

Title	アレルギー疾患治療薬としてのアクリルアミド誘導体の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	西川, 義則
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36792">https://hdl.handle.net/11094/36792</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 【5】

氏名・(本籍)	にし 西	かわ 川	よし 義	のり 則
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8831	号	
学位授与の日付	平成元	8月	29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	アレルギー疾患治療薬としてのアクリルアミド誘導体の合成と構造 活性相関に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岩田	宙造	
	(副査)			
	教授	三村	務	教授 北川 勲 教授 冨田 研一

## 論文内容の要旨

アレルギーとは、免疫反応がきっかけとなって生体におこる病的な過程のことである。アレルギーは発症機構のうえからみて、I型～IV型の四つの型に分類されている。特にI型アレルギーは比較的詳細にその発症機構が明らかにされている。

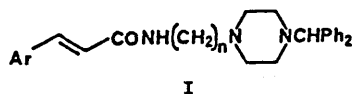
I型アレルギーは、アナフィラキシー型ともいわれ、肥満細胞や好塩基球などの表面に免疫グロブリンE (IgE) 抗体が付着し、体外から入った抗原によって、これらの細胞表面で抗原抗体反応がおこるときに引きおこされる。この細胞表面での抗原抗体反応が引き金となり、これらの細胞から強力な生理活性物質であるヒスタミンやSRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis, ロイコトリエンC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>, E<sub>4</sub>の混合物で、5-リポキシゲナーゼによりアラキドン酸から生合成される) などが放出される。これらのケミカルメディエーターが、それぞれの受容体に働き、気管支喘息、蕁麻疹、アレルギー性鼻炎などのアレルギー症状を発現させる。

このようにI型アレルギーの発症機構が明らかにされたことにより、肥満細胞や好塩基球に作用して薬効を発揮する抗アレルギー薬の研究、開発がさかんとなり、disodium cromoglycate (DSCG), tranilast, ketotifen, azelastine, oxatomideなどが開発されたが、完全なものとは云い難く、なお改良する点があると考えられる。

著者は、I型アレルギー疾患治療薬を探索研究するにあたり、様々なアレルギー状態に活性を示すためには、アレルギー症状を治療することの期待できる種々の薬理作用を併せ持った抗アレルギー薬が有効であろうと考え、i) ケミカルメディエーター遊離抑制作用 ii) 抗ヒスタミン作用 iii) 5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 阻害作用、以上三つの作用をバランス良く併せ持った経口投与で有効な抗ア

レルギー薬の創製をその目標とした。

ケミカルメディエーター遊離抑制作用を有する化合物の構造を検討した結果、 $\beta$ 位に芳香環を持つアクリル酸構造を抽出し、それに抗ヒスタミン作用の発現が



期待される構造部分を含む 4-(diphenylmethyl)-1-piperazinylalkylamino 基をアミド結合させた acrylamide 誘導体 (I) をデザインし、その合成と構造活性相関に関する研究を行った。

まず、cinnamamide 誘導体および 3-heteroarylacrylamide 誘導体について一次スクリーニングとして用いたラット PCA 試験を行い検討した結果、N-[4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]butyl]-3-(3-pyridyl)acrylamide (1) が高い活性を示し、さらに当初目標とした活性プロファイルを持った候補化合物であることが明らかとなった。さらに最適な化合物を得るために、化合物 1 をリード化合物として各部位への置換基導入効果および若干の構造変換を行い検討を加えた。種々検討した結果、N-[4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]butyl]-3-(6-methyl-3-pyridyl)acrylamide (2, AL-3264) は、ketotifen よりも強いラット PCA 抑制作用を示し、抗ヒスタミン作用、ケミカルメディエーター遊離抑制作用および 5-L O 阻害作用を ketotifen, azelastine あるいは oxatomide よりもバランス良く併せ持つ抗アレルギー薬として有用な化合物であることが明らかとなった。また、acryloyl 部分は、ラット PCA 抑制作用および 5-L O 阻害作用の発現のために重要な役割を果たすことが推定された。

以上の acrylamide 誘導体に関する検討結果より、 $\beta$ 位置換基の親水性が経口投与によるラット PCA 抑制作用に影響を与えているものと推定し、 $\beta$ 位に親水性あるいは親脂性の含窒素ヘテロ芳香環を持つ acrylamide 誘導体をさらに合成し、併せて検討した。検討の結果、有意な相関関係は認められなかったが、 $\beta$ 位置換基の親水性がラット PCA 抑制作用に影響していることが明らかとなった。また、 $\beta$ 位に含窒素ヘテロ芳香環の置換した N-[4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]butyl]-3-heteroarylacrylamide 誘導体は、経口投与で強いラット PCA 抑制作用を示すのみならず、5-L O 阻害作用をも示す構造的に新規な化合物群であると考えられる。

化合物 2 (AL-3264) の持つ三つの薬理作用の内、5-L O 阻害作用を強めることを目的に、化合物 2 の構造を修飾した N-[4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl]butyl]-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxamide (3) は、化合物 2 と同程度のラット PCA 抑制作用を示すのみならず、約 2 倍の 5-L O 阻害作用を示した。他の 4-oxopyridine-3-carboxamide 誘導体についても検討した結果、acryloyl 部分の代わりに芳香環を有する 4-oxopyridine-3-carbonyl 部分が少なくとも 5-L O 阻害作用発現に重要な役割を担っていることが判った。合成した 4-oxopyridine-3-carboxamide 誘導体の中で強いラット PCA 抑制作用と 5-L O 阻害作用を持つ化合物 3 は、化合物 2 と同程度の抗ヒスタミン作用も示すことが判ったが、ケミカルメディエーター遊離抑制作用については確認されなかった。しかし、化合物 3 は、化合物 2 とは違ったタイプの経口投与で有効な抗アレルギー薬と成り得るものと期待される。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は新しいタイプの経口投与で有効なアレルギー疾患治療薬の開発を目指した研究で先ずアクリルアミド誘導体の合成法を確立し、合成した化合物のケミカルメディエーター遊離抑制作用、抗ヒスタミン作用、5-LT<sub>2</sub>阻害作用あるいは抗SRS-A作用を調べ、化学構造と薬理作用との関係について種々検討しその結果、上記3種の薬理作用をバランス良く併せ持った経口投与で有効なアレルギー疾患治療薬としてN-[4-[4-(diphenylmethyl)-1-piperazinyl] butyl]-3-(6-methyl-3-pyridyl) acrylamideを見つけた。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。