

平成 24 年度新潟薬科大学薬学部卒業研究Ⅱ

論文題目

生物学的同等性を示すベンゼン環とチオフェン環の

化学的相違点

Chemical Differences of Benzene Ring and Thiophene Ring Which
Shows The Bioisostere

薬化学研究室 6 年

07P270 和田 志織

(指導教員:杉原 多公通)

要 旨

医薬品の中には、含有される成分の構造でベンゼン環の部分構造がチオフェン環に置き換わったものがある。一般にベンゼン環とチオフェン環は生物学的同等性を示すと言われている。そこで、ベンゼン環とチオフェン環を、ドラッグデザイン時に知り得ていた環の形状からだけでなく、化学的な面や生体内の受容体との相互作用の面から見て、類似点、相違点を明確にすることにより、医薬品の薬理作用にどのような違いが出てくるのかをまとめた。その結果、生体内の受容体との相互作用の強さが環の形状を反映することが分かった。疎水性の相互作用の強さは π - π スタッキングの起こりやすさにより決まり、ケトプロフェンとチアプロフェン酸を比較すると、ケトプロフェンの方が相互作用が強いために、早く代謝されることが分かった。

キーワード

- | | | |
|----------|------------|-------------------------|
| 1. ベンゼン環 | 2. チオフェン環 | 3. 生物学的同等性 |
| 4. 相違点 | 5. 疎水性相互作用 | 6. π - π スタッキング |
| 7. プロトン化 | | |

目 次

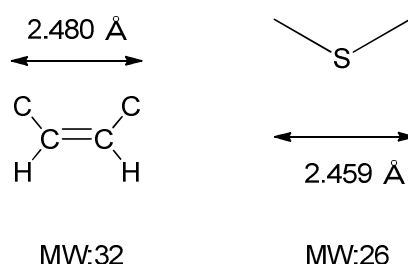
1. はじめに	1
2. 生体との相互作用	3
3. おわりに	8
引用文献	9

1. はじめに

1919年、アメリカの Irving Langmuir によって生物学的同等性という言葉が提唱された¹。生物学的同等性とは、同等性(最外殻電子配列の類似する原子、原子団、イオンあるいは分子の物理化学的な性質の類似性)のもつ概念が、電子構造と物性との類似性から、さらに生物活性との類似性へと拡大されたものと定義される。生物学的同等性を決める化学的な要素は、疎水性、電子効果、立体効果の3点である。標的分子との相互作用を考えると、この電子効果と立体効果が重要となり、電子効果や立体効果の良く似たものが生物学的同等性を持つと判断できる。

また、Erlenmeyer はベンゼン環のエチレン基とチオフエン環のスルフィドには、エチレン部と、90° に折れ曲がったスルフィドの距離がそれぞれ、2.480 Å, 2.459 Å と近い²ことと、質量がそれぞれ 26, 32 と類似していること、原子の電気陰性度が炭素 2.55, 硫黄 2.58 と非常に近く、環の電子密度が類似していることから、同等性があると述べた³。

Fig. 1



ここから、同等性の概念は部分構造から化合物へと発展していき、今日ではベンゼン環とチオフエン環やピリジン環とチアゾール環、など様々な等価体が見出されてきている。同等性があると認識されるために、それぞれの環の大きさを比較検討したところ、環の形状の類似点、相違点が見えてきた。

原子間距離は、結合距離と結合角度の影響を受ける。ベンゼン環ではすべての結合距離が等しく、sp²混成軌道を有しひずみがないことから、結合角度は一律に 120° である。チオフエン環は、ヘテロ原子を有しているため、若干環にひずみを生じるものの、結合角度は sp²混成でほぼ 120° であった。しかし、C-S-C の結合角は 91.30° と小さい。p 軌道は混成していなければ 90° のはずである。硫黄原子が sp²混成をなしているならば、本来 120° となるはずであるが、チオフエン環では 91.30° であったので、s 軌道は混成していないと言える⁴。

ベンゼン環とチオフェン環のそれぞれの環の厚さを、構成している原子で最も共有結合半径の大きな原子を基準として比較してみると、ベンゼン環 1.542 Å, チオフェン環 2.254 Å であり、その差は 0.712 Å と、類似しているとは言い難いものであった⁵。Erlenmeyer による同等性の定義では、エチレン部とスルフィドの原子間距離が類似していると言われているため、上記の数値は定義に見合う値となっていると確認した。

それでは、ベンゼン環とチオフェン環を有する医薬品の体内での薬理作用、薬物動態にはどのような違いが出てくるのか。生体と医薬品との相互作用には、疎水性の相互作用、 π - π スタッキング、プロトン化があり、それぞれどの相互作用が行われているのか、ベンゼン環とチオフェン環でどのような違いが出るのかを精査し、ベンゼン環とチオフェン環の化学的な相違点を探る。

2. 生体との相互作用

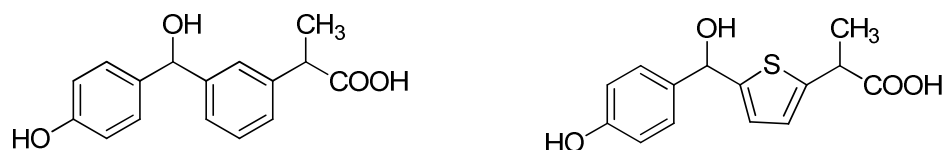
前述した類似点や相違点から、医薬品での薬理作用、薬物動態の違いはベンゼン環とチオフェン環の違いによるものと断定できる。ベンゼン環やチオフェン環を有する医薬品が体内に入った場合、薬理作用や薬物動態にどのような影響を及ぼすのか。例として、プロピオン酸系消炎鎮痛剤であるケトプロフェンを含む内服薬であるオルヂス50[®]と、ケトプロフェン中のベンゼン環のひとつがチオフェン環に置き換わったチアプロフェン酸を含む内服薬であるスルガム錠[®]では、1回投与量がケトプロフェン 50 mg、チアプロフェン酸 200 mg をどちらも1日3回投与である。どちらの医薬品もほぼすべて肝臓で代謝される医薬品であるので、ケトプロフェンがチアプロフェン酸と比較して、低用量で同等の効果をえられる⁶ことが確認できた。

Table 1 ケトプロフェンとチアプロフェン酸の薬理作用の比較

	T_{\max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	適応	副作用
ケトプロフェン	1.22	1.13	関節リウマチ、変形性関節炎、腰痛症、帯状疱疹	胃腸出血、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢
チアプロフェン酸	1.4	1.8	関節リウマチ、変形性関節炎、腰痛症、急性上気道炎	胃腸出血、食欲不振、嘔吐、腹痛、下痢

Table 1 より、薬物動態として医薬品の最大血中濃度到達時間 T_{\max} はそれぞれ、1.22 hr, 1.4 hr, 医薬品血中消失半減期 $T_{1/2}$ はそれぞれ、1.13 hr, 1.8 hr であり大きな差異は見受けられなかった^{7,8}。また、双方とも適応は関節リウマチ、変形性関節炎、腰痛症等、ケトプロフェンは帯状疱疹に用いられることもあり、抗ウイルス作用も持ち合わせる。チアプロフェン酸は急性上気道炎に用いられることもあり、抗炎症作用は、他の NSAIDs と比較して約2倍であり、その安全性、有効性もかなり高いことが見出されている。この2つの医薬品はこれらの作用によって使い分けられている。副作用は胃腸出血、食欲低下、嘔吐、腹痛、下痢とほぼ変わらなかった。ケトプロフェン及びチアプロフェン酸の代謝物は以下の通りである。

Fig. 2 ケトプロフェン及びチアプロフェン酸の代謝物

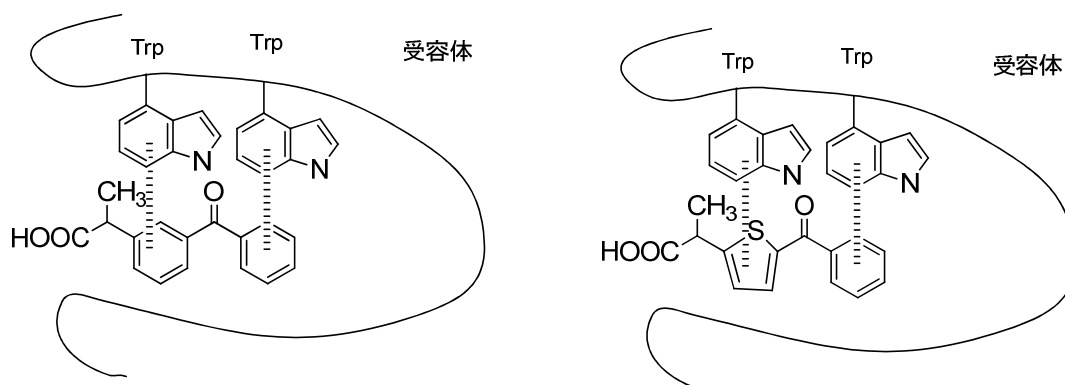


ケトプロフェンの活性は、未変化体 84 %、代謝物 7 %であり、代謝物も活性を有するのに対し、チアプロフェン酸の代謝物の薬理活性はほとんど見られなかった。そのため、代謝物も薬理活性を有するケトプロフェンは、低用量で治療に十分な成分量となり、チアプロフェン酸と比較して少量の投与量で薬理効果を発揮する。この代謝物の活性の有無が、医薬品としてのケトプロフェンとチアプロフェン酸の作用の強弱の違いとなって現われてきていると考えることができる。

ベンゼン環のような疎水基の構造は、生体内の受容体と疎水性の相互作用をする。疎水性の相互作用とは、水などの極性溶媒中で非極性分子が溶媒と分離し凝集するときに働く相互作用である。

先ほどのプロピオン酸系消炎鎮痛剤であるケトプロフェンでは、ケトプロフェン中のベンゼン環部分は、生体の受容体中に存在するトリプトファンの有するベンゼン環と疎水性の相互作用をする⁹。一般に、ベンゼン環のような脂溶性の高い化合物は、生体の受容体に存在する疎水性のポケットに入りこんでいく性質を持っている。ケトプロフェンの構造では、受容体の疎水性のポケットに入りこんでいくのは脂溶性の高いベンゼン環部分とメチル基である。メチル基はチアプロフェン酸にも共通の構造であり、メチル基における相互作用の強さに差異はほとんどない¹⁰。

Fig. 3 受容体との疎水性の相互作用



ベンゼン環とチオフェン環では 1 回の投与量に違いが出た。投与量が異なるということは、吸収過程が等しく、大部分が肝代謝であるこの 2 つの医薬品は、効果発現に要する成分

量を比較したときに、ケトプロフェンよりもチアプロフェン酸の方が多量に必要だと考えることができる。では、構造が類似しているケトプロフェンとチアプロフェン酸で、必要量が大きく変わってくる要因はどこにあるのか。代謝に高用量要するということは、それだけ代謝を受けにくいということであるので、チアプロフェン酸はケトプロフェンと比較して代謝を受けにくい、すなわち生体との相互作用が弱いことを意味する。この要因は生体との相互作用の中で、前述した疎水性の相互作用、ベンゼン環のプロトン化、 π - π スタッキングのうち、どれに起因するものなのか。ベンゼン環の疎水性の相互作用は、ベンゼン環を特異的に認識する。その理由は、ケトプロフェンを例にあげると、生体の受容体内にトリプトファンが存在し、そのトリプトファンの構造中のベンゼン環と、ケトプロフェンの構造中のベンゼン環が互いに相互作用をするためである。そのため、チオフェン環では、ベンゼン環同士ほど相互作用がうまくなされないために、環の電子密度が類似しているにも関わらず、チオフェン環での疎水性の相互作用は低いと考えられる。ベンゼン環とチオフェン環の相互作用が、ベンゼン環同士の相互作用と比較してうまくなされない要因として、 π - π スタッキングの起こりやすさが関与している¹¹。生体の受容体内に存在するトリプトファン中のインドール環と、医薬品の有するベンゼン環では、環同士の π - π 相互作用のエネルギーが 5.22 kcal/mol に対し、インドール環と医薬品の有するチオフェン環では、3.56 kcal/mol¹² と、インドール環とベンゼン環の方がチオフェン環と比較して、より強い相互作用であった。

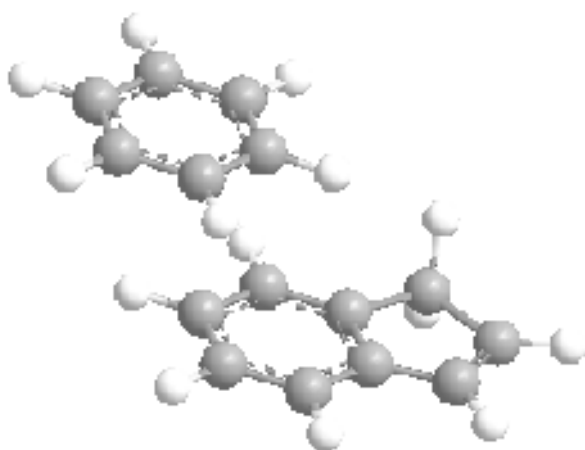


Fig. 4 インドール環とベンゼン環のスタッキングの様子

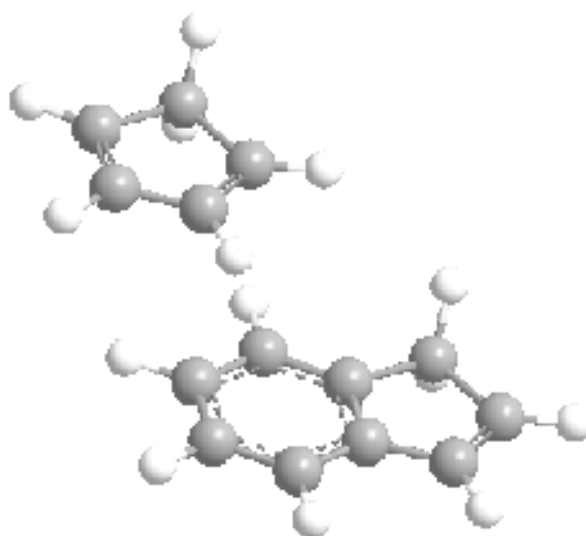
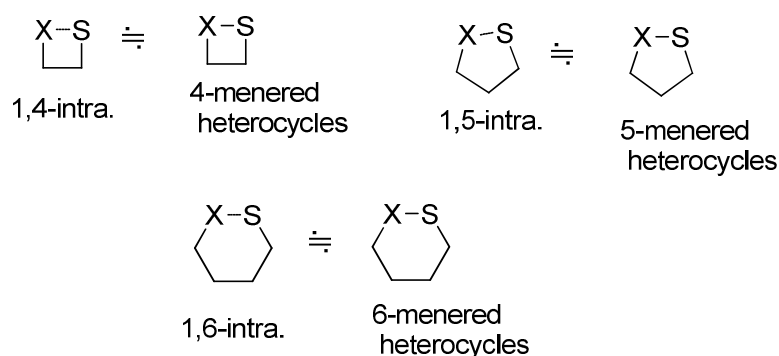


Fig. 5 インドール環とチオフエン環のスタッキングの様子

生体内の疎水性のポケットは、医薬品のベンゼン環と相互作用するため、生体内の受容体も同じようにベンゼン環を持っており、そのベンゼン環と医薬品のベンゼン環が互いに引きつけあい相互作用をするという仮説を **Tewari** が¹³、ベンゼン環にプロトンが結合する様式があり、ベンゼン環を特異的に認識するものなのではないかという仮説を **Jones** が¹⁴ それぞれ立てた。このベンゼン環がチオフエン環に置き換わった医薬品では、この相互作用の様式が変わってくるのかどうかを調査した。

長尾らは、化合物内に硫黄原子を持っていると、分子内で配位が起こると報告した¹⁵。彼らは、1998 年、非結合性分子内相互作用 S-X (X=O, N, S, ハロゲン)は、1,4-, 1,5-, 1,6-型が知られており、アンギオテンシン II 受容体アンタゴニストに関して、チアジアゾリン誘導体とオキサジアゾリン誘導体でその活性が一桁異なるのは、分子内の S-O 相互作用が重要であると述べた。

Fig. 6



X=O,N,S,halogens,and other heteroatoms

分子内非結合性 S-O 相互作用は立体配座の固定や骨格変換体のデザインに使える。この S-O 相互作用の本質は未だ解明されていないが、筆者はこの相互作用の本質は、酸素原子の非結合性軌道から C-S 結合の反結合性軌道への $n \rightarrow \sigma^*$ 軌道相互作用と想定している。この作用によって医薬品分子の構造が固定化され¹⁶、ベンゼン環を有する医薬品同様、受容体内に入りやすいと考えられる。そのため、チオフェン環に限らず、硫黄原子を含み、非結合性の分子内相互作用を示す医薬品であれば、チオフェン環同様の作用を示すのではないかと考えられる。

このことから、ベンゼン環を有する医薬品は受容体とより強く相互作用するために、生体での代謝が速やかに行われ、その結果、チアプロフェン酸のようなチオフェン環を有する医薬品よりも、ケトプロフェンのようなベンゼン環を有する医薬品の方が、薬理効果を発揮するのに必要な医薬品が低用量で良いという結論に至った。

医薬品と生体との相互作用は、ひとつの要因だけでは説明できず、様々な要因が合わさって薬理作用を発揮する。生物学的同等性があるといわれているベンゼン環とチオフェン環でも、環が置き換わることで、生体との相互作用や代謝のされやすさに変化が生じてくる。何が、最も薬理作用発現に影響しているのかは一概には言えないが、今回取り上げた相違点の中に、その要因があるはずである。Erlenmeyer は、生物学的同等性は原子間距離と結合角、電気陰性度、質量の類似であると考えており、実際これをもとにドラッグデザインがなされている。医薬品は偶然発見されるものもあれば、合成計画から密に計算されて作られるものもある。ベンゼン環とチオフェン環の生物学的同等性をもとに合成された医薬品は、ある目的に沿った医薬品の合成であり、今まで問題となっていた薬物動態や、副作用の軽減につながる医薬品を創生することが出来るのではと考えた。現在、まだ開発段階の医薬品が多々あり、今回のような合成を試みているものもあるだろう。その中のひとつでも多くが承認され、世の中に出てくる日を心待ちにしている。

4. おわりに

ベンゼン環とチオフェン環を化学的な面から見た類似点、相違点をまとめた。この 2 つの環は生物学的同等性を示すにも関わらず、薬物動態では 1 回投与量が異なっていた。その理由を 2 つの環の類似点、相違点を明確にすることで、薬物動態で異なる結果が得られたのは、構造中のどの違いによるものなのかを理解することができた。

ベンゼン環とチオフェン環に限らず、その他の化合物でも、より求められている薬物動態、薬理作用に近づけるような医薬品が開発されることを願っている。

引用文献

1. Langmuir, I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1919**, 1543-1559.
2. Jason-Herr, R., *Bioorganic & Medicinal Chem.*, **2002**, *10*, 3379-3393.
3. Kochikov, I.V.; Tarasov, Yu. I.; Spiridonov, V. P.; Kuramshina, G. M.; Rankin, D. W. H.; Saakjan, A. S.; Yagola, A. G., *J. Mol. Struct.*, **2001**, 29-40.
4. Longuet-Higgins, H. C., *Trans Faraday. Soc.*, **1949**, *45*, 173-179.
5. Auria, M. D., *J. Photo. Photo.*, **2002**, *149*, 31-37.
6. Huang, W.; Dedousis, N.; Bandi, D.; Lopaschuk, G. D.; Doherty, R. M., *Endocrinology*, **2006**, *147*, 1480-1487.
7. 久光製薬 インタビューフォーム
8. 小林化工株式会社 インタビューフォーム
9. Meyer, E. A.; Castellno, R. K.; Diederich, F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1210-1250.
10. Miranda, M. A.; Lahoz, A.; Bosca, F.; Metni, M. R.; Abdelouahab, B.; Castell, J. V.; Prieto, J. P., *Chem. Commun.*, **2000**, 2257-2258.
11. Waller, M. P.; Robertazzi, A.; Platts, J. A.; Hibbs, D. E.; Williams, P. A., *J. Compu. Chem.*, **2006**, *27*, 491-504.
12. Paton, R. S.; Goodman, M., *J. Chem. Inf. Model.* **2009**, *49*, 944-955.
13. Tewari, A. K.; Dubey, R., *Bioorg. & Med. Chem.* **2008**, *16*, 126-143.
Lemaire, J.; Maitre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2057-2059.
14. Jones, W.; Boissel, P.; Chiavarino, B.; Crestoni, M. E.; Fornarini, S.; Lemaire, J.; Maitre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2057-2059.
15. Nagao, Y.; Hirata, T.; Goto, S.; Sano, S.; Kakehi, A.; Iizuka, K.; Shiro, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104-3110.
16. Nagao, Y.; Honjo, T.; Iimura, H.; Goto, S.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8757-8761.