核酸およびアミノ酸誘導体を中心とした有機合成プロセスの開発

大西 智之
Tomoyuki Onishi

キーワード：核酸、アミノ酸、抗ウイルス剤、プロセス開発、医薬中間体

はじめに

核酸系抗ウイルス剤がヘルペス、水痘、带状疱疹、エイズなどの画期的治療薬となったのを嚆矢として、現在、核酸誘導体は医薬品の中でユニークな位置を占めている。一方、アミノ酸誘導体も ACE 阻害剤や各種のプロテアーゼ阻害剤等が既に開発されて来ており、これまた医薬品の中でも重要な存在となっている。

これら核酸誘導体、アミノ酸誘導体の出発原料としては、それぞれ核酸、アミノ酸を用いるのが1つの自然な発想であり、また合成効率上も好ましいと思われる。しかしながら、これらから種々の誘導体を合成するのは必ずしも単純ではなく、何らかのブレイクスルーを必要とすることも多い。本稿では筆者が味の素(株)に入社して以来、携わった核酸誘導体およびアミノ酸誘導体のプロセス開発について紹介しつつ、有機合成プロセス開発の何が面白いのかについて考えてみたい。

1. ヌクレオシド系抗ヘルペス剤 A-5021 の合成プロセスの開発¹⁾

A-5021(1)は味の素で創薬された強力な抗ヘルペス活性を有するヌクレオシドである。探索段階では、マロン酸エステルと光学活性エキクロロヒドリン 2 のアルキル化反応によって得られる光学活性シクロプロパンラクトン 3 を鍵化合物とし、水酸基の保護、脱保護を繰り返して合成していた。これは特にプリン塩基のアルキル化に用いるシクロプロピルメチルスルホナートやハライドが

不安定で、保護基を付け替えて安定化させる必要があったためである。しかしながら、A-5021 を大量に合成することを考えると、この方法は工程も長く収率も良くない。そこで、より効率的なルート求めて、検討を行った。

スキーム 1 に A-5021 の実用的新合成プロセス(開発初期の段階のもの)を示す。ルート短縮のポイントとしては次の2点が考えられた。すなわち、1)ラクトン環をジオール保護体と考え最後に還元する、また2)ラクトン環より先にエチルエステル部分を還元して、アルキル化に用いるということである。シクロプロパンラクトンのラクトン部分は歪みのため反応性に富んでおり、加水分解や還元を受けやすい。実際に 3 に 1 等量のアルカリをエタノール中で作用させるとラクトン部分のみを開裂させることができた。この状態で引き続き、加熱還流下、NaBH₄ 還元を行うと、エステル部分のみを還元してラクトンアルコール 4 を得ることができた。4 は脱離基導入後も比較的安定であり、そのメシラート 5 は単離してアルキル化反応に用いることができた。ラクトン基が不安定なシクロプロピルメチルスルホナートの安定化に寄与しているものと考えられる。アルキル化に際してはここでは 2-アミノ-6-クロロプリンを用いた。アルキル化の 9 位 / 7 位の選択性は 6.5-7:1 程度であり、クロマトグラフィーにより容易に両者の分離が可能であった。アルキル化体 6 を 80% ギ酸中、加熱してラクトングアニン 7 とし、これをエタノール中、NaBH₄ で還元

Scheme 1 A practical synthesis of antiviral cyclopropane nucleoside A-5021.

Scheme 2 A practical synthesis of 8, the key intermediate of HIV protease inhibitors.

すると、目的物 A-5021(1)がよい収率で得られた。

こうして、全く保護基を用いることなく、短工程で A-5021 を合成するルートが見いだせた。この方法は、高価な試薬や特殊な条件を使うこともないため、工業的生産にも十分適用可能である。

2. HIV プロテアーゼ阻害剤の鍵中間体の合成プロセスの開発²⁾

エポキシド 8 は HIV プロテアーゼ阻害剤の汎用中間体として重要な位置を占める化合物である。このものの製法を開発する上で最大の課題はクロロメチルケトン 9 をいかに製造するかということであり、エポキシド 8 は 9 の NaBH₄ を用いたジアステレオ選択的還元、および続くエポキシ化より調製可能と考えられる。我々はコスト競争力のあるプロセスを開発するに当たって、有機金属試薬に対する原材料費を極小化することをコンセプトとし、まず ClCH₂Li (比較的安価な ⁿBuLi と BrCH₂Cl により *in situ* で調製) によるクロロメチル化が適応可能な、H-Phe-OMe のアミノ基の保護基に関してスクリーニングを行った。

最初に Boc-Phe-OMe に対して ClCH₂Li を作用させて直接的に 9 を得る検討を行ったが、用いる試薬の量を増やしても収率は 50% 以上には向上しなかった。検討を進めていく内に、アミノ基をベンゾフェノンイミン型保護基によって保護した化合物がクロロメチル化の有用な基質であり、1.3 当量の ClCH₂Li を作用させることによって、定量的に高い光学純度を有するクロロメチルケトンが得られることを見いだした。

さらに検討を行った結果、最終的にアミノ基を安価なベンズアルデヒドで保護した化合物である 11 のクロロメチル化を行い、次いで塩酸で加水分解することによって、イミンに対する副反応やラセミ化を伴うことなく、良好な収率で 12 が得られることを見いだした。本知見を元に開発されたエポキシド 8 の実用的合成プロセスをスキーム 2 に示す。

こうして、工業化可能なエポキシド 8 の合成プロセスを見いだせた。また、本プロセスはパイロットプラント

製造を実施して、実際にスケールアップ可能であることが実証できた。

おわりに

以上、核酸誘導体およびアミノ酸誘導体のプロセス開発について、それぞれ 1 例ずつ紹介した。ところでプロセス開発は、大学等の研究機関における学術的な研究や、また企業内でも医薬品探索研究などと比べて、時に面白さ、創造性に欠けた無味乾燥なものとして評価される場合が多いように思う。実際、コスト的な問題や他社の特許等により、実施できることが自ずから制約されるケースも多いのは事実である。しかしながら、これらの制約を承知した上で新規プロセスの探索を行うことは決して単純作業ではなく、むしろ制約があるがゆえに、より本質を理解した上でのコンセプト造りや創意工夫を必要とするように感じる。現在でも工業的かつ経済的に実施可能な合成手法はまだ限られており、この観点で有用な手法を創出していくことが求められる。さらに、例え新規ラボプロセスを見いだすことができたとしても、それを工業化するためには、試行錯誤しつつそれぞれの個性に合わせた tailor made のプロセスをよく考えて開発していくことが重要である。

我々プロセスケミストとしては仕事の性質上、first synthesis を目指すことはできない。しかしながら、合成プロセスとしての決定版 final synthesis を目指すことができるのは大いにやりがいがあるものと感じている。

文 献

- 1) T. Onishi, T. Matsuzawa, S. Nishi, T. Tsuji, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8845 (1999)
- 2) 大西智之, 中野敬, 廣瀬直子, 中沢正和, 井澤邦輔, 国際出願 WO 00/44706

(2001 年 2 月 2 日受理)

PROFILE

大西智之 味の素(株)アミノサイエンス研究所ファインプロセス研究部ケミカルプロセス研究室研究員

【経歴】1990 年東京大学理学部化学科卒, 1992 年同理学系研究科修士課程修了, 同年味の素(株)入社, 中央研究所に勤務。1998 年より現職。【専門】有機合成プロセスの開発。【連絡先】