標品の phillyrin と IR 一致．混融するも融点降下認めず．

Rutin (VI) dil. EtOH から再結晶し，黄色微細針状結晶 97.6 mg を得．184—193° で粘稠化．$FeCl_3$ 反応暗緑色．HCl-Mg 反応赤紅色．UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ε): 258 (4.35), 267 sh (4.31), 295 sh (3.92), 362 (4.28). IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1}: 3420 (OH), 1655 (CO), 1595 (C=C), 1060 (C–O). *Anal.* Calcd. $C_{27}H_{30}O_{16}\cdot 2H_2O$: C, 50.15; H, 5.30. Found: C, 50.20; H, 5.05.

標品の rutin と IR, UV 一致．混融するも融点降下認めず．

謝辞 本研究にあたり貴重な標品を分与された Karl-Marx 大学 Prof. Dr. H. Thieme, 京都大学薬学部 井上博之教授，名古屋市立大学薬学部 荻原幸夫教授，貝谷トヨ博士に深謝いたします．また CD 測定の便宜を与えられた北海道大学薬学部薬品有機化学教室，元素分析を施行していただいた北海道大学薬学部元素分析室ならびに名古屋市立大学薬学部総合機器分析施設の諸氏に感謝いたします．

〔薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 97 (10) 1137—1141 (1977)〕

UDC 547.551.42.057.09 : 615.218.2.011.5.015.11.076.9

ω-Aminosubstituted-acetamide 誘導体の合成とその薬理作用[1)]

濱田喜樹，杉浦道治，鈴木保子

名城大学薬学部[2)]

Preparations of ω-Aminosubstituted-acetamide Derivatives and Their Pharmacological Actions[1)]

YOSHIKI HAMADA, MICHIHARU SUGIURA and YASUKO SUZUKI

Faculty of Pharmacy, Meijo University[2)]

(Received March 30, 1977)

ω-Aminosubstituted acetamide derivatives (**1**—**33**) were obtained in a high yield by the reaction of chloroacetamide derivatives and aliphatic secondary amines. Pharmacological tests of these derivatives by the Magnus method showed that **1**—**33** all have non-specific papaverine like action.

Keywords——aminoacetanilide; amination; haloacetanilide; papaverine-like action; antiacetylcholine; antihistamine; Magnus method

かつて濱田らは新しい薬剤を開発する研究の一環として Chart 1 に示すような haloacetamide 基を有するベンゼン誘導体の A type, ベンゼン環の *p*-位に O,NH,S の置換基で結合する B type, ナフタレン誘導体の C type の化合物を系統的に合成し，そのうち B type 化合物が優れた抗真菌性を有することを報告した.[3)] 一方野口ら[4)] は haloacetamide 基含有化合物が微弱ながら抗 acetylcholine (以後抗 ach.),抗 histamine (以後抗 his.), 抗 adrenaline 作用を有すること，また Fournier ら[5)] は B type 化合物より誘導される 4′-(phenylthio)-1-piperidineacetanilide および 4′-(phenylthio)-4-morpholineacetanilide が鎮痙作用を有することを報告している．われわれはこれらの報告を基に A,B,C type 化合物を原料とし，Chart 1 および Table I に示すように容易に合成することができる ω-aminosubstituted-acetamide 誘導体 (D,E,F type 化合物) がいかなる薬理作用があるかに興味をもち，合成し薬理試験を行なったところ知見を得たので報告する．

---

1) 濱田喜樹，松岡英子，蜂須賀養悦，若山孝熙，川瀬泰弘，杉浦道治，薬誌，**96**, 1271 (1976).
2) Location: *Yagoto-Urayama, Tempaku-chō, Tempaku-ku, Nagoya, 468 Japan.*
3) 濱田喜樹，松岡英子，若山孝熙，杉浦道治，有機合成化学特別総合研究発表講演会，東京，1976 年 5 月.
4) 野口照久，橋本喜信，森 俊郎，加納二郎，薬誌，**88**, 1620 (1968).
5) E. Fournier, L. Petit, J. Pichon-Gouot, M. Dursin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 1754.

NII-Electronic Library Service

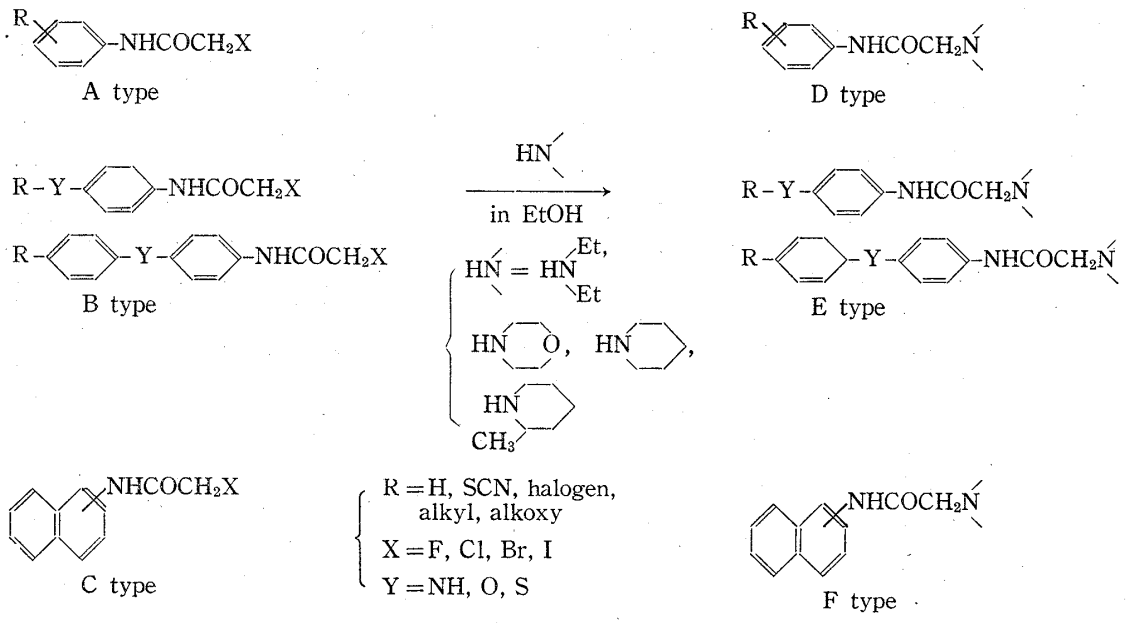


Chart 1

実　験　の　部

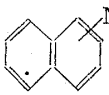
被検化合物: ω-Aminosubstituted-acetamide 誘導体 (1—33) の一般的合成法　対応する chloroacetamide 誘導体[1,6] 0.1 mol を EtOH 100 ml に溶解し対応する diethylamine, morpholine, piperidine, α-methylpiperidine を 0.3 mol 加え 3 hr 加熱還流，冷後水中へ注加，10% NaOH にてアルカリ性とし CH_2Cl_2 にて抽出，無水 $MgSO_4$ にて乾燥後 CH_2Cl_2 留去，残留物をベンゼン-*n*-ヘキサン (1: 1) より再結晶する．収率，物理的性質の詳細は Table I を参照.

Table I. Yield and Physical Properties of ω-Aminosubstituted-acetamide Derivatives

No.	R	N<[a]	Appearance	mp °C bp °C (mmHg)	Yield (%)	Formula	Analysis (%) Calcd. (Found) C	H	N
	D type								
1	4-Cl	a	Colorless needles	63—65	83.5	$C_{12}H_{17}ClN_2O$	59.86 (59.59	7.12 7.01	11.63 11.75)
2	4-Cl	b	Colorless needles	107—109	82.0	$C_{12}H_{15}ClN_2O_2$	56.57 (56.69	5.93 5.78	11.00 10.87)
3	4-Cl	c	Colorless needles	148—150	84.5	$C_{13}H_{17}ClN_2O$	61.77 (62.01	6.78 7.02	11.08 10.95)
4	3,4-Cl_2	b	Colorless needles	88—90	89.7	$C_{12}H_{14}Cl_2N_2O_2$	49.83 (50.12	4.88 4.72	9.68 9.59)
5	3,4-Cl_2	c	Colorless needles	68—70	81.0	$C_{13}H_{16}Cl_2N_2O$	54.35 (54.33	5.61 5.59	9.75 10.01)
6	4-CH_3	a	Yellow oil	123—126 (0.05)	79.8	$C_{13}H_{20}N_2O$	70.87 (71.11	9.15 9.03	12.72 12.78)
7	4-CH_3	b	Pale yellow needles	65—67	83.5	$C_{13}H_{18}N_2O_2$	66.64 (66.48	7.74 7.89	11.96 12.13)

6) 松岡英子，濱田喜樹，薬誌，**92**, 111 (1972)；濱田喜樹，松岡英子，薬誌，**96**, 447 (1976).

NII-Electronic Library Service

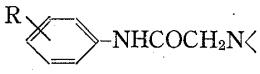
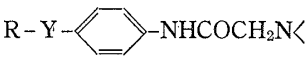
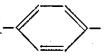
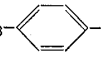
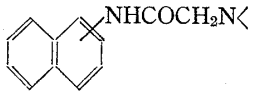
8	4-CH_3		c	Colorless needles	66—67	82.3	$C_{14}H_{20}N_2O$	72.38 (72.35	8.68 8.62	12.06 11.98)
9	4-C_2H_5		a	Yellow oil	135—137 (0.08)	86.8	$C_{14}H_{22}N_2O$	71.75 (71.52	9.46 9.43	11.96 12.10)
10	4-C_2H_5		c	Colorless needles	83—85	86.3	$C_{15}H_{22}N_2O$	73.13 (72.98	9.00 8.98	11.37 11.35)
11	4-NO_2		c	Colorless needles	256—258	78.2	$C_{13}H_{17}N_3O_3$	59.30 (59.25	6.51 6.38	15.96 16.21)
	R-Y- -NHCOCH$_2$N<									
	E type									
	R	Y	N<[a]							
12	CH_3	O	a	Yellow scales	63—65	79.5	$C_{13}H_{20}N_2O_2$	66.07 (65.87	8.53 8.55	11.86 12.01)
13	CH_3	O	b	Colorless needles	70—72	83.2	$C_{13}H_{18}N_2O_3$	62.38 (62.33	7.25 7.00	11.19 10.98)
14	CH_3	O	c	Pale yellow needles	96—98	90.5	$C_{14}H_{20}N_2O_2$	67.71 (67.90	8.12 8.08	11.28 11.35)
15	CH_3	O	d	Colorless needles	117—119	89.8	$C_{15}H_{22}N_2O_2$	68.67 (68.48	8.45 8.38	10.68 10.43)
16	C_2H_5	O	a	Colorless needles	53—54	87.4	$C_{14}H_{22}N_2O_2$	67.17 (66.98	8.86 8.99	11.19 10.85)
17	C_2H_5	O	c	Colorless needles	121—123	88.6	$C_{15}H_{22}N_2O_2$	68.67 (68.48	8.45 8.56	10.68 10.49)
18	C_2H_5	O	d	Colorless needles	174—176	82.3	$C_{16}H_{24}N_2O_2$	69.53 (69.44	8.75 8.86	10.14 9.96)
19	n-C_4H_9	O	a	Yellow oil	156—158 (0.08)	93.4	$C_{16}H_{26}N_2O_2$	69.03 (68.96	9.41 9.56	10.06 9.84)
20	n-C_4H_9	O	b	Colorless powder	45—47	95.2	$C_{16}H_{24}N_2O_3$	65.72 (66.02	8.72 8.49	9.58 9.36)
21	n-C_4H_9	O	c	Colorless needles	42—43	89.6	$C_{17}H_{26}N_2O_2$	70.31 (70.03	9.02 8.89	9.65 9.49)
22	n-C_4H_9	O	d	Pale yellow needles	56—58	80.8	$C_{18}H_{28}N_2O_2$	71.01 (70.83	9.27 9.22	9.20 9.18)
23	C_2H_5	S	b	Colorless needles	118—120	82.3	$C_{14}H_{20}N_2OS$	63.60 (63.39	7.62 7.49	10.60 10.58)
24	C_2H_5	S	c	Colorless needles	129—130	82.5	$C_{15}H_{22}N_2OS$	64.71 (64.68	7.96 7.99	10.06 9.84)
25	n-C_4H_9	S	c	Yellow oil	143—145 (0.08)	87.6	$C_{17}H_{26}N_2OS$	66.62 (66.84	8.55 8.48	9.14 8.86)
26	-	S	c	Colorless needles	161—163	80.5	$C_{19}H_{22}N_2OS$	69.90 (70.12	6.79 7.03	8.58 8.49)
27	Cl-	S	c	Colorless needles	185—187	92.3	$C_{19}H_{21}ClN_2OS$	63.22 (63.01	5.86 5.88	7.76 7.89)
28	CH_3-	NH	b	Colorless needles	139—140	80.8	$C_{19}H_{23}N_3O_2$	70.13 (69.83	7.12 7.10	12.91 12.88)
	 NHCOCH$_2$N<									
	F type		N<[a]							
29	α-naphthyl		b	Yellow needles	95—97	83.5	$C_{16}H_{18}N_2O_2$	71.09 (70.89	6.71 6.68	10.36 10.33)
30	α-naphthyl		c	Colorless needles	112—113	79.8	$C_{17}H_{20}N_2O$	76.08 (76.13	7.51 7.69	10.44 10.24)
31	α-naphthyl		d	Colorless needles	85—87	80.5	$C_{18}H_{22}N_2O$	76.56 (76.81	7.85 7.89	9.92 10.13)
32	β-naphthyl		b	Yellow needles	123—124	82.9	$C_{16}H_{18}N_2O_2$	71.09 (70.95	6.71 6.73	10.36 10.35)
33	β-naphthyl		c	Colorless needles	82—83	93 2	$C_{17}H_{20}N_2O$	76.08 (76.12	7.51 7.38	10.44 10.21)

a) a: $N<^{C_2H_5}_{C_2H_5}$; b: ; c: ; d:

NII-Electronic Library Service

薬理試験の方法 体重 300 g 前後の雄性モルモットを使用し Magnus 法により腸管の収縮度を kymograph に記録，栄養液は Tyrode 液を用い 95% O_2, 5% CO_2 混合ガスを飽和させ液温は 31±1°C とした．1—33 は 0.1 N HCl に溶解し 10^{-2} M 液を作成し，それ以下の濃度作成には Tyrode 液を使用し 50 ml Magnus 管に 0.5 ml 適用，最終濃度をモル数で表わした．Acetylcholine, histamine 収縮に対する 1—33 の作用を検討するため，1—33 は acetylcholine 10^{-6} M, histamine 10^{-6} M 適用の 5 分前に適用しその抑制度は control (無処置の acetylcholine 10^{-6} M, histamine 10^{-6} M) を 100 としそれに対する百分率で表わした．標準薬物として atropine, diphenhydramine を使用した．使用薬物は水に溶解し 10^{-2} M 溶液を作製し，希釈は Tyrode 液を使用した．acetyl-

Table II. Antiacetylcholine and Antihistamine Activities of ω-Aminosubstituted-acetamide Derivatives (1—33) by the Magnus Method (Inhibition Rate of each Contractile Antagonists)

Compounds No.			Concentration (M)	Acetylcholine 10^{-6}M (%)	Histamine 10^{-6}M (%)
 D type					
R		N<(a)			
1	4-Cl	a	10^{-5}	1.7±0.9	0.3±0.7
			10^{-4}	33.0±2.3	36.7±10.5
2*	4-Cl	b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	55.0±5.3	—
3*	4-Cl	c	10^{-5}	4.0±4.5	4.7±4.7
			10^{-4}	53.0±5.2	44.3±6.4
4	3,4-Cl_2	b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	7.8	18.9
5*	3,4-Cl_2	c	10^{-5}	22.9±3.8	15.5±3.2
			10^{-4}	83.4±6.7	99.5±0.3
6	4-CH_3	a	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	14.3	15.6
7	4-CH_3	b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	−2.6	−15.0
8	4-CH_3	c	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	17.1	23.0
9	4-C_2H_5	a	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	30.9	48.2
10	4-C_2H_5	c	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	−4.5	8.5
11	4-NO_2	c	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	−5.1	4.1
 E type					
R	Y	N<(a)			
12	CH_3	O a	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	55.0	—
13	CH_3	O b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	55.0	8.0
14	CH_3	O c	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	55.0	—
15	CH_3	O d	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	55.4	8.0
16	C_2H_5	O a	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	3.5	1.4
17*	C_2H_5	O c	10^{-5}	4.2±0.7	11.0±0.2
			10^{-4}	31.7±3.7	68.1±3.3
18	C_2H_5	O d	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	3.5	1.8
19	n-C_4H_9	O a	10^{-5}	13.5±1.2	15.5±5.1
			10^{-4}	99.1±0.9	99.2±0.5
20	n-C_4H_9	O b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	−3.5	1.6
21*	n-C_4H_9	O c	10^{-5}	45.0±7.6	54.7±7.5
			10^{-4}	99.8±0.2	100.0±0.0
22*	n-C_4H_9	O d	10^{-5}	36.8±4.2	33.9±11.5
			10^{-4}	100.0±0.0	100.0±0.0
23	C_2H_5	S b	10^{-5}	1.3±1.3	1.0±1.0
			10^{-4}	2.7±1.3	1.3±1.5
24*	C_2H_5	S c	10^{-5}	10.7±2.3	8.0±4.2
			10^{-4}	67.3±6.7	82.7±5.7
25	n-C_4H_9	S c	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	6.3±4.2	2.7±3.3
26		S c	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	15.3±9.8	6.7±8.4
27*	Cl- 	S c	10^{-6}	17.8±1.3	28.5±3.7
			10^{-5}	89.9±5.4	97.1±1.2
			10^{-4}	100.0±0.0	100.0±0.0
28	CH_3- 	NH b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	15.3	—
 F type					
		N<(a)			
29	α-naphthyl	b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	0.9	10.9
30*	α-naphthyl	c	10^{-5}	5±4.2	4.7±4.7
			10^{-4}	23.3±10.5	44.7±6.4
31	α-naphthyl	d	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	—	—
32	β-naphthyl	b	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	0.9	10.4
33	β-naphthyl	c	10^{-5}	—	—
			10^{-4}	7.3	5.4
	Atropine		10^{-7}	97.0±1.2	—
	Diphenhydramine		10^{-6}	—	97.3±0.3

a) a: $N<^{C_2H_5}_{C_2H_5}$; b: ; c: ; d:

NII-Electronic Library Service

choline (acetylcholine chloride. 第一製薬 K.K.), histamine (histamine dihydrochloride. 東京化成 K.K.) atropine (atropine sulfate. Merck) diphenhydramine (diphenhydramine hydrochloride. 東京化成 K.K.).

結　　果

Table II にその結果を示す．このとき 0.1 N HCl は何ら作用を示さなかった．特に作用が強く認められた化合物は **27** で作用持続時間も 1 hr 以上を要した．

結論および考察

Table II の結果から抗 ach., 抗 his. 作用の程度がすべての化合物で同じであるから非特異的な papaverine 様作用と思われる．

1. 構造活性相関—抗 ach., 抗 his. 作用—

1) D.E.F type 化合物間における ω-Amino 基の活性度の比較　D type: piperidino 基 (特に **3,5**)>morpholino 基 (特に **2**)≧diethylamino 基 (**1,9**). E type: piperidino 基 (特に **17,21,24,27**) >α-methylpiperidino 基 (**22**)>diethylamino 基 (**19**)>morpholino 基 (**13**). F type: D, E type より作用は劣るが piperidino 基を有する **30** が他に比べ強い作用を有する．

以上により各 type における ω 位の置換基による活性順位は piperidino 基>α-methylpiperidino 基>diethylamino 基≧morpholino 基と考えられる．

2) ω 位の同一置換基における D,E,F type 間の活性度の比較　piperidino 基が結合するとき E type 化合物が一番強い作用を示しており，NO_2 基のような電子吸引基や alkyl 基を有する D type 化合物では著明な作用は認められず，Cl 原子を有する **3,5** のみが強い作用を示し，F type 化合物はさらに弱い作用を示した．Diethylamino 基，morpholino 基が結合するときも同様なことが言える．

3) Acetamide 基の *p*-位の置換基について，架橋原子は N に比し O,S の優位が認められ，分子量の大きな原子団が結合するにつれ効力も増加し，**27** のごとく *p*-Cl-C_6H_4S 基のとき非特異的な papaverine 様作用の最大値 (atropine の約 1/100, diphenhydramine の約 1/10) を示している．

2. われわれは A,B,C type 化合物にアミノ基を導入することにより E type 化合物において非特異的な papaverine 様作用物質を得た． 今後は phenyl 基のような置換基を O または S 原子で結合し，著明な作用発現を示すハロゲン原子を導入，さらに ω 位には piperidino 基を有した化合物の薬理作用が期待される．

謝辞　元素分析値の測定をしていただいた名城大学薬学部分析センター，薬理試験を施行された三井製薬工業株式会社生物科学研究所に感謝します．

NII-Electronic Library Service