



氏 名 林田 康平

印

題 目 「オキサザトリシクロデカン構造を有するオピオイド δ 受容体選択的作動薬の設計と合成およびその構造活性相関研究」

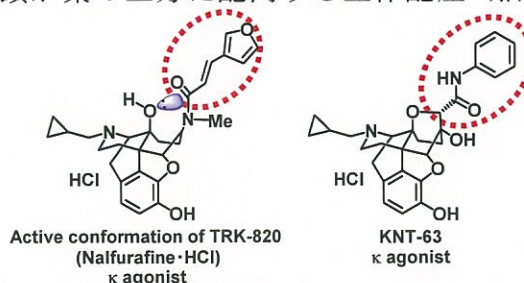
1. 背景・目的

オピオイド受容体の μ 、 δ 、 κ の三つのタイプはいずれも鎮痛作用を有するが、モルヒネなどに見られる、便秘、薬物依存、呼吸抑制等の副作用は μ 受容体を介することが明らかにされており、モルヒネ様副作用の無い強力鎮痛薬の開発には δ および κ 受容体が注目されている。

オピオイド受容体の三つのタイプ (μ 、 δ 、 κ) の存在は 1970 年代に提唱され、その後 1980 年代前半に高選択的な非ペプチド性 κ 作動薬、U-50488H が発見された。この化合物は高い κ 選択性を持ち、依存性等の副作用を発現しないことから、多くの研究者らがこの構造をリード化合物として κ 作動薬を設計・合成した。しかし、いずれも本化合物の最大の欠点である薬物嫌悪性を分離することが出来ずに臨床試験で開発中止となった。そんな中、1990 年頃長瀬らは U-50488H をリード化合物としない独自に設計した独創的構造を持つ、TRK-820(ナルフラフィン塩酸塩) を設計・合成し、2009 年に世界で初めての κ 選択的作動薬として上市した。

一方、 δ 受容体の研究は κ 受容体に対して遅れている。これまで、NTI、NTB、BNTX、ICI-174,864 などの拮抗薬、DPDPE などのペプチド性作動薬が見いだされた。非ペプチド性の δ 受容体作動薬は BW373U86、SNC-80、SIOM、TAN-67 などが報告されており、これらの化合物は、*in vitro* において高い作動活性および δ 選択性を示すものの、*in vivo* における活性は不十分であり、生体内における δ 受容体の詳細な薬理的性質は未解明である。そのため、様々な特性を有する δ 受容体作動薬の創出は、 δ 受容体の生体内における詳細な役割解明に重要であると考えられる。

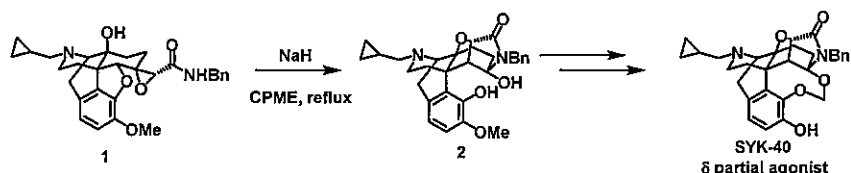
当研究室では、TRK-820 が κ 受容体に結合して κ 受容体作動活性を示す際には、アミド側鎖が環の上方に配向する立体配座（活性型立体配座）をとるという仮説に基づき、KNT-



63 を設計・合成している²⁾。予想通り KNT-63 は TRK-820 と同程度の κ 親和性を示したが、 κ 選択性に関しては不十分であった。そこで更なる κ 選択性の向上を志向して誘導体合成が行われたが、その誘導体合成の過程において、予期せぬ転位

Compounds	Affinity (K_i , nM)			Selectivity μ/κ
	μ	δ	κ	
TRK-820	0.582	96.5	0.225	2.6
KNT-63	0.212	2.73	0.111	1.9

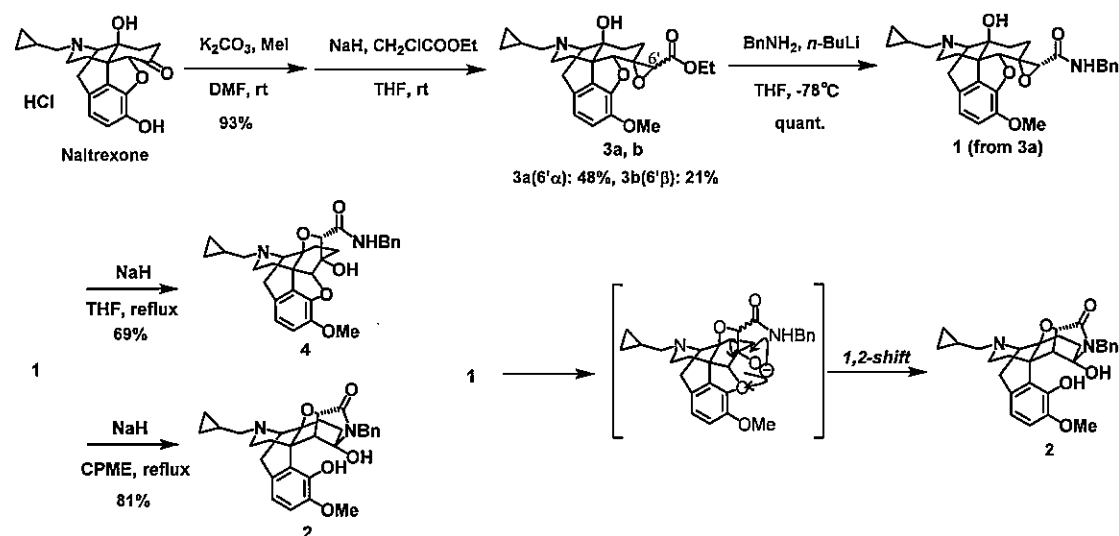
反応が進行し、オキサアザトリシクロデカン構造を有する化合物 **2** が得られることを見いだした³⁾。この化合物 **2** はオピオイド受容体結合試験で中程度の結合能を示し ($K_i(\mu)=47.7$ nM, $K_i(\delta)=174.6$ nM, $K_i(\kappa)=248.1$ nM)、オピオイドリガンドとしてポテンシャルのある骨格であることが解った。また、化合物 **2** から誘導化した SYK-40 は予期せぬ δ 受容体作動活性を示したことから、本化合物をリード化合物とした選択的で高活性な δ 受容体作動薬の創出に取り組むこととした。



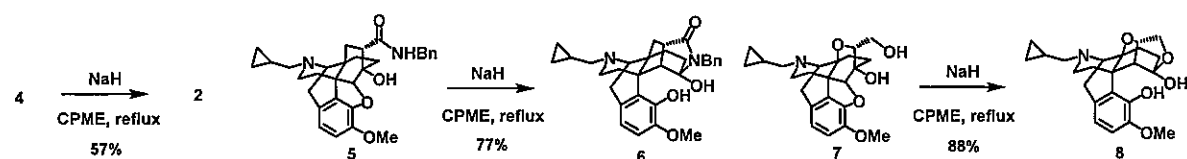
2. 本論

2.1. オキサアザトリシクロデカン骨格を与える転位反応

KNT-63 誘導体合成における鍵反応は **1** から **4** の分子内環化反応である、収率向上を目的に THF(bp: 66°C) 還流条件からシクロペンチルメチルエーテル(CPME, bp: 106°C) 還流条件へと変更したところ、目的物 **4** は全く得られず、予期せぬオキサアザトリシクロデカン骨格を有する新規モルヒナン誘導体を得られた。本転位反応はオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を形成した後に 1,2-shift 型の転位反応を起こして進行するものと考えられる。この 1,2-shift 型の転位反応は、ジヒドロフラン環の環張力による反応性の高さが駆動力になっていると推察している。



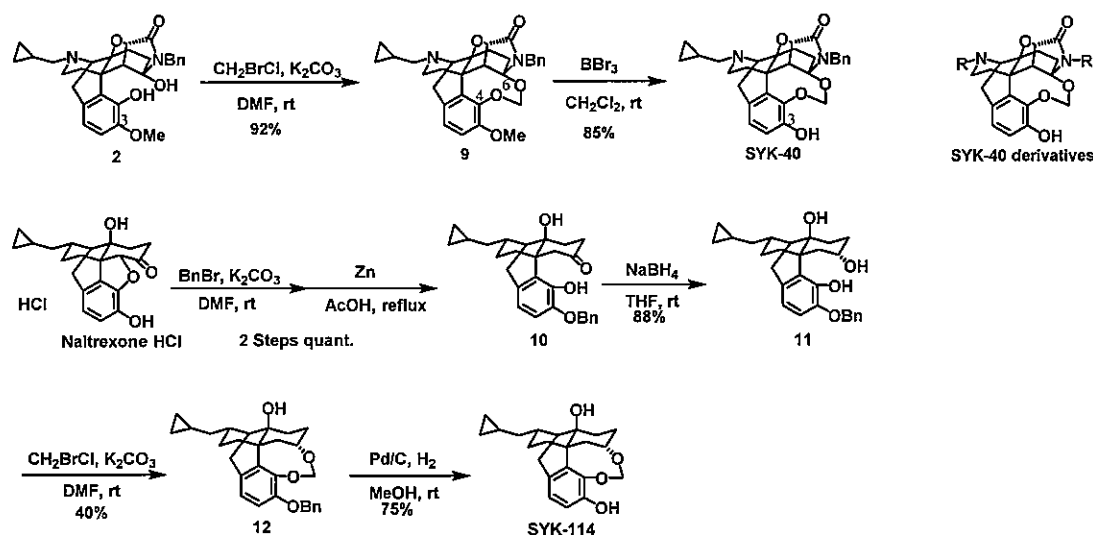
同反応条件下中間体 **4** から **2** が得られ、かつ **4** よりも α 水素の酸性度が低い **5** から転位反応が進行すること、さらには側鎖に電子求引性基の持たない化合物 **7** においても同様に転位が進行することから、リジットなジヒドロフラン環に由来する反応性の高さが駆動力となる 1,2-shift 型の転位であることが支持される。



本転位反応によって得られた化合物 **2** はオピオイド受容体結合試験において中程度の親和性を示し、オピオイドリガンドとしてポテンシャルのある骨格であることが解ったため、その誘導体合成を行うこととした。

2.2. ジオキシメチレン基を有する δ 受容体作動薬 SYK-40 の合成

化合物 **2** は前述のようにオピオイド受容体への結合能を示し、新たなリード化合物として有用であると考えられる。一方、モルヒナン骨格の3位の置換基はメトキシ基よりもヒドロキシ基の方が受容体親和性が高いことが知られているが、化合物 **2** の3位はメトキシ基であり、さらなる親和性向上のためには脱メチル化が必要と考えられる。しかし、化合物 **2** を脱メチル化すると不安定なカテコール構造をとるため、これを避けるため4,6位のヒドロキシ基をメチレン架橋した後に脱メチル化することとした。すなわち転位体 **2** の4,6位のヒドロキシ基を高希釈条件下プロモクロロメタンにてメチレンで架橋した後、三臭化ホウ素による脱メチル化を行うことで、ジオキシメチレン基を有する SYK-40 を合成した。また、アミド構造を持たないジオキシメチレン体 SYK-114 もナルトレキソンから5段階で合成した。

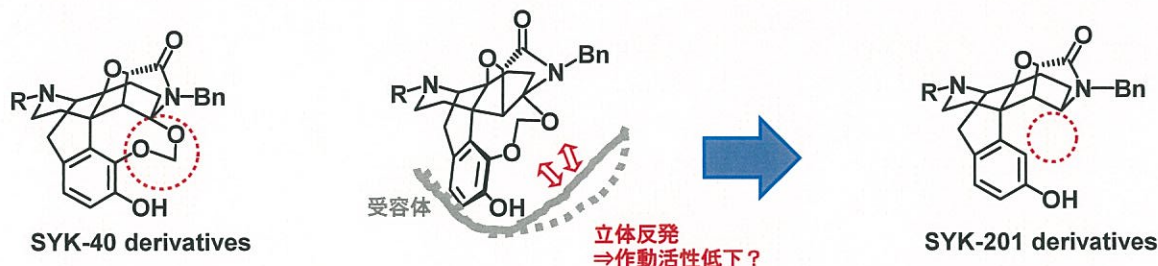


Compounds	Affinity (K_i , nM)			Selectivity	
	δ	μ	κ	μ/δ	κ/δ
SYK-40	0.313	3.14	5.14	10	16
SYK-114	8.36	0.714	0.45	0.085	0.054

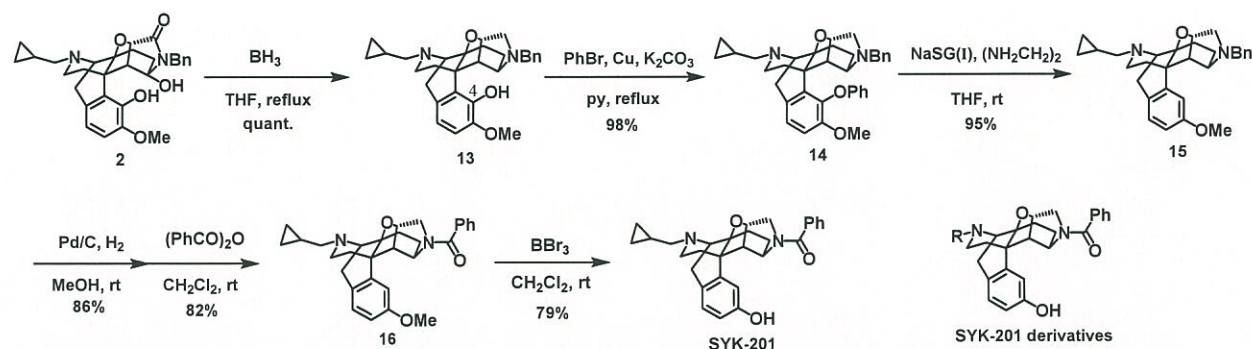
オピオイド受容体結合試験の結果 SYK-40 は、高い δ 受容体親和性を示す一方で、 μ 、 κ に対する親和性は低く、 δ 選択的な化合物であった。これに対して SYK-114 は δ 受容体に対する親和性が大きく低下した。このことより SYK-40 のアミド構造、特に側鎖のベンジル基は δ 受容体親和性および選択性向上に重要であることが示唆される。または cAMP 評価試験において SYK-40 の作動活性を評価したところの部分作動薬であった、($EC_{50}(\delta)=8.0\text{nM}$, $E_{\text{max}}(\delta)=39\%$)。SYK-40 誘導体でも同様の傾向が認められ、 δ 受容体作動活性の向上を志向した薬物設計が必要となった。

2.3. δ 受容体作動活性向上を志向した化合物 SYK-201 の設計と合成

SYK-40 誘導体は多くが部分作動薬として働いた。そこで「SYK-40 誘導体のジオキシメチレン部位が、作動活性発現に必要な受容体のコンフォメーション変化（誘導適合）をある程度阻害しているためである」という作業仮説を立案し、SYK-40 誘導体からジオキシメチレン部位を除去した SYK-201 を設計した。



SYK-201 は以下に示すスキームのように合成した。すなわち始めに転位体 **2** をボラン還元することで **13** とし、Ullmann 反応による 4 位ヒドロキシ基のアリール化、それに続く Na シリカゲル⁴⁾を用いた Birch 還元による脱フェノキシ化を行い化合物 **15** とした。その後化合物 **15** の接触水素還元による脱ベンジル化、ベンゾイル化、三臭化ホウ素による脱メチル化を行うことで SYK-201 とした。



Compounds	Affinity (K_i , nM)			Selectivity		EC_{50} ; nM (E_{max} ; %)*
	δ	μ	κ	μ/δ	κ/δ	δ
SYK-40	0.313	3.14	5.14	10	16	8.0 (39%)
SYK-201	0.274	0.325	1.21	1.2	4.4	0.34 (127%)

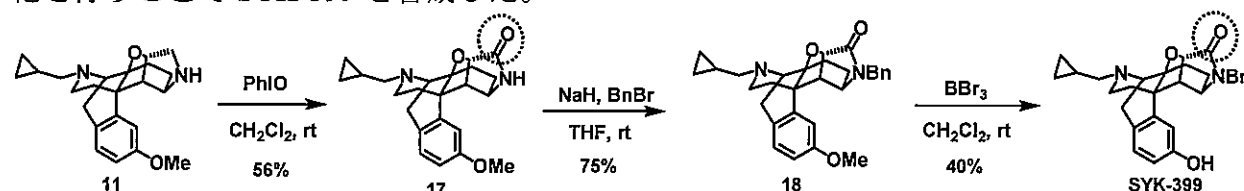
*cAMP assay; Control: SNC80 14 nM (100%)

得られた SYK-201 の作動活性は $EC_{50}(\delta)=0.34$ nM, $E_{max}(\delta)=127\%$ であり、SYK-40 と比べて大幅に向上し、作業仮説を支持する結果が得られた。しかし SYK-201 は δ 受容体に対して高親和性を示すとともに、 μ および κ 受容体に対する親和性も高くなったために δ 受容体選択性が大きく低下してしまった。

SYK-201 誘導体においても同様の傾向が認められ、 δ 受容体選択性の改善が課題となった。

2.4. 第二級アミンの酸化を鍵反応とした SYK-399 の設計と合成

SYK-40 誘導体は δ 受容体選択性を示したが δ 作動活性は低かったのに対し、SYK-201 誘導体の δ 作動活性は向上したが δ 選択性は大きく低下した。SYK-40 と SYK-201 の構造の比較より「SYK-40 が有する 5 員環上のカルボニル基は δ 受容体選択性発現に重要な役割を果たしている」という新たな作業仮説を立案し、ジオキシメチレン構造は持たないがカルボニル基は有する化合物として SYK-399 を設計・合成した。設計化合物の合成において鍵となるカルボニル基の導入は、種々検討した結果、第二級アミン体 **11** をヨードソベンゼンで酸化することで達成した⁵⁾。アミドのベンジル化、続く三臭化ホウ素による脱メチル化を行うことで SYK-399 を合成した。



Compounds	Affinity (K_i , nM)			Selectivity		EC_{50} , nM (E_{max} , %)*
	δ	μ	κ	μ/δ	κ/δ	δ
SYK-40	0.313	3.14	5.14	10	16	8.0 (39%)
SYK-201	0.274	0.325	1.21	1.2	4.4	0.34 (127%)
SYK-399	0.293	4.29	2.69	15	9.2	2.0 (69%)

*cAMP assay; Control: SNC80 14 nM (100%)

得られた SYK-399 は SYK-40 および SYK-201 と同等の δ 受容体親和性を示し、SYK-201 と比較すると選択性が大幅に向上した。作動活性は SYK-201 と比較すると低下したが、SYK-40 と比較すると十分に強力であった。以上の比較より、SYK-399 は δ 受容体選択的作動薬の有望なリード化合物であると考えられる。

3. 総括

本研究において、モルヒナン骨格における新たな転位反応を発見し、得られたオキサザトリシクロデカン構造を有する転位体をリード化合物に種々の誘導体を合成し、それらの薬理評価を行った。得られた薬理評価結果をもとに構造活性相関研究を行うことで、異なる *in vitro* プロファイルを示す SYK-40 誘導体、SYK-201 誘導体、SYK-399 を得た。これらの化合物はすべて δ 受容体に対する高い親和性を示す一方で選択性や作動活性が異なり、今日でも未解明な点が多い δ 受容体の生体内での機能解明の助けになることが期待される。また、SYK-399 は高い δ 親和性およびバランスの良い選択性、作動活性を有しており、本化合物をリード化合物とした誘導体合成を続けることでモルヒネ様副作用の無い δ 受容体選択的な鎮痛薬の創出につながることを期待している。

References

- 1) Dhawan, B. N.; Cesselin, F.; Raghubir, R.; Reisine, T.; Bradley, P. B.; Portoghese, P. S.; Hamon, M. *Pharmacol. Rev.* **1996**, *48*, 567
- 2) Nagase, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Yamaotsu, N.; Hayashida, K.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Hirono S.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 121.
- 3) Hayashida, K.; Fujii, H.; Hirayama, S.; Nemoto, T.; Nagase, H., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6682.
- 4) Dye, J. L.; Cram, K. D.; Urbin, S. A.; Redko, M. Y.; Jackson, J. E.; Lefenfeld, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9338.
- 5) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Duncan, M. P.; Ochiai M.; Inenaga, M.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6913.