

日本プロセス化学会
2005ウィンターシンポジウム
講演要旨集

2005年12月8日(木)

大阪市中央公会堂

協賛

日本薬学会

日本化学会

日本農芸化学会

有機合成化学協会

プログラム

講演会（大集会室）

12:30~12:35 開会の辞 齋藤 譲（武田薬品）

12:35~13:20

（招待講演 1）ジアステレオマー塩形成法による光学分割 2 題ープロセス開発のプロセスをたどって

生中雅也（長瀬産業）

〈座長〉齋藤 譲（武田薬品）

13:20~14:05

（招待講演 2）高速な中員環形成法を基盤技術とする天然薬理活性ラクトン類の不斉全合成

椎名 勇（東京理科大・理）

〈座長〉田辺 陽（関学大・理工）

14:05~14:15 2005JSPC 優秀賞授賞式

14:15~14:30

（JSPC 優秀賞）尿失禁治療薬 KRP-103 の実用的なプロセス開発

○金澤信太郎、荒谷一郎（杏林製薬）

〈座長〉小林 榮（和光純薬）

14:30~14:45

（JSPC 優秀賞）リパーゼ触媒ドミノ型不斉分子構築法

○赤井周司*、谷本晃一、金尾由木子、大村倉平、北泰行（静岡県大薬*、阪大院薬）

〈座長〉小林 榮（和光純薬）

14:45~15:00

（JSPC 優秀賞）B0-653 の工業的製法開発

○永瀬正弘、栗田光博、田野倉武己、清水元貴、加藤好章、田村邦雄、清水裕仁、加藤昌宏（中外製薬）

〈座長〉小林 榮（和光純薬）

15:00~15:10 休憩

15:10~15:55

(招待講演3) 母液に認められる自然光学分割現象 (優先富化)

○生塩孝則、三浦秀範、永井啓子、田村 類* (大鷗薬品、京都大学院・人間環境*)

〈座長〉浮田辰三 (田辺製薬)

15:55~16:40

(招待講演4) 新薬の開発と結晶多形現象

山野光久 (武田薬品)

〈座長〉五島俊介 (アステラス製薬)

16:40~16:45 閉会の辞

富岡 清 (副会長、京大院・薬)

情報交換会 (中集会室)

17:00~19:00

ジアステレオマー塩形成法による光学分割 2 題—プロセス開発のプロセスを たどって

長瀬産業 (株) 研究開発センター
生中雅也

Two Case Studies on Process Development with Resolution via Diastereomeric Salt Formation: their Chronological and Multifaceted Description to Identify the Real Competitiveness

Masaya Ikunaka

Research & Development Center, Nagase & Co., Ltd.

2-2-3, Murotani, Nishi-ku, Kobe, 651-2272, Japan

masaya.ikunaka@nagase.co.jp

This paper deals with resolution via diastereomeric salt formation that gives a scalable access to (*S*)-2-amino-5-methoxytetralin **1** and (*R*)-3-(2-aminopropyl)-7-benzyloxyindole **3**, and comprehensive discussion is made from a viewpoint of process chemistry, which covers synthetic methods to secure each racemate from industrially available materials.

(*S*)-2-アミノ-5-メトキシテトラリン¹⁾と(*R*)-3-(2-アミノプロピル)-7-ベンジルオキシインドール³⁾について、ジアステレオマー塩を形成して分割する製法を開発した (図 1)。ここでは他の製法とも比較しながら、これら光学活性 1 級アミンの製法について、プロセス化学の観点から俯瞰的な議論を試みる。なお(*S*)-**1**と(*R*)-**3**は、それぞれパーキンソン病治療薬候補 N-0923 **2** (D_2 アゴニスト)³⁾と糖尿病治療薬候補 AJ-9677 **4** (β_3 アゴニスト)⁴⁾の鍵中間体である。

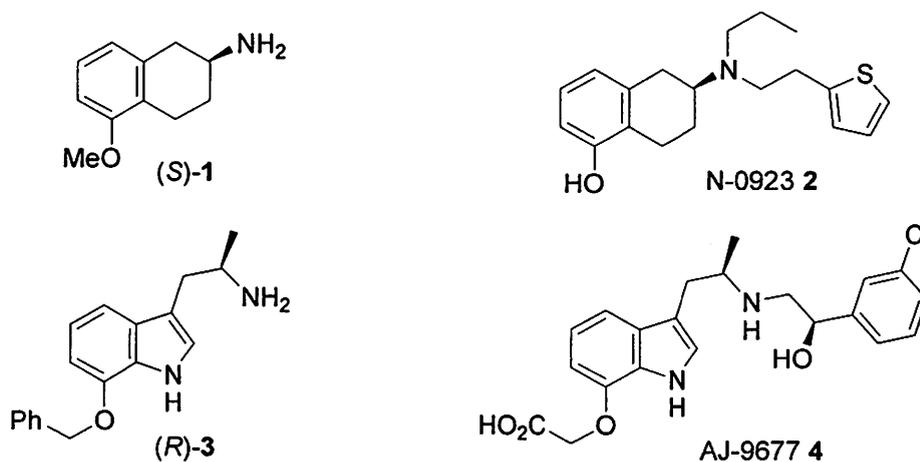
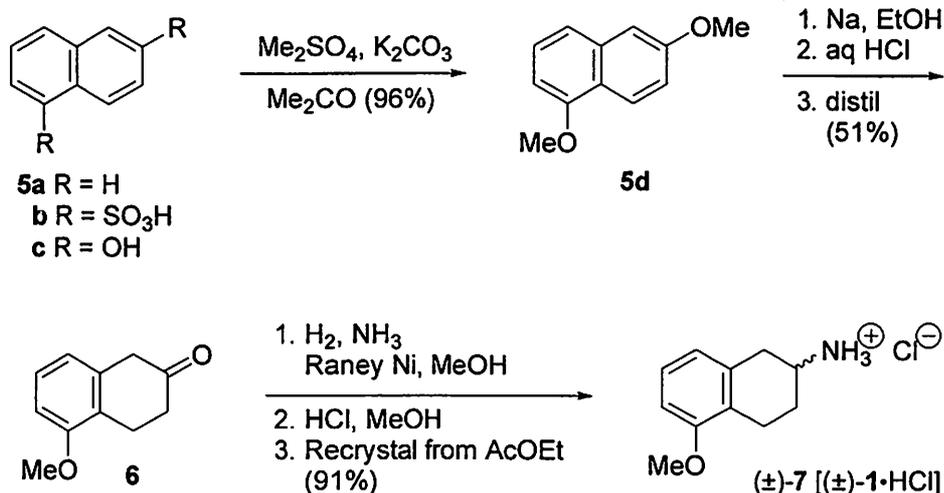


図 1

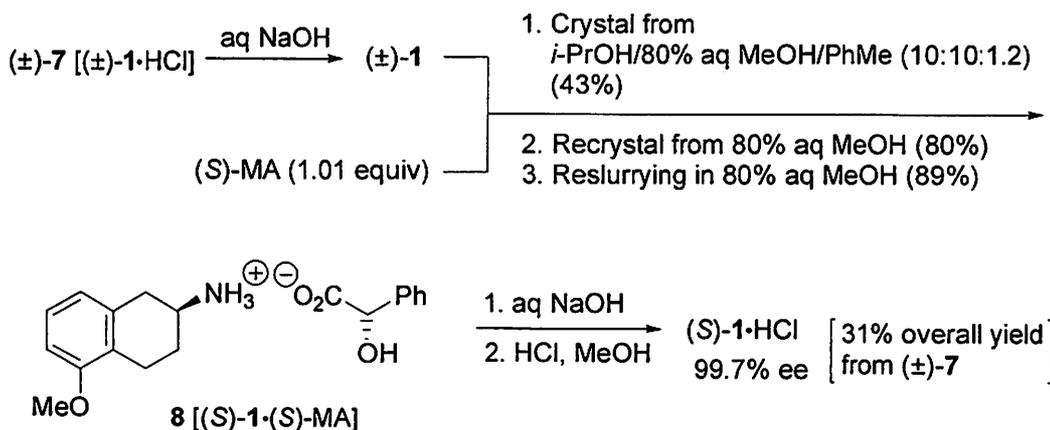
(S)-2-アミノ-5-メトキシテトラリン 1

1,6-ジヒドロキシナフタレン **5c** から調製したジメチルエーテル **5d** (収率 96%) を Birch 還元に付し、酸加水分解ののち 2-テトラロン **6** に収率 51% で変換した (スキーム 1) ¹⁾。ついでアンモニアで還元的にアミノ化し、ラセミアミン(±)-**1** を塩酸塩(±)-**7** (収率 91%) として得た。なお **5c** は、ナフタレン **5a** のスルホン酸化で得られる **5b** を、アルカリ溶融することによって製造される。



スキーム 1

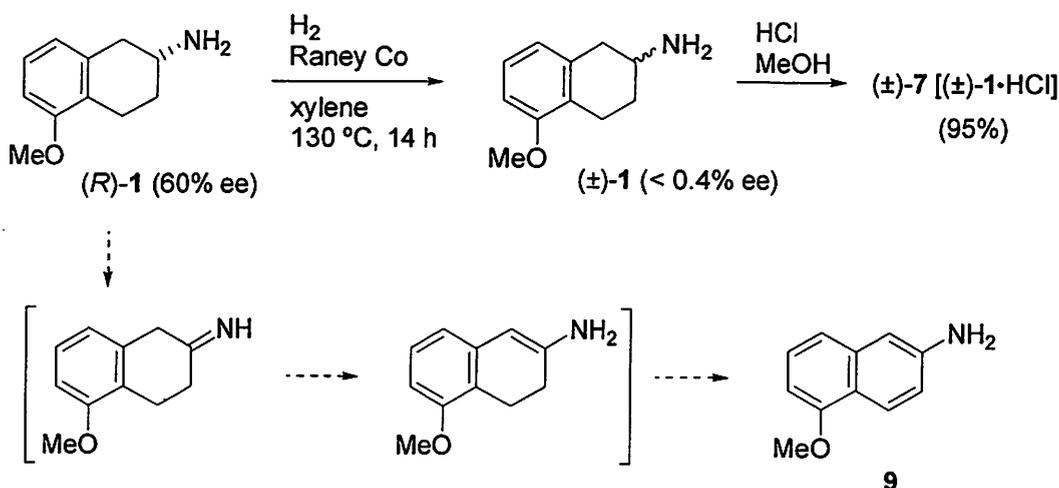
塩酸塩(±)-**7** から遊離させたラセミアミン(±)-**1** を *i*-PrOH/80% aq MeOH/PhMe (10:10:1.2) に溶解し、1.01 当量の(*S*)-マンデル酸 (MA) を加えて、ジアステレオマー塩 (収率 43%) を析出させた (スキーム 2) ¹⁾。再結晶 (80% aq MeOH ; 収率 80%) とスラリー洗浄 (80% aq MeOH ; 収率 89%) ののち、99.7% ee の(*S*)-**1** を含む塩 **8** を得た。この塩から(*S*)-**1** を遊離させ、塩酸塩として単離したが、(±)-**7** [(±)-**1**·HCl] からの通算収率は、31%であった。



スキーム 2

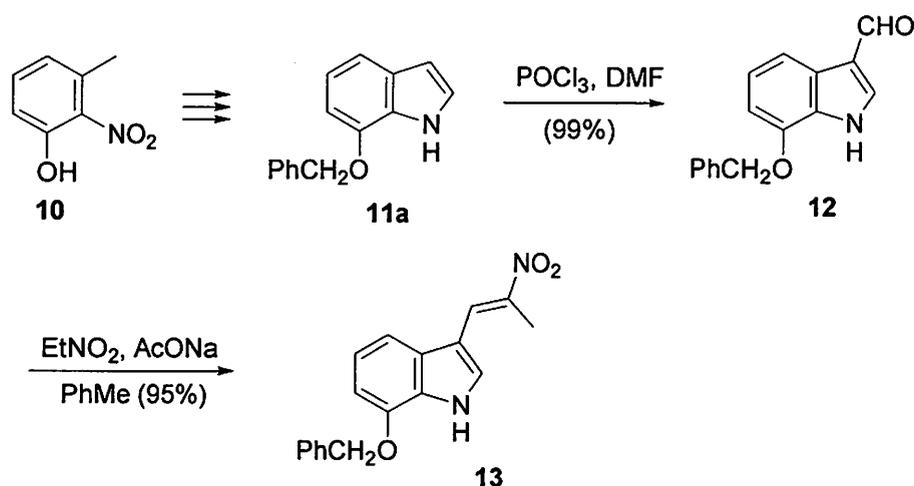
上記の分割工程で副生した(*R*)-アミン **1** を再利用するために、そのラセミ化を検討した (スキーム 3) ⁵⁾。水素雰囲気下 Raney Co 上、(*R*)-**1** のキシレン溶液 150°C に加熱すると、ラセミ化は進行したものの、2-アミノナフタレン **9** の副生が観察された。これは高温下、脱水素 (アミン→イミ

ン) ののち、二重結合の異性化 (イミン→エナミン) が引き金となって生成したと考えられた (スキーム 3)。そこでなるべく低温でラセミ化を触媒する Raney アロイを探し、130°Cでもラセミ化が進行する条件を見出した¹⁾。このとき 60% ee の (*R*)-アミン 1 を、ラセミアミンの塩酸塩 (±)-7 [(±)-1·HCl] に収率 95% で変換することができたが、9 の副生率が 0.2% を越えることはなかった。



(*R*)-3-(2-アミノプロピル)-5-ベンジルオキシインドール 3

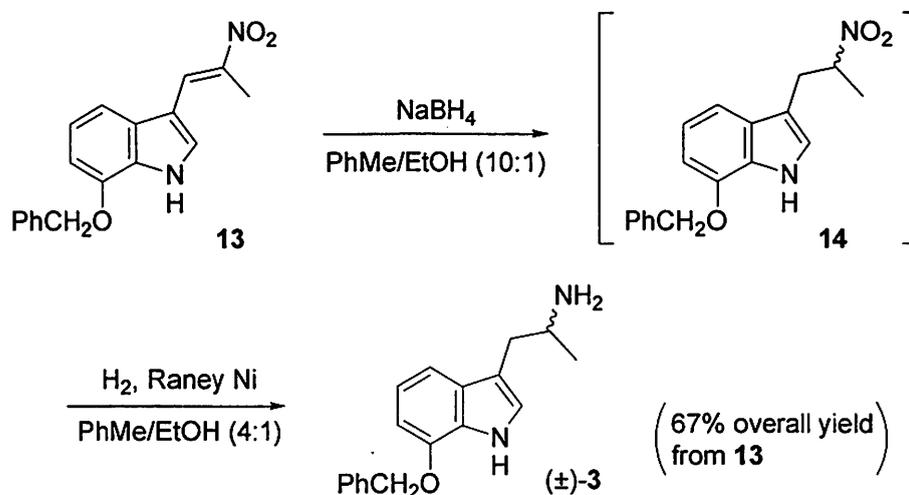
7-ベンジルオキシインドール 11a を Vilsmeier 反応に付し、3 位がホルミル化された 12 (収率 99%) を得た (スキーム 4)²⁾。ついでニトロエタンと縮合させ、ニトロオレフィン 13 (収率 95%) を得た。



ラセミアミン (±)-3 を得るには、まず 13 のオレフィン を NaBH_4 による共役還元で飽和し、ついで生成したニトロアルカン 14 を Raney Ni 上で接触還元する方法が有効であった (スキーム 5)。このとき二つの反応が、同じ溶媒系 (PhMe/EtOH) で進行したことから、溶媒組成を調整するだけで、工程を連続化することができた。そして 14 を単離することなく、目的とする (±)-3 を 13 から通算

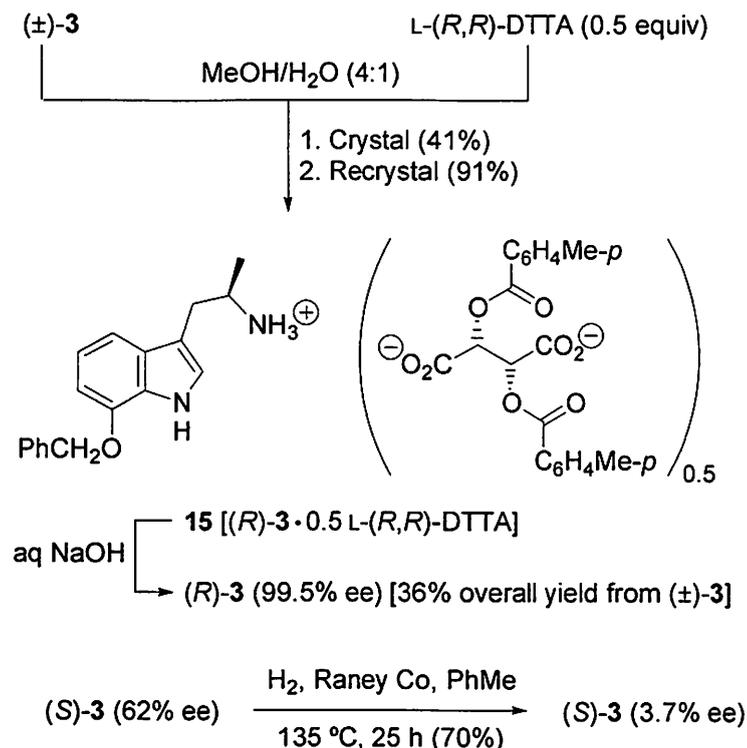
(招待講演1)

収率 67%で得ることができた。なお 11a は、*m*-クレゾールから出発し 3-メチル-2-ニトロフェノール 10 を経由し⁶⁾、6 工程をかけて製造される⁷⁾。



スキーム 5

ラセミアミン(±)-3 を MeOH/H₂O (1:1) に溶解し、0.5 当量の L-(*R,R*)-ジトルオイル酒石酸 (DTTA) を加えて、ジアステレオマー塩 (収率 41%) を析出させた (スキーム 6)²⁾。再結晶 [MeOH/H₂O (1:1)] ののち収率 91% で得られた塩 15 を、NaOH 水溶液で処理すると、光学純度 99.5% ee の (*R*)-3 が遊離した。このとき (*R*)-3 の収率は、(±)-3 から通算 36% であった。

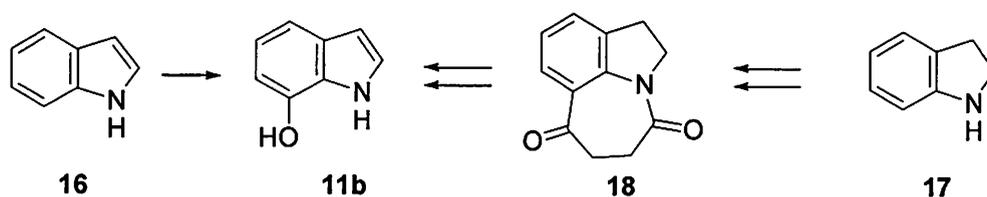


スキーム 6

分割の過程で副生した不要な鏡像体 (*S*)-3 は、再利用するためにラセミ化させた (スキーム 6)⁵⁾。光学純度 62% ee の (*S*)-3 を、同重量の Raney Co と水素雰囲気下 135°C に加熱すると、ラセミ化

は円滑に進行した。そして25時間後には、ほぼラセミ化したアミン3 [正確には光学純度 3.7%ee の(S)-3] を、収率70%で得ることができた。

以上のようにジアステレオマー塩形成法を利用して、(±)-3を(R)-3に分割するプロセスを確立することができた。しかし(R)-3の製造では、3位側鎖の1級アミンの立体特異的構築に劣らず⁸⁾、7-ベンジルオキシインドール11b (スキーム4)の確保が⁶⁾、その工業的成否を左右する。そこで実際の講演では、インドール16の7位を微生物で直接水酸化する試みのほか⁹⁾、インドリン17をケトラクタム18経由で11bに誘導する方法について¹⁰⁾、最近の報告を紹介したい(スキーム7)。



スキーム7

参考文献

- Hirayama, Y.; Ikunaka, M.; Matsumoto, J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 30.
- Fujii, A.; Fujima, Y.; Harada, H.; Ikunaka, M.; Inoue, T.; Kato, S.; Matsuyama, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3235.
- Cusack, N. J.; Peck, J. V. *Drugs Future* **1993**, *18*, 1005.
- (a) Harada, H.; Hirokawa, Y.; Suzuki, K.; Hiyama, Y.; Oue, M.; Kawashima, H.; Kato, H.; Yoshida, N.; Furutani, Y.; Kato, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 184. (b) Harada, H.; Hirokawa, Y.; Suzuki, K.; Hiyama, Y.; Oue, M.; Kawashima, H.; Yoshida, N.; Furutani, Y.; Kato, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1301.
- Ebbers, E. J.; Ariaans, G. J. A.; Houbiers, J. P. M.; Bruggink, A.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417.
- (a) Gibson, G. P. *J. Chem. Soc.* **1923**, 1269. (b) Butenandt, A.; Hallmann, G. *Z. Naturforsch.* **1950**, *5b*, 444.
- Harada, H.; Fujii, A.; Kato, S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 507.
- Harada, H.; Fujii, A.; Odai, O.; Kato, S. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 238.
- Sugimori, D.; Sekiguchi, T.; Hasumi, H.; Kubo, M.; Shirasaka, N.; Ikunaka, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 1167.
- Ishiyama, K.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1021.

高速な中員環形成法を基盤技術とする天然薬理活性ラクトン類の不斉全合成

東京理科大学理学部

椎名 勇

Synthetic Studies on the Medium-Sized Ring Lactones by Means of Rapid Lactonization Using Substituted Benzoic Anhydrides

Isamu Shiina

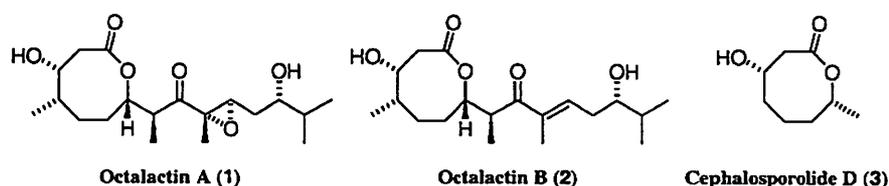
Department of Applied Chemistry, Faculty of Science,

Tokyo University of Science, Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan

shiina@ch.kagu.tus.ac.jp

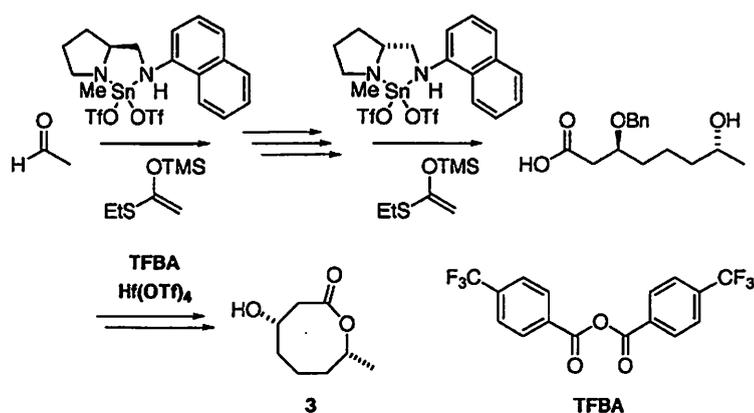
Octalactin A, an anti-tumor agent having an eight-membered lactone moiety, is stereoselectively prepared by means of enantioselective aldol reactions of some silyl enolates with achiral aldehydes promoted by a chiral Sn(II) complex. The medium-sized lactone part is effectively constructed by way of a new and rapid mixed-anhydride lactonization using 2-methyl-6-nitrobenzoic anhydride (MNBA) with a catalytic amount of 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) or 4-(dimethylamino)pyridine 1-oxide (DMAPO).

1991年に海洋バクテリアより単離されたオクタラクチンAはがん細胞に対して強い毒性を示すことが見いだされ、抗がん剤としての利用が期待される微量天然有機化合物である。オクタラクチンAおよびその類縁体であるオクタラクチンBは8員環ラクトン骨格を中心とする特異な構造を持ち、また多くの酸素官能基とそれらに附随する複数の不斉炭素を有するため全合成の標的化合物として強い注目を集めている。



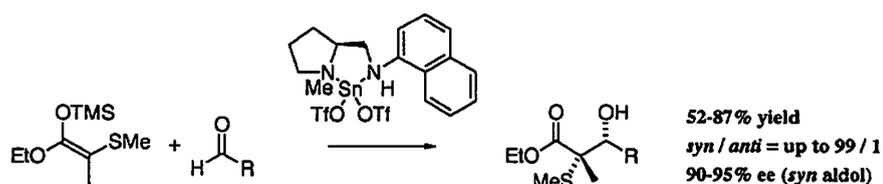
オクタラクチン類が発見されて以来、それらの特異な性質と構造が有機化学者の興味の対象となり世界的に活発な研究が展開されてきた。しかしながら、オクタラクチン類の構造薬理活性相関に関しては依然として進展が待たれるところであり、化学合成による簡便な中員環状ラクトン類の大量供給法の開発が望まれている。

筆者らはオクタラクチン類の合成研究のモデル検討の一環として、8員環ラクトン構造を有する天然化合物であるセファロスポロリドDの構造解析を予め研究テーマとして選び、不斉アルドール反応ならびに筆者らの見出した新しい中員環ラクトンの構築法を活用してこの目的を達成した。すなわち、筆者らは不斉アルドール反応を用いて得られる光学活性セコ酸の環化反応により、これまで環化による合成が困難とされてきたセファロスポロリドDの8員環状ラクトン部の構築を実現し、不明であったこの化合物の相対および絶対立体配置を明らかにすることができた。本研究を通じてセファロスポロリドDの炭素3位および7位の立体配置がオクタラクチン類のそれらと同一であることが判明したので、同様の方法、すなわち光学活性ナリオキシ鎖状化合物を予め調製し、その環化反応により8員環部を得る方法でオクタラクチン類を合成することも可能であると考えに至った。



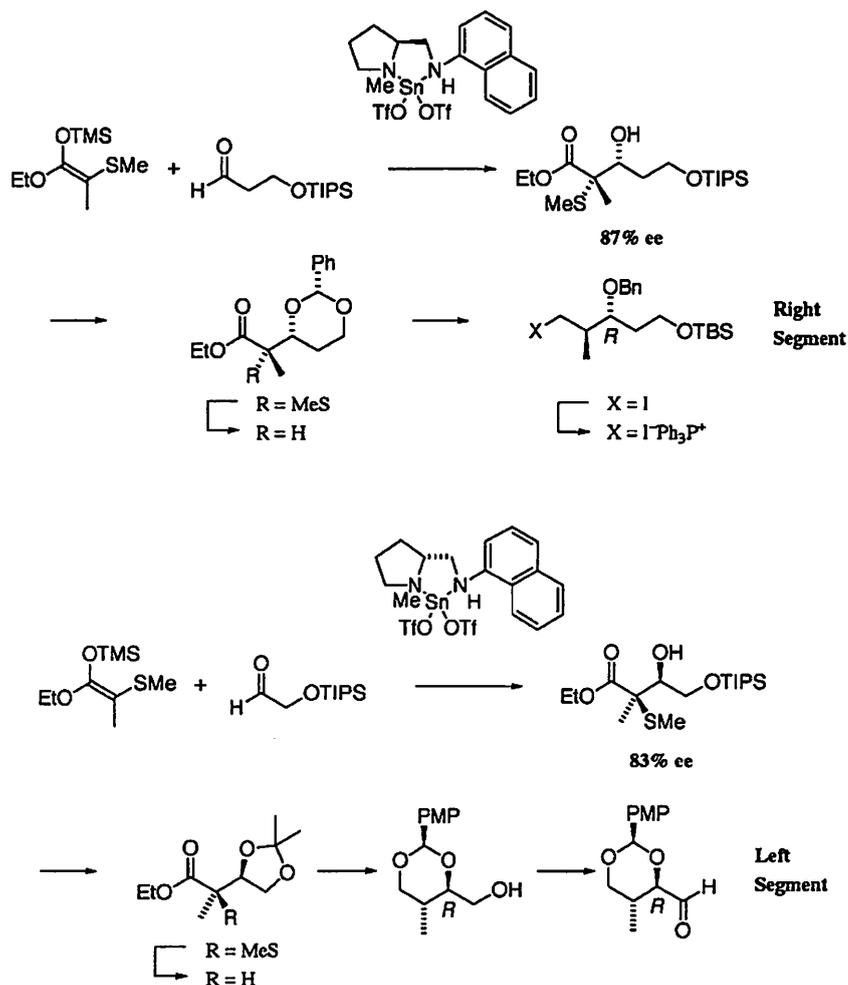
以下、本合成研究の概要を述べる。

まず、オクタラクチン類の合成研究を開始するに当たり、これらの基本骨格内に含まれている光学活性なアンチ-1-ヒドロキシ-2-メチルユニットを不斉アルドール反応を用いて簡便に構築することが必要不可欠な研究課題であったため、この検討を最初に開始した。プロピオン酸エノラートとアルデヒドとの不斉アルドール反応では通常シンの立体配置を有する1-ヒドロキシ-2-メチルユニットが生成するが、筆者らは先の研究で開発した四置換エノラートを用いるアルドール反応の付加物を活用することによりこの問題点を解決した。すなわち、光学活性なジアミンの配位した二価スズのトリフラートを活性化剤として使い、2-アルキルチオプロピオン酸エステルから調製されるケテンシリルアセタールとアルデヒドとの不斉アルドール反応を行うことにより対応する付加体が良好な化学収率かつ高い不斉収率で得られることを見いだした¹⁾。

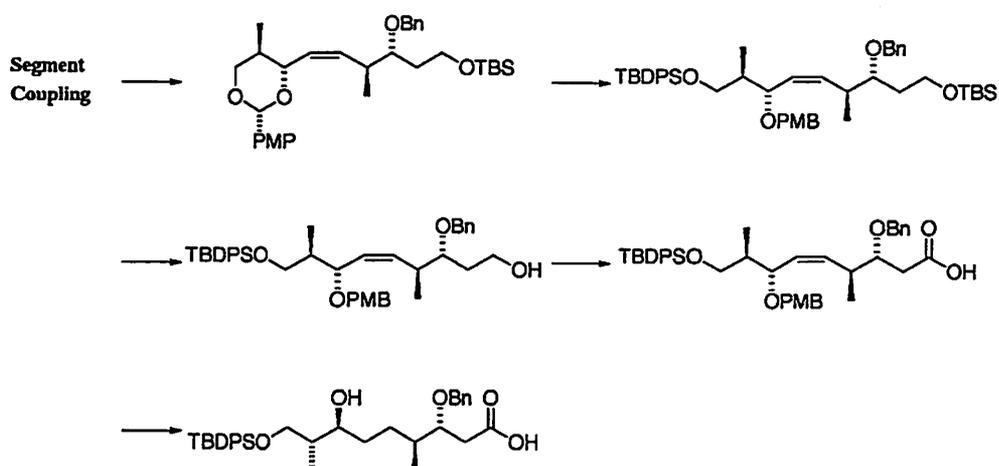


このように、一般性の高い光学活性化合物の供給法を明らかとしたので、次に、キラルな二

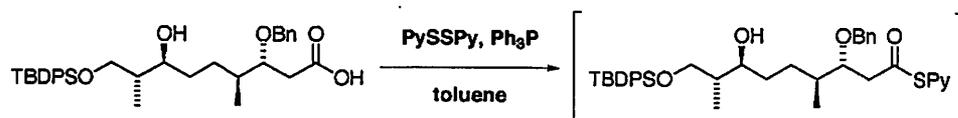
価スズ錯体の存在下で2位にシロキシ基を有するアセトアルデヒドに対してこの四置換エノラートを作用させたところ、ここでも目的の反応が円滑に進行して対応する光学活性なシノーアルドール体を良好なジアステレオおよびエナンチオ選択性で得ることができた。さらに、この付加体を環状アセタールに導いた後、グインドンらの条件を参考にして立体選択的な脱硫を行い、アンチの相対配置を有する鎖状4炭素アルデヒドを合成した。また、3位にシロキシ基を有するプロピオンアルデヒドに対し同様の手法を適用することにより、5炭素を含むアンチ-1-ヒドロキシ-2-メチル鎖状ユニットを立体選択的に合成することができた。



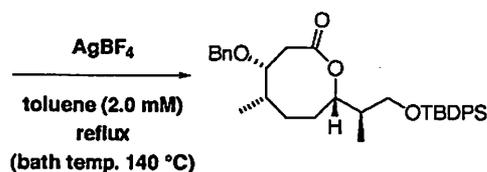
さらに、上記のように調製した二つのユニットのカップリングの検討を行ったところ、後者の化合物を適切な構造のホスホニウム塩に変換した後に前者の化合物に作用させた場合に、目的の鎖状9炭素ユニットを含むポリオキシ化合物が良好な収率で得られることが分かった。これによりオクタラクチン類の基本骨格を立体選択的に得る手法を確立することができたので、8員環ラク톤の閉環前駆体であるヒドロキシカルボン酸を大量に調製することが可能になった。



次いで、この前駆体を用いてオクタラクチン類の基本骨格である中員環部の構築の検討を行った。まず、セコ酸をS-ピリジルエステルに導き、ブスザックらの報告した条件に倣い環化を試みたところ目的とする8員環ラクトンが中程度の収率で得られることは分かったが、トルエン加熱還流下で4日間の反応時間が必要であり、この方法を用いる限りオクタラクチン前駆体の供給が効率的に実現できないことは明らかであった。

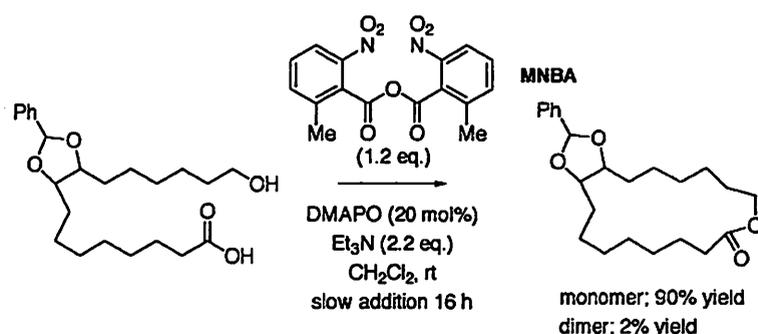


Entry	Time / h	Yield / %
1	96	63
2	48	51
3	13	5
4 a)	96	0

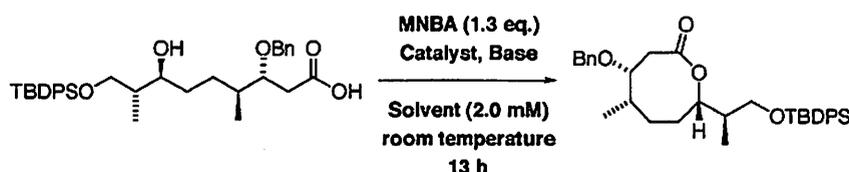


a) The reaction was carried out at room temperature.

筆者らは上記の問題点を克服するため、ここ数年来精力的に検討を行ってきたラクトン合成法の改良を予め試みることにした^{2, 3)}。すなわち、ヒドロキシカルボン酸に対して適切な構造を有する置換安息香酸無水物と活性化剤を作用させると分子内脱水縮合が円滑に進行し、対応する環状化合物が高収率で得られる。特に、ごく最近の我々の研究により、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物(MNBA)と4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)あるいはそのオキンド(DMAPO)を組み合わせ用いると ω -ヒドロキシカルボン酸の環化が非常に円滑に進行することが明らかとなった。



さらに、この閉環法と他のラクトン合成法との詳細な比較検討の結果から、本手法は従来のいずれの環状構造構築法をも凌駕する効果的なものであることも分かった。そこで、先のセコ酸の環化に本ラクトン化を実際に活用したところ、MNBAおよび過剰量のDMAPOの存在下で所望の環化が円滑に進行し、13時間の攪拌後に対応する8員環ラクトンが84%の収率で得られることが明らかとなった。この方法では室温という温和な条件が用いられており、また、実験操作および後処理も非常に簡便である。また、引き続き検討結果により、本反応によれば触媒量のDMAPOあるいはDMAPOを用いた場合でも遜色ない収率で単量体ラクトンが化学選択的に得られることが判明した。なお、S-ピリジルエステル法を室温で実施した場合には目的の環化体は全く生成しないことも後に判明した。本合成を通じて筆者らの開発した新しい縮合法の有効性が実証されたため、今後は構築困難なラクトン類の合成に置換安息香酸無水物法が絶大な威力を発揮するものと考えられる。



Entry	Catalyst (eq.)	Base (eq.)	Solvent	Yield / %
1	DMAP (6.0)	—	CH ₂ Cl ₂	85
2	DMAP (6.0)	—	toluene	84
3	DMAP (0.1)	Et ₃ N (6.0)	CH ₂ Cl ₂	89
4	DMAPO (0.1)	Et ₃ N (6.0)	CH ₂ Cl ₂	90

以上のようにオクタラクチン類に含まれる8員環ラクトン部を鎖状前駆体より効率的に合成することに成功したので、引き続き、筆者は光学活性な側鎖部についても不斉アルドール反応を活用してその基本骨格を得ることにした。すなわち、酢酸ケイ素エノラートとイソプロピルアルデヒドとの不斉アルドール反応により光学活性な第二級アルコールを合成し、これに対して炭素鎖伸長反応を施すことにより目的とする側鎖部位を入手した。この工程はこれまでに報告されているクラルディーやブスザックの側鎖構築法に比べて短工程であり、また不斉触媒反応を鍵工程として利用する合成法であるため、キラルな側鎖部位の両エナンチオマーを簡便に作り分けることも可能になった。

References:

- (1) Tin-promoted Aldol Reactions and Their Application to Total Syntheses of Natural Products, Isamu SHIINA, *Modern Aldol Reactions Vol. 2* ed. by R. Mahrwald, Section 4, Wiley-VCH, **2004**, 105-165.
- (2) An Effective Method for the Synthesis of Carboxylic Esters and Lactones Using Substituted Benzoic Anhydrides with Lewis Acid Catalysts, Isamu SHIINA, *Tetrahedron*, **59**, 1587-1599 (2004).
- (3) An Effective Use of Benzoic Anhydride and Its Derivatives for the Synthesis of Carboxylic Esters and Lactones: A Powerful and Convenient Mixed-anhydride Method Promoted by Basic Catalysts, Isamu SHIINA, Mari KUBOTA, Hiromi OSHIUMI, and Minako HASHIZUME, *J. Org. Chem.*, **69**, 1822-1830 (2004).
- (4) Asymmetric Total Synthesis of Octalactin B Using a New and Rapid Lactonization, Isamu SHIINA, Hiromi OSHIUMI, Minako HASHIZUME, Yu-suke YAMAI, and Ryoutarou IBUKA, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 543-547 (2004).
- (5) Enantioselective Total Synthesis of Octalactin A Using Asymmetric Aldol Reactions and a Rapid Lactonization to form a Medium-sized Ring, Isamu SHIINA, Minako HASHIZUME, Yu-suke YAMAI, Hiromi OSHIUMI, Takahisa SHIMAZAKI, Yu-ji TAKASUNA, and Ryoutarou IBUKA, *Chemistry – a European Journal*, **11**, 6601-6608 (2005).

尿失禁治療薬 KRP-103 の実用的なプロセス開発

杏林製薬(株) 研究センター

○金澤信太郎、荒谷一郎

Practical process developments of KRP-103 for treatment of urinary incontinence.

Shintaro Kanazawa,* Ichiro Araya

Research Center, Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.

1848, Nogi, Nogi-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi-ken, 329-0114, Japan

Abstract: KRP-103 is a centrally acting NK₁-receptor antagonist developed for treatment of urinary incontinence. Although the initial synthetic method has some aspects remain to be improved for scale-up of the production such as operational performance, production facilities and production cost. An alternative method was developed to overcome these problems. The key intermediate 4-arylpyrimidine derivative was obtained through four steps from *o*-tolualdehyde. Then, the subsequent condensation with aminopropanol derivative and cyclization to an eight-membered ring compound succeeded in manufacturing of KRP-103 on multikilogram scale.

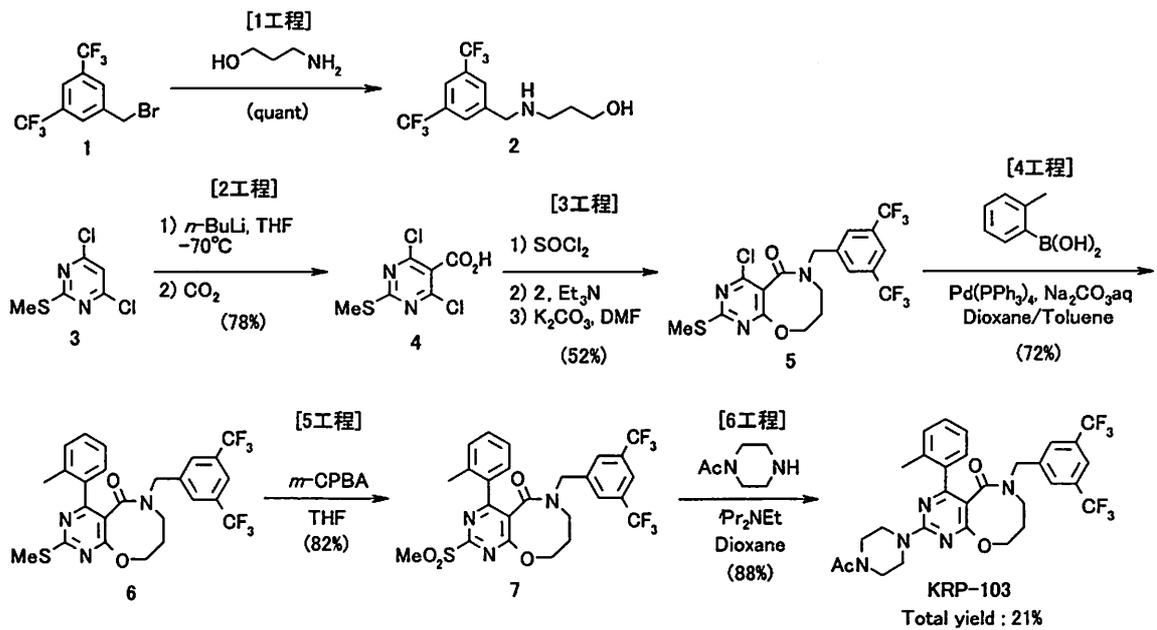
KRP-103 は中枢性タキキニン受容体に対し優れた拮抗作用、特に NK₁ 受容体拮抗作用を有する縮合二環式ピリミジン誘導体であり、尿失禁及び頻尿といった病態に対し有用な治療薬として、杏林製薬株式会社で開発中の化合物である。この化合物の創薬段階における合成ルートでは、原料コスト及び後処理操作の面で問題があったため、その改善を目的としたプロセス研究を行い、量産化可能な新規製造法の開発に成功した。

1. 創薬段階における原薬の合成ルート

KRP-103 原薬は初期段階において Scheme 1 に示すルートで合成を行っていた¹⁾。即ち、基本骨格の8員環構築に必要なアミノプロパノールユニット2を合成後、ピリミジン誘導体3に低温条件下、カルボキシル基を導入し、カルボン酸体4を合成した。このカルボン酸体4の酸クロリドとアミノプロパノールユニット2を縮合させて得られる環化体5に、鈴木カップリング反応を用いて*o*-トリル基を導入後、スルフィド基を *m*-CPBA 酸化し、最後にアセチルピペラジンを導入することで KRP-103 へと導いた。この創薬ルートは6工程で総収率21%と高収率であり、種々のホウ酸試薬とアミン等を組み合わせることにより多種の誘導体を合成できる優れた方法である。

しかし、2工程(3→4)におけるカルボキシル基導入の際の-70℃での低温反応や、シリカゲルカラムクロマトグラフ精製を3回行うなど量産化する上で課題が残った。また、4工程(5→6)のカップリング反応で使用している試薬は原価率が高く、要求された大幅なコストダウンを満たすためには、

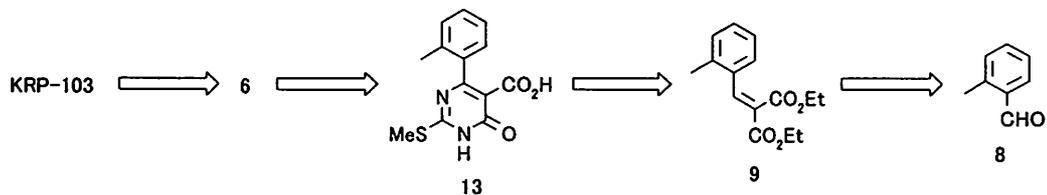
(JSPC優秀賞)



製法の見直しが必要となった。そこで、コスト削減と共に、より温和な反応条件且つ操作性に優れたプロセスの開発を目指して検討を開始した。

2. 原薬の新規合成ルートの開発

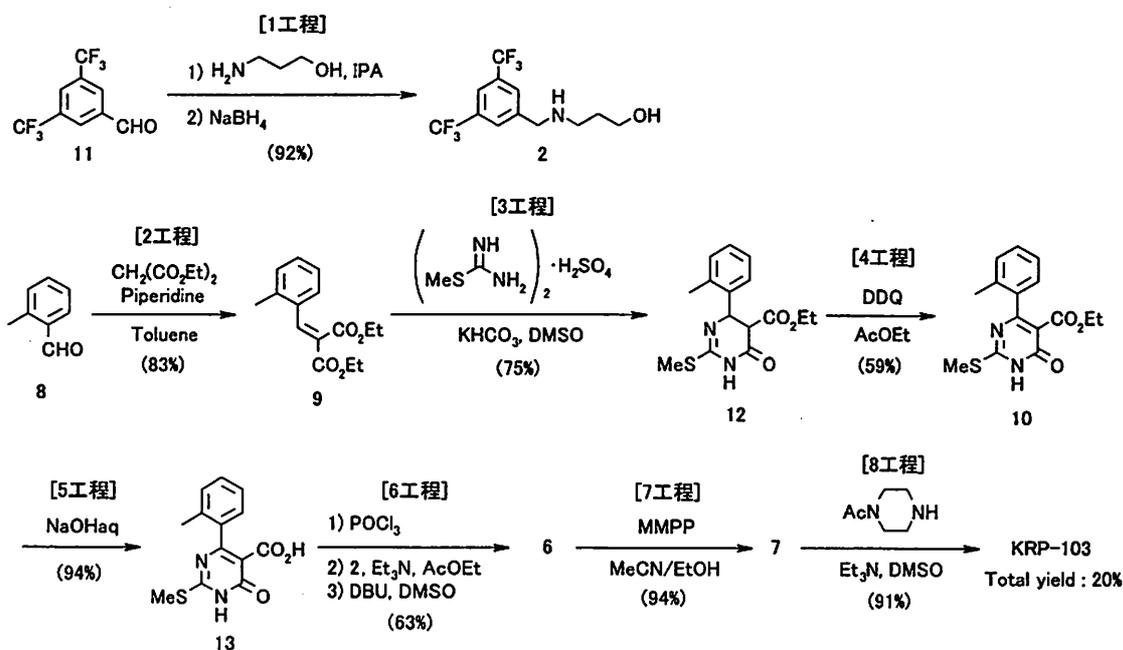
新規合成ルートの開発にあたり、原価率の高いアセチルピペラジンの導入のタイミングは、創薬段階における合成法と同様に最終工程で行うこととし、その前駆体となる中間体 6 を重要中間体としてこの別途合成法の開発を行った。我々は、課題である低温反応及びカップリング反応を回避する方法として、予めカルボキシル基及び *o*-トルル基を有するピリミジン誘導体 13 から 8 員環であるオキサゾシン環を構築することとし、このピリミジン誘導体 13 は *o*-トルアルデヒド 8 から容易に誘導可能な中間体 9 より合成することが可能であると考え、検討を行った (Scheme 2)。



Scheme 2

その検討結果を Scheme 3 に示した。まず、オキサゾシン環の構成ユニットであるアミノプロパノールユニット 2 は、原料コストを考慮し、より安価なベンズアルデヒド 11 を原料として 3-アミノプロパノールとの還元的アミノ化により合成した。一方、安価に購入可能な *o*-トルアルデヒド 8 を出発原料とし、そこから誘導される中間体 9 と *S*-メチルチオ尿素との環化反応の後、DDQ 酸化、続くアルカリ加水分解することにより鍵中間体であるピリミジンカルボン酸体 13 を合成した。この中間体 13 をオキシ塩化リンで塩素化後、鍵反応となるオキサゾシン環の構築をアミノアルコール体 2 との縮合、続く DBU を用いた環化により行い、重要中間体 6 の新たな合成法の確立に成功した。この様に

して得られた中間体 6 のスルフィド基の酸化は、後処理の簡便な MMPP に変更して行い、最終工程を経て KRP-103 へと導いた。

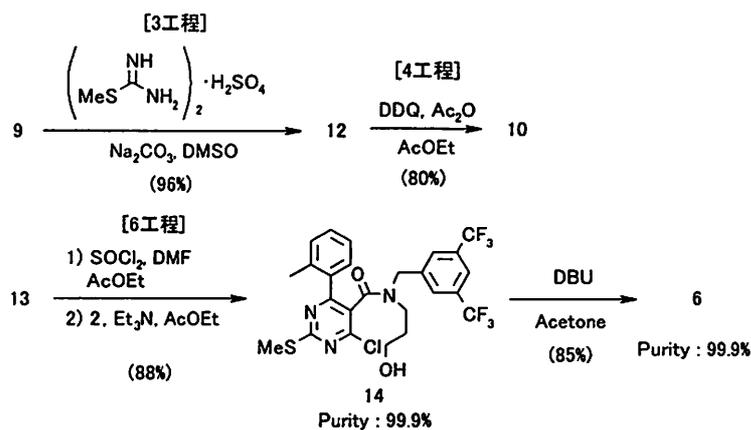


Scheme 3

本ルートを経由することで低温反応及び鈴木カップリング反応を回避し、且つ、カラムクロマトグラフ精製の無い製法へと導いた。また、本合成法の開発により大幅なコストの削減が可能となった。

3. 量産化に向けた製法の改良検討

開発した新合成法で量産化に向けスケールアップを行った。その結果、新たに 3 工程 (9→12) のピリミジン環の環化反応での反応再現性、6 工程 (13→6) のオキサゾシン環の環化反応での不純物の残留量、及び操作面での課題が生じた。また、毒物のオキシ塩化リンや副原料としては高価な DDQ の使用の回避あるいは削減が望まれた。そこで、全工程において最適化検討を行った。



Scheme 4

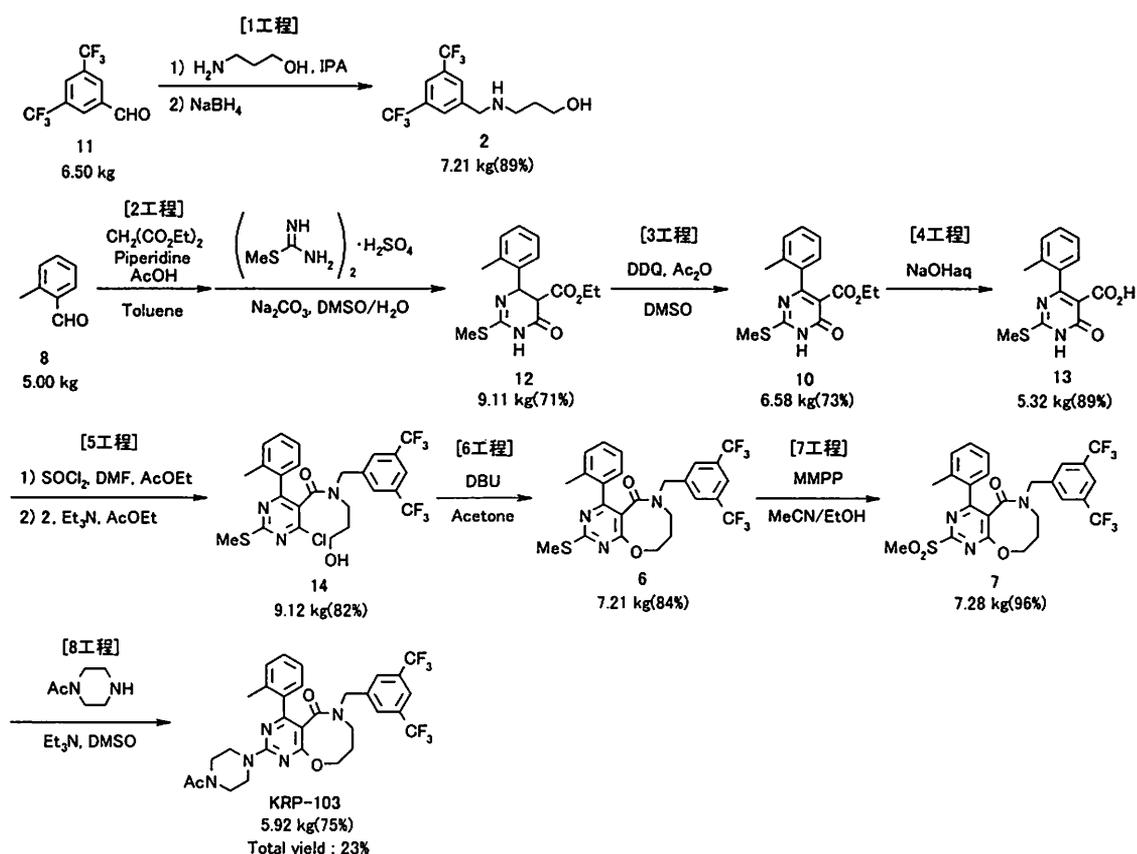
検討結果を Scheme 4 に示した。3 工程 (9→12) の環化反応では半数以上のロットで反応停止のトラブルが生じたが、反応系に水を添加することで反応再現性が得られ、更に、2 工程中間体 9 を単

(JSPC優秀賞)

離することなく次工程反応を行い、工程の連続化(8→12)に成功した。4工程(12→10)のDDQ酸化では、無水酢酸/DMSOを用いて反応を行うことで、DDQが触媒的にサイクルする系を見出し、高価なDDQの削減に成功した。また、6工程(13→6)のオキサゾシン環の環化反応では、オキシ塩化リンの代替試薬として塩化チオニル/DMFの系を見出し、更に、中間体14を単離精製することで不純物を完全に除去可能な方法へと改良した。

4. 改良製造法でのスケールアップ

改良検討結果を基に製法を確立し、スケールアップを行った。その結果をScheme 5に示した。



Scheme 5

出発原料の *o*-トルアルデヒド 5kg から総収率 23%で KRP-103 を 5.9kg 得た。

以上、KRP-103 の新規製造法の開発により、低コストで操作も簡便且つキログラムスケールでの製造に成功した。また、新たな知見として、触媒的 DDQ 酸化反応及び塩化チオニル/DMF による環状アミドの塩素化を見出すことに成功した。

References

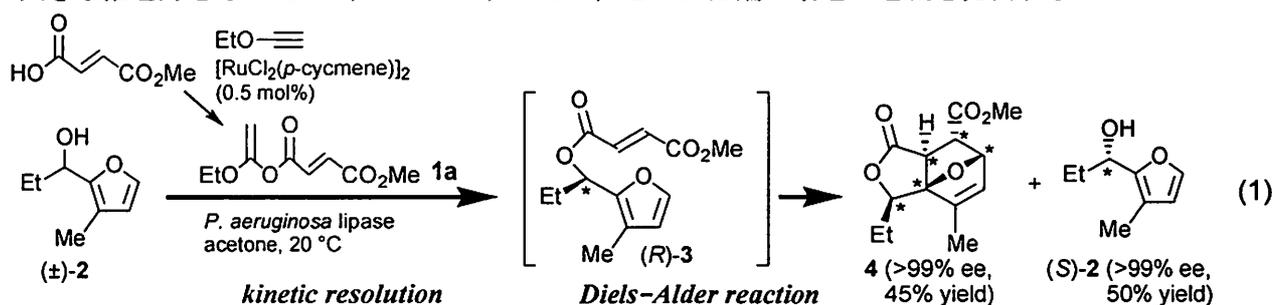
- 1) 瀬戸茂樹ら 公開特許公報 2003-277384.
- 2) 荒谷一郎、金澤信太郎 W02005/019225.

リパーゼ触媒ドミノ型不斉分子構築法

¹静岡県大薬, ²阪大院薬○赤井周司,¹ 谷本晃一,² 金尾由木子,² 大村倉平,² 北 泰行²**Lipase-catalyzed domino synthesis: kinetic resolution of racemic alcohols followed by intramolecular cyclization**Shuji Akai,^{1*} Kouichi Tanimoto,² Yukiko Kanao,² Sohei Omura,² Yasuyuki Kita²¹School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka
52-1, Yada, Suruga-ku, Shizuoka 422-8526, Japan²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
1-6, Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

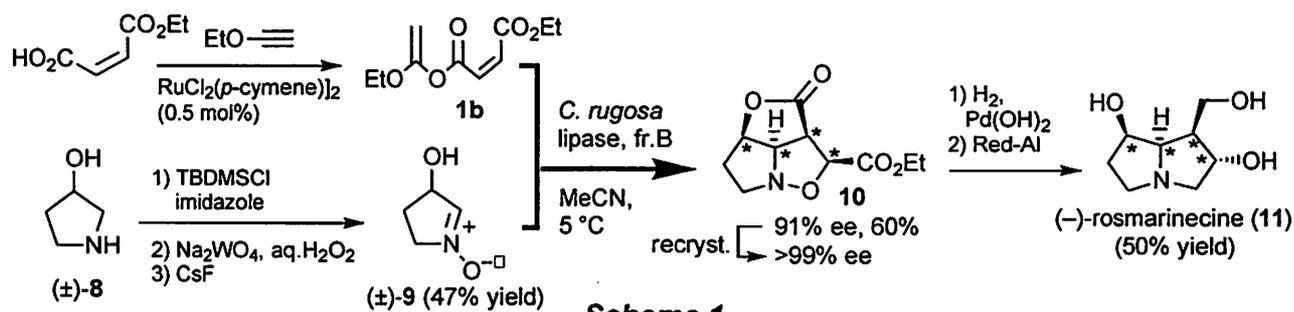
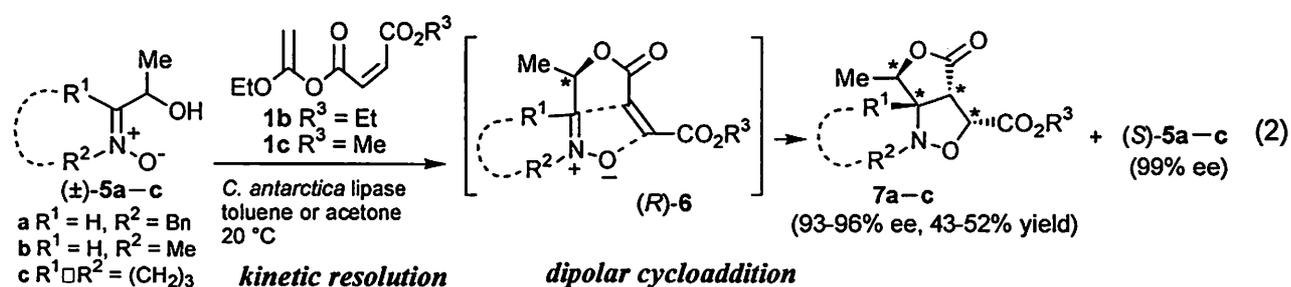
The lipase-catalyzed kinetic resolution of racemic alcohols having reactive functional groups with ethoxyvinyl esters having reactive counterparts gave optically active esters, which successively caused intramolecular cycloaddition reactions to afford polycyclic compounds with multi stereogenic carbon centers.

結論 ラセミ体アルコールのリパーゼ触媒光学分割は、高光学純度の化合物を調製する優れた方法として近年、広く有機合成に利用されているが、本反応でアルコールに導入されるアシル基は通常続く変換反応の途中で除去される。我々は最近、ジエノフィル部位を有するエトキシビニルエステル **1a** をアシル化剤として用いて、ラセミ体アルコール **2** のリパーゼ触媒光学分割を行うと、生じた光学活性エステル (*R*)-**3** のアシル基部分がすぐに分子内 Diels-Alder 反応を起こし、五つの不斉炭素を有する三環式化合物 **4** が一挙に得られるというドミノ型分子構築反応を初めて開発した(式 1)。¹⁾ ここでは、我々がカルボン酸をエトキシアセチレンに付加させて望む活性官能基を有するアシル化剤 **1** の簡便で定量的な合成法を開発したこと、かつ、その調製液をそのまま酵素反応に使用できることを見出したことが研究の大きな推進力となった。²⁾ 本シンポジウムでは、この方法論の最近の進展を発表する。

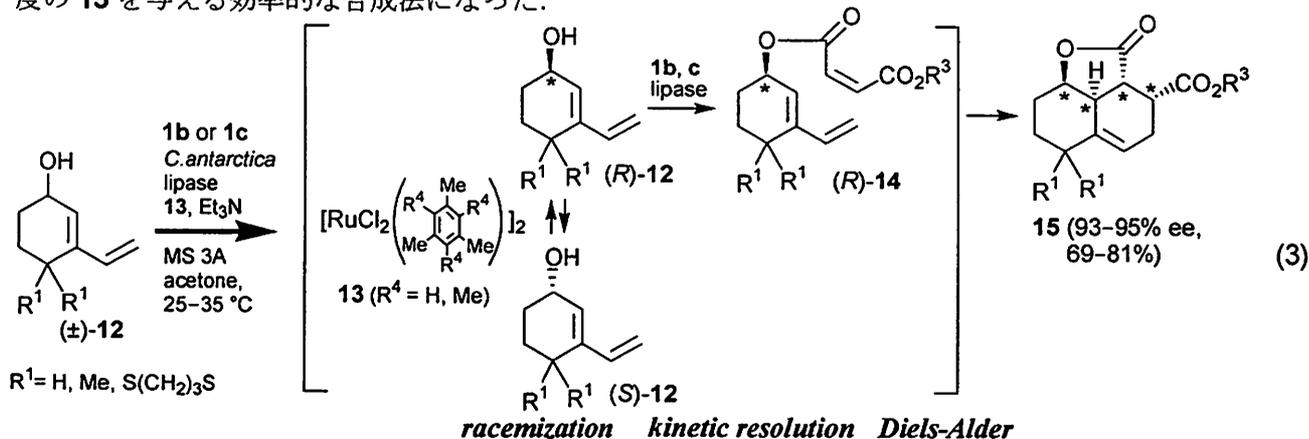


ドミノ型双極子環化付加反応と (-)-rosmarinecine の短工程合成³⁾ 本ドミノ型合成法を α -ヒドロキシニトロン類 **5** に応用し、(*Z*)-オレフィン部位を有する **1b** とリパーゼを用いて光学分割を行うと、生じる光学活性エステル (*R*)-**6** はすぐに分子内双極子環化付加反応を起こし、多環式化合物 **7** (93–96% ee) が単一のジアステレオマーとして生じた(式 2)。この結果に基づき、市販の (\pm)-**8** から 3 工程で得られた (\pm)-**9** を用いて同様のドミノ型反応を行い、**10** (91% ee, 60% yield) を一挙に合成した。本品は再結晶で 99% ee 以上となり、続いて 2 段階の還元反応で天然の (-)-rosmarinecine **11** の全合成を達成した(Scheme 1)。これまで報告されている(-)-**11** の不斉全合成は、何れも光学活性原料からの化学変換法で行われた。我々の方法はラセミ体を原料とする初めての触媒的不斉全合成で、最も短工程である。

(JSPC優秀賞)



動的光学分割を伴うドミノ型 Diels-Alder 反応⁴⁾ 上記の光学分割法では原理的に生成物の収率は 50% を超えず、反応しない鏡像体アルコールが同量回収される。我々は光学活性アルコールを室温短時間でラセミ化し、かつ酵素反応を阻害しない Ru 触媒 **13** を開発した。そこで、**13** (0.1 当量) 共存下に、(±)-**12**, **1**, リパーゼ, Et_3N , モレキュラーシーブの混合物を 25~35 °C で攪拌すると、リパーゼ触媒光学分割、(S)-**12** のラセミ化、エステル **14** の Diels-Alder 反応の 3 つの反応が同時に進行し、多置換デカリン **15** が一挙に得られた (式 3)。**15** は、種々の生物活性天然物の合成中間化合物として有用で、従来は光学分割や不斉還元を含む数工程で合成されていたが、本法はラセミ体の **12** から 1 工程で高収率高光学純度の **15** を与える効率的な合成法になった。



結語 環境調和型合成の観点からリパーゼ触媒反応への関心は年々高まっている。本ドミノ型合成は、光学分割で導入されたアシル基部分をそのまま利用して次の分子骨格形成反応を行えること、及び動的光学分割によって全ての原料が生成物に無駄なく組み込まれることからアトムエコノミーに優れた新しい不斉合成の概念で、様々な反応へ応用可能である。本法のプロセス化にはまだ課題が多いが、近い将来の実現を目指して研究を推進中である。

References: 1) *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 4255. 2) *Chem. Rec.* 2004, 4, 363. 3) *Chem. Commun.* 2005, 2369. 4) *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1407.

BO-653 の工業的製法開発

中外製薬（株）合成技術研究部

○永瀬正弘、栗田光博、田野倉武己、清水元貴、加藤好章、田村邦雄、清水裕仁、加藤昌宏

Process Development of BO-653 for Large Scale Production

Masahiro Nagase,* Mitsuhiro Kurita, Takemi Tanokura, Motoki Shimizu, Yoshiaki Kato, Kunio Tamura,

Hirohito Shimizu, and Masahiro Kato

Synthetic Technology Research Dept., Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.

5-1, Ukima 5-Chome, Kita-Ku, Tokyo, 115-8543, Japan, shimizumsh@chugai-pharm.co.jp

BO-653 is a potent antiatherogenic antioxidant, which is an oily substance at ambient temperature. We achieved development for a manufacturing process of BO-653 without column chromatography for purification. Considering oily character of BO-653, we focused on an efficient synthesis of crystalline intermediates and optimization of reaction conditions together with unique purification methods. Namely, (1) minor changes in the discovery routes were carried out so that crystalline intermediates 4 and 5 could be obtained in high purity. (2) Cyclization was carried out under temperature control conditions, followed by selective deacetylation of impurities to be separated easily from the desired oily intermediate by the simple treatment with Al_2O_3 . (3) Final cleavage of steric hindered acetyl group was accomplished by a new method: the deprotonation α to the carbonyl group using KOH as a safe reagent afforded BO-653 with the high purity. Thus, we obtained pure BO-653 for 150 kg scale at pilot plant.

1. はじめに

原薬を製造する上では品質、特に不純物が厳格に管理される為、化合物が油状の場合は不純物除去の難度が高く、品質制御が困難であると予想される。そこで、所望の化合物をカラムクロマトグラフィーを用いず品質を制御できる製法の確立は、有機化学研究の中でも、プロセス化学特有の重要且つチャレンジングなテーマであると考えられる。

冠動脈ステント留置術後の再狭窄抑制および抗動脈硬化症治療薬として開発された BO-653¹⁾は、室温下にて油状であるため結晶化精製が困難な化合物である。さらに BO-653 原薬は、製造量の観点から、カラム精製が現実的な方法でない。そこで、BO-653 原薬に残留する不純物の構造、特性、および生成原因について調査し、中間体合成ルート変更、反応条件の最適化および精製法の開発を行うことで、各不純物を 0.10%以下に制御した。また、BO-653 原薬の品質に直結する最終工程については、初期臨床試験用の原薬製造まで使用していた発火性の高い試薬 (LiAlH_4) を回避すべく、KOH を用いてアセチル基のカルボニル α 位の脱プロトン化を行うユニークな手法を見出し、安全性の高い製法を確立した。

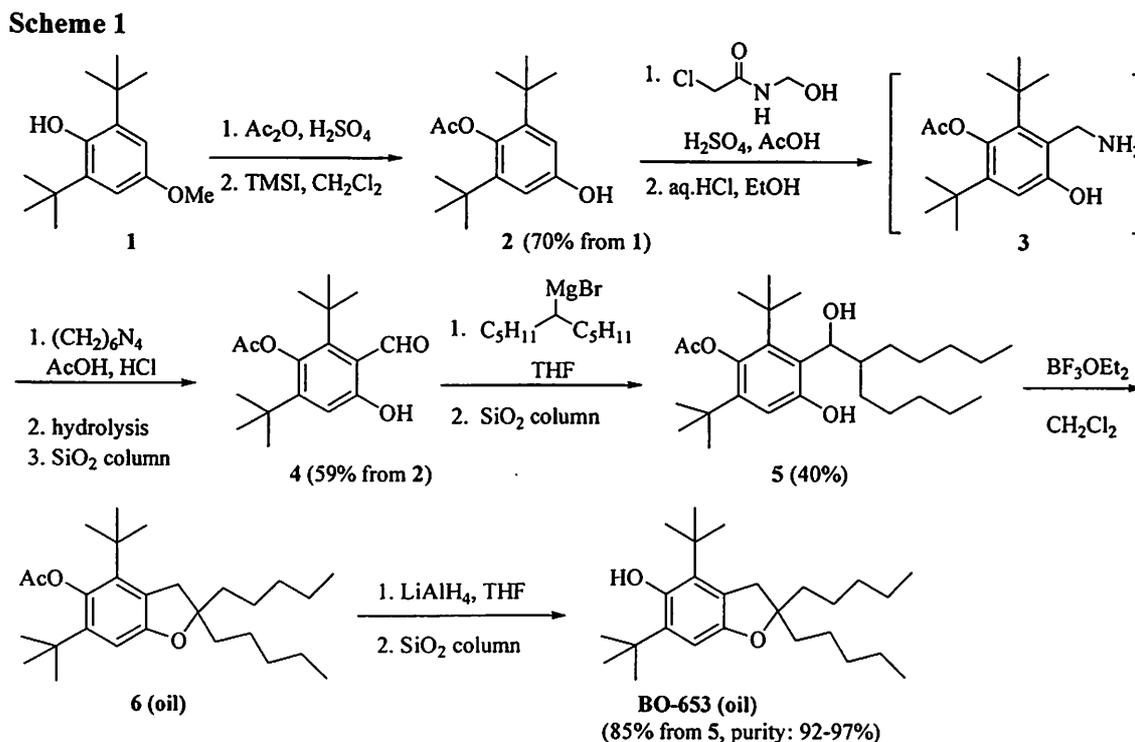
(JSPC優秀賞)

最終的に確立した工業化製法により、1 バッチ当たり 150kg の原薬が 99.0%以上の純度で取得可能となった。

2. 探索研究段階における製法の問題点と工業化製法の確立に向けたアプローチ

2-1. 探索研究段階における製法の問題点

Scheme 1 に、BO-653 の工業化製法のベースとなった探索研究段階の合成ルートを示す。



Scheme 1 に示した製法では、大量合成における問題点が多く存在した。その問題点とは、(1) 出発原料 1 のコスト、(2) 塩化メチレンの使用、(3) 中間体 2 のホルミル化反応 (多段階・低収率)、(4) 高価なグリニヤール試薬の過剰使用、(5) 発火性試薬 (LiAlH_4) の使用、さらに (6) 単離する中間体および原薬を全てカラム精製していることが挙げられる。そこで、BO-653 の大量合成法を確立すべく、これら全ての解決を目指して検討を開始した。

2-2. 工業化製法の確立に向けたアプローチ

工業化に適した BO-653 原薬を得る為の我々の戦略は、まず、(A) 結晶化により高純度の中間体 4, 5 を得る合成ルートを確立すること、続いて (B) この中間体から BO-653 へ変換する過程において反応条件の最適化および精製法の開発を行うことで不純物を制御し、原薬の品質を確保することである。

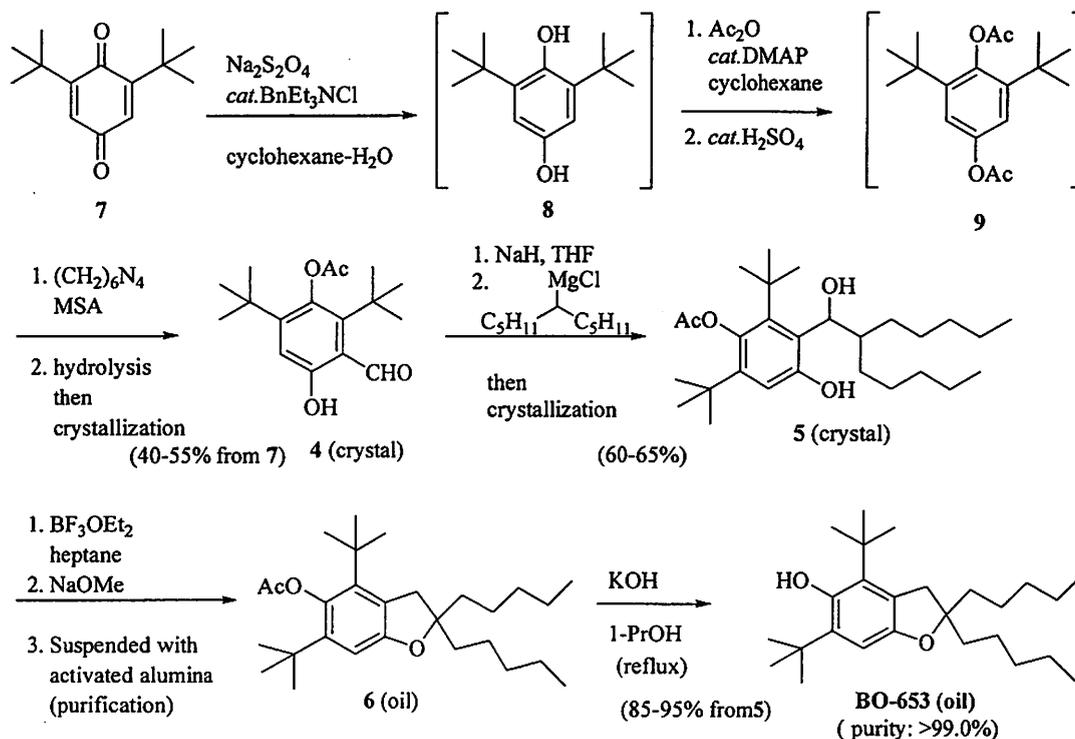
(A) の検討においては、上記問題であった (1) から (4) を考慮し実施した。(B) の検討において、最終工程については、立体障害により反応性の低いアセチル基の脱保護を安全に実施でき

る LiAlH_4 を使用しない代替条件の検討も併せて実施した。

3. 工業化製法の確立

Scheme 2 に工業化製法を示す。

Scheme 2



(1) 出発原料の変更およびホルミル化条件の簡略化

出発原料をより安価な化合物 7 へ変更し、還元反応とジアセチル化反応を経て中間体 9 を得た。ホルミル化反応については、中間体 9 に対する Duff 反応²⁾と加水分解反応の 2 段階で実施可能なことを見出した。このホルミル化条件の簡素化は、反応混合物における中間体 4 の結晶性を向上させ、2-PrOH と水を用いた晶析により、高純度の中間体 4 の取得 (収率 40-55%) を可能とした。

(2) グリニヤール反応条件の変更

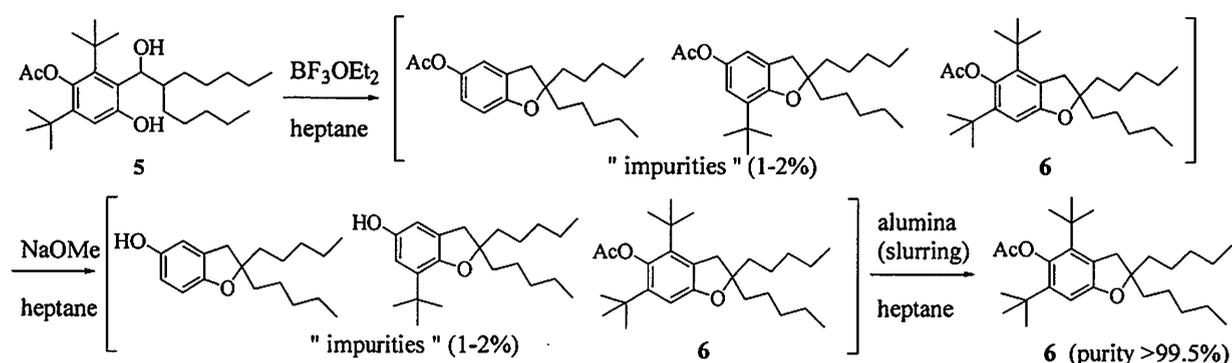
グリニヤール反応については、還元体 (ベンジルアルコール) を与える副反応³⁾が、当初から問題であった。また、この還元体の BO-653 原薬に与える影響を検討した結果、本副生成物はその後の反応により新たな副生成物へ誘導され原薬の純度を低下させる原因となっていることが判明した。我々は、反応条件を再検討することで反応率および収率 (60-65%) を向上させ、副反応を完全に抑制できないものの、中間体 5 を容易に結晶化させることに成功した。この結晶性の向上は、晶析による精製法に繋がり、見出された晶析条件 (アセトニトリル-水、ヘプタン) は、還元体を 0.2% 以下に制御することを可能にした。さらに還元体由来の不純物の挙動を追跡した結果、原薬中の不純物は 0.10% 以下に抑制できることを確認した。

(3) 閉環工程後のアルカリ処理およびアルミナ懸濁精製

BF_3OEt_2 を用いた閉環反応は、目的とする中間体 6 を主生成物として与えるが、同時に少量の不

純物も生成する。閉環反応で生成する不純物を調査した結果、反応温度に依存して副生する不純物（構造未決定）と、*tert*-butyl基が脱離した構造を有する不純物（Scheme 3）の2種類が存在することが判明した。前者は、生成要因を把握し、不純物が生成しにくい反応温度（25-30℃）を新たに設定することで0.10%以下に制御できることを見出した。一方、反応条件の最適化では、後者の*tert*-butyl基が脱離した構造の不純物を抑制できなかった。この不純物が*tert*-butyl基の脱離した構造で立体障害が緩和されていることに着目し、不純物の選択的加水分解により目的物と物性の異なるフェノール誘導体とすることを考えた。すなわち、反応溶液をナトリウムメトキシドで処理して不純物のみを脱アセチル化し、続いて活性アルミナを用いた懸濁処理を行うことにより精製可能であることを見出した（Scheme 3）。

Scheme 3



(4) 脱保護反応条件

最終工程の脱保護反応については、立体障害により加水分解条件下での反応性が乏しいアセチル基の脱保護を、安全で緩和な試薬で反応効率を下げずに遂行しなければならないことを意味する。Table 1 に LiAlH_4 の使用を回避するために実施した脱保護反応条件検討の結果を示した。

Table 1 脱保護反応検討結果

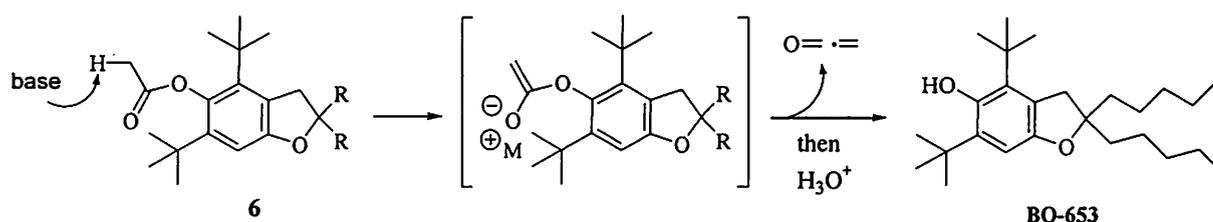
entry	reagent	eq	solvent	v/w	conversion
1	MeNH_2	30	MeOH	7	0%
2	$\text{Hydrazine} \cdot \text{H}_2\text{O}$	10	1-PrOH	7	0%
3	LiOH	10	1-PrOH	5	0%
4	<i>n</i> -BuLi	2	THF	-	100%
5	<i>t</i> -BuOK	1.5	heptane	5	100%
6	<i>t</i> -BuOK	7	<i>t</i> -BuOH	5	100%
7	KOH	7.5	heptane	5	1.4%
8	KOH(powder)	7.5	heptane	5	100%
9	KOH	7	1-PrOH	5	100%

全て還流条件下にて検討した

Table 1 に示したように、本反応は、アミンなどの弱塩基では全く反応しない (entry 1, 2)。一方、強塩基としてブチルリチウムを用いると、脱保護反応が容易に進行し、高い収率で目的とする BO-653 を与えることを見出した (entry 4)。この脱保護反応のメカニズムについては、すでに報告

されている 2,6-bis(*tert*-butyl)-4-methylphenyl (BHT) エステルや 2,6-bis(*tert*-butyl)-4-methoxyphenyl (BHA) エステルのリチウムエノラートを経由した脱アシル化⁴⁾⁵⁾と同様な、ケテンの脱離によるメカニズムを考えている (Scheme 4)。我々は、より安全で緩和な試薬の探索を行った結果、*t*-BuOK でも (entry 5, 6) 反応が完結することを見出した。さらに興味深いことに、有機溶媒中の KOH は、これらブチルリチウム、*t*-BuOK に匹敵し、完璧な反応変換率と 99%以上の純度で目的とする BO-653 を与えた。KOH を用いる手法は、製法の安全性および原薬の品質 (不純物管理) の観点から最も好ましい条件であり、工業化に適した条件を確立したものと考えている。

Scheme 4



4. まとめ

BO-653 の大量製法開発において、カラムの回避および LiAlH_4 の使用回避が最も困難な課題であった。すなわち、BO-653 が品質制御の困難な油状物質であることに加えて、研究探索段階における合成法は、原薬の品質保持の観点からカラム精製の回避、および LiAlH_4 の使用回避の可能性を危惧させるものであった。しかし、鋭意検討した結果、高純度の結晶性中間体合成を達成し、そこから BO-653 へ変換する過程においても不純物を制御しカラム精製することなく高純度の BO-653 原薬が得られる製法を確立した。また、アセチル基の脱プロトンの除去法においては、一般的な試薬である水酸化カリウムおよび 1-PrOH を用いた条件により安全に脱保護反応が可能なることを見出した。

ここに示した BO-653 の工業化製法により、1 バッチ 150kg スケールの製造が可能となった。本製法は、各不純物の制御 (0.10%以下) を達成し、得られた BO-653 の品質は 99%以上の純度であったことから、高品質の原薬を安全かつ大量に供給可能な工業化製法を確立できたものと考えている。

References:

- (1) K. Tamura, Y. Kato, A. Ishikawa, Y. Kato, M. Himori, M. Yoshida, Y. Takashima, T. Suzuki, Y. Kawabe, O. Cynshi, T. Kodama, E. Niki and M. Shimizu, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3083
- (2) J. C. Duff, *J. Chem. Soc.* **1941**, 547
- (3) F. C. Whitmore and R.S. George, *J. Org. Chem.* **1942**, 64, 1239
- (4) D. Seebach, R. Amstutz, T. Laube, W. B. Schweizer and J. D. Dunitz, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5403
- (5) K. Tomioka, M. Shindo and K. Koga, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2276

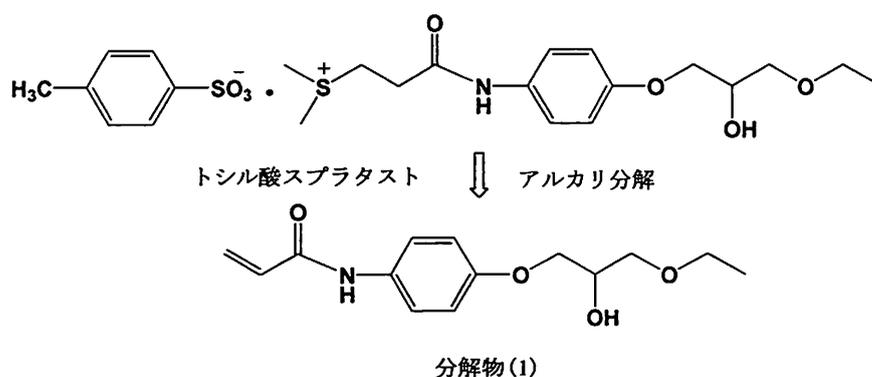
母液中に認められる自然光学分割現象（優先富化）

大鵬薬品工業(株)品質保証管理部¹⁾、品質評価研究所²⁾、
 京都大学大学院人間・環境学研究科³⁾
 ○生塩孝則¹⁾、三浦秀範²⁾、永井啓子²⁾、田村類³⁾

不斉炭素を有する化合物には二種類の鏡像体が存在するが、この両者を再結晶のみで分割することは一般的には困難であり、パスツールの発見した酒石酸アンモニウムナトリウムと同じ性質を有するもの（ラセミ混合物）のみが可能であることが知られている^{1),2)}。しかし、ラセミ混合物はラセミ体全体の約 10%とされており³⁾、大部分のラセミ体に適用することはできないとされてきた。ところが、ある種の二級アルコール誘導体を再結晶したときに、母液中に一方の鏡像体が大過剰となり生成する結晶中には反対の鏡像体が少過剰となる特異な光学分割現象を認めた⁴⁾。本光学分割現象は過飽和溶液中で生成した準安定結晶が、溶媒を介して結晶表面での転移を起こし、安定結晶へと転移する際に副次的に発生する光学分割現象である。本現象のメカニズムについては既に報告^{5),6)}しているが、同分子からなる結晶が異分子と一対になった結晶に転移するという推定部分に関しては確認がなされていない。今回、結晶の光学純度と安定性試験によりトシル酸スプラタストにおける未転移結晶を確認したので報告する。

発見の経緯

抗アレルギー剤であるトシル酸スプラタスト（(±) - [2 - [4 - (3 - エトキシ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) フェニルカルバモイル] エチル] ジメチルスルホニウム p - トルエンスルホネート）はラセミ体で開発されている。本薬物は確認試験として、容易に得られる分解物(1)の融点を確認していたが、ある時、分解物(1)の融点規格の上限を越えるロットが出現した。直接の原因は分解物(1)に優先晶出現が生じたためであるが、トシル酸スプラタストの鏡像体過剰率（光学純度）がずれていたことに起因する。これが端緒となって、再結晶のみで母液中に一方の鏡像体が増加する現象を発見した。



母液の光学純度

当該原薬の記録を調べた結果、再結晶に起因する可能性が考えられた。再結晶の影響を確認するため、ラセミ体(0%ee)のトシル酸プラタストに4倍量の2-プロパノールを加えて加温して溶かし、一定温度下に保存して結晶生成後の母液の光学純度を測定した結果は図1に示した。図中の1～5の数字はサンプルの番号を示す。298Kに10日間保存後の母液のキラリティはプラスとなったものとマイナスとなったものがあり、光学純度は最大で21.1%ee、最小では0.5%eeであった。これらの試料につき10Kずつ温度を下げて保存し母液を測定した結果、最終の268Kにおいて7日間保存した後の母液の光学純度は8.7~94.3%eeとなった。

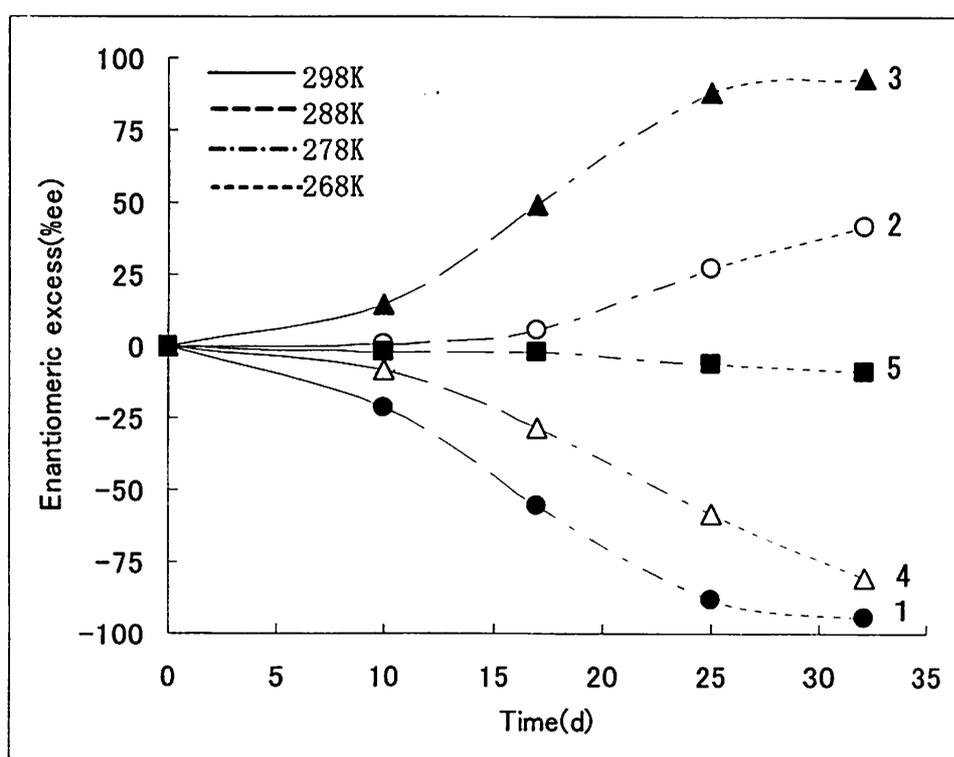


図1. トシル酸プラタストの結晶生成に伴う母液の光学純度変化

ラセミ体の原薬を再結晶して母液に片方の鏡像体が大過剰になったので、生成した結晶中には反対の鏡像体が過剰となっていることになる。

得られた結晶

まず、トシル酸プラタストがラセミ混合物か否か確認するため、トシル酸プラタストのラセミ体と鏡像体につき、融点、IRスペクトル、DSC及びXRDを測定したところ、鏡像体の融点はラセミ体より低くIRスペクトルやDSC及びXRDパターンも全く異なっており、ラセミ混合物ではないと思われた⁸⁾。また、結晶構造解析結果からラセミ体の構造は対称心を有するP1(-)群に所属しており、図2に示したように単位格子中に一对の鏡像体2

分子が入っているラセミ結晶様の構造であった。ただし、結晶の鏡像体比は僅かにずれていることから結晶の一部に乱れを有していると推定された。

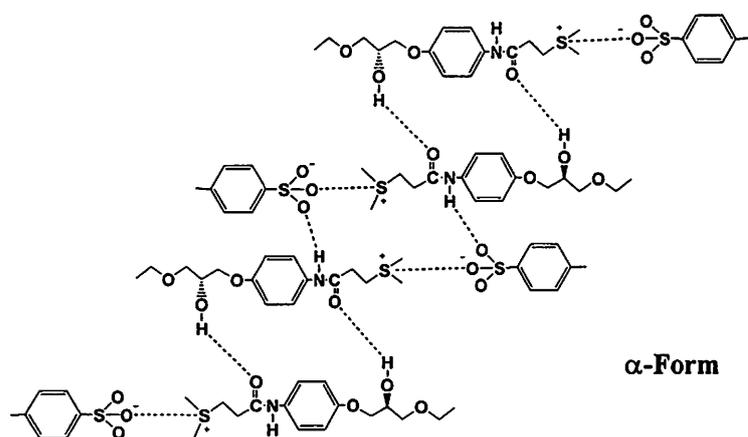


図2. トシル酸スプラタスト α 形結晶の構造

再結晶の繰り返しによるキラリティの逆転

トシル酸スプラタスト 1g にエタノール 2mL を加えて加温して溶かし、243K に 7 日間保存後の母液の一部を取り光学純度を測定すると共に生成した結晶を取り出し、この結晶に新たにエタノール 2mL を加えて加温して溶かし、以下、同温度に同一期間保存後、同様の操作を繰り返した結果を表 1 に示した。母液の光学純度は再結晶を繰り返す度に大きくなると共に、母液のキラリティは規則正しく交互に交代した。

表 1. 生成した結晶を取り出して繰り返し再結晶した場合の母液の光学純度(%ee)

	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
1 回目	+9.3	-15.7	-1.5	-46.7	+12.5
2 回目	-81.4	+80.7	+19.7	+87.5	-83.8
3 回目	+95.0	-94.7	-81.3	-93.1	+95.3

注：符号は母液中に富化した鏡像体を示す。

この現象は何ら不斉源が無いにもかかわらず、再結晶するだけで母液中に片方の鏡像体が濃縮されてくる新しい光学分割現象であり、その性質と優先晶出現象の反対の現象という意味から優先富化現象(Preferential Enrichment Phenomenon)と名付けた。また、母液中に一方の鏡像体が濃縮されることを光学富化と呼ぶこととした。

メカニズム^{5)~7)}

過飽和溶液中の構造と生成してくる結晶の構造はそれ程異ならないと考えられている。

分子量測定結果及び母液の光学純度が 80%ee 以上では急激に溶解度が高くなることから、溶液中では同分子会合体が生じており、この会合体から準安定結晶相が生成し、安定な結晶に転移するという図3に示したスキームを考えた。

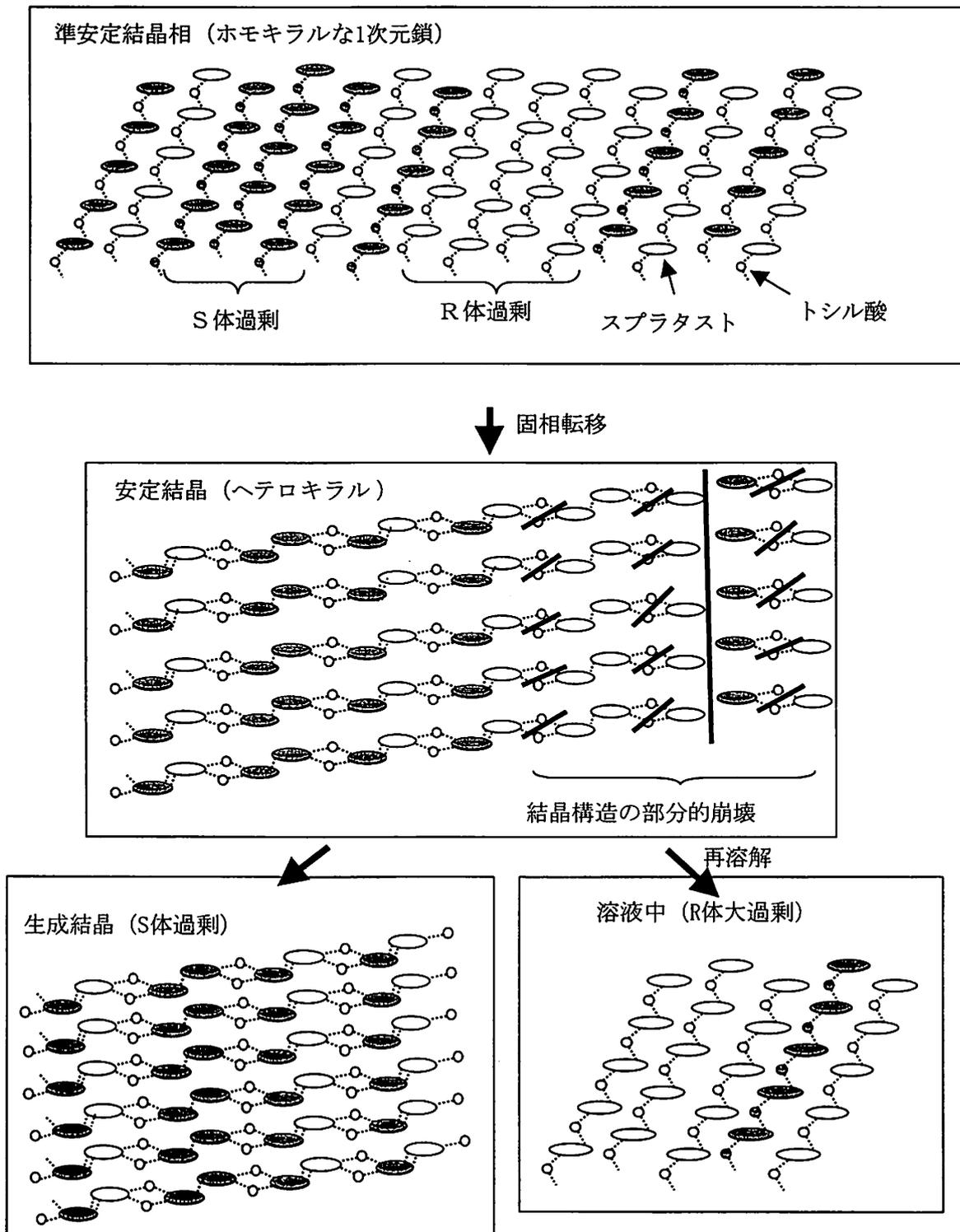
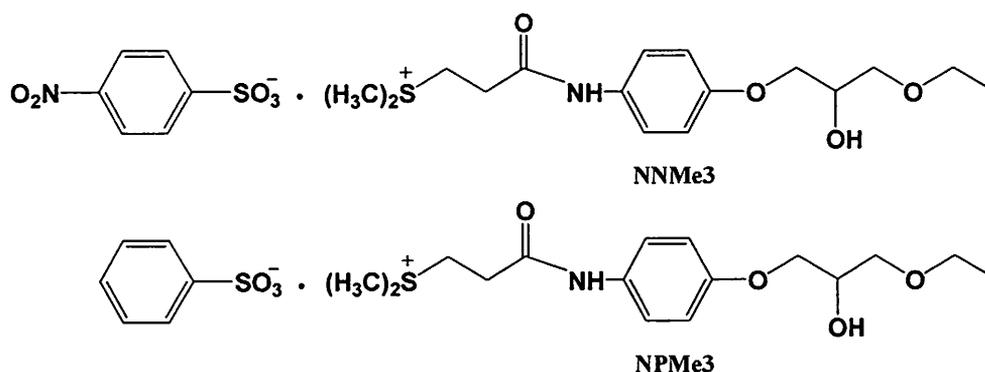


図3. 優先富化現象の推定メカニズム

生成してくる結晶中に多い方の鏡像体は元の溶液中では小数派であることから、溶液中の組成のまま結晶が生成すると考えたのでは逆転を説明できない。結晶構造解析から得られたトシル酸スプラタストの構造は異分子が一对となった結晶であることから、溶液中で転移する必要がある。また、転移しただけでは結晶の光学純度のずれを説明することができないので、転移に際し間違った相手を取り込む必要がある。図3に示したように、異分子間では二カ所の水素結合が、同分子間では一カ所の水素結合が可能であり、同分子が3個までであれば4個目に異分子が来ても継続して結合を保持できるが、4個以上になると継続した結合が作れなくなる。図中○で示したトシル酸はイオン結合のため、同分子が4個以上並んだ部分は再溶解し易い。こうして徐々に母液中には最初に多かった方の鏡像体が増加してくることになる。

転移の観察

構造類似の NNMe3 ((±) - [2 - [4 - (3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル] エチル] トリメチルアンモニウム p-ニトロベンゼンスルホネート) や NPMe3 ((±) - [2 - [4 - (3-エトキシ-2-ヒドロキシプロポキシ)フェニルカルバモイル] エチル] トリメチルアンモニウム p-ベンゼンスルホネート) では転移の様子が ATR-IR 又は DSC により確認^{5),6)}できたが、トシル酸スプラタストでは確認できなかった。また、NNMe3 においては再溶解の様子も目で捕らえることができた。しかし、転移が確認できたものでも、それが同分子からなる結晶から異分子が対になった結晶への転移であるかどうかはこれらのデータからでは解らない。



未転移結晶の確認

優先富化現象のメカニズムから、同分子からなる結晶から異分子が対になった結晶への転移速度が遅ければ、生成した結晶中には未転移の結晶が残存すると考えられる。そこで、トシル酸スプラタスト 5g (1.0%ee, R 過剰) に 2-プロパノール 10, 20, 40, 及び 250 mL を加えて 343K に加温して溶かし、室温で 1 時間攪拌して放冷した。これらの液に種晶としてトシル酸スプラタスト 25mg を加え、氷水中で 2 時間攪拌し、生成した結晶をろ取

して乾燥した。生成した結晶の粉末X線パターンは全て α 形のものであった。また、最高濃度の試料から作製した結晶ではDSCで、融点以外に小さな吸熱ピークが確認された。

① 母液の到達光学純度

結晶の収率から生成した母液の光学純度を計算により求め、図4に示した。わずかに1%eeの鏡像体の差を認識して、全ての試料の母液は多い方のR体((-)体)が過剰となった。また、調製した溶液の濃度と母液の光学純度の間には直線関係が認められた。

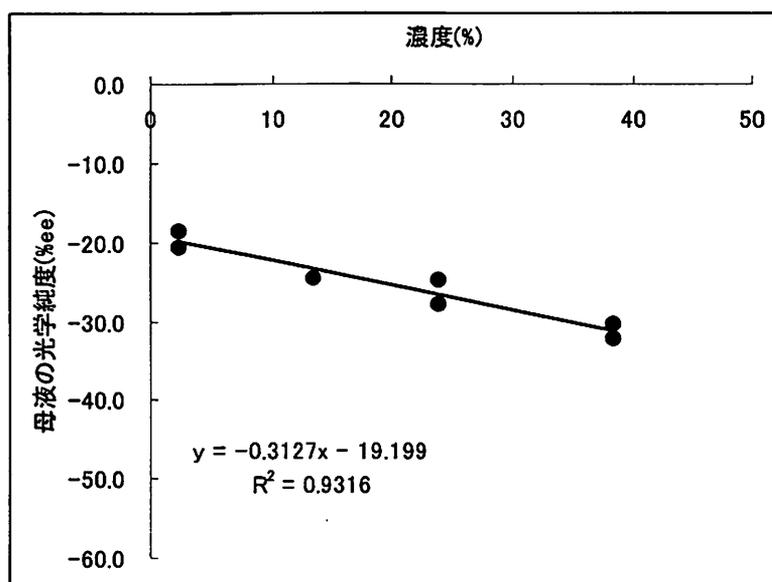


図4. 調製試料濃度と母液の光学純度(%ee)

② 同分子からなる結晶(未転移結晶)の確認

優先富化現象のメカニズムから、同分子からなる結晶は異分子が対になった結晶よりも不安定な結晶と考えられるため、溶解性が高いと推測される。溶解性が極めて高い水やメタノールは不適切であるが、溶解性の低い溶媒で結晶の一部を溶解すれば光学純度から未転移の結晶の存在が確認可能なのではないかと予想される。そこで、生成した結晶各250mgをとり、2-プロパノール0.5mLを加えて振り混ぜた後、30分間静置して上澄み液の光学純度を測定した⁹⁾。更に、メタノール2mLを加えて全量を溶かし、結晶全体の光学純度を測定した。結果を表2に示した。

表2. 生成した結晶の光学純度

調製濃度 (%)	結晶の光学純度(%ee)	上澄み液の光学純度(%ee)
2.4	3.7	-22.4
13.5	2.7	-2.8
23.8	1.2	-79.7
38.5	0.6	-86.9

結晶全体の光学純度はいずれも(+)-体 (S-体) が過剰となっているが、結晶の一部だけが溶けている上澄み液の光学純度はいずれも(-)-体 (R-体) が過剰となっており優先的に溶解する別の結晶 (未転移結晶) が混在していると考えて良い。

③ 分解生成する結晶からの確認

同様に未転移結晶は転移後の結晶と比較すると化学的な安定性が悪いことが予想される。そこで、①で得られた結晶各 1.1g を 333K に 4 ヶ月間保存し、保存後の結晶の光学純度及び分解量を求め、それから計算される分解生成した結晶の光学純度と合わせて表 3 に示した。なお、上澄液の光学純度は②と同様に操作し、測定した。また、母液の光学純度と分解生成した結晶の光学純度の関係を図 5 に示した。

表 3. 333K に 4 ヶ月保存した結晶の測定結果

調製濃度 (%)	分解生成量 (%)	保存後の結晶の光学純度(%ee)	上澄み液の光学純度 (%ee)	分解結晶の光学純度(%ee)
2.4	1.08	3.7	-15.5	0.3
13.5	0.73	2.8	3.4	-10.9
23.8	3.17	2.3	-12.1	-30.7
38.5	3.48	2.1	-24.0	-41.0

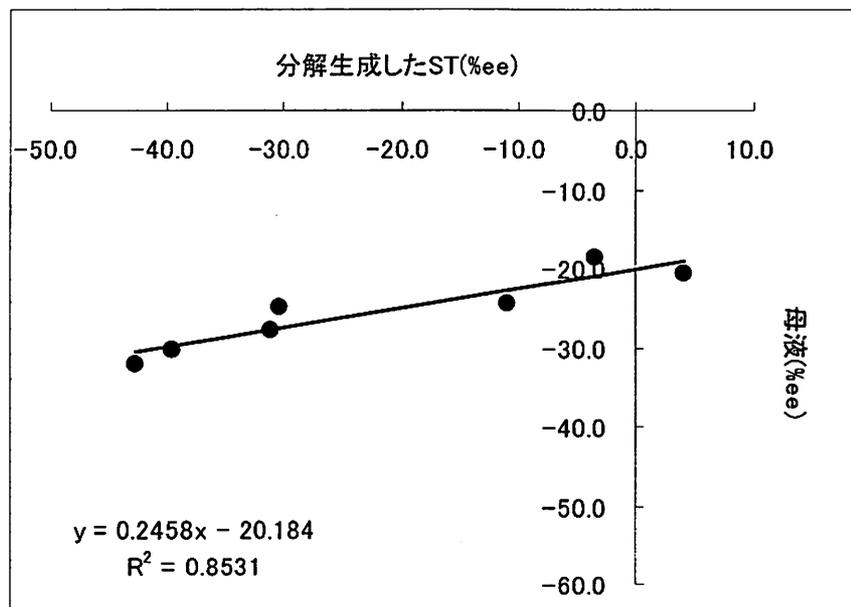


図 5. 母液の光学純度と分解生成した結晶の光学純度

4 ヶ月間保存後の結晶の上澄み液の光学純度が、表 2 の値と比較していずれの試料でも低下している (R-体の量が減少) こと及び保存後の結晶中には S-体の量が増加しているこ

とから、保存により未転移の結晶が優先的に減少（転移又は分解）したと考えられる。分解物の測定値及び保存後の結晶の光学純度から計算で求められる分解生成した結晶の光学純度と最終母液の光学純度との間には良好な相関性が認められたが、一致はしていない。分解生成した結晶の光学純度の計算値は 23.8%及び 38.5%の試料では未転移結晶の推定光学純度（母液の光学純度）より高いため、未転移結晶の一部が保存中に固相転移したと推測され、分解したのは残りの未転移結晶と推定される。一方、2.4%及び 13.5%の試料では分解した結晶の光学純度の計算値が、未転移結晶の推定光学純度（母液の光学純度）より低く、分解量も少ないことから未転移結晶の多くが固相転移し、転移後の結晶の一部も分解していると推定される。

引用文献

- (1) L.Pasteur, *Ann. Chim. Phys.*, 1848, 24, 442.
- (2) M.Gernez, *Compt. Rend.*, 1866, 63, 843.
- (3) E.Eliel, S.H.Wilen, and L.N.Mander, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley & Sons Inc., New York 1994, p160.
- (4) Ushio, T.; Tamura, R.; Takahashi, H.; Azuma, N.; Yamamoto, K.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, 35, 2372.
- (5) Tamura, R.; Fujimoto, D.; Lepp, Z.; Misaki, K.; Miura, H.; Takahashi, H.; Ushio, T.; Nakai, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 13139.
- (6) Fujimoto, D.; Tamura, R.; Lepp, Z.; Takahashi, H.; Ushio, T. *Cryst. Growth Des.* 2003, 3, 973.
- (7) Tamura, R.; Ushio, T. *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods*; Toda, F. Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 2004; pp. 135-163.
- (8) 生塩孝則;遠藤寛二;山本恵司; *薬誌*, 1996, 116, 866.
- (9) Ushio, T.; Yamamoto, K.; *J. Chromatogr. A*, 1994, 684, 235.

新薬の開発と結晶多形現象

武田薬品工業(株)製薬研究所
山野光久

Development on New Drug and Crystal Polymorph

Mitsuhisa Yamano
Chemical Development Laboratories, Takeda Pharmaceutical Company Limited,
2-17-85, Juso-honmachi, Yodogawa-ku, Osaka, 532-8686, Japan
Yamano_Mitsuhisa@takeda.co.jp

This presentation provides a brief outlook on crystal polymorph from the viewpoint of process development of new drug candidates. A new polymorph is accompanied by the displacement of a metastable polymorph and sometimes causes “Disappearing polymorph” which is the inability to obtain a previously prepared crystal form. I would like to introduce several cases about this phenomenon.

1. はじめに

医薬品の結晶多形に関して重要な点は、製品特性としての安定性、溶解性さらにはバイオアベイラビリティに影響をおよぼすことがあげられる。そのため、医薬品の結晶多形に関する研究は、物性研究の一環として、最近では特に開発の初期から体系的に行われるようになってきた¹⁾。一方、プロセス化学者の立場からは、従来は晶析操作におけるいわゆる結晶多形制御として主として既存の結晶形のうち望ましい物を作り分けるという目的で研究が行われ、これまでも数多くの技術開発の例が報告されている²⁾。本講演では、単位操作としての晶析操作に限ることなく、結晶多形現象そのものについて原薬製造プロセスの開発という観点からいくつかの問題点について考察したい。なお、ここでは水和結晶等の擬多形についても広義の結晶多形という意味で同様の現象として扱う。

2. 新たな結晶多形の出現

近年、医薬品の分野においては新薬の開発のスピードアップに伴い、開発の途上で新しい結晶多形が出現するという現象もみられるようになってきた。最近の報告例の中には、上市後に新しい結晶多形が出現した例もある³⁾。このような場合、再度、晶析操作を含めて原薬製造プロセスの設計をやり直す必要がある。開発計画に大幅な遅延をもたらすことは製薬企業にとって致命傷となるため、新しい結晶形が出現した場合には、素早い対応が求められる。

新しい結晶形が出現する際には、従来の結晶形が完全に消失してしまう場合もあり、これは Disappearing Polymorph⁴⁾と呼ばれ、原薬の製造プロセスで発生した場合には致命的である。この

現象に関しては古くからの報告例があり、核生成という晶析の基本的な問題にも絡んでいるのはあるが、再現性を確認することができないために科学的に検討されることが少なかった^{4b)}。

次に新たな結晶多形が出現する事例について熱力学的な考察を加えながら紹介する。

3. 熱力学的に安定な結晶形について

一般に、医薬品の候補化合物が選定される段階で物性研究が行われ、その際に塩の選定も含めて結晶多形の検討がなされる。塩の選定についてはその物性が優先されるが、結晶多形については、熱力学的に安定な結晶が選定される傾向にある。この場合の熱力学的に安定な結晶というのは、通常、熱分析 (DSC 等) により融点と融解熱を測定することによって決められる場合が多い。この場合、1成分系における二つの結晶形の自由エネルギーを比較して小さい方が熱力学的に安定な結晶であるが、温度範囲によって安定形が逆転する Enantiotropism になる場合と、全ての温度範囲で同一の安定形である Monotropism となる場合に分類される (図 1)。

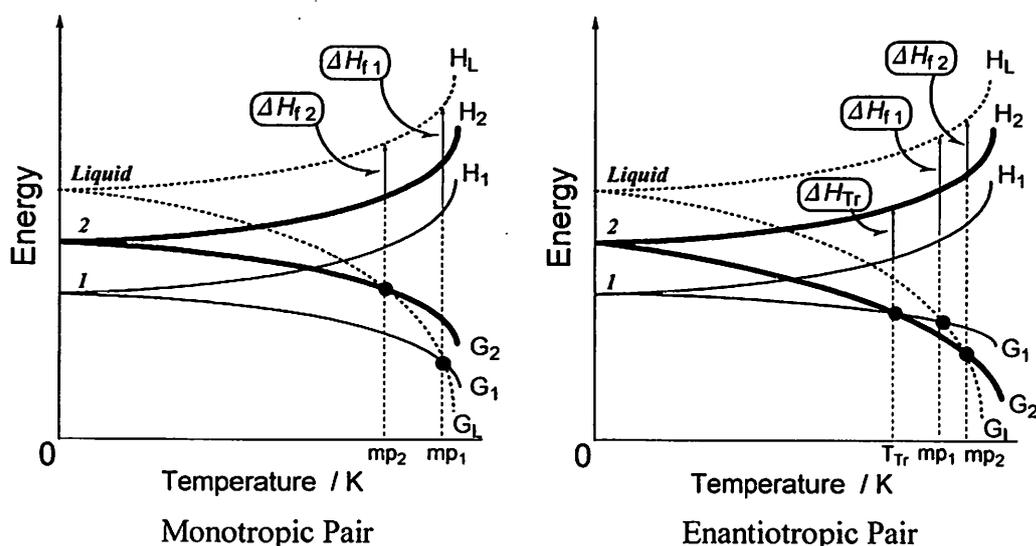


図1 Energy Temperature Diagram for a one-component system

これに対して、医薬品の合成プロセスでの晶析操作は大部分が溶液からであり、溶媒を含めると2成分系以上となるため問題は複雑になる。一定の溶液濃度、温度のもとでは、溶解度の低い方の結晶が熱力学的に安定な結晶形であり、1成分系の安定形と異なる場合もあり得る。

特に、貧溶媒を添加する晶析操作では混合溶媒からの晶析となるので、その溶媒組成についても考慮しなければならない。抗血栓作用を持つ TAK-029⁵⁾ (図2) は、H₂O-エタノール混合溶媒系から製造することができて、エタノール濃度が高い領域からは無水結晶が、H₂O濃度が高い領域からは水和結晶が得られる。つまり、エタノール濃度が高い領域では無水結晶の方が溶解度が低く安定形であるのに対して、H₂O濃度が高い領域では水和結晶の方が溶解度が低く安定形であるといえる (図3)。水和結晶として当初は、3水和結晶が知られていたが、その後、突然に溶解度の低い4水和結晶が新しく出現してきた。H₂O濃度が高い領域では三種類の結晶の溶解度測定は可能であったが、エタノール濃度の高い領域では全て無水結晶に転移していることが判明した。つまり、無水結晶は全領域での溶解度測定が可能であったが、3水和結晶ではエタノール濃度が50%まで、4水和結晶

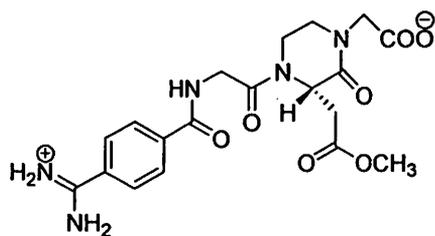


図2 TAK-029

ではエタノール濃度が70%までしか存在しなかった。ただし、エタノール濃度が70%までの領域では4水和結晶の溶解度が最も低いことから、この領域で安定に存在するのは、新たに出現した4水和結晶であるといえる。したがって、

4水和結晶の新たな出現により、それまで存在していた3水和結晶が安定に存在する領域は消失し、Disappearing Polymorphとなった可能性がある。幸いなことに原薬としての開発結晶は無水結晶であったため、エタノール濃度70%以上の領域で晶析操作を行えば安定的に無水結晶が得られるので、製造プロセスを大きく変更せずに済むことができた⁹⁾。

TAK-029の無水結晶のように従来の結晶に安定な領域が残っている場合とは異なり、ほぼ全ての領域で、新しく出現した結晶の方が溶解度が低い場合もある。その例としては、Abbott社の抗HIV薬のRitonavir(図4)がある⁹⁾。新しい結晶形であるForm IIは、上市されてから2年経過した1998年の夏に、工業生産として240バッチも製造してから溶解度の低い結晶形として突然出現し、従来存在したForm Iの製造ができなくなってしまった。化合物が合成されてからForm IIが出現するまでには何と6年も経過している。Ritonavirの原薬の製造プロセスでは、酢酸エチル-ヘプタンの混合溶媒から晶析するが、溶解度曲線が示すように、ほぼ全ての領域で、安定形結晶であるForm IIの溶解度が低く(図5)、Form Iが熱力学的に安定に存在する領域はなくなり、当初はDisappearing Polymorphと考えられた。

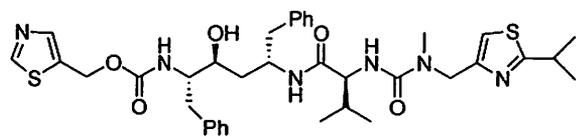


図4 Ritonavir

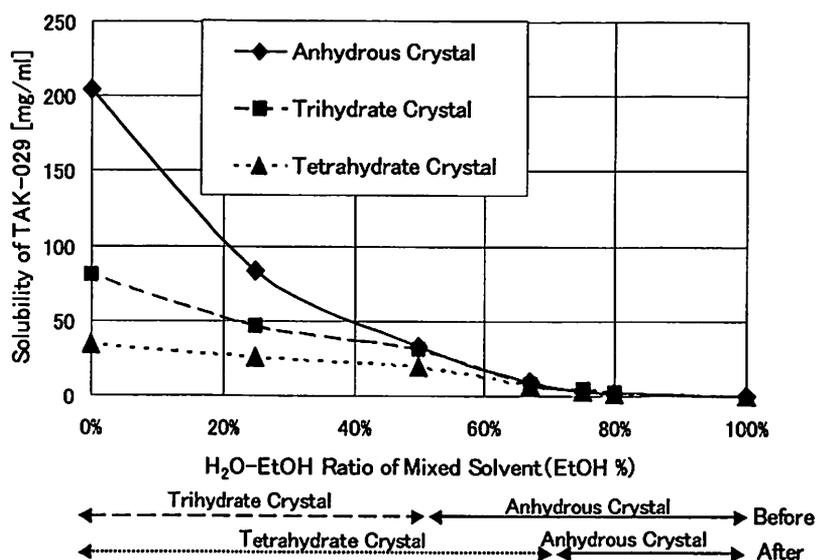
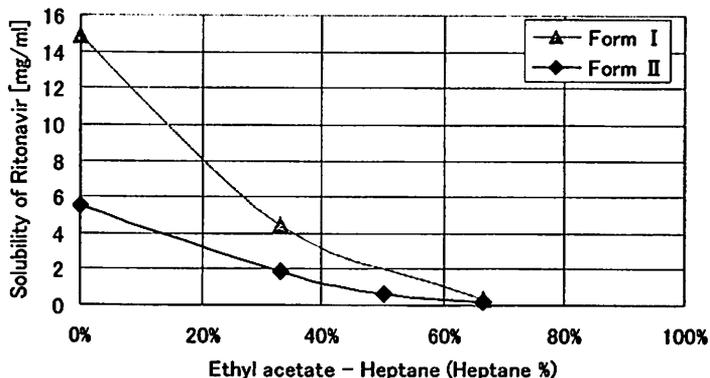
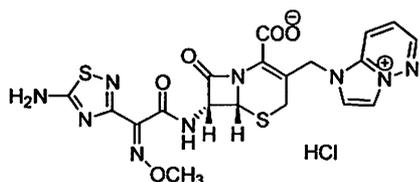
図3 TAK-029の溶解度曲線(H₂O-エタノール混合溶媒、25°C)

図5 Ritonavirの溶解度曲線(Ethyl acetate-Heptane、25°C)

医薬品の多くは高温での熱安定性が悪い場合も多く、これが原因となって高温安定形の結晶が事実上 Disappearing Polymorph となる場合もある。広域抗菌スペクトルを持つ抗生物質である SCE-2787⁷⁾

(図6)の Zwitter ion 結晶は、当初3水和結晶である α 晶が知られていたが、 α 晶が出現してから4年後に突如として溶解度が10倍低い Zwitter ion の7水和結晶が γ 晶として出現した。 γ 晶の H_2O に対する溶解度曲線と、 γ 晶が出現する以前に測定してあった α 晶の溶解度曲線を比較してみたところ、測定した温度範囲では全て γ 晶の方が低い溶解度であった(図7)。しかしながら、van't Hoff Plot



1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl- β -D-ribofuranose (図9)がある。この化合物の最初の結晶である Form A は 1947 年に合成されたが、その 7 年後の 1954 年に安定形結晶である Form B の出現によって Form A は Disappearing Polymorph となった。その後、Form A を得ようとする努力は長期間にわたってなされたが、Form A が再び得られたのは 1981 年になってからで、この間何と 27 年間も要している⁹⁾。

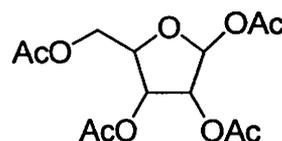


図9 1,2,3,5-tetra-*O*-acetyl- β -D-ribofuranose

SCE-2787 の Zwitter ion 結晶についても、 α 晶を得る努力は種々試みられたが成功しなかった。例えば、 γ 晶の汚染を極力減らした環境下で α 晶を接種したが、 α 晶が析出することなく全て γ 晶に転移していった。つまり、 α 晶を再度合成することは現在も成功しておらず Disappearing Polymorph のままである⁶⁾。

5. おわりに -Nucleation について-

晶析過程には、必ず核生成(Nucleation)の過程がある(図10)¹⁰⁾。

通常、工業的レベルでは二次核の生成(Secondary Nucleation)が支配的といわれているおり、実際の晶析操作では種晶を添加する場合も多い。このように人為的に種晶を添加する

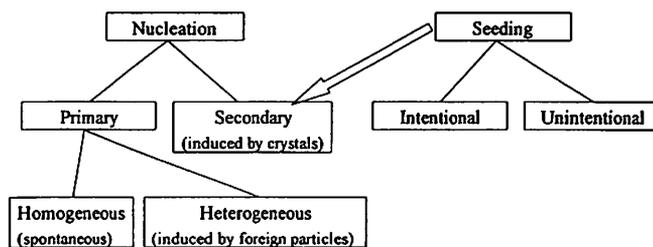


図10 晶析における核生成

(Intentional Seeding)以外にも、環境下に微量に存在する結晶が種晶となる場合(Unintentional Seeding)があり、Disappearing Polymorph となる場合は安定形結晶の Unintentional Seeding が支配的であることが原因であると推定している。

一方、新規化合物を初めて結晶化させる場合や、新たな結晶多形が出現する場合には、一次核の生成(Primary Nucleation)が起こっている。プロセス化学の見地からすると、合成中間体も含めた新規化合物の晶析プロセスの構築や結晶多形の把握が重要であり、結局のところ Primary Nucleation をいかに効率よく行うかにかかっている。

しかしながら、現在でも基本的には“Primary Nucleation”いわゆる結晶化の実験を効率的に行うことは困難であり、大部分は地味な作業である。例えば、均一溶液からの核化(Homogeneous Nucleation)よりも、不均一面からの核化(Heterogeneous Nucleation)の方が起こりやすいことが従来より知られており¹⁰⁾、多くの方はフラスコの器壁部分をこすった経験をお持ちであろう。ただし、最近では、結晶化の実験についてもハイスループット化された機器が使われるようになってきた¹¹⁾、数多くの科学的なアプローチも試みられるようになってきた。例えば、Heterogeneous Nucleation の手段としてポリマーライブラリーを用いる試み¹²⁾や、レーザーによる核生成の促進¹³⁾、エピタキシーの利用¹⁴⁾、キャピラリー¹⁵⁾や多孔質材料¹⁶⁾を用いた微小空間の利用などがある。今後の進展に期待したい。

(招待講演4)

参考文献

- 1) a) 寺田勝英ら編：“固体医薬品の物性評価”，じほう，東京，(2003)；b) 芦澤一英ら：特集“医薬品開発における物性研究”，ファルマシア，39，193-238 (2003)；c) 芦澤一英編：“医薬品の多形現象と晶析の科学”，丸善プラネット，東京，(2002)；d) H. G. Brittain Ed.：“Polymorphism in Pharmaceutical Solids”，Marcel Dekker Inc.，New York，(1999)
- 2) a) M. Yamanobe, H. Takiyama, M. Matsuoka : J. Chem. Eng. Japan, 35, 569-573, (2002) ; b) A. D. Edwards, *et al.* : J. Pharm. Sci., 90, 1115-1124, (2001) ; c) W. Beckmann : Org. Process Res. Dev. 4, 372-383, (2000) ; d) W. Beckmann : Org. Process Res. Dev., 2, 298-304, (1998) ; e) S. Palakodaty, *et al.* : Pharm. Res., 15, 1835-1843, (1998) ; f) 加ヶ良耕二ら：化学工学論文集, 21, 437-443, (1995) ; g) 加ヶ良耕二ら：化学工学論文集, 21, 257-263, (1995) ; h) R. J. Davey, *et al.* : J. Crystal Growth, 79, 648-653, (1986)
- 3) a) J. Bauer, *et al.* : Pharm. Res., 18, 859-866, (2001) ; b) S. R. Chemburkar, *et al.* : Org. Process Res. Dev., 4, 413-417, (2000)
- 4) a) J.-O. Henck, J. Bernstein, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 123, 1834-1841, (2001) ; b) J. D. Dunitz, J. Bernstein, *et al.* : Acc. Chem. Res., 28, 193-200, (1995)
- 5) a) S. Kitamura, H. Fukushi, T. Miyawaki, M. Kawamura, Z. Terashita, H. Sugihara, T. Naka : Chem. Pharm. Bull., 49, 258-267, (2001) ; b) H. Sugihara, H. Fukushi, T. Miyawaki, Y. Imai, Z. Terashita, M. Kawamura Y. Fujisawa, S. Kita : J. Med. Chem., 41., 489-502 (1998)
- 6) 山野光久：分離技術, 33, 379-385, (2003)
- 7) A. Miyake, Y. Yoshimura, M. Yamaoka, T. Nishimura, N. Hashimoto, A. Imada : J. Antibiot., 45, 709-720, (1992)
- 8) W. F. Ostwald : Z. Phys. Chem., 22, 289-330, (1897)
- 9) a) A. Kalman, *et al.* : Angew. Chem. Int. Ed., 42, 1957-1960, (2003) ; b) M. Czugler, A. Kalman, *et al.* : Acta Crystallogr. Sec. B, 37, 172-177, (1981)
- 10) a) J. W. Mullin : “Crystallization. 3rd edn”, Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford, 172-201 (1993)
- 11) O. Almarsson, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 124, 10958-10959, (2002)
- 12) A. J. Matzger, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 127, 5512-5517, (2005)
- 13) A. S. Myerson, B. A. Garetz, *et al.* : Crystal Growth & Design, 1, 5-8, (2001)
- 14) a) L. Yu, M. D. Ward, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 123, 10830-10839, (2001) ; b) M. D. Ward, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 117, 7853-7861, (1995)
- 15) a) K. R. Morris, *et al.* : Crystal Growth & Design, 3, 921-926, (2003) ; b) L. J. Chyall, *et al.* : Crystal Growth & Design, 2, 505-510, (2002)
- 16) M. A. Hillmyer, M. D. Ward, *et al.* : J. Am. Chem. Soc., 126, 3382-3383, (2004)

