

麻薬性鎮痛薬, ベンゾモルファン誘導体 その構造活性相関に関する展望

堀 幹夫*, 今井英治*, 桑山明二**, 松本幸治**

(岐阜薬科大学薬化学教室*, 株式会社三和化学研究所 研究開発部**)

A view of the Structure-activity Relationship in Benzomorphan Derivatives as Narcotic Analgesics

MIKIO HORI*, EIJI IMAI*, MEIJI KUWAYAMA**, YUKIHARU MATSUMOTO**

Department of Organic Chemistry, Gifu College of Pharmacy, and
Research and Development Department, Sanwa Kagaku Kenkyusho
Co. LTD.***

Pentazocine, representative of benzomorphan (1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-3-benzazocines) as antagonistic agonists, so-called "the 2nd generation of analgesics", is widely used clinically. Now, more stronger non-narcotic analgesics, that is, "the 3rd generation", are emerging.

This article was reviewed under following headings: 1. the brief introduction, 2. the structure-activity relationship in benzomorphan derivatives, 3. the stereospecific opiate receptor binding of benzomorphan, 4. a view of medicines in the non-narcotic strong analgesics.

1. Introduction

痛みは、警告信号としての意義は大きいですが、過度の痛みは、生体にとって精神肉体両面に疲労を起し、回避行動を妨げることにもなりかねない。古くより、痛みから逃れるために人類は種々の知恵を用いてきた。アヘンを鎮痛薬として用いたのは今から200年以上もさかのぼるが、その間 Derosne は1803年、アヘンより結晶性物質の単離に成功し、ついで1805年、Sertürner によってそれが化学的に塩基性物質であると、報告された。この物質はギリシャ神である *Morpheus* (眠りと夢の神) にちなんで、*morphine* (1) と名付けられ、人類の科学の前に姿を現わした。

その構造は、図1に示すごとく、五環性の複雑な構造を持ち、フェノール性水酸基、アルコール基、二重結合、およびエーテル結合を具有している。分子の立体構造にも特徴を有し、C₉位の絶対配置は *R*であり、全体として図1の1の右式で示される様にT型をしている。

Morphine は使用当初から耽溺性 (addiction) を示すことがよく知られており、また呼吸抑制作用も強く、これらの副作用を改善するために合成薬学者の研究の焦点となってきた。そして、すでに、1930年までに450種にのぼる天然、半合成 *morphine* 誘導体が検討されたが、鎮咳薬の *codeine* (2) を除けばほとんどが評価に耐えないものであった¹⁾。その後、合成鎮痛薬の全盛期を迎え、*meperidine* の発見とともに一層研究に拍車がかかってきた。*Benzomorphan* 誘導体は、主に May らによって精力的に研究され、1960年代に至って Archer の合成化学的研究が最初の非麻薬性鎮痛薬といわれた *pentazocine* (38) の開発につながったのは、周知の事実である。

本稿では、現在医薬学領域における強力鎮痛薬の白眉であり、将来への大きな発展の基盤となりうる *benzomor-*

* 岐阜市三田洞東5-6-1, 5-6-1 Mitahora-higashi, Gifu 502, Japan.

** 名古屋市東区東外堀町35, 35 Higashisotobori-cho, Higashi-ku, Nagoya, 461, Japan.

phan skeleton を有する化合物群の構造活性相関を詳説し、1970年以降急激な進展を遂げつつある opioid receptor との相互作用に関する研究についても展望を加えることにした。

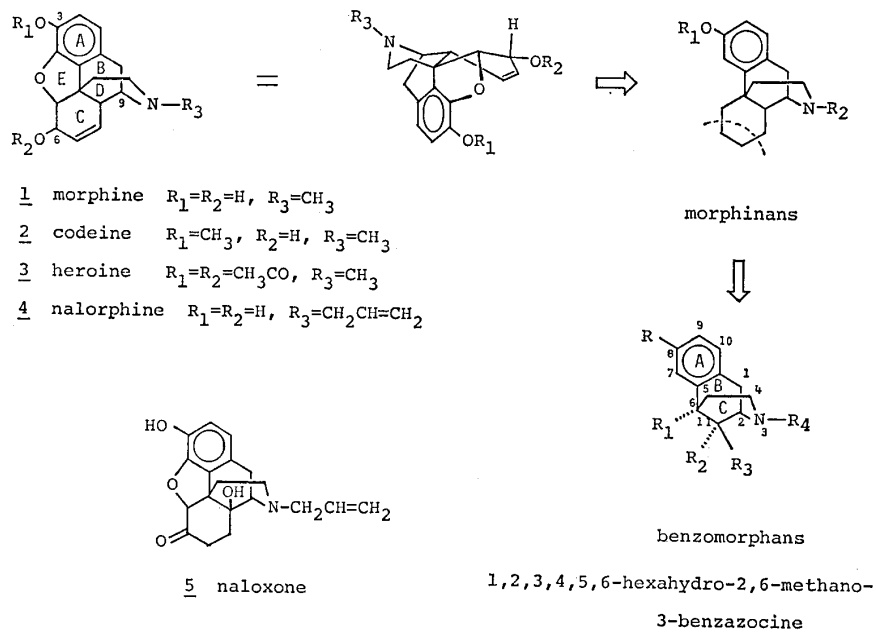


図 1

Benzomorphan skeleton は、morphine (1) の構造の簡略化のもとにドラッグデザインされ、morphinan 類よりさらに発展的簡略を遂げた三環性構造であり、morphine の立体構造における特徴的な T 型を残している最も単純な骨格であるといえる。

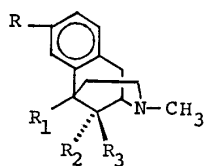
なお、benzomorphan は、6,7-benzomorphan が通称名として用いられ、現在でも使用している報告もあるが、IUPAC 命名法では、1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-3-benzazocine と命名されている。この命名法では位置番号は図 1 に示した通りである。現在この IUPAC 命名法が主流であるため、習慣上用いている benzomorphan の位置番号は同命名法に準拠して示すことにした。

2. Structure-activity Relationship in Benzomorphan Derivatives.

Benzomorphan 骨格の置換基を変換することによって、鎮痛活性が変化するのみならず、opiate 類に対して拮抗する性質を示すこともある。骨格の変換については後述するが、まず、3 位窒素置換基を morphine と同じ CH_3 基に固定して、置換基が鎮痛活性に及ぼす影響を表 1 に示した。6 位、11 位に alkyl 置換基がある場合、活性の上昇が認められる。8 位については、H あるいは、 CH_3O 基がある場合には、morphine の $1/2 \sim 1/15$ 程度の活性を認めるのみで、やはり OH 基は重要であり、活性も morphine の 30 倍近いものも見出されている。また、O-acetyl 体は若干作用を強化する傾向にある。6 位、11 位の alkyl 置換基については、合計 C_8 までは活性が上昇するが、それ以上では急激に減弱する様である。

benzomorphan 類は 11 位にも不斉炭素原子が存在するため、表 1 に示される様に、 α -系と β -系が存在し、その各々を比較すると、総合して、 β 系の方が α 系の 5~70 倍の活性を示すことが報告されている。しかしながら、同時に、それらの毒性 (LD_{50}) もまた 2 倍にも上昇するため、合成面での不利な点も加わって、現在実際臨床的に供用されているものはない。

表 1



化合物	R	R ₁	R ₂	R ₃	鎮痛活性 (morphine=1)	文献
<u>6</u>	HO	Me	H	H	0.19	3
<u>7</u>	HO	Et	H	H	0.87	4
<u>8</u>	HO	Pr	H	H	0.95	5

α 系 <u>9</u>	H	Et	Et	H	0.40	6
<u>10</u>	HO	Me	Me	H	0.67	metazocine 5
(-) <u>10</u>	HO	Me	Me	H	1.18	(-) metazocine 7
<u>11</u>	MeO	Me	Me	H	0.20	8
<u>12</u>	AcO	Me	Me	H	1.71	9
<u>13</u>	HO	Et	Me	H	0.41	5,10
<u>14</u>	HO	Me	Et	H	1.33	5,10
<u>15</u>	HO	Et	Et	H	0.48	11
<u>16</u>	AcO	Et	Et	H	0.67	12
<u>17</u>	HO	Pr	Me	H	0.69	5
(-) <u>17</u>	HO	Pr	Me	H	1.0	13
(+) <u>17</u>	HO	Pr	Me	H	0.1	high PDC 13
<u>18</u>	HO	Pr	Pr	H	0.03	5

β 系 <u>19</u>	HO	Me	H	Me	4.54	5
<u>20</u>	HO	Et	H	Me	28.6	5
<u>21</u>	HO	Me	H	Et	4.25	5
<u>22</u>	HO	Et	H	Et	7.14	11
<u>23</u>	HO	Pr	H	Pr	2.30	5

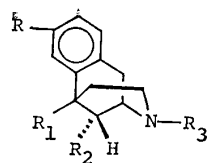
<u>24</u>	HO	Me	Me	HO	0.29	14
<u>25</u>	HO	Me	HO	Me	0.33	15
<u>26</u>	HO	Et	HO	Me	1.18	16

なお，morphine 系では，そのB/C環の接合部に水酸基が入ると，鎮痛作用が飛躍的に上昇しているが，benzo-morphin 系では作用の向上を認めない。また，光学活性体に関しては，metazocine (10)，phenazocine (29)，pentazocine (38)，cyclazocine (39) 等が光学分割されており，一般に levo (-) isomer のみに鎮痛活性が存在する。しかし，10，29では，dextro(+)体にも1/5程度の活性が認められている。(-)体の絶対配置は morphine と同じく C₂ が R である。特に，α-metazocine の場合，(-)体は有効性が上り，毒性は1/2以下となっている。

劇的な例が17について報告されている。すなわち，(-)17の鎮痛活性は，morphine と同等となるが，身体依存性 (physical dependence capacity 以下 PDC と略す) はほとんど消失している。逆に，(+)17の鎮痛活性は morphine の1/10に低下するが，PDC は非常に強い¹³⁾。副作用が，光学活性体の一方にはほとんどなく，また有効性が高まるのはサリドマイドの例にもみられる¹⁹⁾。表1は，皮下投与での ED₅₀ 値を掲げているが，表中の薬物はいずれも経口投与では皮下投与の2倍以上の ED₅₀ 値を示し，活性の低下が認められる。

Phenethyl 基を有する phenazocine (29) は，morphine の8倍もの鎮痛活性を持ち，PDC はあるものの臨床用量が少なく済むため⁷⁾，米国では，一時市販されたことがある。Phenazocine の置換基を化学修飾したものを表2に示した。窒素上側鎖にある benzene 環部の para 位に CH₃O 基を持つ33は，鎮痛活性が morphine の18.2倍にも上昇し，また，thiophenethyl 体 (36) では，さらに morphine の32倍にも達している。N-Methyl 基を順次長くしていくと，morphine や morphinan の場合と同じく，鎮痛活性は低下し，窒素上置換基が C₂~n-C₄ まではほとんど活性がなく，n-C₅H₁₁，n-C₆H₁₃ で活性が回復し，morphine と同等になっている²²⁾。他方，これらの麻薬拮抗薬 (以下 antagonist と略す) 性に関しては，C₃ が最も強いピークを示している。

表2





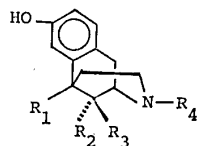












化合物	R	R ₁	R ₂	R ₃	鎮痛活性 (morphine=1)	文献
<u>27</u>	HO	Me	H	CH ₂ CH ₂ Ph	4.17	3
<u>28</u>	HO	Et	H	CH ₂ CH ₂ Ph	12.5	4
<u>29</u>	HO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	8.0	phenazocine 7
<u>30</u>	AcO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ Ph	10.5	20
<u>31</u>	HO	Et	Et	CH ₂ CH ₂ Ph	0.95	11
<u>32</u>	HO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ COPh	0.87	21
<u>33</u>	HO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ -OCH ₃ -p	18.2	20
<u>34</u>	HO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ -NH ₂ -p	6.25	20
<u>35</u>	HO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ -OH-p	10	20
<u>36</u>	HO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ - 	32	20
<u>37</u>	HO	Me	Me	CH ₂ CH ₂ - 	30	20

表3



化合物	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	鎮痛活性 (morphine=1)	antagonist 活性 (nalorphine=1)	文献
<u>38</u>	Me	Me	H	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	0.25	0.1	23
<u>39</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	-	7	23
<u>40</u>	Me	Me	H	n-C ₃ H ₇	-	7	22
<u>41</u>	Me	Me	H	iso-C ₃ H ₇	0.25	0.1	24,25
<u>42</u>	Me	Me	H	-CH ₂ CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂	1.0	-	24,26
<u>43</u>	Me	Me	H	-CH ₂ CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	1.0	-	24
(-) <u>44</u>	CH ₂ CH=CH ₂	Me	OH	-CH ₂ - 	-	19	27
(-) <u>45</u>	CH ₂ CH=CH ₂	Me	OH	-CH ₂ - 	ca.1	-	27
<u>46</u>	Me	Me	OH	-CH ₂ - 	-	14	28
<u>47</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	-	0.5	29
<u>48</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	0.03	0.5	29
<u>49</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	0.38	-	29
<u>50</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	0.75	-	29
<u>51</u>	Et	Et	H	-CH ₂ - 	-	3.3	30
(-) <u>52</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	15	-	36
<u>53</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	9.5	0.5	30
<u>54</u>	Me	Me	H	-CH ₂ - 	100~300	-	30
<u>55</u>	Me	Me	H	-(CH ₂) ₃ -CO-C ₆ H ₄ -F-p	0.3	-	ID-1229 37
(-) <u>56</u>	Ph	H	Me	Me	0.5	(-)GPA-1657	38
<u>57</u>	Ph	H	Me	-CH ₂ C≡CH	-	0.1~0.5 GPA-2163	39

窒素置換基の変換は, 1914年 N-allylnorcodeine がごく弱い麻薬拮抗作用を示したことから, 1941年, antagonist-agonist としての N-allylnormorphine (nalorphine) (4) の開発につながった³¹⁾。さらに, 1961年, より純粋な, すなわち, それ自体基本的に薬理作用を示さない "pure antagonist" の最初のものとして, naloxone (5) が創製された³²⁾。これらはいずれも N-置換基に allyl 基を持つが, この他に cyclopropylmethyl 基, cyclobutylmethyl 基も antagonist 性を示すことが判明して, 一挙に antagonist 性を有する鎮痛薬が研究対象としてクローズアップされ, pentazocine (38) へと発展した。Antagonist 性を有する benzomorphan 誘導体の主なものを表3に示した。

前にも少しふれたが, Archer らの開発した上記 pentazocine は, 臨床的には 27mg が morphine の10mg に相当する。しかも nalorphine (4) に拮抗されず, 不快な精神作用や依存性も少ないといわれ, さらに呼吸機能抑制作用も morphine の $\frac{1}{2}$ 程度で, 現在臨床的には最も繁用されている²³⁾。N-Cyclopropylmethyl 基の cyclazocine (39) は強力な antagonist であると同時に強い agonist 性(鎮痛作用)を有し, ヒトでは morphine の40倍の活性を持ち, 精神作用もかなり強いといわれる。

n-C₃H₇ 体 (40) は前述のごとく鎮痛作用はほとんどないが, 強い antagonist 性を示す²²⁾。11位に OH 基を導入すると, antagonist 性が強化される²⁷⁾。6位に allyl 基を持つ 44 は強力な antagonist で, その光学活性体のうち, (-)体は naloxone と同等である²⁷⁾。また, β 側に OH 基を持った 46 も強い antagonist である³⁸⁾。

非常に興味あるのは, 数種の N-furfuryl 基の結合位置, furan 環上の Me 基の有無によって全く薬理的挙動が変わってくることである²⁹⁾。すなわち, 50 (agonist) \rightarrow mixture (antagonist-agonist) 48 \rightarrow 47 (antagonist) と変化することが認められている。また, 50 は "pure agonist" とされ, antagonist 性は全く有しておらず, morphine の禁断症状を抑えないといわれる²⁹⁾。この置換基においては, 51 にみられるごとく, 6, 11位が ethyl 基となると antagonist 性が増強され, その強度は naloxone の $\frac{1}{2}$ 程度となる³⁰⁾。N-Tetrahydrofurfuryl 体 (52) の光学活性体 (2R:6R:11R:2'R) には morphine の15倍もの活性があり, antagonist 性はなく, また Straub の挙尾反応もみられず, morphine による禁断症状も抑えない³⁶⁾。しかも, 安全性も高い (LD₅₀/ED₅₀=9400) といわれる。この tetrahydrofurfuryl 体については, この他多数検討されており, 53 は morphine の9.5倍, nalorphine の $\frac{1}{2}$ の antagonist 性を示した³⁰⁾。化合物 53, 54 は, 酸素に隣り合った光学活性炭素原子が S- 配置であり, その開環した形のエーテル誘導体 (54) は, morphine の100~300倍もの鎮痛活性を示し, かつ, その安全域 (LD₅₀/ED₅₀=27632) もきわめて広い³⁰⁾。これらは, non-narcotic agonist であり, Straub の挙尾反応も認められない点, 大いに注目されよう。山本らは, 神経遮断薬の側鎖を窒素上に付けた 55 (ID-1229) に, pentazocine の3~5倍もの鎮痛活性を認め, かなり中枢神経抑制作用は認められるものの非麻薬であると結論している³⁷⁾。

化合物 41 は, 直鎖の 40 と異なり, antagonist 性は弱い²⁴⁾が, 鎮痛活性はほぼ pentazocine 同等である。また, 著者らは pentazocine の異性体とその homologs (42), (43) の鎮痛活性を検討したところ, いずれも morphine 同等であり, antagonist 性は認められなかった²⁴⁾。

6位に phenyl 基を持つ 56, 57 は, この大きな置換基のため, 11位置換基は β 系であることが確かめられている³⁸⁾。化合物 (56) は metazocine (10) とほぼ同等の鎮痛活性を示し, propargyl 基を持つ 57 は pure antagonist であるといわれる³⁹⁾。

Narcotic antagonist 性置換基としての allyl 基の不飽和結合および cyclopropylmethyl 基, cyclobutylmethyl 基にみられる脂環状炭素原子の p- 性増加に基づく不飽和結合性が, 受容体レベルでどのように認識されるかは, 今後も活発な研究が続けられる分野といえる²⁴⁾。なお, 42 のフェノール性 OH 基と acyl 化した誘導体に pentazocine の70倍にも上る高い活性の上昇が認められている⁴⁰⁾。

最近, Michne らは, 11位に長い側鎖を持つ58~60を合成し, oripavine 誘導体との活性相関を報告しているが, いずれも antagonist 性のみが上昇しており, 58 で nalorphine (4) の3倍, 59 では16倍にも達している。^{41,42)}特に, 60 の(-)体は, N-CH₃ 置換基を持ちながら, naloxone (5) と同等の antagonist 性を有し, しかもその鎮痛活性は morphine の100倍にも達している。⁴³⁾この誘導体群は, 従来の benzomorphan 系と構造活性のプロフィールが全く異なっている点, 非常に興味を持たれる。

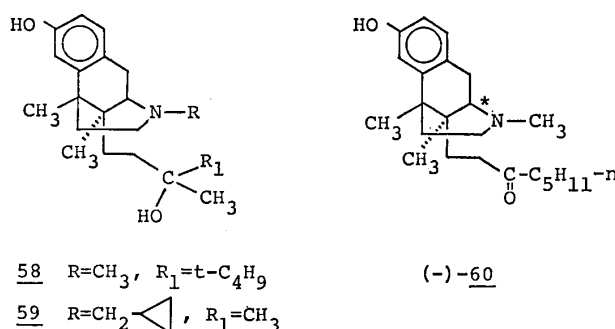


図2

Benzomorphan skeleton の類似体, すなわち B 環, C 環の変換も多数試みられており, それらの中には, 非麻薬性鎮痛薬として大いに期待のもてるものもある。主として, B 環の縮小, C 環の拡大, 窒素位置の移動がその主たるもので, 61~63 はいずれも codeine (2) 程度の活性がある。^{44,45,46)}化合物 (61) の窒素の位置異性体 (65a, b) は, OH 基を持たないが, 対応する benzomorphan より活性が上昇しており, morphine の $\frac{1}{4}$ 程度の活性を持ち, かつ禁断症状の抑制はしないといわれる。⁴⁷⁾化合物 (65) の窒素位置異性体も最近報告されたが, 65c, d とともに鎮痛作用はごくわずかであった。⁴⁸⁾化合物 (62) の異性体である 64 は塩谷らによって詳細に検討された。⁴⁹⁾化合物 (64a~c) のうち, 64a は morphine 同等の活性を有し, 光学分割された(-)体には morphine の2倍の鎮痛活性が認められている。⁵⁰⁾化合物 (64c) の(-)体 (1-ST-2121) は, 非麻薬といわれ, 目下臨床試験中である。

芳香族性 A 環についても, 他のヘテロ環への変換が試みられている。A 環部を thiophene 環に変換された 66 が知られている。⁵¹⁾最近, thiazole 環とした 67 も報告された。この誘導体は, benzomorphan の11位に相当する置換基は β 系 (67c) より α 系 (67b) の方が強く morphine の鎮痛作用を若干上回っている。⁵²⁾

炭素原子の一つをさらに窒素原子に置き変えた azabenzomorphan 誘導体, すなわち, B, C 環のほとんどの位置での diazocine 誘導体も合成されている。化合物 (68a, b) がその一例である。⁵³⁾1,5-Methano-3-benzazocine 誘導体 (69a, b) の鎮痛活性は pentazocine と同程度であった。⁵⁴⁾

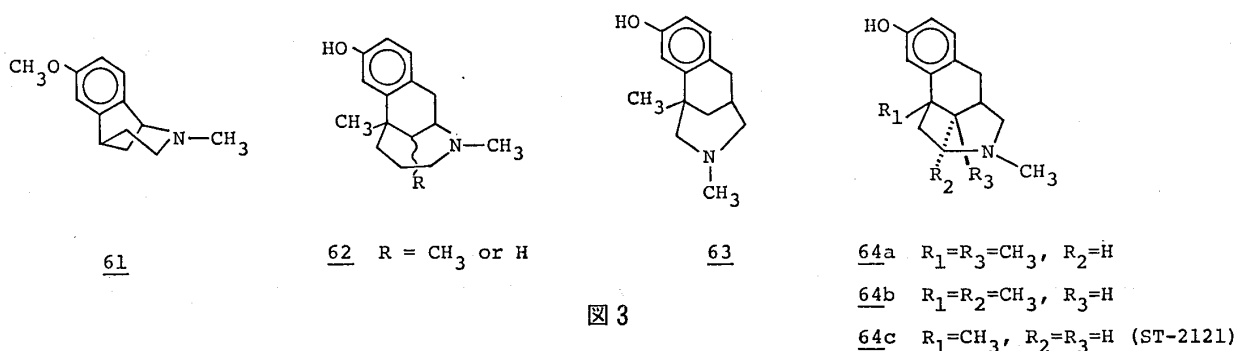


図3

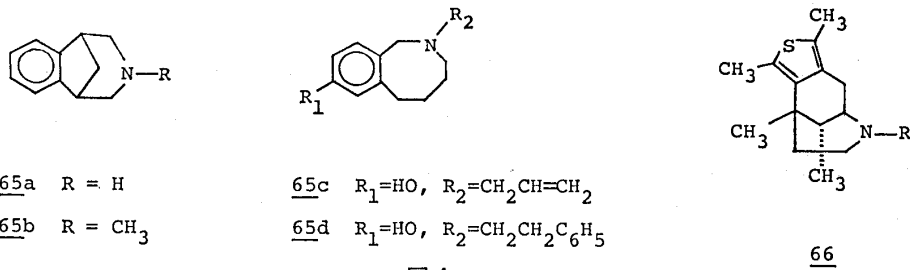


図 4 - a

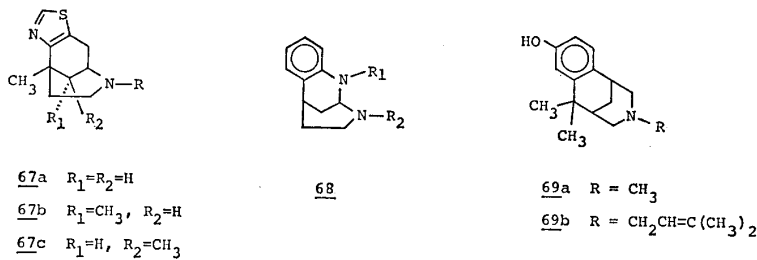


図 4 - b

藤村らは、ヒガンバナ科アルカロイド galantamine (70) (かつて小児麻痺の特効薬でもあった) に鎮痛作用があり、その作用に nalorphine では拮抗されず、atropine で拮抗される特異な性質を認め⁵⁵⁾た。著者らは、強力鎮痛薬への新しいドラッグデザインの試みとして、galantamine の benzazepine の部分を取り出し、71 a~c を合成し⁵⁶⁾た。これらは morphine の 0.9~1.4 倍の鎮痛作用を示すとともに、70 と同様、nalorphine で拮抗を受けず、atropine で拮抗される興味ある結果を得ている。また、これらの homolog である 2,6-methano 橋のない benzazocine 類 (72 a~c) を合成したところ、morphine の 1.2~1.4 倍の鎮痛活性を認め、かつ nalorphine で拮抗されなかつ^{58,59)}た。化合物 (71), (72) の構造上の特徴は morphine や galantamine と同様、4 級炭素を有していることである。同じ骨格でも 4 級炭素を持たない薬物群では、鎮痛活性の著しい低下がみられる。⁶⁰⁾

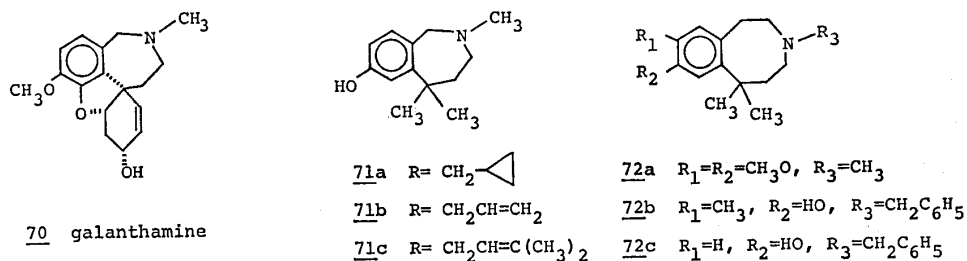


図 5

8 位置換基の活性への影響は、一般に OH ≥ H > NH₂, NO₂, F, Cl の順であると報告されているが⁶¹⁾、8 位における各種 amino 体 (73) についても、antagonist 性が検討されている。⁶²⁾化合物 (73a) では、pentazocine の 2~3 倍の活性があるが、73b, 73c では低下する。その antagonist 性は cyclazocine と pentazocine の中間になるといわれている。

著者らは、新たに OH 基を benzoylthio 基に変換した一連の benzomorphan 誘導体 (74) を合成した。⁶³⁾

Morphine などにみられる OH 基の意義については、Brossi らは 3 位に OH 基を持たない化合物でもかなりの活性を示すと報告して⁶⁴⁾、OH 基の意味について疑問を投げかけた (図 1, 1-4)。また、morphine の 3 位、6 位の両 OH 基の中、6 位の OH 基が glucuronide 抱合された誘導体の方が脳内投与では高い活性を示すことも知られ、最近⁶⁵⁾

nalorphine 6-glucuronide⁶⁶⁾, nalorphine-6-sulfate⁶⁷⁾ などが合成された。これらには、それぞれ nalorphine の 1.7 倍、3 倍の活性が認められている。しかしながら、3 位の OH 基は現在、脳内 opioid receptor への親和性に対し、その第 1 歩としての官能団であることが認められており、その acetate や phosphate の場合を除いて、glucuronide や sulfate の場合には大きな鎮痛活性は認められない。著者らの実験から推察して、morphine の 3 位に相当する OH 基を持たない benzomorphan 系や morphine 系の codeine (3 位 CH₃O 基) の鎮痛作用は、生体内における酸化あるいは demethylation による OH 基の生成によってはじめて発現されるもの、と考えるのが妥当であろう。事実、後述の脳内 opioid receptor に対する親和結合性は、3 位に OH 基を有する化合物に極めて高く、OH 基のない化合物には殆んど認められない。以上からも、上述の 3 位の OH 基の鎮痛作用発現に対する重要性は明らかであろう。

化合物 (74) の系で、phenethyl 基を持つ 74b は対応する 29 より甚だしく活性が落ち、74c ではほとんど無効で OH 基を有する benzomorphan 類の置換基の常識とは全く異なっている。化合物 (74a) は metazocine (10)⁶⁸⁾ の 1/2 程度の活性を保持しており、この鎮痛活性は naloxone⁶³⁾ では拮抗されない。また、動物実験ではほとんど PDC⁶⁹⁾ が認められなかった。

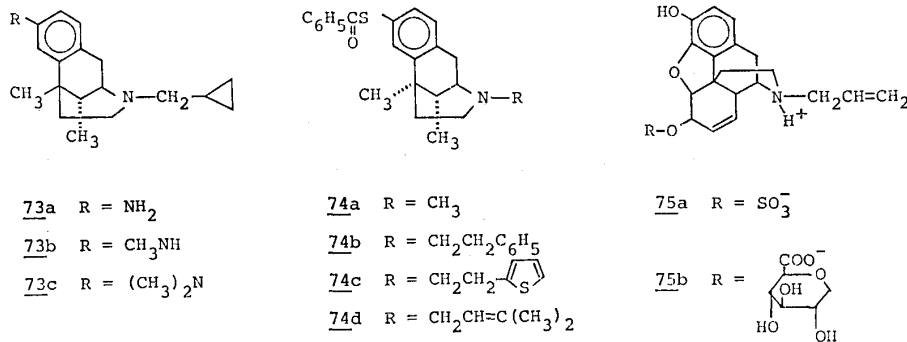


図 6

前述のごとく、benzomorphan 類では OH 基よりもその acyl 体の方が活性が上昇する例があり、morphine-glucuronide が代謝産物であることを考え併せると、鎮痛薬の体内輸送、脳内代謝との関連性から、新しいドラッグデザインの可能性が示唆されてこよう。

3. Stereospecific Opioid Receptor Binding of Benzomorphan.

Beckett-Casy⁷⁰⁾に始まる古典的な疼痛受容体は、antagonist 性鎮痛薬が見出されると共に 1966 年 Portoghesi⁷¹⁾によって一部修正を受け、二相性の受容体が提案されてきた。ところが、opioid receptor(s) の研究が進むに従い、opioid receptor の多様性が多数の研究者によって確かめられはじめた。⁷²⁾ 1976 年、Martin は、脊髄イヌを用いて、各種の麻薬の薬理作用を詳細に検討し、3 種類の異なった receptor の存在を想定した。⁷³⁾ Morphine を代表リガンドとする μ , ketocyclazocine (77) を代表とする κ , N-allylnorphenazocine (SKF-10047) を代表する σ である。この中、 μ と κ -agonist は基本的に同じ結合部位を介して作用を発現していると考えられている。⁷⁴⁾ Kosterlitz らは、マウス輸精管が enkephalin 類に感受性が高いことを見出し、この receptor を δ とした。⁷⁵⁾

このような研究背景に立脚して、benzomorphan-opioid receptor interaction を検討した Klee らは、[³H]-dihydromorphine を用いたラット脳ホモジネートでの実験 (opioid receptor binding を以下 ORB と略す) 法の結果は、鎮痛作用と全く相関がなく、3-benzazocine 系 (79) が非常に高い相関を示したことから、benzomorphan は agonist receptor ばかりでなく、antagonist receptor にも相互作用するからであろうと解釈した。⁷⁶⁾ Benzomor-

phan 以外では, prodine⁷⁷⁾ 系, ketobemidone⁷⁸⁾ 類では鎮痛活性と ORB 法の結果は高い相関性があり, benzomorphan 類の特異性が明瞭に示されている。

最近, 新しい κ -agonist として bremazocine (76) が開発された。化合物 (76) は, naloxone に拮抗されず, サルを用いた実験から非麻薬といわれている。⁷⁹⁾ Cuatrecasus は, ごく最近, ラット脳ホモジネートでの ORB の実験で, μ , δ -receptor 以外に, ethylketocyclazocine (78) の(-)体が(+)体より660倍もの識別を受ける部位を見出し, これを benzomorphan binding site と名付けて報告している。⁸⁰⁾

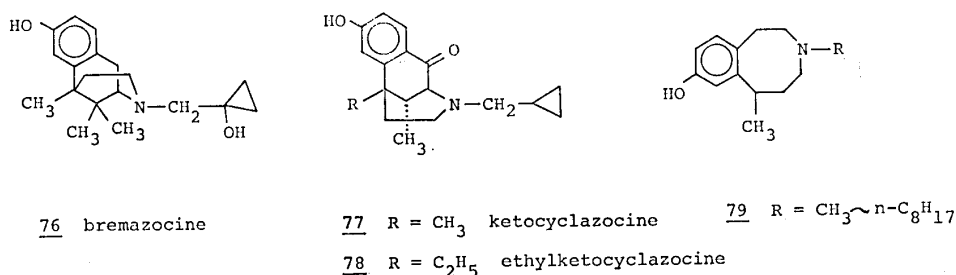


図 7

他方, 物理化学的側面からも, いくつかの receptor model が提出されている。1976年, Snyder は分子構造に対する窒素側鎖の方向性を基にして, receptor の agonist 結合部位と antagonist 結合部位の結合角度が異なると仮定した model で, 鎮痛薬の antagonist-agonist 性を説明しようとした。⁸¹⁾ 図8のごとく, morphine は agonist 結合部位へ, naloxone は主に antagonist 結合部位に結合すると考えた。これに対して Kolb は, Snyder の model で用いた morphine のコンフォメーションは高いエネルギー状態に在り, 従って, 低エネルギー状態のコンフォメーションを基にして全く逆の model を提唱した。図9に示したように, morphine は窒素に対して右側の agonist amine 結合部位と結合し, naloxone は左側の antagonist amine 結合部位と結合すると説明している。⁸²⁾ この model で, levorphanol, etorphine, nalorphine, levallorphan, pentazocine, cyclazocine の性質も総て説明できるという。

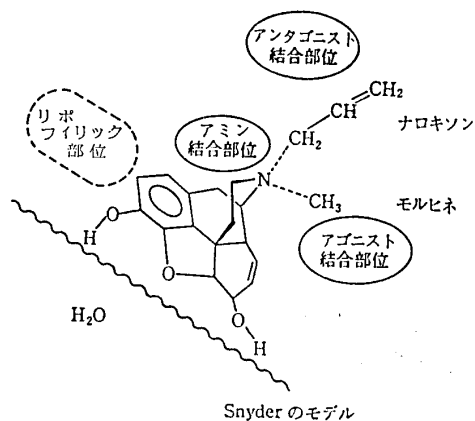


図 8

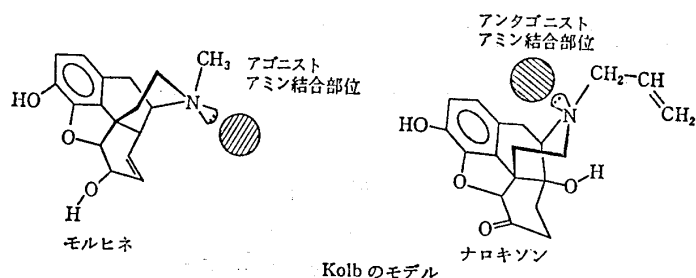


図 9

著者らは, 上記の事実上全く逆の receptor model に対し, 80~82 のような rigid な化合物を合成して検討した。⁸³⁾ Pentazocine (38) の閉環体である新しい四環性 benzomorphan (81b) の鎮痛作用は pentazocine より低下し, 80で1/3.5, 81bは1/2.2程度であった。また, antagonist 性も若干低下し, これらの結果は, 上記の Snyder, Kolb の両説では十分説明できないものである。また, N-lone electron pair を 80, 81 とは逆側に持つ 82 は, 鎮痛活性

⁸⁴⁾

極めて重要な役割を演じている。大脳皮質を中心に細胞膜に存在する *opioid receptor* の分離抽出に対し，その可溶化と単離をして精製，続いて単離精製された *receptor* がその機能を生体内と同様に発現するかどうか，いわゆる生体内と同様な状態への *opioid receptor* の再構成に関する研究についても，近年種々の手法を用いて “challenge” が国際的競争として続行されている。今世紀末に向って，医薬学の他，化学，生物，物理の各分野を含めた広い学際的な研究力の駆使から，*opioid receptor* の単離とその再構成も果される事であろう。従って，その暁には，真の理想的な合成鎮痛薬創製の夢も果されようが，現況にあっては，ここに記してきた様な種々の点を考慮した鎮痛薬のドラッグデザインを計画研究すべき時代であることを付記して，本稿を完えることにする。

5. Acknowledgements

本稿の完成にあたり，種々研究調査に対して御支援と御援助を賜りました，株式会社三和化学研究所鈴木信次社長に深甚なる謝意を表します。

引用文献

- 1) E. Moseltig and A. Burger, *J. Am. Chem. Soc.*, **57**, 2189 (1935).
- 2) D. C. Palmer and M. J. Strauss, *Chem. Rev.*, **77**, 1 (1977).
- 3) J. G. Murphy, J. H. Ager and E. L. May, *J. Org. Chem.*, **25**, 1386 (1960).
- 4) S. Saito and E. L. May, *J. Org. Chem.*, **27**, 948 (1962).
- 5) J. H. Ager, S. E. Fullerton and E. L. May *J. Med. Chem.*, **6**, 322 (1963).
- 6) A. E. Jacobsen and E. L. May, *J. Med. Chem.*, **7**, 409 (1964).
- 7) E. L. May and N. B. Eddy. *J. Org. Chem.*, **24**, 1435 (1959).
- 8) E. L. May and J. H. Ager, *J. Org. Chem.*, **24**, 1432 (1959).
- 9) S. E. Fullerton, E. L. May and E. D. Becker, *J. Org. Chem.*, **27**, 2144 (1962).
- 10) S. E. Fullerton, J. H. Ager and E. L. May, *J. Org. Chem.*, **27**, 2554 (1962).
- 11) J. H. Ager and E. L. May, *J. Org. Chem.*, **27**, 245 (1962).
- 12) E. L. May and L. J. Sargent, *Analgesics*, ed. by G. deStevens, Academic Press, Inc., New York, 1965, p. 123.
- 13) J. H. Ager, A. E. Jacobson and E. L. May, *J. Med. Chem.*, **12**, 2881 (1969).
- 14) E. L. May, H. Kugita and J. H. Ager., *J. Org. Chem.*, **26**, 1621 (1961).
- 15) S. Saito and E. L. May, *J. Org. Chem.*, **26**, 4356 (1961).
- 16) E. L. May and H. Kugita, *J. Org. Chem.*, **26**, 188 (1961).
- 17) B. F. Tullar, L. S. Harris, R. L. Perry, A. K. Pierson, A. E. Soria, W. F. Wetterau and N. F. Albertson, *J. Med. Chem.*, **10**, 383 (1967).
- 18) J. L. Karle, R. D. Gilardi, A. V. Fratini and J. Karle, *Acta Crystallogr., Sect. B.* 1469 (1969).
- 19) G. Blaschk, H. P. Kraft, K. Fickentscher, and F. Köhler, *Arzneim.-Forsch.* **29**, 1640 (1979).
- 20) M. Gordon, J. J. Lafferty, D. H. Tedeschi, B. M. Sutton, N. B. Eddy and E. L. May, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 633 (1962).
- 21) E. M. Fry and E. L. May, *J. Org. Chem.*, **24**, 116 (1959).
- 22) J. H. Ager and E. L. May, *J. Org. Chem.*, **25**, 984 (1960).

- 23) S. Archer, N. F. Albertson, L. S. Harris, A. K. Pierson and J. G. Bird, *J. Med. Chem.*, **7**, 123 (1964)
- 24) K. Kawamura, T. Kataoka, E. Imai, T. Iwamura, M. Hori, M. Niwa, M. Nozaki, and H. Fujimura "Advances in Endogenous and Exogenous Opioids", ed. by H. Takagi and E. J. Simon, Kodansha, 1981, p. 411.
- 25) H. H. Swain and M. H. Seevers, *Probl. Drug Depend.*, 1976, 768.
- 26) 玉置健太郎, 西村扶美雄, 藤井恭一, 中村宣雄, 山次貞義, 特開昭52-83563.
- 27) M. Saucier, J. P. Daris, Y. Lambert, I. Monkovic and A. W. Pircio, *J. Med. Chem.*, **20**, 676 (1977).
- 28) N. F. Albertson, *J. Med. Chem.*, **18**, 619 (1975).
- 29) H. Merz, A. Langbein, K. Stockhaus and H. Wick, *Ger. Offen* 2302,486.
- 30) H. Merz and K. Stockhaus, *J. Med. Chem.*, **22**, 1475 (1979).
- 31) E. L. McCawley, E. R. Hart and D. F. Marsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 314 (1941).
- 32) D. R. Jasinski, W. R. Martin and C. A. Haertzen, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **157**, 420 (1967).
- 33) 堀 幹夫 第2回メデイシナルケミストリーシンポジウム要旨集, 東京, 1980. p 19.
- 34) 丹羽雅之, 戸川芳子, 上久保啓太, 野崎正勝, 鶴見介登, 藤村 一, 今井英治, 堀幹 夫, 日薬理誌 **75**, 198p (1979).
- 35) W. R. Martin, C. W. Gorodetzky and T. K. McClane, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **7**, 455 (1966).
- 36) H. Merz, K. Stockhaus and H. Wick, *J. Med. Chem.*, **18**, 996 (1975).
- 37) H. Yamamoto, C. Saito, S. Inaba, T. Inukai, K. Kobayathi, T. Fukumaru, Y. Koga, T. Honma and Y. Asami *Arzneim.-Forsch.*, **25**, 795 (1975).
- 38) N. Yokoyama, F. B. Block and F. H. Clarke, *J. Med. Chem.*, **13**, 488 (1970).
- 39) F. H. Clarke, R. T. Hill, J. K. Saelens and N. Yokoyama, "Narcotic Antagonists" ed. M. C. Braude, L. S. Harris, E. L. May, J. P. Smith, and J. E. Villarreal, Raven Press Ltd., New York, 1973, p. 81
- 40) 玉置健太郎, 西村扶美雄, 藤井恭一, 中村宣雄, 山次貞義, 特開昭55-40618.
- 41) W. F. Michne, R. L. Salsbury and S. J. Michalec, *J. Med. Chem.*, **20**, 682 (1977).
- 42) W. F. Michne, *J. Med. Chem.*, **21**, 1322 (1978).
- 43) W. F. Michne, T. R. Lewis, S. T. Michlec, A. K. Pierson and F. J. Rosenberg, *J. Med. Chem.*, **22**, 1158 (1979).
- 44) F. G. Block and F. H. Clarke, *J. Med. Chem.*, **12**, 845 (1969).
- 45) M. Takeda and H. Kugita, *J. Med. Chem.*, **13**, 630 (1970).
- 46) S. Shiotani, T. Kometani and K. Mitsunashi, *J. Med. Chem.*, **21**, 310 (1977).
- 47) P. H. Mazzocchi and A. M. Harrison, *J. Med. Chem.*, **21**, 238 (1978).
- 48) P. H. Mazzocchi and B. C. Stahly, *J. Med. Chem.*, **24**, 457 (1981).
- 49) S. Shiotani, T. Kometani, K. Mitsunashi, T. Nozawa, A. Kurobe and O. Futsukaichi, *J. Med. Chem.*, **19**, 803 (1976).
- 50) S. Shiotani, T. Kometani, T. Nozawa, A. Kurobe and O. Futsukaichi, *J. Med. Chem.*, **22**, 1558 (1979).
- 51) M. Ban, Y. Baba, K. Miura, Y. Kondo, K. Suzuki and M. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 1679

(1976).

- 52) K. Katsuura, M. Ohta and K. Mitsunashi, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1780 (1981).
- 53) 亀谷哲治，気賀沢和雄，柗木峯治，薬誌 **87**, 558 (1967).
- 54) Y. Sawa, T. Kato, T. Masuda, M. Hori and H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1932 (1975).
- 55) 藤村 一，日本薬理学会第21回近畿部会，京都 1961, p. 51.
- 56) 堀 幹夫，藤村 一，増田 亨，沢 陽一，薬誌 **95**, 131 (1975).
- 57) Y. Sawa, T. Kato, T. Masuda, M. Hori and H. Fujimura, *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 1917 (1975).
- 58) 沢 陽一，加藤武司，増田 亨，堀 幹夫，藤村 一，薬誌 **95**, 251 (1975).
- 59) 沢 陽一，加藤武司，森本 明，増田 亨，堀 幹夫，藤村 一，薬誌 **95**, 261 (1975).
- 60) B. Pecherer, J. Stumpf and A. Brossi, *Helv. Chim. Acta.* **53**, 763 (1970).
- 61) A. E. Jacobson and E. L. May, *J. Med. Chem.*, **8**, 563 (1965).
- 62) M. P. Wentland, N. F. Albertson and A. K. Pierson, *J. Med. Chem.*, **23**, 71 (1980).
- 63) 藤村 一，鶴見介登，野崎正勝，林元 英，外川芳子，中山 環，堀 幹夫，今井英治，岩田憲之，伴 正敏，馬場 豊，鈴木吉成，第6回薬物活性シンポジウム（金沢），1977, p. 85.
- 64) J. Reden, M. F. Reich, K. C. Rice, A. E. Jacobson, A. Brossi, R. A. Streaty and W. A. Klee, *J. Med. Chem.*, **22**, 256 (1979).
- 65) M. Mori, K. Oguri, H. Yoshimura, K. Shimomura, O. Kamata and S. Ueki, *Life Sci.*, **11**, 525 (1972).
- 66) 吉村英敏，小栗一太，森 正明，川原 章. 特開昭 54-105237.
- 67) 吉村英敏，小栗一太，森 正明，川原 章. 特開昭 54-103899.
- 68) E. Imai, M. Ban, M. Hori, M. Niwa, M. Nozaki and H. Fujimura, "Advances in Endogenous and Exogenous Opioids," ed. by H. Takagi and E. J. Simon, Kodansha, 1981, p. 396.
- 69) M. Niwa, Y. Togawa, M. Nozaki, K. Tsurumi and H. Fujimura, *Japan. J. Pharmacol.* **30**, Supl. 196 (1980).
- 70) A. H. Beckett and A. F. Casy, *J. Pharm. Pharmacol.*, **6**, 986 (1954).
- 71) P. S. Portoghese, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 865 (1966).
- 72) 野崎正勝，"エンケファリンとエンドルフィン" 高木博司，藤村 一編. 講談社サイエンティフィック，1981, p 63.
- 73) P. E. Gilbert and W. R. Martin, *J. Pharmacol, exp. Ther.* **198**, 6 (1976).
- 74) G. W. Pasternak, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **77**, 3691 (1980).
- 75) J. A. H. Lord, A. A. Waterfield, J. Hughes and H. W. Kostlitz, *Nature*, **267**, 495 (1977).
- 76) M. E. Rogers, H. H. Ong, E. L. May and W. A. Klee, *J. Med. Chem.*, **18**, 1036 (1975).
- 77) M. A. Iorio and W. A. Klee, *J. Med. Chem.*, **20**, 309 (1977).
- 78) R. S. Wilson, M. E. Rogers, C. B. Pert and S. H. Snyder, *J. Med. Chem.*, **18**, 240 (1975).
- 79) D. Röemer, H. Büscher, R. C. Hill, R. Maurer, T. J. Petcher, H. B. A. Welle, H. C. C. K. Baker and A. M. Akkerman, *Life Sci.*, **27**, 971 (1980).
- 80) K-J, Chang and P. Cuatrecasas, "Advances in Endogenous and Exogenous Opioids", H. Takagi and E. J. Simon, Kodansha, 1981, p 5.

- 81) A. P. Feinberg, I. Creese and S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **73**, 4215 (1976).
- 82) V. M. Kolb, *J. Pharm. Sci.*, **67**, 999 (1978).
- 83) 堀 幹夫, 今井英治, 鈴木吉成, 河村典広, 藤村 一, 野崎正勝, 丹羽雅之, 日本薬学会第99年年会. 札幌, 1979, p 280.
- 84) M. Nozaki, K. Kamikubo, M. Niwa, H. Fujimura, E. Imai, Y. Suzuki and M. Hori, "Endogenous and Exogenous Opiate Agonist and Antagonist." ed. by E. L. May, Pergamon Press, 1980, p 9.
- 85) 堀幹夫, 今井英治, 河村典広, 藤村一, 野崎正勝, 丹羽雅之, 日本薬学会第101年年会, 熊本, 1981, p 338.
- 86) P. D. Gesellchen and D. M. Zimmerman, *Annual Report in Medicinal Chemistry*, **16**, 41 (1981).
- 87) H. Fujimura, M. Nozaki, M. Niwa, M. Hori, E. Imai and M. Ban, "Characteristics and Function of Opioids," Ed. by J. M. van Ree and L. Terenius, Elsevier/North-Holland, 1978, p 471.
- 88a) J. W. Lewis. "Narcotic Antagonists" ed by M. C. Braude, L. S. Harris, E. L. May, J. P. Smith, and J. E. Villarreal, Raven Press, N. York, 1973, p 123.
- 88b) I. J. Pachter, *ibid*, p 57.
- 89) M. Lippmann, M. Mok and S. Steen, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **27**, 267 (1980).