

論文内容の要旨

博士論文題目 ピペリジン骨格を有する新規レニン阻害剤の創製研究

氏名 森 裕

【背景】レニン-アンジオテンシン系は血圧や体液量、電解質のホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしており、その起点に位置するレニンを直接阻害する薬剤は、他のレニン-アンジオテンシン系薬剤に比べ優れた降圧作用と臓器保護作用を示すことが期待されている。現在、Aliskirenのみが上市されているが、その生物学的利用率は低いことが知られている。筆者の所属研究チームでは、これまでに優れた降圧作用を示すDS-8108bを見出しているが、Aliskirenと同じアミノエタノール構造を持っており同様に生物学的利用率が低い。そこで本研究では、別骨格としてピペリジン環を用いることで、優れた降圧作用と良好な生物学的利用率を示す新規レニン阻害剤の獲得を目指した。

【目的】本研究は、ピペリジン環を主骨格として用いることにより、優れた降圧作用と良好な生物学的利用率を示す新規レニン阻害剤を獲得することを目的とした。

【結果】まず、Roche社のピペリジン誘導体であるRo-X1の構造を基に、代謝・物性面で不利に働くピペリジン環4位の高脂溶性置換基の除去を行った。次に、活性を補うためDS-8108bの高活性発現部位であるフェニルケトピペラジン部位をピペリジン環5位に、2級アミドを3位に導入した。その結果、高いレニン阻害活性を持つ新規ピペリジン誘導体の獲得に成功した。さらに、複合体X線結晶構造解析を利用した合成展開により、より高い阻害活性を示す化合物を獲得した。得られた化合物は、ラットで優れた降圧作用と良好な生物学的利用率を示した。

次に、よりヒトに近いと考えられるカニクイサルで評価を行ったが、全く薬効を示さなかった。低い血中濃度が原因と予想し、代謝安定性改善による血中濃度改善を検討した。その結果、固定化されたベンゼン環を導入することにより、代謝安定性と血中濃度改善に成功した。しかしながら、ベンゼン環を持つ化合物は、薬物相互作用を引き起こすCYP3A4直接阻害活性および心臓への副作用を引き起こすhERG電流阻害活性を示すことが判明した。そこで、脂溶性低減による改善を検討した。その結果、ベンゼン環を5-フルオロ-2-ピリジル基に変換することにより、CYP3A4およびhERG電流阻害活性の低減に成功した。最適化された有望化合物は、カニクイサルにおいて優れた降圧作用と良好な生物学的利用率を示した。

最後に、より安定なピペリジン誘導体の獲得を目指しケトピペラジン環の変換を行った。ケトピペラジン環の塩基性窒素原子を炭素原子に変換した結果、有望化合物より若干生物学的利用率が低いものの、より強いヒトレニン阻害活性を示しカニクイサルにおいて同等の降圧作用を示す化合物の獲得に成功した。

本研究で得られた知見は、ピペリジン誘導体を含めたレニン阻害剤の更なる探索研究に活かされるものと考えられる。

氏名	森 裕
----	-----

(論文審査結果の要旨)

高血圧は心血管系疾患や心筋梗塞を引き起こす主要因であり、これまで多くの降圧剤が開発されてきた。しかしながら、降圧目標値に到達している患者数は未だ十分ではなく、依然として効果的で優れた降圧剤が望まれている。レニン阻害剤は、血圧調節に重要な役割を果たしているレニン-アンジオテンシン系の起点に位置するレニンを直接阻害することから、良好な降圧作用と強い臓器保護作用が期待されている。既に、アミノエタノール構造を持つAliskirenが上市されているが、生物学的利用率が低いことが知られている。また最近、同じアミノエタノール構造を持つDS-8108bが見出されたが、Aliskirenと同様に生物学的利用率が低い。本論文では、別骨格としてピペリジン環を用い、強い降圧作用と良好な生物学的利用率を示す新規レニン阻害剤を獲得することを目的に研究を進め、以下に示す結果を得ている。

1. ピペリジン骨格を有する新規レニン阻害剤の探索

ピペリジン環を持つRoche社のRo-X1の構造を基に、代謝・物性面で不利に働くピペリジン環4位の置換基除去とDS-8108bの高活性発現部位であるケトピペラジン環と2級アミドの導入を行い、ピペリジン環を有する新規レニン阻害剤を獲得した。さらに、複合体X線結晶構造解析を利用した合成展開によって、ラットで優れた降圧作用と良好な生物学的利用率を示す化合物の獲得に成功した。

2. カニクイサルで薬効を示す3,5-二置換ピペリジン誘導体の探索

得られた化合物は、カニクイサルにおいて全く薬効を示さないことが明らかになった。薬物動態の評価結果から、低い血中濃度が薬効を示さない原因として予想されたため、代謝安定性向上と血中濃度改善が期待できる化合物の剛直化を試みた。その結果、ベンゼン環を導入することにより、代謝安定性と血中濃度の改善に成功した。さらに、脂溶性の低減を検討した結果、ベンゼン環を5-フルオロ-2-ピリジル基に変換することにより、薬物相互作用を引き起こすCYP3A4直接阻害作用、および、心臓への副作用を引き起こすhERG電流阻害作用を低減した。最適化された有望化合物は、カニクイサルにおいて優れた降圧作用と良好な生物学的利用率を示すことが確認された。

3. P1部位の構造変換

これまで未着手であったケトピペラジン環の変換を行うことにより、より安定なピペリジン誘導体の獲得を検討した。その結果、ケトピペラジン環の塩基性窒素原子を炭素原子に変換した炭素置換体が、有望化合物より生物学的利用率が若干低いものの、より高いヒトレニン阻害活性を示し、カニクイサルにおいて同等の降圧作用を示すことが分かった。

以上のように、本論文では、ピペリジン骨格を利用することで、良好な生物学的利用率と優れた降圧作用を示す新規レニン阻害剤の獲得に成功している。これらは、創薬科学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。