

縮合環式プリン誘導体から選択的PDE4阻害剤：  
Imidazo [2,1-i] purineの創製に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 宏一 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/26675">http://hdl.handle.net/2297/26675</a>

氏名	鈴木 宏一
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博乙第288号
学位授与の日付	平成17年3月22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	縮合環式プリン誘導体から選択的PDE4阻害剤: Imidazo[2,1- <i>i</i> ]purineの創製に関する研究
論文審査委員(主査)	宮本 謙一(医学部附属病院・教授)
論文審査委員(副査)	石橋 弘行(自然科学研究科・教授), 向 智里(自然科学研究科・教授), 横井 毅(医学系研究科・教授), 大場 正志(学際科学実験センター・助教授)

## 学 位 論 文 要 旨

To reverse the adverse reaction of alkylxanthines and to develop novel inhibitors of cyclic AMP phosphodiesterase 4 (PDE4), a series of heterocycle [1,2-*a*]-, [2,1-*b*]-, [1,2,3-*c,d*]-, [1,2,3-*g,h*]- and [2,1-*i*]-condensed purines were designed and synthesized. Among them, imidazo[2,1-*i*]purine exhibited most effective PDE4 inhibitory activities. The electronic properties obtained by semi-empirical molecular orbital calculation for [2,1-*i*]-condensed purines showed that their electronic parameters were similar to those cAMP. A common pharmacophore model constructed by [2,1-*i*]-condensed purines and known selective PDE4 inhibitors (denbufylline, XT-44, arofylline) exhibited the existence of three hydrogen bond acceptors and two hydrophobic areas. From electronic parameters and a common pharmacophore model, 4-phenyl[2,1-*i*]purines and (*S*)- and (*R*)-isomers of tetrahydroimidazo[2,1-*i*]purines having alkyl groups at 7- or 8-position were designed and synthesized. Both designed compounds exhibited potent PDE4 inhibitory activities. Among 7- and 8-alkyltetrahydroimidazo[2,1-*i*]purines, PDE4 inhibitory activities of (*S*)-isomers showed more potent than that of (*R*)-isomers, and 3,4-dipropyl derivatives showed high PDE4 selectivity compared with 1,4-dipropyl derivatives. Actually, (*S*)-**18c** showed potent PDE4 inhibitory activity compared with rolipram and XT-44.

## はじめに

世界的に気管支喘息の患者数及び喘息死数は年々増加傾向にある。わが国では、子供から成人までの推定有病率は約 4.5%、日本全体での患者数は 500 万人から 600 万人といわれている。治療には、気管支拡張作用および抗炎症作用を有するテオフィリン薬が長期管理薬、発作治療薬として幅広く使用されているが、その有効血中濃度の幅が狭く、有効血中濃度を超えると中枢神経系、循環器系、消化器系などへの副作用を示すため、患者の血中濃度をモニターすることが必要とされている。

テオフィリンなどの xanthine 誘導体が示す気管支拡張作用の機序は、PDE(1-11)のアイソザイムの中の PDE4 アイソザイムの阻害作用に基づくことが明らかにされている。そこで近年、選択的 PDE4 阻害剤を気管支喘息治療薬にしようとする研究が盛んに行われるようになってきている。これまでは rolipram および nitraquazone の類縁体のような非 xanthine 誘導体の PDE4 阻害活性に関する報告は数多いが、xanthine 誘導体では、denbufylline、arofylline、XT-44 が知られているにすぎない(Fig. 2)。

Fig. 1

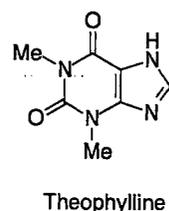
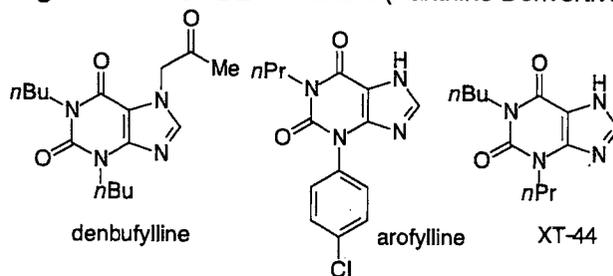
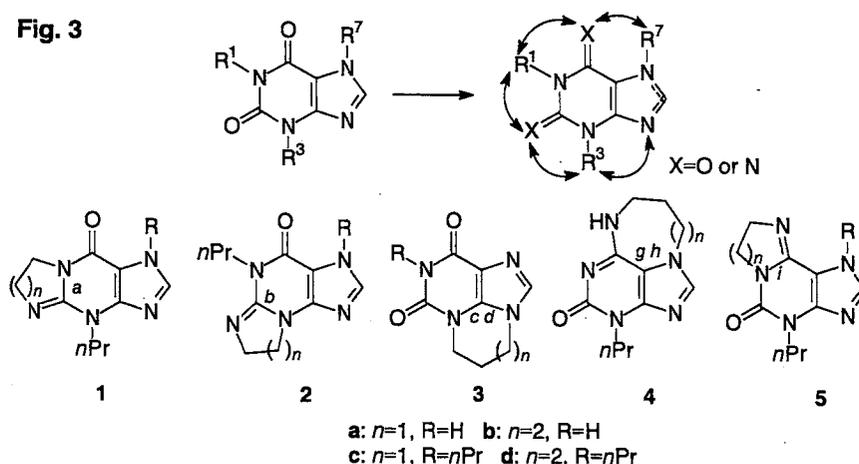


Fig. 2 Selective PDE4 Inhibitors (Xanthine Derivatives)



そこで、著者は、既知の xanthine 誘導体以上に強力な選択的 PDE4 阻害剤を開発することを目的にして、xanthine 誘導体の構造活性相関の報告を基に N1、N3、N7 位と 2 位、6 位、9 位を各々アルキル鎖で結合させた縮合環式プリン誘導体：[1,2-*a*]-condensed purine (1)、[2,1-*b*]-condensed purine (2)、[1,2,3-*c,d*]-condensed purine (3)、[1,2,3-*g,h*]-condensed purine (4)、[2,1-*i*]-condensed purine 誘導体(5)をデザインし、これら縮合環式プリンの構造活性相関を検討した(Fig. 3)。

Fig. 3



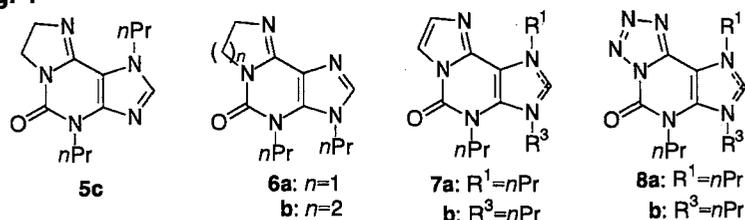
## 1. 縮合環式 Purine 誘導体の合成と PDE4 阻害活性

デザインした 5 種の縮合環式プリン誘導体(1-5)の PDE4 阻害活性を評価した結果、[2,1-*i*-condensed purine (5)が PDE4 に対し有効であり、その中で 5c が強い活性を示した。

続いて[2,1-*i*-condensed purine 誘導体について縮合環の効果および propyl 基の導入位置を検討する目的で 6-8 を合成した。6a、7 は、5c より強い PDE4 阻害活性を示した。6a、7 の半経験的分子軌道法計算による電子構造と PDE4 阻害活性の関係について検討した結果、既存の PDE4 阻害剤(XT-44、denbufylline)および cAMP に類似していることがわかった。また、rolipram や denbufylline などの既存の PDE4 阻害剤の副作用として知られている心拍亢進作用、嘔吐作用は、6a には認められなかったが、7a、7b には認められた。

以上の結果より、強力で選択的 PDE4 阻害活性発現の条件として、縮合環の位置は purine 環の *i* 位、縮合環は dihydroimidazole 環、propyl 基は N3 位と N4 への導入が適していることがわかった。

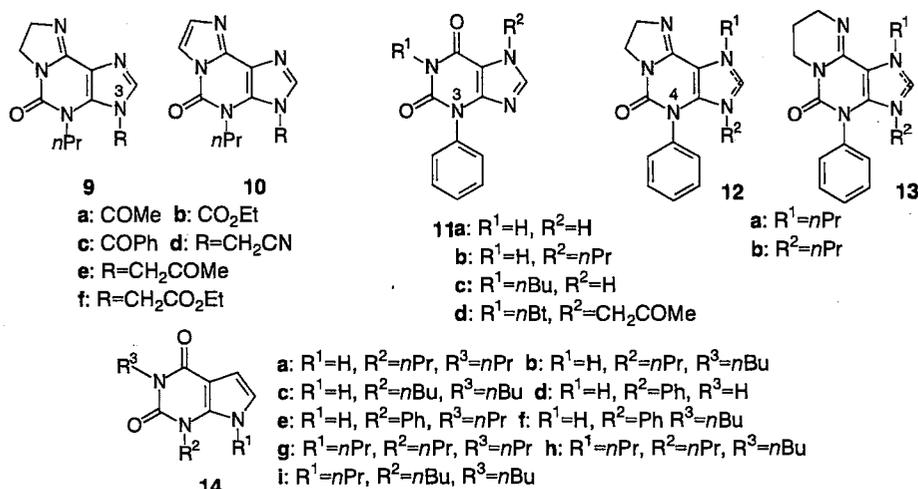
Fig. 4



## 2. 電子構造を指標とした分子設計と PDE4 阻害活性

より強力な PDE4 阻害活性物質を見出すことを目的に、化合物の電子構造と PDE4 阻害活性の関係に着目し下記の 3 項目の化合物をデザインした(Fig. 5)。1) [2,1-*i*-condensed purine の HOMO エネルギーは xanthine 誘導体および cAMP より高い値を示したため、電子吸引基の導入した [2,1-*i*-condensed purine 誘導体(9, 10)、2) arofylline の N3 位の phenyl 基に着目し 3-phenylxanthine 誘導体(11)および 4-phenyl-[2,1-*i*-condensed purine 誘導体(12, 13)、3) xanthine の N7 位を窒素原子に変換した 7-deazaxanthine 誘導体(14)。これらのデザインした 29 化合物のうち、cAMP と近似した電子構造を示す 14 化合物を選び合成し、PDE4 阻害活性を評価した。その結果、imidazo[2,1-*i*]purine への電子吸引基の導入、xanthine への phenyl 基の導入および xanthine から 7-deazaxanthine への変換は、活性の低下を示したが、4-phenyl-tetrahydropyrimido[2,1-*i*]purine (13a)は 6a の 1.2 倍強い PDE4 阻害活性を示した。

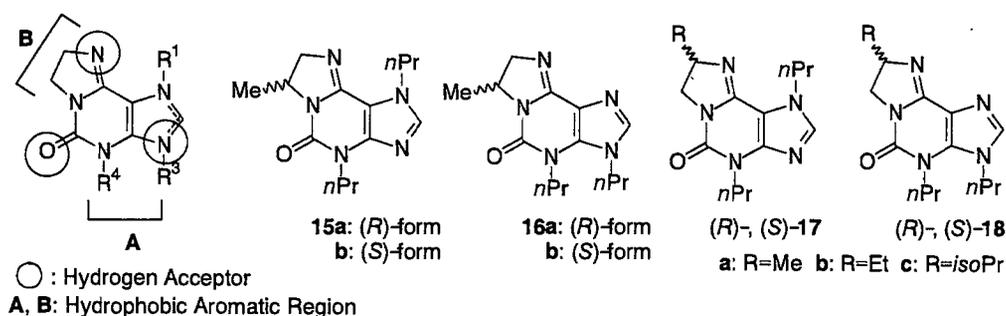
Fig. 5



### 3. Tetrahydroimidazo[2,1-*i*]purine 誘導体の分子設計と PDE4 阻害活性

既知の PDE4 阻害活性を示す xanthine 誘導体と著者が見出した [2,1-*i*]-condensed purine 誘導体を三次元的に重ね合わせ、活性発現に必須と思われる共通部分 (pharmacophore) を検索した。その結果、3 つの水素結合部位と 2 つの脂溶性部位 (A 領域、B 領域) が存在することを見出した。A 領域の重要性は、**13a** で確かめているので、B 領域の脂溶性との関係を確認する目的で、dihydroimidazole 環にアルキル基を導入した 7-および 8-alkyl-imidazo[2,1-*i*]purine 誘導体 (**15**–**18**) をデザインした。その際、7 位ならびに 8 位のアルキル置換基の立体構造と PDE4 に対する立体情報をも得るためにそれらの立体異性体をデザインした。また、これらの化合物の電子構造は cAMP に近似していた。合成した化合物の PDE4 阻害活性を評価した結果、(S)-**16b** は **6a** の 2.7 倍、(S)-**17c** は **6a** の 2 倍、(S)-**18c** は **6a** の 8 倍強い PDE4 阻害活性を示した。全般的に、1,4-dipropyl 体より 3,4-dipropyl 体に、dihydroimidazole 環のアルキル基の立体配置は *R* 配置より *S* 配置が PDE4 阻害活性および選択性に優れていることを見出した (Fig. 6)。

Fig. 6



### 結 論

以上の研究で、縮合環式プリン誘導体の中から、tetrahydroimidazo[2,1-*i*]purine 誘導体が PDE4 に対し有効であることを確認した。その過程で見出された (S)-**18c** は、従来から強い PDE4 阻害活性を示すことで知られている rolipram や XT-44 より強い活性を示すことが示された。また、活性化合物の探索過程で活用した半経験的分子軌道法計算による電子構造ならびに pharmacophore 検索は、新規な PDE4 阻害物質の分子設計に活用できることも示唆された。

## 学位論文審査結果の要旨

気管支喘息治療には、テオフィリンが繁用されているが、有効血中濃度域が狭く、中枢神経系、循環器系、消化器系などへの副作用を示す。一方、テオフィリンの薬理作用は各種の cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) アイソザイムを阻害することによるとされている。そこで、本研究は、選択的気管支平滑筋弛緩作用や抗アレルギー作用が期待できる新規な PDE4 阻害剤の創製を目的として企画された。まず、キサンチン構造から各種の縮合環式プリン誘導体をデザインし、imidazo [2,1-*f*] purine が PDE4 阻害活性に優れていることを見出した。そして、半経験的分子軌道法計算によって化合物の最適な電子構造を検討したところ、PDE4 の基質である cAMP に類似することがわかった。次に、既知の PDE4 阻害剤と [2,1-*f*] -condensed purine 誘導体の三次元構造を重ね合わせ、活性発現に必須と思われる共通部分 (pharmacophore) を検索した結果、3つの水素結合部位と2つの脂溶性部位が存在することを見出した。これらの知見を基に強力かつ新規な PDE4 阻害剤として (S)-8-isopropyl-1,3,4-dipropylimidazo [2,1-*f*] -purine を誘導・合成した。このようにして新規に合成した化合物は、PDE4 タンパク質の触媒ユニットの cAMP 結合ポケットにフィットする可能性も示唆した。

以上、本研究は、半経験的分子軌道法計算や pharmacophore 検索を駆使して新規な PDE4 阻害剤を分子設計し、合成した。かかる知見は今後の喘息治療薬や抗アレルギー薬の開発に極めて有用な情報を与えるものであり、博士 (薬学) 論文に値するものと判定した。