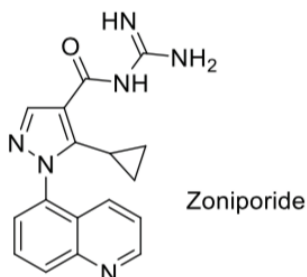


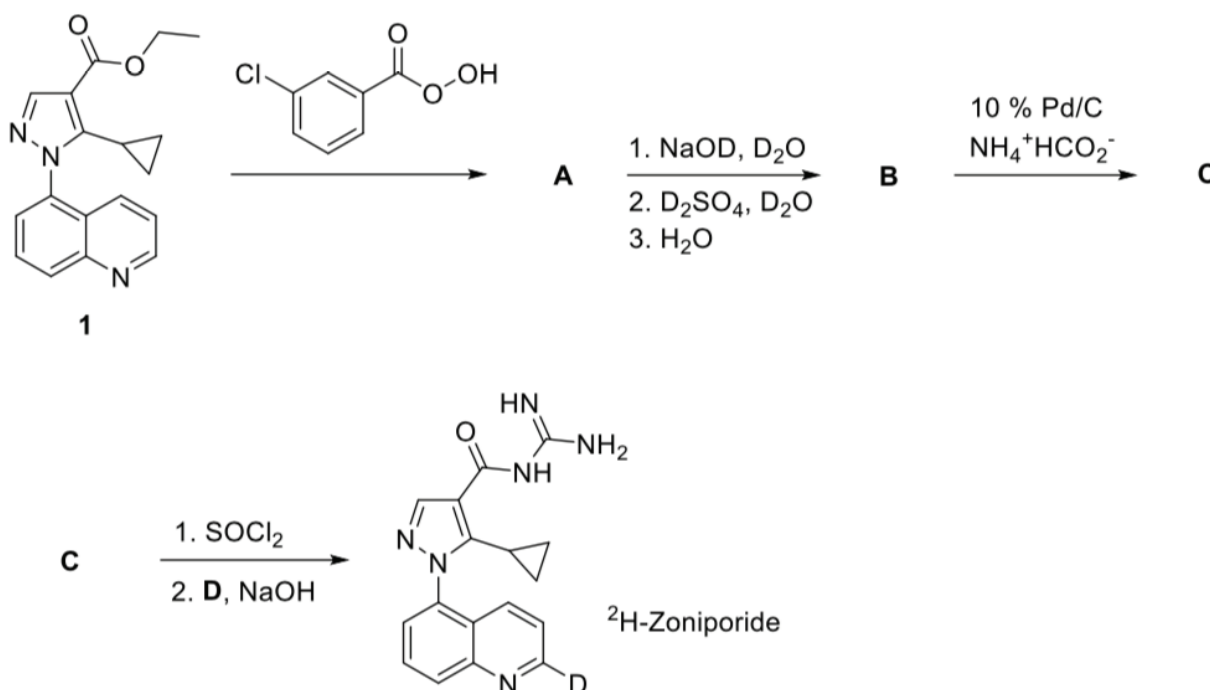


問題27. ゾニポライド

近年、速度論的同位体効果を利用して医薬品の薬物動態 (PK) を向上させるという戦略が用いられるようになってきた。代謝に関わる部位に非放射性の重い同位体を持っていると分子が体外に排出される速度が遅くなりうる。ゾニポライドは Na^+/H^+ 交換体1の働きを阻害する心保護薬であり、主な代謝経路がアルデヒドオキシダーゼによるキノリンの2位の酸化を含んでいるために重水素化によってPKを向上させられるのではないかと考えられている。



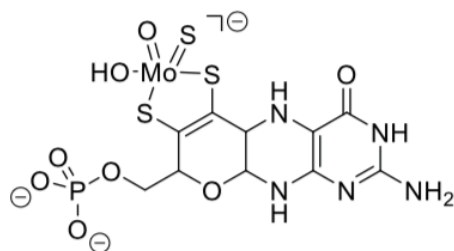
キノリンの2位が重水素化された ^2H -ゾニポライドは以下のようにエステル**1**から合成される:



27.1 中間体**A**から**C**及び反応剤**D**の構造を書け。

27.2 ギ酸アンモニウムはパラジウム炭素の存在下で穏やかに加熱すると3種類の気体に分解し (変換**B** → **C**)、そのうちの1つが前述の変換に必要な還元剤となる。これらの気体の構造を書け。

アルデヒドオキシダーゼの活性部位はピラノプテリンジチオラート (PD) にキレートされたモリブデン(VI)補因子を含んでいる。



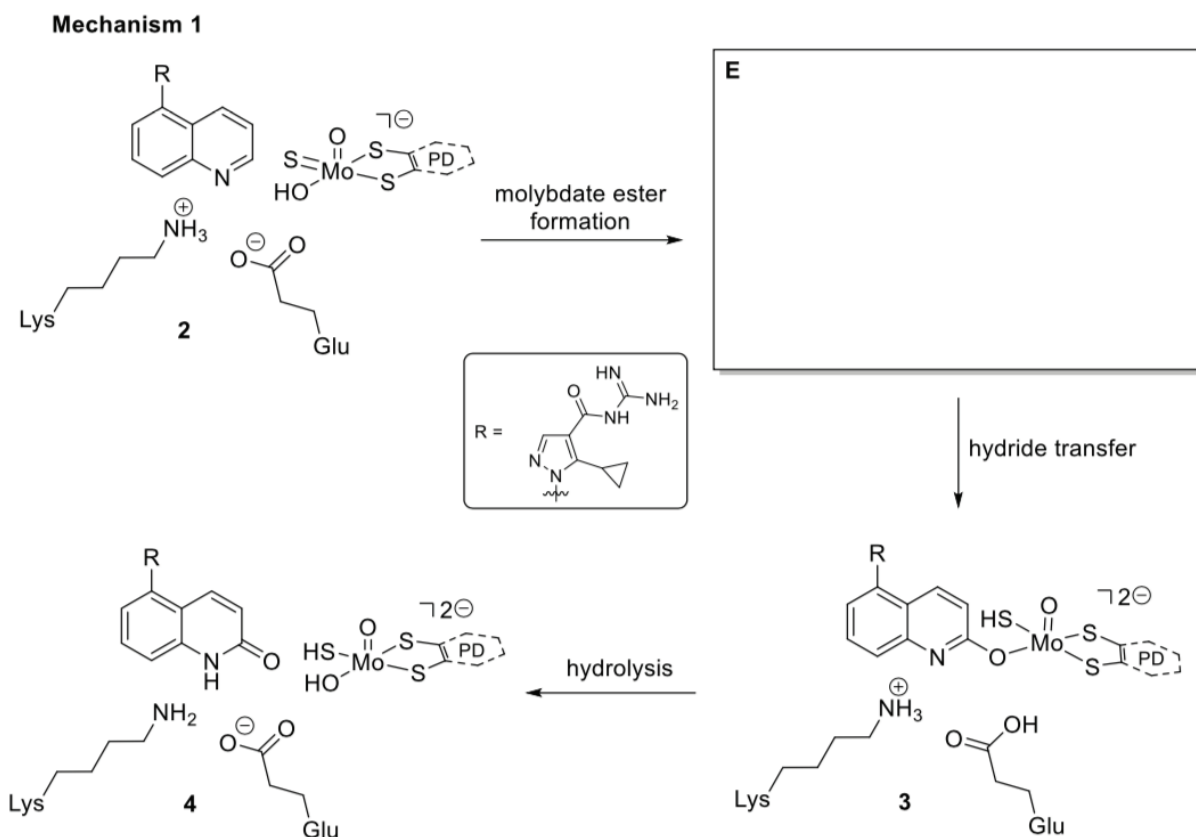
Molybdenum(VI) cofactor chelated
by pyranopterin dithiolate (PD)

Note: The negative charge next to the square
bracket (\square^{\ominus}) reflects the formal charge on Mo.

Molybdenum...: ピラノプテリンジチオラート (PD)にキレートされたモリブデン(VI)補因子

Note...: 注: 角括弧の横の負電荷はMo上の形式電荷を反映している。

アルデヒドオキシダーゼ(2)の活性部位に結合したゾニポライドの構造を以下に示す。ゾニポライドのキノリンの2位が酸化される機構は2通り提案されている。機構1はモリブデン酸エステルの形成、ヒドリド移動、そして最後の水和過程の主に3つの独立したステップからなっている。

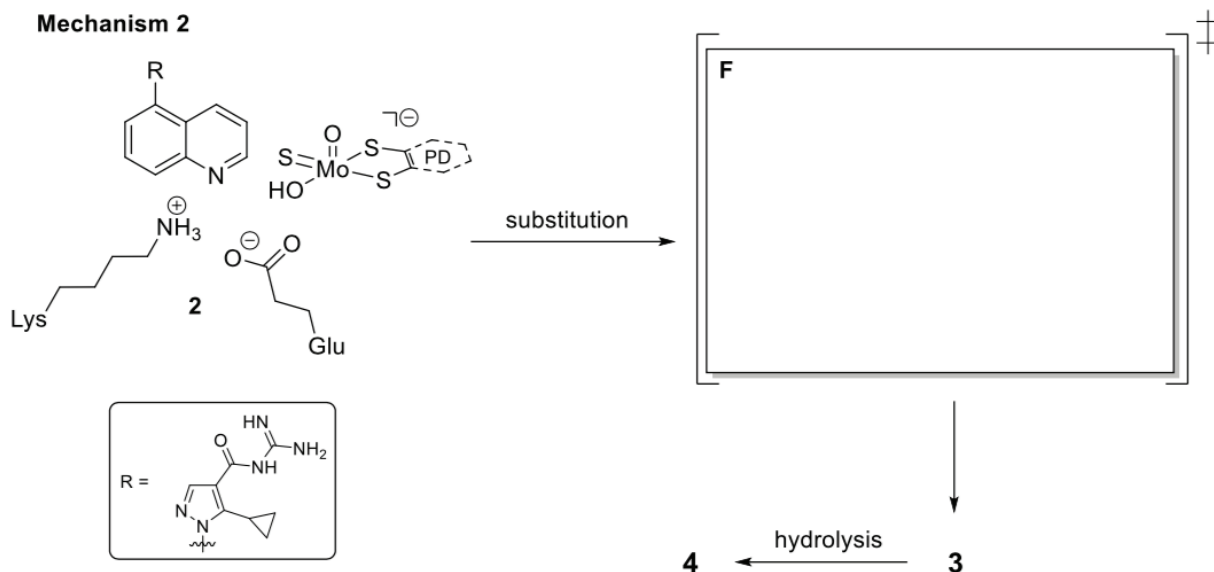


27.3 ゾニポライドの酸化に関して提案されている機構1に含まれる中間体である活性部位の構造Eを書け。

27.4 中間体となる構造Eと3、4におけるモリブデンの酸化状態をそれぞれ答えよ。



一方、もう1つ提案されている**機構2**では協奏的な置換段階を経て中間体**3**が生じ、**機構1**と同様に水和されて**4**になる。



27.5 **2** → **3**の協奏的な置換段階の遷移状態の構造**F**を書け。新たに形成される結合と切れる結合には点線を用いよ。

アルデヒドオキシダーゼによるゾニポライド（及び関連する含窒素ヘテロ環）の酸化の機構における変換**2** → **3**が段階的（**機構1**）なのか協奏的（**機構2**）なのかを決定するために以下の実験的証拠が集められた：

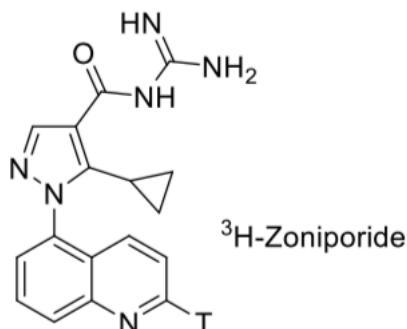
- アルデヒドオキシダーゼによるゾニポライド（キノリンの2位が重水素化されたもの）の酸化について速度論的同位体効果 k_H / k_D は37 °Cで5.8であった。
- ヘテロ環に電子求引基を導入すると反応速度が速くなり、 k_H / k_D の値が若干低下した。

27.6 上記の実験的証拠からアルデヒドオキシダーゼによるキノリンの酸化についての**2**つの機構（**機構1**と**機構2**）のどちらがよりもっともらしいか。理由をつけて答えよ。

モリブデン補因子はさらに再酸化されて元の状態に戻る必要がある。1回の反応で生じた還元当量は鉄スルフィドクラスター補因子とフラビン補因子を経由して当量酸化剤となる酸素分子1分子に移動する。

27.7 この過程において O_2 の還元によって生じる小分子の副生物は何か答えよ。

水素の重い同位体は重水素だけではない。理論的には三重水素を使えばより大きな速度論的同位体効果が期待できる。経済的及び安全上の理由により同位体 3H は実際に医薬品の代謝を遅らせるために用いられてはいないが、せめて理論の上では 3H -ゾニポライドを考えてみよう。



27.8 37 °Cにおけるアルデヒドオキシダーゼによるゾニポライドの酸化に関して三重水素の速度論的同位体効果 (k_H / k_T)の理論値を計算せよ。同じ反応に関して重水素の速度論的同位体効果は5.8である。また、以下の近似を用いよ:

- 調和振動子近似
- 同位体交換によって律速段階の遷移状態の構造が変わることはない。
- KIEは¹²C-H/D/Tの伸縮振動モードにのみ影響を受ける。
- KIEは零点振動エネルギーのみによって決定される (高次の振動準位の寄与は無視できる)。

$$m(^1\text{H}) = 1.0078 \text{ amu}; m(^2\text{H}) = 2.0141 \text{ amu}; m(^3\text{H}) = 3.0160 \text{ amu}; m(^{12}\text{C}) = 12.0000 \text{ amu}$$

ヒント: 最終的にKIEを計算する前に1) 関係する換算質量; 2) C-H/D結合の力の定数を計算する必要がある。

残念ながらアルデヒドオキシダーゼによるゾニポライドの酸化についての5.8という速度論的同位体効果 k_H / k_D はより複雑な系には当てはまらない。ヒトの肝臓細胞における²H-ゾニポライドの分解速度は¹H-ゾニポライドよりもたったの1.9倍遅いだけにとどまる。これはアルデヒドオキシダーゼだけがゾニポライドの代謝に関わる酵素ではなく、非特異的な細胞内ヒドロラーゼがシトクロムP450と同様にアルデヒドオキシダーゼと競合するからである。

27.9 非特異的な細胞内ヒドロラーゼによってゾニポライドが加水分解されて生じる2つの生成物を答えよ。

ヒント: 温和な条件で非酵素的なアルカリ水溶液による加水分解を行った際にも同じ生成物が得られる。