

## 平成 25 年度有機合成化学協会賞(技術的なもの)

### 第一三共株式会社

創薬化学研究所第一グループ グループ長 小林 慶行氏  
バイオ基盤研究所第一グループ グループ長 本田 雄氏  
バイオ基盤研究所第一グループ 主任研究員 益田 剛氏  
創薬化学研究所第五グループ 副主任研究員 荒井 雅巳氏



小林 慶行氏



本田 雄氏



益田 剛氏



荒井 雅巳氏

### (業績) 「インフルエンザ治療薬イナビル®の創製」

イナビル®(ラニナミビルオクタン酸エステル)は吸入型インフルエンザ治療薬であり、インフルエンザウイルスの増殖を抑制するノイラミニダーゼ阻害剤ラニナミビル(4-guanidino-7-O-Me-Neu5Ac2en)の C-9 位水酸基にオクタン酸を導入したプロドラッグである。このプロドラッグ化は“1回で治療完結”という本薬剤の大きな特徴を生み出した。本研究は、イナビル®を見出すに至ったシアル酸をベースとしたノイラミニダーゼ阻害剤の探索研究における誘導体合成の多様化と効率化を指向しており、その業績は以下に記す3つの合成法の確立に要約される。

#### 1) C-7 位置換シアル酸合成法の確立

受賞者らは、シアル酸 C-7 位由来の置換基が酵素阻害、ウイルス増殖阻害に影響することを見出しており、この情報をもとにした誘導体合成の多様化と効率化を実現するために C-7 位置換シアル酸の合成法を種々検討した。その結果、Neu5Ac aldolase を用いた C-4 位置換 N-アセチルマンノサミンとピルビン酸ナトリウム塩との酵素的アルドール縮合による C-7 位置換シアル酸の合成法を確立した。得られた C-7 位置換シアル酸から種々のノイラミニダーゼ阻害剤が合成され、7-O-メチルシアル酸からはイナビル®の活性本体であるラニナミビルが合成された。

#### 2) C-7 位水酸基に対するアルキル化の確立

ラニナミビルの関連誘導体である 7-O-アルキル化誘導体の構造活性相関の精査と工業化を指向して、C-7 位水酸基に対するアルキル化を検討した。その結果、高度に保護されたシアル酸誘導体の C-7 位水酸基に対して、塩基性条件下、ジアルキル硫酸を作用させる方法が良い結果を与えることを見出した。これら種々の 7-O-アルキルシアル酸からは目的とするアルキル化誘導体のみならず、ポリマー担持された誘導体や側鎖に環状構造を有する誘導体などが合成され、数々の新規性に富んだノイラミニダーゼ阻害剤が創製された。

#### 3) 4-Di-Boc-guanidino-7-substituted Neu5Ac2en 誘導体の合成

有機溶媒中で扱える 4-di-Boc-guanidino-7-substituted Neu5Ac2en 誘導体を鍵中間体とした合成ルートを考案、確立することにより、水中でのグアニジル基の導入の回避とそれに伴う誘導体合成の多様化と効率化を実現した。これらの鍵中間体を経由する誘導体合成ルートは、その後のプロドラッグ化の検討を可能にし、ラニナミビルの C-9 位水酸基にオクタン酸が導入されたイナビル®の創製へと展開された。

受賞者らが確立した合成法は、ノイラミニダーゼ阻害剤の探索研究における誘導体合成の多様化と効率化を具現化し、“1回で治療完結”という大きな特徴を有するイナビル®を創製した。近年、インフルエンザは社会的脅威となっている。この環境下、本研究によって見出されたイナビル®はインフルエンザ治療に多大なる貢献と影響をあたえており、有機合成化学協会賞(技術的なもの)に十分に値すると認められる。

#### [略歴]

小林 慶行氏

昭和 63 年 3 月慶応義塾大学大学院理工学研究科  
修士課程修了;現在、第一三共(株) 創薬化学研究所  
第一グループグループ長

本田 雄氏

昭和 59 年 3 月東京大学大学院薬学系研究科修士課程  
修了;現在、第一三共(株) バイオ基盤研究所第一  
グループグループ長

益田 剛氏

平成 7 年 3 月東京大学大学院理学系研究科修士課程  
修了;現在、第一三共(株) バイオ基盤研究所第一  
グループ主任研究員

荒井 雅巳氏

平成 6 年 3 月東京理科大学理学部(二部)化学科  
卒業;現在、第一三共(株) 創薬化学研究所第五  
グループ副主任研究員