

2021年度 薬品製造論：授業の予定

連絡先：吉村 文彦（居室：6511室）
fumi@u-shizuoka-ken.ac.jp
大内 仁志
ouchih@u-shizuoka-ken.ac.jp

講義方法(オンデマンド)：前日までにユニパでURLを連絡

教科書：「医薬品の合成戦略」有機合成化学協会編
合成経路を抜粋したプリントを配布します

講義日：1回(12/9)、2回(12/16)、3回(1/6)、4回(1/13)
5回(1/20)、6回(1/27)、7回(2/3)

講義内容：プロセス製造(=大規模合成)されている医薬品の
合成経路について、詳細を解説する

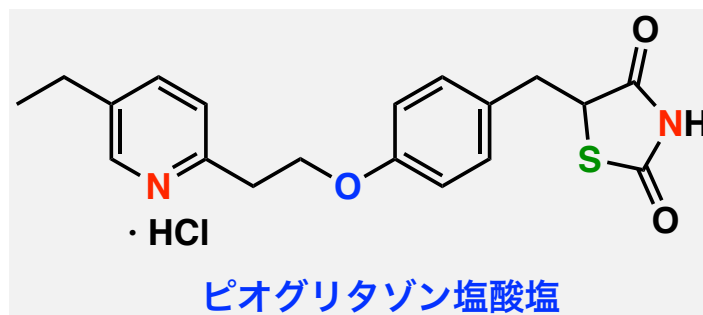
薬品製造論：成績評価と注意事項

評価：課題

- ・講義スライドなど授業資料を、薬造のHP内の「授業情報」に掲示する。
<https://www.us-yakuzo.jp>
- ・課題は、ユニパで連絡する。適切な解像度の画像ファイルでユニパにてアップロードする。ファイル名を「薬品製造論〇回(氏名)」にすること。課題には学籍番号と氏名も記載すること。
提出締切：一週間後の午前9時
- ・課題の模範解答を後日HPで公開する。

今日の要点

- 1) プロセス化学について
- 2) E-ファクター(グリーンケミストリーの評価指針)
- 3) ピオグリタゾン塩酸塩のプロセス合成
 - ・ピオグリタゾン開発の経緯
 - ・ピオグリタゾンの開発段階での合成ルート
 - ・ピオグリタゾンのプロセス合成ルート



プロセス化学の特徴と意義

プロセス化学は、医薬品の有効成分である**原薬**の製造法を考案し、それを実践する科学である

プロセス化学の**特徴**：

- 1) 原薬を研究対象化合物とする**製造科学**
- 2) 医薬品製造は国による許認可制であり、**GMP 規範**に準拠する品質恒常性の立証が必要
- 3) **有機合成化学**を基盤とし、化学工学・分析化学・安全・環境工学などが複合的に関連した領域

GMP (Good Manufacturing Practices) 規範：
人為的な誤りを最小化し、恒常的に高い品質を保証するための
医薬品の製造管理、品質管理規則・規範

創薬化学とプロセス化学の違い

創薬化学

- ・ドラッグデザインを重ね、**リード化合物**を見出す
- ・小規模(mgスケールで十分)
- ・合成法は経済性を問題にしない
- ・原料・試薬類の大量入手性は問題にならない
- ・分離・精製手段にはこだわらない
- ・**物質特許**取得が主体

プロセス化学

- ・生産のための**合理的な合成ルート**を構築する
- ・大規模(数十g~kgスケール)
- ・合成法は**経済性のよいもの**
- ・原料・試薬類は、**安価で大量供給可能なもの**が望まれる
- ・精製手段は再結晶が第一選択とする場合が多い
- ・**製法特許**取得が主体

VS

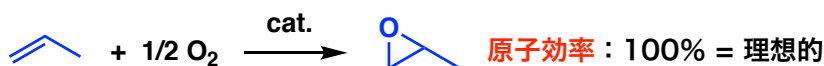
プロセス化学研究では優れた合成ルートの構築、反応生成物の分離・精製技術、微量不純物のコントロール、**スケールアップ**、**大量合成能力**、事故誘発/環境負荷のリスク軽減、などが特に重要

環境に配慮した合成の評価指針

物質を設計し、合成するときに、**有害物をなるべく使わない・出さない化学**いわゆる、**グリーンケミストリー (Green Chemistry)** が重要

グリーンケミストリーの評価指針：

$$\text{原子効率 (アトムエコノミー) (\%)} = \frac{\text{目的化合物の分子量}}{\text{化学反応式左辺の全原子量}} \times 100$$



$$\text{E-ファクター} = \frac{\text{目的化合物製造時の廃棄物の総重量}}{\text{目的化合物の重量}}$$

小さい方が
良い

廃棄物：合成試薬、溶媒、触媒、シリカゲル、中和に用いる酸・塩基など

医薬品製造の E-ファクターは 25~100 (cf. ファインケミカルだと 5~50)

合成ルートを選択

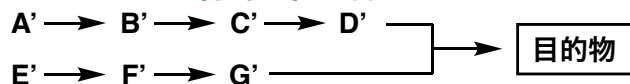
堅牢なプロセスが求められる (安全上 0.1%の不純物でダメ)

1) コンバージェントな合成ルート

リニア (直線的) な合成法



コンバージェント (収束的) な合成法



2) 原料と試薬が入手容易

3) 反応工程数、収率とコストの関係:

学術的には工程数と総収率が重要、プロセス化学ではコストも重要

4) 特殊な条件 (極低温、高温、高圧) が不要

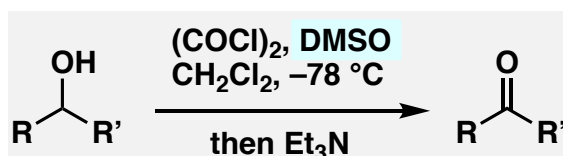
5) クロマトグラフィーによる精製がない (少ない)

6) 廃棄物が少ない

などなど、考慮すべき要因が多い (制約が多い)

具体事例: アルコールの Swern 酸化

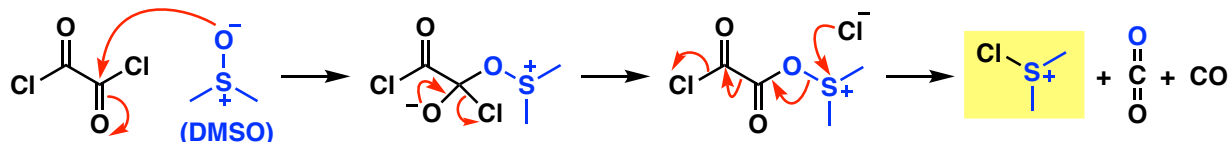
Swern 酸化



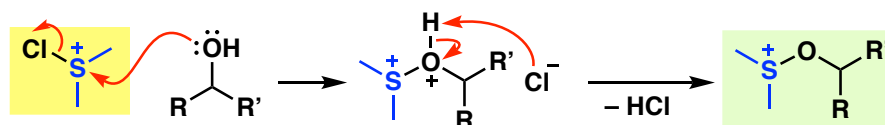
- 温和な条件の酸化法
- 官能基許容性が高い

反応機構

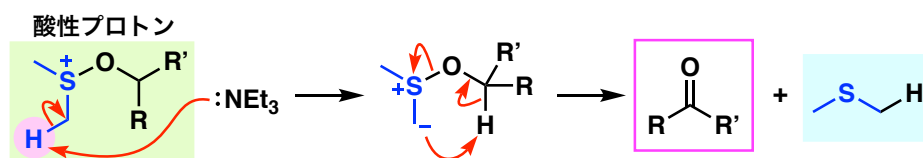
1) DMSOの活性化



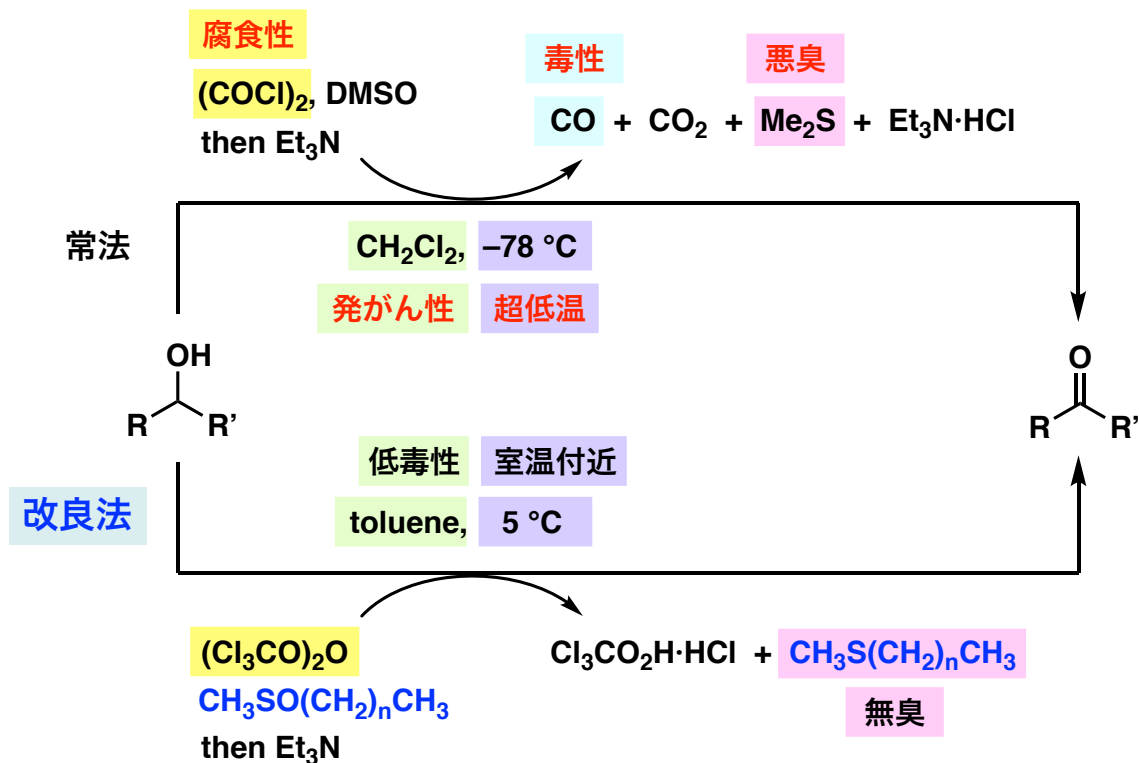
2) アルコールの活性化



3) 生成物の形成



具体事例：アルコールの Swern 酸化



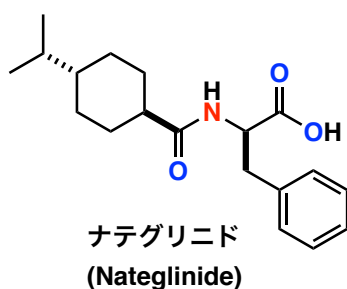
糖尿病について

糖尿病：インスリン効果の不足が要因となり代謝系に異常を来す疾病(2010年：全世界>1億人、日本>700万人)

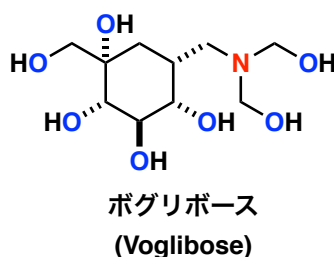
- 1型糖尿病と**2型糖尿病**(日本では90%を占有)に分類
- 2型糖尿病は、インスリン分泌低下と感受性低下(=インスリン抵抗性が高い)が原因。糖を利用できず**高血糖**になる

主な糖尿病治療薬：

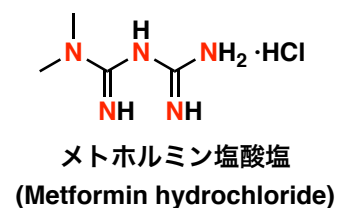
インスリン分泌促進薬



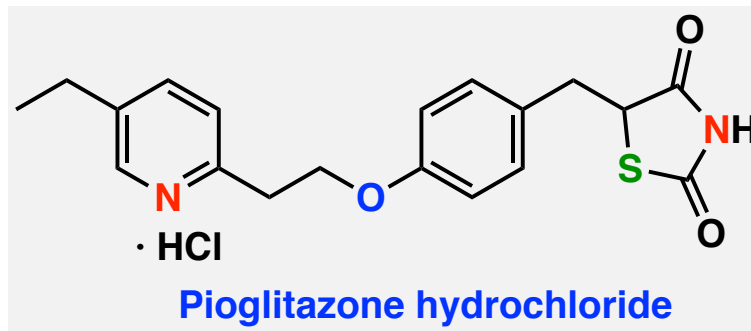
α-グリコシダーゼ阻害薬



インスリン抵抗性改善薬



ピオグリタゾン塩酸塩



商品名：アクトス（武田薬品）

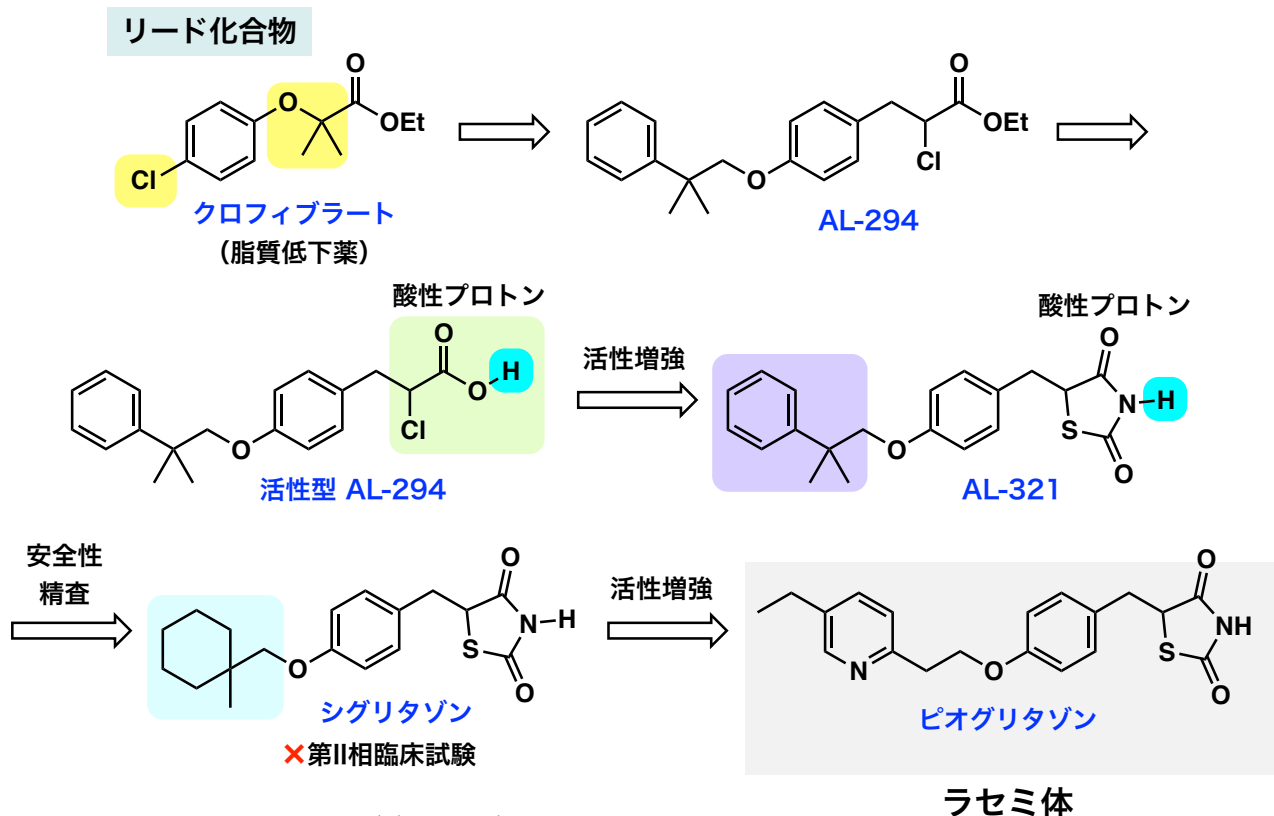
分類：PPAR- γ 作動薬、インスリン抵抗性改善薬

効用：糖尿病治療（2型糖尿病治療薬）

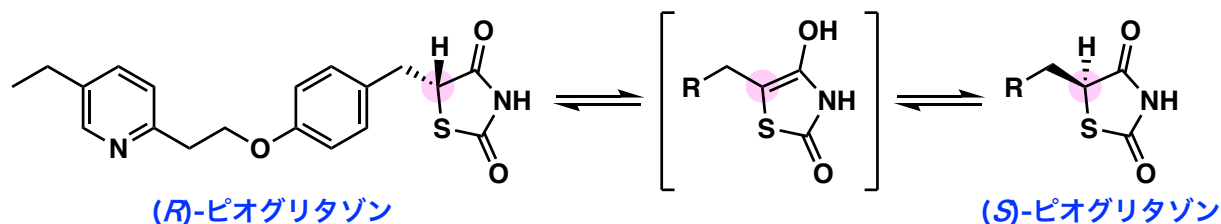
作用機序：脂肪細胞に作用してブドウ糖の取り込みを増やすことで、血糖値を低下させる

売上高：3879億円（2010年、世界16位）

構造最適化とピリグリタゾンの創製

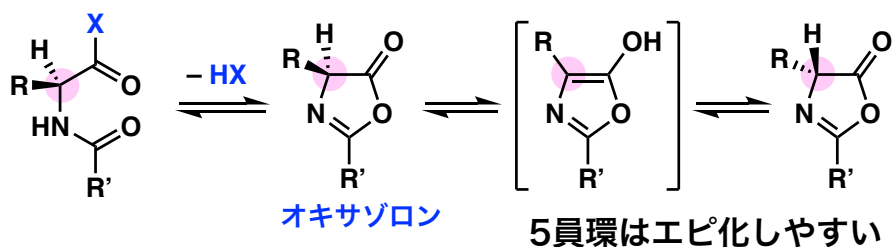


生体内におけるピリグリタゾンのエピマー化

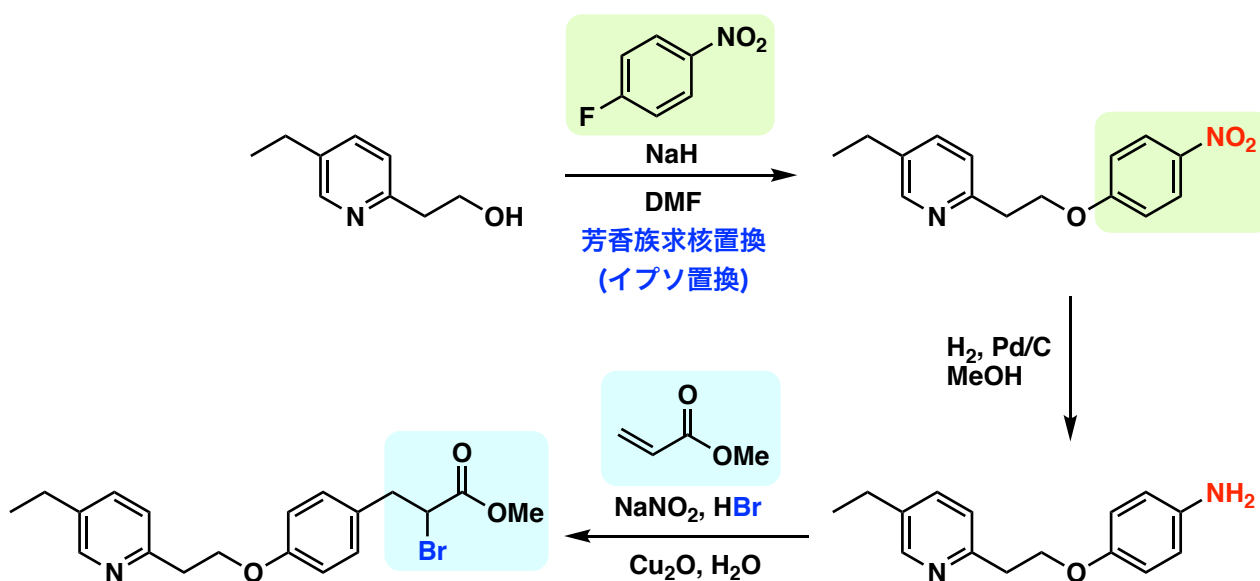


- 2,4-チアゾリジンジオン環の 5 位不斉炭素は、体内で速やかにエピマー化する
- 両鏡像異性体ともに活性がほぼ同等 → ラセミ体で開発

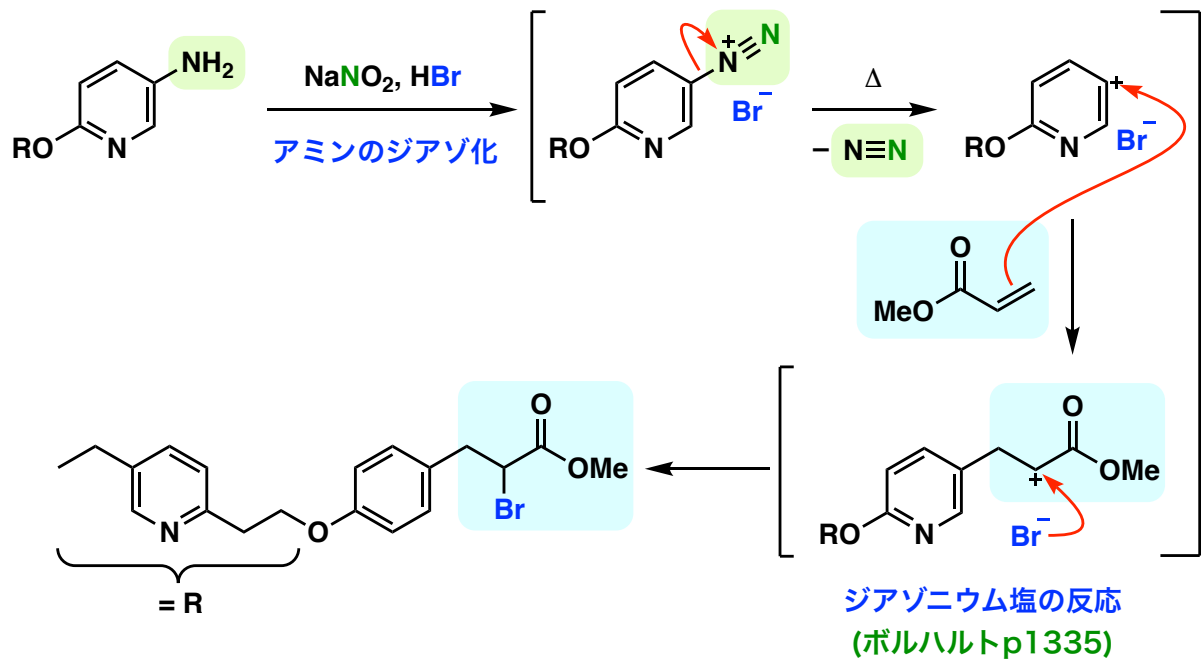
参考：アミノ酸・ペプチドのエピマー化



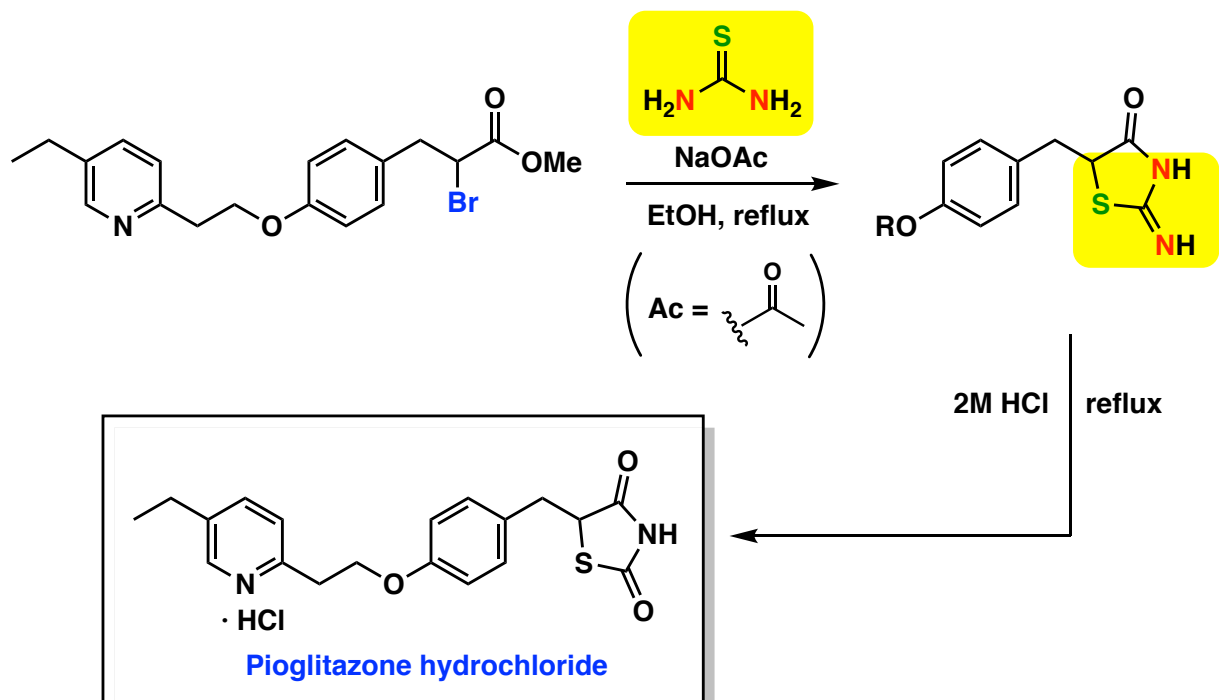
開発段階(創薬化学)での合成経路-1



反応機構



開発段階(創薬化学)での合成経路-2



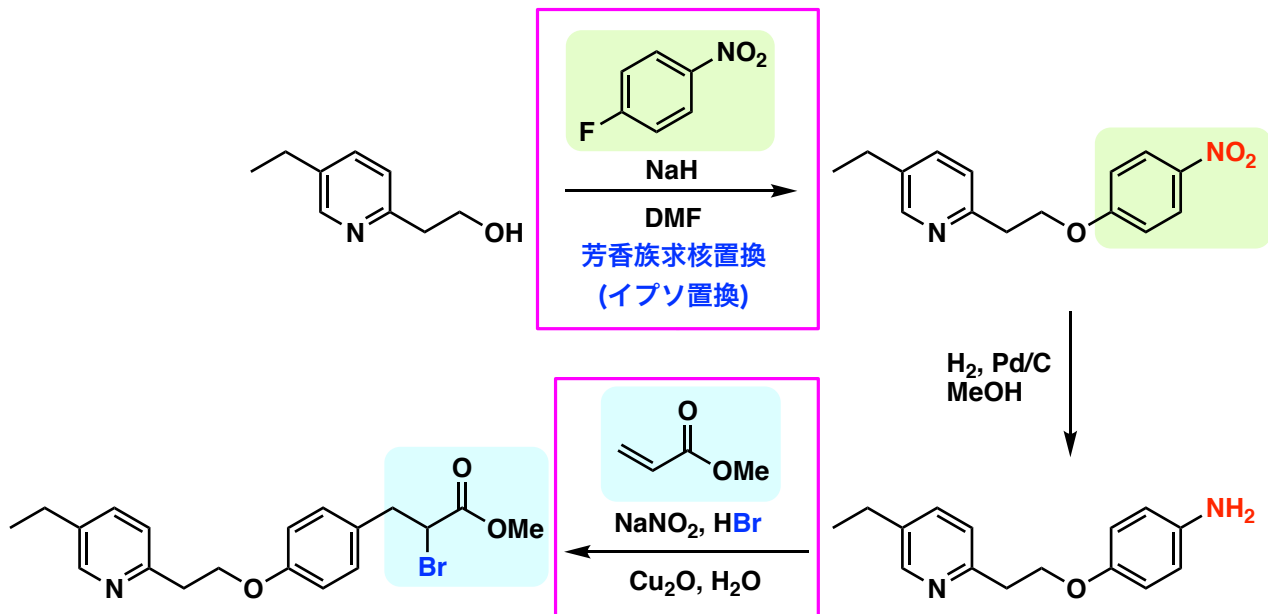
Sohda, T. et. al. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 1440.

Sohda, T. et. al. *YAKUGAKU ZASSHI* **2002**, 122, 909.

大量合成での問題点

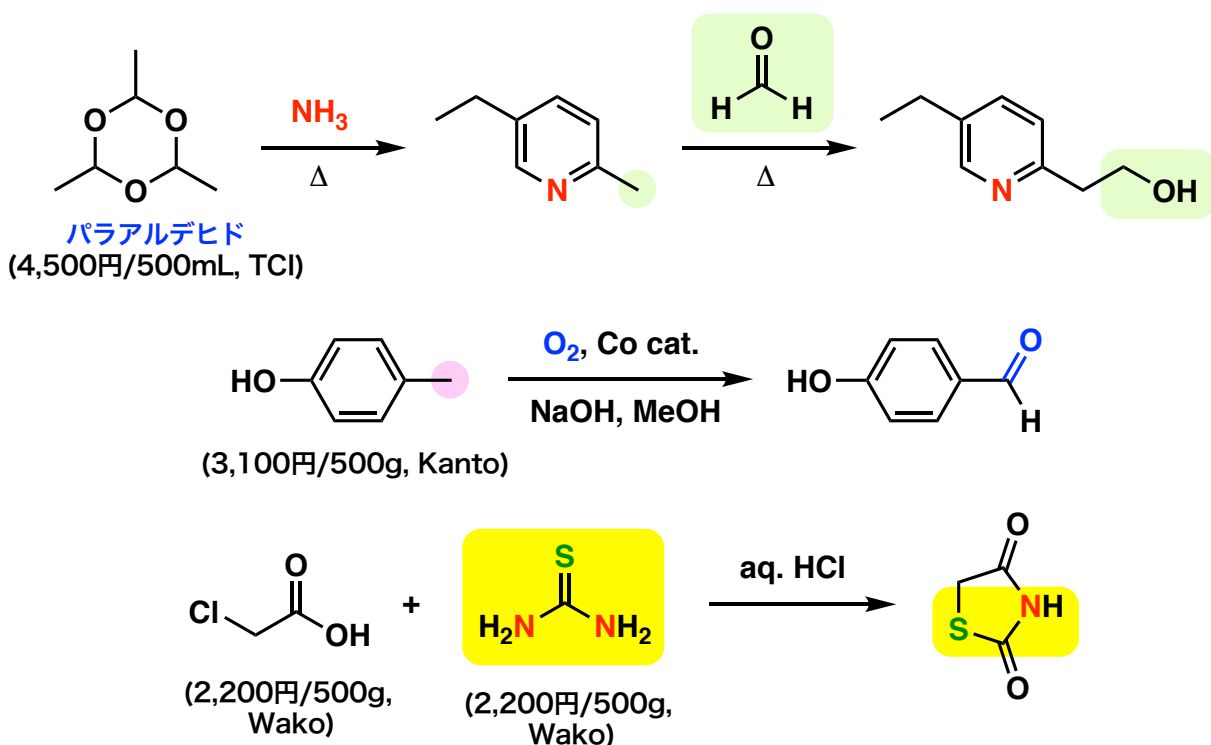
高価なフッ素化合物の使用

41,900円/100g, Wako

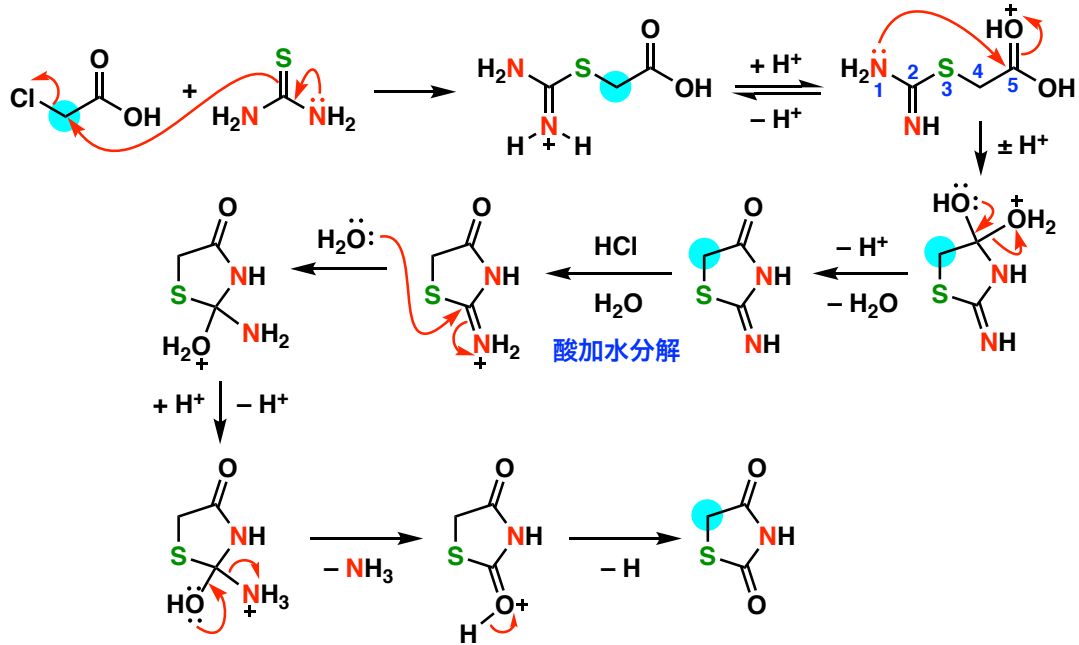
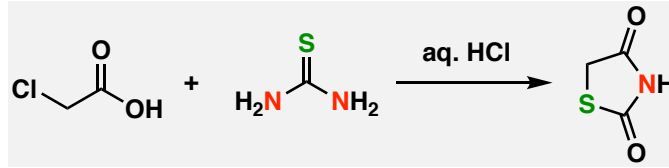


ピオグリタゾンのプロセス合成：中間体合成

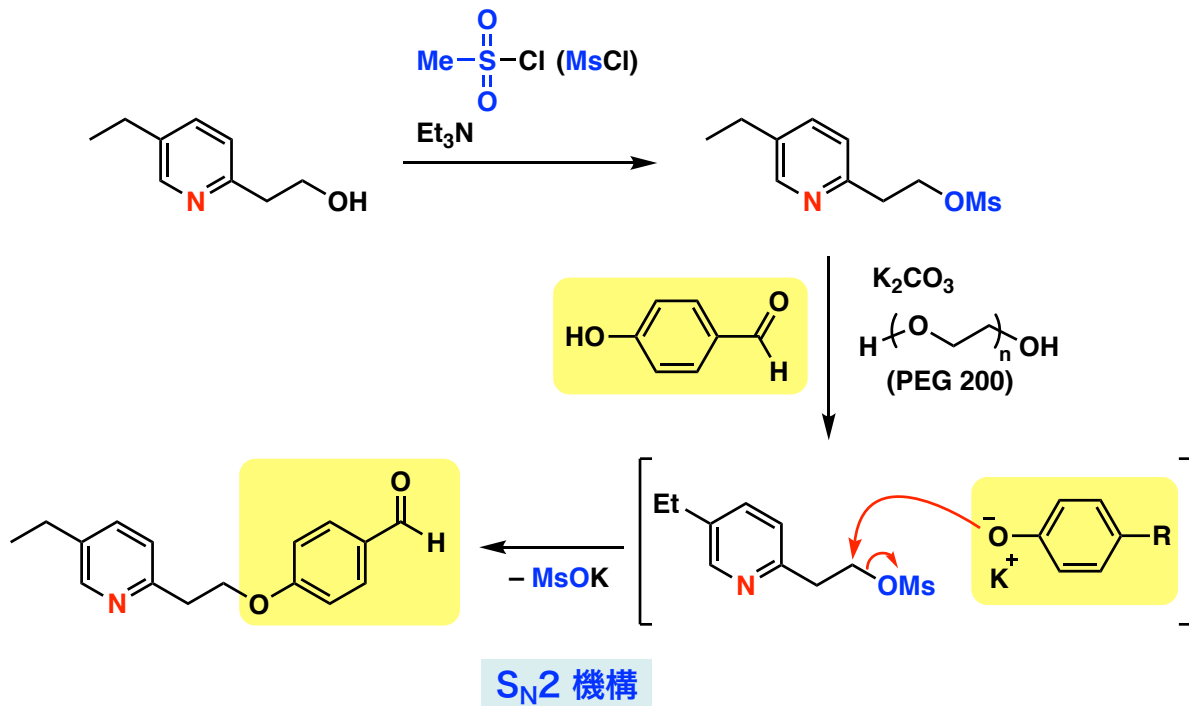
ポイント：3つの部品を連結する収束的合成



2,4-チアゾリジン合成の反応機構



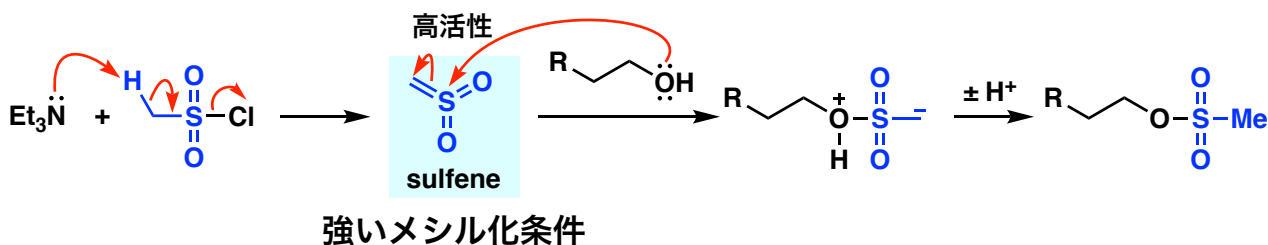
ピオグリタゾンのプロセス合成-1



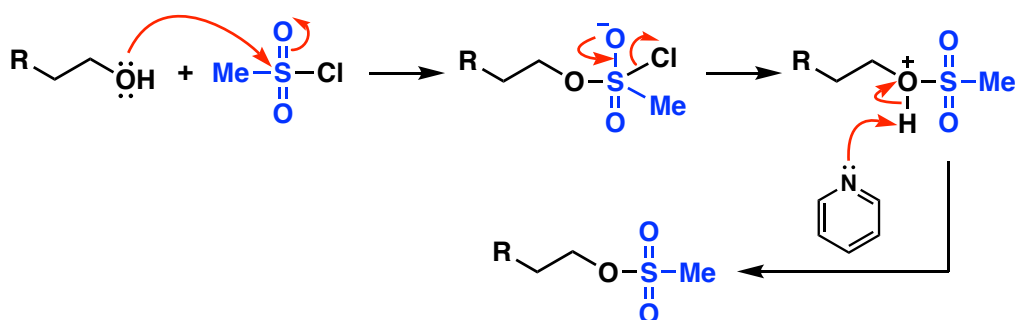
メタンスルホニル化の反応機構

注意：用いる塩基により反応機構が異なる

三級アミン(Et₃Nや*i*-Pr₂NEtなどの比較的強い塩基)

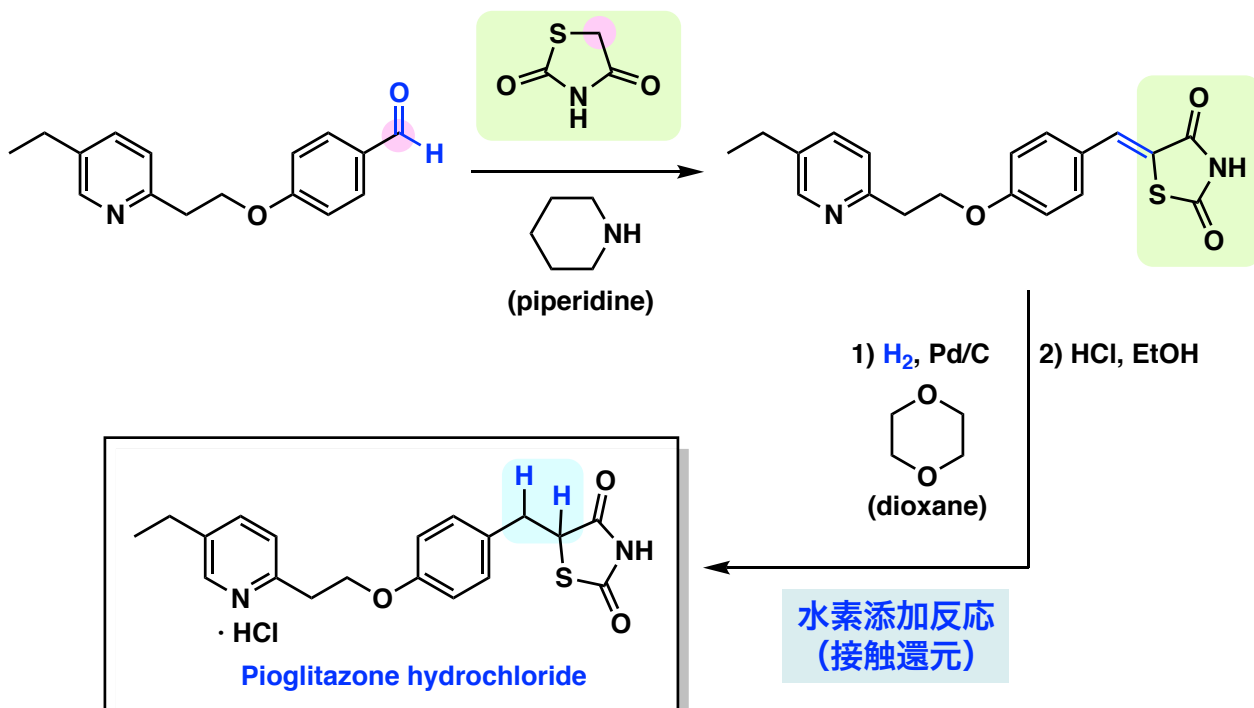


ピリジン(比較的弱い塩基)



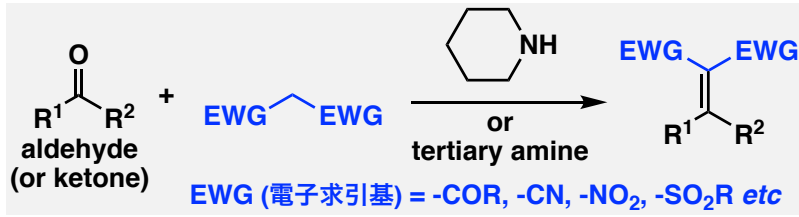
ピオグリタゾンのプロセス合成-2

Knovenagel 縮合



Knovenagel 縮合

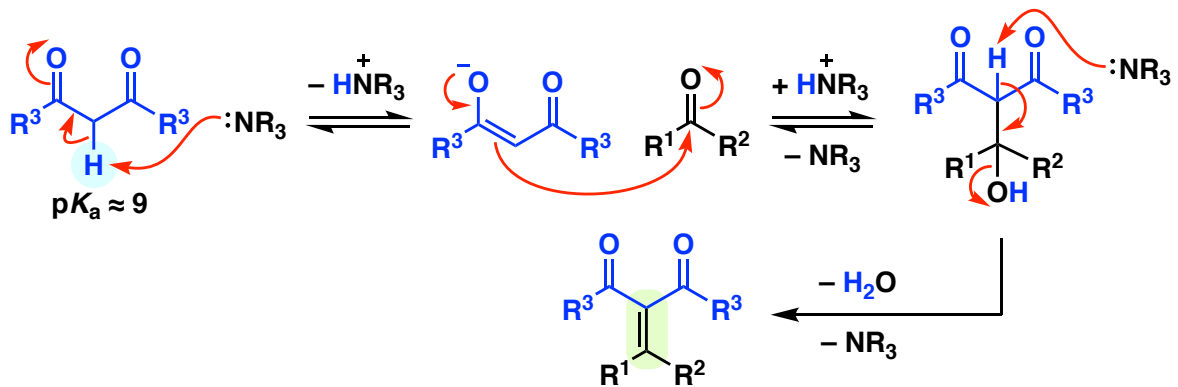
カルボニル化合物と活性メチレン化合物の縮合で置換アルケンを与える反応



生成物の電子不足アルケン
は共役付加反応や
Diels-Alder 反応の基質

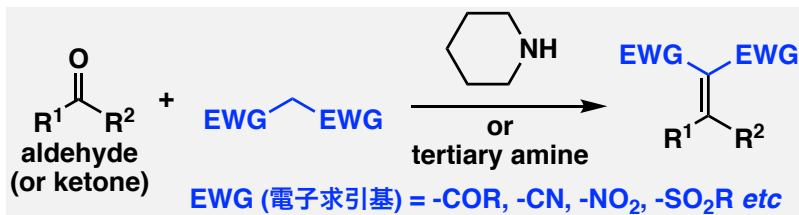
反応機構

第三級アミン or 無機化合物を用いる場合



Knovenagel 縮合

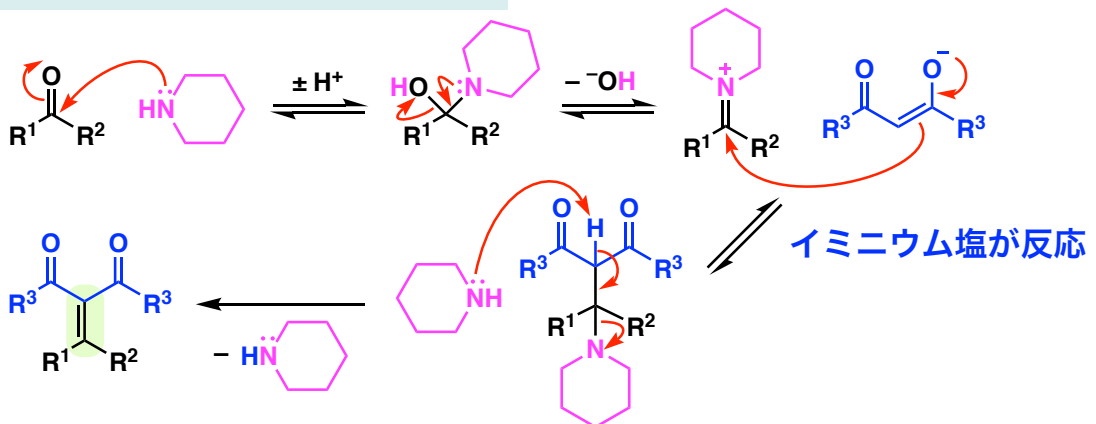
カルボニル化合物と活性メチレン化合物の縮合で置換アルケンを与える反応



生成物の電子不足アルケン
は共役付加反応や
Diels-Alder 反応の基質

反応機構

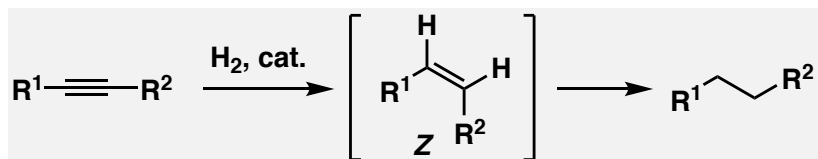
第一級 or 第二級アミンを用いる場合



接触還元

金属触媒存在下、水素を付加させる反応

アルキンの還元



- **不均一系触媒**：Pd/C や Raney Ni, PtO₂, Lindlar 触媒など
る過のみで触媒を除去でき、反応操作が容易
- **均一系触媒**：Wilkinson 触媒 [RhCl(PPh₃)₃]など
選択性に優れる(**不斉還元**も可能)、反応操作は煩雑

注意：不均一系触媒で、硫黄(S)、アミン(N)、リン(P)は触媒毒になる

接触還元できる官能基例

