UDC 615.782.51-092

41. 久保田和彦, 加来天民: 6-Piperidino-4,4-diphenyl-3-hexanone および Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinopropyl Sulfone 系化合物の薬理的研究 (第4報^{*1})
Ethyl *d*-および *l*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone の薬理的研究

Kazuhiko Kubota and Tenmin Kaku: Pharmacological Studies on 6-Piperidino-4,4-diphenyl-3-hexanone and Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinopropyl Sulfone Derivatives. IV. Pharmacological Studies on Ethyl *d*- and *l*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfones.

(Faculty of Pharmacy, Kumamoto University^{*2})

Comparative examinations were made on the pharmacological action of ethyl *d*- and *l*-1,1-diphenyl-3-piperidinobutyl sulfones. Toxicity of the levorotatory compound by intraperitoneal injection in mice was ca. 3 times that of the dextro compound, probably 2~4 times considering respiration and blood pressure tests in rabbits. However, AD₅₀ and AtD₅₀ of the levo compound was ca. 8 and 7 times that of the dextro compound and it is interesting that analgesic and antitussive activity is 2~3 times greater than toxicity. There was no difference between dextro and levo compound in their effect against excised intestine. In antihistamine effect, the levo compound is somewhat stronger than the dextro compound, while the order is reversed in anti-acetylcholine effect, the dextro compound being stronger than levo compound. This compound causes transitory increase in number of drops in aural vessel perfusion test in a rabbit, though the action is weak, and there was no difference in this action between the dextro and levo compounds.

(Received June 9, 1960)

今回著者等は, 本研究第3報^{*1}で光学的に分割した ethyl 1,1-diphenyl-3-piperidinobutyl sulfone の *d*-および *l*-体の中毒症状, LD₅₀, AD₅₀, AtD₅₀, 抗ヒスタミン効果, 抗アセチルコリン効果, ウサギの呼吸, 血圧および心臓に対する作用, ウサギの摘出腸管に対する作用, ウサギ耳殻血管に対する作用を比較研究した。

実験方法および実験結果

LD₅₀ および中毒症状 50%致死量は 20 g 前後の健康ハツカネズミを使用し, *d* および *l* 体の HCl 塩生理的食塩水溶液を腹腔内に注射し, 24 hr 後の生死を確かめ, Behrens-Kärber 法によつて計算した (Table I).

その中毒症状は質的には *d* 体, *l* 体共にラセミ体と全く同様であるが, 量的には *l* 体の毒性は *d* 体のそれより著しく強く約 3 倍である。致死量の半分以下を腹腔内に注射すると, シロネズミは注射直後より不安状態に陥り容器内を徘徊し, 顕著な挙尾反応を呈する。致死量付近では, 注射直後は不安状態を呈するが間もなく鎮静し, 5~10 min 後には転々反側し, 遂には呼吸停止により斃死する。

50%鎮痛効果 (AD₅₀) *d* および *l* 体の HCl 塩生理的食塩水溶液をハツカネズミに皮下注射し, D'Amour-Smith 変法 (シロネズミの代わりにハツカネズミ使用) により測定した。 (Table I) *l* 体の AD₅₀ は *d* 体の約 8 倍で, これを一般に報告されているモルヒンの AD₅₀ と比較すると, *l* 体はモルヒンの約 3 倍 *d* 体は約 1/3 の鎮痛効果を有する。

50%鎮咳効果 (AtD₅₀) AtD₅₀ は加瀬咳嗽犬第 III 法¹⁾にしたがい測定した。 (Table I) 鎮咳効果は *l* 体は *d* 体の約 7 倍で, これを加瀬等²⁾がモルヒンおよびコデインで測定した AtD₅₀ と比較すると, *l* 体はモルヒンの約 6 倍, コデインの約 44 倍, *d* 体はモルヒンの約 2/3 倍, コデインの約 6 倍である。

抗ヒスタミン効果および抗アセチルコリン効果 モルモット回腸下部を用い, マグヌス法により塩酸ヒスタミン 20 γ/100 cc または塩酸アセチルコリン 1 γ/100 cc による緊縮を塩酸ジフェンヒドラミンが 100%緩解する時の塩酸ジフェンヒドラミンの濃度および時間を測定し, 塩酸ヒスタミン 20 γ/100 cc または塩酸アセチルコリン 1 γ/100 cc による緊縮を同時間内に *d* 体または *l* 体の一定量が緩解する程度を測定し, 塩酸ジフェンヒドラミンと比較した (Table I), その結果抗ヒスタミン効果は *l* 体が *d* 体より僅かに大きく, これに反して抗アセ

*1 Kuhonji, Ōe-machi, Kumamoto.

*2 K. Kubota: Kumamoto Medical J. 12, No. 4, 308(1959).

1) Y. Kase: Japan. J. Pharmacol. 2, 7(1952).

2) Y. Kase, T. Yuizono: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 7, 372(1959).

チルコリン効果は *d* 体が *l* 体の約3倍強であつた。

ウサギ呼吸, 血圧および心運動に対する作用 *d* および *l* 体 HCl 塩の生理的食塩水溶液を 2 kg 前後のウレタン麻酔のウサギに静注し, 呼吸は気管よりタンブールに導き, 血圧は総頸動脈より観血的に, 心運動は貫氏の cardiograph 法により, 右心側および心尖の運動を同時に描記して観察した。

i) *d* 体 (cardiograph 法で描記したもの) 0.1 mg/kg の静注では呼吸, 血圧および心運動には変化なく (Fig. 1), 0.2 mg/kg では呼吸振幅の僅かな減少が認められ, この現象は 70 min 以上も継続する。しかし心運動および血圧には変化はない (Fig. 2)。0.5 mg/kg では呼吸振幅, 心尖振幅の僅かな減少, 血圧の下降が認められ, 130 min 後には呼吸振幅の増大, 心尖および心側振幅の減少と血圧の下降が認められる (Fig. 3)。1 mg/kg

Figs. 1~11.

Effect of Ethyl *d*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochloride in Physiological Sodium Chloride Solution on Respiration, Cardiac Movement (Right Ventricle and Cardiac Apex) and Blood Pressure in the Rabbit by Intravenous Injection

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

Fig. 11.

では呼吸の抑制および血圧の下降は著しく、同時に心尖および心側の抑制も著明である (Fig. 4). 2 mg/kg では呼吸停止および血圧の下降次いで心運動の停止を来した (Fig. 5).

ii) *d* 体 (普通の呼吸, 血圧描記法で描記したもの) 以上は心臓を露出する cardiocatheter 法による成績であるが普通の方法で呼吸ならびに血圧を描記させると、質的には相違はないが量的には相違する. すなわち 0.2 mg/kg の静注では呼吸ならびに血圧には殆んど変化なく (Fig. 6), 0.5 mg/kg では呼吸振幅の僅かな減少, 血圧の一過性下降 (Fig. 7), 1 mg/kg では呼吸数, 呼吸振幅の減少, 血圧の一過性下降 (Fig. 8), 2~3 mg/kg では呼吸の著明な抑制と血圧の一過性下降 (Fig. 9, 10), 5 mg/kg で呼吸の停止と血圧の著明な下降を認めた (Fig. 11).

iii) *l* 体 (cardiocatheter 法) 0.05 mg/kg の静注では呼吸振幅の僅かな減少の他, 心運動ならびに血圧には変化なく (Fig. 12), 0.1~0.2 mg/kg では呼吸の抑制が見られるが心運動ならびに血圧には余り変化はない (Fig. 13, 14), 0.5 mg/kg では呼吸の停止, 血圧の著明な下降, つぎに心運動の停止を来した (Fig. 15).

iv) *l* 体 (普通の呼吸, 血圧描記法) 通常の呼吸ならびに血圧描記法では, 0.2 mg/kg の静注では呼吸および血圧に殆んど変化なく (Fig. 16), 0.5 mg/kg では呼吸の抑制 (Fig. 17), 1 mg/kg で呼吸の顕著な抑制と血圧の一過性下降 (Fig. 18), 2 mg/kg で呼吸の停止と血圧の著明な下降を認めた (Fig. 19). 以上呼吸および血圧に関する実験では, *l* 体は *d* 体に比し約 2~4 倍の薬理作用を有するこなり, ハツカネズミの LD₅₀ の比にはば一致する.

ウサギ摘出腸管に対する作用

i) *d* 体 (Fig. 20) 10^{-6} (g/cc 以下同様) の濃度では腸運動は僅かに抑制され, 5×10^{-6} では振幅の減少と共に緊張は下降する. 2×10^{-5} では一過性の緊張上昇後緊張は下降し, 振幅は次第に増大する. 5×10^{-5} では一過性の緊張上昇後緊張は下降し腸運動の停止を見る.

Figs. 12~19.

Effect of Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochloride in Physiological Sodium Chloride Solution on Respiration, Cardiac Movement (Right Ventricle and Cardiac Apex) and Blood Pressure in the Rabbit by Intravenous Injection

Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

ii) *l* 体 (Fig. 21) 10^{-6} (g/cc 以下同様) で腸運動は僅かに抑制され, $2 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-5}$ で緊張の下降が見られる. 5×10^{-5} では緊張は下降し腸運動は停止する.

iii) 抗バリウム作用 (Fig. 22) つぎに *d* 体および *l* 体の腸管に対する作用を解析するために *l* 体のバリウムに対する作用を検した. すなわち *l* 体の 4×10^{-5} で腸運動の停止後バリウム 10^{-3} を適用したが緊張の上昇は見られなかった. つぎにバリウム 6×10^{-5} を適用し, 緊張上昇後 *l* 体 10^{-5} を作用させると緊張は元の位置迄下降した. 故に *l* 体および *d* 体は抗バリウム作用を有するものと考えられる.

ウサギ耳殻血管に対する作用 (Krakow-Pissemanski) ウサギ耳殻動脈よりロック氏液を灌流し, 各濃度の *d* および *l* 体 HCl 塩生理的食塩水溶液 1 cc を適用し血管に対する作用を検した. *d* および *l* 体共に一過性の滴数の増加を認めたが, その間の差違は殆んど認められなかった (Fig. 23, 24).

Fig. 18.

Fig. 19.

Fig. 20.

Effect of Ethyl *d*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochloride (2×10^{-6} g./cc. $\sim 5 \times 10^{-5}$ g./cc.) in Physiological Sodium Chloride Solution on the Isolated Intestine of Rabbit

Fig. 21.

Effect of Ethyl *l*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochloride (2×10^{-6} g./cc. $\sim 5 \times 10^{-5}$ g./cc.) in Physiological Sodium Chloride Solution on the Isolated Intestine of Rabbit

Fig. 22.

Antagonism of Ethyl *l*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochloride (4×10^{-5} g./cc., 1×10^{-5} g./cc.) in Physiological Sodium Chloride Solution against Barium Chloride on the Isolated Intestine of Rabbit

No. of drops/min.

Fig. 23.

Effect of Ethyl *d*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochloride in Physiological Sodium Chloride Solution on the Blood Vessel of Rabbit (Krakow-Pissemanski)

No. of drop /min.

Fig. 24.
Effect of Ethyl 1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochloride in Physiological Sodium Chloride Solution on the Blood Vessel of Rabbit (Krakow-Pissemski)

Table I. LD₅₀, AD₅₀, AtD₅₀, Antihistamine Activity, and Antiacetylcholine Activity of Ethyl *d*- and *l*-1,1-Diphenyl-3-piperidinobutyl Sulfone Hydrochlorides

	LD ₅₀ (mg./10 g.)	AD ₅₀ (mg./10 g.)	AtD ₅₀ (mg./kg.)	Antihistamine activity (diphenhydramine =100)	Antiacetylcholine activity (diphenhydramine =100)
<i>d</i> -Form	1.18	0.14 (0.11~0.18) ^{a)}	0.60 (0.49~0.73)	2.2	24.2
<i>l</i> -Form	0.42	0.017 (0.011~0.026)	0.084 (0.070~0.111)	5.0	8.0

a) Fiducial limit ($p=0.05$).

考 察

以上の実験結果を考察すると, *l* 体の毒性はハツカネズミ LD₅₀ から比較すると *d* 体の約 3 倍, ウサギの呼吸および血圧実験から推定すると 2~4 倍である. しかし 50%鎮痛効果 (AD₅₀) は, *l* 体は *d* 体の約 8 倍, 50%鎮咳効果 (AtD₅₀) も *l* 体は *d* 体の約 7 倍で, 毒力に比し鎮痛および鎮咳効果が大きいことは実に興味あることである. 作用は中枢性麻酔薬中大体メサドン系薬物の作用に類似している. 腸管に対する作用では *l* 体と *d* 体との間にほとんど差違は見られない. 抗ヒスタミン効果, 抗アセチルコリン効果を有するがその作用は弱い. 抗ヒスタミン効果では *l* 体は *d* 体よりやや強く抗アセチルコリン効果は逆に *d* 体が *l* 体より約 3 倍強い. ウサギ耳殻血管に対する作用では滴数の一過性増大をきたすが, その作用は弱く *l* 体, *d* 体間にほとんどその差違は認められない.

本研究費は昭和 34 年度の文部省総合研究費より支弁しました. 感謝の意を表します.

熊本大学薬学部