

## 選択的経口 Factor Xa 阻害薬の創薬研究

上野, 弘資

<https://hdl.handle.net/2324/2236340>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (創薬科学), 論文博士  
バージョン :  
権利関係 :

1. 書式

選択的経口 Factor Xa 阻害薬の創薬研究

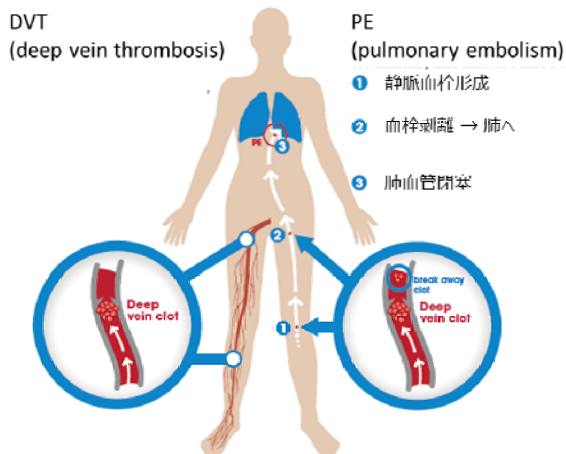
上野弘資

【序論】

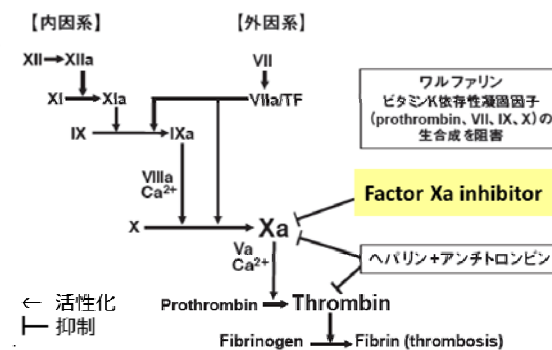
エコノミークラス症候群を含む静脈血栓症は、人口の高齢化や食生活の欧米化により近年増加傾向にある。その主病因の1つは血液凝固能の亢進が挙げられ、そのためこれら疾患の治療・予防には抗凝固薬が有効である。長期間にわたる投薬が必要となるため、使用する薬剤は経口薬が適しているが、唯一の経口凝固薬であるワーファリンは抗凝固能の厳密なモニタリングや出血の副作用、薬効の個人差や作用発現の遅さといった多くの問題点を有している。増加が予想される血栓症治療において、ワーファリンに代わる新たな抗凝固薬の開発が望まれている。

ファクターXaは、凝固カスケードにおいて内因系と外因系の合流点にある酵素である。その機能はトロンビンの触媒的な産生であり、その阻害は効率的な抗凝固作用を有する期待がある。また、その選択的阻害はトロンピンには作用しないため、トロンピンの有する血小板活性化には無影響で出血作用を回避できる可能性があり、選択的経口ファクターXa阻害薬は、ワーファリンの有する問題点を回避した新規抗凝固薬になりうると考えられた。

静脈血栓塞栓症 (VTE)



血液凝固カスケード

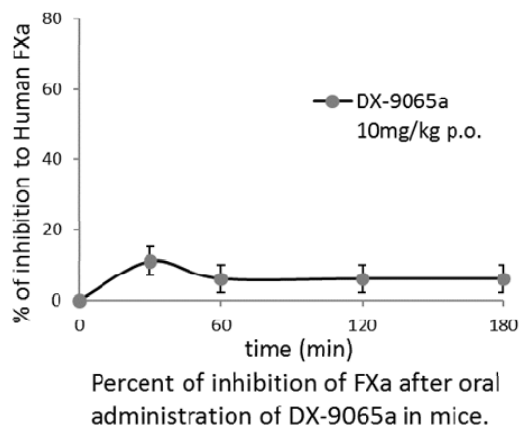
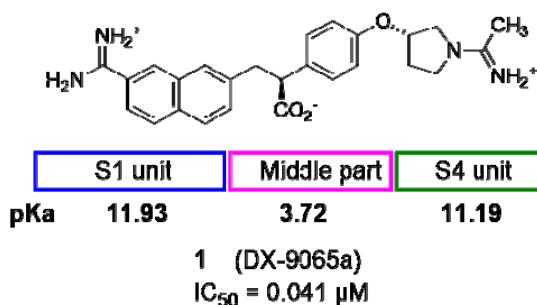


【方法】

選択的経口ファクターXa阻害薬の創製するため、経口薬が期待できる既知の低分子阻害薬DX-9065aより構造変換を行うこととした。まず、DX-9065aの薬理評価、物性評価を実施し、

その課題を抽出したところ、本化合物は強力かつ高選択的にファクターXaを阻害する優れた薬理プロファイルを有するものの、経口吸収性に乏しいことが分かった。高活性の要因は、X線複合体結晶構造解析から分子両端の酸塩基相互作用によるものであり、一方、低経口吸収性の要因は相互作用官能基を含む高極性官能基が分子内に複数存在し、それら官能基が生体内でイオン化することによる低脂溶性によるものと考えられた。すなわち、高活性と低吸収性が同じ置換基に起因すると考察され、低経口吸収性改善のためには、異なる相互作用獲得による高活性発現が必要と考えた。

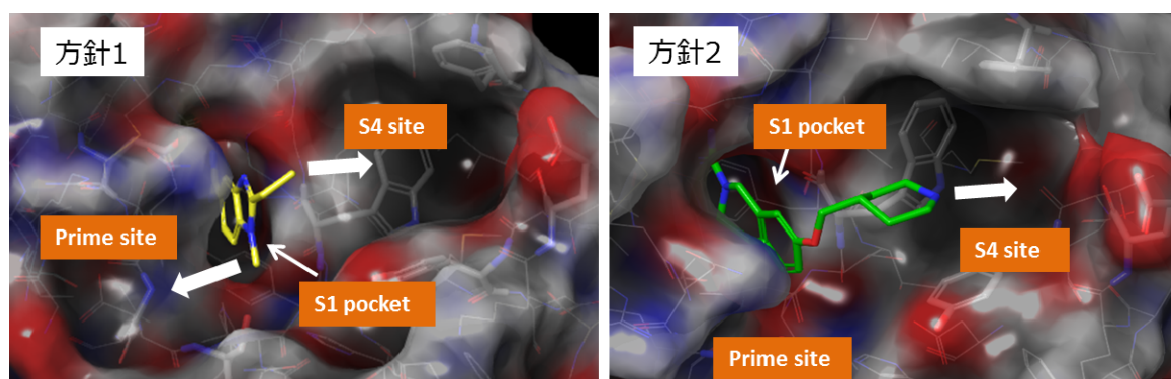
### Physical, Biological property of DX-9065a



これらの考察を基に下記の2つの方針で構造変換を進めた。

《方針1》 DX-9065aでは利用されていないファクターXaのプライムサイトに構造を伸長し新たな相互作用を獲得し、強塩基性置換基の削減、減弱化を図る。

《方針2》 DX-9065aでも利用している領域（すなわちS1、S4サイトと中間部位）の各々の相互作用を最大化し、強塩基性置換基の削減、減弱化を図る。

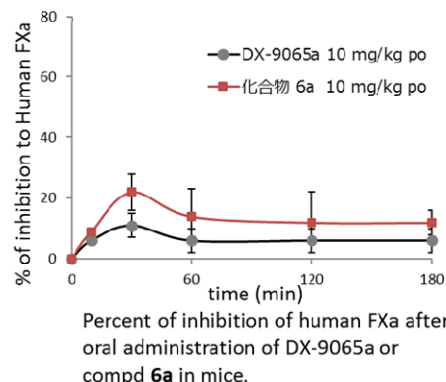
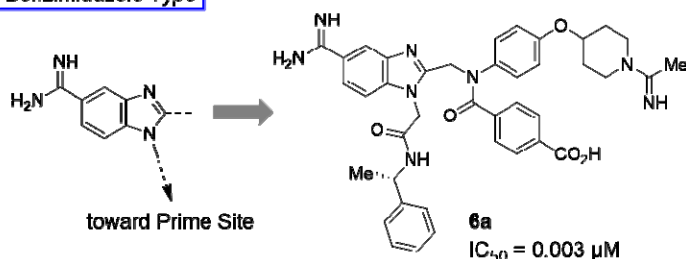


### 【結果】

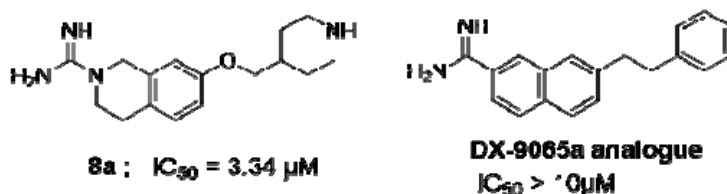
《方針1》 新たな相互作用獲得を目的に、X線結晶構造解析を利用し化合物デザインを実施した。まずS1ポケット近傍にあるプライムサイトに着目し、そのサイトの特徴を解析した。本サイトは、S1ポケット近傍はオキシアニオンホールを形成する親水性領域であり、また遠位はPhe 41が存在する疎水性領域であることが分かった。これら解析に基づき、S1ユニットに

ベンズイミダゾールを配し、そのN原子よりプライムサイトの特徴に適した置換基を有する化合物を検討した。その結果、ベンズイミダゾール1位N原子に、酢酸アミドを有する化合物に極めて強力なファクターXa阻害活性が認められた。その活性は、リード化合物 (DX-9065a) と比較し 10 倍以上強力であり、想定通り新たな相互作用が獲得できたと考えた。急性毒性という予期しない問題が生じたが、酸性基を導入することで回避した。次に、S4 サイトの強塩基性の削減検討を実施した。その結果、強塩基性基を除去すると大幅な活性低下 (>30 倍) が認められ、その削減は困難であり、そのため経口吸収性の改善にも至らなかった。

**Benzimidazole Type**

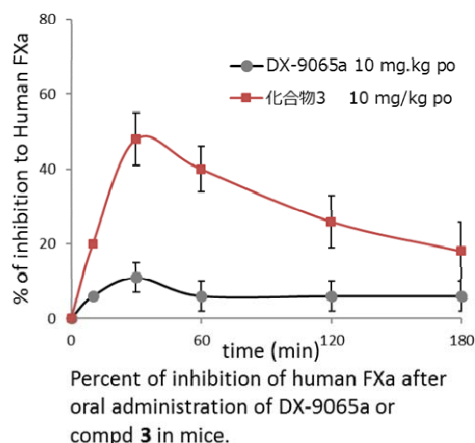
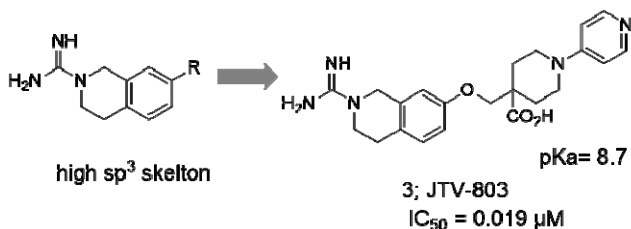


《方針2》 リード化合物 DX-9065a の各部分の相互作用を最大化させるべく、構造変換を行った。S1 サイトでは FXa の S1 ポケットの更なる充填を検討し、ナフタレン環より sp<sup>3</sup> 性の高いテトラヒドロイソキノリン環に変換した。また、中間部位ではよりダイレクトに効率的に S4 サイトへ置換基導入可能な構造を探索し、ピペリジン-メチルオキシ基を選択した。その結果、S1~中間部位までの構造 (8a) が DX-9065a の部分構造より強力な活性を示した。本骨格を基にすることで、S4 サイトでの相互作用の負担を軽くし、すなわち弱塩基性が可能と考えられた。



S4 サイトでは、芳香族アミノ酸で形成されているという領域の特徴を利用し、塩基性の芳香環の導入を検討した。その結果、アミジノ基より弱塩基性であるピリジン環を配した化合物 (3 ; JTV-803) に DX-9065a と同等以上の活性が認められた。また、本化合物の経口吸収性は、DX-9065a と比べて大幅に改善していることが分かった。この結果より、弱塩基性が経口吸収性改善に繋がるという当初の仮説が検証できたと考えた。

### Tetrahydroisoquinoline Type



上記で得られた化合物 3 (JTV-803) について、薬理プロファイルを種々検討した結果、FXa に対し高選択性であること、また各種病態動物モデルにおいて、静脈内投与、経口投与のいずれも方法でも優れた抗凝固作用を示すことが明らかとした。さらに、メシル酸塩 3 水和物という形態が製造性、保存性に優れていることが分かり、臨床試験移行を達成した。

### 【考察】

2つの方針で構造変換を進め、その内《方針2》の合成展開によって当初の仮説、すなわち“分子内に複数存在する高極性官能基の減弱化による経口吸収性の改善”を検証し、化合物 3 (JTV-803) の創製に至った。

強塩基性官能基以外での相互作用を最大化することで、強塩基性基での相互作用の負担を軽くし、塩基性の減弱化を達成した本結果は、血液凝固カスケードに含まれる酵素阻害薬に共通する強塩基性化合物の経口吸収性獲得の一つの方策になりうると期待できる。また、《方針2》と《方針1》を組み合わせ、すなわち既存部位での相互作用の最大化に加え、新たな相互作用獲得を達成できれば、更なる塩基性の減弱化や中性化が可能であると考察できる。

### 【発表論文】

Ueno, H.; Kato, S.; Yokota, K.; Hoshi, J.; Hayashi, M.; Uchida, I.; Aisaka, K.; Hase, Y.; Cho, H. Structure-activity relationships of potent and selective factor Xa inhibitors: benzimidazole derivatives with the side chain oriented to the prime site of factor Xa. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 4281-4286.

Ueno, H.; Yokota, K.; Hoshi, J.; Yasue, K.; Hayashi, M.; Uchida, I.; Aisaka, K.; Hase, Y.; Kato, S.; Cho, H. Discovery of novel tetrahydroisoquinoline derivatives as potent and selective factor Xa inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15*, 185-189.

Ueno, H.; Yokota, K.; Hoshi, J.; Yasue, K.; Hayashi, M.; Hase, Y.; Uchida, I.; Aisaka, K.; Kato, S.; Cho, H. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel Selective Factor Xa Inhibitors with Tetrahydroisoquinoline Ring. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3586-3604.