



Title	ヒスタミンH2受容体ーガストリン受容体 デュアル拮抗薬の分子設計と合成に関する研究
Author(s)	川西, 康之
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40874">https://hdl.handle.net/11094/40874</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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	川西康之
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第13471号
学位授与年月日	平成9年12月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	ヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体-ガストリン受容体デュアル拮抗薬の分子設計と合成に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 大森秀信 (副査) 教授 今西武 教授 小林資正 教授 北泰行

### 論文内容の要旨

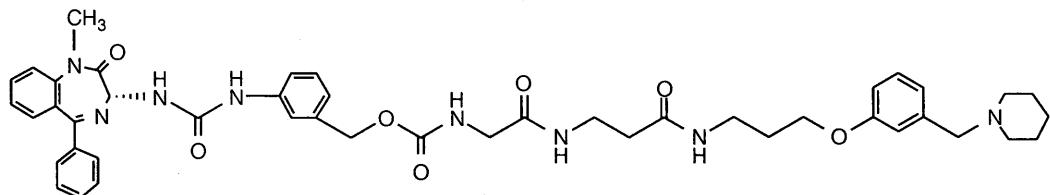
現在、その劇的な治療効果により消化性潰瘍治療薬の第一次選択薬として使用されているヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬(以下H<sub>2</sub>受容体拮抗薬と略)は、潰瘍治癒後の再発率が高いという最大の問題点を有し、その防止を図ることが治療上の重要な課題となっている。著者は、再発の主な誘因として、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の長期投与により起こる血中ガストリンの上昇に注目し、ガストリンのシグナル伝達を受容体レベルで遮断することによりH<sub>2</sub>受容体拮抗薬の再発軽減が図れるものと考え、新規抗潰瘍薬としてヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗作用とガストリン受容体拮抗作用を並有するデュアル化合物の分子設計と合成を行った。

本論文では、目的とするデュアル作用化合物を見い出すために、結合型ハイブリッド化合物を合成することにし、連結様式としてスペーサー、ガストリン受容体拮抗作用部位での結合様式などを詳細に検討することにした。実際には、まずH<sub>2</sub>受容体拮抗薬とガストリン受容体拮抗薬のそれぞれの構造-活性相關の特質を考慮した、デュアル化合物のコンピューターグラフィックス等を用いたドラッグデザインを行い、次いで、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬の側鎖末端アミン部分を、ガストリン受容体拮抗薬L-365,260の3位側鎖ベンゼン環上の位置にアミド結合で連結させた、各種ハイブリッド化合物を合成した。

本研究で得られた結果を以下にまとめる。

- (1) 第3章のスペーサーを含まない直結型ハイブリッド化合物では、H<sub>2</sub>受容体拮抗作用とガストリン受容体拮抗作用のいずれも示さないことが判明した。
- (2) 第4章では、スペーサーとして組み込まれたメチレン鎖長の増加とともに両受容体拮抗作用が発現し、H<sub>2</sub>受容体拮抗作用では鎖長が3程度で極大値を示すことが判明した。
- (3) 第5章のカルバマート結合をガストリン拮抗薬結合部位にもつ化合物は、アミド結合の場合とは異なり、H<sub>2</sub>受容体拮抗作用とガストリン受容体拮抗作用の両作用が著しく改善されることが判明した。この中では、特に化合物25が、最も強いH<sub>2</sub>受容体拮抗作用を示し、スペーサーの化学修飾により活性面では、設定された選択基準を共に満たす化合物が得られることが判明した。又、受容体選択性も極めて改善され、満足できる値を示した。そこでこの化合物

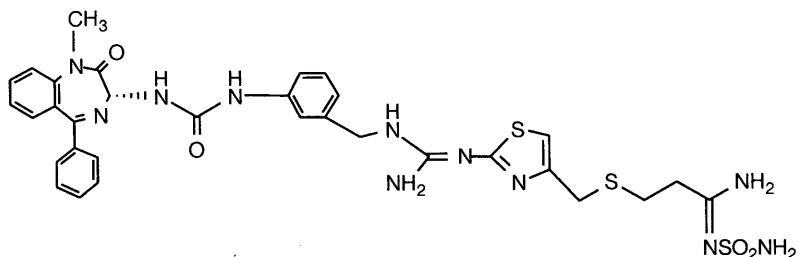
を量産し, *in vivo* での高次評価, 消化管吸収性・代謝的安定性の予備検討を行った結果この化合物は, 1. 代謝的にはかなり安定であること, 2. *in vivo* ガストリン受容体拮抗作用の指標と考えられるガストリン誘発 HDC (Histidine decarboxylase) 活性増強作用の抑制効果も明白に示すこと, 3. しかし, 経口吸収性が不充分で薬剤として開発を検討するには不適格であること等が判った。



25

$C_{45}H_{52}N_8O_7$   
Exact Mass: 816.40  
Mol. Wt.: 816.96  
C, 66.16; H, 6.42; N, 13.72; O, 13.71

(4) 一方, 第6章では, これらのハイブリッド化合物の大きな疎水性と高分子量が低経口吸収性の原因と考えられるため, 分子の極性変化と分子量低下を図った3種類の  $H_2$  受容体拮抗薬逆結合型化合物を合成した。その中で化合物67は, 若干  $H_2$  受容体拮抗作用は低下するものの比較的強い両受容体拮抗作用を示し, これまでより高い経口吸収性の改善が認められた。しかし, 結果はなお満足すべきものではなかった。



67

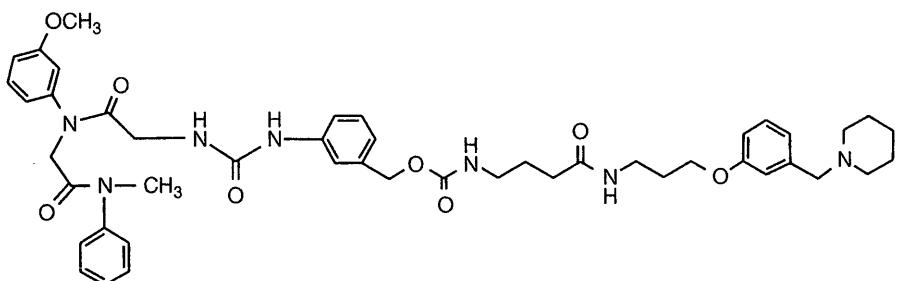
$C_{33}H_{37}N_{11}O_4S_3$   
Exact Mass: 747.22  
Mol. Wt.: 747.91  
C, 53.00; H, 4.99; N, 20.60; O, 8.56; S, 12.86

(5) 第7章では, ハイブリッド化合物の低経口吸収性の原因は, 疎水性が高すぎるためと考え適正なレベルまで疎水性をさげる化学修飾を検討した。分子に親水性官能基を導入する(Type I)修飾では,  $H_2$  受容体拮抗作用が低下し, 分子の疎水性官能基をより低い疎水性官能基に変換する (Type II) 修飾では, ガストリン受容体拮抗作用の低下を招いた。更に *in vivo* 抗酸分泌作用も低く, 経口吸収性の改善は認められなかった。

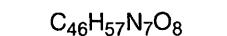
(6) 又, 第8章では適正なレベルまで疎水性をさげる別の化学修飾として, ベンゾジアゼピン骨格そのものの変換を検討した。ベンゾアゼピン, ベンゾオキサゼピン, ベンゾチアゼピン系ハイブリッド化合物では,  $H_2$  受容体拮抗作用が著しく増強する反面, ガストリン受容体拮抗作用は低下することが判明した。

(7) 最後に, 第9章でベンゾジアゼピン骨格を開裂した類縁体として, 構造的に自由度の高い直鎖ジペプチド系ハイブリッド化合物を合成した。化合物145aは,  $H_2$  受容体拮抗作用が  $pA_2$  7.6と本研究で最高の値を示した。ガストリン受容体拮抗作用も強力であった。*in vivo* での酸分泌抑制作用は, 初めて用量作用相関が認められ, 従来の化合物に対して経口吸収性が明らかに向上している結果となった。

以上, ガストリン受容体拮抗作用と  $H_2$  受容体拮抗作用を併せ持つデュアル作用の化学修飾を検討し, 薬効面で選択基準を満たした化合物を, 見い出すことができた。これらの化合物は, *in vivo* でも明確な  $H_2$  受容体拮抗作用及びガストリン受容体拮抗作用を示し, 更に薬理効果としてはデュアル作用薬としての利点もある程度認められた。しかし, これらの化合物は, 経口吸収性が低いことが判明したため, 経口吸収性に係わりがあると示唆されている化合物の疎



145a



Exact Mass: 835.43

Mol. Wt.: 836.00

C, 66.09; H, 6.87; N, 11.73; O, 15.31

水性パラメーター  $\text{Log } P$  を変化させる化学修飾あるいは、種々の投与法の検討も試みたが最終目標を充分には達成できなかった。

しかしながら著者は、初めて単一分子でガストリン受容体拮抗作用と  $H_2$  受容体拮抗作用を併せ持つデュアル作用薬を見い出すことができた点、またこれらの化合物は、新しいデュアル拮抗薬の薬理学的プロファイルを今後研究して行く道具として有用であると考えられる点、さらにそれにより今後の新しい創薬の可能性を示すことができた点で本研究は有意義であると考える。

### 論文審査の結果の要旨

消化性潰瘍治療薬として用いられているヒスタミン  $H_2$  受容体拮抗薬は、大きな治療効果を有するが、休薬後の再発率が高い点が問題である。この再発の原因としては、現在(1)胃酸のリバウンド現象、(2)プロスタグラジン等の胃粘膜防御因子の減少、(3)急速な治癒による修復組織の歪み、(4)ヘリコバクターピロリ (*Helicobacter pylori*) の増殖、の 4 点が推定されている。

本研究は、特に(1)[即ち、 $H_2$  受容体拮抗薬の長期投与によって血中ガストリンが上昇し、胃酸分泌の亢進が起こること]に注目し、 $H_2$  受容体拮抗作用とガストリン受容体拮抗作用を併せ持つ化合物（いわゆるハイブリッド化合物）が得られれば、潰瘍の再発を軽減出来るのではないかという仮説の下に行われた。 $H_2$  受容体拮抗薬とガストリン受容体拮抗薬を種々の方式で結合、修飾し、その効果を検討するとともに、経口吸収性を改善するための構造修飾をも検討し、直鎖ジペプチド系ハイブリッド化合物 (145a) にまで到達した。しかし、この化合物は両受容体拮抗作用は充分強力であったが、経口吸収性には未だ問題があり、実用化には至っていない。

このように、本研究では、その最終目的である治療上有効なデュアル拮抗薬の創製を実現することは出来なかったが、初めて単一分子で  $H_2$  受容体拮抗作用とガストリン受容体拮抗作用を併せ持つデュアル作用薬を見い出したこと、また、その研究過程において今後の新しい創薬に対する方法論を示したことは、博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。