The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	β-遮断作用を有する5-Hydroxycarbostyril誘導体の合成研究
Author(s)	中川, 量之
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33112
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

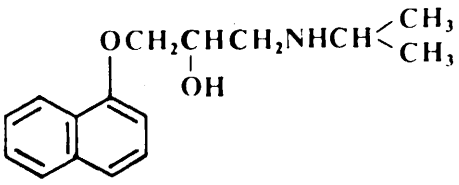
【10】

氏名・(本籍)	中川量之（なかがわかずゆき）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5386 号
学位授与の日付	昭和56年7月20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-遮断作用を有する5-Hydroxycarbostyril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 池原 森男　教授 北川 勲　教授 枡井雅一郎

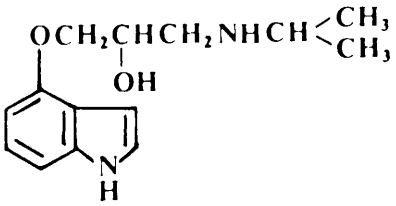
論文内容の要旨

緒言

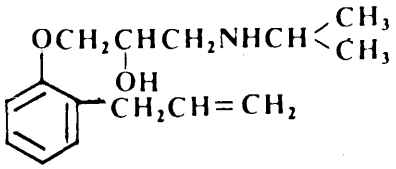
近年β-遮断剤の開発研究は目ざましいものがあり，不整脈，狭心症，高血圧症等の治療薬として注目を集めてきている。[1] 例えば propranolol，pindolol，alprenolol およびatenolol がその代表的薬物であり広く臨床に用いられている。



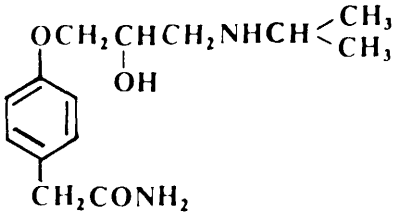
Propranolol



Pindolol

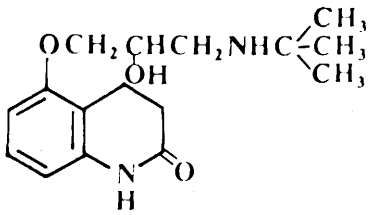


Alprenolol

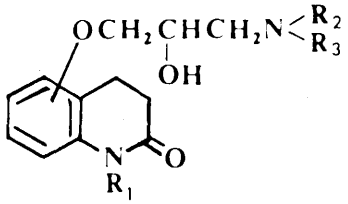


Atenolol

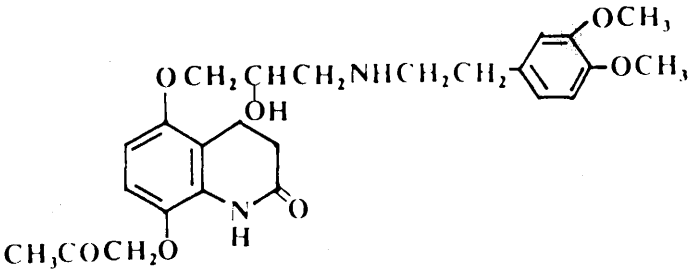
著者はこれらの薬物より優れた薬物を見出す目的で3，4−dihydrocarbostyril を骨核とする誘導体の合成を計画した。5，6，7および8−hydroxy−3，4−dihydrocarbostyril の合成法については既に文献的に知られている[2]ので，その方法により5,6,7および8−hydroxy−3,4−dihydrocarbostyril を合成したのち，それを母核として一連の誘導体を合成し，β−遮断作用の強い持続時間の長いそして従来の化合物に比較して毒性の低い5−（3−tert −butylamino −2−hydroxypropoxy）−3,4−dihydrocarbostyril hydrochloride (Carteolol hydrochloride，**4 f**）を見出した。



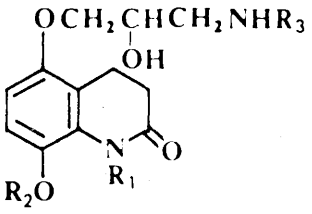
Carteolol



又Carteolol の主代謝物である5−（3−tert −butylamino −2−hydroxypropoxy）−8−hydroxy−3,4−dihydrocarbostyril (8−hydroxycarteolol, **29**）の薬理作用から得た知見に基いて，5−hydroxy−8−alkoxycarbostyril を母核として各種誘導体を合成し優れたβ_1−選択性を有する8−acetonyloxy−5−〔3−（3,4−dimethoxyphenethylamino）−2−hydroxypropoxy〕−3,4−dihydrocarbostyril hydrochloride (Bometolol hydrochloride，**46d**）を見出した。



Bometolol

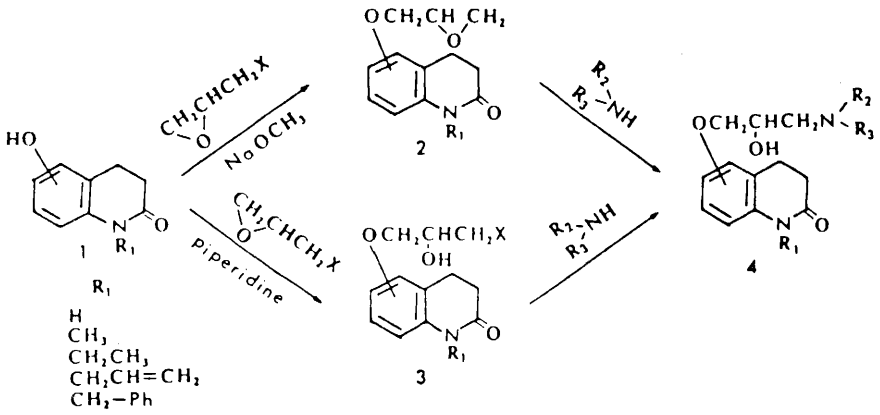


以下に本研究の概要について述べる。

第1章（3−Amino−2−hydroxypropoxy）−3,4−dihydrocarbostyrils の合成

第1節（3−Amino−2−hydroxypropoxy）−3,4−dihydrocarbostyrilsの合成

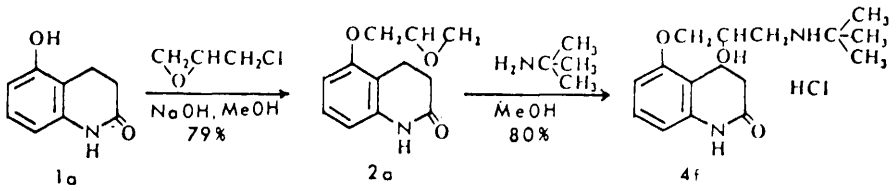
5, 6, 7 および 8 －hydroxy －3. 4 －dihydrocarbostyril（**1**）とepihalogenohydrin との反応をナトリウムメチラートを脱塩酸剤に用いて行うと（2. 3 －epoxy －propoxy）－ 3, 4 －dihydrocarbostyril （ **2** ）が収率47～54％で得られ，piperidine を触媒量用いてneat で行うと（3 －halogeno －2－hydroxypropoxy ）－ 3, 4 －dihydrocarbostyril （**3**）が収率42～54％で得られた。**2** 又は **3** に各種の amine を反応させて（3 －amino － 2 －hydroxypropoxy ）－ 3, 4 －dihydrocarbostyrils （**4**）を収率31～67％で合計45種類合成した(scheme 1)。



Scheme 1

合成した一連の化合物のうち最もβ－遮断作用の優れていた 5 －（3 －tert －butylamino － 2 －hydroxypropoxy ）－ 3. 4 －dihydrocarbostyril hydrochloride（Carteolol hydrochloride，**4 f** ）が狭心症，不整脈および心臓神経症を適応症とする新しいβ－遮断剤となることが明らかとなった（構造活性相関については第 3 章を参照)。

Carteolol hydrochloride （**4 f** ）の工業的製造法を検討し，Scheme 2 に示した方法を確立した。

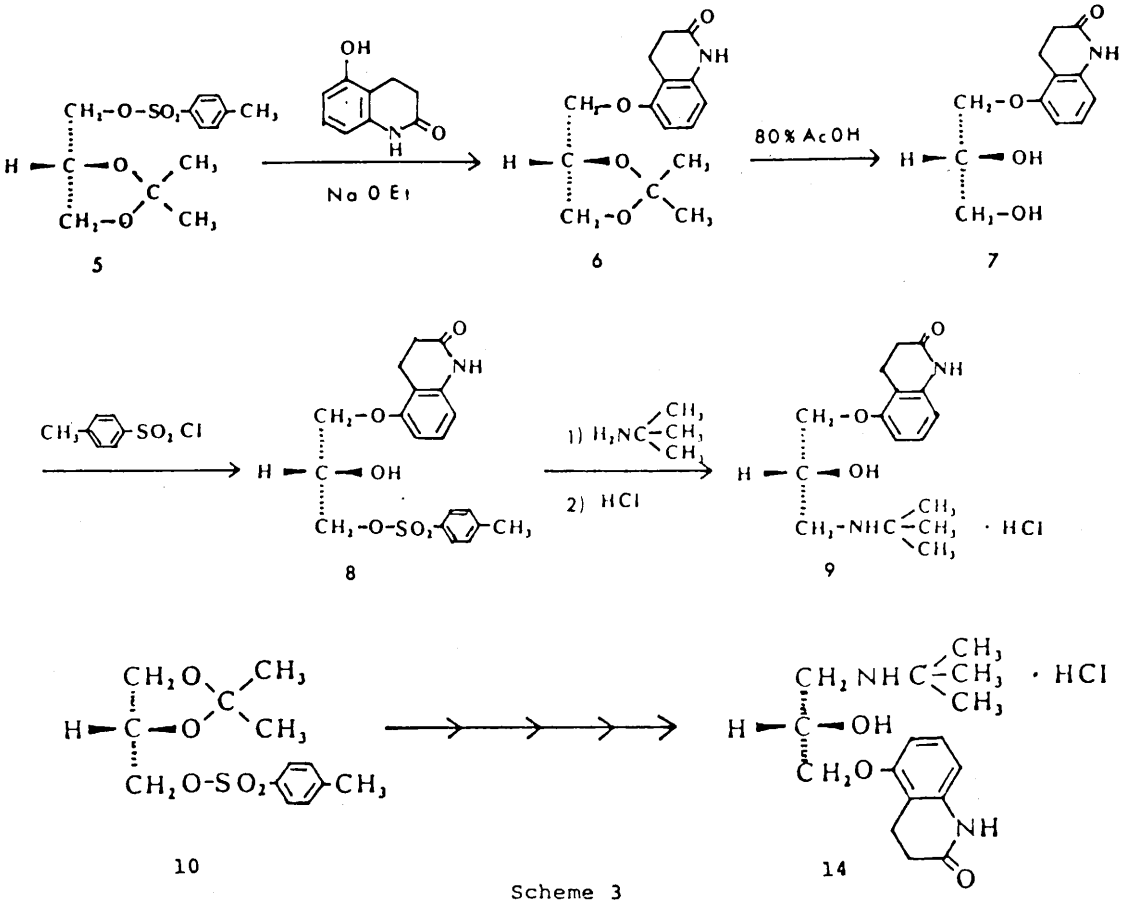


Scheme 2

第2節　Carteolol hydrochloride（4 f）の光学異性体の合成

一般にβ－遮断剤は不斉炭素原子を有しており，天然エピネフリンと絶対配置を同じくする対掌体がその逆の対掌体に比べてβ－遮断作用が強いことが報告されている。[3)]

Carteolol hydrochloride（4 f）も不斉炭素原子を1ケ有しているので，その光学異性体を合成し立体構造とβ－遮断作用の関係について明らかにすることを目的とした。β－遮断剤の光学異性体を得る方法として光学分割法[4)]がよく知られているが，この方法ではCarteolol の光学異性体を得ることができなかった。そこでDanilewicz[3g)]の合成法に従いD－Mannitolより(R)(－)－1－O－(p-toluenesulfonyl)－2,3－O－isopropylideneglycerol（5）[5)]を得たのち，Scheme 3のRoute に従って(R)(+)－体(9)を合成した。



Scheme 3

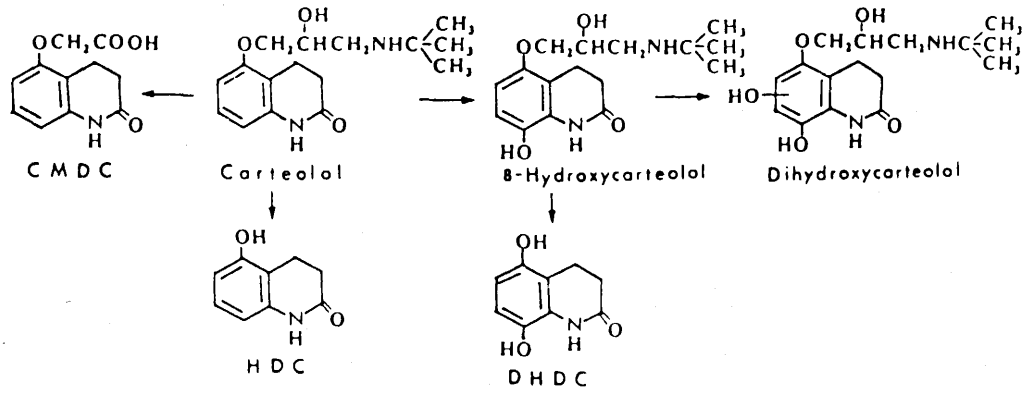
又Fondy[6)]らの合成法に従って得た(S)(+)－1－O－（p－toluenesulfonyl）－2,3

−O-isopropylideneglycerol（10） より同様にして(S)(−)−体（14）を合成した（Scheme 3）。

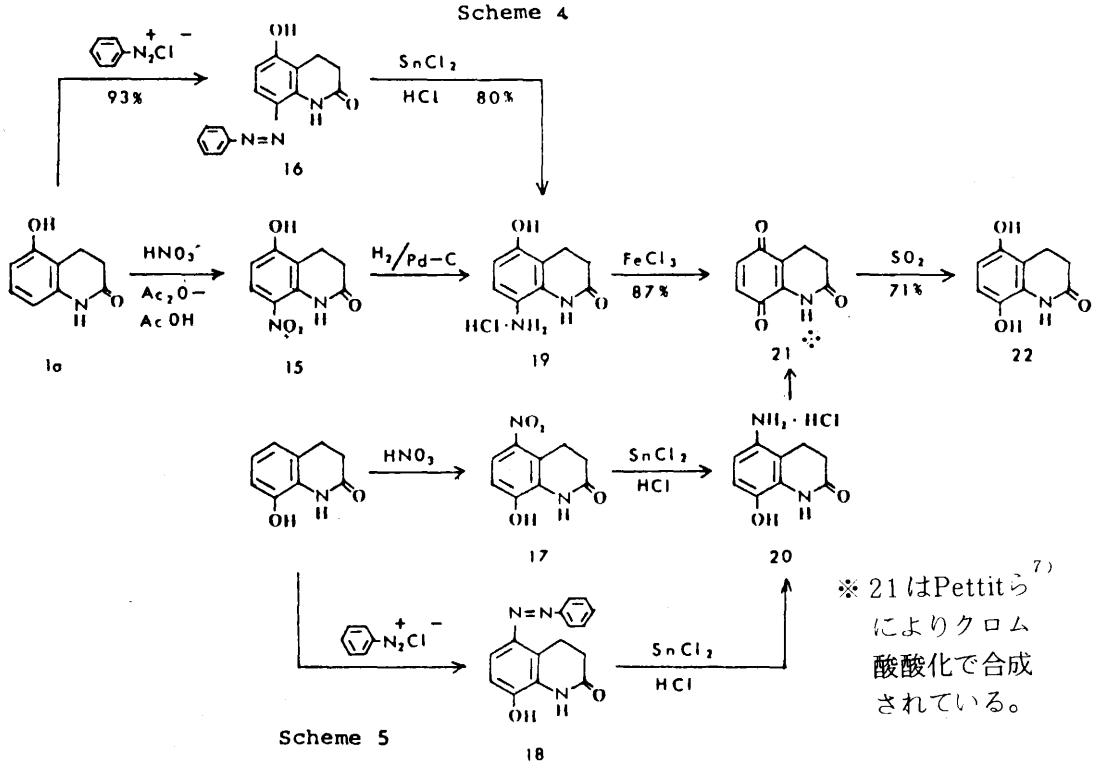
第3節 Carteolol hydrochloride（4f）の代謝物

第1項 代謝物の同定

Carteolol hydrochloride を経口投与したラットの尿，糞中およびビーグル犬，ヒトの尿中の代謝物を分離同定した。ラットおよびビーグル犬におけるCarteololの推定代謝経路をScheme 4に示した。



Scheme 4



Scheme 5

※21はPettitら[7]によりクロム酸酸化で合成されている。

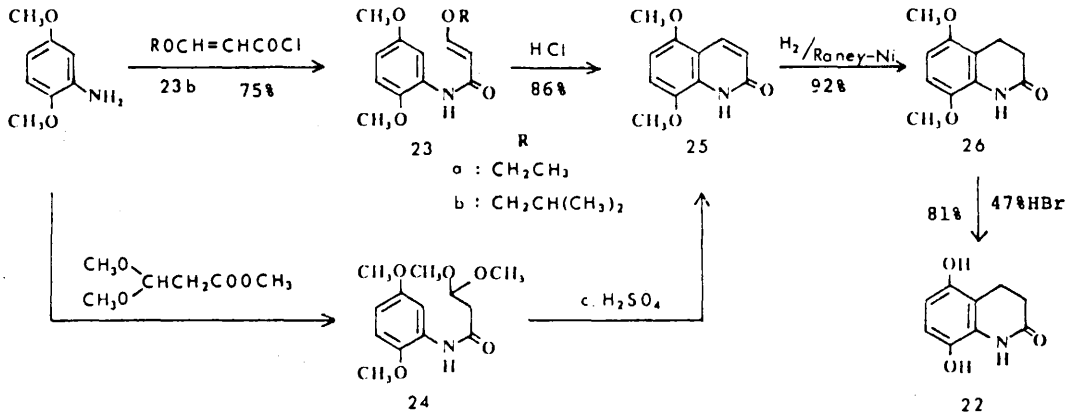
第2項　5－（3－tert－Butylamino －2－hydroxypropoxy）－8－hydroxy－3,4－dihydrocarbostyril（8－hydroxycarteolol, **29**）の合成

ラットおよびイヌにおける主代謝物であり，ヒトの尿中より検出された唯一の代謝物である8－hydroxycarteolol を合成し，その薬理作用を調べることを目的とした。

8－hydroxycarteolol（**29**）の合成を5.8－dihydroxy －3,4－dihydro－carbostyril（**22**）から誘導する計画をたてた。5又は8－hydroxy －3,4－dihydrocarbostyril を出発原料としてScheme5のRoute に従って**22**を合成した。

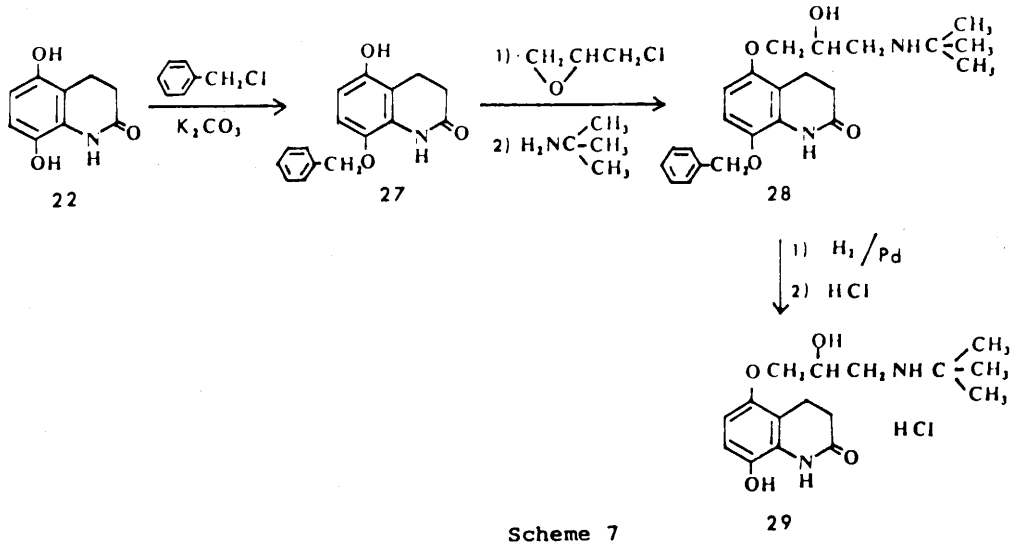
これらの合成法のうち，5－hydroxy－3.4－dihydrocarbostyril とbenzene－diazonium chloride とをdiazo coupling したのち，$SnCl_2$ －HCl で還元して8－amino －5－hydroxy －3.4－dihydrocarbostyril hydrochloride（**19**）を得，これを**22** に導くRoute が最も簡便で収率もよく，大量合成に適していることを明らかにした。

さらに工業的製造にも適している方法を確立する目的で2,5－dimethoxyaniline を出発原料としてSchme 6に示したRoute に従って合成した。



Scheme 6

そして**23 b** を中間体とするEffenberger[8]らに準ずる方法が最も優れた方法であることを明らかにした。**22** から8－hydroxycarteolol（**29**）への誘導はScheme 7に示したRoute に従った。



Scheme 7

第2章　5－（3－Amino－2－hydroxypropoxy）－8－alkoxycarbostyrils の合成

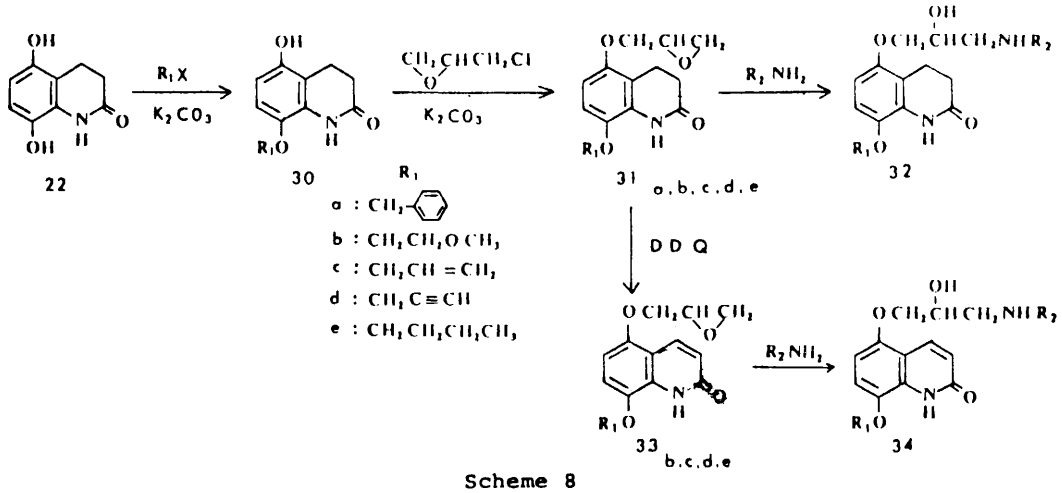
8－Hydroxycarteolol (**29**) は強い内因性の β－刺激作用を有する等の特徴ある薬理作用を示した。そこでこの化合物の誘導体を合成することにより心臓選択性の高い又降圧作用の強い β－遮断剤の合成を計画した。

第1節　5－（3－Amino－2－hydroxypropoxy）－8－alkoxycarbostyrils の合成

5, 8－Dihydroxy－3, 4－dihydrocarbostyril (**22**) とalkyl halideを反応させて5－hydroxy－8－alkoxy－3, 4－dihydrocarbostyrils(**30**) を収率40～50%で得たのち，K_2CO_3 の存在下epichlorhydrin と反応させて5－（2, 3－epoxy－propoxy）－8－alkoxy－3, 4－dihydrocarbostyrils (**31**) を収率47～56%で得た。**31** と各種amine を反応させて5－（3－amino－2－hydroxypropoxy）－8－alkoxy－3, 4－dihydrocarbostyrils (**32**) を収率11～84%で合計30種類合成した（Scheme 8）。

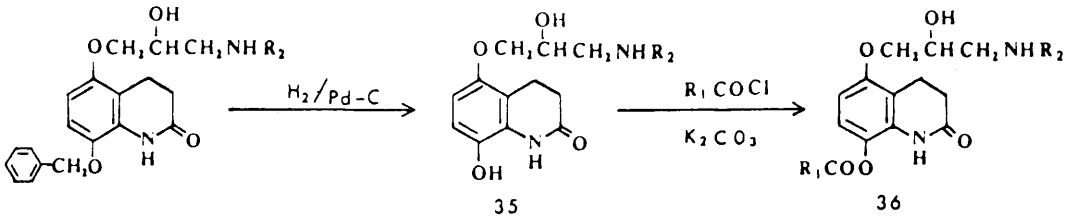
化合物**31**をDDQで3, 4－位を脱水素して5－(2, 3－epoxypropoxy)－8－alkoxycarbostyril (**33**) を収率67～77%で得たのち各種amine と反応させて5－（3－amino－2－hydroxypropoxy）－8－alkoxycarbostyrils (**34**) を収率43～54%で合計5種類合成した（Schme 8）。

5－（3－Amino－2－hydroxypropoxy）－8－benzyloxy－3, 4－dihydr－

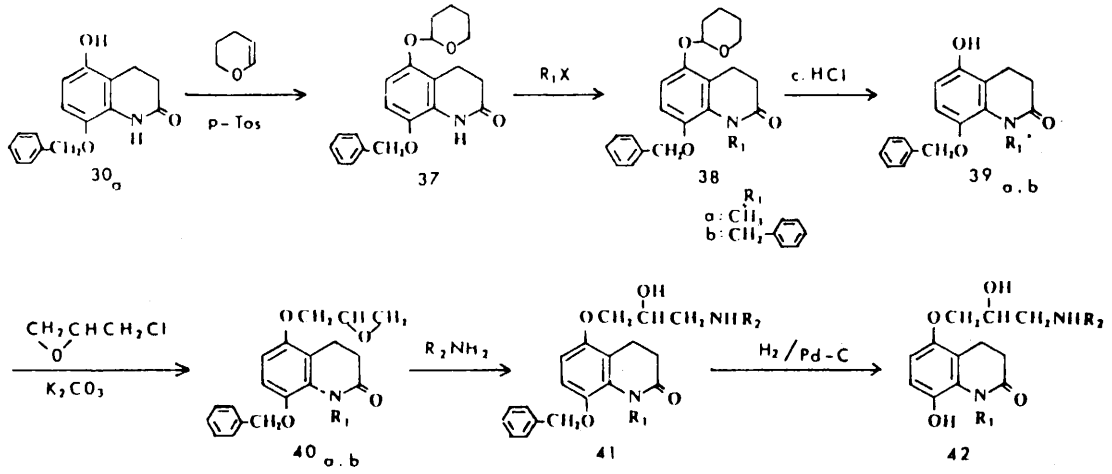


Scheme 8

ocarbostyrils を接触還元して5－（3－amino－2－hydroxypropoxy）－8－hydroxy－3.4－dihydrocarbostyrils（**35**）を収率65～83％で得たのちacyl chloride と反応させて8－acyloxy－5－（3－amino－2－hydroxypropoxy）－3.4－dihydrocarbostyrils（**36**）を収率13～41％で合計5種類合成した（Scheme 9）。



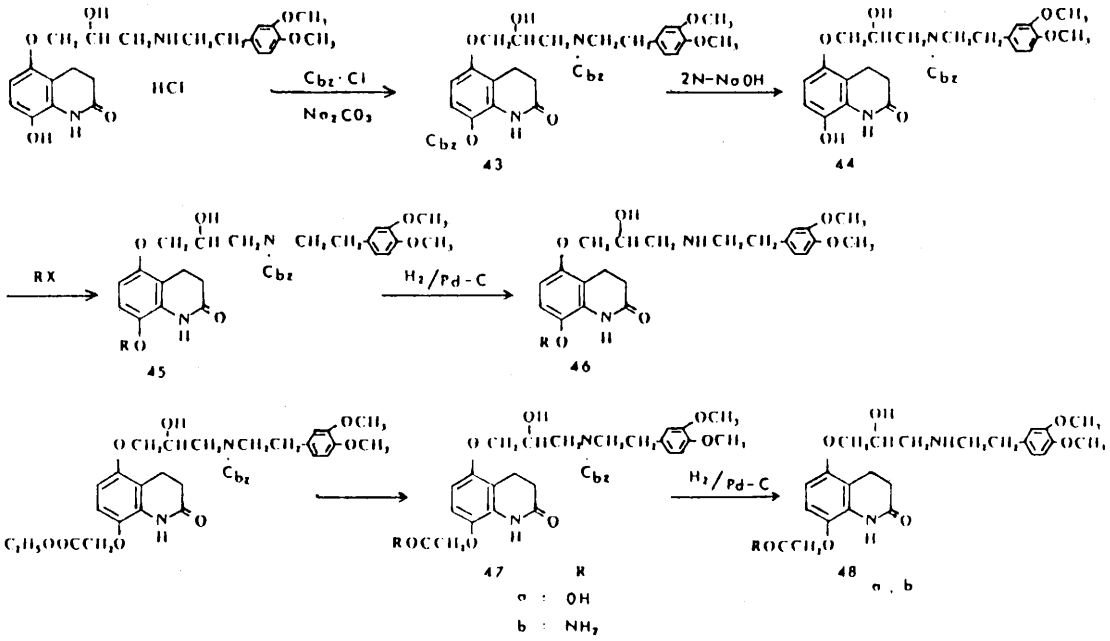
Scheme 9



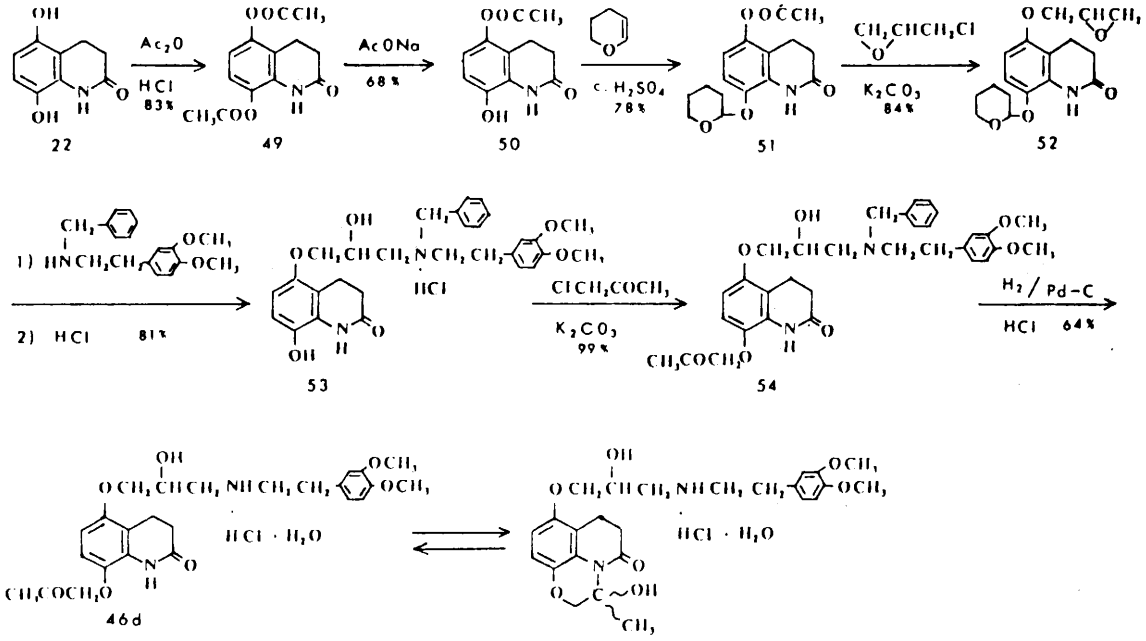
Scheme 10

1-Alkyl 置換体をScheme 10に示したRoute に従って合計5種類合成した。

5－〔3－（3,4－Dimethoxyphenethylamino）－2－hydroxypropoxy〕－8－substituted－oxy－3,4－dihydrocarbostyrils（**46**, **48**）はScheme 11に示したRoute に従って合計8種類合成した。



Scheme 11



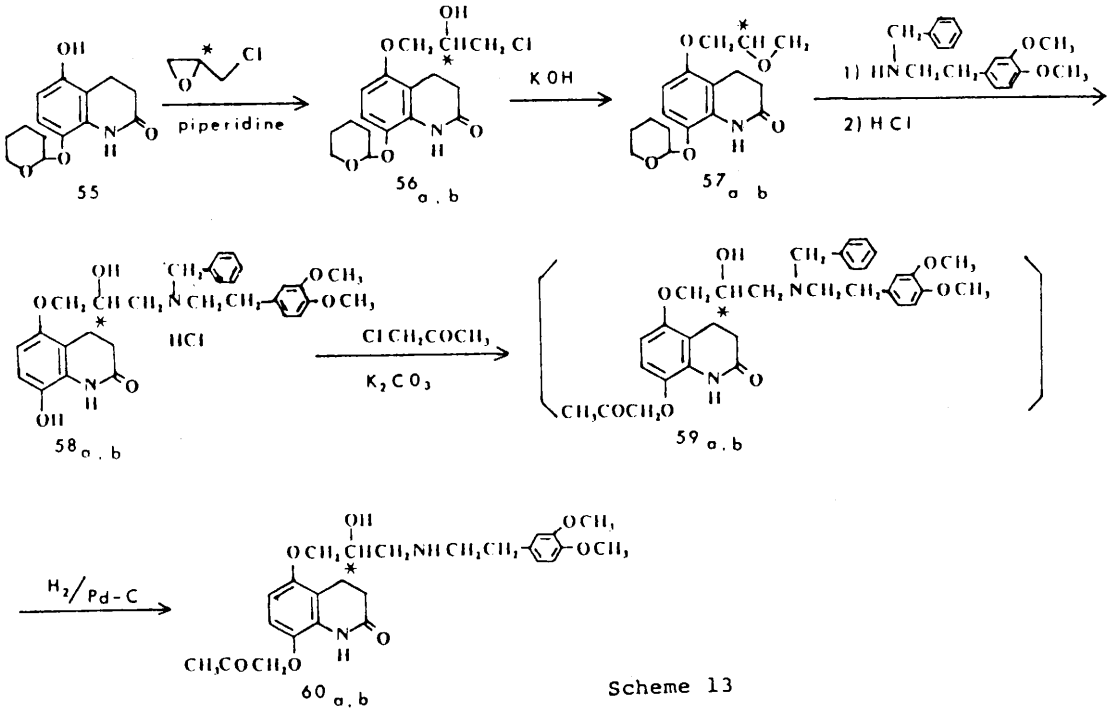
Scheme 12

合成した一連の誘導体（**32**, **34**, **36**, **42**, **46**, **48**）の中で8－acetonyloxy －5－〔3－（3,4－dimethoxyphenethylamino）－2－hydroxypropoxy〕－3,4－dihydrocarbostyril hydrochloride（Bometolol hydrochloride，**46d**）が最もβ_1－選択性において優れている（第3章参照）ことが明らかとなったのでこのものの工業的合成法を検討しScheme 12 に示した方法を確立した。工程数は多いが各工程は簡単な反応であり収率も高く工業的製造に適していた。

Bometolol はNMR spectrum より互変異性体が存在することが明らかとなった。

第2節　8－Acetonyl －5－〔3－（3,4－dimethoxyphenethyl amino）－2－hydroxypropoxy〕－3,4－dihydrocarbostyril hydrochloride（Bometolol hydrochloride，**46d**）の光学異性体の合成

最も優れたβ_1－選択性を有するBometolol hydrochloride（**46d**）は不斉炭素を1ケ有しているので光学異性体を合成し，立体構造とβ－遮断作用ならびにβ_1－選択性について検討することを目的とした。Carteolol と同様にBometolol の光学異性体も光学分割法では得られなかった。そこでBaldwin[9]らの方法によって得た(R)(－)－および(S)(+)－epichlorhydrin を用いてScheme 13に示したRoute に従って各光学異性体を合成した。



Scheme 13

第3章　(3－Amino－2－hydroxypropoxy)－3.4－dihydrocarbostyrilsおよび5－(3－Amino－2－hydroxypropoxy)－8－alkoxycarbostyrilsのβ－遮断作用

第1章第1節および第2章第1節で合成した各化合物のβ－遮断作用を麻酔犬を用いるRobson[10]，ならびにモルモット摘出心房および気管支を用いるBaird[11]およびConstantine[12]の方法に従って調べた。その結果をまとめると

1）　3－Amino－2－hydroxypropoxyl基のつく位置と活性の関係は5＞8＞7≧6－位の順であった。

2）　Amino基の置換基について比較すると t－Bu＞ i－Pr ＞sec－Bu ≧ Et ＞ cyclohexyl であった。di置換とかNを含んでヘテロ環の場合はほとんど活性は認められなかった。

3）1－位を置換すると活性は少し低下した。置換基と活性の関係はMe ＞Et ＞Allyl ＞Benzyl の順であった。

4）　5－(3－tert－Butylamino－2－hydroxypropoxy)－3.4－dihydrocarbostyril(Carteolol)が最も活性が高く，その強さはpropranololの約10倍，pindololとほぼ同等であった。Carteololの光学異性体については(S)(－)－体が(R)(+)－体に比べて約20倍活性が高かった。

5）　Amino基の置換基として3.4－dimethoxyphenethyl基を有する化合物は活性は少し低いが心臓選択性において優れていた。

6）　3.4－Dimethoxyphenethylamino基を有する化合物の8－hydroxyl基の置換基については $CH_3OCH_2CH_2$，　$CH_2=CHCH_2$，$CH\equiv CCH_2$，$CH_3CH_2-CH_2CH_2$，CH_3COCH_2 基が心臓選択性が高かった。

7）　最も心臓選択性の優れていた8－acetonyloxy－5－〔3－(3.4－dimethoxyphenethylamino)－2－hydroxypropoxy〕－3.4－dihydrocarbostyril (Bometolol)はpractololの約10倍，atenolol よりもやや高い活性を示し，心臓選択性はpractolol，atenololよりも4～6倍優れていた。Bometololの光学異性体については(S)(－)－体が(R)(+)－体に比べて100～200倍活性が高く，心臓選択性は約3倍優れていた。

結　　論

1）5.6.7および8－Hydroxy－3.4－dihydrocarbostyril の各種誘導体を合成し，新規β－遮断剤5－（3－tert－butylamino－2－hydroxypropoxy）－3.4－dihydrocarbostyril hydrochloride（Carteolol hydrochloride）を見出した。またCarteololの光学異性体を合成して活性を比較し(S)(－)－体が(R)(+)－体よりも約20倍高いことを明らかにした。

2）Carteolol hydrochloride をラット，ビーグル犬，ヒトに経口投与したところ5－(3－tert－butylamino－2－hydroxypropoxy)－8－hydroxy－3.4－dihydrocarbostyril（8－hydroxycarteolol）が主代謝物であった。この化合物が強いβ－遮断作用と共に内因性のβ－刺激作用を有することを明らかにした。

3）5.8－Dihydroxy－3.4－dihydrocarbostyril を出発物質として各種誘導体を合成し，優れた心臓選択性を有する8－acetonyloxy－5－〔3－(3.4－dimethoxyphenetylamino)－2－hydroxypropoxy〕－3.4－dihydrocarbostyril hydrochloride（Bometolol hydrochloride）を見出した。
またBometololの光学異性体を合成して活性を比較し(S)(－)－体が(R)(+)－体よりも100～200倍高く，また心臓選択性も約3倍優れていることを明らかにした。

4）Carteolol, 5.8－dihydroxy－3.4－dihydrocarbostyril およびBometololの工業的合成法を確立した。

References

1）a：J.W.Black, A.F.Crowther, R.G.Shanks, L.H.Smith and A.C.Dornhorst, Lancet, **1**, 1080 (1964).

b：R.Radkin, D.P.Stables, N.W.Levin and M.M.Suzmann, Amer.J.Cardiol., **18**, 370 (1966).

c：E.J.Ariens, Ann.N.Y.Acad. Sci., **139**, 606 (1967).

d：伊藤隆太，ファルマシア，**4**，681 (1968).

e：重信弘毅，医学のあゆみ，**64**，129 (1968).

f：J. F.Giudicelli, H.Smitt and J.R.Boissier, J.Pharmacol. Exp.

Ther., **168**, 116 (1969).

g : G.E. Moore and S.R. Odonnell, J. Pharm. pharmacol., **32**, 180 (1970).

h : 門間和夫, 中沢 誠, 心臓, **5**, 177 (1973).

i : A.M. Barrett, J.Carter, J.D. Fitzgerald, R. Hull and D.Le Count Brit. J. pharmacol., **48**, 340P (1973).

j : J.D. Harry, M.F. Knapp and R.J. Linden, Br. J. Pharmacol., **51** 169 (1974).

k : G.E. Marlin, C.R. Kumana, C.M. Kaye, D.M. Smith and P. Turner, Br. J. Clin. Pharmacol. **2**, 151 (1975).

l : L. Adolfsson, N.H. Areskog, C. Furberg and G. Johnsson, Europ. J.Clin. Pharmacol., **7**, 111 (1974).

m : A.P. Douglas-Jones and J.M. Cruickshank, Br. Med. J., **1**, 990 (1976).

n : 早瀬正二, 笛木豊司, 伊藤裕康, 治療, **59**, ,1283 (1977).

o : 矢崎義雄, 診断と治療, **66**, 1156 (1978).

p : 岳中典男, 臨床と研究, **56**, 3136 (1979).

2) a : Y. Tamura. M. Terashima Y. Higuchi and K. Ozaki, Chem. Ind. (London), 1935 (1970).

b : F. Mayer, L. van Zutphen and H. Philips, Ber., **60**, 858 (1927).

c : J.D. London and J.Ogg, J. Chem. Soc., 739 (1955).

d : N.Sigematsu, Chem. Pharm. Bull., **9**, 970 (1961).

3) a : P.M. Lish, J.W. Weikel and K.W. Dungan, J. Pharmacol. Exp. Ther., **149**, 161 (1965).

b : R.Howe and R.G. Shanks, Nature, **210**, 1336 (1966).

c : J. v.Levy and V.Richard., Pro. Soc. Exp. Biol. Med., **122**, 373 (1966).

d : P.N.Patil. J. Pharmacol. Exp. Ther., **160**, 308 (1968).

e : R. Howe and B.S. Rao, J. Med. Chem., **11**, 1118 (1968).

f ：B.K.Wasson, W.K. Gibson, R.S. Stuart, H.W.R. Williams and C.H. Yates, J. Med. Chem., **15**, 651 (1972).

g ：J.C. Danilewicz and J.E.G. Kemp, J.Med. Chem., **16**, 168 (1973).

4) a ：村瀬清志，新形邦宏，間瀬年康，村上増雄，薬誌，**92**, 1358 (1972).

b ：D.A. Cox, Q.P.R. Leeming and M. Snaarrey, J. Med. Chem., **16**, 1245 (1973).

5) E. Baer and H.D. Fischer, J.Am. Chem. Soc., **70**, 609 (1948).

6) T.P. Fondy、R.W. Pero、K.I. Karter, G.S. Ghangas and F.H. Batzold, J. Med. Chem, **17**, 697 (1974).

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

8) F. Effenberger and W. Hartmann, Chem. Ber. **102**, 3260 (1969).

9) J.J. Baldwin, A.W. Raab, K. Menslea, B.H. Arison and D.E McClure, J. Org. Chem., **43**, 4876 (1978).

10) R.D. Robson and H.R. Kaplan, J. Pharmacol. Exp. Ther., **175**, 157 (1970).

11) J. R. C. Baird and J. Linnell, J. Pharm. Pharmacol., **24**, 880 (1972).

12) J.W. Constantine, J. Pharm. Pharmacol., **17**, 384 (1965).

論文の審査結果の要旨

本論文は不整脈，狭心症，高血圧症などの治療薬として新規β-遮断剤を開発する目的で行った研究で，中川君は3,4-ジヒドロカルボスチリル及びカルボスチリルを骨核とする多数の誘導体を合成し，それらの構造とβ-遮断作用との関係を詳細に検討した結果，carteolol及びbometololと命名した化合物が臨床に用い得る優れたβ-遮断剤となることを明らかにした。この成果は，同君がこの研究中に行ったこれら化合物の生体内代謝物の研究，これら化合物の工業的製造法の確立と共に，医薬品合成化学に寄与するところ大きく学位論文として価値あるものと認めた。