

氏 名 (本籍) 鳥 巢 一 彦

学 位 の 種 類 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 薬 第 4 9 0 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 7 年 1 月 1 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 プロスタノイドDP受容体の新規な選択的  
アンタゴニストの開発研究

論 文 審 査 委 員 (主 査) 教 授 山 口 雅 彦

教 授 根 東 義 則

助 教 授 平 澤 典 保

# 論文内容要旨

シクロオキシゲナーゼの働きによりアラキドン酸から生合成される炭素数20の不飽和脂肪酸はプロスタノイドと総称され、プロスタグランジンPGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>。及びトロンボキサンTXA<sub>2</sub>などを含む。生体内でこれらはそれぞれDP, EP, FP, IP 及び TP受容体に結合して生理活性を発現させている。EP受容体はさらに4つのサブタイプ EP1, EP2, EP3 およびEP4に分類される。プロスタノイドの中でPGD<sub>2</sub>はヒトのアレルギー性疾患の重要なメディエーターであり、DP受容体を介した強力な血管拡張作用と血管透過性亢進作用がこの疾患の原因とされている。従って、DP受容体の働きを阻害するアンタゴニストには種々のアレルギー疾患治療薬としての可能性がある。加えて、他のプロスタノイド受容体へ親和性を示さない選択的なアンタゴニストは、消化器障害、腎毒性、喘息などの副作用を生じない安全性の高い薬剤になり得る。ところが、強く選択的なDP受容体アンタゴニストを用いた薬剤の例は少ない。このような背景に基づき、筆者は強力かつ選択的な活性を有し、作用持続に優れ、しかも経口吸収性のある新規なDP受容体アンタゴニストを医薬品として創製する研究を行った。

## 1. インドール-3-酢酸系化合物の合成とmDP受容体アンタゴニスト活性

筆者がDP受容体アンタゴニストの開発研究を始めた当時、インドメタシン類似化合物であるインドール-3-酢酸誘導体(2)に、弱いながらマウス由来のmDP受容体に対する親和性が認められていた。そこで、構造活性相関を検討し、強い活性を示す化合物を探索する研究を開始した。同時に副作用の軽減のためには、mDP受容体のみ結合し、他のPG受容体EP1-4およびIPに結合しないことも必要と考えた。インドール-3-酢酸誘導体について1, 2, 3および5位置換誘導体を化学合成し活性を検討した結果、2の1-ベンゾイル基*p*-置換基をブトキシ基とした化合物3がアンタゴニスト活性(IC<sub>50</sub> = 1.6 μM)と選択性の両面で良好な結果を示すことを見出した。

## 2. インドール-4-酢酸系化合物の合成とmDP受容体アンタゴニスト活性

3の3-酢酸部を4位に移した4を合成して検討したところ、活性が一桁向上し(IC<sub>50</sub> = 0.30 μM)、in vivoでも強力な活性を示すことがわかった。4のベンゾイル基上のブトキシ基をエトキシプロピルオキシ基あるいはメトキシエトキシエトキシ基に変えた5と6はさらに活性が向上した(IC<sub>50</sub> = 0.023 μM (5), 0.063 μM (6))。加えて、いずれの化合物も他のプロスタノイド受容体に対する選択性が1000倍以上であった。

## 3. 2位にヘテロ環を有するインドール-4-カルボン酸系化合物の合成とhDP受容体アンタゴニスト活性

以上ではマウス由来のDP受容体mDPを用いたが、5と6はヒト由来のhDP受容体ではアンタゴニスト活性が弱いことが明らかとなった。そこで、さらに構造最適化を行った。1-ベンゾイル基*p*-置換基を変えた結果、ベンゾオキサジン側鎖を導入することにより、hDPに対して非常に強いアンタゴニスト活性を有する(S)-7(IC<sub>50</sub> = 1.2 nM)を見出すことに成功した。ベンゾオキサジン環にフッ素またはメチル基を導入

した(S)-8と(S)-9はさらに選択性に優れていた。これらの化合物はモルモットPGD<sub>2</sub>惹起結膜血管透過性亢進に対して経口投与で抑制作用を示し、in vivoでPGD<sub>2</sub>に対する拮抗作用を示した。アレルギー疾患動物モデル(モルモット抗原(OVA)惹起結膜血管透過性亢進モデル)にも有効で、アレルギー疾患治療薬としての可能性を示した。さらに、(S)-7、(S)-9の経口剤としてのプロフィールを明らかにするために、ラットにおける薬物動態学的特性を検討した。その結果、いずれの化合物も良好な経口吸収性と持続性を示した。

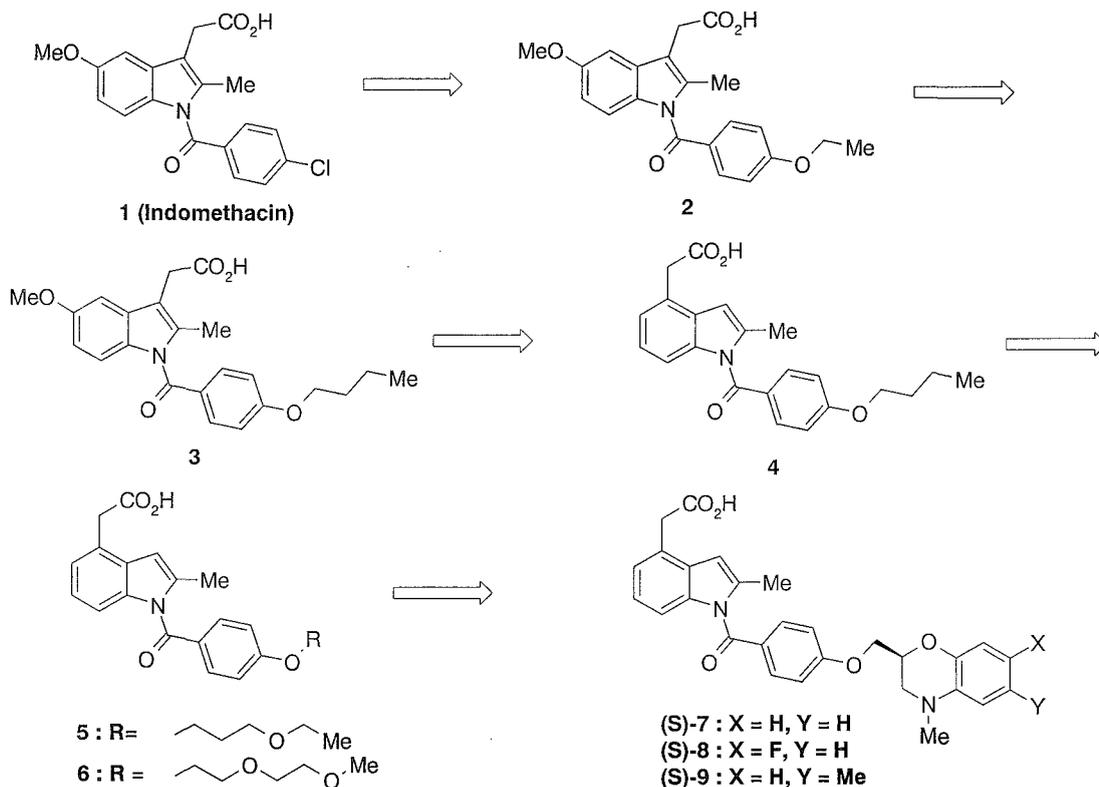


Figure 1. Discovery process of (S)-7, (S)-8, and (S)-9

#### 4. {(ジヒドロベンゾオキサジン-2-イル)メトキシベンゾイル}インドール-4-酢酸の効率的合成法

探索段階での化合物(S)-7の合成法は、以下の理由により大量供給が困難であった。第一は、12の前駆体合成に爆発性のジアゾメタンを使用すること。第二にベンゾオキサジン(S)-14の合成で、脱保護に発火性の金属ナトリウムを使用すること。第三に12のベンゾイル化で、粉末状水酸化ナトリウムを用いているために、不均一反応となり反応制御が難しい点。第四は、インドール部と(S)-14の光延反応で用いるDEADには爆発性があり、大量入手が困難であることである。全体として市販の10より16段階の合成である。

これらの問題点をすべて解決して、(S)-7の効率的で大量供給可能な合成法を開発することを計画した。ここでは(S)-7の合成をインドール部12とベンゾイル部分16の反応によって行うことにした。より大きな部分構造のカップリングを行うことによって合成ステップ数を短くできた。また、アミン塩基(DMAP-



## 審査結果の要旨

プロスタグランジンは生体内で多種多様で極めて強い生理作用を発現する物質であり、これに関連する医薬品には興味もたれてきた。しかし、天然プロスタグランジンは一つの化合物が多くの生理活性に関与するので、様々な副作用の発生をさけることができない。ところで近年、プロスタグランジン受容体の研究が進み、特定の生理活性を発現させるためには、特定の受容体に結合するアンタゴニストを開発すればいいことがわかってきた。鳥巢氏の論文は抗アレルギー剤の開発を目指して、いくつかのプロスタグランジン受容体のなかで、DP受容体に選択的に結合する新規で強力なアンタゴニストを開発した経緯について述べたものである。このような観点から抗アレルギー作用物質にアプローチした例は少なく、ユニークな研究である。

インドメタシン誘導体に弱いDP受容体結合性が認められたことから研究を始め、インドール環3位に酢酸部を有する化合物を多数合成して、活性の強さと選択性を評価した。その結果、 $\mu\text{M}$ オーダーの $\text{IC}_{50}$ 値を示す化合物を見出した。次に、酢酸部を4位に移した化合物をさらに合成して検討した結果、 $\text{IC}_{50}$ 値を $10^{-2}\mu\text{M}$ オーダーまで向上させることに成功した。この化合物は他のプロスタグランジン受容体に対する結合活性が $1/1000$ 以下であり、極めて選択性の高いアンタゴニストであることを示した。

ところで、これまでの研究ではマウス由来のDP受容体を用いていたが、上記の化合物をヒト由来のDP受容体で調べた結果、期待したほどの効果は得られなかった。そこで、後者を用いてさらに検討を重ねた。とくに、側鎖上に複素環を有する化合物を合成して調べた結果、ベンゾオキサジン誘導体で $\text{IC}_{50}$ 値が $\text{nM}$ オーダーを示すものを開発することに成功した。この化合物はin vivoの抗アレルギー活性で有効性が示された。また、経口性と持続性の点で薬物動態的にも優れた特性を有しており、医薬品として極めて有望な化合物であることを明らかにした。

以上の探索研究に引き続いて、プロセス化学研究に取りかかった。探索段階での合成法は、制御が難しい反応や危険な試薬を用いる反応が含まれていたため、大量合成には不向きであった。そこで、合成反応とルートの再検討を行い、より短段階でしかも100グラムスケールで合成の可能な効率的な方法を開発した。これによって十分な量の物質を提供できることになった。

以上は新しい医薬品の開発に関して、基礎から実用に至る幅広い優れた内容の研究であり、独自の成果も多く含まれている。従って、博士（薬学）の学位論文として合格と認める。