

氏 名	ふじ 藤 井 ひで あき 明
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	論 工 博 第 3870 号
学位授与の日付	平 成 17 年 7 月 25 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	選択的オピオイド ϵ 作動薬および拮抗薬の開発ならびにそのメディスナ ルケミストリー

論文調査委員	(主 査) 教 授 大 嶋 幸 一 郎	教 授 檜 山 爲 次 郎	教 授 吉 田 潤 一
--------	------------------------	---------------	-------------

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、オピオイド ϵ 受容体選択的作動薬および拮抗薬の化合物設計・合成に関する研究、また化合物の設計・合成過程において見出した 7α -および 7β -カルバモイルモルヒナン誘導体の立体選択的合成および Fischer インドール合成における異常転位反応に関する研究についてまとめられたものであり、序論および4章からなっている。

序論は、オピオイド分野における研究の歴史に触れ、 ϵ 受容体について述べられている。オピオイド ϵ 受容体に関しては、今までに選択的なオピオイド ϵ 受容体作動薬および拮抗薬は知られておらず、未解明な部分が多い。 ϵ 受容体選択的な作動薬および拮抗薬の創出は、新たな医薬品候補になるばかりでなく、 ϵ 受容体を介した生理作用解明に大きく貢献することが期待される。

第1章では、選択的 ϵ 作動薬の創出について述べている。強い μ 作動活性に加えて弱いながらも ϵ 作動活性を併せもつ化合物エトルフィンの立体構造を基に、オピオイド分野に於いてはタイプ選択的なリガンド設計において重要な概念であるメッセージアドレスの概念を用いて、6,14-エンドエテノモルヒナン誘導体を設計した。主に7位および17位置換基の検討を行い、設計化合物の構造活性相関を明らかにし、17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,6 β -ジヒドロキシ-6,14-エンドエテノモルヒナン-7 α -(*N*-メチルー *N*-フェネチル)カルボキシアミド (TAN-821) が選択的 ϵ 作動薬であることを明らかにした。

第2章では、選択的 ϵ 拮抗薬の創出について述べている。選択的 ϵ 作動薬 TAN-821にアクセサリ部位を導入することにより、選択的 ϵ 拮抗薬の化合物設計を行った。そのうち、TAN-821の6位水酸基と7位カルバモイル基の窒素とをメチレン鎖により架橋した17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-6 β ,21-エポキシメタノ-3-ヒドロキシ-6,14-エンドエテノモルヒナン-7 α -(*N*-フェネチル)カルボキシアミド (TAN-1014) が選択的 ϵ 拮抗薬であることを明らかにした。

第3章では、新たな骨格を有する ϵ 作動薬の設計・合成過程において見出した 7α -および 7β -カルバモイルモルヒナン誘導体の立体選択的合成法について述べている。医薬開発においては、代謝、毒性、物性等の問題が原因で開発中止に至る事例は少なくなく、複数の骨格を有する化合物を見出すことは危険回避の観点から重要である。TAN-821誘導体の構造活性相関を基に、新たな骨格を有する ϵ 作動薬として、 7α -および 7β -カルバモイルモルヒナン誘導体を設計した。設計化合物である 7α -および 7β -カルバモイル体の両異性体を、共通の原料である 7α -エトキシカルボニルモルヒナンから立体選択的に合成する方法を確立した。 7β -カルバモイル体は、7位のエピマー化に伴い生成した活性中間体 γ -ラクトンを経て反応が進行すると考えられた。実際に、活性中間体 γ -ラクトンを単離し、通常のラクトンよりも反応性が高いことを確認した。

第4章では、Fischer インドール合成における異常転位反応について述べている。モルヒナン骨格を有する代表的なケトンの1種であるナルトレキソンと *N*-アルキル-1-テトラヒドロナフチルヒドラジンとで Fischer インドール合成を行うと、通常の転位反応と共にシクロヘキセン環が転位した異常転位反応が進行することを見出した。異常転位反応は、中間体エンヒドラジンにおいてシクロヘキセン上のベンジル位プロトンと *N*-アルキル基との立体障害を避け、立体障害が無い方向で [3,3] シグマトロピー転位が進行し、シクロヘキセン環が1,2-シフトを経て転位して進行することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は、オピオイド ϵ 受容体選択的作動薬および拮抗薬の化合物設計・合成に関する研究、また化合物の設計・合成過程において見出した7 α -および7 β -カルバモイルモルヒナン誘導体の立体選択的合成およびFischer インドール合成における異常転位反応に関する研究についてまとめられたものであり、得られた主な成果は次の通りである。

1. ϵ 作動活性を併せもつ既存の化合物の立体構造を基に、メッセージ—アドレスの概念を用いて化合物設計を行った。そのうち、17-(シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,6 β -ジヒドロキシ-6,14-エンドエテノモルヒナン-7 α -(7*N*-メチル-*N*-フェネチル)カルボキシアミド (TAN-821) が選択的 ϵ 作動活性を示すことを明らかにした。
2. 上記 TAN-821 にアクセサリ部位を導入し、選択的 ϵ 拮抗薬の化合物設計を試みた。そのうち、17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-6 β ,21-エポキシメタノ-3-ヒドロキシ-6,14-エンドエテノモルヒナン-7 α -(*N*-フェネチル)カルボキシアミド (TAN-1014) が選択的 ϵ 拮抗作用を示すことを見いだした。
3. 7 α -エトキシカルボニルモルヒナン誘導体を共通の原料にした7 α -および7 β -カルバモイルモルヒナン誘導体の立体選択的合成法を見出した。7 β -体は、7位のエピマー化に伴い生成した活性中間体 γ -ラクトンを経て反応が進行することを明らかにした。
4. ナルトレキソンと*N*-アルキル-1-テトラヒドロナフチルヒドラジンとでFischer インドール合成を行うと、シクロヘキセン環が転位した異常転位反応が進行することを見出した。異常転位反応は、中間体エンヒドラジンにおいてベンジル位プロトンと*N*-アルキル基との立体障害がない方向で[3,3]シグマトロピー転位が進行するためであるとの結論を得た。

本論文は、オピオイドと受容体選択的作動薬および拮抗薬に関する数多くの新しい知見を明らかにしたもので、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成17年7月4日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。