

学位論文内容要旨

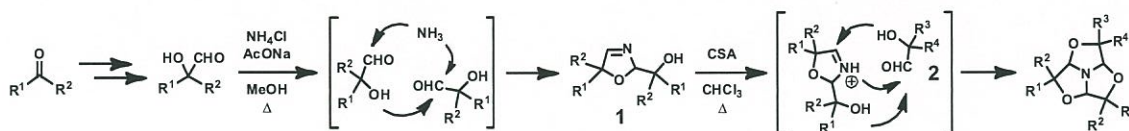
氏 名 和田 直久



題目「1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有するヘテロトリマーの合成とその薬理作用」

<背景・目的>

近年、薬物受容体がダイマーやオリゴマーとして存在することが報告されており¹、これらの受容体やその薬理活性を研究するためにツイン薬やトリプレット薬が有用なツールとなると期待されている。ツイン薬は分子内に二つのファーマコフォアユニットを持つ薬物のことであり、活性増強またはデュアル作用の獲得が期待される。一方で、トリプレット薬は分子内に三つのファーマコフォアを持つ薬物のことであり、活性増強とデュアル作用を同時に獲得できる分子が設計可能となることが期待でき、ツイン薬よりも有用であると考えられる。これまでに多くのツイン薬が報告されてきたのに対して^{2,3)}、トリプレット薬については合成法が無かったためにほとんど報告されていなかったが、最近当研究室において1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格を有するトリマーの一般合成法が確立された(Scheme 1)^{4,5)}。本合成法は、オキサゾリンダイマー1を中間体として単離することにより、反応させる三分子目(化合物2)の構造を選択することでホモトリマーやヘテロトリマーを合成し分けることが可能である。これまで本合成法を用いて合成したもののうち、ホモトリマーである**KNT-93**はモルヒネの約20倍の鎮痛活性を示した。一方、側鎖のないエポキシメタノ構造(以下キャップ構造と呼ぶ)を一つ有するヘテロトリマー、すなわちキャップトリマーである**KNT-123**は、これまで報告された非ペプチド性オピオイドリガンドの中で最も高いオピオイドμ受容体選択性を示すことが報告されている(Fig. 1)^{5,6)}。



Scheme 1

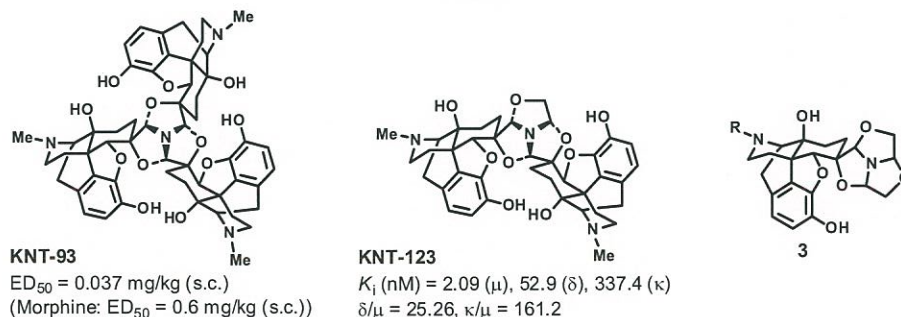


Fig.1

KNT-93 や KNT-123 の薬理評価結果を十分に理解するには 1,3,5-トリオキサザトリキナン骨格そのものがオピオイド受容体に及ぼす影響を評価する必要があり、そのためにはキャップ構造を二つ有するダブルキャップトリマーの受容体結合活性評価が重要であると考え、ダブルキャップトリマー3を設計し、その合成について検討した。

また、従来のトリマー合成法により得られるヘテロトリマーは同種の二つの側鎖と異なる一つの側鎖からなるものであり、これまで三つの側鎖全てが異なるヘテロトリマー、すなわち完全ヘテロトリマーは得ることはできなかった。そのため、新たに完全ヘテロトリマーの合成法を確立することを目的に、モデル化合物を用いた完全ヘテロトリマー4の合成について検討した (Fig. 2)。

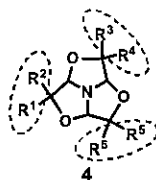
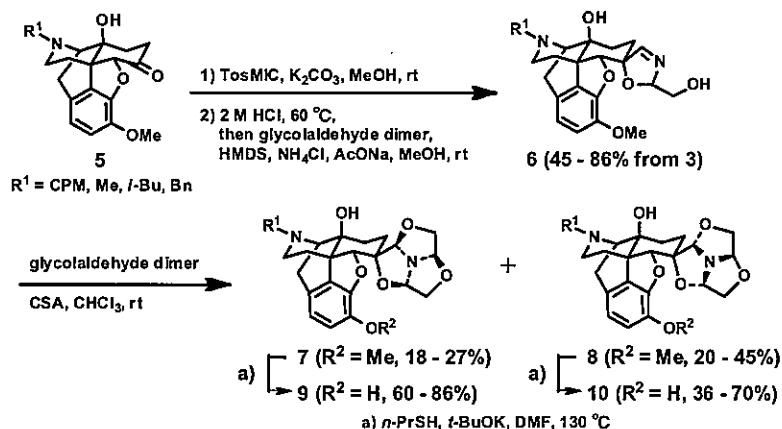


Fig.2

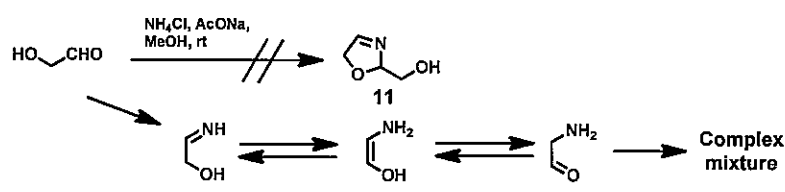
1. ダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーの合成

ダブルキャップトリマーを合成するため、モルヒナン骨格を有する誘導体5にキャップ構造を一つずつ導入することを検討した。まず、モルヒナン誘導体5より α -ヒドロキシアルデヒドを合成後、ただちにグリコールアルデヒドと塩化アンモニウムを加えて反応させることにより、キャップオキサゾリンダイマー6を合成した。その後キャップオキサゾリンダイマー6と更にもう一分子のグリコールアルデヒドをカンファースルホン酸存在下で反応させると、立体の異なる二種のダブルキャップトリマー7、8を得た。得られたダブルキャップトリマー7、8のアニソール部位はそれぞれ1-プロパンチオールによって脱メチル化し、活性評価サンプル9、10とした (Scheme 2)。

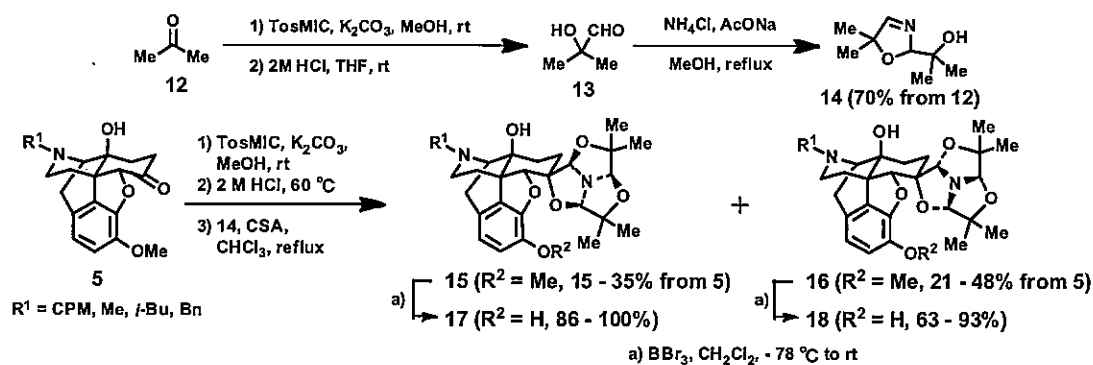


Scheme 2

ダブルキャップトリマーの合成の際に、従来の合成法によりダブルキャップ構造に相当するオキサゾリンダイマー11の合成ができれば、ダブルキャップトリマーがより簡便に得られると考え検討したが、複雑な混合物となった (Scheme 3)。そこで、キャップ構造を次に単純なジメチルエポキシメタン構造 (以下ジメチルキャップ構造と呼ぶ) に変更して、グリコールアルデヒドの代わりにアセトン 12 を原料とすると、オキサゾリンダイマー14を単離することができた。オキサゾリンダイマー14と種々のモルヒナン誘導体と反応させることにより、立体の異なる二種のダブルジメチルキャップトリマー15、16を簡便に得ることができた。得られたダブルジメチルキャップトリマー15、16のアニソール部位を三臭化ホウ素によって脱メチル化し、活性評価サンプル17、18とした (Scheme 4)。



Scheme 3



Scheme 4

2. ダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーのオピオイド受容体結合試験⁷⁾

Scheme 2 および Scheme 4 にて得たダブルキャップトリマーおよびダブルジメチルキャップトリマーについてオピオイド受容体結合試験を行った。代表的な化合物の結果を Table 1 に示す。

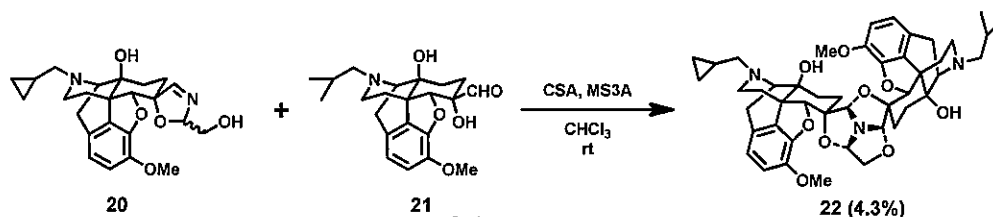
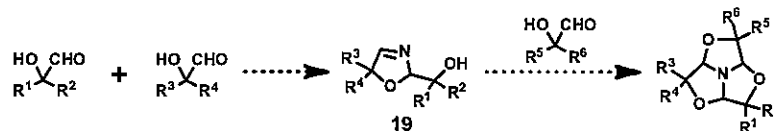
Test compounds	K_i (nM)			Selectivity			
	μ	δ	κ	κ/μ	δ/μ	μ/κ	δ/κ
Naltrexone	0.265	12.3	0.702	2.65	46.4	0.377	17.5
SYK-134 (9, $R^1 = \text{CPM}$)	8.65	99.8	3.86	—	—	2.24	25.9
SYK-135 (10, $R^1 = \text{CPM}$)	6.85	78.6	5.95	—	—	1.15	13.2
SYK-342 (17, $R^1 = \text{CPM}$)	2.14	71.8	7.89	3.69	33.6	—	—
SYK-341 (18, $R^1 = \text{CPM}$)	5.35	22.0	24.2	4.52	4.11	—	—
SYK-385 (17, $R^1 = \text{Me}$)	1.85	79.1	>1000	>541	42.7	—	—

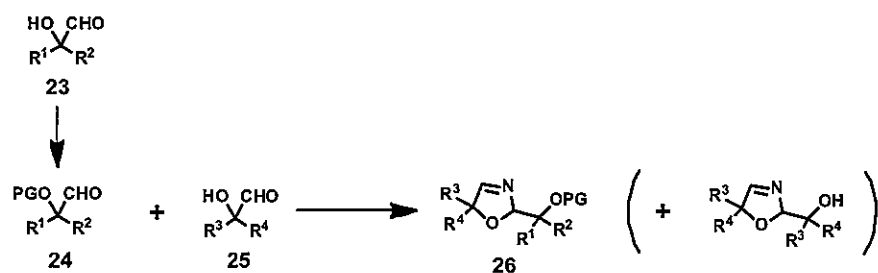
Table 1

SYK-134、SYK-135、SYK-342、SYK-341 はいずれも *N*-シクロプロピルメチル (CPM) 基を有するが、二つのキャップ構造を有する SYK-134、SYK-135 はオピオイド κ 受容体選択性を示し、二つのジメチルキャップ構造を有する SYK-342、SYK-341 はオピオイド μ 受容体選択性を示した。この事実からオピオイド κ 、 δ 受容体への親和性を抑制するにはジメチルキャップ構造が適しているといえる。また、*N*-Me 基を有するダブルジメチルキャップトリマー SYK-385 はオピオイド μ 受容体に対して高親和性、高選択性を示した。これは、これまで合成された非ペプチド性オピオイドリガンドの中で最も高い κ/μ 比であった ($\kappa/\mu = >541$)。

3. ヘテロオキサゾリンダイマーの合成および完全ヘテロトリマーの合成

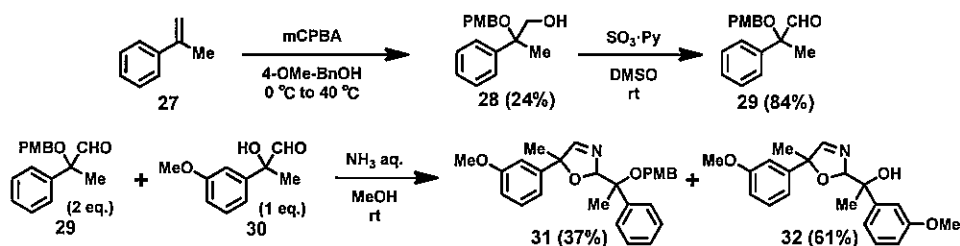
完全ヘテロトリマーは、異なる α -ヒドロキシアルデヒドを混ぜて反応するだけでも理論的には合成可能であるが、種々のトリマーの混合物となり効率的では無い。従って、より効率的に完全ヘテロトリマーを合成するには、中間体として二つの側鎖がそれぞれ異なるオキサゾリンダイマー、すなわちヘテロオキサゾリンダイマー19を選択的に合成することが有効であると考えられる (Scheme 5)。Scheme 2 で得られたキャップオキサゾリンダイマー6もヘテロオキサゾリンダイマーの一つであるため、まずキャップオキサゾリンダイマーを用いた完全ヘテロトリマーの合成を検討した。キャップオキサゾリンダイマー20に対し、窒素置換基の異なる α -ヒドロキシアルデヒド21をカンファースルホン酸、モレキュラーシーブス 3A 存在下、クロロホルム中、室温で反応させた結果、目的の完全ヘテロトリマー22が得られた (Scheme 6)。しかし、原料のキャップオキサゾリンダイマー20が不安定なため反応中に分解し、目的とする完全ヘテロトリマー22は4.3%と低収率でしか得られなかった。また、本法はグリコールアルデヒドを用いる例にしか適用できず、一般性にも乏しい合成法である。一方で、これまでの検討よりキャップ構造を有さないオキサゾリンダイマーであれば同様の反応条件でも分解しにくいことが分かっていた。これらの結果を基に、より効率的に完全ヘテロトリマーを合成する目的で、以下の合成戦略を立案した。すなわち、二種の α -ヒドロキシアルデヒド 23、25 のうち一方のヒドロキシ基に保護基を導入して、 α -ヒドロキシアルデヒド誘導体24とし、かつ24を過剰量用いることで、ヘテロオキサゾリンダイマー26が効率的に得られると考えた (Scheme 7)。





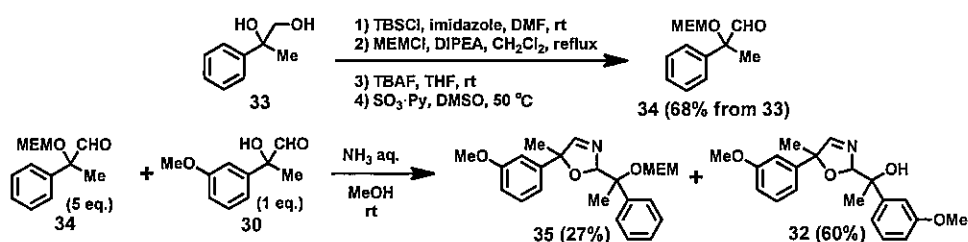
Scheme 7

ヒドロキシ基が保護された α -ヒドロキシアルデヒドの合成は種々の検討の結果、 α -メチルスチレン 27 を *m*-クロロ過安息香酸存在下 4-メトキシベンジルアルコール中で反応させて、第三級ヒドロキシ基が PMB 基で保護された 1,2-ジオール誘導体 28 を得た後、第一級ヒドロキシ基を酸化してアルデヒド 29 とした。得られたアルデヒド 29 と α -ヒドロキシアルデヒド 30 をアンモニア水、メタノール混合溶媒中で反応させて、目的のヘテロオキサゾリンダイマー 31 を得ることに成功した (Scheme 8)。



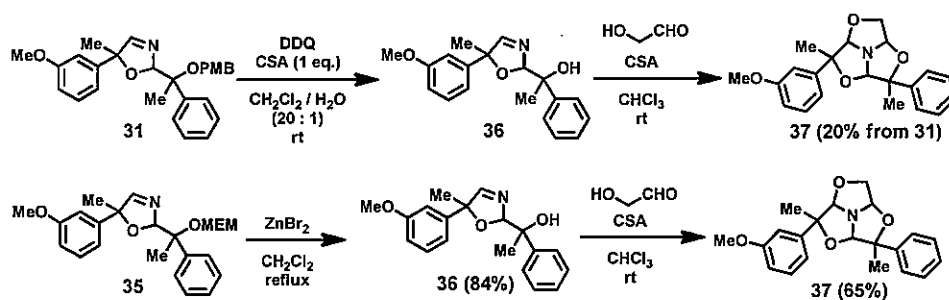
Scheme 8

また、MEM 基で保護された α -ヒドロキシアルデヒド 34 は、ジオール 33 より四段階の反応を経て合成した。34 は Scheme 8 と同様に α -ヒドロキシアルデヒド 30 とアンモニア水、メタノール混合溶媒中で反応させると対応するヘテロオキサゾリンダイマー 35 が得られた (Scheme 9)。



Scheme 9

Scheme 8 および Scheme 9 の方法はいずれも二つの側鎖が同種のホモオキサゾリンダイマー**32**の方が主生成物であり、まだ検討の余地はあるが、次に得られたヘテロオキサゾリンダイマー**31**、**35**の脱保護の検討を行った。種々検討した結果、**31**のPMB基はカンファースルホン酸、DDQ存在下ジクロロメタン、水混合溶媒中室温で反応する条件を用い、**35**のMEM基は臭化亜鉛存在下ジクロロメタン中で還流する条件を用いることにより脱保護に成功した。得られたヘテロオキサゾリンダイマー**36**とグリコールアルデヒドをカンファースルホン酸存在下、クロロホルム中室温で反応させると、目的の完全ヘテロトリマー**37**が中程度の収率で得られた (Scheme 10)。



Scheme 10

4. マイクロフローリアクターを用いたヘテロオキサゾリンダイマーの効率的合成

以上のようにヘテロオキサゾリンダイマーを鍵中間体とした完全ヘテロトリマーの合成を達成したが、条件の最適化にはまだ多くの余地があり、反応の各段階において収率向上が期待できる。そこで、ヘテロオキサゾリンダイマー合成の収率改善を目的にマイクロフローリアクターを用いることを検討した。

すなわち、反応前の二つの溶液をそれぞれA液、B液とし、A液としてはα-ヒドロキシアルデヒド**30**のメタノール溶液、B液としてはPMB基で保護したアルデヒド**29**のメタノール溶液にアンモニア水を添加した溶液を用いて、シリンジポンプによりAおよびB液をマイクロフローリアクターへと流して反応させた (Fig. 3)。通常のフラスコを用いた反応では、化合物**30**と**29**の反応 (モル比 = 1:2) からヘテロオキサゾリンダイマー**31**は37%しか得られず、ホモオキサゾリンダイマー**32**が61%生成した (Scheme 8)。これに対してマイクロフローリアクターを用いた場合、ヘテロオキサゾリンダイマー**31**の収率は50%に向上し、ホモオキサゾリンダイマー**32**の生成は41%に抑制できた (Table 2)。さらに、化合物**30**と**29**の当量比を1対5にしてマイクロフローリアクターで反応させると、ヘテロオキサゾリンダイマー**31**の収率は65%まで向上し、ホモオキサゾリンダイマー**32**の生成は21%まで抑制できた。

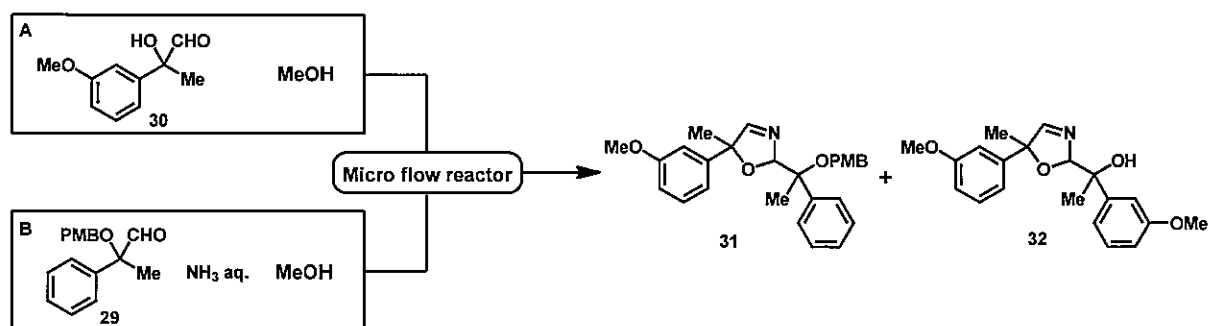


Fig. 3

A 液	B 液	温度	流速	Product
30 (22 $\mu\text{mol/mL}$)	29 (44 $\mu\text{mol/mL}$)	rt	0.2 mL/min	31 (50%), 32 (41%)
30 (22 $\mu\text{mol/mL}$)	29 (111 $\mu\text{mol/mL}$)	rt	0.2 mL/min	31 (65%), 32 (21%)

Table 2

<結論>

1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有するモルヒナントリマーの新規誘導体としてキャップ構造あるいはジメチルキャップ構造を二つ有するダブルキャップトリマーを設計、合成した。そして合成したダブルキャップトリマーのうち、**SYK-134**、**SYK-135** はオピオイド κ 受容体選択性を示した。一方、ダブルジメチルキャップトリマーのうち **SYK-385** は非ペプチド性オピオイドリガンドの中で最も高いオピオイド μ 受容体選択性 (κ/μ 比) を示した。今後さらなる誘導体を合成することにより、オピオイド κ または μ 受容体により高い選択性を有するトリマー化合物が得られると期待している。

また、これまでは合成できなかった完全ヘロトリマー**37** は、第三級水酸基を PMB 基または MEM 基により保護した重要中間体ヘテロオキサゾリンダイマー**31**、**35** を經由することにより、効率的に合成することが可能となった。さらに、PMB 基により保護されたヘテロオキサゾリンダイマー**31** については、マイクロフローリアクターを用いることでその収率は 37% から 61% まで改善された。今後反応条件を詳細に検討することでさらなる収率改善が期待できる。そして、本合成法を用いれば、ツイン薬の場合よりもさらに高度なデュアル作用を有したトリプレット薬や、特異な選択性を有した完全ヘロトリマーの設計に応用できると期待している。

<参考文献>

- 1) Rios, C. D.; Joran, B. A.; Gomes, I.; Devi, L. A. *Pharmacol. Ther.* 2001, 92, 71.
- 2) Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* 2011, 299, 239. and references cited therein.
- 3) Schiller, P. W. *Life Sci.* 2010, 86, 598. and references cited therein.
- 4) Nagase, H.; Watanabe, A.; Harada, M.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Yoza, K.; Fujii, H. *Org. Lett.* 2009, 11, 539.
- 5) Nagase, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 4023.
- 6) Nagase, H.; Koyano, K.; Wada, N.; Hirayama, S.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, 21, 6198.
- 7) Wada, N.; Fujii, H.; Koyano, K.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Nemoto, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 7551.