

## 協会賞(技術的なもの)

### 第一三共株式会社

中村 嘉孝氏(プロセス技術研究所・所長)

鵜飼 和利氏(プロセス技術研究所・副主任研究員)

金田 岳志氏(CMC 企画部・主査)

北脇 隆文氏(第一三共グループ労働組合連合会・会長)

若山 雅一氏(CMC 企画部・主幹)

### (業績)「不斉有機触媒を用いる神経障害性疼痛薬 ミロガバリンの高効率的合成法の開発」

ミロガバリンベシル酸塩(以下、ミロガバリン)は、 $\alpha_2\delta$ リガンドとして作用し、シナプス前終末における神経伝達物質の過剰な放出を抑えることで鎮痛作用を示す神経障害性疼痛薬である。本化合物は3連続不斉中心を含む独特な二環式骨格(ピシクロ[3.2.0]ヘプタン骨格)を有し、小さな分子にもかかわらず合成難易度は高い。受賞者らは、本化合物の高効率な工業生産の実現に向けて鋭意検討を行った結果、不斉有機触媒を利用する速度論的光学分割を特徴とする実用的な合成法の確立に成功した。

#### 1. 不斉有機触媒を用いる速度論的光学分割の開発

本化合物の合成における最大の技術的課題は、鍵中間体である光学活性な二環式ケトンの取得であった。そこで、ラセミ体のケトン合成後の光学分割について種々検討した結果、ラセミ体のケトンとベンズアルデヒド誘導体の触媒的不斉アルドール反応を行うと速度論的光学分割が効率的に進行することを見出した。本手法は、安価なプロリンから容易に合成できる2-ジフェニルメチルピロリジンを触媒として用いており、経済性に優れている。また、反応後の分液操作で副生成物を簡便に除去するための工夫として、求電子剤として用いているベンズアルデヒド誘導体にカルボキシ基を導入することでアルドール反応生成物の水溶性を向上させ、精製の効率化を実現した。本法の適用により、光学活性な二環式ケトンの工業的スケールでの製造に成功した。

#### 2. 高効率な二環式ケトン中間体合成法の開発

上記の光学分割の基質となるラセミ体の二環式ケトンの開発初期段階の合成法では、製造コストや収率の面で課題があった。その解決のため、安価で汎用的な原料と反応剤のみを使用する合成経路を探索した結果、Claisen 転位反応を鍵反応とする効率的な合成法の開発に成功した。本転位反応に関しては、過剰反応を効果的に抑制できる反応条件を見出すことに成功し、それにより収率の大幅な向上を達成し、経済性のみならず生産効率の向上を実現した。さらに、パイロットスケールに



中村 嘉孝氏



鵜飼 和利氏



金田 岳志氏



北脇 隆文氏



若山 雅一氏

て、本合成経路の一部の工程を連続フロー化することにも成功した。

#### 3. 光学活性ケトンからミロガバリンまでの合成法の開発

光学活性な二環式ケトン中間体からミロガバリンへの変換においては、四級不斉炭素構築時のジアステレオ選択性の改善が最大の課題であった。これに対して受賞者らは、 $\text{TiCl}_3(\text{O}^i\text{Pr})$ -CPME 錯体を用いる Knoevenagel 縮合反応や高ジアステレオ選択的なシアノ化反応などを用いる新たな合成経路を開発し、高純度のミロガバリンを高収率で製造可能な方法を確立した。

本合成法は、従来法で使用していた爆発危険性反応剤の使用を回避し、環境負荷も低く、低コストかつ効率的である。また、本法で用いられている不斉有機触媒による速度論的光学分割は数百 kg のバッチスケールにて安定的な生産が行われており、キラルケトン化合物の新たな光学分割法として優れているとともに、世界に先駆けて、不斉有機触媒反応を医薬品の工業生産に活用したことの技術的意義は大きい。さらに、本法で生産されるミロガバリンは神経障害性疼痛に苦しむ患者を救う治療選択肢の一つとして重要であり、その安定供給のために、高品質な本化合物を低コストで効率的に大量製造可能な合成法を確立したことは社会的意義も高いことから、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] 中村 嘉孝 平成 5 年東京工業大学大学院理工学研究科修士課程修了, 平成 16 年博士(薬学)取得(東京大学)

鵜飼 和利 平成 19 年東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了

金田 岳志 平成 16 年東京工業大学大学院生命理工学研究科修士課程修了

北脇 隆文 平成 18 年慶應義塾大学大学院理工学研究科博士課程修了

若山 雅一 平成 11 年徳島大学大学院薬学研究科博士課程修了