薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (2) 143—152 (1983)

Pyridinol 誘導体の研究 (第 2 報¹⁾) 2*H*-Pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one 誘導体の合成と薬理作用について²⁾ その 1

武田秀雄,* 鈴木稠徳, 久道周彦
東北薬科大学

Studies on Pyridinol Derivatives. II.¹⁾ Synthesis and Pharmacological Activity of 2*H*-Pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one Derivatives.²⁾ (1)

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

(Received June 23, 1982)

Twenty kinds of derivatives of 2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one (8a—12d) having β -dialkylaminoethyl groups were synthesized by the ring closure of 2-amino-3-hydroxypyridine (1) with α -halogeno acid ester in the presence of sodium hydride in DMF.

The following results were obtained from the preliminary investigation on the local anesthetic and the analgesic activities (mouse writhing test) of these synthesized compounds. It was proved that the duration time of the local anesthetic activities of almost all these compounds is inferior to that of cocaine or lidocaine, but the duration of these activities, in quite few cases, superior to that of cocaine or lidocaine; the analgesic action of some of them are approximately equivalent to that of pyrabital.

Keywords—analgesic activity; anesthetic activity; 2-amino-3-hydroxypyridine; 2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one; 4-(2-dialkylaminoethyl)-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one

著者らは先に *o*-aminophenyl glycidyl ether を *sec*-amine で開裂した 1-(*o*-aminophenoxy)-3-dialkylamino-2-propanol 類の amino 基と水酸基または水酸基を置換したハロゲンとの間で閉環縮合を試み, benzo-1,4-oxazine 誘導体を合成し, それらの薬理活性について報告した³⁾が, 今回は phenyl 基を pyridyl 基に置換した 2*H*-

NR₂ = a : dimethylamino, b : diethylamino, c : morpholino, d : piperidino

Chart 1

TABLE I. 4-(2-Dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3-one Derivatives (8a—12d)^{a)}

Compd. No.	R	R'	NR ₂	mp (°C) (2HCl)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) ^{b)} Calcd Found	MS (m/e)	PMR (ppm)
8a	H	H	Dimethylamino	204—208	68	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₂	C 59.71 59.97 H 6.83 6.65 N 18.99 18.78	211 (M ⁺)	2.31 (6H, s, -CH ₃ N(CH ₃) ₂) 2.59 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.27 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.66 (2H, s, -OCH ₂ C=O) 6.84 (1H, dd, H ₅) 7.20 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)
8b	H	H	Diethylamino	175—178	71	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	C 62.62 62.40 H 7.68 7.81 N 16.86 17.00	249 (M ⁺)	1.03 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 2.61 (6H, m, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 4.27 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.65 (2H, s, -OCH ₂ C=O) 6.90 (1H, dd, H ₅) 7.22 (1H, dd, H ₄) 8.05 (1H, dd, H ₆)
8c	H	H	Morpholino	69—70 (base)	75	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₃	C 59.30 59.12 H 6.51 6.67 N 15.96 16.11	263 (M ⁺)	2.58 (6H, m, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.64 (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -) 4.30 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.66 (2H, s, -OCH ₂ C=O) 6.95 (1H, dd, H ₅) 7.24 (1H, dd, H ₄) 7.99 (1H, dd, H ₆)
8d	H	H	Piperidino	159—163	56	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	C 64.34 64.62 H 7.33 7.15 N 16.08 15.91	261 (M ⁺)	1.47 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) 2.68 (6H, m, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 4.44 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.67 (2H, s, -OCH ₂ C=O) 6.90 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H ₄) 7.99 (1H, dd, H ₆)
9a	CH ₃	H	Dimethylamino	176—179	58	C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O ₂	C 61.25 61.03 H 7.28 7.35 N 17.86 17.83	235 (M ⁺)	1.57 (3H, d, -OCH(CH ₃)C=O) 2.31 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.57 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.28 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.69 (1H, q, -OCH(CH ₃)C=O) 6.90 (1H, dd, H ₅)

9b	CH ₃	H	Diethylamino	123—125	69	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	C 63.85 H 8.04 N 15.96	64.11 7.97 15.89	263 (M ⁺)		7.22 (1H, dd, H ₄) 8.01 (1H, dd, H ₆) 1.02 (6H, t, -N(CH ₃ CH ₃) ₂) 1.57 (3H, d, -OCH(CH ₃)C=O) 2.60 (6H, m, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 4.25 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.67 (1H, q, -OCH(CH ₃)C=O) 6.89 (1H, dd, H ₅) 7.22 (1H, dd, H ₄) 8.01 (1H, dd, H ₆)
											1.57 (3H, d, -OCH(CH ₃)C=O) 2.61 (6H, m, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.65 (4H, t, (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -) 4.24 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.68 (1H, q, -OCH(CH ₃)C=O) 6.90 (1H, dd, H ₅) 7.23 (1H, dd, H ₄) 7.98 (1H, dd, H ₆)
9c	CH ₃	H	Morpholino	185—188	51	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₃	C 60.63 H 6.91 N 15.15	60.41 7.02 15.13	277 (M ⁺)		1.47 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) 1.57 (3H, d, -OCH(CH ₃)C=O) 2.52 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 4.30 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.68 (1H, q, -OCH(CH ₃)C=O) 6.89 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)
											1.51 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ C=O) 2.32 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.56 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.25 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.91 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)
9d	CH ₃	H	Piperidino	165—168	57	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	C 65.43 H 7.69 N 15.26	65.28 7.78 15.31	275 (M ⁺)		1.04 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.51 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ C=O) 2.60 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 4.18 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.87 (1H, dd, H ₅) 7.20 (1H, dd, H ₄)
											1.51 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ C=O) 2.32 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.56 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.25 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.91 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)
10a	CH ₃	CH ₃	Dimethylamino	178—181	61	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	C 62.62 H 7.68 N 16.86	62.81 7.73 16.69	249 (M ⁺)		1.51 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ C=O) 2.32 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.56 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.25 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.91 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)
											1.04 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.51 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ C=O) 2.60 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 4.18 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.87 (1H, dd, H ₅) 7.20 (1H, dd, H ₄)
10b	CH ₃	CH ₃	Diethylamino	111—113	78	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	C 64.95 H 8.36 N 15.15	65.08 8.29 15.13	277 (M ⁺)		1.04 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.51 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ C=O) 2.60 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 4.18 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.87 (1H, dd, H ₅) 7.20 (1H, dd, H ₄)
											1.51 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ C=O) 2.32 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.56 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.25 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.91 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)

Compd. No.	R	R'	NR ₂	mp (°C) (2HCl)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) ^{b)} Calcd Found	MS (<i>m/e</i>)	PMR (ppm)
10c	CH ₃	CH ₃	Morpholino	99—100 (base)	66	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	C 61.84 H 7.27 N 14.42	61.62 7.29 14.53	7.99 (1H, dd, H ₆) 1.52 (6H, s, -OC(CH ₃) ₃ C=O) 2.54 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.65 (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -) 4.29 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.90 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H) 7.98 (1H, dd, H ₆)
10d	CH ₃	CH ₃	Piperidino	89—90 (base)	57	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	C 66.41 H 8.01 N 14.52	66.33 8.23 14.58	289 (M ⁺) 1.47 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) 1.52 (6H, s, -OC(CH ₃) ₃ C=O) 2.52 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 4.28 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 6.89 (1H, dd, H ₅) 7.20 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)
11a	C ₂ H ₅	H	Dimethylamino	96—98	51	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	C 62.62 H 7.68 N 16.86	62.48 7.81 16.83	249 (M ⁺) 1.06 (3H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O) 1.91 (2H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O) 2.31 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.56 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.27 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.54 (1H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O) 6.90 (1H, dd, H ₅) 7.21 (1H, dd, H ₄) 8.00 (1H, dd, H ₆)
11b	C ₂ H ₅	H	Diethylamino	144—146	65	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	C 64.95 H 8.36 N 15.15	65.13 8.41 15.08	277 (M ⁺) 1.03 (9H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.92 (2H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O) 2.60 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 4.25 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<) 4.54 (1H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O) 6.89 (1H, dd, H ₅) 7.20 (1H, dd, H ₄) 7.98 (1H, dd, H ₆)
11c	C ₂ H ₅	H	Morpholino	124—128	61	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	C 61.84 61.61	61.61	291 (M ⁺) 1.07 (3H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O)

11d	C_6H_5	H	Piperidino	137—138	52	$C_{16}H_{23}N_3O_2$	C 66.41 H 8.01 N 14.52	66.60 7.93 14.59	289 (M ⁺)		1. 90 (2H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O)
											2. 55 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂)
											3. 60 (4H, m, -CH ₂ OCH ₂ -)
											4. 30 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<)
12a	C_6H_5	H	Dimethylamino	199—203	61	$C_{17}H_{19}N_3O_2$	C 68.66 H 6.44 N 14.13	68.41 6.51 14.16	297 (M ⁺)		4. 49 (1H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O)
											6. 86 (1H, dd, H ₅)
											7. 19 (1H, dd, H ₄)
											7. 92 (1H, dd, H ₆)
12b	C_6H_5	H	Diethylamino	56—58 (base)	66	$C_{19}H_{23}N_3O_2$	C 70.13 H 7.12 N 12.91	69.99 7.15 12.91	325 (M ⁺)		1. 05 (3H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O)
											1. 47 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -)
											1. 91 (2H, m, -OCH(CH ₂ C ₆ H ₅)C=O)
											2. 52 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂)
12c	C_6H_5	H	Morpholino	66—67 (base)	73	$C_{19}H_{21}N_3O_3$	C 67.24 H 6.24 N 12.38	67.36 6.31 12.32	339 (M ⁺)		4. 27 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<)
											4. 52 (1H, t, -OCH(CH ₂ CH ₃)C=O)
											6. 90 (1H, dd, H ₅)
											7. 20 (1H, dd, H ₄)
12b	C_6H_5	H	Diethylamino	56—58 (base)	66	$C_{19}H_{23}N_3O_2$	C 70.13 H 7.12 N 12.91	69.99 7.15 12.91	325 (M ⁺)		7. 97 (1H, dd, H ₆)
											2. 32 (6H, s, -N(CH ₃) ₂)
											2. 62 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<)
											4. 35 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<)
12c	C_6H_5	H	Morpholino	66—67 (base)	73	$C_{19}H_{21}N_3O_3$	C 67.24 H 6.24 N 12.38	67.36 6.31 12.32	339 (M ⁺)		5. 75 (1H, s, -OCH(C ₆ H ₅)C=O)
											6. 89 (1H, dd, H ₅)
											6. 89 (1H, dd, H ₅)
											7. 23 (1H, dd, H ₄)
12b	C_6H_5	H	Diethylamino	56—58 (base)	66	$C_{19}H_{23}N_3O_2$	C 70.13 H 7.12 N 12.91	69.99 7.15 12.91	325 (M ⁺)		7. 35 (5H, s, C ₆ H ₅)
											7. 99 (1H, dd, H ₆)
											1. 02 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂)
											2. 62 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂)
12c	C_6H_5	H	Morpholino	66—67 (base)	73	$C_{19}H_{21}N_3O_3$	C 67.24 H 6.24 N 12.38	67.36 6.31 12.32	339 (M ⁺)		4. 32 (2H, t, -CH ₂ CH ₂ N<)
											5. 73 (1H, s, -CH(C ₆ H ₅)C=O)
											6. 88 (1H, dd, H ₅)
											7. 20 (1H, dd, H ₄)
12b	C_6H_5	H	Diethylamino	56—58 (base)	66	$C_{19}H_{23}N_3O_2$	C 70.13 H 7.12 N 12.91	69.99 7.15 12.91	325 (M ⁺)		7. 35 (5H, s, C ₆ H ₅)
											7. 99 (1H, dd, H ₆)
											2. 58 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂)
											3. 63 (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -)
12c	C_6H_5	H	Morpholino	66—67 (base)	73	$C_{19}H_{21}N_3O_3$	C 67.24 H 6.24 N 12.38	67.36 6.31 12.32	339 (M ⁺)		4. 43 (2H, dt, -CH ₂ CH ₂ N<)
											5. 75 (1H, s, -OCH(C ₆ H ₅)C=O)
											6. 89 (1H, dd, H ₅)
											7. 26 (1H, dd, H ₄)

Compd. No.	R	R'	NR ₂	mp (°C) (2HCl)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) ^{b)} Calcd Found	MS (<i>m/e</i>)	PMR (ppm)
12d	C ₆ H ₅	H	Piperidino	65—66 (base)	71	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂	C 71.19 H 6.87 N 12.45	71.06 6.95 12.38	7.36 (5H, s, C ₆ H ₅) 7.97 (1H, dd, H ₆) 1.46 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) 2.57 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 4.35 (2H, dt, -CH ₂ CH ₂ N<) 5.74 (1H, s, -OCH(C ₆ H ₅)C=O) 6.89 (1H, dd, H ₅) 7.26 (1H, dd, H ₄) 7.36 (5H, s, C ₆ H ₅) 7.89 (1H, dd, H ₆)

pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one (8a—12d) 類が、先に報告した化合物と、薬理活性にどのような構造活性相関を有するかを知る目的で本研究を企画し、合成を検討するとともに、得られた化合物の局所麻酔作用と鎮痛作用を予試験的に検定し、構造活性相関に若干の知見を得たので報告する。

これまで著者らは 2-amino-3-(3-dialkylamino-2-hydroxy-1-propoxy)pyridine 類の閉環反応から、3-dialkylaminomethyl-3,4-dihydro-2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine 誘導体の合成を検討したが、これらの反応は全般に低収率で、種々の反応条件下でも、収率を高めることができなかった。そこで Chart 1 に示す通り、基本骨格である 2*H*-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one (2—6) を Niels ら⁴⁾の方法に準じて 2-amino-3-hydroxypyridine (1) から合成した。また別法として、はじめ 1 を β -dimethylaminoethyl chloride と反応させることにより 7 に導き、さらに 7 を ethyl bromoacetate との縮合反応により 8a に導く方法も合わせて検討した。

1 を NaH の存在下、それぞれ対応する α -ハロゲンカルボン酸エステルと閉環して 2—6 へ導き、次いで NaH 存在下、 β -dialkylaminoethyl chloride と縮合させ、好収率で 8a—12d 20 種を得ることができた。別法として、 K_2CO_3 存在下 1 と β -dimethylaminoethyl chloride の作用により 7 を得、7 を ethyl bromoacetate で閉環し 8a へ導く方法も検討したが、1 から 7 への反応過程の収率が低かった。8a—12d の赤外吸収 (IR) スペクトルは 1685 cm^{-1} に酸アミド、 1600 cm^{-1} に pyridine 環、 1245 cm^{-1} に芳香族エーテル結合の吸収を認め、質量 (MS) スペクトルでも、それぞれ対応する分子イオンピークを認めた。これらの化合物の物理恒数、および、プロトン核磁気共鳴 (PMR) スペクトルを Table I に示した。

以上の方法で得られた新化合物 8a—12d 20 種の塩酸塩について、局所麻酔作用および鎮痛効力と中間体 2—6 の局所麻酔作用を予試験的に検定を行った。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。鎮痛効力は、マウスを用い酢酸 writhing 法で検定し、抑制率で示した。局所麻酔作用の検定結果は Table II に示した。また鎮痛作用の検定結果は Table III に示したが、25 mg/kg 投与で鎮痛効力の検定を行った化合物について、マウスを用い急性毒性の検定を行い、その結果も Table III に示した。

これらの結果は次の通りである。

局所麻酔作用

(1) 先に報告している benzo-1,4-oxazine 誘導体³⁾および 3-(3-dialkylamino-2-hydroxy-1-propoxy)pyridine

TABLE II. 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	—			
Lidocaine	—	60			
2	36	36	10a	0	50
3	2	8	10b	25	8
4	16	12	10c	15	2
5	9	19	10d	0	20
6	0	0	11a	0	56
8a	0	35	11b	12	64
8b	0	39	11c	0	8
8c	0	0	11d	0	8
8d	0	5	12a	50	5
9a	0	40	12b	58	50
9b	30	36	12c	7	5
9c	0	8	12d	17	21
9d	0	32			

TABLE III. Analgesic Activity and Acute Toxicity of Synthesized Substances

Compd. No.	Analgesic activity ^{a)} (mice, s.c.)				Acute toxicity ^{b)} (mice, s.c.)	
	100mg/kg	50mg/kg	25mg/kg	12.5mg/kg	200mg/kg	400mg/kg
Pyrabital	100					
8a	0					
8b	58					
8c	91	69.1				
8d	30					
9a	54.5					
9b	99.1	96.4	78.2		0/5	0/5
9c	1					
9d	0					
10a	1					
10b	74	58.2				
10c	53.6					
10d	96.4	91.8	89.1		0/5	0/5
11a	0					
11b	2.7					
11c	56.4					
11d	0					
12a		100	85.5	82.7	0/5	1/5
12b		96.4	87.3	82.7	0/5	0/5
12c	91.8	76.4				
12d		100	98.2	67.2	0/5	0/5

a) Inhibition (%) of writhing induced by 0.6% acetic acie.

b) Died number/ tested number.

誘導体¹⁾と比較すると、8a—12d は平均すると麻酔持続時間の短縮が認められた。

(2) 8a—12d の局所麻酔作用は全般に浸潤麻酔作用の方が平均して麻酔持続時間がより長いことを認めた。

(3) 表面麻酔作用は、4位の塩基性基として diethylamino 基を持つ化合物が平均して麻酔持続時間がより長く、浸潤麻酔作用では dimethylamino 基、diethylamino 基を有する化合物が平均に麻酔持続時間が長かった。

(4) 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、発痛性などは見られなかった。

鎮痛作用

(1) Benzo-1,4-oxazine 誘導体,³⁾ 3-(3-dialkylamino-2-hydroxy-1-propoxy)pyridine 誘導体¹⁾と比較すると、2位に phenyl 基を有する 12a—d に相対的に効力の増強が認められた以外は、同程度か平均して効力の減少が認められた。

(2) 2位に phenyl 基、4位の塩基性基として diethylamino 基を有する化合物 12b に平均して効力の増強が見られた。

なおその他の薬理作用は現在検討中である。

急性毒性

25 mg/kg 投与で鎮痛作用を検定した化合物についてマウスを用い皮下投与における急性毒性を検討したところ、200 mg/kg 投与では死亡は認められず、400 mg/kg 投与で 12a に5匹中1匹の死亡が認められた他、死亡は認められなかった。

実 験 の 部⁵⁾

合成

2-(2-Dimethylaminoethyl)amino-3-hydroxypyridine (7) 1 の 1.1 g (1/100 mol) に acetonitrile 30 ml を溶媒として加え、K₂CO₃ 1.24 g と、β-dimethylaminoethyl chloride 1.3 g を加え、5 h、70°C 加熱攪拌後に溶

媒を留去し、残渣を薄層クロマトグラフィー (TLC) (CHCl_3 : MeOH =15: 1) で展開した。 R_f =0.67 の dragendorff 試液呈色部をシリカゲル (SiO_2) カラムクロマトグラフィー (CHCl_3 : MeOH =15: 1) で単離精製し、淡黄色油状物質 0.31 g を得た。 *Anal.* Calcd $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: C, 59.64; H, 8.83; N, 23.19. Found: C, 60.72; H, 8.59; N, 23.33. $\text{IR } \nu \text{ cm}^{-1}$: 3400 (polymeric-OH), 1610 ($\nu \text{ c}=\text{c}$). MS m/e : 181 (M^+), 137 (M^+ -dimethylamino), 123 ($\text{M}^+-(\text{CH}_3)_2\text{N}^+=\text{CH}_2$), 110 (2-amino-3-hydroxypyridine).

4-(2-Dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3, 2-b]-1, 4-oxazin-3-one (8a-d) 2 の 1.5 g (1/100 mol) に無水 xylene 12 ml を加え、80°C 加温攪拌下 sodium hydride (abt. 60% in oil) 0.4 g を加え、水素の発生が止んだ後、それぞれ対応する β -dialkylaminoethyl chloride の 2.2/100 mol を加え 15 h, 150°C 加熱攪拌後、減圧濃縮し、残渣を下記の solvent system で TLC 展開した。 8a (CHCl_3 : MeOH =9: 1), 8b (CHCl_3 : MeOH =10: 1), 8c (CHCl_3 : MeOH =7: 1), 8d (CHCl_3 : MeOH =5: 1). R_f =0.78—0.86 の dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで単離精製し、目的物である 8a—d を黄色油状物質として得た。得られた 8a—d をそれぞれ無水 ether に溶解し、乾燥塩化水素を導入し、得られる粗結晶を無水 acetone で再結晶を行い、8a—d の塩酸塩を得た。 $\text{IR } \nu \text{ cm}^{-1}$: 1685 ($-\text{CONR}_2$), 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2-Methyl-4-(2-dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3, 2-b]-1, 4-oxazin-3-one (9a-d) 3 の 1.64 g (1/100 mol) に無水 xylene 12 ml を加え、化合物 8a—d の合成と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。 9a および 9b (CHCl_3 : MeOH =9: 1), 9c (CHCl_3 : MeOH =7: 1), 9d (CHCl_3 : MeOH =6: 1). R_f =0.73—0.81 の dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで単離精製し、目的物である黄色油状物質 9a—d を得た。得られた 9a—d を 8a—d と同様の方法で、9a—d の塩酸塩を得た。 $\text{IR } \nu \text{ cm}^{-1}$: 1685 ($-\text{CONR}_2$), 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2, 2-Dimethyl-4-(2-dialkylaminoethyl)pyrido[3, 2-b]-1, 4-oxazin-3-one (10a-d) 4 の 1.78 g (1/100 mol) に無水 xylene 15 ml を加え、化合物 8a—d の合成と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。 10a, 10b および 10c (CHCl_3 : MeOH =9: 1), 10d (CHCl_3 : MeOH =3: 1). R_f =0.75—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単離精製し、目的物である黄色油状物質 10a—d を得た。得られた 10a—d を 8a—d と同様の方法で 10a—d の塩酸塩を得た。 $\text{IR } \nu \text{ cm}^{-1}$: 1685 ($-\text{CONR}_2$), 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2-Ethyl-4-(2-dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3, 2-b]-1, 4-oxazin-3-one (11a-d) 5 の 1.78 g (1/100 mol) に無水 xylene 15 ml を加え、化合物 8a—d の合成と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。 11a (CHCl_3 : MeOH =9: 1), 11b (CHCl_3 : MeOH =10: 1), 11c (CHCl_3 : MeOH =9: 1), 11d (CHCl_3 : MeOH =6: 1). R_f =0.78—0.87 の dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで単離精製し、目的物である黄色油状物質 11a—d を得た。得られた 11a—d を 8a—d と同様の方法で 11a—d の塩酸塩を得た。 $\text{IR } \nu \text{ cm}^{-1}$: 1685 ($-\text{CONR}_2$), 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2-Phenyl-4-(2-dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3, 2-b]-1, 4-oxazin-3-one (12a-d) 6 の 2.26 g (1/100 mol) に無水 xylene 15 ml を加え、化合物 8a—d の合成と同様に反応した後、下記の solvent system で TLC 展開した。 12a (CHCl_3 : MeOH =10: 1), 12b (CHCl_3 : MeOH =12: 1), 12c (CHCl_3 : MeOH =10: 1), 12d (CHCl_3 : MeOH =8.1). R_f =0.66—0.71 の dragendorff 試液呈色部を SiO_2 カラムクロマトグラフィーで単離精製し、目的物である黄色油状物質 12a, 淡黄色結晶性化合物 12b—d を得た。得られた 12a—d を 8a—d と同様の方法で 12a—d の塩酸塩を得た。 $\text{IR } \nu \text{ cm}^{-1}$: 1685 ($-\text{CONR}_2$), 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

薬理試験

A) 局所麻酔作用 実験には体重 250—350 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、前夜除毛したモルモットの背部皮膚について浸潤麻酔作用の持続時間を検定した。1 検体あたり 2 回測定し、その平均を求めた。被検薬物は、すべて精製水に溶解し pH 6.5 に調整した。

1) 表面麻酔作用——まず角膜上に刺激毛 (家兎ヒゲ、長さ 3 cm) で軽く刺激し、正常な瞬目反応が起こることを確認の後、結膜嚢に被検薬物 1% 溶液 0.2 ml を滴下し、1 min 作用させた後、薬物を充分にしばらく出し、1.0 g の加圧刺激毛で角膜を刺激し、瞬目反応の消失をもって麻酔の判定とし、麻酔持続時間を調べた。

2) 浸潤麻酔作用——1/2 注射針のマンドリンで背部皮膚を刺激し、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針で 1% 被検薬物 0.2 ml を皮内注入し、注射後 2 min ごとにマンドリンで背部皮膚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とし、麻酔持続時間を測定した。

B) 鎮痛作用 体重 18—25 g の dd 系雄性マウス (1 群 10 匹) を用い、0.6% 酢酸 10 mg/kg を腹腔内投与の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 の室内で検体を皮下投与し, 10 min 後から 10 min について writhing 回数をかぞえ平均を出し, 対照値との比較から, 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—20 g の dd 系雄性マウスを用い, 200 mg/kg および 400 mg/kg 皮下投与における急性毒性を 48 h 測定した.

謝辞 本研究に当り, 御助言を賜りました本学名誉教授 栗原藤三郎先生, ならびに元素分析をして戴いた東北大学中央分析室の諸氏と東北薬科大学 榊原房夫講師に深謝いたします.

引用文献および注

- 1) 第 1 報: 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).
- 2) 日本薬学会, 第 102 年会発表, 熊本, 1981 年 4 月.
- 3) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 伊藤秀雄, 佐川啓子, 薬誌, 88, 1118 (1968).
- 4) N. Clauson-Kass, F. Ostermayer, E. Renk. R. Denss, Swiss 452, 528 (Cl, CO7D), 31 May 1968; Appl. 30 Apr. 1965, p. 6.
- 5) 融点は柳本微量融点測定装置, IR は島津 IR-430 型 (油状化合物は純液体薄膜, 結晶性化合物は nujol で測定し, 最大吸収値で示した), PMR は JNM-FX-60 (内部標準, TMS, 溶媒 CDCl_3), MS は日立 RMU-6MG を用いて測定した. 融点は未補正.