

重水素化合物の実用化のための触媒的 重水素化反応

九州大学大学院薬学研究院

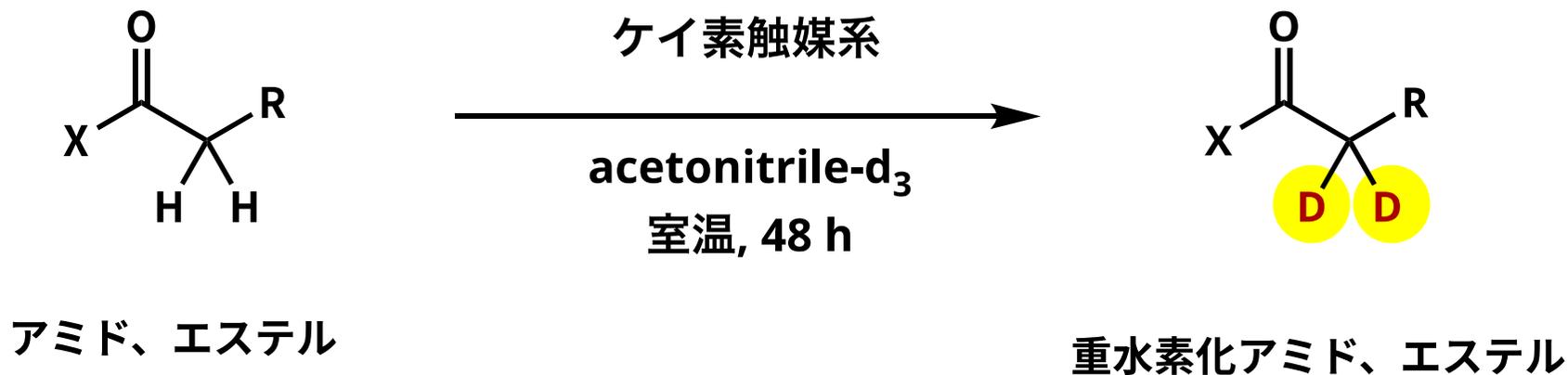
助教 矢崎 亮

2023年10月12日

本技術のまとめ



PCT/JP2022/033782 , *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 824-830



特願2023-135895

低コストかつピンポイントな触媒的重水素化反応の開発に成功

重水素化合物の特徴

C-D 結合の反応速度は、C-H 結合に比べて遅い



分子全体の性質の変化を最小限に抑えながら
耐久性（安定性）の向上させることが可能

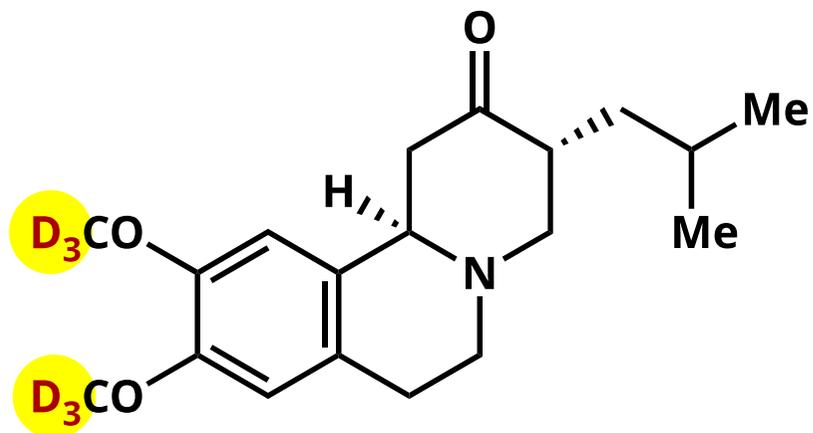
■ 高機能性材料

- ✓ 重水素化ポリマー
- ✓ 重水素化医薬品
- ✓ 重水素化有機EL

■ 測定・分析技術

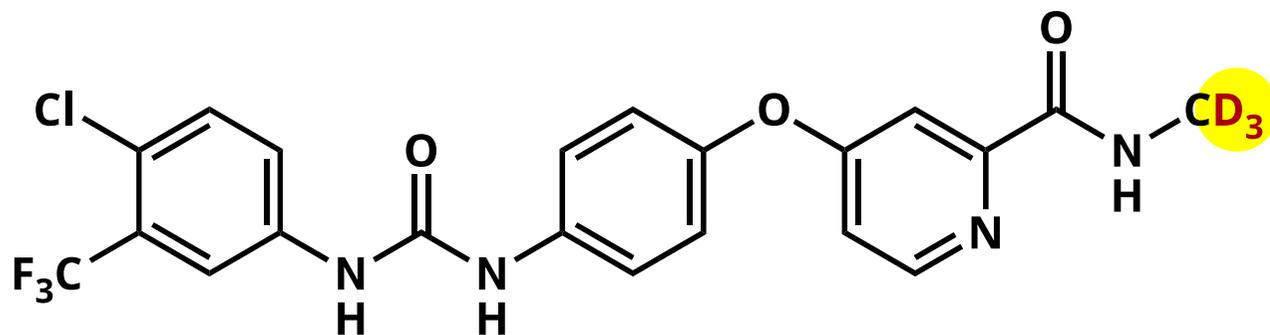
- ✓ 高次構造解析
- ✓ 薬物代謝追跡
- ✓ 内部標準物質
- ✓ 反応機構解析

実用化例：重水素化医薬品



duetetrabenazine (2017)

ハンチントン舞踏病



donafinib (2021)

抗がん薬、キナーゼ阻害薬

重水素化合物市販：高コスト、市販ライナップも限定的

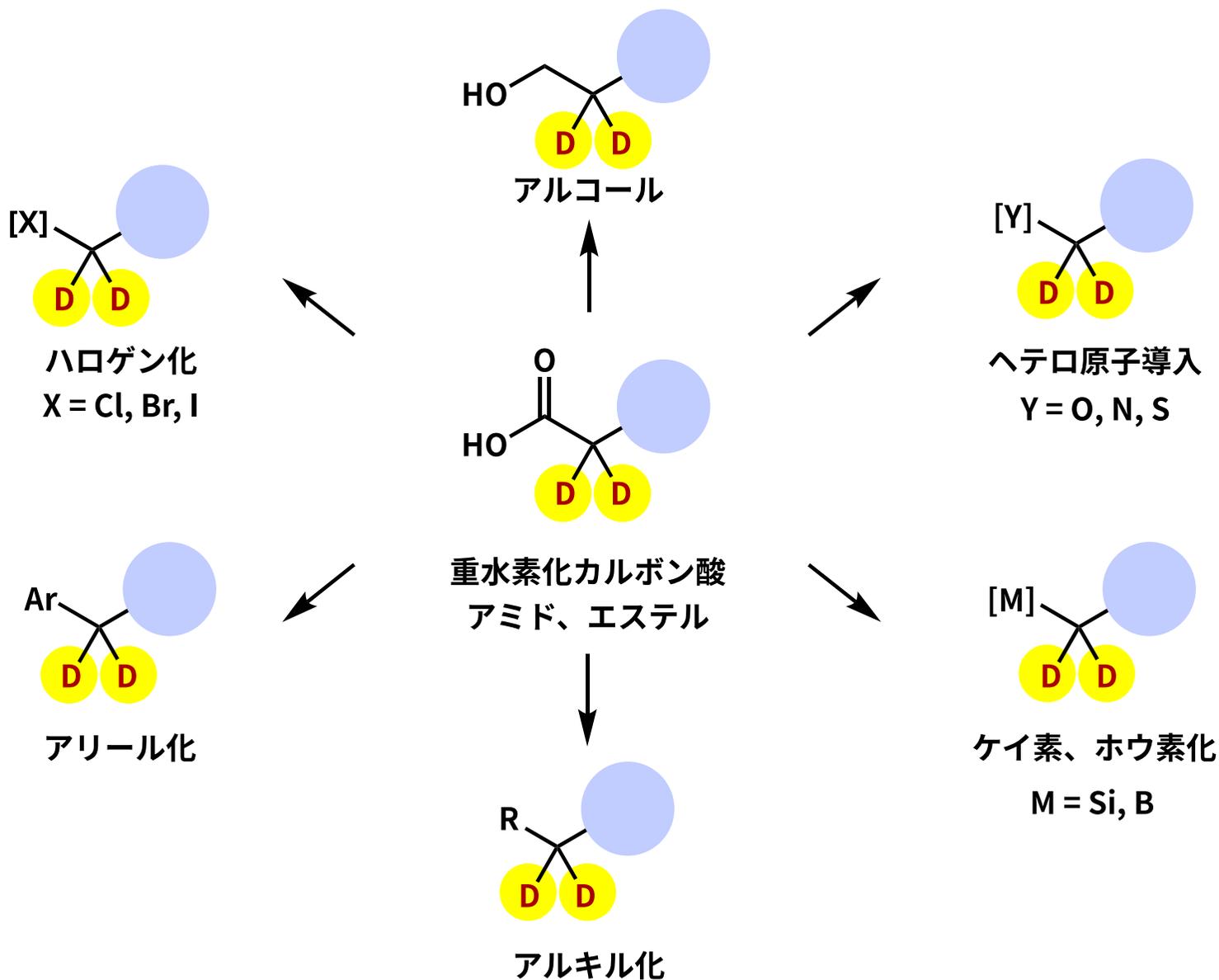
安価で汎用性の高い化合物の実用的な重水素化反応開発

ファインケミカル限定



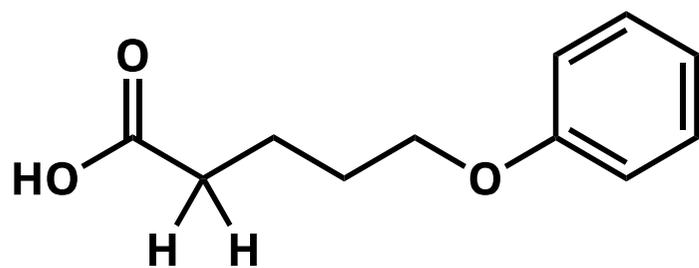
バルクケミカルへ適用

汎用性の高い原料：カルボン酸類

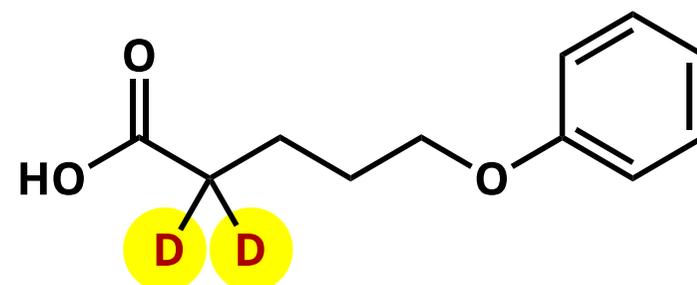
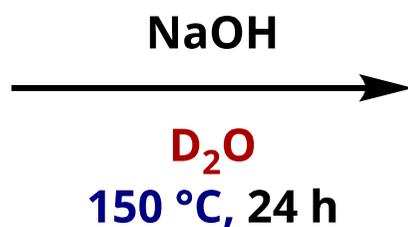


従来技術とその問題点

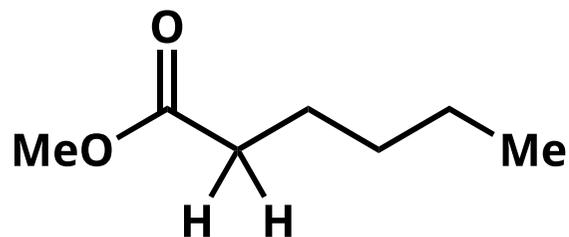
強塩基、加熱などの過酷な条件が必要
貴金属触媒が必要



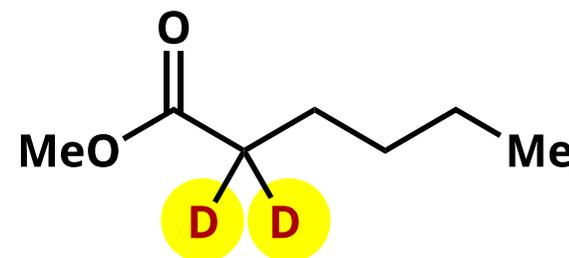
カルボン酸



91% yield, 99% D



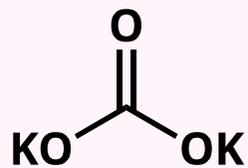
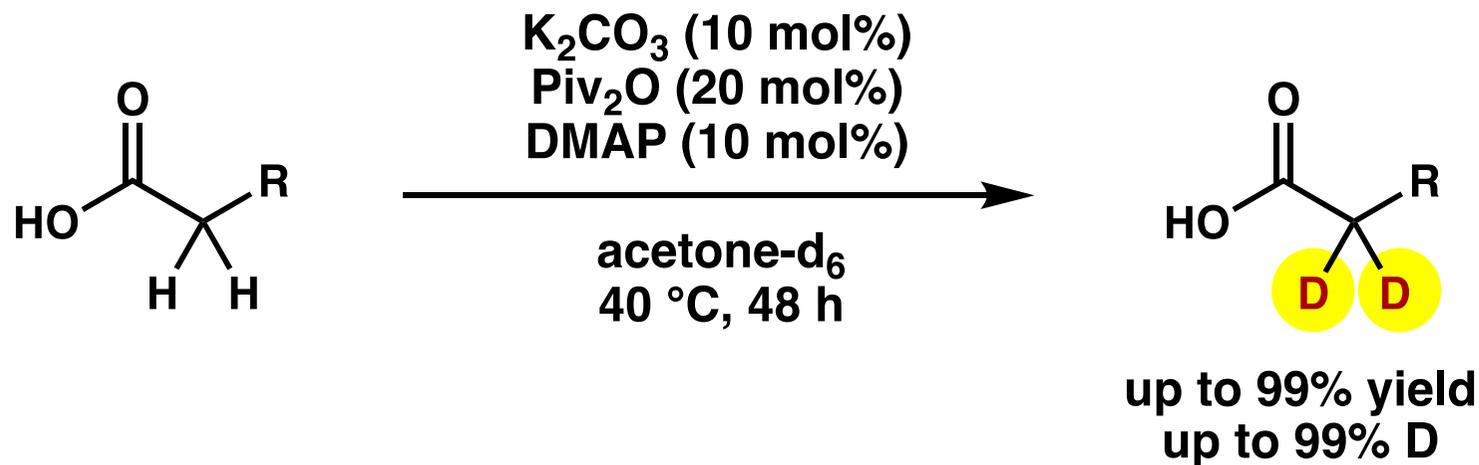
エステル



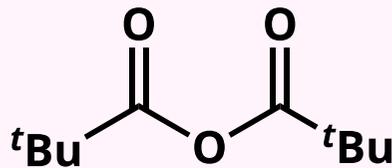
59% yield, 97% D

新技術

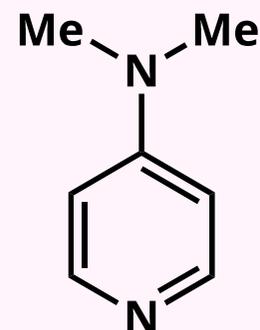
安価な試薬によるカルボン酸の触媒的重水素化法



K_2CO_3



Piv_2O



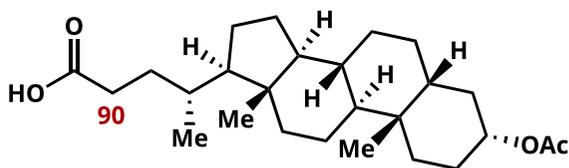
DMAP

新技術の特徴・従来技術との比較

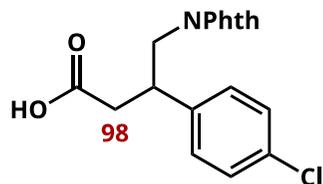
- 従来技術の問題点であった、強塩基や貴金属触媒を用いる必要がない
- 反応温度も温和（室温 – 60℃）
- 本技術の適用により、重水素化合物の大幅な低コストが実現、安価に市販化可能

未開拓の分野への適用が期待される

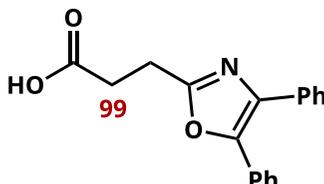
実施例



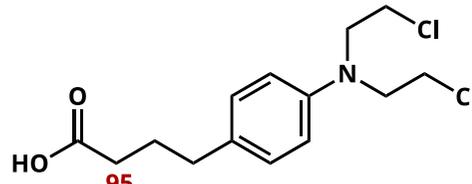
Lithocholic acid derivative
91% yield (w/ DMSO)



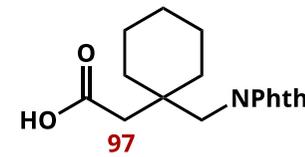
Baclofen derivative
93% yield (w/ DMSO)



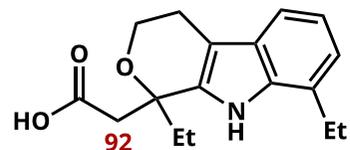
Oxaprozin
96% yield (w/ DMSO)



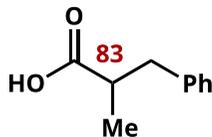
Chlorambucil
97% yield



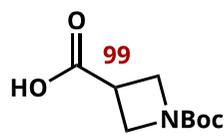
Gabapentin derivative
93% yield (60 °C, w/ DMSO)



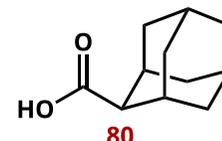
Etodolac
88% yield (60 °C, w/ DMSO)



92% yield (80 °C)

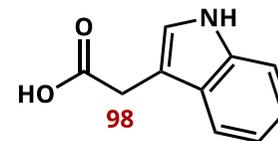


83% yield (60 °C)



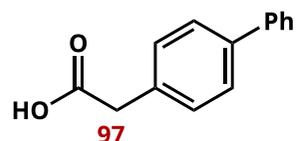
80

90% yield (80 °C, w/ DMSO)



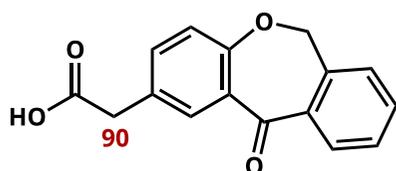
98

71% yield (w/ DMSO)



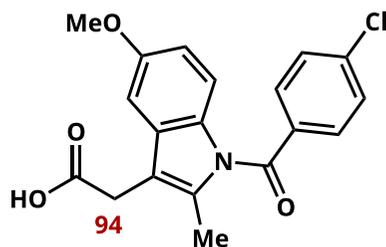
97

Felbinac
84% yield (60 °C, w/ DMSO)



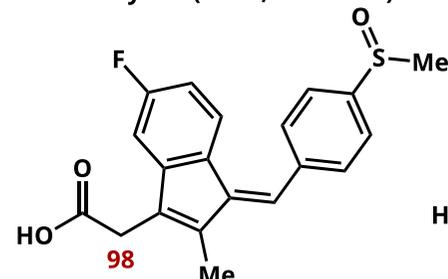
90

Isoxepac
88% yield (60 °C, w/ DMSO)



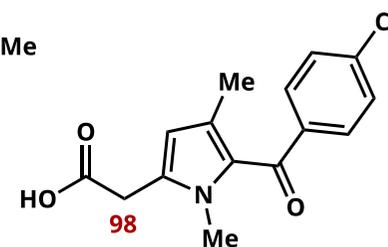
94

Indomethacin
84% yield (w/ DMSO)



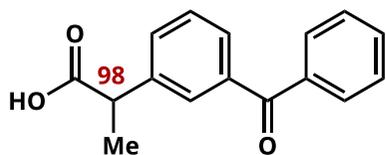
98

Sulindac
72% yield (60 °C, w/ DMSO)



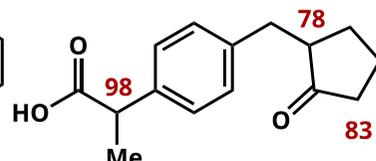
98

Zomepirac
83% yield (60 °C, w/ DMSO)[†]



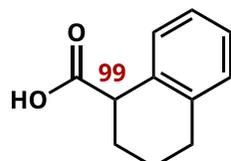
98

Ketoprofen
99% yield (w/ DMSO)



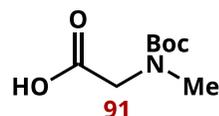
98

Loxoprofen
96% yield (w/ DMSO)



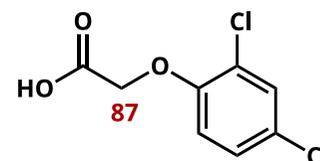
99

>99% yield



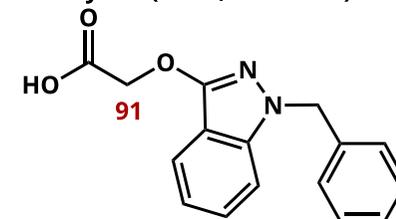
91

Sarcosine derivative
68% yield (60 °C)



87

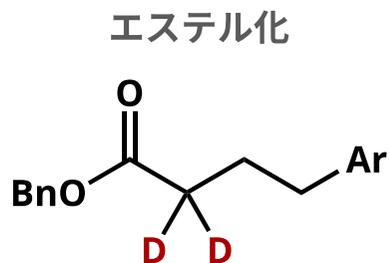
2,4-Dichlorophenoxyacetic acid
93% yield (60 °C, w/ DMF)



91

Bendazac
82% yield (60 °C, w/ DMF)

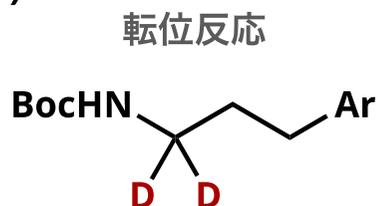
カルボン酸の変換反応



86% yield (94% D)

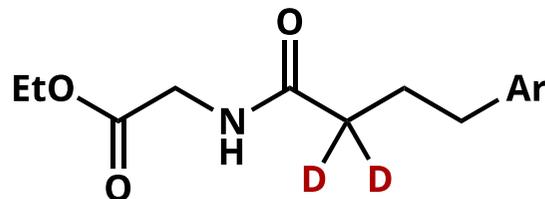


68% yield (96% D)

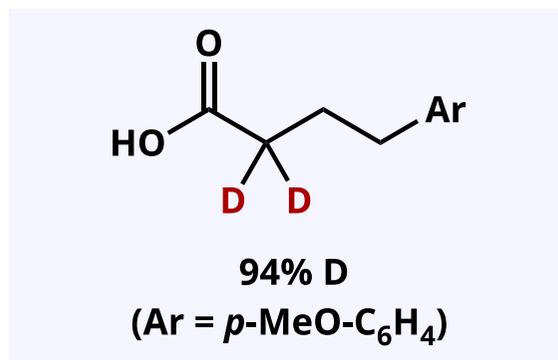


69% yield (97% D)

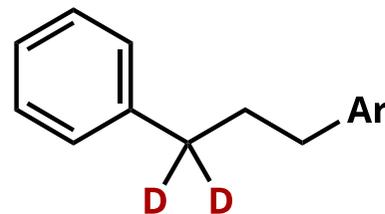
アミド化



80% yield (97% D)



アリール化



68% yield (95% D)



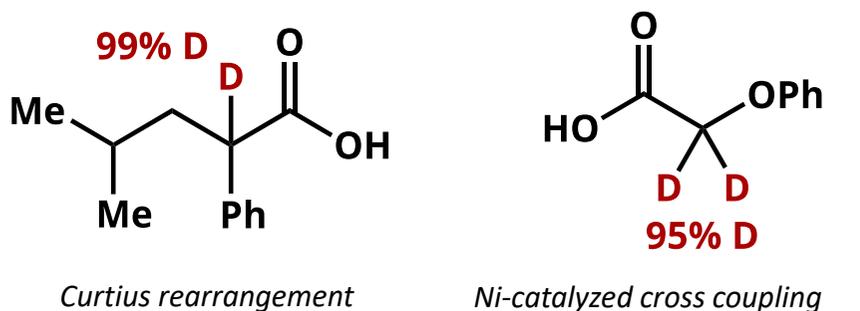
59% yield (97% D)

アルキル化



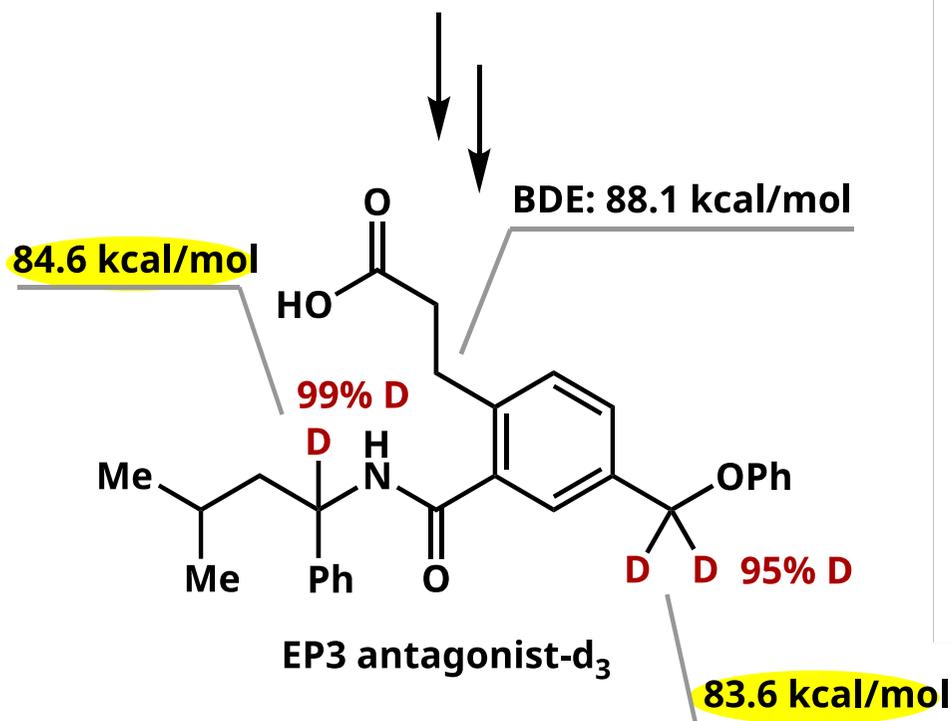
61% yield (92% D)

重水素化生物活性化合物

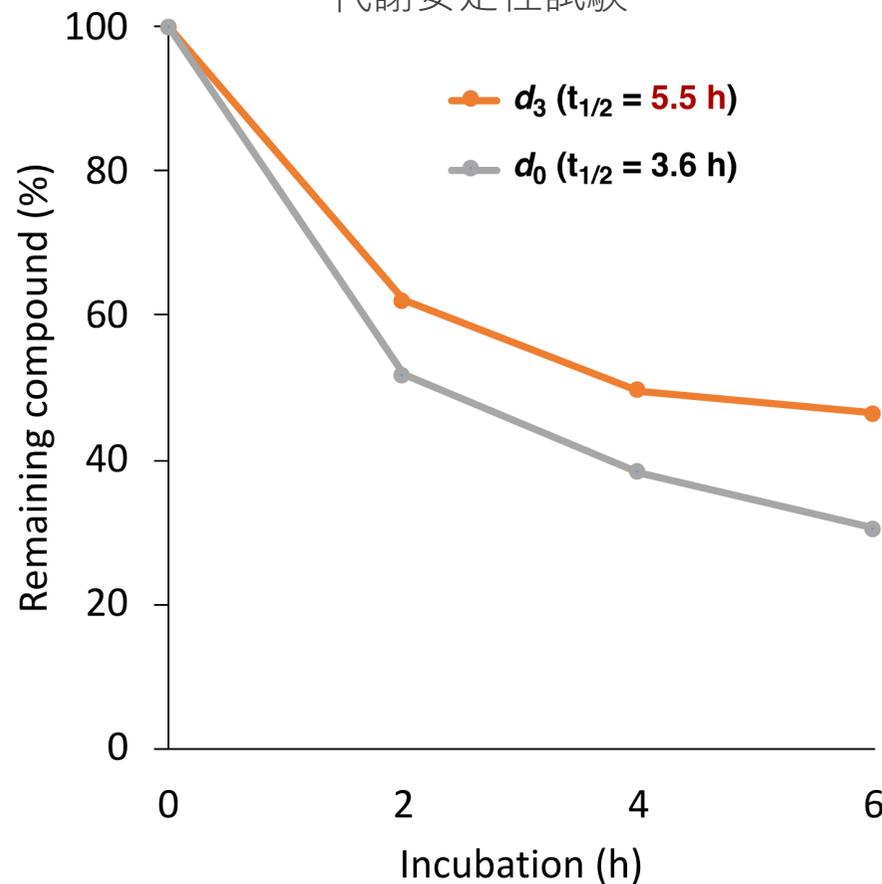


Curtius rearrangement

Ni-catalyzed cross coupling

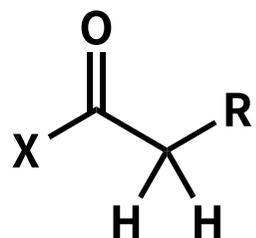


— 代謝安定性試験 —



ヒトマイクロソーム中における
半減期の延長を確認

アミド、エステル为重水素化反応



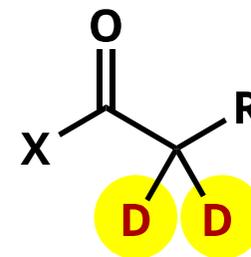
アミド、エステル

ケイ素触媒系



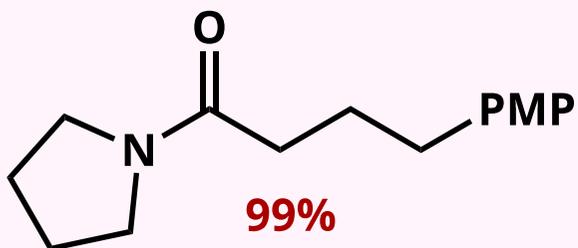
acetonitrile-d₃

室温, 48 h



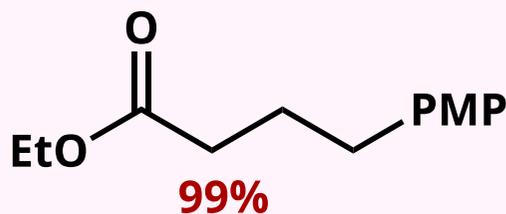
重水素化アミド、エステル

特願2023-135895



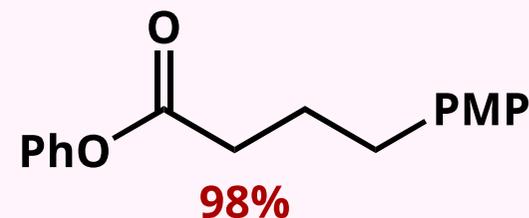
99%

95% yield



99%

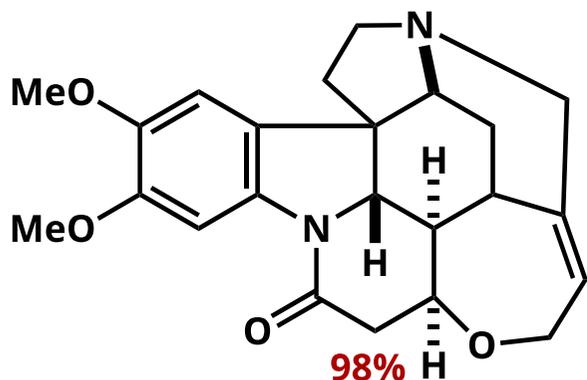
82% yield



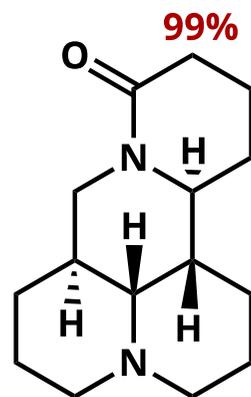
98%

98% yield
(60 °C)

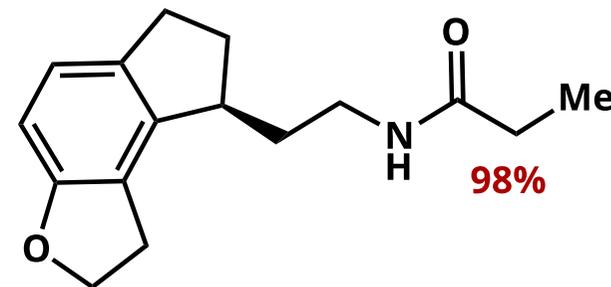
アミド、エステル为重水素化反応



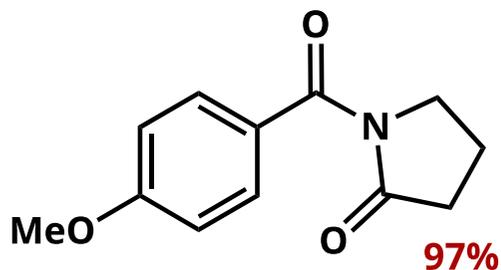
Brucine
94% yield



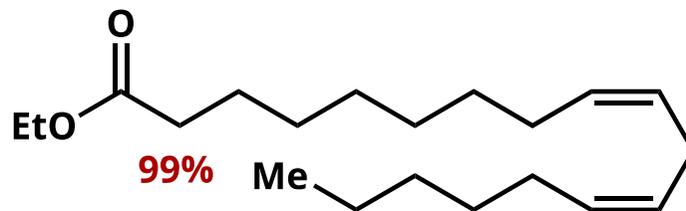
Sophoridine
94% yield



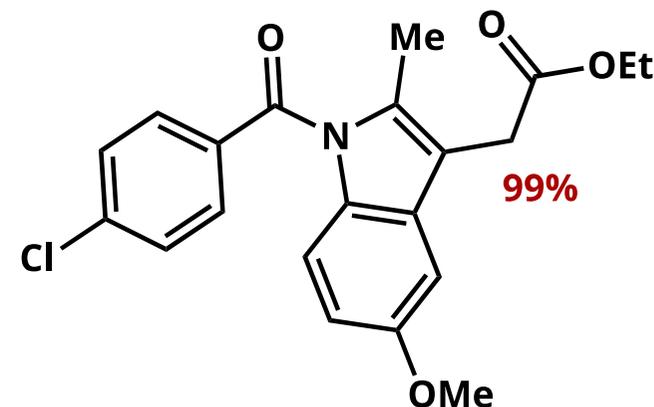
Ramelteon
95% yield
(60 °C)



Aniracetam
>99% yield



Ethyl linoleate
98% yield



Indomethacin derivative
97% yield
(60 °C)

想定される用途

- 様々な機能性分子を重水素化することで、安定性の向上が可能
(医薬品をはじめ幅広い用途が期待できる)
- 重水素化による高次構造解析を行うことが可能
- **低コスト化によりこれまで重水素化合物が用いられていない分野への利用開拓**

実用化に向けた課題

- Kgスケールなどの大スケールでの反応実績が無い（大スケール用の最適化が必要）
- 重水素化源が比較的高コストであるため、さらなる低コスト化には重水素源の活用法の最適化が必要
- 重水素化カルボン酸からの変換反応についての最適化が必要

企業への期待

- 重水素化合物の利用にご興味がある企業様
 - 個別のご相談も受け付けています
- 重水素化合物を広く活用していただくため、汎用性の高い化合物の市販化
 - コスト面やスケールなど市販可能か
 - 市販品としてどのような重水素化合物が求められているのか

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 重水素富化組成物、重水素置換されたカルボン酸の製造方法、反応促進剤及びカルボン酸を酸無水物に変換する化合物の使用
- 出願番号 : PCT/JP2022/033782
- 出願人 : 国立大学法九州大学
- 発明者 : 大嶋 孝志、矢崎 亮、田中 津久志

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 重水素化化合物の製造方法
- 出願番号 : 特願2023-135895
- 出願人 : 国立大学法九州大学
- 発明者 : 大嶋 孝志、矢崎 亮、
古賀 祐之介

お問い合わせ先

九州大学 オープンイノベーションプラットフォーム

サイエンスドリブンチーム

T E L 092-400-0494

e-mail transfer@airimaq.kyushu-u.ac.jp