

称号及び氏名 博士（理学） 杉本 篤史

学位授与の日付 平成21年 7月31日

論文名 「マイクロフロー系による医薬中間体の合成に関する研究」

論文審査委員
主査 柳 日馨
副査 佐藤 正明
副査 松坂 裕之
副査 早川 滋雄

論文要旨

近年の医薬品産業においては、新薬をいち早く世の中に提供するため、医薬品の創出から商用製造までの流れをいかに迅速化するかが極めて重要となっている。化合物探索の段階においては、HTS（ハイスループットスクリーニング）や、コンビナトリアルケミストリーの技術の発達により、開発候補化合物が大幅に増加している。しかし、その合成法の多くは大量合成に向かず、新たに工業的製造法の開発を実施しなくてはならない。開発スピードを落とさず、商用生産段階に到達するためには、小スケールの反応条件検索から中、大スケールの生産までの省力・短期化が重要であり、この課題に対して近年活発に研究が進められているマイクロリアクターが有効なツールとなると考えた¹⁻³。そこで、本研究では、光バートン反応による脳血管攣縮抑制薬の鍵中間体合成と菌頭カップリング反応によるタンパク質分解酵素阻害剤合成をモデル反応とし、マイクロリアクター⁴を用いた効率合成を試みた。

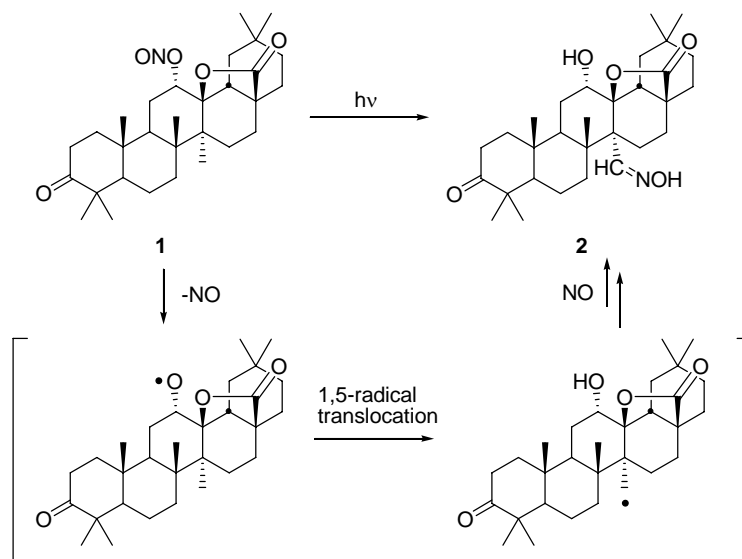
引用文献

1. マイクロリアクターに関する成書 (a) Wirth, T. *Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. (b) Hessel, V; Renken, A.; Schouten, J. C.; Yoshida, J. *Micro Process Engineering*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.
2. Fukuyama, T.; Rahman, M. T.; Sato, M.; Ryu, I. *Synlett* **2008**, 151.
3. (a) Fukuyama, T.; Shinmen, M.; Nishitani, S.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1691. (b) Liu, S.; Fukuyama, T.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 477. (c) Rahman, M. T.; Fukuyama, T.; Kamata, N.; Sato, M.; Ryu, I. *Chem. Commun.* **2006**, 2236. (d) Fukuyama, T.; Kobayashi, M.; Rahman, M. T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 533.
4. マイクロフロー系での光[2+2]付加環化反応：Fukuyama, T.; Hino, Y.; Kamata, N.; Ryu, I. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1430.

1. 水銀ランプを用いるマイクロフロー系での光バートン反応による脳血管攣縮抑制薬 鍵中間体の合成

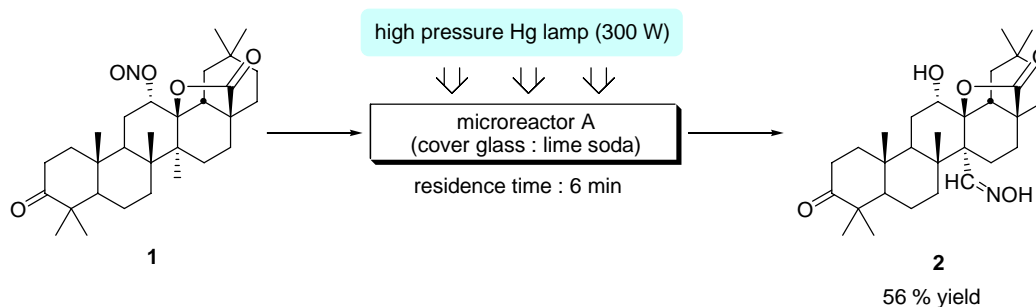
脳血管攣縮抑制薬の鍵中間体 **2** の合成における光バートン反応を取り上げた（スキーム 1）。本反応は、工業的には 600 L の反応器と高圧水銀ランプを用いて実施される。この際の高圧水銀ランプの出力は 10 kW と極めて大きく、これ以上のスケールアップには限界があることから、光効率が良いと期待されるマイクロフロー系での反応が実現できれば、極めて有意義である。

スキーム 1. 脳血管攣縮抑制薬の鍵中間体 **2** の合成における光バートン反応



光反応では、透過距離が長くなるほど、光強度が弱まっていくため、微細流路を有するマイクロリアクターを用いることで、効率的反応が実現できると考えた。マイクロリアクター A（流路：幅 1000 μm 、深さ 107 μm 、長さ 2.2 m、内容量 0.2 mL）を用いて、300 W の高圧水銀ランプ（ピーク波長 365 nm）照射下、反応を行った。ガラス材、滞留時間などを検討したところ、ガラス材としてライムソーダガラスを用い、滞留時間 6 min で反応を行ったところ、56 % の収率で目的の化合物 **2** が得られた（スキーム 2）。一方、ガラス材として、ピアレックスや石英などを用いたとき、多くの副生成物が生成した。水銀ランプからは反応に必要な光だけではなく、原料や生成物の分解に寄与する短波長の光や熱も発せられるために、320~330 nm 以下の光をカットするライムソーダガラスを用いる必要があった。光透過距離の短いマイクロリアクターを用いた反応においては、高圧水銀ランプのような高出力の光源を用いずとも、効率よく反応を行うことが可能と考え、反応に必要な波長のみを、必要な強度で与えられる光源を探索することとした。

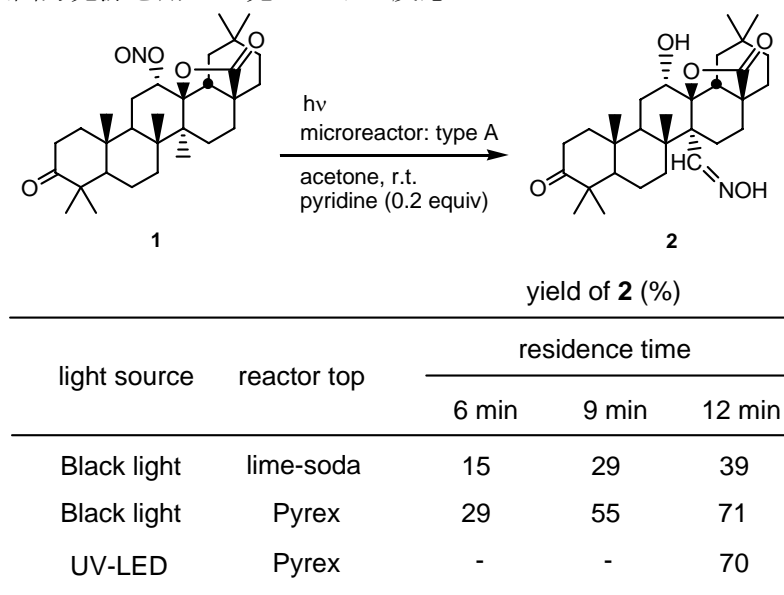
スキーム 2. 高圧水銀ランプを用いた光バートン反応



2. 低出力光源を用いるマイクロフロー系による光バートン反応

水銀ランプの代替光源として、まずブラックライト (15 W) を使用した。ブラックライトは、高圧水銀ランプに比べ、光強度は弱いものの、光バートン反応に必要な 365 nm 付近の光しか発さず、原料の分解を引き起こす 300 nm 以下の光、また熱の原因となる可視～赤外の光を発しないため、副反応が抑制されるものと考えられる。さらに、消費電力と光源コストの大幅な削減が期待できる。ブラックライトを光源とし、カバーガラスとしてパイレックスを用いたとき、滞留時間 12 min で 71 % の収率で目的の化合物 **2** が得られた。高圧水銀ランプを用いたときに、最適であったライムソーダは、反応に必要な波長の光も一部カットするため、原料が残存し、目的物の収率は低くなった (スキーム 3)。

スキーム 3. 低出力光源を用いた光バートン反応



光源からリアクターの距離: 7.5cm

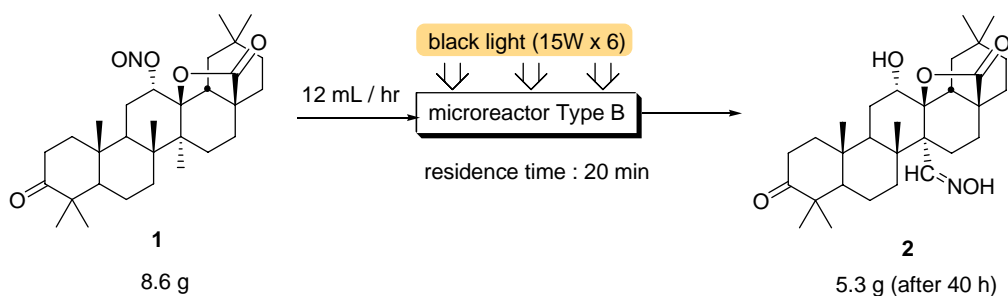
さらに低出力な光源として、発光ダイオード (LED) の使用を検討した。LED の寿命は非常に長く、構造が簡単のため大量生産が可能で安価である。本研究では、35 mW の LED を 48 個備え (1.7 W)、マイクロリアクター A のサイズに合わせて作成した光源を使用した。この光源を用いて光バートン反応を行った結果、滞留時間 12 min で 70 % の収率で目的の化合物 **2** が得られた。LED の消費電力は、ブラックライトの 1/10 程度であることから、そのエネルギー効率は極めて高い。

以上のように、低出力光源であるブラックライトや LED と、マイクロリアクターの組み合わせは、省エネルギー型の光反応システムとなりうる。

3. 連続マイクロフロー型光バートン反応

前項で得られた結果を基に、g スケールの合成を行うため、内容量の大きな光反应用マイクロリアクター B (流路: 幅 1000 μm 、深さ 500 μm 、長さ 0.5 m、16 レーン) 2 台とブラックライト (20 W \times 8 本) を用いた。さらにスループット向上のために、反応溶媒をアセトンから DMF に変更することで、原料の溶解度が 4 倍となり、反応も問題なく進行した。本システムを 20 時間連続運転した結果、3.1 g の化合物 **2** を得ることができた。次に、送液速度や反応温度の PC 制御が可能な光反应用マイクロリアクタシステム (DS-AMS-1) を用い、40 時間連続で運転した結果、5.3 g の化合物 **2** が得られた (スキーム 4)。

スキーム 4. 光反應用マイクロリアクタシステム (DS-AMS-1) を用いた光バートン反応

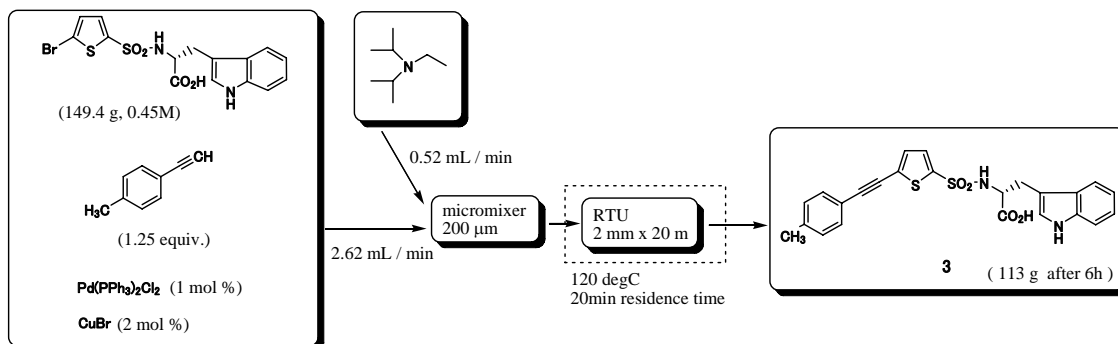


4. マイクロフロー系での菌頭反応によるタンパク質分解酵素阻害剤の合成

マイクロリアクターを用いた反応において、流量や温度などの反応条件の最適化は、一般的に条件ごとに装置のセッティング、反応の実施、洗浄を行い、結果を HPLC などで随時確認するという形となることから、多くの時間と労力を要する。そこで、複数の条件の反応を連続して実施することが可能な、大日本スクリーン製造(株)製「反応条件検索型マイクロリアクターシステム」を用い、タンパク質分解酵素阻害剤 **3** の合成における菌頭反応をモデルとして、条件検討から 100 g スケールの合成までを検討した。

反応温度、滞留時間、試薬の当量数などを変え、条件検討を行ったところ、約 20 時間の実験で、20 条件のスクリーニングを実施し、最適な反応条件を見出すことができた。得られた最適条件下で、システムを 8 時間の連続運転をしたところ、14 g の化合物 **3** を得ることができた。次に 100 g スケール合成を試みた。短時間で多くの反応液を処理するために、内径が大きく、長いステンレスチューブ（内径 2 mm、長さ 20 m）と MiChS 社のマイクロミキサー（type α micromixer、200 μ m）とを組み合わせた装置を作成した。6 時間連続運転したところ、113 g の化合物 **3** を得ることに成功した（スキーム 5）。

スキーム 5. タンパク質分解酵素阻害剤 **3** の 100 g スケール合成



5. 結論

本研究では「医薬品開発の迅速化に貢献できる装置」として、マイクロフローリアクターの利用を検討した。その結果、脳血管攣縮抑制薬の鍵中間体合成における光 Barton 反応を、省エネルギー型の光源とマイクロリアクターの組合せにより実施できることを見出した。さらに、自動化された光反応用マイクロリアクターシステムを活用し、連続運転を実施することで g スケール合成を実施することに成功した。また、「条件検索型マイクロリアクターシステム」を用い、タンパク質分解酵素阻害剤合成における菌頭反応の条件検索を短時間で行い、得られた最適条件をもとに、100 g スケールの大量合成までを一貫して行うことに成功した。

これらの研究結果は、マイクロリアクターを用い、短時間、少ない労力で、スペシャリティーケミカルズの合成研究を効率的に行う新しいモデルとなりうる。

審査結果の要旨

本論文はマイクロリアクターを活用した医薬関連化合物の合成に関するものである。医薬品産業においては、新薬を開発するため、医薬品創出から商用製造までをいかに迅速化できるか重要な課題となっている。本論文では、ミリグラム～キログラムスケールの反応条件検索から生産までを短期化する課題に対し、医薬中間体合成における光バートン反応や加熱条件を必要とする触媒反応である菌頭反応をモデル反応とし、マイクロリアクターを用いたフロー型反応を検討し、その際だった有用性を示している。主な内容は以下のとおりである。

脳血管攣縮抑制薬の鍵中間体合成における光バートン反応を、高圧水銀灯と光照射が可能なマイクロリアクターで実施し、良好に目的生成物が得られることを見出している。また、高圧水銀灯にかわり、低出力光源としてブラックライトを使用した結果、反応収率が向上するだけでなく、安全性、経済性も改良され、低出力光源とマイクロリアクターとの組み合わせが、極めて効率の良い省エネルギー型の光反応システムとなることを明らかにしている。さらに、自動化された光反应用マイクロリアクターシステムを用い、最適反応条件で連続運転を実施し、グラムスケールの中間体合成にも成功している。さらに低出力光源としてUV-LEDを用いた光照射システムが有望であることも明らかにしている。

一方、詳細な反応条件検索が必要とされる触媒反応として、タンパク質分解酵素阻害剤の原薬合成における菌頭反応を取り上げ、マイクロフロー型反応による検討を行っている。その結果、反応条件検索型マイクロリアクターシステムを用いて、反応温度、滞留時間、試薬当量など約 20 条件のスクリーニングを短時間で完了し、最適な反応条件を迅速に見出すことに成功している。さらに、その最適反応条件下で、より大きなスケールの合成を行うため、マイクロフロー型反応装置により、6時間の連続運転で 113 g の目的生成物を得ることに成功している。このモデル反応においては反応条件検索から 100 g スケール合成までの一連の検討を、わずか 50 時間という短時間で完了できることを示している。

本論文は、医薬関連化合物を迅速に合成するためにフロー型のマイクロリアクターを利用し、反応条件の最適化から、グラムスケールの合成までを継ぎ目無く行うことに成功しており、短時間、少ない労力、少ないエネルギー消費、高い効率性、安全性とともに、有用な物質創製が可能であることを示す先導的成果であり、その時代的意義、予想される波及効果は共に大きい。

本委員会は、本論文の審査、最終試験の結果に基づき、博士（理学）の学位を授与することを適当と認める