

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08326

研究課題名(和文)スルホンアミド構造に潜在する軸性キラリティーの解明と新規医薬品候補化合物の創出

研究課題名(英文)Elucidation of axial chirality in sulfonamide and development of novel medicinal compounds

研究代表者

田畑 英嗣 (Tabata, Hidetsugu)

帝京大学・薬学部・准教授

研究者番号：80445634

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)：N-スルホニル 1,5-ベンゾジアゼピノン類について、軸不斉に基づく立体化学を検討し、スルホンアミド構造にも軸不斉の存在が示唆され、キラルカラムを用いて軸不斉異性体を室温下、安定に単離することに成功した。抗腫瘍活性が期待される誘導体を合成し、軸不斉異性体を単離して活性を評価した結果、一方の軸不斉異性体(aS)が活性体であることが分かった。また、3位に中心不斉を導入した誘導体についても活性を調べ、一方のジアステレオマー(aS, S)が高い活性を示すことを確認した。本研究によりスルホンアミド軸不斉が活性に強く影響し、活性発現に寄与する軸不斉構造がaS配置であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、キラリティーの存在が認識されていないスルホンアミド構造をキラリティーの観点から追究・解明し、生物活性との相関を明らかにしたことは、従来の中心不斉に着目した創薬研究に限らず、軸不斉を意識した新たな創薬研究の重要性を周知させるものとなった。スルホンアミド構造を有する医薬品はたいへん多く、スルホンアミドのキラリティーの解明が医薬品の分子設計を変えることに繋がり、より有用性の高い医薬品開発を通じて社会へ大きく貢献するものである。また、中心不斉から始まったキラリティーの概念をより幅広く広げる役割も担っており医薬化学分野だけでなく、基礎的な有機化学分野への波及効果も高いと言える。

研究成果の概要(英文)：The 5N-arylsulfonyl-1,5-benzodiazepin-2-ones with antiproliferative activity were prepared and successfully separated into the (aR)- and (aS)-atropisomers with extraordinary stability ($G^\ddagger = 87.64; 130$ kJ/mol) by freezing the conformation around the sp^2-sp^2 axis in an Ar-N(SO₂) moiety with a C6-methyl group. Also, by introducing a C3-methyl group (central chirality) into the 1,5-benzodiazepine nucleus, the stereochemistry at the axis was biased to take solely one diastereomer with a relative stereochemistry of (aS*, 3S*). The (aS) stereochemistry and the folded form of the molecule were revealed to be important for exerting the antiproliferative activity.

研究分野：医薬化学

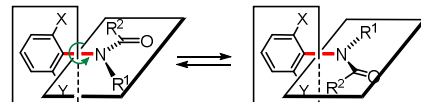
キーワード：軸不斉 スルホンアミド

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機化学・医薬化学では、キラリティーは重要なファクターであり、特に不斉炭素に由来する中心性キラリティーは広く認識され、キラリティーの創出、制御をめざした不斉合成が盛んに行われている。しかし、医薬品のキラリティーは、不斉中心によるものだけではない。立体配座が固定されることで生じる動的な不斉(軸性キラリティー、軸不斉)も多く存在する。軸性キラリティーについては見落とされがちではあるが、生理活性発現の鍵となる立体構造の解明という観点からも大変重要である。軸不斉ではベンゼン環どうしが結合した構造で代表されるようなピアリール構造が一般に知られているが、申請者はこれまで、アミド軸不斉に着目して研究を行ってきた。アミド構造は、その二重結合性により平面性を有するため、軸不斉をもたらず場合がある。しかし、医薬品の化学構造中に含まれるアミドのもたらず軸性キラリティーを追究した研究は少ない。申請者は、医薬品の基本構造として利用されている7員環化合物(ジベンゾラクトム類、ベンゾアゼピ(ノ)ン類)や複素環化合物(カルバゾール類、ピロール類)について、軸性キラリティーを見出し、立体構造や化学反応性などを明らかにした。また、構造活性相関研究によって軸性キラリティーが生物活性の発現に極めて重要な要因であることも立証している。

ベンゼン環-アミド結合間の軸性キラリティー



2. 研究の目的

アミド構造の他にも生物活性化合物の主要な構造として散見され、かつ、キラリティーの存在が予想されるものの、軸性キラリティーが認識されていない構造の一つとしてスルホンアミドに着目した。これまでのアミドの軸不斉研究をさらに発展させ、新たに、医薬品に含まれるスルホンアミドに潜在する軸性キラリティーに基づく立体化学を解明するとともに、その制御法を確立し、新たな医薬品候補化合物の分子設計に展開する。

(1) スルホンアミド構造に潜在する軸性キラリティーの表出と立体化学の解明

スルホンアミドはアミドと類似の性質を示すと考えられ、アミドの代替として医薬品の化学構造に頻繁に認められる。軸性キラリティーについても同様と考え、スルホンアミドにも軸性キラリティーが存在し、生物活性発現に影響すると予想されるが、そのような視点でスルホンアミド構造を追究した例は少なく、キラリティーの存在について言及した報告はない。そこで、スルホンアミドを含有する生物活性物質を化学合成し、軸性キラリティーを解明するとともに、生物活性との関連を明らかにする。

(2) 消化性潰瘍治療薬「ボノブラザン」の軸性キラリティーの解明と活性評価

ボノブラザンは胃酸分泌に関与するプロトンポンプ(酵素)を可逆的に阻害することで薬効を示し、オメプラゾールなどの従来の消化性潰瘍治療薬とは異なる作用機序に基づき、作用発現時間や個体差などの問題を改善した次世代型の薬として注目されている。ボノブラザンは、ピロールのN-スルホニル体であり、スルホンアミド構造を持つ。ボノブラザンのスルホンアミド構造には軸性キラリティーが潜在すると推察しており、本医薬品に秘められた軸性キラリティーを表出させ、立体化学を明らかにする。

(3) 軸性キラリティーの制御と新規医薬品候補化合物の分子設計

活性発現に軸性キラリティーが重要な役割を担うことが周知されてきた現状を踏まえ、これを医薬品創製に活かす手法の開発が重要と考える。そこで、中心不斉及び軸性キラリティーの連動性を上手に制御し、選択的に所望の立体構造を一挙に構築する方法論の開発を目指す。

3. 研究の方法

(1) スルホンアミド構造に潜在する軸性キラリティーの表出と立体化学の解明

これまでに、アミド構造に代えてスルホンアミド構造を持つベンゾジアゼピン誘導体について検討を開始しており、ベンゼン環-スルホンアミド構造間の結合軸に由来する軸不斉が存在することを明らかにしている。そこで類縁体であるベンゾアゼピ(ノ)ン類(X=S, O, CH₂)を用いて検証し、スルホンアミド軸不斉が分子のコンホメーションや安定性にどのように影響を及ぼすか調べる。7員環を構成するヘテロ原子が変わることで環全体の大きさやコンホメーションに差異が生じると予想される。

(2) 消化性潰瘍治療薬「ボノブラザン」の軸性キラリティーの解明と活性評価

ボノブラザンは、ピロールの窒素にピリジルスルホニル基が結合した、スルホンアミド構造を持つ化合物である。これまでにピロールのN-ベンゾイル体にアミドの軸不斉があることを明らかにしており、類似の構造であるスルホンアミド構造を持つボノブラザンの軸性キラリティーについて検討を行う。5員環であるピロールは6員環に比べて立体的に空いているため、適当な置換基をスルホンアミド周辺に導入することにより、潜在するスルホンアミドの軸性キラリティーを表出させる。低温条件下でNMRを測定することでキラリティーの兆候を見つけ、キラルカラムを用いたHPLCで軸不斉異性体の分離及び単離を試みる。

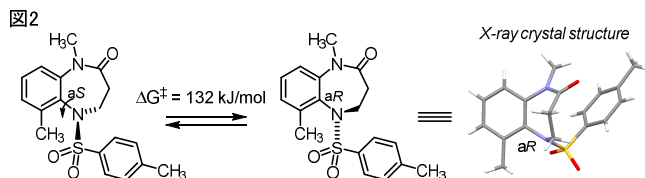
(3) 軸性キラリティーの制御と新規医薬品候補化合物の分子設計

中心性キラリティーによって軸性キラリティーが誘起され、特定のコンホメーションに偏る現象を見出し、この不斉の連動性を活かして、軸不斉の制御を試みる。ベンゾアゼピ(ノ)ン類の7員環は柔軟性が高いため、置換基の位置によって構築される環構造も変化し得る。メチレン部分に導入する置換基の位置を変え、中心不斉と軸不斉の連動性を調べる。また、かさ高い置換基や電子供与性あるいは電子求引性の置換基による立体的・電子的効果も検討する。

4. 研究成果

(1) スルホンアミド構造に潜在する軸性キラリティーの表出と立体化学の解明

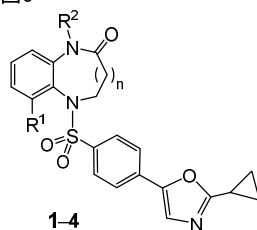
これまでに得られてきたアミド系化合物の場合と同様に1位の窒素をスルホニル化したベンゾジアゼピノン誘導体を合成し、軸不斉に基づく立体構造や軸の熱力学的安定等を検討した。当初の予想どおりスルホンアミド系化合物においても軸不斉の存在が示唆され、キラルカラムを用いることで軸不斉異性体を分離し、室温下、安定に単離することに成功した。単離した軸不斉異性体を用いて異性化(ラセミ化)に伴う軸の安定性を調べた結果、アミド系化合物と比較して非常に高い安定性を有することがわかった(図2)。さらに、軸不斉異性体の単結晶にも成功しており、X線結晶解析から絶対配置を含む立体構造を明らかにした。



この知見を踏まえて、スルホンアミド構造を有し、抗腫瘍活性が期待されるベンゾジアゼピノン誘導体を合成した。得られた誘導体の抗腫瘍活性を評価した結果、いくつかの腫瘍細胞に対して活性が認められた。そこで、より多くの誘導体を合成し、環構造の大きさや置換基による立体構造の違いが活性発現にどのように影響するか検討した。その結果、8員環構造であるベンゾジアゾシノン誘導体ではほとんど活性は示さず。また5位に窒素にかさ高い置換基を導入したベンゾジアゼピノン誘導体では中程度の活性であった(図3)。これら活性試験の結果を立体構造から考察すると、スルホニル構造を含む側鎖の位置が関係していることが示唆された。すなわち、5位にメチル基をもつベンゾジアゼピノン誘導体では、側鎖が7員環に重なるように位置するのに対し、8員環や5位にかさ高い置換基を導入した場合、側鎖が7員環又は8員環を避けるように位置することがX線結晶解析等から明らかとなっており、側鎖に基づく構造の違いが活性発現に寄与していると考えられた。続いて、いくつかの*N*-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピノン誘導体で抗腫瘍活性が認められたことから、軸不斉誘導体を単離し、エナンチオマー間の活性を評価した。

その結果、軸不斉異性体間で活性に明瞭な差が見られ、抗腫瘍活性においてスルホンアミド軸不斉が影響していることが明らかとなった(図3)。活性発現に寄与している軸不斉構造については、既に絶対配置が明らかとなっている類似の化合物などとCDスペクトルを比較することで明らかにしており、*aS*配置を持つ誘導体が高活性体(eutomer)であることが分かった。

図3



Antiproliferative activity

| compd. | n | R ¹ | R ² | axis | Growth (%) ¹⁾ | | |
|--------|---|-----------------|-----------------|-----------|--------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | | | | | Colon ²⁾ HCT-116 | Liver ²⁾ HepG2 | Lung ²⁾ A549 |
| 1 | 1 | H | CH ₃ | — | -19 | 42 | 17 |
| 2 | 1 | CH ₃ | CH ₃ | racemate | 1 | 39 | 16 |
| 2(-) | | | | <i>aS</i> | -11 | 40 | 14 |
| 2(+) | | | | <i>aR</i> | 94 | 97 | 93 |
| 3 | 1 | CH ₃ | <i>i</i> Pr | racemate | 25 | 49 | 24 |
| 4 | 2 | H | CH ₃ | — | 90 | 92 | 78 |

¹⁾ 10 μM ²⁾ human

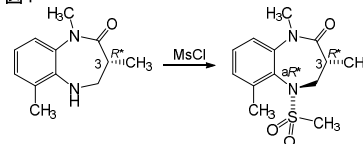
(2) 消化性潰瘍治療薬「ボノプラザン」の軸性キラリティーの解明と活性評価

ボノプラザンの基本骨格であるピロール類の立体化学については、軸不斉が存在することを見出しており、VT-NMRやX線結晶構造解析、計算化学を利用してさらに詳細な検討を試み、コンホメーションに関する興味深い知見を得た。ボノプラザンについてもX線結晶解析に成功し軸性キラリティーの存在が示唆されたが、軸の安定性が低く、低温下でも軸不斉異性体の分離はできなかった。そこで、ピロールの2位あるいは5位のフェニル基に置換基の導入した誘導体を合成し、VT-NMRやキラルHPLCを用いてキラリティーについて検討したものの、軸不斉異性体を得るには至らなかった。

(3) 軸性キラリティーの制御と新規医薬品候補化合物の分子設計

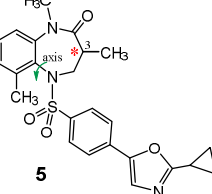
軸不斉の制御については、アミド軸不斉の立体化学に関する知見から、安定性の高い中心不斉と連動させることによって、軸不斉のコンホメーションを支配することができると考えた。ベンゾジアゼピノン環の3位に置換基を導入した誘導体を用いて*N*-スルホニル化を試みたところ、一方のジアステレオマーのみを優先して与えることがわかった(図4)。X線結晶解析および二次元NMRの結果、7員環が舟形をとり、3位のメチル基がエクアトリアルに向けた構造であることが明らかとなった。これは、中心不斉と軸不斉は連動しており、3位の立体構造が軸不斉を誘起することを示している。この立体化学に関する情報をもとに、3位にメチル基を有する誘導体5を合成し、5のラセミ体および両エナンチオマーの癌細胞増殖抑制活性を調べたところ、軸が*aS*配置、3位が*R*配置をとる異性体が高い活性を示すことが確認され、3位の立体配置と軸不斉との関連性を明らかにした(図5)。キラル中心をもつ原料からベンゾジアゼピノン骨格を構築することで所望の軸不斉異性体を比較的容易に得ることができることを示すもので、軸不斉構

図4



知見を得るに至った。

図5



Antiproliferative activity

| Compd. | axis | C3 | GI ₅₀ (μM) | |
|--------|-----------|----------|-----------------------|------|
| | | | HCT-116 | A549 |
| 5 | racemate | | 0.40 | 0.45 |
| 5(-) | <i>aS</i> | <i>R</i> | 0.35 | 0.45 |
| 5(+) | <i>aR</i> | <i>S</i> | >50 | 35.5 |

造の選択的な合成に繋がる

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名 Tabata, Hidetsugu; Funaki, Kaoru; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. | 4. 巻 84 |
| 2. 論文標題 Elucidation of the Active Conformation of Antiproliferative Sulfonamides, 5N Arylsulfonyl-1,5-benzodiazepin-2-ones | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 16338-16345 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02833 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Tabata, Hidetsugu; Murai, Kazuya; Funaki, Kaoru; Takemae, Chihiro; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. | 4. 巻 99 |
| 2. 論文標題 Atropisomeric and Conformational Properties of 6N-Benzoyl- and 6N-p-Tosyl-1,6-benzodiazocines: Comparison with Those of 1,5-Benzodiazepines | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Heterocycles | 6. 最初と最後の頁 566-581 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)55. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Tabata, Hidetsugu; Tsuji, Yuka; Yoneda, Tetsuya; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki | 4. 巻 29 |
| 2. 論文標題 Atropisomerism in the 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-1,5-benzodiazepine Nucleus: Effects of Central Chirality at C3 on the N-Mesylation Reaction | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Synlett | 6. 最初と最後の頁 2141-2146 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1609868 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Tolvaptan-Type Vasopressin Receptor Ligands: Important Role of Axial Chirality in the Active Form | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Medicinal Chemistry | 6. 最初と最後の頁 4503-4509 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jmedchem.7b00422 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Takahashi, Yuka; Ikeda, Hirotaka; Kanase, Yuki; Makino, Kosho; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Inagaki, Satoshi; Otani, Yuko; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo; Ohwada, Tomohiko | 4. 巻 82 |
| 2. 論文標題 Elucidation of the E-Amide Preference of N-Acyl Azoles. | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 11370-11382 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.7b01759 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Tasaka, Tomohiko; Ito, Shigekazu; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki | 4. 巻 81 |
| 2. 論文標題 Stereochemistry of N-Benzoyl-5-substituted-1-benzazepines Revisited: Synthesis of the Conformationally Biased Derivatives and Revision of the Reported Structure | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Organic Chemistry | 6. 最初と最後の頁 3136-3148 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kayama, Susumu; Tani, Norihiko; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo | 4. 巻 57 |
| 2. 論文標題 Electronic effects on the amide E-/Z-preference of N-benzoyl-carbazole derivatives | 5. 発行年 2016年 |
| 3. 雑誌名 Tetrahedron Letters | 6. 最初と最後の頁 2395-2398 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hidetsugu Tabata, Kaoru Funaki, Kazuya Murai, Chihiro Takemae, Tomohiko Tasaka, Tetsuta Oshitari, Hideyo Takahashi, Hideaki Natsugari |
| 2. 発表標題 Conformational properties based on the axis of 6N-benzoyl- and 6N-p-tosyl-1,6-benzodiazocines: Comparison with those of 1,5-benzodiazepines |
| 3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑英嗣、辻 侑夏、舟木かおる、米田哲也、田坂友彦、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 3位にメチル基を持つ5N-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピノン類の立体化学と 癌細胞増殖抑制活性 |
| 3. 学会等名 日本薬学会139年会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田畑英嗣、辻侑夏、舟木かおる、米田哲也、田坂友彦、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 5N-スルホニル-3-メチル-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン類の軸不斉と中心不斉の運動性と癌細胞増殖抑制活性 |
| 3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hidetsugu Tabata, Tetsuya Yoneda, Tetsuta Oshitari, Hideyo Takahashi, Hideaki Natsugari |
| 2. 発表標題 Stereochemistry and biological activity of 5-substituted N-benzoyl-1-benzazepines as vasopressin receptor antagonists |
| 3. 学会等名 29th International Symposium on Chirality (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 村井和哉、竹前千尋、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 N-ベンゾイルおよびN-スルホニル-1,6-ベンゾジアゾシン類の軸不斉に基づく立体化学 |
| 3. 学会等名 第61回日本薬学会関東支部大会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑英嗣, 米田哲也, 忍足鉄太, 高橋秀依, 夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 N-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン類の軸不斉に基づく立体化学と 癌細胞増殖抑制活性 |
| 3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑 英嗣、米田 哲也、忍足 鉄太、高橋 秀依、夏苺 英昭 |
| 2. 発表標題 5N-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン類の軸不斉に基づく立体化学と癌細胞増殖抑制活性 |
| 3. 学会等名 第74回有機合成化学協会新藤支部シンポジウム |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 舟木 かおる、森 瑞希、田畑 英嗣、忍足 鉄太、高橋 秀依、夏苺 英昭 |
| 2. 発表標題 N-ベンゾイル及びN-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピノン類の軸不斉と 6 位置換基の効果 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第138年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Hidetsugu Tabata, Tetsuya Yoneda, Tomohiko Tasaka, Tetsuta Oshitari, Hideyo Takahashi, Hideaki Natsugari |
| 2. 発表標題 Stereochemistry and biological activity of 5-substituted N-acyl-1-benzazepine derivatives as vasopressin receptor antagonists |
| 3. 学会等名 The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 5位に置換基を持つN-アシルベンゾアゼピン誘導体の立体化学とバソプレシン受容体拮抗作用 |
| 3. 学会等名 第14回次世代を担う有機化学シンポジウム |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 5位に置換基を有するN-ベンゾイル-1-ベンゾアゼピン類の立体化学 |
| 3. 学会等名 第109回有機合成シンポジウム |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 N-アシル-1-ベンゾアゼピン誘導体のコンホメーション解析とバソプレシン受容体拮抗作用 |
| 3. 学会等名 第42回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑 英嗣、忍足 鉄太、高橋 秀依、夏苺 英昭 |
| 2. 発表標題 ベンゾアゼピン類の立体化学とバソプレシン受容体拮抗作用 |
| 3. 学会等名 第72回有機合成化学協会関東支部シンポジウム |
| 4. 発表年 2016年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 田畑英嗣, 忍足鉄太, 高橋秀依, 夏苺英昭 |
| 2. 発表標題 1,5-ベンゾジアゼピン類の軸不斉と中心不斉の連動性とパソプレシン受容体拮抗作用 |
| 3. 学会等名 第34回メディシナルケミストリーシンポジウム |
| 4. 発表年 2016年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 夏苺 英昭 (Natsugari Hideaki) (00334334) | 新潟薬科大学・薬学部・客員研究員 (33101) | |