

[薬学雑誌]
YAKUGAKU ZASSHI
89 (2) 194—202 (1969)

UDC 547.27.04.07 : 615.31'27.015.11

**Phenyl Glycidyl Ether 誘導体の研究 (第 3 報¹⁾) 1-(4-クロロおよび
2,4-ジクロロフェノキシ)-3-ジアルキルアミノ-
2-プロパノール類の薬理的研究**

栗原藤三郎, 武田秀雄, 佐川啓子,^{2a)} 松尾勝一, 松本朋徳,

鈴木正義, 佐藤昭郎, 原田勝雄^{2b)}

東北薬科大学,^{2a)} 科薬抗生物質研究所^{2b)}

**Studies on Phenyl Glycidyl Ether Derivatives. III.¹⁾ Pharmacological Studies on
1-[4-Chloro(or 2,4-Dichloro)phenoxy]-3-dialkylamino-2-propanol Derivatives**

TOZABURO KURIHARA, HIDEO TAKEDA, KEIKO SAGAWA^{2a)}, KATSUICHI MATSUO,
TOMONORI MATSUMOTO, MASAYOSHI SUZUKI, AKIO SATO,
and KATSUO HARADA^{2b)}

Tohoku College of Pharmacy^{2a)} and Kayaku Antibiotics Research Co., Ltd.^{2b)}

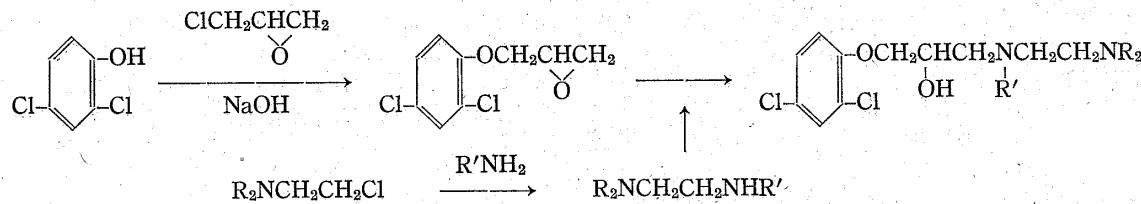
(Received June 24, 1968)

Nineteen different compounds were synthesized and some of their pharmacological properties as local anesthetic activities, analgetic activities, antibiotic activities, acute toxicities, influences on blood pressure—were investigated. Three of them were found to have a longer action in both topical and infiltratic anesthesia than Lidocaine. The duration of infiltratic anesthesia of compounds No. 1,14,18 were three times as long as Lidocaine. The conductive anesthetic and recovery processes of sample No. 1 tested on bullfrog sciatic nerve were similar to those of Lidocaine. The recovery of dichloro-derivatives was inferior to that of monochloro-derivatives. In general acute toxicities of these compounds increased as the number of carbon atoms in diamino-radicals increased. Almost all of these compounds showed on the hot plate test remarkable elevation of pain threshold when 70 mg were injected to mice. Blood pressure of the dog was depressed temporarily and slightly by administration of 1 to 3 mg of these substances, but no antimicrobial activity was observed.

われわれはさきに 1-(アルキル置換フェノキシ)-3-ジアルキルアミノ-2-プロパノール類を合成し、局麻性、鎮痛性、抗痙攣性などの薬理作用を検討し、ベンゼン核に、2 個のアルキル基をもつ化合物が、かなり強い作用を示すことを知った。これらと同系列の化合物については Carter Products³⁾ その他⁴⁾ の若干の研究が報告されているが、対象としている化合物は、いずれも塩基性部に二級アミンまたは、三級アミン 1 個を含む物質に限られている。そこでわれわれは、ジアルキルアミノエチルアルキルアミン $R'HNCH_2CH_2NR_2$ によってクロル置換フェニルグリシルエーテル (P.G.E.) を開裂しジアミンを含むプロパノールとした。これらの物質は窒素含有率が高く、当然、モノアミン置換体よりも塩基性が大きいはずである。またベンゼン核にハログンを導入したのは、麻酔性の増強を目的としたためで、モノクロロ置換体とジクロロ置換体のクロロ原子の増減による生理作用の異同に興味を抱いたわけである。モノクロロ体では、化学反応におけるオルト効果を期待し、オルト置換体に主体をおき、比較対照の意味から、パラクロロ体、オルトメチル体およびチオフェノキシ化合物について検定を行な

- 1) 第 2 報：栗原藤三郎、武田秀雄、伊藤秀雄、佐川啓子、薬誌, 88, 1118 (1968).
- 2) Location: a) Nankozawa, Odawara Sendai; b) Funatocho, Itabasiku, Tokyo.
- 3) Carter Products Inc., Brit. Patent 889075, Feb. 7, 1962 [C.A., 57, 2145 (1962)].
- 4) a) C.H. Boehringer Sohn, Neth. Appl. 6409883, March 1, 1965 [C.A., 63, 9870 (1965)]; b) Ciba Ltd., Belg. Patent 669402, March 9, 1966 [C.A., 65, 5402 (1966)]; c) S. Mamedov, G.Y. Lerner, F.S. Gadzhii Zade, Biol. Aktivn. Soedin., Akad. Nauk SSSR, 1965, 276 [C.A., 63, 17, 877 (1965)]; d) C.H. Boehringer Sohn, Neth. Appl. 6607489, Dec. 2, 1966 [C.A., 67, 1071 (1967)].

った。化学構造上は、これらの化合物は、エーテル型アミノアルコールまたは水酸基を側鎖に含む塩基性アリルエーテルであるから、種々の薬理作用が推測されるが、本報では、局所麻酔性、鎮痛性、血圧作用、抗菌性、急性毒性について測定を行なった結果について記述する。血圧について検定を行なったのは、循環系統に対する作用をうかがう一助としたためである。これらの化合物の合成はつぎに示す経路によった。すなわちモノクロロフェノールまたは2,4-ジクロロフェノールとエピクロルヒドリンを苛性ソーダの存在で縮合し、対応するクロロP.G.E. またはジクロロP.G.E. とし、これらをジアルキルアミノエチルアルキルアミンと反応させて目的物とした。



縮合に用いたジアルキルアミノエチルアルキルアミンは Wright, Kermack 等⁵⁾ の方法によってジアルキルアミノエチルクロライドと一級アミンから得ている。吸湿性の少ない化合物として、主としてビペリジノおよびモルホリノ誘導体を薬理試験に供した。

TABLE I.

$$\text{R}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{XCH}_2\text{CHCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{R}_3 \cdot 2\text{HCl}$$

Compd. No.	R	R ₁	R ₂	R ₃ ^{a)}	X	mp (°C) 2HCl salt	Analysis (%)			Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N	C	H	N
1	H	Cl	-CH ₃		O	164—166	C ₁₆ H ₂₇ O ₃ N ₂ Cl ₃	47.83	6.77	6.97	48.14	6.53	7.13		
2	H	Cl	-CH ₂ CH ₃		O	Mor. 146	C ₁₇ H ₂₉ O ₃ N ₂ Cl ₃	49.10	7.03	6.74	49.45	7.21	6.62		
3	H	Cl	-CH(CH ₃) ₂		O	162	C ₁₈ H ₃₁ O ₃ N ₂ Cl ₃	50.30	7.27	6.52	49.83	7.43	6.47		
4	H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		O	164—165	C ₁₉ H ₃₃ O ₃ N ₂ Cl ₃	50.28	7.33	6.17	49.78	7.12	6.41		
5	H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		Pip.	O 171	C ₁₉ H ₃₃ O ₂ N ₂ Cl ₃	53.34	7.77	6.55	53.59	7.61	6.80		
6	H	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		Pip.	O 165	C ₂₀ H ₃₅ O ₂ N ₂ Cl ₃	54.36	7.98	6.34	53.91	8.21	6.21		
7	Cl	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		Mor.	O 169—170	C ₁₈ H ₃₁ O ₃ N ₂ Cl ₃	50.30	7.27	6.52	49.77	7.41	6.38		
8	Cl	H	-CH(CH ₃) ₂		S	145	C ₁₈ H ₃₁ O ₂ N ₂ SCl ₃	48.48	7.01	6.28	48.91	6.83	6.43		
9	H	Cl	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		S	138	C ₁₉ H ₃₃ O ₂ N ₂ SCl ₃	49.61	7.23	6.09	49.23	7.43	6.21		
10	Cl	Cl	-CH ₃		O	171—173	C ₁₆ H ₂₆ O ₃ N ₂ Cl ₄	44.05	6.01	6.42	44.39	7.91	6.20		
11	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₃		O	135—136	C ₁₇ H ₂₈ O ₃ N ₂ Cl ₄	45.35	6.27	6.22	45.10	6.39	6.38		
12	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃		O	159—160	C ₁₈ H ₃₀ O ₃ N ₂ Cl ₄	46.56	6.51	6.03	46.80	6.40	5.87		
13	Cl	Cl	-CH(CH ₃) ₂		O	163	C ₁₈ H ₃₀ O ₃ N ₂ Cl ₄	46.56	6.51	6.03	46.31	6.80	5.90		
14	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		O	168—169	C ₁₉ H ₃₂ O ₃ N ₂ Cl ₄	47.71	6.74	5.86	47.51	6.97	5.96		
15	Cl	Cl	-CH ₃		Pip.	O 168	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ N ₂ Cl ₄	47.02	6.50	6.45	47.34	6.39	9.16		
16	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₃		Pip.	O 163	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ N ₂ Cl ₄	48.23	6.75	6.25	48.03	7.01	5.41		
17	Cl	Cl	-CH(CH ₃) ₂		Pip.	O 172	C ₁₉ H ₃₂ O ₂ N ₂ Cl ₄	49.15	6.95	6.03	49.44	6.78	6.12		
18	Cl	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		Pip.	O 166—167	C ₂₀ H ₃₄ O ₂ N ₂ Cl ₄	50.43	7.20	5.88	50.13	7.01	6.02		
19	H	CH ₃	-CH ₃		Pip.	O 199	C ₁₈ H ₃₂ O ₂ N ₂ Cl ₂	56.98	8.50	7.38	57.09	8.34	7.43		

a) Mor.: morpholino, Pip.: piperidino

5) T. Wright, W. Kermack, J. Chem. Soc., 1935, 1421.

実験の部

合成⁶⁾ 3-(2,4-Dichlorophenoxy)propylene Oxide (I) 2,4-Dichlorophenol 54 g (0.33 mole), epichlorohydrine 41.4 g (0.45 mole) を dioxane 125 ml に溶解し、攪拌、水浴中加温、NaOH 水溶液 (NaOH: H₂O=15.2 g: 32 ml) を滴下後、3 hr 還流。冷後、300 ml の Benzene で抽出。Benzene 層を水洗、乾燥後、benzene 留去、残留物を減圧蒸留。無色油、bp 142—143° (5 mmHg) 収量 47.2 g. Anal. Calcd. C₉H₈O₂Cl₂: C, 49.34; H, 3.68. Found: C, 49.64; H, 3.57.

1-(2,4-Dichlorophenoxy)-3-[N-(2-piperidinoethyl)methylamino]-2-propanol Dihydrochloride I の 2 g に N-(2-piperidinoethyl)methyl amine 1.5 g を加え、110—120° に 2 hr 加温後、過剰の amine を減圧除去し、10% 塩酸水溶液に溶解し、ether 振盪して中性物を除去、水層をアルカリ性とし、ether 抽出、ether 層を乾燥後、塩化水素を通じて塩酸塩とする。粗結晶を EtOH, アセトン混液より再結晶、収量 2.1 g (Table I).

薬理実験方法：局所麻酔作用 実験には体重 2—3 kg の家兎を用い、角膜について表面麻酔作用を、眼瞼について浸潤麻酔作用の持続時間を検討した。われわれは今回麻酔の進行過程と回復過程と持続性の関連に主眼をおいたので、麻酔の最低有効濃度については検討を行なわなかった。被検薬物はすべて生理食塩水に溶解し pH 5 に規正して用いた。

1. 表面麻酔作用 まず角膜上を刺激毛で軽く刺激して、正常な瞬目反応が起ることを確かめてから、結膜のうに被検薬物の 1% 溶液 0.2 ml を滴下し、1 min 作用させた。1 min 後薬物を充分にしづり出し、のち 1.0 g の加圧刺激毛で角膜を刺激し、瞬目反応が消失するまでの時間を測定し、瞬目反応消失後 5 min ごとに同一刺激を与えて瞬目反応が再び現れるまでの時間を測定して、麻酔の判定とし麻酔持続時間とした。1 眼で 1 検体の試験を行ない、1 hr 後に他眼で同一濃度のリドカインを対照として試験した。

2. 浸潤麻酔作用 1/2 注射針のマンドリンで下瞼を刺激して、正常な瞬目反応が起ることを確かめてから、下瞼の端にツベルクリン用注射器を用いて、被検薬物の 1% 溶液 0.1 ml を皮内注入し、注射後 5 min ごとにマンドリンで下瞼に一定強度の刺激を加え、瞬目反応の有無をもって麻酔の判定とし麻酔持続時間を測定した。

1 眼で一検体の試験を行ない、1 hr 後に他眼でリドカインを対照として試験した。

TABLE II. Local Anesthetical Properties and the Lethal Doses of Synthesized Compounds

Compd. No.	Duration of anesthesia (min)		LD ₅₀ by intravenous injection (mice) (mg/kg)	LD ₅₀ by subcutaneous injection (mice) (mg/kg)
	Topical anesthesia on rabbit eye (1% soln.)	Infiltration anesthesia on rabbit eye-Lyd (1% soln.)		
1	5	60	87.0	230.0
2	25	20	81.0	225.0
3	25	20	77.0	208.3
4	15	10	30.5	205.5
5	15	20	65.8	198.0
6	15	15	23.0	196.0
7	40	20	87.0	210.1
8	25	20	67.0	205.0
9	65	25	43.0	202.7
10	0	10	133.0	210.0
11	5	10	77.0	208.1
12	10	25	77.0	205.3
13	7	20	57.0	207.4
14	30	80	55.0	195.5
15	5	20	43.0	200.8
16	60	20	39.0	198.3
17	10	10	23.0	189.6
18	20	60	48.5	195.4
19	12	20	51.2	208.3
Lid. ^{a)}	10	20	38.1	400.0
Pro. ^{b)}	10	15	83.0	800.0

a) Lid.: Lidocaine, b) Pro.: Procaine

6) 融点未補正。

局所刺激作用 局所刺激作用の検索は体重 2—3 kg の家兎を用い、結膜のうに被検薬物の 1% 溶液 0.1 ml を滴下し、角膜、眼結膜および眼瞼について角膜の混濁、結膜の充血、流涙および浮腫等を観察した。被検薬物はすべて生理食塩水に溶解し、pH 5 に規正して用いた。

急性毒性 実験物としては体重 18—22 g の雄性 dd 系マウスを用い、1 群 10 匹とし薬物を静脈内および皮下に投与し、投与後 48 hr の死亡数より Behnens-Kärber 法で LD₅₀ を算出した。被検薬物はすべて生理食塩水に溶解して用いた。

麻酔過程および回復過程の検討 鶴岡⁷⁾ 黒岩⁸⁾ の方法にしたがい薦摘出坐骨神経腓腸筋標本について検討した。すなわち体重 300—350 g の薦を用い、坐骨神経腓腸筋標本を作成した。これを湿室中において神経幹を 2.6 cm にわたり麻酔箱中にとおし、神経幹の貫通孔を白色ワセリンで封じたのち、リンゲル液を充し、のちに麻酔薬溶液と置換した。神経幹の麻酔箱より中枢側に白金電極をおき極大刺激を与える、その時の筋の収縮高を煤紙上に描記した。対照の収縮高を描記したのちリンゲル液を完全に除去し、被検薬溶液に置換し、置換後、1 min ごとに刺激を与え筋の収縮高を記録し、麻酔の進行状態を観察した。また完全麻酔に達した時、直ちにリンゲル液に置換し、引き続き 1 min ごとに刺激を与え、麻酔の回復状態を観察した。刺激は日本光電社製電子管刺激装置 MSE-20 型を用い、duration 0.5 m/sec, output 0.5—1 v の矩形波刺激を使用した。被検薬物はすべてリンゲル液に溶解し、2% 濃度に調製して用いた。

熱板法による鎮痛作用の検定 厚さ 1/2 mm の銅製円筒（直径 10 cm, 高さ 15 cm）を恒温水浴で温度 55±0.5° に調節し、その中に訓練マウスを入れ、飛び上る反応時間を被検薬物投与後、15 min 間隔で測定し 10 匹一群としてその平均を取った。

血圧、呼吸作用 実験には体重 5—15 kg の雑犬を雌雄の別なく用い、ペントバルビタールナトリウム 30 mg/kg を静注して麻酔し、気管および頸動脈を露出し、おののにカニューレを挿入し、水銀マノメーターを介し頸動脈圧を、Marey のタンブルを用い呼吸運動で同時に煤紙上に描記した。被検薬物はすべて生理食塩水に溶解し、股静脈内に挿入したカニューレから常に一定量の生理食塩水とともに投与した。

抗菌作用 抗菌作用は *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* および *Escherichia coli* について、被検薬物を 500 mcg/ml 濃度含むように調整した寒天平板上で発育の有無をもって検討した。

結 果

局所麻酔性および局所刺激作用 局所麻酔作用の持続時間は Table II に示したが、表面麻酔の持続がリドカインより大きいものは No. 2, 3, 7, 8, 9, 14, 16, 18 で浸潤麻酔性がリドカインより優れているものは No. 1, 9, 12, 14, 18, などであり、この中で No. 1, 14, 18, は 3 倍以上の持続性を示した。リドカインと同程度の化合物は No. 2, 3, 5, 7, 8, 13, 15, 16 の 8 種で No. 9, 14, 18, の化合物は両作用ともにリドカインに優れている。

急性毒性 各薬物の静脈内投与の LD₅₀ は Table II に示してあるが、リドカインの 38.1 mg/kg プロカインの 83.0 mg/kg に対し No. 4, 6, 17 はそれぞれ 30.5 mg/kg, 23 mg/kg, 23 mg/kg と強い毒性を示した。他の薬物の毒性はリドカインとプロカインの中間の値を示している。またビペリシノ誘導体はモルフォリノ誘導体よりも毒性が大きいようである。

摘出薦坐骨神経に対する作用 摘出薦坐骨神経腓腸筋標本について、各薬物の麻酔進入作用および麻酔の回復状態をリドカインおよびプロカインと比較検討した。薬物の 2% 溶液を適用したときの収縮高の減少を麻酔の状態とし、対照薬物の収縮高に対する割合を百分率で示した。

A) pH と麻酔進行過程 薬液の pH を 5.0 および 7.0 に規正し、麻酔効果におよぼす pH の影響について検討した。

1) pH 5.0 の場合 Fig. 1 に示したように、リドカイン、プロカインおよびジクロロ体の麻酔作用は初期にはきわめて徐々に、ついで急速に進行し、完全麻酔に達した。リドカインは適用後 20 分で完全麻酔に達し、ジクロロ体では No. 17 はリドカインと同様の麻酔経過を示した。No. 14 は 30 分、No. 16 は 35 分で完全麻酔に達し、プロカインではややおくれていた。一方、モノクロロ体の No. 1 は 40 分、No. 7 は 30 分で麻酔が発現し始め、のちきわめて緩慢な速度で進行して 100 分、および 76 分後に完全麻酔に達した。

2) pH 7.0 の場合 Fig. 1 に示したようにリドカインおよびジクロロ体は適用直後から急速に麻酔は進み、6—10 分で完全麻酔に達した。プロカインでは初期には麻酔の進行はきわめて緩慢で、10 分後より急速に進み、18 分で完全麻酔に達した。モノクロロ体の No. 1 は適用直後、著明な麻酔作用はみられないが、10 分後から急速に完全麻酔に達した。No. 7 では適用初期から比較的一定の速度で麻酔は進行した。

7) 鶴岡清一, 日本国際科学会雑誌, 7, 60 (1958).

8) 黒岩勝, 日本国際科学会雑誌, 10, 2 (1964).

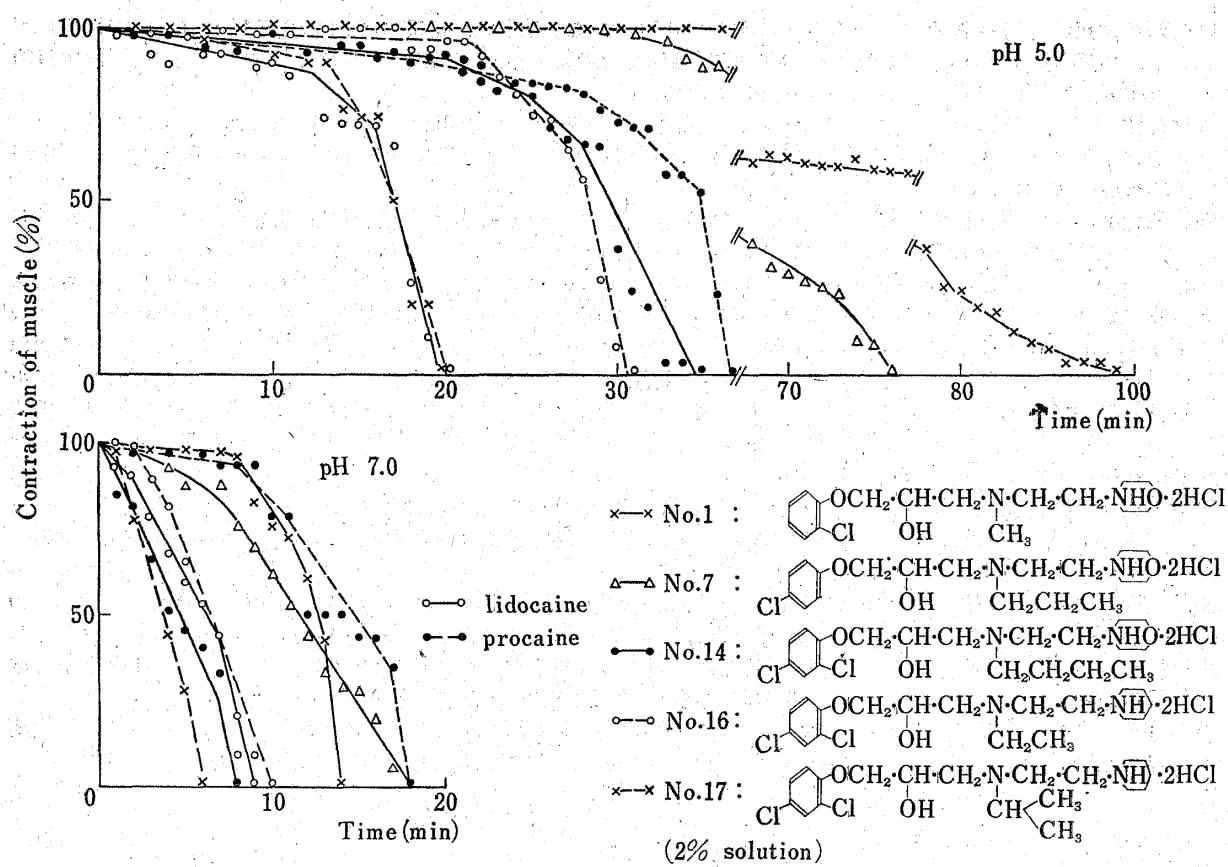


Fig. 1. Conductive Local Anesthetic Processes of Samples on Sciatic Nerve of Bullfrog
(Times to Reach Perfect Anesthesia are shown.)

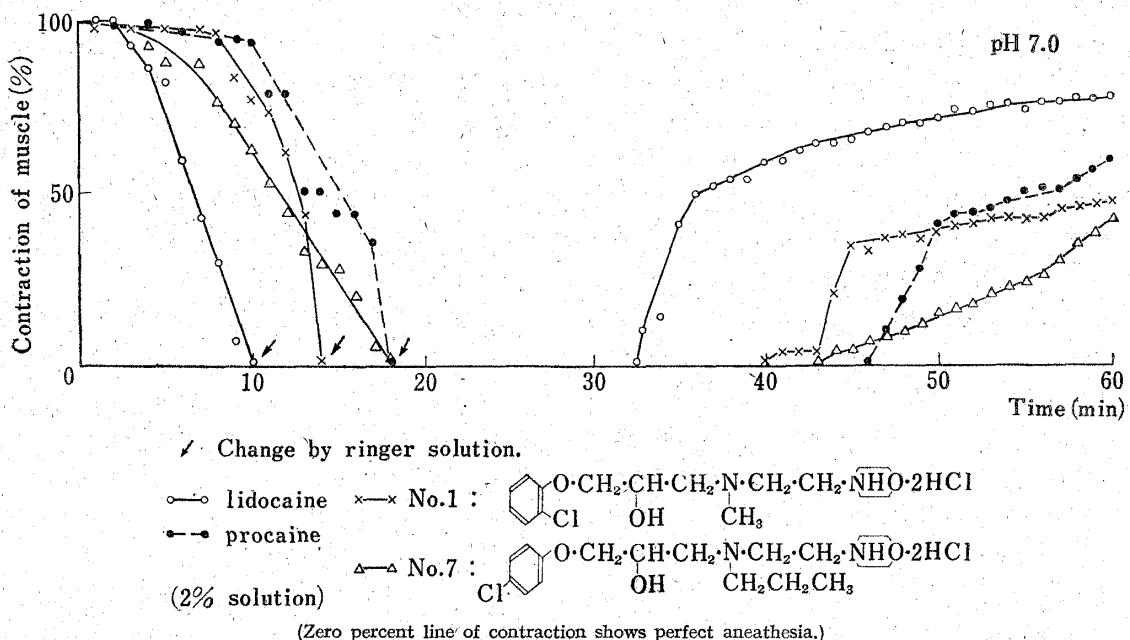


Fig. 2. Conductive Local Anesthetic Processes and Recovery of Anesthesia on Sciatic Nerve of Bullfrog

B) 麻酔回復過程の検討 薬液の pH を 7.0 に規正し、完全麻酔に達したときただちにリンゲル液と交換し、その後の回復状態を観察した。リドカインはリンゲルと交換後完全麻酔の状態が 22 分間続き、のち速かに回復

した。プロカインおよびモノクロロ体ではリドカインに比してやや長い完全麻酔状態が続き、プロカインでは 28 分およびモノクロロ体では 25—26 分後より回復に向った。

ジクロロ体はリングルと交換後の完全麻酔の状態はリドカイン、プロカインおよびモノクロロ体よりもさらに長く続き 50—70 分後から回復し始め、かつ比較的緩慢な速度で回復に向った。

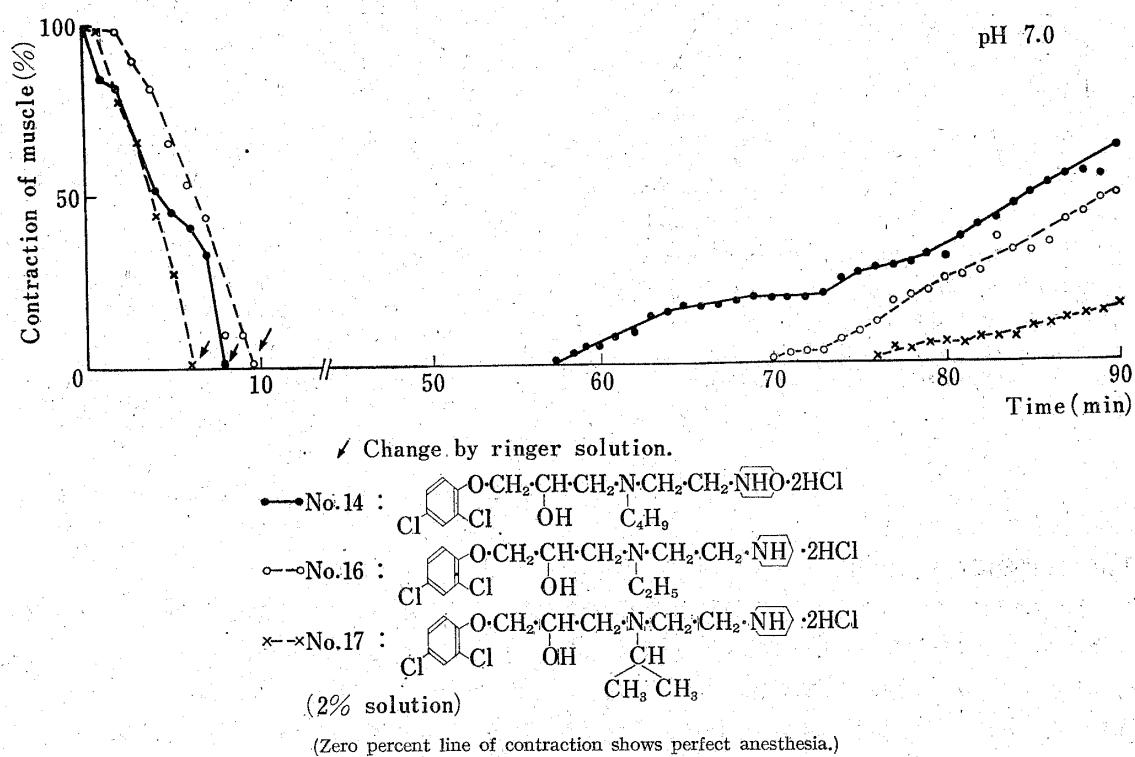


Fig. 3. Conductive Local Anesthetic Processes and Recovery of Anesthesia on Sciatic Nerve of Bullfrog

鎮痛作用 热板法によってマウスの二次反応延長時間を測定すると、モルフォリノエチル誘導体はピペリジノエチル化合物よりも、一般に優れた効果を与えており、全般的に作用の発現がやや遅いが効力の持続は 1 時間

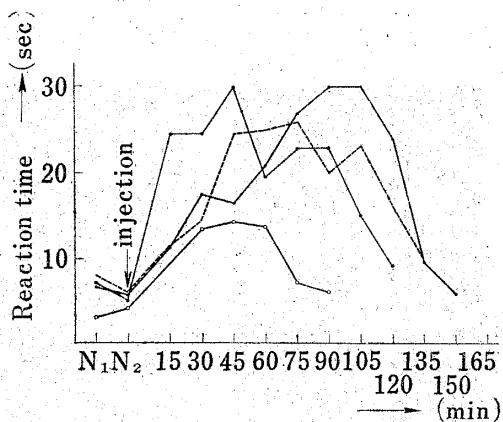


Fig. 4. Effect of the Samples on the Secondary Reaction of Mice on the Hot-plate (Ten Animals for Each Treatment)

--- No. 1 (70 mg/kg)
— No. 2 (70 mg/kg)
— No. 3 (70 mg/kg)
—○— pyrabital
— No. 6 (70 mg/kg)
—○— No. 8 (70 mg/kg)
(150 mg/kg)

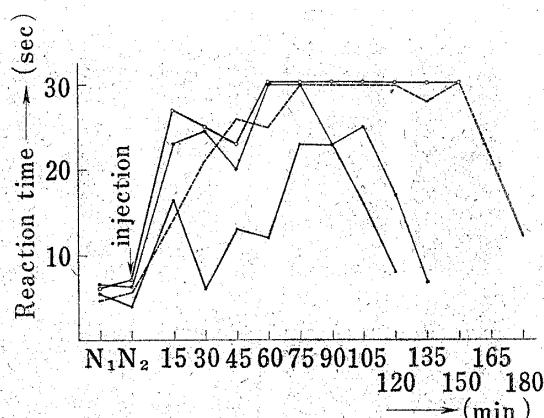


Fig. 5. Effect of Samples on the Secondary Reaction of Mice on the Hot-plate (Ten Animals for Each Treatment)

--- No. 4 (70 mg/kg)
— No. 6 (70 mg/kg)
—●— No. 7 (70 mg/kg)
—○— No. 8 (70 mg/kg)

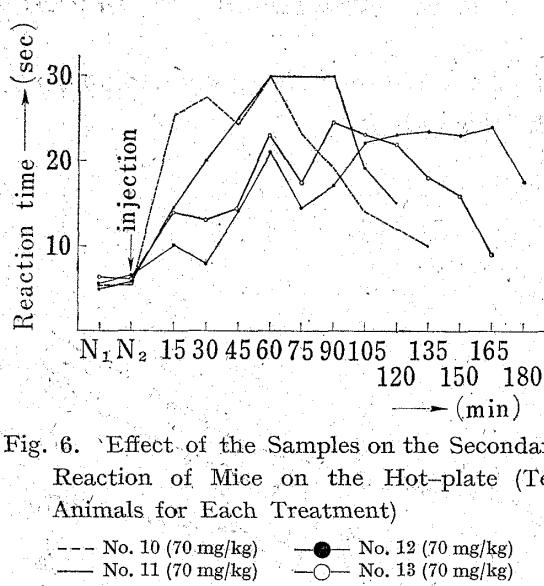


Fig. 6. Effect of the Samples on the Secondary Reaction of Mice on the Hot-plate (Ten Animals for Each Treatment)

--- No. 10 (70 mg/kg) ● No. 12 (70 mg/kg)
 — No. 11 (70 mg/kg) ○ No. 13 (70 mg/kg)
 — No. 15 (70 mg/kg)

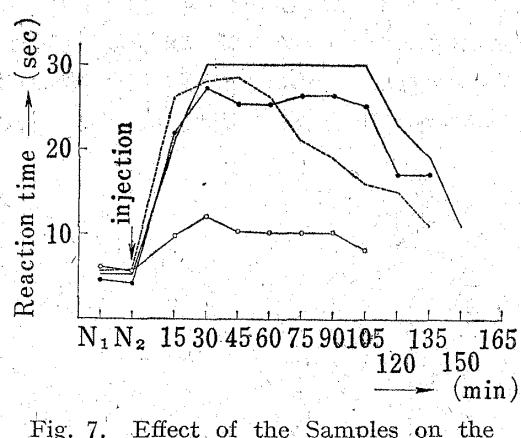


Fig. 7. Effect of the Samples on the Secondary Reaction of Mice on the Hot-plate (Ten Animals for Each Treatment)

--- No. 14 (70 mg/kg) ● No. 16 (70 mg/kg)
 — No. 15 (70 mg/kg) ○ No. 18 (70 mg/kg)

以上にわたっている。モノクロロ体とジクロロ体との間には顕著な差が認められない。この結果は Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7, に示した。

血圧および呼吸に対する作用 血圧、呼吸作用をペントバルビタール麻酔犬について、リドカインおよびプロカインと比較観察した。リドカイン 1 mg/kg を投与すると、血圧にはほとんど影響なく呼吸だけが促進された。2—8 mg/kg では投与量に応じて血圧は一過性に下降し、呼吸数の増加と振幅の増大を示した。

プロカインの 2—8 mg/kg では血圧は一過性に下降し、呼吸にはほとんど影響なかった。

ペペリジノ誘導体とモルホリノ誘導体の作用を比較すると前者の方が一般的に血圧作用は強かった。モノクロロ体およびジクロロ体は 1—4 mg/kg を投与すると、各薬物で強弱の差はみとめられたが、血圧は一過性に下降し、呼吸数はわずかな増加がみとめられた。

抗菌作用 抗菌作用を *Staphylococcus aureus* 209P, *Bacillus subtilis* pci 219 および *Escherichia coli* NIHJ について寒天平板上で検討した結果、各薬物の 500 mcg/ml 濃度では菌の発育阻止はみとめられなかった。

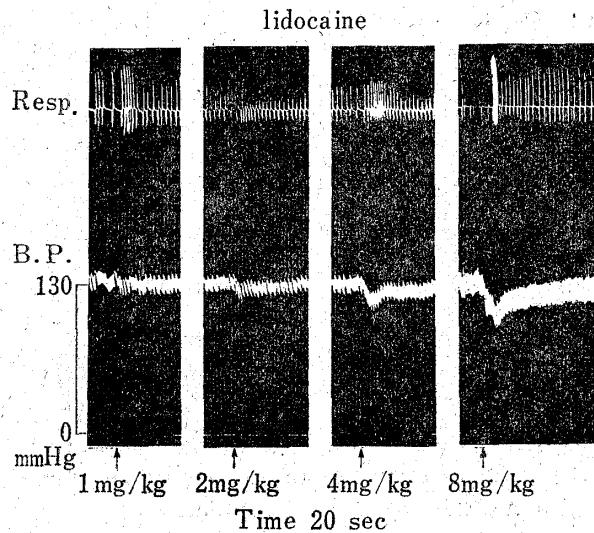


Fig. 8. Effect of Lidocaine on Blood Pressure and Respiration in the Dog

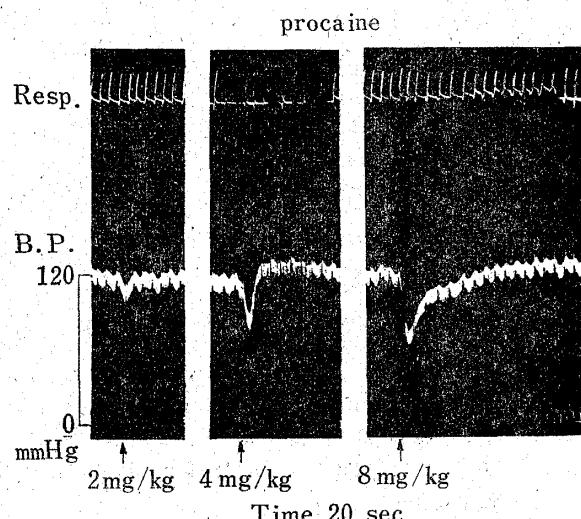


Fig. 9. Effect of Procaine on Blood Pressure and Respiration in the Dog

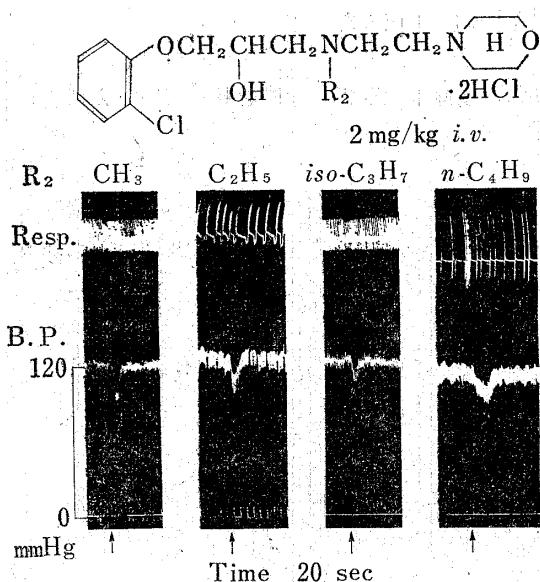


Fig. 10. Effect of Samples on Blood Pressure and Respiration in the Dog

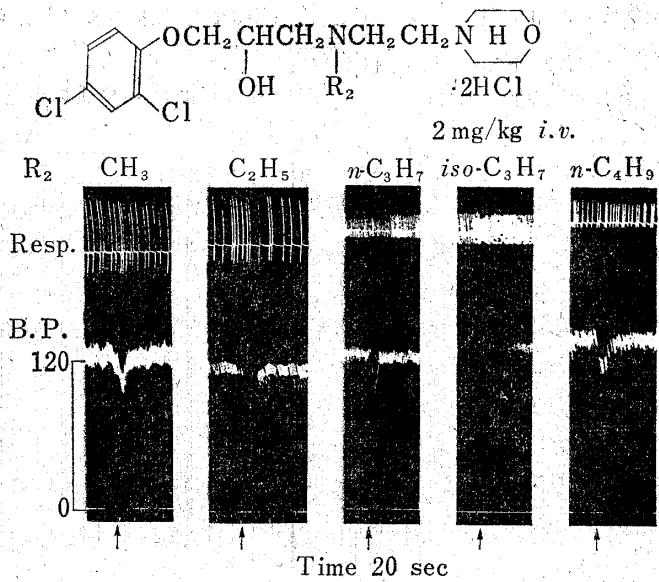


Fig. 11. Effect of Samples on Blood Pressure and Respiration in the Dog

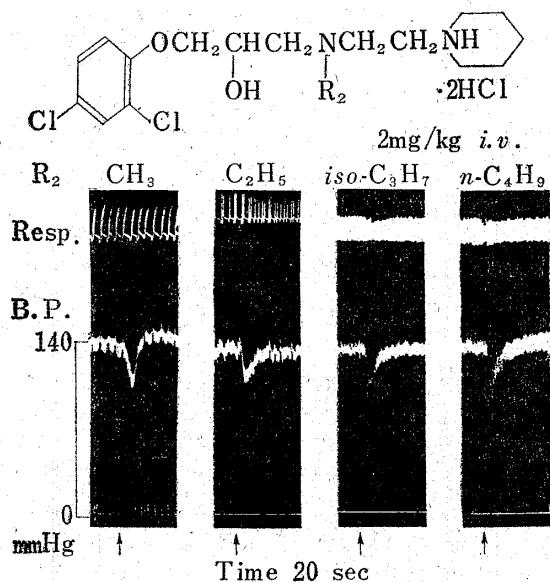


Fig. 12. Effect of Samples on Blood Pressure and Respiration in the Dog

モノクロロ体とジクロロ体を比較すると予期に反して麻酔効力にも大差がないにもかかわらず、ジクロロ体は回復が緩慢すぎて、完全回復が期待できず、これらの点でモノクロロ体に劣ると考えられた。さらにモノクロロ体におけるクロロのオルト位またはペラ位の影響およびチオフェノキシとフェノキシとの間にも有意の差が認められなかった。

熱板法による鎮痛作用測定結果からはこれらの化合物には全般的にかなりの鎮痛閾値の上昇が認められ、第一反応にも興奮作用は認められない。鎮痛作用についてはさらに他の試験法を併用して検討を行ないたいと考えている。血圧作用は一過性の下降を示すが、とくに顕著ではなかった。N-アルキルのアルキルが大きくなると血圧下降度は小さくなっている。

考 察

局所麻酔剤の臨床的使用に際してはたとえば歯科領域におけるように麻酔導入がすみやかに行なわれ、一定時間継続後は、再び迅速に正常状態に回復する薬物が要望されることがある。このような物質を目標として1-クロロフェノキシ-2-プロパノールの3位のジアミン誘導体の作用を検定した。

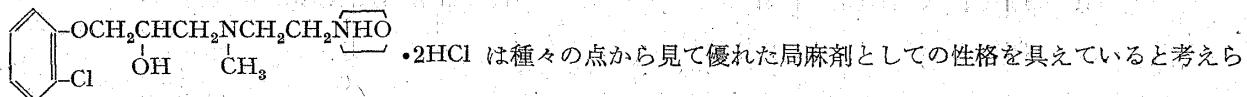
麻酔持続性に関しては $\frac{1}{R'} \cdot N\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ の R' の炭素数の

増加は持続性の増大をもたらすが、急性毒性も増大する傾向を示した。 NR_2 のモルフォリンとピペリジンを比較すると ED と LD を考慮すると前者の方が優れているようである。麻酔過程は R' の炭素数が少ない methyl-morpholino 誘導体が麻酔への導入、回復とともに良好でリドカイン類似の結果を現わし、麻酔速度と薬物分子量の間に密接な関連性が存在するであろうことを示唆している。

結 論

- 1) 19種の新化合物の局所麻酔性を検討し、浸潤麻酔作用がリドカインよりも持続的なもの3種、表面麻酔力

の優れているもの 8 種を見出した。両作用ともリドカインに優れるものは 3 種である。



2) 坐骨神経に対する伝導麻酔で、麻酔進行過程、回復過程がリドカインと類似している薬物は No. 1 一種であった。また一般に薬液の pH を酸性側から中性側に移行すると作用の発現が急速となり、かつ短時間に完全麻酔に達することを認め得た。

3) これらの化合物は全般的に鎮痛効力を有すると思推される。

4) 血圧および呼吸には顕著な作用はなかった。ピペリジノ誘導体とモルホリノ誘導体の作用を比較すると前者の方が一般的に血圧作用は強かった。

5) 抗菌力はまったく認められなかった。

6) 2, 3 の例外を除いて、これらの化合物の毒性はプロカインより大きく、リドカインよりも小さかった。

謝辞 本研究に当り御助言を賜わった東京女子医大教授村瀬正雄先生に深謝致します。