

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2報)

メチルエフェドリンのチクロヘキシルスルファミン酸塩
の製造並びに薬理作用について

三浦孝次, 大橋富次, 松本郁子
(薬物学教室)

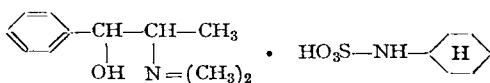
(本研究の要旨は昭和30年4月, 日本薬学会総会において発表した)

Chemical and Pharmacological Studies of Methylephedrine derivatives. Part II. On the Preparation of Methylephedrine-cyclamate and its Pharmacological Properties.

By Koji Miura, Tomiji Oohashi, and Ikuko Matsumoto.

I. 緒 言

苦味性薬物は内服にあたって患者に嫌悪の情を起さしめる。苦味性を除去せしめ或いは減弱せしめて内服を容易ならしめることは小児科領域において特に重要問題である。前報¹⁾において余等はメチルエフェドリン・サッカリン塩の甘味を有し内服に適した而も薬理的効果において何んら無機塩と劣るところのないことを報告した。今回はメチルエフェドリンのチクロヘキシルスルファミン酸塩(チクラメート)を製し、これを塩酸メチルエフェドリンの作用と比較検討しその治療剤としての特異性を究明した。本品は下記に示す如く既知²⁾の方法によつて先づチクロヘキシルスルファミン酸を製し然る後これと塩基とより目的のチクラメートを得た。



N-Methylephedrine-cyclamate

又更にこれ以外エフェドリン, プロカイン,

グアノフラシン, キニーネ等の苦味性塩基のチクロヘキシルスルファミン酸塩を製し, 各純品を得, 夫々の苦味性の変化について検討する興味ある成績を得た。即ちこれらの塩は 1) 塩基に当量のチクロヘキシルスルファミン酸をアセトン又はエーテル溶媒中において作用せしめるか, 2) 若しくは塩基の硫酸塩に当量のチクロヘキシルスルファミン酸バリウムを少量の水の存在において作用せしめ, 化成した硫酸バリウムを濾別し濃縮し塩を結晶状に析出せしめた。又得たる塩基の諸チクラメート塩について, 1) 苦味性, 2) 抗ヒスタミン作用, 3) 抗アセチルコリン作用, 4) マウスに対する毒性を検し対応する塩酸塩と作用の強弱を比較した。因つてここに得たる成績について報告する。第1表に諸チクラメートの化学的性状を分析値を附して表示する。なおチクロヘキシルスルファミン酸ソーダは人工甘味料としてサカリールの名称をもつて市販化されている。

Table I.

Cyclamate	Appearance	m. p. (°C) ():decomp.	Formula	Analysis (N %)	
				Calcd.	Found
<i>dl</i> -N-Methylephedrine-Cyclamate	Colorless needless	144~145	C ₁₇ H ₃₀ O ₄ N ₂ S	7.82	7.84
<i>l</i> -N-Methylephedrine-Cyclamate	Colorless needless	158~159	C ₁₇ H ₃₀ O ₄ N ₂ S	7.82	7.67
<i>dl</i> -Ephedrine-Cyclamate	Colorless needless	174~175	C ₁₆ H ₂₈ O ₄ N ₂ S	8.13	8.13
<i>l</i> -Ephedrine-Cyclamate	Colorless needless	161~162	C ₁₆ H ₂₈ O ₄ N ₂ S	8.13	7.82
Procaine-Cyclamate	Colorless needless	164~165	C ₁₉ H ₃₃ O ₅ N ₃ S	10.10	9.89
Quinine-Cyclamate	Colorless needless	125~126	C ₂₆ H ₃₇ O ₅ N ₃ S	8.34	8.45
Guanofuracine-Cyclamate	pale yellow needless	(231)	C ₁₂ H ₂₀ O ₆ N ₆ S	22.34	22.31

II. 実験之部

A) 化学的事項 :

1) チクロヘキシルスルファミン酸バリウム
bp₇₁₆ : 155~156° なるチクロヘキサノン 62.5g に塩酸ヒドロキシルアミン 50g を作用せしめて得たるチクロヘキサノンオキシム (mp. 88°) の 60g から、無水アルコール及び金属ナトリウムにて還元し、bp 134° のチクロヘキシルアミンを液状物質として得た。収量 32g 次いで前出のチクロヘキシルスルファミン酸 14.8g をクロロホルム 80cc に溶かし 0° に冷却しつつ攪拌下にクロルスルホン酸 17.5g を滴下し、反応後水酸化バリウム溶液を加えクロロホルム層を除

き水層を減圧濃縮しバリウム塩 6g を得た。

2) チクロヘキシルスルファミン酸

前出のチクロヘキシルスルファミン酸のバリウム塩 4g を水に懸濁し対応の N/2 硫酸溶液を加えて硫酸バリウムを沈澱せしめ濾過し濾液を減圧濃縮し、チクロヘキシルスルファミン酸 2.1g を鱗片状結晶として得た。mp. 169~170°

3) *dl*-N-メチルエフェドリン・チクラメト

dl-N-メチルエフェドリン塩基 0.8g をアセトン 10cc に溶解しこれにチクロヘキシルスルファミン酸 0.8g のアセトン 10cc 液を混和し mp.

Table II. Comparison of grade of bitter taste between hydrochloride and cyclamate of various bases

Bitter Base	Grade of taste (1:100 solution)	
	Hydrochloride	Cyclamate
<i>dl</i> -N-Methylephedrine	Bitter	Sweet
<i>l</i> -N-Methylephedrine	"	"
<i>dl</i> -Ephedrine	Bitter strongly	"
<i>l</i> -Ephedrine	"	"
Procaine	Bitter	Sweet strongly
Quinine	Bitter strongly	Sweet (follow mild bitter taste)
Guanofuracine	"	"

144~145° の無色針状結晶を得た。収量 1.4g

B) 薬理学的事項：

1) 味覚試験： a) 実験方法： 被検物質を 1:100 液となしこれを一定の太さのガラス棒の先端を濡し、舌上に移し苦味又は甘味の有無、強弱を検した。この場合少なくとも 5 名の検者によつて得たる結果の平均を得、評価した。得たる成績を総合表示すると次のようである。

b) 成績： 第 2 表に見られるように甘味があつて苦味のないものは *dl*-*N*-メチルエフェドリン、*l*-*N*-メチルエフェドリン、*l*-エフェドリン、及びプロカインの各チクラメートであつて、甘味に苦味を伴うものは、キニーネ及びグアノフラシンの両チクラメートである。特に注

目すべきはプロカインチクラメートは極めて強い甘味を有することである。

2) 摘出モルモット腸管における抗ヒスタミン作用並びに抗アセチルコリン作用：

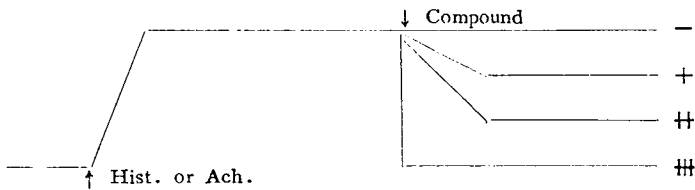
a) 実験方法： (実験方法は前報参照) Magnus 法

b) 効力の判定は塩酸ヒスタミン、及び塩化アセチルコリンの 1:100,000 液による腸管緊張を緩解せしめる被検物質の作用を(≡)とし、全く拮抗作用の認められないものを(-)とし、(-)と(≡)の中間を更に区別し(+)、(++)とし、(≡)を惹起する被検薬物の最少有効濃度を比較して強弱を判定した。

c) 成績： 要約すると第 3 表のようである。

Table III.

Base	Hydrochloride				Cyclamate			
	Antihistamin action		Antiacetylcholin action		Antihistamin action		Antiacetylcholin action	
	1:10,000	1:5,000	1:10,000	1:5,000	1:10,000	1:5,000	1:10,000	1:5,000
<i>dl</i> - <i>N</i> -Methyl-ephedrine	≡	•	+	•	≡	•	+	•
<i>l</i> - <i>N</i> -Methyl-ephedrine	≡	•	+	•	≡	•	+	•
<i>dl</i> -Ephedrine	+	++	+	++	+	++	±	+
<i>l</i> -Ephedrine	+	++	±	±	+	++	±	±



i) 抗ヒスタミン作用：

第 3 表に見られる通り 8 種の被検物質中 *dl*-*N*-メチルエフェドリンのチクラメート及び塩酸塩、*l*-*N*-メチルエフェドリンのチクラメート及び塩酸塩は 10 万倍稀釈塩酸ヒスタミン液によつて惹起する腸管緊張に対し 1:10,000 液の拮抗作用は(≡)で最も強く、*dl*-エフェドリンのチクラメート及び塩酸塩並びに、*l*-エフェドリンのチクラメート及び塩酸塩は 1:10,000 の

拮抗力は(+)で前のメチルエフェドリンのそれより弱く、1:5,000 液でさえ(++)の拮抗力を示すに過ぎない。

ii) 抗アセチルコリン作用：

塩化アセチルコリンの 10 万倍液の作用に対する各被検物質の拮抗作用について見れば 1:10,000 濃度では *dl*-*N*-メチルエフェドリンのチクラメート及び塩酸塩、*l*-メチルエフェドリンのチクラメート及び塩酸塩、エフェドリンのチク

ラメート及び塩酸塩は何れも作用微弱で各々の間に殆んど見るべき差違がない。以上よりチクラメート形成によつて抗ヒスタミン性及び抗アセチルコリン性は塩酸塩の効力に比し減弱を見せないことが認めらる。

3) マウスに対する毒性 :

a) 実験方法 : 体重 20g 前後の健康マウス

を選び被検物質の 0.8% 生理的食塩水溶液を製し所要量をマウスの背部皮下に注射しその日より 3~5 日間観察し、マウスの生死によつて最大耐量及び最小致死量を求めた。

b) 成績 : 得たる成績を示せば第 4 表の如くである。

Table IV. Toxicity of *dl*-N-Methylephedrine-cyclamate

Chemicals assayed	Dosage (Subcutaneously) (mg)					M.L.D. (pro 20g Maus) (mg)
	5	10	15	20	22	
<i>dl</i> -N-Methylephedrine-hydrochloride	0/2	1/4	4/4	•	•	15
<i>dl</i> -N-Methylephedrine-cyclamate	•	0 5	0/5	3/5	5/5	20

註 : 分母は試獣数で分子は致死獣数。

上表について見るに、

dl-N-メチルエフェドリン・チクラメートはマウス体重 20g に対し 20mg の最小致死量を示

しその塩酸塩に比し毒性可成り微弱なるを識る。

III. 結

以上の実験より注目すべき事項を摘記するに 1) *dl*-N-メチルエフェドリン・チクラメートが顕著な甘味を保有する点、2) 又同時に本品は抽出モルモット腸管実験においてその塩酸塩と略々同等の抗ヒスタミン性、抗アセチルコリン性を保有する点、3) 毒性においてチクラメ

語

ートは塩酸塩より僅微である点であつた。しかも本物質の治療剤としての価値については臨床家の今後の研究に俟つて決せられるものと思惟する。

拙筆するにあつて原素分析の労を取られた金沢大学薬学部板谷芳京氏に対し感謝する。

文

1) 三浦・敦賀・安田・栃折 : 十全医学会雑誌, 第56巻 第4号, 249. (昭和29年4月)

献

2) Audrieth : J. Org. Chem. 9, 89 (1944).

Summary

We have prepared some cyclohexylsulfaminic acid (cyclaminic acid) salts (Cyclamate) of bitter taste bases, namely ephedrine, methylephedrine, quinine and quinidine.

All of these are sweet taste compounds. When the cyclaminic acid-salt of methylephedrine is compared with its hydrochloric acid, it is found :

1) Both of them possess considerably strong antihistamine and antiacetylcholine activities. The results obtainable in this experiment are both in general approximately the same.

2) It is noticeable that the cyclamate is less toxic than the hydrochloride of methyl ephedrine.

昭和31年6月30日受理