

平成 20 年度顕在化ステージ 事後評価報告書

シーズ顕在化プロデューサー所属機関名： 積水メディカル株式会社

研究リーダー所属機関名 : 名古屋大学

課題名： 光学活性第三級アルコール含有医薬品の工業的製造法の開発

1. 顕在化ステージの目的

波多野らは、反応性の低いケトンに対する有機亜鉛反応剤の付加反応に極めて有効なキラルホスホルアミド亜鉛触媒の開発を行ない、医農薬品中間体や化成品など幅広い有機成分分野で用途のある光学活性第三級アルコールの高効率合成に成功した。本顕在化ステージでは、波多野らの開発した光学活性第三級アルコール合成技術を用いて、光学活性第三級アルコールを含有する医薬品合成に応用する。工業的製造プロセスに応用することを目的に、医薬品ターゲット設定、コスト評価、スケールアップを実施し、実用可能な合成技術として発展させ、目的の光学活性第三級アルコールを高品質かつ安価に生産する方法の開発を目指す。

2. 成果の概要 研究実施者の完了報告書より抜粋

大学の研究成果

アルコール合成反応のキラル触媒を成す嵩高いキラルホスホルアミドの高効率合成を達成した。有機亜鉛反応剤の穏やかな化学的特長を活かし、無溶媒中、短時間で高収率・高エナンチオ選択的に第三級アルコール合成を行うことに成功した。グリニャール反応剤をアルキル源に用い、塩を含まない高純度有機亜鉛反応剤の調製を行い、引き続き無溶媒下でのアルコール合成に成功した。特に、前例がない2級アルキル基の導入に成功し、対応する第二級及び第三級アルコールの高収率・高エナンチオ選択的合成に成功した。様々なアルキル化に対応できる本技術は、工業的医薬品製造プロセスに展開する上で必要不可欠で、今後実用化が大いに期待できる。

企業の研究成果

波多野らが開発したキラルホスホルアミド触媒について、安全性を含めたトレース実験と 100 グラムスケールの高純度品試作を実施した。スケールアップの際に不純物の問題が生じたが、最終工程での簡単な洗浄処理で不純物は完全に除去できた。市場調査を踏まえて第三級アルコール含有医薬品のターゲットを変更し、より市場性の大きい化合物に再設定した。不斉アルキル化に供する前駆体合成は容易ではなく、各合成段階を試行錯誤して鋭意最適化した結果、前駆体の1つについてグラムスケール合成を確立した。実用化に向けた今後の事業で、種々の前駆体を用いる不斉アルキル化による第三級アルコールの合成反応を集中的に検討する必要がある。

3. 総合所見

概ね期待通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。有機亜鉛化合物の穏やかな反応性に注目した当初の目標および顕在化構想は達成された。海外戦略に基づいた多くの知的財産権が発生している。更に、これらの顕在化ステージの研究から、より市場性の高いターゲットが見出された。