

氏名	兼松顯 かねまつ けん
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第13号
学位授与の日付	昭和35年6月21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	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	アンチピリン誘導体およびその関連化合物の合成研究
	(主査)
論文調査委員	教授 上尾庄次郎 教授 富田真雄 教授 掛見喜一郎

論文内容の要旨

アンチピリン系化合物は視丘性鎮痛剤として既に定評があり、今日もなお依然日常の治療剤として欠くべからざる薬物の一つである。近年になりその新しい誘導体の研究が盛んに行なわれ、成果が見られている。著者はアンチピリン類の化学的性質に関する未開拓分野の研究と同時にアミノピリンの代謝物質を基本骨格として鎮痛作用の増強および毒性の低減を期待し、諸種誘導体の合成を試み、構造と作用との相関関係を追求した。以下、本研究の要旨を記述する。

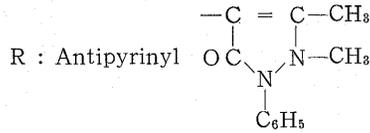
〔I〕 アンチピリンの化学反応

(1) Mannich 塩基のアルキル化反応

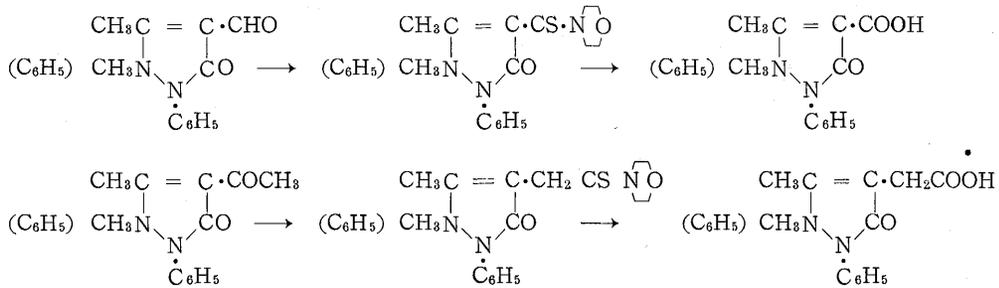
アンチピリンの Mannich 塩基の合成に関しては iso-amylalcohol 溶媒中、第二級アミン類と paraformaldehyde を短時間還流することにより好収率で反応物を単離した。これら Mannich 塩基の第四級塩に各種の活性メチレン基を有する試薬を結合してそのアルキル化能を精査したところ、反応はいずれも非常に円滑に進行し、しかもアミンの種類による難易はほとんど見受けられなかった。

Yield (%) of Alkylation Products with Mannich Bases of Antipyrine

Compd. Alkylated	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \text{ CO} \\ \\ \text{CH}_2 - \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{COCH}_3 \\ \\ \text{RCH}_2\text{CHCOOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{CH}_2(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$	$\begin{array}{c} \text{NH} \cdot \text{CHO} \\ \\ \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{CH}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2 \end{array}$
Mannich Base	$\text{R} \cdot \text{CH}_2\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{NHCHO} \\ \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{R} \cdot \text{CH}_2\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{NHCHO} \\ \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{R} \cdot \text{CH}_2\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{NHCOCH}_3 \\ \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$	$\text{R} \cdot \text{CH}_2\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \searrow \text{NHCOCH}_3 \\ \nearrow \text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array}$
R · CH ₂ N(CH ₃) ₂	88	42	88	91.5
R · CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	88.5	45	87.5	92
R · CH ₂ N 	89	53	86	91.5
R · CH ₂ N 	87	53	86	91

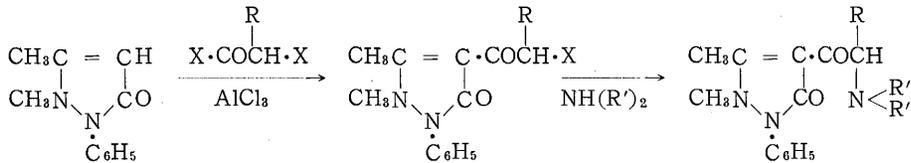


(2) Willgerodt 反応による 4-Antipyrinecarboxylic acid, 4-Antipyrineacetic acid の合成
本反応を種々吟味し、次の経路にしたがって合成した。



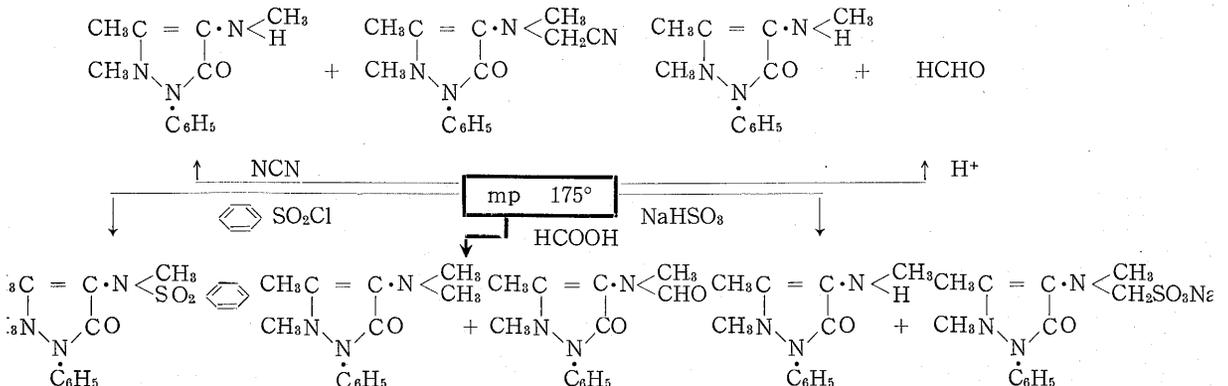
(3) Friedel-Crafts 反応による 4-Dialkylaminoacylantipyrine 類の合成

ケトン体合成を目的として Friedel-Crafts 反応を検討した結果、反応はたいへん円滑に進行し、得たハロケトン体にアミン類を反応して 4-Dialkylaminoacylantipyrine 類を合成することができた。



(4) Sulpyrine の加水分解反応

スルピリンを30~35% HCl で加水分解して 4-dimethylaminoantipyrine と 4-methylaminoantipyrine との混合物を得た。一方約10% HCl で加水分解して未知物質(mp175°) と 4-methylaminoantipyrine との混合物を得た。本未知物質の構造を決定するため次に示す反応を行なった。



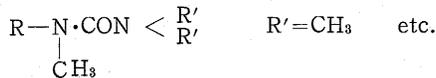
また赤外吸収スペクトル、分子量測定値および元素分析値を検討した結果、本物質の構造は bis [(N-4-antipyrinyl-N-methyl) amino] methane であると断定した。

(5) 4-Aminoantipyrine の thiophosgenation

4-aminoantipyrine に CSCl_2 を反応させて mp 146~146.5° の物質を得た。これは元素分析より 4-antipyrinyl isothiocyanate と考える。一方アンチピリンを Rhodanation して得た物質を前者と混融したところ、著明な融点降下が認められず、一応後者においてはロダン基の熱転位反応が起こったものと考えられるが、赤外吸収スペクトルによれば、前者は 4.91 μ に、後者は 4.62 μ にそれぞれ吸収を有する。さらに次のごとく異なった挙動を示した。すなわち前者は脂肪族アルコール類と作用させると thiocarbamate 類となり、一方後者はアルコール類と反応しない。なおアルコール性苛性カリによりジスルフィド体を生成した。

(6) 4-Aminoantipyrine 類の phosgenation

4-aminoantipyrine に COCl_2 を反応させたところ、mp 262~264° の物質を得た。これは元素分析値より 1.3-diantipyrinylurea と考える。一方 4-methylaminoantipyrine に同じく COCl_2 を反応させたところ、mp 140° の物質を得た。これは元素分析値より N-(4-antipyrinyl)-N-methylcarbamoyl chloride と推定した。本品に dialkylamine 類を反応させて 1-(4-antipyrinyl)-1-methyl-3-dialkylurea 類を合成し得た。



〔II〕 アンチピリン誘導体の合成

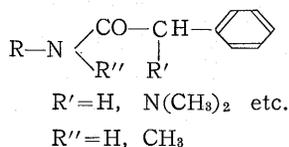
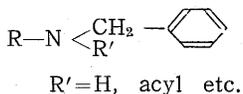
アミノピリンの生体内変化に関しては Jaffe, Halberkann および Brodie らの研究がある。これらを要約すると、代謝産物として6種の化合物が分離確認されている。著者はそれらの化合物中、尿素体およびアシル体は意外に毒性が弱く、safety margin の大きいことがマウスによる薬理試験の結果判明したので類似誘導体を合成した。

(1) 尿素誘導体の合成

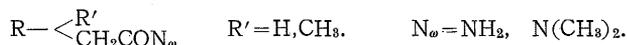
4-antipyrinyl isothiocyanate に脂肪族アミン類および芳香族アミン類を反応させて、4-antipyrinylthiourea 誘導体を合成した。 $\text{R}-\text{NHCSN}_o$ $\text{N}_o=-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NH}$  etc. また 4-antipyrinylurea に 2-haloacyl halide 類を反応させて 1-(2-haloacyl)-3-(4-antipyrinyl) urea 類を得、さらにアミン類を封管中反応させて 1-(2-dialkylaminoacyl)-3-(4-antipyrinyl) urea 類を合成した。 $\text{R}\cdot\text{NHCONH}\cdot\text{COCH}_2\text{N}_o$ $\text{N}_o=-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ etc.

(2) モルフィン分子に存在する $>\text{N}-\text{CH}_3$ 基に着目し、4-(N-methyldialkylaminoacylamido) antipyrine 類とこれらの関連化合物を合成した。 $\text{R}-\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}-\text{CO}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{N}_o$ $\text{N}_o=-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ etc.

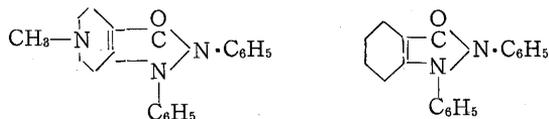
(3) モルフィンと、モルフィン様作用を有する諸物質との構造を比較検討し、一般式 $\text{R}-$  $[-\text{C}-]_n-\text{N}_o$ における aryl 基とアミン窒素との間に介在する炭素原子数を変化した諸種の化合物を考想し、4-benzylaminoantipyrine 誘導体および 4-phenylacetamidoantipyrine 誘導体ならびにその関連化合物を合成した。



(4) 隣接極性基の移動または交換に伴う薬理効果を比較検討するため、(4-antipyrinyl) glycine のアミド体を合成した。



(5) 複合異項環 tetrahydro-pyrazolo [4,3-C] pyridine および tetrahydroindazolinone 類を合成した。



論文審査の結果の要旨

本論文は鎮痛作用を有するアンチピリン系の新化合物の合成を目的としたものである。まずアンチピリンの種々な化学反応について研究を行ない、マンニッヒ反応、ウイルゲロット反応、フリーデルクラフツ反応、ホスゲン化反応、チオホスゲン化反応およびスルピリンの加水分解等を行ない、本研究目的に必要な原料物質を得ると共に種々な化学上の新知見を得た。次にここに得た一群の化合物を出発点とし、アンチピリンの鎮痛作用の増強と毒性の低減を求めて研究を行ない、アミノピリンの代謝産物中特に尿素体およびアシル体が毒性少ないことに着目してそれと類似の構造を有する多数の新化合物の合成を行ない、それ等化合物の効力を比較検討し、化学構造と薬理作用との関係を明かにしたものであって、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌〕

- 第2章 薬学雑誌 第79巻(昭. 34) 第9号
 第3章 Pharmaceutical Bulletin, Vol. 6 (1958), No. 4
 第4章 薬学雑誌 第78巻(昭. 33) 第7号
 第5章 薬学雑誌 第76巻(昭. 31) 第10号
 第6章 薬学雑誌 第76巻(昭. 31) 第5号
 Pharmaceutical Bulletin, Vol.6 (1958), No. 1
 薬学雑誌 第79巻(昭. 34) 第2号

〔参考論文〕

- Synthesis of Nitrogen Containing Cyclic Compounds CXXIV Synthesis of Imidazo-pyridine Derivatives 3
 (含窒素環化合物の合成研究 第124報 イミダドピリジン誘導体の合成3)
 (高橋酉蔵ほか2名と共著)
 公表誌 Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 8 (1960), No. 6
- 解熱鎮痛剤の合成研究 第5報 N-Antipyrinylglycine Amide のアシル化
 (高橋酉蔵ほか1名と共著)
 公表誌 薬学雑誌 第80巻(昭. 35) 第8号