

博士論文（要約）

論文題目 オレキシン_{1/2}受容体拮抗に基づく新規不眠症治療
薬の開発研究

氏名 吉田 融

—序章—

現代社会が 24 時間社会と言われているように、昼夜問わず活動をする時代になった。しかしその弊害としてなかなか眠ることが出来ない、あるいは眠りを維持できずに苦しむ不眠症患者も増加している。しかしながら不眠症治療を受ける患者は限られている。そこには既存薬だけではなく、不眠症の新たな治療薬開発に対するニーズがあると考えられる。

筆者は、不眠症治療の新規創薬ターゲット候補としてオレキシン(OX, orexin)に着目した。

オレキシン受容体拮抗剤の開発研究は多数の研究機関で行われており、既に数多くの化合物が報告されているが、オレキシン受容体拮抗剤の薬剤としてのさらなる臨床的有用性を証明しアンメットメデイカルニーズに応えるためには、化合物プロファイルの異なるさらなる薬剤の創出による貢献が重要である。そこで筆者は、Non-REM 睡眠と REM 睡眠の両方をバランス良く増加させ、より自然に近い生理的睡眠を誘発する新規不眠症治療薬を志向し、構造多様性に富む新たなオレキシン_{1/2}受容体拮抗剤の探索研究に着手した。

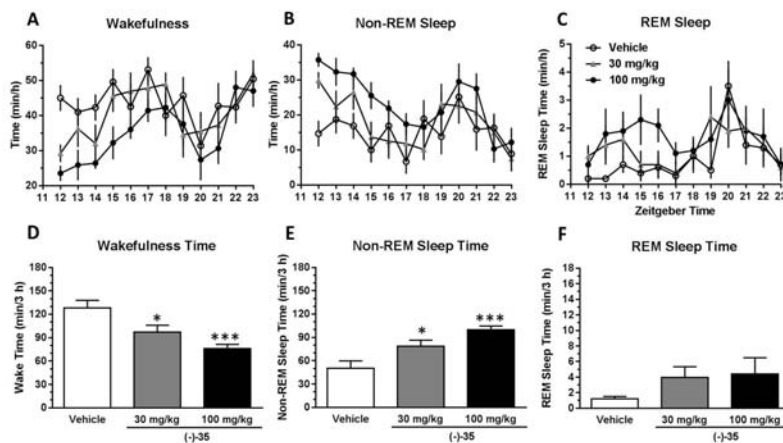
—第一章—シクロプロパンシリーズの創出 (Hit to Lead 戦略)

研究開始時、活性が弱いながらオレキシン_{1/2}受容体結合能試験にてオレキシン受容体阻害作用を有するシクロプロパン化合物 5 を見出していた。そこで本化合物を起点として、オレキシン受容体阻害作用の向上を目指した。オレキシン受容体に対する強い拮抗作用を有する化合物を得るためには、満たすべき構造要件(ファーマコフォア)が存在すると推察される。そこで化合物 5 における各部位における構造活性相関を把握し、活性獲得への構造必須要件を調べることにした。

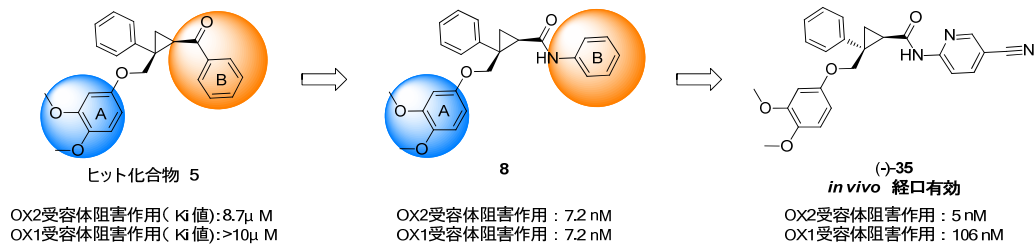
化合物 5 の B 環フェニルケトン部分に着目し SAR 探索を行った。その部位にアミドを導入した化合物 8 を合成した。その結果、Ki 値 7.2 nM と顕著に阻害活性を増強することに成功した。得られた 8 は既存のオレキシン受容体拮抗剤と比較しても同程度の強い阻害活性、溶解性は低いものより好ましい脂溶性を持っていた。この結果を受け、更なる展開を行った。

次に A 環ジメトキシフェニルの SAR を取得した。その際に Cambridge Structural Database(CSD) による既知のジメトキシフェニル基の構造情報も利用することで、A 環における活性獲得に必要な要件が示唆された。それは両方のメトキシ基の酸素原子のローンペアが同じ方向にある形、両方のメチル基は反対側を向いている構造であることが示唆された。続いてアミド B 環の SAR を把握するべく誘導体化を行った。溶解性を維持したまま活性向上を目指して脂溶性(ClogP)を考慮して誘導体化を行った結果、化合物(-)-35 を得る事が出来た。

マウス in vivo 睡眠実験により、化合物(-)-35 のオレキシン受容体拮抗作用による睡眠誘発効果の評価を行った。その結果、経口投与 30 mg/kg より覚醒時間の有意な減少および Non-REM 睡眠誘発効果を示すことが確認された。一方で、REM-睡眠に対しては誘発効果を示



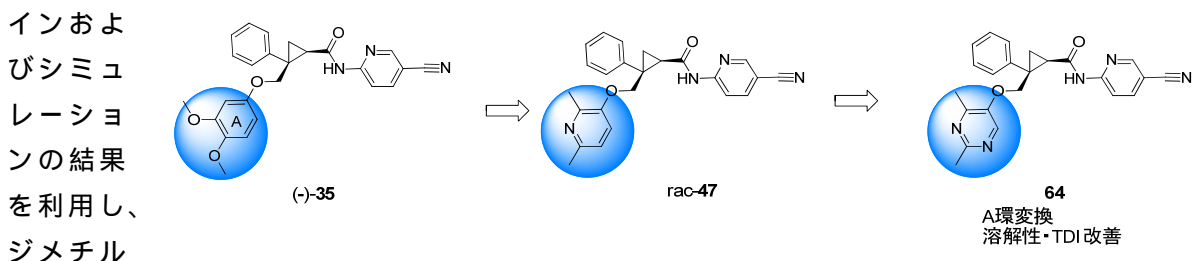
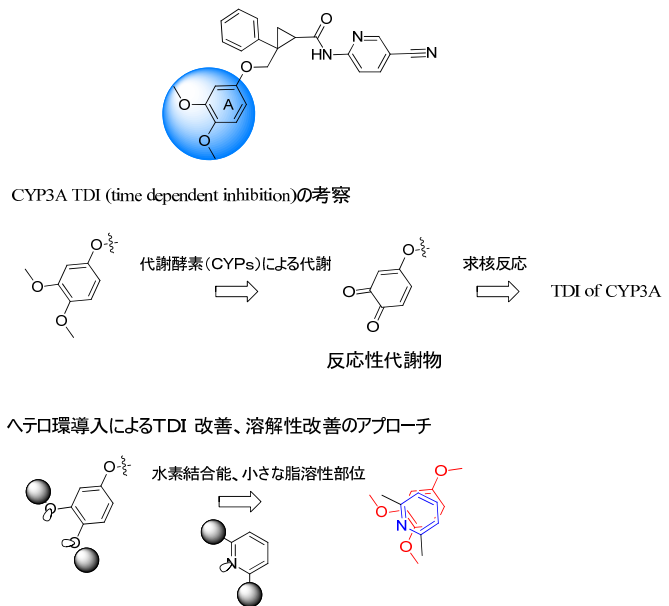
してならず、これはオレキシン₁受容体阻害作用が弱いことによると推察された。(–)-35は本系統初の *in vivo* 経口有効な化合物であり、本化合物をリード化合物として構造最適化に着手することにした。



—第二章—シクロプロパン化合物の構造最適化に向けて

化合物(–)-35は *in vitro*、*in vivo* ともにオレキシン受容体拮抗作用が既に確認されているが、中性条件下(pH = 7.4)および酸性条件下(pH = 1.2)両方において溶解性が低く、経口剤としての資質を考慮すると物性面での改善が必要であること、また CYP3A への時間依存的阻害(TDI: time-dependent inhibition)による薬物間相互作用への影響の低減が課題として残っていた。筆者は将来的な薬剤の開発を見据え、活性の向上を果たしつつこれらの課題解決に主眼を置き最適化研究を行った。

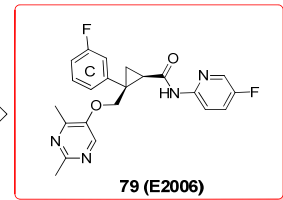
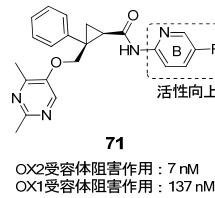
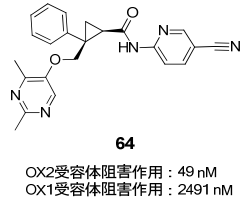
CYP3A への時間依存的阻害に関して、ジメトキシフェニルの関与があると考えた。これはジメトキシフェニル基が肝代謝により、代謝中間体として *o*-ベンゾキノン様の反応性代謝物に変換され、非可逆的に肝代謝を阻害する事が示唆されているからである。筆者はジメトキシフェニルの変換にあたり第一章で得られた知見を参考にした。ジメトキシ基の両方の反対側を向いているメチル基にあたる小さな脂溶性ポケットの充填の必要性、および酸素と同様の水素結合受容能を持つ事である。具体的には、脂溶性を落とす事で溶解性の改善も同時に期待できるヘテロ環、特にジメチル基を有したピリジン環の導入をデザインし合成した。その結果、化合物 47 が活性を示す事がわかった。残念ながら 47 では CYP3A の TDI、溶解性に改善は見られなかったが、ジメトキシフェニルのヘテロ環への変換の可能性が確認されたことから、更なるヘテロ環の探索を行った。化合物デザインおよびシミュレーションの結果を利用し、ジメチル



ピリミジンを導入した化合物 64 を合成した所、活性の向上が見られた。さらに本化合物は溶解度や CYP3A の TDI を改善することに成功した。

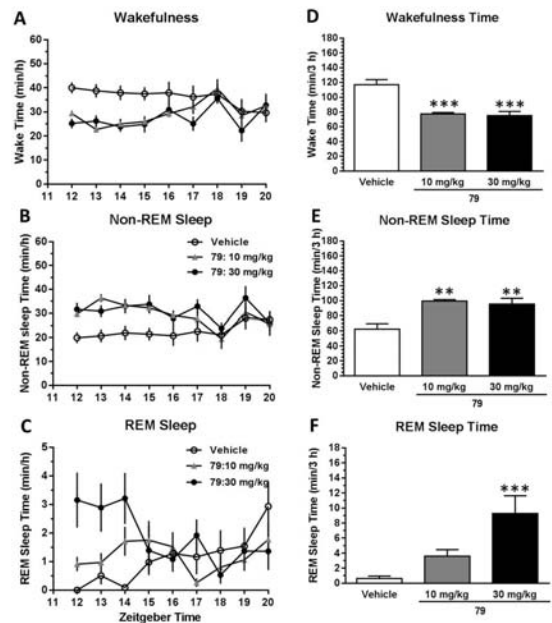
次に再度 B 環の SAR の取得を行った。

ここでは主に 2 - ピリジン環上の置換基の最適化を行った。その結果、ハロゲン誘導体、特に 5 位に置換基を導入した化合物が P-gp の基質性や TDI(3A4)を悪化させることなく、活性を向上させることを見出した。



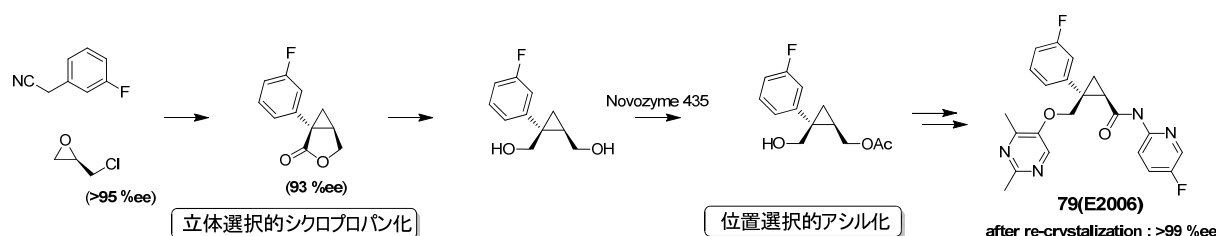
化合物が P-gp の基質性や TDI(3A4)を悪化させることなく、活性を向上させることを見出した。化合物 71 を含む合成化合物の中で活性とその他のパラメーターのバランスが良かった化合物をマウス *in vivo* 睡眠実験を行った所、強い睡眠誘発効果を示すことが確認された。最後に、これらの化合物の中から溶解性（脂溶性）、活性を考慮してバランスの良かった 71 を起点として C 環のフッ素スキャンに注力しさらなる最適化を行った。その結果として、当初の目的であった CYP3A への TDI および溶解性を改善し、強い活性を示す化合物 79 (E2006) を得ることが出来た。

第二章の最適化研究の結果見出した化合物 79 は、化合物(-)-35 と比較し同等以上のオレキシン₂受容体阻害活性を維持しつつ、オレキシン₁受容体にもほぼ同程度の阻害活性を有する化合物である。また、課題であった CYP3A の TDI および溶解性も改善しており、マウスの *in vivo* 睡眠実験(10, 30 mg/kg、p.o.) において 10 mg/kg 投与から明確な Non-REM 睡眠の増加、30 mg/kg において REM 睡眠の増加も確認された。本化合物は、Non-REM 睡眠のみの増加作用を示す(-)-35 とは異なる睡眠誘発プロファイルを示しており、その違いはオレキシン_{1,2}受容体阻害プロファイルの違いに起因すると推察される。さらに、マウス PK 試験 (Pharmacokinetic study) において体内動態についても評価し、本化合物の十分な中枢移行性も確認した。



—第三章—E2006 の探索合成ルート

本シクロプロパン化合物 **79** の合成に関しては、95% ee 以上の (*R*) - エピクロロヒドリンを出発原料として約 93% ee で得られた立体選択的なシクロプロパン骨格の構築や、酵素を用いたジオールの位置選択的アシル化をキー反応として、高収率かつ大量合成に適応可能な合成方法の開発に成功し、製法特許の申請・取得を行った。



以上の結果より、化合物 **79** は新規不眠症治療薬の臨床試験導入化合物としての資質を有していると考えられ、第 1 相臨床試験へ進められた。

総括

筆者は、不眠症などの睡眠障害の治療に有用であると考えられる新規オレキシン受容体拮抗剤の探索に取り組んだ。医薬品においてユニークなシクロプロパン骨格を有する化合物の各ファーマコフォア部位における構造活性相関を把握し、誘導体化研究を進め、マウス睡眠試験で有効な化合物(-)-**35** を創出した。筆者はデータベース上の既知化合物構造情報を活用することで、ジメトキシフェニル構造から構造新規性の高い単環ヘテロ環への変換の可能性を見出した。その結果、(-)-**35** の課題であった溶解性、CYP3A の TDI の改善に成功した。さらなる誘導体化の結果、臨床試験導入化合物 **79** (E2006) の創出に至った。本化合物は、既存化合物には見られないユニークな構造を有したオレキシン受容体阻害剤であり、強力な *in vitro* 活性、ならびに臨床開発に耐えうる良好な物性、DMPK パラメーターを有する化合物である。さらに **79** は、本研究が目指していた Non-REM 睡眠と REM 睡眠の両方を増加させる化合物であり、より自然に近い生理的睡眠を誘発する新規不眠症治療薬になりうるものとする。現在、本化合物は第 2 相試験において Proof of Concept を達成している。また、本研究で見出されたオレキシン_{1/2} 受容体の拮抗作用選択性と睡眠誘発プロファイルの関係性を示すデータは、オレキシン受容体拮抗剤開発研究のさらなる発展に貢献する重要な知見であると考えられる。