

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 堀切 裕正

本論文はオピオイド κ 受容体アゴニストである TRK-820 (1) を止痒薬として開発するために行った TRK-820 の代謝物合成、4, 5-エポキシモルヒナン化合物の効率的な 10-ベンジル位酸化反応の検討、および TRK-820 の製剤中に出現する分解物の合成に関するもので三章よりなる。医薬品を研究開発する際に、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を確認することは、医薬品開発において必須項目の一つである。筆者は TRK-820 の、医薬品としての上市に必要なこれら諸問題の解決を、有機合成化学の立場から行った。

第一章では TRK-820 の代謝物に関する研究について述べている。TRK-820 はモルヒネやコデインと同じ 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。筆者はこの知見をもとに、TRK-820 の脱 17-N-シクロプロピルメチル体 2、脱 17-N-シクロプロピルメチル体のグルクロン酸抱合体 3 およびグルクロン酸抱合体 4 を推定代謝物と考えて合成を行った (Fig. 1)。合成した 3 種の化合物に対してヒト肝細胞を用いた *in vitro* 代謝実験を行った結果、2, 4 が実際の代謝物であることが判明した。これらの化合物はさらにマウスに起痒剤を投与した *in vivo* でのひっかき行動抑制試験の結果、抑制効果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判断した。

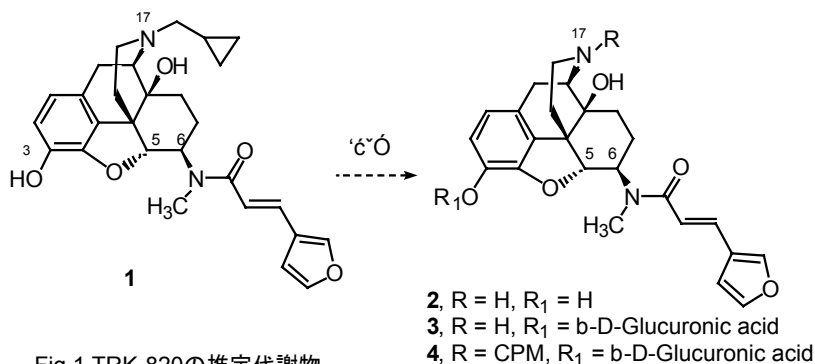


Fig.1 TRK-820の推定代謝物

第二章では 4, 5-エポキシモルヒナン化合物の効率的なベンジル位酸化反応の検討について述べている。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導入する方法は過去に検討されており、クロム酸を用いることで 10 α -ヒドロキシル基が、二酸化セレンを用いることで 10-オキソ基が導入されることは知られていた。しかし前者は収率が 30% 程度と低い点が問題であり、後者は封管中で 180 $^{\circ}$ C に加温するという過酷な条件である点や、基質によって収率にばらつき (30%~100%) が見られる点、工業スケールに応用しにくい点が問題であった。筆者は 10-ベンジル位をより高収率かつ穏和な反応条件で酸化する方法の検討を行い、過マンガン酸カリウムを用いることで高い収率 (96%) で 10-オキソ基を導入した 5~7 を得ることに成功した。この方法で得た化合物はオピオイド化合物の薬効面に影響を

与える 6 位、17 位の官能基変換が容易であり、大量合成にも対応可能な、有用な方法である。

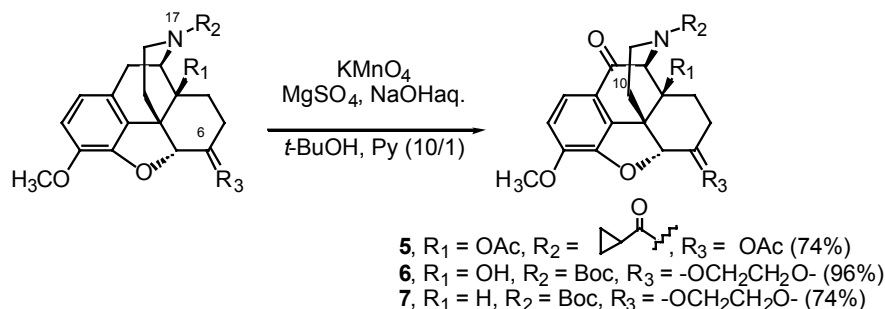


Fig.2 KMnO₄を酸化剤として用いた10-オキシ化

第三章では、TRK-820 の製剤中で生成する分解物の合成について述べている。分析の結果、開発中の TRK-820 の製剤に分子量情報が M+16 の分解物が現れることが判明した。モルヒネやナルトレキソンの分解物が 10-オキシ体、10 α -ヒドロキシ体であることが知られていたため、筆者は分解物が 10 α -ヒドロキシ体であると推測し、10 α -ヒドロキシ体 **11** と、そのエピマーである 10 β -ヒドロキシ体 **10** の合成を行った (Fig. 3)。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導入する方法は、第二章で述べた方法を用い、**8** より 10-オキシ体 **9** を得た。この 10-オキシ基を還元して **10** へと導き、さらに 10 β -ヒドロキシ基の反転の検討を行って **11** を得た。合成した **10**, **11** と製剤中の分解物を HPLC 分析した結果、**11** の保持時間が完全に一致し、**11** が製剤中で生成する分解物であることを明らかにした。この化合物については別途大量合成を行い、得られた化合物を *in vivo* 毒性試験に供することで安全性を確認した。

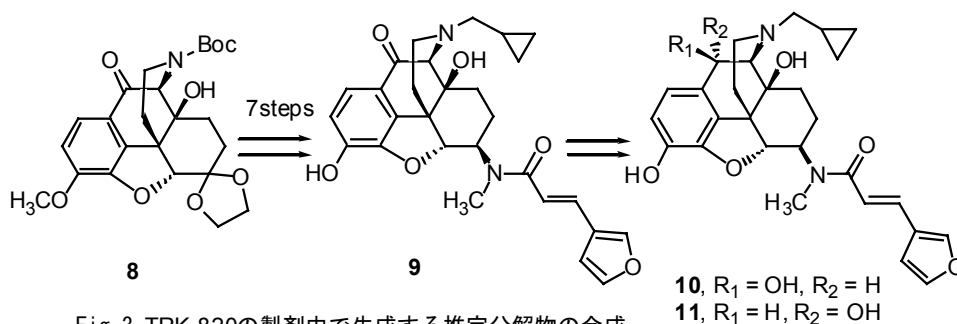


Fig. 3 TRK-820の製剤中で生成する推定分解物の合成

以上、本論文は、TRK-820 を医薬品として開発する際に必要な、薬物の代謝研究および製剤中に含まれる類縁物質の解明を目的として、関連化合物の合成を行ったものである。筆者の研究により代謝物や分解物の構造が明らかとなり、それらの安全性も確認された。さらに本研究で得られた知見は他のアルカロイド類の研究にも参考となり、また新しく見出した酸化反応は応用性が高く、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。