アミノアルコール誘導体の研究 (第 3 報¹⁾) ジヘテロ異項

環化合物の合成および薬理作用

五十嵐治義, 栗原藤三郎, 武田秀雄

東北薬科大学²⁾

Studies on the Derivatives of Aminoalcohols. III.¹⁾ On the Synthesis and Pharmacology of Cyclic Compounds containing Two Hetero Atoms

HARUYOSHI IGARASHI, TOZABURO KURIHARA, and HIDEO TAKEDA

Tohoku College of Pharmacy²⁾

(Received August 6, 1973)

In order to investigate the relation between chemical structure and the pharmacological activities, 67 new compounds belonging to cyclic compounds containing two hetero atoms which were derived from 1-alkylamino-3-dialkylamino-2-propanol were synthesized. These compounds were examined for local anesthetic activity, antispasmodic activity, inhibitory activity on writhing syndrome produced by acetic acid, and analgesic activity on pain produced by hot plate. Several of them showed three or four times longer duration of infiltration anesthesia than lidocaine. 5-Dipropylaminomethyl-3-methyl-2-oxazolidone hydrobromide (C₃), 5-piperidinomethyl-3-propyl-2-oxazolidone hydrobromide (C₂₄), 6-piperidinomethyl-4-phenyl-2,3-morpholinedione hydrobromide (D₂₀), 2-dibutylaminomethyl-4-methylperhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione hydrobromide (E₄) and 2-piperidinomethyl-4-phenylperhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione hydrobromide (E₂₁) were proved to have antispasmodic activity at the concentration from 7.5—1.0 × 10⁻⁶ g/ml. Several of the compounds showed as potent an analgesic activity as pyrabital. Cyclic compounds containing two hetero atoms had lower toxicity than aminoalcohols. In general, the pharmacological activity decreased in the order of 2-oxazolidone (C), perhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione (E), and 2,3-morpholinedione (D).

著者らは先に 1,3-ジアルキルアミノ-2-プロパノールとその誘導体を合成し, 薬理作用について一部スクリーニングテストを行なったが¹⁾ 山田らはこれらの化合物についてさらに詳細な検討を試みている。³⁾

今回はこれらのアミノアルコールに異なった極性原子団としてカルボニルを導入するとともに環化を行ない, 五, 六, 七員環の環状ケトン合成し, それらの薬理作用について検討した. アミノプロパノールにホスゲンを導入すると, 2-oxazolidone が得られることはすでによく知られているが, 3-alkyl-5-dialkylaminomethyl 置換体についてはほとんど記載がない。⁴⁾ またアミノアルコールに二塩基性酸エステルを縮合して環状ジオン体を合成した. この際に二塩基性酸の炭素数に応じて環の大きさの異なるものが得られるはずであるが, 今回は六員環の 2,3-morpholinedione,⁵⁾ 七員環の perhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione⁶⁾ に限定した.

1) 第 2 報: 五十嵐治義, 薬誌, 94, 126 (1974).

2) Location: Komatushima Sendai.

3) 蜂須 貢, 恵比根房子, 若林一夫, 山田重男, 日本薬学会, 第 93 年会, 講演要旨集, 第 III 分冊, 1973, p. 3.

4) a) C.D. Lunoford, R.P. Mays, J.A. Richman, JR., R.S. Murphey, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1166 (1960); b) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 伊藤秀雄, 薬誌, **92**, 1426 (1972); c) Grabriel Geve (to Norwich pharmacol. Co.) U.S. 2802002, Aug. 6, 1957 [*C.A.* **51**, 18007 (1957)]; d) F. Claude, R. Guy, D. Colette, G. Claude, (Delande, S.A.), Ger. offen, 1951271 (Cl. C, 07d. A61K), 06 May, 1970, Brit. Appl. 20, Oct. 1968; 17pp [*C.A.* **73**, 365 (1970)]; e) F. Claude, D. Colette, R. Guy, O. Rene (Delande, S.A.), Ger. offen 2012120, (Cl. C. 07d, A61K), 24, Sep. 1970, Brit. Appl. 18 Mar. 1962; 20pp [*C.A.* **73**, 378 (1970)].

5) a) S. Raines, C.A. Kovacs, *J. Med. Chem.*, **11**, 854 (1968); b) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 伊藤秀雄, 薬誌, **92**, 1426 (1972).

6) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 伊藤秀雄, 薬誌 **92**, 1426 (1972).

Chart 1

TABLE I. Chemical Properties of 3-Alkyl-5-dialkylaminomethyl-2-oxazolidone

Compd. No.	R ₂ N ^{a)}	R'	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Found			Calcd.		
					C	H	N	C	H	N
C ₁	Et ₂ N	Me	140—141	C ₉ H ₁₉ O ₂ N ₂ Br	40.41	7.09	10.52	40.46	7.17	10.49
C ₂	Et ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	130—132	C ₁₃ H ₂₅ O ₂ N ₂ Br	46.49	8.10	9.19	46.60	8.15	9.06
C ₃	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	Me	150—152	C ₁₁ H ₂₃ O ₂ N ₂ Br	44.85	7.79	9.58	44.74	7.85	9.49
C ₄	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	<i>n</i> -C ₃ H ₇	156—158	C ₁₃ H ₂₇ O ₂ N ₂ Br	48.45	8.31	8.59	48.30	8.42	8.67
C ₅	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	161—162	C ₁₃ H ₂₇ O ₂ N ₂ Br	48.41	8.49	8.71	48.30	8.42	8.67
C ₆	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	159—161	C ₁₄ H ₂₉ O ₂ N ₂ Br	49.93	8.56	8.38	49.85	8.67	8.31
C ₇	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	Me	136—137	C ₁₃ H ₂₇ O ₂ N ₂ Br	48.41	8.36	8.55	48.30	8.42	8.67
C ₈	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₃ H ₇	198—199	C ₁₅ H ₃₁ O ₂ N ₂ Br	51.37	8.80	7.88	51.28	8.89	7.97
C ₉	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	210—211	C ₁₆ H ₃₃ O ₂ N ₂ Br	52.70	9.01	7.65	52.60	9.10	7.67
C ₁₀	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	184—186	C ₁₆ H ₃₃ O ₂ N ₂ Br	52.68	9.07	7.78	52.60	9.10	7.67
C ₁₁	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	172—174	C ₁₆ H ₃₃ O ₂ N ₂ Br	52.69	9.21	7.58	52.60	9.10	7.67
C ₁₂	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	Me	182—183	C ₁₃ H ₂₇ O ₂ N ₂ Br	48.41	8.49	8.75	48.30	8.42	8.67
C ₁₃	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	Et	140—143	C ₁₄ H ₂₉ O ₂ N ₂ Br	49.93	8.61	8.40	49.85	8.67	8.31
C ₁₄	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₃ H ₇	157—158	C ₁₅ H ₃₁ O ₂ N ₂ Br	51.21	8.93	7.84	51.28	8.89	7.97
C ₁₅	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	198—200	C ₁₅ H ₃₁ O ₂ N ₂ Br	51.32	8.95	7.86	51.28	8.89	7.97
C ₁₆	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	190—192	C ₁₆ H ₃₃ O ₂ N ₂ Br	52.70	9.18	7.76	52.60	9.10	7.67
C ₁₇	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	157—158	C ₁₆ H ₃₃ O ₂ N ₂ Br	52.68	9.15	7.72	52.60	9.10	7.67
C ₁₈	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>sec</i> -C ₄ H ₉	130—132	C ₁₆ H ₃₃ O ₂ N ₂ Br	52.70	9.18	7.77	52.60	9.10	7.67
C ₁₉	(<i>iso</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	phenyl	196—198	C ₁₈ H ₂₉ O ₂ N ₂ Br	56.21	7.48	7.36	56.10	7.59	7.29
C ₂₀	Mor.	<i>n</i> -C ₃ H ₇	184—186	C ₁₁ H ₂₁ O ₃ N ₂ Br	42.89	6.78	9.17	42.81	6.86	9.08
C ₂₁	Mor.	<i>n</i> -C ₄ H ₉	178—180	C ₁₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ Br	44.75	7.06	8.76	44.68	7.17	8.68
C ₂₂	Mor.	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	197—199	C ₁₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ Br	44.73	7.25	8.39	44.68	7.17	8.68
C ₂₃	Pip.	Et	166—167	C ₁₁ H ₂₁ O ₂ N ₂ Br	45.17	7.12	9.60	45.06	7.22	9.55
C ₂₄	Pip.	<i>n</i> -C ₃ H ₇	169—171	C ₁₂ H ₂₃ O ₂ N ₂ Br	46.98	7.60	9.23	46.91	7.55	9.12
C ₂₅	Pip.	<i>n</i> -C ₄ H ₉	178—179	C ₁₃ H ₂₅ O ₂ N ₂ Br	48.63	7.96	8.82	48.54	7.84	8.72
C ₂₆	Pip.	<i>iso</i> -C ₄ H ₉	162—163	C ₁₃ H ₂₅ O ₂ N ₂ Br	48.60	7.96	8.79	48.54	7.84	8.72

a) Mor. = morpholino, Pip. = piperidino

これらのジヘテロ異項環化合物 67 種について前報¹⁾ のジアルキルアミノアルコールの薬理作用と比較検討する目的で同一項目についてのスクリーニングテスト, すなわち, 局麻性, 鎮痙作用, 消炎鎮痛作用などを検定した。

1) 一般合成法

3-ジアルキルアミノ-1,2-エポキシプロパン (A)⁷⁾ に対し過剰の第 1 級アミンを作用させ, 1,3-ジアミノ-2-プロパノール (B)⁸⁾ を得た。B にホスゲンを作用させる Lunsford および栗原らの方法⁴⁾ に準じて 2-oxazolidone (C) を得, Raines および栗原らの方法⁵⁾ に準じて B にシュウ酸ジエチルを作用し, 2,3-morpholinedione (D) を得た。

一方 perhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione(E) は栗原らの方法⁶⁾ と同様, B にマロン酸ジエチルを作用して合成した。これらをアルミナカラムクロマトグラフィーに付し, 分離精製を行ない, ガスクロマトグラフィー,⁹⁾ 薄層クロマトグラフィー (TLC) で単一であることを確認した。収量は五員環化合物 (C) は 40—50%, 六員環化合物 (D) は 50—70%, 七員環化合物 (E) は 50—60% であった。なお, ここに得られた化合物 (C,D,E) は臭化水素酸塩として分離, 精製し, それらの物理恒数は Table I, II, III に示した。

TABLE II. Chemical Properties of 4-Alkyl-6-dialkylaminomethyl-2,3-morpholinedione

Compd. No.	R ₂ N ^{a)}	R'	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Found			Calcd.		
					C	H	N	C	H	N
D ₁	Et ₂ N	Et	180—182	C ₁₁ H ₂₁ O ₃ N ₂ Br	42.59	7.59	9.00	42.73	7.50	9.06
D ₂	Et ₂ N	n-C ₃ H ₇	190—191	C ₁₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ Br	44.50	7.25	8.60	44.59	7.17	8.67
D ₃	Et ₂ N	n-C ₄ H ₉	192—194	C ₁₃ H ₂₅ O ₃ N ₂ Br	46.16	7.53	8.43	46.29	7.47	8.31
D ₄	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	n-C ₃ H ₇	175—176	C ₁₄ H ₂₇ O ₃ N ₂ Br	47.97	7.67	7.89	47.86	7.75	7.98
D ₅	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	n-C ₄ H ₉	198—200	C ₁₅ H ₂₉ O ₃ N ₂ Br	49.40	8.12	7.75	49.31	8.00	7.67
D ₆	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	Me	220—221	C ₁₄ H ₂₇ O ₃ N ₂ Br	47.82	7.63	7.87	47.86	7.75	7.98
D ₇	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	Et	192—193	C ₁₅ H ₂₉ O ₃ N ₂ Br	49.19	8.15	7.69	49.31	8.00	7.67
D ₈	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₄ H ₉	185—186	C ₁₇ H ₃₃ O ₃ N ₂ Br	51.82	8.39	7.20	51.90	8.46	7.12
D ₉	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Me	219—221	C ₁₄ H ₂₇ O ₃ N ₂ Br	47.89	7.63	7.90	47.86	7.75	7.98
D ₁₀	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Et	205—206	C ₁₅ H ₂₉ O ₃ N ₂ Br	49.47	8.13	7.49	49.31	8.00	7.67
D ₁₁	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₃ H ₇	218—220	C ₁₆ H ₃₁ O ₃ N ₂ Br	50.60	8.21	7.48	50.66	8.24	7.39
D ₁₂	Mor.	Me	188—190	C ₉ H ₁₇ O ₄ N ₂ Br	33.81	6.20	9.74	33.70	6.01	9.83
D ₁₃	Mor.	Et	170—172	C ₉ H ₁₉ O ₄ N ₂ Br	36.20	6.51	9.74	36.13	6.40	9.63
D ₁₄	Mor.	n-C ₃ H ₇	165—166	C ₁₀ H ₂₁ O ₄ N ₂ Br	38.50	6.61	8.86	38.35	6.76	8.95
D ₁₅	Mor.	n-C ₄ H ₉	155—157	C ₁₁ H ₂₃ O ₄ N ₂ Br	40.43	7.89	8.50	40.37	7.86	8.56
D ₁₆	Pip.	Me	197—199	C ₁₁ H ₁₉ O ₃ N ₂ Br	43.12	6.17	9.21	43.01	6.23	9.21
D ₁₇	Pip.	Et	181—182	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N ₂ Br	44.80	6.51	8.68	44.87	6.59	8.72
D ₁₈	Pip.	n-C ₃ H ₇	189—190	C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N ₂ Br	46.53	6.92	8.30	46.57	6.92	8.36
D ₁₉	Pip.	n-C ₄ H ₉	165—166	C ₁₄ H ₂₅ O ₃ N ₂ Br	48.06	7.18	8.13	48.14	7.22	8.02
D ₂₀	Pip.	phenyl	179—181	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N ₂ Br	52.00	5.79	7.48	52.04	5.73	7.59

a) Mor.=morpholino, Pip=piperidino

7) D.L. Heywood, B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1257 (1958).

8) a) N.S. Drozdov, O.M. Cherntzov, *J. Gen. Chem. (U.S.S.R)*, **4**, 969 (1934) [*C.A.* **9**, 2148 (1925)]; b) H. Flores-Gallards, C.B. Pollard, *J. Org. Chem.*, **12**, 831 (1947).

9) 日本電子製, JGC-650 型を用いた。condition; 10% SE-30 on chromosorb. W(AW), column (60—80 mesh). 2.0 × 3.0 mm; 195° and flow rat (ca. 60 ml of He per min).

TABLE III. Chemical Properties of 4-Alkyl-2-dialkylaminomethylperhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione

Compd. No.	R ₂ N ^{a)}	R'	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Found			Calcd.		
					C	H	N	C	H	N
E ₁	Et ₂ N	Et	188—190	C ₁₂ H ₂₃ O ₃ N ₂ Br	44.48	7.21	8.63	44.59	7.17	8.67
E ₂	Et ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	185—187	C ₁₄ H ₂₇ O ₃ N ₂ Br	47.76	7.73	7.92	47.86	7.75	7.89
E ₃	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	194—196	C ₁₆ H ₃₁ O ₃ N ₂ Br	49.30	8.10	7.25	49.35	8.03	7.20
E ₄	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	Me	175—176	C ₁₅ H ₂₉ O ₃ N ₂ Br	48.10	7.76	7.40	48.00	7.79	7.46
E ₅	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	Et	180—182	C ₁₆ H ₃₁ O ₃ N ₂ Br	49.24	8.09	7.34	49.35	8.03	7.20
E ₆	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₃ H ₇	199—201	C ₁₇ H ₃₃ O ₃ N ₂ Br	50.68	8.23	6.87	50.62	8.25	6.95
E ₇	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	250—252	C ₁₈ H ₃₅ O ₃ N ₂ Br	51.84	8.40	6.75	51.79	8.45	6.71
E ₈	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Me	196—198	C ₁₅ H ₂₉ O ₃ N ₂ Br	48.09	7.70	7.32	48.00	7.79	7.46
E ₉	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Et	198—200	C ₁₆ H ₃₁ O ₃ N ₂ Br	49.39	8.12	7.25	49.35	8.03	7.20
E ₁₀	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₃ H ₇	207—209	C ₁₇ H ₃₃ O ₃ N ₂ Br	50.86	8.27	6.91	50.62	8.25	6.95
E ₁₁	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉	240—241	C ₁₈ H ₃₅ O ₃ N ₂ Br	51.73	8.48	6.70	51.79	8.45	6.71
E ₁₂	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	phenyl	175—177	C ₂₀ H ₃₁ O ₃ N ₂ Br	56.28	7.39	5.47	56.20	7.31	5.56
E ₁₃	Mor.	Me	186—188	C ₁₁ H ₁₉ O ₄ N ₂ Br	40.79	5.98	8.63	40.88	5.93	8.67
E ₁₄	Mor.	Et	203—205	C ₁₂ H ₂₁ O ₄ N ₂ Br	42.70	6.25	8.38	42.74	6.28	8.31
E ₁₅	Mor.	<i>n</i> -C ₃ H ₇	230—232	C ₁₃ H ₂₃ O ₄ N ₂ Br	44.40	6.57	7.81	44.45	6.60	7.98
E ₁₆	Mor.	<i>n</i> -C ₄ H ₉	220—221	C ₁₄ H ₂₅ O ₄ N ₂ Br	46.15	6.81	7.64	46.03	6.90	7.67
E ₁₇	Pip.	Me	179—181	C ₁₂ H ₂₁ O ₃ N ₂ Br	44.96	6.70	8.63	44.87	6.59	8.72
E ₁₈	Pip.	Et	180—182	C ₁₃ H ₂₃ O ₃ N ₂ Br	46.53	6.70	8.25	46.57	6.92	8.36
E ₁₉	Pip.	<i>n</i> -C ₃ H ₇	182—183	C ₁₄ H ₂₅ O ₃ N ₂ Br	48.01	7.18	8.06	48.14	7.21	8.02
E ₂₀	Pip.	<i>n</i> -C ₄ H ₉	210—212	C ₁₅ H ₂₇ O ₃ N ₂ Br	49.64	7.37	7.81	49.50	7.49	7.71
E ₂₁	Pip.	phenyl	208—210	C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N ₂ Br	53.26	6.25	7.12	53.27	6.05	7.31

a) Mor.=morpholino, Pip.=piperidino

2) 薬理作用

局所麻酔作用, 鎮痙作用, 消炎鎮痛作用の検定は全化合物について行なったが, Table にはこれらのうち有効度の高い化合物だけを表示し微弱な効力の化合物については省略した。

A) 局所麻酔作用 表面作用の持続が 15 分以上, または浸潤作用が 50 分以上の化合物を Table IV に示した。この系列の化合物においては一般に局麻性の増強のためには, (*n*-C₄H₉)₂N, (iso-C₄H₉)₂N, (*n*-C₃H₇)₂N が他の置換基の導入よりもすぐれており, (*n*-C₄H₉)₂N が (iso-C₄H₉)₂N よりも強いと思われる。化学構造と局麻性との関係は次のとおりである。

(i) 五員環化合物 (C)——C_{4,5,9-11,14-19,25,26} などでは 3 位の R' が *n*-alkyl>iso-alkyl>sec-alkyl の順序に効力が減少している。C_{1,2,7-9,12-14,20,21} などでは R' の炭素数の増加は効力の増強をもたらしているようである。

(ii) 六員環化合物 (D)——C_{1-5,16-19} では 4 位の R' の炭素数の増加すると効力の増強が見られた。6 位の R₂N においては (*n*-C₄H₉)₂N-, (*n*-C₃H₇)₂N->Pip->Mor., (iso-C₄H₉)₂N>Et₂N の順序に効力も減少した。

(iii) 七員環化合物 (E)——E_{1,2,4-10,17-19} では 4 位の R' の炭素数の増加とともに効力も増強した。2 位の R₂N において (*n*-C₄H₉)₂N->(iso-C₄H₉)₂N>Mor->Pip->Et₂N の順序に効力減少を示した。

B) 鎮痙作用 一般に効力の微弱な化合物が多いので 7.5×10⁻⁶ g/ml 以下の濃度で効力を示す化合物を Table V に示した。

R₂N が (*n*-C₄H₉)₂N, (iso-C₄H₉)₂N, Pip., (*n*-C₃H₇)₂N の化合物の効力は他より強い。

E₁₁ における 4 位の R' を *n*-C₄H₉ から phenyl に置換した E₁₂ では約 3 倍の効力増強を示し, また E₁₁

の (iso-C₄H₉)₂N を (n-C₄H₉)₂N に置換した E₇ では効力は約 7.5 倍増強される。D₂₀, E₇ などとはアトロピンの約 1/200 の効力に匹敵した。

C) 消炎鎮痛作用 抗酢酸 writhing 作用の検定では 3/5 (100 mg/kg) 以上の有効数を示した化合物を Table VI に示し、それらの化合物について熱板法を用いて鎮痛作用の検定を行ない、pyrabital と同程度以上の効力を有する化合物を Fig. 1 に示した。

化学構造と鎮痛効力の関係——抗酢酸 writhing 作用において 100 mg/kg で有効数が 4/5—5/5, 25 mg/kg で 2/5—3/5 である化合物は、(n-C₄H₉)₂N および (iso-C₄H₉)₂N を有している。五員環化合物 (C) では 3 位の R' が iso-alkyl 化合物が優れていた。

熱板法による検定結果で pyrabital と同程度以上の効力を示した化合物 (Fig. 1) はいずれも抗酢酸 writhing 作用の有効数が 50 mg/kg において 3/5 以上を示した。

TABLE IV. Local Anesthetical Properties of Synthesized Substances

Compd. ^{a)} No.	Duration of anesthesia (min)		Compd. ^{a)} No.	Duration of anesthesia (min)	
	Topical anesthesia on rabbit eye (1.0%)	Infiltration anesthesia on rabbit eyelide (0.3%)		Topical anesthesia on rabbit eye (1.0%)	Infiltration anesthesia on rabbit eyelide (0.3%)
C ₁	3	60	D ₁₁	6	60
C ₂	12	120	D ₁₂	21	100
C ₄	13	60	D ₁₃	12	84
C ₅	6	57	D ₁₄	10	76
C ₇	32	45	D ₁₅	6	60
C ₈	63	75	D ₁₆	5	59
C ₉	60	120	D ₁₇	13	120
C ₁₀	21	120	D ₁₈	17	66
C ₁₁	20	83	D ₁₉	28	117
C ₁₂	8	120	D ₂₀	11	36
C ₁₃	29	120	E ₁	3	60
C ₁₄	34	120	E ₂	10	60
C ₁₅	5	69	E ₃	19	60
C ₁₆	24	120	E ₄	38	50
C ₁₇	19	89	E ₅	49	80
C ₁₈	15	82	E ₆	56	60
C ₁₉	13	120	E ₇	63	120
C ₂₀	18	38	E ₈	14	52
C ₂₁	25	70	E ₉	19	60
C ₂₃	5	66	E ₁₀	25	120
C ₂₄	9	60	E ₁₁	9	120
C ₂₅	16	26	E ₁₂	5	54
C ₂₆	16	22	E ₁₃	24	73
D ₁	8	50	E ₁₄	7	67
D ₂	8	56	E ₁₅	6	53
D ₃	3	60	E ₁₆	23	66
D ₄	16	32	E ₁₇	8	60
D ₅	37	42	E ₁₈	4	71
D ₆	51	120	E ₁₉	11	80
D ₇	22	120	E ₂₀	8	120
D ₈	8	120	Coca.	16	—
D ₉	16	66	Lido.	—	30
D ₁₀	14	120			

a) Coca.=cocaine hydrochloride, Lido.=lidocaine hydrochloride

D) 急性毒性 一般に 1,3-ジアミノ-2-プロパノールを環状化合物 (C,D,E) に導くと急性毒性は減少し, LD₅₀ は 200—250 mg/kg 程度である.

250 mg/kg でおのおの 4/10, 3/10 を示した C₁₄, C₁₃ の系列においては, 5 および 6 位の (iso-C₄H₉)₂N, Mor. をいずれも Pip. に変えた C₂₄, D₁₇ では 250 mg/kg で死亡例ゼロを示し毒性は減少した.

五員環化合物 (C) は一般に皮内注射約 10 分後から動作が若干鈍麻された.

3) 考察

構造活性相関については次のように考えられる.

A) アミノアルコール類との相違について この種の塩基性環状ケトンの薬理作用をアミノプロパノールと比較すると鎮痙および消炎鎮痛作用は大差がないが, 局麻性は減少している.

また, これらの環状ケトンの特色は毒性が原料のアミノアルコールを大きく下回っていることであり対応するアミノアルコールに比して, 50 mg/kg 程度の毒性減少が認められている.

B) 三種の環状ケトンの薬理作用について 3 種の環状ケトンの薬理作用は次の順序である.

局麻性 2-oxazolidone > perhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione > 2,3-morpholinedione

鎮痙作用 perhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione > 2-oxazolidone > 2,3-morpholinedione

消炎鎮痛作用 2-oxazolidone > 2,3-morpholinedione > perhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione

モノケトンの 2-oxazolidone 類は薬効, 毒性とも最も優れており, また従来のモノ置換体より優れている. 六員環ジケトンの薬理性は七員環ジケトンより劣り, 前者は vic-dione であってメチレンをはさんでいる後者とは化学性でかなりの差があり, アルカリなどによる分解速度も前者の方が速かであるが, これらの事実も六, 七員環の立体構造の差とともに薬理作用に関係あるものと思われる.

また, この系列では一般に, 3,4 位の R' の炭素数が大きいほど, 5,6,2 位の R₂N に (n-C₄H₉)₂N, (iso-C₄H₉)₂N を導入すると薬理作用は増大するように推定される.

C) 薬理学的に興味あると考えられる化合物 これらの化合物の中で特に作用が強く, 興味あると考えら

Fig. 1. Analgesic Activity of Some 2-Oxazolidone and 2,3-Morpholinedione Derivatives by Hot Plate Method

TABLE V. Anti-Spasmodic Properties of Synthesized Substances

Compd. ^{a)} No.	Minimum concentration against Ach. 1.0 × 10 ⁻⁸ g/ml	Compd. ^{a)} No.	Minimum concentration against Ach. 1.0 × 10 ⁻⁸ g/ml
C ₃	5.0 × 10 ⁻⁶	E ₉	5.0 × 10 ⁻⁶
C ₄	5.0 × 10 ⁻⁶	E ₁₀	7.5 × 10 ⁻⁶
C ₂₄	5.0 × 10 ⁻⁶	E ₁₁	7.5 × 10 ⁻⁶
D ₂₀	1.0 × 10 ⁻⁶	E ₁₂	2.5 × 10 ⁻⁶
E ₄	2.5 × 10 ⁻⁶	E ₂₁	5.0 × 10 ⁻⁶
E ₇	1.0 × 10 ⁻⁶	Atr.	2.5 × 10 ⁻⁸

^{a)} Atr. = atropine sulfate

TABLE VI. Properties of Anti-Writhing Activity and Preliminary Tests of Acute Toxicity

Compd. No.	Anti-writhing activity (E/T) ^{a)}			Acute toxicity (D/T) ^{b)}		Compd. No.	Anti-writhing activity (E/T) ^{a)}			Acute toxicity (D/T) ^{b)}	
	25 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg	250 mg/kg		25 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	200 mg/kg	250 mg/kg
C ₁₄	2/5	4/5	4/5	3/10	4/10	D ₉	1/5	4/5	5/5	0/10	0/10
C ₁₆	2/5	3/5	4/5	0/10	0/10	D ₁₀	2/5	3/5	5/5	0/10	0/10
C ₁₇	3/5	3/5	4/5	0/10	0/10	D ₁₁	1/5	2/5	5/5	0/10	0/10
C ₁₈	1/5	2/5	5/5	0/10	0/10	D ₁₃	1/5	3/5	3/5	0/10	3/10
C ₁₉	2/5	2/5	3/5	0/10	0/10	D ₁₇	2/5	3/5	3/5	0/10	0/10
C ₂₂	1/5	2/5	3/5	0/10	0/10	E ₄	1/5	2/5	4/5	0/10	0/10
C ₂₄	2/5	3/5	3/5	0/10	0/10	E ₁₂	1/5	2/5	3/5	0/10	0/10
D ₈	2/5	2/5	3/5	0/10	0/10	E ₁₉	1/5	2/5	3/5	0/10	0/10

a) E/T=the number of effective mice/five treated mice

b) D/T=the number of dead mice/ten treated mice

れるものは局麻性では表面作用において C_{8,9}, D₆, E_{6,7} など cocaine の 3—4 倍, 浸潤作用において C_{2,9,10,12-14,16,19}, D_{6-8,10,17}, E_{7,10,11,20} などは lidocaine の約 4 倍に匹敵する効力を有している。

一方, 消炎鎮痛作用ではピラビタルと同程度以上の効力を有すると推定される C₂₄, D_{10,17} などである。

実験の部¹⁰⁾

合成実験

3-Diethylamino-1-methylamino-2-propanol (B₁)⁸⁾ 3-Diethylamino-1,2-epoxypropane 20 g と 30% methyl amine 水溶液 46 g, EtOH 少量の混液を 60°, 3 hr 加温後, 過剰のアミンと, EtOH, H₂O を除去, 残渣を ether で溶解し乾燥後減圧蒸留, 13 g (53.9%) 得. bp 78—79° (12 mmHg). IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3400—3500 (broad) (OH).

5-Diethylaminomethyl-3-methyl-2-oxazolidone hydrobromide (C₁) B₁ 3.2 g を 5° に冷却し, 10% ホスゲントルエン溶液 40 g を攪拌下に滴加後室温で一晩放置し, 過剰のホスゲンを除去, 10% Na₂CO₃ 水溶液でアルカリ性となし, ether 抽出, 乾燥後 ether 留去, 残渣をベンゼンに溶解し, アルミナカラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼン溶出, ベンゼン留去後, 残渣を ether に溶解し, 乾燥臭化水素を導入, 粗結晶を得, acetone から, 再結晶 2.0 g (40.0%) 得. mp 140—141°. IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1740 (NHCO) (Table I).

3-Diisobutylamino-1-phenylamino-2-propanol (B₃) 3-Diisobutylamino-1,2-epoxypropane 18.5 g と aniline 13.9 g, EtOH 30 ml および少量の H₂O の混液を 100°, 5 hr 加温, 過剰の aniline, EtOH を除去し, ether で溶解乾燥後, ether 除去残渣をベンゼンに溶解し, アルミナカラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼン次いで EtOH で溶出, EtOH 溶出部を濃縮 18.0 g (64.7%) 得. これに乾燥臭化水素を導入, 粗結晶を得, acetone から再結晶, mp 118—200°. IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 3400—3500 (broad) (OH).

5-Diisobutylaminomethyl-3-phenyl-2-oxazolidone hydrobromide (C₁₉) B₃ 4.6 g と 10% ホスゲントルエン溶液 48 g を C₁ と同様に処理し 3.3 g (44.8%) 得. mp 196—198°. IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1730 (NHCO) (Table I).

1-Ethylamino-3-diethylamino-2-propanol (B₂) 3-Diethylamino-1,2-epoxypropane 20 g と 70% ethylamine 水溶液 16 g と EtOH 少量の混液を B₁ と同様に処理し 15.5 g (56.6%) 得. bp 75—76° (3 mmHg).

4-Ethyl-6-diethylaminomethyl-2,3-morpholinedione hydrobromide (D₁) B₂ 5.2 g と diethyloxalate 6.6 g を 140°, 8 hr 加熱後減圧濃縮, 残渣をベンゼンに溶解し, アルミナカラムクロマトグラフィーに付し, ベンゼン溶出部のベンゼンを留去後, 残渣を ether に溶解し, 乾燥臭化水素ガスを通じ, 粗結晶を得, acetone から再結晶 5.8 g (62.5%) 得, mp 180—182°. IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1740(CO), 1670(CONH) (Table II).

1-n-Butylamino-3-morpholino-2-propanol (B₅) 3-Morpholino-1,2-epoxypropane 14.3 g, n-butylamine 21.9 g EtOH, H₂O おおの少量の混液を B₁ と同様に処理し 12.5 g (57.8%) 得. bp 130—132° (2 mmHg).

4-n-Butyl-2-morpholinomethylperhydro-1,4-oxazepin-5,7-dione hydrobromide (E₁₆) B₅ 4.3 g と diethylmalonate 6.3 g を 140°, 10 hr 加熱後, D₁ と同様に処理し, 3.8 g (52.2%) 得. mp 220—221°. IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1740 (CO), 1670 (CONH) (Table III).

薬理実験

局所麻酔作用, 鎮痙作用, 消炎鎮痛作用の検定法は既報¹⁾ の方法に準ずるので本報においては簡単に記す。

10) All-melting point were not corrected.

実験方法 (1) 局所麻酔作用¹¹⁾——体重 2—3 kg の家免を用い表面作用および浸潤作用の持続時間を測定し、被検薬物をすべて生理食塩水に溶解し、pH 6.5 に調整して用いた。

(a) 表面麻酔作用：結膜のうに 1.0% 被検薬物液の 0.3 ml を点眼し、角膜中心部を刺激毛で刺激して瞬目反応の消失を検定、反射が回復するまでの時間を測定し、standard として同量の cocaine を用いた。

(b) 浸潤麻酔作用：眼瞼に 0.3% 被検薬物液の 0.2 ml を皮内注射後、刺激針で刺激して瞬目反応の消失を検定、standard として同量の lidocaine を使用した。

(2) 鎮痙作用¹²⁾——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウスの腸管を用い、magnus 装置¹³⁾ で試験を行ない、上昇法と下降法の両法を併用して、アセチルコリンの低濃度に拮抗する神経親和性であるアトロピン様作用を検定し、効力の比較は収縮薬として Ach. 1.0×10^{-8} g/ml (浴槽濃度) に拮抗する最小有効濃度を求めた。

(3) 消炎鎮痛作用¹⁴⁾——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウスに酢酸を腹腔内投与した時に生ずる苦悶症状、後肢の伸展に対する抑制作用を指標として消炎鎮痛作用を検定した。被検薬物を腹腔内投与 30 分後に 0.6% 酢酸 (0.1 ml/10 g) を投与し、その後 15 分間 writhing syndrome の発現の有無を検定し、stretching の発現が全然認められない場合を有効とし、その結果を Table VI に示した。すなわち各被検薬物の各用量について、1 群 5 匹を用いて検定し、有効匹数との関係を分数で示した。

抗酢酸 writhing 作用の比較的強い化合物を選んで熱板法¹⁵⁾ により、体重 16—20 g で定常反応値 4—6 秒の雄性 dd 系マウス 1 群 10 匹とし、被検薬物腹腔内投与後 15 分ごとに飛び上るまでの反応時間を測定し、上島¹⁶⁾ の報告に準じて次式により疼痛上昇率を求め、standard として同量の pyrabital を用い、pyrabital と同程度の効力を有する化合物を Fig. 1 に表わした。

$$\text{疼痛上昇率} = \frac{b - a}{30 - a} \times 100$$

a : 薬物投与前の反応出現時間 (sec) の 10 匹の平均値, b : 薬物投与後の反応出現時間 (sec) の 10 匹の平均値

(4) 急性毒性——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウス 1 群 10 匹とし、抗酢酸 writhing 作用の比較的強い化合物を選び皮下投与 24 時間後の状態を観察し、その結果を Table VI に表示した。

謝辞 本研究に当り元素分析を担当されました東北大学薬学部中央分析室の諸氏、本学 榊原房夫氏またご協力を賜りました本学有機薬化学教室、伊藤秀雄講師および諸氏に深謝いたします。

- 11) a) B.B. Williamson, E. Voss, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **40**, 449 (1951); b) 栗原藤三郎, 丹羽弘司, 薬誌, **73**, 729 (1953).
- 12) 栗原藤三郎, 亀山 勉, 佐々木健一, 東北薬科大学紀要, **6**, 71 (1959).
- 13) 小沢 光, 高木敬次郎, “薬物実験,” 第 4 版, 南山堂, 東京, 1967, pp. 95—99.
- 14) a) R. Koster, *Federation Proc.*, **18**, 412 (1959); b) 豊島昭二, 広瀬徳康, 山津清実, 左右田茂, 薬誌, **92**, 1524 (1970).
- 15) 高木敬次郎, 亀山 勉, 薬誌, **77**, 871 (1957).
- 16) a) 上島孝治, 日薬理, **50**, 550 (1954); b) 栗原藤三郎, 千葉勝一, 亀山 勉, 東北薬科大学紀要, **2**, 42 (1958).