

3429-2  
外22-7

# 博士論文概要

## 論文題目

2-オキソピペラジン系 GPIIb/IIIa 拮抗薬の  
合成研究

Study on the Synthesis of 2-Oxopiperazines  
as GPIIb/IIIa Antagonists

申請者

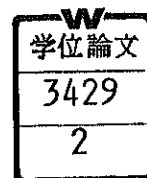
北村

周治

Shuji

Kitamura

2002 年 5 月



血小板は複雑な止血メカニズムの主要構成要素であり、損傷血管壁に接着し互いに凝集することにより止血血栓を形成する。しかしながら、この重要な生体防御機構と本質的に同じプロセスが、動脈硬化巣など病的血管で生じると種々の虚血性疾患を引き起こす。例えば、冠状動脈や脳主幹動脈での血栓形成は、急性心筋梗塞や急性脳梗塞などの致命的な虚血性疾患の主因となっている。

血小板凝集は、血小板の粘着・活性化・凝集の3つのプロセスで進行する事が知られており、これまで血小板活性化経路もしくはその惹起物質を阻害する薬剤が種々抗血栓薬として開発されてきた。しかしこれら薬剤は、複数ある血小板活性化経路の一つを阻害するに過ぎず、その薬効は不十分であった。近年、血小板凝集の最終過程は、血小板膜上の糖蛋白質(GP) IIb/IIIa と粘着性蛋白質フィブリノゲンとの結合であり、いずれの血小板活性化経路においても共通であることが示された。それ故、GPIIb/IIIa とフィブリノゲンとの結合を阻害する薬剤は強力な血小板凝集抑制作用を示すと考えられ、新規抗血栓薬として注目を集めた。

本論文は、新規抗血栓薬の開発を目的とした2-オキシペペラジン系非ペプチド性低分子 GPIIb/IIIa 拮抗薬の合成研究に関するものである。ここでは、GPIIb/IIIa 拮抗作用を示すテトラペプチドRGDFを基にデザインした2-オキシペペラジン類において、活性向上や薬物動態改善等を指向した様々な構造変換を行い、新規抗血栓薬として有用な種々の2-オキシペペラジン系 GPIIb/IIIa 拮抗薬の創製に成功している。

第1章では、従来の抗血栓薬の問題点と GPIIb/IIIa 拮抗薬の新規抗血栓薬としての可能性について言及し、本研究の背景、意義及び研究開始までの GPIIb/IIIa に関する研究動向について述べている。

第2章では、活性の向上及び動態の改善を目的としたRGDFへの2-オキシペペラジン骨格導入によるコンホメーション固定化に基づき、経口投与可能で強力な血小板凝集抑制作用を有する9(TAK-029)を見出した経緯について述べている。

これまで、GPIIb/IIIa 拮抗作用発現にはArg-Gly-Asp (RGD)配列が重要であり、RGDF等のテトラペプチドが弱いながら血小板凝集抑制作用を示すことが明らかにされている。一般にペプチド性化合物は、構造上のフレキシビリティの高さから活性が弱く、また種々の酵素により代謝を受けやすいことから薬効持続性に欠け、また経口吸収性に乏しいことが知られている。そこで、本章では、RGDFをリード化合物に選定し、活性発現に必須なグアニジノ基等価体(塩基性基)及びカルボキシル基を残し、Asp-Phe (DF)部分の2-オキシペペラジン環への変換、さらにArg(R)側鎖への環構造の導入を行い、コンホメーション固定化による活性及び動態の改善を検討している。その結果、RGDFより約1600倍強力なin vitro血小板凝集抑制作用を示し、さらに、経口投与(モルモット)において用量依存的且つ持続的な血小板凝集抑制作用及び抗血栓作用を示すTAK-029を見出すことに成功している。

第3章では、TAK-029の更なる活性増強及び経口吸収性改善を目的とした構造変換の中から、in vitro及びex vivoにおいて非常に強力な血小板凝集抑制作用を示す4-メトキシフェニルアラニン体32hを見出した経緯について述べている。

これまで、環状及び鎖状ペプチド性GPIIb/IIIa拮抗薬において、Gly部分は活性発現に重要であり他のアミノ酸への変換は不可能であることが示されていたが、低分子GPIIb/IIIa拮抗薬においては、末端塩基性基及びカルボキシル基の距離を固定すればGly残基は他のアミノ酸残基へと変換可能であることが示された。そこで、本章では、Gly部分の他のアミノ酸誘導体への変換からフェニルアラニン誘導体が強力な活性を示すことを明らかにし、in vitroにおいて約3倍、ex vivo(経口投与)において約10倍強力な血小板凝集抑制作用を示す32hを見出すことに成功している。また、フェニルアラニン誘導体の構造活性相関から、フェニルアラニンのベンゼンp位への酸素原子やフッ素原子、または不飽和結合含有基の導入による電子密度の上昇が活性向上に関与することを見出し、GPIIb/IIIaには相互作用に必須なイオン性結合領域に加え、静電的相互作用が関与する疎水性結合領域が存在することを初めて明らかにしている。

第4章では、32hの経口吸収性の向上を目的としたアミジノ基のプロドラッグ化を検討し、経口吸収性の改善したメトキシカルボニルオキシアミジン体62aを見出すと共に、アミジン化合物のプロドラッグ化に有用と考えられる種々の置換アミジノ基を見出した経緯について述べている。

前章で見出した32hは、TAK-029と比較してin vitroで約3倍、ex vivoで約10倍活性が増強したことより経口吸収性が約3倍向上したように思われたが、実際のバイオアベイラビリティ(モルモット)は2.8%と低い値であった。一方、当社のアンジオテンシンII拮抗薬であるTAK-536の一代謝物(ヒト)として、オキサジアゾロン基がアミジノ基へと変換されたM-1が検出されることが示された。そこで、本章では、オキサジアゾロン類縁基のアミジノ基のプロドラッグとしての可能性に着目し、32hのアミジノ基をオキサジアゾロン類縁基へと変換することにより経口吸収性の改善を検討している。アミジノ基のプロドラッグ化に関する報告及び成功例は数少なく、本研究の重要性は高いと考えられた。32hのオキサジアゾロン体61aのin vitro代謝実験から、61aが肝臓の還元酵素により代謝され32hへと変換されることを確認した後、種々のオキサジアゾロン類縁体を合成し、モルモットex vivo血小板凝集抑制作用(経口投与)により評価した。その結果、活性発現、最高凝集抑制率及び作用持続の点において最も良好な動態プロファイルを示すメトキシカルボニルオキシアミジン体62aを見出すことに成功している。また、62a以外にもオキサチアジアゾロン体61fや5-トリフルオロメチルオキサジアゾール体61i等に吸収性の向上が認められることを示し、アミジン化合物の吸収性改善に有用な置換アミジノ基を種々見出すことに成功している。

第5章では、GPIIb/IIIa拮抗薬で懸念される出血性副作用の乖離した安全性の

高い化合物の探索を行い、強力な血小板凝集抑制作用を示し且つ出血性副作用と薬効の大きく乖離した 102c (TAK-024) を見出した経緯について述べている。

GPIIb/IIIa 拮抗薬は強力な血小板凝集抑制作用を示す一方で臨床試験において度々重篤な出血性副作用を示すことが明らかとなり、TAK-029 や 32h においても薬効と出血時間延長作用の乖離が小さいことが明らかとなった。一方、その頃、出血傾向の軽微な化合物として TP9201 が報告され、また、著者が以前合成した化合物の中で、95 の出血傾向が TAK-029 などと比較して軽微であることが判った。そこで、本章では、出血と薬効との乖離はこれら化合物に特徴的な二塩基性構造に起因するものと考え、種々の二塩基性化合物の合成を検討している。即ち、TAK-029 をリードとし、ピペラジノン環 4 位塩基性基として 4-アミジノもしくは 4-グアニジノベンゾイルアミノアセチル基を用い、活性発現に影響の少ないピペラジノン環 3 位にスパーサーを介して第二の塩基性基を種々導入した。これら化合物の評価には、モルモット *ex vivo* 血小板凝集抑制作用 ( $ID_{50}$  値) に加え、出血性副作用の指標として出血時間 3 倍延長用量と  $ID_{50}$  値の用量比を用いた。その結果、強力な血小板凝集抑制作用を有し、約 32 倍もの出血性副作用との乖離を示す TAK-024 を見出すことに成功している。TAK-024 はモルモット動脈血栓モデルにおいて用量依存的な抗血栓作用を示し、100% 血栓形成を抑制する用量でも出血時間を延長しなかった。TAK-024 は強力な血小板凝集抑制作用を示すと共に、出血副作用の大きく乖離した安全閾の広い GPIIb/IIIa 拮抗薬といえる。本化合物は急性冠動脈疾患を対象として臨床開発試験へと移行している。

