

令和4年12月24日	発表者 小林 明日香
【Journal】 Org. Lett. 2022 , <i>24</i> , 7305-7308.	
【Title】 Enabling asymmetric synthesis of ABBV-3748, a corrector compound for the treatment of cystic fibrosis	
【Affiliation & Authors】 Research & Development, AbbVie, Inc. Greszler S. N.; Zhao G.; Shelat B.; Voight E. A.	
<p>【Abstract】</p> <p>嚢胞性線維症は、CFTR 遺伝子の変異により多臓器不全を起こす疾患である。その治療法として、Cl⁻イオンチャネルの増強剤と、補体 C1, C2 に対する 2 つの補正剤の 3 剤併用療法がある。そのうち、補正剤である 1 (ABBV-3748) のメドケム合成法は、キラル分離による低収率や高コスト試薬の使用等、スケールアップにおいて多くの問題点があった。そこで、筆者らは 10 g スケールに適した不斉合成ルートの開発を検討した。</p> <p>1 の逆合成解析により、低コストである phenol 16 から誘導される propargyl ether 15 の分子内ヒドロアリール化により chromene 14 を合成し、enantiose primary amide 11 のスルホニル化による合成を計画した。</p> <p>はじめに、立体中心の決定、chromene 18 の適切な X 基探索のため、野依不斉水素化反応より、90% ee 以上で primary amide 19 を得たことから、一級エナミドへの新たな合成ルートを検討した。</p> <p>まず、phenol 16 の Br 基に対してシクロブタノン置換後、還元的脱 OH、アルキル化、アシル化を経て、閉環反応による一級アミドの分解、塩基による脱保護の反応条件を踏まえ、allyl ether 25c を得た。さらに、閉環反応の条件検討より、低コスト、高収率である InBr₃ 触媒を用いた条件が選択され、25c から 26c を合成した。その後、アリル基の脱保護、アミド化より得られた primary enamide 28 の不斉還元により、11 (99% ee, 96% yield) を得た。最後に、11 のアミドに対するスルホニル化の検討により、^tBuMgCl を用いることで、1 (98% ee, 68% yield) を高純度で得た。</p> <p>本研究で開発された不斉合成ルートは、効率的な分子内ヒドロアリール化、高い不斉選択性と収率を示した野依不斉水素化を用いることで、キラル分離の必要性をなくした。さらには、元ルートと同様、全 9 工程で全体収率を 4.9% から 21% にまで向上させ、100 g を超える合成を可能にした。このことは、さらなるスケールアップの改良、効率的な不斉合成ルートの開発への貢献が期待される。</p>	