

28S-am05S

モルヒネ非感受性スプライズバリエーションに選択的な作動薬の創製を志向したメサドン誘導体の合成

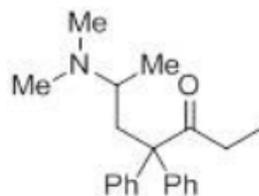
○鈴木 あずさ¹, 木浦 和哉¹, 平山 重人¹, 藤井 秀明¹ (¹北里大薬)

モルヒネの標的分子であるオピオイド μ 受容体(以下 MOR と略す)には 32 種類のスプライズバリエーション(以下 SV と略す)が存在し、MOR-SV はモルヒネ感受性と非感受性に大別される。最近、高選択的なペプチド性 MOR 作動薬 amidino-TAPA がモルヒネ非感受性 MOR-SV にも作用することが見出された。また、amidino-TAPA はモルヒネ抵抗性疼痛に対しても効果を示すばかりでなく、モルヒネの代表的な副作用である依存性も示さないと報告されている。このことより、amidino-TAPA が作用するモルヒネ非感受性 MOR-SV は鎮痛薬の有望な標的と考えられる。そこで、amidino-TAPA が作用するモルヒネ非感受性 MOR-SV 作動薬のファーマコフォアを探索し、選択的な非ペプチド性作動薬を創出することを目的に、amidino-TAPA と同様の作用を持つことが知られているメサドンの構造を簡略化した化合物を設計・合成した。

本口頭発表では、化合物設計の考え方および設計した化合物の合成の詳細について述べる。

$\text{NH}_2(\text{C}=\text{NH})\text{-Tyr-D-Arg-Phe-}\beta\text{-Gly-OH}$

amidino-TAPAの構造



メサドンの構造