

氏 名	梅 本 進 うめ もとすすむ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 14 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 12 月 22 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	抗けいれん剤の合成に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 富田真雄 教 授 井上博之

論 文 内 容 の 要 旨

いわゆるてんかん症には大発作，小発作，精神運動発作などの各種の症型があり，いずれも複雑にして難治性である。

その治療には，現在，若干の抗けいれん剤が使用されているが，限定された治療域および種々の副作用などのために，治療上多くの制約を余儀なくされている。

著者はこれにかんがみ，効力が強く，しかも副作用の少ない優れた抗けいれん剤の発見を目的として，本研究を開始した。

既知の抗けいれん剤には phenylacetylurea 類などのような直鎖化合物であっても，あるいは hydantoin 類および barbitol 類などのような環状化合物であっても，phenylacetyl 基を部分構造とするものが非常に多い。そこで，著者は phenylacetyl 基と抗けいれん作用が密接な関係にあると考え，第 1 の方策として phenylacetyl 基を有する既知の抗けいれん化合物に各種の置換基を導入してその副作用の減少と効力の増強をはかり，第 2 の方策として phenylacetyl 基をもたない既知の抗けいれん化合物に phenylacetyl 基を導入してその効力を増強させようと試みた。

以上の目的および方策に従って，以下に述べるごとく多数の新規化合物を合成し，化学構造と抗けいれん作用の関係を考察した。

(1) 1-Acyl-3-phenylacetylurea 類の合成

Phenylacetylurea 類の副作用が減少することを期待して，22 種の 1-acyl-3-phenylacetylurea 類，4 種の 3-alkyl-1-acyl-3-phenylacetylurea 類，3 種の 1-alkyl-1-acyl-3-phenylacetylurea 類を合成した。

それらは phenylacetylurea 類を酸無水物で acyl 化するか，phenylacetyl isocyanate 類と酸アミド類の反応あるいは phenylacetamide 類と acyl isocyanate 類の反応によって合成した。

薬理試験の結果 1-acyl-3-phenylacetylurea 類においては acyl 基が低級の場合は一般に毒性が減少

するとともに、抗けいれん作用がやや増強し、acyl 基が高級あるいは芳香族の時は効力が減少した。また 1 位あるいは 3 位の alkyl 置換は毒性および抗けいれん作用にはほとんど影響を与えなかった。

これらのうち 1-acetyl-3-(2-phenylbutyroyl) urea が臨床実験に供され、その結果、精神運動発作に著効を示し副作用の少ないことが判明したので、現在 Crampol の名称で市販されている。

(2) 4-(Phenylacetyl) allophanic Acid Ester 類の合成

Allophanic acid ester 類の抗けいれん作用の増強することを期待して、18種の 4-(phenylacetyl) allophanic acid ester 類、それぞれ 3 種の 1-alkyl および 4-alkyl 誘導体を合成した。

その合成法は種々検討の結果、phenylacetyl isocyanate 類と carbamate 類の反応あるいは phenylacetamide 類と ethyl isocyanatoformate の反応によった。

薬理試験の結果 carbamate 類を N-phenylacetyl 化、特に N-(2-phenylbutyroyl) 化すると著しく抗けいれん作用が増強することがわかった。また ester 部の alcohol 残基が低級の場合に比し、炭素数が増加すると効力が減少する傾向がみられ、1 位または 4 位の alkyl 置換は一般に効力を弱めた。

なお、これらのうち ethyl 4-(2-phenylbutyroyl) allophanate が最も効力が強く、毒性が非常に小さいので、目下臨床実験に供されている。

(3) Ethoxycarbonylhydantoin 類の合成と転移反応

前項の ethyl 4-(phenylacetyl) allophanate 類を環状化した構造に相当する ethoxycarbonylhydantoin 類の薬理作用に興味をもって、若干の hydantoin 類ナトリウム塩と ethyl chloroformate の反応を試み monoethoxycarbonylhydantoin 類を得、その ethoxycarbonyl 基の結合位置を 1R スペクトルおよび合成手段によって 3 位と決定した。その際、これらを NaH と処理すると ethoxycarbonyl 基が 1 位に転位する新反応を見出し、詳細に検討を加えた。

このようにして合成したそれぞれ 5 種の 1- あるいは 3-ethoxycarbonylhydantoin 類のうち、5,5-di-置換 hydantoin 類の誘導体が極めて強い抗けいれん作用を示したが、5-mono- 置換 hydantoin 類の誘導体の効力は弱かった。また、一般に 1-ethoxycarbonyl 体より 3-ethoxycarbonyl 体の方が有効であった。

以上の化合物のうち 3-ethoxycarbonyl-5,5-diphenylhydantoin が最も有効であったので目下臨床実験に供されているが、その中間結果では 5,5-diphenylhydantoin (Aleviatin) と同等の大発作治療効果を示し、5,5-diphenylhydantoin の無効な症例にも著効を示す場合が多く、しかも副作用の少ないことが判明している。

(4) Acylhydantoin 類の合成と転移反応

前項の例にならって、若干の hydantoin 類のナトリウム塩と acyl chloride から 3-acylhydantoin 類を合成し、これらを NaH と処理して 1-acylhydantoin 類に転位させた。その間に 1R スペクトルおよび合成手段によって、それらの構造を証明するとともに 3-acyl 体の転移反応を詳細に検討した。

ここに得たそれぞれ 7 種の 1- および 3-acylhydantoin 類のうち 3-acyl-5,5-diphenylhydantoin 類のみが極めて強い抗けいれん作用を示したが、その他の化合物の効力は微弱であった。

(5) N-Phenylacetylcarbamate 類の合成

Carbamate 類の抗けいれん作用を増強させる目的で, phenylacetyl isocyanate と alcohol 類または diol 類との反応によって36種の N-phenylacetylcarbamate 類および6種の di-(N-phenylacetylcarbamate) 類を合成した。

薬理試験の結果, N-phenylacetylcarbamate 類はただの carbamate 類に比し著しく抗けいれん作用が強かったが, di-(N-phenylacetylcarbamate) 類は無効であった。

また前者の ester 部の alcohol 残基が1級あるいは2級 alkyl の時に効力が大きく, 3級 alkyl の場合は分子量が大きくなると効力は減弱した。

(6) N-Phenylacetylcarbamate 類の熱分解反応

前項の N-Phenylacetylcarbamate 類の合成に関連してそれらの熱分解反応を検討した。

まず3級 alkyl N-phenylacetylcarbamate 類は 115~175° で分解して炭酸ガスおよび対応する phenylacetamide 類と不飽和炭化水素類を生成した。

また1級および2級 alkyl N-phenylacetylcarbamate 類は 220~240° で分解し, その際炭酸ガス cyanuric acid および対応する alcohol 類, 2,2'-diphenyl-diacetamide 類, alkyl phenylacetate 類, phenylacetoneitrile 類が捕捉できた。著者は, これらの事実から上記熱分解反応の機構を想定し, これに基づいて, さらに alkyl carbamate 類, alkyl phenylacetimidate 類, dialkyl iminodiformate の存在を推定したが, これらの検出をガスクロマト分析を応用して試み, その確認に成功した。

(7) 1-(2-Phenylbutyroyl)-3- (置換) urea 類の合成

2-Phenylbutyroylurea の抗けいれん作用を増強させる目的で 2-phenylbutyroyl isocyanate と親水基あるいは親脂質基を有するアミン類の反応によって 1-(2-phenylbutyroyl)-3- (親水基置換あるいは親脂質基置換) urea 類21種を合成した。

これらはすべて 2-phenylbutyroylurea よりも抗けいれん作用が弱かったが, 3-(親水基置換) urea 類の方が 3-(親脂質基置換) urea 類より効力が大きかった。

(8) N-Acylphenylacetamide 類の合成

Phenylacetamide 類の毒性の減少と抗けいれん作用の増強を期待し, phenylacetamide 類と acyl chloride の反応あるいは phenylacetyl chloride 類と酸アミド類の反応によってそれぞれ19種の N-acylphenylacetamide 類および N-alkyl-N-acylphenylacetamide 類を合成した。

薬理試験の結果, これらは一般に phenylacetamide 類に比し毒性がやや減少したが, 抗けいれん作用も減弱した。

著者は, さらにphenylacetamide類とモノクロール酢酸の反応で3種のN-chloroacetylphenylacetamide 類を, acrylamide と phenylacetyl chloride 類の反応で2種の N-β-chloropropionylphenylacetamide 類を合成した。

しかし, これらの N-chloroacylphenylacetamide 類の抗けいれん作用は弱く期待に反した。

論文審査の結果の要旨

てんかんの治療剤としてはフェノバルビタールをはじめジフェニルヒダントイン, トリメタジオン等い

くつかの繁用品があるがてんかんの症型の多様性と副作用の点から見てなお新薬剤の出現をのぞむ傾向が強い。

本論文はこの点にかんがみ治療域の広く、副作用の少い新しい合成てんかん治療剤を創製する目的で行った研究に関するものである。

著者はてんかん治療剤の効力の発現とフェニルアセチル基の間には密接な関係があるとの考えのもとに既知の同治療剤でフェニルアセチル基のないものおよびその類似体にその基の導入を試み、また一方すでにフェニルアセチル基をもった化合物にはアシル基のような副作用を減少せしめうる基を入れた。かくしてここに合成した多数の新規な化合物について薬理試験を行った結果、既知の化合物にくらべて毒性の軽減をみたものや効力の顕著な化合物が発見されるに至った。就中 1-アセチル-3-(2-フェニルブチリル)尿素は臨床試験を経て既に実用化されるに至っている。

以上本論文はてんかん治療薬に関して新知見を加えたもので、薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。