[薬 学 雑 誌]
YAKUGAKU ZASSHI
87 (4) 444 ~ 450 (1967)

UDC 615[547.554]-092

72. 太田和子：ナフタレンアルキルアミン類の薬学的研究 (第4報^{*1})2-Naphthalenealkylamine 類の薬理作用と
熱力学的活量との関係について

Kazuko Ohta : Studies on Naphthalenealkylamines for Medical Purpose.

IV.*¹ Relationship between Pharmacological Actions
of 2-Naphthalenealkylamines and
Thermodynamic Activity.(Tokyo Women's Medical College^{*2})

Some considerations were made on the action mechanism of 2-naphthalenealkylamines, with O-7 carbons in the alkyl chain, and their N-alkyl- or N-aralkyl-N-methyl derivatives by measuring their kinetic activity, applying Fergusson's rule to their pharmacological activity. It was thereby found that the atropine-like and antihistamine activities of these compounds are specific action and contribution of the physicochemical properties of the base is very small. On the other hand, their papaverine-like action in the intestine is not so specific like atropine-like activity although in a strong base like the compounds of this series, a certain contribution of the cation is expected.

Local anesthetic action was found to be non-specific, being dependent on the physicochemical properties of the non-ionic base or neutral molecule. This fact was further endorsed by the relationship between surface anesthetic action and pH.

(Received August 8, 1966)

前報までに 2-naphthalenealkylamine の側鎖アルキルの炭素数 0~7 の化合物, ならびに N-alkyl(or aralkyl)-N-methyl 誘導体について, 鎮座作用,^{1,2)} 抗ヒスタミン作用¹⁾局所麻酔作用^{*1}などについて報告したが, 今回これらの薬理作用と熱力学的活量との関係を検討し, 作用機序に関する若干の知見を得たので報告する。

鎮座作用とその熱力学的活量との関係を調査することによってその本態を解明しようとする試みはすでに高木等^{3,4)}によって行なわれ, パパベリン様作用には, イオンが関与する化合物群と中性分子として作用する化合物群があることを示している。

局所麻酔作用については, Barlow⁵⁾ は作用発現化合物の構造の多様性から少なくとも物理化学的性質が本質的なものであらうと示唆しており, また著者は前報で第3級アミンを4級化すると局所麻酔作用が著しく弱まることから作用発現にいたるのには, 主として化合物の塩基が関与することを予想したので Ferguson の法則⁶⁾ を適用しその作用機序を検討した。なお局所麻酔作用が塩基の物理化学的性質に依存するならば, 塩基性化合物については pH-値の増加により増大する塩基量に比例し作用の増強がみられるはずであるので局所麻酔作用と pH との関係についても検討した。

実 験 の 部

本実験で求める熱力学的活量は, 各作用が非イオン性の中性分子によって現われると仮定した場合の値である。したがって熱力学的活量は $I=r/R \cdot S_0^3$ であらわされる。ここに R は標準品に対する効力比であり, r は外相

*1 第3報: 本誌, 86, 756 (1966).

*2 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo.

1) 太田: 本誌, 85, 14 (1965).

2) 太田: 本誌, 85, 21 (1965).

3) 高木, 藤江, 高柳: 本誌, 78, 927 (1958).

4) K. Takagi, I. Takayanagi, K. Fujie: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 6, 716 (1958).

5) R. B. Barlow: "Introduction to Chemical Pharmacology," Methuen, London, second edition (1964).

6) J. Ferguson: Proc. Roy. Soc., 127B, 387 (1939).

TABLE I. Saturated Concentrations of the Free Bases in Water (S_0), pKa, and the Ratio (r) of Neutral Molecules in External Solution

Compd.			S_0 (M)	pKa	r (pH 7.8)	r (pH 6.9)
$(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$					
n	R_1	R_2				
0	H	H	8.4×10^{-4}	4.45	0.9996	
1			4.5×10^{-3}	9.17	0.041	
2			1.2×10^{-3}	9.59	0.016	
3			2.1×10^{-3}	9.65	0.014	
4			1.4×10^{-3}	9.83	0.009	
5			6.1×10^{-4}	9.93	0.007	
6			$1.5 \times 10^{-4} \dagger$	9.74	0.011	
7			$6.2 \times 10^{-5} \dagger$	9.61	0.015	
0	CH ₃	CH ₃	2.5×10^{-4}	4.90	0.9987	
1			3.2×10^{-3}	8.87	0.078	
4			4.9×10^{-4}	9.47	0.021	
5			$3.2 \times 10^{-4} \dagger$	9.39	0.025	
6			$2.4 \times 10^{-4} \dagger$	9.39	0.025	
7			$1.9 \times 10^{-4} \dagger$	8.85	0.082	
2	CH ₃	H	5.1×10^{-3}	9.84	0.009	0.0011
		CH ₃	2.0×10^{-3}	9.13	0.045	0.0059
		C ₂ H ₅	1.2×10^{-3}	9.26	0.034	0.0044
		C ₃ H ₇	4.0×10^{-4}	9.23	0.036	0.0047
		C ₄ H ₉	$2.5 \times 10^{-4} \dagger$	9.12	0.046	0.0060
		C ₅ H ₁₁	$2.2 \times 10^{-4} \dagger$	9.07	0.051	0.0067
		CH ₂ -C ₆ H ₅	$1.1 \times 10^{-4} \dagger$	8.65	0.124	0.0175
		(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	$1.0 \times 10^{-4} \dagger$	8.85	0.082	0.0111
3	CH ₃	H	2.2×10^{-3}	10.10	0.005	0.0006
		CH ₃	7.5×10^{-4}	9.37	0.026	0.0034
		C ₂ H ₅	4.4×10^{-4}	9.65	0.014	0.0018
		C ₃ H ₇	$3.7 \times 10^{-4} \dagger$	9.35	0.027	0.0035
		C ₄ H ₉	$2.0 \times 10^{-4} \dagger$	9.23	0.036	0.0047
		C ₅ H ₁₁	$1.6 \times 10^{-4} \dagger$	9.17	0.041	0.0053
		CH ₂ -C ₆ H ₅	$1.1 \times 10^{-4} \dagger$	8.74	0.103	0.0143
		(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	$1.4 \times 10^{-4} \dagger$	8.89	0.075	0.0101
			$1.0 \times 10^{-2} *$	9.65*	0.014	
Atropine			$6.6 \times 10^{-5} *$	5.93*	0.987	
Dihydroneuspasverine			$1.0 \times 10^{-4} *$	5.85*	0.989	
Diphenhydramine			$2.0 \times 10^{-3} *$	8.98	0.074	0.0083
Benactizine			$1.7 \times 10^{-5} *$	8.85*	0.082	0.0111
dl-Aspaminol			$7.4 \times 10^{-5} *$	8.62*	0.131	0.0186
Procaine			2.1×10^{-2}	8.71		0.0153
Cocaine			5.6×10^{-3}	8.41		0.0300
Xylocaine			1.6×10^{-2}	7.85		0.1007
Anesthesin			2.4×10^{-3}	3.18		≈ 1
Chlorobuthanol			4.3×10^{-2}			1
Benzyl alcohol			3.7×10^{-1}			1

S_0 =determined by titrating the saturated base solutions with 0.02~0.04N HCl solution
pKa=determined by halfneutralizing the salt solution $\dagger$ = estimated the colorimetric method
using B.C.G. reagent according to Horioka's report⁹⁾

* taken from the reports^{3,4)} of Takagi, *et al.*

Dihydroneuspasverine: 1-piperonyl-3-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline

Diphenhydramine: 2-dimethylaminoethyl benzhydryl ether

Benactizine: 2-diethylaminoethyl benzilate

Aspaminol: 1,1-diphenyl-3-piperidinobuthanol

Xylocaine: 2-diethylaminoaceto-2,6-xylylidide

Anesthesin: ethyl aminobenzoate

における薬物の全量に対する遊離塩基の比, S_0 は遊離塩基の溶解度である. r は塩基の pK_a と外相の pH から計算される. 外相の pH 値は Magnus 法による試験では Tyrode 液の pH 値 7.8 を, また局所麻酔試験では薬液が適用部位で実際に示した pH 値 6.9 を採用した. Table I に関連化合物の S_0 , pK_a , r などを示す.

得られた熱力学的活量とアトロピン様作用, パパベリン様作用, および抗ヒスタミン作用との関係は Table II に, また局所麻酔作用との関係は Table III に示した.

TABLE II. Potency Ratios and Thermodynamic Indices for Atropine-like action, Anti-histamine Action and Papaverine-like Action of 2-Naphthalenealkylamines and their N-Alkyl(or aralkyl)-N-methyl Derivatives

Compd.			Potency ratio (R)			Index
$(CH_2)_n-N\begin{smallmatrix} R_1 \\ R_2 \end{smallmatrix}$		Atr.- action	Anti-His. action	Pap.- action	I-Atr.	I-Anti-His.	I-Pap.
n	R_1	R_2						
0	H	H	8.8×10^{-4}	5.0×10^{-2}		1.4×10^6	2.4×10^4	
1			9.4×10^{-3}	3.2×10^{-1}		9.7×10^2	2.8×10^1	
2			1.2×10^{-2}	8.2×10^{-1}		1.1×10^3	1.6×10^1	
3			2.1×10^{-2}	8.8×10^{-1}		3.2×10^2	7.6×10^0	
4			3.5×10^{-2}	1.2×10^0		1.8×10^2	5.4×10^0	
5			4.9×10^{-2}	1.6×10^0		2.3×10^2	7.2×10^0	
6			5.2×10^{-2}	2.0×10^0		1.4×10^3	3.7×10^1	
7			8.0×10^{-2}	2.5×10^0		3.0×10^3	9.7×10^1	
0	CH ₃	CH ₃	2.0×10^{-3}	4.4×10^{-1}		2.0×10^6	9.1×10^3	
1			1.1×10^{-2}	2.0×10^0		2.2×10^3	1.2×10^1	
4			4.1×10^{-2}	1.2×10^0		1.0×10^3	3.6×10^1	
5			6.9×10^{-2}	2.2×10^0		1.1×10^3	3.6×10^1	
6			7.5×10^{-2}	2.8×10^0		1.4×10^3	3.7×10^1	
7			8.9×10^{-2}	3.1×10^0		4.8×10^3	1.4×10^2	
2	CH ₃	H	1.0×10^{-2}	3.8×10^{-1}	6.1×10^0	1.8×10^2	4.6×10^0	2.9×10^{-1}
		CH ₃	1.4×10^{-2}	5.3×10^0	6.1×10^0	1.6×10^3	4.2×10^0	3.7×10^0
		C ₂ H ₅	4.3×10^{-2}	8.9×10^0	1.8×10^1	6.6×10^2	3.2×10^0	1.6×10^0
		C ₃ H ₇	4.6×10^{-2}	1.5×10^1	1.5×10^1	1.9×10^3	6.0×10^0	6.0×10^0
		C ₄ H ₉	1.2×10^{-1}	4.0×10^0	1.8×10^1	1.5×10^3	4.6×10^1	1.0×10^1
		C ₅ H ₁₁	2.7×10^{-1}	1.7×10^0	3.3×10^1	8.6×10^2	1.4×10^2	7.0×10^0
		CH ₂ -C ₆ H ₅	1.5×10^{-1}	2.4×10^0	4.8×10^1	7.5×10^3	4.7×10^2	2.3×10^1
		(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	3.4×10^{-1}	3.2×10^0	6.1×10^1	2.4×10^3	2.6×10^2	1.3×10^1
3	CH ₃	H	1.1×10^{-2}	5.0×10^{-1}	1.1×10^1	2.1×10^2	4.5×10^0	2.1×10^{-1}
		CH ₃	2.4×10^{-2}	2.2×10^0	9.2×10^0	1.4×10^3	1.6×10^1	3.8×10^0
		C ₂ H ₅	6.4×10^{-2}	2.1×10^0	3.1×10^1	5.0×10^2	1.5×10^1	1.0×10^0
		C ₃ H ₇	8.2×10^{-2}	3.8×10^0	3.7×10^1	8.9×10^2	1.9×10^1	2.0×10^0
		C ₄ H ₉	1.5×10^{-1}	2.3×10^0	6.9×10^1	1.2×10^3	7.8×10^1	2.6×10^0
		C ₅ H ₁₁	4.1×10^{-1}	1.7×10^0	7.9×10^1	6.3×10^2	1.5×10^2	3.1×10^0
		CH ₂ -C ₆ H ₅	1.8×10^{-1}	1.0×10^0	5.0×10^1	5.2×10^3	9.4×10^2	1.9×10^1
		(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	2.7×10^{-1}	2.4×10^0	7.3×10^1	2.0×10^3	2.2×10^2	7.3×10^0
Atropine			1.0×10^3	5.9×10^{-1}	—	1.4×10^{-2}	2.4×10^0	
Diphenhydramine			2.9×10^{-1}	1.0×10^2		1.3×10^2	3.7×10^{-1}	
Papaverine			1.2×10^0 *	2.0×10^{-1}	1.0×10^2	1.3×10^4	7.5×10^4	1.5×10^2
Benactizine			1.4×10^2 *	1.3×10^0	3.2×10^2 *	3.4×10^1	3.7×10^3	1.5×10^1
dl-Aspaminol			5.0×10^1 *	1.3×10^{-1}	3.5×10^2	3.5×10^1	1.4×10^4	5.1×10^0
Dihydroneuspasverine			8.0×10^{-1} *		2.4×10^1 *	1.3×10^4		4.2×10^2

* taken from Takagi's report⁷⁾

7) K. Takagi, I. Takayanagi: Pharm. Bull. (Tokyo), 5, 580 (1957).

TABLE III. Potency Ratios and Thermodynamic Indices for Surface Local Anesthetic Action (SL) and Conduction Local Anesthetic Action (CL) of N-Alkyl-N-methyl-2-naphthalenealkylamines

Compd.		Potency ratio (R)		Index
R	SL	CL	I-SL	I-CL
2	H	4.2×10^1	3.2×10^1	5.1×10^{-3}	6.7×10^{-3}
	CH ₃	2.2×10^2	7.6×10^1	1.3×10^{-2}	3.9×10^{-2}
	C ₂ H ₅	1.2×10^2	8.2×10^1	3.1×10^{-2}	4.5×10^{-2}
	C ₃ H ₇	3.4×10^2	1.0×10^2	3.5×10^{-2}	1.2×10^{-1}
	C ₄ H ₉	4.1×10^2	2.0×10^2	5.9×10^{-2}	1.2×10^{-1}
	C ₅ H ₁₁	1.6×10^3	2.3×10^2	1.8×10^{-2}	1.3×10^{-1}
3	H	1.2×10^2	4.9×10^1	2.4×10^{-3}	5.8×10^{-3}
	CH ₃	3.5×10^2	1.4×10^2	1.3×10^{-2}	3.2×10^{-2}
	C ₂ H ₅	1.9×10^2	1.2×10^2	2.2×10^{-2}	3.4×10^{-2}
	C ₃ H ₇	2.2×10^2	1.6×10^2	4.3×10^{-2}	5.9×10^{-2}
	C ₄ H ₉	5.3×10^2	2.3×10^2	4.4×10^{-2}	1.0×10^{-1}
	C ₅ H ₁₁	5.3×10^2	2.3×10^2	6.3×10^{-2}	1.4×10^{-1}
Procaine		1.0×10^2	1.0×10^2	7.3×10^{-3}	7.3×10^{-3}
Cocaine		1.0×10^3	1.3×10^2	5.4×10^{-3}	4.1×10^{-2}
Diphenhydramine		2.4×10^2	1.2×10^2	1.7×10^{-2}	3.5×10^{-2}
Xylocaine		1.9×10^2	2.7×10^2	3.3×10^{-2}	2.3×10^{-2}
Benactizine		3.1×10^2	3.0×10^2	2.1×10^0	2.2×10^0
dl-Aspaminol		±	±	—	—
Chlorobuthanol		1.5×10^1	1.2×10^2	1.6×10^{-1}	1.8×10^{-1}
Benzyl alcohol		3.9×10^1	1.0×10^2	6.9×10^{-2}	2.7×10^{-2}
Anesthesin		±	±	—	—

± slight effect in the saturated concentration

実験方法

効力比はつぎの方法で求めた。

1) 鎮痙作用 雄ハツカネズミの摘出小腸を用い、Magnus 法により 4×10^{-8} g./ml. 濃度および 1.11×10^{-4} g./ml. 濃度の acetylcholine による収縮を 50% 抑制する濃度をそれぞれ atropine, papaverine の濃度と比較した。

2) 抗ヒスタミン作用 モルモット摘出小腸を用い Magnus 法により常法にしたがって抗ヒスタミン作用を求め diphenhydramine の効力と比較した。

3) 局所麻酔作用 表面麻酔作用はモルモットの角膜反射試験により、伝達麻酔作用は蛙の坐骨神経を用い、作用強度を procaine の濃度と比較した。

pKa は、試料塩酸塩溶液の 26° における半中和点の pH を測定して求めた。⁸⁾

S₀ は、26° における塩基の飽和溶液を 0.02~0.04N の塩酸で滴定して求めたが、難溶性の塩基は BCG 色素を用いる比色定量法⁹⁾によって測定した。

なお各薬理作用群の熱力学的活量 (I 値) のばらつき方の程度は I 値の対数値を求めそれらの標準偏差値を比較することにより一応の目安とした。

また局所麻酔作用と pH の関係はモルモット角膜について、Trevan および Boock¹⁰⁾ の方法にしたがって 10 min. 間で麻酔を生ずる最小濃度を求めた。すなわち試料を Clark, Lub's 緩衝液に溶かし、角膜に持続的に滴下しながら刺激毛で刺激し、反射が消失する時間を求めた。この際 10 min. 内に反射消失のみられたものはさらにその 1/2 の濃度に検液を希釈し試験してゆく、最小有効濃度としては 10 min. たって角膜反射を消失したりしな

8) E. B. Leffer, H. M. Spencer, A. Burger: J. Am. Chem. Soc., **73**, 2612 (1951).

9) 堀岡: 本誌, **71**, 200 (1957).

10) J. W. Trevan, E. Boock: Brit. J. exp. Path., **8**, 307 (1927).

かったりする濃度を求める。もし 10 min. 内に反射を消失し、さらにその $\frac{1}{2}$ の濃度では投与 10 min. 後に反射の消失がおきない場合はこれらの中間の濃度を計算して求める (Fig. 1)。ついで得られた最小有効濃度の対数を縦軸に溶液の pH を横軸にとりプロットした (Fig. 2)。

Fig. 1. Curves Showing Times of Onset of Anesthesia with N,N-Dimethyl-2-naphthaleneethylamine at Different pH's

ordinate: anesthetic %

Fig. 3. Curves Showing Relation between the Observed and Calculated Minimum Anesthetic Concentration for N,N-Dimethyl-2-naphthaleneethylamine

実験結果と考察

Ferguson の説に従えば一定の薬理作用がその物質の物理化学的性質に依存するならば、等しい効力を示すときの熱力学的活量はほぼ等しい値となる。したがって各薬理作用について大部分の 2-naphthalenealkylamine 類のように強い塩基性を示し、反応液および体液内ではほとんどアンモニウムカチオンとなっている化合物と、papaverine のように塩基性が弱く主として非イオン性の遊離塩基として存在している化合物、あるいは中性化合物など、多様な構造の化合物間の熱力学的活量を比較検討することによって、作用が非特異的なものか否かを考察できる。

1) アトロピン様作用 2-naphthalenealkylamine とその N-alkyl(or aralkyl)-N-methyl 誘導体では、標準物質の atropine やその他異なった構造の化合物の I 値との間にかなりのばらつきがみられる (Table II)。I 値の対

Fig. 2. Relation between Anesthetic Dosis and pH in External Solution

- a) chlorobutanol
- b) procaine
- c) N,N-dimethyl-2-naphthaleneethylamine
- d) N-pentyl-N-methyl-2-naphthaleneethylamine

Fig. 4. Relation between Anesthetic Dosis and pH in External Solution

- observed anesthesia
- no effect in the saturated concentration
- a) N-butyl-N,N-dimethyl-2-naphthaleneethylammonium iodide
- b) anesthesin
- c) dl-aspaminol
- c') calculated anesthetic dose for dl-aspaminol
- d) N-benzyl-N-methyl-2-naphthaleneethylamine
- e) N-benzyl-N-methyl-2-naphthalenepropylamine

数値の標準偏差値は 1.27 である。このことはアトロピン様作用は塩基の物理化学的性質の関与はわずかでむしろ陽イオンとその受容体との結合が第1義的であり、したがって特異的な構造が要求されるとすると高木等³⁾の考えと一致した。

2) 抗ヒスタミン作用 2-naphthalenealkylamine とその N-alkyl(or aralkyl)-N-methyl 誘導体間においても、また diphenhydramine 等の I 値との比較でも (Table II), かなりの差がみられる。I 値の対数値の標準偏差値は 1.23 である。これは抗ヒスタミン作用もアトロピン作用同様陽イオンの特異性が要求されることを示している。

3) パパベリン様作用 N-alkyl(or aralkyl)-N-methyl-2-naphthaleneethyl(or propyl)amine 系列において (Table II) I 値は papaverine, dihydroneuspasverine の I 値よりやや小さい値を示しているが、全体としてのばらつきの程度はアトロピン様作用に比較して小さい。I 値の対数値の標準偏差値は 0.78 である。このことはハツカネズミの小腸平滑筋においては papaverine のような弱塩基性化合物は中性分子として非特異的抑制作用をあらわし、試料のように強塩基性の化合物では陽イオンが関与するが、その程度はアトロピン様作用ほど特異的ではないという高木等³⁾の見解を支持する結果を得た。

4) 局所麻酔作用 表面および伝達麻酔作用において (Table III), N-alkyl-N-methyl-2-naphthaleneethyl(or propyl)amine 系列および procaine, cocaine, diphenhydramine などのように塩基性の強い化合物と、benzyl alcohol chlorobutanol などの中性化合物も含めて、これら構造の多様性にもかかわらず I 値のばらつき方はパパベリン様作用に比べてさらに小さい。I 値の対数値の標準偏差値は表面麻酔作用では 0.47, 伝達麻酔作用では 0.46 である。このことは局所麻酔作用の発現には主として、非イオン性の塩基あるいは中性分子の物理化学的性質が関与する可能性を示すものと考えられる。しかし、表中 benactizine は他の化合物より大きい値を示し、また aspaminol や系列の高位誘導体である N-benzyl-N-methyl-2-naphthaleneethyl(or propyl)amine および anesthesin は飽和溶液を適用したにもかかわらず作用が微弱で熱力学的活量の算出はできなかった。これらの化合物は溶解度がきわめて小さいため生体相で作用をあらわすのに十分な濃度を得ることができず、いわゆる cut-off¹¹⁾の現象を生じたためと思われる。このうち anesthesin のみは他の化合物に較べて溶解度がかなり大きい。anesthesin は塩基性がきわめて弱く生体相ではほとんど遊離塩基の状態で存在しておりこの点他の強塩基性化合物と異なっている。Ritchie 等¹²⁾は薬物が作用点に到達するには非解離分子の形で lipid membrane をとおり、作用点付近で再び陽イオンとなり、陽イオンが作用点と結合して麻酔作用を示すと考えている。また完全にイオン化している N-butyl-N,N-dimethyl-2-naphthaleneethylammonium iodide も局所麻酔作用をもっていることから (Fig. 3), イオンもその物理化学的性質によっては 1 部 membrane を透過すると考えられる。¹³⁾ これらのことを考え合わせると、Ferguson の法則から求めた熱力学的活量が必ずしも厳密に一致しないことがうなずける。

表面麻酔作用と水素イオン濃度との関係 Ferguson 法則適用の結果から予想されるように強塩基性化合物の N,N-dimethyl(or N-methyl-N-pentyl)-2-naphthaleneethylamine では pH の上昇に従って有効濃度は減少し、中性化合物の chlorobutanol では pH に影響されず一定効力を示した (Fig. 2)。ついでこの塩基性化合物の曲線の勾配を、作用が遊離塩基に依存して発現すると仮定して求めた理論的麻酔曲線、すなわち pH 7 を基準としその最小有効濃度中に含まれる遊離塩基と等量を含む他の pH での試液の濃度を算出して求めた曲線の勾配と比較した (Fig. 3)。結果は理論的曲線の勾配の方が大きいかなり近似しているといえる。このことは塩基性局所麻酔剤の神経組織への浸透は遊離塩基の形において容易に行なわれ、この量にはほぼ比例して作用が発現することを示すと考えられる。

ついで cut-off を起こした化合物についても同様に作用と pH との関係を検討した (Fig. 4)。さきに効力比を求めた際の実験方法では薬液を 1 min. 間適用したが、本実験では作用時間を 10 min. 間とするので pH によっては効力を示すようになった化合物もある。すなわち aspaminol では pH 6, 7, 8 で、N-benzyl-N-methyl-2-naphthaleneethyl(or propyl)amine では pH 6 で効力を示したが (白丸)、pH をさらに上昇した際には飽和溶液を適用しても効力を示さなかった (黒丸)。得られた aspaminol の実験的用量作用曲線を pH 7 での遊離塩基量を基準とした理論的曲線と比較すると試液中の遊離塩基量は pH の上昇により明らかに増大している。しかし

11) H. P. Rang : Brit. J. Pharmacol., **15**, 185 (1960).

12) J. M. Ritchie, B. Ritchie, P. Greengard : J. Pharmacol. Exptl. Therap., **150**, 152 (1965).

13) E. J. Ariens : Molecular Pharmacology, Academic Press. New York (1964).

Fig. 3 で見られるように作用発現にはアルカリ性側では理論的塩基量よりも多量の遊離塩基を必要とするので溶解度の小さい aspaminol では有効濃度に到達しえないと考えられる. anesthesin ではその pKa から予想されたように pH による影響はほとんどみられなかった.

結 論

2-naphthalenealkylamine 類およびその N-alkyl(or aralkyl)-N-methyl 誘導体の示す種々の薬理作用についてその熱力学的活量を他の系列の化合物も含めて検討した.

1) アトロピン様作用, 抗ヒスタミン作用では熱力学的活量 (I 値) のばらつき方が大きく, これらの作用には塩基の物理化学的性質の関与はわずかで陽イオンの特異性が要求されることを示した.

2) パパベリン様作用では本系列の化合物は papaverine などよりやや低い I 値を示し, ハツカネズミの小腸平滑筋では試料のように強塩基性の化合物は陽イオンが関与するが, アトロピン様作用ほど特異的ではないことを示した.

3) 局所麻酔作用では I 値のばらつき方はかなり小さく, 作用発現には主として非イオン性の塩基あるいは中性分子の物理化学的性質が関与することを示した. このことは表面麻酔作用と pH との関係においても裏付けされた.

以上のように本系列化合物は種々の抑制作用を表わし, それぞれ level の異なる熱力学的活量を示したが, 同一薬理作用については, 同族系列内ではほぼ一定した熱力学的活量を示しており, 同族系内での作用の差はその物理化学的性質によって左右されることが推定できる.

終わりに臨み御懇篤な御指導を賜った東京大学薬学部 高木敬次郎教授に謹謝します. また有益な御助言をいただいた高柳一成博士, 研究の便を与えられた本校 吉岡博人学長, 実験に協力された金田昌子学士に深謝します.

東京女子医科大学