Triazine 系化合物の薬理学的研究 (第 1 報) 一般薬理作用の検討

戸部昭広

三菱化成工業株式会社中央研究所¹⁾

Pharmacological Studies of Triazine Derivatives. I.

General Pharmacological Actions

AKIHIRO TOBE

Central Research Laboratory, Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.¹⁾

(Received August 4, 1975)

Pharmacological properties of 32 *s*-triazine derivatives were examined and its results are summarized as follows.

1) Twenty compounds showed depressant action against spontaneous motor activity. Among these, 4-substituted-2-amino-6-trifluoromethyl-*s*-triazine derivatives, I (4-isopropylamino), IV (4-cyclohexylamino), IX (4-(4-methylpiperazin-1-yl)), X (4-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)), and 2-benzalhydrazino-4-*tert*-butyl-6-piperazino-*s*-triazine (XXXV) showed a significant effect below the dose level which caused muscle relaxation.

2) IV, X, and 2-hydrazino-4-piperazino-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XV) showed a significant anti-morphine action.

3) IX, 2-hydrazino-4-(4-acetyl-piperazin-1-yl)-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XIII), 2-hydrazino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XIV), 2-benzalhydrazino-4-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XXXIII), and XXXV strongly potentiated hexobarbital sleeping time.

4) Central depressant action of triazine derivatives was mainly characterized by sedative action accompanied by weak muscle relaxant and faint anti-convulsant action. Considering these results, it seems difficult to define the triazine derivatives as a specific type of a tranquilizer, although, IX, X, and XV exhibited cataleptogenic activity typical of major tranquilizer.

5) IX, X, and XXXV inhibited acetic acid-induced writhing and their activity was comparable to that of aminopyrine.

6) 2-Amino-4-*p*-chloroanilino-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (VI), XIV, and 2-benzalhydrazino-4-morpholino-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XXX) showed moderate hypotensive actions.

7) I, IV, XIV, 2-isopropylamino-4-morpholino-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XLI), and 2-isopropylamino-4-methylamino-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XLIII) showed adrenergic activities.

8) 2-Amino-4-phenethylamino-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (V), 2-dimethylamino-4-(4-methylpiperazin-1-yl)-6-trifluoromethyl-*s*-triazine (XXXIX) and XLIII expressed moderate anti-serotonin effects but anti-cholinergic or anti-histaminic actions were not observed.

Triazine 骨格を有する薬物としては、古くは利尿作用を示す melamine, chlorazani²⁾,あるいはアルキル化剤として triethyleineiminomelamine³⁾などが知られているが、臨床的応用がなされた化合物は少ない。

Triazine 骨格を有する化合物についての薬理学的研究については主に中枢神経系の領域での報告が多く、鎮静作用⁴⁾、中枢性筋弛緩作用⁵⁾、抗炎症鎮痛作用⁶⁾などが検討されている。

1) Location: 290 Hisamoto, Takatsu-ku, Kawasaki.

2) 高木敬次郎, 小澤 光, “薬物学,” 第 10 版, 南山堂, 東京, 1967, p. 259.

3) 高木敬次郎, 小澤 光, “薬物学,” 第 10 版, 南山堂, 東京, 1967, pp. 534—535.

4) 千葉祐広, 名川雄児, 油井 享, 日薬理, 66, 64 (1970).

5) H.J. Bein, H.U. Fehr, *Brit. J. Pharmacol.*, 19, 375 (1962).

6) R. Vanderhoek, G. Allen, A.J. Settepani, *J. Med. Chem.*, 16, 1305 (1973).

これらの中で、筋紡錘および γ -運動ニューロンに対する抑制を介して筋弛緩作用を示す Ciba 28882-Ba (2,4-bis(diethylamino)-6-(2-phenylacetylhydrazino)-s-triazine),⁵⁾ minor tranquilizer と major tranquilizer の中間的性質を示すといわれる, CV-399 (2-methyl-4-amino-6-methoxy-s-triazine)⁴⁾ などについては従来の薬物に比し興味ある薬理学的性質が認められる。

中枢神経系以外の分野では、抗コレステロール作用, dihydrofolate reductase⁷⁾ に対する作用などが報告されており, triazine 誘導体は広い薬効スペクトルを有すると考えられる。

今回著者は triazine 誘導体の中枢抑制作用に興味を持ち、さらに向精神薬、とりわけ, major tranquilizer の効果発現に電子吸引性基である trifluoromethyl 基あるいは、塩基性 amino 基, piperazine 環などが重要な役割を示すことに着目し,⁸⁾ triazine 骨格にこれらの置換基を導入することにより向精神作用物質を得ることを目的に種々の triazine 誘導体をデザインし一般薬理作用を検討したので報告する。

実 験 の 部

実験材料 Table I に試験した 32 種の triazine 化合物を示した。

TABLE I. Chemical Structure of Triazine Derivatives

TR-No.	R ₁	R ₂	R ₃	TR-No.	R ₁	R ₂	R ₃
I	NH ₂	NHCH(CH ₃) ₂	CF ₃	XXIII	CH ₃	NHCH ₃	CF ₃
II	NH ₂	NHCH(CH ₃) C ₂ H ₅	CF ₃	XXIV	CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	CF ₃
III	NH ₂	NHC(CH ₃) ₃	CF ₃	XXV	CH ₃	-N ₂ O	CF ₃
IV	NH ₂	NH-	CF ₃	XXVI	NHNCH-	NHCH(CH ₃) ₂	CF ₃
V	NH ₂	NH(CH ₂) ₂ -	CF ₃	XXIX	NHNCH-	-N ₂ N-H	CF ₃
VI	NH ₂	NH-	CF ₃	XXX	NHNCH-	-N ₂ O	CF ₃
VII	NH ₂	NH(CH ₂) ₃ -N ₂ N-CH ₃	CF ₃	XXXII	NHNCH-	NH ₂	CF ₃
IX	NH ₂	-N ₂ N-CH ₃	CF ₃	XXXIII	NHNCH-	-N ₂ N-(CH ₂) ₂ OH	CF ₃
X	NH ₂	-N ₂ N-(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	XXXIV	NHNCH-	-N ₂ NH	<i>n</i> -C ₄ H ₉
XIII	NHNH ₂	-N ₂ N-COCH ₃	CF ₃	XXXV	NHNCH-	-N ₂ NH	<i>tert</i> -C ₄ H ₉
XIV	NHNH ₂	-N ₂ N-CH ₃	CF ₃	XXXIX	N(CH ₃) ₂	-N ₂ N-CH ₃	CF ₃
XV	NHNH ₂	-N ₂ N-H	CF ₃	XL	NHCH ₃	-N ₂ O	CF ₃
XVIII	NHNH ₂	-N ₂ N(CH ₂) ₂ OH	CF ₃	XLI	NHCH(CH ₃) ₂	-N ₂ O	CF ₃
XIX	CH ₃	NH ₂	CF ₃	XLII	NHC ₂ H ₅	NHC ₂ H ₅	CF ₃
XX	CH ₃	NHC ₂ H ₅	CF ₃	XLIII	NHCH ₃	NHCH(CH ₃) ₂	CF ₃
XXII	CH ₃	NH-	CF ₃	XLIV	N(CH ₃) ₂	NHCH(CH ₃) ₂	CF ₃

7) B.R. Baker, W.T. Ashton, *J. Med. Chem.*, **16**, 209 (1973).

8) 中村圭二, G. Zbinden, L.O. Randall, "向精神薬の薬理," 朝倉書店, 東京, 1971, pp. 6—20.

その他次の薬物を使用した。Aminopyrine (AP), acetylcholine (ACh), adrenaline hydrochloride (Adr), chlorpromazine hydrochloride (CPZ), chlordiazepoxide (CDP), diazepam (D), hexobarbital (Hex), histamine dihydrochloride (His), meprobamate (MP), morphine hydrochloride, pentobarbital, pentetrazol, phentolamine, promethazine, amitriptyline, mepyrizole, reserpine, urethane, serotonin (5-HT).

実験方法 1. 自発運動抑制作用——体重 20—22 g の dd 系雄性マウス 1 群 5 匹を用い、検体腹腔内投与 (*i.p.*) 30 min 後に磁気感应コイル式運動量測定装置 (ANIMEX) にて 10 min 間の運動量を測定し、コントロール群と比較して抑制率を求めた。

2. 筋弛緩作用 (懸垂テスト)——Couvroisier⁹⁾ らの方法に従い、体重 20—22 g の dd 系雄性マウス 1 群 7 匹を用い検体投与 (*i.p.*) 30 min 後に水平に張った針金に前肢をかけさせ、5 sec 以内に後肢をかけないものを筋弛緩作用ありとして 50% 筋弛緩量 (ED 50) を求めた。

3. Hexobarbital 睡眠延長作用——体重 20—22 g の dd 系雄性マウス 1 群 7 匹を用い、検体投与 (*i.p.*) 30 min 後に hexobarbital 70 mg/kg *i.p.* を投与し睡眠時間を測定した。結果はコントロール群の睡眠時間を 1 とした時の延長率で示し、有意差の有無を検討した。

4. 正常体温下降作用——体重 20—22 g の dd 系雄性マウスで直腸体温 38—39° のもの 1 群 5 匹を用い、室温 23±1° の条件下でサーミスター (日本光電, MGA III) を用いて測定した。検体投与 (*i.p.*) 後 4 hr まで直腸体温を測定した。

5. 抗モルヒネ作用^{10,11)}——体重 20—22 g の dd 系雄性マウス 1 群 7 匹を用いた。高木らの方法¹⁰⁾ に従い、morphine の興奮作用に対する拮抗作用の指標として、morphine 20 mg/kg *i.p.* 投与により生ずる挙尾反応に対する拮抗の有無を検体 30 min 前処理 (*i.p.*) により検討した。抗 morphine 作用は挙尾反応が 45° 以下になった場合効果ありとして ED 50 を求めた。

6. 抗 Reserpine 作用¹²⁾——体重 20—22 g の dd 系雄性マウスで直腸体温 38—39° のものを用いた (1 群 5 匹)。抗うつ作用の指標として、reserpine 5 mg/kg *i.p.* 投与によって生ずる体温下降 (hypothermia) に対する拮抗作用を検体同時投与 (*i.p.*) により検討し、拮抗作用の判定は reserpine 投与 4 hr 後に行った。

7. Pentetrazol 痙攣に対する作用——体重 20—22 g の dd 系雄性マウス 1 群 7 匹を用い、検体投与 (*i.p.*) 30 min 後に pentetrazol 90 mg/kg *i.p.* を投与し、発現する強直性伸展 (tonic extensor) に対する抑制の有無を検討した。

8. 最大電気ショック痙攣に対する作用——電撃痙攣誘起装置 (Ugo Basile) により、体重 20—22 g の dd 系雄性マウスの両耳に装着した電極を介して 100 V, 30 mA, 100 Hz (frequency), 0.6 sec (刺激時間) の電気ショックを与え、ただちに発現する強直性屈曲 (tonic flexor), 強直性伸展 (tonic extensor) に対する拮抗の有無を検体 30 min 前処理 (*i.p.*) により検討した。

9. 酢酸 Writhing に対する抑制作用——Koster らの方法¹³⁾ に準じ、検体投与 (*i.p.* or *p.o.*) 30 min に 0.6% 酢酸 0.1 ml/10 g を腹腔内投与しその 5 min 後から 20 min 間の writhing 数を測定した。体重 20—22 g の dd 系雄性マウス 1 群 7 匹を用い、コントロール群の writhing 数を 50% 抑制する用量を ED50 とした。

10. ラット血圧に対する作用——Wistar 系雄性ラット 300—400 g を urethane 1.4 g/kg 皮下投与により麻酔し、頸動脈圧を電気血圧計 (日本光電, MPU-0.5) を介してポリグラフ上 (日本光電, RM-45) に記録した。検体は頸静脈あるいは大腿静脈内に投与した。同時に心拍数もタコメータ (日本光電, RT-2) を介して測定した。

11. 抗 Adrenaline 作用——400—500 g のモルモットを撲殺して輸精管を摘出し 10 ml のマグヌス管に懸垂し 2 時間後より薬物を投与した。栄養液として Tyrode 液を用い、液温 32°, 通風下に実験を行い収縮はトランスデューサー (日本光電, SB-1T) を介してポリグラフ上に記録した。輸精管は Adr 3×10⁻⁶ g/ml により収縮させ検体の効果を 5 min 前処理により検討した。Adr の収縮を 50% 抑制する用量を対数用量反応曲線より算出して ED 50 (g/ml) とした。

12. 摘出モルモット回腸に対する作用——モルモット摘出回腸を用いマグヌス法¹⁴⁾ に従い常法通り実験した。栄養液として Tyrode 液を用い、液温 29° で実施し、ACh (10⁻⁸ g/ml), histamine (10⁻⁶ g/ml), 5-HT (3×10⁻⁷ g/ml) を用い拮抗作用の有無を 5 min 前処理により検討した。11. と同様にして ED50 を求めた。

13. 抗 Serotonin 作用——Wistar 系雌ラット 150 g を卵巣摘出後 7 日目に estradiol を投与し 48 hr 後に子

9) S. Courvoisier, R. Ducrot, L. Julou, "Psychotropic drugs," ed. by S. Garattini, V. Ghetti, Elsevier, 1957, p. 373.

10) 高木 弘, 上岡利春, 小林晋作, 鈴木喜雄, 太刀川隆治, 日薬理, 66, 107 (1970).

11) M.I. Gluckman, *Current Therapeutic Research*, 7, 721 (1965).

12) M. Shimizu, T. Hirooka, T. Karasawa, Y. Masuda, M. Oka, T. Ito, C. Kamei, Y. Shoji, M. Hori, K. Yoshida, H. Kaneko, *Arzneimittel. Forschung*, 24, Nr. 2, 166 (1974).

13) R. Koster, M. Anderson, E.J. De Beer, *Federation Proc.*, 18, 412 (1959).

14) 高木敬次郎, 小澤光編, "薬物学実験," 南山堂, 東京, 1960, pp. 94—108.

宮を摘出し Magnus 管に懸垂した。栄養液として、de Jalon 液¹⁵⁾を用い、液温 28° で実験した。子宮は 5-HT 3×10^{-8} g/ml で収縮させ、検体 5 min 前処理により抑制効果を検討し 11. と同様にして ED50 を求めた。

14. 急性毒性——体重 20—22 g の dd 系雄性マウス 1 群 8 匹を用い、LD50 は up and down 法¹⁶⁾あるいは Litchfield-Wilcoxon 法¹⁷⁾により求めた。なお、生死の判定は検体投与 (i.p.) 後 48 hr に行った。

実 験 結 果

1. 自発運動抑制作用

32 検体中 20 検体に 10—50 mg/kg で抑制効果が認められたが (Table II), これらの中で, I, IV, IX, X, XV, XXXV は 10 mg/kg で強い抑制効果を示し、対照の meprobamate に優るものであった。

全般的に、2-amino-4-substituted-6-trifluoromethyl-s-triazine 系に自発運動抑制を示すものが多く認められたが、強い抑制作用を示した誘導体は側鎖に piperazine 基を有する傾向を示した。

2. 筋弛緩作用

Table II に筋弛緩作用を示した 12 検体の 50% 筋弛緩量 (ED50) を記した。

TABLE II. Effect of Triazine Derivatives and Other Agents on Spontaneous Motor Activity, Hexobarbital Sleeping Time, Normal body Temperature and Traction Test in Mice

TR-No.	Spontaneous motor activity		Hexobarbital hypnosis prolongation		Hypothermic action		Traction test
	Dose ^{a)}	inhibition (%)	Dose ^{a)}	prolongation rate (control=1)	Dose ^{a)}	Max. Fall ^{b)} (°C±S.E.)	ED 50 (mg/kg i.p.)
I	10	70.0	30	1.75 ^{c)}	30	2.57±0.09	50(33—77) ^{d)}
II	50	70.0	—	—	—	—	70(44—112)
III	50	65.0	—	—	—	—	84
IV	10	64.0	50	3.20 ^{e)}	20	2.20±0.20	65(45—91)
VI	50	35.6	50	2.81 ^{e)}	—	—	—
IX	5	57.2	5	2.05 ^{e)}	—	—	62(40—96)
X	10	49.0	50	2.40 ^{e)}	50	2.00±0.06	42(27—66)
XIII	50	92.2	10	4.40 ^{e)}	—	—	100
XIV	20	78.0	10	5.00 ^{e)}	—	—	52(32—85)
XV	10	52.0	50	2.10 ^{e)}	—	—	28(19—42)
XIX	50	64.0	—	—	—	—	—
XX	50	65.4	—	—	—	—	70
XXIII	50	45.0	—	—	—	—	60(41—87)
XXV	50	45.0	—	—	—	—	—
XXVI	50	57.2	—	—	50	2.20±0.36	—
XXIX	20	74.0	20	3.80 ^{e)}	—	—	42(25—71)
XXX	—	—	50	2.30 ^{e)}	—	—	—
XXXII	—	—	50	2.80 ^{e)}	—	—	—
XXXIII	—	—	50	9.80 ^{e)}	—	—	96
XXXV	10	80.0	25	6.10 ^{e)}	—	—	55(32—92)
XXXIX	20	52.2	30	3.25 ^{e)}	50	1.09±0.29	62(43—89)
XLI	—	—	—	—	20	2.20±0.16	—
XLII	20	37.4	—	—	—	—	—
XLIII	20	46.0	30	2.07 ^{e)}	50	2.65±0.40	120
CPZ ^{f)}	2	53.0	5	5.15 ^{e)}	5	5.20±0.24	3.5(1.8—6.7)
D ^{g)}	3	51.2	4	4.20 ^{e)}	— ^{h)}	— ^{h)}	1.9(0.9—3.9)
MP ⁱ⁾	40	52.1	50	2.72 ^{e)}	— ^{h)}	— ^{h)}	125
CDP ^{j)}	— ^{h)}	— ^{h)}	— ^{h)}	— ^{h)}	— ^{h)}	— ^{h)}	16(9.4—27.2)

a) Compounds were administered intraperitoneally.

b) maximal fall of body temperature (rectal)

c) significant $p < 0.05$, compared with control

d) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

e) significant $p < 0.01$

f) chlorpromazine

g) diazepam

h) Not examined

i) meprobamate

j) chlordiazepoxide

15) 石田行雄, “薬効の評価 (1) 薬理試験法(中),” 津田恭介, 野上 寿編, 地人書館, 東京, 1971, p. 853.

16) 高木敬次郎, 小澤光編, “薬物学実験,” 南山堂, 東京, 1960, pp. 204—205.

17) J.T. Litchfield, F. Wilcoxon, *J. Pharmacol. Exptl. Therap.*, **96**, 99 (1949).

これらの検体の筋弛緩効果は meprobamate より強かったものの, diazepam, chlorpromazine, chlordiazepoxide に比べるとかなり弱いものであった。

なお, この 12 検体はいずれも筋弛緩発現量以下の用量で自発運動を抑制した。

3. Hexobarbital 睡眠延長作用

32 検体中 15 検体に 50 mg/kg *i.p.* までの用量で睡眠延長作用が認められたがこの中で, IX, XIII, XIV, XXXIII, XXXV など R₂ に piperazine 環を有するものに強い効果が観察された (Table II)。

4. 正常体温下降作用

本検体の正常体温下降作用は概ね弱く, 50 mg/kg までの用量で 2° 以上の体温下降を示したものは 7 検体のみであった。

Table II に最大体温下降 (°C±S.E.) として結果を示した。

5. 抗モルヒネ作用

Morphine による挙尾反応に対して diazepam, chlordiazepoxide などの minor tranquilizer のみならず chlorpromazine も著明な拮抗を示したが, triazine 誘導体については, 32 検体中 11 検体に拮抗作用が認められ, この中で IV, X は chlordiazepoxide の 0.8—0.6 倍の活性を示した (Table III)。

TABLE III. Effect of Triazine Derivatives and Other Agents on the Straub Tail Reaction induced by Morphine

TR-No.	ED 50 (mg/kg <i>i.p.</i>)	TR-No.	ED 50 (mg/kg <i>i.p.</i>)
I	63(46.7—85.1) ^{a)}	XIX	80(55.1—116)
III	83	XX	65(30.9—137)
IV	20(12.3—32.4)	XXXIX	70(46.0—106.4)
IX	85	XL	42(30.2—58.4)
X	26(17.8—38.0)	CPZ	2.5(1.2—5.1)
XIII	52(28.6—94.1)	CDP	16(9.5—26.9)
XIV	40(23.2—68.8)	D	2.1(1.34—3.3)

a) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

6. 抗 Reserpine 作用

抗うつ作用の指標として抗 reserpine 作用を検討したが, いずれの検体も 10 mg/kg *i.p.* で有意な拮抗を示さず, 不活性であった。

これに対し, 対照の amitriptyline は 10 mg/kg *i.p.* で 55% の体温下降拮抗作用 ($p < 0.01$) を示した。

7. Pentetrazol 痙攣に対する作用

Pentetrazol 痙攣に対し抑制効果を示したものは 5 検体にすぎなかったが, この中で, XXXV に比較的強い抗痙攣作用が認められた (Table IV)。

TABLE IV. Effect of Triazine Derivatives and Other Agents on Pentetrazol induced Convulsion in Mice

TR-No.	Dose (mg/kg <i>i.p.</i>)	Inhibition (%) of T.E. ^{a)}
I	50	25
VI	50	37.5
XIX	100	60
XXXV	20	51
XXXIX	50	50
CDP	15	50
D	1	100
CPZ	10	0

a) T.E. = tonic extensor

8. 最大電気ショック痙攣に対する作用

32 検体中, VI, XIX, XXXV の 3 検体が効果を示したにすぎなかった.

この 3 検体は pentetrazol 痙攣にも有効であったが, 電気ショック痙攣に対する抑制量は前者より高用量を要し, 100 mg/kg *i.p.* における抑制量 (%) はそれぞれ 33.3 (VI), 25 (XIX), 75% (XXXV) であった.

9. 酢酸 Writhing に対する抑制作用

Table V に 50% 抑制量 (ED50) を示したが 8 検体に抑制が認められ, IX, X, XXXV は aminopyrine, mepyrizole に匹敵する効果を示した.

TABLE V. Effect of Triazine Derivatives and Other Agents against Writhing Syndrome induced by Acetic-Acid in Mice

TR-No.	ED 50 (mg/kg <i>i.p.</i>)	ED 50 (mg/kg <i>p.o.</i>)
IX	20(12.1—33.0)	62(40.8—94.2)
X	5(2.38—10.5)	17(9.44—30.6)
XIV	22(15.0—32.1)	
XV	25(15.3—40.8)	
XXIX	26(18.2—37.2)	
XXX	20	86(56.5—131)
XXXIV	37	100(62.5—160)
XXXV	20(13.8—28.8)	54(36.0—81.0)
AP ^{b)}	24(17.1—33.6)	42(23.0—76.0)
Mepyrizole		56(38.0—82.0)
CPZ	1.2(1.41—2.04)	3.1(1.93—4.96)

a) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

b) aminopyrine

10. ラット血圧に対する作用

32 検体中 11 検体に降圧あるいは昇圧作用が認められたが, 概してその効果は弱かった. 即ち, I, II, XXIV, XXXIX, XLI は 5mg/kg *i.v.* で一過性 (3—5 min) の降圧作用 (10—20 mmHg), VI, XIV, XXII, XXX は 5 mg/kg でやや持続的 (20—40 min) な降圧作用 (20—30 mmHg) を示した (Table VI).

XIX, XXXII に一過性の昇圧作用が認められた.

一方, 心拍数に対しては著明な効果を示さなかった.

TABLE VI. Effect of Triazine Derivatives on Blood Pressure and Heart Rate in Urethane Anesthetized Rat

TR-No. ^{a)}	Blood pressure	Heart rate
I	fall (P) ^{b)}	decrease (P)
II	fall (P)	— ^{c)}
VI	fall	—
XIV	fall	—
XIX	rise (P)	decrease (P)
XXII	fall	—
XXIV	fall (P)	—
XXX	fall	—
XXXII	rise following fall	—
XXXIX	fall (P)	decrease (P)
XLI	fall (P)	—

a) Compounds were administered intravenously.

b) Phasic effect lasting 3—10 min.

c) No effect.

TABLE VII. Effect of Triazine Derivatives on the Contratile Response induced by Adrenaline and Serotonin

TR-No. (Antagonist)	Anti-adrenaline		Anti-serotonin	
	(Vas deferens) ED 50 (g/ml)	(Ileum) ED 50 (g/ml)	(Uterus) ED 50 (g/ml)	
I	10^{-8}	4×10^{-6}	5×10^{-5}	
II	5×10^{-6}	10^{-5}	10^{-5}	
III	10^{-5}	6×10^{-5}	3×10^{-5}	
IV	5.6×10^{-7}	7×10^{-5}	10^{-4}	
V	10^{-5}	10^{-5}	7×10^{-6}	
VI	2×10^{-6}	$< 10^{-4}$	$< 10^{-4}$	
XIV	5×10^{-7}			
XV	10^{-5}			
XX	1.5×10^{-5}			
XXV	10^{-5}			
XXIX		5×10^{-5}	3×10^{-5}	
XXXIII		10^{-5}	10^{-5}	
XXXIX		3×10^{-6}	5×10^{-7}	
XL	10^{-6}	$< 10^{-4}$	$< 10^{-4}$	
XLI	5×10^{-7}			
XLII	3.5×10^{-6}			
XLIII	6×10^{-7}	5×10^{-6}	10^{-5}	
CPZ		3.4×10^{-7}		
Phentolamine	2.8×10^{-7}			
Promethazine		2×10^{-7}		

11. 抗 Adrenaline 作用

検体 10^{-5} g/ml 以下の濃度で抗 adrenaline 作用を示したものは 13 検体であったがこの中で、IV, XIV, XLI, XLIII は $5-6 \times 10^{-7}$ g/ml の比較的低濃度で効果を示した (Table VII).

12. 摘出モルモット回腸に対する作用

本検体の抗 acetylcholine, 抗 histamine 作用は極めて弱く $10^{-5}-10^{-4}$ g/ml の比較的高濃度でも顕著な効果が認められなかった。抗 serotonin 作用も概して弱かったが、 10^{-5} g/ml までの用量で効果を示したものは、I, II, V, XXXIII, XXXIX, XLIII などであった (Table VII).

13. 抗 Serotonin 作用

モルモット摘出回腸で抗 serotonin 作用を示した 6 検体についてラット子宮を用いて検討したところいずれも

TABLE VIII. Acute Toxicity in Mice

TR-No.	LD 50 (mg/kg <i>i.p.</i>)	TR-No.	LD 50 (mg/kg <i>i.p.</i>)
I	260 (241-281) ^{a)}	XXIII	500
II	400 (315-508)	XXIV	>1000
III	>500	XXV	>1000
IV	510 (429-607)	XXVI	>1000
V	>500	XXIX	>1000
VI	712 (548-926)	XXX	>1000
VII	>500	XXXII	>1000
IX	350 (271-452)	XXXIII	> 500
X	465 (408-530)	XXXIV	not examined
XIII	495 (402-624)	XXXV	860 (760-963)
XIV	250 (211-295)	XXXIX	245 (198-304)
XV	245 (187-321)	XL	> 500
XVIII	not examined	XLI	> 500
XIX	300	XLII	>1000
XX	360 (279-464)	XLIII	200
XXII	522 (493-658)	XLIV	320 (246-416)

a) Figures in parenthesis indicate 95% confidence limits.

抗 serotonin 作用を示したが, V, XXXIX 以外はいずれも高用量を要した (Table VII).

14. 急性毒性

マウスにおける LD50 (mg/kg *i.p.*) を Table VIII に示した.

比較的低毒性のものが多かったが中毒症状としては流えん, 流涙, 運動失調が主で, 死亡時には攣縮, 間代性痙攣が多く観察された.

なお症状観察中, IX, X, XIV, XV などに運動失調などと共にカタレプシーが認められた.

考 察

32 種の *s*-triazine 誘導体について一般薬理作用を検討したところ, 全般的に中枢抑制作用を示すものが多かったが, 若干の検体に酢酸 writhing 抑制作用, 抗 adrenaline 作用なども認められた.

中枢抑制作用は 20 数検体に認められたが, これらは必ずしも同一の抑制パターンを示さなかった.

この中で, I, IV, IX, X, XIV, XV, XXXV に比較的強い鎮静作用が認められた.

I ($R_1=NH_2$, $R_2=NHCH(CH_3)_2$, $R_3=CF_3$) の類縁体として XXVI, XLIII, XLIV, また IX ($R_1=NH_2$, $R_2=-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} N-CH_3$, $R_3=CF_3$) の類縁体として XIV, XXXIX, さらに X ($R_1=NH_2$, $R_2=-N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} N-(CH_2)_2OH$, $R_3=CF_3$) の類縁体として XVIII, XXXIII をあげることができるが, これらの類縁体はいずれも R_1 のみを amino 基以外の置換基に変えたものであり, その鎮静作用を比較すると, いずれも $R_1=NH_2$ である I, IX, X が強い効果を示し, 2-amino-4-substituted-6-trifluoromethyl-*s*-triazine 系が活性発現に関与すると考えられたが, この系以外の XIV, XV, XXXV なども比較的強い鎮静作用を示し, さらにこれらが piperazine 環を有していることを考えると, IX, X も含めて piperazine 環の存在も活性発現に重要であることが示唆される.

これらの誘導体は顕著な自発運動抑制を示すにもかかわらず概して体温下降, 筋弛緩作用はかなり弱く, chlorpromazine が比較的接近した用量でこれらの効果を強く発現していることと対照的であった.

一方, 睡眠延長作用は上記 7 検体に認められたが, I, IV, X, XV より IX, XIV, XXXV が強く, またこの 7 検体以外でも XXXIII, XIII など鎮静作用の弱いにもかかわらず, 顕著な延長効果を示すものもあり, hydrazino 基あるいは benzalhydrazino 基の影響が考えられる.

抗モルヒネ作用を検討したところ IV, X, XIV に顕著な効果が認められ, I, IX はやや弱く, XV, XXXV は拮抗を示さなかった.

Gluckman¹⁸⁾ はモルヒネの挙尾反応に対し, diazepam, chlordiazepoxide が拮抗することを, また Tripod¹⁹⁾ らはモルヒネの中枢興奮症状に reserpine が有効で, phenobarbital, 臭素化合物は無効であることを報告しており, IV, X, XIV あるいは I, IX の鎮静効果は phenobarbital などとは異なるものと推定される.

抗痙攣作用は minor tranquilizer に著明に認められ,¹⁹⁾ major tranquilizer はほとんど効果を示さない.

本検体の抗痙攣作用は XXXV が顕著な効果を示した以外は弱いかほとんどなくこの点では chlorpromazine などの major tranquilizer に対する類似性が考えられる.

症状的にも IX, X, XIV, XV などに major tranquilizer に特有なカタレプシーが観察されており, この点でも類似性が認められるが, これだけの結果から断定するのは困難であり, 今後更に検討する必要がある.

一方, IX, X, XIV, XV, XXXV など piperazine 基を含有する誘導体に酢酸 writhing 抑制効果が認められ, なかでも X は aminopyrine の 2 倍以上の効力 (*p.o.*) を示した.

また XXXV は aminopyrine に匹敵する効果を示したが, 本検体が抗痙攣作用を有する点などについては塩基性鎮痛消炎剤^{20, 21)} に対する類似性も考えられる.

自律神経系, 平滑筋に対して triazine 誘導体の影響を検討したところ, 抗 acetylcholine, 抗 histamine 作用はほとんど認められず, 抗 adrenaline 作用の比較的強いものが若干認められた.

18) J. Tripod, H.J. Bein, R. Meier, *Arch. int. Pharmacodyn.*, **96**, 406 (1954).

19) L.O. Randall, C.L. Scheckel, R.F. Banziger, *Current Therapeutic Research*, **7**, 580 (1965).

20) 秋元 健, 塚田 恒, 山崎輝清, 小島 浩, 笠原 明, 明石 章, 山口邦夫, 大島康夫, *日薬理*, **65**, 378 (1968).

21) 亀山 勉, 大柳恭子, 佐々木健一, 木皿憲佐, *日薬理*, **65**, 529 (1969).

この中で I, IV, XIV, XLI, XLIII などに 10^{-6} — 10^{-7} g/ml で抗 adrenaline が認められたが、構造的に I, XLI, XLIII が isopropylamino 基を有する点以外には特に共通性は認められず、また中枢抑制効果と平行してあらわれるものでもないと思われる。

抗 serotonin 作用が抗 adrenaline 作用に平行にあらわれる傾向が認められたが、比較的高用量を要した。

結 論

32 種の s-triazine 誘導体について一般薬理作用を検討し以下の結論を得た。

- 1) 20 検体に自発運動抑制が認められ、なかでも I, IV, IX, X, XV, XXXV は筋弛緩発現量以下で強い抑制を示した。
- 2) IV, X, XV に顕著な抗モルヒネ作用が認められた。
- 3) これらの中枢抑制作用は鎮静作用を主とし、筋弛緩、体温下降作用あるいは抗痙攣作用は弱かったが、IX, X, XV など側鎖に piperazine 基を有する検体にカタレプシーが認められた。
- 4) Triazine 骨格の 2 位に hydrazine 基あるいは benzalhydrazino 基を有する検体 (XIII, XIV, XXXIII, XXXV) に睡眠延長作用が強く認められた。
- 5) IX, X, XXXV などに aminopyrine, mepyrizole に匹敵する酢酸 writhing 抑制効果が認められた。
- 6) VI, XIV, XXX は降圧作用を示した。
- 7) I, IV, XIV, XLI, XLIII に 10^{-6} — 10^{-7} g/ml で抗 adrenaline 作用が認められた。
- 8) 抗 acetylcholine, 抗 histamine 作用は極めて弱く、V, XXXIX, XLIII に中等度の抗 serotonin 作用が認められた。

謝辞 本研究にあたり御助言、御校閲を賜った東北大学 小澤光教授に深謝いたします。また発表を許可され御助言をいただいた当社中央研究所 丹羽 丹所長、服部三郎部長ならびに検体を合成された角田勝氏に感謝致します。