

# 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： 原薬の実生産に向けたフロー精密有機合成の高度化  
Sophistication of Flow Fine Synthesis toward Continuous Manufacturing of Active Pharmaceutical  
Ingredients

研究開発実施期間： 令和2年5月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：小林 修  
Shū Kobayashi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
国立大学法人東京大学・大学院理学系研究科・教授  
Professor, Graduate School of Science, The University of Tokyo

## II 研究開発の概要

本研究では、実験室レベルで数グラム～数十グラムでの連続フロー合成を達成している医薬品原薬の、実生産に対応した製造プロセス構築への展開を目指した。すなわち、研究代表者らの基礎技術（フロー精密有機合成）をベースに、実用化レベルへの展開を製薬企業と共同して実施、同時に器械装置企業、エンジニアリング企業と共同し、エンジニアデザインを取り込んだ高度化を図り、実装に近づけることを目標とした。また、精製・分離などを高度に一体化させるため、連続抽出や連続溶媒交換技術との融合を図った。また、ICHなどの国際ガイドライン策定に関する経験を有する PMDA の研究者とも積極的に意見交換し、研究開発の初期から国際ガイドライン適合を視野に入れることで、本研究で開発した技術の迅速な実用化を図った。さらにここで開発する技術を、他の医薬品原薬、合成中間体の連続製造にも応用可能な汎用性の高いものへと展開させた。

本研究で製造目標とする医薬品は、タムスロシン塩酸塩およびセファゾリンナトリウムの原薬である。タムスロシン塩酸塩は排尿障害治療薬で、開発企業での売上高 560 億円（2013 年）に加え、現在はジェネリック市場も参画しているブロックバスターであり、高齢化社会を迎えている我が国にとっても重要な医薬品である。一方、セファゾリンナトリウムはセフェム系ベータラクタム抗生物質の一つであり、現在、多くの細菌感染症の治療に用いられている。これら重要医薬品の製造は、近年効率性が重要視され、サプライチェーンのグローバル化が進み、上流から下流まで開発・生産の拠点は海外へと移行している。この事態は 2019 年にセファゾリンナトリウムが長期間にわたり欠品となるなどの事態を呼び、日本の医薬品安定供給を根本から覆す事案となった。以降、医薬品は、半導体などと並ぶ重要物資として安全保障の観点からも重要な化学品であるとの認識が高まっている。

グローバリズムの弊害を排除しつつ、効率よく重要医薬品を国内生産するためには、現行のバッチ法をフロー法に転換し、環境負荷低減、省力化、製造装置も飛躍的に小型化できるなど大幅なコストダウン等を実現することが極めて重要である。

本研究は、**大項目 1. タムスロシン塩酸塩の原薬製造**、**大項目 2. セファゾリンナトリウムの原薬製造**、で構成されている。さらに大項目 1 は、**中項目 1. ジアステレオマー法**、**中項目 2. エナンチオマー法**で構成し、大項目 1 と大項目 2 は同時並行的に進め、各中項目はさらに詳細な小項目を設け、適切なマイルストーンを配置しつつ進行させた。研究体制としては、研究代表者（東大）、研究分担者（東大）、企業研究分担者である日医工（株）がフロー合成反応の開発を担当し、企業研究分担者の東京理化学機（株）及び千代田テクノエース（株）は連続分離・精製技術と装置の開発、製造プロセスのエンジニアリング設計をそれぞれ担当した。上記研究チームは、PMDA から研究協力者をアドバイザーとして迎え、レギュラトリーサイエンスの立場も踏まえ、開発する製造法の国際ガイドライン適合を視野に入れた議論を行った。以下に各項目の成果を記述する。

### (1) 大項目 1. タムスロシン塩酸塩の原薬製造

#### ジアステレオマー法（中項目 1：小項目 1～14）

東京大学 G と日医工 G は、スルホンアミド基をもつ本基質の窒素原子上の保護基として *t*-ブチル基を選定、キラルアミンを補助剤として不斉誘起し、連続して脱保護法する合成ルートを開発、詳細な条件検討により収率向上と再結晶法の確立による光学純度向上を達成した。この成果は論文発表、並びにプレスリリースを行った（**図 1**）。また、最終的には空間時間収率 1.25 g/h mL での実験が実証され、50 g スケールでの連続合成が可能であることを示した。自前合成が必要な 2 種類の Pd 触媒のスケールアップ合成を検討、50 g スケールでの合成検討が可能で、再現性よく触媒提供できること、原料となる前駆体が比較的安価で入手できることを突き止め、本研究実装の実現可能性を高めることができた。東京理化学機 G は連続溶媒交換装置を設計、試作機を作成した。これを用い、濃縮槽への溶液連続注入機構の動作確認が問題ないことを確認し、基礎レベルでの目標を達成した。また疎水膜を利用した液-液分離機構の試作も行い、水/有機溶媒混相からの分離を確認した。

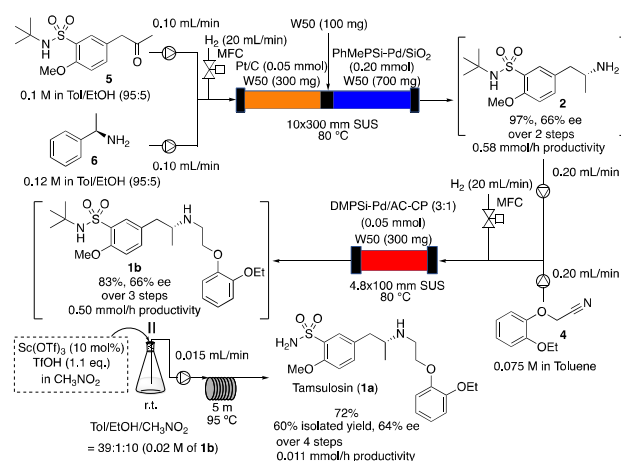


図 1：ジアステレオマー法によるタムスロシンの連続合成

#### エナンチオマー法（中項目 2：小項目 15～24）

東京大学 G と日医工 G は、不均一系イリジウム触媒とキラルリン酸を組み合わせ、タムスロシン合成中間体に相当するイミンの不斉還元が連続フロー条件で実施可能であることを明らかにした。同様に、アミノ基修飾シリカ、ヘテロポリ酸、キラルロジウム錯体からなる不均一系不斉ロジウム触媒系により、エナミンの不斉還元によるタムスロシン合成中間体の連続フロー条件で実施可能であることを明らかにした（**図 2**）。特に後者では、連続フロー条件で収率 99%以上、エナンチオマー選択収率 99%以上で、>90 h (TON: 触媒回転数 10,000) の連続実験を達成し、50 g スケールでの連続合成が可能であることを実証した。これらはともに素過程のフロー合成研究として論文発表済みである。

上述のように、目的化合物構造に近い化合物の入手が容易と判明したため、大項目1としてはジアステレオマー法の完成度を高めた方が有効と判断された。合成反応開発チームは、エフォートを中項目1に集中させる一方、東京大学Gは不斉合成ルートについて、他の医薬品原体への合成展開も睨み、さらに検討を実施した。その結果、不斉強塩基触媒系による単純アミドを出発原料とする触媒的不斉マンニッヒ反応を開発した。本成果に関しても、論文掲載と同時に東京大学からプレスリリースを行った。これらは大項目1の不斉合成研究の拡張につながるだけではなく、将来的にはβ-ラクタム系抗生物質の不斉合成にも発展する可能性のある重要な成果と考えている。

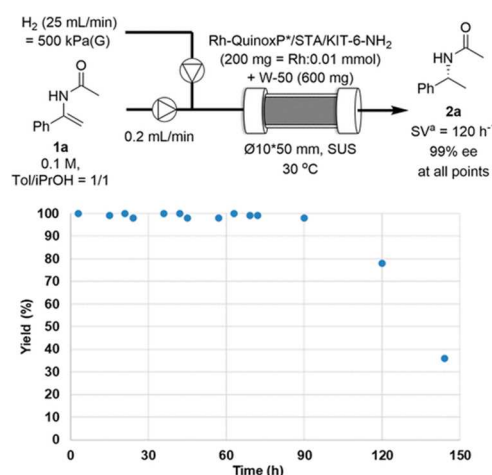


図2：エナンチオマー法によるタムスロシン中間体アミンの連続フロー合成

## (2) 大項目2. セファゾリンナトリウムの原薬製造 (小項目25～36)

東京大学Gと日医工Gは、市販のアミノセファロサンポラン酸にチアジアゾール誘導体、テトラゾール酢酸誘導体を順次反応させ、セファゾリンの3 g/hスケールの連結・連続合成を、総収率約70%で達成した。またこれを4時間程度連続稼働させることが可能であることを実証し、目標とするパイロットスケールが十分実施可能であることを確認した。また、精製法に関して、高速液体クロマトグラフィーを使用しフロー生成物の精製を

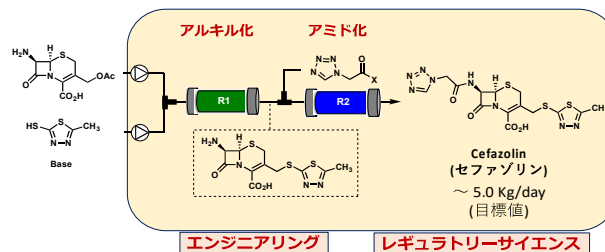


図3：セファゾリンナトリウムの連続フロー合成 (概略)

詳細検討した。最終的には、中間精製を経ない上記の連結・連続フロー生成物（セファゾリン）が、再結晶により既往製造品と遜色のない純度でセファゾリンナトリウムに変換できることを確認し、当初目標を達成した。これらの成果は現在論文投稿中である。また、定期的で開催した研究推進会議においては、研究開発チーム全体で本項目に関して特に詳細に議論し、東京理化学器械G、千代田テクノエースGによるパイロット機的设计・制作に繋がった。この会議ではPMDA品質担当スペシャリスト、かつてセファゾリン実製造に携わった経験のある技術者に出席いただき、ICHメンバー視点からの意見交換を行い、実生産（承認申請）までに得ておくべき実験データなどについて具体的に課題抽出した。

以上のように、大項目1、大項目2ともに目標をほぼ達成し、共に実生産へと極めて近づけることができた。東京大学は、これらの上記の成果を主とする学術論文をすでに5報以上、関連する成果を含めれば20報以上を投稿し、掲載に至っている。日医工は2つの原体に関して実生産への目処を立てることができた。東京理化学器械は実験室スケール合成装置製造実績を得ること、かつ連続溶媒濃縮・連続抽出/分離装置の実装に十分な成果を得ること、千代田テクノエースは実生産スケールでの連続合成設備のノウハウを獲得できた。

## *Research Summary of*

### **Sophistication of Flow Fine Synthesis toward Continuous Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients**

In this study, we aimed to construct a manufacturing process for commercial production of drug substances that have been achieved via continuous-flow processes. Specifically, the goal is to develop basic technology to a practical level and to incorporate engineering designs to bring it closer to implementation. Furthermore, our research was carried out with an intention of the new technology developed here into a highly versatile one that can be applied to the continuous production of other drug substances and synthetic intermediates. This research consisted of two major items: 1) Manufacture of tamsulosin hydrochloride, and 2) Manufacturing of cefazolin sodium. The results of each item are described below.

#### **1) Manufacture of tamsulosin hydrochloride**

Diastereoselective synthesis of tamsulosin was achieved using the substrate ketone bearing an *N*-*t*-butylsulfonamide group. This route utilizes hydrogenation reactions consisting of a diastereoselective reductive amination reaction with a chiral amine, a subsequent deprotection reaction, and a reductive introduction of the desired alkyl group. Detailed investigations were conducted to improve the yield, and it was confirmed that the optical purity was improved by recrystallization, and finally, the experiment with 1.25 g/h mL of space-time-yield was possible, indicating the feasibility of continuous production in a 50 g scale. On the other hand, the design of the continuous solvent exchange system was completed, and it was confirmed that there was no problem in the operation of the system for continuously injecting the solution into the concentration tank. We also developed a prototype of liquid-liquid separator for in-line separation/extraction using a hydrophobic membrane and confirmed separation from a water/organic solvent mixed phase. In addition to these, we were able to increase the feasibility of implementing this research by finding out that the intermediate raw materials are relatively inexpensive and available.

We have also demonstrated that a heterogeneous iridium catalyst combining with a chiral phosphoric acid and a heterogeneous chiral rhodium catalyst enabled the asymmetric synthesis of amines corresponding to the intermediate of tamsulosin under continuous flow conditions. Especially in the latter case, more than 99% yield with 99%ee were achieved for >90 h (TON: catalyst turnover number 10,000) under continuous flow conditions. In addition, with a view to developing the synthesis of other active pharmaceutical ingredients by the asymmetric synthesis method, we developed an enantioselective Mannich-type reactions using a chiral strong base catalyst system. We believe that these results not only lead to the expansion of research on asymmetric synthesis in the major item 1), but are also important results that may develop into the asymmetric synthesis of  $\beta$ -lactam antibiotics in the future.

#### **2) Manufacturing of cefazolin sodium**

Commercially available 7-aminocephalosporanic acid, thiaziazole derivatives, and tetrazole acetic acid derivatives were sequentially connected to give the desired cefazolin in around 70% overall yield, and this continuous-flow synthesis of cefazolin could realize 3 g/h-scale synthesis with a laboratory-scale system. In addition, we verified that it is possible to operate this continuous-flow system for about 4 hours, and confirmed that the target pilot scale is sufficiently feasible. Purification of the flow-products was also investigated. It was finally confirmed that the product cefazolin produced by the above-described sequential and continuous-flow system could be converted to cefazolin sodium with a purity comparable to that of existing products by recrystallization. In addition, in the research meetings we discussed in detail and designed a pilot-scale system, taking into consideration quality control. At the same time, specific issues such as experimental data that should be obtained before actual implementation were identified in terms of a production management.