

平成 30 年 8 月 29 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08030

研究課題名(和文) 結合軸の回転制御による軸不斉化合物の創製と創薬への応用

研究課題名(英文) Development of the drug candidates with atropisomeric property

研究代表者

高橋 秀依 (Takahashi, Hideyo)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：10266348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：医薬品に潜在する軸不斉を表出させ、新たな医薬品候補化合物を分子設計・合成する研究を行っている。本研究課題では特にウレア構造に焦点をあて、これまで検討してきたアミド構造と比較した。ウレアに生じる軸不斉を利用して抗てんかん薬であるカルバマゼピン誘導体を分子設計・合成した。得られた軸不斉化合物(エナンチオマー)を単離し、パッチクランプ試験により薬理活性を検討した。合成したカルバマゼピン誘導体の活性はカルバマゼピンより高かったが、エナンチオマー間の活性には差が認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In the course of the research work on the atropisomeric property of urea moiety in the drugs, the physicochemical properties of 4-substituted carbamazepine derivatives were investigated. It was elucidated that the 4-substitution is not effective in reducing the rotations (E/Z) about the N-C1' axes around the outer carbamoyl moiety. However, the atropisomers were isolated with high stereochemical stability, meaning that the 4-substitution reduced the butterfly motion of the tricyclic ring system efficiently. The C1/CH3-substituted carbamazepine derivatives showed greater inhibitory effects on hNav1.2 Na channel currents compared with carbamazepine, although no difference in the activity between enantiomers was observed.

研究分野：創薬化学

キーワード：軸不斉 カルバマゼピン 光学活性 ウレア

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品のキラリティーは大変重要である。特に不斉炭素がもたらす中心不斉の制御については非常に多くの研究者が取り組んでおり、最近では光学活性な医薬品が上市される例がかなり多くなっている。しかし、中心不斉だけがキラリティーをもつわけではなく、動的なキラリティーである軸不斉についても注目すべきと考える。軸不斉については、ピフェニルのような特別な分子に生じるものという認識が一般的であり、医薬品に含まれる部分構造に軸不斉が存在することについてはあまり検討されていなかった。

アミドは多くの医薬品の構造に含まれるが、そこに軸不斉が潜在していることや、室温で安定なキラリティーとして存在し、その結果、医薬品がラセミ体として気づかれずに用いられていることはあまり知られていない。私達は、このように見過ごされているアミドのキラリティーを表出させ、立体構造と薬理活性の関係を明らかにすることによって、より良い医薬品候補化合物の分子設計及び合成を行ってきた。その成果として、多様な7員環状アミド化合物について、様々な薬理作用を示す誘導体を創出し、医薬品候補化合物として展開することに成功している。このようなアプローチは世界的にも注目され、多くの製薬企業において医薬品の分子設計に活用されつつある。以上のような背景のもと、本研究課題ではアミド以外の構造に潜在する軸不斉を明らかにすべく、ウレアやセミカルバゾン関連化合物について検討を行うこととした。

### 2. 研究の目的

アミド以外の構造としてウレアやセミカルバゾンに着目し、それらに潜在する軸不斉を表出させ、立体構造や安定性を明らかにする。さらに、得られた知見を基にして、より良い活性を示すことが期待される分子設計・合成を行い、新たな医薬品候補化合物を創出する。具体的にはウレア構造を持つ抗てんかん薬であるカルバマゼピンに軸不斉を表出させ、これを新たな医薬品候補化合物創出につなげる。また、Menkes 病治療薬として期待されるセミカルバゾン構造をもつ銅錯体について立体構造や軸不斉の表出の可能性を探る。

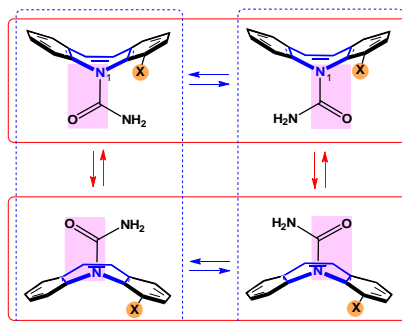
### 3. 研究の方法

カルバマゼピン誘導体を合成し、軸不斉を含む立体構造を VT-NMR や X 線結晶解析、及びキラル HPLC を用いて特にアミドとの相違点に着目して検討した。軸不斉の存在が認められた化合物についてはキラル HPLC を用いてエナンチオマーを分離・単離し、軸不斉の安定性について調べた。また、セミカルバゾン構造をもつ銅錯体についても同様に X 線結晶解析による立体構造の確認を行った。

### 4. 研究成果

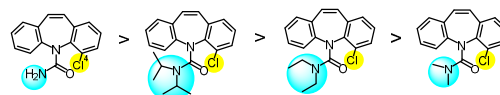
カルバマゼピンに含まれるウレアのもたらす軸不斉は、アミドと性質が異なることが

明らかになった。特に、N1-C=O 結合軸の長さはアミドのそれと比較して長く、二重結合性が低いことがわかった。そのため、N1-C=O 結合軸の回転の制御は難しく、これによって生じるウレアの E-Z 異性体を安定な異性体として室温下で分離することができなかった。



一方で、軸不斉については、カルバマゼピンの4位に置換基を導入することによって安定性を高くすることに成功し、軸不斉異性体を室温で単離することができた。得られたエナンチオマーについてはラセミ体とともにパッチクランプ試験によって薬理活性を調べた。4位メチル置換体及び、4位クロロ置換体のラセミ体の薬理活性は、親化合物であるカルバマゼピンに比較して高いことがわかった。しかし、それぞれのエナンチオマーについては活性の差が生じず、カルバマゼピン4位置換体に関しては軸不斉が薬理活性に影響しないことがわかった。

さらに、ウレアの立体構造と軸不斉の安定性を詳細に調べるために、ウレアの窒素上にアルキル置換基を有する誘導体を合成し、それらのもたらす立体電子的な影響について検討した。



窒素上のアルキル置換基が大きくなればなるほど、軸不斉の安定性が増すと予想したが、結果はこれに反し、窒素上の置換基がない単純なウレアが最も高い安定性で軸不斉異性体を与えることがわかった。立体的にかさ高い置換基を窒素上に導入することによって、始源状態のポテンシャルエネルギーを高くすることになり、結果として軸不斉の安定性は低くなったと考えられる。

また、セミカルバゾン構造を有する銅錯体については、Menkes 病治療薬の創出をめざし、立体構造を検討した。セミカルバゾンは軸不斉の存在が予想されるものであるが、現在までの検討では明確な軸不斉の存在を示す結果は得られていない。銅錯体に更なる分子設計を施すことでねじれ構造を誘起させ、細胞

内で酸化ストレスによって銅を放出できるような立体構造をもった分子を創出することを旨として検討を続けている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

1. 4-Substituted carbamazepine derivatives: Conformational analysis and sodium channel-blocking properties Kanase, Yuki; Kitada, Takafumi; Tabata, Hidetsugu; Makino, Kosho; Oshitari, Tetsuta; Ohashi, Hiromi; Yoshinaga, Takashi; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2018, 26, 2508-2513.

DOI:10.1016/j.bmc.2018.04.013

2. Elucidation of the E-amide preference of *N*-acyl azoles. Takahashi, Yuka; Ikeda, Hirotsugu; Kanase, Yuki; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Inagaki, Satoshi; Otani, Yuko; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo; Ohwada, Tomohiko. *Journal of Organic Chemistry* 2017, 82, 11370-11382.

DOI:10.1021/acs.joc.7b01759

3. Tolvaptan-type vasopressin receptor ligands: important role of axial chirality in the active form. Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Journal of Medicinal Chemistry* 2017, 60, 4503-4509.

DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00422

4. Freezing the butterfly motion of carbamazepine derivatives. Kanase, Yuki; Kuniyoshi, Mai; Tabata, Hidetsugu; Takahashi, Yuka; Kayama, Susumu; Wakamatsu, Shintaro; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Takahashi, Hideyo. *Synthesis* 2015, 47, 3907-3913.

DOI:10.1055/s-0035-1560201

5. *N*-benzoylated pyrroles and imidazoles. Takahashi, Yuka; Wakamatsu, Shintaro; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo Isolation of atropisomers of *Synthesis* 2015, 47, 2125-2128.

DOI:10.1055/s-0034-1380537

6. *N*-benzoyl-1,5-benzohiazepine and its *S*-oxide as vasopressin receptor ligands: Insight into the active stereochemistry around the seven-membered ring. Yoneda, Tetsuya; Tabata, Hidetsugu; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Journal of Medicinal Chemistry* 2015, 58, 3268-3273.

DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b00289

[学会発表](計 40 件)

1. 金瀬薫、北田岳史、喜田次郎、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依

N-カルバモイルジベンゾアゼピンの立体構造の解明

日本薬学会第 138 年会 2018 年

2. 金瀬薫、北田岳史、喜田次郎、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依

N-カルバモイルジベンゾアゼピンの立体構造の解明

第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 2017 年

3. 高橋秀依、星佑次郎、谷紀彦、田畑英嗣、児玉浩子、夏苺英昭

Menkes 病治療薬の開発を目的とした銅錯体の可溶化

第 26 回日本医療薬学会年会 2016 年

4. 金瀬薫、北田岳史、喜田次郎、田畑英嗣、忍足鉄太、夏苺英昭、高橋秀依

N-カルバモイルジベンゾアゼピンの立体構造の解明

第 42 回反応と合成のシンポジウム 2016 年

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

高橋 秀依 (TAKAHASHI, Hideyo)

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：10266348

(2)研究分担者

児玉 浩子 (KODAMA, Hiroko)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：00093386

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

金瀬 薫 (KANASE, Yuki)