

新規MCH1受容体拮抗剤の創製  
- 2-アミノベンズイミダゾール誘導体の構造活性相関 -  
Discovery of 2-aminobenzimidazole class as MCH1R antagonists

岸野 博之、桜庭 俊司、坂本 俊浩、鈴木 隆雄、高橋 秀和、伊藤 雅彦、伊藤 誠、  
伊藤 順子、江頭 慎一郎、守屋 隆一、本多 正平、大江 知之、武永 敬博、石原 あかね、  
岩浅 央、鵜田 滋、金谷 章生、守谷 実、深見 竹広  
(万有製薬株式会社 つくば研究所 化学研究部)

Hiroyuki Kishino, Shunji Sakuraba, Toshihiro Sakamoto, Takao Suzuki, Hidekazu Takahashi,  
Masahiko Ito, Makoto Ito, Junko Ito, Shinichiro Egashira, Ryuichi Moriya, Shohei Honda,  
Tomoyuki Ohe, Norihiro Takenaga, Akane Ishihara, Hisashi Iwaasa, Shigeru Tokita,  
Akio Kanatani, Minoru Moriya, and Takehiro Fukami  
(Tsukuba Research Institute, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.)

メラニン凝集ホルモン (Melanin Concentrating Hormone: MCH) は19アミノ酸からなる環状神経ペプチドである。哺乳類では、主に視床下部に特異的に発現しており、その中枢性の摂食促進作用やエネルギー代謝への関与が報告されている。MCH遺伝子とMCH受容体欠損マウスの表現型ならびにMCH1受容体作用薬と拮抗薬のげっ歯類における知見から、MCH1受容体拮抗剤は抗肥満薬として有望であると考えられ、合成研究に着手した。

我々は、米国メルクで見出されていた2-アミノキノリン**1**をリード化合物として、様々な骨格変換を行った。その結果、新たに2-アミノベンズイミダゾール骨格がMCH1受容体に対して高い親和性を示すことが明らかになった。2-アミノベンズイミダゾール誘導体の構造活性相関を把握すべく、2位のアミン部位及びアシル部位の誘導化を行った。2位においては、ピロリジン等の環状アミンではMCH1受容体に対する活性が低下し、イソプロピルメチルアミンのような非環状アミンが高い活性を示すことがわかった。次にアシル部位の誘導化の結果、様々なビアール誘導体が許容されることが明らかとなり、中でもフェニルピラジンを有する化合物**3**は、MCH1受容体に対する高い親和性を示すことがわかった。さらに化合物**3**は、代謝安定性が改善し、経口吸収性を示すことが明らかになった。化合物**3**をラットに経口投与すると、MCHで誘発された摂食作用が有意に抑制された。

