薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (12) 1247-1256 (1983)

Pyridinol 誘導体の研究 (第 10 報¹⁾) 4-Acyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-
1,4-oxazine 誘導体の合成と薬理作用について²⁾

武田秀雄,* 久道周彦
東北薬科大学

Studies on Pyridinol Derivatives. X.¹⁾ Synthesis and Pharmacological Activity
of 4-Acyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine Derivatives²⁾

HIDEO TAKEDA* and KANEHIKO HISAMICHI
Tohoku College of Pharmacy, 4-4-1, Komatsushima, Sendai, 983, Japan

(Received June 17, 1983)

Twenty kinds of 4-acyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (12a—21b) were synthesized.

The following results were obtained by the preliminary investigation on the local anesthetic and the analgesic (mouse writhing test) activities of the synthesized compounds. There was little local anesthetic activity in all these compounds; there was an analgesic activity approximately equivalent to aspirin's.

Keywords—2-amino-3-hydroxypyridine; local anesthetic activity; analgesic activity; 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine; 4-acyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine

薬理活性を有する pyridinol 誘導体の検索を目的とし、著者らはこれまでに Fig. 1 に示すように誘導体 A—I を合成し、薬理活性について報告してきた。^{3a-i)} それらの中で, amide 体である誘導体 B,^{3b)} C,^{3c)} F,^{3f)} H^{3h)} 類は、対応する還元体と比較して、局所麻酔作用が弱く毒性も低いことから、これらの骨格を持つ鎮痛薬の合成には、amide 結合の存在が必要であると考えられる。そこで今回は、これまで合成した化合物が amide 結合を oxazine 環内に有していたのに対して、oxazine 環の 4 位の窒素に置換基として acyl 基を導入することで、amide 結合の位置の違いが薬理作用にどのような影響を及ぼすかを知る目的で 4-acyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine 誘導体 20 種の合成を検討した。併せて本化合物は、先に報告し好結果が得られた誘導体 E^{3e)} と同様、4 位置換基に塩基性基を持たないことから、誘導体 E^{3e)} と同様に強い鎮痛作用を期待し、局所麻酔作用と鎮痛作用を予試験的に検定した。その結果、先に報告した化合物との構造活性相関に若干の知見を得たので報告する。

合成は、Chart 1 に示すように基本となる 3,4-dihydro-2H-pyrido [3,2-*b*]-1,4-oxazine 類 (7—11) を、2-amino-3-hydroxypyridine (1) を原料とし、Niels ら⁴⁾ の方法に準じ 2—6 を合成し、7—11 を経て収率よく目的とした化合物 12a—16b および 17a—21b を得ることができた。

すなわち、1 をそれぞれ対応する α -ハロゲンカルボン酸エステルで閉環し 2—6 へ導き、さらに還元体 7—11 に誘導後、NaH の存在下タイプの異なる acylhalide を作用し、目的とした化合物 12a—16b および 17a—21b を得ることができた。得られた 12a—21b の構造は、赤外線吸収 (IR) スペクトル、プロトン核磁気共鳴 (¹H-NMR) スペクトル、質量分析 (MS) スペクトルで確認した。これらの化合物の物理恒数を Table I および II に示した。以上の方法で得られた化合物 12a—21b を塩基のまま 2% carboxy methyl cellulose sodium salt (CMC-Na) に懸濁し、それらの局所麻酔作用、鎮痛作用および急性毒性を予試験的に検定した。表面麻酔作用はモルモット角膜を用い麻酔持続時間を測定し、浸潤麻酔作用はモルモット背部皮膚を用い麻酔持続時間を測定した。鎮痛作用はマウスを用い酢酸 writhing 法で検定し抑制率で示した。50 mg/kg 投与で鎮痛作用の検定を実施した化合物は、100 mg/kg および 200 mg/kg 投与で急性毒性の検定を実施した。局所麻酔作用の検定結果を Table III に示し、鎮痛作用および急性毒性の検定結果を Table IV に示した。

これらの結果は次の通りである。

Fig. 1

A) 局所麻酔作用

1) 表面麻酔作用 化合物 14a が、対象としたコカインと同程度の麻酔持続時間を示した他は、あまり作用を認めなかった。特に化合物 17a—21b 類は 12a—16b 類と比較して、ほとんど作用を示さなかった。

2) 浸潤麻酔作用 いずれの化合物もほとんど麻酔作用を示さず、4 位置換基の違いによる差は認められなかった。

3) いずれの化合物もモルモット角膜および背部皮膚に対する催涙性や発痛性は見られなかった。

以上、局所麻酔作用の検定結果から、本化合物は先に報告している誘導体 E,^{3e)} H,^{3h)} I³ⁱ⁾ 類と同様、4 位置換基に塩基性基を持たないことから、予想されたように局所麻酔作用は減弱している。

B) 鎮痛作用

1) 2 位に methyl 基を導入した化合物は 100 mg/kg 投与で、ともに 90% 以上の抑制率を認めた。

2) 4 位置換基の違いによる明らかな差は認められなかった。

3) 先に報告し好結果が得られている amide 型誘導体 B,^{3b)} C,^{3c)} D^{3d)} と比較すると効力は減弱している。本化合物は、4 位の置換基に塩基性基を持たない誘導体 H^{3h)} と同程度の鎮痛作用を有している。

以上鎮痛作用の検定結果から、今回合成した化合物は、当初の予想に反し鎮痛作用の増強は認められなかった。また、4 位に phenyl acetyl 基を導入した化合物は、これまでに報告し高い鎮痛作用を認めている 2-phenyl-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one 類と同様の構造を oxazine 環の 4 位の置換基に有しているため、高い鎮痛作用

Chart 1

を期待したが、今回合成した化合物の中で低い抑制率を示したにすぎなかった。このことから、鎮痛作用の増強には oxazine 環内に amide 結合が存在している必要があると考えられる。

C) 急性毒性

50 mg/kg 投与で鎮痛作用を検定した化合物は、マウスを用い皮下投与による急性毒性を検討した結果、100 mg/kg および 200 mg/kg 投与で死亡例は認められなかった。

実 験 の 部

融点は柳本微量融点測定装置を用い、キャピラリー法にて測定し未補正。IR は島津 IR-430 型、MS は日立 RMU-6MG 型を用いて測定した。¹H-NMR は JNM-FX60 型を使用。溶媒として CDCl₃ を用い、内部基準物質として tetramethylsilane を用いて測定した。Singlet は s, doublet は d, double doublet は dd, triplet は t, quartet は q, multiplet は m と略した。

合成

中間体である化合物 2—6 および 7—11 の合成は、Niels ら⁴⁾ の方法で合成を実施した。

4-Acetyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine (12a), 4-Benzoyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine (12b) の合成 7 の 1.36 g (0.01 mol) に無水 toluene 8 ml を加え、60°C 加熱攪拌下に sodium hydride (abt. 60% in oil) 0.40 g を加え、水素の発生が止んだ後、12a は acetyl chloride 0.79 g (0.01 mol) を、12b は benzoyl chloride 1.40 g (0.01 mol) を加え 45°C、2h 加温攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をそれぞれ下記の solvent system で薄層クロマトグラフィー (TLC) で展開した。12a (CHCl₃:MeOH=15:1)、12b (CHCl₃:MeOH=20:1)。R_f=0.80 (12a), R_f=0.44 (12b) の Dragendorff 試液呈色部をシリカゲル (SiO₂) カラムクロマトグラフィーで分離精製し、目的物である 12a を橙赤色結晶性化合物、12b を白色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1665 (-CON<), 1600, 1580 (aromatic >C=C<, >C=N-), 1260 (Ar-O-R)。得られた 12a,b の物理恒数は Table I に示した。

4-Acetyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine (13a), 4-Benzoyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine (13b) の合成 8 の 1.50 g (0.01 mol) に無水 toluene 8 ml を加え、それぞれ化合物 12a,b

14b	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	126–128	51	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	C 71.62 H 6.01 N 10.44	71.87 6.00 10.32	268 (M ⁺)	1.49 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -) 3.89 (2H, s, -NCH ₂ C(CH ₃) ₂ -) 6.89 (1H, dd, H ₇) 7.19 (1H, dd, H ₈) 7.40 (5H, m, C ₆ H ₅) 7.59 (1H, dd, H ₆)
15a	C ₂ H ₅	H	CH ₃	105–107 (HCl)	67	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	C 64.06 H 6.84 N 13.58	63.94 6.90 13.53	206 (M ⁺)	1.18 (3H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 1.65 (2H, q, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 2.60 (3H, s, -COCH ₃) 3.25 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)-) 4.20 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.99 (1H, dd, H ₇) 7.22 (1H, dd, H ₈) 7.95 (1H, dd, H ₆)
15b	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	119–120	45	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	C 71.62 H 6.01 N 10.44	71.51 6.10 10.48	268 (M ⁺)	1.12 (3H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 1.62 (2H, q, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 3.52 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)-) 4.40 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.88 (1H, dd, H ₇) 7.21 (1H, dd, H ₈) 7.30 (5H, C ₆ H ₅) 7.56 (1H, dd, H ₆)
16a	C ₆ H ₅	H	CH ₃	81–82	55	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	C 70.85 H 5.55 N 11.02	71.01 5.57 10.94	254 (M ⁺)	2.60 (3H, s, -COCH ₃) 3.35 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ H ₅)-) 4.98 (1H, m, -OCH(CH ₂ H ₅)CH ₂ -) 7.05 (1H, dd, H ₇) 7.35 (1H, dd, H ₈) 7.40 (5H, s, -OCH(CH ₂ H ₅)CH ₂ -) 8.02 (1H, dd, H ₆)
16b	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	146–147	36	C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₂	C 75.93 H 5.10 N 8.86	75.78 5.17 8.84	316 (M ⁺)	3.51 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ H ₅)-) 5.09 (1H, m, -OCH(CH ₂ H ₅)CH ₂ -) 6.99 (1H, dd, H ₇) 7.20–7.40 (11H, m, -OCH(CH ₂ H ₅)CH ₂ -, -COC ₆ H ₅ , H ₈) 7.93 (1H, dd, H ₆)

a) As the free base.

TABLE II.

Compd. No.	R	R'	R''	mp (°C)	Yield (%)	Formula ^{a)}	Analysis (%) ^{a)}		MS ^{b)} (m/e)	¹ H-NMR (CDCl ₃) (ppm)
17a	H	H	CH ₃	135—137 (HCl)	68	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₂	C 62.48 H 6.29 N 14.58	62.53 6.32 14.46	192 (M ⁺)	1.19 (3H, t, -COCH ₂ CH ₃) 3.05 (2H, q, -COCH ₂ CH ₃) 4.17 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ N<) 6.99 (1H, dd, H ₇) 7.22 (1H, dd, H ₈) 7.96 (1H, dd, H ₈) 4.13 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ N<) 4.44 (2H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 7.01 (1H, dd, H ₇) 7.21 (1H, dd, H ₈) 7.23 (5H, s, C ₆ H ₅) 8.01 (1H, dd, H ₈)
17b	H	H	C ₆ H ₅	81—82	71	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₂	C 70.85 H 5.55 N 11.02	70.72 5.61 11.07	254 (M ⁺)	1.19 (3H, t, -COCH ₂ CH ₃) 3.05 (2H, q, -COCH ₂ CH ₃) 4.17 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ N<) 6.99 (1H, dd, H ₇) 7.22 (1H, dd, H ₈) 7.96 (1H, dd, H ₈) 4.13 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ N<) 4.44 (2H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 7.01 (1H, dd, H ₇) 7.21 (1H, dd, H ₈) 7.23 (5H, s, C ₆ H ₅) 8.01 (1H, dd, H ₈)
18a	CH ₃	H	CH ₃	60—61	63	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O ₂	C 64.06 H 6.84 N 13.58	63.99 6.80 13.55	206 (M ⁺)	1.19 (3H, t, -COCH ₂ CH ₃) 3.05 (2H, q, -COCH ₂ CH ₃) 4.17 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ N<) 6.99 (1H, dd, H ₇) 7.22 (1H, dd, H ₈) 7.96 (1H, dd, H ₈) 4.13 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ N<) 4.44 (2H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 7.01 (1H, dd, H ₇) 7.21 (1H, dd, H ₈) 7.23 (5H, s, C ₆ H ₅) 8.01 (1H, dd, H ₈)
18b	CH ₃	H	C ₆ H ₅	68—70	75	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	C 71.62 H 6.01 N 10.44	71.61 5.99 10.44	268 (M ⁺)	1.32 (3H, d, -OCH(CH ₃)CH ₂ -) 3.19 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₃)-) 4.41 (1H, m, -OCH(CH ₃)CH ₂ -) 4.45 (2H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 6.99 (1H, dd, H ₇) 7.18 (1H, dd, H ₈) 7.22 (5H, s, C ₆ H ₅) 8.00 (1H, dd, H ₈)
19a	CH ₃	CH ₃	CH ₃	77—79 (HCl)	70	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	C 65.43 H 7.32 N 12.72	65.38 7.36 12.78	220 (M ⁺)	1.20 (3H, t, -COCH ₂ CH ₃) 1.33 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -) 3.08 (2H, q, -COCH ₂ CH ₃) 3.85 (2H, s, -NCH ₂ C(CH ₃) ₂ -) 6.96 (1H, dd, H ₇) 7.19 (1H, dd, H ₈) 7.95 (1H, dd, H ₈)

19b	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	91—93	64	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	C 72.32 N 6.43 N 9.92	72.31 6.46 9.89	282 (M ⁺)	1.22 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -) 3.83 (2H, s, -NCH ₂ C(CH ₃) ₂ -) 4.50 (2H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 6.98 (1H, dd, H ₇) 7.18 (1H, dd, H ₈) 7.22 (5H, s, C ₆ H ₅) 8.01 (1H, dd, H ₆)
	C ₂ H ₅	H	CH ₃	120—123 (HCl)	59	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂	C 65.43 H 7.32 N 12.72	65.47 7.33 12.70	220 (M ⁺)	1.07 (3H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 1.19 (3H, t, -COCH ₂ CH ₃) 1.65 (2H, q, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 3.00 (2H, q, -COCH ₂ CH ₃) 3.24 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)-) 4.00 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.98 (1H, dd, H ₇) 7.22 (1H, dd, H ₈) 7.94 (1H, dd, H ₆)
	C ₂ H ₅	H	C ₆ H ₅	130—131	65	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂	C 72.32 W 6.43 N 9.92	72.38 6.41 9.95	282 (M ⁺)	1.02 (3H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 1.57 (2H, q, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 3.37 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)-) 3.92 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 4.45 (2H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 6.98 (1H, dd, H ₇) 7.18 (1H, dd, H ₈) 7.22 (5H, s, C ₆ H ₅) 7.99 (1H, dd, H ₆)
	C ₆ H ₅	H	CH ₃	96—97	56	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂	C 71.62 H 6.01 N 10.44	71.57 5.98 10.46	268 (M ⁺)	1.15 (3H, t, -COCH ₂ CH ₃) 3.03 (2H, q, -COCH ₂ CH ₃) 3.40 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)-) 5.06 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 7.05 (1H, dd, H ₇) 7.35 (1H, dd, H ₈) 7.39 (5H, s, -OCH(C ₆ H ₅)CH ₂ -) 8.01 (1H, dd, H ₆)
	C ₆ H ₅	H	C ₆ H ₅	90—92	62	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₂	C 76.34 H 5.49 N 8.48	76.40 5.43 8.50	330 (M ⁺)	3.43 (2H, dd, -NCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)-) 4.48 (2H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 5.05 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 7.05 (1H, dd, H ₇) 7.23 (5H, s, -COCH ₂ C ₆ H ₅) 7.34 (1H, dd, H ₈) 7.38 (5H, s, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 8.01 (1H, dd, H ₆)

a) As the free base.

TABLE III. Local Anesthetic Properties of Synthesized Substances

Compd. No.	Duration of anesthesia (min)		Compd. No.	Duration of anesthesia (min)	
	Surface anesthesia on guinea pig eye cornea (1%)	Infiltration anesthesia on guinea pig skin (1%)		Surface anesthesia on guinea pig eye cornea (1%)	Infiltration anesthesia on guinea pig skin (1%)
Cocaine	16	—	Cocaine	16	—
Lidocaine	—	60	Lidocaine	—	60
12a	0	0	17a	0	0
12b	6	1	17b	3	0
13a	0	1	18a	0	2
13b	5	0	18b	0	0
14a	16	0	19a	0	1
14b	4	0	19b	0	0
15a	7	4	20a	0	2
15b	2	0	20b	2	0
16a	0	0	21a	0	0
16b	3	0	21b	0	0

TABLE IV. Analgesic Activity and Acute Toxicity of Synthesized Substances

Compd. No.	Analgesic activity ^{a)} (mice, <i>s.c.</i>)		Acute toxicity ^{b)} (mice, <i>s.c.</i>)	
	100 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Aspirin	74.2		0/5	0/5
12a	93.6	85.5	0/5	0/5
12b	63.5			
13a	90.0	75.4	0/5	0/5
13b	94.5	65.5	0/5	0/5
14a	83.6			
14b	68.2			
15a	91.8	62.7	0/5	0/5
15b	77.3			
16a	64.5			
16b	63.6			
17a	60.0			
17b	61.8			
18a	80.9			
18b	90.0	76.4	0/5	0/5
19a	77.3			
19b	71.8			
20a	93.6	70.9	0/5	0/5
20b	77.3			
21a	72.7			
21b	75.3			

a) Inhibition (%) of writhing induced by 0.7% acetic acid.

b) Died number/tested number.

の合成と同様に反応した後、**13a**は TLC ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$) で展開し、 $R_f = 0.82$ の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、**13a**を白色結晶性化合物として得た。**13b**は MeOH で再結晶を行い、**13b**を白色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1665 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{R}$). 得られた **13a,b**の物理恒数は Table I に示した。

4-Acetyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (14a), 4-Benzoyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (14b) の合成 9 の 1.64 g (0.01 mol) に無水 toluene 10 ml を加え、それぞれ化合物 12a, b と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。14a ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$), 14b ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 30 : 1$). $R_f = 0.60$ (14a), $R_f = 0.79$ (14b) の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、14a を黄色油状物質、14b を白色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1665 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 (Ar-O-R). 得られた 13a, b の物理恒数は Table I に示した。

4-Acetyl-2-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (15a), 4-Benzoyl-2-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (15b) の合成 10 の 1.64 g (0.01 mol) に無水 toluene 10 ml を加え、それぞれ化合物 12a, b と同様に反応した後、15a は TLC ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$) で展開し、 $R_f = 0.47$ の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、15a を黄色油状物質として得た。15b は、MeOH で再結晶を行い、15b を白色結晶性物質として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1665 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 (Ar-O-R). 得られた 15a, b の物理恒数を Table I に示した。

4-Acetyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (16a), 4-Benzoyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (16b) の合成 11 の 2.12 g (0.01 mol) に無水 toluene 10 ml を加え、それぞれ化合物 12a, b と同様に反応した後、16a は TLC ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$) で展開し、 $R_f = 0.65$ の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、16a を白色結晶性化合物として得た。16b は MeOH で再結晶を行い、16b を黄色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1665 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 (Ar-O-R). 得られた 16a, b の物理恒数は Table I に示した。

4-Propionyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (17a), 4-Phenylacetyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (17b) の合成 7 の 1.36 g (0.01 mol) に無水 toluene 8 ml を加え、 60°C 加温攪拌下に sodium hydride (abt. 60% in oil) 0.40 g を加え、水素の発生が止んだ後、17a は propionyl chloride 0.93 g (0.01 mol), 17b は phenylacetyl chloride 1.55 g (0.01 mol) を加え、 50°C , 2h 加温攪拌した後、減圧濃縮した。残渣をそれぞれ下記の solvent system で TLC 展開した。17a ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$), 17b ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 50 : 1$). $R_f = 0.77$ (17a), $R_f = 0.70$ (17b) の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、17a を黄色油状物質、17b を白色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1675 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 (Ar-O-R). 得られた 17a, b の物理恒数は Table II に示した。

4-Propionyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (18a), 4-Phenylacetyl-2-methyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (18b) の合成 8 の 1.50 g (0.01 mol) に無水 toluene 8 ml を加え、それぞれ化合物 17a, b と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。18a ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$), 18b ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 50 : 1$). $R_f = 0.67$ (18a), $R_f = 0.74$ (18b) の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、18a を淡黄色結晶性化合物、18b を白色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$: 1670 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 (Ar-O-R). 得られた 18a, b の物理恒数は Table II に示した。

4-Propionyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (19a), 4-Phenylacetyl-2,2-dimethyl-3,4-dihydro-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (19b) の合成 9 の 1.64 g (0.01 mol) に無水 toluene 10 ml を加え、それぞれ化合物 17a, b と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。19a ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$), 19b ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 50 : 1$). $R_f = 0.65$ (19a), $R_f = 0.93$ (19b) の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、19a を黄色油状物質、19b を淡黄色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1670 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 (Ar-O-R). 得られた 19a, b の物理恒数を Table II に示した。

4-Propionyl-2-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (20a), 4-Phenylacetyl-2-ethyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (20b) の合成 10 の 1.64 g (0.01 mol) に無水 toluene 10 ml を加え、それぞれ化合物 17a, b の合成と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。20a ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 22 : 1$), 20b ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 50 : 1$). $R_f = 0.71$ (20a), $R_f = 0.48$ (20b) の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し、20a を黄色油状物質、20b を白色結晶性化合物として得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}} \text{ cm}^{-1}$: 1670 ($-\text{CON}<$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}<$, $>\text{C}=\text{N}<$), 1260 (Ar-O-R). 得られた 20a, b の物理恒数は Table II に示した。

4-Propionyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (21a), 4-Phenylacetyl-2-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (21b) の合成 11 の 2.12 g (0.01 mol) に無水 toluene 10 ml を加え、それぞれ化合物 17a, b の合成と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。21a ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 20 : 1$),

21b ($\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} = 50 : 1$). $R_f = 0.63$ (**21a**), $R_f = 0.58$ (**21b**) の Dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで分離精製し, **21a** を黄色結晶性化合物, **21b** を淡黄色結晶性化合物として得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1670 ($-\text{CON}-$), 1600, 1580 (aromatic $>\text{C}=\text{C}-$, $>\text{C}=\text{N}-$), 1260 ($\text{Ar}-\text{O}-\text{R}$). 得られた **21a, b** の物理恒数は Table II に示した.

薬理試験

A) 局所麻酔作用 実験には体重 250—300 g の雄性モルモットを用い, 角膜について表面麻酔作用を, 前夜除毛した背部皮膚について浸潤麻酔作用の麻酔持続時間を測定した. 1 検体あたり 2 回測定し, その平均を求めた. 被検薬物は塩基のまますべて 2% CMC-Na に懸濁し pH 6.5 に調整した.

1) 表面麻酔作用——モルモットのまつ毛を切り, 刺激毛 (家兎ヒゲ, 長さ 3 cm) を角膜に直角に押しあて軽く刺激し, 正常な瞬目反応が起こることを確認した後, 結膜嚢に被検薬物 1% 溶液 0.2 ml を滴下した. 次に 1 min 作用した後, 薬液を十分にしぼり出し, 約 1.0 g の加圧刺激で角膜を刺激し, 瞬目反応の消失をもって麻酔の判定基準とし, 麻酔持続時間を測定した.

2) 浸潤麻酔作用——実験前夜に背部を除毛したモルモットの背部皮膚を, 1/2 注射針のマンドリン線で刺激し, 正常な攣縮反応が起こることを確認の後, 背部皮膚にツベルクリン用注射筒で 1% 被検薬物 0.2 ml を皮内注入した. 1 min 毎にマンドリン線で注入部位に一定強度の刺激を与えて攣縮反応の有無をもって麻酔の判定基準とし, 麻酔持続時間を測定した.

B) 鎮痛作用 実験には体重 18—25 g の ddY 系雄性マウス (1 群 10 匹) を用い, 0.7% 酢酸 10 ml/kg を腹腔内投与した際に見られる特有の苦悶反応 (writhing syndrome) に対する検体の抑制率を指標として検討した. 気温 19—20°C の室内で被検薬物を皮下投与し, 30 min 後 0.7% 酢酸 10 ml/kg を腹腔内投与し, 10 min 後から 10 min 間について writhing 回数を数えて平均を出し, 生理食塩水投与時の平均 writhing 回数 22 回を対照値として, 個々の化合物の抑制率を算出し, パーセントで示した.

C) 急性毒性 体重 18—25 g の ddY 系雄性マウス 5 匹を用い, 100 mg/kg および 200 mg/kg 皮下投与後, 48 h における死亡率を観測した.

謝辞 本研究に当たり, 元素分析をして頂いた東北大学中央分析室の諸氏, ならびに MS スペクトルを測定して頂いた東北薬科大学 鈴木稠徳講師に深謝します.

引用文献および注

- 1) 第 9 報, 武田秀雄, 室賀慎二, 藤田浩毅, 久道周彦, 鈴木稠徳, 薬誌, **103**, 857 (1983).
- 2) 日本薬学会第 103 年会で発表, 東京, 1983 年 4 月.
- 3) a) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 久道周彦, 東北薬科大学研究年報, **28**, 63 (1981); b) 武田秀雄, 鈴木稠徳, 久道周彦, 薬誌, **103**, 143 (1983); c) 武田秀雄, 久道周彦, *ibid.*, **103**, 153 (1983); d) 武田秀雄, 久道周彦, 藤田浩毅, 室賀慎二, 鈴木稠徳, *ibid.*, **103**, 497 (1983); e) 武田秀雄, 鈴木稠徳, 久道周彦, 東北薬科大学研究年報, **29**, 63 (1983); f) 武田秀雄, 藤田浩毅, 室賀慎二, 鈴木稠徳, 久道周彦, 薬誌, **103**, 825 (1983); g) 武田秀雄, 室賀慎二, 藤田浩毅, 久道周彦, 鈴木稠徳, *ibid.*, **103**, 835 (1983); h) 武田秀雄, 藤田浩毅, 室賀慎二, 鈴木稠徳, 久道周彦, *ibid.*, **103**, 849 (1983); i) 武田秀雄, 室賀慎二, 藤田浩毅, 久道周彦, 鈴木稠徳, *ibid.*, **103**, 857 (1983).
- 4) C. K. Niels, H. Henning, O. Gert, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 2322 (1969).