The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	向精神薬としてのフェニルベンズアゼピン及びフェニルキノリン誘導体の合成研究
Author(s)	日野, 克彦
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36508
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

【17】

氏名・(本籍)	日野克彦（ひの かつひこ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 8462 号
学位授与の日付	平成元年2月28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	**向精神薬としてのフェニルベンズアゼピン及びフェニルキノリン誘導体の合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 岩田 宙造　教授 冨田 研一　教授 枡井雅一郎

論文内容の要旨

向精神薬とは，人間の精神機能に影響を与える事を主たる薬理作用とする抗精神病薬，抗鬱薬，抗不安薬その他の薬剤の総称である。このうち抗精神病薬に関しては，chlorpromazine 以来多くの三環系骨格を有する薬剤が開発され，butyrophenone 系薬剤とともに精神分裂病の治療に貢献して来た。

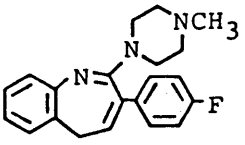
これらの薬剤は dopamine（DA）受容体遮断作用により治療効果を示すが，一般に錐体外路系副作用（EPS）を併有しており臨床適応上問題となっている。しかし三環系 dibenzazepine 誘導体の clozapine 及び fluperlapine は，例外的にEPSを欠如しており非定型抗精神病薬として注目されている。抗鬱薬においても imipramine 以来三環系薬剤が主たる治療薬であったが，現在ではこれに続いて三環から発展した構造を持つ第二世代と言われる薬剤が開発されて来ている。一方，胃及び十二指腸潰瘍に対しては，ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬が第一選択薬としての地位を急速に確立して来たが，近年三環系その他の抗鬱薬が潰瘍治療効果を有する事が明らかになって来た。それらの作用機序は主として中枢神経系を介するものと考えられており，この点から抗鬱薬は新たな興味が持たれている。

向精神薬を探索研究するにあたり，上記三環系薬剤の構造を化学修飾するという観点から，dibenzazepine 類の一方のベンゼン環を置換基として benzazepine 環の3位に再配置する事，及び抗鬱作用を有する quipazine の pyridine 環上に phenyl 基を導入する事を計画した。これにより得られる化合物には抗精神病作用或は抗鬱作用等の向精神作用を期待でき，更には抗潰瘍作用発現も期待される。このような方針により2位に piperazinyl 基を置換した各種化合物，即ち 4,5−dihydro−3−phenyl−3*H*−(I)，3−phenyl−5*H*−(II) 及び 3−methyl−5*H*−(III) の 1−benzazepine 類，5,6−dihydro−3−phenyl−1−benzazocine 類似体 (IV)，3−phenyl−(V) 及び 4−phenyl−(VI) の quinoline 類の種々の置換誘

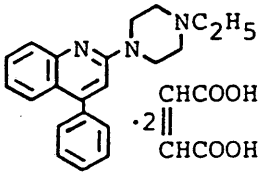
を合成し，それらの向精神作用（探索行動抑制作用，抗レセルピン作用の他抗痙攣作用等）及びVIについての抗潰瘍作用を検討した。

II－IVについては，それぞれの3位置換ラクタム中間体を五塩化燐と反応させる事により2,3－ジクロル体に導き，次いでpiperazine類と反応させ2位での置換反応と同時に脱塩化水素による3，4位二重結合を導入する方法を用い，好収率でその合成に成功した。合成化合物の薬理作用を検討した結果IIは3位フェニル基の4位にF（1）またはCl基を置換すると抗DA作用に基づくと考えられる強い中枢神経抑制作用を示した。中でも3－(4－fluorophenyl)2－(4－methyl－1－piperazinyl)5H－1－benzazepine・2HCl（1）はchlorpromazineに匹敵する強い抗精神病作用を示し，とりわけapomorphine誘発嘔吐に対する抑制作用は非常に強力であり，副作用はより少ないと考えられた。また，7位に置換基を有するIIは抗てんかん薬carbamazepineとほぼ同等の抗痙攣作用を示した。さらに，種々の置換基を有するIIにおける構造と活性との関係が明らかになり，またI，III，IVには活性が殆ど認められなかった事から，中枢作用を発現するためには，benzazepine骨格においては3位phenyl基及び3，4位二重結合が必要であり，また縮合環部分の立体構造が重要である事が明らかになった。

2－Piperazinylquinoline誘導体のうち4－phenyl基を持つ化合物(VI)については，その多くがimipramineをはるかに凌駕する強い抗鬱（抗レセルピン）作用を持つ事，潰瘍（水浸拘束ストレス誘発及びエタノール誘発）抑制作用検討の結果から，一方の潰瘍にのみ選択的に抑制作用を示すものと両潰瘍に作用を示すものの三群に大別できる事の他，種々の置換基を有するこれらの化合物の構造と活性との関係が明らかになった。さらに抗レセルピン作用と抗ストレス潰瘍作用との間に正の相関関係がある事も明らかになった。化合物中，2－(4－ethyl－1－piperazinyl)－4－phenylquinoline dimaleate（2，AS－2646）は中枢性作用機序と考えられる強い胃酸分泌抑制作用及び潰瘍抑制作用を有しており，新しいタイプの抗潰瘍薬として期待されている。また2の代謝物であるN－oxido及び6－hydroxy体の構造を合成的に証明した。



1 ·2HCl



2

II，III，IVの合成中間体である2,3－dichloride類から得た3位にCl基を持つラクタム類，即ち3－phenytetrahydrobenzazepinone, 3－methyl類縁体及び3－phenylhexahydrobenzazocinoneが，塩基性条件下で環縮小し，それぞれ2－phenyltetrahydroquinoline, 2－methyl類縁体，tetrahydrobenzazepineの2－カルボン酸誘導体を与える事を見い出したが，本反応は高収率であり2位に置換基を持つ縮合環状アミノ酸誘導体の最初の合成法として有用なものであると考えられる。

以上の様に，2位にpiperazinyl基を有するbenzazepine及びquinoline環上に置換基としてphenyl基を導入した化合物を合成する事により，優れた中枢抑制作用，抗鬱作用或は抗潰瘍作用を有する化合物を見い出すとともに，合成中間体を利用してbenzazepine及びbenzazocine骨格における新規な環縮小反応を見い出した。

論文の審査結果の要旨

自律神経系，内分泌系への副作用の少ない新しい抗精神病薬，抗鬱薬の開発が望まれ，三環系の抗鬱薬が新しい潰瘍治療薬として関心を持たれている。

本論文は，2－piperazinyl－1－benzazepine などの6－7－6型三環系化合物，phenyl－2－piperazinyl quinoline など二環性化合物について，向精神薬の探索研究を行ない，①2－(1－piperazinyl)－5*H*－1－benzazepine 誘導体が，3位 phenyl 基の4位にF又はCl基を導入すると，強力な中枢神経抑制作用を示す，② benzazepin－2－one 類や，benzazocine 類における新しい転移縮環反応を見い出し，③3－phenyl－2－(1－piperazinyl)quinoline 誘導体が強い抗鬱作用，或いは，抗潰瘍作用を有することを見い出した。さらに，抗潰瘍薬として，現在，臨床試験中の2－(4－ethyl－1－piperazinyl)－4－phenylquinoline dimaleate を見い出している。

以上は，薬学博士の学位論文として，充分価値あるものと認められる。