

# 비펩타이드성 AII 수용체 길항제의 합성, 생물학적 활성 및 구조활성에 관한 연구

유 무희  
동아제약 연구소

Renin-Angiotensin계는 정상 및 질병시의 혈압조절에 매우 중요한 역할을 담당하고 있음이 밝혀지면서, 이 조절계의 특정단계를 간섭함으로써 새로운 고혈압치료제를 개발하려는 연구가 일찍부터 시도되었다.(그림 1). 그 중에서 내인성 생리활성물질인 Angiotensin II의 합성을 차단하는 ACE 저해제는 임상적으로 고혈압 및 심부전치료제로서 유용성이 인정되어 현재 널리 사용되고 있다. ACE 저해제는 종종 마른 기침, 발적과 같은 부작용이 나타나므로 이러한 부작용을 극복하려는 연구가 많이 있었으나 이는 작용기전에서 기인되는 것으로 해결에 한계를 보여왔다.

그런데 1982년 일본의 Takeda사의 연구진은 S-8307, 8308이라는 효과가 매우 약하기는 하지만 Angiotensin II 수용체를 선택적으로 차단하는 비펩타이드성의 AII길항물질을 특허출원하였다. 미국의 Du Pont사는 AII길항약물이 효능은 그대로 유지하면서 ACE 저해제들의 부작용을 해결할 수 있을 것으로 예상하고 Takeda 화합물을 모핵으로 하여, 많은 유도체들을 합성하면서 구조-활성 연구를 수행한 결과 비펩타이드성길항제인 Dup 753(Losartan, Cozaar<sup>R</sup>)(2-N-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1-(2'-(1H-tetrazole-5-yl)biphenyl-4-yl)imidazole, potassium salt)을 발견하게 되었다. 이 Dup 753은 특별히 AII수용체중 혈압조절과 관련이 있는 AT1 수용체를 선택적으로 차단하는데, 효력은 ACE 저해제인 captopril과 유사하며, 경구흡수가 잘되고 지속시간이 길어 하루에 한번 먹는 경구제제로 개발되고 있는 것으로 알려져 있다. 이 Dup 753의 지속시간이 긴 것은 그 대사물인 Exp 3174에 기인하는 것으로 알려져 있으며, 대사체가 Dup 753에 비해 효력도 훨씬 더 높고 지속시간도 길어서, Dup 753은 일종의 prodrug적 개념이 들어있는 약물이라 할 수 있다.

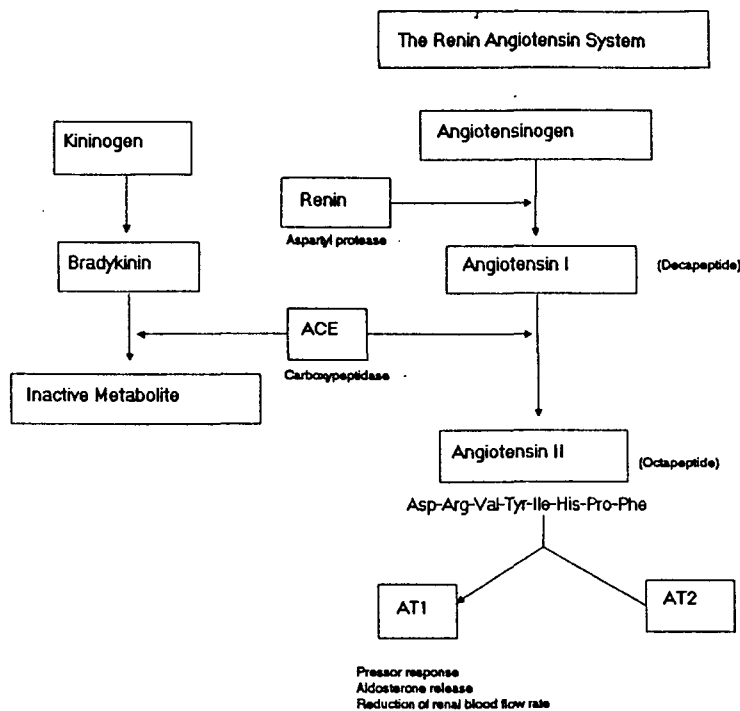


그림 1

AII 길항제의 1세대라고 할 수 있는 Losartan에 비해 더 나은 2세대 물질을 찾아내려는 노력이 경주되어졌다. 2세대 약물의 목표는 우선 효력의 증강을 들 수 있으며, 또한 대사체가 아닌 약물 그대로의 효과를 갖는 화합물을 찾는 것을 들 수 있다. 현재 AII 길항제는 Ciba-Geigy, Takeda, Sanofi등이 임상 II 상 단계에 있으며, 임상 I 상 및 전임상에 있는 회사들도 매우 많은 경쟁이 심한 분야이다.

여기에 동아도 비펩티드성 AII 수용체 길항제를 찾아내고자 했던 노력의 일부를 소개하고자 한다. 발표된 논문에 근거하면 heterocycle에 methylene으로 연결된 biphenyl tetrazole moiety는 수용체 친화도와 경구효력을 나타내는데 매우 중요한 것으로 보인다. 이에 따라 우리 group에서의 한 approach는 치환된 imidazole을 다른 heterocycle 이나 open 형태로 바꾸어 본 시도이고 다른 approach는 biphenyl moiety의 conformational rigidity를 heteroatom이 함유된 methylene bridge로 연결하여 그 활성의 변화를 측정하였다. 그 부류 중의 compound를 하나씩 소개하면 다음과 같다(그림 2).

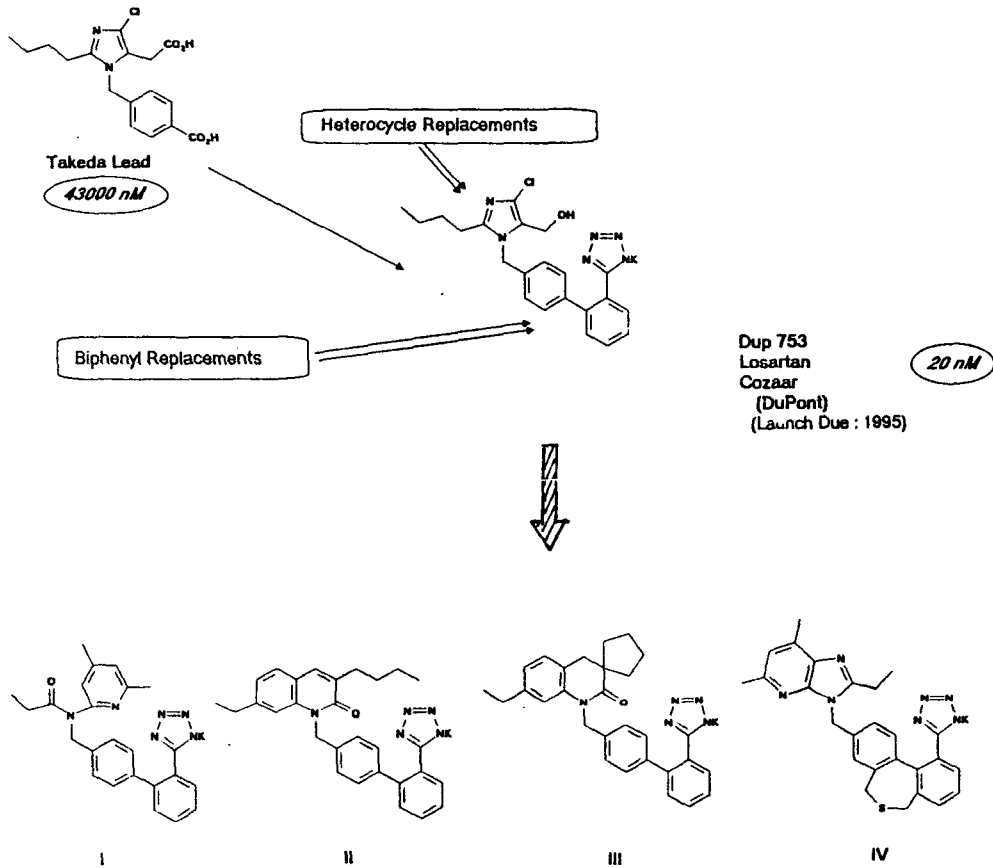


그림 2

이들 합성된 유도체들에 대한 1차적인 생물학적 활성의 지표로서 *in vitro* 실험계인 AT1 수용체결합실험과 토끼흉대동맥표본실험을 사용하였다. 1차검색에서 선별된 화합물에 대하여 *in vivo* 활성으로 AII-induced pressor response의 억제정도를 측정하였다. 흰쥐의 간을 이용한 수용체 결합실험으로는 specific한 결합 부위로부터 label된 AII가 50% 치환되는데 필요한 물질의 저해농도를 IC<sub>50</sub>로 나타내었고 토끼 흉부 대동맥으로는 AII 수축이 약물에 의해 얼마나 저해되는가가 계산된 pA<sub>2</sub> 값으로 나타내었다. *in vivo* 효력 실험은 AII에 의한 혈압 상승 효과를 50% 억제 시키는데 필요한 유도체의 용량을 ED<sub>50</sub>으로 나타내었다. 물질들에 대한 이들 Data는 symposium에서 소개될 예정이다.

결론적으로 이들 합성된 유도체들의 구조와 생물학적 활성의 관계를 살펴 보면 Dup 753의 imidazole의 대신으로 쓰여진 heterocycle인 dihydroquinolinone의 double bond를 포화하여 tetrahydroquinolinone으로하였을 때 활성 면에서 10배 이상의 차이를 나타냄으로써 다시 한번 작은 화학구조의 변환이 활성에 큰 변화를 줄 수 있다는 점이 확인 되었다.

Biphenyl의 rigidity를 변화시킨 화합물들의 활성 결과로 부터는 두개의 benzene ring이 적당한 각도를 갖고 있어야만이 붙어 있는 tetrazole이나 heterocycle의 치환기들이 receptor의 적당 부위에 결합을 할 수 있는 것으로 추정되어 진다.