



Title	新規カルシウム拮抗薬1, 4-Dihydropyridine-5-phosphonate誘導体の合成研究
Author(s)	森田, 岩男
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35859
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

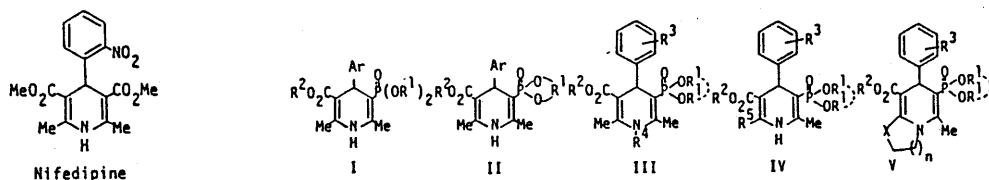
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	もり 森	た 田	い 岩	お 男
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	7990	号	
学位授与の日付	昭和63年	2月	19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	新規カルシウム拮抗薬 1, 4-Dihydropyridine-5-phosphonate 誘導体の合成研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	田村	恭光	
	(副査)			
	教授	岩田	宙造	教授 北川 勲 教授 枅井雅一郎

論文内容の要旨

循環器系疾患の治療薬として比較的最近登場したCa拮抗薬は抗狭心症薬、抗高血圧薬、脳循環改善薬としてその優れた作用から短期間のうちに主要薬物としての地位を占めたるに至っている。しかし、Ca拮抗薬の開発研究はまだ新しく、選択性や持続性の面で満足すべきCa拮抗薬は見出されていない。著者はCa拮抗薬の中で最も強力で血管選択性の高いnifedipineに注目し、その欠点を改良する目的で新規1, 4-dihydropyridine系Ca拮抗薬の合成研究に着手した。分子の親水性化による改良法として、nifedipineの3, 5-dicarboxylate基の一方を親水性基であるphosphonate基に変換した1, 4-dihydropyridine-5-phosphonate誘導体(I~V)の合成を行い、その降圧作用を検討した。



化合物(I~V)の合成は、acetylphosphonate体を用いmodified-Hantzsch法により行った。降圧作用は正常血圧ラット(NWR)で調べ、次いで自然発症高血圧ラット(SHR)を用いてED₅₀値で評価した。まず、化合物(I)は、3, 4, 5位の置換基交換を行い、5-diallylphosphonate基が最も強い活性を示すこと、phosphonate基がcarboxylate基に近いポテンシャルを有していることを見出した。次に、より親水性基となる環状phosphonate基を有する化合物(II)の合成は中間体の環状

acetylphosphonate体(40)が新規化合物であるためその合成法の検討を行った。環状phosphite(38)とhaloacetoneとの反応は通常のArbuzov成績体(40)とPerkow成績体(41)の他にmethylphosphonate体(42)が生成し、さらに各々の開環体(43, 44, 45)が同時に生成した。これらの反応は用いた(38)によって異なり、6員環が安定で置換基が存在すると開環体が生成せず(40)の収率がUPした。これらの反応は、Borowitzの機構と同様の反応機構により進行するものと推定した。

化合物(II)は種々の環状acetylphosphonate(40)を用い(I)と同様にして合成し、3, 4, 5位の置換基を種々変換してその構造活性相関を検討した。5位に環状phosphonate基を有する化合物(II)は(I)より約20倍降圧作用が増し、nifedipineを陵駕する化合物が数種見出せた。これらのSHRに於けるED₅₀値の比較では化合物(78, DHP-218)が最も強い活性を示しnifedipineの約7倍の強さ(ED₅₀=0.2mg/kg)と作用の発現が緩徐で持続性のある降圧作用を示した。

化合物(I)と(II)の1位置換誘導体である化合物(III)の合成は二方法により行った。化合物(III)の降圧作用はこれまでの1位置換が作用の減弱化に繋がるという定説を覆しnifedipineを陵駕する強い活性を示し、対応する3,5-dicarboxylate体の約20倍の強さであった。

2位置換誘導体(IV)は2-CN, 2-CH₂OH, 2-NH₂の各置換体を合成した。化合物(IV)の降圧作用は2-CN体と2-NH₂体に強い活性がみられ、nifedipineを陵駕する活性と持続性のある作用を示した。

1および2位置換誘導体(III)と(IV)に強い降圧作用がみられたことからその1, 2位縮環体(V)にも強い活性が期待されたが殆ど降圧作用を示さなかった。

以上、1, 4-dihydropyridine-5-phosphonate誘導体(I~V)を合成してその降圧作用を検討したが、それらの中で環状phosphonate基を有するDHP-218が最も強力に作用持続が長く、現在報告されているCa拮抗薬の中では最も強力な降圧作用を示した。また、強い冠血管拡張作用も示し、これらの作用がCa拮抗作用に基づくものであることが確かめられた。さらに安全性試験もクリアして候補化合物に選ばれ、優れた抗狭心症薬、抗高血圧薬として現在臨床治験中である。DHP-218は目的どおりnifedipineの約10倍親水性分子になり(log P値)、その結果が前記作用につながったものと考えられる。

前述したDHP-218の合成法は全収率が1.7%と低く、各工程に問題点を有しているためその改良法を検討した。まず、中間体(40a)の別途合成法として、環状silyl phosphiteとhaloacetoneとの反応を検討した。この反応に関する知見がなかったが、副生するsilylhalideのscavenger(propyleneoxideとcyclohexeneoxide)の共存下に行う新規合成法を見出した。しかし、工業的製法としては適していなかった。

次に別途方法としてchlorophosphiteから得られる環状allenylphosphonate(162)を用い、enamino-phosphonate(164)を経由する高収率かつ高純度の(40a)を得る新合成法を確立した。この合成法は操作性の面でも優れていた。

Benzylideneacetylphosphonate(55ab)のKnoevenagel縮合による合成法は副生成物として脱phosphonateしたHorner-Emmons反応成績体が生ずる。この副生成物を避ける目的でimine体を用い

(40a) との縮合を無水酢酸の存在下に行い好収率で (55ab) を得、Horner-Emmons 反応成績体を副生しない合成法を見出した。この imine 化合物 (165) を用いる Knoevenagel 縮合は種々の acetonyl-phosphonate 化合物 (2,40) についても同様に進行し、一般性のある合成法であること、また、この方法は aldehyde 化合物を用いる場合より 2 倍以上の収率で (55) が得られ、副反応も起らない優れた方法であることを見出した。

(55ab) と methyl 3-aminophosphonate とを縮合する最終工程も脱水剤 (活性化 CaSO_4) の存在下に行う高収率な方法を見出し、その結果、DHP-218 の合成は trimethyleneglycohol から出発して 6 工程を要し全収率 22% の優れた工業的製法を確立した。

論文の審査結果の要旨

Nifedipine は血管平滑筋に対する選択性が高く活性が強い Ca 拮抗薬として広く臨床に用いられている。しかし、この薬剤は降圧剤として用いた場合は急激な血圧降下に伴う低血圧症状の発現や反射性頻脈を起し、また、作用持続が短い欠点をもっている。森田君はこの nifedipine の欠点を改良する目的で 3,5-位の dicarboxylate 基の一つを親水性基である phosphonate 基に変換した化合物を合成して降圧作用を検討した結果、methyl 2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-5-(2-oxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylate (DHP-218) が強い降圧作用、冠血管拡張作用を有し、作用の発現が緩徐で持続性のある優れた抗血圧薬・抗狭心症薬になることを見出した。森田君はさらに Benzylideneacetonylphosphonate の高純度、高収率な合成法を見出し、DHP-218 の工業的製法を確立した。

森田君のこれらの研究業績は医薬品化学及び有機合成化学の領域に寄与するところ大で薬学博士の学位論文に値すると認めた。