

27PA-pm077

マトリン型アルカロイドの構造活性相関 Part 31; 3-Arylpiperidine 誘導体に着目した κ オピオイド受容体作動薬の開発

○寺本 寛明¹, 中村 美穂¹, 山下 優歩¹, 佐々木 秀¹, 山内 貴靖¹, 東山 公男¹ (¹星薬大)

【目的】 κ オピオイド受容体(KOR)作動薬は強力な鎮痛効果を発揮し、またモルヒネのような μ オピオイド受容体作動薬で問題となる副作用が生じないことから新規鎮痛薬として期待されている。しかしながら、既存の KOR 作動薬は治療域の狭さ等が問題となり、鎮痛薬としての開発は困難とされてきた。当研究室ではマメ科 *Sophora* 属植物に含有される lupin 系アルカロイドである (+)-matrine (1) および (+)-allomatrine (2) が KOR を介して抗侵害作用を発現する事を報告している。我々はこれらアルカロイドが既存の KOR 作動薬とは異なる骨格を有する事に着目し、1 を基に鎮痛薬として使用できる新規 KOR 作動薬を開発する事とした。

過去の研究により、3-phenylpiperidine 誘導体(4)が高い抗侵害活性を示す事を明らかとした。そこで、この強力な作用発現において phenyl 基が重要な役割を果たしていると考え、今回は 4 の phenyl 基を他の芳香族性置換基に変換した誘導体について検討することとした。

【方法・結果】 Phenyl 基以外の芳香族性置換基を有する誘導体を合成し、それぞれの抗侵害作用を酢酸ライジング試験により評価した。その結果、Figure 2 に示す thienyl 基を有する誘導体が非常に高い抗侵害活性を示したため、本化合物においては光学活性体についても評価した。

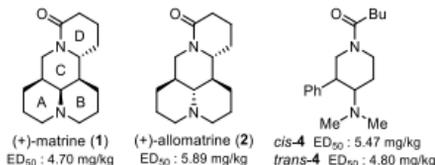


Figure 1. Structure of (+)-matrine derivatives.

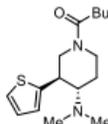


Figure 2. Structure of 3-thienylpiperidine.