

氏名	なかむらよし のり 中村 恵 宣
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	論薬博第718号
学位授与の日付	平成16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	1-アリアルナフタレンリグナンを Scaffold とする PDE5 特異的阻害化合物の合成研究
論文調査委員	(主査) 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 藤井信孝

論文内容の要旨

第1章 1-アリアルナフタレンリグナンを Scaffold とする PDE5 特異的阻害化合物の合成研究

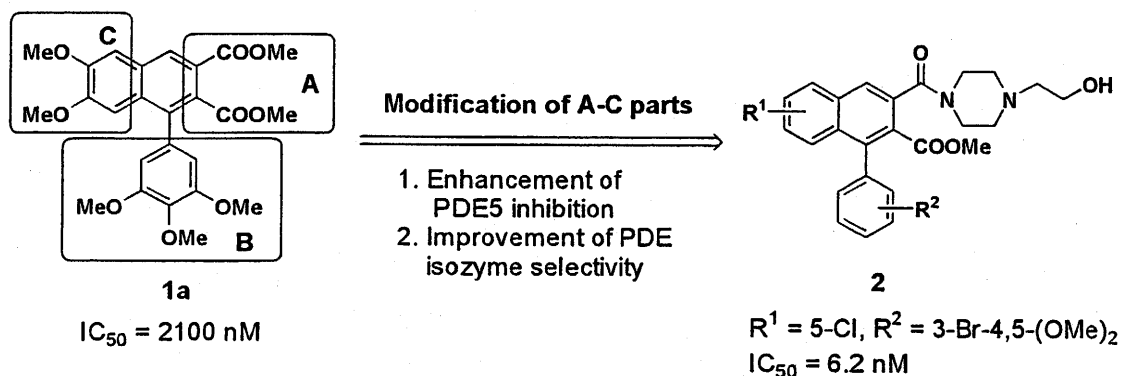
環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) は、環状アデノシン 3',5'-リン酸 (cAMP) や環状グアノシン 3',5'-リン酸 (cGMP) の分解酵素であり、少なくとも11種類のアイソザイムが存在する。PDE は、セカンドメッセンジャーである cAMP や cGMP の組織内濃度の調節をすることにより、種々の生理作用に重要な役割を果している。なかでも PDE5 は cGMP の特異的代謝酵素であり、血管系、神経系に広く存在し、主として血管弛緩に関わる cGMP の代謝に関与している。PDE5 阻害薬は、細胞内 cGMP レベルの上昇を介した血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を示すので、新規循環器系疾患治療薬として期待が持たれている。また、1998年のシルデナフィル (バイアグラ®) の上市は、PDE5 阻害薬が勃起不全 (Erectile Dysfunction; ED) の経口治療薬として有用である事を実証した。シルデナフィルは非常に高い治療効果を挙げているが、頭痛、顔面紅潮、色覚異常、消化管障害等の副作用の発現が問題となっている。これらの副作用は、シルデナフィルが PDE の他のアイソザイム、特に PDE1 および PDE6、を阻害することにより発現すると考えられている。そのため、副作用の低減した阻害薬の開発を目的として、PDE5 に対する特異性の高い化合物の探索研究が盛んである。

本研究は、独自性の高い構造を有し、副作用が低減された新規 PDE5 阻害薬の創製を目的として開始した。その結果、1-アリアルナフタレンリグナンを範とした構造探索を行い、選択性に優れた PDE5 阻害薬候補化合物 T-1032 及び T-0156 の開発に至った。

第2章 1-アリアルナフタレンリグナンを新規 Scaffold とする PDE5 阻害化合物の開拓

化合物ライブラリーのランダムスクリーニングにより、1-アリアルナフタレンリグナン誘導体 (1a) が弱いながらも選択的な PDE5 阻害作用を有することを見出した。次に、1a をリード化合物としてナフタレン環上の置換基修飾を中心とした構造最適化を行った (Scheme 1)。その結果、高活性かつ高選択的な PDE5 阻害化合物 (2) を見出すことに成功した。さらに、構造活性相関を明らかにするとともに、PDE5 阻害化合物の新規 Scaffold として 1-アリアルナフタレンリグナン

Scheme 1

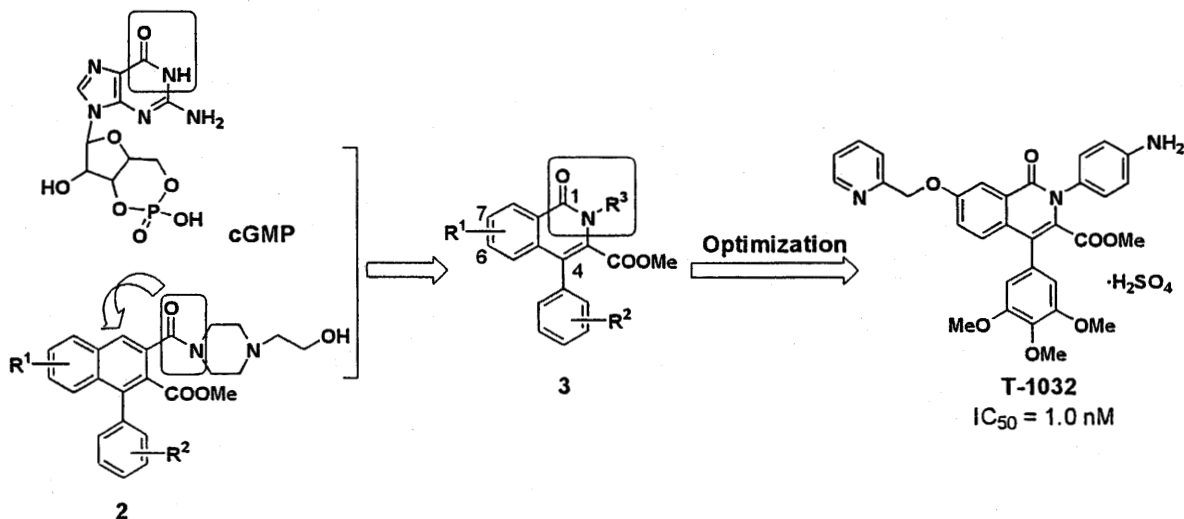


の有用性を確立した。

### 第3章 PDE5 阻害作用を有するイソキノリノン誘導体の合成と薬理活性

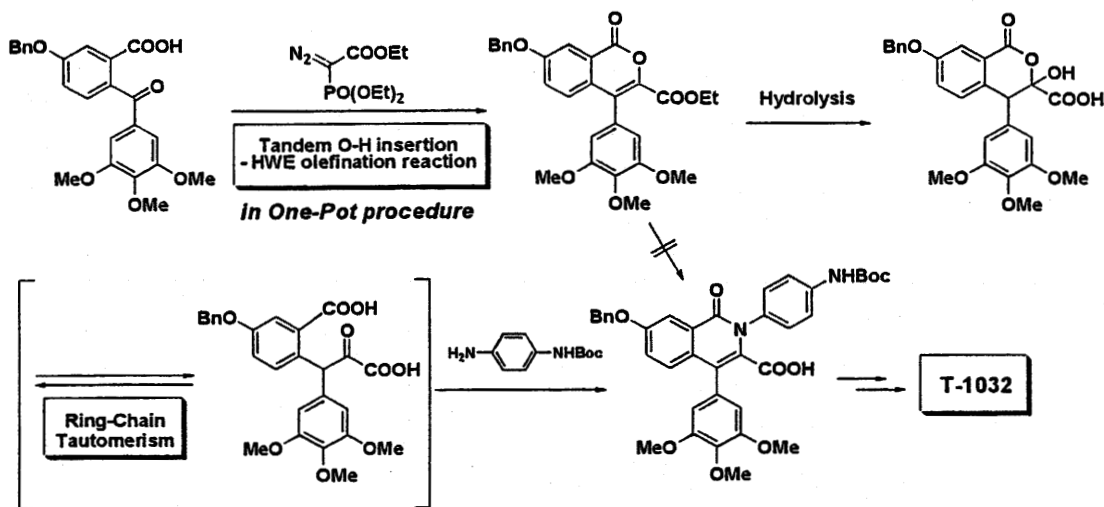
1-アリアルナフタレン誘導体に関して得られた構造活性相関の結果および PDE5 の基質である cGMP と 1-アリアルナフタレンリグナン骨格との構造比較 (Scheme 2) により, 新たに 4-アリアル-1-イソキノリノン誘導体 3 を設計した。3 のイソキノリノン環上置換基を種々変換して, PDE5 阻害活性およびアイソザイム選択性に関する構造活性相関を詳細に検討した。その結果, シルденаフィルに匹敵する強力な PDE5 阻害作用と摘出海綿体弛緩作用を示す T-1032 を見出した。

Scheme 2

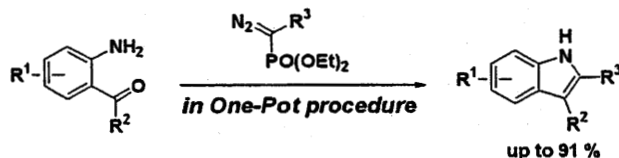


### 第4章 PDE5 阻害化合物 T-1032 の効率的合成法の開拓

構造活性相関研究及び優れた薬効を有する化合物の効率的探索を可能とする目的で, 一連のイソキノリノン誘導体の簡便な合成法の開拓を行った。その過程において  $\alpha$ -ジアゾホスホナートを合成素子として用いる新規複素環骨格構築法を考案し, イソキノリノン類の鍵中間体であるイソクマリン誘導体の合成に応用した。さらにイソクマリンからイソキノリノンへの効率的変換反応を見出し, 両新規反応を用いた T-1032 の効率的合成法を確立した。

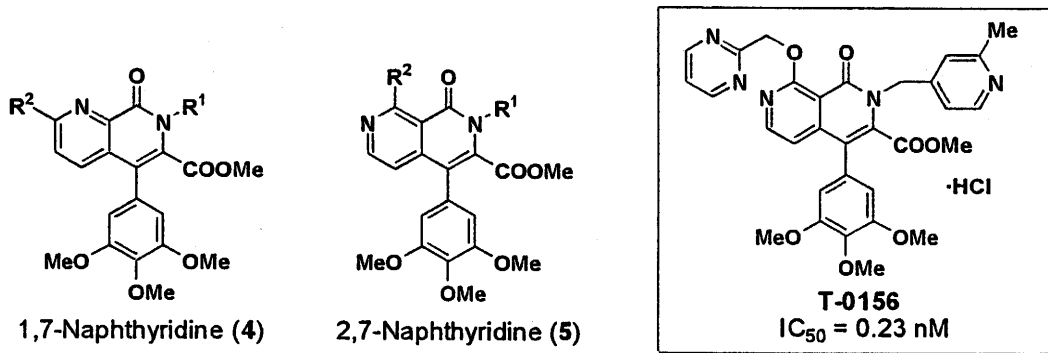


さらに, 開拓した  $\alpha$ -ジアゾホスホナートを合成素子とする環状化合物合成法を種々の 2,3-二置換インドール類の合成に拡大し, その有用性を実証した。



## 第5章 PDE5 特異的阻害作用を有する 1,7-および 2,7-ナフチリジン誘導体の合成と薬理活性

さらに強力かつ特異性が高く、動態プロファイルが改善された Buckup 化合物の探索を目的として、1,7-および 2,7-ナフチリジン誘導体 (4, 5) を設計、合成した。その結果、PDE5 に対する強力な阻害活性と非常に高い特異性を有し、かつシルデナフィルを上回る強力な陰茎内圧上昇作用を示す 2,7-ナフチリジン誘導体 T-0156 を見出した。T-0156 は、強力な PDE5 阻害活性 ( $IC_{50}=0.23$  nM) と高い特異性 (Selectivity over PDE1-4 > 100,000, Selectivity over PDE6 = 240) を有しており、循環器系や視覚系に対する副作用の低減が期待される化合物である。



以上、1-アリアルナフタレンリグナンを新規 Scaffold とする PDE5 特異的阻害化合物 T-1032 および T-0156 の開拓に成功した。シルデナフィルに比較して特異性に優れた化合物であり、循環器系や視覚系に対する副作用の少ない化合物を志向した PDE5 阻害薬の創薬研究に有益な基礎的知見を提供するものである。

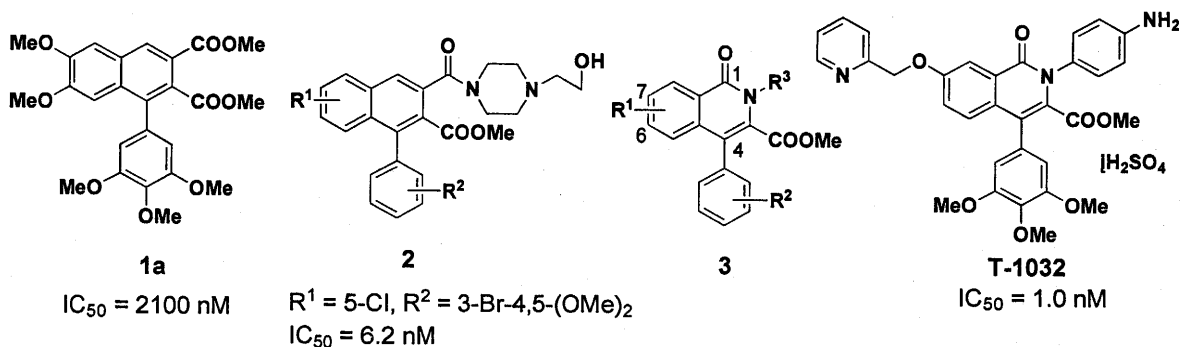
### 論文審査の結果の要旨

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) 5 の選択的阻害剤の開発を主目的として、1-アリアルナフタレンリグナン Scaffold の新規開発とそれに基づいて設計した分子構造を現実のものとする新規骨格構築反応の開拓が本論文の骨子である。

第1章 分解酵素である PDE は、セカンドメッセンジャーである cAMP や cGMP の組織内濃度を調節して種々の生理作用に重要な役割を果している。cGMP の特異的代謝酵素である PDE5 は、血管系、神経系に広く存在し、主として血管弛緩に関わる。したがって、PDE5 阻害薬は細胞内 cGMP レベルの上昇を介した血管拡張作用や血小板凝集抑制作用を示し、新規循環器系疾患治療薬と成り得る。本研究では、勃起不全の経口治療薬である PDE5 阻害剤シルデナフィル (バイアグラ®) の副作用のもとである PDE1 および PDE6 阻害が弱く、PDE5 に対する特異性が高く、副作用の低減した薬剤の探索を目的とした。その結果、1-アリアルナフタレンリグナンを範とした構造探索を行い、選択性に優れた PDE5 阻害薬候補化合物 T-1032 及び T-0156 を開発した。

### 第2章 1-アリアルナフタレンリグナンを新規 Scaffold とする PDE5 阻害化合物の開拓

ランダムスクリーニングにより、1-アリアルナフタレンリグナン誘導体 (1a) が弱いながらも選択的な PDE5 阻害作用を有することを見出した。次に、1a の構造最適化により、高活性かつ高選択的な PDE5 阻害化合物 (2) を見出した。

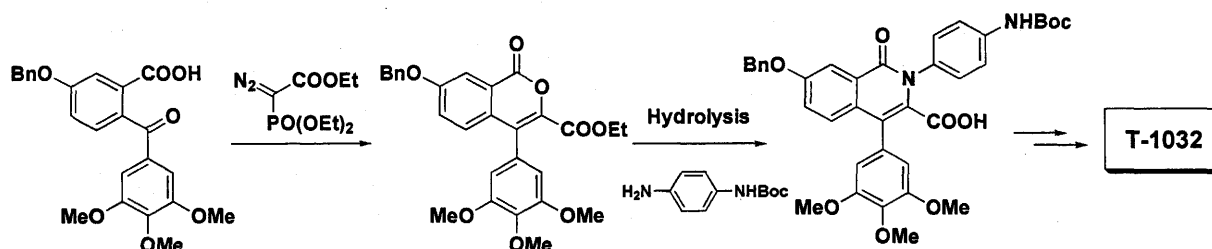


### 第3章 PDE5 阻害作用を有するイソキノリノン誘導体の合成と薬理活性

基質である cGMP と 1-アリアルナフタレンリグナン骨格との構造比較により、新たに 4-アリアル-1-イソキノリノン誘導体 3 を設計、合成し、シルデナフィルに匹敵する PDE5 阻害作用と摘出海綿体弛緩作用を示す T-1032 を見出した。

### 第4章 PDE5 阻害化合物 T-1032 の効率的合成法の開拓

構造活性相関研究及び優れた薬効を有する化合物の効率的探索を可能とする駆動力である一連のイソキノリノン誘導体の簡便な合成法を開拓した。特に、 $\alpha$ -ジアゾホスホナートを合成素子として用いる新規複素環骨格構築法は、イソクマリン誘導体および 2,3-二置換インドール類の合成に応用できた。イソクマリンからイソキノリノンへの効率的変換反応を見出し、両新規反応を用いた T-1032 の効率的合成法を確立した。



### 第5章 PDE5 特異的阻害作用を有する 1,7-および 2,7-ナフチリジン誘導体の合成と薬理活性

特異性および動態プロファイルが改善された Backup 化合物を探索した結果、2,7-ナフチリジン誘導体 T-0156 を見出した。

以上本研究は、 $\alpha$ -ジアゾホスホナートを合成素子として用いる新規複素環骨格構築法を開拓し、構造活性相関と構造最適化手法を用いて 1-アリアルナフタレンリグナンを新規 Scaffold とする PDE5 特異的阻害化合物の開拓に成功した。創薬科学、医薬品化学、薬品合成化学に重要で新規な知見を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成16年8月23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。

