

氏 名（本籍）                   か           とう           たけ           し  
   加           藤           武           司

学 位 の 種 類                   薬           学           博           士

学 位 記 番 号                   薬           第           249           号

学位授与年月日                   昭和 60 年 12 月 11 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                   鎮痛剤の開発を目的としたシクロヘキセ  
   ニルメチルアミン誘導体の合成研究

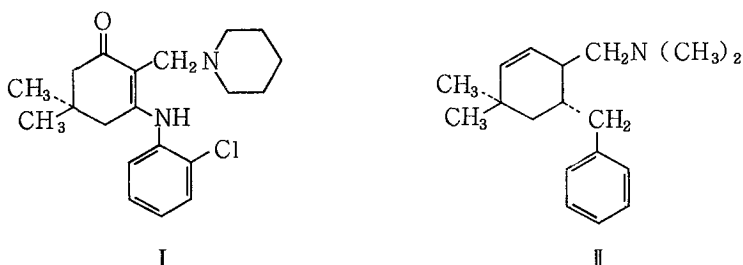
（主 査）

論 文 審 査 委 員   教授 野 副 重 男   教授 福 本 圭一郎

   教授 金 子 主 税

## 論文内容要旨

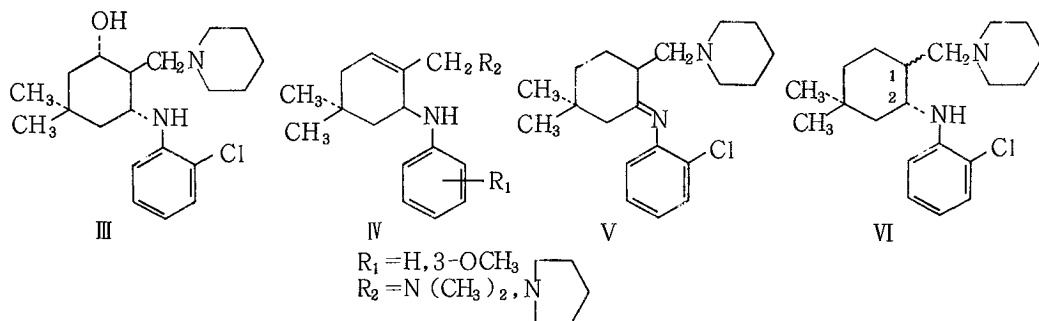
麻薬拮抗薬である nalorphine の構造活性相関を研究することによって中枢性非麻薬性鎮痛薬である pentazocine が見い出されたように、従来の麻薬性鎮痛薬とは構造上の類似性に乏しいにも関わらず morphine 類似の鎮痛作用を有していると報告された 3-(2-chloroanilino)-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-one (I) の構造活性相関を研究することによって、新しい中枢性非麻薬性鎮痛薬の開発を目指した。その結果、1,6-trans-N,N-dimethyl-(6-benzyl-4,4-dimethyl-2-cyclohexenyl) methylamine (II) 塩酸塩 (TAI-998) が morphine 様の副作用を持たないが、morphine および codeine の鎮痛作用に協力し、codeine に匹敵する中枢性の鎮痛作用を有する特徴ある化合物であることを見出した。



### 2-Aminomethyl-3-anilino-2-cyclohexen-1-one 誘導体の還元および成積体の鎮痛作用

I 関連化合物のカルボニル基、二重結合および anilino 基の、また aminomethyl 基と anilino 基との相対配置の鎮痛作用に対する影響を調べるため、I 関連化合物の還元を行ってその生成物の鎮痛活性を調べた。

I 関連化合物を  $\text{LiAlH}_4$  で還元すると 3-anilino-2-aminomethylcyclohexanol 誘導体 (III), 6-anilino-1-cyclohexenylmethylamine 誘導体 (IV) および 2-aminomethylcyclohexylideneaniline 誘導体 (V) が得られた。V は  $\text{LiAlH}_4$  でさらに還元し、2-aminomethylaniline 誘導

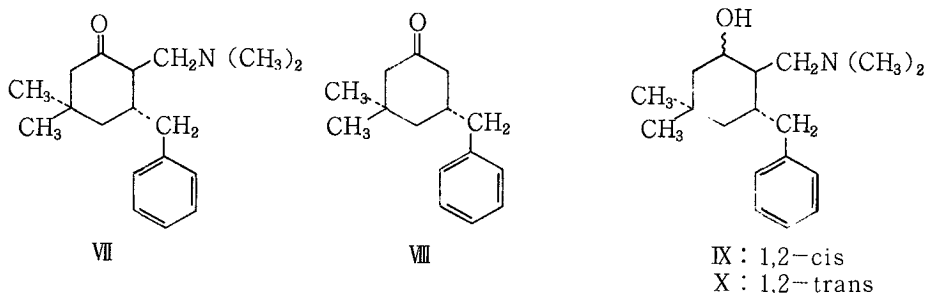


体 (VI) として確認したが、その還元では 1,2-cis 体が優先的に得られた。生成物の構造は IR, NMR 両スペクトルおよび元素分析で確かめ、また立体配置は III, VI およびそのアシル体の NMR スペクトルを解析することによって推定した。

つぎに生成物および IV のアシル体の鎮痛作用を phenylquinone または acetic acid による writhing 法で調べた。その結果 III が codeine と同程度の鎮痛作用を有していることがわかった。また他の化合物もそれぞれある程度の鎮痛作用を示したが、特に活性を強く発現する基本構造を見出すことはできなかった。またアシル体の作用発現にも一般性はなく、anilino 基の塩基性と鎮痛活性との相関性がうすいこともわかった。

## 2-Aminomethyl-3-benzyl-5,5-dimethylcyclohexanone 誘導体および関連化合物の合成

IV 関連化合物の anilino 基の塩基性と鎮痛活性との相関性がうすいことから III の anilino 基を benzyl 基にかえた化合物の鎮痛活性を調べることが興味あることと考えられたのでその関連化合物の合成を行った。



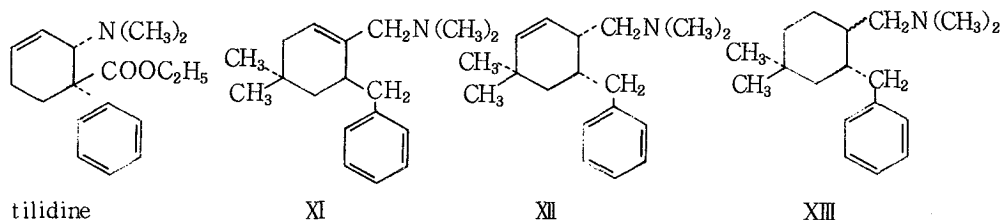
まず鍵化合物として 2,3-trans-3-benzyl-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethylcyclohexanone (VII) の合成を行った。すなわち 3-benzyl-5,5-dimethylcyclohexanone (VIII) に Mannich 反応を行えば aminomethyl 基は 5 位のジメチル基とのこみ合いを避けるため 2 位に、またその配置は benzyl 基に対し、熱力学的に安定な trans で導入されると考えた。そこで 5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one と benzylmagnesium chloride から得た VIII に dimethylamine 塩酸塩とパラホルムアルデヒドとを反応させて VII を得た。その他の VII 関連化合物も VIII 誘導体と二級アミン塩酸塩から同様にして得た。一般に 6-aminomethylcyclohexanone は低収率のため単離されなかったが、morpholine 塩酸塩との反応では 2 および 6-morpholinomethyl 体とともに得られた。

VII を  $\text{NaBH}_4$  で還元すると 1,2-cis および trans cyclohexanol 体 (IX, X) を 5 : 1 で得た。一方 VII を  $\text{LiAlH}_4$  で還元するとその割合は 2 : 7 と逆転し、X が優先的に得られた。

Ⅶ, ⅨおよびⅩの立体配置をそれぞれのNMRスペクトルを解析し, それぞれ 2,3-trans, 1,2-cis-2,3-trans および 1,2-trans-2,3-trans と推定した。

### N-置換-(6-benzyl-4,4-dimethyl-2-cyclohexenyl) methylamine 誘導体および関連化合物の合成

化合物Ⅶと非麻薬性鎮痛薬と報告された tilidine との比較からⅦに二重結合を導入すればよりよい結果が得られると考えられたので cyclohexenylmethylamine およびその関連化合物の合成を行った。



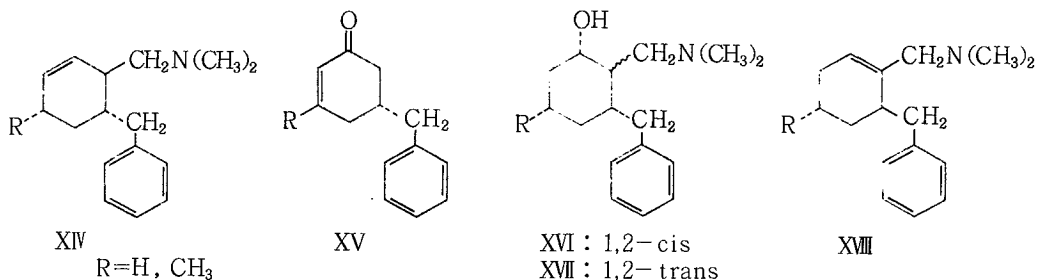
化合物Ⅸを直接脱水すると目的物と異なる 1-cyclohexene 誘導体 (XI) が得られると考えられたので, 脱塩化水素を經由して 2-cyclohexene 誘導体 (II) を得るためⅨを塩化チオニルでクロル化した。しかし予想に反してXIが主生成物として得られ, II およびクロール体として得られた。一方 1,2-trans cyclohexanol (X) を同様に処理すると, II とクロール体のみが得られ, XIは得られなかった。すなわちXの場合脱水は位置選択的に進行した。またクロール体のクロール原子の配置は2位の aminomethyl 基の塩基性のために反転した。

1,6-cis-2-Cyclohexenylmethylamine 体 (XII) はⅦを dimethylamine 水溶液と処理して異性化し, さらに還元・脱水を経ることによって得た。

続いて 1,2-trans および cis-cyclohexylmethylamine 体 (XIII) を 2-aminomethylcyclohexanone への Grignard 反応, 脱水, 続いての還元反応によって得た。

### N, N-Dimethyl-(6-benzyl-2-cyclohexenyl) methylamine 誘導体および関連化合物の合成

シクロヘキサン環にメチル基が1個置換されているものおよび無置換の 2-cyclohexenylmethylamine 体 (XIV) を benzylcyclohexanone (XV) の Mannich 反応を經由して合成した。XV の場合, Ⅶとの Mannich 反応とは異って5位 benzyl 基に対する配置の選択性は小さかった。また Mannich 塩基を還元して得られる cyclohexanol 体 (XVI, XVII) をⅨあるいはXと同様に塩化チオニルで処理したがそれらとは様子が異なった。XVIの場合 1-cyclohexenylmethylamine 体 (XVIII) を与えたが, XVII は 1,2-cis クロール体を与えすぎなかった。目的物である XIV は 1,2-



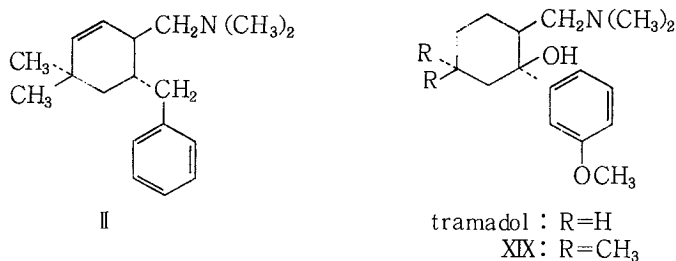
cis クロル体をヨウ化カリウムの存在下アルカリと処理して得た。

### Cyclohexenylmethylamine 関連化合物の鎮痛活性と構造活性相関

これまでに合成した benzylcyclohexanone, benzylcyclohexanol, benzylcyclohexenyl-methylamine および benzylcyclohexylmethylamine 誘導体の鎮痛活性を調べ、構造活性相関を検討した。

Cyclohexanone および cyclohexanol 関連化合物の中で VII が最も強い活性を示したが毒性も高かった。ベンゼン環に置換基を入れると作用の減弱が認められた。また aminomethyl 基としては dimethylaminomethyl 基が最も強い活性を示した。さらにシクロヘキサン環上の二重結合の位置と鎮痛活性を比較したところ、aminomethyl 基と二重結合の位置が tilidine のそれと同じである 2-cyclohexenylmethylamine 誘導体が好ましい作用、すなわち強い鎮痛活性と低い急性毒性を持つと考えられた。つぎに benzyl 基と aminomethyl 基との配置と鎮痛活性を比較したがその関係は明確でなかった。しかし trans 配置を持つ化合物が強い鎮痛活性と低い急性毒性を示す傾向を示した。またシクロヘキサン環上のメチル基の鎮痛活性に対する影響を調べたところ、II および XIV はいずれも強い鎮痛活性を示したが、tramadol のジメチル誘導体 (XIX) は弱い鎮痛活性しか示さなかった。

以上の結果から化合物 II (塩酸塩: TAI-998) は興味ある化合物と考えられた。



## TAI-998 の薬理的考察

TAI-998 の鎮痛作用ならびにその他のmorphine 様作用を codeine と比較した。

Phenylquinone writhing 法による TAI-998 の鎮痛作用は codeine よりわずかに優り，熱板法では codeine がより強い効果を示した。Morphine 拮抗薬を併用すると codeine の鎮痛作用は減弱したが，TAI-998 のそれは全く影響をうけなかった。また morphine および codeine の鎮痛作用に対し，TAI-998 のそれは相加的に協力した。Opiate receptor に対する TAI-998 の binding 活性は codeine よりもはるかに弱かった。

Codeine は呼吸抑制，小腸輸送運動抑制およびラット体温上昇作用を示したが，TAI-998 にはそれらの作用は認められなかった。

## 審査結果の要旨

近年、麻薬性鎮痛薬ナロキシンの構造活性相関を調べることによってペンタゾシンが、非麻薬性鎮痛薬として開発された。しかし、呼吸抑制、消化管作用などの副作用の点で、なお改善の余地が残されている。著者は、従来の麻薬性鎮痛薬とは構造上の類似性が乏しいにもかかわらずモルフィン類似の鎮痛作用を有する2-アミノメチル-3-アニリン-2-シクロヘキサノン誘導体、例えば3-(2-クロルアニリノ)-5,5-ジメチル-2-ピペリジノメチル-2-シクロヘキサノン(I)、あるいはその類像化合物の作用に興味をもち、これらの化合物を発展させ、より薬効のすぐれた非麻薬性鎮痛薬を開発せんとこの研究を行ってきた。

まずIおよび関連化合物の還元を行い、得られた種々の還元成績体の作用を調べたところ、 $3\alpha$ -(2-クロルアニソノ)-5,5-ジメチル-2 $\beta$ -ピペリジノメチルマイクロヘキサ-1 $\alpha$ -オール(II)が比較的高い鎮痛作用をもつこと、またアニリノ基の塩基性と鎮痛活性の相関がうすいことを見出した。その結果、アニリノ基をベンジル基に置き換えても鎮痛作用は保持されると予想し、種々の2-アミノメチル-3-ベンジル-5,5-ジメチルシクロヘキサノン誘導体の合成を行い、それぞれの鎮痛活性を調べた。その結果、2位がジメチルアミノ基、3位がベンジル基の化合物(III)が強い鎮痛活性と比較的強い急性毒性を示すことがわかり、次に急性毒性の低減下を目指した関連化合物の合成を行った。化合物IIIと非麻薬性鎮痛薬チリジンの構造を比較し、シクロヘキサノン環に二重結合を導入することを試みた。合成した種々の化合物のなかで、1,6-トランス-N,N-ジメチル-(6-ベンジル-4,4-ジメチル-2-マイクロヘキサニル)-メチルアミン(TAI-998)が特にすぐれた鎮痛活性を示すことを見出した。

TAI-998については、その鎮痛作用の機作を精査し、オピエートレセプターに対するbinding作用およびモルフィン様副作用について、コデインとの比較を行った。その結果、呼吸抑制あるいは小腸輸送運動抑制などのモルフィン様作用は特にはないが、これらの鎮痛作用に協力し、コデインに匹敵する中枢性鎮痛作用を有する化合物であることを見出した。

以上のように、本論文は、TAI-998のような特徴ある化合物をつくり出すとともに、鎮痛作用の構造と活性の相関に多くの知見を加えたということで、博士論文として十分な内容であると判定します。