

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題 事後評価報告書

研究開発課題名	フロー精密合成を用いた医薬品原体合成法の開発
代表機関名	国立大学法人三重大学
職名	教授
研究開発代表者名	八谷 巖
全研究開発期間	平成 30 年度～令和 2 年度

1. 研究開発成果

これまで医薬品原体等の複雑な構造を有する有機化合物の製造は、複数段階のバッチ反応と精製過程を経て行われてきた。しかし、製造にかかる時間の短縮、精製に必要な資材の低減化、安全性の向上、環境負荷の低減化といった観点から、フロー法はバッチ法に比べ優れており、その転換が強く求められている。種々のフロー法の中でも、固相触媒をカラムに充填し、基質を流通させるだけで、高収率、高立体選択的に目的物が得られ、ほとんど副生成物が生じないフロー反応系、「フロー精密合成法」が最も理想的である。本手法は複数のカラムを連結することで行う連結型の連続フロー系への応用も容易であり、環境負荷も低減化できるという大きな利点がある。しかし、そのようなフロー系の高い要求を満たすためには高性能な固相触媒の開発が望まれていた。本研究課題では、フロー精密合成に応用可能で高性能な固相触媒を用いた連続フロー法により、研究計画に示す3つの医薬品原体のうち少なくとも1つにおいて、グラムスケールでの合成と最低 100 時間の安定供給を目指した。

研究開発の成果

1. エゼチミブ鍵中間体の合成

イミノシクロブテノン合成において、基質をジアルキニルイミンからアルケニルアルキニルイミンに変更し、また、活性化剤として塩化アルミニウムからヨウ化インジウムに変更することによって、バッチ条件下アルケニルイミノシクロブテノン中間体が中程度の収率で得られることを明らかにした。アルケニルイミノシクロブテノン中間体のバッチ条件下でのイミノ基選択的還元反応により、合成中間体であるラセミ体のアルケニルアミノシクロブテノン中間体が良好な収率で得られることを見出した。得られたアミノシクロブテノン中間体を、バッチ条件における高分子固定化 1,4-ジメチルピペラジン存在下で加熱することで熱的転位反応が進行し、エゼチミブ鍵中間体合成における合成中間体の β -ラクタムを収率 61%, (純度 > 99%) で得ることも成功した。

2. ナテグリニドの合成

ナテグリニド合成経路中の芳香環の水素化によるシクロヘキサン構造構築のための不均一系触媒の開発を行った。様々な担体を検討した結果、ポリジメチルシラン(DMPSi)に担持された白金-ロジウム二元金属ナノ粒子触媒が、様々な芳香環やヘテロ芳香環の水素化反応に高い活性を示すことを見出した。本触媒はカラムに充填し、基質と水素を流通させることで行う連続フロー系にて、バッチ反応系に比べ最大 27 倍の触媒回転速度が得られることを見出した。また、ナテグリニド合成

のための本基質を用いた場合、バッチ反応において高収率で目的物が得られることを明らかにした。そこで次に、本不均一系触媒による TBS 保護されたベンジリックアルコールのフロー核水素化を検討した。その結果、7.5 時間連続フロー核水素化において、初期のバッチ条件下における核水素化の効率を上回る 90% 以上の変換収率を達成した。次に、TBS 保護されたアルコールの固体酸触媒を用いたフロー脱 TBS 化反応を詳細に検討した。その結果、強酸性シリカゲル Chromatorex SO₃H を触媒に用いた 7.5 時間の連続フロー脱 TBS 化で、平均 80% 以上の変換収率を達成した。さらに、フロー水素化反応とフロー脱 TBS 化反応を連結させ、2 ステップフロー合成反応を行った。その結果、7.5 時間の間、ナテグリニドの合成中間体アルコールを平均 80% 以上の変換収率を達成した。

アルコールとアミノ酸とのフロー酸素酸化反応のための四級アンモニウム構造を有する高分子を担体とした金属ナノ粒子-塩基一体型触媒の開発に成功した。開発した不均一系触媒を用いたバッチ条件下でのモデル基質での酸化的アミド化反応を検討した結果、対応するアミドが得られることを見出した。

3.(R)-バクロフェンの合成

アリールボロン酸の α -不飽和カルボニル化合物に対する不斉 1,4-付加反応のフロー合成のためのキラルジエン配位子と Rh ナノ粒子を同一高分子に固定化した一体型触媒を研究開発分担者は新たに開発した。本触媒は、外部添加の配位子を必要とせず、様々なアリールボロン酸の不斉 1,4-付加反応に対して高い活性と高いエナンチオ選択性を持って機能した。基質一般性は極めて広く、 α -不飽和ケトン、アルデヒド、エステル、アミド等への、様々なアリールボロン酸の不斉 1,4-付加反応に対して高い活性と高いエナンチオ選択性を持って機能した。また、活性、選択性を維持したまま、回収、再使用も可能であった。本触媒をカラムに充填することで行う連続フロー系の反応においても、収率 90% 以上、エナンチオ選択性 98% ee を維持したまま 18 時間以上の連続運転が可能なることも見出した。このような、高いエナンチオ選択性をもって連続フロー合成が可能な完全不均一系触媒の反応系はこれまで、ほとんど存在せず、(R)-バクロフェンのようなキラルな医薬品原体の合成においても、さらなる光学分割が不必要なため、高いポテンシャルを持っていると考えられる。

一方、新たにポリシラン-アルミナ複合担体にロジウムナノ粒子を固定化した不均一系触媒を開発した。本触媒は、キラルジエン配位子存在下、 α -不飽和- β -ケトエステルに対する、様々なアリールボロン酸の不斉 1,4-付加反応に対して高い活性と高いエナンチオ選択性を持って機能した。

研究開発の意義

検討対象とした化合物の中で、ナテグリニドのフロー精密合成に関しては、各ステップで使用する不均一系触媒の開発および反応条件を最適化することができた。また、(R)-バクロフェンのフロー精密合成も、高度な不斉共役付加反応の不均一系触媒の開発およびモデル化合物のフロー合成に成功した。これらの成果は、不均一系触媒が医薬品原体のフロー合成に適用できることを示すものである。引き続き連結型フロー合成の条件を検討することによって、グラム合成の目標を達成できると考えている。

Research Summary of Development of Synthetic Methods for Active Pharmaceutical Ingredients Using Flow Fine Synthesis

The synthesis of complicated organic molecules, such as APIs, have been conducted through multi-step batch reactions and purification processes. Flow methods possess various advantages over batch methods from various aspects. Among flow methods, packing heterogeneous catalysts into column and passing substrates through them to afford products in almost pure form, “flow fine synthesis”, is ideal. However, development of heterogeneous catalysts with high performances to meet such a high requirement of “flow fine synthesis” is desired. Investigators applied continuous-flow methods using these catalysts to the synthesis of key intermediate of Ezetimibe (trade name: Zetia, hyperlipemia agent), Nateglinide (trade name: Fastic, oral antidiabetic drug), and (*R*)-Baclofen (trade name: Gabalon, antispasticity drug). The purpose of this research is one of them will be produced in gram-scale over 100 hours continuously under flow conditions. These compounds have chiralities and their markets are quite large both in Japan and over the world, and achievement of flow synthesis of them will provide great impact in both economy and human society.

1. Synthesis of Ezetimibe Key Intermediate

Indium iodide promoted 1,4-addition reaction of ketene silyl acetal to alkenyl alkynyl imine to give the desired alkenyl iminocyclobutenone in moderate yield under batch conditions. The chemoselective reduction of alkenyl iminocyclobutenone and the subsequent thermal rearrangement of resulting alkenyl aminocyclobutenones in the presence of polymer-supported piperazine provided the β -lactam intermediate in 61% yield (>99% purity).

2. Synthesis of Nateglinide

Heterogeneous Rh–Pt bimetallic nanoparticle catalysts for the hydrogenation of arenes with inexpensive polysilane as support were developed. The catalysts could be used in both batch and continuous-flow systems with high performance under mild conditions and showed wide substrate generality. In the continuous-flow system, the product could be obtained by simply passing the substrate and H₂ through a column packed with the catalyst. Remarkably, much higher catalytic performance was observed in the flow system than in the batch system (up to 27 times). The continuous-flow hydrogenation of TBS protected benzylic alcohol for the synthesis of Nateglinide using the catalysts for 7.5 hours gave the desired reduction product in conversion yield of more than 90%. The continuous flow deprotection of TBS protected reduction product for 7.5 hours using Chromatorex SO₃H provided the desired alcohol in conversion yield of more than an average of 80%. The sequential continuous-flow of TBS protected benzylic alcohol using the catalysts for 7.5 hours successfully afforded the desired intermediate alcohol for the synthesis of Nateglinide in conversion yield of more than an average of 80%.

3. Synthesis of (*R*)-Baclofen

We developed a novel heterogeneous catalyst, in which both chiral diene ligand and Rh

nanoparticle were immobilized together in order to achieve asymmetric 1,4-addition of aryl boronic acid to β -unsaturated carbonyl compounds. Newly developed heterogeneous catalyst showed high activity and high enantio-selectivity for asymmetric 1,4-addition of various aryl boronic acids. Substrate generality was quite wide and β -unsaturated ketones, aldehydes, esters, and amides were utilized as electrophile. The catalyst could be recovered and reused without loss of activity and selectivity for many runs. In addition, the heterogeneous catalyst was simply packed in a column and substrates were passed it for continuous-flow systems. The continuous-flow system gave desired product in >90% yield and 98% ee over 18 hours.

On the other hand, we newly developed a heterogeneous catalyst in which Rh nanoparticles are immobilized on a composite support of polysilane and alumina. The newly developed catalyst showed high activity and high enantioselectivity for asymmetric 1,4-addition of aryl boronic acids to β -unsaturated- α -ketoesters.

2. 総合評価

やや良い

【評価コメント】

ナテグリニドのフロー連続合成について実用的レベルが見込めるレベルに研究を進めるなど、一定の成果は得た。しかし、全反応ステップの完成度が要求される連続合成において不斉合成や立体選択的合成に課題が残ったこともあり、グラムスケールでの連続安定合成を目指した高い当初目標は、いずれの対象医薬品原体においても到達できなかった。

今後、目標を達成するための要因究明を行い、医薬品原体の実生産で求められるフロー精密合成法の完成を望む。さらに、日本における医薬品の安定確保を図るための取り組み動向も注視し、社会実装化に向けて貢献されることを期待する。

以上