

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月13日現在

機関番号：32525

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590120

研究課題名（和文）

新規抗アルツハイマー薬の探索

研究課題名（英文）

Development of new anti-Alzheimer

研究代表者

浜名 洋 (Hamana Hiroshi)

千葉科学大学・薬学部・教授

研究者番号：00383472

研究成果の概要（和文）：昨年、抗アルツハイマー病（AD）治療薬として NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチン（1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタン）およびガランタミン、リバスチグミン（コリンエステラーゼ阻害剤）が上市され、アリセプトに加えて、抗アルツハイマー病治療薬の選択肢が増えたが、メマンチンに注目し、ブリッジヘッドのアルキル基導入法の検討を行い、1-アミノ-3-メチル-5-プロピルアダマンタンの合成法を確立した。アダマンタンのブリッジヘッドに異なる置換基を有する光学活性体の報告はなくアミノ基を利用する光学分割および活性評価が今後の課題である。

研究成果の概要（英文）：In 2011, three new chemicals were applicable for treatment of Alzheimer's disease. Among them, interested in chemical structure and biological activity of memantine, we developed the synthetic methodology of 1-amino-3,5-dialkyladamantanes. In the synthesis of these compounds, alkylation of bridgehead carbon is the key reaction. Optical resolution of 1-amino-3-methyl-5-propyladamantane is under investigation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：アルツハイマー病、パーキンソン病、メマンチン、アダマンタン、NMDA 受容体

1. 研究開始当初の背景

2011年に、NMDA受容体拮抗薬メマンチン（1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタン）およびガランタミン、リバスチグミン（コリンエステラーゼ阻害剤）の3つの医薬品が新しく抗アルツハイマー治療薬として上市され、選択肢が大幅に増えた。軽度から中程度のアルツハイマー病に適用されるコリンエステラーゼ阻害薬と異なり、メマンチンは

中程度から高度のアルツハイマー病患者に適応可能な唯一の薬物である。構造的にはメマンチンは脂溶性が高く、3つのシクロヘキサン環が縮合した非常に対称性の高いアダマンタン骨格を有しており、アダマンタンはブリッジヘッドの反応性に関心もたれ化学的にも種々検討され、ブリッジヘッドの三級炭素が興味ある求電子置換反応および求核置換反応を起こすことが報告されている¹⁾。

一方で、近年アダマンタン骨格を含む生理活性物質が種々報告され、新規な抗糖尿病薬として注目されているビダグリブチン、サクサグリブチンもアダマンタン骨格を含むPDD-4阻害剤であり、アダマンタン骨格が示す種々の生物活性²⁾に興味が集まっており、種々のタンパク質中にアダマンタン骨格を認識する脂溶性ポケットが存在することを示唆しているものと思われる。このような背景を踏まえて、ブリッジヘッドに二つのアルキル基を導入したメマンチン誘導体の新規合成法および新規生理活性に興味をもち、アダマンタンのブリッジヘッドへのアルキル基の導入法とアミノ基の導入法について詳細に検討した。

2. 研究の目的

昨年、中程度から高度のアルツハイマー病治療薬として欧米に続いて日本で上市されたメマンチン(1-アミノ-3,5-ジメチルアダマンタン)に着目し、メチル基が1,3個置換したメマンチン誘導体やメチル基以外のアルキルが導入された誘導体の報告がなかったことから、メチル基が1,2,3個導入されたメマンチン誘導体を合成し、NMDA受容体結合測定を指標とする活性評価を行った結果、メチル基が2個置換したメマンチンの活性が最も高く、メマンチンのメチル基が増えても、減っても活性が低下することが判明した。さらにメマンチンのアミノ基をアミノメチル基へ変換すると活性が消失することからメマンチンの活性発現にはアダマンタンのブリッジヘッドにアミノ基と2個のアルキル基が置換されていることが必須であることを示しているものと考えて1-アミノ-3,5-ジアルキルアダマンタン(1)の合成法の確立を検討した。現時点でメチルアダマンタンが市販されていないので、まず1-ブロモアダマンタンから1-メチルアダマンタンの合成法を検討した。筆者はジメチル体の活性が最良の結果を示す化合物とは考えにくいこともあって、異なったアルキル基の導入を検討した。さらに、非常に興味あることに(1)のアルキル基が異なる場合にはアダマンタンの4つのブリッジヘッドの置換基がすべて異なることからこの化合物は分子不斉であり、このようなキラルなアダマンタンの合成の報告例は全くない。本化合物はアミノ基を有しているのでキラルなカルボン酸またはスルホン酸を利用した光学分割も可能と考えられる。

メマンチンの作用機序の検討も詳細に検討し、NMDA受容体への結合において、Ca²⁺イオン濃度が重要な役割を果たしていることが明らかとなった³⁾。

3. 研究の方法

・1-アミノ-3,5-ジアルキルアダマンタンの合成法は1-ブロモアダマンタンのGrignard反応によって1-メチルアダマンタンとし、次いでBr₂によるブロム化反応でブロムを導入後臭化アルキルのGrignard反応にてジアルキルアダマンタンに変換後、水酸基の導入または臭素化、加水分解後にRitter反応、酸性加水分解反応にて目的の1-アミノ-3,5-ジアルキルアダマンタン1の合成を計画した。1-ブロモアダマンタンからGrignard試薬を調整し、ハロゲン化アルキルとのカップリング反応にてアルキルアダマンタンを合成する方法はJ. E. DuboisやG. H. Robinsonらの報告にあるように報告があるが⁴⁾、封管を用いる反応であること、および使用するハロゲン化アルキルが限られているために実用的ではなく、1-ブロモアダマンタンとGrignard試薬によるブリッジヘッドへのアルキル基の導入反応を検討する。

・アダマンタンのブリッジヘッドへの種々の官能基導入反応として、臭素以外に水酸基およびニトロ基の直接導入法の検討を行った。

4. 研究成果

1-ブロモアダマンタンのGrignard反応に関しては、エーテル系溶媒を使用せず、調整したGrignard試薬中のエーテルを塩化メチレンに置換するとカップリング反応が進行すると報告されている⁵⁾。しかしながら反応条件を詳細に検討した結果、アルゴン気流下、固体のブロモアダマンタンにMeMgBrのエーテル溶液を90°Cで滴下するという極めて特殊な条件下で1-メチルアダマンタンが高収率で生成することが判明した。滴下温度を80°Cに下げると反応は全く進行しなかった。しかしながら、この条件下では、激しい反応が一挙に起こるためにグラムスケールの反応は危険であり、大量合成には適していない。さらにより緩和な条件で行うべく、ニッケル、パラジウム、銅を用いるカップリング反応も種々検討したが現時点では成功していない。

同様の反応をEtMgBr, PrMgBrで検討したが原料回収であったり、還元体が生成したり目的のアルキルアダマンタンが生成したりで再現性のある結果は得られなかった。しかしながらallylMgBrとの反応では高収率でアリルアダマンタンが生成することが判明した。一方、vinylMgBrでは反応が全く進行しないことから、本反応はブロモアダマンタンの臭素がマグネシウムに配位し、6員環遷移状態を経由してallylMgBrの・位で置換反応が起こっているものと考えている。生成した1-メチル-3-アリルアダマンタンのアリル基をPd/Cを触媒とする接触還元にて高収率でプロピル基に環元した。アダマンタ

ンまたはアルキルアダマンタンを MCPBA と処理すると容易にブリッジヘッドに水酸基が導入されることが判明した。本反応は三級炭素に選択的で、二級炭素には反応が起らないこと、導入された水酸基は酸処理によって容易に Ritter 反応が進行し加水分解によってアミノ基の導入が可能なこと、さらにアダマンタンの臭素による臭素化にて得られたブロムアダマンタンを直接酸処理すると、水酸基を経ることなく Ritter 反応が進行し、アミノ基を導入することができることなどを見出した。

現在のところ、合成した 1-アミノ-3-メチル-5-プロピルアダマンタン **1** (ラセミ体) のカンファースルホン酸を用いる光学分割を検討中である。今後は光学分割した 1-アミノ-3-メチル-5-プロピルアダマンタンの活性評価を行い、メマンチンを凌ぐ化合物の探索研究を行う予定である。

アリル基の導入が可能になったことから多様な官能基を有する誘導体の合成へと展開できる。

・臭素の導入に関しては、アダマンタンを Br_2 と無溶媒で 90°C に加熱することにより 1-ブロムアダマンタンが生成するとの報告があるが、反応条件や封管中での反応を検討した結果、1-ブロモ-3-アルキルアダマンタン、1-ブロモ-3, 5-ジアルキルアダマンタン、1-ブロモ-3, 5, 7-トリアルキルアダマンタンを対応するアルキルアダマンタンから収率よく合成する方法を確立することができた。これらのブロモ体を加水分解することにより対応する 1-ヒドロキシ-3-アルキルアダマンタン、1-ヒドロキシ-3, 5-ジアルキルアダマンタン、1-ヒドロキシ-3, 5, 7-トリアルキルアダマンタンが生成する。またブロモ化反応における反応時間、温度を調整することによって、たとえば 1-メチルアダマンタンから 1, 3-ジブロモ-5-メチルアダマンタンが高収率で生成することから、導入する臭素の数もコントロールできることが判明した。1-ブロムアダマンタンは硝酸銀存在下で塩基性条件化の加水分解反応により、1-アダマンタノールに変換した。

・一方、アダマンタンの橋頭位に直接水酸基種々反応を検討した結果、アダマンタンに MCPBA を塩化メチレン中で作用させることによって 1-ヒドロキシアダマンタンが高収率で生成することが明らかとなった。本反応は三級の C-H 結合に高選択的に進行し、種々のアルキルアダマンタンでも同様に進行することから、アダマンタンあるいはアルキルアダマンタンに直接水酸基を導入する実用的な反応である。

・アダマンタンの橋頭位に直接窒素を導入する反応としてアダマンタンを AlCl_3 の存在下で塩化メチレンまたはクロロホルム中での

ニトリルの Ritter 反応を利用する方法が報告されているが、本反応は無置換のアダマンタンの場合にのみ有効で、アルキルアダマンタンでは進行せず、反応の適応範囲は極めて狭い。しかしながら 1-アダマンタノールは硫酸酸性下でニトリルの Ritter 反応が容易に進行し、種々の 1-*N*-アシルアダマンタンが生成し、次いで酸性条件下の加水分解反応で 1-アミノアダマンタンを得ることができる。さらにアダマンタンに直接窒素を導入する反応を種々検討した結果、アダマンタンを塩化メチレン中ニトロニウムテトラフルオロボレート ($\text{NO}_2^+ \text{BF}_4^-$) と加熱することによって 1-ニトロアダマンタンが高収率で生成することが判明した。ニトロアダマンタンのからアミノアダマンタンへの還元反応、種々のアルキルアダマンタンとニトロニウムテトラフルオロボレートの反応および本反応機構について現在更に検討中である。

・NMDA 受容体チャネルの $[\text{3H}]\text{MK}-801$ 結合部位に対する MK-801 自体とメマンチンの作用を調べた。NMDA 受容体結合に影響することが報告されているイオン類の影響を検討したところ、 Mg^{2+} イオンは標識化合物の結合に影響を与えなかったが、 Ca^{2+} イオンは結合を若干増強した。また、MK-801 による結合阻害は Ca^{2+} イオンによる影響を確認できなかったのに対してメマンチンによる結合阻害は Ca^{2+} イオンによりほぼ解消されることが分かった。Scatchard 解析によると Ca^{2+} の作用はメマンチン結合に競合的であり、 1mM の Ca^{2+} イオンは $[\text{3H}]\text{MK}-801$ の親和力にはほとんど影響せず、メマンチンの親和力を約 $1/3$ に低下させることを見出した。この結果は NMDA 受容体に対する MK-801 とメマンチンの結合様式が異なることと、メマンチンが Ca^{2+} とチャネルの相互作用をする部位に結合していることを示唆している。同じ NMDA 拮抗剤である MK-801 は毒性が強く、アルツハイマー病治療薬とはなり得ないのに対して、メマンチンは治療に用いられている。NMDA 受容体への結合様式の違いが 2 つの化合物の臨床での有用性の違いを反映しているとすれば、 Ca^{2+} イオンの作用は新規化合物の治療薬としての有効性チェックに用いることができるかもしれない。メマンチンの作用機作も詳細に検討し、NMDA 受容体への結合において、 Ca^{2+} イオン濃度が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

文献

- 1) a) P. von Schleyer, R. D. Nicholas, *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2700-2707
b) H. Stetter, M. Schwarz, Annemarie H., *Chem. Ber.*, 1959, 92, 1629-35
- 2) a) Tsu, H., et. al., *J. Med. Chem.* 49, 373, 2006, b) Augeri, D., J., et. al., *J.*

- Med. Chem.* 47, 5025, 2004、c) Ciannini, R., et. al., *J. Med. Chem.* 46, 909, 2003、d) Stern, H., M., et. al., *Nature Chemical biology* 1, 366, 2005、e) Horvath, A., et. al., *J. Med. Chem.* 47, 4268, 2004、f) Richards, M., L., et. al., *J. Med. Chem.* 47, 6451, 2004、g) Buck, I., M., et. al., *J. Med. Chem.* 48, 6803, 2005
- 3) M. Fujimoto, H. Iida, T. Homma, I. Kimura, M. Mori and H. Hamana, “Ca²⁺ Inhibits the Association of Memantine with N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Receptor-Gated Ion Channels”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **31(9)**, 1813-1815 (2008).
- 4) a) G. Molle, P. Bauer, and J. E. Dobois, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4120-4128
b) J. K. Vohs, L. Ellen Downs, Michael. E. Barfield, Kirk Latibeaudiere, G. H. Robinson, *J. Organometallic Chemistry*, **2003**, 656, 7-13
- 5) M. Ohno, K. Shimizu, K. Ishizaki, T. Sasaki, and S. Eguchi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 729-733

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

Seisuke Mimori, Yasunobu Okuma, Masayuki Kaneko, Koichi Kawada, Toru Hosoi, Koichiro Ozawa, Yasuyuki Nomura, Hiroshi Hamana, “Protective effects of 4-Phenylbutyrate derivatives on the neuronal cell death and endoplasmic reticulum stress”, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **35(1)**, 84-90(2012), 査読有り.

[学会発表] (計12件)

高山倫一、ハロボランをLewis酸とするニトリルの細見 - 櫻井反応及びホモアリアルミン合成の展開、日本薬学会第132年会、2012年3月31日、札幌

三森盛亮、神経変性疾患治療薬を目指した低分子化合物の合成と評価(2)、日本薬学会第132年会、2012年3月31日、札幌

川島裕也、ジアルキルボリルトリプレートをを用いたニトリルの向山-type反応、日本薬学会第132年会、2012年3月31日、札幌

三森盛亮、Synthesis and Evaluation of Small Molecules for Therapeutic Agents of Neurodegenerative Disease、8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium (AIMECS11)、2011年12月1日、東京

川島裕也、A New Synthetic Method of Pyridone and Pyridine Using Intramolecular Hosomi-Sakurai Reaction of Nitriles、23rd International Congress on Heterocyclic Chemistry (ICH2011)、2011年8月2日、グラスゴー

高山倫一、ニトリルの櫻井-細見反応を利用した新規ホモアリアルミン合成、日本薬学会第131年会、2011年3月31日、静岡

三森盛亮、神経変性疾患治療薬を目指した低分子化合物の合成と評価、日本薬学会第131年会、2011年3月31日、静岡

川島裕也、ニトリルに対する向山交差アルドール反応の新展開、日本薬学会第131年会、2011年3月30日、静岡

三森盛亮、神経変性疾患治療薬を目指したナフタレン誘導体の合成と評価、第29回メディシナルケミストリーシンポジウム、2010年11月25日、京都

三森盛亮、ナフタレン誘導体の合成とケミカルシャペロン活性、日本薬学会第130年会、2010年3月30日、岡山

荒野直紀、アダマンタンダイマーの合成と細胞増殖への影響、日本薬学会第130年会、2010年3月29日、岡山

三森盛亮、4-フェニル酪酸誘導体の合成と構造活性相関、第28回メディシナルケミストリーシンポジウム、2009年11月25日、東京

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

浜名 洋 (HAMANA HIROSHI)
千葉科学大学・薬学部・教授
研究者番号：00383472

(2)研究分担者

三森 盛亮 (MIMORI SEISUKE)
千葉科学大学・薬学部・助手
研究者番号：70433688