光学活性中間体の合成プロセス研究

井上 健二
Kenji Inoue

キーワード：光学活性化合物、医薬品中間体、HMG-CoA 還元酵素阻害剤、HIV プロテアーゼ阻害剤

全世界で上市される新薬のうちに占める光学活性化合物の割合は着実に増えてきており、それらの効率的な製造プロセス開発によるバルクのタイムリーで安価な供給は、新薬の開発上重要な課題となっている。我々の研究グループでは、光学活性バルク製造の鍵となる有用中間体の効率的な製法の開発に取り組んでおり、これまでターゲットに応じた有機合成技術とバイオ技術の使い分けにより、いくつかの光学活性中間体の合成プロセスを開発してきた¹⁾。筆者はそのメンバーの一人として、上記課題に取り組んできた。今回の特集の趣旨にはそぐわないかもしれないが、ここでは筆者が深く関わってきた合成プロセス開発研究を紹介させていただきたい。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤中間体の開発

HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、抗脂血症剤として有用であることが知られている。これらは、ロバスタチンやシンバスタチン等の発酵または一部合成品が先行し、後から合成品が追いかけるという形で開発が進んできた。複数の医薬メーカーで合成品の開発が行われた1980年頃、我々はそれらの共通中間体を開発しようとの狙いで研究を開始した。当時、未だどんな中間体が本当に有用なのか分からない状態であり、まずそれを絞り込むことから始めなければならなかった。我々は、酵素反応で製造できる(*R*)-1-クロロ-2,3-プロパンジオール(1)を原料として、ラクトン型中間体(3)や直鎖アルコール型中間体(5)等の候補化合物を合成してユーザーに使い勝手を試してもらい、直鎖アルコール型中間体が有用であることを突き止めた²⁾(スキーム1, 2)。

中間体が決まると、次は新薬開発を進めるために開発サンプルの供給が必要となる。最初のうちの数百gに関しては上記方法で対応できたが、間もなく数十kgのオーダーで必要になり、上記方法では原料の(*R*)-クロロプロパンジオール(1)の供給が追いつかなくなった。そこで厳しい時間的な制約のなか、安価な天然のキラルプールを使う方法を検討した結果、L-リンゴ酸を出発化合物として用いる2つの方法を開発し、アセトニドアルコール誘導体(5)の供給が可能となった^{3,4)}(スキーム3)。

Scheme 1

Scheme 2

(*S*)-3-ヒドロキシブチロラクトン(7)を経由するルートは、短期に新しいプロセス立ち上げの必要に迫られるなか、できるだけ既存の処方を生かそうとしたルートで、ジオール誘導体(8)で合流することにより、狙い通り早いプロセス立ち上げに繋げることができた。一方、アセトニド誘導体(9)を経由するルートは、リンゴ酸の2つのカルボキシル基を区別して選択的に活性化、増炭し、最終工程では2つのエステル基を区別して選択的に還元する方法である。この方法は当初難しいと思われたが、発案者らの執念でルートを貫通し、タイムリーに直鎖型中間体を供給することが可能となった。プロセス研究では、タイムリーにモノを供給しつつ、最強のプロセスを作ることが要求される。本テーマでもこれらを両立させることに苦労してきたが、初期からの我々の研究努力により、治験薬の開発に必要な中間体の供給が可能になり、新薬の開発、上市に寄与できたことはプロセス研究者としての喜びの1つである。もう1つの使命である最強のプロセス開発に関しては、着実に目的地に近づいているものの、今なお戦いは続いている。重要なターゲットであればあるほど当然競合も激しくなり、プロセスに求められるレベルも高くなっていくためであるが、

Scheme 3

この競争がまた、より強いプロセス開発への原動力ともなる。

プロテアーゼ阻害剤中間体の製法研究

1995年頃から医薬各社が抗エイズ薬である HIV プロテアーゼ阻害剤の開発を急ピッチで進めてきた。薬の性格上、鍵となる中間体の安価大量供給に対する社会的要請は強く、プロセス研究者にとっては非常に興味深いターゲットであった。中間体メーカー各社が取り組みを開始するなか、我々も重要キラル中間体の製法開発に取り組み、一連の効率的な合成プロセスを開発した(スキーム 4)。

Scheme 4

一連の変換反応において、鍵となるのがフェニルアラニン誘導体のハロケトン類への変換である。筆者らは、例えば *N*-アルコキシカルボニルフェニルアラニンエステル(10)をクロロ酢酸のエノラートと反応させることによりクロロケトン(11, X=Cl)に変換できることを見いだした⁵⁾。この方法はこれまでの方法のように、ジアゾメタンや極低温反応を必要としない利点を有している。得られた 11 は立体選択的に還元後、アルカリ処理することにより、重要中間体であるエポキシドに変換できる。我々は種々検討した結果、微生物還元を利用することによりエリスロ異性体(13)とスレオ異性体(15)を作り分けられることを見いだした⁶⁾。

HIV プロテアーゼ阻害剤中間体としては、エリスロ型のフェニルノルスタチン誘導体(17)もまた、重要な中間体であることが知られている。我々はジハロケトン 11(X=Cl)をスルフリルクロライドで処理してジクロロケトン(16, X=Cl)に変換した後、アルカリ水解することにより、17 がスレオ異性体に優先して生成することを見いだした⁷⁾。さらには、10 から直接 16(X=Cl, Br)を得る方法も開発し、10 から 2 工程で 17 を得ることが可能となった⁸⁾。

以上我々の取り組んできた研究例を紹介してきたが、競争力あるプロセスを作る上で大切なのは、そのターゲットを作るのに最も有効な方法論を自在に使いこなすことであろう。その結果として、最先端の技術が威力を発揮することがあれば、古典的な技術で最強のプロセスができることもあるのがこの世界の面白いところである。道のりは遠いが、筆者らもできるだけ「自在に」プロセスが作れるよう、センスと技を磨いていきたい。

文 献

- 1) 長谷川淳三, キラルテクノロジーの工業化, 中井武, 大橋武久編, 株式会社 CMC, 1998 年, p 7
- 2) 井上健二, 米津敬一, 上山昇, 高橋里美, 特開平 2-262537
- 3) 井上健二, 上山昇, 高橋里美, 特開平 4-173767
- 4) 林茂雄, 上山昇, 井上健二, 古賀照義, 高橋里美, 特開平 4-69355
- 5) 西山章, 菅河忠志, 真鍋肇, 井上健二, 吉田典隆, 再表 96-023756
- 6) 菅河忠志, 井上健二, 特開平 9-285
- 7) 松本慎吾, 松尾和彦, 菅河忠志, 諸島忠, 井上健二, 特開平 10-59909
- 8) 西山章, 井上健二, WO 0053575

(2001 年 1 月 30 日受理)

PROFILE

井上健二 鐘淵化学工業株式会社精密化学品事業部 精密化学品研究グループ基幹研究員

〔経歴〕1985 年京都大学大学院工学研究科博士課程修了, 同年鐘淵化学工業(株)入社, 1997 年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕