



Title	Synthesis and Metabolism of Some Carbon-14 Labeled Psychotropic Agents and Related Pharmaceuticals
Author(s)	西岡, 和彦
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38495">https://hdl.handle.net/11094/38495</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	にし おか かずひこ 西 岡 和彦
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 11154 号
学位授与年月日	平成6年3月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Synthesis and Metabolism of Some Carbon-14 Labeled Psychotropic Agents and Related Pharmaceuticals (向精神薬ならびに関連化合物の炭素-14による標識化および体内動態)
論文審査委員	(主査) 教授 小田 雅司
	(副査) 教授 植田 育男 教授 富岡 清

### 論文内容の要旨

医薬品の安全性確認のためには、その薬物の哺乳動物体内での挙動を明らかにすることが求められており、放射性同位元素で標識した化合物（RI標識化合物）がこのために頻用されている。RI標識化合物の合成は、使用可能な原料の制約などのため、化合物毎に新規な合成法を確立することが必要となる。本研究では、抗不安薬SM-3997、精神病治療薬SM-9018、脳代謝賦活薬SM-3163およびアルツハイマー病治療薬SM-10888の炭素-14による新規で効率的な標識化法を見い出すとともに、SM-3997の標識化合物を用い、ラットでの体内動態を明らかにした。

SM-3997の標識化においては、エキソービシクロ[2.1.1]ヘプテン-1,2-ジカルボン酸イミドおよびピリミジニルピペラジンを鍵化合物と考え、これらの標識化を検討した。その結果、エキソービシクロヘプテンジカルボン酸イミドの標識化では、エンドーイミドの熱異性化による新規なエキソーアイミド合成法を見い出し、また、ピリミジニルピペラジンの標識化ではジピリミジニル体の副生を抑える効率的な合成法を確立することに成功した。得られた鍵化合物は、順次炭素鎖を延長して目的物へ誘導し、SM-3997の新規な標識化法を見い出すことができた。同様の合成戦略を類似の構造を有するSM-9018にも適用し、本化合物の新規な標識化法を確立した。

SM-3163の標識化においては、炭素骨格(1,5-ジフェニル-1-ペンタノール)の構築、比較代謝試験を行うための光学純度の高い光学活性体の調製が問題となった。炭素骨格の構築に関しては、シアノ化カリウムを原料とする簡便で効率的な合成経路を見い出し、光学活性体の調製については、光学活性HPLCによる光学分割で、高純度の1,5-ジフェニル-1-ペンタノールが得られることを見い出した。これらの問題点の解決により、SM-3163の効率的な新規標識化法を確立することに成功した。

SM-10888の標識化では、テトラヒドロアミノアクリジン骨格を合成するため、2-アミノ-6-フルオロベンゾニトリルを鍵化合物として標識化の検討を行った。その結果、2,6-ジフルオロフェニルリチウムを放射性炭酸ガスと反応させることにより、2,6-ジフルオロ安息香酸が得られ、さらに官能基変換を行うことにより、2-アミノ-6-フルオロベンゾニトリルに変換できることを見い出した。本化合物を、ビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-オンと反応させることによりSM-10888に誘導し、新規な標識化法を確立することに成功した。

得られたSM-3997の標識体を用い、ラットにおける体内動態を検討した。その結果、本化合物は腸管より速やかに吸収され、ブチル基の開裂、水酸化などの変換を受けた後排泄されることが明らかとなり、標識化に際して予想した代謝経路の正当性、標識位置の妥当性を証明できた。

## 論文審査の結果の要旨

医薬・農業等の安全性確認のためには、その薬物の哺乳動物体内での挙動を明らかにすることが重要である。本研究は、向精神作用・向アルツハイマー病作用等を有する4種の新規薬物について、それらの体内動態を明らかにするために、特定の位置を放射性炭素-14で標識化する方法を研究し、各々の化合物の標識化法を確立し、それらの中の1種について、ラットでの詳細な体内動態を明らかにしたものである。

これらの結果は、有機化合物の標識化法の発展と向精神薬の開発に貢献するものであり、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。