

含弗素有機化合物の合成研究（第5報¹⁾） 第4級アンモニウム塩型弗素置換アミノエチルベンツヒドリルエーテル系化合物の合成および薬理的研究²⁾

福田英臣，渡辺和夫，中村修子，星野千鶴子^{3a)} 水上浩司，高取吉太郎^{3b)}
名古屋市立大学薬学部^{3a)} 名古屋大学付属病院薬剤部^{3b)}

Syntheses of Organic Fluorine Compounds. V.¹⁾ Syntheses and Pharmacological Study of Quaternary Ammonium Salts of Fluorine-substituted Benzhydryl Aminoethyl Ethers

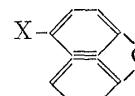
HIDEOMI FUKUDA, KAZUO WATANABE, NOBUKO NAKAMURA, CHIZUKO HOSHINO,^{3a)}
KOJI MIZUKAMI, and KICHTARO TAKATORI^{3b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University^{3a)} and
Pharmacy of Nagoya University Hospital^{3b)}

(Received August 8, 1968)

Seventeen ammonium salts of fluorine-substituted benzhydryl aminoethyl ethers were synthesized and pharmacological properties of fifteen compounds were examined. Several compounds were found to suppress the tremor caused by harmine in mice. A dose of 30 mg/kg of 2-morpholinoethyl *p*-fluorobenzhydryl ether methylbromide (V) or 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl *p*-chlorobenzhydryl ether methyliodide (IX) injected intraperitoneally had a more potent anti-harmine activity than the same dose of diphenhydramine, suggesting expectations of the drugs being active for Parkinsonism. Antihistaminic and anti-acetylcholine activities of the tested compounds *in vitro* were weaker than those of diphenhydramine and atropine respectively. As to the muscle relaxant activity, these compounds (1×10^{-5} g/ml) decreased acetylcholine (1×10^{-5})-induced contraction of frog rectus by 60 to 90%, and 1×10^{-5} to 3×10^{-5} decreased the twitches of the isolated frog sartorius elicited by nerve-stimulation. In the case of the whole animal however, intraperitoneal injection of 50 mg/kg of these compounds to mice did not show any remarkable sign.

ベンツヒドリルエーテル系化合物は抗ヒスタミン剤として登場以来、トランキライザーや抗パーキンソン氏病薬として用いられるものもあり、また最近では鎮咳作用も発見され実用化されるにいたっている。一方、クライレのような神経筋接合部に遮断作用を有する筋弛緩薬の一群は第4級アンモニウム化合物に属している。これらの点から著者等は同一分子内に2種の活性中心を有すると考えられるベンツヒドリルエーテル系化合物の第4級

アンモニウム塩の生物活性に興味を抱き、一般式として  を有する一連の化合物を合成した。

著者等の合成した化合物を Table I に示した。これらの化合物は原塩基のクロロホルム溶液に当量の methyl halide を混じた後、無水エーテルを混濁を生じるまで加えて氷室中に放置する方法で好収量に得ることができた。これらの化合物中、XII と XIII を除く 15 種について薬理作用を検索した。

実験の部

合成

原塩基の中、前報⁴⁾で報告しなかった 2-(1-pyrrolidinyl)ethyl *p*-bromobenzhydryl ether の製法のみ、ここに記載する。

1) 第4報：高取吉太郎、久田四郎、浅野進吾、中島敏夫、奥村博美、薬誌、87, 1109 (1967).

2) 日本薬学会東海支部例会で発表、名古屋、1968年2月。

3) Location: a) Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya; b) Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya.

4) 高取吉太郎、久田四郎、山田保雄、中島敏夫、酒井勇、浅野貞吾、薬誌、80, 1759 (1960).

TABLE I.

$$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{CHOCH}_2\text{CH}_2\text{Y})-\text{CH}_3\text{Z}$$

No.	Compound			Formula	mp (°C)	Analysis N (%)	
	X	Y	Z			Calcd.	Found
I	F	N(H)	I	C ₂₁ H ₂₇ ONFI	172	3.08	3.01
II	F	N(H)O	I	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ NFI	150—151	3.06	2.74
III	F	N(H)	I	C ₂₀ H ₂₅ ONFI	131—132	3.17	3.07
IV	F	N(H)	Br	C ₂₁ H ₂₇ ONFBr	187	3.43	3.15
V	F	N(H)O	Br	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ NFBr	184	3.41	3.40
VI	F	N(H)	Br	C ₂₀ H ₂₅ ONFBr	166	3.55	3.26
VII	Cl	N(H)	I	C ₂₁ H ₂₇ ONClI	138	2.97	3.05
VIII	Cl	N(H)O	I	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ NCII	168	2.96	2.89
IX	Cl	N(H)	I	C ₂₀ H ₂₅ ONClI	95	3.06	3.27
X	Cl	N(H)	Br	C ₂₁ H ₂₇ ONClBr	177	3.30	3.30
XI	Cl	N(H)O	Br	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ NCIBr	187	3.28	3.47
XII	Cl	N(H)	Br	C ₂₀ H ₂₅ ONClBr	90	3.41	3.38
XIII	Br	N(H)	I	C ₂₁ H ₂₇ ONBrI	159—160	2.71	2.63
XIV	Br	N(H)O	I	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ NBrI	171	2.70	3.01
XV	Br	N(H)	I	C ₂₀ H ₂₅ ONBrI	104	2.79	3.11
XVI	Br	N(H)	Br	C ₂₁ H ₂₇ ONBr ₂	181	2.99	3.06
XVII	Br	N(H)O	Br	C ₂₀ H ₂₅ O ₂ NBr ₂	181	2.97	3.04

2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl *p*-Bromobenzhydryl Ether CaCl₂ 管を付した還流冷却器を 100 ml 茄子フラスコに装備, 2-chloroethyl *p*-bromobenzhydryl ether⁴⁾ 9.8 g (0.03 mole), pyrrolidine 2.9 g (0.04 mole), xylene 15 ml, 無水 AcONa 2.5 g (0.03 mole) を混じ, 油浴内に 5 hr 還流。冷後 dil. HCl 100 ml 中にあけ ether を加え振盪, 下層の dil. HCl 層を分離後, 水冷下濃苛性アルカリを加え強アルカリ性とし, 析出油状物を CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 溶液を無水 K₂CO₃ で乾燥後溶媒を留去。残留物を減圧蒸留して bp 195° (2 mmHg) の部分を集め。淡黄色油状物, 粘稠, 吸湿性。収量 8.3 g (77%)。

2-Piperidinoethyl *p*-Fluorobenzhydryl Ether Methiodide (I) 収率 91%. 6 倍量 EtOH より再結。mp 172° の白色針晶。

2-Morpholinoethyl *p*-Fluorobenzhydryl Ether Methiodide (II) 収率 69%. 10 倍量 EtOH より再結, mp 150—151° の白色針晶。

2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl *p*-Fluorobenzhydryl Ether Methiodide (III) 収率 84%. 8 倍量 EtOH より再結, mp 131—132° の白色針晶。

2-Piperidinoethyl *p*-Fluorobenzhydryl Ether Methylbromide (IV) 収率 98%. 6 倍量のイソプロパノールより再結。mp 187° の白色水晶。

2-Morpholinoethyl *p*-Fluorobenzhydryl Ether Methylbromide (V) 収率 80%. 20 倍量のイソプロパノールより再結。mp 184° の白色針晶。

2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl *p*-Fluorobenzhydryl Ether Methylbromide (VI) 収率 94%. 6 倍量のイソプロパノールより再結。mp 166° の白色針晶。

2-Piperidinoethyl *p*-Chlorobenzhydryl Ether Methiodide (VII) 収率 97%. 3 倍量の EtOH より再結, mp 138° の帶淡黃褐色集晶。

- 2-Morpholinoethyl *p*-Chlorobenzhydryl Ether Methiodide (VIII)** 収率 50%. 4 倍量の EtOH より再結, mp 168° の白色針晶.
- 2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl *p*-Chlorobenzhydryl Ether Methiodide (IX)** 収率 69%. 3 倍量の EtOH より再結, mp 95° の淡黄色集晶.
- 2-Piperidinoethyl *p*-Chlorobenzhydryl Ether Methylbromide (X)** 収率 99%. 5 倍量のイソプロパノールより再結, mp 177° の白色針晶.
- 2-Morpholinoethyl *p*-Chlorobenzhydryl Ether Methylbromide (XI)** 収率 97%. 10 倍量のイソプロパノールより再結, mp 187° の白色針晶.
- 2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl *p*-Chlorobenzhydryl Ether Methylbromide (XII)** 収率 88%. 5 倍量のイソプロパノールより再結, mp 90° の白色水晶.
- 2-Piperidinoethyl *p*-Bromobenzhydryl Ether Methiodide (XIII)** 収率 99%. 2 倍量の EtOH より再結, mp 159—160° の淡黄色針晶.
- 2-Morpholinoethyl *p*-Bromobenzhydryl Ether Methiodide (XIV)** 収率 76%. 4 倍量の EtOH より再結, mp 171° の白色針晶.
- 2-(1-Pyrrolidinyl)ethyl *p*-Bromobenzhydryl Ether Methiodide (XV)** 収率 61%. 6 倍量の EtOH より再結, mp 104° の淡黄色針晶.
- 2-Piperidinoethyl *p*-Bromobenzhydryl Ether Methylbromide (XVI)** 収率 97%. 150 倍量のアセトンより再結, mp 181° の白色針晶.
- 2-Morpholinoethyl *p*-Bromobenzhydryl Ether Methylbromide (XVII)** 収率 95%. 10 倍量のイソプロパノールより再結, mp 181° の白色針晶.

薬理

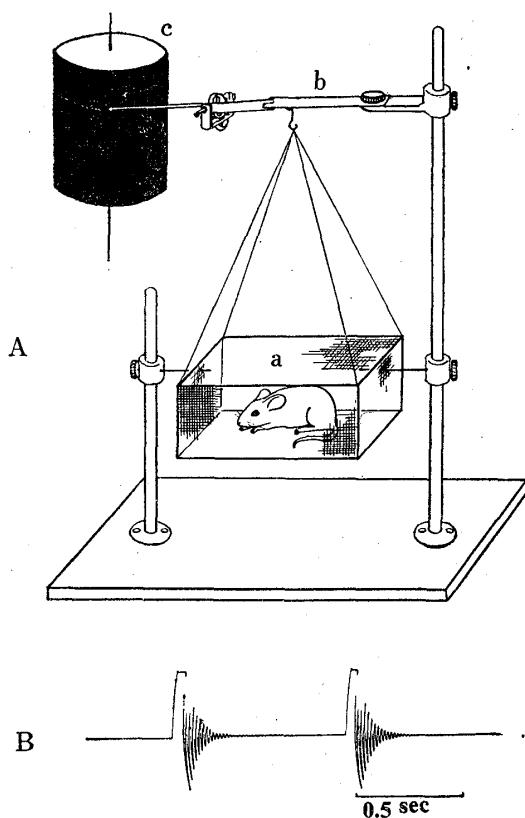


Fig. 1. Assembly for Recording Tremor

- A a: mouse cage (50 mm × 80 mm × 40 mm) weighing 25 g
 b: metal board having proper oscillation of 60 cps
 c: kymograph
- B measurement of the proper oscillation of the metal board 60 cps であった (Fig. 1-B). マウスにハルミンを腹腔内注射する 1 min 前に試験化合物を腹腔内注射し, ハルミンによる振せんの抑制を調べた.

実験方法

1. 行動観察 マウスに各試験化合物を 50 mg/kg 腹腔内注射し行動を観察した.

2. 平滑筋に対する作用 a. 抗ヒスタミン作用——Hartley 系モルモットの摘出腸管を 25 ml の Tyrode 液を入れた Magnus 管中に懸垂し筋運動を等張性ヘーベルを介して煤煙紙上に描記した。浴温 26° ± 0.5°。試験化合物を予め与え 5 min 後に塩酸ヒスタミン 1×10^{-7} g/ml を与えて化合物による収縮の抑制を調べた。

b. 抗アセチルコリン作用——dd 系マウスの摘出腸管を 25 ml の Tyrode 液を入れた Magnus 管中に懸垂し筋運動を等張性ヘーベルを介して煤煙紙上に描記した。浴温 26° ± 0.5°。塩化アセチルコリン 1×10^{-7} g/ml で収縮させて後試験化合物を与えそれによる緩解を調べた。

3. 骨格筋に対する作用 a. トノサマガエル腹直筋に対する作用——常法にしたがって腹直筋を 20 ml の Ringer 液を入れた Magnus 管中に懸垂し塩化アセチルコリンによる収縮および試験化合物による緩解を等張性ヘーベルを介して煤煙紙上に描記した。浴温 20° ± 1°。

b. トノサマガエル坐骨神経縫工筋標本に対する作用——標本を 10 ml の Ringer 液を入れた Magnus 管中に懸垂し神経の電気刺激による筋収縮を等張性ヘーベルを介して煤煙紙上に描記した。坐骨神経に supramaximal の単一電気刺激(矩形波, パルス幅 2 msec, 0.1 cps)を与えた。浴温 20° ± 1°。

4. マウスのハルミンによる振てんに対する作用 50 mm × 80 mm × 40 mm (高さ) の金網製ケージを 30 mm × 5 mm の金属板 (振動板) に懸垂した (Fig. 1-A)。マウスの動きによりケージが横に揺れ動くのを防止し上下運動のみ描記しうるようにした。振動板の固有振動数⁵⁾を測定したが、

5) 真島英信, 神經進歩, 1, 179 (1956).

実験結果

1. 行動観察 各試験化合物の 50 mg/kg 腹腔内注射によってマウスの行動は一般にやや抑制されるが、横臥、睡眠などの顕著な抑制的症状は見られなかった。しかし金網にマウスをのせ逆さまにすると平均 10 数秒で落ち握力の減少が見られた。

2. 平滑筋に対する作用 a. 抗ヒスタミン作用——4 点法 (1 点 4 例またはそれ以上) に準じて試験化合物の抗ヒスタミン作用を塩酸ジフェンヒドラミンと比較し、その結果を Table II に示した。いずれも塩酸ジフェンヒドラミンより作用が弱かった。

TABLE II. The Effects of the Tested Compounds on the Isolated Smooth and Skeletal Muscles

Compound No.	On smooth muscle			On skeletal muscle				
	Anti-histaminic activity ^{a)}	Anti-acetylcholine activity ^{b)}	Anti-acetylcholine activity ^{c)}	1 × 10 ⁻⁵ g/ml	Inhibitory activity on the twitch ^{d)}	1 × 10 ⁻⁵	2 × 10 ⁻⁵	3 × 10 ⁻⁵
I	12%	7%	63%	+	++			
II	7	8	81	+	+	+		
III	68	5	89	+	++			
IV	11	3	91	+	++			
V	11	10	84	±	++			
VI	29	8	66	+	++			
VII	24	1	67	++				
VIII	24	.27	64	±	++			
IX	45	11	64	+	+	+	+	
X	9	20	31	+				
XI	19	14	82	+	+	+	++	
XIV	20	5	73		+	+	++	
XV	50	23	83	+				
XVI	19	17	86					
XVII	16	25	75	+	++	++	++	
Diphenhydramine hydrochloride	100							
Atropine sulfate		100						

a) comparative inhibition (diphenhydramine hydrochloride=100%) to the contraction of the isolated guinea pig intestine induced by histamine dihydrochloride

b) comparative inhibition (atropine sulfate=100%) to the contraction of the isolated mice intestine induced by acetylcholine chloride

c) inhibitory rate to the contraction of m. rectus abdominis preparation of frogs induced by acetylcholine chloride 1 × 10⁻⁵ g/ml

d) inhibition of the twitch of m. sartorius of frogs elicited by nerve-stimulation ++ perfectly inhibited, + moderately inhibited, + lightly inhibited

b. 抗アセチルコリン作用——a と同様にして試験化合物の抗アセチルコリン作用を硫酸アトロピンと比較した (Table II). いづれも硫酸アトロピンよりはるかに弱かった。

3. 骨格筋に対する作用 a. トノサマガエル腹直筋に対する作用——塩化アセチルコリン 1 × 10⁻⁵ g/ml による腹直筋の収縮に対する試験化合物 1 × 10⁻⁵ g/ml の抑制作用を調べ (Fig. 2), Table II に示した。約 60—90% の収縮抑制を示す作用は強かった。

b. トノサマガエル坐骨神経縫工筋標本に対する作用——筋攣縮に対する試験化合物 1 × 10⁻⁵, 2 × 10⁻⁵, 3 × 10⁻⁵ g/ml の作用を調べた (Fig. 2, Table II). この濃度でかなりの抑制を示しており *in vitro* では神経筋接合部作用は強かった。

4. マウスのハルミンによる振せんに対する作用 ハルミン 20 mg/kg 腹腔内注射によってマウスは 2—4 min 後に激しい振せんを起し、これは 15—20 min 間持続した (Fig. 3-A). この振せんが出現する直前には運動進が見られた。このハルミンによる振せんは 15—18 cps であった。塩酸ジフェンヒドラミン 20 mg/kg をハルミン注射の 1 min 前に腹腔内注射するとハルミンによる振せんをやや抑制したに過ぎなかったが、40 mg/kg ではほとんど振せんが抑制された (Fig. 3-B, C). また硫酸アトロピンは 2—50 mg/kg で無効で、trihexyphenidyl-HCl では 20 mg/kg 以上の用量で明らかにハルミンによる振せんが抑制された。試験化合物は低用量 (10—40 mg/kg) および高用量 (60—80 mg/kg) について行なったが、V, IX が顕著な抑制作用を示し、塩酸ジフェンヒドラミンより強かった。Fig. 3-D は IX 30 mg/kg の例である。IV, VII, XIV および XV は弱い抑制作用を示した。

考 察

高取等¹⁾ は benzhydryl ether 系化合物の中枢作用に着目し最近は静穏作用の強い化合物を得ている。またジフェンヒドラミンなどは強い鎮咳作用をも有し⁶⁾、この系統の薬物より chloperastine が鎮咳薬として開発されて

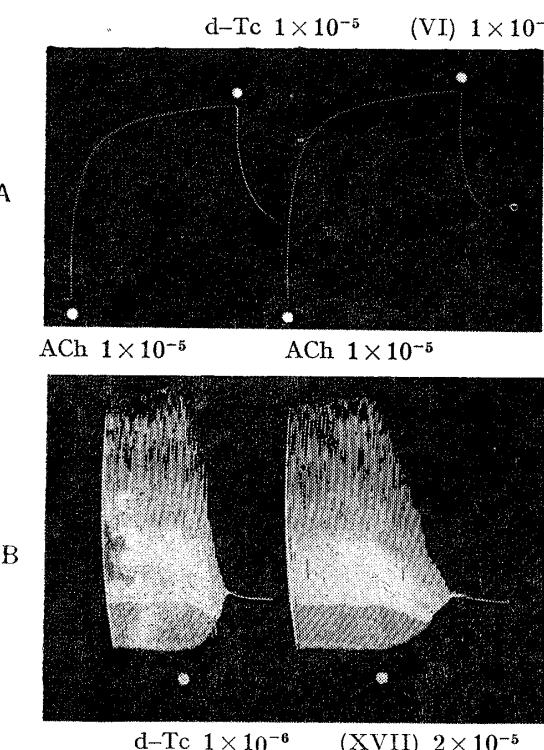


Fig. 2. Kymographic Recordings of the Skeletal Action of the Tested Compounds

A: m. rectus abdominis preparation (frog)
 B: sciatic nerve-sartorius muscle preparation (frog)
 Muscle twitches were elicited by the indirect stimulations (rectangular pulses, duration 2 msec, 0.1 cps, supramax.).

いる。一方これらの型の化合物には orphenadrine のようにパーキンソン氏病治療薬として用いられているものもあり、その方面におけるこれら薬物の発展も期待しうるものと考えられる。

著者等は今回合成した化合物に主として抗パーキンソン作用とクラーレ様作用を期待して試験した。パーキンソン氏病治療薬の検定には種々の方法が考案されているが、著者等の用いた簡単な装置 (Fig. 1) でもスクリーニングの目的は達せられた。振せん誘発物質としてハルミンを用いたので、アトロピンは無効であったがジフェンヒドラミンは有効で、試験化合物においては V (F-モルホリン-Br) および IX (Cl-ピロリジン-I) はジフェンヒドラミンよりも強い抗ハルミン作用を示し、これら化合物系のパーキンソン氏病治療薬の可能性が示唆された。

カエルの腹直筋および坐骨神経縫工筋標本を用いる *in vitro* の実験では試験化合物は筋弛緩作用が強かったが、マウスに 50 mg/kg 腹腔内注射しても顕著な筋弛緩作用が見られなかった。*In vitro* と *in vivo* におけるこのような薬理作用のくい違いはしばしば見られ種々の原因が考えられるが、この場合に *in vivo* では作用点への薬物の到達が問題であろう。

結論

1. 第4級アンモニウム型の *p* 位を F, Cl および Br で置換したアミノエチルベンツヒドリルエーテル系化合物 17種を合成し、その 15種について薬理作用を調べた。
2. マウスに試験化合物を 50mg/kg 腹腔内注射しても顕著な行動の変化は見られず、ただやや握力が減退した。
3. *In vitro* で抗ヒスタミン作用および抗アセチルコリン作用が認められたが、それぞれジフェンヒドラミンおよびアトロピンより弱かった。
4. *In vitro* でカエル腹直筋の収縮および神経刺激による縫工筋の痙攣を強く抑制した。
5. マウスのハルミンによる振顫の抑制作用は数種の化合物で認められ、特に V (F-モルホリン-Br) および IX (Cl-ピロリジン-I) はジフェンヒドラミンより強かった。
- 6) 高木敬次郎、福田英臣、藤江恭、松井賢一郎、佐藤道子、薬誌、81, 261 (1961).

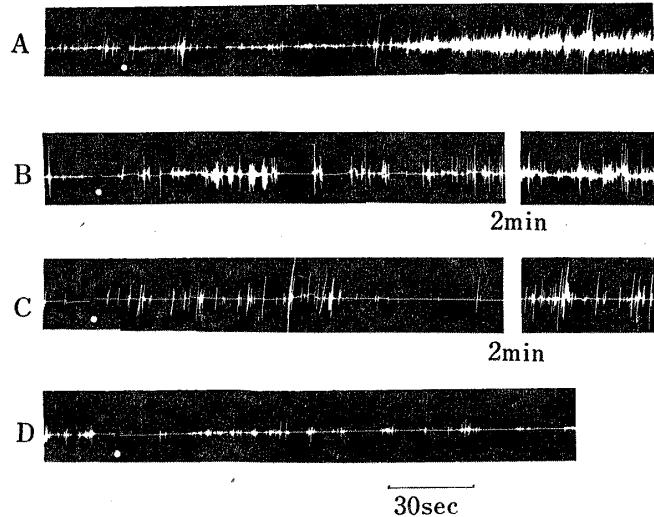


Fig. 3. Antagonistic Effects of Diphenhydramine and the Tested Compounds to the Tremor Caused by Harmine in Mice

Harmine (20 mg/kg) was injected intraperitoneally at each point.
 A: harmine 20 mg/kg only
 B: diphenhydramine hydrochloride (20 mg/kg) injected *i.p.* 1 min before harmine
 C: diphenhydramine hydrochloride (40 mg/kg) injected *i.p.* 1 min before harmine
 D: IX (30 mg/kg) injected *i.p.* 1 min before harmine.
 V and IX showed the most potent anti-harmine activity of the tested compounds.