

論文の内容の要旨

論文題目 Catalytic Asymmetric Synthesis of Tamiflu[®] and Exploration for Drug Candidates against Tamiflu[®]-resistant Influenza Viruses

(タミフル[®]の触媒的不斉合成およびタミフル[®]耐性インフルエンザウイルスに対する医薬品候補化合物の探索)

氏名 山次 健三

タミフル[®]は Gilead Science 社により開発され Roche 社により製造・販売されているノイラミニダーゼ阻害剤であり、¹⁾ 経口投与可能な抗インフルエンザ薬として広く用いられている。新型インフルエンザのパンデミックおよび、高病原性鳥インフルエンザの世界的な拡大を受けて、タミフルの世界的な安定供給が大きな関心を集めている。タミフル[®]は現在、シキミ酸を出発原料として用いて生産されているが、タミフル[®]の全世界的な安定供給を考えた時、シキミ酸を出発原料として用いていることに不安がある。すなわち、シキミ酸は八角の実からの抽出、あるいは遺伝子組換え大腸菌を用いた発酵によって得られるが、天候等によってその供給量が左右されやすく、またその抽出・精製には時間・コストがかかる。こうした背景からシキミ酸を出発原料として用いない合成法の開発が、近年強く求められている。本論文において、新規のバリウム錯体によって触媒される不斉 Diels-Alder 反応の開発と本反応を鍵工程とするタミフル[®]の触媒的不斉合成、および確立した合成経路を基盤としたタミフル[®]耐性インフルエンザウイルスに対する新規医薬品候補化合物の探索研究を報告する。

1. 逆合成解析

逆合成解析を図 1 に示す。3-ペンチルオキシ部位はアジリジンの位置選択的開環反応によって導入することとすると、タミフル[®]1 は β -アリルアルコール 2 へと逆合成される。エステル部位はパラジウム触媒による環状カルバメート 4 に対するアシルアニオン等価体を求核剤として用いたアリル位置換反応によって構築することとし、2つの窒素官能基は化合物 5 の Curtius 転位反応によって導入することとした。最後に、中心シクロヘキセン骨格を触媒的不斉 Diels-Alder 反応によって構築することとすると、シロキシジエン 6 とフマル酸ジメチル 7 との触媒的不斉 Diels-Alder

反応を開発することが第一の課題となる。

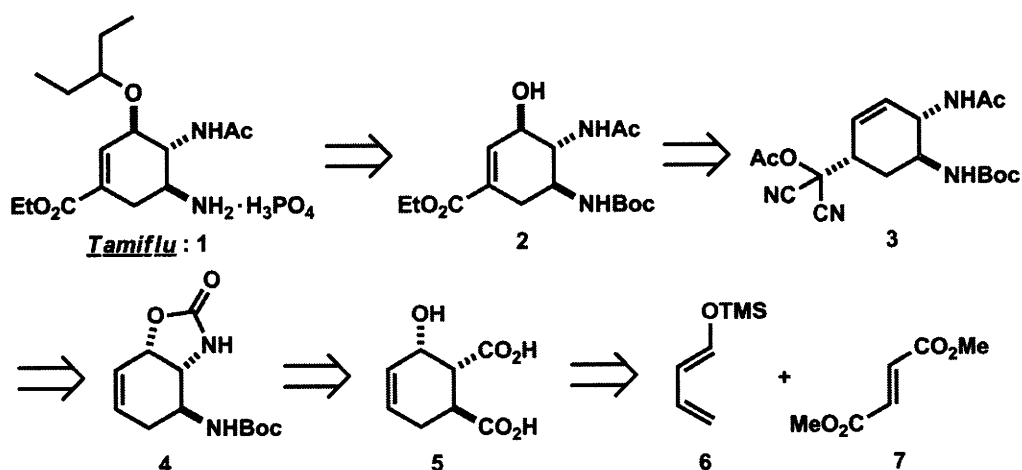


図1 逆合成解析

2. 触媒的不斉反応 Diels-Alder 反応の開発

現在までに非常に多くの酸触媒による触媒的不斉 Diels-Alder 反応が開発されているが、実際に代表的なルイス酸触媒を用いて反応を行ったところ、主にシロキシジエン 6 のポリメリ化が進行し、また得られた生成体の不斉誘導も観測されなかった。そのため、既存の触媒とは概念的に異なる、酸触媒を用いない新規の触媒的不斉 Diels-Alder 反応を開発することとした。具体的には、触媒とシロキシジエンとの高原子価シリケート種の生成あるいはトランスメタル化を期待し、種々の金属アルコキッドあるいはフェノキッドを触媒として用いて検討をおこなった。

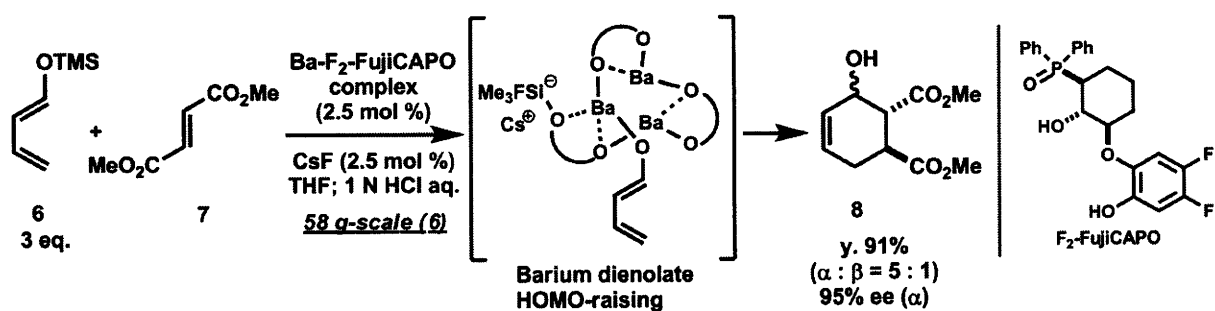


図2 触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発

種々検討した結果、バリウム-F₂-FujiCAPO 錯体が共触媒であるフッ化セシウム存在下、シロキシジエン 6 とフマル酸ジメチル 7 との Diels-Alder 反応を触媒し、環化体が 91% の化学収率、5 : 1 のジアステレオ選択性、95% ee (エンド体) で得られることを見出した (図2)。初期的な反応機構解析の結果、本触媒的不斉 Diels-Alder 反応は触媒とシロキシジエンとのトランスメタル化によって生じるバリウムジエノラートを反応活性種として進行することが示唆された。また、本反応は 58 g スケール (シロキシジエン 6) で実施可能であった。

3. タミフル®の触媒的不斉合成²⁾

鍵反応である触媒的不斉 Diels-Alder 反応が開発できたので、タミフル®の触媒的不斉合成を行うこととした。確立した合成経路を図3に示す。Diels-Alder 反応成績体のメチルエステル部位を加水分解し、生じたジカルボン酸を DPPA によりジアシルアジドへと変換した。生じたヒドロキシジアシルアジド中間体は、*t*BuOH 中にて加熱することにより望みの Curtius 転位反応が進行し、生じたイソシアネート中間体が隣接ヒドロキシル基との分子内環化と *t*BuOH との分子間付加とを行うことで環状カルバメート中間体を首尾よく与えた。つづいて、環状カルバメート部位のアセチル化を行うことで、中間体 **9** を得た。この段階で再結晶を行うことで光学的に純粋な **9** を得ることができた。次に、化合物 **10** を求核剤として用いたパラジウム触媒によるアリル位置換反応を行うことで、中間体 **11** を得た。つづいて、立体選択的なエポキシ化を行うことで、中間体 **12** へと導いた。本中間体はエタノール中炭酸カリウムの条件にふすことで、エステル部位の構築と引き続くエポキシドの開環を経て α -アリルアルコール **13** を与えた。アリルアルコールの反転と光延反応を用いたアジリジンの形成によって中間体 **14** を得たのち、生じたアジリジンの 3-ペンタノールによる位置選択的開環反応、TFA による Boc 基の除去、リン酸塩化によってタミフル®の合成を達成した。本合成法は容易に入手可能なシロキシジエン **6** とフマル酸ジメチル **7** とから全 12 工程、総収率 15% でタミフル®を合成するものであり、確立した合成法を用いてグラムスケールでのタミフル®の合成を達成している。

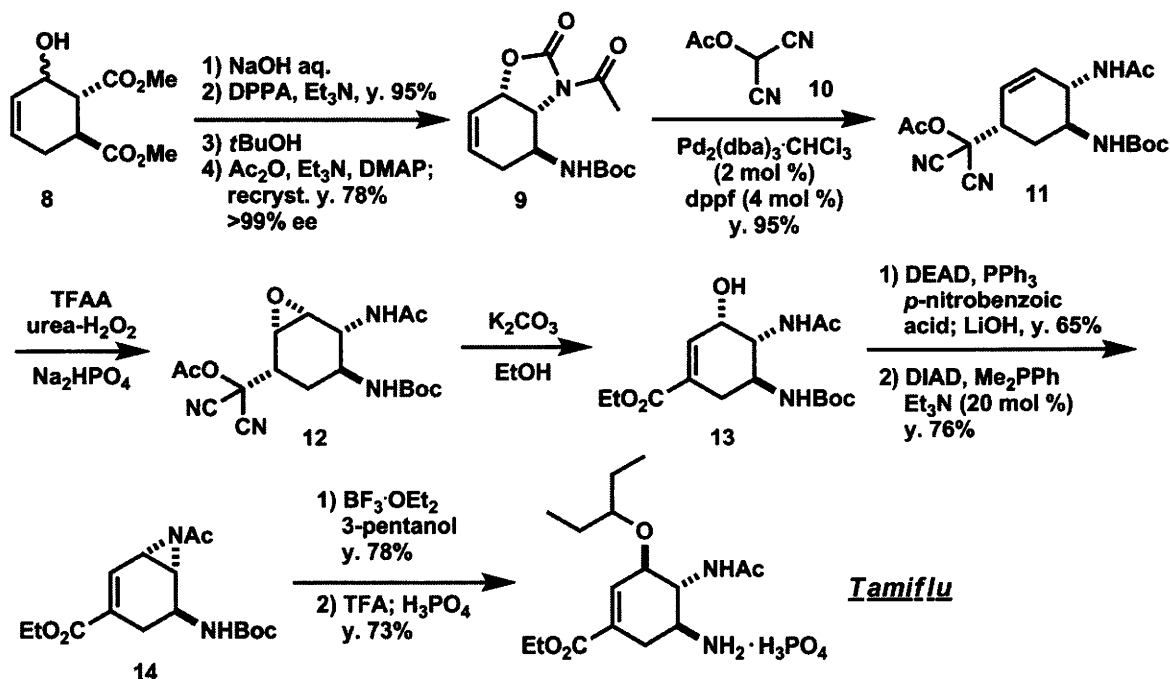


図3 タミフル®の触媒的不斉合成

4. 代替合成経路の開発³⁾

本合成経路によってタミフル®の触媒的不斉合成を達成できたが、エーテル部位を構築するために工業的にはその使用が望ましくない光延反応を2回用いなければならないという問題点が存在

した。そこで、本問題点を回避するため種々検討を行った結果、一つの光延反応を回避する代替合成経路を見出した (図4)。すなわち、先の合成経路の中間体である **9** に対し、同様に **15** を求核剤として用いたアリル位置換反応を行うことで **16** へと導いたのち、ルテニウム触媒によるジヒドロキシル化を行うことでジオール **17** を合成した。得られた **17** をアセトナイド **18** へと変換し、最後にエトキシカルボニル部位の構築とアセトンの脱離をワンポットで行うことで先の合成経路の中間体である **19** を合成した。本代替合成経路は炭素-炭素二重結合の酸化が β 面から起こるため、光延反応によるアルコールの反転を必要としない合成経路となっている。

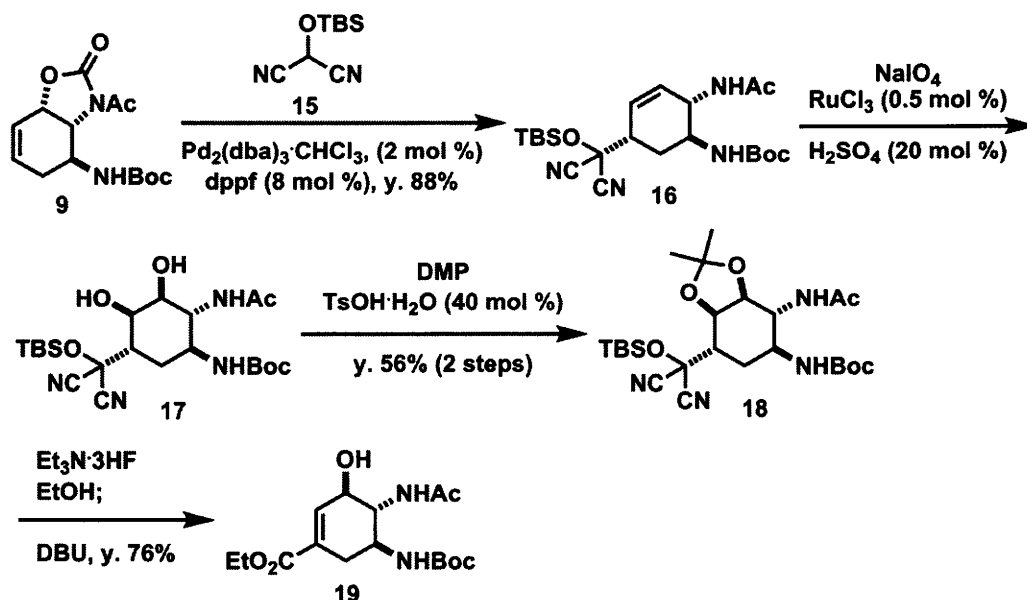
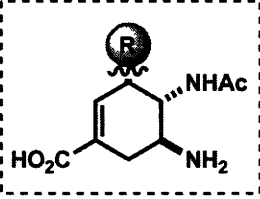
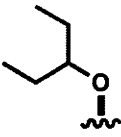
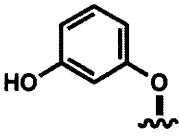
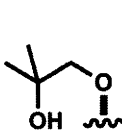
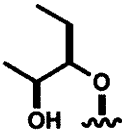


図4 代替合成経路の開発

5. タミフル®耐性インフルエンザウイルスに対する医薬品候補化合物の探索

タミフル®耐性インフルエンザウイルスの出現と拡大に伴って、これらのウイルスに対しても効果を示す新規医薬品の開発が緊急の課題となっている。中でも、His274Tyr 変異ノイラミニダーゼを持つタミフル®耐性インフルエンザウイルスが代表的であり、確立したタミフル®の合成法を基盤として、この変異ノイラミニダーゼに対しても効果を示す新規医薬品候補化合物の探索研究を行った。具体的には、報告されている His274Tyr 変異ノイラミニダーゼ-タミフル®複合体の X 線結晶構造⁴⁾を参考に、エーテル側鎖部位に親水性基を持つタミフル®誘導体を合成し、そのノイラミニダーゼ阻害活性を評価した (図5)。タミフルは野生型に対して 1.2 nM の IC_{50} 値を示したのに対して、変異ノイラミニダーゼに対してはおよそ 150 倍弱い 184 nM の IC_{50} 値しか示さなかった。一方、合成した誘導体 **22** は野生型・変異型ともに 27 nM の IC_{50} 値を示し、タミフル®耐性変異の影響を受けにくいことがわかった。誘導体 **22** は変異型ノイラミニダーゼに対してタミフル®よりも強い阻害活性を示し、さらなる阻害活性の向上に向けて有望な化合物となりうることがわかった。

	R =			
				
IC ₅₀ (nM)	Tamiflu	20 (TFA salt)	21 (TFA salt)	22 (TFA salt)
wild type	1.2	5900	1600	27
His274Tyr	184	4500	2700	27

x 153 (between Tamiflu and 20)
 x 1.1 (between 22 and 21)

図5 タミフル®誘導体の変異ノイラミニダーゼに対する阻害活性

参考文献

- 1) Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681.
- 2) Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070.
- 3) Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6017.
- 4) Collins, P. J.; Faire, L. F.; Lin, Y. P.; Liu, J.; Russell, R. J.; Walker, P. A.; Skehel, J. J.; Martin, S. R.; Hay, A. J.; Gamblin, S. J. *Nature* **2008**, *453*, 1258.