

抗心不全薬FK664の工業化研究

(藤沢薬品工業・合成技術研究所) 五島俊介, 坪井弘行, 山中敦夫, 向井浩二, 加々良耕二

Process Development of FK664: A Potent Cardiotonic Agent

Shunsuke Goto, Hiroyuki Tsuboi, Atsuo Yamanaka, Kouji Mukai, Kooji Kagara

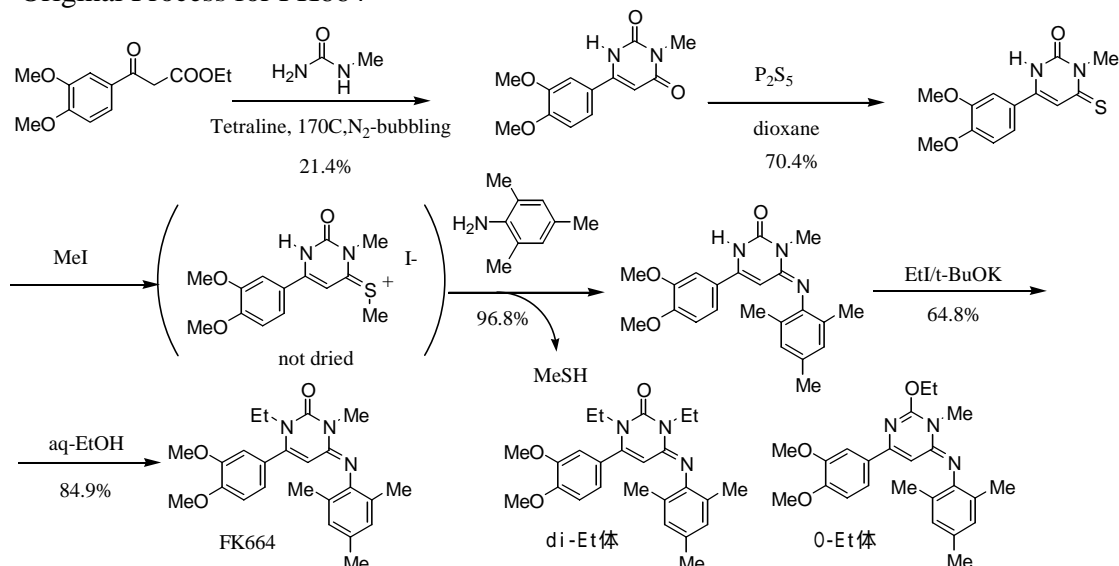
Chemical Development Laboratories, Fujisawa Pharmaceutical Co. Ltd.,

1-6 Kashima 2-Chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514

Process development of a potent cardiotonic agent FK664 is presented. Original process suffered from low yield, disgusting by-products and tedious procedures. We have developed a new efficient procedure to synthesize 6-substituted uracil skeleton. The complicated process to obtain iminouracil moiety was substituted to simple direct condensation avoiding methylmercaptane. O-Et compound, the major impurity, was transformed into N-Et compound via Hilbert-Johnson reaction.

FK664はMilrinoneに匹敵する抗心不全剤として開発された化合物であるが,ウラシル骨格合成時の高温反応・低収率・不純物混入,イミノ化反応に際してのメチルメルカプタン発生,除去困難な不純物(ジエチル体,0-エチル体)の混入など,大量合成には多くの問題を含んでいた。

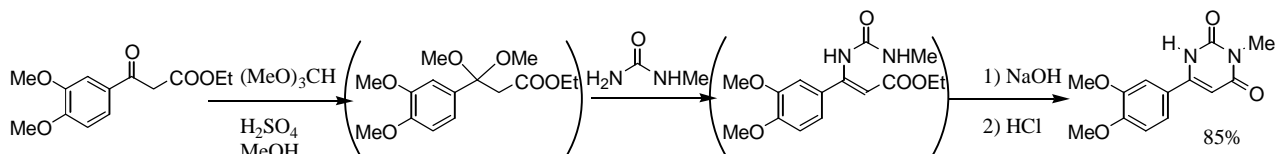
Original Process for FK664



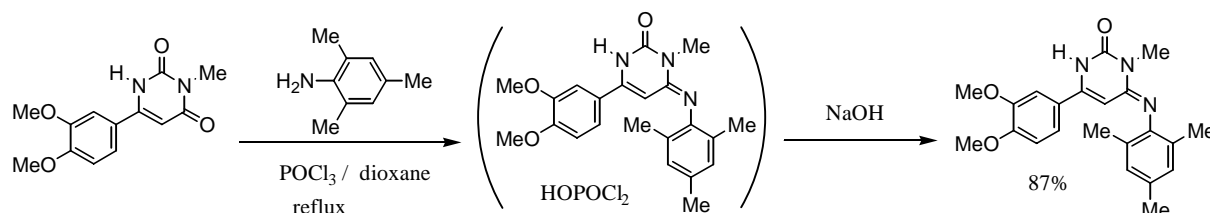
特に,最初のウラシル合成反応は,高温条件下メチルウレアの分解により発生するメチルアミンを窒素バブリングで追い出しながら反応するものの,主生成物はアミド体であり,目的物収率は20%強にとどまった。また,この際脱メチル化された不純物が混入し後の工程でEt化されることで,極めて除去困難な不純物であるジエチル体を副生した。イミノ化反応は,毒物であるP₂S₅を用いてチオカルボニル化した後,有害なヨウ化メチルによりMe化して得られるやや不安定なスルホニウム塩を一旦単離した後,湿結晶を過剰のメシジン中加熱することで実施された。これら一連の反応

は、硫化水素やメチルメルカプタンの発生を伴い、スケールアップ上問題の多い工程であった。

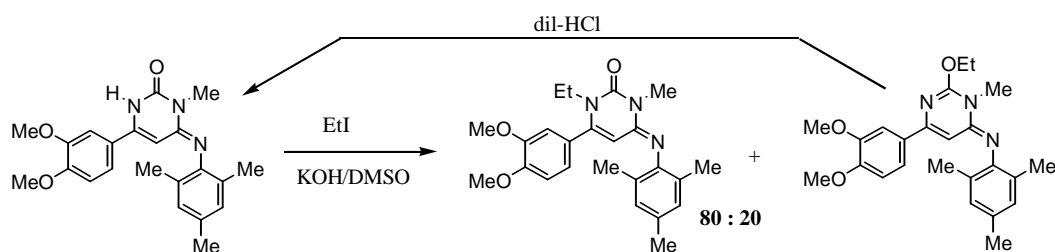
-ケトエステルとウレアによるウラシルの合成は、古典的な反応にも関わらず効率的・簡便な方法は知られていなかったが、我々は、-ケトエステルを一旦アセタールに変換後、ワンポットでウレアと反応させることでウレア付加体を得、これをアルカリ条件で閉環して簡便かつ高収率で6-置換ウラシルを得るとい新法を開発した。新法では、操作性・収率の向上を達成したのみならず、ジエチル体の生成も回避出来た。また、その一般性も確認できた。¹



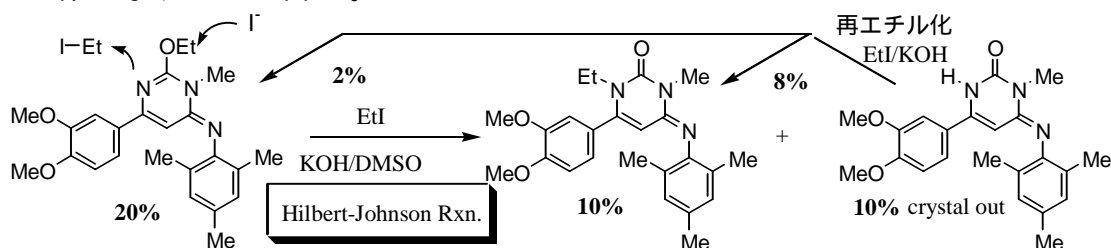
次に我々は、縮合反応に関して検討し、原料ウラシルとメシジン、オキシ塩化燐をジオキサン溶媒中加熱するだけで目的の縮合反応が簡便かつ高収率で進行することを見出した。



N-Et 化反応に関しては、オリジナルの EtI / t-BuOK / DMF 系に替えて、より安全な EtI / KOH / DMSO 系を採用したが、N-, O- 選択性はほぼ同等 (80:20) であった。副生した OEt 体の除去は極めて困難で、従来法では、希塩酸加水分解によって原料(NH 体)に戻し、溶解性の差で分離していた。



その後、O-Et 体は過剰の EtI 共存下に加熱すると Hilbert-Johnson 反応によって N-Et 体及び原料 (N-H 体) に変換される事を見出した。ここで更に再エチル化反応を行うと 20%の O-Et 体を 18%まで N-Et 体へ導くことが出来た。



以上のような改良の結果、従来法での通算 8.4%から、25kg 仕込みで通算 45%まで収率を向上させると共に、操作性・安全性に優れた新規製造法を開発することが出来た。興味ある結晶多形挙動に関しても述べる。