

氏 名 (本籍)	みづ	くち	もり	ひろ
	三	口	守	公
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	薬	第	322	号
学位授与年月日	平成	4	年	3
	月	9	日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当			

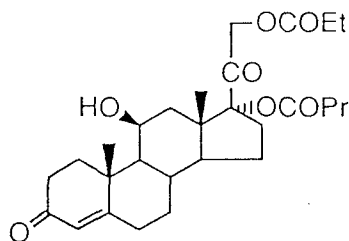
学位論文題目 抗炎症ステロイド外用薬の合成研究
—コルチコステロイド誘導体の合成と抗炎症作用—

(主 査)
論文審査委員 教授 高野 誠 一 教授 福本 圭一郎
教授 大内 和雄

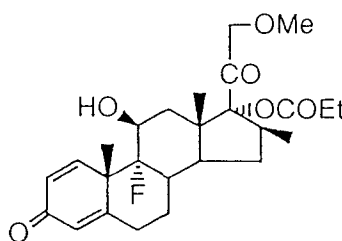
論文内容要旨

緒 論

皮膚科領域において、1952年 Sulzberger らが、初めて酢酸ヒドロコルチゾンを湿疹・皮膚炎に外用し、薬効を報告して以来、外用ステロイド抗炎症剤は近年軟膏基剤の改良、外用法の工夫と相まって発展を遂げ湿疹・皮膚炎その他多種の皮膚疾患の治療に不可欠の薬剤となっている。その間、抗炎症作用の増強を目的として各種コルチコステロイドの化学修飾が盛んに行われ、数多くの有効なコルチコステロイド剤が見出され汎く使用されてきた。しかし反面、一般に局所作用の強いコルチコステロイドは、長期使用により皮膚萎縮、毛細血管の拡張あるいは脆弱化などの局所的副作用や、あるいは副腎皮質機能の抑制作用が強いという欠点を持っており、薬効の増強と副作用の軽減はコルチコステロイドの化学修飾における重要な課題である。今回、著者は①薬効の増強 ②副作用・全身作用の軽減 ③製剤化適性の向上等を目的に多数のコルチコステロイド誘導体を合成し、それらの抗炎症作用を調べるとともに構造活性相関についても検討した。その結果、新規な構造と強い抗炎症活性を持ち、かつ、副作用・全身作用の軽減された優れた誘



hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate



CS-830

導体 hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate (HBP, パンデル成分) と betamethasone 17-propionate 21-methyl ether (CS-830) を見出す事が出来た。

本論文はこれらの研究結果をまとめたものである。

I. コルチコステロイド誘導体の構造活性相関

種々のコルチコステロイド誘導体を合成しそれらの抗炎症活性を検索した。構造活性相関をまとめると、以下の様である。

1. Hydrocortisone 17, 21-diester 誘導体

17位のアシルオキシ基のアシル基がアセチル、プロピオニルおよびブチリル基の場合、21位ア

シルオキシ基としてプロピオニルオキシ基が最も高い活性を示した。一方、17位アシルオキシ基がバレリルオキシ基の場合、21位置換基は小さい方が活性が高い傾向が見られた。すなわち、アセトキシ基あるいは水酸基が高い活性を示した。これらの化合物ではHBPが最も強く、対照薬のbetamethasone 17-valerate (BV)より強い活性を示した。局所作用と全身作用の分離された優れた誘導体HBPを見出した。パンドルについては、その後外用抗炎症剤としての有用性が確認され、現在製品として市販されている。更にその後、効力増強とポストパンドルとしての製品化を目的に化学構造の修飾を進めた。

2. Corticosteroid 17-succinyl ester 誘導体

コルチコステロイド17位末端基が活性に影響を与えている事、メチル基が末端基として最も好ましい事、及びコルチコステロイドの17位と21位の構造が相互に密接に関連して活性に影響している事を見出した。結論として17位水酸基への methyl succinate 基の導入は有意に活性増強をもたらす事が判明した。これらの化合物中最も活性の強い 21-chloro 体3種について、クロトン油皮膚炎等の動物実験を行い、BVの活性と比較したが、これらの化合物の活性はBVの活性より劣るため、更に他の誘導体について構造活性相関の検討を進めた。

3. 21位に硫黄原子を有するコルチコステロイド誘導体

(1) Corticosteroid 16, 17-acetonide 誘導体

21位硫黄原子の置換基の大きさが活性に影響を与えている事、また21位水酸基は必ずしも活性発現に必須でない事が判明した。硫黄原子を含有する化合物の高い活性は硫黄原子の lipophilicity に起因しているものと思われる。これら合成化合物中、21-ethylthio 体が最も強く、BVより有意に強い活性を示した。従ってコルチコステロイドの21位水酸基の低級アルキルチオ基による置換は強力な外用抗炎症剤を得る有用な化学修飾の一つである事が判明した。しかし21-ethylthio 体には、基剤への溶解性に問題点がある事が明らかになったため、これを製剤化する事を断念し、更に他の誘導体について構造活性相関の検討を進めた。

(2) Betamethasone 17-ester 誘導体

21位硫黄原子置換基の大きさと17位側鎖の長さが活性増強に重要な役割を果たしている事が判明した。これらの誘導体の中で、21-methylthio-17-propionate が最も強く、その活性はBVより強かった。従ってこの化合物が外用抗炎症剤としての有用性を検討するために選出されたが、その後の製剤化検討においてこの化合物は基剤中で不安定である事が明らかになったため、製剤化を断念し他の誘導体について構造活性相関の検討を進める事とした。

(3) Steroidal 17-spiro-dihydrofuranone 誘導体

すべての化合物について、活性が認められず活性発現には20位カルボニル基及び開環したpregnane 側鎖が必須と判断した。

(4) Corticosteroid 21-alkylthioacetate 及び 21-methylthiomethyl ether 誘導体

17位側鎖の長さが活性に大きな影響を与えている事が判明した。これら 21-alkylthio 誘導体の中では、betamethasone 21-methylthioacetate 17-propionate が最も強い活性を示し、その活性は BV よりも強力であった。従ってコルチコステロイドの21位水酸基のメチルチオアセトオキシ基への変換は、活性増強に有効な化学修飾の一つである事が判明した。しかし、その後の動物実験の比較検討において、この化合物は効力的に不十分と考えられたので製品化を断念し、更に他の誘導体について構造活性相関の検討を進めた。

4. 17位に硫黄原子を有するコルチコステロイド誘導体

17位へのメチルチオアセトオキシ基の導入は、21位への導入と同様に有意な活性上昇をもたらした。これらの化合物中で、hydrocortisone 21-chloro-17-methylthioacetate が最も強く、BV より強い活性を示した。従ってコルチコステロイド17位水酸基のメチルチオアセトオキシ基による置換は21位の場合と同様に活性増強に有効な化学修飾である事が証明された。しかし、この化合物についてはクロトン油皮膚炎等の薬効試験において BV と比べて十分な有効性が得られなかった為、更に他の誘導体について構造活性相関の検討を進めた。

5. Corticosteroid 21-O-alkyl 誘導体

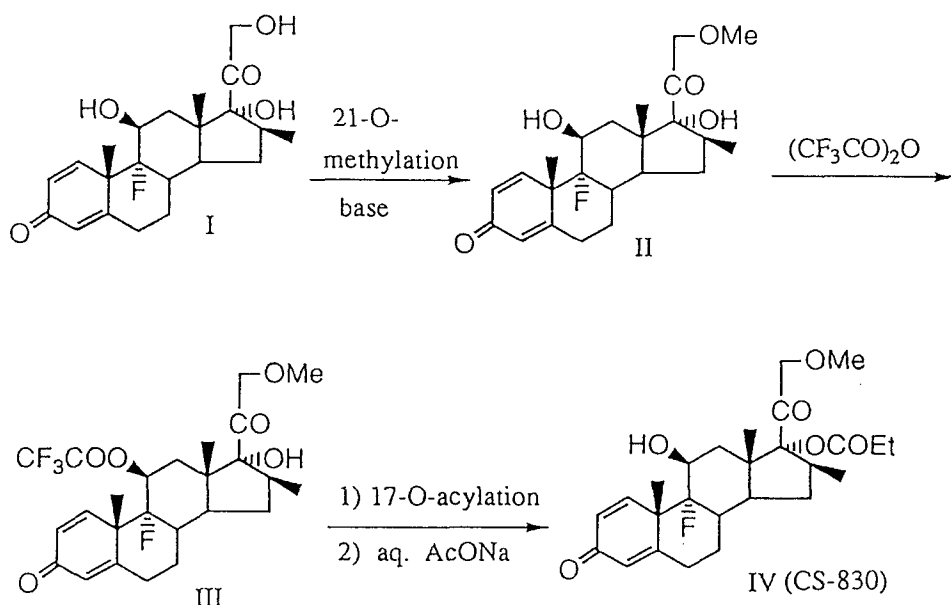
新規な一連の 21-O-alkyl 誘導体ではほとんどが BV と同等かそれ以上の活性を示した。従ってコルチコステロイドの21位水酸基のアルコキシル基による置換もまた効力増強に有効な化学修飾の一つである事が判明した。またこれら一連の 21-O-alkyl 誘導体は、本研究で検索した化合物の中で最も強い活性を示した。

II. CS-830 の製品化研究

塩基存在下での21位エーテル化反応を詳細に検討し、3位及び20位のカルボニル基を保護する事なく、高収率で21位水酸基を選択的にエーテル化する事に成功した。こうして新規な 21-O-alkylcorticosteroid 誘導体を合成し、薬効評価した結果、その中から局所投与において強力な抗炎症作用を有する事などを特徴とする CS-830 を見出す事が出来た。以下に製品化に際しての各種検討結果を述べる。

1. CS-830 の製造法検討

CS-830 の製造法について各工程における試薬・溶媒等の詳細な各種検討を行った。第1工程の21位水酸基のメチル化反応は、水酸化カリウム存在下ジメチル硫酸を用いて95%の収率で達成出来た。第2工程の11位水酸基のトリフルオロアセチル化反応については、DMF 中トリフルオロ酢酸無水物を用いると、ほぼ純粋に単一物としてⅢの得られる事が判った。また工程1, 2を1ポットで行う事により、収率が10%向上し、90%以上となり所要時間も従来の約半分に短縮出



来た。第3工程の17位水酸基のプロピオニル化反応は、ジクロロメタン中過塩素酸触媒下無水プロピオン酸との反応により行った。第4工程の11位トリフルオロアセチル基の除去は、操作の簡便さ等を考慮して酢酸ナトリウムを用い、プロピオニル化反応後、後処理する事なく容易に達成出来た（1ポット反応）。こうして通算収率が初期の35-40%から70-75%へと大幅に上昇した。反応操作面では工程1、2及び工程3、4のそれぞれ1ポット化、カラムクロマト精製の省略等大幅に簡略化出来た。これらの改良により、大幅な製造コストの低減を達成し、新規でしかも簡便なCS-830の合成法を開発する事が出来た。

2. 局所抗炎症作用（フェルトペレット肉芽腫抑制作用）

CS-830の局所抗炎症作用についてラットにおけるフェルトペレット肉芽腫抑制作用を検討した結果、CS-830の抑制作用は、difluprednate（マイザー成分）よりやや弱かったが、diflorsone 17, 21-diacetate（ダイアコート成分）、dexamethasone 17, 21-dipropionate（メサデルム成分）及びhydrocortisone 17-butyrate（ロコイド成分）より強かった。一方、全身作用の指標となる胸腺退縮作用は、マイザー、ダイアコート及びメサデルム成分より弱かった。すなわち、局所における抗炎症作用と好ましくない全身作用とが、他のグルココルチコイド誘導体に比べて良く分離されている事が判明した。

3. 低濃度における毛細血管収縮活性

現在最も有用と考えられている薬効試験であるヒト皮膚を用いた低濃度〔軟膏濃度：1.25×10⁻³%（w/w）〕での毛細血管収縮試験を行った。対照薬として、毛細血管収縮作用の強いデル

モベート (clobetasol 17-propionate), ダイアコート, メサデルム等の薬剤と比較した。その結果, CS-830 の活性は最も活性の強いデルモベート成分の活性とほぼ同等である事が判明し, その他の薬剤より強い抗炎症作用を示した。

結 論

各種誘導体の中から, 局所抗炎症作用, 毛細血管収縮活性を評価し, さらに合成面での経済性等を総合的に考慮した結果, CS-830 には外用ステロイド抗炎症剤として使用するうえで優れた特徴があることが明らかになった。すなわち, コルチコステロイド21位にメトキシ基を有する事を構造的特徴とする CS-830 をパンドルに続いて新たに見出す事に成功した。本化合物については, 安全性, 代謝及び製剤面での詳細な検討が行われている。さらに現在臨床試験 (phase II) が実施され, 良好な結果が得られている。パンドルを凌駕し, 最強のクラスに属する優れた薬効を有し, かつ, 全身作用・副作用の軽減された安全性の高い薬剤として CS-830 の製品化開発が期待されるに至った。

審査結果の要旨

本論文は優れた局所抗炎症作用を持ち、しかも副作用の低減された外用抗炎症ステロイド剤の開発を目的として、主に hydrocortisone や betamethasone の17, 21位両水酸基を修飾した多数の新規 corticosteroid 誘導体を合成し、それらの薬理活性を調べるとともに、構造活性相関についても検討しつつ医薬品開発を推進した結果、強力な抗炎症活性を保持し、且つ副腎皮質機能抑制作用等の副作用が軽微な hydrocortisone 17-butyrate-21-propionate (1) および betamethasone 17-propionate-21-methylether (2) の開発を達成したものである。

すなわち、まず基本骨格として生体内由来の作用の緩和な hydrocortisone を選び、17, 21位両水酸基と各種 acyl 基の組合せによる系統的なエステル化を検討し、その17, 21-diester 誘導体33種を合成した。

これらの構造活性相関を検討する事により、対照薬である betamethasone 17-valerate より強い活性を示し、副作用の少ない、化合物として hydrocortisone 17-butyrate-21-propionate (1) を見だし、これによりパナデルとして市販されている医薬品開発に成功した。

さらに効力増強を目的として corticoid 17-succinyl ester 誘導体, corticoid 16, 17-acetonide 誘導体, corticosteroidal 17-spirodihydrofuranone 誘導体, corticosteroid 21-alkylthioacetate 誘導体, corticosteroid 21-methylthiomethyl ether 誘導体, 17位に硫黄原子を持つ corticosteroid 誘導体および corticosteroid 21-O-alkyl 誘導体等の新規化合物を多数合成し、構造活性相関を検討しつつ、製造ならびに製剤化に適格な化合物の検索を行った結果、corticosteroid の21位に methoxy 基を有する事を構造的特徴とする betamethasone 17-propionate 21-methyl ether (CS-830), (2) を見出す事に成功したものである。本化合物については、安全性、代謝および製剤面での詳細な検討と臨床試験が行われた結果、hydrocortisone 17-butyrate-21-propionate (1) を凌駕する最強のクラスの局所抗炎症作用を持ち、しかも副作用の低減された医薬品開発が期待されるに至っている。

以上本論文は2種の優れた外用抗炎症ステロイド剤の開発を達成したもので博士(薬学)の学位論文として合格と認める。