

氏 名 (生年月日) やま おか なが ひさ  
山 岡 長 寿 (1969 年 4 月 5 日)

学 位 の 種 類 博 士 ( 薬 学 )

学 位 記 番 号 論 博 薬 第 216 号

学位授与の日付 2019 年 3 月 16 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 プラスミノージェンアクチベーターインヒビター-1 阻害作用を有する新規 N-  
アシルアントラニル酸誘導体類の合成と構造活性相関研究

論 文 審 査 委 員 (主査) 教 授 山 下 正 行

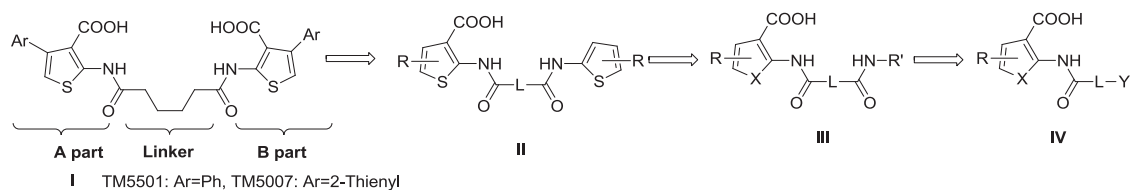
(副査) 教 授 古 田 巧

(副査) 教 授 赤 路 健 一

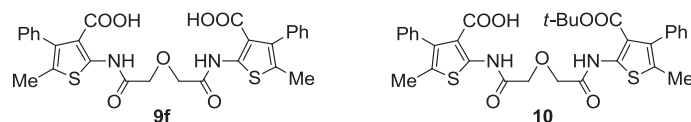
## 論 文 内 容 の 要 旨

### 第 1 章 緒言

心疾患や脳血管疾患は、近年の日本人の主な死因別死亡数割合の上位を占めており、これには血栓が大きく関与している。生体では、血栓の生成と溶解のバランスを凝固・線維素溶解系 (以下、「凝固・線溶系」) で調節しているが、凝固・線溶系のバランスが崩れて凝固系が優位になると血栓症を発症し易くなる。このバランス調整に大きな役割を果たしているのがプラスミノージェンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) と呼ばれるタンパク質である。PAI-1 は、組織型プラスミノージェンアクチベーター (tPA) やウロキナーゼ型プラスミノージェンアクチベーター (uPA) を選択的に失活させる働きを持つ。したがって、PAI-1 の血中レベルが高くなるとプラスミンの生成が抑制され、その結果としてフィブリンの分解が抑制されるため、不要な血栓が生成または残存して血栓症の原因となる。さらに近年では、PAI-1 が癌、アルツハイマー病、糖尿病、組織線維症、炎症、多発性硬化症などの様々な病態のみならず、老化にも関与することが報告されていることから、PAI-1 阻害薬は血栓症以外の様々な疾患の新しい予防・治療薬としての用途に大きな期待と関心が集まっている。そのため PAI-1 阻害薬の探索研究が活発に行われ様々な低分子化合物が報告されているが、臨床試験にまで至ったものは数例に止まり、上市に至ったものは皆無である。そこで著者は、宮田らの報告した TM5001、TM5007 の構造を基にして、医薬品として開発可能なプロファイルを有する低分子 PAI-1 阻害薬の創薬研究を開始した。本論文においては、A part, B part および Linker 部分に注目した構造最適化研究の経緯について詳述する。



## 第2章 新規2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸ダイマー型誘導体の合成と PAI-1 阻害活性

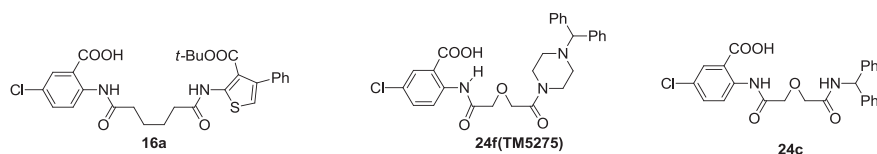


TM5001 および TM5007 の構造を基にして新規2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸誘導体 (II) を合成し PAI-1 阻害活性を評価した。チオフェン環上に嵩高い置換基や疎水性の置換基を導入し、Linker 部分を変換することで TM5001、TM5007 よりも強い PAI-1 阻害活性を有する **9f** および **10** を見出すことができた。

Linker については、2つのアミド結合間距離の変動、嵩高さと疎水性を増加させるジメチル分岐側鎖の導入、あるいはエーテル型酸素原子の導入などによっても活性に大きな変化がなかったため、この部分は多様な構造変換が可能であると考えられた。また、チオフェンダイマー型誘導体が PAI-1 阻害活性を示すためにはカルボキシ基 2 個は必要でなく、1 個のみで十分であることが判明した。しかし、これらの化合物はラットに経口投与した時の血中移行性（経口吸収性）を含む薬物動態 (PK) に難点があったため、このまま医薬品として開発するには至らなかった。

## 第3章 N-アシルアントラニル酸誘導体の合成と構造活性相関

チオフェンカルボン酸構造を有する化合物 **10** の A part に安息香酸構造を導入した化合物 III またはその類似化合物について PAI-1 阻害活性およびラットにおける PK を評価した。5-クロロアントラニル酸構造を有する **16a** は TM5001 に匹敵する阻害活性を示した。次に、B part へ脂溶性アミド基を導入した化合物について検討した。その結果、脂溶性の高い4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基を導入した場合に、*in vitro* PAI-1 阻害活性および経口吸収性が大幅に改善されることを見出した。さらに、A part のベンゼン環上の置換基としては、塩素原子が活性や PK プロファイルにおいてバランスが良く、その置換位置としては総合的に 5 位が優れていた。これらの条件を満たす **24f** (TM5275) は、PAI-1 阻害薬として有望な化合物であった。また A part 側のアシルアミノ基は 1 級アミド構造すなわちアミドプロトンの存在が必須であることも明らかとした。一方、B part にジフェニルメチルアミノ基を導入すると PAI-1 阻害活性は中程度であるものの、高い maximum drug concentration ( $C_{max}$ ) を示すことも見出した。

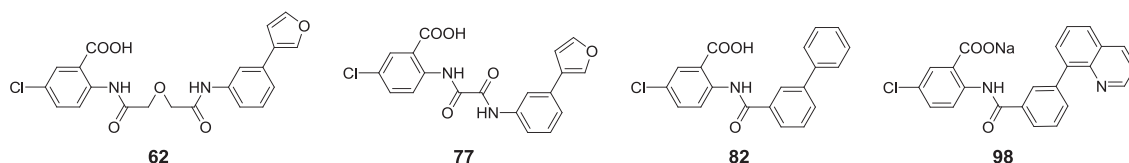


## 第4章 経口吸収性に優れた新規N-アシル-5-クロロアントラニル酸誘導体

3章で示した **24c** が高い  $C_{max}$  を示したことから、B part の最適化により **24f** よりもさらに強力で且つ高い経口吸収性を有する新規 PAI-1 阻害薬を見出せる可能性がある判断し、**24f** の部分構造を基に設計したアニリド型化合物 (IV) について検討したところ、アリールまたはヘテロアリール置換アニリド型の化合物、特にフリルアニリド化合物が最適であった。さらに Linker については、PAI-1 阻害活性発現についての許容範囲が広く、シュウ酸ジアミド型化合物や Linker を含まない直結のベンゾイルアミド型化合物においても強い PAI-1 阻害活性を示すことがわかった。その際の B part もアリール置換フェニル基、ヘテロアリール置換フェニル基が効果的であり、アリール基またはヘテロアリール基の置換位置はフェニル基の *m*-位が最適であった。

## 第5章 結語

低分子経口 PAI-1 阻害薬として開発可能な活性や PK プロファイルを有するとともに、スケールアップ合成の容易性、化学構造の多様性も考慮した開発候補化合物 **62**、**77**、**82** および **98** を見出すことに成功した。現在これらの化合物は、PAI-1 阻害薬の新しい可能性を追求するための精力的な研究が進行中であるとともに、この中のいくつかの化合物については、詳細な薬理試験と安全性試験の結果を踏まえて医師主導臨床試験が進行中であり、いくつかの化合物については医師主導臨床試験を計画中であることから、今後の展開と医療への貢献が期待されている。



## 論文審査の結果の要旨

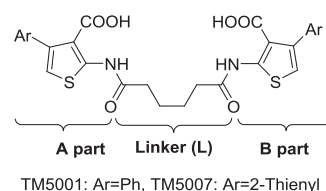
### 《緒言》

プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) は、血栓症のみならず癌、アルツハイマー病、糖尿病、組織線維症、炎症、多発性硬化症などの様々な疾患に関与することから、その阻害薬は有用な医薬品となり得ると期待され、阻害活性作用を有する様々な低分子化合物が報告されている。しかし、これまで上市に至ったものは皆無というのが現状である。そこで申請者は、PAI-1 阻害活性とラットでの抗血栓作用が認められた TM5001、TM5007 の構造的特徴に着目し、これらをリードとして *in vitro* 活性の向上、薬物動態 (PK) および物性 (溶解性) の改善を目指して構造最適化研究を実施し、いくつかの臨床試験を行う価値のある複数の候補化合物を見出した。

### 《審査結果の要旨》

#### (1) 新規 2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸ダイマー型誘導体の合成と PAI-1 阻害活性

TM5001 および TM5007 の構造を 3 つの部分 (A part—Linker—B part) からなるものと仮定し、これらの構造を基にして A part、B part に種々の置換基を導入した新規 2-アシルアミノ-3-チオフェンカルボン酸誘導体を合成した。Linker は、多様な構造変換が可能であること、さらにはチオフェンダイマー型誘導体において PAI-1 阻害活性を示すためにはカルボキシ基は 1 個のみで十分であることを明らかにした。



#### (2) N-アシルアントラニル酸誘導体の合成と構造活性相関

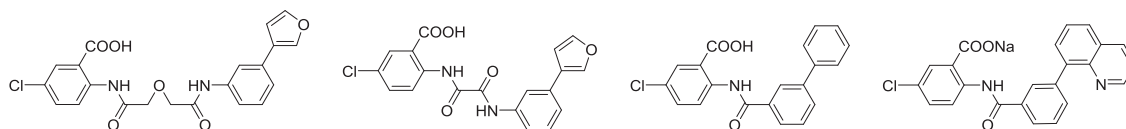
上記 (1) の結果に基づいて、チオフェン環の一方または両方をベンゼン環に変換した A part、B part 部分の異なる非対称型化合物を種々合成した。その結果、A part に 5-クロロアントラニル酸構造、B part に 4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基のような疎水性官能基を有する化合物が優れた PAI-1 阻害活性と良好な経口吸収性を示すことを見出した。さらに A part 上のアミドプロトンの存在は必須である

ことを明らかとした。

### (3) 経口吸収性に優れた新規 *N*-アシル-5-クロロアントラニル酸誘導体

B part および Linker の更なる最適化により、4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル基の部分構造を基に設計したアニリド型化合物について検討し、アリールまたはヘテロアリール置換アニリド型化合物が最適であることを明らかとした。さらに Linker については、PAI-1 阻害活性発現についての許容範囲が広く、シュウ酸ジアミド型化合物や Linker を含まない直結のベンゾイルアミド型化合物においても強い PAI-1 阻害活性を示すことを明らかとした。その際の B part もアリール置換フェニル基、ヘテロアリール置換フェニル基が効果的であり、アリール基またはヘテロアリール基の置換位置はフェニル基の *m*-位が最適であることを明らかとした。

その結果、経口 PAI-1 阻害薬として十分な活性と経口 PK プロファイルを有する創薬的観点と、スケールアップ合成の容易性や構造の多様性などの医薬品開発的観点を併せ持つ4種類の優れた新規 *N*-アシルアントラニル酸誘導体の発見に成功した。



### 《結論》

申請者は、医薬品を開発すべく様々な疾患に関与する PAI-1 に対する阻害活性化合物の合成を行った。その結果、現在、4 種の候補化合物について PAI-1 が関与する複数の疾患に対する医師主導臨床試験が進行中、または計画中である。これらの成果は、今後の医療に大きく貢献すると期待されるばかりでなく、これらの研究で得られた知見が今後の創薬研究や PAI-1 の関与する疾患のメカニズムの解明などの基礎研究においても非常に有益な情報を与えるものであると考えられる。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。