

論文の内容の要旨

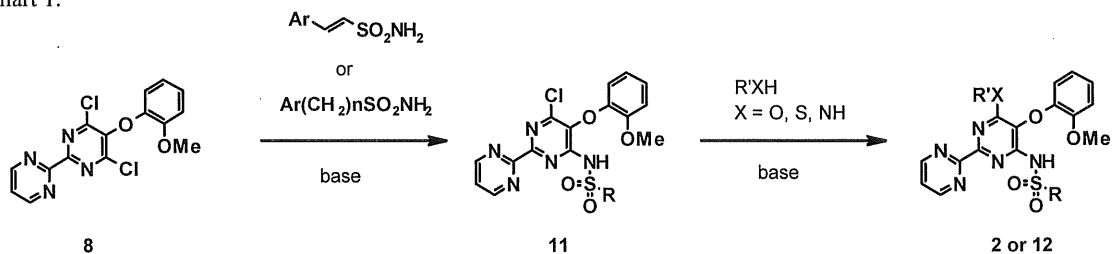
論文題名 新規エンドセリン受容体拮抗薬YM598及び関連化合物の合成と構造活性相関に関する研究

氏名 原田 博規

はじめに エンドセリン (Endothelin, ET) はアミノ酸 21 個からなるペプチド性の内皮細胞由来収縮因子である。エンドセリンは非常に強力な血管収縮作用と持続的な昇圧作用を有することから、様々な病態の進展への関与が指摘されてきた。著者は、ET 受容体拮抗薬が循環器疾患をはじめとする種々の疾患の治療薬となると考え、経口投与可能な ET 受容体拮抗薬の創製を目的として、新規なアルケンスルホンアミド及びアルカンスルホンアミド誘導体の合成と構造活性相関について検討を行った。

被検化合物の合成 被検化合物は Chart 1 に示す様に、ジクロロピリミジン体 (8) に対する求核置換反応を 2 度行い合成した。化合物によってはその後官能基変換を加えた。

Chart 1.



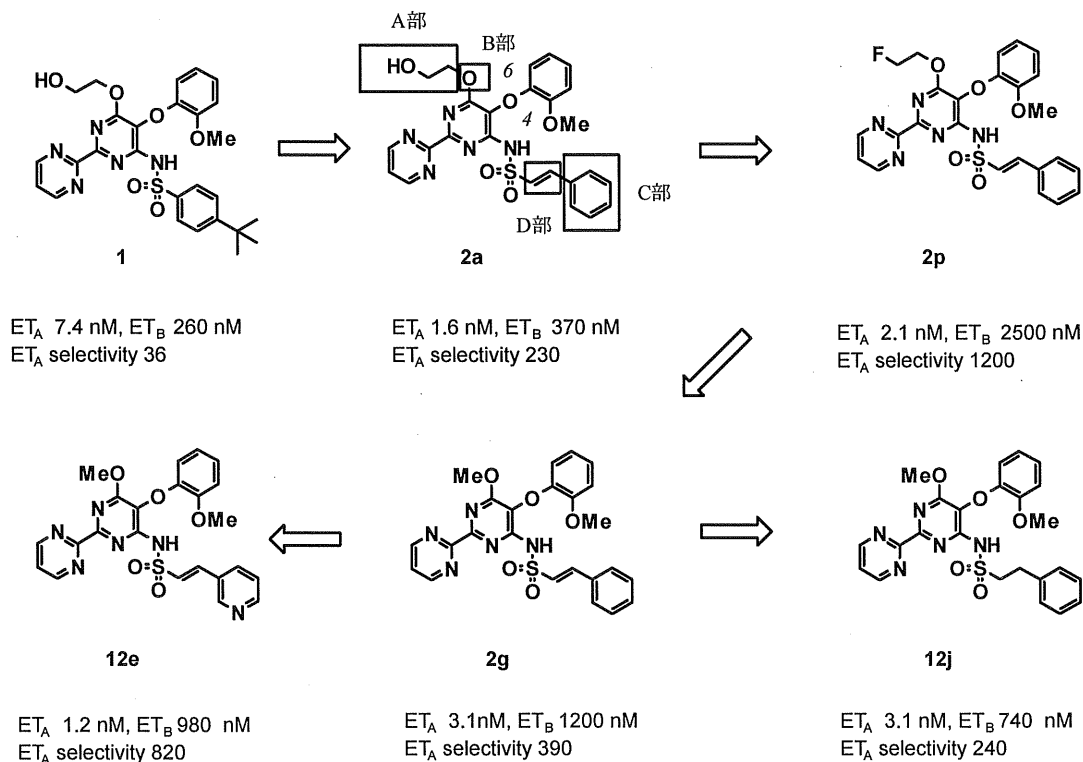
ET_A 受容体選択的拮抗薬に関する研究 エンドセリンは ET_A 受容体及び ET_B 受容体に結合し生理作用は発現する。研究開発当初の知見では、ET_A 受容体選択的拮抗薬が心不全などの病態モデルで有効であったこと、血管収縮に関しては ET_A 受容体の寄与が大きいことが明らかになっていたことから、初期の目標を ET_A 受容体選択的拮抗薬の発見とした。

Ro47-0203 (Bosentan) **1** は ET_B 受容体にも親和性を示す ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬であるが、経口活性を有することから有用なリード化合物となると考えられた。著者は、**1** の ET_A 受容体選択性の向上を初期の目標とした。そこで著者は、初めに以下の理由から、**1** の *tert*-ブチルベンゼンスルホンアミド基を 2-フェニルエテンスルホンアミド (スチレンスルホンアミド) 基へと変換し、この変換が ET_A 受容体親和性及び選択性に与える影響を検討することとした。

(1) 2-フェニルエテンはベンゼンのビニル同族体と考えられていること。

(2) 2-フェニルエテンスルホンアミド誘導体 **2a** と **1** のモデル化合物の重ね合わせから、**1** において受容体の疎水結合部位と相互作用しているとの仮説が立てられている、*tert*-ブチルフェニル基と、**2a** における同様な疎水性置換基と考えられる 2-フェニルエチニル基が良く重なることが推察されたこと。

Figure 1. binding affinity IC_{50}



この合成戦略に基づき合成された化合物 **2a** が高い ET_A 受容体親和性及び 230 倍の高い ET_A 選択性を示したので、続いて **2a** のピリミジン環 6 及び 4 位の置換基 (A-D 部) の変換を行い、受容体親和性及び選択性に与える影響を検討し以下の知見を得た (Figure 1)。

(1) A 及び B 部では、アルコキシ構造が ET_A 受容体親和性に重要であることがわかった。A 部を水素結合供与基のない 2-フルオロエチル基 (**2p**)、メチル基 (**2g**) に変換すると、高い ET_A 受容体親和性を保持ながら、 ET_B 受容体親和性が低下し、 ET_A 受容体選択性が向上した。

(2) C 部では、3-ピリジル体 **12e** が、一連のシリーズでもっとも高い ET_A 受容体親和性

及び選択性を示すことがわかった。

(3) D 部では、エチル基への変換が(12j)、ET_A 受容体親和性及び選択性に関し許容されることがわかった。

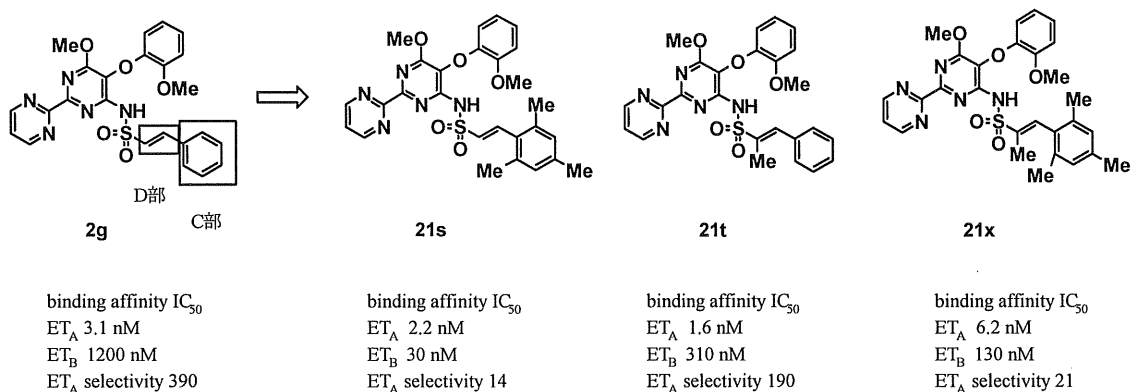
(4) C 及び D 部の検討での知見と、1 と 2g の結晶構造を基にした重ね合わせから、ET_A 受容体親和性発現のために、スルホンアミド基から約二炭素原子分の距離に、疎水基が必要であることを明らかにした。

以上、1 のピリミジン環 6 及び 4 位の置換基の変換により、高い ET_A 受容体親和性及び選択性を示すいくつかの化合物を見いだした。

ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬に関する研究 エンドセリン研究の進展に伴い、ET_A 受容体ばかりでなく ET_B 受容体の種々の病態に対する関与が指摘されてきた。エンドセリン拮抗薬による治療可能な疾患を広げる目的で、次の目標を ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬の発見とした。

化合物 2g の構造活性相関の探索において、2-フェニルエテンスルホンアミド部のフェニル基の変換が ET_B 受容体親和性に影響を与えていることが示唆された。このことから、2g の変換により、高い ET_A 受容体親和性を保ったまま ET_B 受容体親和性を高めて、ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬を見いだせる可能性があるのではないかと考え、2-フェニルエテンスルホンアミド部の構造活性相関を検討し、以下の知見を得た (Figure 2)。

Figure 2.



(1) C 部において、フェニル基のオルト及びパラ位へのメチル基の導入が、ET_B 受容体親和性を増加させた。これらの位置に複数のメチル基を導入した場合、ET_B 受容体親和性の増加に関し、相加的に働くことがわかった。2,4,6-トリメチル体 21s は、ET_B 受容体親和性が無置換体 2g と比べ 40 倍増加し、かつ 2g の強力な ET_A 受容体親和性を保持していた。

(2) D 部においてはエチル基の 1 位へのメチル基の導入が (21t)、ET_A 及び ET_B 両受容体に対する親和性を増加させた。

(3) 以上の知見から、2,4,6-トリメチル体 21s のエチル基の 1 位へメチル基を導入したが (21x)、ET_A 及び ET_B 両受容体に対する親和性の相加的な増加は見られず、逆に低下した。このことは molecular mechanics 及び NMR を用いた検討から、2つの誘導体中の 2-フェニルエテンスルホンアミド部の安定コンフォメーションの違いに起因しているのではないかと

推測した。以上、**2g** の 2-フェニルエテンスルホンアミド部のフェニル基に対する置換基の導入により、ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬 2,4,6-トリメチル体 **21s** を見いだした。

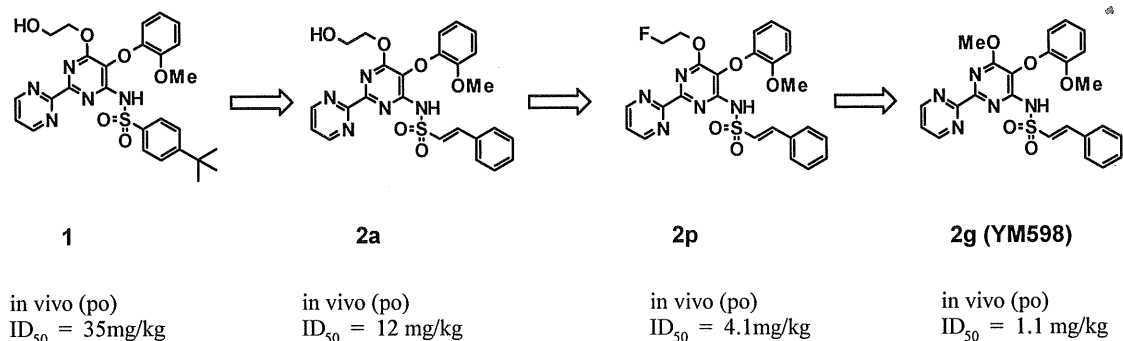
in vivo 活性及び **2g** の薬物動態プロフィール 覚醒正常血圧ラットの Big ET-1 昇圧抑制試験における、被検化合物の経口投与での効果を検討した。ET_A 受容体選択的拮抗薬 2-フルオロエトキシ体 **2p** 及びメトキシ体 **2g** は、それぞれ 3mg/kg 及び 0.3mg/kg の低用量で 70%以上の高い最大抑制率を示し、6 時間以上の長い作用持続時間を示した。それに対して、ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬トリメチル体 **21s** は、メトキシ体 **2g** より 30 倍以上高い用量 (10mg/kg) の経口投与及び静脈内投与においても弱い阻害作用しか示さなかった。

これらの結果から、著者は ET_A 受容体選択的拮抗薬が、循環器系疾患等エンドセリンの昇圧反応の関与する疾患の治療薬として有用ではないかと考え、ET_A 受容体選択的拮抗薬を選択し、脊髄破壊ラットの Big ET-1 昇圧抑制試験における被験化合物の効果を評価した。

Figure 3 に示すように、リード化合物 **1** のピリミジン環 6 位及び 4 位の変換によって、経口活性の指標となる ID₅₀ 値は **1** の値と比較して低下し、経口活性が向上したことがわかった。特に、**2g** は **1** と比較して約 32 倍強力であり、大幅に経口活性が向上していることが明らかになった。

これらの結果から、リード化合物 **1** のピリミジン環 6 位及び 4 位の変換によって、ET_A 受容体選択性のみならず、経口活性も向上したことが明らかとなった。

Figure 3.



薬物動態プロフィールの検討の結果、メトキシ体 **2g** はラット及びイヌの 2 つの動物種において、速やかな吸収、高い血中濃度、長い血中濃度持続時間、高い吸収性を示す、良好な体内動態を有することがわかった。

結論 ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬 Ro47-0203 (Bosentan) **1** をリード化合物として、**2g** をはじめとする高い ET_A 受容体親和性及び選択性を示すエテンスルホンアミド及びエタンスルホンアミド誘導体を見いだした。さらに、**2g** の変換により ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬 **21s** 見いだした。これらの誘導体の *in vivo* 試験の比較から、ET_A 受容体選択的拮抗薬が循環器系疾患等の治療薬として有用ではないかと考えた。**2g** は良好な経口活性及び薬物動態を示したことから、開発化合物として選択された。**2g** のカリウム塩は、**YM598 monopotassium** として現在、臨床試験中 (第二相) である。