

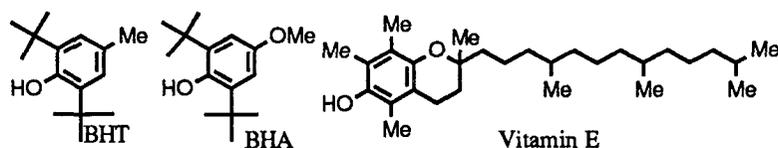
氏 名 (本籍)	相 澤 有 一
学 位 の 種 類	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	薬 第 333 号
学位授与年月日	平成 4 年 11 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当

学位論文題目 立体障害フェノールを部分構造に持つ抗糖尿病薬
の開発研究

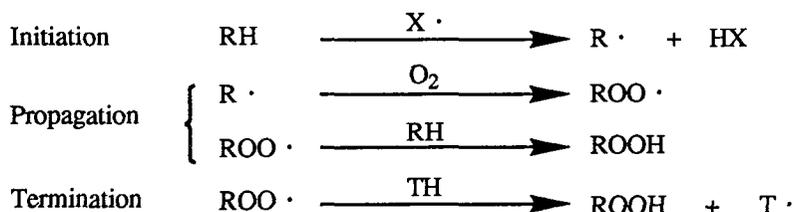
(主 査)
論文審査委員 教授 山 中 宏 教授 野 副 重 男
教授 金 子 主 悦

論文内容要旨

立体障害フェノール、即ち水酸基の両オルト位に置換基を有するフェノール類の総称であるが、両置換基の立体障害のため、フェノール性水酸基の一般的性質とは異なった挙動を示すことが知られている。代表的なものとしてBHT, BHA, およびビタミンEなどがよく知られている。



これら、立体障害フェノールに関する研究は主にポリマー中の抗酸化剤の分野で大きな進歩をとげてきた。代表的な抗酸化のメカニズムは次のように説明されている。即ち、活性水素原子（二重結合、カルボニル基などに隣接するメチレン基、メチン基の水素原子）を有する炭化水素



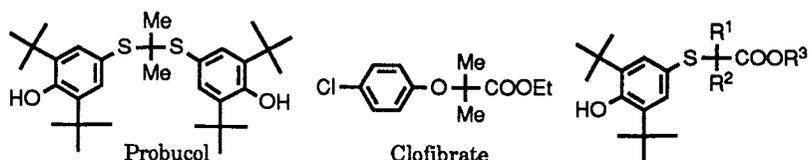
など（RHと略す）が、initiator X·（例えば、アルキルパーオキシドラジカル（ROO·）、ヒドロキシラジカル（HO·）、スーパーオキシドアニオンラジカル（O₂·））などのような活性酸素種の存在下、自動酸化を受けていく過程において、立体障害フェノール（THと略す）は生成したROO·ラジカルに水素原子を与え、自身は安定なT·（立体障害フェノキシルラジカル）となり連鎖反応を止める、いわゆるradical scavengerの役割を担うことが知られている。また脂肪酸の変敗は、このポリマーの自動酸化のメカニズムと同様に、空気中の酸素などによる酸化反応であるということもよく知られている。一方、生体内において、酸素はエネルギー産生、代謝等、生命維持に不可欠であり、またそれから産生する活性酸素種はアラキドン酸カスケード等の代謝、白血球の殺菌作用等に有用である。しかし、脂肪酸等の脂質が酸化を受けて生じたいわゆる過酸化脂質（lipid per-oxide, LPO）は、種々の疾患と関連すると言われてきている。例えば動脈硬化症、糖尿病合併症、あるいは各種炎症疾患などである。これらの疾患と活性酸素種、あるいは疾患と過酸化脂質との関連から、立体障害フェノール構造の反応がなされつつある。以上のような知見をもとに著者は過酸化脂質（LPO）低下作用を併せ持った抗高脂血症薬或いは、及び抗糖尿病薬の開発を目指して、新規化合物の設計と合成を行なった。以下、第1章では立体

障害性酸基を持つ 1,3-benzoxathiole 誘導体の合成と各種生物活性について。第 2 章では立体障害フェノールを有する 2,4-thiazolidinedione 誘導体について。第 3 章では前章（第 2 章）で述べた新しい経口抗糖尿病薬 CS-045 の代謝物およびその ^{14}C 標識化合物の合成について。さらに、第 4 章では CS-045 のピシクロアナログの合成についてそれぞれ、詳述する。

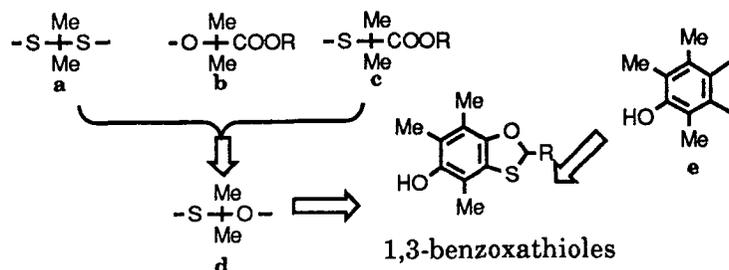
第 1 章 立体障害性水酸基を持つ 1,3-benzoxathiole 誘導体

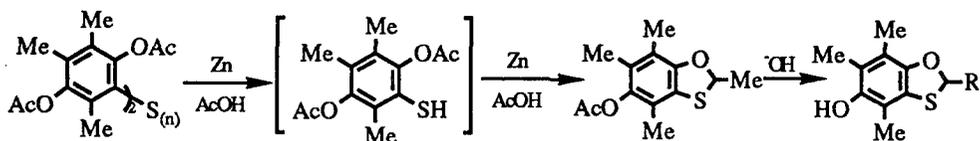
動脈硬化症，糖尿病合併症，あるいは各種炎症疾患に関連する血管障害は，血中の過酸化脂質（LPO）と密接につながっているという報告が多くある。このような観点から，血中の LPO を低下させる試みとして，ビタミン E を用いた報告がなされている。ビタミン E は立体障害フェノールの 1 つであり，ラジカル捕捉剤として働くことが報告されている。しかし血中の脂質を低下させる能力は認められていない。一方，血中の脂質（コレステロール及び中性脂肪）を低下させることは動脈硬化症などの心血管系の血管障害に有効であることはよく知られている。しかし，代表的な脂質低下剤 probucol は，立体障害フェノール構造を有しながらも LPO 低下作用は強くないことが我々の *in vitro* のスクリーニング系でわかっている。このような背景のもとに著者は新しいタイプの血管障害治療薬，言い換えれば血中脂質低下作用，及び／又は血糖低下作用と過酸化脂質低下作用を併せもつ薬物を目的として研究を開始した。

良く知られている脂質低下剤に前述の probucol，古くから用いられている clofibrate，その硫



黄アナログ等が知られている。著者は上記 3 種の脂質低下剤の構造中，活性発現に関与するのは，部分構造 a, b, および c ではないかと考え，それらから部分構造 d を導きだした。この d と，LPO 低下作用の期待できる立体障害フェノール構造のうち，vitamin E の部分構造となっている e を

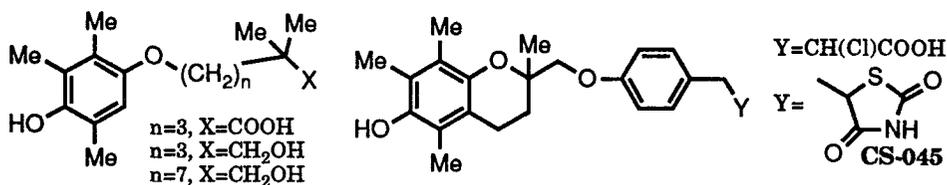




選び、環状にバインドさせて5-hydroxy-1,3-benzoxathiole骨格を設計した。合成に関しては、ジチオ体テトラエステルを酢酸中、亜鉛末で還元したところ、メルカプト体ではなく、本来得ようとしていた閉環体が得られることがわかった。また、対応するトリチオ体からも同じ閉環体が得られた。この閉環体は亜鉛での還元により硫黄-硫黄結合が切断され、発生したメルカプト基もしくはチオラジカルが隣接のアセトキシル基と反応し、さらにもう一段階還元を受けて生成したものと考えられる。本合成法を用いて2-置換4,6,7-trimethyl-1,3-benzoxathiole誘導体を合成し、その生物活性を調べた。期待した作用のうち、脂質低下作用は弱かったものの、多くの誘導体にLPO低下、抗スーパーオキシド、SRS-A低下、及び5-lipoxygenase低下作用が認められ、そのうち2-propyl体及び2-(3-hydroxypropyl)体が抗アレルギー薬、抗喘息薬或いは抗乾癬薬として有望な化合物であることがわかった。

第2章 立体障害フェノールを有するチアゾリジン誘導体

前章で、脂質低下作用に関しては不満足な結果だったため、新たな化合物の設計を行った。既存の薬物の構造を参考にし、脂質及び血糖低下作用の期待できる部分構造の立体障害フェノールを組み合わせることにした。数種の誘導体を合成し、LPO低下、脂質低下、血糖低下作用、及び

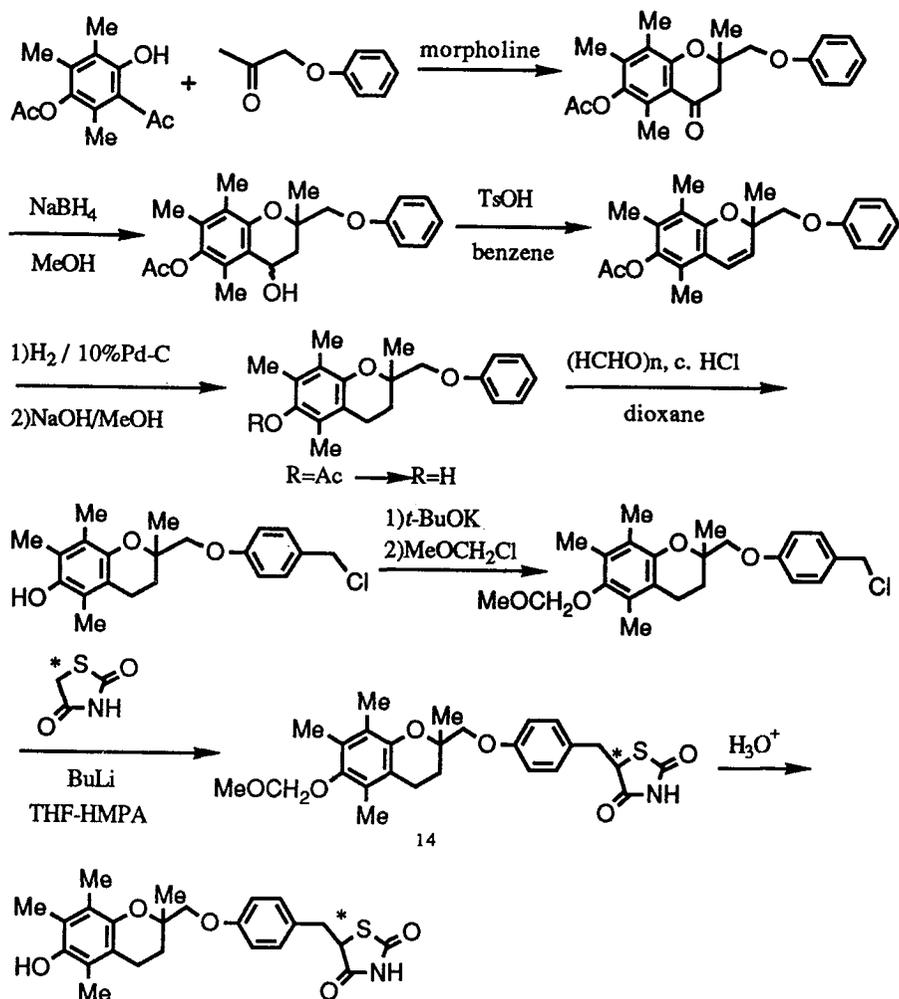


副作用として肝腫大作用について検討した。その結果、分子内に立体障害水酸基を持つクロマン骨格とチアゾリジン環を併せ持つ誘導体CS-045が非常によい結果を与えた。そこでそれをリード化合物として種々置換基の修飾を行った。主に血糖低下作用を指標として活性を比較したが、CS-045を越えるものは見い出せなかった。CS-045は血糖低下作用が1mg/kgから用量依存的に認められ、また、脂質低下作用、及び過酸化脂質低下作用も合わせ持つ非常にユニークな薬物であることがわかった。

第3章 新規血糖低下剤 CS-045 の代謝物及び標識化合物

CS-045 の研究が進み、いくつかの代謝物を見つけた。そのうち立体障害性水酸基の硫酸抱合体の構造は FAB (fast atom bombardment, 高速原子衝撃) マススペクトルなどにより決定された。それら 2 つの抱合体の構造確認と生物活性を調べるため、両者を CS-045 より化学的に合成した (第 1 節)。

また、代謝研究が進むなかで、標識化合物が必要になったため ^{14}C -CS-045 の合成を行った。

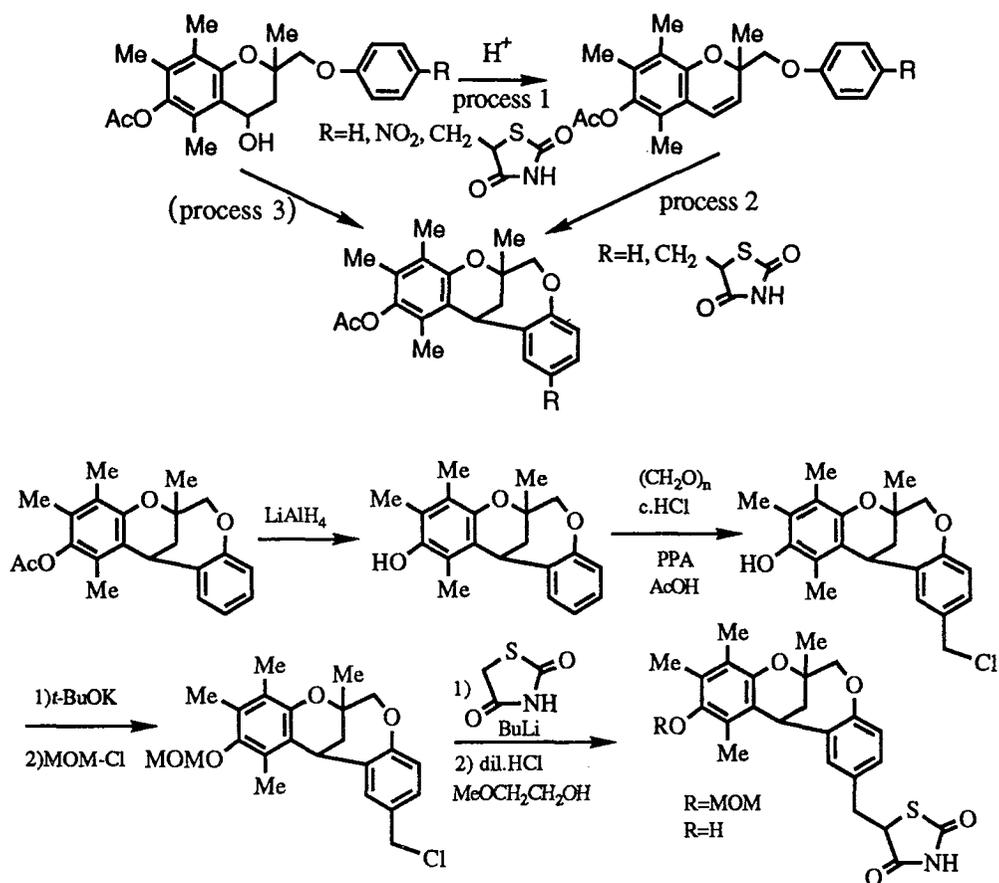


標識は、チアゾリジン環 5 位に導入するため、CS-045 とは異なる合成法を検討し、チアゾリジン-2,4-ジオンの 5 位をアルキル化するという方法を採用した (第 2 節)。

第4章 ビシクロ環構造を有する2,4-チアゾリジン誘導体

前章第2節において、クロマンニルベンジルクロリド誘導体を合成する途中で、クロマン-4-オール脱水反応を行ったとき、副生成物としてビシクロ環構造を持つ脱水生成物が得られた。この反応の機構、置換基効果、及び2,4-チアゾリジン環を持つ抗糖尿病薬への反応を検討した。

第1節ではクロマン-4-オールのジアステレオマーの分離と構造決定、及び脱水反応における反応速度の差、さらにフェノキシル基上の置換基効果について検討した。即ち、R=Hのクロマン-4-オール体の2つのジアステレオマーはNOEにより構造決定を行った。脱水反応では threo、及び erythro 体の反応速度の差はほとんどなかった。閉環反応における置換基効果は、同条件下では予想通り、Rがニトロ基の場合はビシクロ体に移行しないことがわかった。しかし、さらに強い反応条件ではニトロ基を持つ化合物でもビシクロ誘導体を与えた。



次に第2節ではビシクロ誘導体を用いて、増炭反応、及びチアゾリジン環の導入を行った。クロメチル化反応は、前章と同じ条件では低収率であったため、やや強い反応条件を用いて行っ

た。最後に、ここで得られたピシクロ環を有する 2, 4-チアゾリジンジオン誘導体と CS-045 の血糖低下作用を比較した所、ほぼ同程度の作用を示すことがわかった。

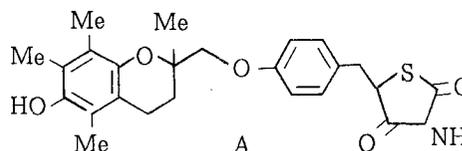
以上のように過酸化脂質がその原因の 1 つに考えられている種々の血管障害、即ち、動脈硬化症、糖尿病合併症、或いは、各種炎症疾患などの治療薬を目標として本研究を行ってきた。立体障害フェノール誘導体のラジカル消去能に着目して、過酸化脂質低下作用、脂質（中性脂肪およびコレステロール）低下作用、及び血糖低下作用など、種々の生物活性などの結果を見ながら化合物の設計、合成を行った。その結果、ユニークな作用点を持つ、新規抗糖尿病薬 CS-045 に到達した。CS-045 は糖尿病患者の約 90% を占めると言われている NIDDM（non-insulin-dependent diabetes mellitus, II 型糖尿病）患者の特徴であるインスリン耐性に対し、その感受性を増して、血糖値を低下させる非常に優れた薬物である。本化合物は現在第 3 相の臨床試験の段階にあって、作用機作の研究などが今なお継続して行われている。また、欧米でも開発が進められることになり、欧米人に多い、肥満型の NIDDM の患者に対する新しい型の抗糖尿病薬として非常に期待されている。

審査結果の要旨

本研究は、立体障害を強く受けているフェノール性水酸基の化学的特殊性に着目し、この特性を生かして過酸化脂質低下作用を併せ持つ高脂血症薬および抗糖尿病薬を開発する目的で行なったものであり、その結果目的を満たす化合物 (A) を見出すに至った点が高く評価される。

第1章では立体障害性水酸基を持つ1,3-benzoxathiole誘導体の合成と、その生物活性が述べられている。この段階では十分な活性を持つ化合物は見出されなかったが、そこで行なわれた合成実験は、有機化学的に見て水準の高いものである。

第2章は、前章の結果を受けて、より効果の強い化合物を見出すために行なった検討結果を述べたものである。そこで見出された、



立体障害フェノールを持つクロマン環とチアゾリジン2,4-ジオンとをバインドさせた化合物 (A) が資質低下作用、血糖低下作用および過酸化脂質低下作用など種々の好ましい生活活性を持つことが判明したことは、論文提出者の分子設計が極めて妥当なものであったことを示すものである。

第3章は、Aの作用機序等を検討する過程で検出された代謝物について、その構造決定、別途合成、さらには生物活性評価を行なった経過を述べたものである。その中で炭素14標識化合物の合成を行なっている部分は、有機化学的に高い水準の技術に支えられているものである。

本研究は、単に目的とする生物作用を持つ化合物の探索合成に終始することなく、目的以外の現象についても注意深い検討が加えられている点で、学問的内容を備えていると認められる。すなわち、第4章では、第3章に示した標識化合物の合成過程で見出されたクロマン-4-オール脱水反応に着目し、その反応の本質を追求した上で、この反応をビシクロ環を持つ含酸素縮合環化合物類の合成法として確立しその応用性を明らかにしている。

提出者の開発した新規化合物 (A) は、血糖低下作用に関してユニークなメカニズムを持つことが明らかとなり、現在、独創性の高い経口血糖低下剤として開発が進められている。而も、欧米人に多いとされている肥満型のインスリン依存性糖尿病に対する新しい薬物として期待されていることは時筆に値する。このように良い結果が得られたことは、提出者の作業仮説の正当性を示すものであるが、それだけでなく、本論文には、研究を進めるに際しての研究者の学問的態度および関連分野についての知識の深さがよく表現されている。

以上の理由により、本論文を薬学の学位論文として、水準を越えた立派な内容を持つものと判定する。