

氏 名	坂 口 順
生 年 月 日	
本 籍	石川県
学 位 の 種 類	博士(薬学)
学 位 記 番 号	博甲第439号
学位授与の日付	平成13年9月28日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	Metoclopramideをリード化合物とする新規消化管運動亢進剤の開発
論文審査委員(主査)	花岡美代次(薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	石橋 弘行(薬学部・教授) 米田 幸雄(自然科学研究科・教授) 向 智里(薬学部・教授) 山田 文夫(自然科学研究科・助教授)

学 位 論 文 要 旨

Metoclopramide (**1**), possessing a dopamine D₂ receptor antagonist and weak serotonin 5-HT₄ receptor agonist activities, is used clinically as a gastrointestinal prokinetic and an antiemetic agent. Many researchers have conducted numerous structural modifications of **1** and have found various dopamine D₂ receptor antagonists, serotonin 5-HT₃ receptor antagonists, 5-HT₄ receptor antagonists or agonists. In order to develop novel gastrointestinal prokinetic agents, two novel modifications of **1** were investigated. First modification is the introduction of a methylenephenoxy moiety between the benzamide and aminoalkyl groups of **1** and second one is the combination of the amphoteric-ionization and cyclization of the aminoalkyl moiety of **1**.

First modification provided novel *N*-[[2-(dialkylamino)ethoxy]benzyl]benzamides (**2**), which were examined their pharmacological activities. Among them, *N*-[4-[2-(dimethylamino)ethoxy]benzyl]-3,4-dimethoxybenzamide (**5**: Itopride), which exhibited well balanced gastrointestinal prokinetic and antiemetic activities, was selected as a new type of gastrointestinal prokinetic agent.

Second modification provided novel benzamide derivatives, possessing a cycloaminoalkane-carboxylic acid side chain, which were evaluated by their gastrointestinal prokinetic and D₂ receptor antagonist activities. Among them, 4-[(4-amino-5-chloro-2-methoxybenzoyl)amino]-1-piperidineacetic acid (**11**) exhibited the most potent gastro- and colon-prokinetic activities through intravenous administration to conscious dogs, and also showed the reduced D₂ receptor antagonist activity. However, **11** showed only weak gastrointestinal prokinetic activity after oral administration. Several ester prodrugs of **11** were tested for pharmacological activities as well as physicochemical and metabolic stability and the butyl ester (**12**: AU-224) was consequently selected as a promising gastrointestinal prokinetic agent with reduced side effects.

Furthermore, a new and facile route for the synthesis of **12** was established. The key intermediate, butyl 4-amino-1-piperidineacetate (**19**), was prepared from commercially available 4-amino-1-benzylpiperidine (**2**) in four steps and a high yield. Condensation of commercially available 4-amino-5-chloro-2-methoxybenzoic acid with **19** gave **12** in 84 % yield. This synthetic route was also appropriate for large-scale synthesis of **12**.

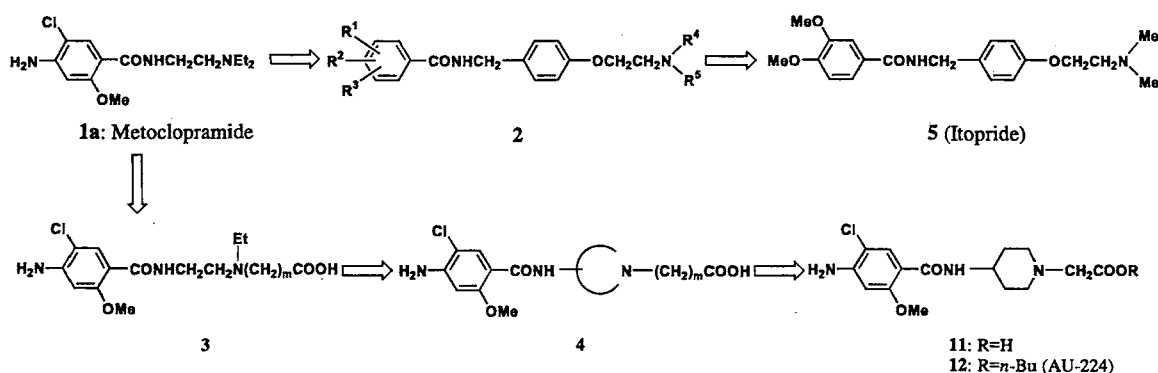
要旨

消化管運動亢進剤並びに制吐剤として広く臨床の場で使われてきた Metoclopramide(**1**)は、消化管運動亢進作用や制吐作用のメカニズムとされる D_2 アンタゴニスト作用が強力で、それに由来する錐体外路症候群等の中枢性の副作用やプロラクチンの分泌亢進の様な内分泌系の副作用のため臨床での使用が制限されている。一方、**1** をリード化合物とする構造変換が多くの研究者によって行われ、多種多様な D_2 アンタゴニスト、5-HT₃ アンタゴニスト、5-HT₄ アンタゴニスト、5-HT₄ アゴニストが発見されてきた。しかしながら、従来行われてきた**1**の構造変換は、アミノアルキル側鎖部の環化や窒素原子上の置換基の変換、あるいはアミド結合のエステル結合への変換やベンゼン環の置換様式の変換を組み合わせたものに限定されていた。そこで、我々はこれまで他に例を見ない構造変換を用いた新規な消化管運動亢進剤の開発研究を行った。

1 の副作用を軽減するために D_2 アンタゴニスト作用を弱めることを意図して、作用部位であるベンズアミド部位とアミノアルキル基との間にメチレンフェノキシ基を導入した **2** をデザインし、ベンズアミド部のベンゼン環上置換基の変換、末端アミノ基の変換、エーテル結合部位の変換等を行い薬理作用に対する影響を検討した結果、上部消化管運動亢進剤 **5**(Itopride)を発見した。

また、古典的な抗ヒスタミン剤の両性イオン化研究により、選択的な非鎮静性の H_1 アンタゴニストを発見した経験を基に、**1** の D_2 アンタゴニスト作用や中枢移行性の軽減、並びに選択的な作用メカニズムを有する新規な消化管運動亢進剤の探索を目的として、この両性イオン化の **1** への適用を試みた。即ち、**1** の末端アミン部にカルボキシアリル基を導入した両性イオン化合物 **3** を合成したが、**3** は消化管運動亢進作用を全く示さなかったため、**3** のコンホメーションの固定化による消化管運動亢進作用の増強を期待して、アミノアルキル側鎖部を環化した **4** をデザインし、カルボキシアリル基のメチレン鎖長の変換、環状アミン部の変換、ベンゼン環の異項環への変換を行って薬理作用の変化を検討した結果、上部並びに下部消化管運動亢進作用を有する **11** を発見した。**11** の経口投与時の活性が不十分であったため、その向上を図るためプロドラッグ化して **12**(AU-224)を発見した。

更に、**12** の効率的な合成法を開発した。

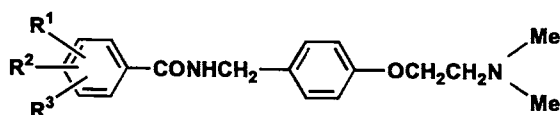


結果と考察

1. Metoclopramide へのメチレンフェノキシ基の導入

消化管運動亢進作用と制吐作用の指標として、それぞれモルモット摘出回腸収縮作用と D_2 親和性を調べた。ベンゼン環上の置換基の変換では、一置換ベンズアミド誘導体がモルモット回腸収縮作用に選択性を有することが明らかとなった。次に、一置換ベンズアミド誘導体の中で、比較的回腸収縮作用の強かった

アルコキシ基や水酸基を置換基として選択し、それらの多置換体を評価したところ、パラ位にアルコキシ基を有する化合物 **5**, **7**, **8**, **9** でモルモット回腸収縮作用が強くなり、又、D₂ 親和性は、メタ位かパラ位にのみアルコキシ基を有する **5**, **6**, **8**, **9** で強くなることが明らかとなった。一方、**1** と同様の置換様式を有する化合物 **10** は、D₂ 親和性を示さず、強い回腸収縮作用のみを示した。このように、ベンゼン環の置換様式の変化が、モルモット回腸収縮作用と D₂ 親和性の発現に大きく影響し、この部位が **2** において作用発現の必須部位となっていることが明らかとなった。



- 5:** R¹=3-OMe, R²=4-OMe, R³=H
6: R¹=3-OMe, R²=5-OMe, R³=H
7: R¹=2-OMe, R²=4-OMe, R³=H
8: R¹=3-OEt, R²=4-OEt, R³=H
9: R¹=3-OMe, R²=4-OMe, R³=5-OMe
10: R¹=2-OMe, R²=4-NH₂, R³=5-Cl

ベンゼン環の置換を3, 4, 5-三置換ベンゼンに固定した末端アミノ基の変換において、回腸収縮作用は、置換基の大きさに伴って減少した。メチレンフェノキシ基のエーテル結合からアミド結合又はエステル結合への変換、あるいはアミノエトキシ基の置換位置の変換を行ったところ、いずれの場合においても、回腸収縮作用は減弱し、これら末端アミノ基の大きさやその位置に変化をもたらす構造変換が、モルモット回腸収縮作用や D₂ 親和性に影響することも明らかとなり、末端アミノ基も **2** の作用発現に深く関与していることが明らかとなった。

回腸収縮作用と D₂ 親和性の両方が強かった三つの化合物 (**5**, **8**, **9**) を選択し、マウスの腸管輸送能改善作用並びに犬のアポモルフィン誘発嘔吐抑制作用を用いて *in vivo* 試験での評価を行い、同じ用量 (10mg/kg) で両作用を示した **5** を開発候補化合物として選択した。

又、**5** の消化管運動亢進作用の作用メカニズムとして見つかったアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は、スクリーニング試験として使用したモルモット回腸収縮作用と良好な相関があり、**2** のモルモット回腸収縮作用は、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性に由来していたことが明らかとなった。更に、**5** のコンホメーション解析の結果、**5** には D₂ アンタゴニストである **1** とアセチルコリンエステラーゼ阻害剤である Donepezil の両方と良く重なる二つのコンホメーションが存在することが明らかとなり、**5** の二つの消化管運動亢進作用のメカニズムは、これらのコンホメーションに起因しているものと思われた。

選択した **5** (一般名: Itopride) は、1995年に承認され、現在臨床の場で使用されている。

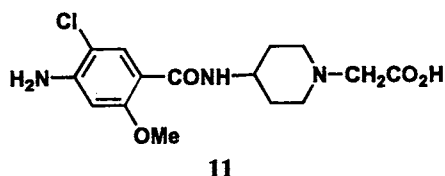
2. Metoclopramide の両性イオン化

犬を用いた消化管運動亢進作用と D₂ 親和性を用いて評価した。まず、単環系化合物では、消化管運動亢進作用は *N*-メチル体に比べ、メチレン鎖が 1-3 の両性イオン型化合物の作用が強く、その強さは 1 個のメチレン鎖を有する化合物 **11** のカルボキシル基の α 位へのメチル基の導入で作用は減少した。又、メチレン鎖の更なる延長によっても消化管運動亢進作用は減少し、塩基性窒素原子とカルボキシル基との距離が胃と腸の運動亢進作用に大きく影響することが明らかとなった。一方、D₂ 親和性は両性イオン化によって消失した。

次に双環状化合物においては、単環の場合とは対照的に、両性イオン型化合物は *N*-メチル体と同程度

かそれ以下の消化管運動亢進作用しか示さなかった。一方、D₂ 親和性に関しては、単環の場合と同様、両性イオン化により親和性の減少が認められた。又、双環状化合物で最も強い消化管運動亢進作用を示した化合物のベンゼン環を複素環へと変換したところ、消化管運動亢進作用も D₂ 親和性も消失し、両作用におけるベンゼン環部位の重要性が確認された。

更に、最も強力な消化管運動亢進作用を示した化合物 **11** の脳への移行性を、Cisapride と比較したところ、脳/血漿中濃度比には約 100 倍の開きがあり、両性イオン化により脳への移行性が減少することを示唆する結果が得られた。

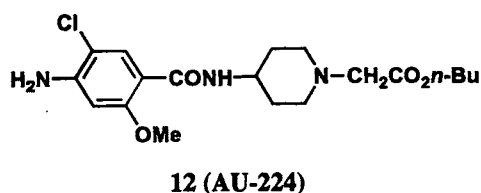


化合物 **11** の消化管運動亢進作用が、選択的な 5-HT₄ アントゴニストである SB 207266 によって阻害されたことから、化合物 **11** の消化管運動亢進作用のメカニズムとして、5-HT₄ アゴニスト作用の関与が示唆された。そこで、単環系及び双環状両性イオン型化合物の 5-HT₄ アゴニスト作用を測定したところ、単環系化合物と双環状化合物の消化管運動亢進作用と 5-HT₄ アゴニスト活性との間にはある程度の相関が認められた。

そこで、両性イオン型化合物の単環系化合物と双環状化合物の 5-HT₄ アゴニスト活性の違いをコンホメーション解析の結果から考察した。López-Rodríguez らによって提唱された 5-HT₄ 受容体のファーマコフォアモデルと単環系及び双環状両性イオン型化合物の推定活性コンホメーションを比較して、単環系及び双環状両性イオン型化合物の 5-HT₄ アゴニスト活性の違いを考察したところ、化合物 **11** は 5-HT₄ 受容体のファーマコフォアモデルに近いコンホメーションを有していた。しかしながら、*endo*-双環状化合物は、ベンゼン環中心と末端塩基性窒素原子との距離が、5-HT₄ 受容体のファーマコフォアモデルと比較してかなり短く、このことが *endo*-双環状化合物の弱い 5-HT₄ アゴニスト作用の原因と考えられた。一方、*exo*-双環状化合物や化合物 **11** のカルボキシル基の α 位にメチル基を有する α-メチル体が、化合物 **11** と類似したコンホメーションを有していたにもかかわらず、化合物 **11** に比べて弱い 5-HT₄ アゴニスト活性を示した原因として、ベンズアミドのカルボニル基と同じ側に存在する *exo*-双環状化合物の架橋鎖や α-メチル体の α-メチル基が、5-HT₄ 受容体とリガンドの結合において立体障害になっている可能性が示唆された。

最も消化管運動亢進作用が強かった化合物 **11** が経口投与時に十分な作用を示さなかったことから、そのエステルプロドラッグ体を検討した。

ダブルエステルタイプやベンジルエステル体、更に官能基を持ったアルキルエステル体は、いずれも消化管運動亢進作用や化学的な安定性の面で問題があった。メキシエチルエステル体は好ましい薬理作用を示したが、加水分解に対して耐性のある結果となった。直鎖状あるいは分枝鎖状アルキルエステル体の中で、最も強力な消化管運動亢進作用を示し薬理的にも薬動力学的にも好ましいプロフィールを有して

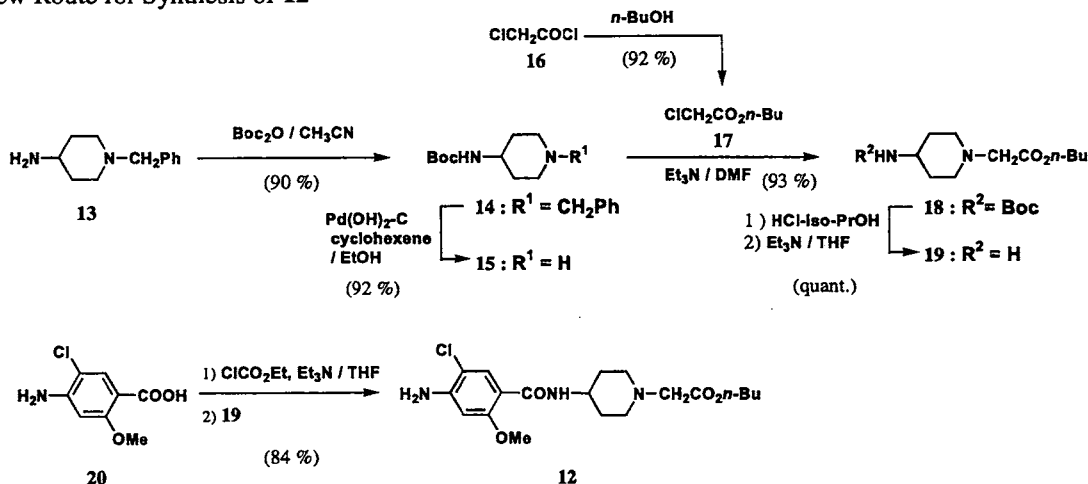


いた*n*-ブチルエステル体(12)を開発候補化合物として選択した。選択した化合物12(コード番号:AU-224)は、現在、第1相臨床試験中である。

3.AU-224の新規合成法の開発

開発化合物として選択した化合物12の最初の合成法は、多種類の両性イオン型化合物やプロドラッグ体の合成には便利な合成法であったものの、この合成法を用いた場合、ブチルエステル体(12)の全収率は14%と低く、しかも、工程数も9工程と長く、12を合成するには効率が悪いものであった。そこで、新たな合成法を検討し、butyl 4-amino-1-piperidineacetate(19)を鍵中間体とする合成法を開発した。これにより、12を短工程(6工程)で、しかも全収率65%の高収率で合成することが可能となった。又、この合成法は、12の大量合成にも適用可能であり、工業的な12の合成にも利用できる効率のよい合成法であった。

A New Route for Synthesis of 12



学位論文審査結果の要旨

消化管運動亢進剤・制吐剤である metoclopramide (1) をリード化合物として、従前とは異なる新しい構造変換による新規医薬品の開発を行い、以下の成果を得た。

- 1の作用発現部位であるベンズアミド基とアミノアルキル基との間にメチレンフェノキシ基を導入した化合物をデザインし、D₂アンタゴニスト作用に加えてアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つ新規な上部消化管運動亢進剤 itopride (2) を開発した。
- 1の末端アミノ基へカルボキシルアルキル基を導入して分子の両性イオン化を図り、アルキルアミノ基の環化と組み合わせることで、選択的な5-HT₁アゴニスト作用を持つ中枢性の副作用のない上部並びに下部消化管運動亢進剤(3) (AU-130) を開発した。
- 3の経口活性向上のためプロドラッグ化を検討し、中枢神経系、循環器系、消化器系の副作用の少ない新規な上部並びに下部消化管運動亢進剤となるブチルエステル体(4) (AU-224) を開発した。
- 4の実用的な合成法を開拓した。

ここに開発された2は現在臨床の場で使用され、4は第1相臨床試験中である。

以上の成果はドラッグデザインの新しい方法論の開拓並びに新しい作用機序の発見の面から医薬品化学への寄与は大きい。よって、本論文は博士(薬学)論文に値するものと判定した。