

様式 C-19

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 11 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590124

研究課題名（和文） 軸性キラリティーの解明と医薬品化学への応用

研究課題名（英文） Elucidation of axial chirality and its application to medicinal chemistry

研究代表者

夏莉 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（和文）：

コンホメーションの変化に伴い生ずるキラリティーのひとつである軸性キラリティーに着目して、立体化学や物理化学的性質、および生物活性化合物の活性発現に寄与する真の立体化学を解明することを目的とした。本研究では、(1) γ -セクレターゼ阻害薬、(2) 新規バソプレッシン V_1 , V_2 受容体拮抗薬、および(3) 新規ACAT阻害薬について検討し、aryl-アミド構造が形成する軸性キラリティーが生物活性の発現に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

The active conformation of biologically active compounds (e.g., (1) a γ -secretase inhibitor, (2) new vasopressin V_1 , V_2 receptor antagonists, and (3) new ACAT inhibitors) was elucidated, and the axial chirality originated from an aryl-amide moiety of the molecules was shown to play important role on exerting the activity.

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：軸不斉、キラリティー、 γ -セクレターゼ阻害薬、ACAT阻害薬、バソプレッシン受容体拮抗薬、ジベンゾジアゼピノン、ベンゾラクタム

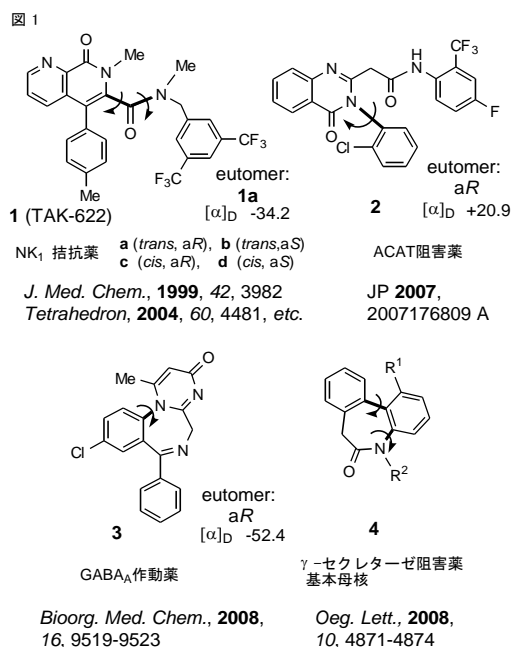
1. 研究開始当初の背景

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ホ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。コンホメーションの変化に伴って生じるキラ

リチ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。

研究代表者はこれまでに図1のような化合



物の立体化学・生物作用などを明らかにしてきた。これらは全てラセミ体として存在する。本研究の端緒はタキキニン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。研究代表者らはさらに研究を展開し、強力なACAT阻害作用を持つ化合物2およびGABA_Aアゴニスト作用を持つ化合物3がラセミ体 (sp^2 - sp^2 不斉軸に関する光学異性体の混合物) として存在し、それらのエナンチオマーは異なる生物作用をもつことを明らかにした。

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、生物活性との相関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相関、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

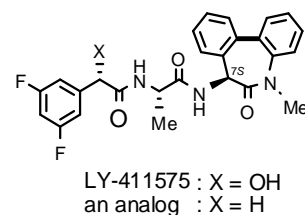
具体的には、生物活性を有する化合物の立体配座に関する詳細な構造解析・洞察を行い、生物活性の発現に寄与する立体構造を明らかにする。その知見をもとにして新たな分子設計とその化学合成、及びそれらの生物活性の評価を一連の過程とする物質志向型の研究を遂行する。

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 (4 : 図1) に関連する8,9員環ラクタム骨格 (5, 6)、(2) パソプレッシンV₁, V₂受容体拮抗作用をもつ新規N-アシルベンゾラクタム類 (7)、および(3) ACAT阻害作用をもつ新規ベンゾラクタム類 (8) の活性発現に寄与する真の立体化学を解明した。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絶対配置 (X線構造解析、旋光性などから決定) 物理化学的安定性および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の基本母核の7員環ジベンゾアゼピノン骨格、および関連する8,9員環化合物 (5, 6) について (公表論文 5) :

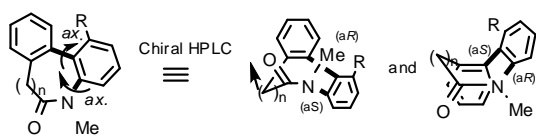
アルツハイマー病治療薬として期待されるγ-セクレターゼ阻害薬として、LY-411575



(IC₅₀ = 73 pM) が、米国Lilly社から報告され

ている。

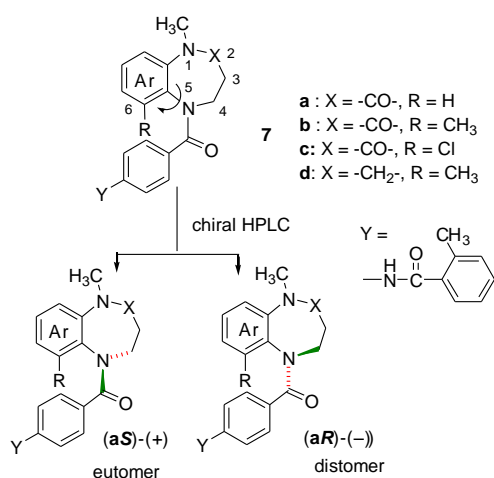
LY-411575のジベンゾアゼピノン骨格**4**はビアリール部分およびベンゾアニリド部分に基づく2個の sp^2 - sp^2 軸不斉構造を持つ。**4**は、これら2個の不斉軸が連動して一つのコンフォメーションをとり、特定な形に固定されたエナンチオマーが存在し、これらはキラルカラムを用いるHPLCにより分離できることがわかった。それらの物理化学的性質(安定性など)を調べ、また興味深い化学反応性を見出した。今回、**4**に関連する8,9員環骨格(**5**, **6**)について、**4**と比較検討したところ、エナンチオマーの安定性は8員環が最も高いこと、また9員環は7,8員環とは異なる化学反応性(C7-アルキル化反応において)を示すことなどを明らかにした。



4: $n = 1$, **5**: $n = 2$, **6**: $n = 3$
R = Me, H

(2) バソプレッシン V_1 , V_2 受容体拮抗作用をもつ新規N-アシルベンゾラクタム類(**7**)について(公表論文 3) :

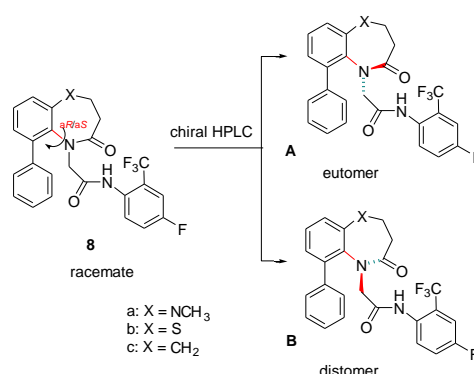
アルギニンバソプレッシン(AVP)受容体拮抗薬は高血圧症、浮腫、低ナトリウム血漿などさまざまな治療薬として期待されている。今回、強力な拮抗作用を有する化合物(**7**)を見出した(例、**7d**: K_i 5.9 nM for hV_{1a})。**7**もベンゼン環-アミド(Ar-C(=O))結合軸(sp^2 - sp^2 軸)に軸不斉が存在し、ラセミ体として存在すると考えられる。それらの異性体は6位に置換基を有する場合には、立体障害のために、比較的安定に存在し、室温でキラルカラムを用いたHPLCにより単離できた。



これら異性体は、高活性型(eutomer)、ラセミ体、低活性型(distomer)に明瞭に差別化された。高活性型は(aS)-(+)体であり(X線構造解析により決定)、一般に市販されている類似構造を有するバソプレッシン受容体拮抗薬の生体内で活性発現には、この軸不斉部分の構造が重要であること、また一方のコンフォメーションが活性発現に寄与している構造であることを明らかにした。

(3) 強力なACAT阻害作用を持つ新規ベンゾラクタム系化合物(**8**)(公表論文 1, 2) :

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。今回、ACAT阻害活性をもつ化合物**8a-c**を見出した。**8a-c**もベンゼン環-アミド(ラクタム)結合軸(sp^2 - sp^2 軸)に軸不斉が存在し、ラセミ体として存在すると考えられる。実際に、これらはキラルカラムを用いたHPLCにより両軸不斉異性体(**A**, **B**)を室温で分離できた。ACAT阻害活性は、高活性型(eutomer)、ラセミ体、低活性型(distomer)の順に明瞭に差別化された。高活性型の旋光性は、**8a-A**は(+), **8b-A**, **8c-A**は(-)を示した。これらエナンチオマー間の相互変換のエネルギー障壁(ΔG^\ddagger)は、**8b**が最も高く(105 kJ/mol)、次いで**8a**(103 kJ/mol)、**8c**(102 kJ/mol)であった。なお、最も優れた活性を有する**8c-A**(IC_{50} 38 nM)は、軸の安定性が最も低く、37°Cで約7時間でラセミ化するので、開発という観点からはラセミ体(**8c**)(IC_{50} 68 nM)のままでの使用も考えられるであろう。



これらの活性型の絶対配置は、最終的には、**8a-A**および**8b-A**のX線構造解析により決定し、図の構造であることがわかった。

また、これらの軸不斉異性体の構造について、CD(円二色性)スペクトルでは興味深い情報が得られた。すなわち、**8a-B**のCDス

ペクトルの全体の波形は、**8b-A**および**8c-A**のそれと類似し、一見したところ**8a-A**の絶対配置は**8b-A**および**8c-A**と逆に同定される恐れがあった。この波形の違いは、**8a-A** (X = NCH₃) の立体構造がrigidに固定されているために、**8a-A**はXの窒素がキラル窒素として存在し、**8b-A**および**8c-A**とは異なる光学的な性質をもつためと考えている。

以上の基盤研究は、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 6 件)

- ① Tabata, Hidetsugu; Wada, Naoya; Takada, Yuko; Nakagomi, Jun; Miike, Tomohiro; Shirahase, Hiroaki; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. Active conformation of seven-membered-ring benzolactams as new ACAT inhibitors: latent chirality at N5 in the 1,5-benzodiazepin-2-one nucleus. *Chemistr-A European Journal* 2012, 18, 1572-1576. 査読有
- ② Tabata, Hidetsugu; Wada, Naoya; Takada, Yuko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. Isolation and characterization of atropisomers of seven-membered-ring benzolactams. *Journal of Organic Chemistry* 2011, 76, 5123-5131. 査読有
- ③ Tabata, Hidetsugu; Nakagomi, Jun; Morizono, Daisuke; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. Atropisomerism in the vaptan class of vasopressin receptor ligands: the active conformation recognized by the receptor. *Angewandte Chemie International Edition* 2011, 50, 3075-3079. 査読有
- ④ Takahashi, Hideyo; Wakamatsu, Shintaro; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Harada, Ayako; Inoue, Keizo, Natsugari, Hideaki. Atropisomerism observed in indometacin derivatives. *Organic Letters* 2011, 13, 760-763. 査読有
- ⑤ Tabata, Hidetsugu; Suzuki, Hiroyuki; Akiba, Kumi; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. Atropisomeric properties of 7-, 8-, and 9-membered-ring dibenzolactams: conformation, thermal stability, and chemical reactivity. *Journal of Organic Chemistry* 2010, 75, 5984-5993. 査読有
- ⑥ Natsugari, Hideaki. Chemistry of axial

asymmetry. Chemistry associated with receptor-binding study for drug development. *Farumashia* 2009, 45, 525-528. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

- ① Jun Nakagomi, Hidetsugu Tabata, Daisuke Morizono, Tetsuta Oshitari, Hideyo Takahashi, Hideaki Natsugari, Molecular Chirality in the Vasopressin Receptor Ligands, AIMECS2011, 29 Nov-2 Dec 2011, Tokyo
- ② 田畑英嗣, 和田直也, 高田裕子, 中込純, 忍足鉄太, 高橋秀依, 三池知紘, 白波瀬弘明, 夏苺英昭, 7員環ベンゾラクタム類の分子不斉と ACAT 阻害活性: 1,5-ベンゾジアゼピン-2-オンの N5 における隠れたキラリティー, 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム, 平成 23 年 11 月 7-8 日, 徳島
- ③ 田畑英嗣, 和田直也, 高田裕子, 中込純, 三池知紘, 白波瀬弘明, 忍足鉄太, 高橋秀依, 夏苺英昭, 7員環ベンゾラクタム類の分子不斉と ACAT 阻害活性: 1,5-ベンゾジアゼピン-2-オンにおける 5 位窒素の隠れたキラリティー, 第 55 回日本薬学会関東支部大会, 平成 23 年 10 月 8 日, 千葉
- ④ 田畑英嗣, 和田直也, 高田裕子, 三池知紘, 白波瀬弘明, 忍足鉄太, 高橋秀依, 夏苺英昭, 7員環ベンゾラクタム類のキラリティー: 分子不斉と ACAT 阻害活性, 第 61 回有機合成化学協会関東支部大会, 平成 23 年 5 月 22 日, 千葉
- ⑤ 中込純, 田畑英嗣, 森園大輔, 忍足鉄太, 高橋秀依, 夏苺英昭, バソプレシン受容体拮抗薬の活性発現に寄与する軸不斉構造, シンポジウム モレキュラー・キラリティー2011, 平成 23 年 5 月 20-21 日, 東京
- ⑥ 田畑英嗣, 和田直也, 高田裕子, 三池知紘, 笠井正恭, 白波瀬弘明, 忍足鉄太, 高橋秀依, 夏苺英昭, N-アシルベンゾジアゼピン誘導体の軸性キラリティーと生物活性, 日本薬学会第 131 年会, 静岡 (開催はされなかったが, 発表記録として残る処置がとられている)
- ⑦ 田畑英嗣, 和田直也, 高田裕子, 三池知紘, 笠井正恭, 白波瀬弘明, 忍足鉄太, 高橋秀依, 夏苺英昭, ベンゾアゼピノン誘導体の軸性キラリティーと ACAT 阻害活性-CD スペクトルは絶対配置の決め手になるか-, 第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 平成 22 年 11 月 17-19 日, 京都 (MCS 優秀賞を受賞)
- ⑧ 田畑英嗣, 鈴木啓志, 高橋秀依, 夏苺英昭, 7/8/9 員環ジベンゾラクタム類の軸性キラリティーと立体化学, 第 40 回複素

環化学討論会、平成 22 年 10 月 14-16 日、
仙台

- ⑨ 中込純、河野晃二、田畑英嗣、忍足鉄太、
高橋秀依、夏苺英昭、N-アシルベンゾジ
アゼピン誘導体の軸性キラリティー、第
54 回日本薬学会関東支部大会、平成 22
年 10 月 2 日、東京
- ⑩ 夏苺英昭、医薬品に秘められたキラリテ
ィー—アミド軸不斉の化学—、近畿大
学・ハイテク・リサーチ・センター整備
業・シンポジウム「有機化学を基盤とす
る創薬」、平成 22 年 9 月 1 日 近畿大学
薬学部
- ⑪ 田畑英嗣、鈴木啓志、高橋秀依、夏苺英
昭、軸性キラリティーを有するピフェニ
ルラクタム類の立体化学の解明、日本薬
学会第 130 年会、平成 22 年 3 月 28-30 日、
岡山
- ⑫ 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、平成 22 年年 3 月 26-28 日、
京都
- ⑬ 夏苺英昭、医薬品に秘められたキラリテ
ィー、第 37 回構造活性相関シンポジウム、
平成 21 年 11 月 12 日 北里大学薬学部
- ⑭ 田畑英嗣、鈴木啓志、高橋秀依、夏苺英
昭、ピフェニルラクタム類の軸性キラリ
ティーの解明、第 53 回日本薬学会関東支
部大会、平成 21 年 10 月 3 日、東京
- ⑮ 田畑英嗣、高橋秀依、夏苺英昭、ジベン
ゾ[b, d]アゼピン-6-オン誘導体の軸性キ
ラリティーと立体化学、第 57 回有機合成
化学協会関東支部シンポジウム、平成 21
年 5 月 9-10 日、東京

〔図書〕（計 1 件）

夏苺英昭（共編・共著）スタンダード薬学シリー
ズ 3・化学系薬学 I（第二版）、東京化学同人、2010、

〔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：なし

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

なし

(3) 連携研究者

田畑 英嗣 (TABATA HIDETSUGU)

帝京大学薬学部・助手

研究者番号：80445634