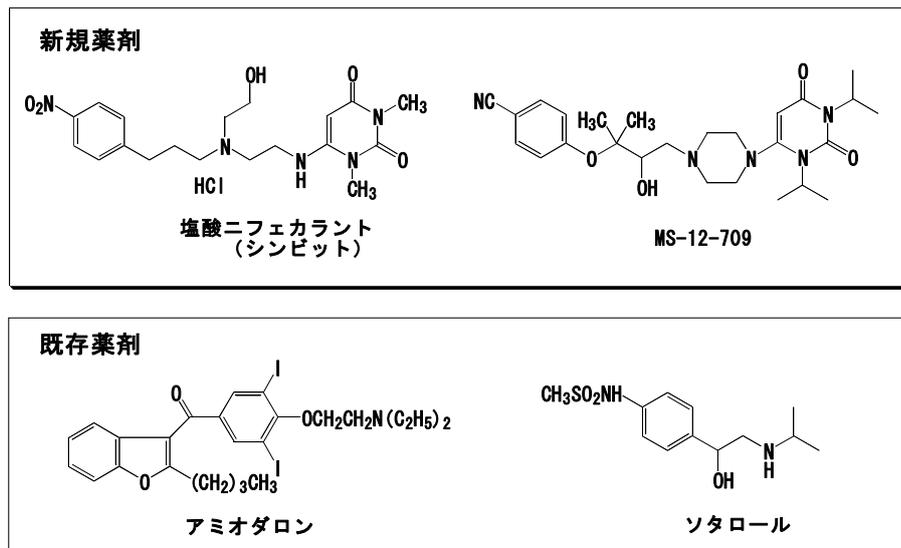


カリウムチャンネル遮断剤の開発

三井化学株式会社 海宝龍夫

近年、カリウムチャンネルの生理作用に果たす役割が解明され、カリウムチャンネル作動薬に注目が集まっている。遮断作用（心筋不応期延長作用：APD）を持つ化合物は、クラスIII群不整脈治療剤に、そして、開口作用を持つ化合物は平滑筋を弛緩させ、高血圧治療剤、狭心症薬、頻尿治療剤、喘息治療薬などの薬剤になる可能性があり、活発に研究開発が進められてきた。このような状況の中で、我々は独自の立場から既存の不整脈治療剤とは全く異なる化合物、ピリミジンジオン誘導体に注目し、開発研究を進めた。その結果、これらの誘導体にカリウムチャンネル作動性のあることを見出し、その分子構造とイオンチャンネルの選択性の関係について綿密な解析と分子設計を行い、カリウムチャンネル選択性が極めて高く、カリウムチャンネル遮断活性の強い化合物、塩酸ニフェカラントに到達した。さらに、研究を重ね、カリウムチャンネル遮断剤の部分構造を変換することによって全く逆の作用、すなわち、カリウムチャンネル開口作用を持つ化合物をも見出し、新たな薬剤の開発に道を拓いた。

カリウムチャンネル作動剤の基本骨格は 1) ピリミジン環部分、2) リンカー部分、3) ベンゼン環部分 の3つの部位に分割される。ピリミジン環は、他の複素環に変換すると活性が消失し、必須の骨格であることが分かった。リンカー部分の構造は、イオンチャンネル選択性に極めて重要である。ジアミン部にアルキル置換基を導入するとβ遮断作用は消失し、チャンネル選択性が著しく向上した。ベンゼン環部の置換基は薬理作用の強度に影響し、電子求引性の4位ニトロ基が最も適していた。エチル基に導入した第一級水酸基は注射剤に必要な水溶性を付与するために非常に効果的であった。このような構造変換ならび分子設計を行うことにより、他のイオンチャンネルに作用することなく、カリウムチャンネルを特異的に遮断（APD：ソタロールの30倍）するクラスIII群不整脈治療薬、塩酸ニフェカラントを得た。さらに、新規薬剤開発をめざして、上記のピリミジンジオン誘導体の構造変換を行った。すなわち、リンカー部分にジェミナル二置換アルキル基を導入し、ピリミジン環上の置換基をイソプロピル基に変えたところ、驚くべきことに、遮断作用とは全く相反する開口作用を持つ化合物を見出した。中でもMS-12-709は強い平滑筋弛緩作用（ED₅₀ 10⁻⁷M）を示した。



本研究で開発した塩酸ニフェカラント（一般名）は、多剤無効や心機能低下例など緊急治療を要する致死的心室性不整脈に対する有効性が認められ、1999年6月に、わが国では初めてのクラスIII群注射薬、シンビット・注（商品名）として承認された。