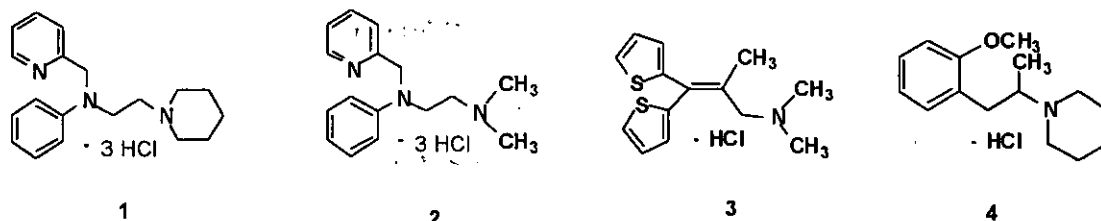


厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

ピペリジノ基説関連化合物の合成

分担研究者 大川原 正 熊本大学大学院 医学薬学研究部 助教授

研究要旨: piperidino, dimethylamino 基をもつ目的化合物 (1 - 4) を各々, 数工程で合成し, 500 - 1,000 mg を得た.



A. 研究目的

中大脳動脈閉塞モデル動物において、脳梗塞により過活動膀胱様症状と排尿困難様症状を同時に呈することが示された。これらの症状のうち、過活動膀胱様症状を鎮咳薬のデキストロメトルフアンが改善した(高濱分担報告参照)。この改善作用にグリシン受容体抑制作用は関与せず、GIRK チャネルの抑制が関与するのではないかと考えられた。

高濱らはすでに、検討した全ての中枢性鎮咳薬が GIRK チャネルを抑制することを見出している。また、古くは加瀬らにより、中枢性鎮咳薬の鎮咳活性に関して「アミノ基を側鎖にもつ化合物が鎮咳作用を持たない場合、アミノ基としてピペリジノ基を導入することで鎮咳活性を持つようになり、すでに鎮咳活性をもつ場合はピペリジノ基の導入によりその鎮咳活性が強くなる」という「ピペリジノ基説」が提唱されている。この説は WHO でも認められた仮説である。これらのことから、ピペリジノ基説に基づくドラッグデザインから GIRK チャネル抑制作用が強く、DM よりも強力に脳梗塞後の過活動膀胱様症状を改善する薬物が開発できるかもしれない。

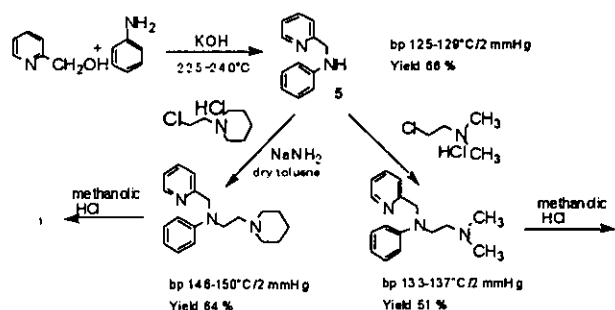
そこで、これまでの検討からピペリジノ基の導入で鎮咳活性が強くなることが明らかな化合物とその母化合物で GIRK チャネルに対する作用を検討することからはじめることとした。しかし、市販の試薬として入手できない 4 化合物について、合成を試みた。

B. 研究方法

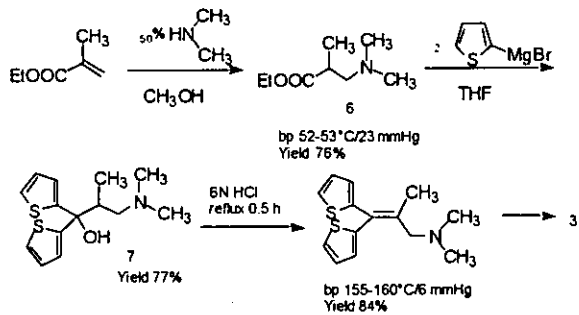
化合物 1, 2 は N-(pyridine-2-yl)methyl-aniline (5) より 2 工程, 化合物 3 は methyl methacrylate より 3 工程, 化合物 4 は 2-allyl-phenol より 3 工程で合成を試みた。

C. 研究結果

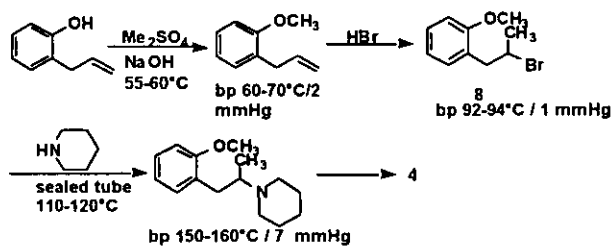
α -pyridylmethanol と aniline を熔融反応し、減圧蒸留し、化合物 5 を得、ついで sodium amide 存在下、N-chloroethylpiperidine および、N-chloroethyldimethylamine で処理し、減圧蒸留により、遊離の目的化合物 1 と 2 を得た。



ethyl methacrylate に dimethylamine を Michael 付加して、化合物 6 を得、ついで Grignard 反応を行い、化合物 7 に導き、次に脱水し、減圧蒸留して、塩酸塩 3 とした。



2-allylphenol を O-メチル化ついで HBr 付加し、封管中で piperidino 化し、塩酸塩 4 とした。



以上の工程により、目的の化合物をすべて合成することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山崎広大、白崎哲哉、大川原正、大塚雅巳、副田二三夫、高濱和夫. 中枢性鎮咳薬の Piperidino 基説は GIRK チャネル抑制作用によって説明できる? 日本薬理学雑誌 123 巻 3 号 68P

2. 学会発表

○山崎広大、白崎哲哉、大川原正、大塚雅巳、副田二三夫、高濱和夫. 中枢性鎮咳薬の Piperidino 基説は GIRK チャネル抑制作用によって説明できる? 第 56 回日本薬理学会西南部会

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高濱和夫、 山本 巖、 副田二三夫、 白崎哲哉	脳梗塞モデルラットの過活動膀胱 に対する中枢性鎮咳薬の改善作用	日本薬理 学雑誌			投稿準備中
G. Yamamoto, F. Soeda, T. Shirasaki, K. Takahama	Ameliorating effects of dextromethorphan (DM) and cloperastine (CP) on overactive bladder (OAB) caused by cerebral infarction (CI) in conscious rats	J. Pharmacol. Sci.	94(Suppl.1)	113P	2004
本田 淳、 副田二三夫、 白崎哲哉、 高濱和夫	膀胱内侵害刺激による中枢内 Fos 蛋白の発現に対する牛車腎気丸の 影響	日本排尿 機能学会 誌	14 巻 1 号	113	2003
高濱和夫	過活動膀胱治療の現状と今後の展 望 — 解明されてきた漢方薬：牛 車腎気丸の作用 —	Mebio	21 巻 1 号	128- 133	2004
T. Shirasaki, K. Abe, F. Soeda, K. Takahama	δ -Opioid receptor antagonists inhibit GIRK channel currents acutely dissociated brainstem neurons of rat	Brain Res.	1006	190- 197	2004
M. Shiozuka, T. Shirasaki, K. Yamasaki, F. Soeda, K. Takahama	Glycine responsiveness of neurons in periaqueductal gray (PAG), a micturition center in rat	J. Pharmacol. Sci.	94(Suppl.1)	228P	2004
山崎広大、 塩塚道崇、 白崎哲哉、 副田二三夫、 高濱和夫	Barrington's 核および腹外側中脳水 道中心灰白質における glycine 応 答ニューロンの分布とその性質に ついての電気生理学的解析	日本排尿 機能学会 誌	14 巻 1 号	188	2003
山崎広大、 白崎哲哉、 大川原正、 大塚雅巳、 副田二三夫、 高濱和夫	中枢性鎮咳薬の piperidino 基説は GIRK チャネル抑制作用によって 説明できる？	日本薬理 学雑誌	123 巻 3 号	68P	2004
T. Shirasaki, M. Shiozuka, K. Yamasaki, F. Soeda, K. Takahama	Glycine responsiveness of neurons in rat periaqueductal gray	Neurosci.			submitted

20030233

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業
平成 15 年度 総括・分担研究報告書

発行日 平成 15 年 4 月 7 日

発行者 主任研究者 高 濱 和 夫
熊本大学大学院医学薬学研究部
環境分子保健学分野
熊本市大江本町 5 番 1 号
Tel 096-371-4334

製本 (有)米 田 印 刷
熊本市坪井 6 丁目 21-15
Tel 096-345-0150