非ペプチド性ブラジキニン B₂ 受容体アンタゴニストおよび アゴニストの創製

阿部 義人*
澤田 由紀
今井 啓祐
茅切 浩

Discovery of Non-peptide Bradykinin B₂ Receptor Antagonists and Agonists

Yoshito Abe*, Yuki Sawada, Keisuke Imai, and Hiroshi Kayakiri

A novel class of potent and selective non-peptide bradykinin (BK) B₂ receptor antagonists and agonists was designed and synthesized. The unique screening lead (9) was discovered by a two-step directed random screening process. Systematic chemical modification of 9 elucidated the structural requirements essential for the B₂ binding affinity, leading to the identification of the basic framework of this new series of B₂ antagonists. A molecular modeling study suggested the key role of the *N*-methylanilide moiety at the 3-position of the 2,6-dichlorophenyl ring to allow these compounds to adopt the characteristic active conformation. It was further revealed that the 4-substituent of the quinoline moiety is the key pharmacophore to determine the agonist/antagonist profiles. During these studies, we discovered the orally active non-peptide B₂ antagonist, FK 3657 (2), which is undergoing clinical development, and potent B₂ agonists represented by FR 190997 (5) and FR 198100 (6).

Key words: bradykinin, BK, nonpeptide, antagonists, agonists, bradykinin B₂ receptor, orally active, bronchoconstriction, hypotension

はじめに

ブラジキニン(BK)は、腸管をゆっくり(brady)と収縮(kinin)させることから名づけられたアミノ酸9個(Arg¹-Pro²-Pro³-Gly⁴-Phe⁵-Ser⁶-Pro⁷-Phe⁸-Arg⁹)からなる生理活性ペプチドであり、アレルギー反応や炎症反応時に、その前駆体であるキニンノーゲンからカリクレインによって生成、遊離される¹⁾。BKは血管透過性亢進、平滑筋収縮あるいは弛緩、知覚神経刺激、NO産生、サイトカイン産生等の強力かつ多彩な生理活性を示し、喘息、痛み、肺炎、鼻炎、敗血症、脳浮腫、そして血管神経性浮腫をはじめとする様々な炎症、アレルギー性疾患や肺小細胞癌への関与が示唆されている^{1,2)}。一方、BKの降圧作用、心筋梗塞や腎不全に対する保護作用や、血液脳関門を一時的に開いて、薬物の中枢移行性を改善するといった有益な作用もB₂受容体を介することが近年報告されている³⁾。

BK受容体はGタンパク結合型受容体であり、B₁ならびにB₂受容体という2つのサブタイプが知られている。B₁受容体は、慢性炎症や敗血症ショック等の刺激

により発現が誘導される。一方B₂受容体は、ほとんどすべての細胞種に恒常的に発現している。BKはB₂受容体に強い親和性を示し、その生理活性は、主にB₂受容体を介して発現される⁴⁾。

1985年、Stewartらが世界初のペプチド性B₂アンタゴニスト、NPC 567を報告した⁵⁾。それ以来、数多くのペプチド性B₂アンタゴニストが開発されてきた⁶⁾。この中でも、第二世代のアンタゴニストであるIcatibant(Hoe 140)やBradycor(Deltibant, CP 0127)は、生体内での安定性を改善し、臨床開発も行われている。Icatibantは喘息と抗原誘発アレルギー性鼻炎に対して一定の効果を示し、Bradycorは初期臨床試験では外傷性脳浮腫に対して有効性を示したが、いずれもB₂アンタゴニストの臨床上の有用性を確立するには至っていない。

一方、非ペプチド性B₂アンタゴニストとしては、1993年にWIN 64338が初めて報告された⁷⁾。しかしながら、ヒトB₂受容体に対する親和性、選択性、経口吸収性に問題があった。

このような背景の下、筆者らは1991年より非ペプチド性B₂アンタゴニストの探索を開始した。そしてインテンショナルランダムスクリーニングより見出したリード化合物を体系的に化学修飾し、現在臨床開発中のFK 3657 2をはじめとする世界初の経口投与で有効性を示す非ペプチド性B₂アンタゴニストを創出した(図1)⁸⁾。

* アステラス製薬株式会社 化学研究所創薬化学第一研究室
()

* Chemistry Research Laboratories, Astellas Pharma Inc.
()

Fig. 1 Representative Astellas non-peptide B₂ antagonists.

近年, pseudopeptide NPC 18884⁹⁾や, 新たな非ペプチド性 B₂ アンタゴニストが報告されているが¹⁰⁾, 経口投与による *in vivo* での有効性については, ごく一部の化合物で明らかにされているのみである (図 2)。

Fig. 2 Representative other companies non-peptide B₂ antagonists.

一方, B₂ アゴニストは, 脳腫瘍, 腎炎, 腎不全, 心筋梗塞, および糖尿病などの疾患に対して, 有効な治療薬になる可能性が示唆されている^{10e, 11)}。代表的なペプチド性 B₂ アゴニストである Cereport (図 3)¹²⁾は, 抗癌剤の脳への透過性を亢進させ, 脳腫瘍を適応とした臨床試験が行われている。一方, 非ペプチド性 B₂ アゴニストは, 1997 年の筆者らの FR 190997 に関する論文¹³⁾以前には報告されておらず, 2000 年の ACS meeting において, Neurogen 社から非ペプチド性 B₂ アゴニストが発表されたが, 代表化合物の構造は明らかにされていない。

筆者らは, 非ペプチド性 B₂ アゴニスト/アンタゴニストの開発は, BK の病態生理学的な役割を解明し, さらに, BK の関与する疾患に対する新規作用機作の治療

Peptides

H-Arg-Pro-Hyp⁴-Gly-Thi-Ser-Pro-4-Me-Tyrr(CH₂NH)-Arg-OH
Cereport (RMP-7, Alkermes, PII)

Non-peptides

Fig. 3 Representative peptide B₂ receptor agonist.

薬を創製するために極めて重要であると考え, 本研究に着手した。

1. 経口活性を示す非ペプチド性 B₂ 受容体アンタゴニストの創製⁸⁾

1.1 スクリーニングリードの発見^{8a)}

本研究を開始した 1991 年当時, B₂ 受容体に対する選択的な非ペプチド性リガンドの報告例はなかった。そこで筆者らは, 独自のスクリーニングリード探索の切り口として BK とアンジオテンシン II (AngII) との関連性に着目した。すなわち, BK が強力な降圧物質であるのと同様に Ang II は強力な昇圧物質であること, また Ang II を産生する angiotensin converting enzyme (ACE) は, BK を不活性化するキニナーゼ II と同一酵素であること, さらに B₂ 受容体と Ang II AT₁ 受容体はいずれも G タンパク共役受容体で, B₁-B₂ 受容体間の 35% に次ぐ 29% の相同性を有しているという点である。

以上の観点により, 自社化合物ライブラリーの中から Ang II AT₁ 受容体アンタゴニスト関連物質を抽出し, モルモット回腸膜標本を用いた B₂ 受容体結合実験から, 弱い親和性を有する化合物 8 を見出した。さらに本化合物の構造的な特徴に着目し, ベンジルオキシ基の置換した含窒素芳香族化合物を再度ライブラリーから抽出, 評価し, μ M オーダーの IC₅₀ 値を有するスクリーニングリード 9 を得た (図 4)。

1.2 経口活性を有するリード化合物の同定^{8a)}

化合物 9 の B₂ 結合活性に必要な部分構造の同定, ならびに新たなファーマコフォア導入の可能性を探るため, 体系的な化学修飾を施した (図 5)。イミダゾピリジ

Fig. 4 A two-step directed random screening.

ン環の修飾では 2-メチル, 3-クロロあるいはブロモ置換体が最良の結果を与え, イミダゾピリジン環とジクロロベンゼン環のリンカー部分については, このタイプのオキシメチレン体のみが強い B₂ 結合作用を示した。また, ベンジル基 2, 6 位の塩素原子を他のハロゲン原子に置換したところ, 2, 6 ジクロロ基が最も良い結果を与えた。

以上の検討から, B₂ 受容体との結合に必要な最小構造として化合物 10 が同定され, ジクロロベンゼン環以外の部位へのこれ以上の置換基導入は B₂ 親和性の低下をもたらすことが示唆された。

次に, 新たなファーマコフォアを探索すべく, ジクロロベンゼン環へ種々の置換基を導入した。その結果, 3-N-メチルアセトアミド体で 10⁻⁸ M オーダーの B₂ 親和性が認められたことから, 11 をリード化合物としてさらなる展開を図ることとした。

Fig. 5 Identification of the minimum essential structure and a new lead compound.

さらに, 化合物 11 のアセトアミド部分について体系的な化学修飾を施したところ, N-メチルアミド型の結合様式と水素結合のドナーとなりうる末端アミド NH の重要性が明らかになり, モルモット B₂ 受容体に対して nM オーダーの結合能を有するジメチルアミノアセトアミド 12 およびエチルウレア 13 が得られた(表 1)。12, 13 は, モルモットにおいて BK 5 μg/kg の静脈内投与で惹起される気管支収縮反応に対して, いずれも 1 mg/kg の経口投与で 50%以上の抑制効果を示し, 強力

Table 1 The first orally active lead compounds.

compd	R	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)			<i>in vivo</i> % inhib ^c (po)	
		GP ileum ^a	A-431 ^b	A-431/GP	1 mg/kg	3.2 mg/kg
12	CH ₂ NMe ₂	2.4	830	346	72.4**	92.8***
13	NHEt	9.0	3000	333	57.2***	78.1***
14	(E)-CH=CHPh	0.78	120	154	0	NT ^d
15	NHPh	1.4	150	107	NT	30.7
Icatibant		0.09	3.3	37	NT	NT

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b IC₅₀ for inhibition of the specific binding of [³H]-BK (1.2 nM) to A-431 cells (human epidermoid carcinoma). ^c BK (5 μg/kg, *iv*)-induced bronchoconstriction, **P<0.01, ***P<0.001 vs control (Student's *t*-test). ^d NT=not tested.

な B₂ アンタゴニストであることが明らかとなった。

以上のように, 筆者らはスクリーニングリード 9 の最適化を行い, *in vitro* ならびに *in vivo* で強い拮抗作用を示す非ペプチド性 B₂ アンタゴニストの基本骨格を構築することに成功した。

1.3 ヒト, モルモット B₂ 受容体親和性に関する種差の発見と克服^{8-b)}

次に臨床応用の可能性を検討するため, まずヒト扁平上皮癌細胞 A-431 を用いた binding assay 系を確立し, 先のリード化合物を評価した。この系ではモルモット回腸膜の評価に比較して 20 倍の [³H]-BK を使用しており, IC₅₀ 値での単純な比較はできないが, Icatibant の IC₅₀ 値がモルモットの場合の 37 倍になったのに対して, 化合物 12, 13 では 300 倍以上になった(表 1)。これら非ペプチド性アンタゴニストは, 両系の B₂ 受容体を Icatibant よりも厳格に識別していることが示唆された。

そこでこの種差を克服するため, 最も構造変換の余地が大きいと考えられる末端アシル基部分を集中的に化学修飾した。その中でシナムアミド 14 およびフェニルウレア 15 において両評価系での結合活性が明らかに改善され, 大きな平面状のコンフォメーションが重要であることが示唆された。しかしながら, 14, 15 は A-431 細胞系での B₂ 親和性が Icatibant よりも数十倍弱く, さらに, 経口投与による *in vivo* での拮抗活性がこの化学修飾の過程で失われてしまった。そこでこれらの問題点を解決すべく, 14 および 15 をテンプレートとして末端ベンゼン環の修飾を検討した。

フェニルウレアの化学修飾では, *in vitro* 作用の増強は認められたものの, *in vivo* の経口活性に大きな改善は認められなかった。一方シナムアミド誘導体では, 末端ベンゼン環 4 位へアミド, ウレア, スルホンアミドあるいはカルバモイル基を導入すると, モルモット B₂

受容体に対する高い親和性を保持したまま A-431 細胞での B₂ 結合能が飛躍的に向上した(表 2)。特に化合物 1 (FR 167344)は、モルモット回腸膜およびヒト A-431 細胞の B₂ 受容体に対して高い親和性を有し、*in vivo* の経口投与でも低用量から強力な BK 誘発気管支収縮抑制作用を示した。また、化合物 16 の末端フェニル基を 3-ピリジル基に変換 20 することによっても、*in vivo* 作用の大幅な改善が認められた。

Table 2 Overcoming the species difference.

compd	R	X	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		<i>in vivo</i> % inhib ^c (po)	
			GP ^a	A-431 ^b	0.32 mg/kg	1 mg/kg
14	H	CH	0.78	120	NT ^d	0
16	NHAc	CH	0.55	1.6	NT	23.1
17	NHCONHMe	CH	0.89	2.6	NT	18.8
18	NHSO ₂ Me	CH	3.9	4.8	NT	0
19	CONHMe	CH	0.50	1.5	NT	53.2***
1	CONMe ₂	CH	0.66	1.4	74.8*	86.7**
20	NHAc	N	0.38	2.4	74.6**	76.4*

^a[³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b[³H]-BK (1.2 nM). ^cBK (5 μg/kg, *iv*)-induced bronchoconstriction, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs control (Student's *t*-test). ^dNT = not tested.

以上のように、アシル側鎖にシンナムアミドあるいは 3-ピリジルアクリルアミドといった平面状置換基を配し、さらに新たなファーマコフォアを導入することにより、ヒトとモルモット B₂ 受容体間の種差を克服し、強い経口活性を有する化合物を見出すに至った。

1.4 臨床開発品 FK3657 の創製^{8-c)}

さらにヒト recombinant B₂ 受容体を発現させた CHO (Chinese hamster ovary) 細胞を用いる binding assay 系を導入し、これまで固定していたイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環部分の変換を行った。5,6-あるいは 6,6'-縮環系および単環ヘテロ環といった種々の含窒素芳香環に変換した結果、ベンズイミダゾール、キノキサリン、キノリン誘導体に生物学的等価体としての可能性が見出された(表 3)。

そこで、これら 3 種のヘテロ環を基に誘導体展開を図った。キノキサリン誘導体の最適化では経口活性は改善できなかったが、ベンズイミダゾールならびにキノリン誘導体の最適化からは有望な化合物群が見出された。

ベンズイミダゾール誘導体の変換では、環上の 2 位にメトキシ基を導入することにより、ヒト recombinant B₂ 受容体に対する親和性が 30 倍向上した化合物 24 が得られた(表 4)。本化合物は *in vivo* では強い活性は示

Table 3 Bioisosteric replacement of the imidazo[1,2-*a*]pyridine moiety.

compd	R	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		
		GP ^a	A-431 ^b	human ^c
19		0.50	1.5	9.0
21		9.1	43	67
22		1.0	3.1	5.2
23		0.51	1.3	1.1

^a[³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b[³H]-BK (1.2 nM). ^cIC₅₀ for inhibition of the specific binding of [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant B₂ receptors which were expressed in CHO (Chinese hamster ovary) cells.

さなかったが、ベンジル部位と側鎖末端部分を最適化した結果、ヒト B₂ 受容体に対して nM オーダーの親和性を保持し、0.32 mg/kg の経口投与から BK 誘発気管支収縮反応を強力に抑制する 25 を見出すことができた。

Table 4 Discovery of a clinical candidate.

compd	R ¹	R ²	X	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		<i>in vivo</i> % inhib ^(c) (po)			
				GP ^a	human ^b	0.1mg/kg	0.32mg/kg	1mg/kg	

24	BI	Cl	CONHMe	CH	0.83	2.2	NT ^d	NT	21.7
25	BI	Me	NHAc	N	0.94	8.5	NT	75.2**	98.4***

3	Q	Cl	CONHMe	CH	0.51	1.1	40.3**	67.4***	81.9***
2	Q	Cl	NHAc	N	0.46	1.4	56.4***	73.2***	94.4***

(FK3657)									
Icatibant					0.09	0.49	NT	NT	NT

^a[³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b[³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^cBK (5 μg/kg, *iv*)-induced bronchoconstriction, **P<0.01, ***P<0.001 vs control (Student's *t*-test). ^dNT = not tested.

一方、ヒト、モルモット両種において高い B₂ 親和性を示したキノリン誘導体 3 は、*in vivo* においても 0.1 mg/kg の経口投与から BK 誘発気管支収縮反応を有意に抑制した。さらなる最適化の結果、ヒトおよびモルモット両種の B₂ 受容体に対して高度な親和性を有し、*in vivo* において経口投与での ED₅₀ 値が 75 μg/kg と、これまでに評価した B₂ アンタゴニストの中で最強の B₂ 拮抗活性を示す FK 3657 2 を創製することに成功した。本化合物は、その優れた薬理プロファイルから、現在臨床開発が進められている。

1.5 CoMFA によるヒト, モルモット B₂ 受容体間の種差の解析—アシル側鎖—

アシル側鎖の化学修飾の際に観測されたヒトとモルモットの B₂ 受容体間の種差について考察するため, 三次元構造活性相関解析 (CoMFA) を行った。イミダゾ[1, 2-*a*]ピリジン誘導体 36 検体を選び, 両系の B₂ 受容体に対する親和性について解析を行った。

ヒト B₂ 受容体との親和性において, 解析式の予測性能を表す crossvalidation r^2 は 0.80 と非常に信頼性の高い式が得られた。この解析における立体的な寄与と電子的な寄与の割合は約 6 : 4 であり, 立体的な寄与が若干

Fig. 6 Contour map of steric and electrostatic fields from the B₂ receptor CoMFA models.

大きいことが明らかとなった。

図 6 に CoMFA 解析により見出された活性に寄与する立体的, 電子的領域を示す。シンナムアミド周辺においては, ベンゼン環の 4 位から先に立体的相互作用および電子的相互作用により, 活性を向上させる部位が認められ, ベンゼン環平面から外れた部位の立体的相互作用に活性を低下させる部位が認められることは, 構造活性相関を良く説明する結果となっている。

一方, モルモット B₂ 受容体に関しては, 有為な解析結果が得られず, ヒトとモルモットの B₂ 受容体間の種差が計算上からも顕在化する結果となった。

1.6 臨床開発品 FK3657 の合成

スキーム 1 に FK 3657 の合成法を示す。2, 6-Dichlorobenzaldehyde 26 を位置選択的にニトロ化後, アルデヒドを還元, メシル化して 28 とし, 2-methyl-8-hydroxyquinoline 29 とカップリングして 30 へ導いた。さらに, 2-acetamido-5-bromopyridine 31 とアクリル酸の Heck 反応によりピリジニルアクリル酸側鎖 32 を得た。

30 のニトロ基を鉄-ヒドラジンで還元し, フタロイルグリシンの酸クロリドと縮合して 34 を得, *N*-メチル化, 脱保護の後, 32 と縮合して FK 3657 を合成した。

1.7 *Cis*-アミド型活性コンフォメーションの同定^{8d)}

次に表 5 に示す代表的なキノリン誘導体を用いて, ベンジル基周辺の構造活性相関を解析した。2, 6-ジクロロ

Scheme 1 Synthesis of FK 3657

体 3 に対して 2,6-ジメチル体 36 ではモルモット、ヒト両種の B₂ 受容体に対する強い結合活性が保持されたが、2,6-ジメトキシ体 37、2-H 体 38 および 6-H 体 39 では、両系の B₂ 結合活性が大きく減弱した。このことから R¹ と R² は、B₂ 受容体の脂溶性ポケットと相互作用していることが示唆された。

一方、FK 3657 の脱 *N*-メチル体 40 では、驚くべきことに両系の結合能が極端に減弱した。特にヒト B₂ 受容体に対する親和性は 1/3000 に低下した。このようなドラスティックな活性低下は、立体配座の決定的な変化によってもたらされたものではないかと考え、モデル化合物の配座解析を試みた。

Table 5 SAR around the benzyl moiety.

compd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)	
						GP ^a	human ^b
3	Cl	Cl	Me	CONHMe	CH	0.51	1.1
36	Me	Me	Me	CONHMe	CH	0.97	4.8
37	OMe	OMe	Me	CONHMe	CH	17	210
38	Cl	H	Me	CONHMe	CH	5.1	110
39	H	Me	Me	CONHMe	CH	17	150
40	Cl	Cl	H	NHAc	N	280	4200
2 (FK3657)	Cl	Cl	Me	NHAc	N	0.46	1.4

^a[³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b[³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant.

N-H 体のモデルとして A を、*N*-メチル体のモデルとして B を設定し分子軌道法により計算したところ、予想どおり、両者の安定配座は大きく異なることが示唆された。すなわち、*N*-H 体 A では、アミドがベンゼン環と同一平面上でトランス型をとるときに最もエネルギーが低く、一方、*N*-メチル体 B は *N*-メチルアミドがベンゼン環とはほぼ直交し、シス型であるときに最も安定であることが示された(図 7)。そこで、3 位 *N*-メチルアミドの *cis* 型活性コンフォメーションの化学的証明とコンフォメーションの固定化を検討した。

Fig. 7 Molecular modeling studies on the model compounds.

まず 3 位 *N*-メチルアミドをオレフィンに置換したところ、予想どおり、*Z*-オレフィン 41 が *E*-オレフィン 42 よりも明らかに強い B₂ 親和性を示した(表 6)。次に、より大きく rigid な *cis*-アミド等価体としてデザインした 1,2-フェニル置換体 43 は、nM オーダーの強力な結合活性を示した。一方、*trans*-アミドを模した 1,3-フェニル置換体 44 は、ヒト recombinant B₂ 受容体に対して完全に活性を失った。さらに 5 員環についても検討したところ、2,3-チエニル置換体では活性が保持され、1,2-ピロール置換体では、ヒト B₂ 受容体に対して IC₅₀ 値が、sub nM オーダー前半のこれまでで最も強い結合活性を示すことが明らかとなった。

以上の検討から、一連の我々の B₂ アンタゴニストは *N*-メチルアミドが *cis* 型の活性コンフォメーションをとっていることが化学的に証明された。さらに、その *cis* 型配座を環化により固定することによって、極めて強力な B₂ 親和性を示す新規基本骨格を構築することに成功した。

Table 6 Identification and fixation of the active conformation.

compd	Y	R	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)	
			GP ^a	human ^b
3		Cl	0.51	1.1
41		Cl	17	14
42		Cl	220	710
43		Me	2.3	2.6
44		Me	94	>10000
45		Me	2.8	5.8
4 (FR193144)		Cl	0.64	0.26

^a[³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b[³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant.

1.8 新規骨格を有する B₂ アンタゴニストの創出^{8d)}

次に、ピロール環を有する新規骨格へ代表的なアシル側鎖を導入し、対応する *N*-メチル体と活性を比較した(表 7)。ピロール誘導体ではモルモットの *in vitro* 作用は保持もしくは増強され、経口投与による *in vivo* の強い拮抗作用もほぼ保持された。一方、ヒト recombinant B₂ 受容体に対する親和性はピロール誘導体でいずれも数倍に増強され、4, 46 および 48 は Icatibant と同等もしくはそれを凌駕する sub nM オーダー前半の IC₅₀ 値を示した。

以上の結果から、活性コンフォメーションを固定化した新規骨格であるピロール誘導体は、特にヒト recombinant B₂ 受容体に対して、対応する *N*-メチルアミド誘導体よりもより精密にフィットしていると考えられた。

Table 7 Identification and fixation of the active conformation.

compd	Y	R	X	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		<i>in vivo</i> % inhib ^c (p.o.)
				GP ^a	human ^b	1 mg/kg
4	P	CONHMe	CH	0.64	0.26	67.9*
3	A	CONHMe	CH	0.51	1.1	81.9***
46	P	CONMe ₂	CH	0.25	0.41	80.6***
47	A	CONMe ₂	CH	1.3	3.9	89.7**
48	P	NHAc	N	0.56	0.37	82.1*
2 (FK3657)	A	NHAc	N	0.46	1.4	94.4***
Icatibant				0.09	0.49	NT ^d

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^c BK (5 µg/kg, *iv*)-induced bronchoconstriction, **P<0.01, ***P<0.001 vs control (Student's *t*-test). ^d NT= not tested.

2. 非ペプチド性 B₂ 受容体アンタゴニスト (注射剤) の探索^{8e, 14a, b)}

以上の研究から、新規非ペプチド性 B₂ アンタゴニストの構造活性相関と活性配座を解明し、FK 3657 を始めとする優れた経口剤を創製することができた。しかし、これら誘導体はいずれも水溶性が乏しく、注射剤としての開発は難しいと考えられた。

そこで次に急性肺炎、ショック、外傷性脳浮腫等の経口投与が困難な重篤な炎症性疾患の治療薬を目指し、水溶性の改善に取り組んだ。経口剤の構造活性相関から、水溶性置換基を許容できる位置として、アシル側鎖末端およびキノリン環 4 位を選択し種々の極性基を導入した。

2.1 シンナムアミド部位への水溶性置換基の導入^{8e)}

まず、化合物 3 のシンナムアミド 4 位カルバモイル窒素上へ種々の水溶性置換基を導入した (表 8)。その結果、3-あるいは 4-ピリジル誘導体 53, 54 が両系において高い親和性を示し、フェニル誘導体 55 との比較からピリジル基の窒素原子がファーマコフォアとして機能していることが示唆された。

この結果を基に、FK 3657 の末端アセトアミドを 3-あるいは 4-ピリジル基を有する種々の置換基に変換したところ、表 9 に示す強力な B₂ アンタゴニストが得られた。

化合物 57 (FR 184280) は、両種の B₂ 受容体に対して sub nM オーダーの IC₅₀ 値を有し、*in vivo* でも 1

Table 8 Hydrophilic substitutions on the terminal phenyl ring.

compd	R	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)	
		GP ^a	A-431 ^b
3	CONHMe	0.51	1.3
49	CONHCH ₂ CH ₂ OH	NT ^c	2.2
50	CONMeCH ₂ COOH	37	96
51	CONHCH ₂ CH ₂ NMe ₂	0.14	14
52	CONH-2-Py	11	51
53	CONH-3-Py	0.62	4.9
54	CONH-4-Py	1.1	1.7
55	CONHPh	6.3	36

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b [³H]-BK (1.2 nM). ^c NT= not tested.

Table 9 Identification of the potent B₂ antagonists, effective *in vivo* by both *p.o.* and *i.v.* administration.

compd	R	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)			<i>in vivo</i> % inhib ^d	
		GP ^a	A-431 ^b	human ^c	1 mg/kg (p.o.)	0.01 mg/kg (i.v.)
56	NHCO-	0.90	NT	1.8	83.8***	56.8**
57 (FR184280)		0.76	NT	0.51	87.3**	55.5***

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b [³H]-BK (1.2 nM). ^c [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^d BK (5 µg/kg, *iv*)-induced bronchoconstriction, **P<0.01, ***P<0.001 vs control (Student's *t*-test). ^e NT= not tested.

mg/kg の経口投与および 10 µg/kg の静脈内投与によって、良好な BK 拮抗作用を示した。FR 184280 は 5% クエン酸水溶液に 10 mg/mL まで溶解し、経口および注射いずれのルートでも投与可能な非ペプチド性 B₂ アンタゴニストとして今後の展開が期待される。

2.2 キノリン環 4 位への塩基性置換基の導入^{14a, b)}

次に、水溶性向上のためのもう 1 つのアプローチとして、キノリン環 4 位へ種々の極性基を導入した結果、塩基性置換基を導入した誘導体で良好な活性が認められた (表 10)。特にアゾール誘導体は、いずれもヒト B₂ 受容体に対して sub nM オーダー前半の極めて高い親和性を示した。その効果は窒素原子の位置や塩基性の強さに影響されないことから、主に立体的な要因によるものと考えられる。

2.3 非ペプチド性 B₂ アンタゴニストの注射剤の創出^{14-a, b)}

以上の SAR を活用してさらなる最適化を行った結果、水溶性が改善され、静脈内投与で極めて強力な BK 拮抗

Table 10 Introduction of *N*-containing substituents at the 4-position of the quinoline ring.

compd	X	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)	
		GP ^a	human ^b
3	H	0.51	1.1
58	NMe ₂	1.8	3.2
59		68	1.1
60		12	2.7
61		3.7	0.28
62		2.7	0.17
63		4.4	0.23

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum.

^b [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant.

作用を示す化合物群が得られた(表 11)。その中でも、ジメチルアミノ体 64 とピラゾール誘導体 65 は、モルモット B₂ 受容体に対して、Icatibant の 1/30 から 1/50 程度の結合能しか有していないにもかかわらず、静脈内投与で Icatibant に迫る強力な気管支収縮抑制作用を示した。一方、両化合物のヒト B₂ 受容体に対する親和性は Icatibant とほぼ同等であることから、高い臨床効果が期待される。

Table 11 Representative BK antagonists for *i.v.* use.

compd	R ¹	Y	R ²	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		<i>in vivo</i> % inhibn ^c (iv)	
				GP ^a	human ^b	1μg/kg	10μg/kg
64 (FR195829)				5.1	0.70	NT	86.3***
65 (FR201564)				3.0	0.26	46.0**	78.6**
Icatibant				0.09	0.49	63.5**	96.7***

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^c BK (5 μg/kg, iv)-induced bronchoconstriction. **P<0.01, ***P<0.001 vs control (Student's *t*-test). ^e NT= not tested.

2.4 CoMFA によるヒト, モルモット B₂ 受容体間の種差の解析—キノリン環周辺—^{14a)}

前項 1.5 と同様に、キノリン環部分の異なる 24 化合物を選び、モルモットおよびヒト B₂ 受容体に対する親和性について CoMFA 解析を行った。

ヒト B₂ 受容体との親和性における crossvalidation *r*²

は 0.643, non crossvalidation *r*² は 0.979 であり、信頼性の高い式であると考えられる。この解析における立体的な寄与と電子的な寄与の割合は約 6:4 であった。

図 8 に示すように、キノリン環 4 位周辺においては、4 位から 1 原子程度離れた部位に、立体的相互作用により活性が向上する領域が認められるが、電子的相互作用により活性を向上させる部位は認められず、これまでに得られた予測を支持する結果となった。

Fig. 8 Contour map of steric and electrostatic fields from the B₂ receptor CoMFA models.

一方、モルモット B₂ 受容体も同様の方法で計算したのが有な解析結果は得られず、キノリン環 4 位においても CoMFA 解析により、ヒト, モルモット B₂ 受容体の種差をより明確にすることができた。

3. 非ペプチド性 B₂ 受容体アゴニストの創出^{14b, c)}

3.1 リード化合物の発見^{14b)}

B₂ アンタゴニストの注射剤を探索している過程で、我々は非常に興味深い知見を得た。すなわち、表 12 に示すピペリジニル誘導体 66 および 67 が、ヒト B₂ 受容体を発現した CHO 細胞のイノシトールリン酸エステル (IPs) の生成を、弱いながらも用量依存的に促進することを発見した。

当時 B₂ アゴニストの有用性が徐々に認識されつつあったこと、そして BK を含む生理活性ペプチドの受容体に対する非ペプチド性アゴニストについてはほとんど報告がなかったことから、我々はこの発見を端緒として非ペプチド性 B₂ アゴニストへの展開を図ることとした。

3.2 アゴニストスイッチの発見^{14c)}

非ペプチド性 B₂ アゴニストの探索を開始するにあたり、それまでの検討からキノリン環 4 位置置換基がアゴニスト性を決定する上で重要であると推定した。そこで、この位置に種々の官能基を導入した。

In vitro のアゴニスト作用の評価系として、CHO 細胞の系に加え、より簡便なヒト繊維芽細胞 WI-38 にお

Table 12 Discovery of screening leads for nonpeptide B₂ agonists.

compd	R	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		% relative agonistic activity ^c	
		GP ^a	human ^b	1 μg	10 μg
59		68	1.1	4.4	4.2
66		30	0.76	17.4	21.9
67		240	0.52	5.7	12.8
68		75	1.6	5.5	5.2

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^c Increase of IP_s production in CHO cells, expressing human B₂ receptors. % Relative to BK (10 nM).

ける PGE₂ 産生量の測定を併用することとした。BK は CHO 細胞の IP_s の生成に対しては 10 nM で、WI-38 細胞の PGE₂ 産生に対しては 100 nM で、それぞれ最大の亢進作用を示した。以下、BK の最大活性を 100 とし、それに対する相対値としてアゴニスト活性を表示する。

4-エステル誘導体 71 は、4-エチルあるいはフェニル誘導体よりも強く PGE₂ 産生を亢進させた(表 13)。エステル基とキノリン環の間に oxymethylene linker を挿入した 72 は、1 μM の濃度で 50% 程度の IP_s 生成促進作用を示した。さらに、このエステル基の化学修飾を進めた結果、見出された化合物 5 (FR 190997) は、ヒト B₂ 受容体に対して sub nM オーダーの親和性を有し、IP_s の生成に対して 1 μM で約 60% のアゴニスト作用を、PGE₂ の産生に対して 10 μM でフルアゴニスト作用を示した。

本化合物 (10 μg/kg) を麻酔ラットに静脈内投与すると、同用量の BK と同等の降圧作用を示し、*in vivo* においても B₂ アゴニスト作用が確認された。さらに、その作用持続時間は BK よりも明らかに長かった¹³⁾。

以上の検討から、キノリン環 4 位のピリジルメトキシ基は、アンタゴニストをアゴニストに変換するスイッチとして機能していることが示唆された。

3.3 非ペプチド性 B₂ アゴニストの最適化^{14c)}

さらに、非ペプチド性 B₂ アンタゴニストの構造活性相関を応用して最適化を進めた。化合物 6 (FR 198100) は、ヒト B₂ 受容体に対して sub nM オーダーの極めて高い親和性を示し、1 μM において CHO 細胞の IP_s の生成に対して、BK と同等の intrinsic activity を有するフルアゴニストであることが明らかとなった(表 14)。

また、ベンズイミダゾール骨格のアンタゴニストに同

Table 13 Identification of key pharmacophores for B₂ agonist activity.

compd	X	Y	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		% relative agonistic activity			
			GP ^a	human ^b	PGE ₂ ^c		IP _s ^d	
					1 μM	10 μM	1 μM	10 μM
69	Et	Me	0.48	1.7	0	19.3	NT ^e	NT
70	Ph	Me	3.1	1.0	0	24.5	NT	NT
71	COOEt	Me	13	1.4	28.3	31.6	NT	NT
72	OCH ₂ COOEt	Cl	20	2.6	NT	NT	53.5	66.3
5 (FR190997)	OCH ₂ -2-Py	Cl	2.3	0.41	81.3	139	59.6	57.0

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^c Increase of PGE₂ production in WI-38 cells (human fibroblast) relative to BK (100 nM). ^d Increase of IP_s production in CHO cells, expressing human B₂ receptors, relative to BK (10 nM). ^e NT = not tested.

Table 14 Representative B₂ agonists incorporating a quinoline moiety.

compd	X	Y	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)	% relative agonistic activity ^b	
			human ^a	0.1 μM	1 μM
5 (FR190997)	CH	CONHMe	0.41	42.8	59.6
73	N	NHAc	1.2	43.1	56.9
6 (FR198100)	N	(E)-CH=CH-4-Py	0.36	81.1	99.4

^a [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^b Increase of IP_s production in CHO cells, expressing human B₂ receptors, relative to BK (10 nM).

Table 15 Representative B₂ agonists incorporating a benzimidazole moiety.

compd	X	<i>in vitro</i> IC ₅₀ (nM)		% relative agonistic activity ^c	
		GP ^a	human ^b	1 μM	10 μM
74	Me	0.65	4.2	4.3	24.2
75	CH ₂ COOEt	30	3.7	89.9	122
7 (FR191413)	CH ₂ -2-Py	20	2.6	115	89.5
5 (FR190997)		2.3	0.41	81.3	139

^a [³H]-BK (0.06 nM) to guinea pig ileum. ^b [³H]-BK (1.0 nM) to human recombinant. ^c Increase of PGE₂ production in WI-38 cells relative to BK (100 nM).

様のデザインを施した結果(表 15), WI-38 の PGE₂ 産生に対してフルアゴニスト活性を有する化合物が得られ, 本研究で見出された高親和性の非ペプチド性 B₂ 受容体アンタゴニストを, 強力なフルアゴニストに変換するためのメディスナルケミストリーの手法を確立するに至った。

3.4 非ペプチド性 B₂ フルアゴニスト FR197100 の合成^{14c)}

スキーム 2, 3 に FR 197100 の合成を示す。アルコール体 76 を TBDPS で保護し, ニトロ基を還元してアニリン 77 を得た。次いでフタロイルグリシンの酸クロリドと縮合後, N-メチル化, そしてシリル基を脱保護し

Scheme 2 Synthesis of FR 197100 (1)

Scheme 3 Synthesis of FR 197100 (2)

ベンジルアルコール体 81 へ導いた。

また、*o*-anisidine 82 と ethyl acetoacetate 83 との縮合で得たクロトネート体 84 を、Dowtherm® 中 235 °C で閉環反応に付し、キノリノール体 85 を得た。85 を phosphorus oxychloride にて処理し、boron tribromide で脱メチル化後、置換反応を行いキノリノール 87 を合成した。

ニコチン酸誘導体 88 を、無水酢酸および酢酸中、アルデヒドと縮合しピリジン誘導体 89 を得た。89 のエステル基を還元後、水酸基を酸化しアルデヒド 90 へ導いた。Honor-Emmons 反応、次いでエステル基の加水分解を行い、カルボン酸 91 を得た。

ベンジルアルコール 81 をメシル化後、87 と反応させた化合物 92 を得た。92 のフタロイル基を脱保護し、カルボン酸 91 と縮合して FR 197100 6 を得た。

おわりに

本研究から創製された非ペプチド性 B₂ 受容体アンタゴニストおよびアゴニストの代表化合物は、B₁ 受容体を含む他の受容体やイオンチャンネル等に対して高い選択性を有しており、世界的に多様な研究に活用されている。昨年末時点で代表化合物のコード番号をキーワードとして文献検索を行ったところ、重複を除き 100 件近いヒットがあった。

これら非ペプチド性リガンドが、種々の疾患における BK の病態生理学的な役割の解明に寄与し、さらには新規作用機作の治療薬として医療に貢献することを切望する。

最後に、佐藤茂樹博士、井上隆幸氏、稲村典昭博士、浅野雅之博士、荒森一郎博士をはじめとする各分野の共同研究者の方々と、多くの論文作成にあたり有益な助言をいただいた David Barrett 博士、ご指導いただいた故奥照夫博士、現摂南大学教授 田中洋和博士に謝意を表する。

(2005 年 1 月 19 日受理)

文 献

- (a) D. Regoli, J. Barabé, *Pharmacol. Rev.* 32, 1 (1980); (b) P. E. Ward, "Bradykinin Antagonists: Basic and Clinical Research" Burch, R. M., ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1991, p 147; (c) A. Dray, M. Perkin, *Trends Neurosci.*, 16, 99 (1993)
- (a) K. Wirth, M. Bickel, M. Hropot, V. Günzler, K. Heitsch, D. Ruppert, B. A. Schölkens, *Eur. J. Pharmacol.* 337, 45 (1997); (b) K. D. Bhoola, C. D. Figueroa, K. Worthy, *Pharmacol. Rev.*, 44, 1 (1992); (c) J. E. Burke, J. C. Cheronis, E. T. Whalley, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 5, 331 (1995); (d) F. Marceau, A. Lussier, D. Regoli, J. Giroud, *Gen. Pharmacol.*, 14, 209 (1983); (e) K. L. Wirth, H. Heitsch, B. A. Schölkens, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 73, 797 (1995); (f) J. B. Calixto, D. A. Cabrini, J. Ferreira, M. M. Campos, *Pain*, 87, 1 (2000); (g) H. Maeda, J. W. Akaike, Y. Noguchi, Y. Sakata, *Immunopharmacology*, 33, 222 (1996); (h) H. Heitsch, *Drug News & Perspectives* 13, 213 (2000)
- H. Ito, I. Hayashi, T. Izumi, M. Majima, *Br. J. Pharmacol.*, 138, 225 (2003)
- A. E. McEachern, E. R. Shelton, S. Bhakta, R. Obernolte, C. Bach, P. Zuppan, J. Fujisaki, R. W. Aldrich, K. Jarnagin, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 7724 (1991)
- (a) R. J. Vavrek, J. M. Stewart, *Peptides*, 6, 161 (1985); (b) D. Regoli, S. N. Allogho, A. Rizzi, F. J. Gobeil, *Eur. J. Pharmacol.*, 348, 1 (1998)
- (a) F. J. Hock, K. Wirth, U. Albus, W. Linz, H. J. Gerhards, G. Wiemer, S. Henke, G. Breipohl, W. König, J. Knolle, B. Schölkens, *Br. J. Pharmacol.*, 102, 769 (1991); (b) K. Wirth, F. J. Hock, U. Albus, W. Linz, H. G. Alpermann, H. Anagnostopoulous, S. Henke, G. Breipohl, W. König, J. Knolle, B. A. Schölkens, *ibid.*, 102, 774 (1991); (c) J. C. Cheronis, E. T. Whalley, K. T. Nguyen, S. R. Eubanks, L. G. Allen, M. J. Duggan, S. D. Loy, K. A. Bonham, J. K. Blodgett, *J. Med. Chem.*, 35, 1563 (1992); (d) D. J. Kyle, J. A. Martin, R. M. Burch, J. P. Carter, S. Lu, S. Meeker, J. C. Prosser, J. P. Sullivan, J. Togo, L. Noronha-Blob, J. A. Sinsko, R. F. Walters, L. W. Whaley, R. N. Hiner, *ibid.*, 34, 2649 (1991); (e) D. J. Kyle, *Curr. Pharm. Des.*, 1, 233 (1995); (f) J. M. Stewart, L. Gera, *Immunopharmacology*, 33, 174 (1996); (g) S. Meini, L. Quartara, A. Rizzi, R. Patacchini, P. Cucchi, A. Giolitti, G. Calò, D. Regoli, M. Criscuoli, C. A. Maggi, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 289, 1250 (1999); (h) A. Graul, P. Leeson, J. Castañer, *Drugs Fut.* 23, 32 (1998); (i) D. F. Emerich, R. L. Dean, C. Osborn, R. T. Bartus, *Clinical Pharmacokinetics*, 40, 105 (2001)
- J. M. Salvino, P. R. Seoane, B. D. Douthy, M. M. A. Awad, R. E. Dolle, W. T. Houck, D. M. Faunce, D. G. Sawutz, *J. Med. Chem.*, 36, 2583 (1993)
- (a) H. Kayakiri, Y. Abe, T. Oku, *Drugs Fut.*, 24, 629 (1999); (b) Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Sawada, K. Imai, N. Inamura, M. Asano, C. Hatori, A. Katayama, T. Oku, H. Tanaka, *J. Med. Chem.*, 41, 564 (1998); (c) Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Sawada, N. Inamura, M. Asano, C. Hatori, H. Sawai, T. Oku, H. Tanaka, *ibid.*, 41, 4053 (1998); (d) Y. Abe, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Sawada, N. Inamura, M. Asano, I. Aramori, C. Hatori, H. Sawai, T. Oku, H. Tanaka, *ibid.*, 41, 4062 (1998); (e) *idem*, *ibid.*, 41, 4587 (1998)
- (a) S. Charkravarty, B. J. Mavunkel, R. R. Goehring, D. J. Kyle, *Immunopharmacology*, 33, 61 (1996); (b) T. S. F. Saleh, R. M. J. Vianna, T. B. Creczynski-Pasa, S. Chakravarty, B. J. Mavunkel, D. J. Kyle, J. B. Calixto, *Eur. J. Pharmacol.*, 363, 179 (1998); (c) R. O. P. De Campos, R. V. Alves, J. Ferreira, D. J. Kyle, S. Charkravarty, B. J. Mavunkel, J. B. Calixto, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 360, 278 (1999)
- (a) D. Pruneau, J. M. Luccarini, C. Fouchet, E. Defrène, R. M. Franck, B. Loillier, H. Duclos, C. Robert, B. Cremers, P. Bélichard, J. L. Paquet, *Br. J. Pharmacol.*, 125, 365 (1998); (b) D. Pruneau, J. L. Paquet, J. M. Luccarini, E. Defrène, C. Fouchet, R. M. Franck, B. Loillier, C. Robert, P. Bélichard, H. Duclos, B. Cremers, P. Dodey, *Immunopharmacology*, 43, 187 (1999); (c) G. M. Burgess, M. N. Perkins, H. P. Rang, E. A. Campbell, M. C. Brown, P. McIntyre, L. Urban, E. K. Dziadulewicz, T. J. Ritchie, A. Hallett, C. R. Snell, R. Wigglesworth, W. Lee, C. Davis, S. B. Phagoo, A. J. Davis, E. Phillips, G. S. Drake, G. A. Hughes, A. Dunstan, G. C. Bloomfield, *Br. J. Pharmacol.*, 129, 77 (2000); (d) E. K. Dziadulewicz, T. J. Ritchie, A. Hallett, C. R. Snell, J. W. Davies, R. Wigglesworth, A. R. Dunstan, G. C. Bloomfield, G. S. Drake, P. McIntyre, M. C. Brown, G. M. Burgess, W. Lee, C. Davis, M. Yaqoob, S. B. Phagoo, E. Phillips, M. N. Perkins, E. A. Campbell, A. J. Davis, H. P. Rang, *J. Med. Chem.*, 45, 2160 (2002); (e) H. Heitsch, *Curr. Med. Chem.*, 9, 913 (2002); (f) M.

- A. Youngman, J. R. Carson, J. S. Lee, S. L. Dax, S-P. Zhang, R. W. Colburn, D. J. Stone, E. E. Codd, M. C. Jetter, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13, 1341 (2003)
- 11) J. N. Sharma, R. B. Thani, *IDrugs*, 7, 926 (2004)
- 12) (a) D. F. Emerich, P. Snodgrass, R. Dean, M. Agostino, B. Haslaer, M. Pink, H. Xiong, B. S. Kim, R. T. Bartus, *Br. J. Cancer*, 80, 964 (1999); (b) A. Gaul, P. Leeson, J. Castañer, *Drugs Fut.*, 23, 32 (1998)
- 13) I. Aramori, J. Zenkoh, N. Morikawa, M. Asano, C. Hatori, H. Sawai, H. Kayakiri, S. Satoh, T. Inoue, Y. Abe, Y. Sawada, T. Mizutani, N. Inamura, K. Nakahara, H. Kojo, T. Oku, Y. Notsu, *Mol. Pharmacol.*, 52, 16 (1997)
- 14) (a) Y. Sawada, H. Kayakiri, Y. Abe, K. Imai, T. Mizutani, N. Inamura, M. Asano, I. Aramori, C. Hatori, A. Katayama, T. Oku, H. Tanaka, *J. Med. Chem.*, 47, 1617 (2004); (b) Y. Sawada, H. Kayakiri, Y. Abe, T. Mizutani, N. Inamura, M. Asano, I. Aramori, C. Hatori, T. Oku, H. Tanaka, *ibid.*, 47, 2667 (2004); (c) Y. Sawada, H. Kayakiri, Y. Abe, T. Mizutani, N. Inamura, M. Asano, C. Hatori, I. Aramori, T. Oku, H. Tanaka, *ibid.*, 47, 2853 (2004)

PROFILE

阿部義人 アステラス製薬株式会社 化学研究所 主管研究員 薬学博士
〔経歴〕1989年東北大学薬学部薬学科卒、1991年同大学院薬学研究科修士課程修了(金子教授)、1991年藤沢薬品工業株式会社入社、1998年薬学博士(東北大学)。1999-2000年米国 Scripps 研究所留学(Janda 教授)。1997年日本薬学会医薬化学部会ポスター賞、2000年日本薬学会医薬化学部会賞。〔専門〕創薬化学。〔連絡先〕Tel. [REDACTED], e-mail: [REDACTED]

澤田由紀 アステラス製薬株式会社 化学研究所 研究員 博士(薬学)
〔経歴〕1988年千葉大学薬学部総合薬品科学科卒、1988年藤沢薬品工業株式会社入社、2004年薬学博士(京都大学)。2000年日本薬学会医薬化学部会賞。〔専門〕創薬化学。〔連絡先〕Tel. [REDACTED], e-mail: [REDACTED]

今井啓祐 アステラス製薬株式会社 探索研究所 主管研究員 工学博士
〔経歴〕1982年京都大学理学部卒、1984年京都大学理学研究科修士課程修了、1984年藤沢薬品工業株式会社入社。2000年工学博士。1997年日本薬学会医薬化学部会ポスター賞。〔専門〕コンピュータを利用した薬物設計。〔連絡先〕Tel. [REDACTED], e-mail: [REDACTED]

茅切 浩 アステラス製薬株式会社 化学研究所 室長 薬学博士
〔経歴〕1981年大阪大学薬学部製薬化学科卒、1983年同大学院薬学研究科修士課程修了(北川勲教授)、1983年藤沢薬品工業株式会社入社、1991年薬学博士(大阪大学)、1993-94年米国 NIH 留学(Rice 教授)。1997年日本薬学会医薬化学部会ポスター賞、2000年日本薬学会医薬化学部会賞。〔専門〕創薬化学。〔連絡先〕Tel. [REDACTED], e-mail: [REDACTED]