

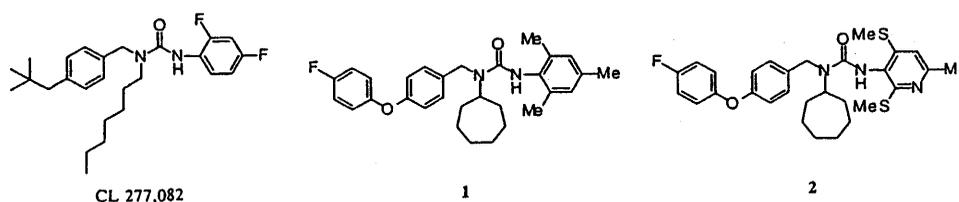
氏名	田中明
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第617号
学位授与の日付	平成11年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	抗高脂血症剤・抗動脈硬化剤としての新規 ACAT 阻害剤の合成と構造活性相関に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 富士 薫 教授 富岡 清 教授 井深俊郎

論文内容の要旨

ACAT は生体内のコレステロール代謝において大変重要な役割を果たしている。その阻害剤は血液中のコレステロール値を低下させるのみならず、動脈硬化の発症および進展そのものをも抑制すると考えられ、抗高脂血症剤・抗動脈硬化剤として世界中で ACAT 阻害剤の研究開発が活発に行われている。しかしながら、前臨床段階で副腎毒性が発現したり、臨床試験での作用が不十分であるなど、開発に成功したものはない。そこで、これらの問題点を克服した新規 ACAT 阻害剤の創薬研究を行った。リード化合物としては、臨床試験まで進んだものの十分なコレステロール低下作用を示さなかった CL 277,082 を選択した。

まず、CL 277,082 のネオペンチル基をフェニル基に変換した *N*-(ビフェニルメチル)ウレア誘導体について系統的な構造活性相関の検討を行った。これら誘導体は *in vitro* で家兔腸管マイクロゾームの ACAT に対して強い阻害作用を示した。末端ベンゼン環へのフッ素原子の導入が *in vivo* でのコレステロール低下作用を飛躍的に向上させることを見出し、*N*-[4-(4-フルオロフェノキシ)ベンジル]ウレア誘導体の中から、混餌投与で CL 277,082 に対して約 100 倍優れたコレステロール低下作用を示す (2,4,6-トリメチルフェニル)ウレア 1 を得るに至った。化合物 1 については、懸念された副腎毒性は認められなかったが、より臨床を反映していると考えられる投与方法として、ポリエチレングリコールに溶解し強制投与を行うと、その作用が大きく減弱してしまうという問題点があった。そこで、*N*-アリル部位の変換を行い、投与方法に関わらず強力なコレステロール低下作用を示す [2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル]ウレア 2 を見出した。しかしながら、化合物 2 は強い副腎毒性を発現することが明らかとなり、安全性面での改善を必要とした。

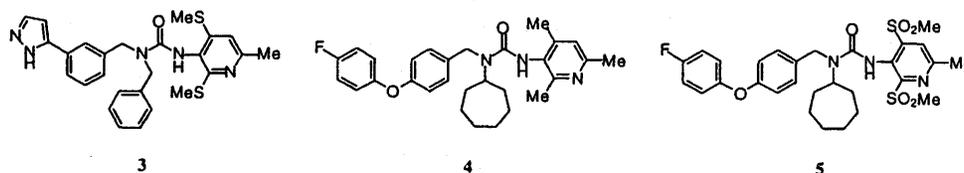


副腎毒性の発現メカニズムについては様々な議論がなされており、未だ明確な結論はでていないが、副腎毒性を回避するための戦略として、化合物の物理化学的性質を変化させることとし、*N*-ビフェニルメチル部分への複素芳香環の導入を検討した。その結果、これまで非極性の脂溶性構造が有利と考えられていた CL 277,082 の 4-ネオペンチル基を、塩基性の複素芳香環に変換することが可能であることを明らかにした。さらにこの様な変換を行う中から、混餌および強制投与のいずれにおいても 2 とほぼ同等の強力なコレステロール低下作用を示し、抗動脈硬化作用の指標ともいえるマクロファージ泡沫化抑制作用についても強い活性を示し、構造的な特徴としてピラゾール環を有する [2,4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリ

ジン-3-イル] ウレア 3 を見出した。本化合物は副腎毒性を発現しないことが確認され、毒性の回避に成功した。また、3 の X 線結晶構造解析を実施した結果、ウレアのカルボニル基と置換ピリジン環のなす角度がほぼ垂直になっており、これまで構造活性相関や分子モデリングの結果をもとに解析した報告とよく一致していることを明らかにした。

これまで評価した化合物のデータを詳細に解析した結果、強力なマウス腹腔マクロファージ泡沫化抑制作用を有する化合物が副腎毒性を惹起しているという傾向を見出し、マクロファージ ACAT 阻害作用と副腎毒性との間に何らかの関連性があるのではないかと考えた。そこで、マクロファージ泡沫化抑制作用を副腎毒性の指標として化合物 2 の変換を行った結果、*N*-[4-(4-フルオロフェノキシ) ベンジル] ウレア誘導体の中から、2 の強いコレステロール低下作用を保持し、マクロファージ泡沫化抑制作用を極端に減弱させることなく副腎毒性を回避した (2, 4, 6-トリメチルピリジン-3-イル) ウレア 4 および [2, 4-ビス (メチルスルホニル) -6-メチルピリジン-3-イル] ウレア 5 を見出すことに成功した。最近、マクロファージや副腎の ACAT は腸管や肝臓とは異なるアイソザイムであることが報告されており、本研究の中で指向したようなアイソザイム選択的な阻害剤の創出が今後の研究の流れになるものと思われる。

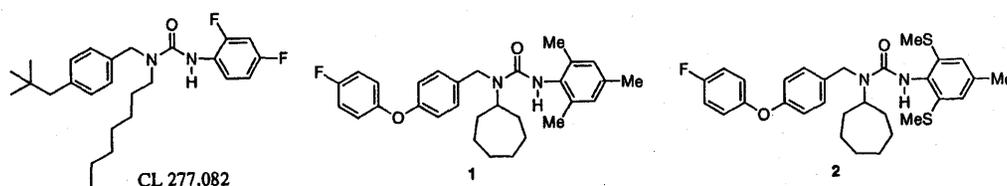
以上、筆者は新規な ACAT 阻害剤を設計し、その構造活性相関を明らかにするとともに、強力なコレステロール低下作用を示し副腎毒性を発現しない 3 種類の化合物を見出すことに成功した。本研究の中で得られた知見は新たな ACAT 阻害剤の創薬研究に寄与し得るものと思われる。



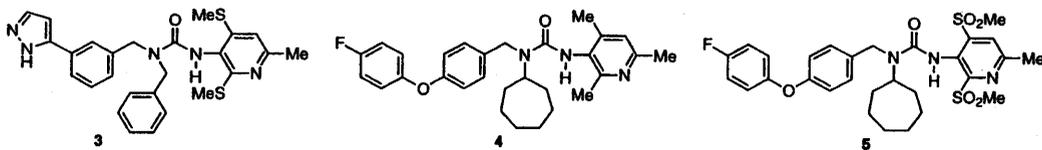
論文審査の結果の要旨

ACAT は生体内のコレステロール代謝において大変重要な役割を果たしている。その阻害剤は血液中のコレステロール値を低下させるのみならず、動脈硬化の発症および進展そのものを抑制すると考えられ、抗高脂血症剤・抗動脈硬化剤として世界中で ACAT 阻害剤の研究開発が活発に行われている。しかしながら、前臨床段階で副腎毒性が発現したり、臨床試験での作用が不十分であるなど、開発に成功したものはない。本研究はこれらの問題点を克服した新規 ACAT 阻害剤の創製に関するものである。

リード化合物としては、臨床試験まで進んだものの十分なコレステロール低下作用を示さなかった CL 277,082 を選択した。まず、CL 277,082 のネオペンチル基をフェニル基に変換した *N*-(ビフェニルメチル) ウレア誘導体について系統的な構造活性相関の検討を行った。これら誘導体は *in vitro* で家兔腸管マイクロゾームの ACAT に対して強い阻害作用を示した。末端ベンゼン環へのフッ素原子の導入が *in vitro* でのコレステロール低下作用を飛躍的に向上させることを見出し、*N*-[4-(4-フルオロフェノキシ) ベンジル] ウレア誘導体の中から、混餌投与で CL 277,082 に対して約 100 倍優れたコレステロール低下作用を示す (2, 4, 6-トリメチルフェニル) ウレア 1 を得るに至った。化合物 1 については、懸念された副腎毒性は認められなかったが、より臨床を反映していると考えられる投与方法として、ポリエチレングリコールに溶解し強制投与を行うと、その作用が大きく減弱してしまうという問題点があった。そこで、*N'*-アシル部位の変換を行い、投与方法に関わらず強力なコレステロール低下作用を示す [2, 4-ビス (メチルスルホニル) -6-メチルピリジン-3-イル] ウレア 2 を見出した。しかし、化合物 2 は強い副腎毒性を発現することが明らかとなり安全性面での改善を必要とした。



副腎毒性の発現メカニズムについては様々な議論がなされており、未だ明確な結論はでていないが、副腎毒性を回避するための戦略として、化合物の物理化学的性質を変化させることとし、*N*-ビフェニルメチル部分への複素芳香環の導入を検討した。その結果、これまで非極性の脂溶性構造が有利と考えられていた CL 277,082 の 4-ネオペンチル基を塩基性の複素芳香環に変換することが可能であることを明らかにした。さらにこの様な変換を行う中から、混餌および強制投与のいずれにおいても 2 とほぼ同等の強力なコレステロール低下作用を示し、抗動脈硬化作用の指標ともいえるマクロファージ泡沫化抑制作用についても強い活性を示し、構造的な特徴としてピラゾール環を有する [2, 4-ビス(メチルチオ)-6-メチルピリジン-3-イル] ウレア 3 を見出した。本化合物は副腎毒性を発現しないことが確認され、毒性の回避に成功した。また、3 の X 線結晶構造解析を実施した結果、ウレアのカルボニル基と置換ピリジン環のなす角度がほぼ垂直になっており、これまで構造活性相関や分子モデリングの結果をもとに解析した報告とよく一致していることを明らかにした。



これまで評価した化合物のデータを詳細に解析した結果、強力なマウス腹腔マクロファージ泡沫化抑制作用を有する化合物が副腎毒性を惹起しているという傾向を見出し、マクロファージ ACAT 阻害作用と副腎毒性との間に何らかの関連性があるのではないかと考えた。そこで、マクロファージ泡沫化抑制作用を副腎毒性の指標として化合物 2 の変換を行った結果、*N*-[4-(フルオロフェノキシ)ベンジル]ウレア誘導体の中から、2 の強いコレステロール低下作用を保持し、マクロファージ泡沫化抑制作用を末端に減弱させることなく副腎毒性を回避した (2, 4, 6-トリメチルピリジン-3-イル) ウレア 4 および [2, 4-ビス(メチルスルホニル)-6-メチルピリジン-3-イル] ウレア 5 を見出すことに成功した。

以上、本論文は強力なコレステロール低下作用を示し副腎毒性を発現しない新規な ACAT 阻害剤の設計、構造活性相関に関して新たな知見を加えたものである。よって、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

更に、平成 11 年 7 月 27 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。