

氏名	臼谷 弘次		
授与した学位	博士		
専攻分野の名称	工学		
学位授与番号	博甲第	6195	号
学位授与の日付	2020年 3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科 応用化学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	Flow Chemistry Processes for Reactions Utilizing Unstable Intermediates: Applications Toward Pharmaceutical Production (フロー合成システムを利用する不安定活性種の反応制御および医薬品合成プロセスへの展開)		
論文審査委員	教授 菅 誠治	教授 依馬 正	教授 坂倉 彰
学位論文内容の要旨			
<p>Chapter 1 では序論として医薬品合成におけるフローケミストリー技術の特長，その中でもバッチ型反応器では制御困難な反応の一部を実現できる Flash Chemistry の重要性について記載した。さらに本論文の主題となる「フロー合成システムを利用する不安定活性種の反応制御および医薬品合成プロセスへの展開」として，とくに有機リチウム反応の制御におけるバッチ型反応器での課題とフローケミストリー技術による課題の克服，そしてスケールアップ製造におけるフローケミストリー技術の課題について記載した。</p> <p>Chapter 2 では，バッチ型反応器では実現不可能なケースの lithiation-borylation process にフローケミストリーを適用し，非常に不安定な有機リチウム中間体を安定的に取り扱うために，滞留時間-反応温度の二次元マッピングを行い，正確に中間体の安定性を把握しながら目的とするボロン酸合成を実現できる手法の確立について述べた。本反応は系中でリチウム中間体であるジアニオンを発生させているが，バッチ型反応器ではリチウム中間体の発生と制御が非常に難しく，また，リチウム中間体が溶媒である THF からプロトンを引き抜きプロトン化されてしまう副反応がある。しかし，Flash Chemistry の技術を適用することにより，バッチ型反応器では制御不可能な合成反応の確立に成功した。</p> <p>Chapter 3 では，lithiation-borylation process で起こりえる副反応であるブチル化の抑制について記載した。Flash Chemistry の技術的特長である精密滞留時間制御によりブチル化を抑制しながら，所望の生成物を選択的に合成できる手法を開発した。本手法は，その他のボロン酸合成にも適用され，種々のボロン酸合成技術の確立に貢献した。</p> <p>Chapter 4 では，Chapter 2 で述べたボロン酸合成をスケールアップ製造するためのプロセス研究を実施した。フローリアクターを用いたスケールアップ製造では，ナンバリングアップ（並列化）による大量生産が適していると考えられていた時期もあるが，実際にはリアクターの数に応じた送液ポンプも必要となることから，実際的な方法では無いと考えられつつある。このような中，流速や流路，そして混合器の内径などを検討し，ナンバリングアップではないスケールアップ法の開発に成功し，kg スケール製造の実証実験に成功した。フローリアクターを用いた検討では，小スケールでの検討からスケールアップ製造まで展開していく際に多くの課題が生じるが，これらの各々の課題に対応していくことにより kg スケールでの製造が可能であることを示した。一般的に極低温条件が必要とされる lithiation-borylation process であるが，バッチ型反応器では制御不可能な実験条件でもフローリアクターにより安定的に実験・製造出来ることを示した。</p>			

論文審査結果の要旨

医薬品プロセス化学研究において研究開発の迅速化・効率化、そして安全性追求の観点からフローケミストリー技術開発とプロセス開発における実用化が強く望まれている。本学位論文は、これら背景に応えるために、フローケミストリー技術の中でも特にバッチ型反応器では実現できない超短時間反応を実現する「Flash Chemistry技術によるプロセスの構築」と「スケールアップ製造の実現」という二つのアプローチを基軸として取り組んだものである。

前者ではPI3K α 部分阻害薬の候補化合物における重要中間体であるボロン酸合成において、既存の宮浦ホウ素化プロセスによる残留パラジウム問題を回避すべく、リチオ化-ボリル化の反応プロセスをFlash Chemistryによって実現した。その際、反応温度と滞留時間の影響による中間体の安定性を評価し、これが後者のスケールアップ製造にも活用できる重要データであることを示した。さらに、このFlash Chemistry技術がその他のボロン酸合成にも活用できることを示し、ハロゲン-リチウム交換反応を用いたプロセスでは常に付随するリスクのある副反応の(1) 反応の複雑化、(2) 溶媒によるプロトン化、(3) 副反応であるブチル化を抑制しながら、目的とするボロン酸生成物を取得できることを示した。

後者ではFlash Chemistry技術による製造プロセスをkgスケールで実現した。フローケミストリー技術を用いたスケールアップ製造では、全般的に閉塞トラブルに見舞われることが多いが、実際の製造を行う前に閉塞リスクを評価し、また閉塞が生じる前に代替のリアクターに切り替えて製造（運転）を継続する手法を開発するなど、フローケミストリー技術の有用性を示した。

以上の研究成果は、医薬品プロセス化学分野で極めて重要なフローケミストリー技術による製造プロセスを見事に具現化したものであり、博士学位に値すると認められる。