

κ-オピオイド受容体作動薬の開発

東 山 公 男

星薬科大学 医薬品化学研究所 有機合成化学研究室

Development of κ-opioid receptor agonist

Kimio HIGASHIYAMA

Department of Synthetic Organic Chemistry, Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

1. はじめに

近年、がん疼痛患者に対してQOL (Quality of Life) の向上と余生の充実を目的とした緩和医療が求められている。これは、鎮痛薬を効果的に用いて痛みをコントロールしながら苦痛を感じることなく残りの人生を過ごすという考え方である。すなわち、がんの進行に伴い痛みの発生頻度が増し、末期になると約80%の患者が痛みを訴え、さらにその痛みの多くは「耐え難い痛み」であると表現され、患者自身のQOLを著しく損なうばかりでなく、看護する側にも極めて深刻な精神的負担を与えるからである。がん疼痛には古くから麻薬性鎮痛薬であるモルヒネが用いられてきたが¹⁻³⁾、1986年に世界保健機構(WHO)から、モルヒネを主体とした、がん性疼痛に対する内服薬の使用法として「三段階ラダー」が提唱された。これは、オピオイド(特にモルヒネ)を主薬にし、補助薬を組み合わせ、病状の進行具合に合わせて鎮痛薬の量や種類、それらの組み合わせなどを3段階に調節するものであるが、現在わが国でのモルヒネの使用量は年々増加しているものの、先進国の中では最低水準である。これは、日本人のモルヒネに対する薬物中毒などの負のイメージや、依存性⁴⁾、呼吸抑制⁵⁾、悪心、嘔吐、便秘^{6,7)}などの多くの副作用、さらに、モルヒネの適正使用に関する医療機関への教育不足などが原因であると考えられる。よって、副作用がなくモルヒネと同等の効果が期待できる新たな鎮痛薬が開発されれば、緩和医療への貢献は計り知れないものとなる。

また、1993年にStouž⁸⁾およびMcDonald⁹⁾により提唱された「あるオピオイドが耐性、毒性、副作用など様々な理由により使用に耐えられなくなった時には変更が必要である」というオピオイドローテーション¹⁰⁾の考えから、使用できるオピオイドの種類が豊富である必要がある。これは、オピオイドの鎮痛効果のみならず、その副作用は個人差が大きく、それぞれの薬剤の間にも差が

見られることに起因し、副作用のためにオピオイド投与の継続が困難になったり、十分な鎮痛効果が得られる前に副作用が発現したりすることも多い。このような時に他のオピオイドへの変更や、投与経路の変更を行うことで、鎮痛作用の増強、副作用の軽減、耐性形成の回避を行うことが出来るのである。

2. モルヒネの鎮痛作用

ケシの実から採ったアヘンが、強力な鎮痛作用を発揮することは古代から知られていた。それはモルヒネなどの鎮痛作用を有する物質を含有しているからであり、多くの人々により鎮痛薬として利用され人類の役に立ってきた。しかし、一方ではアヘン戦争の原因となったように、その強力な薬物依存性も問題視されてきた。1805年にモルヒネが単離され¹¹⁾、その後、構造決定がなされると、鎮痛作用と依存性の分離を目的として数多くの誘導体が合成された。その結果、鎮痛作用がモルヒネの100倍に向上したフェンタニルなどの薬物も開発されたが、依存性もそれに比例して強くなり、鎮痛作用と依存性の分離は達成されなかった。さらに、当時合成されていた拮抗薬の研究などから受容体の存在が提唱され、多くの研究者は、この1つの受容体を介して作用が発現するとの考えから、鎮痛作用と薬物依存性の分離は不可能であると考えた。

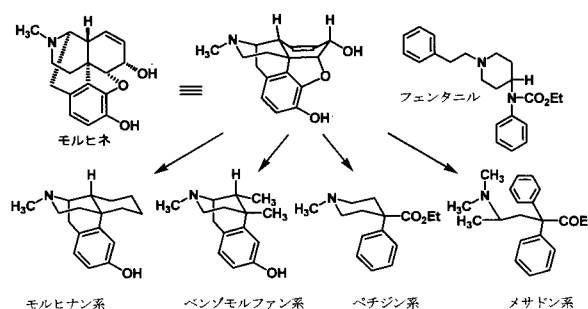


Fig. 1 Morphinine構造の単純化

その後、1975年にはHughes, Kosterlitzらにより5個のアミノ酸から構成されるエンケファリンという痛みを抑える作用を有するペプチドが単離され、続いて、ダイノルフィン、エンドルフィンなども発見された。これらのペプチドはいずれもモルヒネと同様の鎮痛作用を有する内因性のペプチドであるが、中でもエンドルフィンはエンケファリンとともに鎮痛作用のほか、快感ももたらすことから、内因性オピオイド（体内で生成されるアヘン様物質の意味）と総称された。いわゆる、マラソンのように長距離を走るときに起こる「ランナーズハイ」という現象において、この内因性オピオイドが脳下垂体や視床下部などから分泌されて苦痛を和らげると説明されている。いわば内因性オピオイドはその名の通り生体がつくる内因性麻薬物質といえることができる。モルヒネは植物であるケシが生産する二次代謝物であり、一方、エンケファリンやエンドルフィンは哺乳動物のつくりだす一次代謝物ペプチドで、系統的には全く関連のない物質である。しかし、これら内因性のペプチドの構造は、N末端側の4残基が共通であり、さらに興味深いことに、N末端側のチロシン-グリシン部分は、モルヒネの構造との相同性が高い。

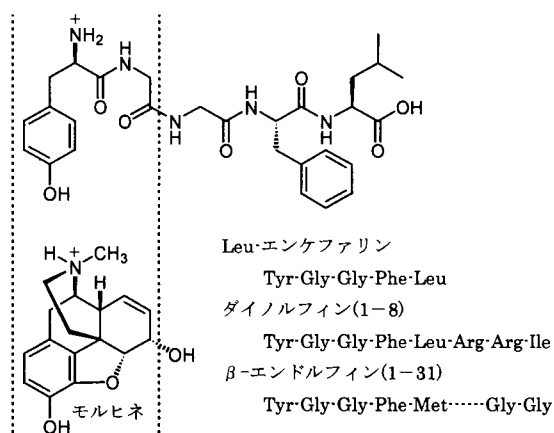


Fig. 2 モルヒネと内因性オピオイドの構造

一方、オピオイド受容体に関しては、これらの内因性のペプチドの発見とその後の研究から、これら化合物の薬理作用が1つの受容体を介した作用では説明できない多くの事実が見つかり、現在では、アヘンアルカロイドや内因性オピオイドが作用するオピオイド受容体には3つの種類があり、それぞれ μ 、 δ 、 κ -オピオイド受容体¹²⁻¹⁴⁾と命名されている。また、各受容体にはそれぞれ2つの亜型（サブタイプ）が存在するといわれているが、詳細はあまり明らかにされていない。さらに、最近では、第4の受容体として ϵ 受容体が提案され、内因性オピオイドペプチドの β -endorphinが ϵ 受容体作動薬であることなどの報告のように¹⁵⁻¹⁷⁾、オピオイド受容体といっ

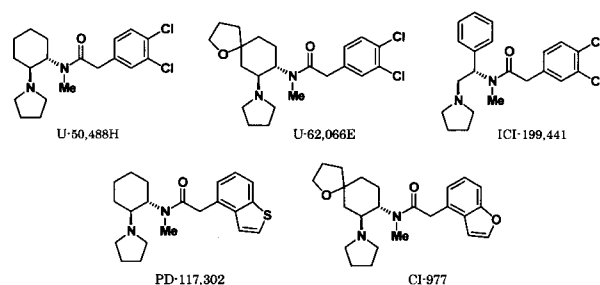
ても単純ではない。

このようにモルヒネおよびその関連物質の鎮痛作用に関する多くの研究の中で、1984年にPortoghesiらにより極めて重要な研究結果が発表された。彼らは μ 受容体選択的な不可逆的拮抗薬である β -funaltrexamine (β -FNA)の合成を達成し¹⁸⁾、さらにこれを用いた μ 受容体ブロック下におけるマウスへのモルヒネ投与は、強力な鎮痛作用は発現するが、薬物依存性、便秘、呼吸抑制などのモルヒネの有する深刻な副作用がほとんど発現しないことを証明したのである¹⁹⁾。この発見により μ -オピオイドの受容体以外の受容体、すなわち、 δ 、 κ -オピオイド受容体に選択性の高い作動薬が得られれば依存性のない鎮痛薬が得られることになり、その後の研究は δ 、 κ -オピオイド受容体に選択性の高い化合物の合成へと移っていった。

3. κ -オピオイド受容体作動薬

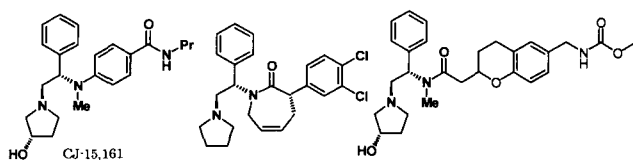
3.1 Arylacetamide誘導体

κ -オピオイド受容体作動薬としては、1982年に偶然に発見されたU-50,448H²⁰⁾が有名である。この化合物はモルヒネとは全く異なった構造を有したarylacetamide誘導体であり、モルヒネのような薬物依存性がないことで注目された。しかし、依存性がない代わりに薬物嫌悪作用、幻覚、幻聴などの精神作用が強く、実用化には至らなかった。その後、U-50,448Hが始めて κ -オピオイド受容体作動薬として認知されたことにより、この化合物をリード化合物とした構造修飾化合物が数多く開発されてきた。しかし、いずれもリード化合物であるU-50,448Hの持つ副作用を分離することはできなかつ

Fig. 3 Arylacetamide系 κ -オピオイド受容体作動薬

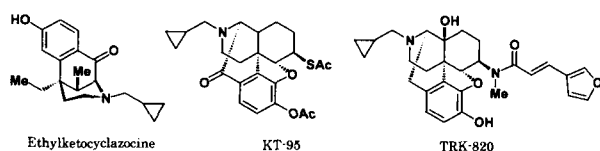
た²¹⁾。

U-50,448Hをリード化合物とした研究は、現在でも活発に行われており、最近になって以下に示すような化合物も報告されている²²⁾。これらの化合物は κ -オピオイド受容体に高い親和性と選択性を有する。

Fig. 4 最近報告された κ -オピオイド受容体作動薬

3.2 モルヒナン誘導体 (TRK-820)

選択的 κ -オピオイド受容体作動薬の開発研究は、U-50, 448Hをリード化合物としたものばかりではない。ベンゾモルファン誘導体であるethylketocyclazocine²³⁾、モルヒナン誘導体のKT-95²⁴⁾やTRK-820²⁵⁾なども開発された。中でもTRK-820は、U-50, 448Hをリード化合物とした誘導体に見られた薬物嫌悪作用も示さず強力な鎮痛効果を示すことから、有望な選択的 κ -オピオイド受容体作動薬として期待された。しかし、これらの化合物は鎮痛薬として用いるには副作用を示す用量と薬効を示す用量が非常に近いことなどから臨床で使用されるまでには至っていない。その後、TRK-820は鎮痛効果を示すよりも低い容量で止痒効果を示すことが明らかとなり、現在、血液透析患者における炎症をとまなわれない全身性の強い痒みなどの既存薬が無効なそう痒症の治療薬として注目されている。ここではTRK-820の開発に関してその設計が極めて合理的であるのでそのコンセプトを紹介したい。

Fig. 5 モルヒネ骨格の一部を持つ κ -オピオイド受容体作動薬

TRK-820は、東レ (株)の長瀬らが1992年に選択的 κ -オピオイド受容体作動薬として開発した化合物であり、モルヒネに比べて最高で100倍の鎮痛効果を持ち、モルヒネの最大の課題であった依存性がほとんどなく、幻覚や幻聴、呼吸抑制、便秘などの副作用も大幅に軽減した化合物であった²⁶⁾。彼らの行ったTRK-820の設計の特徴は、 κ -オピオイド受容体選択的拮抗薬のnor-binaltorphimine (nor-BNI)^{27, 28)}をリード化合物としているところにある。

Portoghesiらは、先に述べた μ 受容体選択的拮抗薬の β -FNAに続いて、 κ 受容体選択的拮抗薬のnor-BNI、さらに δ 受容体選択的拮抗薬のnaltrindole (NTI)^{29, 30)}を開発した。彼らは、これら拮抗薬の開発に当たり、内因性のオピオイドペプチドのうち、エンケファリンが δ 受容体に、ダイノルフィンが κ 受容体に比較的高い選択性を示し、それらの分子はモルヒネよりも大きいこと、

また、Fig.2に示すごとく、ダイノルフィンにはエンケファリンの構造が含まれており、N末端側のチロシングリシンユニットがモルヒネの大きさに相当していることに注目した。そして、これらの構造上の特徴から、オピオイド系の化合物は、受容体に結合する際の必須構造であるメッセージ部分と受容体タイプ選択性に関するアドレス部位からなると想定した。これが、メッセージ・アドレスの概念である。よって、この概念に従うならば、 μ 受容体は一番小さなアドレス部位を、 δ 受容体はやや大きなアドレス部位を、 κ 受容体は一番大きなアドレス部位を有することになる。このような概念の基、 δ 拮抗薬の設計・合成を行い、Fig.6に示す δ 受容体拮抗薬であるNTI、 κ 受容体拮抗薬であるnor-BNIの創出を達成した。

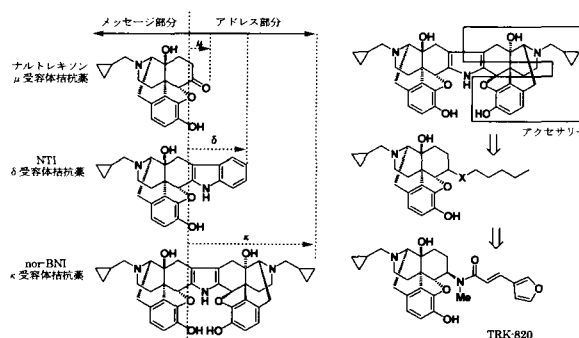


Fig. 6 拮抗薬とメッセージ・アドレスの概念およびTRK-820の合成デザイン

そこで長瀬らは、拮抗薬と作動薬の構造上の特徴である立体的な大きさに注目した。すなわち、一般的に作動薬の一部をかき高くすると拮抗薬に変化していくことは医薬品化学の領域ではよく知られた事実であることから、 κ -オピオイド受容体選択的拮抗薬であるnor-BNIを拮抗薬たらしめる立体的にかき高い部位 (アクセサリー部位) を除去すれば κ 受容体選択的作動薬が得られると考えたのである。しかし、問題はどの部位がアクセサリー部位に相当するかであるが、彼らはこのアクセサリー部位に相当すると考えられる部位を欠損した数十個の化合物を合成し、それらの構造活性相関を検討することで、TRK-820にたどり着いている。このように、長瀬らの行ったTRK-820の設計・合成は、メッセージ・アドレスの概念、および作動薬と拮抗薬の構造上の相違を説明するアクセサリー部位の理論に基づいた設計・合成であり、新たな医薬品の開発における有用な設計理論である。

4. 内因性オピオイド遊離薬

4.1 Matrine型アルカロイド誘導体

選択的 κ -オピオイド受容体作動薬は、当然のことながら、 κ -オピオイド受容体に結合して鎮痛作用を発揮

するが、最近、全く違ったメカニズムで鎮痛作用を発揮する化合物が報告された。この化合物は κ -オピオイド受容体選択的拮抗薬であるnor-BNIの前処置により鎮痛作用が消失する。しかし、各種のオピオイド受容体との結合実験から κ -オピオイド受容体には結合しないことが明らかとなった。この化合物は代表的なルビン系アルカロイドの(+)-matrine(1)および(+)-allomatrine(2)である。

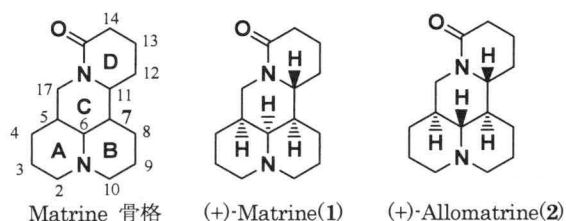


Fig. 7 (+)-Matrine(1)および(+)-Allomatrine(2)の構造

(+)-Matrine(1)および(+)-allomatrine(2)はquinolizidineを基本骨格とするmatrine型アルカロイドであり、主にマメ科・ソラマメ亜科の属種中に含有されている。中でも、主成分として(+)-matrine(1)を含有する中国産マメ科*Sophora*属植物のうち、苦参(*S.flavescens*の根)、山豆根(*S.tonkinensis*の根)、苦豆子(*S.alopecuroides*の全草または種子)は、主に解熱、解毒、抗炎症、抗腫瘍、鎮痛などの目的で生薬として使われている。1997年大宮らは、これら植物の含有するルビン系アルカロイドを精査すると共に、これらの成分と生薬の示す薬効、特に鎮痛作用についてマウスを用いた動物実験により検討した。その結果、(+)-matrineおよびそのC6エピマーである(+)-allomatrineが、 κ -オピオイド受容体を介した強力な抗侵害作用を発現することを報告した^{31,32)}。

さらに、この抗侵害作用は、(+)-matrine(1)の方が

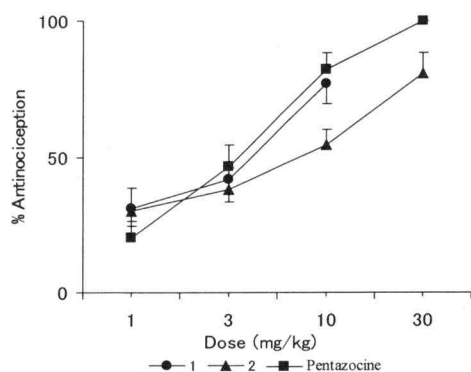


Fig. 8 Dose-response lines for antinociceptive effect of s.c. administration of pentazocine, 1, 2 in acetic acid-induced abdominal constriction assay in mice. Each mouse received an i.p. injection of 0.756 acetic acid 30 min after administration of each drugs. Each point represents the mean with S.E.M. for 10 mice in each group.

(+)-allomatrine(2)に比べてより強力であり、 μ , δ , κ の各オピオイド受容体の選択的拮抗薬である β -FNA、NTI、nor-BNIを用いた実験から、(+)-matrine(1)は、主に κ -オピオイド受容体、および部分的に μ -オピオイド受容体を介して抗侵害作用を発現し、一方、(+)-allomatrine(2)は主に κ -オピオイド受容体を介して抗侵害作用を発現していることも明らかにした。

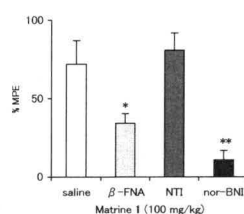
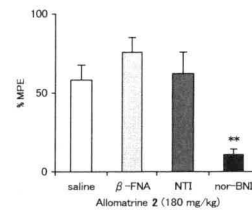


Fig. 9 Blockage of the anti-nociceptive effect of 1 (100 mg/kg, s.c.) by each opioid antagonist in tail-flick assay in mice. Each column represents the mean with S.E.M. for 10 mice in each group. **p<0.01, *p<0.05 versus the control group.



このようにmatrine型アルカロイドは、強力な抗侵害作用を示し、また、 κ -オピオイド受容体選択性も高く、そして何より、これらのアルカロイドの骨格がこれまで報告された κ -オピオイド受容体選択的作動薬にはない新規な構造を有していることが重要である。そこで筆者らは、このmatrine型アルカロイドをリード化合物とする新たな κ -オピオイド受容体選択的作動薬開発の研究をスタートした。

4.2 Matrine型アルカロイドの鎮痛作用

(+)-Matrine(1)および(+)-allomatrine(2)が主に κ -オピオイド受容体を介して抗侵害作用を発現していることは、すでに各種受容体拮抗薬を用いた実験から明らかにされている。しかし、その詳しい作用機序は明らかになっていない。そこで1, 2が脳あるいは脊髄のいずれの κ -オピオイド受容体を介して作用を発現するかを明らかにする目的で1, 2をマウスを用いて、脳室内ならびに髄腔内に投与を行い、tail-flick法ならびにwarm-plate法にて評価した。その結果、脊髄ではなく脳内の κ -オピオイド受容体を介して抗侵害作用を発現する可能性が示唆された。また、1, 2が作動薬として直接受容体と結合しているかどうかを知ることも必要である。そこで、モルモットの小脳を組織標本として[35S]GTPγS binding assay^{33,34)}に従い、1, 2のG蛋白質活性化作用を検討した。その結果、陽性対照であるU-50, 488H及びICI-199, 441は用量依存的なG蛋白質活性化作用を示したのに対し、1, 2は全くG蛋白質活性化作用を示さなかった。すなわち、この結果から1, 2は κ -オピオイド受容体を含めたG蛋白質共役型受容体には直接結合しない可能性が

示唆された。さらに、筆者らは、1, 2は脳内において間接的に内因性 κ -オピオイド受容体作動薬であるダイノルフィンの放出を促進することによって抗侵害作用を発現しているという仮説をたて、ダイノルフィンの抗体(anti-dynorphin A)を用いた実験を行った。その結果、anti-dynorphin Aを脳室内に前処置しても1, 2による抗侵害作用の減弱は認められなかったが、anti-dynorphin Aを髄腔内に前処置することにより、1, 2の抗侵害作用は有意に減弱した。これらのことから、1, 2は、脊髄において間接的にダイノルフィンの放出を促進し、抗侵害作用を発現していることが明らかとなった³⁵⁾。

以上要約すると、(+)-matrine(1)および(+)-allomatrine(2)の抗侵害作用の発現機序は、脳内に作用するものの、直接 κ -オピオイド受容体とは結合せずに、脊髄より内因性オピオイドペプチドであるダイノルフィンの放出を促進することで発現することが明らかとなった。

4.3 Matrine型アルカロイドの作用発現必須部位

Matrine型アルカロイドは、これまで報告された κ -オピオイド受容体選択的作動薬にはない新規な構造を有している。そこで、筆者らは第一にmatrine型アルカロイドが抗侵害作用を発現するための必須構造の特定から検討した。すなわち、matrine型アルカロイドはアミド構造と3級アミン部分を有する四環性の化合物であり、これらの構造部分を徐々に欠損させた化合物の合成と評価を行うことで、抗侵害作用発現必須部位の特定を行ったのである。Fig.11に合成と評価を行った化合物を示すが、(+)-matrine(1)と(+)-allomatrine(2)の構造の違いは、6位の立体化学のみである。また、化合物(3)および化合物(5)については、(+)-matrine(1)の立体化学を有する異性体と(+)-allomatrine(2)タイプの立体化学を持つ異性体をそれぞれ合成して評価した。

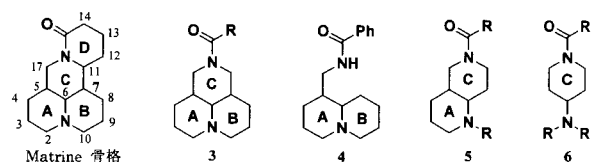


Fig. 11 Matrine 型アルカロイド構造の単純化

その結果、D環部分を欠損した化合物(3)には抗侵害作用が見られたがC, D環部分を欠損した化合物(4)では活性が消失した。さらに、活性の見られた化合物(3)でも、そのアミド部分を還元してアミンに変換すると活性が完全に消失した³⁶⁾。また、(+)-matrine(1)タイプの立体化学を持つ化合物(3)と(+)-allomatrine(2)タイプの立体化学を持つ化合物(3)では、(+)-matrineタイプ(3)の方が抗侵害作用は強力であり、 κ -オピオイド受容体選択性については(+)-allomatrineタイプ(3)の方が優

れていた。この結果は、(+)-matrine(1)および(+)-allo-matrine(2)の場合と同様であった。一方、B, D環部分を欠損した二環性化合物(5)では、三環性化合物(3)の場合と同様に、A, C環間の立体化学が抗侵害作用と κ -オピオイド受容体選択性に影響し、さらに、窒素置換基Rは立体的に小さな置換基の方が強い抗侵害作用を示した³⁷⁾。最後に、最も単純化した一環性化合物(6)では、matrine型アルカロイドに比較して幾分抗侵害作用の減弱は見られるものの、十分に抗侵害作用は保たれており、立体的に小さなアミン置換基Rと脂溶性の高いアミド置換基Rが抗侵害作用を増強した³⁸⁾。以上の結果から筆者らは、matrine型化合物の抗侵害作用発現に必須な部位は、D環部のアミド構造、C環構造、およびA, B環架橋部の3級アミンであり、アミドRの脂溶性の程度と3級アミンRの立体的な大きさが抗侵害作用の強度に関与すると結論した。

4.4 Matrine型アルカロイドの修飾と抗侵害作用

Matrine型アルカロイドの有する κ -オピオイド受容体を介した強力な抗侵害作用の発現機序と、作用を発現するための必須構造が明らかとなった。そこで次に天然物であるmatrine型アルカロイドの抗侵害活性と受容体選択性を凌駕する新たな化合物の創生に着手した。

まず、筆者らは、matrine型アルカロイドの抗侵害作用発現必須部位の特定実験の結果から、活性発現にはアミド構造が特に重要であることは明らかであり、matrine型アルカロイドの抗侵害作用発現に何らかの受容体に関与するならば、このアミド近傍を化学修飾することで、受容体との結合に変化が生じ、その結果より強力な活性を有する化合物が見出せる可能性があると判断した。そこで、第一のアプローチとしてmatrine型アルカロイドの14位に各種のアルキル基を導入した化合物の合成と評価、およびアミド構造のチオアミド構造への変換、さらに両者をハイブリッドした化合物の合成と評価を行った。

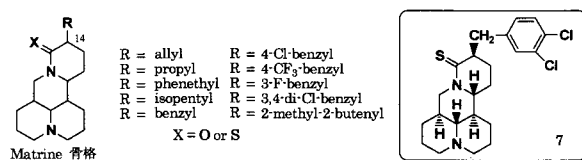


Fig. 12 Matrine 型アルカロイドの14位への置換基の導入

原料となる(+)-matrineおよび(+)-allomatrineは、市販生薬のクジンから単離し、LDAによる塩基処理の後、Fig. 12に示すアルキル基を導入して、それぞれ(+)-matrineおよび(+)-allomatrineの14位に α 配置と β 配置を有する14位置換matrine、およびallomatrine型化合物を合成した。次に、これらの化合物について、マウスを

用いた酢酸ライジング法による抗侵害作用の評価を行ったところ、ほぼ全ての化合物において、 α 配置の置換基を有する化合物よりも、 β 配置を有する化合物の方がより高い活性が見られた。中でも3,4-dichlorobenzyl基を β 配置に導入した化合物が最も高い抗侵害活性を示した。さらに、その作用はmatrine型化合物の方が強力であり、受容体選択性はallomatrine型化合物が高く、これまでの結果と同様であった。最後に、比較的高い抗侵害活性を示した数種のアミド型化合物を用いてチオアミド構造への変換を行い、再び評価を行った。その結果、化合物(7)が今回合成した誘導体の中では最も強力な抗侵害活性を有していた。また、7は各種のオピオイド受容体選択的拮抗薬を用いた実験から、高い κ -オピオイド受容体選択性も有しており、ここに天然物を凌駕する活性と受容体選択性を持った化合物の合成に成功した^{39,40}。

以上、目的とする強力な抗侵害作用と受容体選択性を併せ持つ化合物の開発を達成したが、化合物(7)は、実際の臨床適用を考えると、その合成原料が天然物であり大きな問題となりうる。そこで、第二のアプローチとして、matrine型アルカロイドの抗侵害作用を発現するための必須構造のみから成る、最も単純な一環性piperidine誘導体(8)をリード化合物とする新たな鎮痛薬の開発を試みた。

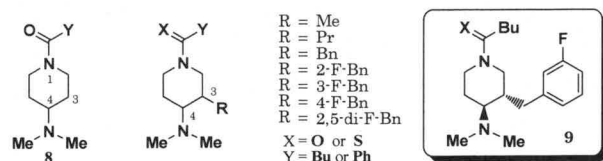


Fig. 13 Piperidine 誘導体(8)の3位への置換基の導入

Matrine型アルカロイドのA, B環を意識して、piperidine誘導体(8)の3位に様々な置換基の導入を行った。その結果3-fluorobenzyl基を導入したアミド型化合物(9)がmatrine型アルカロイドを超える強力な活性を示し、導入した置換基の立体化学が3,4-trans体(allomatrine type)の方がcis体(matrine type)に比較して κ -オピオイド受容体選択性に優れていた。さらに、筆者らは、もしこれらの化合物が何らかの受容体を介して作用を発現しているのであれば、そのエナンチオマー間によって抗侵害活性に差異が見られると予想し、

D-およびL-アスパラギン酸を出発原料とし、カギ反応にDiels-Alder反応を用いてアミド型化合物(9)の光学活性体の合成と評価を行った。その結果、アミド型化合物(9)の抗侵害作用は、ラセミ体9に比較して(-)-9は増強し(+)-9は減弱した。この結果から、本化合物の抗侵害作用発現には、何らかの受容体が関与する可能性が示唆された。最後に、アミド型化合物(9)の作用機序に関して、(+)-matrine(1)および(+)-allomatrine(2)とは異なり、脳内と脊髄の両方に作用し、脳内および脊髄にてダイノルフィンの放出を介して抗侵害発現していること、さらに、アミド型化合物(9)のチオアミド型化合物(9)への変換は作用を増強するなど明らかにした⁴¹⁾。

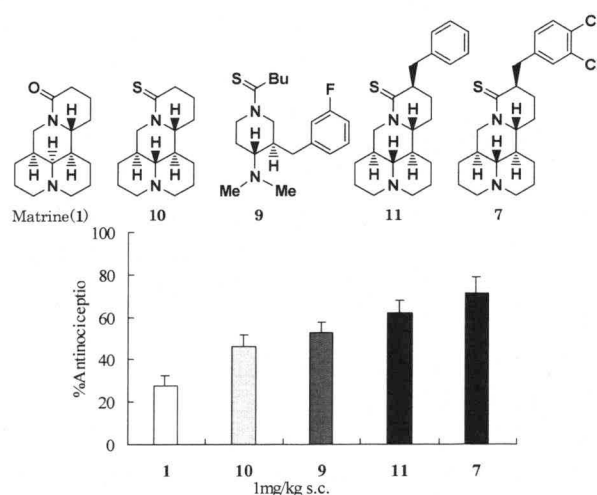


Fig. 14 Matrine 型アルカロイド構造の変換と抗侵害作用

以上、筆者らはmatrine型アルカロイドが κ -オピオイド受容体選択的な抗侵害作用を示し、さらに、これらの構造が過去に報告された κ -オピオイド受容体選択的作動薬とは大きく異なることに注目して、matrine型アルカロイドをリード化合物とする新たな κ -オピオイド受容体選択的作動薬の開発を行ってきた。その結果、Fig.14に示すごとく、(+)-matrineおよび(+)-allomatrineを超える、強力な抗侵害作用を有し、かつ、 κ 受容体選択性に優れた2種類の化合物(7,9)を見出した。今後、これらの化合物が、臨床適用可能な新たな鎮痛薬の開発につながるものと期待する。

参 考 文 献

- 1) 鎮痛薬・オピオイド研究会編：オピオイドー適正使用と最近の進歩ー，ミクス，東京 p.19-29, 1997年
- 2) 世界保健機構編（武田文和訳）：がんの痛みからの解放－WHO方式癌疼痛治療法－，金原出版，東京，1987年
- 3) 世界保健機構編（武田文和訳）：がんの痛みからの解放－WHO方式癌疼痛治療法－金原出版，東京，1996年
- 4) Martin W. R. and Soloman J. W., "In Drug Addiction 1. Handbook of Experimental Pharmacology", Ed. Martin W. R., Springer-Verlag, Berlin, **43**, 158 (1977)
- 5) Popio K. A., Jackson D. H., Ross A. M., Schreiner B. F., and Yu P. N., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **23**, 281 (1978)
- 6) Stewart J. J., Weisbott N. W., and Burks T. F., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **205**, 547 (1978)
- 7) Schulz R., Wuster M., and Herz A., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **308**, 255 (1979)
- 8) de Stouf N. D., Bruera E., Suarez A. M., : Opiate rotation (OR) for toxicity reduction in terminal cancer patients (abstract). Abstracts of the Seventh world Congress on Pain. Scattle : International Association for the Study of Pain. p331, (1993)
- 9) MacDonald N., Der L., Allen S., Opioid hyperexcitability : the application of alternate opioid therapy. *Pain*, **53**, 353, (1993)
- 10) 鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編：オピオイド治療－課題と新潮流－，ミクス，東京，p.35-45, 2001年
- 11) Bentley, K. W. (1978) in *Rodd's Chemistry of Carbon compounds*, 2nd ed. (Coffey, S., ed.) Vol IV Part G, pp. 268-321, Elsevier Scientific Publishing Co., Amsterdam ; *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie* Vol. **27**, E II, 118
- 12) Lord J. A. H., Waterfield A. A., Hughes J., and Kosterlitz H. W., *Nature*, **267**, 495 (1977)
- 13) Kosterlitz H. W., Paterson S. J., and Robson L. E., *Br. J. Pharmacol.*, **73**, 939 (1981)
- 14) Kosterlitz H. W., and Paterson S. J., *Proc. R. Soc. Lond B*, **210**, 113 (1980)
- 15) Tseng, L. F. In *The Pharmacology of Opioid Peptides* ; Tseng, L. F. Ed. ; Harwood Academic : Singapore ; pp 249-269, (1995)
- 16) Narita, M., *Jpn. J. Pharmacol.*, **76**, 233 (1998)
- 17) Tseng, L. F., *Trends Pharmacol.Sci.*, **22**, 623 (2001)
- 18) Portoghese P. S., Larson D. L., Sater L.M., Fries D. S., and Takemori A. E., *J. Med. Chem.*, **23**, 233 (1980)
- 19) Delander G. E., Portoghese P. S., and Takemori A. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **231**, 91 (1984)
- 20) Lahti R. A., V-Voigtlander P. F., and Barsuhn C. *Life Sci.*, **31**, 2257 (1982); Szmuszkowicz J., and V-Voigtlander P. F., *J. Med. Chem.*, **25**, 1125 (1982)
- 21) Zimmerman D. M., and Leader L. D., *J. Med. Chem.*, **33**, 895 (1990)
- 22) Ghosh A., Sieser J. E., Caron S., Coutrier M., D-Gaudet K., and Girardin M., *J. Org. Chem.*, **71**, 1258 (2006); Kumar V., Guo D., Cassel J. A., Daubert J. D., DeHaven R. N., DeHaven-Hudkins D. L., Gauntner E. K., Gottshall S. L., Greiner S. L., Koblisch M., Little P. J., Mansson E., and Maycock A. L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 1091 (2005); Chu G-H., Gu M., Cassel J. A., Belanger S., Graczyk T. M., DeHaven R. N., C-James N., Koblisch M., Little P. J., D-Hudkins D. L., and Dolle R. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 5114 (2005)
- 23) Unterwald E. M., Knapp C., and Zukin R. S., *Brain Research*, **562**, 57 (1991)
- 24) Hosoki R., Niizawa S., Koike K., Sagara T., Kanematsu K., and Takayanagi I., *Arch. Internat. Pharm. Therap.*, **331**, 136 (1996)
- 25) Nagase H., Hayakawa J., Kawamura K., Kawai K., Takezawa Y., Matsuura H., Tajima C., and Endo T., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 366 (1998)
- 26) Togashi Y., Umeuchi H., Okano K., Ando N., Yoshizawa Y., Honda T., Kawamura K., Endoh T., Utsumi J., Kamei J., Tanaka T., and Nagase H., *Eur. J. Pharmacol.*, **453**, 259 (2002); Umeuchi H., Togashi Y., Honda T., Nakao K., Okano K., Tanaka T., and Nagase H., *Eur. J. Pharmacol.*, **477**, 29 (2003)
- 27) Portoghese P. S., Lipkowski A. W., and Takemori A. E., *J. Med. Chem.*, **30**, 238 (1987)
- 28) Portoghese P. S., Nagase H., Lipkowski A. W., Larson D. L., and Takemori A. E., *J. Med. Chem.*, **31**, 836 (1988)
- 29) Portoghese P. S., Sultana M., Nagase H., and Takemori A. E., *J. Med. Chem.*, **31**, 281 (1988)
- 30) Portoghese P. S., *Trends Pharmacol. Sci.*, **10**, 230 (1989)
- 31) Kamei J., Xiao P., Ohsawa M., Kubo H., Higashiyama K., Takahashi H., Li J. -S., Nagase H., and Ohmiya S., *Eur. J. Pharmacol.*, **337**, 223 (1997)
- 32) Xiao P., Kubo H., Ohsawa M., Higashiyama K., Nagase H., Yan Y. -N., Li J. -S., Kamei J., and Ohmiya S., *Planta Med.*, **65**, 230 (1999)
- 33) Mizoguchi H., Narita M., Nagase H., and Tseng L. F., *Soc. Neurosci. Abstr.*, **23**, 2321 (1997)
- 34) Narita M., and Tseng L. F., *Jpn. J. Pharmacol.*, **76**, 233 (1998)
- 35) Higashiyama K., Takeuchi Y., Yamauchi T., Imai S., Kamei J., Yajima Y., Narita M., and Suzuki T., Implication of the descending dynorphinergic neuron projecting to the spinal cord in the (+)-matrine- and (+)-allommatrine-induced antinociceptive effects. *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, (5), 845 (2005)
- 36) Kobashi S., Takizawa M., Kubo H., Yamauchi T., and Higashiyama K., Antinociceptive Effects of N-Acyloctahydropyrido[3,2,1-ij][1,6]naphthyridine in Mice: Structure-Activity Relation Study of Matrine-Type Alkaloids Part II. *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 375-379 (2003)

- 37) Kobashi S., Takizawa M., Kubo H., Yamauchi T., and Higashiyama K., Antinociceptive Effects of 6-Acyldecahydro [1,6] naphthyridine in Mice: Structure-Activity Relation Study of Matrine-Type Alkaloids Part III. *Yakugakuzasshi*, **123**, (5) 337 (2003)
- 38) Kobashi S., Kubo H., Yamauchi T., and Higashiyama K., Antinociceptive Effects of 1-Acyl-4-dialkylaminopiperidine and 1-Alkyl-4-dialkylaminopiperidine in Mice: Structure- Activity Relation Study of Matrine-type Alkaloides. *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, (8) 1030 (2002)
- 39) 竹内洋輔：(+)-Matrine及び(+)-allomatrine 誘導体の合成と抗侵害作用の検討：星薬科大学大学院修士論文, 2004
- 40) 中村友里子：(+)-Allomatrineをリード化合物する新規鎮痛薬の開発研究：星薬科大学大学院修士論文, 2006
- 41) 寺戸靖：3位置換4-ジメチルアミノピペリジン誘導体の合成と抗侵害作用：星薬科大学大学院修士論文, 2005

Development of κ -opioid Receptor agonist

Kimio HIGASHIYAMA

Department of Synthetic Organic Chemistry, Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

Opioid analgesics mediate their effects through three types of opioid receptors (μ , κ , δ). Most of the opioid analgesics at present, for example, morphine, act by binding to the μ -opioid receptor, and their analgesics potency is associated with a spectrum of undesirable side effect, such as physical dependence, respiratory depression, and constipation. In recent years, considerable attention has been focused on the development of receptor selective κ -agonists as potent and efficacious analgesics devoid of the undesirable side effects of the μ analgesics. In this review, the present situation and the development of κ -agonists are discussed.