総合論文

セロトニン 5-HT₃ および 5-HT₄ 受容体に親和性を有する 含窒素ヘテロ環アミド化合物—消化管運動促進剤および制 吐剤の開発—

賀 登 志 朗*・森 江 俊 哉*・藤 原 巖*・吉 田 直 之*

Nitrogen-containing Heteroalicycles with Serotonin 5-HT₃ and 5-HT₄ Receptor Binding Affinities—Development of Gastroprokinetic and Antiemetic Agents—

Shiro KATO*, Toshiya MORIE*, Iwao FUJIWARA* and Naoyuki YOSHIDA*

Gastrointestinal motility dysfunctions entailed in non ulcer dyspepsia, gastroparesis and reflex oesophagitis are known to be effectively treated with the gastroprokinetic agents *e.g.* metoclopramide and cisapride. The mechanism of gastroprokinetic action is accepted to be correlated with agonistic activity at 5-HT₄ receptor. Metoclopramide and cisapride concurrently have dopamine D₂ receptor antagonistic activity, which is responsible for unfavorable side effects such as extrapyramidal symptoms and central nervous system depression. To obtain gastroprokinetic agents with more potent and selective than metoclopramide, 4-amino-*N*-[(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-5-chloro-2-methoxybenzamide was designed and prepared. As a result of structure-activity relationship studies, mosapride was identified as a novel gastroprokinetic agent. As an extension of this project, the *N*-(1-benzyl-4-methylhexahydro-1,4-diazepin-6-yl)benzamides and carboxamides were evaluated for 5-HT₃ receptor antagonistic activity, and DAT-582 was selected as an optimal compound. DAT-582 was exhibited to be highly effective for the blockade of chemotherapy-induced nausea and emesis.

Key words: Mosapride, DAT-582, Gastroprokinetic agent, Antiemetic agent, 5-HT₄ Receptor agonist, Dopamine D₂ receptor antagonist, 5-HT₃ Receptor antagonist

1. 消化管運動促進剤モサプリド(セロトニン-4受容体作動薬)の創薬

1.1. はじめに

消化器系疾患を大別すると、消化性潰瘍や癌等に代表される器質的疾患と、器質障害がほとんど認められないにもかかわらず胃もたれ、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満感などの消化器症状を有する慢性胃炎(Non Ulcer Dyspepsia)や胃切除症候群のような機能的疾患¹⁾とに分類される。近年の研究から、これらの機能的疾患の原因

として消化管の運動機能の低下が関与していることが明らかにされ²⁾、この低下した運動機能を高めることによって症状を軽減する薬剤すなわち、消化管運動促進剤が注目されるようになった。臨床の場で用いられている消化管運動促進剤の1つに、ベンズアミド系化合物メトクロプラミド(図1)³⁾がある。この薬剤は明確な効果を示すけれど、脳内のドーパミン D₂ 受容体遮断作用に起因する錐体外路症状などの中枢神経系副作用やプロラクチン過剰分泌による女性乳房化などの内分泌系副作用が出現することから、副作用の少ない新しいタイプの薬剤が待ち望まれていた。また研究開始当時(1985年)開発中であったシサプリド(図1)⁴⁾は、メトクロプラミドに比べ消化管運動促進作用は格段増強したが、ドーパミン D₂ 受容体遮断作用に基づく副作用の完全な分離には到っていなかった(1989年に上市)。以上のような背景のもとで、我々はメトクロプラミドの欠点を改善した新し

本論文を千葉大学名誉教授日野亨博士の古希をお祝いして献呈いたします。

* 大日本製薬株式会社創薬研究所

()
* Discovery Research Laboratories, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd. ()
()

Fig. 1

い消化管運動促進剤を求めて探索研究に着手した。

1.2. 新規アミンの創製⁵⁾

この研究をスタートするにあたりまず新規アミンの創製から始めた。多くの受容体に親和性を持つメトクロプラミドの作用の選択性を出すため、メトクロプラミドのジエチルアミノエチル基のコンフォメーションを固定化するために6員環に環化させ、加えて中枢への移行を最小限に抑える目的で、環内にヘテロ原子を導入することにした。具体的には、シサプリドのアミン部分の構造解析や分子モデリングの結果から、酸素原子を含むモルホリン環を持つ新規アミン(1)を考案した(図2)。

このアミン(1)から合成した新規安息香酸アミド(2, 図3)とメトクロプラミドとの薬効を比較検討した。研究を開始した当時、胃運動促進の詳細な作用機序は不明であったので、合成した化合物の薬効評価の方法としては、ラットまたはマウスを用いた胃排出試験法(gastric emptying)⁶⁾を用いた。すなわち、合成した化合物の経口投与60分後に試験食(液体物: フェノールレッド含有メチルセルロース溶液, 固形食; レジンペレット)を投与し、一定時間後に胃内に残存するフェノールレッド量

またはレジンペレット数を測定し、コントロール群と比較することにより胃排出率を算出した。また、ドーパミン D₂ 受容体遮断作用の評価は、犬を用いたアポモルヒネ誘発嘔吐に対する拮抗作用⁷⁾および脳のドーパミン D₂ 受容体結合試験⁸⁾を行った。表1に示したように、安息香酸アミド(2)はメトクロプラミドよりも胃排出促進作用は増強されているにもかかわらず、ドーパミン D₂ 受容体拮抗作用は非常に弱いことが分かった。そこでモルホリン環を持つベンズアミド(2)をリード化合物に選び、構造活性相関を行って最適化を計った。

1.3. 化合物の合成

アミン(1)は、既知化合物(3)⁹⁾の塩素原子をアミノ基に変換する方法で合成した。また市販のエポキシ体(4)とエタノールアミン(5)から生成する中間体(6)を濃硫酸で処理すると、脱水閉環と脱保護とが同時に起こり、目的のアミン(1)が短工程で収率よく得られた⁵⁾。アミン(1)と種々の置換安息香酸との縮合反応を行い、各種アミド体を合成した^{10,11)}。2-メトキシ体以外の2-アルコキシ誘導体(A)は、2をフェノール体(12)に誘導した後、再び種々アルキル化することで合成した(図3)¹²⁾。モルホリン環4位に種々の置換基を持つアミン(B)は、1のアミノ基の保護、脱ベンジル化の後、置換基を導入し、脱保護を行うことで得た。それぞれのアミンは安息香酸と縮合することで安息香酸アミド体(C)に導いた¹⁰⁾。また、2を接触還元すると脱ベンジル化と共に脱塩素化が同時に起こり、この化合物をアセチル化(7が生成)、塩素化、続く酸加水分解を行って合成した8に置換基を導入するC合成の別ルートも見いだした(図4)¹³⁾。

1.4. 構造活性相関

安息香酸アミド(2)のベンゼン環の置換基について構造活性相関を検討したところ、2位にメトキシ基、4位に

Fig.2 Design of 2-aminomethyl-4-benzylmorpholine (1).

Table 1 Pharmacological data for 4-amino-*N*-[(4-benzyl-2-morpholinyl)methyl]-5-chloro-2-methoxybenzamide (2) and metoclopramide.

R	Gastric Emptying (%)					Apomorphine-Induced Emesis dog 3.0 mg/kg, p.o. (%)	Binding Affinity IC ₅₀ (nM)
	semi-solid meal (mg/kg, p.o.)		solid meal (mg/kg, p.o.)				
	rat		mouse		rat		
	2.0	5.0	2.0	5.0	5.0
2	26 **	35**	46**	68**	70**	4	>1000
-CH ₂ CH ₂ NEt ₂ (metoclopramide)	21*	26*	20*	28**	23	100	480

A statistically significant difference from the control group; *, $p < 0.05$, **, $p < 0.01$ (Duncan's multiple range test).

Fig. 3 Synthesis of 2-aminomethyl-4-benzylmorpholine and benzamide derivatives.

Fig. 4 Synthesis of morpholinylbenzamide derivatives.

アミノ基, 5 位に塩素原子を持つ化合物の活性が最も強く, これら置換基の存在は強い胃排出促進作用を示すためには必須であることが分かった⁵⁾。さらに, 2-メトキシ基のメチル基を種々の置換基に変換したところ, エチル, プロピル, ブチル基などに活性の増強が認められた。

他の詳細な薬効評価の結果, これらの化合物の中から 2 位の最適置換基としてエトキシ基が選ばれた。次にモルホリン環 4 位すなわち N の置換基に関して検討した。ベンジル基をアルキル基に変換しても大部分の化合物は強い活性を示した。また, ベンジル基に置換基を導入す

ると全般的に活性は増強され、特に4位塩素、2位フッ素、4位フッ素誘導体の活性はかなり増強した。また、これらすべての化合物は2同様、ドーパミンD₂受容体拮抗作用は非常に弱かった¹¹⁾。これら活性の強い化合物群の中から詳細な薬理学的評価、安全性および薬物動態等が検討され、最終的に4-フルオロベンジル基を持つ化合物(9)が最終的に選択され(モサプリド)、クエン酸として開発された(商品名; ガスモチン、図5)。

Fig. 5

1.5. 光学異性体の合成と薬理作用¹⁴⁾

モサプリドはモルホリン環上の不斉炭素に起因する2種の光学異性体が存在し、この光学異性体は以下の方法で合成した。4-フルオロベンズアルデヒドと2-アミノエタノールから得られた10を用い、文献既知^{9a)}のモルホ

リン環合法で2-クロロメチル体(11)を合成した。11を2-ヒドロキシメチル体(12)に変換した後、12をトシル化した13を光学活性な*N*-(*p*-トルエンスルホニル)グルタミン酸(TGA)で光学分割し、それぞれの活性体を得た。分割したトシル体から光学活性なアミノ体(14)を経て光学活性なモサプリドを合成した(図6)。絶対立体配置は次の方法で決定した^{14a)}。市販の(*S*)-ベンジルグリシジルエーテルとナトリウム2-アミノエチルスルファートの立体選択的反応で得られる15を脱ベンジル化、続いて塩化4-フルオロベンジルで処理して(*R*)-12を得た。(*R*)-12から誘導したトシル体と分割法で得られたトシル体とを比較することで、(-)の旋光度を示す化合物の立体配置が*R*であると決定した(図7)。次に、効率的な不斉合成法を検討した^{14b)}。すなわち、大量に入手可能なC-3キラルビルディングブロックである光学活性なエピクロロヒドリンを出発原料に選び、4-フルオロベンジルアミンと反応させた。文献通り¹⁵⁾エポキシ基のメチレン部分でアミノ基は反応し、開環体(16)が収率よく得られた。16を臭化プロモアセチルと反応、続くナトリウムメトキサイドで処理することでモルホリン環に閉環した17が得られた。17を還元し、生成した化合物

Fig. 6 Optical resolution of optical isomers of mosapride.

Fig.7 Stereoselective synthesis of optically active morpholine derivative.

Fig.8 Asymmetric synthesis of 2-aminomethyl-4-(4-fluorobenzyl)morpholine.

Table 2 Serotonin 5-HT₄ receptor agonistic activity of mosapride and its enantiomers.

Compound ^a	5-HT ₄ agonistic activity ^b (EC ₅₀ , nM)
9	74.2 (53.2—104.4)
(S)-(-)-9	58.5 (38.9—96.2)
(R)-(+)-9	85.9 (58.2—139.0)

^aEach compound was used as citric acid salt.

^bPotency of compound on the basis of enhancement of the electrically evoked contractions in isolated guinea-pig ileum. The EC₅₀ value for each compound represents the concentration causing 50% enhancement. The 95% confidence limit is indicated in parentheses.

の塩素原子をアミノ基に変えて、光学活性アミンを合成した(図8)。

モサプリド(9)および両光学異性体の薬理活性として、モルモット摘出回腸の経壁電気刺激誘発収縮に対する作

用(後述のセロトニン(5-HT₄)受容体刺激作用)を検討した。その結果、モサプリドおよびその両光学異性体は、ほぼ同程度の活性であることが分かった(表2)^{14a)}。

1.6. 含窒素ヘテロ環アミドの合成と薬理作用¹⁶⁾

モルホリン環の酸素原子を硫黄原子、窒素原子、炭素原子に変えたチオモルホリン環、ピペラジン環、ピペリジン環をアミン部分に持つ安息香酸アミド体(D)およびアミドの結合位置をヘテロ環内窒素原子のβ位からα位に変えた化合物(E)の活性について検討した(図9)。Dタイプの化合物は、文献既知の化合物¹⁷⁾から誘導したそれぞれのアミンを用いて合成した(図10)。一方、Eタイプの各種アミン(22a-d)は、対応するクロロメチル体(18a-d)¹⁸⁾とアジ化ナトリウムとの反応後、生成するアジド体の還元で合成しようとしたところ(図11)、実際は目的とするアジド体(20a-d)と一緒にアジリジニウム中間体(19a-d)のpath bを経て7員環に環拡大したと考えられる化合物(21a-d)が、Xの種類により異なる割合で生成した。すなわち、モルホリン環(X=O)およ

Fig.9 Design of new benzamide derivatives.

Fig.10 Synthesis of tetrahydrothiazine, piperazine, and piperidine derivatives.

Fig. 11 Reaction of chloromethylheteroalicycles with NaN₃.

びピペラジン環(X=N)では6員環化合物が主生成物であるのに対し、ピペリジン環(X=C)では7員環化合物が主生成物になり、チオモルホリン環(X=S)はほぼ同じ比率であった(表3)。このようにXの種類によって6員環化合物と7員環化合物との生成比が異なった理由を考察するため、アジリジニウム中間体(19a-d)の構造を最適化し、フロンティア電子密度(LUMO)を求めた(表4)。その結果、7員環化合物の生成比とアジリジニウム中間体のメチン炭素の電子密度 $fr(2)$ とが相関していることが分かった。また出発原料(18a-d)の構造を同様に最適化し、フロンティア電子密度[$fr(1)$ と $fr(2)$]を求め、アジリジニウム中間体のフロンティア電子密度[$fr(1)$ と $fr(2)$]と比較したところ、アジリジニウム中間体の方の電子密度が高いことが分かった(表5)。従って、求核剤アジドアニオンはクロロメチル体よりもアジリジニウム

Table 3 Ratios of six-membered products (20a-d) and seven-membered products (21a-d).

Starting Materials	X	20a-d : 21a-d ^a
18a	O	68 : 32
18b	S	44 : 56
18c	NMe	85 : 15
18d	CH ₂	38 : 62

^aDetermined by HPLC analysis.

Table 4 Frontier electron densities [$fr(n)$] for the aziridinium intermediates 19a-d and the formation ratio (20 : 21).

Compds ^a	X	$fr(1)$	$fr(2)$	20 : 21
19c	NMe	0.3316	0.2518	85 : 15
19a	O	0.3195	0.2690	68 : 32
19b	S	0.2738	0.3008	44 : 56
19d	CH ₂	0.2175	0.3509	38 : 62

^aArranged by the ascending order of the seven-membered ring product 21.

Table 5 LUMO frontier electron densities [$fr(n)$] for 18a-d and 19a-d.

X		$fr(1)$	$fr(2)$
O	18a	0.0038	0.0062
	19a	0.3195	0.2690
S	18b	0.0036	0.0064
	19b	0.2738	0.3008
NMe	18c	0.0034	0.0058
	19c	0.3316	0.2518
CH ₂	18d	0.0043	0.0022
	19d	0.2175	0.3509

中間体に対する反応性の方が大きいものと考えられ、この結果からこの求核反応はアジリジニウム中間体を經由していると考えられる^{16a)}。

アミン体(22a-d, 23a-d)は、20a-d および 21a-d から得られた(図11)。それぞれのアミンから対応するベンズアミド体を合成し、前述の胃排出促進作用を調べたところ、モサプリドのようなタイプDの化合物の活性が最も強いことが分かった。7員環化合物のアミド体はタイプDに比べ少し作用の減弱が認められたのに対し、タイプEの活性はかなり減弱した。各タイプ内でのXの違いによる活性に大差はなく、タイプDではいずれの化合物も強い活性を示した。

1.7. モサブリドの薬理作用

ガスモチン(クエン酸モサブリド)の薬理学的特徴を簡単に述べる。1)シサブリドと同程度の強い消化管運動促進作用を有する。2)ドーパミン D₂ 受容体拮抗作用(受容体結合試験, IC₅₀; >10000 nM)がないことから, 錐体外路症状などの中枢神経系副作用やプロラクチン過剰分泌による内分泌系の副作用を誘発しにくい。3)最近シサブリドの副作用として問題になっている心臓への作用(QT延長)はない。なお, それぞれの薬理作用の詳細については, 文献を参考にいただきたい¹⁹⁾。

1.8. 作用機序

メトクロプラミドの研究から消化管運動促進作用は, 消化管内在コリン神経終末からのアセチルコリン(ACh)の遊離促進によるものと考えられている。このAChの遊離促進に関する受容体は1980年後半から1990年前半に新しく見いだされたセロトニン(5-HT)受容体である5-HT₃受容体の遮断作用か, 5-HT₄受容体の刺激作用によるものではないかとの報告がだされた²⁰⁾。その後の5-HT受容体の選択的なアゴニスト(ある生理活性を示す物質; 作動物質)やアンタゴニスト(受容体とは結合するが, 自ずからは何ら作用を示さず, アゴニストの作用を遮断する物質; 拮抗物質)を用いた研究などから, モサブリドを含めた消化管運動促進剤は5-HT₄受容体を刺激することにより, AChの遊離促進を介し, 消化管運動を賦活することが分かった。モサブリドは5-HT₄受容体の刺激作用(受容体結合試験, IC₅₀; 113 nM)および, 5-HT₃受容体の非常に弱い遮断作用(受容体結合試験, IC₅₀; 1380 nM)を示す以外, 他の受容体への親和性はなく, モサブリドの薬理作用が5-HT₄受容体を介した機序であることは明らかである²¹⁾。

2. 制吐剤 DAT-582(5-HT₃ 受容体拮抗剤)の開発

2.1. はじめに

1980年後半, シスプラチンなどの抗癌剤で誘発される悪心・嘔吐の抑制に, グラニセトロンやオンダンセトロン(図12)を代表とする前述した5-HT₃受容体の選択的拮抗剤が有効であると報告された²²⁾。そこで我々は, モサブリドが非常に弱いながら5-HT₃受容体拮抗作用を示すことに注目し, モサブリド探索時に合成した各種化合物の5-HT₃受容体拮抗作用を再評価した。評価方法としては, 2-メチルセロトニンで誘発される徐脈(von Bezold-Jarisch reflex)の拮抗作用²³⁾や脳の5-HT₃受容体結合試験²⁴⁾を指標とした。その結果, アミン部分がヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環を持つベンズアミド(24, 図12)が強い5-HT₃受容体拮抗作用を示した²⁵⁾。そこ

Fig. 12

で, この24をリード化合物として構造活性相関を検討し, 抗癌剤誘発嘔吐に対する制吐剤としての候補化合物を選択することにした。

2.2. 6-アミノ-1-ベンジル-4-メチルヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピンの合成

24のアミン部である6-アミノ-1-ベンジル-4-メチルヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン(23c)は, 前述したようにピペラジン体(18c)の環拡大反応で低収率ながら得られた化合物である^{16a)}。そこで選択的に23cを合成する方法について検討した。これまで6位にアミノ基を持つヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環の合成法は全く報告されていなかった。そこで最初, 既知化合物(25)²⁶⁾から誘導した26の6位水酸基のアミノ基への変換を試みた。すなわち, 26を光延反応に付したところ, 目的とする7員環化合物(27)は全く得られず, 縮環した6員環化合物(28)のみしか得られなかった。28は29aから生成したと考えられるアジリジン体(29b)を経て生成したものと思われる(図13)²⁷⁾。次に環構築に主眼をおいた23cの合成ルートを種々検討した。Bierらは30を用いたヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環の合成法を報告していたので²⁸⁾, 30と*N*-ベンジル-*N'*-メチルエチレンジアミン(31)²⁹⁾との反応を検討したところ, 6-ニトロ体(32)が収率よく得られた。32のヒドロキシメチル基は強アルカリで処理することで容易に脱離し, 生成した33のニトロ基を還元することで目的とするアミン(23c)が合成できた。この反応の工程数は短いものの, 32および33が不安定であるため, 全収率は満足いくものではなかった(図14)²⁷⁾。次の方法として, 31とデヒドロアラニン体(34)³⁰⁾との反応で得られた35の閉環反応を検討した。35のエステルを-78℃でDIBAL-H還元してアルデヒド体(36a)と

Fig. 13 Mitsunobu reaction of 1,4-dimethyl-6-hydroxyhexahydro-1,4-diazepine (26).

Fig. 14 Synthesis of 1-benzyl-4-methylhexahydro-1,4-diazepine ring (1).

し、続いて 36a の分子内反応で生成するイミニウム体 (36b) を水素化ホウ素ナトリウムで再度還元すると、目的のアミン誘導体 (37) が収率よく得られた (図 15)³¹⁾。このように、我々はアミノ基の分子内アルキル化反応を用いた新規なヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環の構築法を見いだすことができた。

2.3. 構造活性相関

前述の方法で合成したアミンを用い、ヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環内の窒素原子に種々の置換基を持つ化合物および、カルボン酸部分を種々変換した化合物を合成し、構造活性相関を検討した。その結果、カルボン酸

Fig. 15 Synthesis of 1-benzyl-4-methylhexahydro-1,4-diazepine ring (2).

部分としては、24 の 4 置換ベンゼン以外にも 1*H*-インダゾール環を持つ化合物も強い 5-HT₃ 受容体拮抗作用を示した。また、アミン部の置換基としては、ベンジル基にフッ素原子やメチル基を導入した化合物が強い活性を示した³²⁾。次に強い活性を示した化合物のフェレット (嘔吐実験で用いられるイタチ科の動物) を用いたシスプラチン誘発嘔吐の抑制作用など他の詳細な薬効評価を行った結果、最終的に 38 (図 16) が最適化合物として選択された³³⁾。

Fig. 16

2.4. 光学活性体の合成と薬理作用

2.4.1. 光学活性体の分離と薬理作用

38 の光学活性体の 5-HT₃ 受容体拮抗作用を調べるために、38 のアミン (39) を光学活性体に分割する方法を種々検討した (図 17)。その結果、39 とモッシャー試薬との反応で合成したジアステロマー混合物 (40) をシリカゲルカラムで分離した後、酸加水分解することで、非常に低収率ではあるが光学活性なアミンを得ることができた。この光学活性なアミンと 1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 (41)³⁴⁾ との縮合反応で 38 の光学活性なアミド体

Fig. 17 Optical resolution of 39.

Table 6 Effect on the Bezold-Jarisch reflex in rats and on cisplatin-induced emesis in ferrets.

Compd	von Bezold-Jarisch Reflex ED ₅₀ (95% C. L.)	Cisplatin-induced Emesis ED ₅₀ (95% C. L.)
	μg/kg, i.v.	μg/kg, i.v. × 2
38	0.30 (0.08—1.04)	24.5 (0.6—95.2)
(<i>R</i>)-enantiomer	0.25 (0.08—0.77)	3.2 (1.0—11.0)
(<i>S</i>)-enantiomer	>1000	>1000

を合成し、5-HT₃ 受容体拮抗作用を調べた。表 6 に示す通り、S 体には活性はなく、R 体のみに活性があることが分かった³⁵⁾。以上の結果から、38 の R 体である DAT-582 が開発候補化合物として選択された(図 16)。次に DAT-582 の効率的な合成法を検討した。

2.4.2. ラセミ体 38 の優先晶出法による光学分割³⁶⁾

38 のラセミ体と光学活性体との融点、溶解度、赤外スペクトル、X 線回折図を測定したところ、融点は光学活性体の方が高く、溶解度はラセミ体の方が大きいのにに対し、赤外スペクトルと X 線回折図は全く一致した(表 7)。この結果は、ラセミ体(38)がラセミ混合物であることを示唆している。ラセミ体はそれぞれの光学活性体の相互の関係から、ラセミ混合物・ラセミ化合物・ラセミ

Table 7 Properties of *N*-[1-methyl-4-(3-methylbenzyl)hexahydro-1,4-diazepin-6-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide (38).

	Racemate	Optically Active Form
mp (°C)	141—144	163—164
Solubility ^a	37.55	16.16
IR Spectrum	Identical	
X-ray Diffraction Pattern	Identical	

^a mg/ml in acetone at 30 °C.

固体の 3 種に分類できる。この中で、ラセミ体がラセミ混合物の場合には、機械的分離法で光学活性体に分離することが可能である(優先晶出法)³⁷⁾。そこで、38 が優先晶出法で光学活性体に分割できるかを検討した。すなわち、ラセミ体(38)のアセトン飽和溶液に R 体の純粋な結晶を種として加え、生長させた結晶を分離し分析した結果、光学純度約 95% の R 体であることが分かった。続く濾液へのラセミ体の添加、S 体の接種による S 体の結晶生成、分離。この操作を繰り返すことで 38 は、それぞれの光学活性体に分割できた。最後に R 体結晶をまとめて再結晶し、光学純度ほぼ 100% の R 体を得た(表 8)。ラセミ体の中でも 90% 以上はラセミ化合物であり、38 が優先晶出法で光学分割できたことは、非常に幸運であったとしか言いようがない。

2.4.3. 光学活性体の不斉合成

ラセミ体(38)の分割では不必要な S 体が得られ、この S 体のラセミ化が成功

しなかったことから、R 体アミンの不斉合成法の検討を行った。最初に、前述した分子内アルキル化反応によるヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環構築法を用いた光学活性体の合成について述べる。デヒドロアラニン体(34)の光学活性な等価体として、D-セリンから合成できるアジリジン-3-カルボン酸エステル(42)を考えた。エチレンジアミン体(43)と 42 とを反応させ、生成した光学活性な付加体(44)を先と同様な条件下で反応を行うと、光学純度約 92% のアミン(45)が得られた(図 18)³⁸⁾。次に、L-セリンからの合成法を検討した。D-セリンと同様の方法で合成した 1-トリフェニルメチルアジリジン-3-カルボン酸メチル(46)をメチルアミドに変換し(47 生成)、1 位の置換基をベンジルオキシカルボニル基に変えた後、3-メチルベンジルアミンでアジリジン環の開環反応を行うと、C₃-N 開環体(48)のみが得られた。48 のアミド部分を還元し、生成したトリアミン体(49)をボラン・トリエチルアミンコンプレックスや水素化シアノホウ素ナトリウムのような還元剤存在下、室温でグリオキサルと反応させると、目的とする光学活性なアミン(45)が収率よく得られることが分かった(図 19)³⁹⁾。この L-セリンから新しいヘキサヒドロ-1,4-ジアゼピン環構築法を用いた光学活性アミンの合成ルートは、大量合成にも適応できる有用な方法である。

Table 8 Successive resolution by preferential crystallization of ($\pm$)-*N*-[1-methyl-4-(3-methylbenzyl)hexahydro-1,4-diazepin-6-yl]-1*H*-indazole-3-carboxamide (**38**)^a.

Run	($\pm$)- 38 added (g)	Seed	Time ^b (min)	Enantiomeric Excess ^c of the Solution (%ee)/Rotation	Amount of Crystals (g)	Rotation of Crystals	Enantiomeric Excess ^c (%ee)
1	-	(R)-(-)- 38	220	22.7/+	2.0	-	95
2	4.0	(S)-(+)- 38	210	19.4/-	4.6	+	92
3	4.6	(R)-(-)- 38	190	21.2/+	3.8	-	95
4	3.8	(S)-(+)- 38	205	21.0/-	3.9	+	95
5	3.9	(R)-(-)- 38	210	21.5/+	3.8	-	95
6	3.8	(S)-(+)- 38	220	16.4/-	5.0	+	90
7	5.0	(R)-(-)- 38	200	21.3/+	3.4	-	92
8	3.4	(S)-(+)- 38	215	21.2/-	3.9	+	94
9	3.9	(R)-(-)- 38	190	22.2/+	4.0	-	93
10	4.0	(S)-(+)- 38	220	21.4/-	4.0	+	95
11	4.0	(R)-(-)- 38	200	20.8/+	4.0	-	95

^aThe initial composition of the solution; ($\pm$)-**38** (10.0 g) in acetone (50 g). In all runs, 0.010 g of seed was added. ^bThe solution was left to stand at around 30 °C. ^cThe enantiomeric excess was determined on the basis of the chiral HPLC method.

Fig. 18 Synthesis of (*R*)-6-amino-1-methyl-4-(3-methylbenzyl)hexahydro-1,4-diazepine (**1**).

Fig. 19 Synthesis of (*R*)-6-amino-1-methyl-4-(3-methylbenzyl)hexahydro-1,4-diazepine (**2**).

3. おわりに

以上本論文では、古くから消化管運動促進剤として臨床の場で用いられているメトクロプラミドの作用の増強ならびに選択性(選択的 5-HT₄ 受容体作動薬; 5-HT₄ 受容体のみに結合し、この受容体特有の組織反応を引き起こす薬剤)を求めて探索を行い、新規なモルホリン環アミンを持つモサプリド(ガスモチン)の開発、それに続く抗癌剤誘発嘔吐に有効な制吐剤(5-HT₃ 受容体拮抗剤)である DAT-582 の開発について化学の視点にたってまとめてみた。ガスモチンは副作用の少ない有用性のある消化管運動促進剤として今秋上市予定であり、欧米でも現在臨床試験が行われている。DAT-582 は臨床後期まで進んだが、既存薬以上の有用性を見出すことができず、残念ながら中止となった。しかし、この研究はさらに発展し、DAT-582 以上の幅広い制吐スペクトラムを持つ AS-8112(5-HT₃ およびドーパミン D₂, D₃ 受容体拮抗剤)の発見に結びつき、この化合物は現在臨床試験に向けて進展中である⁴⁰⁾。一方、新規な消化管運動促進剤ならびに制吐剤の発見は 5-HT 受容体、特に 5-HT₃ および 5-HT₄ の生理学的役割の解明などに寄与したことを付け加えたい。最後に本研究は、我々の共同研究者だけにとどまらず弊社研究所の多くの方のご協力の結果の賜であり、ここに深く感謝いたします。

(平成 10 年 8 月 5 日受理)

文 献

- 1) D.G. Coli-Jones, *Lancet*, i, 576 (1988)
- 2) 原沢茂, 三輪剛, *消化器内科*, **10**, 441 (1989)
- 3) (a) R.M. Pinder, R.M. Brogden, P.R. Sawyer, G.S. Avery, *Drugs*, **12**, 81 (1976); (b) R. Albibi, R.W. McCallum, *Ann. Intern. Med.*, **98**, 86 (1983); (c) B. McRitchie, C.M. McClelland, S.M. Cooper, D.H. Turner, G.J. Sanger, "Mechanisms of Gastrointestinal Motility and Secretion", eds. by A. Bennett, G.P. Velo, Plenum Press, New York, 1984, p. 287
- 4) (a) J.A.J. Schuurkes, J.M. Van Nueten, P.G. Van Daele, A.J. Reyntjens, P.A.J. Janssen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **234**, 775 (1985); (b) R. Massingham, J. Bou, D.J. Roberts, *J. Auto. Pharmac.*, **5**, 41 (1985); (c) G.H.P. Van Daele, M.F.L. De Bruyn, F.M. Sommen, M. Janssen, J.M. Van Nueten, J.A.J. Schuurkes, C.J.E. Niemegeers, J.E. Leysen, *Drug Dev. Res.*, **8**, 225 (1986); (d) R.W. McCallum, C. Prakash, D.M. Campoli-Richards, K.L. Goa, *Drugs*, **36**, 652 (1988)
- 5) S. Kato, T. Morie, K. Hino, K. Kon, S. Naruto, N. Yoshida, T. Karasawa, J. Matsumoto, *J. Med. Chem.*, **33**, 1406 (1990)
- 6) (a) H.I. Jacoby, D.A. Brodie, *Gastroenterology*, **52**, 676 (1967); (b) C. Scarpignato, T. Capovilla, G. Bertaccini, *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **246**, 286 (1980)
- 7) P.A.J. Janssen, C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, *Arzneim.-Forsch.*, **15**, 1196 (1965)
- 8) S.J. List, P. Seeman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 2620 (1981)
- 9) (a) G. Picciola, *Boll. Chim. Farm.*, **119**, 141 (1980); (b) F. Loftus, *Synth. Commun.*, **10**, 59 (1980)
- 10) S. Kato, T. Morie, K. Kon, N. Yoshida, T. Karasawa, J. Matsumoto, *J. Med. Chem.*, **34**, 616 (1991)
- 11) S. Kato, T. Morie, H. Harada, N. Yoshida, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 652 (1992)
- 12) S. Kato, T. Morie, N. Yoshida, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 699 (1995)
- 13) S. Kato, T. Morie, N. Yoshida, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 1470 (1992)
- 14) (a) T. Morie, S. Kato, H. Harada, N. Yoshida, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 877 (1994); (b) T. Morie, S. Kato, H. Harada, J. Matsumoto, *Heterocycles*, **38**, 1033 (1994)
- 15) R.H. Higgins, M.R. Watson, W.J. Faircloth, *J. Heterocyclic Chem.*, **25**, 383 (1988)
- 16) (a) T. Morie, S. Kato, H. Harada, I. Fujiwara, K. Watanabe, J. Matsumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2565; (b) T. Morie, S. Kato, H. Harada, N. Yoshida, I. Fujiwara, J. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1137 (1995)
- 17) チオモルホリン体: M. Hatanaka, A. Kawaguchi, H. Nitta, T. Ishimaru, *Synthesis*, **1985**, 688, ピペラジン体: A. Omodei-Sale, E. Toja, *Farmaco. Ed. Sci.*, **30**, 650 (1975), ピペリジン体: D.M. Bailey, D. Wood, R.E. Johnson, J. P. McAuliff, J.C. Bradford, A. Arnold, *J. Med. Chem.*, **15**, 344 (1972)
- 18) モルホリン体: G.R. Brown, A.J. Foubister, D. Stribling, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 547, チオモルホリン体: J.P. Piper, T.P. Johnston, *J. Org. Chem.*, **28**, 981 (1963), ピペラジン体: S. Sharma, R.N. Iyer, N. Anand, *Indian J. Chem.*, **13**, 468 (1975), ピペリジン体: E.S. Schipper, W.R. Boehme, M.L. Graeme, E. Siegnund, E. Chinery, *J. Med. Pharm. Chem.*, **4**, 79 (1961)
- 19) (a) N. Yoshida, H. Omoya, M. Oka, K. Fu-

- rukawa, T. Ito, T. Karasawa, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **300**, 51 (1989); (b) T. Karasawa, N. Yoshida, K. Furukawa, H. Omoya, T. Ito, *Eur. J. Pharmacol.*, **183**, 2181 (1990); (c) N. Yoshida, T. Ito, T. Karasawa, Z. Itoh, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **257**, 781 (1991); (d) N. Yoshida, S. Kato, T. Ito, *Drugs of Future*, **18**, 513 (1993); (e) N. Yoshida, H. Omoya, K. Furukawa, M. Oka, T. Ito, T. Karasawa, *Jpn. Int. Pharmacol. Ther.*, **21**, 3013 (1993); (f) N. Yoshida, T. Ito, *Neurogastroenterol. Mot.*, **6**, 167 (1994)
- 20) (a) M.A. Zar, O.O. Ebon, D.N. Bateman, *Gut*, **23**, 66 (1982); (b) H. Kilbinger, R. Kruel, I. Pfeuffer-Friederich, I. Wessler, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **319**, 231 (1982); (c) B. Costall, R.J. Naylor, C.C. W. Tan, *Eur. J. Pharmacol.*, **102**, 79 (1984); (d) G. J. Sanger, *J. Pharm. Pharmacol.*, **37**, 661 (1985)
- 21) (a) Y. Mine, T. Yoshikawa, S. Oku, R. Nagai, N. Yoshida, K. Hosoki, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **283**, 1000 (1997); (b) T. Yoshikawa, N. Yoshida, Y. Mine, K. Hosoki, *Jpn. J. Pharmacol.*, **77**, 53 (1998)
- 22) F.D. King, "5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists", eds. by F.D. King, B. Jones, G. J. Sanger, CRC Press, Inc., Boca Raton, 1994, p.1
- 23) (a) J.R. Fozard, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **326**, 36 (1984); (b) M.L. Cohen, W. Bloomquist, J.S. Gidda, W. Lacefield, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **248**, 197 (1989)
- 24) G.J. Kilpatrick, B.J. Jones, M.B. Tyers, *Eur. J. Pharmacol.*, **159**, 157 (1989)
- 25) H. Harada, T. Morie, Y. Hirokawa, N. Yoshida, S. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1364 (1995)
- 26) W.S. Saari, A.W. Raab, S.W. King, *J. Org. Chem.*, **36**, 1711 (1971)
- 27) H. Harada, Y. Hirokawa, T. Morie, S. Kato, *Heterocycles*, **41**, 363 (1995)
- 28) H. Biere, U. Redmann, *Eur. J. Med. Chem.*, **11**, 351 (1976)
- 29) (a) E. Jucker, E. Rissi, *Helv. Chim. Acta*, **45**, 2383 (1962); (b) J.B. Lambert, D.E. Huseland, *Synthesis*, **1986**, 657
- 30) N. Tamura, Y. Matsusita, K. Yoshioka, M. Ochiai, *Tetrahedron*, **44**, 3231 (1988)
- 31) S. Kato, H. Harada, T. Morie, *J. Heterocyclic Chem.*, **32**, 637 (1995)
- 32) H. Harada, T. Morie, Y. Hirokawa, H. Terauchi, I. Fujiwara, N. Yoshida, S. Kato, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1912 (1995)
- 33) N. Yoshida, H. Omoya, S. Kato, T. Ito, *Eur. J. Pharmacol.*, **216**, 435 (1992)
- 34) (a) H.R. Snyder, C.B. Kirchner, R.L. Hinman, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 2009 (1952); (b) M. Ferrari, A. Ripa, G. Ripa, M.J. Sisti, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 531 (1989); (c) T. Yoshida, N. Matsuura, K. Yamamoto, M. Doi, K. Shimada, T. Morie, S. Kato, *Heterocycles*, **43**, 2701 (1996)
- 35) 近達也, 賀登志朗, 森江俊哉, 唐沢忠彦, 吉田直之, 特開平 02-256670
- 36) H. Harada, T. Morie, Y. Hirokawa, S. Kato, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 2367 (1997)
- 37) 西郷和彦, "光学異性体の分離", 日本化学会編, 学会出版センター, 東京, 1989, p.32
- 38) S. Kato, H. Harada, T. Morie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3219
- 39) H. Harada, T. Morie, T. Suzuki, T. Yoshida, S. Kato, *Tetrahedron*, **54**, 10671 (1998)
- 40) (a) N. Yoshida, T. Yoshikawa, H. Omoya, S. Kato, K. Hosoki, *Jpn. J. Pharmacol.*, **73**, 216P (1997); (b) T. Yoshikawa, N. Yoshida, H. Omoya, S. Kato, K. Hosoki, *ibid.*, **73**, 216P (1997); (c) Y. Hirokawa, T. Morie, H. Yamazaki, N. Yoshida, S. Kato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 619 (1998); (d) Y. Hirokawa, N. Yoshida, S. Kato, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1551 (1998)