
新規 ORL1 受容体選択的拮抗剤の創製： ベンズイミダゾール誘導体の構造活性相関

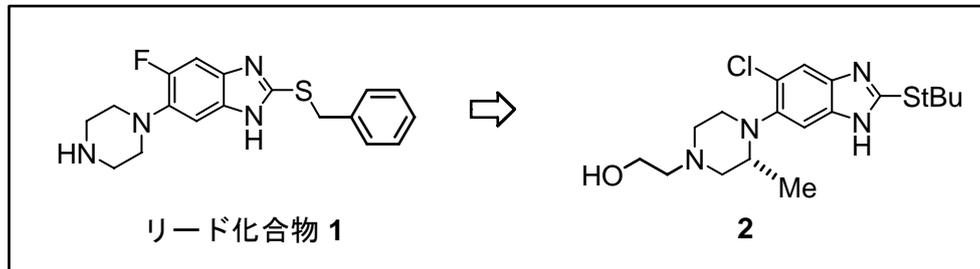
Novel Potent ORL1 Antagonists : Structure-Activity Relationships of Benzimidazole Derivatives

岡本収、小林健介、川元博、伊藤智、佐藤淳志、加藤哲也、山本いずみ、
水谷清香、橋本雅也、清水敦司、酒向弘毅、永富康司、
岩沢善一、尾崎諭氏、太田尚（万有製薬株式会社 つくば研究所）

Osamu Okamoto, Kensuke Kobayashi, Hiroshi Kawamoto, Satoru Ito, Atsushi Satoh, Tetsuya Kato
Izumi Yamamoto, Sayaka Mizutani, Masaya Hashimoto, Atsushi Shimizu, Hiroki Sakoh,
Yasushi Nagatomi, Yoshikazu Iwasawa, Satoshi Ozaki, and Hisashi Ohta
(Tsukuba Research Institute, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.)

Opioid receptor-like 1(ORL1)は古典的なオピオイド受容体と高い相同性を有する G 蛋白質共役の受容体である。その内在性リガンドとしてノシセプチン（オルファニン FQ）が見出されて以来、ノシセプチン-ORL1 システムが痛み、記憶学習、不安など様々な薬理作用を有することが報告されている。一方、ORL1 受容体拮抗剤は現在まで幾つかの報告がなされているが、それらは限られた構造群に属しており、ノシセプチン-ORL1 システムの生理学的役割や治療効果の可能性を解明していくためにも構造多様性を持つ新規な ORL1 受容体選択的拮抗剤が求められてきた。

我々は、これまで知られている非ペプチド性 ORL1 拮抗剤とは全く異なる構造であるベンズイミダゾール骨格を有する化合物 **1** をリードとし、各種置換基の最適化を行なうことにより経口吸収性、脳内移行性を有する ORL1 選択的拮抗剤 **2** を見出したので、合成並びに構造活性相関とあわせて報告する。



発表者紹介

氏名 岡本 収 (おかもと おさむ)

所属 万有製薬株式会社 つくば研究所 化学研究部