

審査の結果の要旨

氏名 荒牧 慶夫

荒牧慶夫は「HIV-1感染症治療薬を指向した低分子CCR5拮抗薬の合成研究」と題し、以下の研究をおこなった。

1. 低分子CCR5拮抗薬のデザインと合成

HIV-1はエイズの原因病原体として知られる。近年HIV-1感染症治療は逆転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤とを用いる多剤併用療法により大きな効果があげられている。しかしHIV-1が極めて変異しやすく薬剤耐性を獲得しやすいこと、薬剤の長期毒性、服薬順守の困難さ等から、新たな作用機序による薬剤の開発が依然として強く求められている。HIV-1は感染に際し第2の細胞膜受容体(コレセプター)としてケモカインレセプター(CCR5)を利用する。CCR5遺伝子における32塩基対の欠損変異(CCR5Δ32)により、健常人でありながらHIV感染に対する強い抵抗性、あるいは病体進行の遅延が認められることから、CCR5拮抗薬は、新たな作用メカニズムの抗HIV薬として期待されている。

低分子CCR5拮抗薬のデザインと合成検討をおこなった。すなわち $[^{125}\text{I}]$ -RANTESとCCR5発現CHO細胞を用いたスクリーニングにより見出された、ビフェニル骨格と分極した極性基を有する化合物(A,B)を基に三級アミン(C)とその四級アンモニウム塩体(D)をデザインした(Fig 1)。合成はFriedel-Crafts分子内閉環反応により[6,7]-縮合環を構築し、一連のカルボン酸(24, 36a, 37a, b)を得、アニリン誘導体(52)と縮合して、三級アミン(56-63)を得た。ヨードメタンにより四級化し、四級アンモニウム塩体(64-70)を得ることができた(Fig 2)。

Figure 1. Structures of lead compounds(A, B) and design of tertiary amine(C) and quaternary ammonium derivatives(D)

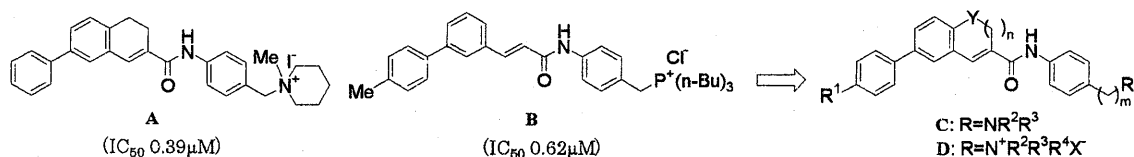
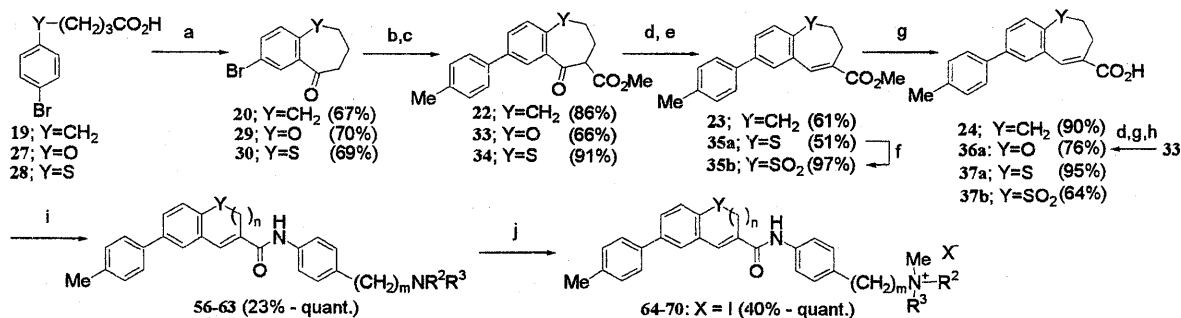


Figure 2. Synthetic scheme of tertiary amine and quaternary ammonium derivatives

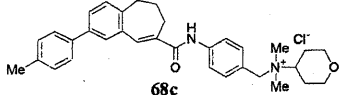


Reagents: (a) PPA; (b) 4-MePhB(OH)₂, cat. Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃ / toluene, H₂O, EtOH; (c) NaOMe / (MeO)₂CO; (d) NaBH₄ / MeOH, CH₂Cl₂; (e) MsCl, NEt₃ / THF then DBU; (f) mCPBA / CH₂Cl₂; (g) aq. NaOH / MeOH, THF; (h) HCl / 2-methoxyethyl ether; (i) 1) (COCl)₂, cat. DMF / CH₂Cl₂, 2) 52, NEt₃ / THF; (j) MeI / DMF;

2. 構造活性相関と注射用精査化合物の発見

合成化合物のCCR5結合阻害活性による評価をおこない、[6,7]-縮合環、四級アンモニウム塩、特にテトラヒドロピラニル基の導入により、活性が向上することを見出した。またこれらの構造活性相関の結果から以下の考察をおこなった。活性の向上には、1) 基質とレセプターとの相互作用の質自体を強固にすること、2) 距離の自乗に反比例する静電相互作用を強めること、3) 新たな相互作用部位を見出すこと、の三つの要因が関与しており、各要因には、1) 強い相互作用を示す四級アンモニウム塩の導入、2) [6,7]-縮合環の導入による配置の最適化、3) *N*-メチルテトラヒドロピラニルアミン、*N*-置換ベンゾアゼピンによる新たな相互作用の導入が対応

Table 1



	IC ₅₀ (μM) or EC ₅₀ (μM)
CCR5	0.0014
CCR1	>10
CCR2	0.027
CCR3	>10
CCR4	>10
Anti HIV-1(MAGI-CCR5)	0.0012 ± 0.0001
Anti HIV-1(PBMCs)	0.0037 ± 0.0006

する。その結果、強い活性を示す注射用精査化合物TAK-779(**68c**)を見出すことができた (Table 1)。68cはCCR1, CCR3, CCR4拮抗活性を示さず、CCR2に対しては活性を示すものの、CCR5結合阻害活性と約20倍の乖離があり、CCR5選択的であった。MAGI-CCR5細胞、あるいは末梢血単核球細胞(PBMC)を用いたアッセイにおいて、HIV-1(Ba-L株, R5)の感染を強く阻害した(Table 1)。68cは世界初の低分子CCR5拮抗薬として抗HIV-1治

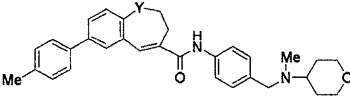
療薬の可能性を示すことができた。

3. 経口吸収可能なベンゾアゼピン体の発見

四級アンモニウム塩体は強い活性が期待できるものの、経口吸収はされない。そこで荒牧は[6,7]-縮合環上の置換基の変換、経口吸収性の改善のための極性基の導入をおこなった。その結果、[6,7]-縮合環としてベンゾアゼピン環を導入することにより活性が著しく向上することを見出した。中でも、*N*-エチル体(**63b**)、*N*-ホルミル体(**63c**)は強い活性を示した(Table 2)。

また、テトラヒドロピラニル基の導入等、脂溶性ポケット内でも酸素原子の導入による活性の低下は少なく、水素結合による活性の上昇と、極性の上昇による経口吸収性の改善、代謝の阻害による血中濃度の維持が期待でき、構造変換において有用であることを見出した。

Table 2



Compd.	Y	IC ₅₀ (μM)
60b	CH ₂	0.95
61e	O	0.53
62a	S	0.80
62b	SO ₂	0.20
62c	SO	0.30
63a	NMe	0.13
63b	NEt	0.027
63c	NCHO	0.027
63d	NH	0.079

以上の業績は、薬学分野における医薬品化学の進歩に有意に貢献するものであり、薬学(博士)の授与に値するものと考えられる。