

特異な分子構造特性を基盤とする創薬研究

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 長尾善光

筆者らは研究戦略として、“分子構造特性を基盤とする新反応開発研究ならびに創薬研究”を展開している。¹⁾ 創薬研究における医薬品情報収集研究では、我々は過去に、各種チオール類の化学反応情報や生体反応情報（グルタチオン及びシステイン抱合）に基づく SH 基と付加反応あるいは SH 基による置換反応を起こす多数の官能基群の情報収集を行っている。²⁾ 最近では、現在使用されている 1131 品目の常用医薬品の中に 275 品目もの含イオウ常用医薬品が存在することを明らかにし、含イオウ官能基（スルホンアミド、スルホン、スルホン酸、スルホキシド、スルフィド、ジスルフィド、チオール等）と薬効、作用機序、代謝との相関に関する医薬品情報を収集している。現在、1131 品目の常用医薬品における母核分子構造と薬効との相関に関する情報収集を展開している。さらに、医薬品分子の典型的な肝臓代謝反応パターンの情報収集も行っている。これらの医薬品情報は、“創薬研究に有用な情報源”となるばかりか、“医薬品の分子構造特性・安定性・相互作用・代謝拮抗等が予測できる薬剤師の育成”に役立つことが期待されるからである。新反応開発研究では、プロキラルな σ -対称ジカルボン酸への酵素及び非酵素的な不斉誘導反応、³⁾ キラルなチアゾリジンアミド体のスズエノレートを用いる各種不斉誘導反応、^{4,5)} アルキン及びアレンの分子構造特性を活用する医薬品シード（母核）合成に有用なカスケード反応・環化反応・環拡大反応の開発を展開している。⁶⁾

今回、イオウ原子を含む分子構造特性（非結合性相互作用）⁷⁾ に基づく創薬研究及び医薬品合成に有用な触媒的高立体選択的不斉誘導反応の開発について下記の項目について講演する。特に、イオウ原子と各種ヘテロ原子（金属イオンも含む）との分子内及び分子間非結合性相互作用をニューファーマコホアとする創薬研究概念について、X 線結晶構造解析、DFT 計算化学、CSI-MS 分析等の研究成果を基に述べる。

1. 分子内非結合性 $S \cdots X$ ($X = O, S, N, \text{ハロゲン}, \text{Zn イオン}$) 相互作用を基盤とする医薬品分子の評価と設計

1-1: 降圧作用物質アシルイミノチアジアゾリン、⁷⁾ 1 ベータメチルカルバペネム系抗生物質オメガシン、⁸⁾ 抗潰瘍活性ラベプラゾール誘導体、抗菌活性海洋天然物チオマリノール B、ならびにホタルの発光物質ルシフェリン類似体等の分子内非結合性 $S \cdots O$ 相互作用

1-2: 利尿薬アセタゾラミド、マトリックスメタロプロテインの一種ストロメリシン阻害物質チアジアゾリンチオン誘導体、ならびにヌクレオシド誘導体等の分子間水素結合による二量体構造の X 線結晶構造解析、CSI-MS 分析、¹H-NMR 分析⁹⁾

1-3: 利尿薬アセタゾラミドと炭酸脱水酵素 I、II との複合体結晶構造ならびに各種チアジアゾリンチオン誘導体とストロメリシンの複合体結晶構造における分子内非結合性 S···O 相互作用⁹⁾

1-4: Zn イオン含有酵素阻害剤開発に有用な官能基 (チオカルボニル、スルホンアミド等)

1-5: チアジアゾール及びチアゾール関連化合物の分子内非結合性 O···S···X、S···X (X = F, Cl, Br, I) 相互作用

2. 生体反応及び生体内分子認識から学ぶ新反応の開発研究

1-1: システインプロテアーゼ及びセリンプロテアーゼ反応モードから学んだスルホンアミドアミン系触媒¹⁰⁾ ならびにスルホンアミドアミン-Zn イオン系触媒の開発; プロキラルな σ -対称分子への触媒的高エナンチオ選択的不斉誘導反応

2-2: スルホキシド-アミド分子間 S···O 相互作用の CSI-MS による検出ならびに高立体選択的不斉 Pummerer 反応への応用

上述の研究から、分子内及び分子間非結合性 S···X (X = O, S, N, ハロゲン, Zn イオン)相互作用の一般性は確立されており、ニューファーマコホアとしてポストプロテオミクス創薬研究における分子設計の際に大いに活用されることが期待される。

参考文献:

- 1) Nagao, Y. *YAKUGAKU ZASSI* **2002**, *122*, 1.
- 2) Fujita, E.; Nagao, Y. *Bioorg. Chem.* **1977**, *6*, 287.
- 3) Nagao, Y.; Ikeda, T.; Yagi, M.; Fujita, E.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2079.
- 4) Nagao, Y.; Kumagai, T.; Takao, S.; Abe, T.; Ochiai, M.; Inoue, Y.; Taga, T.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4673.
- 5) Nagao, Y.; Dai, W. -M.; Ochiai, M.; Tsukagoshi, S.; Fujita, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 289.
- 6) Nagao, Y.; Sano, S. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2003**, *61*, 1088.
- 7) Nagao, Y.; Hirata, T.; Goto, S.; Sano, S.; Kakehi, A.; Iizuka, K.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104.
- 8) Kumagai, T.; Tamai, S.; Abe, T.; Matsunaga, H.; Hayashi, K.; Kishi, I.; Shiro, M. Nagao, Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8145.
- 9) Nagao, Y.; Honjo, T.; Iimori, H.; Goto, S.; Sano, S.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8757.
- 10) Honjo, T.; Sano, S.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, in press