

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12602

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22486

研究課題名（和文）創薬化学の第3のアミド～リン酸アミドが創る新しいケミカルスペースと生物機能性分子

研究課題名（英文）Phosphinamide as 'the third amide species' in medicinal chemistry - expanding the chemical space of biofunctional molecules

研究代表者

藤井 晋也 (Fujii, Shinya)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・准教授

研究者番号：60389179

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：創薬化学におけるケミカルスペースの拡大を指向して、ホスフィンアミド構造およびホスフィンチオアミド構造の物性解析や有用性の検討を行った。誘導体の系統的な設計と合成、そして構造物性相関および構造活性相関の検討により、これまで創薬化学においては積極的に用いられてこなかったホスフィンアミドやホスフィンチオアミドが、アミドやスルホンアミドと並んで、生物活性化合物の創製における有用な構造展開オプションであることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

画期的な低分子医薬品の創製には、既存の部分構造の組み合わせだけではない、新しい化学種、ケミカルスペースの拡大が重要であると考えられる。本研究では、リンのオキソ酸の一種であるホスフィンアミドが、現時点では創薬化学への応用が非常に限定的である一方で、従来から広く創薬化学で用いられているアミドやスルホンアミドと並び得る有用性を持った化学種であることを示した。本研究は低分子創薬の再活性化の一端を担うと考える。

研究成果の概要（英文）：In order to expand the chemical space of medicinal chemistry, utilization of phosphinamides and phosphinethioamides was investigated. Systematic design and synthesis of phosphinamide derivatives, and investigation of the structure-property relationship study as well as the structure-activity relationship study revealed the utility of phosphinamide functionalities, alike carboxamides and sulfonamides, as the structural options in the drug development study.

研究分野：創薬化学

キーワード：ホスフィンアミド 創薬化学 多元素創薬化学 プロゲステロン リン 構造活性相関 構造物性相関

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミド結合(カルボキシアミド)はタンパク質の基本構造であり、生体における最も重要な化学結合の一つである。安定で適度な堅固性と極性を持ち合成的利便性もあることから、医薬品をはじめとする生物活性化合物の創製において汎用され、低分子化合物ライブラリの構築や中分子への展開が盛んに研究されている。硫黄のオキソ酸アミドであるスルホンアミドも、サルファ剤をはじめとして医薬品開発に大きな役割を果たしてきた。一方でリンのオキソ酸アミドについては、一部のリン酸トリアミドやホスホンアミドが合成化学において研究・利用されているものの、医薬品開発における構造展開オプションとしての応用を試みた例は数える程度しかない。その理由としては、有機リン酸のアミド化合物について、その生理的条件下での性質が体系的に理解されていないことが考えられる。

リンのオキソ酸アミドの一つであるホスフィンアミドは、リン原子上に2個、窒素原子上に2個の置換基の配置が可能で、かつチオアミドなどへの変換も可能なことなど、多様な分子構築の基盤構造として有効であると考えられるが、やはり創薬化学における応用法についての知見は少ない。そのため、ホスフィンアミド誘導体について、その生理的条件下における性質や生物活性等を系統的に検討すれば、ホスフィンアミドが持つ生物活性化合物の構造展開オプションとしての可能性を明らかにできると考えた。

2. 研究の目的

(1)ホスフィンアミド誘導体を系統的に合成し、その生物活性化合物としての性質を検討、解析することで、カルボキシアミドおよびスルホンアミドに並ぶ創薬化学における第3のアミド構造としてのホスフィンアミドの有用性を明らかにし、創薬化学研究の新しいケミカルスペースを開拓する。

(2)ホスフィンアミド誘導体のライブラリ的な化合物展開を行い、新規性の高い生物活性化合物を見いだすことで、新規医薬品リード化合物の創出を行う。

3. 研究の方法

(1)化合物設計

上記の目的2点を達成するために、生物活性が期待される構造要素を組み込んだホスフィンアミド誘導体を系統的に設計した。具体的には、これまでの研究で核内プロゲステロン受容体(PR)リガンドのファーマコフォア要素として機能することを明らかにしている、ベンゾトリフルオリド(CF₃-Ph)構造をカギ構造として、リン原子側の置換基を種々展開した化合物群を設計した。また、系統的な構造物性相関および構造活性相関の検討を意図して、ホスフィンチオアミド誘導体についても同様に設計した(図1)。

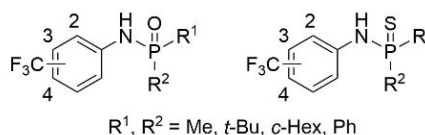


図1

(2)物性評価

化合物の物性として、医薬品において最も重要な物性の一つである疎水性について、オクタノール水分分配係数Pを、HPLC法により決定した。

(3)活性評価

化合物の生物活性として、PRリガンド活性をヒト乳癌由来細胞株T47Dを用いたPR依存的なアルカリホスファターゼアッセイにより評価した。また、PRとの結合様式を、ドッキングシミュレーションにより解析した。一部の化合物については、PRとの相同性が高い核内アンドロゲン受容体(AR)に対する活性評価も行った。

4. 研究成果

(1)化合物合成

当初、設計したホスフィンアミド誘導体について、ホスフィン酸クロライド(R₂POCl)とアミンとの反応で合成する手法を検討した(図2上段)。しかし、置換基の種類によって反応の進行が遅く、目的物が得られないことも多かったため、3価のクロロホスフィン原料として用い、3価のホスフィンアミドを合成した後に系中で直ちに酸化してホスフィンアミドを得る手法を検討した(図2下段)。その結果、ホスフィン酸クロライドを用いた反応と比較して良好な収率で成績体を得ることができ、さらにリン原子上に嵩高い*t*-ブチル基を有する化合物についても目的物の合成が可能であった。また、系中で過酸化水素の代わりに分子硫黄を用いて酸化することで、

対応するホスフィンチオアミド誘導体についても合成した。以上により、ベンゾトリフルオリド構造をもつホスフィンアミドおよびホスフィンチオアミド誘導体 20 化合物以上を系統的に合成した。

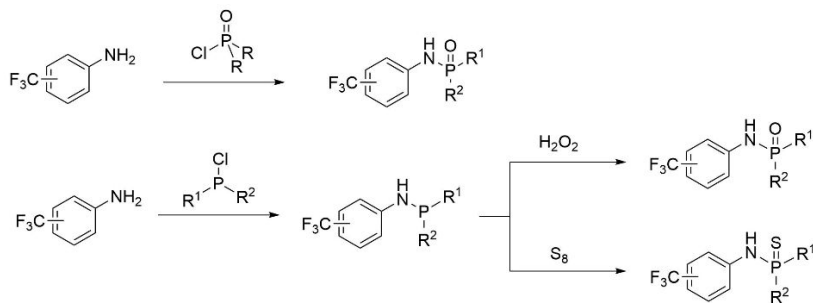


図 2

(2) 疎水性パラメータ

合成したホスフィンアミド誘導体の疎水性を LogP 値として算出した。まず、アミドおよびスルホンアミドとの比較を意図して、ベンズアニリド誘導体およびベンゼンスルホンアニリド誘導体と、対応するホスフィンアミド誘導体の疎水性を検討した。図 3 には、3-トリフルオロメチル誘導体の LogP 値を一次元上にプロットしたものを示す。メチルフェニルホスフィンアミドは、対応するアミド（ベンズアニリド）誘導体よりおよそ 1.0、スルホンアミド（ベンゼンスルホンアニリド）誘導体よりおよそ 0.6 低い LogP 値を示した。メチルフェニルホスフィンアミド誘導体に対応するアミドやスルホンアミドよりメチル基 1 個を多く持ち、メチル基 1 個の疎水性がおよそ 0.6 であることを考慮すると、アミドをホスフィンアミドに変換すると LogP 値にしておよそ 1.6、スルホンアミドをホスフィンアミドに変換するとおよそ 1.2、それぞれ疎水性が低下することを意味する。*t*-ブチル基を導入したホスフィンアミドがアミドやスルホンアミドと同等程度の疎水性を示したことから、ホスフィンアミドの相対的な疎水性の小ささが示された。このことは、ホスフィンアミドが、アミドやスルホンアミドとの比較において、フェニル基や大きなアルキル基を用いても、疎水性を上昇させることなく大きなプラットフォーム構造を構築できることを示す。現代の創薬化学においては、分子量の増大と、それに伴う疎水性の増大が一つの問題点となっている。ホスフィンアミドの低い疎水性は、現代の創薬化学研究における一つの合理的な構造展開オプションになり得ると考えられる。また、ホスフィンアミドと対応するホスフィンチオアミドを比較すると、全ての誘導体でホスフィンチオアミドがおおむね LogP 値にして 1.0 高い疎水性を示した。

分子の体積や形状を大きく変えることなく LogP 値にして 1.0 の疎水性の差があることは、構造活性相関を検討する上で有力な構造ツールとなり得る。以上から、ホスフィンアミドおよびホスフィンチオアミドが持つ、医薬候補化合物の構造展開における構造オプションとしての有用性を明らかにした。

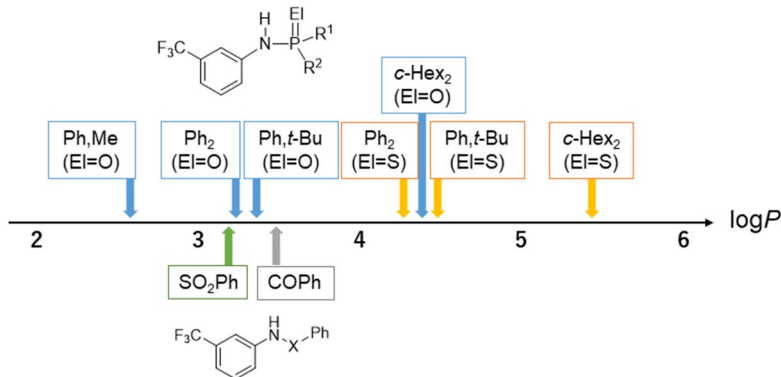


図 3

(3) 生物活性評価

合成した化合物の PR リガンド活性を評価した結果、PR アゴニスト活性を示した化合物はなかった。一方で、多くの化合物が PR アンタゴニスト活性を示した。ホスフィンアミド誘導体が、IC₅₀ 値にして 10 μM 前後の中程度の PR アンタゴニスト活性を示したのに対し、ホスフィンチオアミド誘導体は顕著に高い PR アンタゴニスト活性を示した。特に、リン原子上に *t*-ブチル基とフェニル基を持つ化合物が高い活性を示し、3-トリフルオロメチル誘導体では IC₅₀ 値は 1.2 μM であった。また、いくつかの化合物については、PR と相同性の高いアンドロゲン受容体 (AR) に対する活性評価を行ったが、いずれも活性を示さなかった。このことは、合成した化合物が PR に対して選択的であることを示し、医薬リードとしての有用性を表すと考えられる。

高活性を示した *t*-ブチルフェニルホスフィンチオアミド誘導体について、PR との結合様式をドッキングシミュレーションにより検討した。その結果、ドッキング構造中において、*t*-ブチル基、フェニル基、およびベンゾトリフルオリドの 3 個の疎水性置換基が、受容体の疎水性ポケットを効率的に占有していることが示唆された。また、ホスフィンチオアミドの NH が受容体と水素結合する可能性が示唆された(図 4)。

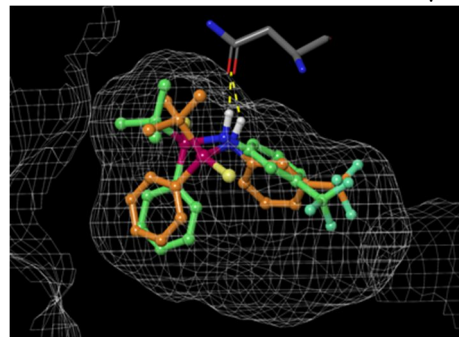


図 4

このように、ホスフィンチオアミドは、疎水性空間の効率的な占有と水素結合の形成を可能にし、生物活性化合物の構造展開オプションとして有用であることを示した。

(4) まとめと展望

本研究により、これまで創薬化学においては馴染みの薄かったホスフィンアミドやホスフィンチオアミドが、アミドやスルホンアミドと並んで、生物活性化合物の創製における有用な構造展開オプションであることを示した。創薬化学的な応用の視点からは、生体内における安定性の定量的な解析などに課題を残すものの、萌芽的研究として創薬化学のケミカルスペース拡大に貢献したと考える。今後、ホスフィン側構造のさらなる合成展開手法の開発や立体異性体に関する研究を拡充することにより、独自の構造展開が可能になると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Fujii Shinya	4. 巻 142
2. 論文標題 Design Strategy of Biologically Active Compounds Using Various Elements	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 131 ~ 137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.21-00173-1	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 Namba Nao, Noguchi-Yachide Tomomi, Matsumoto Yuichiro, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya	4. 巻 66
2. 論文標題 Design, synthesis and structure-activity relationship of 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hydroxyisoprop-2-yl)phenylsilane derivatives as liver X receptor agonists	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116792 ~ 116792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.116792	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 Fujii Shinya, Kikuchi Eriko, Suzuyama Honoka, Watanabe Yuko, Ishigami Yuasa Mari, Masuno Hiroyuki, Mori Takayasu, Isobe Kiyoshi, Uchida Shinichi, Kagechika Hiroyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Structural Development of Salicylanilide Based SPAK Inhibitors as Candidate Antihypertensive Agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemMedChem	6. 最初と最後の頁 2817 ~ 2822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cmdc.202100273	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 Ochiai Kotaro, Fujii Shinya	4. 巻 46
2. 論文標題 Structure-property and structure-activity relationships of phenylferrocene derivatives as androgen receptor antagonists	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128141 ~ 128141
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128141	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 Fujii Shinya, Miura Takahiro, Oikawa Tsuyoshi, Qin Xian-Yang, Kojima Soichi, Kagechika Hiroyuki	4. 巻 43
2. 論文標題 Design, synthesis and antitumor activity of phthalazine-1,4-dione-based menaquinone analogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128065 ~ 128065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.128065	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 Fujii Shinya, Kikuchi Eriko, Watanabe Yuko, Suzuyama Honoka, Ishigami-Yuasa Mari, Mori Takayasu, Isobe Kiyoshi, Uchida Shinichi, Kagechika Hiroyuki	4. 巻 30
2. 論文標題 Structural development of N-(4-phenoxyphenyl)benzamide derivatives as novel SPAK inhibitors blocking WNK kinase signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127408 ~ 127408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2020.127408	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 藤井 晋也	4. 巻 56
2. 論文標題 リン官能基を用いた創薬化学研究の現状と新たな展開	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 406 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.56.5_406	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 -

1. 著者名 Saito Hiroki, Matsumoto Yuichiro, Hashimoto Yuichi, Fujii Shinya	4. 巻 28
2. 論文標題 Phosphine boranes as less hydrophobic building blocks than alkanes and silanes: Structure-property relationship and estrogen-receptor-modulating potency of 4-phosphinophenol derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115310 ~ 115310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2020.115310	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 -

[学会発表] 計29件(うち招待講演 3件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Fujii, S., Saito, H., Matsumoto, Y., Hashimoto, Y., Kagechika, H.
2. 発表標題 Systematic investigation of the structure-property and structure-activity relationships of 4-phosphinophenol derivatives: Throwing light on the potential utility of phosphorus in drug discovery.
3. 学会等名 The 6th International Symposium on Biomedical Engineering (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Fujii, S., Matsumoto, Y., Hashimoto, Y.
2. 発表標題 Development of silanol-based bisphenols as subtype-selective estrogen receptor modulators
3. 学会等名 19th International Symposium on Silicon Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井晋也
2. 発表標題 非汎用元素を用いた生物活性化合物の分子設計戦略
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinya Fujii
2. 発表標題 Boron cluster-based development of novel nuclear receptor modulators
3. 学会等名 ICPAC2019 Yangon (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井晋也
2. 発表標題 多元素有機化合物の特性を活用した生物活性化合物の創製研究
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齊藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、藤井晋也
2. 発表標題 リン原子の創出する構造多様性に着目した生物活性化合物の創製研究 - ホスフィノフェノール誘導体の構造物性相関とERリガンド活性 -
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 齊藤広樹、松本雄一朗、橋本祐一、影近弘之、藤井晋也
2. 発表標題 ジフェニルホスフィン構造を基盤とした含リン化合物の性質の解明と医薬品構造要素としての有用性の検討
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019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
研究協力者	多田 佳弘 (Tada Yoshihiro)		

6. 研究組織（つづき）

	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
研究協力者	川崎 秀斗 (Kawasaki Shuto)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関