UDC 615.781 : 547.583.5

135. 千田重男, 和泉 弘, 栗田芳明 : 局所麻酔剤の研究 (第2報^{*1})

パラアミノ安息香酸誘導体の合成

Shigeo Senda, Hiroshi Izumi, and Yoshiaki Kurita : Local Anaesthetics. II.
Synthesis of *p*-Aminobenzoic Acid Derivatives.

(Gifu College of Pharmacy^{*2})

Ethyl *p*-(2-dialkylaminoacylamino)benzoate and α -(2-dialkylaminoacylamino)benzamide derivatives were systematically prepared and examinations were made on the relationship between their chemical structure and local anesthetic activity. Of the 24 kinds of these compounds, the ester derivatives (XIV to XX) had almost equal to or better local anesthetic activity than procaine, with less toxicity.

(Received July 12, 1961)

局所麻酔剤としてのパラアミノ安息香酸誘導体には代表的な医薬品として procaine があるが、一方、水に不溶性の局所麻酔剤として ethyl *p*-aminobenzoate が外用塗布や胃痛軽減の内服剤として広く使用されている。

著者等はこの内服局所麻酔剤の改良を目的とし、ethyl *p*-aminobenzoate および 4-aminobenzamide 誘導体のアミノ基を dialkylaminoacyl 化した化合物を系統的に合成し、その化学構造と薬理作用の関係について検討を加えた。

この種の化合物の塩基性側鎖 dialkylaminoacylamino 基は lidocaine のそれと類似のものであるが、これを procaine の化学構造と比較すれば、その塩基性エステルを *p* 位のアミノ基に移動したものと考えられ化学構造的にも興味がある。

まず ethyl *p*-aminobenzoate (I), ethyl 3-methyl-4-aminobenzoate (II),¹⁾ 4-aminobenzamide (III),²⁾ および *N*-butyl-4-aminobenzamide (IV)³⁾ を出発原料として、chloroacetyl chloride および 2-bromopropionyl bromide を作用すれば、それぞれ α -haloacylamino 誘導体 (V)~(XII) が得られる (Table II).

*1 第1報 : 本誌 81, 964(1961).

*2 Kokonoe-cho, Gifu.

1) A. Herre : Ber. 28, 597(1895).

2) E. Reichenenbach, F. Beilstein : Ann. 132, 144(1864).

3) H. Wenker : J. Am. Chem. Soc. 60, 1081(1938).

つぎにこれらの α -haloacylamino 誘導体 (V)~(XII) のベンゼン溶液に過剰のジメチルアミン、ジエチルアミン、ブチルアミン、ピペリジンおよびモルホリンをそれぞれ作用して、各種の α -dialkylaminoacylamino 誘導体 (XIII)~(XXXVI) を合成した (Table III, IV).

ここに得られた 24 種の化合物については名古屋大学医学部薬理学教室 神田、関谷等によりその薬理作用が検

Table I. Local Anaesthetic Activity and Toxicity

Compd. No.	R_1	R_2	$ \begin{array}{c} \text{NHCCH} \cdot \text{A} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{CO} \cdot \text{R}_1 \end{array} $	Local anaesthetic activity ※				LD ₅₀ (mg/kg.ip.mice)
				1%	0.5%	0.25%	0.12%	
(XIV)	OC_2H_5	CH_3	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$					3500
(XV)	OC_2H_5	H	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$					3000
(XVI)	OC_2H_5	CH_3	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$					3000
(XVIII)	OC_2H_5	CH_3	NHC_4H_9					300
(XIX)	OC_2H_5	H						2000
(XX)	OC_2H_5	CH_3						2000
(XXX IV)	NHC_4H_9	CH_3	$\text{N} \begin{smallmatrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{smallmatrix}$					250
(XXX V)	NHC_4H_9	CH_3						350
Procaine								600

Table II.

Compd. No.	R ₁	R ₂	R ₃	X	Formula	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%) A method (B method)	Analysis (%)					
									Calcd.			Found		
									C	H	N	C	H	N
(V)	H	H	OC ₂ H ₅	Cl	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ NCl	116	colorless leaflets	75 (81)	54.66	5.01	5.80	54.87	5.19	5.73
(VI)	H	CH ₃	OC ₂ H ₅	Br	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ NBr	101	colorless needles	57 (27)	48.01	4.70	4.67	47.85	4.84	4.54
(VII)	CH ₃	H	OC ₂ H ₅	Cl	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ NCl	118.5	colorless needles	83	56.36	5.52	5.48	56.51	5.57	5.52
(VIII)	CH ₃	CH ₃	OC ₂ H ₅	Br	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ NBr	156.5	colorless needles	66	49.69	5.13	4.46	49.60	5.19	4.61
(IX)	H	H	NH ₂	Cl	C ₉ H ₉ O ₂ N ₂ Cl	234	colorless needles	71 (26)	50.83	4.27	13.18	50.54	4.51	12.97
(X)	H	CH ₃	NH ₂	Br	C ₁₀ H ₁₁ O ₂ N ₂ Br	224	colorless needles	77	44.30	4.09	10.33	44.59	4.31	10.08
(XI)	H	H	NH-C ₆ H ₉	Cl	C ₁₃ H ₁₇ O ₂ N ₂ Cl	183	colorless needles	78 (66)	58.09	6.38	10.43	58.21	6.56	10.16
(XII)	H	CH ₃	NH-C ₆ H ₉	Br	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N ₂ Br	187	colorless needles	71 (62)	51.38	5.85	8.56	51.37	6.06	8.33

Table III.

Compd. No.	R ₁	R ₂	A	Formula of HCl salt	m.p. (°C) HCl salt (free base)	Appearance of HCl salt	Appearance of free base	Yield (%) of HCl salt	Analysis (%) of HCl salt					
									Calcd.			Found		
									C	H	N	C	H	N
(XIII)	H	H	-N< CH ₃	C ₁₃ H ₁₉ O ₃ N ₂ Cl	196	colorless needles	oil	50	54.45	6.68	9.77	54.53	6.95	9.62
(XIV)	H	CH ₃	-N< CH ₃	C ₁₄ H ₂₁ O ₃ N ₂ Cl	204	colorless needles	oil	39	55.90	7.04	9.32	56.13	7.16	9.59
(XV)	H	H	-N< C ₂ H ₅	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	137	colorless needles	oil	82	57.22	7.36	8.90	57.12	7.59	8.99
(XVI)	H	CH ₃	-N< C ₂ H ₅	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl	217	colorless needles	oil	52	58.44	7.66	8.52	58.18	7.94	8.68
(XVII)	H	H	-NH-C ₆ H ₉	C ₁₅ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	243 (73)	colorless plates	colorless needles	49	57.22	7.36	8.90	57.45	7.64	8.75
(XVIII)	H	CH ₃	-NH-C ₆ H ₉	C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl	213	colorless needles	oil	78	58.44	7.66	8.52	58.15	7.55	8.57
(XIX)	H	H	-N<	C ₁₆ H ₂₃ O ₃ N ₂ Cl	197 (87)	colorless needles	colorless prisms	44	58.80	7.09	8.57	58.82	7.25	8.81

(XX)	H	CH ₃		C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl	232	colorless needles	oil	72	59.90	7.39	8.22	60.19	7.54	8.07
(XXI)	H	H		C ₁₅ H ₂₁ O ₄ N ₂ Cl	178	colorless needles	oil	56	54.79	6.44	8.52	54.64	6.72	8.74
(XXII)	H	CH ₃		C ₁₆ H ₂₃ O ₄ N ₂ Cl	222	colorless needles	oil	58	56.06	6.76	8.17	55.84	6.95	8.06
(XXIII)	CH ₃	CH ₃		C ₁₇ H ₂₇ O ₃ N ₂ Cl	169.5	colorless needles	oil	64	59.55	7.94	8.17	59.37	8.17	8.31
(XXIV)	CH ₃	H		C ₁₆ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl	214 (58.5)	colorless needles	colorless needles	69	58.44	7.66	8.52	58.52	7.73	8.43
(XXV)	CH ₃	CH ₃		C ₁₇ H ₂₇ O ₃ N ₂ Cl	195	colorless needles	oil	64	59.55	7.94	8.17	59.58	7.96	8.06
(XXVI)	CH ₃	H		C ₁₇ H ₂₅ O ₃ N ₂ Cl	158 (100.5)	colorless needles	colorless leaflets	72	59.90	7.39	8.22	59.93	7.47	8.44
(XXVII)	CH ₃	CH ₃		C ₁₈ H ₂₈ O ₃ N ₂ Cl	207 (96)	colorless leaflets	colorless prisms	75	60.75	7.93	7.87	61.01	7.91	8.05

Table IV.

Compd. No.	R ₁	R ₂	A	Formula	m.p. (°C)	Appearance	Yield (%)	Analysis (%)					
								Calcd.			Found		
								C	H	N	C	H	N
(XXVIII)	H	H		C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N ₃	202	colorless needles	56	64.34	7.33	16.08	64.19	7.54	15.91
(XXIX)	H	CH ₃		C ₁₄ H ₂₁ O ₂ N ₃ •½H ₂ O	147	colorless prisms	61	61.74	8.14	15.43	61.62	8.28	15.59
(XXX)	H	CH ₃		C ₁₅ H ₂₁ O ₂ N ₃	191	colorless prisms	64	65.43	7.69	15.26	65.19	7.94	15.18
(XXXI)	C ₄ H ₉	H		C ₁₇ H ₂₇ O ₂ N ₃	94	colorless needles	57	66.85	8.91	13.76	67.01	9.15	13.61
(XXXII)	C ₄ H ₉	H		C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N ₃	166	colorless leaflets	72	68.10	8.58	13.24	68.20	8.78	13.43
(XXXIII)	C ₄ H ₉	H		C ₁₇ H ₂₅ O ₂ N ₃	149	colorless plates	75	63.92	7.89	13.16	63.67	8.12	12.90
(XXXIV)	C ₄ H ₉	CH ₃		C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃ •HCl	214*	colorless needles	57	60.91	8.24	11.84	60.97	8.48	11.61
(XXXV)	C ₄ H ₉	CH ₃		C ₁₉ H ₂₉ O ₂ N ₃	131	colorless needles	54	68.85	8.82	12.68	68.75	9.10	12.89
(XXXVI)	C ₄ H ₉	CH ₃		C ₁₈ H ₂₇ O ₂ N ₃ •H ₂ O	77	colorless needles	46	61.52	8.32	11.96	61.42	8.61	11.93

* m.p. of HCl salt (Appearance of free base : oil)

討された.⁴⁾ すなわち局所麻酔作用については蛙腰部神経叢麻酔試験, 蛙坐骨神経麻酔試験および家兎角膜麻酔試験を実施した. その結果を要約すれば, ethyl 3-methyl-4-aminobenzoate (II) および 4-aminobenzamide (III) より誘導された化合物 (XXIII)~(XXX) はいずれも局所麻酔作用が殆んど認められなかったが, ethyl *p*-aminobenzoate (I) および *N*-butyl-4-aminobenzamide (IV) より誘導された化合物 (XIV)~(XX), (XXXIV), (XXXV) は procaine と同等あるいはそれ以上の局所麻酔作用を示した (Table I).

側鎖の dialkylaminoacylamino 基は一般に次のような化学構造と薬理作用の関係を示す.

これらの化合物はいずれも塩酸塩として容易に得られ, そのうち (XVIII) は最も強い局所麻酔作用を示したが, (XIX) は遊離塩基も結晶 (mp 87°) として好収量で得られ, この種化合物に共通な刺激作用も弱く, 毒性も procaine と比較して遙かに弱いため, ethyl *p*-aminobenzoate の改良を目的とした内服用局所麻酔剤としては最も有望と考えられる.

実 験 の 部

***p*-(2-Haloacylamino)benzoic acid 誘導体 (V)~(XII) (Table II)** **A 法:** アミノ安息香酸誘導体 (I)~(IV) 0.1 mol, K₂CO₃ 0.25 mol を Me₂CO 中に溶解し, 2-haloacyl halide (chloroacetyl chloride または 2-bromopropionyl bromide) 0.11 mol を加えて 30 min 加熱還流した後, Me₂CO を留去し, 残留物を水洗, 濾取し MeOH より再結晶.

B 法: アミノ安息香酸誘導体 (I)~(IV) 0.1 mol を AcOH 80 cc に溶解し, 攪拌下 10° 以下で 2-haloacyl halide 0.11 mol を加え, ついで AcONa 半飽和水溶液 100 cc を加えて 1 hr 攪拌. 析出物を濾取, 水洗し MeOH より再結晶.

Ethyl *p*-(2-dialkylaminoacylamino)benzoate 誘導体 (XIII)~(XXVII) (Table III) ethyl *p*-(α -haloacylamino)benzoate 誘導体 (V)~(VIII) 0.1 mol とアミン類 (ジメチルアミン, ジエチルアミン, ブチルアミン, ピペリジン, モルホリン) 0.25 mol をベンゼンに溶解し, 封管 100° で約 8 hr 加熱. 放冷後析出したアミンのハロゲン水素酸塩を濾別し, ベンゼンを留去し, 残留物が固化すればリグロインで再結晶. 油状物質の場合はこれを適量の乾燥ベンゼンに溶解し, 乾燥 HCl ガスを通じて塩酸塩とし, ベンゼンを留去した後 MeOH, Et₂O 混液より再結晶.

4-(2-Dialkylaminoacylamino)benzamide 誘導体 (XXVIII)~(XXXVI) (Table IV) 4-(2-haloacylamino)-benzamide 誘導体 (IX)~(XII) 0.1 mol とアミン類 0.25 mol をベンゼン溶液中封管 100° で約 12 hr 加熱した後, ベンゼンを留去. 残留物に水を加えて不溶物を濾取し, dil MeOH より再結晶. (XXXIV) のみは油状物質のため適量のベンゼンに溶解し, 乾燥 HCl ガスを通じて塩酸塩とし, MeOH, Et₂O 混液より再結晶.

本研究の実施にあたり終始御鞭撻を賜った岐阜薬科大学 宮道学長に深謝する. また薬理試験の協力を得た名古屋大学医学部薬理教室 神田教授, 関谷助教授等および日本新薬株式会社に感謝する. なお本研究における研究費の一部は文部省試験研究費を使用したもので併せて感謝の意を表する.

岐阜薬科大学

4) 関谷, 神田, 片山: 日薬理誌 57, 289(1961).