keton 1 mol 及び蟻酸エチル 1 mol の混液を加え冷却下に 1 夜放置. 水を加えて生成せるナトリウム塩を溶解せしめエーテルにて洗う.

Hydrosulfit Adduct の合成 上記ナトリウム塩の水溶液に亜硫酸ガスを導入しナトリウム塩を中和すれば直ちに酸性亜硫酸ソーダ附加体を析出. 生成せる酸性亜硫酸ソーダ附加体が水に易溶なる場合は反応液を減圧にて濃縮すれば析出. 得量は原料の Methylalkylketon より計算して 40~50%.

Alkylpyrazol の合成 (I) 上記ナトリウム塩の水溶液に使用せる Methylalkylketon と同 mol のヒドランヒドラートを加え, しばらく放置した後稀塩酸で中和すれば Alkylpyrazol を析出. 減圧蒸留にて精製すれば得率 40~60%.

Alkylpyrazol の合成 (II) Acylvinylchlorid 1 mol, 酢酸ソーダ 1 mol をアルコールに溶解せしめ湯浴上 5 時間加温し, アルコールを留去せる後水を加えれば Alkylpyrazol を析出. 減圧蒸留にて精製.

抗糸状菌性試験 Czapeck-Dox 培地に *Aspergillus niger* を 25° にて培養し 48 時間後判定した.

金沢大学薬学部

Summary

1) Antifungal activity of decanoylacetaldehyde, isolated from *Houttuynia cordata* Thunb., was tested. Its maximum dilution was found to be 1:40,000 against *Aspergillus niger*.

2) Decanoylacetaldehyde was found to have the strongest antifungal activity among the various acylacetaldehydes tested, possessing acyl group other than decanoyl.

3) In the Claisen condensation of methyl alkyl ketone and ethyl formate, methyl radical was found to have been attacked by ethyl formate when the alkyl radical possessed odd number of carbon atoms.

(Received January 30, 1953)

131. 荻生規矩夫, 藤村 一, 松村元始, 上島孝治, 高橋西蔵, 千田重男: ジアルキルアミノアチルアミノ誘導体の鎮痛作用 (第1報)

Kikuo Ogiu, Hajime Fujimura, Motohatsu Matsumura, Takaji Ueshima, Torizo Takahashi, and Shigeo Senda: Analgesic Action of Dialkylaminoacylamino Derivatives. I.

(Department of Pharmacology and Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, and Ogiu Laboratory, Institute for Chemical Research, University of Kyoto*)

著者等は多年薬物の鎮痛効果に関する研究を続行中, その一部門として新しい鎮痛薬の創製を企図し, 先づ従来知られている解熱性鎮痛剤の改良に志した. 即ち現在知られている解熱剤系鎮痛薬中フェナセチン, アミノピリンは代表的なものとして認められている. しかしながらフェナセチンはメトヘモグロビン形成作用等の, アミノピリンはアレルギー性反応及びアグラメロチトーシス等の好ましからぬ副作用を起し易い欠点を有しており, 又両者殊にフェナセチンは水溶性に欠けている. 加えるにこれら解熱薬は鎮痛薬として決して強力なものではない. そこで著者等は鎮痛作用の増強と毒性乃至は副作用の低減, 及び水溶性の増大を期して諸種誘導体を合成し, これ等の動物及び人体に対する薬理作用, 特に鎮痛作用を検討した処, その一, 二に於いて少々興味ある成果を得たのでここに報告する. 使用した物質及び関係薬物の化学構造は次の如くである.

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 高橋, 千田: 本誌 72, 614 (1952).

- (I) R=H, R'=CH₃
 (II) R=H, R'=C₂H₅
 (III) R=CH₃, R'=CH₃
 (IV) R=C₂H₅, R'=CH₃

- X=H Antipyrine
 X=N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ Aminopyrine
 X=N $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na} \end{matrix}$ Sulpyrine

- (V) R=H, R'=CH₃
 (VI) R=H, R'=C₂H₅
 (VII) R=CH₃, R'=CH₃
 (VIII) R=CH₃, R'=C₂H₅
 (IX) R=C₂H₅, R'=CH₃
 (X) R=C₂H₅, R'=C₂H₅
 (XI) R=C₃H₇, R'=CH₃
 (XII) R=C₃H₇, R'=C₂H₅
 (XIII) R=C₃H₇ (iso), R'=CH₃
 (XIV) R=C₃H₇ (iso), R'=C₂H₅

この中 (I)~(XIV) は高橋, 千田によつて合成されたものである. (VIII)~(XIV) は塩酸塩として使用した

実験方法 Haffner 改良法: Haffner²⁾, Hesse³⁾ の方法を藤村⁴⁾ が改良したもので, 被検薬投与と同時に塩酸モルヒネの閾値量即ち 5 mg/kg をマウスに皮下投与すると単独では現れ難い鎮痛作用が出現し易くなる. この改良法は一見モルヒネに対する被検薬の増強作用を観察する様であるが, Hardy 法による人体実験の成績と略々平行するので, 実際的には被検薬そのものの作用の出現と見て大過ないと思われ, 且つ簡単であるので主として予備実験にこの方法を使用した.

輻射線疼痛計による人体疼痛閾値測定法 Hardy 変法: Hardy 等⁵⁾ の方法に準じたが, 測定部位を墨汁を塗布した手背とし, 又ラヂオメーターによる g cal/sec/cm² の測定に依らずに入力電圧の変化を光電池に連結したミリボルトメーターの読みの変化で測定する様にした. そして温い感じから刺す様な痛みに移つた時の値を第1の痛み閾値とし, 更に電圧を上昇せしめて痛みの強さが増して耐え難くなつた値を第2の痛み閾値として観察した. 尙正常の場合の痛み閾値は第1の痛み閾値 50±2, 第2の痛み閾値 52±2 の範囲内に殆んど一致する. その他毒性, 解熱作用, 呼吸血圧及び血球に対する影響等の観察は常法により行つた. 尙LD₅₀ の算出は Litchfield-Wilcoxon 法によつた.

実験成績 予備実験: マウス腹腔内注射による中毒症状及び 24 hr 内の斃死数によりその毒性を, 又 Haffner 改良法によりその鎮痛作用を測定し, 両者の関係を検討した 処次の様な成績を得た (Table I). (I) はフェナセチンに比し鎮痛作用強くなり, (III) は更に強力となるが毒性又増大する. (I) と (II) では (II) は鎮痛作用弱くなり, 毒性を殆んど差を認めない. 尙中毒症状に於いてフェナセチンが麻痺症状に終始するのに対し, 本誘導体は総て痙攣を認める事が特徴であつた. 以上の如く鎮痛作用に於いて見るべきものがあり, しかも塩酸塩として可溶性である点はフェナセチンに比して優るが, 毒性強く, 又水溶液は不安定である. 次いでアン

2) Haffner: Deutch. Med. Wochenschr. **1**, 731 (1929).

3) Hesse: Arch. exptl. Path. Pharmacol. **158**, 233 (1930).

4) 藤村, 中島: 京都大学化学研究所報告 **25**, 36 (1951).

5) Hardy, et al.: J. Clin. Invest. **19**, 650 (1949); 中村, 恩地: 医学と生物学 **14**, 253 (1949).

チピリン誘導体に就いて検討した処 (V) はその毒性非常に弱く, スルピリンのそれと略々等しく, (VII) は (V) に比し相当強くなるがアンチピリンよりも弱い. (IX)~(XIV) はアンチピリンよりも強く, アミノピリンに近い毒性を示す. (V) はアミノピリンに優る鎮痛作用を示し, (VII) は更に強力である. (VI), (VIII) は毒性は夫々 (V), (VII) に準ずるが鎮痛作用は遙かに弱くなる. (IX)~(XIV) は鎮痛作用非常に弱くなつて認め難い. 且つ又 (V)~(VII) はその水に対する溶解度 30%以上となり, スルピリンには劣るがアミノピリンの 5%余に比し遙かに良好である. 尙 (V), (VII) はアミノピリンの興奮症状を呈するのに反して鎮静的であり, 痙攣も非常に弱い. 以上の結果 (V) 及び (VII) が毒性, 鎮痛作用及び水に対する溶解度の諸点に於いて従来のものに優ることを認めたので, 更に以下の実験を試みた (Table I, II 参照).

Table I Toxicity of Drugs

Drug	LD ₅₀ mg./kg. i.p. in mice
Sulpyrine	2150 (1569~2946)
Antipyrine	860 (693~1066)
Aminopyrine	290 (237~354)
V	2100 (1826~2415)
VII	1150 (871~1510)
Phenacetin	650 (520~810)
I	330 (280~390)

Table II Analgesic Activity of Drugs by Haffner's Method

Drug	Number of Animals	1) Dose Admin-istd. morphine	2) Dose Admin-istd. drugs	Positive number	3) Result	3) Contrast mor-phine alone
Antipyrine	20	5	300	9	+	±
Aminopyrine	20	5	100	7	+	±
Sulpyrine	12	5	200	4	+	±
V	20	5	100	10	++	±
VII	20	5	100	13	++	±
Phenacetin	20	5	200	4	±	±
I	18	5	100	6	+	±

1) s. c. injection mg./kg.

2) i. p. injection mg./kg.

3) Positive number 0~25% : ± 25~50% : + 50~75% : ++

人体に対する鎮痛作用 Hardy 変法によつて健康な男子学生 6 名に就いて交叉実験を行つた. 各物質の疼痛閾値上昇曲線 (第 2 の痛み) を Fig. 1 及び Fig. 2 に示した. 閾値は実測値の平均値である. 各物質とも経口投与の場合 0.5 g を内服せしめると (Fig. 1), 疼痛閾値の上昇開始はアミノピリンが速かで且つ投与後 60 min で最高閾値に達し, その後漸次下降して 150 min 後には略々投与前の閾値に復した. しかるに (V) 及び (VII) は投与後 30 min 位から閾値の上昇が認められ 90 min 後に最高閾値に達し, 下降もそれだけおくれる. 尙 (VII) は (V) よりも最高閾値は更に高かつた. 第 1 の痛み閾値も第 2 の痛み閾値も略々平行するが第 1 は第 2 に比し遙かに低い値を示した.

次いで皮下投与の場合 (Fig. 2) スルピリン 50% 1 cc と (V), (VII) 各々 15% 2 cc を比較した処経口投与の場合に比して閾値の上昇は何れも速かで 30~60 min で最高に達するが, スルピリンに比して (V) は高く, (VII) は更に高い閾値の上昇を示した. 以上の如く (V), (VII) はアミノピリン, スルピリンに比してその効果の発現は稍々遅いが, 鎮痛作用は遙かに強く, 且つ (VII) は (V) よりも更に強い. しかも経口, 皮下何れの場合にも何等の副作用を認めなかつた.

発熱家兎及び正常マウス体温に対する作用 体重 2 kg 前後の健康家兎に対して予め大腸菌ワクチン 100 γ/kg を静脈注射して, 2 hr 後直腸体温の大略最高上昇値を示した時にアミノピリン 0.1 g/kg, (V) 及び (VII) 各 0.3 g/kg を皮下注射したが, アミノピリンの発熱前体温よりも低い降下を示すに反して (V) 及び (VII) は

Minutes after administ. 0.5 g. orally

Fig. 1 The curves represents average of the second pain threshold for 6 subjects by radiant method.

Fig. 2 The curves represents average of the second pain threshold for 6 subjects by radiant heat method.

Fig. 3 The curves represents antipyretic action of drugs for febrile rabbits.

Table III The Influence to the Body Temperature of Drugs in Normal Mice

Drug	Dose mg./kg.	Rectal temperature	
		Before	30 minutes after
V	500	37.3±0.18	37.0±0.26
VII	500	38.0±0.18	37.5±0.35
Aminopyrine	100	37.3±0.46	34.6±0.15
Sulpyrine	500	37.1±0.27	34.5±0.42

対照に比して殆んど体温の降下が認められなかつた。各3匹の平均値を図示すれば Fig. 3 の如くなる。又 15~20 g の正常マウスに就いてアミノピリン 0.1 g/kg, スルピリン 0.5 g/kg, (V) 及び (VII) 夫々 0.5 g/kg を腹腔内投与してその投与後 30 min に於ける直腸体温を投与前体温と比較した処、アミノピリン、スルピリンは明かに体温の下降が認められたが、(V) 及び (VII) は殆んど下降を認めなかつた (Table III)。

以上の成績から (V) 及び (VII) はアミノピリンやスルピリンの如き強力な解熱作用を欠くかあるいは非常に微弱であると思われる。尚以上の如き (V) 及び (VII) の解熱作用の欠如は之等とアミノピリンとの混合によつて充分補う事が出来る事を知つたが成績の詳細は次報にゆずる。

犬呼吸、血圧に対する作用 体重 10 kg 前後の健康犬を用いてペントサルソジウム 50 mg/kg 腹腔内注射によつて麻酔せしめ、股静脈より被検薬を投与して頸動脈圧曲線及び呼吸曲線を検すると、総て一定量以上で一過性の血圧下降と反射性の呼吸振幅の増大が認められたが、その程度はアミノピリン最も強く、次いで (VII)、(V) 作用強く、スルピリンは最も軽微であつた。

生体家兎白血球数に及ぼす影響 体重 2~3 kg の健康家兎各 3 匹に就いてアミノピリン 50 mg/kg, スルピリン 250 mg/kg, (VII) 200 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間連続静脈注射して, 毎日投与前にその血中及び骨髓中の白血球数を測定した処, アミノピリンは白血球総数就中仮性エオジン球の減少を来す例を認めたが, スルピリンは無変化又はむしろ増加の傾向を示し, (VII) は大略無変化であつた. 即ち (VII) はアミノピリンに比して, その投与量から考えても白血球に対する影響の少ない事が予想せられた.

考 察 アミノピリンはアンチピリンから導かれたが, その 4-位にジメチルアミノ基を導入する事によりその鎮痛作用の増強は達せられたが, 同時に毒性も強くなつた. しかしジメチル化しないアミノアンチピリンはアンチピリンと毒性に於いて差を認めない. 遊離のアミノ体に於いてその毒性を低減するには, これをアセチル化するのが常法となつている. *p*-Phenetidin → *p*-Acetylphenetidin に於いても毒性の減弱を招いたが, 鎮痛力も低下した. 一方に於いて *p*-Aminoacetophenetidin (フェノコール)⁶⁾ はその塩酸塩が可溶性であつて, 解熱作用, 麻酔作用が強くなるが吸収排泄共に非常に速かであるといわれる. 著者等は又従来経験から一般に作用母核に対し, その側鎖にジアルキルアミノ基を有する事が向神経性を増加し, 更にジメチルアミノの方がジエチルアミノに比して格段の強力な鎮痛作用を結果する事を認めたり. ここに局所麻酔薬としてのニルバニン⁸⁾, 及びキシロカイン⁹⁾ の構造が問題となる. 即ちジアルキルアミノアチルアミノ基を側鎖に有するものでも麻酔作用を発揮し得る事が認められ, 更にその毒性が非常に低いことが注目された. 以上の諸点を考慮した結果著者等はフェネチジン及びアンチピリンのジアルキルアミノアチルアミノ誘導体を合成して, その作用を検したのであるが, 上記実験成績を再考すると, 毒性の低減は論外として鎮痛作用に於いて殊に人体に於ける第 2 の疼痛閾値の顕著な上昇は明かにアミノピリン等とその作用態度に於いて相違ありと考えさせるものがある. 又解熱作用の欠除は最早この誘導体がアミノピリン, スルピリン等の解熱性鎮痛剤の範囲内でないことを物語つており, 上記鎮痛作用の性質とも密接な関係を思ひしめるものがある. 又 (V), (VII) は呼吸血圧並に白血球数殊に仮性エオジン球数に対する影響は一般にアミノピリンに比して微弱である点に於いて長所を有するものと思われる.

追 加 解熱作用の項に於いてふれた如く (V), (VII) の解熱作用の欠除を補う目的をもつてアミノピリンとの併用を企図した処, 両者の混合物は充分解熱作用を有するのみならずアミノピリンの水溶性を高め (V) 或は (VII) とアミノピリンとの各 10%, 計 20% 溶液はその毒性, 鎮痛作用に於いてイルガピリン (3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-butylpyrazolidin-Natrium, アミノピリン各々 15%, 計 30% 溶液) に優る成績を得たが次報に於いて詳細を報告する.

本研究は文部省科学試験研究費の補助により行われた. 茲に感謝の意を表する. 尙本実験に助力された大杉三郎君に深謝する.

京都大学医学部 京都大学化学研究所萩生研究室

Summary

1) As a preliminary experiment, toxicity and analgesic effect (by the modified Hafner method) of dialkylaminoacylamino derivatives of *p*-phenetidine and antipyrine against mice were tested and it was found that 4-dimethylaminoacetylaminopyrrolidine (V) and 4- α -dimethylaminopropionylaminopyrrolidine (VII) possessed far stronger actions than the other compounds tested.

2) As a result of the determination of pain threshold in man with radiant heat apparatus, analgesic effect of (VII) was found to be stronger than that of (V) which possessed stronger effect than aminopyrrolidine.

3) Neither (V) nor (VII) effected the lowering of body temperature in febrile rabbits

6) Mosso, Faggioli: Arch. exptl. Path. Pharmacol. **32**, 402 (1893).

7) 藤村: 京都大学化学研究所報告 **30**, 58 (1952).

8) Einhorn, Heintz: Münch. med. Woch. **1898**, 1553.

9) Gordh: Anesthesia **4**, 4 (1949); Frommel, et al.: Helv. Physiol. Pharmacol. Acta **8**, 1 (1950).

and normal mice.

4) Effect on respiration and blood pressure of dogs was the weakest in (V), (VII) having weaker effect than aminopyrine.

5) Successive intravenous administration of (VII) for 5 days to rabbits failed to give any apparent effect on leucocyte counts.

6) Solubility of (V) and (VII) in water was over 30%.

7) The purpose of the preparation of the derivatives and observations of experimental results were made.

(Received January 30, 1953)

132. 高橋西蔵, 上田寛一: 含硫黄ピリジン誘導体について (第 38 報*)

ピリド-2,3:4',5'-チアゾール類及びピリジルスルホン類の合成

Torizo Takahashi and Kan-ichi Ueda: Sulfur-Containing Pyridine Derivatives.

XXXVIII. Pyrido-2,3:4',5'-thiazoles and Pyridyl Sulfones.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyoto**)

本研究の前報*を第 36 報と記したが, 第 37 報の誤りにつき訂正する。既に著者等¹⁾は 2'-アミノピリド-2,3:5',4'-チアゾール類をナトロソ鹼液と煮沸する場合チアゾール環部の開裂を起し 2-メルカプト-3-アミノピリジン類を生ずることを発表した, 今回はこの反応に対するピリド-2,3:4',5'-チアゾール環の挙動を観察した。そしてその試料として 2',6-Diaminopyrido-2,3:4',5'-thiazol²⁾を採り, これを 10%ナトロソ鹼液と煮るとピリド-2,3:5',4'-チアゾール環と同様にチアゾール環部が開いて 2,6-Diamino-3-mercaptopyridin (I)を生ずる。しかしこの物質は不安定で純品として単離することができなかつた。メタノールから再結晶を繰り返す間に 2,2',6,6'-Tetramino-3,3'-dipyridyldisulfid (II)に酸化される。(I)の粗製品に酢酸カリウムを添加して無水酢酸と煮ると 2'-Methyl-6-acetaminopyrido-2,3:4',5'-thiazol (III)を生成する。後者を濃塩酸と加熱する場合 2'-Methyl-6-aminopyrido-2,3:4',5'-thiazol (IV)の塩酸塩が得られる。

前述のように 2',6-Diaminopyrido-2,3:4',5'-thiazol をナトロソ鹼液と処理し, その場合に得られる (I)のナトリウム塩を含む溶液にモノメチル硫酸のナトリウム塩を作用させて 2,6-Diamino-3-methylmercaptopyridin (V)を造り, ついで後者を無水酢酸で酢化して 2,6-Diacetamino-3-methylmercaptopyridin (VI)を得た。又氷酢酸溶液中 (VI)を過マンガン酸カリウムで処理して Methyl-[2,6-diacetaminopyridyl-(3)]-sulfon (VII)に酸化し, 後者を塩酸によつて脱アセチルして Methyl-[2,6-diaminopyridyl-(3)]-sulfon (VIII)に到達した。

つぎに 2'-Amino-6-R-pyrido-2,3:5',4'-thiazol (R=Cl 又は OC₂H₅)のチアゾール環部開裂の結果生ずる 2-Mercapto-3-amino-6-R-pyridin³⁾におけるメルカプト基のメチル化及びエチル化についてつぎのような知見を得た。2-Mercapto-3-amino-6-chlorpyridin のナトリウムメルカプチッドにジメチル硫酸或は沃化メチルを作用させたところ, 目的の 2-Methylmercapto-3-amino-6-chlorpyridin (X) (後述) が得られないでナトロソ鹼液不溶の (1) (Zp 286° の針晶) のみを生ずる。そしてこれは Beilstein 氏のハロゲン反応, アミド基に対するジアゾニウム塩の呈色反応及び第 2 級アミンに対する Liebermann 氏の呈色反応は何れも陽性である。この物質の構造は今のところ不明で, 将来それを明かにしたいと考える。2-Acetylmercapto-3-acetamino-6-chlorpyridin³⁾に冷ナトロソ鹼液を働かせて得られる 2-Mercapto-3-acetamino-6-Chlorpyridin³⁾にジアゾメタンを反応

* 第 37 報: 本誌 72, 1491 (1952); 第 36 報: 本誌 71, 1439 (1951).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) 山本, 高橋: 本誌 71, 916 (1951).

2) Bernstein, Steans, Shaw, Lott: J. Am. Chem. Soc. 60, 1151 (1947).

3) 山本, 高橋, 本誌 71, 1436 (1951).