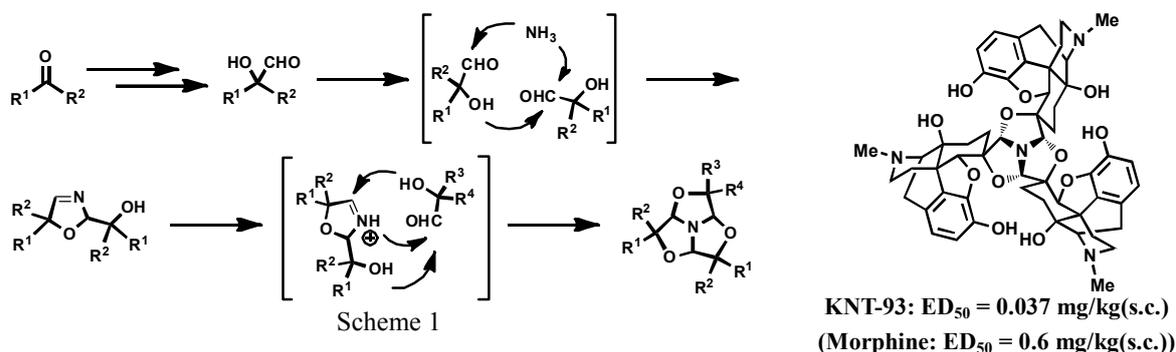


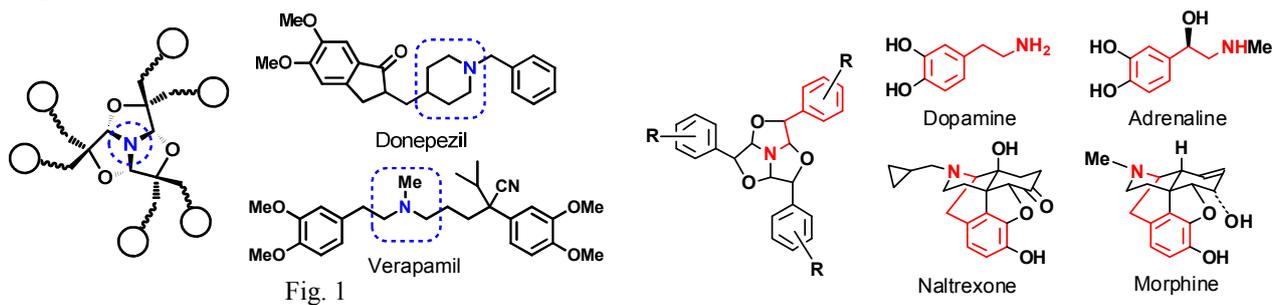
1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有する  
ホモ、ヘテロトリマーの選択的合成と創薬への応用

北里大院薬 ○和田 直久、藤井 秀明、根本 徹、平山 重人、  
今出 慧海、古谷野 浩治、長瀬 博

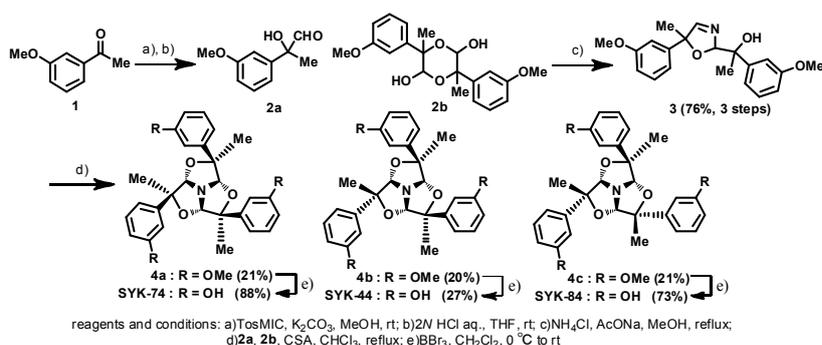
近年、薬物受容体がダイマー、オリゴマーとして存在することが報告されており<sup>1)</sup>、これらの受容体やその薬理活性を研究するためにツイン薬やトリプレット薬が有用なツールとなると期待されている。これまでトリプレット薬については合成法が無かったためにほとんど報告されていなかったが、最近当研究室において1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格を有するトリマーの一般合成法を確立し (Scheme 1)<sup>2)</sup>、これを用いて合成した **KNT-93** がモルヒネの約 20 倍の鎮痛活性を有することを見出した。



このように、1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格はトリプレット薬の合成において有用であることが確認されたが、今回我々はさらに化合物ライブラリーとしての有用性に着目した。すなわち、ブロックバスターである既存薬の構造の多くは中央に窒素原子を有し、側鎖に芳香環やそれに相当する骨格を有しており、又、1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格も中央に窒素原子を有しているため、トリマーの側鎖に単純な芳香環を配置するだけで既存薬に類似したドラッグライクな構造となることが期待される (Fig. 1)。そこで、本骨格を有するトリマーは様々な受容体に対してヒット率の高いドラッグライクな化合物ライブラリーとして活用できると考え、オピオイド受容体を例にとり化合物ライブラリーとしての有用性を検討した。

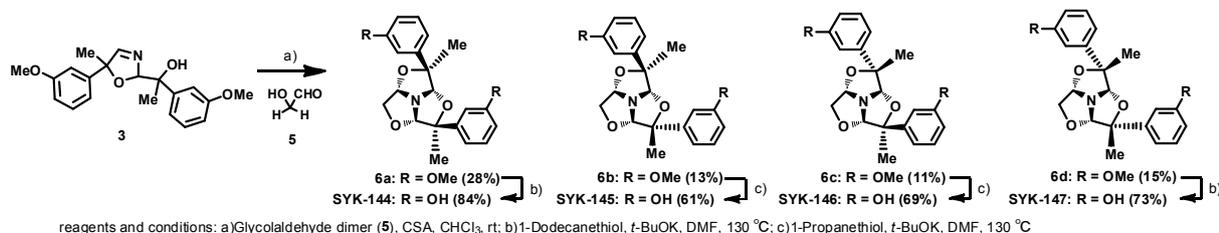


まず、オピオイド化合物を含む一般的な神経伝達物質の構造中にはフェネチルアミン単位が多く見られるので (Fig. 2)、1,3,5-トリオキサアザトリキナン骨格中の窒素がフェネチルアミン単位の一部となったホモトリマーの合成を行った。すなわち、ケトン **1** を出発物質として、TosMIC を用いて  $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒド **2a** およびヘミアセタールダイマー **2b**



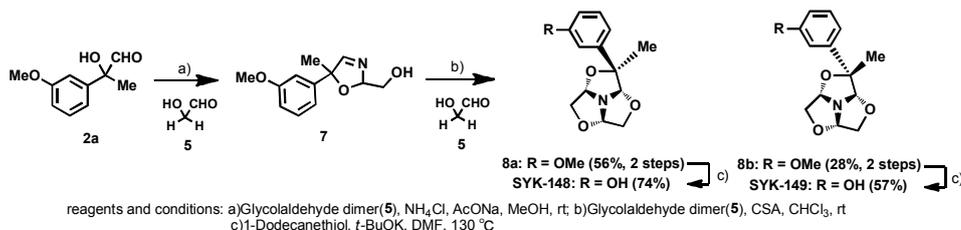
の混合物を得た後、塩化アンモニウム、酢酸ナトリウム存在下メタノール中で還流し、オキサゾリンダイマー**3**を得た。そして、オキサゾリンダイマー**3**を $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒド混合物**2a**、**2b**と共に酸性条件下で反応させることでホモトリマー**4a-c**が得られた (Scheme 2)。これらのホモトリマーのアニソール部位を脱メチル化してオピオイド受容体結合試験を行ったところ、**SYK-44**が期待通りにオピオイド $\mu$ 受容体に結合した ( $K_i(\mu) = 652 \text{ nM}$ )。

次に、**SYK-44**の一部の芳香環を取り除きキャップ構造としたヘテロトリマーの合成を行った。オキサゾリンダイマー**3**を Scheme 2と同様に合成した後、オキサゾリンダイマー**3**に対してグリコールアルデヒド**5**を酸性条件下で反応させることでキャップ構造を1つ有するヘテロトリマー**6a-d**が得られた (Scheme 3)。



Scheme 3

また、 $\alpha$ -ヒドロキシアルデヒド**2a**に対してグリコールアルデヒド**5**を反応させることで重要中間体であるオキサゾリンヘテロダイマー**7**が得られ、さらにグリコールアルデヒド**5**を酸性条件下で反応させることによってキャップ構造を2つ有するヘテロトリマー**8a**、**8b**を得た (Scheme 4)。



Scheme 4

その他にも、種々のアセトフェノン誘導体を出発物質としてホモトリマーやキャップ構造を有するヘテロトリマーを合成し、合計 38 化合物に関してオピオイド受容体結合活性試験を行ったところ、 $K_i$ 値が数~数十 $\mu\text{M}$ で結合するものが4化合物、数百 $\text{nM}$ で結合するものが4化合物、数 $\text{nM}$ で結合するものが1化合物得られた。一般の一次スクリーニングでは $\mu\text{M}$ オーダーで結合すればヒットとみなしており、ヒット率は0.1%未満であることを考慮すると、我々の合成したホモ、ヘテロトリマーはオピオイド受容体に対して24%という非常に高いヒット率でヒット化合物が得られており、質の高い化合物ライブラリーとなっていることが示唆された。今後さらに多様なホモ、ヘテロトリマーを合成することで、オピオイド受容体だけでなく一般のGPCRに対しても適用可能な化合物ライブラリーになると考えている。

また特に親和性の高かった**SYK-146**は $\kappa_1$ 選択的リガンドの標準薬である**U-50,488H**と同等の高い $\kappa$ 選択性と親和性を有していた ( $K_i(\text{nM}) = 6.093 (\kappa), >1000 (\mu), >1000 (\delta)$ )。 **U-50,488H**を代表とする既存の $\kappa_1$ リガンドは構造がフレキシブルであったために受容体結合時の立体配座予測が困難であり、これまで多くの研究が行われたが $\kappa_1$ 受容体の三次元ファーマコフォアの解明には至らなかった。一方で我々の見出した**SYK-146**は構造が非常にリジッドであるため、立体配座予測が容易であり、従って今後 $\kappa_1$ 受容体の三次元ファーマコフォアを解明する重要なツールになると期待している (Fig. 3に**SYK-146**、**U-50,488H**の構造と重ね合わせの図を示した)。

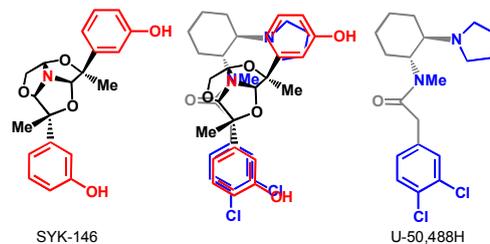


Fig. 3

## References

- 1) Rios, C. D.; Joran, B. A.; Devi, L. A. *Pharmacology & Therapeutics*, **2001**, *92*, 71-87.
- 2) Nagase, H. *et al.*, *Organic Letters*, **2009**, *11*, 539-542.