UDC 615.7[547.544'495.2]:616.633.45-085

271. 安藤憲章：スルホニル尿素関連化合物の研究(第6報^{*1}) 1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinone およびその関連化合物の血糖上昇作用^{*2}

Noriaki Ando: Studies on Sulfonylurea Derivatives. VI. Hyperglycemic Action of 1-Arylsulfonyl-2-imidazolidinones and their Derivatives.

(Research Laboratories, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.^{*3})

The influence of 40 kinds of 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone and its related compounds, whose cyclic ureide structure were converted from the straight-chained urea structure of sulfonyl urea derivatives, having blood-sugar descending action upon normal rabbit has been studied by oral administration. Some of 1-arylsulfonyl-2-imidazolidinone and 1-arylsulfonyltetrahydro-2(1*H*)-pyrimidinone were found to indicate such a strong blood-sugar ascending action of having max. 300 mg%. The details of 1-(*p*-chlorophenylsulfonyl)-2-imidazolidinone which showed the strongest action among them were examined and it was clarified that the administration of 200 mg./kg. showed two ascending peaks of blood-sugar action within 48 hours and that this high blood-sugar action antagonized completely with Tolbutamide. The correlation between the structure and the action was considered and an indispensable

structure for blood-sugar ascending action was suggested to be $R-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NH}$.

Furthermore, the similarity of the relationship between these series of compounds and sulfonyl urea compounds having blood-sugar descending action was also interpreted by the relationship between the structure and the action.

(Received April 24, 1962)

前報^{*1}に述べたような意図から第4報¹⁾および前報において合成した40種類の化合物(Table I)について血糖におよぼす影響を検討した結果、数種の化合物に強力な血糖上昇作用のあることが判明した。

実験方法

第1報²⁾の方法と同じであるが血糖測定法としては、(I)~(XL)のスクリーニングには Hagedorn-Jensen 法を用い、(VI)の詳細な検討には最近百瀬等³⁾によって確立された3,6-ジニトロフタル酸による血糖測定法が操作の簡単なことと精度の点で優れているのでこの方法を用いた。使用家兎は各検体にすくなくとも3匹で、(VI)の検討にはそれぞれ10匹前後を用いた。検体の投与はすべて経口投与によった。

Table I.

	R	R
(I) H	(VII) <i>p</i> -Br
	(II) <i>o</i> -CH ₃	(VIII) <i>p</i> -I
	(III) <i>m</i> -CH ₃	(IX) <i>m</i> -NO ₂
	(IV) <i>p</i> -CH ₃	(X) <i>p</i> -NO ₂
	(V) <i>p</i> -C ₂ H ₅	(XI) <i>p</i> -CH ₃ CONH
	(VI) <i>p</i> -Cl	(XII) <i>p</i> -NH ₂
(XIII) H	(XV) Cl
	(XIV) CH ₃	

^{*1} 第5報：本誌 82, 1547(1962).

^{*2} 日本薬学会九州支部例会で一部発表(1961.12).

^{*3} Takadaminami-cho, Toshima-ku, Tokyo.

1) 第4報：本誌 82, 1542(1962).

2) 新田, 安藤, 池田, 小泉, 塩屋：本誌 82, 191(1962).

3) T. Momose, *et al.*: Talanta 4, 33(1960).

実験結果

Table II にスクリーニングの結果を示す。

Table II. Hyperglycemic Activity of (I)~(XL) on Normal Rabbit (100 mg./kg., p. o.)
(Blood sugar : mg%, mean value of 3 rabbits)

Compd. No.	Time after administration (hr.)											
	0	1	2	3	4	5	6	8	10	12	24	
(I)	110	106	106	114	106	105	107	104				
(II)	106	113	104	113	104	108	104	107				
(III)	102	96	93	91	91	94	100	97				
(IV)	100	106	124	139	141	139	151	134	99	102		
(V)	94	108	94	128	134	128	141	152	128	102		
(VI)	100	122	126	181	226	255	302	322	283	151	98	
(VII)	97	138	138	196	234	303	321	297	258	152	112	
(VIII)	94	119	110	108	126	139	140	151	143	110		
(IX)	86	80	81	78	78	76	83	86				
(X)	100	92	109	116	136	140	138	124	109	105		
(XI)	112	114	96	108	112	126	123	118				
(XII)	82	101	102	99	97	94	86	86				
(XIII)	89	100	102	97	95	94	94	96				
(XIV)	93	91	116	150	166	127	118	110				

(XV)	93	103	113	173	202	210	195	240	200	116	102
(XVI)	100	112	111	105	101	104	104	102			
(XVII)	97	98	106	106	106	102	104	99			
(XVIII)	84	90	90	93	92	85	88	86			
(XIX)	94	97	87	82	85	81	85	83			
(XX)	78	80	81	83	91	83	82	83			
(XXI)	80	92	88	92	85	88	93	100			
(XXII)	80	98	90	92	95	95	88	92			
(XXIII)	93	103	102	100	103	100	100	98			
(XXIV)	94	107	103	103	107	105	106	96			
(XXV)	110	109	100	94	111	114	102	106			
(XXVI)	94	91	87	83	85	86	89	87			
(XXVII)	111	121	111	117	106	112	116	116			
(XXVIII)	106	99	99	97	103	105	99	104			
(XXIX)	89	92	87	90	91	90	90	90			
(XXX)	85	97	97	90	94	107	93	98			
(XXXI)	84	92	135	156	172	207	208	279	270	245 (207) ^{a)}	82
(XXXII)	82	83	85	82	82	93	92	96			
(XXXIII)	91	97	100	93	92	96	97	98			
(XXXIV)	100	115	113	105	103	105	96	93	78	81	
(XXXV)	96	102	99	106	103	103	107	94			
(XXXVI)	80	77	80	89	79	87	89	103	107	110	87
(XXXVII)	98	101	112	105	103	98	101	102			
(XXXVIII)	88	96	105	82	94	90	85	86			
(XXXIX)	94	97	107	99	99	94	98	94			
(XL)	92	98	101	100	103	102	97	94			

a) 14 hr.

1-(p-Chlorophenylsulfonyl)-2-imidazolidinone (VI) の血糖上昇作用ならびに急性毒性 スクリーニングを行なった 40 検体中 (VI) が最も強い血糖上昇作用を示したのでさらに詳細な検討を行なった。

a) 血糖上昇作用と用量の関係 15, 25, 50, 75, 100, 150 および 200 mg/kg について検討した結果 15 mg 以下では作用は全くあらわれず, 25, 50 mg では使用家兎によって作用の発現が均一でないが, 75 mg からは明確な作用がみられ, 75~200 mg ではいずれも最高 300 mg% 程度の作用を示す。血糖値はいずれの場合も投与後 8~10 hr で最高となる。

b) 100, 200 mg/kg 投与時の血糖値の変化 100 mg 投与時の血糖値は試験家兎によって Fig. 1 に示すように a, b 2 つのタイプの変化を示した。a, b 各タイプを示す試験家兎の比率は約 4:1 である。200 mg 投与の場合は 1 回の投与によって 48 hr 内に 24 hr 程度を 1 周期とする 2 つの血糖上昇の山を示した (Fig. 2)。100 mg 投与の場合このような現象はみられなかった。

c) Tolbutamide (D-860) による拮抗作用 (VI) 100 mg/kg を経口投与し, さらに 5 hr 後に Tolbutamide を 100 mg/kg 経口投与した結果 Fig. 3 に示すように (VI) による高血糖は Tolbutamide によって完全に拮抗された。

Fig. 1. Effect of (VI) on Blood Sugar Level of Normal Rabbit (100 mg./kg., p.o.)

— (a) type - - - - (b) type

Fig. 2. Effect of (VI) on Blood Sugar Level of Normal Rabbit (200 mg./kg. p.o.)

— (a) type - - - - (b) type

Fig. 3.
Effect of Tolbutamide (100 mg./kg.) on
Hyperglycemia produced by (VI)
100 mg./kg.

d) 急性毒性 ddy 系 (♂), 体重 15~20 g のハツカネズミを使用し検体は 5% アラビアゴム懸濁液とし経口投与. 72 hr 観察. LD₅₀ は Finney 図解法により計算し 1142 mg/kg であった.

考 察

血糖降下作用を有するスルホニル尿素系化合物 (A) の直鎖状の尿素構造を環状尿素構造にした化合物, およびその関連化合物中 (ω -bromoalkyl)urea (B) および 1,3-alkyleneurea (C) の 1-arylsulfonyl 誘導体数種に強力な血糖上昇作用のあることが判明した.

スルホニル尿素系化合物 (A) の血糖降下作用と構造の相関性について第 1 報で著者等は SO₂ に隣接する NH の酸性に注目したが, 今回の検討によりこの H を alkylene で置換し環状尿素構造にすることによりスルホニル尿素化合物とは全く逆の作用を有し, かつ構造的にはスルホニル尿素化合物と類似の構造をもつ化合物 (C) を得たことは構造と作用の相関性からみて実に興味深いものがある. また実験糖尿病発病物質の 1 つとしてアロキサン (D) は有名であるが, 構造的に (C), (D) と同様な環状尿素構造を有することもまた興味ある点である. 1-arylsulfonyl-1,3-alkyleneurea 系血糖上昇作用物質中特に作用の強力な (VI) の作用態度を詳しく試験した結果, 200 mg/kg 経口投与の場合において 48 時間内に 2 つの血糖上昇の山を示すというきわめて興味ある結果を得た. また (VI) の血糖上昇作用はスルホニル尿素系血糖降下剤の代表的な Tolbutamide (D-860)⁴⁾ によって完全に拮抗された.

直鎖状尿素化合物である (ω -bromoalkyl)urea 誘導体 (XXXI) も強力な血糖上昇作用を示すが (XXXI) はアルカリできわめて容易に閉環し alkyleneurea 誘導体 (VI) を生成する事実 (第 4 報¹⁾ 参照) から考え経口投与により腸内で閉環して効力を発揮したものと思われる. 環状尿素誘導体の 1 種とみなし得る N,O-ethyleneurea すなわち 2-aminoxazoline 誘導体 (XXIV~XXIX) はすべて血糖上昇作用も降下作用も示さなかった. これはスルホニル尿素系化合物 (A) でも O-alkyl 体すなわち isourea 型にすると血糖降下作用を示さなくなる⁵⁾ ことと考察合わせ興味ある点である.

以上の血糖上昇作用の作用機序についての検討は今後の問題であるがこの機序の解明はひいてはスルホニル尿素系血糖降下剤の作用機序の解明にも貢献するものと思われる.

結 論

今回試験した化合物を構造の面から分類すると, (i) 1,3-alkyleneurea (I~XV, XXXIV~XXXVI), (ii) (ω -bromoalkyl)urea (XXX~XXXII), (iii) aminooxazoline (XXIV~XXIX), (iv) 1,3-alkyleneurea 類似環状化合物 (XX~XXIII,

4) G. Ehrhart: *Naturwissenschaften* 43, 93(1956).

5) H. Ruschig, *et al.*: *Arzneim. Forsch.* 8, 448(1958).

XXXVII~XL) の各 N-arylsulfonyl 誘導体および (V), aroyl-2-imidazolidinone (XVI~XIX) の 5 グループとみなし得る。このうち 1,3-alkyleneurea すなわち imidazolidinone と tetrahydropyrimidinone グループおよび (2-bromoethyl)urea の化合物中 N-パラ置換 arylsulfonyl 体がいずれも強い血糖上昇作用を有する (IV~VIII, X, XIV, XV, XXXI.) なかでもベンゼンの *p*-位にハロゲンを有するものは特に作用が強力であった。その他のグループにはこのような作用を有するものはなかった。

1-arylsulfonyl-1,3-alkyleneurea 系化合物 (以下 cyclo.su 系と略) の血糖上昇作用と構造の相関性について はつぎのことが結論し得る。

R: 置換基の有無および位置が大きく作用に影響する。*p*-位に置換基を有するもののみ作用を有し無置換あるいは *o*-, *m*-位に置換基を有するものは作用がない。R の影響は acetamino < nitro < alkyl < halogen の順に作用強力となる。

X: SO₂ が必要で C=O では作用が消失する。

Y: C=O のときのみ作用があり C=O を C=NH, C=S, CH₂ にしたものは作用がない。

Z: NH が作用発現の必要条件で N-COCH₃ にすると作用は消失する。NH を O あるいは CH₂ にしても作用は消失する。

n: methylene の数が 2 および 3 の範囲内ではいずれも作用を有し効力の差はほとんどない。

結局血糖上昇作用に必要な構造としてはつぎの一般式をとるものと思われる。

なお以上の関係をスルホニル尿素系血糖降下剤 (以下 su 系と略) の作用と構造相関性^{5,6)}と比較してみるとつぎのごとき興味ある類似性を持ち、これらの 2 系統は全く逆の作用をもった化合物ではあるが作用機序などに關してはきわめて密接な関係を有することを暗示しているように思える。

R: su 系ではパラ位が作用強く *o*- および *m*-位は作用が弱い。また陽性基が作用強力で cyclo.su 系と同様な関係にある。ただし cyclo.su 系の方がこれらの傾向はより強い。su 系では R=NH₂ の場合作用が強力であるが cyclo.su 系ではほとんど作用がない。これは NH₂ の hydrophyl 性の構造全体におよぼす影響が両系で異なるためと推察される。

X: su 系でも cyclo.su 系と同様 SO₂ が必要で SO₂ を CO にすると作用は全く弱められる。

Y: 両系全く同様な関係にある。

Z: この関係も両系全く同様である。なお su 系の SO₂ に隣接する NH をメチル化すると全く作用が消失する事実と比較し cyclo.su 系でも 3 位の NH をアセチル化した場合同様な結果を示したことは興味深い。

n: この関係は環の形成上制限のある cyclo.su 系と同一には比較し難いが su 系でも n=2 から初めて作用が発現し 2~3 で作用は最も強くなる

終わりに終始御懇篤なる御指導を賜った九州大学 百瀬教授ならびに東京慈恵医大 阿部教授に深謝し、御激励を賜った竜居研究所長ならびに新田博士に感謝致します。また実験に関し種々御助言をいただいた当研究所行方博士ならびに塩屋博士、実験に協力された柿本、水知、清水、岡田、藤郷、古江の諸氏に厚くお礼申し上げます。

中外製薬株式会社研究所