

2010年8月25日

報道関係各位

**世界初、触媒反応で不純物を含まない消炎鎮痛剤の生産に成功**  
～光学活性エステルの製造方法及び光学活性カルボン酸の製造方法を確立～  
低コストで副作用の少ない医薬品の製造や円滑な新薬開発が可能に

東京理科大学 科学技術交流センター(承認 TLO)

東京理科大学 理学部 応用化学科・椎名勇 教授、ならびに中田健也 助教らの研究チームは、「不斉エステル合成法」という新しい触媒反応を用いて、光学活性なカルボン酸である高純度の非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)の製造に成功しました。この触媒反応を活用すれば、光学活性なカルボン酸のみならず光学活性なアルコール類、ならびにそれらに対応する光学活性なエステル類が自在に合成できるため、新薬あるいは新薬原料の生産が容易に行えることとなります。

**\*この論文は化学会で最高峰の学術雑誌である米国化学会誌「JACS (Journal of the American Chemical Society)」(オンライン版)に8月25日付で掲載されます。**

## 1. 背景

病院薬や市販薬を問わず、風邪の総合感冒薬の解熱成分、花粉症や結膜炎などの目薬、痛風や腰痛などの関節症薬、歯痛薬、湿布薬、痔痛薬などの消炎鎮静剤に含まれている有効成分で、アスピリンと同様の効果を持つ「イブプロフェン」や「ナプロキセン」などの非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs; Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)は、アスピリンが体質に合わない方によく処方されています。しかし、NSAIDsは、鏡像関係にあるS型の化合物とR型の化合物が等量含まれるラセミ混合物(右手と左手の関係に相当する対掌体の等量混合物; 光学的に不活性な性質をもつ)が一般に用いられており、消炎鎮痛剤として機能する成分はこれらの内のS型の化合物のみであることが分かっています。R型の化合物は無用であるばかりか、場合によっては副作用を引き起こしたり、それ自身が予期しなかった薬理効果を示すことが指摘されていました。

また、米国食品医薬品局(FDA)が、医薬品開発の際、キラルな構造を持つ医薬品、すなわち鏡像異性体があり得る医薬品は鏡像的に純粋にして市販すること、ラセミ体で市販するならば不要な鏡像異性体が無害であることを証明することを義務づける通達を出すなど、以前から単一異性体の比率を増すことが求められていました。これまでS型の化合物のみ

を選択的に生産する手段の開発が進められてきましたが、ラセミ混合物の分離技術の確立は困難であることやコストの問題から、今現在も R 型の化合物を不純物として半量含むラセミ混合物が消炎鎮痛剤として利用されています。

## 2. 成果

上述の本学研究チームは、新しい触媒反応を設計し、ラセミ混合物から一方の分子のみを純粋な形で取り出す簡便な技術を確立しました。これは、ラセミ混合物（S 型の化合物と R 型の化合物が等量含まれる混合物）である NSAIDs に、人工的な不斉触媒を加えることで S 型の NSAIDs と R 型の NSAIDs のエステル化の反応速度を変化させ、一方の分子を優先的にエステルに変換（不斉エステル合成）することによって他方の分子を分離する方法です。これまで、酵素を用いた選択的分解反応によってラセミ混合物の分離を試みた例はありますが、人工的な手段ではほぼ完全に S 型の化合物のみを与える反応は知られていませんでした。この技術を用いることで、S 型の化合物と R 型の化合物を簡単に分離することが出来るようになり、高純度の非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）の製造が可能になりました。

## 3. 今後への期待

現在、採算が合わないために R 型の化合物を不純物として含んだまま市販されている非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）も、この技術によりコストダウンを図ることが出来れば、純粋な化合物の製造が容易になり、将来的には S 型の化合物のみを含んだ消炎鎮痛剤の製品化が可能になると期待されます。また、既存薬とは異なる構造の物質を生産することで副作用を減らした様々なタイプの消炎鎮痛剤の製造も実現可能になり、製薬会社における新薬開発もより円滑に進むことが予想されます。さらにこれらの応用に加え、薬品合成に必要とされる光学活性カルボン酸、光学活性アルコール、ならびに光学活性エステル類の簡便な生産が本学の技術によって可能となったため、米国食品医薬品局（FDA）の通達に沿った化合物、すなわち鏡像的に純粋であり不純物を含まない新薬の生産研究が活発になるものと考えられます。

～本件に関するお問い合わせは、下記にお願いいたします～

東京理科大学 科学技術交流センター（承認 TLO）

企画管理部門 担当：近藤

Tel: 03-5228-8090

Fax: 03-5225-1265

図-1 イブプロフェン（ラセミ体）の3次元構造

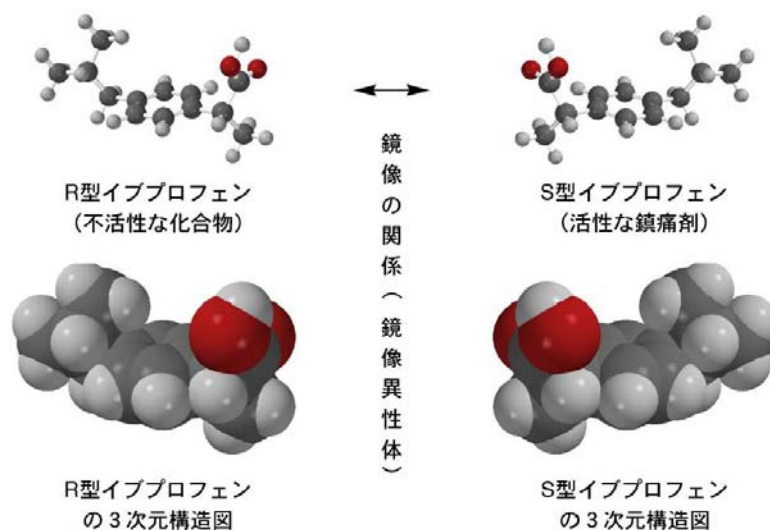
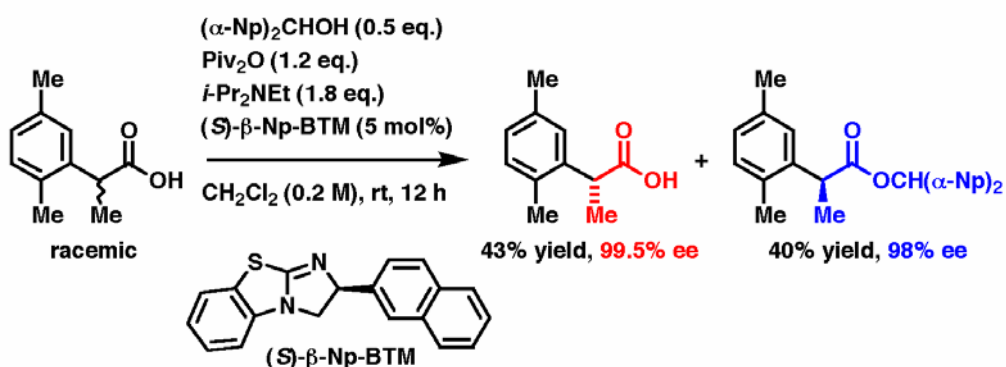
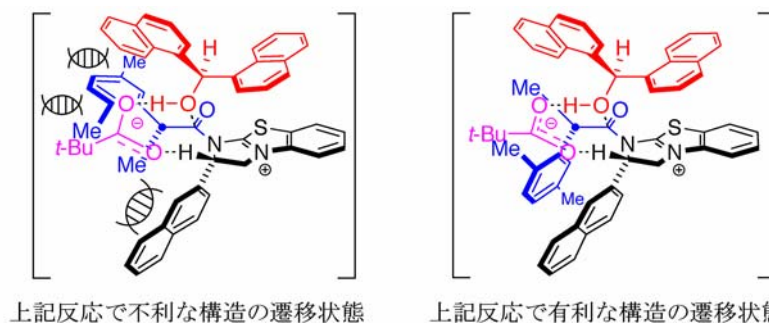


図-2 NSAIDs 類の速度論的光学分割



アキラルなアルコールであるビス ( $\alpha$ -ナフチル) メタノールを求核剤として用い、ラセミ 2-アリールプロピオン酸類の速度論的光学分割を上記の条件で行ったところ、対応する光学活性カルボン酸ならびにエステルが高いエナンチオ選択律で生じることを見出した。本法で良好なエナンチオマー過剰率を与える基質は 2-フェニルプロピオン酸誘導体のみならず、NSAIDs を含む様々な 2-芳香環置換型カルボン酸を用いた場合でも高選択的に目的するカルボン酸誘導体が得られることが分かった。



理論計算を用いることで、系内で調製される混合酸無水物、キラル塩基触媒ならびにビス ( $\alpha$ -ナフチル) メタノールから成る反応活性種が光学活性なカルボン酸エステルへと変換される遷移構造を決定し、本反応で発現する高い立体選択性を合理的に説明することにも成功している。