

# 医薬候補品の効率的製造プロセスの開発

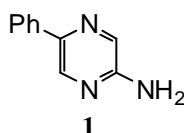
万有製薬(株)合成技術研究所  
プロセス化学研究室  
加藤 伸二

## 1.はじめに

愛知県岡崎市にある万有製薬(株)合成技術研究所では医薬候補品の治験用バルクの製造及び製造プロセスの開発研究を行っている。バルクの大量製造を低コストさらに短期間で行うことの出来る、より効率的製造プロセスの開発を目指して、我々は毎日プロセス化学研究に励んでいる。本講演では最近我々の開発した二種の医薬品製造中間体の効率的製造プロセスについて詳細に紹介する。

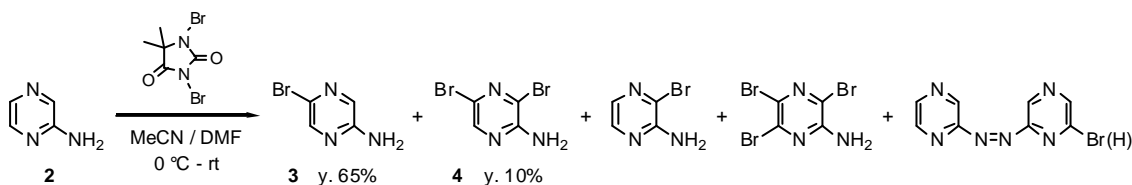
## 2.効果的な2-アミノピラジン誘導体の合成

アミノピラジンは医薬品中間体の部分構造として重要である。我々は開発候補品の重要中間体として2-アミノ-5-フェニルピラジン **1** が大量に必要となりその効率的合成法の開発を行った。様々なアミノピラジン誘導体の合成法が知られているが、原料の入手を考慮し且つ効率的な合成法は、(I)アミノピラジンからの合成、(II)ピラジン環構築の2通りに大別することができ、それぞれ以下に説明する。



### (I)アミノピラジンからの合成

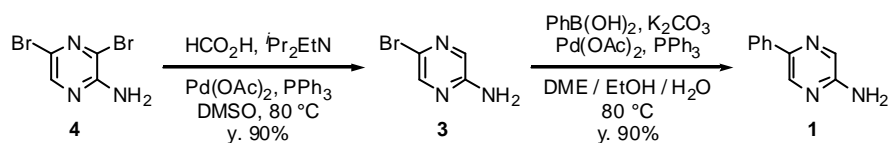
入手容易なアミノピラジンの5位を選択的にモノブロム化し鈴木宮浦反応を行うことで、1 kg 程度の目的物 **1** を合成した。しかしながら、ジブロモ体 **4** の生成を抑える為に、ブロム化剤とアミノピラジンを同時に滴下しなくてはならないといった操作上の問題や、副生成物の制御が困難なことから更なる大量合成に適応出来なかった(Scheme 1)。



Scheme 1

一方ジブロモ体 **4** はモノブロム体 **3** に比べて合成が容易であり **4** の大量供給が可能であることから、次にジブロモ体 **4** を出発原料とした合成法を検討した。我々は、

ジブロモ体 4 のアミノ基の隣接基関与によって3位のブロム基を選択的に還元できると予測し、ジブロモ体 4 の還元的脱ブロム化を試みた。その結果、酢酸パラジウム触媒下、安価なギ酸を用いることにより3位のブロム基を位置選択的に還元し、モノブロモ体 3 を高収率・高純度で得ることが出来た。次いで鈴木宮浦反応を行うことで目的物 1 を高収率で得た(Scheme 2)。本法を用いれば実験室レベルではジブロモ体 4 からワンポットで目的物 1 を得ることが出来るが、大量合成に於いては中間体の純度・収率を厳密に制御しなくてはならないため段階的に単離・精製し合成を行った。

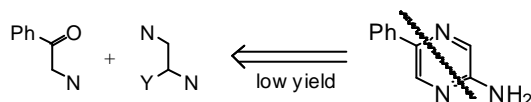


Scheme 2

脱ブロム化の際、唯一の副生成物であるアミノピラジンは水溶性であるため抽出操作により容易に除去でき、ほぼ純品のモノブロモ体 3 が結晶で得られた。よって本法は大量合成に適しており、数キロスケールの化合物 1 を再現良く合成出来た。しかし鈴木宮浦反応の際に少量生成する二量体が最終医薬品に混入すること、多段階合成であることから、より安定した品質が得られる短行程な別法が求められた。

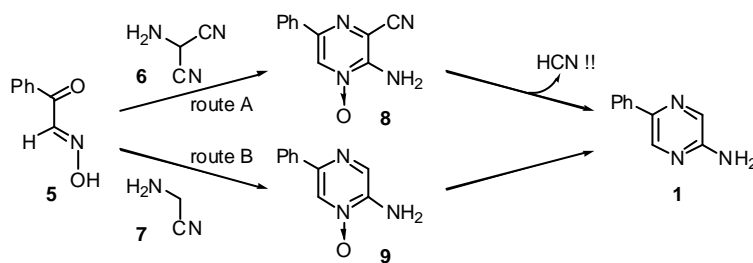
## (II)ピラジン環構築による合成

安価なフェニルグリオキシム 5 を用いた方法は昔から知られており、効率的な方法であるが、収率が基質に依存し汎用性に問題がある(Scheme 3)。



Scheme 3

実際、より直接的なルート A の場合、添加剤を用いない方法では、N-オキサイド 8 の収率は 14%であった。また塩化チタン(IV)を用いた場合、アミノアセトニトリル 7 がポリマー化する為に低収率(10%)に終わった。

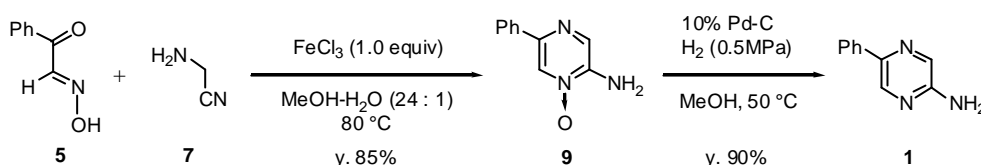


Scheme 4

これらの問題を解決するためにシアノ基を有するアミノアロニトリル 6 を用いた場

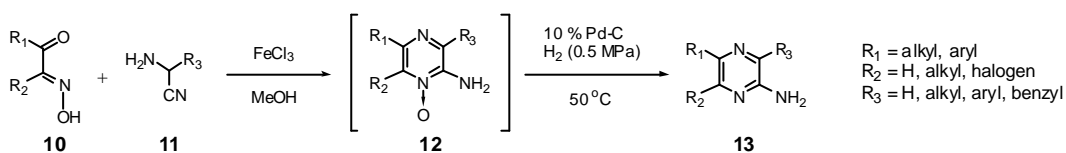
合では、一般的に縮合が容易に進行することが知られており 最近酸性条件下、高収率で環化を行い更にプラチナを用いた接触還元による目的物 1 の合成法が報告された(ルート B)。<sup>1)</sup> しかしながら本ルートの潜在的問題点である、脱 CN 化による青酸ガスの発生が、安全性の面で大量合成には不向きであった(Scheme 4)。

大量合成においてルート A での方法論を確立する必要があったため、塩化チタン(IV)に代わる添加剤を種々検討した。その結果、塩化鉄(III)が良好な結果を与えることが分かった。含水アルコール中塩化鉄(III)存在下、縮合が円滑に進行し N-オキサイド 9 を高収率で得ることに成功した。引き続き水添反応を行うことで目的物 1 を高収率で得ることが出来た(Scheme 5)。



Scheme 5

本法を種々の置換基を有するピラジン誘導体の合成に適応したところ、対応する N-オキサイド 12 が収率良く得られ、これまで合成困難とされてきたアミノピラジン誘導体( $R_3$  が H またはアルキル基)を縮合により合成することが出来た(Scheme 6)。<sup>2)</sup> この実用的方法を用いれば種々の医薬品中間体の基本骨格であるアミノピラジン誘導体を効率良く合成できると考えられる。



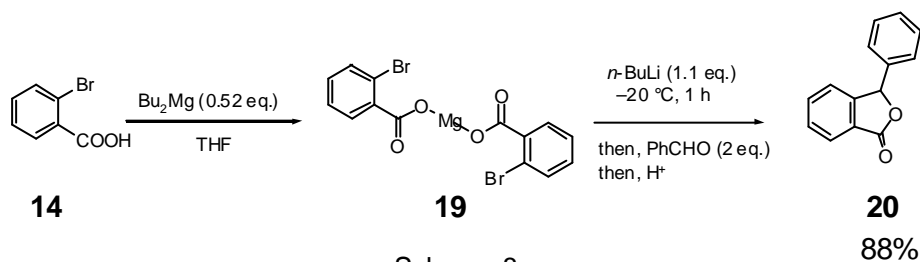
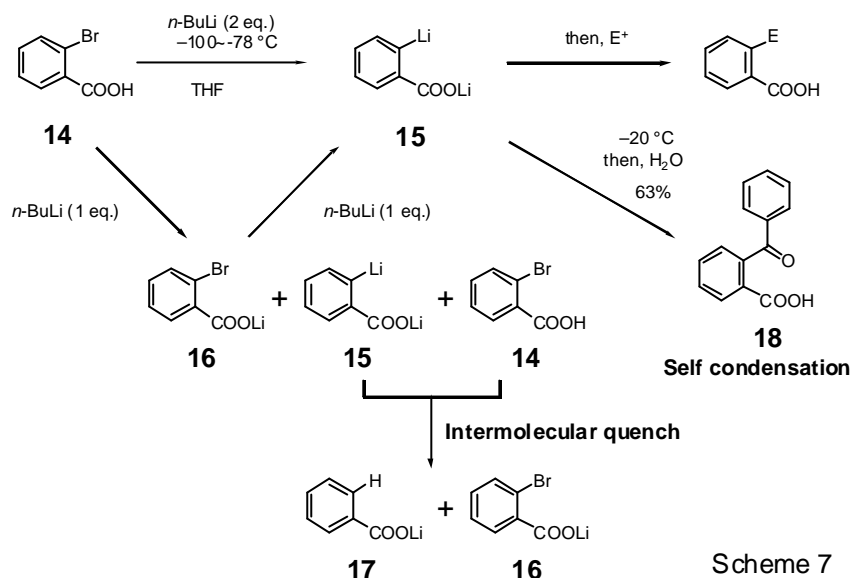
Scheme 6

### 3. 超低温を回避した 2-プロモ安息香酸の実用的ハロゲン-メタル交換反応

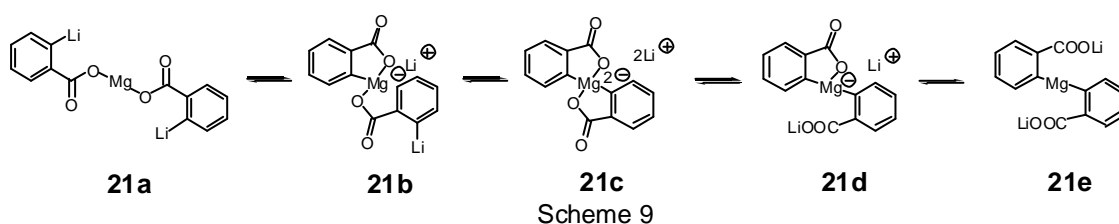
2-プロモ安息香酸 14 のハロゲン-メタル交換は、2当量の n-ブチルリチウムを用いて超低温(-100 ~ -75 )でジリチウム塩 15 を生成させる方法がこれまで知られている。しかし、この方法ではモノリチウム塩 16 が生成する段階に分子間プロトン化が起こりやすく、有意に 17 が生成するためにジリチウム塩 15 を高収率で得ることが困難である。また、ジリチウム塩 15 も不安定で自己縮合してベンゾフェノン誘導体 18 を与える(Scheme 7)。このため、この方法には超低温条件が不可欠であり、大量合成には不適當である。この2つの問題点を回避した 2-プロモ安息香酸 14 の実用的ハロゲン-メタル交換反応の開発を目指した。

我々は、種々検討した結果、2-プロモ安息香酸 14 を 0.52 当量のジブチルマグネシウム次いで 1.1 当量の n-ブチルリチウムで順次処理する事で、-20 で円滑にハロゲン-メタル交換が出来る事を見出した。得られたマグネシウム-リチウム塩は、かなり安定であり種々の求電子試薬と円滑に反応して 2-置換安息香酸を与えた。ベンズア

ルデヒドを反応させ、酸処理して 3-フェニルフタライド 20 を収率 88%で得た(Scheme 8)。



マグネシウム-リチウム塩の安定性に関しては、*n*-ブチルリチウム処理で生成するメタル化体 21a がアー錯体 21b, 21c, 21d を経てより安定なジアリールマグネシウム化合物 21e に即座に変換されるためと考えている(Scheme 9)。



2-プロモ安息香酸 14 から得られるマグネシウム-リチウム塩 21 と種々の求電子試薬との反応の結果を Table 1 に示した。DMF, アルデヒド, ケトン, ヨウ化メチルが円滑に反応し、酸処理後に 2-置換安息香酸またはフタライド誘導体を好収率で与えた。

次に、この方法の種々の酸性プロトンを持つ置換基を持つプロモベンゼンへの応用を検討した。その結果を Table 2 に示した。アミドまたはアルコール基を持つプロモベンゼンを原料として、ベンズアルデヒドと反応させ良好な結果を得た。また、興味あることに *m*- または *p*-プロモ安息香酸でも 20 で円滑に反応が進行する事が

判った。これらの場合、マグネシウム-リチウム塩の安定化が分子間で起ると考えられ、オルトプロモ安息香酸 14 の場合と比べ安定化の効率が悪く若干の収率の低下が見られた。

Table 1. Extension to several electrophiles

entry	E <sup>+</sup>	temp / time <sup>a</sup>	product	yield (%)
1	Me <sub>2</sub> NCHO	-20 °C, 2 h		72
2	<sup>n</sup> HexCHO	-20 °C, 1 h		89
3	MeCOEt <sup>b</sup>	-20 °C, 2 h		65
4	cyclohexanone <sup>b</sup>	-20 °C, 2 h		60
5	MeI	20 °C, 5 h		69

<sup>a</sup>Temperatures and aging times in reactions with electrophiles.

<sup>b</sup>1.2 equiv of ketones were used.

Table 2. Extension to other aryl bromides bearing proton donating group

entry	substrates	temp / time <sup>a</sup>	product	yield (%)
1		-20 °C, 1 h		58
2		0 °C, 2 h		89
3		-20 °C, 1 h		68
4		-20 °C, 1 h		71

<sup>a</sup>Temperatures and aging times in metalation reactions.

以上、我々は超低温を回避可能な2-プロモ安息香酸および酸性プロトンをもつ置換基を持つプロモベンゼンの実用的ハロゲン-メタル交換反応を開発した。<sup>3)</sup> この方法を用いれば種々のフタライドなど医薬品中間体となる置換安息香酸を効率良く合成出来ると考えられる。

#### 4. おわりに

低収率のため実用性の無かった製法を吟味改良することで、大量合成に対応可能なピラジン誘導体及び安息香酸誘導体の実用的製造プロセスを開発することが出来た。今後も同様に様々な有用化合物の効率的製造プロセスを開発して行きたい。

#### 文献

- 1) Walker, J. A.; Zhao, M.; Baker, M. D.; Dormer, P. G.; McNamara, J. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 6747-6750.
- 2) Itoh, T.; Maeda, K.; Wada, T.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 9287-9290.
- 3) Kato, S.; Nonoyama, N.; Tomimoto, K.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 7315-7317.