

氏名	小野晋市郎		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	工学		
学位授与番号	博乙第3460号		
学位授与の日付	平成12年 3月25日		
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)		
学位論文の題目	抗血小板作用及び抗喘息作用を有するアミジノベンゾフラン誘導体の合成研究		
論文審査委員	教授 坪井貞夫	教授 山下祐彦	教授 廣田 喬

学位論文内容の要旨

可逆的にまた特異的に、アゴニストの種類とは無縁に血小板凝集を阻害し、他のプロセスに影響を与えない抗血小板薬の開発を目的に創薬研究を行った。

糖蛋白質受容体 glycoprotein (Gp) IIb/IIIa は RGD 配列を含むペプチドによって阻害されることが知られている。そこでアミジノナフトレンを有したセリンプロテアーゼであるアミジノナフトール誘導体(ナファモスタット)を出発物質とし、RGD 関連化合物の分子モデリング計算を利用することによって 4-(6-amidino-2-naphthalenecarboxamido)-phenoxyacetic acid (5b)を見い出した。アミド結合が活性に重要なことからレセプターとの相互作用には3点相互作用が必要であり、RGD ペプチドに近い相互作用をとっていることを明らかにした。

さらに環構造を変えることにより縮合ヘテロ環のコンホメーションが変化し、相互作用に影響を与え、活性の向上を可能にした。

空間的配置を維持しつつ物性を変えるために酸部位の変換を行い、*trans*-4-(5-amidinobenzofuran-2-carboxamido)cyclohexyloxyacetic acid (41e)を導いた。41e のプロドラッグ ethyl *trans*-4-(5-amidinobenzofuran-2-carboxamido)cyclohexyloxyacetate(42e)は経口投与により長時間の活性の持続を示した。

42e の実製造に向けた合成を検討し、5-bromosalicylaldehyde から 12 工程、29%、>99.5% の純度でかつ単一結晶の 42e を合成する合成方法を確立した。

次に、アミジノベンゾフラン骨格を有する化合物の別途利用を考え、喘息に深く関係しているセリンプロテアーゼであるトリプターゼの阻害作用を有する化合物を見い出し、構造最適化を行い 1, 4-bis[4-(5-amidinobenzofuran-2-ylcarbonyl)piperazinylcarbonyl-methoxy]-cyclooctane (91)も見い出すことができた。

論文審査結果の要旨

本論文はアミジノベンゾフラン骨格を有する医薬品の創製に関する研究をまとめたものである。まず糖蛋白 glycoprotein IIb/IIIa の阻害作用（抗血小板作用）を有する化合物を探索している。セリンプロテアーゼ阻害剤（アミジノナフトール誘導体）のもつ GpIIb/IIIa 阻害活性に注目してこのものをリード化合物とした。また先行する化合物や RGD ペプチドを参考に、コンピューターを用いたエネルギー計算により求めた分子の安定コンホメーションを利用しながら、より強い活性を示す構造の予測を行っている。この際、活性発現に必要な要因として、アミジノ基、カルボキシル基に加え、アミドによる3点の相互作用が重要であることを見出している。理論計算により強い活性を示すと予想される候補化合物を決め、これを合成した後、活性を調べた結果、*trans*-4-(5-amidinobenzofuran-2-carboxamido)cyclohexyloxyacetic acid が優れた抗血小板作用を示すことを発見している。また、活性の向上に加え、カルボン酸部分をエステルに変換することにより経口吸収性の向上にも成功している。さらに、本研究では、安価な試薬を用い、環境低負荷な方法で、既知反応を巧みに組み合わせ、高収率かつ高純度で、この化合物の工場スケールでの大量合成にも成功している。

また、アミジノベンゾフランを有する化合物の別疾患への利用についても検討している。喘息に関与しているといわれているプロテアーゼ・トリプターゼの阻害剤についても酵素の特徴を考察し活性の向上に成功している。

本論文の内容について審査した結果、学術上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士の学位論文に値するものと認める。