



Title	硝酸エステルを有する1,4-ジヒドロピリジン系新規カルシウム拮抗薬の合成研究
Author(s)	小川, 利壽
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39412">https://hdl.handle.net/11094/39412</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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">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

氏 名	小 川 利 壽
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 薬 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 5 2 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 9 月 8 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	硝酸エステルを有する 1, 4-ジヒドロピリジン系新規カルシウム拮抗薬の合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 今西 武 教 授 岩田 宙造 教 授 北川 熱

### 論 文 内 容 の 要 旨

循環器領域の抗高血圧薬剤としては、利尿剤、 $\beta$ -遮断薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張薬等がある。特にカルシウム拮抗薬は、代謝性の副作用がなく人体に対する安全性が高い。したがって、WHO(1988年)の勧告にもあるようにACE阻害剤とともに高血圧治療の第一選択薬として認められている。

1967年 Flenkenstein は、心筋の電気生理学研究から膜電位依存性カルシウムチャネルの受容体に結合することによってカルシウムチャネルを選択的に抑制して、心筋や平滑筋を弛緩させる薬物をカルシウム拮抗薬( $\text{Ca}^{2+}$ 遮断薬)として報告した。本薬の作用機作は、細胞外から  $\text{Ca}^{2+}$  の流入が抑制され細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  が低下するとミオシン軽鎖キナーゼ・カルモジュリン・ $\text{Ca}^{2+}$ 複合体が減少し、ミオシン軽鎖のリン酸化が低下し、そのために収縮状態を維持できなくなり、結果として血管平滑筋の弛緩が起こると考えられている。

カルシウムの拮抗薬の主なものとして、ニフェジピンで代表される1, 4-ジヒドロピリジン系化合物とジルチアゼムで知られる1, 5-ベンゾチアゼピン系化合物、及びベラパミルやシンナリジンで知られるフェニルアルキルアミン系化合物があげられる。

1, 4-ジヒドロピリジン系のニフェジピンは、1976年、狭心症に対する冠血管拡張薬として開発され、その強力な末梢血管拡張作用からわが国では比較的早くから降圧薬としての使用が検討された。その後、ニソルジピン、ニトレンジピン及びフェロジピンが開発された。しかし、これら初期のカルシウム拮抗薬(第1世代)の降圧作用は強力であったが、持続期間が短いため、おもに重症高血圧の治療に使用された。その後、長時間の持続が可能なニカルジピン、ニモジピン、ベニジピン及びマニジピンなどのカルシウム拮抗薬(第2世代)が開発されたが、それらは、顕著な降圧に伴う反射性交換神經興奮により心拍数や心拍出量を増加させる欠点があり、薬剤としては改良すべき課題を残していた。

そこで薬剤コンセプトとして、(1)カルシウム拮抗性が強く、(2)持続性があり、(3)反射性の頻脈を伴わない新規カルシウム拮抗薬を開発する目的で、硝酸エステルを有する1, 4-ジヒドロピリジン類の合成を企画した。その端緒は古くから知られたニトログリセリン(NG)やISDN(isorbidedinitrate)にある。

すなわち、硝酸化合物は血管平滑筋に直接作用して速やかに血圧を下げるが、臨床的には耐性を起こすという欠点が

ある。それを補う目的で前記血管拡張剤と併用され副作用を軽減している。このことは、2種の作用発現基を持つ化合物の設計を思いつかせる。すなわち、細胞内でグアニレートシクラーゼを活性化してcyclic GMPの上昇を介して弛緩を起こすニトロ様作用を現す基とCa<sup>2+</sup>遮断作用を現す基を同時に持つようにデザインすれば、二つの基が共同しかつ欠点を補いながら作用して、副作用なしに血圧を下げる事が期待できる。そこで、硝酸エステル基を有する1,4-ジヒドロピリジン誘導体の合成研究に着手した。

その結果、ニトロオキシエテル類の選択的還元によるニトロオキシアルカノール類の一般合成法を確立し、これからアセト酢酸ニトロオキシアルキルエテル類を合成し、これを用いるHantzsch型閉環反応によって硝酸エステル側鎖を有する1,4-ジヒドロピリジン類の合成に成功した。

次に、カルボン酸の保護基であるシアノエチル基の選択的脱保護条件を見出し、1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノエテル類の効率的な合成法を確立した。続いて、無水酢酸-アセチルクロリドを用いる非対称1,4-ジヒドロピリジンジカルボン酸エテルの類一般合成法を確立した。

また、2-ベンジリデン-4,4-ジアルコキシアセト酢酸エテルと3-アミノクロトン酸2-シアノエチルエテルの反応からHantzsch中間体、2-ヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロピリジン類を単離し、その立体化学を明らかにした。

さらに、合成した一連の1,4-ジヒドロピリジン誘導体の構造活性相関を検討し、エテル側鎖をニトロオキシアルキルエテルに置換する方法は持続性と効力増強に有効な化学修飾であることを見出した。各誘導体の中から薬理作用、代謝、安全性を評価し、2-nitrooxypropyl 3-nitrooxypropyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylate (CD-349)を見出すことができた。

ついで、モノカルボン酸を鍵中間体とするCD-349の簡便で安価な工業的製法の確立に成功した。続いて、CD-349光学活性体の合成に不可欠な鍵中間体、1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸モノエテルをシンコニジン、シンコニンで光学分離できることを見出した。さらに、合成的手法及びX線結晶構造解析によりその4位の絶対配置を明確にし、CD-349の4種の光学活性体の合成法と薬効評価を明らかにした。

CD-349は降圧作用、冠血管拡張作用を有し、静脈内投与における効果と持続時間は既存の1,4-ジヒドロピリジン誘導体と比べ優れていた。血管作用機作としては、血管平滑筋のカルシウムイオンチャネル遮断による細胞内へのカルシウムイオン流入抑制及び細胞内c-GMP濃度の増加が考えられ、その効果はニコラントリルと同等で、カルシウム拮抗薬抵抗性の血管収縮に対しても抑制作用を示した。現在、CD-349はカルシウム拮抗性に基づく高血圧治療薬として臨床試験中である。

### 論文審査の結果の要旨

ニフェジピンに代表される1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、その強力な末梢血管拡張作用から降圧薬として使用されているが、改善すべき点も多く残っている。

小川君は、カルシウム拮抗性が強く、持続性があり、反射性の頻脈を伴わない新規カルシウム拮抗薬開発を目的として研究に着手した。その結果、これまで全くその合成法がなかった硝酸エテルを有する一連の非対称1,4-ジヒドロピリジン系化合物の合成法を確立した。また合成した一連の化合物の構造活性相関を検討し、誘導体の中から薬理作用、代謝、安全性の面で優れた新規1,4-ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬CD-349を見出した。

これらの研究成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。