

# 学位論文要旨

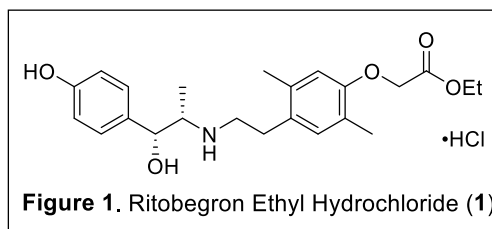
## Abstract

An efficient route for the multikilogram synthesis of a selective  $\beta_3$ -adrenergic receptor agonist, ritobegron ethyl hydrochloride (**1**), was developed by changing the coupling method of 4-hydroxynorephedrine (**2**) with phenoxyacetate **3**. This new method successfully overcame several obstacles in the first-generation method via the use of hemiacetal **10**, an equivalent of aldehyde **3b**, to couple with **2**.

The resulting second-generation method improved the overall yield from 27% to 43%, and the purity from up to 98.5% to 99.5%. Furthermore, it was effective for 69 kg-scale synthesis, representing a major improvement over the hundred-gram scale of the first-generation method.

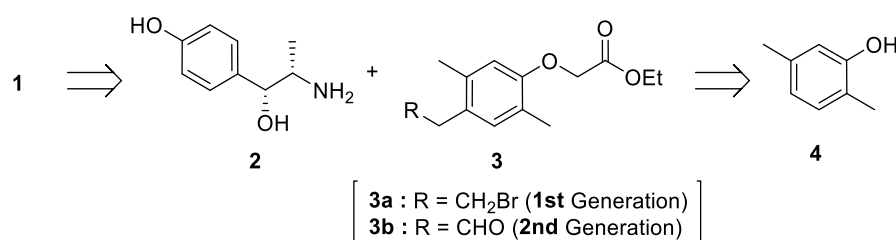
## 【背景・目的】

過活動膀胱は、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり、通常、頻尿及び夜間頻尿を伴う疾患である。40歳以上の日本人の12.4%（8人に1人）が症状を持つといわれ、患者数は1000万人を超えると推定されている。薬物療法で古くから使われている抗コリン薬は、口渇、便秘、眠気、眼圧上昇などの副作用を伴うことから、作用機序の異なる薬剤の開発が求められていた。近年、新たな作用機序を有する薬剤として注目されているのが、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体作用薬である。リトベグロンエチル塩酸塩 (**1**) (**Figure 1**) は、キッセイ薬品工業株式会社で創製され、その高選択的な  $\beta_3$ -アドレナリン受容体作用により、既存薬で懸念されている副作用が抑えられた有望な治療薬として期待されている。



**1** の基本的な合成戦略は、商業的に入手可能な 4-ヒドロキシノルエフェドリン (**2**) と安価な 2,5-キシレノール (**4**) から誘導可能なフェノキシ酢酸エステル **3** のカップリングを主軸である (**Scheme 1**)。 **2** へのカップリング相手としてフェニルエチルブロミド **3a** を使用する第一世代製法では、数百グラムスケールの合成が可能であった。しかし、非臨床および臨床試験を進めるために必須の数十キログラムスケールでの供給には、反応時のプロセス安全性、副生成物の制御、高価な試薬の使用によるコスト面など、多くの課題を有していた。また、第一世代製法で得た **1** は総収率 27%、純度は最高で 98.5%までしか向上せず、ヒトに投与する化合物として安全性を確保するためには、改善が必須であった。そこで、著者はこれらの問題を克服した効率的かつ有用な工業的製法の確立が必要であると考え研究を行った。

## Scheme 1. Retrosynthetic Strategy for 1



### 【方法】

第一世代製法の主な課題は、**3a** の合成工程もしくはそのカップリング工程に起因していた。基本的な合成戦略を変更することなく問題を解決する方法として、**3a** の代替えとなり得るフェニルアセトアルデヒド **3b** もしくはその等価体を経由する製法の開発を計画した。

**3b** の合成工程では、ルイス酸を用いた発熱の強いフリーデル・クラフトアシル化や比較的高価なトリエチルシランの過剰使用を回避しつつ、その合成を達成できる可能性がある。さらに、アルデヒド **3b** と一級アミン **2** との還元アミノ化であれば、フェニルエチルブロミド **3a** と **2** との *N*-アルキル化に比べて、円滑かつ副反応も少なく進行することが期待できた。

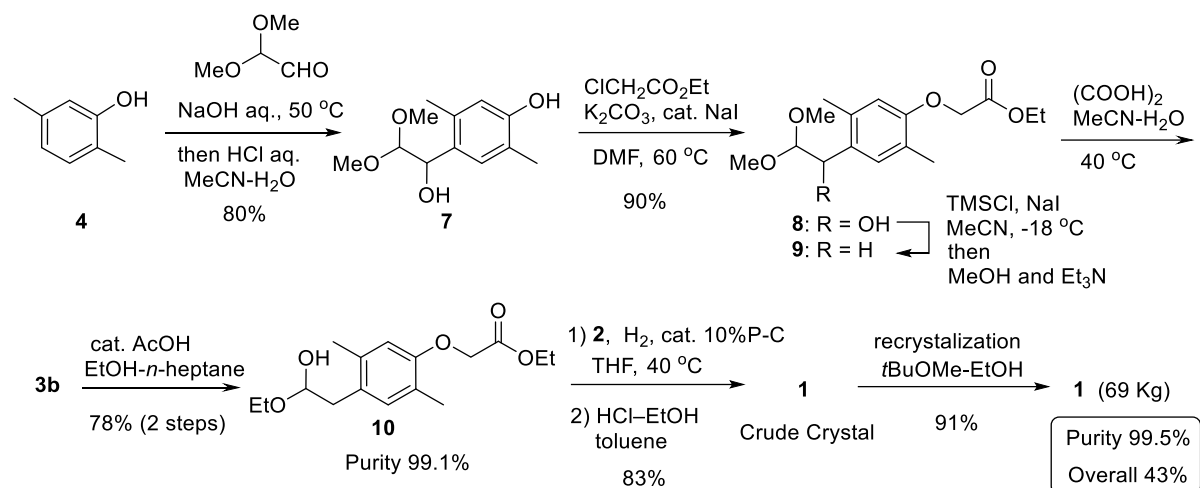
一方、フェニルアセトアルデヒド類は一般的に反応性が高く、すぐに重合や自己縮合が進むことが知られており、安定性の課題が予見された。そのため著者は、フェニルアセトアルデヒド **3b** の結晶化による安定性の確保、もしくはその等価体である（ヘミ）アセタールの利用を考え、開発を進めた。

### 【結果・考察】

フェニルアセトアルデヒド **3b** は、第一世代製法と同様の出発原料 2,5-キシレノール (**4**) からベンジルアルコール **8** を経由し、アルコールの還元及びアセタールの加水分解により得ることとした (Scheme 2)。

ベンジルアルコール **8** は、**4** とグリオキサールジメチルアセタールとのヒドロキシアルキル化で得られたフェノール **7** とクロロ酢酸エチルと反応させることにより、通算収率 72% で得た。**8** の還元を種々検討した結果、TMSCl-NaI-MeCN 試薬により目的の還元体は得られたが、効率的な製法確立のためには、最適化による収率向上や不純物削減が必要であった。不純物の生成機構の推定からメタノール添加による効果的な不純物抑制方法を見出し、さらにスケールアップに伴い新たに課題となったメチルエステルの抑制のために中和方法を最適化し、ジメチルアセタール **9** 溶液を数十キログラムスケールにて効率的に得る方法を確立した。

## Scheme 2. Synthesis of Ritobegron Ethyl Hydrochloride (1) – 2<sup>nd</sup> Generation



工業的製法として考える場合、結晶としてフェニルアセトアルデヒド **3b** を得ることが好ましく、そのためには高純度の **3b** が必要と考えた。酸の種類及び当量、反応温度などの検討により **9** の加水分解反応の最適化をし、シュウ酸 0.5 当量、40 °C の条件を見出した。得られた **3b** の結晶化を種々試みたところ、エタノールを含む溶媒系からヘミアセタール **10** が析出することが分かった。そこで、晶析条件の最適化によりアルデヒド **3b** の等価体であるヘミアセタール **10** を安定な結晶として安全かつ経済的に得る製法を確立し、**8** から通算収率 78%、純度 99.1% でヘミアセタール **10** を得た。

得られたヘミアセタール **10** は、アルデヒド **3b** の代替え等価体として予想通り機能し、比較的高価な **2** との還元アミノ化は、最低化学量論量で円滑に進行し、83%の収率で粗結晶 **1** が得られた。本反応では、**1** の再結晶後にも残存する除去困難な不純物が副生したため、その構造確定、挙動確認、生成機構の推定などにより、有効な制御法を検討した。その結果、反応系内の徹底した酸素除去による **10** の酸化抑制ならびに中間体であるイミンの反応液中濃度の低下を温度により制御することで、不純物の生成を抑えることが可能となった。

以上の検討により、安価な出発原料 **4** から通算収率 43%、比較的高価な 4-ヒドロキシノルエフェドリン (**2**) から通算収率 76% で、純度 99.5% の目的物 **1** を 69 Kg という工業的スケールで得られることが可能となった。

本研究で開発した第二世代製法では、第一世代製法 (**4** からの通算収率 27%、純度 98.5%) で抱えていたプロセス安全面、経済面、品質面に關わる重大な課題をすべて解消すると共に、総収率ならびに最終生成物 **1** の純度が大きく向上した。本法により、選択的  $\beta_3$ -アドレナリン受容体作用薬リトベグロンエチル塩酸塩 (**1**) の効率的かつ工業的製法を確立させることに成功した。

# 審査結果の要旨

選択的に  $\beta_3$ -アドレナリン受容体に作用するリトベグロンエチル塩酸塩は、過活動膀胱治療薬として有望視されている。本化合物は、4-ヒドロキシノルエフェドリンとフェニルエチルブロミドのカップリングを主軸とした第一世代製法が確立されている。しかし本法は、反応時のプロセス安全性、副生成物の制御、高価な試薬の使用によるコスト面など、非臨床・臨床試験を進めるために必須の数十キログラムスケールでの適用には、多くの課題を有していた。さらに、最終生成物の純度も98.5%で、ヒトに投与する化合物としての安全性にも問題があった。これら全ての問題を克服し、効率的かつ有用な工業的製法の確立を検討した。その結果、フェニルアセトアルデヒドのヘミアセタール体を鍵中間体とし、これを安定な結晶として安全かつ経済的に得る条件を見出し、4-ヒドロキシノルエフェドリンと効率よくカップリングさせる工業的手法を開発した。これにより、第一世代製法で抱えていた課題のすべてを解消する第二世代製法を確立し、出発原料からの通算収率、最終生成物の純度ともに改善することに成功した。

以上本研究により、リトベグロンエチル塩酸塩の効率の良い工業スケールでの合成法を確立し、非臨床および臨床試験への準備が整った。また、プロセス化学の発展ならびに創薬に大きな貢献をしたと考えられ、審査委員会は本論文が博士（創薬科学）に値すると判断した。