

令和元年 5 月 7 日	発表者 宮本 順一郎
【Journal】 <i>J. Med. Chem.</i> 2017 , 60, 7810-7819	
【Title】 Neuroactive Steroids.2.3 α -Hydroxy-3 β -methyl-21-(4cyano- 1H- pyrazol-1'-yl)-19-nor-5 β -pregnan-20-one (SAGE-217): A Clinical Next Generation Neuroactive Steroid Positive Allosteric Modulator of the (γ -Aminobutyric Acid) A Receptor	
【Affiliation & Authors】 Sage Therapeutics Gabriel Martinez Botella, <i>et al</i>	
【Abstract】 GABA_A 受容体は脳内の神経細胞に多く発現している抑制性の神経伝達に関与する受容体であり、中枢神経系において非常に重要な役割を果たしている。GABA_A 受容体の機能不全は多くの精神・神経疾患の原因として考えられているため、それらの治療薬開発の標的として注目されている。筆者らは既に GABA_A 受容体の機能をアロステリックに調整するステロイド類としてプレグナン骨格を持つ化合物 1 (allopregnanolone), 2 (SGE-516) を見出している。しかし、両化合物とも経口吸収性の低さや安全性試験での他の標的への交差反応が確認されたことから薬剤としては適していない。筆者らはこれらの問題を解決し、経口剤として開発可能な次世代の神経活性ステロイドを見出すべく、プレグナン誘導体 19 種類の化合物を合成し、SAR を検討した。アルミニウム配位子 methyl aluminum bis-(2,6-di-tertbutyl-4-methylphenoxide)を用いた立体選択的な Grignard 反応を鍵工程とする合成ルートで合成した。合成した化合物について、GABA_A 受容体への結合能を評価する [³⁵S]TBPS 結合アッセイと、パッチクランプ法で評価した。評価結果を元に SAR を検討した結果、4-シアノピラゾール基を持つ化合物 3 (SAGE-217) が 1 と同程度に GABA_A 受容体を介する神経伝達の電流を増加させた。化合物 3 の薬物動態を評価した結果、代謝安定性と経口吸収性の向上及び適度なクリアランスを示した。また、毒性試験として心臓のイオンチャネルや CYP450 を含む様々な標的に対する影響を評価した結果、危険性の高い標的との相互作用は確認されなかった。良好な GABA_A 受容体機能調節能を有し、創薬上適切なプロファイルを示す化合物 3 は、現在経口投与剤として大うつ病性障害、本態性振戦の第 2 相臨床試験中であり、また産後うつ病の第 1 相臨床試験も行われている。	