Osaka University Knowledge Archive

Title	抗ヒスタミン作用を有するベンズイミダゾール誘導体の合成と構造活性相関に関する研究
Author(s)	家村, 隆一
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36962
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【9】

氏名・(本籍)	家村隆一（いえむらりゅういち）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 8838 号
学位授与の日付	平成元年9月22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	**抗ヒスタミン作用を有するベンズイミダゾール誘導体の合成と構造活性相関に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 三村 務　教授 北川 勲　教授 冨田 研一

論文内容の要旨

ヒスタミンは生体アミンの一種で，哺乳動物のほとんどすべての臓器組織中に存在し，その大部分が組織における肥満細胞および血中の好塩基球内に貯蔵されている。元来は体内に恒存する生理作用物質の一つとみなされるが，非免疫刺激あるいは免疫刺激に応じて，爆発的に遊離される。これが遊離されると，皮膚では，かゆみ，発赤，浮腫を伴うことになり，肺では気管支収縮を生じることになる。もしもこの遊離が全身性の場合には，循環系における強烈な変化やアナフィラキシーショックを誘発することになる。

ヒスタミン受容体には，H_1 受容体と H_2 受容体とが知られており，H_1 受容体を介して血管透過性の亢進や種々の平滑筋に対する収縮作用を発現し，また H_2 受容体を介して胃酸分泌亢進作用を発現することが知られている。H_1 受容体拮抗薬（以下抗ヒスタミン薬と呼ぶ）はヒスタミンの H_1 受容体を介して発現する効果に対して拮抗作用を示し，蕁麻疹，アレルギー性鼻炎，皮膚そう痒症，花粉症，枯草熱，アレルギー性結膜炎など種々のアレルギー疾患の治療薬として用いられている。

1942年に，最初の臨床で有用な抗ヒスタミン薬が見出されて以来，今日まで数多くの抗ヒスタミン薬が臨床に用いられてきた。これらほとんど全ての抗ヒスタミン薬は，二つの芳香環とアミノ部とが炭素鎖で結ばれた特徴ある一般構造を有している。

しかし，これらほとんど全ての抗ヒスタミン薬は，治療量において副作用が発現する。臨床的に用いられる常用量で，普通最も多くみられる副作用は，鎮静，催眠や全身倦怠感などの中枢抑制作用である。この作用は，昼間の活動を妨げ，気分を沈滞させ，反射を遅延させるため高所労働者や自動車の運転者には事故の危険性をもたらすことになる。次に頻度の高い副作用として，抗コリン作用があり，口・の

ど，気道の渇きなどが症状として現われる。このほかに副作用として，食欲不振，悪心，嘔吐，上腹部痛および便秘あるいは下痢などが知られている。

このような背景から，作用が強く，しかも中枢作用や抗コリン作用などの副作用の発現の少ない，より安全性の高い抗ヒスタミン薬が望まれており，これらを求めて，現在でも数多くの探索研究がなされている。

著者は抗炎症薬探索の過程で，２－(４－メチル－１－ピペラジニル)－１－ペンチル－１Ｈ－ベンズイミダゾールが強い抗ヒスタミン作用を有することを見出した。この化合物は，従来の抗ヒスタミン薬の一般構造の範ちゅうには属さず，また従来の抗ヒスタミン作用を有すると報告されているベンズイミダゾール誘導体とも異なるユニークな構造を有していた。また，予備的な検討の結果，この化合物は強い抗ヒスタミン作用のほか，弱い中枢抑制作用及び弱い抗コリン作用を有することが判明した。そこで，著者はこの化合物をリード化合物として選び，その構造変換を行なうことによって，さらに作用が強く，しかも副作用の少ない，好ましい薬理プロフィールを有する抗ヒスタミン薬を開発することを目的として本研究に着手した。

リード化合物の構造変換を行なった結果，ベンズイミダゾールの１位に２－(置換－オキシ）エチル基を有し，かつ２位に１－(ホモ）ピペラジニル基あるいは（１－(ホモ）ピペラジニル）メチル基を有する誘導体が *in vitro* のみならず *in vivo* においても強力な抗ヒスタミン作用を発現することを見出した。また，副作用となる抗コリン作用及び中枢抑制作用を検討した結果，抗ヒスタミン作用が強く，副作用の少ない化合物として，１－(２－エトキシエチル)－２－(ヘキサヒドロ－４－メチル－１Ｈ－１，４－ジアゼピン－１－イル)－１Ｈ－ベンズイミダゾール　ジフマレート（ＫＧ－2413）を選んだ。ＫＧ－2413は選択的かつ強力な抗ヒスタミン作用のほか，肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用なども有しており，各種アレルギー疾患のほか喘息への適応が示唆された。ＫＧ－2413は抗喘息・抗アレルギー薬として，現在臨床治験中である。

さらに，ＫＧ－2413の選択の妥当性を確かめるために，定量的構造活性相関（ＱＳＡＲ）を検討した。その結果，抗ヒスタミン作用はベンズイミダゾールの１位置換基の立体的形状を表わすステリモルパラメータ B_3 及び L を用いて説明されることがわかり，１位置換基としては幅が狭く，適当な長さをもった置換基が好ましいことが判明した。また，ベンズイミダゾール２位置換基のピペラジノ基あるいはホモピペラジノ基４位の置換基に関しては４位窒素原子の塩基性を低下させない限り，活性にあまり影響を及ぼさないことも判明した。この解析結果から，ヒスタミン H_1 レセプターとの作用点のモデルを提案することができた。これは，今後新しい抗ヒスタミン薬を分子設計するうえで役立つものと考える。

また，副作用となる抗コリン作用および中枢抑制作用のＱＳＡＲ解析を行なった結果，副作用を軽減させるにはベンズイミダゾール１位置換基としては，エトキシエチル基などの立体的に小さいものが好ましいことがわかった。以上のＱＳＡＲの検討結果からＫＧ－2413が好ましい化合物のうちの一つであることがわかった。

新薬候補物質についてはその作用とともに，吸収，分布，代謝，排泄などの生体内動態を明らかにしておく必要がある。このためには代謝物の構造を決定する必要があり，構造決定に際しては，代謝物の

標品を合成することが不可欠である。また主要代謝物については，薬理作用，毒性などを明らかにしなければならず，かなり大量の標品が必要となる。つまり，主要代謝物についは合成法を確立しておく必要がある。KG－2413の代謝研究を効率的に行なうために，類似の構造をもつ化合物の代謝について，過去報告された知見を参考に，KG－2413の代謝物を予想し，それらを合成した。予想した12化合物のうち，ラット尿中には主要代謝物を含む9化合物が見出され，構造を決定することができた。また，代謝物の合成法を確立することができた。

論文の審査結果の要旨

本論文は新しい化学構造をもった抗ヒスタミン薬の開発を目的とした研究で種々のベンズイミダゾール誘導体を合成し，それらの抗ヒスタミン作用，さらに好ましくない副作用である抗コリン作用および中枢抑制作用について検討し，その結果抗喘息，抗アレルギー薬として1－(2－ethoxyethyl)－2－(hexahydro－4－methyl－1H，－1，4－diazepin－1－yl)－1H－benzimidazole difumarateを見つけた。同時に定量的構造活性相関（QSAR）を検討し，上記3種の作用に対して，それぞれ最良の式を提出し，新しく見つけた化合物がQSAR解析からも好ましい化合物の一つであることを示した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。