

## (論文内容の要旨)

心筋梗塞や脳卒中などの血栓症は、血液凝固能の亢進が病因の一つとしてあげられる。ファクター Xa (FXa) は、血液凝固カスケードにおいてプロトロンビンをトロンビンに変換する重要なセリンプロテアーゼである。したがって、FXa を阻害する薬剤は新しい抗凝固薬になりうると期待される。現在までに多数の FXa 阻害薬が報告されているが、研究開始当初の FXa 阻害薬はほぼ全てが経口吸収性の低いアミジン型化合物であった。そこで、経口吸収性に優れた非アミジン型 FXa 阻害薬の創製を目指し、合成研究を行った。得られた成果は以下のように要約される。

1. 非アミジン型 FXa 阻害薬 **1** の化学構造と分子モデリング研究をもとに、経口吸収性の改善をはかる目的で、FXa との直接的な相互作用への寄与は低いと考えられるピペラジン環部分をフレキシブルな直鎖状アミドリンカーに変え、かつスルホンアミド結合をフレキシブルなスルホニルメチレンに変換したスルホニルアルキルアミド誘導体 **2** をデザインした。種々の誘導体を合成したところ、**1** と同程度の FXa 阻害活性を示し、ヒトでの主な薬物代謝酵素である CYP3A4 に対する阻害作用が低い 3-スルホニルプロピオンアミド体 **2s** を見出した。**2s** は良好な経口吸収性を示したことから、分子のフレキシビリティを高めることで経口吸収性を改善する分子設計の妥当性を証明した。化合物 **2s** と FXa 結晶構造 (PDB entry 1EZQ) とのドッキングモデルを作成したところ、ピリジン環は FXa とイオン結合や水素結合を形成しておらず、S4 領域にある Tyr99、Phe174、Trp215 の芳香環との疎水性相互作用により結合していることが示唆され、これまでの FXa 阻害薬の研究において活性発現に重要と考えられていた S4 領域結合部位の強塩基性構造は必須ではないことを見出した。

2. FXa の S4 領域における疎水性相互作用の強化が活性増強につながるのではないかと考え、**2s** のピリジン環部分を縮合複素環に環拡大した化合物をデザインし合成したところ、**2s** よりも FXa 阻害活性が強力なイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン体 **3b** を見出した。そこで、化合物 **3b** を新たなリード化合物として、イミダゾピリジン環部分の構造活性相関を調べたところ、FXa 阻害活性が強く、CYP3A4 に対する阻害作用が低く、経口吸収性が良好なヒドロキシメチル体 **3e** を見出した。化合物 **3e** と FXa 結晶構造とのドッキングモデルから、イミダゾピリジン環は S4 領域において、Phe174 のベンゼン環と  $\pi$ - $\pi$  スタッキングを新たに形成しており、ピペラジンアミドのカルボニル基と Gly219 の主鎖

ペプチド結合 NH 基との水素結合の形成も新たに示唆されたことから、これら相互作用の相乗効果によりイミダゾピリジン体 **3e** はピリジン体 **2s** よりも FXa 阻害活性が約 7 倍増強したと推察した。以上の結果から、S4 領域結合部位の疎水性相互作用の強化により FXa 阻害活性が増強できることを証明した。

3. 化合物 **3e** の経口吸収性は摂餌や種差によって大きく影響を受けることが判明したため、S4 領域結合部位の極性を下げ、また、弱～中程度の塩基性を示し、かつ FXa の S4 領域で十分な疎水性相互作用を期待できる疎水性をもった複素環への変換を試みることによって、トランスポーターや餌への親和性が低下し、問題が解決できるのではないかと仮定した。そこで、ピペラジン環をピペリジン環へ、またイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン環のピペリジン環に対する置換位置を変更し、かつヒドロキシメチル基を除去したイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン体 **4a** をデザインし合成したところ、化合物 **4a** は **3e** と同様に強い FXa 阻害活性を有することが明らかとなった。そこで、薬物動態が改善した化合物を見出すべく **4a** の構造をもとに、塩基性の調整が容易な単環または縮合イミダゾール誘導体 **4** を新たにデザインし、種々の誘導体を合成したところ、強力な FXa 阻害活性を有し、CYP3A4 に対する阻害作用が低減した弱塩基性イミダゾ[1,5-*c*]イミダゾール3-オン体 **4r** を見出した。化合物 **4r** と FXa 結晶構造とのドッキングモデルから、イミダゾイミダゾロン環は S4 領域において Phe174 および Tyr99 のベンゼン環との  $\pi$ - $\pi$  スタッキング、Trp215 のインドール環との CH- $\pi$  相互作用を形成していることが示唆された。化合物 **4r** は種差や摂餌の影響を受けることなく優れた経口吸収性を示したことから、S4 領域結合部位の塩基性および極性の調節が化合物の経口吸収性の改善に大きく貢献することを明らかにした。

## (論文審査の結果の要旨)

新しい血栓症治療薬として期待される FXa 阻害薬は、低い経口吸収性がこれまでの問題点として挙げられ、そのため、経口吸収性にすぐれた FXa 阻害薬の開発は重要な課題であった。本研究は、化合物の物理化学的性質と分子モデリング情報をもとに、分子のフレキシビリティ、FXa の S4 領域との疎水性相互作用、ならびに化合物の塩基性の調節に着目して、強力な FXa 阻害活性および優れた経口吸収性を有する化合物のデザインと合成を検討したものである。成果として評価すべき点は以下のとおりである。

1. 既知の非アミジン型 FXa 阻害薬 **1** の構造をもとに、フレキシブルな直鎖状アミドリンカーおよびスルホニルメチレンを導入した化合物をデザイン、合成することにより、**1** と同程度の活性を有し、経口吸収性が良好なスルホニルアルキルアミド体 **2s** を見出し、分子のフレキシビリティを高める分子設計が経口吸収性の向上に有効であることを示した。また、化合物 **2s** と FXa 結晶構造とのドッキングモデルを作成したところ、**2s** のピリジン環は FXa とイオン結合や水素結合を形成しておらず、S4 領域にある Tyr99、Phe174、Trp215 の芳香環との疎水性相互作用により結合していることが示唆された。

2. 化合物 **2s** のピリジン環部分を環拡大した化合物をデザイン、合成することにより、**2s** よりも FXa 阻害活性が強力で、経口吸収性が良好なイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン体 **3e** を見出し、S4 領域結合部位の疎水性相互作用の強化により FXa 阻害活性が増強できることを明らかにした。また、化合物 **3e** と FXa 結晶構造とのドッキングモデルを作成することにより、**3e** のイミダゾピリジン環が Phe174 のベンゼン環と  $\pi$ - $\pi$  スタッキングを形成していること、ピペラジニアミドのカルボニル基と Gly219 の主鎖ペプチド結合 NH 基とが水素結合を形成していることが示唆され、イミダゾピリジン体 **3e** の FXa 阻害活性がピリジン体 **2s** より増強した要因を明らかにした。

3. 化合物 **3e** の薬物動態の改善を目的として、弱～中程度の塩基性を示し、かつ極性を下げた新規 S4 領域結合部位を探索することにより、強力な FXa 阻害活性を維持するため S4 領域との十分な疎水性結合部位をもち、かつ種差や摂餌の影響を受けることなく優れた経口吸収性を示す弱塩基性イミダゾイミダゾロン誘導体 **4r** を見出し、S4 領域結合部位の塩基性および極性の調節が化合物の経口吸収性の改善に大きく貢献することを明らかにした。

以上のように本論文は、化合物の物理化学的性質の合理的改変と分子モデリング情報を併用し、これまでに報告例のない分子のフレキシビリティ向上による経口吸収性の

改善、S4 領域結合部位の疎水性向上による阻害活性の増強、および分子の塩基性と極性の調節による経口吸収性の改善を達成したものである。その知見は、薬物の経口吸収性改善を指向した合成研究における新たな方法論としての可能性を示すなど、有機化学や生物活性化学、創薬化学の研究開発に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成 20 年 12 月 15 日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。