

日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後評価報告書

I 基本情報

研究開発課題名：固定化触媒担持フロー合成システムによる医薬品合成

Pharmaceutical Synthesis by Flow Synthetic System with Immobilized Catalysts

研究開発実施期間：令和元年12月16日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名：山田 陽一

Yoichi M. A. YAMADA

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター グリーンナノ触媒研究チーム
チームリーダー

RIKEN Center for Sustainable Resource Science, Green Nanocatalysis Research Team, Team Leader

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

金属などの触媒活性部位が生成物に漏れ出さない固体化触媒担持フロー反応システムの構築により、貴金属の使用を低減した（＝低コスト化）、迅速（＝低コスト化）、簡便かつ金属汚染のない（ICH規制のクリア）医薬品化合物の合成：

研究代表者は、高活性・再利用性・金属浸出が検出されない不溶性触媒を開発している。この触媒をフローに適用することにより、高効率かつ低コスト化を目指した固定化触媒フロー反応システムの構築を実施し、医薬品・医薬品候補化合物・医薬品リード化合物の迅速合成を目標とする。

研究開発項目：(1) 高活性固定化触媒の開発（シリコン型・高分子型）

- ・シリコンナノ構造体触媒を開発し、そのフロー反応適用可能にすべく調製を行い、水素化反応を実施する。シリコンナノ構造体触媒のフロー反応適用可能し、医薬品・医薬品候補化合物合成の工程を実施する。
- ・高分子担持型金属触媒の開発検討を行い、その触媒をフローカラムに充填し各種有機変換反応を実施する。高分子担持型金属触媒のフロー反応適用可能し、医薬品・医薬品候補化合物合成の工程を実施する。

研究開発項目：(2) 固定化触媒装填フローリアクターの開発：

- ・シリコンナノ構造体触媒の開発に合わせ、この触媒に適切な触媒装填カートリッジの設計を行い、触媒装填カートリッジを反応適用する。シリコンナノ構造体触媒のフロー反応適用可能し、医薬品・医薬品候補化合物合成の工程を実施する。
- ・高分子担持型金属触媒の充填カラムの開発を実施し、フロー反応に適用する。高分子担持型金属触媒のフロー反応適用可能し、医薬品・医薬品候補化合物合成の工程を実施する。

研究開発項目：(3) フローリアクターによる医薬品・医薬品候補化合物合成：

- ・ 医薬品・医薬品候補化合物合成をフロー反応へ適用する。
- ・ シリコンナノ構造体触媒 SiNS-Pd のフロー反応適用可能し、医薬品・医薬品候補化合物合成の工程を実施する。
- ・ 高分子担持型金属触媒のフロー反応適用可能し、医薬品・医薬品候補化合物合成の工程を実施する。

研究開発項目：(4) 企業導出へ向け、企業の参画、または協力を得られる体制の構築：

- ・ 国内（製薬系）企業と面談を行い、その協力を得て、応用研究へ向けた予備的試験・研究を実施する。

研究開発の成果

(1) 高活性固定化触媒の開発（シリコン型・高分子型）：

・ シリコン基板型金属触媒の開発を実施し、予定通り開発できた。マイルストーンであった、還元的アミノ化（水素化反応）のバッチ反応で80%以上の収率で生成物を得ることに成功した。さらに、シリコン基板型金属触媒の開発にて最適化を行い、還元的アミノ化（水素化反応）のフロー反応で80%以上の収率、純度90%、6時間連続稼働、ならびにグラムスケールで生成物を得ることに予定通り成功した。

・ 高分子担持型金属触媒の開発を行い、予定通り、カップリング反応のバッチ反応で80%以上の収率で生成物が得られた。さらにマイルストーンであった、高分子担持型金属触媒の開発にて最適化を行い、カップリング反応のフロー反応で80%以上の収率、純度90%、6時間連続稼働、ならびにグラムスケールで生成物が得ることに予定通り成功した。

(2) 固定化触媒装填フローリアクターの開発：達成度

固定化金属触媒装填カートリッジを開発し、予定通り、フロー反応に適用し生成物が得られた。さらに、マイルストーンであった、固定化金属触媒装填カートリッジを開発し、フロー反応に適用し生成物が80%以上の収率、純度90%、6時間連続稼働、ならびにグラムスケールで得られるシステム構築に予定通り成功した。

(3) フローリアクターによる医薬品・医薬品候補化合物合成：

フロー反応を用いた医薬品・医薬品候補化合物合成の予備的検討を予定通り実施した。フロー反応を用いた医薬品・医薬品候補化合物合成の実施を目標達成事項とし、予定通り実施した。80%以上の収率、純度90%、6時間連続稼働、ならびにグラムスケールで生成物が得られることを達成目標とし、予定通り達成した。最終生成物は純度>97%で化合物合成を予定通り達成した。

(4) 企業導出へ向け、企業の参画、または協力を得られる体制の構築：

国内企業の協力が得て、応用研究へ向けた研究開発を予定通り実施した。高分子触媒によるフロー反応にて、秘密保持契約ならびに技術指導契約を締結し、フロー反応の実施へ向けた技術指導を行った。

Purpose of R&D

Synthesis of pharmaceutical compounds with reduced use of precious metals (= lower cost), rapid (= lower cost), simple, and free from metal contamination (ICH regulation compliance) by constructing a solidified catalyst-supported flow reaction system in which catalytically active sites such as metals do not leak into products.

The principal investigator has developed an insoluble catalyst with high activity, reusability, and no detectable metal leaching. By applying this catalyst to the flow, an immobilized catalytic flow reaction system with high efficiency and low cost will be implemented, targeting rapid synthesis of pharmaceuticals, drug candidate compounds, and drug lead compounds.

R&D items: (1) Development of highly active immobilized catalysts (silicon type and polymer type)

We developed silicon nanostructured catalysts, prepared them for flow reaction, and conducted hydrogenation reactions. Flow reaction of silicon nanostructured catalysts was applied to the synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds.

We developed polymer-supported metal catalysts and used in flow columns for various organic conversion reactions. Flow reaction of the polymer-supported metal catalyst was made possible, and the process for synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds was carried out.

R&D items: (2) Development of flow reactors loaded with immobilized catalysts:

In conjunction with the development of the silicon nanostructure catalyst, we designed suitable catalyst-loading cartridge for the catalyst, and applied the catalyst-loading cartridge to the reaction. Flow reaction of the silicon nanostructured catalyst was applied to the synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds.

We developed packing columns for polymer-supported metal catalysts and applied to flow reactions. Flow reaction of polymer-supported metal catalysts was applied to the synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds.

R&D item: (3) Synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds using flow reactors:

Flow reaction was applied to the synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds. The flow reaction with SiNS-Pd, a silicon nanostructure catalyst, was applied to the synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds.

Flow reaction of polymer-supported metal catalyst was applied to the synthesis of pharmaceuticals and drug candidate compounds.

R&D item: (4) Establishment of a system to obtain participation or cooperation of companies for out-licensing to companies:

We met with domestic (pharmaceutical) companies and conducted preliminary tests and research for applied research with their cooperation.