

# カスタム計画を用いた フロー反応条件の最適化

2021.12.16

杏林製薬

わたらせ創薬センター 合成研究所

牛渡 誠



## 杏林製薬 合成研究所

- ・創薬合成から開発合成までを担う1部署

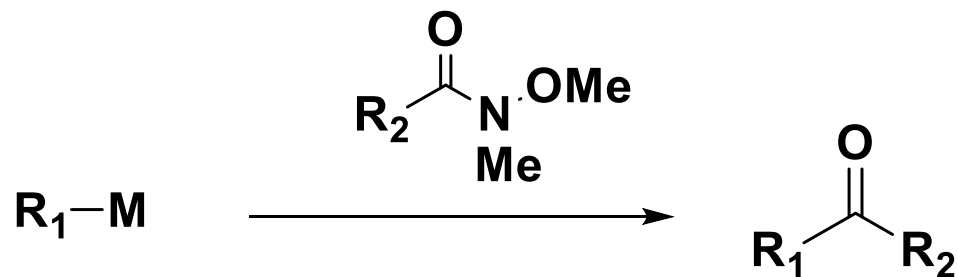
以下のようなJMP(Pro)搭載手法を用いて業務

- ・重回帰分析、主成分分析、判別分析
- ・正則化回帰、SVM、NN
- ・関数データ解析、ガウス過程回帰
- ・ **DoE**

本発表にて弊社でのDoEの取り組みの一例を紹介する

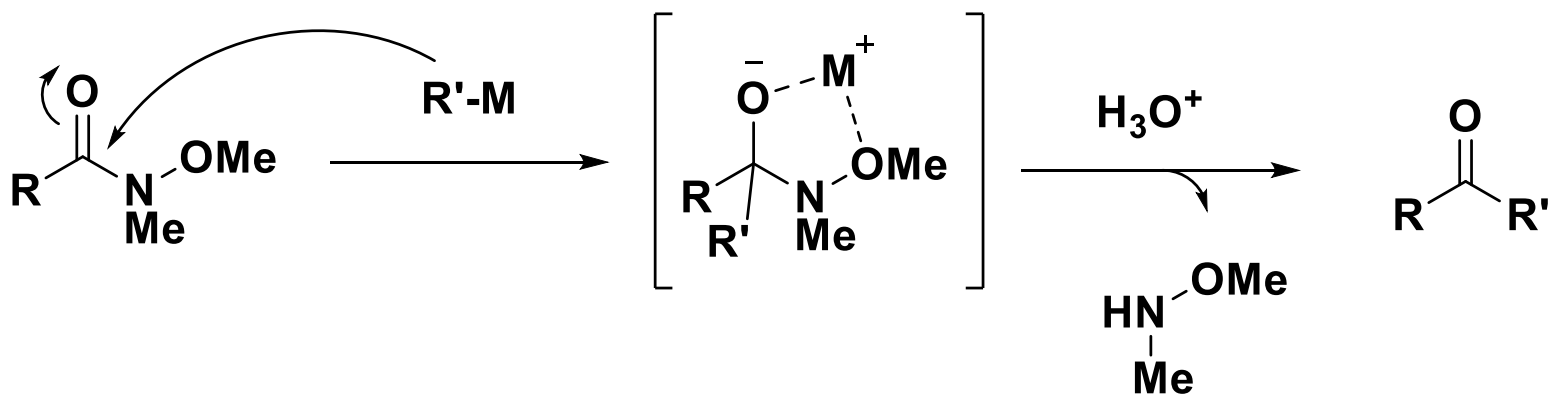
# 研究背景

## Weinreb amide keton 合成



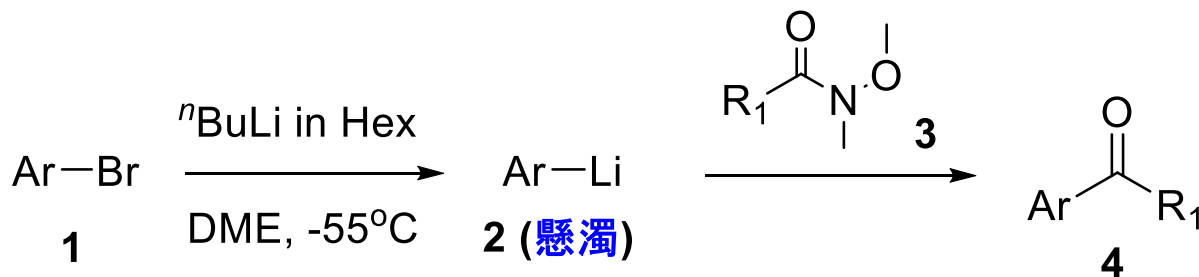
・ケトン合成における、古典的、かつ信頼性のある手法

メカニズムは以下のとおり



# 研究背景

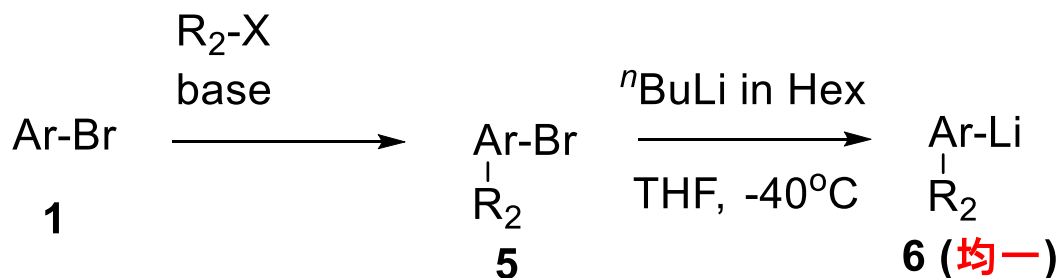
## ★課題



run/scale	condition	result & comment
1/ 14.4 g	$n\text{BuLi}$ in hex (3.5 eq.), DME, $-55^\circ\text{C}$ , 1 h then <b>3</b> (1.2 eq.), $-55^\circ\text{C}$ to $-20^\circ\text{C}$	56%
2/ 69.7 g	$n\text{BuLi}$ in hex (3.5 eq.), DME, $-55^\circ\text{C}$ , 1 h then <b>3</b> (1.2+0.16 eq.), $-55^\circ\text{C}$ to $-20^\circ\text{C}$	16% (1回収 17%)

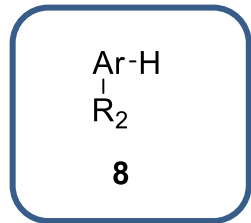
Li化したAr-Li体**2**が懸濁状態であり、  
スケールが上がることで反応不良を起こしたと推測

## ★解決策



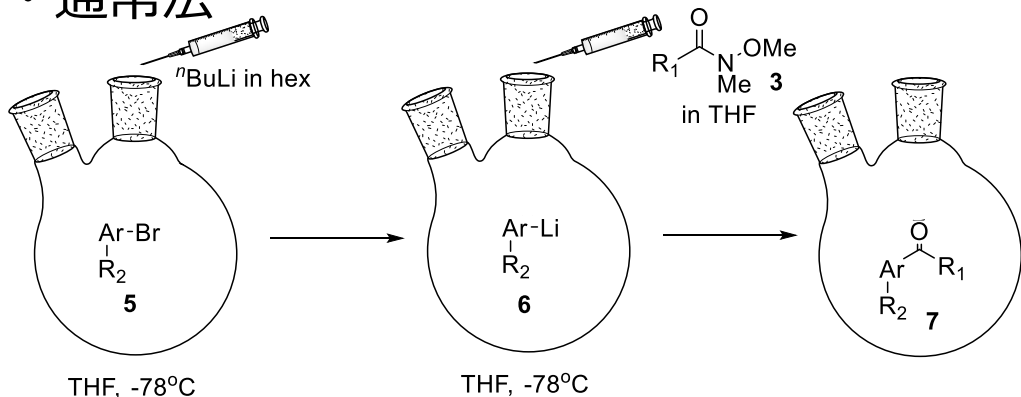
基質**1**に官能基付加させた**5**を用いることで  
Li体**6**が均一溶液になることを確認

# 研究背景



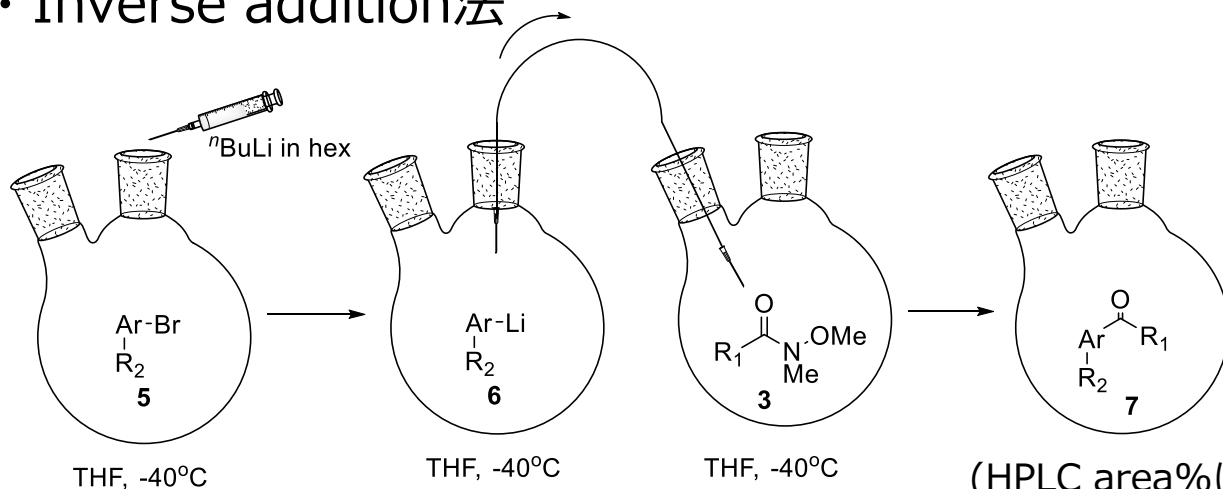
## ★バッチ法による検証

### ・通常法



HPLC area %		
7 (TM)	5 (SM)	8 (bypro)
7.7	5.5	44.8

### ・Inverse addition法



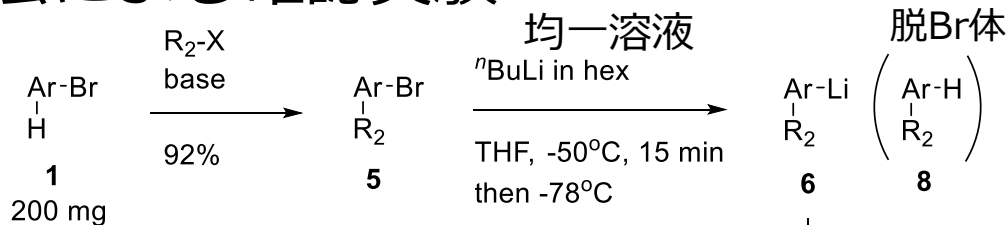
HPLC area %		
7 (TM)	5 (SM)	8 (bypro)
26.9	9.1	25.6

(HPLC area%は全てWeinreb amide 3を除去した値)

Weinreb amide **3**に調製したLi化体**6**を投入したほうが反応成績が良い

# 研究背景

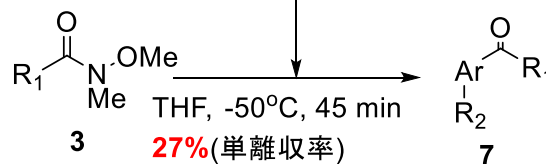
## ★バッチ法による確認実験



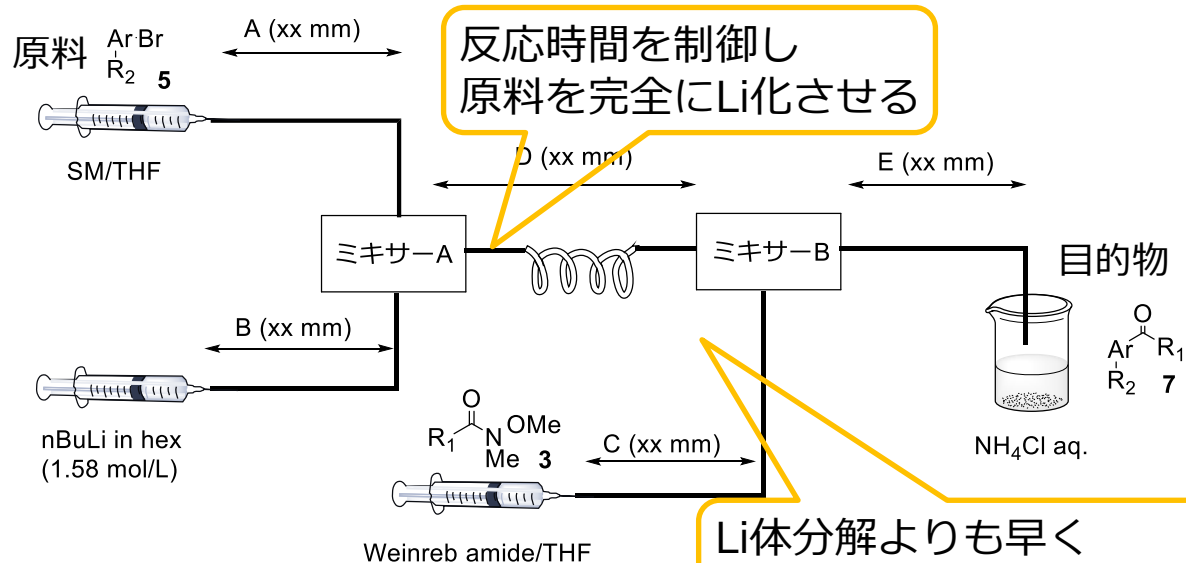
- 脱Br体8の生成を抑制できない
- 反応の複雑化

Inverse addition法は収率向上の可能性のあるものの

- 小スケールでの検討が困難
- 中~大スケールでの安全性リスク、再現性リスクが高い

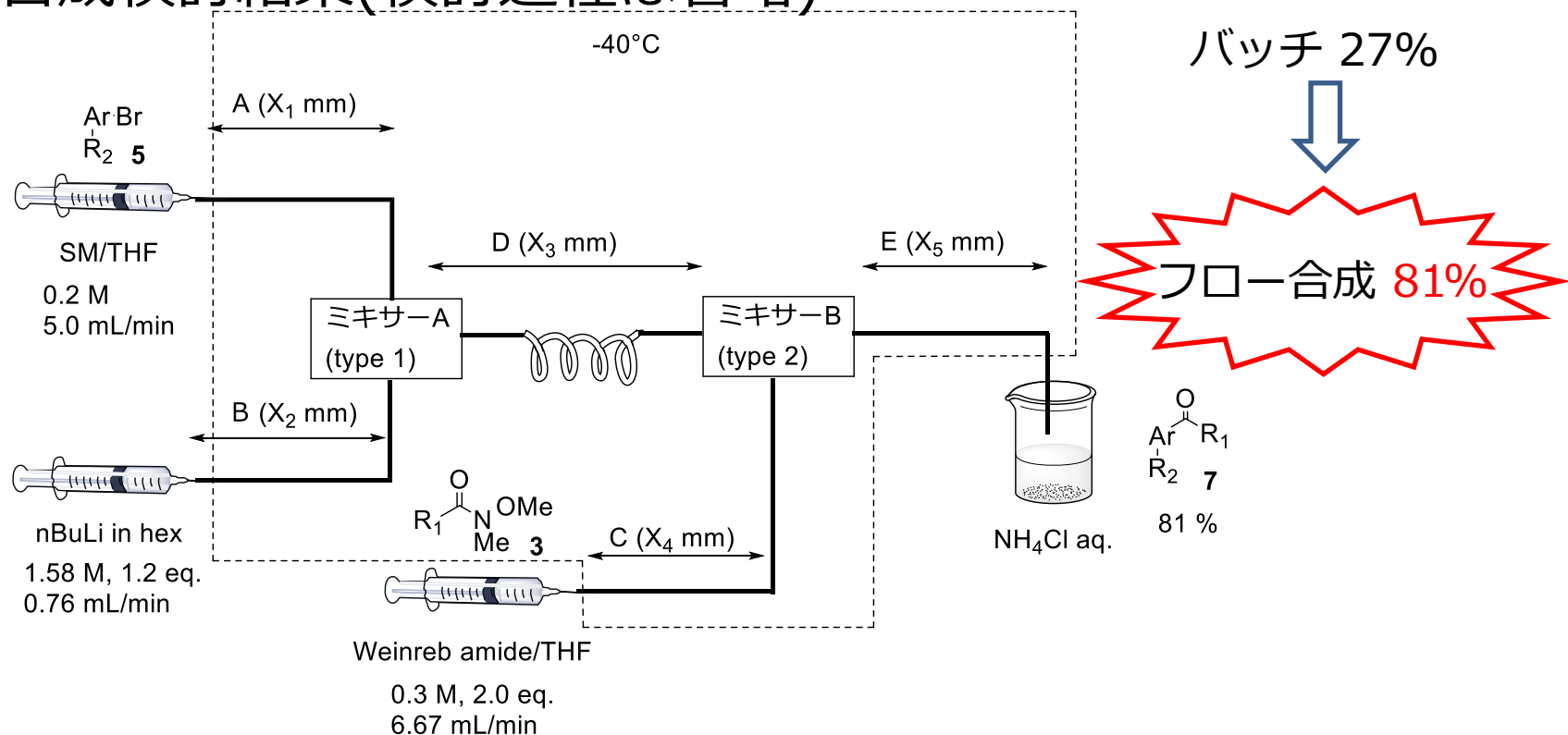


## ★新解決案 $\rightarrow$ フロー合成



Li体分解よりも早くWeinreb amideと反応させる

# フロー合成検討結果(検討過程は省略)



原料**5**濃度 : 0.2 M  
原料流速 : 5.0 mL/min  
収率 : 81%

計算上、目的物は ca.300 mg/min ⇒ 18 g/h 合成可能

量産化には原料、試薬の**濃度**、**流速**などが重要

# (医薬品)プロセス化学でDoEを利用するメリット

- 重要な因子を知ることができる
- 安全性、コストを考慮した因子設計がしやすい  
(デザインスペースを知ることができる)
- 複数の解を得ることができる

## 化学合成の条件検討にカスタム計画は相性が良い

数工程経て中間体を合成して検討をすることが多いため  
検討原料を合成するコスト、期間に制限が生じる  
→実験数を調整できるカスタム計画は利用しやすい  
(**絞った実験数の基で最大の理解が得られる**)

- 本発表の実験において  
利用できる原料から残り30回程度の実験が可能  
→予備検討、不測の事態も含め、20回程度で結果を出す  
→4因子、全ての交互作用、及び二次項も含め、  
16回のカスタム計画を実施することとした



# DoE (カスタム計画+実験結果)

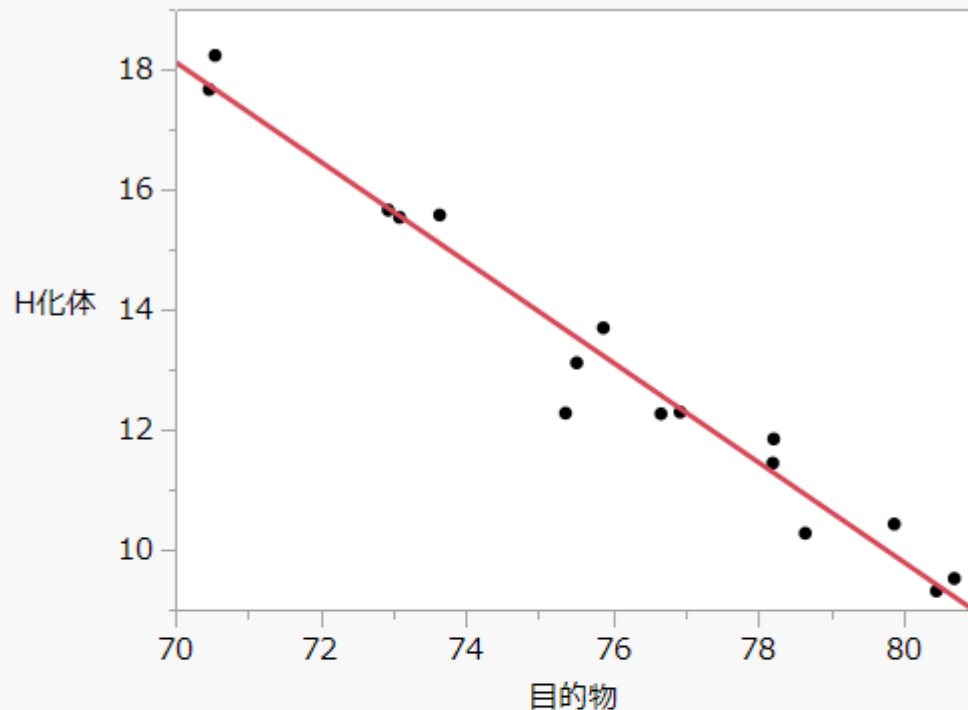
因子は原料濃度、試薬濃度、試薬当量、温度とした  
水準は検討背景と技術者間による調整を行い決定  
特性値は目的物と副生成物(H化体)の変換率とした

Li化の条件( $n$ BuLi濃度&当量)、  
原料の流速 (5.0 mL/min)、  
チューブ長、チューブ径、  
及びミキサータイプは  
全実験で統一した

	SM濃度	Weinreb濃度	Weinreb当量	温度	目的物	H化体
1	0.2	0.4	2	0	70.542	18.246
2	0.2	0.4	2.5	-40	73.627	15.587
3	0.2	0.6	1.5	-20	75.876	13.708
4	0.2	0.8	2	-40	78.216	11.858
5	0.2	0.8	2.5	0	72.921	15.67
6	0.3	0.4	1.5	-40	79.872	10.441
7	0.3	0.4	2.5	-20	73.076	15.549
8	0.3	0.6	2	-20	78.204	11.456
9	0.3	0.6	2.5	-40	80.697	9.534
10	0.3	0.8	1.5	0	78.65	10.288
11	0.4	0.4	1.5	0	76.930245853	12.305
12	0.4	0.4	2.5	-40	75.51	13.126
13	0.4	0.6	2	-20	76.668	12.277
14	0.4	0.6	2.5	0	70.462	17.678
15	0.4	0.8	1.5	-40	80.452	9.327
16	0.4	0.8	2.5	-20	75.357	12.288

Run11は試薬の劣化により  
反応が完結しなかった  
→JMPを用いて欠測値の  
補完により算出させた

## 目的物とH化体の二変量の関係



特性値の2つの関係性は  
2変量の関係より、  
直線的な関係性を持つ様子  
→片方の特性を考えることで  
十分と判断した

直線のあてはめ

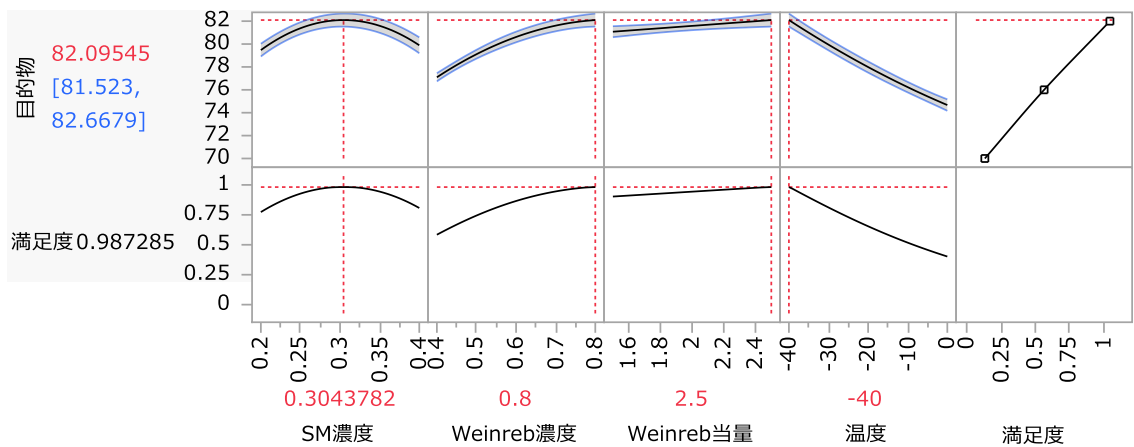
## 直線のあてはめ

$$H化体 = 76.397613 - 0.8323531 * 目的物$$

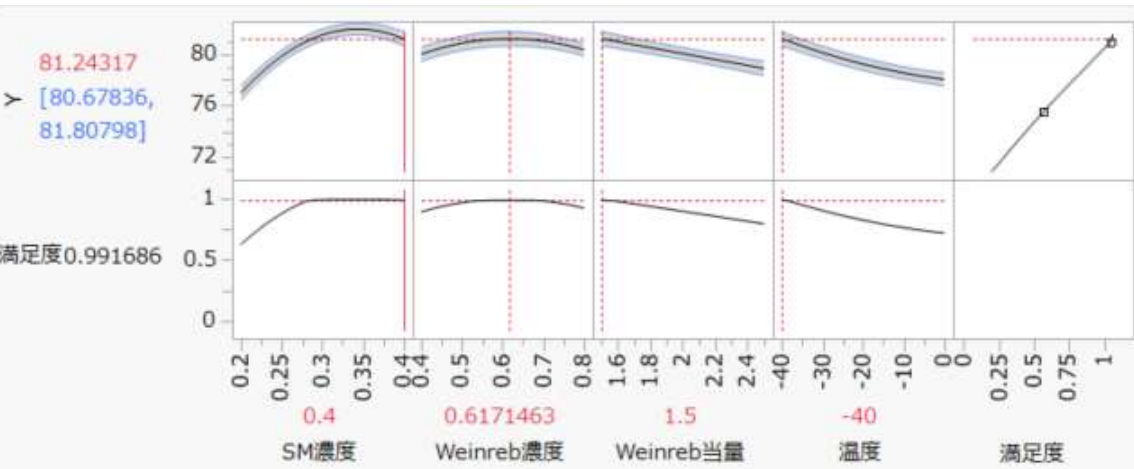
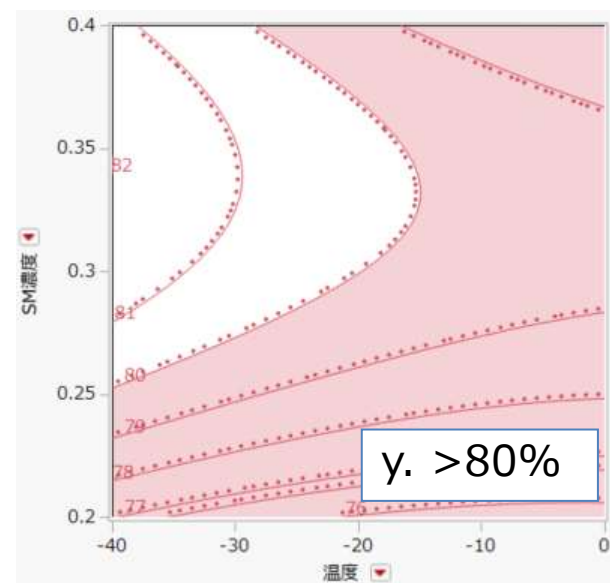
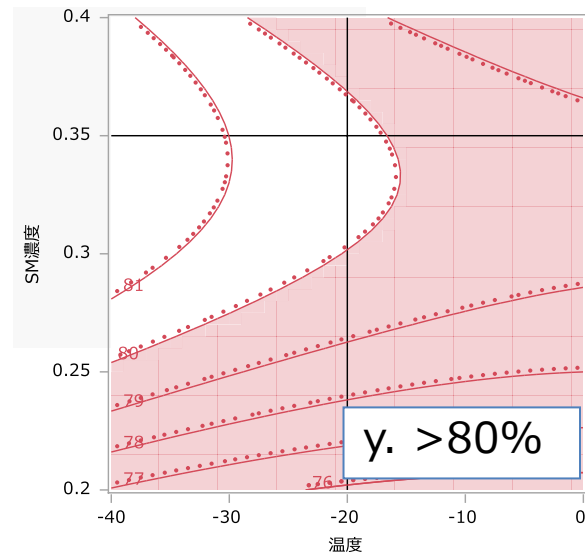
## あてはめの要約

R2乗	0.964288
自由度調整R2乗	0.961737
誤差の標準偏差(RMSE)	0.540996
Yの平均	13.08363
オブザベーション(または重みの合計)	16

# DoE (カスタム計画)の解析

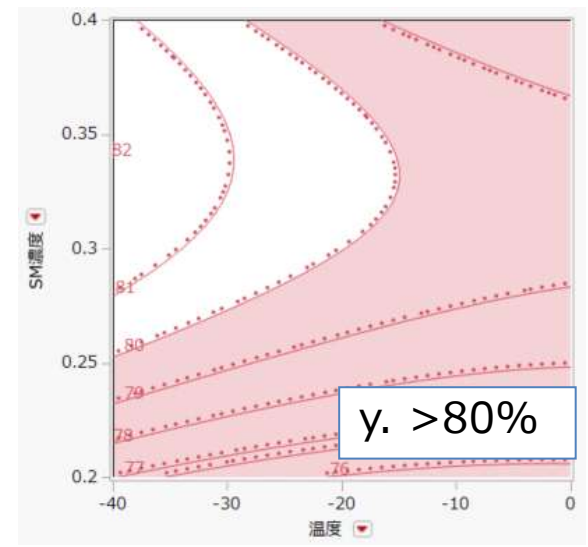
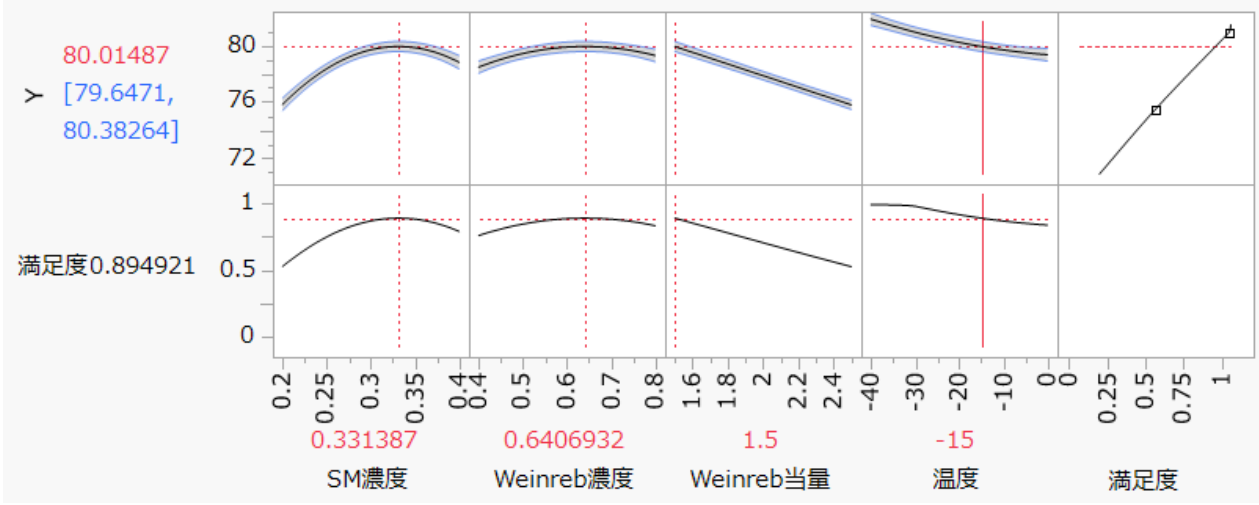


調査水準内の最大値は82.1%  
原料濃度 0.30M, Weinreb濃度 0.8M,  
Weinreb当量 2.5 eq., 温度-40℃

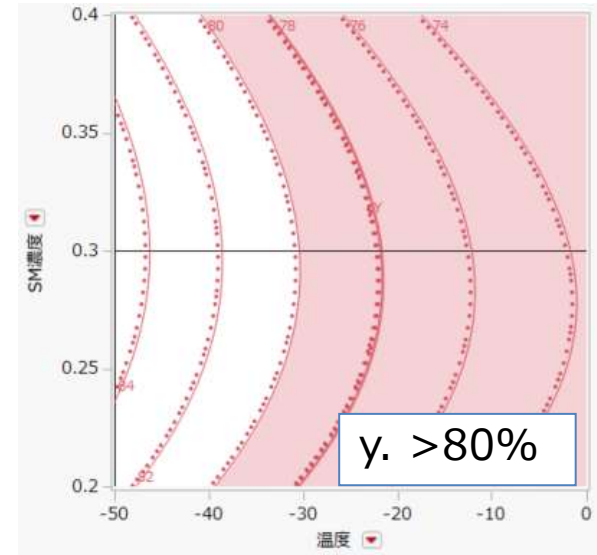
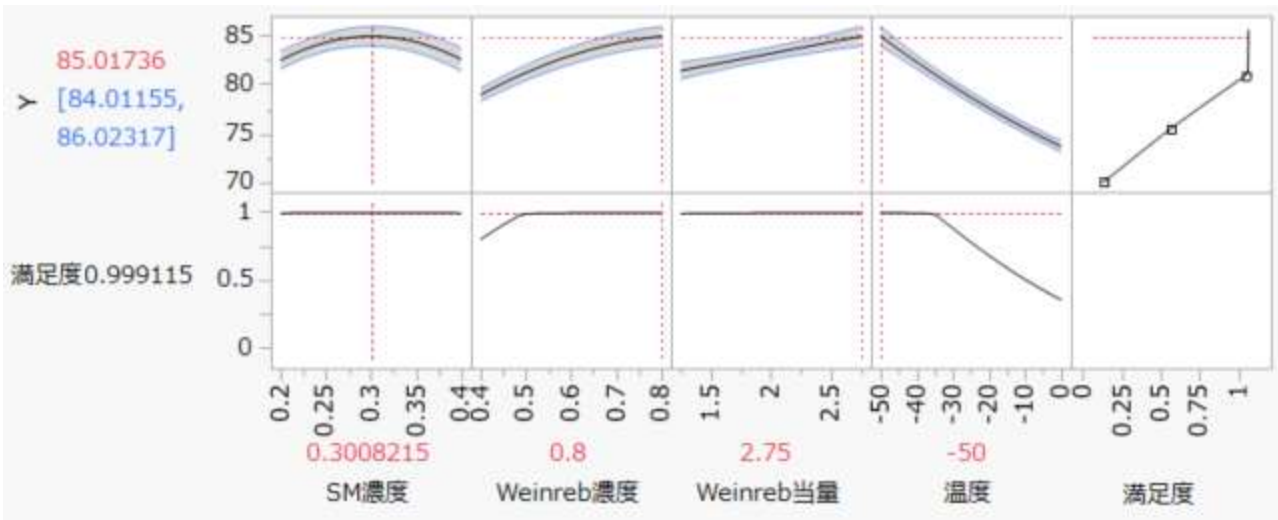


量産化を考慮(原料濃度最大化、試薬量低減、収率維持)  
目的物は81.2%  
原料濃度 0.40M, Weinreb濃度 0.62M,  
Weinreb当量 1.5 eq., 温度-40℃

Weinreb濃度 0.6 M  
Weinreb当量 1.5 eq.



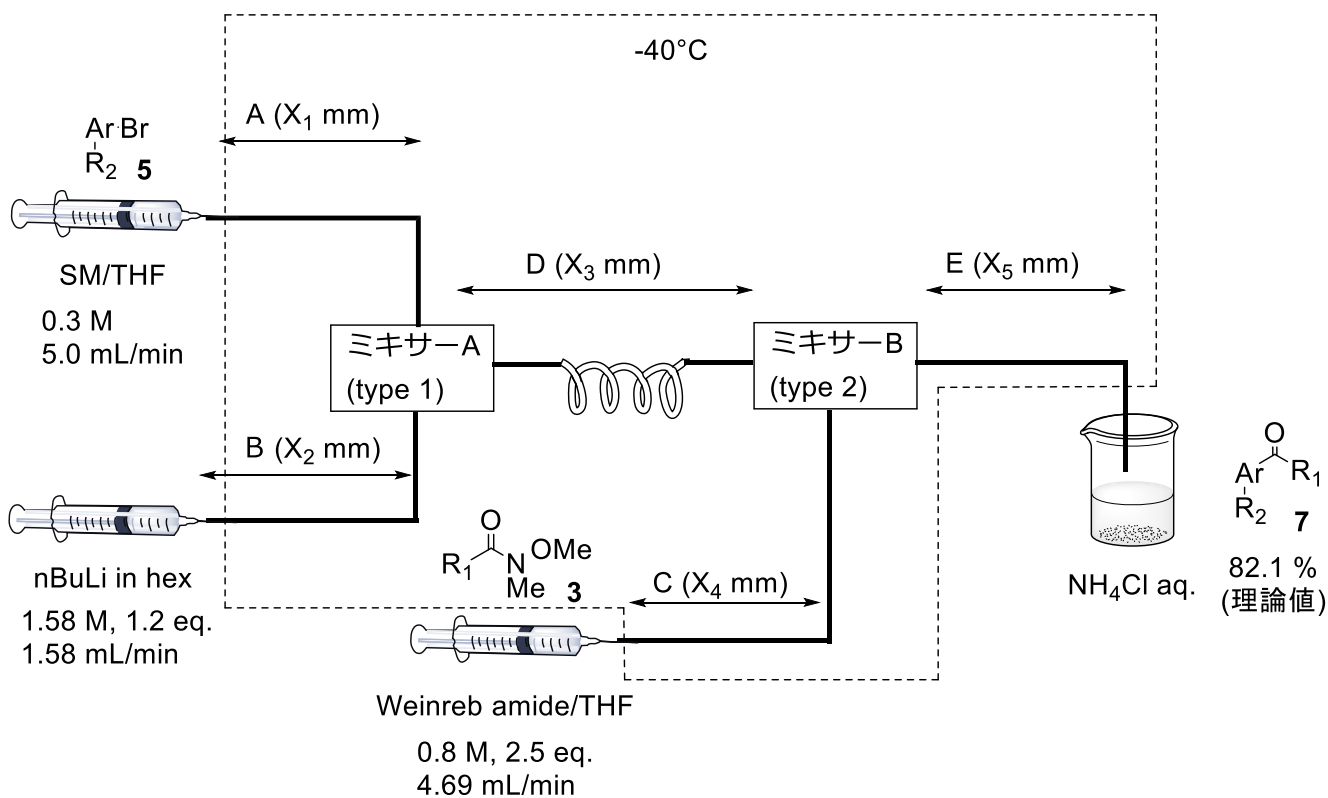
温度を-15°Cに設定した場合の最大値は80.0%  
 原料濃度 0.33M, Weinreb濃度 0.64M, Weinreb当量 1.5 eq.,



外挿により、収率向上の可能性も示唆

設備や要望に合わせた解を用意することができ、  
 かつ、デザインスペースを知ることができる  
 外挿により、可能性のある予測を算出できる

# まとめ



カスタム計画で  
目的物 82.1% (理論値)  
原料濃度 **0.3M**  
Weinreb当量 **2.5 eq.**  
が示された



- 量産化への足掛かり  
(原料濃度0.4M→単位時間合成量当初の2倍  
Weinreb当量1.5 eq.→コストダウン  
理論収率81%→収率維持)ができた
- 設備に対応できる条件を見いだせた  
(-15°Cでも80%収率)
- さらなる収率向上の可能性(外挿解)

相対的に確実な結果が出せるDoEは、  
遅延ない業務が必要とされる分野に特に有用と考えられる