

## Troponoids の薬理学的研究（第 1 報） 下熱、鎮痛および消炎作用<sup>1)</sup>

小澤 光,<sup>2a)</sup> 瀬戸秀一,<sup>2b)</sup> 村井繁夫, 大泉 康<sup>2a)</sup>

東北大学医学部薬学科,<sup>2a)</sup> 東北大学非水溶液研究所<sup>2b)</sup>

### Pharmacological Studies of Troponoids. I. Hypothermic, Analgesic and Anti-inflammatory Actions of Troponoids

HIKARU OZAWA,<sup>2a)</sup> SHUICHI SETO,<sup>2b)</sup> SHIGEO MURAI and YASUSHI OHIZUMI<sup>2a)</sup>

Pharmaceutical Institute, Tohoku University<sup>2a)</sup> and Research Institute of Non-Aqueous Solution, Tohoku University<sup>2b)</sup>

(Received December 14, 1970)

Pharmacological properties of 30 troponoid compounds, that have a seven-membered ring, were examined mainly for analgesic, anti-inflammatory, and hypothermic activity and the results obtained are summarized briefly below.

- 1) Compounds I, II, III, VII, VIII, IX, and X showed analgesic activity in mice.
- 2) Analgesic activity of I and VII was found to be the same as that of aminopyrine.
- 3) Inhibition of the central nervous system by I was less than 1/100 of that of chlorpromazine.
- 4) I and VII very strongly inhibited the enhancement of the capillary permeability induced by acetic acid in mice.
- 5) X inhibited the development of ultraviolet erythema.
- 6) I, II, III, VII, IX, X, and XIV showed a marked hypothermic action, and I and VII showed a more potent hypothermic action than aminopyrine.

わが国における不飽和 7員環芳香族化合物の研究は野副<sup>3)</sup>による hinokitiol の発見に始まり、さらに野副ら<sup>4)</sup>により、tropolone の合成法が発見されて以来急速に発展し、troponoid の化学として、一分野を築くに至った。

一方、薬理学的研究においては、1950 年に hinokitiol についての検索が始まり、その後 tropolone の catechol-O-methyltransferase の阻害作用<sup>5)</sup> dopamine-β-hydroxylase の阻害作用<sup>6)</sup> が報告された。また 5-nitrostropolone については制癌作用<sup>7)</sup> および酸化的リン酸化反応の uncoupling 作用<sup>8)</sup> 等の報告がある。7員環を含む 2 員環化合物の薬理作用としては、Minakami ら<sup>9)</sup>により 1-benzylcycloheptimidazol-2(1H)-one (RCH-314) の鎮痛、消炎作用の報告がある。

著者らは troponoid が構造的に salicylic acid に類似し、また酸化的リン酸化反応の強力な uncoupler である事に注目し、種々の troponoid を合成し、その薬理作用特に下熱、鎮痛および消炎作用を検討したので報告する。

### 実験の部

#### 実験材料

Table I に示した試験化合物のうち、II, III<sup>10)</sup> VII, VIII,<sup>11)</sup> IX,<sup>12)</sup> XI,<sup>13)</sup> XII,<sup>14)</sup> XIII,<sup>15)</sup> XIV,<sup>16)</sup> XV,

- 1) 第 8 回日本薬学会東北支部総会一部発表、仙台、1968 年 11 月。
- 2) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Katahira-cho, Sendai.
- 3) T. Nozoe, Bull. Chem. Soc. Japan, 11, 295 (1936).
- 4) T. Nozoe, S. Seto, Y. Kitahara, M. Kunoi, Y. Nakayama, Proc. Japan Acad., 26, 38 (1950).
- 5) B. Belleau, J. Burba, Biochem. Biophys. Acta, 54, 195 (1961).
- 6) M. Goldstein, Biochem. Pharmacol., 13, 1103 (1964).
- 7) 荒川順生、日薬理, 60, 52 (1961).
- 8) M.W. Whitehouse, I.F. Skidmore, Biochem. Pharmacol., 14, 545 (1965).
- 9) H. Minakami, H. Takagi, S. Kobayashi, Life Science, 3, 305 (1964).
- 10) T. Nozoe, S. Seto, S. Ito, M. Sato, T. Katano, Proc. Japan Acad., 28, 448 (1952).

XVI,<sup>17)</sup> XVII, XVIII,<sup>18)</sup> XIX,<sup>19)</sup> XX,<sup>11)</sup> XXI, XXII,<sup>20)</sup> XXIII,<sup>21)</sup> XXIV,<sup>22)</sup> XXV,<sup>23)</sup> XXVI,<sup>24)</sup> XXVII, XXVIII,<sup>25)</sup> XXIX<sup>26)</sup> および XXX<sup>27)</sup> は文献にしたがって合成し、融点および IR スペクトルで同定した。I は三共株式会社より、また X は高砂香料株式会社より提供を受けた。なお新化合物である IV, V および VI の合成法については、合成の項目で示した。

1. 合成<sup>28)</sup> 4,7-Bismorpholinomethyl-3-hydroxytropolone (IV)——3-Hydroxytropolone (II) 0.3 g を morpholine 0.4 ml に溶解し、氷冷下で HCHO 0.3 ml を滴加し、20 min 揆拌した後溶媒を留去し、残渣に ether 2 ml を加え冷却して黄色沈殿をえた。沪取後 MeOH から再結晶し、黄色針状結晶 (mp 122—124°) をえた。収量 0.22g (27.5%)。Anal. Calcd. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>: C, 60.70; H, 7.19; N, 8.33. Found: C, 60.26; H, 7.41; N, 8.09.

3,7-Bismorpholinomethyl-5-hydroxytropolone (V)——5-Hydroxytropolone (III) 2 g を morpholine 5.2 ml に溶解し、氷冷下で HCHO 5.8 ml を滴加し、混合物を 15 min 揆拌後 ether 4 ml を加えて冷却すると黄色沈殿をえた。溶媒を留去後、反応混合物を MeOH 中に注ぎ沈殿を沪取し、EtOH と benzene から再結晶して黄色針状結晶をえた。mp 158—159° (decomp.) 収量 1.68 g (31.4%)。Anal. Calcd. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>: C, 60.70; H, 7.19; N, 8.33. Found: C, 60.80; H, 7.22; N, 8.07.

3,7-Bispiperidinomethyl-5-hydroxytropolone (VI)——S-Hydroxytropolone (III) 3 g を piperidine 9.3 ml に溶解し、氷冷下で HCHO 6 ml を滴加し、15 min 揆拌後 acetone 2 ml を加えて冷却し析出した結晶を沪取し、acetone と EtOH より再結晶し橙黄色リン片状結晶 (mp 155—156°) をえた。収量 2.4g (29.2%)。Anal. Calcd. C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: C, 68.64; H, 8.49; N, 8.43. Found: C, 68.88; H, 8.16; N, 8.16.

2. 薬物および被検液調整法 使用した troponoid は Table I に示した。そのほか次の薬物を使用した。Aminopyrine (AP) (日局), antipyrine (AP) (日局), salicylic acid(SA) (日局), acetyl salicylic acid (ASA) (日局), sulpyrin (SP) (日局), hexobarbital (Hex) (Europan-Soda,, 塩野義), pentetrazol (PT) (Cardiazol, 三共), strychnine sulfate (ST) (東京化成), chlorpromazine hydrochloride (CP) (Wintamine 塩野義), diazepam (Horizon, 山之内), Pontamine sky blue 6B (東京化成), carboxymethylcellulose (CMC) (和光純薬), Table I の troponoid と AM, SA, ASA, SP は注射用蒸留水を用いて、0.3% CMC けんだく液として使用した。その他の薬物はすべて生理食塩液に溶解して使用した。

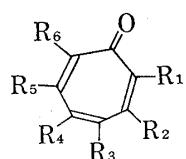
#### 薬理実験

1. 鎮痛作用 a) 酢酸法——Koster<sup>29)</sup> の方法に準じた。体重 15—20 g の dd 系雄マウスを 1 群 5 匹として、検体 100 mg/kg の皮下投与 30 分後に 0.6% AcOH を体重 10 g あたり 0.1 ml を腹腔内投与し、その後から 20 min 間に示す squirming 数を測定し、生理食塩液を投与した対照群との比較により、squirming の抑制率を算出した。この条件で squirming を 60% 以上抑制した検体については Litchfield-Wilcoxon 法を用いて ED<sub>50</sub> を求めた。

b) Pressure 法——高木らの方法<sup>30)</sup> にしたがい体重 18—22 g の dd 系雄マウスを 1 群 5 匹として使用した。実験前に正常閾値を 2 度測定し、閾値が 40—80 mmHg 内に入るマウスのみを選抜して使用した。検体の皮下投与後 15 min 間隔で 90 min まで測定し、仮性疼痛反応の閾値の経時変化を求めた。

- 11) T. Nozoe, S. Seto, S. Ebine, S. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 1895 (1951).
- 12) T. Nozoe, S. Seto, T. Kitahara, *Proc. Japan Acad.*, **27**, 224, (1951).
- 13) E. Hartwig, *Angew. Chem.*, **66**, 605 (1954).
- 14) T. Nozoe, S. Seto, Y. Kitahara, S. Morosawa, K. Matsumoto, *Sci. Repts. Tohoku Univ.*, **36**, 126 (1952).
- 15) T. Nozoe, S. Seto, *Proc. Japan Acad.*, **27**, 188 (1951).
- 16) S. Seto, K. Ogura, H. Sasaki, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **38**, 306 (1965).
- 17) S. Seto, K. Ogura, H. Sasaki, *Bull. Chem. Res. Inst. of Non-Aqueous Solution Tohoku Univ.*, **15**, 65 (1965).
- 18) S. Seto, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **32**, 493 (1959).
- 19) T. Nozoe, S. Seto, Y. Kitahara, M. Kunoi, Y. Nakayama, *Proc. Japan Acad.*, **26**, 38 (1950).
- 20) Nozoe, Y. Kitahara, S. Masamune, *Proc. Japan Acad.*, **29**, 17 (1953).
- 21) J.H. Birkinshaw, H. Raistrick, *Biochem. J.*, **26**, 441 (1932).
- 22) T. Nozoe, K. Takase, M. Ogata, *Chem. Ind. (London)*, **1957**, 1070.
- 23) R.D. Haworth, J.D. Hobson, *J. Chem. Soc.*, **1951**, 561.
- 24) R.D. Haworth, P.B. Moor, P.L. Pauson, *J. Chem. Soc.*, **1948**, 1045.
- 25) T. Nozoe, S. Seto, S. Ito, M. Sato, *Proc. Japan Acad.*, **27**, 426 (1951).
- 26) J.W. Cook, J.D. Loudon, D.K.V. Steel, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 530.
- 27) T. Nozoe, S. Seto, T. Ikemi, T. Arai, *Proc. Japan Acad.*, **27**, 102 (1951).
- 28) 融点はすべて未補正。
- 29) R. Koster, *Federation. Proc.*, **22**, 249 (1959).
- 30) 高木敬次郎, 亀山 勉, 矢野赳二, 薬誌, **78**, 553 (1958).

TABLE I. Chemical Structures of Test Compounds



Compound	mp (°C)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>
I	50	OH	H	H	H	H	H
II	135—136	OH	H	H	H	H	OH
III	242—244 <sup>a)</sup>	OH	H	H	OH	H	H
IV	122—124	OH	OH	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H	H	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O
V	158—159 <sup>a)</sup>	OH	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H	OH	H	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O
VI	155—156	OH	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	OH	H	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
VII	175—177	OH	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H
VIII	69.5—70	OCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
IX	85—86	OCOCH <sub>3</sub>	OCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
X	51.5—52	OH	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H
XI	114—115	OH	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O
XII	108—109	NHCOCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
XIII	159—160	OH	H	H	NHCOCH <sub>3</sub>	H	H
XIV	118—121	NHCOCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H
XV	138—139	OH	H	H	NHCOCH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	H	H
XVI	198—200	OH	Br	H	CH <sub>2</sub> N <sub>2</sub> C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> O	H	Br
XVII	164—165	OH	Br	H	CH <sub>2</sub> OH	H	Br
XVIII	95—102	OH	Br	H	H	H	H
XIX	159—160	OH	Br	H	H	H	Br
XX	103	OH	I	H	H	H	H
XXI	170—173	OH	CN	H	H	H	H
XXII	218—219 <sup>a)</sup>	OH	COOH	H	H	H	H
XXIII	300—302	OH	H	COOH	H	OH	H
XXIV	126—128	OH	H	COCH <sub>3</sub>	H	H	H
XXV	182—183 <sup>a)</sup>	OH	COOH	CH <sub>2</sub> COOH	H	H	H
XXVI	76—77	OH	H	CH <sub>3</sub>	H	H	H
XXVII	181—183	OH	H	H	NHCO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	H
XXVIII	197 <sup>a)</sup>	OH	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H
XXIX	153—154	OH	NO <sub>2</sub>	H	H	H	H
XXX	40—41	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	H

a) decomposition point

c) Hot Plate 法——高木らの方法<sup>31)</sup>に準じた。体重 18—22 g の dd 系雄マウスで 60° の熱板上に置いた時 jump するものだけを選抜し、さらに 1 hr 後 15 min 間隔で jump する時間を 2 度測定し、5 sec 前後を示すマウスを原則として 1 群 10 匹として使用した。検体は皮下投与し 15 min 間隔で 120 min まで測定した。

2. Hexobarbital 睡眠延長作用 体重 18—22 g の dd 系雄マウスを 1 群 5 匹として、righting reflex の消失と回復を指標として、hexobarbital による睡眠時間を測定した。検体の皮下投与 30 min 後に hexobarbital 70 mg/kg (0.1 ml/10g) を腹腔内投与した。測定は室温 20—22° で実施した。

3. Motor Activity におよぼす作用 a) 回転カゴ法——高木らの方法<sup>32)</sup>によりマウス回転運動量計を用い

31) 高木敬次郎, 亀山 勉, 薬誌, 77, 871 (1957).

32) 高木博司, 伴 隆志, 高島秀行, 高島俊行, 日薬理, 56, 1421 (1960).

て測定した。体重 18—22 g の dd 系雄マウスを 30 min 間装置内に入れて装置にならした後、30 min 間に 500 回転前後カゴを回転させるものを 1 群 5 匹とし、検体の皮下投与後 30 min 間隔で 150 min まで回転数を測定した。測定は室温 20° の暗室で実施した。

b) 回転棒法——体重 19—21 g の dd 系雄マウスを 1 群 6 匹として、毎分 5 回転する直径 3 cm の木製の棒上に置き、検体の皮下投与後棒上からマウスの落下の有無の判定をした。測定は室温 21—22° で検体投与直後、30 min, 60 min, 90 min および 120 min 後に 10 min 間おこなった。マウスは実験前に 15 min 間、2 回落下しないものを選抜して使用した。

4. Pentetrazol および Strychnine 痙攣に対する(拮抗)作用 体重 18—22 g の dd 系雄マウスを 1 群 5 匹として、検体の腹腔内投与 15 min 後に pentetrazol 80 mg/kg (絶対痙攣量) (0.1 ml/10g) を皮下投与して、tonic extension の発現時間を測定した。また検体を経口投与し 30 min 後に strychnine 1.38 mg/kg (0.1 ml/10 g) を腹腔内投与して、24 hr 後の死亡率を測定した。

5. 血管透過性抑制作用 Whittle の方法<sup>33)</sup>にしたがい、体重 17—22 g の dd 系雄マウスを 1 群 5 匹として使用した。検体の皮下投与 30 min 後に 4% Pontamine sky blue 6B 0.1 ml 静脈内投与し、さらに 5 min 後 0.6% AcOH を腹腔内投与した。酢酸投与 30 min 後に首の脱臼により殺し開腹して腹腔内に漏出した色素を 5 ml の蒸留水の洗滌により回収し、一度済過後全量を 10 ml とし、さらに 0.1N NaOH を 0.1 ml 加えて吸光度を測定し、対照群との比較により毛細血管透過性に対する抑制率を求めた。測定には波長 590 mμ でベックマン型分光光度計(日立、モデル EPU-2A)を使用した。

6. 紫外線紅斑法 Winder らの方法<sup>34)</sup>に準じ、体重 250—450 g の白色雄モルモットを 1 群 3—4 匹として使用した。実験開始 3 hr 前に脱毛剤でモルモットの両側部を直径 4—6 cm 程度脱毛し、光源から 13 cm の距離で 150 sec 紫外線を照射した。照射は両側部にそれぞれ 3ヶ所ずつおこない。照射 2 hr 後 6ヶ所の紅斑の度合を判定した。光源として 600 W 太陽燈(富士レンタルゲン、モデル 6 号手動式)を用いた。

7. 正常体温降下作用 体重 20—22 g の dd 系雄マウスで初期直腸温度が 37° 以上ありその後 2 回の測定で直腸温が 37.5—38.5° 内に入るものを 1 群 5 匹として、室温 19—21° でサーミスタ体温計(夏目、モデル 1-62884)を用いて測定した。検体の皮下投与から 15 min 間隔で直腸温の経時変化を求めた。

8. 急性毒性 体重 18—24 g の dd 系雄マウスを使用し、up and down 法と Litchfield-Wilcoxon 法を用いて LD<sub>50</sub> を算出した。

## 結 果

### 1. 鎮痛作用

a) 酢酸法 Troponoid および対照の SA と ASA をそれぞれ 100 mg/kg 投与した時の squirming 抑制率

TABLE II. Effect of Troponoids and Other Analgesics against Squirming by Acetic Acid in Mice

Compound <sup>a)</sup>	Evaluation <sup>b)</sup>	Compound	Evaluation
I	++	XVII	±
II	+	XVIII	±
III	+	XIX	—
IV	±	XX	—
V	±	XXI	—
VI	±	XXII	±
VII	++	XXIII	±
VIII	++	XXIV	++
IX	++	XXV	±
X	++	XXVI	+
XI	±	XXVII	±
XII	±	XXVIII	±
XIII	±	XXIX	+
XIV	++	XXX	+
XV	+	SA <sup>c)</sup>	+
XVI	±	ASA <sup>d)</sup>	+

a) Drugs (100 mg/kg) were administered subcutaneously.

b) ++ >60%, + 30—60%, ± 30% >, - no inhibition

c) salicylic acid

d) acetylsalicylic acid

33) B.A. Whittle, *Brit. J. Pharmacol.*, **22**, 246 (1964).

34) C.V. Winder, J. Wax, V. Burn, M. Beer, *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, **116**, 261 (1958).

TABLE III. Effect of Troponoids and Other Analgesics against Squirming by Acetic Acid in Mice

Compound <sup>a)</sup>	Inhibition of squirming	
	ED <sub>50</sub> <sup>b)</sup> (mg/kg)	95% confidence limits (mg/kg)
I	33	20—56
II	69	35—135
III	85	47—153
VII	29	15—58
VIII	46	26—80
IX	30	13—72
X	70	37—138
XI	345	225—534
XIV	34	16—71
AP <sup>c)</sup>	42	26—67
ASA <sup>d)</sup>	49	28—83
SA <sup>e)</sup>	217	121—386

a) Drugs were administered subcutaneously.

b) ED<sub>50</sub> was calculated by Litchfield-Wilcoxon method.

c) aminopyrine

d) acetylsalicylic acid

e) salicylic acid

を Table II に示した。30 種の検体のうち、15 種が 30% 以上 squirming を抑制した。これら 15 種のうち 60% 以上の抑制を示した I, II, III, VII, VIII, IX, X および XIV の 8 種の検体について ED<sub>50</sub> を求めた (Table III)。これらの検体の ED<sub>50</sub> は ASA の ED<sub>50</sub> と比較して有意差はなかった。

b) Pressure 法 Table II において、squirming を 30% 以上抑制した検体について検討した結果、明らかに仮性疼痛閾値を上昇させたのは、I, VII および VIII の 3 種であった。Fig. 1 に I, VIII および SA の疼痛閾値の経時変化を示した。

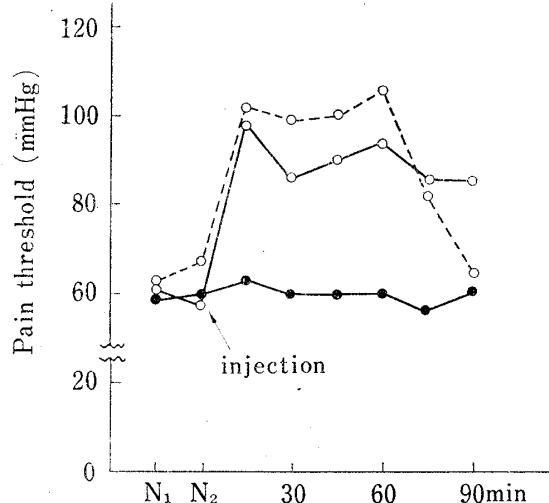


Fig. 1. Threshold Elevating Effect of I, VIII and Salicylic Acid to the Pressure Pain in Mice

○—○: I 150 mg/kg s.c.  
○---○: VIII 150 mg/kg s.c.  
●—●: salicylic acid 150 mg/kg s.c.  
N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>=normal activity, five animals for each point

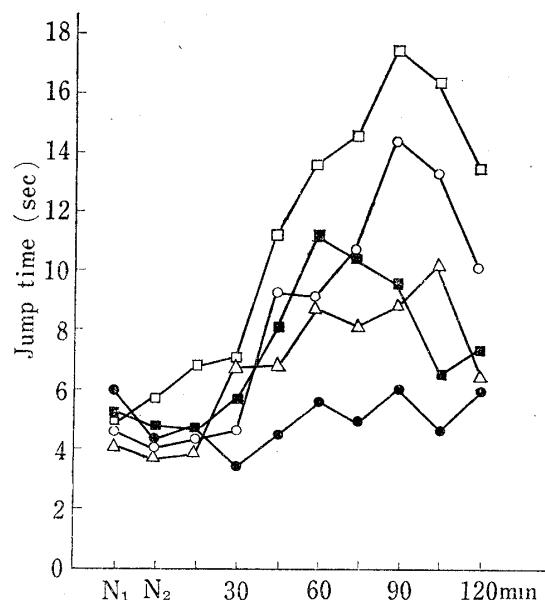


Fig. 2. Effect of Troponoids and Aminopyrine on the Hot Plate Method in Mice

●—●: control, ○—○: I 150 mg/kg s.c., □—□: VII 150 mg/kg s.c., ■—■: aminopyrine 150 mg/kg s.c., △—△: X 150 mg/kg s.c.  
N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>=normal activity, ten animals for each point

c) Hot Plate 法 Table III に示した検体について検討したが、I, VII および X 以外は無効であった。そのうち VII が最も強く、投与前と比較して jump time を約 3 倍延長した。本法での結果は peak に達するのが一般的に遅く I と VII が投与 90 min, AP が 60 min であった。Fig. 2 に I, VII, VIII, X および AP の jump time の変化を示した。

## 2. Hexobarbital 睡眠延長作用

30 種の検体はそれぞれ皮下および腹腔内への単独投与により催眠作用を示さなかった。Hex による睡眠時間を有意に延長した検体は I, II, VII, VIII および IX でそのうち I が最も強く、生理食塩液を投与したコントロールと比較して約 5 倍の延長をした。2 倍以上延長した検体を Fig. 3 に示した。

## 3. Motor Activity におよぼす作用

a) 回転力ゴ法 30 種の検体のうち 9 種に 30 % 以上の運動量の減少が認められ (Table IV), I が最も強くて 100 mg/kg で約 84% の抑制を示し diazepam の 50 mg/kg の抑制とほぼ等しかった。Fig. 4 に I, AP および CP の抑制を示した。

b) 回転棒法—Table IV に示した検体について回転棒からの落下を測定したが、いずれも抑制を示さなかった。

## 4. Pentetrazol および Strychnine 痉攣に対する(拮抗)作用

30 種の検体はいずれも pentetrazol による tonic extension 発現に拮抗せず、I, XI および XXIV が tonic extension の発現時間をコントロールの示した 16 min から 25 min に延長ただけであった。Strychnine を投与した場合やや死亡率は上昇する傾向を示したが対照と比較して有意差はなかった。

## 5. 血管透過性抑制作用

検体は AcOH による色素の漏出に対し抑制作用を示すもの、および増加作用を示すものに分かれた。それらの

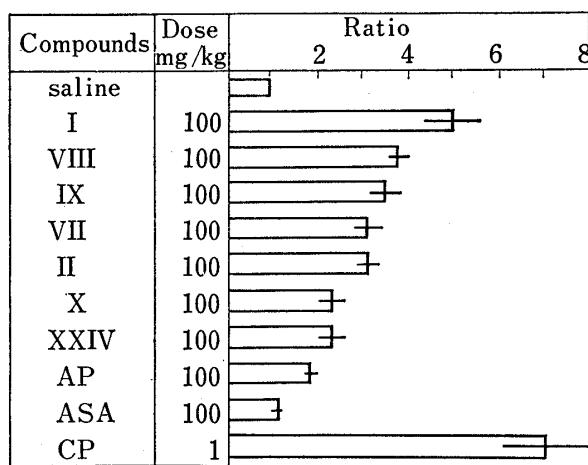


Fig. 3. Effect of Troponoids and Other Agents on the Potentiation of the Sleeping Time induced by Hexobarbital in Mice

Test compounds were administered subcutaneously and hexobarbital intraperitoneally. Abscissa bars represents standard errors of the mean.

TABLE IV. Inhibition of Troponoids and Other Agents on Revolution Activity in Mice

Compound	Dose (mg/kg)	Inhibition (%) <sup>a)</sup>
I	100	83.6
II	50	32.4
VII	100	64.8
XXVII	100	63.1
X	100	62.3
XI	100	48.0
XV	100	38.5
XIV	100	36.1
XII	100	33.6
AP <sup>b)</sup>	100	33.9
CP <sup>c)</sup>	2.5	86.7
DP <sup>d)</sup>	50	73.7

<sup>a)</sup> Inhibitory percentages were calculated from the mean of treated group compared with control 150 minutes after subcutaneously injection.

<sup>b)</sup> aminopyrine

<sup>c)</sup> chlorpromazine

<sup>d)</sup> diazepam

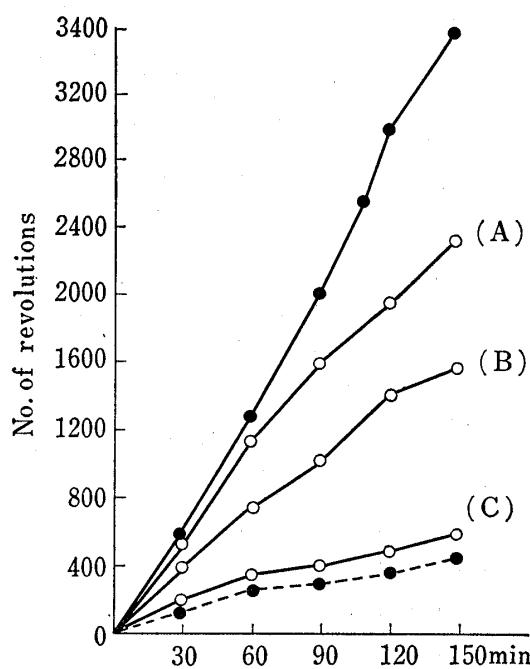


Fig. 4. Inhibition of Troponoids and Chlorpromazine on Revolution Activity in the Wheel Cage on Mice

ten animals for each point

●—●: control

●—●: chlorpromazine 100 mg/kg s.c.

○—○: I 100 mg/kg (A), 75 mg/kg (B), 50 mg/kg (C)  
s.c.

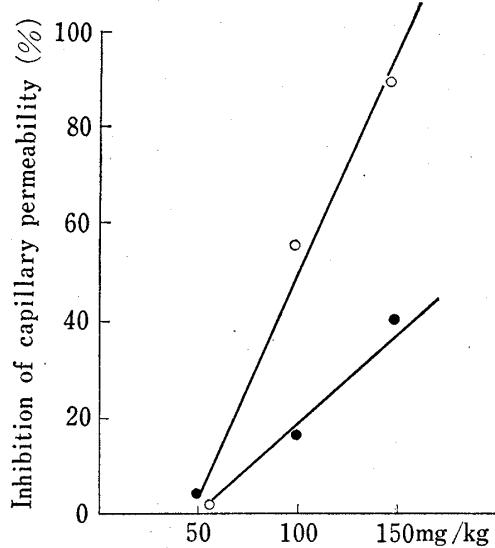


Fig. 5. Effect of I and Aminopyrine on the Capillary Permeability by Whittle's Method in Mice

ten animals for each point

Test compounds were administered subcutaneously.

○—○: I    ●—●: aminopyrine

TABLE V. Effect of Troponoids and Other Agents on Capillary Permeability in Mice

Compound <sup>a)</sup>	Inhibition (%) <sup>b)</sup>	Compound	Inhibition (%)
VII	56.5	XIII	-88.8
I	56.0	XII	-87.7
XV	49.1	XI	-66.0
VIII	46.2	IV	-43.1
X	45.4	XVII	-42.2
XXIII	27.2	XXV	-40.2
II	18.5	XIV	-24.3
AP <sup>c)</sup>	16.0	ASA <sup>d)</sup>	- 8.5

a) Drugs (100 mg/kg) were administered subcutaneously.

b) Inhibition percentages were measured according to Whittle's method.

c) aminopyrine

d) acetylsalicylic acid

結果を Table V に示した。抑制作用は I と VII が強く、I の場合 100 mg/kg で約 56%，150 mg/kg で約 88% の抑制で同じ用量の AP の約 2 倍以上の抑制を示した。一方増加作用を示す検体では XII と XIII が強く、80% 以上の増加を示した。ASA も約 9% の増加を示したが対照と有意差はなかった。Fig. 5 に I と AP の dose と inhibition の関係を示した。

#### 6. 紫外線紅斑法

Table V で強く抑制した I, VII, VIII, X および XV について紫外線照射による紅斑発現に対する抑制を検討した結果、X 以外はすべて無効であった。X は SA より強く抑制し、50 mg/kg の投与でほぼ完全に紅斑の発現を抑制した。これらの結果は Table VI に示した。

TABLE VI. Inhibition of Erythema by Ultra-Violet Irradiation in Guinea-pigs<sup>a)</sup>

Compound	Dose (mg/kg)	Evaluation <sup>b)</sup>
X	100	++
	50	+
	25	-
SA <sup>c)</sup>	300	++
	150	+
	75	-
I	100	-
VII	100	-
VIII	100	-
XIII	100	-

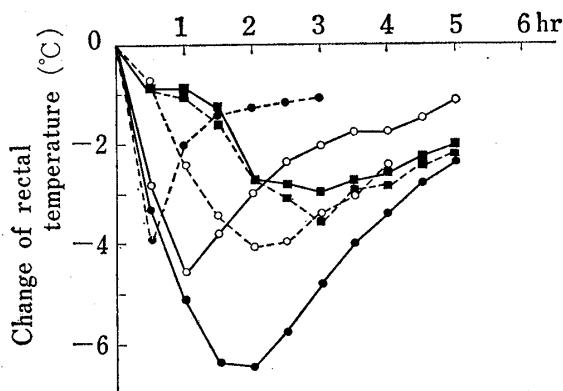
<sup>a)</sup> Drugs were administered subcutaneously.<sup>b)</sup> ++; marked effective, +; effective, -; noneffective<sup>c)</sup> salicylic acid

Fig. 6. Hypothermic Action of Troponoids in Mice

five animals for each point  
 ●—●: I 100 mg/kg s.c.  
 ○—○: X 100 mg/kg s.c.  
 ●—●: XIV 100 mg/kg s.c.  
 ○—○: III 100 mg/kg s.c.  
 ■—■: II 100 mg/kg s.c.  
 ■—■: IX 100 mg/kg s.c.

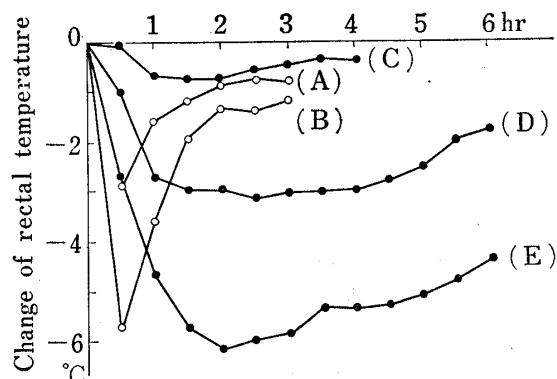


Fig. 7. Hypothermic Action of VII and Aminopyrine in Mice

five animals for each point  
 ○—○: aminopyrine 50 mg/kg (A), 100 mg/kg (B) s.c.  
 ●—●: VII 50 mg/kg (C), 100 mg/kg (D), 150 mg/kg (E)  
 s.c.

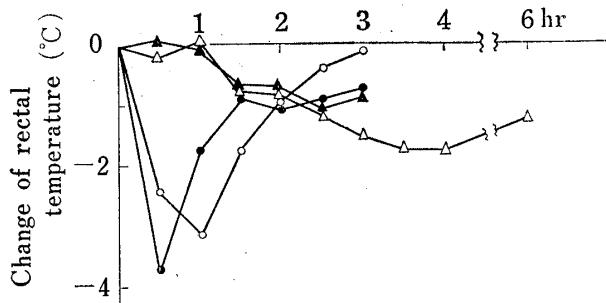


Fig. 8. Hypothermic Action of Anti-pyretics in Mice

Each point represents five animals  
 ○—○: sulpyrin 100 mg/kg s.c.  
 ●—●: antipyrine 100 mg/kg s.c.  
 △—△: acetysalicylic acid 100 mg/kg s.c.  
 ▲—▲: salicylic acid 100 mg/kg s.c.

## 7. 正常体温降下作用

30種の検体にはマウスの体温に影響を与えるものが多く、特に I, II, III, VII, IX, X および XII が著明な正常体温の降下をもたらした。これら7種のうちでは I が最も強く、投与 2 hr で約 6.5° 降下し、投与 5 hr でも約 2.5° の降下が続いていた。I, II, III, IX, X および XII の体温の降下を Fig. 6 に示した。VII は他の検体と比較して特徴的な持続的降下を示した。Fig. 7 に示したように、VII は 150mg/kg の投与により 2 hr 後には約 6°, 6 hr 後でも約 4° の体温降下を示し、24 hr 後でも 0.5—1° の降下が持続していた。Fig. 8 に AP, SA, ASA, SP の作用を示した。

## 8. 急性毒性

マウスの LD<sub>50</sub> を Table VII に示した。XI と XVIII を除いては、ほぼ SA および AP 程度の LD<sub>50</sub> を示した。特徴的な中毒症状としては間代性痙攣と強直性痙攣を示すものが多くみられた。

TABLE VII. Acute Toxicity in Mice ( $LD_{50}$  (mg/kg)<sup>a)</sup>)

Compound	s.c.	i.p.	i.v.
I	233	200	106
II	520	345	177
III	376	221	—
VII	521 <sup>b)</sup>	230 <sup>b)</sup>	177 <sup>b)</sup>
VIII	347	233	—
X	541	—	128
XI	2000	—	226
XVIII	162	112	—
XXII	500	—	—
XXIII	1500	—	—
XXVI	200	—	—
AP <sup>c)</sup>	350	250	135
SA <sup>d)</sup>	520	—	184
ASA <sup>e)</sup>	1219	495	—

<sup>a)</sup>  $LD_{50}$  was measured 24 hours after administration.<sup>b)</sup> Litchfield-Wilcoxon method<sup>c)</sup> aminopyrine<sup>d)</sup> salicylic acid<sup>e)</sup> acetylsalicylic acid

## 考 察

Colchicine, guaiazulene, hinokitiol 等のいわゆる天然物から由來した 7 員環を構造の一部にもつ化合物はすでに実用化されており、特に colchicine は痛風性関節炎の特効薬として有名である。しかし緒言で述べたように合成された種々の troponoid 誘導体においては RCH-314 のほかにはみるべき薬理報告はない。しかし単環の troponoid は SA と同じく酸性化合物であり、また分子内水素結合をもち脂溶性も高いと考えられる。著者らはそれらの理由により、hinokitiol 以外のまだ未検索の化合物について、troponoid の薬理研究の一端として鎮痛消炎作用を検討した。

著者らは鎮痛作用の第一段階の検定法として酢酸法を実施したが、本法は大きな利点と欠点を合わせもっている。すなわち非常に鋭敏な方法ではあるが特異性に欠け、また臨床用量との平行性にも問題があると考えられている。<sup>35)</sup>しかし著者らのように検体の数が多く、かつまた量的に乏しい場合には有利な方法の 1 つに違いない。

酢酸法による結果は Table II にみられるように 8 種の検体に ASA と同等の鎮痛効力を認めた。これらの  $ED_{50}$  を Table III に示した。つぎに酢酸法の結果に基づき、Table III に記載した検体について pressure 法と hot plate 法により鎮痛作用をさらに検討した。それらの結果をそれぞれ Fig. 1 と Fig. 2 に示したが、I, VII および X はこれらの 3 つの検定法でいずれも有効な鎮痛効果を示したので少くとも SA より強く AP 程度の鎮痛作用をもっていると結論できよう。

しかし pressure 法において VIII よりも弱い I や VII が hot plate 法で著明な作用を示すにもかかわらず、pressure 法で最も強い VIII が hot plate 法でまったく negative な結果を示した事については、現在では説明がつかない。結果の項では述べなかつたが、30 種の検体のうち、XVII と XXV は単独の腹腔内投与により軽度の squirming を発現した。これら 2 つの検体は Table II に示したように AcOH 起因の squirming を 30% 以下ではあるが抑制している。種々の物質が squirming を起す事はすでに知られている事実<sup>36)</sup>であるが、XVII や XXV は squirming の発現および抑制という正反対の作用を示した。これらの結果は投与経路の差によるものなのかな、あるいは Hendershot ら<sup>37)</sup>のいう squirming の protection は true analgesia にとり必ずしも必要ではないかもしないという事を支持している事なのかな不明である。しかし、本実験においても squirming 抑制と鎮痛作用とに一致しない点が認められ興味がある。

35) 藤村 一, 斎田英照, 明司多喜子, 日薬理, 56, 83 § (1960).

36) H.O.J. Collier, L.C. Dirneen, A.J. Christine, C. Schneider, Brit. J. Pharmacol., 32, 295 (1968).

37) L.C. Hendershot, J. Forsaith, J. Pharmacol., 25, 237 (1959).

中枢神経系抑制の検討のため, Hex 睡眠延長作用と motor activity を測定し, これらで抑制のみられた検体について筋弛緩作用が関係しているかどうかを検討するため, 回転棒法も実施した. Fig. 3 に示したように, Hex 睡眠延長作用は I が最も強かったが, CP と比較すればその効力は 1/100 以下と思われる. 一方回転カゴ法の結果ではやはり I が強く, 次いで II, III の順序でこの順序の傾向は Fig. 3 での順位と大体類似している. I, II および VIII について回転棒法を実施したがいずれもほとんど抑制を示さず. 回転カゴ法での抑制は筋弛緩による運動能力の失調によるものではないと考えられる. しかし最も中枢神経系抑制が強いと考えられる I にしろ CP の約 1/100 以下であり, 中枢神経系への影響はあまりないと考えてさしつかえないだろう.

消炎作用の検討として Whittle 法による毛細血管透過性抑制と紫外線紅斑法を実施した. Table V に示したように Whittle 法においては, 検体は色素の漏出抑制作用と増加作用の相反するタイプに分れた. Table V と Table II から, 抑制型の検体は squirming もまた抑制する傾向が強い. 一方, 増加型の検体は squirming をほとんど抑制しないのが多い. 増加型の XII と XIII は単独投与では色素の漏出を起さず. また pH も中性に近いところから, これらの増加の機作は AcOH の場合とは異なるものであろう. またアセタミド基が何らかの関与をしているのかもしれない. 高木<sup>38)</sup>によれば AcOH の作用機序の大部分は血管壁に対する直接作用であろうと報告されている. また前述の squirming 発現物質である XVII と XXV が色素漏出増加型に属している事はやや興味をひく結果である.

Table VI にみられるように, X のみが erytherma の発現を抑制した. X の消炎作用は SA よりも強いと考えられる.

Fig. 6, 7, 8 にマウスにおける種々の antipyretics と検体の hypothermic action の比較を示した. 通常 hypothermic action を測定する場合, 環境に強く支配され体温の変動しやすいマウスよりもウサギ, ネコ等のより大きい動物を使用する方が有利である. しかし著者らは検体の量的な面の制約と Cashin<sup>39)</sup> らの脳内投与法以外に未だ成果がはっきりしていないマウスの発熱を再検討するためにマウスを使用した. マウスの発熱に関して種々の条件を検討中だが今のところまだ発熱を認めないので今回は hypothermic action のみを報告した. Fig. 6, 8 に示したように, いわゆる anti-pyretics と考えられているものは SA と ASA を除いて hypothermic action を示し投与 30—60 min で最高に達する. 一方, troponoid の hypothermia は 2 つの型に分けられる. すなわち 1 つは X に代表されるもので短時間でピークに達し, すぐ回復に向かう AP に類似するタイプと I と VII のようなピークに達するのに 2 hr 以上かかりまた回復も緩慢なタイプに分けられよう. 後者のタイプに属する検体は視床下部にあるいわゆる体温調節中枢の抑制ばかりでなく, 熱産生機構に対しても直接影響をおよぼしている可能性が考えられ, 今後さらに検討を加える必要があろう.

## 結論

種々の置換基を有する 30 種の troponoid について, 下熱, 鎮痛, 消炎作用を検討し次の結論を得た.

- 1) 種々の置換基のうち, hydroxy 基をもつもの (I, II, III), acetoxy 基をもつもの (VIII, IX), amino 基をもつもの (VII), isopropyl 基をもつもの (X) 等に鎮痛作用を認めた.
- 2) それらのうち, I と VII の鎮痛効力は aminopyrine と同程度である.
- 3) 中枢神経系における I の抑制作用は chlorpromazine の効力の 1/100 以下である.
- 4) I と VII は血管透過性を強力に抑制した. その効力は aminopyrine の 2—3 倍以上である.
- 5) X は salicylic acid よりも強く, 紫外線照射による紅斑の発現を抑制した.
- 6) I, II, III, VII, IX, X および XIV は, 著しい正常体温降下を示し, I と VII の効力は aminopyrine よりも強力であった.

**謝辞** 本研究にあたり有益な御助言を賜った金沢大学 五味保男教授, 東北大学非水溶液研究所 杉山宏博士に深謝します. また原料を提供された三共株式会社, 高砂香料株式会社, 元素分析を担当された非水溶液研究所, 分析室の諸氏に感謝します.

38) 高木 弘, 第 34 回日本薬理学会関東部会, 1966, 東京.

39) C.H. Cashin, E.H. Christine, *Brit. J. Pharmacol.*, 34, 148 (1968).