

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 10日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790128

研究課題名（和文）高周期14族元素の生理活性分子疎水性フラグメントとしての展開

研究課題名（英文）Characterization and application of hydrophobic functionalities bearing heavier group 14 atoms

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・助教

研究者番号：60389179

研究成果の概要（和文）：高周期14族元素を含む官能基の疎水性基としての精査と、生理活性物質への応用を目的として、種々のトリアルキルシリル基およびトリアルキルゲルミル基の疎水性パラメータPの決定と、それらを疎水性基として有するフェノール誘導体のエストロゲン受容体リガンドとしての機能を検討した。ケイ素およびゲルマニウム含有官能基はいずれも対応する炭素官能基と比較して約0.6高いlogP値を与えた。また、シリルおよびゲルミルフェノール誘導体は、対応する炭素誘導体と比較していずれも高いエストロゲン活性を示し、炭素官能基のケイ素およびゲルマニウムへの置換が生理活性の向上に有効であることを示した。

研究成果の概要（英文）：Systematic synthesis and characterization of simple phenols bearing a trialkyl(aryl)silyl or trialkyl(aryl)germyl functional group as a hydrophobic substituent were investigated. These silicon and germanium analogs exhibited higher hydrophobicity than the corresponding carbon analogs, with a difference in logP value of approximately 0.6, independent of the alkyl(aryl) species. The trialkylsilyl- and trialkylgermylphenols exhibited more potent estrogenic activity as compared with the carbon analogs. The substituent parameters and structure-activity relationship may be helpful for drug discovery utilizing the heavier group 14 elements.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬品化学

1. 研究開始当初の背景

生理活性低分子において、疎水性構造は標的分子との疎水性相互作用の形成や化合物の物性の決定に寄与し、その活性やADMEに大きく影響する。特に、炭素と同族であるケイ素、ゲルマニウム等の高周期14族元素を含む置換基は、新規医薬品創製においてその有効性が期待されている。例えば、疎水性基としてトリメチルシリル基を有するレチノイドAm555S（図1、化合物1）は、疎水性

基としてアルキル基を持つ従来のレチノイドとは動態が異なることが報告されており、高周期14族元素を含有する官能基の医薬品等へのさらなる応用が期待されている。図1に、これまでに創製された主なケイ素含有医薬品候補化合物を示す。一方で、高周期14族元素を含有する官能基の性質についてはごく一部しか知られておらず、定量的・系統的な検討は報告されていなかった。そのため、次世代の生理活性化合物の創製のために、

ケイ素、ゲルマニウム等を含有する官能基・化合物の性質の定量的な解明が期待される。

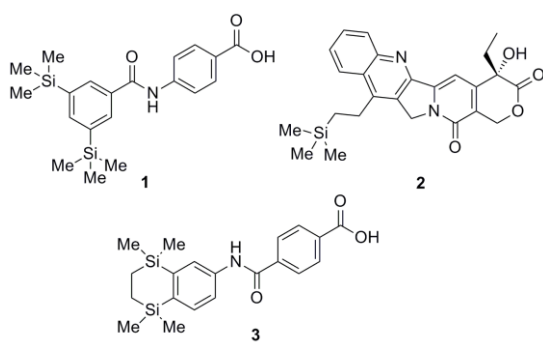


図 1

2. 研究の目的

高周期 1 4 族元素含有官能基について、疎水性などについて定量的なパラメータを決定すること、およびそれらの官能基を医薬品や生理活性化合物の疎水性部分構造として応用することによって、画期的な構造・活性を有する新規生理活性化合物の創製に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

高周期 1 4 族元素を含有する官能基として、種々のトリアルキルシリル基およびトリアルキルゲルミル基を有するフェノール誘導体 (図 2、化合物 4 ~ 16) を系統的に合成し、それらの置換基の疎水性パラメータや置換基効果、および、化合物の生物活性を測定することにより、元素の違いによる物性の違いおよび活性の違いを定量的に解析した。具体的なパラメータとして、疎水性パラメータとして汎用されるオクタノール/水分配係数 P 、フェノール性水酸基の酸解離定数に基づく置換基定数 σ 、および生理活性として、エストロゲン受容体に対する活性を検討した。

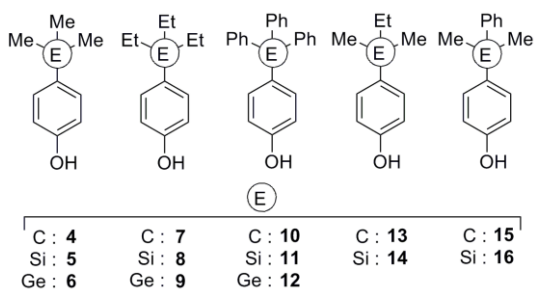


図 2

4. 研究成果

(1) 化合物の合成

設計したフェノール誘導体は、いずれも 4-

ブロモフェノールを原料として、1 ~ 3 工程で合成した (図 3)。

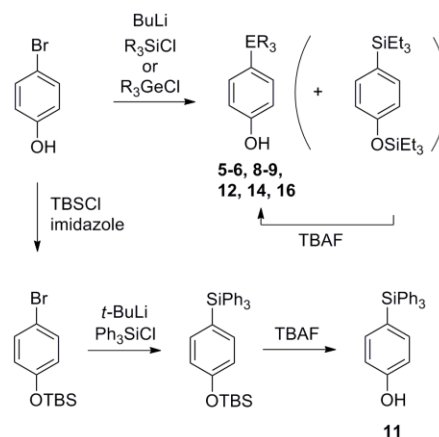
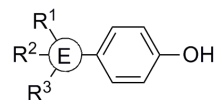


図 3

(2) 化合物の疎水性パラメータ

合成した化合物の疎水性パラメータ P は、HPLC を用いた間接法により決定した。表 1 に、測定結果した疎水性パラメータを $\log P$ 値として示す。ケイ素およびゲルマニウム誘導体は対応する炭素誘導体よりも $\log P$ 値にして約 0.6 高い疎水性を示した。興味深いことに、置換するアルキル基の種類に関わらず同程度の疎水性の上昇を示し、一方でケイ素誘導体とゲルマニウム誘導体はほぼ同等の $\log P$ 値を示した。

表 1. HPLC 法により測定した各種フェノール誘導体の疎水性パラメータ $\log P$



Compound	R ¹ , R ² , R ³	E	logP
Phenol	-	-	1.46
4	Me ₃	C	3.50
5		Si	4.12
6		Ge	4.11
7	Et ₃	C	5.03
8		Si	5.69
9		Ge	5.71
10	Ph ₃	C	6.25*
11		Si	6.83*
12		Ge	6.97*
13	Me ₂ Et	C	4.04
14		Si	4.64
15	Me ₂ Ph	C	4.31
16		Si	4.91

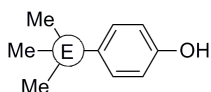
(※: 化合物 10-12 については、HPLC 法による測定範囲外 (> 6) となったため、参考値)

この疎水性の傾向については、原子半径の差から考察できると考えている。すなわち、炭素原子とケイ素原子では原子半径が大きく異なるのに対し、ケイ素原子とゲルマニウム原子ではあまり差がなく、それに基づく疎水性構造の体積の違いが、疎水性パラメータの差となっているものと考えられる。

(3) フェノール性水酸基の酸性度に対する置換基定数

トリメチル体 4-6 についてフェノール性水酸基の酸解離定数 pK_a を求め、置換基定数を算出した。その結果、トリメチルシリルフェノール 5 およびトリメチルゲルミルフェノール 6 は、*t*-ブチルフェノール 4 とは反対に無置換フェノールよりも小さな pK_a 値を示し、シリル基およびゲルミル基はフェノール構造に対して電子求引基として作用した。この結果は、従来から知られているシリル基の置換基効果と合致するものであった。(表 2)

表 2. トリメチル体の酸解離定数 pK_a と置換基定数 σ



Compound	E	pK_a	σ^a
Phenol	-	10.44	-
4	C	10.54	+0.10
5	Si	10.06	-0.38
6	Ge	10.20	-0.24

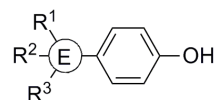
(4) フェノール誘導体のエストロゲン活性

4 位に疎水性基が置換したフェノールは核内エストロゲン受容体 (ER) リガンドのファーマコフォアであることが知られている。合成した各種フェノール誘導体のエストロゲン活性を評価することにより、構造 (元素) 活性相関を検討した。化合物の ER リガンド活性は、エストロゲン依存的に増殖するヒト乳癌由来細胞株 MCF-7 の増殖促進活性を指標に評価した。その結果、これらのフェノール誘導体は MCF-7 細胞の増殖を促進し、ER アゴニストとして作用した (表 3)。また、ケイ素およびゲルマニウム誘導体は対応する炭素誘導体よりも EC_{50} 値にして 10 倍ほど高いエストロゲン活性を示した。特に、トリエチルシリルフェノール 8 およびトリエ

チルゲルミルフェノール 9 は MCF-7 評価系でそれぞれ 3.4 nM および 2.1 nM の EC_{50} 値を示し、非常に単純な構造でありながら高い ER アゴニスト活性を有することを見出した。

表 3. MCF-7 細胞に対する増殖誘導活性より測定した各種フェノール誘導体の ER アゴニスト活性

(化合物 10-12 については、エストラジオールの活性 100% に対する最大活性の比率)



Compound	R	E	EC_{50} [nM]
4	Me ₃	C	870
5		Si	63
6		Ge	100
7	Et ₃	C	23
8		Si	3.4
9		Ge	2.1
10	Ph ₃	C	(16%)
11		Si	(29%)
12		Ge	(47%)
13	Me ₂ Et	C	190
14		Si	41
15	Me ₂ Ph	C	38
16		Si	16

トリエチル誘導体については、ヒト ER に対する結合親和性を検討し、これらの化合物の高い活性が ER 結合によって誘導されることを確認した。またトリフェニル誘導体 10-12 は、パーシャルアゴニスト活性を示した。これは、トリフェニル置換基が嵩高すぎ、受容体と適切な疎水性相互作用が形成できないためと考えられる。

以上の通り、本研究ではトリアルキルシリル基およびトリアルキルゲルミル基の疎水性パラメータを系統的に解析し、パーシャルスクリーニングや定量的構造活性相関における重要な知見を得た。また、トリエチルシリルフェノール 8 やトリエチルゲルミルフェノール 9 が、シンプルな構造でありながら非常に高い ER アゴニスト活性を示すことを見出し、生理活性化合物の炭素原子のケイ素やゲルマニウムへの変換が、生理活性の有意な上昇を引き起こすことがあることを示した。本結果は、ケイ素およびゲルマニウム置換が新規生理活性化合物創製の強力なツールとなることを示すと同時に、生理活性化合物の

分子設計や定量的構造活性相関における有益なパラメータとなるものである。

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 8 件)

(1) Fujii, S.; Miyajima, Y.; Masuno, H.; Kagechika, H.

Increased hydrophobicity and estrogenic activity of simple phenols with silicon and germanium-containing substituents.

J. Med. Chem. **2013**, *56*, 160-166.

DOI: 10.1021/jm3013757

(2) Fujii, S.; Ohta, K.; Goto, T.; Oda, A.; Masuno, H.; Endo, Y.; Kagechika, H.

Development of androgen receptor ligands by application of ten-vertex para-carborane as a novel hydrophobic core structure

Med. Chem. Commun. **2012**, *3*, 680 – 684.

DOI: 10.1039/C2MD00294A

(3) Fujii, S.; Masuno, H.; Taoda, Y.; Kano, A.; Wongmayura, A.; Nakabayashi, M.; Ito, N.; Shimizu, M.; Kawachi, E.; Hirano, T.; Endo, Y.; Tanatani, A.; Kagechika, H.

Boron cluster-based development of potent nonsecosteroidal vitamin D receptor ligands: Direct observation of hydrophobic interaction between protein surface and carborane

J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 20933–20941.

DOI: 10.1021/ja208797n

[学会発表] (計 3 3 件)

(1) 藤井 晋也, 宮島 友, 増野 弘幸, 影近 弘之. シリル基・ゲルミル基の疎水性基としての性質と新規エストロゲン受容体リガンド創製への応用. 日本薬学会 133 年会, 2013 年 3 月, 横浜

(2) 藤井 晋也, 宮島 友, 増野 弘幸, 影近 弘之. シリル基・ゲルミル基の疎水性基としての性質と新規エストロゲン受容体リガンドの創製. 日本レチノイド研究会第 23 回学術集会, 2012 年 10 月, 米子

(3) Fujii, S.; Miyajima, Y.; Masuno, H.; Kagechika, H.

Hydrophobic parameters, substituent constants and estrogenic activities of silyl- and germyl-containing phenols.

ISMC2012 (International Symposium of Medicinal Chemistry 2012), 2012 年 9 月, ベルリン (ドイツ).

(4) 藤井 晋也, 宮島 友, 増野 弘幸, 影近 弘之. トリアルキルシリルおよびゲルミル基の性質と生理活性物質の疎水性構造への応用. 日本ケミカルバイオロジー研究会第 7 回年会, 2012 年 6 月, 京都

(5) Fujii, S.; Yamada, A.; Ohta, K.; Endo, Y.; Kagechika, H.

Development of Nuclear Receptor Ligands Based on Carborane as Hydrophobic Core Structure.

The 1st HD Physiology International Symposium, 2012 年 1 月, 東京

(6) Fujii, S.; Masuno, H.; Nakabayashi, M.; Hirano, T.; Kawachi, E.; Ito, N.; Kagechika, H.

Development and structural basis of novel non-secosteroidal VDR ligands based on hydrophobic carborane cage.

IME Boron XIV (14th International Meeting on Boron Chemistry), 2011 年 9 月, ナイアガラフォールズ (カナダ)

[その他]

ホームページ

<http://www.tmd.ac.jp/mri/omc/index1.html>

6. 研究組織

(1) 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・助教

研究者番号 : 6 0 3 8 9 1 7 9

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :