

論文内容の要旨

博士論文題目 連続フロー反応を用いた医薬品中間体の革新的なプロセス
開発に関する研究

氏名 安河内 宏昭

(論文内容の要旨)

フラスコや反応釜のようなバッチ式よりもはるかに狭小な空間で混合や反応制御を行う連続フローマイクロ反応は、時間と空間を制御する新たな反応様式であり、従来の有機合成の常識では達成できなかった化学変換や選択性を達成し得ることから、近年、非常に注目されている研究領域である。本博士論文では、医薬品およびその中間体の合成において必須合成手法の一つであるホスゲン反応と脱アシル化反応に着目し、安全、高効率、量産化可能な新規連続フローマイクロプロセスの確立および医薬品中間体合成プロセスへの応用を目的として行われ、顕著な成果を挙げそれらについて纏められている。

第1章では、緒言として、連続フローマイクロ反応の特徴や適用例について述べられている。バッチ式では達成困難な「迅速混合」「高い除熱性能」「精密な反応時間制御」をフロー式にすることで実現でき、これらの特徴を活かして、不純物制御や安全性向上等を目的に医薬品の製造プロセスに連続フロー生産が使用されていることについて論じられている。

第2章では、フローマイクロリアクターシステムをホスゲン反応に適用し、クロロホルム、*N*-カルボン酸無水物、ウレア、塩化カルバモイルの合成に成功した。精密な反応時間制御や除熱制御を行うことで、副反応の進行を制御し、従来のバッチ式と比べて収率の高位安定化を達成、安全かつ実用的なプロセスを確立したことを述べている。本プロセス確立に向けては、反応中に副生するアミン塩酸塩の析出によるフローラインの閉塞回避がポイントの1つとなったが、使用するアミンと溶媒の組み合わせを調査した結果、トリブチルアミンを用いることで、調査した全ての溶媒中で塩酸塩が溶解することを見出し、閉塞問題を根本解決するに至った。また、滞留時間の最適化に関して、PAT(Process Analytical Technology)を用いて効率的に反応条件を最適化できることを実証しており、高付加価値化合物である医薬品中間体の合成への展開も実現してい

る。

第3章では、エステルの特アシル化反応によるアルコール化合物の合成に Packed-Bed Reactor を活用し、効率的で実用的なプロセスを構築したことを述べている。脱アシル化反応の特基触媒樹脂の特定に際し、反応性・経済性・耐久性を見極め、DIAION PA306s(三菱ケミカル社製)が良好であることを見出し、容易にスケールアップ可能であることを実証している。

第4章では、本研究の成果を総括している。併せて、本研究領域の今後の展望について述べている

本博士論文研究により、連続フローマイクロ反応の実用化に向けた新たな道筋が示されており、医薬品中間体の製造プロセスに新たな解決策を提供したものと考えられる。

(論文審査結果の要旨)

連続フローマイクロ反応は、安全性・生産性・量産化の点で、従来のフラスコや反応釜などのバッチ式反応と比べて多くの優位性を有しており、現在ではアカデミアだけでなく産業界においてもその活用に注目が集まっている。「発熱反応」、「危険反応」、「光反応」といった、これまで大規模での実施を避けてきた、若しくは、実施困難であった化学反応を、フローマイクロリアクターを用いることにより安全で効率的に実施できることから、医薬品業界においても実用化に向けた研究が盛んに行われている。加えて、連続フローシステムでは、in-line 分析等の PAT (Process Analytical Technology) を用いた高度な品質管理が達成できることもあり、米国 FDA 等の医薬品当局がその導入を推奨しており、近い将来、新たな医薬品製造には必須の生産技術となることが予想される。本論文では、ホスゲン反応及び脱アシル化反応に着目し、種々の医薬品中間体の合成において、実用的な連続フロープロセスの確立検討を行い、以下の成果を得ている。

・フローリアクターシステムを用いたホスゲン反応

従来大量スケールでは取り扱いが困難であったトリホスゲン/アミン系によるホスゲン反応を、フローマイクロリアクターシステムを利用することにより、安全で簡便に実施できる生産プロセスとして確立した。また、本反応は医薬品中間体合成を含む種々のホスゲン反応に適用でき、スケールアップも容易で、実用的な生産技術であることを実証した。塩化カルバモイル合成では、副生した不純物構造を調査することで、収率低下の原因はホスゲンの発生が不十分であったことを明らかにし、トリホスゲンからホスゲンへの変換を確実に行うべく、フローシステムの流路数の変更を行い、課題解決へ導いた。

・Packed-Bed Reactor を用いた脱アシル化プロセス

安価で入手容易なイオン交換樹脂を触媒に用いた Packed-Bed Reactor システムを活用することにより、煩雑な後処理工程が不要となる生産性の高いエステルの脱アシル化プロセスを確立した。使用する樹脂をスクリーニングした結果、「水分保有能力」が高いほど反応性が良好となることを明らかにし、これを最適樹脂選定の指標とした。本システムは医薬品中間体を含む多くの基質に適用可

能な汎用性の高い手法であり、また、スケールアップ可能で、触媒の耐久性も高く、実用化が可能な方法であることを示した。

本研究は、フロー反応の初期検討からスケールアップに至るまで、実用化に向けた道筋を示した事例として非常に有益であり、医薬品のプロセス研究にパラダイムシフトをもたらす先駆的な成果を創出している。これらは有機化学やプロセス化学、さらにはフローマイクロ化学の発展に大きく貢献していると考えられる。よって、審査員一同は本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。