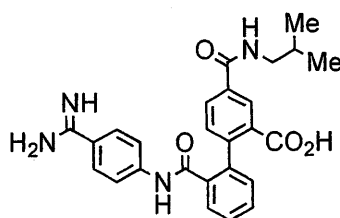


審査の結果の要旨

氏名 三浦理憲

ワーファリンは、現在唯一の血栓症の予防及び治療に有効な経口投与可能な薬剤である。しかしながら、その作用機序のため作用の発現が遅く、また副作用や他の薬剤との相互作用などから、必ずしも十分な薬剤とは言えない面がある。本論文はこの問題を解決すべく、新たな薬剤の創製を目指し、組織因子/血液凝固第七因子複合体（以下 TF/FVIIa と記す）阻害剤の開発を行ったものである。

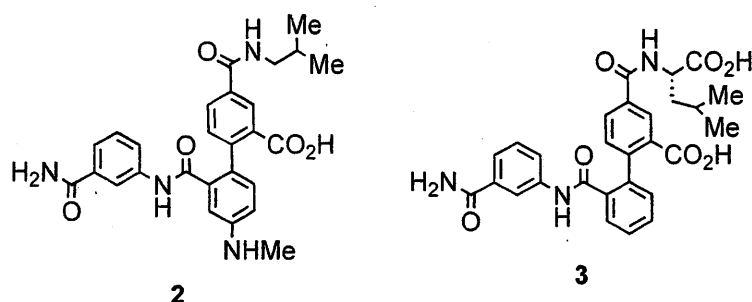
まず第一章では、小野薬品工業のグループより低分子の TF/FVIIa 阻害剤として報告されたアミジン化合物 (1) に着目し、この化合物と TF/FVIIa との相互作用を予測するためドッキングモデル解析を行っている。その結果、分子末端部のアミジン部は S1 ポケットの Asp-189 と分子内水素結合していること、分子中央のベンゼン環と酵素との明確な相互作用は認められないこと、分子末端部のイソブチル基は S1' ポケットの疎水性部位と相互作用していることを考察している。(以下、各ポケットの名称に対応して、化合物のベンズアミジン部を P1 部、中央ベンゼン環を P2 部、イソブチル部を P1' 部と定義する。) 一般に、アミジン構造を有する TF/FVIIa 阻害剤は、トロンビン、FXa 及び食物消化酵素トリプシン等のセリンプロテアーゼに対する選択性が低く、また経口吸収性が乏しいことが知られている。実際、先の化合物 1 は強力な TF/FVIIa 阻害活性を示すものの、満足いく経口吸収性は有しておらず、また同じセリンプロテアーゼである FXa 及びトリプシンに対する選択性も十分なものではないことを明らかにしている。



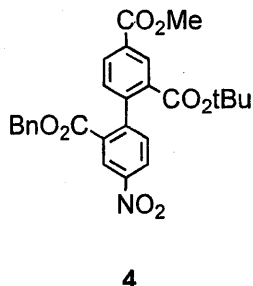
1

第二章では、まず化合物 1 の P1 部の構造変換、引き続き P2 部及び P1' 部の構造変換、さらに P1' 部の構造変換を行い、リード化合物 2 および 3 を見出している。これらのリード化合物は、他のセリンプロテアーゼに対しても高い選択性を示し、内因系凝固時間延長作用の指標である APTT に大きく影響することなく、外因系凝固時間延長作用の指標である PT に有効な作用を示すことを明らかにしている。さらにこ

これらの化合物の高い酵素選択性は、FXa に対しては S1 ポケットの、トリプシンに対しては S2 あるいは S1' ポケットの酵素配列の違いが起因していると考えられている。



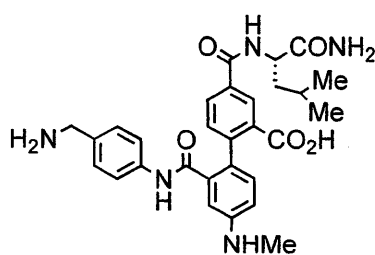
続いて第三章では、これらの化合物 2、3 を基に、P2 部及び P1' 部における活性発現に有効であった置換基を組み合わせた化合物を効率的に合成するため、中間体 4 の改良合成法を検討している。2,2'-位に官能基を有する非対称ビアリール構造は、種々の薬理活性を有する化合物や有用な合成中間体に多く見られる構造であるが、その合成には、特殊なホスフィンリガンドを必要とする、あるいは導入できる官能基が限定されるなどの解決すべき課題が残されていた。



本論文では、宮浦らが報告したビス(ピナコラート)ジボロンを用いる鈴木カップリング反応を基に塩基及び溶媒を検討し、アリールボロン酸エステルとトリフラーとの反応において、塩基としては従来法のリン酸カリウムよりも炭酸ナトリウムが、また溶媒については DMF やジオキサンよりもトルエン-水の二層系溶媒が適していることを見出している。さらに、宮浦及び Giroux らが報告した one-pot 反応を基に、弱塩基-二層系溶媒システムを用いて改良型の one-pot 反応を開発している。本 one-pot 反応は広い基質一般性を有すること、また、二段階目の反応に相関移動触媒を添加すると、電子吸引基や立体的に嵩高い置換基、あるいは複素環を有する臭化アリールからも、目的とするビアリール体が中程度の収率ながら得られることを明らかにしている。

第四章では、第三章の改良合成法によって合成した中間体 4 を用い、分子 P1 部、P2 部及び P1' 部の変換を行った結果、強力な活性を示し、かつ高酵素選択性を有する TF/FVIIa 阻害剤 5 を見出している。本化合物は他のセリンプロテアーゼに対して

300 倍以上の良好な選択性を示し、*in vitro* 抗凝固活性において PT のみに強い延長作用を有することを明らかにしている。また、この化合物のマウスにおける薬物動態試験を行い、アミジン体 **1** を大きく上回る良好な血漿中化合物濃度が認められることを示している。さらに、化合物 **5** の抗凝固作用（主作用）と出血（副作用）の乖離を調べることを目的として、カニクイザルを用いて *ex vivo* 抗凝固活性及び出血時間延長作用を測定し、化合物 **5** は、*ex vivo* 抗凝固活性においても、*in vitro* と同様に APTT に大きく影響することなく、PT に強い延長作用を示すことを見出している。さらに化合物 **5** は、PT を 3.7 倍延長する最高用量においても出血時間を全く延長しない安全な薬剤であることを明らかにしている。



5

以上、本論文は酵素選択性及び経口吸収性に優れた血液凝固第七因子阻害剤の探索研究を行い、one-pot 鈴木カップリング反応を用いて、化合物 **1** の P1 部、P2 部及び P1' 部を変換し、当初目的としたプロフィールを有する化合物 **5** を見出したものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。