

ベンゾヘテロ環化合物の研究 (第 11 報¹⁾) インドリン誘導体の
合成ならびに薬理作用 その 2

広瀬徳康, 左右田茂, 豊島昭二
エーザイ株式会社研究所²⁾

Studies on Benzoheterocyclic Derivatives. XI.¹⁾ Synthesis and
Pharmacological Actions of Indoline Derivatives. (2)

NORIYASU HIROSE, SHIGERU SOHDA, and SHOJI TOYOSHIMA
Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.²⁾

(Received June 19, 1971)

In order to examine the anti-inflammatory and analgesic activities of indoline derivatives, 3-substituted 1-benzylindolin-2-ones were synthesized. Anti-inflammatory and analgesic actions of 21 of these derivatives were examined by the antiwrithing test in mice and, at the same time, their effect on general behavior and their acute toxicity were also tested. Compounds with strong antiwrithing activity and low toxicity were found in 3-substituted aminomethyl-3-hydroxy compounds.

既報³⁾において、我々は新しい消炎鎮痛剤を開発する目的で 1-phenylindolin-2-one 誘導体を合成し、それらが有する酢酸によって誘発される writhing syndrome に対する抑制効果を検討した。それらの内で 3-(N,N-dialkylaminomethyl)-3-methyl-1-phenylindolin-2-one 類 [I] は動物実験において強い抗酢酸 writhing 作用 (鎮痛作用) を示した。また、3-[ω-(N,N-dialkyl)aminoalkyl]-3-methyl-1-phenylindolin-2-one および 3-[ω-(N,N-dialkyl)aminoalkoxy]-3-methyl-1-phenylindolin-2-one 類もかなり強力な抗酢酸 writhing 作用を示したが、同時に毒性も相当に強く、薬物作用量と毒性作用量の差が小さい化合物群であることを報告した。

そこで今回は、1 位の置換基である phenyl 基を benzyl 基に置き換えた場合の生理作用および毒性に与える影響をしらべる目的で 1-benzylindolin-2-one を母核とする 3-[ω-(N,N-dialkyl)-aminoalkyl]-[II], 3-[ω-(N,N-dialkyl)aminoalkoxy]-[III] 類の合成をおこなった。また、[I] に属する化合物、すなわち 3 位に N-substituted aminomethyl 基を有する化合物には強い鎮痛作用が期待できるところから、3-(N-substituted aminomethyl)-1-benzyl-3-hydroxyindolin-2-one [IV] の合成をおこなった (Chart 1)。

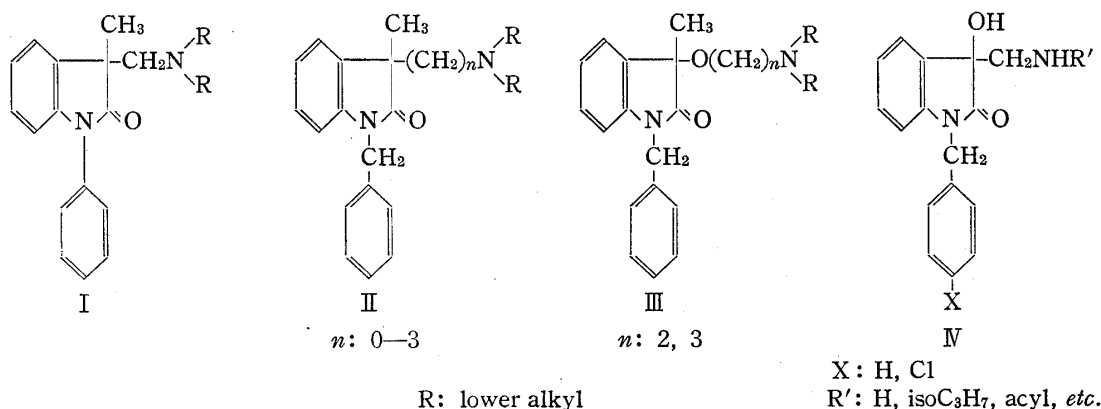


Chart 1

1) 第 10 報: 大郷利治, 広瀬徳康, 左右田茂, 豊島昭二, 薬誌, 91, 603 (1971).

2) Location: Koishikawa 4-6-10, Bunkyo-ku, Tokyo.

3) 豊島昭二, 広瀬徳康, 山津清美, 左右田茂, 薬誌, 90, 1524 (1970).

この様にして合成した化合物について, carrageenin 浮腫法, CMC 囊法, allergy 浮腫法などによる抗炎症作用検討に先立ち, 第一次スクリーニングとして酢酸により誘発される writhing syndrome 抑制作用, 急性毒性の検討をおこなったのでここにあわせて報告する。

Isatin (1) の Na 塩を Hellmann⁴⁾ らの方法に準じて toluene 溶媒中, *p*-substituted benzyl halide と加熱して反応させ 1-(*p*-substituted benzyl)satin (2) とし, これを Powers⁵⁾ の方法によって五塩化リンと処理することにより 1-(*p*-substituted benzyl)-3,3-dichloroindolin-2-one (3) とする。次に, 3 を水酢酸中でパラジウム-炭素を触媒として常圧接触還元をおこない 1-(*p*-substituted benzyl)indolin-2-one (4) とし, これに sodium-ethylate 存在下 ethyl formate を反応させて hydroxymethylene 化をおこない 1-(*p*-substituted benzyl)-3-hydroxymethyleneindolin-2-one (5) とし, Raney-Ni 触媒を用い常温高圧接触還元によって 1-(*p*-substituted benzyl)-3-methylindolin-2-one (6) を得, これを各種誘導体への中間原料とした。

6b は *para*-formaldehyde と amine 類 HCl 塩との Mannich 反応によって 1-benzyl-3-(*N,N*-dialkylamino-methyl)-3-methylindolin-2-one (7) を与え, また, 2-(*N,N*-dialkyl)aminoethyl chloride または 3-(*N,N*-dialkyl)-aminopropyl chloride と sodium hydride 存在下反応して, それぞれ対応する 1-benzyl-3[ω -(*N,N*-dialkyl)-aminoalkyl]-3-methylindolin-2-one (8) を与えた。また, 6b と chloroacetonitrile を sodium ethylate の存在下反応させて cyanomethyl 化をおこない 1-benzyl-3-cyanomethyl-3-methylindolin-2-one (9) とし, これを濃塩酸と煮沸して加水分解をおこない 1-benzyl-3-methyl-2-oxo-3-indoline acetic acid (10) を得た。

次に, 既報³⁾ および Julian⁶⁾ らの方法にならって, sodium ethylate の ethanol 溶液中に 6b を溶かし, 湿った空気を導入しながら煮沸して空気酸化をおこない 1-benzyl-3-hydroxy-3-methylindolin-2-one (11) を得た。11 は LiAlH_4 ⁷⁾ で還元をおこなう事により容易に 6b に戻り得た。11 に 2-(*N,N*-dialkyl)aminoethyl chloride または 3-(*N,N*-dialkyl)-aminopropyl chloride を sodium hydride の存在下反応させることにより, それぞれ対応する 1-benzyl-3[ω -(*N,N*-dialkyl)aminoalkoxy]-3-methylindolin-2-one (12) を得た。また, 11 を thionyl chloride と処理してクロル化をおこない 1-benzyl-3-chloro-3-methylindolin-2-one (13) とし, これに piperidine を反応⁸⁾ させて 1-benzyl-3-methyl-3-piperidinoinoindolin-2-one (14) を得た (Chart 2).⁹⁾

2 は触媒として diethylamine 存在下, nitromethane¹⁰⁾ と反応して 1-(*p*-substituted benzyl)-3-hydroxy-3-nitromethylindolin-2-one (15) を与え, このニトロ体 15 はアセトン溶媒中, 白金触媒を用い高圧接触還元をおこなうことにより還元的アルキル化¹¹⁾ され 1-(*p*-substituted benzyl)-3-hydroxy-3-(*N*-isopropylamino)methylindolin-2-one (16) を与える。また, 15 は接触還元によって 3-aminomethyl-1-(*p*-substituted benzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (17) になる。17 はその HCl 塩がシアン酸カリと反応¹²⁾ することによって 1-(*p*-substituted benzyl)-3-(*N*-arbamylamino)methyl-3-hydroxyindolin-2-one (18) となり, また benzoyl chloride と反応して 3-(*N*-benzoylamino)methyl-1-(*p*-substituted benzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (19) を与える。また, 17 は無水酢酸と処理する事によりその *N*-acetyl 体 20 を, クロル炭酸エチルと反応させれば 3-(*N*-ethoxycarbonylamino)methyl-1-(*p*-chlorobenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (21) を与えた。

次に, isatin (1) を *p*-substituted benzoic anhydride と反応させて 1-(*p*-substituted benzoyl)isatin (22) とし, これを benzyl 体 (2) の場合と同様に五塩化リンと反応させて 1-benzoyl-3,3-dichloroindolin-2-one (23) とし, パラジウム-炭素触媒を用い接触還元をおこない 1-benzoylindolin-2-one (24) を得た。24 に対し, 4 におけると同様に sodium ethylate 存在下 ethylformate を反応させて 3-hydroxymethylene 体を得んとしたが原料を回収した。

4) H. Hellmann, *Chem. Ber.*, **86**, 1346 (1953).

5) J.C. Powers, *J. Org. Chem.*, **31**, 2627 (1966).

6) L.P. Julian, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 539 (1935).

7) L.P. Julian, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3206 (1949).

8) R.L. Hinmann, *J. Org. Chem.*, **29**, 2431 (1964).

9) Chart 2, 3 において R は低級アルキル基, *n* は 2 または 3 の整数を示す。

10) W.R. Conn, *J. Am. Chem. Soc.*, **58**, 1236 (1936).

11) W.S. Emerson, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 749 (1941).

12) R.B. Crawford, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 171 (1940).

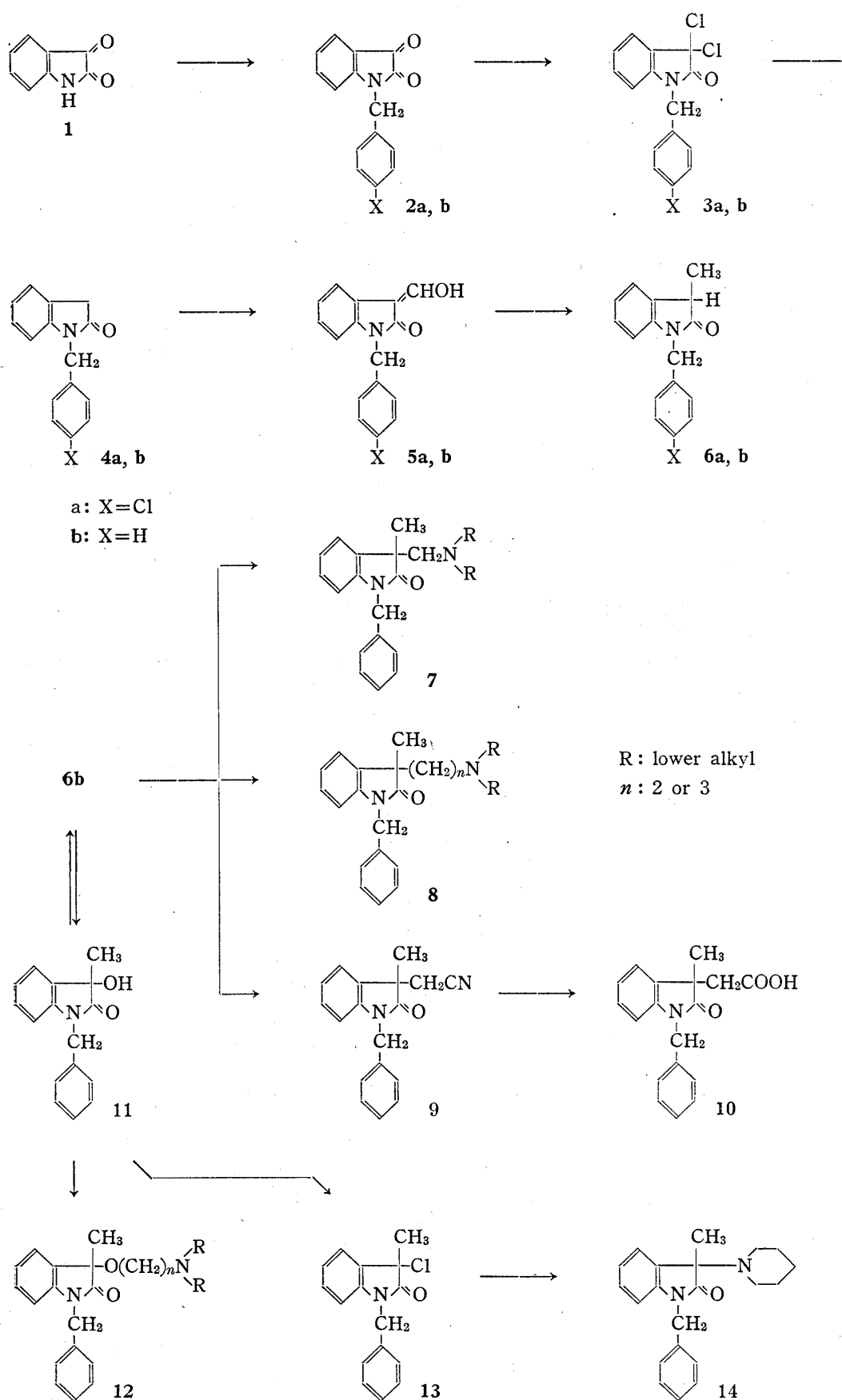


Chart 2

また 22 に対して ethanol 溶媒中 sodium ethylate を用いて nitromethane を反応させ 1-benzoyl-3-hydroxy-3-nitromethylindolin-2-one (27) を得んとしたが反応は進行せず, 加アルコール分解によって ethyl N-benzoyl-isatate (25) を得たにすぎなかった. さらに, 22 と nitromethane を ethanol 中で diethylamine 触媒下 -10° で反応させたが目的とする 27 は得られず ethyl 1-(o-benzoylamino)phenyl-1-hydroxy-2-nitropropionate (26) が生成した (Chart 3).

この様にして合成した化合物の融点, 収率, 元素分析結果などは Table I および II に総括した. 薬理実験には formula 欄に掲げた化合物またはその塩を用いた.

実 験 の 部¹³⁾

合成実験

1-(p-Substituted benzyl)isatin (2) Isatin (1) Na 塩 169 g (1.0 mole) および p-substitutedbenzyl chloride (1.0 mole) を乾燥 xylene 170 ml に懸濁させ, 油浴上加熱攪拌して還流 10 hr. 一夜放置後, 晶出した結晶を濾取し, 混在する NaCl を水洗して溶かし去り, C_6H_6 より再結晶精製する.

1-(p-Chlorobenzyl)isatin (2a) 収量 231 g (85.3%) 橙赤色針状晶. mp $145-148^{\circ}$. Anal. Calcd. $C_{15}H_{10}O_2NCl$: C, 66.30; H, 3.72; N, 5.16, mol. wt. 271.71. Found: C, 66.18; H, 3.40; N, 5.16.

1-Benzylisatin (2b) 収量 195 g (82.3%) 橙色針状晶, mp $131-132^{\circ}$. Anal. Calcd. $C_{15}H_{11}O_2N$: C, 75.93; H, 4.68; N, 5.90, mol. wt. 237.27. Found: C, 76.03; H, 4.65; N, 5.71.

1-(p-Substituted benzyl)-3,3-dichloroindolin-2-one (3) 2 (0.1 mole) と PCl_5 31.3 g (0.15 mole) を乾燥 C_6H_6 200 ml に懸濁させ, 湿気を断ちつつ室温で 24 hr 攪拌をおこなう. 原料の橙色が消失して淡黄色澄明になった反応液を氷水に注ぎ, benzene 抽出し, 水洗, 乾燥する. 溶媒留去して得る残渣は結晶化し, MeOH-n-hexane より再結晶精製する.

1-(p-Chlorobenzyl)-3,3-dichloroindolin-2-one (3a) 収量 25.6 g (78.4%), 無色板状晶. mp $94-95^{\circ}$. IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1745 (γ -N-COCCl₂). Anal. Calcd. $C_{15}H_{10}ONCl_3$: C, 55.16; H, 3.09; N, 4.29, mol. wt. 326.61. Found: C, 54.98; H, 3.24; N, 4.27.

1-Benzyl-3,3-dichloroindolin-2-one (3b) 収量 22.2 g (76.1%), 無色プリズム状晶. mp $123-125^{\circ}$. IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1740 (γ -N-COCCl₂). Anal. Calcd. $C_{15}H_{11}ONCl_2$: C, 61.66; H, 3.80; N, 4.80, mol. wt. 292.17. Found: C, 61.83; H, 3.98; N, 4.82.

1-(p-Substituted benzyl)indolin-2-one (4) 3 (0.01 mole) を酢酸 50 ml に加温して溶かし, これに 5% Pd-C (50% 含水) 0.5 g を加えて常圧接触還元を室温でおこなう. 約 15 min 間で計算量の水素を消費して吸収停止する. 触媒濾去して, 濾液を減圧下濃縮, エーテルで抽出し, 水, $NaHCO_3$ 水溶液, 水で順次洗浄後, 乾燥. エーテル留去してのち得られた油状残渣を減圧蒸留, または再結晶により精製.

1-(p-Chlorobenzyl)indolin-2-one (4a) 収量 2.2 g (86.5%). 無色針状晶 mp $108-110^{\circ}$ (MeOH-n-hexane). IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1700 (γ -CON γ). Anal. Calcd. $C_{15}H_{12}ONCl$: C, 69.90; H, 4.70; N, 5.44, mol. wt. 257.73. Found: C, 70.02; H, 4.63; N, 5.21.

1-Benzylindolin-2-one (4b) 収量 2.0 g (89.6%). 淡黄色粘稠液体. bp $163-164^{\circ}$ (0.9 mmHg). IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 1695 (γ -CON γ). Anal. Calcd. $C_{15}H_{13}ON$: C, 80.68; H, 5.88; N, 6.27, mol. wt. 223.29. Found: C, 80.59; H, 5.97; N, 6.46.

1-(p-Substituted benzyl)-3-hydroxymethyleneindolin-2-one (5) 無水 EtOH 50 ml に金属 Na 3.5 g (0.15 mole) を溶かした溶液に 4 (0.1 mole) および ethyl formate 10.4 g (0.15 mole) を加える. 室温で攪拌を続けると淡黄色澄明な反応液は次第に濁りはじめ, 2 hr 後には糊状になる. 60° に加温し 2 hr 攪拌を続けてのち氷水の中に注ぎエーテルと振って水層を分取し, HCl 酸性にして析出する結晶を濾取, 再結晶により精製する.

1-(p-Chlorobenzyl)-3-hydroxymethyleneindolin-2-one (5a) 収量 22.2 g (87.8%). 無色リン片状晶 mp 201° (acetone). IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 2700—2350 (OH), 1680 (γ -N-C=O), 1628 (C=C). Anal. Calcd. $C_{16}H_{12}O_2NCl$: C, 67.25; H, 4.24; N, 4.90, mol. wt. 285.74. Found: C, 67.21; H, 4.15; N, 4.91.

1-Benzyl-3-hydroxymethyleneindolin-2-one (5b) 収量 24.6 g (85.5%), 無色リン片状晶 mp $172-174^{\circ}$ (benzene). IR $\nu_{max}^{KBr} cm^{-1}$: 2700—2345 (OH), 1682 (γ -N-C=O), 1625 (C=C). Anal. Calcd. $C_{16}H_{13}O_2N$: C, 76.47; H, 5.22; N, 5.58, mol. wt. 251.30. Found: C, 76.35; H, 5.41; N, 5.79.

1-(p-Substituted benzyl)-(3-methylindolin-2-one (6) MeOH 150 ml に 5 (0.04 mole) を溶かし, Raney-Ni 約 0.5 g を加えて, 水素圧 $100 kg/cm^2$ (20°) で高圧接触還元をおこない 100° に加熱する. ほぼ理論量の H_2 を吸収してのち触媒濾去し, 濾液を濃縮して得た油状残渣は放置すれば結晶化する. 再結晶により精製.

1-(p-Chlorobenzyl)-3-methylindolin-2-one (6a) 収量 10.5 g (96.2%), 無色針状晶 mp $100-100.5^{\circ}$ (MeOH).

13) NMR スペクトルは日本電子 JNM-PS100 型, マススペクトルは日本電子 JMS-01 SG 型 (ionizing energy 75 eV), IR スペクトルは日立 215 型を用いて測定した.

IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1705 ($>\text{N}-\text{C}=\text{O}$). NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 1.52 (3H, doublet, CH_3 , $J=8$ cps), 3.52 (2H, quartet, $-\text{CH}_2\text{Me}$, $J=8$ cps), 4.86 (2H, singlet, $-\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.70–7.40 (8H, multiplet, aromatic H). Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ONCl}$: C, 70.71; H, 5.20; N, 5.16, mol. wt. 271.76. Found: C, 70.66; H, 5.25; N, 5.04.

1-Benzyl-3-methylindolin-2-one (6b) 収量 9.0 g (95.1%), 無色針状晶 mp 129–130° (MeOH). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1705 ($>\text{N}-\text{C}=\text{O}$). Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ON}$: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90, mol. wt. 237.32. Found: C, 80.63; H, 6.20; N, 5.81.

1-Benzyl-3-dialkylaminomethyl-3-methylindolin-2-one (7) 6b 4.7 g (0.02 mole), 各種アミン HCl 塩 (0.02 mole) および $(\text{HCHO})_n$ 1.8 g (0.06 mole) を EtOH 50 ml に懸濁させ, c-HCl 3 滴を加えて攪拌下加熱して還流 5 hr 後, さらに $(\text{HCHO})_n$ 1.8 g を追加して再び 5 hr 攪拌還流. 反応終了後, 減圧下 EtOH 留去し, 残渣に冷稀塩酸を加えて溶かしエーテルと振って水層分取, 水層をアルカリ性にし, 分離する油状物をエーテル抽出. 水洗乾燥後エーテル留去して得た粗アミンは減圧蒸留によって精製し, 塩として結晶化させ, iso-PrOH より再結晶 (Table I).

1-Benzyl-3- $[\omega$ -(N,N-dialkyl)aminoalkyl]-3-methylindolin-2-one (8) 6b 4.7 g (0.02 mole) を乾燥 toluene 50 ml に溶かし, 水冷攪拌下 NaH (50%, paraffin 懸濁) 1.2 g (0.025 mole) を少量ずつ加え, さらに 30 min.

TABLE I. ^{a)} 3- $[\omega$ -(N,N-Dialkyl)aminoalkyl]- and 3- $[\omega$ -(N,N-Dialkyl)aminoalkoxy]-1-benzyl-3-methylindolin-2-one

Compd. No.	R	bp (°C/ mmHg) free base	Yield (%)	Formula	mp (°C) Appearance	Mol. wt.	Analysis (%) Calcd. (Found)		
							C	H	N
7a	$\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	170–175 /0.9	49.6	$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$	164–166 needles	330.89	68.96 (68.74)	7.02 (7.33)	8.47 (8.27)
7b	CH_2N 	186–189 /0.7	68.5	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$	158–159 prisms	370.96	71.23 (70.98)	7.35 (7.42)	7.55 (7.64)
7c	CH_2N 	195–200 /1.0	70.2	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	130–132 plates	452.55	66.36 (66.10)	6.24 (6.13)	6.19 (6.12)
8a	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	170–171 /0.8	65.2	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$	175–177 needles	344.92	69.64 (69.32)	7.32 (7.41)	8.12 (8.34)
8b	$(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	183–185 /0.7	63.4	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$	175–176 needles	372.98	70.84 (70.72)	7.85 (7.83)	7.51 (7.96)
8c	$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	190–192 /0.7	50.7	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{ON}_2 \cdot \text{HCl}$	260–262 needles	384.99	71.75 (71.81)	7.60 (7.57)	7.28 (7.58)
8d	$(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	195–200 /0.9	61.5	$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	265–267 needles	386.96	68.28 (68.13)	7.04 (6.97)	7.24 (7.36)
8e	$(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	228–232 /1.2	58.5	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	153–155 needles	480.61	67.47 (67.68)	6.72 (6.73)	5.83 (5.71)
12a	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	173–175 /0.6	84.6	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$	85–87 needles	440.54	65.42 (65.20)	6.41 (6.33)	6.36 (6.31)
12b	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	189–192 /0.7	76.1	$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	114–116 needles	388.98	67.93 (67.52)	7.53 (7.45)	7.20 (7.23)
12c	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$ 	202–205 /0.8	82.1	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$	153–155 needles	454.57	66.05 (65.62)	6.67 (6.72)	6.16 (6.13)
12d	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	205–208 /1.0	50.5	$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$	133–134 needles	456.59	65.76 (65.76)	7.08 (7.02)	6.14 (6.25)
12e	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$ 	230–232 /0.6	60.5	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	122–124 needles	435.01	63.50 (63.65)	7.20 (7.15)	6.44 (6.42)

a) On Table I, $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ signifies maleic acid and $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ signifies oxalic acid. The compounds listed in the formula column were used for micro analysis and pharmacological screening tests.

撹拌を続ける。次に、これに乾燥 toluene 20 ml に溶かした 2-(N,N-dialkyl)aminoethyl chloride または 3-(N,N-dialkyl)aminopropyl chloride (0.03 mole) を撹拌しながら滴加し、ついで 100—110° で 4 hr 加熱撹拌する。冷後、水を加えて toluene 層を分取し、HCl 酸性にして水層を振り取り、エーテルで洗浄後、水層を Na₂CO₃ 水でアルカリ性にして分離する油状物をエーテル抽出。水洗、乾燥してのちエーテル留去して得られる粗アミンは減圧蒸留により精製し、塩として結晶化させ iso-PrOH より再結晶した (Table I)。

1-Benzyl-3-cyanomethyl-3-methylindoline-2-one (9) 無水 EtOH 50 ml に **6b** 4.7 g (0.02 mole) と ClC≡N 2.3 g (0.03 mole) を溶かし、EtONa (0.025 mole) の EtOH 溶液 (金属 Na 0.6 g を無水 EtOH 30 ml に溶かしたものを) を 60° を保ちつつ撹拌しながら徐々に滴加する。60° で 2 hr 撹拌してのち、減圧で EtOH 留去し残渣に水を加えて benzene 抽出。水洗、乾燥後、溶媒留去して得られる残渣は結晶化する。EtOH-リグロインから再結晶して mp 83—87° を示す無色針状晶 3.9 g (71.0%) を得た。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2230 (—C≡N), 1695 (>N—C=O). Anal. Calcd. C₁₈H₁₆ON₂: C, 78.22; H, 5.85; N, 10.14, mol. wt 276.36. Found: C, 78.05; H, 5.96; N, 10.28.

1-Benzyl-3-methyl-2-oxo-3-indolineacetic Acid (10) **9** 5.5 g (0.02 mole) を conc.-HCl 150 ml と 30 hr 還流。原料 nitrile は最初、油状で浮遊しているが加水分解が進むにつれて次第に結晶化する。冷後、結晶ヲ取し、MeOH より再結晶して mp 153—154° を示す無色柱状晶 4.1 g (70.0%) を得た。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3180, 1735 (COOH), 1685 (>N—C=O). NMR (CDCl₃, TMS) δ : 1.39 (3H, singlet, CH₃), 2.86, 3.10 (2H, a pair of doublet, >C—CH₂H₃CO₂, $J=16.4$), 4.90 (2H, slightly split singlet, N—CH₂C₆H₅), 6.60—7.40 (9H, multiplet, aromatic H), 10.14 (1H, broad, COOH, D₂O 置換で消失). Anal. Calcd. C₁₈H₁₇O₃N: C, 73.19; H, 5.81; N, 4.74, mol. wt. 295.36. Found: C, 72.96; H, 5.88; N, 4.79.

1-Benzyl-3-hydroxy-3-methylindoline-2-one (11) 金属 Na 1.2 g (0.05 mole) を EtOH 100 ml に溶かし、これに **6b** 9.5 g (0.04 mole) を溶解し、空気を液面下に吹き込みながら撹拌還流 4 hr。反応終了後、EtOH 留去して得られる残留物に水を加えて分離する油状物をエーテル抽出。エーテル留去して得る残渣は結晶化し、EtOAc より再結晶して mp 147—148° の無色板状晶 8.4 g (83.9%) を得た。IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3340 (OH), 1700 (>N—C=O). NMR (CDCl₃, TMS) δ : 1.70 (3H, singlet, CH₃), 3.32 (1H, broad singlet, OH, D₂O 置換で消失), 4.88 (2H, singlet, NCH₂C₆H₅), 6.75—7.50 (9H, multiplet, aromatic H). Mass Spectrum m/e 253 (M⁺), 238, 235, 206, 162, 116, 106, 91, 77. Anal. Calcd. C₁₆H₁₅O₂N: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53, mol. wt. 253.32. Found: C, 75.62; H, 5.78; N, 5.49.

1-Benzyl-3[ω -(N,N-dialkylamino)alkoxy]-3-methylindolin-2-one (12) **11** 5.1 g (0.02 mole) を乾燥 toluene 50 ml に溶かし、NaH (50%, paraffin 懸濁) 1.2 g (0.025 mole) を氷冷撹拌下少量ずつ加え、さらに 30 min 撹拌を続ける。次に、2-(N,N-dialkyl)aminoethyl chloride または 3-(N,N-dialkyl)aminopropyl chloride (0.03 mole) を乾燥 toluene 30 ml に溶かした溶液を撹拌しながら滴加する。110° で 4 hr 加熱撹拌し、冷後水を加えて toluene 層分取し、HCl 酸性にして水層をとり、これをアルカリ性にして分離する油状物をエーテル抽出、水洗、乾燥後、エーテル留去して得られる粗アミンを減圧蒸留にて精製し、塩として結晶化させ iso-PrOH より再結晶する (Table I)。

11 の LiAlH₄ による 6 への還元 **11** 5.1 g (0.02 mole) を乾燥 エーテル 100 ml に溶かし、これに撹拌下細砕した LiAlH₄ 0.4 g (0.01 mole) を少量宛加える。激しく発泡し、エーテルは還流するに至り全液灰白色糊状になる。撹拌還流 2 hr 後、水を加えて分解しエーテル抽出。エーテル留去して得られる残渣は結晶化し、MeOH より再結晶すると mp 128—130° を示す無色針状晶 **6** 3.8 g (80.0%) を得る。本品は **b** と混融するも融点降下を示さなかった。

1-Benzyl-3-methylindolin-2-one (13) 無水エーテル 70 ml に **11** 7.6 g (0.03 mole) を懸濁させ、氷冷撹拌下 10—15° を保ちつつ SOCl₂ 5.3 g (0.045 mole) を加え、ついで pyridine 3.7 g (0.045 mole) を滴加する。室温で 2 hr 撹拌してのち氷水中に加えて過剰の SOCl₂ を分解しエーテル抽出。水洗、乾燥後エーテル留去して得られる黄色油状残渣は冷蔵庫に放置すれば結晶化し、ligroin より再結晶して mp 68—70° の無色プリズム状晶 7.0 g (85.9%) を得た。IR $\nu_{\max}^{\text{NaCl}}$ cm⁻¹: 1702 (>N—C=O). Anal. Calcd. C₁₆H₁₄ONCl: C, 70.71; H, 5.20; N, 5.16, mol. wt. 271.76. Found: C, 70.62; H, 5.40; N, 5.01.

1-Benzyl-3-methyl-3-piperidino Indolin-2-one (14) **13** 5.4 g (0.02 mole), piperidine 4.2 g (0.05 mole) および toluene 45 ml をオートクレーブ中 120—130° 6 hr 加熱する。反応後、冷 d-HCl を加えて振り、水層分取し、これを Na₂CO₃ 水溶液で氷冷下アルカリ性にしてエーテル抽出。水洗、乾燥後エーテル留去して得る残渣を HCl 塩として結晶化させ、iso-PrOH より再結晶して mp 204—206° の無色針状晶 3.4 g (48.0%) を得た。Anal. Calcd. C₂₁H₂₄ON₂·HCl: C, 70.66; H, 7.07; N, 7.85, mol. wt 356.93. Found: C, 70.77; H, 7.18; N, 7.87.

1-(P-Substituted benzyl)-3-hydroxy-3-nitromethylindolin-2-one (15) 無水 EtOH 30 ml に **2** (0.1 mole), CH₃NO₂ 12.2 g (0.2 mole) を加え、氷冷撹拌下 diethylamine 0.3 ml を加えると発熱して反応し、懸濁していた **2** の橙色結晶は溶消し淡褐色澄明溶液になる。冷蔵庫に一夜放置し、晶出した結晶をヲ取して再結晶精製する。

1-(p-Chlorobenzyl)-3-hydroxy-3-nitromethyl Indolini-2-one (15a) 収量 26.5 g (79.8%), 淡黄色針状晶 mp 100—102° (benzene). IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300 (OH), 1695 (>N—C=O), 1540, 1370 (NO₂). NMR (CDCl₃, TMS) δ : 4.56 (1H, singlet OH, D₂O 置換で消失), 4.77, 4.97 (2H, a pair of doublet, >C—CH₂H₃NO₂, $J=16$ cps),

4.93 (2H, slightly split singlet, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.64–7.60 (8H, multiplet, aromatic H). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$: C, 57.76; H, 3.94; N, 8.42, mol. wt. 332.76. Found: C, 57.85; H, 3.81; N, 8.62.

1-Benzyl-3-hydroxy-3-nitromethylindolin-2-one (15b) 収量 23.0 g (77.3%), 淡黄色針状晶 mp 125–127° (EtOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3295 (OH), 1695 (>N-C=O), 1540, 1365 (NO_2). NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 4.40 (1H, singlet, OH, D_2O 置換で消失), 4.82, 5.02 (2H, a pair of doublet, $\text{>C-CH}_2\text{H}_2\text{NO}_2$, $J=16$ cps), 4.86 (2H, slightly split singlet, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.68–7.56 (9H, multiplet, aromatic H). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$: C, 64.42; H, 4.73; N, 9.39, mol. wt. 298.32. Found: C, 64.57; H, 4.78; N, 9.36.

1-(p-Substituted benzyl)-3-hydroxy-3-isopropylaminomethylindolin-2-one (16) 15 (0.02 mole), PtO_2 100 mg および acetone 200 ml の混合物をオートクレーブ中で高圧接触還元 (H_2 圧: 100 kg/cm $\cdot$ 25°) をおこなう。反応終了後, 触媒除去して母液を濃縮すると残渣は結晶化する。1PE より再結晶精製。塩としての結晶化は何れも吸湿性が強く, 成功しなかった (Table II). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : (16)a, 3400 (OH), 1700 (>N-C=O), 1460, 1385, 1182, (iso C_3H_7). NMR (CDCl_3 , TMS) δ : 16a 1.10, 1.14 (6H, a couple of doublet, $\text{-CH(CH}_3)_2$, $J=6$ cps), 2.88, 3.00 (2H, a couple of doublet, $\text{>C-CH}_2\text{H}_2\text{N<}$, $J=12$ cps), 2.70–3.05 (1H, multiplet, CHMe_2), 3.10–3.70 (2H, broad, -OH-NH , D_2O 置換で消失), 6.58–7.44 (8H, multiplet, aromatic H).

3-Aminomethyl-1-(p-substituted benzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (17) 15 (0.02 mole), PtO_2 100 mg, HOAc 3 ml および EtOH 100 ml の混合物をオートクレーブ中で高圧接触還元 (H_2 圧: 65 kg/cm $\cdot$ 25°) をおこなう。触媒除去し, 母液を減圧濃縮する。ここで得られたアメ状残渣に dil. HCl を加えて溶かし EtO_2 と振り, 水層分取し, Na_2CO_3 水溶液でアルカリ性にしてエーテル抽出。水洗乾燥後, エーテル溶液中に乾燥 HCl ガスを吹き込むと HCl 塩の結晶析出する。EtOH より再結晶 (Table II). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : (17)a; 3290 (OH), 3130, 2800–2500, 1595, (NH_3^+), 1720 (>N-C=O), 17b; 3240 (OH), 3130, 2800–2500, 1590 (NH_3^+), 1710 (>N-C=O). NMR ($\text{DMSO}-d_6$, TMS) δ : 17a; 3.14, 3.35 (2H, a couple of doublet, $\text{>C-CH}_2\text{H}_2\text{N<}$, $J=14$ cps), 4.96 (2H', singlet, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.96–7.74 (8H, multiplet, aromatic H), 8.20–8.60 (3H, broad, OH, NH_2 , D_2O 置換で消失); 17b: 3.16, 3.39 (2H, a couple of doublet, $\text{>C-CH}_2\text{H}_2\text{N<}$, $J=15$ cps), 4.98 (2H, siglet, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.90–7.68 (9H, multiplet, aromatic H), 7.96–8.65 (3H, broad, OH, NH_2 , D_2O 置換で消失).

1-(p-Substituted benzyl)-3-carbamylaminomethyl-3-hydroxyindolin-2-one (18) 17 HCl 塩 (0.01 mole) を水 20 ml にとかし, これに KCNO 3.0 g を水 10 ml にとかした溶液を加え, 激しく振とうし, 室温に一夜放置してのち, 冷蔵庫中に放置すると結晶の析出をみとめる。母液を MeOH より再結晶する (Table II). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 18a; 3490, 3360–3270 (OH, NHCONH_2), 1715 (>N-C=O), 1675 (NHCONH_2), 18b; 3495, 3360–3275 (OH, NHCONH_2), 1718 (>N-C=O), 1670 (NHCONH_2).

3-Benzylaminomethyl-1-(p-substituted benzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (19) 17 HCl 塩 (0.01 mole) を水 30 ml にとかし, これに benzyl chloride 4.5 g と Na_2CO_3 3.0 g を加え, 激しく振って反応させる。放置すると油状物析出し, 冷蔵庫中に結晶化する。母液を EtOH より再結晶精製 (Table II). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 19a; 3400–3300 (OH, NHCOC_6H_5), 1722 (>N-C=O), 1659 (NHCOC_6H_5), 19b; 3400–3300 (OH, NHCOC_6H_5), 1712 (>N-C=O), 1650 (NHCOC_6H_5).

3-Acetylaminomethyl-1-(p-chlorobenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (20) 17a 9.1 g (0.03 mole) および Ac_2O 3.5 g を乾燥 benzene 100 ml に溶かし, 攪拌還流 4 hr. 反応終了後, 放冷すれば結晶析出してくる。母液を EtOAc より再結晶精製することにより mp 123–125° を示す無色針状晶 7.9 g (76.7%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300–3400 (OH, NHAc), 1700 (>N-C=O), 1650, 1545 (NHAc). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}_2\text{Cl}$: C, 62.70; H, 4.98; N, 8.13, mol. wt. 234.82. Found: C, 63.18; H, 4.99; N, 7.97.

3-(Ethoxycarbonyl)aminomethyl-1-(p-chlorobenzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (21) 17a HCl 塩 3.4 g (0.01 mole) および Na_2CO_3 3.6 g を水 100 ml に加えて激しく攪拌しつつ $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ 5.4 g を滴加し, さらに室温で 3 hr 攪拌を続ける。分離した油状物は放置すると結晶化する。これを母液し, benzene より再結晶精製することにより mp 98–99° の無色針状晶 3.8 g (94.5%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300–3400 (-OH , -NHCO_2), 1720 (COOEt), 1698 (>N-C=O). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{Cl}$: C, 60.87; H, 5.12; N, 7.47, mol. wt. 374.85. Found: C, 61.12; H, 5.12; N, 7.38.

1-(p-Substituted benzoyl)isatin (22) 1 29.4 g (0.2 mole), p-substituted benzoic anhydride (0.3 mole) および乾燥 xylene 150 ml を混じ, 攪拌還流 7 hr. 懸濁していた 1 は溶消して橙色澄明な溶液になり, 冷後, 黄色結晶析出する。これを母液して同量の水酢酸と加熱することにより混在する原料酸無水物を溶かし去り, 冷後, 結晶母液し再結晶精製する。

1-(p-Chlorobenzoyl)isatin (22)a 収量 44.7 g (78.4%), 黄色針状晶 mp 197–199° (benzene). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 1770, 1745, 1675 (>N-C=O , C=O). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_3\text{NCl}$: C, 63.06; H, 2.83; N, 4.90 mol. wt. 285.69. Found: C, 62.85; H, 3.05; N, 5.19.

1-Benzoylisatin (22)b 収量 40.3 g (80.2%), 黄色針状晶 mp 209–210° (acetone). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaCl}}$ cm^{-1} : 1780, 1745, 1680 (>N-C=O , C=O). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$: C, 71.70; H, 3.62; N, 5.58, mol. wt. 251.25. Found: C, 71.57; H, 3.60; N, 5.74.

1-Benzoyl-3,3-dichloroindolin-2-one (23) 22b 5.0 g (0.02 mole), PCl_5 8.4 g (0.04 mole) を乾燥 benzene

100 ml に懸濁させ、攪拌還流 5 hr. 淡黄色澄明になった反応液を氷水に注ぎ、benzene 抽出、水洗、乾燥後 benzene 留去して得られる油状残渣は放冷すると結晶化。EtOH より再結晶して mp 153—155° の無色針状晶 5.7 g (93.1%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1775, 1680 (>N-C=O). Anal. Calcd. C₁₅H₁₉O₂NCl₂: C, 58.84; H, 2.97; N, 4.58. mol. wt. 306.15. Found: C, 59.13; H, 2.93; N, 4.79.

1-Benzoylindolin-2-one (24) 23 27.0 g (0.1 mole), 5% Pd-C (50% 含水) 2.0 g を氷酢酸 300 ml 中で常温常圧接触還元をおこなう。約 4.8 l (計算量 4.48 l) の H₂ を吸収してのち触媒濾去し、母液を減圧下濃縮すると残渣は結晶化する。EtOAc より再結晶して mp 134—135° を示す無色細針状晶 21.0 g (89.0%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1705, 1680 (>N-C=O). Anal. Calcd. C₁₅H₁₁O₂N: C, 75.93; H, 4.67; N, 5.90. mol. wt. 237.27. Found: C, 75.85; H, 4.61; N, 5.84.

22 に対する Nitromethane の反応 (i) 22 12.5 g (0.05 mole), CH₃NO₂ 6.1 g (0.1 mole) を EtOH 20 ml に混じ、懸濁状態で攪拌しながら diethylamine 1 ml を加える。反応液は徐々に発熱し、懸濁していた 22 は溶消し、褐色澄明な溶液になる。室温で 1 hr 攪拌したのち、減圧下濃縮し、残渣をエーテルにとかし、水洗、乾燥。エーテル留去して得られる残渣は結晶化し、IPE より再結晶精製することにより mp 77—78° を示す淡黄色針状晶 25 を 9.0 g 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 3320 (NH-C=O), 1734, 1685 (COCOEt), 1642 (NHCO). NMR (CDCl₃, TMS) δ : 1.42 (3H, triplet, -CH₂CH₃, *J*=7 cps), 4.50 (2H, quartet, CH₂Me, *J*=7 cps), 7.20—9.18 (9H, multiplet, aromatic H), 12.10 (1H, slightly broad, -NHCO, D₂O 置換で消失). Mass Spectrum *m/e*: 297 (M⁺) 283, 251, 225, 224, 196, 167, 146, 105. Anal. Calcd. C₁₇H₁₅O₄N: C, 68.67; H, 5.10; N, 4.71; mol. wt. 297.33. Found: C, 68.54; H, 4.97; N, 4.48.

(ii) 無水 EtOH 80 ml に Na 1.4 g (0.06 mole) を溶かし、冷却攪拌下、細砕した 22 を少量ずつ加え、-10° を保ちつつ CH₃NO₂ 3.7 g (0.06 mole) を攪拌しながら徐々に滴加する。この温度で 1 hr 攪拌後、HOAc で酸性にしてのち分離する油状物をエーテル抽出。水洗、乾燥後、エーテル留去すると残渣は結晶化し、benzene より再結晶して mp 133—135° の淡黄色プリズム状晶 26 10.8 g を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3220 (NHCO), 3260 (OH), 1758 (COOEt), 1660 (NHCO), 1540, 1320 (NO₂). NMR (CDCl₃, TMS) δ : 1.32 (3H, triplet, -CH₂CH₃, *J*=7 cps), 4.44 (2H, quartet, -CH₂Me, *J*=7 cps), 5.04, 5.24 (2H, a couple of doublet, >C-CH₂ArNO₂, *J*=16 cps), 5.18 (1H, singlet, OH, D₂O 置換で消失), 10.20 (1H, singlet, NHCO, D₂O 置換で消失). Mass Spectrum *m/e*: 358 (M⁺), 297, 285, 225, 224, 196, 146, 105. Anal. Calcd. C₁₈H₁₈O₆N₂: C, 60.32; H, 5.08; N, 7.82, mol. wt. 358.38. Found: C, 60.08; H, 5.24; N, 8.01.

TABLE II. 3-(N-substituted Aminomethyl)-1-*p*-substituted benzyl)-3-hydroxyindolin-2-one

Compd. No.	X	R	Yield (%)	Formula	mp (°C) Appearance (recryst. solvent)	Mol. wt.	Analysis (%) Calcd. (Found)		
							C	H	N
16a	Cl	CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	72.7	C ₁₉ H ₂₁ O ₂ N ₂ ·Cl	155 needles (EtOAc)	344.83	66.18 (66.09)	6.14 (5.90)	8.12 (8.13)
16b	H	CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂	68.4	C ₁₉ H ₂₂ O ₂ N ₂	115—116 needles (IPE)	310.38	73.52 (73.82)	7.14 (7.34)	9.03 (8.72)
17a	Cl	CH ₂ NH ₂	81.1	C ₁₆ H ₁₅ O ₂ N ₂ ·Cl·HCl	193—195 needles (IPA)	339.24	56.64 (56.60)	4.76 (4.75)	8.26 (8.48)
17b	H	CH ₂ NH ₂	83.6	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ N ₂ ·HCl	175—177 needles (EtOH)	304.79	63.04 (62.97)	5.62 (5.67)	9.20 (9.31)
18a	Cl	CH ₂ NHCONH ₂	87.4	C ₁₇ H ₁₆ O ₃ N ₃ ·Cl	213—214 needles (EtOH)	345.81	59.04 (59.31)	4.67 (4.79)	12.15 (12.21)
18b	H	CH ₂ NHCONH ₂	87.1	C ₁₇ H ₁₇ O ₃ N ₃	213 (decomp.) (MeOH)	311.33	65.58 (65.21)	5.5 (5.63)	13.50 (13.71)
19a	Cl	CH ₂ NHCO 	87.8	C ₂₃ H ₁₉ O ₃ N ₂ ·Cl	184—196 needles (EtOH)	406.89	67.89 (68.11)	4.72 (4.74)	6.89 (6.73)
19b	H	CH ₂ NHCO 	89.0	C ₂₃ H ₂₀ O ₃ N ₂	165—167 needles (EtOH)	372.41	74.17 (74.21)	5.41 (5.68)	7.52 (7.43)

TABLE III. Pharmacological Data of Anti-writhing Activity and Acute Toxicity

	Dose (i.p.) mg/kg	Compd. No.																			
		7			8			12					16		17		18		19		
		a	b	c	a	b	c	d	a	b	c	d	e	a	b	a	b	a	b	a	b
Anti-writhing activity ^{a)}	25	2	0	2	0	1	0	0	0	2	2	0	0	1	0	2	0	4	0	2	1
	50	3	4	3	3/3	1	1/2	1	1	0/3	1	2	2	3	1	2	0	3	4	3	3
	100	5	•	3	4	5	0/1	4	4	0	•	0/1	0/4	4	2	5	3	4	5	4	3
Acute toxicity ^{b)}	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	50	0	0	0	2	0	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	100	0	5	0	1	0	4	0	0	0	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	200	4	5	0	5	0	5	5	5	4	5	5	5	0	0	3	0	0	0	0	0
Gross behavioral changes ^{c)}																					
decreased exploration		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
body posture		+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
motor ataxia		+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-
tremor		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
twitch		-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
clonic convulsion		-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
opisthotonus		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
mydriasis		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
exophthalmos		-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
piloerection		+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
salivation		-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a) The number of effective cases against five mice are shown on respective doses. The fraction signifies the number of effectively treated mice to survival mice. The black dots signify none of the mice survived the test.

b) The number of dead mice against five treated mice are shown on each dose.

c) The resultant symptoms are indicated by + or -.

薬理実験 合成の部で述べた方法によって得た誘導体のうち、20 化合物について抗浮腫作用を検討するに先立ち、第一次スクリーニングテストとして酢酸により誘発される苦悶症状 (writhing syndrome) に対する抑制作用、一般行動への影響ならびに急性毒性について検討を加えた。

実験方法 既報³⁾の方法に準ずるので本報では簡単に記す。

a) 鎮痛作用——dd 系雄性マウス (体重 18—22 g) に酢酸 (0.5%, 0.1 ml/10 g) を腹腔内投与した時に発現する後肢の特有な伸展、苦悶症状に対する抑制作用を指標に鎮痛作用を検した。すなわち、腹腔内に検体を投与し 30 分後に 0.5% 酢酸を与え、その後の 15 分間に writhing syndrome 発現の有無を観察し stretching の発現がみられない場合を有効と判定した。Table III 中の数字は実験例 5 例中の有効例数を示した。分数はその投与量で死亡例が出た場合の生存マウス数 (分母) に対する有効例数 (分子) を示し、黒丸印は全例死亡をあらわす。

b) 一般行動への影響と急性毒性——薬理作用未知の化合物に対する薬理スクリーニングの第一段階として、マウスにおける一般行動の多次元観察による神経薬理学的スクリーニング法^{14,15)}が報告されているが、我々はこれを改変、整理、追加することにより一次スクリーニングに適用した。

検体を腹腔内投与したのち 30 分間にわたり一般行動の変化を詳細に観察し、次いで a) の抗酢酸作用実験をおこない、以後 30 分間隔で 2 時間一般行動変化を経時的に観察し、投与 48 時間後までの累積死亡例数を検べる。1 回の実験には 6 例のマウスを用い、1 例には生理食塩水を与え、他の 5 例には独立した 5 検体をそれぞれ投与し 1 クールの実験とし、5 回反復し、最終的に 1 検体用量につき実験例数 5 とした。

実 験 成 績

抗酢酸 writhing 作用、急性毒性および一般行動変化についての実験結果を Table III に総括した。一般行動変化についての成績は実験に用いた用量範囲において出現した症状を + - で判定して示した。

以下、各誘導体群について、要約ならびに考察する。

14) S. Irwin, *Psychopharmacol.*, **13**, 222 (1968).

15) S. Irwin, "Animal and Clinical Pharmacological Techniques in Drug Evaluation," ed. J.H. Nodine, P.E. Siegler, Year Book Medical Publishers, 1964, p. 36.

1-Benzyl-3-dialkylaminomethyl-3-methylindolin-2-one (7) a—c について 酢酸誘発 writhing syndrome に対して, 50 mg/kg で 7a, c は 5 例中 3 例, 7b は 4 例が有効であり, 25 mg/kg に対しては 7a, c について 5 例中 2 例にそれぞれ完全な抑制がみられ, 中毒量以下の用量で明らかな抗酢酸 writhing 作用を示した. 一般行動への影響は 7a—c 全般に探索運動の抑制 (depression of exploration), 腹位姿勢 (body posture), 歩行性運動失調 (motor ataxia) などがみられ, 7b, c に眼球突出 (exophthalmos) そのほか 7a には立毛 (piloerection), 7b 攣縮 (twitch), 7c 流涎 (salivation) がみとめられた.

1-Benzyl-3-[ω-(N,N-dialkyl)aminoalkyl]-3-methylindolin-2-one (8) 8a—d について 一般行動に与える影響は, 8a—d に共通して探索運動の抑制がみられ, そのほか 8a, c には歩行性運動失調, 8a, d に眼球突出, 8b に立毛がみられた. 抗酢酸 writhing 作用は 25—50 mg/kg で一応認められはしたが, 毒性も強く作用量と中毒量の差がきわめて小さい化合物群であるといえる.

1-Benzyl-3-[ω-(N,N-dialkylamino)alkoxy]-3-methylindolin-2-one (12) a—e について この群の化合物における抗酢酸 writhing 作用は 12b, c では 25 mg/kg, 12d, e では 50 mg/kg でそれぞれ 5 例中 2 例に抑制作用が認められたが, 薬物投与量を 2 倍にした時には抑制作用はかえって減弱し, 12c で 5 例中 1 例, 12b, d, e では全く認められなかった. 一方, 毒性は 100 mg/kg 投与時, 5 例に対し 12c は 5 例, 12d は 1 例に死亡例がとみめられ, 12b は 50 mg/kg で 2 例が死亡した. 一般行動に与える影響としては 12a—e 全体に共通して探索運動の抑制があり, 12b に腹位姿勢, 間代性痙攣がみとめられるほか, 12d, e に歩行性運動失調がみられた.

1-(p-Substituted benzyl)-3-hydroxy-3-isopropylaminomethylindolin-2-one (16)a, b について 抗酢酸 writhing 作用は 100 mg/kg 投与時において 5 例中, 16a で 4 例, 16b では 2 例の抑制を示し, 50 mg/kg 投与では 16a 3 例, 16b 1 例の抑制効果を示した. また, 16a では 25 mg/kg 投与時にはただ 1 例にのみ抑制効果が認められた. 毒性は 16a, b 共に 200 mg/kg までの投与量では死亡例は認められなかった. 一般行動に対する作用としては, 16a, b において探索運動の抑制が認められた外には, 16b に歩行性運動失調がみられたのみで, 他の影響は観察されなかった.

3-Aminomethyl-1-(p-substituted benzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (17)a, b について これに属する化合物の抗酢酸 writhing 作用は 17a においては 25 mg/kg, 50 mg/kg で 5 例中各 2 例, 100 mg/kg で 5 例中 5 例の抑制が認められ, 17b では 10 mg/kg で 5 例中 3 例の抑制がみられたが, 投与量 50 mg/kg, 25 mg/kg では全く認められなかった. 毒性は 17a において 200 mg/kg 投与時 5 例 3 中例の死亡がみられたが, 17b では死亡例はなかった.

一般行動に対する影響としては 17a, b 共に探索運動抑制があり, その他 17b には腹位姿勢歩行性運動失調が観察された.

1-(p-Substituted benzyl)-3-carbamylaminomethyl-3-hydroxyindolin-2-one (18)a, b について 抗酢酸 writhing 作用は 100 mg/kg 投与時において 18a で 4 例, 18b で 5 例の抑制を示し, 50 mg/kg 投与では 18a 3 例, 18b 4 例を抑制し, 更に 25 mg/kg 投与時にも 4 例の完全な抑制が認められた.

毒性は 18a, b 共に 200 mg/kg までの投与では死亡例は認められず, 毒性は低いものと考えられる. 一般行動に対する作用として 18a, b において探索運動の抑制が認められた外には, 18b に歩行性運動失調がみられたのみであった.

3-Benzoylaminomethyl-1-(p-substituted benzyl)-3-hydroxyindolin-2-one (19)a, b について 抗酢酸 writhing 作用は 100 mg/kg 投与時, 5 例に対し 19a は 4 例, 19b は 3 例の抑制を示し, 50 mg/kg 投与では 19a, b 共に 3 例の抑制効果を示した. また, 25 mg/kg では 19a 2 例, 19b 1 例の抑制が認められた.

毒性は 18a, b 共に 200 mg/kg までの投与において死亡例は認められず, 一般行動に対する作用もきわめて微弱であり, 19b に探索運動の抑制が認められた以外には他の影響は観察されなかった.

以上 7a から 19b までの 20 検体について酢酸による writhing syndrome の抑制作用を中心に薬理作用の検討をおこなった結果, 次の事実が推察される.

i) 7a—c はかなり強い鎮痛作用を有しており, 明らかな作用用量関係が認められたが, 中枢神経系および自律神経系への影響が強く, 死亡例もこれらによる中毒症状を示していた.

ii) 8a—d は明らかな鎮痛作用を示す一方, 50 mg/kg 投与で死亡例をみるなど毒性もきわめて強く, 鎮痛作

用量と中毒量が接近している事を示している。死亡例は7群の化合物と同様の中毒症状を経過した。

iii) 12a—e においても, 7, 8 群の化合物と同様の傾向を示し, 鎮痛作用量と中毒量が極めて接近した化合物群であるといえる。

7, 8 および 12 は既報³⁾ で報告した 3-dialkylaminomethyl-1-phenylindolin-2-one, 3-[ω (N,N-dialkyl)-aminoalkyl]-3-methyl-1-phenylindolin-2-one および 3-[ω (N,N-dialkyl)aminoalkoxy]-3-methyl-1-phenylindolin-2-one に対応した化合物で, その母核である indoline の N 置換基である phenyl を benzyl に置き換えたものであるが, それらの薬理作用面からみた特性はかなり類似しており, 鎮痛作用を有している一面, 中枢および自律神経系への働きも強く, 作用量も中毒量が接近しているなどの共通点を有している。

phenyl 基を benzyl 基に置き換えたことは生理作用にも毒性にも影響を与えるところが少なかったと言える。

iv) 7 の 3 位の methyl を hydroxy に置き換えた構造を有する 16—19 は共通して明らかな作用用量関係を示す鎮痛作用を有しており, 一方毒性も低く, 中枢並びに自律神経系への影響もすくないなどの特徴をもっており, 今後の検討が期待される。

また, 1 位の置換基である benzyl 基の *p*-位に Cl を有するものと有しないものとは, 酢酸 writhing 抑制作用に明らかに差が認められ, 16—19 に共通して *p*-Cl を有するものに強い作用が観察された。

これら化合物の抗炎症作用については, 現在検索中であり, 別の機会に報告したい。

謝辞 終りに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, 有江弘行研究所長ならびに元素分析をはじめ各種スペクトル分析を担当された本社機器分析センターの諸氏に深謝する。