

鎮痙作用を有する芳香族塩基性エーテルに関する研究(第2報¹⁾) Alkyl or Aryl 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Ether 誘導体の合成と抗 Ach 作用

吉田昭義, 守田 実, 小川俊太郎
ロート製薬株式会社研究所²⁾

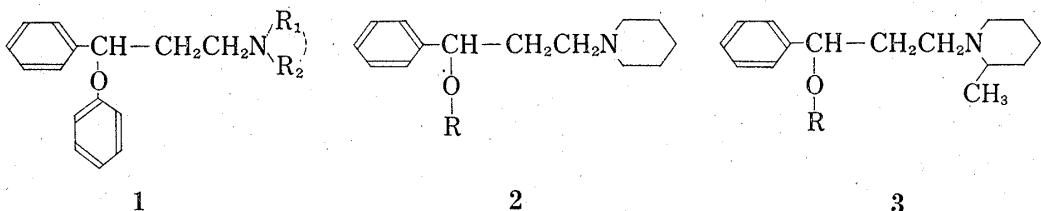
Studies on Aromatic Basic Ethers with Antispasmodic Activity. II.¹⁾ Synthesis and Anticholinergic Activities of Alkyl or Aryl 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Ether Derivatives

AKIYOSHI YOSHIDA, MINORU MORITA and SHUNTARO OGAWA
The Research Laboratories of Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.²⁾

(Received November 16, 1972)

Alkyl or aryl 1-phenyl-3-piperidinopropyl ethers (2) and alkyl or aryl 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl ethers (3) were systematically synthesized. These newly synthesized 68 compounds were subjected to anticholinergic and mydriatic examination. 2-Chlorophenyl 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl ether methiodide (64a) and 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl 2-tolyl ether methobromide (61) showed one-half the anticholinergic activity of atropine sulfate and also 30—50 times the antibarium activity of papaverine hydrochloride.

前報¹⁾において 3-(N,N-disubstituted amino)-1-phenylpropyl phenyl ether (1) が比較的強力な抗アセチルコリン作用(以下抗 Ach 作用と略す)を示すこと、およびその塩基部分の変化によって活性に差異が生じ、とくに三級アミノ基としてピペリジンまたは 2-メチルピペリジンを置換した化合物が抗 Ach 作用の優れていることを報告した。



1

2

3

本報では、塩基部分を主として上記の 2 種に限定し、エーテル結合しているフェニル基の置換基が薬物活性に与える影響を検討する目的で、ピペリジン系化合物類(2)および 2-メチルピペリジン系化合物類(3)の R を種々変化させた化合物を合成した。なおこれと関連して、2, 3 の異なった三級アミン類を置換した同族化合物についても、R を変化させた化合物を合成した。

Schlager らは、抗 Ach 作用物質の活性相関をつぎのように考察している。³⁾ すなわち、Fig. 1 に模式図で示したように、塩基部、鎖状部、結合部(bridge)およびアニオン性基部の四種の部分から構成され、この四部分の最適な組合せが選択的薬理効果の発現に重要であると説明している。なお結合部 Y がエステルの場合の構造活性相関について

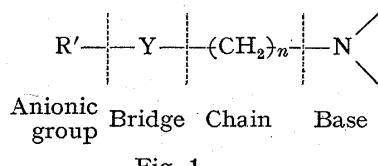


Fig. 1

1) 第1報：吉田昭義、守田 実、小川俊太郎、薬誌、93, 508 (1973).

2) Location: Tatsumi Nishiajiro-cho, Ikuno-ku, Osaka.

3) E. Schlager, A.J. Lindenmann, Schweiz. Apoth. Ztg., 102, 617 (1964).

てはすでに研究されており、この際にはアニオン性基 (R') の変化が活性に著しい影響を与えるといわれている。

著者らは、塩基性エーテルの場合にも、アニオン性基の変化が薬理活性に大きな影響を与えるものと予想し、2, 3, 式の R として置換フェニル基（置換基： o, m, p 位に $\text{CH}_3, \text{Cl}, \text{Br}, \text{OH}, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5$ ），ナフチル基、テトラハイドロナフチル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基およびアルキル基などを選び、Chart 1 に示す経路によりそれぞれ合成した。

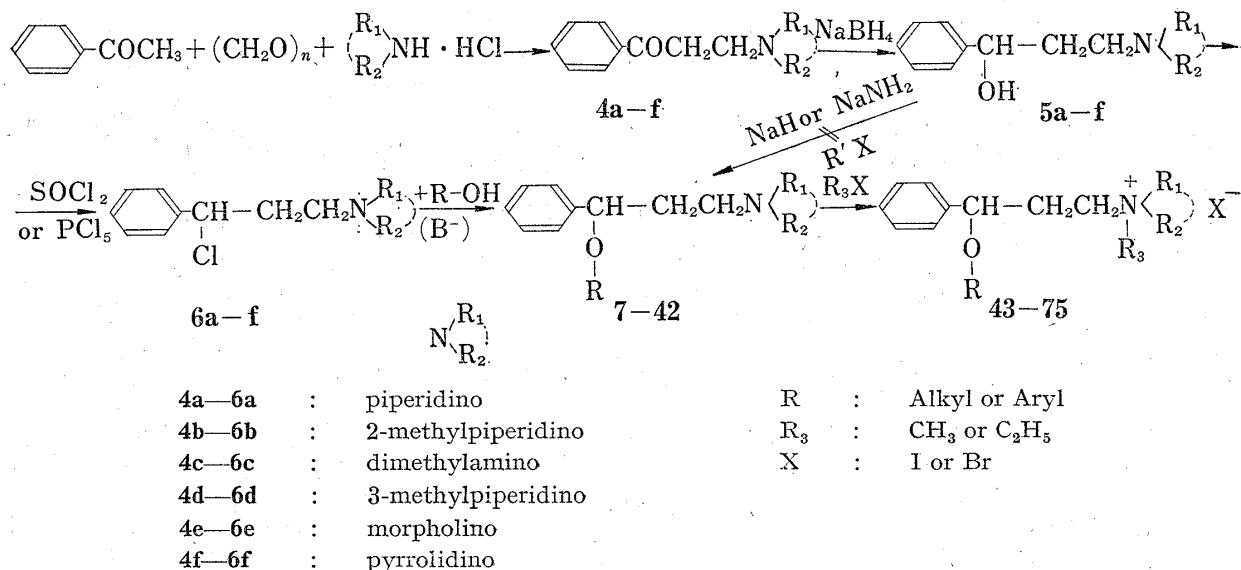


Chart 1

すなわち acetophenone を第二級アミンの塩酸塩と Mannich 反応により β -(N,N -disubstituted amino)propiophenone (4a-f) となし、これを NaBH_4 で還元して 3-(N,N -disubstituted amino)-1-phenylpropanol-1 (5a-f) とする。ついで SOCl_2 または PCl_5 によりクロル化して 1-chloro-3-(N,N -disubstituted amino)-1-phenylpropane (6a-f) としたのち、アルカリの存在下で各種のアルコール類、置換フェノール類またはナフトール類と縮合して一連のエーテル化合物 (7-42) を合成した (Table I, II, III)。Wheatley ら⁴⁾ は 5 のメチレン鎖が 1 個少ない β -hydroxyphenethylamine 類とハロゲン化アルキルとを NaH の存在下で縮合させていた。著者らも上記の合成法にしたがって、 NaH または NaNH_2 の存在下で 1-phenyl-3-piperidinopropanol-1 (5a) および 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropanol-1 (5b) と *n*-butyl bromide および cyclohexyl bromide との縮合を試みたが、目的物の butyl 1-phenyl-3-piperidinopropyl ether (20) および cyclohexyl 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl ether (33) は得られず、いずれも原料回収に終った。なおここで得られた三級アミノエーテル化合物 (7-42) は、ハロゲン化アルキルを反応せしめて対応する四級塩 (43-75) とした (Table IV, V, VI)。

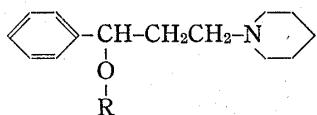
2-メチルピペリジン系エーテル化合物類 (3) の場合には、全て分子中に 2 個またはそれ以上の不斎原子を有するため、2 種 (三級塩) または 4 種 (四級塩) の diastereoisomer の存在が期待される。前報¹⁾ で述べたように、これらの原料である。1-Chloro-3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropane (6b) は塩酸塩として結晶性の異性体 (α -isomer と仮称) と非結晶性の異性体 (β -isomer と仮称) とに分割できたので、両者よりそれぞれに対応するエーテル化合物 (24-33) と四級塩 (59-70) へ導いた。三級塩 (24-33) はいずれも 6b の α -isomer から導いた化合物 (α -体) であり、四級塩 (59-70) も三級塩 (α -体) を四級化して得た α -体であるが、59, 60, 64 についてのみ β -体を 6b の β -isomer から導いた。ここに得た四級塩はいずれも α -体が 1 種と β -体が 1 種しか得られず、四級化反応が立体選択性に生じたと考える。⁵⁾

4) W.B. Wheatley, W.E. Fitzgibbon, Jr., W.F. Minor, R. R. Smith, L.C. Cheney, *J. Org. Chem.*, 23, 1360 (1958).

5) 四級化反応の詳細については、次報で報告する予定である。

上記の各化合物の抗 Ach 作用さらに一部の化合物について調べた散瞳作用の結果を Table VII に示した。

TABLE I. Alkyl or Aryl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Hydrochlorides

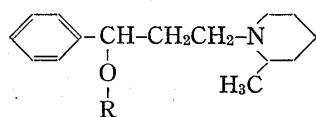


Compd. No.	R	mp (°C) ^{a)}	Recryst. solvent	Me- thod	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H
								N
7 ^{b)}		201—202	EtOH-ether	A	C ₂₀ H ₂₅ ON·HCl	72.38 (72.12)	7.90 (7.91)	4.22 (4.39)
8		178—180	EtOH-ether	A	C ₂₁ H ₂₇ ON·HCl	72.92 (72.71)	8.16 (8.51)	4.05 (3.93)
9		192—194	EtOH-ether	A	C ₂₁ H ₂₇ ON·HCl	72.92 (73.16)	8.16 (8.20)	4.05 (4.03)
10		195—197	EtOH-ether	A	C ₂₁ H ₂₇ ON·HCl	72.92 (73.09)	8.16 (8.40)	4.05 (3.96)
11		173—174	EtOH-ether	B	C ₂₀ H ₂₄ ONCl·HCl	65.57 (65.55)	6.88 (6.98)	3.82 (3.62)
12		211—212	EtOH-ether	A	C ₂₀ H ₂₄ ONCl·HCl	65.57 (65.65)	6.88 (6.84)	3.82 (3.72)
13		225—227	EtOH-ether	A	C ₂₀ H ₂₄ ONBr·HCl	58.48 (58.18)	6.13 (6.17)	3.41 (3.56)
14		194—195	EtOH-ether	B	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N·HCl	69.05 (68.79)	7.53 (7.73)	4.03 (4.01)
15		223—224	MeOH-EtOH	B	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N·HCl	69.05 (69.19)	7.53 (7.77)	4.03 (3.87)
16		168—169	EtOH-ether	A	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ N·HCl	69.69 (69.75)	7.80 (7.96)	3.87 (3.56)
17		205—206	EtOH-ether	A	C ₂₂ H ₂₉ O ₂ N·HCl	70.29 (70.52)	8.04 (8.13)	3.73 (3.48)
18		229—230	EtOH-ether	A	C ₂₄ H ₂₇ ON·HCl	75.47 (75.50)	7.39 (7.59)	3.67 (3.54)
19		196—197	EtOH-ether	E	C ₁₇ H ₂₇ ON·HCl	68.55 (68.65)	9.48 (9.49)	4.70 (4.34)
20		174.5—175.5	Acetone-ether	E	C ₁₈ H ₂₉ ON·HCl	69.32 (68.99)	9.70 (9.62)	4.49 (4.57)
21		168.5—170	Acetone-ether	D	C ₁₉ H ₃₁ ON·HCl	70.02 (69.89)	9.90 (9.84)	4.30 (4.57)
22		229—230	EtOH-ether	C	C ₁₉ H ₂₉ ON·HCl	70.45 (70.62)	9.34 (9.40)	4.32 (4.68)
23		240—241	EtOH-ether	D	C ₂₀ H ₃₁ ON·HCl	71.08 (70.99)	9.55 (9.27)	4.14 (4.39)

a) uncorrected

b) This compound was described in Part I.

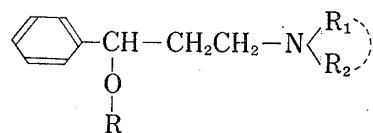
TABLE II. Alkyl or Aryl 3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Ether Hydrochlorides



Compd. No.	R	mp (°C) ^a	Recryst. solvent	Me- thod	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C H N	
24		73—79 ^b	EtOH-ether	A	$C_{22}H_{29}ON \cdot HCl \cdot H_2O$	71.62 (71.43)	8.47 (8.50)	3.80 (3.77)
25		178—179 ^b	EtOH-ether	A	$C_{22}H_{29}ON \cdot HCl \cdot H_2O$	71.62 (70.83)	8.47 (8.47)	3.80 (4.00)
26		71—75	AcOEt-hexane	B	$C_{21}H_{26}ONCl \cdot HCl \cdot H_2O$	63.31 (63.80)	7.34 (7.66)	3.52 (3.34)
27		198—200	EtOH	B	$C_{21}H_{26}ONCl \cdot HCl$	66.31 (66.61)	7.16 (7.24)	3.68 (3.31)
28		156—158	EtOH-ether	B	$C_{21}H_{26}ONBr \cdot HCl$	59.37 (59.08)	6.41 (6.70)	3.30 (3.24)
29		177—178	EtOH-ether	B	$C_{21}H_{27}O_2N \cdot HCl$	69.69 (70.00)	7.80 (7.85)	3.87 (3.72)
30		178—180	EtOH-ether	A	$C_{22}H_{29}O_2N \cdot HCl$	70.29 (70.25)	8.04 (8.33)	3.73 (4.02)
31		105—107 ^b	acetone-ether	E'	$C_{20}H_{33}ON \cdot HCl$	70.66 (70.84)	10.08 (10.15)	4.12 (4.61)
32		163—165	acetone-ether	C	$C_{20}H_{31}ON \cdot HCl$	71.08 (70.93)	9.55 (9.61)	4.14 (3.95)
33		164—168	acetone-ether	D	$C_{21}H_{33}ON \cdot HCl$	71.66 (71.84)	9.74 (9.81)	3.98 (3.94)

^a) uncorrected^b) hygroscopic

TABLE III. Alkyl or Aryl 3-(N, N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Ether Hydrochlorides

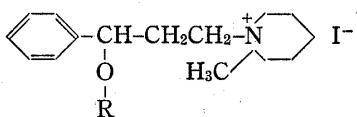


Compd. No.		R	mp (°C) ^a	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C H N	
34			149—151	EtOH-ether	$C_{18}H_{23}ON \cdot HCl$	70.69 (70.64)	7.91 (7.92)	4.58 (4.82)
35			145—147	EtOH-ether	$C_{18}H_{23}ON \cdot HCl$	70.69 (70.17)	7.91 (7.97)	4.58 (4.69)
36			184—184.5	EtOH-ether	$C_{21}H_{23}ON \cdot HCl$	73.79 (73.98)	7.03 (7.40)	4.10 (4.18)

37		156—157	EtOH-ether	C ₂₁ H ₂₇ ON·HCl	73.23 (72.96)	8.10 (8.17)	4.05 (3.91)
38		189—190	EtOH-ether	C ₂₂ H ₂₉ ON·HCl	73.41 (73.19)	8.40 (8.42)	3.89 (3.73)
39		190—191	EtOH-ether	C ₂₁ H ₂₆ ONCl·HCl	66.31 (66.31)	7.16 (7.24)	3.68 (3.49)
40		187—189	EtOH-ether	C ₂₃ H ₂₅ O ₂ N·HCl	71.20 (71.47)	6.98 (7.06)	3.75 (3.30)
41		222—224	EtOH-ether	C ₁₉ H ₂₉ O ₂ N·HCl	67.14 (67.20)	8.90 (9.00)	4.12 (4.25)
42		156—162	acetone-ether	C ₁₈ H ₂₇ ON·HCl	69.77 (69.90)	9.11 (9.06)	4.52 (4.69)

^a) uncorrected

TABLE IV. Alkyl or Aryl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Methiodides



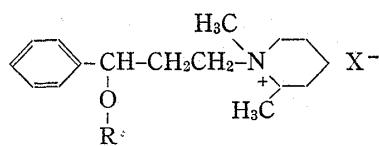
Compd. No.	R	mp (°C) ^a	Recryst. solvent	Me- thod	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H
								N
43 ^b		187—189	EtOH	F	C ₂₀ H ₂₅ ON·CH ₃ I	57.67 (57.89)	6.45 (6.48)	3.20 (2.95)
44		153—154	EtOH-ether	F	C ₂₁ H ₂₇ ON·CH ₃ I	58.54 (58.76)	6.70 (6.79)	3.10 (2.89)
45		143—144	EtOH-ether	F	C ₂₁ H ₂₇ ON·CH ₃ I	58.54 (58.22)	6.70 (6.98)	3.10 (3.40)
46		165—167	EtOH-ether	F	C ₂₁ H ₂₇ ON·CH ₃ I·½H ₂ O	57.39 (57.16)	6.79 (6.53)	3.04 (3.16)
47		158—159	EtOH-ether	A, F	C ₂₀ H ₂₄ ONCl·CH ₃ I	53.46 (53.45)	5.77 (5.90)	2.97 (2.65)
48		148—150	EtOH-ether	F	C ₂₀ H ₂₄ ONCl·CH ₃ I	53.46 (53.59)	5.77 (5.83)	2.97 (3.18)
49		137—138	EtOH-ether	F	C ₂₀ H ₂₄ ONCl·CH ₃ I	53.46 (53.24)	5.77 (5.89)	2.97 (2.89)
50		130—132	EtOH-ether	A, F	C ₂₀ H ₂₄ ONBr·CH ₃ I	48.86 (49.21)	5.27 (5.45)	2.50 (2.59)
51		97—99	EtOH-ether	F	C ₂₀ H ₂₄ ONBr·CH ₃ I·½H ₂ O	48.01 (47.82)	5.37 (5.59)	2.67 (2.53)
52		189—190	EtOH	F	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ N·CH ₃ I	55.64 (55.76)	6.23 (6.19)	3.09 (3.48)

53		238—239	MeOH-EtOH	F	$C_{20}H_{25}O_2N \cdot CH_3I \cdot \frac{1}{2}H_2O$	54.55 (54.25) 6.32 (6.41) 3.03 (3.04)
54		116—118	EtOH-ether	F	$C_{22}H_{29}O_2N \cdot CH_3I$	57.38 (57.59) 6.70 (6.85) 2.91 (2.62)
55		98—99.5	EtOH-ether	A, F	$C_{24}H_{32}ON \cdot CH_3I \cdot H_2O$	58.71 (58.97) 7.49 (7.48) 2.74 (2.83)
56		189—191	EtOH	F	$C_{24}H_{27}ON \cdot CH_3I$	61.60 (61.85) 6.20 (6.17) 2.87 (2.58)
57		175—177	EtOH	A, F	$C_{24}H_{31}ON \cdot CH_3I$	61.10 (60.81) 6.97 (7.28) 2.85 (2.55)
58		135—137	EtOH-ether	F	$C_{19}H_{29}ON \cdot CH_3I$	55.95 (56.25) 7.51 (7.55) 3.26 (3.58)

a) uncorrected

b) This compound was described in Part I.

TABLE V. Alkyl or Aryl 3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Ether Methyl Halides

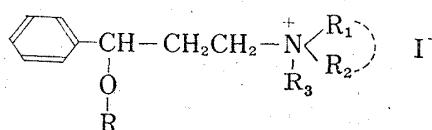


Compnd. No.	R	X	mp (°C) ^{a)}	Recryst. solvent	Me- thod	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)		N
59α ^{b)}		I	223—223.5 (decomp.)	EtOH-ether	A, F	$C_{21}H_{27}ON \cdot CH_3I$	58.54 (58.90) 6.70 (6.84) 3.10 (3.35)		
59β ^{b)}		I	200—201 (decomp.)	EtOH-ether	A, F	$C_{21}H_{27}ON \cdot CH_3I$	58.54 (58.63) 6.70 (6.77) 3.10 (2.73)		
60α		I	225—227 (decomp.)	EtOH	F	$C_{22}H_{29}ON \cdot CH_3I$	59.36 (59.58) 6.93 (6.97) 3.01 (3.10)		
60β		I	210—211 (decomp.)	EtOH-ether	F	$C_{22}H_{29}ON \cdot CH_3I$	59.36 (59.05) 6.93 (6.98) 3.01 (3.36)		
61		Br	166—168 ^{c)}	EtOH-ether	G	$C_{22}H_{29}ON \cdot CH_3Br \cdot H_2O$	63.30 (63.52) 7.85 (7.84) 3.21 (3.33)		
62		I	174—175	EtOH-ether	A, F	$C_{22}H_{29}ON \cdot CH_3I$	59.36 (59.66) 6.93 (7.07) 3.01 (2.90)		
63		Br	32—36 ^{c)}	EtOH-ether	G	$C_{22}H_{29}ON \cdot CH_3Br \cdot \frac{1}{2}H_2O$	64.63 (64.35) 7.78 (7.99) 3.28 (3.46)		
64α		I	194—196	EtOH-ether	F	$C_{21}H_{26}ONCl \cdot CH_3I$	54.39 (54.40) 6.02 (6.08) 2.88 (2.64)		

64β		I	191—192 (decomp.)	EtOH-ether	F	$C_{21}H_{26}ONCl \cdot CH_3I$	54.39 (54.32)	6.02 (6.04)	2.88 (2.77)
65		I	199—200	EtOH-ether	A, F	$C_{21}H_{26}ONCl \cdot CH_3I$	54.39 (54.23)	6.02 (6.11)	2.88 (2.55)
66		I	177—178	EtOH-ether	F	$C_{21}H_{26}ONCl \cdot CH_3I$	54.39 (54.47)	6.02 (6.03)	2.88 (2.62)
67		I	176—177	EtOH-ether	A, F	$C_{21}H_{26}ONBr \cdot CH_3I$	49.83 (50.21)	5.51 (5.75)	3.06 (3.30)
68		I	118—120	EtOH-ether	F	$C_{21}H_{26}ONBr \cdot CH_3I$	49.83 (50.12)	5.51 (5.80)	3.06 (3.06)
69		I	197—198	EtOH-ether	F	$C_{21}H_{27}O_2N \cdot CH_3I$	56.54 (56.66)	6.47 (6.54)	3.00 (2.86)
70		I	74—77	EtOH-ether	F	$C_{22}H_{29}O_2N \cdot CH_3I$	57.38 (57.61)	6.70 (7.09)	2.91 (2.96)

a) uncorrected*b*) This compound was described in Part I.*c*) hygroscopic

TABLE VI. Aryl 3-(N,N-Disubstituted Amino)-1-phenylpropyl Ether Alkyl Iodides



Compd. No.	$N^{R_1}_{R_2}$	R ₃	R	mp (°C) ^a	Recryst. solvent	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. (Found)	C	H
71	$N^{CH_3}_{CH_3}$	CH ₃		180—182	EtOH	$C_{18}H_{23}ON \cdot CH_3I$	55.48 (55.58)	6.37 (6.47)	3.41 (2.96)
72	$N^{CH_3}_{CH_3}$	CH ₃		59—62	EtOH-ether	$C_{21}H_{23}O_2N \cdot CH_3I$	53.40 (53.12)	6.09 (6.56)	3.28 (2.99)
73		CH ₃		145—146	EtOH-ether	$C_{22}H_{29}O_2N \cdot CH_3I$	59.36 (59.06)	6.93 (6.96)	3.01 (3.02)
74		CH ₃		144—146	EtOH-ether	$C_{21}H_{26}ONCl \cdot CH_3I$	54.39 (54.50)	6.02 (6.14)	2.88 (3.08)
75		C ₂ H ₅		79—80	EtOH	$C_{23}H_{25}O_2N \cdot C_2H_5I \cdot H_2O$	57.58 (57.85)	6.14 (6.28)	2.69 (2.81)

a) uncorrected

TABLE VII. Anticholinergic Activities and Mydriatic Activities of Synthesized Compounds

Compd. No.	Anticholi- nergic activity(%) ^{a)}	Mydriatic activity (%)	Compd. No.	Anticholi- nergic activity(%) ^{a)}	Mydriatic activity (%)
7	2.0	0(0.5%) ^{b)}	44	14.8	
8	1.6	0(0.5%) ^{b)}	45	5.1	
9	1.3		46	7.6	
10	2.0		47	8.3	0.9 ^{c)}
11	1.0		48	12.4	
12	2.0	0 ^{c)}	49	4.8	
13	1.5		50	1.5	
14	1.5	0.6 ^{c)}	51	12.1	
15	1.3	<0.1 ^{c)}	52	14.9	2.4 ^{c)}
16	0.1		53	0.03	0 ^{c)}
17	2.9		54	6.6	
18	1.2		55	2.5	
19	5.0	++(1%) ^{b)}	56	1.0	
20	1.3	0.6 ^{c)}	57	2.8	
21	1.8	0.8 ^{c)}	58	23.0	++(0.5%) +(0.25%) ^{b)}
22	2.3	++(0.5%) +(0.1%) ^{b)}	59 α	46.2	0(1%) ^{b)}
23	1.4	0.7 ^{c)}	59 β	53.4	
24	6.2	0(1%) ^{b)}	60 α	66.6	
25	4.7	++(1%) ^{b)}	60 β	27.1	
26	4.5	++(0.5%) ^{b)}	61	50.0	6.8 ^{c)}
27	6.3	0(1%) ^{b)}	62	6.6	
28	6.5	0(1%) ^{b)}	63	20.0	++(1%) +(0.5%) ^{b)}
29	9.0		64 α	49.8	2.9 ^{c)}
30	9.0	+(0.5%) ^{b)}	64 β	43.9	
31	1.5		65	38.7	
32	10.4	++(0.5%) +(0.25%) ^{b)}	66	10.0	
33	0.6		67	109.9	
34	1.0		68	7.1	++(1%) +(0.5%) ^{b)}
35	0.5		69	24.7	
36	0.4		70	17.0	
37	0.1		71	2.0	
38	1.8		72	2.1	
39	0.7		73	2.1	
40	0.01	0(0.5%) ^{b)}	74	9.3	
41	0.04	0(0.5%) ^{b)}	Atropine sulfate	100.0	++(0.1%) +(0.01%) ^{b)}
42	0.9	+(0.5%) ^{b)}			100.0 ^{c)}
43	11.5				

a) comparative inhibition (atropine sulfate=100%) to the contraction of the isolated guinea pig ileum induced by acetylcholine chloride

b) mydriatic activity in the rabbit eyes: 0=inactive; + =poor; ++=moderate ; +++=good

c) mydriatic activity in the mouse (*i.p.*), comparative activity (atropine sulfate=100%)

考 察

新合成化合物 68 種の抗 Ach 作用のスクリーニングの結果から、その構造と活性の相関を考察すると、ピペリジン系化合物類(2)よりも 2-メチルピペリジン系化合物類(3)の方が相対的に活性が大きい。なおこれらの化合物のアニオン性基の変化による薬理活性の影響については、ナフチル基、テトラハイドロナフチル基、アル

キル基よりもフェニル基の場合が優れている。活性はフェニル基上の置換基の種類、位置によってもかなり相違し、たとえばメチル基、クロル基、ブロム基が他の置換基より優れており、同一の置換基では *o*-位 > *p*-位 > *m*-位の順に効力の低下する傾向がみられた。また置換基の数を増加しても、大きくしても活性は強くならない。アニオン性基 R が脂肪族炭化水素の場合には、環状のものに比し鎖状のものは効力が弱い。また diastereoisomer 間における抗 Ach 活性については、一方の異性体が他方より活性が高いといった一定の傾向をみいだすことはできなかった。

散瞳作用は相対的に弱く、三級塩を四級化してもあまり増強せず、むしろ逆に減少するものもあり、このことは本系統化合物の抗 Ach 作用に選択性のあることを示している。

本報で合成した化合物のうち、3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl 2-tolyl ether methobromide (61), 2-chlorophenyl 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl ether methiodide (64a) および 2-bromophenyl 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl ether methiodide (67) の効力が最大で、このうち 61, 64a 化合物の抗 Ach 作用は atropine の 2 分の 1 であるが、モルモット摘出腸管での抗バリウム作用は papaverine の約 30—50 倍、鎮痛作用は静注で aminopyrine の約 20 倍を示し、Shay rat での抗潰瘍作用は atropine と同程度であった。その反面、散瞳作用、胃液および胃酸分泌抑制作用は弱く、作用に選択性を認めた。

実験の部⁶⁾

合成

1-Phenyl-3-piperidinopropyl 2-Tolyl Ether Hydrochloride (8) (Method A) 金属 Na 0.46 g を CaCl_2 で防湿下、iso-ProOH 30 ml に加熱溶解し、これに *o*-cresol 2.16 g と 1-chloro-1-phenyl-3-piperidinopropane (6a) 塩酸塩⁷⁾ 5.48 g を加え水浴中 8 時間還流。減圧下溶媒留去、残渣を ether 抽出。Ether 層はアルカリで洗浄、さらに水洗後無水 K_2CO_3 乾燥。Ether 留去。無色～淡黄色油状物残留。Ether 性 HCl を加え塩酸塩とし、EtOH-Ether より再結晶。収量 4.9 g (71%)。mp 178—180°、白色針状晶。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2700—2500(NH), 1235 (=C—O—C)。NMR⁸⁾(δ in d^6 -DMSO): 7.38 (5H, d, aromatic H), 5.49 (1H, t, $J=6.5$ Hz, O—CH—), 2.29 (3H, S, $>\text{CH}_3$)。

4-Hydroxyphenyl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Hydrochloride (15) (Method B) 6a 塩酸塩⁷⁾ 5.48 g、ハイドロキノン 2.2 g を EtOH 50 ml に溶解し、NaOH (1.6 g → 10 ml H_2O) を加え、5 時間還流、減圧下 EtOH 留去、残渣に水を加え ether 抽出。Ether 層は常法どおり水洗、乾燥後 ether 留去。淡黄色油状物 4.6 g を得る。Ether 性 HCl を加え塩酸塩とし、MeOH-EtOH より再結晶。収量 5.9 g (84%)。mp 223—224°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3150 (OH), 1210 (=C—O—C)。

2-Hydroxyphenyl 3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Ether Hydrochloride (29) 6b 塩酸塩 (mp 147—148.5°)¹⁾ 4 g、ピロカベコール 1.52 g を EtOH 40 ml に溶解し、NaOH (1.2 g → 7 ml H_2O) を加え、6 時間還流。以下 Method B と同様に処理してエーテル化合物を塩酸塩として得る。EtOH-Ether より再結晶。収量 2.3 g (46%)。mp 177—178°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300—3050 (broad) (OH), 1212 (=C—O—C)。

Cyclopentyl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Hydrochloride (22) (Method C) Cyclopentanol 2 g を無水 benzene 50 ml に溶解し、金属 Na 0.23 g を加え還流して溶解せしめる。これに 6a 塩酸塩⁷⁾ 2.74 g よりの遊離塩基を加え、水浴中 16 時間還流。減圧下 benzene を留去、残留物に 5% HCl 50 ml を加え、ether 70 ml 2 回抽出。酸性溶液は NaOH 水溶液でアルカリ性とし ether 抽出。Ether 層は常法どおりに処理して ether 留去。残留する油状物に ether 性 HCl を加え塩酸塩とし、EtOH-Ether より再結晶。mp 229—230°、白色鱗片状晶。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2700—2400 (NH), 1090 (C—O—C)。

Cyclohexyl 3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Ether Hydrochloride (33) (Method D) 金属 Na 0.7 g を cyclohexanol 30 ml に加熱溶解し、6b 塩酸塩 (mp 147—148.5°)¹⁾ よりの遊離塩基 5.4 g と toluene 30 ml を加えて、5 時間還流。減圧下 toluene を留去し、残渣に水を加えて ether 抽出。Ether 層は dil. HCl 50 ml にて 2 回抽出。酸性水溶液は再び NaOH 水溶液でアルカリ性として ether 抽出。Ether 層は常法どおりに処理して ether 留去、残留する油状物に ether 性 HCl を加えて塩酸塩となし、放置すると徐々に結晶化。真空デシケータ中十分乾燥後、acetone-ether より再結晶。収量 4.84 g (46%)。mp 164—168°の無色針状晶。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1080 (C—O—C)。NMR (δ in d^6 -DMSO): 7.41 (5H, s, phenyl), 4.64 (1H, t, $J=6.0$ Hz, O—CH—), 1.22 (3H, d, $J=6.0$ Hz, $>\text{CH}_3$)。

6) 融点はすべて未補正。

7) A.W. Ruddy, J.S. Buckley, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 718 (1950).

8) NMR スペクトルは Varian A-60 または日立 R-20B Spectrometer で TMS を内部標準として測定した (δ 値)。

n-Butyl 1-Phenyl-3-piperidinopropyl Ether Hydrochloride (20) (Method E) 金属 Na 1 g を *n*-BuOH 100 ml に加熱溶解し、これに 6a 塩酸塩⁹⁾ 5.46 g を加え、CaCl₂ 防湿下、8 時間還流。減圧下に溶媒を留去し、残渣に水を加えて ether 抽出。Ether 層は常法どおりに処理して ether 留去。残留する油状物に ether 性 HCl を加え塩酸塩とし、acetone-ether より再結晶。収量 4 g (64%)。mp 174.5—175.5°、無色針状晶。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1096 (C=O-C)。

n-Pentyl 3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Ether Hydrochloride (31) (Method E') 金属 Na 0.7 g を *n*-pentanol 30 ml に溶解し、これに 6b 塩酸塩¹⁾ よりの遊離塩基 5.4 g を加え、CaCl₂ 防湿下 5 時間加熱還流。減圧下に *n*-pentanol を留去、残渣に水を加えて ether 抽出。Ether 層は常法どおりに処理して ether 留去。残留する油状物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィー⁹⁾ に付し精製。AcOEt で溶出して得られる淡黄色油状物を塩酸塩として精製した。十分乾燥し、acetone-ether より再結晶。収量 3.4 g (42%)。mp 105—107° (hygroscopic) の無色針状晶。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1095 (C=O-C)。

Method A—E の方法により Table I—III に示した各種の三級 aminoether 化合物の塩酸塩 (7—42) を得た。

1-Phenyl-3-piperidinopropyl 2-Tolyl Ether Methiodide (44) (Method F) 1-Phenyl-3-piperidinopropyl 2-tolyl ether 塩酸塩 (8) 3.45 g よりの遊離塩基を MeOH 15 ml に溶解し、過剰の CH₃I を加えて密栓一夜放置。減圧下。MeOH 留去すると結晶化。EtOH-ether より再結晶。収量 3.96 g (87%)。mp 153—154°。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1234 (=C=O-C)。NMR (δ in CDCl₃): 7.37 (5H, m, aromatic H), 6.90 (4H, m, aromatic H), 5.58 (1H, t, J =6.5 Hz, O-CH₂-), 3.29 (3H, S, $\text{N}^+ \text{---CH}_3$), 2.32 (3H, s, $\text{C}=\text{CH}_2$)。

2-Chlorophenyl 3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Ether Methiodide (64 β) 6b (β -isomer)¹⁾ 3.8 g と *o*-chlorophenol 1.93 g から Method B により得た 2-chlorophenyl 3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl ether 2.9 g を EtOH 20 ml に溶解し、過剰の CH₃I を加え密栓一夜放置。EtOH を留去すると結晶化。EtOH-ether より再結晶。収量 3.62 g (83%)。mp 191—192° (decomp.)。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1240 (=C=O-C)。

同様な方法により各種のエーテル化合物の methiodide を Table IV—VI に示した。

3-(2-Methylpiperidino)-1-phenylpropyl Ether Methobromide (61) (Method G) 6b 塩酸塩¹⁾ 8.5 g と *o*-cresol 3.2 g を dioxane 75 ml に溶解し、NaOH (2.4 g→6 ml H₂O) を加えて沸騰水浴中 5 時間加熱。減圧下 dioxane 留去、残渣に水を加えて ether 抽出。残留する油状物は塩酸塩が吸湿性で結晶化せず精製できないため、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーを行ない、3-(2-methylpiperidino)-1-phenylpropyl 2-tolyl ether を分離精製し、これを十分冷却下、過剰の CH₃Br を加え、密栓冰室一夜放置。室温にて過剰の CH₃Br を留去。乾燥 ether を加え洗浄。吸引沪過。結晶は真空デシケータ中に十分乾燥したのち、EtOH-無水 ether より再結晶。収量 10.3 g (82%)。mp 166—168° の無色針状晶。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400 (OH), 1235 (=C=O-C)。

薬理

方法 1) 抗 Ach 作用——モルモットの摘出回腸部を用い、Magnus 法により第 1 報¹⁾ と同様に atropine の作用を 100 とした場合の比較活性を算出した。

2) 散瞳作用——第 1 報¹⁾ と同様に a) マウス腹腔内投与による散瞳を atropine を対照として平行 4 点法により求めた; b) 家兎眼に検体の各濃度液を点眼し、atropime のそれと比較して効力をみた。

3) 鎮痛作用 (酢酸法)——マウスを用い、検体注射 20 分後に 0.7% 酢酸を 0.1 ml/10 g 腹注し、5 分後より 10 分間の writhing syndrome の数を算定した。

4) Shay Rat での抗潰瘍作用——ラットを用い絶食後エーテル麻酔下に開腹。幽門部結紮した後、検体および atropine を皮下注射し、潰瘍の数を観察した。

5) 胃液、胃酸分泌抑制作用——ラットを用い 48 時間絶食後、エーテル麻酔下に幽門を結紮、4 時間後エーテルで致死せしめ、全胃を摘出。遠沈し上澄胃液量、遊離塩酸度、および総酸度を測定した。

謝辞 本研究発表の機会を与えられたロート製薬株式会社 山田輝郎社長、ご校閲、ご鞭撻いただいた岐阜薬大 千田重男教授に感謝いたします。また実験に協力いただいた岩井登志子氏、薬理実験をしていただいた本研究所 松田弘幸博士、加藤珠子氏、西野弘子氏、元素分析を担当された木村和代氏、NMR を測定していただいた岐阜薬大 広田耕作氏、名城大学薬学部 伊藤一男教授、田中 斎他の諸氏に感謝いたします。

9) WAKO Gel C-200 を使用。