

# 駆虫剤に関する研究 (第13報)

特に Naphthol のプロモ誘導体並びに Bephenium 化合物の  
駆虫作用及びその一般薬理作用について

## 第1篇 1-Bromo-2-naphthoxyacetic acid (BNA) 塩類の マウス線虫駆除作用について

金沢大学薬学部薬物学教室(主任 三浦孝次教授)

金沢大学寄生虫研究室

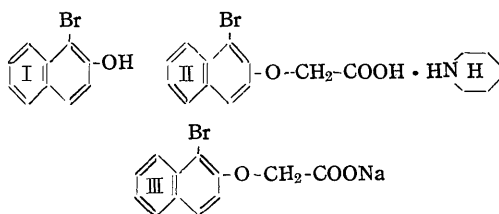
大 橋 富 次

(昭和35年5月25日受付)

余は金沢大学薬学部薬物学教室において三浦教授の指導のもとに1950年以来主としてナフタリン及びその関連化合物中より強力な駆虫性物質の発見につとめて来たところ、1952年の $\alpha$ -ナフトールのプロモ体である4-ブロモ-1-ナフトールをガンマに経口投与する時ガンマの腸管内に寄生する線虫 (*Rhabdias bufonis*) を確実に駆除することを見出した。同年の本物質が人の鉤虫症に対し顕著な駆虫作用を発揮することを大阪医科大学岩田教授等が実証した。余等はこの知見に刺戟せられて優秀な駆除剤として具備すべき条件を保有する化合物の発見を企図し、更に進んで多数のナフタリン関連化合物を製しそれらのガンマ線虫に対する作用を検索し、1953年の $\beta$ -ナフトールの1-プロモ体が頗る強力なガンマ線虫駆除作用を有しマウスに対する毒性少なく駆除剤として優秀性をもつものであることを見出した。本物質の人の鉤虫駆除作用も亦頗る強大で人体に対して毒性も少なく鉤虫駆除剤として有意の化合物であることが岩田教授等<sup>4)</sup>によつて実証せられた。その後本化合物について幾多の臨床医家の検討が加えられ結局本品が鉤虫駆除剤として実際に用いられるに至つた。

余は更に引続いて<sup>5)</sup> 100種に余るナフタリン関連化合物を製し、それらについてガンマ線虫並びにマウス線虫駆除作用を検した。即ち1-ブロモ-2-ナフトール〔I〕が水に不溶であり、刺戟性強きため服用に際して患者に嫌悪の情を起さしめるの欠点あるをもつて刺戟性少なくしかも駆虫作用強力な物質を発見せんと企図すると共に鉤虫駆除剤を注射適用をもつて応用す

るの試みを進め、今回 1-Bromo-2-naphthoxyacetic acid (この化合物を以下 BNA と略記する,) ピペリジン塩〔II〕並びにソーダ塩〔III〕が水に可溶性であるので皮下注射適用にてマウス線虫駆除力の有無強弱を検したところ本化合物は注射適用によつても可成り強力な駆虫作用を呈することを見出した。よつてここに実験の経過について報告する。実験に用いたマウスの腸管には *Syphacia obvelata*, *Aspicularis tetra-ptera* の2種の線虫が自然感染している。



本品が非経口的鉤虫駆除剤たり得るや否やについては更に薬理的研究を進め然る後断ぜられるものと思惟せられる。

### 化学的事項

本研究に使用した被検物質は表に示している6種の化合物であつてその化学的性状を Table I, II に示す。

なおそれら化合物の合成を行つた経路を示せば次のようである。

余の得たる化合物は何れも極めて高収量に純品として製するを得た。

Studies of Anthelmintics. Part 13. Anthelmintic and Pharmacological Action of Bromonaphthol- and Bephenium-Compounds. 1. Anthelmintic Power of the Salts of 1-Bromo-2-naphthoxyacetic Acid on Pin Worm in Mice. Tomiji Oohashi, Department of Pharmacology (Director: Prof. K. Miura), College of Pharmacy, University of Kanazawa.

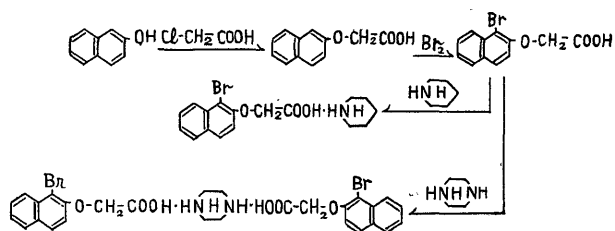


Table I

No.	Chemical assayed	mp° C
1	2-Naphthyloxyacetic acid a)	156°
2	Sodium 2-naphthyl oxy acetate b)	>290°
3	1-Bromo-2-naphthyloxyacetic acid c)	162°
4	Sodium 1-bromo-2-naphthyloxy acetate*	228°
5	Piperidine salt of 1-bromo-2-naphthyloxyacetic acid*	153~4°
6	Piperazine salt of di-(1-bromo-2-naphthyloxyacetic acid)*	213° (decomp)

a) Fritz b) S, H, Wittwer<sup>7)</sup> c) S, S, Nametkin<sup>8)</sup> \*文献未記載

表の No. 3 の物質はさきに S, S, Nametkin が 1-ブロモ-2-ナフトールとモノクロ酢酸から合成しているのと同じである。余も追試により両者の同定を行った。

Table II

No.	Compounds tested	Solubility in		
		water	alcohol	ether
1	$\text{O-CH}_2\text{-COOH}$	insol.	sol.	sol.
2	$\text{O-CH}_2\text{-COONa}$	1: 300	insol.	insol.
3	$\text{O-CH}_2\text{-COOH}$	insol.	sol.	sol.
4	$\text{O-CH}_2\text{-COONa}$	1: 300	insol.	insol.
5	$\text{O-CH}_2\text{-COOH} \cdot \text{HN H}$	1: 10	sol.	insol.
6	$\text{O-CH}_2\text{-COOH} \cdot \text{HNHNH} \cdot \text{HOOC-CH}_2\text{-O-}$	>1:3000	insol.	insol.

次に被検物質中文献未記載の化合物についてのみ合成法を記する。

(1) Sodium 2-naphthyl oxy acetate :

2-Naphthyl oxyacetic acid (mp. 156°) 2.5g をアルコールに溶かしこれに苛性ソーダ 0.7g をアルコールに溶かしたものを加える。白色沈澱析出する。濾過後稀アルコールから再結する。白色針状晶として得、mp >290° 収量 2.5g

(2) 1-Bromo-2-naphthyl oxyacetic acid. :

2-Naphthyl oxyacetic acid 10g を氷酢 100cc に溶解しこれにブローム 10g を氷酢 50cc に溶解したものを徐々に滴下する。沈澱析出、濾過、水洗後氷酢から再結、白色葉状晶を得、mp. 162° 収量 9.2g C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>Br 計算値 C 51.27, H 3.23, 実験値 C 51.52, H 3.29.

(3) Sodium 1-bromo-2-naphthyl oxy acetate :

1-Bromo-2-naphthyl oxyacetic acid 1g をアルコールに溶かし、これに苛性ソーダ 0.22g を稀アルコールに溶解したものを滴下する。沈澱析出、濾過後アルコールから再結晶、白色針状晶を得、mp. 228°

(4) Piperidine salt of 1-bromo-2-naphthyl oxyacetic acid : 1-Bromo-2-naphthyl oxyacetic acid 0.6g を Piperidine 0.2g に加う、結晶析出、ベンゼンで再結、無色針状晶を得、mp. 153~4°

(5) Piperazine salt of di-(1-bromo-2-naphthyl oxyacetic acid) : Piperazine hexahydrate 0.52g, 1-Bromo-2-naphthyl oxyacetic acid 2.0g を夫々アルコールに溶解しておき両者を混和すると結晶析出、無色針状晶を得。mp 213° (decomp) 収量 1.8g

### 駆 虫 作 用

a) 被検物質: 1) 1-Bromo-2-naphthyl oxyacetic acid 2) Sodium 2-naphthyl oxy acetate 3) Piperidine salt of 1-bromo-2-naphthyl oxyacetic acid\* 4) Piperazine salt of di-(1-bromo-2-naphthyl oxyacetic acid)

\* 蒸溜水には完全に1:10に溶解するも溶媒として生理食塩水を用いた場合は漸次沈澱析出する。5%グルコースには完全に溶解する。

b) 実験方法

体重 20g 前後の健康マウス(独逸種) 3~5匹を、時に10匹を1群としこれに水に難溶性被検物質の場合は経口投与、水に可溶の物質は皮下注射を行い、薬物適用後6日間1日1回排便を集め、排出線虫を数え7日目に剖検し腸管内の線虫残留の有無を検し、次式に従って薬物の駆虫効果を判定した。

$$\text{駆虫率(\%)} = \frac{(\text{総虫数} - \text{腸内残留虫数})}{\text{総虫数}} \times 100$$

即ち薬物適用後剖検迄の経過(排虫の消長)は薬物の速効性なりや遅効性なりやの判定の基礎ともなる。この際自然感染虫少なく総虫数5隻以下のマウスはこれを実験より除外した。又マウスは薬物投与なき場合も排虫(自然排虫)するが余の100匹のマウスについて検した場合5%排虫率を示したものが最高であつたので余は5%以下の排虫率を示したものは無効と判断した。(100匹での試獣の排虫率5%のものは極めて少なかった。)

c) 駆虫作用成績 :

先ずβ-ナフトールのオキシ酢酸ソーダ塩の20g体重マウス当り10mg 1回経口投与におけるマウス線虫駆除作用を検討するに平均約61.3%の駆虫率を示すを知つた。これによりナフタリン系薬物も水溶性となるも有効なることを知り得た。ついで表に示す2-ナフチルオキシ酢酸のプロモ体であるBNAの1) 遊離酸、2) ソーダ塩、3) ピペリジン塩、4) ピペラジン塩の種々の量をマウスに投与し線虫駆除作用を検した。その成績次の通り、

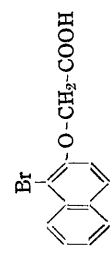
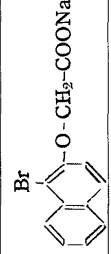
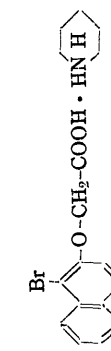
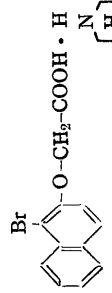
Table III に示す如く 1) BNA は遊離酸において、5mg 投与(経口)において76.0%の駆虫率を示したに対し、2) ソーダ塩は20mg 投与(経口)において63.0%を示し、Na 塩の場合は作用幾分低下の傾向を示す。3) BNA のピペラジン塩は強力な線虫駆除作用を発揮し10mg 投与(経口)にて90.7%の高駆虫率を示す。恐らくこの化合物は投与後腸内にて分解されピペラジンが遊離されBNA と協力的作用を発揮するものと考えられる。又4) 特に興味あるは本品のピペリジン塩は水に極めて易溶性であり(溜水による等張液は約1:11である)。皮下適用にて経口投与の場合に比しやや強力な作用を発揮することであつて、経口投与の半量適用にて殆んど同等の効果を示すは注目に値する。因みに1-Bromo-naphthol-(2) にはマウス線虫駆除作用比較的微弱であつて余等の前発表<sup>7)</sup>によれば20mg 投与において僅かに33%の駆除率を示したに過ぎない。これに比し本品は何れも強力な作用を呈することを知る。

### 毒 性 試 験

a) 被検物質: Table IV に示した5物質を用いた。

d) マウス毒性試験方法: 被検薬物をマウスに経口投与又は皮下注射し生死を観察した。常法に従つてpro 20g 体重マウスに対する薬物の最小致死量、最大耐量を算出した。

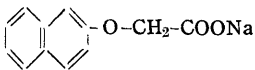
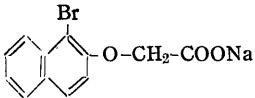
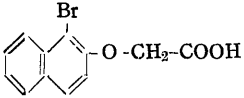
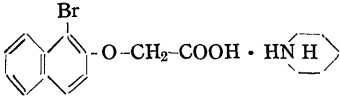
Table III

No.	Chemical assayed	Admini- stration	Dosage		Weight of mouse (g)	No. of worms removed (in 7 days)							Total no. of worms removed	No. of worms remain- ing in intestine	Total no. of worms	Anthel- mintic rate (%)	Efficacy (%)	
			pro 20g mouse (mg)	per os		1	2	3	4	5	6	7						
1		per os	5		20	1	3	0	2	0	0	0	0	6	4	10	60.0	76.0
						5	0	5	0	0	15	1	26	10	36	72.1		
						0	0	0	1	0	5	1	7	4	11	63.6		
						0	3	1	0	0	0	1	5	3	8	62.5		
						3	2	3	1	0	0	1	9	0	9	100.0		
				15.5	0	0	1	8	4	1	0	14	0	14	100.0			
				20	0	0	1	1	0	2	4	8	8	16	50.0			
				16	1	2	2	0	0	0	0	5	0	5	100.0			
2		per os	20		21	3	0	0	0	0	0	0	3	16	19	15.7	60.5	
						0	2	3	3	4	0	0	0	39	1	40		97.5
						0	9	0	17	0	0	0	26	12	38	68.5		
3		per os	10		18	2	0	4	0	0	0	2	8	8	16	50.0	38.0	
						0	0	1	2	0	2	2	7	14	21	33.3		
						5	0	1	0	0	1	1	8	5	13	61.5		
						1	0	1	0	0	0	0	2	10	12	16.7		
						21	0	0	1	1	3	2	1	8	20	28	28.6	
						19	2	3	0	0	0	0	0	5	0	5	100.0	
						18	0	12	10	8	9	5	3	47	50	97	48.5	44.2
				19	0	7	0	0	0	0	0	7	41	48	14.6			
				21.5	0	1	0	0	0	0	0	1	19	20	5.0			
				18	1	0	0	0	0	0	38	0	39	74	52.7			
4		per os	10		20	15	0	4	2	1	0	0	22	2	24	91.7	90.7	
						9	0	0	0	0	1	0	10	1	11	91.0		
						0	2	0	0	0	2	0	4	1	5	80.0		
						19	1	0	0	0	58	0	78	0	78	100.0		

c) 成績： 次のようである。  
表によつてマウスに対する毒性は 2-ナフチルオキシ酢酸はブロム化によつて低下され、BNA のピペ

リジン塩は 10mg/20g が経口的投与の際の耐量であるが、皮下注射では 5mg/20g であつて注射適用の場合毒性倍加するを知る。

Table IV

Chemical assayed		admini- stration	Dosage pro 20g mouse (mg)	weight of mouse (g)	Living or death	Dead mice/Total
1		per os	40	20 21.5 18	+	3/3
			10	20 18 18 19	0 0 0 0	
2		per os	50	20 18 21 22	+	4/4
			20	21 25 19	0 0 0	
3		per os	40	15 19.5 17	+	3/3
			30	18 14 16.5	0 0 0	
4		per os	30	20 20 16	+	3/3
			10	18 16 21 19 21	0 0 0 0	
		Subcuta- neous injec- tion	10	17 17 17	+	3/3
			5	19 18 19 18 21.5	0 0 0 0	

5		per os	30	20 18 19 20	+	4/4
			10	20 22 17 20 18	0 0 0 0 0	

+ : death 0 : living

結 語

以上の実験成績より余は次の重要事項に到達した。  
 I) BNA ピペリジン塩は水に極めて易溶性でこれが注射適用によつて駆虫作用を發揮し、経口投与の場合より駆虫率は優れている。  
 II) BNA ピペラジン塩は殆んど水に不溶性であるが経口投与において優れた駆虫作用を發揮する。  
 III) 上述のBNAの両塩類は共に毒性比較的少なく治療応用の可能性あるを思わしめる。従来マウス線虫駆除実験は臨床的には蟯虫駆除剤の効力検定法と考えられているが、本化合物が鉤虫症に対し如何なる程度まで有効なりやは今後の研究によつて証明されるものでその発展が期待される。

稿を了するに当り御指導御鞭撻をいただいた当薬物学教室主任三浦孝次教授、池田政男助教授に深謝する。また特に本研究に協力された明壁義藏氏に対し感謝し、なお本研究を遂行するに当り大阪医科大学教授岩田繁雄博士の御教示を得たことを記し衷心より感謝の意を示す。

文 献

1) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・川島緋紗子：金沢大学薬研報，2，56 (1952).  
 2) 岩田繁雄：阪医大誌，14，26 (1953).  
 3) 三浦孝次・池田政男・大橋富次・安田佐智子：十全医学会誌，55，577 (1953).  
 4) 岩田繁雄・中村逸郎・島田浩・三浦経楼・緒方一保：新薬と臨床，2：7 (1953).  
 5) 三浦孝次・大橋富次・安田佐智子：金沢大学薬研報，3，34 (1953).  
 6) 大橋富次：金沢大学薬研報，4，15 (1954).  
 7) S, H, Wittwer. R, C, Sharma : *Plnt Physiol.* 25, 539 (1950).  
 8) S, S, Nametkin. N, N, Melnikov : *J. Gen. Chem.* 18, 2019 (1948).  
 9) 三浦孝次・池田政男・安田佐智子：薬学雑誌，75，57 (1955).

Abstract

In the last few years, an effort has been made in our laboratory to obtain a soluble preparation of anthelmintic in naphthalene-related compounds. Recently, it was demonstrated by the author that 1-bromo-2-naphthyloxyacetic acid (BNA) possessed a striking anthelmintic activity against pin worm in mice.

A number of salt of BNA were prepared to examine their anthelmintic activity. Among them, piperidine salt and sodium salt of BNA appeared to be particularly suitable for the above mentioned purpose since both salts are readily soluble in water and favourably exert an anthelmintic activity for injection used in mice.

(1) When 10mg in the solution of 1:30 (piperidine salt of BNA : Water) was given to a mouse (body weight 20g) per os, the anthelmintic rate was 38%. When 5mg was injected sbcutaneously, the anthelmintic rate was 44%. It may be said that an anthelmintic rate of 32% was noted when 20 mg of 1-Bromo-naphthol-(2) were given per os.

(2) It was found that in the above mentioned two salts of BNA, there was comparatively slight toxicity towards mice.