

氏名	柳 利 治
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博甲第 2074号
学位授与の日付	平成12年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	新規ベンズアミド系消化管運動機能改善薬 TKS159の合成 ならびに薬理学的研究
論文審査委員	教授 亀井千晃 教授 原山 尚 教授 川崎博己

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、消化管運動機能改善薬として有用な化合物を探索する目的で種々のベンズアミド誘導体の合成を行うとともに薬理活性を検討した。その過程で側鎖にピロリジン環を有する化合物で、マウス胃排出能において対照薬のメトクロプラミドやシサプリドより強力な活性を示す TM159 を見出した。TM159 は二つの不斉炭素を有し 4 種の光学異性体が存在することから、これらの光学異性体の立体選択的な合成を行い、それらの構造決定をスペクトル解析により行った。さらに、4 種の光学異性体を用いて 5-HT₄ 受容体に対する親和性、ラット摘出食道標本における弛緩作用に加え、半固形食を用いたラットの胃排出能促進効果について検討した。その結果、4 種類の異性体の中で、側鎖ピロリジン環の立体配置が 2*S*,4*S* である TKS159 がもっとも強い活性を有していることが明らかとなった。TKS159 の結晶多形についての検討を行い、2 種類の結晶多形が存在することを確認し、それぞれ α 形、 β 形と命名した。詳細な物理的・化学的性質に関する検討を行った結果、 α 形と β 形ではその結晶状態が大きく異なり β 形は準安定結晶であり、 α 形が安定性に優れた結晶形であることを見出した。さらに、 α 形、 β 形の生物学的利用率をイヌの血漿中未変化体濃度で比較した結果、両結晶形には生物学的利用率に大きな差がないことが明らかになった。TKS159 をラットに経口投与した後の尿中代謝物の精製ならびに構造確認を行い、芳香環の酸化による水酸基の導入と硫酸抱合が主代謝経路であることを見出した。また、TKS159 のラットにおける尿中代謝物の合成を行い、それらの薬理活性についても検討し、ラットにおける薬効本体が TKS159 自身によりもたらされていることを見出した。

以上の成績より新たに見いだされたベンズアミド系消化管運動機能改善薬 TKS159 は、臨床で有用な効果が期待できる化合物であることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

本研究は、新規消化管運動機能改善薬を開発する目的で種々のベンズアミド系誘導体の合成を行うとともに、薬理活性を検討したものである。側鎖にピロリジン環を有する化合物の中にマウス胃排出能試験で、現在臨床で用いられているメトクロプラミドおよびシサプリドより強力な活性を有する TM159 が見出された。この化合物は4種の光学異性体が存在するので、この4種の光学異性体を合成し、5-HT₄ 受容体に対する親和性、ラット摘出食道標本における弛緩作用および半固形食を用いたラットの胃排出促進効果について検討した。その結果、4種の異性体の中で、側鎖ピロリジン環の立体配置が 2S, 4S である TM159 が最も強力な活性を有していた。この化合物には結晶多形が存在することが考えられたので、詳細な検討を行った結果、 α 形、 β 形の2種類の結晶多形が存在することを確認した。 β 形は準安定結晶であり、 α 形が安定な結晶であることを見出した。 α 形、 β 形の生物学的利用率をイヌの血漿中未変化体濃度で比較した結果、両結晶形には生物学的利用率に差がなかった。また、TKS-159 をラットに投与した際の尿中代謝物の構造確認さらには、それらの合成を行った。尿中代謝物の薬理活性についても検討した結果、TKS-159 そのものが作用の本体であることを見出した。

この研究は、新規の消化管運動機能改善薬についての広汎な検討を行ったとともに新しい薬物の開発という点で有意義な研究であり、博士の学位に値すると判断した。