

提供機関名	: 学校法人 帝京大学
研究責任者名、所属	: 田畑英嗣、帝京大学 薬学部 創薬化学研究室
連絡担当者名、所属	: 田畑英嗣、帝京大学 薬学部 創薬化学研究室
電話番号、Email	: 03-3964-8102、h-tabata@pharm.teikyo-u.ac.jp
機関管理番号（任意）	:

1. 業種・適用分野（基盤技術であれば活用分野、医薬・医療分野であれば疾患領域等）

創薬化学分野

2. 研究・発明のタイトル

好中球エラスターゼ阻害活性を有する新規軸不斉化合物

3. 研究・発明の概要(本技術の特徴)

全身性炎症反応症候群に伴う急性肺障害の治療に用いられているシベレスタットナトリウム（エラスポール®100）をリード化合物として好中球エラスターゼ阻害活性を有する新規 *N*-スルホニル-1,5-ベンゾジアゼピノン誘導体の開発に成功した。新たに設計された化合物群には、ベンゼン環とスルホンアミド結合との結合軸に不斉（軸不斉）を有し、高い安定性をもって軸不斉異性体（エナンチオマー）を単離することができる。化合物群の活性評価ではラセミ体においてもリード化合物に比べて約 4.5 倍高い活性を示し、さらに単離した一方の軸不斉異性体では約 10 倍も高い活性が示された。

4. 成果（公開可能な範囲内の研究データ、など）

合成された化合物群のうち、いくつかでリード化合物（シベレスタット）に比べて高い活性を示した。さらに軸不斉異性体を単離することができた化合物で軸不斉異性体についても活性を評価した結果、一方の異性体においてラセミ体より強い活性が示され、活性発現に寄与する軸不斉のコンホメーションが明らかになった。

5. 今後の研究・開発予定

更なる構造の最適化を図ると共に、細胞実験および動物を使用した *in vivo* 試験を展開し、有効性ならびに安全性についても評価する予定である。

6. 本技術の特徴、企業へアピールしたい点（具体的に記載してください）

創薬化学分野において、中心不斉に基づく研究に比べて軸不斉に着目した研究は未だ少ない。特にスルホンアミド構造は生物活性化合物の重要な構成要素として頻繁に見られるものの、その構造が持つ軸不斉に関する研究はほとんど行われていない。その理由としてはスルホンアミド軸不斉が未だ広く周知されていないことや軸不斉異性体の安定性の問題などが挙げられる。しかしながら、我々はこれまでにベンゼン環－スルホンアミド構造間から成る軸不斉に基づく立体化学に関する多くの知見を得てきた。また、一般に軸不斉は安定性の低さが課題とされることが多いが、本研究でとり上げるスルホンアミド軸不斉の安定性は高く、室温下で取り扱いが容易であることがわかっている。本研究ではこれらの知見をもとにベンゾジアゼピノンを基本骨格としたスルホンアミド軸不斉化合物を設計した。そして、設計された化合物群は既存の医薬品に比べて高いエラスターゼ阻害活性を示した。この結果を踏まえてさらに構造最適化を図ることでより高活性な化合物の創出につながる。

新規公開情報紹介シート（公開情報）

これまで着目されなかった未開拓な部分が多いスルホンアミド軸不斉に着目した創薬研究は新規性があり、将来的に創薬化学の中核になる可能性が高い。

希望する提携の種類	共同研究、委託研究、ライセンスなど
特許出願の有無のみ	出願済
関連特許出願の有無	なし
学会発表・論文投稿の有無・予定	MCS（国内）及びAIMECS（国際）等で発表予定、医薬化学系の学術論文に投稿予定
共同研究の有無	今のところなし