

## 論文の内容の要旨

論文題目 新規抗糖尿病薬の合成研究

氏名 高村 実

### オキシム構造を有する新規チアゾリジンジオン誘導体の構造活性相関

本研究に着手した当初、インスリン抵抗性改善薬はトログリタゾン 1 (三共)、ピオグリタゾン 2 (武田)、ロジグリタゾン 3 (GSK) の 3 剤が臨床試験中であり、未だ治療薬として確立されていなかった (fig. 1)。トログリタゾン 1 は開発面では先行していたが、血糖降下作用の薬効強度という点では十分な薬効を有しているとはいえなかった。そこで既知のピオグリタゾン 2、ロジグリタゾン 3 を凌駕する血糖降下作用を有する新規化合物の創製を目指して本研究に着手した。

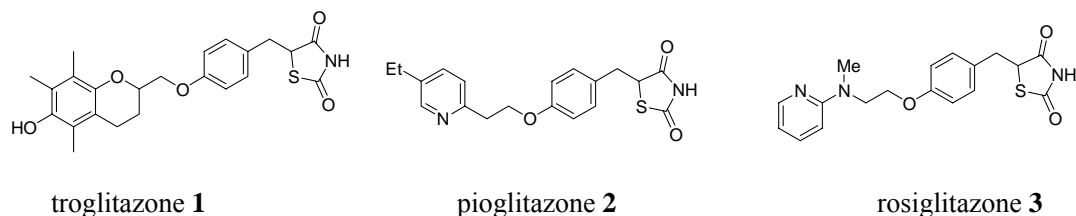


Fig. 1 Chemical structure of pioglitazone 1, rosiglitazone 2 and troglitazone 3

*in vitro* スクリーニングとして PPAR 活性化能試験を行った。また *in vivo* スクリーニングとしては糖尿病病態動物である KK マウスに化合物を投与し血糖降下率を測定した。オキシム誘導体について詳細な検討を行った結果、ピオグリタゾン 2、ロジグリタゾン 3 に匹敵

する血糖降下作用を有する化合物群を得た。望ましい構造を以下に示す ( fig. 2 )

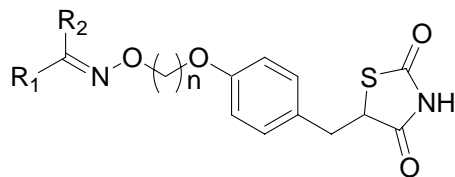


Fig. 2 Chemical structure of oxime derivatives having potent antidiabetic activity

- 1 . R<sub>1</sub>は 3-ピフェニリルまたは 4-ピフェニリル基、または同等の構造を有するピリジルフェニルまたはフェニルピリジル基
- 2 . R<sub>2</sub>=Me
- 3 . n=2

### オキシム構造を有する新規チアゾリジンジオン誘導体と PPAR LBD のドッキングスタディ

1998年、Nolte らにより PPAR リガンド結合ドメインとロジグリタゾンの複合体の結晶構造が明らかにされた ( fig. 3 )

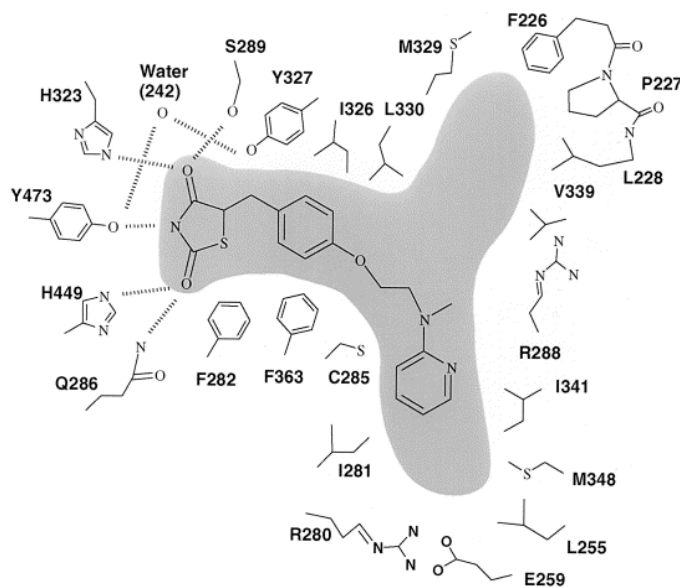
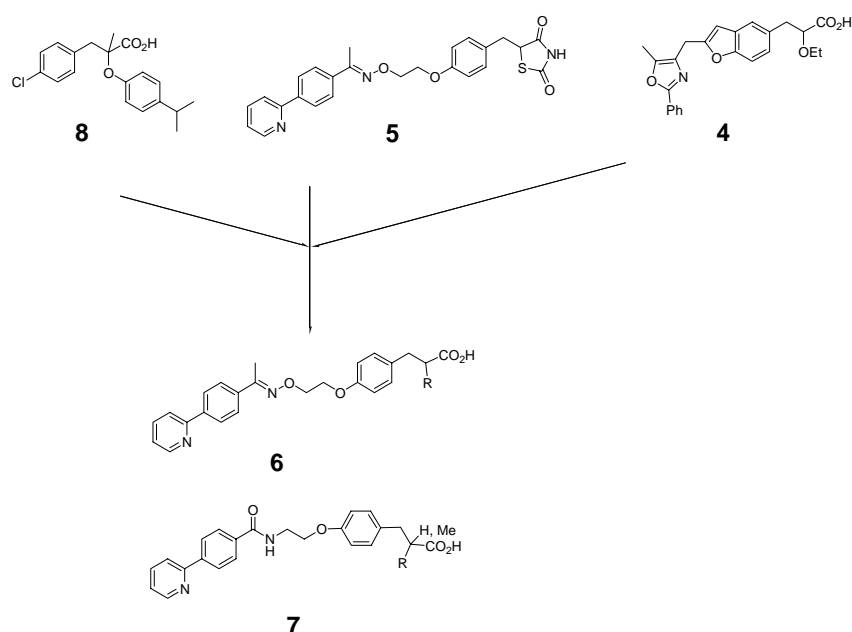


Fig. 3 Schematic representation of the interaction of rosiglitazone with PPAR $\gamma$ LBD in the ternary complex crystal structure.

著者らは強力なアゴニスト活性に重要なリガンド - 受容体相互作用について明らかにする目的でオキシム構造を有する新規チアゾリジンジオン誘導体と、PPAR のドッキング計算を行った。強い活性をもつ化合物ではfig. 2 におけるR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、受容体の共通の疎水性部と相互作用を形成しており、それらが活性に重要であるという結果が得られた。

**ピリジルフェニル基を有する 2 - 置換 - 3 - フェニルプロピオン酸の構造活性相関** 1995 環太平洋国際化学会議（ホノルル）でファイザー社より 2-エトキシ-3-フェニルプロピオン酸誘導体 **4** が強力な血糖降下作用を示すことが報告された。そこで著者らは強力な薬効を期待して、先に見出した開発候補化合物 **5** をリードとして種々の 2-置換-3-フェニルプロピオン酸 **6** を合成することにした。さらに水素結合受容基と考えているオキシム基をアミド基に変換した誘導体 **7** も合成することにした。またグルコーストランスポーター増強薬 **8** の構造にも着目して誘導体を合成することにした。

Scheme 1 Design of 2-substituted-3-phenylpropionic acids



評価は PPAR 活性化能、KK マウスによる血糖降下作用に加え、PPAR 活性化能の評価も行った。PPAR はベザフィブラートに代表されるフィブラート系の脂質代謝改善剤の標的分子となる核内レセプターである。もし PPAR および のデュアルアゴニストが見出されれば血糖降下作用のみならず脂質（トリグリセリド）の低下も期待され、NIDDM における循環器系疾患の改善が期待できる。

光学異性体 (S)-**9** の PPAR および の活性化能はそれぞれ GW9578 **10** およびロジグリタゾン **3** を凌ぎ、報告されている中で最強クラスの PPAR 、デュアルアゴニストであった。さらに **8** を参考にして合成したカルボン酸の 位にメチル基を有する化合物 **11** はラセミ体であるにもかかわらず (S)-**9** よりもさらに強い PPAR 、活性化能を有していた。

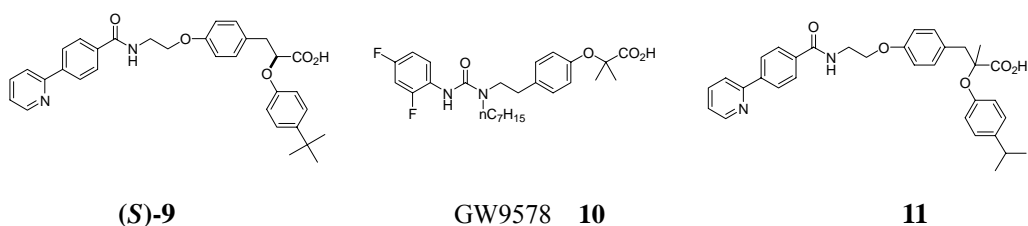
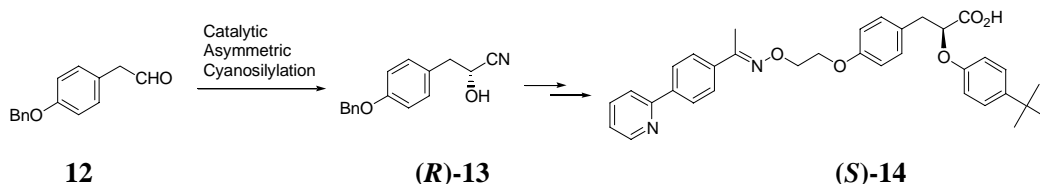


Fig. 4 Chemical structure of **(S)-9**, **GW9578 10** and **11**

### 多機能不斉触媒を用いた **(S)**-2-フェノキシ-3-フェニルプロピオン酸誘導体の効率的合成

2-フェノキシ-3-フェニルプロピオン酸誘導体の血糖降下作用は(2*S*)-体が強い。これらの効率的合成法を開発することは工業的見地から意義がある。筆者らは柴崎らの開発した多機能不斉触媒を用いたアルデヒドに対するシアノシリル化反応を検討した。触媒的不斉シアノシリル化は広範なアルデヒドに対し大変優れた結果を与えることが明らかになっている。しかしフェニルアセトアルデヒド **12** のような不安定でしかも容易にエノール化するアリールアセトアルデヒドを基質として用いた例はなく、候補化合物の効率合成という観点だけでなく不斉反応の適応範囲を知る上でも興味を持たれた。**(R)**-**13** は収率 85%、96% ee で得ることができ、**(R)**-**13** は強い血糖降下作用を有する**(S)**-**14** へと効率よく導かれた。

Scheme 2 Synthesis of **(S)**-**14**



### 多機能不斉触媒を用いたニューロキニン受容体拮抗薬鍵中間体の効率合成

さらに触媒的不斉シアノシリル化をニューロキニン受容体拮抗薬鍵中間体の合成に適用した。ケトン **15** を基質として触媒的不斉シアノシリル化を行い、ニューロキニンレセプター拮抗薬の鍵中間体**(R)**-**16** の合成を行った。**(R)**-**17** が定量的に、89% ee で得られ、**(R)**-**17** は光学純度を下げることなく**(R)**-**16** へと導かれ、得られた光学純度 89% ee の**(R)**-**16** はヘキサン-酢酸エチルから再結晶して>99% ee にすることができた。

Scheme 3 synthesis of **(R)**-**16**

