74. 藤村 一, 山川 豊: 光学活性 2-Dimethylaminoethyl 2,3-Diphenylpropionate の合成ならびに薬理作用

Hajime Fujimura and Yutaka Yamakawa: Studies on Syntheses and Pharmacological Action of Optically Active 2-Dimethylaminoethyl 2,3-Diphenylpropionate.

(Institute for Chemical Research, University of Kyoto*¹)

Optically active 2-dimethylaminoethyl 2,3-diphenylpropionate hydrochloride was prepared and its pharmacological action was examined. It was found that analgesic action was the strongest in the levorotatory compound, while hypothermic action and potentiation with methylhexabital was the strongest in the dextrorotatory compound, which suggests that there is a difference between isomers in the central action, but no difference was recognized in the peripheral action. There was also no difference between the isomers in toxicity.

(Received July 20, 1959)

diphenylacetic acid diethylaminoethyl ester が最も簡単なアトロピン代用合成鎮痙剤として出現してからすでに久しく、その後多数のこの種誘導体が出現した。著者等¹⁾は先に 2,3-diphenylpropionic acid 誘導体を合成し、その薬理作用を検討したがいずれの作用においても相当する diphenylacetic acid 誘導体よりも優れたものは発見されなかつた。

薬理作用について光学異性体間に著差のある例が非常に多いことは周知の事実であるが、一般にこの種有機酸エステル誘導体の光学分割は未だその報告例が少ない。著者等は 2-dimethylaminoethyl 2,3-diphenylpropionate を合成し、その薬理作用を比較検討した。

すでに Rupe 等²⁾は 2,3-diphenylpropionic acid を strychnine をもつて光学分割しているが、著者等は quinine を用いて容易に分割し、得られた光学活性体を塩化チオニルで酸塩化物とし 2-dimethylaminoethanol を作用させて (I) および (II) を合成した。

実 験 の 部

合 成

2,3-Diphenylpropionic acid の光学分割 quinine 180 g, 2,3-diphenylpropionic acid 113 g を EtOH 750 cc に温時溶解、析出する結晶を EtOH より 20 回再結し、*l*-2,3-diphenylpropionic acid quinine 塩 42 g を得。無色針晶。mp 189~190°。これを dil HCl で処理、析出する *l*-2,3-diphenylpropionic acid をリグロインより再結。mp 89°。収量 15 g。[α]_D²⁰: -87° (c=3, ベンゼン)。

つぎに 2,3-diphenylpropionic acid quinine 塩を再結した際の第 1 回および第 2 回の母液を合し、少し濃縮、析出する結晶を母液、再び濃縮し析出する結晶を母液。この操作を数回行ない、得られた結晶を EtOH より再結。*d*-2,3-diphenylpropionic acid quinine 塩 13 g を得。無色針晶。mp 178~179°。これを dil HCl で処理。*d*-2,3-diphenylpropionic acid 4 g を得。リグロインより再結。mp 89°。[α]_D²⁰: +86° (c=3, ベンゼン)。

2-Dimethylaminoethyl *l*-2,3-diphenylpropionate hydrochloride (I) *l*-2,3-diphenylpropionic acid 4.6 g をベンゼン 10 cc に溶解、SOCl₂ 5 g を加え水浴上 2 hr 加熱還流。減圧で SOCl₂ を留去、残渣をトルエン 15 cc に溶解。冷却下 2-dimethylaminoethanol 2 g を滴下、水浴上 1 hr 加熱還流。放冷、析出する結晶を Me₂CO より再結。収量 4 g。無色針晶。mp 128~129°。[α]_D²⁰: -35.3° (c=3, H₂O)。C₁₉H₂₄O₂NCI 計算値 C

*¹ Kosobe, Takatuki, Osaka-fu.

1) 小柳津: 薬学研究 39, 33(1953)。

2) H. Rupe, W. Kerkovins: Ber. 45, 1398(1912)。

68.35, H 7.25, 実験値 C 68.50, H 7.43.

2-Dimethylaminoethyl *d*-2,3-diphenylpropionate hydrochloride (II) (I) と同処理により *d*-2,3-diphenylpropionic acid より得. AcOEt より再結. 無色針晶. mp 128~129°. $[\alpha]_D^{20}$: +34.2° ($c=2$, H₂O). C₁₉H₂₄O₂NCl 計算値 N 4.20, 実験値 N 4.32.

薬理試験

鎮痛作用 Haffner 変法³⁾ により 1 群 10 匹, 5~6 群の体重 12~13 g のハツカネズミを用いて鎮痛作用を検した. 本誘導体は単独では作用を現わさないで閾値量モルフィン (0.05 mg/10 g s.c.) 併用により測定した. その結果 *l* 体 (I) は ED₅₀ 0.12 mg/10 g (信頼限界 0.08~0.20 mg/10 g, i.p.) を示し, *d* 体 (II) は ED₅₀ 0.28 mg/10 g (0.17~0.48 mg/10 g, i.p.) であり, 効力比 PR=2.3 (1.3~4.2) で *l* 体の方が有意に鎮痛効果が優れている (但し危険率 5%).

体温下降作用 1 群 10 匹, 体重 16~20 g のハツカネズミを用い 0.5 および 1 mg 投与時の直腸温を測定してその平均を求めると Fig. 1 のごとくなる. すなわち体温下降作用は *l* 体 (I) より *d* 体 (II) が強い. また 1 mg 投与時には *l* 体 (I) で 3.5°, *d* 体 (II) では 6° 以上の下降を示すが 2 hr 後には 0.5 mg 投与時と大略同程度まで恢復することはこれら薬物の作用が一過性であることを示している.

Fig. 1.

Hypothermic Action in Mice
(average of 10 mice)

- 1: *l*-(I)} 0.5 mg./10 g. i.p.
2: *d*-(II)}
3: *l*-(I)} 1.0 mg./10 g. i.p.
4: *d*-(II)}

溶性メチルヘキサビタールとの協力作用 1 群 10 匹の体重 12~14 g のハツカネズミに溶性メチルヘキサビタールの無効量 (0.25 mg/10 g, i.p.) と各薬物 1 mg/10 g (i.p.) を併用した場合の正向反射消失数を指標として観察したところ, *d* 体 (II) は反射消失数最高 6 匹 (15 min 後), *l* 体 (I) は 2 匹 (5 min 後) で, *d* 体 (II) の方が強かった (Table I).

Table I. Potentiating Effect of Methylhexabital (subhypnotic dose, 0.25 mg./10 g., i.p.)

Compd.	Dose (mg./10 g., i.p.)	Time after injection (min.)												
		5	10	15	20	25	30	40	50	60	70	80	90	100
	Control ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>l</i> (I) ^b	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
<i>d</i> (II) ^b	1	3	4	6	5	5	4	4	3	2	2	2	1	0

^a Methylhexabital 0.25 mg./10 g. (i.p.).

^b Compd. 1 mg./10 g. with methylhexabital 0.25 mg./10 g. (i.p.).

鎮痙作用 Magnus 法を用いてアセチルコリン ($10^{-7}M$), ヒスタミン ($10^{-7}M$) および BaCl₂ ($10^{-4}M$) によるモルモット摘出腸管の収縮に対する被検薬の 50%緩解度を求めたところ, *l* 体 (I), *d* 体 (II) とともに $10^{-6}M$ において 50%緩解を示し, 両者の間に差が認められなかった. またモルモット摘出心房標本について *d* 体 (II), *l* 体 (I) とともに $15^{-6}M$ で心運動を抑制した.

毒性 ハツカネズミにおける中毒症状としては致死量により *l* 体 (I), *d* 体 (II) とともに軽度の間代性痙攣を発し, 横臥し次第に衰弱して呼吸困難を来し死する. 24 hr 後の致死数より LD₅₀ を算出すると *l* 体 2.6 mg/10 g (2.5~2.7 mg/10 g, i.p.), *d* 体 2.4 mg/10 g (2.3~2.5 mg/10 g, i.p.) となり, 両者の間に有意差を認めない (但し () 内は $p=0.05$ の信頼限界).

総括

2-dimethylaminoethyl 2,3-diphenylpropionate hydrochloride について光学異性体の分割を行ない, その光学活性体間の薬理作用を比較検討したところ, 中枢作用においては, 例えば鎮痛作用は *l* 体が強く, 体温下降

3) 荻生, 藤村: 本誌 73, 437(1953).

作用, メチルヘキサピタルとの協力作用では *d* 体が強いことから異性体間に差を認めたが, 未梢性用においては差を認め得なかつた. また毒性も両者の間に差は認めなかつた.

京都大学化学研究所

UDC 615.782-092

75. 藤村 一, 山川 豊: ベンゾイル尿素誘導体の薬理学的研究

Hajime Fujimura and Yutaka Yamakawa: Studies on Pharmacological Action of Benzoylurea Derivatives.

(Institute for Chemical Research, University of Kyoto*¹)

Various kinds of benzoylurea derivative were synthesized and their antagonistic activity against pentetrazol and electric shock was examined. (I) was found to have the strongest action and, therefore, its analgesic, anticonvulsive, and hypothermic actions, potentiation against hypnotics, and its acute toxicity were examined in comparison with (II) and (III). It was suggested from these results that (I) had either the effect intermediate of (II) and (III), or had the properties of both these compounds. An effect comparable to (II) as an antiepileptics may be expected and a decrease in untoward side-effects can be made, since the toxicity of (I) is weaker than that of (II).

(Received July 20, 1959)

最近尿素誘導体のトランキライザーとして Ectylurea (2-ethylcrotonylurea) の出現をみているが, 著者等は従来の鎮静剤としてのアルキルアシル尿素 (Brovarin, Sedormid 等) の再検討を企図し, アルキル側鎖部の閉環化合物を想定し, ベンゾイル尿素誘導体を多数合成しその作用を検討する一方, Spielman¹⁾ 等の抗痙攣剤の研究から出現した抗てんかん剤たるフェニルアセチル尿素との構造上の近似性から上記諸誘導体についての抗ペンテトラゾールならびに抗電撃作用をも検討した.

その結果 Table I に示すように *o*-toluoylurea (I) がペンテトラゾールおよび電撃に対する拮抗作用が最も強力なことが判明したので phenylacetylurea (II) および Ectylurea (III) と諸種の作用を比較したところ, 毒性, 鎮痛作用, 催眠剤に対する協力作用, 体温下降作用, 抗痙攣作用において既知製剤に劣らない作用を有していた. 合成は常法により諸種の芳香族酸塩化物と尿素との反応で得た.

*¹ Kosobe, Takatuki, Osaka-fu.

1) M. A. Spielman, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **70**, 4189(1948).