

27PA-pm094

経口吸収性に優れた PAI-1 阻害薬の創出：新規 *N*-アシルアントラニル酸誘導体の構造最適化研究

○山岡 長寿¹, 村埜 賢司¹, 前田 彰久¹, 目黒 寛司¹, 段 孝², 宮田 敏男² (¹浜理薬品工業, ²東北大院医)

【目的】 Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は、線溶系を抑制する因子であり血栓形成に関与する。このため、PAI-1 阻害作用を有する低分子化合物は、経口投与可能な抗血栓薬となる可能性があり、従来の抗血栓薬に認められる出血時間の延長を示さないことが期待される。さらに興味深いことに PAI-1 は、癌、アルツハイマー病、糖尿病やメタボリックシンドロームにも深く関与することが報告されている。そこで我々は、経口吸収性に優れた PAI-1 阻害薬の創出のため、PAI-1 タンパクの X 線構造解析情報を基に *in silico* で見出された TM5001 および TM5007 をリード化合物として構造最適化研究を行った。

【方法・結果】 溶解性の低い TM5001 および TM5007 の対称構造を解消するために Head 部分を 5-クロロアントラニル酸とし、Tail 部分を検討したところ化合物 **1** において溶解性、PAI-1 阻害活性および経口吸収性が向上した。次に Tail 部分と Linker 部分の最適化を行った結果、より経口吸収性に優れ、かつ強力な PAI-1 阻害活性を有する新規 *N*-アシルアントラニル酸誘導体 (**2-5**) を見出すことに成功した。本研究において、5-クロロアントラニル酸に導入したアシル基中にアリールまたはヘテロアリール置換フェニル基を有することやアントラニル酸部分にアミドプロトンをもつことが PAI-1 阻害活性に対して重要であるという知見を得た。

