



題目 「アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するオピオイド受容体リガンドの設計、合成およびその構造活性相関」

1. 序論

オピオイド受容体は μ 、 δ 、 κ の3タイプに分類され、全ての受容体が強力な鎮痛作用に関与していることが知られている¹。一方、モルヒネにみられる薬物依存等の重篤な副作用は、主に μ 受容体のみ由来すると考えられているため、 δ および κ 受容体選択的作動薬は、依存性のない鎮痛薬になりうると期待されている。最近になって、全ての受容体タイプと、それぞれの受容体に対応する選択的拮抗薬との複合体結晶構造が明らかにされた^{2,3,4}。これにより、理想的なオピオイドリガンドの創製研究がさらに加速していくと期待できる。

近年長瀬らは、オピオイド κ 受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩 (TRK-820)⁵を設計・合成した (Figure 1)。ナルフラフィンは、依存性や、 κ 作動薬で問題となる薬物嫌悪性を示さない初めてのオピオイド系医薬であり、腎透析患者に対するそう痒症治療薬として、2009年日本で上市された。我々は以前の報告⁶で、ナルフラフィンのC環は活性型コンフォメーションにおいて舟形構造をとり、6位アミド側鎖は、そのカルボニル基と14位OH基との相互作用によりC環上部に配向していると仮定した (Figure 1)。ナルフラフィンの活性型コンフォメーションにおいて、アミド側鎖の向きが κ 受容体に対する親和性・選択性に大きな影響を与えるという仮説に基づき、我々はオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するKNT-63を設計・合成し、KNT-63が κ 受容体に対しナルフラフィンと同等の親和性、選択性を示すことを報告した⁷ (Figure 1)。これはKNT-63の7位アミド側鎖の向きが、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格により、ナルフラフィンのアミド側鎖とよく似た方向に固定され、ナルフラフィンと同様の受容体相互作用を引き起こしたからだと考えられる (KNT-63: $K_i = 0.11$ nM, ナルフラフィン: $K_i = 0.23$ nM)。つまり、KNT-63が κ 受容体に対し高親和性を示したことは、ナルフラフィンのC環が活性型コンフォメーションにおいて舟形構造を取ることを示唆している。

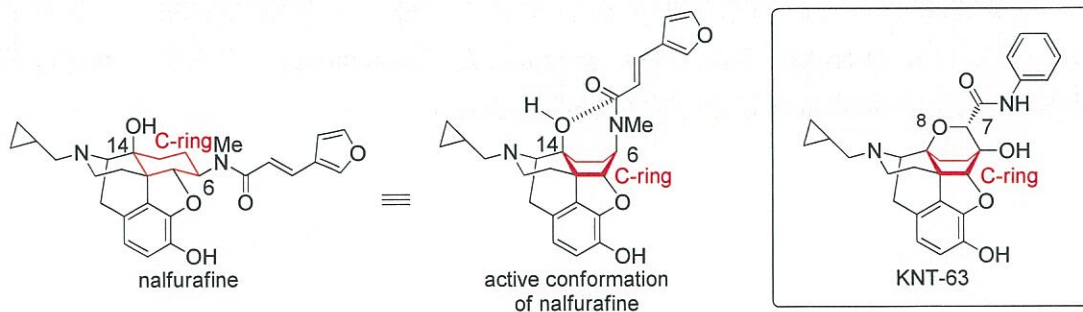


Figure 1. ナルフラフィンの活性型コンフォメーションと KNT-63 の構造

今回筆者は、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する誘導体 **1a**, **1b** を新たに設計した (Figure 2)。アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 **1a**, **1b** は、KNT-63 が有するオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の 8 位酸素原子を、窒素原子に変換した構造を有しているため、その 8 位窒素原子が KNT-63 とは異なる受容体相互作用を担うことが考えられる。さらに、8 位窒素原子上には、アルキル基やアシル基などの新たな置換基を導入することができるため、それらの置換基効果が与える構造活性相関も非常に興味深い。そこで筆者は、様々なアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成し、それらのオピオイド受容体に対する親和性、選択性を評価することで、新たな構造活性相関を検討した。

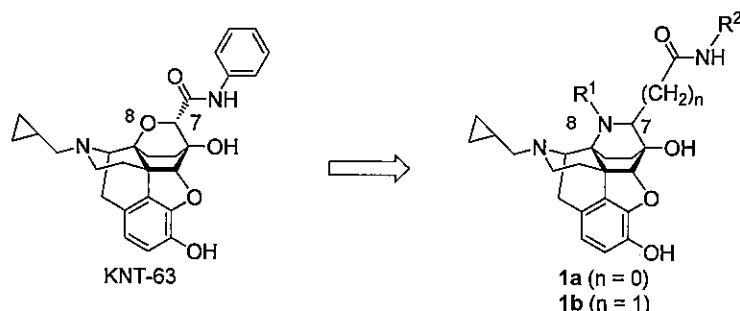
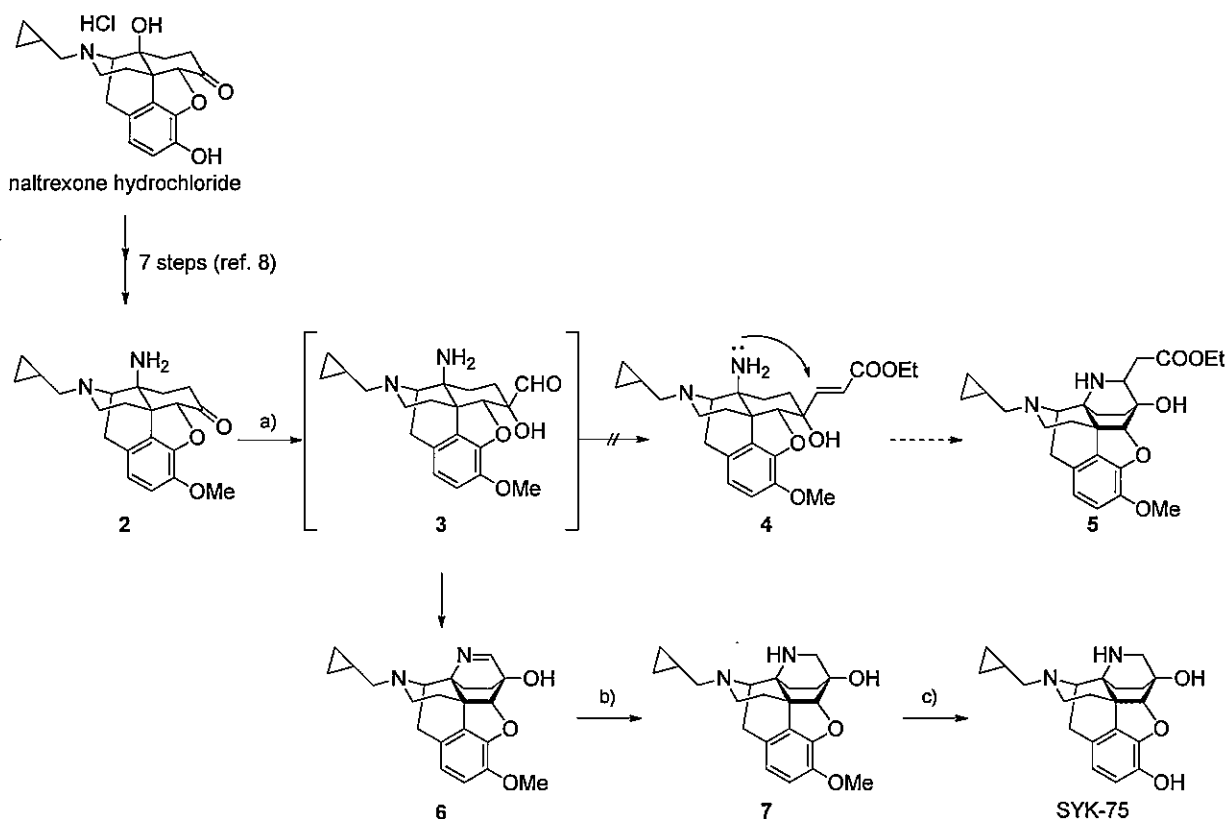


Figure 2. アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 **1a**, **1b** の設計

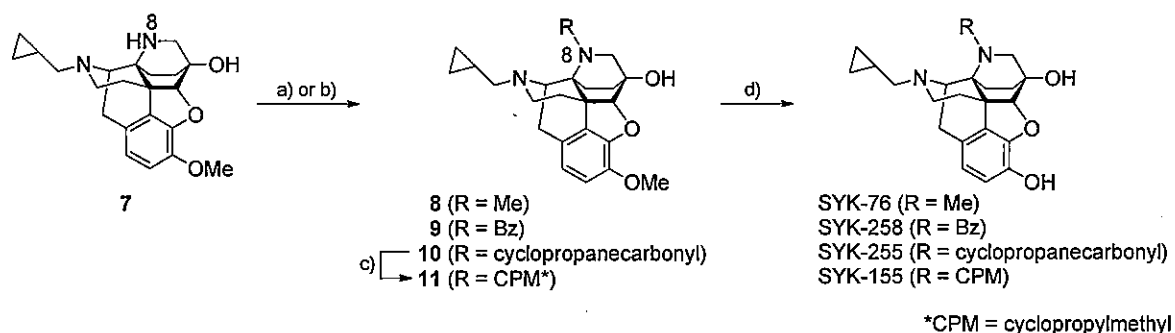
2. 本論

2.1. アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築⁸

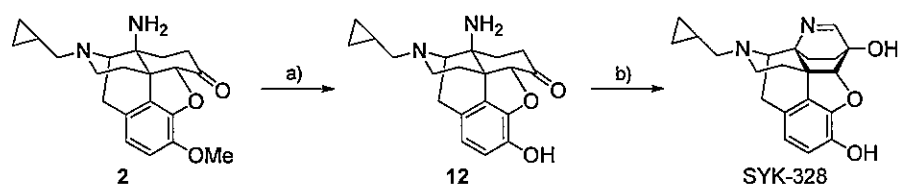
設計化合物 **1a**, **1b** を得るために、まず、出発原料となる 14-アミノナルトレキソン誘導体 (**2**) を、既知の方法⁹を応用しナルトレキソン塩酸塩から 7 段階で合成した (Scheme 1)。次に、鍵中間体となるアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するエステル体 **5** の合成を検討した。当初、アミン体 **2** に対し TosMIC¹⁰ を反応させることで得られると想定されるアルデヒド体 **3** から、エステル体 **4** を経て **5** が合成可能と予想したが、我々の期待に反し、アルデヒド体 **3** は単離されず、新規な環状イミン体 **6** が安定に単離された。イミン体 **6** は NaBH₄ により、アザビシクロ[2.2.2]オクタン体 **7** へと変換が可能であり、我々はまず、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の基本的な構造活性相関を詳細に検討すべく、7 位にアミド側鎖を有さない SYK-75 を合成した。また、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の 8 位窒素原子上の置換基効果を検討すべく、種々の置換基を導入した誘導体 (SYK-76, SYK-155, SYK-255, SYK-258) を合成した (Scheme 2)。さらに、安定な環状イミン体 SYK-328 を Scheme 3 に示す合成経路で得た。



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) (i) TosMIC, K_2CO_3 , rt; (ii) 2 M HCl, MeOH, rt, 86% (2 steps); (b) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C, 54%; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C–rt, 34%.



Scheme 2. Reagents and conditions: (a) MeI, K_2CO_3 , DMF, rt, 90% (9); (b) $RCOCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 95% (9), 95% (10); (c) $LiAlH_4$, THF, 0 °C–rt, 90%; (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C–rt, 87% (SYK-76), 79% (SYK-258), 87% (SYK-255), 64% (SYK-155).



Scheme 3. Reagents and conditions: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C–rt, 80%; (b) (i) TosMIC, K_2CO_3 , rt; (ii) 2 M HCl, MeOH, rt, 23% (2 steps).

合成したアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体、およびオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する KNT-21^{11,12} (Figure 3) について、オピオイド受容体結合試験を実施した。その結果、最も基本的なアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格をもつ SYK-75、およびイミン体 SYK-328 は、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン体 KNT-21 よりも μ 受容体に対し高親和性を示した。さらに、8 位窒素原子上に電子供与性基 (SYK-76: Me, SYK-155: CPM) を導入することにより、 μ 受容体に対する親和性が大幅に向上することが明らかとなった。

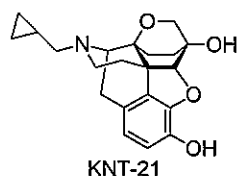
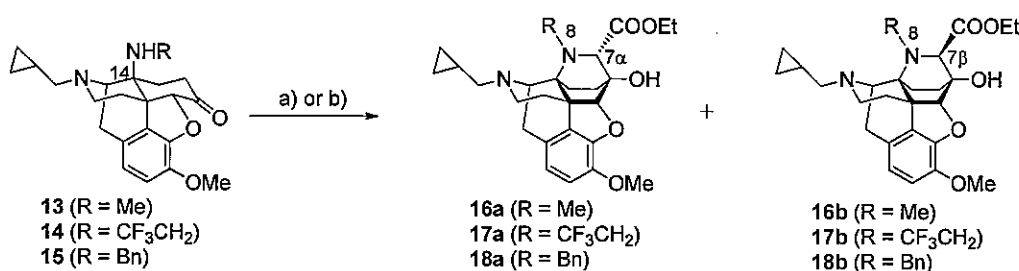


Figure 3. オキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 KNT-21 の構造

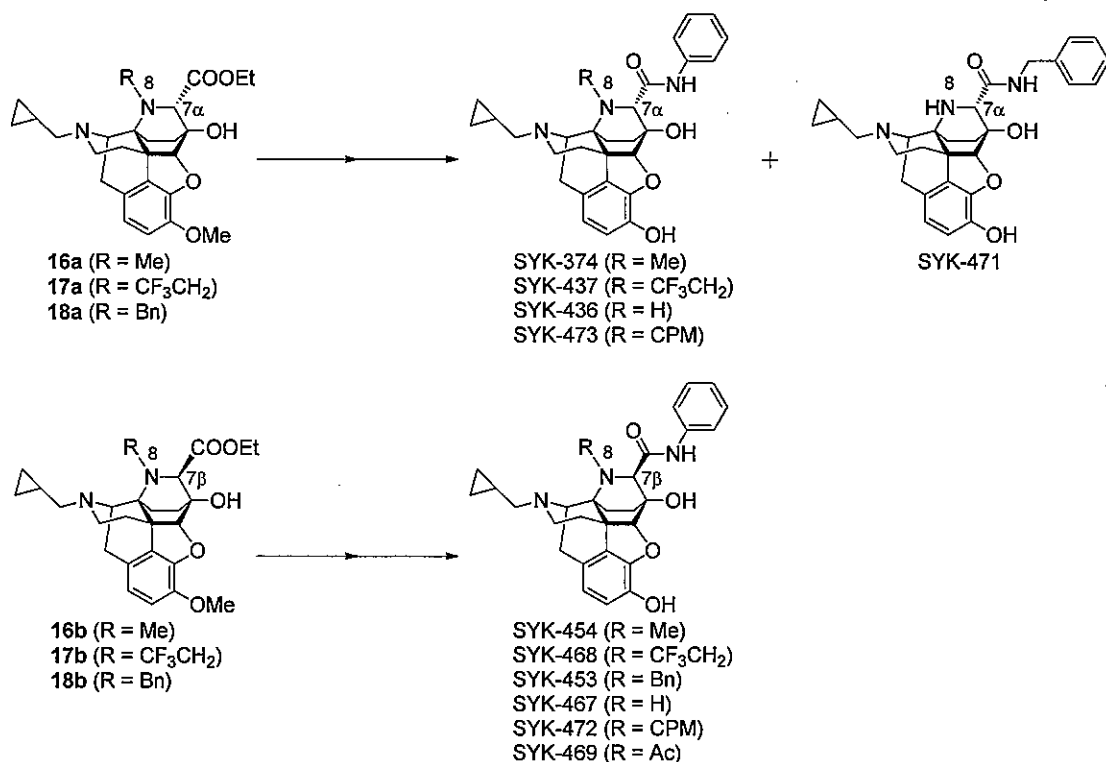
2.2. 7 位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成¹³

上述のように、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格は μ 受容体に対し高親和性を示す傾向があることが明らかとなった。そこで次に、当初目的としていた 7 位にアミド側鎖を有する **1a**, **1b** (Figure 2) の合成を改めて検討し、アミド側鎖導入によるアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のオピオイド受容体に対する親和性、選択性への影響を調べることにした。まず、アミド体 **1a** において、鍵中間体となるエステル体 **16-18a** および **16-18b** を、対応する 14-アルキルアミノナルトレキソン誘導体 **13-15** の Darzens 縮合反応により良好な収率でそれぞれ得た (Scheme 5)。



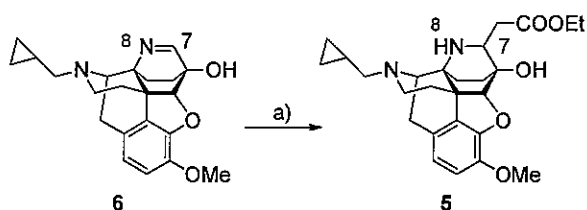
Scheme 5. Reagents and conditions: (a) ethyl chloroacetate, NaH, THF, -78 °C-rt, 40% (**16a**), 27% (**16b**); (b) i) ethyl chloroacetate, NaH, THF, 0 °C-rt; ii) EtOH, reflux, 45% (**17a**), 27% (**17b**), 36% (**18a**), 40% (**18b**) (2 steps).

得られたエステル体 **16-18a** および **16-18b** をもとに、8 位窒素原子に種々のアルキル基またはアセチル基を導入し、さらに 7 位エトキシカルボニル基をアミド基に変換することによって、Figure 2 の **1a** に対応する種々のアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成した (Scheme 6)。



Scheme 6. 7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 **1a** の合成

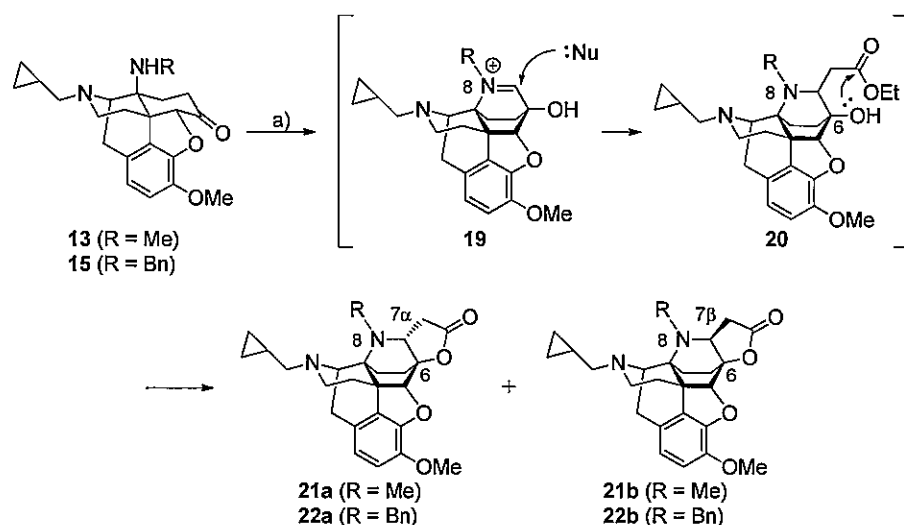
次に、7位アミド側鎖を一炭素分長くしたアミド体 **1b** (Figure 2) の合成に着手した。メッセージ・アドレス概念¹⁴においては、アドレス部分の長さが受容体選択性に影響を与えるため、アドレス部分に相当する7位アミド側鎖を伸長した**1b**は、オピオイド受容体に対し**1a**とは異なる受容体親和性、選択性を示すことが期待できる。アミド体**1b**の中間体となるエステル体**5**を、既に報告済みのイミン体**6**に対する Reformatsky 反応により合成することを試みたが、**6**のイミンが非常に安定な環構造を形成しているため求核試薬に対し反応性が乏しく、エステル体**5**を効率よく得ることができなかった(Scheme 7)。



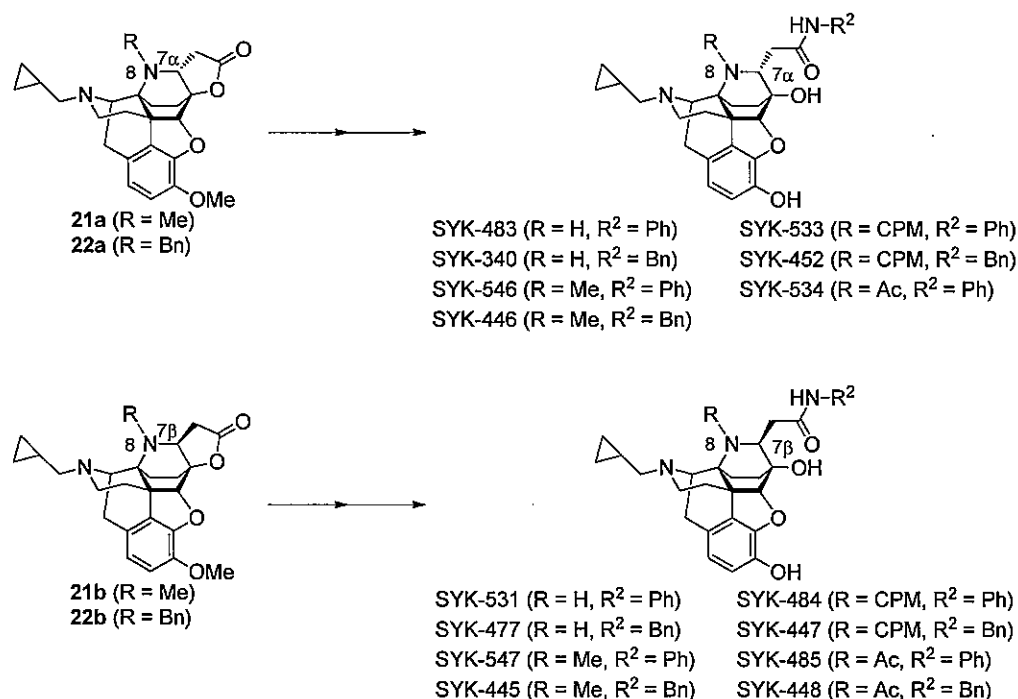
Scheme 7. Reagents and conditions: (a) Zn, ethyl bromoacetate, THF.

環状イミンへの求核攻撃を容易にするためには、7,8-イミノ基の活性化が必要であるため、二級アミン**13**、**15**に対し TosMIC を反応させることで、イミニウム **19** を系中で発生させ、このイミニウム **19** に対し Reformatsky 反応を行うことで、目的とするエステル体 **20** を合成することを試みた (Scheme 8)。結果的に、目的とするエステル体 **20** は単離されず、6位 OH 基と5員環ラク톤を形成した **21a**, **21b**, **22a**, **22b** をそれぞれ良好な収率で得た。得られた **21a**, **21b**, **22a**, **22b** の5員環ラク톤は、種々のアミンとの開環反応により容易に対応するアミド基へと変換が可能であり、さらに8位置換基を各種置換基に変換することにより種々のアミド体 **1b** へと導くことができる。得られたラク톤体

21a, 21b, 22a, 22b を用いて、Figure 2 に示されている 1b に対応する種々のアミド体を合成した(Scheme 9)。



Scheme 8. Reagents and conditions: (a) i) TosMIC, K_2CO_3 , MeOH, rt; ii) 2 M HCl, cyclopentylmethylether, rt; iii) Zn, ethyl bromoacetate, THF, 0-60 °C, 32% (21a), 40% (22b), 23% (21a), 41% (22b).



Scheme 9. 7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体1bの合成

合成した 7 位にアミド側鎖を有する種々のアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体について、オピオイド受容体結合試験を実施した。前述の SYK-75 の 7 位に α アミド側鎖を導入することにより、 κ 受容体に対する親和性・選択性が向上した(SYK-436, 471, 340)。一方、7 位 α アミド側鎖の長さが短い場合 (KNT-63 と同じアミド側鎖の場合) は、8 位に Me 基や CPM 基などの電子供与性基を導入することにより、 μ 受容体に対する親和性が強くな

った(SYK-374, 473)。さらに8位にCPM基や2,2,2-trifluoroethyl基等の大きな置換基がある場合は、各受容体に対する親和性そのものが低下してしまった(SYK-473, 437)。しかしながら、8位にMe基やCPM基が存在しても、7位により長い α アミド側鎖を導入することにより κ 親和性・選択性が向上した(SYK-546, 446, 533, 452)。

3. 結論

本研究において、種々のアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成し、それらの構造活性相関について多くの知見を得た。7位にアミド側鎖を持たないアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体における基本的な構造活性相関として、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体(KNT-21)よりも μ 受容体に対し高親和性、高選択性を示し、さらに8位窒素上に電子供与性基を導入することによって、 μ 受容体に対する親和性がさらに向上することを明らかにした。また、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の7位にアミド側鎖を導入することによって、受容体選択性が変化し、特に κ 受容体に対する寄与が大きいことが明らかとなった。今後は、本骨格を基にさらに構造活性相関を検討することで、より高活性で高選択的な κ 作動薬の合成につながることを期待している。

参考文献

- 1) Dhawan, B. N.; Cesselin, F.; Raghbir, R.; Reisine, T.; Bradley, P. B.; Portoghese, P. S.; Hamon, M. *Pharmacol. Rev.* **1996**, *48*, 567.
- 2) μ receptor: Manglik, A.; Kruse, A. C.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Mathiesen, J. M.; Sunahara, R. K.; Pardo, L.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K.; Granier, S. *Nature*, **2012**, *485*, 321.
- 3) δ receptor: Granier, S.; Manglik, A.; Kruse, A. C.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K. *Nature*, **2012**, *485*, 400.
- 4) κ receptor: Wu, H.; Wacker, D.; Mileni, M.; Katritch, V.; Han, G. W.; Vardy, E.; Liu, W.; Thompson, A. A.; Huang, W. P.; Carroll, F. I.; Mascarella, S. W.; Westkaemper, R. B.; Mosier, P. D.; Roth, B. L.; Cherezov, V.; Stevens, R. C. *Nature*, **2012**, *485*, 327.
- 5) (a) Nagase, H.; Hayakawa, J.; Kawamura, K.; Kawai, K.; Takezawa, Y.; Matsuura, H.; Tajima, C.; Endo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 366; (b) Kawai, K.; Hayakawa, J.; Miyamoto, T.; Imamura, Y.; Yamane, S.; Wakita, H.; Fujii, H.; Kawamura, K.; Matsuura, H.; Izumimoto, N.; Kobayashi, R.; Endo, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9188; (c) Nagase, H.; Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* **2011**, *299*, 29.
- 6) (a) Nemoto, T.; Fujii, H.; Narita, M.; Miyoshi, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6398.
- 7) 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.
- 8) Watanabe, Y.; Kitazawa, S.; Fujii, H.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2689.
- 9) Kirby, G. W.; McGuigan, H.; Mackinnon, J. W. M.; McLean, David.; Sharma, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 1437.
- 10) (a) Oldenziel, O. H.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 163; (b) Oldenziel, O. H.;

- van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 167.
- 11) Nagase, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Yamamoto, N.; Osa, Y.; Sato, N.; Yoza, K.; Kai, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2547.
- 12) Fujii, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Narita, M.; Miyoshi, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 438.
- 13) Watanabe, Y.; Kitazawa, S.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Fujii, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. in press.*
- 14) (a) Portghese, P. S. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, *10*, 230. (b) Portghese, P. S. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1757.