The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	高選択的ホスホジエステラーゼ5阻害薬アバナフィルの創製
Author(s)	坂本, 敏昭
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/56180
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

氏　名　（　　坂本　敏昭　　）	
論文題名	高選択的ホスホジエステラーゼ5阻害薬アバナフィルの創製

論文内容の要旨

ED（Erectile Dysfunction; 勃起不全）の有病者数は、全世界で1億5000万人以上と推定されており、1998年に日本で行われた疫学調査において、40歳代でも20%近い有病率であることが報告されている。勃起は、性的刺激により海綿体神経において生成した一酸化窒素が神経終末より放出されることが引金となって起こることが知られている。放出された一酸化窒素は陰茎海綿体において GC（グアニル酸シクラーゼ）を活性化し、GTP（グアノシン三リン酸）より生成する cGMP（環状グアノシン一リン酸）の濃度が上昇する。セカンドメッセンジャーである cGMP は、海綿体平滑筋を弛緩し，陰茎海綿体への血流量が増大することにより勃起が成立する。一方、陰茎海綿体内には cGMP を 5'-GMP（5'-グアノシン一リン酸）へ分解する酵素 PDE5（ホスホジエステラーゼ5）も存在し、これによって cGMP の細胞内濃度・働きが調節されている。この PDE5 を阻害することにより陰茎海綿体内の cGMP 濃度を保ち、勃起状態を維持するというコンセプトに基づく ED 治療薬の研究が、1990年代後半から2000年代にかけて世界中の多くの製薬企業で進められていた。

1998年に Pfizer 社より、世界初の経口投与可能な ED 治療薬であるシルデナフィル（PDE5 阻害薬 / 製品名：バイアグラ®）が上市され、ED 治療は大きな前進を遂げた。しかしながらシルデナフィルは、網膜に存在する PDE6 を阻害することより、副作用として視覚異常が報告されている。また、血管平滑筋に存在する PDE1 阻害作用を僅かに併せ持っているため、循環動態への影響が懸念される。特にニトログリセリン製剤との併用は、過度の血圧低下のリスクがあるため、禁忌とされている。そこで著者は、より PDE 阻害作用の選択性に優れ、且つ、適度な時間で作用が消失する安全な薬剤が必要であると考えた。　さらに、シルデナフィルは服用後30分から60分で効果が発現するが、より薬効発現が早く使いやすい薬剤がED 治療薬には望ましいと考えた。

本研究はこのような背景のもと、独自性の高い構造を有し、既存薬より優れた性質、即ち、

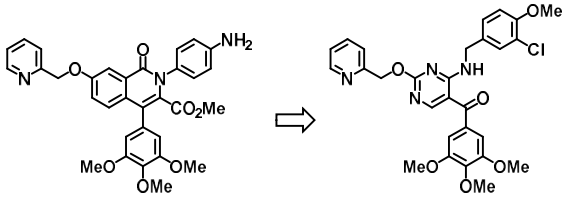
① 高い PDE5 選択性（副作用の軽減 / 特にPDE6に対する選択性は2000倍以上）

② 数時間から8時間程度の適度な作用持続（副作用の軽減）

③ 服用後20分以内で効果を発揮する即効性（使いやすい薬剤）

を示す次世代型の PDE5 阻害薬の創製を目的として行ったものである。

まず著者は、田辺製薬（現田辺三菱製薬）の浮田らによって見出された4-アリール-1-イソキノリノン誘導体（**2**; T-1032）を端緒化合物とした合成展開において、フタラジン誘導体 E-4010 との構造の重ね合わせを利用することにより、IC_{50} = 3.5 nM の強力な PDE5 阻害活性と、PDE6 阻害と比較して2800倍以上の優れた PDE5 選択性を示す新規イソキノリン誘導体を見出した。さらに、より有効性・安全性の高い新規骨格化合物の取得を目指して、イソキノリン環の1位から3位を開裂し、単環系化合物へ変換しながら、アミノ基（NH）とカルボニル基の分子内水素結合を利用し，適度にコンフォメーションを固定化した *"疑似二環性化合物"* を設計した。その結果、非常に強力な PDE5 阻害活性（IC_{50} = 0.13 nM）と PDE6 阻害と比較して2400倍の高い PDE5 選択性を示す新規骨格化合物、ピリミジン誘導体 **19a**（ T-6932 ）を見出すことに成功した。今日までバルデナフィルに代表されるシルデナフィルの類縁体以外に、テトラヒドロ-*β*-カルボリン、キナゾリン、キノリン、ピリドピラジノン、ピラゾロピリドピリダジン等、様々な骨格を有する PDE5 阻害剤が報告されているが、T-6932 はそのいずれとも異なる独自性の高い構造を有している点が特徴である。

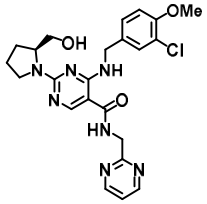


2 (T-1032)　　**19a** (T-6932)

次に、T-6932 をリード化合物としてピリミジン環上の置換基変換を中心とした構造最適化を行った。新規リード T-6932 は強力な酵素阻害活性を示す一方、摘出組織を用いた高次の薬効試験（ウサギ摘出陰茎海綿体弛緩作用）において効果は不十分であった（EC_{30} = 53 nM）。また、イヌ PK 試験（0.3 mg/kg経口投与）においては、血中への暴露が認められなかった。著者は T-6932 の高い親油性（cLogP = 4.59）と低い水溶性がその原因ではないかと考え、物性改善を目指してピリミジン環上の各置換基の最適化を行うこととした。またこの際、即効性や適度な作用持続という特徴を化合物に付与するために、水溶性官能基や比較的代謝されやすい官能基（例えば、1級或いは2級水酸基、アミン類、含窒素芳香族ヘテロ環）の導入について優先的に検討する合成戦略を立てた。

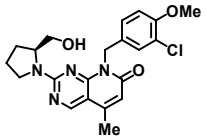
まず著者は、2位置換基探索において、構造活性相関および親油性低減による海綿体弛緩作用増強傾向を確認するとともに、シルデナフィルと同等の海綿体弛緩作用（EC_{30} = 11 nM）を有し、PDE6 阻害と比較した作用選択性が2800倍に向上した2-ヒドロキシメチルモルホリン置換体を見出した。また、5位置換基探索においては、ピリミジン-5-エステル誘導体やピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が PDE5 阻害作用を示すことも見出した。これらの知見をもとに、ピリミジン-5-カルボキサミド誘導体の2位置換基探索を継続し、(*S*)-prolinol 置換体が PDE5 阻害作用に対して優れた選択性を示すことを明らかにした。以上の最適化研究により、既存薬のシルデナフィルを上回る強力な海綿体弛緩作用（EC_{30} = 2.1 nM, ）とPDE5 選択性（PDE6 阻害作用と比較して4000倍）、即効性、および短い作用持続を示す2-ピリミジルメチルアミド体 **50f**（アバナフィル）を見出すことに成功した。

アバナフィルは PDE6 以外のアイソザイムに対する選択性にも優れ、シルデナフィル、およびその後に米国 FDA に承認された2剤（バルデナフィル、 タダラフィル）とは異なり、全てのアイソザイムに対して100倍以上のバランスの取れた PDE5 選択性を示す点も特徴である。臨床試験では、シルデナフィルにおいて認められた視覚異常も大幅に軽減されていることが明らかとなった。また、服用後15分以内で効果を発揮する即効性も確認され、2011年に韓国、2012年に米国、2013年には欧州において、ED 治療薬として承認を取得した。



50f (avanafil)

さらに筆者は、上記合成研究の過程で得られた5-ベンゾイルピリミジン誘導体に着目し、これを端緒としたバックアップ化合物探索を継続した。3,4,5-トリメトキシフェニル基部位の変換はいずれも活性低下を招いたが、これら5-アシルピリミジン誘導体の活性向上を目指して、4位および5位置換基を固定化した8*H*-ピリド[2,3-*d*]-ピリミジン-7-オン誘導体を設計した。その結果、得られた新規骨格化合物群はいずれも対応する環化前駆体（5-アシルピリミジン誘導体）よりも高い活性を示し、この中から、シルデナフィルさらにはアバナフィルをも上回る海綿体弛緩作用を示す5-メチル体 **68b** を見出すことに成功した。



68b

様式 7

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　坂本敏昭　）		
論文審査担当者	（職）	氏　名
主 査	教授	藤岡　弘道
副 査	教授	赤井　周司
副 査	教授	小林　資正

論文審査の結果の要旨

ED（Erectile Dysfunction; 勃起不全）の有病者数は、全世界で1億5000万人以上と推定されている。

性的刺激により海綿体神経終末より放出された一酸化窒素は陰茎海綿体において GC（グアニル酸シクラーゼ）を活性化し、GTP（グアノシン三リン酸）より生成する cGMP（環状グアノシン一リン酸）が、海綿体平滑筋を弛緩し，陰茎海綿体への血流量が増大することにより勃起が成立する。一方、陰茎海綿体内には cGMP を 5’-GMP（5’-グアノシン一リン酸）へ分解する酵素 PDE5（ホスホジエステラーゼ5）も存在する。そこで、この PDE5 を阻害することにより陰茎海綿体内の cGMP 濃度を保ち、勃起状態を維持するというコンセプトに基づく ED 治療薬の研究が、1990年代後半から2000年代にかけて世界中の多くの製薬企業で進められていた。

PDE には11種類のファミリー（PDE1 – 11）の存在が報告されており、基質特異性＜cAMP（環状アデノシン一リン酸）と GMP のいずれか一方、或いは両方を基質として認識＞、補酵素、アミノ酸配列の相同性等によって分類されている。 1998年に Pfizer 社より、世界初の経口投与可能な ED 治療薬であるシルデナフィル（PDE5 阻害薬 / 製品名：バイアグラ®）が上市され、ED 治療は大きな前進を遂げたが、シルデナフィルは、網膜に存在する PDE6 を阻害することより、副作用として視覚異常が報告されている。また、血管平滑筋に存在する PDE1 阻害作用を僅かに併せ持っているため、循環動態への影響が懸念される。

このような背景のもと、申請者は独自性の高い構造を有し、既存薬より優れた性質、即ち、① 高い PDE5 選択性（副作用の軽減 / 特にPDE6に対する選択性は2000倍以上）、② 数時間から8時間程度の適度な作用持続（副作用の軽減）、③ 服用後20分以内で効果を発揮する即効性（使いやすい薬剤）を示す次世代型の PDE5 阻害薬の創製を目的として創薬研究を行った。

まず田辺製薬（現田辺三菱製薬）の浮田らによって見出された4-アリール-1-イソキノリノン誘導体 (T-1032)を端緒とした周辺化合物合成において、高活性、且つ、PDE6 阻害作用と比較して優れた PDE5 選択性を示すイソキノリン誘導体を見出した。さらに、より有効性・安全性の高い新規骨格化合物の取得を目指して、分子内水素結合を利用した *“疑似二環性化合物”* を設計し、T-1032 およびシルデナフィルを上回る PDE5 阻害活性と PDE5選択性を示す新規5-ベンゾイル-4-アミノピリミジン誘導体 (T-6932) を見出すことに成功した。次に、T-6932 をリード化合物としてピリミジン環上の置換基変換を中心とした構造最適化を行い、シルデナフィルを上回る海綿体弛緩作用と PDE6 阻害と比較して優れた PDE5 選択性を示すアバナフィルを見出すことに成功した。さらにバックアップ化合物探索を継続し、シルデナフィルさらにはアバナフィルをも上回る海綿体弛緩作用を示す化合物 を見出すことに成功した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。