

Diphenyl Ether 誘導体の研究 (第2報¹⁾) 2-Dialkylaminoalkoxydiphenyl
Ether 誘導体の合成ならびに薬理作用 その2

豊島昭二, 田中 悟, 大郷利治, 橋本和典

エーザイ株式会社研究所²⁾

Studies on Diphenyl Ether Derivatives. II.¹⁾ Synthesis and
Pharmacological Actions of 2-Dialkylaminoalkoxy-
diphenyl Ether Derivatives. (2)

SHOJI TOYOSHIMA, SATORU TANAKA, TOSHIHARU OHGOH,

and KAZUNORI HASHIMOTO

Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.²⁾

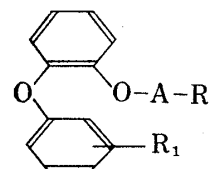
(Received May 21, 1969)

In continuation of the previous report on (Ia), its 2'-methyl (Ib) and 4'-chloro (Ic) derivatives were synthesized (Table I) and submitted to pharmacological screening. As shown in Table II, toxicity of Ib was greater than that of Ia while Ic had less toxicity. In general, introduction of a methyl or chlorine atom resulted in the increase of central depressive properties and other pharmacological actions remained the same as those of Ia or slightly weaker. The pressor action noted in the preceding report was weaker in all the compounds synthesized in the present series except in No. 39.

前報¹⁾において一連の 2-dialkylaminoalkoxydiphenyl ether (Ia) を合成し薬理スクリーニングの結果かなり広範囲な薬理活性を有すること報告をした。しかも興味ある事実として昇圧作用を有する化合物がかなりあったことおよび他の薬理活性においても 2, 3 の構造相関関係が見られることを報告した。今回著者等はこれらの化学構造の変化と薬理活性の相関関係を追求するため Ia の *ortho* 位に methyl 基を導入した Ib と *para* 位に chlor 基を導入した Ic 誘導体を合成し、薬理スクリーニングを行なったので報告する。

合成経路は Chart 1 に示すように 2-methoxy-2'-methyl-diphenyl ether (IIa) および 2-methoxy-4'-chloro-diphenyl ether (IIb) を脱 methyl 化して得られる 2-hydroxy-2'-methyl-diphenyl ether (IIIa) および 2-hydroxy-4'-chloro-diphenyl ether (IIIb) を出発原料としこれに dialkylaminoalkyl chloride を縮合させる方法 (A 法) か、あるいは IIIa および IIIb に ethylene bromide または trimethylene bromide を縮合して得られる bromoalkoxydiphenyl ether (IV) に dialkylamine を作用させる方法 (B 法) による。

なお原料の IIb は Chart 2 に示すように guajacol と *p*-nitrochlorobenzene の Ullmann 反応により得られる 2-methoxy-4'-nitrodiphenyl ether (V) を還元して得られる 2-methoxy-4'-amino-diphenyl ether (VI) を diazo 化し塩化銅で chlor 化して得られるが、guajacol と *p*-dichlorobenzene の Ullmann 反応によって一挙に 39% の収率で得ることができた。



A: $-(CH_2)_n$, $n=2$ or 3
(straight and branched chain)
or $-CH_2CHCH_2-$
 $\mid$
 OH

R: dialkylamino and cycloimino

Ia: $R_1=H$

Ib: $R_1=2'-CH_3$

Ic: $R_1=4'-Cl$

Fig. 1

1) 第1報: 豊島昭二, 田中 悟, 大郷利治, 橋本和典, 小荷田孟史, 薬誌, 89, 1078 (1969).

2) Location: Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo.

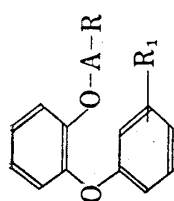


TABLE I. 2-Dialkylaminoalkoxydiphenyl Ethers (I)

Compd. No.	R ₁	A	R	Salt	Recryst. solvent	mp (°C) ^a (bp °C/mmHg)	Method	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
										Calcd.			Found		
										C	H	N	C	H	N
1	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	acetone-ether	126	A	70.5	C ₁₇ H ₂₁ O ₂ N•HCl	66.30	7.21	4.56	66.48	6.92	4.36
2	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	acetone	146	B	85.7	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N•HCl	67.91	7.80	4.17	67.65	7.72	4.25
3	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂	N(C ₃ H ₇) ₂	HCl	acetone	138	B	81.3	C ₂₁ H ₂₉ O ₂ N•HCl	69.29	8.31	3.85	69.56	8.31	3.74
4	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂		HCl	acetone	137	B	71.1	C ₁₉ H ₂₃ O ₂ N•HCl	68.32	7.24	4.19	68.21	7.12	4.25
5	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂		HCl	acetone-ether	123	B	84.7	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N•HCl	69.02	7.53	4.03	68.77	7.48	4.10
6	2'-CH ₃	(CH ₂) ₂		HCl	acetone-ether	138	B	75.2	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N•HCl	65.21	6.92	4.01	65.40	6.93	3.94
7	2'-CH ₃	(CH ₂) ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	acetone	148	A	56.1	C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N•HCl	67.14	7.51	4.35	67.22	7.56	4.26
8	2'-CH ₃	(CH ₂) ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	acetone-ether	126	B	58.3	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N•HCl	68.63	8.06	4.00	68.55	8.03	3.70
9	2'-CH ₃	(CH ₂) ₃	N(C ₃ H ₇) ₂	free	—	190—192/2.6	B	57.5	C ₂₃ H ₃₁ O ₂ N	77.37	9.15	4.10	77.58	9.15	4.54
10	2'-CH ₃	(CH ₂) ₃		HCl	acetone	146	B	57.1	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N•HCl	69.02	7.53	4.03	69.25	7.60	4.05
11	2'-CH ₃	(CH ₂) ₃		HCl	acetone-ether	129	B	66.1	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N•HCl	69.67	7.80	3.87	69.76	7.53	3.84
12	2'-CH ₃	(CH ₂) ₃		HCl	acetone	161	B	52.2	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N•HCl	65.99	7.20	3.85	65.77	6.95	4.13
13	2'-CH ₃		N(CH ₃) ₂	free	—	157—159/1.7	A	34.0	C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N	75.75	8.12	4.91	75.51	7.91	4.98
14	2'-CH ₃		N(C ₂ H ₅) ₂	free	—	166—171/1.1	A	76.5	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ N	76.64	8.68	4.47	76.89	8.34	4.85
15	2'-CH ₃		N(C ₃ H ₇) ₂	free	—	174—175/1.5	A	89.7	C ₂₃ H ₃₁ O ₂ N	77.37	9.15	4.10	77.44	9.01	4.08

16	2'-CH ₃	CHCH ₂ CH ₃	N(iso-C ₃ H ₇) ₂	free	—	174—175/1.3	A	91.0	C ₂₂ H ₃₁ O ₂ N	77.37 9.15 4.10	77.11 9.13 3.95
17	2'-CH ₃	CHCH ₂ CH ₃		free	—	180—181/1.2	A	83.4	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N	77.13 8.09 4.50	77.10 7.98 4.28
18	2'-CH ₃	CHCH ₂ CH ₃		free	—	184—185/1.6	A	79.4	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N	77.50 8.39 4.30	77.30 8.18 3.94
19	2'-CH ₃	CHCH ₂ CH ₃		free	—	195—196/2.0	A	77.2	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N	73.36 7.70 4.28	73.08 7.42 4.23
20	2'-CH ₃	CH ₂ CHCH ₂ OH	N(CH ₃) ₂	HCl	acetone	112—113	A	28.6	C ₁₈ H ₂₃ O ₃ N•HCl	63.97 7.17 4.15	63.69 7.02 3.97
21	2'-CH ₃	CH ₂ CHCH ₂ OH	N(C ₂ H ₅) ₂	HCl• ½H ₂ O	acetone	98—99	A	30.6	C ₂₀ H ₂₇ O ₃ N• HCl•½H ₂ O	64.05 7.80 3.74	63.99 7.94 3.98
22	2'-CH ₃	CH ₂ CHCH ₂ OH	N(C ₃ H ₇) ₂	HCl	acetone-ether	107	A	51.6	C ₂₂ H ₃₁ O ₃ N•HCl	67.06 8.19 3.56	66.79 8.13 3.60
23	2'-CH ₃	CH ₂ CHCH ₂ OH	N(iso-C ₃ H ₇) ₂	HCl	acetone-ether	149	A	1.5	C ₂₂ H ₃₁ O ₃ N•HCl	67.06 8.19 3.56	67.21 8.09 3.58
24	2'-CH ₃	CH ₂ CHCH ₂ OH		HCl	iso-PrOH	181	A	36.7	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N•HCl	65.99 7.20 3.85	66.20 7.30 3.83
25	2'-CH ₃	CH ₂ CHCH ₂ OH		HCl	acetone-ether	134	A	32.5	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N•HCl	66.72 7.47 3.71	66.45 7.58 4.05
26	2'-CH ₃	CH ₂ CHCH ₂ OH		HCl	iso-PrOH	147	A	21.8	C ₂₀ H ₂₅ O ₃ N•HCl	63.21 6.90 3.69	63.17 6.79 3.76
27	4'-Cl	(CH ₂) ₂	N(CH ₃) ₂	HCl	acetone	142—143	A	69.5	C ₁₆ H ₁₈ O ₂ NCl• HCl	58.56 5.84 4.27	58.69 5.86 4.19
28	4'-Cl	(CH ₂) ₂	N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	EtOH	152—153	A	64.0	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ NCl• HCl	60.66 6.51 3.94	60.72 6.58 3.77
29	4'-Cl	(CH ₂) ₂	N(C ₃ H ₇) ₂	HCl	acetone-ether	125—128	A	48.5	C ₂₀ H ₂₆ O ₂ NCl• HCl	62.50 7.09 3.65	62.67 7.07 3.74
30	4'-Cl	(CH ₂) ₂		HCl	acetone	148—150	A	45.5	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ NCl• HCl	61.02 5.98 3.96	60.89 5.83 4.21
31	4'-Cl	(CH ₂) ₂		HCl	acetone	141—143	A	43.5	C ₁₉ H ₂₂ O ₂ NCl• HCl	61.96 6.30 3.81	62.09 6.35 3.88
32	4'-Cl	(CH ₂) ₂		HCl	acetone	126—127	A	49.7	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ NCl• HCl	58.40 5.72 3.79	58.13 5.82 3.70
33	4'-Cl	(CH ₂) ₃	N(CH ₃) ₂	HCl	acetone	119—121	A	63.0	C ₁₇ H ₂₀ O ₂ NCl• HCl	59.65 6.19 4.10	59.81 6.14 4.03
34	4'-Cl	(CH ₂) ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	HCl	acetone-ether	113—114	B	41.2	C ₁₉ H ₂₄ O ₂ NCl• HCl	61.62 6.82 3.79	61.79 6.70 3.44

35	4'-Cl	(CH ₂) ₃	N(C ₃ H ₇) ₂	free	—	198—201/2.0	B	43.3	C ₂₁ H ₃₈ O ₂ NCl	69.69	7.80	3.87	69.60	7.51	3.57
36	4'-Cl	(CH ₂) ₃	N(iso-C ₃ H ₇) ₂	free	—	195—199/2.2	B	15.5	C ₂₁ H ₃₈ O ₂ NCl	69.69	7.80	3.87	69.71	7.57	3.69
37	4'-Cl	(CH ₂) ₃		HCl· ½H ₂ O	acetone-ether	88—90	B	72.5	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ NCl· HCl·½H ₂ O	60.49	6.15	3.72	60.22	6.30	3.53
38	4'-Cl	(CH ₂) ₃		HCl	acetone	150—152	B	36.7	C ₂₀ H ₃₂ O ₂ NCl· HCl	62.83	6.60	3.67	63.09	6.75	3.80
39	4'-Cl	(CH ₂) ₃		HCl· ½H ₂ O	acetone	112—113	B	74.0	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ NCl· HCl·½H ₂ O	58.01	6.16	3.56	58.11	6.01	3.65
40	4'-Cl	CHCH ₂ CH ₃	N(CH ₃) ₂	bimaleate	acetone-ether	105—106	A	74.5	C ₁₇ H ₃₀ O ₂ NCl· C ₄ H ₄ O ₄	59.80	5.73	3.32	59.55	5.62	3.30
41	4'-Cl	CHCH ₂ CH ₃	N(C ₂ H ₅) ₂	free	—	176—181/2.1	A	60.0	C ₁₉ H ₃₄ O ₂ NCl	68.34	7.24	4.19	68.36	7.21	4.18
42	4'-Cl	CHCH ₂ CH ₃	N(C ₃ H ₇) ₂	free	—	182—192/1.6	A	61.2	C ₂₁ H ₃₈ O ₂ NCl	69.69	7.80	3.87	69.62	7.53	3.89
43	4'-Cl	CHCH ₂ CH ₃		free	—	190—195/2.0	A	50.0	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ NCl	68.75	6.68	4.22	68.65	6.66	4.15
44	4'-Cl	CHCH ₂ CH ₃		free	—	190—196/1.6	A	54.3	C ₂₀ H ₃₄ O ₂ NCl	69.44	6.99	4.05	69.73	6.90	3.95
45	4'-Cl	CHCH ₂ CH ₃		free	—	201—206/1.7	A	60.3	C ₁₉ H ₃₂ O ₃ NCl	65.61	6.37	4.03	65.58	6.32	3.93
46	4'-Cl	CH ₂ CHCH ₂ OH	N(CH ₃) ₂	HCl	acetone	115—117	A	63.5	C ₁₇ H ₂₀ O ₃ NCl· HCl	57.00	5.63	3.91	56.79	5.93	3.67
47	4'-Cl	CH ₂ CHCH ₂ OH	(NC ₂ H ₅) ₂	HCl	acetone-ether	94	A	38.0	C ₁₉ H ₃₄ O ₃ NCl· HCl	59.09	6.52	3.63	58.93	6.63	3.60
48	4'-Cl	CH ₂ CHCH ₂ OH	N(C ₃ H ₇) ₂	free	—	210—212/1.8	A	57.0	C ₂₁ H ₃₈ O ₃ NCl	66.73	7.47	3.71	66.66	7.31	3.47
49	4'-Cl	CH ₂ CHCH ₂ OH	N(iso-C ₃ H ₇) ₂	HCl	EtOH	179—180	A	36.0	C ₂₂ H ₃₈ O ₃ NCl· HCl	60.88	7.06	3.47	60.71	6.77	3.47
50	4'-Cl	CH ₂ CHCH ₂ OH		HCl	acetone-ether	116—119	A	54.0	C ₁₉ H ₃₂ O ₃ NCl· HCl	59.38	6.04	3.65	59.25	5.99	3.63
51	4'-Cl	CH ₂ CHCH ₂ OH		free	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	82—83	A	60.8	C ₂₀ H ₃₄ O ₃ NCl	66.37	6.68	3.87	66.27	6.50	3.57
52	4'-Cl	CH ₂ CHCH ₂ OH		bitartrate	acetone	135—138	A	51.7	C ₁₉ H ₃₂ O ₄ NCl· C ₄ H ₆ O ₆	53.76	5.49	2.73	53.96	5.58	2.72

a) all mp are uncorrected.

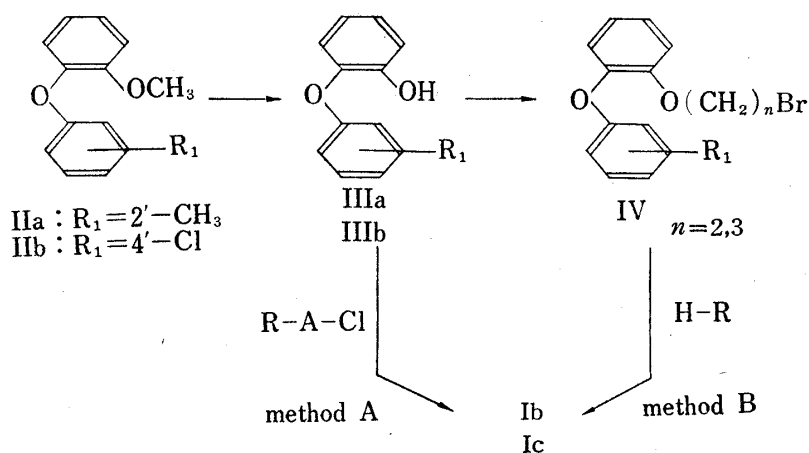


Chart 1

かくして得られた化合物群を Table I に示す。ここに合成した化合物の薬理スクリーニングは前報¹⁾と同様に以下に述べる 12 種の作用について行なった。実験方法の詳細はすでに報告^{1,3)}してあるので省略する。

- 1) マウスにおける致死量と中毒症状の観察
- 2) マウスにおける自発運動の測定
- 3) マウスにおける鎮痛作用
- 4) マウスにおける抗痙攣作用
- 5) ウサギにおける体温降下作用
- 6) ウサギ眼における局所麻酔作用
- 7) ラット摘出輸精管における抗アドレナリン作用
- 8) マウス摘出腸管における抗バリウム作用
- 9) マウス摘出腸管における抗アセチルコリン作用
- 10) モルモット摘出腸管における抗ヒスタミン作用
- 11) ウサギ摘出心臓の心運動および冠血流量におよぼす影響
- 12) ラットの血圧におよぼす影響

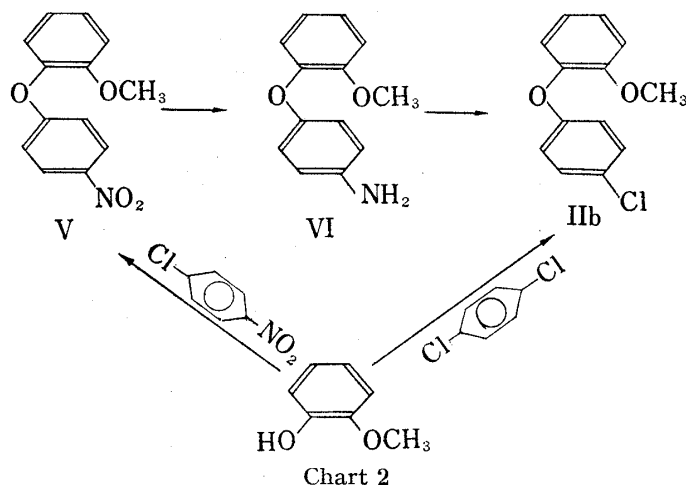
実験結果を Table II に示す。その薬理作用の判定基準も既報^{1,3)}に準じて行なった。実験結果に対する考察は実験の部で行なう。

実験の部

合成の部

2-Methoxy-2'-methyldiphenyl Ether (IIa) KOH 66 g の MeOH 溶液 200 ml に guajacol 128 g を加え乾固し 200° で 3 hr 減圧乾燥後 Cu 粉 2 g, *o*-bromotoluene 200 g を加え浴温 260° で 3.5 hr 反応させる。反応物はベンゼン抽出し溶媒留去後蒸留する。bp 127—140°/2.4 mmHg (lit. bp⁴⁾ 133—140°/4 mmHg), 163 g (76%)。 *o*-bromotoluene の代りに *o*-chlorotoluene を用いると反応時間を 20 hr に延長しても IIa は微量しか得られなかった。

2-Methoxy-4'-chlorodiphenyl Ether (IIb) i) V を出発原料とする方法: guajacol 62.1 g の K 塩, *p*-chloro-nitrobenzene 86.7 g, Cu 粉 1 g を 200° に 3 hr 加熱し, V, mp 100—103° (lit. mp⁵⁾ 106°), 75.1 g (61.4%) を得。V 24.5 g の MeOH 100 ml 溶液に 5% Pd-C 2 g を加えて接触還元して VI, mp 94—96° (lit. mp⁵⁾



3) 豊島昭二, 広瀬徳康, 大郷利治, 杉井 篤, 薬誌, **88**, 503 (1968).

4) 犬伏康夫, 薬誌, **72**, 1223 (1952).

5) S. Buchan, H. Scarborough, *J. Chem. Soc.*, 1934, 706.

97°), 15.6 g (72.5%) を得る. VI 21.5 g を diazo 化し CuCl_2 を用いて Sandmeyer 反応を行なうと IIB は bp 161—164°/1.4 mmHg の黄色油状物として得られる. 放置すれば固化し MeOH より再結晶し mp 51—52°, 7.6 g (40%) が得られる. Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 66.52; H, 4.72; mol. wt. 234.68. Found: C, 66.60; H, 4.81.

ii) *p*-Dichlorobenzene の Ulmann 反応による方法: KOH 65 g の MeOH 250 ml 溶液に guajacol 124g を加え乾固し 180° で 3 hr 乾燥する. これに *p*-dichlorobenzene 147 g, Cu 粉 4 g を加え浴温 200—220° で 18 hr 加熱還流する. 反応液をベンゼン抽出し溶媒留去後蒸留する. bp 142—150°/2.0 mmHg の留分を集め MeOH 再結. mp 51—52° の IIB, 91.7 g (39.2%) を得る.

2-Hydroxy-2'-methyldiphenyl Ether (IIIa) IIIa 385 g をベンゼン 600 ml にとかし AlCl_3 312 g を加えて 6 hr 還流する. 冷後濃塩酸 50 ml を含む氷水中に注入しベンゼン抽出. 溶媒留去後蒸留する. bp 136—140°/4.0 mmHg (lit.⁹⁾ bp 128—129.5°/3 mmHg, mp 44—46°, 303 g (86.5%).

2-Hydroxy-4'-chlorodiphenyl Ether (IIIb) IIB 31 g を同様にベンゼン中 AlCl_3 で脱メチル化し mp 82—84° (石油ベンジン), 28.5 g (97.5%) を得る. Anal. Calcd. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl}$: C, 65.33, H, 4.11; mol. wt. 220.65. Found: C, 65.44, H, 4.07.

2-(*w*-Bromoalkoxy)diphenyl Ether (IV) 一般法. 2-Hydroxydiphenyl ether 0.1 mole, ethylene bromide または trimethylene bromide 0.12 mole, 水 50 ml を 100° に加熱かくはんしながら NaOH 4.4 g の 15 ml 水溶液を滴下し滴下後 5 hr 還流する. 反応液をベンゼン抽出し乾燥後蒸留する. 2-(β -Bromoethoxy)-2'-methyldiphenyl ether (IV, $n=2$, $\text{R}_1=2'-\text{CH}_3$), bp 152—165°/1.8 mmHg, 収率 66%. 2-(γ -Bromopropoxy)-2'-methyldiphenyl ether (IV, $n=3$, $\text{R}_1=2'-\text{CH}_3$), bp 151—163°/0.9 mmHg, 収率 67.5%. 2-(β -Bromoethoxy)-4'-chlorodiphenyl ether (IV, $n=2$, $\text{R}_1=4'-\text{Cl}$), bp 174—184°/2.0 mmHg, 収率 37%. 2-(γ -Bromopropoxy)-4'-chlorodiphenyl ether (IV, $n=3$, $\text{R}_1=4'-\text{Cl}$), bp 175—187°/1.6 mmHg, 収率 68%.

Dialkylaminoalkoxydiphenyl Ether (Ib, Ic) 一般法. i) A 法: Na 1.5 g を EtOH 100 ml にとかし IIIa または IIIb 0.025 mole を加えこれに dialkylaminoalkyl halide $\cdot \text{HCl}$ 0.038 mole を加え 6—8 hr 加熱還流し常法通り後処理する. 詳細は前報¹⁾ 参照.

ii) B 法: IV 0.02 mole, dialkylamine 0.05 mole, 結晶酢酸ソーダ 1.5 g, xylene 50 ml を加熱還流 8—10 hr. 低沸点アミンは大沢式加圧瓶を用いる. 常法により後処理する. Table I 参照.

薬理試験の部

実験成績 Table II に示すごとく今回スクリーニングの対象とした化合物は 2'-methyl 体 (Ib) 24 種, 4'-chlor 体 (Ic) 18 種計 42 種である. 前報¹⁾ で報告した親化合物 (Ia) の薬理活性にこれら置換基の導入がどのような影響を与えたかを検べるとともに, 各作用について側鎖の alkyl 鎖 [A] および dialkylamino 基 [R] の変換の影響についても述べる.

1) マウスにおける致死量と中毒症状の観察——2'- CH_3 体において [A] の変換による毒性の変化はあまり明らかでないが大体の傾向として propyl > hydroxypropyl > ethyl > isopropyl の順で毒性が強かった. [R] を変換した場合 morpholine 体が最も毒性が低く, その他はほぼ同程度の毒性を示すがやや pyrrolidine 体が強い傾向にあった. 2'- CH_3 体は親化合物に比してその毒性は多くの場合はほぼ同じかやや増大傾向を示した. ただし piperidine 体では逆に毒性の減弱が認められた. 4'-Cl 体では [A] を変えても毒性の変化はほとんど認められず [R] を変換した場合にも morpholine 体を除きまったく同程度の毒性を示した. Morpholine 体はいずれも毒性が低く 200 mg/kg (*i.p.*) で 1 例も死亡しなかった. 親化合物に比べるとやや毒性の減弱傾向が認められた. 中毒症状は全化合物とも類似しておりはじめ自発運動の減少が見られるが次第に ataxia (歩行失調), tremor (振せん) が現われ, irritable (不穏症状) となり散瞳が現われる. ついで疾走性あるいは跳躍性の痙攣症状が間欠的に現われ呼吸麻痺を起し, て投与後 5—10 min 後に死亡する.

2) マウスにおける自発運動の測定——多くの化合物において基準用量の 50 mg/kg (毒性の強いものでは 25 mg/kg) で著明な自発運動の抑制が認められた. 2'- CH_3 体では毒性がやや強いため 25 mg/kg で検索したものが多く強い自発運動の抑制を示すものがかなりあった (No. 5, 7, 8, 10, 22). この場合 [A] が propyl のものに強い傾向が見られた. 4'-Cl 体は親化合物に比し毒性は減弱傾向にあるにもかかわらず自発運動の抑制は比較的強く, 特に [A] が ethyl 鎖のものが強い作用を示した (No. 27—32).

3) マウスにおける鎮痛作用——2'- CH_3 体の大部分が作用がなかったが 4'-Cl 体において [A] が ethyl 鎖の全化合物 (No. 27—32) に鎮痛作用が認められ [R] が diethylamino 基 (No. 28), dipropylamino 基 (No. 29) の場合比較的強かった. その他は No. 40 ([R]: dimethylamino, [A]: isopropyl) を除きいずれもほとんど作用がなかった.

4) マウスにおける抗痙攣作用——マウスにおける電撃痙攣に対しては親化合物ではほとんど抑制作用を示さなかったに対し, 2'- CH_3 体, 4'-Cl 体ともにその多くの化合物が抗痙攣作用を示した. すなわち 2'- CH_3 体では No. 1, 15, 17, 25, 4'-Cl 体では No. 27, 28, 40 の各化合物が 50 mg/kg (*i.p.*) で 70% 以上の抑制効果を示した.

6) 富田真雄, 氏家俊光, 田中 悟, 薬誌, 80, 358 (1960).

TABLE II. Results of Pharmacological Screening of Ib and Ic

Compd. No.	Lethal dose (mg/kg) (mortality) and toxic behavior	Kinds of screening (Dose)											
		Spontaneous (50 mg/kg) motility	Analgesic effect (50 mg/kg)	Anticonvulsant effect (50 mg/kg)	Hypothermic effect (20 mg/kg)	Local anesthetic effect (2%)	Antidrenergic effect (10 ⁻³ g/ml)	Anti-Ba ²⁺ effect (10 ⁻⁶ g/ml)	Anti-Ach. effect (10 ⁻⁷ g/ml)	Antihistaminic effect (10 ⁻⁷ g/ml)	Effect on car-diac movement (10 ⁻³ g/ml)	Effect on coranal flow (10 ⁻³ g/ml)	Effect on blood pressure (25 mg/kg)
1	200-(5/5) tremor, convulsion, ataxia, resp.-paralysis	=	0	±	0	+	+	+	0	0	—	±	0
2	100-(0/5) tremor, convul.	— ^a	0 ^a	0 ^a	/	+	0	±	0	0	—	±	0
3	100-(5/5) ataxia, resp.-paralysis	0 ^a	+	+	/	+	0	+	+	0	0	±	0
4	100-(2/5) tremor, convul.	0 ^a	0	+	0 ^a	+	+	±	0	0	0 ^a	+	0
5	50-(0/5) ataxia, resp.-paralysis	= ^a	0 ^a	0 ^a	/	+	±	+	0	0	—	+	0
6	100-(2/5) tremor, convul.	—	0	+	0	+	0	+	+	0	0	±	0
7	100-(0/5) ataxia, resp.-paralysis	= ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	+	+	+	0	0	— ^a	+	0
8	50-(0/5) tremor, convul.	= ^a	0 ^a	0 ^a	0 ^a	+	+	+	0	0	0	±	0
10	100-(5/5) ataxia, resp.-paralysis	= ^a	0 ^a	0 ^a	0	+	+	+	0	0	0 ^a	± ^a	+
11	100-(3/5) tremor, convul.	— ^a	0 ^a	0 ^a	+	+	+	+	0	0	—	+	+
12	50-(0/5) ataxia, resp.-paralysis	0	0	0	0	+	0	+	0	0	0 ^a	± ^a	0
13	200-(5/5) tremor, ataxia sedativ.	—	0	+	0	+	+	+	+	0	—	+	+
14	100-(0/5) ataxia, convul.	—	0	+	0	+	+	+	0	0	0 ^a	+	0
15	200-(3/5) ataxia, convul.	—	0	+	+	+	+	+	0	0	0 ^a	+	0
16	100-(0/5) resp.-paralysis	0	0	±	/	+	0	+	0	0	0 ^a	+	0
17	200-(5/5) stretching, ataxia convul.	—	+	+	+	/	0	+	0	0	—	+	0
18	100-(0/5) ataxia, convul.	=	0	±	0	/	0	+	0	0	—	+	0
19	200-(5/5) resp.-paralysis	—	0	±	+	/	0	+	0	0	— ^a	+	+
19	200-(0/5) ataxia, convul.	—	0	0	0	/	0	+	0	0	0 ^a	+	0

20	200-(5/5)	irritable, ataxia	-	0	+	+	0	+	0	0	0	0	+	0
21	100-(1/5)	sedativ. resp.-paralysis	0 a)	0 a)	0 a)	0 a)	0	0	0	0	0	0	+	0
22	100-(3/5)	irritable, ataxia	= a)	0 a)	0 a)	0 a)	0	0	0	0	0	0	+	0
24	50-(0/5)	sedativ. resp.-paralysis	- a)	0 a)	0 a)	0 a)	0	0	0	0	0	0	+	0
25	100-(3/5)	tremor, convul.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
26	50-(0/5)	ataxia, resp.-paralysis	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
27	100-(1/5)	tremor, convul.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
28	200-(5/5)	ataxia, resp.-paralysis	=	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
29	100-(0/5)	tremor, irritable,	=	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
30	200-(5/5)	convul., resp.-paralysis	=	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
31	100-(0/5)	tremor, irritable,	=	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
32	200-(5/5)	convul., resp.-paralysis	=	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
33	100-(0/5)	tremor, irritable,	=	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
34	200-(5/5)	convul., resp.-paralysis	=	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
37	100-(0/5)	tremor, irritable,	=	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
38	200-(5/5)	convul., resp.-paralysis	=	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
39	100-(0/5)	tremor, irritable,	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
40	200-(5/5)	ataxia, convul.	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
46	100-(1/5)	resp.-paralysis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
47	200-(4/5)	ataxia, convul.	=	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
49	100-(0/5)	resp.-paralysis	=	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
50	200-(5/5)	irritable, sedativ.	=	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	0
51	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
52	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
53	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
54	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
55	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
56	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
57	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
58	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
59	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
60	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
61	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
62	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
63	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
64	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
65	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
66	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
67	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
68	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
69	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
70	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
71	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
72	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
73	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
74	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
75	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
76	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
77	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
78	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
79	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
80	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
81	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
82	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
83	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
84	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
85	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
86	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
87	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
88	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
89	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
90	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
91	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
92	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
93	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
94	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
95	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
96	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
97	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
98	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
99	100-(0/5)	resp.-decrease	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
100	200-(0/5)	irritable, sedativ.	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0

a) 1/2 of standard test dose or 1/1000 of standard test concentration

b) P: potentiation of adrenaline contraction

化学構造と作用との関連は必ずしも一様ではないが [A] が isopropyl または ethyl, [R] が dimethylamino, diethylamino, piperidino 体が強い作用を示した。

5) ウサギにおける体温降下作用——ウサギの体温に対する作用は 2'-CH₃ 体において降下作用を示すものが散見されたがいずれもその作用は軽度であった。4'-Cl 体ではいずれもほとんど影響を与えなかった。

6) ウサギ眼における局所麻酔作用——局所麻酔作用は 2% の濃度ですべての化合物が略同程度の効力を示した。投与後 5 min 後に作用は大体最大となり 30 min 分前後の持続を示した。したがって各置換基の導入によっても作用の増強はみられず、親化合物と比べると 1 部の化合物で減弱の傾向となった。

7) ラット摘出輸精管における抗アドレナリン作用——Adrenergic α -effect に対する遮断作用は 2'-CH₃ 体の多くの化合物で認められ、No. 5 ([A]: ethyl, [R]: piperidino) がかなり強い効果を示した。全般的に見れば 2'-CH₃ 体は親化合物よりも α -遮断作用が強く明確になってきたが、[A], [R] の変換による作用の強弱の変化は一様ではなかった。一方 4'-Cl 体の大部分の化合物では α -遮断作用は認められず、1 部軽度な拮抗を示したものの (No. 34), 逆に adrenaline の作用を増強するもの (No. 27, 28) があった。

8) マウス摘出腸管における抗バリウム作用——大部分の化合物が基準濃度の 1×10^{-6} g/ml で明かな抗 Ba²⁺ 作用を示した。比較的作用が強かったものは 2'-CH₃ 体では No. 2, 4, 20, 21, 22, 4'-Cl 体で No. 40, 50 の計 7 種であった。全般的にみて 2'-CH₃ 体が親化合物よりも作用が強くなっていた。[R] の変換は作用の強弱にあまり関連していないようであるが alkyl 鎖 [A] の変換では、親化合物においても認められたように hydroxypropyl 鎖のものが 2'-CH₃ 体でも 4'-Cl 体でも強い効力を示した。また 2'-CH₃ 体では [A] が ethyl 鎖のものが比較的作用が強かった。

9) マウス摘出腸管における抗アセチルコリン作用——基準濃度 1×10^{-7} g/ml で抗 Ach 作用を示したものは比較的少なく 2'-CH₃ 体で No. 3, 6, 13, 4'-Cl 体で No. 28, 46, 50 の計 6 種でその作用も親化合物に比べると弱かった。

10) モルモット摘出腸管における抗ヒスタミン作用——基準濃度 1×10^{-7} g/ml で有効と認められるものはきわめて少なく 1—2 の化合物にすぎなかった。前報¹⁾で報告した親化合物の中で [A] が ethyl の場合比較的強い抗ヒスタミン作用や抗 Ach 作用を認めているので、benzene ring に CH₃ 基や Cl 原子を導入するとこれらの作用は減弱の方向にあると考えられる。

11) ウサギ摘出心臓の心運動および冠血流量におよぼす影響——2'-CH₃ 体では親化合物と大体同程度の作用を示すものが多く、比較的強い冠血流増大作用と同時に心運動の抑制が認められた。 1×10^{-7} g/ml でも著明な冠血流量増大を示したものに No. 10, 12, 25 がある。4'-Cl 体では大部分の化合物が 1×10^{-5} g/ml の高濃度でも心運動の抑制はほとんど示さなかったが冠血流量は全例増大せしめた。 1×10^{-7} g/ml でも明らかな冠血流量の増大を示したものとして No. 34, 38, 47, 49, 52 があげられるが、それぞれ親化合物と比較すれば作用の減弱は明らかであった。これらの効果の化学構造との関連は一様ではなくその傾向はつかめなかった。

12) ラットの血圧におよぼす影響——前報において特記された血圧上昇作用は 2'-CH₃ 体でも 4'-Cl 体でも認められたがその作用は明らかに減弱していた。わずかに No. 39 のみが 10—20 mmHg の昇圧を 30 min 以上持続せしめた。この化合物も [R] に morpholino 基を有することは前報と同様に化学構造上の特異性が示唆されて興味深い。

要 約

1) マウスに対する毒性において親化合物 (Ia) の *o* 位に methyl 基を導入すると (Ib) その毒性はやや増大し、*p* 位に chlor 原子を置換すると (Ic) その毒性はやや減弱の傾向を示した。

2) methyl 基や chlor の導入は自発運動の抑制や抗痙攣作用のような中枢抑制作用の増大をもたらすようである。ただし鎮痛作用にはあまり影響を与えなかった。

3) 末梢作用として親化合物と比べて作用の増大の傾向を示したものに 2'-CH₃ 体における α -遮断作用および抗 Ba²⁺ 作用があるが、その他の作用はすべて同程度の減弱化の傾向を示した。

4) 循環系への作用も親化合物に比べ作用の減弱を示すものが多かった。

謝辞 本研究発表の機会を与えられたエーザイ株式会社 内藤祐次社長、佐藤清夫研究本部長、田辺晋前研究本部長、薬理スクリーニングを担当された薬理研究所の諸氏、ならびに元素分析、IR 測定などを担当された中央検査所の諸氏に感謝いたします。