



Title	スクアレン合成酵素阻害薬を指向したベンゼン縮合ラクタム化合物の合成研究
Author(s)	三木, 隆
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44437
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 ^み三 ^き木 ^{たかし}隆

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 7 1 9 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平成 14 年 5 月 1 日

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第2項該当

学 位 論 文 名 スクアレン合成酵素阻害薬を指向したベンゼン縮合ラクタム化合物の合成研究

論 文 審 査 委 員 (主査)

教 授 北 泰行

(副査)

教 授 田中 徹明 教 授 今西 武 教 授 小林 資正

論 文 内 容 の 要 旨

虚血性心疾患や脳梗塞などの動脈硬化に関連した諸疾患は、日米欧をはじめ先進国における死亡原因の上位を占める。これらの疾患の予防または治療には血中コレステロール値を適切にコントロールすることが重要である。高脂血症は冠動脈疾患の発生及び進展に深く関わっており、高脂血症の予防または治療を目的としたコレステロール低下薬の発見に多くの努力が払われてきた。

現在、臨床で最もよく用いられているコレステロール低下薬は 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害薬である。コレステロールはアセチルコエンザイム A から 20 数段階を経て生合成される。HMG-CoA 還元酵素阻害薬は生合成を早い段階で阻害するため、コレステロール生合成経路から分岐して生合成される非ステロール成分、例えばコビキノン、ドリコール、ヘム A などの生合成も阻害され、そのことに起因するとされる筋肉融解などの副作用が知られている。これらの非ステロール成分はコレステロールの生合成経路のうち、ファルネシルピロリン酸 (FPP) から分岐して生合成される。これらの生合成を阻害しないためにコレステロール生合成阻害薬としては、FPP より下流の酵素系を阻害するほうが望ましいと考えられる。しかしながら、最終生成物のコレステロール付近の段階の阻害は脂溶性ステロイドの蓄積による副作用が懸念される。したがって、スクアレン合成からステロール骨格合成までの酵素系を阻害することが望ましいと考えられる。

スクアレン合成酵素【EC2.5.1.21】は、非ステロール成分生合成の最終分岐点にあたる FPP からスクアレンが合成される還元的二量化反応を触媒する酵素である。このことからスクアレン合成酵素阻害薬は非ステロール成分の生合成を抑制することなく選択的にコレステロールの生合成を阻害することができるので上記副作用の回避が期待できる。また、基質である FPP が水溶性であることから基質の蓄積性が無いこと、並びに HMG-CoA 還元酵素へのフィードバックレギュレーションの役割も果たすことが知られている。以上より著者らはスクアレン合成酵素阻害薬が副作用や薬効面から最も好ましいと考えた。

現在までに、多数のスクアレン合成酵素阻害剤が報告されているが、そのほとんどは、基質または中間体に類似した構造である。すなわち、アンモニウム系化合物並びにスルホニウム系化合物などはカチオン中間体アナログであり、ビスホスホン酸化合物並びに α -ホスホノスルホン酸誘導体などの含リン化合物は基質である FPP アナログに端を発している。キヌクリジン誘導体などのアミン系化合物は、ピロリン酸の存在により活性が大きく向上することが知られており、脱離するピロリン酸とカチオン中間体のイオン対を模倣していると考えられている。天然から単離された 2,8-ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン誘導体 (Squalestatins, Zaragozic acids, TAN-1607A) は PSPP との構造類

似性が推定されている。これらの化合物は構造に由来する細胞毒性や経口吸収性の悪さなど問題点が多く、いずれも開発に至ってはいない。すなわち、スクアレン合成酵素阻害剤を高脂血症治療薬として開発するためにはこれらの問題を克服できる、これまでと全く異なった骨格を有する化合物が必要であった。

そこで、種々の薬理活性物質のテンプレートとなり得るベンゼン縮合7員環ラクタム骨格に着目した。これまでに多くの薬理活性物質の重要な構成要素として、多様なベンゼン縮合7員環ラクタム化合物が報告されている。

これらの薬理活性物質において、ベンゼン縮合7員環ラクタム骨格はファーマコフォー（側鎖）の空間配置を決定するテンプレートの役割を果たすと考えられる。そしてファーマコフォーの空間配置を決定する主な要因は7員環のコンホメーションであることから、環のコンホメーションが標的蛋白（酵素や受容体他）に対する選択性をも決定するのではないかと、すなわち、ベンゼン縮合7員環ラクタム構造によって選択的に薬理活性を発現させることが可能ではないかと考察した。

一方、我々は長年中枢性薬剤の開発を目指し、神経伝達物質である4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸（GABOB）の種々の類縁体の合成研究を行い、その活性を検討してきた。これらの合成化合物群の中で、2,3-ジヒドロ-2*H*-1,4-ベンゾオキサジン-2-酢酸誘導体並びに4,1-ベンゾオキサゼピノン誘導体が目的の中枢作用をほとんど示さないが、スクアレン合成酵素阻害活性を示すことを見出した。なかでもベンゼン縮合7員環化合物である4,1-ベンゾオキサゼピノン誘導体が、全く中枢作用を示さなかったため、このことは逆に肝臓や血管が作用部位である高脂血症治療薬の開発には、好都合と考えた。そこで著者は、4,1-ベンゾオキサゼピノン誘導体をリード化合物とする高脂血症治療薬の開発研究を行い、以下に示す成果を得た。

1. 一連のベンゼン縮合7員環ラクタム化合物の中で最も強い活性を示した1-ネオペンチル体（又は1-イソブチル体）の置換基を固定して骨格部分を変換し、4,1-ベンゾオキサゼピノン骨格がスクアレン合成酵素阻害活性に最適の骨格であることを見出した。また、5位芳香環（または6位芳香環）の配向性が阻害活性に大きく影響していることを明らかにした。
2. 骨格を固定した置換基変換で、5-(2,3-ジメトキシフェニル)体に優れた酵素阻害活性と膜透過性を見出した。
3. 阻害活性に必須の絶対配置は3*R*,5*S*であることを明らかにした。
4. ナトリウム塩にすることにより経口吸収性が向上することが分かった。その結果、経口投与でマウスの血漿中コレステロール値を効果的に低下させた。
5. カルボキシル基は(*E*)-(4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イリデン)酢酸誘導体のカルボキシル基に近い位置で酵素と相互作用していることを明らかにした。
6. 合成ルート of 最終の中間体並びに初期段階の中間体の、微生物による不斉エステル分解を用いて3*R*,5*S*体の合成に成功した。これらの方法は4,1-ベンゾオキサゼピン-3-酢酸誘導体、特に代表化合物の大スケールでの調製に対し実用化可能であることが分かった。

論文審査の結果の要旨

産血性心疾患や脳硬塞などの動脈硬化に関連した諸疾患の予防または治療には、血中コレステロール値を適切にコントロールすることが重要である。現在、臨床で最もよく用いられているコレステロール生成阻害薬は、3-ヒドロキシ3-メチルグルタリルコエンザイム A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤であるが、生合成の早い段階で阻害するため、筋肉融解などの副作用がある。一方さらに下流のスクアレン合成酵素阻害薬は、非ステロール成分の生合成を抑制することなく選択的にコレステロールの生合成を阻害すると考えられ、スクアレン合成酵素阻害薬の合成研究が行われている。しかし、これ迄に報告されたスクアレン合成阻害剤は、基質または中間体に類似した化合物で細胞毒性や経口吸収性などに問題点が多く、何れも開発に至っていない。三木君は、4,1-ベンゾオキサゼピノン誘導体が最適であることを見出し、その構造活性相関を検討した。その結果、(3*R*,5*S*)-(4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イリデン)酢酸のナトリウム塩が高脂血症治療薬の有望な候補化合物であることを明らかにした。さらに、同君は本化合物の最終の中間体並びに初期段階の中間体の微生物による不斉エステル分解を用いて(-)-(3*R*,5*S*)体の大量スケールでの調製に対し実用化可能であることも示した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。