

29【B】1544

尿失禁治療薬 YM905 及び関連化合物の合成研究
Synthetic Studies of YM905, a Novel Agent for the Treatment of Urinary
Incontinence, and Related Compounds

○内藤 良¹, 竹内 誠¹, 太田 光昭¹ (¹山之内製薬化学研)

頻尿・尿失禁治療薬として、現在オキシブチニンなどのムスカリン拮抗薬が処方されているが、口渴をはじめとする副作用が高頻度で発現し、薬物治療上、大きな問題となっている。これらの副作用はムスカリン受容体間のサブタイプ選択性並びに膀胱選択性の乏しさに起因すると考えられることから、我々は膀胱選択的ムスカリン M₃ 受容体拮抗薬の創製を目的として研究に着手し、これまでに良好な選択性を示す数種のカルバメート誘導体を見出してきた。この度、より選択性の向上を目指し、quinuclidin-3-yl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate 誘導体をデザインし、更に tetrahydroisoquinoline 環 1 位の置換基及びその立体に関して詳細に検討した。その結果、(+)-(1*S*,3'*R*)-quinuclidin-3'-yl 1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-2-carboxylate monosuccinate (YM905, solifenacin succinate) が、強力な M₃ 拮抗作用及び高い膀胱選択性を示すことを見出した。本化合物は、臨床試験においても有効性・安全性の面で優れた成績を示していることから、頻尿・尿失禁治療薬として期待される。

本シンポジウムでは、YM905 の各異性体を含む関連化合物の合成、絶対配置の決定、並びに構造活性相関について報告する。

