

Title	Development of Synthetic Processes for Antitumor Agents Containing Heterocyclic System
Author(s)	衣川, 雅彦
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/42992
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏 名	衣 川 雅 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 9 0 3 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 7 月 26 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Development of Synthetic Processes for Antitumor Agents Containing Heterocyclic System (複素環を有する抗がん剤の合成プロセスの開発)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 小 松 満 男 (副査) 教 授 甲 斐 泰 教 授 大 島 巧 教 授 野 島 正 朋 教 授 足 立 吟 也 教 授 城 田 靖 彦 教 授 平 尾 俊 一 教 授 新 原 皓 一 教 授 田 川 精 一

論 文 内 容 の 要 旨

本論文は、複素環を有する抗がん剤の大量合成に適した、さらには工業生産をも視野に入れた合成プロセスの開発に関する研究のまとめであり、緒言、本論四章、および総括からなっている。

緒言では、本研究の背景と目的ならびに研究成果の概要について述べている。

第一章では、インドロキノン骨格を有する合成抗がん剤 EO9 の合成プロセスの開発について述べている。Nenitzescu インドール合成を鍵反応とする大幅に工程短縮された新規合成ルートを見出すとともに、酸化剤の Fremy 塩をビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンに変更するなど、大量合成に不向きな危険性の高い試薬をより安全なものに代替した優れた合成プロセスを確立したことを示している。

第二章では、抗がん抗生物質デュオカルマイシン B2 の化学修飾により合成された抗がん剤 KW-2189 の効率的な合成法の確立について述べている。デュオカルマイシン B2 のカルバモイル化後の不安定な中間体を単離せずに同一系中で次の還元工程までを行い、KW-2189 の前駆体を安定的に合成するプロセスを確立したことにより、高純度を有する KW-2189 原薬の効率的な合成を達成できたことを示している。

第三章では、インドロカルバゾール骨格を有する発酵産物 K252a の化学修飾により合成された抗がん剤 KT6587 の合成プロセスの開発について述べている。副反応が起こる主要原因であるアグリコン部位のアミド基を *tert*-ブチルジメチルシリル基で選択的に保護することにより、各工程の収率や選択性が著しく向上し、全ての中間体を結晶として単離できる KT6587 の合成プロセスを見出し、数 kg の大量合成に成功している。

第四章では、一方に β -アミノエチルエステル構造を有する 1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エステル類のアミノ基を四級塩化することにより、極めて温和な条件で選択的に加水分解できるプロセスの開発について述べている。また、適当なアルコールを選ぶことにより選択的エステル交換を可能にし、他の有用なジヒドロピリジン化合物へ変換できることも示している。

総括では、以上の研究成果をまとめるとともに、その意義についても述べている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、複素環を有する抗がん剤の大量合成に適した、さらには工業生産をも視野に入れた合成プロセスの開発に関する研究結果を示したものであり、その主な成果は以下のとおりである。

(1) インドロキノン骨格を有する抗がん剤 EO9 の合成プロセスが、Nenitzescu インドール合成を鍵反応として大幅に工程短縮されることを明らかにしている。

(2) 抗がん剤 EO9 の合成工程において、酸化剤の Fremy 塩をビス(トリフルオロアセトキシ)ヨードベンゼンに変更するなど、大量合成に不向きな危険性の高い試薬をより安全なものに代替できることを明らかにし、優れたプロセスを確立している。

(3) 抗がん剤 KW-2189 の合成において、デュオカルマイシン B2 のカルバモイル化後の不安定な中間体を単離せずに同一系中で次の還元工程までを行うことにより、KW-2189 の前駆体を安定的に合成できることを明らかにし、高純度を有する KW-2189 原薬の効率的な合成に成功している。

(4) 抗がん剤 KT6587 の合成プロセスの開発において、アグリコン部位のアミド基を *tert*-ブチルジメチルシリル基で選択的に保護することにより、各工程の収率や選択性が著しく向上することを明らかにし、優れた合成手法を確立している。

(5) 一方に β -アミノエチルエステル構造を有する 1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸エステル類のアミノ基を四級塩化することにより、極めて温和な条件で選択的に加水分解あるいはエステル交換ができることを明らかにしている。

以上のように、本論文は、複素環を有する抗がん剤の工業生産をも視野に入れ、大量合成に適した効率的な合成プロセスの開発に成功している。これらの成果は、有機合成化学の分野に重要な知見を提供するだけでなく、本抗がん剤類の臨床試験などが加速され、早期の申請や上市、さらには多くの患者へのより迅速な供給に貢献することなどが期待される。よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。