UDC 615.781/782-092

64. 入倉 勉：非バルビツレート静脈麻酔剤の研究 (第2報^{*1}) N,N-Diethyl-
2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide 誘導体の麻酔効果検定

Tsutomu Irikura : Studies on Intravenous Non-barbiturate Anesthetic
Agents. II. Anesthetic Effect of N,N-Diethyl-
2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide Derivatives.

(Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.^{*2})

Relationship between structure and activity of N,N-diethyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide derivatives was examined by assay of anesthetic action in a rat.

1) Anesthetic effect was lost by the absence of an acid-amide bond in the side chain at 1-position of the benzene ring or by introduction of an ethylene group in the said acid amide side chain. The anesthetic action also decreased on substitution of the acetamide group with propionamide.

This derivative in which CH₂ and CO in the side chain at 4-position in a reversed order showed only an analgesic action and no anesthetic effect.

2) By substitution of the amino group in this acetamide, respiration excitement was great and anesthetic action slight when the alkyl group was larger than diethyl. With N,N-dimethyl group, the respiration was inhibited and anesthetic effect was markedly short. Other N,N-substituted derivatives were no better than the diethyl compound.

3) Derivatives of 2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide with glycerol ether in the 1-position of the benzene ring showed transitory convulsion, with obscure anesthetic action.

4) Loss of 2-methoxy and/or 4-allyl groups from the benzene ring in 2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide resulted in marked decrease of anesthetic action. Its derivatives with amino group alone or glycerol ether group in 2-position of the benzene ring were entirely without anesthetic action.

5) Transposition of the allyl group from 4- to 6-position in the benzene ring of 2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide resulted in decrease of anesthetic activity. Substitution of allyl group in 4-position with 1-propenyl group did not affect the anesthetic activity. Its derivative with carboxyl in 4-position lacked anesthetic activity but its derivation to an ethyl ester produced this effect, though weak.

Substitution of the allyl group in 4-position with propyl group produced anesthetic activity about one-half that of the parent compound but the activity was rather long-lasting and recovery was more rapid than that from barbiturates.

6) No changes in anesthetic effect or other pharmacological activity were observed on introduction of a barbituric acid group in 4-position of the benzene ring, its reduction, introduction of barbituric acid or 5-ethylbarbituric acid group in 1-position in 2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide.

(Received March 27, 1961)

第1報^{*1}で N,N-diethyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide (2-M-4-A) 誘導体 34 種の合成について報告したが、本報ではこれらの化合物の麻酔作用を総括的に述べる。物質名および略名は Table I の通りである。

2-M-4-A 誘導体の大部分は水に不溶で、水溶化することも研究目的の一つであつたが、水溶性のものはかえつて麻酔効果が認められなかつた。

実験方法

Thiamylal sodium (sodium 5-allyl-5-(1-methylbutyl)-2-thiobarbiturate) E1, E2, E7, E8, E19~E22, E27, E30, E32 のように水溶性のものは 0.2% 水溶液とし、水に難溶の E4, E9, E11, E15, E16, E24~E26, E29, E33, E34 は 25% 安息香酸ナトリウムに溶かし、さらに難溶の E3, E5, E6, E16, E12~E14, E17, E18, E23, E31 は 25% 安息香酸ナトリウム・60% propylene glycol (75 : 25) 混液で 0.1% 溶液として用いた。投与方法は薬物 20 mg/kg を 60±5 sec を標準注入時間としシロネズミの尾静脈に注入した。液量はマイクロシリンジを用い 0.001 ml まで信頼できる数値より換算した。

*1 第1報：本誌 82, 356(1962)。

*2 Honcho 4-chome, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo.

Table I. Designation of the Compound

- E 1 : 1-(2-Methoxy-4-allylphenoxy)-2-diethylaminoethanol
 E 2 : 2-Dimethylaminoethyl (2-methoxy-4-allylphenoxy)acetate
 E 3 : N,N-Diethyl-2-phenoxyacetamide
 E 4 : N,N-Diethyl-2-(2-methoxyphenoxy)acetamide
 E 5 : N,N-Diethyl-2-(2-methoxy-6-allylphenoxy)acetamide
 E 6 : N,N-Diethyl-2-[2-methoxy-4-(1-propenyl)phenoxy]acetamide
 E 7 : 5-[3-methoxy-4-(diethylcarbamoylmethoxy)benzylidene]barbituric acid
 E 8 : 5-[3-methoxy-4-(diethylcarbamoylmethoxy)benzyl]barbituric acid^{a)}
 E 9 : N,N-Dimethyl-2-(2-methoxy-4-(allylphenoxy)acetamide
 E 10 : N,N-Dipropyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 11 : N-Methyl-N-propyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 12 : N-Butyl-N-methyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 13 : N,N-Diallyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 14 : N,N-Dibutyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 15 : 4-[(2-Methoxy-4-allylphenoxy)acetyl]morpholine
 E 16 : 1-[(2-Methoxy-4-allylphenoxy)acetyl]piperidine
 E 17 : N-Allyl-N-(1-methylbutyl)-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 18 : N,N-Diisobutyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 19 : 1-Methyl-4-[(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetyl]piperazine
 E 20 : N-(1-Methyl-3-piperidinyl)-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 21 : N,N-Diethyl-2-(2-aminophenoxy)acetamide
 E 22 : 3-Methoxy-4-(diethylcarbamoylmethoxy)benzoic acid
 E 23 : N,N-Diethyl-2-(4-allylphenoxy)acetamide
 E 24 : N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 25 : N,N-Diethyl-2-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)-4-allylphenoxy]acetamide
 E 26 : 1-(2-Methoxy-4-allylphenoxy)-2-hydroxy-3-(diethylcarbamoylmethoxy)propane^{b)}
 E 27 : 5-(2-Methoxy-4-allylphenoxy)barbituric acid
 E 28 : N,N-Diethyl-3-(2-methoxy-4-allylphenoxy)propionamide
 E 29 : N,N-Diethyl-2-[2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)propoxy]acetamide
 E 30 : 2-methoxy-4-allylphenyl N,N-Diethylaminoacetate^{c)}
 E 31 : 2-(2-Methoxy-4-allylphenoxy)acetamide
 E 32 : 5-Ethyl-5-(2-methoxy-4-allylphenoxy)barbituric acid
 E 33 : Ethyl 3-methoxy-4-(diethylcarbamoylmethoxy)benzoate
 E 34 : N,N-Diethyl-2-(2-methoxy-4-propylphenoxy)acetamide (2-M-4-P)

動物に刺激を加えても横臥嗜眠し動かない状態を麻酔と見做した。回復はいずれも速やかで, ataxia の消失をもつて正常回復とした。また麻酔の状態は便宜上つぎの 4 stage にわけ, その時間的経過を測定した。

stage 0: 正常。

stage 1: ataxia すなわち体位保持困難, 前後肢が麻痺し歩行不能の状態。

stage 2: 麻酔に入り正向反射を失ない, 頭保持不能, 刺激に不感応, 眼球運動著明, 瞳孔中等度大の状態。

stage 3: 疼痛に不感, 角膜反射不活発状態。

stage 4: 呼吸抑制大, 瞳孔散大, チアノーゼあり中毒状態を示す。

Thiamylal sodium, 2-M-4-A を同一方法で実験し, 麻酔効果の対照とした。

実験結果

Thiamylal sodium, 2-M-4-A 各 4 匹の平均を Fig. 1 に示す。

Fig. 1.
Anesthetic Effect of Thiamylal
Sodium and 2-M-4-A in Rats

E1 15 mg/kg 以上では眼球突出し, 2 min 後に呼吸停止し死亡, 10 mg/kg では動物が不活発になるのみで麻酔作用は見られなかった。

E2 40 mg/kg で麻酔作用も他の作用も見られなかった。

E3 40 mg/kg で 1.5 min の ataxia を見るのみ, 50 mg/kg で 3 min 10 sec の ataxia と 2 min の麻酔を見た。60 mg/kg では 4 min 40 sec で麻酔状態のまま呼吸抑制が強く死亡した。

E4 20 mg/kg では何等異状なく, 40 mg/kg で僅かに ataxia, 60 mg/kg で 1.5 min の ataxia を見るのみであった。

E5, E6 結果は Fig. 2 に示す。E6 は 2-M-4-A より強いように思われたが, 溶媒としての propylene glycol の影響が加味されていると考えられるので, さらに家兎に 20 mg/kg 投与した結果, 角膜反射抑制は 5 min 15 sec より 1 min 55 sec 短かく, 麻酔は 7 min 25 sec で 2-M-4-A と同一, 回復は 2-M-4-A より 8 min 早く, 2-M-4-A より強いとは考えられない (Table II)。

Fig. 2.
Anesthetic Effect of E5 and E6 in Rats
(20 mg./kg. i.v.)

Table II. Anesthetic Effect of N,N-Diethyl-2-(2-methoxy-4-allylphenoxy)acetamide (2-M-4-A) and N,N-Diethyl-2-[2-methoxy-4-(1-propenyl)-phenoxy]acetamide (E6) in Rabbits

(Average of 4 experiments)

Compound	2-M-4-A	E6
Dosage (mg./kg.)	20	20
Infusion time	3' 12"	2' 50"
Corneal reflex diminution	5' 17"	3' 30"
Respiration inhibition	5' 20"	1' 40"
Respiration stimulation	+	+
Hypnosis	7' 25"	7' 20"
Recovery	24' 10"	16' 00"

E7, E8 40 mg/kg でも何等の作用も認められなかった。

E9 20 mg/kg で角膜反射消失 2 min 50 sec, 麻酔 3 min 10 sec, 呼吸刺激なくむしろ抑制 1 min 40 sec, ataxia 3 min 50 sec, 回復 4.5 min.

E10 20 mg/kg で角膜反射消失 1 min, 呼吸刺激強く 4 min 20 sec, 呼吸抑制はない。麻酔 4 min 20 sec, ataxia 5 min 40 sec, 回復 2 min 20 sec.

E9, E10 の結果を Fig. 3 に示す。

Fig. 3.
Anesthetic Effect of E9 and E10 in Rats
(20 mg./kg. *i.v.*)

E11 20 mg/kg で角膜反射抑制なく, 麻酔 2 min 40 sec, 疼痛不感 1 min 40 sec, 回復 6 min 15 sec.

E12 20 mg/kg で角膜反射抑制なく, 呼吸数増大 2 min 45 sec, 麻酔 2 min 45 sec, 疼痛不感 1 min, 回復 5.5 min.

E11, E12 の結果を Fig. 4 に示す。

Fig. 4.
Anesthetic Effect of E11 and E12 in Rats
(20 mg./kg. *i.v.*)

E13 20 mg/kg で角膜反射抑制なく, 呼吸刺激 2.5 min, 麻酔 2 min 40 sec, 疼痛不感 2 min で, ataxia は 3 min, 回復は 5.5 min であった。

E14 20 mg/kg 標準注入では角膜反射抑制 8 min, 呼吸抑制が大で 15.5 min, 麻酔 11.5 min, 疼痛不感 11.5 min, 回復 17 min であった。しかし注入を 3 min 45 sec で行なった場合逆に呼吸刺激著明で麻酔に入らなかった。また同じく 15 mg/kg 標準注入では呼吸刺激と ataxia のみで麻酔に入らなかった。

E13, E14 の結果を Fig. 5 に示す。

E15 20 mg/kg で角膜反射抑制, 麻酔に入らず, ataxia のみ 1 min 10 sec, 回復 2 min であった。

E16 20 mg/kg で角膜反射抑制 4 min 40 sec, 呼吸刺激 3 min 10 sec, 麻酔 4 min 40 sec, 疼痛不感 4 min 40 sec, ataxia 6 min, 回復 8 min で 2-M-4-A と大差が認められなかつたのでハツカネズミ雌雄混合で ED₅₀, LD₅₀ を測定した。ED₅₀ は各群 10 匹のハツカネズミを用いたときの反応率は 15, 17, 20 mg/kg でそれぞれ 40, 60, 100% であつて, Gaddum の回帰線方程式法¹⁾ により計算した ED₅₀ は 15.8 mg/kg であつた。死亡率も同様 10 匹で 40, 50, 60 mg/kg でそれぞれ 20, 40, 80% であり同様の計算で 51.3±0.13 mg/kg であつた。2-M-4-A の safety margin は 77.7/7.6=10.2 であつたのに比べ 51.3/15.8=3.2 で 2-M-4-A より劣つた。

E15, E16 の結果を Fig. 6 に示す。

Fig. 5. Anesthetic Effect of E13
and E14 in Rats
(20 mg./kg. *i.v.*)

Fig. 6. Anesthetic Effect of E15
and E16 in Rats
(20 mg./kg. *i.v.*)

E17 40 mg/kg ではじめて角膜反射抑制 3 min, 呼吸抑制, 刺激ともになく, 麻酔 4.5 min, 疼痛不感 4 min 20 sec, ataxia 5 min, 回復 6 min 15 sec であった。

1) 池田, 油井: “薬物致死量集” 223, (1953) 南山堂。

E18, E31 60% propylene glycol にも溶けず実験を行なわなかつた。

E19 20 mg/kg では麻酔に至らず、わずかに ataxia を見るのみで、40 mg/kg ではじめて 15 sec の麻酔を見、回復も 3.5 min で極めて短かつた。

E17, E19 の結果を Fig. 7 に示す。

Fig. 7.
Intravenous Anesthetic Effect of E17
and E19 in Rats

E20 160 mg/kg でも何等の麻酔作用も示さなかつた。

E21, E22 60 mg/kg でも麻酔作用および他の効果も見られなかつた。

E23 20 mg/kg では角膜反射抑制なく、疼痛不感 2.5 min, 麻酔 3 min, ataxia 5 min, 回復 6 min で強くない (Fig. 8)。

E24, E25 40 mg/kg でも麻酔および他の効果も認められなかつた。

E26 15 mg/kg で麻酔と同時に硬直性痙攣を生じ、2.5 min 後に回復した。

E27, E32 40 mg/kg でも麻酔、その他の生理作用も認められなかつた。

E28 20 mg/kg で角膜反射抑制、疼痛不感期はなく、麻酔 4 min, ataxia 5 min, 回復 5.5 min であつた (Fig. 8)。

E29 20 mg/kg で E26 より強い硬直性痙攣を生じ、角膜反射抑制 4 min, 回復 10 min であつた。

E30 20 mg/kg で動物は静かになるのみで、麻酔作用は見られなかつた。

E33 20 mg/kg で角膜反射抑制 4 min, 呼吸抑制 2 min, 呼吸刺激なく麻酔 4.5 min, 疼痛不感 2 min, ataxia 5 min, 回復 5 min 45 sec であつた (Fig. 8)。

E34 20 mg/kg を 2 min で注入した場合角膜反射抑制 7 min, 麻酔 20 min, ataxia 40 min, 回復 50 min, 10 mg/kg では角膜反射抑制 3 min, 眼球運動があつて、疼痛不感 6 min, 麻酔 9 min, ataxia 11 min, 回復 13 min であつた (Fig. 8)。すなわち 2-M-4-A の半量ではほぼ同等の効果があつた。

E1~E34 までおよび Thiamylal, 2-M-4-A の麻酔時間と回復を一括して Table III に示す。

Fig. 8.
Intravenous Anesthetic Effect of E23,
E28, E33 and E34 in Rats

考 察

2-M-4-A 側鎖の $-O-CH_2-CON=$ 結合について まず水溶化に最も簡単な方法としてアミノ基にかえ、塩酸塩として水溶化をはかつた。しかし $-OCH_2CH_2N=$ (E1), $-OCH_2COOCH_2CH_2N=$ (E2) あるいは $-OOCCH_2N=$ (E30) などの変化は、シロネズミに対する麻酔作用を全く失なつた。しかし E30 にはシロネズミを穏和にする作用が認められた。また側鎖のアセトアミドより CH_2 1 個多い $-OCH_2CH_2CON=$ の E28 では麻酔作用が 2-M-4-A より減弱した。以上の知見からみて 2-M-4-A のアセトアミド結合は麻酔作用を現わすためには必要な基であろう。

酸アミドの第 2 級アミン各種置換体について E9~E17 まで第 2 級アミンの各種置換体では、モルホリンを除いて強弱は別として一応麻酔作用が認められた。さきに²⁾ 2-M-4-A の基礎物質をウレタンと見做し、アミノ基の置換アルキルを大にすると、呼吸刺激が増し、小にすると呼吸抑制があるだろうと推論したが、この実験でジエチルより小であるジメチルは呼吸抑制大で、しかも麻酔時間は短かく、またジエチルの異性体であるメチル、プロピルでも麻酔作用は減じた。またジエチルより大きい置換体では麻酔作用は一層減じ、呼吸数の増大が

2) 西邑, 山城, 荻原, 入倉: 外科の領域 6, 73(1958)。

Table III. Intravenous Anesthetic Action of 2-M-4-A Derivatives in Rats.

認められた。E14 のみ一見呼吸抑制を 20 mg/kg で認めたが、注入時間を遅くするか、あるいは 15 mg/kg とすると呼吸数の増大のみ著明で麻酔作用は強くなかった。またジアリルは一層短かく、これらのうち 2-M-4-A に近かったのはピペリジンの E16 であったが、詳細にハツカネズミで ED₅₀, LD₅₀ を測定した結果、特に勝れた点は見出せなかった。4-N-メチルピペラジンを有する E19 は麻酔効果は極めて一過性であり、また E20 も全く麻酔効果が現れないばかりか、他に特別な効果もみられず、さきの E1, E2, E30 と同様、イオンに解離する第3級アミンを有することは麻酔効果を欠く原因となることがわかった。

ベンゼン核 2 位メトキシ基について ベンゼン核 2 位メトキシ基を欠く E23 は麻酔効果が減弱し、4 位アリル基と 2 位メトキシ基を同時に欠く E3 はさらに麻酔効果が減じた。またこの 2 位をグリセロールエーテルとした E25、および 2 位にアミノ基を付して 4 位アリル基を外した E21 は共に麻酔効果は全く見られなかった。

4 位アリル基について 2-M-4-A のベンゼン核 4 位アリル基のみを欠いた E4 は殆んど麻酔効果なく、またこれが 6 位に移った E5 も麻酔効果の減弱を見た。またアリル基の代わりに 1-プロベニル基を付けた E6 は 2-M-4-A と殆んどかわらなかつた。同じくベンゼン核 4 位にカルボキシル基をつけた E22 は麻酔作用は見られなかつたが、この酸をエチルエステル化した E33 には麻酔効果が現われた。このように 4 位が炭素原子のみでなく酸素原子を介してもなお麻酔効果があることは興味がある。そこでこの部分を飽和アルキル基^{*3}であるプロピル基を付した E34 (2-M-4-P) は 2-M-4-A の 1/2 量で同等以上の麻酔効果を示した。

バルビツール酸との結合 4 位にバルビツール酸を付しても (E7)、またこれを還元しても (E8)、2-M-4-A のベンゼン核 1 位をバルビツール酸としても (E27)、5-エチルバルビツール酸としても (E32) 全く麻酔作用もその他の作用も認められなかつた。

アルコール性 -OH の影響 第 2 級アミンの置換基にアルコール性 OH を付したものの、すなわち 2,2'-イミノジエタノール (E24)、ならびにベンゼン核 2 位をグリセロールエーテル (E25) としたものは共に麻酔効果を見ないところから、2-M-4-A 誘導体ではアルコール性 OH によつて物理化学的特性に変化を生じ、麻酔効果に影響をおよぼすものであらうと推察される。

OH
|
-OCH₂CHCH₂-O-CH₂CON=

2-M-4-A 側鎖中エーテル結合酸素の影響 結合の E26 および -OCH₂CH₂•O•CH₂CON= 結合を有する E29 は共に短時間で回復する硬直性痙攣を見た。麻酔効果は痙攣のため明瞭でないが、角膜反射消失があるから、麻酔と同時に痙攣が起こっていると考え。他方中枢性筋弛緩剤である guaiacol glycerol ether あるいは eugenol glycerol ether と 2-M-4-A と混じ動物に注射すると、筋弛緩が著明な麻酔が見られるが、持続時間に変わりがない。これと比べ E26, E29 は上記状態と全く相違しているところから、中枢性筋弛緩剤の働く受容体に対し刺激的に働くのではなからうかと考えられる。

結 論

2-M-4-A 誘導体のシロネズミによる麻酔作用検定で、構造-活性相関について次の知見を加えた。

1) 2-M-4-A 側鎖の酸アミドが欠けることにより、また同じく酸アミドの中間にエチレン基が入った構造では麻酔効果を欠いた。またアセトアミドをプロピオンアミドとしても麻酔作用は減じた。ベンゼン核 1 位側鎖の CH₂ と CO が逆に付いた結合形では鎮静作用が現われたのみで麻酔には至らなかつた。

2) 2-M-4-A のアミノ基の置換基は、ジエチル以上のアルキル基では呼吸興奮が大で、麻酔作用はかえつて小であつた。またジメチルでは、呼吸抑制があるばかりでなく、麻酔効果も著るしく短かつた。その他の N 置換体でもジエチル体比して勝れたものはなかつた。

3) 2-M-4-A のベンゼン核 1 位にグリセロールエーテルを付したものおよび、エーテル結合酸素 2 個を有するものは、短時間で回復する痙攣作用が生じ、麻酔作用は明らかでなかつた。

4) 2-M-4-A のベンゼン核 2 位のメトキシ基および 4 位アリル基を同時にとつても、また片方取つても麻酔作用は著るしく減少する。またベンゼン核 2 位にアミノ基のみを付けたもの、および 2 位をグリセロールエーテルとしたものは全く麻酔効果がなかつた。

5) 2-M-4-A のベンゼン核 4 位のアリル基の位置が 6 位に移つたものは麻酔作用が減弱する。このアリル基と 2 重結合の位置が違う 1-プロベニル基を付したものは、麻酔効果に変化をおよぼさない。ベンゼン核 4 位にカルボキシル基を付したものは麻酔効果はないが、これをエチルエステルとすれば麻酔作用が生ずるが、2-M-4-A より弱い。同じく 4 位アリル基の代わりに飽和アルキル基であるプロピル基を付したものは、2-M-4-A の 1/2 量で 2-M-4-A よりむしろ長い麻酔が生じた。しかし回復はバルビツール酸類よりは速やかである。

6) 2-M-4-A のベンゼン核 4 位にバルビツール酸を付しても、これを接触還元しても、またベンゼン核 1 位にバルビツール酸または 5-エチルバルビツール酸を付しても麻酔効果その他の効果は認められなかつた。

本研究に当たり東京大学薬学部薬品作用学教室 高木教授の御指導を得たことを深く感謝致します。また実験に協力された 増沢、西納、阿部の諸氏に感謝します。

杏林製薬株式会社

^{*3} その後飽和アルキル基として、メチル、エチル、イソプロピル、イソアミルなどを検したがやはりプロピルが最も活性大であつた。