

氏名	櫻井 俊一郎
生年月日	
本籍	石川県
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博乙第147号
学位授与の日付	平成9年9月30日
学位授与の要件	論文博士(学位規則第4条第2項)
学位授与の題目	Thromboxane A ₂ 及びLeukotriene D ₄ に対するDual拮抗作用を有する新しい抗喘息薬の開発研究
論文審査委員	(主査) 花岡美代次 (副査) 染井 正徳, 石橋 弘行, 宮本 謙一, 向 智里

学位論文要旨

Development of new antiasthmatic agents to inhibit multi-mediator caused asthma is described. In order to find thromboxane A₂ (TXA₂) antagonist, various benzenesulfonamide derivatives (**1**) were synthesized and evaluated the pharmacological effects. It was found that the compound **2** possesses TXA₂ antagonistic activity as well as weak TXA₂ synthase inhibitory activity and leukotriene D₄ (LTD₄) antagonistic activity.

Chemical modification was examined to improve **2** as a dual inhibitor possessing TXA₂ antagonistic and TXA₂ synthase inhibitory activities (TXA₂ dual inhibitor) or a dual antagonist possessing TXA₂ and LTD₄ antagonistic activities (TXA₂/LTD₄ dual antagonist). By replacement of the phenyl group in **2** with pyridyl, imidazolyl or various alkyl group, benzenesulfonamide derivatives (**4**, **5a**, **b**, **6**) were synthesized and **5a** was found to be a TXA₂ dual inhibitor and **7** and **8**, TXA₂/LTD₄ dual antagonists.

Further, chemical modification of **8** by replacement of the benzene ring of phenylbutyric acid moiety with a thiophene ring led to **12a**, **b**, which possessed good TXA₂ and LTD₄ antagonistic activities by oral administration. *In vivo* guinea-pig asthma model examination, the effect of **8** was superior to that of specific TXA₂ or LTD₄ antagonists (**9** or **10**). The present novel TXA₂/LTD₄ dual antagonists (**7**, **8**, **12a**, **b**) would be expected to be new clinically useful antiasthmatic agents.

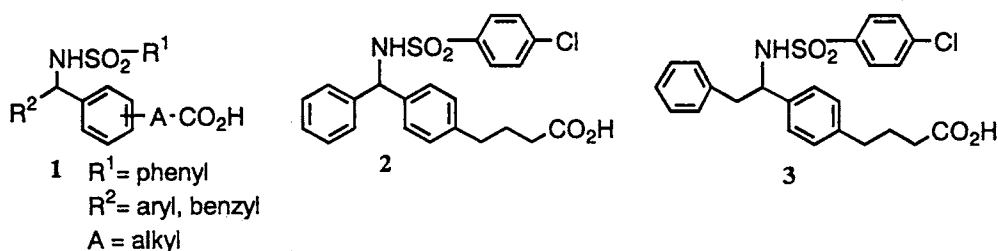
気管支喘息は発作性の呼吸困難及び喘鳴を特徴とする気道疾患である。従来、アレルギーとIgE抗体との反応によるI型アレルギーの代表的な疾患とされ、抗原抗体反応により肥満細胞から遊離されるヒスタミンを主とするケミカルメディエーターによる直接的な気道反応(即時型喘息)と考えられてきた。しかし、最近、気管支喘息は“気道収縮”、“気道炎症”、“気道過敏性”を特徴とする炎

症性疾患と考えられるようになった。又、病態の発現には、炎症細胞から産生遊離されるトロンボキサン A_2 (TXA_2), ロイコトリエン (LT), プロスタグランジン (PG) などのアラキドン酸代謝物等のケミカルメディエーターが複雑に関与する事が明らかとなった。

気管支喘息の病態の解明に伴い治療薬も変化してきており、治療の中心として抗炎症薬 (吸入ステロイドや抗アレルギー薬) が気管支拡張薬とともに大きな比重を占める様になってきた。しかし、従来の抗アレルギー薬は即時型喘息を抑制する薬剤として開発され、肥満細胞から遊離されるヒスタミンを主とするケミカルメディエーターを標的としていたので、気管支喘息に対する有効率が低かった。一方、最近開発された選択的 TXA_2 拮抗薬や選択的 LTD_4 拮抗薬は従来の抗アレルギー薬と比較して気管支喘息に対する有効率が高くなっている。しかし、気管支喘息が複数のケミカルメディエーターが複雑に関与する疾患であることを考えれば、選択的に一つのアラキドン酸代謝物を阻害する薬剤より複数のアラキドン酸代謝物を阻害する薬剤を探索研究したほうが効果的と考えられる。しかしながらこのような考えに基づく抗喘息薬の開発研究はほとんどなされていないのが実状である。

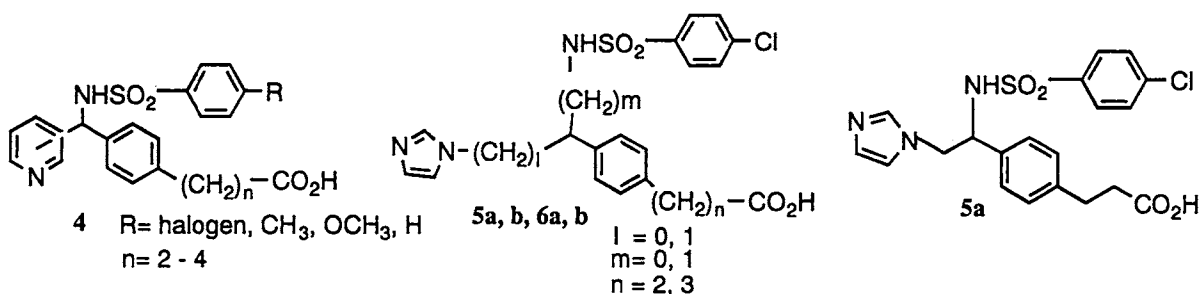
著者はこのような背景を踏まえ“複数のアラキドン酸代謝物抑制作用を有する抗喘息薬”の探索を目的に研究を行った。はじめに、 TXA_2 受容体に PGH_2 , $PGF_2\alpha$, PGD_2 等多数のアラキドン酸代謝物が作用していることに着目し、新規ベンゼンスルホンアミド誘導体 (1) の合成を行い、リード化合物になりうる TXA_2 拮抗薬の探索を行なった。

その結果、 TXA_2 拮抗作用の強い化合物として 2 及び 3 を見出した。また、2 及び 3 の光学活性体を合成したところ、2 は光学異性体間でほとんど活性差が認められなかったが、(+)-3 は (-)-3 より約 10 倍強い活性を示した。一方、2 及び 3 の気道に対する TXA_2 拮抗作用、 TXA_2 合成酵素阻害作用及び LTD_4 拮抗作用を調べたところ、2 及び 3 は TXA_2 拮抗作用の他に TXA_2 合成酵素阻害作用を有し、さらに 2 は弱い LTD_4 拮抗作用をも有することが明らかとなった。2 は幅広い薬理作用を示すことから、目的とする抗喘息薬探索のリード化合物になりうると考え、2 の構造変換による TXA_2 拮抗作用及び TXA_2 合成酵素阻害作用を有する dual 阻害薬 (TXA_2 dual 阻害薬) の探索、 TXA_2 及び LTD_4 dual 拮抗薬 (TXA_2/LTD_4 dual 拮抗薬) の探索へと研究の展開をはかった。

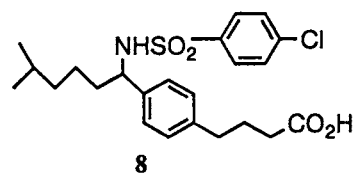
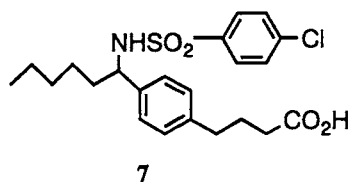
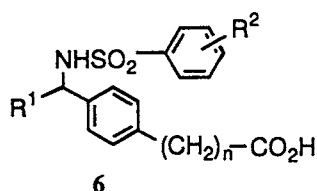


TXA₂ 合成酵素阻害薬は TXA₂ の生成を選択的に抑制するとともに、気道拡張作用のある PGE₂ 及び PGI₂ の産生増加を誘導し、抗喘息作用を示すと考えられている。しかし、一方で TXA₂ 受容体に作用し気道収縮を示す PGH₂ を増加することが知られている。PGH₂ の気道収縮反応は TXA₂ 拮抗薬で抑制できることから、TXA₂dual 阻害薬は TXA₂ 拮抗薬あるいは TXA₂ 合成酵素阻害薬に比べ優れた抗喘息薬になりうる可能性がある。そこで、TXA₂dual 阻害薬の探索を目的に、2 に TXA₂ 合成酵素阻害作用発現基であるピリジル基又はイミダゾリル基を導入した [4-[(benzenesulfonamido)alkyl]phenyl]alkanoic acid 誘導体を合成し、TXA₂ 拮抗作用と TXA₂ 合成酵素阻害作用を調べた。

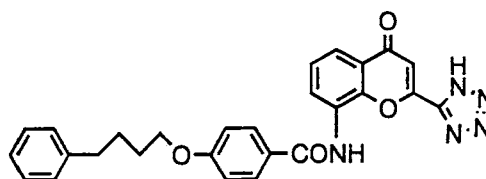
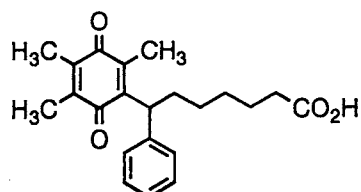
その結果、ピリジル基を有する [4-[(benzenesulfonamido) (pyridyl)methyl]-phenyl]alkanoic acid 誘導体 (4) の中から 2 を凌ぐ強い TXA₂ 合成酵素阻害作用を有する化合物は見出せなかったが、イミダゾリル基を有する [4-[(benzenesulfonamido)alkyl]phenyl]alkanoic acid 誘導体 (5a, b, 6a, b) の中から、バランスの良い TXA₂dual 阻害薬として 5a を見出した。



TXA₂ 及び LTD₄ は気管支喘息の原因となる重要なケミカルメディエータである。それゆえ、TXA₂ 及び LTD₄ を同時に阻害する TXA₂/LTD₄dual 拮抗薬は選択的 TXA₂ 拮抗薬あるいは選択的 LTD₄ 拮抗薬に比べ優れた抗喘息作用が期待される。著者は TXA₂/LTD₄dual 拮抗薬の探索を目的に、LTD₄ の構造が長いアルキル鎖を有していることにヒントを得て 2 に種々のアルキル基を導入した [4-[1-(benzenesulfonamido)alkyl]phenyl]alkanoic acid 誘導体 (6) を合成し、TXA₂ 拮抗作用及び LTD₄ 拮抗作用を調べた。

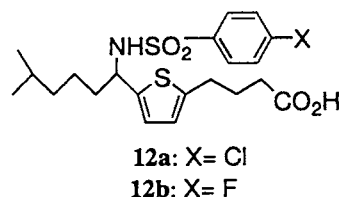
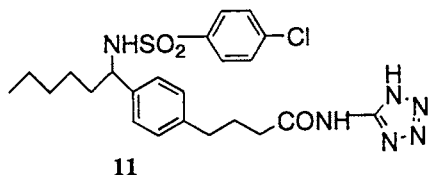


R¹ = alkyl, cycloalkyl
 R² = H, halogen, CH₃, OCH₃, NO₂
 n = 1 - 4



その結果、経口投与による *in vivo* 試験で良好な LTD₄ 拮抗作用を示す TXA₂/LTD₄ dual 拮抗薬として 7 及び 8 を見出した。また、7 及び 8 の光学活性体の LTD₄ 拮抗作用はいずれの化合物も (+)-体のほうが (-)-体より強く、TXA₂ 拮抗作用はいずれの化合物も (-)-体のほうが (+)-体より強い活性を示したが、各光学異性体間での活性差はわずかであった。次いで、TXA₂/LTD₄ dual 拮抗薬の抗喘息薬としての可能性を検討するため、8 を用いてモルモットの抗原誘発気道収縮作用に対する効果を調べた。その結果、8 は選択的 TXA₂ 拮抗薬の seratrodist (9) または LTD₄ 拮抗薬の pranlukast (10) より優れた気道収縮抑制作用を示した。

さらに、経口投与でより強い LTD₄ 拮抗作用を示す TXA₂/LTD₄ dual 拮抗薬の探索を目的に、7 及び 8 のフェニル酪酸部分を構造変換したスルホンアミド化合物を合成し、TXA₂ 拮抗作用及び LTD₄ 拮抗作用を調べた。その結果、7 のカルボン酸部分の構造変換体は TXA₂ 拮抗作用を維持しつつ、LTD₄ 拮抗作用が上昇する傾向を示した。しかし、これらの化合物の中で 11 は *in vitro* 試験で強い LTD₄ 拮抗作用を示したが、経口投与では活性をほとんど示さなかった。一方、7 及び 8 のフェニル酪酸部分のベンゼン環をチオフェン環又はフラン環に変換した化合物において、フラン誘導体の *in vitro* 試験での LTD₄ 拮抗作用は低下したが、チオフェン誘導体では若干強い活性を示した。また、経口投与による *in vivo* 試験において、12a, b の LTD₄ 拮抗作用は 8 に比べ 3-4 倍強かった。



以上、著者は新規 TXA₂ 拮抗薬として 2 及び 3 を見出した。さらに、2 をリード化合物とした構造展開により TXA₂ dual 阻害薬として 5a を見出した。また、優

れた抗喘息作用が期待できる世界で初めての TXA₂/LTD₄dual 拮抗薬として 7, 8, 12a, b を見出した。モルモット喘息モデル実験の結果, TXA₂/LTD₄dual 拮抗薬は選択的 TXA₂ 拮抗薬及び選択的 LTD₄ 拮抗薬より優れた効果を示したことから, 従来の LTD₄ 拮抗薬とは全く異なる骨格を有する, 有望な新しいタイプの抗喘息薬となりうるものと考えている。

学位論文審査結果の要旨

気管支喘息は, これ迄ヒスタミンが関与する気道疾患とされてきたが, トロンボキサンA₂ (TXA₂), ロイコトリエン (LT), プロスタグランジン (PG) などのアラキドン酸代謝産物等のケミカルメディエーターが複雑に関与する炎症性疾患と考えられるようになった。申請者は個々のケミカルメディエーターの選択的阻害薬よりも, 複数のケミカルメディエーターの作用を同時に阻害する薬剤がより有効な治療薬になると考え, 新しいタイプの抗気管支喘息薬の開発を計り, 以下の成果を得た。

- 1) TXA₂拮抗作用の外に, TXA₂合成酵素阻害作用並びにLTD₄拮抗作用を有する4-[4-[(4-chlorobenzenesulfonamido)phenylmethyl]phenyl]butyric acid(1)を見出し, dual拮抗薬のリード化合物を開発した。
- 2) (1)のフェニル基の代りにイミダゾリル基を有する化合物を合成し, バランスのよいTXA₂ dual阻害薬を見出した。
- 3) LTD₄の構造を参考にして, 1のフェニル基の代りにアルキル基を導入し, TXA₂/LTD₄ dual拮抗薬を開発し, 本剤が従前のTXA₂又はLTD₄選択的拮抗薬より優れていることを証明した。
- 4) 前項化合物のベンゼン環をチオフェン環に代え, 経口投与で有効でLTD₄拮抗作用のより強いTXA₂/LTD₄ dual拮抗薬を見出した。

以上, 複数のケミカルメディエーターの作用を阻害するという新規な考えに基づいて, TXA₂ dual阻害薬及びTXA₂/LTD₄ dual拮抗薬を見出し, 有望な新しいタイプの抗喘息薬への道を示したもので, 薬学的意義・貢献は大きく, 本論文は博士(薬学)論文に値するものと判定した。