

平成 21 年 3 月 19 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19590108

研究課題名（和文） 動的キラリティ に関する基盤研究と医薬品化学への展開

研究課題名（英文） Basic Research on Dynamic Chirality and Its Application to Medicinal Chemistry

研究代表者

夏苺 英昭（NATSUGARI HIDEAKI）

帝京大学・薬学部・教授

研究者番号：00334334

研究成果の概要：軸不斉は立体配座の変化により生じるキラリティーである。これまで、このキラリティーが生物活性に及ぼす影響に関する研究例は少ない。本研究では、アルツハイマー病治療薬として期待される「セクレターゼ阻害薬（LY-411575）の立体化学構造および化学反応性について検討し、ジベンゾアゼピノン骨格に関して生物活性の発現に寄与する立体化学（軸不斉構造）を明らかにした。この成果をもとに、さらに医薬品シードの創製へ向けて合成化学的な研究を展開している。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：有機合成化学・医薬化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：キラリティー・軸不斉・立体化学・立体配座異性体・ジベンゾアゼピノン・アルツハイマー病治療薬・1,4-ベンゾジアゼピン

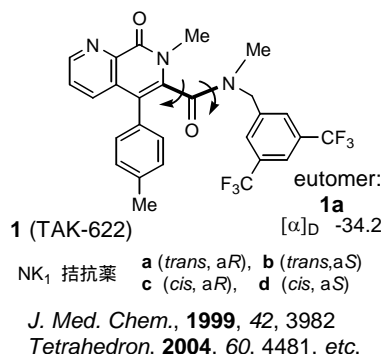
1. 研究開始当初の背景

医薬品の作用は薬物と生体内のターゲット分子（受容体・酵素・イオンチャネルなど）との相互作用により発現される。生体はキラルであり、それらターゲット分子もキラルであることから薬物のキラリティーも生体により認識される。生理活性物質が作用を発現するとき、化合物は特定のコンフォメーションをとって標的分子と結合する。その結果、通常はアキラルである化合物もキラル分子として振舞うことも多いと推察される。コン

フォメーションの変化に伴って生じるキラリティーの代表的なものが「軸性キラリティー」である。その解明は、生体分子と化合物の相互作用に関する新たな情報をもたらし、次の世代のドラッグデザインに活かすことができる。

本研究の端緒はタキニンNK₁受容体拮抗作用をもつ化合物（1：TAK-622）である。この一見単純なアミド化合物1に不斉があることは見逃されがちであるが、実際にはアミドの *trans*-、*cis*-異性のほかに Ar - C(=O) 軸

(sp^2 - sp^2 軸)の不斉に由来する異性体が存在し、合計4個の化合物がキラルカラムを用いて安定な形で単離できることを明らかにした。



興味あることに、これら4個の幾何および光学異性体は、異なる生物活性を示し、活性本体 (eutomer) は (*trans*, *aR*)-異性体 (**1a**) であることが判明した。この事実は、生体 (この場合、受容体) が厳密に化合物の立体構造を認識していることを示している。この研究は国内外の製薬企業における医薬品化学研究者に注目され、創薬の探索研究において化合物の立体化学を多面的に観ることの重要性を広く認識させることになった。

2. 研究の目的

本研究課題は、コンフォメーションの変化に伴って生じるキラリティーである「軸性キラリティー」に関する。有機化合物の軸不斉研究は、不斉合成試薬としての使用目的とする研究は多数行われているものの、生物活性との関連の観点からの研究は少なく、さらに軸不斉化合物の立体化学の解明あるいは選択的合成法の開発研究もほとんど行われていない。本研究では、作用発現時に生じる真に活性な構造 (動的な面から捉えた薬物の立体化学) を洞察・解明し、立体化学と生物活性との関連、さらに立体異性体 (軸不斉異性体) の選択的な合成方法論の開発により、新たな生物活性化合物の分子設計に活用し、医薬品シードの創製を目的とする。

3. 研究の方法

具体的には、生物活性を有する化合物の立体配座に関する詳細な構造解析・洞察を行い、生物活性の発現に寄与する立体構造を明らかにする。その知見をもとにして新たな分子設計とその化学合成、及びそれらの生物活性の評価を一連の過程とする物質志向型の研究を遂行する。

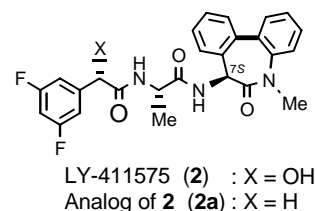
本研究では、(1) γ -セクレターゼ阻害作用を有する LY-411575 の基本母核であるジベン

ゾアゼピノン骨格、(2) GABA_A アゴニスト作用 (中枢神経系抑制作用) を持つ 1,4-benzodiazepine 系化合物、(3) 強力な ACAT 阻害作用を持つ化合物 イソキノロン-アミド系化合物、(4) 生物活性化合物のスキヤフォールドとして期待できるその他の骨格化合物などを、立体化学を解明するターゲットとした。これらはいずれも sp^2 - sp^2 不斉軸に関する光学異性体の混合物として存在する可能性がある。それらのエナンチオマーの物理化学的安定性や、生物作用などを調べた。

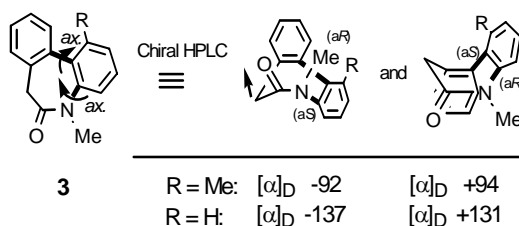
4. 研究成果

(1) γ -セクレターゼ阻害作用を有する LY-411575 の基本母核であるジベンゾアゼピノン骨格について:

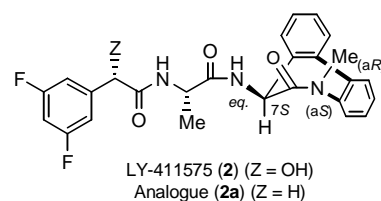
最近、アルツハイマー病治療薬として期待される γ -セクレターゼ阻害薬として、LY-411575 (**2**) ($IC_{50} = 73$ pM) が、米国 Lilly 社から報告された。



LY-411575 のジベンゾアゼピノン骨格 **3** はビアリール部分およびベンゾアニリド部分に基づく2個の sp^2 - sp^2 軸不斉構造を持つ。**3** は、これら2個の不斉軸が連動して一つのコンフォメーションをとり、特定な形に固定されたエナンチオマーが存在し、これらはキラルカラムを用いる HPLC により分離できるこ

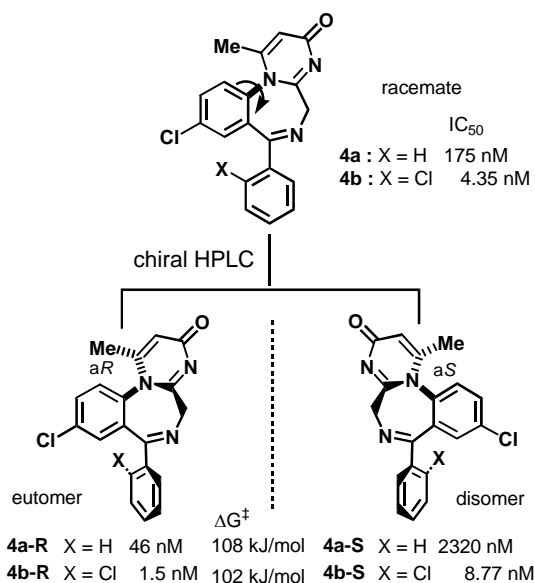


とがわかった。それらの物理化学的性質 (安定性など) を調べ、また興味深い化学反応性を見出した (*Organic Letters*, **2008**, *10*, 4871-4874)。この結果から、現在、**2** の立体化学を下図のように (*aR*, *aS*, *7S*) と推定した。



(2) GABA_Aアゴニスト作用(中枢神経系抑制作用)を持つ1,4-benzodiazepine系化合物について:

1970年代に、研究代表者は中枢神経系抑制作用を有するピリミド[1,2-*a*][1,4]ベンゾジアゼピン類(4a,b)(Fig.)を合成した(*Chem. Pharm. Bull.*, 1979, 27, 2927-2937)。一見、これらは不斉とは縁のない化合物に見える。しかし、4を軸性キラリティーの観点から見直すと、これらの化合物にもピリミジン環とフェニル基の間のsp²-sp²軸に関する軸不斉異性体が存在することが分かる。

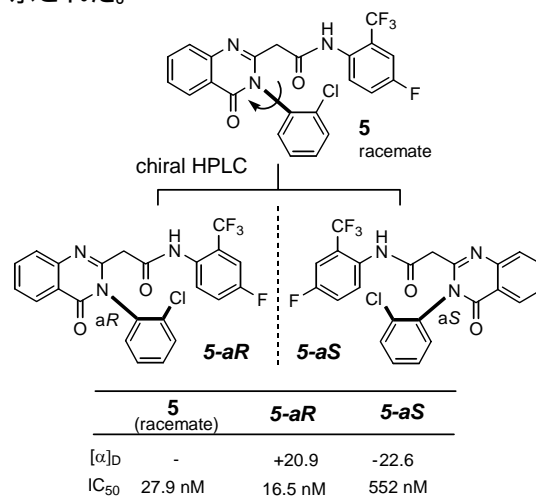


今回、それらについて光学活性カラムを用いたHPLCによる分離を試みた。7員環化合物4a,bはキラルHPLC(CHIRALPAK AD-H)(18)により、各々軸不斉異性体が分離されることがわかり、これらは分取することもできた。4a,bの軸不斉異性体についてGABA_Aに対する親和性を調べたところ、エナンチオマー間で明瞭な差が認められ、軸不斉が受容体によって認識されていることが示された。活性型(eutomer)の絶対配置は強い活性を示す異性体4a-RのX線構造解析(Flack parameter)から*aR*であることが明らかになった。4a-Rの[α]_DおよびCDスペクトルデータをもとにして、他の化合物の軸不斉異性体の絶対配置を決定した。また、4bでは2'-クロロフェニル基とジアゼピン環との間のsp²-sp²軸に関しても軸不斉が存在するが、X線構造解析によりFig.(X=Cl)の立体配置(相対配置)をもつことが示された(*Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2008, 16, 9519-9523)。

(3) 強力なACAT阻害作用を持つイソキノロ

ン-アミド系化合物:

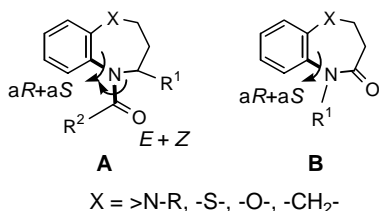
Acyl CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT) 阻害薬は動脈硬化症治療・予防薬として、あるいは最近ではアルツハイマー病の治療・予防薬としての可能性も検討されている。ACAT阻害活性をもつ化合物の探索の結果、比較的強いイソキノロン-アミド系化合物(5)に到達した。本研究では強い活性を発現するためには*N*₃-ArのAr基の*ortho*位に置換基が存在することが必要であることが示された。



その結果、5にはsp²-sp²軸不斉に関する異性体が安定な形で存在することになり、実際に5の両異性体(*aS*-体と*aR*-体)はキラルカラムを用いるHPLCにより分取された。これらの異性体について、生物活性、物理化学的性質、絶対配置、安定性(両異性体間のエネルギー障壁)などを精査した結果、軸不斉は酵素によって明瞭に認識されており、厳密な立体配置が阻害活性の発現に必要であることなど、種々の興味深い知見を得ている。

(4) スキャフォールドとして期待されるその他の骨格化合物:

さまざまな生物活性を発現する可能性がある基本母核(スキャフォールド)に関して、コンフォメーション異性体(軸性キラリティー)の存在が予測されるものが多数存在する。例えば、上記のLY-411575の母核であるジベンゾアゼピノン3、あるいはGABA_A作動薬4の母核である1,4-ベンゾジアゼピンは代表的な例である。これまで、これらのような埋もれたキラリティーに関する研究は充分に行われていない。現在、A,Bのようなスキャフォールドについて、化学構造を新たな視点から見直して、NMR,キラルHPLC,X線構造解析などを用いて基本的な立体化学を明らかにしつつある。これらの基盤研究は、新たな生



物活性を有する化合物の創製へつながることが期待される。

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5件)

Lee, Shoukou; Kamide, Tomonori; Tabata, Hidetsugu; Takahashi, Hideyo; Shiro, Motoo; Natsugari, Hideaki. Axial chirality and affinity at the GABAA receptor of pyrimido[1,2-*a*][1,4]benzodiazepines and related compounds. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16巻、9519-9523頁、2008年。査読有

Tabata, Hidetsugu; Akiba, Kumi; Lee, Shoukou; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. Atropisomeric Properties of the Dibenzo[*b, d*]azepin-6-one Nucleus. *Organic Letters* 10巻、4871-4874頁、2008年。査読有

Kumano, Keiki; Masuda, Shigeo; Sata, Masataka; Saito, Toshiki; Lee, Suk-young; Sakata-Yanagimoto, Mamiko; Tomita, Taisuke; Iwatsubo, Takeshi; Natsugari, Hideaki; Kurokawa, Mineo; Ogawa, Seishi; Chiba, Shigeru. Both Notch1 and Notch2 contribute to the regulation of melanocyte homeostasis. *Pigment Cell & Melanoma Research* 21巻、70-78頁、2008年。査読有

Fuwa, Haruhiko; Takahashi, Yasuko; Konno, Yu; Watanabe, Naoto; Miyashita, Hiroyuki; Sasaki, Makoto; Natsugari, Hideaki; Kan, Toshiyuki; Fukuyama, Tohru; Tomita, Taisuke; Iwatsubo, Takeshi. Divergent Synthesis of Multifunctional Molecular Probes To Elucidate the Enzyme Specificity of Dipeptidic γ -Secretase Inhibitors. *ACS Chemical Biology* 2巻、408-418頁、2007年。査読有

Kan, Toshiyuki; Kita, Yoichi; Morohashi, Yuichi; Tominari, Yusuke; Hosoda, Shinnosuke; Tomita, Taisuke; Natsugari, Hideaki; Iwatsubo, Takeshi; Fukuyama, Tohru. Convenient Synthesis of Photoaffinity Probes and Evaluation of Their Labeling Abilities. *Organic*

Letters 9巻、2055-2058頁、2007年。査読有

[学会発表](計16件)

和田直也、田畑英嗣、高橋秀依、夏苺英昭、2H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン誘導体の合成とその立体化学、日本薬学会第129年会、2009年3月26-28日、京都

田畑英嗣、大嶋典子、高橋秀依、夏苺英昭、ジベンゾ[*b, d*]アゼピノン誘導体の立体選択的C7-アミノ化反応、日本薬学会第129年会、平成21年3月26-28日、京都

田畑英嗣、中込純、高橋秀依、夏苺英昭、7員環及び8員環ピフェニルラクタムにおける軸性キラリティーの化学、第56回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム)、平成20年11月29、30日、新潟

田畑英嗣、中込純、高橋秀依、夏苺英昭、セクレターゼ阻害薬LY-411575関連化合物の合成と化学:7及び8員環ピフェニルラクタムの立体化学、第27回メディシナルケミストリーシンポジウム、平成20年11月27日、大阪

李鐘光、上出知功、田畑英嗣、高橋秀依、城始勇、夏苺英昭、ピリミド[1,2-*a*][1,4]ベンゾジアゼピン類の軸性キラリティーとGABA_A受容体親和性、第27回メディシナルケミストリーシンポジウム、平成20年11月27日、大阪

田畑英嗣、大嶋典子、早水智生、高橋秀依、夏苺英昭、キナゾリノベンゾジアゼピノン誘導体の合成と立体化学、第38回複素環化学討論会、平成20年11月21-23日、福山

和田直也、田畑英嗣、高橋秀依、夏苺英昭、2H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-オン骨格の立体化学、第52回日本薬学会関東支部大会、平成20年10月4日、野田

田畑英嗣、秋葉久美、高橋秀依、夏苺英昭、ジベンゾ[*b, d*]アゾシン-6-オン誘導体の合成と立体化学、第52回日本薬学会関東支部大会、平成20年10月4日、野田

田畑英嗣、中込純、高橋秀依、夏苺英昭、キナゾリノベンゾジアゼピノン骨格における軸不斉の化学、シンポジウム・モレキュラー・キラリティー2008、平成20年5月22、23日、岡山

田畑英嗣、大嶋典子、早水智生、高橋秀依、夏苺英昭、軸不斉を有するキナゾリノベンゾジアゼピノン骨格の立体化学の解明、日本薬学会第128年会、平成20年3月26-28日、横浜

田畑英嗣、大嶋典子、秋葉久美、李鐘光、早水智生、高橋秀依、夏苺英昭、ジベンゾ[*b, d*]アゼピン-6-オン及び関連化合物の軸不斉の化学、第54回有機合成化学協会

帝京大学薬学部・助手
研究者番号：80445634

関東支部シンポジウム（新潟シンポジウム）平成19年12月1,2日、新潟
田畑英嗣、秋葉久美、李鐘光、高橋宴子、富田泰輔、高橋秀依、岩坪威、夏苺英昭、
-セクレターゼ阻害薬 LY-411575 のスキヤフォールド、ジベンゾ[b,d]アゼピン-6-オン骨格の軸不斉の化学、第26回メディシナルケミストリーシンポジウム、平成19年11月29日、相模原
田畑英嗣、秋葉久美、李鐘光、高橋秀依、夏苺英昭、軸不斉を有するジベンゾアゼピノン誘導体の立体化学の解明、第33回反応と合成の進歩シンポジウム、平成19年11月5,6日、長崎
田畑英嗣、秋葉久美、李鐘光、高橋秀依、夏苺英昭、ジベンゾアゼピノン誘導体が有する軸不斉異性体の立体構造の解明、第5回次世代を担う有機化学シンポジウム、平成19年5月25,26日、東京
田畑英嗣、秋葉久美、李鐘光、高橋秀依、夏苺英昭、軸不斉を有するジベンゾアゼピノン誘導体の立体化学の解明、シンポジウム・モレキュラー・キラリティー2007、平成19年5月15,16日、東京
田畑英嗣、秋葉久美、李鐘光、高橋秀依、夏苺英昭、ジベンゾ[b,d]アゼピン-6-オンの立体化学、日本薬学会第127年会、平成19年3月28-30日、富山。

〔図書〕

夏苺英昭（共著・共編）「NEW 医薬品化学」、廣川書店、2008年（執筆：第1,2,16章）
夏苺英昭（共著）「新・薬学概論（第2版）」、廣川書店、2008年（執筆：第2章）
夏苺英昭（共著・共編）「有機化学」ベーシック薬学教科書シリーズ5、化学同人、2008年（執筆：第6,18章、付録）

〔産業財産権（特許権）〕（計1件）

（名称）複素環置換アミド化合物、その製造法および医薬組成物、（発明者）夏苺英昭、上出知功、（権利者）「同上」（日本特許・公開番号）2007176809A（公開日）2007年7月12日。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

夏苺 英昭 (NATSUGARI HIDEAKI)
帝京大学薬学部・教授
研究者番号：00334334

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

田畑 英嗣 (TABATA HIDEATSUGU)