



Title	8-アザスピロ[4.5]デカン骨格を有するムスカリンM1 アゴニストの合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	塚本, 紳一
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40399
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	塚 本 紳 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 7 6 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 12 月 25 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	8-アザスピロ[4.5]デカン骨格を有するムスカリン M ₁ アゴニスト 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 植 田 育 男 (副査) 教 授 楠 本 正 一 教 授 高 橋 成 年 教 授 相 本 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

アルツハイマー型痴呆の中核症状である痴呆症状の改善薬として期待されるムスカリン様 M₁ 受容体アゴニストの開発を目的として、スピロ化合物の合成と構造活性相関に関する研究を行った。

既存のムスカリンアゴニストである RS86, McN-A-343, ムスカリン, ムスカロンの構造を 3 次元的に比較考察しながら分子設計を行い, 1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione, 1-oxa-3,7-diazaspiro[4.4]nonane-2,4-dione, 1-oxa-3,7-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione, 1-oxa-3,9-diazaspiro[5.5]undecane-2,4-dione, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-one, 1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-one, 1,2,8-triazaspiro[4.5]decan-3-one などのスピロ化合物を合成した。

これらの生物活性の評価は, M₁, M₂ 受容体結合実験, ラットあるいはマウスを用いる受動回避試験による抗健忘作用 (M₁ アゴニスト作用), マウスに対する体温低下作用 (M₂ アゴニスト作用) により評価し, 選ばれた化合物については, M₁ アゴニスト活性をホスファチジルイノシトール代謝回転促進作用をラットの海馬切片を用いて測定した。

これらの活性を比較検討することにより, 8-azaspiro[4.5]decane 骨格が第三級アミン型ムスカリンアゴニストを設計するうえで有用な骨格であることを見だし, 3-ethyl-8-methyl-1-oxa-3,8-diazaspiro[4.5]decane-2,4-dione, 2,8-dimethyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-one, 2-ethyl-8-methyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-one, 2,8-dimethyl-3-methylene-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane, 2,8-dimethyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]decan-3-one などの M₁ アゴニストを見いだした。また, 光学異性体の活性についても検討し (–)-(S)-2,8-dimethyl-3-methylene-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decane が, M₁ アゴニスト性を有し, 動物実験においても強い抗健忘作用を示し, さらに副作用の分離された, 抗痴呆薬として有望な化合物であることを見いだした。

8-Azaspiro[4.5]decane 骨格を有する化合物が M₁ アゴニスト活性を有するために必要な条件として, 8 位にメチル基, 2 位に低級アルキル基を有し, 1 位, 3 位に水素結合受容基を持つことが重要であり, 1 位はエーテル酸素に比べてカルボニル基は不利であること, 3 位にはエキソメチレン基も許容されることが明らかになった。また, M₁ アゴニスト活性は 2 位が不斉炭素の場合立体特異的であり, 絶対構造は S であることが重要である。

また、研究途上において、選択性は低いがムスカリンアゴニスト作用の強い 2,8-dimethyl-1-oxa-8-azaspiro[4.5]decan-3-one を見いだした。この化合物は、ムスカロンと同じ部分構造を有するため、第四級アンモニウム型ムスカリンアゴニストと 8-azaspiro[4.5]decane 骨格の第三級アミン型アゴニストの受容体との作用様式を理解するうえで有用な化合物である。

論文審査の結果の要旨

塚本紳一君はスピロ環状アミン誘導体の合成と構造活性相関に関する研究から、アルツハイマー型老年痴呆症の治療薬となりうる可能性をもつ選択的ムスカリン M_1 受容体アゴニスト, (S)-2,8-ジメチル-3-メチレン-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンを見いだすと共に、アゴニスト活性発現に必要な構造的要件を明らかにした。また、8-アザスピロ[4.5]デカン骨格の合成法の一般化を計った。これらの結果は創薬化学および合成化学の領域の発展に寄与するところも大きく、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。