

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月30日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K15137

研究課題名(和文)ケイ素の拡張型バイオイソスターとしての新たな展開

研究課題名(英文)Development of silicon-containing units as expanded bioisosters

研究代表者

橋本 祐一 (HASHIMOTO, Yuichi)

東京大学・定量生命科学研究所・教授

研究者番号：90164798

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ケイ素ユニットの「一炭素ユニットもしくは二原子ユニット(シスオレフィンやアミドなど)」のバイオイソスターとしての有用性を実験的に実証しようとした。物理化学的側面としては、ケイ素ユニット、特にシラノール基の置換基効果を定量的に解析した。生物活性的側面としては、各種核内受容体リガンドの創製研究を通じて、ケイ素ユニットの導入により、アゴニスト・アンタゴニストの変換や、受容体サブタイプ選択性の制御が可能であることを示した。このことによって、ケイ素ユニットが生物活性物質・医薬シーズの分子設計・創製において、その多様性を拡充する有用な手法であることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新規な汎用性のあるバイオイソスターの開発は医薬化学の重点課題の一つである。本研究において、(1)光や熱に不安定なシスオレフィンを安定なケイ素に代替できることを示し、また、(2)ケイ素の特性(電気陰性度/脂溶性/結合長/分極性/分子間力など)によって、活性変換(アゴニスト・アンタゴニスト)や標的選択性の変換、新たな活性の付与、等が可能であることを示した。本研究結果により、生物活性物質・医薬シーズの分子設計戦略に多様性を付与し、そのケミカルスペースの拡大に貢献することができたと思われる。

研究成果の概要(英文)：Application of silyl functionalities is one of promising strategies for development of novel and distinctive biologically active compounds. Exchange of carbon atom of various biologically active compounds to silicon atom, that is called sila-substitution, have been intensively investigated, and the results suggest that sila-substitution is effective for alteration of activity profiles. In addition to the simple C/Si exchange, by focusing on the intrinsic characteristics of silicon being different from those of carbon, several novel approaches for utilizing silicon atom in medicinal chemistry have been proposed. Thus, the results indicate that the usage of silicon-containing unit increases possible options of structural development and has great potential for enlarging the chemical space of medicinal chemistry.

研究分野：生物有機化学

キーワード：ケイ素 バイオイソスター 核内受容体 構造展開 構造変換

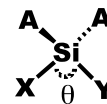
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ケイ素は炭素と同族元素であるから、生物活性物質創製において、一炭素原子をケイ素に置き換える構造展開自体は研究開始当時に散見された。現在でも含ケイ素医薬品は稀少であるが、医薬のケイ素置換類縁体を構造展開物とするアイデア自体は研究開始当時において古典的であったと言ってよい。場合によってはケイ素の高い脂溶性や特徴ある電気陰性度・分極性によって活性増強に成功した例も報告されていたが、それらも含めて、あくまでも「一炭素原子をケイ素原子に置き換える」構造展開であった。

上記のような国内外の状況の下、本研究課題を申請するに当たって、ポイントとなる本研究者らの当時の関連研究状況は以下の2点であった。

(1)含ケイ素抗ウイルス活性化合物の創製とその構造活性相関研究(細田ら、*Bioorg.Med.Chem.Lett.*, **19**: 3157, 2009)を通じて、図1の四級ケイ素(Aは単純アルキル基、2つのAで環化したものも含む)において、置換基Aの構造変換により、角度 $\theta$ やSi-X・Si-Y結合長、X-Y間距離を制御できることを見出していた。



[図1]

(2)含ケイ素チュブリン重合阻害剤(中村ら、*Bioorg.Med.Chem.*, **21**: 7381, 2013)ならびに含ケイ素核内エストロゲン受容体リガンド(梶田ら、*Bioorg.Med.Chem.*, **22**: 2244, 2014)の創製研究を通じて、図1の部分構造であるA<sub>2</sub>Si基が、四級炭素のみならず、シスC=C二重結合や、チオエーテル型硫黄原子のバイオアイソスターとして機能しうることを、また微妙な構造制御によって、活性・選択性の変換や、新規活性を引き出しうることを発見していた。

### 2. 研究の目的

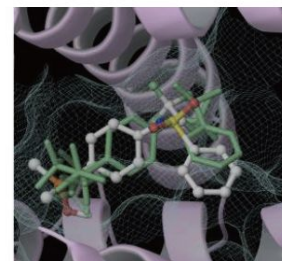
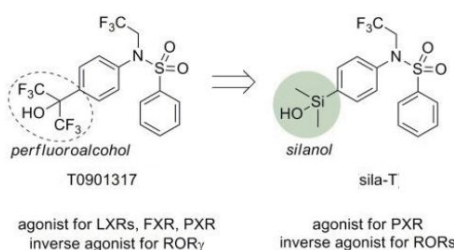
上記の背景の下に、ケイ素の拡張型バイオアイソスターとしての新たな展開を図る事を目的とした。「拡張型バイオアイソスター」とは、単なる生物学的同効性を越え、活性・標的選択性の変換や新規活性付与をも取り込んだ概念である。従来、生物活性物質創製におけるケイ素の利用は、一炭素原子の置換に限られていた。ここでは、ケイ素の応用を、一炭素原子の範囲を逸脱して「ヘテロ原子長構造単位や、各種二原子長構造単位のバイオアイソスター」とする新たな展開を図り、分子設計戦略に格段の多様性を付与しようとする。計算化学/構造有機化学/物理化学的な基盤を確立し、新規ケイ素含有生理活性物質の創製を通じて、ケイ素の拡張型バイオアイソスターとしての応用拡張を実験的に実証し、その応用に関する展望と限界を、基礎理論と実験の両面から明確にすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究は、ケイ素の古典的バイオアイソスター、ならびに拡張型バイオアイソスターとしての応用開発研究であり、設定する官能基(C=C二重結合など)を模倣する四級ケイ素原子ユニットを導入した化合物群の合成が出発となる。合成化合物の物性(酸性度・脂溶性など)・生物活性評価(核内エストロゲン受容体に対するリガンド活性など)を対応する炭素誘導体と比較しつつ行うことによって、ケイ素のバイオアイソスターとしての有用性・特性を実験的に解析することとした。

### 4. 研究成果

(1) T0901317(構造は下図)と合成レチノイド医薬タミバロテン(Am80)の2つを題材に、シラノール基の特性を活かした新規生物活性化合物の創製を行った(雑誌論文、学会発表)。T0901317類縁体では、シラノールとフルオロアルコールの物性、および、生物活性の違いを明らかにし、核内受容体リガンドの構造展開において、シラノール基が利用できる可能性を示した。また、核内プレグナンX受容体(PXR)選択的なりガンドの創製に成功した(雑誌論文、学会発表)。Am80類縁体では、シラノールとフルオロアルコール特異的に白血病細胞株HL-60に対する分化誘導活性が認められることを明らかにし、HL-60分化誘導剤においてはこれらの置換基が新たなファーマコフォアとして利用できる可能性を示した。



(2)種々の生物活性化合物の骨格構造として重要なビスフェノール構造を基本骨格として、リンカー部位の異なる種々の化合物を合成し、物性および生物活性の類似性および相違点を評価した。物性パラメータについては疎水性パラメータLogP<sub>o/w</sub>およびフェノール性水酸基の酸解

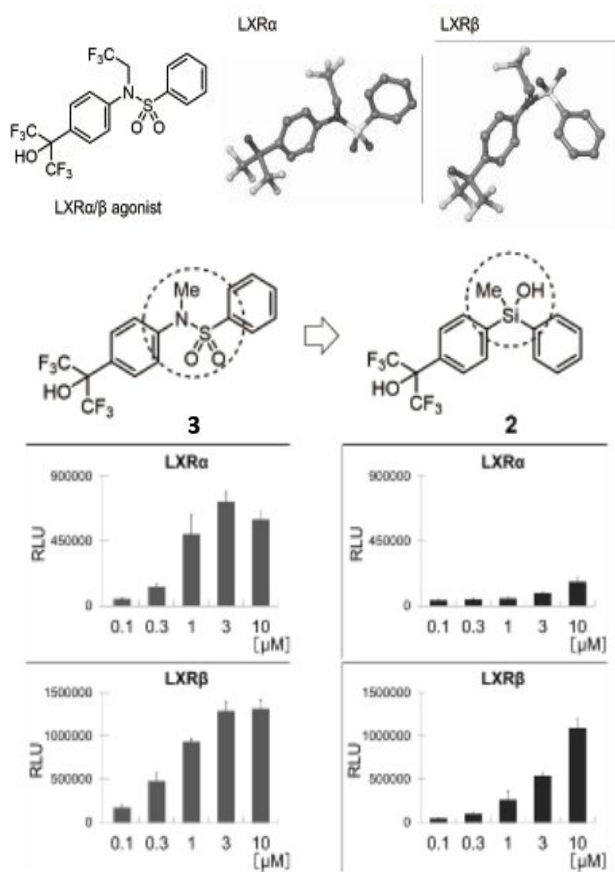
離定数  $pK_a$  を測定した。生物活性については核内エストロゲン受容体 (ER) および  $\beta$  に対する活性をレポータージーンアッセイ法により評価した。

物性評価において、シリル誘導体は対応するアルキル誘導体と比較して約 0.5 高い  $\text{Log}P$  値を示し、この値はこれまでに報告されているケイ素 / 炭素交換から予測される値と近いものであった。また、シラノール誘導体は、対応するカルボニル誘導体と同等の  $\text{Log}P$  値を示した (学会発表)。カルボニル基はプロトンアクセプターとなりうる官能基であるのに対し、シラノール基は、プロトンドナーとなりうるヒドロキシ基をもつことから、カルボニル基をシラノール基で置換することで、類似の疎水性・親水性を保持したままプロトンを経る相互作用を付与することができる可能性を示唆した。

生物活性評価においては、右に示すシラノール誘導体 1 が ER  $\alpha$  に対してはアンタゴニスト活性、ER  $\beta$  に対してはアゴニスト活性を示すことを見出した (学会発表)。シラノール 1 の特徴的な活性の構造基盤を調べるためにドッキングシミュレーションを行った。その結果、ER のサブタイプで位置の異なるアミノ酸残基とシラノールのヒドロキシ基が相互作用することで、シラノール 1 の結合様式が異なる可能性を提案した。



(3) 先出 (研究成果 (1)) に述べた T0901317 は核内肝臓 X 受容体 (LXR) の  $\alpha$  /  $\beta$  の両サブタイプに対して非特異的にアゴニスト活性を示すが、同化合物は X 線結晶構造解析からは、LXR  $\alpha$  に対しては anti 配座、LXR  $\beta$  では gauche 配座で結合することが示唆されている (図 2 の上)。メチルシラノール基は *N*-メチルスルホンアミド基と電子的には比較的近い置換基効果を示し、かつ 2 つのベンゼン環の位置を anti 配座に近い位置に固定することが可能である。このため、T0901317 のスルホンアミドをシラノールに構造展開することで LXR  $\beta$  選択的なアゴニストの創製が可能と予測した。モデル化合物としてメチルシラノール誘導体 2 および対応する *N*-メチルスルホンアミド誘導体 3 を合成し、LXR  $\alpha$  および  $\beta$  に対する活性をレポータージーンアッセイ法により評価した (図 2 の下)。その結果、メチルシラノール誘導体 2 は *N*-メチルスルホンアミド誘導体 3 と比較して LXR 両サブタイプに対する活性は減弱したものの、サブタイプ間での選択性が向上した。この結果より、シラノール基がスルホンアミドのコンフォメーションを固定化する構造展開オプションとして、標的選択性の向上などに有用である可能性が示された。



[図2]

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

H. Toyama, S. Sato, H. Shirakawa, M. Komai, Y. Hashimoto, S. Fujii: Development of novel silanol-based human pregnane X receptor (PXR) agonists with improved receptor selectivity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 査読有, 26巻, 2018, 4493-4501  
DOI: 10.1016/j.bmc.2018.07.038

F. Shinya, Y. Hashimoto: Progress in the medicinal chemistry of silicon: C/Si exchange and beyond. *Future Medicinal Chemistry*. 査読有, 9巻, 2017, 485-505  
DOI: 10.4155/fmc-2016-0193

H. Toyama, S. Sato, H. Shirakawa, M. Komai, Y. Hashimoto, S. Fujii: Altered activity profile of a tertiary silanol analog of multi-targeting nuclear receptor modulator T0901317. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, 26巻, 2016, 1817-1820  
DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.02.031

〔学会発表〕(計6件)

松本雄一郎、橋本祐一、藤井晋也：ビスフェノール構造を基盤としたケイ素官能基の構造物性および構造活性相関．日本薬学会第138年会、2018年

S. Fujii, H. Toyama, D. Kajita, Y. Hashimoto: Silyl groups as fancy isosteres of *cis*-diatomic functionalities: Development of novel nuclear receptor modulators bearing silyl functionality. RICT 2018 54th International Conference on Medicinal Chemistry. 2018年

松本雄一郎、橋本祐一、藤井晋也：創薬化学における高周期元素の利用法の検討 - 種々の元素をリンカー構造に有するビスフェノール誘導体の構造物性相関および構造活性相関．日本レチノイド研究会第29会学術集会、2018年

松本雄一郎、橋本祐一、藤井晋也：ケイ素官能基をリンカー構造とするビスフェノール誘導体の構造物性相関と選択的エストロゲン受容体モジュレータへの展開．第36回メディシナルケミストリーシンポジウム、2018年

外山大純、橋本祐一、藤井晋也：パーフルオロアルコール基の代替官能基としてのシラノール基の医薬的有用性の検討．日本ケミカルバイオロジー学会第12回年会、2017年

Y. Hashimoto: Structural and functional development of retinoids/steroids. International Congress for the 70<sup>th</sup> Anniversary of Pharmaceutical Society of Korea. 2016年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

特になし

## 6．研究組織

(1)連携研究者(平成 28～29 年度)・研究協力者(平成 30 年度)

連携研究者・研究協力者 氏名：藤井 晋也

ローマ字氏名：FUJII, shinya

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。