biguanide 以上の効力を示す薬物はみいだせなかったが、被検体の中で 1,1-tetramethylenbiguanide (No. 39) のみ血糖低下作用に対照と有意差を示した。

(3) No. 7, 8, 29 のハツカネズミの経口投与による急性毒性は LD_{50} で表わし、それぞれ 8.91, 20 g./kg. 以上, 2.07 g./kg. であった。また慢性毒性は生長度および血球数において対照と有意差を認めなかった。

(4) No. 7 の血清中濃度と血糖値の関係で血清中濃度の上昇にしたがって血糖値の低下することを確認めた。しかし血清中濃度がしだいに回復してもなおしばらくは血糖値の低下がみられた。また投与量を増すと血清中濃度のピークが時間的に遅れ、さらに長時間体内に残った。

本研究の発表を許可された社長 荻原 秀博士に深謝致します。また実験に協力された当研究所の山崎文子嬢に謝意を表します。

杏林化学研究所

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (2) 112 ~ 119 (1965)

UDC 615.71[547.495.9]-092

20. 小澤 光, 五味保男, 大槻勲夫: Guanethidine 類似化合物の薬理学的研究 (第3報^{*1}) 数種の Guanethidine 類似化合物の薬理作用^{*2}

Hikaru Ozawa, Yasuo Gomi, and Isao Ohtsuki: Pharmacological Studies on Guanethidine Derivatives. III. Pharmacological Actions of Several Guanethidine Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*3})

Pharmacological properties of several guanethidine derivatives were examined with [2-(hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7), [2-(4-methyl-(G-7-CH₃), [2-(3,5-dimethyl-(G-7-(CH₃)₂), [2-(4-methyl-4-aza-(G-7-N), [2-(4-(*p*-chlorophenyl)-(G-7-2), -hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethyl] guanidine sulfate, [2-(hexahydro-1,4-thiazepin-1-yl)-(G-7-S), [2-(1-oxo-hexahydro-1,4-thiazepin-4-yl)-(G-7-SO), [2-(1,1-dioxo-hexahydro-1,4-thiazepin-4-yl)-(G-7-SO₂), -ethyl]guanidine sulfate and [2-(1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7-3).

Among the compounds, G-7-N and G-7-2 showed a hypotensive action on rabbit, rat and cat, but their activities were weaker than that of guanethidine. Unlikely to the case of guanethidine, pressor action of noradrenaline was not potentiated and that of tyramine was not inhibited by G-7-N and G-7-2.

G-7-2 and G-7-3 possessed a marked muscle relaxation on *N. ishiadicus-sartorius* preparation of *Rana nigromaculata*. Their activities were found to be almost the same as that of succinylcholine chloride.

Analgesic, antitussive, antispasmodic activities were also tested, but their effects were found to be not so strong.

In general, an introduction of substituents in seven-membered ring resulted in a decrease of hypotensive activities and an increase of toxicities.

(Received July 17, 1964)

持続性降圧薬 guanethidine は Mull 等,¹⁾ Maxwell 等²⁾ により開発され, Richardson 等³⁾ により臨床効果が認められた。さらにその作用機序が交感神経末端を遮断するものであると判明し, 臨床効果以外に薬理学的に

*1 第2報: 本誌, 84, 67 (1964).

*2 薬学会東北支部会にて発表 (1964, 6, 20).

*3 Kita-4-bancho, Sendai-shi, Miyagi-ken.

1) R. P. Mull, M. E. Egbert, M. R. Dapero: J. Org. Chem., 25, 1953 (1960).

2) R. A. Maxwell, A. J. Plummer, F. Schneider, H. Povalski, A. J. Daniel: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 128, 22 (1960).

3) D. W. Richardson, E. M. Wyso: Ann. N. Y. Acad. Sci., 88, 944 (1960).

自律神経系機能のメカニズム追求の面できわめて興味ある種々の現象を提示している. 一方構造-活性相関についても多数の報告⁴⁻⁶⁾があるが Schlittler 等⁷⁾は 1) 含窒素飽和複素環, 2) 側鎖の ethyl 基, 3) 末端に amid-oxime あるいは guanidine 基をもつこと, とくに guanidine 基の方が副作用が少なく有望であると報告している.

すでに著者等は第 1,⁸⁾ 2^{*1} 報で guanethidine の 8 員環を 7 員環にかえた化合物 (2-hexahydro-1H-azepin-1-ylethyl)guanidine sulfate (G-7) にも guanethidine 同様持続性の降圧作用をもつことを認め, その作用機序が endogenous catecholamines の減少によるものであることを報告した. さらに小澤, 佐藤⁹⁾は構造-活性相関について若干検討し 8 員環を開裂し dialkylamino 基にすると効力は劣り, 6 員環よりも 7 員環が望ましいという結果を得ている. そこで G-7 の構造中 7 員環と側鎖の ethylguanidine 基に着目し 7 員環に methyl 基など置換基を入れたもの, および 7 員環で thiazepine 環をもつ化合物など数種の提供を受けたので, その薬理作用を guanethidine, G-7 と比較検討した.

また guanidine が運動神経末端よりの acetylcholine の release を促進し骨格筋興奮作用を示すこと,¹⁰⁾ 逆に guanidine 基をもつ化合物に筋弛緩作用を有する化合物のあること^{11,12)} から guanidine 基をもつこれら化合物の骨格筋に対する作用を予想し検討した.

その結果, 降圧作用に関しては guanethidine, G-7 よりも持続時間の長い化合物はなかったが, カエル縫工筋坐骨神経標本において [2-{4-(*p*-chlorophenyl)-hexahydro-1H-azepin-1-yl}ethyl]guanidine sulfate (G-7-2), [2-(1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7-3) が *d*-tubocurarine chloride の 1/10, succinylcholine chloride とほぼ同程度の強い筋弛緩作用を有することをみいだした. そのほか急性毒性, 鎮痛, 鎮咳作用, 平滑筋に対する作用についても検索したので報告する.

実験材料

試験化合物の化学構造は Table I に示すとおりである.

TABLE I. Chemical Structure of Guanethidine Derivatives

$\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}\begin{matrix} \text{NH} \\ \diagup \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$			
Compd.	R-	Compd.	R-
guanethidine ^{*1,8)}		G-7-2	
G-7 ^{*1,8)}		G-7-3	
G-7-CH ₃ ⁷⁾		G-7-S	
G-7-(CH ₃) ₂		G-7-SO	
G-7-N ^{4,7)}		G-7-SO ₂	

- 4) R.P. Mull, R.H. Mizzoni, M.R. Dapero, M.E. Egbert: J. Med. Pharm. Chem. 5, 944 (1962).
- 5) E. Casta, R. Kuntzman, G.L. Gessa, B.B. Brodie: Life Sci., 1, 75 (1962) (C.A. 57, 2798 (1962)).
- 6) J.H. Short, U. Biermacher, D.A. Dunnigan, T.D. Leth: J. Med. Chem., 6, 275 (1963).
- 7) E. Schlittler, J. Druey, A. Marxer: "Fortschritte der Arzneimittelforschung," 4, 341 (1962).
- 8) 小澤, 福田, 大槻: 本誌, 83, 629 (1963).
- 9) 小澤, 佐藤: 本誌, 84, 421 (1964).
- 10) M. Otsuka, M. Endo: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 128, 273 (1960).
- 11) 小澤, 福田, 後藤: 本誌, 82, 1274 (1962).
- 12) 小澤, 五味, 渡辺: 本誌, 84, 724 (1964).

実験方法

1. 血圧作用 ウサギ, シロネズミおよびネコを urethane 1.4~2.0 g./kg. 皮下注射により麻酔し, ネコは一部 pentobarbital Na 30 mg./kg. 皮下注射にて麻酔した. 血圧は頸動脈圧を常法により水銀マノメーターを介してキモグラフに描記した.

2. 骨格筋に対する作用 トノサマガエル縫工筋-坐骨神経標本を用い Magnus 装置に吊し, 坐骨神経に電子管刺激装置 (日本光電 MSE-3) で電気刺激 (200 mv., 0.1 c.p.s., 0.2 msec.) を与えて生ずる筋収縮に対する作用をキモグラフに記録した.

3. 鎮痛作用 高木, 亀山ら¹³⁾ の圧刺激法の改良法によりハツカカネズミを用いて痛覚閾値の上昇を調べた.

4. 鎮咳作用 高木, 福田ら¹⁴⁾ のモルモット気管の機械的刺激法により行なった. 薬物は腹腔内注射し 15, 30, 60, 90 および 120 min. 後の5回にわたり刺激を与え5回のうち1回でも咳をしない場合は有効, 5回とも咳をした場合無効とし up and down 法にて ED₅₀ を算出した.

TABLE II. Influences of Several Guanethidine Derivatives on Blood Pressure in Rabbit, Rat and Cat

Dose and Action Compd.	Rabbit ^{a)}			Rat ^{a)}			Cat ^{b)}		
	Dose (mg./kg.) i. v.	Action	Duration (min.)	Dose (mg./kg.) i. v.	Action	Duration (min.)	Dose (mg./kg.) i. v.	Action	Duration (min.)
Guanethidine	1~5	fall	>240	1~5	fall	>240	1~5	rise	10~60
G-7	0.5~30	"	>240	0.5~5	"	1~5	30	fall	>240
G-7-CH ₃	1~5	"	30~60	5	"	5			
G-7-(CH ₃) ₂	0.1~10	"	4~15	5	"	3			
G-7-N	5~10	"	15~180	5~30	"	15~60	10	"	30
G-7-2	0.1~10	"	20~180	5	"	2	0.1~5	"	1~4
G-7-3	5~10	"	5~9	2.5~5	"	5	1	"	7
G-7-S	10	"	2	5	"	2			
G-7-SO	10	rise	3	5~10	rise	1~5			
G-7-SO ₂	5	no change	—	5	no change	—			

a) Anesthetized with urethane 1.4~2.0 g./kg. s.c.

b) Anesthetized with urethane 1.4 g./kg. s.c. or pentobarbital-Na 30 mg./kg. s.c.

TABLE III. Effects of Intravenous Injection of Guanethidine Derivatives on Pressor Responses of Noradrenaline and Tyramine in Rat

Compd.	Pressor amine	
	Noradrenaline 5 µg./kg., i. v.	Tyramine 5 mg./kg., i. v.
Guanethidine	pot. ++	ant. ++
G-7	pot. ++	ant. ++
G-7-CH ₃	pot. ++	ant. +
G-7-(CH ₃) ₂	pot. +	ant. +
G-7-N	no change	no change
G-7-2	"	"
G-7-3	"	"
G-7-S	pot. +	ant. ±
G-7-SO	pot. ±	ant. ±
G-7-SO ₂	no change	no change

pot.: potentiation
++: marked effect

ant.: antagonism
±: slight effect

+: moderate effect

13) 高木, 亀山, 矢野: 本誌, 78, 553 (1958).

14) 高木, 福田, 矢野: 本誌, 80, 1497 (1960).

Fig. 1. Effects of Intravenous Injection of Guanethidine, G-7, G-7-N, and G-7-2 on the Blood Pressure of Rabbits Anesthetized with Urethane (1.4~1.6 g./kg. s.c.)

- a) [2-(Octahydroazocin-1-yl)ethyl]guanidine sulfate (guanethidine)
 b) [2-(Hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7)
 c) [2-(4-Methyl-hexahydro-1*H*-4-azazepin-1-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7-N)
 d) [2-{4-*p*-(Chlorophenyl)-hexahydro-1*H*-azepin-1-yl}ethyl]guanidine sulfate (G-7-2)

5. 輸精管 (Vas deferens) に対する作用 Huković¹⁵⁾ の方法にしたがい行なった。モルモットの輸精管を下腹神経をつけたまま摘出し 10 ml. Magnus 装置 (30°, Tyrode 液) に吊し、電子管刺激装置 (日本光電 MSE-20) で Ag-AgCl 不分極性電極を用いて下腹神経に 70~250 mv., 50 c.p.s., 2 msec. の矩形波刺激を 3 sec. 与える。この操作を 2 min. ごとにくり返し生ずる輸精管の収縮に対する作用をキモグラフに記録した。

6. 鎮痙作用 常法による Magnus 装置 (27°, Tyrode 液) で行なった。抗 acetylcholine (以下 ACh), 抗 BaCl₂ 作用はハツカネズミ小腸を用いそれぞれ ACh 1×10⁻⁷ g./ml., BaCl₂ 3×10⁻⁴ g./ml. の収縮に対する抑制作用を、また抗 histamine (以下 His) 作用はモルモット気管筋標本を用いて His 1×10⁻⁶ g./ml. による収縮の抑制を、さらに抗 adrenaline (以下 Adr) 作用はモルモット血管筋を用い Adr 2.86×10⁻⁶ g./ml. による収縮に対する抑制作用を調べ 50% 抑制率から ED₅₀ を算出した。

TABLE IV. Effects of Guanethidine Derivatives on *M. sartorius* of *Rana nigromaculata*

Compd.	Concn. (g./ml.)				Potency ratio	
	5×10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	5×10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	SCh=1	d-Tc=1
Guanethidine	—	—	—	↓		
G-7	—	—	—	↓		
G-7-CH ₃	—	—	—	↓		
G-7-(CH ₃) ₂	—	↓↓	↓↓↓		1/5	1/50
G-7-N	—	—	—	—		
G-7-2	↓↓	↓↓↓			1	1/10
G-7-3	↓↓	↓↓↓			1	1/10
G-7-S	—	—	↓	↓↓↓	1/10	1/100
G-7-SO	—	—	—	↓		
G-7-SO ₂	—	—	—	↓		

↓↓↓ Inhibition (100%) in 10 min.
↓ Inhibition (<50%) in 10 min.
SCh: succinylcholine chloride.

↓↓ Inhibition (>50%) in 10 min.
(—) No action
d-Tc: d-tubocurarine chloride.

Fig. 2. Effects of [2-{4-*p*-(chlorophenyl)-hexahydro-1*H*-azepin-1-yl}ethyl]guanidine sulfate (G-7-2) and [2-(1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)-ethyl]guanidine sulfate (G-7-3) on *M. sartorius* of *Rana nigromaculata*

Submaximal twitches of *M. sartorius* were elicited by indirect electrical stimulation (200 mv., 0.1 c.p.s., 0.2 msec.).

7. 急性毒性 ハツカネズミの静脈注射により up and down 法で LD₅₀ を算出した。

実験結果

1. 血圧作用 ウサギ血圧に対して試験化合物はすべて guanethidine (Fig. 1 (a)), G-7 (Fig. 1 (b)) に比べて降圧作用の持続時間は短かったが比較的持続性を示したのは G-7-N, G-7-2 であり G-7-N は 5~10 mg./kg. 静注で 15~180 min. 持続した (Fig. 1 (c)). また G-7-2 では 0.1~10 mg./kg. で 20~180 min. 持続した (Fig. 1 (d)). その他 G-7-CH₃, G-7-(CH₃)₂, G-7-3, G-7-S は 0.1~10 mg./kg. の範囲ですべて一過性の下降のみであった。G-7-SO には降圧作用はなく一過性の上昇作用が認められたが弱かった。G-7-SO₂ は血圧にはなんら影響をおよぼさなかった。

guanethidine, G-7 は動物種により作用態度が異なる場合があるので動物種をかえて実験を行なった。すなわちシロネズミでは傾向は変わらなかったが持続時間はウサギの場合より短かった。また

15) S. Huković: Brit. J. Pharmacol., 16, 188 (1961).

ネコでは G-7-N が 10 mg./kg. で 30 min., G-7-2 が 0.1~5 mg./kg. で一過性の下降のみであった。これらの結果を Table II に示した。つぎに noradrenaline 5 μ g./kg., tyramine 5 mg./kg. の昇圧作用におよぼす影響について検討したところ Table III に示したように G-7-CH₃, G-7-(CH₃)₂ では guanethidine, G-7 と同様に noradrenaline の増強, tyramine の昇圧作用の抑制が認められた。G-7-S, G-7-SO でも同様の現象が認められたが弱かった。一方 G-7-N, G-7-2, G-7-3, G-7-SO₂ では noradrenaline 作用の増強も tyramine 作用の抑制も認められなかった。

2. 骨格筋に対する作用 結果を Table IV に示した。効力は検体注入後 10 min. において判定し ↓↓↓ は 100% 抑制, ↓↓ は 50% 以上抑制, ↓ は 50% 以下抑制, (—) は作用のないことを示した。試験化合物の中で G-7-2, G-7-3 に強い筋弛緩作用が認められ 5×10^{-6} g./ml. で 50% 以上の抑制率を示しその効力は succinylcholine chloride (以下 Sch) とほぼ同程度, *d*-tubocurarine chloride (以下 *d*-Tc) のほぼ 1/10 であった。ついで G-7-(CH₃)₂ が強く Sch の 1/5, *d*-Tc の 1/50 であった。G-7-2, G-7-3 の実験例を Fig. 2 に示した。

TABLE V. Inhibition (%) of Contraction of Vas Deferens by Guanethidine Derivatives^{a)}

Compd.	Concn. (g./ml.)			
	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵	5 × 10 ⁻⁵	10 ⁻⁴
Guanethidine	90	100		
G-7		70	100	
G-7-CH ₃		43		100
G-7-(CH ₃) ₂	20~80	100		100
G-7-N	10	40~50		90
G-7-2	30	84		
G-7-3	10~20	100		100

a) Contractions of vas deferens were elicited by electrical stimulation of hypogastric nerve as shown in Fig. 3.

Fig. 3. Effect of [2-{4-(*p*-Chlorophenyl)-hexahydro-1*H*-azepin-1-yl}ethyl]guanethidine Sulfate (G-7-2) on Isolated Vas Deferens of Guinea Pig

Hypogastric nerve was stimulated submaximally by rectangular pulses (70~250 mv., 50 c.p.s., 2 msec.) for 3 sec. every 2 min. At first arrow G-7-2 was added to bath in a concentration of 1×10^{-5} g./ml. At the second arrow the drug was washed out.

3. 鎮痛作用 130 mm. Hg 以上の閾値の上昇は G-7-(CH₃)₂ 120 mg./kg., guanethidine sulfate 210 mg./kg. で認められたが morphine·HCl の ED₅₀=5 mg./kg., codeine phosphate の ED₅₀=20 mg./kg. と比較するとはるかに弱くこれら試験化合物に鎮痛作用はないものと思われる。また guanethidine においてはすでにこの用量で死亡例が認められた。

4. 鎮咳作用 鎮咳試験は G-7-CH₃, G-7-2 についてのみ行なったが ED₅₀ はそれぞれ G-7-CH₃=34.7 mg./kg., G-7-2=19.0 mg./kg. でいずれも codeine phosphate=12.8 mg./kg. に比較すると弱い。

5. 輸精管に対する作用 Table V に示したように下腹神経の電気刺激による輸精管の収縮の抑制効果は guanethidine, G-7-(CH₃)₂, G-7-3 が強く G-7-N がもっとも弱かった。G-7-2 の実験例を Fig. 3 に示した。

6. 鎮痙作用 Table VI に示したようにこれら化合物の鎮痙作用は G-7-2, G-7-3 で比較的強かった。抗 BaCl₂ 作用は G-7-2 で papaverine の約 1/1.5, G-7-3 で約 1/50 であった。抗 adrenaline 作用は G-7-2 で tolazoline の約 1/1.2, G-7-3 で約 1/10 であった。その他抗 His 作用, 抗

TABLE VI. Antispasmodic Action of Guanethidine Derivatives

Action Compd.	Anti-barium chloride ^{a)}		Anti-ACh ^{a)}		Anti-histamine ^{b)}		Anti-adrenaline ^{c)}	
	ED ₅₀ (g./ml.)	Potency ratio	ED ₅₀ (g./ml.)	Potency ratio	ED ₅₀ (g./ml.)	Potency ratio	ED ₅₀ (g./ml.)	Potency ratio
G-7-CH ₃	4.0×10^{-4}	0.009	8.1×10^{-5}	—	1.5×10^{-4}	—	6.3×10^{-4}	0.03

G-7-(CH ₃) ₂	3.2×10 ⁻⁴	0.01	8.6×10 ⁻⁵	—	2.6×10 ⁻⁴	—	6.0×10 ⁻⁴	0.03
G-7-N	2.2×10 ⁻³	0.002	9.2×10 ⁻⁴	—	—	—	—	—
G-7-2	4.8×10 ⁻⁶	0.71	2.3×10 ⁻⁶	0.002	5.5×10 ⁻⁶	—	2.2×10 ⁻⁵	0.83
G-7-3	2.0×10 ⁻⁶	0.02	1.9×10 ⁻⁵	—	9.4×10 ⁻⁵	—	1.7×10 ⁻⁴	0.11
Papaverine	3.1×10 ⁻⁶	1	—	—	—	—	—	—
Atropine	—	—	4.0×10 ⁻⁹	1	—	—	—	—
Triptanol	—	—	—	—	2.0×10 ⁻⁹	1	—	—
Tolazoline	—	—	—	—	—	—	1.9×10 ⁻⁵	1

a) Isolated intestine of mouse

b) Isolated trachea strip of guinea pig

c) Isolated vascular strip of guinea pig.

ACh 作用などはいずれも顕著ではなかった。

7. 急性毒性 Table VII に示したようにもっとも強いのは G-7-3 の 9.4 mg./kg. で、ついで G-7-(CH₃)₂, G-7-2 の順であり筋弛緩作用の強い化合物は毒性も強い傾向が認められた。もっとも毒性の弱かったのは G-7-SO₂ の 345.9 mg./kg. であった。

TABLE VII. Acute Toxicity by Intravenous Injection in Mice (Up and Down Method)

Compd.	LD ₅₀ (mg./kg.)	Compd.	LD ₅₀ (mg./kg.)
Guanethidine	41.2	G-7-2	27.2
G-7	97.4	G-7-3	9.4
G-7-(CH ₃)	44.6	G-7-S	58.4
G-7-(CH ₃) ₂	15.4	G-7-SO	239.9
G-7-N	156.1	G-7-SO ₂	345.9

考 察

今回試験した化合物中で比較的降圧作用の持続時間の長かったのは G-7-N, G-7-2 であるがいずれもすでに報告した guanethidine, G-7 より短かった。7 員環に methyl 基を導入した G-7-CH₃, G-7-(CH₃)₂ および *p*-chlorophenyl 基を導入した G-7-2 など置換基を入れると降圧作用は減じ毒性は増加する傾向がみられた。G-7-3 は神経節遮断薬 camphidonium の骨格をもつので降圧作用を期待したが一過性の下降にしか過ぎなかった。G-7-S も一過性の下降のみであり thiazepine 環をもつ化合物には降圧作用はないものと思われる。G-7-N については Schlittler 等⁷⁾ は mildly active と報告しており著者等の結果もほぼ一致した。

adrenergic neurone blocking agent である guanethidine, G-7 は noradrenaline の昇圧作用を増強し tyramine の昇圧作用を抑制するが G-7-N, G-7-2 では noradrenaline, tyramine の昇圧作用に影響をおよぼさずこれらの降圧作用機序は G-7 とは異なるものと考えられる。また輪精管-下腹神経標本における交感神経遮断作用をみても G-7-N はあまり強くなかった。G-7-2 では強い抑制が認められるが鎮痙作用もまた強かったので papaverine 類似作用が現われているものと思われる。

一方カエル縫工筋-坐骨神経標本で G-7-2, G-7-3 に SCh とほぼ同程度、*d*-Tc の約 1/10 の強い筋弛緩作用をみいだした。これら化合物の作用機序および温血動物における作用については目下検討中であるがすでに小澤等¹²⁾ は guanidine 誘導体で SCh と同程度、*d*-Tc の 1/10 の効力をもつ diphenylaminoethylguanidine の筋弛緩作用が SCh 類似作用でも、*d*-Tc 類似作用でもなく Ariëns 等¹⁰⁾ の第三の型に属することを推定しているので本化合物にもその可能性が強いと考えられる。

試験化合物に鎮痛作用の認められないことは guanidine 基の強塩基性のため blood-brain barrier を通り難いためであろうし、また G-7-2 の鎮咳作用も末梢性の平滑筋弛緩作用によるものであろう。

結 論

8 種の guanethidine 類似化合物の薬理作用を検索しつぎの結果を得た。

1) 降圧作用は [2-(4-methyl-hexahydro-1*H*-4-azazepin-1-yl)ethyl] guanidine sulfate (G-7-N) と [2-(4-(*p*-chlorophenyl)-hexahydro-1*H*-azepin-1-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7-2) に認められたが持続時間は

16) J. M. van Rossum, E. J. Ariëns, G. H. Linssen : Biochem. Pharmacol., 1, 193 (1953).

guanethidine, [2-(hexahydro-1*H*-azepin-yl)ethyl]guanidine sulfate (G-7) より短かった. 7 員環に置換基を導入すると持続時間は短くなる傾向がある.

2) カエル縫工筋に対する筋弛緩作用は [2-{4-(*p*-chlorophenyl)-hexahydro-1*H*-azepin-1-yl}ethyl]guanidine sulfate (G-7-2), および [2-(1,8,8-trimethyl-3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-yl)ethyl]guanidine sulfate が強く効力は SCh とほぼ同程度, *d*-Tc の約 1/10 であった.

3) ハツカネズミに対する急性毒性も筋弛緩作用の強さと比例した. この他鎮痛, 鎮咳, 鎮痙作用などは著明ではなかった.

本研究に使用した検体はすべて東京大学 菅沢名誉教授および田辺製薬東京研究所 阿部久二 所長の御指導下に同 平倉 実, 同 我妻光吉氏が合成し, 提供されたものでありますのでここに厚く感謝の意を表致します. また実験に協力された当教室 池沢一郎, 佐久間慧子, 実戸凱子, 田中礼子, 中村修子氏に感謝致します.

東北大学医学部薬学科

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
85 (2) 119 ~ 124 (1965)

UDC 543.422.5.062 : 547.457

21. 長瀬雄三, 金谷芳雄, 杉山明子,*¹ 星田晴彦*²: 1,3,4,6-ジアンヒドロ
ソルビトール 2,5-ジナイトレート の比色定量法*³

Yüzō Nagase, Yoshio Kanaya, Akiko Sugiyama, and Haruhiko Hoshida :
Colorimetric Determination of 1,3,4,6-Dianhydrosorbitol 2,5-Dinitrate.

(Tokyo college of Pharmacy*¹ and Eisai Co., Ltd.*²)

For the quantitative determination of 1,3,4,6-dianhydrosorbitol 2,5-dinitrate (DSDN), the colorimetric methods by Griess-Romijn (GR) reagent and also by phenoldisulfonic acid (PDS) reagent were studied.

The GR method is colored by the diazo reaction with GR reagent and the PDS method is colored by a formation of nitro compound with PDS reagent. The calibration curves of DSDN, measured through the filter at 530 mμ of the former and at 430 mμ of the latter, showed satisfactory results in the range of 47~230 γ/25 ml. (GR colorimetry) and of 94~550 γ/25 ml. (PDS colorimetry). The determination of DSDN in the preparations by both colorimetric methods was studied and the coincident result was obtained.

(Received August 1, 1964)

冠動脈拡張剤として用いられる 1,3,4,6-ジアンヒドロソルビトール 2,5-ジナイトレート (DSDN と略す) の定量法は主としてケルダール法により行なわれているが,¹⁾ 時間的, 技術的にかなりの困難が認められるので, 著者等は比較的簡単な比色法による定量法を検討した. 硝酸エステルである DSDN は酸性溶液中で亜鉛末により還元され亜硝酸を生ずることに着目し, グリース-ロメン硝酸試薬 (GR 試薬と略す) による比色法^{2,3)} (GR 比色法と略す), およびイギリス薬局方 (1963) においてニトログリセリン錠の定量法として採用されている, フェノールジスルホン酸による比色法 (PDS 比色法と略す)⁴⁾ について検討し, DSDN にこれらの方法を応用することを試み Fig. 1 に示したように GR 比色法においては呈色液が 525 mμ に, PDS 比色法においては呈色液が 410 mμ に吸収極大を有するので, それぞれの波長にもっとも近い 530, 430 mμ のフィルターを使用して吸光度

*¹ Kashiwagi, Shinjuku-ku, Tokyo.

*² Honjō Plant, Eisai Co., Ltd. Honjō-shi, Saitama-ken.

*³ 日本薬学会第83年年会で発表 (1963, 11).

1) U. S. P. XVI, p. 311 (1960).

2) 松居: 日化, 64, 809 (1943).

3) 加藤, 沖, 堺: 分析化学, 3, 228, 231 (1954).

4) J. Allert: Dansk Tids. Farm., 22, 188 (1948) (C. A., 42, 8714 (1948)).