

新規アトピー性皮膚炎治療薬を指向した キマーゼ阻害剤の創薬研究

アスビオファーマ株式会社 ○田中太作、丸岡博、今城精一、菅原肇、武藤毅

キマーゼ (Chymase : EC 3.4.21.39) はマスト細胞の顆粒内に含まれ、脱顆粒に伴いヒスタミンなどと同様に細胞外に放出されるキモトリプシン様セリンプロテアーゼである。アンジオテンシン変換酵素とは異なるアンジオテンシン II 産生酵素として注目され、また、その他にも生理的基質候補として IL-1 β や IL-18 前駆体、TGF β 前駆体、膜結合型 SCF などが報告されているが、その病態生理的役割が明確になっているとは言い難い状態である。このような背景の下、我々は独自に見出したキマーゼ阻害剤 (3-フェニルスルホニルキナゾリン-2,4-ジオン誘導体 **1**¹⁾) 及び精製ヒトキマーゼを用い、種々の病態におけるキマーゼの関与について検討を行った。これまでにキマーゼがアレルギー性疾患において何らかの役割を担っていることが示唆されていたが、我々はキマーゼの局在も考慮し、皮膚炎におけるキマーゼの関与について検討を行った。その過程でキマーゼ阻害剤 **1** がマウスの急性二相性皮膚炎モデルや種々の慢性皮膚炎モデルで有効性を示すことを見出した。アトピー性皮膚炎の治療薬としてはステロイド外用剤や免疫抑制外用剤など塗布剤が主流だが、安全性、薬効の観点から治療オプションとしては必ずしも充足しているわけではない。キマーゼはマスト細胞の分泌顆粒中に局在し、アレルギー刺激等によって細胞外に放出されることから、イベント/部位特異的に作用するプロテアーゼであり、その阻害により全身のかつ重篤な副作用の可能性は低いことが予想された。以上のことから我々はキマーゼ阻害剤が『安全性の高い経口投与可能なアトピー性皮膚炎治療薬』という未充足ニーズに合致する治療薬としての可能性を秘めていると考え、創薬研究に着手した。

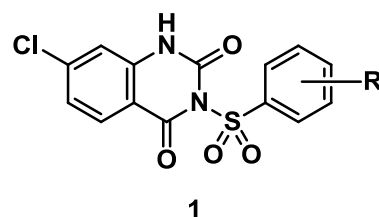


Figure 1

1. 4-アリールスルホニル-1,4-ジアゼパン-2,5-ジオン誘導体 ²⁾

プロトタイプである誘導体 **1** は、複数の皮膚炎モデルで有効性を示したが、有効用量が高いなどの種々の課題があったことから新たなケモタイプの阻害剤の探索を開始した。誘導体 **1** の構造活性相関情報ならびにヒトキマーゼとのドッキングスタディーより阻害剤キナゾリン環の芳香環部はキマーゼの S1 hole に位置しているが、入り込みが浅く相互作用は不十分なものであると推察された。(Figure 2) そこで、S1 hole との相互作用増強を目的に、誘導体 **1** の P1 部をベンゾクラッキングした種々の単環性阻害剤を探索合成したところ 6-ベンジル-4-スルホニル-1,4-ジアゼパン-2,5-ジオン誘導体 **2** が新たなリード化合物として見出された。

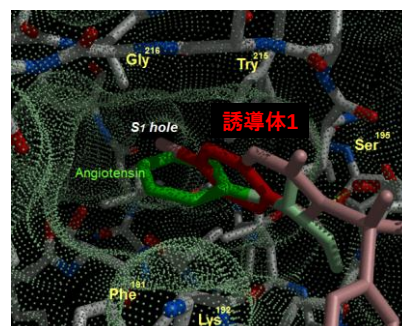
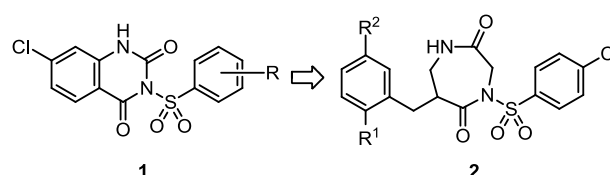


Figure 2

さらに P1 部の置換基変換を行ったところ、2 位へのアルコキシ基の導入により阻害活性の向上が見られ、さらに 5 位への塩素、フッ素原子などの導入により相乗的なキマーゼ阻害活性の向上が認められた。(Figure 3) また、化合物 **2c** などヒトキマーゼに対して強力な阻害活性を示す化合物はマウスキマーゼの 1 種である mmcp-4 に対しても阻害活性を示し、さらに他のセリンプロテアーゼに対しては高い選択性を示すことが明らかになった。化合物 **2c** はマウス慢性皮膚炎モデルにおいて 2 mg/kg の用量で 1 日 1 回の経口投与により皮膚肥厚を有意に改善した。



compound	R ¹	R ²	IC ₅₀ (μM) ^a
2a	H	H	0.42
2b	OMe	H	0.14
2c	OMe	Cl	0.034
2d	OMe	F	0.026

a: against human chymase

Figure 3

2. 4-アリールカルボニル-1,4-ジアゼパン-2,5-ジオン誘導体³⁾

化合物 **2c** に代表される 6-ベンジル-4-スルホニル-1,4-ジアゼパン-2,5-ジオン誘導体はキマーゼを強く阻害する反面、反応性の高いジアゼパン環 5 位が生体内においては非常に速やかに加水分解を受ける。そこで、加水分解の抑制を意図し 5 位カルボニル基の電子密度を向上させる合成展開を実施した。具体的にはジアゼパン環 4 位窒素原子上のスルホニル基をより電子吸引性が弱い置換基への変換を試みたところ、ヒトおよびマウスキマーゼに対し阻害活性を示し、生体内安定性が向上した 4-アリールカルボニル-1,4-ジアゼパン-2,5-ジオン誘導体を見出した。(Figure 4) さらに、キマーゼとのドッキングスタディーを元に 1'位にアルキル基を、また芳香環上にカルボキシ基、水酸基、アミノ基などを導入したところ阻害活性が向上することが明らかになった。また、ジアゼパン環 6 位および Prime site 1'位の不斉中心に由来するジアステレオマー間での阻害活性を検討したところ、1'位が R 配置のものが強力な阻害活性を示すことが明らかになった。これら 4-アリールカルボニル-1,4-ジアゼパン-2,5-ジオン誘導体の合成は Scheme 1 に示すように行った。

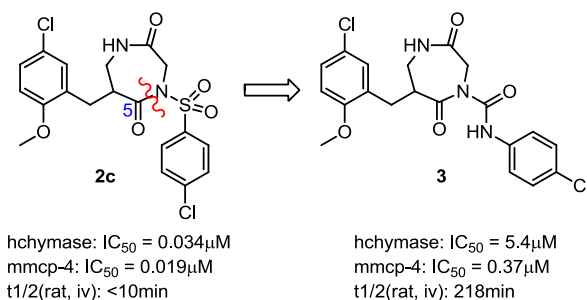
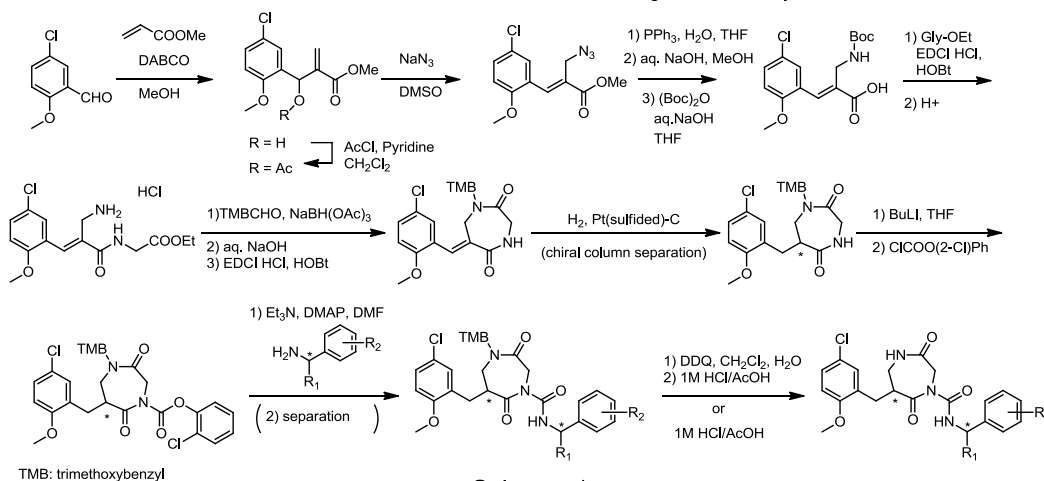


Figure 4

Table 1

compound	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀ (μM) ^c
3^a	H	H	H	4.9
4^a	Et	H	H	2.8
5^b	Et	COOH	OH	0.46
6^b	Et	COOH	NH ₂	0.50

a: mixture of 4 isomers, b: racemate (6R*, 1'R*)
c: against human chymase



Scheme 1

前述までの検討から開発候補物質として選抜した SUN13834 は複数の慢性皮膚炎モデル（経口投与）で有効性を示し、さらに米国における臨床第 2 相試験では、本剤が皮膚炎の臨床スコアである Eczema Area and Severity Index (EASI) Score をプラセボ群に対し有意に改善することが明らかとなり、また重篤な有害事象も報告されていないという成績を得た。⁴⁾ このことより、キマーゼ阻害剤は当初想定した『安全性の高い経口投与可能なアトピー性皮膚炎治療薬』というコンセプトを満たす新規アトピー性皮膚炎治療薬になりうるものと期待される。

Reference 1) Fukami, H.; Imajo, S.; Ito, A.; Kakutani, S.; Shibata, S.; Sumida, M.; Tanaka, T.; Niwata, S.; Saitoh, M.; Kiso, Y.; Miyazaki, M.; Okunishi, H.; Urata, H.; Arakawa, K. *Drug Des. Discov.* 2000, 17, 69. 2) Tanaka, T.; Muto, T.; Maruoka, H.; Imajo, S.; Harukazu, F.; Tomimori, Y.; Fukuda, Y.; Nakatsuka, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 3431. 3) Maruoka, H.; Muto, T.; Tanaka, T.; Imajo, S.; Tomimori, Y.; Fukuda, Y.; Nakatsuka, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 3435. 7) Rikken, G.; Gertner, J. *J. Invest. Dermatol.* **2010**, 130 (supplement 2S), 40th Annual Meeting of the ESDR, Abstract 410.