

氏名(本籍)	深津考司	(大阪府)
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	乙第135号	
学位授与年月日	平成16年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当者	
学位論文の題名	ジヒドロベンゾフラン骨格の構造特性を利用した生理活性物質の合成研究	
論文審査委員	主査	教授 本多利雄
	副査	教授 鎌田勝雄
	副査	教授 東山公男

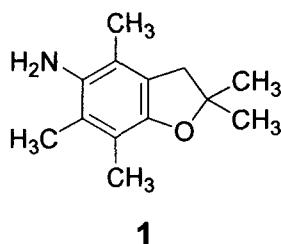
## 論文内容の要旨

2,3-ジヒドロベンゾフラン(以下、ジヒドロベンゾフラン)骨格の2つの構造特性に着目して、本骨格を有する生理活性物質の合成研究を行った。

### 1. ジヒドロベンゾフラン骨格の電子的特性を利用した抗酸化剤の合成研究

脳血管障害および頭部外傷の際には、活性酸素種とドーパミンが増悪因子として働くことが示唆されている。これらの治療薬の創製を目的に、活性酸素種とドーパミンをターゲットとした研究を計画した。

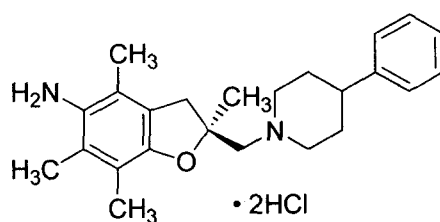
ジヒドロベンゾフラン環は、1位酸素原子の孤立電子対がベンゼン環の $\pi$ 電子と共役することにより、高いラジカル安定化作用を示すことが報告されている。この電子的特性により、ベンゼン環上にアミノ基、水酸基などを有するジヒドロベンゾフラン誘導体には強力な抗酸化作用が認められる。また、化合物 **1** がドーパミン遊離に対する抑制作用を示したことから、5位にアミノ基を有するジヒドロベンゾフラン誘導体の合成を行った。



種々の方法を用いて合成した化合物の中で、ジヒドロベンゾフラン環の2位に不斉中心を有する化合物の合成法として、マンデル酸を分割剤に用いたジアステレオマー塩法による光学分割、ならびにキラルなグリシジルトシラートを合成素子とした立体選択的合成法を確立した。

合成した化合物について、初めに *in vitro* の抗酸化作用（過酸化脂質生成抑制作用）を調べた。5位の窒素原子の電子密度を高める置換基、すなわちアミノラジカルを安定化させる置換基に加え、脂質二重膜への親和性を高めるために脂溶性の高い置換基を導入した化合物に強い抗酸化作用が認められた。次に、脊髄くも膜下腔内塩化第一鉄投与による障害モデル（マウス—塩化第一鉄—it 法）を用いて、*in vivo* における中枢性抗酸化剤の評価を行った。*In vitro* 活性が認められた化合物の中で、極性の高い化合物とともにかさ高い置換基を有する化合物などには *in vivo* 活性が認められなかった。

さらに、ドーパミン遊離促進作用を有するメタンフェタミンにより惹起されるマウス自発運動亢進に対する抑制作用を検討した。その結果 (S)-2 が強力な抑制作用を示したが、対掌体である (R)-2 には抑制作用は認められなかった。選出した (S)-2 は脳虚血ラット、頭部外傷ラットなどの病態モデル動物での有効性が確認されたが、(R)-2 は (S)-2 よりも弱い作用しか示さなかったことから、これらのモデルにおいては活性酸素種に加えてドーパミンも重要な障害因子として働いていることが示唆された。



(S)-2

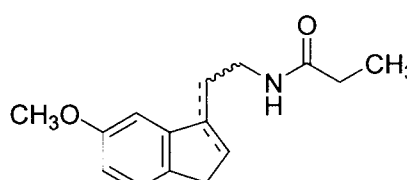
## 2. ジヒドロベンゾフラン骨格の立体的特性を利用したメラトニン受容体作動薬の合成研究

副作用の少ない、新規なメカニズムに基づく睡眠障害治療薬の創製にあたり、生

体内で概日リズムを調節する松果体ホルモン、メラトニンに着目した。メラトニン受容体のサブタイプのうち  $MT_1$  受容体が概日リズムの調節に関与しており、脳内の発現も高いことが報告されている。また、 $MT_3$  受容体の機能は明らかとなっていないことから、 $MT_1$  受容体に対して選択性を有する作動薬の合成に着手した。

メラトニンの5位メトキシ基は  $MT_1$  受容体の His195 と相互作用することが報告されている。活性発現に重要な酸素原子の孤立電子対を His195 との相互作用に有利な配座に固定するために、ジヒドロベンゾフラン骨格のリジッドな立体的特性の利用を計画した。また、メラトニンの側鎖アミド基は  $MT_1$  受容体の Ser 残基などと相互作用することが示唆されている。メラトニンよりも適したアミド基の空間配置を探索するために、1位（側鎖の付け根）の立体配置を自由にコントロールできるインダン、テトラリンなどの二環性ベンゾシクロアルケン誘導体を用いて予備検討を行い、その結果を基にジヒドロベンゾフラン環を有する三環性化合物を合成することを計画した。

合成した二環性ベンゾシクロアルケン誘導体の中では、インダン誘導体が最も高い  $MT_1$  親和性を示した。また、1位の立体が *S* 配置である (*S*)-**3c** が、 $MT_1$  受容体に対する高い親和性および選択性を有することが明らかとなった。*Endo* オレフィン体 **3a** は (*S*)-**3c** と同等の  $MT_1$  親和性を示したが、メラトニンと同様に  $MT_3$  受容体に対しても比較的高い親和性を有していた。

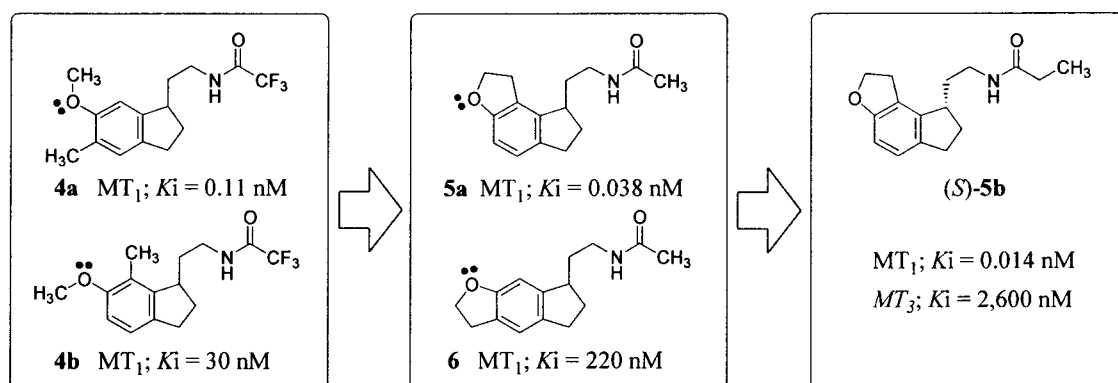


compd	config	affinities, $K_i$ (nM)	
		$MT_1$	$MT_3$
<b>3a</b>	<i>endo</i>	0.023	49
( <i>E</i> )- <b>3b</b>	<i>exo E</i>	0.21	1200
( <i>Z</i> )- <b>3b</b>	<i>exo Z</i>	0.93	470
( <i>S</i> )- <b>3c</b>	<i>S</i>	0.041	3600
( <i>R</i> )- <b>3c</b>	<i>R</i>	30	560
melatonin		0.082	28

次に、メトキシ基の立体配座を変化させる目的で、5-メチル体 **4a** および7-メチル体 **4b** を合成したところ、**4a** に比べ **4b** は、 $MT_1$  受容体に対して 1/300 の活性しか示さなかった。さらに、メトキシ基の立体配座をジヒドロベンゾフラン環として固定したインデノフラン誘導体 **5a** および **6** について調べたところ、インデノ[5,4-*b*]フラン誘導体 **5a** に予想通り高い  $MT_1$  親和性が認められた。また、**5a** は対応する二環性化合物よりも高い  $MT_1$  親和性を示したことから、ジヒドロベンゾフラン骨格の導入

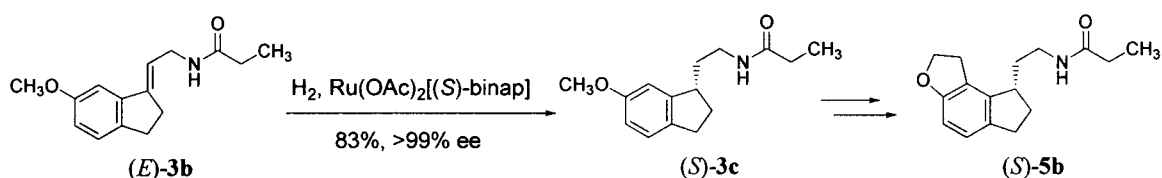
は、酸素原子と His195 との相互作用により有利になったと考えられる。

以上得られた知見を基にして各種三環性化合物を合成した結果、アミドアルキル基としてはエチル基（プロピオンアミド体）が、またジヒドロベンゾフラン部分は無置換が望ましいことが明らかとなった。また、フラン環をジオキソール環、オキサゾール環、ピラン環、ジオキサン環、オキサジン環およびオキサジノン環などに変換しても活性の向上は認められなかった。



選出した化合物 (S)-5b は、MT<sub>1</sub> 受容体においてフォルスコリンによる cAMP 産生亢進を抑制し、ネコに対してメラトニンよりも低用量でかつ持続的に、自然に近い睡眠を誘発した。また本化合物は、メラトニンや N-アセチルセロトニンなどの MT<sub>3</sub> 受容体に親和性を有する化合物とは異なり、ジアゼパムにより誘発されるマウス協調運動障害を増悪しなかったことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬と併用された場合でも安全性が高いことが示唆された。

光学活性体である (S)-5b の合成法として、*exo* オレフィン体 (E)-3b の不斉水素添加反応を鍵反応とする不斉合成法を確立した。



以上

## 論文審査の結果の要旨

医薬品の開発研究を行う際には、医療ニーズの将来予測に基づき対象疾患を決定したうえで、酵素・受容体などの疾患特異的ターゲット分子を選定する。このターゲット分子の選定に加えて、どのような化合物をリードとして研究を開始するかが極めて重要であり、リード化合物の良し悪しが研究の成否、研究期間の長短などを決定すると言っても過言ではない。しかしながら、近年のハイスループットスクリーニングの蔓延および創薬研究の多様化・複雑化により、創薬化学者がリード化合物の創出に充てる努力を省き、promiscuous hits をリード化合物として安易に研究を進めている例も散見される。

本論文はリード化合物創出の方法論に重きを置いている。リード化合物としてジヒドロベンゾフラン骨格に着目し、その特徴的な構造に由来する2つの特性を利用して中枢性疾患治療薬の合成研究を行った。脳血管障害急性期および頭部外傷に対する治療薬の研究では、電子的特性であるラジカル安定化作用を利用した抗酸化剤を目的としてジヒドロベンゾフラン誘導体を合成した。選出した化合物は病態モデル動物での有用性も確認されている。また、睡眠障害治療薬を目的としたメラトニン受容体作動薬の研究にあたっては、メラトニン受容体との親和性の向上にジヒドロベンゾフラン環のリジッドな立体的特性を利用した。選出した化合物は受容体サブタイプの選択性に優れ、ネコに対して睡眠誘発作用を示している。さらに本論文では、脳血管障害急性期・頭部外傷、あるいは睡眠障害に対する治療薬として選出したそれぞれの化合物について、工業化を視野に入れた効率的なキラル合成法も確立している。

本研究によって得られた結果は以下のものである。

### 1) 抗酸化剤の薬物設計および合成

脳血管障害急性期、頭部外傷の際にはフリーラジカルが増悪因子として働く。本論文ではジヒドロベンゾフラン環の強いラジカル安定化作用に着目して、抗酸化剤を目的とした5-ベンゾフランアミン誘導体の合成を計画、実行した。また、選出したの合成法として効率的な光学分割法、キラル合成素子を用いた立体選択的合成法を確立している。

### 2) 抗酸化剤の薬効評価

構造—活性相関の検討により、強い抗酸化作用を発現するための2つの重要な要素を明らかにしている。また、ドーパミン遊離抑制作用を有する光学活

性候補化合物と、その持たない対掌体について脳血管障害モデル動物および頭部外傷モデル動物での薬効を調べ、ドーパミンがこれらの病態モデル動物において増悪因子として働いている知見を得ている。

### 3) メラトニン受容体作動薬の薬物設計および合成

睡眠障害治療薬の創製を目的にメラトニン受容体、特に睡眠誘発に関与している $MT_1$ サブタイプ選択的な作動薬の合成を計画した。メラトニン受容体作動薬のアルコキシ基が受容体と結合する際のファーマコフォアとの作業仮説を基に、アルコキシ基をジヒドロベンゾフラン環として固定した。また、同様にファーマコフォアであるアミド基の空間配置を変化させるために、側鎖の方向性をコントロールできるインダン系化合物の合成を行った。合成した化合物の中から選出した候補化合物は、ルテニウム-BINAP触媒を利用した水素化を鍵反応としてその不斉合成にも成功している。

### 4) メラトニン受容体作動薬の薬効評価

メラトニン $MT_1$ 受容体および $MT_3$ 受容体との結合阻害実験により、インダン環1位の立体配置がメラトニン $MT_1$ 受容体に対する親和性および選択性の向上に大きく寄与することを明らかにしている。また、アルコキシ基の立体配座をジヒドロベンゾフラン環として固定することで、より活性が向上した化合物を見いだしている。本化合物は、メラトニンよりも低用量で持続的なネコに対する睡眠誘発作用を示した。さらに、ジアゼパムとの併用実験でも、メラトニンとは異なりマウス運動障害を誘発していない。

以上のように、本論文はジヒドロベンゾフラン環の2つの構造特性に着目して中枢性疾患治療薬の創製を行ったものであり、新規性と有用性の面から博士(薬学)論文として十分に価値のあるものと判断する。