薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (10) 1226 ~ 1230 (1967)

UDC 547.824.07 : 615.71 : 615.78

205. 池崎宗克,^{*1} 佐藤匡徳,^{*2} 釘田博至^{*1} : 3-(3,4-Dimethoxy or Dihydroxy-phenyl)piperidine 誘導体の合成と循環器系に対する薬理作用

Muneyoshi Ikezaki,^{*1} Masanori Sato,^{*2} and Hiroshi Kugita^{*1} : Synthesis and Cardiovascular Activity of 3-(3,4-Dimethoxy or Dihydroxyphenyl)piperidine Derivatives.

(Organic Chemistry Research Laboratory,^{*1} and Biological Research Laboratory,^{*2} Tanabe Seiyaku Co., Ltd.)

A certain number of 3-(3,4-dimethoxy or dihydroxyphenyl)piperidine derivatives has been synthesized for biological evaluation. The action of these derivatives was studied on the cardiovascular and respiratory systems of anesthetized rats and isolated guinea-pig heart.

In conclusion, 1-benzyl-2-methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)piperidine, compd. (21), exhibited a strong respiratory stimulating activity.

(Received March 31, 1967)

さきに釘田、井上等は 3-(3-methoxy または hydroxyphenyl)piperidine の N-置換誘導体を各種合成し、そのあるものは鎮痛、鎮咳作用を有し、とくに N-phenacyl 体は強力な鎮痛作用を持つことを見出した。^{1,2)} 既知の鎮痛剤の構造中 N-原子の移動した異性体の研究は若干なされており、たとえば、モルフィナン構造に対しては N-移行モルフィナン誘導体の合成、³⁾ ベンゾモルファン構造では benzoisogranatanine 誘導体、⁴⁾ またペチジン構造に対応するものとして isopetidine など⁵⁾ の報告がある。しかし、鎮痛作用に関する限りでは 2, 3 の例外^{6,7)} を除いていずれの場合も作用は微弱ないし消失している。

ペペリジン環は生物活性の上からは重要な骨格で 4-phenylpiperidine 誘導体におけるように、天然物の部分骨格をなすものとして広く誘導体の合成、薬理作用の検討がなされている例もある。

われわれは N-移動異性体の原化合物に対する薬理作用の変化というものに興味をもって、N-移動モルフィナンから始まって^{*3} ベンゾモルファンの N-移動体⁴⁾ を経て、3-phenylpiperidine 誘導体に至ったのであるが、この類の化合物については誘導体の合成、薬理作用の研究はまれであるので、前報に引続き今回は鎮痛作用に限らず、3-phenylpiperidine 類化合物が一般的にどのような作用傾向を示すかをみるために 3-(3,4-dimethoxyphenyl)-および 3-(3,4-dihydroxyphenyl)piperidine および若干のそれらの N-誘導体を合成した。

ペペリジン体 (Na および Nb) は 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propanone (Ia),⁸⁾ または 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-butanone (Ib)⁹⁾ をジオキサン中 triton B の存在下 acrylonitrile で cyanoethyl 化し IIa, IIb となし、このものを Raney Ni 触媒で還元することにより合成される。本還元はオートクレーブ中メタノール溶媒、Raney Ni (W-7) を触媒とし圧力 60~90 kg./cm² にて約 3 時間 70~90° で、加熱、振盪せしめるものであるが、この

*1,2 3073, Shimotoda, Toda-shi, Saitama.

*3 杉本およびその協力者による N-移動モルフィナンの研究については 3) を参照のこと。

1) H. Kugita, H. Inoue, T. Oine, G. Hayashi, S. Nurimoto: J. Med. Chem., 7, 298 (1964).

2) H. Kugita, H. Inoue, T. Oine, G. Hayashi: J. Med. Chem., 8, 313 (1965).

3) J. Hellerbach, O. Schnider, H. Besendorf, B. Pellmont: "Synthetic Analgesics," Vol. VIII, Part II A, 66 (1966), Pergamon Press, London.

4) H. Kugita, T. Oine: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 11, 253 (1963).

5) F. Bergel, N. C. Hindley, A. L. Morrison, H. Rinderknecht: J. Chem. Soc., 1944, 269; A. W. P. Arison, A. L. Morrison: J. Chem. Soc., 1950, 147.

6) N. Sugimoto, H. Kugita: Pharm. Bull. (Japan), 3, 11 (1955).

7) A. D. Macdonald, G. Woolfe, F. Bergel, A. L. Morrison, H. Rinderknecht: Brit. J. Pharmacol., 1, 4 (1946).

8) E. R. Shepard, J. F. Noth, H. D. Porter, C. K. Simmans: J. Am. Chem. Soc., 74, 4611 (1952).

9) Merck & Co., Inc.: Brit. Pat. 940,596 (C. A., 60, 4063c (1963)).

Chart 1.

条件下では化合物 (IIa) は高収率で直接 IVa のみを与えるが、IIb では IVb およびその還元中間体である tetrahydropyridine 体 (III) との混合物として得られる。III は NaBH_4 で還元するか、 PtO_2 存在下、常圧、常温で接触還元することにより容易に IVb に導びかれる。

N-置換ピペリジン体 VIa, VIb は Compd. (2, 12) ではホルマリンと加熱後、Pd-C 存在下、接触還元することにより、Compd. (4, 13) では phenyl acetyl chloride を Schotten-Baumann 法により縮合させ相当する amide として、これを LiAlH_4 で還元することにより、Compd. (5, 14) ではアセトフェノンとパラホルムを用いての Mannich 反応により、その他の化合物では相当する alkylhalide をアセトン中、またはトルエン中炭酸カリウム存在下、還流、縮合せしめることによりそれぞれ合成した。

一方、3,4-dihydroxyphenyl 誘導体の合成として、まず dimethoxy 体 (IVa および IVb) を臭化水素酸と加熱して脱メチル化し、対応する dihydroxy 体 Va および Vb とした。しかしながら、このものの遊離塩基は不安定で、空气中で酸化され赤色樹脂化するので、N-置換体 (VIIa, VIIb) の合成は対応する dimethoxy 体 (VIa, VIb) を臭化水素酸で脱メチルすることにより行なった。

TABLE I. 1-Substituted-2-methyl(or 2,3-dimethyl)-3-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidines

Compd. No.	R'	R	Yield (%)	m.p. (salt) (°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
1	H	H	82	195~197 (HCl)	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{NCI}$	62.10	7.82	5.17	61.60	7.90	5.37
2	H	CH_3	70	208~210 (HCl)	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{NCI}$	63.03	8.46	4.90	62.42	8.28	5.02

3	H	CH ₂ C ₆ H ₅	75	198~200 (HCl)	C ₂₁ H ₂₈ O ₂ NCI	69.69	7.79	3.87	69.50	7.49	3.66
4	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	66	185~187 (HCl)	C ₂₂ H ₃₀ O ₂ NCI	70.47	7.80	3.74	70.51	7.84	3.88
5	H	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	73	155~157 (HCl)	C ₂₃ H ₃₀ O ₃ NCI• ½H ₂ O	66.89	7.57	3.39	67.10	7.09	3.36
6	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₄ F (p)	41	96~98 (base)	C ₂₄ H ₃₀ O ₃ NF	72.15	7.56	3.51	71.96	7.69	3.52
7	H	CH ₂ CH ₂ N< CH ₃	37	237~238 (HBr)	C ₁₈ H ₃₂ O ₂ N ₂ Br ₂	46.15	6.90	5.95	46.14	6.65	5.68
8	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N< CH ₃	38	248~249 (HCl)	C ₁₉ H ₃₄ O ₂ N ₂ Cl ₂	58.00	8.20	7.12	57.60	8.17	6.93
9	H	CH ₂ CH=CH ₂	70	185~187 (HCl)	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ NCI	65.47	8.40	4.49	64.94	8.33	4.57
10	H	CH ₂ CON< C ₂ H ₅	56	159~161 (HClO ₄)	C ₂₀ H ₃₃ O ₇ N ₂ Cl	53.50	7.41	6.24	53.10	7.09	6.76
11	CH ₃	H	83	222~224 (HCl)	C ₁₅ H ₂₄ O ₂ NCI	63.00	8.46	4.90	62.98	8.12	4.88
12	CH ₃	CH ₃	53	193~195 (HCl)	C ₁₆ H ₂₆ O ₂ NCI	64.10	8.74	4.67	64.19	8.66	4.89
13	CH ₃	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	80	161~163 (HClO ₄)	C ₂₃ H ₃₂ O ₆ NCI	60.85	7.11	3.09	61.07	6.75	3.10
14	CH ₃	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	58	163~165 (HCl)	C ₂₄ H ₃₂ O ₃ NCI	68.96	7.72	3.35	69.13	7.36	3.38
15	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₄ F (p)	17	215~216 (HCl)	C ₂₅ H ₃₃ O ₃ NCIF	66.72	7.39	3.11	66.68	7.61	3.30
16	CH ₃	CH ₂ CH ₂ N< CH ₃	20	235~237 (HCl)	C ₁₉ H ₃₄ O ₂ N ₂ Cl ₂ • ½H ₂ O	56.71	8.77	6.96	57.11	8.34	7.14
17	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N< CH ₃	13	173~175 (HCl)	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ N ₂ Cl ₂	57.68	8.95	6.73	57.40	8.57	6.42
18	CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	58	202~204 (HCl)	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ NCI	66.35	8.66	4.30	65.92	8.27	4.46

TABLE II. 1-Substituted-2-methyl(or 2,3-dimethyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)piperidines

Compd. No.	R'	R	Yield (%)	m.p. (HBr salt) (°C)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
19	H	H	86	182~184	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ NBr• ½H ₂ O	48.49	6.44	4.71	47.92	6.59	4.56
20	H	CH ₃	70	208~211	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ NBr	51.66	6.67	4.64	51.67	6.19	4.66
21	H	CH ₂ C ₆ H ₅	80	126~128	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ NBr• ½H ₂ O	58.92	6.51	3.62	58.99	6.63	3.39
22	H	CH ₂ CH ₂ COC ₆ H ₅	72	173~176	C ₂₂ H ₂₆ O ₃ NBr	60.00	6.23	3.33	59.92	6.14	3.23
23	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	82	193~194	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ NBr	61.22	6.68	3.57	61.92	6.39	3.65
24	H	CH ₂ CH ₂ N< CH ₃	68	129~130	C ₁₈ H ₂₈ O ₂ N ₂ Br ₂ • H ₂ O	41.93	6.59	6.11	41.86	6.29	6.59
25	H	CH ₂ CH=CH ₂	80	198~200	C ₁₆ H ₂₂ O ₂ NBr	54.88	6.75	4.27	55.11	7.06	4.23
26	CH ₃	H	82	233~236	C ₁₃ H ₂₀ O ₂ NBr	51.66	6.67	4.64	51.62	6.37	5.03

薬理作用 今回合成した化合物は一般に鎮痛作用は微弱で特記すべきものはなかった。むしろ循環器系に対する作用に興味をもたれたので、この方面の生物活性につき若干の検討を行なった。

実験方法ならびに実験結果

1) 呼吸, 血圧作用: 体重 200 g. 前後の雄性ラットをウレタン (1 g./kg. *i.p.*) で麻酔し, 股動脈圧は電気血圧計により, 呼吸は鼻腔マスクを用いて圧差計により, ペン書きオシログラフで描記測定した。薬物はすべて他側の股静脈より 0.1 ml./100 g./10 sec. の速度で注入した。

5 mg./kg. の静注で, 26 種の piperidine 誘導体のうち, 17 種の化合物に一過性の強い降圧作用 (20~50 mmHg) が認められた。しかし, 500 µg./kg. の静注では一部を除きほとんど作用を現わさなかった。またこれらの誘導体中, 6 種の化合物 Compd. (7, 8, 17, 19, 20, 21) に昇圧作用が認められ, そのうち 3 種の化合物, 19, 20, 21 は 3,4-dihydroxyphenyl 誘導体であった。すなわち N-H 体 (19) または N-methyl 体 (20) では 5 mg./kg. の静注により 50~60 mmHg の昇圧に引続き 10~20 mmHg の降圧が認められたが, N-benzyl 体 (21) では僅かに 10 mmHg の昇圧を示すにすぎなかった。

一方, 3,4-dimethoxyphenyl 誘導体中, N-dimethylaminopropyl 体 (8, 17) は約 20 mmHg の昇圧を示し, N-dimethylaminoethyl 体 (7) は約 10 mmHg の昇圧を示した。

その他の N の置換基をかえたものでは N-diethylcarbamoylmethyl 体 (10) を除きすべて降圧作用を示した。

呼吸に対して約半数の化合物は軽度の呼吸抑制を示したが, 化学構造と作用との間に相関関係はほとんどみられなかった。

しかし, 1-benzyl-2-methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)piperidine (21) は 5 mg./kg. の静注で著明な呼吸興奮作用を示し, 呼吸数は 220% に増加した。

ラットにおける本化合物の呼吸興奮作用は作用強度および作用持続とも, dimorpholamine より強かった。しかし, 犬および兎では同程度か, dimorpholamine よりやや弱い結果を示した。

2) 心臓作用: モルモットの摘出心臓をランゲンドルフ法により灌流し, 化合物は側管より注入して心収縮力ならびに冠血流量に対する作用を検討した。

各化合物とも, 100 µg. の注入により, 心臓の収縮力を軽度に抑制する以外, 特記すべき作用は認められなかった。また, 冠血流に対しても著明な作用は認められなかった。

実験の部^{*4}

4-Acetyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)butyronitrile (IIa) 1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propanone (Ia) 50 g. をジオキサン 350 ml. に溶解し triton B (40% MeOH) 3 ml. を加えた混液に acrylonitrile 14 g., ジオキサン 80 ml. の溶液を室温にて滴下後, 55° にて 1 hr. 加温後, ジオキサンを留去し, 残留物に水を加えてエーテルで抽出する。エーテル溶液を 10% HCl, および水で洗浄後, 芒硝で乾燥し, エーテルを留去して得られる残留物を蒸留に付し, b.p._{0.1} 170~180° の無色油状物 (IIa) 46 g. (75%) を得る。本物質は放置すると結晶化する。無色プリズム状晶, m.p. 67~69° (iso-Pr₂O). C₁₄H₁₇O₃N. Anal. Calcd.: C, 67.99; H, 6.93; N, 5.66. Found: C, 67.65; H, 6.62; N, 5.96. IR cm⁻¹ (Nujol): ν_{CN} 2280.

4-Acetyl-4-(3,4-dimethoxyphenyl)valeronitrile (IIb) 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-butanone (Ib) より IIa と同様にして得られる。無色針状晶, m.p. 64~66° (EtOH). semicarbazone: 無色粒状晶, m.p. 155~156° (EtOH). C₁₆H₂₃O₃N₄. Anal. Calcd.: C, 60.36; H, 6.97; N, 17.60. Found: C, 60.50; H, 6.84; N, 17.86. IR cm⁻¹ (Nujol): ν_{CN} 2290.

2-Methyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidine (IVa) ketone 体 (IIa) 50 g. を MeOH 250 ml. に溶解し, Raney-Ni (W-7) 35 ml. の存在下, 70~85 kg./cm², 70~90° にて 3 hr. 接触還元を行なう。触媒を濾去し, MeOH を留去して得られる油状物をエーテルに溶解し, 10% HCl で抽出する。氷層を NaOH でアルカリ性とし析出する油状物をエーテルで抽出し, エーテル層を水洗後, 炭酸カリウムで乾燥する。エーテルを留去すると IVa 40.5 g. (85%) を無色油状物^{*5} として得る。HCl 塩: 無色針状晶, m.p. 195~197° (EtOH) (Table I, Compd. (1)).

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyridine (III) ketone 体 (IIb) 10 g. を MeOH

*4 融点はすべて未補正。

*5 薄層クロマトにて 1 スポットを示すことおよび記載の融点を有する塩酸塩を定量的に与えることから本油状粗塩基は単一物質であることを確認した。

中, Raney Ni (W-7) の存在下, IVa と同様に接触還元を行なったのち, 常法により塩基性部分を抽出し, Al_2O_3 カラムクロマトで精製する. ベンゼン溶出部より 4.68 g. (49.5%) の III 無色油状物を得る. HBr 塩: 無色プリズム状晶, m.p. 175~177° (EtOH-ether). $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}\cdot\text{HBr}$ Anal. Calcd.: C, 54.88; H, 6.76; N, 4.27. Found: C, 55.12; H, 6.51; N, 4.85. IR cm^{-1} (Nujol): ν_{N} 1685. エーテル溶出部より IVb 3.68 g. (38.7%) を得る.

3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2,3-dimethyl-piperidine (IVb) ketone 体 (IIb) 47 g. を MeOH 400 ml. 中 Raney Ni (W-7) 30 ml. の存在下, IVa と同様に高圧接触還元を行なったのち, 触媒を濾去し, 濾液を PtO_2 0.65 g. の存在下, H_2 の吸収がみられなくなるまで (H_2 約 1700 ml. 吸収) 常温, 常圧で接触還元する. 常法にしたがい処理して 31 g. (83%) の IVb を無色油状物^{*6} として得る. HCl 塩: 無色粒状晶, m.p. 222~224° (EtOH) (Table I, Compd. (11)).

N-Alkyl 化 A) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1,2-dimethyl-piperidine Compd. (1) IVa 1.5 g., 37% ホルマリン 0.52 g. を EtOH 20 ml. に溶解し, 水浴上, 55° にて 30 min. 加温する. 冷後, EtOH 10 ml. を加え Pd-C の存在下, 常温, 常圧で接触還元する. 常法により処理し, 1.09 g. (70%) の無色油状物を得る. HCl 塩: 無色針状晶, m.p. 208~210° (EtOH).

B) 1-Phenethyl-2-methyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidine Compd. (4) IVa 1.5 g., K_2CO_3 1.5 g., MeOH 30 ml., 水 10 ml. の混液中に攪拌下, 0~5° にて phenylacetylchloride 1.5 g. を滴下, 同温度で 1.5 hr. 攪拌後, MeOH を留去し, 残留物をエーテルで抽出, エーテル溶液を 10% K_2CO_3 , 水, 10% HCl, 水で順次洗浄後, 芒硝で乾燥する. エーテルを留去して amide 体 2.04 g. (92%) を無色油状物として得る. 本物質をエーテル 80 ml. 中, LiAlH_4 1.2 g. とともに 17 hr. 還流する. 常法により処理して, 1.27 g. (66%) の無色油状物を得る. HCl 塩: 無色針状晶, m.p. 185~189° (EtOH).

C) 1-(2-Benzoyl-ethyl)-2-methyl-3-(3,4-dimethoxyphenyl)piperidine Compd. (5) IVa HCl 塩: 1.5 g., パラホルムアルデヒド 0.5 g., およびアセトフェノン 0.66 g. を EtOH 5 ml. に懸濁し conc. HCl 1 滴を加え水浴上, 7 hr. 加温する. 温時, アセトン 25 ml. で希釈し, 放置すると Compd. (5) HCl 塩がプリズム状晶として析出する. 1.61 g. (73%) m.p. 155~157°. IR cm^{-1} (Nujol): $\nu_{\text{C=O}}$ 1690.

alkylhalide による alkyl 化: IVa または IVb 0.012 mole を alkylhalide 0.0156 mole とともに, K_2CO_3 2 g., KJ 0.01 g. の存在下, トルエン (またはアセトン) 30 ml. 中, 15~20 hr. 攪拌, 還流することにより行なう. (Table I, Compd. 3, 6~10, 15~18)

2-Methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)piperidine (Va) IVa HCl 塩 10 g. を 48% HBr 40 ml. 中, 1.5 hr. 還流し放置, 冷却すると Va HBr 塩が析出する. 9 g. (86%) m.p. 177~184°. EtOH より再結晶すると m.p. 182~184°, 粒状晶を示す. IR cm^{-1} (Nujol): ν_{OH} 3500~3100 (broad) (Table II, Compd. (19)).

1-Substituted-2-methyl-3-(3,4-dihydroxyphenyl)piperidines (VIIa) Va の塩, または遊離塩基を 4~5 倍量の 48% HBr とともに 1~1.5 hr. 還流せしめ, 放置すると VIIa が HBr 塩として析出する. または, 反応後, 臭化水素酸を留去し, 残留物を EtOH, または EtOH-アセトンなどにより再結晶すると VIIa HBr 塩を得る. (Table II, Compd. (20~25)).

田辺製薬有機研究所, 生物研究所

^{*6} IVa と同様に薄層クロマトおよび塩形成により単一物質であることを確認した.