Osaka University Knowledge Archive

Title	防御因子増強型の抗潰瘍薬2（1H）-Quinolinone誘導体の合成研究
Author(s)	田房，不二男
Citation	大阪大学，1987，博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/35585
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

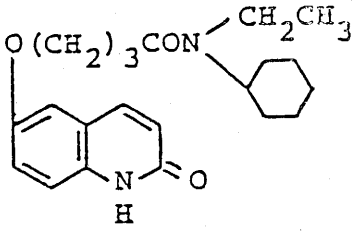
【7】

氏名・(本籍)	田房不二男（たぶさ ふじお）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 7548 号
学位授与の日付	昭和62年2月27日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**防御因子増強型の抗潰瘍薬2(1H)−Quinolinone誘導体の合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 岩田 宙造　教授 北川 勲　教授 冨田 研一

論文内容の要旨

消化性潰瘍薬の歴史は制酸薬に始まり，ヒスタミンH_2受容体拮抗薬，ムスカリンM_1受容体遮断薬に至る攻撃因子抑制薬の開発が時代の主流をなし，粘膜防御因子に着目した薬剤の開発はほとんど行われていなかった。しかし，ヒスタミンH_2受容体拮抗薬投与中止後の再発率が高いこと，攻撃因子抑制薬の長期投与により防御機構の機能低下を招きやすいことなどの問題点が指摘されていること，また慢性潰瘍患者及び高齢の潰瘍患者において，しばしば低酸症が見受けられること，難治性潰瘍患者中に攻撃因子抑制薬に抵抗を示す症例が存在することなどの点から臨床治療においては攻撃因子抑制薬のみが用いられるのは不完全であり，防御因子を増強させる薬剤も必要であると考えられる。これらの点から防御因子増強薬，特に内因性プロスタグランディン合成促進薬の開発を目的として以下の研究を行った。

著者は以前に，血小板機能抑制薬の開発研究に携わり，右に示すような2(1H)−quinolinone骨格を有するアミド誘導体が胃に対して特異的に高い臓器分布を示すこと，胃の血流量を増加させること，血小板機能抑制作用と共に胃酸分泌抑制作用を併せ持つことなどの知見を得ていた。ここで用いられている2(1H)−quinolinone骨格は，β−アドレナリン遮断薬カルテオロール，β−アドレナリン作働薬プロカテロール及び血小板機能抑制薬シロスタゾール等に用いられており，医薬品の基本骨格として有用なヘテロ環であることが確かめられている。



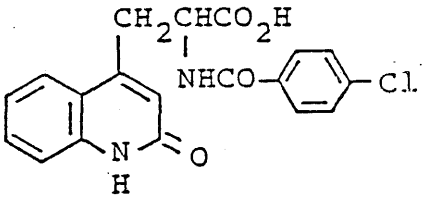
N-Cyclohexyl-N-ethyl-4-[6-(1,2-dihydro-2-oxoquinoloxy]butyramide

一方，従来からグルタミン，メチオニン等のα−アミノ

酸誘導体は効力は弱いながら防御因子を増強させることが知られている。これらの点から，著者は防御因子の増強により抗潰瘍効果を発揮する薬剤の開発を目的として，2(1H)−quinolinone骨格を用い，そのα−アミノ酸誘導体を種々合成し，それらの化合物の抗潰瘍効果を検討した。

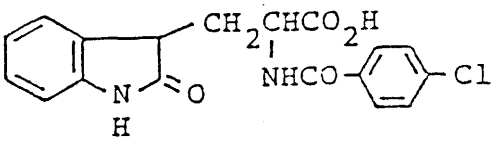
2(1H)−quinolinoneのα−アミノ酸誘導体はω−haloalkyl−2(1H)−quinolinoneとdiethyl acetamidomalonateとの反応をkey stepとして合成した（第一章第一節）。

このようにして合成した誘導体の慢性潰瘍の実験モデルであるラット酢酸潰瘍に対する治癒効果を試験し，その構造活性相関についての検討を行った。その結果，α−アミノ酸のN−アシル誘導対に活性が認められた。これらの中で，特に2−(4−chlorobenzoylamino)−3−〔2(1H)−quinolinon−4−yl〕propionic acid（OPC−12759）は最も優れた効果を示した。また，OPC−12759は胃損傷に対する細胞保護作用を示し，この作用は胃の内因性プロスタグランディンE_2合成促進効果による防御因子の増強に起因することが判った（第一章第二節）。



次に，α−アミノ酸部分を2−(4−chlorobenzoylamino)propionic acidに固定し，3位の芳香族ヘテロ環を種々変換して骨格変換が構造活性相関に与える影響について検討を行った。化合物の合成は主に各芳香族ヘテロ環のchloromethyl誘導体を出発物質として行った（第二章第一節）。

これらの酢酸潰瘍に対す治療効果を検討したところ，塩基性または中性の骨格の場合は抗潰瘍効果が失われ，酸性のアミドプロトンを有する場合にのみ活性が認められた。これらの中でα−(4−chlorobenzoylamino)−2，3−dihydro−2−oxo−1H−indole−3−propionic acidは2(1H)−quinolinone骨格の場合とほぼ同等の活性を示した（第二章第二節）。



α-(4-chlorobenzoyl-amino)-2,3-dihydro-2-oxo-1H-indole-3-propionic acid

前記のように合成したα−アミノ酸誘導体は不斉点を有するため，α−アミノ酸部分について二種の光学異性体が存在し得る。そこで，α−アミノ酸部分の不斉性が抗潰瘍活性に与える影響を知る目的で2−(4−chlorobenzoylamino)−3−〔2(1H)−quinolinon−4−yl〕propionic acidの二種の光学異性体，及びα−(4−chlorobenzoylamino)−2，3−dihydro−2−oxo−1H−indole−3−propioni c

acidのα−アミノ酸部分についての二種のジアステレオマーの合成を行った（第三章第一節）。

上記のようにして得た異性体の酢酸潰瘍に対する治療効果を比較検討したところ，両者の効果の間に有意差は認められなかった（第三章第二節）。

最後に，2−(4−chlorobenzoylamino)−3−〔2(1H)−quinolinon−4−yl〕propionic acidの代謝物としてマスクペクトルデータの解析から構造が推定された2(1H)−quinolinone骨格の6位または8位のhrdroxy体の合成を行い，その構造を決定した（第四章第一節）。

これら代謝物の抗潰瘍効果を試験したところ，何れにも活性が認められなかった。この事実からＯＰＣ－12759の抗潰瘍効果は代謝産物によるものではなくＯＰＣ－12759自身により発現する事が判明した（第四章第二節）。

以上の検討の結果，２－（４－chlorobenzoylamino）－３－〔２（１Ｈ）－quinolinon－４－yl)propionic acid（ＯＰＣ－12759）は胃粘膜の内因性プロスタグランディンE_2量を増加させることにより防御因子を増強し，抗潰瘍作用を発現する優れた抗潰瘍薬であり，その作用はα－アミノ酸部分の不斉性の影響を受けず，またその代謝物には抗潰瘍作用はなく薬理効果はＯＰＣ－12759自身によるものである事が判った。

論文の審査結果の要旨

消化性潰瘍の治療薬としては近年ヒスタミンH_2受容体拮抗薬シメチジンなど攻撃因子抑制薬の使用が主流になっているが，この治療薬には薬剤投与中止後のrebound現象による高い再発率と長期投与による防御機構の機能低下などの問題点が指摘されている。田房君は防御因子増強薬，特に内因性プロスタグランディン合成促進薬の開発を目的としてα－アミノ酸側鎖をもった２（１Ｈ）－quinolinone誘導体を合成してそれらのラット酢酸潰瘍に対する抗潰瘍効果の検討を行った結果，２－（４－chlorobenzoylamino）－３－［２（１Ｈ）－quinolinon－４－yl］propionic acid（ＯＰＣ－12759）が防御因子を増強する優れた抗潰瘍作用を有することを見出した。

田房君はさらにＯＰＣ－12759について，(－)及び(＋)体を合成してそれらの不斉性が抗潰瘍作用に影響を与えないこと，また，３種の代謝産物の構造とそれらの薬理学的性質などを明らかにして，ＯＰＣ－12759が胃の内因性プロスタグランディンE_2の合成促進を介して粘膜保護作用を発現する新しいタイプの消化性潰瘍治療薬として有用性が期待できることを明らかにした。

これらの田房君の研究は医薬品化学（メディシナルケミストリー）の分野における有機合成化学の貢献の例を示したもので学位論文として価値あるものと認めた。