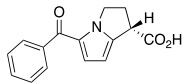


28PA-am006S

(S)-ケトローラクの短段階合成

○山崎 直人¹, 大住 悠介¹, 葛西 祐介¹, 山本 博文¹, 今川 洋¹ (¹徳島文理大薬)

【背景】ケトローラク®(1)は、日本を除く主要各国で注射剤の適応が認可されたNSAIDsで、2011年からはNSAIDs初となる点鼻薬としても使用されている代表的な抗炎症剤である。その一方で、薬理作用はS体のみがCOX阻害活性を示すことが知られているが、開発から30年経過した現在でもラセミ体として製造されている。このような背景のもと、当研究室ではケトローラクの不斉合成研究に取り組むことで、ベンジルピロールから数工程を経て調製可能な**3**に対して、不斉二核金錯体を用いた独自の不斉環化反応を鍵段階とする(S)-ケトローラクの全合成を達成した(88% ee)。しかし、本合成ルートにおいては、**3**の調製で経由する中間体が不安定なため、大量供給には不向きなルートである。



(S)-Ketorolac (1)

【目的・結果】そこで今回筆者らは、より簡便な改良合成法の開発を目指した。その成果として、2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(2)を出発原料とした(S)-ケトローラクの短段階合成法を確立した(総収率 23.9%)。今回の発表では、キラルなケトローラクの安定性試験を行うことで、興味深い知見を得ることも成功したので、改良合成法の詳細とともに併せて報告する。

