

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（薬科学）	氏名	土屋 英良
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
論文題目 グルコキナーゼ活性化剤の工業的合成法の開発			
論文審査担当者			
主査	教授	小池 透	印
審査委員	教授	松浪 勝義	
審査委員	講師	波多野 さや佳	
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>グルコキナーゼは肝細胞と膵 β 細胞に発現し、グルコース代謝の中心的な役割を担っている。そのため、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、多くの製薬企業でグルコキナーゼ活性化薬（glucokinase activators: GKA）の開発が実施されてきた。本研究で開発されたグルコキナーゼ活性化物質（新規 GKA）ならびにその同族体は、幅広い病態に有効な新規機序の血糖降下薬と期待され、血糖コントロールが不十分な患者を救うべく、臨床試験での有効性確認を経て早期の上市が求められている。</p> <p>新規 GKA は、二重結合で繋いだシクロペンタン環の 3,4 位にシス配置のフッ素原子をもつという特徴的な構造を有している。一般に、フッ素の導入プロセスには腐食性のある毒物フッ化水素の発生を伴う可能性があり、製造現場では特殊な設備が必要となる。日本国内でもフッ素化合物を製造できる会社は数社に限られ、工業スケールでのフッ素化反応の実現は難しい。さらに、2つのフッ素原子の導入を安全・低コスト・立体選択的且つ大スケールで実現可能とする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。本プロセスを検討する前の創薬段階では、全 20 工程、総収率 4%以下で新規 GKA を合成していた。この製造方法でも数 g 程度の前薬であれば供給可能だが、臨床試験では数十～数百 kg の前薬が必要となるため、上記のフッ素化も含め、より効率的な製造法の確立が求められた。創薬段階の合成法の改良すべき点を以下に示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 安全面や毒性の点でスケールアップが困難な試薬（LiAlH_4, OsO_4）の変更 ② 高価なフッ素化試薬 Deoxo-Fluor[®] の変更 ③ シクロペンタン環がつながる二重結合の形成における Wittig 反応の副生成物の除去と立体選択性の改善 ④ 総収率の改善を目的とした工程数の削減 <p>まず①について、カルボン酸の還元で LiAlH_4 を必要としていたプロセスを対応するエステル還元により、スケールアップ可能な NaBH_4 を用いる還元で切り替えた。次に アルケンのジオールへの変換に用いられる OsO_4 の</p>			

使用と②に関しては、アルケンのエポキシ化につづく段階的なフッ素化を適用することにより回避した。すなわち、エポキシ化の触媒としてタングステン酸塩、共酸化剤として安価でクリーンな過酸化水素を用い、さらに用いる相間移動触媒と反応温度の最適化を行うことで、高収率かつ高立体選択的に対応するエポキシ体を得ることができた。続くエポキシドのフッ化物イオンによる開環と脱酸素を伴うフッ素化は、まず1段階目のフッ素化を安価なトリエチルアミン三フッ化水素酸塩で行い、2段階目に比較的安価なフッ素化試薬である PBSF を適用することで解決した。さらに、この2つの工程は、途中の後処理を省略することで単に効率が改善できただけでなく、最初に加えたフッ素化試薬を廃棄せず有効に利用できた点でも優れている。次に③については、Wittig 反応の代替法として Julia 反応を採用することにより、高収率で対応するアルケンを合成することができた。また本反応では副生成物の除去が容易で、Wittig 反応の際に必要なだったカラムクロマトグラフィーによる精製工程も回避することができた。一方、アルケン生成における立体選択性は見られなかったが、偶然にも続く酸塩化物の合成の段階で所望の立体をもつアルケンへの異性化が進行することが分かった。④については上記の工程の改善に加え、最終段階のアミノピラジン部位の導入を無保護で行うことでさらなる改善を見た。結果として、創薬段階の課題をすべて解決した新規製造法（全 12 工程、総収率 15%）を見出した。さらに、本製造法は、反応時間が短く、使用溶媒量も少ないことから生産性効率が高い長所がある。

以上、本論文は、新規グルコキナーゼ活性化物質の最適化された合成プロセスが、臨床試験ならびに商用スケールで適用可能な方法であることを実証したものである。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。