

博士論文（要約）

論文題目

二置換ベンゼン異性体の構造物性相関と
新規水溶性向上策の提案

氏 名 市川 裕樹

【研究背景と目的】

医薬品化合物において、水溶性は重要な要素の一つであり、薬効、体内動態、安全性などに影響を与えている。一般的に水溶性を向上させるには、親水性置換基を導入する構造変換が用いられる。しかし、この方法は親水性置換基の導入によって活性が低下する場合や化合物の脂溶性 ($\text{Log } P$) を維持したい場合などに用いることは難しい。特に、医薬品化合物の経口吸収性には高い脂溶性と高い水溶性の相反する性質が同時に求められるため、 $\text{Log } P$ を低下させる水溶性向上策では解決できない場面が多い。そのため、親水性置換基を導入することに頼らず、脂溶性、生理活性など他の性質を保持可能な水溶性向上策が求められている。

固体が水に溶解する過程は、2段階に分けて考えることができる。最初の段階は、溶質が固体から解離する段階で、結晶の分子間相互作用が強い、即ち高融点の結晶である程、溶けにくい。第2段階は、溶質が水和する段階で、脂溶性の溶質は溶けにくい。

当研究室では溶質の解離の段階に着目し、分子間相互作用を低下させる構造変換によって、融点低下に伴い水溶性が向上することを示した。具体的には、生物活性物質に多用される部分構造でありながら基本的には *druglikeness* が低いと見積られるビアリール構造の二面角を増大させる、また分子を屈曲させる構造変換が、分子間力低下を起因とした水溶性向上策となることを見出してきた¹⁾。本手法は、一見矛盾する物理化学的性質である脂溶性と水溶性の両方を同時に向上し得る特徴を有する。

今回、より汎用性の高い骨格として「二置換ベンゼン」を選定した。先行研究より、対称性の高いパラ置換体の融点が高いことなどの報告がある²⁾が、オルト、メタ置換体間の物性については理解が十分ではない(図1)。

以上から、二置換ベンゼンの構造物性相関を整理することで、水溶性向上策の提案が可能と考えた。

【位置異性体融点相関の解析】

水溶性データは報告が少ない、また、測定条件によって結果が異なるためデータの比較が難しい。一方、固体の水溶性は脂溶性と分子間力の両方に影響を受けるが、異性体間の比較では脂溶性が基本的に同等であり、低融点と高水溶性の序列が一致すると考えられる。そこで融点に着目し、創薬で汎用される置換基 20 種類からなる二置換ベンゼンの融点をデータベースより収集・解析した。その結果、「パラ置換体群の融点が高い²⁾」事が再確認されたが、オ

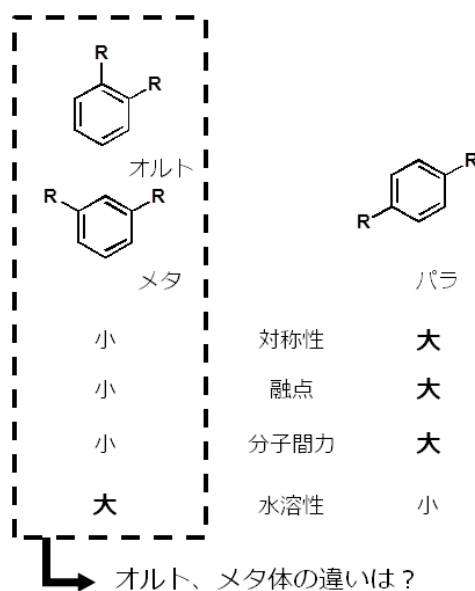


図1) 先行研究の知見

ルト、メタ置換体群間に差は無かった (図 2)。

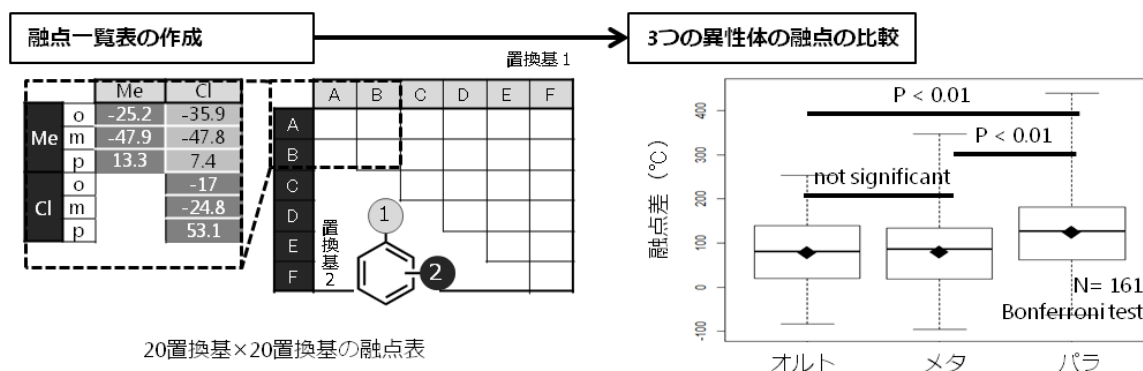


図 2) 融点一覧表のイメージと位置異性体群の融点を示した箱ひげ図

しかし、位置異性体間の融点序列が同じ置換基を抽出したところ、置換基の種類に一定の傾向がある可能性が示唆された。そこで置換基とベンゼン環からなる二面角の関係からの平面性を定義した。なお、ここで言う平面性とは、置換基が平面的な広がりを持っていることを指している。

定義より、平面性置換基の有無によって二置換ベンゼンを分類し、それぞれパラ置換体とオルト置換体、メタ置換体の融点の差について比較した (図 3)。

結果として、「非平面性置換基のみからなる二置換ベンゼンはメタ置換体の融点が低い」

「平面性置換基を持つ二置換ベンゼンはオルト置換体の融点が低い」

2つの傾向を見出した。後者については、二面角増大により分子間力を低下させる先行研究を裏付ける結果になった。そこで今回は、非平面性置換基を有する二置換ベンゼンに着目し、以降の解析を行った。

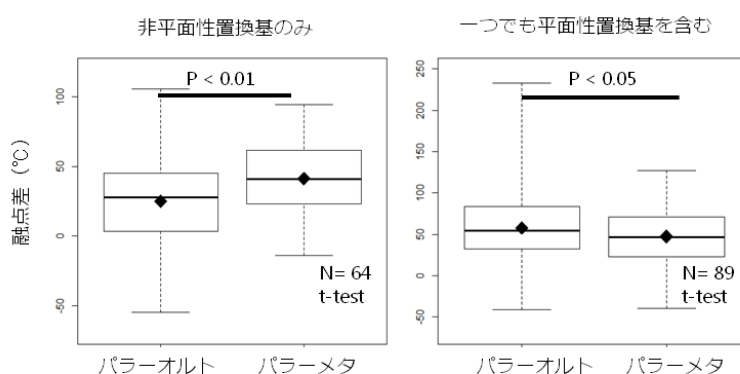


図 3) 置換基の分類と位置異性体の融点差を示した箱ひげ図

【水溶性と融点の関係】

次に、再安定結晶における融点、水溶性、Log P を実測し、測定結果について異性体間の序列を比較することで、低融点高水溶性の関係が成り立つのか、7種類 21 化合物の二置換ベンゼンを用いて検証した。

測定の結果 7 例中 6 例で最低融点最高水溶性の傾向が確認された。また、非平面性置換基の

みからなるメタ置換体については全4例でメタ置換体が最低融点最高水溶性となった(表1)。

本結果と位置異性体間の融点序列の傾向を合わせて考慮すれば、非平面性置換基のみからなる二置換ベンゼンではメタ置換体が最低融点最高水溶性となりうることが示唆された。

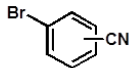
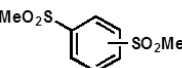
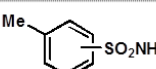
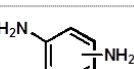
compound	isomer	mp (°C)	solubility (mg/L)	LogP
	ortho	53.9	412	2.2
	meta	37.8	620	2.4
	para	111.8	194	2.1
	ortho	228.9	251	-0.2
	meta	201.2	994	-1.5
	para	263.9	143	-1.5
	ortho	156	2423	0.0
	meta	106	7992	0.0
	para	139	5151	-0.1
	ortho	101	31114	-0.27
	meta	61	224423	-1.4
	para	142	40460	-2.6

表1) 二置換ベンゼンの融点、水溶性、LogPの実測値

【メタ置換体の融点が低くなる要因の検証】

メタ置換体の融点が低くなる要因を考察するべく、非平面性置換基のみからなる二置換ベンゼン4種類12化合物について、融点や二置換ベンゼンの位置異性体との物性相関が考察されてきた、分子間力、双極子モーメント、結晶密度、パッキング係数、融解エンタルピー、融解エントロピー、赤外吸収スペクトル(IR)の7種類の物性の異性体間の序列について、融点の序列と比較した。結果、測定した7種類中6種類の物性では、序列が一致しなかった。

一方、異性体間で吸収波長が異なることが知られていた波長域、650から850 cm⁻¹付近の赤外光で励起される分子振動の序列が、融点と一致するが観察された。

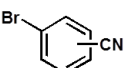
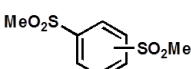
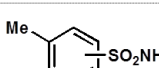
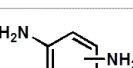
compound	mp (°C)	分子間力 (kcal/mol)	双極子モーメント (Debye)	結晶密度 (g/cm ³)	パッキング係数	enthalpy (kJ/mol)	entropy (J/Kmol)	750cm ⁻¹ 付近のメインピーク (cm ⁻¹)	
	o	53.9	28.4	5.23	1.85	0.65	14.1	43.1	757
	m	37.8	26.8	4.08	1.84	0.60	15.0	48.1	675
	p	112	25.3	3.19	1.85	0.63	11.1	29.0	824
	o	229	38.3	3.75	1.59	0.62	22.5	45.0	764
	m	201	46.4	2.88	1.58	0.64	25.1	53.4	675
	p	264	50.8	0	1.58	0.62	27.3	51.0	840
	o	156	42.1	3.33	1.47	0.63	22.4	52.5	767
	m	106	39.9	4.12	1.43	0.63			687
	p	139	37.7	4.33	1.39	0.61	18.3	44.6	809
	o	101	32.0	1.18	1.26	0.65	18.5	49.4	748
	m	61.0	35.8	2.39	1.24	0.62	15.8	47.2	687
	p	142	40.6	0	1.29	0.63	17.34	41.9	829

表2) 非平面性置換基のみからなる二置換ベンゼンの物性値一覧

以上の結果から、一つの要因からメタ置換体の融点が低くなる事は説明が難しいことが示唆された。また、IRの結果については、更なる検証は必要であるものの、融点と分子振動の間に、新たな構造物性相関の可能性を示唆するものと考えた。

【生理活性物質への応用可能性の検証】

非平面性置換基のみから構成されるメタ置換体が低融点高水溶性になる傾向が、より複雑な構造を持つ生理活性物質にも応用可能か検証する目的で、構造中に二置換ベンゼン構造を持つ3種類の生理活性物質の位置異性体を合成し、融点、水溶性とLog Pを異性体間で比較した。ここでは例として、アンドロゲン受容体 (AR) 拮抗薬ビカルタミド誘導体の結果の一部を表3に示す。

結果として、6例中5例でメタ置換体が最低融点となった。水溶性については、6例中5例で最低融点の異性体が最高水溶性を示し、6例中4例でメタ置換体が最低融点最高水溶性となった。この4例は、オルト体と比較して1.5倍~6.7倍の範囲で水溶性が高かった。

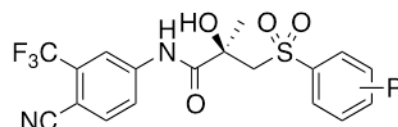
【総括】

現在までに、オルト、メタ置換体の融点及び

水溶性の序列について十分な理解はされていなかった。本研究において私は、置換基を平面性によって分類することで、異性体間の水溶性の序列に新たな傾向を見出した。更に、見出した傾向について生理活性物質への応用可能性を検証したことで、「非平面性置換基のみからなる二置換ベンゼンは、メタ置換体への構造変換が新規水溶性向上策となりうる」可能性を示唆する結果を得たと考えている。創薬化学における置換基導入指針 Topliss tree³⁾では、パラ置換体の合成を推奨している。これに対し今回見出した水溶性向上策は、例外も存在し、また水溶性向上幅も十分でない可能性があるものの、化合物の物理学的性質を向上させる新しい指針として活用されることが期待される。

【参考文献】

- 1) (a) M. Ishikawa *et al. J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1539; (b) M. Ishikawa *et al. The Practice of Medicinal Chemistry 4th Edition*, C. Wermuth Eds., Academic Press, New York, 2015 pp747; (c) Y. Fujita *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 1194; (d) J. Kasuga *et al. Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7164; (e) M. Hiramatsu *et al. Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 2210; 2) R. M. Dannenfelser *et al. Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**, *35*, 1483; 3) Lipinski C. A. *et al. J. Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3.



R	mp (°C)	solubility (mg/L)	logP	IC50 (nM)	
Me	<i>o</i>	139	12.6	2.3	140.7
	<i>m</i>	125	18.8	2.3	140.8
	<i>p</i>	161	11.8	2.2	273.2
Et	<i>o</i>	117.1	19.3	2.8	90.0
	<i>m</i>	47.7	49.2	2.7	297.3
	<i>p</i>	139	7.67	2.7	358.0
OMe	<i>o</i>	145	69.9	1.8	378.9
	<i>m</i>	125	30.6	2.1	504.1
	<i>p</i>	155	14.7	2	140.9
F	<i>o</i>	157	27.2	1.8	65.4
	<i>m</i>	194	4.07	2	89.8
	<i>p</i>	184	14.6	1.9	84.8
Cl	<i>o</i>	145	13.6	2.1	72.3
	<i>m</i>	113	29.3	2.5	49.8
	<i>p</i>	173	5.44	2.4	61.1
Br	<i>o</i>	187	8.43	2.3	169.4
	<i>m</i>	131	56.3	2.6	168.6
	<i>p</i>	163	11.6	2.5	148.9
H	-	181	7.00	1.9	211.2

表3) AR拮抗薬の融点、水溶性、LogP、生理活性