薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (5) 497—507 (1983)

Pyridinol 誘導体の研究 (第 4 報¹⁾) 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⁾ その 1

武田秀雄,* 久道周彦, 藤田浩毅, 室賀慎二, 鈴木稠徳

東北薬科大学

Studies on Pyridinol Derivatives. IV.¹⁾ Synthesis and Pharmacological Activity of 3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine Derivatives.²⁾ (1)

HIDEO TAKEDA,* KANEHIKO HISAMICHI, HIROKI FUJITA,
SINJI MUROGA and SHIGENORI SUZUKI

Tohoku College of Pharmacy, 4-4-1, Komatsushima, Sendai, 983, Japan

(Received November 12, 1982)

Twenty kinds of derivatives of 4-(2-dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (13a—17d) were synthesized by two different methods, and obtained as hydrochloride.

The following results were obtained by the use of 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 action of almost all these compounds was inferior to that of cocaine or lidocaine, but, in quite few cases, superior to that of cocaine or lidocaine; the analgesic action of these compounds was approximately equivalent to or slightly weaker than that of pyribital.

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

著者らはこれまでに, pyridinol 誘導体研究の一環として 3-(3-dialkylamino-2-hydroxy-1-propoxy) pyridine 誘導体,³⁾ 4-(2-dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one 誘導体⁴⁾ および, 4-(3-dialkylamino-2-hydroxypropyl)-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one 誘導体¹⁾ を合成し, それらの薬理活性について報告したが, 今回は, 先に報告した 4-(2-dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazin-3-one 誘導体⁴⁾ の還元体である 4-(2-dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine 誘導体を合成し, それらが, 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. 基本骨格である 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine の合成は, Niels ら⁵⁾ が報告しているが, 今回は Chart 1 に示すように 3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine (8) の合成を別法でも検討し, 合成経路について併せて検討を行い, 目的とした 4-(2-dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-*b*]-1,4-oxazine 誘導体 (13a—17d) 20 種⁶⁾ の合成を行った.

合成は K₂CO₃ 存在下, acetonitrile 中, 1 に ethylenechlorohydrin を作用し, 2 に導き, 2 を常法でクロル化後, alc. KOH で閉環し, 8 に導く経路を検討した. この経路で 2 位に置換基を持たない 8 の合成は, Niels らの方法と同程度の収率であった. ここに得られた 8 は Niels らの方法により得られた化合物と, 赤外吸収 (IR) スペクトル, 質量 (MS) スペクトル, プロトン核磁気共鳴 (PMR) スペクトルのデーターとも完全に一致した. 次いで 8 に, NaH 存在下, β-dialkylaminoethyl chloride を作用し, 好収率で 13a—d を得ることができた. 一方 oxazine 環の 2 位に置換基を有する 9—12 の合成は Niels らの方法が収率が良好のため, それらの方法で合成した. すなわち 1 をそれぞれ対応する α-ハロゲノカルボン酸エステルと閉鎖し 4—7 へ導き, 次に LiAlH₄ で還元

Chart 1

し、対応した 9—12 に還元した後、 β -dialkylaminoethyl chloride を作用し、好収率で化合物 14a—17d を得ることができた。13a—17d の IR スペクトルは、 1600 cm^{-1} 付近に pyridine 環、 1260 cm^{-1} に芳香族エーテル結合の吸収を認め、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 PMR スペクトルを Table I に示した。

以上の方法で合成した化合物 13a—17d (20 種) の塩酸塩について、局所麻酔作用および鎮痛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。鎮痛作用は、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、鎮痛作用の検定結果は Table III に示したが、50 mg/kg で鎮痛作用の検定を行った化合物については、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 3-(3-dialkylamino-2-hydroxy-1-propoxy) pyridine 誘導体³⁾と比較すると、13a—17d に平均して麻酔持続時間の延長を認めた。

(2) 4-(2-Dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3-one 誘導体⁴⁾と比較すると、表面麻酔作用では、今回合成した 13a—17d に相対的に麻酔持続時間の延長を認め、浸潤麻酔作用は、ほぼ同程度の麻酔持続時間を示した。また、4-(3-dialkylamino-2-hydroxypropyl)-2H-pyrido-[3,2-b]-1,4-oxazin-3-one 誘導体¹⁾と比較すると、表面および浸潤麻酔作用とも同程度の麻酔持続時間を認めた。

(3) 13a—17d の局所麻酔作用は、対照とした cocaine や lidocaine と比較して、数種の化合物は麻酔持続時

TABLE I. 4-(2-Dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine Derivatives (13a—17d)^{a)}

Compd. No.	R	R'	NR ₂	mp(°C) (3 HCl)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) ^{b)} Calcd Found	MS ^{b)} (<i>m/e</i>)	PMR (CDCl ₃) (ppm)
13a	H	H	Dimethylamino	178—180	75	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O	C 63.74 63.56 H 8.72 8.75 N 20.27 20.31	207 (M ⁺)	2.31 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.52 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.49 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ O-) 3.71 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.21 (2H, t, -O-CH ₂ CH ₂ -) 6.23 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆)
13b	H	H	Diethylamino	112—114	56	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O	C 66.35 66.41 H 9.00 8.95 N 17.86 17.93	235 (M ⁺)	1.04 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 2.61 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 3.49 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ O-) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.21 (2H, t, -OCH ₂ CH ₂ -) 6.23 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆)
13c	H	H	Morpholino	219—221	62	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₂	C 62.62 62.54 H 7.68 7.62 N 16.86 16.91	249 (M ⁺)	2.53 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.49 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ O-) 3.63 (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -) 3.71 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.21 (2H, t, Ar-OCH ₂ CH ₂ -) 6.23 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆)
13d ^{c)}	H	H	Piperidino	222—225	61	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O	C 67.98 68.06 H 8.56 8.50 N 16.99 16.91	247 (M ⁺)	1.46 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) 2.50 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.31 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ O-) 3.71 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 4.21 (2H, t, -OCH ₂ CH ₂ -) 6.23 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆)
14a	CH ₃	H	Dimethylamino	148—150	65	C ₁₂ H ₁₉ N ₃ O	C 65.12 65.23 H 8.65 8.57 N 18.99 18.91	221 (M ⁺)	1.29 (3H, d, -OCHCH ₃) 2.31 (6H, s, N(CH ₃) ₂) 2.52 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.31 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH ₂ CH ₃)

Compd. No.	R	R'	NR ₂	mp(°C) (3 HCl)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) ^{b)} Calcd Found	MS ^{b)} (<i>m/e</i>)	PMR (CDCl ₃) (ppm)
14b	CH ₃	H	Diethylamino	133—134	73	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O	C 67.43 67.57 H 9.30 9.35 N 16.85 16.72	249 (M ⁺)	3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
									4.20 (1H, m, -OCH(CH ₃)CH ₂ -)
									6.27 (1H, dd, H ₅)
									6.87 (1H, dd, H ₄)
									7.62 (1H, dd, H ₆)
									1.05 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂)
									1.29 (3H, d, -OCHCH ₃)
									2.62 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂)
									3.31 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH<)
									3.71 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
14c	CH ₃	H	Morpholino	213—215	72	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂	C 63.85 63.78 H 8.04 8.11 N 15.96 16.03	263 (M ⁺)	4.20 (1H, m, -OCHCH ₃)
									6.27 (1H, dd, H ₅)
									6.87 (1H, dd, H ₄)
									7.62 (1H, dd, H ₆)
									1.29 (3H, d, -OCHCH ₃)
									2.53 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂)
									3.31 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH<)
									3.63 (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -)
									3.71 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
									4.20 (1H, m, -OCH(CH ₃)CH ₂ -)
14d	CH ₃	H	Piperidino	156—158	69	C ₁₃ H ₂₃ N ₃ O	C 68.93 68.79 H 8.87 8.91 N 16.08 16.13	261 (M ⁺)	6.27 (1H, dd, H ₅)
									6.87 (1H, dd, H ₄)
									7.62 (1H, dd, H ₆)
									1.21 (3H, d, -OCHCH ₃)
									1.46 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -)
									2.50 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂)
									3.31 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH<)
									3.71 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
									4.20 (1H, m, -OCH(CH ₃)CH ₂ -)
									6.27 (1H, dd, H ₅)
15a	CH ₃	CH ₃	Dimethylamino	194—196	59	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O	C 66.35 66.42 H 9.00 8.96 N 17.86 17.83	235 (M ⁺)	6.87 (1H, dd, H ₄)
									7.62 (1H, dd, H ₆)
									1.31 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ -)
									2.31 (6H, s, -CH ₂ N(CH ₃) ₂)
									2.52 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
									3.26 (2H, s, Ar-NCH ₂ C(CH ₃) ₂ -)
									3.71 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)

15b	CH ₃	CH ₃	Diethylamino	124—125	64	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O	C 68.40 68.49 H 9.57 9.52 N 15.96 15.91	263 (M ⁺)		6.35 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆) 1.04 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.32 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ -) 2.59 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 3.26 (2H, s, Ar-NCH ₂ C(CH ₃) ₂ -) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆)
										1.32 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ -) 2.53 (6H, m, -CH ₂ (NCH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.26 (2H, s, Ar-NCH ₂ C(CH ₃) ₂ -) 3.63 (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆)
										1.31 (6H, s, -OC(CH ₃) ₂ -) 1.47 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) 2.45 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.26 (2H, s, Ar-NCH ₂ C(CH ₃) ₂ -) 3.75 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.85 (1H, dd, H ₄) 7.69 (1H, dd, H ₆)
										1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.67 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃) 2.31 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.52 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.42 (2H, d, Ar-NCH ₂ CHCH ₂ CH ₃) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.83 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.86 (1H, dd, H ₄) 7.68 (1H, dd, H ₆)
15c	CH ₃	CH ₃	Morpholino	198—200	64	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	C 64.95 64.86 H 8.36 8.39 N 15.15 15.22	277 (M ⁺)		1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.67 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃) 2.31 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.52 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.42 (2H, d, Ar-NCH ₂ CHCH ₂ CH ₃) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.83 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.86 (1H, dd, H ₄) 7.68 (1H, dd, H ₆)
										1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.06 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.66 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃)
15d	CH ₃	CH ₃	Piperidino	179—181	76	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O	C 69.78 69.89 H 9.15 9.07 N 15.26 15.21	277 (M ⁺)		1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.67 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃) 2.31 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.52 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.42 (2H, d, Ar-NCH ₂ CHCH ₂ CH ₃) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.83 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.86 (1H, dd, H ₄) 7.68 (1H, dd, H ₆)
										1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.06 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.66 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃)
16a	C ₂ H ₅	H	Dimethylamino	115—118	58	C ₁₃ H ₂₁ N ₃ O	C 66.35 66.26 H 9.00 9.09 N 17.86 17.92	235 (M ⁺)		1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.67 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃) 2.31 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.52 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.42 (2H, d, Ar-NCH ₂ CHCH ₂ CH ₃) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.83 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.86 (1H, dd, H ₄) 7.68 (1H, dd, H ₆)
										1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.06 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.66 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃)
16b	C ₂ H ₅	H	Diethylamino	128—130	53	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O	C 68.40 68.47 H 9.57 9.49 N 15.96 15.93	263 (M ⁺)		1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.06 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂) 1.66 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃)

Compd. No.	R	R'	NR ₂	mp(°C) (3 HCl)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) ^{b)} Calcd Found	MS ^{b)} (<i>m/e</i>)	PMR (CDCl ₃) (ppm)
16c	C ₂ H ₅	H	Morpholino	188—189	60	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₂	C 64.95 65.12 H 8.36 8.29 N 15.15 15.11	277 (M ⁺)	2.62 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂) 3.43 (2H, d, Ar-NCH ₂ CHCH ₂ CH ₃) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.84 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.86 (1H, dd, H ₄) 7.68 (1H, dd, H ₆)
									1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.67 (2H, q, -OCHCH ₂ CH ₃) 2.53 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.43 (2H, d, Ar-NCH ₂ CHCH ₂ CH ₃) 3.63 (4H, t, -CH ₂ OCH ₂ -) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.83 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.86 (1H, dd, H ₄) 7.68 (1H, dd, H ₆)
									1.05 (3H, t, -OCHCH ₂ CH ₃) 1.50 (2H, m, -OCHCH ₂ CH ₃) 6.43 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -) 2.50 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂) 3.42 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH(CH ₂ CH ₃)-) 3.70 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.84 (1H, m, -OCH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ -) 6.43 (1H, dd, H ₅) 6.86 (1H, dd, H ₄) 7.68 (1H, dd, H ₆)
									2.28 (6H, s, -N(CH ₃) ₂) 2.54 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 3.57 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH(C ₆ H ₅)-) 3.80 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<) 5.04 (1H, t, -OCH(C ₆ H ₅)-) 6.48 (1H, dd, H ₅) 7.02 (1H, dd, H ₄) 7.41 (5H, s, C ₆ H ₅) 7.77 (1H, dd, H ₆)
16d	C ₂ H ₅	H	Piperidino	172—173	79	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O	C 69.78 69.69 H 9.15 9.22 N 15.26 15.31	275 (M ⁺)	
17a	C ₆ H ₅	H	Dimethylamino	(78—79) ^{b)}	73	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O	C 72.05 72.05 H 7.74 7.50 N 14.83 14.81	283 (M ⁺)	

17b	C ₆ H ₅	H	Diethylamino	219—220	69	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O	C 73.28 73.26	311 (M ⁺)	1.06 (6H, t, -N(CH ₂ CH ₃) ₂)
							H 8.09 8.10		2.59 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂)
							N 13.49 13.51		3.56 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH(C ₆ H ₅)-)
17c	C ₆ H ₅	H	Morpholino	182—184	78	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂	C 70.13 70.15	325 (M ⁺)	3.79 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
							H 7.12 7.11		5.04 (1H, t, -OCH(C ₆ H ₅)-)
							N 12.91 12.92		6.46 (1H, dd, H ₅)
									7.03 (1H, dd, H ₄)
									7.41 (5H, s, C ₆ H ₅)
									7.76 (1H, dd, H ₆)
									2.52 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₂ -) ₂)
									3.63 (2H, m, Ar-NCH ₂ CH(C ₆ H ₅)-)
									(4H, m, -CH ₂ OCH ₂ -)
									3.81 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
17d	C ₆ H ₅	H	Piperidino	229—231	75	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O	C 74.27 74.23	323 (M ⁺)	5.03 (1H, t, -OCH(C ₆ H ₅)-)
							H 7.79 7.80		6.47 (1H, dd, H ₅)
							N 12.99 13.01		7.04 (1H, dd, H ₄)
									7.40 (5H, s, C ₆ H ₅)
									7.75 (1H, dd, H ₆)
									1.47 (6H, m, -CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ -)
									2.47 (4H, t, -N(CH ₂ CH ₂ -) ₂)
									2.57 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)
									3.58 (2H, d, Ar-NCH ₂ CH(C ₆ H ₅)-)
									3.76 (2H, t, Ar-NCH ₂ CH ₂ N<)

a) b) As the free base. c) Known compound, N. Clauson-Kaas, *Acta Chem. Scand.*, 25, 3135 (1971).

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			
8	4	8	15a	3	108
9	4	16	15b	63	8
10	4	120	15c	0	71
11	0	2	15d	15	15
12	0	0	16a	8	66
13a	8	26	16b	12	45
13b	13	18	16c	0	21
13c	0	5	16d	44	37
13d	4	0	17a	20	120
14a	0	22	17b	18	46
14b	31	0	17c	11	18
14c	0	25	17d	60	106
14d	18	13			

TABLE III. Analgesic Activity and Acute Toxicity of Synthesized Substances

Compd. No.	Analgesic activity ^{a)} (mice, s.c.)			Acute toxicity ^{b)} (mice, s.c.)	
	100 mg/kg	50 mg/kg	25 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg
Pyrabital		100			
13a	97.3	81.2	65.6	0/5	1/5
13b	100	82.7	54.5	0/5	0/5
13c	97.3	73.6		0/5	0/5
13d	96.3	72.3		0/5	0/5
14a	100	83.6	67.2	2/5	4/5
14b	100	75.5		0/5	0/5
14c	88.2				
14d	80.9				
15a	—	—	—	5/5	5/5
15b	100	74.5		0/5	1/5
15c	98.2	83.6	53.6	0/5	1/5
15d	78.2				
16a	100	60.0		1/5	4/5
16b	100	78.2		0/5	0/5
16c	100	73.6		0/5	1/5
16d	94.5	67.2			
17a	100	100	86.4	0/5	0/5
17b	—	—	83.4	0/5	3/5
17c	100	79.1		0/5	1/5
17d	—	68.2		0/5	2/5

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

b) Died number / tested number.

間の延長を認めた。

(4) 表面麻酔作用は, oxazine 環の 2 位に phenyl 基を有する化合物 17a—d に麻酔持続時間の延長を認め, 4 位置換基の塩基性基としては, dimethylamino および diethylamino 基を持つ化合物に, 他と比較して平均に麻酔持続時間の延長を認めたが, 特に著効を示した化合物は認められなかった。

(5) 浸潤麻酔作用では, oxazine 環の 2 位に ethyl 基および phenyl 基を有する化合物 16a—d, 17a—d に麻酔持続時間の延長を認め, 4 位置換基の塩基性基としては dimethylamino, diethylamino 基を有する化合物に平均して麻酔持続時間の延長を認めた。

(6) 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刺激性は弱い。

鎮痛作用

(1) 3-(3-Dialkylamino-2-hydroxy-1-propoxy) pyridine 誘導体³⁾ および 4-(3-dialkylamino-2-hydroxypropyl)-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3-one 誘導体¹⁾ と比較すると, ほぼ同程度の効力が認められた。

(2) 4-(2-Dialkylaminoethyl)-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazin-3-one 誘導体⁴⁾ との比較では, 全般に今回合成した 13a—17d に効力の増強が認められた。

(3) Oxazine 環の 2 位に phenyl 基を有する化合物 17a—d および, 4 位置換基の塩基性基としては diethylamino 基を有する化合物に平均して効力の増強が認められた。

急性毒性

50 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化合物 14a, 15a に死亡が見られた。このことから, 4 位置換基の塩基性基を dimethylamino 基とした化合物に毒性が増強されることが示唆された。また, 全般に今回合成した化合物 13a—17d は, 先に報告した 2H-[3,2-b]-1,4-oxazin-3-one 誘導体と比較して, 毒性の増強が認められた。

なお, 他の薬理作用については今後検討する予定である。

実 験 の 部

融点は柳本微量融点測定装置を用い, 真空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-6 MG を用いて測定した。PMR は JNM-FX-60 を使用。内部基準物質として tetramethylsilane を用いて測定した。Singlet は s, doublet は d, triplet は t, quartet は q, multiplet は m, broad は br と略した。

合成

2-Amino-3-(2-hydroxyethoxy)pyridine (2) 1 の 2.2 g (1/50 mol) に乾燥した acetonitrile 20 ml を溶媒とし, 無水 K₂CO₃ 5 g 存在下, ethylenechlorohydrin 2.0 g を攪拌下に滴下し, 15 h, 100°C 加熱攪拌後, 反応液を濾過し, 濾液を減圧濃縮。残渣に 2N NaOH 20 ml を加え CHCl₃ 抽出。CHCl₃ 層を無水 K₂CO₃ で乾燥後, CHCl₃ を留去し, 残渣を薄層クロマトグラフィー (TLC) (CHCl₃: MeOH=7:1) で展開した。R_f=0.59 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 (CHCl₃: MeOH=8:1) で分離精製し, 淡黄色結晶性化合物 0.8 g (26%) を得た。mp 63—64°C. Anal. Calcd C₇H₁₀N₂O₂: C, 54.53; H, 6.54; N, 18.17. Found: C, 54.80; H, 6.47; N, 18.06. IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm⁻¹: 3400 (polymelic-OH), 1600 (pyridine ring), 1240 (Ar-O-). MS *m/e*: 154 (M⁺), 136 (M⁺-H₂O), 110 (2-amino-3-hydroxypyridine). PMR (CDCl₃) ppm: 2.39 (1H, br s, -OH), 4.20—4.50 (4H, J=7.0 Hz, A₂B₂, -OCH₂CH₂OH), 6.47—7.54 (3H, m, pyridine ring proton).

3,4-Dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine (8) 2 の 0.5 g (0.0032 mol) を benzene 3 ml に溶解し, SOCl₂ 3 ml を加え室温で 5 h 攪拌後, 常法通り処理し 2-amino-3-(2-chloroethoxy)pyridine とし, 粗製のままアルコール性 KOH 8 ml (KOH 0.5 g: EtOH 8 ml) を加え 5 h 水浴中で加熱した後, 溶媒を留去し, 残渣に 2N NaOH 10 ml を加え ether で抽出し, ether 層を無水 K₂CO₃ で乾燥後 ether を留去した。残渣を TLC (CHCl₃: MeOH=5:1) で展開し, R_f=0.88 の Dragendorff 試液呈色部を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (CHCl₃: MeOH=7:1) で分離精製し, 白色結晶性化合物 0.3 g (70%) を得た。mp 84—86°C. Anal. Calcd C₇H₈N₂O: C, 61.75; H, 5.92; N, 20.58. Found: C, 61.58; H, 5.98; N, 20.61. IR $\nu_{\max}^{\text{neat}}$ cm⁻¹: 3350 (-NH-), 1600 (pyridine ring), 1240 (Ar-O-). MS *m/e*: 136 (M⁺), 121 (, 108 ( ). PMR (CDCl₃) ppm: 3.25 (2H, t, J=6.5 Hz, -NH-CH₂CH₂-), 4.20 (2H, t, J=6.5 Hz, -NH-CH₂CH₂-), 5.40 (1H, br s, -NH-), 6.47—

7.63 (3H, m, pyridine ring proton).

4-(2-Dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine Trihydrochloride (13a—d) 8 の 1.36 g (1/100 mol) に無水 toluene 10 ml を加え, 60°C 加熱攪拌下 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 1.5/100 mol を加え 15 h, 100°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. 13a, 13b (CHCl_3 : MeOH=8:1), 13c (CHCl_3 : MeOH=7:1), 13d (CHCl_3 : MeOH=9:1). $R_f=0.70-0.77$ 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—d を黄色油状物質として得た. 得られた 13a—d を, それぞれ無水 ether に溶解し, 乾燥塩化水素を導入し, 得られた粗結晶を無水 acetone で再結晶を行い, 13a—d の塩酸塩を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2-Methyl-4-(2-dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine Trihydrochloride (14a—d) 9 の 1.5 g (1/100 mol) に無水 toluene 10 ml を加え, 化合物 13a—d の合成と同様に反応した後, 下記の solvent system で TLC 展開した. 14a, 14b, 14d (CHCl_3 : MeOH=9:1), 14c (CHCl_3 : MeOH=7:1) $R_f=0.87-0.92$ 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, 目的物 14a—d を黄色油状物質として得た. 得られた 14a—d を 13a—d と同様の方法で, 14a—d の塩酸塩を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2,2-Dimethyl-4-(2-dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine Trihydrochloride (15a—d) 10 の 1.64 g (1/100 mol) に無水 toluene 12 ml を加え, 化合物 13a—d の合成と同様に反応した後, 下記の solvent system で TLC 展開した. 15a (CHCl_3 : MeOH=8:1), 15b, 15d (CHCl_3 : MeOH=9:1), 15c (CHCl_3 : MeOH=6:1). $R_f=0.69-0.74$ 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, 目的物 15a—d を黄色油状物質として得た. 得られた 15a—d を, 13a—d と同様の方法で 15a—d の塩酸塩を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2-Ethyl-4-(2-dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine Trihydrochloride (16a—d) 11 の 1.64 g (1/100 mol) に無水 toluene 12 ml を加え, 化合物 13a—d の合成と同様に反応した後, 下記の solvent system で TLC 展開した. 16a, 16b (CHCl_3 : MeOH=8:1), 16c (CHCl_3 : MeOH=6:1), 16d (CHCl_3 : MeOH=9:1). $R_f=0.74-0.78$ 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, 目的物 16a—d を黄色油状物質として得た. 得られた 16a—d を, 13a—d と同様の方法で 16a—d の塩酸塩を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 1600 (pyridine ring), 1245 (Ar-O-). Table I.

2-Phenyl-4-(2-dialkylaminoethyl)-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b]-1,4-oxazine trihydrochloride (17a—d) 12 の 2.12 g (1/100 mol) に無水 toluene 12 ml を加え, 化合物 13a—d の合成と同様に反応した後, 下記の solvent system で TLC 展開した. 17a, 17b, 17d (CHCl_3 : MeOH=9:1), 17c (CHCl_3 : MeOH=7:1). $R_f=0.90-0.93$ 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, 目的物 17a を淡黄色結晶性化合物, 17b—d を黄色油状物質として得た. 得られた 17a—d を, 13a—d と同様の方法で, 17a—d の塩酸塩を得た. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} : 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背部皮膚について浸潤麻酔作用の持続時間を測定した. 1 被検薬物は, すべて精製水に溶解し pH 6.5 に調製した.

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, 薬物を充分にしぼり出し, 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で 1% 被検薬物 0.2 ml を皮内注入し, 1 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 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—25 g の ddy 系雄性マウス 5 匹を用い, 100 mg/kg および 200 mg/kg 皮下投与における急性毒性を 48 h 検定した.

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と本学榊原房夫博士に深謝いたします。

引用文献および注

- 1) 第3報, 武田秀雄, 久道周彦, 薬誌, **103**, 153 (1983).
- 2) 一部, 日本薬学会第101年会発表, 熊本, 1981年.
- 3) 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).
- 4) 武田秀雄, 鈴木稠徳, 久道周彦, 薬誌, **103**, 143 (1983).
- 5) a) N. Clauson-Kass ; O. Franz, Renk, Ernst, Denss, Rolf Swiss Patent 452528 (1968) [*Chem. Abstr.* **69**, 96746w (1968)]; b) N. Clauson-Kaas, H. Heide, G. Olsen, *Acta Chem. Scand.*, **23**, 2322 (1961).
- 6) 化合物 **13a** は, 既知物質だが, 構造活性相関を知る目的から, 今回合成を実施した.
N. Clauson-Kaas, J. Lei, H. Heide, *Acta Chem. Scand.*, **25**, 3135 (1971).