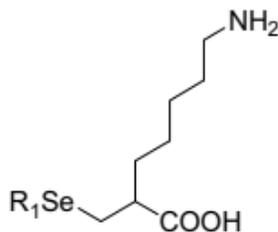


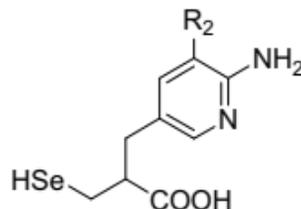
29E09-am07

新規亜鉛配位原子であるセレンを有する TAFIa 阻害剤の設計と合成
○吉本 暢子¹, 佐々木 知幸¹, 石井 秀美¹, 山本 恵子¹ (¹昭和薬大)

【目的】 Activated Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFIa) は、プラスミノゲンと親和性の高いフィブリンの C 末端リジン残基を除去することで線溶を阻害する。そこで、線溶阻害を防ぐことが期待出来る新規血栓溶解剤の開発を目的とし、TAFIa 阻害剤の設計・合成を行った。【方法・結果】現在までに TAFIa の亜鉛原子に配位できる官能基としてホスフィン酸、カルボン酸、チオール、スルホン酸アミドなどが知られている。そこで、新規亜鉛配位原子となることを期待してセレン原子を選択し化合物 **1**~**6** を設計した。化合物 **1**~**6** は、セレノカルボン酸を *in situ* で調整した後、求核付加させることによりセレン原子を導入して合成した。化合物 **1**~**6** は TAFIa 阻害効果が強く、化合物 **5** が最も強い活性を示した。また、化合物 **6** はカルボキシペプチダーゼ N に対して阻害活性を示さず、選択性を持つ TAFIa 阻害剤を創製できた。



- 1:** $R_1 = H$
2: $R_1 = COCH_2CH_3$
3: $R_1 = CO(CH_2)_3Ph$
4: $R_1 = CO(CH_2)_2Ph$



- 5:** $R_2 = H$
6: $R_2 = Cl$