鎮痙作用を有するキサンテン誘導体の合成研究 (第7報¹⁾)

クロルチオキサンテン-9-酢酸誘導体について

岡林一蔵, 井笹了一, 森田美千子 (旧姓 澤井)

大阪薬科大学²⁾Synthesis of Xanthene Derivatives having Antispasmodic Action. VII.¹⁾

Derivatives of Chlorothioxanthene-9-acetic Acids

ICHIZO OKABAYASHI, RYOICHI IZASA, and MICHIKO MORITA (née SAWAI)

Osaka College of Pharmacy²⁾

(Received July 20, 1968)

2-Chlorothioxanthene-9-one (IVa) was prepared from 2-aminothioxanthene-9-one (IIIa). IVa was also obtained from *o*-mercaptobenzoic acid, chlorobenzene and concentrated sulfuric acid. 2-Chlorothioxanthene-9-ol (Va) was prepared by the reduction of IVa with sodium amalgam and ethanol. Va was condensed with malonic acid to 2-chlorothioxanthene-9-malonic acid (VIa), and the acid was decarboxylated to 2-chlorothioxanthene-9-acetic acid (VIIa). Similarly 3-chlorothioxanthene-9-acetic acid (VIIb) was obtained from 3-aminothioxanthene-9-one (IIIb). 4-Aminothioxanthene-9-one (IIIc) was prepared by the reduction of 4-nitrothioxanthene-9-one (IIc) with stannous chloride and hydrochloric acid, which result is contrary to that presented in the literature. 4-Chlorothioxanthene-9-acetic acid (VIIc) was obtained from IIIc. 2-Diethylaminoethyl ester hydrochlorides (VIIIa-c) of VIIa-c were obtained. Oxidation of VIIa-c with hydrogen peroxide gave 2-, 3- and 4-chlorothioxanthene-9-acetic acid 10,10-dioxide (IXa-c) from which were derived their 2-diethylaminoethyl ester hydrochlorides (Xa-c).

The anti-acetylcholine, anti-barium chloride and anti-histamine activities of VIIIa-c and Xa-c were examined and it was found that the introduction of chlorine on the 2- or 3-position of thioxanthene rings of the 2-diethylaminoethyl ester hydrochlorides of thioxanthene-9-acetic acid and its 10,10-dioxide resulted in the weakening of the anti-acetylcholine activity.

既往の医薬品には chlorpromazine, chlorphenyramine など母核に塩素を導入して薬理作用に特徴を与え得た例が少なくない。今回著者等はさきに報告した thioxanthene-9-acetic acid および thioxanthene-9-acetic acid 10,10-dioxide のアルカミンエステル³⁾の thioxanthene 核に塩素を導入して塩素の薬理作用におよぼす影響をしらべ、あわせて塩素の置換位の相違による効力の差を検討し、さらに対応する chloroxanthene-9-acetic acid のアルカミンエステルと薬理効果を比較する目的で、2-, 3- および 4-chlorothioxanthene-9-acetic acid ならびに 2-, 3- および 4-chlorothioxanthene-9-acetic acid 10,10-dioxide の 2-ジエチルアミノエチルエステルを合成した。

o-Chlorobenzoic acid と *p*-chlorobenzenethiol から Ullmann 反応によって得られる *o*-(*p*-chlorophenylthio)benzoic acid (Ia) を濃硫酸と加熱する⁴⁾か、または Friedel-Crafts 反応により閉環して 2-chlorothioxanthene-9-one (IVa) を合成した。また 2-nitrothioxanthene-9-one (IIa) を塩化第一スズと塩酸で還元して得られる 2-aminothioxanthene-9-one (IIIa)⁵⁾ から Sandmeyer 反応により IVa を製した。なお *o*-mercaptobenzoic acid に chlorobenzene と濃硫酸を作用させたところ mp 148° の結晶が得られ、本物質は元素分析値が C₁₃H₇-

1) 第6報: 岡林一蔵, 大河内(磯橋)嘉代子, 薬誌, 86, 828 (1966).

2) Location: Takaminosato, Matsubara, Osaka.

3) 岡林一蔵, 薬誌, 78, 274, 498 (1958).

4) N.B. Mahishi, P.B. Sattur, K.S. Nargund, *J. Karnatak Univ.*, 2, 50 (1957) [*C.A.*, 53, 14102 (1959)].5) F.G. Mann, J.H. Turnbull, *J. Chem. Soc.*, 1951, 755.

OSCl に一致し, Ia から得られた IVa と混融および IR スペクトル比較の結果まったく同一物であることが確認された.

つぎに IVa をナトリウムアマルガムとエタノールで還元して 2-chlorothioxanthen-9-ol (Va) を製し, これに氷酢酸中マロン酸を縮合させて得られる 2-chlorothioxanthene-9-malonic acid (VIa) をピリジン中で加熱脱炭酸して 2-chlorothioxanthene-9-acetic acid (VIIa) を合成した.

3-Chlorothioxanthen-9-one (IVb) は 2,4-dichlorobenzoic acid と benzenethiol から得られる *p*-chloro-*o*-

Chart 1

phenylthiobenzoic acid (Ib) を濃硫酸と加熱する⁴⁾ か、または Friedel-Crafts 反応により閉環してこれを合成した。また 3-nitrothioxanthen-9-one (IIb) を塩化第一スズと塩酸で還元して 3-aminothioxanthen-9-one (IIIb)⁵⁾ を製し、これに Sandmeyer 反応を行なって IVb を得た。ついで 2-chloro 体 (IVa) の場合と同様に 3-chlorothioxanthen-9-ol (Vb) および 3-chlorothioxanthen-9-malonic acid (VIb) を経て 3-chlorothioxanthen-9-acetic acid (VIIb) を製した。

つぎに *o*-chlorobenzoic acid と *o*-chlorobenzenethiol から得られる *o*-(*o*-chlorophenylthio)benzoic acid (Ic) を濃硫酸と加熱する⁴⁾ か、または Friedel-Crafts 反応により閉環して 4-chlorothioxanthen-9-one (IVc) を合成した。Mayer は 4-nitrothioxanthen-9-one (IIc)⁶⁾ の還元により結晶性物質を得ることはできなかったと報告している⁷⁾ が、著者等は IIc を塩化第一スズと塩酸で還元して 4-aminothioxanthen-9-one (IIIc) の結晶を得、これから Sandmeyer 反応により IVc を合成した。ついで IVc より 4-chlorothioxanthen-9-ol (Vc) を経て 4-chlorothioxanthen-9-malonic acid (VIc) を製し、これをテトラリン中で加熱脱炭酸して 4-chlorothioxanthen-9-acetic acid (VIIc) を得た。

イソプロパノール中 VIIa, VIIb または VIIc に 2-chlorotriethylamine を作用させて 2-diethylaminoethyl 2-chlorothioxanthen-9-acetate hydrochloride (VIIIa), 2-diethylaminoethyl 3-chlorothioxanthen-9-acetate hydrochloride (VIIIb) および 2-diethylaminoethyl 4-chlorothioxanthen-9-acetate hydrochloride (VIIIc) を合成した。

つぎに 2-chlorothioxanthen-9-acetic acid (VIIa) を氷酢酸中過酸化水素で酸化して 2-chlorothioxanthen-9-acetic acid 10,10-dioxide (IXa) を製した。同様に VIIb および VIIc を酸化して 3-chlorothioxanthen-9-acetic acid 10,10-dioxide (IXb) および 4-chlorothioxanthen-9-acetic acid 10,10-dioxide (IXc) を得た。

イソプロパノール中 IXa, IXb または IXc に 2-chlorotriethylamine を作用させて 2-diethylaminoethyl 2-chlorothioxanthen-9-acetate 10,10-dioxide hydrochloride (Xa), 2-diethylaminoethyl 3-chlorothioxanthen-9-acetate 10,10-dioxide hydrochloride (Xb) および 2-diethylaminoethyl 4-chlorothioxanthen-9-acetate 10,10-dioxide hydrochloride (Xc) を合成した。

TABLE I. Comparative Spasmolytic Activities of the Compounds

Compd. No.	ED ₅₀ in g/ml ^{a)}		
	Anti-acetylcholine activity	Anti-barium chloride activity	Anti-histamine activity
VIIIa	2.0×10^{-6}	6.2×10^{-6}	3.2×10^{-6}
VIIIb	4.2×10^{-6}	5.0×10^{-6}	2.5×10^{-6}
VIIIc	5.0×10^{-7}	4.0×10^{-6}	1.0×10^{-6}
Xa	4.8×10^{-6}	$>10^{-5}$	9.0×10^{-6}
Xb	2.0×10^{-6}	5.0×10^{-6}	2.5×10^{-6}
Xc	5.0×10^{-7}	5.0×10^{-6}	2.0×10^{-6}
VIII d	2.0×10^{-7}	6.0×10^{-6}	$>2 \times 10^{-6}$
Xd	1.1×10^{-6}	1.0×10^{-6}	5.4×10^{-6}
Atropine sulfate	2.5×10^{-9}	2.0×10^{-5}	5.9×10^{-5}
Propantheline bromide	5.6×10^{-9}	—	—
Papaverine hydrochloride	3.2×10^{-5}	2.4×10^{-6}	4.8×10^{-6}
Diphenhydramine hydrochloride	—	—	2.1×10^{-8}

a) Each ED₅₀ was defined to give 50% relaxation of maximal constrictions of isolated guinea pig's ileum preparations induced by addition of 10^{-8} g/ml of acetylcholine chloride, 10^{-4} g/ml of barium chloride or 5×10^{-8} g/ml of histamine hydrochloride.

6) F. Mayer, *Chem. Ber.*, **42**, 3062 (1909).

7) F. Mayer, *Chem. Ber.*, **42**, 3063 (1909).

つぎにここに得られたアルカミンエステル塩酸塩 VIIIa—c, Xa—c を薬理試験に供した. 各化合物の抗アセチルコリン作用, 抗塩化バリウム作用および抗ヒスタミン作用は Magnus 法により, 28° に保った Tyrode 液中で 10^{-8} g/ml 塩化アセチルコリン, 10^{-4} g/ml 塩化バリウムあるいは 5×10^{-8} g/ml 塩酸ヒスタミンにより収縮させた摘出モルモット回腸片を 50% 緩解させるに要する被検化合物の濃度すなわち ED_{50} (g/ml) をもって Table I に示した. なお本試験は 4—5 例のモルモットについて 4—5 dose で検討し, ED_{50} を算出した. また母核に塩素を含まない 2-diethylaminoethyl thioxanthene-9-acetate hydrochloride (VIIIId) および 2-diethylaminoethyl thioxanthene-9-acetate 10,10-dioxide hydrochloride (Xd) の抗アセチルコリン作用, 抗塩化バリウム作用, 抗ヒスタミン作用を同様に ED_{50} (g/ml) をもって Table I に示した.

VIIIa—c と VIIIId を比較すると, thioxanthene 核への塩素の導入はいずれも抗アセチルコリン作用の低下をきたすが, 4 位に塩素を導入した方が, 2 位または 3 位に導入した場合よりも活性の低下は軽度であった. また Xa—c と Xd を比較すると, やはり thioxanthene 核の 2 位または 3 位への塩素の導入は抗アセチルコリン作用の低下をきたすことが認められた.

実 験 の 部⁸⁾

2-Chlorothioxanthene-9-one (IVa) i) *p*-Chlorobenzenethiol 21 g を MeOH 130 ml に溶かし, Na 6.6 g, *o*-chlorobenzoic acid 22 g および少量の Cu 粉を加え, 油浴中で徐々に温度を上げて MeOH を留去し, 240° に 4 hr 加熱, 得られた黒褐色塊 (A) を粉末にし, conc. H_2SO_4 130 ml 中に入れ, 水浴上で 30 min 加熱, 冷後反応液を水 3 liter 中に注ぎ, 沈殿を汙取, 水洗, 5% Na_2CO_3 と加温し, 不溶物を汙取, 水洗, EtOH から再結晶. 黄色針状晶. mp 148° (文献⁴⁾ mp 142°). 収量 15 g (43%). Anal. Calcd. $C_{13}H_7OSCl$: C, 63.29; H, 2.86. Found: C, 63.22; H, 3.13.

上記黒褐色塊 (A) を水に溶かし, 汙過, 汙液を HCl 酸性にして Ia 22 g を得, これを無水ベンゼン 220 ml に懸濁させ, $SOCl_2$ 14 g を加え 1 hr 還流, ついで $AlCl_3$ 12 g を加え 3 hr 還流, ベンゼンを減圧留去し, 残留物に氷水 200 ml および conc. HCl 10 ml を加えて沈殿を汙取, 水洗. EtOH から再結晶. 黄色針状晶. mp 148°. 収量 7.9 g (23%). 上記の方法で得た標品と混融して融点降下を示さない.

ii) IIIa 2 g に 10 N HCl 25 ml と水 33 ml を加え, かきまぜながら $NaNO_2$ 0.8 g を水 5 ml に溶かした溶液を 2° で滴下, ジアゾ化する. 一方 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ 11.1 g および NaCl 2.9 g を水 36 ml に溶かした溶液に, $NaHSO_3$ 2.4 g および NaOH 1.6 g を水 18 ml に溶かした溶液を少量ずつ加え, 生じた CuCl を水洗後 10 N HCl 23 ml に溶かす. この溶液を 40° に保ち, かきまぜながらこれに上記ジアゾニウム溶液を滴下, 15 min 後水浴上で 1 hr かきまぜながら加熱. 1 夜放置し, 沈殿を汙取, 水洗. EtOH から再結晶. 黄色針状晶. mp 148°. 収量 1 g (46%). i) 法で得た標品と混融して融点降下を示さない.

iii) Chlorobenzene 30 ml に conc. H_2SO_4 100 ml および *o*-mercaptobenzoic acid 10 g を加え, 室温で 10 hr かきまぜ, 1 夜放置後水浴上で 1 hr 加熱. 冷後反応液を氷水 500 ml 中に注いで析出する沈殿を汙取, 水洗. 5% Na_2CO_3 と加温, 不溶物を汙取, 水洗. EtOH から再結晶. 黄色針状晶. mp 148°. 収量 5 g (31%). Anal. Calcd. $C_{13}H_7OSCl$: C, 63.29; H, 2.86. Found: C, 63.31; H, 2.94. i) 法で得た標品と混融して融点降下を示さず, IR スペクトルは一致.

2-Chlorothioxanthene-9-ol (Va) IVa 12 g を EtOH 84 ml に懸濁させ, これを Na 4.3 g と Hg 360 g から製した Na—Hg に加え, 10 min 激しくふりまぜる. ついで Hg を汙別, 反応液を氷水 1.2 liter 中に注いで析出する白色結晶を汙取, 水洗. mp 124—125°. 収量 10.4 g (84%).

2-Chlorothioxanthene-9-malonic Acid (VIa) マロン酸 3.8 g を氷酢酸 105 ml に溶かし, Va 7 g を加え 70° に 3 hr 加熱. 冷後反応液を氷水 800 ml 中に注ぎ NaCl で塩析, 析出した沈殿を汙取, 5% Na_2CO_3 に溶かし, 不溶物を汙去, 汙液を HCl 酸性にすると沈殿が析出, これを汙取, NaCl 飽和水溶液で洗浄. 収量 8 g (85%). EtOH から再結晶. 無色針状晶. mp 185° (decomp.). Anal. Calcd. $C_{16}H_{11}O_4S$: C, 57.40; H, 3.31. Found: C, 57.66; H, 3.50.

2-Chlorothioxanthene-9-acetic Acid (VIIa) VIa 7 g にピリジン 14 ml を加え, 水浴上で 2 hr 加熱. 冷後反応液を 5% HCl 300 ml 中に注ぐとアメ状物質が析出. 1 夜放置して固化, 希アセトンから再結晶. 無色針状晶. mp 174—175°. 収量 4.9 g (81%). Anal. Calcd. $C_{15}H_{11}O_2S$: C, 61.96; H, 3.81. Found: C, 61.87; H, 4.09.

2-Diethylaminoethyl 2-Chlorothioxanthene-9-acetate Hydrochloride (VIIIa) VIIa 3 g を iso-PrOH 15 ml に溶かし, 2-chlorotriethylamine 1.7 g を加えて 5 hr 還流. 冷後原料アミンの重合体を汙去し, 汙液を減圧濃縮し, 無水エーテルを加えて摩擦, 得られた粉末を汙取, 無水エーテルで洗浄, 無水 EtOH—エーテルから再結晶. 無色針状晶. mp 155—157°. 収量 3.2 g (73%). Anal. Calcd. $C_{21}H_{25}O_2NSCl_2$: C, 59.15; H, 5.91; N, 3.29. Found: C, 58.80; H, 5.79; N, 3.38.

8) 融点は未補正.

2-Chlorothioxanthene-9-acetic Acid 10,10-Dioxide (IXa) VIIa 4.5 g を氷酢酸 45 ml に熱時溶かし, 30% H_2O_2 11 g を加えて水浴上で 3 hr 加熱. 冷後反応液を水 500 ml 中に注いで析出する結晶をろ取, 水洗. 収量 4.4 g (88%). 希 EtOH から再結晶. 無色葉状晶. mp 206—207°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SCl}$: C, 55.82; H, 3.44. Found: C, 56.08; H, 3.77.

2-Diethylaminoethyl 2-Chlorothioxanthene-9-acetate 10,10-Dioxide Hydrochloride (Xa) IXa 2.8 g を iso-PrOH 14 ml に溶かし, 2-chlorotriethylamine 1.4 g を加えて VIIa の場合と同様に反応, 処理する. 無水 EtOH-エーテルから再結晶, 無色針状晶. mp 203—205°. 収量 2.6 g (65%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NSCl}_2$: C, 55.02; H, 5.50; N, 3.06. Found: C, 55.21; H, 5.73; N, 3.12.

3-Chlorothioxanthene-9-one (IVb) i) Benzenethiol 14 g を MeOH 120 ml に溶かし, Na 5.8 g, 2,4-dichlorobenzoic acid 24 g および少量の Cu 粉を加え, IVa i) の場合と同様 220° に 2 hr 加熱. 得られた黒褐色塊 (A) を conc. H_2SO_4 で処理する. EtOH から再結晶. 淡黄色針状晶. mp 172° (文献⁹) mp 174°. 収量 14 g (45%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{OSCl}$: C, 63.29; H, 2.86. Found: C, 63.17; H, 2.97.

上記 A より IVa i) の場合と同様にして Ib 28 g を得, これを無水ベンゼン 280 ml に懸濁させ, SOCl_2 18 g および AlCl_3 16 g を反応させ, 処理する. EtOH から再結晶. 淡黄色針状晶. mp 172°. 収量 9.3 g (30%). 上記の方法で得た標品と混融して融点降下を示さない.

ii) IIIb 2.3 g を用い, IVa ii) の場合と同様に反応, 処理する. EtOH から再結晶. 黄色針状晶. mp 172°. 収量 1.1 g (44%). i) 法で得た標品と混融して融点降下を示さない.

3-Chlorothioxanthene-9-ol (Vb) IVb 12 g を用い, Va の場合と同様に反応, 処理する. 無色結晶. mp 116—117°. 収量 10 g (83%).

3-Chlorothioxanthene-9-malonic Acid (VIb) Vb 7.2 g を用い, VIa の場合と同様に反応, 処理する. 収量 7.9 g (82%). 希 EtOH から再結晶. 無色針状晶. mp 178° (decomp.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SCl}$: C, 57.40; H, 3.31. Found: C, 57.68; H, 3.55.

3-Chlorothioxanthene-9-acetic Acid (VIIb) VIb 5.7 g を用い, VIIa の場合と同様に反応, 処理する. 希 EtOH から再結晶. 無色針状晶. mp 194—195°. 収量 3.9 g (79%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SCl}$: C, 61.96; H, 3.81. Found: C, 61.88; H, 3.96.

2-Diethylaminoethyl 3-Chlorothioxanthene-9-acetate Hydrochloride (VIIIb) VIIb 2.4 g を用い, VIIa の場合と同様に反応, 処理する. 無水 EtOH-エーテルから再結晶. 無色針状晶. mp 158—160°. 収量 2.5 g (70%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NSCl}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 57.93; H, 6.02; N, 3.22. Found: C, 57.89; H, 6.25; N, 3.44.

3-Chlorothioxanthene-9-acetic Acid 10,10-Dioxide (IXb) VIIb 5 g を用い, IXa の場合と同様に反応, 処理する. 収量 4.8 g (86%). 希 EtOH から再結晶. 無色針状晶. mp 165—166°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SCl}$: C, 55.82; H, 3.44. Found: C, 55.57; H, 3.68.

2-Diethylaminoethyl 3-Chlorothioxanthene-9-acetate 10,10-Dioxide Hydrochloride (Xb) IXb 2.5 g を用い, Xa の場合と同様に反応, 処理する. 無水 EtOH-エーテルから再結晶. 無色針状晶. mp 183—185°. 収量 2.5 g (70%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NSCl}_2$: C, 55.02; H, 5.50; N, 3.06. Found: C, 55.08; H, 5.68; N, 3.03.

4-Aminothioxanthene-9-one (IIIc) IIc 3.2 g に $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 32 g および conc. HCl 32 ml を加え, かきまぜながら水浴上で 3 hr 加熱後冷蔵庫中に 1 夜放置. 析出した結晶をろ取, 水洗. 10% NaOH 1 liter を加えてよくかきまぜた後, 結晶をろ取, 水洗. ベンゼンから再結晶. 黄色針状晶. mp 202° (文献⁷) mp 202—203°. 収量 2.3 g (81%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ONS}$: C, 68.72; H, 3.99; N, 6.17. Found: C, 68.41; H, 3.88; N, 6.03.

4-Chlorothioxanthene-9-one (IVc) i) *o*-Chlorobenzenethiol 21 g を MeOH 130 ml に溶かし, Na 6.6 g, *o*-chlorobenzoic acid 22 g および少量の Cu 粉を加え, IVa i) の場合と同様 210° に 2.5 hr 加熱, 得られた黒褐色塊 (A) を conc. H_2SO_4 で処理する. EtOH から再結晶, 淡黄色針状晶. mp 172° (文献⁴) mp 175°. 収量 13 g (37%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{OSCl}$: C, 63.29; H, 2.86. Found: C, 63.13; H, 2.80.

上記 A より IVa i) の場合と同様にして Ic 26 g を得, これを無水ベンゼン 260 ml に懸濁させ, SOCl_2 16 g および AlCl_3 14 g を反応させ, 処理する. EtOH から再結晶. 淡黄色針状晶. mp 172°. 収量 9.6 g (28%). 上記の方法で得た標品と混融して融点降下を示さない.

ii) IIIc 2 g を用い, IVa ii) の場合と同様に反応, 処理する. EtOH から再結晶. 黄色針状晶. mp 172°. 収量 0.9 g (41%). i) 法で得た標品と混融して融点降下を示さない.

4-Chlorothioxanthene-9-ol (Vc) IVc 12 g を用い, Va の場合と同様に反応, 処理する. 微黄色板状晶, mp 90—92°. 収量 9.8 g (81%).

4-Chlorothioxanthene-9-malonic Acid (VIc) Vc 9 g を用い, VIa の場合と同様に反応, 処理する. 収量 9.7 g (80%). 希 EtOH から再結晶. 無色針状晶. mp 184° (decomp.). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SCl}$: C, 57.40; H, 3.31. Found: C, 57.40; H, 3.08.

4-Chlorothioxanthene-9-acetic Acid (VIc) VIc 5 g にテトラリン 30 ml を加え, 2 hr 還流. 冷後 KHCO_3 飽和水溶液で抽出, 水層をエーテルで洗い, HCl 酸性にしてエーテルで抽出, エーテル層を Na_2SO_4 で乾燥後エーテルを留去して結晶を得. 収量 3.1 g (71%). 希 EtOH から再結晶. 無色プリズム状晶. mp 165—166°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{O}_4\text{SCl}$: C, 61.96; H, 3.81. Found: C, 61.94; H, 3.84.

2-Diethylaminoethyl 4-Chlorothioxanthene-9-acetate Hydrochloride (VIIIc) VIIc 1.5 g を用い, VIIIa の場合と同様に反応, 処理する. 無水 EtOH-エーテルから再結晶. 無色針状晶. mp 177—179°. 収量 1.6 g (71%). *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{25}O_2NSCl_2 \cdot 1/2 H_2O$: C, 57.93; H, 6.02; N, 3.22. Found: C, 57.95; H, 6.57; N, 3.12.

4-Chlorothioxanthene-9-acetic Acid 10,10-Dioxide (IXc) VIIc 2 g を用い, IXa の場合と同様に反応, 処理する. 収量 1.9 g (86%). 希 EtOH から再結晶. 無色葉状晶. mp 218—219°. *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{11}O_4SCl$: C, 55.82; H, 3.44. Found: C, 56.02; H, 3.51.

2-Diethylaminoethyl 4-Chlorothioxanthene-9-acetate 10,10-Dioxide Hydrochloride (Xc) IXc 1.5g を iso-PrOH 8 ml に溶かし, 2-chlorotriethylamine 0.8 g を加えて 5 hr 還流後 iso-PrOH 数 ml を加え, 熱時汙過, 汙液を減圧濃縮して結晶を得. 無水 iso-PrOH から再結晶. 無色針状晶. mp 217—218°. 収量 1.5 g (70%). *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{25}O_4NSCl_2$: C, 55.02; H, 5.50; N, 3.06. Found: C, 54.87; H, 5.64; N, 3.21.

謝辞 本研究に際し終始御懇篤な御指導御鞭撻を賜った京都大学 高木誠司名誉教授ならびに京都薬科大学 富田真雄学長に謹謝の意を表します. また多大の御支援をいただいた本学宮道悦男学長, 薬理試験を実施された大日本製薬株式会社中央研究所中村圭二博士ならびに元素分析を施行された本学 元素分析室の諸氏に厚く感謝いたします.