

新規 NPY-Y5 受容体選択的拮抗剤の創製： スピロラクトン誘導体の合成と構造活性相関

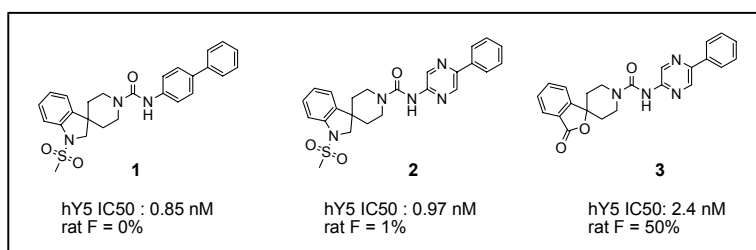
Novel Potent NPY Y5 Antagonists : Synthesis and Structure-Activity Relationships of Spirolactone Derivatives

高橋敏行、廣橋朋子、桜庭亜矢、岡本収、羽下裕二、野々下克昌、廣瀬雅朗、守谷実、柴田拓伸、菅卓也、高橋博文、坂本俊浩、永井啓太、新山健治、石原あかね、石井康行、金谷章生、深見竹広（万有製薬株式会社 つくば研究所）

Toshiyuki Takahashi, Tomoko Hirohashi, Aya Sakuraba, Osamu Okamoto, Yuji Haga, Katsumasa, Nonoshita, Masaaki Hirose, Minoru Moriya, Takunobu Shibata, Takuya Suga, Hirobumi Takahashi, Toshihiro Sakamoto, Kenji Niiyama, Akane Ishihara, Yasuyuki Ishii, Akio Kanatani and Takehiro Fukami (Tsukuba Research Institute, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.)

食物摂取や体のエネルギーバランスは脳の様々な神経ペプチド・神経伝達物質によりコントロールされる。中でも **Neuropeptide Y (NPY)** はこれまでに知られているものの中で、最も強力な摂食誘発物質の一つといわれている。NPY 受容体は G 蛋白と共役する 7 回膜貫通型で、現在までに 6 つの受容体サブタイプが知られている。この中でも **Y1** および **Y5** 受容体が摂食行動に関与することが示唆されているが、両受容体の生理的機能に関しては未だに明確な結論は得られていない。万有製薬つくば研究所では NPY Y1 及び Y5 のそれぞれに特異的な拮抗剤を合成し、これらを用いた薬理学的研究から rodent においては Y1 および Y5 の両受容体ともエネルギー代謝に関与することを報告している。これらのことから NPY 受容体拮抗薬の抗肥満剤としての可能性が示唆される。

我々は GPCR focused library から見いだされたスピロインドリン骨格を有する誘導体 1 をリード化合物として NPY 受容体拮抗薬の誘導化を開始した。この化合物 1 は Y5 受容体に対して強い活性を有し良好な脳内移行性を示したが、水溶性が極めて低いことと代謝的に不安定なため経口吸収性はなかった。誘導体 1 の代謝安定性と物性を改善する目的で誘導体 1 のスピロピペリジン部位とピアリアル部位の誘導化を行い、新規なスピロラクトン構造を有する NPY Y5 受容体アンタゴニスト 3 を合成した。今回化合物 3 の構造活性相関について報告する。



発表者紹介

氏名 坂本 俊浩 (さかもと としひろ)

所属 万有製薬株式会社 つくば研究所 化学研究部

E-mail toshihiro_sakamoto@merck.com

