

氏 名	永 井 保 嵩 なが い やす たか
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 231 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 3 月 24 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	抗精神病薬としての 4-amino-1-phenyl-1-butanone 誘導体の合成研究

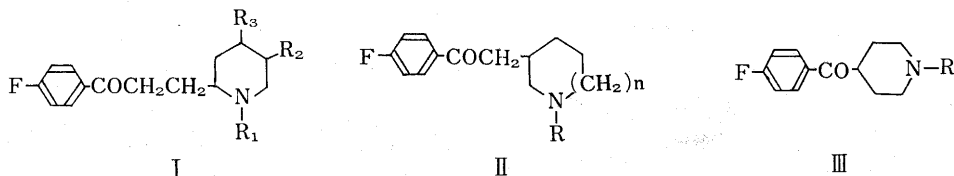
論文調査委員 (主 査) 教 授 矢 島 治 明 教 授 藤 田 栄 一 教 授 犬 伏 康 夫

論 文 内 容 の 要 旨

現在広く臨床で使用されている抗精神病薬として phenothiazine 系, butyrophenone (1-phenyl-1-butanone) 系および azepine 系の化合物が知られている。しかし, 研究目標としてはこれらの既存の治療薬では十分な効果の得られない慢性分裂病患者にも賦活作用を示し, 一方では錐体外路系症状の軽減等の副作用の少ない, より優れた性質を有する薬剤の開発が期待されている。上記三者のうち, 1959年に Janssen により紹介された butyrophenone 系化合物は, 特徴ある 4-amino-1-(p-fluorophenyl)-1-butanone 骨格を有する化合物であり, 化学修飾の面で研究の余地を残しているものと判断されるので, 今回, 著者は主として側鎖の propylene 基および amino 基に修飾を加えた種々の化合物を合成し, その性質を検討した結果, 医薬品として可能性のある優れた性質を有する数種の誘導体を見出す事が出来た。

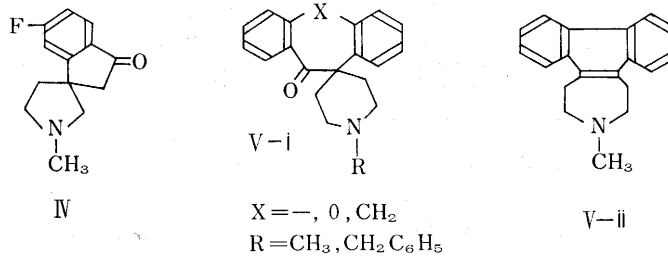
(I) 4-amino-1-(p-fluorophenyl)-1-butanone の propylene 側鎖の修飾

i) propylene 側鎖を含む窒素環の一部に組入れた化合物の合成とその薬理作用: まず, butyrophenone の propylene 基の炭素原子を順次 piperidine 環の一部に組入れた (I), (II), (III) 型の種々の化合物約 35 種を, 夫々対応の pyridine あるいは piperidine を原料として合成した。その結果, II a (n = 1, R = C₂H₅) には chlorpromazine に匹敵する中枢抑制作用が認められ, 副作用の錐体外路系症状と関連のあるカタレプシー (強硬症) 惹起作用の可成りの軽減が認められた。



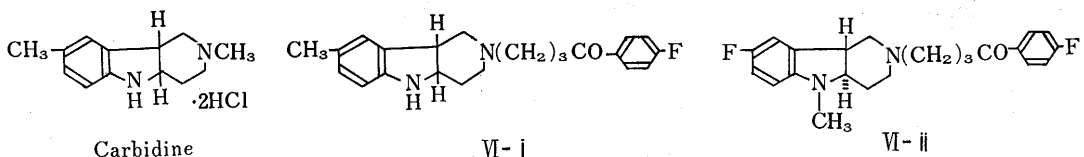
つぎに, (I), (III) 型化合物の piperidine 環に二重結合を有する化合物, あるいは (II) 型化合物の piperidine 環を pyrrolidine 環に修飾した化合物も種々合成したが, 特に後者のうち II b (n = 0, R = (CH₂)₃COC₆H₄-p-F) は強力な中枢抑制作用を示したが, 副作用を伴った。

ii) propylene 側鎖を benzene 環上 ortho 位に環化させた化合物 : i) に於いて propylene 側鎖を含む窒素環に組入れた修飾体を合成したが、さらにこの側鎖炭素原子を benzene 環上 ortho 位に結合させた化合物 (IV) および (V-i) 型化合物を合成した。これらの中には特記すべき作用を有する化合物は見当たらなかったが、(IV) の合成に関しては合成中間体 1-ethoxycarbonyl-4-aryl-3,4-epoxypiperidine を ether 中 boron trifluoride etherate で処理すると定量的に縮環 aldehyde 体を与えるという興味ある知見を得た。また、新しい spiro 骨格を有する (V-i) については、ketone 基の還元体を Wagner Meerwein 転位反応に付して得られる azepine 系化合物 (V-ii) に phenacemide より強い抗ケイレン作用を見出す事が出来た。



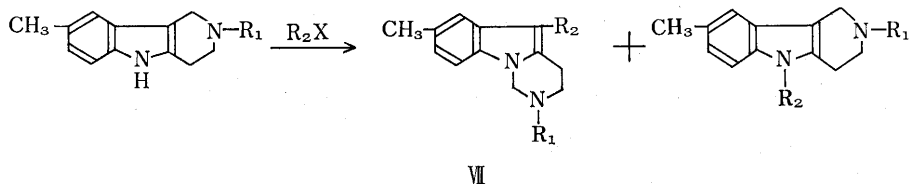
(II) 4-amino-1-(p-fluorophenyl)-1-butanone の amino 基の修飾

i) 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]-indole 誘導体の合成とその薬理作用：現在臨床で使用されている butyrophenone 系化合物の殆んどは piperidine 環を有している。この amino 基を修飾するにあたり、著者の注目した化合物は1969年ソ連で開発された carbidine である。本品は比較的強い抗うつ作用 (methamphetamine 誘発常同行動の増強作用) を示すが、中枢抑制作用は比較的弱い。著者はこの carbidine の中枢抑制作用を増強すれば、慢性分裂病患者により優れた賦活作用を示す可能性が大きいと考え、本品の N-methyl 基の代りに p-fluorobenzoylpropyl 基を導入すると共に、還元剤を選ぶことによって立体選択的に得られる 2,3,4,4a,5,9b-hexahydro-1H-pyrido[4,3-b]indole の cis および trans 体について 5 位および 8 位に種々の置換基を導入した化合物13種を合成した。このうち、VI-i は carbidine の10倍の中枢抑制作用を示し、上述の抗うつ作用は carbidine と同程度であった。ネコに於ける脳波検定も賦活作用を示唆する結果が得られており、興味ある化合物と判断される。また、8 位への methyl 基の導入はカタレプシー惹起作用を減弱させ、その結果 trans 体の VI-ii は chlorpromazine と同程度の中枢抑制作用を有し、副作用の錐体外路系症状の軽減が期待出来る有望な化合物である事が判明した。

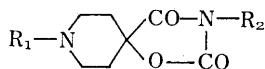


ii) 2-置換 1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,6-a]indole 誘導体の合成とその薬理作用：1,2,3,4-tetrahydropyrimido[1,6-a]indole 誘導体 VIIa(R₁=H, R₂=CH₃) が弱いながら中枢抑制作用を有する事

が文献にみられる。著者は上記 carbidine 系化合物の合成研究中, tetrahydropyrido[4, 3-b]indole 類に sodium amide を作用後, alkyl halide を作用すると, 特に benzyl chloride では主に転位体 (VII) 型化合物が得られるという事を見出したので, この転位反応を利用して VIIb(R₁=(CH₂)₃COC₆H₄-p-F, R₂=CH₂C₆H₅) を合成したが, 本品は特記すべき中枢神経系への作用を示さなかった。



iii) 3, 8-di 置換 1-oxa-3, 8-diazaspiro[4, 5]decan-2, 4-dione 誘導体の合成とその薬理作用: 4, 4-di 置換 piperidine 環を amino 基として有する butyrophenone 誘導体が強い中枢抑制作用を有する事が報告されている。そこで, 新しい骨格の 1-oxa-3, 8-diazaspiro[4, 5]decan-2, 4-dione 環を amino 基として有する VIII (R₁=(CH₂)₃COC₆H₄-p-F) 型化合物 5 種を合成したが, 中枢抑制作用は弱かった。しかし, VIIIa(R₁=2-chlorophenothiazin-10-ylpropyl, R₂=CH₃) は chlorpromazine と同程度の中枢抑制作用を示し, 筋弛緩作用および毒性が非常に弱いので, 脱力感等の副作用が少ない, 安全性の高い興味ある化合物である。



以上, 著者は多数の butyrophenone 系誘導体を合成し, その作用を検討した。それらのうち, 側鎖の propylene 基の修飾体には, 特に優れた中枢抑制作用を示す化合物を見出す事は出来なかったが, 副作用の錐体外路系症状の軽減された化合物を見出す事が出来た。一方, amino 基の変換体の中に医薬品として可能性のある抗精神病薬として優れた特性を示す化合物, すなわち慢性分裂病患者に賦活作用を期待出来る化合物, また副作用の軽減を期待出来る化合物を見出す事が出来た。

論文審査の結果の要旨

現在, 抗精神病薬として広く臨床に使用されている化合物は主として phenothiazine 系, azepine 系, および butyrophenone 系の化合物である。本論文は butyrophenone の基本骨格, 4-amino-1-(p-fluorophenyl)-1-butanone のプロピレン側鎖, およびアミノ基に化学修飾を加え, より優れた薬理作用を示す化合物を検索したものである。

抗精神病薬の薬理評価はまだ確立されたものでないが, 主としてメタアンフェタミンによる中枢興奮に対する抑制作用と, 一方では副作用である強梗惹起作用の軽減等を指標として組織的な合成研究が行われた。

まず, プロピレン側鎖の修飾として, 著者はこの炭素鎖をピペリジン含窒素環の一部に組入れた 3 種の範疇に入る多数の化合物を合成したが, これらの中で特に 1-ethyl-3-(p-fluorophenyl)-piperidine が,

副作用の比較的少いとされている thioridazine より優れた性質を有することを見出した。

つぎにアミノ基の修飾として、著者は pyrido[4, 3-b]indole 型, pyrimido[1, 6-a]indole型, および oxazoline-5'-spiro-4-piperidine 型の 3 種の範疇に入る化合物を合成したが、特に pyrido[4, 3-b]indole 型化合物の中に、比較的強い抗うつ作用を示すことが知られている carbidine よりも優れた作用を示す化合物、また chlorpromazine よりも副作用の少い化合物を見出した。さらに oxazoline-5'-spiro-4-piperidine 型化合物の中にも、chlorpromazine よりも副作用、毒性の少い化合物を見出した。この間、pyrido[4, 3-b]indole の二重結合の還元反応における生成物の立体化学を詳細に検討するとともに、oxazoline-5'-spiro-4-piperidine 型化合物の簡易合成法を見出している。

以上、本研究は butyrophenone 系化合物を系統的に多数合成し、それらの中から医薬品として可能性のある優れた性質を有する数種の誘導体を見出したものであり、抗精神病薬の研究分野に価値ある知見を加えたものである。

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。