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)。

用が現われ薬理作用上全く反対の現象が認められる事は興味ある処である。

既に述べた通り No. 2 は鎮痙作用を持つているが、それに附随して起る二次的作用である鎮痛作用の程度を aminopyrine 及び pethidine 等と比較した処、ラットに同量皮下注射の結果では pethidine よりも作用はやや強く持続時間はやや長く、aminopyrine よりも作用は強いが持続時間は寧ろ短い結果を得た。なお No. 2 に就いて家兎の呼吸血圧及び血管に及ぼす影響をしらべた処、小量では殆んど影響を与えないが、大量では呼吸を抑制し、血圧を一過性に下降し、血管を拡張する作用がある。

以上 safrole を原料として合成せられた 1-aminoalkylisoquinoline 類¹⁾、1-β-dialkylaminophenylisoquinoline²⁾ 類並びに imidazole 及び thiazole 系の化合物³⁾ に就いてその薬理作用を検討した処、これ等の物質は何れも時として safrole の持つ中枢神経系の興奮、麻痺作用を現わす事もあるが、imidazole 及び thiazole 系化合物を除いた isoquinoline 系のこれ等一連の化合物は isoquinoline 固有の作用である運動神経末梢の麻痺作用を現わし、中毒量注射時には運動障碍を惹起し、次いで中枢麻痺作用が現われ呼吸麻痺で死亡する経路を辿るように思われる。また平滑筋に対しては一部のものはその緊張を却つて上昇するが、大部分のものはその緊張を緩解し、作用の強さに大小はあるが鎮痙、鎮痛作用を現わすようである。さて isoquinoline には中枢神経と末梢運動神経を麻痺する作用があるとされているが、これに種々の原子団を導入した場合その作用が種々変化する事はもちろんで、平滑筋に就いて言えば hydrocotarnine 等のように緊縮作用を呈するもの、また反対に papaverine のように弛緩作用を現わす場合があつて一貫した作用はなく、寧ろその母核に導入された原子団の種類と位置によつて左右されるように思われる。imidazole 及び thiazole 系の safrole 誘導体では例数は少ないが、抗 adrenaline 作用、子宮緊縮作用並びに弱いながら鎮痙作用を持つている点が通有性と考えられる。safrole は従来専ら香料原料として piperonal の製造に使用せられ、医薬品原料としては僅かに eupaverine の製造に使われている程度で、従つてその誘導体の薬理作用についての報告は少いように認められる。本報告が多少でもそれを補足する事が出来れば幸である。

本研究に際し御懇篤なる御指導を賜つた大阪大学薬学科羽野教授、終始御鞭撻と御便宜を与えられた森 実氏並びに植田高三博士に深謝する。なお実験に協力された田中彬夫氏に謝意を表する。

実 験 の 部

1. 家兎摘出腸管に対する作用 常法によつて Magnus 装置を使い、各試料の Tyrode 溶液を作つて実験した処、何れも腸管の緊張を低下し、その運動を抑制する作用があるので (Fig. 2 参照)、その有効最小濃度を求めた処 Table I の様な成績を得た。

Table I. Minimum Inhibitory Concentration on Isolated Small Intestinal Tonus and Motility of Rabbit (Magnus Method.)

Compound	Minimum efficient concentration
No. 1	1: about 750,000
No. 2	1: " 500,000
No. 3	1: " 750,000
Papaverine	1: " 750,000

1) 第1報: 本誌 **72**, 623(1952).

2) 第3報: 本誌 **75**, 1470(1955).

3) 第2報: 本誌 **75**, 14 (1955).

Fig. 2. Inhibitory Effect of Compounds No. 1, 2, 3 and Papaverine on Isolated Small Intestinal Tonus and Motility of Rabbit at 38°C (Magnus Method)

2. BaCl₂ 並びに acetylcholine に対する拮抗作用 Magnus 装置を使つて常法によつて、モルモット摘出腸管に BaCl₂ の (1:2 万) 濃度液を作用し生起する痙攣を緩解する各試料の最小有効濃度をしらべ、次に同じくモルモット腸管に acetylcholine の (1:200 万) 濃度液を作用して惹起する痙攣を緩解する各試料の最底有効濃度をしらべた處 Table II に示す様な成績を得た。

Table II. Comparative Antispasmodic Effect of Compounds No. 1 to 3

Compound	Anti-BaCl ₂ (1:20,000) Minimum efficient concentration	Anti-acetylcholine (1:2,000,000) Minimum efficient concentration
No. 1	1: about 500,000	1: about 750,000
No. 2	1: " 200,000	1: " 500,000
No. 3	1: " 400,000	1: " 900,000
Papaverine	1: " 500,000	—
Atropine	—	1: about 75,000,000

即ち papaverine 様の鎮痙作用では No. 1 は No. 2 よりも強く、No. 3 よりはやや強く、papaverine とほぼ同程度である。atropine 様の鎮痙作用では No. 1 は No. 2 よりも強いが、No. 3 よりはやや弱く、atropine より著しく弱い。

3. 生体家兔腸管に対する作用 Trendelenburg 法によつて生体家兔腸管に対する作用を papaverine と比較した處、No. 1, No. 2 及び No. 3 並びに papaverine は 2 mg/kg の静脈注射では殆んど現われず、3 mg/kg では No. 1, No. 3 及び papaverine は顕著に腸管の緊張を低下し、その運動を抑制する。然るに No. 2 はこの際余り顕著には作用が現われない。No. 3 の原化合物即ち 3-methoxy-6-allyl-1-phenoxyethylallyldialylamine は 3~5 mg/kg の静脈注射で腸管の緊張を高めるが、その methiodide である No. 3 はこれとは全く反対に腸管の緊張を緩解する (Fig. 3)。

Fig. 3. Comparative Effect of 3-Methoxy-6-allyl-1-phenoxyethylallyldialylamine (A) and its Methiodide (B) on Rabbit Small Intestines *in situ* (5 mg./kg. intravenous injection)

4. 毒性 マウスに各試料の 1% 溶液を皮下注射してその LD₅₀ を求めた處、Table III の様な成績を得た。中毒量注射時の一般症状は何れも注射後 10 分で運動障害を起し、腹を床につけて歩む。歩行困難に次いで全身痙攣を起し転倒する。横臥位で搐搦を起し呼吸数次第に減少して死亡する。

Table III. Toxicity
(1% solution subcutaneous injection in mice: Van der Waerden method)

Compound	LD ₅₀ (mg./g.)	Trustable threshold (mg./g.)
No. 1	0.19	0.18~0.20
No. 2	0.16	0.15~0.17
No. 3	0.11	0.10~0.12
No methiodide of No. 3	0.13	0.12~0.14

5. 家兎生体子宮に対する作用 兎を背位に固定し、正中線に沿い恥骨縫合の真上から皮膚並びに腹筋を切開し、膀胱を前方に翻転し、子宮角のニカ所を固定しその中間にセルフインを取付け糸でヘーベルに連絡しその運動を煤煙紙上に描かしめる。兎の下半身は 38° のロック液中に浸漬し子宮が液中に没する様にして Trendelenburg 法で実験した。兎の耳殻静脈内に No. 3 及びその原化合物を夫々 0.05 mg/kg 注射するとき、原化合物では顕著なる緊縮を起すが、その methiodide である No. 3 では緊縮作用を現わさない (Fig. 4).

Fig. 4. Comparative Effect of 3-Methoxy-6-allyl-1-phenoxyethylallylamine (A) and its Methiodide (No. 3) on Rabbit Uterus *in situ* at 38°C (Trendelenburg method)

6. 鎮痛作用 Hardy 法を少しく変えて次ぎの様に実験した。即ち Hardy 鎮痛計の熱源に 100 V, 250 W の赤外線ランプを使い、実験動物は体重 150 g 前後のラットを使用し、赤外線ランプとラットの間に集光レンズ及び写真機のシャッターを取付け、レンズの焦点がラットの背部に来る様にラット固定器の位置を調節し、ラットの背部の毛を剃り落とし、墨汁を塗る。電源からの電圧を 95 V に一定し、シャッターを開いてからラットが感熱退避的痙攣を起す迄の時間が約 10 秒となる様なラットを選択して実験に供し、感熱時間の早いものまたは遅いものは実験から除外した。薬物はラットの皮下に注射し、注射後 10 分毎に赤外線ラットの背部に照射して感熱退避的痙攣を起す時間が対称よりも延長する割合をもつて鎮痛閾値を求めた。No. 2 を 5 mg/kg ラットに皮下注射した場合の鎮痛閾値の上昇曲線を Fig. 5 に示す。その作用の強さ並びに持続時間は pethidine hydrochloride の同量を注射した場合よりやや強い。アミノピリンの鎮痛起点は No. 2 のそれとは異なっている様であるが、アミノピリンの同量と比較すると No. 2 の鎮痛作用はアミノピリンよりも強く、持続時間は短い。

7. 家兎の呼吸、血圧に及ぼす作用 urethane で麻酔した家兎を固定し、常法によつて呼吸は気管カニューレ、血圧は頸動脈カニューレを装置して夫々の変化を描記した。dihydro 体 (No. 2) の 0.5 mg/kg の静脈注射では呼吸、血圧には変化を認めないが 1.0 mg/kg では血圧は一過性に下降する。呼吸はこの場合殆んど変化がない。3~5 mg/kg の静脈注射では呼吸は著しく抑制せられ、血圧は著明に下降する。然し何れも一過性である。

8. 血管に対する作用 Krakow-Pissemiski 法で家兎の耳殻血管に及ぼす作用をしらべた処、灌流ゴム管内に No. 2 の 0.1% 溶液 1 cc を注入しても血管には殆んど無影響であるが、0.5% 溶液 1 cc では血管をやや拡張、1% 溶液 1 cc では著明に拡張する。

Fig. 5. Comparative Analgesic Effect of No. 2, Pethidine Hydrochloride and Aminopyrine (5 mg./kg. subcutaneous injection in albino rat: modified Hardy method)

Summary

1) The strength of antispasmodic action on smooth muscles and toxicity of 1- β -diethylaminoethoxyphenyl-3-methyl-6,7-methylenedioxyisoquinoline (I), derived from safrole, and its 3,4-dihydro compound (II) were compared from which (II) was found to have weaker antispasmodic action but there was no significant difference between the toxicity of the two compounds. Analgesic action, thought to be the secondary symptoms of antispasmodic action, was examined in (II) by the modified Hardy method and an effect somewhat stronger than Pethidine Hydrochloride, by the same dose, was observed.

2) 2-Methoxy-6-allyl-1-phenoxyethyldiallylamine, similar to (I) in chemical structure, possessed a strong action of uterine contraction and increased the tonus of smooth muscles. Its methiodide possesses the action of blocking the autonomous nerves but lost the uterine contracting action of the original compound, while it showed antispasmodic action similar to papaverine against the smooth muscles, i.e. actions similar to the methobromide of (I).

3) Relationship between the chemical structure and pharmacological activities of safrole derivatives of isoquinoline, thiazole, and imidazole series was examined.

(Received July 20, 1955)

354. 一番ヶ瀬 尚：クマリン誘導体の合成研究（第5報*）

クマリン-3-カルボン酸誘導体の合成

Hisashi Ichibagase: Studies on the Syntheses of Coumarin Derivatives. V. Synthesis of Coumarin-3-carboxylic Acid Derivatives.

(Pharmaceutical Faculty, University of Nagasaki**.)

著者は先に coumarin-3-carboxylic acid 及び 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid の誘導体の合成を行い報告したが、この場合 6-nitrocoumarin-3-carboxylic acid の合成は coumarin-3-carboxylic acid のニトロ化¹⁾で得られるが、他の位置にニトロ基のあるものはこの方法で得られないので、対応する nitrosalicylaldehyde をマロン酸と縮合させて合成するより方法がない。

salicylaldehyde とマロン酸の縮合は Knoevenagel²⁾により報告されている方法で比較的良好な収量で coumarin-3-carboxylic acid が得られるが、nitrosalicylaldehyde にこの反応をそのまま応用すると樹脂状のものが副成し得量が悪く、更に加温を長くして反応すると目的の nitrocoumarin-3-carboxylic acid は殆んど得られず Table I に示す如く anilide が分離される。この反応で salicylaldehyde の時は目的の酸を得ているのに対して、nitrosalicylaldehyde の時は目的の酸を得ていないのは著しい差異である。

著者はこの nitrocoumarin-3-carboxylic acid の合成条件を定めるために salicylaldehyde とマロン酸の縮合反応に種々検討をし新知見を得た。

まず加温時間と得量の関係を調べ Table II を得た。この際 salicylaldehyde とマロン酸とアニリンのエタノール溶液は直ぐ凝固するがこれを濾取、エタノールより再結晶すると coumarin-3-carboxylic acid のアニ

* 第4報：本誌 73, 466(1953).

1) 伊藤, 北川：本誌 70, 731(1950).

** Showa-machi, Nagasaki.

2) Knoevenagel: Ber. 31, 2618(1898).