原 著

局所麻酔薬の研究 (第5報)
2-(8-Quinolinyloxy)-3-dialkylamino-
1-propanol 誘導体の局所麻酔作用

五十嵐 治義 鈴木 亜由美 川崎 徹
東北歯科大学・薬理学教室 (主任川崎徹教授)

[受付: 昭和60年8月27日]

Studies on the Local Anesthetics V
Local anesthetic action of 2-(8-quinolinyloxy)-
3-dialkylamino-1-propanol derivatives

Haruyoshi Igarashi, Ayumi Suzuki and Tohru Kawasaki

*Department of Pharmacology, Tohoku Dental University,
(Chief: Prof, Tohru Kawasaki), Misumido,
Tomitamachi, Koriyama, Fukushima, 963*

[Accepted for publication: August 27, 1985]

Key words: 2-(8-quinolinyloxy)-3-dialkylamino-1-propanol derivatives / dimethisoquin / local anesthesia

Abstract: In order to investigate the relations between the chemical structure and the pharmacological activity, five new compounds belonging to 2-(8-quinolinyloxy)-3-dialkylamino-1-propanol derivatives were synthesized.

These compounds were tested on the guinea-pig for local anesthetic activity.

Infiltration of the new compounds showed a longer duration of anesthesia than that of dimethisoquin belonging to isoquinolinyloxy alkylamine derivatives and lidocaine · HCl, but, when applied topically they showed a shorter duration of anesthesia than that of cocaine · HCl.

Also, these compounds showed stronger activity of infiltration anesthetic depth than that of lidocaine · HCl.

2-(8-Quinolinyloxy)-3-diethylamino-1-propanol · 2HCl showed the strongest local anesthetic action among the five new compounds.

緒 言

現在繁用されているエステル型 およびアミド型の局所麻酔薬は、一般に化学的に不安定であり、副作用が強いという欠点を持っているといわれて

いる。

そこで、化学的に安定で、かつ活性の高い局所麻酔薬の開発を目的として、アミノアルコール誘導体の研究に着手した。

先に筆者らは、1-Dialkylamino-3-phenoxy-2-propanol · HCl, N-phenyl-1-dialkylamino-3-phenoxy-2-propylcarbonate · HCl¹⁾, 3-Dialkylami-

no-2-hydroxy-propyl phenyl alkylate · HCl²⁾, 3'-Dialkylamino-2'-hydroxy-propyl-4-phenyl piperidine · 2 HCl³⁾ およびその他の誘導体⁴⁾を合成し、局所麻酔作用を検定して報告した。

化学的に安定であるアミノエーテルを有している縮合ピペリジン誘導体の局所麻酔薬のうち、dimethisoquin が塩酸コカインと同程度の表面麻酔作用を有している。しかし、浸潤麻酔作用が非常に弱いことから^{5,6)}、今回はその増強を目的として、8-quinolinol の8一位に生物活性基である3-dialkylamino-1-hydroxy-2-propoxyl 基を導入した2-(8-quinolinyloxy)-3-dialkylamino-1-propanol · 2 HCl 誘導体5種を新たに合成し、局所麻酔作用を検定した。

実験材料

A) 合成実験

被検薬物の化学構造と物理恒数は Table 1 に示した。

なお、一般合成法は8-quinolinol 36.3g, NaOH 0.2 g に 3-di-n-propylamino-1, 2-epoxypropane 15.7 g を滴下し、105°C, 8時間反応させ⁷⁾, NaOH 水溶液で原料を除去した。その後、KT ゲル (KT-1401, 富士ゲル販売 K.K.) を充填した遠沈液体クロマトグラフィー (CLC-3, 日立製作所) を用いて、試料0.45g を酢酸エチルエステルに溶解し、6500rpm の条件下で酢酸エチルエステ

ルのみで分離した。試料注入後22分後に検出される Second peak に、dry-HCl gas を通じて、水溶性の塩酸塩とし、アセトンで再結晶した (16.8g 収率45%)。

B) 試料溶液調整法

新合成化合物の一般式は Table 1 に示してあるが、分子内に不斉炭素(*)が存在し、d, l 体の混合物であるが光学的分割を行わず、ラセミ体のままで使用した。これらはいずれも生理食塩液に溶解して1%にしたのち、無水 K₂CO₃ 粉末を添加して、pH 4.5に調整したものを試料溶液として用いた。

C) 使用動物

局所麻酔作用の検定には、体重200~250g の雄性モルモットを用い、固型飼料 RC-4 (オリエンタル酵母) と水道水を自由に摂取させ、室温24±1°, 湿度55±5% の環境下で飼育した。

実験方法

局所麻酔作用

1) 表面麻酔作用の持続時間

体重200~250g の雄性モルモットを用いて、電気刺激装置 (日本光電 K.K. RMP-6004M) で、角膜に10Hz, 2 volt の電気刺激を2 msec 与え、正常な瞬目反応を確認した後、結膜のうに試料溶液 (1%溶液) を滴下する。

1分間放置した後、試料溶液を十分にしぼり出し、角膜中心部に電気刺激を与え、瞬目反応の消失を指標とし、瞬目反応が完全に回復するまでの過程および時間を観察した。対照薬として1% cocaine · HCl (田辺製薬 K.K.) を用いた。

2) 浸潤麻酔作用の持続時間

体重200~250g の雄性モルモットを用いて、実験前日に背部の毛を、前部と後部の2カ所刈り取った。その部位に電気刺激装置 (日本光電 K.K. RMP-6004M) で、10Hz, 6 volt の電気刺激を2 msec 与え、正常な収縮反応を確認した後、2カ所に試料溶液 (1%溶液) を0.2 ml 皮下投与する。皮膚に生じた丘疹の周囲をマークし、投与1分後からマークした部分の内側に2~3回の電気刺激を与え、収縮反応の消失を指標とし、収縮反応が完全に回復するまでの過程および時間を観察

Table 1 Physical constants of synthesized substances

Compd. No.	R ₂ N-	m.p. (°C)
1	(C ₂ H ₅) ₂ N-	86—87
2	(C ₃ H ₇) ₂ N-	90—92
3	(C ₄ H ₉) ₂ N-	94—95
4	Morpholino-	91—93
5	Piperidino-	89—91

* asymmetric carbon atom

Table 2 The duration time of local anesthetic action (1 %-sample solution)

Compd. No.	Topical anesthetic action (minute)	Infiltration anesthetic action (minute)
No. 1	11.3±2.2	89.6±6.5
2	18.0±2.1	80.8±5.9
3	19.9±2.8	84.4±7.2
4	11.8±1.5	59.2±4.2
5	14.0±2.5	74.9±5.1
Cocaine. HCl	20.6±2.0	—
Lidocaine. HCl	—	39.8±6.2

Each value represents the mean±SD obtained from 6 experiments

した。対照薬として1% lidocaine・HCl（藤沢薬品 K.K.）を用いた。

3) 浸潤麻酔作用の深度

2)の方法と同様に試料溶液を投与し、10Hz、2 msec の電気刺激を与えて背部皮膚収縮反応を示すまでの volt 数を5分毎に検定した。

実験成績

1. 局所麻酔作用の表面および浸潤麻酔作用の持続時間の成績を Table 2 に示した。

1) 表面麻酔よりも浸潤麻酔作用の持続時間が長く、全般に3～7倍の延長が認められた。

2) 表面麻酔作用は、No. 2と No. 3の試料が cocaine・HCl とほぼ同程度の持続時間が認められた。

3) 浸潤麻酔作用は全般に、lidocaine・HCl の1.5～2.3倍の持続時間の延長が認められた。

2. 表面および浸潤麻酔作用の発現から消失までの過程を Fig. 1 (A, B) に示した。図中の□：一は瞬目反応陰性、すなわち完全に麻酔に陥った状態、■：±は凝陽性を示している。

1) 表面麻酔作用は、全般に cocaine・HCl より発現が緩慢であるが、消失時における凝陽性の時間は同程度であった。

2) 浸潤麻酔作用は表面麻酔作用と比較して発現は速やかであるが、消失時における凝陽性の時間は短くなっている。

3) 浸潤麻酔作用は、lidocaine・HCl と比較して発現も同程度であり、消失時においては No.

Fig. 1 (A) Time course of local anesthetic action
Topical (1 %-Sample solution)
Each value represents the mean ±SD obtained from 6 experiments

Fig. 1 (B) Time course of local anesthetic action
Infiltration (1 %-Sample solution)
Each value represents the mean ±SD obtained from 6 experiments

3の試料の凝陽性の時間が長く、他は同程度であった。

3. 浸潤麻酔作用の深度の成績を Fig. 2 に示した。

1) 全般に全化合物とも lidocaine・HCl と比較して最高深度（200volt）の時間が長くなっており、特に No. 1, 2, 3, 5の試料は lidocaine・HCl の3～4倍の延長が認められた。

2) 麻酔消失は lidocaine・HCl と比較し、No. 1, 2, 3, 5の試料の方が若干緩慢な消失傾向が認められた。

3) No. 4の試料は、最高深度持続時間以外、lidocaine・HCl とほぼ同程度の傾向が認められた。

Fig. 2 Depth of infiltration anesthetic action
Each value represents the mean $\pm$ SD obtained from 6 experiments

考察および結論

局所麻酔薬として実用化され、かつ酸やアルカリに対して比較的安定であるものとして、水酸基やアミノ基を有する cornecaine⁸⁾、アミノ基と alkylcarbonate を有する diperodon⁹⁾、amino ether を有する pramoxine、および、amino ketone を有する dyclonine¹⁰⁾ などがある。さらに keto-amino alcohol 誘導体の oxethazaine¹¹⁾ は、作用の発現が遅いにもかかわらず、リドカインの2000倍の表面麻酔作用をもち、胃痛などに内服されている。

Cornecaine などのアミノアルコール誘導体は、化学的に安定で、毒性および副作用の観点からも他の誘導体よりも優れている。このアミノアルコール誘導体に生体内 receptor との Van der Waals bond の強化に関すると考えられる quino-

linyl 基を導入した新化合物5種においては、全般に表面麻酔作用よりも浸潤麻酔作用に強い活性が認められた。

Dimethisoquin は、isoquinolinyl 基を有するアミノエーテル化合物である。Dimethisoquin と新合成化合物との化学構造的な大きな相違は、水酸基の有無である。すなわち水酸基を有する新化合物は全般に表面麻酔作用よりも浸潤麻酔作用が強く、水酸基のない cocaine · HCl は、表面麻酔活性が強かった。これらの誘導体においては、水酸基、quinolinyl および、isoquinolinyl 基が表面、浸潤麻酔作用の強弱に影響を及ぼしているものと推定される。

Quinolinyl amino alcohol 誘導体では、表面、浸潤麻酔作用とも、塩基性の大きい鎖状アミノ誘導体 (No. 1, 2, 3) が塩基性の小さい環状アミノ誘導体 (No. 4, 5) よりも全般に強い傾向を示した。また、No. 3の $R = N(C_4H_9)_2$ 化合物では、表面麻酔作用が cocaine · HCl と同程度、浸潤麻酔作用が lidocaine · HCl の約2倍の持続時間を示し、比較的、興味深い化合物であるように思われる。

表面麻酔作用の発現および消失過程において、一般に、quinolinyl amino alcohol 誘導体は、dimethisoquin より緩慢な傾向が認められた。また、鎖状アミノ誘導体は環状アミノ誘導体よりも発現が若干短時間であった。しかし、消失過程では、鎖状、環状アミノ誘導体とも同程度の傾向が認められた。

一方、浸潤麻酔作用は、すべての化合物が極めて急速な麻酔の発現を示した。しかし消失過程では $(n-C_4H_9)_2N-$ の置換体に、かなり緩慢な傾向が認められた。また、他の化合物では lidocaine · HCl と同程度で、比較的速やかに消失した。

浸潤麻酔作用の深度では、最高深度 (200volt) の持続性が最も長い $(C_2H_5)_2N-$ 置換体が、lidocaine · HCl の約4倍を示した。最高深度の持続性には、一般に No. 1, 2, 3の鎖状アミノ置換体が環状アミノ (No. 4, 5) よりも長く、順序は、 $(C_2H_5)_2N- > (n-C_3H_7)_2N- = (n-C_4H_9)_2N- > piperidino > morpholino$ であった。

以上のことより、表面、浸潤麻酔作用の持続

性、麻酔の導入および消失過程、さらに麻酔深度の面から No. 1の新化合物 $R = -N(C_2H_5)_2$ が非常に興味深い化合物であると思われる、今後詳細に検討する予定である。

抄録：化学構造と薬理活性との関係を実験する目的で、5個の新しい2-(8-quinolinyloxy)-3-dialkylamino-1-propanol 誘導体を合成した。これらの化合物について、モルモットで、局所麻酔作用を検定した。

新化合物は、isoquinolinyloxy alkylamine 誘導体に属する dimethisoquin や lidocaine · HCl よりも、浸潤麻酔作用の持続時間が長かった。しかし、これらの化合物は cocaine · HCl よりも表面麻酔作用の持続時間は短かった。

また、これらの化合物は lidocaine · HCl よりも浸潤麻酔時間の深度が大きかった。

2-(8-quinolinyloxy)-3-diethylamino-1-propanol · 2 HCl は、5個の新化合物中で最も強い局所麻酔作用を示した。

文 献

- 1) 五十嵐治義, 浦井仁子, 滝田芳子, 遠藤初恵, 浜田節男, 川崎 徹：局所麻酔薬の研究（第1報）3-Dialkylamino-1, 2-epoxypropane の phenol による開裂生成物とそれらの phenyl carbonate, phenyl thiocarbamate 誘導体の局所麻酔作用。歯基礎誌。20：701-707, 1978.
- 2) 五十嵐治義, 佐藤陽子, 浦井仁子, 滝田芳子, 遠藤初恵, 浜田節男, 川崎 徹：局所麻酔薬の研究（第2報）3-Dialkylamino-2-hydroxypropylacetate-2-hydroxypropylbenzoate 誘導体の局所麻酔作用。歯基礎誌。22：238-245, 1980.
- 3) 五十嵐治義, 佐藤陽子, 浦井仁子, 滝田芳子, 遠藤初恵, 浜田節男, 川崎 徹：局所麻酔薬の研究（第3報）1-(3-Dialkylamino-2-hydroxypropyl)-4-phenylpiperidine 誘導体の局所麻酔作用。歯基礎誌。22：606-613, 1980.
- 4) 五十嵐治義, 佐藤陽子, 浜田節男, 川崎 徹：局所麻酔薬の研究（第4報）4-フェニルピペリジンによる中性エポキシアルカン開裂生成物の局所麻酔作用。歯基礎誌。25：867-874, 1983.
- 5) Wilson, J. W., Dawson, N. D., Brooks, W. and Ulliyot, G. E. : Local anesthetics, Aminoalkoxyisoquinoline derivatives. J. Am. Chem. Soc. 71 : 937-938, 1949.
- 6) Robinson, M. M. : Use of dimethisoquin in pruritic dermatoses. South. Med. J. 50 : 367-369, 1957.
- 7) Gilman, H. and Sherman, C. S. : Synthesis of 3-diethylamino-1, 2-epoxypropane, 3-dialkylamino-2-hydroxypropylamine and 4-diethylamino-3-hydroxybutylamine. J. Am. Chem. Soc. 68 : 1291-1293, 1946.
- 8) Küchle, H. J. : Vergleichende Untersuchungen Über die Wirkungen verschiedener Lokalanästhetika am Auge. Münch. Med. Wochschr. 96 : 689-692, 1954.
- 9) Rider, T. H. : Piperidinopropanediol diphenylurethane hydrochloride, a new local anesthetic. J. Pharmacol. Exp. Ther. 47 : 255-267, 1933.
- 10) Arora, R. B. and Sharma, V. N. : Local anesthetic and pharmacologic properties of 4-n-butoxy β -(1-piperidyl) propiophenone · HCl and β -diethylaminoethyl p-n-hexyloxybenzilate · HCl. J. Pharmacol. Exp. Ther. 115 : 413-418, 1955.
- 11) Freed, M. E., Bruce, W. F., Hanslick, R. S. and Mascitti, A. : A new class of local anesthetics, Hydroxyalkyl imino bisacetamides. J. Org. Chem. 26 : 2378-2383, 1961.