

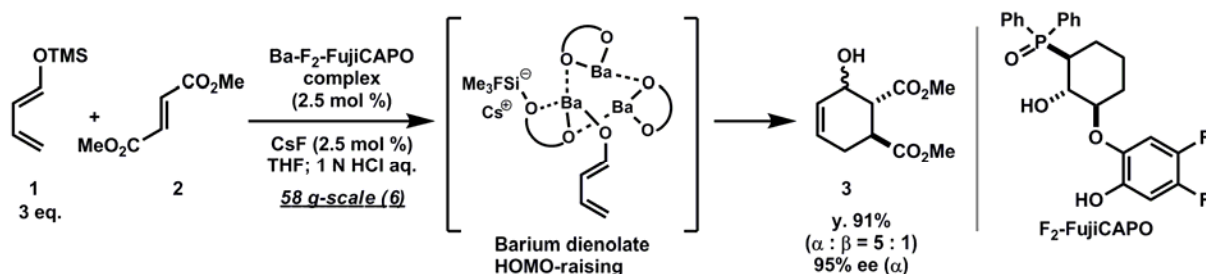
審査の結果の要旨

氏名：山次 健三

タミフル®は経口投与可能なノイラミニダーゼ阻害剤であり、抗インフルエンザ薬として現在広く用いられているが、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、その供給量が天候等によって左右されやすいシキミ酸を出発原料として用いて生産されており、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。山次健三は、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行った。

1. 触媒的不斉反応 Diels-Alder 反応の開発

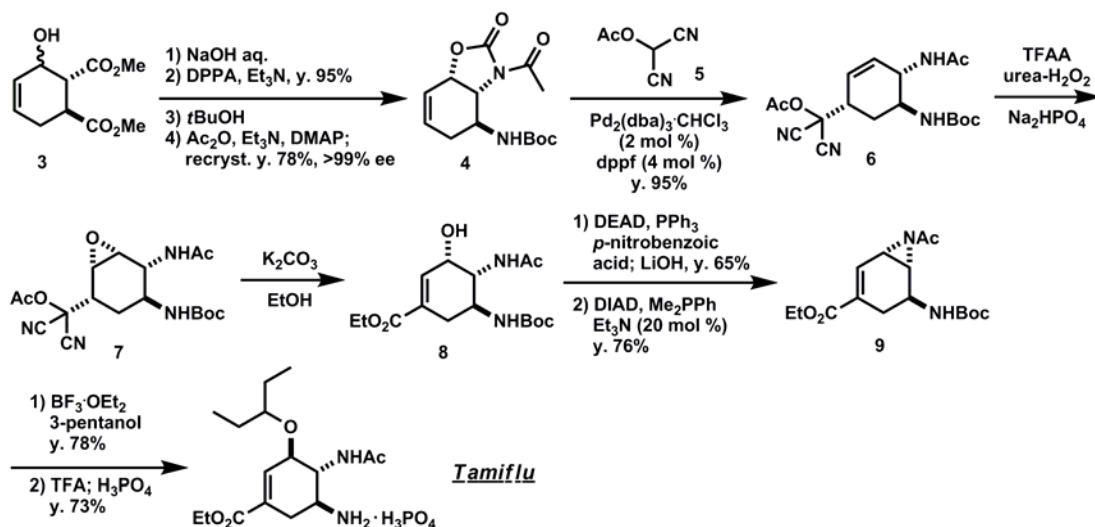
逆合成解析の結果、シロキシジエン **1** とフマル酸ジメチル **2** とをタミフル®の出発原料に設定した。代表的なルイス酸触媒を用いて反応を行ったところ、主にシロキシジエン **1** のポリメリ化が進行し、また得られた成績体の不斉誘導も観測されなかったため、山次健三は既存の触媒とは概念的に異なる、酸触媒を用いない新規の触媒的不斉 Diels-Alder 反応を開発することとした。検討の結果、バリウム-F₂-FujiCAPO 錯体が共触媒であるフッ化セシウム存在下、シロキシジエン **1** とフマル酸ジメチル **2** との Diels-Alder 反応を触媒し、環化体 **3** 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 (Scheme 1)。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。



Scheme 1. Barium-catalyzed Diels-Alder reaction

2. タミフル®の触媒的不斉合成

山次健三が確立した合成経路を Scheme 2 に示す。開発した触媒的不斉 Diels-Alder 反応を鍵工程として中心骨格を形成したのち、Curtius 転位反応によって2つの窒素官能基を導入した。その後、パラジウム触媒によるアリル位置換反応を行うことで1炭素ユニットを導入し、アジリジン中間体 **9** を経た 3-ペンチルオキシ基の導入を行うことでタミフル®の合成を達成した。本合成法は全 12 工程、総収率 15%であり、山次健三は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。



Scheme 2. Catalytic asymmetric synthesis of Tamiflu

また、ルテニウム触媒による中間体 **6** 類縁体の β 選択的ジヒドロキシル化を鍵とする、一回の光延反応を回避した代替合成経路も確立した。

3. 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、山次健三は確立したタミフル®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ータミフル®複合体の X 線結晶構造を参考に、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 (Figure 1)。結果、合成した誘導体 **12** は野生型・変異型ともに 27 nM の IC₅₀ 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 **12** 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。

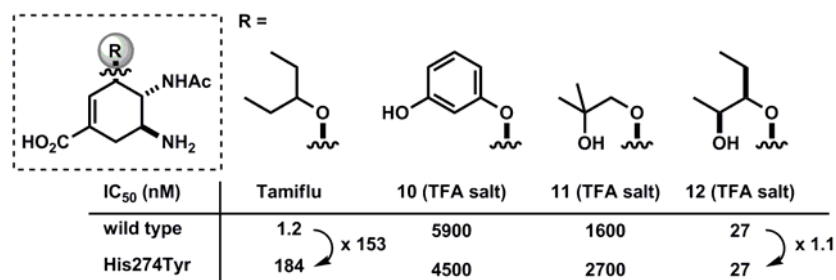


Figure 1. Neuraminidase inhibition activity of Tamiflu and Tamiflu-derivatives

以上の結果は創薬化学研究に対し重要な貢献をすると考え、博士 (薬学) に十分相当する研究成果と判断した。