



| | |
|--------------|--|
| Title | Sulfonamide系炭酸脱水酵素阻害剤の構造-活性相関 |
| Author(s) | 掛谷, 宣治 |
| Citation | 大阪大学, 1970, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/30108 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | | | | |
|---------|--------------------------------|--------|---------|---------------------|
| 氏名・(本籍) | かけ 掛 | や 谷 | のぶ 宣 | はる 治 |
| 学位の種類 | 薬 | 学 | 博 | 士 |
| 学位記番号 | 第 | 1871 | 号 | |
| 学位授与の日付 | 昭和 | 45 | 年 | 1月16日 |
| 学位授与の要件 | 薬学研究科応用薬学専攻 | | | |
| | 学位規則第5条第1項該当 | | | |
| 学位論文題目 | Sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤の構造-活性相関 | | | |
| 論文審査委員 | (主査) 教 授 | 滝浦 | 潔 | |
| | (副査) 教 授 | 青沼 | 繁 | 教 授 岩田平太郎 教 授 上原喜八郎 |

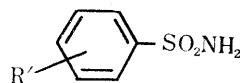
論文内容の要旨

緒 言

薬学の重要な課題は薬物の生体に対する作用機構を明らかにし、合理的な設計のもとにより有効な薬物を開発してゆくことであることはいうまでもない。このような問題を究明するためには、薬物の構造-活性相関に関する基本的な知識を集積することが必要である。

利尿薬および緑内障治療薬として臨床に用いられている sulfonamide 系の炭酸脱水酵素阻害剤については多数の誘導体が合成されている。その化学構造上の共通点は sulfamoyl 基を有することであり、この基の窒素位に置換基を導入すると活性が消失することが明らかにされている。しかしその物理化学的性質-活性相関に関して系統的に研究を行なった報告は見当らない。また sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤の利尿およびナトリウム排泄作用の機構は尿細管細胞内の炭酸脱水酵素の作用を阻害することによることが明らかにされているが、炭酸脱水酵素に対する炭酸脱水酵素阻害剤の作用機構については充分解明されるに至っていない。

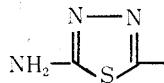
そこで著者は chart に示した22種の sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤をとりあげ、その *in vitro* における炭酸脱水酵素阻害活性、利尿およびナトリウム排泄活性と物理化学的性質との関連性について解析し、さらにこれらの結果に基づきその作用機構について考察を加えた。



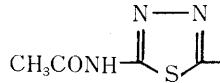
| | | |
|------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| R' : 1, $p-\text{CH}_3\text{NH}$ | 2, $p-\text{NH}_2$ | 3, $p-\text{CH}_3\text{O}$ |
| 4, $p-\text{CH}_3$ | 5, $m-\text{CH}_3$ | 6, H |
| 7, $p-\text{Cl}$ | 8, $p-\text{Br}$ | 9, $m-\text{Cl}$ |
| 10, $p-\text{CH}_3\text{CO}$ | 11, $p-\text{CN}$ | 12, $m-\text{NO}_2$ |
| 13, $p-\text{NO}_2$ | 14, $3, 4-\text{di-Cl}$ | 15, $3-\text{NO}_2-4-\text{Cl}$ |
| 16, $3-\text{CF}_3-4-\text{NO}_2$ | 17, $o-\text{CH}_3$ | 18, $o-\text{Cl}$ |
| 19, $o-\text{NO}_2$ | | |



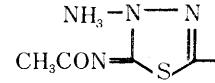
R'' : 20,



21,



22,



I. 物理化学的性質の検討

Sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤の物理化学的性質として, Hammett の σ 値, 解離定数, sulfamoyl 基のプロトンの NMR 化学シフト, $S=O$ 結合力定数, 溶解度, 分配係数, タンパク結合をとりあげ検討した。

m - および p - 置換 benzenesulfonamide 誘導体において Hammett の σ 値と pK_a , sulfamoyl 基のプロトンの NMR 化学シフトおよび $S=O$ 結合力定数との間には良好な直線関係が認められた。sulfonamide 誘導体の pK_a と sulfamoyl 基のプロトンの化学シフトとの間にもかなり良好な直線関係が得られた。

また水に対する溶解度と Hammett の σ 値との間にも, 二, 三の化合物を除いて良好な相関性があった。しかし分配係数およびタンパク結合と Hammett の σ 値との間には良好な相関性は認められなかった。

水に対する溶解度と分配係数およびタンパク結合との間には相関性は見られなかったが, 分配係数とタンパク結合との間には良好な相関性があった。

II. 生理活性と物理化学的性質との関連性

(1) 炭酸脱水酵素阻害活性と物理化学的性質との関連性

Sulfonamide 誘導体の炭酸脱水酵素阻害活性とその主作用基である sulfamoyl 基の電子的性質, すなわち Hammett の σ 値, pK_a , プロトンの化学シフト, $S=O$ 結合力定数との間には, 良好的な相関性が見られた。すなわち, sulfamoyl 基の電子密度の小さい化合物ほど強い活性を示した。

また疎水結合能の尺度として, 水に対する溶解度, 分配係数, タンパク結合を考え, これらの性質と阻害活性との関係について検討した。その結果, 疎水結合能の大なる化合物ほど強い阻害活性を有する傾向が認められた。

(2) 利尿およびナトリウム排泄活性と物理化学的性質および炭酸脱水酵素阻害定数との関連性

Sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤のラットに対する利尿およびナトリウム排泄活性は sulfamoyl 基の電子密度の低いものほど、また阻害定数の小さいものほど強い活性のあることが認められた。

(3) 生理活性の量子化学的解析

Sulfamoyl 基の電子状態を LCAO-MO 法で計算し、炭酸脱水酵素阻害活性、ナトリウム排泄活性ならびに利尿活性との関係について考察を行なった。

Sulfamoyl 基の硫黄、酸素および窒素原子の π 電子密度が小さい化合物ほど強い活性を有するように見受けられた。また sulfamoyl 基の硫黄原子の求核的反応に対する super-delocalizability の大きい化合物ほど強い活性を有することが認められた。

(4) 作用持続性と分配係数およびタンパク結合

分配係数 (*n*-octanol/H₂O) およびタンパク結合と利尿活性の持続性との関係について検討した。こはらの両性質の数値が大きい化合物には持続性のあることが観察された。しかし、これらのうちいずれか一方が小さい化合物においては、その作用は一過性であった。

III. 化学構造—活性相関の定量的解析

最近 Hansch, Fujita らは Hammett の置換基定数 σ および疎水性置換基定数 π を用いて、生理活性—構造相関を解析する方法を考案した。すなわち彼らは同族列の置換化合物の生理活性が式 1 を用いて定量的に解析できることを報告している。また特異的 π 酵素反応を解析する場合には式 2 が適用できることを認めている。

$$\log 1/C = a\pi + \rho\sigma + c \quad (1)$$

$$\log 1/C = -a\pi^2 + b\pi + \rho\sigma + c \quad (2)$$

ここで C は一定の条件下における一定の強さの生理作用を与えるのに要する薬物濃度を表わしている。 π は $\log P_X / P_H$ (P_H, P_X はそれぞれ末置換体およびその X 一置換体の *n*-octanol—水間の分配係数) により求められる置換基定数で、作用部位への透過性、あるいは作用部位に対する吸着性の尺度を表わす値である。 σ は Hammett の置換基定数で、受容体との反応性を支配する因子である。また a, b, ρ および c は定数である。

著者は上述の Hansch の方法にしたがって sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤の酵素阻害活性およびナトリウム排泄活性と化学構造との関係を定量的に解析した。

(1) 炭酸脱水酵素阻害活性—構造相関

著者は酵素阻害剤の酵素に対する反応について Hansch と同様の式を誘導した (3)。

$$\log 1/K_I = a\eta + \rho\epsilon + c \quad (3)$$

ここで K_I は阻害定数、 ϵ は主作用基の電子的パラメーターである。 η は疎水性パラメーターで薬物の助作用基の疎水結合能の尺度を示している。また a, ρ および c は定数である。

η として分配係数またはタンパク結合定数から誘導した疎水性パラメーターを、 ϵ として Hammett の σ 値、あるいは pKa, 化学シフトまたは S=O 結合力定数から導かれた電子的パラメーターを用いて、No. 1-16 の benzenesulfonamide 化合物について、式 2 の係数

を最小二乗法によって計算した。

その結果、式3から計算された活性値は実測値と非常に良く一致することを認めた。またこの式が 1, 3, 4 - thiadiazole -5- Sulfonamide 誘導体の活性の予測に適用できることがわかった。

立体効果が問題となる σ - 置換化合物の活性の予測には式1を適用することはできなかつたが、式4を用いて満足すべき結果を得た。

$$\log 1/K_I = \rho\sigma^* + aE_s + c \quad (4)$$

ここで σ^* は Taft の置換基定数で E_s は立体置換基定数である。

(2) ナトリウム排泄活性-構造相関

式1の σ 項に述べた電子的パラメーターならびに炭酸脱水酵素阻害定数を用いて、 sulfonamide 誘導体の構造-ナトリウム排泄活性相関について解析を行なった。

No. 1-16 の benzenesulfonamide 化合物について最小二乗法により計算して得られた式は良好な相関係を示し、この式が 1, 3, 4-thiadiazole-5-sulfonamide 誘導体の活性の予測に適用できることがわかった。

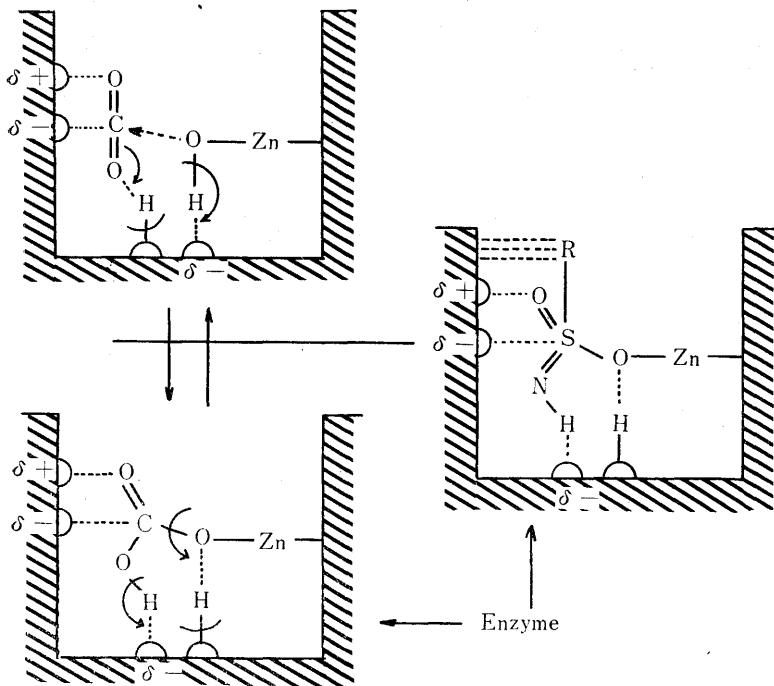
また、この式を用いることにより、 sulfamoyl 基の電子密度が小さく、かつ分配係数が 0.98-1.6付近の値を有する化合物、あるいは炭酸脱水酵素阻害定数が小さく、その際の分配係数が 0.7 付近の値を有する化合物に強い活性のあることが推察された。

IV. 作用機構

先に sulfamoyl 基の電子密度の小さい化合物が強い活性を有することを明らかにしたが、特に pK_a の小さいものほど強い活性を示したことから、分子型よりもイオン型の方が強い作用を有するものと予想される。

これを確かめるために、ラットの体液 pH をアルカリ性に変えて、薬物のイオン型濃度を増加させることにより利尿活性を測定した。その結果、正常状態よりも alkalosis において強い活性が認められた。この事実は分子型よりもイオン型が強い活性を有することを示唆するものである。

著者は以上の結果に基づき炭酸脱水酵素の作用機構、 sulfonamide 誘導体の炭酸脱水酵素に対する相互作用機構について図に示すような模型図を考えた。



結論

著者は22種の sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤をとりあげ、その種々の物理化学的性質、すなわち sulfamoyl 基の解離定数、プロトンの NMR 化学シフト、S=O 結合力定数、Hammett の置換定数 σ 、分子軌道法により得た電荷分布といった電子的性質、および溶解度、分配係数、タンパク結合のような疎水的性質について検討し、これらの性質と炭酸脱水酵素阻害活性、利尿活性、ナトリウム排泄活性との関連性について定量的に解析を行なった。

その結果、立体効果が問題となる *o*-置換化合物を除いて *in vitro* における炭酸脱水酵素阻害活性は疎水結合能が大きく、かつ sulfamoyl 基の電子密度の小さい化合物に強い阻害活性が認められた。*o*-置換化合物の炭酸脱水酵素阻害活性については立体置換基定数 E_s を用いて解析することに成功した。

また立体効果が問題となる *o*-置換化合物を除いて、sulfamoyl 基の電子密度が小さく、かつ分配係数 (*n*-octanol/H₂O) が 0.98—1.6 付近の値を有する化合物、あるいは炭酸脱水酵素阻害定数が小さく、その際の分配係数が 0.7 付近の値をもつ化合物に強力な利尿およびナトリウム排泄活性のあることがわかった。したがって、この知識をもとにして、より優れた利尿剤を合理的に設計することも可能と思われる。

一方、利尿作用の持続性は分配係数、タンパク結合定数が有力な因子であることを明らかにした。

さらに生体 pH をアルカリ性に変えることにより、薬物の解離型濃度を増大させて利尿活性を検討し、正常状態より alkalosis で強い活性のあることを認めた。このことより sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤は非解離型よりも解離型の方が強い活性を有するものと推察される。

以上の結果をもとにして炭酸脱水酵素の作用機構, sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤と炭酸脱水酵素との結合形式について一つの考え方を提出した。

従来, 新しい薬物の開発は経験的手法によるところが大であって, それにより多くの有用な薬物の発見をもたらしたことは否定できない。しかしながら構造一活性相関および体内変化と薬物の作用形式などの諸知識の拡大に伴なって, さらに一層合理的な設計のもとに新しい薬物をつくり出してゆかなければならない。このような意味で, 著者の行なった sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤の構造一活性相関に関する研究は将来より有効な薬物の合理的な設計を行なう上に一つの指針を与えるものと信ずる。

論文の審査結果の要旨

本論文は薬物の構造一活性相関に関する基本的研究であって, 対象薬物として sulfonamide 系炭酸脱水酵素阻害剤を選び, その物理化学的性質, すなわち解離定数, 置換定数, 電子密度, 溶解度, 分配係数などの数値と炭酸脱水酵素阻害活性, 利尿活性, Na 排泄活性との関連性について検討し, さらにその結果に基き, 炭酸脱水酵素の作用機構およびこの酵素と sulfonamide 系阻害剤との結合形式についての一知見を提出している。

本論文の重点は構造一活性相関の数量的解析におかれるが, 薬物の合理的設計上に一つの指針を与えるものであって, 薬学博士の学位論文として十分価値があるものと認める。