

学位論文題名

Synthetic Studies on Drug Candidates against
Lifestyle-Related Disease under Notion
of Process Chemistry

(プロセス化学を概念とした生活習慣病治療薬候補品の合成研究)

学位論文内容の要旨

近年、先進国に見られる平均寿命の延長は感染症などの急性疾患の減少によるが、その一方で肥満症、高血圧症、心臓病、脳血管疾患などの生活習慣病が増加している。生活習慣病は個人の努力で改善できることが少なくないが、発症の時期が不明であり自覚症状もないことが多い。この結果重大な後遺症をもたらし、医薬品の助けが必要となる。本論文はこれらの生活習慣病のうち循環器疾患との結びつきの高い肥満症と高血圧症治療薬製造法の開発に関するものである。ニューロペプチド Y(NPY) は摂食促進作用とともに交感神経系の抑制によるエネルギー消費の減少やリポ蛋白質リパーゼの活性化による脂肪蓄積作用をあわせ持つ。NPY 受容体には 5 つのサブタイプが知られており、摂食促進作用に関与する 3 種の化合物が新規に開発された。これらは Y5 受容体に対し拮抗作用を示すことから、抗肥満作用を示すことが期待される。また、これまでの高血圧治療薬にはカルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬などがあるが、より副作用の少ない新しい作用機序を有する薬剤の開発が期待されている。エンドセリンは心・血管系に対する強力な作用を有するペプチドであり、これに対する受容体拮抗剤は高血圧治療薬として注目されている。本論文は、萬有製薬基礎研究所において開発されたこれらの治療薬の製造法をプロセス化学的観点からまとめたものである。

第 1 章第 1 節は抗肥満治療薬候補のうち、1'[[{(5-phenyl-2-pyrazinyl)amino]carbonyl}-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-3-one の製造に関するものである。化合物は、スピロラクトン部とアミノピラジン部で構成される。スピロラクトン部の合成で報告されている既存の合成法は超低温 -78°C に冷却してリチウム試薬を用いるものであり、プロセス化学的には経済性が問題となった。これに対して、リチウムとマグネシウムとからなる混合金属種を用いる方法を新たに開発して低温反応の回避に成功した。一方のアミノピラジン部はフェニル基を有している。この導入法として、アミノピラジンを臭素化したのち、フェニルボロン酸とのカップリング反応(鈴木-宮浦反応)を行う方法を計画した。しかしながら、臭素化反応の選択性が低いため不純物の除去が困難であることから安定した大量合成には至らなかった。この改良法として、入手容易なアミノジプロモピラジンのパラジウム触媒を用いた位置選択的還元、続く鈴木-宮浦反応により、目的とする高純度な置換アミノピラジン中間体の大量合成に成功した。

第 1 章第 2 節は抗肥満治療薬の第 2 候補である *trans*-N-[1-(2-fluorophenyl)-1H-pyrazole-3-yl]-1'-oxospiro[cyclohexane-1,3'(1'H)-fluoro[3,4-c]pyridine]-4-carboxamide の製造に関するものである。化合物はイソニコチン酸から誘導可能なスピロラクトン部とアミノピラゾール部がアミド結合で連結した構造を有する。スピロラクトン部の置換基が熱力学的に不安定なトランス配置であるため、合成ではこの立体化学の構築が最大の課題となった。立体選択的合成が困難であったことから、シ

ス-トランス異性体混合物の分別再結晶化法を開発したが、廃棄しなければならない異性体量が多いことから安定的大量製造には至らなかった。合成法の改良を重ねた結果、ケテン反応を用いて必要なカルボキシル基をトランス選択的に構築する新たな合成法を開発することに成功した。すなわち、ラセミ体のカルボン酸を塩化物に変換したのちトリエチルアミンで処理するとケテンが発生する。これを系内でメタノールを用い補足すると 5.6 対 1 の割合で希望するトランス体が得られた。この改良法により合成の通算収率は 52% となり、また破棄する異性体を約 1/3 程度に減少できる実用的製造プロセスを完成させた。

第 1 章第 3 節は抗肥満治療薬の第 3 候補であるスピロラクトン *trans*-4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-purine-8-yl]-spiro[cyclohexane-1,3'(1'*H*)-fluoro[3,4-*c*]pyridine]-1'-one の製造に関するものである。この化合物はスピロラクトン部とピリミジン部で構成される。スピロラクトン部は第 2 節で開発したものと同一構造であるため、この化合物の製造ではピリミジン部の効率的合成が鍵となった。ピリミジン部は 2-位に 4-フルオロフェニル基を有する。この導入法に鈴木-宮浦反応を計画したが、通常行われている水溶液系の反応ではボロン酸 C-B 結合の加水分解が速く成功しなかった。含水率を最小限に制御することで 80% 程度の収率を得たが、潜在的に加水分解反応を抑制することは困難と判断し、無水条件での鈴木-宮浦反応を新たに開発した。検討の結果、パラジウム触媒に用いる配位子の効果が大きいことを見だし、D-*t*-BPF を用いる新たな触媒系を開発した。これにより、加水分解を完全に抑制して高収率で目的とするピリミジン部を得ることに成功した。通常、ボロン酸のクロスカップリングには少量の水が必要で、水が触媒反応を加速する。高活性である本触媒システムは非水系であるにもかかわらず円滑に進行する特徴を有する。また、本触媒システムは含水条件の 10 分の 1 以下の少ない触媒量で反応を効率的に促進することから、経済的であることに加えて環境にも配慮した製造法の確立に成功した。

第 2 章は高血圧治療薬であるエンドセリン受容体拮抗薬の製造に関するものである。候補品は、5 員環上に隣接する 3 連続不斉中心を有し、プロセス開発を行う上で非常に興味深い化合物である。最初に導入する不斉中心は後で構築する二つの不斉中心に重要な役割をなすため、このエナンチオ選択的合成をいかに行うかが鍵となる。これまでに報告された方法は量論量のキラル補助剤を用いるもので、補助剤の導入と除去など工程数が長くなること、また経済性に欠けるなどの問題があった。従って、触媒的不斉反応を適用できればプロセス化学の観点から非常に有用な手法となる。この課題に対して、ロジウム触媒およびキラル配位子を用いたアリールボロン酸の不斉 1,4-付加反応を適用した結果、触媒として $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ と (*R,R*)-chiraphos を用いると鍵中間体を 90% 以上のエナンチオ選択性で合成することができた。この結果、エンドセリン受容体拮抗薬の触媒的不斉製造法の開発に初めて成功した。

以上のように、著者はプロセス化学の観点から、3 つの抗肥満薬および 1 つの抗高血圧薬候補の製造法の開発において実践的製造プロセスの開発に成功した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 浦 憲 夫
副 査 教 授 原 正 治
副 査 教 授 大 熊 毅

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Drug Candidates against Lifestyle-Related Disease under Notion of Process Chemistry

(プロセス化学を概念とした生活習慣病治療薬候補品の合成研究)

近年、先進国に見られる平均寿命の延長は感染症などの急性疾患の減少によるが、その一方で肥満症、高血圧症、心臓病、脳血管疾患などの生活習慣病が増加している。生活習慣病は個人の努力で改善できることが少なくないが、発症の時期が不明であり自覚症状もないことが多い。この結果重大な後遺症をもたらし、医薬品の助けが必要となる。本論文はこれらの生活習慣病のうち循環器疾患との結びつきの高い肥満症と高血圧症治療薬製造法の開発に関するものである。ニューロペプチド Y(NPY) は摂食促進作用とともに交感神経系の抑制によるエネルギー消費の減少やリポ蛋白リパーゼの活性化による脂肪蓄積作用をあわせ持つ。NPY 受容体には 5 つのサブタイプが知られており、摂食促進作用に関与する 3 種の化合物が萬有製薬において新規に開発された。これらは Y5 受容体に対し拮抗作用を示すことから、抗肥満作用を示すことが期待される。また、これまでの高血圧治療薬にはカルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、利尿薬などがあるが、より副作用の少ない新しい作用機序を有する薬剤の開発が期待されている。エンドセリンは心・血管系に対する強力な作用を有するペプチドであり、これに対する受容体拮抗剤は高血圧治療薬として注目されている。本論文は、萬有製薬基礎研究所において開発されたこれらの治療薬の製造法をプロセス化学的観点からまとめたものである。

第 1 章 第 1 節は抗肥満治療薬候補のうち 1'[[[(5-phenyl-2-pyrazinyl)amino]carbonyl]-spiro[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-3-one の製造に関するものである。化合物は、スピロラクトン部とアミノピラジン部で構成される。スピロラクトン部の合成で報告されている既存の方法は超低温-78 °C に冷却してリチウム試薬を用いるものであり、プロセス化学的には経済性が問題となった。これに対して、リチウムとマグネシウムとからなる混合金属種を用いる方法を新たに開発して低温反応の回避に成功している。一方のアミノピラジン部はフェニル基を有している。これの導入法として、アミノピラジンを臭素化したのち、フェニルボロン酸とのカップリング反応を行う方法を計画したが、臭素化反応の選択性が低いため不純物の除去が困難であることから安定した大量合成には至っていない。この改良法として、入手容易なアミノジプロモピラジンのパラジウム触媒を用いた位置選択的還元、続く鈴木カップリングにより、目的とする高純度な置換アミノピ

ラジン中間体の大量合成に成功している。

第1章第2節は抗肥満治療薬の第2候補である *trans*-N-[1-(2-fluorophenyl)-1*H*-pyrazole-3-yl]-1'-oxospiro[cyclohexane-1,3'(1'*H*)-fluoro[3,4-*c*]pyridine]-4-carboxamide の製造に関するものである。化合物はイソニコチン酸から誘導可能なスピロラクトン部とアミノピラゾール部がアミド結合で連結した構造を有する。スピロラクトン部の置換基が熱力学的に不安定なトランス配置であるため、合成ではこの立体化学の構築が最大の課題となった。立体選択的合成が困難であったことから、シス-トランス異性体混合物の分別再結晶化法を開発したが、廃棄しなければならない異性体量が多いことから安定的大量製造には至っていない。合成法の改良を重ね、ケテン反応を用いて必要なカルボキシル基をトランス選択的に構築する新たな合成法を開発することに成功した。すなわち、ラセミ体のカルボン酸を塩化物に変換したのちトリエチルアミンで処理するとケテンが発生する。これを系内でメタノールを用い補足すると5.6対1の割合で希望するトランス体が得られた。この改良法により合成の通算収率は52%となり、また破棄する異性体を約1/3程度に減少できる実用的製造プロセスを完成させている。

第1章第3節は抗肥満治療薬の第3候補であるスピロラクトン *trans*-4-[2-(4-Fluoro-phenyl)-1*H*-purine-8-yl]-spiro[cyclohexane-1,3'(1'*H*)-fluoro[3,4-*c*]pyridine]-1'-one の製造に関するものである。この化合物はスピロラクトン部とピリミジン部で構成される。スピロラクトン部は第2節で開発したものと同一構造であるため、この化合物の製造ではピリミジン部の効率的合成が鍵となった。ピリミジン部は2位に4-フルオロフェニル基を有する。この導入法に鈴木カップリングを計画したが、通常行われている水溶液系の反応ではボロン酸 C-B 結合の加水分解が速く成功しなかった。含水率を最小限に制御することで80%程度の収率を得ているが、潜在的に加水分解反応を抑制することは困難と判断し、無水条件での鈴木反応を新たに開発している。検討の結果、パラジウム触媒に用いる配位子の効果が大きいことを見だし、D-t-BPFを用いる新たな触媒系を開発した。これにより、加水分解を完全に抑制して高収率で目的とするピリミジン部を得ることに成功している。通常、ボロン酸のクロスカップリングには少量の水が必要で、水が触媒反応を加速する。高活性である本触媒システムは非水系であるにもかかわらず円滑に進行する特徴を有する。また、本触媒システムは含水条件の10分の1以下の少ない触媒量で反応を効率的に促進することから、経済的であることに加えて環境にも配慮した製造法の確立に成功している。

第2章は高血圧治療薬であるエンドセリン受容体拮抗薬の製造に関するものである。候補品は、5員環上に隣接する3連続不斉中心を有し、プロセス開発を行う上で非常に興味深い化合物である。最初に導入する不斉中心は後で合成する二つの不斉構築に重要な役割をなすため、このエナンチオ選択的合成をいかに行うかが鍵となる。これまでに報告された方法は量論量のキラル補助剤を用いるもので、補助剤の導入と除去など工程数が長くなること、また経済性に欠けるなどの問題があった。従って、触媒的不斉反応を適用できればプロセス化学の観点から非常に有用な手法となる。この課題に対して、ロジウム触媒およびキラル配位子を用いたアリールボロン酸の不斉1,4-付加反応を適用した結果、触媒として $[\text{Rh}(\text{nbd})_2]\text{BF}_4$ と (*R,R*)-chiraphos を用いると鍵中間体を90%以上のエナンチオ選択性で合成できることを明らかにした。この結果、エンドセリン受容体拮抗薬の触媒的不斉製造法の開発に初めて成功している。

これを要するに著者は、生活習慣病のうち循環器疾患に結びつきの高い肥満症と高血圧治療薬の工業的製造法をプロセス化学観点から達成したものあり、有機合成化学、有機金属化学、触媒化学の分野に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。