

# メチルエフェドリン誘導体の化学的並びに 薬理学的研究 (第1報)

特にメチルエフェドリン・サッカリン塩の作用について

金沢大学薬学部薬物学教室(主任 三浦孝次教授)

三浦孝次 敦賀正教  
Koji Miura Masanori Tsuruga  
安田佐智子 栃折妍子  
Sachiko Yasuda Kenko Tochiori

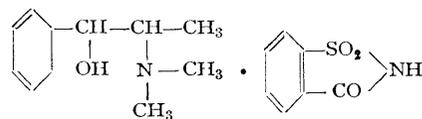
(昭和29年4月24日受附)

## I. 緒言

1929年 Curtis<sup>1)</sup>はエフェドリンのアルキル誘導体の喘息に対する効力を検し、アルキル連鎖の大なるに従つて作用漸減しメチル体のみ母体と同効果を保有することを報告した。1-N-メチルエフェドリンは1927年 Smith<sup>2)</sup>によつて麻黄から始めて分離されたもので従来臨床的には余り注目されていながつたが、最近(1951年)<sup>3)</sup>東京大学三沢教授等によつて検討せられメチルエフェドリンの臨床的応用の道が開かれた。同教授等の所説に従えば臨床的にメチルエフェドリンは喘息効果においてエフェドリンに稍々優るのみならず心悸亢進、血圧上昇等の副作用僅微で極めて有利な治療剤とせなければならぬ。しかしながら本品の喘息効果は、これをアドレナリンに較べるになお遙かに及ばない。而して又本品は苦味甚だしく内服時に患者に嫌悪の情を与えるの欠点なきにあらず。ここにおいて余等は副作用少なく有効な而も臨床的に服用し易き化合物を獲得せんがために(1)メチルエフェドリンのメチルの代りにアルキルを導入

して得られる2,3の化合物,(2)メチルエフェドリンの諸種有機酸塩,(3)メチルエフェドリン・メチルローダネート等アンモニウム塩十数種を製しそれらについてI)抗ヒスタミン作用(以下ヒスタミンをHist.と略記する)II)抗アセチルコリン作用(以下アセチルコリンをAc.と略記する)III)家兎血圧に対する作用.IV)マウスに対する毒性,V)苦味の強弱について験した。(第1表参照)

その結果特にメチルエフェドリンのサッカリン塩が甘味を有し服用し易き点において他品と全く趣を異にしているのみならず抗Hist.性、抗Ac.性において毫も母体に劣るところなきを見出した。よつてここに報告する。



N-Methylephedrine-saccharinate

## II. 実験の部

## A. 化学的事項\*

1) Ephedrine のアルキル体の製造は主として D, R. P. 611501 所載の方法に準じ Ephedrine の Toluol 溶液に過剰の Alkylchloride を加え数時間加温反応せしめて Alkylephedrine 塩基を得、これを磷酸をもつて中和し、磷酸塩として結晶化し得た。2) dl-Methylephedrine の有機酸塩の製造には dl-Methylephedrine に稍々過剰の有機酸を Aceton を溶媒として加温溶解し目的物を得、適當の溶媒より再結晶化し得た。3) Methylephedrine のアンモニウム塩の製造では a) Methylchloride 又は Methyljodide のアルコール溶液に直接 Methylephedrine を溶解し時々振盪して3日間室温に放置し、又は必要あればアルコールの大部分を溜去し Aceton を加えて塩を析出せしめた。又 b) Methylephedrine-methyljodide を水に溶解し置きこれに銀塩(例えばロダニ銀)を加えて 80°C に加温し反応完結するに至つて生成した沃化銀を濾別し目的物を水溶液の減圧濃縮により結晶として得た。今得た物質を表示するに第1表の如くである。

## 実験例:

1) N-Dimethylaminoethylephedrine diphosphate の製造: Ephedrine 50g (0.3mol), Toluol 150cc, Dimethylaminoethylchloride 17g (0.15mol) を10時間還流冷却器を附して加熱し析出した Ephedrine-HCl を濾別し Toluol 液を水洗後減圧にて Toluol, Ephedrine を溜去する、塩基  $K_{p_2}$  160-164° 14.2g を得る。塩基をメタノールに溶解し 65% 磷酸で中和しエーテル少量を加えて氷室に放置すれば、最初塩は油状に析出するが数日後には白色結晶性粉末となる。4%含水メタノール・エーテルにて再結する。本品は潮解性が強い。

2) Trimethyl-( $\beta$ -oxy- $\beta$ -phenyl-isopropyl)-ammoniumrhodanide の製造:

a) Trimethyl-( $\beta$ -oxy-phenyl-isopropyl) ammoniumjodide の生成: Schmidt et Eberhard<sup>4)</sup> の methylephedrine の l-化合物製法に準拠した。Methylephedrine 17.6g (0.1mol) を Methanol 100cc に溶解し Jodomethyl 25g (0.17mol) を加う。反応液は烈しく沸騰し直

ちに白色結晶析出する。2時間放置後結晶を濾取する。

収量 31.4g 50% Methanol から再結したものの融点は 228-229° である。

b)-CNS 塩の生成: Methylephedrine の methyljodide 10.7g を水 250cc に加温溶解し当量のロダニ銀を加え 80°C の水浴中で加温しつつ攪拌する。約2時間で生成した沃化銀は凝固する故、温時沃化銀を濾別し得たる水溶液を減圧にて濃縮する。白色結晶析出する水にて再結。Fp. 168~169.5° 収量 5.4g 熱湯には易溶、冷水には比較的難溶。

分析値; 計算値 C;61.90 H; 7.94

実験値 C;62.27 H; 8.30

3) Methylephedrine-saccharinate の製造:

dl-Methylephedrine 及び Saccharine の当量を Aceton 液にて混和加温し放置すれば結晶析出する。

第 1 表

No.	被検物質名	融点
1.	dl-Ephedrine Pas salt	165-166°
2.	N-Hydroxyethylephedrine-HCl	139-141°
3.	N-Dimethylaminoethylephedrine 2H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·1½H <sub>2</sub> O	—
4.	N-Diethylaminoethylephedrine 2H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·1½H <sub>2</sub> O	—
5.	dl-N-Methylephedrine-maleate	136-138°
6.	dl-N-Methylephedrine-succinate	173-177°
7.	dl-N-Methylephedrine-p-aminobenzoate	124-125.5°
8.	dl-N-Methylephedrine-o-aminobenzoate	117-118°
9.	dl-N-Methylephedrine-o-sulfaminobenzoate	148-151°
10.	dl-N-Methylephedrine-saccharinate	128-130°
11.	l-N-Methylephedrine-saccharinate	149-150.5°
12.	N-Methylephedrine methylchloride	192-193°a)
13.	N-Methylephedrine-methylacetate	—
14.	N-Methylephedrine-methylrhodanide	168-169.5°
15.	N-Methylephedrimethyljodide	227° b)
16.	N-Methyl-o-acetyephedrine-methyljodide	211°

a) Schmidt, Eberhard

b) 同上

Aceton より再結し融点 128~130° のものを得る。

分析値：計算値 C 60.67, H 6.18, N 7.86,

実験値 C 60.33, H 6.03 N 7.66

## B. 生物学的事項

### 1) 摘出海豚腸管に対する作用：

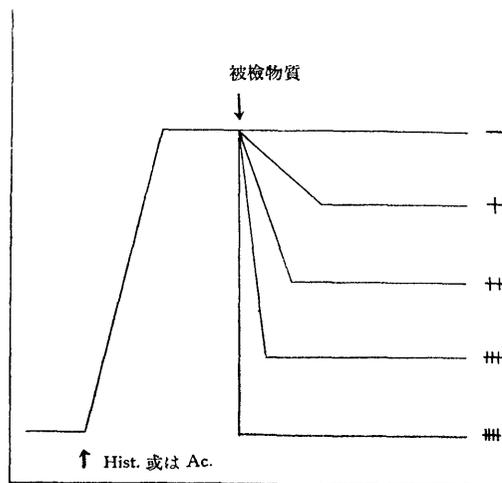
#### a) 実験方法

本実験においては被検物質を蒸留水に 1:10, 又は 1:100 に溶解しおき用に臨み Tyrode 液にて稀釈して用いた。体重 300—600g の海豚を撲殺し、その大腸片を Magnus 法に従い、栄養液槽中に懸垂しその運動を描記せしめた。液槽内の栄養液は常に 50cc となし、これに絶えず静かに酸素を通じ且つ、液槽温度を終始 37°C に保持せしめた。腸運動の大体恒定するに至り所定濃度の Hist. 又は Ac. 液 0.5cc を前記液槽中に注加し腸管に収縮を惹起せしめた後これに各種濃度の被検物質 0.5cc を注加し Hist. 又は Ac. による腸管収縮の緩解度を描記せしめた。

#### 効力の判定：

本実験においては Hist. 及び Ac. による腸管収縮がその拮抗性物質の作用により正常緊張を保つに至るまでに完全に緩解せるものを (###) とし、全く拮抗作用の認められないものを (—) とした。又 (—) (###) 間を更に区別して (+) (++) (###) とした。今この腸管緊張緩解作用の程度を比較図をもつて示せば次の如くである。

第 2 表



#### b) 実験成績

#### i. 抗ヒスタミン作用；

第 3 表に見られる通りこの 14 種の被検物質中最も稀薄濃度において抗 Hist 性を発揮するものとしては Methylephedrine-hydrochloride 及び Methylephedrine-succinate であり、両者は何れも 10 万倍稀釈 Hist. 液によつて惹起する腸管緊張に対し 1:100,000 において確實に拮抗するを識る。即ち 1:10,000 液の拮抗力は Methylephedrine の succinate では (###) で最も強く、これに次いで HCl 塩、maleate で効力は (##) である。又 dl-Methylephedrine-saccharinate, Methylephedrine-methylchloride, Hydroxyethylephedrine-HCl は拮抗力は (++) であり、dl-Ephedrine-HCl は更に弱く、(+) の拮抗力を呈するを見る (Fig. 1 参照)。且又 1:1,000 において無効のものでは Methylephedrine-methyljodide 及び o-Acetyl-N-methylephedrinejodide の二物質を挙げる事が出来る。

#### ii. 抗アセチルコリン性；

Ac. 濃度 10 万倍稀釈液の作用に対する各種被検物質の拮抗性は被検物質の 1:10,000 濃度では Methylephedrine-methylrhodanide が最も強く (###) で dl-Methylephedrine-HCl 及び saccharinate は 1:5,000 で共に (+) であつた、又 1:1,000 液の作用では (++) を示した。Ac. 濃度 100 万倍の作用に対する被検物質の拮抗作用はそれらの 1:100,000 濃度で dl-Ephedrine-PAS-salt、並びにその塩酸塩及び Methylephedrine-methylchloride は各 (+) で 1:50,000 では l-Methylephedrine-saccharinate が (+) の効力を有している。抗 Ac. 性の強弱は使用した Ac. の濃度によつて左右されるが Ac. 100 万倍作用に対する被検物質の拮抗性は Ac. の 10 万倍に対するものの略々 1/10 に相当することを識り得たがこの知見にもとづき余等の実験成績を通覧するに、抗 Ac. 性は dl-Ephedrine-HCl > dl-Methylephedrine-saccharinate = dl-Methylephedrine-HCl となり (Fig. 2 参照)。且つ Methylephedrine-saccharinate の dl 体と l 体とは同程度の効力を

\* 研究に供した化合物の合成は主として富士薬品研究室の余等の一人數が担当した。





何ら血圧上昇作用を呈せず、又より大量 20mg/kg においてすら殆んど上昇作用が認められなかつたことは頗る注目し値する。(Fig. 5 参照) 又溶性サッカリン自体は 10mg/kg 投与において血圧に対し何らの影響をも与えなかつた。(Fig. 6 参照)

### 3) マウスに対する毒性 :

#### a) 実験方法

20g 前後の健康マウスを選び被検薬物の 4% 生理的食塩水溶液の所要量を背部皮下に注射し、注射日より 3~5 日間観察しこの時のマウスの生死をもつて最大耐量及び最小致死量を求めた。又別に Behrens-Gärber 法をもつて LD<sub>50</sub> を求めた。

LD<sub>50</sub> を求めるに際しては 1 群のマウス数を 5 匹とした。

#### b) 実験成績

## 第 4 表

(1)

被検物質	投与量 (mg/20g マウス) (mg)						
	5	7.5	10.0	12.5	15.0	17.5	20
dl-Methylephedrine HCl	0/2	0/4	1/4	1/4	4/4	•	•
dl-Methylephedrine-saccharinate	0/2	0/2	0/2	0/2	0/4	0/3	4/4

(2)

被検物質	投与量 (mg/20g) マウス (mg)						
	16	17	18	19	20	21	22
dl-Methylephedrine-saccharinate	0/5	1/5	3/5	2/5	4/5	4/5	5/5

分母 : 試獣数      分子 : 致死せる獣数

得たる成績を示せば第 4 表 1 及び 2 の如くである。

本表を更に要約するに

dl-Methylephedrine-HCl :

最大耐量 : 12.5mg/20g mouse

最小致死量 : 15.0mg/20g mouse

dl-Methylephedrine-saccharinate :

最大耐量 : 17.5mg/20g mouse

最小致死量 : 20.0mg/20g mouse となる。

即ち dl-Methylephedrine-saccharinate は塩酸塩より毒性少なきことを識る。因に体重 1g に対する LD<sub>50</sub> をも併記すれば次の如くである。

dl-Methylephedrine-HCl :

LD<sub>50</sub> = 0.6281 mg/g mouse

dl-Methylephedrine-saccharinate :

LD<sub>50</sub> = 0.9350 mg/g mouse

### 4) 苦味性比較試験 :

#### a) 実験方法

被検物質を各々 1 : 100, 1 : 1,000 の水溶液となしその液を一定の大いさのガラス棒をもつて濡らし、それを舌上に移し苦味の強弱を比較した。

苦味の強弱: 被検液を舌上にひたし苦味強く殆んど堪え難き程度を卍とし、全く苦味を感じざるを一とし、その中間を卍~十に分つた。十は苦味微弱だが明らかに苦味を感じる場合を示す。

#### b) 実験成績

第 3 表の通り Ephedrine のアンモニウム化合物は一般に苦味強く Ephedrine 塩酸塩はこれに次ぎ Methylephedrine 塩酸塩は Ephedrine 塩酸塩よりも僅かに苦味減少する。又 Methylephedrine の succinate, maleate は特殊な異味を有

する。しかしながらこれに反し Methylephedrine-saccharinate は所謂 Saccharine 的甘味を

有し殆んど Methylephedrine の苦味を認め得ない。

### III. 結

以上の実験より特に注目に値する事項を摘記するに [I] Methylephedrine-saccharinate が 1) 顕著な甘味性を保有する点, 2) 海猿摘出腸管実験において Methylephedrine 塩酸塩と略々同等の抗 Hist. 性並びに抗 Ac. 性を保有する点, 3) 血圧上昇作用が可成り大量の投与においても 殆んど認められない点, 4) 毒性において塩酸 Methylephedrine より僅微である点であつて, この実験結果に徴するに Methylephedrine-saccharinate は十分に臨床的応用の可

### 語

能性あるものなるを思わしめる。なお [II] これら化合物中抗 Hist. 性, 抗 Ac. 性が比較的強力なるものに Methylephedrine の methylchloride 及び methylrhodanide の如きアンモニウム塩の存するは頗る興味あることと信ずる。

撰筆するに当り本研究をなすに当り富士薬品工業株式会社の多大の御支援を得た, ここに記して感謝の意を表す。なお原素分析の勞を取られた板谷芳京氏に対し感謝する。

### 文

- 1) Curtis : J. Pharmacol. exp. Therap. 35 (1928). 322.      2) Smith : Soc. 1927, 2057.      3) 三沢等 : 東京医事新誌, 第68巻,

### 献

- 第3号, (1951).      4) Schmidt, Eberhard : Ar. 253, 83.

三 浦 論 文 附 圖 ( 1 )

Fig. 1. 塩酸-Ephedrine, 塩酸-Methylephedrine 及び Methylephedrine-サツカリン塩の抗ヒスタミン作用.

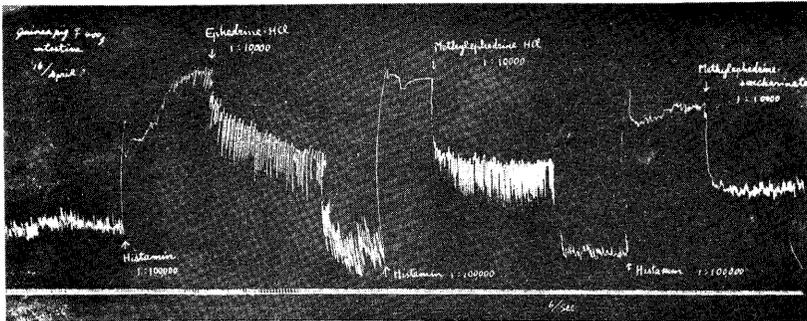


Fig. 2. 塩酸-Ephedrine, 塩酸-Methylephedrine 及び Methylephedrine-サツカリン塩の抗アセチルコリン作用.

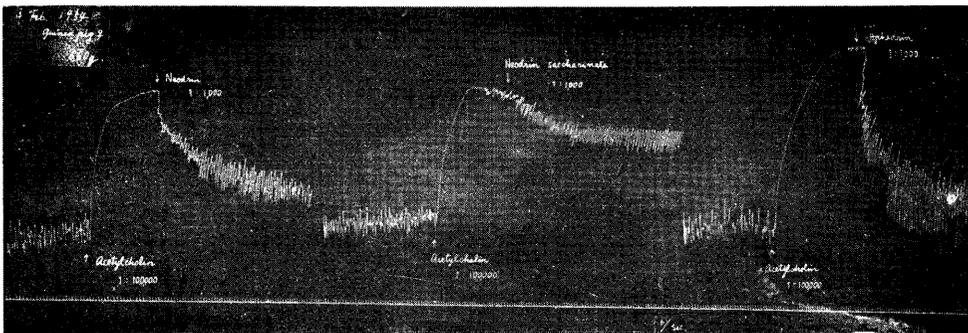


Fig. 3. 塩酸-Ephedrine の家兎血圧に対する作用.

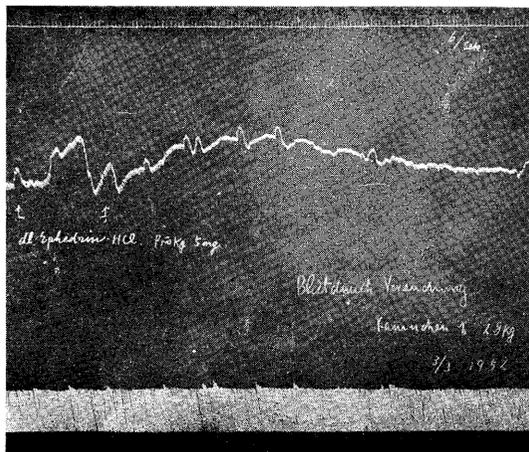


Fig. 4. 塩酸-Methylephedrine の家兎血圧に対する作用.

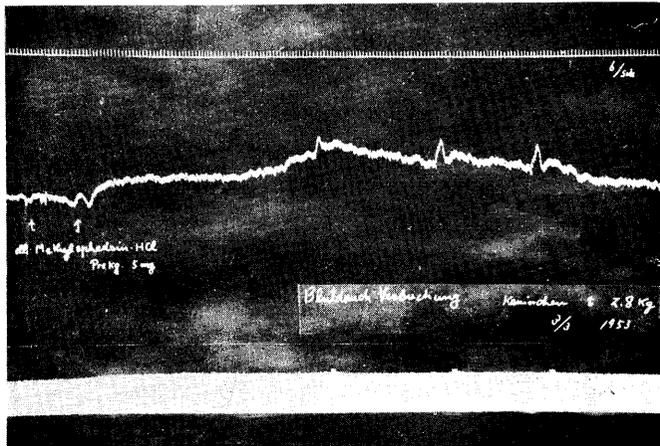


Fig. 5. Methylephedrine サツカリン塩の  
家兎血圧に対する作用.

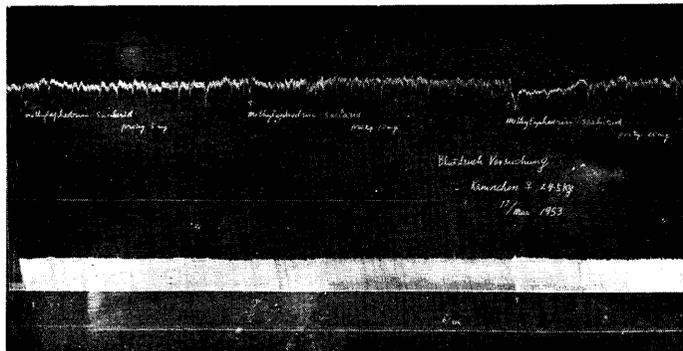


Fig 6. 溶性サツカリンの家兎血圧に対する作用.

