

学 位 論 文 題 名

強心作用および徐脈作用を有する Imidazo[1,2-*a*]pyridine

誘導体の合成と構造活性相関に関する研究

学位論文内容の要旨

1986年以来心疾患は脳血管障害を抜いてわが国死因の第2位になり、人口の高齢化と共に心疾患治療剤開発の重要性はますます増してきている。その中で、何らかの基礎疾患の上に発症し1～5年の生存率が50%以下と低い心不全と、心疾患死の主要部分を占める虚血性心疾患の治療剤の開発は世界的にも大きな関心事である。

心不全とは、心機能の低下で心拍出量が減少し、生体の各組織に必要な血液量を遅れない状態であり、このとき発症する多様な症状をいう。

ジギタリスは心収縮力を増強して心拍出量を増加することから200年に亘って心不全の治療薬として使用されているが、治療係数が2以下と小さく、致死的な不整脈をおこしやすいという欠点がある。同じ心筋収縮増強作用を有するドパミン、ドブタミンの様なカテコールアミノ酸は心拍数を増加し、連用すると受容体のダウンレギュレーションにより耐性を生じる。また、経口投与では効果はない。

一方、血管拡張薬も心臓が血液を送り出すときの血管抵抗を軽減し、収縮を助けて心拍出量を増す。

近年、ピリジノン環を有する milrinone、ピリダジノン環を有する imazodan, pimobendan など経口で効果のある強心剤がこれら2つの作用を合わせ持つと報告され、臨床試験に供された。

これらの薬物の作用機序の少なくとも1つは、cyclic adenosine monophosphate (cAMP) に特異的な phosphodiesterase III (PDE III) の選択的阻害作用による細胞内 cAMP レベルの上昇によると考えられている。cAMP レベルの上昇は心筋においては細胞内 Ca^{++} の流入を促進して心筋の収縮力を高め、血管平滑筋においてはAキナーゼを活性化し血管の収縮を抑制する。

著者は当時最も有望視されていた milrinone を対照に、この弱点である作用持続の改善と、PDE III 阻害剤特有の“心拍数増加、という作用の少ない強心剤の開発を目標に研究を開始した。研究開始当初、著者はカテコール基を有するイミダゾール誘導体が強心作用（麻酔犬：1 mg/kg

静注でコントロールに比べ20%増強)を示すというデータを持っていた。ピリジノン環の環状アミドの酸性プロトンと水酸基の酸性プロトンは、生理活性的に等価ではないかと考えます、ピリジノン基を結合させたイミダゾール誘導体を合成したところ、同等以上の効果を示した。さらに活性を上げるためには、イミダゾール部分により大き芳香環の導入が必要と考え、著者の興味はimidazo [1, 2- α] pyridine 環に集中した。

そして主にimidazo [1, 2- α] pyridine 環の異なった位置にピリジノン環が結合した位置異性体の合成を行った。

2-位置異性体は、5-(α -bromoacetyl)-2(1H)-pyridinone 誘導体と2-aminopyridine 誘導体との縮合により容易に合成した。

6-位置異性体合成においてimidazo [1, 2- α] pyridine 環のピリジン環側にアセトニル基の導入が必要であった。

imidazo [1, 2- α] pyridine の合成研究は古くから行われているが、ピリジン環側へ官能基あるいは複素環を導入した報告はなかった。そこでいくつかの合成法を検討した。

1. ニトロプロペン体経由, 2. アセチルアセトン体経由, 3. クロロプロペン体経由, 4. メトキシメチルオキシプロペン体経由, 5. メチルプロペン体, 続いての酸性条件下でのオゾン酸化等を検討した。

これらの中で、最後の方法が最も効率的で、Grignard クロスカップリング反応によるメチルプロペン化は70-80数%, 続く酸性条件化でのオゾン酸化は約70%の収率で進行し50-60%の収率で再現性良く目的のアセトニル体(6-位置換)を得ることができた。

これにより, 1, 2-dihydro-5-imidazo [1, 2- α] pyridine-6-yl-6-methyl-2-oxo-3-pyridinecarbonitrile (E-1020) を合成した。他の位置異性体(3, 7, 8-置換)も合成した。また、一度構築したimidazo [1, 2- α] pyridine 環を中性条件下でのオゾン酸化で分解し再度他のimidazo [1, 2- α] pyridine へ再構築し、先の方法では合成困難なピリジノン誘導体を合成した。

合成したimidazo [1, 2- α] pyridine 各誘導体を麻酔犬に静脈内投与し強心作用を調べた。フッ素原子, シアノ基が6-位に置換している2-位置異性体と6-位置異性体(E-1020)が高活性を示し、対照としたmilrinone とほぼ同等であった。

興味あることには、6-位異性体であるE-1020と非常に近い構造を有する7-位異性体ではその作用はE-1020の1/100 (in vitro) の活性しか示さなかった。

E-1020とmilrinone を覚醒犬に経口投与しその強心活性を比較した。milrinone の方が強

心作用はやや強かったが、作用持続時間はE-1020の方が長く、更に、心筋酸素消費の観点から好ましくない心拍数の増加は明らかにE-1020の方が少なかった。正に著者が目標とした化合物が得られたのである。この心拍数の増加の少なさはモルモットの洞房結節を用いた電気生理学的実験でも確認された。

この結果から著者は、E-1020には、潜在的に徐脈作用があるのではないかと考え、E-1020とmilrinoneに同じ化学修飾をおこなって、両者に差がでるかどうか調べた。その結果、E-1020の誘導体だけが徐脈作用を示し、milrinoneの誘導体はその作用を示さなかった。

本研究において臨床試験後期にある心不全治療薬、E-1020を創出すると共に、その特性をヒントに徐脈作用を有する化合物も見出した。また合成的にもimidazo[1, 2-a]pyridineのピリジン環側に有機合成上利用価値の高いアセトニル基の導入法を確立した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	米光	幸
副査	教授	野村	靖幸
副査	教授	松田	彰
副査	助教授	濱田	辰夫

1986年以来わが国の死因の第2位となった心疾患は、人口の高齢化と共に患者数も増加しつつある。中でも発症後の生存率の低い心不全と、心疾患の主要部分を占める虚血性心疾患の治療薬の開発は世界的に重要な研究課題の一つである。

ジギタリスは200年以上にわたって心不全の治療薬として使用されているが、治療係数が小さく致死的な不整脈をおこし易い欠点がある。本研究は強心作用と血管拡張作用に基づく心不全治療薬の開発を目的とし多数のイミダゾ[1, 2-a]ピリジン誘導体を合成し、それらの構造活性相関を行ない、現在臨床試験後期にあるE-1020(ロプリノン)の創製に成功したものである。さらに、E-1020が心拍数を余り増加させない特性を有することに着目し、化学修飾を検討し、虚血性心疾患治療薬としての可能性の期待される新しいタイプの除脈作用物質も合成している。

これらの化合物はイミダゾピリジンとピリドンの縮合体という新しい複素環化合物群に属し、置換位置を変えた合成を多数検討している。イミダゾピリジンに関する研究は古くよりなされて

いるが、ピリジン環側にピリドンなどの複素環を直接結合させた例はなく、本研究で詳細に検討されたグリニア・クロスカップリング反応により初めて可能となった。又、酸性条件と中性条件を使いわけたオゾン酸化の活用により、イミダゾピリジン環の側鎖の変換、或は環開裂により 2-アミノピリジン誘導体の合成などに巧みに応用している。以上の合成法は小スケールの基礎実験ばかりでなく、実際の供給にも適用可能な大スケール実験にも成功している。

以上、本研究はピリドン環をイミダゾピリジンのピリジン環に結合させた新しい複素環合成法を確立しながら心疾患治療薬としての実用が期待される強心作用および除脈作用を持った新しいタイプの化合物を創製したもので、その意義は大きく、この研究を行った申請者は博士（薬学）の学位を受けるに充分価すると認定した。