

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790139

研究課題名(和文) 高選択的高活性 オピオイド受容体作動薬の合成

研究課題名(英文) Synthesis of highly selective and potent delta opioid receptor agonists

研究代表者

根本 徹(NEMOTO, TORU)

北里大学・薬学部・助教

研究者番号：40458766

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：強力なオピオイド受容体選択的作動薬を見出すことを目的に、皮下投与において強力な鎮痛作用を示す選択的作動薬KNT-127の構造活性相関を検討した。様々なKNT-127誘導体を合成し、オピオイド受容体結合能及び作動活性を評価した結果、*in vitro*で、KNT-127を上回る選択的な作動活性を示す化合物が複数得られた。特に、17位に3-エトキシプロピル基を有する化合物が最も高い選択的作動活性を示した。

研究成果の概要(英文)：We investigated the structure activity relationship for the delta opioid agonist KNT-127 which showed high affinity and selectivity for the delta receptor and the potent analgesic effect (s.c.), to obtain more selective and more potent agonists for the delta receptor. The various KNT-127 derivatives were synthesized and evaluated the opioid receptor binding ability and the agonistic activity. As a result, some compounds showed more selective agonistic activity *in vitro* for the delta receptor than KNT-127. Especially, the compound with a 17-(3-ethoxypropyl) group showed the best selectivity and potent agonistic activity for the delta receptor.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬品化学

1. 研究開始当初の背景

オピオイド受容体は三つのタイプ(μ 、 κ 、 δ)に分類され、すべてのタイプが鎮痛作用に参与する。しかし、代表的なオピオイドであるモルヒネは μ 受容体に結合し、依存性を発現することが知られているため、 μ 受容体に注目が集まり、拮抗薬である NTI や拮抗薬である nor-BNI 等¹⁾、様々なリガンドが合成されている。その際に用いた理論は、メッセージ-アドレスという概念であり²⁾、オピオイド化合物は活性発現に必要な構造であるメッセージ部位と、その大きさにより μ 、 κ 、 δ といったタイプ選択性が変わるアドレス部位から構成されることが知られている。特にメッセージ部位の中では、モルヒナン骨格の3位ヒドロキシ基、17位窒素、ベンゼン環は受容体結合に重要であると考えられている (Fig.1)。また、作動薬の設計においては、拮抗薬と作動薬の構造の違いを反映するアクセサリ部位³⁾の考えが使用されている。このようにオピオイドリガンドの合成において様々な概念が確立し、医薬への可能性が高まっている。

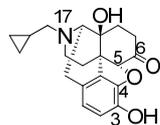


Figure 1. 4,5-エポキシモルヒナン骨格を有する μ 受容体拮抗薬ナルトレキソンの構造

作動薬に関しては、アップジョン社から U-50488H⁴⁾が報告されて以来、アリアルアセトアミド誘導体を中心に作動薬の研究が活発になったが、副作用として、幻覚、幻聴の結果起こる薬物嫌悪作用が問題であり、臨床使用には至っていなかった。しかし、最近、長瀬らにより合成された、4,5-エポキシモルヒナン骨格を有する TRK-820⁵⁾がナルフラフィンという一般名 (商品名レミッチカプセル) で、止痒薬として販売されている。一方、

作動薬に関しては、SNC-80⁶⁾、TAN-67⁷⁾等の非ペプチド性作動薬が開発されたが、*in vivo* における効果が不十分で、いまだに μ 受容体の体内における詳細な役割が明らかになっていない。そのような中、オピオイド μ 受容体は鎮痛作用だけでなく脳、心細胞保護、薬物依存治療、頻尿治療、鬱病、鎮咳作用に関わることが示唆されている。そこで、我々はオピオイド μ 受容体の詳細な役割の解明を目的とし、新たな高選択的 μ 作動活性を有するリガンドの設計・合成を行い、高選択的高活性な μ 作動薬を見出す。すでに我々は、高選択的 μ 受容体リガンドである NTI 及び TAN-67 の構造を再検討することで、種々の誘導体を合成し、高 μ 選択性及び強い μ 作動活性を有する SN-28⁸⁾を得た (Fig.2)。また、TAN-67 合成の際に、キノリン環が μ 作動活性発現に重要であるということが示唆されている。SN-28 は、マウス酢酸ライジング試験により、髄腔内投与では強い鎮痛作用

($ED_{50} = 0.095 \text{ nmol/mouse}$) が見られたが、皮下投与での鎮痛作用は非常に弱いという結果が得られた。SN-28 は強い μ 作動活性は示されているため⁸⁾、この結果は中枢移行性が低い可能性が考えられる。そこで、この問題点を解決するため、SN-28 の 14 位の水素原子をヒドロキシ基に変換した KNT-127 を合成した (Fig. 2)⁹⁾。

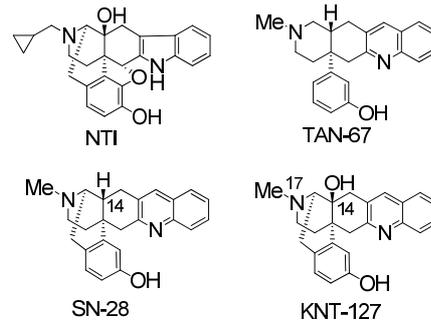


Figure 2. 高選択的 μ 受容体リガンドの構造

KNT-127 は 14 位にヒドロキシ基を有するため、17 位窒素と 14 位ヒドロキシ基で分子内水素結合を形成させることで、極性が下がることを期待した。モルヒナン骨格では 17 位窒素と 14 位ヒドロキシ基で分子内水素結合を形成することがすでに知られている¹⁰⁾。

KNT-127 は、オピオイド受容体結合試験において、SN-28 よりも μ 受容体に高い親和性を示し、SN-28 と同程度の高い μ 選択性が認められた。また、酢酸ライジング試験において、皮下投与により、用量依存的な強い鎮痛作用を示した ($ED_{50} = 1.21 \text{ mg/kg}$)。このことより、KNT-127 の鎮痛作用は TAN-67 の鎮痛作用よりも約 30 倍活性が高いという結果が得られ、世界中で標準薬として知られている SNC-80 と比較すると約 50 倍活性が高いという結果であった。期待通り、SN-28 の 14 位の水素原子をヒドロキシ基に変換したことで、中枢移行性が向上したと考えられる。

この結果を受けて、我々は KNT-127 をリード化合物として、種々の誘導体を合成し、薬理作用を調べることにした。また、合成した誘導体の構造活性相関を検討することで、 μ 受容体に高選択性及び高活性を示すために必要な構造を明らかにすることとした。目的が達成できれば、今後、依存性を含め、生体内におけるオピオイド μ 受容体の役割の解明につながることを期待される。

References

- (1). a) Portoghese, P.S. *et al. Life Sci.* **1985**, *36*, 801. b) Lipkowski, A. W. *et al. Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4257. c) Portoghese, P.S. *et al. J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 836. d) Portoghese, P.S. *et al. Eur. J. Pharmacol.* **1988**, *146*, 185. e) Portoghese, P. S. *et al. J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 281. f) Portoghese, P.S. *et al. J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1714. (2). 長瀬博、ファルマシア, 日本薬学会, **1997**, *33*, 876-878.

(3). a) Nogrady, T., "Medicinal Chemistry, A Biochemical Approach", Ed. By Nogrady, T., Oxford University Press: New York, 1985, pp.68-69. b) Gringauz, A., "Introduction to Medicinal Chemistry, How Drugs Act Why", Ed. By Gringauz, A. E., Wiley-VCH, New York, 1997, pp 35-39. c) 野崎正勝、長瀬博、「創薬化学」、化学同人、1995、pp.85-86. (4). Lahti, R. A. *et al. Life Sci.* **1982**, *31*, 2257. (5). a) Nagase, H. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 366. b) Kawai, K. *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9188. (6). a) Calderon, S. *et al. J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 2125. b) Bilsky, E. J. *et al. J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *273*, 359. (7). a) Nagase, H. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1695. b) Nagase, H. *et al. Life Sci.* **2001**, *68*, 2227. c) Fujii, H. *et al. Drug Des. Discov.* **2001**, *17*, 325. (8) Nagase, H. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2792. (9) Nagase, H. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6302. (10) Nagase, H. *et al. J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4120.

2. 研究の目的

オピオイド受容体リガンドに関しては、高選択的な作動薬は報告されているが、*in vivo*における活性が低く、受容体の役割を明らかにできるような十分な活性を有するものは存在しない。そのため、生体内における受容体の詳細な役割は明らかになっておらず、受容体の詳細な役割を明らかにするべく、高い*in vivo*活性を有する高選択的作動薬の創出を目指す。まず、高選択的作動活性に最適な構造を明らかにし、高活性で高選択的な化合物が得られれば、*in vivo*での作用を評価し、受容体の詳細な役割を検討することを目的に研究を行う。

3. 研究の方法

高選択的受容体作動薬である KNT-127 の構造を基に種々の誘導体を合成し、構造活性相関を検討した。その際、上記で示したような、オピオイド受容体結合能もしくは作動活性に重要な部位(17位窒素、3位ヒドロキシ基、ベンゼン環、キノリン部位)に焦点を当て、種々変換した以下に示す5種の誘導体を合成した。以下に示すモルヒナン誘導体はすべて、 μ 受容体拮抗薬であるナルトレキソン(Fig.1)を原料に合成を行った。合成化合物の詳細は以下(1)-(5)に示す。

これらの合成により得られた化合物をオピオイド受容体結合試験により結合能を評価し、GTP S試験により作動活性を評価した。そして、*in vitro*で特に良好なプロファイルを有するものに関して、マウス酢酸ライジング試験により鎮痛活性を評価し、高活性な選択的作動薬を見出した。また、本研究の薬理作用の検討に関しては、当研究室職員

平山重人 氏の協力により、評価した。

(1) SN-28 誘導体

高選択的作動活性に最適な構造を見出す一環として、*in vitro*で KNT-127 と同程度の作動活性を示す SN-28 (KNT-127 の14位水素体)の構造活性相関を検討した。主に、3位ヒドロキシ基の位置及び17位窒素置換基を変換した誘導体として、以下に示す10化合物を合成した(Fig.3)。合成法は、[5.雑誌論文3]に記載されている。

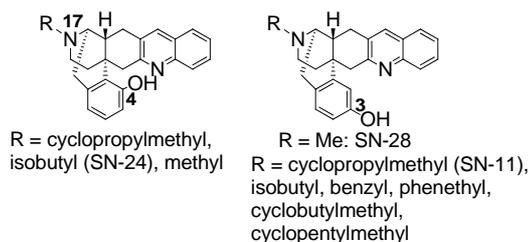


Figure 3

(2) KNT-127 のキノリン部位に置換基を導入した誘導体

高い作動活性及び強い鎮痛作用を有する KNT-127 の構造を基に、作動活性に重要なキノリン環に、以下に示す種々の置換基を有する誘導体を32個合成した(Fig.4)。

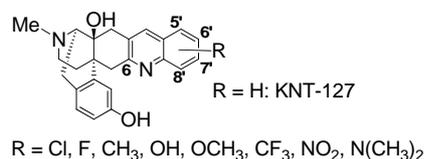


Figure 4

置換基としては、電子状態や立体的な大きさの異なる塩素原子、フッ素原子、メチル基、ヒドロキシ基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、ジメチルアミノ基をキノリンの5'位から8'位に導入した。キノリン環はモルヒナンの6位カルボニル体に対し、種々の官能基を有する2-アミノベンズアルデヒド誘導体を用いて導入した。詳細な合成法は、[5.雑誌論文2]に記載されている。

(3) KNT-127 のフェノール部位を変換した誘導体

3位のフェノール性ヒドロキシ基を取り除いた誘導体

モルヒナン骨格の3位フェノール性ヒドロキシ基は受容体結合に必須な部位の一つと考えられているが、化合物の極性が高くなり、中枢移行性が低くなる原因の一つと考えられる。そこで、Fig.5左に示す3位フェノール性ヒドロキシ基を取り除いた3化合物を合成し、オピオイド受容体に対して十分な親和性、活性を有するかどうかを検討した。合成法としては、ナルトレキソンを原料に化合物1を中間体として、[5.雑誌論文3]の方法と同様に置換基変換を行った。

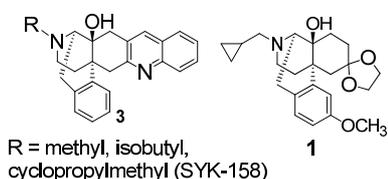


Figure 5

の誘導体の 4 位にヒドロキシ基を有する誘導体

SN-28 の誘導体で 4 位にヒドロキシ基を有する化合物(SN-24)において高 選択性が示されたことを受けて(研究成果(1)参照)、KNT-127 誘導体において 3 位ヒドロキシ基の代わりとして 4 位ヒドロキシ基を有すると、受容体にどのような影響を与えるのかを検討した(Fig.6)。合成法は、ナルトレキソンを原料に、[5. 雑誌論文 3]の方法と同様に行った。

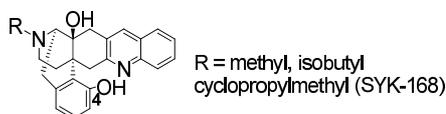


Figure 6

モルヒナン骨格のフェノール部位自体を除去したデカヒドロイソキノリン誘導体

モルヒナン骨格のベンゼン環自体の検討を行うため、ベンゼン環自体を除去したデカヒドロイソキノリン誘導体 2 を合成した(Fig.7)。合成法は、以前の文献(Nagase, H. *et al. Chem. Pharm. Bull.* 2012, 60, 945.)を参考に化合物 3 を合成し、[5. 雑誌論文 3]の方法と同様にキノリン環を導入した。

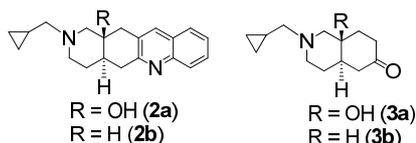
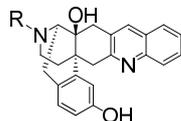


Figure 7

(4) KNT-127 の 17 位窒素置換基を変換した誘導体

モルヒナン骨格においてオピオイド受容体結合能に大きく関与する 17 位窒素原子の置換基の変換を行った。電子状態及び立体的な大きさを考慮して、以下に示す種々の置換基(18 種)を導入した(Fig.8)。合成法は、[5. 雑誌論文 1]に記載されている。



R = ethyl (SYK-150), propyl (SYK-351), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ (SYK-325), CH_2CF_3 (SYK-324), $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ (SYK-320), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (S), $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (R), (1-hydroxycyclopropyl)methyl, (tetrahydrofuran-2-yl)methyl (S), (tetrahydrofuran-2-yl)methyl (R), furan-2-ylmethyl, furan-3-ylmethyl

Figure 8

(5) キノリン部位の窒素原子の位置を変換した誘導体

作動活性に重要なキノリン環の窒素原子の最適な位置を検討するため、キノリン環窒素原子がモルヒナン骨格の 7 位に結合した新規キノリノモルヒナン誘導体として、化合物 4 を合成した (Fig.9 上)。また、本合成の際に、キノリン環が 6,7 位で結合した誘導体 4a と 7,8 位で結合した誘導体 4b を、一度に両方得ることができた。合成法は、6 位にカルボニル基を有するナルトレキソンを 7 位アセタール体 5 へと変換して、合成した。

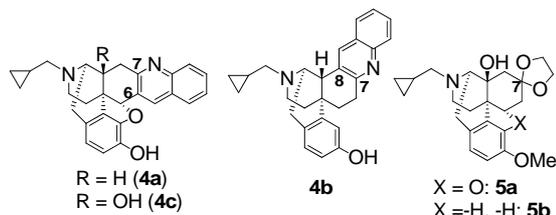


Figure 9

4. 研究成果

KNT-127 のさらなる活性向上のため、高選択的 作動活性に最適な構造を見出すこととし、KNT-127 の構造活性相関研究を行うため、上記 5 種の新規誘導体を検討した。以下の項目番号は、「研究方法」の部位と対応しているが、それぞれの化合物の鎮痛活性データは最後にまとめて示す。また、比較のため、KNT-127 の評価データを示す。

[・オピオイド受容体結合試験: $K_i = 0.16 \text{ nM}$ (), $\mu / = 134$, $/ = 961$

・GTP S 試験: $\text{EC}_{50} = 0.53 \text{ nM}$ (), 232.5 nM (μ), 492.4 nM ()

・酢酸ライジング試験: $\text{ED}_{50} = 1.21 \text{ mg/kg}$]

(1) SN-28 のフェノール性ヒドロキシ基と 17 位窒素置換基の構造活性相関を検討したところ(Fig.3)、4 位ヒドロキシ基を有する化合物がより高い 選択性を示した (SN-24: $\mu / = 265$, $/ = 423$ (オピオイド受容体結合試験))。一方、3 位ヒドロキシ基を有する化合物は 4 位ヒドロキシ基を有する化合物よりも、10 倍以上高い 作動活性を有した。特に、17 位窒素置換基としてシクロプロピルメチル基を有する SN-11 は非常に強い 作動活性を示した ($\text{EC}_{50} = 0.018 \text{ nM}$: GTP S 試験)。結果として、メチル基を有する SN-28 が、 選択性及び作動活性のバランスが最も良好であった ($K_i = 0.29 \text{ nM}$ (), $\mu / = 81$, $/ = 50$ (オピオイド受容体結合試験), $\text{EC}_{50} = 0.047 \text{ nM}$ (GTP S 試験))。

よって、4 位ヒドロキシ基は高 選択性に関与し、3 位ヒドロキシ基は高い作動活性に関与することが示された。

(2) KNT-127 のキノリン部位に注目し、大きさや電子状態が異なる種々の置換基をキノリン環に導入した化合物を合成し(Fig.4)、その受容体結合能の変化を検討したところ、

キノリン部位の 5' 位もしくは 8' 位に立体的に小さめの置換基を導入した誘導体で高い親和性及び選択性を示した(ヒドロキシ基、フッ素原子、メチル基)。特に、8' 位にヒドロキシ基(SYK-153)もしくはフッ素原子(SYK-21)を有する誘導体が親和性、選択性が高く、これらの非共有電子対が受容体に作用している可能性が示唆された。また、作動活性を評価したところ、両化合物で KNT-127 と同程度の強い活性が確認された上、SYK-153 では KNT-127 を超える選択的作動活性を示した。以下に、良好なプロファイルを有する化合物の評価結果について示す。

・ SYK-153 (8' -OH): $K_i = 0.092 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 490$, $\text{M}/\text{M} = 731$ (オピオイド受容体結合試験); $\text{EC}_{50} = 0.44 \text{ nM}$ (μM), 255 nM (μM), 792 nM (μM) (GTP S 試験)

・ SYK-21 (8' -F): $K_i = 0.15 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 87$, $\text{M}/\text{M} = 1052$ (オピオイド受容体結合試験); $\text{EC}_{50} = 0.51 \text{ nM}$ (μM), 501 nM (μM), 320 nM (μM) (GTP S 試験)

・ SYK-68 (8' -CH₃): $K_i = 0.267 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 268$, $\text{M}/\text{M} = 637$ (オピオイド受容体結合試験); $\text{EC}_{50} = 3.605 \text{ nM}$ (μM), 548 nM (μM), 290 nM (μM) (GTP S 試験)

・ SYK-19 (5' -F): $K_i = 0.143 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 47$, $\text{M}/\text{M} = 417$ (オピオイド受容体結合試験)

・ SYK-65 (5' -CH₃): $K_i = 0.239 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 211$, $\text{M}/\text{M} = 486$ (オピオイド受容体結合試験)

(3) モルヒナン骨格の 3 位フェノール性ヒドロキシ基の位置を変換または除去したキノリノルモルヒナン誘導体を合成したところ、3 位ヒドロキシ基を有さない SYK-158(Fig.5) 及び 4 位にヒドロキシ基を有する SYK-168(Fig.6) が高選択性を示した(SYK-158: $K_i = 0.823 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 210$, $\text{M}/\text{M} = 467$, SYK-168: $K_i = 0.55 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 976$, $\text{M}/\text{M} = 162$ (オピオイド受容体結合試験))。得られた誘導体の中で、良好な受容体結合能及び選択性を示したものについては、作動活性について評価したが、KNT-127 の活性を超えるものは得られず、活性が低下するという結果となった。また、モルヒナン骨格のベンゼン環自体を除去したデカヒドロイソキノリン誘導体 2 を合成し(Fig.7)、オピオイド受容体結合能を評価したところ、親和性、選択性共に大幅に低下した。よって、3 位フェノール性ヒドロキシ基及びベンゼン環は、選択的作動活性に対して重要であることが再確認された。

(4) オピオイド受容体結合能に大きく関与する 17 位窒素原子の置換基変換を行い、受容体との相互作用をする可能性のあるヘテロ原子として、酸素原子もしくはフッ素原子を導入した(Fig.8)。その結果、電子求引性基であるフルオロアルキル基を有する化合物で選択性が大きく向上した。そして、本誘導体の中では、SYK-150(エチル)が最も

高い親和性を示し、SYK-150, SYK-351(プロピル), SYK-320(17-(3-エトキシプロピル))が KNT-127 を超える選択的作動活性を示した。その中でも特に、SYK-320 が本研究で最も高選択的な作動活性を示した。

よって、選択性及び作動活性に対して 17 位窒素置換基が大きく関連していることが示された。その詳細な考察に関しては、[5. 雑誌論文 1]に記載してある。以下に、上記化合物の評価結果を示す。

・ SYK-325 (17-(2,2-ジフルオロエチル)): K_i (μM) = 1.95 nM, K_i (μM) = >1000 nM, K_i (μM) = >1000 (オピオイド受容体結合試験)

・ SYK-324 (17-(2-フルオロエチル)): K_i (μM) = 6.02 nM, K_i (μM) = >1000 nM, K_i (μM) = >1000 (オピオイド受容体結合試験)

・ SYK-150 (17-エチル): $K_i = 0.14 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 384$, $\text{M}/\text{M} = 422$ (オピオイド受容体結合試験); $\text{EC}_{50} = 1.09 \text{ nM}$ (μM), >1000 nM (μM), >1000 nM (μM) (GTP S 試験)

・ SYK-351 (17-プロピル): $K_i = 0.16 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 285$, $\text{M}/\text{M} = 159$ (オピオイド受容体結合試験); $\text{EC}_{50} = 1.22 \text{ nM}$ (μM), >1000 nM (μM), >1000 nM (μM) (GTP S 試験)

・ SYK-320 (17-(3-エトキシプロピル)): $K_i = 0.56 \text{ nM}$ (μM), $\mu/\text{M} = 207$, $\text{M}/\text{M} = 1337$ (オピオイド受容体結合試験); $\text{EC}_{50} = 0.78 \text{ nM}$ (μM), >1000 nM (μM), >1000 nM (μM) (GTP S 試験)

(5) 作動活性に必要なキノリン環の窒素原子の最適な位置を検討するため、キノリン環窒素原子がモルヒナン骨格の 7 位に結合した新規誘導体 4 を合成した(Fig.9)。今後、詳細な活性評価を行う予定である。本合成法は、7 位アセタール体 5 を経由しており(Fig.9) 両化合物はモルヒナン骨格の 7 位ケトン等価体の新規化合物であり、今後、種々の新規誘導体合成に簡便に使用できるという点で非常に有意義である。

上記(1)-(5)の合成より、*in vitro* で良好なプロファイルを示した化合物を複数得たため、マウス酢酸ライジング試験により鎮痛活性を測定した。主な評価化合物の構造(Fig.10)及び鎮痛活性データを以下に記す。

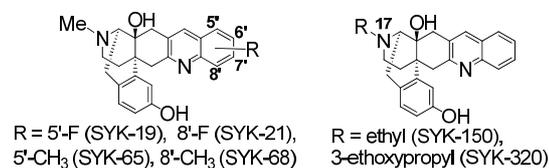


Figure 10 酢酸ライジング試験評価化合物

・ SYK-19: $\text{ED}_{50} = 1.46 \text{ mg/kg}$, 30 mg/kg 投与で鎮静作用有。

・ SYK-21: %inhibition = 25.1% (10 mg/kg 投与: 鎮静、痙攣発現せず)。

- ・SYK-65: ED₅₀ = 2.6 mg/kg、30 mg/kg 投与で鎮静作用有。
- ・SYK-68: %inhibition = 27.5%、(10 mg/kg 投与: 鎮静、痙攣発現せず)。
- ・SYK-150: %inhibition = 41.5% (10 mg/kg 投与)、30 mg/kg 投与で鎮静作用有
- ・SYK-320: %inhibition = 20.8% (10 mg/kg 投与: 鎮静、痙攣発現せず)。

上記の通り、現在のところ、KNT-127 の鎮痛活性を超えるものは得られていない。しかし、注目すべき点として、鎮痛評価の際、作動薬の副作用として問題となる鎮静作用や痙攣作用が現れない化合物が多く得られた。また、受容体作動薬の中には炎症性疼痛に著効を示すものもあり、本誘導体が酢酸ライジング試験による痛みにも効能を示しづらかったという可能性もある。上記化合物は高選択性を示しているため、鎮痛以外の作用が十分に確認されれば、受容体機能解明に役立つツールとなる可能性は十分にある。今後、副作用を生じなかった選択的作動薬を用いて、抗鬱作用や炎症性疼痛への作用を検討する予定である。

よって、本研究により、これまでに KNT-127 のみであった非ペプチド性の強力な高選択的作動薬が多く得られ、*in vitro*において KNT-127 を超える選択的作動活性を示した化合物が複数得られた。これらの化合物は、今後受容体機能解明に役立つツールとなる可能性がある。現在、作動薬の研究は未だ発展途上であるため、本研究で得られた知見は国内外における新規作動薬の合成に役立つと考えられる。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計3件)

1. Toru Nemoto(1番目)他7名. The effect of 17-substituent on the binding affinity and the agonistic activity of KNT-127, a opioid receptor agonist. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2013**, *21*(24), 7628-7647. 査読有。DOI: 10.1016/j.bmc.2013.10.032
2. Yoshihiro Ida, Toru Nemoto(3番目)他5名. Synthesis of quinolinomorphinan derivatives, highly selective opioid receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2012**, *20*(19), 5810-5831. 査読有。DOI: 10.1016/j.bmc.2012.08.004.
3. Yoshihiro Ida, Toru Nemoto(2番目)他8名. Synthesis of quinolinomorphinan-4-ol derivatives as opioid receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2012**, *20*(2), 949-961. 査読有。DOI: 10.1016/j.bmc.2011.11.047.

〔学会発表〕(計12件)

1. 根本 徹(1番目)他4名。オピオイド

受容体作動薬 KNT-127 誘導体の構造活性相関。第31回白金シンポジウム。2013年12月17日。白金。

2. 岡田卓大、根本 徹(2番目)他6名。新規キノリノモルヒナン骨格を有するオピオイド受容体リガンドの合成。第8回北里化学シンポジウム。2013年12月14日。相模原。
3. 根本 徹(1番目)他7名。オピオイド受容体作動薬 KNT-127 の17位窒素置換基による受容体結合能及び作動活性への影響。第8回北里化学シンポジウム。2013年12月14日。相模原。
4. 根本 徹(1番目)他5名。オピオイド受容体作動薬 KNT-127 誘導体の構造活性相関。第31回メディシナルケミストリーシンポジウム。2013年11月21日。広島。
5. 飯原祐輔、根本 徹(3番目)他3名。新規オピオイド受容体リガンドとしてのキノリノモルヒナンの合成。第30回メディシナルケミストリーシンポジウム。2012年11月29日。東京。
6. 飯原祐輔、根本 徹(3番目)他3名。新規オピオイド受容体リガンドとしてのキノリノモルヒナンの合成。第56回日本薬学会関東支部大会。2012年10月13日。東京。
7. 飯原祐輔、根本 徹(3番目)他3名。フッ素を有する17位窒素置換基を導入したオピオイド受容体リガンドの合成。第7回北里化学シンポジウム。2011年12月22日。白金。
8. 松原彩香、根本 徹(3番目)他3名。高選択の高活性オピオイド受容体作動薬の合成。第7回北里化学シンポジウム。2011年12月22日。白金。
9. Yoshihiro Ida, Toru Nemoto(2番目)他7名. Synthesis of SN-28 Derivatives and Their Pharmacologies. AIMECS11 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium 2011.12.1. Shinjuku.
10. 松原彩香、根本 徹(3番目)他3名。高選択の高活性オピオイド受容体作動薬の合成。第55回日本薬学会関東支部大会。2011年10月8日。千葉。
11. 飯原祐輔、根本 徹(3番目)他3名。フッ素を有する17位窒素置換基を導入したオピオイド受容体リガンドの合成。第55回日本薬学会関東支部大会。2011年10月8日。千葉。
12. Toru Nemoto(1番目)他8名。Structure-Activity Relationship of a Novel delta Opioid Receptor Agonist, SN-28. Italian-Japanese International Seminar for Neurosciences. 2011.9.1. Sendai.

6. 研究組織

(1)研究代表者

根本 徹 (NEMOTO, TORU)
北里大学・薬学部・助教
研究者番号: 40458766