



Title	四環性ヘテロ環骨格を有するアレクチニブおよびCH7057288の大量合成法開発
Author(s)	沖, 友博
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/103145
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (沖 友 博)

論文題名 四環性ヘテロ環骨格を有するアレクチニブおよびCH7057288の大量合成法開発

論文内容の要旨

縮環インドールやベンゾフランを始めとする多環式ヘテロ環骨格は麦角アルカロイドやモルヒネアルカロイドといった天然有機化合物に広く見られる。それらのユニークな薬理作用と分子構造は研究者の注目を集め、古くより合成研究が行われてきた。また、創薬におけるリード最適化の過程で、窒素や酸素などのヘテロ原子を導入し、水素結合による生体タンパク質との相互作用を強化する分子設計に由来して、ヘテロ環骨格を有する生物活性化合物を有効成分とする医薬品も数多く開発されている。高品質な医薬品を大量合成するためには、化学物質の工業化を志向した研究領域であるプロセス化学の概念が不可欠である。プロセス化学とは有機化学と化学工学、分析化学が三位一体となった「もの作りの科学」である。実験室規模の合成では問題にならなくても、それをキログラムスケールで大量合成するには、安全性や環境負荷、法令遵守、経済性、品質制御、効率性といった課題を漏れなく克服する必要がある。特に近年、人体や環境への負荷低減に対する機運が一層高まり、廃棄物を量的に削減すると共に、毒性の高い試薬や環境負荷の高い試薬の使用を回避するなど質的な改善が求められている。また、標的分子の枯渇や有望な化合物を見出す難易度の高まりが指摘されて久しく、Lipinskiが提唱したRule of fiveを満たさない複雑な分子構造の生物活性化合物を含む医薬品を開発する傾向が見られる。しかし、その構造の複雑さ故に生物活性化合物の大量合成が困難な場合、毒性試験や臨床試験が滞り、新薬として社会に提供できない。これまでに報告された多環式ヘテロ環骨格を有する生物活性化合物の大量合成法は、特に四環性インドール骨格を有する生物活性化合物で5例、そして、四環性ベンゾフラン骨格の例がないなど、発展途上な状況にあるのが現状である。すなわち、多環式ヘテロ環骨格を構築する方法論は過去に幾つか報告されているが、これらを大量合成する上で解決すべき課題（例：毒性や環境負荷の高い試薬の使用回避、カラムクロマトグラフィーによる精製や硫酸ナトリウムによる脱水操作といったスケールアップ困難な工程の回避、収率の向上、合理的な合成ルートの選択、不純物の生成メカニズムの理解に基づく反応条件の最適化）が存在する。そこで著者は、四環性ヘテロ環骨格を有する2つの生物活性化合物を効率的に大量合成する新規な方法論を確立するべく研究に取り組んだ。

第一章では、四環性インドールを中心骨格とするアレクチニブの大量合成法の開発について論じた。アレクチニブは2014年に新薬承認された第二世代anaplastic lymphoma kinase (ALK)阻害剤であり、ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌 (NSCLC)および未分化大細胞型リンパ腫 (ALCL)の治療に医療現場で広く使用されている。創薬部門では2-テトラロンとフェニルヒドラジンを用いるFischerインドール合成法によって四環性インドール骨格を構築し8工程でアレクチニブのフリー体を合成したが、総収率が0.7%と低く、スケールアップが困難な工程を含む等、大量合成に適用する上での課題を有した。本研究では、不純物管理の容易さを重視し、最後の化学変換として四環性インドール骨格を構築する戦略を採用した。また、穏和な条件下での官能基変換と副反応の効果的な制御を可能とするため、保護基の選択と反応順序を最適化した新たな合成ルートを設計した。更に、不純物生成メカニズムを考慮した新たな反応条件設定を行い、スケールアップの際に問題となる工程を排除した。その結果、市販のフェニル酢酸誘導体を出発物質として、化学変換を伴う7工程と塩酸塩化、続く粉砕の計9工程でアレクチニブを得る第一世代大量合成法を開発した。本法は、安価で入手性が高い出発物質や試薬を採用すると共に、スケールアップが困難な反応条件や操作を排除し、穏和な条件下で効率的な四環性インドール骨格の構築が可能である他、高い収率と品質でアレクチニブを合成できるという既知合成法には無い特徴を有する。更に、本法を用いて、総収率29%、純度99.9%以上で3.6 kgのアレクチニブを合成することに成功し、アレクチニブ並びに同様の四環性インドール骨格を有する生物活性化合物の製造法としての実用性を初めて実証した。

第二章では、四環性ベンゾフランを中心骨格とするCH7057288の大量合成法の開発について論じた。CH7057288はtropomyosin receptor kinase (TRK)融合タンパクに対して高選択的かつ高阻害活性を有することから、neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK)融合遺伝子を有するがんを標的とした有望な治療薬として開発が行われた。

CH7057288はベンゾフランを含む四環性骨格とイソニコチンアミド部位がアセチレンによって連結された構造を特徴とする。創薬部門では*ortho*-ヒドロキシベンジルケトン誘導体の分子内脱水縮合により四環性ベンゾフラン骨格を構築した後、周辺の官能基を変換することでCH7057288を合成したが、全8工程の総収率が7%と低く、スケールアップが困難な工程を含む等、大量合成に適用する上での課題を有した。本研究では、CH7057288とアレクチニブの主要骨格が構造的に類似していることに着目し、製造実績や周辺情報が豊富なアレクチニブの大量合成法を応用することにした。つまり、2-フルオロニトロアレンのフッ素原子とニトロ基の両方を脱離基として利用する β -ケトエステルとの連続的分子間-分子内 S_NAr 反応によりベンゾフランを合成し、続く分子内Friedel-Crafts反応によって四環性ベンゾフラン骨格を構築する戦略を採用した。その結果、アニリン誘導体を出発物質として効率的に四環性ベンゾフラン骨格を構築し、化学変換を伴う10工程と続く再結晶の計11工程でCH7057288を得る大量合成法を開発した。本法は、安価で入手性が高い出発物質や試薬を採用すると共に、工程全体に渡る影響を踏まえ適切な保護基を選択することで、創薬研究で見出された合成法が抱える低収率やスケールアップ上の問題を克服した。更に、本法を用いて、総収率48%、純度99.9%以上で5.5 kgのCH7057288を合成することに成功し、CH7057288並びに同様の四環性ベンゾフラン骨格を有する生物活性化合物の製造法としての実用性を初めて実証した。アレクチニブの合成法では β -ケトエステル誘導体と*ortho*-ハロニトロアレンとの分子間 S_NAr 反応と続く還元的環化反応によってインドールを合成し、さらにFriedel-Crafts反応によって四環性インドール骨格を構築した。一方で、CH7057288の合成法においても、 β -ケトエステル誘導体と*ortho*-ハロニトロアレンを原料とし、連続的分子間-分子内 S_NAr 反応によりベンゾフランを合成した後、Friedel-Crafts反応によって四環性ベンゾフラン骨格を構築した。このように、共通の基質を用いてインドールとベンゾフランを作り分け、四環性ヘテロ環骨格を有する生物活性化合物の大量合成を可能とする新規な方法論を確立した。

第三章では、アレクチニブの第二世代大量合成法の開発について論じた。アレクチニブの安定的且つ持続的な供給を実現するため、第一世代大量合成法で用いた調達リスクの高い炭酸セシウムや健康に対する有害性の高い1,2-dimethoxyethane (DME)や*N,N*-dimethylformamide (DMF)の使用を回避し、更に効率的なインドール骨格構築法を適用した第二世代大量合成法の開発に取り組んだ。その結果、第一工程の交差Claisen型反応は、第一世代大量合成法ではモノ*tert*-ブチルマロネートから調製するマグネシウムエノラートとフェニル酢酸誘導体を用いていたが、酢酸*tert*-ブチルのリチウムエノラートとフェニル酢酸メチル誘導体に基質を変更することでDMEの使用を回避することに成功した。そして、第二工程の S_NAr 反応は塩化アリールから反応性の高いフッ化アリールに基質を変更し、また、水と有機溶媒の二層系で反応を行い、基質の不安定性を克服することで炭酸セシウムとDMFの使用を回避することに成功した。本法により、第一世代大量合成法と比較して同等の品質と高い収率でインドール骨格を構築し、総収率32%でアレクチニブの形式合成を達成した。

本研究により、アレクチニブの第一世代大量合成法と第二世代大量合成法、そして、CH7057288の大量合成法を開発した。これらの方法は、既知合成法と比較して、安全性や環境負荷、法令遵守、経済性、品質制御、効率性といったプロセス化学の観点から優れていることから、多環式ヘテロ環骨格を有する生物活性化合物の大量合成において、幅広く応用されることが考えられる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (沖 友 博)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 有澤 光弘
	副 査	教授 小比賀 聡
	副 査	教授 澤間 善成

論文審査の結果の要旨

本博士論文は、四環性インドール骨格を有する医薬品であるアレクチニブおよび四環性ベンゾフラン骨格を有する医薬品候補化合物であるCH7057288の工業化を志向した実用的かつ効率的な大量合成法の開発研究に関する成果をまとめたものである。

医薬品の分子設計において、窒素や酸素を含むヘテロ環骨格は標的タンパク質との相互作用を司る重要なファーマコフォアである。近年の創薬研究では、創薬ターゲットの枯渇や有望なリード化合物を探索する難易度の高まりを背景に、医薬品の分子構造が複雑化する傾向にある。しかし、有望な医薬品候補化合物が見出されたとしても、その構造の複雑さ故に大量合成が困難な場合、毒性試験や臨床試験に向けた化合物の供給が滞り、新薬開発の大きな障壁となる。特に四環性ヘテロ環骨格のような複雑な縮環構造は、その薬学的有用性にも関わらず、実用的かつ効率的な大量合成法の報告例が依然として乏しい。従って、四環性ヘテロ環骨格を有する化合物を大量合成し安定供給を実現する方法論の開発は、新薬創出の加速に繋がり、学術的及び産業的意義は大きいと評価できる。

第一章では第二世代anaplastic lymphoma kinase (ALK)阻害剤であるアレクチニブの第一世代大量合成法の開発について論じている。Fischerインドール合成とベンジル位の酸化で四環性インドール骨格を構築し、続く変換によってアレクチニブを8工程、0.7%収率で合成する方法、そして、交差Claisen型反応と S_NAr 反応、還元的環化反応、Friedel-Crafts反応で四環性インドール骨格を4工程、11%収率で構築する方法が既に知られていた。しかしながら、これらの合成法は、合成戦略に起因して低収率且つスケールアップが困難な工程を含み、大量合成に適していない。そこで、申請者は合成戦略を見直し、骨格が共通する難溶性不純物の生成機会を最小化するため、最後の化学変換として四環性インドール骨格を構築する新規なアプローチを考案した。また、保護基の選択と反応順序を最適化することで、穏和な条件下での官能基変換と副反応の効果的な制御を可能とし、既知の合成法が抱える問題点を克服した。更に、不純物の生成メカニズムを深く理解して条件を洗練し、スケールアップの際に問題となる工程を排除した。その結果、市販のフェニル酢酸誘導体を出発物質として9工程、総収率29%、純度99.9%以上で3.6 kgのアレクチニブを合成することに成功し、その工業的製造法としての実用性を初めて実証した。

第二章ではneurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK)阻害剤であるCH7057288の大量合成法の開発について論じている。分子内脱水縮合とベンジル位の酸化により四環性ベンゾフラン骨格を構築した後、複数の化学変換を経てCH7057288を8工程、7%収率で合成する方法が既に知られていたが、この合成法は低収率且つスケールアップが困難な工程を含み、大量合成に適していない。申請者は、アレクチニブの合成法に着想を得て、合成終盤に四環性ベンゾフラン骨格を構築する新規なアプローチを考案した。また、2-フルオロニトロアレーンと β -ケトエステルとの連続的分子間-分子内 S_NAr 反応、そして、続く分子内Friedel-Crafts反応によって、効率的に四環性ベンゾフラン骨格を構築した。その結果、市販のアニリン誘導体を出発物質として11工程、総収率48%、純度99.9%以上で5.5 kgのCH7057288を合成することに成功し、既知の合成法の収率を飛躍的に向上させると共に、その工業的製造法としての実用性を初めて実証した。更に、同様の出発物質を用いてインドールとベンゾフランの作り分けを可能とする新しい方法論を見出した。

第三章ではアレクチニブの第二世代大量合成法の開発について論じている。アレクチニブの安定的且つ持続的な供給を実現するため、調達リスクの高い炭酸セシウム、そして、健康有害性の高い1,2-dimethoxyethane (DME)やN,N-dimethylformamide (DMF)の使用を回避する課題に取り組んだ。申請者は、交差Claisen型反応において、酢酸

tert-ブチルのリチウムエノラートとフェニル酢酸メチル誘導体を基質とすることでDMEの使用を回避した。また、S_NAr反応はフッ化アリールを基質として、水と有機溶媒の二層系で反応を行うことで、炭酸セシウムとDMFの使用を回避した。本法により、第一世代大量合成法と比較して同等の品質と高い収率でインドール骨格を構築し、総収率32%でアレクチニブの形式合成を達成した。

以上、申請者が開発したアレクチニブおよびCH7057288の大量合成法は、多環式ヘテロ環骨格を有する医薬品の大量合成という課題に対して、独創的かつ現実的な解決法を提示したものである。一連の研究成果は、多環式ヘテロ環骨格を有する医薬品の開発と生産に大きく貢献する内容であり、博士（薬科学）の学位論文に値するものと認める。