薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
94 (5) 613—616 (1974)

UDC 547.831.7.09 : 615.217.24.015.11.076.9

(3-Amino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl 誘導体

の麻酔犬における β -受容体遮断作用

中川量之, 村上七美, 吉崎一郎, 富永道明, 森 英雄, 藪内洋一, 新合成之
大塚製薬株式会社, 徳島工場第一研究室¹⁾

Adrenergic β -Receptor Blocking Activity of (3-Amino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl Derivatives in Anesthetized Dog

KAZUYUKI NAKAGAWA, NANAMI MURAKAMI, SHIRO YOSHIZAKI, MICHIAKI TOMINAGA,
HIDEO MORI, YUICHI YABUCHI, and SHIGEYUKI SHINTANI

The First Research Laboratory, Tokushima Factory,
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received October 29, 1973)

Anti-isoproterenol activity of 51 derivatives of 5-, 6-, 7-, and 8-(3-amino-2-hydroxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl was measured in an anesthetized dog. The derivatives which had 3-*tert*-butylamino-2-hydroxypropoxy in 5 or 8 position showed a potent activity. Among them, 5-(3-*tert*-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (6) proved to be the most effective. 6 may be the most hopeful compound as an adrenergic β -receptor-blocking agent.

新たに合成された 5, 6, 7 and 8-(3-amino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl 誘導体 51 種類について麻酔犬を用いて抗 isoproterenol 作用を検討し, 5-(3-*tert*-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (6) がアドレナリン β -受容体遮断薬として有望な化合物であることを見いだした。

実 験 の 部

1. 被検化合物と被検液調整法 被検化合物 (Table I, II) はすべて生理食塩水に溶解し被検液とした。L-Isoproterenol hydrochloride (proternol-L inj, 日研化学) および対照化合物 propranolol hydrochloride (propranolol) はそれぞれ生理食塩水に溶解して使用し, 対照化合物 pindolol は等モルのマレイン酸を溶解した生理食塩水に溶解して使用した。

2. アドレナリン β -受容体遮断作用の測定 体重 8—15 kg の雄性雑種成犬を pentobarbital-Na 30 mg/kg の静脈内注射により麻酔し背位に固定した。血圧は右側頸動脈より血圧トランスジューサー (日本光電, RP-3) を介し, 心拍数は心電図の標準第 II 肢誘導の R 波により駆動させた心拍タコグラム (日本光電, RP-2) を介して, おのおの直線書き記録計に同時記録した。

Isoproterenol 0.3 μ g/kg の静脈内注射による反応性 (心拍数の増加および血圧の下降) が一定した後, 被検化合物 100 μ g/kg を 1 ml/10 kg/1 秒で静脈内注射した。次いで経時的に isoproterenol を注射し, その反応性がどの程度抑制されたかを求め効果判定の基準とした。

結 果

被検化合物の麻酔犬における抗 isoproterenol 作用を Table I, II に示す。対照化合物との比較を Table III に示す。

被検化合物のうち 1, 2, 5, 6, 17, 18, 20, 24, 34, 46, 47, 48, 49 に強い抗 isoproterenol 作用が見られた。特に 2, 6, 17, 18 に強い活性が見られた。

合成した化合物の中で最も活性の高かった 5-(3-*tert*-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (6) について propranolol および pindolol と比較試験を行なったところ pindolol よりもやや活性が高く propranolol の約 10 倍の活性を示し, また propranolol に比較して持続時間が長かった。

1) Location: Kagasuno 463-10, Kawauchi-cho, Takushima-shi.

考 察

すでに数種類のアドレナリン β -受容体遮断剤が開発され不整脈、狭心症および高血圧症の治療のために臨床的に使用されている。著者らは新しいアドレナリン β -受容体遮断薬を見いだす目的で 5, 6, 7 and 8-(3-amino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl 誘導体の合成を行ない検討を加えた。

アドレナリン β -受容体遮断作用を測定する方法についてはいくつかの報告²⁻⁵⁾ があるが、本報では麻酔犬を用いる Robson⁶⁾ の方法に従った。

TABLE I. Antagonistic Activity of (3-Amino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl Derivatives against Isoproterenol in Anesthetized Dog
(% Inhibition of Changes in BP^{a)} and HR^{b)})

Compd.	Substituted position	R ₁	R ₂	R ₃	Form	Anti-isoproterenol % inhibition of changes in BP and HR averaged from 3 experiments min						
						5	10	20	30	60	90	
1	5	H	H	Et	C ₄ H ₄ O ₄ ^{c)}	B P	92.6	91.9	81.5	74.1	77.8	37.0
						HR	82.9	73.4	61.0	53.7	46.3	46.3
2	5	H	H	iso-Pr	HCl	B P	100.0	100.0	100.0	100.0	95.6	93.5
						HR	100.0	100.0	100.0	98.5	95.0	93.5
5	5	H	H	sec-Bu	HCl	B P	81.0	77.1	52.4	47.6	47.6	42.9
						HR	92.0	92.0	84.0	78.0	68.0	58.2
6	5	H	H	tert-Bu	HCl	B P	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
						HR	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
8	5	H	H	cyclohexyl	HCl	B P	62.5	68.8	64.9	28.1	10.0	0.0
						HR	33.3	30.6	22.2	19.4	16.7	16.7
14	6	H	H	tert-Bu	C ₄ H ₄ O ₄ ^{c)}	B P	23.6	17.4	9.1	0.0		
						HR	5.5	5.5	2.5	0.0		
16	7	H	H	tert-Bu	HCl	B P	36.9	35.5	28.7	24.3	10.8	5.4
						HR	14.1	20.8	19.3	26.1	16.6	4.2
17	8	H	H	iso-Pr	HCl	B P	100.0	100.0	100.0	100.0	92.6	80.3
						HR	82.8	76.7	88.2	61.4	23.9	21.3
18	8	H	H	tert-Bu	HCl	B P	100.0	93.5	100.0	100.0	98.4	89.0
						HR	88.5	88.5	71.4	65.2	62.9	55.8
20	5	Me	H	tert-Bu	C ₄ H ₄ O ₄ ^{c)}	B P	94.4	89.9	91.7	92.5	94.4	91.3
						HR	53.2	62.9	85.5	90.3	90.3	90.3
24	5	Et	H	tert-Bu	HCl	B P	75.6	82.4	88.2	88.2	87.5	85.3
						HR	55.6	80.0	88.9	91.1	93.3	91.1
29	5	benzyl	H	tert-Bu	HCl	B P	46.8	44.3	51.1	61.7	59.6	69.8
						HR	25.6	27.9	34.9	41.9	58.1	67.4
34	5	allyl	H	tert-Bu	C ₄ H ₄ O ₄ ^{d)}	B P	65.9	77.6	81.8	81.8	81.5	80.3
						HR	67.5	85.0	92.5	92.5	92.3	92.3

a) blood pressure

b) heart rate

c) maleic acid

d) fumaric acid

2) B. Levy, R.P. Ahlquist, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **130**, 334 (1960).

3) J.W. Black, J.S. Stephenson, *Lancet*, **2**, 311 (1962).

4) B. Levy, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **156**, 452 (1967).

5) B. Levy, B.E. Wilkenfeld, *European J. Pharmacol.*, **11**, 67 (1970).

6) R.D. Robson, H.R. Kaplan, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **175**, 157 (1970).

TABLE II. Antagonistic Activity of 5-(2-Acyloxy-3-amino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl Derivatives against Isoproterenol in Anesthetized Dog (% Inhibition of Changes in BP^{a)} and HR^{b)})

Compd.	R ₁	R ₂	Form	Anti-isoproterenol % inhibition of changes in BP and HR averaged from 3 experi- ments min						
				5	10	20	30	60	90	
46	iso-Pr	Me	C ₄ H ₄ O ₄ ^{c)}	B P	94.6	95.0	92.9	93.3	94.6	82.1
				H R	82.6	82.5	80.4	73.9	73.0	72.5
47	tert-Bu	Me	HCl	B P	93.2	95.5	95.5	90.9	90.5	86.4
				H R	92.1	94.7	94.5	92.3	95.2	90.4
48	tert-Bu	phenyl	HCl	B P	66.7	79.2	83.3	85.4	83.3	79.2
				H R	37.5	47.9	72.9	72.9	85.4	81.3
49	tert-Bu	3,4,5-trime- thoxyphenyl	C ₄ H ₄ O ₄ ^{d)}	B P	75.4	74.9	77.6	83.0	78.4	73.2
				H R	35.1	44.1	45.5	46.3	46.9	43.2

a) blood pressure

b) heart rate

c) oxalic acid

d) maleic acid

TABLE III. Antagonistic Activity of 5-(3-tert-Butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl Hydrochloride (6), Propranolol and Pindolol against Isoproterenol in Anesthetized Dog (% Inhibition of Changes in BP^{a)} and HR^{b)})

Compd.	Dose ($\mu\text{g/kg}$)		Anti-isoproterenol % inhibition of changes in BP and HR averaged from 5 experiments (standard deviation) min									
			10	30	60	120	180	240	300	360	420	480
6	10	B P	83.3 (4.6)	76.3 (5.8)	70.0 (4.0)	61.5 (4.6)	55.9 (3.9)	50.8 (3.2)	45.2 (5.1)	46.5 (6.8)	40.9 (7.1)	31.0 (9.6)
		H R	85.9 (3.2)	80.2 (2.4)	75.6 (3.8)	67.8 (4.2)	60.5 (5.1)	54.6 (5.3)	47.9 (5.0)	51.5 (6.2)	49.6 (6.6)	47.6 (8.9)
Pindolol	10	B P	69.8 (2.0)	55.4 (7.3)	51.5 (4.4)	51.7 (6.9)	43.4 (4.6)	40.3 (5.5)	39.4 (5.6)	30.5 (3.7)	25.5 (4.6)	24.5 (3.4)
		H R	65.5 (4.2)	55.5 (1.1)	46.3 (2.3)	41.0 (4.9)	39.0 (5.4)	34.2 (2.4)	35.9 (2.9)	27.8 (6.0)	17.5 (5.1)	11.6 (5.2)
Propranolol	100	B P	80.1 (7.6)	63.7 (12.5)	57.9 (8.5)	44.3 (10.1)	32.1 (4.9)	10.4 (5.2)				
		H R	75.3 (4.2)	57.1 (8.1)	42.6 (10.9)	25.6 (11.2)	20.4 (8.9)	5.6 (3.9)				

a) blood pressure

b) heart rate

次に被検化合物 51 の置換基と活性の関係について考察する。

置換基 $-\text{OCH}_2\text{CHCH}_2\text{N}^{\text{R}_2}_{\text{R}_3}$ の付く位置と活性の関係をみるために $\text{R}_1=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ について比

較すると 5-位 (6) > 8-位 (18) > 7-位 (16) $\geq$ 6-位 (14) である. $R_1=H, R_2=H, R_3=CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ についても 5-位 (2) > 8-位 (17) > 7-位 $\geq$ 6-位であり, 5-位置換体が最も活性が高い. したがって以後の比較は 5-位について行なう.

3-Amino-2-hydroxypropoxy 基の amino 基の置換基について比較すると *tert*-butyl (6) > isopropyl (2) > *sec*-butyl (5) $\geq$ ethyl (2) > cyclohexyl (8) である. di-置換基を有する, たとえば methyl, methyl, isopropyl, isopropyl, methyl, *n*-butyl, methyl, cyclohexyl などの場合とか, 大きな置換基 benzyl とか, N を含んでヘテロ環を形成した piperidine, morpholine などの場合は, 活性は相当弱いあるいはほとんど認められなかった.

N¹-位に置換基を有する場合と有しない場合を比較すると, $R_2=H, R_3=C<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ のとき $R_1=H$ (6) > Me (20) $\geq$ Et (24) $\geq$ allyl (34) > benzyl (29), $R_2=H, R_3=CH<\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}$ のとき $R_1=H$ (2) > Me (19) $\geq$ Et $\geq$ allyl > benzyl でいずれも置換基のない場合が活性が高い. また置換基を有する場合の置換基について比較してみると Me, Et, allyl の場合にはほとんど差はないが benzyl のように大きな基になると活性は低下する.

側鎖の 3-amino-4-hydroxypropoxy 基の 2-位の hydroxyl 基を acyl 化すると, 2 > 46, 5 > 47 > 48 > 49 のように活性は低下する. この低下の度合いは acyl 基が大きくなるほど大きい.

合成した化合物の中で最も活性の高かった 5-(3-*tert*-butylamino-2-hydroxy)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl hydrochloride (6) はそれ自体 10 μ g/kg ではやや心拍数を低下させるが血圧にはほとんど影響を与えず, 300 μ g/kg でやや心拍数を増加させ血圧を低下させる作用を有し, アドレナリン β -受容体遮断薬として被検化合物のうちで最も有望な化合物であろうと考えられるので, さらに *in vitro* あるいは *in vivo* における本化合物のアドレナリン β -受容体遮断効果について検討中である.