

氏名(本籍)	しお 塩	ざわ 澤	あきら 明
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	薬	第	264 号
学位授与年月日	昭和61年12月10日		
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当		

学位論文題目 抗めまい作用を有する5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成と構造活性相関

(主査)
論文審査委員 教授 山中 宏 教授 金子 主税
教授 長 哲郎

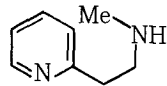
論文内容要旨

序 論

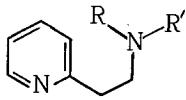
めまいは社会生活の複雑化に伴って増加傾向にあり，その原因も多種多様であることから，鎮暈薬，血管拡張薬，抗ヒスタミン薬等の薬物が使用されているが，めまい治療薬としての選択性において必ずしも十分でなく，選択的に作用する抗めまい薬の開発が望まれている。

近年，動物実験で客観的に抗めまい作用を評価する方法としてネコの末梢迷路破壊により生ずる自発眼振の抑制率を指標とする方法が開発されたので，その機会により高い選択性を持つ抗めまい薬の創製研究を行い，ほぼ所期の目的を達し得た。以下にその概要を述べる。

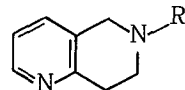
まず，従来の鎮暈薬の中から眼振抑制作用は弱いものの重篤な副作用が比較的少ないbetahistineを先導基本化合物として選び，基本骨格化合物として (I)，(II) および (III) をデザインした。



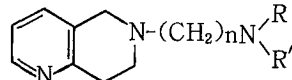
betahistine



(I)



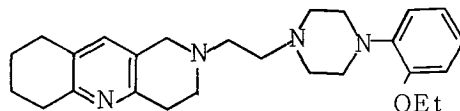
(II)



(III)

次いで，各々の基本骨格について定量的構造性相関 (QSAR) を行なった。従来の物理化学的パラメーターだけでなく，分子軌道法により計算したネットアトミックチャージを電子的パラメーターとして採用した。

以上の知見に基づいて研究を行なった結果，5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の中から新しい型の抗めまい薬として有望な候補化合物NK422を見出した。

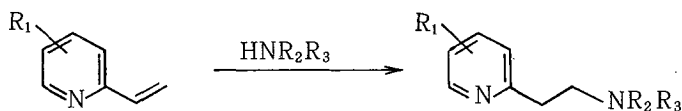


NK 422

第1章 betahistine類似化合物の合成と抗めまい作用

betahistineの側鎖アミンを各種のアミンに置き換え効力と持続性の上昇を意図した。2-(2-アミノエチル)ピリジン誘導体は主に，2-ビニルピリジン誘導体に対するアミンのMichael付加

により容易に合成される。これら化合物は側鎖アミン部分が $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{N}$ (ピペラジン), $-\text{N}$ (ピペラジン) 等の場合, betahistine同様弱い抗めまい作用を示した。一方, 4-アリル-1-ピペラジニル誘導体

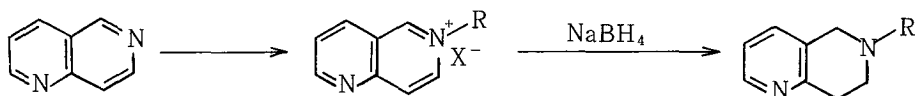


$-\text{N}$ (ピペラジン) (X = 2-Cl, 4-Me, 3-CF₃, 2-OMe等) では betahistine より強い抗めまい作用を示す物が多かった。特に2-メトキシ体は強い抗めまい作用を示した。しかし, この物は betahistine ほどではないが, 強い降圧作用を示した。

第2章 6-置換5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成と抗めまい作用

第2のデザインとして, betahistineの側鎖C-C-N-C結合の自由回転を固定したと考えられる5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridineの6位窒素原子上に各種のアルキル, アラルキル, アルケニル, 及びアルキニル基を導入した誘導体の合成, 抗めまい作用, 及び構造活性相関を検討した。

6-置換5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンは1,6-ナフチリジンと臭化アルキルとから得られる4級塩をMeOH-H₂O中, NaBH₄で還元することにより好収率で得られた。他の誘導体も相当する臭化物を用いて同様に得られた。



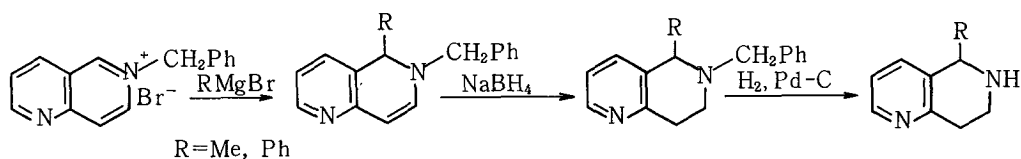
6-アルキル, 及びアラルキル誘導体ではアミル体及びβ-フェネチル体が各々 betahistine より強い抗めまい作用を示した。6位置置換基の疎水性 (π) についてQSARを行い, π の2次式として次の式が導かれた。 $\log 1/\text{ID}_{30} = -0.091(\pm 0.034)\pi^2 + 0.512(\pm 0.186)\pi - 2.614(\pm 0.240)$ ($n=12$, $r=0.901$, $s=0.093$, $F_9^2 = 19.48$) ここで, ID_{30} は眼振を30%抑制する薬物の用量 (mg/kg) を示す。

しかし, 不飽和結合を有する置換基は π の単純なパラメーターで説明できなかった。6-アリル体及び2-メチル-2-プロペニル体は強い抗めまい作用を示したが, 2-ブテニル体, 3-メチル-2-ブテニル体, 及び4-ペンテニル体等はほとんどその作用を示さなかった。シクロプロピルメチル体も強い抗めまい作用を示した。更に, これら二重結合が空間的にとりえる領域をMNDO分子軌道法で明らかにし, 抗めまい作用との活性相関を検討した。

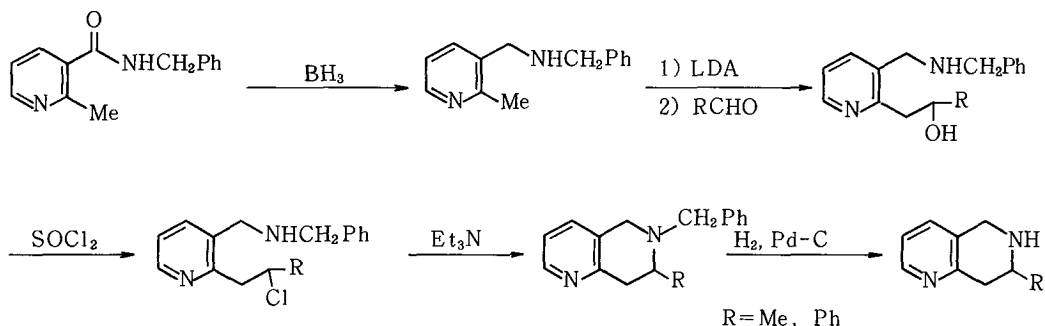
第3章 5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の閉環反応を利用する合成

前章での事実に興味を抱き、6-置換5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の基本構造を発展させ、より優れた抗めまい薬を創製するため、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン環にアルキル基等の置換基を導入する合成法について以下のように検討した。

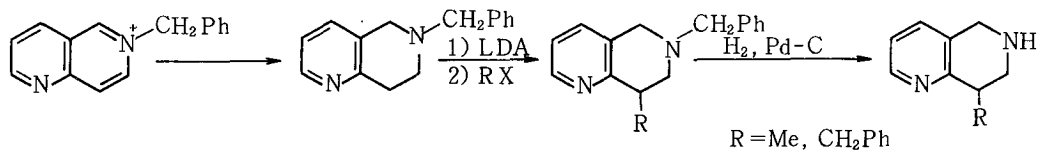
(1) 5-置換5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成



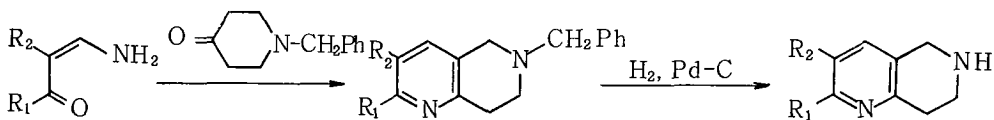
(2) 7-置換5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成



(3) 8-置換5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成



(4) 2-及びまたは3-置換5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成

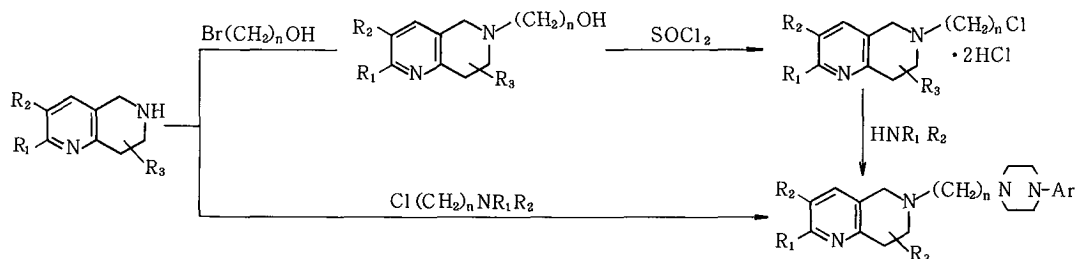


R₁=H, R₂=H; R₁=H, R₂=Me; R₁=Me, R₂=H; R₁-R₂=(CH₂)₃, (CH₂)₄

第4章 6-(ω -ジアルキルアミノアルキル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成

第2章での6-アリル-, 6-(2-メチル-2-プロペニル)-, 及び6-シクロプロピルメチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の抗めまい作用をさらに増強させる目的で, 6-(ω -ジアルキルアミノアルキル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体を合成した。

(1) 6-(ω -ジアルキルアミノアルキル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成

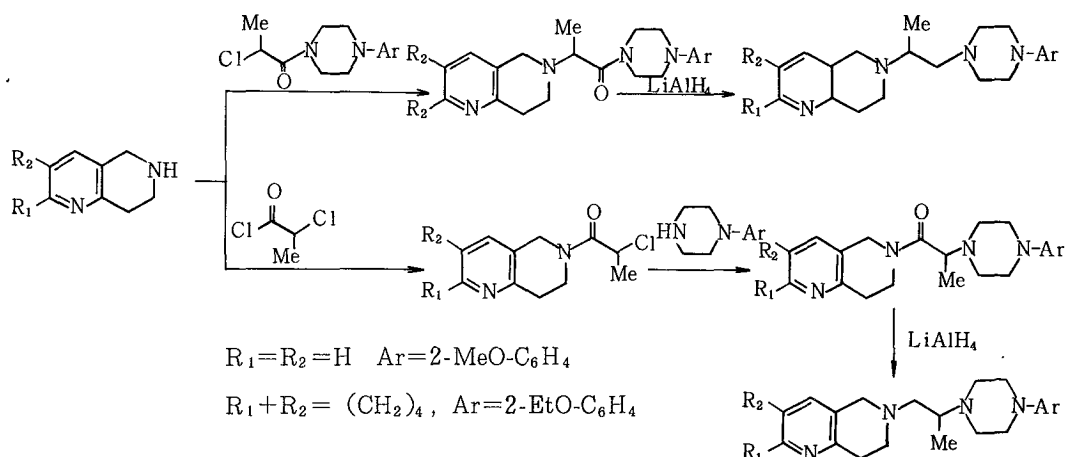


$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$; $\text{R}_1 + \text{R}_2 = (\text{CH}_2)_4$, $\text{R}_3 = \text{H}$; $\text{R}_1 = \text{Me}$, $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$;

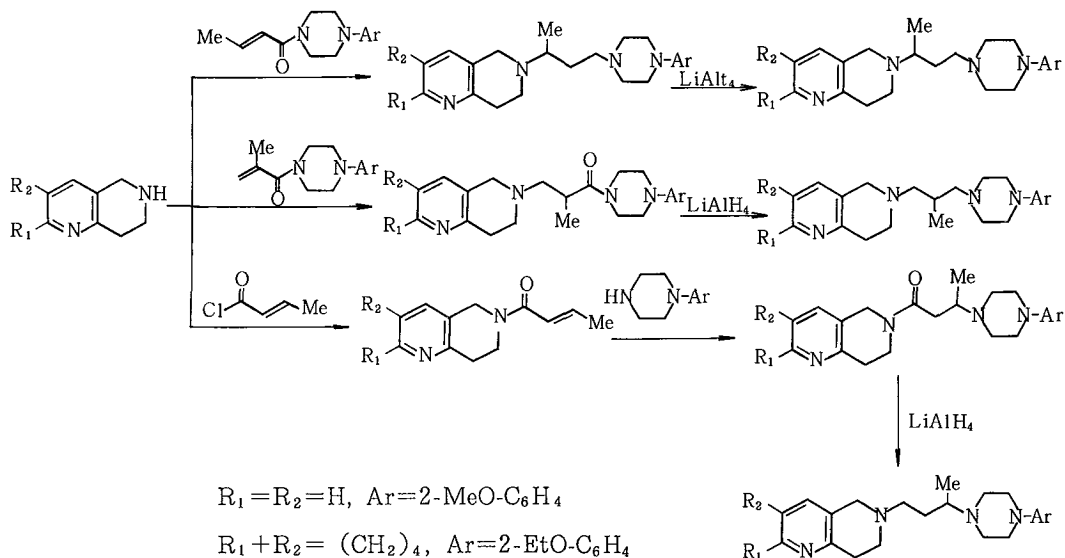
$\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = 5\text{-Me}$;

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = 7\text{-Me}$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = 8\text{-Me}$

(2) 6-[2-アミノ-1(または2)-メチルエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成

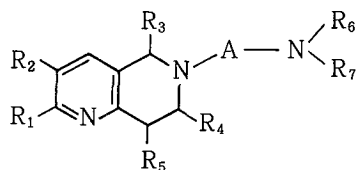


(3) 6-[3-アミノ-1(2または3)-メチルプロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の合成



第5章 6-(ω -ジアルキルアミノアルキル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン誘導体の抗めまい作用

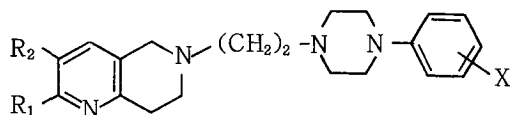
前章で記述した化合物の抗めまい作用と構造的な相関について定性的に検討した。抗めまい作用は側鎖アミン部分(-NR₆R₇)の種類によって一番影響を受けた。ジエチルアミノ、及びピペリジノ基等はほとんどその作用を示さなかったが、4-アリル-1-ピペラジニル誘導体は強い抗めまい作用を示す物が多かった。特に、4-(2-アルコキシフェニル)-1-ピペラジニル基は強い抗めまい作用を示した。



Aの部分はプロピレン鎖よりエチレン鎖が強く、枝状メチル基型より直鎖型が比較的強い抗めまい作用を示した。

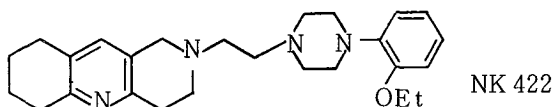
5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン環へのアルキル基等の導入は抗めまい作用にあまり影響を与えなかった。

抗めまい薬候補化合物として、主薬効、一般薬理作用、毒性等を検討した結果、著者はNK422を選択した。この物はdiphenidolより抗めまい作用及び制吐作用が強く急性毒性は弱かった。



第6章 6-[2-(4-アリル-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン
誘導体の定量的構造活性相関

抗めまい作用に対する4-アリル-1-ピペラジニル基部分の役割を解明するためにQSARを行なった。



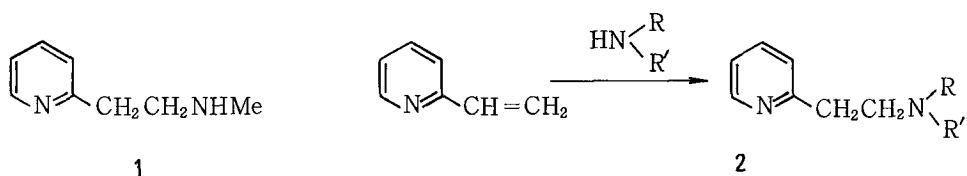
(1) フェニル基上の置換基 (X) について、従来の物理化学的パラメーターを用い、次の式が導かれた。 $\log 1/ID_{30} = 2.199 (\pm 0.863) F_{ortho} + 0.753 (\pm 0.276) I$ ($n=31$, $s=0.265$, $r=0.914$, $F_{28}^2 = 71.476$)。ここで、 F_{ortho} はオルト置換基のSwain-Luptonのフィールド効果を、 I はオルトアルコキシ及びオルトジメチルアミノ基存在のためのダミー変数を示す。

(2) オルトアルコキシ基の本質的な役割を探求するために、ネットアトミックチャージ (CNDO/2により計算) を電子的パラメーターとして用い、次の式が導かれた。 $\log 1/ID_{30} = -5.884 (\pm 1.087) Q_{ortho} - 1.702 (\pm 0.125)$ ($n=31$, $s=0.281$, $r=0.899$, $F_{29}^1 = 122.473$)。ここで、 Q_{ortho} はオルト置換基のフェニル基と結合している原子のネットアトミックチャージを示す。 F_{ortho} 及び I のパラメーターと Q_{ortho} との相関を解析することより、 I は水素結合能を示していることが示唆された。

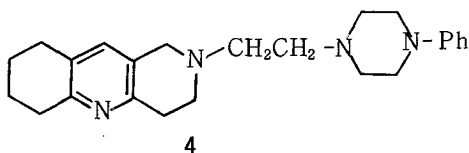
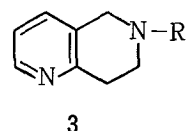
審査結果の要旨

本研究は、抗めまい薬として現在も臨床的に使用されている betahistine (1) の改良を目的としたものである。

論文提出者は、まず 1 に最も形の近い化合物 (2) を 2-vinylpyridine と各種アミンとの Michael 付加反応で多数合成し、構造活性相関を検討した。この初期の研究からは、1 にまさる化合物を見出すことはできなかったが、*N*-phenylpiperazino 基が側鎖として有意義であることを見出した。この知見が最後になって決定的な役割を果たすことになる。



次いで、2 の構造を修飾することから相当する環状化合物として、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン環 (3) を着想し、この系統の化合物を合成した。3 の誘導体については、合成化学的に未開拓の部分が多かったので、まずこの点を基礎的に検討し、有機化学的に見ても利用価値の高い新知見を得ている。申請者の仮説は、正鵠を射たものであって、この系統から 1 を凌ぐ化合物が幾つか見出された。更に、3 を母核とするドラッグデザインの中に、初期の知見である *N*-phenylpiperazino 基を取り入れて系統的に検討した結果、抗めまい作用がより増強され、ヒスタミン作用というこの目的のためには好ましからざる作用を持たず、毒性の少ない薬物の開発という目的に合致する化合物 (4) を見出すに至った。



本研究は、1,6-ナフチリジン誘導体合成という化学的側面から見ても、新規性の高い知見を多く含んでいるが、それ以上に特筆すべきことは、合成すべき化合物の選定について、構造活性相関の解析を精密に行なった結果を、巧みに取り入れていることである。この点は、今後この種の研究論文のモデルになり得るものであると共に、申請者の学識の広さを示す一端である。

以上の理由により、塩澤明提出にかかる本論文は、学位論文として水準以上の内容を持つものと評価する。