

氏名	濱 島 好 男 はま じま よし お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 2 8 号
学位授与の日付	昭 和 37 年 9 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 薬 学 専 攻
学位論文題目	鎮痛性を有する 3-アミノカンファ誘導体及び関連化合物 の合成研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 富田 真雄 教 授 岡田壽太郎

論 文 内 容 の 要 旨

カンファはわが国の天然資源として重要なものであるが医薬品としては強心剤として使用される以外には実際上見るべき用途は発見されていない。

これにかんがみ著者はカンファ誘導体の鎮痛剤としての利用を意図し本研究を行なったのである。

かつて高橋教授は鎮痛剤の合成研究の一環として antipyrin の構造に変化を与えて antipyrin に比して鎮痛作用が強く副作用の少ない 4-dimethylaminopropionylaminoantipyrin の開発に成功する一方, aniline の誘導体においても鎮痛効果にすぐれかつ水溶性の大きい 2-(N-phenylacetamido) N, N-dimethylacetamide の合成に成功している。これらの化合物はいずれもその基本骨格が単環であるがカンファはcyclopentane, cyclohexane の両環を共有しており, またカンファの3位にはアミノ基を容易に導入しうるのでカンファを原料とすれば側鎖に高橋教授らの合成した有効物質と類似した原子団を持ち, 骨格としてはそれよりも複雑な双環性のボルナン環を持った化合物を合成することができよう。著者はかかる構想の下に次に述べる 130 余種の新規の化合物を合成し化学構造と薬理作用との関連性の検討を行なったのである。

I) 3-(2-Dialkylaminoacyl) alkylamino camphors.

3-alkylaminocamphor に 2-haloacyl halide を作用させて得られる N-2-haloacylalkylamino 体の halogen を dialkylamine 類で置換して 3-(2-dialkylamino acyl) alkylamino camphor 類26種を合成した。ここに得た化合物の鎮痛効果の比較試験の結果は同じ acyl 側鎖を持つ 2 級アミンの N にメチル基, または, エチル基を導入して 3 級にしても作用に影響が少ないかあるいはむしろ作用が低下する傾向を示した。また dialkylamino 基の代わりに piperidyl 基を導入すると作用を強めることがわかった。

II) 1-Dialkylaminoacyl-3-(3-camphoryl) ureas.

(I)と同様に 3-camphorylurea に 2-haloacyl halide を作用させて haloacyl 体とし, これに dialkylamine 類を反応させて 1-dialkylaminoacyl-3-(3-camphoryl) ureas 6 種を合成したがその中で 1-dimethylaminoacetyl-3-(3-camphoryl) urea に幾分強い鎮痛効果を示すことが認められたが, 特にとりたててい

うべき値を示すに至らなかった。

III) 1-alkyl-3-(3-camphoryl) ureas

一般に alkylisocyanate 類が重合しやすいために本系列の化合物の合成は主に 3-camphorylisocyanate に alkylamine 類を反応させる方法をとったが一部 dialkyl carbamoyl chloride に 3-aminocamphor を作用させて得た。なお 3-camphorylisocyanate は 3-aminocamphor に phosgene を反応させてほぼ定量的にえた。ここに得た 8 種類の alkyl urea のうち 1-ethyl-3-(3-camphoryl) urea および N-(3-camphoryl) carbamoyl piperidine に比較的強い鎮痛効果が認められたが他の化合物には顕著な作用は認められなかった。

IV) 1-methyl-1-(3-camphoryl)-3-alkyl ureas.

標題の化合物の合成法としては N-methyl-N-(3-camphoryl) carbomoyl halide に alkylamine 類を作用させる方法が一般的であるので主にこの方法を利用して合成したが、ここに得た化合物はいずれもほとんど鎮痛効果を示さなかった。なお 3-methylaminocamphor より原料である N-methyl-N-(3-camphoryl) carbamoyl chloride とする際に正常な反応生成物である carbamoyl chloride の他に mp. 193° の物質が副生して来ることおよびここに得た carbamoyl chloride が酸の存在で isomerisation を起すことがわかったので (XIII) で述べるとおりこれらについても深く研究を行なった。

V) 1-alkyl-3-(3-camphoryl)-thioureas および -3-methylthioureas.

主に 3-camphoryl isothiocyanate を原料として (III) の方法に準じて合成した。ここに合成した 11 種の化合物の薬理試験の結果 N-(3-camphoryl) thiocarbamoyl piperidine に良好な鎮痛効果が認められた。しかし 3-methylamino camphor からの誘導体はいずれもほとんど鎮痛効果を示さなかった。

なお 3-aminocamphor に CS₂ を反応させて 3-camphorylisothiocyanate とする中間体の構造は遊離の状態では lactol 型閉環体である 7 α -hydroxy-3 α , β -7 α , β -bornano (3 \cdot 2-d) thiazolidine-2-thione であり、アルカリ塩とすれば N-(3-camphoryl) dithiocarbamic acid のアルカリ塩型となることを明らかにすると同時に 3-methylaminocamphor に CS₂ を作用させても lactol 型反応生成体を得、これは N-nor 体に比してかなり安定であり acetyl 化すれば O-acetyl 体が得られた。

VI) 2-[N-3-camphoryl-(N-methyl)amino]-N-alkylacetamides および 2-propionamides.

標題の化合物の合成は次の 2 経路で行なった。

すなわち、まず ethyl 2-(N-3-camphoryl-N-alkylamino) acetate (or propionate) としこれをアミド化する方法および 3-amino (or methylamino) camphor に直接 2-haloacyl alkylamide 類を反応させる方法を用いた。また N-nor 体のメチル化の条件を検討した。なおここにえた化合物を NaBH₄ で還元して 2-(2-hydroxy-3-bornanyl-amino) N,N-dialkylacetamides とし鎮痛効果を比較検討した。

なお、この還元生成体の立体構造には合成的な証明を与えた。

以上得た 31 種の化合物の薬理試験の結果 2-(N-3-camphorylamino) N,N-dimethylacetamide はすぐれた鎮痛効果を有することが明らかになり臨床試験に供された。

VII) 2-[N-9-hydroxy-3-camphoryl amino (methylamino)] N,N-dimethylacetamide

標題の化合物は 9-hydroxycamphor を原料として数行程を経て合成した。その結果 2-(N-9-hydroxy-

3-camphorylamino) N, N-dimethylacetamide は先にえた2-(N-3-camphorylamino) N, N-dimethylacetamide に劣らない鎮痛効果を持つと同時に著しい毒性の低下を示し、したがって LD/ED>200 という値を得た。

VIII) 2-[N-10-hydroxy-3-camphorylamino (methylamino)] N, N-dimethylacetamide

10-hydroxycamphor を原料とし (VII) と同様の方法によって合成した。

本化合物も薬理試験の結果すぐれた鎮痛効果を示したが 9-hydroxy 体にまさる結果は得られなかった。なお本化合物合成の中間体である 10-hydroxy-3-aminocamphor の化学的性質について検討した。

IX) 2-camphorimido N-alkylacetyl amides

camphorimide または camphoric anhydride を原料として 2-camphorimido acetic (propionic) acids および esters, alkylamides などの合成法を種々検討すると同時にここに得た化合物22種について薬理試験を行なったところ 2-camphorimido N, N-dimethylacetamide および N-2-camphorimidoacetyl piperidine は特にすぐれた鎮痛効果を示し著者の合成した化合物の中で最高の値を示した。

X) N-Aminoalkyl-, N-alkyl camphorimides および camphorimide の Mannich Bases.

camphorimide の N-aminoalkyl-, N-alkyl 誘導体を合成するとともに camphorimide の Mannich 反応について検討した。ここに得た化合物はいずれもほとんど鎮痛効果を示さなかった。

XI) camphidine derivatives

camphorimide の LiAlH_4 による camphidone, camphidine への還元条件について検討すると同時にここに得た camphidine 骨格とこれまでに得た化合物の骨格との薬理作用を比較検討するために各種の置換基を導入したが、同一の側鎖を有する時 camphidine 型化合物はこれまでのものに比していずれの場合も効果が劣る結果となった。

XII) 2-benzoyloxy-3-dimethyl (diethyl) aminomethyl bornane

標題の化合物の合成法を検討するとともに、この化合物を薬理試験に供した結果いずれも control に選んだ 1-benzoyloxy-1-ethyl-2-dimethylaminomethylcyclohexane に比してやや劣る結果を得た。

XIII) bornano [3.2-d] oxazolidine-2-ones.

3-methylaminocamphor と phosgene との反応で得られる反応生成体について詳細に研究し、化学反応のみでなく N.M.R. スペクトル, O.R.D. 曲線, その他の方法を用いて総合的に論議を進めた結果 N-methyl-N-(3-camphoryl) carbamoyl chloride の生成における副産物は 3-methyl-3 α -hydroxy-3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$ -bornano [3.2-d] oxazolidine-2-one であり, また前者 (carbamoyl chloride) は酸性で容易に異性化し 3-methyl-7 α -chloro-3 $\alpha\beta$, 7 $\alpha\beta$ -bornano [3.2-d] oxazolidine-2-one になることを明らかにすると同時にこの2者の化学的性質について詳細な検討を試みた。

論文審査の結果の要旨

本論文はわが国の天然資源として重要な樟脳を出発原料とする新規な鎮痛性薬剤の合成研究に関するものである。

著者は樟脳より容易に製しうる3-アミノカンファおよび樟脳酸より出発して8群139種の新規な化合物を合成し、それらを薬理試験に供した。その結果これ等の化合物の中にはかなりすぐれた薬理作用を有す

るものがあることが見出された。特に2-(3-カンフォリルアミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド, 2-(10-ヒドロキシ-3-カンフォリルアミノ)-N,N-ジメチルアセトアミド, 2-(カンフアイミド)-N,N-ジメチルアセトアミドは動物試験において特に優秀な鎮痛作用を示した。著者はかくしてはじめて樟脳系の鎮痛剤を合成するとともにその合成の途上において遭遇した種々な予期せざる反応生成物についても詳細に検討し、その化学構造を明かにしたのである。

これを要するに著者は未だ何人によっても試みられなかった樟脳を原料とする鎮痛剤の合成に成功し、かつその過程において有機化学上の種々の新知見をえたものである。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。