

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: エイズ治療薬 Efavirenz の触媒的製造
プロジェクトリーダー	: 東ソー・エフテック(株)
所属機関	: 東ソー・エフテック(株)
研究責任者	: 柴田哲男(名古屋工業大学)

1. 研究開発の目的

年間200億円もの売上げを誇るエイズ治療薬 Efavirenz は、光学活性体であるにも関わらず、その製造はラセミ体の光学分割に頼らざるを得ない。触媒的不斉合成手法の開発が遅々として進まない理由はその合成戦略にある。すなわち、アルキニル化反応を基盤とした、ラセミ体の分割化学量論的不斉合成に頼らざるを得ない現状を打開する、触媒的不斉トリフルオロメチル化反応を基盤とした、Efavirenz の実用的な触媒的合成法を開発する。Efavirenz の生産プロセスを確立するために 90% ee 以上の選択性を確保し、その手法をマイクロリアクターを用いたフロー系に適用する。すなわち、効率的フロー合成を可能とするために、TMAF-Packed-Bed Reactor (TMAF 充填層反応器)を開発する。新規 Efavirenz 製造プロセスによる安価な大量供給が実現すれば、全世界に 3,330 万人といわれる HIV 感染者に対して大きな朗報となり、効果的な治療の提供が可能となる。

2. 研究開発の概要

①成果

触媒的不斉トリフルオロメチル化反応を基盤とした、Efavirenz の実用的な触媒的合成法を開発を目指して、大学側では実験室でのフラスコレベルの反応において、基質および触媒の徹底的チューニングにより 90% ee の選択性の達成を目指した。徹底的な触媒チューニングにより、反応マッチした触媒を見つけ出し、最高で 78% ee の選択性を達成した。また企業側では Efavirenz の大量製造、および実際の生産プロセスのコストダウンを狙って、マイクロリアクターを用いたフローケミストリーによる不斉トリフルオロメチル化プロセスの確立を狙った。その結果、フロー反応に不可欠な TMAF を担持したカラムの製造に成功し、そのものを用いたフロー反応を検討し、フロー合成が可能であることの道筋を得ることが出来た。また、大量合成におけるコストの概算を、原材料費を算出した結果、従来法の 1/2 のコストになることがわかった。

②今後の展開

製品化に向けた諸問題をすべて顕在化し、排除できるものを明確にし、一つの手法を選定した。鍵となる反応は、最適触媒の開発によって、78%の純度までに達成した。この純度は、一回の再結晶において純品を得るに十分な純度である。大量合成におけるコストの概算は、従来法の 1/2 のコストになることがわかった。このことより製品化に向けて本格的に検討していくことに対するリスクは回避出来た。今後、鍵反応における製造品純度を90%に上昇させることによって、製品化を実現可能である。この計画にて展開する。

3. 総合所見

一定の成果は得られているが、イノベーション創出の期待が低い。

産学が一体となって取り組み、触媒チューニングにより反応選択性を向上させ、又、フロー合成への道筋

を付けることで、従来の製造コストを約1/2にする可能性を見出したことは評価出来る。今後は、不斉収率の更なる向上に取り組み、計画の実現性を高めて欲しい。