反応後水を加えて分解し, 酸性となし, CHCl_3 で抽出. 無水芒硝で乾燥後溶媒を留去. 油状物質約 0.3 g. を得. Beilstein 反応陰性. 本油状物をシリカゲルクロマトグラフィー法で精製すると無色プリズム晶を約 0.2 g. 得た. m.p. 127~129°, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 285 (log $\epsilon=3.18$).

終わりに元素分析を担当された京都大学元素分析センターの諸氏に謝意を表わします.

東京理科大学薬学部, 名古屋大学工学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (10) 983 ~ 988 (1964)

UDC 615.782[547.787.3]-092

153. 加来天民, 久保田和彦, 村上 元, 浅田 泉: ベンゾオキサゾール誘導体の薬理学的研究

Tenmin Kaku, Kazuhiko Kubota, Hajime Murakami, and Izumi Asada:
Pharmacological Studies on Benzoxazole Derivatives.

(Department of Pharmacy, Tokyo College of Science*)

3-Substituted 2-benzoxazolinone and 2-substituted thiobenzoxazole, in which the substituent was piperidinoethyl or diethylaminoethyl, were synthesized and their pharmacological action was comparatively examined. These compounds showed similar activity and had local anesthetic action equal to or better than procaine. Both compounds have but weak anticonvulsant and antihistamine actions. These compounds depressed the blood pressure of a rabbit without affecting its respiration but this action was not affected by pretreatment with atropine.

(Received May 26, 1964)

benzoxazole 誘導体の中には chlorzoxazone, zoxazolamine らのごとき優秀な筋弛緩薬が知られているがこの他鎮痛, 鎮痙作用を有するものも多数報告されている. しかしながらその化学構造と薬理的活性関係についての研究は未だ十分なされていない. 著者らは広く benzoxazole 誘導体の薬理作用を検討せんがため今回下記のごとき2群の化合物を合成し, その薬理作用を調べた結果二, 三の知見を得たので報告する.

著者らは I を Katz¹⁾ 等の方法に準じてハロゲニドと 2-benzoxazoethiol とを炭酸カリウム水溶液の存在下縮合して合成した. II を Linde²⁾ はジオキサン中ナトリウムアミド存在下 benzoxazolone とアミノアルキルハロゲニドとを縮合したが著者らはエタノール中水酸化カリウム存在下これら物質を短時間加熱して好収率で本物質を容易に合成した.

著者らの薬理実験によれば I および II はともにプロカインと同等またはそれ以上の局所麻酔作用を有しその他抗ヒスタミン作用, 鎮痙作用および強力な血圧下降作用を有する. 本報告では主として I および II の薬理作用の比較およびその作用機序について述べる.

実験方法ならびに実験結果

局所麻酔作用 a) 浸潤麻酔作用 Burn³⁾ の方法にしたがいモルモット背部皮内に塩酸プロカインまたは

*1 Hunakawara-cho, Ichigaya, Tokyo.

1) L. Katz, M. S. Cohen: J. Org. Chem., 19, 767 (1954).

2) H. Linde: Arch. Pharmazie, 294, 57 (1961).

3) J. H. Burn, D. J. Finney, L. G. Goodwin: "Biological Standardization", p. 325 (1952), Oxford University Press.

No. 4 10^{-4}
Fig. 2.

No. 2 2.5×10^{-5}
Fig. 3.

atropine 10^{-4} No. 4 2×10^{-4}
Fig. 4.

atropine 10^{-4} No. 2 5×10^{-5}
Fig. 5.

Fig. 2~5. Effects of Benzoxazole Derivatives on the Isolated Heart of Toad

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 6~14. Effects of Benzoxazole Derivatives on Respiration, Cardiac Movement and Blood Pressure in the Rabbit

の方が No. 3 の 80 倍も大である。

急性毒性 ハツカネズミに No. 1~4 の生理食塩水溶液を腹腔内に注射するといずれの場合も類似の中毒症状を呈する。すなわち始めは鎮静し浅い催眠状態に入るがやがて激しい痙攣を起こして斃死する。致死量の計算には 1 群 7 匹のハツカネズミを用い、検体塩酸塩の生理食塩水溶液を腹腔内に注射し 24 時間後の生死を判別し Litchfield-Wilcoxon 法により LD_{50} を求めた (Table I)。

鎮痛作用 No. 1~4 をハツカネズミに対し、その LD_{50} に相当する量を腹腔内に投与し、催眠状態に入ったときの疼痛の閾値を調べたがほとんど閾値の上昇は認められなかった。

末梢血管におよぼす作用 Låwen-Trendelenburg 法により末梢血管におよぼす作用を検したがいずれの検体もほとんど作用は認められなかった. エピレナミンに対する拮抗作用も認められなかった.

ガマ摘出心臓に対する作用 (八木-Straub 法) ガマ摘出心臓に対しいずれの検体も搏数の減少, 心幅の減少をきたさしめ, たとえば No. 4 の場合 10^{-4} で, また No. 2 では 10^{-5} の濃度で明らかに抑制作用がみられる (Fig. 2, 3). これらの心運動抑制作用はアトロピンの $10^{-4} \sim 5 \times 10^{-5}$ の前処置によってなら影響されない (Fig. 4, 5).

ウサギ呼吸, 血圧におよぼす作用 体重 2 kg. 前後のウサギをウレタン (1 g./kg.) で麻酔し呼吸は気管より, 血圧は総頸動脈より観血的に測定し被検品塩酸塩の生理食塩水溶液を静注した. No. 1 では 0.1 mg./kg. の静注で一過性に血圧の下降がみられるが呼吸にはまったく影響しない (Fig. 6). 1 mg./kg. ではやや持続性の著しい血圧下降をきたすが呼吸はわずかに一過性に抑制されるにすぎない (Fig. 7). No. 2 においてもまったく同様で 0.1 mg./kg. で呼吸に影響することなしに血圧の一過性下降をみる (Fig. 8). 他方 No. 4 においては 0.2 mg./kg. の静注では血圧のわずかな下降がみられる程度で No. 1, 2 に比し効力は弱い (Fig. 9). 呼吸, 血圧と同時に容積分法により心運動を描記してみると No. 1 の場合 0.1 mg./kg. の静注で一過性に (Fig. 10), 1 mg./kg. ではやや持続性の著しい血圧下降をきたし (Fig. 11), これらの血圧下降は心運動抑制とほぼ一致して現われる. しかし用量が 10 mg./kg. の場合でも呼吸, 血圧, 心運動におよぼす作用は 1 mg./kg. 投与の場合と著しい差異は認められなかった (Fig. 12). 心運動抑制と血圧下降とが併行して現われる点では No. 3 もまったく同様である (Fig. 13). またこれらの血圧下降はアトロピンの前処置によってなら影響されない (Fig. 14).

3-(2-Piperidinoethyl)-2-benzoxazolinone の合成 2-benzoxazolinone 2.7 g. および KOH 1.2 g. を EtOH 100 ml. に溶解し, 1-(2-chloroethyl)piperidine 3.1 g. の EtOH 溶液を滴加し水浴上 30 min. 還流させる. 反応液を冷却し KCl を分別し減圧下に溶媒留去, 残渣を Et₂O に溶かし Et₂O 溶液を NaOH 水溶液で洗浄後 Et₂O 留去, 残渣を石油エーテルより再結晶すると m.p. 68~69° の針状晶 3.7 g. を得る. 収率 71.2%. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 230 (4.02), 276 (3.73). ジオキサンを溶媒とし NaNH₂ 存在下に縮合させるとまったく同一の結晶が得られ両者を混融しても融点降下を示さない.

TABLE II.

Compd.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
No. 1	192~193	C ₁₄ H ₁₉ ON ₂ SCl	56.0	6.36	9.37	56.12	6.78	9.12
No. 3	212~216	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂ Cl	59.46	6.77	9.91	59.30	6.87	9.73
free base	68~69	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ N ₂	63.27	7.37	11.37	68.41	7.47	10.95
No. 4	166~169	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ Cl	57.67	7.07	10.35	57.77	7.07	10.45
free base	31~32	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₂	66.64	7.74	11.96	66.88	8.02	11.66

考 察

本研究において 3-置換 benzoxazolinone 誘導体すなわち II と 2-benzoxazoethiol 誘導体すなわち I との各種薬理作用を比較検討した結果, 局所麻酔作用, 鎮痙作用, 抗ヒスタミン効果, ガマ摘出心臓, ウサギ呼吸, 血圧に対する作用などにおいていずれも I の方が対応する II に比し薬理作用大であった. たとえば置換基 R- が piperidinoethyl の場合 I は II に比し浸潤麻酔作用が 2.5 倍, 鎮痙作用が 1.5 倍, 抗ヒスタミン作用が 83 倍, 血圧に及ぼす作用が約 10 倍の薬理作用を有する. しかるにハツカネズミ腹腔内注射における毒性ではほとんど差はなく R- が piperidinoethyl の場合 I は II の 1.07 倍に過ぎず I が毒性に比し薬理作用大なる点興味深い. 浸潤麻酔作用の検定には Burn の方法を用いたが Table I に見られるごとく効力比の信頼区間が比較的広い値となっている. これは著者らの実験によると個々の実験値のバラツキが大なるためで, これを小さくするため実験方法について検討中である. 角膜に対する表面麻酔作用で II は効果が認められなかったが主たる原因はその刺激性にあると考えられる. 表面麻酔作用も平行線検定を試みたが直線性, プロカインとの平行性が成立しなかった. ウサギ呼吸, 血圧に及ぼす作用では I, II とともに量的には異なるが質的には全く同様で呼吸の抑制をきたすことなしに血圧を下降せしめる. この血圧下降は心運動抑制とほぼ併行し, アトロピンの前処置により影響されない. また末梢血管に対してほとんど作用しない点, その血圧下降は心筋抑制作用にもとづく心運動抑制が主たる原因と考えられる. 検体のうち No. 1, 3 は新化合物であるが No. 4 の free base は Linde²⁾

は油状物と報告しているが m.p. 31~32° の針状晶である。No. 3 は 1-(2-chloroethyl)piperidine と benzoxazolone を水酸化カリウムの存在下アルコール中で縮合させて好収率で得られたが 2-chloro-N,N-diethylethylamine の場合同じ方法による No. 4 の収率は著しく悪く、ナトリウムアミド、ジオキサソを使用した方が収率はよい。

本研究に際し元素分析の労をとられた山之内製薬株式会社元素分析室 大貫美佳子嬢に感謝します。

東京理科大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (10) 988 ~ 992(1964)

UDC 547.836.3.07 : 615.782

154. 金子秀彦, 中村 清, 永井保嵩 : 1 位置換 Hydrocotarnine 誘導体の合成 その 1^{*1}

Hidehiko Kaneko, Kiyoshi Nakamura, and Yasutaka Nagai : Synthesis
of 1-Substituted Hydrocotarnine Derivatives. (1).

(Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

By the Grignard reaction of cotarnine hydriodide (IV) or by the condensation of cotarnine (II) with acetophenone derivative and subsequent reactions shown in Chart 2, 1-benzyl- and 1-phenethylhydrocotarnine derivatives were prepared. Condensation of α, β -unsaturated ketone and cyclization with mineral acid afforded 1,3,4,6,7,11b-hexahydro-2H-benzo[a]quinolizin-2-one methobromides (XXII and XXIII), as shown in Chart 3.

(Received May 27, 1964)

papaverine, methopholine[1-(*p*-chlorophenethyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline],¹⁾ tetrabenazine²⁾ 等のごとく isoquinoline 誘導体には鎮座, 鎮痛, あるいは鎮静作用のあることが知られている。また narcotine (I) は鎮咳剤として用いられているがこれから得られる hydrocotarnine (III) も若干の鎮痛作用³⁾ を有することが報告されている。一方 I を酸化開裂して得られる cotarnine⁴⁾ (II) について, その 1 位置換誘導体については解熱および局所麻酔作用など⁵⁾ が調べられているが鎮痛, 鎮咳作用は検討されていない。そこで 1 位に適当な置換基を与えることによりこれらの作用の発現を期待して 1 位置換 hydrocotarnine 誘導体を合成した。

まず cotarnine ヨウ化水素酸塩⁶⁾ (IV) と対応する aralkylmagnesium halide との Grignard 反応により 1-(*p*-chlorobenzyl)-, 1-(*p*-methoxybenzyl)- および 1-phenethyl-hydrocotarnine (V~VII) を合成した。

つぎにアルカリの存在で II と acetophenone との縮合により 1-phenacylhydrocotarnine⁷⁾ (VIII) となし, これを LiAlH₄ で還元して carbinol 体 (XI) としたところ融点 126~127° (XI-A) および 100~101° (XI-B) の 2 種の diastereo isomer を 5:1 の割合で得た。しかし NaBH₄ による還元では XI-B のみが得られ, XI-A は捕

*1 日本薬学会近畿支部総会で発表 (1962, 11).

*2 Ebie-kami-2-chome, Fukushima, Osaka.

1) A. Brossi, H. Besendorf, B. Pellmont, M. Walter, O. Schnider : *Helv. Chim. Acta*, **43**, 1459 (1960).

2) A. Brossi, H. Lindlar, M. Walter, O. Schnider : *Ibid.*, **41**, 119 (1958).

3) 上塚, 奥島 : 日本薬理学雑誌, **42**, 137 (1947).

4) 田中, 水野, 岡見 : 本誌, **50**, 559 (1930).

5) O. J. Magidson, I. E. Gorbowizki : *Ber.*, **68**, 656 (1935); G. S. Ahluwalia, B. D. Kochhar, J. N. Ray : *J. Indian Chem. Soc.*, **9**, 215 (1932) (*C. A.*, **26**, 5568); E. Eckhart, J. Varga : *Magyar Kem. Polyoirat*, **67**, 509 (1961) (*C. A.*, **56**, 15557).

6) D. Beke, K. Harsányi, D. Korbonits : *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **16**, 439 (1958).

7) C. Lieberman, F. Kropf : *Ber.*, **37**, 211 (1904).