

協会賞(技術的なもの)

塩野義製薬株式会社¹・

シオノギファーマ株式会社²

²連続生産技術部・部長 北村 英之氏
¹製薬研究所・所長 釣谷 孝之氏
¹製薬研究所・サブグループ長 福井 伸明氏
¹ワクチン事業戦略部 芝原 摂也氏
¹創薬化学研究所・サブグループ長 阿南 浩輔氏
²連続生産技術部 岡本 和也氏



北村 英之氏



釣谷 孝之氏



福井 伸明氏



芝原 摂也氏



阿南 浩輔氏



岡本 和也氏

(業績)「抗インフルエンザウイルス剤バロキサビル マルボキシルの実用的製造法の開発」

バロキサビル マルボキシルは塩野義製薬により創製されたキャップ依存性エンドヌクレアーゼの阻害作用を有する1回の経口投与で治療が完結する抗インフルエンザウイルス薬である。本適応に対し国内市場においてトップシェアを占め(2024年度)、Rocheグループとの提携によりグローバル展開され、その有用性が広く認められている。本化合物は、2つの三環性複素環が不斉中心を介して連結した活性原体にプロドラック化のための修飾が導入された構造を有し、合成化学的な難度が高い。受賞者らは本薬の製造法研究に従事し、世界的な需要に応える実用的な工業的製造プロセスの開発を短期間で達成した。

1. 三環性トリアジナノン誘導体の実用的製造法の開発と基質の構造要件に着目した縮合プロセスの改良

創薬段階で見出されたバロキサビル マルボキシルの合成戦略は、工業化の観点でも適用された合理的な収束的ルートであった。しかし、スケールアップ製造に伴う品質管理や経済性の観点で、安定供給に懸念がある合成法であった。鍵中間体である三環性トリアジナノン誘導体の合成は、入手性の低い主原料に頼り、極低温反応およびカラムクロマトグラフィー精製、高毒性または高価である反応剤の使用に課題があった。さらに、ベンゾチエパン中間体との縮合工程では、立体化学の制御や収率が十分でなかった。

受賞者らは、三環性トリアジナノン中間体のスケールアップ製造を指向し、創薬合成法の課題を解決した実用的製造プロセスを新規に開発した。また、縮合工程においては、crystallization-induced diastereomer transformationの原理に着目し、基質の保護基を変更する戦略により、成績体の立体選択性の向上、副反応の抑制による収率の向上および製造プロセスの簡略化を達成した。この際、既存ルートの中間体を活用した1段階での保護

基の変換工程を導入することで開発期間を短縮し、プロセス検討開始から3年以内で商用生産体制を確立した。

2. 可視光酸化還元触媒を用いる光学活性トリアジナノン中間体の高効率不斉合成法の開発

上記の実用的製造法の生産性をさらに向上させるため、光学活性トリアジナノン中間体の新規不斉合成法を見出した。保護基の変換工程を不要とする合成戦略とするとともに、L-セリンを用いたキラルプール法により高立体選択的に三環性トリアジナノン骨格を構築した。さらに、新規に開発したアクリジニウム塩を光酸化還元触媒とした可視光フロー反応による脱炭酸工程を経て、先に開発された実用的製造法と共通の縮合前駆体を得た。本プロセスはキログラムスケールでの検証製造を完了し、大規模生産にも適用可能と判断されている。

以上の成果は、感染症治療薬の安定供給を達成するうえで重要であり、有機合成化学およびプロセス化学的な意義のみならず社会的意義も高いと考えられる。このことから、有機合成化学協会賞(技術的なもの)に十分値するものと認められる。

【略歴】北村 英之氏 平成12年 広島大学大学院医学系研究科博士後期課程修了

釣谷 孝之氏 平成16年 京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了

福井 伸明氏 平成24年 東京工業大学大学院理工学研究科博士後期課程修了

芝原 摂也氏 平成23年 長崎大学大学院医歯薬総合研究科博士後期課程修了

阿南 浩輔氏 平成17年 九州大学大学院薬学府修士課程修了

岡本 和也氏 平成25年 北海道大学大学院生命科学院研究科博士後期課程修了