

氏名	澤井 泰宏
授与した学位	博士
専攻分野の名称	農学
学位授与番号	博乙第4471号
学位授与の日付	平成29年 3月24日
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	低分子医薬品を指向したペプチドミメティクスの工業的化学合成法の開発研究
論文審査委員	教授 村田芳行 准教授 泉 実 教授 清田洋正 准教授 仁戸田照彦

学位論文内容の要旨

①非天然型アミノ酸構造を有するペプチドミメティクス糖尿病治療薬Aのプロセス研究

ペプチドミメティクスのプロセス研究では、アミノ酸残基の生物学的等価体として骨格に組み込まれる非天然型アミノ酸のキラリティー制御が重要な研究課題となる。糖尿病治療薬Aでは、実用的な合成法の知られていないβ-メチルトリプトファン骨格をどのようにして構築するかという点が、プロセス研究の主要な課題となった。本研究では、異性化晶析およびジアステレオマー塩分別晶析による光学分割を含む短工程な合成ルートに着目して、光学活性β-メチルトリプトファンの大量製法の開発研究を行った。また、β-メチルトリプトファンを用いた縮合反応について詳細に研究を行い、集積したキラリティーのロスを最小限に抑え、高品質な糖尿病治療薬Aをキログラムスケールで合成できる方法を確立した。

②アモルファスとして開発されるペプチドミメティクス糖尿病治療薬Bのプロセス研究

アモルファスのペプチドミメティクスを医薬品として開発する場合、その大量精製法の開発がプロセス研究における主要な課題となる。糖尿病治療薬Bのプロセス研究では、スケールアップ可能な陽イオン交換樹脂クロマトグラフィーによるアモルファス化合物の精製法開発を中心に大量製造法の開発研究を行い、98%以上の純度を有するアモルファス医薬品Bをキログラムスケールで合成することに成功した。またさらに、環境に大きな負荷を与える有機溶媒の使用量を削減可能な酸-塩基を用いた液相抽出法に着目した改良研究を行い、よりグリーンな次世代製造法として、クロマトグラフィーを用いない製法を確立した。

③アミノ酸を含有しないペプチドミメティクス抗肥満薬Cのプロセス研究

アミノ酸を含有しないペプチドミメティクスのプロセス研究では、より広範な有機合成化学的研究課題が取り込まれる。抗肥満薬Cの合成に用いられた既存の2-イミノオメチルピナミジニウム塩は、種々のカウンターアニオンのものが知られているが、潮解性を有する等、大量製造の観点から問題を抱えていた。そのため大量製造に適した特性を有するピナミジニウム塩の開発が、プロセス研究の主要な課題となった。当該試薬はトリホルミルメタン等価体であり、多様な化合物の合成法への展開が期待されるため、一般の有機合成化学的見地からも有用性が高い。本研究では、潮解性を示さず空气中で容易に取り扱える、新規な2-イミノオメチルピナミジニウムトリハロゲン化物塩を見出し、その大量製法を開発した。また、当該試薬を用いたキノリン環化反応について詳細に研究を行い、抗肥満薬Cの鍵中間体、7-アシルアミノ-3-ホルミルキノリンを数キログラムスケールで合成できる方法を確立した。

論文審査結果の要旨

本論文は、有機化学、創薬化学、プロセス化学などの各分野を研究領域とした論文であり、ペプチドミメティクス糖尿病治療薬ならびにペプチドミメティクス抗肥満薬の大量製法の開発を目的としてそのプロセス研究を行ったものである。

酵素や受容体をターゲットにした医薬品の探索研究では、ペプチドを基盤とする化合物が広く研究されている。その一般的な手法として、ペプチド結合の数を減らし、非天然型アミノ酸やその他の有機化合物を導入して、より低分子量の化合物へと変換したペプチドミメティクスが研究の対象とされている。そして、合成した種々の化合物を医薬品として上市するためには、臨床試験など幾段階もの開発ステージを経て研究を進めるだけでなく、最終的に各国当局から製造販売の承認を取得する必要もある。医薬品のプロセス研究は、上記の過程において、安定した品質の医薬品を、安全に大量製造することを主な目的としているが、攪拌効率・反応効率の低下、小スケールでは無視できたような危険性（安全性）、大規模精製の煩雑さなど様々な研究課題を有しているため、有機化学的なアプローチにより解決を図る必要があった。

本論文では、低分子医薬品を指向したペプチドミメティクスを高い品質基準かつ工業的規模で製造する方法について、「反応の効率化」「精製の効率化」と言う二つの観点からプロセス研究を行った。その結果、汎用的な非天然型アミノ酸であるβ-メチルトリプトファンの実用的な製法を開発し、さらには高品質な医薬品をキログラムスケールで製造する方法を新たに開発した。また、潮解性を示さず空気中で容易に取り扱える2-イミノオメチルピナミジニウムトリハロゲン化物塩を新規に見出し、この塩を試薬として用いたキノリン環化反応について詳細に研究を行って、抗肥満薬合成の鍵中間体である7-アシルアミノ-3-ホルミルキノリンを数キログラムスケールで合成できる方法を新たに確立した。

以上の研究成果は、有機化学、創薬化学およびプロセス化学の研究として医薬品の安定供給に大きく貢献し、また環境調和型のプロセス開発を通じて商用製造時の環境負荷の低減に寄与するため、社会的に重要な役割を果たすことが期待される。よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。