

21PO-am097

マトリン型アルカロイドの構造活性相関 Part 34; 3-Thienylpiperidine 誘導体の合成と抗侵害作用

○芝本 圭史¹, 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] モルヒネなどの μ -opioid 受容体作動薬は鎮痛薬として臨床で広く用いられるが、嘔気・嘔吐、呼吸抑制、精神依存などの副作用を引き起こす。その一方で、 κ -opioid 受容体作動薬は同様に鎮痛効果を示し、それらの副作用が発現しにくいといわれている。

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**) 及び (+)-allomatrine (**2**) が主に κ -opioid 受容体を介して抗侵害作用を示すことを報告している。さらに **1**, **2** は既存の κ -opioid 受容体作動薬と異なる骨格を有するため、副作用の少ない新規の鎮痛薬となりうると考えた。過去の研究により、リード化合物を **3** とし、様々な誘導体の合成及び活性評価を行ってきた結果、**3** の piperidine 環 3 位に thienyl 基を有する **4** は強い抗侵害作用を示すことが明らかとなった。しかし、**4** の活性評価はラセミ体のみとなっていたため、本研究ではそれぞれの光学活性体について検討することとした。

[方法・結果] ジアステレオマー法を用いて **5** を光学分割し、その後数工程を経て、(+)-**4** 及び(-)-**4** をそれぞれ得ることができた。さらにマウスを用いた酢酸ライジング試験により、得られた光学活性体の抗侵害作用及び受容体選択性について評価した。その結果、(-)-**4** がより強力な抗侵害作用を示すことが明らかとなった。

