

低分子オレキシン 2 受容体選択的アゴニストの創製

加藤 勇輝

オレキシンは視床下部外側野におけるオレキシン神経より生産されるペプチドであり、Gタンパク質共役型受容体である。オレキシン 1 受容体 (OX1R) およびオレキシン 2 受容体 (OX2R) に結合することで覚醒や接触を誘導する。オレキシン受容体の遺伝学的研究から、オレキシン欠損マウス(OXKO)およびオレキシン 2 受容体欠損(OX2RKO)マウスが睡眠覚醒障害であるナルコレプシーの症状を示すことが明らかとなり、OXKO マウスにおいてはオレキシンを中枢投与することでその症状改善が可能であると期待されるようになった。また、ナルコレプシー以外の過剰な眠気を伴う睡眠障害においてもオレキシンが深く関わっていると考えられており、内因性覚醒物質であるオレキシン機能を補う薬物は過剰な眠気にも有用であると考えられる。しかしながら、オレキシンは血液脳関門透過性が極めて低く、血液中安定性も低いことから末梢投与可能な医薬品としての開発は困難であり、またこれまでにオレキシン受容体を標的とした低分子ナルコレプシー治療薬の報告はなかった。

著者らは血液脳関門を浸透する低分子オレキシン受容体アゴニストの創製とナルコレプシー治療の有効性の証明を目指し研究を行い、オレキシン受容体アゴニスト開発の上で重要なリード化合物を見出し、構造活性相関研究を行ったので報告する。

紹介論文

Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists.

Nagase, T.; Saitoh, T.; Kutsumura, N.; Irukayama-Tomobe, Y.; Ogawa, Y.; Kuroda, D.; Yanasegawa, M.; Nagase, H. *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*(20), 7931–7937.

要旨

ヒトオレキシン受容体を発現した CHO 細胞を用い 25 万種のライブラリースクリーニングを行うことでスルホンアミドを有するヒット化合物 **1** を見出した。**1** の安定性向上を目指してスルホンアミドを保持しながらスペーサー部位を変換したところ、*m*-phenylenediamine 骨格をスペーサーとして有する化合物 **11** を見出した。**11** より両端のイソプロピル基およびベンズアミド基を種々変換することで OX2R 選択的作動薬 **26** を見出した。しかしながら、**26** の水への溶解性は極めて低く、*in vivo* での薬理活性評価が困難であった。そこで、水溶性向上のための構造活性相関研究ならびに塩種の検討を行い、生理食塩水に対して 1.3M という高い水溶性を示す **31** を見出した。