

氏 名	浅井 篤
	あさ い あつし
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第31号
学位授与の日付	昭和37年12月18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	イソオキサゾールおよびイソチアゾール系鎮痛剤の 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

視丘性鎮痛剤としての pyrazolone 系薬剤の研究は aminopyrine, saridon, osadorin 等のすぐれた薬品を生んだ、一方局所麻酔薬として xylocain が現われるにおよびその有効側鎖として dialkylaminoacylamido 基が注目を浴びた。高橋等は antipyrine にこの dialkylaminoacylamido 基を導入して遂に独特の作用機序を有する 4-(2-dimethylaminopropionamido) antipyrine を得、また camphor に本基を導入してすぐれた鎮痛効果を有する化合物を多数合成した。

このことから著者は適当な母核を選んで、これに dialkylaminoacylamido 基を導入すれば有望な鎮痛剤を得る可能性のあることに着眼して、母核として pyrazolone 核の窒素の1個を他のヘテロ原子で置換した複素五員環が好ましいものではないかと考えた。たまたま新抗生物質 cycloserine および新サルファ剤 3,4-dimethyl-5-sulfanilamidoisoxazole, 3-sulfanilamido-5-methylisoxazole ならびに 3-methyl-5-sulfanilamidoisothiazole が副作用がきわめて少なくすぐれた効果を有する薬剤として登場したが、これらの薬剤の毒性の少ないことは母核である isoxazole ならびに isothiazole 核自身がきわめて毒性の少ない証拠と思われる。

ここにおいて著者はイソオキサゾールおよびイソチアゾールを母核として前述の有効側鎖 dialkylaminoacylamido 基を導入すれば pyrazolone 系薬剤において避け得られなかった副作用を全く認めずかつすぐれた鎮痛効果を有する鎮痛剤を得るのではないかと考えて一連の鎮痛剤の合成を行ない、あわせて化学構造と薬理作用との関係をも考察したのである。

(I) 3,4-Dimethyl-5-(2-alkaminoacylamido) isoxazoles.

3,4-dimethyl-5-aminoisoxazole に 2-haloacyl halide を作用させて得られる 3,4-dimethyl-5-(2-haloacylamido) isoxazole 類の halogen を dimethylamine, diethylamine, piperidine および morpholine で置換して 3,4-dimethyl-5-(2-alkaminoacylamido) isoxazole 類20種を合成した。ここに得た化合物の多くは aminopyrine にまさる LD₅₀/ED₅₀を示した。鎮痛効果に対する一般的傾向としては dimethylamino 基を

有するもののほうが diethylamino 基を有するものよりも鎮痛作用が大で毒性は弱い。また morpholino 基, piperidino 基とするに従い鎮痛作用および毒性を増す。

(II) 3,4-Dimethyl-5-p-(2-alkaminoacylamido) benzamidoisoxazoles.

3,4-dimethyl-5-aminoisoxazole に p-nitrobenzoyl chloride を反応させて 3,4-dimethyl-5-p-nitrobenzamidoisoxazole を得、これを Pd-C 存在下に常圧接触還元して 3,4-dimethyl-5-p-aminobenzamidoisoxazole に導き、ついでこれに (I) と同様にして 2-haloacyl halide を作用させて 3,4-dimethyl-5-p-(2-haloacylamido) benzamidoisoxazole 類とし、これに前述の amine 類を反応させて 3,4-dimethyl-5-p-(2-alkaminoacylamido) benzamidoisoxazole 類11種を合成した。上記接触還元の際 3mole の水素を吸収後生成物を取り出すことなく、さらに還元を続行すれば新化合物が得られたがこれについては (VII) において述べる。また上記の haloacyl 体に o-phenetidine を反応させて 3,4-dimethyl-5-p-(2-o-ethoxyanilinoacylamido) benzamidoisoxazole 類 2 種を合成した。ここに得た化合物の多くのものは aminopyrine にまさる LD₅₀/ED₅₀ を示したが、毒性および鎮痛作用と化学構造との間には明瞭な関係を見出し得なかった。

(III) 3-Methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-(2-alkaminoacylamido) isoxazoles.

Mohr の方法にしたがい acetonitrile, 金属 Na および 2-alkoxyethyl bromide 類を反応して 2-(2-alkoxyethyl)-3-iminobutyronitrile 類を合成し、ついで NH₂OH·HCl と縮合させて文献未知の 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-aminoisoxazole 類に至らしめた。ここに得た 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-aminoisoxazole 類を原料として (I) の合成法に準じて反応を進めて 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-(2-haloacylamido) isoxazole 類とし、ついで 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-(2-alkaminoacylamido) isoxazole 類10種を合成した。ここに得た化合物は顕著な鎮痛効果を示さないが、一般的傾向として dimethylamino 型が diethylamino 型にまさり、4-alkoxyethyl 基の alkoxy の炭素数の増加に伴って毒性、鎮痛作用がともに強くなる傾向を認めた。またイソオキサゾール核の4-位の methyl 基を alkoxyethyl 基に置換しても毒性、鎮痛作用の効果に著明な影響を与えない。

(IV) 3-Methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-p-aminobenzamidoisoxazoles.

3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-aminoisoxazole 類に p-nitrobenzoyl chloride を反応させて 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-p-nitrobenzamidoisoxazole 類を得、これを Pd-C 存在下に常圧接触還元して 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-p-aminobenzamidoisoxazole 類 3 種を合成した。ここに得た化合物は見るべき鎮痛効果は認められなかった。

(V) 3-Methyl-5-(2-alkaminoacylamido) isothiazoles.

3-methyl-5-aminoisothiazole に 2-haloacyl halide を反応させて 3-methyl-5-(2-haloacylamido) isothiazole 類を得、これらに dimethylamine, diethylamine, piperidine, morpholine および pyrrolidine を縮合させて 3-methyl-5-(2-alkaminoacylamido) isothiazole 類 9 種を合成した。ここに得た化合物のほとんどのものが aminopyrine にまさる LD₅₀/ED₅₀ を示し、特に morpholino および piperidino 誘導体が鎮痛作用もやや増加し毒性が著しく減少しているので、このうち二、三のものについてさらに詳細な薬理試験を行なった結果配合性鎮痛剤としてきわめて適当であることが認められた。また薬理試験の結果から化学構造と鎮痛作用間に一般的傾向は見出し得なかった。

(VI) 3-Methyl-5-(2-alkaminoacylamido) isoxazoles.

3-methyl-5-aminoisoxazole に (V) と同様にして 2-haloacyl halide を反応させて、3-methyl-5-(2-haloacylamido) isoxazole 類とし、これに前述の amine 類を縮合させて 3-methyl-5-(2-alkaminoacylamido) isoxazole 類 9 種を合成した。ここに得た化合物の鎮痛作用は aminopyrine に劣らず、しかも毒性がそれよりもはるかに弱いので LD_{50}/ED_{50} から は aminopyrine にまさるが (V) のイソチアゾール誘導体に比べればやや劣る。さらに二、三の誘導体について詳細な薬理試験を行なった結果、(V) とともに鎮痛剤として優秀であることを見出した。

(VII) 2,4-Dimethyl-5-p-nitrobenzamido isoxazole の Pd-C 触媒による常圧接触還元成績体について。

前述のように 3,4-dimethyl-5-p-nitrobenzamidoisoxazole を Pd-C 存在下に常圧接触還元して 3-mole の水素を吸収せしめた後 3,4-dimethyl-5-p-aminobenzamidoisoxazole を取り出すことなくさらに還元を続行すればなお 1mole の水素を吸収して $C_{12}H_{15}O_2N_3$ なる新しい化合物がえられた。この成績体の構造としては isoxazole 核が水素化された isoxazoline 体と isoxazole 環が開裂した開環成績体が考えられたのであるが、まず赤外吸収スペクトルおよび紫外吸収スペクトルから開環生成物であることの可能性が大であることが分った。そこでこれを化学的に実証するため次の反応を行なった。すなわち EtOH 性 KOH, NH_4OH , $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, AcOH 等による加熱反応を試み、2-p-aminophenyl-4,5-dimethyl-6-hydroxypyrimidine, NH_3 , CO_2 , p-aminobenzamide および methylethylketone をそれぞれ単離確認した。また $LiAlH_4$ による還元成績体として 1-p-aminobenzylamino-2-methylbutan-3-ol を得、これも別途合成によって同定した。

以上の結果から分光学的および化学的に 3,4-dimethyl-5-p-nitrobenzamidoisoxazole の徹底的還元成績体が 2-methyl-3-iminobutyro-N-p-aminobenzamide であると結論したものである。

(VIII) 2-p-Aminophenyl-4,5-dimethyl-6-hydroxypyrimidine および 1-p-Aminobenzylamino-2-methylbutan-3-ol の合成。

前項 (VII) において得た 2-p-aminophenyl-4,5-dimethyl-6-hydroxypyrimidine の別途合成法は p-nitrobenzamidine に ethyl methylacetoacetate を縮合させて 2-p-nitrophenyl-4,5-dimethyl-6-hydroxypyrimidine を得、これを Pd-C 存在下に接触還元して得た。

また 1-p-aminobenzylamino-2-methylbutan-3-ol の別途合成法は 3-cyanobutan-2-one を $NaBH_4$ で還元して 3-cyanobutan-2-ol に導き、これを Raney Ni あるいは $LiAlH_4$ によって還元して 1-amino-2-methylbutan-3-ol とし、ついでこれに p-nitrobenzoyl chloride を反応させて 1-p-nitrobenzamido-2-methyl-3-p-nitrobenzoyloxybutane を得、これを Pd-C 存在下に接触還元して 1-p-aminobenzamido-2-methyl-3-p-aminobenzoyloxybutane に導き、これを $LiAlH_4$ によって還元して目的とする 1-p-aminobenzylamino-2-methylbutan-3-ol を得た。

以上合成した二種の化合物はそれぞれ前述の分解産物と一致し同定の目的を達した。

(IX) 3-Methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-p-nitrobenzamidoisoxazole 類の Pd-C 触媒による常圧接触還元成績体。

(IV) において 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-p-nitrobenzamidoisoxazole 類を Pd-C 存在下に常圧接

触還元して 3-methyl-4-(2-alkoxyethyl)-5-p-aminobenzamidoisoxazole 類を得たが、この還元をさらに続行すれば (VII) の場合と同様に新しい化合物に到達する。これらの化学構造は (VII) の場合から類推して 2-(2-alkoxyethyl)-3-iminobutyro-N-p-aminobenzamide 類であると推定した。事実これらを EtOH 性 KOH と加熱することによってそれぞれ対応する 2-p-aminophenyl-4-methyl-5-(2-alkoxyethyl)-6-hydroxypyrimidine 類および p-aminobenzamide と K_2CO_3 を捕捉することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文は新しい型式の鎮痛剤の創製を目的とするイソオキサゾールおよびイソチアゾールを母核とする一連の塩基性化合物の合成研究に関するものである。この目的を達せんとして本研究において合成された新化合物の数は最終産物のみで6群62種に達するが、その中で少なくとも5種は毒性が少なくしかも鎮痛性が大で配合性鎮痛剤として充分実用化の可能性があると思われる。さらに著者はイソオキサゾール誘導体特に3, 4-ジメチル-5-パラニトロベンズアミドイソオキサゾールのパラジウム炭を触媒とする接触還元における環の開裂反応について研究し、その生成物の化学構造を分解的ならびに合成的に証明することによってこの反応が触媒の種類に関係なく常に N-O 結合の水素化的開裂の方向に進行することを証明した。

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。