

Title	生理活性を有する2-Quinolone誘導体の分子構造および分析法に関する研究
Author(s)	木戸, 勝
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33717
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	木 戸 勝
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 6 1 6 8 号
学位授与の日付	昭 和 5 8 年 8 月 3 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	生理活性を有する 2 - Quinolone 誘導体の分子構造および分析法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 富田 研一 (副査) 教授 北川 勲 教授 榎井雅一郎 教授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

生理活性を有する 2 - quinolone 誘導体の内, procaterol は β - 作動薬として carteolol は β - 遮断薬として, 臨床に用いられている。著者はこれらの薬物の作用と活性に関心を持ち, 2 - quinolone 環を有する 2 - quinolone, 8 - acetoxy - 2 - quinolone, 5 - hydroxy - 3, 4 - dihydro - 2 - quinolone, 5 - hydroxy - 1 - methyl - 3, 4 - dihydro - 2 - quinolone, procaterol hydrochloride hemihydrate, carteolol hydrochloride および 8 - acetoxy - 5 - [(3 - (3, 4 - dimethoxy phenethylamino) - 2 - hydroxy - propoxy) - 3, 4 - dihydro - 2 - quinolone hydrochloride monohydrate の結晶構造を X 線解析法によって決定した。

2 - quinolone 環を有する化合物の分子構造から次のような知見を得た。

- 1) 2 - quinolone 環は結晶中においても, 2 - ケト型で存在する。
- 2) 3, 4 - Dihydro - 2 - quinolone 環の C(3) は環の平均平面に垂直の方向に熱振動の異方性が観測され, carteolol の光化学反応の要因となっている。
- 3) 異項環を構成しているアミド基は結晶中では, いずれも, 水素結合に関与している。

又, β - 作動薬および β - 遮断薬の結晶構造解析に基づいて, 薬物と受容体との結合様式モデルを考察し, 次の推論を得た。

- 1) β - 受容体に作用する薬物の構造は β - hydroxy - amino 基領域が共通しており, この部分が受容体との結合に際しては重要な領域である。
- 2) β - 作動薬はいずれも procaterol と同じ conformation で受容体と結合する。 β - 遮断薬は PEA 型では β - 作動薬と同じ conformation で受容体と結合するが, AOPA 型では異った結合

様式で結合する。恐らく、結晶中で見いだされる3群の内、A群の conformation を保持して β -受容体と結合するものと思われる。

3) procaterol および carteolol は各々、2-quinolone および 3,4-dihydro-2-quinolone 環に含まれるアミド基が水素結合を介して受容体と強固に結びつき、活性を強めるとともに、活性の持続性を高めているものと思われる。

更に、carteolol の光反応による生成物のけい光を利用した carteolol の新定量法を開発し、生体試料中の carteolol の定量に応用し、その生体内挙動を明らかにした。

論文の審査結果の要旨

木戸君は、2-quinolone 環をもつ薬物が生体内でどのような挙動を示すか、また受容体との間でのどのような結合をしているのかを詳細に調べることによって薬物の作用機構を明らかにすることができるのではないかと考え、 β -アドレナリン受容体に作用する作動薬 procaterol、遮断薬 carteolol およびそれらの5誘導体のX線結晶構造解析を行い、 β -受容体と薬物との結合様式について詳細な考察を加えるとともに、carteolol の生体内微量定量法を確立した。

これらの業績は構造化学、分子薬理学に寄与するところ大で学位論文に値するものと認める。