

Title	1-インダンカルボン酸系化合物の抗炎症活性と分子設計
Author(s)	青野, 哲也
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/32399
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	青野哲也
学位の種類	工学博士
学位記番号	第 4417 号
学位授与の日付	昭和 53 年 11 月 21 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	1-インダンカルボン酸系化合物の抗炎症活性と分子設計
論文審査委員	(主査) 教授 中崎 昌雄 (副査) 教授 大塚 齊之助 教授 結城 平明 教授 岩田平太郎 教授 田村 恭光

論文内容の要旨

“どのような構造の化合物を作れば期待する生理活性物質が得られるか”ということは医療品など fine chemicals の分野では重要な問題である。本研究は抗炎症剤開発の基礎研究として、アリアル酢酸系抗炎症剤の bioactive conformation について検討したものである。まづ過去に報告された化合物の構造と活性について検討した結果、“4-ベンゾイル-1-インダンカルボン酸(1)が抗炎症剤の骨格として優れている”との考えに至った。この考えの妥当性を実験的に証明するため、1 および 1 の化学修飾体 2, 3, 4, 5 などを種々合成し、それらの抗炎症活性を調べた。その結果、1 には非常に強い活性が認められたものの 2, 3, 4, 5 には弱い活性しか認められなかった。また 1 の光学活性体について調べたところ、活性の本体は(S)-(-)体であることが明らかとなった。これはナプロキセンやインド

メサシン系化合物などの抗炎症剤について得られている結果と一致し、1 がこれらの化合物と同じ受容体に作用することが示唆された。1 においては1-インダンカルボン酸部分は固定された構造であり、ベンゾイル基の安定な配座は共役と立体障害のために限定されている。このように安定な配座が限定された 1 が強い活性を示すことは、1 の安定な配座がアリアル酢酸系抗炎症剤の bioactive confor-

mationに近いものであることを示している。

論文の審査結果の要旨

本論文はアリール酢酸系抗炎症剤の bioactive conformation の推定と、それにもとづく分子設計および有効なアリール酢酸系化合物の開発、合成研究の成果をまとめたものである。

まず従来の抗炎症剤をその「構造-活性」関連の立場から検討して「アリール酢酸系抗炎症剤における bioactive conformation は4-ベンゾイル-1-インダンカルボン酸の安定配座に近いものである」と結論し、その4-ベンゾイル-1-カルボン酸および一連の関連化合物を合成して、それらの抗炎症活性をしらべている。その結果、4-ベンゾイル-1-インダンカルボン酸は予想どおり強力な活性を示すことを発見し、構造を少しでも変えた各種の修飾化合物では活性が著しく低下すること明らかにした。これは上記の結論の妥当性を証明したものと見える。さらに薬理活性と絶対配置の関係についても、検討し、4-ベンゾイル-1-インダンカルボン酸の活性な鏡像体は、他の類似体と同じく(S)-異性体であることを明らかにした。

このように「構造-活性」関連の解析、分子設計、合成および薬理活性の測定の各章から構成されている本研究は、医薬品合成の分野はもとより、生理活性物質の分子設計の分野にも重要な知見をもたらすものであり、学位論文として価値があると認める。