

## 平成 27 年度有機合成化学協会賞(技術的なもの)

### 中外製薬株式会社製薬研究部

合成技術 主幹研究員	村形 政利氏
合成技術 統括マネジャー	清水 仁氏
合成技術 主席研究員	池田 拓真氏
合成技術 主席研究員	木村 伸彰氏
合成技術 主席研究員	川瀬 朗氏
合成技術 主席研究員	永瀬 正弘氏



村形 政利氏



清水 仁氏



池田 拓真氏



木村 伸彰氏



川瀬 朗氏



永瀬 正弘氏

### (業績)「高選択的連続ハロゲン金属交換反応を特徴とする

#### SGLT2 阻害剤トホグリフロジンの効率的合成法の確立」

トホグリフロジンは、選択的ナトリウム-グルコース共輸送担体2(SGLT2)阻害剤で、腎尿細管におけるグルコースの再吸収を阻害することにより、血中の過剰なグルコースを尿へ排出させ血糖を低下させる2型糖尿病治療薬である。本剤は、インスリンを介さない新しい作用機序を有しており、構造的にも独自のスピロ環構造を有し、高いSGLT2選択性を示す。本研究は、トホグリフロジンの効率的工業的合成法に関するものである。受賞者らは、大量製造可能で、高い全収率、製造操作の簡便性、低製造コストの実現を目指して、鋭意研究を行った結果、高選択的連続ハロゲン金属交換反応を特徴とする極めて効率的な合成法を確立した。以下にその概要を述べる。

#### 1. 高選択的連続ハロゲン金属交換反応の開発

合成法を確立するにあたっての最大の技術的課題は、構造的に中央に位置する芳香環とテトラヒロピラン環及びベンジル炭素との効率的結合形成であった。この際、工業的には、如何に不純物を減らし、望む生成物を高選択的に且つ簡便操作で収率よく得ることが出来るかが極めて重要となる。本研究では、効率的合成法を目指して種々検討が重ねられた結果、ワンポット連続的連結手法が最適と考えられた。そして、リチウム試薬を用いたジブromoベンゼン誘導体の位置選択的連続ハロゲン金属交換反応の開発を行い、高い選択性の実現に成功している。それにより、芳香環に、所望の二種類のフラグメントを位置選択的にワンポットで導入することを可能としている。

#### 2. ワンポット-テレスコーピングの達成

ワンポット化反応に続いて、製造操作のさらなる簡便性と高い全収率が追求された。ワンポットで、二種類の炭素-炭素結合形成を経た成績体は、単離精製をすることなく、酸による脱保護とスピロ環形成が一挙に行われ、続いて還元反応に付された。これら一連の反応では、中間体の物性を巧みに操る分液

操作だけで、全ての工程をテレスコーピングとすることに成功している。

#### 3. カーボネート化反応経由の精製法の開発

テレスコーピングにて合成した化合物を高品質の純度にする為の方法が鋭意検討された結果、カーボネートに誘導し晶析すると、優れた精製効果を与えることが見出された。続いて、加水分解反応に付すことでトホグリフロジンに高収率で導かれた。本手法により高品質のトホグリフロジンの製法が確立された。

糖尿病を放置すると、糖尿病細小血管合併症を引き起こし、また動脈硬化性疾患のリスクも高まることから、重篤な病気の発症につながりかねない。トホグリフロジンは、2型糖尿病治療の新たな治療選択肢を提供する薬剤であり、その製法確立は価値あるものと考えられる。また、受賞者らが確立した合成法では、高選択的連続ハロゲン金属交換反応の開発と、工業製法として有利なワンポット反応、テレスコーピングを可能としており、有機合成化学的に意義ある研究と考えられる。よって、有機合成化学協会賞(技術的なもの)に十分値すると認められる。

#### [略歴]

村形 政利氏	平成3年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
清水 仁氏	平成5年青山学院大学大学院理工学研究科修士課程修了
池田 拓真氏	平成11年大阪大学大学院工学研究科修士課程修了
木村 伸彰氏	平成6年星薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了
川瀬 朗氏	平成4年早稲田大学大学院理工学研究科修士課程修了
永瀬 正弘氏	平成10年東北大学大学院薬学研究科修士課程修了