

**日本プロセス化学会
第8回プロセス化学ラウンジ**

講演要旨集

2013年12月5日(木) - 6日(金)

於 和光純薬工業(株) 湯河原研修所

はじめに

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。一昨年は発足10周年を迎え、会員数、シンポジウムへの参加者も飛躍的に増加し、最近のシンポジウムでは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嬉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。

2013年12月 日本プロセス化学会将来計画委員会

プロセス化学ラウンジは「プロセス化学会将来計画委員会」において運営しております。

<プロセス化学会将来計画委員会(2013年度)> (敬称略)

日景 尚睦(第一三共) 青山 恭規(塩野義製薬) 赤井 周司(大阪大学)
伊藤 伸浩(和光純薬工業) 稲越 直人(東和薬品) 金井 求(東京大学)
千葉 博之(エーザイ) 手嶋 崇雄(田辺三菱製薬) 丹羽 誠司(味の素製薬)
林 泰正(アステラス製薬) 細川 誠二郎(早稲田大学) 水船 秀哉(武田薬品工業)

第8回プロセス化学ラウンジプログラム

第1日目(12月5日)

- 12:00 ~ 受付
- 13:00 ~ 13:10 開会のあいさつ
- 13:10 ~ 13:20 事務連絡：施設の案内，部屋割り等諸連絡
- 13:20 ~ 14:05 「天然物の全合成研究：袋小路から抜け出すヒント」
早川 一郎 氏（筑波大学 数理物質系 化学域）
座長：赤井 周司（大阪大）
- 14:05 ~ 14:50 「新規免疫抑制剤 CS-0777 のプロセス化学研究
～医薬品原薬製造に適した合成ルートとは？～」
中村 嘉孝 氏（第一三共株式会社）
座長：手嶋 崇雄（田辺三菱製薬）
- 14:50 ~ 15:10 休憩
- 15:10 ~ 15:55 「マイクロリアクターによる有機リチウム反応の新展開」
永木 愛一郎 氏（京都大学 大学院工学研究科）
座長：千葉 博之（エーザイ）
- 15:55 ~ 16:40 「新規抗がん剤ハラヴェン[®]のプロセス開発～マイクロフロー技術の適用～」
福山 尚 氏（エーザイ株式会社）
座長：日景 尚睦（第一三共）
- 16:40 ~ 16:50 第2日目のご講演の紹介
- 16:50 ~ 18:00 チェックイン，入浴など
- 18:00 ~ 夕食，情報交換会

第2日目(12月6日)

- 08:00 ~ 朝食
- 09:20 ~ 09:30 事務連絡等
- 09:30 ~ 10:15 「Mirabegron 原薬製造法の確立
～高効率な Know-How 構築に向けたプロセスケミストリーからのアプローチ～」
中村 純 氏（アステラスファーマテック株式会社）
座長：千葉 博之（エーザイ）
- 10:15 ~ 11:00 「原薬製造時に出現した新規結晶形への対応」
手嶋 崇雄 氏（田辺三菱製薬株式会社）
座長：松尾 公博（エーザイ）
- 11:00 ~ 休憩
- 11:10 ~ 11:55 「E5564 合成中間体の結晶形制御によるろ過性改善検討」
松本 郁美 氏（エーザイ株式会社）
座長：伊藤 伸浩（和光純薬工業）
- 11:55 ~ 12:05 閉会のあいさつ
- 12:05 ~ 昼食，その後解散

天然物の全合成研究：袋小路から抜け出すヒント

筑波大学 数理物質系 化学域

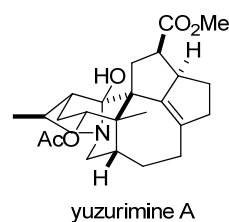
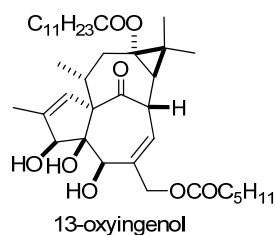
早川 一郎

私は天然物の人知では思いつかない美しく特異な構造と強力な生物活性に魅了され、『天然物の全合成研究』と『天然物全合成を起点とした生体機能分子の開発』の二本柱で研究を展開している。研究の基盤となっているのは有機合成化学である。私は合成屋なので、生化学やケミカルバイオロジー実験のスキルはないが、分子レベルで構造を改変する事によって、巨大な生体高分子を制御できる機能を付与した低分子（できれば人に役立つ分子）を設計・開発したいと考えている。ゼロから機能性分子を産み出すことは（少なくとも私には）難しいので、分子設計のヒントは大好きな天然物をお手本として天然物アナログを設計する、そのために全合成をやっている、と言える。

全合成研究を行っているとき、時として望みの反応が全く進行しない場面に出くわすことがよくある。その場合には決して立ち止まらず、考えられるあらゆる手段を試すしかないが、多くの検討を重ねても打開策が見つからない、八方ふさがりの『袋小路』に迷い込んでしまうことがある。『勇気ある撤退をして、別の手堅い方法で作り直すか・・・』などと考えがよぎることもあるが、あと数段階でゴール（全合成）が見えていると、そうは簡単に引き返すことができず（引き返す勇気もない）、学生さんと悶々とした日々を送ることになる。それでも頑張っていると「ひょん」なことから『袋小路』を抜け出すヒントが見つかり、そのヒントを見逃さずに研究を進めたおかげで、さんざん迷った『袋小路』の中の最短距離を最速で駆け抜けられる突破口を見つけた経験をした。

本ラウンジでは我々が9年がかりで達成した「13-オキシイゲノールの全合成」¹⁾と、最近始めた「ユズリミンAの全合成研究」を題材にして、直面した困難に対し、どのような考え（偶然）でトラブルを克服したか紹介したい。

天然物の全合成研究はプロセス化学と違って、コストや廃棄物（たまに安全面も・・・）には目をつぶり、目的化合物を作るためにあらゆる手段を試すのが基本なので、この講演を聞かれるプロセスケミストの方には全く役に立たないかもしれないが、『目的化合物の合成を成し遂げる』ための熱い思いは共有できると信じて講演したいと思う。



1) Ohyoshi, T.; Funakubo, S.; Miyazawa, Y.; Niida, K.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4972–4975. <Highlighted in *Synfacts* **2012**, 816.>

新規免疫抑制剤 CS-0777 のプロセス化学研究

- 医薬品原薬製造に適した合成ルートとは？ -

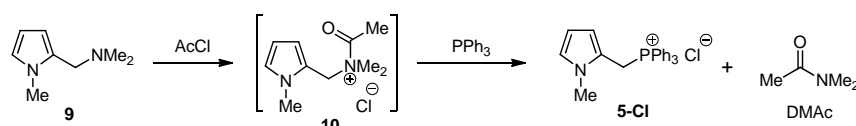
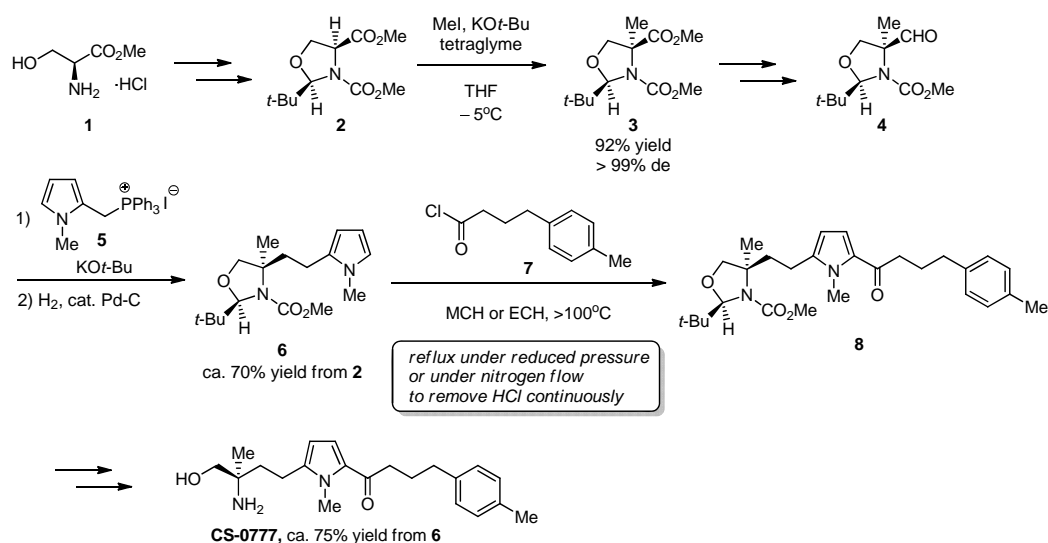
第一三株式会社 プロセス技術研究所

中村 嘉孝

本講演では、弊社にて開発中の新規免疫抑制剤（S1P₁ 受容体選択的作動薬）CS-0777¹⁾のプロセス化学研究について紹介する。

本原薬プロセスは、安価かつ大量に入手可能な L-セリンメチルエステル塩酸塩(1)を出発原料とし、Seebach らによって報告されているジアステレオ選択的アルキル化反応²⁾の改良によって極低温反応を回避して四級不斉中心の構築(2→3)を行っているほか、微減圧下で塩酸ガスを連続的に除去しながら反応を行うことによる無塩基下でのピロール環のアシル化反応(6+7→8)及び、酸塩化物を活性化剤とする新規ホスホニウム塩合成法(9→5-Cl)の適用、などを特徴としている。

本講演および本ラウンジ全般を通して、原薬プロセス開発における合成ルート選定やプロセス最適化の一般的な考え方や判断基準など、原薬プロセス開発に関わる諸課題に関して、皆様と率直な意見交換をさせていただきたい。



引用文献：

- 1) Nishi, T.; Miyazaki, S.; Takemoto, T.; Suzuki, K.; Iio, Y.; Nakajima, K.; Ohnuki, T.; Kawase, Y.; Nara, F.; Inaba, S.; Izumi, T.; Yuita, H.; Ohshima, K.; Doi, H.; Inoue, R.; Tomisato, W.; Kagari, T.; Shimozato, T.; *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 2, 368-372.
- 2) (a) Seebach, D; Aebi, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2545. (b) Seebach, D.; Stucky, G.; Renaud, P. *Chimia* **1988**, 42, 176.

マイクロリアクターによる有機リチウム反応の新展開

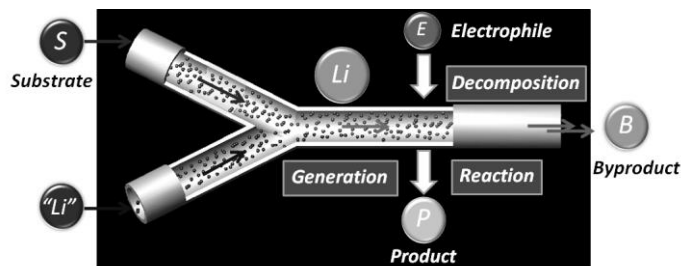
京都大学 大学院工学研究科

永木愛一郎

anagaki@sbchem.kyoto-u.ac.jp

有機金属化合物は現代の有機合成化学において重要な役割を果たしており、その中で有機リチウム化合物は最も重要なものの一つである。しかし、一般に、有機リチウム化合物の多くは非常に不安定であるため、従来のマクロバッチ型反応器を用いる場合、極低温下ゆっくりと滴下する等の慎重な操作の下反応を行わなければならない。さらに、そのような操作を行っても反応の制御が困難である場合も少なくない。このような問題点は有機リチウム化合物を鍵中間体とする分子変換を行う上で大きな制限となる。また、こうした制約は実験室レベルにとどまらず、工業レベルにおいても有機リチウム化合物の有用性を大きく低下させる要因となっている。しかし、最近、マイクロリアクターの特長を活かすことにより、上記の問題点を解決することができ、有機リチウム化合物を工業的な観点からも比較的容易に利用できることが明らかとなってきた。本発表では、我々がこれまでに取り組んできた、マイクロリアクターの特長を活かした短寿命な不安定有機リチウム中間体を經由する様々なタイプの反応制御法の開発に関する以下の取り組みについて、最近の未発表データも交えながら紹介したい。

(1) 短寿命有機リチウム中間体を經由する反応の制御



マイクロリアクターを用いた短寿命有機リチウム中間体を經由する反応制御

(2) 各種求電子性官能基を有する有機リチウム種の発生と反応

－保護基フリー合成へのアプローチ－

(3) 立体化学的に不安定な有機リチウム種の発生と反応

－立体選択的反応の開発へのアプローチ－

(4) 新反応プロセス開発を志向した有機リチウム反応の集積化

(5) 多段階合成を志向した有機リチウム反応の集積化

参考文献

(a) *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3046. (b) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7833. (c) *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1654. (d) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8063. (e) *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7543. (f) *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3744. (g) *Nature Commun.* **2011**, 2, 264. (h) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3245.

新規抗がん剤ハラヴェン®のプロセス開発 マイクロフロー技術の適用

エーザイ株式会社 原薬研究部 プロセス化学筑波研究室

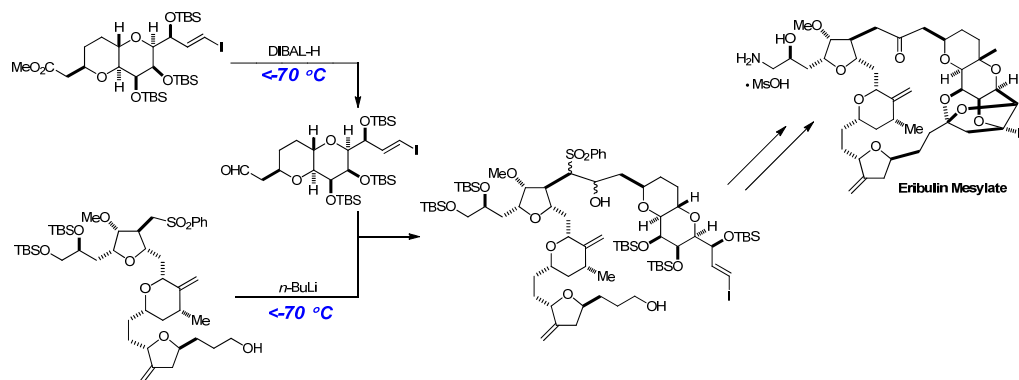
福山 尚

ハラヴェン®(エリ布林メシル酸塩、E7389)はエーザイが創製した新規化合物であり、局所再発性・転移性乳がんの治療薬として2010年11月に米国食品医薬品局(FDA)で承認されて以来、現在では日本・欧州を含む50カ国以上で承認されている。現在でもハラヴェン®の安定供給は数多くのメーカーや弊社製造部門の尽力により達成されているが、その複雑な構造ゆえ製造難度は非常に高く、酸素・水分・温度などを厳密にコントロールしなければならない工程が多く存在する。そのため、今後の更なる需要の増加を見据えて、より安全でかつ許容幅の広い製法の開発が望まれる。その中で、本講演では超低温反応の回避を企図したマイクロフロー技術の適応例を2例紹介する。

マイクロフローの技術は近年、高付加価値製品の少量多品種合成から大量生産までの幅広い対応が可能な技術として注目されている。¹⁾ この技術の特長はその微小反応空間によって反応温度や反応時間の精密制御が可能であり、プロセスをより効率かつ安全に実施できる点が挙げられる。

検討は、下記スキームに示したDIBAL-H還元と*n*-BuLiを使うカップリング反応の2工程に関して行った。その結果、DIBAL-Hの還元では、バッチ条件より濃度を3倍濃くし、かつ反応を-50℃で行ってもバッチ法と同等の品質・収率を確保することに成功した。カップリングではリチオ化と続くカップリングの2段階を連続で操作可能で、且つ反応温度も-10℃~0℃でバッチ法と同等の品質、収率に関しては改善が期待できる結果を得た。²⁾ また、DIBAL-H還元では市販のリアクターと中圧ポンプを自前で組み合わせて構築したフローシステムで連続運転も実施し、これまでの検討をよく再現する結果が得られた。

今回の講演を通して、これから企業がマイクロフローの技術をどのように導入・浸透させていき、活用していけばいいかの議論の素になることを期待したい。



1) Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A.; *Chem. Sus. Chem.*, 2011, 4, 331. and several reviews are published.

2) Chiba, H.; Fukuyama, T.; Takigawa, T.; Komatsu, Y. PCT Int. Appl. 2012, WO 2012147900 A1 20121101.; Chiba, H.; Tagami, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* 2011, 69, 600.

Mirabegron 原薬製造法の確立

～ 高効率な Know-How 構築に向けたプロセスケミストリーからのアプローチ～

アステラスファーマテック(株) 高萩技術センター

製造技術部 技術開発担当

中村 純

Mirabegron は世界初の β_3 アドレナリン受容体作動を作用機序とする過活動膀胱 (Overactive Bladder , OAB) の治療薬である。

Mirabegron 原薬の初期合成法はシリカゲルカラム精製操作を含み、また選択的アミド化のための保護、脱保護や、さらには異性化懸念の工程があるなど商用合成法として適するものではなく、優れた大量製造プロセスの開発が必要であった。

そこでまず合成ルートの最適化を検討した結果、ルートの変更によりカラム精製の省略と高収率、高品質の中間体の取得に成功した。また、保護基を用いずカウンターイオンで不活性化を行うことで選択的アミド化を高収率で行うことが可能となった。さらにその過程で反応溶媒に水が適していることを見出し、グリーンケミストリーの観点からも商用生産法として最適な合成ルートを確認した。

一方化学工学の観点では、中間体、原薬の物性から生産効率、特に crude Mirabegron 製造工程及び Mirabegron 原薬製造工程における低い濾過性という大きな課題があった。そこで Step 4 (crude Mirabegron 製造工程) では中和晶析法を通常的手段から逆滴下による結晶化法への変更を行うことで、更に Step 5 (Mirabegron 工程) に於いては再結晶時の冷却プログラムを見直し、ライブニング法を導入することで各々の濾過工程での濾過時間を大幅に短縮することに成功し、大量生産を可能とした。

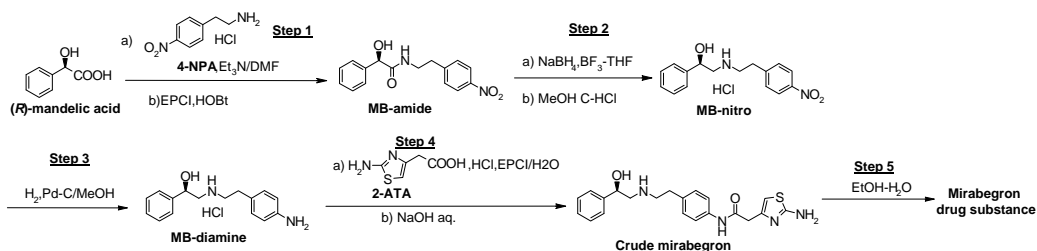


Figure Mirabegron DS mfg. method for production

今回のラウンジでは、上記の通り有機合成化学、及び化学工学の2つの観点から高い生産能力を持つ Mirabegron 原薬製造プロセスを確立した経緯について実例を踏まえて紹介したい。

原薬製造時に出現した新規結晶形への対応

田辺三菱製薬(株) CMC 本部 プロセス化学研究所

手嶋 崇雄

ICH Q11 におけるより進んだ原薬開発の方法では、重要品質特性 (CQA) に影響する工程パラメータと単位操作を選択し、更に詳しい研究により評価することを求められる。この方法では製品 (製剤) の品質に影響を及ぼす CQA の特定を求められるが、結晶形は多くの原薬において CQA となる。なぜならば、結晶形が異なった場合、製品の安定性や製剤化、ろ過性などの製造プロセスに影響を与えるだけでなく、その溶解性 (吸収性) の違いによって製品の有効性・安全性にも影響を及ぼす可能性があるため、その管理は必須となる。

この結晶多形の制御については、従来より開発初期段階において検討されているが、結晶多形の制御は溶媒や温度、さらには攪拌による力学的な影響など、様々な因子が影響する。結晶多形の間には転移が可逆的に可能な互変形 (enantiotropy) と、安定形の転移温度が融点よりも高く転移を生じない単変形 (monotropy) があり、図 1 に示すようにギブスの自由エネルギーの違いによって、転移の生じやすさが異なる。そのため、室温での最安定な結晶形と高温側での最安定な結晶形は異なる場合があり、その場合は多くの検討が必要になる。

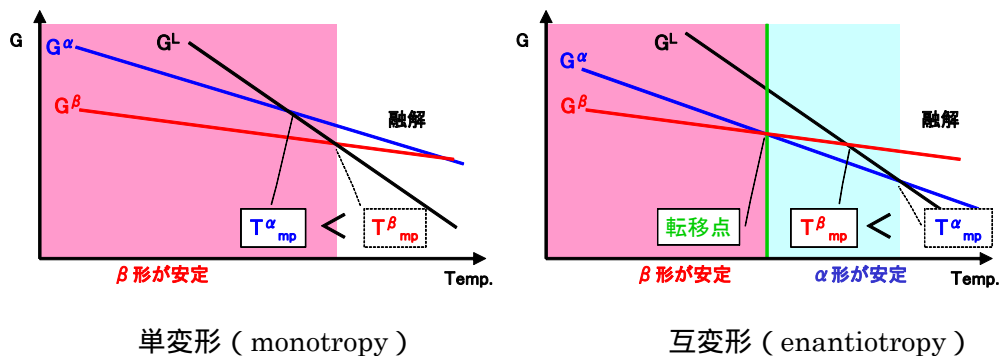


Figure 1. ギブスの自由エネルギーと温度の相関図

さらに予定外の事象としては、結晶多形のスクリーニングを網羅的に行っていたとしても、新しい結晶形が開発途中に突然出現し、従来取得できていた結晶形を得られなくなることがある (disappearing polymorphs)。

弊社においても、ある候補化合物の開発中、開発から約7年、5回目の製造において新規結晶形が出現し、以前の再結晶法では目的の結晶形へと転移させることができなくなった。さらに、検討を進めた結果、新しく出現した結晶形が室温下では最も安定な結晶形であることが判明した。本発表では、新規結晶形が出現してからの物性検討を含め、その対応が終了するまでの苦難の道のりを紹介する予定である。

E5564 合成中間体の結晶形制御によるろ過性改善検討

エーザイ株式会社 原薬研究部 プロセス工学研究室

松本 郁美

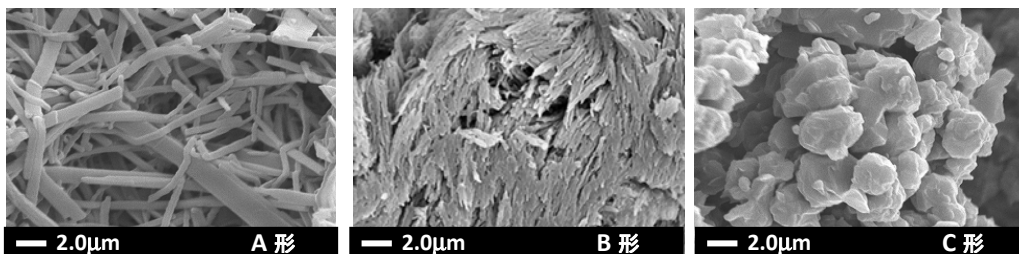
医薬品原薬の製造においてスケールアップ時のろ過性悪化はしばしば問題となる。弊社においても様々な原因でろ過性が悪化したケースが確認されており、その都度改善策を提案してきた。

本講演では弊社で開発中のエンドトキシン拮抗剤 E5564 の合成中間体である ER116065 の結晶形制御によるろ過性改善例を紹介する。

当初の晶析方法は ER-116065 のメタノール溶液中に 15vol%に相当する水(貧溶媒)を滴下した後、 -15°C まで冷却して結晶を取得していた。ラボ検討の段階ではろ過性は安定しており、当初スケールアップ後のろ過時間は1日程度と予測していた。しかし、スケールアップ後に一部のバッチにおいてろ過性が悪化し、想定したろ過時間を大幅に超えるトラブルに見舞われた。

ろ過性悪化の原因を調査した結果、ろ過性の良い結晶形(A形)と悪い結晶(B形)の存在が確認され、操作温度である -15°C ~ 15°C の範囲ではろ過性の悪いB形結晶が安定形であることが判明した。また、さらなる結晶形調査の結果、 23°C 以上で新たに高温安定形(C形)を発見した。3つの結晶形のろ過性を小スケールのろ過試験により比較した結果、ろ過性の悪いB形に対しA形とC形はほぼ同程度に良好なろ過性を示した。

これらの結果から、ろ過性が良く他の結晶形へ転移する可能性のないC形結晶をターゲットとし、C形結晶を取得に向けたプロセスの最適化検討を実施した。最終的に水を25vol%として滴下時間を120分に延長することでろ過性をさらに改善させることに成功した。



1) A形結晶

2) B形結晶

3) C形結晶

図 ER-116065 の結晶形状