

論文内容の要旨

博士論文題目 新規医薬品候補化合物 SEGRA の効率的合成法と
プロセス開発

氏名 工藤 一弘

本論文は全 5 章からなり、第 1 章では、医薬品のプロセス開発の意義、プロセス開発に必要な品質マネジメントとスケールアップ検討、更に各種規制への対応についての概論を述べ、本論文の目的を記載した。

第 2 章では、本プロセス開発の対象となった選択的グルココルチコイドレセプターアゴニスト (SEGRA) 化合物の生物学的背景と探索段階での新規 SEGRA 化合物発見の経緯を記し、SEGRA のプロセス開発の意義について説明した。続いて、SEGRA の中間体である 8-アミノ-3-ヒドロキシ-6*H*-ベンゾ[*c*]クロメン-6-オン誘導体の合成ルートにおいて、既存法における価格面、環境面の問題を解決するために、効率的な合成法の開発を行った。そこで、硫酸銅触媒、レゾルシノールそして 2-ブロモ安息香酸からワンポットで中間体骨格の構築が可能な Hurlley 反応の適用を検討した。その結果、アセチルアミノ置換基を有する安息香酸誘導体に対し、ヨウ化銅と炭酸ナトリウムの新たに組み合わせることで 80%以上の収率で目的物を得た。一方、銅の残存が後工程で問題となるため除去法を検討し、アンモニア水を用いた洗浄によりプロセス上問題の無い残存量まで銅を除去可能であることを見出した。更に、得られた化合物は *p*-トルエンスルホン酸によるアセチル基の脱保護にて収率 90%で目的中間体へと導いた。

第 3 章では、前章での結果を基に、実機によるスケールアップ検討を実施した。大量製造においては銅の除去工程に再現性が得られないことが明らかとなり、早急な解決が求められた。筆者は、反応後の生成物をアルカリ性条件下で完全に溶解状態とすることで、不溶の銅をろ去する工程を見出し、開発研究に必要とされる 100 kg 規模での製造において頑健性を有したプロセスを確立した。

第 4 章では、SEGRA 化合物のバックアップ化合物の中間体、7-ブロモ-8-メトキシカルボニル-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1*H*-キノキサリン-2-オン誘導体の効率的合成法を検討した。本章では、バックアップ化合物開発の経緯と意義を説明し、既存製法の見直しで大幅に収率を改善する結果を得た。即ち、中間体の合成では不活性な 2-ブロモイソ酪酸エステルを用いて *N*-アルキル化する必要があったが、2-ブロモイソ酪酸を用いると、活性な中間体を經由し収率良く *N*-アルキル化が進行する事を見出した。更に、続く位置選択的なニトロ化とニトロ基の還元により大幅に収率を改善した。また合成プロセスを最適化することで工程数を短縮し、カラムクロマトグラフ精製無しに目的物を合成した。

第 5 章では、これらの成果をまとめ本論文で見出された二つの製造方法によるコストインパクト、環境への負荷軽減などが改めて記されている。一方で、工業化へ向けて、継続的に更なる検討が必要となる事も課題として記した。

(論文審査結果の要旨)

ステロイドは、優れた抗炎症作用で多くの人々を苦しみから救ってきた一方で、白内障や緑内障と言った副作用により使用が制限されている現状がある。近年では、副作用を乖離可能な医薬品として **SEGRA** (選択的グルココルチコイドレセプターアゴニスト) 化合物について、多くの製薬企業で研究が行われ、副作用の問題を解決するための開発が行われている。本論文では、有用な医薬品候補となった二つの新規 **SEGRA** 化合物の重要中間体の合成に関するプロセス検討を行い、以下の3点の成果を得た。

1. 新規 **SEGRA** 化合物の中間体、8-アミノ-3-ヒドロキシ-6*H*-ベンゾ[*c*]クロメン-6-オン誘導体の合成において、硫酸銅触媒を用い、レゾルシノールと 2-ブロモ安息香酸からワンポットで目的骨格構築が可能な **Hurtley** 反応の適用可能性を検討した。その結果、アセチルアミノ置換基を有する安息香酸誘導体に対して、ヨウ化銅と炭酸ナトリウムの新規組み合わせで反応を実施することにより、80%以上で目的物を得ることを見出した。一方、その際にヨウ化銅の残存が後の工程で問題となるため、その除去法を検討した。その結果、アンモニア水を用いたスラリー洗浄により、プロセス上問題の無い残存量まで銅を除去できることを明らかとした。更に、得られた化合物は *p*-トルエンスルホン酸 (**PTSA**) を用いたアセチル基の脱保護により、90%の収率で目的中間体の **PTSA** 塩へと導いた。
2. 続いて、見出された製法の実機製造によるスケールアップ検討を実施した。その結果、大量製造時にはアンモニア水による銅の除去工程に再現性が得られないことが明らかとなった。筆者は解決法の策定を行い、反応後の生成物をアルカリ性条件下で溶解状態にすることで不溶の銅をろ去する新規プロセスを見出し、開発研究に必要とされる 100 kg 規模での製造において頑健性を有したプロセスを確立した。
3. 更に、前述した **SEGRA** 化合物開発におけるバックアップ化合物の中間体、7-ブロモ-8-メトキシカルボニル-3,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1*H*-キノキサリン-2-オン誘導体の効率的合成法を検討した。従来の合成では、不活性な 2-ブロモイソ酪酸エステルを用いて *N*-アルキル化する必要があったが、2-ブロモイソ酪酸を用いると、活性な中間体を經由し収率良く *N*-アルキル化が進行する事を見出した。更に、その後の位置選択的なニトロ化と鉄を用いたニトロ基の還元により大幅に収率を改善できた。また、既存方法では、工程毎に目的物の単離と複数のカラムクロマトグラフ精製が必要であったが、合成プロセスを最適化することで、工程数を短縮し、更にカラムクロマトグラフ精製することなく目的物を合成する事が可能となった。

以上のように、優れた医薬品として期待される **SEGRA** 化合物において2種の中間体の効率的合成法の開発を行い、品質を確保しかつ安価で環境にも配慮したプロセスを開発した。これらは、製薬科学的、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士(理学)の学位論文として価値あるものと認めた。