

学 位 論 文 題 名

新規抗高血圧薬としてのT型カルシウムチャンネル阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究

学位論文内容の要旨

非常に強い血管拡張作用により優れた降圧作用を発現し、安全性に優れている L 型カルシウムチャンネル阻害剤は、本邦において高血圧治療に処方される頻度が高い薬剤である。その反面、強い血管拡張作用は反射的に交感神経活性を亢進させ、反射性頻脈や浮腫などを引き起こすことが知られている。このような心臓に負荷をかける降圧剤は、脳卒中や心筋梗塞などの発症を懸念させるため、メタボリックシンドロームを併発している患者には使いにくい。そこで、反射性頻脈を引き起こさない降圧剤の上市が待望されている。

T 型カルシウムチャンネル阻害作用を示すミベフラジルは、高血圧や狭心症の治療において、これまで用いられてきた L 型カルシウムチャンネル阻害剤よりも優れた治療効果を示した。さらに、L 型カルシウムチャンネル阻害剤を用いることで臨床上問題となっている反射性頻脈や、交感神経の活性化および浮腫などの副作用を全く示さなかった。

そこで著者は T 型カルシウムチャンネル阻害作用を示す新規な抗高血圧薬創製に向けて研究を行った。その結果、強い降圧作用を持ちながら反射性頻脈を全く引き起こさない化合物を見出すことができた。

第一章：テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成と構造活性相関

ミベフラジルは 2 つの連続する不斉中心を持っている。そこでミベフラジルにある 2 つの不斉炭素を 1 つにした 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体をデザインし、周辺化合物の合成と評価を行った。周辺化合物の構造活性相関を明らかにし、テトラヒドロイソキノリンの 6 位に適切な置換基、具体的にはフッ素を導入することが、強い徐脈作用を示すためには必要であることを明らかにした。合成した化合物の中で、6-フルオロ-1-イソプロピル-2-[[1-(2-フェネチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンは自然発症高血圧ラットにおいて非常に強い経口降圧活性を示した。

第二章：ハイスループットスクリーニング (HTS) からの T 型カルシウムチャンネル阻害剤探索

T 型カルシウムチャンネル阻害作用を指標とした HTS を行うことによって、ピペリジン-4-カルボキサミド誘導体を見出した。周辺化合物の合成ならびに評価を行うことによって、

構造活性相関を明らかにし、ベンジル位の脂溶性置換基が T 型カルシウムチャンネル阻害作用に重要であることを示した。合成した化合物の中で、*N*-[2-エチル-2-(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-(2-フェネチル)ピペリジン-4-カルボキサミドは自然発症高血圧ラットにおいて用量依存的な経口降圧活性を示し、反射性頻脈を全く引き起こさなかった。以上のことから、著者は T 型カルシウムチャンネル阻害作用を指標にした化合物探索が新規な抗高血圧薬の創出に非常に有効であることを示した。

第三章： *N*-[(1*R*)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-カルボキサミド誘導体の合成と構造活性相関

経口降圧活性の向上を目指して、脂溶性に着目した構造変換を行い構造活性相関について検討を行った。第二章で見出した化合物の脂溶性を低減した化合物をデザインし、*N*-[(1*R*)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミドを見出した。本化合物はベンジル位の立体化学がミベフラジルと逆であり、その理由について安定配座からの考察を行った。

第四章： 2-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-*N*-[(1*R*)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]アセタミド誘導体の合成と構造活性相関

T 型選択的なカルシウムチャンネル阻害剤を見出すべく、これまでの研究で見出した化合物からの構造変換を行った。その結果、リンカー部分のアミド構造とその位置が T 型カルシウムチャンネルの阻害作用に重要な役割を果たしていることを明らかにできた。また、側鎖のベンゼン環に 2-メトキシエトキシ基を導入することが、T 型選択的なカルシウムチャンネル阻害剤の創製に非常に有効であることを見出した。合成した化合物の中で、*N*-[(1*R*)-1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]-2-(1-{2-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エチル}ピペリジン-4-イル)アセタミドは自然発症高血圧ラットにおいて強い経口降圧活性を示した。また、本化合物のカルシウムチャンネル阻害作用について whole cell patch clamp 法を用いて評価し、非常に高い選択性を持った T 型カルシウムチャンネル阻害剤であることを確認した ($L/T = 212$)。ここに私は、世界で初めて T 型選択的なカルシウムチャンネル阻害剤が経口降圧作用を示すことを発見した。

まとめ

ミベフラジルの改良研究と T 型カルシウムチャンネル阻害作用を指標とした HTS からの化合物探索、ならびにその改良研究によって、新規な抗高血圧薬創製を目指し研究を行った。その結果、自然発症高血圧ラットにおいて強い経口降圧活性を示す 3 つの化合物を見出すことができた。特に、第四章で見出した化合物を使って *in vivo* 作用を検討することで、T 型カルシウムチャンネル阻害作用によって、反射性頻脈を伴わない降圧が引き起こされることを発見することができた。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	佐 藤 美 洋
副 査	教 授	周 東 智
副 査	准教授	齋 藤 望
副 査	准教授	有 澤 光 弘

学 位 論 文 題 名

新規抗高血圧薬としてのT型カルシウムチャンネル阻害 剤の合成と構造活性相関に関する研究

非常に強い血管拡張作用により優れた降圧作用を発現し、安全性に優れている「L型カルシウムブロッカー」は、我が国において「高血圧治療」に処方される頻度が高い薬剤である。その反面、「L型カルシウムブロッカー」によって引き起こされる強い血管拡張作用は反射的に交感神経活性を亢進させ、「反射性頻脈」や「浮腫」などを引き起こすことが知られており、これらの副反応は心臓への負荷が大きい。このような心臓に負荷をかける降圧剤は、心血管イベントの発生を懸念させるため、他のメタボリックシンドロームを併発している患者には使いにくい。そこで、臨床の現場では「反射性頻脈を引き起こさない降圧剤」の開発が待望されている。1997年5月に市販された「ミベフラジル」は、「T型カルシウムチャンネル阻害作用」による降圧作用を示し、高血圧や狭心症の治療において、従来用いられてきたL型カルシウムブロッカーよりも優れた治療効果を示した。さらに、L型カルシウムブロッカーを用いることで临床上問題となっている反射性頻脈や、交感神経の活性化、浮腫などの副作用を全く示さなかった。しかし、肝臓でのCYP3A4の酵素抑制による薬物-薬物相互作用による副作用が問題となり、1999年6月には医薬品市場から撤退することとなった。

本博士論文の著者は、製薬会社に勤務する研究者として、T型カルシウムチャンネル阻害作用を示す新規な抗高血圧薬創製に向けて研究を行った。その結果、強い降圧作用を持ちながら反射性頻脈を全く引き起こさない化合物を見出すことができた。以下に、著者の業績の概要を記す。

第一章：テトラヒドロイソキノリン誘導体の合成と構造活性相関

上述の「ミベフラジル」をリード化合物としては、T型カルシウムチャンネル阻害作用を示す新規化合物の創製を行なった。ミベフラジルは、2つの連続する不斉中心を持っているが、それらの不斉炭素を1つにした1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン誘導体をデザインし、周辺化合物の合成と評価を行った。その結果、テトラヒドロイソキノリンの6位に適切な置換基、具体的にはフッ素を導入することが、強い徐脈作用を示すためには必要であることを明らかにした。合成した化合物の中で、6-フルオロ-1-イソプロピル-2-[1-(2-フェネチル)ピペリジン-4-イル]カルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンは自然発症高血圧ラットにおいて非常に強い経口降圧活性を示した。

第二章：ハイスループットスクリーニング (HTS) からの T 型カルシウムチャンネル阻害剤探索

上述の「ミベフラジル」をリードとした探索研究と平行し、T 型カルシウムチャンネル阻害作用をもつ新たな化合物を見出すために、著者が所属する製薬会社のライブラリーを用いたハイスループットスクリーニング (HTS) を行い、「ピペリジン-4-カルボキサミド誘導体」が有効であることを見出した。周辺化合物の合成ならびに評価を行うことによって、ベンジル位の脂溶性置換基が T 型カルシウムチャンネル阻害作用に重要であることを明らかにした。合成した化合物群の中で、特に *N*-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-カルボキサミドは自然発症高血圧ラットにおいて用量依存的な経口降圧活性を示し、反射性頻脈を全く引き起こさなかった。

第三章：*N*-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]ピペリジン-4-カルボキサミド誘導体の合成と構造活性相関

著者は更に、経口降圧活性の向上を目指し、脂溶性に着目した構造変換を行ない、先に見出した化合物の脂溶性を低減させた化合物、*N*-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]ピペリジン-4-カルボキサミドが強い経口降圧活性を示すことを見出した。本化合物は、ベンジル位の絶対配置がミベフラジルと逆であることから、何故本化合物が強い活性を示すのかをコンピュータを用いた配座解析によって考察を行った。

第四章：2-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)-*N*-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]アセタミド誘導体の合成と構造活性相関

上述の研究によって見出した化合物から構造変換を行い、リンカー部のアミド構造とその位置が T 型カルシウムチャンネルの阻害作用に重要な役割を果たしていることを明らかにした。また、側鎖のベンゼン環への 2-メトキシエトキシ基の導入が、T 型選択的なカルシウムブロッカーの創製に非常に有効であることも見出した。合成した化合物群の中で、特に *N*-[1-(4-フルオロフェニル)-2-メチルプロピル]-2-(1-[2-(2-メトキシエトキシ)フェニル]エチル)ピペリジン-4-イル)アセタミドは自然発症高血圧ラットにおいて強い経口降圧活性を示した。また、本化合物のカルシウムチャンネル阻害作用について whole cell patch clamp 法を用いて評価し、非常に高い選択性を持った T 型カルシウムチャンネル阻害剤であることを確認した ($I_L/I_T = 212$)。これらの結果は、世界で初めて T 型選択的なカルシウムブロッカーが経口降圧作用を示すことを解明できたことを意味する。

以上述べてきた「T 型カルシウムチャンネル阻害作用」を持つ化合物の創製に関する著者の研究成果は、製薬会社における創薬研究という観点のみならず、生命現象を司る「カルシウムチャンネル」に関する研究の中でも進展が遅れている「T 型カルシウムチャンネル」の機能解明に関する薬学研究としても価値の高いものであり、審査委員一同は著者が論文提出による北海道大学博士（生命科学）の学位を授与される資格あるものと認めた。