

# ホスゲン化反応 プロセス・製品のご紹介 チェコ VUOS a.s

東洋サイエンス株式会社  
ファインケミカル部

Ver.151008



**Toyo Science**  
Making Science, Growing Together

140904FC



## ◆ VUOS a.s ホスゲン化反応

## ◆ VUOS a.s

- 歴史
- 強み
- 得意な反応例・化合物
  - 水素添加反応
  - 低温反応
  - ホスゲン化反応
  - アダマンタン
- プラント設備
  - キロラボ・セミプラント
  - GMP 生産ライン
  - 商業生産ライン
- なぜ 東欧 VUOS社の活用

## ◆ チェコの位置関係

## ◆ チェコ共和国



## ホスゲン化反応



自社にてホスゲンを生産、ホスゲン化反応を実施

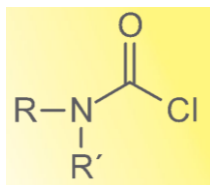
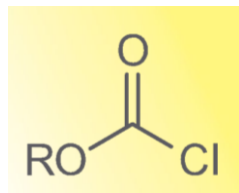
- ・ 対応反応設備
  - 250L
  - 650L
  - 1,600L
  - 精留塔 2基
- ・ ラボ対応設備
  - 1 L~30L



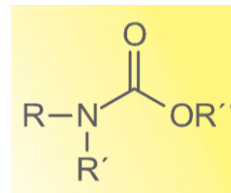
- ・ ホスゲンガスを用いることで不純物のない、高純度な化合物を得ることができます。
- ・ 管理・取扱い技術をクリアしたVUOSだからこそ取り扱えるホスゲンガスです。

## CARBONYL CHLORIDE

### CHLOROFORMATES

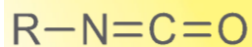


### CARBAMATE

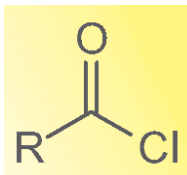


自社にてホスゲンを製造  
少量から対応します

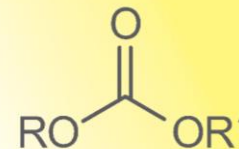
ホスゲン  
 $\text{COCl}_2$



### ISOCYANATES



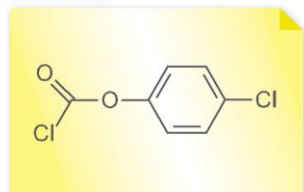
### ACID CHLORIDE



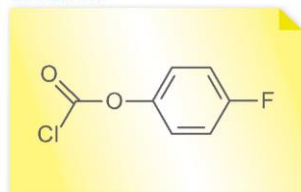
### CARBONATES

## 1. PHOSGENATION CHLOROFORMATES

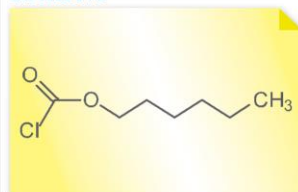
4-Chlorophenyl chloroformate  
CAS 7693-45-0



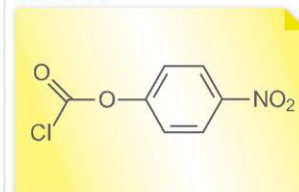
4-Fluorophenyl chloroformate  
CAS 38377-38-7



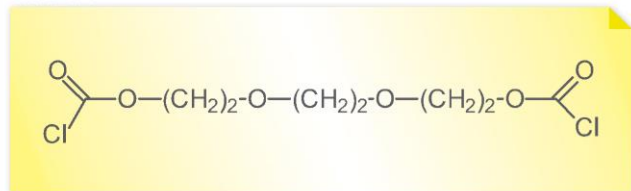
n-Hexyl chloroformate  
CAS 6092-54-2



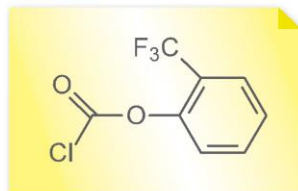
4-Nitrophenyl chloroformate  
CAS 7693-46-1



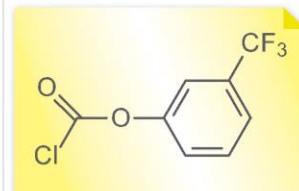
Triethyleneglycol bischloroformate  
CAS 17134-17-7



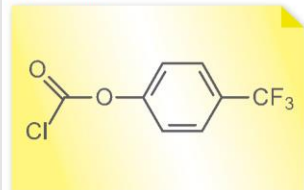
2-Trifluoromethylphenyl chloroformate  
CAS unknown



3-Trifluoromethylphenyl chloroformate  
CAS 95668-29-4

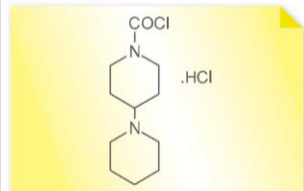


4-Trifluoromethylphenyl chloroformate  
CAS 34857-66-4

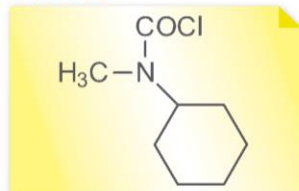


## 2. CARBONYL CHLORIDE

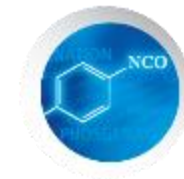
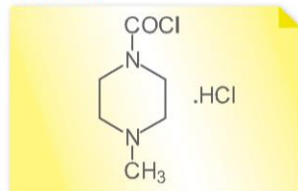
1-Chlorocarbonyl-4-piperidinopiperidine hydrochloride  
CAS 143254-82-4



N-Cyclohexyl-N-methylcarbamoyl chloride  
CAS 62899-75-6

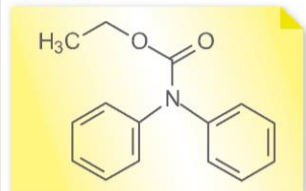


4-Methylpiperazine-1-carbonyl chloride hydrochloride  
CAS 55112-42-0

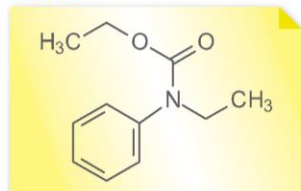


## 3. CARBAMATES

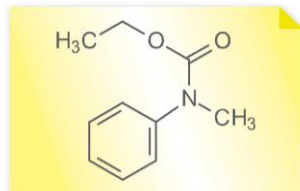
N,N-Diphenylurethane  
CAS 603-52-1



N-Ethyl-N-phenylurethane  
CAS 1013-75-8

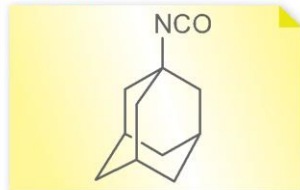


N-Methyl-N-phenylurethane  
CAS 2621-79-6

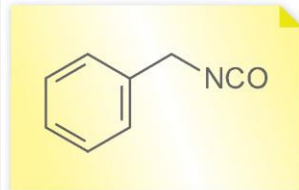


## 4. ISOCYANATES

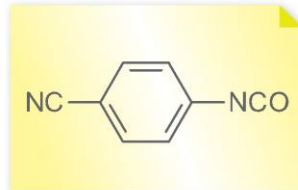
1-Adamantyl isocyanate  
CAS 44 1125-0



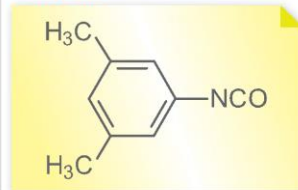
Benzyl isocyanate  
CAS 3 173-56-6



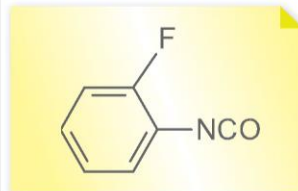
4-Cyanophenyl isocyanate  
CAS 40465-45-0



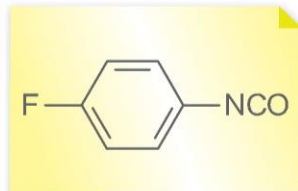
3,5-Dimethylphenyl isocyanate  
CAS 54 112-75-1



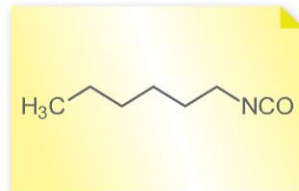
2-Fluorophenyl isocyanate  
CAS 13744-98-2



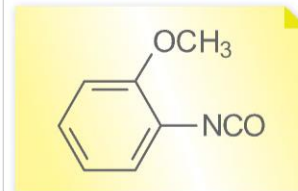
4-Fluorophenyl isocyanate  
CAS 105-45-5



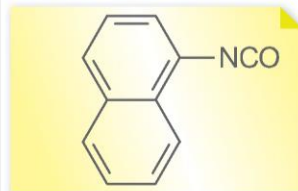
n-Hexyl isocyanate  
CAS 2525-62-4



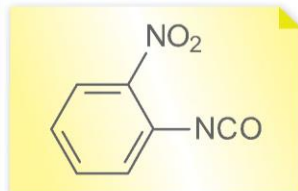
2-Methoxyphenyl isocyanate  
CAS 700-87-8



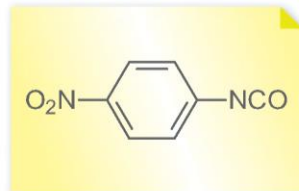
1-Naphthyl isocyanate  
CAS 86-84-0



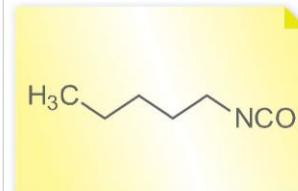
2-Nitrophenyl isocyanate  
CAS 3320-86-3



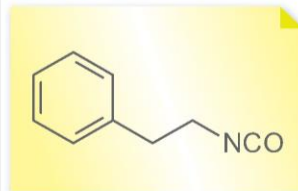
4-Nitrophenyl isocyanate  
CAS D0-28-7



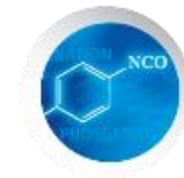
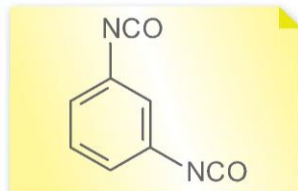
n-Pentyl isocyanate  
CAS 3954-3-0



Phenethyl isocyanate  
CAS D13-82-4

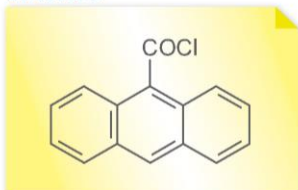


1,3-Phenylenediisocyanate  
CAS E3-615

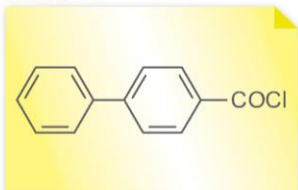


## 5. ACID CHLORIDES

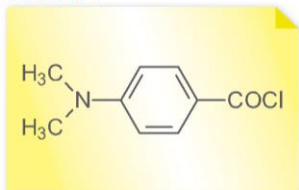
9-Anthracenecarbonyl chloride  
CAS 16331-52-5



4-Biphenylcarbonyl chloride  
CAS 14002-51-8

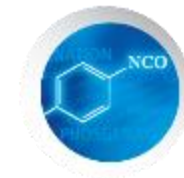
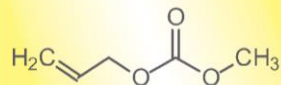


4-Dimethylaminobenzoyl chloride  
CAS 4755-50-4



## 6. CARBONATES

Allyl methyl carbonate  
CAS 35466-83-2





- 1941年 国立研究機関内に開発ラボメーカーとして設立
- 1951年 国立研究機関から独立
- 1952年 VUOSへ名称変更（国営企業）
- 1992年 民営化
- 1997年 チェコ大手化学メーカーSYNTHESIAa.sのR&Dを吸収
- 2004年 SYNTHESIAa.s.の100%子会社となる



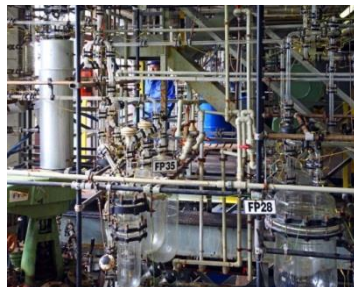
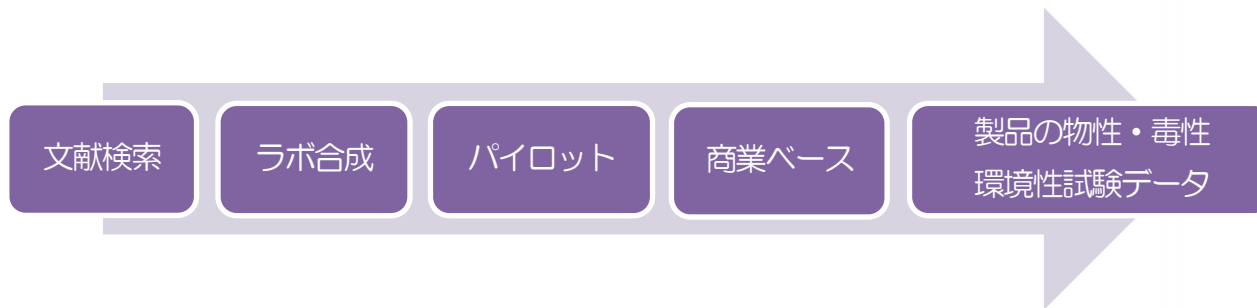
同じグループ内のSYNTEHSIA、DEZA, AGROCHMIE といったチェコの名だたる石油化学、石炭化学、農薬合成メーカーのR&D部門として、新規化合物の研究・開発を行う  
・ ISO 9001:2008、GLPを所持



## ワンストップショッピング <一貫対応が可能>

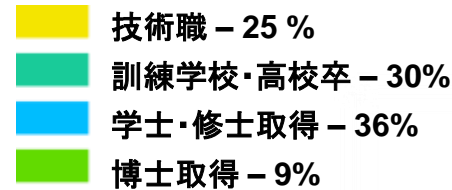
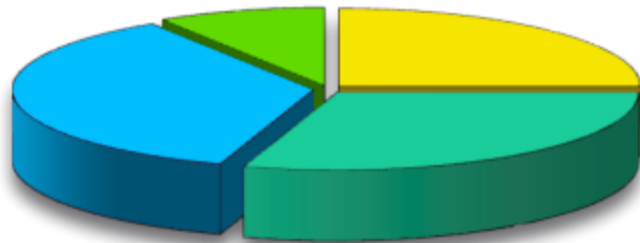
新規化合物の開発からスケールアップ後のバルク生産まで、一貫したサポート体制を整えています。

従業員の約半分が化学者という専門家集団であり、国内外の世界的に著名な企業向けに受託研究・生産も行っています。



## 豊富な有能な人材と充実したインフラ

国立アカデミー及びパルドゥビッツ大学(チェコ)と共同開発も行い、最新の技術と優秀な人材が確保できる環境です。



- ・パルドゥビッツエリアはソ連時代より化学工業によって発達した化学都市です。排水設備、火力発電をSynthesiaグループにて所持しています。SYNTEHSIAは、ソ連時代よりニトロセルロースを生産するなど、軍事的にも重要工場でした。



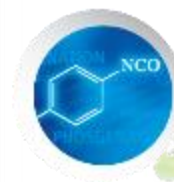
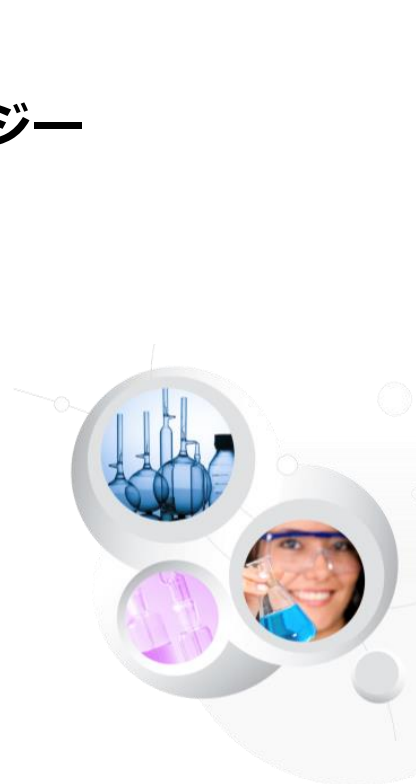
## キーとなるケミカル

- ・ アダマンタン化合物
- ・ N-複素環化合物
- ・ API及びAPI中間体



## キーとなるテクノロジー

- ・ 水添反応
- ・ ホスゲン化反応



## キーとなる製造技術

### 1. 低温反応を用いた有機金属反応

- ・有機リチウム試薬
- ・有機亜鉛試薬
- ・グリニヤール反応
- ・水素化ナトリウム反応



### 2. 遷移金属触媒反応

- ・同種 異種遷移金属触媒反応
- ・クロスカップリング反応  
(鈴木反応・熊田反応・Heck反応 等)



## キーとなる製造技術

### 3. 毒性物質 危険物質を用いた反応

- ・ホスゲン
- ・ハロゲン化 ( $\text{PCl}_3$ ,  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$  等)
- ・ニトロアルカンを用いた反応
- ・ニトロ化
- ・スルホン化

### 4. 高圧水素添加反応

- ・還元反応
  - 水素化ホウ素ナトリウム
  - アルミニウムナトリウム
  - 水素化トリエチルホウ素リチウム
- ・還元的アルキル化
- ・還元的アミノ化
- ・水素化
- ・脱ハロゲン化



## 品質管理

医薬品、電子材料、同社が手掛ける試験評価系に関する品質管理システムを導入

- Certificate ČSN EN ISO 9001: 2009  
(Organic chemicals - syntheses development and manufacture)
- Decision on Compliance with Principles of Good Manufacturing Practice
- Certificates of Good Laboratory Practice in Test Facility  
(OECD GLP Principles - 1997)
- Certificate of Accredited Certification Body for Certification of Products  
(EN 45011:1998)
- Certificate of Accredited Testing Laboratory  
(EN ISO/IEC 17025:2005)



## 水素添加反応・対応設備

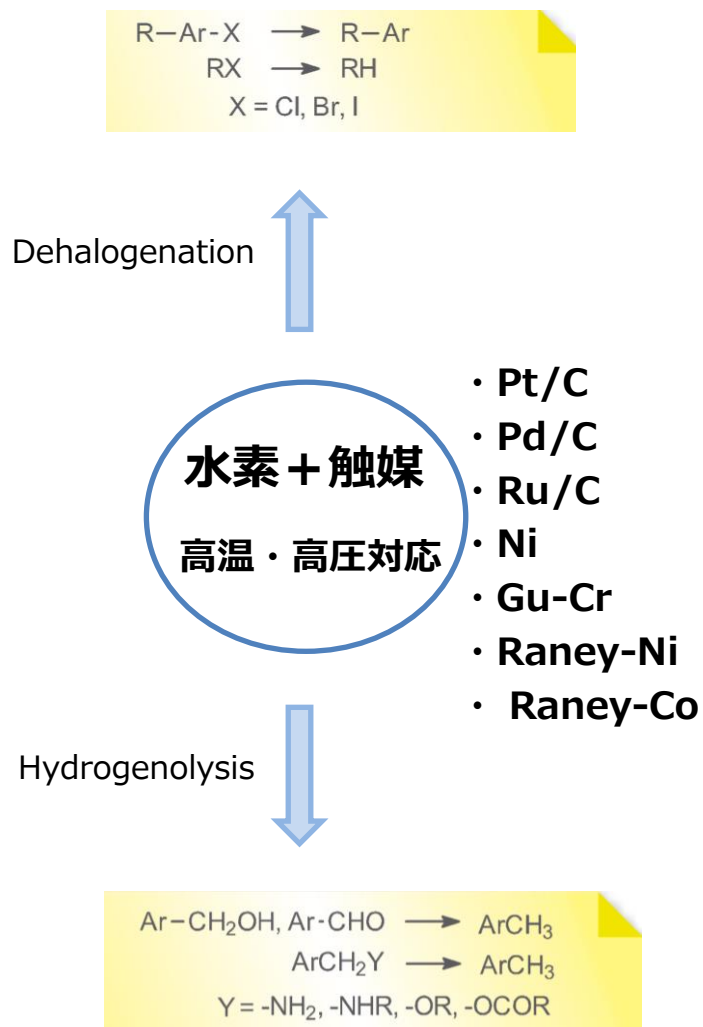
### 反応設備

- 100L×3基
  - 圧力：60, 120, 130bar
  - 温度：200℃
  - 材質：Hastelloy C clad
- 300L×1基
  - 圧力：120bar
  - 温度：140℃
  - 材質：Hastelloy C clad
- 700L×1基
  - 圧力：100bar
  - 温度：200℃
  - 材質：Stainless Steel
- 1,000L×1基
  - 圧力：10bar
  - 温度：140℃

\*その他、10L反応基も対応

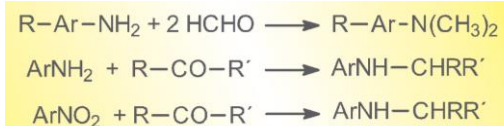






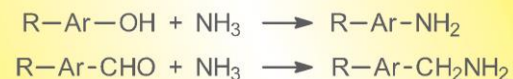
Reductive Alkylation

→



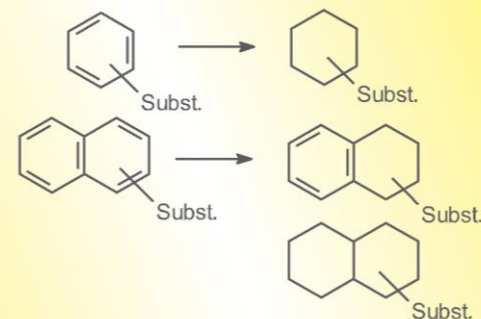
Reductive Amination

→

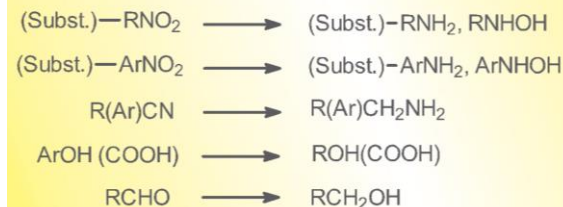


Hydrogenation

→



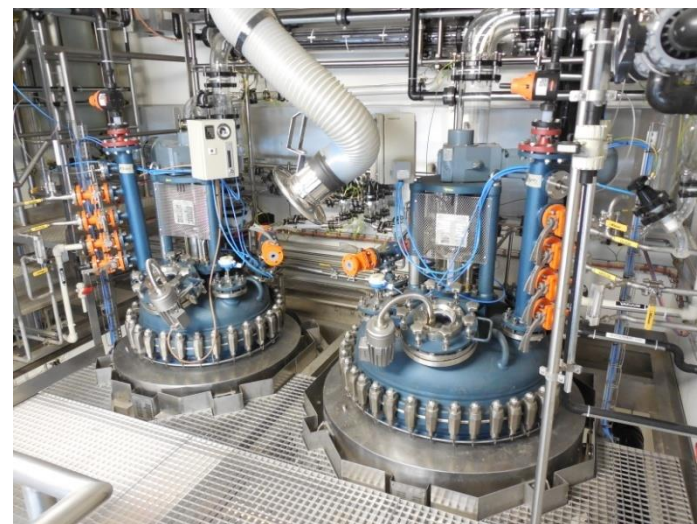
Subst. = X, R, Ar, OH, OR, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
NHR, NR<sub>2</sub>, COOH + Der., etc.



## 低温反応 (RLi, RMgX, NaH) ・ 対応設備

### 反応設備

- 630L× 1 基  
温度：-80℃
- 250L× 1 基 (NaH対応)  
圧力：120bar  
温度：140℃  
材質：GL
- 100L× 3 基  
温度：- 40℃



## ホスゲン化反応・対応設備

自社にてホスゲンを生産、ホスゲン化反応を実施

- ・ 対応反応設備

  - 250L

  - 650L

  - 1,600L

  - 精留塔 2基

- ・ ラボ対応設備

  - 1 L~30L

- ・ ホスゲンガスを用いることで不純物のない、高純度な化合物を得ることができます。
- ・ 管理・取扱い技術をクリアしたVUOSだからこそ取り扱えるホスゲンガスです。

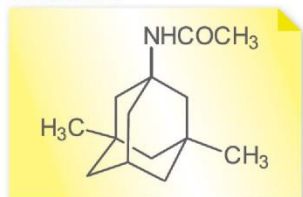


## アダマンタン化合物

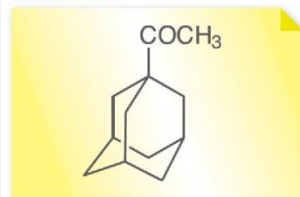
ラボスケールから商業スケールまで対応。

秘密保持契約下、受託製造をメインに、医薬、電子材料用途のアダマンタン誘導体に対応しています。

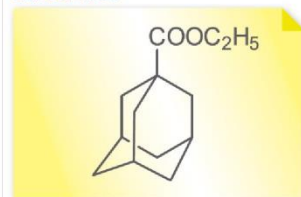
1-Acetamido-3,5-dimethyladamantane  
CAS 19982-07-1



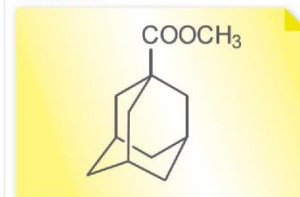
1-Acetyladamantane  
CAS 1660-04-4



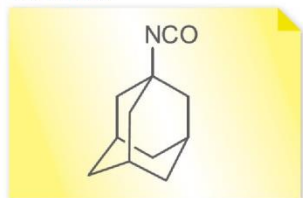
Adamantane-1-carboxylic acid ethyl ester  
CAS 2094-73-7



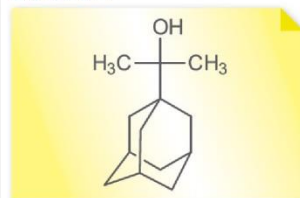
Adamantane-1-carboxylic acid methyl ester  
CAS 711-01-3



1-Adamantyl isocyanate  
CAS 4411-25-0

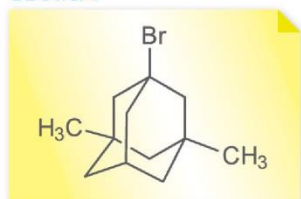


2-(1-Adamantyl)propan-2-ol  
CAS 775-64-4

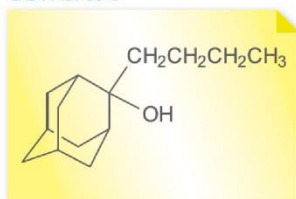


## アダマンタン化合物

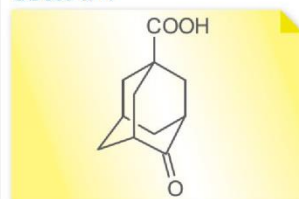
1-Bromo-3,5-dimethyladamantane  
CAS 941-37-7



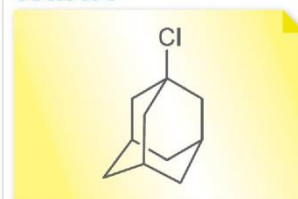
2-Butyladamantan-2-ol  
CAS 14451-86-6



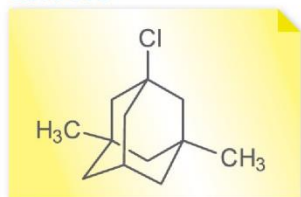
5-Carboxyadamantan-2-one  
CAS 566-87-4



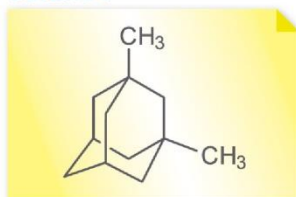
1-Chloroadamantane  
CAS 935-56-8



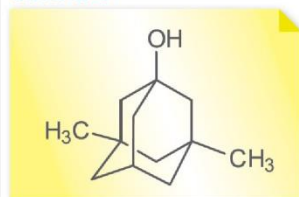
1-Chloro-3,5-dimethyladamantane  
CAS 707-36-8



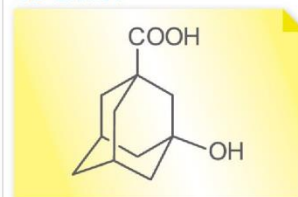
1,3-Dimethyladamantane  
CAS 702-79-4



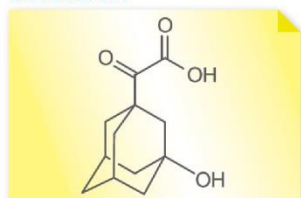
3,5-Dimethyladamantan-1-ol  
CAS 707-37-9



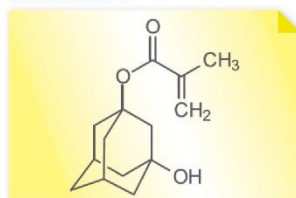
3-Hydroxyadamantane-1-carboxylic acid  
CAS 42711-75-1



2-(3-Hydroxy-1-adamantyl)-2-oxoacetic acid  
CAS 709031-28-7



3-Hydroxy-1-adamantyl methacrylate  
CAS 115372-36-6



## 医薬分野 アダマンタン化合物

秘密保持締結下、ラボにて新規合成、合成法確立、スケールアップ製法確立、プラント生産まで対応。

商業生産品として製造も行っている品目もございます。

製品例：

1,3-dimethyladamantane (CAS 702-79-4)

用途：塩酸メマンチン（アルツハイマー型認知症の治療, 第一三共）原料

1-acetyladamantane (CAS 1660-04-4)

用途：サクサグリプチン水和物（Ⅱ型糖尿病治療薬, BMS(協和発酵キリン),) 原料

塩酸リマンタジン（抗インフルエンザ薬, 日本未承認）原料



## マイクロエレクトロニクス分野 アダマンタン化合物

秘密保持締結下、ラボにて新規合成、合成法確立、スケールアップ製法確立、プラント生産まで対応。

同社生產品目を原料とした、より製品に近いアダマンタン誘導体の新規合成からプラント生産までを秘密保持契約下に行うことを得意とします。

### 主な販売国

- ＞ 日本
- ＞ 韓国（シンプルなアダマンタン化合物を2品目ほど）



## マルチパーパスプラント

### 設備

- 20L×1基 (GL)
- 100L×1基 (GL)
- 200~1,500L 全部で6基 (GL)
- エバポレーター×2基 50L/h
- 300~1,500L 全部で4基 (SS)
- ろ過及び蒸留設備





## GMP 生産ライン

自社専用ファシリティーを完備  
最終工程、精製、梱包工程に活用可能です。  
異物管理が必要な品目に有効です。  
API生産も対応可能 (新規ご相談)

- 規格 (クリーンルーム)

> 0.5  $\mu\text{m}$  : 3,520,000 個/  $\text{m}^3$

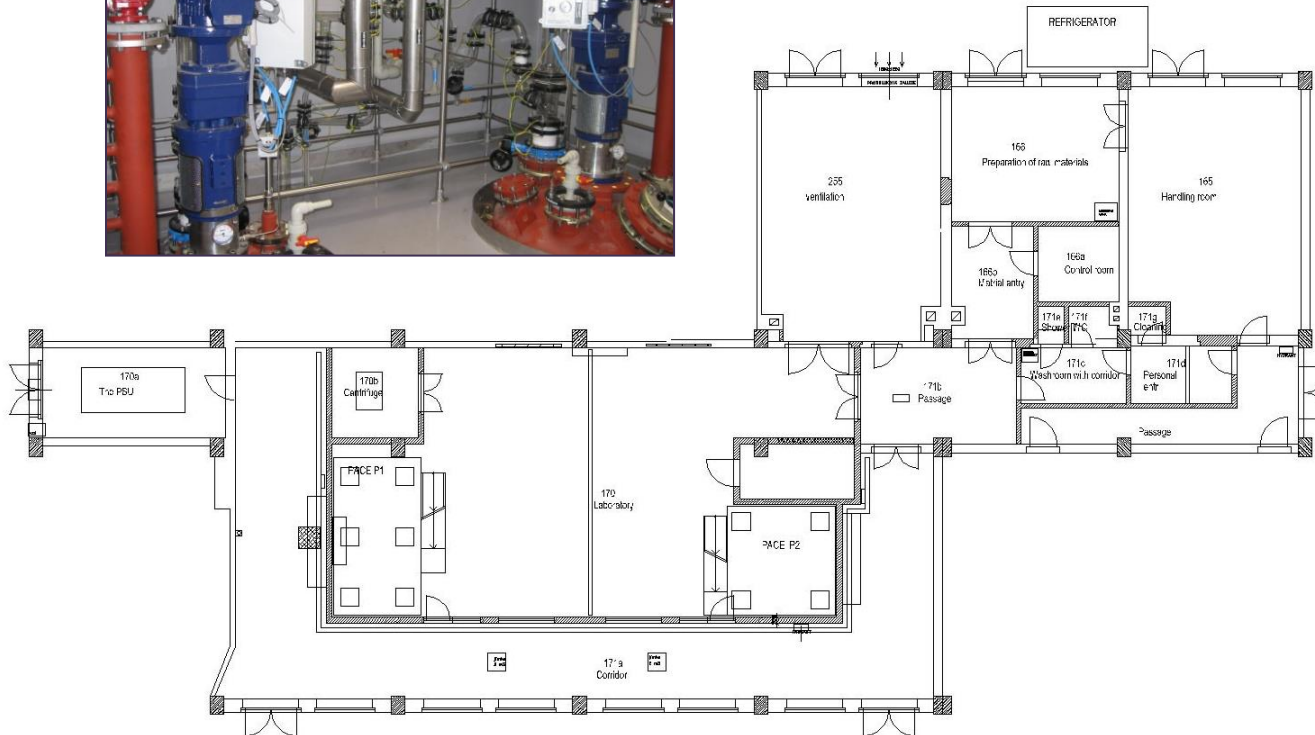
> 5  $\mu\text{m}$  : 29,000 個 /  $\text{m}^3$

### 設備

- 400L×1基 (GL)
- 400L×1基 (GL)
- 濾過機
- 乾燥機
- 630L×1基 (GL)
- 630L×1基 (GL)
- 遠心分離機



## 施設見取り図



No. rooms	Name of rooms	Area (m <sup>2</sup> )
165	Handling room	45.2
166	Preparation of raw materials	24.6
166a	Control room	6.7
166b	Material Entry	9.5
170	Laboratory	133.3
170a	The PSU	8.1
170b	Centrifuge	8.5
171a	Corridor	102.0
171b	Passage	15.1
171c	Wash room with corridor	6.4
171d	Personnel Entry	6.4
171e	Shower	1.1
171f	WC	1.6
171g	Cleaning	1.1
255	Ventilation/conditioning	Air 48.4

## バリデーションと適合性

欧州連合(EU)における医薬品に関する規則4巻、GMPに従っています

- QD (Qualification design:設計時適格性検証)
- IQ (Installation Qualification:据付時適格性検証)
- OQ (Operation Qualification:稼動性能適格性検証)
- PQ (Process Qualification:工程適格性検証)



## 反応釜



GL反応釜: 400L ~ 630L



ステンレス反応釜: 400L ~ 630L

## 濾過、遠心分離、乾燥



濾過装置



遠心分離機



乾燥機



濾過装置



## 原料倉庫 / 製品倉庫



クリーンルーム内原料倉庫



クリーンルーム製品倉庫

## 専用ファシリティー



エアコンディショナー



緊急時発電装置



冷却プラント



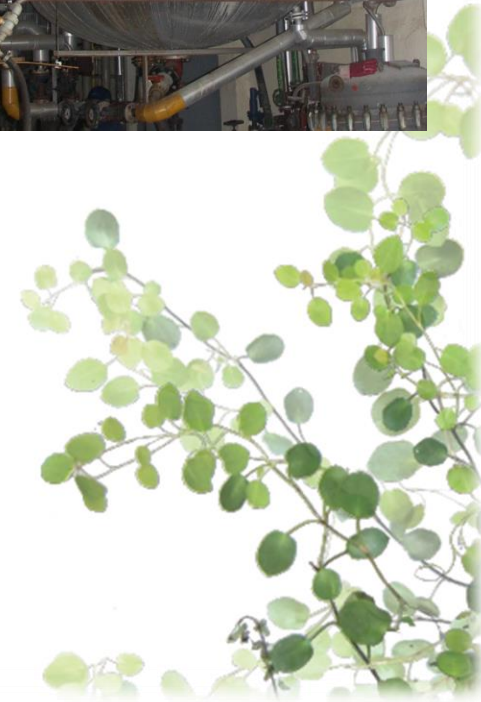
減圧ポンプ



## 商業生産ライン

### 設備

- ・ 52基 (GL) トータル 85,000L (500L~6,000L)
- ・ 16基 (SS) トータル29,000L (1,000L~6,000L)
- ・ 精密精留塔× 8基
- ・ ろ過機 (ヌッチェ式・遠心分離機)
- ・ すべて設備はコンピュータ管理



# なぜ 東欧 VUOS社の活用①

- 東欧の知られざる世界最先端技術  
冷戦時代より培われた各国の国立アカデミーは、今も政府系研究所や大学研究機関として機能世界最高レベルの知識と技術を有する専門家集団
- 東欧は実績を積み上げる世界の工場  
生産に従事するのは、専門知識・技術を有する博士・マスターレベルドイツから認められた技術・品質管理
- 東欧は新規開発から商業生産までの幅広いパートナー  
グラムスケールから商業スケールまで、多様なニーズに対応
- 東欧は、異物混入を防ぐ設備化  
異物混入のないクローズ・可視化系装置。  
医薬や電子材料・色素中間体など、異物を嫌う用途に最適
- REACH対応試験や受託申請業務  
申請のための各種試験から申請業務を含め、柔軟に対応可能  
EUで認められた経済性



# なぜ 東欧 VUOS社の活用②

1. ラボスケールの開発から商業スケールまで、  
一貫した新規物質の開発・製造パートナーとして
2. 特異的な反応系を利用した開発・製造委託先として  
(ホスゲンガス利用など)
3. 異物混入を嫌う医薬品、電子材料の委託製造先として
4. REACH対応を含めた、欧州向け自社製造基地として



# チェコ的位置関係



# チェコ共和国 (Czech Republic)



**面積：**78,866平方キロメートル

(日本の約5分の1)

**人口：**1,051万人

**首都：**プラハ

**言語：**チェコ語

**民族：**チェコ人95.5%、  
その他ウクライナ人、スロバキア人

## 経済：

### 1.主要産業

機械工業、化学工業、観光業

### 2.GDP

2,172億米ドル

### 3.一人当たりGDP

20,690米ドル

### 4.経済成長率

1.9%

### 5.失業率

6.7%

## 6.主要貿易品目

輸出：自動車及び関連機器、電気機器、  
事務用機械類

相手国：ドイツ（32.2%）、スロバキア、  
ポーランド、フランス、英国

輸入：電気機器、事務用機械類、自動車  
及び関連機器

相手国：ドイツ（25.7%）、中国、  
ポーランド、スロバキア、ロシア

## 7.通貨

チェコ・コルナ

## 日本との貿易関係：

対チェコ輸出：約1,444億円  
(電気機器、一般機械、輸送機械)

対チェコ輸入 約503億円  
(一般機械、電気機械、化学工業生産品)

～お問い合わせ先はこちらまで～

**東洋サイエンス株式会社**

〒103-0022 東京都中央区日本橋室町4-1-21

近三ビルディング2階

Tel : 03-5205-1040 Fax : 03-5205-1043

E-mail: [sale@toyo-asia.co.jp](mailto:sale@toyo-asia.co.jp)

