

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 17 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460154

研究課題名(和文) アミド型軸不斉に関する基礎研究と医薬品化学への展開

研究課題名(英文) Basic Research on Amide-based Axial Chirality and Development to Medicinal Chemistry

研究代表者

夏莉 英昭 (Natsugari, Hideaki)

帝京大学・医療共通教育研究センター・教授

研究者番号：00334334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：生物活性化合物の部分構造として広く存在するベンズアミド(またはアニリド)構造には、見過ごされがちであるが、軸性キラリティーが潜在している。このようなアミド型軸不斉が生物活性の発現において重要な役割を果たしていることを明らかにし、最終的には、新たな生物活性物質、医薬品シードの創製を目指すものである。特に、N-ベンゾイル-5-置換-1-ベンゾアゼピン骨格をもつトルバプタン型のバソプレシン受容体拮抗薬について、活性発現には5位中心不斉よりも軸不斉構造の寄与が大きいことを明らかにした。また、N-スルホニル1-ベンゾアゼピン類でも軸不斉異性体があることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Aryl amides and anilides, which exist in many biologically active molecules as parts of the pharmacophore, possess sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup> atropisomerism based on the aryl-amide axis. Although often overlooked, such atropisomerisms are latent in many organic molecules. When exerting biological activity, the receptors and enzymes should recognize the specific conformation of the molecules. In this study, conformational change of the benzo-fused seven-membered-ring nitrogen heterocycles, which have been used as important core structures of various biologically active molecules, was studied in relation to the biological activity. Especially, the active form of the tolcaptan-type vasopressin antagonist was examined in detail to reveal the axial chirality plays a more important role than the central chirality at C5 in receptor recognition. The study also revealed that N-sulfonyl-1,5-benzodiazepines also possess sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup> atropisomerism based on the aryl-N (S02) axis.

研究分野：有機合成化学、医薬品化学

キーワード：軸不斉 立体化学 キラリティー ベンゾジアゼピン バソプレシン

1. 研究開始当初の背景

医薬品の作用は、医薬品と生体内のターゲット分子(受容体・酵素など)との相互作用により発現される。アミノ酸や糖、脂質などから構成される生体内のターゲット分子はキラルなので、医薬品のキラリティーは生体によって厳密に認識される。そのキラリティーは、中心不斉によるものだけではなく、分子が平面性を崩した(対象性を欠いた)ときにも生じ得る。軸不斉や面不斉がそれにあたる。軸不斉の存在は、見落とされがちであるが、生物活性発現の鍵となる立体構造の解明という観点からもたいへん重要である。このような考えのもと、研究代表者は、特にアミド構造のもたらす軸不斉に着目して、生物活性発現に寄与する立体化学を明らかにしてきた。

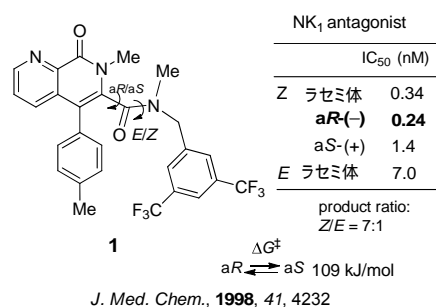


Fig.1 アミド軸不斉構造を有する NK<sub>1</sub> 受容体拮抗薬

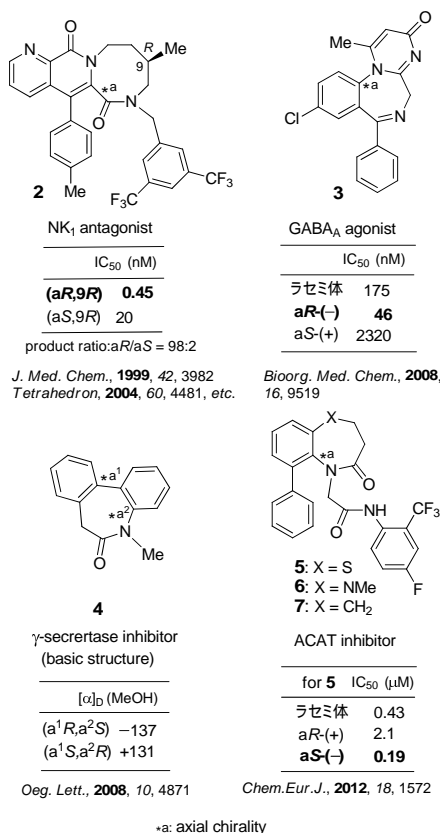


Fig.2 分離・単離された軸不斉異性体とそれらの生物活性[表中、高活性型(eutomer)を太字で示した]

本研究の端緒となった化合物は、NK<sub>1</sub>受容体拮抗作用を示すアミド化合物(1: Fig. 1)である。この化合物は、アミドの(E/Z)回転異性体およびアリアル-アミド結合軸(sp<sup>2</sup>-sp<sup>2</sup>軸)に関する(aR)/(aS)軸不斉異性体がすべて室温で分離・単離され、さらに受容体との結合親和性においてそれぞれに差が認められた。このようなアミド軸不斉と生物活性の相関に関する研究例はそれまでほとんどなく、軸性キラリティーのような立体配座異性体が意外な形で身近に存在しており、生体はそれらの立体化学を確実に認識していることが明らかになった。その後、ベンズアミド(あるいはアニリド)構造をもつ化合物の立体化学を、生物活性を考慮しながら検討してきた。そのうち、本研究課題に関連する軸不斉構造の例をFig. 2(化合物2-7)にまとめて示した。これらは一見すると異性体の存在が見過ごされそうな化合物であるが、すべて軸不斉異性体が単離され、生体はその立体化学を認識(区別)して相互作用し、生物活性を発現していることがわかる。各々の詳細は、図中の引用文献および論文(総合論文)を参照していただきたい。これら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ている。

2. 研究の目的

アミド構造をもつベンゼン環が縮合した含窒素7, 8, 9員環(中員環)化合物は、様々な生物活性をもつ化合物の基本骨格として汎用されている。その中員環部分は、5,6員環に比べて柔軟な立体化学をもつが、生体との相互作用の場では特定のコンホメーションをとって活性発現に寄与していると考えられる。その結果、アキラルな化合物も、分子が平面性を崩した結果、キラル化合物として認識され、環状部分に不斉中心を持つ化合物では、ジアステレオマーとして認識されることにもなる。すなわち、これら化合物は、潜在的なキラリティーを持つと考えられる。本研究では、アミド構造をもつベンゼン環が縮合した含窒素中員環化合物について、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、医薬品シーズ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を解析・洞察し、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、医薬品のコア構造として頻用されているアミド構造をもつベンゾ縮合(アゼピン)学を明らかにする。具体的には、(1) *N*-ベンゾイル-5位置換-1-ベンゾアゼピンの立体構造、(2)新規バソプレッシンリガンドの合成、(3)市販のバソプレッシン $V_2$ 受容体拮抗薬トルバプタン(販売名サムスカ)関連化合物における活性の発現に寄与する立体構造、(4) *N*-スルホニル-1,5-ベンゾアゼピン類の立体化学を解明した。これらはいずれも $sp^2$ - $sp^2$ 軸に基づく軸不斉異性体が存在し、生物活性の発現に重要な役割を果たしているはずである。軸不斉異性体を、キラルカラムを用いたHPLCにより分離・単離し、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) *N*-ベンゾイル-5位置換-1-ベンゾアゼピン(A)の立体構造の解明(論文) :

*N*-ベンゾイル-5位置換-1-ベンゾアゼピン(A)(Fig.3)は、次項(2)で述べるバソプレッシン $V_1$ , $V_2$ 受容体拮抗作用などをもつ有用な基本骨格である。すでに*N*-ベンゾイル-5-メチル-1-ベンゾアゼピン(A1: Fig.3,  $R^1 = R^2 = H$ )の立体化学に関する報告がある(M. Qadirら、*J. Org. Chem.*, 2005, 70, 1545)。興味深いことに、この化合物は結晶状態(X線結晶構造解析)では、*anti*型をとるが、溶液中(NMR)では、*syn/anti*型の混合物(4:1)として存在し、*syn*型が優先するとして報告されていた。研究代表者らは、この点に疑念を抱き、6位と9位に置換基(メチル基)を導入することにより、夫々*syn*型(A2)と*anti*型(A3)を選択的に合成することに成功した。

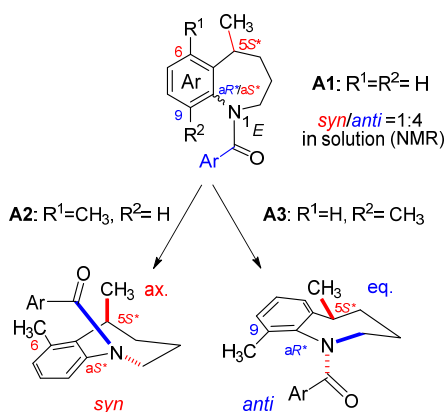


Fig.3 *N*-ベンゾイル-5位置換-1-ベンゾアゼピン(A)の*syn/anti*構造: A2では5- $CH_3$ と6- $CH_3$ の間の1,3-allylic strainにより5- $CH_3$ はaxial位を占め熱力学的には不安定な*syn*型をとる。一方、A3では9- $CH_3$ によりAr-N(C=O)軸の回転が抑えられ、熱力学的に安定な*anti*型が得られる。

これらのNMRスペクトルとA1のそれと比較することにより、Qadirらの報告は誤りであ

り、A1は溶液中でも*anti*型が優先していることを明らかにした。

##### (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-1,5-ベンゾアゼピン類(B2)の合成と活性発現に寄与する立体構造の解明(論文) :

バソプレッシン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。これまで、研究代表者らは、*N*-アシル-1,5-ベンゾアゼピン類(B1: Fig.4, X =  $NCH_3$ )について高活性化合物の創製に成功し、活性発現には、ベンゼン環-アミド(Ar-NC(=O))結合軸( $sp^2$ - $sp^2$ 軸)に基づく軸不斉(aS)構造が重要であることを明らかにしている(H.Tabataら、*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 3075)。今回、新規*N*-アシル-1,5-ベンゾアゼピン類(B2: Fig.4, X = S)を合成し、活性発現に寄与する立体構造を検討した結果、この系統でも活性発現に軸不斉(aS)構造が寄与していることを明らかにした(Fig.4)。

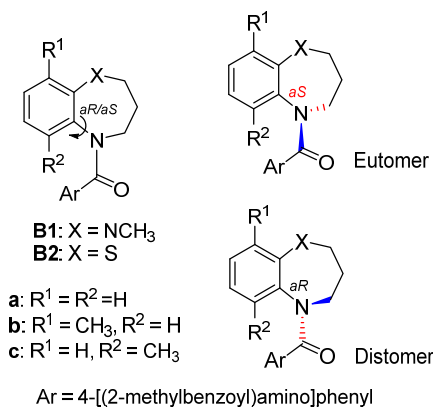


Fig.4 バソプレッシン $V_1$ , $V_2$ 受容体拮抗作用をもつ新規*N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾアゼピン(X =  $NCH_3$ ) (B1)と*N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾアゼピン(X = S) (B2): (aS)が高活性型(eutomer)、(aR)が低活性型(distomer)

##### (3) トルバプタン系バソプレッシン $V_2$ 受容体拮抗薬における活性発現に寄与する立体構造(論文) :

バソプレッシン $V_2$ 受容体拮抗薬トルバプタン(販売名サムスカ)は、利尿薬や常染色体優性多発性嚢胞腎の治療薬として市販されている(Fig. 5)。本化合物は、5位のラセミ体として開発されている。今回、上記の(1)および(2)で得られた知見をもとにして、トルバプタン関連化合物の活性発現に寄与する立体構造を検討した。興味深いことに、トルバプタン系の化合物は、ラセミ体、5S体および5R体の間で*in vitro*活性にはほとんど差がない。これは、トルバプタン系統の化合物では、活性発現に5位の中心不斉よりもベンゼン環-アミド[Ar-NC(=O)]結合軸( $sp^2$ - $sp^2$ 軸)の軸不斉構造が重要な役割を果たしており、(aS)構造が望ましく、そのうち(aS,5S)

(*syn*型) 構造 (Fig.5) が最も望ましいことを明らかにした。

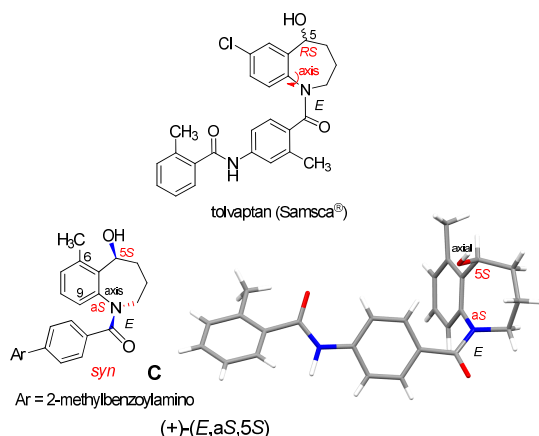


Fig.5 トルバプタン(販売名サムスカ)と関連化合物(C)の活性発現構造(X線構造解析図)

#### (4) *N*-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピン(D1)の立体化学(論文)

以上、(1)~(3)で種々のアリール-*N*-アミド[Ar - N(C=O)]構造をもつ化合物について、立体化学およびその生物活性との関連を調べた。次いで、アミドの同族体であるスルホンアミド部分構造に着目して、アリール-*N*-スルホンアミド[Ar - N(SO<sub>2</sub>)]構造をもつ化合物の立体化学をアミド体と比較し、検討した。スルホンアミド構造も、様々な生物活性化合物の部分構造として利用されている重要な官能基である。たとえば、最近開発された話題の医薬品、ロスバスタチン(コレステロール低下薬: HMG-CoA還元酵素阻害薬)やボノプラザン(抗潰瘍薬: カリウムイオン競合型アシッドブロッカー)にもスルホンアミド構造が含まれる。しかし、アミドの化学に比べると、スルホンアミドの化学は未開拓の部分が多い領域である。

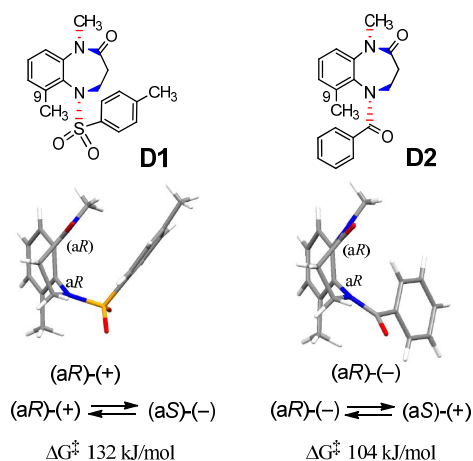


Fig.6 *N*-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピン(D1)と*N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾジアゼピン(D2)の軸不斉異性体のX線構造解析図と熱力学的安定性

本研究では、*N*-スルホニル-1,5-ベンゾジ

アゼピン(D1)の立体化学を *N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾジアゼピン(D2)(Fig.6)のそれと詳細に比較検討した。その結果、*N*-スルホニル体(D1)にも *N*-ベンゾイル体(D2)と同様に軸不斉異性体が存在し、9位に置換基を導入して軸周りの立体障害を大きくすることにより、異性体を安定に分離・単離できることがわかった。代表例を Fig.6 に示す。*N*-ベンゾイル体(D2)では、ベンゾイル基のフェニル基は7員環と離れる位置を占めるが、*N*-スルホニル体(D1)では、溶液状態および結晶状態ともに、7員環に重なるような構造をとることが明らかにされ、この構造は計算化学によっても支持された。また、*N*-スルホニル体(D1)の異性体間の熱力学的安定性は *N*-ベンゾイル体(D2)に比べて極めて高いことがわかった。

以上、本研究課題では、様々な生物活性化合物の基本骨格として汎用され、重要な役割を果たしているアミド構造をもつベンゾ縮合含窒素7員環化合物を中心にして、アリールアミド構造およびアリールスルホンアミド構造をもたらし立体化学(軸不斉)を明らかにした。本研究を通して、生物活性発現の際には、受容体・酵素はこれらの7員環の柔軟な立体化学(configuration, conformation)を厳密に認識して相互作用をしていることを明らかにすることができた。このような基礎研究が、今後のさまざまな医薬化学研究に活かされることを期待する。

#### 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13件)

Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki, Tolvaptan-Type Vasopressin Receptor Ligands: Important Role of Axial Chirality in the Active Form, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2017**, 60, 4503–4509. DOI:10.1021/acs.jmedchem.7b00422 査読有

Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Tasaka, Tomohiko; Ito, Shigekazu; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki, Stereochemistry of *N*-Benzoyl-5-substituted-1-benzazepines Revisited: Synthesis of the Conformationally Biased Derivatives and Revision of the Reported Structure, *Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 81, 3136–3148. DOI:10.1021/acs.joc.5b02900 査読有

Kayama, Susumu; Tani, Norihiko; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo, Electronic effects on the amide *E*/*Z*-preference of *N*-benzoyl-carbazole derivatives, *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 2395–2398. DOI:10.1016/j.tetlet.2016.04.05 査読有

Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki, Axial

chirality originating in amide and sulfonamide structures: flexible stereochemistry of benzo-fused seven-membered-ring heterocycles, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **2016**, *74*, 56–68. DOI:10.5059/yukigoseikyokaiishi.74.56 (総合論文) 査読有

Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki, Organic chemistry helpful to pharmaceutical scientists (4): active stereochemistry of drug molecule - axial chirality and drug discovery, *Pharm Tech Japan*, **2015**, *31*, 39–42. 査読無

Kanase, Yuki; Kuniyoshi, Mai; Tabata, Hidetsugu; Takahashi, Yuka; Kayama, Susumu; Wakamatsu, Shintaro; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo, Freezing the Butterfly Motion of Carbamazepine Derivatives, *Synthesis*, **2015**, *47*, 3907–3913. DOI:10.1055/s-0035-1560201 査読有

Kayama, Susumu; Tabata, Hidetsugu; Takahashi, Yuka; Tani, Norihiko; Wakamatsu, Shintaro; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo, Stereochemical properties of *N*-benzoylated carbazole derivatives, *Tetrahedron*, **2015**, *71*, 7046–7053. DOI:10.1016/j.tet.2015.06.097 査読有

Takahashi, Yuka; Wakamatsu, Shintaro; Tabata, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo, Isolation of Atropisomers of *N*-Benzoylated Pyrroles and Imidazoles, *Synthesis*, **2015**, *47*, 2125–2128. DOI:10.1055/s-0034-1380537 査読有

Yoneda, Tetsuya; Tabata, Hidetsugu; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki, *N*-Benzoyl-1,5-benzothiazepine and Its *S*-Oxide as Vasopressin Receptor Ligands: Insight into the Active Stereochemistry around the Seven-Membered Ring, *Journal of Medicinal Chemistry*, **2015**, *58*, 3268–3273. DOI:10.1021/acs.jmedchem.5b00289 査読有

Kayama, Susumu; Tani, Norihiko; Takahashi, Yuka; Tabata, Hidetsugu; Wakamatsu, Shintaro; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo, Crystallization-induced diastereomeric transformation of *N*-2'-*t*-butyl-6'-iodobenzoyl-3-bromocarbazole, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **2014**, *62*, 836–838. DOI:10.1248/cpb.c14-00303 査読有

Yoneda, Tetsuya; Tabata, Hidetsugu; Nakagomi, Jun; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki, *N*-Benzoyl- and *N*-Sulfonyl-1,5-benzodiazepines: Comparison of Their Atropisomeric and Conformational Properties, *Journal of Organic Chemistry*, **2014**, *79*, 5717–5727. DOI:10.1021/jo5008509 査読有

Tabata, Hidetsugu; Kayama, Susumu; Takahashi, Yuka; Tani, Norihiko; Wakamatsu,

Shintaro; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki; Takahashi, Hideyo, A Complete Gear System in *N*-Benzoyl-Carbazole Derivatives, *Organic Letters*, **2014**, *16*, 1514–1517. DOI: 10.1021/ol500417t 査読有

Tabata, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki, Stereochemistry of 1,5-Benzothiazepin-4-one *S*-Oxide: Insight into the Stereogenic Elements at the Sulfur Atom and Axis, *Journal of Organic Chemistry*, **2013**, *78*, 2013, 6264–6270. DOI: 10.1021/jo401020y 査読有

〔学会発表〕(計 25 件)

印鑰宏美、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-ベンゾイルおよび *N*-スルホニル 1,5-ベンゾジアゼピン誘導体の軸不斉に基づく立体化学、日本薬学会代 137 年会、2017 年 3 月 24 日～27 日、仙台市

田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、1,5-ベンゾジアゼピン類の軸不斉と中心不斉の運動性とバソプレシン受容体拮抗作用、第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2016 年 11 月 30 日～12 月 2 日、つくば市

田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、ベンゾアゼピン類の立体化学とバソプレシン受容体拮抗作用、第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016 年 11 月 26 日～27 日、新潟市

田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-アシル-1-ベンゾアゼピン誘導体のコンホメーション解析とバソプレシン受容体拮抗作用、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年 11 月 7 日～8 日、静岡市

田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、5 位に置換基を有する *N*-ベンゾイル-1-ベンゾアゼピン類の立体化学、第 109 回有機合成シンポジウム、2016 年 6 月 8 日～9 日、東京都目黒区

田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、5 位に置換基を持つ *N*-アシルベンゾアゼピン誘導体の立体化学とバソプレシン受容体拮抗作用、第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2016 年 5 月 27 日～28 日、東京都渋谷区

Hidetsugu Tabata, Tetsuya Yoneda, Tomohiko Tasaka, Tetsuta Oshitari, Hideyo Takahashi, Hideaki Natsugari, Stereochemistry and biological activity of 5-substituted *N*-acyl-1-benzazepine derivatives as vasopressin receptor antagonists, The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2016.5.15~18, Tama, Tokyo

田畑英嗣、米田哲也、田坂友彦、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、5 位に置換基を持つ *N*-アシル-1-ベンゾアゼピン誘導体の立体化学とバソプレシン受容体拮抗作用、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 27 日～29

日、横浜市  
田畑英嗣、米田哲也、田坂友彦、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、5位に置換基を持つ *N*-アシルベンゾアゼピン誘導体の立体化学とバソプレシン受容体拮抗作用、第33回メディシナルケミストリーシンポジウム、2015年11月25日~27日、千葉市  
田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、5位に置換基を有する *N*-ベンゾイル-1-ベンゾアゼピン類の立体化学、第70回有機合成化学協会新潟シンポジウム、2015年11月21日~22日、長岡市  
米田哲也、田畑英嗣、田坂友彦、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾチアゼピン誘導体およびその *S*-オキシド体のバソプレシン受容体親和性：活性発現に寄与する立体化学、第41回反応と合成の進歩シンポジウム、2015年10月26日~27日、吹田市  
米田哲也、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾチアゼピン誘導体およびその *S*-オキシド体のバソプレシン受容体親和性と活性発現に寄与する立体構造、第69回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2015年5月16日、横浜市  
米田哲也、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾチアゼピン誘導体およびその *S*-オキシド体のバソプレシン受容体親和性と活性発現に寄与する立体構造、日本薬学会第135年会、2015年3月26日~28日、神戸市  
田畑英嗣、辻侑夏、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、ベンゾジアゼピン類の立体化学：軸不斉と中心不斉の連動制について、日本薬学会第135年会、2015年3月26日~28日、神戸市  
田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、1,5-ベンゾチアゼピン-4-オン *S*-オキシド誘導体の立体化学、第68回有機合成化学協会新潟シンポジウム、2014年11月29日~30日、新潟市  
米田哲也、田畑英嗣、田坂友彦、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-アシル-1,5-ベンゾチアゼピンおよび *S*-オキシド誘導体の立体化学とバソプレシン受容体親和性、第32回メディシナルケミストリーシンポジウム、2014年11月26日~28日、神戸市  
田畑英嗣、米田哲也、辻侑夏、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*C*3-メチル-1,5-ベンゾジアゼピン類の軸不斉に基づく立体化学の解明、第40回反応と合成の進歩シンポジウム、2014年11月10日~11日、仙台市  
米田哲也、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-ベンゾイル-1,5-ベンゾチアゼピン誘導体のバソプレシン受容体親和性と活性コンホメーション、第58回日本薬学会関東支部大会、2014年10月4日、町田市  
米田哲也、田畑英嗣、中込純、田坂友彦、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-アシルおよび *N*-スルホニル 1,5-ベンゾジアゼピン

- ン誘導体の軸性キラリティーの解明、第44回複素環化学討論会、2014年9月10日~12日、札幌市  
田畑英嗣、河野彩、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-アシルおよび *N*-スルホニル-1,5-ベンゾオキサゼピン類の軸不斉に基づく立体化学の解明、日本薬学会第134年会、2014年3月29日、熊本市  
① 米田哲也、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、1-ベンゾチエピンおよび1,5-ベンゾチアゼピン類のスルホキシド化反応、日本薬学会第134年会、2013年3月28日、熊本市  
② 米田哲也、中込純、田坂友彦、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-スルホニル-および *N*-アシル-1,5-ベンゾジアゼピンおよび関連7員ヘテロ環誘導体の立体化学とバソプレシン受容体拮抗作用、第30回メディシナルケミストリーシンポジウム、2013年11月20日、広島市  
③ 米田哲也、中込純、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、*N*-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピン誘導体の軸性キラリティーの解明、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月5日、福岡市  
④ 田畑英嗣、米田哲也、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、1,5-ベンゾチアゼピノン-4-オン *S*-オキシドの立体化学、第39回反応と合成の進歩シンポジウム、2013年11月5日、福岡市  
⑤ 米田哲也、田畑英嗣、忍足鉄太、高橋秀依、夏苺英昭、1-ベンゾチエピンおよび1,5-ベンゾチアゼピン類のスルホキシド化反応、第57回日本薬学会関東支部大会、2013年10月26日、東京都大田区

〔図書〕(計2件)

夏苺英昭(共著)スタンダード薬学シリーズ113・化学系薬学11.生体分子・医薬品の化学による理解(分担執筆 SB030,36)、東京化学同人、2016年  
高橋秀依、須貝威、夏苺英昭、はじめて学ぶ有機化学、化学同人、2015年

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)  
取得状況(計0件)

〔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・医療共通教育研究センター・教授  
(元・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 HIDEETSUGU)  
帝京大学薬学部・講師  
研究者番号：80445634