

氏 名	やま だ やす き 山 田 泰 樹
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 659 号
学位授与の日付	平 成 13 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	高血圧治療薬としての新規レニン阻害化合物の合成と構造活性相関に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 富 士 薫 教 授 富 岡 清 教 授 竹 本 佳 司

論 文 内 容 の 要 旨

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) は、生体内における血圧調節機構のひとつであり、その最終産物であるアンジオテンシンⅡが昇圧物質であることから、この系を抑制する薬剤は高血圧治療薬となる可能性がある。レニンは、RAS の最初の段階を触媒する速度酵素で基質特異性が高いことから、その阻害薬は副作用の少ない新しい高血圧治療薬として期待されているものの、未だに臨床で実用化されたものはない。著者らは、臨床で有効な新規レニン阻害薬の開発を目指し本研究を行った。

これまで報告されているレニン阻害薬の多くは、基質アンジオテンシノーゲンの中の5つのアミノ酸残基、Pro-Phe-His-Leu-Val (P4-P3-P2-P1-P1' サイト) に様々な化学修飾を施した基質アナログである。また、高い阻害活性を示す化合物は共通して、Leu-Val (P1-P1' サイト) 間のアミド結合がレニンで加水分解される際に形成される、水和したテトラヘドラル構造を模した遷移状態アナログを部分構造として含む。著者らは、新たに (2*S*, 3*S*, 5*S*)-2-アミノ-1-シクロヘキシル-3, 5-ヘプタンジオール (以下、2-アミノ-3, 5-ジオールと略す) 構造が高いレニン阻害能を有する遷移状態アナログとして機能することを明らかにした。2-アミノ-3, 5-ジオールを P1-P1' サイトに含む基質アナログ化合物をいくつか合成した結果、多くの化合物が IC₅₀ 値で 10⁻⁹–10⁻¹⁰M オーダーの強力なレニン阻害活性を示し、さらにマーマセットへの経口投与で降圧作用が認められた。なかでも P4 サイトに 4-ヒドロキシピペリジンを有する化合物 JTP-2724 は、強力かつ持続性のある降圧作用を示す化合物であった。(第1章)

(2*S*, 3*S*, 5*S*)-2-アミノ-1-シクロヘキシル-3, 5-ヘプタンジオールの立体選択的合成に関する研究も行い、ルイス酸存在下での α -アルコキシカルボニルアミノアルデヒドとシリルエノールエーテルのアルドール反応を鍵反応とする方法を確立した。このアルドール反応は、*syn*-付加物を優先的に与え、ルイス酸として BF₃ · OEt₂ を用いると最も選択性が高かった。さらにこの立体選択性を説明する反応機構に関しても考察を行い、キレーション能のない BF₃ で選択性があること、 α -NH アルデヒドと α -NMe 体では選択性が逆転すること、さらに BF₃ 添加時のアルデヒドの構造変化を NMR で追跡した結果などから、反応基質のアルデヒド酸素と α -NH が分子内水素結合した中間体を經由するモデルを明らかにした。(第2章)

未だに臨床で実用化されたレニン阻害薬がない理由のひとつに、従来の基質アナログ化合物の経口吸収性が低いことがあげられる。これを解決するひとつの手段として、分子量600以下の低分子レニン阻害化合物の探索を行った。前述の JTP-2724 (分子量668) をリード化合物とし、その P4 サイトを削除、さらに P3 サイトを Phe アナログとみなされる種々複素環に変換して低分子化をはかった。その結果、P3 サイトにインドール-2-カルボニル基を有する2化合物、JTP-3072, 4129は、JTP-2724 に比してレニン阻害活性が低くなったがマーマセットへの経口投与では同等の降圧作用を示した。このことからレニン阻害薬においても化合物の低分子化が経口吸収性を改善するひとつの有用な手段であることが明らかとなった。(第3章)

前述した3つのレニン阻害化合物、JTP-2724, JTP-3072, JTP4129 は、マーマセットへの経口投与で優れた降圧作用を

示したが、その後のカニクイザルへの投与試験でいずれも経口吸収性が低いことが判明し、臨床での十分な効果は期待できないと判断した。そこでカニクイザルで良好な経口吸収性を示す化合物の探索を行った。著者らが合成してきた化合物に共通に含まれる 2-アミノ-3,5-ジオール部の 5 位水酸基が経口吸収性を下げる要因のひとつと推定し、この部分をエーテル型官能基に修飾したタイプの化合物を合成した。その結果、5 位水酸基をアルコキシ基に変換しただけでカニクイザルでの経口吸収性が大幅に向上することを明らかにした。なかでもジオキソラン構造に修飾した化合物 JTP4426 は、レニン阻害活性、カニクイザル経口吸収性、マーモセット降圧作用の全ての面で最も優れていた。JTP4426 の塩酸塩である JTV-505 のバイオアベイラビリティは、カニクイザルで約14%、イヌで約20%と従来のレニン阻害薬に比べて優れた経口吸収性を有しており、臨床での効果に期待が持たれる。(第4章)

以上、著者は 2-アミノ-3,5-ジオール構造がアンジオテンシノーゲンの P1-P1' 間の加水分解遷移状態アナログとして機能し、高いレニン阻害能を有することを明らかにした。さらに、この構造を基本として優れた経口吸収性を有する新たなレニン阻害化合物の創製に成功した。本知見はレニン阻害化合物の医薬品開発への有用な指針を与えるものである。

論文審査の結果の要旨

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) は、生体内における血圧調節機構のひとつであり、その最終産物であるアンジオテンシン II が昇圧物質である。レニンは、RAS の最初の段階を触媒する酵素で基質特異性が高いことから、その阻害薬は副作用の少ない新しい高血圧治療薬として期待されているものの、未だに臨床で実用化されたものはない。本研究は、臨床で有効な新規レニン阻害薬の開発を目的としたものである。

これまで報告されているレニン阻害薬の多くは、基質アンジオテンシノーゲンの中の 5 つのアミノ酸残基、Pro-Phe-His-Leu-Val (P4-P3-P2-P1-P1' サイト) に様々な化学修飾を施した基質アナログである。著者らは、新たに (2*S*,3*S*,5*S*)-2-アミノ-1-シクロヘキシル-3,5-ヘプタンジオール (以下、2-アミノ-3,5-ジオールと略す) 構造が高いレニン阻害能を有する遷移状態アナログとして機能することを明らかにした。なかでも P4 サイトに 4-ヒドロキシピペリジンを含む化合物 JTP-2724 は、強力かつ持続性のある降圧作用を示す化合物であった。

また本研究の重要な構造単位である 2-アミノ-3,5-ジオールの立体選択的合成法を確立した。本法はルイス酸存在下での α -アルコキシカルボニルアミノアルデヒドとシリルエノールエーテルの *syn*-選択的アルドール反応を鍵反応とするものである。この選択性は反応基質のアルデヒド酸素と α -NH が分子内水素結合した中間体を經由するためであることを明らかにした。

未だに臨床で実用化されたレニン阻害薬がない理由のひとつに、従来の基質アナログ化合物の経口吸収性が低いことがあげられる。これを解決するひとつの手段として、分子量600以下の低分子レニン阻害化合物の探索を行った。前述の JTP-2724 (分子量668) をリード化合物とし、その P4 サイトを削除、さらに P3 サイトを Phe アナログとみなされる種々複素環に変換して低分子化をはかった。その結果、P3 サイトにインドール-2-カルボニル基を含む 2 化合物、JTP-3072, 4129 は、JTP-2724 に比してレニン阻害活性が低くなったがマーモセットへの経口投与では同等の降圧作用を示した。このことからレニン阻害薬においても化合物の低分子化が経口吸収性を改善するひとつの有用な手段であることが明らかとなった。

前述した 3 つのレニン阻害化合物、JTP-2724, JTP-3072, JTP-4129 は、マーモセットへの経口投与では優れた降圧作用を示したが、カニクイザルへの投与試験ではいずれも経口吸収性が低いことが判明した。著者は 2-アミノ-3,5-ジオール部の 5 位水酸基をエーテル型官能基に修飾することによりカニクイザルでの経口吸収性が大幅に向上することを明らかにした。なかでもジオキソラン構造に修飾した化合物 JTP-4426 は、レニン阻害活性、カニクイザル経口吸収性、マーモセット降圧作用の全ての面で最も優れていた。JTP-4426 の塩酸塩は極めて高いバイオアベイラビリティを示し、臨床での効果に期待が持たれるものであった。

以上、本研究は 2-アミノ-3,5-ジオール構造を基本として優れた経口吸収性を有する新たなレニン阻害化合物の創製に成功したものであり、本知見はレニン阻害化合物の医薬品開発への有用な指針を与えるものである。よって本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

更に，平成13年9月6日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。