3,3-Diphenyl-3-hydroxypropionic Acid Diethylaminoethyl Ester 化合物の薬理作用

栗原藤三郎,^{1a)} 松本朋徳, 鈴木正義, 佐藤昭郎, 原田勝雄,^{1b)} 松尾勝一^{1c)}

東北薬科大学,^{1a)} 科薬抗生物質研究所,^{1b)} 東北歯科大学^{1c)}

Pharmacological Properties of 3,3-Diphenyl-3-hydroxypropionic Acid Diethylaminoethyl Ester Derivatives

TOZABURO KURIHARA,^{1a)} TOMONORI MATSUMOTO, MASAYOSHI SUZUKI,
AKIO SATO, KATSUO HARADA,^{1b)} and KATSUICHI MATSUO

Tohoku College of Pharmacy,^{1a)} Kayaku Antibiotics Research Co., Ltd.^{1b)}
and Tohoku Dental College^{1c)}

(Received February 24, 1975)

Pharmacological activities of 3,3-diphenyl-3-hydroxypropionic acid diethylaminoethyl ester hydrochloride (DPE-HCl) and its three quaternary ammonium salts (DPE-methyl iodide, DPE-ethyl iodide, and DPE-ethyl bromide) were investigated and following results were obtained.

Intravenous LD₅₀s in male mice were 25.5 mg/kg for DPE-HCl and 12.5 mg/kg for quaternary ammonium salts. The topical anesthetic action of DPE-HCl to rabbit cornea was assumed to be almost the same as lidocaine, while there was no such activity in the quaternary ammonium salts. The spontaneous movement of dog ileum was decreased by these compounds, and the intensity of this action in quaternary ammonium salts was stronger than DPE-HCl. These compounds did not affect the respiration of a dog markedly. DPE-HCl showed a transitory hypotensive action on the blood pressure of a dog, but the quaternary ammonium salts caused a marked and sustained fall in blood pressure.

1955 年栗原ら²⁾ は 3,3-diphenyl-3-hydroxypropionic acid diethylaminoethyl ester の塩酸塩を合成し、本薬物が局所麻酔作用ならびに鎮痛作用を有することを報告した。桃井³⁾ は、家兎角膜麻酔試験法、モルモット皮膚丘疹試験法ならびに蛙坐骨神経麻酔試験法によって、その局所麻酔作用を検討し、cocaine および procaine に比較しいちじるしく強力であるとのべている。山形ら⁴⁾ は、胃潰瘍および 12 指腸潰瘍などの腹痛患者に使用したところ、有効な鎮痛効果を示し、胃液分泌機序にはあまり関与しないことを報告している。

今回、著者らは 3,3-diphenyl-3-hydroxypropionic acid diethylaminoethyl ester の塩酸塩および 3 種の 4 級 ammonium 塩について、それらの急性毒性、局所麻酔作用、生体位腸管運動に対する作用、呼吸・血圧に対する作用を比較観察したので、その成績を報告する。

実 験 の 部

供試薬物

実験に使用した、3,3-diphenyl-3-hydroxypropionic acid diethylaminoethyl ester の塩酸塩 (以下 DEP-HCl と略す) および 3 種の 4 級 ammonium 塩 (以下 DPE-methyl iodide, DPE-ethyl iodide ならびに DPE-ethyl bromide と略す) の化学構造式ならびに融点を Fig. 1 に示した。使用に際しては、滅菌生理食塩液に溶解した。

実験方法

1. 急性毒性 実験動物として、体重 18—20 g の雄性 ddN 系マウスを用い、1 群 10 匹として薬物を静脈内に投与し、投与後 72 時間の死亡数より Behrens-Kärber 法により LD₅₀ を算出した。

2. 局所麻酔作用 実験には体重 2.5—3 kg の雄性白色日本在来種ウサギを用い、角膜について表面麻酔作用を検討した。すなわち、まず角膜上に刺激毛で軽く刺激して、正常な瞬間反応が起ることを確かめてから、結膜

1) Location: a) Nankozawa, Odawara, Sendai; b) Aza-Kamei, O-aza Kamekubo, Oi-machi, Iruma-gun, Saitama; c) Tomita-machi, Koriyama, Fukushima.

2) 栗原藤三郎, 千葉勝一, 亀山 勉, 東北薬科大学紀要, 2, 42 (1955).

3) 桃井不二磨, 麻酔, 8, 677 (1959).

4) 山形敏一, 柳田一雄, 塩入綾夫, 新薬と臨床, 6, 587 (1957).

3,3-diphenyl-3-hydroxy-propionic acid diethylaminoethyl ester (DPE)

mp 144—146°
DPE-HCl

	R ₁	R ₂	mp (°C)
DPE-methyl iodide	CH ₃	I	118—119
DPE-ethyl iodide	C ₂ H ₅	I	110—110.5
DPE-ethyl bromide	C ₂ H ₅	Br	108—110

Fig. 1. Chemical Structures of DPE-HCl and Quaternary Ammonium Salts

のう内に被検薬物の 1% 溶液 0.2 ml を滴下し 1 min 作用させた。1 min 後薬液を充分にしぼり出し、のち 1 min ごとに刺激毛で角膜を刺激し、瞬目反応の消失した時をもって完全麻酔に陥った時期とし、以後再び瞬目反応が現われるまでに要した時間を麻酔持続時間とした。1 眼で 1 検体の試験を行ない、1 hr 後に他眼で同一濃度の lidocaine を対照として試験した。

3. 生体位腸管運動に対する作用 実験には体重 8—12 kg の雑犬を雌雄の別なく用い、Trendelenburg 法によって観察した。すなわち、pentobarbital sodium (30 mg/kg, 静脈内投与) で麻酔した犬を背位に固定し、腹部正中線の胸骨尖端から約 5 cm 離れたところの皮膚、筋肉および腹膜を切開し、この箇所直径約 3 cm、高さ約 5 cm のガラス円筒を挿入し、回腸の一部 (約 5 cm) の 2 箇所の漿膜をガラス円筒下部に固定する。その中間部をセルフインでつまみ、ヘーベルに連結しその運動をキモグラフ上に描記した。薬物は股静脈内に挿入したカニューレより、常に一定量の生理食塩液とともに投与した。

4. 呼吸、血圧に対する作用 実験には体重 8—12 kg の雑犬を雌雄の別なく用い、pentobarbital sodium (30 mg/kg, 静脈内投与) で麻酔したのち背位に固定し、頸動脈および気管を露出し、それぞれにカニューレを挿入し、水銀マンローメーターを介し頸動脈圧を、Marey のタンブールを用いて呼吸を同時にキモグラフ上に描記した。薬物はすべて股静脈内に挿入したカニューレより、常に一定量の生理食塩液とともに投与した。

実 験 成 績

1. 急性毒性

DPE-HCl および 4 級 ammonium 塩の静脈内投与の LD₅₀ は Table I に示すように、DPE-HCl に比して 4 級 ammonium 塩の毒性は強かった。

TABLE I. Local Anesthetical Properties and Acute Toxicities of DPE-salts and Lidocaine

Compound	Duration of anesthesia (min) Topical anesthesia on rabbit eye (2% soln.)	LD ₅₀ (mice, mg/kg, <i>i.v.</i>)
DPE-HCl	34.0 ± 1.17 ^{a)}	25.5
DPE-methyl iodide	0	12.5
DPE-ethyl iodide	0	12.5
DPE-ethyl bromide	0	12.5
Lidocaine-HCl	32.8 ± 0.66	39.1

^{a)} average of 5 rabbits ± S.E.

2. 局所麻酔作用

ウサギ角膜に対する表面麻酔作用の持続時間は Table I に示すように, DPE-HCl では適用直後より完全麻酔にいたり, その持続時間は 34 min であった. これに対し, 3 種 4 級 ammonium 塩ではいずれも刺激によりやや閉眼する程度で, この状態が 5—9 min 持続するのみであった. また, DPE-HCl の作用持続時間は, lidocaine とほぼ同程度であった.

3. 生体位腸管運動に対する作用

Pentobarbital sodium 麻酔犬を用い, Trendelenburg 法にしたがい生体位腸管運動におよぼす影響を検討した結果は, Fig. 2 および Fig. 3 に示した. DPE-HCl 0.5 mg/kg を投与すると筋緊張の低下を示した. 1 mg/kg では筋緊張の低下と腸管運動の抑制を示した. DPE-methyl iodide では, 0.5 および 1 mg/kg を投与すると, DPE-HCl と同様の筋緊張の低下と腸管運動の抑制を示した. また, DPE-ethyl iodide および DPE-ethyl bromide の場合も, これと同様の作用がみとめられた. これら薬物の作用強度をみると, 4 級 ammonium 塩では DPE-HCl に比してやや強かった.

4. 呼吸・血圧に対する作用

Pentobarbital sodium 麻酔犬を用い, 常法にしたがって呼吸ならびに頸動脈圧を描記し, 薬物を股静脈内に投与して呼吸・血圧におよぼす影響を検討した結果は Fig. 4, Fig. 5 および Table II に示した. DPE-HCl 2 mg/kg では, 呼吸数のわずかな増加と振幅のわずかな減少を示し, 血圧は一過性の下降を示した. 4 mg/kg では呼吸数はわずかに増加し, 振幅はわずかに減少した. 血圧は一過性に下降したのち, 徐々に回復する作用を示した. DPE-methyl iodide 1 および 2 mg/kg では, 呼吸数にわずかな促進がみられ, 血圧はただちに下降しのち徐々に回復する持続性の作用を示した. また, DPE-ethyl iodide および DPE-ethyl bromide の場合もこれと同様の作用を示した.

Fig. 2. Effect of DPE-HCl on Intestinal Movement in an Anesthetized Dog

Fig. 3. Effect of DPE-methyl iodide on Intestinal Movement in An anesthetized Dog

TABLE II. Hypotensive Activities of DPE-salts in Anesthetized Dogs

Compound	No. of dogs	Dose (mg/kg)	Fall in blood pressure (mmHg)	Duration of depressor action (min)
DPE-HCl	3	2	16—18	0.3
		4	40—43	0.5
DPE-methyl iodide	3	1	22—28	4—11
		2	30—44	4—20
DPE-ethyl iodide	3	1	20—26	10—16
		2	42—46	>60
DPE-ethyl bromide	3	1	24—28	3—10
		2	40—50	5—10

Fig. 4. Effect of DPE-HCl on Respiration and Blood Pressure in an anesthetized Dog

DPE-HCl および 4 級 Ammonium 塩の血圧に対する最少作用量は、それぞれ 0.5—1 mg/kg および 0.1—0.5 mg/kg であり、DPE-HCl に比して 4 級 ammonium 塩の作用は強かった。

以上、DPE-HCl および 4 級 ammonium 塩の薬理作用を比較観察した結果、急性毒性は DPE-HCl では 4 級 ammonium 塩より弱い。局所麻酔作用は、DPE-HCl では lidocaine と同程度であるが、4 級 ammonium 塩ではみとめられない。生体位腸管運動に対して、DPE-HCl および 4 級 ammonium 塩は抑制的に作用し、その作用は 4 級 ammonium 塩が強かった。呼吸に対して、DPE-HCl および 4 級 ammonium 塩は著明な作用をおよぼさないが、血圧に対しては DPE-HCl は一過性、4 級 ammonium 塩では持続性の血圧下降作用を示した。

Fig. 5. Effect of DPE-methyl Iodide on Respiration and Blood Pressure in an Anesthetized Dog