

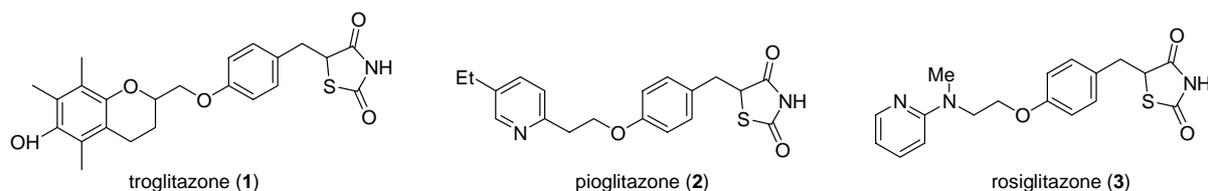
審査の結果の要旨

氏名 高村 実

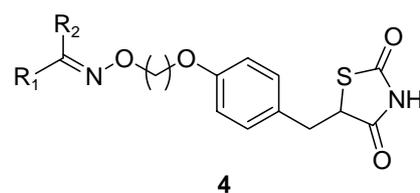
高村実は、「新規抗糖尿病薬の合成研究」と題して、大きく以下の3つを柱とした研究をおこなった。

1. 新規チアゾリジン系化合物の合成と活性評価

高村が研究を開始した当初、PPAR γ レセプターを活性することで活性を発現するインスリン抵抗性糖尿病改善薬として、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ったものの、未だ治療薬として確立されていなかった。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。そこで高村は、ピオグリタゾン **2**、ロジグリタゾン **3** をも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。



チアゾリジン系化合物を種々合成し、*in vitro* スクリーニングとして PPAR γ 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。詳細な検討を行った結果、活性化合物のリードとしてオキシム誘導体 **4** を見出した。**4** を母核としてチューニング可能な R₁、R₂ およびメチレン鎖長を最適化したところ、R₁ を 3-ビフェニルまたは 4-ビフェニル基、またはピリジルフェニルまたはフェニルピリジル基とし、R₂ はメチル基、リンカー炭素鎖長 2 の化合物群がピオグリタゾン (**2**)、ロジグリタゾン (**3**) に匹敵する血糖降下作用を有することを見出した。

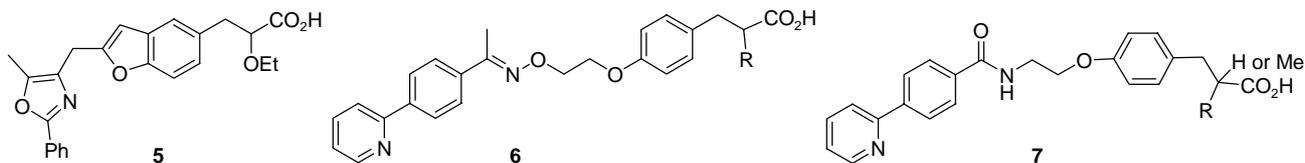


4 の PPAR γ への結合様式を明らかにする目的で、Nolte らにより報告された PPAR γ リガンド結合ドメインとロジグリタゾンの複合体の結晶構造を参考に、PPAR γ と **4** のドッキング計算を行った。その結果、強い活性をもつ化合物ではオキシム部位の R₁ および R₂ が、受容体の共通の疎水性部と相互作用を形成しており、それらが活性に重要であることがわかった。

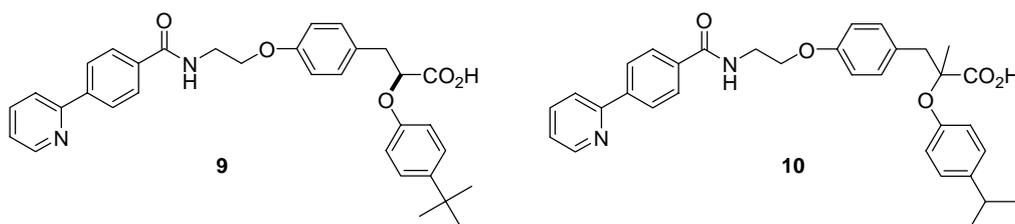
2. ピリジルフェニル基を有する 2-置換-3-フェニルプロピオン酸の構造活性相関

研究の途上でファイザー社の研究グループにより、2-エトキシ-3-フェニルプロピオン酸誘導体 **5** が強力な血糖降下作用を示すことが報告された。そこで本報告と、先に見出したオキシムを含有するチアゾリジン系化合物 **4** での知見をあわせて、高村は種々の 2-置換-3-

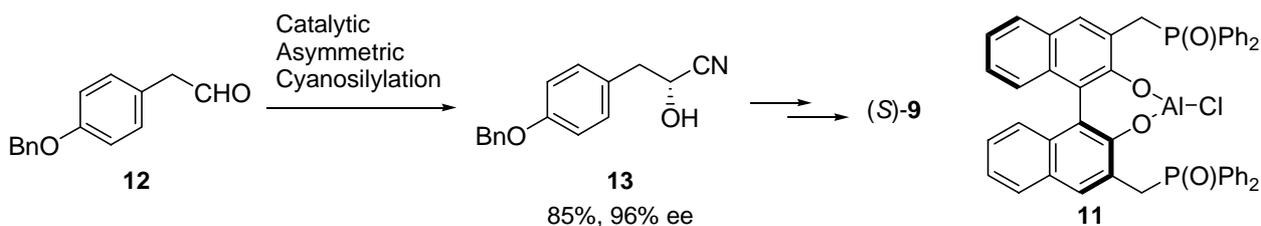
フェニルプロピオン酸 **6** を合成することを計画した。さらに水素結合受容基と考えているオキシム基をアミド基に変換した誘導体 **7** も合成することにした。



これらの化合物に対して PPAR γ 活性化能、KK マウスによる血糖降下作用に加え、PPAR α 活性化能の評価も行った。PPAR α 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 α および γ 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、循環器系疾患の改善が期待できる。検討の結果、**7** の化合物群から見出された (*S*)-**9** が、報告されている中で最強クラスの PPAR α 、 γ デュアルアゴニストであることがわかった。さらにカルボン酸の α 位にメチル基を導入し四置換炭素を有する化合物 **10** 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 α 、 γ 活性化能を有することを見出した。

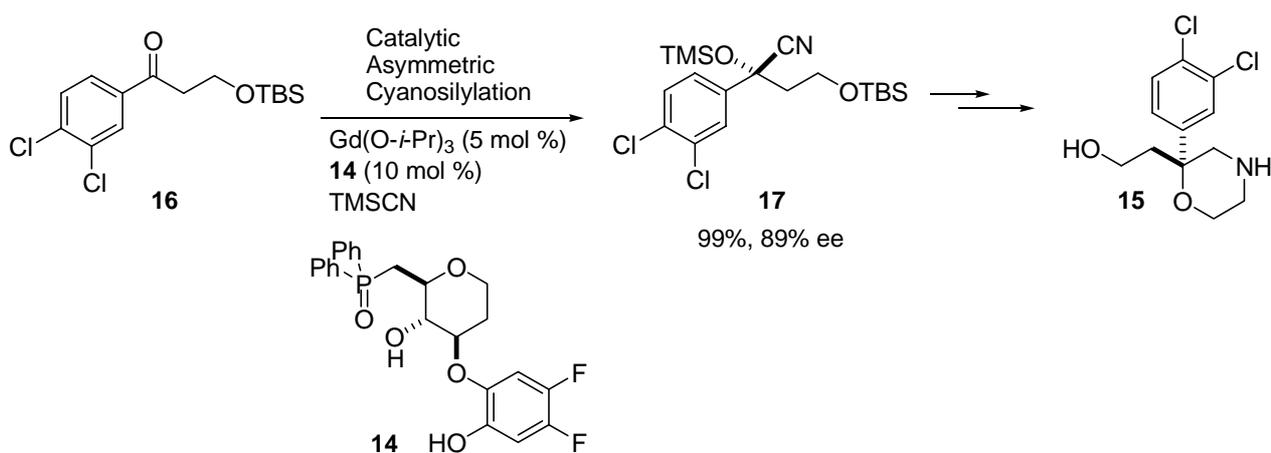


(*S*)-**9** の効率的合成法をめざし高村は、柴崎研究室で開発された多機能不斉触媒 **11** を用いたアルデヒド **12** に対するシアノシリル化反応を検討した。**11** は触媒的不斉シアノシリル化において、広範なアルデヒドに対し大変優れた結果を与えることが明らかになっている。しかしフェニルアセトアルデヒド **12** のような不安定でしかも容易にエノール化するアリールアセトアルデヒドを基質として用いた例はなく、候補化合物の効率合成という観点だけでなく不斉反応の適応範囲を知る上でも興味を持たれた。検討の結果、9 mol % の **11** の存在下、**12** から目的としたシアノヒドリン **13** を収率 85%、96% ee で得ることができた。(R)-**13** は強い血糖降下作用を有する (*S*)-**9** へと効率よく導けた。



3. ケトンに対する触媒的不斉シアノシリル化を鍵工程とするニューロキニン受容体拮抗薬中間体の効率合成

2で述べた研究から高村は、不斉四置換炭素を有する医薬リード化合物の合成に興味を持ち、柴崎研究室で開発された糖を母核とした不斉配位子 **14** を用いた触媒的不斉シアノシリル化を鍵とするニューロキニン受容体拮抗薬鍵中間体 **15** の合成を計画した。すなわち **14** と $\text{Gd}(\text{O}-i\text{Pr})_3$ 1 : 2 の比から調製した触媒を 5 mol % 用い、ケトン **16** に対する触媒的不斉シアノシリル化をおこなった結果、(*R*)-**17** が定量的に、89% ee で得られた。(*R*)-**17** は光学純度を下げることなく **15** へと導かれ、得られた光学純度 89% ee の **15** はヘキサン-酢酸エチルから再結晶して光学的に純品とすることができた。



以上の業績は、医薬品の合成化学の分野に有意に貢献するものと考えられ、博士（薬学）の授与に値するものと考えられる。