

2-アミノ-6-クロロプリン(ACP)の製法開発

住化ファインケム(株) 総合研究所
林 健人

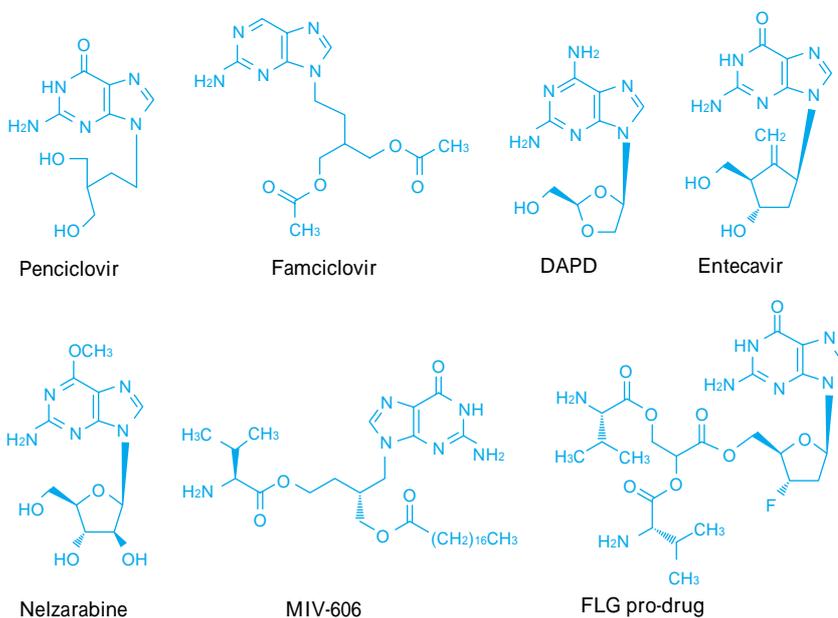
はじめに

欧米をはじめとして世界中の製薬会社で、抗ウイルス剤や抗がん剤をターゲットとしてプリン骨格を持つ薬剤が開発されている(第1図)。

これらの化合物を合成する上でACPは、プリン環の9位の選択的なアルキル化や6位の求核置換反応において、高い選択性と反応性があり、他の類似化合物よりも格段に優れた有用な合成中間体として用いられている(第2図)。

当社で開発したACPの新規製法と、その優れた反応性、およびACPからの誘導体展開について紹介する。

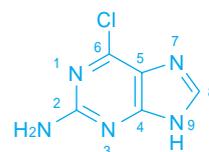
第1図 プリン骨格を持つ薬剤



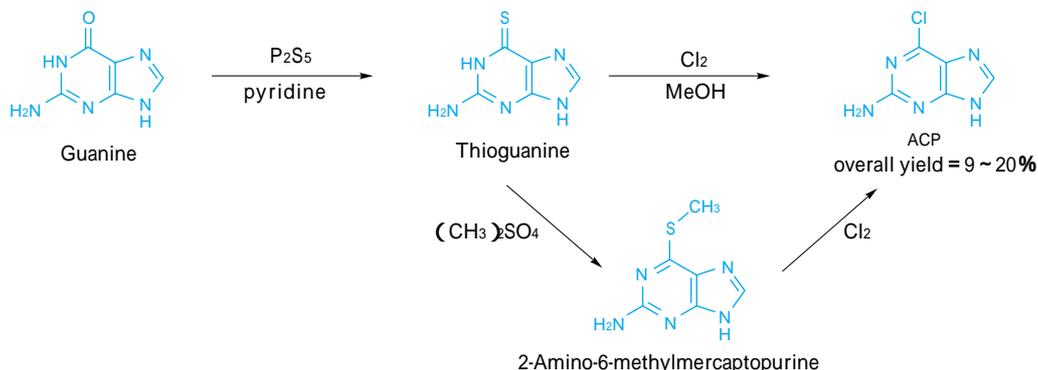
1. ACPの従来製法について

ACPの従来製法は工業的な大量生産に適さない方法であり、多くの問題点を抱えていた。例えば、代表的な製法の一つは、グアニンに五硫化燐を反応させてチオグアニンを得て、次に塩素を作用させてACPを得る方法である。この方法では悪臭のある硫黄化合物が副生し、更に強い毒性を有するチオグアニンを經由することになり、収率も低い(第3図)¹⁻⁴。

第2図 ACPの構造式

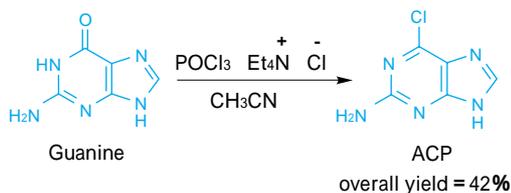


第3図 ACPの従来製法(チオグアニン経由法)

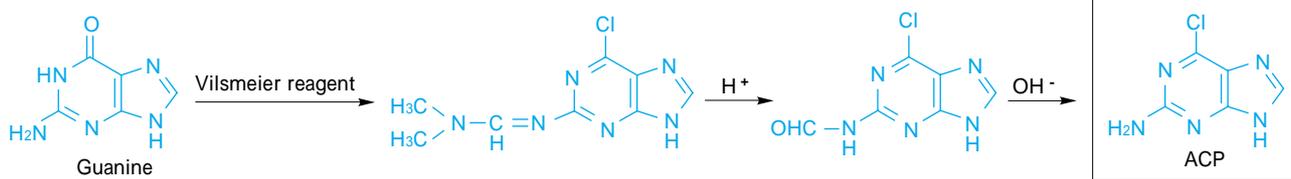


また、改良された方法として、四級アンモニウム塩の存在下でグアニンにオキシ塩化磷を作用させてACPを得る方法がある。この方法は反応率が約40%と低いことと、触媒として高価な四級アンモニウム塩を大量に使用するため、コストが高くなるという欠点がある。また、得られた目的化合物の純度が低く、精製に煩雑な操作が必要である点も問題であった(第4図)⁵⁾。このため、より効率的な合成法の開発が望まれていた。

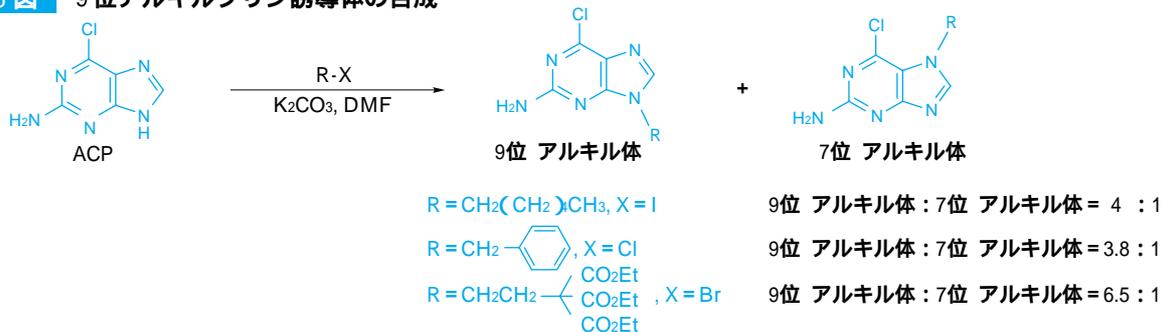
第4図 ACPの従来製法
(四級アンモニウム塩触媒法)



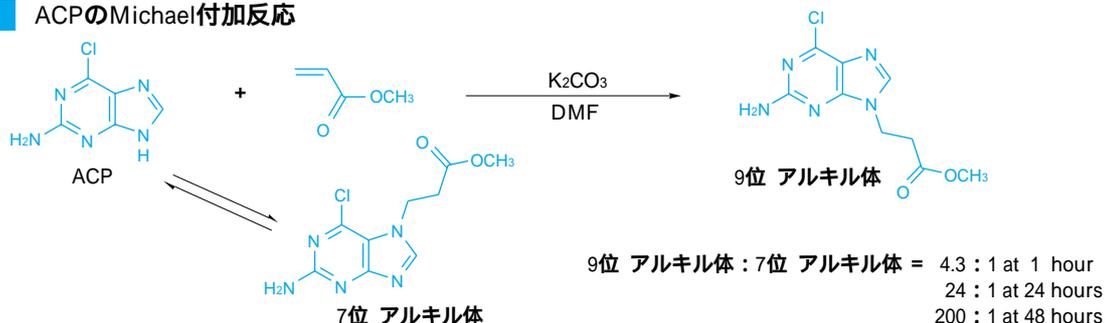
第5図 ACPの新規製法



第6図 9位アルキルプリン誘導体の合成



第7図 ACPのMichael付加反応



2. ACPの新規製法

ACPの当社新製法は、新規な二つの合成中間体を経る、3ステップの化学反応から構成されている(第5図)⁶⁾。

第一段階は、グアニンをVilsmeier試薬により、2位のアミノ基に保護基を導入すると同時に6位のクロロ化を行う反応である。

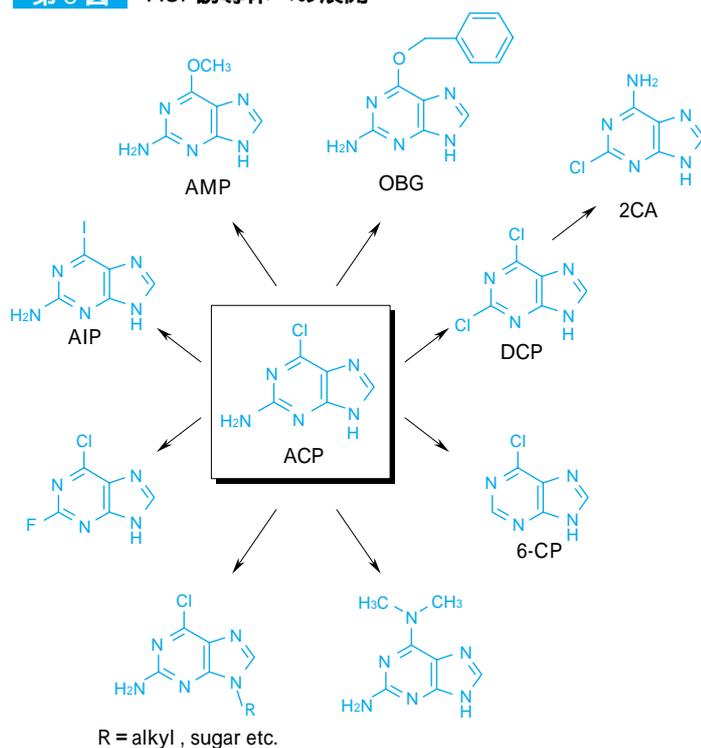
第二、第三段階は、2位のアミノ基の保護基を加水分解し、脱保護することを目的とした反応であり、高品質のACPをグアニンからほぼ定量的に得ることに成功した。

3. ACPの反応性

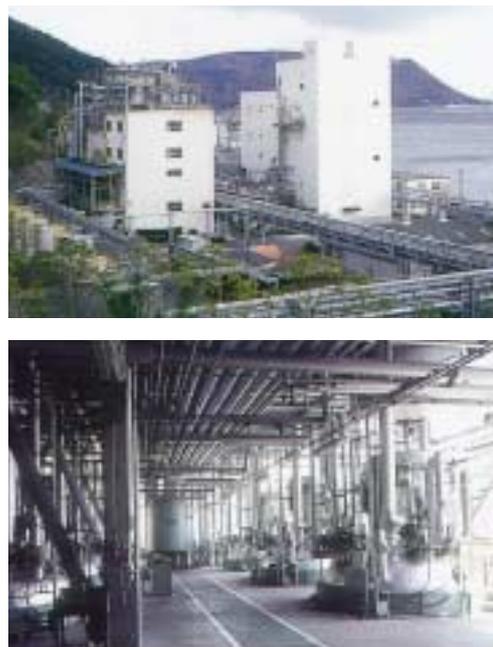
上述のように、プリン骨格を持つ薬剤のほとんどは、プリン環の9位にアルキル基を持つ化合物である。ACPの6位の塩素原子による立体障害により、9位が優先的にアルキル化されるため、ACPは9位アルキルプリン誘導体の合成には有用な化合物である(第6図)⁷⁾⁸⁾。

またMichael付加反応では、更に9位への選択性が向上することが報告されている(第7図)⁹⁾。

第8図 ACP誘導体への展開



第9図 岡山工場



4. ACP 誘導体への展開

この国際競争力のあるACPから誘導できる化合物についても製法開発を行っており、これらの化合物は世界中の製薬会社の医薬品開発に役立っている(第8図)¹⁰⁻¹⁵⁾。

おわりに

以上、当社が開発したACPの新規合成プロセスとその有用性、あわせて当社で取り組んでいるACPの誘導体展開についても紹介した。ACPは当社岡山工場で大量に生産されており、欧米の製薬会社を中心に医薬品中間体として使用されている。

近年医薬品の構造が一層複雑化し、新規な構造を持った核酸誘導体も増加してきている。今回紹介した合成技術以外にもヌクレオシド製造技術等でも技術開発を進め、得意分野の拡大に努めていきたい。

引用文献

- 1) Elion, G. B. et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 1676
- 2) Balsiger, R. W. et al. : *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 1573
- 3) Montgomery, J. A. et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 2185
- 4) Davis, G. D. et al. : *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 2633
- 5) EP 0203685(Beecham)
- 6) EP 0543095(住化ファインケム)
- 7) Kjellberg, J. et al. : *Nucleoside & Nucleotides*, 1989, 8 (2), 225
- 8) Choudary, B. M. et al. : *Nucleoside & Nucleotides*, 1996, 15(5), 981
- 9) Geen, G. R. et al. : *Tetrahedron Letters*, 1992, Vol. 33, No. 32, 4609
- 10) 特開平 10-218880(住化ファインケム)
- 11) 特開平 11-060575(住化ファインケム)
- 12) 特開平 11-180983(住化ファインケム)
- 13) EP 0861841(住化ファインケム)
- 14) EP 0967213(住化ファインケム)
- 15) EP 0916674(住化ファインケム)