学位論文題名

新規消化管運動亢進剤の合成研究

学位論文内容の要旨

消化管の役割は摂取した食物を嚥下・消化して栄養素を吸収し、その残渣を排泄することにある。消化管が正常に機能するためには、食道から直腸に至る協調運動が重要であるが、この協調運動が種々の要因により阻害されると、悪心、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、便秘などの疾患が引き起こされる。これらに対する対症療法として、消化管運動亢進剤の投与は極めて有効であり、現在コリン作動薬、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬、トバミンD₂受容体拮抗薬、5-HT₄受容体作動薬などが用いられている。しかしこれらの多くは下部消化管での作用が弱く、また副作用の面で必ずしも満足できるものではない。そこで筆者は、ヒスタミンH₂受容体拮抗作用を機作とする抗潰瘍剤ラニチジンが消化管上部から下部での運動亢進作用を有していることに着目し、既存の薬剤の問題点を克服すべく、その化学修飾を行った。その結果、新規消化管運動亢進剤として極めて有望なイミダゾリジニリデンプロパンジニトリル (IPDN) 誘導体を見出したので学位を申請する。

ラニチジンがヒスタミンH₂受容体と結合する際には特定の三次元構造を有していることが重要であることから、その構造を変化させることにより該受容体への親和性を減弱させることが可能であると考えられた。COSMIC力場を用いた検討により、ラニチジンの硫黄原子を窒素原子（β-窒素原子）に変換した2-{2-[[5-(Dimethylaminomethyl)-2-furyl]methylamino]ethylamino}-2-methylamino-1-nitroethylene 1 が、ラニチジンとは異なる三次元構造を取り得ることが示唆されたので、その合成とモルモット摘出心房標本を用いたヒスタミンH₂受容体拮抗試験、並びに *in vitro* の消化管運動亢進作用試験 (モルモット回腸の電気刺激誘発収縮増強作用試験: ES増強作用試験) を行った。その結果 1 は、期待どおりヒスタミンH₂受容体拮抗作用を示さず、且つラニチジンの約1/2のES増強作用を有していることが明かとなった。このことからラニチジン骨格にβ-窒素原子を導入することで、ヒスタミンH₂受容体拮抗作用とES増強作用との分離が可能であることが証明されたので、次に 1 のES増強作用を向上させるべく検討を行った。

ラニチジンのニトロエテンジアミノ骨格の変換によりAChE阻害作用が増強すること、ラニチジンの消化管運動亢進作用にはAChE阻害活性が関与していることから、まず 1 のニトロエテンジアミン骨格を修飾した。その中で、IPDN骨格を有する {1-[2-[[5-(Dimethylaminomethyl)-2-furanyl]methyl]amino]ethyl}-2-imidazolidinylidene}propanedinitrile 2 が、ラニチジンの約5倍のES増強作用、約1.5倍のAChE阻害作用を示し、且つヒスタミンH₂受容

体結合能を殆ど有していないことを見出した。そこでさらに、2 の修飾を検討することにした。

初めに2 のジメチルアミノ基の最適化を行うべく、種々の非環状／環状アミンを導入した化合物を合成した。評価の結果、この部分はES増強作用／AChE阻害作用発現に重要であること、さらにピペリジンに変換した{1-[2-[[[5-Piperidinomethyl-2-furanyl)methyl]amino]ethyl]-2-imidazolidinylidene}propanedinitrile 3 で、両作用が著しく向上することを見出した(3 のES増強作用／AChE阻害作用: 2 の23倍／13倍、ラニチジンの110倍／21倍)。さらに3 はヒスタミンH₂受容体に対してほとんど親和性を示さなかった。従って3 の発見により、本研究の目的である「消化管運動亢進作用の増強」と「ヒスタミンH₂受容体拮抗作用との分離」を達成することに成功した。

次に、3 のIPDN骨格3位に種々の置換基を導入した化合物を合成した。これら置換体に於ては、3 を上回るES増強作用／AChE阻害作用が認められた。また、この変換はヒスタミンH₂受容体結合能には影響しなかったことから、上記変換により消化管運動亢進作用との分離がさらに良好な化合物を見出すことができた。

上述のように、β-窒素原子を有するIPDN誘導体がヒスタミンH₂受容体に殆ど親和性を示さないことや、強いES増強作用／AChE阻害作用を発現したことに関し、β-窒素構造が必須かどうかを検討する目的で、IPDN骨格と硫黄原子を合わせ持つチオエーテル含有化合物の合成・評価を行なった。その結果、これらのチオエーテル体はβ-窒素含有化合物を上回る極めて強力なES増強作用／AChE阻害作用を示し、且つそのヒスタミンH₂受容体結合能には変化が見られなかった。従ってIPDN誘導体のヒスタミンH₂受容体に対する低い親和性、強いES増強作用／AChE阻害作用の発現にはβ-窒素構造は必ずしも必須ではなく、IPDN骨格自身が重要であることを明かにした。

以上の結果は、IPDN誘導体がAChEに高い親和性を有していることを示唆するものである。そこでAChEに対する活性コンホメーションを同定すべく、化合物3, 3 のIPDN骨格3位にベンジル基を導入した {1-[2-[[[5-Piperidinomethyl-2-furanyl)methyl]amino]ethyl]-3-benzyl-2-imidazolidinylidene}propanedinitrile 4 , 並びにチオエーテル体 {1-[2-[[[5-Piperidinomethyl-2-furanyl)methyl]thio]ethyl]-3-benzyl-2-imidazolidinylidene}propanedinitrile 5 のX線構造解析、及びAM1法による考察を行った。その結果、X線解析で得られた上記3化合物の三次元構造は、各化合物間で異なっていたが、その構造は各々に固有ではなく、互いに他の構造を取り得ることが示唆された。従ってこれらIPDN誘導体は、構造上の自由度が非常に高いことが予想され、そのAChEに対する活性コンホメーションを決定するには至らなかった。

最後に、強力なES増強作用を示した3 に対し、麻酔下ウサギの消化管運動亢進作用を検討した。その結果3 は、1, 3, 10 mg/kgの静脈内投与により全身血圧に変化を及ぼすことなく、消化管上部・下部の運動を強力且つ持続的に亢進した。即ちES増強作用／AChE阻害作用を指標に評価・選択した3 が、実際に麻酔下ウサギの消化管運動を亢進することを明らかにした。さらに3 は、経口投与により無麻酔イヌの消化管上部・下部の運動を亢進し、またラットに於て消化管内容物を上部から下部に輸送した。従って3 は、消化管運動の低下により生じる種々の消化器疾患に対し効果的な薬剤となることが期待され、現在、臨床評価に向けての準備が進められている。

学位論文審査の要旨

主査	教授	松田	彰
副査	教授	森	美和子
副査	教授	野村	靖幸
副査	助教授	周東	智

学位論文題名

新規消化管運動亢進剤の合成研究

消化管協調運動は消化管の機能維持に重要であり、この運動が抑制されると種々の疾患が引き起こされる。これら疾患には消化管運動亢進剤が有効であるが、その多くは下部消化管での作用が弱いことが指摘されている。そこで著者は、ヒスタミン H_2 受容体拮抗作用(H_2 拮抗作用)を機作とする抗潰瘍剤ラニチジンが、消化管上部から下部で運動亢進作用を示すことに着目し、既存薬の問題点を克服すべく、ラニチジンの化学修飾を行った。

初めにラニチジン骨格で、消化管運動亢進作用と H_2 拮抗作用を分離可能かを検討した。COSMIC力場計算により、ラニチジンの硫黄原子を窒素原子(β -窒素原子)に置換した2-{2-[[5-(Dimethylaminomethyl)-2-furanyl]methylamino]-ethylamino}-2-methylamino-1-nitroethylene 1 がラニチジンと異なる三次元構造を取ることから、 H_2 拮抗作用が減弱するのではないかと考えた。化合物 1 を合成し、モルモット心房標本での H_2 拮抗作用、in vitroの消化管運動亢進作用(モルモット回腸の電気刺激誘発収縮増強作用: ES増強作用)を測定したところ、 1 は H_2 拮抗作用を示さず、且つラニチジンの $1/2$ のES増強作用を示し、 β -窒素構造の導入により H_2 拮抗作用とES増強作用を分離できることを明らかにした。次に 1 のES増強作用の向上を検討した。ラニチジンの消化管運動亢進作用にはアセチルコリンエステラーゼ(AChE)阻害活性が関与していること、ラニチジンのニトロエテンジアミノ骨格の変換によりAChE阻害作用が増強することから、まず 1 のニトロエテンジアミノ骨格を修飾した。その中で、イミダゾリジニリデンプロパンジニトリル(IPDN)骨格を有する{1-[2-[[5-(Dimethylaminomethyl)-2-furanyl]methyl]amino]ethyl}-2-imidazolidinylidene}-

.propanedinitrile 2 は、H₂受容体結合能を殆ど示さず、ラニチジンの5倍/1.5倍のES増強作用/AChE阻害作用を有していることを見出した。さらに2のジメチルアミノ基の最適化を行った結果、ピペリジンを導入した{1-[2-[(5-Piperidinomethyl-2-furanyl)methyl]amino]ethyl}-2-imidazolidinylidene}propanedinitrile 3 が、2の23倍/13倍、ラニチジンの110倍/21倍のES増強作用/AChE阻害作用を有しており、且つH₂受容体に対し、殆ど親和性を示さないことを見出した。また、3のIPDN骨格3位への置換基導入は、H₂受容体結合能には影響せず、ES増強作用/AChE阻害作用を向上させることを明らかにした。さらにIPDN骨格とチオエーテル構造を合わせ持つ化合物を合成・評価した結果、これら誘導体はβ-窒素含有化合物を上回る極めて強力なES増強作用/AChE阻害作用を示した。そのH₂受容体結合能は弱いものであり、従ってIPDN誘導体のH₂受容体に対する低親和性、強いES増強作用/AChE阻害作用の発現にはβ-窒素構造は必須ではなく、IPDN骨格が重要であることを明らかにした。

次に、強いAChE阻害作用を示した3, {1-[2-[(5-Piperidinomethyl-2-furanyl)methyl]amino]ethyl}-3-benzyl-2-imidazolidinylidene}propanedinitrile 4 , 並びに {1-[2-[(5-Piperidinomethyl-2-furanyl)methyl]thio]ethyl}-3-benzyl-2-imidazolidinylidene}propanedinitrile 5 のAChEに対する活性コンホメーションを決定すべく、そのX線構造解析を行った。その結果、4-6の三次元構造は相互に異なっていたが、AMI法による考察から、その構造は各化合物に固有ではなく、互いに他の形状を取り得ることが示唆された。これらIPDN誘導体は構造上の自由度が高いことが予想され、AChEに対する活性コンホメーションを決定するには至らなかった。

最後に、3の麻酔下ウサギの消化管運動亢進作用を評価した結果、3は静脈内投与により、消化管上部・下部の運動を強力且つ持続的に亢進することを明らかにした。従って3は、消化管運動の低下により生じる疾患に対し有効な薬剤となることが期待され、現在、臨床評価に向けての準備が進められている。

以上の研究は、ラニチジンの副作用とも考えられる消化管運動亢進作用を主作用に変える研究であり、臨床応用可能な化合物3を見出すに至った研究過程およびその成果は博士(薬学)の学位を授与するに足る内容を持つものであると認定した。