

機関番号：32643

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ～ 2010

課題番号：21790025

研究課題名 (和文) 動的キラリティーの制御と軸不斉を有する新規生理活性物質の創製

研究課題名 (英文) Control of axial chirality and development of novel bioactive compounds with asymmetric axes.

研究代表者

田畑 英嗣 (TABATA HIDETSUGU)

帝京大学・薬学部・助手

研究者番号：80445634

研究成果の概要 (和文)： γ -セクレターゼ阻害薬であるLY-411575の基本骨格である7員環ビフェニルラクタムには軸不斉異性体が存在しているが、その立体構造並びに異性体間の生物活性については精査されていない。しかし実際には、どちらか一方の異性体が活性発現に寄与しているはずであり、活性の高い医薬品の開発には軸不斉を持つ化合物の立体化学を解明する必要がある。そして、7員環ビフェニルラクタム骨格、さらに類似骨格である8員環及び9員環ビフェニルラクタムについて立体化学の解明を行い、軸不斉に基づく立体構造及び物理化学的性質を明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：The dibenzo[*b,d*]azepin-6-one nucleus, which constitutes the scaffold of the γ -secretase inhibitors LY-411575 and its analogs, has two sp^2 - sp^2 asymmetric axes. We are interested in stereochemistry of the two asymmetric axes, and have reported the atropisomeric properties of dibenzo[*b,d*]azepin-6-one derivatives. Herein, we present a study on the stereochemistry of the eight-membered analog, dibenzo[*b,d*]azocin-6-one derivatives.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：動的キラリティー、軸不斉、ビアリール骨格、アトロプ異性体、カップリング反応

1. 研究開始当初の背景

医薬品の作用は、医薬品 (リガンド) 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。生体内のターゲット分子はキラルであることから、医薬品のキラリティーも生体によって厳密に認識される。医薬品のキラリティーには、不斉炭素に由来するキラリティーに限らず、不斉中心を持たないが、立体配座が固定されることで生じる

動的な不斉を有するものが多く存在する。本研究課題では、従来あまり注目されていない軸不斉に伴う立体化学と生物活性との相関について研究を行う。具体的には、ベンゼン環-アミド結合に基づく動的な不斉軸並びにビアリール骨格に基づく動的な軸不斉を有する化合物の立体化学の解明と構造活性相関研究を行う。特に、アミド結合は生体内のタンパク質や受容体の構造 (ペプチド結合) として重要なだけでなく、多

くの生理活性物質に見られる構造である。アミド結合が平面性を示すことは知られているが、ベンゼン環-アミド結合に基づく軸が持つキラリティーについてはあまり注目されていない。したがって、アミド結合に着目した軸不斉化学は、これまでとは異なる視点で生理活性物質を見ることになり、新しい医薬品リード化合物の発見に繋がると言える。さらに、本研究課題で着目しているビアリアル骨格もまた生理活性物質の重要な構成要素として頻繁に見られ、受容体や酵素に結合することが知られている。既にビアリアル骨格の合成について多くの研究がなされており、最近では遷移金属を用いたビアリアルカップリングが実用的な反応として汎用されているが、動的な軸不斉の制御を可能にした触媒反応についてはほとんど例がない。申請者は、これまで固相触媒を用いて鈴木-宮浦カップリングやアミン、スルフィドの酸化など様々な反応の開発を行っており、本研究では、これまでの研究成果をビアリアル骨格の合成に活用できるものと考えられる。

2. 研究の目的

(1) 動的なキラリティーを有する γ -セクレターゼ阻害剤の合成研究

医薬品の中には構造の一部として軸不斉を持つものが多く散見され、それらは軸不斉異性体のどちらか一方が生体内で生物活性の発現に寄与していると考えられる。従来、軸不斉異性体と薬効との関連はあまり着目されておらず、ラセミ体のまま生物活性試験を行い、開発されている場合が多い。最近我々は抗不安薬作用を示すピリミドベンゾジアゼピン誘導体について、動的キラリティーを確認し、エナンチオマーを分離後、生物活性を比較した結果、GABA_A受容体との結合親和性において著しい差があることを明らかにした。そこで、アルツハイマー病 (AD) 治療薬として報告された γ -セクレターゼ阻害剤である LY-411575 の立体構造をもとに、動的なキラリティーの存在を確認し、それぞれの生物活性の差異を明確にするための誘導体合成を行う。このビフェニルラクタム部分の立体化学と生物活性との関連の検討は、今後の AD 治療薬のリード創出の観点から研究の価値がある。本研究課題では、LY-411575 の軸不斉構造を表出させるべく、エナンチオマー間に十分なエネルギー差を与える誘導体構造の設計並びに効率的な合成を行い、新規合成化合物の構造活性相関に展開する。

(2) ビアリアル骨格を有するエラジタニン類の効率的な合成法の開発

エラジタニン類はビアリアル骨格を有し

ており、アトロプ異性体の存在が予想される。しかし、これらエラジタニン類のアトロプ異性について注目した研究は全く行われておらず、各異性体の生物活性についても明らかにされていない。このようなエラジタニン類の一種で制癌活性を有するペンクラジンの合成研究を行う。生合成についてはフェノール部位のカップリングを利用した効率のよい化学合成法を試みる。フェノールの酸化的カップリングについては多くの研究が為されているが、糖類を鋳型とする不斉誘起を試みている例は少なく、アトロプ異性と糖類の立体構造についての相関については全く検討されていない。これまで行ってきた固相触媒による酸化反応の検討を酸化的カップリングに応用し、効率の良い合成法を確立するとともに、創薬ターゲットの探索研究にもつなげる。

3. 研究の方法

(1) 動的なキラリティーを有する γ -セクレターゼ阻害剤の合成研究

Lilly 社が開発中の LY-411575 の鍵構造である 7 員環ビフェニルラクタム誘導体について立体化学を検討し、軸性キラリティーの存在を確認し、軸不斉異性体の安定性、立体構造等を解明してきた (Fig. 1)。

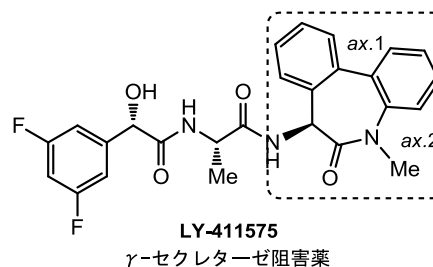


Fig. 1

この結果をもとに 7 員環と同様に生理活性物質の構造として散見される 8 員環の立体化学についても検討を行う。ビアリアル骨格及びベンゼン-アミド結合軸を含む 8 員環ビフェニルラクタム誘導体を合成し、環拡大による立体構造の変化ならびに安定性への影響を比較する。同時にさらに大きな 9 員環との比較や様々な置換基を適切な部位に導入し、安定性に与える効果を明らかにしていく (Fig.2)。

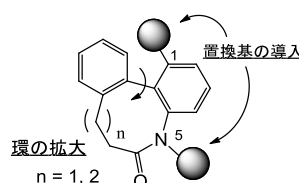


Fig. 2

そして、立体構造と生理活性との構造活性相関研究に発展させる。合成にあたっては、ビアリール骨格に立体障害の大きな置換基を導入することは非常に困難であり、未だ一般性の高い合成法は開発されていない。様々な方法を検討する予定であるが、初めに最も効率の良い新規合成法としてオルト位に置換基を有するベンゼン誘導体のアリールカップリングの検討を行う (Fig. 3)。ビアリールカップリングには、鈴木-宮浦カップリング反応に代表されるように、遷移金属を用いた方法が汎用されている。当研究室ではすでに非常に効率の良い固相触媒の開発に成功しており、鈴木-宮浦カップリング反応においてもこれまでにない高い触媒活性を達成している。したがって、本研究課題では当研究室で開発された固相触媒によるビアリール骨格の構築に適用し、軸不斉異性体の効率的、かつ選択的な合成を行う。そして、軸不斉に基づく立体化学について検討した結果を踏まえ医薬品リード化合物の合成を行う。さらに、本合成法をビフェニルラクタムのビアリール骨格の合成に応用し、LY-411575 類縁体の創製を目指す。

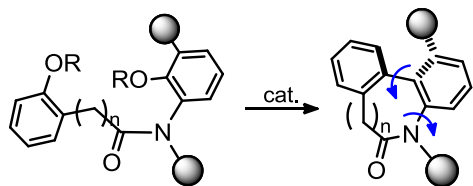


Fig. 3

(2) ビアリール骨格を有するエラジタニン類の効率的合成法の開発

多様な生物活性を有し、制癌剤の候補薬としても精査されているペズンクラジンにおける糖の役割について類縁体の合成を行い、構造活性相関に基づいて調べる。合成については、既に明らかとなっている合成法が最も効率的であると考えられる。そこで、糖をガロイル基で保護し、カップリングさせることによってペズンクラジン類縁体の合成を行う。当研究室では糖類を用いた様々な生物活性物質の合成に成功しており、これまでの知見をもとに糖類に適用可能な新しいビアリールカップリング反応を試みる。具体的にはフェノールの酸化的カップリング反応を糖類に適用する。酸化的カップリング反応は、フェノールの電子的効果によって反応点が限定されにくい難点を有している。この点については、糖を鏝型として用いることによって、位置選択的にカップリングさせることができると考えている。そして、合成したペズンクラジン類縁体の構造活性相関研究を行う (Fig. 4)。

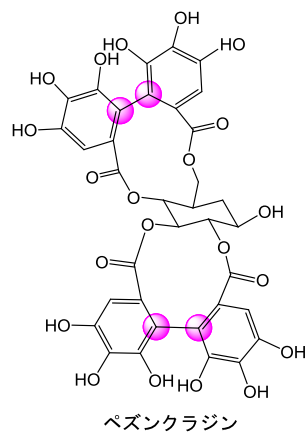


Fig. 4

4. 研究成果

(1) ジベンゾアゼピノン骨格の軸不斉と立体構造
ジベンゾアゼピノン誘導体として、**1a-3a** (R = Me) 及び **1b-3b** (R = H) を合成し立体化学を検討した。6員環である **1a** 及び **1b** は、それぞれビフェニル及びベンゼン環-アミド結合に基づく2個の sp^2-sp^2 軸を有することから、理論的には、2個のジアステレオマー (4個のエナンチオマー) (**1a-A**, **1a-B**) の存在が予想されるが、HPLC 及び NMR による分析の結果、一方のジアステレオマー (**1aR***, **2aS***) (**1a-A**) のみが存在することが分かった (Fig. 5)。**1a** 及び **1b** は、キラルカラムを用いた HPLC によりそれぞれエナンチオマーを分取することができた。また、7員環と同様に、8, 9員環ラクタム (**2**, **3**) においても2つの不斉軸は連動し、鏡像異性体の関係にある2つの異性体 (**A**, **B**) のみが存在することが確認された (Fig. 5)。そして、キラル HPLC によりエナンチオマー A, B を分離し、分取することができた。

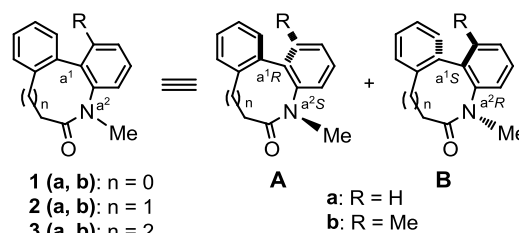


Fig. 5

7, 8, 9員環についてそれぞれ単離したエナンチオマーの X 線結晶構造解析に成功し、絶対配置を含む立体構造を明らかにすることができた。X線の結果から、立体構造を比較したところ、7員環では軸のねじれ角は小さく、歪みが小さいのに対し、環が大きくなるに伴って軸もねじれ、折れ曲りが大きい構造となることが分かった (Fig. 6)。

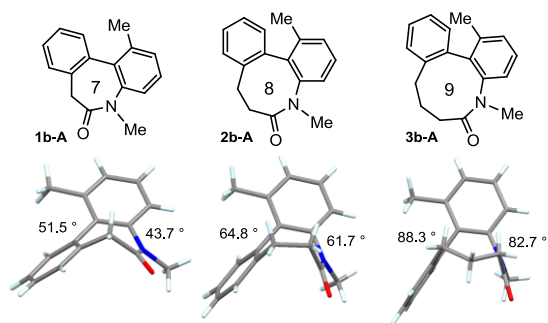


Fig. 6

(2) ジベンゾアゼピノン誘導体の熱力学的安定性

より活性の高い医薬品の開発において、環の大きさや歪はどのくらいが最適か、または軸不斉は堅固で動きにくい方がよいか、それともある程度の自由度が必要かなどを明らかにする必要がある。そこで、7-, 8-, 9-員環ラクタムのそれぞれのエナンチオマー (A, B) を溶媒中で加熱し、ラセミ化に伴う軸の熱力学的安定性を検討した (Table 1)。1a は 37 °C、2 時間でラセミ化し、活性化自由エネルギー (ΔG^\ddagger) が 98 kJ/mol であったのに対し、2a では 80 °C、3 時間でラセミ化し、 ΔG^\ddagger は 112 kJ/mol であった。さらに、軸のねじれが大きい 9 員環 3a では、50 °C、5 時間でラセミ化が起こり、 ΔG^\ddagger は 102 kJ/mol と算出された。一方、ベンゼン環にメチル基を持つ 1b では、80 °C では全く異性化は見られず、110 °C、2 時間でラセミ化した ($\Delta G^\ddagger = 122$ kJ/mol) のに対して、2b, 3b では 150 °C でも異性化は見られなかった。以上の結果、軸の熱力学的安定性は、8 員環が最も高く、次いで 9, 7 員環の順であることが明らかとなった。これらの結果はより安定性の高い軸不斉異性体の合成を可能にし、立体構造と安定性の異なる軸不斉を持つ医薬品シード化合物の開発に役立つ。

in toluene
A \rightleftharpoons B

	n	R	racemization	ΔG^\ddagger (kJ/mol)
1a	0	H	37 °C, 2 h	98
1b	0	Me	110 °C, 2 h	122
2a	1	H	80 °C, 3 h	112
2b	1	Me	— ^a	
3a	2	H	50 °C, 5 h	102
3b	2	Me	— ^a	

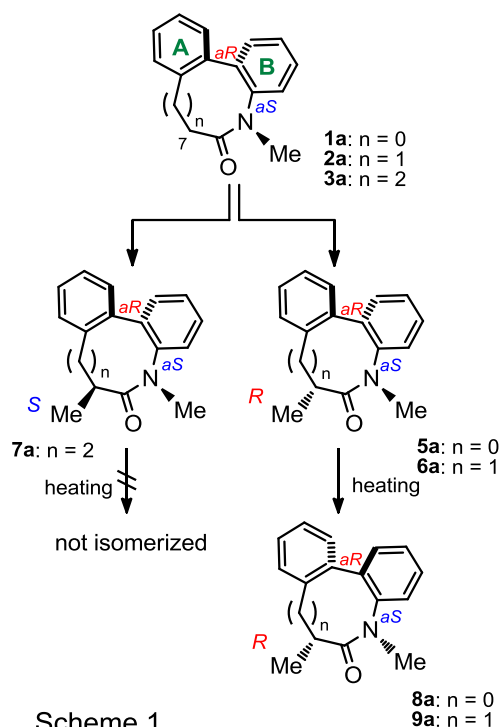
^a no isomerization at 150 °C in DMF

Table 1

(3) ジベンゾラクタム類の化学反応性

7, 8 及び 9 員環ビフェニルラクタムの化学反応性を比較するため、それらのエナンチオマーを用いて 7 位メチル化反応を検討した。

その結果、7 及び 8 員環ジベンゾラクタムでは、7 位が R 体で擬アキシャル配置をした化合物 (5a, 6a) が得られた。さらに、得られた化合物を溶媒中で加熱すると軸が回転し、7 位が擬エクアトリアル配置となった熱力学的に安定なジアステロマー (8a, 9a) に異性化することが分かった。その異性化における軸の回転障壁は、いずれも Table 1 のラセミ化に伴う軸の回転障壁に比べて低く、7 位のメチル基の立体配置が軸の安定性を低下させることが分かった。一方、9 員環では 7 位が擬エクアトリアル配置をした 7S 体 (7a) が得られ、加熱しても異性化は見られなかった。つまり、選択的に熱力学的に安定なジアステロマーが得られたことになる (Scheme 1)。この選択性の違いは、7, 8 員環はベンゼン環 (A) との立体障害により空いている下側からの反応が優先するのに対し、大きく折れ曲がった構造をした 9 員環はベンゼン環 (B) が立体障害となり上側からの反応が優先し、熱力学的に安定な化合物 (7a) が得られたと推察される。この環の大きさによる選択性の違いを利用することで、目的の立体構造をとる異性体の合成が可能になるものと考えられる。



Scheme 1

本研究で明らかにしたように、 γ -セクレターゼ阻害剤である LY-411575 は、ビフェニルラクタム骨格には 2 つ sp^2 - sp^2 軸 (ax.1, ax.2) に関する軸不斉異性体の存在している。しかし、軸不斉異性体間での生物活性は精査されていない。実際に生体 (タンパク質、酵素) と作用する際、どちらかの異性体に偏った形になっている (動的キラリ

ティールが生じている)は、必ずであり、より活性の高い化合物をデザインするには、軸不斉を持つ本骨格の立体化学を明らかにし、どちらの異性体が活性を示すか知る必要がある。これらの知見をもとに、軸不斉と生物活性との関連について検討を行う。軸不斉異性体について構造活性相関研究に展開し、アルツハイマー病治療薬のリード化合物の創出を目指す。

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 3 件)

1. Hidetsugu Tabata; Jun Nakagomi; Daisuke Morizono; Tetsuta Oshitari; Hideyo Takahashi; Hideaki Natsugari. Atropisomerism in the Vaptan Class of Vasopressin Receptor Ligands: The Active Conformation Recognized by the Receptor. *Angewandte Chemie International Edition*, **2011**, *50*, 3075-3079.[査読あり]
2. Hideyo Takahashi; Shintaro Wakamatsu; Hidetsugu Tabata; Tetsuta Oshitari; Ayako Harada; Keizo Inoue; Hideaki Natsugari. Atropisomerism Observed in Indometacin Derivatives. *Organic Letters*, **2011**, *13*, 760-763.[査読あり]
3. Tabata Hidetsugu; Suzuki Hiroyuki; Akiba Kumi; Takahashi Hideyo; Natsugari Hideaki. Atropisomeric Properties of 7-, 8-, and 9-Membered-Ring Dibenzoactams: Conformation, Thermal stability, and Chemical Reactivity. *Journal of Organic Chemistry*, **2010**, *75*, 5984-5993.[査読あり]

[学会発表] (計 6 件)

1. 田畑英嗣、ベンズアゼピノン誘導体の軸不斉と ACAT 阻害作用、日本薬学会 131 年会、平成 23 年 3 月 31 日、静岡
2. 田畑英嗣、ベンゾジアゼピノン誘導体の軸性キラリティーと ACAT 阻害活性、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 28 日、京都
3. 田畑英嗣、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 日、仙台
4. 田畑英嗣、軸性キラリティーを有するビ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 30 日、岡山
5. 田畑英嗣、ビフェニルラクタム類の軸性キラリティーの解明、第 56 回日本薬学会関東支部大会、平成 21 年 10 月 3 日、埼玉
6. 田畑英嗣、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 56 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 日、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田畑 英嗣 (TABATA HIDETSUGU)

帝京大学・薬学部・助手

研究者番号：80445634

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし