局所麻酔薬の研究 (第1報)

3-Dialkylamino-1,2-epoxypropane の phenol による開裂反応
生成物とそれらの phenylcarbamate, phenylthiocarbamate
誘導体の局所麻酔作用

五十嵐 治 義 浦 井 仁 子 滝 田 芳 子
遠 藤 初 恵 浜 田 節 男 川 崎 徹

東北歯科大学歯科薬理学教室*

〔受付：昭和53年5月8日〕

抄録：Cocaine の発見以来、数多くの合成局所麻酔薬が研究開発され、少数のものが現在繁用されているが、いずれも理想的な局所麻酔薬の条件を満たすには不十分な点もかなり見られる。本研究は、従来の局所麻酔薬の構造特異性に固執せず、種々の化学構造の点から、理想的な局所麻酔薬を開発することを目的とした。

今回は、3-dialkylamino-1,2-epoxypropane に、NaOH 存在下で phenol を作用させ、1-dialkylamino-3-phenoxy-2-propanol (Ⅲ) とし、さらに、水酸基の誘導体として、phenylcarbamate, phenylthiocarbamate (Ⅳ) を合成した。分離精製はカラムクロマトグラフィーで、確認は IR スペクトル測定および C, H, N 元素分析測定によった。これらの化合物のラセミ体の塩酸塩について、局所麻酔作用、急性毒性の検定を行った。その結果、一般に表面麻酔作用よりも浸潤麻酔作用の持続時間が長かった。一方、Ⅲ群の aromatic aminoalcohol をⅣ群の phenylcarbamate などに導くと、表面、浸潤麻酔作用とも持続時間が減少する傾向が認められた。急性毒性は、Ⅲ群よりもⅣ群の誘導体の方が一般に低い値を示した。

緒 言

局所麻酔の目的で初めて用いられた薬物である cocaine は、1884年、Köller によって実用性が眼科麻酔で立証された。それ以後 cocaine は各分野に浸透して行った。しかしながら、cocaine の毒性、副作用などが明らかにされるとともに、より毒性の少ない優秀な cocaine 代用薬を合成しようとする研究が続けられ、1905 年ついに procaine の薬理効果が Braun らによって確認され、その後、数多くの優秀な局所麻酔薬が合成された。しかしながら、現在繁用されている局所麻酔薬については、副作用や、安定性、血管収縮性など種々の問題が残されている。例えば副作用の

点から、歯科領域などで最も繁用されている lidocaine・HCl は心筋抑制作用や、誤って静脈内投与すると、瘻れん、血圧下降などの急性中毒を起こす。procaine・HCl は溶液を頻回皮膚に接触させると、発疹、じん麻疹など皮膚アレルギーを生じる。その他、血管収縮剤添加による臨床的に不快な副作用なども挙げられる。一方、安定性についても、procaine・HCl などの ester 型は特に加水分解など、日本薬局方集録の局所麻酔薬には、未だ改良すべき点を多く含んでいる。筆者らは、すでに局所麻酔作用を始め、鎮痙、鎮痛作用を目的として二百数十種の化合物を合成し、それらのスクリーニングテストの結果、かなりの薬理活性を有する化合物を見い出すことができた¹⁻⁸⁾。

Studies on the Local Anesthetics (I) Local anesthetic action of the Ring opening Reaction Products of 3-Dialkylamino-1,2-epoxypropane by Phenol and Phenylcarbamate, phenylthiocarbamate Derivatives.

Haruyoshi IGARASHI, Jinko URAI, Yoshiko TAKITA, Hatsue ENDO, Setsuo HAMADA and Tohru KAWASAKI (Department of Pharmacology, Tohoku Dental University, Fukushima)

* 福島県郡山市富田町三角堂 31-1 (〒963)

Jap. J. oral Biol., 20 : 701-707, 1978.

新しい局所麻酔薬の開発に当っては、従来のように分子自身の構造を一方向的に修飾しようとするだけでなく、局所麻酔薬と生体内 receptor との関連からも分子構造のあり方を追求する必要があるように思われる。このことから今後、Büchi らの生体内 receptor と局所麻酔薬との結合三条件に基づいて⁹⁻¹¹⁾、市販局所麻酔薬の副作用や欠点を改良する観点から、エステル型、アミド型などの構造特異性に拘泥せず、種々の構造を有する化合物について、局所麻酔作用の検定を目的として、研究を進めて行く予定である。

今回は、1-isopropylamino-3-(α -naphthoxy)-2-propanol なる構造を有する propanolol が、procaine の10倍の局所麻酔作用を有することなどから¹²⁾、phenoxy を有する aromatic aminoalcohol およびそれらの誘導体について、局所麻酔作用の検定を行なった。

実験材料

A) 合成実験

Fig. 1 は、被検薬物の一般合成法を示したものである。すなわち、epichlorohydrin (I) に *sec*-amine を作用させて、3-dialkylamino-1,2-epoxy

propane (II) を合成し、次いで NaOH 存在下 phenol で開裂反応を行ない¹³⁾、減圧蒸留し、1-dialkylamino-3-phenoxy-2-propanol (III) を得た。III に対して phenylisocyanate, isothiocyanate を反応させて各々対応する phenylcarbamate, thiocarbamate (IV) を誘導した。これらの化合物はカラムクロマトグラフィーで分離精製を行ない、さらに、IR スペクトルと C, H, N 元素分析測定を行なって確認した。Fig. 1 に示した化合物 II, III, IV 群のそれぞれ 1 例についての合成法は、つぎのとおりである。

3-Di-*n*-butylamino-1,2-epoxypropane (II)
epichlorohydrin 26g, di-*n*-butylamine 30g, 水

Fig. 1 General synthesis of compounds

Table I Chemical properties of synthesized compounds

Compd. No.	R ₂ N	R'	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found.		
					C	H	N	C	H	N
III _a	(C ₂ H ₅) ₂ N	H	120-122°/3 (b)	C ₁₈ H ₂₂ O ₂ NCl	60.10	8.54	5.39	60.29	8.62	5.25
b	(<i>n</i> -C ₈ H ₇) ₂ N	"	132-136°/3 (b)	C ₁₅ H ₂₆ O ₂ NCl	62.59	9.11	4.87	62.30	9.00	4.55
c	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	"	140-142°/3 (b)	C ₁₇ H ₂₈ O ₂ NCl	65.05	8.99	4.46	65.31	8.73	4.20
d	Piperidino	"	125-127°/3 (b)	C ₁₄ H ₂₂ O ₂ NCl	61.87	8.16	5.15	61.59	8.30	5.28
IV _a	(C ₂ H ₅) ₂ N	CONHph.	201-204°	C ₂₀ H ₂₇ O ₃ N ₂ Cl	67.20	7.61	7.84	67.50	7.42	7.65
b	(<i>n</i> -C ₈ H ₇) ₂ N	"	219-220°	C ₂₂ H ₃₁ O ₃ N ₂ Cl	64.93	7.68	6.88	64.75	7.60	6.71
c	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	"	237-239°	C ₂₄ H ₃₅ O ₃ N ₂ Cl	66.57	8.15	6.47	66.28	8.39	6.18
d	Piperidino	"	220-221°	C ₂₁ H ₂₇ O ₃ N ₂ Cl	64.52	6.96	7.17	64.38	6.71	7.38
e	(C ₂ H ₅) ₂ N	CSNHph.	200-203°	C ₂₀ H ₂₇ O ₂ SN ₂ Cl	60.82	6.89	7.09	60.54	6.69	7.28
f	(<i>n</i> -C ₈ H ₇) ₂ N	"	210-212°	C ₂₂ H ₃₁ O ₂ SN ₂ Cl	62.46	7.39	6.62	62.15	7.58	6.39
g	(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂ N	"	235-237°	C ₂₄ H ₃₅ O ₂ SN ₂ Cl	63.90	7.82	6.21	63.81	7.99	6.03
h	Piperidino	"	217-219°	C ₂₁ H ₂₇ O ₂ SN ₂ Cl	61.79	6.69	6.88	61.69	6.89	6.63

* ph : phenyl ** (b) : base, bp (°C/mmHg)

1 ml の混合溶液を28~30°C で6時間攪拌後、水28ml, NaOH 15g の混合液を20~25°C で加え、40分間攪拌後、30 ml の水を加え、ether 抽出、ether 層を無水 K₂CO₃ で冷時乾燥後、ether 留去し、減圧蒸留、収量30.7 g (71.4%)。bp 68~70°C (2 mmHg), IR_{max}^{liq.} cm⁻¹ : 3050 (epoxide)

1-Diethylamino-3-phenoxy-2-propanol (III_a のbase)

phenol 47.5g, NaOH 0.1g に3-diethylamino-1,2-epoxypropane 12.9g を滴下して、105°C で7時間加熱攪拌する。冷後、conc-KOH 溶液を加え、ether 抽出を4回行なった後、ether 層を3回水洗、無水 K₂CO₃ で乾燥後、ether 留去し、減圧蒸留、収量12.4g (55.8%)。bp 120~122°C (3 mmHg), IR_{max}^{liq.} cm⁻¹ : 3400~3500 (broad) (OH) (Table I)

N-Phenyl-1-diethylamino-3-phenoxy-2-propyl carbamate hydrochloride (IV_a)

III_a の base 2.2g と phenylisocyanate 1.2g を110°C で3時間加熱、冷後、粗結晶を濾取、benzene で洗浄し、acetone-ether 混液で再結晶、収量1.9g (55.4%)。再結晶物を ether に溶解し、

dry-HCl gas を通じ、析出する結晶を acetone で再結晶、mp 201~204°C, IR_{max}^{nujol.} cm⁻¹ : 1720 (-CONH-) (Table I)

B) 試料溶液調製法

これらの化合物の一般構造式は

(※)が存在するが、光学的分割を行わず、ラセミ体の塩酸塩を用いた。これらはいずれも生理食塩水に溶解して所定濃度にしたのち、無水 K₂CO₃ 粉末を添加して pH4.5 に調製したものを試料溶液として用いた。

実験方法

A) 局所麻酔作用¹³⁾

1) 表面麻酔作用

体重2~3kg の家兎を用いて角膜を加圧刺激毛で刺激して、正常な瞬目反応を確認したのち、結膜のうに試料溶液0.3ml を滴下する。1分間そのまま放置したのち、試料溶液を十分にしぼり出し、角膜中心部を加圧刺激毛で刺激し、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

Table II Local anesthetic action and acute toxicity

Compd No.	Duration of anesthesia (min.)*		Acute toxicity** (D/T)	
	Topical anesthesia on rabbit eye (1.0%)	Infiltration anesthesia on rabbit eyelide (1.0%)	200mg/kg	250mg/kg
III _a	19.6±1.7	23.5±2.2	4/5	5/5
b	25.3±1.1	33.3±1.3	2/5	2/5
c	28.8±1.8	34.0±1.2	2/5	3/5
d	15.5±1.1	27.8±0.8	2/5	2/5
IV _a	25.8±2.2	32.0±4.5	1/5	2/5
b	22.8±3.6	33.3±4.4	1/5	2/5
c	10.8±1.8	16.0±1.4	2/5	2/5
d	16.3±2.0	21.0±2.4	0/5	0/5
e	9.5±1.1	14.0±1.1	0/5	0/5
f	15.3±1.5	19.0±3.1	0/5	1/5
g	7.8±1.1	12.3±0.8	1/5	4/5
h	22.5±0.9	29.3±3.3	0/5	0/5
cocaine·HCl	19.0±0.7	—	—	—
lidocaine·HCl	—	26.0±1.9	—	—

* Each value represents the mean±S.D obtained from four experiments.

** D/T=death/treatment

Each value represents the mean from four experiments. Blink reflex □ : + ■ : ± ■ : -

Fig. 2 The process of local anesthetic action

した。

2) 浸潤麻酔作用

1) と同様に、 $1/2$ 注射針のマンドリン線で眼瞼の正常な瞬目反応を確認後、下瞼の端にツベルクリン用注射器を用いて試料溶液0.2ml皮内注射後、マンドリン線で刺激して、瞬目反応の消失を検定した。

B) 急性毒性¹⁴⁻¹⁵⁾

体重18~20gの雄性 dd-系マウス1群5匹に試料溶液を皮下投与、24時間後の状態を観察、死亡数をチェックした。死亡数/処理数で示した。

実験成績

局所麻酔作用のうち表面、浸潤麻酔作用、および急性毒性の測定成績を Table II に示した。

1. 化学構造と局所麻酔作用との相関性
化学構造と表面、浸潤麻酔作用の持続時間の相関性は、つぎのとおりである。

1) Aminoalcohol (III 群) および phenylcarbamate, phenylthiocarbamate (IV 群) は、いずれも表面麻酔作用よりも浸潤麻酔作用が強く、1.2~1.8倍の持続時間の延長が認められた。

2) 一般式 $R_2NCH_2CH(OH)CH_2O-C_6H_4 \cdot HCl$

で示される III 群の表面麻酔作用は、全般に R_2N -の炭素数の増加とともに、持続時間が延長する傾向

を示した。すなわち、 $piperidino < (C_2H_5)_2N < (n-C_3H_7)_2N < (n-C_4H_9)_2N$ 、と順次持続時間の延長が認められた。さらに、III_{a,b,c} の表面麻酔作用では、cocaine の 1.1~1.5 倍に匹敵する持続時間を示した。

一方、III 群の浸潤麻酔作用と R_2N の炭素数との相関では、表面麻酔作用とはほぼ同様な傾向が認められた。すなわち、 R_2N -の炭素数の増加とともに持続時間が延長し、とくに、炭素数の最も多い $(n-C_4H_9)_2N$ を有する III_c は最高値を示し、lidocaine の 1.3 倍に匹敵する持続時間を示した。

3) III 群の OH 基の代りに極性の高い-OCO-NH-, -OCSNH-を導入した一般式

IV 群では、III 群に比較して、一般に表面、浸潤麻酔作用ともに持続時間が減少する傾向が認めら

れ、表面麻酔作用はⅢ群に比較して27~90%の持続時間を示した。Ⅳ群相互の比較では、イオウを含有する phenylthiocarbamate よりも化学的に安定な酸素を含有する phenylcarbamate が全般に1.4~2.8倍の値を示した。また、 R_2N -の炭素数と表面麻酔作用の相関性は認められず、ただ、炭素数が C_4 , C_5 である、 $(C_2H_5)_2N$ -, $\langle H \rangle NN$ -を有する化合物 $IV_{a, d}$ の表面麻酔作用は対応するⅢ群と比較して、それぞれ1.3~1.4倍の値を示した。なお、 $IV_{a, b, h}$ は cocaine の1.2~1.3倍に匹敵する持続時間を示し、とくに、 IV_a が最高値であった。

一方、Ⅳ群の浸潤麻酔作用は、全般にⅢ群に比べて35~75%の値を示したが、とくに、 $IV_{a, b, h}$ は高い値を示し、Ⅲ群との優位差は認められなかった。 $(n-C_3H_7)_2N$ -を有する IV_b は最高値を示し、lidocaine の1.3倍に匹敵する作用が認められた。また、Ⅳ群の化合物相互の比較では、Ⅲ群と同様に phenylcarbamate が phenylthiocarbamate よりも高い値で、1.3~2.3倍の持続時間の延長を示した。

2. 局所麻酔作用の発現型式

麻酔導入が速やかで、一定時間継続したのち、再び迅速に正常状態に回復する局所麻酔薬は歯科領域においても要望されている。したがって、麻酔持続時間のみならず、麻酔導入から消失までのパターンも重要な因子と考えられる。Fig. 2は、Ⅲ群とⅣ群の、局所麻酔作用の発現から消失までの過程を検定し、図示したものである。図中の口：+は瞬目反応陽性、すなわち局所麻酔作用が発現されていない状態であり、■：±は凝陽性、■：

ーは陰性、すなわち、完全に麻酔に陥った状態を示している。

1) 表面麻酔作用

Ⅲ群、Ⅳ群とも、全般に比較的速効性であるが、Ⅳ群のうちの $(n-C_3H_7)_2N$ -, $(n-C_4H_9)_2N$ -基を有する $IV_{e, f, g}$ などは、対応するⅢ群と比べて麻酔作用の発現するまでの時間が若干遅延する傾向が認められた。一方、局所麻酔作用の消失し始めから、完全に正常状態に回復するまでの瞬目反応凝陽性の時間は、Ⅲ群よりもⅣ群の方が全般に長く、1.2~3.0倍の値を示した。とくに、 $\langle H \rangle NN$ -基を有する $IV_{d, h}$ は完全回復が著しく遅延する傾向を示した。なお、Ⅲ、Ⅳ群中で、 $(n-C_4H_9)_2N$ を有する aminoalcohol III_c が、表面麻酔作用の発現、消失が極めて迅速で、しかも作用持続時間も最高値を示し、極めて興味ある化合物と思われる。

2) 浸潤麻酔作用

Ⅲ群の浸潤麻酔作用の発現は極めて迅速であるが、これをⅣ群に誘導すると phenylcarbamate は若干遅延し、さらに、phenylthiocarbamate は対応するⅢ群の化合物よりも発現時間が2.0~7.5倍遅延しており、とくに $(n-C_3H_7)_2N$ -, $(n-C_4H_9)_2N$ -基を有する $IV_{f, g}$ はその傾向が強く表われている。一方、作用後正常状態に回復するまでの時間は、Ⅲ群では、全般に迅速な回復を示したが、これをⅣ群に誘導すると表面麻酔作用と同様に、回復が遅延する傾向が認められた。とくに、

$\langle H \rangle NN$ -基を有する $IV_{d, h}$ はその傾向が著しく、Ⅲ群よりも3~4倍の遅延時間を示した。なお、作用発現、持続時間および回復の点から、 $III_{a, b, c, d}$ は浸潤麻酔薬としての必要条件をかなり具備しているものと思われる。

3. 急性毒性 (Table II)

Ⅲ群の 1-dialkylamino-3-phenoxy-2-propanol をⅣ群の phenylcarbamate, phenylthiocarbamate に誘導すると急性毒性は若干減弱することが認められた。また、 III_a を除いた化合物において、 R_2N -の炭素数の増加に伴い、急性毒性は一般に増強する傾向が認められた。 LD_{50} は、Ⅲ群は約200

Fig. 3 IIIa-Receptor-structure

mg/kg, IV群は約250mg/kg であった。

考察および結論

1) *Ter*-amine と phenoxy を有する propa-nol (III群) は, OH 基の誘導体として, さらに hydrophilic および lipophilic radical を導入した phenylcarbamate, phenylthiocarbamate (IV群) よりも表面, 浸潤麻酔作用の持続時間が長いことが認められた。したがって, III群について, 局所麻酔活性を発揮する上に重要な要因と思われる生体内 receptor との関係について検討した。すなわち, 局所麻酔薬と生体内 receptor との結合は, Van der Waals bond, electrostatic bond, dipole bond の三種の結合力に關与する (Büchi ら) ことから, これら結合三条件に準じて, IIIa と receptor との結合状態のモデル化を試み, その結果を Fig. 3 に示した。また, Photo. 1 は IIIa の立体的構造の分子模型を示したものである。酸素および窒素原子は矢印で示しており, 他はすべて炭素原子を表わしている。なお, スケールの単位は $1 \text{ \AA}$ を表示している。

IIIa の分子内電荷分布 (Fig. 3) は procaine と極めて類似しており, IIIa と生体内 receptor との結合型式は, aromatic ring および alkyl radical は Van der Waals bond, -OH radical は極く弱い分極が存在しているので dipole bond, 配位結合を有している ammonium 窒素は electrostatic bond に關与していると推定される。さらに, III群がIV群よりも全般に局所麻酔作用の持続時間が長いことが認められた。その主な理由として, III群はIV群よりも立体構造的に安定であることから, 生体内 receptor との結合状態がより強固であると推定される。また, III群の amino-

Photo. 1 IIIa-Stereochemical formula

alcohol の-OH radical 間における hydrogen bond に由来する association も, 作用を持続させる何らかの要因になっているものと思われる。

2) R_2N -のRの炭素数と Van der Waals bond の間には比例関係が存在し, 炭素数の増加に伴って Van der Waals bond が増強することはすでに知られている。また, electrostatic bond も R_2N -のRの inductive effect に影響され, 炭素数の増加に伴って結合力が強化されることも加味して, III群における局所麻酔作用の持続時間の成績は, 明らかにこのことを裏付けるものと思われる。III群のうち $(n-C_4H_9)_2N$ -を有する IIIc が最も長い持続時間を示した。

3) IV群において, phenylcarbamate が対応する phenylthiocarbamate よりも全般に持続時間が長いのは, 後者の方が極性が若干高いために膜透過性が低いこと, および化学的に不安定で分解を受け易いことなどが主な要因と推定される。

4) 表面, 浸潤麻酔作用において, IV群よりもIII群が全般に作用発現, 消失が迅速であるのは, IV群よりもIII群の膜透過性が高いことや, 親水性 OH 基の存在などにより代謝が速やかに行なわれるためと推定される。

5) 全化合物を通じて, 表面, 浸潤麻酔作用とも, IIIc が最も良好なのは, 生体内 receptor との結合が最も強力であること, および親水性, 親油性のバランスが最も安定しているためと推定される。

6) 急性毒性については, IV群よりもIII群の方が一般に高いのは, III群の代謝が速やかで, 生体に対する急速的作用が現われやすいからではない

かと思われる。

本研究に当たり，C, H, N 元素分析を担当された島津製作所，科学計測事業部分析センターの諸氏に深謝する。なお，本報告の一部は，第19回歯科基礎医学会総会（1977年9月23，24日）において発表した。

文 献

- 1) 栗原藤三郎，鈴木稠徳，五十嵐治義：鎮吐性化合物の研究（第一報），3-アミノ-4-アルコオキシ-5-ハロゲン安息香酸および2-アミノ-5-ハロゲン安息香酸の塩基性アミドの合成と薬理作用に就いて。東北薬科大学研究年報，18 : 83-91，1971.
- 2) 栗原藤三郎，武田秀雄，伊藤秀雄，五十嵐治義：局所麻酔剤の研究（第26報），3,3-ジ（置換フェニル）-3-ヒドロキシプロピオン酸誘導体の合成と薬理学的研究。東北薬科大学研究年報，19 : 49-53，1972.
- 3) 五十嵐治義，栗原藤三郎：塩基性第二，第三級アルコールとその誘導体の合成および薬理作用。薬学雑誌，93 : 554-565，1973.
- 4) 五十嵐治義：アミノアルコール誘導体の研究（第2報），1-ジアルキアミノ-3-置換-2-プロパノール誘導体の合成および薬理作用。薬学雑誌，94 : 126-137，1974.
- 5) 五十嵐治義，栗原藤三郎，武田秀雄：アミノアルコール誘導体の研究（第3報），ジヘテロ異項環化合物の合成および薬理作用。薬学雑誌，94 : 444-451，1974.
- 6) 栗原藤三郎，五十嵐治義：局所麻酔剤の研究（第27報），3-ジアルキルアミノ-1,2-エポキシプロパンの2-アミノピリジンによる開裂反応とその反応生成物の薬理学的研究。東北薬科大学研究年報，21 : 21-28，1974.
- 7) 栗原藤三郎，五十嵐治義：局所麻酔剤の研究（第28報），3-ジアルキルアミノ-1-[N-(2-ベンジルエチル)アミノ]-2-プロパノール類とそれらの誘導体の合成および薬理学的研究。東北薬科大学研究年報，21 : 29-37，1974.
- 8) 五十嵐治義，川崎徹，浜田節男，遠藤初恵，滝田芳子，浦井仁子：アミノアルコール誘導体の研究（第4報），3-ジアルキルアミノ-1,2-エポキシプロパンのN,N-ジアルキル脂肪酸アミドによる開裂反応生成物および安息香酸誘導体の薬理学的研究，薬学雑誌，97 : 1125-1130，1977.
- 9) J. BÜCHI, X. PERLIA : Beziehungen zwischen den Physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica 1. *Mitteilung Arzneimittel-Forsch.*, 10 : 1-8, 1960.
- 10) J. BÜCHI, X. PERLIA : Beziehungen zwischen den Physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica 2. *Mitteilung Arzneimittel-Forsch.*, 10 : 117-124, 1960.
- 11) J. BÜCHI, X. PERLIA : Beziehungen zwischen den Physikalisch-chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica 3. *Mitteilung Arzneimittel-Forsch.*, 10 : 174-177, 1960.
- 12) C. H. BLACKBURN, L. J. BYRNE, V. A. CULLUM, J. B. FORMER and G. P. LEVY : The Pharmacology of 5-(2-*t*-butylamino-1-hydroxy ethyl) salicylamide (AH 3474), α β -adrenoreceptor blocking agent. *J. Pharm. Pharmac.*, 21 : 488-497, 1969.
- 13) H. GILMAN, C. S. SHERMAN, et al : Synthesis of 1-Diethylamino-2,3-epoxypropane, 3-Diethylamino-2-hydroxypropylamine and 4-Diethylamino-3-hydroxybutylamine. *J. Am. Chem. Soc.*, 68 : 1291-1293, 1946.
- 14) 栗原藤三郎，丹羽弘司：局所麻酔剤の研究（第5報），含硫黄局所麻酔剤の薬効に就いて。薬学雑誌，73 : 729-732，1953.
- 15) 栗原藤三郎，飯野なほ子，熊本 紘：局所麻酔剤の研究（第19報），ジアルキルアミノアセトアニリッドのN-アルキル化について。東北薬科大学研究年報，12 : 59-64，1965.