

論文内容の要旨

博士論文題目 実験計画法を用いた医薬品合成プロセスの最適化に関する研究

氏名 西村 晃一郎

【背景】

プロセス化学研究者は製薬企業において重要な役割を担っている。化学反応の最適化研究では、研究者の緻密な反応の観察に基づいた反応条件の精査が必須となる。一方で、研究者の経験に頼った手法では、時に誤った最適値を最終の結論と判断するという問題も生じていた。

【目的】

医薬品合成プロセスの研究に、統計学的手法として知られている実験計画法を適用して、研究者の経験に依存しない最適化研究を進めた。

【結果】

1. Mannich 反応への実験計画法の導入研究

試薬及び温度など多くの因子を有し最適化が困難であった Mannich 反応に対し、実験計画法に基づいた最適化を行った結果、統計学的に最適反応条件を見出すことができた。また、過去の経験に基づいて見出された最適値と同等の結果を得るとともに、過去に見いだせなかった新たな反応条件も見出せた。

2. 塩酸オロパタジン新規合成ルートへの実験計画法の適用

抗アレルギー剤である塩酸オロパタジンは三置換オレフィン構造を有しており、Z 異性体を効率よく合成することが課題であった。過去の報告に着目し、立体選択的に進行する七員環形成反応を鍵反応とした新規合成法の合成法研究に取り組んだ。鍵反応の最適化に実験計画法を適用し、収率向上を達成した。

3. 合成ルートの連続化への実験計画法を用いた研究

重要中間体のキナゾリン化合物の合成において、実験計画法を用いて合計四工程からなる合成ルートの最適化を実施し、第一工程と第二工程、及び第三工程と第四工程それぞれの工程の単一操作化に成功した。単離プロセスが合計二回に削減できたことで、作業効率は大幅に改善した。

(論文審査結果の要旨)

プロセス化学研究者は製薬企業において重要な役割を担っている。化学反応の最適化研究では、研究者の緻密な反応の観察に基づいた反応条件の精査が必須となる。一方で、研究者の経験に頼った手法では、時に誤った最適値を最終の結論と判断するという問題も生じていた。そこで、医薬品合成プロセスの研究に、統計学的手法として知られている実験計画法を適用して、研究者の経験に依存しない最適化研究を進め、以下の研究結果を得ている。

(1) Mannich 反応への実験計画法の導入研究

試薬及び温度など多くの因子を有し最適化が困難であった Mannich 反応に対し、実験計画法に基づく最適化を行い、統計学的に最適反応条件を見出した。従来の手法と同等の最適値を得るとともに、以前に見いだせなかった新たな高効率反応条件も見出した。実験計画法の化学反応への適用は種々報告されているが、ここでは導入時の研究ではあるものの、これまでにない新規条件の発見に至っている。

(2) 塩酸オロパタジン新規合成ルートへの実験計画法の適用

抗アレルギー剤である塩酸オロパタジンは三置換オレフィン構造を有しており、Z 異性体を効率よく合成することが課題であった。既知の報告に着目して、立体選択的に進行する七員環形成反応を鍵反応とした新規合成法を検討した。この鍵反応の最適化に実験計画法を適用し、収率向上を達成した。本研究は、合成法自体にも新規性を有しており、鍵反応に実験計画法を用いることにより、既報において最大 60% であった収率を 80% まで向上させることに成功した。

(3) 合成ルートの連続化への実験計画法を用いた研究

重要中間体のキナゾリン化合物の合成において、実験計画法を用いて合計四工程からなる合成ルートの最適化を実施し、第一工程と第二工程、及び第三工程と第四工程それぞれの工程の単一操作化を達成した。単離プロセスを削減できたことで、作業効率は大幅に改善した。Half Normal Plot の簡潔な情報を手掛かりに、非常に効率的な合成法を確立した。

以上のように本論文では、実験計画法を医薬品の合成プロセスに巧妙に適用し、プロセス化学の研究として高く評価でき、また物質科学への発展に貢献しているものと考えられる。よって、審査委員一同は本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。