

プロセス化学ラウンジ 2006
プログラム

12月1日(金)

- 11:40, 12:10 熱海駅發送迎バス
- 12:00-12:45 受付
- 12:50-13:00 事務連絡:施設よりの案内、部屋割り等諸連絡 (事務局)
- 13:00-13:10 開会挨拶:幹事よりラウンジ開催に当たって (エーザイ:内藤 俊彦)
- 13:10-13:55 **アステラス製薬(株):五島 俊介** 座長:日景 尚睦 (三共)
「プロセスへの徹底した拘りの大切さについて」
- 13:55-14:40 **(独)産業技術総合研究所:佐藤 一彦** 座長:水船 秀哉 (武田薬品)
「過酸化水素酸化 -安価でクリーンな選択酸化技術-」
- 14:40-15:00 コーヒーブレイク
- 15:00-15:45 **エーザイ(株):阿部 太一** 座長:伊藤 伸浩 (和光純薬)
「地球に優しい製造プロセスを目指して-新しいプロセス評価法への取り組み-」
- 15:45-16:30 **岩手大学工学部:土岐 規仁** 座長:尾野村 治 (長崎大)
「結晶多形制御プロセス構築のための戦略」
- 16:30-16:40 コーヒーブレイク(パネルディスカッション準備)
- 16:40-17:15 **パネルディスカッション** 座長:内藤 俊彦 (エーザイ)
- 17:15- チェックイン
- 18:30-20:30 懇親会(情報交換会)
- 21:00- 情報交換会「分科会」(2次会)

12月2日(土)

- 09:15 チェックアウト
- 09:15-10:00 **三共(株):戸森 浩** 座長:大西 智之 (味の素)
「キラルなニューロキニン受容体拮抗薬のプロセス開発」
- 10:00-10:45 **塩野義製薬(株):清水 純夫** 座長:細川 誠二郎 (早稲田大)
「抗 HIV 剤(インテグラーゼ阻害剤)S-1360 の製造法開発」
- 10:45-11:30 **三菱ウェルファーマ(株):岩村 寛** 座長:金井 求 (東京大)
“Reaction Progress Kinetics Analysis:A Methodology for Streamlining
Pharmaceutical Reaction Step”
- 11:30- 閉会挨拶
- 11:45- 昼食(情報交換会)
解散
- 12:30, 13:00 熱海駅行き送迎バス

プロセス化学ラウンジ 2006

講演要旨集

2006年12月1日・2日

於 ウェルハートピア熱海

日本プロセス化学会

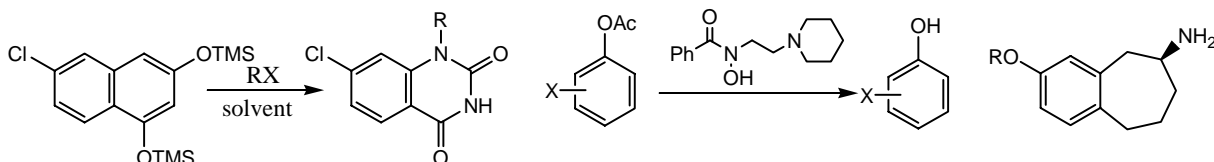
プロセスへの徹底した拘りの大切さについて

アステラス製薬(株)合成技術研究所 五島俊介

近年のより熾烈を極める競争と厳格さを増すレギュレーションの中で、プロセスケミストに対する負荷は増加の一途を辿っており、ともすれば「とりあえずモノが出来れば良い」レベルに研究が止まり、真に最適なプロセスの探求が困難となっています。また、アウトソーシングの進展のなかで、かなり進んだ中間体まで外注・購入する事が定着し、製造プロセスの中味への踏み込みが不十分な為に、思わぬ製造や品質上のトラブルで足を掬われる事が増えている様にも思われます。

競争優位を実現するだけでなく、安全・環境に配慮したより完成された製造プロセスを構築するためには、プロセスケミストが創造性と直感力を高め、「飽くなきプロセスへの拘り」をもって研究を実施する事がこれまで以上に必要となっています。

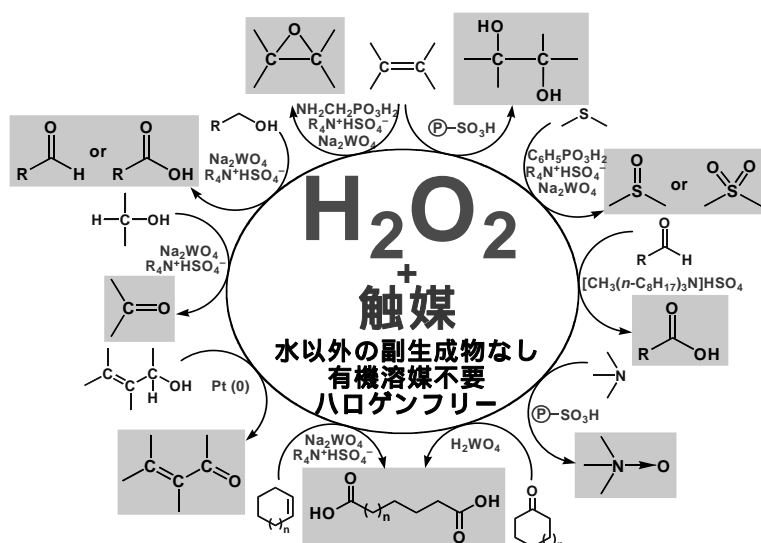
本講演では演者の経験した幾つかのプロセス研究の中から、FK366 での選択的アルキル化反応に於ける触媒・溶媒効果、FK317 での選択的脱 Ac 化剤開発、FK175 での光学活性7員環アミンの合成、等に関して紹介し、ディスカッションの話題としたいと考えます。



過酸化水素酸化 -安価でクリーンな選択酸化技術-

産業技術総合研究所 佐藤 一彦

酸化反応を含むプロセスは全化学プロセスの30%に達すると言われ、高分子合成と並んで工業的に最重要であるが、環境を汚染しやすいプロセスでもある。特に精密化学品や医薬品の製造過程では、多様な官能基を有する化合物の選択酸化が求められるため、ハロゲンや重金属を用いる方法など、いまだに環境に大きな負荷をかける酸化法が使用されている。本講演では、このような観点から我々が開発してきた過酸化水素水を用いる環境に優しい選択酸化技術について述べる。



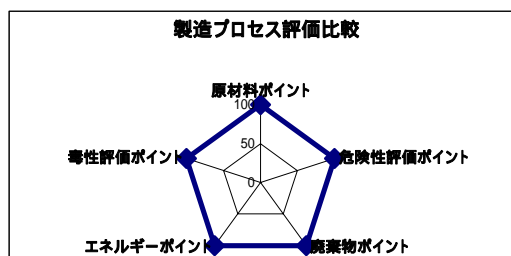
地球に優しい製造プロセスを目指して - 新しいプロセス評価法への取り組み -

エーザイ(株)原薬研究所 プロセス化学鹿島研究室 阿部太一

医薬品製造プロセスは品質・安全・スピード・コスト・環境を重視して作り上げていくものである。前者4つについてはGMPに基づいた製法、危険性評価、開発期間、原価率などから具体的なアウトプットを示すことは容易である。しかし環境については、例えば「地球に優しい」の定義とは?というように、環境に対する価値観も千差万別であり一概に結果を示すことは難しい。環境への負荷を表す指標としてRME・Atom economy・E factor などがあるが、それぞれ原子効率や廃棄物量に着目したものであり、必ずしも総合的に環境を評価できるものとはいえない。

我々のプロジェクトではまず「地球に優しい製造プロセス」とは何かを考え、以下の5点を総合的に満たすプロセスが「地球に優しい製造プロセス」ではないかと考えた。すなわち、取扱い易い原材料・低毒性な原材料・使用エネルギーの少ない反応・廃棄物の少ない反応・危険性の低い反応である。各要素について詳細な項目を定めて独自にポイント化することで、製造プロセスを総合的に評価する手法を開発した。

この評価法を用いて、製造プロセス改善がどのように評価されるのかを実例で紹介するとともに、弊社の同プロセス評価法を用いたプロセス研究の進め方についても触れる予定である。



結晶多形制御プロセス構築のための戦略

岩手大学工学部 応用化学科 土岐規仁

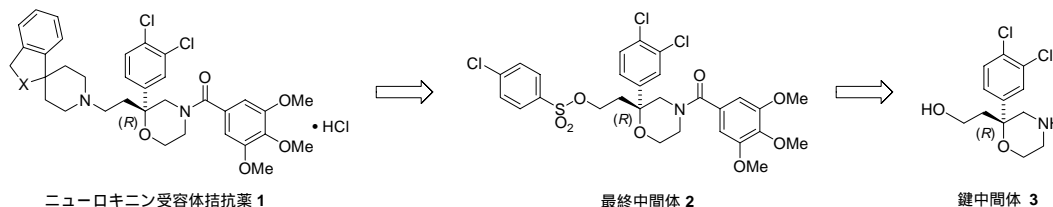
近年、医薬品、ファインケミカルスなどの分野において、結晶の粒度とその分布、純度、結晶の形状、多形さらには結晶化度の厳密な制御が望まれ、フレキシビリティに富みしかも再現性の高いバッチ晶析操作に対して関心が高まっている。その中でも特に、結晶多形の制御法、すなわち、不安定多形の確実な晶析法の確立が強く望まれている。なぜなら、結晶多形は医薬品の薬理活性に大きな影響を与えばかりでなく（一般に、準安定結晶は体内における溶解性が高く、医薬品として好まれる）結晶形状に変化をもたらし、ひいては、固液分離性および結晶の粉体特性にも影響を与えるからである。しかしながら、転移過程の速度論的研究および多形結晶の結晶学研究は数多くなされて来たが、不安定多形の工業的生産に関する一般性の高い方法論を提案する研究は殆どなく、さらに、バッチ晶析過程に種晶添加が大きく影響を与えることは、古くから知られていたが、定量的な説明は皆無であった。

そこで、バッチ晶析における種晶添加の効果を定量的に検討した。特に、種晶添加量および種晶サイズの影響について詳細に検討した。その結果、「ある臨界値以上の不安定種晶添加により、微結晶（2次核）の生成を抑制し、不安定結晶の成長支配で晶析を進行させることができ、さらに、結晶粒度分布制御が可能であること」を明らかにすることが出来た。なお、シーディング法が、晶析による光学活性体（ラセミ混合物）の分離にも有効であることも明らかにした。このように、シーディング法を用いた簡単な結晶多形制御の実用的な方法論を紹介する。さらに、興味深いプロセスとして、今後応用可能であろう結晶多形制御プロセスについても、ご紹介する。

キラルなニューロキニン受容体拮抗薬のプロセス開発

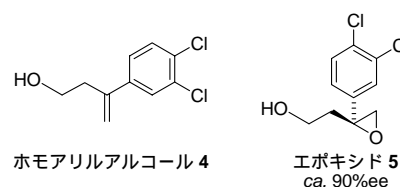
三共株式会社 製薬技術研究所 戸森 浩

キラルなニューロキニン受容体拮抗薬 **1** の工業的製造プロセスの開発経緯について発表する。



前臨床フェーズでは、光学活性な鍵中間体 **3** を不斉ジヒドロキシル化反応により合成していたが、臨床フェーズからは大量合成に優れたラセミ体 **3** の光学分割法に切り替えた。

工業的製造プロセス開発では、ホモアリルアルコール **4** の触媒的不斉エポキシ化を検討したが、得られたエポキシド **5** の光学純度は最高でも 90% *ee* 程度と医薬品中間体としては不十分であった。しかし、最終中間体 **2** がラセミ混合物であることを偶然発見したことが突破口となり、最終的にエポキシド **5** から保護基を全く使うことなく、わずか 4 工程で光学純度 100% *ee* の **2** を合成することに成功した。



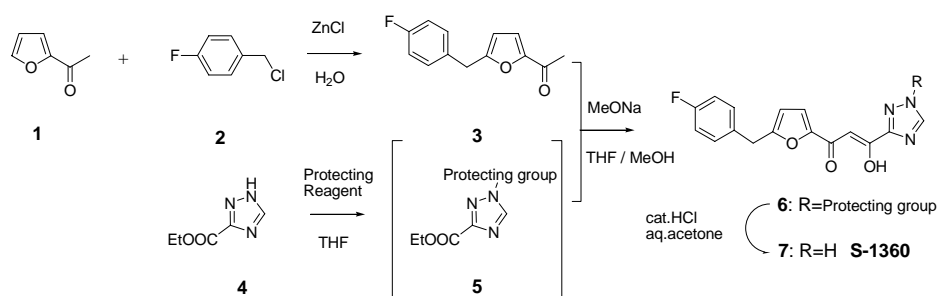
なお、講演では **1** のプロセス開発を通して得た知識・ノウハウについても幾つか紹介する。

抗 HIV 剤(インテグラーゼ阻害剤) S-1360 の製造法開発

塩野義製薬 CMC 開発研究所 製薬研究部 清水純夫

抗 HIV 剤 S-1360 (**7**) は、アセリファン誘導体 (**3**) とトリアゾールカルボン酸誘導体 (**5**) とのケイテン縮合により合成される。本講演では、中間体 **3** の製法開発およびトリアゾール素上の保護基の変遷等に焦点をあて、ドム製法から Phase 原薬製造までの製法開発について紹介する。

中間体 **3** は、アセリファン **1** と p-フルオロベンジルクロライド **2** との塩化亜鉛を用いたフリードクラフト反応により、1ステップで **3** を得ることを見出した。GLP 原薬製造では塩化メチル中あるいは無溶媒の反応条件であったが、安全性および環境への考慮から、水を溶媒として用いた製法に発展させ、Phase 原薬製造時には 500kg/lot の



製造を実施した。

トリアゾールカルボン酸誘導体 (**4**) と **3** との縮合反応は進行せず、保護基の採用が必須であった。最終的に保護基として 1-メチル-1-フルルル基を採用することにより、最終工程の再結晶を省略し、脱保護反応溶液から直接晶析により **7** を得る製法を確立した。保護体 **6** は原薬 **7** よりもメチルに対する溶解度が高く、これによりバッチ製造法を実現した。

的に保護基として 1-メチル-1-フルルル基を採用することにより、最終工程の再結晶を省略し、脱保護反応溶液から直接晶析により **7** を得る製法を確立した。保護体 **6** は原薬 **7** よりもメチルに対する溶解度が高く、これによりバッチ製造法を実現した。

Reaction Progress Kinetics Analysis: A Powerful Methodology for Streamlining Pharmaceutical Reaction Steps

三菱ウェルファーマ・プロセス研究所 岩村寛

有機合成反応の反応速度に関する研究は、反応の全進行過程の詳細を考察することであり、学術的および実用的な研究において重要な位置を占めている。前者においては、提唱されている反応機構と速度論的な実験結果と比較することにより、反応機構の妥当性を検証したり、さらには別の実験系をデザインしたりすることに使用されてきた。一方、後者においては、反応における driving force に関する情報や頑健性の検証といった、スケールアップ研究を実施していく上で重要な情報を入手することが主な目的となる。

プロセス化学研究において、ここ数年間で最も発展した分野の一つとして、正確かつ効率的に化学反応の進行を観察できる in-situ 測定機器の充実が挙げられる。このような手法には、反応速度を直接測定することが出来る反応熱量計、反応における経時的な濃度を測定する ReactIR がある。これらの装置は、学術的な研究においても活用されている。

しかしながら、測定機器やコンピューターが目覚ましい発達を遂げたにも関わらず、反応速度の解析自体は、数十年前に報告された反応速度や濃度の逆数をプロットする方法が主に用いられている。また、反応速度について検討する実験系としても、反応の初期段階について観察する初速度法や、通常の合成条件と乖離した条件で反応を行うといった、従来から行われている方法が主に実施されていると考えられる。

発表者は、2003年3月から2005年2月にかけて、英国・Imperial College London の Blackmond 教授の研究室に、三菱ウェルファーマ社から留学の機会を与えられた。本ラウンジにおいては、反応熱量計から得られるデータを用いた Reaction Progress Kinetics Analysis について、その解析方法の実際について紹介したい。また、反応熱量計データからは、反応に関する定性的な知見も入手することが出来るが、この点についても報告する。このような、反応速度論に関する研究により、反応についてより深く理解し、優れた反応条件の開発や安全な製造プロセス確立への第一歩につながると考えられる。この点に関してご参加された方々と議論し、忌憚なき ご意見をいただければ幸甚である。