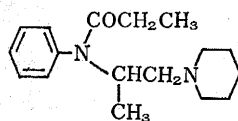


氏名	嶋林正治 しまばやしまさ はる
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第193号
学位授与の日付	昭和55年11月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科製薬化学専攻
学位論文題目	ヘキサヒドロピリミジン類及びピペラジン類を原料とした フェナンプロミド類似体の合成研究

論文調査委員 (主査) 教授 岡田壽太郎 教授 犬伏康夫 教授 井上博之

### 論文内容の要旨

1956年に, Gates と Tschudi がモルフィンの全合成を達成して以来, 多数の研究者によって, 合成鎮痛剤の開発研究が進められ, 一方では鎮痛作用の増強, 一方では副作用, 耽溺性の除去を目指して努力がなされてきた。著者は, 所属研究室で閉環合成反応が考案されたヘキサヒドロピリミジン類 (1,3-ジアジン類) 及びピペラジン類 (1,4-ジアジン類) を原料として, フェナンプロミド(1)の第3級アミン部分 (tert-amino 基) を種々のジアジン類で置換し, 構造-活性相関の基礎的知見を得た。



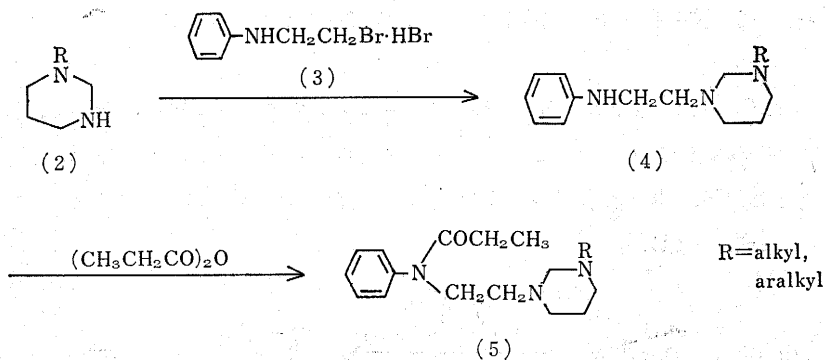
(1)

#### 1. 1,3-ジアジン類のN-アセチル化

ヘキサヒドロピリミジン構造を有するプロピオンアニリド類を合成する場合, 環の開裂反応が問題となることが予想されたので, 1,3-ジアジン類のN-アセチル化の一般的な反応条件を検討した。その結果, 1,3-ジアジン類のN-アセチル化は, 一般に, 無水ベンゼン中でアセチルクロリドを作用させるのが適している。そして, 2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジンのN-アセチル化に, 水の共存下にアセチルクロリド又は酢酸エチルエステルを作用させると1-アセチル-2-ヒドロキシ-2-メチルヘキサヒドロピリミジンを生じ, 一方無水酢酸を作用させると1,3-ジアセチル-2-エキソメチレンヘキサヒドロピリミジンを生じる。

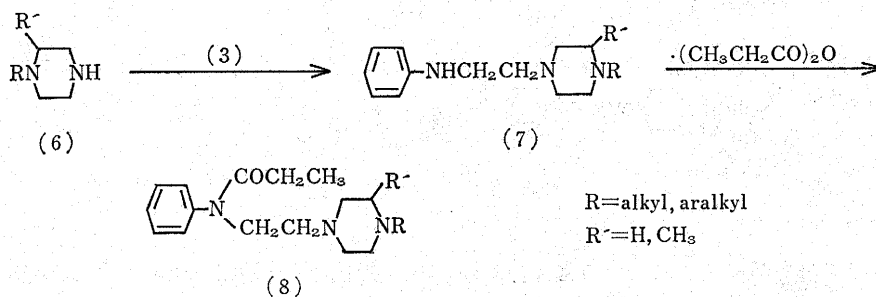
#### 2. N-[2-(3-置換ヘキサヒドロピリミジノ)エチル]プロピオンアニリド類(5)の合成

各種ヘキサヒドロピリミジン類(2)にN-(β-ブロムエチル)アニリン臭化水素酸塩(3)を縮合させて, N-[2-(3-置換ヘキサヒドロピリミジノ)エチル]アニリン類(4)を得, ついで(4)を無水ベンゼン中無水プロピオン酸によりN-プロピオニル化して, プロピオンアニリド類(5)を合成した。



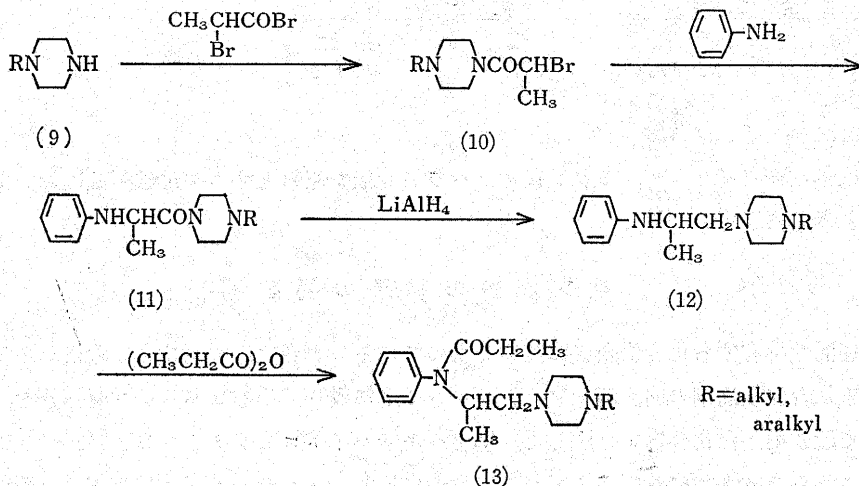
### 3. N-(2-ピペラジノエチル) プロピオンアニリド類(8)の合成

各種ピペラジン類(6)に(3)を縮合させて、N-(2-ピペラジノエチル) アニリン類(7)を得、ついで(7)を無水プロピオン酸によりN-プロピオニル化して、プロピオンアニリド類(8)を合成した。



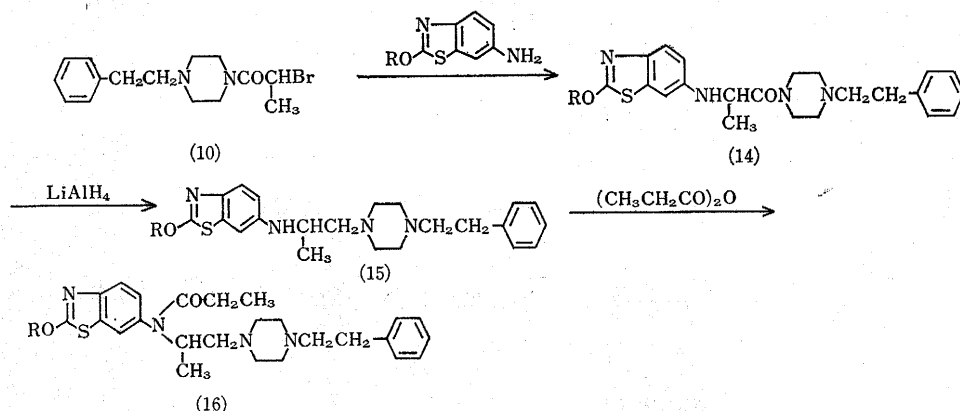
### 4. N-(1-メチル-2-ピペラジノエチル) プロピオンアニリド類(13)の合成

1-アルキル又はアラルキルピペラジン類(9)にα-ブロムプロピオニルブロミドを作用させて(10)とし、ついでアニリンを縮合して、1-(2-アニリノプロピオニル)-4-置換ピペラジン類(11)を得、ついで(11)をLiAlH<sub>4</sub>で還元してN-(1-メチル-2-ピペラジノエチル) アニリン類(12)とし、ついで(12)を無水プロピオン酸によりN-プロピオニル化して、プロピオンアニリド類(13)を合成した。



5. 2-アルコキシ-6-[N-[1-メチル-2-(4-フェネチルピペラジノ)エチル]-プロピオンアミド]-ベンゾチアゾール類(16)の合成

上記(10) (R=PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)に2-アルコキシ-6-アミノ-ベンゾチアゾール類を縮合して、1-[2-(2-アルコキシ-ベンゾチアゾリル-(6))-アミノプロピオニル]-4-フェネチルピペラジノ類(14)を得、ついでLiAlH<sub>4</sub>で還元して還元体(15)とした後、(15)を無水プロピオン酸によりN-プロピオニル化して、6-プロピオンアミド-ベンゾチアゾール類(16)を合成した。



6. 薬理試験

本研究において著者が合成した41種の化合物について、京都大学薬学部薬理学教室及び持田製薬研究所において、マウスを用い酢酸 Writhing 法又は Haffner 法により鎮痛試験が行われた結果から構造と鎮痛活性の関連性につき考察した。その一部を次に示す。但し、Pはペンタゾシン，Mはモルフィンの略。

化合物 (5)		化合物 (8)			化合物 (12)	
R	活性	R	R'	活性	R	活性
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	P×1/3	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	P×1/2	(CH <sub>3</sub> )CH	P×1/6
PhCH <sub>2</sub>	P×1/6	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	P×1/2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P×1/6
化合物 (13)		化合物 (15)				
R	活性	R	活性			
CH <sub>3</sub>	M×1/9	CH <sub>3</sub>	P×1/4			
PhCH <sub>2</sub>	P×1/3					
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	P×1/3					

以上の結果はヘキサヒドロピリミジン類やピペラジノ類を原料とする薬化学領域において基礎的知見を加えたものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文は鎮痛活性を有する化合物合成に関するものである。著者は、モルフィン骨格から考えて従来種々開発されて来た合成鎮痛剤の内、範をフェナプロミドに取り、そのピペラジノ環部分を、窒素2個を有する異項環で置き換えた化合物を合成した。即ちヘキサヒドロピリミジンおよびピペラジノ誘導体である。そしてこれら合成過程において、ピペラジノ環に比し、ヘキサヒドロピリミジン環がやや開裂し

易いことを指摘した。

合成した新規化合物を、ペンタゾシンを対照とした動物試験に供したところ、その1/6以上の活性を有するもの約14種を見出した。なおこれらの毒性は比較的微弱である。その主なものを列挙すると、N-[2-(3'-イソプロピル又はベンジルヘキサヒドロピリミジノ)エチル]アニリンおよびそのプロピオニル化物、N-[2-(3'-メチル又はH-4'-フェニルピペラチノ)エチル]プロピオンアニリド、N-[1-メチル-2-(4'-イソプロピル又はブチルピペラチノ)エチル]アニリンのよびそのプロピオニル化物などである。

以上の成果は、異項環化合物の合成化学ならびに鎮痛活性・構造相関の考察領域において、新たな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。