

Title	1,4-ベンゾオキサゼピン骨格を有する新規脳卒中治療薬の合成研究
Author(s)	亀位, 勝秀
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47224
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	かめ 龜	い 位	かつ 勝	ひで 秀
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)			
学位記番号	第 20714 号			
学位授与年月日	平成 18 年 10 月 2 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	1,4-ルベンゾオキサゼピン骨格を有する新規脳卒中治療薬の合成研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 田中 徹明			
	(副査)			
	教授 北 泰行	教授 今西 武	教授 小林 資正	

論 文 内 容 の 要 旨

脳卒中は、本邦および欧米諸国において死亡原因の上位を占め、有効な治療薬の開発が切望されている疾患である。治療薬としては血栓溶解剤である遺伝子組換え組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) が有効性を示すものの、発症後 3 時間以内での投与のみとその有効性は限定的である。また近年、抗酸化剤エダラボンが本邦のみで上市されたが決定的な治療薬とはいえ、現在も興奮性アミノ酸であるグルタミン酸の受容体拮抗薬など様々なアプローチで脳卒中治療薬の研究開発が行われている。このような中、筆者はセロトニン (5-HT) 神経系に着目して、本疾患治療薬の創製に着手した。

5-HT は神経細胞膜に対して興奮作用と抑制作用を有しており、抑制作用は 5-HT 受容体サブタイプのうち 5-HT_{1A} 受容体を介して発現することが、海馬や大脳皮質で明らかとなってきた。5-HT あるいは 5-HT_{1A} 受容体アゴニストはグルタミン酸遊離を抑制することから、筆者は 5-HT_{1A} 受容体アゴニストが脳卒中治療薬になるのではないかと考えた。

筆者が研究に着手した当時、5-HT_{1A} 受容体アゴニストとしては、イミド骨格および 1-(2-pyrimidinyl)piperazine (以下、1-PP と略) を有するブスピロン、タンドスピロン、イプサピロンが知られていたが、いずれも不安神経症を対象としたものであった。ブスピロン、タンドスピロンはドーパミン D₂ 受容体 (以下、D₂ と略) 拮抗作用に基づく錐体外路系副作用の発現が臨床上問題となっていた。またイプサピロンは α₁ アドレナリン受容体 (以下、α₁ と略) にも親和性を示し、α₁ 拮抗作用との乖離も大きな課題であった。

筆者は副作用の少ない脳卒中治療薬の創製を目指して、5-HT_{1A} 受容体高親和的かつ高選択的なアゴニストの開発を目標とした。まず脂溶性部分すなわちイミド部分の基本骨格の設定をおこなった。前述の 3 化合物の構造を見ると脂溶性部の様式が D₂ や α₁ への選択性に影響を及ぼしていると推察される。つまり空間的に広がりを持つ脂肪族イミド構造をもつブスピロン・タンドスピロンは α₁ 親和性は弱い D₂ 親和性を示し、一方、平面的な芳香族イミド構造をもつイプサピロンは D₂ 親和性はやや弱くなるが α₁ 親和性を増す。そこで筆者は、5-HT_{1A} 受容体親和性を保持しつつ D₂ や α₁ に対する選択性を向上させるために、基本骨格として、芳香環及び立体的広がりを持つ 7 員環が縮合した “puckerred conformation” を有する縮合 7 員環骨格を設定した。本設定によりイプサピロンの D₂ 親和性低下とブスピロンの α₁ 親和性低下をあわせもつことができるのではないかと考えた。

複数の脂溶性部変換体を合成した結果、当初の期待通り、1,4-ベンゾオキサゼピン-3,5-ジオン骨格を有する化合物 **2** (4-{4-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl]butyl}-1,4-benzoxazepine-3,5(2*H*,4*H*)-dione) を見出した。

しかしながら化合物 **2** は長時間の水溶液中での化学的安定性に欠けることが判明した。化合物 **2** の水溶液中での分解物の構造解析を行った結果、イミド部分が加水分解・開環してカルボン酸を生じていることを突き止めた。そこでイミド部分の化学的安定性向上を目指して合成展開したところ、ユニークな塩化ビニル構造を有する 3-クロロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-オン骨格を有する化合物 **3** (3-chloro-4-{4-[4-(2-pyrimidinyl)piperazin-1-yl]butyl}-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-one) を見出すことに成功した。化合物 **3** の 5-HT_{1A} 受容体親和性は IC₅₀=1.59 nM であり、前述のイミド化合物 **2** よりも強くなった。D₂ や α₁ への選択性はイミド化合物 **2** に比べてやや劣るが、5-HT_{1A} 受容体親和性との IC₅₀ 値比は依然 100 倍以上有しており、満足すべきものであった。課題であった水溶液中での安定性も克服した。

以上、5-HT_{1A} 受容体に高親和的・高選択的に結合する 3-クロロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-オン骨格を見出した。

脂溶性部分の基本骨格設定に続き、アミン部の最適化を実施し、新規な 4-(2-pyrimidinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine や 4-(2-pyridinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine といったアミン部を有する化合物に強い 5-HT_{1A} 受容体親和性と優れた選択性があることを見出した。なかでも化合物 **1** (3-chloro-4-{4-[4-(2-pyridinyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl]butyl}-1,4-benzoxazepin-5(4*H*)-one) の 5-HT_{1A} 受容体親和性は IC₅₀=0.47 nM と強力であり、D₂ や α₁ への親和性選択性も 100 倍以上有していた。そこで脳卒中の一般的動物モデルである *in vivo* ラット一過性右中大脳動脈閉塞 (tMCAO) モデルによる薬効評価を実施したところ、1 mg/kg 皮下投与において細胞死を強力に抑制することを確認した。以上より、新規な脳卒中治療薬の開発候補化合物として **1** (2HCl salt : SUN N4057) を選択した。

開発候補化合物 **1** にはユニークな塩化ビニル構造が存在する。一般に塩化ビニル構造の構築は対応するカルボニル化合物にオキシ塩化リンや塩化チオニルなどの酸塩化物を作用させて変換する方法が知られている。しかしこの方法では高熱や大量の酸塩化物が必要であり、また *gem*-ジクロリドなども副生することが報告されている。さらに工業生産を考えた場合、酸使用による設備の制限や後処理における突沸や発熱などの危険から酸塩化物の使用は回避しなければならず、新規な実用的塩化ビニル構築法の開発が必須であった。筆者はカルボニル化合物とオキシ塩化リンとの反応においてエノール中間体を經由するであろうと予想して、対応するビニルホスファート体を經由してクロロ化試薬を作用させれば、目的の塩化ビニル体を得られるのではないかと考えた。そこで種々検討した結果、イミド体からビニルホスファート体に変換させた後に PPh₃・Cl₂ を作用させることで、後処理も安全で、かつ高収率に塩化ビニル体を得ることに成功した。本方法は現在、SUN N4057 の工業生産にも適用されている。

新たに見出した塩化ビニル構築法は、PPh₃・Br₂ の使用においても同様に反応が進行すること、また種々のカルボニル化合物にも適応可能であることを見出し、実用的塩化ビニル・臭化ビニル新規構築法を確立した。さらにカルボニル体から *one-pot* で塩化ビニル体を合成する条件も見出した。最近、Pd を用いてハロゲン化ビニルと反応させることにより新たな C-C 結合や C-N 結合を構築する手法が多用されることから、今回見出した新規ハロゲン化ビニル構築法は医薬品候補化合物 SUN N4057 の実用的合成法だけでなく有機合成化学上有用性が高いと考えられる。

SUN N4057 (1 : 2HCl salt) の一般名をピクロゾタン(Piclozotan)と命名した。ピクロゾタンは非臨床試験において大きな副作用もなく臨床試験に入った。すでに臨床第 1 相試験・第 2 相前期試験は終了し、現在第 2 相後期試験を欧米で実施中である。

論文審査の結果の要旨

脳卒中は、本邦および欧米諸国において死亡原因の上位を占め、有効な治療薬の開発が切望されている疾患である。そこで申請者はセロトニン (5-HT) 神経系に着目して、脳卒中治療薬の創製に着手した。当時 5-HT_{1A} 受容体アゴニストとしてブスピロンなどが知られていたが、これらは 5-HT_{1A} 受容体以外にドーパミン D₂ 受容体や α₁ アドレナ

リン受容体にも親和性を示すことから副作用の発現が問題であった。

このような背景の下、申請者は副作用のない選択的 5-HT_{1A} 受容体アゴニストを得るために、既存化合物の脂溶性部位の構造の違いに着目して、芳香環及び立体的広がりを持つ7員環が縮合した“puckered conformation”を有する縮合7員環骨格をデザインした。合成・薬理評価の結果、当初の期待通り、1,4-ベンゾオキサゼピン・3,5-ジオン骨格を有する化合物を見出すことに成功した。

さらに、化合物の水溶液中での化学的安定性向上、代謝物による副作用発現の回避、脳卒中の動物モデルでの効果確認などを行い、医薬品候補化合物 3-クロロ-1,4-ベンゾオキサゼピン-5-オン誘導体(SUN N4057:一般名 Piclozotan)を見出すことに成功した。

候補化合物は塩化ビニル構造を有するが、既存の合成法では工業的に大量に製造できない。申請者はカルボニルからビニルホスファート中間体を經由して、PPh₃・Cl₂による簡便な新規実用的塩化ビニル構築法を開発した。さらに PPh₃・Br₂を用いても進行し、新たな臭化ビニル構築法にもなることがわかった。また one-pot で進行する条件も見出した。本手法は一般の鎖状や環状カルボニル化合物への適応も可能であったことから、汎用性があり、有機合成化学上、有用な手法になると考えられる。

以上の成果は、博士(薬学)学位論文としてふさわしい内容であると認める。