

心不全治療を目的とした新規アルギニンバソプレシン 受容体拮抗薬 YM087 および誘導体の合成研究

学位論文内容の要旨

〔序論〕心不全とは「心臓の収縮機能の低下あるいは拡張不全による心臓のポンプ機能の障害のため末梢組織の代謝に必要な血液の供給が十分でない状態」と定義され、呼吸困難、心悸亢進、高血圧、乏尿、水、 Na^+ の貯留、浮腫等の臨床症状を呈する、生命を直接脅かす重篤な病態である。近年、種々の神経体液性因子の亢進が心不全病態の増悪に関与している事が明らかになり、著者は、その一つであるアルギニンバソプレシン (AVP) に着目した。視床下部-下垂体系ホルモンである AVP は、末梢臓器で $\text{V}_{1\text{A}}$ 、 V_2 の二種の受容体を介して作用を発現する。心不全病態での AVP の過剰な分泌亢進は、 $\text{V}_{1\text{A}}$ 受容体を介した心機能抑制、血管収縮、血圧上昇および V_2 受容体を介した腎臓での水再吸収亢進による体液量の増加 (抗利尿作用) を引き起こし、両受容体を介して心不全病態を悪化させる事が示唆される。以上より著者は、AVP 受容体拮抗薬の中でも、 $\text{V}_{1\text{A}}$ 、 V_2 両受容体に対し拮抗作用を有する薬剤が心不全病態をより多方面から改善出来ると考え、AVP $\text{V}_{1\text{A}}$ 、 V_2 両受容体に親和性を有する既知化合物 2-メチル-4'-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-1-カルボニル)ベンズアニリド (1) を母核として *in vitro* 受容体親和性、*in vivo* 受容体拮抗活性等の薬理作用および経口吸収性、水溶性等の物性の向上を目的とした合成研究を開始した。

〔本論〕合成研究を始めるにあたり化合物 1 の立体構造情報からの化合物デザインを検討した (第一章)。化合物 1 の X 線結晶構造解析から *N*-ベンゾイルベンゾアゼピン部分の構造上の特徴が受容体親和性発現に重要である事を見出した。更に、化合物 1 と AVP 結晶構造モデルとの重ね合わせより得られた知見から、化合物 1 の末端ベンゾイル基への脂溶性置換基の導入、アゼピン環への親水性置換基の導入により受容体親和性の向上が得られると仮定し、合成方針を構築した。

まず、化合物 1 の末端ベンゾイル基に脂溶性置換基としてフェニル基を導入した、2-フェニル-4'-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1-ベンゾアゼピン-1-カルボニル)ベンズアニリド誘導体 (I) の合成研究を行った (第二章)。誘導体 I は *in vitro* 受容体親和性の明確な向上は示さなかったが、静脈内投与での *in vivo* 受容体拮抗試験 ($\text{V}_{1\text{A}}$: AVP 惹起昇圧抑制作用, V_2 : 利尿作用) で化合物 1 に比べ顕著な活性の向上を示し、フェニル基の導入が化合物の体内動態を改善させる事が示唆された。

次に、誘導体 I を母核とし、アゼピン環へ親水性置換基を導入した 2-フェニル-4'-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1,5-ベンゾジアゼピン-1-カルボニル)ベンズアニリド誘導体 (II) の合成研究を行った (第三章)。アゼピン環の 1,5-ジアゼピン環への変換およ

びジアゼピン 5 位への親水性置換基の導入をデザイン、合成した結果、仮定通り高い *in vitro* 受容体親和性を示す事を見出した。加えて、5 位への親水性置換基の導入が経口投与で利尿作用の向上を示す事を、親水性置換基の中でも塩基性を有する置換基の導入が水溶性を向上させる事を見出した。しかし、誘導体 II の 5 位 C-N 結合が代謝を受け易い可能性が示唆されたため、代謝に対し安定な構造を求めて 5 位 C-N 結合を変換した化合物を次にデザインした。

C-N 結合を C=C 結合に変換した 4'-[5-(置換メチリデン)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-カルボニル]ベンズアニリド誘導体 (III) の合成研究を行った結果 (第四章)、(E)-アミド置換基を有する誘導体 III が高い *in vitro* 受容体親和性を示す事を見出した。しかし、塩基性および酸性条件下で、より低活性な 5-(置換メチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン誘導体への異性化が確認され、目的である化合物の代謝安定性の改善は得られなかった。他方、誘導体 III の構造活性相関の検討から、ベンゾアゼピン 5 位置換基の *entgegen* 側への立体の固定が *in vitro* 受容体親和性を向上させると推測し、高活性を保持すべく立体構造を固定した化合物デザインを検討した。

著者は、ベンゾアゼピン 4、5 位を含む縮環構造の構築による立体構造の固定を考え、2-フェニル-4'-(5,6-ジヒドロ-4H-チアゾロ[5,4-d][1]ベンゾアゼピン-6-カルボニル)ベンズアニリドおよび 2-フェニル-4'-(1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンゾアゼピン-6-カルボニル)ベンズアニリド誘導体 (IV) の合成研究を行った (第五章)。イミダゾール環の縮環および 2 位へのアミノアルキル基の導入は、*in vitro* 受容体親和性、水溶性の顕著な向上を示した。更に、2-アルキル置換イミダゾベンゾアゼピン誘導体は静脈内投与、経口投与両方で *in vivo* 受容体拮抗作用を著しく向上し、縮環による立体構造の固定の結果、高活性化合物を得る事に成功した。中でも、4'-(2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンゾアゼピン-6-カルボニル)-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩は、本研究中最も優れた薬理および物性プロフィールを有する事から、開発化合物 YM087 (コニバプタン塩酸塩) として選択した。

更に、YM087 の構造活性相関、工業化を目指した大量合成法の検討および心不全治療薬としての有用性確認のための高次薬理評価を行った (第六章)。YM087 の X 線結晶構造解析および AVP 結晶構造モデルとの重ね合わせから、YM087 が受容体親和性発現に重要と仮定した構造を保持している事を確認し、更に YM087 と AVP 受容体との結合モデルから YM087 の親水性イミダゾール構造が受容体の親水性部位と、脂溶性フェニルベンズアニリド構造が受容体の脂溶性部位と相互作用する可能性を見出し、第一章で述べた仮定が正しい事を確認した。また、YM087 の合成法の検討の結果、工業的大量合成が可能な新規合成法の確立に成功した。更に、YM087 の高次薬理評価より、YM087 が AVP 受容体を介した細胞内情報伝達阻害作用により拮抗作用を示す事、経口投与で用量依存的かつ持続的な *in vivo* 受容体拮抗作用を有する事を確認し、加えて、イヌ心不全モデルで AVP 投与により悪化した心行動態を改善した事から YM087 の心不全治療薬としての有用性を見出した。

[まとめ] 著者は、新規機序の心不全治療薬の創製を目的として AVP V_{1A}、V₂ 両受容体拮抗薬の合成研究を行った結果、静注剤および経口剤として開発可能で、強力かつ持続的な AVP 受容体拮抗作用を有する開発化合物 YM087 の創製に成功した。世界初の経口投与で有効な AVP V_{1A}、V₂ 両受容体拮抗薬である YM087 は、現在、心不全及び低ナトリウム血症を適応症として欧米にて Phase-III 試験が進行中であり、心不全治療薬としての有用性が期待されている。

学位論文審査の要旨

主査	教授	松田	彰
副査	教授	橋本	俊一
副査	教授	野村	靖幸
副査	助教授	周東	智

学位論文題名

心不全治療を目的とした新規アルギニンバソプレシン 受容体拮抗薬 YM087 および誘導体の合成研究

心不全は呼吸困難、心悸亢進、高血圧、乏尿、水、 Na^+ の貯留、浮腫等の臨床症状を呈し、生命を直接脅かす重篤な病態である。視床下部一下垂体系ホルモンであるアルギニンバソプレッシン (AVP) は、末梢臓器で V_{1A} 、 V_2 の二種の受容体を介して作用を発現する。心不全病態での AVP の過剰な分泌亢進は、 V_{1A} 受容体を介した心機能抑制、血管収縮、血圧上昇および V_2 受容体を介した腎臓での水再吸収亢進による体液量の増加 (抗利尿作用) を引き起こし心不全病態を悪化させる事が示唆されている。そこで申請者は、 V_{1A} 、 V_2 両受容体に対し拮抗作用を有する薬剤が心不全病態をより多方面から改善出来ると考え、両受容体に親和性を有する既知化合物 1 を母核として *in vitro* 受容体親和性、*in vivo* 受容体拮抗活性等の薬理作用および経口吸収性、水溶性等の物性の向上を目的とした合成研究を行った。

合成研究を始めるにあたり化合物 1 の立体構造情報からの化合物デザインを検討したところ、N-ベンゾイルベンゾアゼピン部分の構造上の特徴が受容体親和性発現に重要である事を見出し、化合物 1 と AVP 結晶構造モデルとの重ね合わせより得られた知見から、末端ベンゾイル基への脂溶性置換基の導入、アゼピン環への親水性置換基の導入により受容体親和性の向上が得られると仮定し、合成研究を進めた。

まず、化合物 1 の末端ベンゾイル基にフェニル基を導入した、2-フェニル-4'-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゼピン-1-カルボニル)ベンゾアニリド誘導体 (I) の合成研究を行った。誘導体 (I) は *in vitro* 受容体親和性の明確な向上は示さなかったが、静脈内投与での *in vivo* 受容体拮抗試験 (V_{1A} : AVP 惹起昇圧抑制作用, V_2 : 利尿作用) で化合物 1 に比べ顕著な活性の向上を示し、フェニル基の

導入が化合物の体内動態を改善させる事が示唆された。

次に、誘導体 (I) を母核とし、親水性置換基を導入した誘導体 (II) の合成研究を行った。アゼピン環の 1,5-ジアゼピン環への変換およびジアゼピン 5 位への親水性置換基を導入した結果、仮定通り高い *in vitro* 受容体親和性を示す事を見出した。加えて、5 位への親水性置換基の導入が経口投与で利尿作用の向上を示す事を見出した。しかし、誘導体 (II) の 5 位 C-N 結合が代謝を受け易い可能性が示唆されたため、代謝に対し安定な構造を求めて 5 位 C-N 結合を変換した化合物を次にデザインした。

C-N 結合を C=C 結合に変換した 4'-[5-(置換メチリデン)誘導体 (III) の合成を行った結果、(E)-アミド置換基を有する誘導体 (III) が高い *in vitro* 受容体親和性を示す事を見出した。他方、誘導体 (III) の構造活性相関の検討から、ベンゾアゼピン 5 位置換基の E 配置への立体固定が *in vitro* 受容体親和性を向上させると推測した。

申請者は、縮環構造による立体構造の固定を考え、誘導体 (IV) の合成研究を行った。イミダゾール環の縮環および 2 位へのアミノアルキル基の導入は、*in vitro* 受容体親和性、水溶性の顕著な向上を示した。さらに、2-アルキル置換イミダゾベンゾアゼピン誘導体は静脈内投与、経口投与両方で *in vivo* 受容体拮抗作用が著しく向上し、縮環による立体固定の結果、高活性化合物を得る事に成功した。中でも、4'-(2-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロイミダゾ[4,5-d][1]ベンゾアゼピン-6-カルボニル)-2-フェニルベンズアニリド塩酸塩は、本研究中最も優れた薬理および物性を有する事から、開発化合物 YM087 (コニバプタン塩酸塩) として選択した。

さらに、YM087 の構造活性相関、工業化を目指した大量合成法の検討および心不全治療薬としての有用性確認のための詳細な薬理評価を行った。YM087 の X 線結晶構造解析および AVP 結晶構造モデルとの重ね合わせから、YM087 が受容体親和性発現に重要と仮定した構造を保持している事を確認し、更に YM087 と AVP 受容体との結合モデルから YM087 の親水性イミダゾール構造が受容体の親水性部位と、脂溶性フェニルベンズアニリド構造が受容体の脂溶性部位と相互作用する可能性を見出し、上述した仮定が正しい事を確認した。また、YM087 の合成法の検討の結果、工業的大量合成が可能な新規合成法の確立に成功した。さらに、YM087 の詳細な薬理評価より、YM087 が AVP 受容体を介した細胞内情報伝達阻害作用により拮抗作用を示し、経口投与で用量依存的かつ持続的な *in vivo* 受容体拮抗作用を有する事を確認し、加えて、イヌ心不全モデルで AVP 投与により悪化した心血行動態を改善した事から YM087 の心不全治療薬としての有用性を見出した。

以上のように本研究は、新規機序の心不全治療薬の創製を目的として AVP V1A、V2 両受容体拮抗薬の合成研究を行い、強力かつ持続的な AVP 受容体拮抗作用を有する YM087 の創製に成功した。世界初の経口投与で有効な YM087 は、

現在、心不全及び低ナトリウム血症に対して欧米で Phase III 試験が進行中であり、心不全治療薬としての有用性が期待されており、博士（薬学）の学位を授与するに足る内容を持つものと認定した。