

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06546

研究課題名(和文)六配位フッ化硫黄構造を有する新規化合物の創製と核内受容体リガンドへの応用

研究課題名(英文)Development of novel structural elements bearing hexa-coordinated sulfur fluorides and application to nuclear receptor-ligands

研究代表者

森 修一 (Shuichi, Mori)

東京医科歯科大学・生体材料工学研究所・助教

研究者番号：00467630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：六配位フッ化硫黄構造であるペンタフルオロスルファニル(SF5)基、テトラフルオロスルファニル(SF4)基は近年注目を集めている有機化学の官能基である。本研究では、これらをビタミンA誘導体である合成レチノイドの部分構造として応用し、医薬構造としての有用性を検証した。その結果、SF5基はレチノイドの脂溶性部分として、SF4基はレチノイドのリンカー構造として応用できることが明らかとなった。特にSF4基を部分構造として持つ生理活性分子は世界初の成果であり、この成果は医薬品の構造多様性拡張に貢献できると期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

合成医薬品の構造多様性拡張は、医薬品の機能を大きく広げる可能性がある。例えば天然の有機化合物にはほとんど存在しないフッ素原子を導入することで、医薬品の活性や代謝安定性が大きく向上することがある。本研究で合成レチノイドへの導入を試みたSF5基とSF4基は非常に特徴的な形状と化学的性質を持つ構造要素である。特にSF4基は、二つの構造要素を直線的に連結するリンカー構造として応用することができるため、医薬品のみならず、有機化合物の構造多様性を大きく拡張することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we designed and synthesized novel synthetic retinoids bearing hexa-coordinated sulfur fluorides, pentafluorosulfanyl (SF5) group or tetrafluorosulfanyl (SF4) group, as the hydrophobic substituents or the linker group, respectively, and examined their retinoidal activities. As the result, these functional groups acted characteristic functions as the structural element of the synthetic retinoids. Especially, this is the first study to develop bioactive molecules having a SF4 group. The achievements would contribute to the expansion of chemical space available for drug discovery.

研究分野：医薬化学

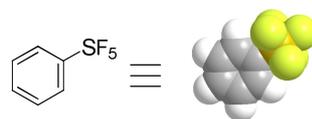
キーワード：医薬化学 核内受容体 ペンタフルオロスルファニル基 テトラフルオロスルファニル基 レチノイド

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

六配位フッ化硫黄構造であるペンタフルオロスルファニル(SF<sub>5</sub>)基は (Fig. 1) 非常に強い電子吸引性、高い疎水性、熱的・化学的安定性を有しているため、近年大きな注目を集めており、SF<sub>5</sub>基の機能性分子への応用が盛んに検討されている。例えば、生理活性化合物への応用として、セロトニン受容体リガンドや抗マラリア薬のCF<sub>3</sub>基をSF<sub>5</sub>基に変換することで生理活性を向上させた例が知られていた。一方、同じ六配位フッ化硫黄構造としてテトラフルオロスルファニル(SF<sub>4</sub>)基が報告されているが、その研究例は非常に少なかった。2014年に Welch らは、SF<sub>5</sub>-ベンゼンの合成中間体である Ar-SF<sub>4</sub>Cl を原料として Ar-SF<sub>4</sub>アルケニル、Ar-SF<sub>4</sub>アルキニルを合成した (Fig. 2)<sup>1</sup>。これらの X 線結晶構造解析によって、SF<sub>4</sub>基は約 180 度の結合角で 2 つの置換基を連結する直線リンカーとして機能することが明らかとなった。SF<sub>5</sub>基の応用研究は端緒についたばかりであるが、医薬、農薬、材料などの分野において今後ますます発展していくことが予想される。一方で、SF<sub>4</sub>基に関する研究は Welch らの研究以降は全く報告されておらず、それ以前にも数報しか報告されていなかった。SF<sub>4</sub>基の応用のためには、Welch らに続くブレイクスルーが求められていた。



電子吸引性: NO<sub>2</sub> > SF<sub>5</sub> > CF<sub>3</sub>  
体積: t-Bu > SF<sub>5</sub> > CF<sub>3</sub>  
疎水性: t-Bu > SF<sub>5</sub> > CF<sub>3</sub>

Fig.1 SF<sub>5</sub>基の構造と性質

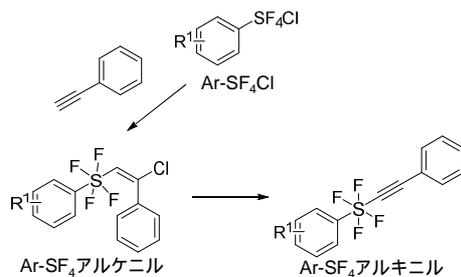


Fig.2 SF<sub>4</sub>基を有する骨格構造の合成

### 2. 研究の目的

本研究では、SF<sub>5</sub>基とSF<sub>4</sub>基の機能性分子への応用可能性を拡張するため、これらを核内受容体であるリガンドの部分構造として応用することを試みた。具体的には以下の3点の達成を目指した。

#### (1) SF<sub>5</sub>基を疎水性構造として有する新規レチノイドの創製

近年になって、SF<sub>5</sub>基を生理活性分子に導入する試みが数多くなされているが、その多くはSF<sub>5</sub>基の電子吸引性に着目し、性質が類似しているCF<sub>3</sub>基の代替構造とした例である。本研究では、SF<sub>5</sub>基を生理活性分子の疎水性ファーマコフォアとして用いることを検討する。SF<sub>5</sub>基はt-ブチル基に匹敵する体積と高い疎水性を持つことから、t-ブチル基のような嵩高い炭化水素構造の代替構造になり得ると考えられる。本研究では、SF<sub>5</sub>基を疎水性部位として有する新規レチノイドを創製し、SF<sub>5</sub>基が化合物の生理活性に与える影響について知見を得る。

#### (2) SF<sub>4</sub>基をリンカー構造として有する新規レチノイドの創製

SF<sub>4</sub>基は、180度の結合角で2つの構造要素を連結することから、1原子による直線的なリンカー構造としての応用が期待できる。しかしながらその合成例は非常に少なく、生理活性分子へ導入した報告はない。本研究ではSF<sub>4</sub>基をリンカー部位とした新規レチノイドを創製し、その特徴的な構造が生理活性に与える影響について検討する。

#### (3) SF<sub>4</sub>リンカーを有する新規骨格構造の構築

SF<sub>4</sub>基の応用可能性拡大のためには、SF<sub>4</sub>誘導体の構造多様性を拡張することが必要となる。Welch らの報告や研究代表者のこれまでの検討によって、SF<sub>4</sub>基にアルキル基が連結した化合物は不安定で単離が困難であるが、SF<sub>4</sub>基の両端にsp<sup>2</sup>炭素が結合した化合物は安定であることが明らかとなっている。そのためSF<sub>4</sub>基を有する新規骨格として、両端にsp<sup>2</sup>炭素を有する化合物、特に両端に芳香環を有する化合物の創製を試みる。

### 3. 研究の方法

#### (1) SF<sub>5</sub>基、SF<sub>5</sub>基を有する新規レチノイドの設計と合成

レチノイドとはビタミン A 誘導体の総称であり、核内受容体であるレチノイン酸受容体 (RAR)、レチノイド X 受容体 (RXR) を介して種々遺伝子の転写を誘導している。所属研究室ではこれまで、様々な合成レチノイドを創製し、その生物活性の評価を行ってきた。本研究では、当研究室で見いだした RAR および RXR リガンドの疎水性部位に SF<sub>5</sub>基を導入した化合物 1,2,3 を設計、合成した (Fig. 3)。また、Tazarotene や EC23 など、直線的なリンカー部位を有するレチノイドの構造を基に、リンカーを SF<sub>4</sub>-アルキニルに変換した誘導体 4 を設計・合成した (Fig. 4)。

#### (2) SF<sub>5</sub>基、SF<sub>5</sub>基を有する新規レチノイドの生物活性評価

合成したレチノイドの RAR、RXR リガンド活性は HL-60 細胞に対する分化誘導活性によって評価した。これで有意な活性を示したレチノイドにおいては、RAR、RXR それぞれの3つのサブタイプに対するレポーター遺伝子アッセイを行い、各々のサブタイプに対する転写誘導活性を評価した。また、RAR、RXR とのドッキングシミュレーションを行うことで、リガンドの結合様式を推定した。

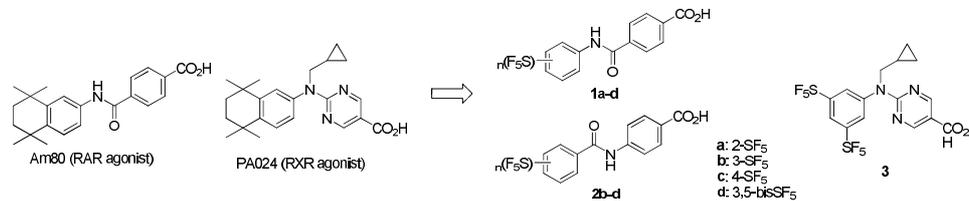


Fig.3 SF<sub>5</sub> 基を疎水構造として有する新規レチノイド

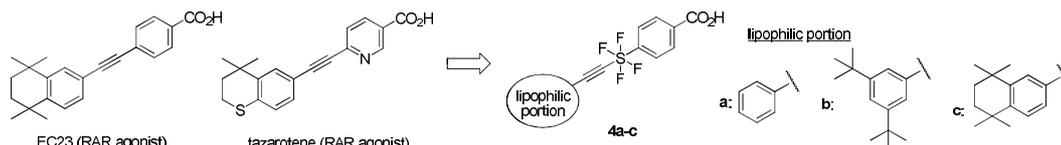


Fig.4 SF<sub>4</sub> 基をリンカー構造として有する新規レチノイド

#### 4. 研究成果

##### (1) SF<sub>5</sub> 基を疎水性構造として有する新規レチノイドの生物活性

RAR アゴニスト Am80 をリードとした合成した SF<sub>5</sub> 含有レチノイド 1a-d, 2b-d の RAR リガンド活性を評価したところ、Am80 と同様のアミドの向きを持ち、ベンゼン環 3 位に SF<sub>5</sub> 基を有する 1b, 1d はリードと同様に HL-60 分化誘導活性を示し、これらが RAR アゴニストとして機能することが示された。また、RXR アゴニスト PA024 をリードとして合成した 3d は PA024 と同様に HL-60 分化誘導シナジスト活性を示し、RXR アゴニストとして機能することが示された。これらの結果より、SF<sub>5</sub> 基がレチノイドの疎水性部位として有効であることが明らかとなった。

その一方、Am80 と逆のアミド構造を持ち、二つの SF<sub>5</sub> 基を有する 2d は、Am80 による HL-60 の分化誘導を抑制し、RAR のアンタゴニストとして機能することが示唆された。この詳細な分子機構解明のため、RAR の 3 つのサブタイプに対するレポーター遺伝子アッセイを行ったところ、2d は RAR $\alpha$  に対してはアゴニストとして機能する一方、RAR $\beta$  に対してはアンタゴニストとして機能するという興味深いサブタイプ選択性を示すことが分かった。それぞれの RAR サブタイプとのドッキングシミュレーションを行ったところ、RAR $\beta$  においては、2d の一方の SF<sub>5</sub> 基が、RAR の転写誘導活性の鍵構造であるヘリックス 12 の適切なフォールディングを阻害していることが示唆された。このような性質は、炭素鎖などの他の疎水構造を用いた際には見られないため、SF<sub>5</sub> 基を疎水構造として用いることの独自性と有用性を示すことができた。

##### (2) SF<sub>4</sub> 基をリンカー構造として有する新規レチノイドの生物活性

Tazarotene などの直線構造を持つ RAR アゴニストをリードとして合成した SF<sub>4</sub> 含有レチノイド 4a-c の RAR リガンド活性を評価したところ、小さな疎水部位を持つ 4a は RAR アゴニスト、アンタゴニストいずれも活性も示さなかった一方、大きな疎水部位を持つ 4b, 4c は HL-60 の分化誘導を阻害し、RAR のアンタゴニストとして機能することが明らかとなった。4c の RAR サブタイプに対するレポーター遺伝子アッセイを行ったところ、4c は RAR の 3 つすべてのサブタイプの転写活性を抑制することが明らかとなり、RAR の pan-アンタゴニストであることが示された。さらに 4c と RAR のドッキングシミュレーションを行ったところ、SF<sub>4</sub>-アルキニルの長い直線構造により、脂溶性部位の RAR リガンド結合部位における結合位置が変化し、それによって RAR の転写活性の鍵構造であるヘリックス 12 のフォールディングが阻害されることが示唆された (Fig. 5)。4 は SF<sub>4</sub> 基を有する生理活性分子としては初めての例であり、SF<sub>4</sub> 基の特徴的な直線構造は、医薬品の構造多様性拡張に大きく寄与できると考えられる。

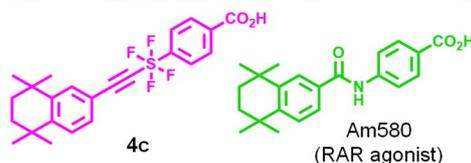
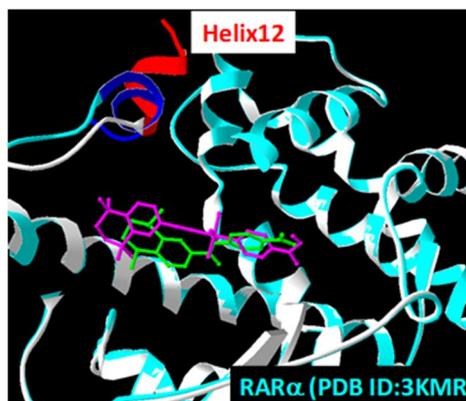


Fig.5 4cとRAR $\alpha$ のドッキングシミュレーション

##### (3) SF<sub>4</sub> リンカーを有する新規骨格構造の構築

4 と同様の SF<sub>4</sub> アルキニル構造に対して、分子内 Huisgen 反応を用いてベンジルアジドを付加環化させることで、SF<sub>4</sub>-トリアゾール構造を構築することに成功した。さらに、ジクロロシクロヘキセンに対する ArSF<sub>4</sub>Cl の付加反応を経由することで、Ar-SF<sub>4</sub>-Ar 構造の構築を試みた。後者は合成中間体の安定性等の問題で、目的物の合成には至らなかったが、基質構造の変換や反応条件の検討によって、直線構造を有する新規構造を構築できるものと考えられる。

#### < 引用文献 >

1. Linbin Zhong, Paul R. Savoie, Alexander S. Filatov, John T. Welch: Preparation and Characterization of Alkenyl Aryl Tetrafluoro-16-sulfanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 526.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mori Shuichi, Tsuemoto Nozomi, Kasagawa Tomoya, Nakano Eiichi, Fujii Shinya, Kagechika Hiroyuki	4. 巻 67
2. 論文標題 Development of Boron-Cluster-Based Progesterone Receptor Antagonists Bearing a Pentafluorosulfanyl (SF <sub>5</sub> ) Group	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1278 ~ 1283
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c19-00522	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6件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 森修一、杖本望、河内恵美子、影近弘之
2. 発表標題 ペンタフルオロスルファニル基を脂溶性部位として有する新規レチノイドの創製
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杖本望、森修一、河内恵美子、影近弘之
2. 発表標題 trans-テトラフルオロスルファニル構造を有する新規レチノイドの創製
3. 学会等名 日本レチノイド研究会第30回学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森修一、杖本望、河内恵美子、影近弘之
2. 発表標題 六配位フッ化硫黄構造を有する新規レチノイドの創製
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

1. 発表者名 杖本望、森修一、河内恵美子、影近弘之
2. 発表標題 ペンタフルオロスルファニル基を疎水性部位に有する新規レチノイドの創製
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第13回年回
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森修一、杖本望、河内恵美子、影近弘之
2. 発表標題 六配位フッ化硫黄構造を有する核内受容体リガンドの創製
3. 学会等名 日本レチノイド研究会 第29回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杖本望、森修一、河内恵美子、影近弘之
2. 発表標題 六配位フッ化硫黄構造を有するレチノイドの創製
3. 学会等名 日本薬学会 第139年回
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

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
---------	---------