

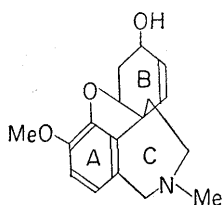
氏 名	八 代 有
	や しろ たもつ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 99 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 47 年 5 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	ガラントミン類似化合物の合成研究

(主 査)
論文調査委員 教授 上尾庄次郎 教授 犬伏康夫 教授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

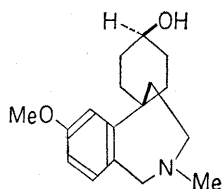
ヒガンバナ科アルカロイドの一種 galanthamine (1) は顕著な cholinesterase 阻害作用および鎮痛作用を示す。しかし本アルカロイドは前者の性質を利用して小児麻痺治療薬として一時用いられたという報告があるのみで、鎮痛剤としての利用はその強い毒性のために実現化されるに至っていない。

著者は今回(1)の基本骨格において特徴的なA環、第4級炭素ならびに第3級窒素を保持せしめ、ただB、C環に変化を加え、またはC環を開環した以下の4系列の新規化合物の合成を試み、その化学構造と生理活性との相関関係特に cholinesterase 阻害作用および鎮痛作用についての検討を行なった。

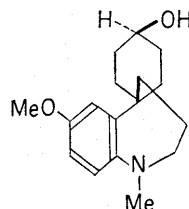


(1)

- 1) Spiro [1, 2, 3, 4-tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5, 1'-4'-hydroxycyclohexane] 類の合成



(2)

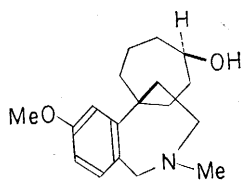


(3)

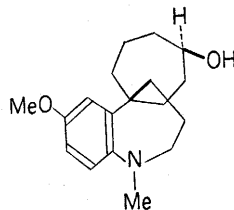
m-Methylanisole を出発原料として 5 行程を経由し 1-(m-methoxyphenyl)-4-oxocyclohexanecarbonitrile を得た。これを cis-hydroxy-aldehyde としたのち Wittig 反応を経て cis-acetoxy-propionic acid に導いた。この acid chloride を Friedel-Crafts 反応により tetralone 環とし、続いて Schmidt 反応に付すと 2 種類の lactam 体が得られた。これを N-methyl 化したのち LiAlH_4 還元して hexanol-2-benzazepine (2) およびその異性体である hexanol-1-benzazepine (3) を合成した。

(2)(3)は共に鎮痛効果を示さなかったが、(2)にのみ cholinesterase 阻害作用が認められた。

2) Spiro [1, 2, 3, 4-tetrahydro-7-methoxy-2-methyl-5H-2-benzazepine-5, 1'-4'-hydroxycycloheptane] 類の合成



(4)

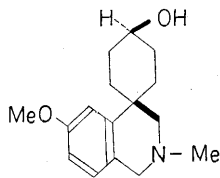


(5)

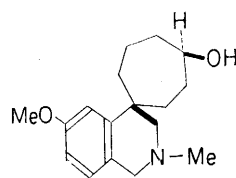
前述の keto-nitrile または keto-propionic acid の環拡大反応を行なったのち、上記 1) の場合と同様にして反応を進め heptanol-2benzazepine (4) および heptanol-1-benzazepine (5) を合成した。

これらの化合物のうち (4) は cholinesterase 阻害作用が認められたが、鎮痛効果はない。また (5) は cholinesterase 阻害作用も鎮痛作用も共に無効であった。

3) Spiro [4-hydroxycycloalkane-1, 4'-2', 3'-dihydro-6'-methoxy-2'-methyl-1'H-isoquinoline] 類の合成



(6)

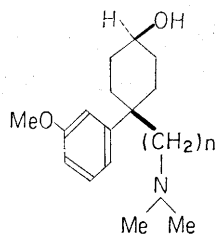


(7)

前述の keto-nitrile より導いた cis-acetoxy-carboxylic acid を Arndt-Eistert 反応を用いて cis-acetoxy-acetic acid とした。これを indanone 閉環し、Schmidt 反応によって生成する isocarbostyryl 体を経て hexanol-isoquinoline (6) を合成した。なおこの化合物は cis-hexanol-amine を Eschweiler-Clarke 反応の条件下にかけると一挙に得ることが出来た。また heptanone-nitrile を同様に処理すれば cis-heptanol-amine より heptanol-isoquinoline (7) が合成された。

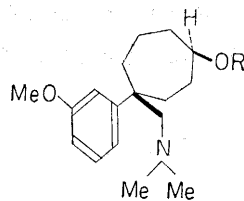
これらの化合物(6)(7)は(2)(4)と同様に cholinesterase 阻害作用が認められたが期待した鎮痛作用は示さなかった。

4) 4-Dimethylaminoalkyl-4-(m-methoxyphenyl) cyclohexanol 類およびその類縁化合物の合成

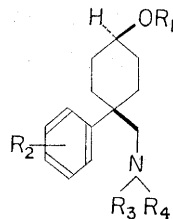


(8) $n=1$. (9) $n=2$

(10) $n=3$



(11)



(12)

前述の *cis*-acetoxy-carboxylic acid, acetic acid または propionic acid を dimethylamide 体に導き, LiAlH_4 還元を付して dimethylaminoalkyl-hexanol (8-10) を合成した。

これらの化合物の cholinesterase 阻害作用はいずれも無効であったが, (8)においては codeine 以上の鎮痛効果が認められた。よって(8)に関連した類縁化合物(11) (12)を多数合成したが, そのうち (11: $R=H$) および (12: $R_1=\text{PhCO}$, $R_2=m\text{-MeO}$, $R_3=R_4=\text{Me}$) が(8)の場合と同様に強力な鎮痛作用を示すことが認められた。

以上の結果を総括すると第3級窒素の位置が galanthamine (1) に類似した位置にある化合物(2)(4)(6)(7)は(1)に比べれば弱いが cholinesterase 阻害作用があり, またC環の開環型化合物のうち第4級炭素と第3級窒素の原子間に CH_2 側鎖が1個あるものは毒性が少なく, かつ強力な鎮痛作用があることがわかり, なおこの場合A環の $m\text{-MeO}$ 基およびB環の OH 基も鎮痛作用を示すに必要な条件の一つであることが判明した。

以上のようにまったく新しい型の鎮痛効力をもった化合物が(1)をモデル物質としての研究の結果, 見いだされたことは興味ある事実であり, 合成鎮痛剤に新しい一分野を開拓したものとする。

論文審査の結果の要旨

本論文はヒガンバナ科植物から抽出されるアルカロイドの一種ガランタミンが顕著な薬理作用を有するに鑑みその薬理作用を保持しつつ化学構造を簡素化した化合物を探索する目的で行った研究に関するものである。

ガランタミンは抗コリンエステラーゼ作用と鎮痛作用の二種の薬理作用を有する。著者は, 最初は抗コリンエステラーゼ作用を有する合成薬品を得んとして研究を開始し, ガランタミンと同様にメトオキシベンゼン環, スピロ環, 含窒素環を有ししかも構造に変化を与えた4つの型式の化合物を合成し, その抗コリンエステラーゼ作用をしらべたが, いずれもガランタミンにくらべて作用が弱いことが判明した。またこれらの化合物には, 鎮痛作用は全然認められなかった。そこで次にガランタミンの含窒素7員環を開環したかたちのもので且つその炭素数を増減した一連の化合物を合成し, 薬理試験を行った結果これらの化合物には抗コリンエステラーゼ作用はないがコデイン以上に強力な鎮痛作用を有する化合物があることが

判明した。そこで更に詳細に化学構造と薬理作用の関係を多数の化合物を合成して検討を加えた結果、メタメトオキシベンゼン環に4-ハイドロキシヘキサン環が結合し、その結合点にジメチルアミノメチル基が結合した化合物ならびにそのベンゾイル誘導体に特に強力な鎮痛作用があることをつきとめることができた。これは鎮痛作用を有する化合物としては全く新しい型式のものであり、薬学的に甚だ興味ある知見である。

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。