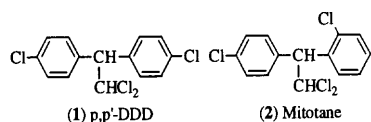


談 話 室

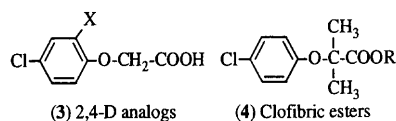
“変現自在”の生理活性分子構造 (その1)

p,p'-DDT より一個塩素原子の少ない p,p'-DDD (1) の殺虫活性は対象となる昆虫種によって異なるが、一般には DDT の 1/2~1/5 程度である。哺乳動物に対する経口急性



毒性は DDT の 1/5 以下でかなり低い。かつては DDT とともに主としてアメリカにおいて殺虫剤として実用されていた。動物試験(イヌ)の結果、DDD の殺虫剤製品には顕著な副腎皮質の萎縮・壊死効果のあることが判っていた。しかし製品ごとに活性の大きさが変化するので、活性の本体は精製が不十分な DDD 製品に含まれている副生成物であるのではないかとの可能性が検討された。結局製品中に最大 10% 含まれている異性体の o,p'-DDD (2) が活性本体であることが確認された。そして 1959 年以来続けられた動物・臨床試験研究により o,p'-DDD はヒトの副腎癌において選択的に腫瘍細胞を縮小させることが確認され mitotane と命名された。我が国では 1983 年に副腎癌および副腎皮質ホルモン分泌機能異常に基づく Cushing 症候群に対する医薬として承認された。症例はそれほど多くないようであるが現在でも使用されている。

周知のように 2,4-D (3: X=Cl) は MCPA (3: X=Me) とともに 1940 年代の前半から開発・実用化の進められた除

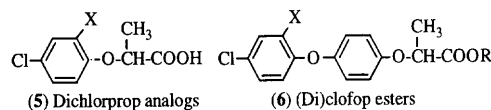


草剤で、天然の植物ホルモンの一種である indole-3-acetic acid と同様のオーキシン活性を現わす。至適濃度では生長を促進するが、それ以上になるとむしろ生長を阻害する。植物の種によって至適濃度が異なり広葉雑草に選択的な殺草効果を示す。同一構造系列の 4-CPA (3: X=H) は除草剤としてではなくむしろ生長ホルモン剤として着果促進に実用されている。

Cl_n-phenoxyacetic acid 類 (3) の生長ホルモン活性と選択的除草活性は、それぞれ第二次大戦中アメリカ (Boyce Thompson Institute) とイギリス (ICI) で見出された。興味あることに、1958 年同じイギリスの ICI が 4-CPA (3: X=H) と類似構造の clofibrate (4: R=C₂H₅) に強力な血中脂質低下効果のあることを発見したのである。Clofibrate

は血中のコレステロールだけでなく、トリグリセリド、リポ蛋白やリン脂質などのレベルをも有効に低下させる抗高脂血症剤として実用されている。2,4-D に対応する clofibrate の 2,4-Cl₂ 置換類縁体も clofibrate とほぼ同等の活性を示す。これらの化合物は体内で加水分解代謝を受け、遊離の酸となって脂質低下活性を発現する。実は遊離の酸である clofibric acid (4: R=H) は対応する 2,4-Cl₂ 置換体とともにオーキシン活性に対する拮抗物質なのである。

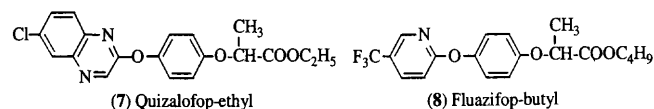
Clofibric acid より Me 基の一個少ない 4-Cl-



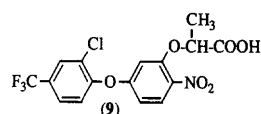
phenoxypropionic acid (5: X=H) および対応する 2,4-Cl₂ 置換体である dichlorprop (5: X=Cl) の R 型の光学異性体は強力なオーキシン活性物質で落果防止剤などとして実用されている。同じ R 型の 4-Cl-phenoxypropionic acid (5: X=H) は CH₃ 基の減少にもかかわらず強力な脂質低下活性を保持するとともに血小板凝集阻害効果を示すことも判っている。

Clofibrate につづき多数の類縁化合物が合成され、それらの脂質低下活性が検討された。なかでも顕著な活性を示すものはドイツの Hoechst において 1972 年に開発された clofop ester (6: X=H) である。対応するエステルにおいて比べると clofop ester は clofibrate よりも血中コレステロールレベルの低下についてはほぼ 10 倍、トリグリセリド値の低下については約 25 倍強力である。極めて興味あることに、1971 年 Hoechst の医薬部門から農薬部門へ生物試験のためにまわされてきた clofop ester 類に強力な除草活性が発見された。多数の類縁化合物が合成され末端の環上置換様式が古典的定量的構造活性相関 (Classic QSAR) 法に基礎をおく定性的解析法 (Topliss 法) に基づいて検討された。その結果 diclofop-methyl (6: X=Cl, R=Me) が選択され開発・実用された (1976 年, Hoechst)。

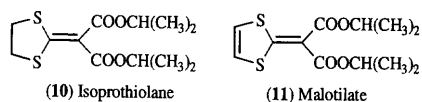
よく知られているように我が国においてもこの系列の除草剤の開発は盛んに行われた。Quizalofop-ethyl (7: 1989 年, 日産化学) および fluazifop-butyl (8: 1986 年, 石原産



業)などが代表的な例である。Fluazifop の構造は diclofop からではなく, (9) に示されている acifluorfen 類似の diphenyl ether 型化合物の構造から展開されたものである。これらの “double” aryloxypropionic acid の ester 類は概して

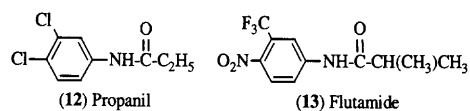


広葉の栽培植物には害を及ぼさずイネ科の雑草に対して選択的除草活性を示す。2,4-D や MCPA がイネ科の作物を保護し広葉の雑草を駆除するのと対照的である。当然オーキシシン活性に基づく 2,4-D とは作用機構上の関係はなく, clofibrate によく似た脂質生合成阻害によって感受性の植物種に選択的に作用する。阻害の標的は脂肪酸生合成に係わる acetyl-CoA carboxylase である。



また, いもち病殺菌剤 isoprothiolane (10) に, 哺乳動物に対する一般薬理試験の症状の精細な観察から肝機能の改善につながる活性の存在が期待され, 構造最適化の結果肝臓薬 (hepatotrophic agent) として malotilate (11) が開発されたことも記憶に残るところである(1976 年, 日本農薬)。

さらに下記のように置換 acylanilide として同一の骨格



と類似の置換様式を持つ二個の化合物のうち, 一方の propanil (12) は除草剤であり(1961 年, Rohm and Haas), 他方の flutamide (13) は男性ホルモン拮抗効果を現わし前立腺癌の治療薬である(1973 年, Schering)。

上記の実例が示唆するところについて次回において若干の考察を加えてみたい。

藤田稔夫

(京都大学名誉教授)