

4 ml, 濃塩酸 0.1 ml を浴温 105° で 2 hr 加熱後 (CH₂O)_n 0.26 g, プロパノール 4 ml, 濃塩酸 0.1 ml を加え, さらに同温度で 2 hr 加熱後 (CH₂O)_n 0.26 g, 濃塩酸 0.1 ml を加え同温度で 44 hr 加熱する. 冷後, 前記と同様に処理すると, II 1.8 g (60%) を回収し, III 0.7 g (22.4%) を得る他に, mp 138—140° で黄色針状晶 (ベンゼン:ヘキサン) の 4-piperidinomethyl-2-methyl-1(2H)-thioisoquinolone (VII) 240 mg (5.1%) を得. *Anal.* Calcd. C₁₆H₂₀N₂S: N, 10.28. Found: N, 9.95. NMR (in CDCl₃) ppm: 1.50 (6H, multiplet, CH₂×3), 2.40 (4H, multiplet, -N(CH₂)₂), 3.51 (2H, singlet, Ar-CH₂), 4.04 (3H, singlet, NMe), 7.41 (1H, singlet, C₃-H), 7.45—8.10 (3H, multiplet, C₅, C₆, C₇-H), 9.15 (1H, multiplet, C₈-H).

謝辞 終りに臨み, 元素分析を施行された東亜栄養 K.K. 中央分析室の諸氏, 元素分析および NMR スペクトル測定を行なって下さった東北大学薬学部 of 諸氏に深謝致します.

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
94 (1) 126—137 (1974)

UDC 547.435.057.09 : 615.21.015.11

アミノアルコール誘導体の研究 (第 2 報¹⁾) 1-ジアルキルアミノ-3-置換-2- プロパノール誘導体の合成および薬理作用²⁾

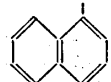
五十嵐治義
東北薬科大学³⁾

Studies on the Derivatives of Aminoalcohols. II.¹⁾ On the Synthesis and Pharmacology of 1-Dialkylamino-3-substituted-2- propanol Derivatives²⁾

HARUYOSHI IGARASHI
Tohoku College of Pharmacy³⁾

(Received February 21, 1973)

In order to investigate the relation between chemical structure and pharmacological activities, 1-dialkylamino-2-propanol derivatives and their related compounds were synthesized. These compounds were examined in rabbit and mouse for local anesthetic activity, *anti*-spasmodic activity, analgesic activity on pain produced by a hot plate and inhibitory action on writhing syndrome produced by acetic acid. Several substances had stronger analgesic action than pyrabital and almost all the compounds were proved to have *anti*-spasmodic activity at the concentration from 10⁻⁵ to 10⁻⁶ g/ml. 1-Diisobutylamino-3-piperidino-2-propanol dihydrochloride (III_f), 1-dibutylamino-3-butoxy-2-propanol hydrochloride (IV_f), 1-dibutylamino-3-hexylthio-2-propanol hydrochloride (V_k), and 1-dibutylamino-2-(β-cyanoethoxy)-3-diethylaminopropane dihydrochloride (VII_d) showed a stronger local anesthetic activity than cocaine or lidocaine.

1-アミノ-2-プロパノール誘導体と見なされる医薬品では cornecaine (CH₃)₂NCH₂CH(OH)CH₂OOC--OCH₂CH(OH)CH₂CH₂NHC₃H₇-iso⁵⁾ NHC₃H₇-ⁿ⁴⁾ は local anesthetics として, propranolol  は cardiovascular agents として実用化されて

1) 第 1 報: 栗原藤三郎, 五十嵐治義, 薬誌, 93, 554 (1973).

2) 日本薬学会東北支部総会, 第 12 回にて発表, 仙台, 1972 年 10 月.

3) Location: Komatushima, Sendai.

4) a) Ther u. Mügge, Graefes Arch. f. ophthalmol., 154, 224 (1953); b) 中村重雄, 眼科臨床医報, 50, 4 (1956).

5) T.W. Black, W.A.M. Duncan, R.G. Shanks, Brit. J. Pharmacol., 25, 576 (1965) [C.A., 64, 7231 (1966)].

おり、これらの類似化合物について多くの研究例が報告されている。⁹⁾ 著者はこれらの構造と類似した文献未記載の化合物として、一般式 $R_2NCH_2CH(OH)CH_2CH_2R'$ で示される置換基を有するアミノ-2-プロパノールの構造と薬理活性との相関に興味を抱き、Chart 1 に示したように R および R' を各種の基に変えた化合物を合成してそれらの生理作用を検定した。ここで R' は OR', SR', NR', R'COO-, N(R'')CH₂CH₂COR'' (マンニッヒ塩基) である。さらにこれらの置換アミノアルコールの誘導体として、ウレタン、ベンゾエート、シアノエチル化合物などを合成した。これらの誘導体は新化合物 101 種であって、いずれも結晶性の塩酸塩の生成によって精製することができた。これらについて局所麻酔性、鎮痙性、鎮痛性などの薬理作用を screening して、化学構造と薬理作用に関する若干の知見を得ることができた。

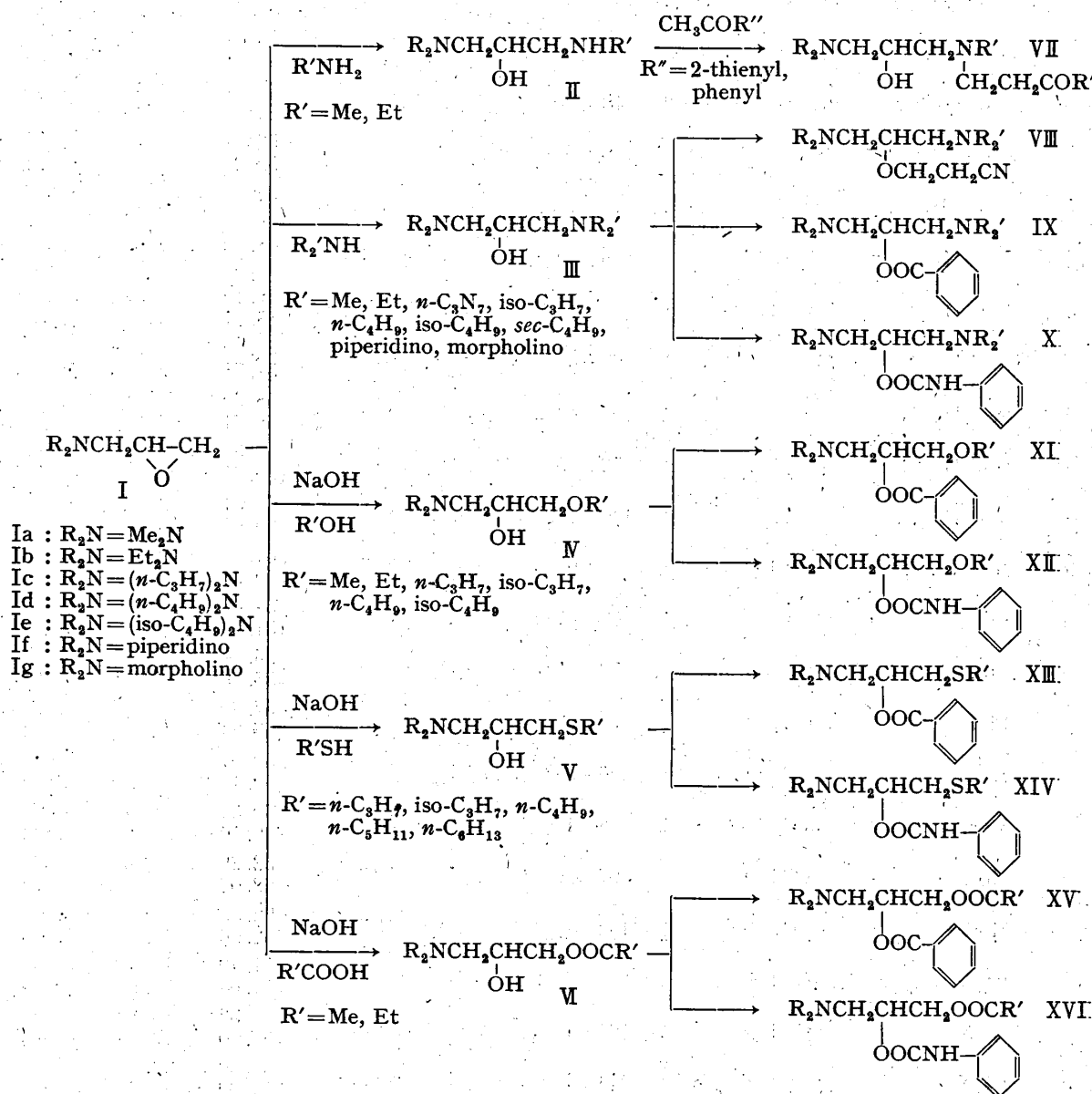


Chart 1

- 6) a) Y.T. Huang, M.C. Lu, I. Chang, *Brit. J. Pharmacol.*, **1**, 273 (1946) [*C.A.*, **41**, 2011 (1947)]; b) N.S. Drozdov, O.M. Cherntzov, *J. Gen. Chem. USSR.*, **4**, 969 (1934) [*C.A.*, **29**, 2148 (1935)]; c) W. Reeve, A. Sandle, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1257 (1950); d) Carter Products, *Brit.* 889, 075, Feb. 7, 1962 [*C.A.*, **52**, 214 (1962)]; e) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 佐川啓子, 松尾勝一, 松本朋徳, 鈴木正義, 佐藤昭郎, 原田勝雄, 薬誌, **89**, 194 (1969); f) E. Marmo, A.P. Caputi, R.K. Saini, *Arzneimittel Forsh.*, **22**, 1109 (1972).

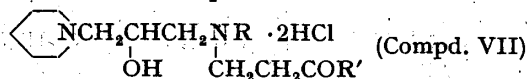
TABLE I. Chemical Properties of Substituted Propanol
 $R_2NCH_2CHCH_2R' \cdot (HCl)_n$ (Compd. III, IV, V, VI)
 $\begin{array}{c} | \\ OH \end{array}$

Compd. No.	$R_2N^{(a)}$	$R'^{(a)}$	n	bp (°C/ mmHg) (base)	Formula	Analysis (%) Found (Calcd.)		
						C	H	N
IIIa	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Me ₂ N	2	128—130/18	C ₁₃ H ₃₂ ON ₂ Cl ₂	51.39 (51.65)	10.81 10.67	9.31 9.27
b	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Et ₂ N	2	133—135/21	C ₁₅ H ₃₆ ON ₂ Cl ₂	54.35 (54.53)	10.79 10.98	8.50 8.48
c	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	2	138—140/7	C ₁₇ H ₄₀ ON ₂ Cl ₂	56.81 (56.97)	11.19 11.25	7.89 7.82
d	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	2	118—119/2	C ₁₉ H ₄₄ ON ₂ Cl ₂	59.21 (59.05)	11.54 11.48	7.34 7.25
e	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Mor.	2	108—109/2	C ₁₅ H ₃₄ O ₂ N ₂ Cl ₂	52.34 (52.23)	9.71 9.94	8.31 8.12
f	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Pip.	2	120—125/3	C ₁₆ H ₃₆ ON ₂ Cl ₂	56.14 (56.03)	10.62 10.58	8.21 8.17
IVa	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	n-C ₄ H ₉ O-	1	78—80/1	C ₁₃ H ₃₀ O ₂ NCl	58.49 (58.31)	11.34 11.29	5.40 5.23
b	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	iso-C ₄ H ₉ O-	1	83—86/3	C ₁₃ H ₃₀ O ₂ NCl	58.19 (58.31)	11.18 11.29	5.40 5.23
c	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	MeO-	1	63—65/4	C ₁₂ H ₂₈ O ₂ NCl	56.89 (56.78)	11.28 11.12	5.69 5.52
d	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	EtO-	1	60—63/2	C ₁₃ H ₃₀ O ₂ NCl	58.50 (58.31)	11.48 11.29	5.48 5.23
e	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₃ H ₇ O	1	72—75/2	C ₁₄ H ₃₂ O ₂ NCl	59.80 (59.67)	11.61 11.45	4.69 4.97
f	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₄ H ₉ O	1	130—132/16	C ₁₅ H ₃₄ O ₂ NCl	60.81 (60.90)	11.69 11.59	4.59 4.74
g	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	iso-C ₄ H ₉ O	1	93—95/3	C ₁₅ H ₃₄ O ₂ NCl	61.02 (60.90)	11.72 11.59	4.89 4.74
h	Pip.	MeO	1	63—65/4	C ₉ H ₂₀ O ₂ NCl	51.69 (51.54)	9.49 9.61	6.75 6.68
i	Pip.	n-C ₃ H ₇ O	1	72—75/2	C ₁₁ H ₂₄ O ₂ NCl	55.72 (55.56)	10.31 10.17	5.93 5.89
j	Pip.	n-C ₄ H ₉ O	1	78—80/1	C ₁₂ H ₂₆ O ₂ NCl	57.35 (57.24)	10.61 10.41	5.72 5.56
k	Mor.	n-C ₃ H ₇ O	1	96—98/3	C ₁₀ H ₂₂ O ₃ NCl	50.01 (50.10)	9.39 9.25	5.97 5.84
l	Mor.	iso-C ₃ H ₇ O	1	98—100/3	C ₁₀ H ₂₂ O ₃ NCl	50.31 (50.10)	9.11 9.25	5.95 5.84
m	Mor.	n-C ₄ H ₉ O	1	97—100/1	C ₁₁ H ₂₄ O ₃ NCl	52.29 (52.06)	9.59 9.53	5.41 5.52
n	Mor.	iso-C ₄ H ₉ O	1	102—105/3	C ₁₁ H ₂₄ O ₃ NCl	52.38 (52.06)	9.71 9.53	5.68 5.52
Va	Et ₂ N	n-C ₄ H ₉ S	1	63—65/2	C ₁₁ H ₂₆ ONSCl	51.49 (51.64)	10.35 10.24	5.60 5.48
b	Et ₂ N	n-C ₈ H ₁₁ S	1	104—106/3	C ₁₂ H ₂₈ ONSCl	53.52 (53.40)	10.49 10.46	5.28 5.19
c	Et ₂ N	n-C ₆ H ₁₃ S	1	114—115/2	C ₁₃ H ₃₀ ONSCl	54.80 (54.99)	10.46 10.65	4.75 4.93
d	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	n-C ₃ H ₇ S	1	76—78/3	C ₁₂ H ₂₈ ONSCl	53.62 (53.40)	10.57 10.46	5.02 5.19
e	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	iso-C ₃ H ₇ S	1	87—89/5	C ₁₂ H ₂₈ ONSCl	53.55 (53.40)	10.32 10.46	5.28 5.19
f	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	n-C ₄ H ₉ S	1	80—82/3	C ₁₃ H ₃₀ ONSCl	54.72 (54.99)	10.49 10.65	4.81 4.93
g	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₃ H ₇ S	1	83—85/3	C ₁₄ H ₃₂ ONSCl	56.68 (56.44)	10.79 10.83	4.59 4.70

h	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	iso-C ₃ H ₇ S	1	57—60/1	C ₁₄ H ₃₂ ONSCl	56.65 (56.44)	10.92 10.83	4.83 4.70)
i	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉ S	1	83—84/2	C ₁₅ H ₃₄ ONSCl	57.59 (57.75)	10.81 10.99	4.60 4.49)
j	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁ S	1	115—118/2	C ₁₆ H ₃₆ ONSCl	58.80 (58.95)	11.25 11.13	4.41 4.30)
k	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ S	1	117—120/2	C ₁₇ H ₃₈ ONSCl	60.20 (60.05)	11.12 11.27	4.35 4.12)
l	Pip.	<i>n</i> -C ₃ H ₇ S	1	89—90/3	C ₁₁ H ₂₄ ONSCl	52.23 (52.04)	9.69 9.53	5.43 5.52)
m	Pip.	<i>n</i> -C ₄ H ₉ S	1	95—98/3	C ₁₂ H ₂₆ ONSCl	53.99 (53.80)	9.62 9.78	5.31 5.23)
n	Mor.	<i>n</i> -C ₃ H ₇ S	1	113—115/4	C ₁₀ H ₂₂ O ₂ NSCl	46.72 (46.95)	8.79 8.67	5.36 5.48)
o	Mor.	iso-C ₃ H ₇ S	1	114—115/5	C ₁₀ H ₂₂ O ₂ NSCl	46.79 (46.95)	8.79 8.67	5.59 5.48)
p	Mor.	<i>n</i> -C ₄ H ₉ S	1	110—112/2	C ₁₁ H ₂₄ O ₂ NSCl	48.79 (48.96)	8.81 8.97	5.30 5.19)
VIa	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	EtCOO-	1	90—92/4	C ₁₂ H ₂₆ O ₃ NCl	53.71 (53.82)	9.62 9.79	5.39 5.23)
b	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	MeCOO-	1	63—65/2	C ₁₃ H ₂₈ O ₃ NCl	55.71 (55.80)	10.00 10.09	5.12 5.01)
c	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	EtCOO-	1	97—100/3	C ₁₄ H ₃₀ O ₃ NCl	57.29 (57.22)	10.38 10.29	4.89 4.77)
d	Pip.	MeCOO-	1	88—90/3	C ₁₀ H ₂₀ O ₃ NCl	50.39 (50.54)	8.60 8.48	5.81 5.89)
e	Pip.	EtCOO-	1	107—110/4	C ₁₁ H ₂₂ O ₃ NCl	52.69 (52.50)	8.78 8.81	5.66 5.57)
f	Mor.	MeCOO-	1	97—98/2	C ₉ H ₁₈ O ₄ NCl	45.32 (45.11)	7.68 7.57	5.79 5.85)
g	Mor.	EtCOO-	1	103—105/2	C ₁₀ H ₂₀ O ₄ NCl	47.51 (47.35)	7.82 7.95	5.64 5.52)

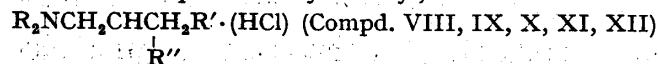
a) Pip.=piperidino, Mor.=morpholino

TABLE II. Chemical Properties of Mannich Base Derivatives



Compd. No.	R	R'	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Found			Calcd.		
					C	H	N	C	H	N
VIa	Me	2-thienyl	135—137	C ₁₆ H ₂₈ O ₂ N ₂ SCl ₂	50.59	7.28	7.46	50.40	7.40	7.35
b	Et	2-thienyl	163—165	C ₁₇ H ₃₀ O ₂ N ₂ SCl ₂	51.48	7.69	7.12	51.65	7.65	7.09
c	Me	phenyl	171—172	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ N ₂ Cl ₂	57.66	8.13	7.52	57.44	8.03	7.44

TABLE III. Chemical Properties of Cyanoethyl, Benzoate and Urethane derivatives

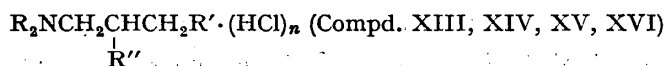


Compd. No.	R ₂ N ^{a)}	R' ^{a)}	R'' ^{b)}	n	mp (°C) ^{c)}	Formula	Analysis (%)		
							Found		
							C	H	N
VIa	Et ₂ N	Me ₂ N	OCH ₂ CH ₂ CN	2	96—98/3 ^{d)}	C ₁₂ H ₂₇ ON ₃ Cl ₂	48.21 (48.00)	9.17 9.06	14.05 14.00)
b	Et ₂ N	Et ₂ N	OCH ₂ CH ₂ CN	2	107—110/3 ^{d)}	C ₁₄ H ₃₁ ON ₃ Cl ₂	51.11 (51.21)	9.61 9.52	12.90 12.80)

c	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	Me ₂ N	OCH ₂ CH ₂ CN	2	98—100/1 ^{c)}	C ₁₆ H ₃₅ ON ₃ Cl ₂	53.80 (53.92)	9.81 9.90	11.65 11.79)
d	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	Et ₂ N	OCH ₂ CH ₂ CN	2	104—105/1 ^{c)}	C ₁₆ H ₃₃ ON ₃ Cl ₂	56.36 (56.25)	10.30 10.23	10.82 10.93)
IXa	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Me ₂ N	OOCph	2	135—136	C ₂₀ H ₃₆ O ₂ N ₂ Cl ₂	58.87 (58.96)	8.80 8.91	6.79 6.88)
b	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Et ₂ N	OOCph	2	121—122	C ₂₂ H ₄₀ O ₂ N ₂ Cl ₂	60.51 (60.67)	9.37 9.26	6.50 6.43)
c	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	OOCph	2	117—119	C ₂₄ H ₄₄ O ₂ N ₂ Cl ₂	62.30 (62.19)	9.64 9.57	6.15 6.04)
d	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	OOCph	2	120—122	C ₂₆ H ₄₈ O ₂ N ₂ Cl ₂	63.64 (63.52)	9.93 9.84	5.79 5.70)
e	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Mor.	OOCph	2	131—134	C ₂₂ H ₃₈ O ₃ N ₂ Cl ₂	58.89 (58.79)	8.60 8.52	6.34 6.23)
f	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Pip.	OOCph	2	115—117	C ₂₃ H ₄₀ O ₂ N ₂ Cl ₂	61.85 (61.73)	9.10 9.01	6.34 6.26)
Xa	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Me ₂ N	OOCNHph	2	175—178	C ₂₀ H ₃₇ O ₂ N ₃ Cl ₂	56.97 (56.86)	8.89 8.83	9.84 9.95)
b	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Et ₂ N	OOCNHph	2	187—190	C ₂₂ H ₄₁ O ₂ N ₃ Cl ₂	58.78 (58.65)	9.27 9.17	9.42 9.33)
c	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	OOCNHph	2	169—172	C ₂₄ H ₄₅ O ₂ N ₃ Cl ₂	60.34 (60.23)	9.57 9.48	8.88 8.78)
d	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	OOCNHph	2	200—202	C ₂₆ H ₄₉ O ₂ N ₃ Cl ₂	61.75 (61.64)	9.62 9.75	8.39 8.30)
e	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Mor.	OOCNHph	2	185—187	C ₂₂ H ₃₉ O ₃ N ₃ Cl ₂	56.75 (56.89)	8.55 8.46	9.14 9.05)
f	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	Pip.	OOCNHph	2	198—200	C ₂₃ H ₄₁ O ₂ N ₃ Cl ₂	59.85 (59.73)	8.79 8.94	9.18 9.09)
XIa	(<i>n</i> -C ₃ H ₇) ₂ N	iso-C ₄ H ₉ O	OOCph	1	115—118	C ₂₀ H ₃₄ O ₃ NCl	64.70 (64.58)	9.35 9.21	3.70 3.77)
b	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	OOCph	1	127—129	C ₂₁ H ₃₆ O ₃ NCl	65.50 (65.35)	9.49 9.40	3.74 3.63)
c	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	OOCph	1	136—139	C ₂₂ H ₃₈ O ₃ NCl	66.20 (66.06)	9.62 9.58	3.59 3.50)
d	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	iso-C ₄ H ₉ O	OOCph	1	135—137	C ₂₂ H ₃₈ O ₃ NCl	66.24 (66.06)	9.43 9.58	3.61 3.50)
e	Pip.	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	OOCph	1	150—152	C ₁₈ H ₂₈ O ₃ NCl	63.54 (63.28)	8.38 8.26	4.21 4.10)
f	Pip.	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	OOCph	1	169—170	C ₁₉ H ₃₀ O ₃ NCl	64.30 (64.12)	8.62 8.50	3.83 3.94)
g	Mor.	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	OOCph	1	102—103	C ₁₇ H ₂₆ O ₄ NCl	59.50 (59.38)	7.70 7.62	4.16 4.07)
h	Mor.	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	OOCph	1	105—107	C ₁₈ H ₂₈ O ₄ NCl	60.58 (60.41)	7.73 7.89	3.80 3.91)
i	Mor.	iso-C ₃ H ₇ O	OOCph	1	133—135	C ₁₇ H ₂₆ O ₄ NCl	59.58 (59.38)	7.73 7.62	4.17 4.07)
j	Mor.	iso-C ₄ H ₉ O	OOCph	1	98—100	C ₁₈ H ₂₈ O ₄ NCl	60.62 (60.41)	7.76 7.89	3.80 3.91)
XIIa	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	EtO-	OOCNHph	1	209—210 ^{d)}	C ₂₀ H ₃₅ O ₃ N ₂ Cl	62.29 (62.08)	9.25 9.12	7.37 7.24)
b	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	OOCNHph	1	212—214 ^{d)}	C ₂₁ H ₃₇ O ₃ N ₂ Cl	62.71 (62.90)	9.23 9.30	6.86 6.99)
c	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	OOCNHph	1	217—218 ^{d)}	C ₂₂ H ₃₉ O ₃ N ₂ Cl	63.88 (63.67)	9.12 9.23	6.60 6.75)
d	Pip.	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	OOCNHph	1	208—211 ^{d)}	C ₁₈ H ₂₉ O ₃ N ₂ Cl	57.65 (57.43)	7.89 7.77	7.60 7.44)
e	Pip.	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	OOCNHph	1	202—204 ^{d)}	C ₁₉ H ₃₁ O ₃ N ₂ Cl	58.73 (58.44)	8.15 8.00	7.29 7.17)
f	Mor.	<i>n</i> -C ₃ H ₇ O	OOCNHph	1	215—217 ^{d)}	C ₁₇ H ₂₇ O ₄ N ₂ Cl	57.41 (57.20)	7.80 7.63	7.69 7.85)
g	Mor.	<i>n</i> -C ₄ H ₉ O	OOCNHph	1	180—182 ^{d)}	C ₁₈ H ₂₉ O ₄ N ₂ Cl	58.50 (58.28)	7.99 7.88	7.64 7.55)

a) Pip.=piperidino, Mor.=Morpholino. b) ph=phenyl c) bp/1 mmHg, d) base

TABLE IV. Chemical Properties of Benzoates and Urethanes derived from the Compounds listed in Table I



Compd. No.	$R_2N^a)$	R'	$R''^b)$	n	mp ($^{\circ}C$) ^{c)}	Formula	Analysis (%)		
							Found (Calcd.)	C	H N
XIIIa	$(n-C_4H_9)_2N$	$n-C_3H_7S$	OOCph	1	110—113	$C_{21}H_{36}O_2NSCl$	62.90 (62.73)	9.12 9.03	3.59 3.48
b	$(n-C_4H_9)_2N$	$n-C_4H_9S$	OOCph	1	88—89	$C_{22}H_{38}O_2NSCl$	63.72 (63.51)	9.30 9.21	3.48 3.37
c	$(n-C_4H_9)_2N$	$n-C_5H_{11}S$	OOCph	1	123—125	$C_{23}H_{40}O_2NSCl$	64.50 (64.23)	9.47 9.38	3.38 3.26
d	$(n-C_4H_9)_2N$	$n-C_6H_{13}S$	OOCph	1	135—138	$C_{24}H_{42}O_2NSCl$	64.81 (64.90)	9.64 9.53	3.03 3.15
e	Pip.	$n-C_3H_7S$	OOCph	1	195—197	$C_{18}H_{28}O_2NSCl$	60.21 (60.40)	7.99 7.89	3.79 3.91
f	Pip.	$n-C_4H_9S$	OOCph	1	218—219	$C_{19}H_{30}O_2NSCl$	61.64 (61.35)	8.24 8.13	3.89 3.77
XIVa	Et_2N	$n-C_5H_{11}S$	OOCNHph	1	206—208 ^{c)}	$C_{19}H_{33}O_2N_2SCl$	58.89 (58.66)	8.67 8.55	7.31 7.20
b	Et_2N	$n-C_6H_{13}S$	OOCNHph	1	205—207 ^{c)}	$C_{20}H_{35}O_2N_2SCl$	59.32 (59.60)	8.62 8.75	6.83 6.95
c	$(n-C_4H_9)_2N$	$n-C_4H_9S$	OOCNHph	1	261—262 ^{c)}	$C_{22}H_{39}O_2N_2SCl$	61.52 (61.29)	9.29 9.12	6.70 6.50
d	$(n-C_4H_9)_2N$	$n-C_5H_{11}S$	OOCNHph	1	259—260 ^{c)}	$C_{23}H_{41}O_2N_2SCl$	62.35 (62.06)	9.15 9.29	6.50 6.29
e	$(n-C_4H_9)_2N$	$n-C_6H_{13}S$	OOCNHph	1	210—213 ^{c)}	$C_{24}H_{43}O_2N_2SCl$	62.50 (62.78)	9.32 9.44	6.21 6.10
f	Mor.	$n-C_4H_9S$	OOCNHph	1	225—227 ^{c)}	$C_{18}H_{29}O_3N_2SCl$	55.86 (55.64)	7.63 7.52	7.10 7.21
g	Mor.	$n-C_5H_{11}S$	OOCNHph	1	217—218 ^{c)}	$C_{19}H_{31}O_3N_2SCl$	56.89 (56.68)	7.87 7.76	6.79 6.96
h	Mor.	$n-C_6H_{13}S$	OOCNHph	1	219—220 ^{c)}	$C_{20}H_{33}O_3N_2SCl$	57.40 (57.66)	7.79 7.98	6.59 6.72
XVa	$(n-C_4H_9)_2N$	MeCOO—	OOCph	1	120—123	$C_{20}H_{32}O_4NCl$	62.50 (62.24)	8.48 8.36	3.74 3.63
b	$(n-C_4H_9)_2N$	EtCOO—	OOCph	1	oil	$C_{21}H_{34}O_4NCl$	63.35 (63.06)	8.68 8.57	3.60 3.50
c	Pip.	MeCOO—	OOCph	1	107—110	$C_{17}H_{24}O_4NCl$	59.50 (59.73)	7.19 7.08	4.01 4.10
d	Pip.	EtCOO—	OOCph	1	115—118	$C_{18}H_{26}O_4NCl$	60.51 (60.75)	7.30 7.36	3.81 3.94
XVIa	$(n-C_4H_9)_2N$	MeCOO	OOCNHph	1	211—214 ^{c)}	$C_{20}H_{33}O_4N_2Cl$	59.70 (59.91)	8.41 8.30	6.70 6.99
b	$(n-C_4H_9)_2N$	EtCOO—	OOCNHph	1	209—210 ^{c)}	$C_{21}H_{35}O_4N_2Cl$	60.99 (60.78)	8.61 8.50	6.69 6.75
c	Pip.	MeCOO	OOCNHph	1	218—219 ^{c)}	$C_{21}H_{25}O_4N_2Cl$	57.42 (57.21)	7.17 7.06	7.94 7.85
d	Pip.	EtCOO—	OOCNHph	1	219—220 ^{c)}	$C_{18}H_{27}O_4N_2Cl$	58.57 (58.29)	7.48 7.34	7.39 7.55

a) Pip. = pfp = piperidino, Mor. = morpholino b) ph = phenyl c) base

1) 一般合成法

合成法は Chart 1 に示したように, Gilman⁷⁾ の合成法によって得られた 3-ジアルキルアミノ-1,2-エポキシブ7) H. Gilman, C.S. Sherman, C.C. Price, R.C. Elderfield, J.T. Maynard, R.H. Reitsema, L. Tolman, S.P. Massie, Jr., F.J. Marshall, L. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1291 (1946).

ロパン (I)⁸⁾ に対し過剰の第 1 級, 第 2 級アミン⁹⁾ を作用させ, 1,3-ジアミノ-2-プロパノール (II, III) を得た。また I に塩基性触媒の存在下で低級アルコール,¹⁰⁾ チオアルコール,¹¹⁾ 脂肪酸¹²⁾ を反応させ, おのおの対応する 1-ジアルキルアミノ-3-置換-2-プロパノール (IV, V, VI) を得た。反応性は脂肪酸, チオアルコール, アルコール, アミンの順に減少したが, 一般に開裂反応生成物の収率は polymerization を伴うため比較的低かった。水酸基誘導体の合成は常法により, フェニルウレタン (XII, XIV, XVI) はフェニルイソシアナート, ベンゾエート (IX, XI, XIII, XV) はベンゾイルクロライド, シアノエチル誘導体 (VIII)¹³⁾ はアクリルニトリル, 第 2 級アミン誘導体のマンニヒベース (VII)¹⁴⁾ はアセトフェノンまたは 2-アセチルチオフェンと縮合することによって合成した。以上合成した化合物の物理恒数は Table I, II, III, IV に示した。

2) 構造の確認

Rothstein⁹⁾ らはエポキシ環のアミン開裂で 2 級アルコールを得た事を報告している。著者はアルコール, チオアルコール, 脂肪酸開裂生成物のアルコールの級の確認を目的として, 減圧分別蒸留で得た化合物をガスクロマトグラフィー¹⁵⁾ で単品である事を確認後, Oppenauer 酸化¹⁶⁾ を施した成績体の赤外吸収 (IR) スペクトルで 1690 cm^{-1} (C=O) の吸収を認めた事からアミノケトン体であり, これらの開裂生成物では 2 級アルコールのみである事を確認した。

実 験 の 部¹⁷⁾

合成実験

3-Di-*n*-butylamino-1,2-epoxypropane (Id)⁷⁾ Epichlorohydrin 26 g, di-*n*-butylamine 30 g, 水 1 ml の混合液を 28—30° で 6 hr 攪拌後, 水 28 ml, NaOH 15 g の混合液を 20—25° で加え, 40 min 攪拌後, 30 ml の水を加え ether 抽出, ether 層を無水 K_2CO_3 で冷時乾燥, ether 留去後, 減圧蒸留 30.7 g (71.4%) 得。bp 68—70° (2 mmHg). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3050 (epoxide).

3-Diisobutylamino-1,2-epoxypropane (Ie) Epichlorohydrin 26 g, diisobutylamine 30 g, 水 1 ml の混合液を Id と同様に処理 28.5 g (66.3%) 得。bp 63—65° (2 mmHg).

1-Dimethylamino-3-diisobutyl-2-propanol (IIIa の Base) Ie 8 g と 40% dimethylamine MeOH 溶液 7.1 g を封管中に 60—65°, 4 hr 加温後, MeOH および過剰の dimethylamine を留去後, ether に溶解, 無水 K_2CO_3 で乾燥後, ether 留去, 減圧蒸留 4.2 g (42.2%) 得。bp 128—130° (18 mmHg). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3400—3500 (broad) (OH) (Table I).

1-Dipropylamino-3-diisobutylamino-2-propanol (IIIc の Base) Ie 8 g と dipropylamine 5 g, EtOH 30 ml を 50—65°, 4 hr 加温後, IIIa の合成と同様に処理 5.8 g (47.9%) 得。bp 138—140° (7 mmHg) (Table I).

1-(1-Piperidino)-3-methoxy-2-propanol (IVb の Base) If 15.5 g に MeOH 18.9 g と粉末 NaOH 0.1 g を併せ, 80°, 4 hr 加温後 MeOH 留去, 残渣を減圧蒸留 10.2 g (70.2%) 得。bp 63—65° (4 mmHg). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3400—3500 (broad) (OH) (Table I).

IVb の 2 級アルコールの確認 (Oppenauer 酸化¹⁶⁾), 1-(1-Piperidino)-3-methoxy-2-propanone IVb の base 1.7 g を無水 toluene 50 ml に溶解, cyclohexanone 12.5 ml, (*t*-BuO)₃Al 1.08 g を加え, 150°, 10 hr 還流した後, 減圧蒸留 0.8 g (48.3%) 得。bp 45—47° (10 mmHg), IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 1690 (C=O).

1-(1-Piperidino)-3-propylthio-2-propanol (Ve の Base) If 15.5 g, propanethiol 23.3 g, NaOH 0.1 g を IIIa の合成と同様に処理 9.7 g (40.1%) 得。bp 89—90° (3 mmHg). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{liq}}$ cm^{-1} : 3400—3500 (broad) (OH) (Table I).

8) D.L. Heywood, B. Phillips, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 1257 (1958).

9) R. Rothstein, P. Gly, P. Boislambert, K. Binovic, O. Stoven, J. Delor, *Compt. Rend.*, **239**, 284 (1954) [*C.A.*, **49**, 7509 (1955)].

10) H.C. Chitwood, B.T. Freure, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 680 (1946).

11) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 伊藤秀雄, 薬誌, **88**, 21 (1968).

12) H.F. Conret, H.S. Olcott, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 1420 (1944).

13) F.C. Whitmore, H.S. Mosher, R.R. Adams, R.B. Taylor, E.C. Chapin, C. Weisel, W. Yanks, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 725 (1944) [*C.A.*, **38**, 606 (1944)].

14) G.A. Levvy, H.B. Nisbet, *J. Chem. Soc.*, **1938**, 1053.

15) 日本電子製. JGC-650 型を用いた. Condition: 10% SE-30 on chromosorb WA (W) column (60—80 mesh), 2.0 m×3.0 mm: 195° and flow rate (ca. 60 ml of He per min).

16) 栗原藤三郎, 武田秀雄, 伊藤秀雄, 薬誌, **89**, 1528 (1969).

17) All melting points were not corrected.

2-Hydroxy-3-(1-piperidino) Propionate (VIc の Base) If 14 g, プロピオン酸ナトリウム溶液 [C_2H_5COOH : NaOH (36.7 g: 0.1 g)], 7.4 g を 60° , 4 hr 加温後, Na_2CO_3 でアルカリ性とし, ether 抽出. Ether 層を無水 K_2CO_3 で乾燥後, ether 留去, 減圧蒸留 8.2 g (38.1%) 得. bp $105-110^\circ$ (4 mmHg). IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1710 ($COOC_2H_5$) (Table I).

3-(1-Piperidino)-1-[N-methyl-N-2-benzoyl-ethylamino]-2-propanol Dihydrochloride (VIId) 3-Piperidino-1-methylamino-2-propanol の塩酸塩 8.9 g を無水 EtOH 30 ml に溶解し, acetophenone 6.0 g, paraformaldehyde 1.5 g, 濃塩酸 0.5 ml を加え, 15 min 還流, さらに 0.75 g の paraformaldehyde を加え, 1 hr 加熱後, EtOH および未反応の原料を留去, 残渣を ether に溶解し, 水洗後無水 K_2CO_3 で乾燥, ether 留去後, アルミナカラムクロマトグラフィーで benzene 次いで EtOH 溶出, EtOH 溶出部を濃縮後残渣を ether に溶解し, 乾燥塩化水素ガスを通じ, 粗結晶を得. Acetone より再結晶 6.6 g (45.2%) 得. mp $171-172^\circ$. IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1690 ($C=O$) (Table II).

1-Dimethylamino-2-(2-cyanoethoxy)-3-diethylaminopropane (VIIIa の Base) 1-Dimethylamino-3-diethylamino-2-propanol 32.7 g と CH_3ONa 0.23 g の混液に攪拌下, 25° で acrylonitrile 10 g を 30 min 間で滴加後, 3 hr 攪拌, 一夜放置後, 減圧蒸留 22.7 g (53.2%) 得. bp $96-98^\circ$ (3 mmHg). IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1110 ($-O-$), 2250 ($-CN$) (Table III).

1-Dipropylamino-3-diisobutylamino-2-propyl Benzoate Dihydrochloride (IXc) IIIc の base 2.0 g と *p*-xylene 10 ml の溶液に benzoylchloride 1.5 g, pyridine 0.5 g を加え 120° , 8 hr 加熱, 冷後, 希 NaOH 水溶液でアルカリ性とし, ether 抽出, ether 層を水洗後, 無水 K_2CO_3 で乾燥, ether, *p*-xylene を留去, アルミナカラムクロマトグラフィーで benzene 流出部を濃縮, 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 から再結晶 1.4 g (50.8%) 得. mp $117-119^\circ$, IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1730 ($COOph$) (Table III).

N-Phenyl 1-Dipropylamino-3-diisobutylamino-2-propylcarbamate (Xc の Base) IIIc の base 2.0 g と phenylisocyanate 1.2 g を 70° , 1 hr 加温, 冷後, 粗結晶をろ過, benzene で洗浄し過剰の phenylisocyanate を除去, acetone-ether 混液で再結晶 1.5 g (45.6%) 得. mp $169-172^\circ$, IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1720 ($-NHCOO-$) (Table III).

1-Dipropylamino-3-isobutoxy-2-propyl Benzoate Hydrochloride (XIa) IVb の base 4.6 g, benzoylchloride 4.2 g を IXc と同様に処理し, 5.1 g (52.6%) 得. mp $115-118^\circ$ (Table III).

N-Phenyl 1-Dibutylamino-3-ethoxy-2-propylcarbamate (XIIa の Base) IVd の base 4.6 g と phenylisocyanate 3.4 g を Xc と同様に処理し, 3.7 g (50.5%) 得. mp $209-210^\circ$ (Table III).

1-Dibutylamino-3-propylthio-2-propyl Benzoate Hydrochloride (XIIIa) Vg の base 5.2 g と benzoylchloride 3.4 g を IXc と同様に処理し, 3.9 g (52.0%) 得. mp $110-113^\circ$ (Table IV).

N-Phenyl 1-Diethylamino-3-pentylthio-2-propylcarbamate (XIVa の Base) Vb の base 4.6 g と phenylisocyanate 4.2 g を Xc と同様に処理し, 3.6 g (50.1%) 得. mp $206-208^\circ$ (Table IV).

1-Dibutylamino-3-acetoxy-2-propyl Benzoate Hydrochloride (XVa) VIb の base 4.9 g と benzoylchloride 4.2 g を IXc と同様に処理し, 4.6 g (63.0%) 得. mp $120-123^\circ$ (Table IV).

N-Phenyl 1-Dibutylamino-3-acetoxy-2-propylcarbamate (XVIa の Base) VIb の base 4.9 g と phenylisocyanate 3.6 g を Xc と同様に処理し, 4.8 g (65.8%) 得. mp $211-214^\circ$ (Table IV).

薬理実験

局所麻酔作用, 鎮座作用および熱板法による鎮痛作用の検定法は既報¹⁾の方法に準ずるので本報においては簡単に記す.

実験方法 (1) 局所麻酔作用¹⁸⁾——体重 2—3 kg の家兎を用い表面作用および浸潤作用の持続時間を測定し, 被検薬物をすべて精製水に溶解し, pH 6.5 に調整して用いた.

(a) 表面麻酔作用: 結膜のうに 1.0% 被検薬物の 0.3 ml を点眼し, 角膜中心部を刺激毛で刺激して瞬目反応の消失を検定, 反射が回復するまでの時間を測定し, standard として同量の cocaine を用いた.

(b) 浸潤麻酔作用: 眼瞼に 0.3% 被検薬物 0.2 ml を皮内注射し, 刺激針で刺激し瞬目反応の消失を検定, standard として同量の lidocaine を使用した.

(2) 鎮座作用¹⁹⁾——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウスの腸管を用い magnus 装置²⁰⁾で試験した. 上昇法と下降法の両法を併用して, アセチルコリンの低濃度に拮抗する神経親和性であるアトロピン様作用を検定, 効力の比較は収縮薬として Ach. 1.0×10^{-8} g/ml (浴槽濃度) に拮抗する最小有効濃度を求めた.

(3) 消炎鎮痛作用²¹⁾——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウスに酢酸を腹腔内投与した時に生ずる苦悶症状, 後

18) a) B.B. Williamson, E. Voss, *J. Am. Pharm. Assoc.*, **40**, 449 (1951); b) 栗原藤三郎, 丹羽弘司, 薬誌, **73**, 729 (1953); c) 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, (1965).

19) 栗原藤三郎, 亀山 勉, 佐々木健一, 東北薬科大学紀要, **6**, 71 (1959).

20) 小澤 光, 高木敬次郎, “薬物実験,” 第 4 版, 南山堂, 東京, 1967, pp. 95—99.

21) a) R. Koster, *Federation Proc.*, **18**, 412 (1959); b) 豊島昭二, 広瀬徳康, 山津清実, 左右田茂, 薬誌, **90**, 1524 (1970).

肢の伸展に対する抑制作用を指標として消炎鎮痛作用を検定した。被検薬物を腹腔内投与 30 分後に、0.6% 酢酸 (0.1 ml/10 g) を投与、その後 15 分間 writhing syndrome の発現の有無を検定し、stretching の発現が全然みられない場合を有効とし、その結果を Table VII に示した。すなわち各被検薬物の各用量について、1 群 5 匹を用いて検定し、有効匹数との関係を分数で表わした。

抗酢酸 writhing 作用の比較的強い化合物を選んで、熱板法²²⁾により、体重 16—20 g で正常反応値が 4—6

TABLE V. Local Anesthetic Properties of Synthesized Substances

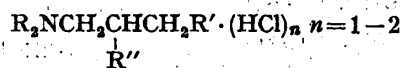
Compd. No.	Duration of anesthesia (min) ^{a)}		Compd. No.	Duration of anesthesia (min) ^{a)}	
	Topical anesthesia on rabbit eye (1.0%)	Infiltration anesthesia on rabbit eyelide (0.3%)		Topical anesthesia on rabbit eye (1.0%)	Infiltration anesthesia on rabbit eyelide (0.3%)
IIIa	37	85	e	31	>120
b	40	91	f	35	>120
c	40	>120	Xa	15	58
d	34	111	d	19	81
e	18	57	f	12	65
f	57	105	XIa	23	>120
IVd	21	95	b	16	>120
e	30	>120	c	22	117
f	60	>120	d	14	50
h	15	>120	e	17	105
i	30	>120	f	19	>120
l	5	56	g	8	77
Vb	17	60	h	17	>120
c	29	61	i	11	58
e	17	60	j	13	77
g	41	40	XIIa	23	>120
h	11	>120	b	18	95
i	11	52	c	6	65
j	42	>120	d	16	>120
k	56	>120	f	16	44
l	16	>120	g	16	84
p	16	85	XIIIa	8	>120
VIb	11	95	b	11	77
c	16	42	c	32	>120
d	5	87	d	15	>120
f	9	52	e	14	61
g	16	91	f	21	>120
VIIb	12	>120	XIVb	11	71
c	13	>120	f	21	54
VIIIa	27	38	g	10	60
b	40	43	h	11	80
c	8	>120	XVa	10	88
d	77	>120	c	15	>120
IXa	15	>120	XVIa	11	59
b	30	>120	b	11	96
c	39	>120	c	6	51
d	46	>120	d	8	98

a) IVa,b,c,g,j,k,m,n Va,d,f,m,o VIa,e VIIa Xb,c,e XIIe XIIIa,c,d,e XVb,d; the duration times of topical anesthesia of above mentioned compounds were from 4 to 14 min; those of their infiltration anesthetic activity were from 10 to 49 min.

22) 高木敬次郎, 亀山 勉, 薬誌, 77, 871 (1957).

TABLE VI. *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
IIIe	7.5×10^{-6}	XIe	5.0×10^{-6}
IVf	5.0×10^{-6}	f	2.5×10^{-6}
Vd	5.0×10^{-6}	h	7.5×10^{-6}
j	1.0×10^{-6}	j	7.5×10^{-6}
k	7.5×10^{-6}	XIIb	7.5×10^{-6}
l	1.0×10^{-6}	d	7.5×10^{-6}
m	7.5×10^{-6}	g	7.5×10^{-6}
n	1.0×10^{-6}	XIIIa	7.5×10^{-6}
p	7.5×10^{-6}	d	7.5×10^{-6}
VI f	7.5×10^{-6}	e	2.5×10^{-6}
VIIc	7.5×10^{-6}	f	5.0×10^{-6}
IXa	7.5×10^{-6}	XIVe	7.5×10^{-6}
XIa	7.5×10^{-6}	g	7.5×10^{-6}
b	7.5×10^{-6}	XVa	7.5×10^{-6}

TABLE VII. *Properties of Anti-writhing Activity and Preliminary Tests of Acute Toxicity*

Compd. No.	R_2N	R'	$R''^a)$	<i>Anti-writhing activity (E/T)^{b)}</i>			<i>Acute-toxicity (D/T)^{c)}</i>	
				25 mg/kg	50 mg/kg	100 mg/kg	150 mg/kg	200 mg/kg
III d	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	OH	1/5	3/5	5/5	0/10	0/10
IV f	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₄ H ₉ O	OH	1/5	3/5	5/5	0/10	6/10
V b	(C ₂ H ₅) ₂ N	n-C ₄ H ₁₁ S	OH	0/5	3/5	4/5	6/10	10/10
V h	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	iso-C ₃ H ₇ S	OH	0/5	3/5	3/5	0/10	3/10
IX a	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(CH ₃) ₂ N	OOC-ph	3/5	5/5	5/5	0/10	4/10
IX b	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(C ₂ H ₅) ₂ N	OOC-ph	4/5	5/5	5/5	0/10	0/10
IX c	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(n-C ₃ H ₇) ₂ N	OOC-ph	2/5	3/5	4/5	0/10	0/10
IX d	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	OOC-ph	1/5	4/5	5/5	0/10	0/10
IX f	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	piperdino	OOC-ph	4/5	5/5	5/5	0/10	3/10
XI b	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₃ H ₇ O	OOC-ph	1/5	3/5	4/5	3/10	5/10
XI c	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₄ H ₉ O	OOC-ph	2/5	3/5	5/5	4/10	6/10
XI d	(iso-C ₄ H ₉) ₂ N	iso-C ₄ H ₉ O	OOC-ph	0/5	3/5	3/5	0/10	0/10
XIII a	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₃ H ₇ S	OOC-ph	1/5	3/5	5/5	3/10	7/10
XIII b	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	n-C ₄ H ₉ S	OOC-ph	2/5	4/5	5/5	4/10	7/10
XV b	(n-C ₄ H ₉) ₂ N	OOC-C ₂ H ₅	OOC-ph	1/5	3/5	3/5	0/10	2/10

a) ph=phenyl

b) E/T: the number of effective mice/five treated mice

c) D/T: the number of dead mice/ten treated mice

秒の雄性 dd 系マウス 1 群 10 匹とし、被検薬物腹腔内投与後 15 分ごとに飛び上るまでの反応時間を測定し、上島²³⁾の報告に準じて次式により疼痛上昇率を求め、standard として、同量の pyrabital を用い、pyrabital 以上の効力を有する化合物を Fig. 1 に表示した。

$$\text{疼痛上昇率} = \frac{b-a}{30-a} \times 100$$

23) a) 上島孝治, 日薬理, 50, 550 (1954); b) 栗原藤三郎, 千葉勝一, 亀山 勉, 東北薬科大学紀要, 2, 42 (1958).

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

(4) 急性毒性——体重 18—20 g の雄性 dd 系マウス 1 群 10 匹とし、抗酢酸 writhing 作用の比較的強い化合物を選び皮下投与 24 時間後の状態を観察し、その結果を Table VII に表示した。

考 察

一般的に局所麻酔作用ではアミン開裂生成物 (III) やその benzoate 誘導体 (IX) など強い効力の化合物も多いが、一方鎮座作用ではチオール開裂生成物 (X), 消炎鎮痛作用では III の benzoate 誘導体 (IX) などに数種の比較的効力の強い化合物が見いだされたが、微弱な効力の化合物が多い。

A 局所麻酔作用

全化合物について検定を行ない、表面作用が 15 分以上、または浸潤作用が 50 分以上の化合物を Table V に示した。一般的に表面作用では、アミン開裂生成物 (III), III の cyanoethyl 誘導体 (VIII) > III の benzoate 誘導体 (IX) > アルコール、チオール開裂生成物 (IV, V) > V の benzoate 誘導体 (XIII) などの順に効力減少を示し、III f, VIII d, IX d など数種の化合物は cocaine の約 3 倍の効力を有した。一方浸潤作用では II の mannich base (VIII), IX > IV, 脂肪酸開裂生成物の benzoate 誘導体 (XV), XIII > IV の benzoate 誘導体 (XI), III などの順に効力減少を示し、VII b, IX a—f, IV e—i など数種の化合物は lidocaine の約 4 倍の効力に匹敵した。Phenylurethane 誘導体 (X, XII, XIV) は III, IV, V より効力の減少を示した。

III a—c, IV d—f, h, j, V b, c, i—k, XI e—h, XII f, g, XIII a—c, e, f, XIV f—h などでは R' の炭素数の増加とともに表面、浸潤作用とも増強した。

V b, c では R₂N の Et₂N を (n-C₄H₉)₂N (V j, k) に、XIII a, b では (n-C₄H₉)₂N を Pip. (XIII e, f) に、XVI e, d では Pip. を (n-C₄H₉)₂N (XVI a, b) に変えると、表面、浸潤作用とも増強された。

VI f, XVI a, c では R' の methyl を ethyl (VI g, XVI b, d) に XII i, j では iso-alkoxy を n-alkoxy (XI g, h) に変えると両作用の効力の増強が認められた。

B 鎮座作用

全化合物について検定を行なった結果 7.5 × 10⁻⁶ g/ml 以上の効力を有する化合物を Table VI に示した。

一般にチオール開裂生成物 (V) > アルコール開裂生成物の benzoate 誘導体 (XI) > V の benzoate 誘導体 (XIII) などの順に強い効力を示した。V j—m, XIII e, f は R' の炭素数が増加すると効力の減少をきたし、その他の化合物間では効力の強弱の判定は不可能である。V j, l, n はアトロピンの約 1/200 の効力を有した。

C 消炎鎮痛作用

全化合物について抗酢酸 writhing 作用の検定を行なった。一般に消炎鎮痛作用は微弱な化合物が多いが比較

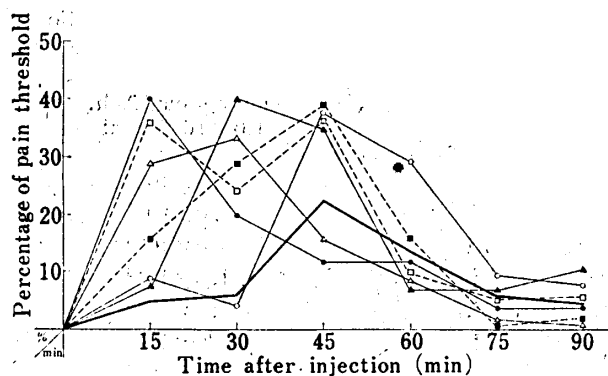


Fig. 1. Analgesic Activity of Some Aminopropanol Derivatives

—△—: (IVf) (n-C₄H₉)₂NCH₂CHCH₂OC₄H₉-n·HCl
OH (100 mg/kg)

—○—: (IXb) (iso-C₄H₉)₂NCH₂CHCH₂N(C₂H₅)₂·2HCl (100 mg/kg)
OOC-C₆H₅

—□—: (IXc) (iso-C₄H₉)₂NCH₂CHCH₂N(C₃H₇-n)₂·2HCl (100 mg/kg)
OOC-C₆H₅

—▲—: (IXf) (iso-C₄H₉)₂NCH₂CHCH₂NH·2HCl (100 mg/kg)
OOC-C₆H₅

—●—: (XIc) (n-C₄H₉)₂NCH₂CHCH₂OC₄H₉-n·HCl (100 mg/kg)
OOC-C₆H₅

—■—: (XIIIa) (n-C₄H₉)₂NCH₂CHCH₂SC₃H₇-n·HCl (100 mg/kg)
OOC-C₆H₅

—: pyrabital (100 mg/kg)

的効力の強い化合物を Table VII に示し、それらの化合物の鎮痛作用を熱板法により検定し、pyrabital 以上の効力を有する化合物を Fig. 1 に示した。

(a) 抗酢酸 writhing 作用の検定 1,3-ジ置換-2-プロパノール類 (IIIId, IVf, Vb,h) は酢酸誘発 writhing syndrome に対して 50 mg/kg では 5 匹中 3 匹が有効であり、1,3 位に butyl 基を有している IIIId, IVf は 25 mg/kg, 100 mg/kg では各々 5 匹中 1, 5 匹が抑制された。IXa,b,f は 50 mg/kg, 100 mg/kg では 5 匹中 5 匹が有効であり、25 mg/kg では 5 匹中各々 3, 4, 4 匹に完全なる抑制が認められた。XIb,c, XIIIa,b では 3 位の置換基を alkoxy から alkylthio に、XIc,d では 1, 3 位の置換基の iso-alkyl を n-alkyl に変えたり、また IIIId, IVf を benzoate 誘導体 (IXd, XIc) にすると、若干効力の増強を認めた。

(b) 熱板法による検定 Fig. 1 の化合物は pyrabital の約 1.4—1.8 倍の効力を有し、各々 1 位には butyl 基を有している。他の誘導体より benzoate 誘導体の効力は強く、III の benzoate 誘導体には効力の大きな化合物が多い。IVf, IXc, XIc は比較的速効性で IVf を benzoate 誘導体 (XIc) に導くと若干効力の増強が認められ、Fig. 1 の化合物の抗酢酸 writhing 作用は 100 mg/kg で 5 匹中 4—5 匹の抑制が認められた。

D 急性毒性

200 mg/kg では Vb は 10 匹中 10 匹、Vh は 3 匹、XIIIa,b は 7 匹の死亡例を示し、これらの化合物はいずれも含硫化合物で、特に Vb では皮内注射 10 分後歩行性運動失調が認められた。XIIIa,b の alkylthio を alkyl に変えた XIb,c は 200 mg/kg で若干毒性の減少を示し、IVf は注射 15 分後に伏臥状態をとり、IIIId, IXb—d, XIId は 200 mg/kg では死亡例を示さなかった。

謝辞 終りにのぞみ終始御指導、御鞭撻を戴きました本学有機薬化学教授、栗原藤三郎先生ならびに武田秀雄講師、伊藤秀雄講師に厚く謝意を表します。また元素分析を担当して戴きました東北大学薬学部中央分析室の諸氏、本学 榊原房夫氏に深謝致します。