

氏名（本籍）	ばん 坂	ひと 仁	し 志
学位の種類	博	士	（薬学）
学位記番号	薬	第	496号
学位授与年月日	平成	18年	1月18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

1,8- ナフチリジン骨格を有する新規 ACAT 阻害剤の探索合成  
と大量製法に関する研究

論文審査委員	(主査) 教授	山口	雅彦
	教授	根東	義則
	教授	小杉	紘史

# 論文内容要旨

動脈硬化性疾患（虚血性心疾患）による心イベント発症（心臓死、心筋梗塞または不安定狭心症など）の一つの要因である高脂血症の予防ならびに治療を行うため、近年、様々な作用機序を持つ高脂血症治療剤が開発されている。しかし、依然として心疾患が死亡原因の上位を占めており、さらに効果の高い治療剤が必要とされている。ここでコレステロールをコレステロールエステルに変換する酵素 acyl-CoA : cholesterol acyltransferase (ACAT) の阻害に興味を持たれている。ACAT 阻害剤は、小腸でコレステロールの吸収阻害作用を示すとともに、肝臓ではコレステロールの分泌阻害作用を示すので、二つの作用により高い脂質低下作用が期待できる。また、血管壁においては、マクロファージのコレステロールの蓄積阻害作用を示し、動脈硬化病変改善作用を持つとも考えられている。私の研究は、高い ACAT 阻害作用と良好な経口吸収性を有する新しいナフチリジンウレア誘導体の探索合成と大量供給法の開発に関するものである。

## 1. 新規 ACAT 阻害剤 SMP-797 の開発

先に、ナフチリジンウレア誘導体 SM-32504 が高い ACAT 阻害作用を有することが見出されていた。しかし、SM-32504 は、水溶性が低いために全く経口吸収性されなかった。そこで、私は SM-32504 をリード化合物として、1) 3位の2,6-ジイソプロピルフェニルウレア部位にアミノ基を導入すること、2) 4位フェニル基上の3'-メトキシ基を水溶性基に変換することを計画し、様々な水溶性ナフチリジンウレア誘導体の探索合成を行った (Figure 1)。

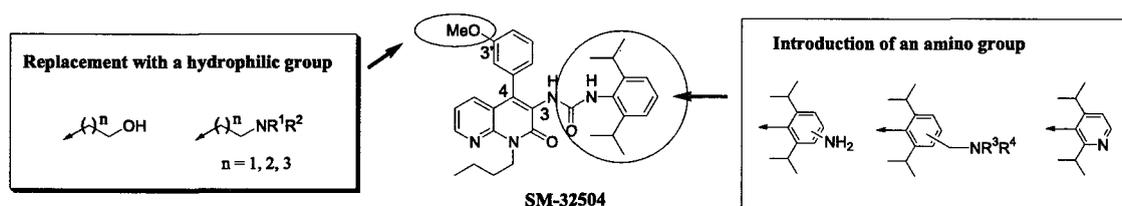
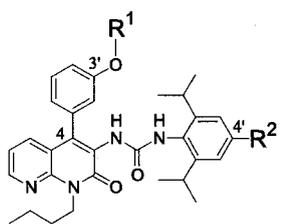


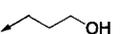
Figure 1.

その結果、SM-32504 の3位フェニルウレア部の4'位にアミノ基を有し、4位フェニル基3'位に3-ヒドロキシプロポキシ基を有する、SMP-797 が高い ACAT 阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値 21 nM) と良好な水溶性を有することを見出した (Table 1)。

SM-32504 と比較すると SMP-797 では経口吸収性が格段に向上した。SMP-797 を投与量 30 mg/kg でマウスに単回強制経口投与すると、C<sub>max</sub> 値は 21.3 μg/mL であった。また、ウサギに 1 mg/kg 連続強制経口投与すると、21 日間後の C<sub>max</sub> 値は 16.0 μg/mL、AUC<sub>0-24h</sub> は 39.8 ng·h/mL であった。そこで、*in vivo* 脂質低下作用を調べた。SMP-797 を 1 日 1 回投与量 1.0 mg/kg/d で、カゼイン食とともにウサギ内因性

**Table 1. ACAT Inhibitory Activity and Solubility of Naphthyridyl Ureas**



compound	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	ACAT inhibitory activity <sup>a</sup> IC <sub>50</sub> (nM)	solubility <sup>b</sup> (mg/mL)		
				pH 7.4	pH 5.5	pH 2.5
SM-32504	Me	H	11	<0.001	<0.001	<0.001
SMP-797		NH <sub>2</sub> HCl	21	0.010	0.014	>1.0

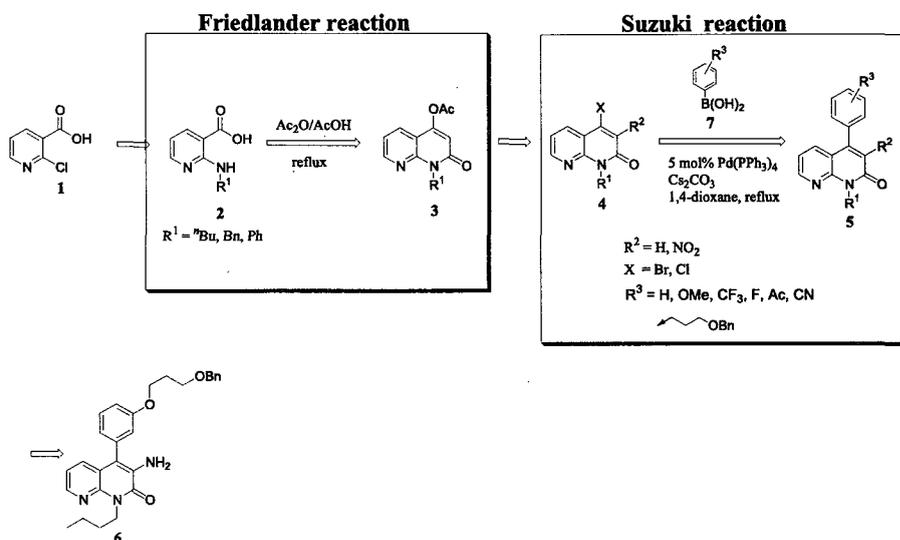
<sup>a</sup> ACAT inhibition in vitro measured in rat macrophages.

<sup>b</sup> Solubility in phosphate buffer (5.53% aq. citric acid/1.75% aq. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) at rt was determined by HPLC analysis.

高脂血モデルに3週間連続強制経口投与した。SMP-797は、対照群と比較して血清コレステロール値を57%低下させた。これは強力な脂質低下作用を持つスタチン系薬剤アトロバスタチンと同程度の活性である。

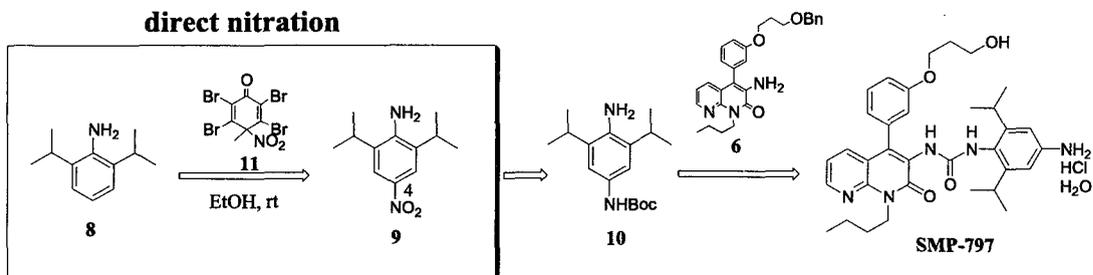
## 2. SMP-797の効率的合成法の開発

SMP-797は4-アリアル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン部と4-アミノ-2,6-ジイソプロピルアニリン部から構成されるウレア誘導体である。探索合成段階において、4-アリアル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン部は古典的なFriedländer反応を用いて合成した。また、4-アミノ-2,6-ジイソプロピルアニリン部は、2,6-ジイソプロピルアニリン **8** よりアミノ基の保護、脱保護の工程を含めた5段階を経て合成した。しかし、いずれも比較的工程が長いという問題があった。そこで、SMP-797の合成を効率化するために新規な方法を開発した。2-クロロニコチン酸 **1** を出発原料に用い、無水酢酸/酢酸を用いた改良Friedländer反応により1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン骨格を構築した。続いて1,4-ジオキサン中、5mol%Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>存在下、炭酸セシウムを用いた鈴木反応によりアリアル基を導入した。この方法によって、様々な4-アリアル-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン誘導体 **5** が合成可能となった (Scheme 1)。



**Scheme 1.**

また、臭化シクロヘキサジエン **11** を用いた 2,6-ジイソプロピルアニリン **8** の 4 位選択的ニトロ化法を確立することで、**8** から 4-アミノ誘導体 **10** を 2 段階で合成することにも成功した。従来、アニリンのアミノ基を無保護のまま 4 位選択的にニトロ化することは困難であったが、**11** を用いてこれを実現したものである。(Scheme 2)。

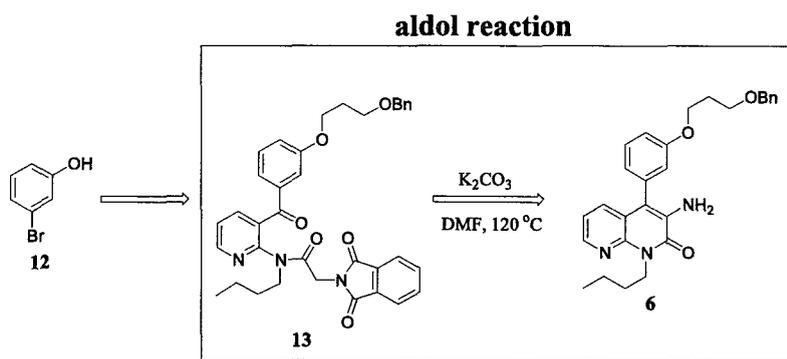


**Scheme 2.**

これら二つの SMP-797 の部分合成法を用いて、SMP-797 がグラムスケールで提供できた。

### 3. SMP-797 の短段階大量合成法の開発

上述の 4-アリール-1,8-ナフチリジン-2 (1H) -オン部の合成法では、危険な試薬を用いていたたり、多くの工程でシリカゲルクロマトグラフィーによる精製が必要であり、工業的規模で行うにはさらに改良が必要となった。そこで、ケトアミド **13** を DMF 中、炭酸カリウム存在下、分子内アルドール反応を行い 3-アミノ-4-アリール-1,8-ナフチリジン **6** を合成する方法を開発した。これによって *m*-ブロモフェノール **12** から 5 工程で **6** が得られることになった。加えてこの新しい合成法では中間体を全く精製することなく、100 g 以上の大量のスケールで SMP-797 が合成可能であることを示した。(Scheme 3)。



**Scheme 3.**

以上、本論文において、強力な脂質低下作用を有する新規 ACAT 剤 SMP-797 を見出し、その大量供給方法を開発したことについて述べた。

## 審査結果の要旨

ACAT(acyl-CoA: cholesterol acyltransferase)はコレステロールをエステル化する酵素であり、動脈硬化性疾患による心筋梗塞などの要因の一つである高脂血症に関わっている。従って、高脂血症の予防または治療の観点から、ACAT阻害剤に関心もたれてきた。当初は長鎖脂肪酸アミド誘導体が検討されていたが、最近では嵩高い置換基を有する芳香族アミド類が注目されている。坂氏の所属する研究グループでは芳香族部として1,8-ナフチリジン骨格に着目して化合物SM-32504が見い出されたが、これは経口吸収性を全く示さなかった。坂氏の研究は、この化合物の誘導体を系統的に合成し、高い阻害活性と経口吸収性を有するSMP-797を開発するとともに、大量供給可能な合成法を確立したものである。

活性を低下させることなく水溶性を高めて経口吸収性を向上させるために、親水性置換基を導入する検討を行った結果、SM-32504の3位フェニルウレア部にアミノ基と4位フェニル基上にヒドロキシアルキル基を有する化合物SMP-797を見出した。これは経口吸収性にも優れており、ウサギを用いたin vivoにおける評価でも、強力な脂質低下作用を示した。

以上の探索研究において用いた合成法は工程が長く、今後の研究に十分な量の化合物を提供することが容易でなかった。そこで、坂氏はプロセス化学研究に取りかかり、いくつかの改良を行って、工程の短縮に成功した。その中で、パラジウム触媒を用いた鈴木反応の開発は複素環化合物の有機金属化学反応として興味深く、芳香族ニトロ化の選択性を変える工夫もユニークである。

さらに工業規模でのSMP-797の合成を可能とする方法も開発した。ここでは1,8-ナフチリジン骨格を構築するために分子内アルドール反応が利用されて、さらに工程の短縮がなされている。特筆すべきは、この方法では副生成物の除去が容易であるために、中間体を精製することなく5工程の変換を一挙に行える点である。合成化学のひとつの方向性を示したといえることができる。

この研究は脂質低下作用を有する新規な医薬品の開発に関して行われたもので、優れた活性を有する化合物を開発するとともに、実用的な大量合成法を確立したことが述べられている。優れた内容の論文であり、博士(薬学)の学位論文として合格と認める。