

## 医薬中間体(セフェム系抗生物質中間体) GCLE 及びその誘導体の開発

### Development of Manufacturing Processes of GCLE and Derivatives for Various Cephalosporin Antibiotics

松本 信夫  
Nobuo MATSUMOTO

#### 1 はじめに

日本化学工業株式会社(以下当社)は創業時から無機化学薬品のトップメーカーとして化学業界に知られてきた。また近年では無機化学薬品の他にLiイオン二次電池の正極材料に代表される電子材料関連製品を扱うメーカーとして知られてきている。その一方で有機製品に関しては、一部の当社独自の農薬及び有機リン製品以外は業界での認知度は低いのが現状である。その理由として農薬及び医薬中間体関係は、その殆どが秘密保持契約下での受託製品が多く公表できないことがあげられる。

しかしながらこれらの有機受託製品、中でも医薬中間体については、これまで約四半世紀に渡り開発・製造を行ってきた実績がある。今回その中で開示可能な医薬中間体、特にセフェム系抗生物質中間体についてその開発状況と今後の展開を紹介する。

#### 2 GCLEの開発

1929年の英国のフレミングがペニシリンを発見して以来、抗生物質はペニシリン系の化合物から始まり、現在は第3～4世代のセフェム系化合物、ペネム系、及びカルバペネム系など、多種多様な化合物が開発されている。中でもセフェム系抗生物質は市場が最も大きく、今日まで経口剤、注射剤、点滴用等その種類も数多く開発、市販されてきた<sup>1), 2), 3)</sup>。

これらセフェム系抗生物質の製造法は、出発原料に7-ACAを用いるいわゆる7-ACAルートと、GCLEを出発原料に用いるGCLEルートに大別できるであろう(Fig. 1)。

最近の傾向として、7-ACAルートはコストが安いものの品質があまり良くないこともあり、GCLEを出発原料とした製法へ徐々にシフトしてきている。但し、現状ではGCLEの価格が高く原価に大きく影響していることも事実である。

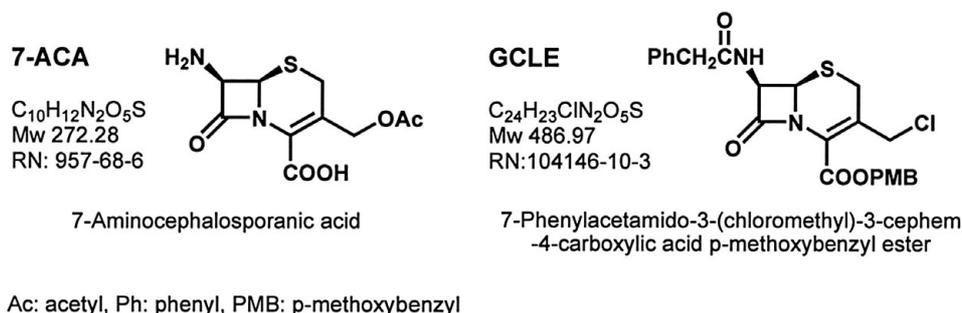
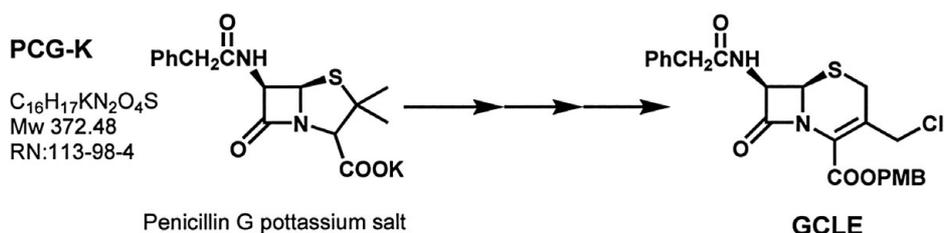


Fig. 1 セフェム系抗生物質の出発原料

一方当社では、約15年前にGCLEをセフェム系抗生物質の出発原料として注目し、工業的製法を確立するため種々技術検討を行った。これにより確立したプロセスをパイロットプラントにおける試作まで実施し、技術的に問題のない製法であることを確認している。詳細は割愛するが、製造法はペニシリンG-カリウム塩(PCG-K)

を出発原料として数工程でGCLEへ誘導するものである(Scheme 1)。特に最終工程のGCLE製造工程は当社独自に開発した製法で、現在国内、海外とも特許出願して権利化している<sup>4)</sup>。しかし、当時は中間体の特許関係その他の諸事情から工業化を断念し、上市するまでに至らなかった。



Scheme 1 PCG-Kを原料に用いるGCLE合成ルート

その後、今から約4年前に現在当社で受託製造しているセフェム系抗生物質中間体の原価低減が求められ、その対策の一環として出発原料であるGCLEをできるだけ安価に入手する方法を模索した。その結果、前述の製造技術を中国に移管して製造することが最良であるとの結論に達した。技術移管先は、北京信汇科技有限公司(CENWAY:朱徳権社長)に決まり、約2年半前の2004年初めに天津市のTEDA開発区に工場建設が始まった。そして、当社スタッフ、関係者によるスケールアップ技術の確認及び図面、技術資料等の作成、並びに現地での設備に関するチェック等を経て同年秋～年末にかけての

試製造に至るまで、初期設計から工業化技術に関して種々技術的な指導と協力を行ってきた。その結果、試製造においてもほぼ計画通り進めることができ、実機での生産技術を確立した。

CENWAYも生産開始から今日まで約1年半経過したが、その間種々改良と工夫を行ない、現在では100 - 150 t/年の生産量まで可能となった。

当社としても、今後はCENWAYよりGCLEを安価で安定的に入手することが可能となった。これは、GCLEの誘導体開発を行っていく上で大きなアドバンテージである。



GCLE工場入口



GCLE工場全景

Fig. 2 CENWAY工場写真

### 3 GCLE 誘導体の開発

第3世代の経口用セフェム系抗生物質の内、現在、世界で市場の大きな抗生物質は主に CEFPROZIL (Cefzil®), CEFDINIR (Cefzon®), CEFCAPENE PIVOXIL HYDROCHLORIDE (Flomox®), CEFDITOREN PIVOXIL (Meiact®), CEFPODOXIME PROXETIL (Banan®) 等である。この内、CEFPROZIL は日本で承認はないが、世界的には市場が一番大きい。

セフェム系抗生物質も第1世代の CEFACLOR, CEPHALEXIN, 第3世代の CEFIXIME 等ジェネリック品(後発医薬品)がすでに日本でも市販されているが、現在特許の切れてないものも含めて上記の抗生物質も近い将来ジェネリック品が出てくる可能性がある。

日本のジェネリック品の市場は、現在のところ欧米に比較すると圧倒的に低いが、本年4月からの厚生労働省による医療費削減のためのジェネリック品の推進、及び

5月の新聞記事(世界NO.1のジェネリックメーカー TEVA 社の日本市場参入)等を背景に、今後日本でもジェネリック品が徐々に増加することが予想される。

このような背景の下、当社でも GCLE から先の各種誘導体を現在開発中で、将来的には原薬までの製造も視野に入れながら、現在は GCLE から誘導可能な鍵中間体 (Key-intermediates) の開発に注力している (Fig. 3)。

これらの中間体は、その殆どが GCLE から僅か3工程で誘導できる。特に7位の保護基、フェニルアセトアミド基の脱離は化学的合成法では五塩化リン (PCl<sub>5</sub>) による方法 (イミノクロル化 イミノエーテル化 加水分解) が一般的である (Scheme 2)。当社でも、過去に PCl<sub>5</sub> 法は実施した実績がある。しかし、今回はペニシリンアミダーゼを用いた酵素法での検討を行い、技術を確立した (Scheme 3)。また一部の中間体については、パイロット試作までの技術は確立済みである。

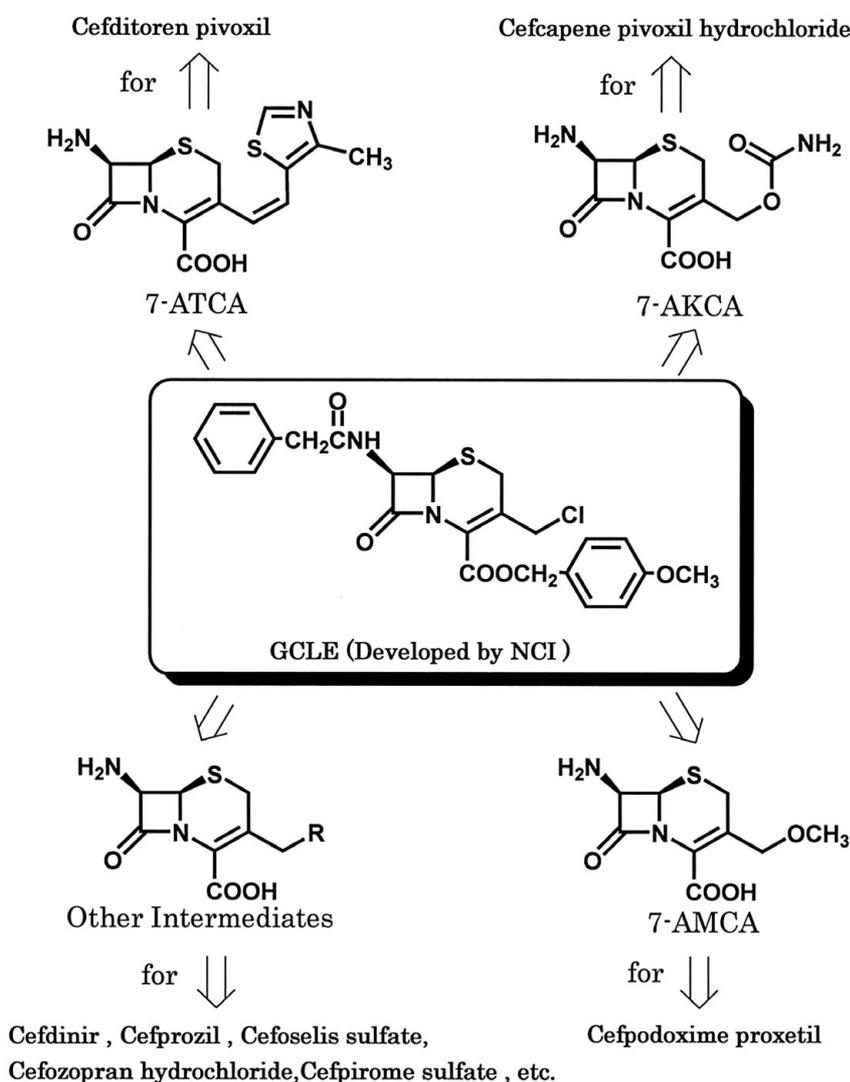
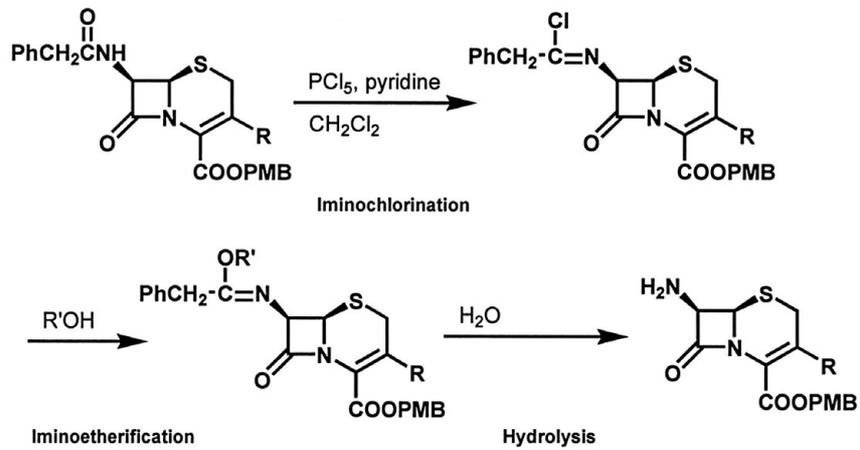
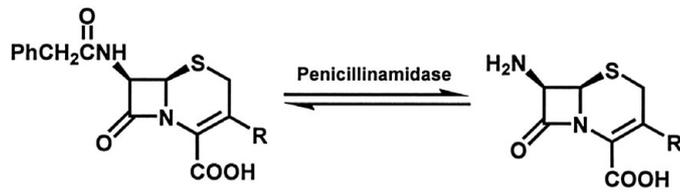


Fig. 3 Cephalosporin key-intermediates from GCLE.



Scheme 2 五塩化リン法による7位側鎖の脱離例



Scheme 3 酵素法による7位側鎖の脱離例

CEFIXIME, CEFDINIR の中間体である7-AVCA, 及び CEFPROZIL の中間体である7-APCA は, 現在インド, 中国等ですでに生産されており, ユーザーは, 韓国, 台湾その他のジェネリックメーカーである。これらは, 現

状ではコスト的に日本での製造は厳しいが, 原価に大きく影響する出発原料 GCLE の価格次第では, 製造の可能性もでてくる。

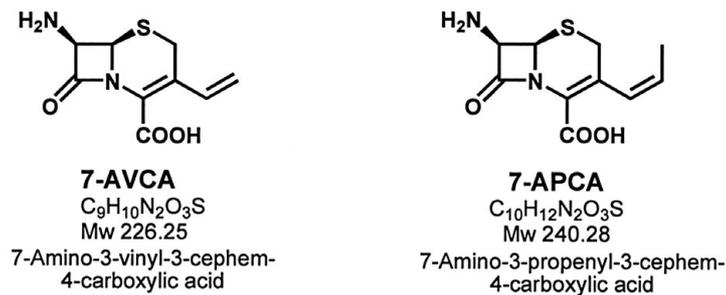


Fig. 4 CEFIXIME, CEFDINIR 中間体 7-AVCA, 7-APCA

GCLE の誘導体開発については、CENWAY も各種誘導体開発を行っており、現在当社とCENWAY は、誘導体開発において情報交換を交えながら定期的な交流を持っている。また、この中でGCLE の生産技術に関するフォローアップも行っている。今後は、一部分業化も考慮しつつ中間体開発に注力していく。

最後に、GCLE の中国への技術移管に関しては、小西安株式会社国際本部 中国部の関係者と共に進められたことであり、ここに厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

1) 酒井克治, “最新抗生剤要覧”, 第11版, (株)じほう (2000)

- 2) 村上尚道, “世界の新薬 1991-2000”, (株)シーエムシー出版 (2002)
- 3) 日本公定書協会, “オレンジブック総合版(’04)”, 薬事日報社 (2004)
- 4) 松本信夫, 川壁弘, 真鍋康子, 日本特許 3537050.

[ お問合せ先 ]

日本化学工業株式会社 有機事業本部 有機営業部  
〒136-8515 東京都江東区亀戸 9-11-1

TEL: 03-3636-8048

FAX: 03-3636-8117

E-mail: orga\_sales@nippon-chem.co.jp

Home Page: <http://www.nippon-chem.co.jp>



著者

氏名 松本 信夫

Nobuo MATSUMOTO

所属 有機事業本部

有機研究部

第三グループ