



Title	ベンゾジアゼピンレセプターに作用するピラゾロキノリン誘導体の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	新堂, 裕久
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36917">https://hdl.handle.net/11094/36917</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"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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

【2】

氏名・（本籍）	しん 新	どう 堂	ひろ 裕	ひさ 久
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8717	号	
学位授与の日付	平成元年4月12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	ベンゾジアゼピンレセプターに作用するピラゾロキノリン誘導体の 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 北川 勲 教授 富田 研一 教授 枅井雅一郎			

論文内容の要旨

Benzodiazepine 系薬物（以後BDZと略す）は1957年に初めて薬理スクリーニングが行われ、1960年にその誘導体のひとつであるクロルジアゼポキシドが不安神経症治療に有効な画期的薬物として登場した。その後世界的なスケールで、より優秀な向精神作用を持つ薬物を求めて激しい開発競争が展開され、BDZ系新薬が次々見いだされた。またこれらの化合物は神経症治療剤のみならず睡眠導入剤あるいは抗痙攣剤としても処方されるに至っている。一方、1977年にトリチウムラベル化したジアゼパムを用いた研究で、哺乳動物の脳内にBDZが特異的な結合親和性を示す部位、すなわちBDZレセプターが存在することを明らかにした。また薬物のBDZレセプターに対する結合親和性の有無を調べる実験をBDZレセプター結合試験と呼ぶようになり、ある薬物のBDZレセプターに対する特異的結合の程度がその薬物のヒトでの臨床用量に良く相関することが明らかになった。ところでBDZレセプターに親和性を示す薬物はすべてBDZ骨格を持つと思われていたが、1980年以後、BDZレセプターに強い親和性を示すにもかかわらず、BDZ骨格を持たない化合物（non-BDZ化合物）が見つかり始めてきた。その中にBDZレセプターに強い親和性を示すが、それ迄知られていたBDZ特有の生理作用（BDZアゴニスト作用－抗不安作用、筋弛緩作用、睡眠導入作用）を示さず、全く逆の作用（痙攣増強作用、不安誘発作用、自発運動増強作用）を持つ薬物、BDZインバースアゴニスト作用を持つ薬物が見つかった。このBDZインバースアゴニストは実際の臨床的評価は未知であるが、その一つである $\beta$ -カルボリン誘導体がラットにおいて、学習機能向上、記憶力改善が見られたと報告されていることから、BDZインバースアゴニストは健忘症・老人性痴呆症等の疾患治療に用いることができると予測されている。このような疾患は老人人口の増加が予想される現在、最も大きな医療上の問題であり、これらの

治療薬は臨床の場において最も必要とされるものの一つであると言える。

そこで、このような優れた作用を持つBDZインバースアゴニストを見つけだすことを目的に化合物の検索にとりかかった。レセプターの特異的結合の程度とBDZ系薬物の生物活性の強さは有意な相関関係をもっていることより、BDZインバースアゴニストを探す場合には、まずBDZレセプターと強い親和性を示す化合物を見つけだすことが、強い生物活性をもつ化合物の開発につながると予想される。第1次スクリーニングとして、このBDZレセプター結合試験を用い、より適切な骨格の選択にとりかかることにした。基本骨格としては中枢作用を持つ化合物の主骨格として良く知られているキノリン、あるいはピリジンを選び、キノロンカルボン酸、またはピリドンカルボン酸を出発原料として、新しく1つの異項環を縮合した骨格を持つ、多数の化合物を合成することにした。その結果、レセプターと最も強い結合親和性を示した骨格はピラゾロ [4, 3-c] キノリン骨格であった。

次にこのようにして選出したピラゾロキノリン骨格の化学修飾を行い構造活性相関の検討を行った。すなわち、ピラゾロキノリン骨格の各位置に種々の置換基を導入した誘導体を合成し、その誘導体のBDZレセプター結合試験とベンチレンテトラゾール (PTZ) 痙攣誘発作用を指標とした生物活性の検討を行った。生物活性に関しては、PTZによる痙攣を増強する作用 (BDZインバースアゴニスト作用) と、その逆作用である痙攣を抑制する作用 (BDZアゴニスト作用) の2つの作用を調べた。まず、レセプターと強い親和性を持つためにはピラゾロキノリン骨格の2位に芳香環を持ち、分子全体が高度の平面性を持つ必要のあることが明らかになった。またレセプターと化合物が相互作用している時に及ぼす置換基効果としては、電気的効果はあまり関係なく、置換基の立体効果がより重要な因子であることが明らかになった。特に1, 3, 5位への置換基導入はレセプターとの親和性に大きな影響を与えるということより、これらの位置とレセプターとの間には、何らかの強い相互作用が存在しているのではないかと考えた。また、レセプターの親和性と生物活性は良い相関関係にあること、すなわち、化合物が強い生物活性を持つためにはレセプターと強い親和性を持つことが必要であることが明らかになった。特にピラゾロキノリン誘導体の2位置換基は生物活性発現に大きな影響を及ぼし、その形状の違いによって生物活性がBDZアゴニスト作用を示したり、BDZインバースアゴニスト作用を示したりするという非常に興味ある事実が明らかになった。

そこで、この両作用の関係を支配する要因を明らかにするべく、2位置換基としてチオフェンの誘導体をはじめ様々な芳香環を持つピラゾロキノリン誘導体の薬理作用の検討を行った。その結果、生物活性の発現は化合物の構造的特徴、特に2位置換基の立体因子によって決定され、さらにアゴニストとインバースアゴニスト作用の両作用の差を認識し、発現するためにどのような立体因子が必要かを明らかにすることができた。

最後に、これらBDZインバースアゴニスト作用をもつ化合物の中から、治療薬として有望な化合物2-(5-Methylthien-3-yl)-2, 5-dihydro-3H-pyrazolo [4, 3-c] quinolin-3-one (S-135) を見いだすことができた。

## 論文の審査結果の要旨

本論文はピラゾロキノリン誘導体の合成とそれらのベンゾジアゼピンレセプターとの親和性および生物活性に関する構造活性相関を研究したものでその結果ピラゾロキノリン骨格について、アゴニストおよびインバースアゴニスト作用の発現に2位置換基が重要な役割を演じていること、更に置換基の形状の違いによって両作用のうちどちらか一方を発現することを明らかにした。この成果をもとに強力なインバースアゴニスト作用（現在臨床試験中）をもつ化合物の合成に成功した。

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。