

CONFLEX

Tutorial

CONTENTS

はじめに.....	3
1. CAPTOPRIL : CAPTOPRIL [®]	4
2. DILTIAZEM : HERBESSER [®]	12
3. DONEPEZIL : ARICEPT [®]	22
4. LEVOFLOXACIN - S体 : CRAVIT [®]	33
5. LEVOFLOXACIN - R体 : CRAVIT [®]	42
6. PRAVASTATIN : MEVALOTIN [®]	50
7. DEXMEDETOMIDINE : PRECEDEX [®]	63
索引.....	75

はじめに

この度は CONFLEX をご購入いただきまして、誠にありがとうございます。

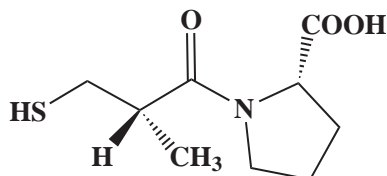
CONFLEX は、分子力学法 (Molecular Mechanics) を用いて、柔らかい自由度のある有機分子の配座探索のみならず配座分布を考慮した基準振動解析、熱力学的諸量、紫外・可視光吸収スペクトル、円二色性スペクトル、および NMR カップリング定数を計算により予測するプログラムです。

本書は、既存の医薬品を CONFLEX により配座探索し、創出された配座について配座探索の初級者向けに解説しています。

本書では例として全ての配座を求めています、必ずしもそうすることをお勧めしているわけではありません。分子の大きさが小さければ、初めての場合、一度はすべての配座を計算してみることも必要でしょう。まず、どのくらい時間がかかるのか体験していただきたいと思います。問題は、それなりに大きな分子を計算した場合に、いつまでたっても計算が終わらないという状況が発生した時です。その時は、測定結果や自分の予測した配座が出ているかどうかをエネルギーの低い構造から順番に見てみる作業が必要です。自分で予測している配座が探索されているかどうか、エネルギーの高いところまで調べていくと、自分の考えていた配座は予想に反してエネルギーが高いということもあります。このように、一度自分の研究テーマごとに全ての配座を見てみると、配座探索する構造によって閾値(サーチレベル)をどこまで設定すれば必要とされる配座が探索されるかがわかってくると思います。また、大きな分子の場合は毎回全ての配座を求めるわけにはいきませんから、常に不安が付きまといます。この場合は複数の出発構造を準備して、同じ安定配座に到達すれば不安材料が払拭されるという探索方法もございますので、お試しください。

本書に記載されている各社の社名、製品名およびサービス名は、各社の商標または登録商標です。

1. Captopril: Captopril®



カプトプリルはアンジオテンシン変換酵素を阻害し、アンジオテンシン II の生成を抑制します。末梢血管を拡張することにより、総末梢血管抵抗を下げて降圧作用を現し、アルドステロンの分泌を抑えて軽度の Na 排泄作用を現します。正常の血圧には影響を及ぼさず、長時間連続経口投与しても耐薬性を生じず、休薬後もリバウンド現象は見られません。用量に応じた血圧下降、心拍出量増大をもたらす、総末梢抵抗を低下させますが、心拍数に有意の変動は見られません。また血圧下降時でも逆に胃・脳血流量を有意に増加します。長期投与することにより高血圧による心肥大を改善し、延命効果をもたらします。適応は、本態性高血圧症、腎性高血圧症、腎欠陥性高血圧症、悪性高血圧症です。

カプトプリルの特徴は、比較的単純なアミノ酸が縮合した化合物として見なすことができることです。また同時に、カルボン酸の水素とカルボニル基との水素結合が存在すると予想され、もう 1 つ SH 基の水素とカルボニル基との水素結合もあると予想されます。そこで CONFLEX による配座探索の初級者向けには、アミノ酸に近い 2 つの化合物が縮合した場合の配座の挙動を学べるということで、サンプルとして取り上げています。

MMFF94S を用いた配座探索の結果、最安定配座と第 2 安定配座ではあまり大きな違いは見られませんでした。そこで 2 つの配座を重ね合わせて見比べてみると、5 員環部分のプロリン部分は全く同じです。しかし問題は SH 基の向きがカルボニル基に対して向いているか、もしくは反対側に向いているかです。最安定配座では、カルボン酸の水素とカルボニル基と水素結合が存在し、距離が 1.663Å で Non-bonded 相互作用エネルギーは 0.899 kcal/mol です。一方、Charge-charge 相互作用エネルギーは -55.235 kcal/mol であり、この間には強い水素結合が存在していると考えられます。第 2 安定配座でも、カルボン酸の水素とカルボニル基と水素結合が存在し、距離は 1.666Å で Non-bonded 相互作用エネルギーは 0.886 kcal/mol で、Charge-charge 相互作用エネルギーは

-55.159 kcal/mol です。SH 基の水素とカルボニル基の間は、距離が 2.796Å で Charge-Charge 相互作用エネルギーは、-11.972 kcal/mol です。水素結合は、前者のカルボン酸の水素とカルボニル基との間が強く存在し、後者の SH 基とカルボニル基の間は弱く存在していると考えられます。

CONFLEX が創出する配座と実際に X 線結晶構造解析で得られる構造において、第 40 番目に見出される安定な配座の骨格構造が X 線結晶構造に極めて近くなっています。結晶構造は必ずしも最安定ではないものの、3 ~ 4 kcal/mol のエネルギー範囲内で比較的安定なグループに属していました。同時に、初期入力座標は 73 番目に相当し、最安定構造よりも 4.57 kcal/mol も高くなっています。このように、初期入力構造は決して安定構造でないことから、配座探索を行うことがとても重要であることがわかります。

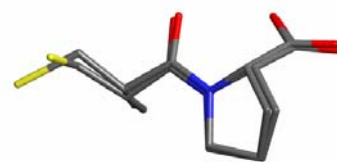
また、カプトプリルの全配座は 273 個です。ただし、化学的に有意な配座のエネルギー領域は、3 kcal/mol までで、全体の 98.6%を占めています。化学的に有意な配座は 38 個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。そして、0 ~ 1 kcal/mol 以内に 9 個あり、この 9 個で配座全体の 79.4 %を占めています。



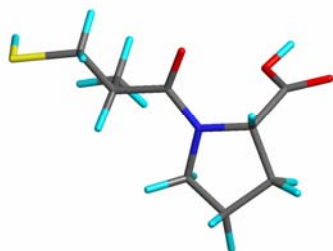
最安定配座



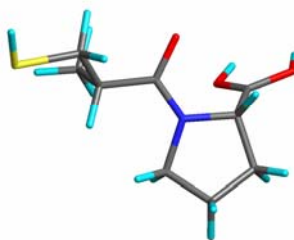
第 2 安定配座



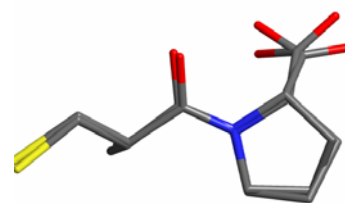
重ね合わせた場合



第 40 安定配座



X 線結晶解析データ

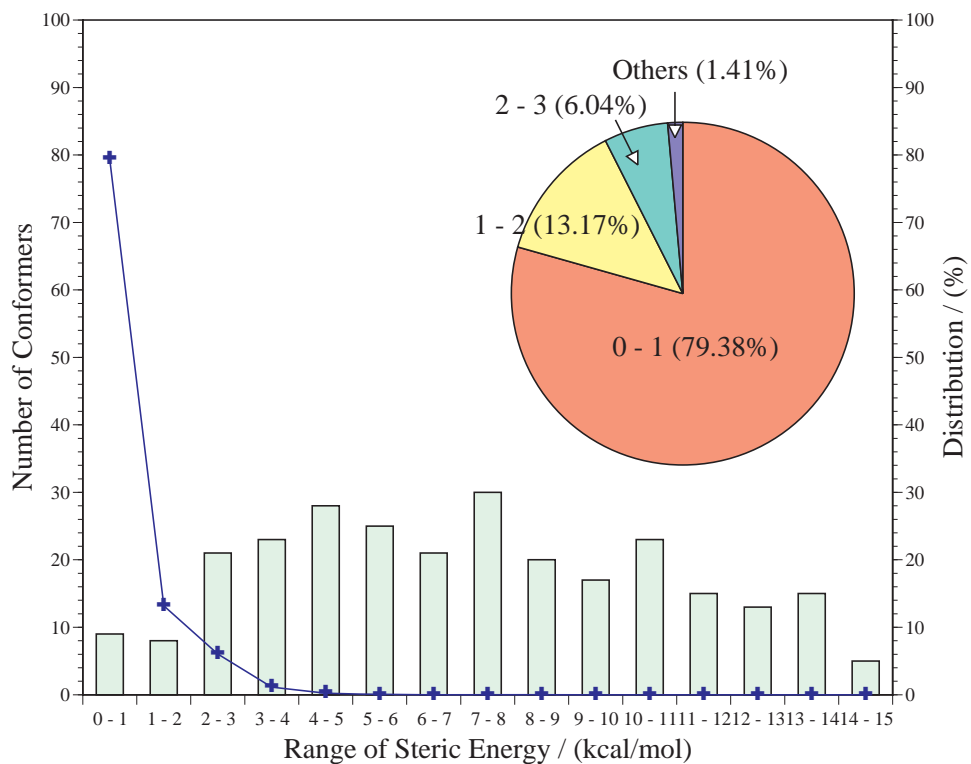


重ね合わせた場合

No.	Conf. ID	Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)	備考
1	17	-1.7376	0.0000	16.2074	
2	14	-1.7109	0.0267	15.4920	
3	16	-1.6563	0.0813	14.1285	
4	5	-1.3618	0.3758	8.5949	
5	21	-1.1660	0.5716	6.1759	
39	72	1.3062	3.0439	0.0952	
40	50	1.3721	3.1097	0.0852	←X 線結晶構造と類似配座
72	113	2.8289	4.5666	0.0073	
73	1	2.8311	4.5687	0.0073	←初期入力座標
272	258	12.5657	14.3033	0.0000	
273	273	12.5929	14.3305	0.0000	

カプトプリルの配座探索に関するLS1 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	9	79.39	8 - 9	20	0.00
1 - 2	8	13.17	9 - 10	17	0.00
2 - 3	21	6.04	10 - 11	23	0.00
3 - 4	23	1.14	11 - 12	15	0.00
4 - 5	28	0.22	12 - 13	13	0.00
5 - 6	25	0.04	13 - 14	15	0.00
6 - 7	21	0.01	14 - 15	5	0.00
7 - 8	30	0.00			

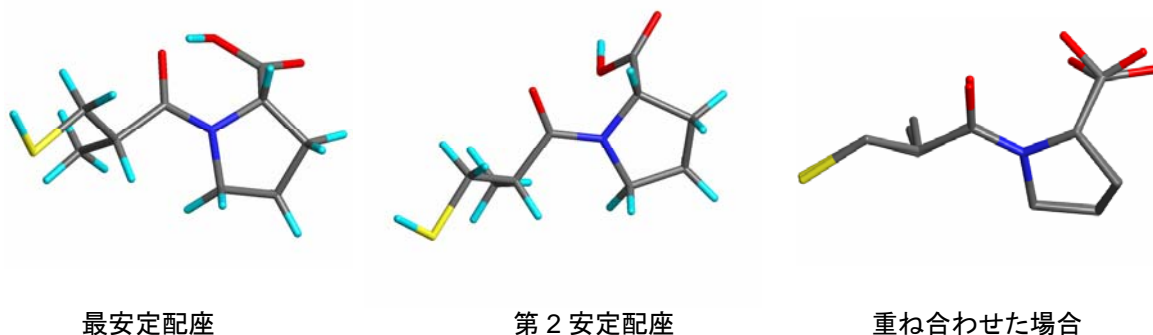


X線結晶データについて

M.Fujinaga, M.N.G.James, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.*, 1980, 36, 3196.

次に、前述の立体エネルギーとは異なり同様の化合物について、MMFF94S を用いて Gibb's の自由エネルギーによる配座解析を行いました。最安定配座では、カルボン酸のカルボニル基の酸素原子とカルボン酸の水素の間で水素結合が行われています。第2安定配座では、カルボン酸のカルボニル基の酸素原子とカルボン酸の水素原子の間で水素結合が行われています。2つの配座を重ね合わせた場合、5員環部分のプロリン部分は全く同じです。ところが、両者の水素結合の組合せが異なることから、カルボン酸部分の向きが大きく異なります。Gibb's の自由エネルギーで得られた配座結果から、X線結晶構造は34番目に安定な構造です。

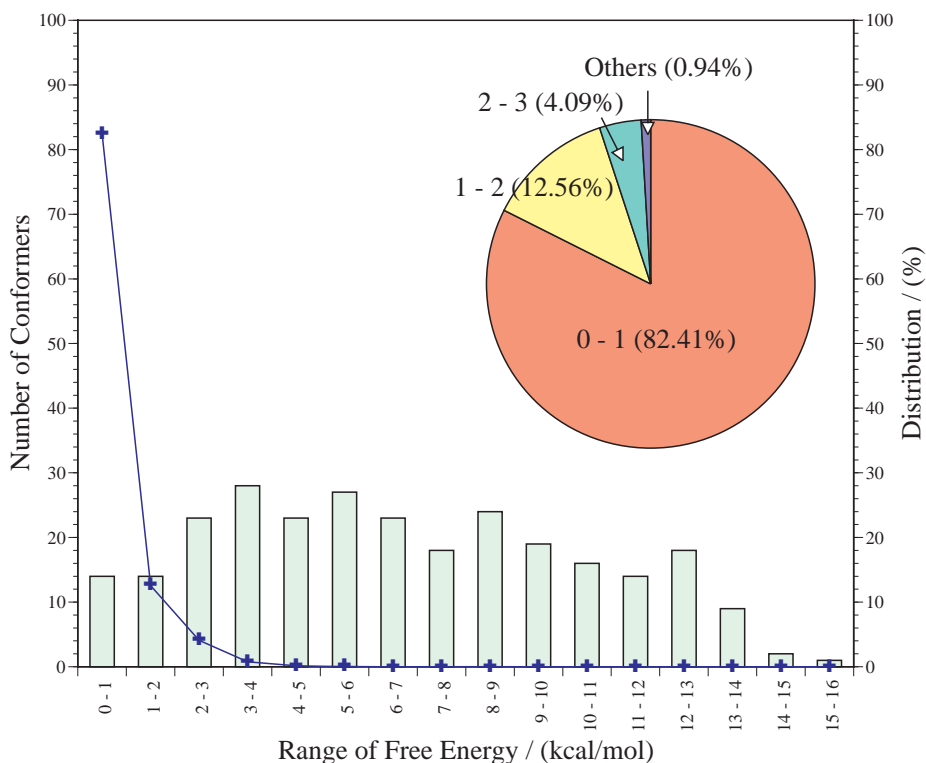
Gibb's の自由エネルギーに基づいて得られた全配座は273個です。化学的に有意な配座のエネルギー領域は2 kcal/mol までで、全体の95.0%を占めています。化学的に有意な配座は28個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。そして、0 ~ 1 kcal/mol 以内に14個ありますが、この14個で配座全体の82.4%を占めています。



No.	Conf. ID	Gibbs' Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution based on Free Energy (%)	備考
1	16	118.7834	0.0000	9.9911	
2	33	118.7878	0.0044	9.9164	
3	18	118.8685	0.0852	8.6533	
4	17	118.8721	0.0887	8.6020	
5	14	118.9326	0.1493	7.7659	
33	60	120.9899	2.2065	0.2411	
34	50	121.0296	2.2462	0.2255	←X線結晶構造と類似配座
102	179	123.7473	4.9639	0.0023	
103	1	123.8829	5.0995	0.0018	←初期入力座標
272	270	133.5225	14.7391	0.0000	
273	273	133.8171	15.0337	0.0000	

カプトプリルの配座探索に関するLS4 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	14	82.41	8 - 9	24	0.00
1 - 2	14	12.56	9 - 10	19	0.00
2 - 3	23	4.09	10 - 11	16	0.00
3 - 4	28	0.76	11 - 12	14	0.00
4 - 5	23	0.16	12 - 13	18	0.00
5 - 6	27	0.03	13 - 14	9	0.00
6 - 7	23	0.00	14 - 15	2	0.00
7 - 8	18	0.00	15 - 16	1	0.00



captpril.ini ファイル

MMFF94S CONFLEX PRECHK SEARCH=ENERGY SEL=50.0

captpril.mol ファイル

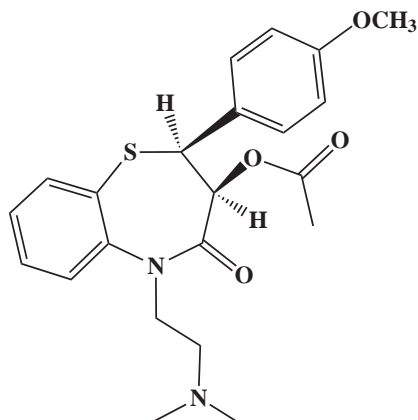
```

29 29 0 0 0          1 V2000
    2.0848 -1.9835 0.4494 O 0 0 0 0 0
    2.8075 -0.9095 0.0524 C 0 0 0 0 0
    
```

2.0041	0.1472	-0.7336 C	0	0	0	0	0
2.7308	1.4947	-0.7918 C	0	0	0	0	0
2.1645	2.2448	0.4071 C	0	0	0	0	0
0.7002	1.8401	0.3933 C	0	0	0	0	0
0.6946	0.4840	-0.1408 N	0	0	0	0	0
-0.3914	-0.3481	-0.2432 C	0	0	0	0	0
-1.7411	0.1378	0.2738 C	0	0	0	0	0
-2.8464	-0.4966	-0.5816 C	0	0	0	0	0
-4.4865	0.2309	-0.2658 S	0	0	0	0	0
4.0192	-0.8654	0.2223 O	0	0	0	0	0
-0.2337	-1.4951	-0.6713 O	0	0	0	0	0
-1.8536	-0.2352	1.7535 C	0	0	0	0	0
1.1733	-1.9829	0.0695 H	0	0	0	0	0
1.8548	-0.2580	-1.7416 H	0	0	0	0	0
3.8216	1.4264	-0.7610 H	0	0	0	0	0
2.4533	2.0232	-1.7127 H	0	0	0	0	0
2.6458	1.8950	1.3282 H	0	0	0	0	0
2.3017	3.3273	0.3372 H	0	0	0	0	0
0.2441	1.8771	1.3855 H	0	0	0	0	0
0.1228	2.4737	-0.2891 H	0	0	0	0	0
-1.7931	1.2265	0.1672 H	0	0	0	0	0
-2.9111	-1.5772	-0.4126 H	0	0	0	0	0
-2.6275	-0.3478	-1.6451 H	0	0	0	0	0
-4.6862	-0.3372	0.9328 H	0	0	0	0	0
-0.9857	0.1146	2.3219 H	0	0	0	0	0
-1.9048	-1.3222	1.8832 H	0	0	0	0	0
-2.7445	0.2048	2.2113 H	0	0	0	0	0
1	2	1	0	0	0		
1	15	1	0	0	0		
2	3	1	0	0	0		

```
2 12 2 0 0 0
3 4 1 0 0 0
3 7 1 0 0 0
3 16 1 0 0 0
4 5 1 0 0 0
4 17 1 0 0 0
4 18 1 0 0 0
5 6 1 0 0 0
5 19 1 0 0 0
5 20 1 0 0 0
6 7 1 0 0 0
6 21 1 0 0 0
6 22 1 0 0 0
7 8 1 0 0 0
8 9 1 0 0 0
8 13 2 0 0 0
9 10 1 0 0 0
9 14 1 0 0 0
9 23 1 0 0 0
10 11 1 0 0 0
10 24 1 0 0 0
10 25 1 0 0 0
11 26 1 0 0 0
14 27 1 0 0 0
14 28 1 0 0 0
14 29 1 0 0 0
M END
```

2. Diltiazem : Herbesser®



ジルチアゼムはCa拮抗薬の1つで、錠剤やカプセル剤の場合において狭心症・異形狭心症もしくは本態性高血圧に適用し、注射剤において頻脈性不整脈、手術時の異常高血圧、高血圧性緊急症、または不安定狭心症に適用します。作用としては、冠血管及び末梢血管等の血管平滑筋細胞へのCaイオンの流入を抑制することにより血管拡張を行ない、心筋虚血改善作用及び降圧作用を示します。同じCa拮抗薬であるニフェジピンより降圧作用は低いものの、血圧の低い狭心症患者に使いやすい特徴を持っています。

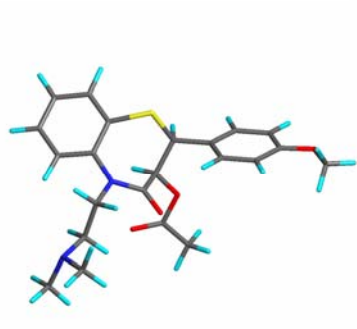
このジルチアゼムの特徴は、基本骨格を構成する7員環部分にあります。この7員環部分の構造上の柔軟性が、Caイオンを制御するタンパク質と相互作用していると考えられます。この構造は、7員環部分の構造上の柔らかさを学べるという点で、サンプルとして取り上げています。

MMFF94Sを用いて配座探索をした結果、7員環部分の構造上の柔らかさに由来する配座が最安定配座と第2安定配座と大きく異なりました。2つの安定配座を重ね合わせて比較検討すると、7員環部分の配座が大きく異なり、この7員環部分の配座変化に影響を受けてアセチル基、*p*-メトキシフェニル基の位置関係が大きく異なります。またCH₂CH₂N(CH₃)₂部分は、ちょうど鏡像体のように反対になります。第2安定配座では、基本骨格の7員環を用いて紙面表側に反り返り、アセチル基が7員環骨格部分に覆いかぶさるようになり、3つの置換基は互いに反発作用を最小限に取る配置になります。

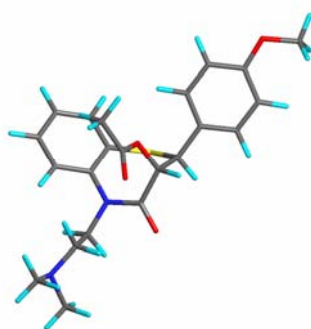
CONFLEXが創出する配座と実際にX線結晶構造解析で得られる構造では、第29番目に見出さ

れる安定な配座の骨格構造が X 線結晶構造に極めて近くなっています。CH₂CH₂N(CH₃)₂ 部分について X 線結晶構造では Cl イオンが存在し、その影響を強く受けているためこの CH₂CH₂N(CH₃)₂ 側鎖部分はほぼ鏡像体の位置関係になります。このことから、結晶構造は必ずしも最安定ではないものの、2 ~ 3 kcal/mol のエネルギー範囲内で比較的安定なグループに属していると言えます。同時に、初期入力座標は 86 番目に相当し、最安定構造よりも 6.40 kcal/mol も高くなります。このように、初期入力構造は決して安定構造でないことから、配座探索を行うことがとても重要であることがわかります。

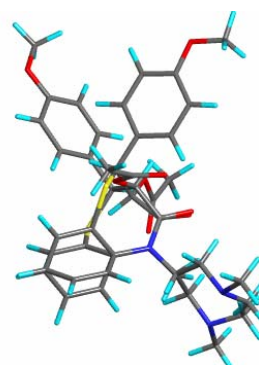
ジルチアゼムの全配座は、647 個あります。ただし化学的に有意な配座のエネルギー領域は 3 kcal/mol までで、全体の 98.0% を占めています。化学的に有意な配座は 38 個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。そして、0~1 kcal/mol 以内に 8 個ありますが、この 8 個で配座全体の 77.7 % を占めています。



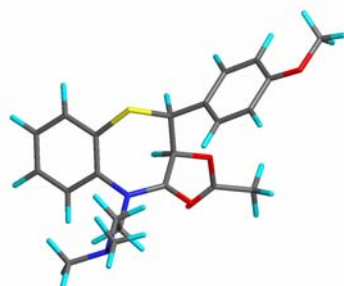
最安定配座



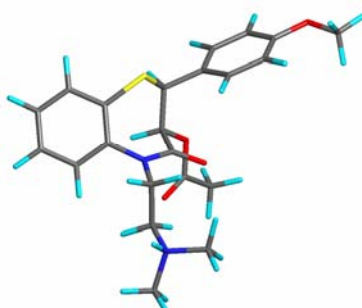
第 2 安定配座



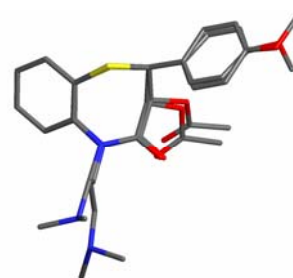
重ね合わせた場合



第 29 安定配座



X 線結晶解析データ

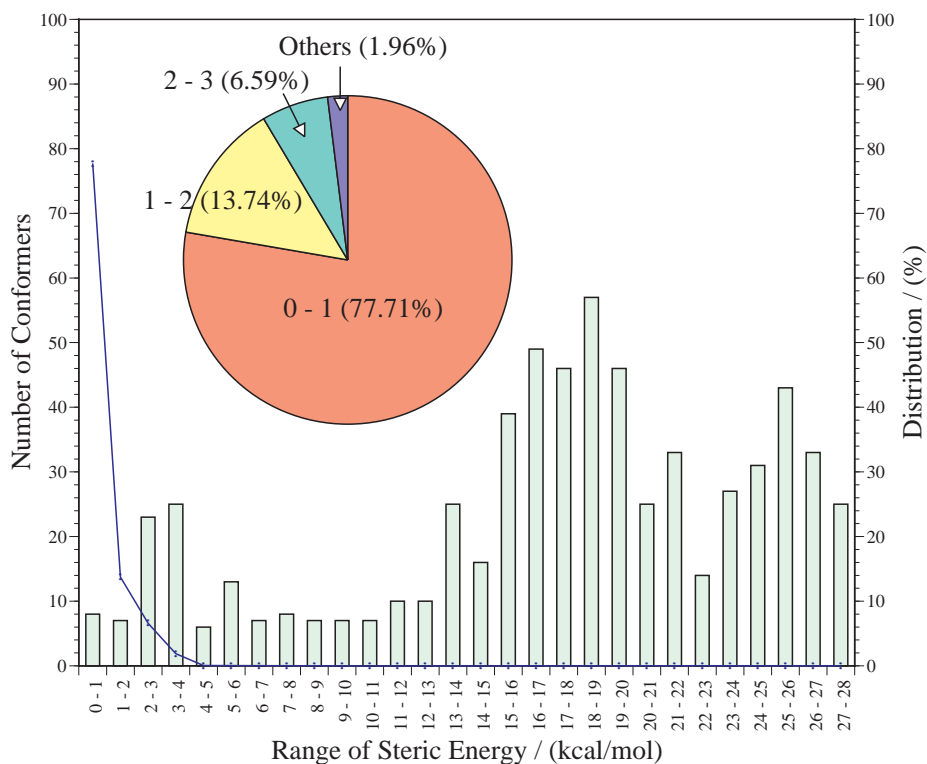


重ね合わせた場合

No.	Conf. ID	Original Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)	備考
1	69	100.7197	0.0000	19.6162	
2	21	100.8386	0.1189	16.0498	
3	14	100.9857	0.2660	12.5209	
4	73	101.2230	0.5033	8.3889	
5	71	101.3239	0.6042	7.0747	
28	46	103.3645	2.6449	0.2259	
29	62	103.3753	2.6557	0.2218	←X 線結晶構造と類似
85	201	106.9935	6.2739	0.0005	
86	1	107.1236	6.4039	0.0004	←初期入力構造
646	628	128.1720	27.4524	0.0000	
647	645	128.2026	27.4829	0.0000	

ジルチアゼムの配座探索に関する LS1 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	8	8	77.71	14 - 15	16
1 - 2	7	15	13.74	15 - 16	39
2 - 3	23	38	6.59	16 - 17	49
3 - 4	25	63	1.87	17 - 18	46
4 - 5	6	69	0.06	18 - 19	57
5 - 6	13	82	0.02	19 - 20	46
6 - 7	7	89	0.00	20 - 21	25
7 - 8	8	97	0.00	21 - 22	33
8 - 9	7	104	0.00	22 - 23	14
9 - 10	7	111	0.00	23 - 24	27
10 - 11	7	118	0.00	24 - 25	31
11 - 12	10	128	0.00	25 - 26	43
12 - 13	10	138	0.00	26 - 27	33
13 - 14	25	163	0.00	27 - 28	25
					179
					218
					267
					313
					370
					416
					441
					474
					488
					515
					546
					589
					622
					647
					0.00
					0.00
					0.00
					0.00
					0.00
					0.00
					0.00
					0.00

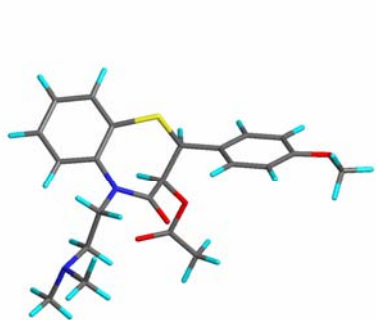


B.Kojic-Prodic, Z.Ruzic-Toros, V.Sunjic, E.Decorte, F.Moimas, *Helv.Chim.Acta*, **1984**, 67, 916.

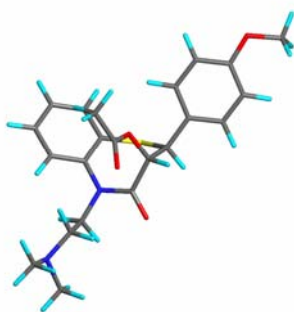
I.Mayer, S.Cohen, L.Tsamir, *Powder Diffr.*, **1990**, 5, 160

次に MMFF94S を用いて Gibb's の自由エネルギーによる配座解析を行いました。Diltiazem では、最安定配座から第 3 安定配座まで同じでした。最安定配座と第 4 及び第 5 安定配座では、7 員環部分がアセチル基と *p*-メトキシフェニル基の立体とは反対側面に反った骨格配座を有しています。第 2 及び第 3 安定配座では、アセチル基と *p*-メトキシフェニル基の立体と同じ面側に覆いかぶさる骨格配座になっています。X 線結晶構造に極めて類似した構造は、立体構造では 29 番目でしたが、自由エネルギーを考慮した場合には 19 番目になっていました。また、初期入力構造は 78 番目でした。

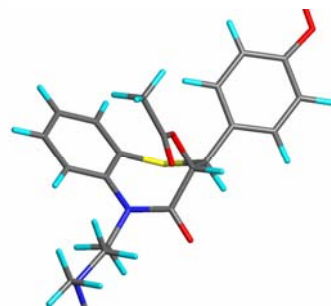
ジルチアゼムの全配座は 647 個あります。ただし化学的に有意な配座のエネルギー領域は 3 kcal/mol までで、全体の 98.7% を占めています。化学的に有意な配座は 40 個あり、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。そして、0~1 kcal/mol 以内に 11 個ありますが、この 8 個で配座全体の 84.4 % を占めています。



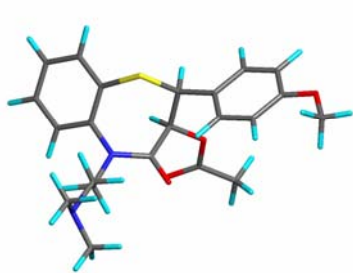
最安定配座



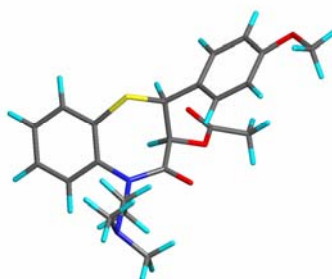
第 2 安定配座



第 3 安定配座



第 4 安定配座

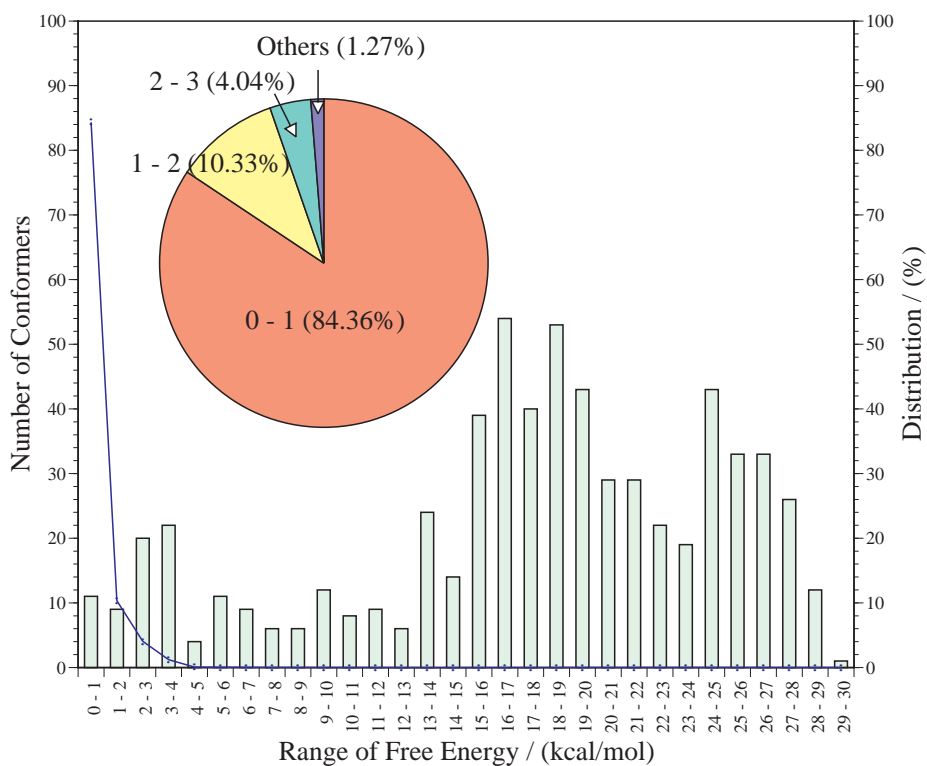


第 5 安定配座

No.	Conf. ID	Gibbs' Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution Based On Free Energy (kcal/mol)	備考
1	69	340.5301	0.0000	15.7519	
2	21	340.6913	0.1612	12.0003	
3	14	340.8359	0.3058	9.4012	
4	24	340.9048	0.3747	8.3694	
5	17	340.9494	0.4193	7.7621	
18	30	342.3678	1.8376	0.7085	
19	62	342.4183	1.8882	0.6506	←X 線結晶構造に類似
77	178	346.4970	5.9668	0.0007	
78	1	346.6786	6.1484	0.0005	←初期入力構造
646	607	369.4032	28.8730	0.0000	
647	647	369.8308	29.3007	0.0000	

ジルチアゼムの配座探索に関するLS4 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	11	11	15 - 16	39	210
1 - 2	9	20	16 - 17	54	264
2 - 3	20	40	17 - 18	40	304
3 - 4	22	62	18 - 19	53	357
4 - 5	4	66	19 - 20	43	400
4 - 5	4	66	20 - 21	29	429
5 - 6	11	77	21 - 22	29	458
6 - 7	9	86	22 - 23	22	480
7 - 8	6	92	23 - 24	19	499
8 - 9	6	98	24 - 25	43	542
9 - 10	12	110	25 - 26	33	575
10 - 11	8	118	26 - 27	33	608
11 - 12	9	127	27 - 28	26	634
12 - 13	6	133	28 - 29	12	646
13 - 14	24	157	29 - 30	1	647
14 - 15	14	171			



Diltiazem.ini ファイル

MMFF94S CONFLEX PRECHK SEARCH=ENERGY SEL=50

Diltiazem.mol ファイル

```

55 57 0 0 0          1 V2000
-0.1400  0.2393  1.0766 C  0 0 0 0 0
 0.6172 -0.4806 -0.0540 C  0 0 0 0 0
 1.7792  0.1331 -0.5344 N  0 0 0 0 0
 2.1376  1.4968 -0.2775 C  0 0 0 0 0
 3.4830  1.8189 -0.0268 C  0 0 0 0 0
 3.8768  3.1313  0.2462 C  0 0 0 0 0
 2.9357  4.1526  0.2533 C  0 0 0 0 0
 1.6016  3.8634 -0.0247 C  0 0 0 0 0
 1.1909  2.5463 -0.2879 C  0 0 0 0 0
-0.5084  2.3455 -0.8113 S  0 0 0 0 0
-1.1507  1.2651  0.5321 C  0 0 0 0 0
-2.5030  0.6846  0.1248 C  0 0 0 0 0
-2.6476 -0.1926 -0.9610 C  0 0 0 0 0
-3.8993 -0.7203 -1.3031 C  0 0 0 0 0
-5.0318 -0.3785 -0.5675 C  0 0 0 0 0
-4.9004  0.4964  0.5108 C  0 0 0 0 0
-3.6527  1.0239  0.8555 C  0 0 0 0 0
-0.8168 -0.6897  1.9479 O  0 0 0 0 0
 0.0059 -1.5046  2.6605 C  0 0 0 0 0
 1.2261 -1.4237  2.6897 O  0 0 0 0 0
-0.8000 -2.5058  3.4284 C  0 0 0 0 0
 0.2642 -1.6006 -0.4388 O  0 0 0 0 0
 2.6891 -0.7014 -1.3321 C  0 0 0 0 0
 3.4502 -1.7372 -0.4735 C  0 0 0 0 0

```

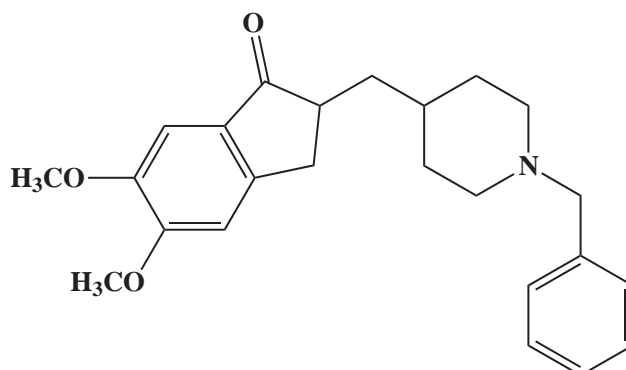
4. 5566	-2. 4034	-1. 1939	N	0	0	0	0	0
5. 3473	-3. 2017	-0. 2514	C	0	0	0	0	0
4. 0544	-3. 2682	-2. 2655	C	0	0	0	0	0
-6. 3054	-0. 8218	-0. 7944	O	0	0	0	0	0
-6. 4872	-1. 7152	-1. 8857	C	0	0	0	0	0
0. 5854	0. 7758	1. 7029	H	0	0	0	0	0
4. 2516	1. 0503	-0. 0075	H	0	0	0	0	0
4. 9220	3. 3516	0. 4509	H	0	0	0	0	0
3. 2414	5. 1764	0. 4543	H	0	0	0	0	0
0. 8850	4. 6822	-0. 0573	H	0	0	0	0	0
-1. 3478	1. 9543	1. 3648	H	0	0	0	0	0
-1. 7889	-0. 4797	-1. 5647	H	0	0	0	0	0
-3. 9482	-1. 3953	-2. 1510	H	0	0	0	0	0
-5. 7791	0. 7706	1. 0894	H	0	0	0	0	0
-3. 5925	1. 7018	1. 7039	H	0	0	0	0	0
-1. 4152	-3. 0919	2. 7409	H	0	0	0	0	0
-0. 1252	-3. 1868	3. 9549	H	0	0	0	0	0
-1. 4254	-1. 9927	4. 1629	H	0	0	0	0	0
2. 0823	-1. 2235	-2. 0822	H	0	0	0	0	0
3. 3855	-0. 0669	-1. 8933	H	0	0	0	0	0
2. 7501	-2. 4802	-0. 0698	H	0	0	0	0	0
3. 8667	-1. 2116	0. 3951	H	0	0	0	0	0
6. 1936	-3. 6742	-0. 7627	H	0	0	0	0	0
4. 7515	-3. 9865	0. 2289	H	0	0	0	0	0
5. 7740	-2. 5636	0. 5306	H	0	0	0	0	0
4. 8846	-3. 7799	-2. 7660	H	0	0	0	0	0
3. 3583	-4. 0284	-1. 8928	H	0	0	0	0	0
3. 5496	-2. 6832	-3. 0407	H	0	0	0	0	0
-5. 9260	-2. 6432	-1. 7342	H	0	0	0	0	0
-7. 5496	-1. 9731	-1. 9328	H	0	0	0	0	0

```
-6.2181  -1.2396  -2.8346 H  0  0  0  0  0
1  2  1  0  0  0
1 11  1  0  0  0
1 18  1  0  0  0
1 30  1  0  0  0
2  3  1  0  0  0
2 22  2  0  0  0
3  4  1  0  0  0
3 23  1  0  0  0
4  5  1  0  0  0
4  9  2  0  0  0
5  6  2  0  0  0
5 31  1  0  0  0
6  7  1  0  0  0
6 32  1  0  0  0
7  8  2  0  0  0
7 33  1  0  0  0
8  9  1  0  0  0
8 34  1  0  0  0
9 10  1  0  0  0
10 11 1  0  0  0
11 12 1  0  0  0
11 35 1  0  0  0
12 13 2  0  0  0
12 17 1  0  0  0
13 14 1  0  0  0
13 36 1  0  0  0
14 15 2  0  0  0
14 37 1  0  0  0
15 16 1  0  0  0
```

15 28 1 0 0 0
16 17 2 0 0 0
16 38 1 0 0 0
17 39 1 0 0 0
18 19 1 0 0 0
19 20 2 0 0 0
19 21 1 0 0 0
21 40 1 0 0 0
21 41 1 0 0 0
21 42 1 0 0 0
23 24 1 0 0 0
23 43 1 0 0 0
23 44 1 0 0 0
24 25 1 0 0 0
24 45 1 0 0 0
24 46 1 0 0 0
25 26 1 0 0 0
25 27 1 0 0 0
26 47 1 0 0 0
26 48 1 0 0 0
26 49 1 0 0 0
27 50 1 0 0 0
27 51 1 0 0 0
27 52 1 0 0 0
28 29 1 0 0 0
29 53 1 0 0 0
29 54 1 0 0 0
29 55 1 0 0 0

M END

3. Donepezil: Aricept®



ドネペジルは、アルツハイマー型痴呆症の治療薬として日本で初めて承認された薬剤です。アルツハイマー痴呆症では、コリン作動薬神経系の障害により脳内アセチルコリン濃度の減少が見られます。ドネペジルは、アセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害することによりアセチルコリンの分解を抑制し、その濃度を高めることにより作用を発揮しているものと考えられます。アルツハイマー型痴呆症以外の痴呆症疾患に対する有効性は未確認です。また、このドネペジルはあくまでも対症療法薬で、アルツハイマー型痴呆症の原因を根本から治療する薬剤ではないことに注意が必要です。

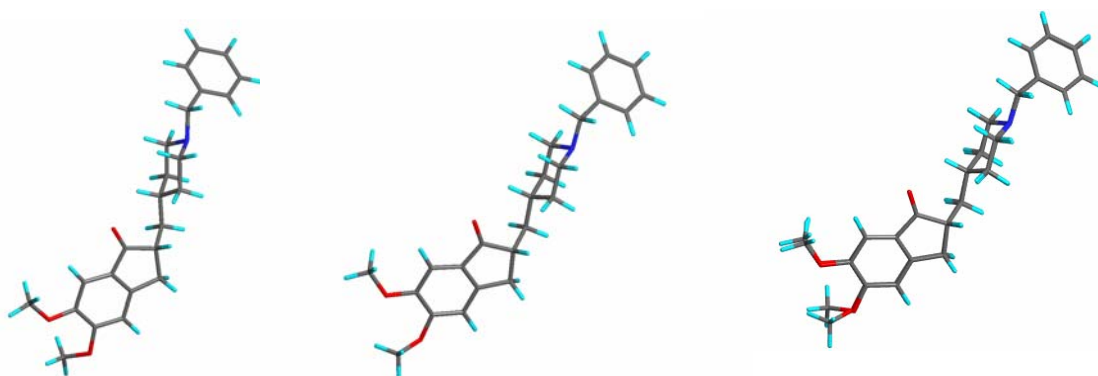
このドネペジルの特徴は、基本骨格を構成する piperidine 部分での 2 置換にあります。アセチルコリンエステラーゼを可逆的に阻害するための距離と相互作用を考えた場合には、この 2 置換 piperidine が重要であると考えられています。この構造は、CONFLEX で配座探索をする上で環の自由度と直鎖部分の重要性について知るために適切な化合物です。特に有機化学を専門とする人々には、必ずしも全原子を含む対象化合物全てが解析できるわけではないということも学ぶ必要があります。

ドネペジルについて MMFF94S を用いて全ての配座探索を行った結果、見出された全配座数が 3,606 個にも達しました。この配座探索において配座発生が爆発的になる原因の 1 つは、2 つのメキシ基の相互の位置関係で、もう 1 つはピペリジンの構造の揺れです。前者は多くの配座発生が考えにくいですが、後者は chair, twist-chair, boat 等の配座にあり、しかも 2 置換体部分の N 原子のローンペアの反転特性の配座発生が関与しているものと考えられます。もう 1 つ具体的な配座探索の途中経過において、特に有機化学を専門とする人が注意する点があります。それは、有機化学者が最安定エネルギーを有すると考える安定配座が必ずしも最安定ではないということです。ドネペジルの初期配座は、配座探索において 711 番目にあり、しかも最安定配座と比較して 7.72 kcal/mol も高

くなっています。このように、配座探索の意味が重要であることが理解できるでしょう。

最安定配座の特徴について、ピペリジン部分は chair 型で、ピペリジンの 2 つの置換基はエクソリアルです。最安定配座と第 2 安定配座の違いは、重ね合わせた図に示されるように、indan-1-one 骨格の 2 つのメキシ基の向きが異なることです。

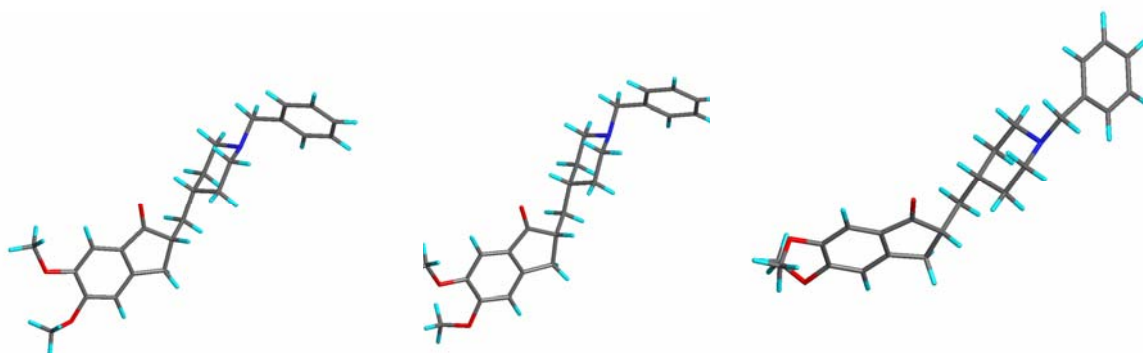
化学的に有意な配座のエネルギー領域は、3 kcal/mol までと考えられます。このエネルギー領域までに全体の 96.6% を占めており、化学的に有意な配座は 124 個です。化学的に有意な配座は、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。この対象化合物であるドネペジルの例が示すように、3 ~ 20 kcal/mol の領域の配座数が 3,482 個もあり、3kcal/mol を越える配座の 3.38 % を全て求めることは、全原子を対象にして完全な配座解析を行うことが時間的に難しいこともあります。



第 1 安定配座

第 2 安定配座

重ね合わせた場合



第 3 安定配座

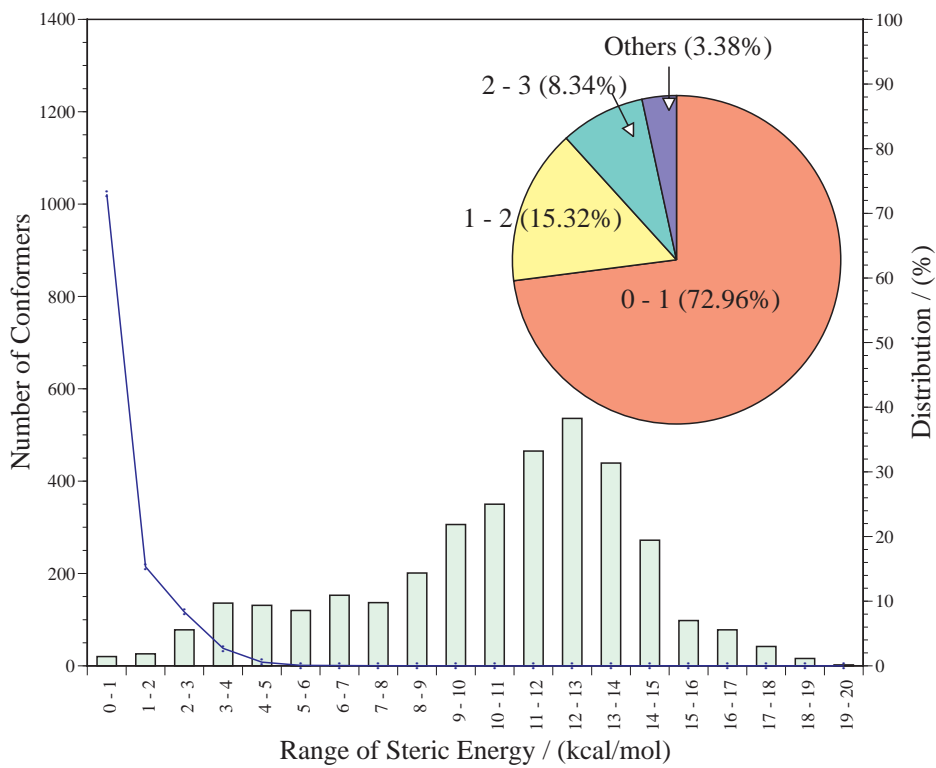
第 4 安定配座

第 5 安定配座

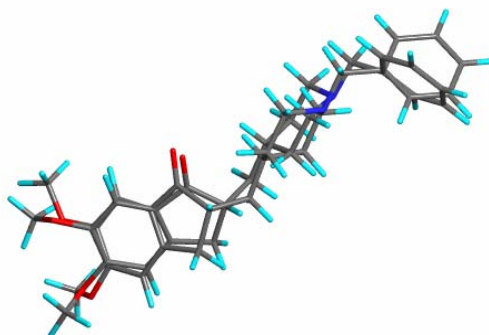
No.	Conf. ID	Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)	備考
1	58	81.6618	0.0000	7.2388	
2	66	81.6718	0.0100	7.1177	
3	84	81.7009	0.0391	6.7763	
4	57	81.7082	0.0464	6.6939	
5	64	81.9493	0.2875	4.4561	
770	773	89.3779	7.7160	0.0000	
771	1	89.3837	7.7219	0.0000	←初期入力座標
3605	3284	100.8596	19.1978	0.0000	
3606	3264	100.8931	19.2313	0.0000	

ドネペジルの配座探索に関するLS1 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	20	72.96	10 - 11	350	0.00
1 - 2	26	15.32	11 - 12	465	0.00
2 - 3	78	8.34	12 - 13	536	0.00
3 - 4	136	2.69	13 - 14	439	0.00
4 - 5	131	0.58	14 - 15	272	0.00
5 - 6	120	0.08	15 - 16	98	0.00
6 - 7	153	0.02	17 - 18	42	0.00
7 - 8	137	0.00	18 - 19	16	0.00
8 - 9	201	0.00	19 - 20	2	0.00
9 - 10	306	0.00			

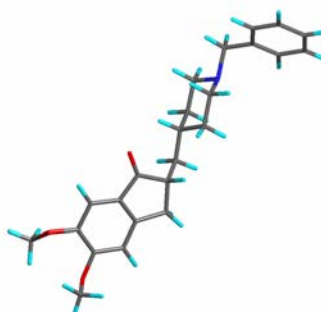


次に Gibb's の自由エネルギーを考慮して配座解析を行った結果、先の結果とは異なりました。特に立体エネルギーを基本とした最安定配座は Conf. ID 58 でしたが、自由エネルギーを基本とすると第 12 番目になりました。自由エネルギーを基本とした最安定配座は、Conf. ID 94 になります。この違いは、2 つのメキシ基部分とピペリジンの窒素原子の置換基部分のベンジル基が異なることにあります。

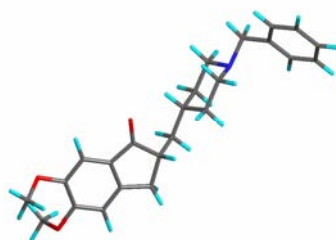


最安定配座の特徴は、ピペリジン部分は chair 型で、ピペリジンの 2 つの置換基はエクソトリアルです。最安定配座と第 2 安定配座との相違点は、indan-1-one 骨格の 2 つのメキシ基部分の向きです。

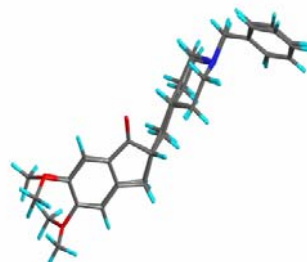
化学的に有意な配座のエネルギー領域は、3 kcal/mol までと考えられ、このエネルギー領域までに全体の 97.1 %を占めています。化学的に有意な配座は 77 個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。この対象化合物であるドネペジルの例が示すように、3~22 kcal/mol の領域の配座数が 3,529 個もあり、3kcal/mol を越える配座の 2.92%を全て求めることは、全原子を対象にして完全な配座解析を行うことが時間的に難しいこともあります。対象化合物の解析が難しい場合、または配座発生の爆発が予測される場合には、対象化合物のモデル化をすることをお勧めします。



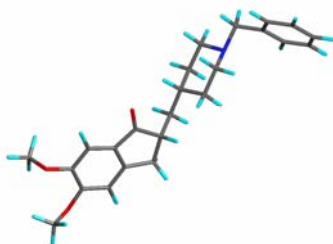
第 1 安定配座



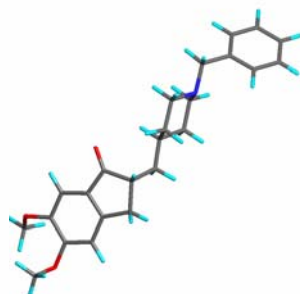
第 2 安定配座



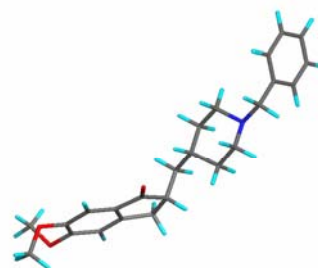
重ね合わせた場合



第 3 安定配座



第 4 安定配座

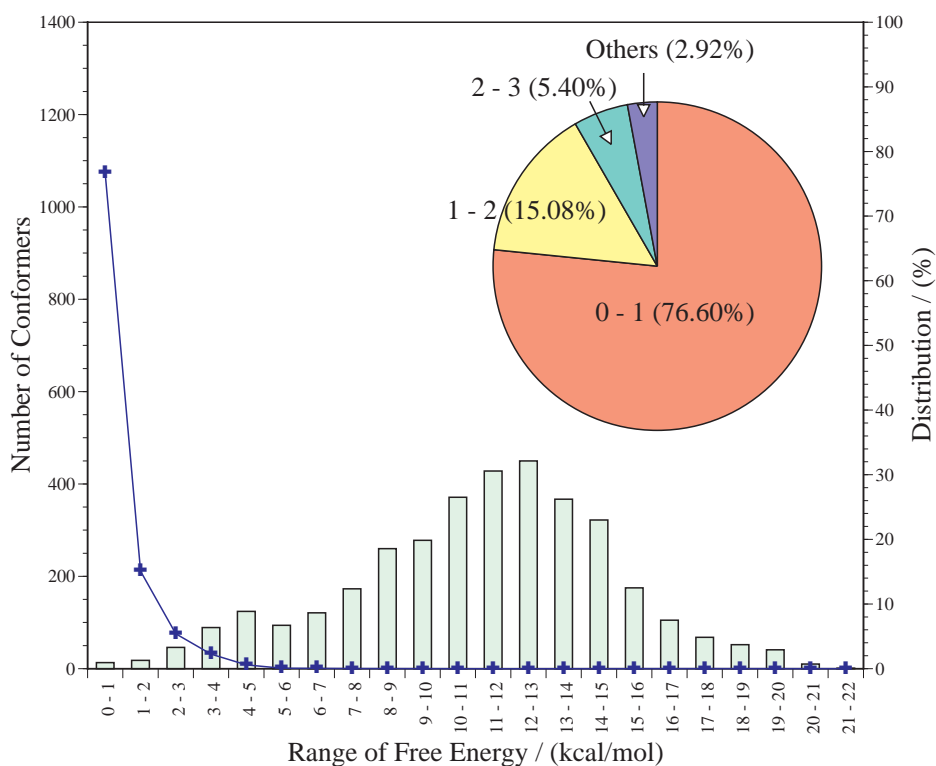


第 5 安定配座

No.	Conf. ID	Gibbs' Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution Based on Free Energy (%)	備考
1	94	345.3739	0.0000	8.9385	
2	108	345.3865	0.0126	8.7507	
3	93	345.4254	0.0515	8.1946	
4	79	345.5342	0.1603	6.8198	
5	121	345.5557	0.1818	6.5764	
1622	59	356.4824	11.1085	0.0000	
1623	1	356.4829	11.1090	0.0000	←初期入力座標
3605	3486	366.1202	20.7463	0.0000	
3606	3264	367.1788	21.8049	0.0000	

ドネペジルの配座探索に関するLS4 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	13	13	11 - 12	428	2015
1 - 2	18	31	12 - 13	450	2465
2 - 3	46	77	13 - 14	367	2832
3 - 4	89	166	14 - 15	322	3154
4 - 5	124	290	15 - 16	175	3329
5 - 6	94	384	16 - 17	105	3434
6 - 7	121	505	17 - 18	68	3502
7 - 8	173	678	18 - 19	52	3554
8 - 9	260	938	19 - 20	41	3595
9 - 10	278	1216	20 - 21	10	3605
10 - 11	371	1587	21 - 22	1	3606



Donepezil.ini ファイル

MMFF94S CONFLEX PRECHK SEARCH=ENERGY SEL=50

Donepezil.mol ファイル

```
57 60 0 0 0          1 V2000
-1.2138 -1.2740 -0.9898 O 0 0 0 0 0 0
-1.7445 -0.2948 -0.4954 C 0 0 0 0 0 0
-3.1872 -0.1429 -0.3740 C 0 0 0 0 0 0
-4.1784 -1.0356 -0.7405 C 0 0 0 0 0 0
-5.5012 -0.6657 -0.4977 C 0 0 0 0 0 0
-5.7933 0.6045 0.0420 C 0 0 0 0 0 0
-4.7667 1.4781 0.4236 C 0 0 0 0 0 0
-3.4542 1.0898 0.2058 C 0 0 0 0 0 0
-2.2113 1.8628 0.5092 C 0 0 0 0 0 0
-1.0481 0.9330 0.0700 C 0 0 0 0 0 0
-0.1303 0.5952 1.2525 C 0 0 0 0 0 0
1.1252 -0.2326 0.9101 C 0 0 0 0 0 0
1.9327 -0.5071 2.1884 C 0 0 0 0 0 0
3.2298 -1.2577 1.8862 C 0 0 0 0 0 0
4.0591 -0.5155 0.9263 N 0 0 0 0 0 0
3.3318 -0.3261 -0.3393 C 0 0 0 0 0 0
2.0298 0.4507 -0.1229 C 0 0 0 0 0 0
5.3320 -1.2287 0.7079 C 0 0 0 0 0 0
6.3631 -0.4109 -0.0427 C 0 0 0 0 0 0
6.9451 -0.9018 -1.2202 C 0 0 0 0 0 0
7.9075 -0.1528 -1.9002 C 0 0 0 0 0 0
8.3004 1.0913 -1.4094 C 0 0 0 0 0 0
7.7321 1.5886 -0.2383 C 0 0 0 0 0 0
6.7703 0.8411 0.4427 C 0 0 0 0 0 0
-6.4551 -1.5815 -0.8570 O 0 0 0 0 0 0
-7.3062 -1.9362 0.2335 C 0 0 0 0 0 0
-7.0784 1.0355 0.2499 O 0 0 0 0 0 0
-7.6673 1.4403 -0.9881 C 0 0 0 0 0 0
```

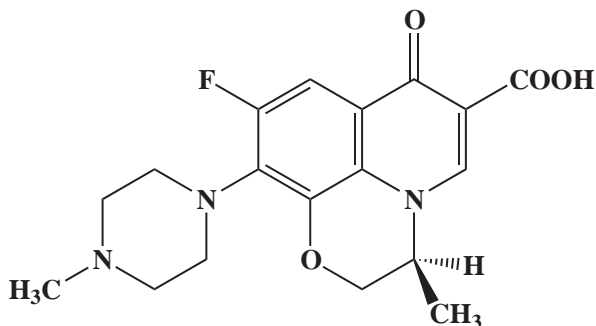
-3.9316	-1.9947	-1.1832	H	0	0	0	0	0
-5.0032	2.4413	0.8651	H	0	0	0	0	0
-2.1932	2.7910	-0.0726	H	0	0	0	0	0
-2.1645	2.1142	1.5741	H	0	0	0	0	0
-0.4979	1.4274	-0.7373	H	0	0	0	0	0
0.1882	1.5343	1.7246	H	0	0	0	0	0
-0.7084	0.0477	2.0094	H	0	0	0	0	0
0.8126	-1.2032	0.5061	H	0	0	0	0	0
2.1706	0.4391	2.6924	H	0	0	0	0	0
1.3302	-1.0968	2.8899	H	0	0	0	0	0
3.7742	-1.3809	2.8305	H	0	0	0	0	0
2.9977	-2.2632	1.5109	H	0	0	0	0	0
3.1079	-1.2929	-0.8095	H	0	0	0	0	0
3.9388	0.2463	-1.0501	H	0	0	0	0	0
2.2643	1.4725	0.2029	H	0	0	0	0	0
1.5150	0.5319	-1.0865	H	0	0	0	0	0
5.1543	-2.1842	0.1965	H	0	0	0	0	0
5.7885	-1.4790	1.6753	H	0	0	0	0	0
6.6499	-1.8701	-1.6172	H	0	0	0	0	0
8.3506	-0.5403	-2.8137	H	0	0	0	0	0
9.0485	1.6738	-1.9401	H	0	0	0	0	0
8.0347	2.5591	0.1451	H	0	0	0	0	0
6.3258	1.2381	1.3531	H	0	0	0	0	0
-8.1766	-1.2752	0.2706	H	0	0	0	0	0
-6.7800	-1.9363	1.1953	H	0	0	0	0	0
-7.6700	-2.9523	0.0523	H	0	0	0	0	0
-7.8313	0.5863	-1.6528	H	0	0	0	0	0
-7.0578	2.2014	-1.4886	H	0	0	0	0	0
-8.6423	1.8831	-0.7634	H	0	0	0	0	0
1	2	2	0	0	0			

2 3 1 0 0 0
2 10 1 0 0 0
3 4 1 0 0 0
3 8 2 0 0 0
4 5 2 0 0 0
4 29 1 0 0 0
5 6 1 0 0 0
5 25 1 0 0 0
6 7 2 0 0 0
6 27 1 0 0 0
7 8 1 0 0 0
7 30 1 0 0 0
8 9 1 0 0 0
9 10 1 0 0 0
9 31 1 0 0 0
9 32 1 0 0 0
10 11 1 0 0 0
10 33 1 0 0 0
11 12 1 0 0 0
11 34 1 0 0 0
11 35 1 0 0 0
12 13 1 0 0 0
12 17 1 0 0 0
12 36 1 0 0 0
13 14 1 0 0 0
13 37 1 0 0 0
13 38 1 0 0 0
14 15 1 0 0 0
14 39 1 0 0 0
14 40 1 0 0 0

15 16 1 0 0 0
15 18 1 0 0 0
16 17 1 0 0 0
16 41 1 0 0 0
16 42 1 0 0 0
17 43 1 0 0 0
17 44 1 0 0 0
18 19 1 0 0 0
18 45 1 0 0 0
18 46 1 0 0 0
19 20 2 0 0 0
19 24 1 0 0 0
20 21 1 0 0 0
20 47 1 0 0 0
21 22 2 0 0 0
21 48 1 0 0 0
22 23 1 0 0 0
22 49 1 0 0 0
23 24 2 0 0 0
23 50 1 0 0 0
24 51 1 0 0 0
25 26 1 0 0 0
26 52 1 0 0 0
26 53 1 0 0 0
26 54 1 0 0 0
27 28 1 0 0 0
28 55 1 0 0 0
28 56 1 0 0 0
28 57 1 0 0 0

M END

4. Levofloxacin- S 体: Cravit®



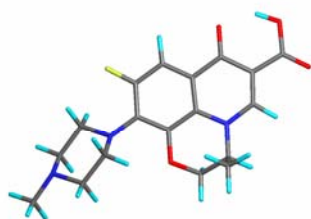
レボフロキサシンは、ニューキノロン系合成抗菌薬として用いられる薬剤で、細菌の DNA ジャイレース活性阻害により殺菌的に作用します。また、オフロキサシン (RS 体混合物) の一方の光学活性 S-(-) 体で、オフロキサシンのほぼ 2 倍の抗菌活性を示します。有効菌種は、ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿連鎖球菌、溶血連鎖球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、ブランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、クラミジア・トラコマティス、炭疽菌、ペスト菌、野兔病菌、ブルセラ属、Q 熱リケッチャアのうち本剤感性菌です。

この化合物のフレキシビリティは、特に基本骨格の環骨格部分が堅い構造であると考えられます。しかし、多数の配座を生み出す要因は piperazine 部分と morpholine 相当部分の 2ヶ所です。

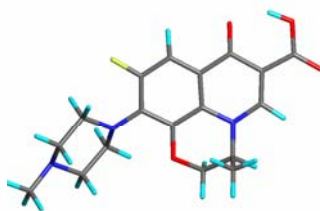
MMFF94S を用いて配座探索を行った結果、有機化学者が経験的に考えているように基本骨格の環骨格部分は堅い部分です。得られた配座をよく見ると、2 つの特徴があります。第 1 は、カルボン酸の水素とカルボニル基との間に強い水素結合が存在していることです。第 2 は、piperidine 部分が、例えば trans-1,4-dimethylcyclohexane に示すような 2 置換体の cyclohexane と同じように、いす形配座を優先的に取ることです。そして、最安定配座と第 2 安定配座の違いは、同じいす形配座を取る piperidine 部分が環骨格部分に対する傾きが異なるだけということです。たったこの違いだけで 2 つの配座が生じて、全体の 83% を占有します。X 線結晶構造との整合性については、X 線結晶解析されたのは R 体ですが、今回計算されたのは抗菌活性体の S 体です。立体が反対であるという点を考慮して、piperidine 部分を除いた骨格部分は 8 番目に安定配座で見出されました。同時に、

piperidine 部分の配座については chair 型であり、X 線結晶解析結果と一致していました。しかし、piperidine 部分を含む類似配座は得られた配座の中に見出すことができませんでした。理由は 2 つあります。第 1 に、基本母格部分と piperidine 部分をつなぐ単結合であるため自由に回転可能であること、第 2 に、塩を形成して結晶構造を作っている点であると考えられます。

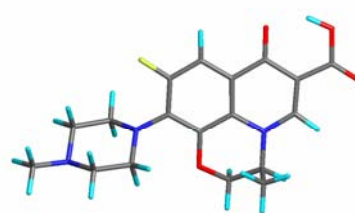
レボフロキサシンの全配座は 194 個です。ただし、化学的に有意な配座のエネルギー領域は、1kcal/mol までで、このエネルギー領域に全体の 96.9%を占めています。化学的に有意な配座は 4 個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。



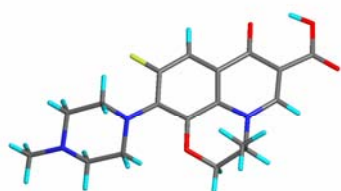
最安定配座



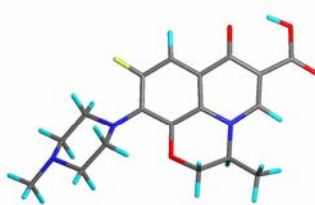
第 2 安定配座



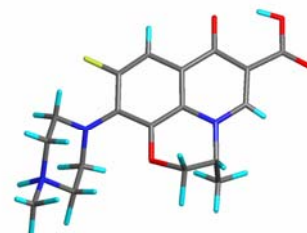
第 3 安定配座



第 4 安定配座



第 8 安定配座

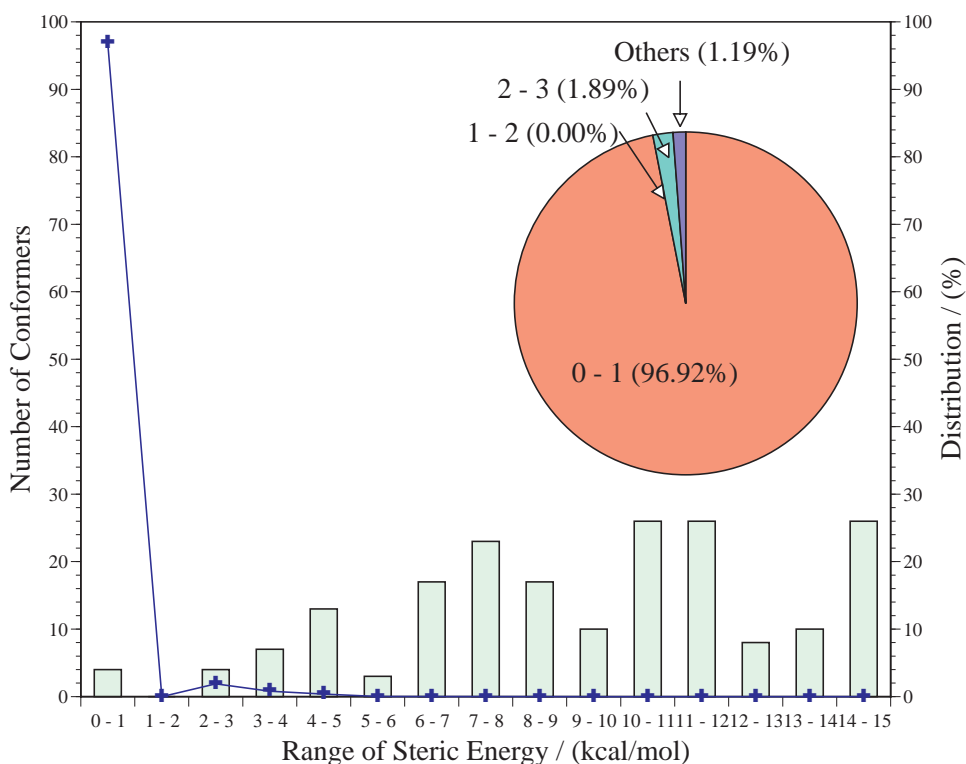


X 線結晶構造 (R 体)

No.	Conf. ID	Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)
1	7	160.0649	0.0000	44.44
2	13	160.4064	0.3416	24.97
3	14	160.6772	0.6124	15.81
4	15	160.8553	0.7904	11.71
5	59	162.5145	2.4496	0.71
15	20	164.0448	3.9800	0.05
16	1	164.0937	4.0288	0.05
193	155	175.0027	14.9378	0.00
194	163	175.0582	14.9933	0.00

レボフロキサシンの配座探索に関するLS1 データの解析結果

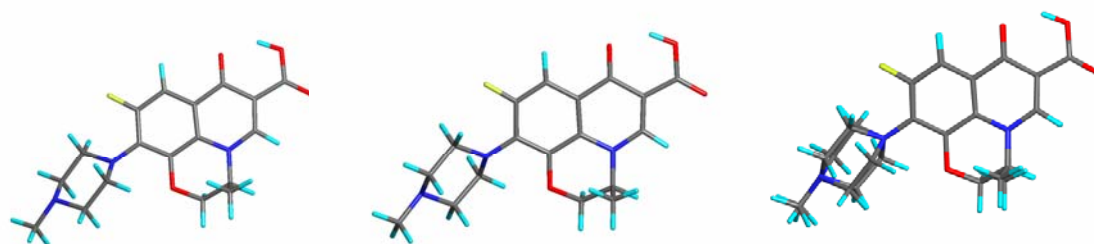
Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)		
0 - 1	4	4	96.92	8 - 9	17	88	0.00
1 - 2	0	4	0.00	9 - 10	10	98	0.00
2 - 3	4	8	1.89	10 - 11	26	124	0.00
3 - 4	7	15	0.80	11 - 12	26	150	0.00
4 - 5	13	28	0.36	12 - 13	8	158	0.00
5 - 6	3	31	0.01	13 - 14	10	168	0.00
6 - 7	17	48	0.01	14 - 15	26	194	0.00
7 - 8	23	71	0.00				



H.Kitaoka, C.Wada, R.Moroi, H.Hakusui, *Chem.Pharm.Bull.*, **1995**, *43*, 649.

次に Gibb's の自由エネルギーを考慮した配座探索を行いました。有機化学者が経験的に考えているように基本骨格の環骨格部分は堅い部分です。最安定配座と第 2 安定配座の相違点は、自由度の高い piperidine 部分です。そして、最安定配座と第 2 安定配座の違いは、同じいす形配座を取る piperidine 部分の環骨格部分に対する傾きが異なるという点です。この違いだけで 1 kcal/mol の範囲内に 4 つの配座が生じて、全体の 94.3%を占有します。

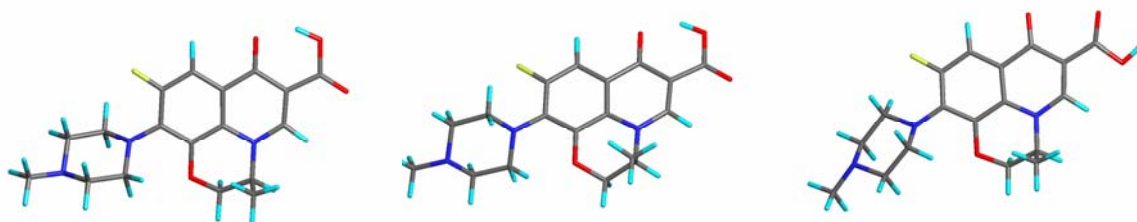
レボフロキサシンの全配座は 194 個です。ただし、化学的に有意な配座のエネルギー領域は 3 kcal/mol までで、このエネルギー領域に全体の 97.5%を占めています。化学的に有意な配座は 11 個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。



最安定配座

第 2 安定配座

重ね合わせた場合



第 3 安定配座

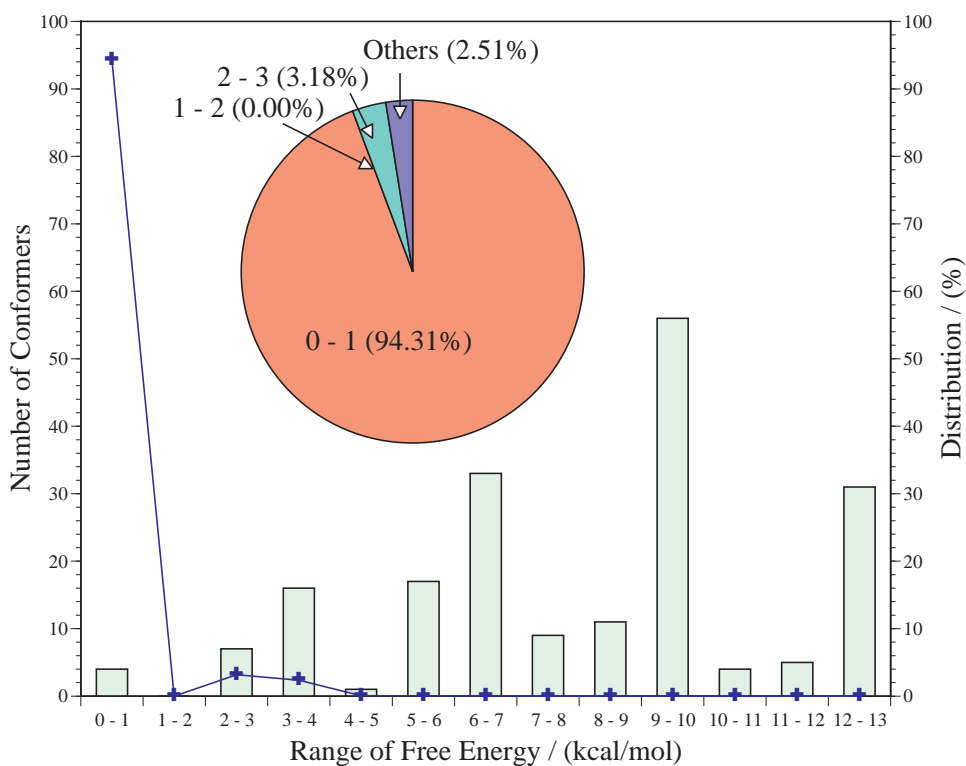
第 4 安定配座

第 5 安定配座

No.	Conf. ID	Gibb's Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution Based On Free Energy (%)
1	7	357.1756	0.0000	42.25
2	13	357.4911	0.3155	24.81
3	14	357.7538	0.5782	15.92
4	15	357.9552	0.7796	11.33
5	1	359.6468	2.4711	0.65
193	163	369.9007	12.7251	0.00
194	155	369.9327	12.7571	0.00

レボフロキサシンの配座探索に関するLS4 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	4	4	7 - 8	9	87
1 - 2	0	4	8 - 9	11	98
2 - 3	7	11	9 - 10	56	154
3 - 4	16	27	10 - 11	4	158
4 - 5	1	28	11 - 12	5	163
5 - 6	17	45	12 - 13	31	194
6 - 7	33	78			0.00



Levofloxacin-S.ini ファイル

MMFF94S CONFLEX PRECHK SEARCH=ENERGY SEL=50

Levofloxacin-S.mol ファイル

```

46 49 0 0 0          1 V2000
-0.9605  0.3106 -0.1118 C  0 0 0 0 0
-1.4587 -0.9949  0.0178 C  0 0 0 0 0
-0.5975 -2.0839  0.1252 C  0 0 0 0 0
 0.7784 -1.8724  0.1161 C  0 0 0 0 0
 1.3491 -0.5891 -0.0026 C  0 0 0 0 0
 0.4425  0.4939 -0.1448 C  0 0 0 0 0
 0.9898  1.7531 -0.3302 O  0 0 0 0 0
 0.0875  2.6499 -0.9817 C  0 0 0 0 0
-1.2566  2.7315 -0.2543 C  0 0 0 0 0
-1.8668  1.3933 -0.2042 N  0 0 0 0 0
-3.2294  1.1640 -0.1670 C  0 0 0 0 0
-3.8168 -0.0377 -0.0622 C  0 0 0 0 0
-2.9248 -1.2143  0.0387 C  0 0 0 0 0
 1.5592 -2.9565  0.2509 F  0 0 0 0 0
 2.7307 -0.3778 -0.0057 N  0 0 0 0 0
 3.6459 -1.4174 -0.5031 C  0 0 0 0 0
 5.0127 -0.7970 -0.8804 C  0 0 0 0 0
 5.6210 -0.0260  0.2279 N  0 0 0 0 0
 6.8837  0.5745 -0.1953 C  0 0 0 0 0
 4.6684  1.0184  0.6689 C  0 0 0 0 0
 3.2946  0.4417  1.0829 C  0 0 0 0 0
-1.1122  3.2930  1.1624 C  0 0 0 0 0
-5.2915 -0.1223 -0.0453 C  0 0 0 0 0
-6.0207  0.8559 -0.1277 O  0 0 0 0 0
-5.7806 -1.3759  0.0685 O  0 0 0 0 0
-3.4046 -2.3422  0.1385 O  0 0 0 0 0
-0.9769 -3.0967  0.2266 H  0 0 0 0 0

```

-0.0422	2.3299	-2.0243	H	0	0	0	0	0
0.5650	3.6357	-1.0056	H	0	0	0	0	0
-1.9073	3.4062	-0.8255	H	0	0	0	0	0
-3.8273	2.0722	-0.2346	H	0	0	0	0	0
3.2331	-1.8995	-1.3976	H	0	0	0	0	0
3.7983	-2.1847	0.2660	H	0	0	0	0	0
4.8762	-0.1513	-1.7587	H	0	0	0	0	0
5.6878	-1.6102	-1.1732	H	0	0	0	0	0
6.7558	1.2669	-1.0352	H	0	0	0	0	0
7.5958	-0.2023	-0.4951	H	0	0	0	0	0
7.3449	1.1213	0.6345	H	0	0	0	0	0
4.5151	1.7541	-0.1323	H	0	0	0	0	0
5.0878	1.5529	1.5297	H	0	0	0	0	0
2.6447	1.2758	1.3661	H	0	0	0	0	0
3.4125	-0.1847	1.9769	H	0	0	0	0	0
-0.6570	4.2885	1.1383	H	0	0	0	0	0
-0.4931	2.6524	1.7995	H	0	0	0	0	0
-2.0917	3.3834	1.6447	H	0	0	0	0	0
-5.0851	-2.0762	0.1263	H	0	0	0	0	0
1	2	2	0	0	0			
1	6	1	0	0	0			
1	10	1	0	0	0			
2	3	1	0	0	0			
2	13	1	0	0	0			
3	4	2	0	0	0			
3	27	1	0	0	0			
4	5	1	0	0	0			
4	14	1	0	0	0			
5	6	2	0	0	0			
5	15	1	0	0	0			

6 7 1 0 0 0
7 8 1 0 0 0
8 9 1 0 0 0
8 28 1 0 0 0
8 29 1 0 0 0
9 10 1 0 0 0
9 22 1 0 0 0
9 30 1 0 0 0
10 11 1 0 0 0
11 12 2 0 0 0
11 31 1 0 0 0
12 13 1 0 0 0
12 23 1 0 0 0
13 26 2 0 0 0
15 16 1 0 0 0
15 21 1 0 0 0
16 17 1 0 0 0
16 32 1 0 0 0
16 33 1 0 0 0
17 18 1 0 0 0
17 34 1 0 0 0
17 35 1 0 0 0
18 19 1 0 0 0
18 20 1 0 0 0
19 36 1 0 0 0
19 37 1 0 0 0
19 38 1 0 0 0
20 21 1 0 0 0
20 39 1 0 0 0
20 40 1 0 0 0

21 41 1 0 0 0

21 42 1 0 0 0

22 43 1 0 0 0

22 44 1 0 0 0

22 45 1 0 0 0

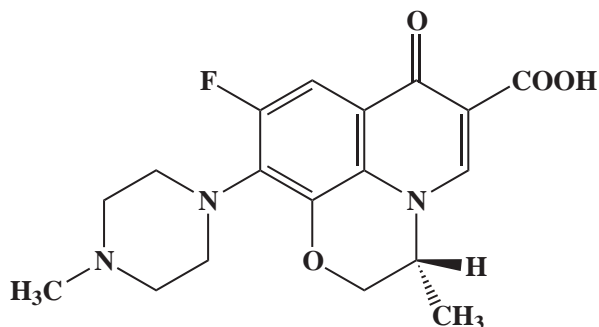
23 24 2 0 0 0

23 25 1 0 0 0

25 46 1 0 0 0

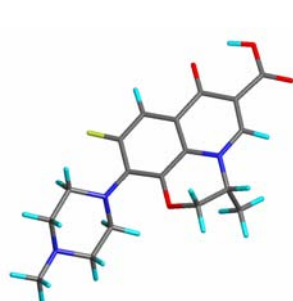
M END

5. Levofloxacin - R 体:Cravit®

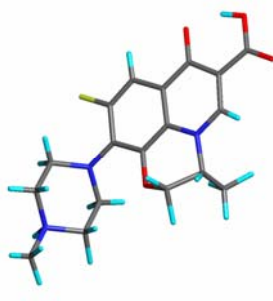


レボフロキサシンの R 体の解析を行いました。これは、R 体で X 線結晶解析が行われているためです。MMFF94S による配座解析結果は、先の S 体と同じでした。

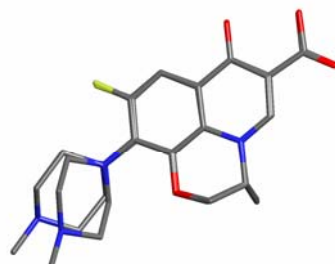
X 線結晶解析結果との類似配座については、配座探索で得られた中で最安定配座でした。ただし、piperidine 部分の配座である chair 型は合致しますが、この部分では完全に一致は見られませんでした。この要因は、主骨格部分と piperidine 部分をつなぐ結合が 1 重結合のため熱エネルギーによる自由回転が可能で、結晶構造特有のパッキング効果と結晶化に伴って含まれる塩としての水などと水素結合が強く働き、CONFLEX による配座探索結果とのズレが生じたものと考えられます。



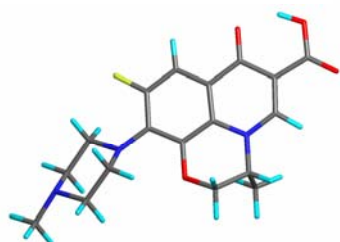
最安定配座



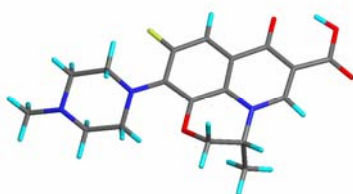
X 線結晶構造(R 体)



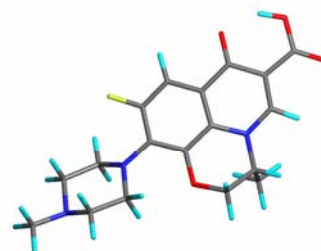
重ね合わせた場合



第 2 安定配座



第 3 安定配座

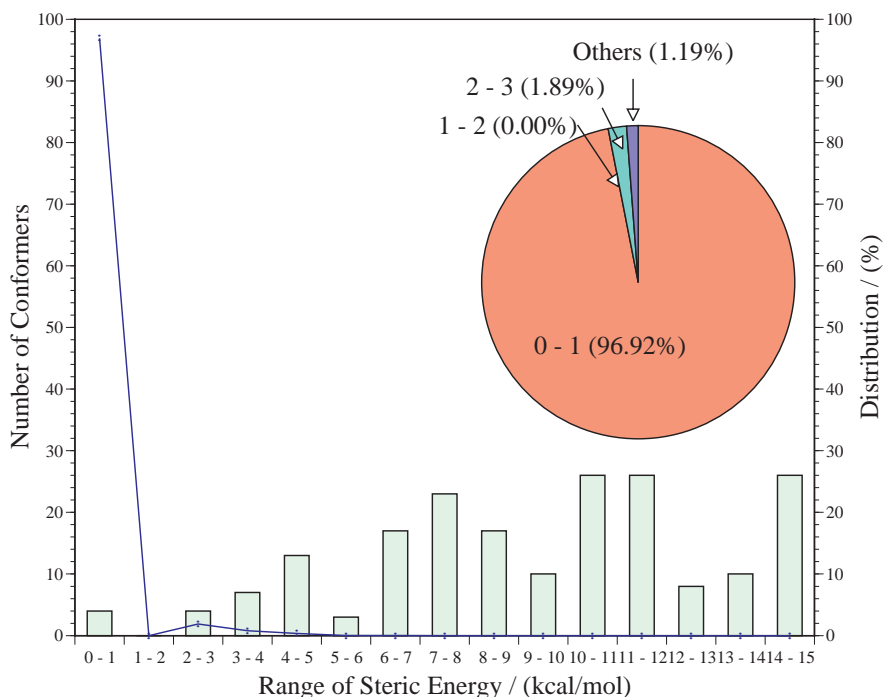


第 4 安定配座

No.	Conf. ID	Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)	備考
1	12	160.0649	0.0000	44.4378	←X線結晶解析結果と類似配座
2	7	160.4064	0.3416	24.9674	
3	14	160.6772	0.6124	15.8086	
4	13	160.8553	0.7904	11.7056	
5	67	162.5145	2.4496	0.7115	
6	1	162.7117	2.6468	0.5101	←初期入力座標
193	154	175.0027	14.9378	0.0000	
194	160	175.0582	14.9933	0.0000	

レボフロキサシンの配座探索に関するLS1データの解析結果

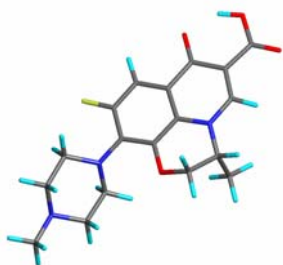
Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers		Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers		Population of Conformers (%)
0 - 1	4	4	96.92	8 - 9	17	88	0.00
1 - 2	0	4	0.00	9 - 10	10	98	0.00
2 - 3	4	8	1.89	10 - 11	26	124	0.00
3 - 4	7	15	0.80	11 - 12	26	150	0.00
4 - 5	13	28	0.36	12 - 13	8	158	0.00
5 - 6	3	31	0.01	13 - 14	10	168	0.00
6 - 7	17	48	0.01	14 - 15	26	194	0.00
7 - 8	23	71	0.00				



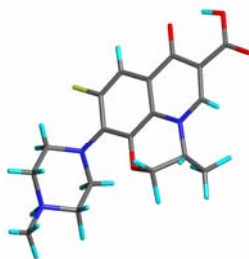
H.Kitaoka, C.Wada, R.Moroi, H.Hakusui, *Chem.Pharm.Bull.*, **1995**, 43, 649.

次に MMFF94S を用いて Gibb's の自由エネルギーによる配座解析を行いました。

X 線結晶解析結果との類似配座については、LS1 での解析結果と同じです。



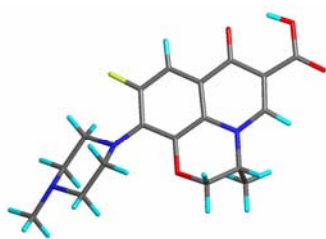
最安定配座



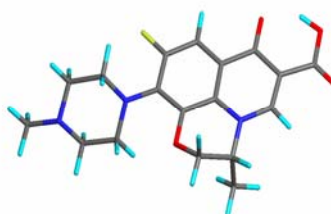
X 線結晶構造 (R 体)



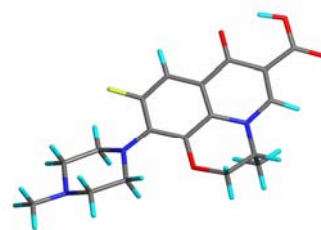
重ね合わせた場合



第 2 安定配座



第 3 安定配座

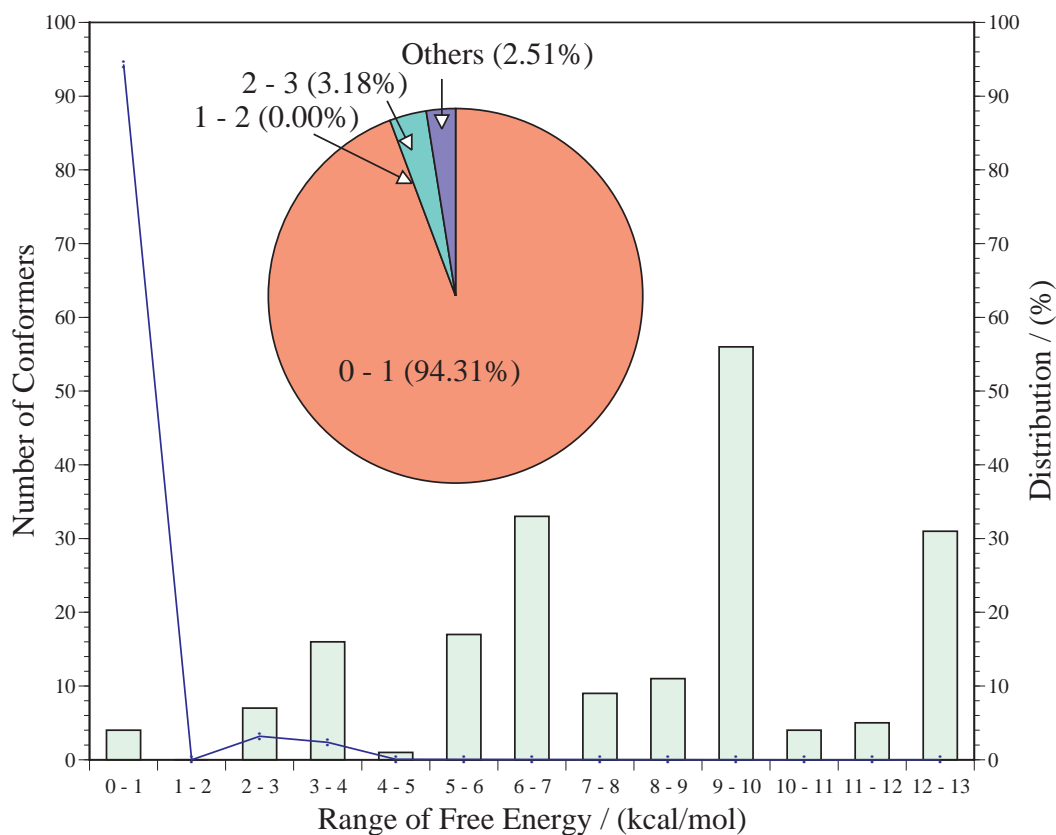


第 4 安定配座

No.	Conf. ID	Gibb's Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution Based On Free Energy (%)	備考
1	12	357.1756	0.0000	42.2497	←X 線結晶解析結果と類似配座
2	7	357.4911	0.3155	24.8063	
3	14	357.7538	0.5782	15.9215	
4	13	357.9552	0.7796	11.3332	
5	54	359.6468	2.4711	0.6523	
6	1	359.7370	2.5614	0.5601	←初期入力構造
193	160	369.9007	12.7251	0.0000	
194	154	369.9327	12.7571	0.0000	

レボフロキサシンの配座探索に関するLS4 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	4	4	7 - 8	9	87
1 - 2	0	4	8 - 9	11	98
2 - 3	7	11	9 - 10	56	154
3 - 4	16	27	10 - 11	4	158
4 - 5	1	28	11 - 12	5	163
5 - 6	17	45	12 - 13	31	194
6 - 7	33	78			



Levofloxacin.ini ファイル

MMFF94S CONFLEX PRECHK SEARCH=ENERGY SEL=50

Levofloxacin-R.mol ファイル

```

46 49 0 0 0          1 V2000
  0.9605  0.3106 -0.1118 C  0 0 0 0 0
  1.4587 -0.9949  0.0178 C  0 0 0 0 0
  0.5975 -2.0839  0.1252 C  0 0 0 0 0
 -0.7784 -1.8724  0.1161 C  0 0 0 0 0
 -1.3491 -0.5891 -0.0026 C  0 0 0 0 0
 -0.4425  0.4939 -0.1448 C  0 0 0 0 0
 -0.9898  1.7531 -0.3302 O  0 0 0 0 0
 -0.0875  2.6499 -0.9817 C  0 0 0 0 0
  1.2566  2.7315 -0.2543 C  0 0 0 0 0
  1.8668  1.3933 -0.2042 N  0 0 0 0 0
  3.2294  1.1640 -0.1670 C  0 0 0 0 0
  3.8168 -0.0377 -0.0622 C  0 0 0 0 0
  2.9248 -1.2143  0.0387 C  0 0 0 0 0
 -1.5592 -2.9565  0.2509 F  0 0 0 0 0
 -2.7307 -0.3778 -0.0057 N  0 0 0 0 0
 -3.2946  0.4417  1.0829 C  0 0 0 0 0
 -4.6684  1.0184  0.6689 C  0 0 0 0 0
 -5.6210 -0.0260  0.2279 N  0 0 0 0 0
 -6.8837  0.5745 -0.1953 C  0 0 0 0 0
 -5.0127 -0.7970 -0.8804 C  0 0 0 0 0
 -3.6459 -1.4174 -0.5031 C  0 0 0 0 0
  1.1122  3.2930  1.1624 C  0 0 0 0 0
  5.2915 -0.1223 -0.0453 C  0 0 0 0 0
  6.0207  0.8559 -0.1277 O  0 0 0 0 0
  5.7806 -1.3759  0.0685 O  0 0 0 0 0
  3.4046 -2.3422  0.1385 O  0 0 0 0 0
  0.9769 -3.0967  0.2266 H  0 0 0 0 0

```

-0.5650	3.6357	-1.0056	H	0	0	0	0	0
0.0422	2.3299	-2.0243	H	0	0	0	0	0
1.9073	3.4062	-0.8255	H	0	0	0	0	0
3.8273	2.0722	-0.2346	H	0	0	0	0	0
-2.6447	1.2758	1.3661	H	0	0	0	0	0
-3.4125	-0.1847	1.9769	H	0	0	0	0	0
-4.5151	1.7541	-0.1323	H	0	0	0	0	0
-5.0878	1.5529	1.5297	H	0	0	0	0	0
-6.7558	1.2669	-1.0352	H	0	0	0	0	0
-7.3449	1.1213	0.6345	H	0	0	0	0	0
-7.5958	-0.2023	-0.4951	H	0	0	0	0	0
-4.8762	-0.1513	-1.7587	H	0	0	0	0	0
-5.6878	-1.6102	-1.1732	H	0	0	0	0	0
-3.2331	-1.8995	-1.3976	H	0	0	0	0	0
-3.7983	-2.1847	0.2660	H	0	0	0	0	0
0.4931	2.6524	1.7995	H	0	0	0	0	0
0.6570	4.2885	1.1383	H	0	0	0	0	0
2.0917	3.3834	1.6447	H	0	0	0	0	0
5.0851	-2.0762	0.1263	H	0	0	0	0	0
1	2	2	0	0	0			
1	6	1	0	0	0			
1	10	1	0	0	0			
2	3	1	0	0	0			
2	13	1	0	0	0			
3	4	2	0	0	0			
3	27	1	0	0	0			
4	5	1	0	0	0			
4	14	1	0	0	0			
5	6	2	0	0	0			
5	15	1	0	0	0			

6 7 1 0 0 0
7 8 1 0 0 0
8 9 1 0 0 0
8 28 1 0 0 0
8 29 1 0 0 0
9 10 1 0 0 0
9 22 1 0 0 0
9 30 1 0 0 0
10 11 1 0 0 0
11 12 2 0 0 0
11 31 1 0 0 0
12 13 1 0 0 0
12 23 1 0 0 0
13 26 2 0 0 0
15 16 1 0 0 0
15 21 1 0 0 0
16 17 1 0 0 0
16 32 1 0 0 0
16 33 1 0 0 0
17 18 1 0 0 0
17 34 1 0 0 0
17 35 1 0 0 0
18 19 1 0 0 0
18 20 1 0 0 0
19 36 1 0 0 0
19 37 1 0 0 0
19 38 1 0 0 0
20 21 1 0 0 0
20 39 1 0 0 0
20 40 1 0 0 0

21 41 1 0 0 0

21 42 1 0 0 0

22 43 1 0 0 0

22 44 1 0 0 0

22 45 1 0 0 0

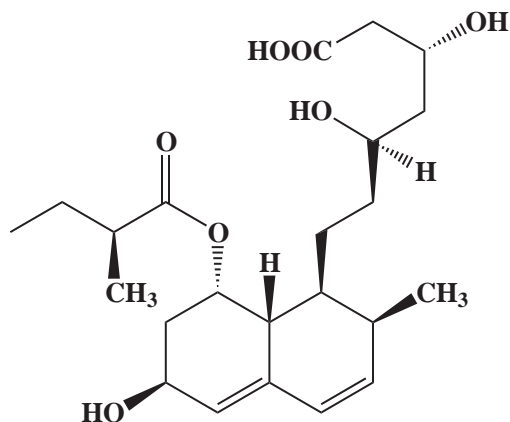
23 24 2 0 0 0

23 25 1 0 0 0

25 46 1 0 0 0

M END

6. Pravastatin: Mevalotin®



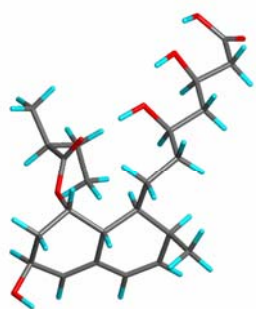
プラバスタチンは、コレステロール合成系の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を特異的かつ拮抗的に阻害します。その作用は、コレステロール合成の主要臓器である肝臓・小腸に選択的、血清コレステロール値を速やかにかつ強力に低下させ、血清脂質を改善させます。適応は、高脂血症と家族性高コレステロール血症です。

この化合物のフレキシビリティは、これまでのサンプル例に比較して極めて高いと言えます。有機化学を専門として歩み始めたころは、対象化合物について常に全原子を取り扱いたいという欲求があります。しかし必ずしも対象化合物全てが解析できるわけではありません。対象化合物のフレキシビリティや計算機の計算能力を考慮して、対象化合物のモデル化を行なうかの判断を慎重にしてもらいたいという意図で、あえてモデル化作業を行わずに計算をしています。

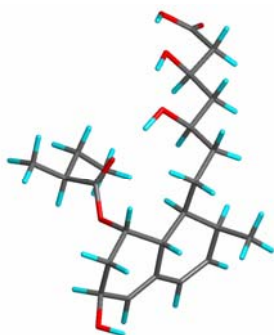
MMFF94S を用いてプラバスタチンの探索領域を全配座空間で行なった結果、見出された配座数が 20,219 個にも達しました。この配座発生に要した時間は 4324.11 分(72.0685 時間)ですが、得られた結果は明らかに配座発生の爆発です。化学的に有意な配座のエネルギー領域は 3 kcal/mol までと考えられ、このエネルギー領域までに全体の 88.8 % を占めています。化学的に有意な配座数は 433 個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。今回のプラバスタチンでも示されるように、全配座空間を求めるのに長い計算時間を要し、さらに得られた配座数が極めて大きくなるため、実際の系を対象にして配座解析を行うことは比較的難しいと言えます。まずは、実際の系において重要と思われる部分のモデル化をして、その全配座空間の解析を行います。対象化合物の配座の様相を知った上で、実際の系の全配座空間探索を行うかどうかを判断することが望ましいでしょう。

X 線結晶構造と類似配座は、235 番目の安定配座でした。この配座は、立体エネルギーを用いて最安定配座を基準とした場合、2.49 kcal/mol だけ高くなります。このことから、X 線結晶解析で得られた結晶中の配座は比較的安定的な配座であると言えます。この値は、化学的に有意な配座エネルギー領域である 3 kcal/mol までに含まれています。また初期入力配座は、20.56 kcal/mol も高くなっています。このことより、初期入力座標は極めて高く、入力座標をよく考え直す必要があると言えます。

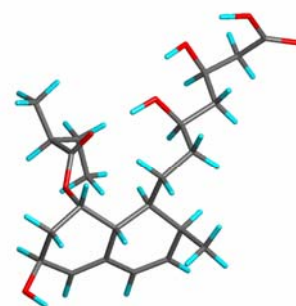
全配座空間の配座探索から得られた最安定配座には、3 つの水素結合が存在しています。この 3 つの水素結合、1 つはカルボン酸エステルの水素ともう一方の側鎖のアルコール酸素との間で行われています。残り 2 つは、もう一方の側鎖部分である ocatnoic acid 部分で、3 位のアルコールの水素原子と 5 位のアルコールの酸素原子の間で水素結合を行い、カルボン酸由来の水素との 3 位のアルコールの酸素原子の間でも行われています。つまりプラバスタチンは、水素結合で側鎖部分のフレキシビリティを相対的に小さくしていると考えられます。更に他の安定配座について水素結合ネットワークを調べると、比較的容易に水素結合ネットワークのパターンを変更しており、この化合物の配座の多様性を生み出しているものと考えられます。これらの水素結合は、受容体と結びつく際の鍵もしくは足がかりとなるので、この官能基の位置関係を喪失してはならないということが、今回の配座探索から得られた結果です。



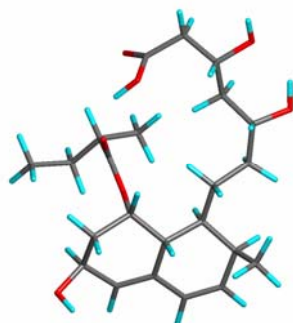
第 1 安定配座



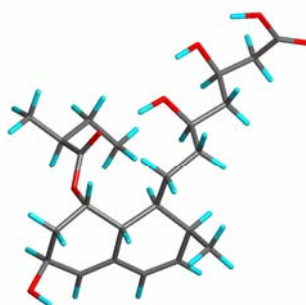
第 2 安定配座



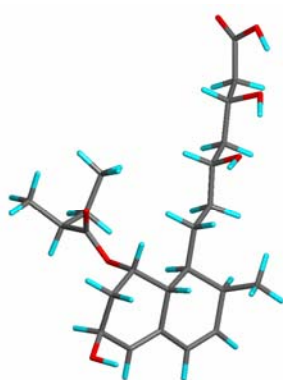
第 3 安定配座



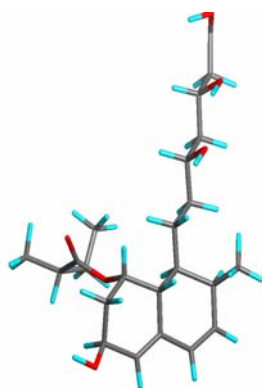
第 4 安定配座



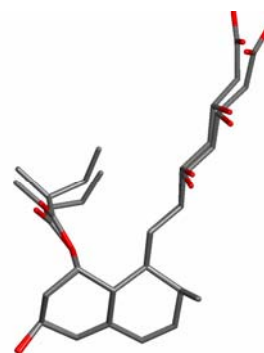
第 5 安定配座



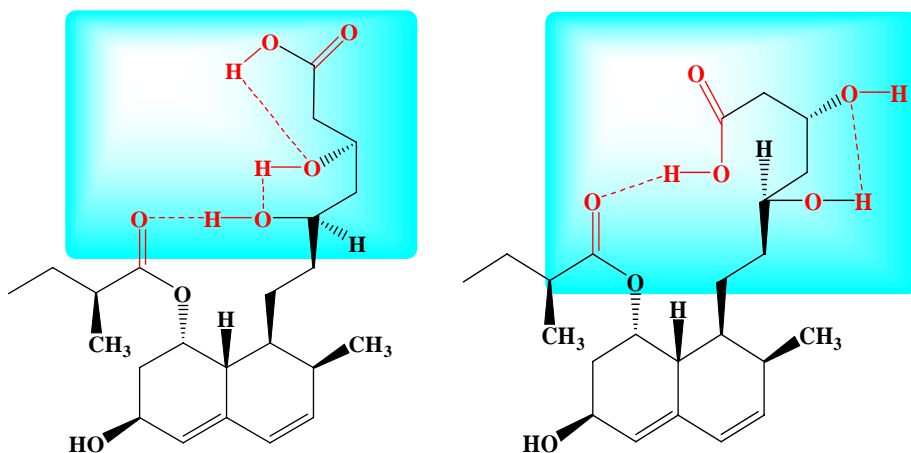
第 235 安定配座



X 線結晶構造



重ね合わせた場合

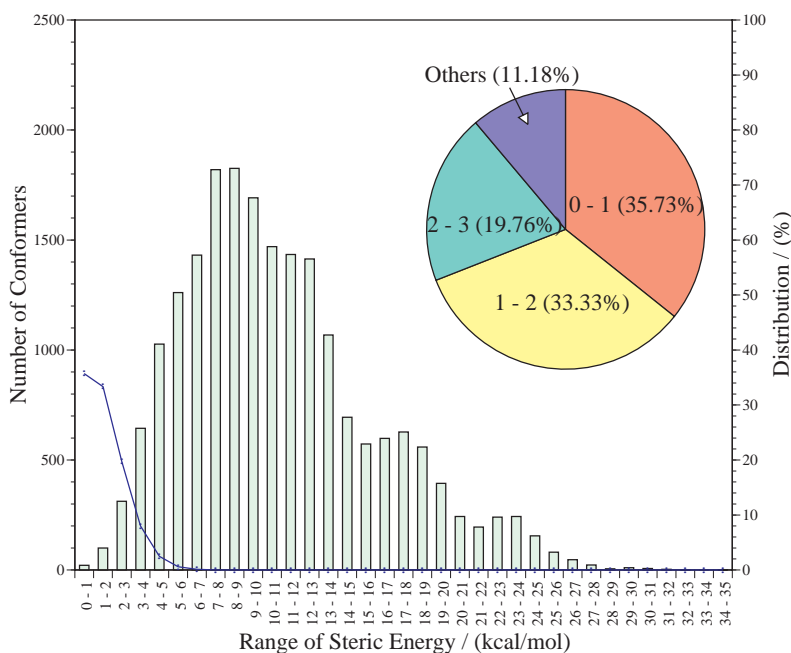


最安定配座と第4安定配座におけるプラバスタチンの水素結合ネットワーク

No.	Conf. ID	Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)	備考
1	4820	-18.5745	0.0000	4.4549	
2	4834	-18.4935	0.0810	3.8854	
3	6110	-18.2269	0.3476	2.4776	
4	210	-18.2113	0.3632	2.4132	
5	6114	-18.1333	0.4412	2.1158	
234	13749	-16.0888	2.4857	0.0671	
235	4893	-16.0876	2.4869	0.0670	←X線結晶構造と類似配座
19110	4159	1.9669	20.5414	0.0000	
19111	1	1.9776	20.5521	0.0000	←初期入力座標
20218	1656	13.8576	32.4322	0.0000	
20219	26	17.3258	35.9003	0.0000	

プラバスタチンの配座探索に関する LS1 データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	21	35.72	18 - 19	559	0.00
1 - 2	100	33.32	19 - 20	394	0.00
2 - 3	312	19.75	20 - 21	243	0.00
3 - 4	644	8.01	21 - 22	195	0.00
4 - 5	1027	2.47	22 - 23	240	0.00
5 - 6	1261	0.58	23 - 24	243	0.00
6 - 7	1431	0.12	24 - 25	155	0.00
7 - 8	1820	0.00	25 - 26	81	0.00
8 - 9	1826	0.00	26 - 27	47	0.00
9 - 10	1692	0.00	27 - 28	23	0.00
10 - 11	1470	0.00	28 - 29	5	0.00
11 - 12	1434	0.00	29 - 30	10	0.00
12 - 13	1414	0.00	30 - 31	7	0.00
13 - 14	1068	0.00	31 - 32	3	0.00
14 - 15	694	0.00	32 - 33	1	0.00
15 - 16	573	0.00	33 - 34	0	0.00
16 - 17	598	0.00	34 - 35	1	0.00
17 - 18	627	0.00			



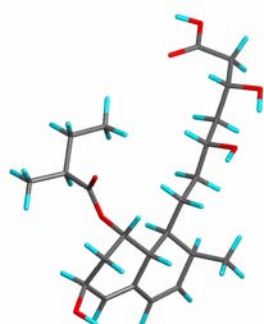
X線結晶データについて

S. Ito, T. Matsuoka, I. Watanabe, T. Kagashi, N. Serizawa, and T. Hata, *Acta Cryst. Sect. D. Bio. Cryst.*, **1999**, D55, 1209.

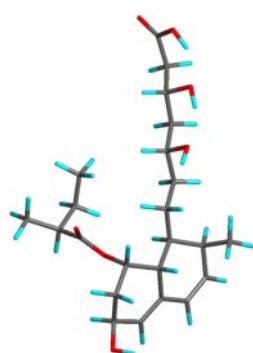
S. Sato and Y. Furukawa, *J. Antibiotics*, **1988**, 41, 1265.

Gibb's の自由エネルギーを基準としたプラバスタチンの探索領域を全配座空間で行なった結果、化学的に有意な配座のエネルギー領域は 3 kcal/mol までと考えられ、このエネルギー領域までに全体の 90.8 % を占めています。化学的に有意な配座数は 308 個で、全てこの範囲内に含まれていると考えてよいでしょう。X 線結晶構造と類似配座は、85 番目の安定配座でした。この配座は、自由エネルギーを用いて最安定配座を基準にした場合、1.30 kcal/mol だけ高くなっています。このことから、X 線結晶解析で得られた結晶中の配座は比較的安定的な配座であると言えます。この値は、化学的に有意な配座のエネルギー領域である 3 kcal/mol までに含まれています。

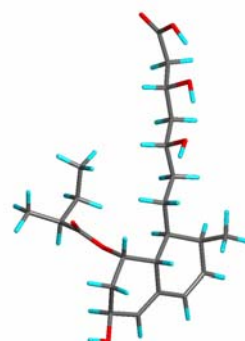
全配座空間の配座探索から得られた最安定配座には、1 つの水素結合が存在しています。側鎖部分である ocatnoic acid 部分で、3 位のアルコールの水素原子と 5 位のアルコールの酸素原子の間で水素結合が行われています。さらに他の安定配座について水素結合ネットワークを調べると、第 2 安定配座では立体エネルギーを基準とした場合の水素結合ネットワークについて述べたように、3 つの水素結合が存在しています。このように比較的容易に水素結合ネットワークのパターンを変更しており、この化合物の配座の多様性を生み出しているものと考えられます。



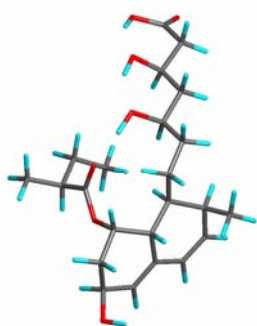
第 1 安定配座



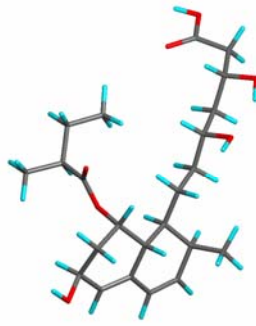
第 2 安定配座



第 3 安定配座



第 4 安定配座

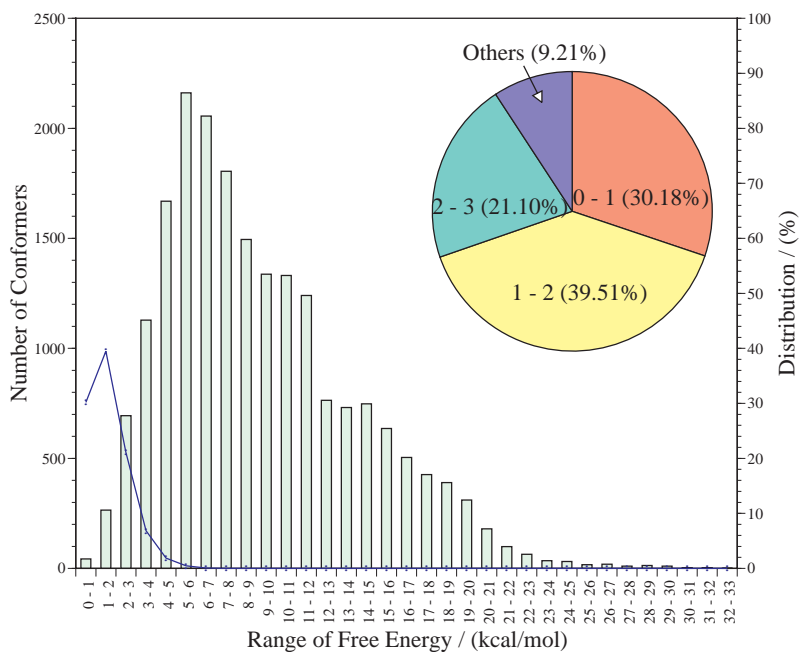


第 5 安定配座

No.	Conf. ID	Gibbs' Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution Based on Free Energy (kcal/mol)	備考
1	93	297.4686	0.0000	2.0782	
2	4830	297.6372	0.1686	1.5635	
3	3361	297.6954	0.2268	1.4173	
4	4834	297.7409	0.2723	1.3126	
5	103	297.7700	0.3014	1.2496	
84	241	298.7710	1.3024	0.2307	
85	4893	298.7725	1.3039	0.2301	←X 線結晶構造と類似配座
19124	12482	315.6596	18.1910	0.0000	
19125	1	315.6621	18.1935	0.0000	←初期入力座標
19126	13227	315.6710	18.2024	0.0000	
20218	10079	328.8804	31.4118	0.0000	
20219	26	329.9229	32.4543	0.0000	

プラバスタチンの配座探索に関するLS4データの解析結果

Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)	Energy Range of Conformers (kcal/mol)	Number of Conformers	Population of Conformers (%)
0 - 1	43	30.17	17 - 18	426	0.00
1 - 2	265	39.49	18 - 19	390	0.00
2 - 3	694	21.09	19 - 20	311	0.00
3 - 4	1128	6.84	20 - 21	180	0.00
4 - 5	1669	1.85	21 - 22	99	0.00
5 - 6	2161	0.46	22 - 23	64	0.00
6 - 7	2056	0.06	23 - 24	35	0.00
7 - 8	1805	0.00	24 - 25	31	0.00
8 - 9	1495	0.00	25 - 26	17	0.00
9 - 10	1337	0.00	26 - 27	19	0.00
10 - 11	1331	0.00	27 - 28	10	0.00
11 - 12	1240	0.00	28 - 29	13	0.00
12 - 13	764	0.00	29 - 30	10	0.00
13 - 14	731	0.00	30 - 31	3	0.00
14 - 15	748	0.00	31 - 32	3	0.00
15 - 16	636	0.00	32 - 33	1	0.00
16 - 17	504	0.00			



Pravastatin.ini ファイル

MMFF94S CONFLEX NOPRECHK SEARCH=ENERGY SEL=50.0D0

Pravastatin.mol ファイル

```

66 67 0 0 0          1 V2000
-3.8506 -1.3625 -0.7418 C  0 0 0 0 0
-2.7004 -1.1717  0.2502 C  0 0 0 0 0
-2.7451  0.2345  0.9123 C  0 0 0 0 0
-4.1656  0.5759  1.3643 C  0 0 0 0 0
-5.1399  0.5786  0.1890 C  0 0 0 0 0
-4.9340 -0.5650 -0.7532 C  0 0 0 0 0
-3.7312 -2.4381 -1.7046 C  0 0 0 0 0
-2.6164 -3.1674 -1.8381 C  0 0 0 0 0
-1.3579 -2.9351 -1.0411 C  0 0 0 0 0
-1.3303 -1.5002 -0.4280 C  0 0 0 0 0

```

-6.4705	0.5127	0.6891	0	0	0	0	0	0
-0.1211	-1.2611	0.5099	C	0	0	0	0	0
-1.2124	-4.0685	-0.0194	C	0	0	0	0	0
-2.2799	1.2257	-0.0280	0	0	0	0	0	0
-1.6761	2.3279	0.4956	C	0	0	0	0	0
-1.2661	3.2714	-0.6198	C	0	0	0	0	0
0.1403	3.8377	-0.3815	C	0	0	0	0	0
1.2216	2.7669	-0.4535	C	0	0	0	0	0
-1.5020	2.5331	1.6883	0	0	0	0	0	0
-2.3026	4.3873	-0.7094	C	0	0	0	0	0
1.2346	-1.4533	-0.1867	C	0	0	0	0	0
2.4163	-1.0389	0.7016	C	0	0	0	0	0
3.7300	-1.0695	-0.0958	C	0	0	0	0	0
4.9403	-0.6880	0.7739	C	0	0	0	0	0
6.2035	-0.4613	-0.0540	C	0	0	0	0	0
6.1735	0.8611	-0.7643	C	0	0	0	0	0
5.2772	1.6880	-0.7558	0	0	0	0	0	0
7.2978	1.0793	-1.4750	0	0	0	0	0	0
2.5307	-1.9318	1.8114	0	0	0	0	0	0
5.2154	-1.7488	1.6959	0	0	0	0	0	0
-2.8649	-1.9008	1.0570	H	0	0	0	0	0
-2.0962	0.2178	1.7967	H	0	0	0	0	0
-4.1938	1.5634	1.8412	H	0	0	0	0	0
-4.4927	-0.1385	2.1314	H	0	0	0	0	0
-5.0488	1.5159	-0.3712	H	0	0	0	0	0
-5.7160	-0.7063	-1.4965	H	0	0	0	0	0
-4.5843	-2.6566	-2.3438	H	0	0	0	0	0
-2.5970	-3.9719	-2.5704	H	0	0	0	0	0
-0.5212	-3.0115	-1.7476	H	0	0	0	0	0
-1.2126	-0.8025	-1.2722	H	0	0	0	0	0

-6.5969	-0.3768	1.0614	H	0	0	0	0	0
-0.1979	-1.9067	1.3914	H	0	0	0	0	0
-0.1445	-0.2320	0.8816	H	0	0	0	0	0
-0.2453	-4.0310	0.4902	H	0	0	0	0	0
-1.2724	-5.0465	-0.5115	H	0	0	0	0	0
-1.9978	-4.0357	0.7428	H	0	0	0	0	0
-1.2611	2.7182	-1.5677	H	0	0	0	0	0
0.3584	4.5999	-1.1395	H	0	0	0	0	0
0.1955	4.3344	0.5948	H	0	0	0	0	0
1.1983	2.2473	-1.4166	H	0	0	0	0	0
2.2107	3.2212	-0.3373	H	0	0	0	0	0
1.0994	2.0257	0.3411	H	0	0	0	0	0
-2.0741	5.0670	-1.5367	H	0	0	0	0	0
-2.3377	4.9742	0.2152	H	0	0	0	0	0
-3.3044	3.9760	-0.8758	H	0	0	0	0	0
1.2468	-0.8572	-1.1073	H	0	0	0	0	0
1.3555	-2.5048	-0.4693	H	0	0	0	0	0
2.2609	-0.0291	1.0979	H	0	0	0	0	0
3.6403	-0.3909	-0.9510	H	0	0	0	0	0
3.8852	-2.0845	-0.4845	H	0	0	0	0	0
4.7129	0.2056	1.3670	H	0	0	0	0	0
6.3292	-1.2647	-0.7886	H	0	0	0	0	0
7.0799	-0.4712	0.6049	H	0	0	0	0	0
7.1660	1.9626	-1.8782	H	0	0	0	0	0
1.7568	-1.7859	2.3849	H	0	0	0	0	0
4.3435	-2.0483	2.0357	H	0	0	0	0	0
1	2	1	0	0	0			
1	6	2	0	0	0			
1	7	1	0	0	0			
2	3	1	0	0	0			

2 10 1 0 0 0
2 31 1 0 0 0
3 4 1 0 0 0
3 14 1 0 0 0
3 32 1 0 0 0
4 5 1 0 0 0
4 33 1 0 0 0
4 34 1 0 0 0
5 6 1 0 0 0
5 11 1 0 0 0
5 35 1 0 0 0
6 36 1 0 0 0
7 8 2 0 0 0
7 37 1 0 0 0
8 9 1 0 0 0
8 38 1 0 0 0
9 10 1 0 0 0
9 13 1 0 0 0
9 39 1 0 0 0
10 12 1 0 0 0
10 40 1 0 0 0
11 41 1 0 0 0
12 21 1 0 0 0
12 42 1 0 0 0
12 43 1 0 0 0
13 44 1 0 0 0
13 45 1 0 0 0
13 46 1 0 0 0
14 15 1 0 0 0
15 16 1 0 0 0

15 19 2 0 0 0
16 17 1 0 0 0
16 20 1 0 0 0
16 47 1 0 0 0
17 18 1 0 0 0
17 48 1 0 0 0
17 49 1 0 0 0
18 50 1 0 0 0
18 51 1 0 0 0
18 52 1 0 0 0
20 53 1 0 0 0
20 54 1 0 0 0
20 55 1 0 0 0
21 22 1 0 0 0
21 56 1 0 0 0
21 57 1 0 0 0
22 23 1 0 0 0
22 29 1 0 0 0
22 58 1 0 0 0
23 24 1 0 0 0
23 59 1 0 0 0
23 60 1 0 0 0
24 25 1 0 0 0
24 30 1 0 0 0
24 61 1 0 0 0
25 26 1 0 0 0
25 62 1 0 0 0
25 63 1 0 0 0
26 27 2 0 0 0
26 28 1 0 0 0

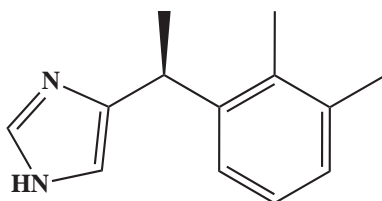
28 64 1 0 0 0

29 65 1 0 0 0

30 66 1 0 0 0

M END

7. Dexmedetomidine : Precedex[®]

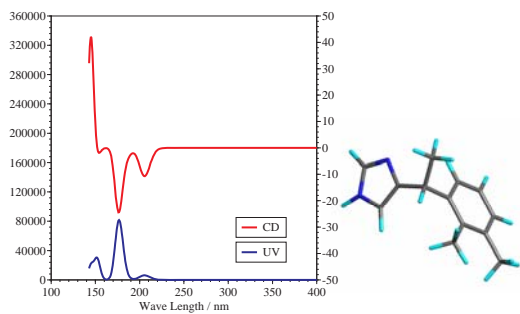


イミダゾール骨格を有するメデトミジンの活性体(D 体)で、強力かつ選択性の高い中枢性 α_2 アドレナリン受容体作動薬です。中枢性 α_2 受容体を刺激することにより交感神経の刺激伝達を抑制し、鎮静及び鎮静効果を示すとされています。

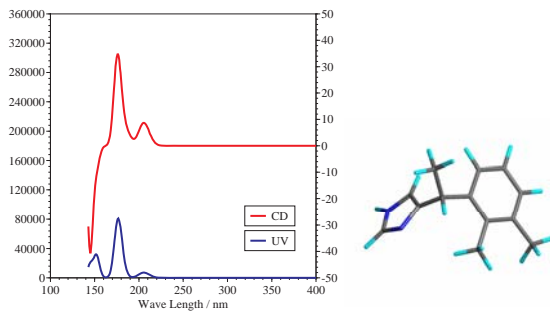
この化合物を取り上げたのは、CD/UV スペクトル計算の例として、最も簡単な光学活性体を有する化合物として適当であるからです。まず MMFF94S での配座探索結果では、R 体で6個、S 体で6個の配座異性体が見出されました。それぞれの配座異性体について CD/UV スペクトル計算を行った結果を下に示します。

R 体において、(R2, R3)と(R1, R4, R5, R6)の2つのグループに分類され、互いのグループの CD スペクトルは逆になっています。しかしながら、R2とR3の分布比率が支配的であるため、全体としての CD/UV スペクトルは上に凸になります。S 体においても、(S2, S3)と(S1, S4, S5, S6)の2つのグループに分類され、互いのグループの CD スペクトルは逆になっています。ところが、S2 と S3 の分類比率が全体の分布に対して支配的であるため、全体の CD/UV スペクトルは下に凸になります。両者の全体の分布比率を考慮した CD/UV スペクトルの結果は、LS1(All)に示すように UV スペクトルは全く同一ですが、CD スペクトルは R 体と S 体では互いに逆向きであるスペクトルが得られます。これは、CD スペクトルをモニターしながら両者の分離操作を行えることを意味しています。

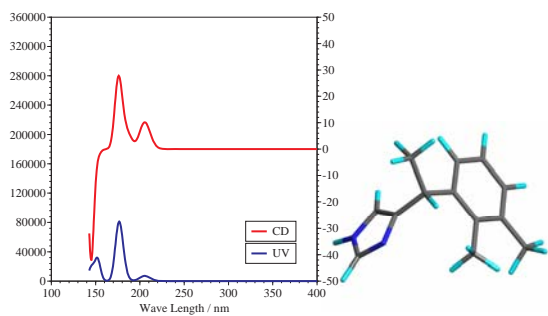
No.ID	Conf ID.	Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)
R1	2	48.8457	0.0000	47.0162
R2	5	49.1525	0.3068	28.0111
R3	3	49.2567	0.4110	23.4962
R4	1	51.2498	2.4041	0.8129
R5	4	51.3723	2.5266	0.6611
R6	6	54.6699	5.8242	0.0025



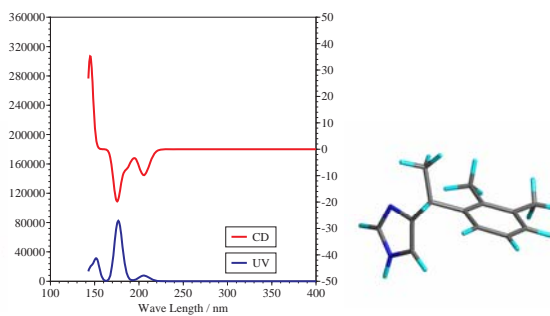
R1



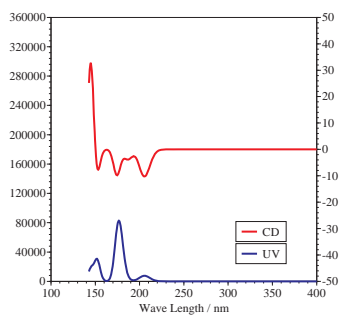
R2



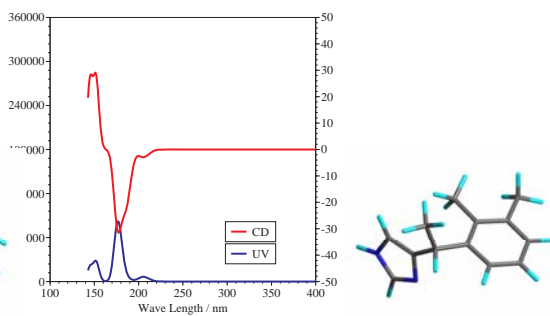
R3



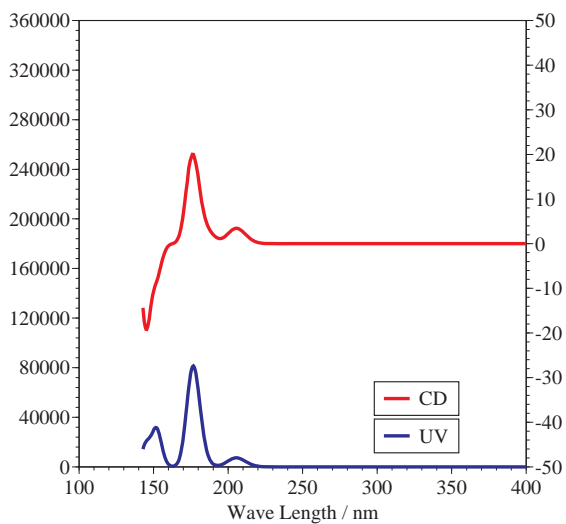
R4



R5

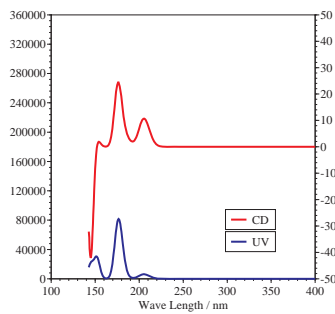


R6

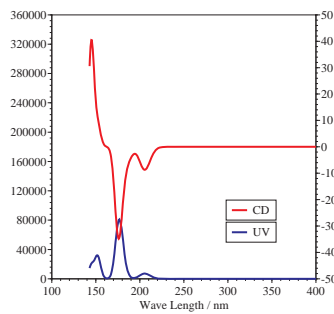


R-LS1(Weighted-Spectrum)

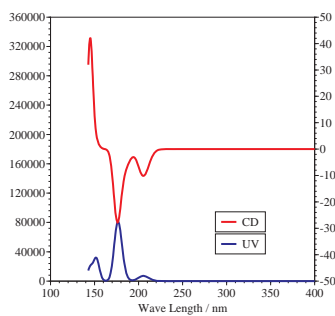
No.	Conf. ID	Steric E (kcal/mol)	ΔE (kcal/mol)	Distribution (%)
S1	2	48.8457	0.0000	47.0162
S2	1	49.1525	0.3068	28.0111
S3	5	49.2567	0.4110	23.4962
S4	3	51.2498	2.4041	0.8129
S5	6	51.3723	2.5266	0.6611
S6	4	54.6699	5.8242	0.0025



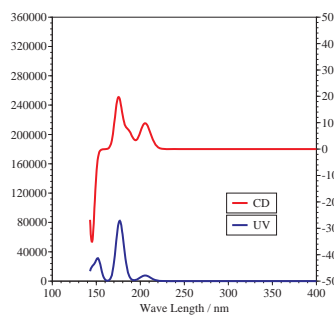
S1



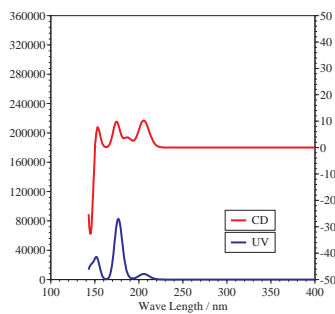
S2



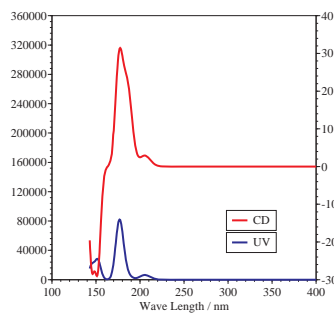
S3



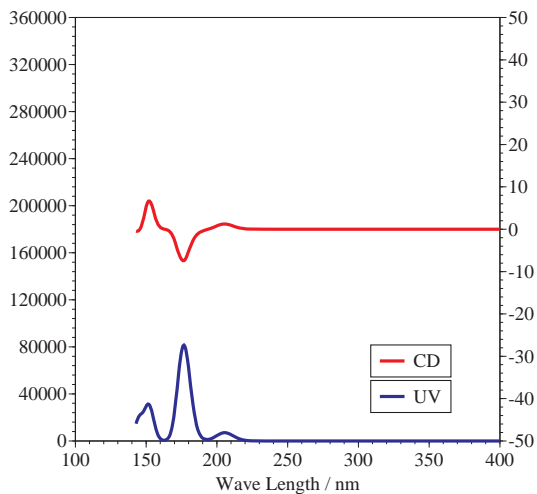
S4



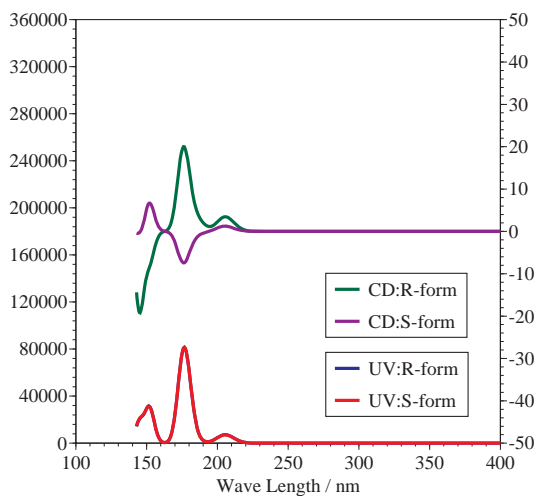
S5



S6



S-LS1(Weighted Spectrum)



LS1(All)

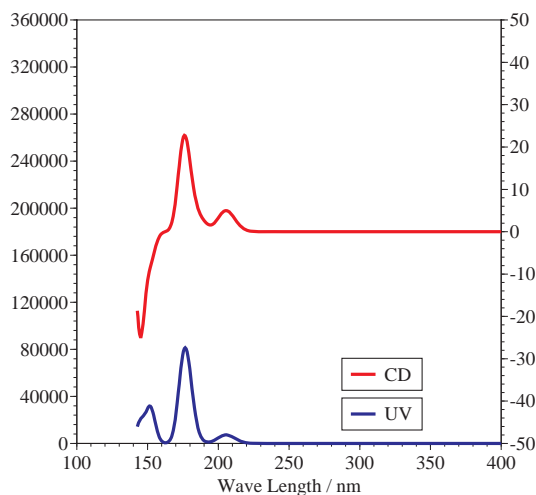
次に Gibb's の自由エネルギーを基準にした分布比率を考慮して CD/UV スペクトルを求めた結果、先の立体エネルギーの分布比率を用いて重みづけした CD/UV スペクトルと同じように、R 体では上に凸、S 体では下に凸になっています。互いのスペクトルを重ね合わせた LS4(All)に示すように、UV スペクトルは全く同一ですが、CD スペクトルは互いに逆向きのスペクトルが得られました。

R-Form

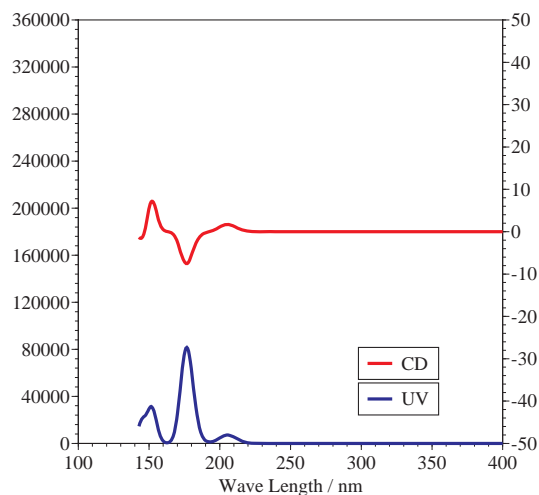
No.	Conf. Id	Gibb's Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution Based on Free Energy (%)
1	2	185.8348	0.0000	45.1652
2	3	186.0252	0.1904	32.7496
3	5	186.2725	0.4377	21.5750
4	1	188.8256	2.9908	0.2901
5	4	188.9914	3.1567	0.2193
6	6	192.2929	6.4581	0.0008

S-Form

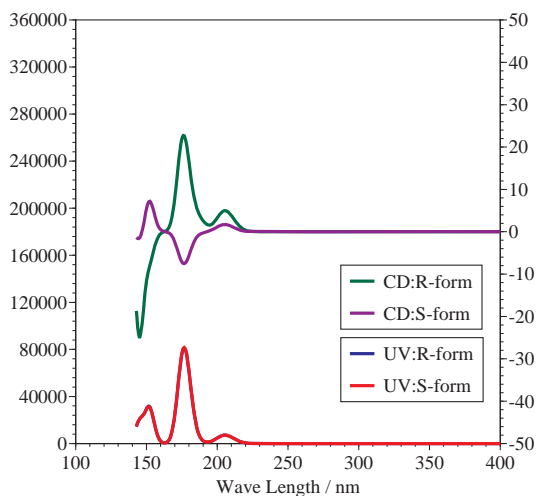
No.	Conf. Id	Gibb's Free Energy (kcal/mol)	Relative Free Energy (kcal/mol)	Distribution Based on Free Energy (%)
1	2	185.8348	0.0000	45.1652
2	5	186.0252	0.1904	32.7496
3	1	186.2725	0.4377	21.575
4	3	188.8256	2.9908	0.2901
5	6	188.9914	3.1567	0.2193
6	4	192.2929	6.4581	0.0008



R-LS4



S-LS4



LS4(All)

Dexmedetomidine-R.ini ファイル

```
MMFF94S  CONFLEX  PRECHK  SEARCH=ENERGY  SEL=50.0  CDUV  SCF=PPP
HFOPT=(ITER=50,PLEVEL=0) CIOPT=(OCC=10,UNOCC=10)
```

Dexmedetomidine-R.mol ファイル

```
31 32  0  0  0                1 V2000
-1.0778  -1.6715   0.6897  C   0  0  0  0  0
-2.0603  -2.6647   1.0836  N   0  0  0  0  0
-2.4168  -2.2186   2.4226  C   0  0  0  0  0
-1.8248  -1.1779   2.8306  N   0  0  0  0  0
-0.9540  -0.8156   1.7107  C   0  0  0  0  0
-0.0612   0.3840   1.7794  C   0  0  0  0  0
 0.6530   0.5305   0.4721  C   0  0  0  0  0
 1.6443  -0.4148   0.0972  C   0  0  0  0  0
 2.3211  -0.2864  -1.1434  C   0  0  0  0  0
 2.0041   0.7900  -2.0119  C   0  0  0  0  0
 1.0134   1.7374  -1.6414  C   0  0  0  0  0
 0.3382   1.6082  -0.3982  C   0  0  0  0  0
```

-0.8947	1.6284	2.0582	C	0	0	0	0	0
-0.7060	2.6067	-0.0050	C	0	0	0	0	0
0.6790	2.8690	-2.5617	C	0	0	0	0	0
-0.5680	-1.6802	-0.2851	H	0	0	0	0	0
-1.9104	-3.6810	0.8775	H	0	0	0	0	0
-3.1582	-2.7716	3.0179	H	0	0	0	0	0
0.6828	0.2465	2.5956	H	0	0	0	0	0
1.8873	-1.2500	0.7705	H	0	0	0	0	0
3.0881	-1.0203	-1.4318	H	0	0	0	0	0
2.5261	0.8903	-2.9749	H	0	0	0	0	0
-0.9541	1.8063	3.1554	H	0	0	0	0	0
-1.9247	1.4948	1.6581	H	0	0	0	0	0
-0.4306	2.5163	1.5733	H	0	0	0	0	0
-1.1426	2.3320	0.9812	H	0	0	0	0	0
-0.2528	3.6205	0.0707	H	0	0	0	0	0
-1.5176	2.6296	-0.7662	H	0	0	0	0	0
-0.1300	3.4917	-2.1188	H	0	0	0	0	0
1.5781	3.5043	-2.7251	H	0	0	0	0	0
0.3338	2.4705	-3.5419	H	0	0	0	0	0
1	2	1	0	0	0			
1	5	2	0	0	0			
1	16	1	6	0	0			
2	3	1	1	0	0			
2	17	1	0	0	0			
3	4	2	0	0	0			
3	18	1	1	0	0			
4	5	1	6	0	0			
5	6	1	0	0	0			
6	7	1	6	0	0			
6	13	1	0	0	0			

```
6 19 1 1 0 0
7 8 2 0 0 0
7 12 1 6 0 0
8 9 1 6 0 0
8 20 1 1 0 0
9 10 2 0 0 0
9 21 1 0 0 0
10 11 1 0 0 0
10 22 1 6 0 0
11 12 2 0 0 0
11 15 1 6 0 0
12 14 1 0 0 0
13 23 1 1 0 0
13 24 1 0 0 0
13 25 1 0 0 0
14 26 1 1 0 0
14 27 1 0 0 0
14 28 1 6 0 0
15 29 1 0 0 0
15 30 1 0 0 0
15 31 1 6 0 0
M END
```

Dexmedetomidine-S.ini ファイル

```
MMFF94S CONFLEX PRECHK SEARCH=ENERGY SEL=50.0 CDUV SCF=PPP
HFOPT=(ITER=50,PLEVEL=0) CIOPT=(OCC=10,UNOCC=10)
```

Dexmedetomidine-S.mol ファイル

```

31 32  0  0  0                1 V2000
-1.9297 -1.1190 -0.4696 C   0  0  0  0  0
-3.3054 -1.3696 -0.8610 N   0  0  0  0  0
-3.8485 -0.0206 -0.9274 C   0  0  0  0  0
-3.0394  0.9109 -0.6495 N   0  0  0  0  0
-1.7912  0.2060 -0.3513 C   0  0  0  0  0
-0.5544  0.9579  0.0307 C   0  0  0  0  0
 0.5450 -0.0097  0.3410 C   0  0  0  0  0
 0.4002 -0.9363  1.4072 C   0  0  0  0  0
 1.4424 -1.8536  1.7014 C   0  0  0  0  0
 2.6321 -1.8442  0.9276 C   0  0  0  0  0
 2.7821 -0.9197 -0.1397 C   0  0  0  0  0
 1.7371 -0.0026 -0.4319 C   0  0  0  0  0
-0.8375  1.8182  1.2551 C   0  0  0  0  0
 1.8917  0.9735 -1.5563 C   0  0  0  0  0
 4.0376 -0.9112 -0.9548 C   0  0  0  0  0
-1.1909 -1.9196 -0.3171 H   0  0  0  0  0
-3.8540 -2.1464 -0.4216 H   0  0  0  0  0
-4.8996  0.1476 -1.2047 H   0  0  0  0  0
-0.2434  1.6108 -0.8153 H   0  0  0  0  0
-0.5220 -0.9432  2.0068 H   0  0  0  0  0
 1.3284 -2.5706  2.5278 H   0  0  0  0  0
 3.4402 -2.5550  1.1553 H   0  0  0  0  0
-1.1448  1.1745  2.1095 H   0  0  0  0  0
-1.6561  2.5387  1.0322 H   0  0  0  0  0
 0.0763  2.3860  1.5400 H   0  0  0  0  0
 0.9829  1.6115 -1.6332 H   0  0  0  0  0

```


2.7763	1.6243	-1.3757 H	0	0	0	0	0
2.0333	0.4283	-2.5162 H	0	0	0	0	0
3.9760	-0.1243	-1.7395 H	0	0	0	0	0
4.9139	-0.7025	-0.3011 H	0	0	0	0	0
4.1794	-1.9004	-1.4449 H	0	0	0	0	0
1	2	1	0	0	0		
1	5	2	0	0	0		
1	16	1	0	0	0		
2	3	1	0	0	0		
2	17	1	0	0	0		
3	4	2	0	0	0		
3	18	1	0	0	0		
4	5	1	0	0	0		
5	6	1	0	0	0		
6	7	1	0	0	0		
6	13	1	1	0	0		
6	19	1	6	0	0		
7	8	1	1	0	0		
7	12	2	0	0	0		
8	9	2	0	0	0		
8	20	1	1	0	0		
9	10	1	6	0	0		
9	21	1	1	0	0		
10	11	2	0	0	0		
10	22	1	0	0	0		
11	12	1	0	0	0		
11	15	1	6	0	0		
12	14	1	6	0	0		
13	23	1	1	0	0		
13	24	1	0	0	0		

13 25 1 0 0 0

14 26 1 0 0 0

14 27 1 0 0 0

14 28 1 6 0 0

15 29 1 6 0 0

15 30 1 1 0 0

15 31 1 0 0 0

M END

索引

C

CD/UV.....	63
Charge-charge.....	4
CIOPT.....	69

D

DNA ジャイレース活性阻害.....	33
---------------------	----

G

Gibb's の自由エネルギー 8, 15, 26, 36, 55, 68	
---------------------------------------	--

H

HFOPT.....	69
------------	----

I

ini ファイル.....	9
---------------	---

L

LS4 データ.....	8
--------------	---

M

MMFF94S.....	4
mol ファイル.....	9

N

Non-bonded.....	4
-----------------	---

P

PRECHK.....	9, 18, 28, 37, 45, 57, 69, 71
p-メトキシフェニル基.....	12

S

SCF.....	69
SEARCH.....	9, 18, 28, 37, 45, 57, 69, 71
SEL.....	9, 18, 28, 37, 45, 57, 69, 71

X

X 線結晶構造解析.....	5
----------------	---

あ

アドレナリン受容体.....	63
アルツハイマー型痴呆症.....	22
アルデステロン.....	4
アンジオテンシン変換酵素.....	4

い

イミダゾール骨格.....	63
---------------	----

か

重ね合わせ.....	4
カプトプリル.....	4, 5, 8

き

鏡像体.....	12
----------	----

こ		は	
5員環.....	4, 8	配座探索.....	4
光学活性体.....	63	配座発生の爆発.....	50
さ		パッキング効果.....	42
最安定配座.....	4	ふ	
し		プラバスタチン.....	50
自由エネルギー.....	8	フレキシビリティ.....	33, 50, 51
ジルチアゼム.....	12	め	
す		メドミジン.....	63
水素結合ネットワーク.....	53	も	
水素結合.....	4, 8	モデル化.....	50
水素結合ネットワーク.....	51, 55	り	
スペクトル計算.....	63	立体エネルギー.....	8
た		れ	
タンパク質.....	12	レボフロキサシン.....	33
と		レボフロキサシン.....	34, 35, 36, 37, 42, 43, 45
ドネベジル.....	22		
な			
7員環.....	12		