

高橋西蔵, 木津弘子, 高谷昌弘,*¹ 牧 敬文*²: 2-インダニル尿素誘導体の合成Torizo Takahashi, Hiroko Kizu, Masahiro Takaya,*¹ and YoshifumiMaki*²: Synthesis of 2-Indanyl Urea Derivatives.(Research Institute for Production Development*¹ and Gifu College of Pharmacy*²)

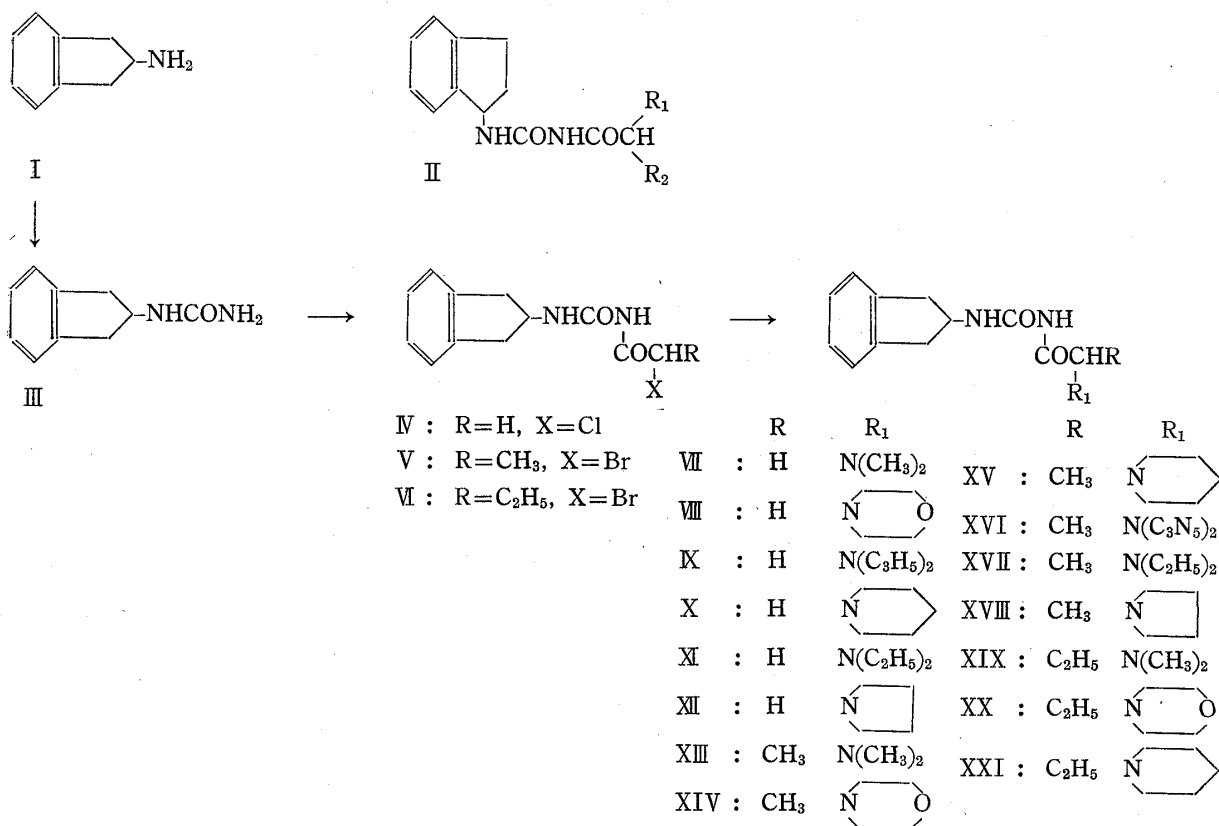
In order to examine their analgesic activity, 1-(2-dialkylaminoacetyl)-3-(2-indanyl)ureas (VII to XXI) were synthesized and they were found to have activity comparable to or less than that of aminopyrine.

(Received October 22, 1965)

1961年, Witkin 等¹⁾は 2-アミノインダン (I) が中枢興奮作用を有し, しかも強力な鎮痛効果を顯すことを報告した. 著者の1人高橋等²⁾は 1-アミノインダンのジアルキルアミノアシルおよびジアルキルアミノアシルカルバモイル誘導体 (II) を合成しその鎮痛効果を検討した結果, 例えば尿素誘導体である 1-(diethylaminoacetyl)-3-(1-indanyl)urea (II, R₁=H, R₂=N(C₂H₅)₂) はアミノピリンの約5倍の鎮痛作用を示すことを明らかにした.

そこで今回 2-アミノインダン (I) を基礎骨格として II の部分構造であるジアルキルアミノアシルカルバモイ

Chart 1.

*¹ Morimoto-cho, Shimogamo, Kyoto.*² Sakanoshita, Mitabora, Gifu.1) L. B. Witkin, *et al.*: J. Am. Pharm. Soc., **133**, 400 (1961).2) 高橋, 藤村, 岡村: 本誌, **82**, 1597 (1962).

ル基を分子中に取り入れた 1-(2-dialkylaminoacyl)-3-(1-indanyl)urea 類 (VII~XXI) を合成し鎮痛作用を検討した。

原料 I は文献記載の方法³⁾により 2-インダノンオキシムをパラジウム炭素触媒で接触還元して合成した。I の塩酸塩にシアン酸カリウム水溶液を加え加熱すると容易に 2-インダニル尿素 (III) となる。III は加温下に直接ハロアチルハライド類を縮合させると 1-(2-haloacyl)-3-(1-indanyl)urea (IV~VI) に誘導できる。さらに IV~VI はベンゼン中対応するアミン類と加熱下に反応すると VII~XXI を生成する。以上得られた化合物の合成結果は一括して Table I に示す。

TABLE I.

Compd. No.	Yield (%)	m.p. (°C)	Appearance (recryst. solv.)	Formula	Analysis (%)			
					Calcd.		Found	
					C	H	C	H
IV	84	147~148	needles (benzene)	C ₁₂ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl	57.03	5.19	56.93	5.18
V	68	163~164	needles (benzene)	C ₁₃ H ₁₅ O ₂ N ₂ Br	50.17	4.86	50.00	4.93
VI	68	136~137	prisms (benzene)	C ₁₄ H ₁₇ O ₂ N ₂ Br	51.70	5.27	51.71	5.26
VII	81	139~141	needles (benzene)	C ₁₄ H ₁₉ O ₂ N ₃	64.37	7.28	64.80	7.47
VIII	62	139~141	plates (benzene)	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ N ₃	63.35	6.98	63.45	7.13
IX	73	94~95	needles (isopropylether)	C ₁₈ H ₂₃ O ₂ N ₃	68.98	7.40	68.68	7.34
X	67	110~111	plates (isopropylether)	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃	67.75	7.69	67.50	7.67
XI	63	72~73	needles (<i>n</i> -hexane)	C ₁₆ H ₂₃ O ₂ N ₃	66.41	8.01	66.31	7.98
XII	63	122~123	plates (<i>n</i> -hexane-benzene)	C ₁₆ H ₃₁ O ₂ N ₃	66.87	7.37	66.47	7.35
XIII	54	114~115	needles (isopropylether)	C ₁₅ H ₂₁ O ₂ N ₃	65.43	7.69	65.47	7.93
XIV	65	126~127	plates (isopropylether)	C ₁₇ H ₂₃ O ₃ N ₃	64.33	7.30	64.38	7.45
XV	60	112~113	prisms (isopropylether)	C ₁₈ H ₂₅ O ₂ N ₃	68.54	7.99	68.27	8.24
XVI	50	58~59	prisms (<i>n</i> -hexane)	C ₁₉ H ₂₅ O ₂ N ₃	69.69	7.70	69.52	7.73
XVII	65	86~87	prisms (<i>n</i> -hexane)	C ₁₇ H ₂₅ O ₂ N ₃	67.30	8.31	67.39	8.41
XVIII	83	91~92	plates (<i>n</i> -hexane)	C ₁₇ H ₂₃ O ₂ N ₃	67.43	7.68	67.75	7.69
XIX	68	132~133	prisms (benzene-isopropylether)	C ₁₆ H ₂₃ O ₂ N ₃	66.41	8.01	66.44	8.05
XX	60	135~136	needles (benzene)	C ₁₈ H ₂₆ O ₃ N ₃	65.30	7.55	65.30	7.55
XXI	60	122~123	needles (isopropylether)	C ₁₉ H ₂₇ O ₂ N ₃	69.48	8.22	69.27	8.22

上に得た VII~XXI の鎮痛効果はマウス尾部加圧刺激試験法により検討された。アミノピリンの鎮痛効果を 1 としてその効力比をとると VII 0.82~1.06, VIII 0.31~0.47, IX 0.36~0.58, X 0.53~0.92, XI 0.7~1.0, XIII 0.64~0.88, XIV 0.45~1.20, XVI 0.42~0.99, XVII 0.65~1.07 でアミノピリンと同程度あるいはそれ以下の弱い鎮痛効果を示したにすぎず I に対応する効力を有するものは見いだされなかった。

最近栗原等⁴⁾は I のジアルキルアミノアチル誘導体を合成し薬理作用を検討しているがこの場合も I に対応するものは報告されていない。また亀谷等⁵⁾は主に I のジメチルアミノプロピルまたはエチル誘導体を合成したがこれらの鎮痛効果も I におよぶものはないようである。

なお薬理試験の詳細は第一製薬中央研究所 大島康雄博士等により後日発表される予定である。

実験の部

2-Aminoindan 塩酸塩 (I) 2-インダノン 45 g. を MeOH 200 ml. に溶解, これにヒドロキシルアミン塩酸塩 47.5 g. を H₂O 50 ml. に溶解した液を加える。さらに酢酸カリ 67 g. の H₂O (35 ml.) 溶液を攪拌下に滴下し 2 hr. 反応させ, 氷冷すると無色結晶が析出する。濾取, 水洗, 乾燥し含水 MeOH から再結晶すると m.p.

3) N. Levin, *et al.*: J. Org. Chem., **9**, 380 (1944).

4) 栗原, *et al.*: 東北薬大年報, **10**, 45, 57, 61 (1963).

5) 亀谷, *et al.*: 本誌, **83**, 399, 402 (1964).

152~153°(decomp.) の 2-インダノンオキシム 45 g. (収率 90%) を得る.

このオキシム 14.7 g. を abs. EtOH 50 ml. 中に浮遊させ 10% Pd-C 15 g., 20% EtOH 性 HCl 50 ml., PdCl₂ 1 g. を加え接触還元する. 消費 H₂ 量 5290 ml. (理論量 4580 ml.) 触媒を別後母液は減圧濃縮, 残留物に abs. エーテルを加えると I の HCl 塩 8.1 g. (収率 48%) を析出する. EtOH から再結して m.p. 230~233°(decomp.) の針晶となる. 本品は文献記載の I•HCl 塩と同一の m.p. を示す.

2-Indanyl urea (III) I•HCl 塩 2.6 g. と KCNO 2.6 g. を H₂O に溶解, 水浴中 (50°) で 5 min. 加温後 1 夜氷室に放置, 析出結晶を EtOH から再結晶すると m.p. 211~212° の鱗片晶 III 2.0 g. (収率 80%) を得る. C₁₀H₁₂ON₂ Anal. Calcd.: C, 68.10; H, 6.86. Found: C, 68.45; H, 6.86.

1-(2-Haloacyl)-3-(2-indanyl)urea 類 (IV~VI) 1.5 mole の chloroacetyl chloride, 2-bromopropionyl chloride または 2-bromobutyryl bromide を 40~60° に加温し, 攪拌下に III 1 mole を加える. 50~60° で 1 hr. 加温攪拌後過剰の酸塩化物を氷水中に投入分解する. 析出する IV~VI を母液, 水洗, 乾燥後適当な溶媒から再結晶する (Table I 参照).

1-(2-Dialkylaminoacyl)-3-(2-indanyl)urea 類 (VII~XXI) IV~VI 1 mole のベンゼン溶液に 2.5 mole の対応するアミン類を含むベンゼン溶液を加え封管中 (100°) で 5 hr. 加熱する. 析出するアミンの HCl 塩または HBr 塩を母液し, 母液を濃縮, 析出する結晶を適当な溶媒から再結晶する (Table I 参照).

終わりに元素分析を施行された京都大学薬学部元素分析センターの諸氏に御礼申し上げます.

生産開発科学研究所, 岐阜薬科大学

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (10) 960 ~ 963 (1966)

UDC 547.298.1.04 : 543.544.25.062

小川俊太郎, 守田 実, 藤沢和子, 堂目玖美暉: α -リポアミドの化学的性質に
関する研究 (第2報^{*1}) ガスクロマトグラフィーによる
定量および製剤分析への応用

Shuntaro Ogawa, Minoru Morita, Kazuko Fujisawa, and Kumii Dome :
Studies on the Chemical Properties of α -Lipoamide (1,2-Dithiolane-
3-valeramide). II. Gas Chromatographic Determination and
Its Application to the Pharmaceutical Preparations.

(The Research Laboratories, Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.*2)

By utilizing the almost quantitative formation of 2-thietanevaleramide from α -lipoamide and potassium cyanide, examinations were made on the determination of α -lipoamide in pharmaceutical preparations by gas chromatography and a new method of determination, with high specificity, was established. A good result was obtained by determination of α -lipoamide in commercial preparations by the use of the present method.

(Received November 9, 1965)

α -リポアミド (LiANH₂) ならびに α -リポ酸 (LiA) の化学的定量法としては還元後 *p*-chloromercuribenzoate を反応させ紫外部の吸収を測定する方法, ジチゾンとの反応,¹⁾ フェリシアン化カリウムの還元²⁾ などによる比色法, あるいはポーラログラフィー³⁾ があり, 最近井口等はガスクロマト (GC) による分離⁴⁾ および定量⁵⁾ を報告している. 一方著者等はさきに LiANH₂ にシアン化カリウムを反応させると Chart 1 に示す反応式によつてほと

*1 第1報: S. Ogawa, M. Morita, K. Fujisawa, K. Dome: J. Vitaminology., **11**, 185 (1965).

*2 Tatsumi Nishiajiro-cho, Ikuno-ku, Osaka.

1) 西田: ビタミン, **17**, 128, 133 (1959); *Ibid.*, **21**, 356 (1960).

2) 中田: ビタミン, **26**, 213 (1962).

3) 朝日: 本誌, **80**, 684 (1960).

4) 井口, 山本, 青山: 本誌, **84**, 760 (1964).

5) 井口, 山本, 青山: ビタミン, **32**, 94 (1965).