352. 羽野 壽, 田村三郎: サフロール誘導体の薬理学的研究 (第 3 報*)

Kotobuki Hano and Saburo Tamura: Pharmacological Studies
on Safrole Derivatives. III.(Pharmacological Department, Osaka Medical College, and Pharmacological
Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd.)

第2報に引続いて, 小原** 等が Table I に示す様な 1-β-dialkylaminoethoxyphenyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline 6 種を合成したのでその薬理作用に就いて検討した. Table I の化学構造を通覧すれば, 共通の骨格として 3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline を持っているが, この種の化合物の中には eupaverine や neupaverine の様な平滑筋の鎮座作用を持つたものがある事は第1報で述べた通りである.

Table I. Six Compounds of 1-β-Dialkylaminoethoxyphenyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline

isoquinoline 核の1位置換基と鎮座作用との間には有意の関係がある様であつて, 特に1位に phenyl 基の導入は papaverine 様の鎮座作用を増強することは既に認められているので, この phenyl 基に alkylaminoethoxy 群を *o*-, *m*-, *p*- の位置に入れた Table I の化合物の中何れが最も作用が強いかは興味のある処である. よつて先ずこれら一連の化合物に就いて平滑筋に対する鎮座作用の有無をしらべた処何れの化合物も多少その作用が認められるが, その中でも特に No. 3 は最も強く, No. 4 これに次ぎ, No. 5, 1, 2, 6 の順序である事がわかつた. すなわち *m* 体殊にその diethylamino 体が最も強い. 然も atropine 様の副交感神経末梢麻痺作用と papaverine 様の平滑筋麻痺作用とを兼備している. この中 No. 3 は副交感神経末梢麻痺作用が atropine に較べると著しく弱い, 平滑筋麻痺作用は papaverine とほぼ同等である. β-diethylaminoethyl xanthene-9-carboxylate の methobromide は鎮座作用の強い事は一般に知られているが, Table I の化合物の methobromide はそれと同様に, 抗 acetylcholine 作用が原化合物よりも増強すると考えられるので, その methobromide に就いて抗 acetylcholine 作用及び抗 pilocarpine 作用をしらべた処, No. 3 の methobromide は最も作用強く, No. 5, No. 4, これに次ぎ, No. 2 及び No. 1 は弱い. 原化合物とその methobromide の鎮座作用に於いて摘出腸管実験ではその効力に差を認めないが, 生体実験では methobromide の方

Table II. Methobromide of No. 3 and Xanthene Compound

* 第1報: 本誌 72, 623(1952); 第72回日本薬学会年会講演 (1952).

** Nukii 994, Koganei-cho, Kitatama-gun, Tokyo.

が強く現われる。このことは methobromide 体に自律神経遮断作用があるとすれば当然の現象といえよう。なお No. 3 のマウス皮下注射による LD_{50} は 0.25 mg/g であり、その methobromide の LD_{50} は試料の関係で正確に測定は出来なかつたが、0.02 mg/g 以下で、methobromide 体は原化合物よりも毒性は強く特に呼吸障碍作用が強い。No. 3 は家兎に静脈注射すると薬用量で血圧を一過性に下降し、呼吸を僅に興奮せしめ、血管を僅少ながら拡張する。子宮筋には No. 1 のみにアミン様の緊縮作用が認められ、No. 3 及び No. 4 には弱いながら抗ヒスタミン作用がある。

本研究は文部省科学試験研究費の補助を受けたこと並びに実験に際し種々御便宜を与えられた森 実氏並びに植田高三博士に深謝し、また実験に使用した薬物を合成された小原正郎氏等に厚く御礼を申し上げる。

実 験 の 部

1. 家兎摘出腸管に対する作用 第1報記載の様に Magnus 法によつて、家兎の摘出小腸管に対する作用をしらべた處、Table I の 6 種の化合物は何れも小腸管の緊張を低下し、その運動を抑制する作用のあるを認めた。その有効最小濃度は Table III の様である。

Table III. Minimum Efficient Concentration on Isolated Small Intestines of Rabbit

Compound	Minimum efficient concentration
No. 1	(1: about 200,000)
No. 2	(1: " 100,000)
No. 3	(1: " 750,000)
No. 4	(1: " 200,000)
No. 5	(1: " 200,000)
No. 6	(1: " 100,000)

2. $BaCl_2$ 及び Acetylcholine に対する拮抗作用 Table I に掲げた物質の鎮痙作用が平滑筋麻痺作用によるものか、或いは副交感神経の末梢を麻痺するものであるかをしらべた。モルモットの摘出腸管に $BaCl_2$ 及び acetylcholine の一定濃度液一定量を作用して、生起する腸管の攣縮を緩解する作用の有無及びその効力を各試料に就いて実験した處、Table IV に示す様な成績を得た。即ち $BaCl_2$ による痙攣に対してはこの一連の化合物の中で No. 3 は最も鎮痙作用が強く、その効力は papaverine とほぼ等しい。また acetylcholine による痙攣に対する鎮痙作用も No. 3 が最も強く、pilocarpine による痙攣の緩解作用も亦この関係は変わらない。

Table IV. Comparative Antispasmodic Effect of Compounds No. 1 to 6

Compound	Anti- $BaCl_2$ (1: 25,000)	Anti-acetylcholine (1: 2,000,000)
	Minimum efficient concentration	Minimum efficient concentration
No. 1	25,000	25,000
No. 2	50,000	25,000
No. 3	500,000	100,000
No. 4	100,000	25,000
No. 5	100,000	25,000
No. 6	50,000	25,000
Papaverine	500,000	—
Atropine	—	75,000,000

3. 生体家兎腸管に対する作用 摘出実験では比較的効力の強い No. 3 及び No. 5 に就いて Trendelenburg 法によつて生体家兎腸管に対する作用を papaverine と比較した。No. 3 は 2 mg/kg の静脈注射で作用は殆んど現われないが、3 mg/kg の静脈注射で顕著に腸管の緊張を低下し、その運動を抑制する。塩酸パバペリンに就いて実験した結果もこれと同様である (Fig. 1)。No. 5 は 3 mg/kg の注射では作用が明瞭でないが、5 mg/kg では顕著である。

4. Methobromide 体の鎮痙作用 モルモット摘出腸管を使つて acetylcholine 及び pilocarpine に対する拮抗作用をしらべた處、Table V の様な成績を得た。

これ等 methobromide 中の作用の強い No. 3, 4 及び 5 に就いて、原化合物と家兎腸管に対する作用を比較した處、摘出腸管実験では原化合物とその methobromide との間には効力の差は殆んど認められないが、生体家兎の実験では methobromide の方が強い (Fig. 1 及び Fig. 2)。

Table V. Antagonism of Compounds No. 1 to 6 Methobromide with Acetylcholine and Pilocarpine

Compound	Anti-pilocarpine (1 : 250,000)		Anti-acetylcholine (1 : 1,000,000)	
	Concentration	Effect	Concentration	Effect
No. 1	(1 : 50,000)	—	(1 : 25,000)	—
No. 2	"	±	"	—
No. 3	"	++	(1 : 500,000)	±
No. 4	"	+	(1 : 25,000)	+
No. 5	"	+	(1 : 100,000)	±
No. 6	"	—	(1 : 25,000)	±
Atropine			(1 : 75,000,000)	±

Fig. 1. Comparative Effect of Compounds No. 3, its Methobromide and Papaverine on Rabbit Small Intestines *in situ* (3 mg./kg. intravenous injection)

Fig. 2. Comparative Inhibitory Effect of Compounds No. 3 and its Methobromide on Isolated Small Intestinal Tonus and Motility of Rabbit at 38°C (Magnus method)

5. 毒性 鎮痙作用の強い No. 4 及び No. 5 を夫々マウスに皮下注射し、その LD₅₀ を Van der Waerden 法によつて求めた處、次ぎの結果を得た。

No. 3 LD₅₀ 0.25 mg./g. (Standard error ± 0.01 mg/g)

No. 4 LD₅₀ 0.20 mg./g. (Standard error ± 0.01 mg/g)

No. 3 methobromide LD₅₀ about 0.02 mg./g.

(Note: 1% solution, subcutaneous injection in mouse)

即ち methobromide の毒性は原化合物よりも強い。中毒量注射時の一般症状は注射後約 10 分頃から呼吸促進し、後足強直して直坐し特異の姿勢を取る。次いで跳躍し、四肢に劇しい痙攣を起して歩行困難となり、横臥し、呼吸麻痺によつて死亡する。

6. 呼吸、血圧に及ぼす影響 No. 3, No. 4 及び No. 5 に就いて常法により家兎の呼吸、血圧に及ぼす作用を実験した處、1 mg/kg の静脈注射では血圧を僅かに低下するに過ぎず且つ作用は一過性である。呼吸はこの際瞬時僅かに抑制せられるが殆んど変化なく、3 mg/kg では血圧は一過性に下降し、呼吸は僅かに興奮した後やや抑制せられ、次第に回復する。これ等の物質の methobromide に就いて同様に実験し、原化合物と比較するに呼吸並びに血圧に及ぼす作用は methobromide の方が原化合物よりも強く、methobromide 3 mg/kg の静脈注射では血圧が激しく動搖を起した後急激に下降し、この時生起する呼吸障害によつて斃死するに至る。

7. 血管に対する作用 囊を使つて Laewen-Trendelenburg 下肢灌流法によつて実験した結果では灌流液

のゴム管内に No. 3 の 0.1~1% 溶液 1 cc を注入するとき血管は僅かに拡張する。

8. 子宮筋に対する作用 モルモットの摘出子宮に就いて Magnus 法で比較すると、No. 1 のみはアミン様の子宮緊縮作用がある。その作用の強さは第2報の No. 3 (thiazol 系化合物) よりも弱い。然しこの緊縮は例外なく起るものではなく、緊縮した子宮には時として却つて緩解する事がある。

9. 抗ヒスタミン作用 モルモットの摘出腸管に塩酸ヒスタミン及び試料のそれぞれ 50 万倍及び 10 万倍液を作用せしめ腸管の緊縮が生起するか否かを観察した處、No. 3, No. 4 及び No. 5 等は総べてヒスタミンに拮抗作用を示したが、その効力は diphenhydramine hydrochloride に比較すると極めて弱い。

大阪医科大学薬理学教室
藤沢薬品工業株式会社試験部

Summary

Antispasmodic action of six kinds of safrole derivatives of isoquinoline series, 1- β -dialkylaminoethoxyphenyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline, against smooth muscles was examined. A compound possessing a diethylaminoethoxyl group in the *meta*-position of the 1-phenyl radical had the strongest action and its effect was somewhat similar to papaverine. This compound also possessed paralytic action on peripheral distribution of the parasympathetic nerves, though much weaker than that of atropine, and its toxicity, LD₅₀, was 0.25 mg./g. by subcutaneous injection in mice. Its methobromide was much stronger than the original compound, possessed a weak antihistaminic action, and its toxicity, LD₅₀, was about 0.02mg./g.

(Received July 20, 1955)

353. 田村三郎：サフロール誘導体の薬理学的研究（第4報*）

Saburo Tamura: Pharmacological Studies on Safrole Derivatives. IV.

(Pharmacological Laboratory, Fujisawa Pharmaceutical Industries, Ltd**.)

前報でサフロールから誘導された 3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline の 1 位に β -diethylaminoethoxyphenyl 群を持ったもの 3 種の中では 3' の位置に diethylaminoethoxy 群を持った物質 (No. 1) が平滑筋に対する鎮痙作用が最も強く、その効力は papaverine とほぼ同程度である事を報告した。今度藤沢等は No. 1 の 3,4-dihydro 体 (No. 2) を合成されたので、この化合物についてその薬理作用を No. 1 と比較検討した。一般に dihydro 体は原不飽和体よりも効力強く、毒性は却つて弱い事は知られているが、この原則は総ての物質に当てはめられるものではなく、この両者間では寧ろ不飽和体の方が dihydro 体よりも鎮痙作用は強く、毒性は殆んど差がないような結果を得た。また前報で No. 1 の methobromide 体は *in vitro* では原化合物とその鎮痙効力に差を認めないが、*in vivo* では methobromide 体の方が強い事を述べ、methobromide とする事によつて神経節遮断作用が現われるのであろうと述べたが、これと化学構造上 1 位に dialkylaminoethoxy 群を持つ点に於いて類似である 2-methoxy-6-allyl-1-phenoxyethyldiallylamine を例に取ると本化合物は平滑筋の鎮痙作用は持つていないが、その methiodide (No. 3) は papaverine とほぼ同程度の鎮痙作用を持つようになり、また同じく平滑筋である子宮筋に対して No. 3 の原化合物は強い緊縮作用を持つているが¹⁾、その methiodide (No. 3) は子宮緊縮作用が殆んど認められない事実から考察すると、methiodide 体は自律神経遮断作用のある事がほぼ確認せられる。即ち三価の窒素が四価のアンモニウム塩と成る事によつて自律神経遮断作用

* 本稿の一部は第73回日本薬学会年会講演 (1953)。

** Kashima-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 貫, 小坂, 樋口: 実地医家と臨床 17, 1221(1940)。