

消化性潰瘍治療薬 S-0509 の製造プロセス開発

(塩野義製薬株式会社 生産技術研究所 製薬研究部、*現 日亜薬品工業)

樺木 幹雄、*小池 晴夫

Process Development of Gastrointestinal Ulcer Therapeutic Agent S-0509

MIKIO KABAKI, HARUO KOIKE

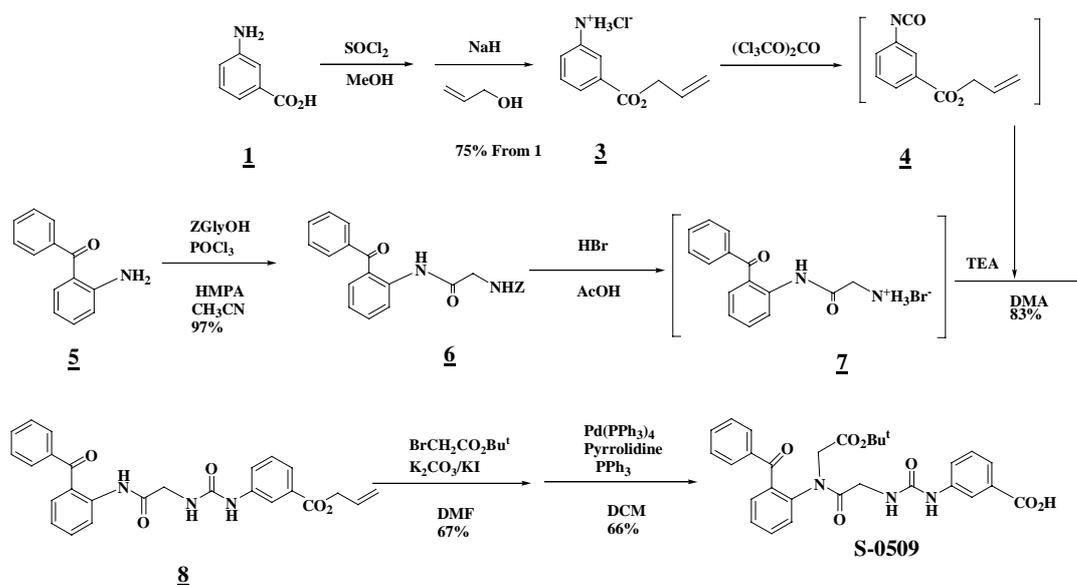
Bulk Chemicals R & D Dept., Manufacturing Technology R & D Laboratories, SHIONOGI & CO.,LTD.

1-3, Kuise Terajima 2-chome, Amagasaki, Hyogo 660-813

Process development of gastrointestinal ulcer therapeutic agent S-0509 is described. In the medicinal chemistry route, it had some problems, i.e.; the use of highly toxic reagents, expensive reagents and commercially unavailable reagents in large quantities. After process development studies, highly efficient process was conceived. Notable features are mono-alkylation of aminobenzophenone, selective preparation of the amide without any protection, and one pot procedure of the urea part, which generated through phenylcarbamate from aminobenzoic acid. Finally over 50 Kg of S-0509 was prepared in 4 steps resulting in a 44% overall yield.

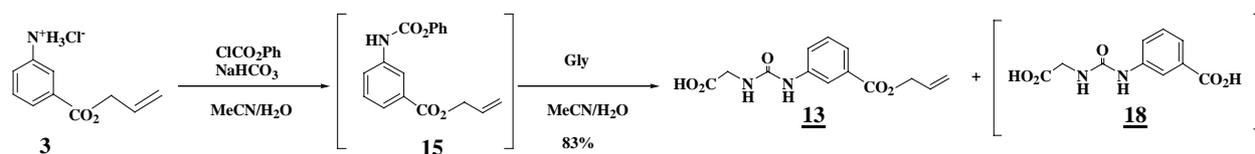
S-0509 は塩野義製薬株式会社研究所で化学合成された Gastrin/CCK-B 受容体拮抗作用を有する消化性潰瘍治療薬である。創薬段階の合成経路においては、保護基の多用、高価あるいは毒性が強く大量入手困難な試薬の使用、選択性の低い反応の存在など大量合成を行う上で解決すべき問題が数多くあった。

Medicinal Chemistry Route



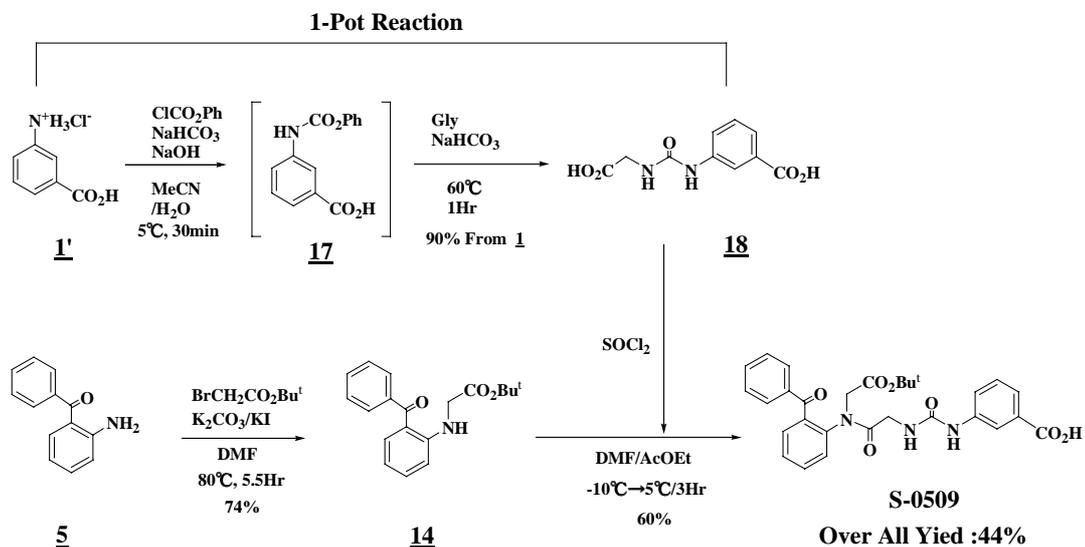
そこで、我々はこれらの問題を解決できる工業的合成法を検討した。まず、リア部分(**13**)の合成法を検討し、フェルカバート(**15**)を経由する方法を開発した。この反応においては、グリシンの加保護の保護が不要であることを見出した。さらにこの反応は連続的に7ポットでも実施できた。

Preparation of the urea part



この反応は水系で反応を行うため、一部加水分解が起こりアリル基が外れたジカボン酸(**18**)が副生成物として認められる。この**18**自身はアリルエステルではなくアミノ安息香酸(**1**)から同様に合成できた(下図参照)。ここで、**18**中の2種の加保護の反応性に違いを利用して、**18**の選択的アミド化を検討したところ、下のスキームに示すように目的のアリル側のみで選択的に反応が進行することが判明した。以上の検討によりアリル保護、パラジウムによる脱保護無しで選択的に目的物を得る方法を構築できた。

Pilot Production Route



上に示した様に合成経路の変更を含む大幅な製造法の変更をおこなった結果、保護・脱保護反応をまったく含まず、毒性の強い試薬や高価な試薬を使用しない工業的な製造法を構築することができた。また、この改良により反応数が8から4に半減した。精製においては、加圧分離を用いず、結晶化のみで品質の制御を行うことが可能となった。この新規製造法によって50 Kg以上のS-0509を短期間で容易に合成することができた。