



Title	プロスタグランジンE2受容体サブタイプEP3選択的アンタゴニストの合成研究
Author(s)	浅田, 正樹
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/54268">https://hdl.handle.net/11094/54268</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【152】	
氏 名	あさ だ まさ き 浅 田 正 樹
博士の専攻分野の名称	博 士（工 学）
学 位 記 番 号	第 2 3 8 7 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科物質創成専攻
学 位 論 文 名	プロスタグランジンE <sub>2</sub> 受容体サブタイプEP3選択的アンタゴニストの合 成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 戸 部 義 人 (副査) 教 授 宮 坂 博 教 授 岩 井 成 憲 准教授 芦 田 昌 明 准教授 廣 瀬 敬 治

論 文 内 容 の 要 旨

アラキドン酸カスケードにより生合成されるプロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)は、EP1～4の4種類のPGE<sub>2</sub>受容体サブタイプを介して多彩な生理作用を発揮することが知られている。このうち、PGE<sub>2</sub>によるEP3受容体の活性化は疼痛、発熱、子宮収縮、胃酸分泌、消化管平滑筋収縮、血小板凝集などのイベントにおいて重要な役割を果たしていることから、EP3受容体アンタゴニストは創薬ターゲットとして興味もたれる。本論文は、これまで報告例が全くなかったEP3受容体選択的なアンタゴニストの開発に関する研究をまとめたものである。

まず、化合物ライブラリーのスクリーニングから見出したヒット化合物をもとに約20種の誘導体を合成し、その中からリード化合物として、2位にナフチルエトキシ基、4位にピラゾリルメチル基を有するフェニルプロピオン酸を見

出した。このリード化合物の2位のエーテル結合をアミド結合に変換した誘導体を合成したところ、*in vitro*評価系に添加した血漿蛋白質の濃度を高めても活性の低下が小さかった。この特徴は蛋白質の豊富な生体内で作用する医薬品として望ましいものと考え、アミド体の2位および4位の構造変換を進めた。2位の変換について約600種、4位の変換について約100種の誘導体を合成しそれらの活性を評価した結果、2位のアミド側鎖のアミン部位として、(1*R*)-1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-メチル-ブチルアミン構造を持ち、4位にアリアルオキシメチル基を有する一連のフェニルプロピオン酸が強力なアンタゴニスト活性を示すことを見出した。これらの誘導体の合成においては、効率的な合成ルートならびに合成法について検討を行なった。先に示した光学活性アミンについては、3,5-ジメチルベンズアルデヒドと(*R*)-フェニルグリシノールから合成したイミンに対する塩化 2-メチルアリルマグネシウムの求核付加反応を鍵反応とする不斉合成法を確立した。また、骨格合成については、7-メチルクマリン或いは4-プロモイソフタル酸を原料とする二つの合成法を確立した。最適化された誘導体は強力な*in vivo*経口活性を示すことも確認しており、生体内でもPGE<sub>2</sub>のEP3受容体を介した作用を十分に抑制することができた。

## 論文審査の結果の要旨

アラキドン酸の酸化代謝物であるプロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)は、多彩な生理作用を有しており、それらは4種類のPGE<sub>2</sub>受容体サブタイプ、EP1、EP2、EP3及びEP4受容体を介して発現することが知られている。このうち、EP3受容体はPGE<sub>2</sub>の疼痛、発熱、子宮収縮、血小板凝集などの作用において重要な役割を果たしているため、EP3受容体選択的アンタゴニストは創薬ターゲットとして重要である。本論文は、EP3受容体選択的アンタゴニストの開発に関する研究成果をまとめたものである。

第1章では、研究の背景と目的および概要について述べている。

第2章では、化合物ライブラリーのスクリーニングにより見出したヒット化合物について構造変換を行い、リード化合物として3-フェニルプロピオン酸構造を有する化合物を導出した結果について述べている。

第3章では、リード化合物の更なる活性向上に取り組み、3-(2-アミノカルボニルフェニル)プロピオン酸誘導体を導出した結果について述べている。

第4章では、*in vivo*活性の向上を志向したラセミ体のアミド誘導体合成とその構造活性相関について述べている。すなわち、多種類の誘導体合成に適した合成法を開発し、150種類以上の誘導体を合成するとともに、それらの活性を評価することにより、アミド側鎖に1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-メチルブチルアミン構造を有するフェニルプロピオン酸誘導体が強力な*in vivo*活性を示すことを見出した。

第5章では、光学活性な中間体アミンの合成法を開拓し、光学活性なEP3受容体アンタゴニストを創出した結果について述べている。また、骨格合成法についても、プラントスケールでの合成に適応可能な改良合成法を開発した。

第6章では、アシルスルホンアミド構造を有する新規EP3受容体アンタゴニストの創出について述べている。

第7章では、本論文の総括について述べている。

以上の様に、本論文は強力かつ選択的なEP3受容体アンタゴニストの創出に向けて、効率的な合成法を駆使した多種類の誘導体合成、EP3受容体に対するアンタゴニスト活性の構造活性相関、強力な活性を示す化合物の合成法の研究をまとめたものである。これらの研究から、経口投与においても生体内でのPGE<sub>2</sub>の作用を低用量から抑制する化合物を見出すことに成功している。よって本論文は博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。