

令和6年度厚生労働科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
精神活性物質の化学構造に基づく乱用危険性予測に関する研究(23KC1002)

分担研究報告書

危険ドラッグ関連化合物の合成及びライブラリー構築に関する研究

分担研究者：高橋秀依（東京理科大学 薬学部）

【研究要旨】

[緒言] 中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題になっている。本研究ではこれらの精神活性化作用を有すると予想される様々な化合物のうち、特にフェンタニルと LSD に注目し、未規制なそれらの誘導体を化学合成し、ライブラリー化を進める。合成した化合物については、共同研究者と協働し、薬理作用や毒性を検討する。

[結果] フェンタニル誘導体については、すでに、軸不斉を表出させた誘導体の中に、エナンチオマーの一方がオピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト活性、もう一方がアンタゴニスト活性を示すものが見つかっている。今年度も引き続き、軸不斉の有無及びフェネチル部位について異なる様々なフェンタニル誘導体を合成し、共同研究者に薬理活性を調べていただいた。このような構造活性相関研究によって 180 種類を超える化合物をライブラリー化することができ、アンタゴニスト活性を示すために重要な構造を見いだすこともできた。LSD の誘導体については、引き続き合成を続け、第三級置換基が異なる LSD 誘導体を含む 8 種を合成し、共同研究者に提供した。

[考察] フェンタニル誘導体については、アニリノ基の 2' 位及び 6' 位に置換基があることで、アニリノ基がねじれることがアンタゴニスト活性発現の鍵になると推察された。加えて、フェネチル部位をかき高くすることによってもアンタゴニスト活性が発現することがわかった。また、LSD 誘導体については、インドール部位の窒素の置換基や酸性化合物との塩形成の種類にかかわらず、光に対して不安定であることがわかり、市中に流通している LSD 誘導体の化合物としての純度は時間の経過とともに低下することが推察された。

A. 研究目的

中枢に作用する麻薬や指定薬物、及び、その類縁体が危険ドラッグとして市中に流通している。法的に未規制な化合物の中にも毒性や中毒性を示すものはとても多い。置換基を変更することにより増え続ける未規制の化合物は大変危険であり、社会的な問題 になっている。本研究ではこれらの精神活性化作用を有する様々な化合物を化学合成し、ライブラリー化する。合成した化合物について共同

研究者と協働し、薬理作用や毒性を明らかにする。すでにフェンタニル誘導体についてはライブラリー化を進めているが、アゴニスト活性を示す化合物だけでなく、アンタゴニスト活性を示す化合物の創製にも成功した。今年度も、構造活性相関研究を行いつつ、化合物数を増やし、化合物ライブラリーを拡充した。加えて、LSD の誘導体についても網羅的な合成を続け、化合物ライブラリーを拡充した。

## B. 研究方法および結果

昨年度の研究では、フェンタニル誘導体について、立体構造に焦点を当て、活性との関連性を検討した。フェンタニル誘導体には第三級アミドが含まれるため、これに由来するジアステレオマー (*E/Z* 異性体) が存在するが、分離はできず、溶液中で平衡状態にある。また、十分な立体障害をもつフェンタニル誘導体には軸不斉が安定に存在し、その多くは室温で単離可能であった。特に、その構造中のアシル部をフロイル基にし、アニリノ部位のベンゼン環上2'位及び6'位にそれぞれ異なる置換基 (エチル基、メチル基) を導入することで軸不斉を表出させた化合物 SDFV-63 が非常に興味深い活性を示すことを明らかにした。すなわち、SDFV-63 の(+)-エナンチオマーが $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニスト活性を、(-)-エナンチオマーがアゴニスト活性を示すことがわかった (図1)。(+) -エナンチオマーのアンタゴニスト活性は、既存の $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニストであるナロキソンの5倍であった。軸不斉異性体の一方がアゴニスト活性を示し、もう一方がアンタゴニスト活性を示すのは世界で初めてである。今年度は、この結果を受けて、アニリノ基の置換基を様々に変換し、得られたフェンタニル誘導体を研究代表者に供与し、生物活性を検討していただいた。その結果、アニリノ部位のベンゼン環上2'位及び6'位にかさ高い置換基が導入されることで、アニリノ基のベンゼン環とアミド平面がねじれることが $\mu$ オピオイド受容体アンタゴニスト活性を示す鍵であることが示唆された。また、アシル基をアルカノイル基にするとアゴニスト活性になることなど、構造活性相関研究によって有益な情報を多く得ることができた。さらに、昨年度は、(+)-エナンチオマー、及び、(-)-エナンチオマーの ECD スペクトルを測定し、計算化学によって導かれた ECD スペクトルと比較して、各エナンチオマーの絶対配置を推

定した。しかし、このような絶対配置の推定法では信頼度が低いと考え、今年度は、各エナンチオマーと中心不斉の絶対配置の明確な第二級アルコールとを反応させてジアステレオマーを形成し、新モッシャー法を利用した絶対配置の決定を行った。その結果、昨年度に行った計算化学によって推定された絶対配置と逆の結果が得られた。この矛盾を解消すべく、改めて各エナンチオマーの単結晶化を試み、得られた単結晶をX線結晶構造解析によって絶対配置を決定した (図2)。この結果は、新モッシャー法で示された絶対配置を支持するものとなり、ECD スペクトルの計算化学による推定に基づく絶対配置の推定は本化合物については不適であることがわかった。なお、このような構造活性相関研究を展開することによって、フェンタニル誘導体の化合物ライブラリーが拡充され、180を超える数の誘導体を合成することができた。

また、LSD 誘導体については、昨年度は、インドール部の窒素をアシル化した誘導体の化学合成経路を確立した。今年度は、インドール部位は無置換であるが、第三級アミドの窒素上の置換基が異なる新規化合物4種 (図2) を加えた8種のフェンタニル誘導体を合成し、共同研究者に供与した。合成にあたって、問題になったのは、LSDの光安定性が低いことであった。昨年度から示唆されていたことではあったが、LSD誘導体の化学合成では、できる限り遮光をすることが収率向上のために必要である。また、各種の酸との塩形成を検討した結果、酒石酸塩が最適であったが、塩を形成した場合は光安定性が向上するものの、遮光しないと徐々に分解していくことには変わりがなかった。

以上のような化学合成した化合物については、化合物ごとにNMR、IR、MSを測定し、データベースを作成した。立体異性体を有する化合物については、ジアステレオマーやエナンチオマーの薬理活性及び毒性が異なることが予想されるが、それらの効率よい分析法は確立されていない。そのため、キラルカラ

ムを用いたキラル HPLC の分離条件について精査し、ジアステレオマーの分離・単離及びエナンチオマーの分離・単離を検討し、IR 測定、MS (HRMS) 測定とともにデータベース化を進め、化合物ライブラリーを拡充した。

### C. 考察

フェンタニルの化合物ライブラリーの作製に関し、多くの多様な構造を持つ化合物を化学合成することができた。特に、フェンタニル誘導体の化学合成では、オピオイド  $\mu$  受容体アンタゴニスト活性を示すために必要な化学構造について、多くの知見を得ることができた。昨年度から引き続き、立体異性体 (ジアステレオマーやエナンチオマー) に配慮した化合物ライブラリーを作製し、供与することにより、より正確な生物活性及び毒性の検討を行えると考える。また、分析法については、NMR や質量分析 (MS)、IR について化合物ライブラリーのデータベースが拡充されており、今後、違法薬物鑑定に役立つと考える。また、LSD 誘導体については、酒石酸塩にすることにより安定化されることがわかったが、それでも遮光は必要であった。LSD 誘導体を取り扱う際には、遮光を最も重要な注意点とすべきである。市中に流通している LSD 誘導体は遮光されていないようである。実際に使用されるとき、その構造がどの程度保たれるのか不明であり、純度が低下していることを憂慮すべきと考える。

### D. 結論

フェンタニル誘導体及び、LSD 誘導体の合成を行った。フェンタニル誘導体については、これまで合成した化合物が合計で 180 種を超え、標準品として提供できる化合物ライブラリーを拡充することができた。また、アゴニスト活性を示すフェンタニルの構造を基にしてアンタゴニスト活性を示す化合物を創製することができた。今後、フェンタニルの薬理

活性や毒性発現を明らかにするうえで非常に興味深く、今後のこの分野の発展に重要な情報となる。さらに、LSD 誘導体については、酒石酸塩にして保存することが最適であるが、それでも遮光は必要と分かった。このような化合物ライブラリーは世界に唯一の貴重な化合物ライブラリーである。標準品として麻薬取締部や公的な研究機関からの要望に応じて提供可能であり、危険ドラッグ類の法的な規制強化や薬理活性及び毒性の検討に役立つと考える。また、化合物の分析データも世界的に貴重であり、麻薬取締部等からの要請に応じて提供し、微量分析のための活用が期待される。

### H. 参考文献

- 1) Stanley, T. H. The History and Development of the Fentanyl Series. *J. Pain Symptom Manage.* 1992, 7 (3 SUPPL.), 3-7. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(92\)90047-L](https://doi.org/10.1016/0885-3924(92)90047-L).

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Takano, Ryota; Tanaka, Ryoko; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemical properties of quazepam and its affinity for the GABA<sub>A</sub> receptor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2024, 110, 129854.
- 2) Arita, Hironobu; Tanaka, Ryoko; Kikukawa, Shuntaro; Tomizawa, Tsukasa; Sakata, Haruka; Funada, Masahiko; Tomiyama, Kenichi; Hashimoto, Masaru ; Tasaka, Tomohiko; Tabata, Hidetsugu ; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Takahashi, Hideyo. Fentanyl-Type Antagonist of the  $\mu$ -Opioid Receptor: Important Role of Axial Chirality

- in the Active Conformation. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 67, 10447-10463.
- 3) Suga, Mayuko; Fukushima, Saki; Makino, Kosho; Nakamura, Kayo; Tabata, Hidetsugu ; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Isomerization of E-Cinnamamides into Z-Cinnamamides Using a Recycling Photoreactor. *Journal of Organic Chemistry*, 2024, 89, 8836-8844.
  - 4) Kasai, Satoka; Ogawa, Natsuki; Takagi, Miho; Takahashi, Yukino; Makino, Kosho; Arita, Hironobu; Takahashi, Hideyo; Yoshizawa, Kazumi. Fentanyl analogs exert antinociceptive effects via sodium channel blockade in mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2024, 47, 872-877.
  - 5) Takashima, Kaori; Aoyama, Takao; Komoda, Masayo; Saitoh, Akiyoshi; Takahashi, Hideyo; Nishikawa, Makiya; Shimada, Shuji; Suzuki, Tatsunori; Mano, Yasunari; Takasawa, Ryoko. Investigative research on the importance of collecting and examining drug information from a scientific and objective point of view *Rinsho Yakuri*, 2023, 54, 105-112.
  - 6) Nakamura, Mari; Hojo, Motoki; Kawai, Ayaka; Ikushima, Kiyomi; Nagasawa, Akemichi; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Suzuki, Toshinari; Suzuki, Jin; Inomata, Akiko. An application of the magnetometer detection system to Crl:CD1 (ICR) mice for head twitch response induced by hallucinogenic 5-HT<sub>2A</sub> agonists. *Fundamental Toxicological Sciences*, 2023, 10 (5) 189-197.
  - 7) Nishimoto-Kusunose, Shoichi; Hirakawa, Ayaka; Tanaka, Asuka; Yoshizawa, Kazumi; Makino, Kosho; Takahashi, Hideyo; Higashi, Tatsuya. Drugs possessing aryloxypropanamine pharmacophore, duloxetine, dapoxetine and propranolol, increase allopregnanolone in rat brain: Possible involvement of allopregnanolone in their central nervous system effects. *Steroids*, 2023, 198, 109272. DOI: 10.1016/j.steroids.2023.109272
  - 8) Chiba, Arisa; Tanaka, Ryoko; Hotta, Mayuno; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Stereochemistry of N-Acyl-5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones. *Molecules*, 28 (12) 4734. DOI: 10.3390/molecules28124734
  - 9) Li, Yan; Ohtake, Chinatsu; Hotta, Mayuno; Tabata, Hidetsugu ; Hirano, Kiriko; Iida, Motoo; Nakamura, Kayo; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Kusumi, Takenori; Takahashi, Hideyo. Stereochemical Analysis of Trifluoroacetamide Derivatives Based on Through-Space <sup>1</sup>H-<sup>19</sup>F Spin-Spin Couplings, *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88 (11) 7026-7037. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00311
  - 10) Tozawa, Kumi; Makino, Kosho; Tanaka, Yuki; Nakamura, Kayo; Inagaki, Akiko; Tabata, Hidetsugu ; Oshitari, Tetsuta ; Natsugari, Hideaki ; Kuroda, Noritaka; Kanemaru, Kunio; Oda, Yuji; Takahashi, Hideyo. Conversion of Racemic Alkyl Aryl Sulfoxides into Pure Enantiomers Using a Recycle Photoreactor: Tandem Use of Chromatography on Chiral Support and Photoracemization on Solid Support. *Journal of Organic Chemistry*, 2023, 88, 11, 6955-6961. DOI: 10.1021/acs.joc.3c00265
  - 11) Nakagawa, Yoshio ; Suzuki, Jin; Suzuki, Toshinari; Takahashi, Hideyo; Makino, Kosho; Ono, Yasushi; Sakamoto, Miho; Inomata, Akiko. Cytotoxic effects of psychoactive isobutyrylfentanyl and its

- halogenated derivatives on isolated rat hepatocytes. *Journal of Applied Toxicology*, 2023, 43 (9) 1379-1392. DOI: 10.1002/jat.4472
- 12) Hiroshige, Ryosuke; Goto Satoru; Ichii, Risa; Shimizu, Shota; Wada Hirai, Ayako; Li, Ying Peng; Shimada, Yohsuke; Otsuka, Yuta; Makino, Kosho; Takahashi Hideyo. Protective effects of cyclodextrins on edaravone degradation induced by atmospheric oxygen or additive oxidant. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 2022, 102 (3-4), 327-338.
  - 13) Suga, Mayuko; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo, Photoisomerization of sulindac and ozagrel hydrochloride by vitamin B2 catalyst under visible light irradiation. *Pharmaceutical research*, 2022, 39 (3) 577-586.
  - 14) Funaki, Kaoru; Tabata, Hidetsugu; Nakazato, Yusuke; Takahashi, Yuka; Tasaka, Tomohiko; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki; Oshitari, Tetsuta Atropodiastereoselective 5N-acylation of 1,5-benzodiazepin-2-ones with (S)-2-phenylpropanoyl and (S)-2-phenylbutanoyl Chlorides. *Journal of Organic Chemistry*, 2022, 87 (22), 15289-15300.
  - 15) Tanaka, Ryoko; Nabaee, Ayana; Yamane, Koki; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Atropisomeric properties of N-alkyl/aryl 5H-dibenz[b,f]azepines. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2022, 70, (8) 573-579.
  - 16) Saitoh, Akiyoshi; Nagayama, Yoshifumi; Yamada, Daisuke; Makino, Kosho; Yoshioka, Toshinori; Yamanaka, Nanami; Nakatani, Momoka; Takahashi, Yoshino; Yamazaki, Mayuna; Shigemoto, Chihiro; Ohashi, Misaki; Okano, Kotaro; Omata, Tomoki; Toda, Etsuko; Sano, Yoshitake; Takahashi, Hideyo; Matsushima, Kouji; Terashima, Yuya. Disulfiram produces potent anxiolytic-like effects without benzodiazepine anxiolytics-related adverse effects in mice. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13, 826783.
  - 17) Tanaka, Ryoko; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Axial chirality and affinity at the GABAA receptor of triazolobenzodiazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2022, 64, 116758.
  - 18) Makino, Kosho; Tozawa, Kumi; Tanaka, Yuki; Inagaki, Akiko; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki Takahashi, Hideyo. Rapid Photoracemization of chiral alkyl aryl sulfoxides. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86 (23), 17249-17256.
  - 19) Tanaka, Ryoko; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki Takahashi, Hideyo. Atropisomeric properties of 9-methyl-1,4-benzodiazepin-2-ones. *Synthesis* 2021, 53 (24), 4682-4688.
  - 20) Takuya Namba, Mayuno Hotta, Hidetsugu Tabata, Kosho Makino, Tetsuta Oshitari, Hideaki Natsugari, Hideyo Takahashi. Atropisomeric Properties of N-acyl/N-sulfonyl 5H-dibenzo[b,d]azepin-7(6H)-ones. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86 (11), 7563-7578.
  - 21) Otake, Chinatsu; Namba, Takuya; Tabata, Hidetsugu Makino, Kosho; Hirano, Kiriko; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki, Takahashi, Hideyo. Conformational preference of 2'-fluoro-substituted acetophenone derivatives revealed by through-space <sup>1</sup>H-<sup>19</sup>F and <sup>13</sup>C-<sup>19</sup>F spin-

spin couplings. *Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86 (6), 4638–4645.

- 22) Kanase, Yuki; Makino, Kosho; Takashi Yoshinaga; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta, Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. Conformational properties and M1 antimuscarinic activity of 4-substituted pirenzepine/telenzepine analogues, *HETEROCYCLES*, 2020, 101, 273-283.

## 2. 学会発表

- 1) 西本瑞葉、有田浩暢、菊川俊太郎、富澤幸、坂田遥佳、富山健一、中村佳代、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、舩田正彦、高橋秀依 「フェンタニル誘導体の合成と立体構造の解明」 第 68 回 日本薬学会 関東支部大会 (新潟、2024 年 9 月)
- 2) 鈴木将伸、山根光騎、中村佳代、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依 「5H-Dibenzo[b,f]azepine の立体構造の解明」 第 68 回 日本薬学会 関東支部大会 (新潟、2024 年 9 月)
- 3) 伊藤乃藍、須賀真悠子、中村佳代、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依 「ビタミン B2 を光増感剤とする医薬品の光分解」 第 68 回 日本薬学会 関東支部大会 (新潟、2024 年 9 月)
- 4) 鐘司彩芽、田村純菜、中野深祥、中村佳代、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、伊藤清美、高橋秀依 「新規 Menkes 病治療薬の開発」 第 68 回 日本薬学会 関東支部大会 (新潟、2024 年 9 月)
- 5) 千葉有紗、田中諒子、中村佳代、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、金井千里、吉森篤史、田坂友彦、高澤涼子、高橋秀依 「AI 創薬によるプロモドメインを標的とした抗がん剤開発」 反応と合成の進歩シンポジウム第 50 回 (兵庫、2024 年 10 月)
- 6) 福島 咲季、須賀 真悠子、中村 佳代、牧野 宏章、田畑 英嗣、忍足 鉄太、夏苺 英昭、高橋 秀依「光増感剤を用いたアルケンの光異性化反応」 第 86 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(千葉、2024 年 5 月)
- 7) 福島 咲季、斗沢 紅美、牧野 宏章、中村 佳代、田畑 英嗣、忍足 鉄太、夏苺 英昭、高橋 秀依「増感剤を用いたキラルスルホキシドの光ラセミ化反応」 第 17 回バイオ関連化学シンポジウム(千葉、2023 年 9 月)
- 8) 千葉有紗、堀田まゆの、田中諒子、中村佳代、田畑英嗣、牧野宏章、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依「ジベンゾアゼピノン誘導体の立体化学」 第 17 回バイオ関連化学シンポジウム(千葉、2023 年 9 月)
- 9) 千葉有紗、堀田まゆの、田中諒子、中村佳代、田畑英嗣、牧野宏章、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依「ジベンゾアゼピノン誘導体の立体化学」 創薬懇話会 2023 (神奈川、(2023 年 6 月))
- 10) 菊川俊太郎、有田浩暢、富澤幸、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、舩田正彦、富山健一、高橋秀依「フェンタニル骨格に由来する新規オピオイド  $\mu$  受容体アンタゴニストの創製」 第 84 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京、2023 年 5 月)
- 11) 富澤幸、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、舩田正彦、高橋秀依「フェンタニル誘導体の構造活性相関」 日本薬学会 第 143 年会 (札幌、2023 年 3 月)
- 12) 富澤幸、菊川俊太郎、有田浩暢、中村佳代、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、舩田正彦、高橋秀依「フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関」 第 66 回日本薬学会関東支部大会 (横浜、2022 年 9 月)
- 13) 菊川俊太郎、有田浩暢、金瀬薫、牧野宏章、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依 「フェンタニル誘導体の合成と構造活性相関」 日本薬学会第 142 年会 (オンライン、2022 年 3 月)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録、その他

### ■知的財産権①：

名称／オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

国際出願番号／PCT/JP2022/034681

国際出願日／2022年9月16日

出願人／学校法人東京理科大学、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

発明者／高橋秀依、牧野宏章、有田浩暢、菊川俊太郎、富澤宰、船田正彦、富山健一

### ■知的財産権②：

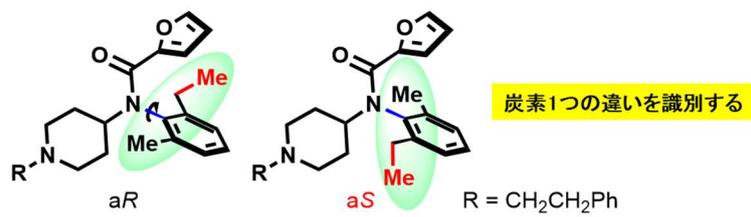
名称／オピオイド受容体拮抗剤及び医薬組成物

出願番号／2024-174109

特許出願日／2024年10月3日

出願人／学校法人東京理科大学、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

発明者／高橋秀依、中村佳代、有田浩暢、富澤宰、菊川俊太郎、坂田遥佳、船田正彦、富山健一



SDFV-63

MORに対する活性

	Agonistic EC50 (μM)	Antagonistic IC50 (μM)
(-)	0.025	-
<b>(+)</b>	-	<b>0.033</b>
ナロキソン	-	0.17

**世界初!** 軸不斉異性体の一方が作動活性  
もう一方が拮抗活性

図1 フェンタニルの立体化学

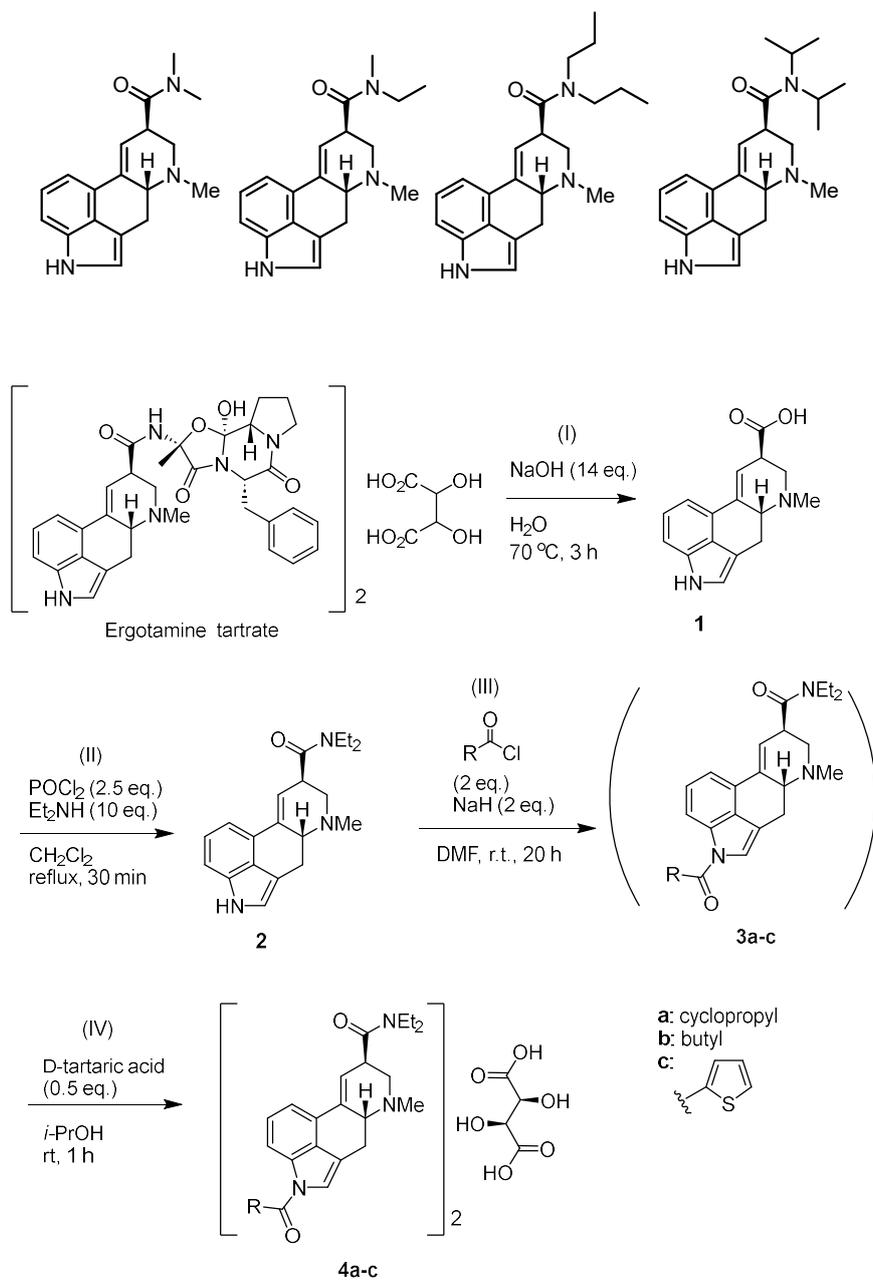


図2 LSD誘導體と合成経路