Osaka University Knowledge Archive

Title	β-アドレナリン作働薬procaterolの合成に関する研究
Author(s)	吉崎, 司郎
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33028
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

【18】

氏名・(本籍)	吉崎司郎（よしざきしろう）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5421 号
学位授与の日付	昭和56年9月24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	**β-アドレナリン作働薬procaterolの合成に関する研究**
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男　教授 北川 勲　教授 枡井雅一郎

論文内容の要旨

緒　言

気管支拡張剤の一種であるβ-アドレナリン作働薬，例えばsalbutamol(**1**)[1,2] あるいはterbutaline(**2**)[3] など，は気管支喘息治療剤として用いられているが，喘息発作を効果的に抑制するために，更に強力な気管支拡張作用，優れたβ-選択性および作用持続性を有するβ-アドレナリン作働薬の開発が望まれている。

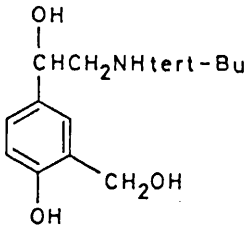
著者は，優れたβ-アドレナリン作働薬を見出す目的で8-hydroxycarbostyril骨格を有する一連のalkanolamine誘導体を合成し，そのうち procaterol〔erythro-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-8-hydroxycarbostyril〕(**3**k) が優れた喘息治療剤として用い得ることを見出した。[4,5]

3kには4種の異性体が存在し得るが，これらを合成した結果，(−)-erythro異性体にβ-アドレナリン作働活性のあることを明らかにした。[5] ついで**3**kの代謝産物の生物試験を行なうために代謝産物5-formyl-8-hydroxycarbostyril(**4**)[6] および5-(2-amino-1-hydroxybutyl)-8-hydroxycarbostyril(**5**)[7] の合成を行ない，また，**3**kの合成原料である8-hydroxycarbostyril類の優れた製造法を確立した。[8] 更に**3**kの類縁化合物の薬理作用を調べる目的で3,4-dihydro-8-hydroxycarbostyril骨格を有するalkanolamine誘導体(**6**)[9]，7-hydroxycarbostyril骨格を有するalkanolamine誘導体(**7**)[10] およびallylamino基を有するalkanolamine誘導体(**8**)[11] などの合成を行なった。

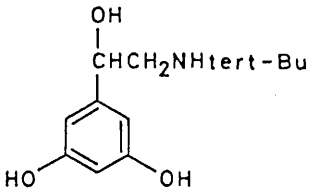
以下に本研究の概要について述べる。

第一章　β-アドレナリン作働薬procaterolの合成

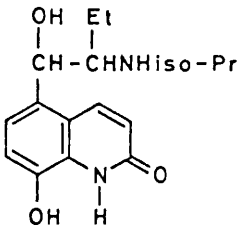
第一節　8-hydroxycarbostyril骨格を有するβ-アドレナリン作働薬の合成



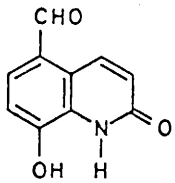
salbutamol (1)



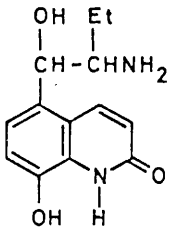
terbutaline (2)



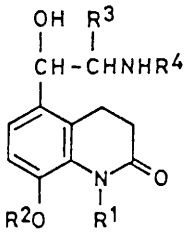
procaterol (3k)



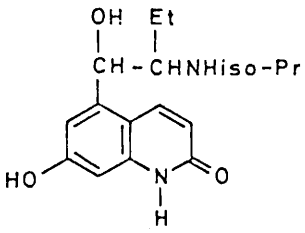
4



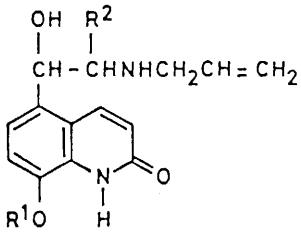
5



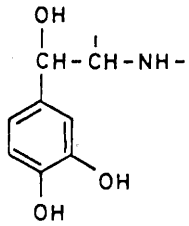
6



7



8



9

β-アドレナリン作働薬は一般式(**9**)で示される基本構造を有しており，その構造活性相関はよく検討されている。特に側鎖部分の置換基の影響[12]は明確に判明しており，イソプロピルアミノ基またはtert-ブチルアミノ基を有するものが気管支拡張剤として用いられている。このため，近年のβ-アドレナリン作働薬に関する合成研究は，化合物**9**の芳香環部分の変換に集中されており，salbutamol(**1**)あるいはterbutaline(**2**)などの優れた気管支拡張剤が見出されている。

著者はβ-アドレナリン作働薬に関する構造活性相関を考察し，2個の弱酸性水素原子を有する8-hydroxycarbostyril を骨格とするalkanolamine類をScheme **1**に従って合成した（Table Ⅰ）。[4] 得られたalkanolamine類(**3**)は，aminoketone類(**12**)のhydride還元によってこれらを合成したので，R^3がalkyl基の場合にはerythro-formのものが得られる。[13]

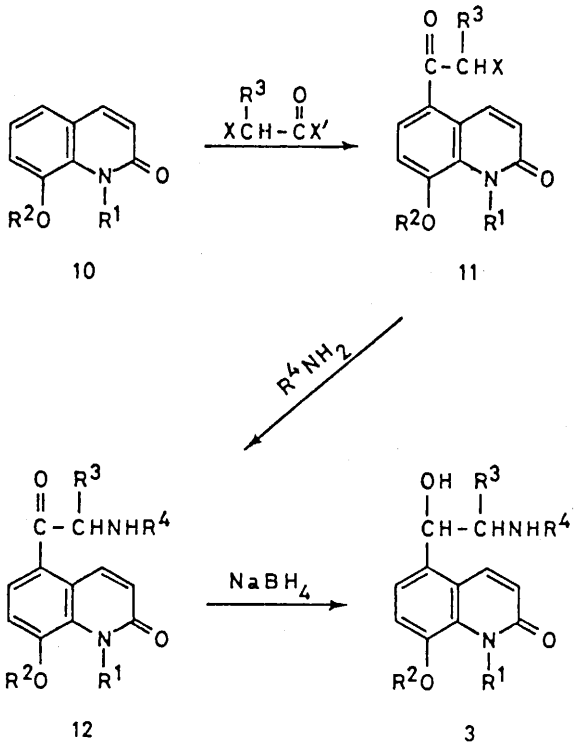
2個の弱酸性水素原子を有する二環式化合物を骨格とするalkanolamine類はこれが最初のものであり，種々の生物学的検討の結果，これらはβ-アドレナリン作働薬であることが確認され，その構

造活性相関も従来のものと比較的よく一致した。化合物**3**のうち，erythro-5-（1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl）-8-hydroxycarbostyril（**3**k，一般名procaterol，商標メプチン）は種々の臨床試験を経たのち，気管支拡張剤として厚生省より認可され，1980年末より喘息治療に貢献している。

第二節　procaterolの異性体類の合成

procaterolは２個の不斉炭素原子を有し，４種の異性体が存在し得るので，各々の異性体のβ-アドレナリン作働作用を検討するためにprocaterolの光学分割およびinversion[14]によってこれら４種の異性体を合成した（Scheme **2**）。[5]

各々の異性体の構造はNMRおよび旋光度によって確認した。erythro異性体類は，NMRスペクトルにおいて隣接する２個の不斉中心における水素—水素相互作用による4.0～4.2Hzのspin-spin結合定数を有する１個



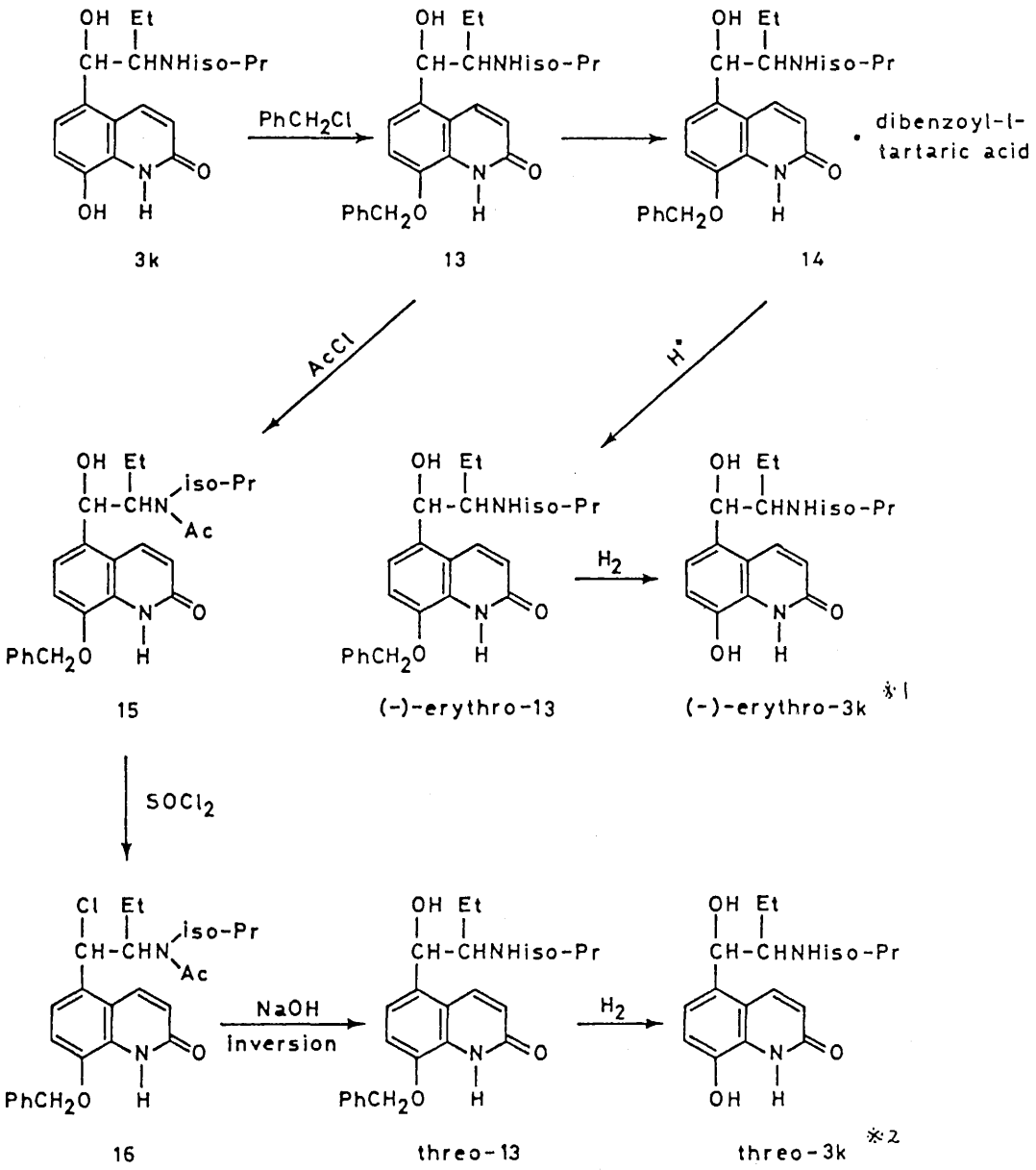
Scheme 1 Synthesis of alkanolamines having a 8-hydroxycarbostyril nucleus

Table Ⅰ. 5-(2-Substitutedamino-1-hydroxyalkyl)-8-hydroxycarbostyrils (**3**)

Compd	R^1	R^2	R^3	R^4
3a	H	H	H	H
3b	H	H	H	iso-Pr
3c	H	H	H	sec-Bu
3d	H	H	H	tert-Bu
3e	H	H	H	CH_2Ph
3f	H	H	H	CMe_2CH_2Ph
3g	H	H	H	cyclohexyl
3h	H	H	Me	iso-Pr
3i	H	H	Me	tert-Bu
3j	H	H	Et	Et
3k	H	H	Et	iso-Pr
3ℓ	H	H	Et	sec-Bu
3m	Me	H	H	iso-Pr
3n	H	Me	H	iso-Pr

3h—3ℓ: erythro-isomer

Scheme 2. Synthesis of the isomers of procaterol



※1 dibenzoyl-d-tartaric acidを用いて**13**を光学分割することにより（+）-erythro-isomerを得る。

※2 （+）-erythro-isomerおよび（−）-erythro-isomerをinversionすることにより，各々（−）-threo-isomerおよび（+）-threo-isomerを得る。

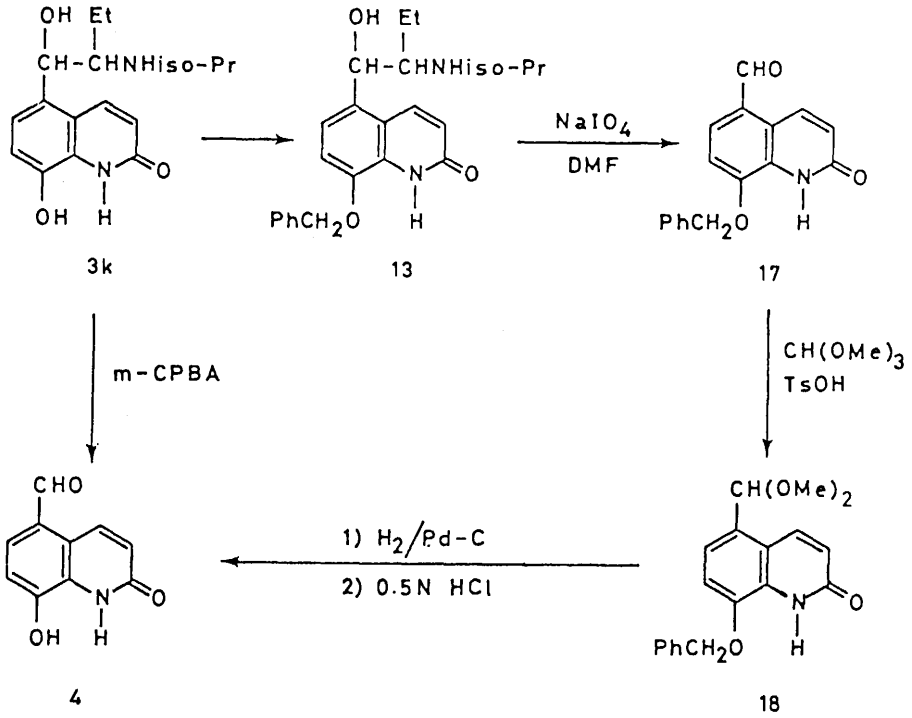
のdoubletを5.7ppmに示し，一方，threo異性体類は8.2～8.3Hzのspin-spin結合定数を有する1個のdoubletを5.4ppmに示した。これらの結果をTable Ⅱに示す。

Table Ⅱ. Spectral data of the isomers of procaterol

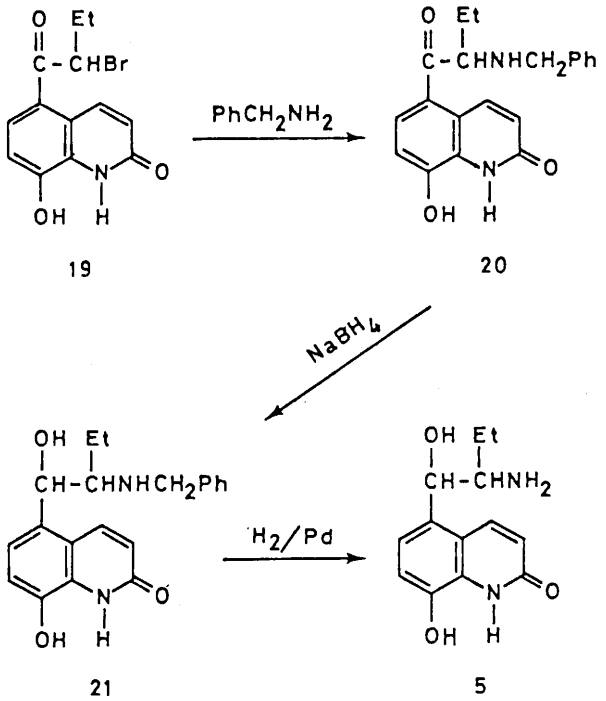
Compd	Coupling const., Hz	Optical rotation
racemic-erythro-3k	4.2 (D_2O)	
(-)-erythro-3k	4.2 (D_2O)	-10.4°(c1,MeOH)
(+)-erythro-3k	4.0 (D_2O)	+10.3°(c1,MeOH)
racemic-threo-3k	8.2 (D_2O)	
(-)-threo-3k	8.2 (D_2O)	-46.5°(c1,MeOH)
(+)-threo-3k	8.3 (D_2O)	+50.0°(c0.572, MeOH)
ephedrine	2.8 (Me_2SO-d_6-D_2O)[15]	
ψ-ephedrine	9.0 (Me_2SO-d_6)[15]	

第三節　procaterolの代謝産物の合成

procaterolの各種動物における代謝実験より，その主代謝産物として5-formyl-8-hydroxycarbostyril(**4**)および5-(2-amino-1-hydroxybutyl)-8-hydroxycarbostyril(**5**)が同定された。[16] 代謝産物**5**の立体構造は決定されていないが，erythro-formを有するprocaterolの代謝によってこのものが生成しているので，**5**はerythro-isomerであると考えられる。これらの代謝産物の生物試験を行なうために，化合物**4**および**5**を各々Scheme 3およびScheme 4に従って合成した。



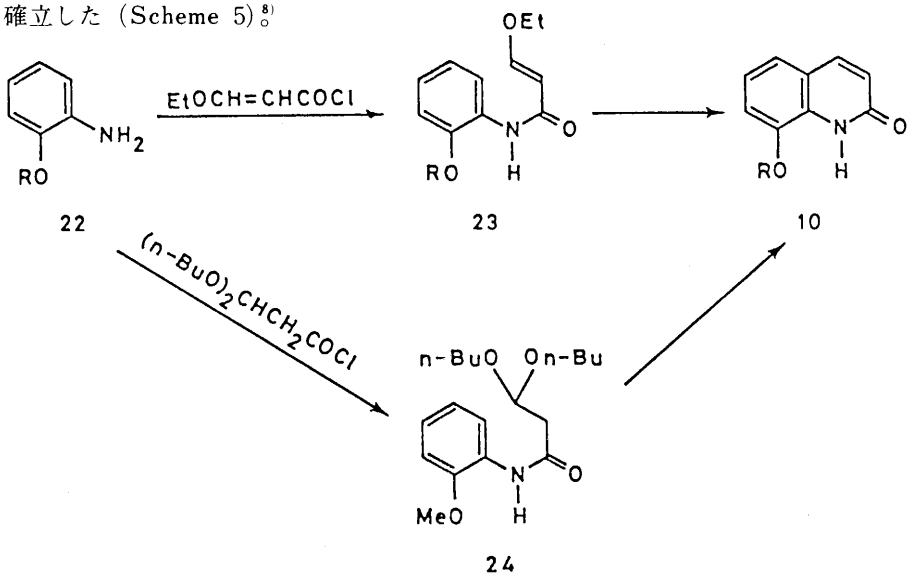
Scheme 3. Synthesis of 5-formyl-8-hydroxycarbostyril(**4**)



Scheme 4. Synthesis of 5- (2-amino-1-hydroxybutyl)-8-hydroxycarbostyril(**5**)

第四節　8-hydroxycarbostyril類の合成

procaterolの合成原料である8-hydroxycarbostyril(**10**)は，8-hydroxyquinolineのアルカリ熔融[17]あるいは8-hydroxyquinoline N-oxideの転位反応[18]などによって合成されるが，これらの方法は大量合成には適していない。このため，o-aminophenol類(**22**)を原料とする8-hydroxycarbostyril類(**10**)の合成法を確立した（Scheme 5）。[8]

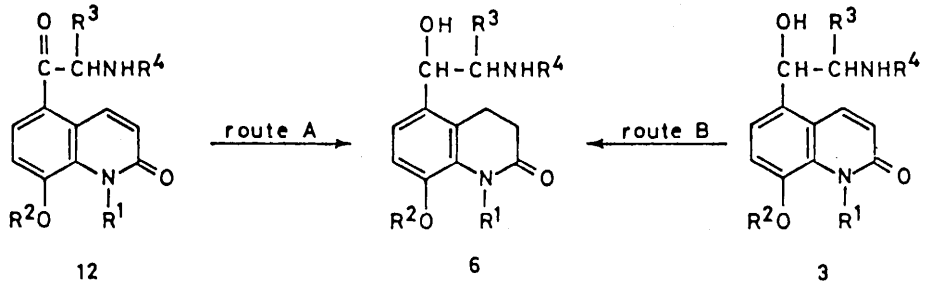


Scheme 5. Synthesis of 8-hydroxycarbostyrils(**10**)

第二章　procaterol類似のβ-アドレナリン作働薬の合成

第一節　3,4-dihydro-8-hydroxycarbostyril骨格を有するβ-アドレナリン作働薬の合成

3,4-dihydro-8-hydroxycarbostyrilは，procaterolに用いた8-hydroxycarbostyrilと同様に，2個の弱酸性水素原子を有する二環式化合物であり，このものを骨格とするalkanolamine類をScheme 6に従って合成した。[9] R^1, R^2, R^3およびR^4は，化合物**3**に準ずる。

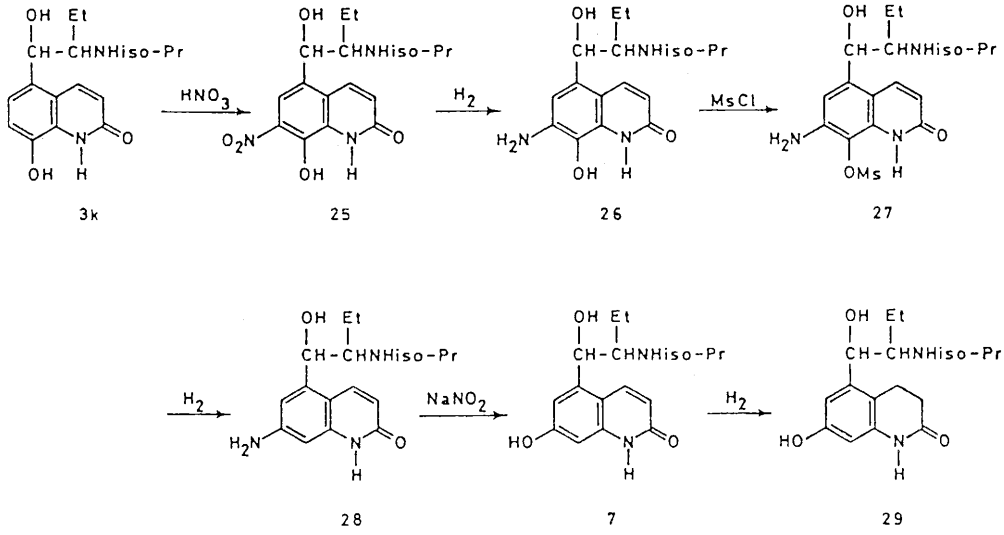


Scheme 6. Synthesis of 5-(2-substitutedamino-1-hydroxyalkyl)-3,4-dihydro-8-hydroxycarbostyrils(**6**)

第二節　7-hydroxycarbostyril骨格を有するβ-アドレナリン作働薬の合成

procaterolが優れたβ-アドレナリン作働薬であることが判明したので，このもののterbutaline型誘導体(**7**)を合成した。化合物**7**は，7-hydroxycarbostyrilよりこれを合成することは困難であるので，procaterolを原料として化合物**7**に変換した（Scheme 7）。[10] 化合物**28**はNMRスペクトル（Me_2SO-d_6）において6位と8位の水素原子のmeta-couplingによって6.62ppmと6.24ppmに2個のdoublet（J=2.2Hz）を示し，7-amino誘導体であることが確認された。

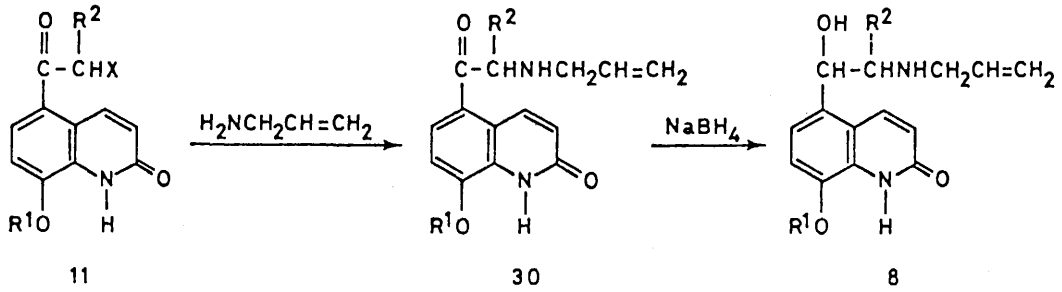
また，化合物**7**はNMRスペクトル（Me_2SO-d_6-D_2O）において5.69ppmに1個のdoublet（J=4 Hz）を示し，[15] procaterolからの変換反応においてerythro配置が保たれていることが判明した。



Scheme 7. Synthesis of erythro-5-(1-hydroxy-2-isopropyl-aminobutyl)-7-hydroxycarbostyril(**7**)

第三節　allylamino基を有するβ-アドレナリン作働薬の合成

β-アドレナリン作働作用を目的とするalkanolamine類はalkylamino基またはaralkylamino 基を有するものが知られているが，その他の置換amino基を有するものはあまり検討されていない。筆者は，優れたβ-アドレナリン作働薬を得る目的でallylamino基を有するprocaterol誘導体を合成した（Scheme 8)。R^1およびR^2は化合物**3**のR^2およびR^3に準ずる。R^2がalkyl基の場合はerythro-isomerが得られる。



Scheme 8. Synthesis of 5-(2-allylamino-1-hydroxyalkyl)-8-hydroxycarbostyrils(**8**)

第三章　procaterolおよび関連誘導体のβ-アドレナリン作働作用

procaterolおよび関連誘導体のβ-アドレナリン作働作用は，モルモットの摘出器官（気管および心房）を用いる方法[19]あるいは麻酔犬を用いる方法[20]によってそれらを検定した。以下に得られた結果をまとめる。

1）8-hydroxycarbostyril骨核を有するalkanolamine類(**3**)は非常に強力な気管支筋弛緩作用および優れたβ-選択性を有しており，isopropylamino基あるいはtert-butylamino基を有するものが気管支拡張剤として望ましいものと考えられた。これらの化合物は更に生物学的検討を行ない，次にprocaterolの臨床試験が行なわれた。

2）procaterolの異性体のうち，(—)-erythro-isomerが最も強いβ-アドレナリン作働作用を示し，その効力はprocaterolの約1.5倍であった。一方，(＋)-erythro-isomerは非常に弱いβ-アドレナリン作働作用を示し，これらの結果よりprocaterolのβ-アドレナリン作働作用は（—)-erythro-isomerによることが証明された。

3）3,4-dihydro-8-hydroxycarbostyril骨格を有するalkanolamine誘導体は，対応する8-hydroxycarbostyril骨格を有する化合物よりもやや弱いβ-アドレナリン作働作用を示した。

4）7-hydroxycarbostyril骨格を有するprocaterol誘導体は，terbutalineよりもやや弱いβ-アドレナリン作働作用を示した。

5．allylamino基を有するprocaterol誘導体は，強力な気管支拡張作用と優れたβ-選択性を示した。

結　　論

1．8-hydroxycarbostyril骨格を有する一連のalkanolamine類を合成し，その中procaterol〔erythro-5-(2-isopropylamino-1-hydroxybutyl)-8-hydroxycarbostyril が優れた喘息治療剤となることを見出した。

2．procaterolのβ-アドレナリン作働作用は（—）-erythro-isomerによるものであることを明らかにした。

3．procaterolの主代謝産物である5-formyl-8-hydroxycarbostyrilおよび5-(2-amino-1-hydroxybutyl)-8-hydroxycarbostyrilを合成した。

4．procaterolの合成原料である8-hydroxycarbostyrilの簡易合成法を見出した。

5．procaterolの類縁化合物のβ-アドレナリン作働作用を調べる目的で，3,4-dihydro-8-hydroxycarbostyril骨格および7-hydroxycarbostyril骨格を有するalkanolamine類およびallylamino基を有するprocaterol誘導体を合成した。

References

1) D. Hartley, D. Jack, L. H. C. Lunts, and A. C. Ritchie, Nature (London), **219**, 861 (1968).

2) D. T. Collin, D. Hartley, D. Jack, L. H. C. Lunts, J. C. Press, A. C. Ritchie, and P. Toon, J. Med. Chem., **13**, 674 (1970).

3) J. Bergman, H. Persson, and K. Wetterlin, Experientia, **25**, 899 (1969).

4) S. Yoshizaki, K. Tanimura, S. Tamada, Y. Yabuuchi, and K. Nakagawa, J. Med. Chem., **19**, 1138 (1976).

5) S. Yoshizaki, Y. Manabe, S. Tamada, K. Nakagawa, and S. Tei, J. Med. Chem., **20**, 1103 (1977).

6) S. Yoshizaki, S. Tamada, and E. Yo, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **26**, 2267 (1978).

7) S. Yoshizaki, E. Yo, and K. Nakagawa, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **28**, 3439 (1980).

8) S. Yoshizaki, M. Osaki, K. Nakagawa, and Y. Tamura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **28**, 3441 (1980).

9) S. Yoshizaki, E. Yo, and J. Otsubo, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **26**, 1611 (1978).

10) Y. Tamura, S. Yoshizaki, and K. Watanabe, J. Med. Chem. in press.

11) S. Yoshizaki, E. Yo, K. Nakagawa, and Y. Tamura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **28**, 3699 (1980).

12) A. M. Lands, A. Arnold, J. P. McAuliff, F. P. Luduena, and T. G. Brown, Jr., Nature (London), **214**, 597 (1967).

13) J. Van Dijk and H. D. Moed, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, **78**, 22 (1959).

14) M. J. Mardle, H. Smith, B. A. Spicer, and R. H. Poyser, J. Med. Chem., **17**, 513 (1974).

15) P. S. Portoghese, J. Med. Chem., **10**, 1057 (1967).

16) T. Shimizu, H. Mori, E. Tabusa, S. Morita, G. Miyamoto, Y. Yasuda, and K. Nakagawa, Xenobiotica, **8**, 349 (1978).

17) J. Diamant, Monatsh. Chem., **16**, 760 (1895).

18) G. R. Pettit, W. C. Fleming, and K. D. Paull, J. Org. Chem., **33**, 1089 (1968).

19) 医薬品開発基礎講座薬効の評価(1)薬理試験法（上）p. 363津田恭介，野上　寿編，地人書館
20) H. Konzett and R. Rössler, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. Exp. Pathol., **195**, 71 (1940).

論文の審査結果の要旨

本論文はβ-アドレナリン作働薬に関する構造—活性相関の知見にもとずいて行なった喘息治療剤プロカテロールの開発ならびに合成に関する研究である。

吉崎君は，β-アドレナリン作働薬について知られている構造—活性相関の考察より，従来の4-置換カテコール骨核を5-置換-8-オキシカルボスチリル骨核に換えた一連の誘導体を多数合成して，それらのβ-アドレナリン作働作用をしらべた。その結果，プロカテロールが優れた喘息治療剤となることを見出し，その作用は（—）-erythro異性体によることを明らかにした。この研究はβ-アドレナリン作働薬の構造—活性相関に関して新らしい知見を加えたものといえる。

本研究はプロカテロールの経済的に合成法についても検討を加えており，医薬品化学及び合成化学の領域に重要な寄与をするもので学位論文として価値あるものと認めた。