

PDE4阻害剤の合成と医薬科学研究

後藤, 泰治

<https://hdl.handle.net/2324/1456009>

出版情報：九州大学，2014，博士（創薬科学），課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（4）



氏 名	後藤 泰治
論 文 名	PDE4 阻害剤の合成と医薬科学研究

論文審査の結果の要旨

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)4 は、細胞内のセカンドメッセンジャーである cAMP を特異的に加水分解する酵素であり、全身に広く分布している。PDE4 を阻害することによる細胞内 cAMP の上昇は炎症性サイトカイン分泌抑制をもたらすことから、PDE4 阻害剤は慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患の治療薬として長年研究されてきた。しかし、PDE4 阻害剤には嘔吐、悪心などの副作用があるため、現在までに上市されているのは Roflumilast のみである。ノックアウトマウスを使った研究により、PDE4 阻害剤の抗炎症作用には PDE4B 阻害が重要であり、副作用の発現には PDE4D が強く関係している事が示唆されている。そこで筆者後藤氏は、副作用の少ない抗炎症薬の創製を目指し、選択的 PDE4B 阻害剤の探索合成研究に着手した。

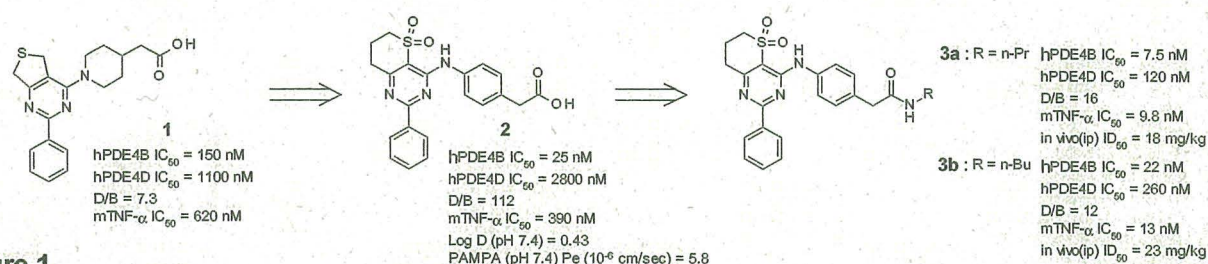


Figure 1

Figure 1 に示した **1** をリード化合物として合成展開を開始した。**1** の PDE4B の阻害活性(IC₅₀ 値)は 150 nM であり、PDE4B 選択性は 7.3 倍であったが、中央ピリミジン母核の 4 位のアミノ基及び二環性骨格の構造変換を行うことで、強い PDE4B 阻害活性(IC₅₀ = 25 nM)と 112 倍の PDE4B 選択性を示す 6 員環スルホン誘導体 **2** を獲得した。しかし、**2** は細胞系のアッセイである LPS 誘発 TNF-α 産生抑制試験においては低活性(IC₅₀ = 390 nM)であった。その原因は低膜透過性にあり、LogD を上げることで膜透過性を改善すれば細胞系のアッセイにおいても高活性を示すのではないかと仮説を立て、LogD を上げたアミド誘導体を合成した。アミド誘導体は高い膜透過性と高い PDE4B 阻害活性を示し、狙い通りに LPS 誘発 TNF-α 産生抑制試験の活性が大きく向上した。そして、アミド誘導体 **3a** 及び **3b** は、共に 10 倍以上の PDE4B 選択性を示し、*in vivo* マウス LPS 吸入肺炎モデルにおいて高い薬効を示した(**3a** ID₅₀ = 18 mg/kg (ip), **3b** ID₅₀ = 23 mg/kg (ip))。

次に、X 線結晶構造解析の結果より、GSK256066 と **2** の構造をハイブリットしたカルバモイル誘導体 **4** をデザインした(Figure 2)。**4** は中程度の *in vitro* PDE4B 阻害活性(IC₅₀ = 200 nM)と、20 倍の PDE4B 選択性を示したため、**4** を新規リード化合物とした合成展開を行った。環状スルホン誘導体で得られた知見を生かし、側鎖カルボン酸をアミド化した誘導体を合成することで、*in vitro*

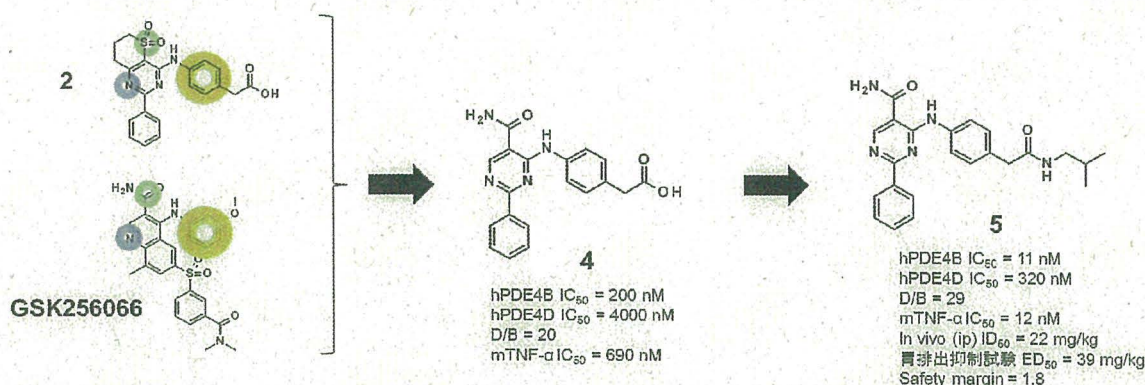


Figure 2

において 20 倍以上の PDE4B 選択性を有し、*in vivo* マウス LPS 吸入肺炎モデルにおいても薬効を示す誘導体 **5** (D/B = 29, ID₅₀ = 22 mg/kg) を獲得した。**5** を代表化合物として、マウス LPS 吸入肺炎モデルと副作用評価のマウス胃排出抑制試験との安全性マージンを求めると、その値は 1.8 であり、十分と言える安全性マージンを示さなかった。**5** の *in vitro* 酵素選択性(29 倍)と *in vivo* 安全性マージン(1.8)とに乖離が見られたため、評価系の再検討を行った。トランケート酵素と全長酵素を使用した *in vitro* 評価を比較すると、評価したいずれの化合物においても全長酵素を使用した系の方の PDE4B 選択性が大きく低下することを発見した。サブタイプ選択性を正しく判断するには、生体内に存在する全長酵素を用いて *in vitro* 評価を行う方が適切と判断し、*in vitro* 酵素阻害試験はヒト全長酵素を用いて行うこととした。

カルボン酸誘導体 **6** をリード化合物として誘導体展開を行い、ピリミジン 2 位の置換基としてパラ位にメトキシ基を有する芳香環を導入することで PDE4B 選択性が向上することを見出し、80 倍の PDE4B 選択性を持つ 3-フルオロ-4-メトキシフェニル体 **7** を獲得した(Figure 3)。さらに、スルフィド部位の酸化、4 位側鎖ベンゼン環へのフッ素基導入が PDE4B 選択性向上に有効なことを発見し、433 倍という非常に高い PDE4B 選択性を示す **8** を獲得することに成功した。他にも 100 倍以上の PDE4B 選択性を示す誘導体を複数獲得することが出来た。得られた高 PDE4B 選択的な誘導体のうち、**7** について *in vivo* マウス LPS 誘発 TNF-α 産生抑制試験及びマウス LPS 吸入肺炎モデルでの薬効評価を行ったところ、TNF-α 産生抑制試験の ID₅₀ 値は 29 mg/kg で、肺炎モデルでの ID₅₀ 値は 253 mg/kg であった。

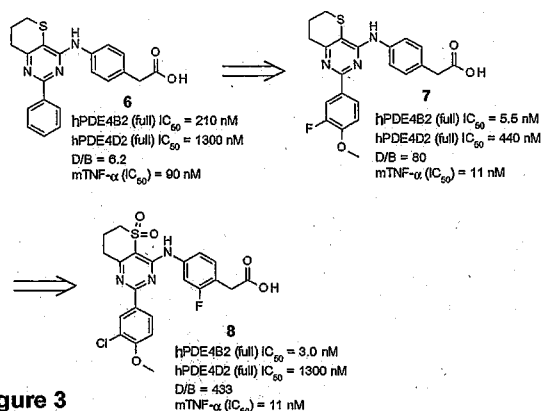


Figure 3

化合物**7**の*in vivo* 評価結果

マウス全長酵素阻害活性	PDE4B2(IC ₅₀)	26 nM
	PDE4D2(IC ₅₀)	760 nM
	選択性(D/B)	29
マウスLPS誘発TNF-α産生抑制(ID ₅₀)		29 mg/kg
マウスLPS誘発肺炎(ID ₅₀) (好中球遊走阻害)		253 mg/kg
マウス胃排出抑制(ID ₅₀)		260 mg/kg
安全性マージン (ED ₅₀ /ID ₅₀)	TNF-α産生	9.0
	肺炎症	1.0

薬効が確認できた **7** について、マウス全長酵素を用いた *in vitro* 酵素阻害試験及び *in vivo* マウス胃排出抑制試験を行い、*in vivo* の安全性マージンの評価を行った。**7** のマウス全長酵素を使用した PDE4B 選択性は 29 倍であり、マウス胃排出抑制試験の ID₅₀ 値は 260 mg/kg であった。この結果より、**7** の薬効と副作用の安全性マージンは、TNF-α 産生抑制試験に対して 9.0 倍、肺炎モデルに対しては 1.0 倍という結果であった。この結果より、選択的 PDE4B 阻害剤は *in vivo* において強い TNF-α 産生抑制作用を有しているが、肺への好中球遊走抑制作用は弱く、十分な安全性マージンを確保することは出来なかったのではないかと考察される。一方では、マウス TNF-α 産生抑制試験においては Roflumilast と同等の薬効を示しつつ、高い安全性マージン示したことから、関節リウマチや乾癬性関節炎などの TNF-α が病態に大きく関わる疾患に対しては副作用の少ない抗炎症薬と成り得る可能性を示した。

以上本論文は、PDE4 選択的阻害剤にかかわる医薬科学の発展に大いに貢献しているため、博士(創薬科学)の学位に値すると認める。

【発表論文】

- Goto, T. et. al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3325.
- Goto, T. et. al. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 7025.
- Goto, T. et. al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 893.