The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	スピロ置換ピペリジン骨格を有するニューロキニン受容体拮抗薬の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	窪田, 浩一
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43064
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　窪田浩一（くぼた ひろかず）

博士の専攻分野の名称　博　士（理　学）

学位記番号　第　15569　号

学位授与年月日　平成12年3月24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　**スピロ置換ピペリジン骨格を有するニューロキニン受容体拮抗薬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　下西　康嗣

（副査）
教　授　植田　育男　　教　授　笹井　宏明　　教　授　小田　雅司

論文内容の要旨

気管支喘息の新規治療薬として期待できる選択的NK_1受容体拮抗薬、選択的NK_2受容体拮抗薬、及びNK_1－NK_2二重拮抗薬の創製を目的として、スピロ置換ピペリジン誘導体の合成と構造活性相関に関する研究を行った。

既知のNK受容体拮抗薬の構造を比較することにより、分子の塩基性部分として、また、置換基を適切な位置に配置する鋳型としてのピペリジン環の重要性に着目し、まず、微小な構造の変化が受容体選択性を変化させるSR 48968の骨格をモデルとして、その4－acetamido－4－phenylpiperidine部分の構造活性相関を調べた。その結果、フェニル基は活性発現に必須であり、アセトアミド基は変換が可能であることを見出した。また、アセトアミド基がフェニル基の回転自由度を低下させることによって活性を増強している可能性が考えられたことから、フェニル基を繋ぎ鎖で固定したspiro [isobenzofuran－1（3*H*)、4'－piperidine] 骨格を設計し、その安定3次元構造がモデル化合物のピペリジン塩基性部分と良い重なりを示すことを確認した。この骨格にモデル化合物の側鎖部分を導入した*N*－[2－(3、4－dichlorophenyl)－4－(spiro [isobenzofuran－1（3*H*)、4'－piperidin] －1'－yl) butyl] －*N*－methylbenzamideの活性を調べたところ、NK_2受容体親和性が確認されただけでなく、モデル化合物が全く作用を示さないNK_1受容体に対しても作用することを見出した。さらに、本化合物はモルモットにおいて強力な気管支収縮作用を示したことから、NK受容体拮抗薬の塩基性部分構造としての有用性が示唆された。次に、本化合物の構造最適化を目的として、スピロ置換ピペリジン部分と側鎖部分を変換した化合物を合成した。

これらの生物活性は、膜標本を用いる受容体結合試験、摘出器官を用いる受容体拮抗試験、及びモルモットにおける気管支収縮反応に対する抑制作用を指標として評価した。

これらの活性を比較することにより、選択的NK_1受容体拮抗作用を示す（±）－1'－[2－[3－(3、4－dichlorophenyl)－1－[(3－isopropoxyphenyl) acetyl]－3－piperidyl] ethyl]－1'(*a*)－methyl－3－oxo－3、4－dihydrospiro－[isoquinoline－1（2*H*)、4'－piperidinium] iodide、選択的NK_2受容体拮抗作用を示す（±）－1'－[4－(*N*－benzoyl－*N*－methylamino)－3－(3, 4－dichlorophenyl) butyl] spiro [benzo [c] thiophene－1（3*H*)、4'－piperidine] 2－oxide、及びNK_1－NK_2二重拮抗作用を示す（±）－*N*－[2－(3、4－dichlorophenyl)－4－(3－oxo－3、4－dihydro－spiro [isoquinoline－1（2*H*)、4'－piperidin] －1'－yl) butyl]－3、4、5－trimethoxy－*N*－methyl－benzamideを見出した。

また、スピロ置換ピペリジン誘導体の構造活性相関の検討から、側鎖部分の2つのフェニル基が近接した構造とピ

ペリジン塩基性部分のカチオンがNK_1受容体親和性発現に有利であること、及びベンズアミド4位の親水性置換基・水素結合供与基とピペリジン塩基性部分の水素結合受容基がNK_2受容体親和性発現に有利であることを見出した。

論文審査の結果の要旨

窪田浩一君の研究は、新しいスピロ置換ピペリジン骨格の設計、この化合物の側鎖に様々な置換基を導入した誘導体の合成、スピロ置換ピペリジン誘導体の構造活性相関から、サブスタンスP、ニューロキニンのそれぞれの受容体であるNK_1あるいはNK_2受容体に選択的拮抗作用を、また、NK_1－NK_2受容体に二重に拮抗作用を示す化合物を見いだしたもので、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。