合成医薬品の最近の進歩

加 納 日 出 夫*

Recent Development in Synthetic Drugs.

Hideo KANŌ*

I. ま え が き

Kekulé がベンゼンの環状構造説を提案してから今年でちょうど百年になるが、彼の活躍した19世紀の後半においては医薬はモルヒネ、キニーネ等天然物の有効成分が主体をなしており、合成品としては抱水クロラル、アスピリンなどごく少数のものが実用に供されていた。しかしながらこの時代には、産業革命という偉大な背景のもとに化学や医学もその面目を一新しつつあり、その基盤の上に合成医薬の新天地が開かれようとしていたのである。

20世紀に入り間もなく最初の実りともいべき発見がなされた。それは Ehrlich による有名な Salvarsan の創製である。彼はメチレンブルーがマラリア原虫をよく染色することから着想を得て日本人秦の協力の下に 606 回の倦むことを知らない試みの後1909年ついに梅毒の治療薬をつくり出したのである。これが化学療法剤という合成医薬の一つの大きい分野の魁となった。一方、この世紀の初頭には催眠薬バルビタールや局所麻酔薬プロカインの出現があり、数多くのビタミン類が発見された。そしてこれらのビタミン類の多くはすでに1930年代に合成に成功している。1934年にはもう一つの化学療法剤の偉大な発見が Domagk によってなされた。彼はその当時の細菌感染の治療は不可能であるという悲観的な空気の中でこれに有効な Prontosil を発見した。このスルホンアミド基を持ったアゾ色素は、もっと簡単なスルファニルアミド部分だけでも有効なことが間もなく Pasteur 研究所の Tréfouél らにより明らかにされ、後に多くの抗菌性スルホンアミド剤への発展の源となった。

ところで合成医薬の本格的な発展は最近の20余年の間に遂げられ、この間の進歩は他の如何なる科学技術のそ

れにも劣らぬ目ざましいものがある。合成ビタミンの出現は、それまでビタミンAの原料としてフカ肝油を年間50万ドルも売っていたフロリダの一漁業会社を廃業させたといわれている。リウマチ性関節炎の特効薬コーチゾンは1949年発売当時1人1日量を得るのに牛40頭分の副腎を必要としたが、今ではさらに進歩した合成品が同じ必要量を牛肉 100 g 程度の価格で手に入れることができるようになった。不治の病として恐れられ、ハンセン氏病と改名までされたライ病も、有効な治療薬が生まれて患者は永久の隔離生活から開放されつつあり、合成抗菌性物質は抗生物質の出現と相まってパイ菌の脅威を交通事故のそれ以下に減じた。合成結核治療薬の発達は外科手術の進歩と共に多くの結核患者を救い、¹椿姫²や³不如帰⁴の悲劇もいまに現実感の乏しい物語となるであろう。向精神薬という新しい分野の開拓は多くの精神病患者を陰気な病院から開放しつつあり、経口避妊薬といったものまで生れつつある。

このような目ざましい医薬の進歩は勿論医学、化学、生物学等の緊密な協力の下に達成されてきたのであるが、その中で合成化学の果している役割を考えてみよう。

第一は天然物の有効成分の合成である。元來動植物からその有効成分を取り出し薬としていたものが、やがてその本体が究明され化学構造が決定されると、つぎにはこれをより簡単な原料から合成化学的につくり出そうとする方向に進んで行く。その目標とするところは資源的に豊富な合成品をもって限られた動植物源に置き代えることであり、多くのビタミン類にその例を見ることができる。

第二は天然物の構造の一部を合成化学的に変形し、天然物よりさらに有効な治療薬を生み出す場合である。これには半合成ペニシリンや多くの合成ステロイドホルモンのように中間原料を天然品に依存するものと、持続性ビタミン B₁ やモルヒネ代用薬のように天然物の構造を

* 塩野義製薬(株)研究所(大阪市福島区鷺洲2-47)

* Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd. (Fukushimaku, Osaka)

変形したものを純合成的につくる方法とがある。

第三は純合成化学的に天然物とは無関係に全く新しい治療薬を見出す場合であり、これには当然新しく見出したものをさらに改良発展せしめて行く上での合成面の研究が伴うことになる。第一、第二の場合にももちろん必要なことであるが、特に第三の場合は化学者と薬理学者および臨床家の等しく高いレベルでの緊密な協力が不可欠である。化学構造と生理作用の関連性については多くの研究がなされてはいるが未だ予知するまでに至っていない現在では、全く新しい薬の創製は膨大な浪費にもかかわらず恵まれた幸運に行き当たった数少ない場合にのみ成功している状態である。しかも一たん生れた有望な製品も競争者の研究にその運命が支配され、数年ならずしてガラクタ同然に転落することすら珍しくない。したがって上のいずれの場合にも一たび生み出された後さらにすぐれたものに改良し、また絶えずその合成法を改善することが望まれるわけで、この点でも合成化学は重要な使命をもっているのである。

以上のように医薬の進歩の重要な担い手となっている合成化学であるが、最近の合成医薬全般にわたってこれを紹介することは本特集の主旨にも反するし、また紙数にも制限があるので、ここではなるべく芳香環を持った医薬で特に最近の進歩のいちじるしいと思われるものの中から幾つかを選んでみた。

II. スルホンアミド剤

とその発展

プロントジールを発端とする抗菌性スルホンアミド剤（サルファ剤）は現在までの30年余の間に絶えず改良発展を重ねてきたが、その途上においてなされた膨大な研究の中から意外な方向へと進展し全く別の治療薬を生み出すことにもなった。その中で最も大きな収穫はスルホンアミド系の利尿剤と糖尿病治療剤の二つである。

1. 抗菌性スルホンアミド（サルファ剤） サルファ剤はその誕生後約15年間にすでに5000以上の誘導体が合成されている。1938年頃は主として Sulfapyridine が使用されたが、間もなく Sulfathiazole にその地位をゆずり、これも程なく Sulfadiazine およびそのメチル体

に取って代わられた。1947年頃から新たに Sulfisoxazole が登場しジアジンの位置異性体である Sulfisomidine と並んで主要な地位を占めるに至った。この間にペニシリン等抗生物質の出現により一時サルファ剤の存在が危ぶまれたが、ペニシリンショックや抗生物質の耐性化の問題等もあってここ数年来サルファ剤の重要性が再認識され再び活発な研究が行なわれるようになった。この機に新たに登場して来たのがいわゆる持続性サルファ剤であり、従来の1日数回の投与を1日1~2回の使用で十分な血中有効濃度を保ち得る特徴を持っている。

その草分けが1956年レダリー社で創製された Sulfamethoxypyridazine であり、引き続いてロッシュ社から Sulfadimethoxine が、チバ社から Sulfaphenazole が発売され、わが国でも Sulfisomezole (Sulfamethoxazole) が開発され国際市場に進出した。現在わ

図 1

図 2

() 中の数字は血中濃度の半減期 (時間)

が国では主として Sulfisoxazole, Sulfisomidine と持続性の Sulfisomezole, Sulfadimethoxine が使用されている。これらの発展の推移は図1に示した。持続性サルファ剤の研究はその後活発に行なわれており、最近外国で市販されたものや目下臨床試験中のものも多数あり、図2に示すようにその中には血中濃度の半減期が100 hrを超えるものも報告されている。

サルファ剤の進歩は合成面から眺めた場合図1および図2からも明らかなように、スルファニルアミドの $-SO_2NH_2$ の一個の水素を種々の異節芳香環で置換することにより毒性の低減、抗菌力の増強、作用持続の延長などを狙って一步一步より優れたものへと歩んできたわけである。合成上の問題は原料の異項環に何を選択するかということ、およびその有利な合成法の開拓との二つ

にしばられよう。異項環部の選択は現在のところ実際にサルファ剤をつくってみて試す以外方法はなく、N含有芳香異項環はほとんど残すところなく試みられている。持続性サルファ剤ではメトキシ基の側鎖を有する異項環が多い点が目立っている。以下代表的なサルファ剤の合成法をあげておく。

2. スルホンアミド系利尿剤 抗菌性スルホンアミド剤のある種のものにその副作用として体内ナトリウム量の低下をきたすことが知られていた。

これが端緒となって1950年 Roblin⁶⁾ らがスルホンアミド基を有する新しい型の利尿剤 Acetazoleamide に到達した。ついでメルク社の Novello らは多くのベンゼン系スルホンアミドを検討し、その中でかなり利尿作用を有する Chlorodisulfamoylaniline (CDSA) を得たが、

たまたまこれをギ酸で閉環せしめ benzothiadiazine 型にしたところ非常に優れた利尿剤が得られ Chlorothiazide⁷⁾ として登場することになった。

Chlorothiazide が登場した翌年チバ社の Stevens らはこれを $NaBH_4$ で還元して得られるジヒドロ体が飽和体の10倍も強い利尿作用を有することを見出し、これが Hydro-chlorothiazide⁸⁾ と呼ばれている。以後各社でこのジヒドロ体に研究が集中され、表1に示すような多くの誘導体が開発されている。

この型の化合物は前述の不飽和環の還元による外、一般製法としては CDSA 型の化合物にそれぞれのアルデヒドないしアセタール類を縮合閉環してつくられる。

このほかベンゼン核の方をピリジンなどのヘテロ環に変形したもの、チアジジン核をイソオキサゾールやイソインドリンに変えたものも合成されているがその作用については詳しいことはわかっていない。ただベンジキナゾリノン型の Quinethazone⁹⁾ と呼ばれるものが Hydro-chlorothiazide 程度の利尿作用を有しているのは興味深い。多少系統の異なるものでベンゾフェノン型の

表 1

名 称	X	R ₁	R ₂	効力比
Hydrochlorothiazide	Cl	H	H	1
Trichlormethiazide	Cl	H	-CHCl ₂	10~20
Bendroflamethiazide	CF ₃	H	-CH ₂ C ₆ H ₅	10~20
Cyclothiazide	Cl	H		25
Methylclothiazide	Cl	CH ₃	-CH ₂ Cl	20
Polythiazide	Cl	CH ₃	-CH ₂ SCF ₃	50
Cyclopentthiazide	Cl	H	-CH ₂ -	100~200

Chlorthialidone¹⁰⁾ が同様な利尿作用を有し、しかも持続性があると報告されている。この構造は後に物理化学的なデータからイソインドリン型が正しいとされている。

3. スルホンアミド系血糖降下剤 米国では 200 万人以上の患者がいるといわれ、わが国でも増加の傾向を示している糖尿病に対する武器は、従来インシュリン注射が唯一のものであった。ところである種のサルファ剤の副作用として血糖を下げる作用のあることはすでに 1942 年頃から観察されていた。この副作用から出発してスルホンアミド系の血糖降下剤の研究が行なわれ、1954 年ドイツで最初の経口糖尿病薬 Carbutamide が開発された。その後この型の化合物を中心にいろいろの新しい誘導体が合成されアプジョン社だけでも 1956 年から 6000 以上の化合物を動物試験に供したといわれている。合成法は簡単で、その一例¹¹⁾をあげるにしておく。

表 2 に現在市販されている主なものをあげる。

表 2

名 称	構 造 式
Carbutamide	<chem>NC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C=C1</chem>
Tolubutamide	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C=C1</chem>
Acetohexamide	<chem>CC(=O)C1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C=C1</chem>
Chloropropamide	<chem>ClC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C=C1</chem>
Methahexamide	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C=C1</chem>
Tolazamide	<chem>CC1=CC=C(S(=O)(=O)NC(=O)NC2=CC=CC=C2)C=C1</chem>

II. 抗生物質と合成化学

合成化学とは一見無縁と思われやすい抗生物質に対しては、二つの面から研究が行なわれてきた。第一は全合成であり、第二はかびや菌の産生するものを中間原料として天然品に優る半合成抗生物質の開発である。

1. 抗生物質の全合成 抗生物質の中の幾つかは既に全合成に成功しているが、一般に構造の複雑なものが多くしたがって合成工程もなくなり工業的にはかびや菌による製法に及ばない。現在純合成化学的に製造されている唯一のものは Chloramphenicol である。これは 1947 年 Ehrlich らにより発見されたが、その後約 2 年の短期間に発酵および合成による工業生産が行なわれるに至り、今日では合成法の改善により工業的製造は専ら合成によって行なわれている。表 3 にあげたように天然品そのままのもの以外にその部分構造を変えて副作用を少なくしたり、苦味をなくしたり、水溶性にしたりする試みも行なわれている。合成法も多数発表されているが、その中で工業的に有利と思われる方法¹²⁾の一つを図 3 に示しておく。

未だ工業化されていないが最近全合成の研究が盛んに行なわれているものの中で、抗真菌性抗生物質の Gris-eofulvin¹³⁾ やテトラサイクリン系の 6-deoxy-6-demet-

表 3

X-C6H4-CH(OH)-CH(NHCOCHCl2)-CH2-OR

名 称	X	R
Chloramphenicol	NO ₂	H
~Palmitate	NO ₂	-CO(CH ₂) ₁₄ CH ₃
~Sodium Succinate	NO ₂	-COCH ₂ CH ₂ COONa
Thiophenicol	CH ₃ SO ₂	H
U-15442	CH ₃ S	H

図 3

hyltetracycline 等の全合成が注目される。後者は抗生物質 tetracycline の分解産物中抗菌力を保持した最も簡単な物質で Woodward¹⁴⁾ が1962年合成しているが、最近 Muxfeldt¹⁵⁾ がかなり大量製法に適した合成法を発表している。

わが国で発見されて抗結核および抗キサンデイダ作用の他に抗腫瘍性もあると言われている Tubercidin および Toyokamycin のアグリコン部の合成が最近 Taylor¹⁶⁾ らによって報告されている。これは比較的簡単な構造を有しておりその変形誘導体等の合成が期待される。

2. 半合成ペニシリンとセファロスポリン 1929年 Fleming のペニシリンの発見は余りにも有名であるが後に Florey らが再検討を加えるまでは12年以上も利用されないままになっていた。ペニシリンVの合成は1957年、にまた一般的なペニシリン類の合成は1959年に

Sheehan らにより合成されていて、化学的にはすぐれた方法であるが、多くの工程を要し天然品には到底及ばない。ところが、1959年英国の Bachelor らはペニシリン類の基本骨格である6-アミノペニシラン酸 (6-APA) を発酵法で得ることを見出したのが契機となり、翌1960年米の Bristol 研究所と英の Beecham の協力で最初の半合成ペニシリン Phenethicillin¹⁷⁾ が臨床に供されるに至った。その後 6-APA に種々の芳香環を持った有機酸残基を結合せしめた合成ペニシリンが続々と現われるに至った。これらは従来の天然品に比べてアレルギー反応を起しにくいとか、ペニシリナーゼによる分解に抵抗するとか、あるいは抗菌スペクトラムの拡大とかすぐれた特性をそなえている。そしてこれらの特性がその含芳香環

表 4

R-COHN		R	
		M = H, Na, K など	
名 称	R	名 称	R
Phenethicillin		Oxacillin	
Ampicillin		Cloxacillin	
Phenbenicillin		Ancillin	
Propicillin		Methicillin	
Nafcillin			

側鎖の種類によって異なることは興味ある点であり、合成ペニシリンの場合のみならず他の天然物の場合にも同様な可能性が予期される。主な合成ペニシリンを表4に示した。

1954年 Abraham らはペニシリン N を精製中に別の抗生物質が含まれていることを発見し、これを Cephalosporin C と名づけた。このものは抗菌作用は弱いがペニシリン分解酵素に分解されない点に特に注目された。やがてその構造がX線解析により Hodgkin らにより解明されると共に、このものを希酸で分解するとペニシリンの場合の6-APA に相当する 7-aminocephalosporic acid (7-ACA) が生成することが判明した。ついでこの 7-ACA を如何にして高収率に得るかという点に研究の重点が置かれ、1958年 Lilly 社の研究所でセファロスポリウム属の菌か

ら得た Cephalosporin C より高収率で 7-ACA を得る方法を開発し、あとは全く合成ペニシリンの場合にならって種々の側鎖をつけ 600 以上の化合物をつくり、その中から Cephalothin を開発することに成功した。ほとんど時を同じくして英国の Glaxo 研究所から Cephaloridine が発表された。これらの合成セファロスポリンは幅広い抗菌力を有し、ペニシリン耐性菌にも有効で副作用も少ないと報告されており、今後の成行きが注目される。ところでペニシリン核とセファロスポリン核との間

に図 4 に示すような転位反応¹⁹⁾が見出されているが、両者の関連性を示唆するものとして興味がある。すなわちペニシリン V の S-オキシドのメチルエステルを酸の存在下加熱するとセファロスポリン核を有するものに転位する。

図 4

IV. 向精神薬の発展

向精神薬 (Psychotropic drug) とは最近 10 年余りの間に急速な進歩をとげた分野であり、精神科領域の治療薬の総称である。これは麻酔薬や睡眠薬とは異なり人間の精神活動に作用し、トランキライザーはその代表的なものといえよう。この画期的な発展の端緒は 1953 年に出現した二つの薬物、クロルプロマジンとレゼルピンによってもたらされた。レゼルピンは、その原植物の *Rauwolfia* 属のエキスが昔からインドなどで不安感の解除や高血圧の治療に民間薬として用いられていたが、スイスの Schlittler らによりインドジャ木よりその鎮静作用

の本体として取り出されたインドール系アルカロイドである。レゼルピンはかくして薬理学者や臨床医により強力な鎮静作用が実証されたのであるが同時にその欠点も明かにされ、今では主として高血圧の治療薬として使われている。一方合成品であるクロルプロマジンはそのままでも現在繁用されているが、これが原型となって多くの新しいトランキライザー、制吐剤、麻酔強化剤、副交感神経遮断剤などへと発展をとげてきた。

1. クロルプロマジンおよびその類縁 向精神薬

1944 年頃からフランスのローンプラン社の研究所で抗マラリア作用を有するフェノチアジン誘導体の研究を行っていたが、ちょうどこの頃は抗ヒスタミン剤の研究が華やかに行なわれていた時でもあり、1947 年上記誘導体の中から抗ヒスタミン作用の強い Promethazine を開発した。この薬の臨床試験でその副作用の一つとして中枢鎮静作用が認められ、ついでこの副作用を主作用と分離すべく多くの誘導体の合成並に試験が行なわれた。その結果生れたのがクロルプロマジンというわけで、以来向精神薬として精神科領域の治療に一大革命をもたらすことになった。もっともクロルプロマジンは最初から向精神薬として登場したのではなく、この薬が人間の正常体温を下降せしめる作用の方に着目され心臓などの外科手術時に氷冷と併用して組織の酸素消費の抑制の目的に用いられた。したがって当時は向精神薬としてではなく「人工冬眠薬」というドラマチックな名で有名となった。ところが他の研究者達は体温下降量よりもはるかに少ない用量でこの薬が病的な精神緊張感や不安感を解消せしめる作用のあることを見出し、ここに合成向精神薬の輝かしい出現が実現したのである。

クロルプロマジン類似のフェノチアジン誘導体はその後今日まで数千も合成され、その中からトランキライザ

一のみならず前述のように種々の治療薬を生み出して来た。表5に主な最近の製品をあげたが、いずれもフェノチアジン核の2位に置換基を有することおよび核窒素と側鎖の窒素の間に炭素3個のメチレンあるいはその変形したものが介在している点に共通性がみられる。

表 5

名 称	R ₁	R ₂
Trifluoperazine	$-(CH_2)_5-N(CH_3)-$	$-CF_3$
Acetophenazine	$-(CH_2)_5-N(CH_3)-CH_2OH$	$-COCH_3$
Thioridazine	$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-$	$-SCH_3$
Propicriazine	$-(CH_2)_5-N(CH_3)-N-OH$	$-CN$
Propiomazine	$-(C_2H_5)_3-N(CH_3)-$	$-COC_2H_5$
Levomepromazine	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)-$	$-OCH_3$

フェノチアジン核自身を変形した類縁化合物の合成も莫大な数に上り枚挙にいとまないが、代表的なものとして dibenzoazepine 系, Thioxanthene 系, Dibenzosuberone 系のものを表6にあげた。このほかに如何に多様な母核が検索されたかを示すために図5にその母核の種類のみをかかげておく。

表 6

Dibenzoazepine 系	名 称	R
	Imipramine	$-(CH_2)_5-N(CH_3)-$
	Demethylimipramine	$-(CH_2)_5-NHCH_3$
	Opipranol	$-(CH_2)_5-N(CH_3)-CH_2-CH_2-OH$
	Trimpropriamine	$-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)-$
Thioxanthene 系		
	Chlorprothixen	$=CH-(CH_2)_7-N(CH_3)-$
	Clopenthizol	$=CH_2-(CH_2)_2-NHCH_3$

Dibenzosuberone 系

	Amitriptyline	$=CH-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$
	Nortriptyline	$=CH-(CH_2)_2-NHCH_3$
	ID-22	$=CH-CH_2-N(CH_3)-$
	Cycloheptadine	$=CH-N(CH_3)-$
	PF 97	$=CH-N(CH_3)-$

図 5

フェノチアジン類の合成はいずれも似通っておりその代表としてクロルプロマジンの合成経路のみを示しておく。

benzoazepine 系, thioxanthene 系, dibenzosuberone 系の代表的な合成法はつぎの経路によっている。

Imipramine²¹⁾

Chlorprothixen²²⁾

Amitriptyline²³⁾

2. Benzodiazepine 系トランキライザー 1960

年Roche 社の Sternbach らは *o*-アシルアミノベンゾフェノンのオキシムの脱水閉環生成物の構造に再検討を加え、従来報告されていたインダゾール核でもあるいは 1,4-benzoxazepine 核でもなくて実は quinazoline N-oxide 誘導体であることを明らかにした。ついで同様の

反応によって得た 1-phenyl-3-chloromethyl-7-chloro-quinazoline N-oxide の 3-位のクロルメチル基をアミノ化するべくメチルアミンを作用せしめたところ、予期した反応成績は得られず 7-Chloro-5-Phenyl-3H-1,4-benzodiazepine 4-oxide²⁴⁾ が生成したことがわかった。こ

れが期せずして新しい型のトランキライザー Chlorodiazepoxide として脚光を浴びるに至ったのである。

Chlorodiazepoxide

このものは間もなく改良されて Diazepam となり、最近さらに毒性の少ないものとして Oxazepam が発表された。

Diazepam Oxazepam

Diazepam はつぎの経路で合成²⁵⁾されている。

また Oxazepam の合成経路²⁶⁾はつぎのように報告されている。

3. Butyrophenone 系トランキライザー 1958

年 Janssen らは多数の butyrophenone 系の化合物を合成し、この中から新しい型のトランキライザーとして

Haloperidol, Triperidol が開発されるに至った。

その後この系統ではさらに Diperon, Methylperidide などが追加されている。(表7)。この系統はその構造上後にのべる Pethidine 系統の鎮痛剤と類似している。

表 7

名 称	R ₁	R ₂
Haloperidol	OH	
Triperidol	OH	
Diperon	-CONH ₂	
Methylperidide	-CO-N	

合成はその代表として Haloperidol の合成²⁷⁾ 経路を示しておく。

向精神薬としては以上の外アミノキシダーゼ阻害剤を含む精神賦活剤と称するものや他の型のトランキライザーも研究されており、今後精神医学や生理学ないしは生化学の発達と共に精神薬の合成医薬による治療はますます発達するものと思う。最後に治療薬ではないが精神異常発現物質といわれるもので一過性の幻覚を生ぜしめるものにつぎのようなものがあることを付け加えておく。

V. その他の新しい合成医薬

1. 合成経口避妊薬 現在の世界の人口は約30億でこれは70年前の2倍に当り、さらに今後40年以内には今の約2倍に達するであろうといわれている。こうした世界の人口問題とも関連して経口避妊薬の研究開発が盛んになってきた。すでに合成ステロイドホルモンの中には実用の域に達し、英国や米国では経口避妊薬として市販されるに至っている。

ここでは未だ研究段階にあるがかなり注目されている非ステロイド系経口避妊薬について紹介する。その中には女性側に作用して排卵、着床を阻害する MER 25 や U-11100 A の如きものと、男性側に作用して精子形成を阻害する DRF-1616 のようなものがある。

MER-25 は合成エストロジェン Chlorotrianisene の化学構造を種々変形したものの中から Merrell の研究者によって見出されたものでつぎの経路²⁸⁾で合成されている。

一方 U-11100 A は Upjohn 社の研究陣が、ジフェニルインデン型化合物の中から最近見出したものでつぎの経路²⁹⁾で合成される。

DRF-1616 というのは Ortho 社が研究中的のもので、つぎのような簡単な化合物である。

2. Naphtyridine 系合成抗菌性物質 抗生物質

やサルファ剤以外で目新しい型の合成抗菌性物質としては、最近 Winthrop 社の開発した Nalidixic acid が注目を浴びている。これは同社の Leshner らが数種の1,8-naphtyridine 誘導体を合成し、その中から最も有効なものとしてみえられたもので、特に大腸菌のようなグラム陰性菌に有効である。下にその合成経路³⁰⁾を示しておく。

3. 合成鎮痛薬 劇しい痛み殊に内臓病にはアヘン

アルカロイドにおよぶものはなかったが、その最大の欠点は習慣性や耽溺性を有していることである。したがってこれに代る非麻薬性の強力な鎮痛剤は早くから要望され盛んに研究が行なわれてきた。モルヒネ代用の合成鎮痛薬として最初に出現したのが Pethidine であるが、こ

れは鎮痛作用はモルヒネより弱く 5~10 倍量を必要とした。さらにもっと強力な Methadone がドイツで開発されたが、これらはいずれも望ましくない副作用を有している。一方モルヒネの構造から着想された多数の合成鎮

痛剤も研究されてきたが、最近最も麻薬性の少ないしかも強力な合成鎮痛薬として注目されているものにベンゾモンファン系の Phenazocine および Pentazocine をあげることができよう。両者は非常に近似した構造を有しており、つぎに May らによる Pentazocine の合成法³¹⁾を示しておく。

むすび

以上最近の合成医薬の中から幾つかの項目をえらんでその進歩の様子を紹介したつもりであるが、このほかに合成ステロイドホルモン、抗ガン剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、ニトロフラン系抗菌性物質、持続性ビタミン剤等近年とくに進歩のいちじるしかったものがある。また医薬と関係の深い天然物やペプチド、核酸等の合成面での研究も盛んに行なわれており、化学的にはいっそう興味深い分野であるが実際に医薬として利用されるに至っているものは未だ多くはない。それは化学工業の仲間

では精密工業ともいべき合成医薬品工業においても、その経済性とのつながりのため比較的簡単な合成工程が要求されているからであろう。もちろんこうした一見直接実用面に縁遠い研究も、実は合成医薬の発展の大きな原動力となっていることは疑う余地がない。

化学、医薬、生物学等の発達の基盤の上に立って、合成医薬の進歩は人類を多くの疾病による災害から解放する上で輝かしい貢献をしてきたが、ガンやビールス性疾患さらには老人病といったものに対する薬は未だ緒に付いたばかりの状態である。一方合成技術の面からは、多くの天然医薬品を合成品で置き代えることに成功したとはいえ、なお植物やかびの神秘とも言うべき力に遠く及ばない点も少なくない。したがってこれらの残された疾病の治療薬の創製と天然物への挑戦とは今後の合成医薬品の大きい使命といえよう。

(昭和40年7月12日受理)

文 献

- 1) G. Zbinden, "Advances in Chemistry Series 45" p. 25 (1964)
- 2) W. Klötzer, H. Bretschneider, *Mh. Chem.* **87** 136 (1956); *ibid.* **92** 1213 (1961)
- 3) *USP* 2,430,094 (1947); 日特公, 4928 (1951); 桶田ら, 薬誌 **76** 525 (1956)
- 4) 加納ら, 塩野義年報 **7** (1), 1 (1957)
- 5) *USP* 2,309,739; 2,429,184
- 6) R.O. Robin et al., *J. Am. Chem. Soc.* **72** 4090 (1950)
- 7) F.C. Novello, J. M. Sprague, *ibid.* **79** 2028 (1957)
- 8) G.D. Stevens et al., *Experimentia* **14** 463 (1958)
- 9) E. E. Cohen et al., *J. Am. Chem. Soc.* **81** 5508 (1959); *ibid.* **82** 2731 (1960)
- 10) W. Graf et al., *Helv. Chim. Acta* **42** 1085 (1959)
- 11) C.F. Holland, *J. Org. Chem.* **26** 1662 (1961)
- 12) T. R. Olive, *Chem. Eng.* **56** No. 10, 107 (1949)
- 13) C.A. Kuo et al., *J. Org. Chem.* **28** 3344 (1963); R.L. Fryer et al., *ibid.* **34** 1308 (1965); A. Brossi et al., *Helv. Chim. Acta* **43** 1443 (1960); A. Day et al., *Proc. Chem. Soc.* **1960** 284
- 14) R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **84** 3222 (1962)
- 15) H. Muxfeldt, W. Rogalski, *ibid.* **87** 9333 (1965)
- 16) E.C. Taylor, R.W. Hendess, *ibid.* **86** 951 (1964)
- 17) L.C. Cheny et al., *ibid.* **82** 3934 (1960)
- 18) *Chem. Eng. News* **16** 23 (1964); E. Van-Heyniger, C.N. Brown, *J. Med. Chem.* **8**
- 19) R.B. Morin et al., *J. Am. Chem. Soc.* **85** 1896 (1963)
- 20) P. Charpentier, et al., *Compt. rend.* **235** 59 (1952); **236** 1195 (1953)
- 21) W. Schindler, F. Häfliger, *Helv. Chim. Acta* **37** 472 (1954)
- 22) *USP* 2,996,503; 3,046,283
- 23) *Belg. P* 584,061
- 24) L.H. Sternbach et al., *J. Org. Chem.* **26** 4488 (1961)
- 25) L.H. Sternbach et al., *ibid.* **30** 1308 (1965)
- 26) *Chem. Eng. News* May 3, 26 (1965)
- 27) P.A.J. Jonssen et al., *J. Med. Pharm. Chem.* **1** 281 (1959)
- 28) F.P. Palopoli et al., *ACS* 134th 12-0 (1958)
- 29) D.L. John et al., *J. Med. Chem.* **8** 53 (1965)
- 30) G. Y. Leshner, E.J. Froelich, *J. Med. Pharm. Chem.* **5** 1063 (1962)
- 31) E.L. May et al., *J. Org. Chem.* **22** 1366 (1957)