

## 平成 29 年度有機合成化学協会賞（技術的なもの）

### 塩野義製薬株式会社

製薬研究センター・プロセス化学部門長：安酸 達郎 氏

創薬化学研究所・疼痛神経化学部門長：青山 恭規 氏

生産技術部・製薬部門サブグループ長：箱木 敏和 氏

品質保証部・課長補佐：福井 雄樹 氏

創薬化学研究所・主幹研究員：榊井 盛泰 氏

元製薬研究センター・主任研究員：隅野 幸仁 氏



安酸 達郎 氏



青山 恭規 氏



箱木 敏和 氏



福井 雄樹 氏



榊井 盛泰 氏



隅野 幸仁 氏

### （業績）「HIV-1 インテグラーゼ阻害剤 ドルテグラビルの効率的合成法の開発」

ドルテグラビルは HIV（ヒト免疫不全ウイルス）の増殖にかかわるインテグラーゼの阻害を作用機序とする抗 HIV 感染症薬であり、1 日 1 回の服用が可能という服薬上大きなメリットを有する薬剤である。

創薬段階での合成法は反応条件や収率等の観点から大量合成への適用は困難であったため、受賞者らはスケールアップ可能な合成法を目指して鋭意検討を行い、以下の 2 つの合成法確立に成功した。

#### 1. 工業化可能な合成法の開発

創薬段階の合成法で用いた安価なマルトールはそのまま原料として用い、鍵となるマルトールのメチル基の酸化方法を検討した。その結果、ベンズアルデヒドとの付加反応によりスチリル体に誘導し、そのオレフィンを酸化開裂することで所望のカルボン酸体を得る手法を見出した。アミノアルコールとの閉環による三環性中間体合成では、晶析操作によりほぼ単一の立体異性体として環化体を得ることに成功した。次いでアミド側鎖の導入はブROM化後、一酸化炭素雰囲気下、パラジウム触媒を用いた Heck カルボニル化反応により達成し、ドルテグラビル原薬の保護体に誘導した。なお、気液反応である Heck カルボニル化反応においては、総括物質移動容量係数(K1a)を考慮することで、品質を制御しながらラボ実績から 1,000 倍のスケールアップを達成している。脱保護・Na 塩化によりドルテグラビル原薬に誘導し、工業化可能な合成法を確立した。

#### 2. 高収率かつ短工程の合成法の開発

前述の合成法は官能基変換に多段階を要していることから、受賞者らはさらなる短工程化を志向した合成法開発を行った。すなわち、原料をゼロベースで見直し、適切な酸化段階の官能基を有するピロンジエステル体を鍵中間体とする合成ルートを設計した。

鍵中間体であるピロンジエステル体は、入手容易な  $\beta$ -ケトエステルから容易に誘導されるエナミン体と、シユウ酸ジメチルを塩基性条件下で縮合環化させて合成することができた。本反応は室温下、高収率で進行することが特徴である。得られたピロンジエステル体の 2 ヶ所のエステル基はそれぞれ三環性複素環構築とアミド側鎖導入の起点として利用することができ、この点が短工程化達成のポイントとなっている。なお、アミド化はエステルのアミノリシスにより 1 工程で達成している。こうして得られた最終中間体から脱保護・Na 塩化を経て、9 反応・総収率 31% となるドルテグラビル原薬の改良合成法を確立した。

本合成法は短工程・高収率であるのみならず、合成工程中に酸化反応や低温反応を含まず、プロセス制御面からも利点を有している。また合成工程中で脱離する分子はメタノール、ジメチルアミン、水、トルエンの低分子のみであり、原子効率的にも非常に優れた手法と言える。

以上の成果は製造プロセス開発の観点で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]

安酸 達郎 氏 平成 5 年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了

青山 恭規 氏 平成 7 年京都大学大学院工学研究科修士課程修了

箱木 敏和 氏 平成 15 年関西学院大学大学院理学研究科博士課程後期課程修了

福井 雄樹 氏 平成 18 年徳島大学大学院創薬科学専攻博士前期課程修了

榊井 盛泰 氏 昭和 63 年名古屋市立大学大学院薬学研究科博士前期課程修了

隅野 幸仁 氏 平成 8 年大阪大学大学院工学研究科博士前期課程修了