

第5回構造活性相関懇話会シンポジウム

誌名	日本農薬学会誌
ISSN	03851559
著者	藤田, 稔夫
巻/号	4巻1号
掲載ページ	p. 88-90
発行年月	1979年2月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



第5回構造活性相関懇話会シンポジウム

昭和53年8月26日

於 大阪科学技術センター

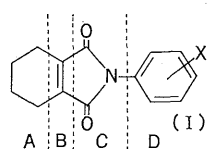
主催 構造活性相関懇話会

去る8月26日(土)、午前9時30分より午後6時まで、表記のシンポジウムが、日本農薬学会をはじめ日本農芸化学会関西支部、日本薬学会近畿支部、近畿化学工業会の共催を得て開催された。農薬や医薬の化学構造と生理活性との相関関係を明らかにすることは、それらの作用機作を追究するうえで、またすぐれた活性をもつ化合物をデザインするうえで、貴重な情報を得るために行なわれるべき研究過程の一つであることはいままでもない。1960年ごろから構造活性相関の研究法に定量的概念を導入する試みをはじめられた。いわゆる Hansch 法、Free-Wilson 法、判別分析による方法、パターン認識を利用する方法などがそれである。現在のところ、生理活性物質全般に、これらの方法を適用することができるとは限らず、このような限界をのりこえるために解決されなければならない種々の問題点をかかえていることは事実であるけれども、定量的構造活性相関が、従来にない合理的側面を備えていることもあって、各国でこのような方法を取り入れた研究が盛んに行なわれるようになってきた。このような新しい分野の進歩に対応するため、アメリカでは2年ごとの Gordon 研究会議が、ヨーロッパでは European Federation of Medicinal Chemistry に構造活性相関部会が設けられ、それぞれ情報交換の母体として、国際的規模で研究会やシンポジウムを開催するに到っている。わが国においても、これらの動きに対応するため設立されたのが構造活性相関懇話会であり、昭和50年5月に、第1回のシンポジウムを京都で開催し、農薬および医薬の分野をとわず、方法論や事例の紹介を主題に、研究者相互の情報交換を目的として、現在にいたった。

今回のシンポジウムでは、5題の講演が行なわれた。まず第1の講演は、京大農学部西岡孝明氏による“構造活性相関のための重回帰分析プログラムパッケージとその応用”であった。定量的構造活性相関のもっとも大きな特徴は、一般に構造変化に対応する活性の変化を、構造上の種々の因子の変化の結果ととらえ、活性の変化に寄与する種々の因子を相互に分離しようとする点にあ

る。そしてこの目的のために用いられる方法の一つが重回帰分析である。Hansch 法においては、活性の大きさを従属変数とし、種々の物理化学的パラメーターを独立変数として重回帰分析を行なう。重回帰分析に関するプログラムは通常計算機のソフトウェアとして備えられているが、これらのサービスされた汎用プログラムには、Hansch 法による解析にふさわしくない点がある。演者は、Hansch らの、および BMD (カリフォルニア大学) のプログラムを参考にし、data の読み込み、subsample わけ、data の変換、変数の指定、重回帰式の計算、 t 検定および F 検定、出力および印刷、それぞれの計算手続において改良を加え、新しいプログラム“PASAR”を開発した。その特徴は a) 汎用プログラムにおけるデータファイルの編集改変作業を省き、制御カードの記述がきわめて容易に行なわれる。b) 汎用プログラムにおける出力には、構造活性相関の目的には必ずしも必要としない行列の数値が羅列される。本プログラムでは、このような出力を省き、どのような化合物の活性に、どのようなパラメーターが用いられているかが、きわめて容易にわかるよう、解析の記録、保存というドキュメンテーションとしての機能を備えるよう工夫されている。c) パラメーターの取捨選択のために必要な t 検定・ F 検定の結果がまとめて出力されるようにプログラムされていることなどである。演者は、このプログラムを用いて行なわれた解析の実例として、置換 phenyl *N*-methylcarbamate 類の acetylcholinesterase 阻害活性における反応機構に関して詳細な解説を行なった。

2番目の講演は、三菱化成総合研究所の大田博樹、直原哲夫、若林攻、三氏の研究“*N*-フェニル環状イミド系除草剤の構造活性相関”で、大田氏より発表された。演者らは、*N*-phenyl-1,2,3,4-tetrahydrophthalimide 類 (I) に強力な殺草活性を見いだしたあと、さらに強力ですぐれた選択性を示す薬剤を求めため、構造式中の A, B, C, D 部分の広範な構造修飾を行ない、構造活性相関研究を行なった。A, B および C 部の構造修飾から判明したことは、A 部分の疎水性が重要であること、B



部分の二重結合炭素原子の1個あるいは2個ともを窒素原子でおき代えても活性は失われないこと、C部分のカルボニル基はチオカルボニル基でおき代え

られうることなどであった。次いでD部分の芳香族置換基効果について Hansch 法の応用の結果が解説された。上記のようなA, B, C部分の構造修飾にもかかわらず、芳香族部分の置換基効果の解析は、ほぼ類似した結果を与える。tetrahydrophthalimide 系化合物, 28個の食用ビエの新芽の根伸長阻害試験より求められた pI_{50} 値に対して行なわれた解析は次式で与えられる。

$$pI_{50} = 4.07 - 0.60\sigma + 1.77\Delta Lp - 0.31(\Delta Lp)^2 - 0.95B_4p \\ s = 0.274, r = 0.930$$

ここに σ は Hammett 定数, L および B_4 は Verloop らの sterimol パラメーターとよばれる立体効果定数で, L は置換基の基準軸方向の長さ, B_4 は L 軸に直角方向の置換基の幅のうち最大のものをそれぞれ Å 単位であらわした値である。Δ印は水素に対する値を基準にしたことを示し, p の記号はパラ位置置換基に関する値であることを表わしている。解析結果は芳香環置換基として, 電子供与性のものが好ましく, パラ置換基には, 最適な長さが存在すること, 厚さができるだけ小さいことが要求されるとともに, メタ置換基には立体的制約が存在しないことなどを示している。このような解析結果が得られるにいたるまでの過程における試行錯誤的経過が説明され, さらにこれらの系列の化合物の作用特性に関して, 光要求性, 処理部位別試験および突然変異イネを用いた実験の結果が報告された。

第3の講演は, 住友化学農薬事業部研究部の高山千代蔵, 藤浪嘩両氏の“*N*-フェニルコハク酸イミド系殺菌剤の構造活性相関”で, 高山氏より発表された。1966年以來, dichlozoline (II) をはじめ, procymidone (III) など, *N*-フェニルイミド系化合物が, 果樹や蔬菜の灰色カビ病や菌核病に卓効を示すことが見いだされ, 各国で類似化合物の開発が相次いでいる。演者らは, 一般式(IV)において, $Y=H$ に固定した場合の X の効果および $X=3,5\text{-Cl}_2$ の場合の Y の効果を灰色カビ病菌の菌糸生育阻害度 pI_{50} 値を用い, Hansch 法により解析した。 $Y=H$ の場合, 50個のモノおよびジ置換体に対する解析

結果は, 次式で与えられる。

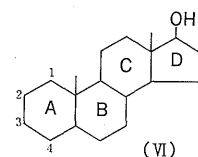
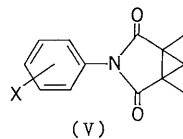
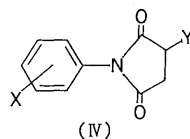
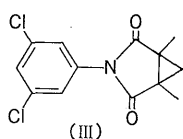
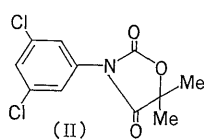
$$pI_{50} = 1.55 \sum \sigma^0 + 0.94E_s^0 + 0.76E_s^m + 0.40E_s^p \\ + 0.78 \sum \pi_{m,m'} - 0.58HB + 3.74 \\ s = 0.289, r = 0.954$$

この解析では, 2カ所のメタ位置の一つでは, 立体効果が関与しないという前提が設けられている。 σ^0 は through-resonance 効果を除外した電子パラメーターで, その正の係数から電子求引性置換基が活性にとり望ましいこと, E_s は Taft-Kutter-Hansch の立体パラメーターで, いずれの位置においても立体的かさ高さの小さい置換基が都合のよいこと, 双方のメタ置換基の疎水効果 ($\sum \pi_{m,m'}$) が大きいほど活性が増すことがわかる。 HB は水素結合受容性の置換基の場合にのみ 1, 非水素結合性のとき, 0 という値をとるダミー変数で, 水素結合効果は活性を減少させる。 X が 3,5-ジ置換の場合, IV ($Y=H$) と V の活性は, ほとんど 1:1 の対応を示すことも明らかにされた。 $X=3,5\text{-Cl}_2$ のとき Y (alkyl 基, Ph, SR, SOR, SO_2R など) の効果は, 21個の化合物に対して, 次式で解析される。

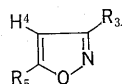
$$pI_{50} = 0.18\pi + 5.54 \\ s = 0.128, r = 0.915$$

π であらわされる Y の疎水性の増加とともに活性は増大するが, その効果は, 係数の大きさが示すようあまり顕著なものでない。以上の解析結果より, *N*-phenylimide 類の殺菌活性の大きさの変化に対しては, イミド環部分よりベンゼン環部分の構造修飾が, きわめて重要な影響を与えることがわかる。スクリーニング研究の過程で, 以上のような解析を行なうことにより, それ以後の構造修飾の方向をよりの確に判断することができること, またスクリーニング研究を続行すべきか打切るかに関する意思決定に役立つことなど企業内における構造活性相関研究のあり方について意見がのべられた。

第4番目は, “定量的構造活性相関への量子化学および物理化学量の応用”と題する塩野義研究所の山川真透氏の発表であった。定量的構造活性相関において, 構造変化に伴う電子状態の変化に対しては, Hammett-Taft の自由エネルギー関係パラメーターの用いられることが多い。しかし, 構造によっては, そのようなパラメーターを用いることが不可能な場合がある。このような場合, 分子軌道法より求められた指標や, スペクトルや酸



化還元電位などの物理化学量を電子状態パラメーターとして利用することが必要となる。演者の解説した豊富な実例のなかから、一、二の例をとりあげよう。量子化学的指標を用いたものに、androstane(VI) 類縁体の、estrogen 受容体に対する結合能の解析がある。A環の1~4位に二重結合や carbonyl 基をもつもの、および、epoxy, thioepoxy, cyclopropane, aziridine 環の縮合した合計 15個の類縁体において、逆相クロマトグラムより得られた疎水性指数 R_m , およびA環 β 面にかさ高い置換基の存在するときのみ1という値をとる立体効果に対するダミー変数とともに、3位炭素の電荷密度を電子状態パラメーターとして用いるとき、良好な解析結果 ($s=0.390$, $r=0.867$) が与えられる。また、39個の isoxazole 誘導体の alloxane 糖尿ラットに対する血糖降下能に対しては、4位の水素の化学シフト、 $\tau(4H)$ が、分子全体の疎水性、 $\log P$, および5位置換基の分子容、 MV , とともにきわめて良好な結果 ($s=0.158$, $r=0.910$) を与えることが示された。これらの実例の解説とともに、演者は分子軌道法の計算における種々の方法の比較を行ない、現状では、CNDO/2法が、定量的構造活性相関への利用にもっとも適していること、物理的諸量は、これら分子軌道法から計算された指標を check するためにも重要な役割を果たすことを強調した。



(VII)

最後の演題は、金沢大学薬学部の山名月中、辻彰両氏による“ β -ラクタム抗生物質の疎水性と活性相関—その薬動力学的アプローチ”で辻彰氏より発表された。ペニシリンやセファロsporinに代表される β -ラクタム抗生物質が、優れた選択性をもち安全性の高い薬剤として細菌感染症の治療上きわめて重要であることはいままでもない。今日でも既存の薬剤より優れた生理的諸作用を示すものが開発されつつある。これら抗生物質の評価には、細菌に対する阻害活性以外に、投与部位における吸収性、体内分布、排泄や代謝など、生体内における動態を含めた総合的立場からの構造活性相関に関する基礎的研究が重要な意義をもつ。演者らはこのような観点か

ら、抗生物質の投与後問題となるさまざまな速度過程を含めた physiological pharmacokinetics を確立し、抗生物質の、ヒトをもふくめた生体内動態に関する定量的アプローチについて詳細な解説を行なった。経口、静脈注射、筋肉注射など種々の方法で投与されたのち、抗生物質が各臓器のそれぞれにおいて時間的にいかに消長するかを、たとえばラット小腸還流実験より求められた小腸からの吸収速度定数、血液中の血清 albumin との結合定数、各組織中の血流速度、肝臓や腎臓における代謝や排泄に関するクリアランスなどの定数と、各臓器への抗生物質流入流出モデルを用いて組み立てられた微分方程式を電子計算機によって解くことによって、理論的に計算し、実験値との一致をたしかめた。そして、微分方程式に用いられる各定数を、抗生物質の疎水性によって解析することを試み、抗生物質の疎水性が評価できれば、以上の physiological pharmacokinetics にもとづいて各臓器中の動態を予言できるようなシステムにむけて精力的に行なわれている研究経過を紹介した。さらに β -ラクタム抗生物質の疎水性の評価に対する高速液体クロマトグラフィーの応用法についても解説を行なった。

おりからの猛暑にもかかわらず、約160名の出席者を得、各講演終了ごとの討論も活潑に行なわれた。5題の講演のうち農薬を主題としないものもあつたけれども、研究方法論としては対象を異にするだけで同一の側面が多く、とくに、農薬の作物へ浸透性、移行性、残効性、作物への薬害など target site における活性とともに総合評価されなければならない農薬の特性と構造との相関関係の解明に対するモデルとして、山名・辻両氏の講演は、農薬関係者にも多大の感銘を与えた。

なおシンポジウム要旨集には、各演題とも400字詰原稿用紙に換算して、25~40枚にわたる、かなりくわしい“論文的”要旨が掲載されている。まだ若干の部数が残っているので、ご希望の方は、1000円(送料共)とともに下記まで申込んでいただきたい。

(606 京都市左京区北白川 京都大学農学部 藤田 稔夫)