38. 関 功, 高木 弘, 小林晋作: モルヒネ誘導体の薬理学的研究 (第3報^{*1})

14-ヒドロキシモルヒネ誘導体の化学構造と作用との関係について

Isao Seki, Hiromu Takagi, and Shinsaku Kobayashi: Pharmacological Studies on Morphine Derivatives. III. On the Chemical Structure-Activity Relationships of 14-Hydroxymorphine Derivatives.

(Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.^{*2})

About 80 kinds of new derivatives of morphine possessing a hydroxyl in 14-position were synthesized and the effect of this introduction of hydroxyl on acute toxicity, analgesic action, and antitussive action was examined. In general, the introduction of hydroxyl resulted in reduction of toxicity and increased analgesic and antitussive actions. In N-substituted compounds, N-phenethyl compound had stronger toxicity than the N-methyl compound, and analgesic action was also stronger. N-Pentyl, N-phenacyl, and non-substituted compounds had weak actions. Etherification of the hydroxyl in 3-position resulted in decreased analgesic and antitussive actions. Etherification of hydroxyl in 4-position of morphinan derivatives results in fortification of toxicity, analgesic and antitussive actions, the action being marked in methyl ethers. Both the analgesic and antitussive actions, and toxicity become stronger in 6-oxo and 6-deoxy compounds than in 6-hydroxy compounds. These tendencies are approximately the same as those of compounds not possessing a hydroxyl in 14-position.

(Received October 30, 1963)

第1,¹⁾ 2^{*1} 報で 14-hydroxymorphine 誘導体について, その一部の化合物の薬理作用を詳細に検索した. 今回は全化合物について構造-作用の関連について報告する.

モルヒネ誘導体の化学構造と生物活性については, 古くから Small 等,²⁾ Braenden,³⁾ Bergel⁴⁾ および Blumberg⁵⁾ 等により報告されている. 各種の薬理作用と大きな関連を持つのは, モルヒネの 3 位のフェノール性水酸基, 6 位のアルコール性水酸基および C 環で, これらをいろいろに変化させ, 組合わせた化合物について知られている. すなわち, 3 位の水酸基のエーテル化およびエステル化により毒性は強くなり, 鎮痛作用は弱まる. 6 位の水酸基をエーテル化, エステル化した場合, 毒性, 鎮痛作用は強くなる. 6 位を酸化してケトンとし, 7, 8 位の二重結合を還元したジヒドロケトン体では毒性, 鎮痛作用が強まる. 6 位を還元して, デオキシ体にしても毒性, 鎮痛作用は強まる. 酸素橋は鎮痛作用には不要である. N-メチルを N-アリル, N-プロパルギルとすると, モルヒネ拮抗作用を示す, などが知られている. また Blumberg⁵⁾ 等により 14 位にアルコール性水酸基を有する化合物 オキシモルフォン (14-ヒドロキシジヒドロモルヒノン) が検索され, 14 位に水酸基を導入することにより鎮痛作用が強められることが報告されている.

今回, 著者等は 14 位に水酸基を有する, 新規のモルヒネ誘導体を数多く合成し, 14 位水酸基が形式上三級アルコール性であるにもかかわらず, 化学反応上異常な安定性を有し, 隣接する窒素と -O-H...N 型の強い水素結合を作っている事実およびモルフィン型化学構造の特徴である B, C およびビペリジン環の融合点であることから, この 14 位水酸基の導入による薬理作用の変化, また 14 位に水酸基を有する化合物で従来報告されて

^{*1} 第 36 回日本薬理学会総会で一部発表. 第 2 報: 本誌, 84, 268 (1964).

^{*2} Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) 関, 高木, 小林: 本誌, 84, 255 (1964).

2) L. Small, N. B. Eddy, E. Mosettig, C. K. Himmelsbach: Publ. Hlth. Rep., Wash. Supplement No. 138, 1938.

3) O. J. Braenden, N. B. Eddy, H. Halbach: Bull. World Health Organization, 13, 937 (1955).

4) F. Bergel, A. L. Morrison: Quart. Rev. Chem. Soc., 2, 349 (1948).

5) H. Blumberg, S. Carson, H. Stein: Federation Proc., 13, 451 (1954).

いるような規則性が果してみられるかどうかを, またその際 4,5 エーテル環が開いて生じた4位水酸基についてはこれが3位のそれと異なり極めてフェノール性の弱いこと, また従来これについての薬理的考察がないことから, その毒性, 鎮痛作用を主とし, また鎮咳作用をも含めて検索した。

実験方法

鎮痛作用 17~20 g. の雄性雑系ハツカネズミを用い, Haffner⁶⁾ 変法により実験した。すなわち, 薬物を皮下投与 30 min. および 60 min. 後に, 動脈クレンメでハツカネズミの尾の基部をはさみ, 10 sec. 以上かみつきなどの疼痛反応を示さないものを鎮痛陽性とした。なお薬物投与前に 2 度この検定を行ない 5 sec. 以内に疼痛反応を示すハツカネズミのみを実験に供した。ED₅₀ は各薬物とも, 1 群 10 匹, 3~5 群の結果より, Litchfield-Wilcoxon⁷⁾ 法により算出した。

モルヒネの鎮痛作用に対する拮抗作用 モルヒネ 15 mg./kg. (これはモルヒネの鎮痛 ED₅₀ の約3倍) を皮下に投与し, 30 min. 後に鎮痛陽性のハツカネズミのみに, 各拮抗薬物を皮下投与し, さらに 30 min. 後にモルヒネの作用が拮抗せられているかどうかを検した。モルヒネ 15 mg./kg. 皮下投与で 60 min. の間は完全にその作用が続く。拮抗剤投与 30 min. 後に 10 sec. 以内に疼痛反応を示すものを, 拮抗陽性とみなし, ED₅₀ を Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

鎮咳作用 高木等⁸⁾ のモルモット気管の機械的刺激法により, 薬物を皮下投与し, 15 min. ごとに 1 hr., 刺激を与え, 4 回のうち 2 回以上, 咳を発しないものを鎮咳陽性とし, 10~15 匹のモルモットにより up and down 法により ED₅₀ を算出した。

急性毒性 17~20 g. の雄性雑系ハツカネズミに静脈内投与し, 1 週間後の生死により LD₅₀ を Litchfield-Wilcoxon 法により算出した。

検 体 ほとんどが塩酸塩で水溶性なので生理食塩液に適当な濃度に溶かして使用した。

TABLE I. Acute Toxicity, Analgesic and Antitussive Activities of Morphine Derivatives^{a)}

Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	Δ in C ring	R ₄	Acute toxicity LD ₅₀ mg./kg. i.v.	Analgesic activity ED ₅₀ mg./kg. s.c.	Antitussive activity ED ₅₀ mg./kg. s.c.
Morphine	OH	...OH	H	Δ^7	CH ₃	234 (219~250)	5.0 (4.0~6.2)	6.0
Codeine	OCH ₃	...OH	H	Δ^7	CH ₃	87 (75~101)	25 (18~35)	11
Deso-morphine	OH	H	H	—	CH ₃	27 (18~40)	0.17 (0.12~0.24)	1.1
Dihydro-morphinone	OH	=O	H	—	CH ₃	104 (88~123)	0.59 (0.39~0.89)	0.7
Oxy-morphone	OH	=O	OH	—	CH ₃	172 (139~213)	0.16 (0.12~0.20)	0.31
RAM-305	OCH ₃	H	OH	Δ^7	CH ₃	38 (35~41)	8.2 (5.5~12)	9.5
RAM-306	OCH ₃	H	OH	—	CH ₃	46 (38~59)	2.0 (1.1~3.8)	7.5
RAM-307	OH	H	OH	—	CH ₃	57 (50~65)	0.16 (0.13~0.20)	0.29
RAM-308	OCH ₃	H	OH	—	H	87 (76~100)	100 (63~160)	>100

6) F. Haffner: Deut. med. Wochschr. 18, 731 (1929).

7) J.T. Litchfield Jr. F. Wilcoxon: J. Pharmacol. Exptl. Therap., 96, 99 (1949).

8) 高木, 福田, 矢野: 本誌, 80, 1497 (1960).

RAM-309	OH	H	OH	—	H	59 (50~70)	100 (44~230)	100
RAM-315	OH	H	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	13 (10~16)	0.078 (0.061~0.10)	0.047
RAM-318	OCH ₃	...OH	OH	—	CH ₃	150 (130~170)	10 (6.9~15)	11
RAM-319	OCH ₃	◀OH	OH	—	CH ₃	144 (125~166)	8.0 (5.3~12)	14
RAM-320	OH	...OH	OH	—	CH ₃	197 (156~248)	1.3 (1.1~1.6)	7.1
RAM-321	OH	◀OH	OH	—	CH ₃	204 (180~230)	1.7 (1.3~2.2)	3.1
RAM-328	OCH ₃	◀OCOOC ₂ H ₅	OH	Δ ⁷	CH ₃	34 (32~36)	13 (9.2~18)	5.4
RAM-329	OCH ₃	◀OCOOC ₂ H ₅	OH	—	CH ₃	60 (53~67)	1.0 (7.0~1.4)	3.5
RAM-349	OC ₂ H ₅	=O	OH	—	CH ₃	62 (55~70)	3.7 (2.8~4.7)	5.6
RAM-350	OCH ₂ C ₆ H ₅	=O	OH	—	CH ₃	69 (65~73)	14 (8.6~21)	2.1
RAM-371	OH	OH	OH	Δ ⁷	CH ₃	184 (146~232)	13 (8.6~18)	12
RAM-372	OCH ₃	H	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	31 (27~35)	3.6 (2.4~5.4)	
RAM-375	OH	=O	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	46 (40~53)	0.27 (0.21~0.34)	
RAM-376	OCH ₃	=O	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	39 (33~46)	3.6 (2.5~5.0)	
RAM-377	OCH ₃	...OH	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	36 (32~41)	7.5 (5.6~10.5)	
RAM-378	OH	...OH	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	28 (23~33)	0.7 (0.55~0.90)	
RAM-379	OCH ₃	◀OH	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	19 (17~22)	3.3 (2.4~4.5)	
RAM-380	OH	◀OH	OH	—	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	33 (28~39)	2.0 (1.4~2.8)	
RAM-385	OH	=O	OH	—	CH ₂ COC ₆ H ₅	170 (131~222)	6.5 (4.9~8.8)	
RAM-386	OH	=O	OH	—	(CH ₂) ₄ CH ₃	62 (54~71)	2.2 (1.3~3.7)	

a) Synthetic data : I. Seki, "Studies on the morphine Alkaloids VIII" : Yakugaku Zasshi, in press.

TABLE II. Acute Toxicity, Analgesic and Antitussive Activities of Morphinan Derivatives^{a)}

Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Δ in C ring	R ₅	Acute toxicity LD ₅₀ mg./kg. i.v.	Analgesic activity ED ₅₀ mg./kg. s.c.	Anti- tussive activity ED ₅₀ mg./kg. s.c.
RAM-316	OCH ₃	OH	H	OH	Δ ⁵	CH ₃	89 (77~101)	45 (35~58)	50
RAM-317	OCH ₃	OH	H	OH	—	CH ₃	41 (32~51)	28 (19~41)	19

RAM-322	OCH ₃	OH	=O	OH — CH ₃	71 (52~97)	4.8 (3.5~6.6)	7.1
RAM-323	OCH ₃	OH	...OH	OH — CH ₃	245 (215~279)	>100	>100
RAM-324	OCH ₃	OH	◀OH	OH — CH ₃	178 (156~204)	>100	33
RAM-325	OCH ₃	OCH ₃	=O	OH — CH ₃	39 (36~42)	0.18 (0.11~0.30)	0.51
RAM-326	OCH ₃	OCH ₃	...OH	OH — CH ₃	104 (92~118)	13 (9.0~18)	16
RAM-327	OCH ₃	OCH ₃	◀OH	OH — CH ₃	91 (87~95)	6.0 (4.2~8.6)	0.44
RAM-330	OCH ₃	OCH ₃	◀OCOOC ₂ H ₅	OH — CH ₃	50 (46~55)	5.1 (3.8~6.9)	7.1
RAM-331	OCH ₃	OCH ₃	H	OH Δ ⁵ CH ₃	38 (31~47)	2.0 (1.2~3.2)	1.4
RAM-332	OCH ₃	OCH ₃	H	OH — CH ₃	32 (27~38)	1.5 (1.1~2.0)	4.6
RAM-333	OCH ₃	OC ₆ H ₅	H	OH — CH ₃	63 (57~69)	15 (8.7~27)	34
RAM-334	OCH ₃	OC ₆ H ₅	...OH	OH — CH ₃	94 (83~107)	88 (67~116)	80
RAM-335	OCH ₃	OC ₆ H ₅	◀OH	OH — CH ₃	109 (89~133)	18 (14~23)	8.2
RAM-336	OCH ₃	OC ₆ H ₅	=O	OH — CH ₃	37 (32~42)	4.3 (3.4~5.4)	4.1
RAM-337	OCH ₃	OC ₂ H ₅	=O	OH — CH ₃	33 (27~39)	1.1 (0.88~1.4)	3.0
RAM-338	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	=O	OH — CH ₃	49 (45~52)	1.4 (0.96~2.1)	4.7
RAM-339	OCH ₃	OC ₂ H ₅	H	OH — CH ₃	47 (39~56)	5.2 (4.3~6.2)	2.3
RAM-340	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	H	OH — CH ₃	37 (35~40)	7.8 (5.7~11)	65
RAM-341	OCH ₃	OC ₂ H ₅	...OH	OH — CH ₃	104 (93~115)	15 (9.9~21)	17
RAM-342	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	...OH	OH — CH ₃	37 (29~48)	23 (19~27)	7.1
RAM-343	OCH ₃	OC ₂ H ₅	◀OH	OH — CH ₃	109 (100~120)	6.4 (4.4~9.3)	5.0
RAM-344	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	◀OH	OH — CH ₃	35 (20~59)	3.5 (2.6~4.8)	3.5
RAM-345	OCH ₃	OH	=O	H — CH ₃	72 (65~79)	8.2 (6.4~11)	35
RAM-346	OCH ₃	OCH ₃	=O	H — CH ₃	28 (26~30)	0.73 (0.58~0.91)	7.1
RAM-347	OCH ₃	OC ₂ H ₅	=O	H — CH ₃	13 (11~15)	1.5 (1.1~2.1)	11
RAM-348	OCH ₃	OCH ₂ C ₆ H ₅	=O	H — CH ₃	25 (21~30)	2.8 (1.8~4.1)	7.1
RAM-351	OCH ₂ C ₆ H ₅	OH	=O	OH — CH ₃	8.6 (7.7~9.7)	>15	2.5
RAM-352	OC ₂ H ₅	OH	=O	OH — CH ₃	56 (52~60)	7.5 (5.7~9.9)	11
RAM-353	OCH ₂ C ₆ H ₅	OCH ₃	=O	OH — CH ₃	2.7 (1.5~4.8)	3.0 (1.8~5.0)	4.1
RAM-354	OC ₂ H ₅	OCH ₃	=O	OH — CH ₃	45 (25~79)	1.3 (0.77~2.2)	3.5
RAM-355	OCH ₂ C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	=O	OH — CH ₃	8.5 (8.0~9.0)	>10	2.7
RAM-356	OH	OCH ₃	=O	OH — CH ₃	133 (120~144)	0.75 (0.36~1.58)	1.1

RAM-357	OH	OC ₂ H ₅	=O	OH — CH ₃	102 (95~110)	1.5 (1.1~2.1)	0.89
RAM-359	OC ₂ H ₅	OCH ₂ C ₆ H ₅	=O	OH — CH ₃	54 (44~66)	1.8 (1.3~2.5)	2.5
RAM-360	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	=O	OH — CH ₃	47 (39~56)	1.7 (1.3~2.1)	1.3
RAM-361	OH	OCH ₃	H	OH — CH ₃	48 (42~55)	0.62 (0.25~1.5)	3.5
RAM-382	OCH ₃	OCH ₃	=O	OH — CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	—	0.41 (0.24~0.70)	
RAM-383	OCH ₃	OCH ₃	...OH	OH — CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	29 (24~34)	3.8 (2.7~5.4)	
RAM-384	OCH ₃	OCH ₃	◀OH	OH — CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	14 (12~16)	0.27 (0.15~0.35)	
RAM-387	OCH ₃	OH	H	OH — CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	96 (82~112) ^{b)}	11 (8.7~14) ^{b)}	
RAM-388	OCH ₃	OH	=O	OH — (CH ₃) ₄ CH ₃	45 (42~49)	13 (9.5~18)	
RAM-389	OCH ₃	OCH ₃	=O	OH — (CH ₃) ₄ CH ₃	29 (24~35)	2.2 (1.5~3.3)	
RAM-390	OCH ₃	OCH ₃	H	OH — CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	36 (23~58)	6.0 (3.8~9.6)	

a) Synthetic data: I. Seki: "Studies on the Morphine Alkaloids VIII": Yakugaku Zasshi, in press.

b) administered intraperitoneally.

TABLE III. Acute Toxicity and Morphine Antagonism of N-Substituted Morphine Derivatives^{a)}

Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	Δ in C ring	R ₄	Acute toxicity LD ₅₀ mg./kg. i.v.	Antagonism to morphine hydrochloride 15 mg./kg. s.c. ED ₅₀ mg./kg. s.c.
Nalorphine	OH	OH	H	Δ ⁷	CH ₂ CH=CH ₂	230 (171~310)	0.5 (0.26~0.95)
N-Allyldihydro-normorphinone	OH	=O	H	—	CH ₂ CH=CH ₂	116 (101~133)	0.040 (0.024~0.068)
N-Propargyl-normorphine	OH	OH	H	Δ ⁷	CH ₂ C≡CH	357 (313~406)	9.4 (5.9~15)
RAM-301	OH	=O	OH	—	CH ₂ CH=CH ₂	166 (141~196)	0.063 (0.039~0.10)
RAM-302	OH	=O	OH	—	CH ₂ C≡CH	340 (304~380)	0.5 (0.31~0.80)
RAM-303	OCH ₃	=O	OH	—	CH ₂ CH=CH ₂	170 (153~190)	5.6 (2.8~11)
RAM-304	OCH ₃	=O	OH	—	CH ₂ C≡CH	226 (182~280)	64 (38~110)
RAM-311	OCH ₃	H	OH	—	CH ₂ CH=CH ₂	65 (60~70)	0.90 (0.49~1.6)
RAM-312	OCH ₃	H	OH	—	CH ₂ C≡CH	141 (116~172)	19 (9.5~38)
RAM-313	OH	H	OH	—	CH ₂ CH=CH ₂	56 (49~64)	0.096 (0.057~0.16)
RAM-314	OH	H	OH	—	CH ₂ C≡CH	204 (168~247)	0.80 (0.51~1.3)

a) Synthetic data: I. Seki "Studies on the Morphine Alkaloids VIII": Yakugaku Zasshi, in press.

TABLE IV. Acute Toxicity and Morphine Antagonism of N-Substituted Morphinan Derivatives^{a)}

Compd.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Acute toxicity LD ₅₀ mg./kg. i.v.	Antagonism to morphine hydrochloride 15 mg./kg. s.c. ED ₅₀ mg./kg. s.c.
Levallorphan	OH	H	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	—	0.4 (0.25~0.64)
RAM-373	OCH ₃	OCH ₃	=O	OH	CH ₂ C≡CH	65 (59~73)	10 (5~20)
RAM-374	OCH ₃	OCH ₃	=O	OH	CH ₂ CH=CH ₂	55 (37~83)	2 (1.4~2.9)

a) Synthetic data: I.Seki "Studies on the Morphine Alkaloids. Ⅳ": Yakugaku Zasshi, in press.

実験結果

モルヒネ誘導体の毒性, 鎮痛作用, 鎮咳作用は Table I に, モルヒナン誘導体についての同じ作用は Table II に, モルヒネ拮抗物質の毒性と拮抗作用は Table III, IVに示したとおりである。

考 察

14 位に水酸基を導入した際の影響は, それぞれの化合物を対比して見ればわかるように, 一般に毒性は弱くなり, 鎮痛, 鎮咳作用は強くなる。この対比, 8 組 (モルヒネ-RAM-371, ジヒドロモルヒノン-オキシモルフォン, デソモルヒネ-RAM-307, RAM-345-RAM-322, RAM-346-RAM-325, RAM-347-RAM-337, RAM-348-RAM-338 および N-アリルジヒドロノルモルヒノン-RAM-301) の中で C 環に二重結合 Δ^7 を有するモルヒネ-RAM-371 については 14 位に水酸基を導入することにより, 毒性の増大, 鎮痛, 鎮咳作用の低下が見られる。

つぎに 14 位に水酸基を有する化合物についてみるとこれらの化合物においても, 従来報告されているモルヒネ誘導体の構造-作用の傾向が見られる。N-置換基の影響は N-H, N-CH₃, N-(CH₂)₄CH₃, N-CH₂CH₂C₆H₅, N-CH₂COC₆H₅, N-CH₂CH=CH₂ および N-CH₂C≡CH について検索されたが, 前五者は鎮痛および鎮咳作用を示し, 最後の二つはモルヒネ拮抗作用を示す。その作用強度については, 鎮痛作用では N-CH₂CH₂C₆H₅ と N-CH₃ が強く, この二者では前者が同等もしくはそれ以上である。N-(CH₂)₄CH₃ では N-CH₃ の約 1/10 に減ずる。N-CH₂COC₆H₅ は化合物の例が少ないのではっきりしないが, さらに弱く, N-H では極めて弱くなる (RAM-308, 309)。モルヒネ拮抗作用では N-CH₂CH=CH₂ が N-CH₂C≡CH の約 10 倍の強さを示す。一方毒性は N-CH₂CH₂C₆H₅ が最も強く, N-(CH₂)₄CH₃, N-CH₂COC₆H₅, N-CH₃, N-H の順となる。N-CH₂CH=CH₂ は N-CH₂C≡CH の 2 倍の毒性を示す。

3 位のフェノール性水酸基はおおむね置換を行なうことにより, 毒性の増大, 鎮痛, 鎮咳作用の低減となるようである。すなわち, 水酸基がメトキシル, エトキシル, ベンジルオキシとなるに従い, 上のような傾向が見られる。これらの中でベンジルオキシ体の RAM-351, 355 では中毒量において鎮痛作用はみられなかった。例外として 2 組 (RAM-356-325, RAM-357-337) においては水酸基に比しメトキシル体が鎮痛作用が強くみられる。この 2 組は 14-ヒドロキシ-4-アルコキシ-6-ケト体という共通点をもっている。

モルヒネ拮抗作用も水酸基とメトキシル基では前者が 10~100 倍の強さを示している。

モルヒナン誘導体における 4 位の置換による影響をみると, 遊離水酸基を各種に置換することにより, 毒性の増大, 鎮痛, 鎮咳作用の増大がみられる。置換もメトキシル, エトキシル, ベンジルオキシ, ベンゾイルの順でメトキシルでは水酸基の 10 倍の強さ (鎮痛) を示す。置換基が大きくなると逆に作用は弱くなる。これは 14 位に水酸基を持たぬ化合物 (RAM-345~348) についてもみられる。

6 位の炭素における変化の影響は 6-keto, 6-OH, 6-deoxy 体において比較している。一般に 6-deoxy, 6-keto 体は 6-OH 体に比し毒性, 鎮痛, 鎮咳作用が強い。前 2 者を比較すると, 毒性は deoxy 体がやや強く, 鎮痛作

用は 6-keto 体がやや強いようである。6-OH 体では β -OH が α -OH に比し鎮痛、鎮咳作用とも強く、毒性は同じ位である。モルヒネ拮抗化合物では 6-deoxy 体が 6-keto 体に比し毒性は強い。拮抗作用は 3-OH 体では 6-keto の方が強く、3-OCH₃ 体では 6-deoxy の方が強い。

C 環における 2 重結合の水素化では毒性の低減、鎮痛、鎮咳作用の増大がみられる。

結 論

14 位に水酸基を有するモルヒネ誘導体の構造-薬理作用の関係において、14 位に水酸基を導入することにより毒性の低減、鎮痛作用の増大が見られる。N-置換体においては N-phenethyl 体が N-methyl 体に比し、毒性は強く、鎮痛、鎮咳作用は同等かやや強い。

N-phenacyl, N-pentyl, N-H は作用がずっと弱くなる。モルヒネ拮抗作用は N-allyl が N-propargyl の約 10 倍の強さを示す。

3 位の水酸基のエーテル化により毒性が増し、鎮痛、鎮咳作用は減ずる。モルヒナン誘導体では 4 位の水酸基のエーテル化で毒性、鎮痛、鎮咳作用は強くなる。この場合メチルエーテルの時が最も強い。6 位については 6-keto, 6-deoxy 体は 6-OH 体に比し鎮痛、鎮咳、毒性作用は強い。これらの関係は 14 位に水酸基を有しないものとはほぼ同じ傾向といえる。

終わりに臨み、本研究の機会を与えられた当社取締役研究所長 松居宗俊氏に深謝します。また合成に終始御指導、御鞭撻を賜った東大応微研 津田恭介教授および当社研究所次長 岩井一成博士ならびに薬理研究の御指導を頂いた当社薬理研究室長 水上明彦博士に深謝します。本研究（第 1～3 報）は一部厚生科学研究費によった。ここに謝意を表します。

三共株式会社研究所

ライダー印

新発売！ 迅速鋭敏、最新の分析法

薄層クロマトグラフィー用 シリカゲル

シリカ・ライダー

SILICA-RIDER

特 徴

- Binderを加えてあるので直ちに使用出来る
- 展開時間が短い
- 分離能及び感度が優れている
- 多種類の物質に適用できる
Lipids, Amino acids, Steroids,
Alkaloids, plant pigments,
Saccharides, etc.
- 検出には腐蝕性試薬(H₂SO₄, K₂Cr₂O₇ +
H₂SO₄ etc.)の噴霧又は加熱等の操作が
出来る

テストミックス

クロマトプレート検定用色素溶液

5 ml 1 アンプル 300円

価 格 250g 1,300円

<説明書進呈>

第一化学薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町 3～7

TEL (270) 2 6 5 1 (代表)

東京大学薬学部生薬学教室御指導