

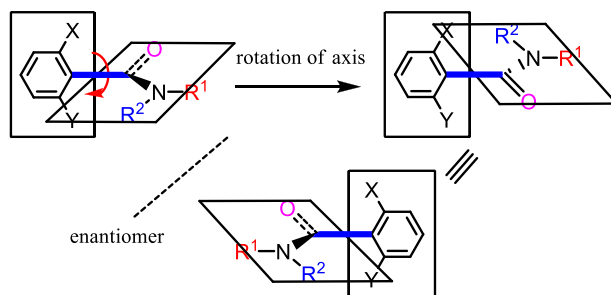
アミド及びウレアの軸不斉の解明と創薬への応用

帝京大学薬学部 有機化学研究室
高橋 秀依

1. はじめに

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。生体内のターゲット分子はキラルであるため、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。従って、医薬品は可能であればキラルな分子として開発されるべき、と考えられ、最近では、キラルな低分子化合物が医薬品として開発される例が増えている。しかし、医薬品のキラリティーについては、不斉炭素（不斉中心）に由来するものが考慮され、立体配座が固定されることによって生じる動的な不斉（軸不斉）についてほとんど意識されていない。私たちは、中心不斉だけでなく、軸不斉にも配慮した分子設計を行うことで、優れた医薬品がもたらされると考え、研究に着手した。初めに、アミド構造に基づく軸不斉を検討した。アミド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含まれる構造である。アミド結合が平面性を示すことは知られているが、これまでは、ベンゼン環-アミド結合に基づく軸不斉（軸不斉）についてはあまり注目されていなかった（Fig. 1）。私たちは、ベンゼン環-アミド結合間の軸不斉構造と生物活性との関連に着目し、生物活性発現が期待される種々の化合物の基本骨格を対象として研究を進め、アミドの軸性キラリティーが活性発現に重要であることを明らかにしてきた¹⁻⁵⁾。

Fig. 1 Axial chirality based on the rotation around benzene ring-amide bond

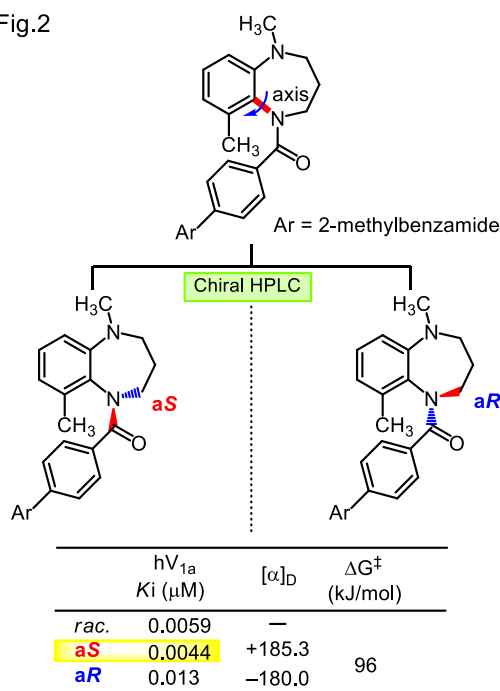


本研究課題では、アミドの軸不斉に加え、アミド以外の構造に潜在する軸不斉について明らかにすることが必要と考え、スルホンアミドやウレアについて検討した。

2. 方法及び結果

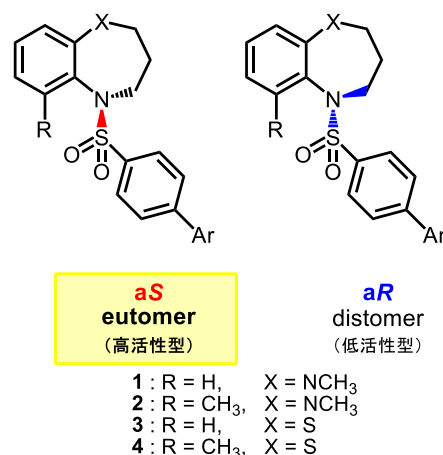
バソプレシン受容体拮抗薬は水分のみを排泄する利尿薬として適応拡大が進められている。私たちは、アミドの周辺に立体障害を導入し、軸不斉異性体が生じることを見出した。さらに、それぞれのエナンチオマーを単離し、サブタイプであるV1レセプターに親和性が高いこと、特にaS体の活性が高いことを明らかにした（Fig. 2）。このように、アミドの軸不斉が活性に大きく影響することがわかったので、これをスルホンアミドに置き換えた誘導体を合成し、軸不斉の有無を検討した。その結果、予想通り、スルホンアミドにも軸不斉が生じること、それぞれのエナンチオマーが安定に存在し、単離できることがわかった。

Fig.2



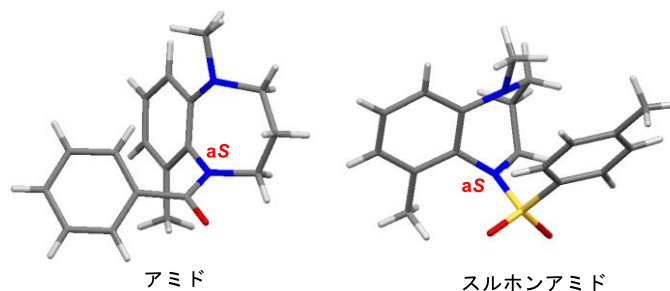
さらに、合成したスルホンアミド誘導体について、バソプレシン受容体に対する作用を調べた。7員環に硫黄を組み込んだベンゾチアゼピン誘導体も含め、様々な誘導体の生物活性を検討した結果、全てV2レセプターに親和性が高いことがわかった。特にベンゾチアゼピン誘導体では、aS体の方がaR体よりも顕著に高い活性を示すことがわかった。そこで、最も高い活性を示したベンゾチアゼピン骨格についてアミド誘導体及びスルホンアミド誘導体の活性を比較し、スルホンアミドはV2レセプター選択的で、アミドはV1レセプター選択的であることがわかった。また、いずれもaRよりaSの立体異性体が高い活性を示すことが明らかになった(Fig. 3)。

Fig.3



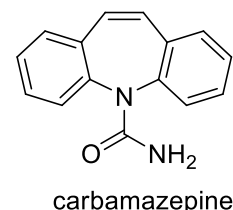
スルホンアミドはアミドの類縁体として医薬品の構造活性相関研究においてしばしば置き換えが検討される構造である。そこで、アミドとスルホンアミドの立体構造をX線結晶構造解析の結果を用いて比較した。同じaSの軸不斉異性体でも、アミドとスルホンアミドでは、立体構造が大きく異なることがわかった(Fig. 4)。また、軸不斉異性体の安定性は、スルホンアミドの方がアミドより高いこともわかった。スルホンアミドの軸不斉については、これまでほとんど検討されていないため、X線結晶構造解析の結果を用いて立体構造を詳細に解析した。その結果、スルホンアミドの窒素はsp²混成であり、N-S結合は二重結合性を持つが、2つのS=O二重結合はどちらもN-S結合と共平面を持たないことがわかった。すなわち、スルホンアミドの軸不斉はN-S結合の二重結合部分が平面構造を取るために生じることがわかった⁶⁾。

Fig.4



ミドの窒素はsp²混成であり、N-S結合は二重結合性を持つが、2つのS=O二重結合はどちらもN-S結合と共平面を持たないことがわかった。すなわち、スルホンアミドの軸不斉はN-S結合の二重結合部分が平面構造を取るために生じることがわかった⁶⁾。

続いて、ウレア構造をもつ医薬品としてカルバマゼピンの軸不斉について検討した。カルバマゼピンは中枢に働く医薬品であるが、副作用の発現が危惧されている。私たちはカルバマゼピンの三環性骨格のバタフライ様の動きを止めることができれば、作用の分離が可能になると予想し、ウレア部分の立体構造への影響を調べている。ウレア構造はアミド構造と同様に平面性を持つため、軸不斉が生じると予想されたが、検討の結果、ウレア構造がもたらす軸不斉はアミドと比較して安定性が低いことがわかった。現在、様々な誘導体を合成し、軸不斉を含む立体構造について精査している。



また、カルバゾールN-ベンゾイル誘導体が軸不斉をもち、なおかつギア分子として存在することも明らかにした⁷⁾。

3. まとめ

本研究によって、アミドだけでなくスルホンアミドにも軸不斉が存在することが明らかになった。また、アミドをスルホンアミドに置き換えることによって、バソプレシン受容体への親和性を変えることができた。スルホンアミドの立体構造は、アミドとは大きく異なること、及び、軸不斉の安定性は、スルホンアミドの方がアミドよりも高いこともわかった。ウレアの軸不斉については、アミドと比較して安定性が低いことが明らかになった。

4. 発表論文

1) Atropisomerism in the Vaptan class of vasopressin receptor ligands: The active conformation recognized by the receptor. Tabta, Hidetsugu; Nakagomi, Jun; Morizono, Daisuke; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Angewandte Chemie, International Edition* **2011**, *50*, 3075–3079.

2) Isolation and characterization of atropisomers of seven-membered-ring benzolactams. Tabta, Hidetsugu; Wada, Naoya; Takada Yuko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 5123–5131.

3) Active conformation of seven-membered-ring benzolactams as new ACAT inhibitors: Latent chirality at N5 in the 1,5-benzodiazepin-2-one. Tabta, Hidetsugu; Wada, Naoya; Takada, Yuko; Nakagomi, Jun; Miike, Tomohiro; Shirahase, Hiroaki; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Chemistry - A European Journal* **2012**, *18*, 1572–1576.

4) Conformation and atropisomeric properties of indometacin derivatives. Wakamatsu, Shintaro; Takahashi, Yuka; Tabta, Hidetsugu; Oshitari, Tetsuta; Tani, Norihiko; Azumaya, Isao; Katsumoto, Yukiteru; Tanaka, Takeyuki; Hosoi, Shinzo; Natsugari, Hideaki, Takahashi, Hideyo. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 7056–7063.

5) Stereochemistry of 1,5-benzothiazepin-4-one-S-oxide: Insight into the stereogenic elements at the sulfur atom and axis. Tabta, Hidetsugu; Yoneda, Tetsuya; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo; Natsugari, Hideaki. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 6264–6270.

6) *N*-benzoyl- and *N*-sulfonyl-1,5-benzodiazepines: Comparison of their atropisomeric and conformational properties. Yoneda, Tetsuya; Tabata, Hidetsugu; Nakagomi, Jun; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Takahashi, Hideyo, Natsugari, Hideaki. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 5717–5727.

7) A complete gear system in *N*-benzoyl-carbazole derivatives. Tabta, Hidetsugu; Kayama, Susumu; Takahashi, Yuka; Tani, Norihiko; Wakamatsu, Shintaro; Tasaka, Tomohiko; Oshitari, Tetsuta; Natsugari, Hideaki, Takahashi, Hideyo, *Organic Letters* **2014**, *16*, 1514–1517.