薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI 93 (5) 554—565 (1973)

UDC 547.435.057.09 : 615.21.015.11.076.9

塩基性第二級，第三級アルコールとその誘導体の合成および薬理作用[1)]

五十嵐治義，栗原藤三郎

東北薬科大学[2)]

On the Synthesis and Pharmacology of Basic-*sec*-, *tert*-Alcohol and Derivatives[1)]

HARUYOSHI IGARASHI and TOZABURO KURIHARA

Tohoku College of Pharmacy[2)]

(Received May 20, 1972)

In order to investigate the relation between chemical structure and pharmacological properties, 68 new compounds belonging to amino-alcohol derivatives were synthesized.

One of them showed two times as potent an analgesic activity as pyrabital, and five of them were found to be as effective as pyrabital. Antispasmodic activitiy was recognized in the solution of these compounds at the concentration from 10^{-4} to 10^{-7} g/ml. Almost all the compounds were proved to have local anesthetic activity and the duration of the activity of several substances was more than 120 min. In general, the pharmacological activity decreased in the order of aminoolefins, urethans, amino-alcohols, alkamine-esters.

二級または三級の水酸基をもつ Alkanolamine には Trihexphenidyl,[3)] Cycrimine[4)] Tricyclamal[5)] Hexocylium[6)] などのように parasympatholytic agents として医薬品に用いられるものも多く，類似した化合物についての研究例も多い.[7)] 著者らはさらにこれらの系列に属する文献未知の化合物および，aminoalcohol (VI, VII, XV, XVI) から誘導される urethane(IX, XIV, XVII), ester (XI, XII), ether (XVIII) および olefin (X, XIII) などの化合物の化学構造と薬理作用に関する知見を広めようとして，置換基をもつ propanolamine, butanolamine などとそれらの誘導体 68 種を合成し，鎮痙，局麻性などの薬理活性を検定したので，それらの知見について報告する.

合成法は Chart 1 に示したように置換基を有する塩基性第二級アルコールを Grignard 試薬 (IV) とし，芳香族，異項環カルボニル化合物と縮合し，basic-*sec*-, *tert*-alcohol (VI, VII) とするか，または β-dialkylaminoethoxy-*p*-bromobenzene (III) の Grignard 試薬 (V) とカルボニル化合物との縮合によって対応する basic alcohol (XV, XVI) を得た. なお，basic alcohol の誘導体としては，phenylester (XI, XII), phenylurethane (IX, XIV, XVII), olefin (X, XIII), ether (XVIII) などを合成した.

一般合成法

1) 日本薬学会東北支部総会第 11 回にて発表，仙台，1971 年 10 月.
2) Location: *Komatsushima, Sendai.*
3) J.J. Denton, W.B. Neier, V.A. Lawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2053 (1949).
4) *a*) J.J. Denton, H.P. Schedl, V.A. Lawson, W.B. Neier, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3795 (1950); *b*) J. J. Denton, V.A. Lawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 3279 (1950).
5) D.W. Adamson, P.A. Barrett, S. Wilkinson, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 52.
6) W. Weston (to Abbott Laboratories), U.S. Pat. 2907765. Oct. 6, 1959 [*C.A.*, **54**, 7746 (1960)].
7) *a*) E. Fourneau, J. Puyal, *Anales. soc. espan. fis. Guim.*, **20**, 207 (1922) [*C.A.*, **17**, 741 (1923)]; *b*) S. Kuna, A. O. Seeler (Merck. Inst. Rahway. N. J.) *J. Pharmacol.*, **90**, 181 (1947) [*C. A.*, **41**, 6627 (1947)]; *c*) P.V. Petersen, *Acta. Pharmacol. et toxicol.*, **7**, 51 (1951); *d*) L. Katz, L.S. Karger, M.S. Cohen (Schenley. Labs., Inc., New York, N.Y.) *J. Org. Chem.*, **19**, 1225 (1954) [*C.A.*,**50**, 326 (1956)]; *e*) R. Kimura, Y. Tamura, T.Yabuuchi [Research Institute for Production and Development], Japan, Pat. 1679 (1964) [*C.A.*, **61**, 1874 (1964)].

NII-Electronic Library Service

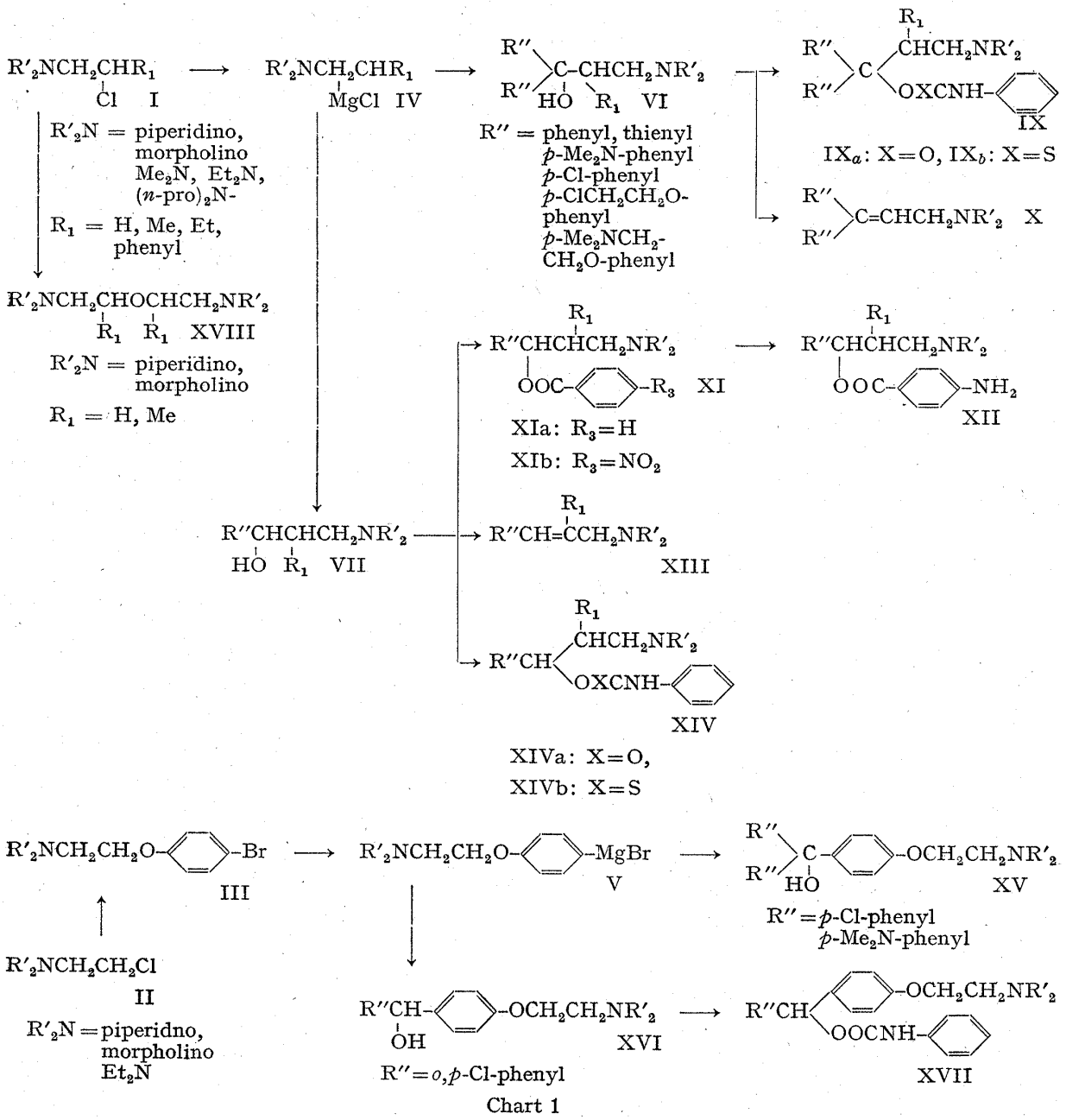


Chart 1

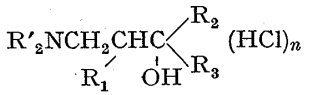
一般に I や III では分子内の塩基性原子団のため Grignard 試薬[8] の生成が容易ではないが，tetrahydrofuran (THF) のような沸点の高い溶媒中で反応促進剤として EtBr を添加して初めて目的の Grignard 試薬を作製することができた．これに芳香族ケトン，アルデヒドおよび異項環ケトンを縮合し，basic-*sec*-, *tert*-alcohol に変じアルミナカラムクロマトグラフィーで精製した．なお，この反応に用いた III は II と *p*-bromophenolate との縮合によつて好収量で得られた．また basic alcohol の誘導体は次のように合成した．Urethane (IX, XIV, XVII) は phenylisocyanate と alkaminester (XIa, XIb) は benzoylchloride, *p*-nitrobenzoylchloride と alcohol (VI, VII, XVI) を反応させて合成した．XI の nitro 体 (XIb) から XII の合成は ester の加水分解をさけ，45° 以下で塩酸と錫で行い，olefin 体 (X, XIII)[9] は VI, VII を濃塩酸-氷酢酸中で加熱後アルミナカラムクロマトグラフ

8) *a*)E. M. Cherkasova, G. S. Erkomaishvili (M.V. Lomonsov, Inst. Fine Chem. Technol., Moscow), *Izvest. Akad. Nauk. SSSR., Otdel. Khim. Nauk*, **1960**, 1820; *b*) K. Miescher, A. Marxer (to Ciba Pharmaceutical Products Inc.,) U.S. Pat. 2411664, Nov. 26, 1946 [*C.A.*, **41**, 6276 (1947)].

9) D.W. Adamson, *J. Chem. Soc.*, **1950**, 885.

NII-Electronic Library Service

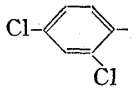
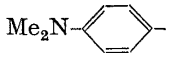
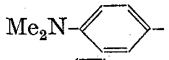
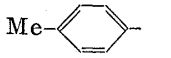
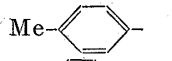
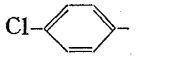
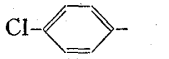
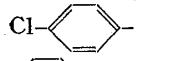
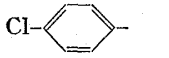
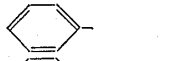
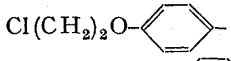
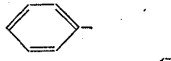
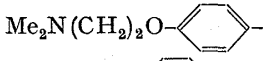
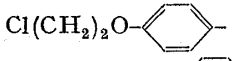
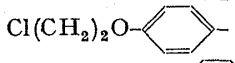
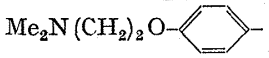
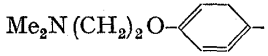
TABLE I. Chemical Properties of Substituted Basical *sec*-, and *tert*-Alcohols



(VI, VII)

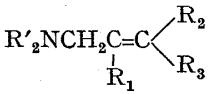
Compd. No.	R'_2N[a]	R_1	R_2	R_3	n	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Found C	Found H	Found N	Calcd. C	Calcd. H	Calcd. N
1	Pip.	H	H	Me_2N-	2	188—189	$C_{16}H_{28}ON_2Cl_2$	55.42	8.07	8.32	55.82	8.17	8.11
2	Pip.	H	H	Cl- (Cl)	1	230—232	$C_{14}H_{20}ONCl_3$	51.45	6.14	4.63	51.79	6.21	4.31
3	Pip.	H	H	MeO-	1	195—197	$C_{15}H_{24}O_2NCl$	63.42	8.59	5.32	63.03	8.46	4.90
4	Pip.	Me	H	MeO-	1	180—182	$C_{16}H_{26}O_2NCl$	64.50	8.92	4.31	64.10	8.74	4.67
5	Pip.	Me	H	Cl- (Cl)	1	193—195	$C_{15}H_{22}ONCl_3$	52.87	6.71	3.82	53.18	6.55	4.14
6	Pip.	Et	H	Me_2N-	2	oil	$C_{18}H_{32}ON_2Cl_2$	57.81	8.49	7.09	57.90	8.64	7.50
7	Pip.	Et	H	MeO-	1	197—199	$C_{17}H_{26}O_2NCl$	65.34	8.17	4.15	65.05	8.35	4.46
8	Mor.	H	H	Cl- (Cl)	1	215—216	$C_{13}H_{18}O_2NCl_3$	47.43	5.71	4.12	47.80	5.55	4.29
9	Mor.	H	H	Me_2N-	2	220—221	$C_{15}H_{26}O_2N_2Cl_2$	53.31	7.95	8.61	53.73	7.82	8.36
10	Et_2N.	Me	H	Cl-	1	oil	$C_{14}H_{23}ONCl_2$	57.04	7.79	4.61	57.53	7.93	4.79
11	Et_2N.	Me	H	Cl- (Cl)	1	195—198	$C_{14}H_{22}ONCl_3$	53.31	7.18	4.25	53.09	7.00	4.42
12	Et_2N.	-C$_6$H$_5$	H	Cl- (Cl)	1	203—205	$C_{19}H_{24}ONCl_3$	58.29	6.11	3.21	58.70	6.22	3.60
13	(n-pro)$_2$N.	-C$_6$H$_5$	H	Cl- (Cl)	1	210—213	$C_{21}H_{28}ONCl_3$	60.93	6.59	3.60	60.51	6.77	3.36

NII-Electronic Library Service

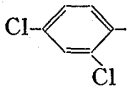
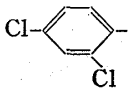
14	$(n\text{-pro})_2N.$	Et	H		1	oil	$C_{17}H_{28}ONCl_3$	54.96	7.79	3.69	55.37	7.65	3.80
15	Pip.	H			3	208—209	$C_{24}H_{38}ON_3Cl_3$	58.29	7.69	8.90	58.71	7.80	8.56
16	Pip.	H			1	204—206	$C_{22}H_{30}ONCl$	73.02	8.56	3.61	73.41	8.40	3.89
17	Pip.	Me			1	188—191	$C_{21}H_{26}ONCl_3$	60.49	6.24	3.40	60.80	6.32	3.78
18	$Et_2N.$	Me			1	110—113	$C_{20}H_{26}ONCl_3$	59.41	6.67	3.12	59.64	6.51	3.48
19	$Me_2N.$	Me			1	145—147	$C_{20}H_{27}O_2NCl_2$	62.75	7.25	3.34	62.50	7.08	3.64
20	$Me_2N.$	Me			2	138—140	$C_{22}H_{34}O_2N_2Cl_2$	61.82	8.10	6.31	61.53	7.98	6.52
21	$Me_2N.$	Me			1	167—170	$C_{22}H_{30}O_3NCl_3$	57.46	6.39	3.40	57.09	6.53	3.03
22	$Me_2N.$	Me			3	158—161	$C_{26}H_{44}O_3NCl_3$	59.70	8.30	2.25	59.48	8.45	2.67
23	Pip.	Me			1	215—217	$C_{19}H_{26}OSNCl$	64.99	7.59	3.62	64.87	7.45	3.98
24	$Me_2N.$	H			1	195—197	$C_{15}H_{20}OSNCl$	60.80	6.82	4.91	60.48	6.77	4.70
25	$Me_2N.$	Me			1	207—208	$C_{16}H_{22}OSNCl$	64.50	7.39	4.19	64.87	7.45	3.98

a) Pip.=piperidino, Mor.=morpholino

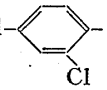
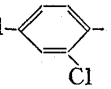
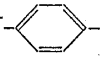
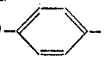
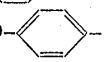
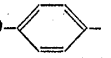
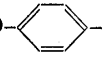
TABLE II. Chemical Properties of Aminoolefins derived from the Compounds listed in TABLE I



$(HCl)_n$ (X, XIII)

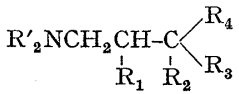
Compd. No.	R'_2N[a]	R_1	R_2	R_3	n	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Found C	Found H	Found N	Calcd. C	Calcd. H	Calcd. N
26	Pip.	H	H		1	132—135	$C_{14}H_{28}NCl_3$	53.45	8.99	4.18	53.08	8.91	4.42
27	Pip.	Me	H		1	140—143	$C_{15}H_{30}NCl_3$	54.15	9.21	3.91	54.46	9.14	4.23

NII-Electronic Library Service

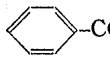
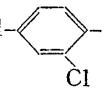
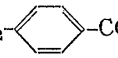
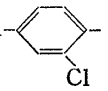
28	Pip.	Me	H	Me_2N-	2	165—168	$C_{17}H_{28}N_2Cl_2$	61.86	8.39	8.19	61.62	8.52	8.46
29	Pip.	Et	H	Me_2N-	2	168—170	$C_{18}H_{30}N_2Cl_2$	62.29	8.59	7.69	62.60	8.77	8.11
30	Mor.	H	H	Cl- 	1	145—148	$C_{13}H_{16}ONCl_3$	50.24	5.41	4.23	50.59	5.23	4.54
31	Et_2N.	Et	H	Cl- 	1	160—162	$C_{15}H_{22}NCl_3$	55.49	6.92	3.99	55.83	6.87	4.34
32	n-C_4H_9O	H	H	Me_2N- 	1	170—171	$C_{15}H_{24}ONCl$	66.45	8.79	5.41	66.77	8.97	5.19
33	Me_2N.	Me		$Cl(CH_2)_2O$- 	1	150—152	$C_{20}H_{25}ONCl_2$	65.89	6.71	3.59	65.57	6.88	3.82
34	Me_2N.	Me		$Me_2N(CH_2)_2O$- 	2	139—142	$C_{22}H_{32}ON_2Cl_2$	64.49	7.98	7.15	64.22	7.84	6.81
35	Me_2N.	Me	$Cl(CH_2)_2O$- 	$Cl(CH_2)_2O$-	1	172—174	$C_{22}H_{28}O_2NCl_3$	59.80	6.20	3.40	59.40	6.34	3.15
36	Me_2N.	Me	$Me_2N(CH_2)_2O$-	$Me_2N(CH_2)_2O$- 	3	165—166	$C_{26}H_{42}O_2NCl_3$	61.80	8.41	3.01	61.59	8.35	2.76
37	Pip.	Me			1	208—210	$C_{19}H_{24}SNCl$	67.99	7.48	4.46	68.34	7.25	4.20
38	Me_2N.	H			1	190—192	$C_{15}H_{18}SNCl$	64.69	6.31	5.36	64.38	6.48	5.01
39	Me_2N.	Me			1	198—200	$C_{16}H_{20}SNCl$	65.58	7.01	4.60	65.39	6.86	4.77

a) Pip.=piperidino, Mor.=morpholino

TABLE III. Chemical Properties of Alkaminester and Urethanes derived from the Compounds listed in Table I



(IX, XI, XII, XIV)

Compd. No.	R'_2N[a]	R_1	R_2	R_3	R_4	n	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Found C	Found H	Found N	Calcd. C	Calcd. H	Calcd. N
40	Pip.	H	 -COO	H	Cl- 	1	145—146	$C_{21}H_{24}O_2NCl_3$	57.01	5.59	2.89	57.48	5.51	3.19
41	Pip.	H	NH_2-  -COO-	H	Cl- 	2	153—155	$C_{21}H_{26}O_2N_2Cl_4$	52.30	5.32	6.19	52.53	5.46	5.83

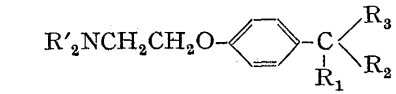
NII-Electronic Library Service

42	Pip.	Me	-COO-	H	Cl-, Cl	1	143—144	$C_{22}H_{26}O_2NCl_3$	60.81	6.29	2.95	61.05	6.06	3.24
43	Pip.	Me	NH_2-, -COO-	H	Cl-, Cl	2	148—149	$C_{22}H_{28}O_2N_2Cl_4$	53.09	5.53	5.29	53.46	5.71	5.67
44	Pip.	Me	-COO-	H	Me_2N-	2	132—135	$C_{24}H_{34}O_2N_2Cl_2$	63.21	7.40	5.91	63.57	7.56	6.18
45	Pip.	Me	NH_2-, -COO-	H	Me_2N-	3	140—143	$C_{24}H_{36}O_2N_3Cl_3$	57.41	7.06	8.69	57.09	7.19	8.32
46	Pip.	Et	-COO-	H	Me_2N-	2	167—169	$C_{25}H_{36}O_2N_2Cl_2$	64.65	7.58	5.79	64.23	7.76	5.99
47	Pip.	Et	NH_2-, -COO-	H	Me_2N-	3	178—180	$C_{25}H_{28}O_2N_3Cl_3$	57.39	7.52	8.49	57.85	7.38	8.10
48	Mor.	H	-COO-	H	Cl-, Cl	1	160—163	$C_{20}H_{22}O_3NCl_3$	55.35	5.02	3.68	55.76	5.15	3.25
49	Mor.	H	NH_2-, -COO-	H	Cl-, Cl	2	171—172	$C_{20}H_{24}O_3N_2Cl_4$	49.48	5.34	6.27	49.81	5.17	5.81
50	Et_2N.	Et	-COO-	H	Cl-, Cl	1	141—143	$C_{22}H_{28}O_2NCl_3$	59.89	6.20	3.41	59.40	6.35	3.15
51	Et_2N.	Et	NH_2-, -COO-	H	Cl-, Cl	2	150—151	$C_{22}H_{30}O_2N_2Cl_4$	53.61	6.21	5.98	53.24	6.09	5.64
52	Pip.	H	-NHCOO-	H	Cl-, Cl	1	200—201	$C_{21}H_{25}O_2N_2Cl_3$	50.84	5.27	5.99	51.18	5.10	5.67
53	Pip.	H	-NHCSO-	H	Cl-, Cl	1	210—211	$C_{21}H_{25}OSN_2Cl_3$	49.15	4.76	5.03	49.47	4.94	5.49
54	Pip.	H	-NHCOO-	H	Me-	1	203—205	$C_{22}H_{29}O_2N_2Cl$	67.58	7.34	7.61	67.94	7.52	7.20
55	Pip.	H	-NHCSO-	H	Me-	1	198—200	$C_{22}H_{29}OSN_2Cl$	65.65	7.04	6.48	65.24	7.22	6.92
56	Pip.	H	-NHCOO	Me_2N-	Me_2N-	3	188—190	$C_{31}H_{43}O_2N_4Cl_3$	61.41	7.24	11.02	61.03	7.10	11.48
57	Pip.	H	-NHCOO-	Me-	Me-	1	197—198	$C_{29}H_{35}O_2N_2Cl$	72.29	7.19	6.16	72.70	7.36	5.85
58	Pip.	H	-NHCSO-	Me-	Me-	1	180—182	$C_{29}H_{35}OSN_2Cl$	69.69	7.01	5.97	69.20	7.12	5.65

a) Pip.=piperidino, Mor=morpholino

NII-Electronic Library Service

TABLE IV. Chemical Properties of Substituted Basical *sec*-, *tert*-Alcohols and Urethanes



$R'_2NCH_2CH_2O$-C(R_1)(R_2)(R_3) $(HCl)_n$ (XV, XVI, XVII)

Compd. No.	R'_2N[a]	R_1	R_2	R_3	n	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Found C	Found H	Found N	Calcd. C	Calcd. H	Calcd. N
59	Pip.	OH	Cl-C$_6$H$_4$-	Cl-C$_6$H$_4$-	1	163—164	$C_{26}H_{28}O_2NCl_3$	62.49	5.45	2.43	62.10	5.61	2.89
60	Pip.	OH	Me_2N-C$_6$H$_4$-	Me_2N-C$_6$H$_4$-	3	187—190	$C_{30}H_{42}O_2N_3Cl_3$	61.39	7.44	7.62	61.80	7.26	7.21
61	Et_2N.	OH	H	Cl-C$_6$H$_4$-Cl	1	140—141	$C_{19}H_{24}O_2NCl_3$	44.69	4.97	2.31	45.21	4.79	2.78
62	Mor.	OH	H	Cl-C$_6$H$_4$-Cl	1	114—116	$C_{19}H_{22}O_3NCl_3$	43.59	4.16	3.10	43.99	4.27	2.70
63	Et_2N.	C$_6$H$_5$-NHCOO-	H	Cl-C$_6$H$_4$-Cl	1	164—165	$C_{28}H_{29}O_3N_2Cl_3$	60.91	5.15	4.90	61.38	5.34	5.11
64	Mor.	C$_6$H$_5$-NHCOO-	H	Cl-C$_6$H$_4$-Cl	1	114—115	$C_{26}H_{27}O_4N_2Cl_3$	57.69	5.25	5.67	58.06	5.06	5.21

a) Pip=piperidino, Mor.=morpholino

TABLE V. Chemical Properties of Substituted Aminoethers

$R'_2NCH_2CH(R_1)OCH(R_2)CH_2NR'_2$ $(HCl)_n$ (XVIII)

Compd. No.	R'_2N[a]	R_1	R_2	R'_2N	n	mp (°C)	Formula	Analysis (%) Found C	Found H	Found N	Calcd. C	Calcd. H	Calcd. N
65	Pip.	Me	H	Pip.	2	163—165	$C_{15}H_{32}ON_2Cl_2$	55.52	9.67	8.08	55.04	9.85	8.56
66	Pip.	Me	Me	Pip.	2	190—191	$C_{16}H_{34}ON_2Cl_2$	56.77	10.18	7.90	56.29	10.04	8.21
67	Mor.	Me	H	Mor.	2	125—128	$C_{13}H_{28}O_3N_2Cl_2$	47.62	8.39	8.02	47.13	8.52	8.46
68	Mor.	Me	Me	Mor.	2	155—157	$C_{14}H_{30}O_3N_2Cl_2$	48.23	8.94	7.79	48.69	8.76	8.11

a) Pip.=piperidino, Mor.=morpholino

NII-Electronic Library Service

ィーで精製した．Ether (XVIII) は I と basic alcohol の Na 塩を縮合して合成した．以上の合成過程は Chart 1 に示し，物理恒数は Table I—V に示した．

実　験　の　部[10)]

合成実験

3-(1-Piperidino)-1-(*p*-dimethylaminophenyl)-1-propanol Hydrochloride (1)　THF 10 ml と Mg 0.86 g に I_2 0.05 g と 1—2 滴の EtBr を滴加後，*β*-piperidinoethylchloride 5 g と THF 8 ml の混液を 5—10 分間に滴加し，さらに 1—2 滴の EtBr を加え，Mg の消失を認めた後，*p*-dimethylamino benzaldehyde 3 g と THF 10 ml の混液を滴加し，45°, 12 hr, 加温後，希塩酸で分解し，ether 抽出，水層をアルカリ性とし，ether 抽出，ether 層を水洗，乾燥後 ether 留去，アルミナカラムクロマトグラフィーを用い，benzene, ついで EtOH 溶出，EtOH 溶出部を濃縮，残渣を 10 ml の無水 ether に溶解し，乾燥塩化水素ガスを導入し，得られた塩酸塩を acetone で

Table VI. Local Anesthesical Properties of Synthesized Substances

Compd. No.	Duration of anesthesia (min)		Compd. No.	Duration of anesthesia (min)	
	Topical anesthesia on rabbit eye (1.0%)	Infiltration anesthesia on rabbit eyelid (0.3%)		Topical anesthesia on rabbit eye (1.0%)	Infiltration anesthesia on rabbit eyelid (0.3%)
1	37	>120	**35**	38	>120
2	11	11	**36**	34	>120
3	62	91	**37**	49	>120
4	21	60	**38**	93	>120
5	24	75	**39**	14	118
6	37	77	**40**	>120	72
7	15	23	**41**	55	106
8	29	76	**42**	72	42
9	24	55	**43**	82	>120
10	21	>120	**44**	>120	>120
11	26	62	**45**	57	53
12	75	85	**46**	>120	110
13	46	>120	**47**	53	>120
14	42	>120	**48**	45	106
15	58	66	**49**	52	119
16	17	47	**50**	67	94
17	29	46	**51**	43	108
18	35	53	**52**	73	>120
19	18	85	**53**	62	>120
20	20	95	**54**	59	51
21	31	>120	**55**	50	68
22	37	>120	**56**	75	90
23	44	105	**57**	41	>120
24	40	103	**58**	>120	109
25	12	99	**59**	113	>120
26	28	98	**60**	78	>120
27	32	>120	**61**	22	60
28	112	>120	**62**	32	68
29	42	>120	**63**	108	>120
30	49	>120	**64**	32	75
31	33	105	**65**	33	49
32	32	>120	**66**	73	53
33	30	110	**67**	47	>120
34	29	108	**68**	64	>120

10) All melting points are uncorrected.

NII-Electronic Library Service

Table VII. Anti-Spasmodic Properties of Synthesized Substances

Compd. No.	Minimum concentration against Ach. 1.0×10^{-8} g/ml	Compd. No.	Minimum concentration against Ach. 1.0×10^{-8} g/ml
1	5.0×10^{-6}	**35**	2.5×10^{-5}
2	1.0×10^{-6}	**36**	1.0×10^{-5}
3	2.5×10^{-5}	**37**	1.0×10^{-5}
4	1.0×10^{-5}	**38**	5.0×10^{-5}
5	7.5×10^{-6}	**39**	1.0×10^{-6}
6	2.5×10^{-6}	**40**	2.5×10^{-5}
7	1.0×10^{-6}	**41**	2.5×10^{-5}
8	7.5×10^{-6}	**42**	1.0×10^{-4}
9	7.5×10^{-6}	**43**	5.0×10^{-5}
10	2.5×10^{-6}	**44**	5.0×10^{-5}
11	7.5×10^{-7}	**45**	7.5×10^{-5}
12	2.5×10^{-5}	**46**	7.5×10^{-5}
13	1.0×10^{-5}	**47**	5.0×10^{-5}
14	5.0×10^{-6}	**48**	2.5×10^{-5}
15	7.5×10^{-7}	**49**	2.5×10^{-5}
16	7.5×10^{-7}	**50**	1.0×10^{-4}
17	5.0×10^{-6}	**51**	5.0×10^{-5}
18	7.5×10^{-6}	**52**	1.0×10^{-4}
19	2.5×10^{-5}	**53**	2.5×10^{-4}
20	1.0×10^{-5}	**54**	1.0×10^{-5}
21	2.5×10^{-5}	**55**	5.0×10^{-6}
22	2.5×10^{-5}	**56**	2.5×10^{-5}
23	5.0×10^{-5}	**57**	2.5×10^{-6}
24	7.5×10^{-5}	**58**	5.0×10^{-5}
25	2.5×10^{-5}	**59**	2.5×10^{-5}
26	2.5×10^{-5}	**60**	5.0×10^{-5}
27	5.0×10^{-5}	**61**	2.5×10^{-7}
28	7.5×10^{-5}	**62**	2.5×10^{-6}
29	7.5×10^{-5}	**63**	1.0×10^{-7}
30	1.0×10^{-4}	**64**	1.0×10^{-6}
31	7.5×10^{-5}	**65**	5.0×10^{-5}
32	7.5×10^{-6}	**66**	1.0×10^{-4}
33	5.0×10^{-5}	**67**	5.0×10^{-4}
34	1.0×10^{-5}	**68**	1.0×10^{-5}

Table VIII. Preliminary Tests of Acute Toxicity

Compd. No.	Toxicity D/T[a] (mg/kg)		Compd. No.	Toxicity D/T[a] (mg/kg)	
	150 mg/kg	200 mg/kg		150 mg/kg	200 mg/kg
11	0/10	0/10	**38**	0/10	3/10
15	0/10	0/10	**48**	0/10	0/10
16	3/10	4/10	**54**	0/10	0/10
21	10/10		**55**	0/10	0/10
22	10/10		**57**	0/10	0/10
24	0/10	0/10	**61**	0/10	3/10
32	0/10	0/10	**62**	0/10	0/10
37	0/10	0/10	**63**	0/10	3/10

a) D/T: death/treatment

NII-Electronic Library Service

再結晶，白色結晶，2.4 g (35.7%) 得，mp 188—189° (Table I) IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}: 3400—3500 (broad) (OH).

1-Phenyl-1-[*p*-(*β*-chloroethy)]phenyl-2-methyl-3-dimethylamino-1-propanolhydrochloride (19)

β-Chloroethoxybenzene 10 g と benzoylchloride 9.5 g を常法にしたがって Friedel-Crafts 反応[11] を施し，*p*-(*β*-chloroethoxy)benzophenone の粗結晶を pet-ether で再結晶，収量 6.7 g (40.1%) mp 76—78°. 2-Chloropropyldimethylamine 4.1 g を 1 と同様に Grignard 試薬とした後，*p*-(*β*-chloroethoxy)-benzophenone 5.2 g を滴加後，1 と同様に処理，塩酸塩 2.1 g (29.6%) を得，mp 145—147° (Table I).

1-Phenyl-1-(2′-thienyl)-2-methyl-3-dimethylamino-1-propanol Hydrochloride (25) Grignard 試薬 (IV) に 2-thienylphenylketone 3.8 g を作用後，1 と同様に処理，収量 2.1 g (33.8%), mp 201—202° (Table I).

3-(1-Piperidino)-1-(*o*,*p*-dichlorophenyl)-1-propene Hydrochloride (26) 2 の遊離塩基 7.7 g を濃塩酸 15 ml と氷酢酸 50 ml に溶解し，1 hr 加温後，ether 抽出，水層をアルカリ性とし，ether 抽出，ether 層を水洗，乾燥後，ether 留去，残渣をアルミナカラムクロマトグラフィーを用いて benzene 溶出，benzene 溶出部を濃縮，残渣を 10 ml の ether に溶解し，乾燥塩化水素ガスを通じ得られる粗結晶を acetone で再結晶，収量 5.1 g (62.3%), mp 132—135°, (Table II), IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}: 1670 (>C=C<).

1-(*o*,*p*-Dichlorophenyl)-3-piperidino-1-propylbenzoate Hydrochloride (40) 2 の遊離塩基 2.8 g と *p*-xylene 10 ml の溶液に benzoylchloride 1.5 g, pyridine 0.8 g を加え，120°, 8 hr, 加熱，冷後，アルカリ性となし，ether 抽出，ether 層を水洗，乾燥後，ether と *p*-xylene を留去，アルミナカラムクロマトグラフィーで benzene 溶出，benzene 溶出部を濃縮，残渣を 10 ml の ether に溶解し，乾燥塩化水素ガスを通じて得られる粗結晶を，acetone から再結晶．収量 2.3 g (55.3%) mp 145—146° (Table III) IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}: 1730 ($COOC_6H_5$).

1-(*o*,*p*-Dichlorophenyl)-3(1-piperidino)-propyl Phenylcarbamate Hydrochloride (52) 2 の遊離塩基 2.8 g と phenylisocyanate 1.2 g を 70°, 1 hr 加温，冷後，粗結晶を沪取し，10 ml の ether に溶解し，乾燥塩化水素ガスを通じ得られる粗結晶を acetone で再結晶．収量 3.2 g (74.2%), mp 200—201°, (Table III). IR ν_{max}^{Nujol} cm^{-1}: 1720 ($NHCOOC_6H_5$).

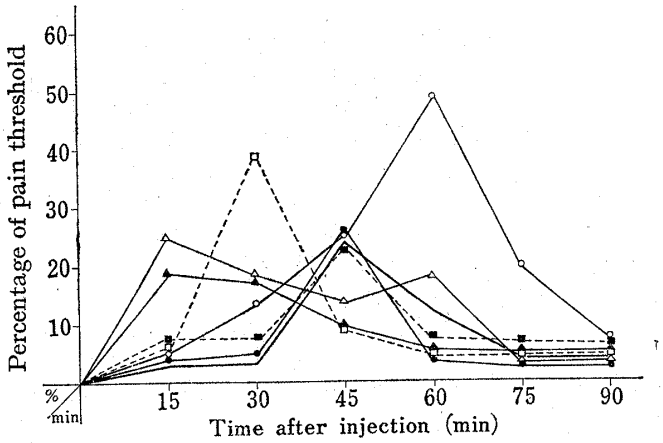


Fig. 1. Analgesic activity of some basic alcohols and their derivatives

Compd. No.

-△-: (2) HN-CH_2CH_2CH(OH)-C$_6$H$_4$-Cl·HCl [100 mg/kg]

-○-: (32) *n*-$C_4H_9OCH_2CH$=CH-C$_6$H$_4$-NMe_2·HCl [100mg/kg]

-□-: (37) Me_2NCH_2CH=C(C$_4$H$_3$S)C$_6$H$_4$·HCl [100 mg/kg]

-▲-: (39) HN-CH_2C(CH_3)=C(C$_4$H$_3$S)C$_6$H$_4$·HCl [100 mg/kg]

-●-: (48) OHN-CH_2CH_2CHOOC-C$_6$H$_3$Cl$_2$-C$_6$H$_4$·HCl [100 mg/kg]

-■-: (53) Cl-C$_6$H$_3$Cl-CH(OSCNH-C$_6$H$_5$)(CH_2CH_2-HN-C$_6$H$_4$)·HCl [100 mg/kg]

——: Pyrabital [100 mg/kg]

1-Methyl-2-morpholinoethyl 2′-morpholinoethyl Ether Dihydrochloride (67)[12] 金属 Na 1.2 g, 2-morpholino-1-ethanol 39.3 g を *p*-xylene 20 ml に混じ，攪拌下，120° に加温，Na 消失後，1-morpholino-2-chloropropane 8.2 g と *p*-xylene 20 ml の混液を 2 hr で滴加，7 hr 加熱攪拌，冷後，10% HCl で酸性とし，ether 抽出後，水層をアルカリ性とし，ether 抽出，ether 層を水洗，乾燥後減圧濃縮で原料を除去，残渣を ether 10 ml に溶解し，

11) 村上増雄，湯川泰秀，“人名有機反応集”再版，朝倉，東京，**1956**, pp. 99—105.
12) *a*) A.W. Wiliamson, *J. Chem. Soc.*, **4**, 229 (1852); *b*) 村上増雄，湯川泰秀，“続人名有機反応集”初版，朝倉，東京，**1955**, pp. 1—2.

NII-Electronic Library Service

乾燥塩化水素ガスを導入し，得られる粗結晶を acetone より再結晶，収量 7.8 g (46.9%), mp 125—128° (Table V).

薬理実験

実験方法 (1) 局所麻酔作用[13]——(a) 表面麻酔作用，体重 2—3 kg の家兎の結膜のうに pH 6.5 に調整した被検薬物 1.0% 水溶液 0.3 ml を点眼し刺激毛で角膜中心部を直角に刺激し瞬目反応の消失を検定，2 分毎に 5 回刺激を行ない反射が回復するまでの時間を測定し，standard として同量の cocaine を使用した.

(b) 浸潤麻酔作用[14] 体重 2—3 kg の家兎の眼瞼に pH 6.5 に調整した 0.3% 水溶液の被検液 0.2 ml を注射し，刺激針で直角に刺激して瞬目反応の消失を検定し，2 分毎に 5 回刺激し，standard として同量の lidocaine を使用した.

(2) 鎮痙作用[15]——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウスの腸管を用い magnus 装置[16] で試験した．上昇法と下降法の両法を併用し，効力の比較は収縮薬として Ach. 1.0×10^{-8} g/ml (浴槽濃度) に対する最小有効濃度を検定した．なお，この場合，高木，高柳[17] により報告されているアセチルコリンの低濃度に拮抗す神経親和性であるアトロピン様作用を検定した.

(3) 鎮痛作用——鎮痛作用の検定は予試験的に熱板法[18] を用いて行ない，恒温水浴で温度 60±0.5° に調節し，その中に体重 18—20 g の雄性 dd 系訓練マウスを入れ，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た．なお，standard error が 4—5 秒のマウスを 10 匹 1 群とし，次式によって疼痛閾値 % (Fig. 1 の縦軸) を求め，standard として同量の pyrabital を用いた.

$$\text{疼痛閾値 } \% = \frac{b-a}{30-a}\times 100$$

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 匹の平均値中の最大値.

(4) 急性毒性——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウス 1 群 10 匹とし，薬理活性の比較的大きい化合物を選んで皮下投与し，24 hr 後の状態を観察した.

考　　察

A 局所麻酔作用

全般に表面作用よりも浸潤作用の大きい化合物が多く，作用と化学構造の関係は次のように考えられる.

(a) $R'_2N\ CH_2CH(MgCl)\ R_1$(IV) から得られる basic alcohol 類 (VI, VII) では，R'_2N が Me_2N の場合，他の置換基に比較して浸潤作用が大きい．21, 22, 24 などの浸潤作用は lidocaine の約 4 倍に匹敵する.

(b) Basic alcohol (VI, VII) を脱水した olefin (X, XIII) は basic alcohol に比較して表面，浸潤作用とも増強することが認められる．31 は対応する basic alcohol に較べて表面作用において 2.5 倍，浸潤作用において 8.9 倍の効力を示す．30, 33 は原 basic alcohol に比して表面作用において 1.5 倍，29, 30 は浸潤作用において 1.5 倍の効力の増強が見られた．38 の表面麻酔作用は cocaine の 5 倍，浸潤作用は lidocaine の 4 倍にあたることを認めた.

(c) Basic alcohol (VI, VII) の alkaminester (XIa, XII), urethane (IX, XIV), alkaminester (XIa, XII) では，basic alcohol (VII) に比較して表面，浸潤作用とも若干の増強することを認め，浸潤作用においては，XIa, と XII は大差が認められなかった．46 の表面作用は cocaine の 6 倍，浸潤作用は lidocaine の 4 倍の効力をもつことを知った．Urethane, thiourethane (IX, XIV) は basic alcohol (VI, VII) に比較して表面，浸潤作用とも 2—10 倍の効力を示し，58 は表面作用において cocaine の 6 倍，浸潤作用において lidocaine の 3 倍の効力を示した.

(d) $R'_2NCH_2CH_2O$ MgBr (V) から得られた basic alcohol (XV, XVI) および urethane (XVII) は一般に先の b, c の化合物よりも薬理作用が大きい．59, 61 は各々表面作用において cocaine の 5.5 倍，浸潤作用において lidocaine の 4 倍の効力を示した.

13) 栗原藤三郎，飯野なほ子，熊本　紘，東北薬科大学研究年報，**12**, 59 (1956).
14) *a*) B.B. Williams, E. Voss, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **40**, 449 (1951); *b*) 栗原藤三郎，丹羽弘司，薬誌 **73**, 729 (1953).
15) 栗原藤三郎，亀山　勉，佐々木健一，東北薬科大学紀要，**6**, 71 (1959).
16) 小澤　光，高木敬次郎，"薬物学実験" 4 版，南山堂，東京，**1967**, pp. 95—99.
17) K. Takagi, I. Takayanagi, *Pharm, Bull.* (Tokyo), **5**, 580 (1957).
18) K. Takagi,T. Kameyama, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **7**, 680 (1959).

NII-Electronic Library Service

(e) Ether (XVIII) 表面，浸潤作用とも ether の α,α' 位において Me より diMe の方が効力が大きく，浸潤作用だけでは R'_2N が piperidino (Pip.) より morpholino (Mor.) の方が効力が強く，lidocaine の 4 倍の効力を示した．

B. 鎮痙作用

全般にアトロピン様作用の強いものは少ない．作用と化学構造の関係は次の様である．

(a) $R_2'NCH_2CH(MgCl)R_1$(IV) から誘導された basic alcohol (VI, VII) 1 と 9 のように R_3(Table I) が *p*-dimethylaminophenyl の場合，$R_2'N$ を Mor. に変えると効力減少を示したが，R_3(Table I) が 2.4-dichlorophenyl の場合は変動しなかった．10,11 では R_3(Table I) の phenyl 上の monochloro を dichloro に変えると効力の増強が認められ，R_1 (Table I) の Me を phenyl に変えると，13 と 14 の場合からも明らかのように効力減少をきたした．1 と 15，5 と 17 のように R_2(Table I) の H を各々 *p*-dimethylamino-, *p*-chlorophenyl に置換すると若干効力の増強が認められた．一方，23 と 25 では R'_2N が Pip. より Me_2N の方が効力が若干大で，24 と 25 のように R_1 (Table I) が H より Me の方が効力が大きい．なお，11, 15, 21, などは atropine の 1/20 の作用を示している．

(b) VI, VII から得られた olefin (X, XIII), 37—39 は basic alcohol (VI) より若干効力の増強を示したが他の olefin 体では効力減少している．

(c) VI, VII の誘導体の alkaminester (XI, XII), urethane (IX, XIV) R_1 (Table III) の OH 基を phenyl-ester (XI, XII) phenylurethane (IX, XIV) に置換すると効力は全般に 1/10—1/20 に減少する．*p*-Aminophenyl ester (XII) と phenyl (XIa) phenylurethane (IXa, XIVa) と phenylthiourethane (IXb, XIVb) の優劣は認められない．

(d) $R'_2NCH_2CH_2O$ MgBr (V) から得られた basic alcohol (XV, XVI) と urethane (XVII) basic alcohol の 61, 62 を urethane 誘導体 63, 64 にすると若干効力の増強を認め，63 は atropine の 1/10 の効力を示した．

(e) Ether (XVIII) 置換基による効力の強弱の判定は不可能である．

C. 鎮痛作用

全化合物について鎮痛作用の検定を行なったが一般に鎮痛作用は微弱なものが多く，それらは特に表示しなかったが比較的効力の強い化合物を Fig. 1 に示した．鎮痛作用と化学構造の関係は次のとおりである．

(a) Olefin 体 (X, XIII) 32 のように脂肪族 ether 結合を導入した化合物の効力が最も大きく，pyrabital の 2 倍の値を示し，benzene 核に *p*-(β-dialkylaminoethoxy) を導入した olefin 体や thienyl を導入した化合物も pyrabital と同程度である．

(b) Basic alcohol (VII), alkaminester (XI), urethane (XIV) これらの化合物は全般に pyrabital と同程度の閾値を示し，basic-*tert*-alcohol より，*sec*-alcohol が優れている．*sec*-alcohol から誘導された ester, urethane は *tert*-alcohol のそれらより若干効力が大きい．benzene 核の dichloro 体は他の置換体より効力が大であった．

D. 急性毒性

全般に急性毒性は 100 mg/kg（皮下注射）以上であると推定される．$R'_2NCH_2CH(MgCl)R_1$(IV) から縮合される．basic alcohol (VI, VII) において，R'_2N が Me_2N を有し，basic-*tert*-alcohol とその誘導体が他に比較して毒性は強く，21, 22 (basic-*tert*-alcohol) は 150 mg/kg で 10/10 の値を示し，皮下注射 10 分後に伏臥位状態をとった．なお，$R'_2NCH_2CH_2O$ MgBr (V) から誘導される basic alcohol. (XV, XVI) とその誘導体 (XVII) は，R'_2N において $(C_2H_5)_2N$ から Mor. に変えると急性毒性は低下する．

謝辞 本研究に当り元素分析を担当され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，ご協力を賜わりました本学有機薬化学教室武田秀雄氏，伊藤秀雄氏に深謝いたします．

NII-Electronic Library Service