

レナリドミドの連続合成を指向した環状イミドおよびラクタム合成

(東大院理¹・東大院理GSC社会連携講座²) ○降矢裕一¹・石谷暖郎²・小林修^{1,2}

Cyclic Imide and Lactam Synthesis for the Continuous-Flow Synthesis of Lenalidomide

(School of Science¹ and GSC Social Cooperation Laboratory², The Univ. of Tokyo)

○Yuichi FURIYA,¹ Haruro ISHITANI,² Shū KOBAYASHI^{1,2}

Lenalidomide is an analogue of thalidomide and has been attracting attention in recent years for its potent anticancer activity, and efforts are being made to develop drug candidates with high pharmacological selectivity through derivatization. Flow synthesis, which is the focus of us, has advantages in terms of productivity, safety, and reproducibility compared to batch synthesis, and may contribute to the stable supply of pharmaceuticals. In addition, by combining it with continuous late-stage derivatization, it can be applied to various structural diversifications. This study focused on establishment of a suitable route for continuous-flow synthesis of lenalidomide. First, in batch investigations, we confirmed that the lactam moiety of lenalidomide could be synthesized by substitution reaction between readily available 2-bromomethyl-3-nitrobenzoate and an amine, followed by hydrogenation of the resulting nitrolactam. By optimizing the solvent system, we identified conditions that prevented salt precipitation, enabling a continuous-flow catalytic hydrogenation reaction. This allowed for the efficient synthesis of the desired aminolactam.

Keywords: Lenalidomide, Sequential Synthesis, Heterogeneous Catalyst, Continuous-flow Reaction

サリドマイドの誘導体であるレナリドミドは、近年その強力な抗がん作用が注目を集めており、様々な誘導体化により薬理選択性の高い薬剤の開発に取り組まれている。当研究室で重点的に取り組んでいるフロー合成は、バッチ合成と比較し、生産性、安全性、再現性において有利で、連続的な後期誘導体化と組み合わせることにより、多様な構造変換に応用できると考えられる。本研究は、レナリドミドの連続フロー合成に適したルートの確立を目的とし、種々検討を行った。まず、バッチ反応において、レナリドミドのラクタム部位は、入手容易な2-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸エステルとアミンとの置換・環化反応、および生成するニトロラクタムの水素化により合成できることを確認した。この反応を連続フロー系に展開したところ、ラクタム化の際に生成する塩を析出させることなくフローを進行させ、連続フロー触媒の水素化反応と連結することで目的の水素化体を得る条件を見つけた。

