

論文の内容の要旨

論文題目

オピオイド受容体に関わる 4,5-エポキシモルヒナン化合物の合成研究と
医薬用途への応用

氏名 堀切 裕正

本論文はオピオイド κ 受容体アゴニストであり、止痒薬として臨床開発中の TRK-820 (一般名 ナルフラフィン塩酸塩, **30**) の類縁物質に関するものである。医薬品を開発する際に、薬物の代謝研究および製剤中に含まれる類縁物質の安全性確認は、医薬品開発において必須項目の一つである。著者は TRK-820 を医薬品として上市するために、有機合成化学の立場からこれら諸問題の解決を図った。以下にその要旨を述べる。

1. TRK-820 の推定代謝物の合成研究

TRK-820 はモルヒネやコデインと同じく 4,5-エポキシモルヒナン構造を有しており、代謝様式も同様である可能性が高い。モルヒネの主たる代謝物はフェノール性水酸基およびアリールアルコール部分のグルクロン酸抱合体であり、コデインの代謝物は脱 3-*O*-メチル体および脱 17-*N*-メチル体であることが知られている。TRK-820 も同様の代謝様式であるならば、フェノール性水酸基のグルクロン酸抱合体と脱 17-*N*-シクロプロピルメチル体が得られると考えられる。さらにこの 2 つの代謝様式を経た代謝物が得られる可能性もある。一般に代謝物は生体内に微量にしか存在しない点などから単離構造決定が困難であり、有機合成化学の立場から合成品と比較することで構造確認を図るのが適していると考えられた。

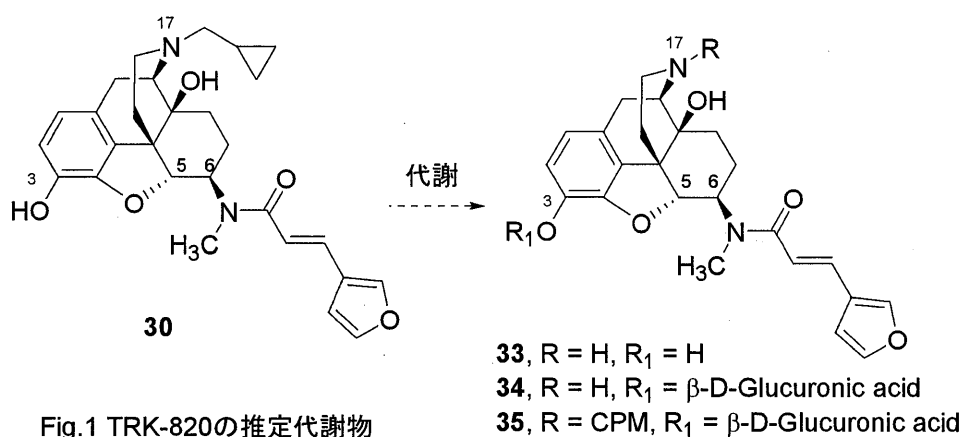


Fig.1 TRK-820の推定代謝物

著者はモルヒネ、コデインで起きる代謝をもとにして TRK-820 の脱 17-*N*-シクロプロピルメチル体 **33**、脱 17-*N*-シクロプロピルメチル体のグルクロン酸抱合体 **34** およびグルクロン酸抱合体 **35** の合成に着手した。脱 17-*N*-シクロプロピルメチル体 **33** はノルオキシコドンから TRK-820 合成ルートと類似の方法で合成した。グルクロン酸抱合体合成の鍵段階であるグリコシル化ではグリコシルドナーにブromo体 **68**、トリクロロアセトイミダート体 **70**、ホスファイト体 **71** を用いて達成が可能であったが、**68**, **71** での収率は低く(30%程度)、**70** のみ高収率(92%)で反応の進行が見られた。合成した3種の化合物の研究から、**33**, **35** がヒト肝細胞から得られる推定代謝物であることが判明した。これらの化合物には薬効が見られないことから、代謝物がヒトへ与える影響はほとんどないと考えられる。これら3種の合成代謝物を用い、TRK-820 のヒト血液および排泄物を用いた薬物動態研究が実施される予定である。

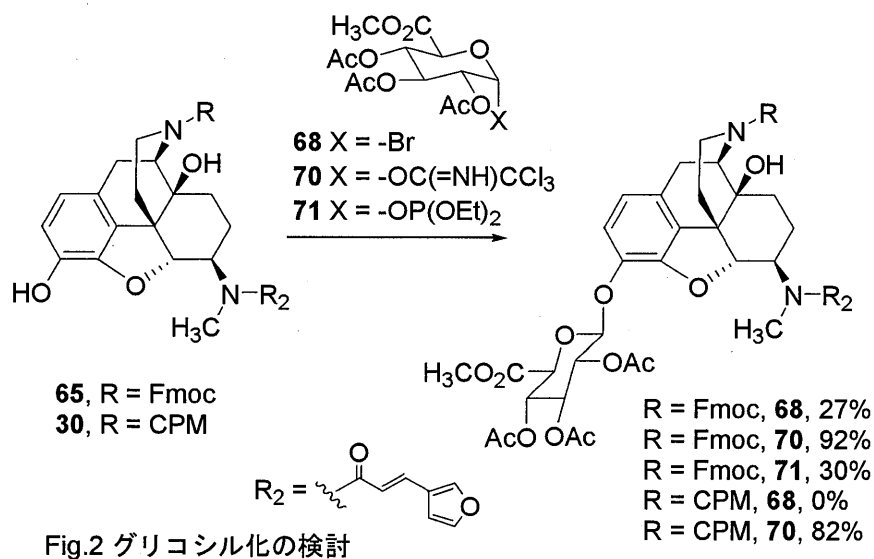


Fig.2 グリコシル化の検討

2. 4,5-エポキシモルヒナン類の 10-ベンジル位への効率的な酸化反応の検討

4,5-エポキシモルヒナン化合物である KT-95 (**37**)は、10-ベンジル位にオキシ基を有する化

化合物であり、この化合物のオピオイド κ 受容体選択性が 10-ベンジル位にオキシ基を持たない KT-90 (36) に比べて 10 倍程度高いとの報告がなされた。当グループでもオピオイド κ 受容体に着目して研究を行っていたが、類似化合物の研究は行っていなかったため、当グループで研究を行っている化合物に 10-ベンジル位にオキシ基を導入することで、受容体選択性がさらに向上し、薬理的にも興味深い誘導体見出される可能性があった。

4,5-エポキシモルヒナン類の 10-ベンジル位酸化反応はオピオイド研究の初期からなされており、クロム酸を用いることで 10-ヒドロキシ基の導入は可能であるが、低収率であること (30%程度) が報告されている。一方、二酸化セレンを用いた酸化反応で 10-オキシ基へと進行することも報告されているが、封管反応という過酷な条件が必要であり、大スケールでの合成には難があった。

著者は穏和な条件での酸化を行うべく検討を行い、過マンガン酸カリウムを酸化剤として用いることで、セレン酸化を行った基質でも同様に酸化が進行することを確認した。続いて基質および反応条件の検討を行い、高収率(96%)で 10-オキシ基の導入に成功した。この酸化反応の基質では 4,5-エポキシモルヒナン化合物の 6 位および 17 位をケタール基、Boc 基で保護している。この部位はオピオイドの薬効面に影響を与えることが知られており、新たな知見を持った化合物が得られる可能性がある。

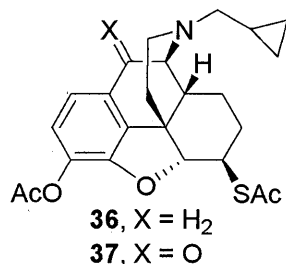


Fig.3 KT-90, KT-95の構造

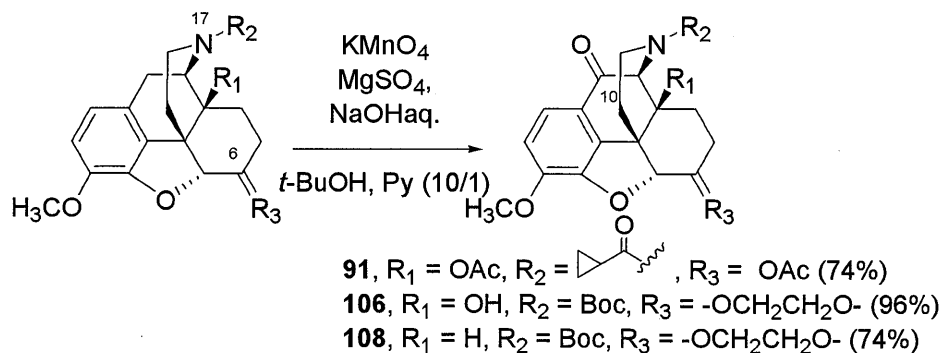


Fig. 4 KMnO₄を用いた10-ベンジル位酸化反応

3. TRK-820 の 10 α -ヒドロキシ体、10 β -ヒドロキシ体、および 10-オキシ体の合成研究

TRK-820 の開発中の経口剤中に経時的に分解する類縁物質の存在が明らかとなり、LC-MS の結果から分子量情報が M+16 であることが判明した。TRK-820 と同じく 4,5-エポ

キシモルヒナン構造を持つモルヒネやナルトレキソンの剤形中にも分解物が見出されることが知られており、モルヒネでは 10-オキシ体が、ナルトレキソンでは 10 α -ヒドロキシ体が類縁物質として確認されている。この知見から、TRK-820 の分解物も 10 α -ヒドロキシ体ではないかと推定した。

著者は前章で述べたように、4,5-エポキシモルヒナン構造の 10-ベンジル位に酸素官能基を付加する方法を確立していたため、この方法を用いて合成を行い、中間体として TRK-820 の 10-オキシ体 **118** を得ることができた。

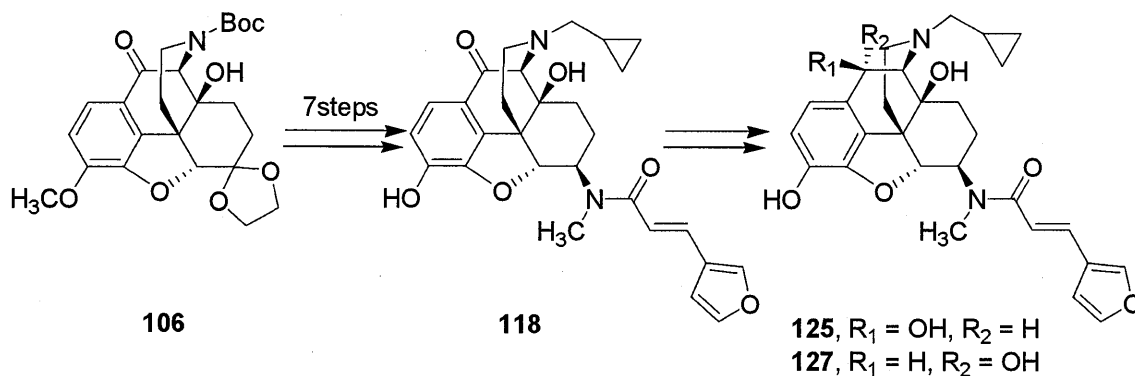


Fig.5 TRK-820製剤中に見出される推定分解物の合成

この 10-オキシ基はフェノール性水酸基を保護することでのみ還元が進行し、10 β -ヒドロキシ体 **125** を得ることができた。10 β -ヒドロキシ体は HPLC 保持時間から、製剤中の分解物ではないことを確認し、10 β -ヒドロキシ基の反転を試みた。10 β -ヒドロキシ基の周囲が高いため、光延反応では反転体を得ることが出来ず、最終的に 10 β -Ms 化物を酢酸中で酢酸ナトリウムと反応させ、10 α -ヒドロキシ体 **127** を得た。この化合物の HPLC 保持時間は製剤中の分解物の保持時間と一致し、10 α -ヒドロキシ体が TRK-820 の製剤中に出現する分解物であることが判明した。最終的にこの化合物を 10 g スケールで合成し、毒性試験を行って安全性の確認を行った。また、第二章で当初考えていたように、これらの化合物には薬効面で興味深いデータが得られ、現在詳細な検討を行っている。