ルコサミン酸¹¹⁾ (Fig. 11), D-ガラクトサミン酸¹¹⁾ (Fig. 12).

345 m μ および 589 m μ (D-line) における D-グルコン酸塩-モリブデン酸錯塩の検量曲線 (Fig. 13) D-グルコン酸ナトリウム (0.1M) の所定量をとり, それぞれにモリブデン酸アンモニウム (モリブデン酸として 0.5M) 2.0 ml. および酢酸 (1.0M) 5.0 ml. を加え水で全量を 10.0 ml. とし, 345 m μ (Rudolph) および 589 m μ (柳本) で旋光角を測定した.

アルドース, アルティトールのモリブデン酸存在下 345 m μ での旋光度 検液 (0.1M) 1.0 ml. にモリブデン酸アンモニウム (モリブデン酸 0.5M) 2.0 ml. および酢酸 (1.0M) 5.0 ml. を加え, 水で全量 10.0 ml. とし, ただちに 345 m μ で旋光度を測定し, 比旋光度を算出した.

試料の一部を提供して頂いた武田薬工に感謝します.

大阪大学薬学部

11) H. Pringsheim, G. Ruschmann: Ber., 48, 680 (1915).

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (11) 1072 ~ 1076 (1966)

UDC 615.782[547.787.3]-092

176. 加来天民, 久保田和彦, 浅田 泉: ベンゾオキサゾール
誘導体の薬理学的研究 (第2報^{*1})

Tenmin Kaku, Kazuhiko Kubota, and Izumi Asada: Pharmaceutical
Studies on Benzoxazole Derivatives. II.^{*1}

(Department of Pharmacy, Tokyo College of Science^{*2})

Since earlier work showed a strong local anesthetic action to be present in 2-(piperidinoethylthio)-benzoxazole and 3-(piperidinoethyl)-2-benzoxazolinone, their derivatives with chlorine or methoxyl in 5- or 6-position were synthesized and pharmacological effect of such a substitution was examined. These substituents were found to markedly increase the surface anesthetic activity but showed no marked effect on filtrative anesthesia.

(Received February 22, 1966)

著者等は前報^{*1} において, 下記の化学構造式で示される benzoxazole 誘導体がかかなり強い局所麻酔作用を有することを明らかにした.

benzoxazole 誘導体の局所麻酔作用に関しては, 著者等の報告以外ほとんどこれを見ない. したがって上記の benzoxazole 誘導体以外のものについてもさらにその局所麻酔作用等を検討する必要があると思い, 今回次式のような benzoxazole 誘導体を新たに合成しその薬理作用を調べた.

*1 第1報: 本誌, 84, 983 (1964).

*2 Hunagawara-cho, Ichigaya, Tokyo.

TABLE I. Local Anaesthetic, Spasmolytic, Antihistaminic Effects and Acute Toxicity of Benzoxazole Derivatives

Compd. No.	Compd.	Local anaesthetic effect		Spasmolytic effect Atropine like =1	Antihistaminic effect diphen- hydramine =1	Acute toxicity LD ₅₀ mg./kg. (i.p.) mouse
		Intradermal anaesthesia	Surface anaesthesia min.			
1		2.60	18.2 ± 1.74	1.4 × 10 ⁻³	7.9 × 10 ⁻⁴	166 (144.4 ~ 190.0)*
2		1.95	18.4 ± 0.81	4.2 × 10 ⁻⁴	2.6 × 10 ⁻³	138 (112.2 ~ 169.7)*
3		2.23	15.4 ± 0.93	1.6 × 10 ⁻³	5.3 × 10 ⁻⁴	250 (225.2 ~ 277.5)*
4		2.09	13.0 ± 0.55	2.6 × 10 ⁻³	9.6 × 10 ⁻⁴	188 (132.4 ~ 266.9)*
5		2.99	13.1 ± 1.79	9.6 × 10 ⁻⁴	2.2 × 10 ⁻³	230 (244.1 ~ 289.9)*
6		1.71	2.4 ± 0.51	1.6 × 10 ⁻⁶	3.2 × 10 ⁻⁵	190 (174.3 ~ 207.1)*
7		0.72	1.2 ± 0.97	1.1 × 10 ⁻⁶	1.7 × 10 ⁻³	193 (172.3 ~ 216.2)*
8		2.78	16.6 ± 1.57	2.6 × 10 ⁻⁴	1.2 × 10 ⁻³	154 (144.0 ~ 165.0)*
	procaine HCl	1.00	1.3 ± 0.52			

* fiducial limit ($\alpha=0.05$)

前報に報告したように、I および II は局所麻酔作用のほか好ましからざる血圧下降作用をも有する。しかもこの血圧下降作用は局所麻酔作用の強い I の方が II より強い。さらに II の方は血圧下降作用は I に比し弱い。角膜に対しては表面麻酔作用が認められない程刺激作用が強い。今回合成した III および IV においては、局所麻酔作用の増強と同時に上記のような薬理学的欠点が可及的に除かれることを期待した。

なお、III は Katz 等¹⁾の方法、IV は著者等前報記載の方法にしたがって合成し、これらの中間体である 6-chloro-2-benzoxazolinone は Close 等²⁾の方法により、また 5- または 6-methoxy-2-benzoxazolinone は小山等³⁾の方法により合成した。

実 験 の 部

局所麻酔作用 a) 表面麻酔作用 モルモット角膜を利用し、検体 (No. 1~8) またはプロカインを 1% の割合に生理食塩水に溶かしたものを一定量、1 min. 適用したのち刺激毛で 1 min. ごとに刺激し、角膜反射の消失持続時間を求めた (Table I)。検体はいずれも表面麻酔作用を示し、結膜の充血はほとんど認められなかった。

b) 浸潤麻酔作用 Burn⁴⁾の方法にしたがい、検体またはプロカインの生理食塩水溶液をモルモットの背部皮内に注射し、マンドリン線で 30 min. に 30 回刺激し、刺激に反応しなかった回数を求めて 4 点法による平行線検定法でプロカインと検体との効力比を算出した (Table I)。本法によるリドカインの浸潤麻酔作用はプロカインの 2.78 倍であった。

鎮座作用 高木等⁵⁾の方法に準じハツカネズミ小腸を用い、アセチルコリン 5×10^{-7} g./ml. で腸管を攣縮せしめ、アトロピンまたは検体がこれを抑制する抑制率を求め、平行線検定法により検体とアトロピンの効力比を算定した (Table I)。

抗ヒスタミン作用 高木等⁵⁾の方法にしたがい、モルモット回腸を使用し、ヒスタミン 10^{-7} g./ml. による腸管の攣縮を抑制する検体またはジフェンヒドラミンの抑制率から両者の効力比を平行線検定法により求めた (Table I)。

急性毒性 1 群 7 匹、成熟した雄の dd 系ハツカネズミの腹腔内に検体の生理食塩水溶液を注射し、72 hr. 後の生死を判別、Litchfield-Wilcoxon 法により LD_{50} を算出した (Table I)。検体はいずれも類似の中毒症状を呈し不安状態から強直性痙攣、呼吸抑制、チアノーゼを起して斃死する。

ウサギ呼吸、血圧に対する作用 体重 2 kg. 前後の雄のウサギをウレタン (1 g./kg.) で麻酔し、呼吸は気管よりタンブールに導き、血圧は総頸動脈より観血的にマンローメーターを介して測定した。検体はその生理食塩水溶

Fig. 1. No. 2 0.5 mg./kg.

Fig. 2. No. 7 0.5 mg./kg.

- 1) L. Katz, M. S. Cohen: J. Org. Chem., **19**, 767 (1954).
- 2) W. J. Close, B. D. Tiffany, M. A. Spielman: J. Am. Chem. Soc., **71**, 1265 (1949).
- 3) 小山, 大和, 久保田: 本誌, **76**, 1002 (1956).
- 4) J. H. Burn, D. J. Finney, L. G. Goodwin: "Biological Standardization," 325 (1952), Oxford University Press.
- 5) 高木, 粕谷, 太田: 本誌, **73**, 541 (1953).

Fig. 3. Lidocaine 4 mg./kg.

Fig. 4. No. 8 1 mg./kg.

Fig. 1~4. Effects of Benzoxazole Derivatives on Respiration and Blood Pressure in the Rabbit

6-Chloro-3-(2-piperidinoethyl)-2-benzoxazolinone の合成
 KOH 2.5 g., 6-chloro-2-benzoxazolinone 7.5 g. を EtOH 200 ml. に溶かし piperidino ethylchloride 6.5 g. を滴加, 20 min. 還流後析出せる KCl を濾別, 濾液より溶媒を留去して残渣をエーテルに溶かす. エーテル溶液を NaOH 水溶液で洗浄, エーテルを留去し残渣を石油エーテルで再結晶すると m.p. 61~63° の針状晶 8.4 g. を得る. 塩酸塩となすと m.p. 255~257°.

考 察

前記の化学構造式 III および IV で示されるように, 今回の実験では置換基 R_2 の薬理学的効果が問題になるわけであるが, この場合 R_2 の種類すなわち Cl か CH_3O かの違いと, R_2 の置換位置すなわち 5 位と 6 位との違いが考えられる. 結論から先にいうと, Cl と CH_3O , 5 位と 6 位との薬理学的効果の差はあまり認められない. しかし置換基 R_2 自体の薬理学的効果はかなり認められる. まず表面麻酔作用では Cl または CH_3O の導入により著しく麻酔作用が増強された. たとえば R_2 のない 2-(piperidinoethylmercapto)benzoxazole とプロカインとの表面麻酔持続時間の比をとってみると, 前者は後者の

液を股静脈より静注した. メルカプト誘導体である No. 1~5 は血圧下降作用とともに呼吸の抑制も見られるが, No. 6~8 ではこの呼吸抑制は見られない (Fig. 1, 2). また No. 8 の血圧下降作用はリドカインのそれよりやや強い (Fig. 3, 4).

ガマ摘出心臓に対する作用(八木-Straub 法) ガマ摘出心臓に対し検体 No. 1~8 はいずれもかなり強い心運動抑制作用を示した (Fig. 5, 6). No. 8 の心運動抑制作用をリドカインのそれと比較実験したが, No. 8 の方がリドカインよりわずかに抑制作用が強い (Fig. 7).

Fig. 5. No. 1 5×10^{-5} Fig. 6. No. 8 5.5×10^{-5} Fig. 7. Lidocaine 5.5×10^{-5}

Fig. 5~7. Effects of Benzoxazole Derivatives on the Isolated Heart of Toad

TABLE II.

Compd.	m.p. (°C)	Formula	Analysis (%)					
			Calcd.			Found		
			C	H	N	C	H	N
No. 1	193~195	$C_{15}H_{21}O_2N_2SCl$	54.78	6.44	8.52	54.47	6.33	8.55
No. 2	197~198.5	$C_{15}H_{21}O_2N_2SCl$	54.78	6.44	8.52	54.85	6.36	8.29
No. 3	206.5~208	$C_{14}H_{18}ON_2SCl_2$	50.45	5.44	8.41	50.05	5.65	8.03
No. 4	170~171	$C_{14}H_{21}O_2N_2SCl$	53.07	6.68	8.84	52.86	6.65	8.66
No. 5	191~192	$C_{13}H_{18}ON_2SCl_2$	48.60	5.65	8.72	48.80	5.71	8.47
No. 6	226.5							
free base	74~76.5	$C_{15}H_{20}O_3N_2$	65.19	7.30	10.14	65.50	7.34	9.96
No. 7	219~220							
free base	76~78	$C_{15}H_{20}O_3N_2$	65.19	7.30	10.14	65.20	6.97	10.01
No. 8	255~257	$C_{14}H_{18}O_2N_2Cl_2$	53.00	5.72	8.83	53.19	5.59	8.76
free base	61~63	$C_{14}H_{17}O_2N_2Cl$	59.89	6.10	9.98	59.93	6.28	9.74

2.4 倍であるが, CH_3O の入った 6-methoxy-2-(piperidinoethylmercapto)-benzoxazole (No. 2) とプロカインとの比は 14.1, また Cl の入った No. 3 では 11.8 である. また No. 6, 7, 8 は Table I に見られるようにモルモット角膜を使用した実験でいずれも表面麻酔作用を示し, 特に No. 8 は効力が強い. これらは Cl または CH_3O がない場合は刺激作用強く, 角膜実験では表面麻酔作用は認められなかったものである. 浸潤麻酔作用では全般的にみると Cl , CH_3O によりやや強められたが著しい効果はない. また血圧, 心運動に対する作用でも総じて作用は弱められたが著しい変化はない. 今回合成したものの中では No. 8 が局所麻酔作用の強い割に血圧下降, 心臓抑制作用が比較的弱いのでこれをリドカインと比較したが, 浸潤麻酔作用はリドカインの効力とまったく等しくプロカインの 2.78 倍であるが, 血圧, 心運動に対する作用ではリドカインの方が No. 8 よりやや弱かった. なお角膜を使用する表面麻酔作用の検定法ではまだ定量的な目的にかなったよい実験方法を見出し得なかった. さらに今後の研究に待ちたい.

東京理科大学薬学部