

氏名	みつ 光 森 すすむ 進
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	論薬博第 696 号
学位授与の日付	平成 15 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	アレルギー治療薬の創製を目的とした新規 PGD ₂ 受容体拮抗剤の構造活性相関及び効率的合成法の研究

論文調査委員 (主査) 教授 富岡 清 教授 藤井 信孝 教授 竹本 佳司

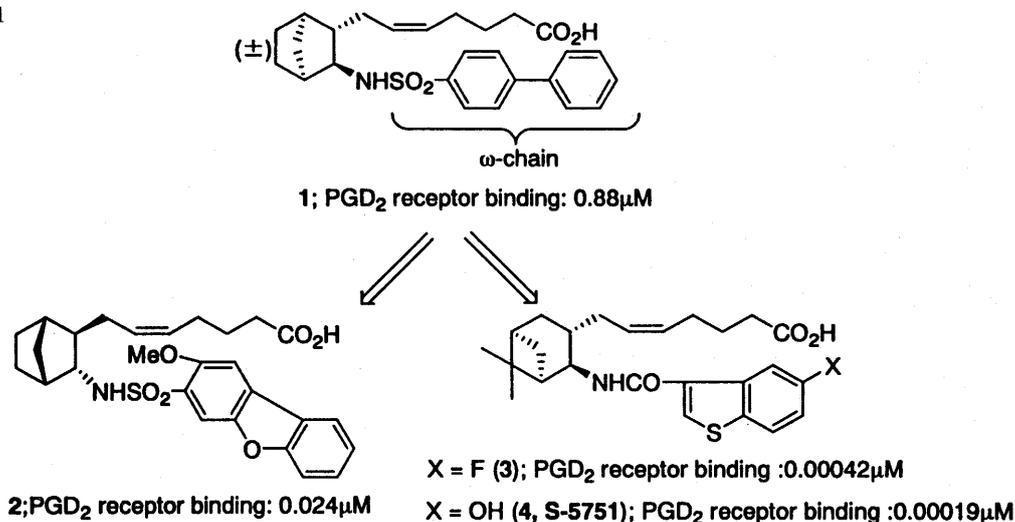
論文内容の要旨

アレルギー性疾患は、体内に侵入してきた抗原が肥満細胞上に結合している高親和性 IgE 抗体と結合することによって引き起こされる。抗原によって活性化された肥満細胞からはヒスタミンやロイコトリエンやプロスタグランジン (PG) などのメディエーターが産生、放出され、これらによって喘息、アレルギー性結膜炎や鼻炎などのアレルギー症状が起こる。一般的に広く用いられている抗ヒスタミン薬 (H₁ 受容体拮抗薬) は、例えばアレルギー性鼻炎の症状であるくしゃみや鼻漏については顕著な薬効を示すが、鼻閉などにはほとんど効果を示さない問題点があることが知られている。この問題を解決し得る新規メカニズムに基づく抗アレルギー薬の創製を目的とし、そのターゲットとして PGD₂ に着目した。PGD₂ は抗原刺激により鼻粘膜局所において大量に産生され、しかも強力に鼻閉を誘発することが既に知られていたが、PGD₂ 受容体拮抗剤の研究はほとんど未開拓であった。そこで PGD₂ 受容体拮抗剤がアレルギー性疾患、特に鼻閉に対して有効な薬剤になるのではないかと期待して研究に着手した。

まず始めに、ヒト血小板膜画分の PGD₂ 受容体に対する結合活性を指標に化合物ライブラリーをスクリーニングした。その結果、化合物 1 に PGD₂ 受容体結合活性が認められた (Figure 1)。

1). 次に、1 をシード化合物として構造活性相関研究を行なった。

Figure 1



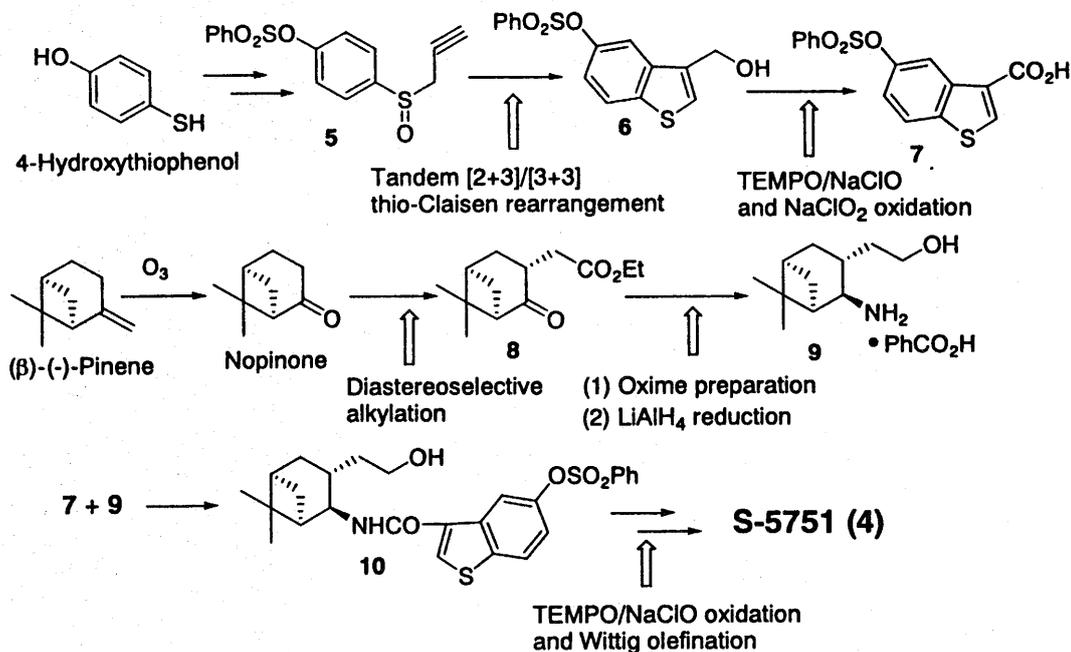
1 のピシクロ骨格部分として bicyclo [2. 2. 1] heptane 骨格と 6, 6-dimethylbicyclo [3. 1. 1] heptane 骨格を選択し、それぞれについて ω 側鎖の構造修飾を行なった。その結果、bicyclo [2. 2. 1] heptane 骨格では、スルホンアミド基を特徴とし、ω

側鎖としてジベンゾフラン構造を有する誘導体 2 に強力な PGD₂ 受容体拮抗活性が認められた。また、6, 6-dimethylbicyclo [3. 1. 1] heptane 骨格を持つ化合物では、アミド基を有し、 ω 側鎖としてベンゾチオフェン構造を有する誘導体 (3, 4) が強力な PGD₂ 受容体拮抗活性を示すことがわかった。

さらに、これらの誘導体 (2 - 4) を *in vivo* の病態モデルである抗原誘発モルモット鼻閉モデルやアレルギー性結膜炎モデル、さらには喘息モデルにおいて経口投与したところ、特に 4 が最も顕著な薬理効果を示すことが判明した。4 は体内動態や毒性面においても優れた性質を有していることから、現在、S-5751 として臨床開発中である。

S-5751 (4) を臨床開発するにあたり大量化学合成法の確立が必要となったため、効率の高い合成法の開発に取り組んだ。構造活性相関研究における S-5751 の合成法は、①20段階もの工程数が必要である、②出発原料が比較的高価である、③安全面と環境面から使用を避けたい試薬や反応を含む、などの改良すべき点が多々あった。その解決を目的として、新たな合成ルートの構築と反応検討の結果、①tandem [2+3] / [3+3] thio-Claisen 転位反応、②TEMPO (2, 2, 6, 6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) 触媒による酸化反応、③ケトン α 位の立体選択的アルキル化反応、④LiAlH₄ を用いたオキシムとエステルの一挙還元反応、などを鍵工程とする14段階の効率的な化学合成法の確立に成功した (Figure 2)。この改良合成法の特長は、全工程を通じてカラムクロマトグラフィーによる精製が不必要であり、蒸留と結晶化操作のみで、高純度で目的とする必要量の S-5751 を得ることを可能にしたことである。

Figure 2

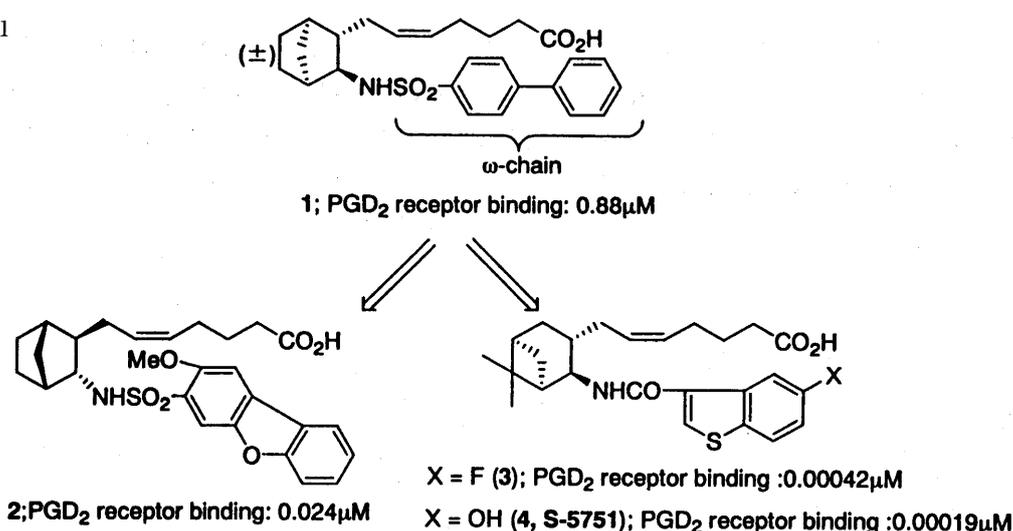


論文審査の結果の要旨

アレルギー性疾患は、体内に侵入してきた抗原が肥満細胞上に結合している高親和性 IgE 抗体と結合することによって引き起こされる。抗原によって活性化された肥満細胞からはヒスタミンやロイコトリエンやプロスタグランジン (PG) などのメディエーターが産生、放出され、これらによって喘息、アレルギー性結膜炎や鼻炎などのアレルギー症状が起こる。一般の抗ヒスタミン薬 (H₁ 受容体拮抗薬) は、例えばアレルギー性鼻炎の症状であるくしゃみや鼻漏については顕著な薬効を示すが、鼻閉などにはほとんど効果を示さない。本論文では、特に鼻閉に対して有効な新規メカニズムに基づく抗アレルギー薬の創製を目的として、PGD₂ 受容体拮抗剤に着目して行った研究の経緯と成果がまとめられている。

始めに、ヒト血小板膜画分の PGD₂ 受容体に対する結合活性を指標に化合物ライブラリーをスクリーニングし、PGD₂ 受容体結合活性を示した 1 をシード化合物として構造活性相関研究を行なった (Figure 1)。

Figure 1

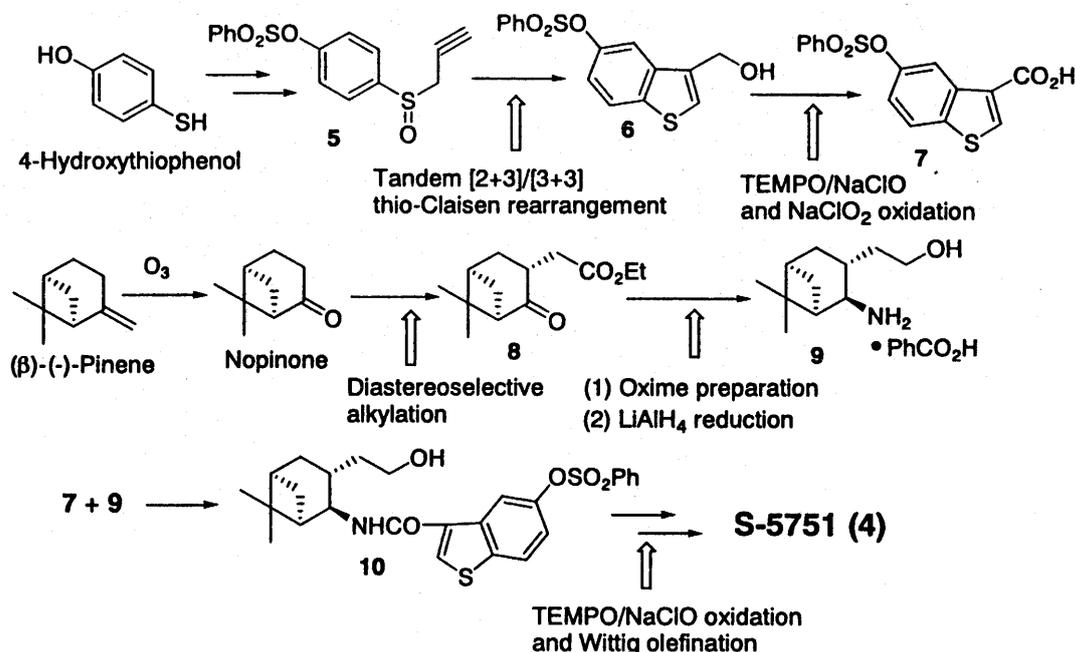


bicyclo [2. 2. 1] heptaneと6, 6-dimethylbicyclo [3. 1. 1] heptaneを1のビシクロ骨格部分として選択し、 ω 側鎖の構造修飾をそれぞれ行なった。その結果、bicyclo [2. 2. 1] heptane骨格では、スルホンアミド基を特徴とし、ジベンゾフラン構造を ω 側鎖とする2に強力なPGD₂受容体拮抗活性を認めた。また、6, 6-dimethylbicyclo [3. 1. 1] heptane骨格化合物では、アミド基を有し、ベンゾチオフェン構造を ω 側鎖とする3, 4が強力なPGD₂受容体拮抗活性を示すことがわかった。

さらに、これらの誘導体(2-4)を*in vivo*の病態モデルである抗原誘発モルモット鼻閉モデルやアレルギー性結膜炎モデル、さらには喘息モデルにおいて経口投与して効果を測定した。その結果、特に4が最も顕著な薬理効果を示すことを明らかとした。4は体内動態や毒性面においても優れた性質を有していることから、現在S-5751として臨床開発中である。

4(S-5751)を臨床開発するにあたり大量化学合成法の確立が必要となったため、効率の高い合成法の開発を検討した。構造活性相関研究におけるS-5751の合成法は、①20段階もの工程数が必要である、②出発原料が比較的高価である、③安全面と環境面から使用を避けたい試薬や反応を含む、などの改良すべき点が多々あった。その解決を目的として、新たな合成ルートの構築と反応を検討した結果、①tandem [2+3]/[3+3] thio-Claisen転位反応、②TEMPO(2, 2, 6, 6-tetramethyl-1-piperidinyloxy)触媒を用いた酸化反応、③ケトン α 位の立体選択的アルキル化反応、④LiAlH₄を用いたオキシムとエステルの一挙還元反応、などを鍵工程とする14段階の効率的な化学合成法の確立に成功した(Figure 2)。この改良合成法の特長は、全工程を通じてカラムクロマトグラフィーによる精製が不要であり、蒸留と結晶化操作のみで、高純度で目的とする必要量のS-5751を得ることを可能にしたことである。

Figure 2



以上本研究は、PGD₂受容体結合活性化合物のランダムスクリーニングから出発し、活性発現に必須の基本構造の探索と解明を行い、その科学基盤に基づいて、新たな医薬品候補化合物の創薬に到達したものであり、創薬科学、医薬品化学、薬品合成化学に重要で新規な知見を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成15年6月24日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。