

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	落合 博
主 論 文 題 目： ビスクロ[3.3.0]オクタン，ピラゾロピリジンおよびピペリジンを骨格とする 経口ホスホジエステラーゼ 4 型 (PDE4) 阻害剤の創製				
(内容の要旨) ホスホジエステラーゼ 4 型 (PDE4) は主に炎症性白血球や気道平滑筋細胞内に内在する酵素であり，二次メッセンジャーであるアデノシン-3',5'-サイクリックモノホスフェイトを分解する。この PDE4 の機能を阻害することにより，炎症緩和や気道拡張作用を示すことが知られている。そのため PDE4 阻害剤は喘息および慢性閉塞性肺疾患治療薬としての応用が古くから試されてきた。しかしながら，選択的な経口 PDE4 阻害剤は嘔吐などの副作用が高い頻度で発現するため，医薬品としての承認を得るまでには至っていない。 2003 年になって，初めて Glaxo Smith Klein 社の Cilomilast が許可申請されたのだが，この化合物の構造上の特徴はシクロヘキサン環で規制されたファーマコフォア（カルボン酸，ニトリル，カテコールエーテル）にある。また，PDE4 自身に関する研究に対しても，近年大きな進歩を遂げており，2000 年に初めて Xu らによって PDE4B の X 線結晶構造が報告された。 著者は Cilomilast よりも更に良好な薬剤を創製することを目標として研究を行った。すなわち Cilomilast を比較対照として，さらなる有効性の向上および副作用の軽減を目指した。具体的な戦略として，1) ビシクロ[3.3.0]オクタン骨格からの展開（ファーマコフォアをより厳密に規制し，選択性の向上を目指す展開），2) ピラゾロピリジン骨格からの展開（カテコールエーテル構造を持たない新規骨格からの展開），3) ピペリジン骨格からの展開（中枢移行性を抑える展開）の 3 つを立てた。各化合物合成において，簡便な誘導体合成経路を確立するため幾つかの検討を行った。ビスクロ[3.3.0]オクタンにおける α , β -不飽和エステル合成手法としてパラジウム触媒による一酸化炭素挿入反応を用いた。また，ジアステレオマーの立体化学を制御するため，イリジウム触媒を用いた還元反応を用いた。ピペリジン骨格構築にはアニオンによる閉環反応，オゾン分解に引き続く還元的アミノ化反応および二層系を用いる閉環反応の 3 手法を用いた。得られた化合物群は，PDE4 阻害作用およびラット経口投与における腫瘍壊死因子 (TNF- α) 産生抑制作用の有効性評価を測定した。この 2 種類の薬理学評価結果を指標に用いて化合物のデザインを行い，化合物を最適化した。また PDE4B に対する結合様式を考察するため，ドッキングスタディーを行った。良好な活性を示した化合物に対して，さらに詳細な有効性と安全域に関する評価実験を行った。ヒト全血 TNF- α 産生抑制作用およびアナフィラキシー遅反応性物質惹起気管支狭窄抑制作用を測定する一方，副作用の指標として胃排出抑制作用および嘔吐作用を評価した。また，優れた経口薬剤としての認知を得るために生物学的利用率を測定した。これらの評価を行った結果，臨床試験候補化合物を 3 種類に絞り込めることに成功した。 以上，Cilomilast よりも優れた化合物を見出し，化合物の構造上の特徴を明らかにすることができた。				