

[Japan. J. Pharmacol., 28, 505 (1978)]

Analgesic Activity and Opiate Receptor Binding of 1-Cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine

HAJIME FUJIMURA*, KAITO TSURUMI*, MASAKATSU NOZAKI*,
MIKIO HORI, EIJI IMAI

1-Cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine の鎮痛活性と Opiate Receptor Binding

藤村 一*、鶴見介登*、野崎正勝*、堀 幹夫、今井英治

Spa から drug design した 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine は R(-)体より S(+)体に鎮痛活性があり morphine(M) の 1.3 倍であった。ラセミ体は S(+)体の 2.6 倍も強く、この傾向は脳内直接投与法でも確認した。この特異な現象は naloxone をマーカーとした opiate receptor binding では認められなかったが、morphine の場合には鎮痛作用の結果とよく一致した。Hill 係数から R(-)体と morphine は non-cooperative であり、S(+)体は negative cooperative, ラセミ体はその中間であり、R(-)体は morphine と同じ様式で結合し、S(+)体は異なる結合様式を持ち、ラセミ体は両方の様式で結合すると考えられる。

Table 1. Analgesic activity and stereospecific opiate receptor binding of 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphenylethyl)piperazine

		R(-)	S(+)	(±)	Spa	Morphine	
Analgesic activity	s.c. ED 50 mg/kg	30.0	4.4	1.7	19.0	5.9	
	i. vent. mcg/kg	2.00	0.35	0.12	3.20	0.40	
Opiate receptor binding	Naloxone ($5 \times 10^{-9}M$)						
		IC50 mcM	1.18	0.14	0.74	8.83	0.0055
		Na-index	1	6	5	15	26
		Hill's coefficient	1.21	0.56	0.78	0.71	1.22
Guinea pig ileum	Morphine ($1 \times 10^{-8}M$)						
		IC50 mcM	1.60	0.072	0.064	3.10	
		Hill's coefficient	1.09	0.54	0.75	1.06	
Guinea pig ileum	IC50 mcM	0.107	0.0127	0.0153	0.138	0.0048	

* 岐阜大学医学部