

# 第3回プロセス化学ラウンジ

## 講演要旨集

2009年2月5日(木) - 6日(金)

於 富士ハイツ

日本プロセス化学会

## 「第3回プロセス化学ラウンジ」開催の趣旨

日本プロセス化学会は2001年の発足以来、年2回のシンポジウム（サマー、ウィンター）を定期的で開催し、有機合成を中心としたプロセス化学の成果を持ち寄り、議論する場としてその責任を果たしてまいりました。この間、会員数、シンポジウムへの参加者も飛躍的に増加し、今年のプロセス化学国際シンポジウムでは1000名に迫る参加者があり、大規模な学会へと発展してきました。

シンポジウムの参加者が増大することは、学会にとっても演者にとっても喜ばしい事ではありますが、一方で本会発足当時の目的であった「ネガティブデータや失敗談も含めた本音の議論」がやり難くなった面があることも否めません。

この「プロセス化学ラウンジ」は参加者が文字通り議論に参加しやすいように参加者数を制限し、ざっくばらんな発表や意見交換を通して人的交流と情報交換を促すインフォーマルな場を提供するものです。

講師の方には、失敗談、学会・論文発表などに現れない裏話、フォーマルな場では光の当たりにくいノウハウなどもご発表に加えていただくようお願いしたいと思います。また参加者からも積極的に発言していただける場にしたいと思っております。

この「ラウンジ」が産学のプロセス化学を研究領域とする会員の皆様の新しい交流の場となりますよう、ご協力をお願いする次第です。

2008年9月 日本プロセス化学会 会長 塩入孝之

追記：第3回プロセス化学ラウンジ運営につきましては、下記の「プロセス化学会将来計画委員会」において進められております。

< プロセス化学会将来計画委員会(2008年度) > (敬称略)

林泰正(アステラス)、伊藤伸浩(和光純薬)、稲越直人(田辺三菱)、荒木美貴(塩野義)、大西智之(味の素)、尾野村治(長崎大学)、加藤伸二(万有)、金井求(東京大学)、内藤俊彦(エーザイ)、日景尚睦(第一三共)、細川誠二郎(早稲田大学)、松田浩二(日本たばこ)、水船秀哉(武田)、矢木信博(田辺)、安田昌平(明治)

## 第3回プロセス化学ラウンジプログラム

**2009年2月5日(木)**

11:15 (28名乗り)、12:15 (28名乗り×2台) 送迎バス

12:00-13:00 受付

13:00-13:10 事務連絡:施設の案内、部屋割り等諸連絡(事務局)

-----  
13:10-13:20 開会のあいさつ

13:20-14:05 第一三共株式会社 北川 豊 氏 座長:稲越直人(田辺三菱)  
キノロン系合成抗菌剤のプロセス研究 ~大量合成に向けた一里塚~

14:05-14:50 京都大学大学院 中尾 佳亮 氏 座長:稲越直人(田辺三菱)  
安定な結合活性化の手法と触媒的炭素 炭素結合形成反応への利用

14:50-15:10 休憩

15:10-15:55 株式会社三菱化学科学技術研究センター 国頭 庸一 氏  
工業化段階におけるプロセス安全評価技術

座長:荒木美貴(塩野義)

15:55-16:05 パネルディスカッション準備

16:05-16:50 パネルディスカッション(翌日講演のご紹介を含む)

座長:日景尚睦(第一三共)

16:50- チェックイン、入浴

18:00-20:00 懇親会(情報交換会)

20:15- 情報交換会分科会(??)

**2009年2月6日(金)**

09:15-10:00 エーザイ株式会社 田上 克也 氏 座長:荒木美貴(塩野義)  
新規抗がん剤 E7389 (Eribulin mesylate) のプロセス研究

10:00-10:45 明治大学 茅原 一之 氏 座長:日景尚睦(第一三共)  
マイルドな吸着分離操作の可能性

(超臨界 CO<sub>2</sub> 流体中での BTX の分子ふるいカーボンへの吸着)

10:45-11:30 富士フィルムファインケミカルズ株式会社 日景 繁樹 氏  
マイクロリアクターを用いる有機リチウム製造プロセスの研究

座長:細川誠二郎(早稲田大)

11:30 閉会のあいさつ

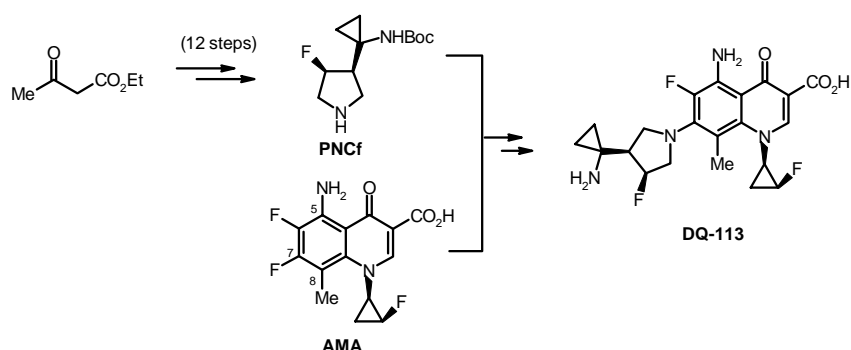
11:45 情報交換会(昼食)、昼食終了後解散

13:00(予定) 送迎バス(50名乗り、28名乗り各1台)

## キノ系合成抗菌剤のブレイク研究：～大量合成に向けた一里塚～

第一三共(株) 北川 豊

キノ系合成抗菌剤は優れた抗菌活性を有し、感染症の治療薬の中で大きな役割を担っている。近年、従来の抗菌剤では有効でないメチリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を始めとする難治性感染症治療の重要性が指摘されて久しいが、その治療満足度は決して高くない。第一三共(株)では難治性感染症治療薬として強い抗菌活性と低い耐性獲得性を有するDQ-113を見出している。DQ-113は構造的に複雑な7位置換基中間体(PNCf)を5-アミノ-8-フルオロキノ母核(AMA)に導入して得られるが、PNCfはその複雑さから大量供給に困難さを伴い、母核(AMA)への導入効率も非常に低いもの(14日、収率：最高55%)であった。

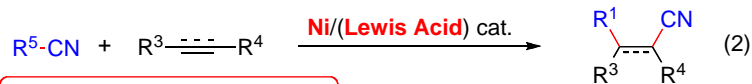
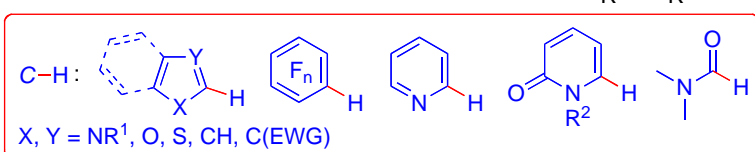
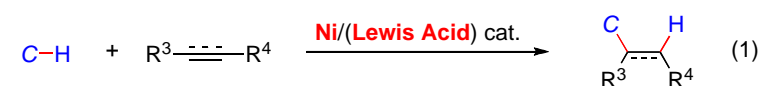


演者らはPNCfの製法検討を実施し大量合成可能な製法を構築すると共に、母核への新規導入法を開発(20h、収率ca.90%)し、DQ-113の大量合成法(初期治験薬製造法)を見出したので紹介する。

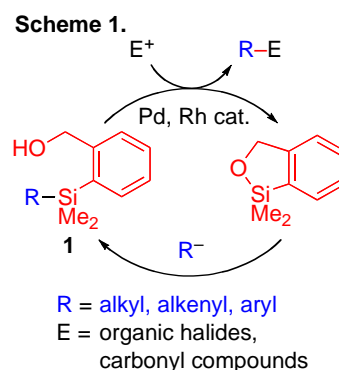
## 安定な結合活性化の新技术と触媒的炭素-炭素結合形成反応への利用

京都大学大学院工学研究科 中尾佳亮

通常安定な炭素-水素結合や炭素-炭素結合を遷移金属触媒によって活性化・変換する反応が、分子を事前に官能基化することなく炭素-炭素結合を構築できる新しい手法として注目されている。そのような触媒反応として、ニッケル触媒を用いたヒドロ(ヘテロ)アリール化反応およびヒドロアミド化反応(式1)やカルボシアノ化反応(式2)を紹介する。一方、ケイ素は資源的に豊富であるうえ、有機ケイ素化合物が安定性や安全性に優れているため、これを用いる炭素-炭素結合形成反応に期待が集まっている。(2-ヒドロキシメチル)フェニル基置換ケイ素反応剤1を用いることによって、通常安定で反応性が低い炭素-ケイ素結合を穏和な条件で活性化して、いろいろな炭素求電子剤と遷移金属触媒存在下、反応させる新技术についても述べる(スキーム1)。



R<sup>5</sup> = aryl, alkenyl, alkynyl, alkyl



**「工業化段階におけるプロセス安全評価技術」**  
**(株)三菱化学科学技術研究センター 生産技術研究所**  
**環境安全工学研究室 国頭 庸一**

化学物質は製造段階や使用時に火災爆発の危険性や人体並びに環境被害のリスクを有するものが存在する。事前にその危険性を予測する手法や検証する技術が重要である。一般に化学物質の危険性評価は製造・保存・輸送・使用・廃棄・リサイクルと多岐の段階にわたり国内の法令や国際的な規則で危険性の評価、管理が行われている。しかしながら、製造における操作やその使用法を誤ると当初は想定していなかった異常事象や人・環境への影響度被害により事故や災害に繋がるケースがあり、工業化ステージで潜在危険性を定量的に評価した上で製造条件や使用条件を決定すべきである。

**新規抗がん剤 E7389 (eribulin mesylate) のプロセス研究**  
**エーザイ(株) 原薬研究所**  
**プロセス化学鹿島研究室 田上 克也**

E7389 (eribulin mesylate) は、海洋天然物ハリコンドリリン B (HB) 誘導体の構造活性相関研究から見出された新規抗がん剤である。現在、日米欧で乳がんを対象とした Ph II-III 試験、欧米において非小細胞性肺がん、前立腺がん、肉腫を対象とした Ph II 試験が進行中である。

E7389 は、HB の Right half の大環状ケトンアナログであり、HB に比べ構造的に単純化しつつ、前臨床試験において同様・同等の薬効を有し、代謝的安定性にも優れた化合物である。

HB に比べ構造的に単純化されたとは言え、その構造は現在開発中のどの化合物よりも複雑であり、前臨床・臨床研究を推し進めるための原薬を十分量供給していくことは依然として大きな挑戦であった。医薬品開発におけるプロセス化学の役割は、これら開発研究をサポートする原薬を恒常的な品質で製造できる堅牢性の高いプロセスを確立し、必要量をタイムリーに供給していくことであることは言うまでもない。さらには、工業化の観点から安全性、操作性、経済性、環境負荷に優れた将来の商業生産を支えるプロセスを開発することであることも重要である。E7389 は分子内に 19 個もの不斉炭素を有し、理論上存在する 50 万以上の立体異性体をいかにコントロール (反応・精製の制御のみでなくそれを高度に保証する分析方法の開発と品質の規格化も含む) していくかも大きなチャレンジである。

本講演では、我々の E7389 の治験用原薬の製造プロセスの現状と立体異性体管理にフォーカスした品質コントロール戦略について述べたい。

「マイルドな吸着分離操作の可能性  
(超臨界CO<sub>2</sub>流体中でのBTXの分子ふるいカーボンへの吸着)」

Feasibility of separation process by mild adsorption  
(Adsorption of BTX on molecular sieving carbon in supercritical CO<sub>2</sub>)

明治大学 茅原一之

- ・ 超臨界CO<sub>2</sub>流体中での吸着の他所での研究
- ・ 分子ふるいカーボンの紹介(空気分離操作)
- ・ ベンゼン気相吸着と超臨界CO<sub>2</sub>吸着
- ・ 超臨界CO<sub>2</sub>流体中でのBTXの分子ふるいカーボンへの吸着(クロマトパルス応答実験とモーメント解析) 共吸着の解析必要
- ・ パルス応答のプロセスシミュレーション(Stop & Go 計算法) 吸着の時定数  
全圧と温度の依存性
- ・ 分子シミュレーションによる共吸着推算

マイクロリアクターを用いる有機リチウム製造プロセス技術の研究

富士フィルムファインケミカルズ株式会社

生産技術部工程開発課 日景 繁樹

本技術は、平成14年度から17年度に行われたNEDO「マイクロ分析・生産システムプロジェクト」におけるマイクロ化学プラント技術開発の一環として、マイクロ反応場を利用する有機リチウムの工業的な製造プロセス開発に焦点を当て、マイクロ化学プロセス技術研究組合と京都大学研究グループとの共同研究において、その解決に取り組んだものである。

有機リチウムは医薬品、電子材料合成において有用な中間体であり、製法の一つにハロゲン-リチウム交換反応法がある。この反応は反応熱が大きく、かつ有機リチウムは熱不安定なため、反応は通常、-80 や-100 の超低温冷却条件下で滴下制御により行われる。従って、実験室で小さなフラスコでは実施できるが、工業的スケールアップは困難であり、製造には収率低下や反応暴走のリスクを伴う。また、冷却から昇温に費やされるエネルギーと時間は、製造コストを増加させるという問題がある。

演者らは、マイクロ空間の特性である高効率な反応熱除去、短滞留時間制御、迅速混合、高精度比率混合を利用して逐次反応の精密制御を試み、超低温冷却が不要で安全なプロセスが構築可能なことを示した。ここでは、マイクロリアクターを用いるプロセス設計の優位性について述べ、有機リチウムの工業利用の可能性についてモデル化合物製造用のパイロットプラント建設まで行った結果について紹介する。