



Title	陽性変力作用薬2（1H）－Quinolinone誘導体の合成研究
Author(s)	小川, 英則
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35839
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・（本籍）	お	が	ひ	の
	小	川	英	則
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8025	号	
学位授与の日付	昭	和	63	年 3 月 9 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	陽性変力作用薬 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	橋	井 雅一郎

論文内容の要旨

心不全は『心臓のポンプ機能が衰え、その結果末梢代謝組織の需要に応じる充分量の血液を拍出しえなくなった状態』¹⁾と定義されている。また臨床的には、肺うっ血、全身性浮腫、呼吸困難、心肥大あるいは拡張、チアノーゼ等の諸徴候を有し、また基礎疾患にもよるが、反復入院や治療抵抗性、突然死を来す症候群である。

このような心不全の治療に関して、ジギタリスが過去200年間代表的な薬剤として用いられてきた。これは、心拍数増加を伴わずに陽性変力作用を示し、経口投与可能なことのためであるが、治療域が非常に狭いため中毒を起こし易く、時には致死的不整脈を生じる欠点を有している。他の強心薬としてカテコールアミン類があるが、心拍数増大、催不整脈作用および急速に耐性が現れる、あるいは経口投与で無効という欠点がある。

ところで、心拍数の増加は心室拡張期時間を減らし、冠血流量や心筋酸素供給量を減少させる。これは冠動脈に狭窄性病変のある場合にとくに顕著となり、心筋虚血を誘発あるいは増悪させる。以上のような理由により、心不全治療薬として、心拍数を増加させずに心収縮力のみを選択的に増大させる新しい陽性変力作用薬の開発を目的として以下の研究を行った。

研究の概要

著者は以前に β -アドレナリン遮断薬のカルテオロールの主代謝産物である8-OH-カルテオロール²⁾に陽性変力作用、並びに心拍数の増加作用があることを見い出していた。そこでまず8-OH-カルテオロール誘導体を種々合成し、犬の摘出心筋を用いて心収縮力および心拍数に対する作用を検討した。その結果、合成した化合物の中で心収縮力に対する作用の強い化合物は幾つか見つかったが、いず

れも心拍数を上昇させるものであった。

ところで、降圧剤である prazosin は、キナゾリン核に piperazine 環が直接結合した構造を有しており、この化合物には心拍出量を増加させる作用があるとの報告がある³⁾。そこで次に、新しいタイプの陽性変力作用薬として 2 (1 H) - quinolinone 骨格に直接ヘテロ環が結合した化合物を種々合成し、心収縮力および心拍数に対する作用について検討した。まず piperazine 環が 2 (1 H) - quinolinone の 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 -あるいは8 -位に置換した (1 - piperazinyl) - 2 (1 H) - quinolinone 誘導体は何れも新規な化合物であり、その合成法を確立した。得られた (1 - piperazinyl) - 2 (1 H) - quinolinone にアシル化あるいはアルキル化することにより目的とする piperazine 誘導体を合成することができた。種々合成した化合物の中で 3, 4 - dihydro - 6 - [4 - (3, 4 - dimethoxybenzoyl) - 1 - piperazinyl] - 2 (1 H) - quinolinone (OPC-8212) がもっとも優れた効果を示した。この化合物は強い陽性変力作用をもちながら心拍数に影響を及ぼさない、心不全の治療薬として好ましい性質を有していた。さらに安全性試験の結果も特記すべき異常所見並びに作用は認められなかった。以上の非臨床試験成績にもとずき OPC-8212 は心拍数を増加させずに陽性変力作用を有する、新しい心不全治療薬として期待できる化合物であると考えられる。

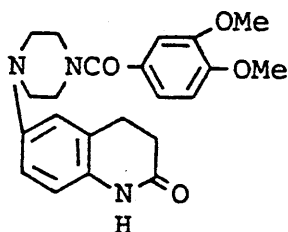
ところで、心不全治療薬はその临床上の使用目的から見て、急性症状の患者に対しては注射剤が必要であると考えられる。しかし OPC-8212 は、経口薬としては優れた薬理学的性質を有しているが、日本薬局方で許容される酸とは安定な塩を形成せず水溶性が乏しいため注射剤としては用いることができない。

そこで次に、水溶性のある陽性変力作用薬の開発を目的として以下の研究を行った。即ち、piperazine 環の2つの窒素のうち少なくとも1つは、塩基性を残して塩を形成させることにより水溶性を高めようと試みた。まず OPC-8212 の、piperazine 環と 2 (1 H) - quinolinone 骨格との間にカルボニル基を挿入した piperazinylcarbonyl 置換 2 (1 H) - quinolinone 誘導体を種々合成しその陽性変力作用を検討した。

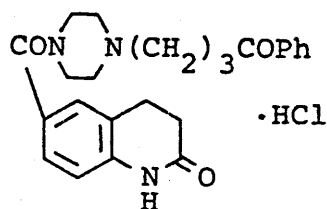
鍵中間体となる 1, 2 - dihydro - 2 - oxoquinolinecarboxylic acid は新規化合物でありその合成法を確立した。得られた各カルボン酸は混合酸無水物法を用いて、1 - benzylpiperazine と縮合し、脱ベンジル化のち、アシル化あるいは、アルキル化して目的物へと導いた。

これらの中で、3, 4 - dihydro - 6 - [4 - (4 - oxo - 4 - phenylbutyl) - 1 - piperazinylcarbonyl] - 2 (1 H) - quinolinone (OPC-8490) に強い陽性変力作用を持ちながら心拍数を増加させない心不全治療薬として好ましい性質を持つことが見出された。さらに安全性試験の結果も特記すべき異常所見ならびに作用は認められなかった。以上の非臨床試験成績に基づき OPC-8490 は心拍数を増加させずに陽性変力作用を有し、また、このものは、OPC-8212 とは異なり塩を形成させることにより注射剤とすることも可能である。

以上の検討の結果、血管に対する作用態度のことなる心不全治療薬として有用な二種類の陽性変力作用薬を見いだした。これら両化合物とも正常動物のみならず、種々の心不全モデルでも陽性変力作用を示し、また経口投与でも有効であった。さらに OPC-8490 は塩を形成することにより水溶性化合物と



OPC-8212



OPC-8490

なり注射剤とすることが可能であった。

参考文献

- 1) P.E.Pool and E.Braunbald. Am.J.Cardiol., 22, 7 (1968) ; D.J.Rowlands, Current Opinion Cardiol, 1, 331 (1981) .
- 2) 内多 稔, 富永道明, 岡 公章, 利根 斉, 宇野敏行, 石原高文, 中川量之, 薬学雑誌, 96, 571 (1976)
- 3) A.Scriabine, J.W.Constantine, H.J.Hess, and W.K.McShane, Experientia, 24, 1150 (1968)

論文の審査結果の要旨

ジギタリスは心拍数の増加を伴うことなく陽性変力作用を示し、また、経口投与が可能なことより、これまで代表的な心不全治療薬として心不全治療の主役を演じてきた。しかしながら、この薬剤は治療域が非常に狭くて中毒を起し易く、時には致死的不整脈を起す欠点がある。小川英則君はジギタリスに代わり得る心不全治療薬即ち、心拍数を増加させずに心収縮力のみを選択的に増大させる化合物を目標として研究を始め、強心薬 amrinone と降圧薬 prazosin の化学構造よりヒントを得て piperazine 環が 2 (1 H) quinolinone 骨核に直結した化合物、C=O 基を介して結合した化合物など多数の化合物を合成した結果、3, 4-dihydro-6-[4-(3, 4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl]-2 (1 H)-quinolinone (OPC-8212), 3, 4-dihydro-6-[4-(4-oxo-4-phenylbutyl)-1-piperazinylcarbonyl]-2 (1 H)-quinolinone (OPC-8490) が陽性変力作用を持ちながら心拍数を増加させない心不全治療薬として用い得ることを明らかにした。

小川君の研究業績は医薬品化学の領域に貢献するところ大で薬学博士の学位論文として価値あるものと認めた。