

GEの原薬合成

(株)陽進堂 取締役・社長付研究開発担当

白土 正三

1.はじめに

7月21日、NHKで、「インド・ルピン社と日本・共和薬品」との合併問題が取り上げられた。現在、国の政策として「医療費を安くすること」が行われているが、その一環として「ゼネリック医薬品(GE)の普及」が挙げられている。

前記、両会社の合併は、医薬品の製造費を安価にするための一つの方法であろう。薬が安価になる事は患者さんにとっては非常に良いことであるが、それで全てが解決したことにはならない。

言うまでもなく、薬の純度が保たれていなければ何にもならないのである。

薬の値段が安いこと、そして薬の純度が保たれていることが重要である。

創薬及びGEの合成について述べてみたい。

2.新薬の創製に於いて

私は38年間、興和(株)に在籍した。

その間、高血圧治療薬、緑内障治療薬であるニブラジロール(商品名、ハイパジール、NIP)を創製した。このものは最初、21工程をかけて合成したのであるが、合成方法に改良を重ねて大量合成が出来るようになった。

然しながら、ここまでの方法ではニトロエステル化の時に生じるベンゾピラン体の混入をどうしても減ずる事が出来ず、NIPの純度は99.5%であった。

NIP、或いはベンゾピラン体の長期毒性試験等を行って、NIPは新薬として許可されたのであるが、合成陣としては合成方法を更に追求し、4級アンモニウムナイトレートを用いたニトロエステル化法を開発した。

これによりベンゾピラン体の副生はなくなり、NIPの純度は99.5%以上となっている。

このように新薬の創製に於いては、製造費を安価にすることと、毒性の軽減化を求めて、合成方法の検討を限りなく続けている。

3. GEの原薬合成に於いて

現在、インドや中国では沢山のGEが合成されているが、その合成方法は

殆ど先発医薬品の合成方法である。

安価であり、純品であれば問題はないが、必ずしもそうではない。

私は(株)陽進堂に入社して、先ずレボフロキサシン(LVF)の合成方法について検討した。

LVFは、ピリドベンゾオキサジン(PBO)を4-メチルピペラジンと反応させて製造している。このPBOは光学分割して得るか、或いは光学活性アラニノールをくっつけた化合物を、段階的に環化して行って得られている。

光学分割法は一般的には高価になるので避けて、私は環化方法について検討した。この方法はこれ迄何社かで検討されて来ているが、操作性、収率の面では満足出来るものではない。

私は段階的に加える試薬を変えて、先ず、最初の工程は K_2CO_3 を、次の工程はそのままの系に10% KOHを加えて加温することで、総収率を80~85%にすることが出来た。

この事により、LVFを安価に、純度良く製造する事が可能になった。

次に試みたテーマはプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾール(RBZ)の合成方法である。

この化合物の化学構造式は、Sに酸素が1ヶ入ったものであるが、反応を行うと容易に酸素が2ヶ入ってしまう。

例えば比較的弱い酸化試薬mCPBAでの反応では、このスルホン体がどうしても0.5%程度混入してしまっていて、結局ラベプラゾールの純度を落としてしまう。

最初に述べたNIPの合成の時に生じたベンゾピラン体のような状態である。

このスルホン体を副生しにくい試薬、条件を鋭意追求した結果、NaOClを用いて酸化すれば、スルホン体の副生を殆ど抑える事が出来ることが解った。

その結果、ラベプラゾールの純度は99.8%以上にすることが出来ている。

このように私達はGEの原薬合成に於いては、種々の合成検討を行って、先発医薬品の純度を上回る原薬を、出来るだけ安価に供給出来るように日夜、努力を重ねている。

略 歴

白土正三 (しらつち まさみ)

- 1964年 九州大学薬学部卒業
1966年 九州大学薬学研究科修士課程修了
1966年 興和株式会社入社 東京研究所に配属
新規医薬品の研究開発に従事
2004年 興和株式会社退社
2004年 株式会社陽進堂入社 取締役 社長付研究開発担当

論文

- (1) M. Shiratsuchi, K.Kawamura, T. Akashi, M. Fujii, H. Ishihama, and Y. Uchida. Chem. Pharm. Bull., 35 632 (1987)
- (2) M. Shiratsuchi, K. Kawamura, T. Akashi, H. Ishihama, M. Nakamura and F. Takenaka. Chem. Pharm. Bull., 35 . 3691 (1987)
- (3) T. Akashi, K. Kawamura, M. Shiratsuchi, and H. Ishihama . Chem. Pharm. Bull., 34 2024 (1986)