を導入した mosapride は 5-HT<sub>4</sub> 受容体刺激作用 (消化管運動機能促進作用) を増強させるが 5-HT<sub>3</sub> 受容体及びドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への親和性が激減すること、mosapride のアミン部分をモルホリン環からヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環に変換した化合物 1 では 5-HT<sub>4</sub> 受容体への親和性が激減し 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用が著しく増強すること、さらに、1 のベンゼン環部を構造変換した DAT-582 は ondansetron と同程度の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を示すことなどが明らかになっている。

このような背景の下、著者は化合物 1 を新たにリード化合物として、5-HT<sub>3</sub> 受容体およびドーパミン D<sub>2</sub> 受容体にバランス良く強い拮抗作用を示す優れた制吐剤の開発を目指した本研究に着手し、以下の成果を得た。

化合物 1 のジアゼピン環内の *N*-置換基をエチル基に変換した 2 が、*in vitro* 系で 5-HT<sub>3</sub> 受容体への強い親和性が保持されたまま新たにドーパミン D<sub>2</sub> 受容体への親和性が増強することを見だし、さらに、*in vivo* の系においても両受容体に強い拮抗作用を示すことを明らかにした。



ついで、2 のヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環をヘキサヒドロアゼピン環、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピン環及びヘキサヒドロ-1,4-チアゼピン環としたベンズアミド誘導体 3、4 及び 5 を合成し両受容体への親和性を調べた結果、アゼピン誘導体 3 は 2 よりもドーパミン D<sub>2</sub> 受容体に対する親和性が增強したが、逆に 5-HT<sub>3</sub> に対する親和性は減弱した。また、オキサゼピン誘導体 4 及びチアゼピン誘導体 5 は両受容体に対し 2 と同程度の親和性があった。さらに、これら誘導体の *in vivo* 活性を評価したところ、3 及び 4 に強い制吐作用が認められた。

一方、アミン部を 1-エチル-4-メチルヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン、1-エチルヘキサヒドロアゼピン及び、4-エチルヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピンに固定して、カルボン酸部の化学変換を行い、様々なヘテロ環化合物及び各種置換ベンズアミドに変換した化合物を種々合成し、両受容体への親和性を調べた。その結果、カルボン酸部を 5-クロロ-2-メトキシ-4-メチルアミノベンゾイル基とした化合物に両受容体への強い親和性が認められた。また、4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸と bioisoster といわれている 6-アミノ-5-クロロ-2-メトキシニコチン酸<sup>10)</sup>に変えたニコチン酸アミド誘導体の中で、5-ブromo-2-メトキシ-6-メチルアミノニコチン酸アミド体 6 が両受容体に強い拮抗作用(親和性)を示すことが判明した。

次に、既存の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗剤による分子モデリングの重ね合わせの結果から 5-HT<sub>3</sub> 受容体の活性認識部位(pharmacophore)は、芳香環系、芳香環系に平面的な水素結合受容体(カルボニル基の酸素原子)、塩基性の中心(アミンの窒素原子)の 3 点で構成され、芳香環からできる平面を挟み片側に立体的な禁制領域と反対側に許容領域が存在していること、また、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体においても光学活性体の一方が活性本体である事が知られており、光学活性体に分割する事でドーパミン D<sub>2</sub> と 5-HT<sub>3</sub> の両作用が分離する可能性があると考えられた。そこで、光学活性体を合成しその薬理活性を調べた。両受容体に良好な拮抗作用を示した化合物類の両光学異性体を合成し、それらの薬理活性を調べた。その結果、ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン誘導体では、R 体がドーパミン D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>3</sub> 両受容体に強い親和性を示し、S 体は強い 5-HT<sub>3</sub> 親和性を示すがドーパミン D<sub>2</sub> への親和性は激減した。一方、ヘキサヒドロアゼピン誘導体及び、ヘキサヒドロ-1,4-オキサゼピン誘導体では、ドーパミン D<sub>2</sub> 受容体に強い親和性を示す異性体と 5-HT<sub>3</sub> 受容体に強い親和性を示す異性体とが存在し、薬理作用の分離が観察された。以上の結果より、ドーパミン D<sub>2</sub> 及び 5-HT<sub>3</sub> 両受容体にバランスよく強い親和性を持ち、かつ *in vivo* においても強い制吐作用を示す最適化合物として (R)-6 (AS-8112) を選択し新規制吐剤開発候補化合物とした。この AS-8112 は、各種薬剤誘発嘔吐だけでなく、現在臨床の場で問題となっているモルヒネ誘発嘔吐に対しても低容量から制吐作用を示すことがわかっている。

さらに、単一の化合物が両受容体に強い拮抗作用を示す理由を、(R)-6 (AS-8112) とその類縁化合物の X 線結晶構造解析及び分子モデリングを用いた三次元構造解析から考察するとともに、環内に 2 つの窒素原子を有し 7 員環とはコンホメーションの異なるヘキサヒドロ-1,3-ジアジン体(6 員環)、オクタヒドロ-1,5-ジアゾシン体(8 員環)の両受容体に対する親和性を調べることでその考察の妥当性を確認した。また、(R)-6 (AS-8112) を効率よく合成するためにアミン部とカルボン酸部に分け種々合成ルートを検討した。光学活性アミンの合成は、L-セリンメチルエステルから 5 工程で光学純度 >99.5% ee、化学収率 35% で目的の光学活性アミンを合成した。また、ニコチン酸の合成は、2,6-ジクロロ-3-トリフルオロメチルピリジンを出発原料として選択的に 6 位にアミノ基を導入後 6 工程 59% の高収率で合成した。これら両ルートによるキログラムスケールでの合成においても再現性が認められ、実用的な合成ル

ートを確立するに至った。

## 論文審査の結果の要旨

悪心・嘔吐はセロトニン3受容体やドーパミン D<sub>2</sub> 受容体などが関与して様々な要因により引き起こされる。これまでに多くの制吐剤が開発されてきているが、様々な原因の嘔吐にも有効な一般応用性に優れた制吐剤はほとんど知られていなかった。

そこで申請者は、化合物 1 をリード化合物としてセロトニン3受容体およびドーパミン D<sub>2</sub> 受容体のいずれにも強い拮抗作用を示す新しい制吐剤の開発研究を展開した。1 のカルボン酸部ならびにアミン部の構造を種々変換した数多くの誘導体を合成し、それらの *in vitro* と *in vivo* 系での薬理活性評価に構造活性相関を組み合わせ、さらなる構造改革を加えた。その結果、両受容体にバランスよく拮抗作用を示す新規制吐剤候補化合物として AS-8112 の開発に成功した。X線結晶構造解析と分子モデリングを駆使して、本化合物が両受容体に対する優れた拮抗作用を示す理由を適格に説明するとともに、AS-8112 の実用的な大量合成法の確立にも成功している。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。