

ニューロペプチドY Y 5 受容体拮抗薬の開発研究

Development of Potent and Orally Active NPY Y5 Receptor Antagonists

羽下 裕二、坂本 俊浩、高橋 敏行、野々下 克昌、柴田 拓伸、石川 誠、菅 卓哉、
高橋 博文、石原 あかね、金谷 章生、石井 康行、深見 竹広
(万有製薬株式会社・つくば研究所)

Yuji Haga, Toshihiro Sakamoto, Toshiyuki Takahashi, Katsumasa Nonoshita,
Takunobu Shibata, Makoto Ishikawa, Takuya Suga, Hirobumi Takahashi,
Akane Ishihara, Akio Kanatani, Yasuyuki Ishii and Takehiro Fukami
(Tsukuba Research Institute, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.)

ニューロペプチドY (NPY) は、神経系において最も多く存在するペプチドの一つであり、様々な機能に関与している。NPYをマウスやラットなどの動物の脳内に投与すると強力な食欲亢進作用を示し、また、NPYを継続して脳内に投与すると肥満を引き起こすことから、肥満形成との関係は特に注目されてきた。NPYの受容体には、少なくともY1～Y5の5種類のサブタイプが存在し、Y1およびY5受容体サブタイプの食欲および肥満形成への関与が示唆されている。そのため、肥満症治療薬を目指した、これら受容体拮抗剤の開発研究が多くの研究機関で活発に行われてきた。

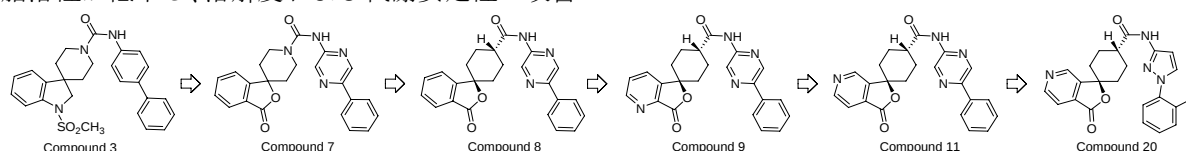
我々は、スクリーニングヒットである化合物3をリード化合物とした化合物7の開発に関して、すでに報告した。今回、このウレア型化合物7をリード化合物とした、アミド型Y5受容体選択的拮抗剤の開発に関して報告する。

受容体結合活性と脳内移行性を指標とし、化合物7のさらなる誘導化を行い、アミド構造を有する化合物8が優れた受容体結合活性及び脳内移行性を有することを見出した。しかし、この化合物は低い経口吸収性しか示さず、これは、高い脂溶性により溶解度及び代謝安定性が著しく低下したためと考えられた。そこで、logDを脂溶性の指標として誘導化を行った。その結果、オキシソベンゾフラン環への窒素原子の導入により脂溶性が低下し、溶解度および代謝安定性の改善

された化合物が得られることを見出した。特に、4位または6位に窒素原子を有する化合物9、化合物11は高い受容体結合活性及び脳内移行性を維持したまま、高い経口吸収性を示した。

さらに、ビアリルアミン部分の誘導化を行い、フェニルアゾール類が高い受容体結合活性及び優れた代謝安定性を示すことを見出した。これら化合物に対し、ラットを用いて脳内移行性の評価を行ったところ、驚いたことに、内側にあるアゾール環の種類や結合位置により大きく異なる結果を与えた。この結果は、P-gp トランスポーターへの基質性とよく相関していた。

最終的に、優れたNPYY5受容体拮抗剤としてピラゾール環を有する化合物20を見出した。この化合物をSDラットに経口投与すると、Y5受容体選択的アゴニストであるDTrp³⁴NPYで誘発された摂食作用を容量依存的に阻害し、最小作用容量は1 mg/kgであった。一方、NPYで誘発された摂食作用には10 mg/kgでも阻害作用が小さかった。これは我々が見出したY5選択的拮抗剤に共通に見られる特徴である。さらに、食事性肥満マウス (diet-induced obesity mice) に、この化合物を3 mg/kgで一日二回6週間連続投与したところ、有意な体重減少が観察された。化合物20は実験動物において高い安全性と優れた抗肥満作用を示し、ヒトの肥満症治療薬として有用である可能性が示された。



発表者紹介

氏名 羽下 裕二 (はが ゆうじ)

所属 万有製薬株式会社 つくば研究所 化学研究部