

博士学位論文審査要旨

2010年2月17日

論文題目：プロセス化学に基づく医薬品製造に関する研究

学位申請者：樋田 壮真

審査委員：

主査：生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査：生命医科学研究科 教授 辻本 哲宏

副査：工学研究科 教授 水谷 義

要旨：

医薬品のプロセス化学では、コスト削減、臨床開発に合わせたスピーディな製法開発、品質を安定化させる堅牢な製法、工業化に必要な安全性、環境に配慮した廃棄物の低減、の5点が求められる。

塩野義製薬株式会社にて新規に創薬されたS-0139（脳卒中治療薬：エンドセリンA受容拮抗薬）、S-5751（アレルギー性喘息治療薬：プロスタグランジンD2受容拮抗薬）およびS-2474（慢性関節炎治療薬：シクロオキシゲナーゼ2(COX2)および5-リポキシゲナーゼ(LOX)のデュアル拮抗薬）の製造に関して、上記プロセス化学の基本に基づき研究し、以下の成果を得ている。

第1章では、タンクステン酸ナトリウム触媒と過酸化水素水を用いたアルコールの新規酸化反応を開発し、S-0139の鍵中間体のパイロット製造にて応用し、そのスケールアップ製造を達成した。酸化反応は一般的に危険性が高く、医薬品の工業化では避けられる傾向にある。しかし、本酸化反応は簡便且つ汎用性が高いだけでなく、安全にスケールアップできる貴重な方法であり、有機合成だけでなく工業化学の発展に寄与できると考えられる。

第2章では、S-5751鍵中間体製造に、安価で入手性の良い β -ピネンを原料とし、オゾン酸化、ジアステレオ選択的アルキル化、ジアステレオ選択的還元を経て、総収率57%と高収率の合成ルートの開発とスケールアップに成功し、危険性の高い反応を実際の医薬品製造に適用できる手法を明らかにしている。

第3章では、医薬品製造においてコスト低減と環境に配慮した製造法を開発することは至上命題であるので、S-2474の製造研究における最適な合成ルートの開発とスループットの改善を検討した。創薬研究の合成ルートでは、保護反応や脱離基の導入などを含めて5反応を要していた。また、脱離反応ではE体選択性が低く、総収率はわずか19.8%であった。これを、プロセス研究により2反応ワンポット合成法を開発し、総収率84.1%にまで改善できた。以上の研究から、環境に配慮した究極に簡便な製造法の理想形をS-2474の製造法の開発を通して示すことが出来ている。

以上、本研究では医薬品のプロセス化学において、個々の事例開発を通して、安全で高い効率を達成するとともに、一般的に適用可能な反応の開発に成功しており、工業的にも学問的にも極めて意義のあるものである。

よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

学力確認結果の要旨

2010年2月17日

論文題目：プロセス化学に基づく医薬品製造に関する研究

学位申請者：樋田 壮真

審査委員：

主査：生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査：生命医科学研究科 教授 辻本 哲宏

副査：工学研究科 教授 水谷 義

要旨：

申請者は、所属企業における研究内容をまとめて、論文博士の申請をした。予備検討の結果、論文審査に値すると認められた。

本論文の内容は、Organic Process Research & Development に 2 報、Tetrahedron に 1 報すでに掲載済みであり、さらに、Organic Process Research & Development に 1 報が受理、Advanced Synthesis and Catalyst にて投稿審査中である。また、付け加えるならば、関連研究として、Steroids、同志社大学理工学研究報告各 1 報、国際特許や著述 2 編の業績を持っている。

2010 年 2 月 3 日午後 3 時より約 1 時間 30 分にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開催され、種々質疑討論がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。

さらに講演会終了後、審査委員により論文内容ならびにこれらに関連する諸問題について口頭試問を実施した結果、本論文提出者は研究者として十分な学力を有することが認められた。また、投稿原著論文の執筆、国際会議の参加等の経歴から、申請者の英語力についても十分であると認められた。参考までに、申請者は、同志社大学大学院工学研究科博士課程（前期課程）において、英語の資格試験に合格していることを付記する。

以上のことから、本学位申請者の専門分野に関する学力ならびに語学力は十分なものであると認められる。

博士学位論文要旨

論文題目： プロセス化学に基づく医薬品製造に関する研究

氏名： 橋田 壮真

要旨：

医薬品のプロセス化学では以下の 5 点が追及される。

- ① コスト削減
- ② 臨床開発に合わせたスピーディな製法開発
- ③ 品質を安定化させる堅牢な製法
- ④ 工業化に必要な安全性
- ⑤ 環境に配慮した廃棄物の低減

塩野義製薬株式会社にて新規に創薬された S-0139（脳卒中治療薬：エンドセリン A 受容拮抗薬），S-5751（アレルギー性喘息治療薬：プロスタグランジン D2 受容拮抗薬）および S-2474（慢性関節炎治療薬：シクロオキシゲナーゼ 2 (COX2) および 5-リポキシゲナーゼ (LOX) のデュアル拮抗薬）の製造に関して、上記プロセス化学の基本に基づき研究し、第 1 章から第 3 章に分けて論じた。

第 1 章

タンクステン酸ナトリウム触媒と過酸化水素水を用いたアルコールの新規酸化反応を開発し、S-0139 の鍵中間体のパイロット製造にて応用し、そのスケールアップ製造を達成した。酸化反応は一般的に危険性が高く、医薬品の工業化では避けられる傾向にある。しかし、本酸化反応は簡便且つ汎用性が高いだけでなく、安全にスケールアップできる貴重な方法であり、有機合成だけでなく工業化学の発展に寄与できると考えられる。また、本酸化反応でホモアリルアルコールを酸化すると α,β -不飽和ケトンを E 体選択的に高収率で得られることが分かった。

本新規酸化反応について以下に概説する。

タンクステン酸ナトリウムと過酸化水素水を使った従来の酸化反応はジペルオキシドタンクステンアニオンを触媒としており、反応条件は全て強酸性であった。そのため酸に不安定な基質には適用できず、また特殊な相関移動触媒を使用するなど、実用性に欠ける弱点があった。本研究では、テトラペルオキシドタンクステンアニオンを触媒とし、*N,N*-ジメチルアセトアミド溶媒およびリン酸塩緩衝液を使うことで中性条件による酸化反応を開発することに成功し、実用性を明らかにすることが出来た。

本論文では、触媒構造を単結晶X線構造解析により明らかにし、新規な反応機構を提唱した。反応触媒サイクルの鍵としては溶媒による配位による安定化が考えられる。事実、N,N-ジメチルアセトアミド溶媒中ではテトラペルオキシドタングステニアニオンは安定化されることが示差走査熱量計(DSC)により裏付けられた。またドナー性の高い溶媒ほど反応収率が高いことから、溶媒のドナー性が反応性に影響を与えていたと考えられる。

本酸化反応ではオレフィンのエポキシ化は進行しにくく、アルコールのみを選択的に酸化できる。更に、ホモアリルアルコールの酸化では、アルコールの酸化後オレフィンが異性化してE型 α,β -不飽和ケトンを高収率で与えることが分かった。ホモアリルアルコールは臭化アリルとアルデヒドのGrignard反応で得られる。本酸化反応と合わせてE型 α,β -不飽和ケトンを簡単に得られる方法を提示できた。

工業化研究では、反応条件の最適化(副反応の抑制および収率の最大化)を統計的手法(実験計画法:DoE)により行った。この検討からも本酸化反応の最適条件が中性であることを証明できた。DSCおよびRC1e(反応熱量測定計)により詳細に分解熱量および反応熱量を調べ、暴走反応に至らない条件を見出した。

以上の研究をもとに、実際にパイロット設備にてS-0139鍵中間体の製造を実施し、スケールアップ可能な酸化反応であることを実証した。

第2章

医薬品の合成では様々な反応が応用され、最も生産性が高い反応を選択し安価な合成ルートを開発する。その場合工業化しやすい反応を出来る限り選択し、安全に配慮した合成ルートが望ましい。しかし、生産性やコストを鑑みた時、中には爆発の恐れがあるような危険性の高い反応を使わざるを得ない場合もある。

オゾン酸化、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄)と塩化アルミニウム(AlCl₃)による還元などの爆発の危険性の高い反応をS-5751鍵中間体製造に適用し、安価で高収率の合成ルートを達成した。創薬研究では商用生産では入手性の低いミルテノールを原料とし、ジアステレオ選択性の低い還元反応を経てこの鍵中間体を得ていたが、商用生産を想定すると総収率が29%と低くコストが合わない。そこで、安価で入手性の良い β -ピネンを原料とし、オゾン酸化、ジアステレオ選択的アルキル化、ジアステレオ選択的還元を経て、総収率57%と高収率の合成ルートの開発とスケールアップに成功した。

各工程の研究を以下に概説する。

β -ピネンのオゾン酸化の危険性評価研究では、過酸化物の熱安定性をDSCおよびARCで詳細に調べ、過酸化物の潜在的な危険性を明らかにし、最適な反応濃度を決定した。また、過酸化物の還元分解の反応熱量をRC1eで測定した結果、蓄熱があることが判明した。このようにスケールアップをする上で危険なポイントを全て明らかにし、その危険を回避する条件を見出し、安全に商用生産までスケールアップできる製法を確立

した。実際にパイロット設備で(+)−ノピノンの製造に成功した。

β−ピネンのオゾン酸化により得られた(+)−ノピノンを原料に、プロモ酢酸エチルとのジアステレオ選択的アルキル化を検討した。6位にジメチル基を有するノルピナン骨格の立体的特徴を活かし、速度論的にアルキル化をコントロールしてジアステレオ選択的に所望の立体異性体を得られることができた。また、同様に6位ジメチル基の特徴を活かし、ヒドリド還元によりジアステレオ選択的に所望の立体異性体のみを得ることに成功した。この還元では、還元力が極めて強いNaBH₄−AlCl₃を採用した。この還元反応は爆発事例が報告されており、工業化に際しては詳細な安全性評価研究を行った。反応熱量を測定し、その発熱フローから熱量制御可能な手法を見出した。また、反応中発生する毒性の高いジボランガスの実生産での処理法なども含め、工業化する上で考えられる危険性を一つずつ検証し、商用生産製造法を確立した。

以上の研究から、危険性の高い反応を実際の医薬品製造に適用できる手法を明らかにした。

第3章

一般的に医薬品は複雑な立体構造を持つものが多く、選択的に所望の化合物を得るためにには高価で特殊な反応や煩雑な精製操作を必要とすることが多い。そのため、他のファインケミカルと比較してコストが高く廃棄物も多くなる。しかし、医薬品製造においてもコスト低減と環境に配慮した製造法を開発することは至上命題であり、S-2474の製造研究においても最適な合成ルートの開発とスループットの改善を検討した。

創薬研究の合成ルートでは、保護反応や脱離基の導入などを含めて5反応を要していた。また、脱離反応ではE体選択性が低く、総収率はわずか19.8%であった。これを、プロセス研究により2反応ワンポット合成法を開発し、総収率84.1%にまで改善できた。ワンポット合成の開発および環境指標評価について以下に概説する。

3,5-ジ-*tert*-ブチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドと*N*-エチル- γ -サルタムをアルドール型縮合し、水を加えて加熱することで脱水した。アルドール縮合体はトレオ体とエリトロ体の混合物であるが、脱水はE体選択的に進行した。反応機構を考察した結果、アルドール縮合体がキノンメチド体を経るユニークな反応機構を取ることが実験的にも証明された。

本ワンポット製法は保護反応や脱離基の導入もなく、2つの原料を縮合しそのまま後処理で水を加えて加熱するだけで目的物を高収率を得られる。アトムエコノミーの高い合成ルートである。さらに、抽出や濃縮など一切の精製操作を省略した製造法であり、E-ファクターも小さく環境への負荷が小さい。

以上の研究から、環境に配慮した究極に簡便な製造法の理想形をS-2474の製造法の開発を通して示すことが出来た。