

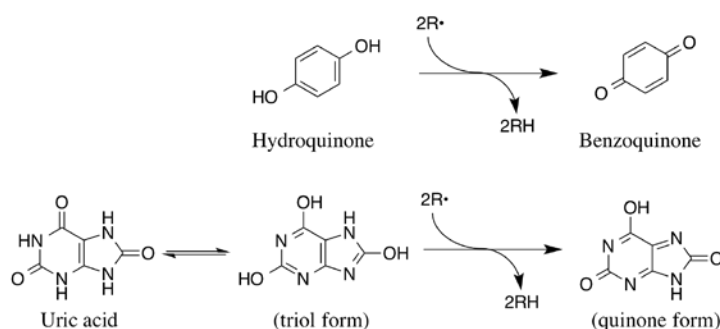
氏名・（本籍）	やすだ だいすけ 安田 大輔（北海道）
学 位 の 種 類	博士（薬学）
学 位 記 番 号	博士甲第 4005 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	尿酸のラジカル消去機構を規範とした新規抗酸化 活性医薬品リード化合物の創製研究
論 文 審 査 委 員	（主査）教 授 増野 匡彦（薬学博士） 教 授 須貝 威（農学博士） 准教授 羽田 紀康（博士（薬学））

論文内容の要旨

【背景】

活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, ROS)・フリーラジカルは生体の恒常性維持において重要な役割を担うことが示されている。その一方で、ROS の過剰生成は癌、心血管疾患、神経変性疾患といった種々の疾病の発症や増悪に関与することも知られている。よって ROS の生成と消去のバランスを保つことが重要であり、それを補助する抗酸化剤は、各種疾患の予防・治療薬候補として有用であると考えられる。しかし、既存の抗酸化剤は *in vivo* での有効性が低いことや、安全性の問題から臨床開発や医薬品にまで発展した例はわずかである。安全性に関する抗酸化剤特有の問題点として、アスコルビン酸やポリフェノール類などが生体内の微量遷移金属イオン (Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 等) の還元を介して ROS を生成するプロオキシダント効果が挙げられる。また、ROS との反応後に生じる抗酸化剤由来の生成物が毒性を発現する場合もある。新規抗酸化活性医薬品の創製にあたっては、これらの問題点を回避し得る多様な骨格や ROS 消去機構を有する抗酸化剤を見出す必要があると考えられる。また抗酸化物質を医薬品として応用する場合、ROS との化学的な反応性以外に、体内動態や毒性を左右する物性も重要な評価項目となる。吸収や毒性発現に関与するパラメータとして脂溶性 (ClogP 値) や極性表面積などがある。リード化合物の開発成功率を向上するため、これらの物性パラメータは創薬プロセスの初期段階から重視される項目である。このことは *in vivo* 試験に先立つ細胞や組織などのモデル系への適用に際しても同様である。また反応性の高い ROS は主に生成した近傍において傷害を惹起することから、抗酸化剤は標的部位に高い集積性を有する必要がある。物性を調節する最も一般的な手法は各種置換基の導入による誘導体化であるが、その際には主作用である ROS 消去活性への影響を可能な限り低く抑えることが望ましい。

尿酸は内因性の低分子抗酸化剤であり、種々の ROS に対する消去活性が認められている。多発性硬化症、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などの患者の血清尿酸値は健常者と比較して有意に低下しているとの疫学的報告が多数あることから、尿酸は抗酸化活性を介し神経保護剤として作用することが示唆されている。しかし、尿酸は血清への溶解度が低いため痛風の原因物質と



Scheme 尿酸の推定ラジカル消去機構

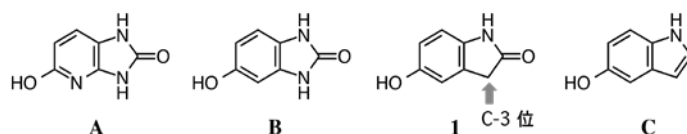


Fig. 1 当研究室の先行研究で見出した尿酸類縁

なることから、そのものを医薬品として用いることは困難だと考えられる。

当研究室の先行研究で、尿酸の抗酸化活性発現部位の推定に際しヒドロキノン型のラジカル消去機構をモデルとして提示した。ヒドロキノンは2分子のラジカル種を消去してベンゾキノンに酸化される (Scheme)。尿酸は互変異性によってヒドロキノンと等価なトリオール型を取り、これが2分子のラジカル種を消去してキノン型となる過程で抗酸化活性を発現すると考えた (Scheme)。この推定機構に必要と考えられる部分構造を残し、構造を順次単純化した類縁体としてデザインした化合物 **A**、**B**、**C** 及び **1** (Fig. 1) は、尿酸よりも強いDPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) ラジカル消去活性を示し、また低細胞毒性であることを明らかにした。

【研究目的】

本研究では、高いラジカル消去活性を示した尿酸類縁体 **A**、**B**、**C**、**1** の構造を規範とし、臨床応用を指向した新規抗酸化活性医薬品リード化合物を創製することを目的とした。初めに、尿酸類縁体のラジカル消去活性における構造活性相関について更なる検討を行い、そこで見出した有望な尿酸類縁体の構造を基盤として創薬化学的なアプローチから修飾法の検討と抗酸化活性を向上した改良型誘導体の創製を試みた。

【新規化合物のデザイン】

尿酸類縁体のラジカル消去活性における、六員環部位のヒドロキシ基の位置の影響は未解明であった。そこで、**B** 及び **1** のヒドロキシ基位置異性体 **B-i** 及び **1-i**~**1-iii** (Fig. 2) を各種デザインした。また、**1** に対応し五員環部位にアミド構造を持たない **C** は尿酸より強い DPPH ラジカル消去活性を示したが、**A**、**B** に対応する同様の化合物については未検討であった。そこで化合物 **C-i**、**C-ii** (Fig. 2) をデザインし、さらに五員環の窒素の位置や数が異なる **C-iii**、**C-iv** も同時にデザインした。

化合物 **A**、**B**、**C**、**1**、**B-i**、**1-i**~**1-iii**、**C-i**~**C-iv** のラジカル消去活性における構造活性相関と、創薬化学的な観点から、物性を考慮した誘導体化を行うための基本構造として **1** を選択した。化合物 **1** の C-3 位 (Fig. 1) は sp^3 炭素であり、ラジカル消去に直接関与する共鳴系から外れていることから、この部位への置換基導入は抗酸化活性を維持しつつ修飾を行う方法として有効であると予想した。さらに、**1** の基本骨格であるオキシインドールの C-3 位に置換基を導入する合成法は数多く報告されており、多様な置換

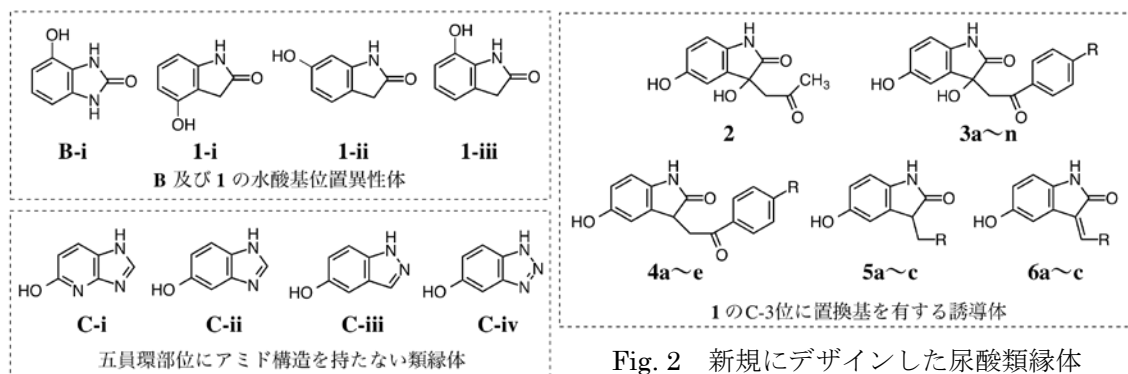


Fig. 2 新規にデザインした尿酸類縁体

基を短工程で容易に導入できるという利点もある。今回、C-3 位への置換基の導入による物性の調節と、それに伴う抗酸化活性への影響を評価するため、抗酸化活性部位と独立した物性調節部位としてアセトニル基を持つ誘導体 **2**、またフェナシル基を持ち、そのパラ位に様々な物性パラメータを持つ置換基を有する誘導体 **3a~n** (Fig. 2) をデザインした。さらに、その中で良好な抗酸化活性を示した化合物を基盤とし **4a~e**、**5a~c**、**6a~c** をデザインした。

【実験】

(1-1) **B** 及び **1** のヒドロキシ基位置異性体の合成

化合物 **B-i** は 2,3-ジアミノフェノールと *N,N'*-カルボニルジイミダゾールの縮合的閉環反応により得た。また、相当する位置にヒドロキシ基を有するヒドロキシ- σ -ニトロトルエンを出発物質とし、ヒドロキシ基をベンジル基で保護した後、シュウ酸ジエチルによるメチル基からピルビン酸エステルへの変換、加水分解、脱炭酸により酢酸構造とし、最後に接触還元でニトロ基の還元とラクタム化及び脱保護を同時に行い、**1-i**、**1-ii**、**1-iii** を得た。

(1-2) 五員環にアミド構造を持たない尿酸類縁体の合成

6-メトキシ-2,3-ジアミノピリジン二塩酸塩とギ酸の縮合的閉環反応により **C-i** の *O*-メチル体を得た。また、4-メトキシ- σ -フェニレンジアミンと亜硝酸の反応によりトリアゾール環を構築して **C-iv** の *O*-メチル体を得た。**C-ii** の合成には市販の *O*-メチル体を用いた。これらの *O*-メチル体を臭化水素酸で脱メチル化し **C-i**、**C-ii**、**C-iv** を得た。化合物 **C-iii** は市販品を用いた。

(1-3) 誘導体 **2**、**3a~n** 及び **4a~e** の合成

5-メトキシイサチン (**8**) を臭化水素酸で *O*-脱メチル化し 5-ヒドロキシイサチン (**7**) を得た。次いで、**7** とアセトンのアルドール反応により **2** を得た。また **7** と対応するアセトフェノンのアルドール反応により **3a~n** をそれぞれ得た。誘導体 **4a~e** は **8** と対応するアセトフェノンのアルドール反応の後、酸性条件下で脱水し、次いでハイドロサルファイトナトリウム水溶液でオレフィン部位を還元し、最後に三臭化ホウ素で *O*-脱メチル化し得た。

(1-4) 誘導体 **5a~c**、**6a~c** の合成

市販の **1a** と対応するアルデヒドのアルドール縮合により **6a~c** を得た。次いで接触水素化によりオレフィン部位を還元し **5a~c** を得た。

(2) DPPH ラジカル消去活性の測定

化学的なラジカル消去活性の指標として、エタノール/MES 緩衝液 (pH 7.4)=3/2 溶液中における DPPH ラジカルと被検化合物の二次反応速度定数を比較した。

(3) 脂質過酸化抑制効果の評価

ナトリウムリン酸緩衝液 (pH 7.4) : エタノール=7 : 3 溶液中、ラット肝ミクロソーム/*tert*-ブチルヒドロペルオキシド系における脂質過酸化反応で生成したチオバルビツ

ール酸反応性物質 (TBARS) 量を 535 nm の吸光度から測定した。

(4) プロオキシダント効果の測定

Fe³⁺存在下、抗酸化物質のプロオキシダント効果で生成したヒドロキシラジカルと DMSO との反応から生じたホルムアルデヒドを Nash 試薬と反応させ、412 nm の吸光度を測定した。

(5) 細胞内酸化ストレス抑制効果の評価

細胞内 ROS 感受性蛍光プローブの DCFH-DA を用い H₂O₂ (200 μM) 誘発細胞内酸化ストレスに対する被検化合物 (1 μM または 10 μM) の抑制効果をフローサイトメトリーにより評価した。

(6) 細胞毒性の評価

HL60 細胞 (1.0x10⁶ cells/mL) に被検化合物を 24 時間曝露した後の生細胞数を、トリパンブルー色素排除試験法により測定した。

【結果と考察】

DPPH ラジカル消去活性 (Table)

化合物 **B** 及び **1** のヒドロキシ基位置異性体である **Bi** 及び **1i**, **1ii**, **1iii** のラジカル消去活

性は、いずれも尿酸より低かった。このことから、六員環上のヒドロキシ基は五員環上の窒素原子とパラ位の関係に位置することが、ラジカル消去活性の増強に有利であることが示された。また、五員環部位にアミド構造を持たない化合物 **Ci**~**Civ** のラジカル消去活性もすべて尿酸未満であった。先行研究で化合物 **C** が **A**, **B**, **1** より低活性であったことも考慮すると、ラジカル消去活性の向上には五員環をアミド構造とした方が有利であることが示された。

誘導体 **1** は尿酸の約 15 倍のラジカル消去活性を示したが、誘導体 **2** の活性は **1** より低下し、尿酸と同等であった。一方で、誘導体 **3a**~**n** は **1** より弱いながらも尿酸や **2** より強いラジカル消去活性を示した。また、C-3 位が sp³ 炭素かつ三級である **4a**~**e** 及び **5a**~**c** の活性は **3a**~**n** よりも強く、一部は **1** と同等の活性を示した。さらに、C-3 位に C=C 二重結合を有する **6a**~**c** は **1** よりもわずかに高い活性を示した。誘導体 **3a**~**n** をそれぞれ比較すると、置換基 R の種類による活性への影響はほとんど見られなかった。この結果は **4a**~**e**, **5a**~**c**, **6a**~**c** についても同様であった。これらの結果は、当初の予想通り、**1** の C-3 位への置換基導入がラジカル消去活性を維持しつつ構造変換

Table 置換基、DPPH ラジカル消去活性及び脂溶性

Compound	R	DPPH radical scavenging activity (x10 ³ M ⁻¹ ·s ⁻¹)	ClogP ^a
Uric acid	–	0.63	–
1	–	9.2	0.04
2	–	0.74	-0.79
3a	H	1.9	0.81
3b	Me	1.8	1.31
3c	OMe	1.5	1.03
3d	NO ₂	2.5	0.72
3e	CN	1.7	0.42
3f	F	1.5	1.03
3g	Cl	2.4	1.60
3h	Br	1.2	1.75
3i	I	2.2	2.01
3j	CF ₃	1.6	1.83
3k	Et	3.2	1.84
3l	Pr	3.0	2.37
3m	<i>i</i> -Pr	2.9	2.24
3n	<i>i</i> -Bu	2.8	2.77
4a	H	7.6	1.52
4b	Me	7.8	2.02
4c	Et	8.2	2.55
4d	Pr	10	3.08
4e	<i>i</i> -Pr	9.9	2.95
5a	Et	7.2	1.62
5b	<i>n</i> -hexyl	6.5	3.73
5c	Ph	6.9	2.13
6a	Et	11	1.90
6b	<i>n</i> -hexyl	12	4.11
6c	Ph	13	2.56
Edaravone	–	41	–
Ascorbic acid	–	39	–

^aCalculated by ChemBioDraw[®] ultra version 13

を行う手法として有効であることを示唆している。誘導体 **1** 及び **4**、**5** の C-3 位はエノール化によって sp^2 炭素となり得るが、**2** 及び **3a~n** では C-3 位が四級であり異性化は不可能である。これが、**2**、**3a~n** の活性が **1**、**4**、**5** よりも低くなった一因と考えられる。なお、代表的な抗酸化剤であるアスコルビン酸や、脳保護薬として脳梗塞急性期に適応を持つ抗酸化剤のエダラボンは、**1** よりも強いラジカル消去活性を示した。

脂質過酸化抑制効果

まず、誘導体 **1**、**2**、**3a~j**、尿酸、エダラボンについて比較した。誘導体 **1**、**2** は尿酸よりも強く、エダラボンと同等の脂質過酸化抑制効果を示した。誘導体 **3a**、**b**、**c**、**e** は **1** と同等の抑制効果を示した。また誘導体 **3d** 及び **3f~j** は **1** やエダラボンよりも強い効果を示し、その強弱は置換基の種類によって異なった。脂質過酸化抑制効果の強弱は DPPH ラジカル消去活性の強弱とは一致しなかった。フェナシル基パラ位にニトロ基を有する **3d** は、評価した誘導体の中で最も高活性であった。次いでヨウ素を有する **3i** が強い活性を示し、同様に塩素、臭素を有する **3g**、**3h** も比較的高活性であった。誘導体 **3g**、**3h**、**3i** の活性の強弱はハロゲンの原子半径の大きさと一致した。ハロゲンの導入による物性への影響として脂溶性の増大があり、その効果は一般的に原子半径が大きいものほど強い。実際に、*ClogP* 値は **3g**、**3h**、**3i** の順で増加した (Table)。また **3j** は **3h** と同等の大きな *ClogP* 値を示した。これらのことより、脂溶性の増大が脂質過酸化抑制効果に影響したことが示唆された。ラジカル消去活性は低いもののエダラボンを上回る脂質過酸化抑制効果を示したことは特筆すべき知見である。そこで、置換基部分の差異をアルキル基の長さのみとし、脂溶性以外の物性の違いを極力排除した **3k~n**、また同様にアルキル置換基を中心に C-3 位周辺環境を変化させた **4a~e**、**5a~c**、**6a~c** について脂質過酸化抑制効果を評価した。ここでは化合物間の差が見にくいものの、**3** 系列の中ではやはり *ClogP* 値の大きい **3n** が強い抑制効果を示した。この傾向は **4**、**5**、**6** の各系列内を比較した場合も同様で、脂溶性が活性調節において重要な因子であることが明確に示された。しかし、誘導体 **4** 系列は同程度の *ClogP* 値を持つ **3** 系列の誘導体よりも強い抑制効果を示す傾向があった。この結果は、互いに類似した骨格及び物性を有する化合物間の比較ではラジカル消去活性の値もやはり重要であることを示唆している。誘導体 **4a** と **5a** は *ClogP*、ラジカル消去活性ともに同等であったが、**4a** はより強い抑制効果を示し、C-3 位には単純なアルキル基よりもフェナシル基を導入した方が高活性となることが示された。

プロオキシダント効果

尿酸、エダラボン、**1**、**4c**、**5a** は 100 μ M までほとんどプロオキシダント効果を示さなかった。誘導体 **3k** は弱いプロオキシダント効果を示し、誘導体 **6a** はポジティブコントロールのアスコルビン酸に匹敵する強いプロオキシダント効果を示した。化合物 **1** の構造そのものはプロオキシダント効果の低い抗酸化剤として期待でき、また **4**、**5** のような C-3 位に置換基を一個のみ有する構造が、プロオキシダント効果の発現を回避す

る修飾として有効であることが示された。

細胞内酸化ストレス抑制効果

まず、誘導体 **1**、**2**、**3a~j** 及び尿酸を比較した。誘導体 **1**、**3a~j**、エダラボンは $10\ \mu\text{M}$ の添加で細胞内酸化ストレス抑制効果を示した。一方、**2** 及び尿酸は効果を示さなかった。誘導体 **3d**、**3g**、**3h**、**3i**、**3j** はエダラボンと同等以上の細胞内酸化ストレス抑制効果を示した。強い脂質過酸化抑制効果を示した化合物は、細胞内酸化ストレス抑制効果においても強い効果を示す傾向にあった。脂溶性の高い化合物は、細胞膜の透過性に加えて、主要な酸化ストレス発生部位と考えられる膜脂質への集積性が高いため、ラジカル消去活性が同等であっても強い抑制効果を示したと考えられる。次いで **1**、**3b**、**3k~n**、**4a~e**、**5a~c**、**6a~c** について、 $1\ \mu\text{M}$ 及び $10\ \mu\text{M}$ の各条件で比較した。被検化合物 $10\ \mu\text{M}$ の条件では、**6a~c** を除く全ての被検化合物が酸化ストレス抑制効果を示した。その強さは *ClogP* 値が大きいほど強い傾向にあった。また、**3l**、**4a~e**、**5a~c** は、 $1\ \mu\text{M}$ でも効果を示した。誘導体 **6a~c** は、 $1\ \mu\text{M}$ 添加時には抑制効果を示したが、 $10\ \mu\text{M}$ 添加時では逆に H_2O_2 単独曝露時よりも細胞内酸化ストレスを増強した。この結果には **6a~c** のプロオキシダント効果が関与したと考えられる。

細胞毒性

誘導体 **1**、**2**、**3a**、**3b**、**3c** は HL60 に対し $100\ \mu\text{M}$ まで有意な細胞毒性を示さなかった。一方で、**3d~n**、**4a~c**、**5a**、**5c** は弱い毒性を示した。また、**4d**、**4e**、**5b** は一連の誘導体の中で強い毒性を示した。誘導体 **6a~c** はいずれも強い毒性を示した。

溶解度

尿酸の問題点である溶解度について検討したところ、化合物 **1** 及び **2** は尿酸の約 4 倍の溶解度を示した。また、**3a**、**3g** はともに尿酸の約 2 倍の溶解度を示したが、**1** や **2** と比べると溶解度は低下した。また、**4c**、**5a** の溶解度も **1** と比較すると低値であったが、尿酸よりも高かった。

【結論】

尿酸類縁体のラジカル消去活性の構造活性相関と、創薬化学的な利便性・発展性の観点から、化合物 **1** を新規抗酸化物質の基本構造として選択した。誘導体 **2~6c** はすべて尿酸以上のラジカル消去活性を示したことから、化合物 **1** の C-3 位への置換基導入は、抗酸化物質としての機能を喪失させずに誘導体化を行う方法として有効であることが示された。さらに、一部の誘導体は脂質過酸化抑制効果や細胞内酸化ストレス抑制効果など、主に生体成分への酸化ストレスに対し **1** やエダラボンよりも強力な抗酸化作用を示した。細かな脂溶性の調節であっても脂質や細胞などの生体成分に対する有効性を向上し得たことは、ROS との反応性の高さに焦点が置かれがちな抗酸化剤の開発研究に一石を投じる重要な知見となる。一連の誘導体では、**4c** が脂質過酸化抑制効果、細胞内酸化ストレス抑制効果ともに強く、プロオキシダント効果や細胞毒性は弱かったことから、新規抗酸化活性医薬品のリード化合物として有望であると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究では生体内抗酸化物質である尿酸を規範とした新規医薬品リード化合物創製を行った。活性酸素種 (ROS)・フリーラジカルは生体内において重要な役割を担うが、過剰生成は種々の疾病の発症や増悪に関与している。よって過剰産生された ROS 等を消去する抗酸化剤は、各種疾患の予防・治療薬候補として有用であると考えられるが、抗酸化を主作用とする医薬品はエダラボンのみである。既存の抗酸化剤は *in vivo* での有効性が低いことや、安全性の問題がある。

新規抗酸化医薬品リード化合物を創製するにあたり、申請者 安田大輔君は生体内抗酸化物質である尿酸に着目した。尿酸は様々な ROS の消去活性を有し、さらに、神経変性疾患などの患者の血清尿酸値が健常者に比べ低下しているとの疫学的報告が多数あることから、尿酸は抗酸化活性を介し神経保護剤として作用することが示唆されている。しかし、尿酸は血清への溶解度が低いため痛風の原因物質となる。本研究の第一の目標は、当研究室の先行研究で明らかにした尿酸の抗酸化機構を基に、構造活性相関をさらに検討することである。また、医薬品リード化合物としては単純な活性の強弱のみではなく、よりドラッグライクな構造が望ましく、体内動態や毒性を左右する物性も重要な評価項目で、このような物性の調整は *in vivo* 試験に先立つ細胞や組織などのモデル系への適用に際しても重要である。第2の目標は、これらを踏まえた抗酸化医薬品リード化合物への最適化である。

以上の観点から、本研究では様々な誘導体を合成し6員環部位のヒドロキシ基の位置と、五員環部位にアミド構造の DPPH ラジカル消去活性への影響を検討した。そして、六員環上のヒドロキシ基は五員環上の窒素原子とパラ位の関係に位置すること、五員環部位にアミド構造持つことがラジカル消去活性の増強に有利であることを示した。

上記ならびに当研究室の先行研究を踏まえ、化合物 **1** (論文内容の要旨 Fig. 1) を医薬品リード化合物へ最適化する基本骨格として選び、さらに多くの誘導体 (**2**、**3a~n**、**4a~e**、**5a~c**、**6a~c**) をデザインし、合成した。化合物 **1** の C-3 位はラジカル消去に直接関与する共鳴系から外れており、この部位への置換基導入は抗酸化活性を維持しつつドラッグライクな構造変換に有効であると予想した。各誘導体について、化学的なラジカル消去活性とともに、ドラッグライクな構造かを明確にするために生体成分である脂質の過酸化抑制効果、ならびに細胞内酸化ストレス抑制効果も検討した。さらに尿酸自身の問題点である溶解性、医薬品リード化合物創製で必須な毒性の検討も行っている。

化合物 **1** の C-3 位への置換基の導入では、予想どおり DPPH ラジカル消去活性は化合物 **1** とほぼ同等で尿酸より高かったが、エダラボンよりは低かった。脂質過酸化抑制効果はエダラボンより高い効果を示す誘導体があり、DPPH ラジカル消去活性と逆転した。C-3 位置換基としてはフェナシル基が適しており、脂溶性が高い誘導体の脂質過

酸化抑制効果が強かった。過酸化水素誘発の細胞内酸化ストレスの抑制においても今回合成した誘導体は尿酸、エダラボンより高い効果を示し、脂質過酸化抑制効果とほぼ同じ傾向を見いだした。

化合物の毒性と関連してプロオキシダント効果と細胞毒性を検討した。微量遷移金属の還元を介して ROS を生成するプロオキシダント効果は抗酸化剤の問題点となっている。アスコルビン酸がプロオキシダント効果を示すのに対し化合物 **3**~**5** の効果は低かった。しかし化合物 **6** は遷移金属存在下で ROS を生成した。汎用される抗酸化剤である BHT の細胞毒性が強いのにに対し化合物 **6** 以外の細胞毒性は低かった。化合物 **6** はプロオキシダント効果を有するため細胞毒性を示したと考えられる。

溶解度についても検討し、尿酸より改善されていた。数倍の向上ではあるが、抗酸化活性が尿酸より格段に強いことも考え合わせると、溶解度の問題はないと言える。

以上、本研究では、尿酸の構造を単純化した類縁体のデザイン、合成から抗酸化活性に必要な構造を明らかにした。この知見をもとに医薬品として適した構造へとさらに変換を図り、細胞系でも有用な新規医薬品リード化合物を創製している。本論文の内容は抗酸化機構に立脚した化合物のデザインにはじまり、有機合成から細胞系を用いた活性試験までも含んでおり、博士（薬学）の学位に値する業績であると判定した。

さらに、申請者の博士論文発表会での発表、試問に対する応答も妥当で、周辺の知識も十分であり、これらに関しても博士（薬学）も学位に十分値するものである。

論文目録

学位論文

尿酸のラジカル消去機構を規範とした新規抗酸化活性医薬品リード化合物の創製研究
2014 年 3 月

主論文に関する原著論文

Yasuda, D.; Takahashi, K.; Ohe, T.; Nakamura, S.; Mashino, T., Antioxidant activities of 5-hydroxyoxindole and its 3-hydroxy-3-phenacyl derivatives: The suppression of lipid peroxidation and intracellular oxidative stress, *Bioorg. Med. Chem*, **2013**, *21*, 7709-7714.

参考論文

Yasuda, D.; Takahashi, K.; Kakinoki, T.; Tanaka, Y.; Ohe, T.; Nakamura, S.; Mashino, T., Synthesis, radical scavenging activity and structure-activity relationship of uric acid analogs, *MedChemComm*, **2013**, *4*, 527-529.