

## 論文内容の要旨

博士論文題目 新規エラストアーゼ阻害剤 **AE-3763** の創製ならびに工業的  
合成法に関する研究

氏 名 井上 泰尚

【背景】感染症や炎症性疾患時に好中球の顆粒から大量に放出されるヒト好中球エラストアーゼ (HNE) の病態への関与が示唆されている疾患として、急性肺障害 (ALI)、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、突発性肺繊維症 (IIP)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) などが知られている。従って、HNE 阻害剤はこれらの疾患の治療剤あるいは予防剤として有用であることが期待される。

【目的】本研究では、とりわけ急性期の臓器傷害時に高用量投与可能な、高水溶性かつ低毒性な注射用治療薬の開発を目指し、更にその治療薬の簡便かつ工業的に製造可能な合成法の確立を目的とした。

【結果】本研究ではリード化合物より、HNE と相互作用する部位である Val-Pro-Val は固定し、N 末端側の水溶性基と C 末端側のカルボニル活性基の変換により、*in vivo* 薬効が強かつ水溶性の良好な化合物を見いだすことを目指して合成展開した。その結果、各種 *in vivo* 試験で非常に優れた薬効を示し、水への溶解度がすべての pH で >1000 mg/ml 以上と非常に優れた **AE-3763** を見出すに至った。更に、各疾患モデルにおいて、現在世界で唯一上市されている Sivelestat よりも 5~170 倍強い薬効を示したことなどから、**AE-3763** は急性疾患治療を目的とする注射用剤に適した薬理特性および物性を有しており、HNE に起因する ALI / ARDS 等の疾患に対して既存の HNE 阻害剤より高い治療効果が期待できるものと考えられる。

次に工業的に実施可能な **AE-3763** の製法の検討を行った。**AE-3763** 合成法の大きな課題として、1) 立体選択的なトリフルオロメチルアミノアルコールの合成、2) 安全で簡便な酸化法の開発、の2点が挙げられた。これらの課題を解決する検討に着手し、 $ZnCl_2$  と  $NaBH_4$  を用いた高収率・高立体選択的なトリフルオロメチルアミノアルコールの合成法を見出し、更に DMSO / EDC / ジクロロ酢酸を用いた温和で簡便な酸化法を見出した。最後に各工程の最適化を行って、**AE-3763** の工業的合成法を確立することができた。

氏名	井上 泰尚
----	-------

(論文審査結果の要旨)

ヒト好中球エラスターゼ (HNE) は生体内に存在する最も破壊的なプロテアーゼの一つであり、エラスチン、コラーゲン等の主要な細胞外マトリックス構成成分を分解することで、急性肺障害 (ALI) や急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) 等の急性期の臓器傷害を発症させる大きな原因となっている。従って、HNE の阻害剤はこれらの疾患の有望な治療薬となり得ると考えられることから、本論文では、とりわけ急性期の臓器傷害時に高用量投与可能な、高水溶性かつ低毒性な注射剤の開発を目的とし、以下の結果を得た。

### 1. 新規エラスターゼ阻害剤 **AE-3763** の創製

現在世界で唯一上市されている Sivelestat に代表される suicide inhibitor は、その構造中に活性エステル構造を有することから加水分解を受けやすく、化学的に不安定なため *in vivo* 薬効が弱いものが多かった。そこでこれらとは異なる、遷移状態安定化に起因する阻害様式に着目した。このタイプの阻害剤は化学的に安定であるため強い *in vivo* 薬効が期待できる。本論文ではリード化合物より、HNEと相互作用する部位である Val-Pro-Val は固定し、N末端側の水溶性基とC末端側のカルボニル活性基の変換により、*in vivo* 薬効が強かつ水溶性の良好な化合物を見いだすことを目指して合成展開した。その結果、各種 *in vivo* 試験で非常に優れた薬効を示し、水への溶解度がすべてのpHで >1000 mg/ml 以上と非常に優れた **AE-3763** を見出すに至った。

### 2. **AE-3763** の工業的合成法に関する研究

1.での成果をもとに、工業的に実施可能な **AE-3763** の製法の検討を行った。**AE-3763** 合成法の大きな課題として、1) 立体選択的なトリフルオロメチルアミノアルコールの合成、2) 安全で簡便な酸化法の開発、の2点が挙げられた。これらの課題を解決する検討に着手し、 $ZnCl_2$  と  $NaBH_4$  を用いた高収率・高立体選択的なアミノアルコールの合成法を見出し、更に DMSO / EDC / ジクロロ酢酸を用いた温和で簡便な酸化法を見出した。最後に各工程の最適化を行って、**AE-3763** の工業的合成法を確立することができた。

以上のように本論文では、リード化合物からの合成展開において構造活性相関を検討し、独自の構造を有し、かつ薬効評価においても有効性を示す HNE 阻害剤の研究を行った。これらは創薬科学的、学術的研究として高く評価でき、物質化学の発展に貢献していると認められる。よって、審査員一同は本論文が博士 (理学) の学位論文として価値あるものと認めた。