

論文内容要旨

グルコキナーゼ活性化剤の工業的合成法の開発

主指導教員：熊本 卓哉教授

(医系科学研究科 創薬合成化学)

副指導教員：古武 弥一郎教授

(医系科学研究科 生体機能分子動態学)

副指導教員：山野 幸子准教授

(医系科学研究科 薬用植物園)

土屋 英良

(医歯薬保健学研究科 薬科学専攻)

グルコキナーゼは、膵β細胞、肝細胞および一部の内分泌系・神経系の細胞に発現し、グルコースをグルコース 6-リン酸へ変換する解糖系の律速段階酵素としてグルコース代謝の中心的な役割を果たしている。このため、グルコキナーゼを活性化させることが糖尿病に対する新たな治療戦略として考えられ、多くの製薬企業がグルコキナーゼ活性化薬 (glucokinase activators: GKAs) の開発を行ってきた。帝人ファーマで開発された GKAs (化合物 **1**) は、幅広い病態に有効な新規機序の血糖降下薬と期待され、臨床試験での有効性確認を経て早期の上市が求められた。筆者は臨床試験や上市後の化合物 **1** 原薬の安定供給を実現するべく、その製造プロセス研究を実施した。

プロセス研究とは、高品質な化合物の工業的製造法を提供するための研究である。医薬品の研究開発においては、開発候補化合物 (原薬) を安全性試験用、製剤検討用、臨床試験用に適切なタイミングで必要量を供給しつつ、並行して製造方法の改良 (プロセス開発)、商用製造法を確立することを主業務とする。

化合物 **1** は二重結合で繋いだシクロペンタン環の 3、4 位に、シス配置の二つのフッ素原子をもつという特徴的な構造を有している。二つのフッ素原子を安全・低コスト・立体選択的且つ大スケールで実現可能な反応条件を見出すことは極めてチャレンジングな研究題材であった。プロセス研究する前の創薬段階では、長い工程数 (20 工程) と低い収率 (4%以下) で化合物 **1** を合成していた (創薬ルート)。この製造方法でも数 g 程度 of 原薬であれば供給可能だが、臨床試験では数十 kg~数百 kg の原薬が必要となるため、より効率的な製造法の確立が求められた。また、この創薬ルートには、スケールアップするため回避しなければいけない課題 (安全性に懸念がある水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4) の使用、毒性の高い四酸化オスミウムの使用、高価なフッ素化試薬 Deoxo-Fluor® の使用、低収率で且つ副生するトリフェニルホスフィンオキシドの除去にシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いる Wittig 反応) を有していた。筆者は理想的なプロセスの要件である、高品質・堅牢性・安全性・作業性・採算性・環境への配慮、を達成すべくプロセス研究に取り組んだ。

著者のプロセス研究の結果、危険な LiAlH_4 は、取り扱いやすい NaBH_4 に変更し、毒性の高い OsO_4 は、過酸化水素水とタングステン触媒による安全でクリーンなエポキシ化に変更した。また、高価な Deoxo-fluor® は、比較的安価な $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ と PBSF を用いた one-pot ジフッ素化により 2 つのフッ素を導入し、カラム精製が必要で低収率だった Wittig 反応は、Julia 反応に変更することで、カラム精製を回避し、収率も大幅に改善した。さらに、複数の反応を同じ反応容器内で行うワンポット反応や無保護でのアミド化 (最終工程) を駆使し、工程数の削減と収率を向上させた (全 12 工程、総収率 15%)。以上、本研究によって、創薬化学ルートの課題をすべて解決するとともに、堅牢性が高く、スケールアップ可能な化合物 **1** の工業的製造法の開発を達成した。