UDC 615.782-092

145. 藤江 恭：鎮痙作用の薬品作用学的研究(第 19 報^{*1}) ω -アルコキシ
アルキルアミン類の合成と子宮平滑筋に対する作用について

Kyo Fujie: Chemicopharmacological Studies on Antispasmodic Action. XIX.
Syntheses of the Derivatives of ω -(Diphenylmethoxy)alkylamines
and their Antispasmodic Action on Smooth Muscle of Uterus.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*2})

Seven derivatives of 2-diphenylmethoxyethylamines and six of 3-(diphenylmethoxy)propylamines were synthesized and their papaverine-like antispasmodic activity was tested on some smooth muscle preparations such as rat uterus, mouse intestine, and guinea pig tracheal muscle. The index of thermodynamic activity of these compounds was obtained from the potency ratio and solubility of the bases in water. The ω -(diphenylmethoxy)alkylamines would belong to the second group of antispasmodics, which are strong bases, having pKa larger than 8, and act as cation on smooth muscle of ileum. Larger variability of the thermodynamic activity of these compounds might perhaps depend on the facts that they irreversibly inhibit the motility of smooth muscles, that the free bases easily decompose in aqueous solution, and that the preparation of saturated solution of the bases is very difficult.

The smooth muscles of uterus would be similar to small intestines rather than to tracheal muscles from the mode of action of several antispasmodics and the ω -(diphenylmethoxy)alkylamines.

(Received August 12, 1960)

パバベリン様作用(P-作用)の作用機序は、麻酔薬に似た非特異作用であつて、薬物分子の物理化学的性質が大きな因子であると考えられている^{1,2)}。著者等はパバベリン様鎮痙薬すなわち非競合的抗アセチルコリン作用を有する薬物に Ferguson の法則を適用して、熱力学的活量を検討し^{3,4)}、次いで高柳は Ba²⁺ に対するパバベリン様鎮痙薬の拮抗機序を研究し⁵⁾、パバベリン様鎮痙薬を2群に分類することを提唱した。

(1) 第1群鎮痙薬 中性エステル(ベンチルエステル等)または pKa が 5.9 以下の弱塩基性物質(パバベリン等)は中性物質として作用し、Ba²⁺ に対しても非競合的抑制作用を示す。これが真のパバベリン様作用と考えられるものである。

(2) pKa が 9 前後の強塩基性物質は小腸平滑筋においては陽イオンとして作用し、Ba²⁺ の作用点に特異的に結合するものと考えられ、主として合成抗アセチルコリン薬がこれに属する。

このような新しい学説をさらに確証するためには異なつた種類の化学構造を有する鎮痙薬にも応用することができると否か、また小腸、気管筋の他の平滑筋、例えば子宮や血管において鎮痙薬が如何なる態度を示すかを検討する必要がある。著者は 2-(diphenylmethoxy)ethylamine が強力な抗ヒスタミン作用を有するだけでなく、かなり強力な鎮痙作用をも有することに着目し、一連の 2-(diphenylmethoxy)ethylamines および 3-(diphenylmethoxy)propylamines を合成してパバベリン様作用(P-作用)の検定を行ない、より強力な鎮痙作用を有する化合物の探索をすると同時に前報^{*1}に引き続き熱力学的活量を検討した。ここに合成した化合物は相当に強力な鎮痙作用も有し、鎮痙作用は高木、福田、藤江によつてすでに発表された⁶⁾。また thermodynamic index を求めて陽イオンの状態で鎮痙作用を示す小腸系に属するか、中性分子のみが作用する気管系に属するかを検討した。

^{*1} Part XVIII: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 9, 187(1961).

^{*2} Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) R. B. Barlow: "Introduction to Chemical Pharmacology," 167(1955) Methuen & Co., London.

2) Y. Kasuya: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 155(1958).

3) 高木、藤江、高柳: 本誌 78, 8, 927(1958).

4) K. Takagi, I. Takayanagi, K. Fujie: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 6, 716(1958).

5) I. Takayanagi: Ibid. 9, 187(1961).

6) 高木、福田、藤江、松井、佐藤: 本誌 81, 261(1961).

実 験 の 部

N, N-Dialkyl-2-(diphenylmethoxy)ethylamine 類および N, N-dialkyl-3-(diphenylmethoxy)propylamine 類の合成 これらの化合物 (IX)~(XXII) には種々の合成法があるが⁷⁻¹⁶⁾, 菅澤法^{13,14)} にしたがってジフェニルメタノール類とエチレンクロルヒドリンまたはトリメチレンクロルヒドリンを脱水縮合させて 1-ハロ-2-(ジフェニルメトキシ)エタン類, 1-ハロ-3-(ジフェニルメトキシ)プロパン類を製し, 対応するアミン類を封管中で反応させて得た. 常法にしたがってアンモニウム塩を得る.

Table I.

Compound					Yield (%)	Compound					Yield (%)
No.	n	R ₁	X	b.p. (°C/mm. Hg)		No.	n	R ₁	X	b.p. (°C/mm. Hg)	
(I)	2		Cl ¹¹⁾	192~193/15	94	(V)	3	H	Br ¹²⁾	159~169/3	76
(II)	2	Cl-	Cl	160~165/0.03	66	(VI)	3	Cl	Br	175~178/3	80
(III)	2	Me-	Cl	144/0.1	58	(VII)	3	Me	Br	160~163/0.08	70
(IV)	2		Br	130~133/0.03	15	(VIII)	3		Br	148~153/2.0	6

1-Chloro-2-(p-methyl-α-phenylbenzyloxy)ethane (III) フェニル-p-トリルメタノール 15 g (0.08 mol) をエチレンクロルヒドリン 60 g (0.8 mol) に溶解, 氷冷攪拌しながら conc H₂SO₄ 20 g を滴下, 室温で 30 min 放置. (II) は 30 min 水浴上加温. 氷水 100 cc 中に注加, 振盪後 Et₂O 150 cc で抽出, 水で洗浄, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去後減圧蒸留, bp_{0.1} 144°, 得量 11.3 g (58%). (II)~(VIII) も同様にして得られるが (IV) に対するハロゲンジドはエチレンブROMヒドリンを (V)~(VIII) にはトリメチレンブROMヒドリンを用いる. 得られたハロゲンジドはハロゲンを放し易いため, できる限り高減圧下に蒸留することが望ましい.

N, N-Dimethyl-2-(p-methyl-α-phenylbenzyloxy)ethylamine (XIII) 1-chloro-2-(p-methyl-α-phenylbenzyloxy)ethane (III) 10 g (0.04 mol) を乾燥ベンゼン 10 cc に溶解し, ボンベに入れて寒剤で 0° 前後に冷却して置く. Me₂NH·HCl 10 g (0.12 mol) をできるだけ少量の水に溶かし, ガス発生装置を用いて固体 NaOH 上に滴下する. 発生する Me₂NH を寒剤であらかじめ十分に冷却してある冷却装置に導入して, 液状となつて滴下するのを先のボンベの中に捕集する. ボンベを封じた後, 布でよく包み爆発しても危険のないように注意して沸騰水浴中に吊して 12 hr 加温, 放冷後析出する Me₂NH·HCl を濾別, 溶媒を留去. 残留物を dil HCl に溶かし, Et₂O で洗った後, dil KOH を加えてアルカリ性とし, 分離する油状物を Et₂O 100 cc で抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒を留去した後減圧蒸留, bp_{0.06} 148°, 得量 7.2 g (67%), 無色透明液体. C₁₈H₂₃ON 計算値 C 80.25, H 8.61, N 5.47, 実験値 C 80.37, H 8.46, N 5.47. HCl 塩: mp 149~150°. ヨードメチラート: mp 170°. C₁₉H₂₆ONI 計算値 N 3.40, I 30.86, 実験値 N 3.32, I 30.82. EtOH から再結晶. (XII)(XIX) を除いて他も同様にして得られる.

1-[2-(p-Chloro-α-phenylbenzyloxy)ethyl]piperidine (XII) 1-chloro-2-(p-chloro-α-phenylbenzyloxy)ethane 11 g (0.04 mol) とピペリジン 6.8 g (0.08 mol) を abs EtOH 60 cc に溶解, 沸騰水浴上 15 hr 還流煮沸. EtOH を一旦留去し, 残留物に dehyd Et₂O 100 cc を注ぐ. 析出するピペリジン HCl 塩を濾去し, Et₂O を留去, dil HCl 150 cc に溶解し Et₂O で洗浄, dil KOH を加えてアルカリ性とし, 分離する油状物を Et₂O 200 cc で抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去, 減圧蒸留 bp_{0.06} 172~174°, 得量 7.1 g (54%). HCl 塩: mp 147~149°. Me₂CO·Et₂O から再結晶. ヨードメチラート: mp 138~140°, Me₂CO から再結晶. C₁₉H₂₅ONCl 計算値 N 2.97, I 34.42, 実験値 N 2.96, I 34.86. (XIX) も同様にして得られる.

7) G. Rieveschl, Jr.: U. S. Pat. 2,421,714(1947) (C. A. **41**, 5550(1947)).8) *Idem*: U. S. Pat. 2,427,878(1948) (C. A. **42**, 605(1948)).9) *Idem*: U. S. Pat. 2,437,711(1948) (C. A. **42**, 4610(1948)).10) I. B. Wright, H. G. Kolloff, J. H. Hunter: J. Am. Chem. Soc. **70**, 3098(1948).11) Park Davis Co.: Brit. Pat. 606,317(1948) (C. A. **43**, 3462(1949)).12) *Idem*: Brit. Pat. 607,258(1948) (C. A. **43**, 3462(1949)).13) 菅澤, 藤原: 本誌 **71**, 365(1951).14) 藤原, 大塚, 福田: 本誌 **71**, 367(1951).15) A. Wander, A. G. Been: Helv. Chim. Acta **34**, 197, 1659(1951).16) H. Annold, N. Brock, E. Kühas, D. Lorenz: Arzneimittel-Forsch. **4**, 189(1954).

Table II.

Table II.													
Compound				Base		Hydrochloride m.p. (°C)	Methiodide						
No.	n	R ₁	R ₂	b.p. (°C/mm. Hg)	Yield (%)		m.p. (°C)	Recrystn. solvent	Analysis (%)		Found		
								N	I	N	I		
(IX) ⁽¹¹⁾	2		NMe ₂	150~152/2.00	49	165	192.5	MeOH•Et ₂ O					
(X) ⁽¹¹⁾	2			158~161/0.08	59	169~170	187~187.5	EtOH					
(XI)	2		NMe ₂	152/0.07	63	138~140	175	EtOH	3.24	37.60	3.42		
(XII)	2			172~174/0.06	54	147~149	140	Me ₂ CO	2.97	34.42	2.96		
(XIII)	2		NMe ₂	148/0.06	67	149~150	170	EtOH	3.40	30.86	3.32		
(XIV)	2			166~167/0.07	55	138~140	150	Me ₂ CO•Et ₂ O	3.10	28.12	3.42		
(XV)	2			120~122/0.05 (m.p. 201°)	81	191~192							
Hydrochloride													
Compound				Base		Recrystn. solvent	Analysis (%)					Methiodide	
No.	n	R ₁	R ₂	b.p. (°C/mm. Hg)	Yield (%)		m.p. (°C)	Calcd.	Found	m.p. (°C)	Recrystn. solvent		
							C	H	N	C	H	N	
(XVII)	3			167~168/0.03	92	182~182.5	EtOH•Et ₂ O	72.91	8.16	4.05	72.30	7.81	4.18
(XVIII)	3		NMe ₂	144~145/0.04	79	119	EtOH•Et ₂ O	63.53	6.81	4.12	62.78	6.93	4.06
(XIX)	3			173~175/0.05	80	156	EtOH•Et ₂ O	66.31	7.16	3.68	66.35	7.43	3.95
(XX)	3		NMe ₂	150~152/0.05	80	85	EtOH•Et ₂ O	71.34	8.19	4.38	71.50	8.03	4.76
(XXI)	3			173~176/0.06	75	166.8	EtOH•Et ₂ O	73.41	8.40	3.89	73.38	8.53	4.18
(XXII)	3		NMe ₂	10	143~144	EtOH•Et ₂ O	69.31	9.70	4.49	69.11	9.60	4.75	

パバペリン様作用と熱力学的活量 (thermodynamic activity) の関係

実験方法および実験計画

実験方法および実験計画は前報に同じ^{3,4,17)}. 生物学的検定はハツカネズミ小腸, モルモット気管, シロネズミ子宮¹⁸⁾ を用いマグス法に準じた.

総塩基の溶解度 (S_0') の測定は磷酸緩衝液 (pH 7.8) 中に遊離塩基を適当量溶解し, 時々振盪しながら 12 hr 放置, 一旦遠沈した後濾紙で濾過 (東洋濾紙 No. 3 使用). この液を秤量して等量の 0.07N HCl を加え, その 1 cc を検液とし, Clark-Lubs 緩衝液を用いて BCG 比色定量法によつて測定した¹⁹⁾.

先に著者等は熱力学的活量 (thermodynamic activity) の代わりにこれに比例する量, すなわち熱力学的指数 thermodynamic index (I) を以て比較した.

$$I = \frac{r}{R \cdot S_0}$$

但し R はパバペリンを標準とする効力比, S_0 は遊離塩基の飽和濃度, r は pH 7.8 における遊離塩基の総塩基に対する比である^{3,4)}. この際 pH 7.8 の Tyrode 液におけるイオン強度の影響は考慮しなかつたが, Rang²⁰⁾

Fig.1. Movement of ACh Dose-Response Curve by Papaverine ($1.5 \times 10^{-5} M$)

Table III. pKa, Ratio of Free Base (r) and Saturated Concentration (S_0) at pH 7.8 of w -(Diphenylmethoxy)alkylamine and Related Compound

No.	n	R_1	R_2	pKa	r	S_0 (M)
(IX)	2	C_6H_5	NMe_2	9.0	0.06	3×10^{-3}
(X)	2	C_6H_5	NC_5H_{10}	9.8	0.01	1.7×10^{-3}
(XI)	2	C_6H_5	NMe_2	9.4	0.03	1.3×10^{-3}
(XII)	2	4-Cl- C_6H_4	NC_5H_{10}	9.5	0.02	2.1×10^{-4}
(XIII)	2	4-Me- C_6H_4	NMe_2	8.6	0.14	1.6×10^{-3}
(XIV)	2	4-Me- C_6H_4	NC_5H_{10}	9.8	0.01	4.3×10^{-4}
(XV)	2	C_6H_{11}	NC_5H_{10}	9.3	0.03	2×10^{-4}
(XVI)	2	4-Cl- C_6H_4	$\text{NC}_4\text{H}_5\text{O}$	6.4	0.96	3.2×10^{-4}
(XVII)	3	C_6H_5	NC_5H_{10}	9.3	0.03	9.3×10^{-3}
(XVIII)	3	4-Cl- C_6H_4	NMe_2	8.7	0.11	8.2×10^{-3}
(XIX)	3	4-Cl- C_6H_4	NC_5H_{10}	9.6	0.02	1.1×10^{-3}
(XX)	3	4-Me- C_6H_4	NMe_2	7.8	0.5	6.3×10^{-2}
(XXI)	3	4-Me- C_6H_4	NC_5H_{10}	9.7	0.01	2.3×10^{-3}
(XXII)	3	C_6H_{11}	NMe_2	8.9	0.07	5.4×10^{-3}
N-(α -Methyl-3,4-Methylenedioxyphenethyl)propionamide (XXIII)				8.2	0.28	2.2×10^{-3}
N-(α -Methyl-3,4-methylenedioxyphenethyl)- α -methyl-1-piperidineacetamide (XXIV)				—	—	1×10^{-2}

17) K. Takagi, I. Takayanagi: Pharm. Bull. (Tokyo) 5, 580(1957).

18) H. Kumagai, S. Ebashi, F. Takeda: Japan. J. Pharmacol. 2, 65(1952).

19) 堀岡: 本誌 77, 220(1957).

20) H. P. Rang: Brit. J. Pharmacol. 15, 188(1960).

Table IV. Index of Thermodynamic Activity of Papaverine-like Action on Small Intestine of Mice, Trachea of Guinea Pigs, and Uterus of Rats

Compd. No.	Uterus		Trachea		Small intestine	
	P. R. ^{a)}	Index	P. R. ^{a)}	Index	P. R. ^{a)}	Index
(IX)	220	0.15×10^1	12.5	2.7×10^1	130.4	2.6×10^0
(X)	97	0.6×10^1	86.7	0.68×10^1	35.4	1.6×10^1
(XI)	24.2	3.2×10^1	41.0	1.9×10^1	100	0.77×10^1
(XII)	67.8	7×10^1	18.2	2.6×10^2	50	9.5×10^1
(XIII)	57.2	1.1×10^1	26.5	2.4×10^1	25.3	2.5×10^1
(XIV)	76.3	3×10^1	8.9	2.6×10^2	25.6	9.1×10^1
(XV)	913	0.55×10^1	22.3	2.2×10^2	274.1	1.8×10^1
(XVI)	13.7	2.3×10^1	25.0	1.2×10^2	80.9	3.8×10^1
(XVII)	63	1.7×10^0	18.2	0.59×10^1	586.2	1.8×10^{-1}
(XVIII)	69.2	3.3×10^{-1}	16.7	7.3×10^0	56.8	2.2×10^0
(XIX)	41.5	6.3×10^0	15.9	5.7×10^1	30.4	3×10^1
(XX)	62.7	2.5×10^{-1}	15.6	1×10^0	27.5	5.7×10^1
(XXI)	146.1	2.5×10^0	21.8	1.7×10^1	25.4	1.5×10^1
(XXII)	373.3	5×10^{-1}	14.8	1.3×10^1	250	0.74×10^0
(XXIII)	4.8	9.4×10^1	4.2	1.1×10^2	7.1	6×10^1
(XXIV)	0.8	1.3×10^2	0.6	1.7×10^2	1.5	0.67×10^2
(XXV)	67.5	4×10^1	5.6	4.8×10^2	235	1.2×10^1
(XXVI)	245.5	1.9×10^1	20	2.4×10^2	210	0.82×10^1
(XXVII) ^{b)}	5.7	1.3×10^3	12	5.9×10^2	8.5	8.3×10^2
(XXVIII) ^{c)}	100	1.5×10^2	100	1.5×10^2	100	1.5×10^2

a) P. R. : Potency ratio (papaverine-HCl=100)

b) Isopentyl phenylacetate

c) Papaverine hydrochloride

によればこの影響は飽和濃度の 10% 以下で考慮する必要はないものと考えられる。今回は磷酸緩衝液 (pH 7.8) 中における遊離塩基の飽和濃度を求める代わりに次式にしたがつて指数 I を求めた。

$$I = \frac{1}{R \cdot S_0'}$$

但し S_0' は pH 7.8 における総塩基の溶解度である。

実験結果

(1) ラット子宮筋におけるパパベリン $1.5 \times 10^{-5} M$ による ACh の用量作用曲線の詳細を Fig. 1 に示す。

(2) N,N-ジアルキル-2-(ジフェニルメトキシ)エチルアミン類および N,N-ジアルキル-3-(ジフェニルメトキシ)プロピルアミン類の小腸におけるパパベリン様作用および気管、子宮における非競合的拮抗作用の効力比ならびに thermodynamic index を Table IV に示す。

考 察

最初に予期したように 2-(diphenylmethoxy)ethylamine 類および 3-(diphenylmethoxy)propylamine 類は相当に強力なパパベリン様鎮痙作用を有する。特に子宮平滑筋に対する作用は強力である。これらの殆んどは pH 7.8 の溶液中では 90% 前後イオン化している pKa 9 前後の強塩基性化合物である。熱力学的指数を用いる著者の方法は塩基性物質がその遊離塩基によつてのみ作用すると仮定して求めた指数を、元来中性物質としてしか存在し得ないエステル類あるいは pH 7.8 では殆んど 99% が中性物質として存在するパパベリン等の指数と比較するものである。もし両者の指数が誤差の範囲内で一致していると認め難い時は、検体は遊離塩基として物理化学的平衡状態で作用するだけでなく、塩基の陽イオンとしても作用することを考慮しなければならないが、その際 Ferguson の法則はイオンによる結合に関しては何等積極的な発言をなし得ない。アミノエチルベンツヒドリルエーテル類は小腸において確かに前述の第 1 群鎮痙薬とは異なり、第 2 群鎮痙薬にほぼ一致する指数を与える。しかし気管筋における指数は第 1 群の指数に一致するものと、第 2 群の指数に近いものがあつて、気管筋ではパパベリン様鎮痙薬はイオンとしては作用し得ないという前報⁹⁾ のような統一された結果は得られなかつた。また 3-(diphenylmethoxy)propylamine 類は小腸においても、気管筋においても指数が小さくなつてゐる。いづれにしてもこれらのアミノエーテル類が第 2 群の鎮痙薬に属することは確実であるが、その指数にバラツキが

大きいのはつぎの如き理由によるものと考えられる。

(1) ω -アルコキシアルキルアミン類は摘出平滑筋に対して不可逆的抑制作用が強いいため効力検定が精密さを欠くこと。

(2) ω -アルコキシアルキルアミン類の遊離塩基は水中で比較的速かに分解して酸不溶性の中性物質と、水に易溶性の塩基になるため、塩基の (S_0') の測定に誤差が大きくなること。

(3) ω -アルコキシアルキルアミン類の溶解度を測定するに際して、遊離塩基がコロイド状の乳濁液をつくり易く、これを濾過や遠沈によつて可及的に除いているが、どうしても溶解度が大きくなりがちなこと。

子宮筋における鎮痙薬の作用態度をみると α, α -diphenyl- γ -methyl-1-piperidinepropanol (Aspaminol) (XXV), 2-(diethylamino)ethyl benzilate (Benactyzine) (XXVI), N-(α -methyl-3,4-methylenedioxyphenethyl)- α -methyl-1-piperidineacetamide (XXIV) は第2群鎮痙薬としての指数を示し、 ω -(diphenylmethoxy)alkylamine 類も小腸の場合とはほぼ等しい値を示す。このことから子宮平滑筋が気管筋よりも小腸に近い性質を有するものと考えて大きい誤りはないであろう。

結 論

1) ω -(diphenylmethoxy)alkylamine 類は小腸平滑筋において陽イオンとしても作用するところの第2群鎮痙薬としての性質を示す。これらの化合物の熱力学的指数のバラツキが大きいことは、平滑筋に対して不可逆的抑制作用を示すこと、遊離塩基が分解し易いことおよび溶解度測定の困難さによるものである。

2) 子宮筋は各種鎮痙薬および ω -(diphenylmethoxy)alkylamine 類の作用態度からみて、小腸平滑筋に類似した性質を示す。

本研究に際し終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜つた 高木敬次郎教授に謹謝し、実験に御協力下さつた東京大学薬学部薬品作用学教室の諸兄姉および 1-[2-(*p*-chloro- α -phenylbenzyloxy)ethyl]morpholine (XVI) を御恵贈下された岐阜薬大 高取教授に深甚の謝意を表します。

東京大学薬学部