

27PA-pm078

マトリン型アルカロイドの構造活性相関 Part 30; Benzene 環を有する piperidine 誘導体の合成と抗侵害作用

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

【目的】 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**)と (+)-allomatrine (**2**)はマウスに対して pentazocine と同程度の抗侵害作用を有する。

また、**1** は主に κ オピオイド受容体(KOR)、部分的に μ オピオイド受容体を、**2** は主に KOR を介して抗侵害作用を発現することが分かっている。これらは既存の KOR 作動薬とは異なる骨格を持つため、**1** をもとに副作用の少ない新規 KOR 作動薬の開発を行うこととした。**1** の作用発現必須部位よりリード化合物を **3** とし、piperidine 環 3 位に phenyl 基を導入した **4** が強力な抗侵害作用を有することを明らかとした。Benzene 環は医薬品において重要な構造であり、**4** の作用増強にも benzene 環が良好な影響を及ぼしていると考えた。そこで本研究では、piperidine 環 3 位以外に benzene 環を導入した場合、抗侵害作用へどのような影響を与えるのか検討することとした。

【方法・結果】 目的化合物 (**5-8**)の合成を行い、マウスを用いた酢酸ライジング試験によりそれぞれの抗侵害作用を評価したところ、高い活性を有する化合物を見出した。

