

1-Phenyl-3-dimethylaminopropane-系化合物の抗-Histamine 剤としての薬理学的性質, 特に Thiazolyl- 及び Pyrimidyl-誘導体について

岡山大学医学部薬理学教室 (主任 山崎教授)

久本一與・上村之雄

[昭和28年3月5日受稿]

緒言

現在臨床的に応用されている抗-Histamine (以下抗-H と略記) 剤のうちで、最も強力な抗-H 作用を知られているものは、Chlor-Trimeton である。この化合物、1-p-Chloro-phenyl-1-(2-pyridyl)-3-dimethylaminopropane, は Trimeton の Chlor-誘導体で Trimeton と同じく Schering の合成¹⁾によるものであるが、Benzene-核に p-Chlor の添加によつて毒性に大差なく、しかも効力の著しい増加が見られているのは興味深い。即ち、Tislow²⁾ によると治療係数は、Pyribenzamine を1とすれば Trimeton 4, Chlor-Trimeton maleate 50 といっている。私らは三共株式会社大阪工場湯浅孝孫、砂川玄俊両氏の合成面の協力をえて、Trimeton 並に Chlor-Trimeton の Pyridyl-基を他のものと置換した場合どのような薬理学的性質の変化がおきるかについて検索したが、今回 Thiazolyl-並に Pyrimidine 核を有する置換基のものについてえた成績を報告する。

実験材料及び方法

実験方法の大部分は著者らの一人^{3,4)}が既報したところと大差ないので、ここでは繰返してのべない。未記述の方法については、その実験条件下でふれることにする。

実験に供した化合物は、第1表に示した Pyrimidyl-誘導体2種、Thiazolyl-誘導体6種及びそれぞれの Chlor-誘導体で都合16種である。それに Chlor-Trimeton 及び Neohetramine を対照として用いた。

実験成績

A. 抗-Histamine 作用

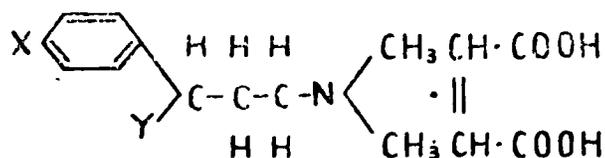
1. モルモット摘出腸管の Histamine-弛緩緩解作用

塩酸-Histamine 0.1 γ /cc によるモルモット摘出腸管攣縮を50%緩解するに要する被検薬物濃度を、Log 用量-効果曲線のプロットから求めると、第2表に示した成績が得られた。この表でみられる様に、これら16種の被検薬物の抗-H 作用は何れも Chlor-Trimeton に遙かに及ばない。しかし、Neohetramine に比較すると T-13 と T-14 の2化合物がこれと遜色のないことが認められる。そこで以下の実験では、この2つの化合物をとりあげて Neohetramine と諸薬理作用を比較することにした。

2. モルモット摘出腸管に於ける抗-Histamine 作用の持続性 (腸管組織との結合性)

モルモット摘出腸管の 0.1 γ /cc 塩酸-Histamine による重極大収縮高が、抗-H 剤の濃度/時間を作用させた後何回洗滌すればもとに帰るかを既報³⁾の術式によつて検索し、これによつて抗-H 作用の残留度、即ち、組織結合性の度を窺つた。被検薬は上の3化合物何れも 0.5 γ /cc 3分間前処置の場合について調べたところ、T-14 及び Neohetramine がそれぞれ平均洗滌回数1及び1~2回で復帰するのに対して、T-13では5~6回を要し組織との結合性が比較的強いことが知られた。

第1表 1-Phenyl-3-dimethylaminopropane maleate 誘導體 (基本骨體)

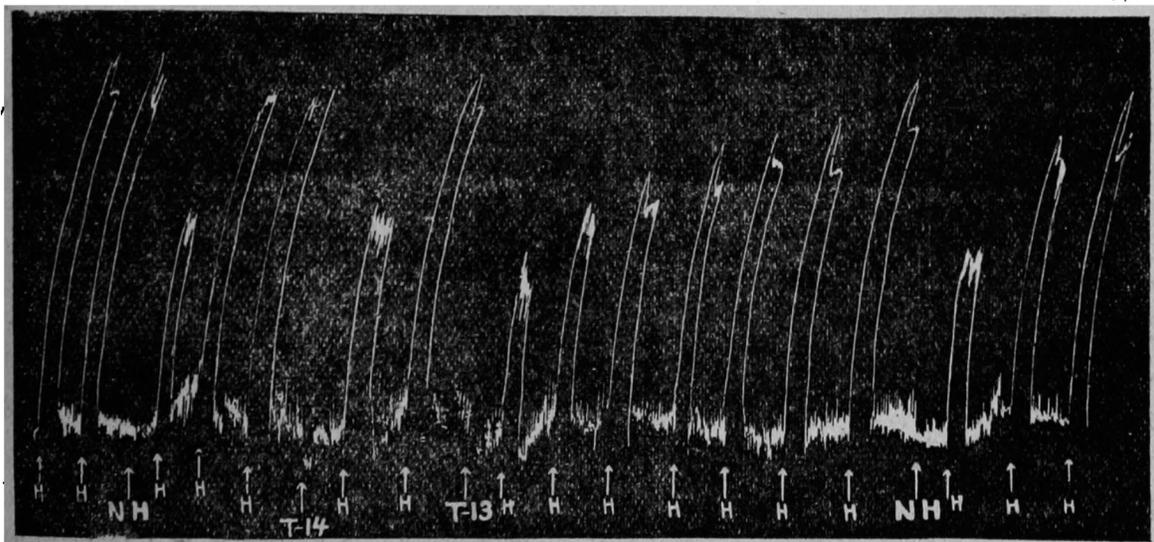


検 体	X	Y	融点(°C)未修正値
Trimeton	H-		104—105
Chlor-Trimeton	Cl-		132—133
P-1	Cl-		148
P-2	H-		127
P-3	Cl-		153—154
P-4	H-		121
T-5	Cl-		119
T-6	H-		109
T-7	Cl-		126—127
T-8	H-		99—100
T-9	Cl-		137—138
T-10	H-		155—156
T-11	Cl-		150—151
T-12	H-		110—111
T-13	Cl-		128—129
T-14	H-		109—110
T-15	Cl-		121—124
T-16	H-		110—111
Neohetramine			171—172

第2表 被検抗-Histamine 剤のモルモツト摘出腸管に於ける
Histamine 攣縮50%緩解濃度比較

薬物	作用時間 濃度	1 分		5 分	
		Mol	γ/cc	Mol	γ/cc
P-1		6.5×10^{-6}	2.230	3.5×10^{-6}	1.407
P-2		9.6×10^{-6}	3.547	8.3×10^{-6}	3.089
P-3		5.5×10^{-7}	0.215	2.5×10^{-7}	0.096
P-4		2.4×10^{-6}	0.086	1.4×10^{-6}	0.493
T-5		2.9×10^{-7}	0.115	1.7×10^{-7}	0.066
T-6		5.8×10^{-7}	0.209	4.0×10^{-7}	0.144
T-7		2.8×10^{-7}	0.116	1.6×10^{-7}	0.065
T-8		2.4×10^{-7}	0.089	1.4×10^{-7}	0.052
T-9		3.9×10^{-6}	1.657	1.2×10^{-6}	0.509
T-10		1.1×10^{-6}	0.429	5.0×10^{-6}	0.195
T-11		2.1×10^{-6}	0.892	6.8×10^{-6}	0.288
T-12		5.8×10^{-7}	0.226	3.0×10^{-6}	0.117
T-13		1.1×10^{-7}	0.045	5.1×10^{-8}	0.021
T-14		1.4×10^{-7}	0.053	6.3×10^{-8}	0.024
T-15		1.2×10^{-6}	0.487	2.3×10^{-7}	0.093
T-16		6.1×10^{-7}	0.241	1.7×10^{-7}	0.066
Neohetramine		1.6×10^{-7}	0.053	6.5×10^{-8}	0.021
Chlor-Trimeton		2.4×10^{-7}	0.009	3.2×10^{-9}	0.001

註) log 用量-効果曲線の各プロットは4~12回の実験の平均値をとつた。



第1図 T-13, T-14 及び Neohetramine (N.H.) の組織結合性比較 (モルモツト摘出腸管)
〔各抗-H剤: 0.5 γ/cc , 塩酸-Histamine (H): 0.1 γ/cc 〕

3. Histamine-ショック死に対する予防効果
Histamine 0.4mg/kg (塩基量) をモルモツトに静注すると、5例中5例共注射後間もなく重篤な呼吸困難、次いで痙攣を發して死亡する。前日より絶食させた体重200~300gの可及的同條件のモルモツト群を用い、被検薬

の30分前腹腔内注射前処置による Histamine-ショック死予防効果を檢したところ、第8表の成績を得た。即ち、3化合物とも0.1mg/kgではその効果は著明ではないが、0.5mg/kg以上に増量するとかなり有効である。特に T-13 の作用は最も強い。効力順は T-13 > T-14 >

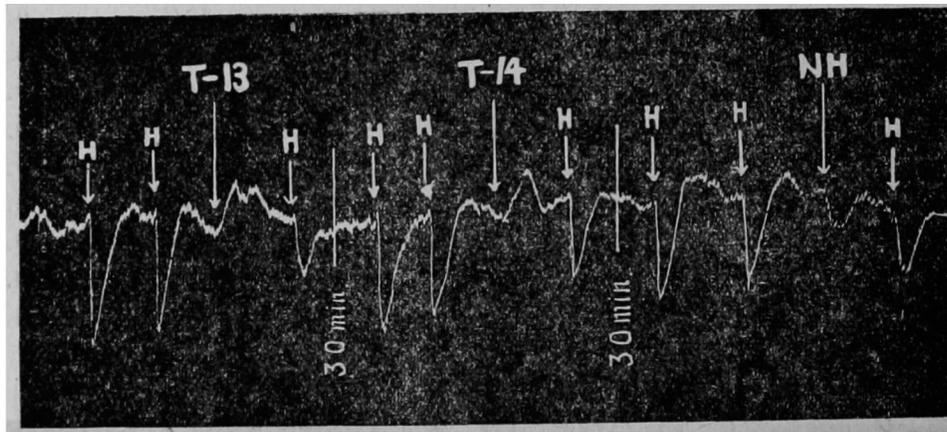
Neohetramine である。

第3表 T-13, T-14 及び Neohetramine のモルモット Histamine (静注)-ショック死予防効果 (斃死頭数/注射頭数)

薬物	用量mg/kg	0.1	0.5	1.0	1.5	2.0
T-13		3/4	1/5	0/5	0/5	0/5
T-14		4/4	2/5	1/5	0/5	0/5
Neohetramine		4/4	3/5	2/5	0/5	1/5

4. Histamine の血圧下降作用に対する抑制効果

Chloralose 麻醉猫の 塩酸-Histamine 2.5 mg/kg (股静脈内注射) による動脈血圧下降作用を, 2 分間隔で数回記録し, よくそろつたのち, 被検薬 1mg/kg 前処置 (同静注) し, 3 分後の Histamine 同量注射による血圧下降度の対照に対する減弱度をもとめた。そしてこの試験を3つの化合物につき, 30分の休みをおいて夫々しらべた。その結果 T-13, T-14 及び Neohetramine は夫々 50%, 28% 及び 30% の平均血圧下降抑制効果を示し, T-13 が最も作用が強く T-14 及び Neohetramine の効果は相近似した。(第2図)



第2図 猫 2.8kg 股動脈血圧, T-13, T-14 及び Neohetramine (N. H.) の Histamine 血圧下降に対する予防効果 (各抗-H剤: 1.0mg/kg, H: 塩酸-Histamine 2.5mg/kg)

B. 抗-Acetylcholine 作用

モルモット摘出腸管に於ける Acetylcholine 0.1 γ /cc 攣縮を 50% 緩解する濃度を, 抗-H作用の場合と同様にして定量測定してみると, 第4表の如くで何れもその効力は抗-H 効力の 1/50~1/100 であつた。3者間では略近似するも Neohetramine がやゝ劣る。(第4表)

C. 毒性

急性中毒症状は3者の間に著明な質的差異は認められない。即ち, 中毒症状は比較的軽い場合呼吸頻数, 不安, 頸部の立毛, 反射の亢進を来し, 拳尾乃至尾強直がみられるが, 同時に後肢の強直が強いため歩行困難となるのがどの薬物の場合にもみられた。又この状態では何れも全身に震顫がみられた。大

第4表 T-13, T-14 及び Neohetramine のモルモット摘出腸管に於ける Acetylcholine (0.1 γ /cc) 攣縮腸管 50% 緩解濃度比較

薬物	作用時間 1 分		作用時間 5 分	
	Mol	γ /cc	Mol	γ /cc
T-13	1.1×10^{-5}	4.52	5.2×10^{-6}	2.14
T-14	1.2×10^{-5}	4.51	8.4×10^{-6}	3.16
Neohetramine	1.5×10^{-5}	4.79	1.1×10^{-5}	3.64

量投与の場合, 症状は一層強度となり被刺戟性亢進 (接触により跳躍), やがて全身の強直性, 間代性痙攣をみることがある。強度の痙攣では窒息死がみられる。

以上の症状及び経過について3者の間の相異点をみると, 症状の強さでは Neohetramine > T-13 > T-14 の順で, 痙攣発現量は

Neohetramine と T-13 200mg/kg, T-14 250 mg/kg であったが、但しこの場合 Neohetramine 200mg/kg 注射例の大部分及び 250 mg/kg 注射例の全部が重篤な定型的強直性間代性痙攣を起したに反し、T-13 200mg/kg 及び T-14 250mg/kg では約半数において痙攣を發するに止まり、且つその程度も軽いのが多かつた。又経過についてみるに、T-13 及び T-14 に於いては一般に痙攣の發現が Neohetramine よりおそく、後者では比較的

輕症の場合でも痙攣の現われるのは注射後30分までなのに対して、T-13 及び T-14 では特に激しい大量中毒の場合を除けば、注射後 40~60分で痙攣の始まるのが例であつた。又死亡時間についても同様で Neohetramine では大抵1時間以内で生死が決定したのに対し、他の両化合物ではそれより長く1~3時間内の死亡例が見られた点を異にした。かような相違は、おそらく吸収及び排泄乃至解毒の難易によるものであらうと思われる。(第5表)

第5表 T-13, T-14 及び Neohetramine のマウスに対する毒性比較

薬物	投与方法	最小中毒量 (mg/kg)	最小痙攣量 (mg/kg)	LD50 (mg/kg) v. d. Waerden-法	
				\bar{x}	$m (\alpha=0.05) \cdot$
T-13	皮下	75	200	271.6	$330.3 \geq m \geq 223.4$
	経胃	75	200	301.0	$354.4 \geq m \geq 255.7$
T-14	皮下	100	250	306.8	$355.1 \geq m \geq 265.0$
	経胃	100	250	333.2	$385.2 \geq m \geq 288.2$
Neohetramine	皮下	75	200	233.7	$273.2 \geq m \geq 200.0$
	経胃	75	200	241.8	$281.2 \geq m \geq 207.6$

註) $\log m = \log(\bar{x} \pm t s \bar{x})$ m: 母平均 \bar{x} : 標本平均 $s \bar{x}$: 標本平均標準偏差

D. 表面麻酔作用

抗-H 剤の一般性質として局所麻酔作用が知られている。この性質を兎角膜の表面麻酔効力について既報⁴⁾の方法で測定比較した。尙比較対照のため Procaine 及び Restamine についても同時に験べてみた。その成績は第6表の如くで、麻酔時間の長さの順位は T-13 > Neohetramine > T-14 で、T-14 では2~3%でも殆んど全く麻酔効果を認められなかつ

第6表 T-13, T-14 Neohetramine, Restamine 並に Procaine の兎角膜表面麻酔作用〔数字は完全~不完全麻酔時間(分)を示す〕

薬物	濃度(%)			
	1.0	1.5	2.0	3.0
Restamine	17~22	24~28	29~35	
T-13	14~17	18~23	24~28	
Procaine	11~15		19~23	29~34
Neohetramine	6~10		12~15	17~20
T-14	麻酔作用殆んど無し			

た。T-13 は Procaine よりもやや強い麻酔力をもっている。但し、Restamine (Benadryl) 及び T-13 は他のものよりも刺戟性が強く、3%液では強度の充血、浮腫性腫張を招来し角膜溷濁し擦過により剝離するに至つた。

E. 催眠作用

Winter⁵⁾の原理に従い、Barbiturate のマウス催眠時間を延長する効果を験べ、抗-H 剤の動物に於ける潜在催眠効果を求めることにより臨床催眠効果の多少を推知した。即ち、既報⁴⁾の様に被験薬物 10mg/kg をマウス皮下に30分前に前処置した後、Ouropan-Na 70 mg/kg を腹腔内に投与して起る睡眠時間を、対照と比較してその延長時間を求めた。使用マウスは同じ條件で1群20匹とした。成績は第7表に見る通りであつて、3者共其の延長率は諸他の抗-H 剤に比較すると頗る低率で有意の効果といふ難い。

第7表 T-13, T-14 及び Neohetramine (10mg/kg) のマウスに於ける
Ouropan-Na (70mg/kg) 催眠作用増強効果

薬物	睡眠時間 M±S. E.	Ouropan-Na睡眠に対する 延長時間 M±S. E.*	睡眠時間延長率
Ouropan-Na	20.6±1.10(分)	(分)	(%)
T-13	21.3±1.10	0.7±1.40	3.3
T-14	22.1±1.25	1.5±1.50	7.2
Neohetramine	22.3±1.59	1.7±1.50	8.2

$$* \text{ S. E. } = s \sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}}, \quad s^2 = \frac{\Sigma(x_A - \bar{x}_A)^2 + \Sigma(x_B - \bar{x}_B)^2}{(n_A - 1) + (n_B - 1)}$$

s : 標準偏差, x_A : Ouropan-Na 各例睡眠時間, \bar{x}_A : 同平均,
 n_A : 同例数, x_B : 抗-H剤+Ouropan-Na 各例睡眠時間, \bar{x}_B : 同平均,
 n_B : 同例数 $n_A = n_B = 20$

総括及び考察

1. Trimeton, 1-Phenyl-1-(2-Pyridyl)-3-dimethylaminopropane の Pyridyl-基を 2-Pyrimidyl-或は 2-又は 5-Thiazolyl-基で置換したもの 8 種及びそれらの p-Chlorophenyl-誘導体 8 種, 都合 16 種についてモルモット摘出腸管の Histamine 攣縮に対する 50% 緩解効力を検した結果, 何れも Chlor-Trimeton 及び Trimeton に比べれば遙かに及ばないが, これらのうち 1-Phenyl-1-(5-methyl-2-thiazolyl)-3-dimethylaminopropane (T-14) 及び 1-(p-Chlorophenyl)-1-(5-methyl-2-thiazolyl)-3-dimethylaminopropane (T-13) (何れも Maleate) の 2 化合物が Neohetramine と遜色のない効果をもつことを認めた. 両化合物のうちでは Chlor をもつた T-13の方が T-14 より稍々強い.

この両 Thiazolyl-化合物 (T-13, T-14) は Methyl 不含の対応のもの [T-5 及び T-6] に比べ 3~4 倍強力である. 上の 5-Methyl-に対し 4-Methyl-異性体 [T-7 及び T-8] では効力は約 1/2 で又 4,5-Dimethyl- [T-11 及び T-12], 更に 2,4-Dimethyl- [T-9 及び T-10] では一層効果が低下した. そして T-13, T-14 以外のこれら Methyl-誘導体では, Chlor を添加した方が却つて弱効を示したことも興味がある. T-13 及び T-14 の Methyl を Ethyl にかえると効力が低下する [T-15, T-16]. Pyrimidyl-置換体では Mono-methyl 導入により [P-1 及

び P-2] 却つて抗-Histamine 効力は減弱している.

このように Pyridyl-基を Thiazolyl-基又は Pyrimidyl-基に置換する場合効果の低下を来すのは, Ethylenediamine 系の抗-Histamine 剤に於ても認められるところで, 例へば Pyridyl-基を有する Pyribenzamine にくらべ Thiazol-基の 194B (White)^{6,7)} や Pyrimidyl-基の Neohetramine^{8,9)} が効力に遜色をみるのと類似の関係である. このことは又, 抗-Histamine 剤のうちには Pyridyl-基をもつもの (Neoantergan, Pyribenzamine, Histadyl, Chlorothen, p-Fluorobenzyl-DPE, Thenfadil, Decapryrin, Trimeton, Chlor-Trimeton など) の多いことと考へ合せて注目すべきである.

2. T-13, T-14 と Neohetramine との比較試験の結果, モルモット腸管の Histamine 攣縮緩解力では T-13 > T-14 > Neohetramine, モルモットの Histamine 静注によるショック死防禦効力及び猫の Histamine 血圧下降に対する抑制力とも T-13 > T-14 > Neohetramine で結局両化合物とも抗-Histamine 効力は Neohetramine に比しやゝすぐれているものと判断される. 且つ又, T-13 は組織との結合性が強く, 他の二者より効力の残留度の大きい利点がある.

抗-Acetylcholine 性も亦 T-13 及び T-14 は Neohetramine に比し僅かながら優れている.

3. これに対して T-13 及び T-14 のマウスに対する毒性は経胃、皮下注射とも Neohetramine に比べて弱い。中毒の症状には3者間に質的差違は認められないが、Neohetramine の中毒症状の迅速に経過するに対し、この2化合物のそれは比較的緩慢である。致死量からみた毒性の少いのは、一部かような作用緩慢の性質によるものと考へられる。催眠作用も亦 Neohetramine と同程度以下で、抗-Histamine 剤としては最も微弱の部類である。T-13 には Procaine よりやゝ強い局所麻酔性質が認められるが、T-14 には殆んど全く認められない。

4. 以上の事実から判断し、これらの化合物中 T-13 及び T-14 は Neohetramine にくらべ毒性弱く、効果に於て優れているもの

と認められる。新しい抗-Histamine 剤として一応注目すべきものである。

結 論

Trimeton 及び Chlor-Trimeton の構造中、Pyridyl-基を Thiazolyl-又は Pyrimidyl-並びにそれらの Methyl-及び Ethyl-誘導体で置換したものの合計16種について、抗-Histamine-剤としての性質を検討した結果、1-Phenyl-1-(5-methyl-2-thiazolyl)-3-dimethylaminopropane 及び 1-(p-Chloro-phenyl)-1-(5-methyl-2-thiazolyl)-3-dimethylaminopropane の2化合物が Neohetramine にくらべ効力強く、而も毒性の弱い点で優れていることを認めた。

本論文の要旨は昭和27年12月20日岡山医学会第465回例会の席上で口演発表した。

引 用 文 献

- 1) Schering : cit. Feinberg et al. (7).
- 2) Tislow, R., Labelle, A., Makovsky, A. J., Reed, M. A. G., Cunningham, M. D., Emele, J. F., Grandage, A. & Roggenhofer, R. J. M.: Federation Proc., **8**, 338 (1949).
- 3) 久本一興 : 薬学研究, **24**, 127 (1952).
- 4) 久本一興 : 岡山医学会雑誌, **65**, 130 (1953).
- 5) Winter, C. A.: J. Pharmacol. & Exper. Therap., **94**, 7, (1948).
- 6) Bernstein, T. B. & Feinberg, S. M.: J. Lab. & Clin. Med., **34**, 1007 (1949).
- 7) Feinberg, S.M., Markiel, S. & Feinberg, A. R.: The Antihistamines. Year Book, Chicago (1950).
- 8) Reinhard, J. & Scudi, J. V.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **66**, 512 (1947).
- 9) Bernstein, T. B. & Feinberg, S. M.: J. Allergy, **19**, 393, (1948).