0.2 g. より縮合物 0.2 g. を得た. 両者の PPC はともに Rf 0.41,*⁸ 0.25 に 2 スポットを示し, これを EtOH 性 HCl により精製し Rf 0.25 に相当する部分 0.1 g. を得た. ジアセタート, m.p. 201~212°. $C_{24}H_{15}O_7BrCl_2$
Anal. Calcd.: C, 50.89; H, 2.65. Found: C, 50.65; H, 2.75.

4'-Chloro-2',7'-dibromofluorescein (a) 2-(5'-Br-2',4'-diOHBA) 0.1 g. と 2-chloro-4-bromoresorcinol 0.1 g. より縮合物 0.1 g. を, (b) 2-(3'-Cl-5'-Br-2',4'-diOHBA) 0.1 g. と 4-bromoresorcinol 0.1 g. より縮合物 0.1 g. を得た. 両者の PPC はともに Rf 0.35, 0.17 に 2 スポットを示し, これを EtOH 性 HCl により精製し, Rf 0.17 に相当する目的物を黄橙色沈殿として得た. ジアセタート, m.p. 239~243°. $C_{24}H_{15}O_7Br_2Cl$
Anal. Calcd.: C, 47.11; H, 2.42. Found: C, 47.41; H, 2.42.

岐阜薬科大学

*⁸ Rf 0.41 を示す化合物は 2',5'-diClfi である (大野, 森: 岐阜薬大紀要, 10, 62 (1960)).

〔薬 学 雜 誌〕
 YAKUGAKU ZASSHI
 85 (2) 104 ~ 112 (1965)

UDC 615.71(616.12-008.331.1-085)-015

19. 入倉 勉, 阿部泰夫, 玉田輝巳: 血糖低下剤の研究 (第1報^{*1}) 血糖低下剤の作用検定

Tsutomu Irikura, Yasuo Abe, and Terumi Tamada: Studies on Hypoglycemic Compounds. I. Screening of Hypoglycemic Compounds.

(Kyorin Chemical Laboratory^{*2})

A screening test of blood sugar descending action was carried out with 41 kinds of sulfonylurea, semicarbazide, benzothiadiazine and biguanide derivatives. As to a few effective compounds, the efficacy ratio and the tests towards acute toxicity and chronic toxicity were examined and 1-(*p*-chlorophenylsulfonyl)-3-pyrrolidinourea (No. 7) was found to be effective. The correlation between concentration in serum and blood sugar value was further investigated.

(Received June 29, 1964)

われわれはスルホニル尿素類およびそのセミカルバジットおよびこれが閉環した構造を有するベンゾチアジン類の血糖低下作用を screening した. また alloxan 糖尿病シロネズミの血糖低下作用 screening を上記薬物数種について検討した.

スルホニル尿素類薬物はアロキサン糖尿病シロネズミに効果を期待できないことが知られているのでとくに検討しなかったが, 化学構造上とくに興味をもてるベンゾチアジン類1種, セミカルバジット類1種, さらにアロキサン糖尿病に有効性を知られているビグアナイド類およびこれが閉環したトリアジン類化合物について検討し, 若干の知見を得たので報告する.

実 験 の 部

(1) 正常シロネズミの血糖低下作用による screening 使用検体の記号および化学構造は Table I に示した. screening はウィスター系雄シロネズミを用い, 1群 5~7 匹とした. また被検薬物の血糖低下作用試験と同時に対照と tolbutamide 投与群を試験してこれと比較した. 餌は試験前日に 10 g./animal になるように調節しそれ以後は水のみを与えた. 薬物は tween-80 20% 水溶液に懸濁し, また一部ナトリウム塩水溶液とし, さらに投与液量 (1~0.9 ml./animal) と濃度 (6% 薬物懸濁液) を一定にした. そのため使用シロネズミの体重により 200 mg./kg. と 300 mg./kg. 投与群に分けて経口投与した. 対照として, 懸濁液の場合は, tween-80 20% 水溶液, ナトリウム塩水溶液の場合は生理食塩水を投与した. 血糖値の測定は薬物投与直前 (零時間) および投与後,

*¹ 日本薬学会第82年年会で一部発表 (1962.11).

*² Ukima, Kita-ku, Tokyo.

1, 2, 4 および 6 hr. ごとに尾静脈より血液 0.1 ml. を採血し, Somogyi-Nelson 法¹⁾ にしたがって測定した. response は投与後, 1, 2, 4 および 6 hr. 後の血糖値を零時間の血糖値に対する百分率で表わした. 判定は投与後, 1~6 hr. までの範囲で, 1 群 5~7 匹の平均が最低値を示した最低血糖百分率とその発現時間を基にして同時に実施された対照および同用量の tolbutamide と比較して, つぎのように判断した.

TABLE I. Structure Formula of Test Compounds

R'-SO₂NHCONH-R''

No.	R'	R''	No.	R'	R''
1		-N(CH ₂ CH ₂ CH ₃) ₂	10	"	-NH-
2	"	-N{CH(CH ₃) ₂ } ₂	11	"	-N=C-
3	"	-N{CH ₂ CH(CH ₃) ₂ } ₂	12		-N-
4	"	-N(CH ₂ C ₆ H ₅) ₂	13		-N=CHCH ₂ CH ₂ CH ₃
5	"	-N-	14	"	-NHCONHCH ₂ CH ₂ CH ₃
6	"	-N-	15	"	-NHCOOC ₂ H ₅ •H ₂ N-
7	"	-N-	16	"	-NHCO-
8	"	-N-	17	"	-NHCOCH ₂ CH ₂ CH ₃
9	"	-N-	18	"	-NHCSNHCH ₂ CH ₂ CH ₃

No.	X	R'	R''	R'''
19	Cl	H	H	-(CH ₂) ₂ NHCONHSO ₂ -
20	"	"	"	-(CH ₂) ₃ NHCONHSO ₂ -
21	"	"	"	-(CH ₂) ₆ NHCONHSO ₂ -
22	"	"	-CH ₂ -	-CH ₂ -
23	"	"	H
24	"	"	"
25	-O-	"	"
26	Cl	"	"
27	"	-N-	"

1) M. Somogyi: J. Biol. Chem., 160, 61, 69 (1945); *Idem*: *Ibid.*, 195, 19 (1952).

No.	X	R'	R''
28	H	H	H
29	Cl	"	"
30	"	CH ₃	"
31	"	H	-SO ₂ NHCONH-
32	"	-CH ₂ CH=CH ₂	H
33	CH ₃	H	-SO ₂ N
34	Cl	"	-SO ₂ N

No.	R
35	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
36	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
37	-N
38	-CH ₂ CH ₂ -

Biguanide and triazine derivatives

No.	Formula	No.	Formula
39	-N-CNHCNH ₂ NH NH	41	-N-
40	-N-CNHCNHCOCH ₃ NH NH		

TABLE II. Hypoglycemic Activity of various Compounds listed in Table I tested on Normal Rat

Test compound

Compd. No.	Number of rats	Dose (mg./kg.)	Route p. o.	Time (hr.) after administration of drug	Minimum blood sugar (%)	Group	Activity
1	6	300	suspension	2	65.12 ± 11.88	B	
2	6	300	"	2	43.05 ± 7.57	B	○
3	6	300	"	2	56.90 ± 17.20	B	
4	5	300	"	6	54.48 ± 24.14	A	
5	6	300	"	6	44.55 ± 20.56	A	
6	6	300	"	1	38.35 ± 16.45	A	⊙
7	6	300	"	1	32.45 ± 13.49	A	⊙
8	6	300	"	1	28.50 ± 7.56	A	⊙
9	6	300	"	1	42.93 ± 4.27	A	○
10	5	200	Na-salt	6	67.48 ± 4.36	E	
11	5	200	"	1	58.38 ± 18.69	F	
12	7	200	"	1	73.54 ± 23.86	F	
13	6	200	"	4	101.45 ± 21.39	F	×
14	5	200	suspension	6	85.24 ± 7.52	G	
15	5	200	"	6	75.48 ± 13.56	G	
16	5	200	"	6	81.24 ± 5.69	G	
17	5	200	"	2	100.18 ± 18.97	G	×
18	5	200	"	6	91.82 ± 3.84	G	×

19	6	300	"	2	68.63±20.82	B	
20	6	300	"	6	50.45± 9.38	A	
21	6	300	"	6	65.43±18.25	B	
22	6	300	"	1	69.12± 6.11	A	
23	6	300	"	1	25.43± 7.96	C	⊙
24	6	300	"	1	23.57± 1.18	C	⊙
25	6	200	Na-salt	6	81.07±20.91	E	×
26	7	200	"	4	86.99±10.70	F	
27	7	200	"	6	112.88±30.29	F	×
28	5	200	"	6	59.04±16.59	D	
29	6	200	"	6	60.60± 7.87	D	
30	6	200	"	6	66.62±15.41	E	
31	6	200	"	6	60.37±13.12	D	
32	6	200	"	6	95.03±15.74	F	×
33	5	200	suspension	2	88.94± 4.07	G	
34	5	200	"	2	101.02± 3.60	G	×
35	5	200	"	6	85.40± 5.08	G	
36	5	200	"	4	101.40±19.24	G	×
37	5	200	"	6	66.30± 5.27	G	
38	5	200	"	6	88.00± 6.28	G	

Control and Tolbutamide

Control	8			4	76.54± 5.74	A	
Tolbutamide	6	300	suspension	1	40.60±15.36		
Control	6			6	72.95±19.01	B	
Tolbutamide	6	300	suspension	1	43.38± 9.85		
Control	6			6	64.42±11.21	C	
Tolbutamide	5	300	suspension	1	34.58± 6.33		
Control	6			2	70.47±14.54	D	
Tolbutamide	6	200	Na-salt	1	36.00±14.38		
Control	6			6	73.02±16.87	E	
Tolbutamide	6	200	Na-salt	1	37.12± 6.06		
Control	6			4	84.32±18.24	F	
Tolbutamide	7	200	Na-salt	4	42.49±12.54		
Control	6			1	91.43± 8.41	G	
Tolbutamide	6	200	suspension	6	46.05±12.52		

Mean value ± standard derivation (S.D.)

Effect of the test compounds, tolbutamide and control were tested on the same group of animals.

Blood sugar content was suggested as a percentage to that before administration of the drug.

すなわち, tolbutamide と同等と予想されたものは ○, 以上の効力を予想できたものは ⊙, 対照より血糖値の上昇したものは ×, 以上の結果は Table II に示した. なお発現時間は実験日および個体差により変動し, 特に低下度の少ない場合に激しかった.

Table II より, No. 6, 7, 8, 23, 24 は tolbutamide より効力の大きいことが予想され, No. 2, 9 は同程度の効力が予想され, No. 13, 17, 18, 25, 27, 32, 34, 36 は同時に実施した対照よりも血糖値が上昇していることを知り, 他は血糖低下作用を認めたが tolbutamide より弱いと予想された.

(2) **Alloxan 糖尿病シロネズミによる screening** alloxan 糖尿病シロネズミは体重 200~250 g. の雄に, 5% alloxan 水溶液を 0.1 ml./100 g. (50 mg./kg.) あて, 静注し, 48 hr. 経過したものについて clinistex で尿糖が陽性を示したものをを用いた.

餌は固形飼料 (CE-2) および水を自由に与えた. 被検薬物は No. 8, 29, 39, 40, 41 を用い, 標準物質として tolbutamide および 1-phenethylbiguanide を用いた. No. 8, 29 および tolbutamide は tween-80 20% 水溶液に懸濁して 4% 懸濁液とし, また No. 39, 40, 41 および 1-phenethylbiguanide は塩酸塩の 4% 水溶液とし, さらに対照として, 水のみを 0.5 ml./100 g. 経口投与した. 血糖値は薬物投与直前および投与後, 2, 4 および 6 hr. ごとに尾静脈よりの採血は困難であったので, 眼動脈より 0.1 ml. 採血し, 血糖値を測定した.

判定は 1 群 4~8 匹の薬物投与直前の血糖値の平均と投与後の最低血糖値に基づいて血糖低下度を百分率で表わし, 標準物質と比較した. その結果は Table III に示した. これより 1-phenethylbiguanide 以上の血糖低下作用を示す検体は見いだせなかったが, 被検薬物の対照に対する血糖低下度の有意差検定を行なった結果, 1-phenethylbiguanide の 4 hr. 目, 6 hr. 目に, また No. 39 の 2 hr. 目以後に有意差を認めた.

なおセミカルバジット類薬物としては投与後、短時間で急激な血糖低下作用を示し、短時間で回復する傾向を示した No. 8 について検討し、適度の alloxan 糖尿病シロネズミを得るのに困難もあり、No. 7 については実施しなかった。

TABLE III. Hypoglycemic Activity of No. 8, 29, 34, 40, 41 (200 mg./kg. p. o.) on Alloxan Diabetic Rat

Compd. No.	Number of rat	Route of p. o.	Blood sugar (mg. %)		Time (hr.) after admini- stration of drug	Reduc- tion (%)
			Before	After		
No. 8	5	suspension	329.1 ± 23.25	289.1 ± 41.5	6	12.1
No. 29	8	"	384.7 ± 124.4	276.2 ± 137.9	6	32.5
Tolbutamide	4	"	346.6 ± 98.4	259.8 ± 84.6	4	25.1
No. 39	6	HCl-salt	400.1 ± 51.3	201.3 ± 141.8	4	49.7
No. 40	4	"	331.4 ± 23.9	250.0 ± 63.5	6	24.4
No. 41	4	"	416.3 ± 46.8	348.8 ± 17.4	6	16.2
1-(2-Phenylethyl)- biguanide	6	"	336.9 ± 82.5	126.7 ± 96.8	6	62.4
Control	6	"	290.7 ± 120.9	237.8 ± 92.3	4	18.4

±S.D.

(3) No. 7, 23, 24 および tolbutamide の用量と血糖低下作用 (i) 用量作用の関係: tolbutamide 0.5, 1, 2%, No. 7 の 0.25, 0.5, 1%, No. 23 および No. 24 のともに 0.5, 2% のナトリウム塩水溶液を調製し、これら濃度液を 1 群 10 匹のシロネズミに 0.5 ml./100 g. 経口投与した。各投与量に対する反応結果は薬物投与後 1, 2,

TABLE IV. Doses and Responses of Tolbutamide, No. 7, 23 and 24

Dose (mg./kg.) Compound	0	12.5	25	50	100
Control	92.8 ± 18.2 (4)				
Tolbutamide			50.6 ± 17.5 (2)	44.9 ± 18.2 (1)	35.9 ± 11.02 (1)
No. 7		45.9 ± 12.8 (2)	37.9 ± 13.0 (1)	34.4 ± 7.9 (1)	
No. 23			42.6 ± 21.0 (2)		26.3 ± 12.4 (1)
No. 24			51.8 ± 18.7 (2)		37.6 ± 16.4 (1)

Mean value (minimum blood sugar %) ± S.D. (time (hr.) after administration of drug)
Ten rats were used at each dose level.

TABLE V. Analysis of Variances of the Hypoglycemic Effect induced by Tolbutamide and No. 7

Drug Factor	Tolbutamide			No. 7		
	s.s.	d.f.	m.s.	s.s.	d.f.	m.s.
Regression	1080.01	1		669.86	1	
Deviation from regression	19.03	1		37.21	1	
Treatment	1099.04	2	549.52	707.06	2	353.53
Error	6851.26	27	253.75	3553.90	27	131.63
Total	7950.30	29		4260.96	29	

Significant test of regression coefficient

Slope (b)	-24.407 (-48.686~0.128)	-19.249 (-36.735~1.763)
V(b)	139.96 (d.f. 27)	72.616 (d.f. 27)
t ₀ ^{a)}	2.0627	2.259

a) $t_0 = |b|/\sqrt{V(b)}$ $t_{27} = 2.052 (\alpha = 0.05)$

4 および 6 hr. の血糖値を零時間の血糖値に対する百分率で表わし、これらの平均値が最低を示した時間と平均血糖百分率を response として Table IV に示した。

この最低血糖百分率と用量の対数を用いて、要因分析の結果は Table V に示す。これより回帰係数も推計学的に意味をもつことを示し、tolbutamide および No. 7 の log-dose-response の間に直線性を示すことが証明される。なお No. 7 12.5 mg./kg. 投与後の最低血糖値と対照群の血糖値を比較して有意差を認めた。

(ii) tolbutamide に対する効力比: No. 7 の tolbutamide に対する効力比は Table IV を使用して tolbutamide の 25 mg. 100 mg./kg. 投与群各 10 匹および No. 7 の 12.5, 50 mg. 投与群各 10 匹の response を用いて、さらに二元配置法の処理を行ない、4 点法によって推計学的処理をした。同様に No. 23, 24 は 25 mg., 100 mg./kg. の投与群各 10 匹および tolbutamide 25 mg., 100 mg./kg. 投与群各 10 匹の response から上述の処理を行ない、tolbutamide に対する効力比を求めた。その結果、 $p=0.05$ に対して、No. 7 は 2.77 (1.14~6.72), No. 23 は 2.37 (1.14~4.89), No. 24 は 0.87 (0.23~3.31) を示し、No. 7 が最大の効力比を示した。なお No. 8 の場合は tolbutamide と平行性が認められず効力比は求めなかった。

(4) 急性毒性 急性毒性試験は screening の結果、比較的血糖低下作用の著るしかった No. 7, 8 および構造上特に興味を持たれた No. 29 について実施し、No. 23, 24 は入手に困難があったので実施しなかった。試験動物は dd 系雄ハツカネズミの体重 15~20 g. 1 群 10 匹を用いた。

薬物は tween-80 20% 水溶液に懸濁し、No. 7 の場合は 15, 22.5, 33.8, 50.6, 75.9%, また No. 29 の場合は 6, 7.1, 8.41, 10, 11.9% の懸濁液を 0.2 ml./10 g. 経口投与した。餌は固型飼料 (CE-2) を用い、判定は 48 hr. 後の結果より LD_{50} を Probit 法により求めた。

その結果、 $p=0.05$ に対して、No. 7 は 8.91 g./kg. (7.19~11.03), また No. 29 は 2.07 g./kg. (1.71~2.64) であり、No. 8 は 20 g./kg. 投与しても死亡するものがなく、これ以上の投与は不可能であったので中止した。

(5) 慢性毒性 慢性毒性試験は急性毒性の場合と同様の理由から、No. 7, 8 および 29 の三検体について実施した。試験動物は生後 30 日の dd 系雄ハツカネズミの体重、15~20 g. を使用し、一群 10~15 匹とした。薬

物はナトリウム塩の 0.05% 水溶液を毎日吸水ビンで 75 日間与え、対照群として同時に 0.05% 濃度の食塩水を与えた。

餌は固型飼料を用い、その間体重変動を毎日測定し対照と比較した。その結果は Fig. 1 に示した。

検体および同時に実施した対照の体重増加量の平均値の比較は 5~12 日目ごとに各動物体重の増加量、すなわち、検定日の体重—実験開始初日の体重の平均値について、対照と有意差検定を行なったが、No. 7 の 7 日目に対照と体重増大に有意差を示した以外、いずれの時期にも有意差はなく生長抑制は認められなかった。

また 75 日目の薬物投与ハツカネズミの赤血球および白血球数は加藤²⁾の方法にしたがって調べ対照と比較した。すなわち、血液は尾静脈より赤血球および白血球用メランジュールを用いて別々に採血し、赤血球の場合は Toisson, 白血球の場合は Türk の希釈液を用いて希釈した。血球数は Neubauer 改良型計算盤を用いて検鏡し、1 mm³ あたりの数として表わし、各検体と対照の平均値の差の有意差検定を実施した。

Fig. 1. Influence of Drugs on the Growth Curve of the Mice

その結果は Table VI に示したごとくで、No. 7, 8, 29 は白血球数、赤血球数において対照群と有意差を示さなかった。

(6) No. 7 の血清中濃度と血糖値 スルホニル尿素類薬物の血清中濃度測定には 1956 年 Spingler, Kaiser³⁾をはじめ多数の報告がみられるが、セミカルバジット類の測定例はみあたらなかった。No. 7 は tolbutamide に比較し、血清より抽出が困難であったが、今回著者らは Thomas, Chulski⁴⁾ らが実施した tolbutamide 測定法を用いて、さらに改良を加え UV スペクトルによって測定した。

2) 加藤: “血液学研究法,” 南山堂 (第2版).

3) H. Spingler, F. Kaiser: Arzneimittel-Forsch., 6, 760 (1956).

4) Thomas, Chulski Ph.D.: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 53, 490 (1959).

TABLE VI. Number of White and Red Cell after oral Administration of Drugs for 75 Days

Drug	White cell ($\times 10^3$)	Red cell ($\times 10^4$)
No. 7	15.69 ± 4.26	774.2 ± 48.1
No. 8 ^{a)}	15.82 ± 3.51	816.9 ± 26.5
No. 29 ^{a)}	14.09 ± 2.96	791.8 ± 26.3
Control (1)	15.39 ± 5.31	694.6 ± 66.2
Control (2) ^{a)}	14.46 ± 3.31	795.3 ± 23.0

±S.D. a) Used DDN strain mouse

(i) 検量曲線および定量操作: No. 7 の 99.5% EtOH 溶液の UV スペクトルは Fig. 2 に示したごとく No. 7 のピークは 233 m μ に認められた. なお溶液の酸性側ではピークの変動はなく, アルカリ性で短波長に移るのが認められた (Fig. 3).

Fig. 2. Absorption Spectra of No. 7 and of Tolbutamide (ethanol)

Fig. 3. Absorption Spectra of No. 7 at pH 3.3 and 10.5 (ethanol)

99.5% EtOH 溶液での検量曲線は 4, 8, 12, 16 $\mu\text{g./ml.}$ の溶液を調製し, 日立 EPS を用いて 233 m μ で吸光度を測定した.

Fig. 4. Standard Curve of No. 7 at 233 m μ

×—× No. 7 (serum)
○—○ No. 7 (ethanol)

その結果は Fig. 4 に示したごとく濃度と吸光度の間に直線関係を認めた. また血清中の検量曲線を知るため, No. 7 のナトリウム塩水溶液の 600 $\mu\text{g./ml.}$ を調製し家兎のプールした血清を用い Thomas, Chulski らが血清で実施した方法に準じて, 蒸留水の代わりにナトリウム塩水溶液の 1 ml. を用いて処理し, No. 7 を CHCl_3 で抽出, 抽出液を乾固後, 残渣に 99.5% EtOH 30 ml. を加え, No. 7 を溶出した. 溶出操作において 99.5% EtOH による溶出度および黒炭処理の影響を知るため, 5, 10, 15 min. 間振盪したものに分け, さらに黒炭 (Darco-G-60 を使用) 5~7 mg. を加えたものと加えないものに分けて後, 分析用グラスウールで濾過し, 濾液の UV 吸光度を日立 EPS 233 m μ で測定した.

また blank は検体付加前の血清に同操作を実施して別に吸光度を測定した. No. 7 の EtOH 溶液の検量曲線より含有量を求め回収率を求めた. その結果は Table VII におのおの 5 回実施した平均値を示した.

この結果より振盪時間を 10 min. 以上とし, 黒炭を使用して No. 7 の 150, 300, 450, 600 $\mu\text{g./ml.}$ のナトリウム塩水溶液, 各 1 ml. を用いて, 上述の方法にしたがって実施し, 血清中における No. 7 の検量曲線を求めた. その結果は Fig. 4 に示したごとくアルコール溶液の検量曲線と差を

TABLE VII. Recovery Percent of No. 7 added to Rabbit Serum

Extraction time (min.)	Recovery percent of No. 7	
	Recovery without Darco-G-60	Recovery by use of Darco-G-60
5	89.96 ± 4.82	84.61 ± 3.12
10	112.26 ± 3.27	100.23 ± 0.94
15	111.93 ± 4.01	99.80 ± 1.08

Average (%) ± S.D.

認めなかった。

(ii) No. 7 の血清中濃度および血糖値: 体重 2.5~3 kg. の雄家兎を用い, 1 群 3 匹とし, 血清中濃度と血糖値を測定した。実験開始前 15 hr. 絶食し, 実験中は水のみを与えた。薬物は tween-80 20% 水溶液に懸濁し胃ソンドを用い, 150, 250 mg./kg. 各 1 群に経口投与した。また対照として tween-80 20% 水溶液のみを与えた。薬物の血清中濃度および血糖値は耳殻静脈より採血し測定した。

その結果は Table VIII に示した。150 mg./kg. 投与群では No. 7 の血清中濃度のピークは薬物投与後 1 hr. 以前にあり, 血糖値は 1 hr. 後に最低を示し, 6.5 hr. で回復した。

また 250 mg./kg. 投与群では No. 7 の濃度は 2 hr. 後にピークを示し, 血糖値は 1 hr. 後より低血糖を示し, 24 hr. で回復した。これに対し, No. 7 を投与しない対照群の血清中には No. 7 に相当する吸収は認められず, 血糖値は大きな変動はなく正常であった。

TABLE VIII. Concentrations of No. 7 in Serum and Blood Sugar on Rabbit

Dose (mg./kg.) Time (hr.)	No. 7 conc. (mg.%)			Blood sugar (mg.%)		
	Control	150	250	Control	150	250
0	0	0	0	79.0 ± 10.3	92.3 ± 15.9	100.1 ± 16.7
1	0	17.43 ± 5.28	23.8 ± 3.54	65.5 ± 12.1	41.0 ± 10.5	48.1 ± 10.6
2	0	10.30 ± 3.77	29.9 ± 5.12	83.6 ± 15.3	56.0 ± 11.3	49.0 ± 11.8
3	0	9.07 ± 3.80	25.6 ± 10.78	89.0 ± 18.6	50.6 ± 13.5	47.6 ± 9.0
4.5	0	4.70 ± 0.60	17.33 ± 6.71	84.5 ± 19.0	53.8 ± 14.6	55.6 ± 13.1
6.5	0	1.03 ± 1.46	9.57 ± 3.15	76.0 ± 9.8	87.5 ± 18.1	61.0 ± 15.8
8.5	—	0	2.43 ± 1.16	—	85.9 ± 15.3	49.3 ± 11.5
24.0	0	—	0	96.2 ± 9.8	—	98.8 ± 17.2

Average ± S.D.

After administration of 150 and 250 mg./kg. (p.o.)

考 察

alloxan 糖尿病シロネズミの血糖低下作用はスルホニル尿素類は効力なく, ビグアナイド類化合物には効力のあるものが知られている。われわれはセミカルバジット類の No. 8 およびベンゾチアジアジン類化合物の No. 29 にその作用を期待したがいずれも認め得なかった。しかし平均して No. 29 には血糖低下作用は認め得なかったが, 標準偏差からもわかるようにビグアナイド類化合物の No. 39 と同様, 個々の動物における低下作用を比較すると, その作用を示したものはその低下度が著るしく増大している傾向を示した。また構造上の点でも興味を持たれたので急性毒性および慢性毒性試験を同時に実施したが, セミカルバジット類化合物より毒性が強い傾向を示した。

結 論

(1) Table I に示したスルホニル尿素, セミカルバジット, ベンゾチアジアジンおよびその他の化合物誘導体 38 種について正常シロネズミの血糖低下作用による screening を行ない, tolbutamide より効力の大きいと予想されたものからさらに, No. 7, 23, 24 を選んで tolbutamide に対する効力比を求めた結果, それぞれ 2.77, 2.36, 0.87 であった。

(2) alloxan 糖尿病シロネズミに対して代表的薬剤について検討した結果, 標準品として用いた phenethyl-

biguanide 以上の効力を示す薬物はみいだせなかったが、被検体の中で 1,1-tetramethylenbiguanide (No. 39) のみ血糖低下作用に対照と有意差を示した。

(3) No. 7, 8, 29 のハツカネズミの経口投与による急性毒性は LD_{50} で表わし、それぞれ 8.91, 20 g./kg. 以上, 2.07 g./kg. であった。また慢性毒性は生長度および血球数において対照と有意差を認めなかった。

(4) No. 7 の血清中濃度と血糖値の関係で血清中濃度の上昇にしたがって血糖値の低下することを確認めた。しかし血清中濃度がしだいに回復してもなおしばらくは血糖値の低下がみられた。また投与量を増すと血清中濃度のピークが時間的に遅れ、さらに長時間体内に残った。

本研究の発表を許可された社長 荻原 秀博士に深謝致します。また実験に協力された当研究所の山崎文子嬢に謝意を表します。

杏林化学研究所

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (2) 112 ~ 119 (1965)

UDC 615.71[547.495.9]-092

20. 小澤 光, 五味保男, 大槻勲夫: Guanethidine 類似化合物の薬理学的研究
(第3報^{*1}) 数種の Guanethidine 類似化合物の薬理作用^{*2}

Hikaru Ozawa, Yasuo Gomi, and Isao Ohtsuki: Pharmacological Studies
on Guanethidine Derivatives. III. Pharmacological Actions
of Several Guanethidine Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*3})

Pharmacological properties of several guanethidine derivatives were examined with [2-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7), [2-(4-methyl-(G-7-CH₃), [2-(3,5-dimethyl-(G-7-(CH₃)₂), [2-(4-methyl-4-aza-(G-7-N), [2-(4-(*p*-chlorophenyl)-(G-7-2), -hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethyl] guanidine sulfate, [2-(hexahydro-1,4-thiazepin-1-yl)-(G-7-S), [2-(1-oxo-hexahydro-1,4-thiazepin-4-yl)-(G-7-SO), [2-(1,1-dioxo-hexahydro-1,4-thiazepin-4-yl)-(G-7-SO₂), -ethyl]guanidine sulfate and [2-(1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7-3).

Among the compounds, G-7-N and G-7-2 showed a hypotensive action on rabbit, rat and cat, but their activities were weaker than that of guanethidine. Unlikely to the case of guanethidine, pressor action of noradrenaline was not potentiated and that of tyramine was not inhibited by G-7-N and G-7-2.

G-7-2 and G-7-3 possessed a marked muscle relaxation on *N. ishiadicus-sartorius* preparation of *Rana nigromaculata*. Their activities were found to be almost the same as that of succinylcholine chloride.

Analgesic, antitussive, antispasmodic activities were also tested, but their effects were found to be not so strong.

In general, an introduction of substituents in seven-membered ring resulted in a decrease of hypotensive activities and an increase of toxicities.

(Received July 17, 1964)

持続性降圧薬 guanethidine は Mull 等,¹⁾ Maxwell 等²⁾ により開発され, Richardson 等³⁾ により臨床効果が認められた。さらにその作用機序が交感神経末端を遮断するものであると判明し, 臨床効果以外に薬理学的に

*1 第2報: 本誌, 84, 67 (1964).

*2 薬学会東北支部会にて発表 (1964, 6, 20).

*3 Kita-4-bancho, Sendai-shi, Miyagi-ken.

1) R. P. Mull, M. E. Egbert, M. R. Dapero: J. Org. Chem., 25, 1953 (1960).

2) R. A. Maxwell, A. J. Plummer, F. Schneider, H. Povalski, A. J. Daniel: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 128, 22 (1960).

3) D. W. Richardson, E. M. Wyso: Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 944 (1960).