

Identification of Novel Benzimidazole Derivatives as NPY Y5 Receptor Antagonists

田村, 友亮

<https://doi.org/10.15017/1398444>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（理学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

Identification of Novel Benzimidazole Derivatives as NPY Y5 Receptor Antagonists (NPY Y5 受容体阻害作用を有する新規ベンズイミダゾール誘導体の創製)

田村 友亮

論文内容の要旨

肥満は2型糖尿病、高血圧、動脈硬化などの生活習慣病の原因と考えられ、近年深刻な社会問題となっている。しかし現在、効能と安全性の両面から満足いく肥満症の治療法はまだ確立されておらず、安全かつ効果的な新規抗肥満薬の開発が望まれている。NPY(Neuropeptide Y)は36アミノ酸から成る神経ペプチドで、その受容体の一つであるNPY Y5受容体は摂食の亢進及びエネルギーの消費抑制に重要な役割を果たすことが知られている。したがって、この受容体を介したNPYのシグナル伝達を遮断することによって体重の減少、すなわち抗肥満作用の発現が期待される。このような背景のもと、Y5受容体阻害作用を有する新規化合物の探索が活発になされている。本申請者が勤務する塩野義製薬(株)ではY5受容体に対して中程度の結合活性を有する化合物**1**を選定していたが、**1**にはCYP450(Cytochrome P450)の阻害及び代謝安定性の低さという解決すべき問題があった。これらの課題克服に向けて新規化合物の合成研究を行った。

1. CYP450 阻害の軽減と代謝安定性の向上 化合物**1**の代謝安定性の低さは酸化を受けやすい-S-CH₂-部位に起因するものと考えられる。そこで、この部位を芳香環で置換したところ結合活性、代謝安定性共に向上したリード化合物**2**を見出すことができた。しかし、化合物**2**にはP450阻害作用及び水に対する低い溶解度という難点があり、更なる改善を必要とした。低溶解度はビフェニル構造の脂溶性の高さに起因すると考え、中心ベンゼン環を親水性の高いピリドン環へと変換したところ、良好な溶解性を示した上にP450阻害が著しく軽減した新規NPY Y5受容体アンタゴニスト**3**を見出すことが出来た。しかし、**3**はin vitroにおいて良好なプロファイルを示すにも関わらず、ラットでの薬物動態(PK)試験では、消失が早く十分な曝露が得られなかった。

2. 良好な薬物動態を示す化合物の開発 そこで薬物動態の改善に向けてリード化合物**2**の中心ベンゼン環をsp³性が高く溶解性も高いと期待される種々のヘテロ環へと変換し、化合物**3**と同等以上の良好なin vitroプロファイルを示す新規誘導体**4**を見出すことが出来た。次に化合物**4**のPK試験を行ったところ曝露を確認することが出来た。さらにY5受容体選択的なアゴニスト([cPP1-7, NPY19-23, Ala³¹, Aib³², Gln³⁴]-human pancreatic polypeptide)を脳室内に注入することにより誘導される摂食は化合物**4**を事前に経口投与することで有意に抑制された。

3. 体重増加抑制作用をもつ化合物の開発研究 化合物**4**は単回試験での摂食抑制作用を示すにも関わらず、DIO(diet-induced obesity)マウスを用いた長期連投試験において有意な体重抑制作用を示さなかった。そこで新たな誘導体を見出すべく、ベンズイミダゾール骨格に直結する原子をN原子からO原子に置き換え、さらに芳香環を介して末端に脂溶性置換基を導入した化合物**5**をデザインした。化合物**5**はY5受容体に対して良好な結合活性を示す一方で、CYP450の阻害及び溶解性に課題を有していた。そこで、脂溶性の低減を志向し、親水性の原子であるN原子をリンカー部位に導入することにした。その結果、良好なin vitroプロファイルを示す新規誘導体**6**を見出すことが出来た。化合物**6**はラットを用いたPK試験においても良好な結果を示し、さらにY5受容体選択的なアゴニストにより誘導される摂食を有意に抑制した。また化合物**6**はDIOマウスを用い

た長期連投試験においても有意な体重増加抑制作用を示した。

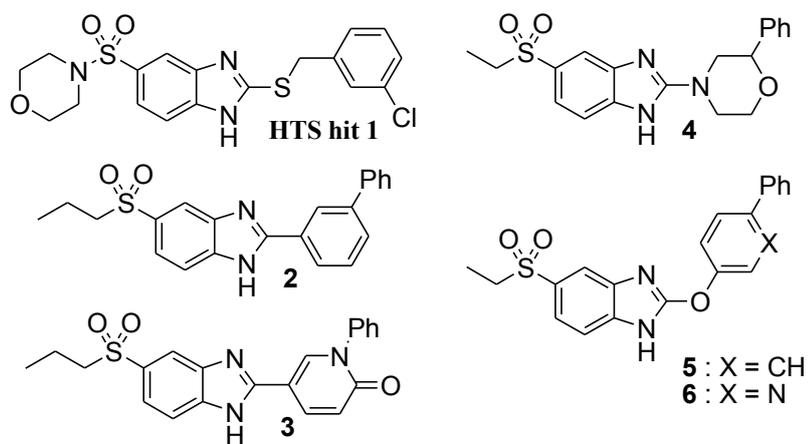


Figure 1. 化合物1-6の構造

以上のように本研究では、NPY Y5 受容体阻害作用を有する化合物の探索を通して、体重増加抑制効果をもつ新規ベンズイミダゾール誘導体の創製を行うことができた。将来的に肥満症治療法の改善に向けた研究開発に貢献するものである。