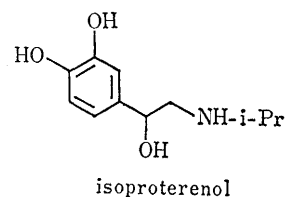


|         |                                                  |
|---------|--------------------------------------------------|
| 氏 名     | 杉 原 弘 貞<br>すぎ はら ひろ きた                           |
| 学位の種類   | 薬 学 博 士                                          |
| 学位記番号   | 論 薬 博 第 194 号                                    |
| 学位授与の日付 | 昭 和 53 年 5 月 23 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  | アドレナリン $\beta$ 受容体刺激作用を有する新規カテコール<br>アミン類縁体の合成研究 |

(主 査)  
論文調査委員 教 授 岡田壽太郎 教 授 高木博司 教 授 犬伏康夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

アドレナリン  $\beta$  受容体刺激活性を有する化合物は、気管支拡張作用を示し喘息発作の治療薬として重要な位置を占めており、そのような薬剤としてカテコールアミン類とその類縁体が知られている。これらの化合物は一般に  $\beta_1$  受容体（心臓）刺激作用と  $\beta_2$  受容体刺激（気管支筋弛緩）作用を併せもち、喘息薬としては  $\beta_2$  選択性の高いアドレナリン受容体刺激剤が要望されている。これらの薬理活性を示すカテコールアミン類およびその類縁体の構造-活性相関については極めて多くの研究が行なわれているが、カテコールアミン分子が生体内受容体と作用する際に要求される各官能基の空間配置については従来殆んど知られていない。著者はアドレナリン  $\beta$  受容体経刺激剤の基本化合物である isoproterenol 分子の各官能基を立体的に固定することによって、 $\beta_2$  選択性の高い化合物が得られるものと予想し合成研究を行った。



本論文では chroman 骨格および tetralin 骨格に固定したカテコールアミン類縁体の合成と、アミノアルコール部分を縮合環上に固定することによって生ずる cis および trans 異性体の立体選択的合成法、およびこれら新規カテコールアミン類縁体の構造-活性相関について論述する。

#### 1. 3-Alkylamino-4-chromanol 類の合成

まず Keller らが 3-amino-4-chromanol は心臓刺激作用を示さないと報告していることに着目し、chroman 骨格にカテコール水酸基を導入した 3-isopropylamino-4-chromanol 類の合成を検討した。

7,8-dimethoxy- および 6,7-dimethoxy-4-chromanone (1,2) を出発物質として、オキシム化、トシル化ついで Neber 転位反応により 3-amino 体 (3,4) に導き、ついでアセトンと  $\text{LiBH}_3\text{CN}$  で 3 位 amino 基を還元アルキル化した後、脱 O-メチル化を行ない 7,8-dihydroxy- および 6,7-dihydroxy-3-isopropylamino-4-chromanone (5,6) とした。(5)を 2 当量の酢酸ナトリウムの存在下にパラジウム炭素を触媒として接触還元すると立体選択的に trans 異性体 (trans-7) のみが見られることがわかった。一方(5)を

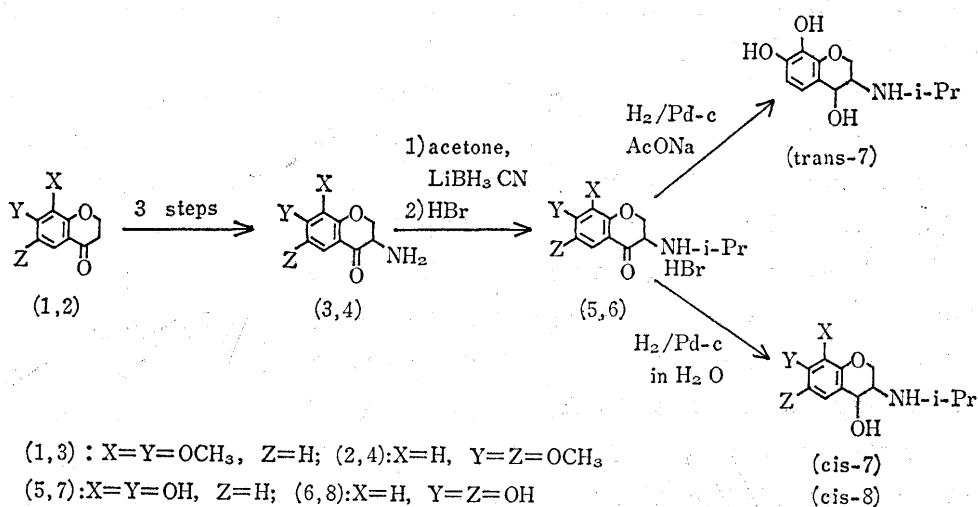


Chart 1

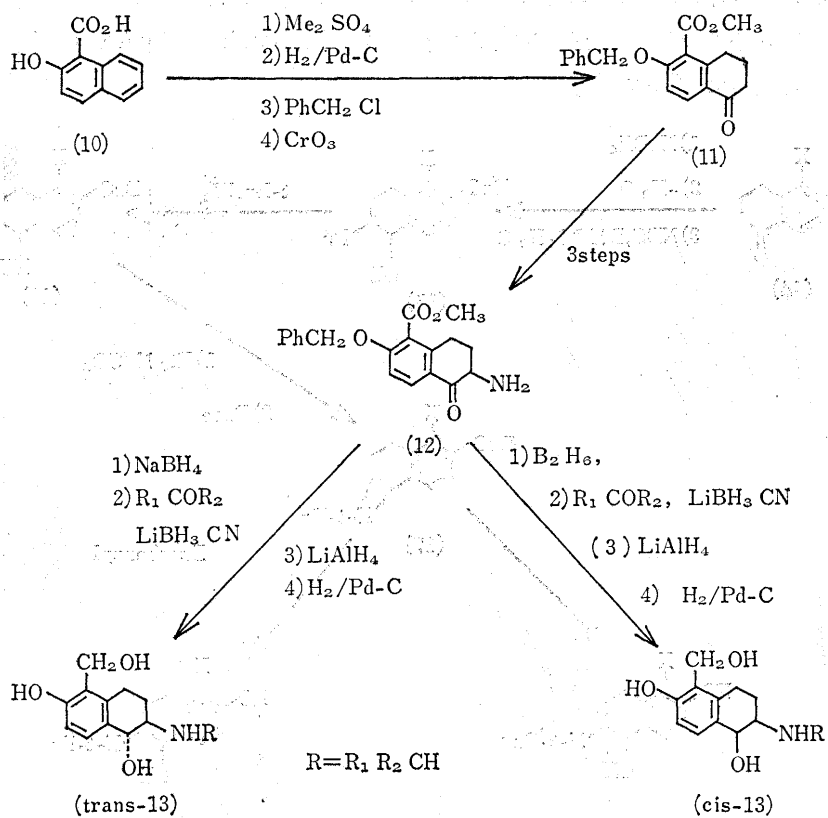


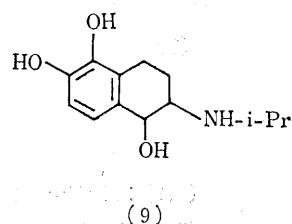
Chart 2

臭化水素酸塩の状態で水溶液中同様に接触還元することにより cis-7 が立体選択的に得られた。同様の方法で cis-8 を合成した (Chart 1)。

これらのアドレナリンβ受容体刺激活性を in vitro で調べたところ, cis- および trans-7 には β<sub>2</sub> 受容体刺激活性が認められたが, cis-8 は無効であることがわかり, chroman 骨格上にアミノアルコール部分を固定した場合にカテコール水酸基の位置は7,8位であることが, 作用発現に必要であると判明した。

## 2. 5-置換 2-Alkylamino-6-hydroxy-1-tetralol 類の合成

前述の chroman 骨格を tetralin 骨格に変えた 5,6-dihydroxy-2-isopropylamino-1-tetralol (9) を合成しその活性を調べたところ, 一層 β<sub>2</sub> 受容体刺激活性が増強されることが明らかとなったが, カテコール類は生体内で catechol O-methyl transferase (COMT) により速かに失活され, 作用持続は期待できずかつ(9)は β<sub>1</sub> 作用との分離も良好とは言えなかった。



そこでカテコール部分の修飾を試み, 従来のカテコールアミン類の構造-活性相関による知見をもとにして, tetralin 骨格の5位にヒドロキシメチル基を有する 2-alkylamino-6-hydroxy-1-tetralol 類の合成を検討した。

出発物質として methyl 2-benzyloxy-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-1-naphthoate (11) を 2-hydroxy-1-naphthoic acid (10) から合成し, 1.と同様の経路で種々の 2-alkylamino-6-hydroxy-5-hydroxymethyl-1-tetralol 類(13)を合成した (Chart 2)。

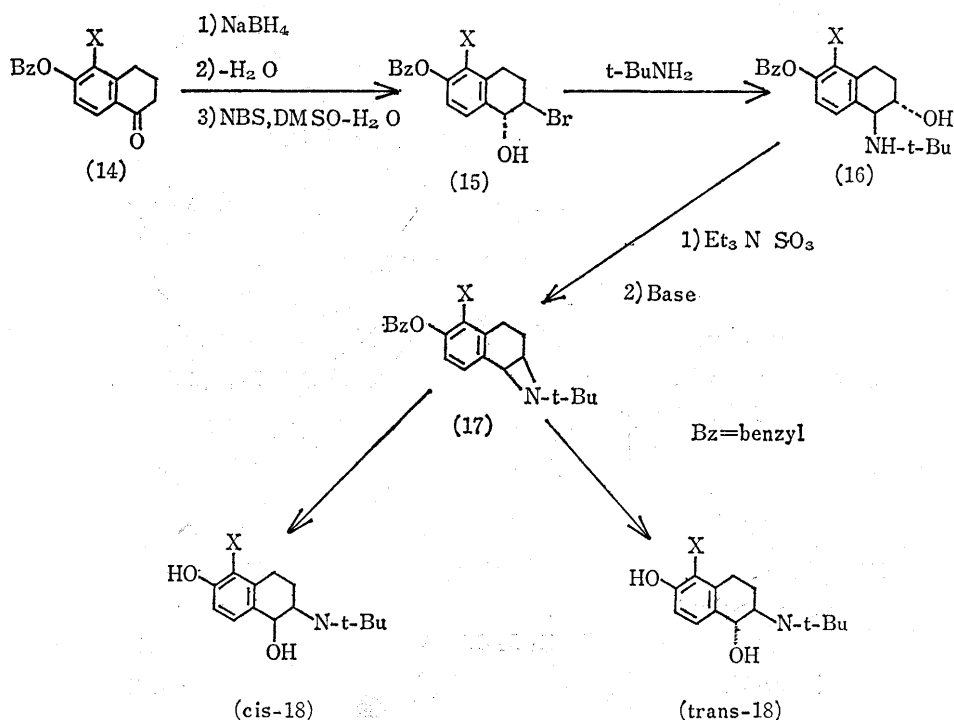


Chart 3

さらに一般にカテコールアミン類縁体の構造-活性相関の研究から, *tert*-butylamino 基を有する化合物が最も  $\beta_2$  選択性において優れていることが知られているので, *tert*-butylamino 基を有する tetralin 誘導体を合成するために別途合成法を検討した。すなわち 5-置換 6-benzyloxy-1-tetralone (14) を出発物質としてアジリジン中間体(17)を経て *tert*-butylamino 誘導体(18)の合成を行なった (Chart 3)。また(17)のアジリジン環の立体選択的開環方法およびアジリジン環を加水分解的に開環した場合は, ベンゼン環上の置換基によって  $SN_1$  型と  $SN_2$  型の異なった機構を経て *cis* および *trans* amino alcohol 体をそれぞれ生成することを明らかにした。

### 3. 新規カテコールアミン類縁体の生物活性

アドレナリン $\beta$ 受容体刺激活性の発現には chroman 骨格の 7,8 位にカテコール水酸基を有する 3-isopropylamino-4-chroman-ol (7) は有効であるが, 6,7 位にカテコール水酸基のあるものでは無効であることがわかった。また強い  $\beta_2$  受容体刺激活性を示した tetralin 誘導体では, 立体異性体間で生物活性に大きな差異が認められ *trans* 異性体は対応する *cis* 異性体の約 200 倍の  $\beta_2$  受容体刺激活性を示し, 生物活性発現における各官能基の空間配置の重要性を裏付けた。さらに *tert*butylamino 誘導体よりも isopropylamino 誘導体の方が  $\beta_2$  受容体刺激活性および  $\beta_2$  選択性ともに優れていることがわかり, 従来の直鎖状カテコールアミン類縁体と若干異なる構造-活性相関が得られた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は, アドレナリン $\beta$ 受容体刺激性新規物質を合成し, それを薬物として応用することを企図したものである。 $\beta$ 受容体刺激作用は,  $\beta_1$  刺激性と  $\beta_2$  刺激性とに分けられるが, 著者は  $\beta_2$  選択性の高いものを得るべく努力した。

出発点として isoproterenol, すなわち 3,4-dihydroxy- $\alpha$ -[(isopropylamino) methyl]-benzylalcohol に着目し, この側鎖であるアミノアルコール部分の自由回転を固定して薬理活性向上を目指した。この構想に基づき, カテコール部分を保存して側鎖を閉環した構造に相当する 3-alkylamino-4-chroman-ol 類を立体選択的に合成した。これらの生理活性試験から, カテコール水酸基の位置は chroman 骨格の 7,8 位であることが, 生理活性発現に必須であることを明らかにした。しかし活性は不十分であり, 次に上記 chroman 骨格の O を C に代えた物質, すなわち 2-alkylamino-5,6-dihydroxy-1-tetralol 類及び類縁化合物を立体選択的に合成し, 所期の生理活性を有する化合物数種を得た。中でも 2-*tert*-butylamino-5-hydroxymethyl-6-hydroxy-1-tetralol は  $\beta_2$  刺激活性に最も秀れ, また  $\beta_2$  選択性では 2-isopropylamino 体, 2-cyclobutylamino 体が秀れていた。本系統では *cis* 体に比し *trans* 体が遙に大きい  $\beta_2$  刺激活性を有することを明らかにした。

以上の成果は, 医薬品合成化学領域に秀れた知見を加えたものというべく, よって, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。