(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-543135
(P2024-543135A)
(43)公表日　令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 207/404 (2006.01)		C07D	207/404	CSP　4C086
A61P 25/08 (2006.01)		A61P	25/08	
A61P 25/04 (2006.01)		A61P	25/04	
A61P 25/06 (2006.01)		A61P	25/06	
A61P 25/24 (2006.01)		A61P	25/24	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全64頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-531057(P2024-531057)
(86)(22)出願日　令和4年11月24日(2022.11.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年7月22日(2024.7.22)
(86)国際出願番号　PCT/PL2022/050083
(87)国際公開番号　WO2023/096512
(87)国際公開日　令和5年6月1日(2023.6.1)
(31)優先権主張番号　P.439639
(32)優先日　令和3年11月24日(2021.11.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
ポーランド(PL)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　512276474
ユニベルシテット ヤギエロンスキ
ＵＮＩＷＥＲＳＹＴＥＴ　ＪＡＧＩＥＬＬＯＮＳＫＩ
ポーランド国、ピーエル－３１－００７
クラクフ、ユーエル．ゴウェンビア ２４
ｕｌ．Ｇｏｌｅｂｉａ ２４，ＰＬ－３１－００７ Ｋｒａｋｏｗ，Ｐｏｌａｎｄ
(74)代理人　100091502
弁理士　井出 正威
(72)発明者　カミンスキ，クシシュトフ
ポーランド，３０－８１６ クラクフ，ゼラゾフスキエゴ ３９エフ，ユーエル．
(72)発明者　アブラム，ミシャル
最終頁に続く

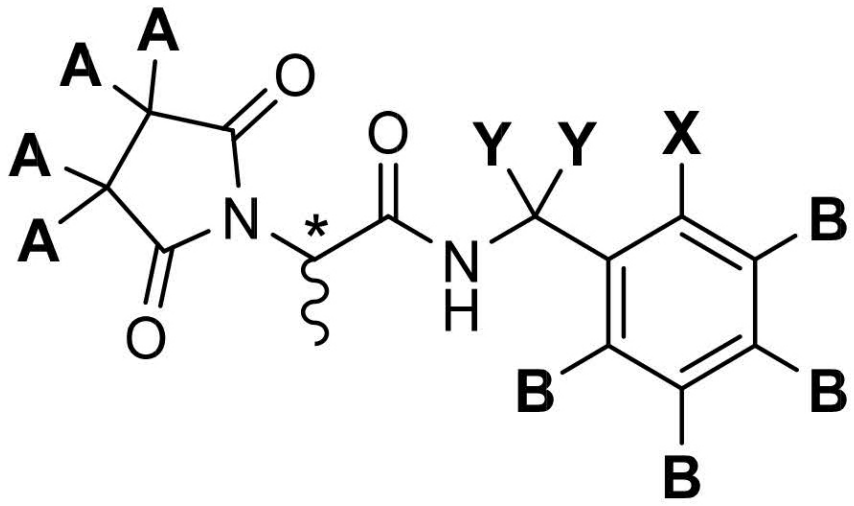
(54)【発明の名称】　特に神経疾患を処置するためのα－アラニンの重水素化官能化誘導体

(57)【要約】
その構造が水素原子の重水素による生物学的等価性および選択的置換に基づいて設計された修飾アラニン誘導体である化合物の群であって、特に神経疾患を処置するための化合物の群が開示される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



(I)

（式中、
Ａは水素または重水素であり、少なくとも１つのＡは重水素であり、特に好ましくは、各Ａは重水素であり、
Ｂは水素または重水素であり、
Ｘは水素または重水素またはフッ素であり、
Ｙは水素または重水素である）。
【請求項２】
（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド、
（Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－

（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ，Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド
からなる群から選択されることを特徴とする、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド
からなる群から選択されることを特徴とする、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

薬剤に使用するための、請求項１から３に記載の化合物。

【請求項５】

神経疾患、特にてんかん、神経障害性疼痛、片頭痛または炎症性疼痛またはうつ病または不安または神経変性疾患の処置または予防に使用するための、請求項１から４に記載の化合物。

【請求項６】

前記神経変性疾患がパーキンソン病またはアルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症である、請求項４または５に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、構造的観点から、その構造が水素原子のその安定な同位体である重水素による生物学的等価性および選択的置換に基づいて設計されたアラニンの修飾（官能化）誘導体である化合物に関する。これらの化合物は、特に、神経疾患（特にてんかんおよび神経障害性疼痛）の処置を意図しており、水素原子で置換された親分子と比較して、マウスにおける明白により好ましい薬物動態特性を特徴とする、すなわち、血漿および脳において有意に長い生物学的半減期（$t_{0.5}$）を有し、よりゆっくり体内から排除され、投与部位（腹膜または胃腸管）からの明白により好ましい吸収プロファイル（バイオアベイラビリティ）を有する。したがって、本発明の目的である選択された重水素化誘導体は、特に

神経疾患の処置に使用される医薬製剤の有効成分として使用することができる。その構造に水素を含有する類似体と比較した開示される重水素化化合物のより好ましい薬物動態プロファイルは、これらの化合物を前臨床および臨床開発のための潜在的により有望な候補にする。

【背景技術】

【０００２】

一連の官能化アミノ酸誘導体で実施された以前の研究により、分子の中央断片がＤ（Ｒ）－アラニンによって形成され、そのアミノ基がピロリジン－２，５－ジオン環に組み込まれており、カルボキシル部分がベンジルアミド部分（好ましくは非置換芳香環または２位のフッ素原子を有する）に変換されている、立体中心のＲ配置を有する化合物についての、特に好ましい薬理学的特性および平均を上回る安全域が明らかになった。これらの化合物は、特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８、および特許ＰＬ２４０２９７号に開示されており、それらの構造は図１に示される。

【０００３】

提示された化合物は、発作の動物モデルにおいて広範囲の抗痙攣活性を示し、これはマウスおよびラットでの試験で確認された。化合物１はまた、マウスの神経障害性疼痛のモデルならびにうつ病および不安のモデルにおいて有効であると同時に、インビトロで神経保護効果および神経栄養効果を有することも示される。化合物１および２のユニークな特徴は、ロータロッド試験（ｒｏｔａｒｏｄ　ｔｅｓｔ）におけるマウス運動協調に対する効果が最小限であること、マウスに対する自発運動活性試験における鎮静効果がないこと、シトクロムＰ－４５０のＣＹＰ３Ａ４およびＣＹＰ２Ｄ９アイソフォームとの相互作用がないこと、ならびにヒトミクロソームでの非常に高い代謝安定性である。上記の事実を考慮すると、開示された物質、特に化合物１は、様々なタイプのてんかん（薬剤耐性てんかんを含む）、感情疾患／障害、すなわち、うつ病および不安が付随するてんかん、神経障害性疼痛、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等を含む）の処置に使用される薬物の有望な候補である。

【０００４】

極めて有望な薬理学的特性にもかかわらず、上記物質の適用可能性は、化合物１については血清中でおよそ４７分（２０ｍｇ／ｋｇ用量）および５６分（４０ｍｇ／ｋｇ用量）ならびに脳内で５７分（２０ｍｇ／ｋｇ用量）および７５分（４０ｍｇ／ｋｇ用量）であるマウスへの腹腔内（ｉ．ｐ．）投与後の比較的短い生物学的半減期（$t_{0.5}$）によってわずかに低下する。化合物２については、これらの値は、血清中で３４分（２０ｍｇ／ｋｇ用量）および３３分（４０ｍｇ／ｋｇ用量）ならびに脳内で３４分（２０ｍｇ／ｋｇ用量）および３８分（４０ｍｇ／ｋｇ用量）であった（表１～４参照）。これらの結果は、人に物質を１日に数回投与することを余儀なくさせ得る。結果として、上記の投与レジメン、すなわち、日中の薬物の複数回の施用は、計画された薬物療法への患者のノンコンプライアンスまたはコンプライアンス低下に寄与し得、処置有効性の低下につながり得る。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

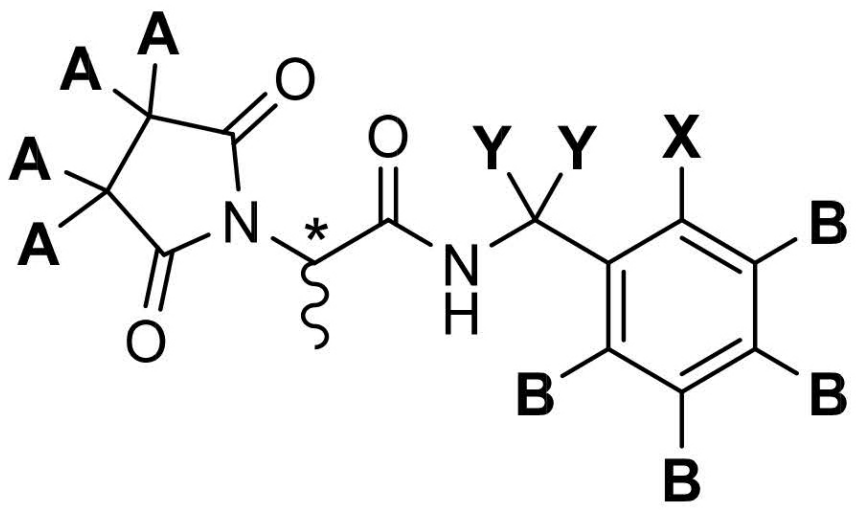
上記事実を考慮して、本発明が解決する技術的課題は、より好ましい薬物動態パラメータを有し、特に、少なくとも８０分のより長い血漿および脳生物学的半減期（$t_{0.5}$）を特徴とし、インビボ（マウス）で実施された試験で親分子１および２と同様の強力で広範な抗痙攣活性を依然として有する、特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８、および特許ＰＬ２４０２９７号に開示される化合物１および２、特に化合物１の類似体を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【０００６】

本発明の目的は、一般式（Ｉ）に示されるＮ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロ

リジン－１－イル）プロパンアミドの重水素化誘導体：
【０００７】
【化１】



(I)

（式中、
Ａは水素または重水素であり、少なくとも１つのＡは重水素であり、
Ｂは水素または重水素であり、
Ｘは水素または重水素またはフッ素であり、
Ｙは水素または重水素である）
である。
【０００８】
好ましくは、Ｘは水素またはフッ素、特に好ましくはフッ素である。
【０００９】
好ましくは、各Ａは重水素である。
【００１０】
特に好ましくは、各Ａが重水素である場合、各ＢおよびＸも重水素である。
【００１１】
好ましくは、各Ｙは重水素である。
【００１２】
好ましい実施形態では、本発明の目的は、
（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｒ）－１、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド（化合物d_9－（Ｒ）－２、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｒ）－４、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｒ）－５、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ

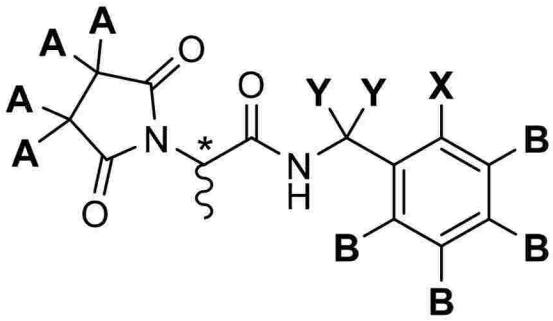
－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_{11}－（Ｒ）－６：Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｒ）－７、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｓ）－１、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド（化合物d_9－（Ｓ）－２、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｓ）－４、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｓ）－５、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_{11}－（Ｓ）－６、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｓ）－７、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｒ，Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｒ，Ｓ）－１、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド（化合物d_9－（Ｒ，Ｓ）－２、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｒ，Ｓ）－４、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル（ｐｈｅｎｙｌｏｍｅｔｈｙｌ）－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｒ，Ｓ）－５、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_{11}－（Ｒ，Ｓ）－６、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｒ，Ｓ）－７、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）
から選択される重水素化Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）プロパンアミド誘導体である。

【００１３】

これらの化合物は、以下のスキームに示される：

【００１４】

【化２】



化合物d_4-(R)-1:A=D、B=H、X=H、Y=H
化合物d_9-(R)-2:A=D、B=D、X=D、Y=H
化合物d_4-(R)-4:A=D、B=H、X=F、Y=H

化合物d_4-(S)-1:A=D、B=H、X=H、Y=H
化合物d_9-(S)-2:A=D、B=D、X=D、Y=H
化合物d_4-(S)-4:A=D、B=H、X=F、Y=H

化合物d_4-(R,S)-1:A=D、B=H、X=H、Y=H
化合物d_9-(R,S)-2:A=D、B=D、X=D、Y=H
化合物d_4-(R,S)-4:A=D、B=H、X=F、Y=H

化合物d_6-(R)-5:A=D、B=H、X=H、Y=D
化合物d_{11}-(R)-6:A=D、B=D、X=D、Y=D
化合物d_6-(R)-7:A=D、B=H、X=F、Y=D

化合物d_6-(S)-5:A=D、B=H、X=H、Y=D
化合物d_{11}-(S)-6:A=D、B=D、X=D、Y=D
化合物d_6-(S)-7:A=D、B=H、X=F、Y=D

化合物d_6-(R,S)-5:A=D、B=H、X=H、Y=D
化合物d_{11}-(R,S)-6:A=D、B=D、X=D、Y=D
化合物d_6-(R,S)-7:A=D、B=H、X=F、Y=D

【００１５】
特に好ましくは、本発明による化合物は、一般式（Ｉ）中Ｃ－２の立体中心のＲ配置を有し、特にＡ位に重水素も含有するＮ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）プロパンアミド誘導体：
（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｒ）－１、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド（化合物d_9－（Ｒ）－２、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド（化合物d_4－（Ｒ）－４、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｒ）－５、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_{11}－（Ｒ）－６：Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）、
（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド（化合物d_6－（Ｒ）－７、Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）
からなる群から選択される。
【００１６】

腹腔内（ｉ．ｐ．）投与後にマウスで実施された薬物動態試験では、イミド環に４個の重水素原子を含有する（Ａ＝Ｄ）本発明による化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１、イミド環の４個および芳香環の５個を含む９個の重水素原子を含有する（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ）ｄ$_9$－（Ｒ）－２、スクシンイミドおよびメチレン架橋に６個の重水素原子を有する（Ａ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）ｄ$_6$－（Ｒ）－５、ならびに１１個の重水素原子を有する（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）ｄ$_{11}$－（Ｒ）－６は、Ａ、Ｂ、Ｘ、およびＹ位に水素原子を含有する親誘導体１と比較して、血漿中、および特に脳内のこれらの化合物の有意に長い（およそ１．５～３倍）生物学的半減期（ｔ$_{0.5}$）（表１～４）によって支持されるように、試験動物の血清および脳の両方からの、両用量、すなわち２０および４０ｍｇ／ｋｇでのはるかに遅い排除を特徴とした。全ての場合で、ｔ$_{0.5}$値は、８０分の最小の所望の値より上であった。様々な数の重水素原子を構造に組み込むことによってｔ$_{0.5}$を延長する同様の非常に有益な効果が、親化合物２の生物学的等価体（ｂｉｏｉｓｏｓｔｅｒｅ）である化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７について観察された。特に、中枢神経系における活性の観点から、ｔ$_{0.5}$を延長する効果（およそ４倍）が試験動物の脳で特に目立った。自明ではないが、負の例である、芳香環に５個の重水素原子を含有する化合物ｄ$_5$－（Ｒ）－３および側方メチル基に３個の重水素原子を含有する化合物ｄ$_3$－（Ｒ）－８の場合、同様の程度のｔ$_{0.5}$の延長は観察されなかった。化合物ｄ$_5$－（Ｒ）－３およびｄ$_3$－（Ｒ）－８の構造を図２に示す。

【００１７】

得られた結果は、特に、ピロリジン－２，５－ジオン環の選択的重水素化、すなわち、４個の水素原子の代わりに４個の重水素原子を組み込むこと［一般式（Ｉ）のＡ位］が、生物学的半減期（ｔ$_{0.5}$）の延長を可能にすることを証明している。同様に、メチレン架橋［一般式（Ｉ）のＹ位］への重水素の組み込みの場合には、好ましいがわずかに弱い効果が観察された。親化合物１（図１）と本発明による式（Ｉ）によって記載される重水素化類似体ｄ$_4$－（Ｒ）－１の両方はまた、インビトロでマウスミクロソームにおける優れた代謝安定性を特徴とし、得られた結果はこれらの物質が上記イミド断片に代謝されないことを示している（図１９参照）という事実を考慮すると、ピロリジン－２，５－ジオン環における選択的重水素置換がｔ$_{0.5}$の延長に及ぼす上記影響は一層さらに非自明である。これは、重水素のピロリジン－２，５－ジオン環への選択的組み込みによって引き起こされるｔ$_{0.5}$の延長が、おそらく、第ＩＩ相代謝変換、すなわち、カップリング反応（例えば、グルクロン酸、グリシン等との）の減少、肝外代謝の阻害、または体内からの未変化薬物の排出の減少をもたらすことを示唆し得る。上記第ＩＩ相代謝変換の減少は、仮説上、カップリング反応の影響を受けやすいエノール型インビボ形成を防止する、「可動性」水素原子を排除することによって、イミド誘導体に特徴的なケト－エノール互変異性を阻害する結果であり得る（Ｖａｌａｄｂｅｉｇｉ，Ｙ．；Ｆａｒｒｏｋｈｐｏｕｒ，Ｈ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｃｈｅｍ．２０１５、２６、５３９～５４５）。水素／重水素生物学的等価性置換の使用によるケト－エノール互変異性の遮断は、これまで文献では記載されておらず、少なくとも１個の水素原子が環に残っている場合［すなわち、一般式（Ｉ）中の少なくとも１つのＡ＝Ｈの場合］でも不可能であるように思われることは注目に値する。

【００１８】

予想外にも、親化合物１の重水素化類似体、すなわち本発明によるｄ$_4$－（Ｒ）－１およびｄ$_9$－（Ｒ）－２は、腹腔内投与後の有意に高い吸収、ならびに施用用量（２０または４０ｍｇ／ｋｇ）に応じたＡＵＣ$_{inf}$パラメータの増加；すなわち血漿における１．４～３．２倍の増加および脳における１．７～２．６倍の増加によって証明されるような脳へのより良い浸透を特徴とする。非自明的に、誘導体ｄ$_6$－（Ｒ）－５およびｄ$_{11}$－（Ｒ）－６について、ＡＵＣ$_{inf}$の有意な増加が、脳においては両用量で、および血漿においては４０ｍｇ／ｋｇの用量でのみ観察された。ＡＵＣ$_{inf}$の壮大な４．４～５．３倍（血漿）および７．５～７．９倍（脳）の増加が、化合物２の重水素化類似体、すなわちｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７を明らかにしたことを強調すべきである。

試験動物の血漿および脳におけるＡＵＣの同様の増加は、ｄ$_5$－（Ｒ）－３については観察されず、４０ｍｇ／ｋｇの用量で決定されたＡＵＣ$_{inf}$は、親化合物１と比較して血漿において低く、マウス脳においてわずかに高いだけであった。もっぱら４０ｍｇ／ｋｇで試験したｄ$_3$－（Ｒ）－８についても、血漿および脳についてほぼ同一のＡＵＣ$_{inf}$値が得られた（表１～４に要約されたＡＵＣ$_{inf}$値に基づくデータ）。

【００１９】

本発明のその次の目的は、薬剤、特に神経疾患、てんかん、神経学的疼痛、片頭痛、うつ病、不安、神経変性疾患または神経障害性疼痛の処置または予防に使用するための、上に定義される本発明による化合物である。好ましくは、神経変性疾患は、パーキンソン病、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症である。

【００２０】

本発明の本質をよりよく説明するために、その説明を以下の図面によって例示する。

【図面の簡単な説明】

【００２１】

【図１】先行技術の化合物１および２（特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８および特許ＰＬ２４０２９７号）の構造を示す図である。

【図２】本発明の実施形態ではなく、本発明に従って得られる技術的効果を示さない比較実施例である、化合物ｄ$_5$－（Ｒ）－３およびｄ$_3$－（Ｒ）－８の構造を示す図である。

【図３】２０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝３～４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス血清中の親化合物１ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－１、ｄ$_9$－（Ｒ）－２、ｄ$_6$－（Ｒ）－５およびｄ$_{11}$－（Ｒ）－６の濃度を示す図である。

【図４】４０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝３～４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス血清中の親化合物１ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－１、ｄ$_9$－（Ｒ）－２、ｄ$_5$－（Ｒ）－３、ｄ$_6$－（Ｒ）－５およびｄ$_{11}$－（Ｒ）－６の濃度を示す図である。１およびｄ$_5$－（Ｒ）－３と同一のプロファイルを有する化合物ｄ$_3$－（Ｒ）－８は図に示されていない。

【図５】２０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝３～４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス脳内の親化合物１ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－１、ｄ$_9$－（Ｒ）－２、ｄ$_6$－（Ｒ）－５およびｄ$_{11}$－（Ｒ）－６の濃度を示す図である。

【図６】４０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝３～４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス脳内の親化合物１ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－１、ｄ$_9$－（Ｒ）－２、ｄ$_5$－（Ｒ）－３、ｄ$_6$－（Ｒ）－５およびｄ$_{11}$－（Ｒ）－６の濃度を示す図である。１およびｄ$_5$－（Ｒ）－３と同一のプロファイルを有する化合物ｄ$_3$－（Ｒ）－８は図に示されていない。

【図７】２０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス血清中の親化合物２ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度を示す図である。

【図８】４０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス血清中の親化合物２ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度を示す図である。

【図９】２０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス脳内の親化合物２ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度を示す図である。

【図１０】４０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝４）の用量でのｉ．ｐ．投与後の時間の関数としてのマウス脳内の親化合物２ならびに重水素化誘導体ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度を示す図である。

【図１１】４０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝４）の用量での胃内（ｐ．ｏ．）投与後の時間の関数としてのマウス血清中の親化合物２および重水素化誘導体ｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度を示す図である。

【図１２】４０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝４）の用量での胃内（ｐ．ｏ．）投与後の時間の関数と

してのマウス脳内の親化合物２および重水素化誘導体d_6－（Ｒ）－７の濃度を示す図である。
【図１３】ｓｃＰＴＺ試験における間代発作の最初のエピソードの潜時に対する試験化合物１および重水素化誘導体d_4－（Ｒ）－１、d_9－（Ｒ）－２の効果を示す図である。結果は平均±ＳＥＭ（１群あたり６匹のマウス）として提示される。統計分析：一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてダネットの事後検定：＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１。
【図１４】ホルマリン試験の第Ｉ相および第ＩＩ相における化合物d_4－（Ｒ）－１の抗侵害受容活性を示す図である。結果は、試験の第Ｉ相（ホルマリン注射の０～５分後）および試験の第２相（ホルマリン注射の１５～３０分後）における足舐め（ｐａｗ　ｌｉｃｋｉｎｇ）時間として提示される。値は、８～１０匹の動物の群についての平均±ＳＥＭを表す。ビヒクル単独（Ｔｗｅｅｎ　８０の１％水溶液）を投与された対照群（Ｖｅｈ）と比較した統計学的有意差。一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてダネットの事後検定：＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図１５】結果がカプサイシン注射後５分間における足舐め時間として示される、カプサイシン試験における化合物d_4－（Ｒ）－１の抗侵害受容活性を示す図である。値は、８～１０匹の動物の群についての平均±ＳＥＭを表す；ビヒクル単独（Ｔｗｅｅｎ　８０の１％水溶液）を投与された対照群（Ｖｅｈ）と比較した統計学的有意差－一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてダネットの事後検定：＊＊＊＊ｐ＜０．０００１。
【図１６】オキサリプラチン誘発神経障害性疼痛モデルにおける化合物d_4－（Ｒ）－１の抗侵害受容活性を示す図である。結果は、化合物投与の３０分後のｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験における機械的アロディニアに応じた疼痛閾値を表す。値は、８～１０匹の動物の群についての平均±ＳＥＭを表す；オキサリプラチン単独を投与された群と比較した統計学的有意差、一元配置反復測定分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてダネットの事後検定：＊ｐ＜０．０５、＊＊ｐ＜０．０１、＊＊＊ｐ＜０．００１。健康な動物の群と比較した統計学的有意差：＾ｐ＜０．０５、＾＾ｐ＜０．０１、＾＾＾ｐ＜０．００１（一元配置反復測定分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてダネットの事後検定）。
【図１７】疼痛を伴う糖尿病性神経障害のストレプトゾトシン誘発モデルにおける化合物d_4－（Ｒ）－１の抗侵害受容活性を示す図である。結果は、化合物投与の３０分後のｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験における機械的アロディニアに応じた疼痛閾値を表す。対照群（０）はビヒクル（Ｔｗｅｅｎ　８０の１％水溶液）を投与された。値は、８～１０匹の動物の群についての平均±ＳＥＭを表す。ＳＴＺ単独を投与された群と比較した統計学的有意差：＊ｐ＜０．０５、＊＊＊ｐ＜０．００１、＊＊＊＊ｐ＜０．０００１（一元配置反復測定分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてボンフェローニの事後検定）。対照群と比較した統計学的有意差（一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてダネットの事後検定）：＾ｐ＜０．０５、＾＾ｐ＜０．０１。
【図１８】動物の自発運動活性に対する化合物d_4－（Ｒ）－１の効果を示す図である。結果は、３０分間の測定中の赤外線ビーム中断数を示す。値は、８～１０匹の動物の群についての平均±ＳＥＭを表す。対照群と比較した統計学的有意差（一元配置反復測定分散分析（ＡＮＯＶＡ）、引き続いてダネットの事後検定）：＊＊ｐ＜０．０１。Ｖｅｈ－Ｔｗｅｅｎ　８０の１％水溶液。
【図１９Ａ】親化合物１をＭＬＭと１２０分間インキュベートした後のＵＰＬＣスペクトルを示す図である。
【図１９Ｂ】重水素化類似体d_4－（Ｒ）－１をＭＬＭと１２０分間インキュベートした後のＵＰＬＣスペクトルを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
本発明は、マウスにおける前臨床試験において、はるかに長い生物学的半減期（$t_{0.5}$）－血漿および脳において８０分超、より優れた脳透過（ＡＵＣ）、ならびに同様のま

たはより強力な抗痙攣活性を特徴とする、リード化合物１および２（図１）の類似体を開示する。開示される化合物は、水素／重水素生物学的等価性置換を使用して設計され、それぞれ、親分子１および２への重水素組み込みの３つまたは２つの部位が、実施された化学的試験において提案された。重水素の組み込みは、式（Ｉ）による構造の以下の断片；（ｉ）ピロリジン－２，５－ジオン環（Ａ位における置換）；（ｉｉ）メチレン部分（Ｙ位における置換）；（ｉｉｉ）ベンジルアミン芳香環（Ｂ位およびＸ位における置換）を含んでいた。実施された化学的試験では、その構造において、側方メチル基の水素原子の代わりに３個の重水素原子が組み込まれた、化合物１の重水素化類似体も合成された（図２の化合物d_3－（Ｒ）－８参照）。

【００２３】

式（Ｉ）の化合物はキラル中心を有し、本発明の範囲は、特に、特許出願Ｐ．４２９６５６、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８、および特許ＰＬ２４０２９７号に開示された化合物１および２の生物学的等価体として認識され得る、Ｒ配置を有するエナンチオマーを含む。これらの化合物は、出発物質（アミノ酸誘導体）の適切な異性体形態を使用することによって得ることができるか、または既知の分離方法に従って最終化合物の調製後に分離することができる。

【００２４】

化学的試験：

本発明による式（Ｉ）の化合物は、出発物質として市販の試薬、すなわち所望の絶対配置（Ｒ、Ｓ、もしくはＲ，Ｓ）を有するアラニンのｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）誘導体、ベンジルアミン（もしくはその重水素化誘導体－d_2－ベンジルアミン、d_5－ベンジルアミンもしくはd_7－ベンジルアミン）または２－フルオロベンジルアミン（もしくはその重水素化誘導体－d_2－２－フルオロベンジルアミン）および無水コハク酸（もしくはその重水素化類似体－d_4－無水コハク酸）を使用して、４段階手順に従って得ることができる。合成手順および例示的な反応条件をスキーム１に示す。第１のステップでは、ベンジルアミンまたは２－フルオロベンジルアミン（またはそれらのそれぞれの重水素化誘導体）と、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基で保護された適切な絶対配置（Ｒ、Ｓ、またはＲ，Ｓ）を有するアラニンとの縮合反応の結果として、式（ＩＶ）の中間体が得られ、次いで、これを脱保護して式（ＩＩＩ）の化合物を形成する。次のステップでは、式（ＩＩＩ）の化合物を、適切な無水コハク酸（またはd_4－無水コハク酸）との縮合反応に使用して、式（ＩＩ）のアミド－酸化合物を得て、次いで、これを環化して、一般式（Ｉ）の化合物を形成する。

【００２５】

中間体および最終化合物は良好な収率（８２％超）で得られた。中間体および最終生成物の擬分子（ｐｓｅｕｄｏｍｏｌｅｃｕｌａｒ）イオン質量は、ＬＣ／ＭＳ法によって決定された。最終化合物の構造は、^{1}Ｈ　ＮＭＲおよび^{13}Ｃ　ＮＭＲスペクトル分析によって確認された。最終化合物の純度は、ＵＰＬＣによって決定され、最終生成物については９９％超であった。エナンチオマー純度は、キラルＨＰＬＣによって確認され、９９％ｅｅ超であった。

【００２６】

薬物動態試験：

表１～４の薬物動態データから分かるように、重水素を含まない親化合物１および２は、曲線下面積の不均衡な増加によって証明されるように、試験した用量範囲にわたって非線形薬物動態を示した（用量の２倍の増加は、化合物１については、それぞれ動物の血清および脳におけるAUC_{inf}のおよそ２倍および１．４倍の増加、ならびに化合物２については、それぞれAUC_{inf}の４．１倍および２．４倍の増加をもたらした）。本発明による重水素化誘導体d_4－（Ｒ）－１の場合、用量を増加させると、AUC_{inf}比の不均衡な２．８倍の増加が観察されたが、血清においてのみであり、この化合物の排除プロセスの飽和を示し得る。構造内に様々な数の重水素原子を含有する本発明の好ましい実施形態である他の誘導体は、試験した用量範囲における非線形薬物動態を特徴とし、用

量を２倍にすると、血清におけるＡＵＣｉｎｆの１．７倍（ｄ４－（Ｒ）－４）、２．３倍（ｄ６－（Ｒ）－５）および１．８倍（ｄ６－（Ｒ）－７）の増加、ならびに試験動物の脳におけるＡＵＣｉｎｆの２．５倍（ｄ６－（Ｒ）－５）および５．２倍（ｄ１１－（Ｒ）－６）の増加につながった。上記データとは対照的に、本発明による化合物ｄ９－（Ｒ）－２は、線形薬物動態プロセスを示した（マウス血清と脳の両方で、用量を２倍にした後、面積比が１．９であった）。血漿において化合物ｄ１１－（Ｒ）－６についても同様の線形性が観察された（用量を２倍にした後、面積比が２．０であった）。驚くべきことに、構造内にフッ素原子を含有する類似体、すなわちｄ４－（Ｒ）－４およびｄ６－（Ｒ）－７の場合、用量を２倍にすると、試験した動物の脳におけるＡＵＣｉｎｆ値がわずかに増加（１．１倍）または減少した。

【００２７】

興味深いことに、芳香環にのみ５個の重水素原子を含有するｄ５－（Ｒ）－３誘導体、および親化合物１の－ＣＨ３基の代わりに－ＣＤ３基を有する化合物ｄ３－（Ｒ）－８は、親物質１と比較して、試験動物の血清および脳における同様の濃度－時間プロファイル、ならびに薬物動態パラメータの同様の値を特徴とした（表２および４）。これらの誘導体については、４０ｍｇ／ｋｇの用量でのみ試験を実施した。したがって、化合物ｄ５－（Ｒ）－３およびｄ３－（Ｒ）－８は、重水素原子の組み込みが化合物１の薬物動態プロファイルの改善をもたらさなかった負の例とみなされ得る。本発明の好ましい実施形態である全ての誘導体、すなわちｄ４－（Ｒ）－１、ｄ９－（Ｒ）－２、ｄ４－（Ｒ）－４、ｄ６－（Ｒ）－５、ｄ１１－（Ｒ）－６、およびｄ６－（Ｒ）－７は、使用された用量（２０または４０ｍｇ／ｋｇ）にかかわらず、８０分を超える、これらの化合物の有意に長い生物学的半減期（ｔ０．５）によって証明されるように、試験動物の血清と脳の両方からのはるかに遅い排除を特徴とした。化合物ｄ４－（Ｒ）－１、ｄ９－（Ｒ）－２、ｄ６－（Ｒ）－５、およびｄ１１－（Ｒ）－６については、これは、１ならびに反例－ｄ５－（Ｒ）－３およびｄ３－（Ｒ）－８と比較して、血漿および脳におけるｔ０．５の少なくとも１．５倍の延長であった。出発化合物２の重水素化類似体、すなわちｄ４－（Ｒ）－４、ｄ６－（Ｒ）－７については、血漿中で少なくとも２．６倍、および脳内で少なくとも２．５倍のｔ０．５の明白により顕著な延長が観察された。興味深いことに、非自明であるが、好ましい実施形態では、分子１への重水素の組み込みが、脳におけるＡＵＣｉｎｆパラメータを増加させたが、試験化合物のＣｍａｘ値を有意には変化させなかった。反例ｄ５－（Ｒ）－３およびｄ３－（Ｒ）－８については、同様の関係は観察されなかった。本発明の特に好ましい実施形態の目的である重水素化誘導体、すなわちｄ４－（Ｒ）－１、ｄ９－（Ｒ）－２、ｄ４－（Ｒ）－４、ｄ６－（Ｒ）－５、ｄ１１－（Ｒ）－６、およびｄ６－（Ｒ）－７はまた、親分子１および２、ならびに反例ｄ５－（Ｒ）－３およびｄ３－（Ｒ）－８と比較して、有意に長い平均滞留時間（ＭＲＴ）、すなわち血清（１３３分超）および脳（１４８分超）を特徴とする。

【００２８】

分子への重水素の組み込みの同様の有益な同位体効果が、４０ｍｇ／ｋｇの用量でマウスに胃内（ｐ．ｏ．）投与された化合物ｄ６－（Ｒ）－７について観察された。親化合物２に対するｄ６－（Ｒ）－７について得られたプロファイルおよび薬物動態パラメータの比較（表５、図１１および図１２参照）は、重水素化化合物の有意に優れたアベイラビリティ（ＡＵＣｉｎｆ）、わずかに高い血漿および脳濃度、ならびに長い平均滞留時間を示す。

【００２９】

図３は、２０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス血清中の試験化合物１、ｄ４－（Ｒ）－１、ｄ９－（Ｒ）－２、ｄ６－（Ｒ）－５およびｄ１１－（Ｒ）－６の濃度－時間プロファイルを示し、図４は、４０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス血清中の試験化合物、ｄ４－（Ｒ）－１、ｄ９－（Ｒ）－２、ｄ５－（Ｒ）－３、ｄ６－（Ｒ）－５およびｄ１１－（Ｒ）－６の濃度－時間プロファイルを示し、図５は、２０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス脳内の試験化合物１、ｄ４－（

Ｒ）－１、ｄ$_9$－（Ｒ）－２、ｄ$_6$－（Ｒ）－５およびｄ$_{11}$－（Ｒ）－６の濃度－時間プロファイルを示し、図６は、４０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス脳内の試験化合物１、ｄ$_4$－（Ｒ）－１、ｄ$_9$－（Ｒ）－２、ｄ$_5$－（Ｒ）－３、ｄ$_6$－（Ｒ）－５およびｄ$_{11}$－（Ｒ）－６の濃度－時間プロファイルを示し、図７は、２０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス血清中の試験化合物２、ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度－時間プロファイルを示し、図８は、４０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス血清中の試験化合物２、ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度－時間プロファイルを示し、図９は、２０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス脳内の試験化合物２、ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度－時間プロファイルを示し、図１０は、４０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｉ．ｐ．）後のマウス脳内の試験化合物２、ｄ$_4$－（Ｒ）－４およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度－時間プロファイルを示し、図１１は、４０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｐ．ｏ．）後のマウス血漿中の試験化合物２およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度－時間プロファイルを示し、図１２は、４０ｍｇ／ｋｇの用量での投与（ｐ．ｏ．）後のマウス脳内の試験化合物２およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の濃度－時間プロファイルを示す。

【００３０】

化学的観点から、特許出願第４２８４８５号およびＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５０００１に開示された化合物（Ｒ）－６の重水素化類似体である化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－ＫＡ－１０４の場合には、４個の重水素原子をピロリジン－２，５－ジオン環に組み込むことの同様の明らかに有益な同位体効果が観察されなかったことは注目に値する。ｄ$_4$－（Ｒ）－ＫＡ－１０４中の重水素化イミド断片は、本発明の好ましい実施形態の例である、本出願で開示される化合物で観察されたものと類似していることに留意すべきである。上記物質、すなわち（Ｒ）－６とｄ$_4$－（Ｒ）－ＫＡ－１０４の両方について行われた薬物動態試験は、マウスに４０ｍｇ／ｋｇの用量で腹腔内に投与されたｄ$_4$－（Ｒ）－ＫＡ１０４が、スクシンイミド環に４個の水素原子を含有する親化合物－（Ｒ）－６と比較して、わずかに長い生物学的半減期（ｔ$_{0.5}$）および平均滞留時間（ＭＲＴ）、ならびにわずかに高いバイオアベイラビリティ（ＡＵＣ$_{inf}$）しか有さないことを示した。親分子、すなわち（Ｒ）－６、重水素化類似体ｄ$_4$－（Ｒ）－ＫＡ－１０４の化学構造、および薬物動態試験データを表６に提示する。

【００３１】

【００３２】

表 1. ノンコンパートメント解析を使用して計算された、マウス血清中の、20 mg/kg の用量の *i.p.*投与後の親化合物 **1** および **2** ならびにそれらの重水素化類似体の薬物動態パラメータ。

パラメータ	親化合物		重水素含有化合物							
	1	**2**	**d_4-(*R*)-1**	**d_9-(*R*)-2**	**d_5-(*R*)-3***	**d_4-(*R*)-4**	**d_6-(*R*)-5**	**d_{11}-(*R*)-6**	**d_6-(*R*)-7**	**d_3-(*R*)-8***
t_{max} (min)[a]	30	15	15	30	NT	30	30	60	15	NT
C_{max} (μg/mL)[b]	46.60	11.36	36.60	37.46	NT	26.57	33.83	39.80	18.97	NT
λ_z (min^{-1})[c]	0.015	0.020	0.009	0.006	NT	0.007	0.006	0.007	0.007	NT
$t_{0.5\lambda z}$ (min)[d]	**47.31**	**34.22**	**80.23**	**113.61**	NT	**96.00**	**125.78**	**94.77**	**99.74**	NT
V_z/F (L/kg)[e]	0.20	1.21	0.24	0.30	NT	0.65	0.63	0.37	0.80	NT
CL/F (L/min/kg)[f]	0.003	0.025	0.002	0.002	NT	0.005	0.003	0.003	0.006	NT
AUC_{0-t} (μg·min/mL)[g]	**7000.20**	**811.93**	**9619.05**	**10733.91**	NT	**3964.95**	**4959.15**	**6792.25**	**3312.13**	NT
AUC_{inf} (μg·min/mL)[h]	**7000.89**	**812.54**	**9641.41**	**10915.33**	NT	**4285.43**	**5715.14**	**7355.09**	**3615.74**	NT
MRT (min)[i]	**112.18**	**57.90**	**173.61**	**200.02**	NT	**141.73**	**173.08**	**139.15**	**154.28**	NT

薬物動態パラメータ: [a] t_{max} - 最高濃度(C_{max})に達するまでの時間; [b] C_{max} - 最高濃度; [c] λ_z – 濃度-時間曲線の終末相傾き; [d] $t_{0.5\lambda z}$ - 終末相半減期; [e] V_z/F - 分布容積; [f] CL/F -クリアランス; [g] AUC_{0-t} - 最後に測定された濃度までプロットされた濃度-時間曲線下の面積; [h] AUC_{inf} - 無限までプロットされた濃度-時間曲線下の面積;および MRT - 体内の化合物の平均滞留時間。*20 mg/kg の用量で試験していない (NT) 化合物。物質を 40 mg/kg の用量で試験した (**表 2** および **4**)。 物質を DMSO、PEG400 および注射用水の混合物(1:4:5、*v*/*v*/*v*)に溶解した。

【００３３】

【表２】

表 2. ノンコンパートメント解析を使用して計算された、マウス血清中の、40 mg/kg の用量の *i.p.*投与後の親化合物 **1** および **2** ならびにそれらの重水素化類似体の薬物動態パラメータ。

パラメータ	親化合物		重水素含有化合物							
	1	**2**	**d_4-(*R*)-1**	**d_9-(*R*)-2**	**d_5-(*R*)-3**	**d_4-(*R*)-4**	**d_6-(*R*)-5**	**d_{11}-(*R*)-6**	**d_6-(*R*)-7**	**d_3-(*R*)-8**
t_{max} (min)[a]	15	15	15	15	30	30	60	30	30	15
C_{max} (μg/mL)[b]	76.75	46.93	120.50	75.05	62.76	43.43	60.97	59.73	37.63	76.14
λ_z (min^{-1})[c]	0.012	0.021	0.008	0.006	0.01	0.008	0.007	0.008	0.006	0.012
$t_{0.5\lambda z}$ (min)[d]	**55.62**	**33.50**	**88.04**	**117.99**	**69.50**	**88.73**	**97.52**	**88.19**	**112.02**	**56.82**
V_z/F (L/kg)[e]	0.39	0.57	0.19	0.34	0.52	0.72	0.43	0.35	0.88	0.38
CL/F (L/min/kg)[f]	0.005	0.01	0.002	0.002	0.005	0.01	0.00	0.00	0.01	0.005
AUC_{0-t} (μg·min/mL)[g]	**8172.95**	**3361.93**	**26473.86**	**19973.31**	**7780.40**	**6737.80**	**13178.86**	**14442.43**	**6524.33**	**8142.85**
AUC_{inf} (μg·min/mL)[h]	**8174.16**	**3363.98**	**26640.04**	**20299.55**	**7785.46**	**7183.46**	**13179.30**	**14442.69**	**7347.14**	**8144.18**
MRT (min)[i]	**93.47**	**52.83**	**181.79**	**183.07**	**95.18**	**133.32**	**158.36**	**171.57**	**163.84**	**94.14**

薬物動態パラメータ – **表1**参照。物質をDMSO、PEG400および注射用水の混合物(1:4:5、*v*/*v*/*v*)に溶解した。

【００３４】

【表３】

表 3. ノンコンパートメント解析を使用して計算された、マウス脳内の、20 mg/kg の用量の *i.p.*投与後の親化合物 **1** および **2** ならびにそれらの重水素化類似体の薬物動態パラメータ。

パラメータ	親化合物		重水素含有化合物							
	1	**2**	**d_4-(*R*)-1**	**d_9-(*R*)-2**	**d_5-(*R*)-3***	**d_4-(*R*)-4**	**d_6-(*R*)-5**	**d_{11}-(*R*)-6**	**d_6-(*R*)-7**	**d_3-(*R*)-8***
t_{max} (min)[a]	30	15	120	30	NT	120	30	60	120	NT
C_{max} (μg/mL)[b]	12.55	7.58	14.61	11.89	NT	13.45	15.75	15.08	12.28	NT
λ_z (min^{-1})[c]	0.012	0.020	0.008	0.007	NT	0.005	0.006	0.007	0.004	NT
$t_{0.5\lambda z}$ (min)[d]	**57.26**	**34.50**	**87.82**	**103.84**	NT	**140.03**	**124.93**	**103.67**	**157.83**	NT
AUC_{0-t} (μg·min/mL)[g]	**2130.28**	**564.48**	**3626.38**	**3703.00**	NT	**3322.35**	**2829.45**	**2879.95**	**3346.33**	NT
AUC_{inf} (μg·min/mL)[h]	**2130.83**	**564.97**	**3626.44**	**3703.37**	NT	**4240.97**	**3305.98**	**3193.55**	**4454.18**	NT
MRT (min)[i]	**123.75**	**62.21**	**183.97**	**208.09**	NT	**253.32**	**184.25**	**165.04**	**273.39**	NT

薬物動態パラメータ – 表1参照。*20 mg/kgの用量で試験していない (NT) 化合物。物質を40 mg/kgの用量で試験した (**表4**)。物質をDMSO、PEG400および注射用水の混合物(1:4:5、*v*/*v*/*v*)に溶解した。

【００３５】

表 4. ノンコンパートメント解析を使用して計算された、マウス脳内の、40 mg/kg の用量の *i.p.*投与後の親化合物 **1** および **2** ならびにそれらの重水素化類似体の薬物動態パラメータ。

【表４】

パラメータ	親化合物		重水素含有化合物							
	1	**2**	**d_4-(*R*)-1**	**d_9-(*R*)-2**	**d_5-(*R*)-3**	**d_4-(*R*)-4**	**d_6-(*R*)-5**	**d_{11}-(*R*)-6**	**d_6-(*R*)-7**	**d_3-(*R*)-8**
t_{max} (min)[a]	15	30	30	60	30	30	60	30	30	15
C_{max} (μg/mL)[b]	21.87	16.23	27.93	29.36	25.72	26.57	33.08	59.50	20.78	22.00
λ_z (min^{-1})[c]	0.016	0.018	0.007	0.005	0.009	0.007	0.006	0.006	0.006	0.015
$t_{0.5\lambda z}$ (min)[d]	**75.11**	**38.53**	**103.39**	**140.00**	**74.38**	**95.78**	**111.98**	**119.42**	**113.19**	**74.40**
AUC_{0-t} (μg·min/mL)[g]	**3011.26**	**1368.32**	**7761.75**	**7367.63**	**3252.46**	**4335.42**	**8189.80**	**16670.98**	**3629.96**	**3054.20**
AUC_{inf} (μg·min/mL)[h]	**3014.90**	**1370.46**	**7762.42**	**7368.22**	**3256.03**	**4703.70**	**8190.85**	**16674.91**	**4122.65**	**3056.85**
MRT (min)[i]	**105.34**	**58.60**	**192.77**	**189.95**	**103.55**	**148.65**	**185.06**	**189.41**	**172.05**	**105.14**

薬物動態パラメータ – **表1**参照。物質をDMSO、PEG400および注射用水の混合物(1:4:5、*v*/*v*/*v*)に溶解した。

【表５】

表 5. ノンコンパートメント解析を使用して計算された、マウスにおける 40 mg/kg の用量の *p.o.*投与後の親化合物 **2** および重水素化類似体 **d6-(*R*)-7** の薬物動態パラメータ。

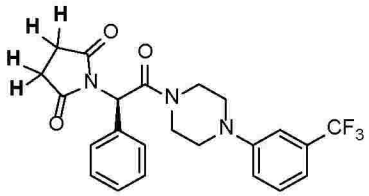
パラメータ	**2**	**d6-(*R*)-7**
	血漿	
t_{max} (min)[a]	30	60
C_{max} (μg/mL)[b]	17.37	19.20
λ_z (min^{-1})[c]	0.006	0.006
$t_{0.5\lambda z}$ (min)[d]	**122.56**	**122.55**
V_z/F (L/kg)[e]	2.91	1.45
CL/F (L/min/kg)[f]	0.02	0.01
AUC_{0-t} (μg·min/mL)[g]	**2108.53**	**4154.50**
AUC_{inf} (μg·min/mL)[h]	**2393.00**	**4835.00**
MRT (min)[i]	**155.31**	**186.54**
	脳	
t_{max} (min)[a]	30	120
C_{max} (μg/g)[b]	4.10	5.47
λ_z (min^{-1})[c]	0.01	0.005
$t_{0.5\lambda z}$ (min)[d]	**109.50**	**130.12**
AUC_{0-t} (μg·min/mL)[g]	**407.05**	**1110.93**
AUC_{inf} (μg·min/mL)[h]	**448.57**	**1308.37**
MRT (min)[i]	**135.32**	**193.88**

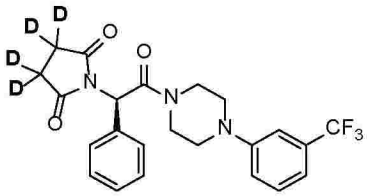
薬物動態パラメータ – **表1**参照。物質をDMSO、PEG400および注射用水の混合物 (1:4:5、*v*/*v*/*v*) に溶解した。

【００３６】

【表６】

表6. 化合物**(*R*)-6**および**d4-(*R*)-KA-104**の構造ならびにノンコンパートメント解析を使用して計算された、マウス血清中の、40 mg/kgの用量の*i.p.*投与後の試験化合物の薬物動態パラメータ。





パラメータ	(*R*)-6*	d4-(*R*)-KA-104
t_{max} (min)[a]	15	5
C_{max} (μg/mL)[b]	16.32	28.60
λ_z (min^{-1})[c]	0.014	0.011
$t_{0.5\lambda z}$ (min)[d]	**50.42**	**60.74**
V_z/F (L/kg)[e]	2.82	2.48
CL/F (L/min/kg)[f]	0.039	0.028
AUC_{0-t} (μg·min/mL)[g]	**1028.76**	**1411.11**
AUC_{inf} (μg·min/mL)[h]	**1029.76**	**1415.52**
MRT (min)[i]	**58.35**	**68.37**

* 化合物**(*R*)-6**の構造は特許出願P.428485およびPCT/PL2020/050001に開示されている。薬物動態パラメータ – **表1**参照。物質をDMSO、PEG400および注射用水の混合物 (1:4:5、*v/v/v*)に溶解した。

【００３７】

方法論の節は、以前に開示されていない、新たに得られた誘導体ｄ４－（Ｒ）－ＫＡ－１０４の合成手順および物理化学データを記載する。特許出願第４２８４８５号およびＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５０００１に開示された、化合物（Ｒ）－６の選択的重水素化類似体であるこの化合物もまた、本発明の目的である。

【００３８】

抗痙攣活性：

本発明の別の目的は、特にてんかんまたは神経障害性疼痛または片頭痛またはうつ病または不安または神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症等）を処置するための、医薬製剤中の活性物質としての、式（Ｉ）によって記載される化合物、特に本発明の好ましい実施形態であるｄ４－（Ｒ）－１、ｄ９－（Ｒ）－２、ｄ４－（Ｒ）－４、ｄ６－（Ｒ）－５、ｄ１１－（Ｒ）－６、およびｄ６－（Ｒ）－７の施用である。本発明による重水素化化合物、ならびに特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８および特許ＰＬ２４０２９７号に開示されるそれらの水素生物学的等価体は、広範囲の動物モデルにおいて抗痙攣活性を示し、てんかんを処置するための様々な薬物形態の有効成分として使用され得る。特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８および特許ＰＬ２４０２９７号に開示される親化合物１および２の個々の立体異性体についての生物学的データに基づいて、本出願で開示される重水素を含有する化合物のＳ－エナンチオマーおよびラセミ混合物（Ｒ，Ｓ）は、広範囲であるが、Ｒ－ユートマーと比較して弱い抗痙攣活性を有することが予想され得る。

【００３９】

本発明の特に好ましい実施形態である化合物ｄ４－（Ｒ）－１、ｄ９－（Ｒ）－２、ｄ４－（Ｒ）－４、ｄ６－（Ｒ）－５、ｄ１１－（Ｒ）－６、およびｄ６－（Ｒ）－７は、

広範囲の抗痙攣活性を示す、すなわち、マウスに腹腔内に投与された場合に、最大電気ショック発作試験（ＭＥＳ）、６Ｈｚ（３２ｍＡおよび４４ｍＡ）発作試験、および皮下（ｓｕｂｓｕｔａｎｅｏｕｓ）ペンチレンテトラゾール発作試験（ｓｃＰＴＺ、この試験は化合物d_4－（Ｒ）－１およびd_9－（Ｒ）－２についてのデータを開示する）において有効である（表６）。このような薬理学的プロファイルを有する物質は、広範囲のヒト発作、すなわち、二次性全般化を伴うまたは伴わない強直間代発作、ミオクロニー発作、全般欠神発作、焦点起始発作、および薬剤耐性てんかんにおいて潜在的に有効であり得る。腹腔内投与の０．５時間後の時点で、全ての重水素含有誘導体が、ＭＥＳ、６Ｈｚ（３２ｍＡ）、および６Ｈｚ（４４ｍＡ）試験／モデルにおいて有効であった。化合物d_4－（Ｒ）－１およびd_9－（Ｒ）－２は、ｓｃＰＴＺ試験でも有効であり、その効力は、親物質１で観察された活性と同等であった。驚くべきことに、本発明の好ましい実施形態では、親化合物１および２と比較して、重水素化誘導体は、常に新たな抗てんかん薬の候補を特定するために使用される発作の最も重要な動物モデルの１つである（Ｃａｓｔｅｌ－Ｂｒａｎｃｏ，Ｍ．Ｍ．ら Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｆｉｎｄ．Ｅｘｐ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００９、３１、１０１～１０６）、ＭＥＳ試験においてより強い活性を特徴とする。加えて、本発明の特に好ましい実施形態である重水素化化合物d_4－（Ｒ）－１、d_9－（Ｒ）－２、d_4－（Ｒ）－４、d_6－（Ｒ）－５、d_{11}－（Ｒ）－６、およびd_6－（Ｒ）－７は、ｉ．ｐ．投与の２時間後の追加の時点で全てのてんかん発作アッセイ／モデルにおいて有効であるが、親分子１（特に）および２は、この時間間隔で活性が低いかまたは不活性であった。このことは、特にピロリジン－２，５－ジオン環（Ａ位、式Ｉ）だけでなく、メチレン架橋（Ｙ位、式Ｉ）への重水素の組み込みが、薬物動態プロファイルに対する正の効果を有し、生物学的半減期（$t_{0.5}$）の有意な延長を可能にし、その結果、親物質１および２と比較した重水素化化合物の有効な抗痙攣保護の延長がもたらされることを疑いなく証明する。発作試験／モデルからのデータに関連して得られた薬物動態プロファイルのＰＫ／ＰＤ分析は、最も好ましいＰＫ／ＰＤ特性が、特に、化合物２の重水素化誘導体である化合物d_4－（Ｒ）－４およびd_6－（Ｒ）－７によって提供されることを示す。特に注目すべきであるのは、開示される全ての化合物、特にd_4－（Ｒ）－４およびd_6－（Ｒ）－７が、薬剤耐性てんかんの処置に潜在的に有効な物質を特定するための最も重要な動物モデルの１つと考えられている６Ｈｚ（４４ｍＡ）試験において強力な保護効果を有するという事実である（Ｍｅｔｃａｌｆ，Ｃ．ら Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ２０１７、１０７３～１０８４；Ｂａｒｔｏｎ，Ｍ．Ｅ．ら Ｅｐｉｌｅｐｓｙ Ｒｅｓ．２００１、４７、２１７～２２７）。さらに、水素および重水素のほぼ同一の物理化学的特性は、抗痙攣活性の場合と同様に、本明細書で適用される生物学的等価性置換が、特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８、および特許ＰＬ２４０２９７号に開示された親分子１の抗うつ、抗不安、鎮痛、神経保護、および神経栄養活性を少なくとも維持することを示唆する。上記の事実を考慮すると、開示される重水素含有誘導体が、それらの化学前駆体１および２と同じ作用機序を有する、すなわち、ＥＡＡＴ２グルタミン酸トランスポーターの正のおよび選択的アロステリック調節因子であることも示唆される（Ａｂｒａｍ，Ｍ．ら Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２２、６５、１１７０３～１１７２５）。文献データによると、グリア細胞上でのその発現を増加させることによってＥＡＡＴ２活性を直接的または間接的に増加させる化合物が、神経（神経変性を含む）疾患および精神疾患、すなわち筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病、統合失調症、神経障害性疼痛、不安、うつ病、虚血性脳卒中、てんかん等を処置するための有望な候補であることは注目に値する（Ｆｏｎｔａｎａ，Ａ．Ｃ．Ｋ．Ｊ．Ｎｅｕｒｏｃｈｅｍ．２０１５、１３４、９８２～１００７；Ｐａｊａｒｉｌｌｏ，Ｅ．ら Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２０１９、１６１、１０７５５９；Ｒｏｓｅｎｂｌｕｍ，Ｌ．Ｔ．；Ｔｒｏｔｔｉ，Ｄ．Ａｄｖ．Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌ．２０１７、１６、１１７～１３６；Ｊｏｈｎ，Ｃ．Ｓ．ら Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ２０１５、４０、１７００～１７０８；Ｚａｉｔｓｅｖ，Ａ．Ｖ．ら ＣＮＳ Ｄｒｕｇｓ ２０２０、３４、１０８９～１１

０３；Ｇｒｅｅｎ，Ｊ．Ｌ．ら Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０２１、１９３、１１４７８６；Ｔｅｍｍｅｒｍａｎｄ，Ｒ．ら Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｓ．２０２２、１８５、１０６４９２）。

【００４０】

同様に重要なことに、ｄ$_4$－（Ｒ）－１、ｄ$_9$－（Ｒ）－２、ｄ$_4$－（Ｒ）－４、ｄ$_6$－（Ｒ）－５、ｄ$_{11}$－（Ｒ）－６、およびｄ$_6$－（Ｒ）－７の全ての化合物が、全般発作（ミオクロニー発作、強直間代発作、脱力発作、欠神発作）、焦点起始発作（単純または複雑発作、二次性全般化発作）、レノックス・ガストー症候群、双極性障害および片頭痛における躁病エピソードの処置を含む、広範囲の治療適応症を有するモデル抗てんかん薬であるバルプロ酸（ＶＰＡ、表６）よりも、所与の発作試験／モデルにおいて有意に高い活性を示した。

【００４１】

図１３は、ｓｃＰＴＺ試験における間代発作の最初のエピソードの潜時に対する、選択された化合物、すなわちｄ$_4$－（Ｒ）－１およびｄ$_9$－（Ｒ）－２の効果を示す。化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１およびｄ$_9$－（Ｒ）－２は、用量依存的に、対照群と比較して、間代発作の最初の発症の潜伏時間を増加させた。４０および６０ｍｇ／ｋｇの用量の化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１（潜伏時間の延長：それぞれ７４０±２１２．５秒から１３９９±２０７．５秒、ｐ＜０．０５および１７８９±１１．２秒、ｐ＜０．０１）、ならびに６０ｍｇ／ｋｇの用量の化合物ｄ$_9$－（Ｒ）－２（７４０±２１２．５秒から１６３２±１６７．８秒、ｐ＜０．０５）について統計学的に有意な結果が得られた。親化合物１は、４０および６０ｍｇ／ｋｇの用量で潜時を統計学的に有意に増加させた（それぞれ７４０±２１２．５秒から１５６８±１５０．９秒、ｐ＜０．０５および１４６７±２１０．８秒、ｐ＜０．０５）。化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１およびｄ$_9$－（Ｒ）－２とは異なり、親誘導体１について観察された効果は、用量依存的ではなかった。

【００４２】

【表７】

表 6. 親化合物 1 および 2 ならびにそれらの重水素化類似体の ED_{50} および TD_{50} 値。

試験	ED_{50} MES[a]		ED_{50} 6 Hz (32 mA)[b]		ED_{50} 6 Hz (44 mA)[c]		ED_{50} scPTZ[d]		TD_{50} ロータロッド[e]	
時間	0.5 h	2.0 h	0.5 h	2.0 h	0.5 h	2.0 h	0.5 h	2.0 h	0.5 h	2.0 h
d_4-(*R*)-1	**43.7** (38.3–50.0)	**50.1** (44.4–73.1)	**18.6** (11.5–30.2)	**46.4** (40.5–53.3)	**79.2** (62.9–99.8)	**125.3** (98.9–158.6)	**33.5** (23.3–48.3)	**83.51** (65.9–105.7)	**176.7** (126.8–246.0)	>300
d_9-(*R*)-2	**45.0** (29.2–69.5)	**57.7** (45.5–73.1)	**18.2** (12.4–26.5)	**68.0** (61.8–74.9)	**78.3** (53.1–115.5)	**109.8** (86.1–140.2)	**36.3** (24.7–53.1)	**85.6** (57.1–128.4)	**165.4** (131.4–208.2)	>300
d_5-(*R*)-3*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
d_4-(*R*)-4	**20.5** (16.8–25.0)	**25.3** (20.8–30.8)	**12.8** (10.5–16.0)	**19.8** (13.3–29.4)	**51.6** (31.3–85.2)	**36.3** (24.8–53.1)	NT	NT	**127.2** (112.6–143.5)	>300
d_6-(*R*)-5	**33.4** (29.5–37.7)	**28.7** (17.3–47.8)	**27.4** (21.7–34.5)	**33.0** (22.6–48.3)	**85.6** (57.0–128.4)	**50.8** (45.3–57.1)	NT	NT	**>100**	>300
d_{11}-(*R*)-6	**29.5** (24.48–35.7)	**33.8** (24.1– 47.3)	**15.7** (9.1–26.9)	**41.6** (32.8–52.7)	**57.6** (34.3–96.9)	**70.4** (62.1–79.8)	NT	NT	**>100**	>300
d_6-(*R*)-7	**13.4** (10.7–16.7)	**14.1** (8.4–23.6)	**12.5** (7.7–20.3)	**13.4** (10.7–16.7)	**25.1** (15.4–40.6)	**33.5** (23.3–48.3)	NT	NT	**>100**	>300
d_3-(*R*)-8*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
1[f]	**57.7** (45.5-73.1)	**95.3** (79.6–114.1)	**16.8** (11.6–24.2)	**>130**	**77.3** (60.2–99.3)	**>200**	**30.6** (14.0–66.8)	**>130**	**236.2** (225.7–247.1)	>300
2[f]	**23.6** (13.8–40.4)	**73.3** (57.4– 93.5)	**16.7** (11.6–24.1)	**38.1** (27.7–52.5)	**78.3** (85.8–93.1)	**86.8** (79.3–95.2)			**>100**	>300
VPA[g]	**252.7** (220.1–290.2)	NT	**130.6** (117.6–145.2)	NT	**183.1** (143.5–233.7)	NT	**239.4** (209.2–274.1)	NT	**430.7** (407.9–454.9)	NT

化合物を*i.p.*投与の0.5時間後および2時間後に試験した。物質をDMSO、PEG400および注射用水の混合物(1:4:5、*v/v/v*)に溶解した。モデル抗てんかん薬であるVPA(バルプロ酸)を0.5時間試験した。

[a] MES – 最大電気ショック試験。

[b] 6 Hz (32 mA) –低周波数(6 Hz)の32 mA電気刺激によって誘発される精神運動発作の試験。

[c] 6 Hz (44 mA) –低周波数(6 Hz)の44 mA電気刺激によって誘発される精神運動発作の試験。

[d] scPTZ –皮下ペンチレンテトラゾール誘発(scPTZ)発作試験。

[e] ロータロッド試験、急性神経毒性の測定。

[f] 化合物**1**および**2**-構造は特許出願P.429656およびPCT/PL2020/050028ならびに特許Pat.240297に開示されている。製剤:DMSO/PEG400/注射用水(1:4:5、*v/v/v*)について得られた生物学的データ。

[g] VPA (バルプロ酸) –前臨床試験で広範囲の活性を有する参照抗てんかん薬。Abram, M.ら*Bioorg. Chem.* **2021**、*109*、104751に開示される独自のデータ。

* 化合物d_5-(*R*)-**3**およびd_3-(*R*)-**8**は親化合物**1**と比較して同一の薬物動態プロファイルのために試験していない。

略語: NT - 試験していない。

【００４３】

抗侵害受容活性：

本発明の特に好ましい実施形態である化合物ｄ４－（Ｒ）－１は、抗痙攣活性に加えて、いくつかの疼痛試験／モデル、すなわち、ホルマリン誘発強直性疼痛試験、カプサイシン誘発疼痛試験および神経障害性疼痛のモデル、すなわち、オキサリプラチン（ＯＸＰＴ）誘発末梢神経障害およびストレプトゾトシン（ＳＴＺ）誘発糖尿病性神経障害モデルにおいて、抗侵害受容活性を示す。

【００４４】

ホルマリン試験における鎮痛活性の評価

２０μＬの一定体積でマウスに２．５％ホルマリン溶液を足底内注射することによって、化学薬品で疼痛を誘発した。マウスを別個の透明な観察室に３０分間入れた。測定した値は、ホルマリン処置された足の総舐めおよび噛み時間であった。侵害受容応答は、ホルマリン注射から０～５分（試験の第Ｉ相－急性疼痛）およびその投与から１５～３０分（試験の第ＩＩ相－炎症性疼痛）の２つの時間間隔でカウントした。侵害受容応答の観察された阻害－足を舐めるおよび噛む時間の短縮を、試験化合物の鎮痛効果として解釈した。

【００４５】

ホルマリン試験では、腹腔内投与されたｄ$_4$－（Ｒ）－１が、試験の両相で強力な鎮痛活性を示した（図１４）。対照群における平均侵害受容応答は、試験の第１相および第２相でそれぞれ６６．７２±６．５６秒および１９１．４０±２０．４６秒であった。全ての試験用量の化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１が、ホルマリン試験の第１相で侵害受容応答をベースライン（すなわち、対照）の４６．８０％（３０ｍｇ／ｋｇの用量）、４９．８５％（６０ｍｇ／ｋｇの用量）、６４．４０％（９０ｍｇ／ｋｇの用量）、および３９．６８％（１２０ｍｇ／ｋｇの用量）に低下させ、３つ用量－３０、６０および１２０ｍｇ／ｋｇで統計学的に有意な効果が観察された。強直性炎症性疼痛に対応する試験の第２相では、化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１が、侵害受容応答をベースライン（すなわち、対照）の４６．０４％（３０ｍｇ／ｋｇの用量）、５６．０６％（６０ｍｇ／ｋｇの用量）、４３．３６％（９０ｍｇ／ｋｇの用量）、および３０．２４％（１２０ｍｇ／ｋｇの用量）に低下させた。得られた結果に基づいて、ＥＤ$_{50}$用量を計算した（侵害受容応答を５０％低下させる用量）。ＥＤ$_{50}$値は、それぞれ９７．９ｍｇ／ｋｇ（第Ｉ相）および７１．５ｍｇ／ｋｇ（第ＩＩ相）であった。

【００４６】

カプサイシン誘発疼痛モデルにおける鎮痛活性の評価

この試験は、２０μＬの一定体積で１．６μｇのカプサイシンを足底内注射した後の後足の舐めおよび／または噛み時間を評価した。観察をカプサイシン投与後５分間行った。侵害受容応答の阻害－足を舐めるおよび噛む時間の短縮を、試験化合物の抗侵害受容活性の尺度とした。

【００４７】

対照群の侵害受容応答は６６．５０±３．９４秒であった。腹腔内投与された化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１は、全ての用量で、侵害受容応答を初期値（すなわち、対照）のそれぞれ３１．７７％（３０ｍｇ／ｋｇの用量）、３８．７２％（６０ｍｇ／ｋｇの用量）、１０．９０％（９０ｍｇ／ｋｇの用量）に低下させた。そのＥＤ$_{50}$値は１７．５ｍｇ／ｋｇであった（図１５）。

【００４８】

オキサリプラチン（ＯＸＰＴ）誘発末梢神経障害モデル－ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験

ＯＸＰＴの単回投与は、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ法（Ｆｒｅｙ　ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ／ｆｉｂｅｒ、Ｂｉｏｓｅｂ、フランス）によって測定されるように、機械的刺激に応答して動物における疼痛閾値の低下をもたらした。投与前ならびにＯＸＰＴ投与の３時間後（初期相）および７日後（後期相）に反応を観察した。

【００４９】

健康なマウス（すなわち、ＯＸＰＴ投与前）において足引っ込め反応（ｐａｗ　ｗｉｔｈｄｒａｗａｌ　ｒｅａｃｔｉｏｎ）を引き起こした平均力（疼痛閾値）は、５．１５±０．２４ｇ（第１の群）、６．１６±０．２６ｇ（第２の群）および６．３７±０．４０ｇ（第３の群）であった。第１の群では、ＯＸＰＴ投与の３時間後に３．９７±０．２３ｇ（ベースラインの７７．１％）への疼痛閾値の有意な減少が観察された。３０ｍｇ／ｋｇの用量のｄ$_4$－（Ｒ）－１の投与は、疼痛閾値を５．７３±０．４０ｇ（ベースラインの１１１．３％）に増加させた。ＯＸＰＴ投与の７日後、疼痛閾値は４．４６±０．２０ｇ（ベースラインの８６．６％）であり、３０ｍｇ／ｋｇの用量のｄ$_4$－（Ｒ）－１は、疼痛閾値を６．３８±０．５０ｇ（ベースラインの１２３．９％）に増加させた。第２の群では、ＯＸＰＴ投与の３時間後に、３．９３±０．４０ｇ（ベースラインの６３．８％

）への疼痛閾値の有意な減少が観察された。６０ｍｇ／ｋｇのｄ４－（Ｒ）－１の投与は、５．３３±０．４２７ｇ（ベースラインの８６．５％）への疼痛閾値の増加をもたらした。ＯＸＰＴ投与の７日後に、疼痛閾値は３．５７±０．３１ｇ（ベースラインの５７．９％）であり、６０ｍｇ／ｋｇのｄ４－（Ｒ）－１は疼痛閾値を７．３４±０．４２ｇ（ベースラインの１１９．２％）に増加させた。第３の群では、ＯＸＰＴ投与の３時間後に、３．３０±０．２７ｇ（ベースラインの５１．２％）への疼痛閾値の有意な減少が観察された。９０ｍｇ／ｋｇの用量のｄ４－（Ｒ）－１の投与は、疼痛閾値を７．２３±０．４２ｇ（ベースラインの１１３．５％）に増加させた。ＯＸＰＴ投与の７日後に、疼痛閾値は４．７８±０．３４ｇ（ベースラインの７５．０％）であり、９０ｍｇ／ｋｇのｄ４－（Ｒ）－１は疼痛閾値を７．０４±０．３１ｇ（ベースラインの１１０．５ｇ）に増加させた（図１６）。

【００５０】

ストレプトゾトシン誘発糖尿病性神経障害性疼痛モデル－ｖｏｎ　Ｆｒｅｙの試験

ストレプトゾトシンの単回投与は、高血糖（３００ｍｇ／ｄｌＬ超の血漿グルコース濃度）の発症および機械的刺激（機械的アロディニア、ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ試験）に応答した動物の疼痛閾値の低下をもたらした。ストレプトゾトシン注射の３週間後に応答を試験した。３０、６０、および９０ｍｇ／ｋｇの用量で腹腔内に投与された化合物ｄ４－（Ｒ）－１は、統計学的に有意かつ用量依存的に、化合物の投与前に行われた測定と比較して、疼痛閾値の増加をもたらした。重要なことに、ｄ４－（Ｒ）－１は、全ての用量で感覚神経障害を発症する症状を完全に排除した。

【００５１】

健康なマウス（ＳＴＺ投与前）の群において足引っ込め反応を引き起こした平均力（疼痛閾値）は５．８９±０．２０ｇであった。第１の群では、ＳＴＺ投与の３週間後に、５．２２±０．４５ｇ（ベースラインの８８．６％）への疼痛閾値のわずかな減少が観察された。３０ｍｇ／ｋｇの用量のｄ４－（Ｒ）－１の投与は、６．８６±０．５４ｇ（ベースラインの１１５．４％）への疼痛閾値の増加をもたらした。第２の群では、ＳＴＺの投与の３週間後に、４．５３±０．４５ｇ（ベースラインの７６．９％）への疼痛閾値の有意な減少が観察された。６０ｍｇ／ｋｇの用量のｄ４－（Ｒ）－１の投与は、８．６４±０．７２ｇ（ベースラインの１４６．６％）への疼痛閾値の増加をもたらした。第３の群では、ＳＴＺの投与の３週間後に、４．９９±０．２９ｇ（ベースラインの８４．７％）への疼痛閾値の有意な減少が観察された。９０ｍｇ／ｋｇの用量のｄ４－（Ｒ）－１の投与は、９．４０±０．６１ｇ（ベースラインの１５９．６％）への疼痛閾値の増加をもたらした（図１７）。

【００５２】

構造中に重水素原子を含有する他の誘導体は、ｄ４－（Ｒ）－１と同様に、インビボ試験で強力な抗痙攣活性を示した化合物ｄ４－（Ｒ）－１の近い類似体（生物学的等価体）であるという事実のために、これらの物質も、ｄ４－（Ｒ）－１のように、生物学的等価性Ｈ／Ｄ置換から生じる強力で広範囲の抗侵害受容活性を有することが予想される。

【００５３】

動物の自発運動活性に対する影響

ｄ４－（Ｒ）－１が自発運動活性に及ぼす影響も試験してその潜在的な鎮静特性を評価した。強力な鎮静活性は、抗侵害受容性試験結果の誤った解釈または決定的ではない解釈につながり得る望ましくない特性である。この目的のために、３０分間の観察中に、ケージ内の光線交差数を動物の各群においてカウントした。ビヒクル（すなわち、１％水性Ｔｗｅｅｎ　８０）で処置したマウスについての光線交差数は１６７８．０±１５０．０であった。これは、３０ｍｇ／ｋｇの用量のみの化合物の投与後に、初期値の４６．９０％に対応する値に有意に減少した。６０ｍｇ／ｋｇ、９０ｍｇ／ｋｇ、および１２０ｍｇ／ｋｇの用量のｄ４－（Ｒ）－１の投与は、それぞれベースラインの１０６．３０％、１１５．７３％、および１１８．９５％への運動活性の増加をもたらしたが、これらの結果は統計学的に有意ではなかった（図１８）。したがって、開示されたデータは、ｄ４－（Ｒ

）－１が鎮静効果を有さないことを証明し、疼痛モデルで得られた結果は信頼性があり、この化合物の抗侵害受容能力を明確に示す。

【００５４】

インビトロ代謝安定性

本発明の特に好ましい実施形態の一例である重水素化化合物d_4－（Ｒ）－１および親分子、すなわち１の代謝安定性を、補助因子としてのＮＡＤＰＨの存在下でのマウス肝ミクロソーム（ＭＬＭ）との１２０分間のインキュベーションによってインビトロで試験した。反応混合物から得られたＵＰＬＣクロマトグラムに基づいて、両方の場合で代謝産物は出現せず、これは両方の試験物質の非常に高い代謝安定性を証明する（図１９）。化合物１および２ならびにそれらの重水素化類似体d_4－（Ｒ）－１、d_9－（Ｒ）－２、d_4－（Ｒ）－４、d_6－（Ｒ）－５、d_{11}－（Ｒ）－６、およびd_6－（Ｒ）－７は、ヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）との１２０分間のインキュベーション後に同様の高い代謝安定性を有する。

【００５５】

ＭＬＭにおける重水素化化合物d_4－（Ｒ）－１および親分子１の優れた代謝安定性は、本発明の目的である重水素化誘導体についてインビボで観察された有益な同位体効果（すなわち、$t_{0.5}$延長を含む薬物動態パラメータの改善）が、インビトロ代謝安定性試験から得られた結果の観点からは完全に非自明であることを証明する。

【００５６】

方法論

化学研究

分析方法

プロトン核磁気共鳴（^{1}Ｈ　ＮＭＲ）および炭素核磁気共鳴（^{13}Ｃ　ＮＭＲ）スペクトルを、ＪＥＯＬ－５０分光計（ＪＥＯＬ　ＵＳＡ，Ｉｎｃ．米国、マサチューセッツ州）を使用してそれぞれ５００ＭＨｚおよび１２６ＭＨｚで記録した。化学シフトは、内部標準としてのＴＭＳ　δ＝０（１Ｈ）と比較したδ（ｐｐｍ）値で与えられる。Ｊ値はヘルツ（Ｈｚ）で表される。重水素化クロロホルム（$CDCl_3$）を溶媒として使用した。以下のシグナル略語をスペクトルの説明で使用した：ｂｒ　ｓ（ブロードな一重項）、ｄ（二重項）、ｄｄ（二重項の二重項）、ｔ（三重項）、ｔｄ（二重項の三重項）、ｑ（四重項）、ｑｄ（二重項の四重項）、ｍ（多重項）。ＵＰＬＣ／ＭＳ分析システムは、エレクトロスプレー・イオン化（ＥＳＩ）モードで動作するＷａｔｅｒｓ　ＴＱＤ質量分析計に連結されたＷａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ（登録商標）ＵＰＬＣ（登録商標）機器（Ｗａｔｅｒｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、米国、マサチューセッツ州、ミルフォード）からなっていた。クロマトグラフィー分離を、寸法２．１×１００ｍｍおよび粒径１．７μｍを有するＡｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８カラムを使用して行った。カラムを４０℃に維持し、０．３ｍＬ　分$^{-1}$の流量で１０分間にわたって溶出液Ａの９５％から０％の勾配で溶出した。溶離液Ａ：水／ギ酸（０．１％ｖ／ｖ）；溶離液Ｂ：アセトニトリル／ギ酸０．１％、ｖ／ｖ）。クロマトグラムを、ＰＤＡ　Ｗａｔｅｒｓ　ｅλ検出器を使用して記録した。スペクトルを、分解能１．２ｎｍおよびサンプリング速度２０点／秒で、２００～７００ｎｍの範囲で分析した。薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を、以下の組成：ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．５；ｖ／ｖ）を有する展開系、スポット検出－ＵＶ光（λ＝２５４ｎｍ）を使用して、シリカ・ゲル６０　F_{254}（Ｍａｃｈｅｒｅｙ－Ｎａｇｅｌ、ドイツ、デューレン）でコーティングされたアルミニウム・プレートで実施した。融点（ｍ．ｐ．）を、Ｂｕｃｈｉ　３５３装置（Ｂｕｃｈｉ　Ｌａｂｏｒｔｅｃｈｎｉｋ、スイス、フラヴィル）で開放キャピラリーを使用して決定した。化合物d_4－（Ｒ）－１、d_9－（Ｒ）－２、d_5－（Ｒ）－３、d_4－（Ｒ）－４、d_6－（Ｒ）－５、d_{11}－（Ｒ）－６、d_6－（Ｒ）－７、d_4－（Ｓ）－１、d_9－（Ｓ）－２、d_5－（Ｓ）－３、d_4－（Ｓ）－４、d_6－（Ｓ）－５、d_{11}－（Ｓ）－６、d_6－（Ｓ）－７についてのエナンチオマー純度を、Ａｍｙｌｏｓｅ－Ｃキラル・カラム（２５０×４．６ｍｍ）を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　Ｐ

ｒｏｍｉｎｅｎｃｅ ｉ ｌｃ ２０３０ｃ＋装置（Ｓｈｉｍａｄｚｕ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ 、日本京都）を使用してキラルＨＰＬＣスペクトル分析によって決定した。分析を以下の条件下で実施した：カラム温度２０℃、溶離液混合物：ヘキサン／ｉ－ＰｒＯＨ＝８５／１５（ｖ／ｖ）、流量：０．７ｍＬ／分、λ＝２０９ｎｍでの検出。本発明の例示的な実施形態を表す化合物の化学名を、ＣｈｅｍＢｉｏＤｒａｗ Ｕｌｔｒａ １２．０プログラムを使用して作成した。中間体および最終生成物の提示される合成は、収率、使用される試薬の量、および得られる化合物の最終形態の点で最適化されなかった。親化合物１および２を得る方法は、特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８および特許ＰＬ２４０２９７号に開示されている。

使用される略語：

ＡｃＯＥｔ－酢酸エチル

ＤＣＣ－Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

ＤＣＭ－ジクロロメタン

Et_2O－ジエチルエーテル

ＨＣｌ－塩酸

ＨＭＤＳ－ヘキサメチルジシラザン

ＭｅＯＨ－メタノール

ＮａＣｌ－塩化ナトリウム

NH_4OH－水酸化アンモニウム

Na_2SO_4－硫酸ナトリウム

ＴＦＡ－トリフルオロ酢酸

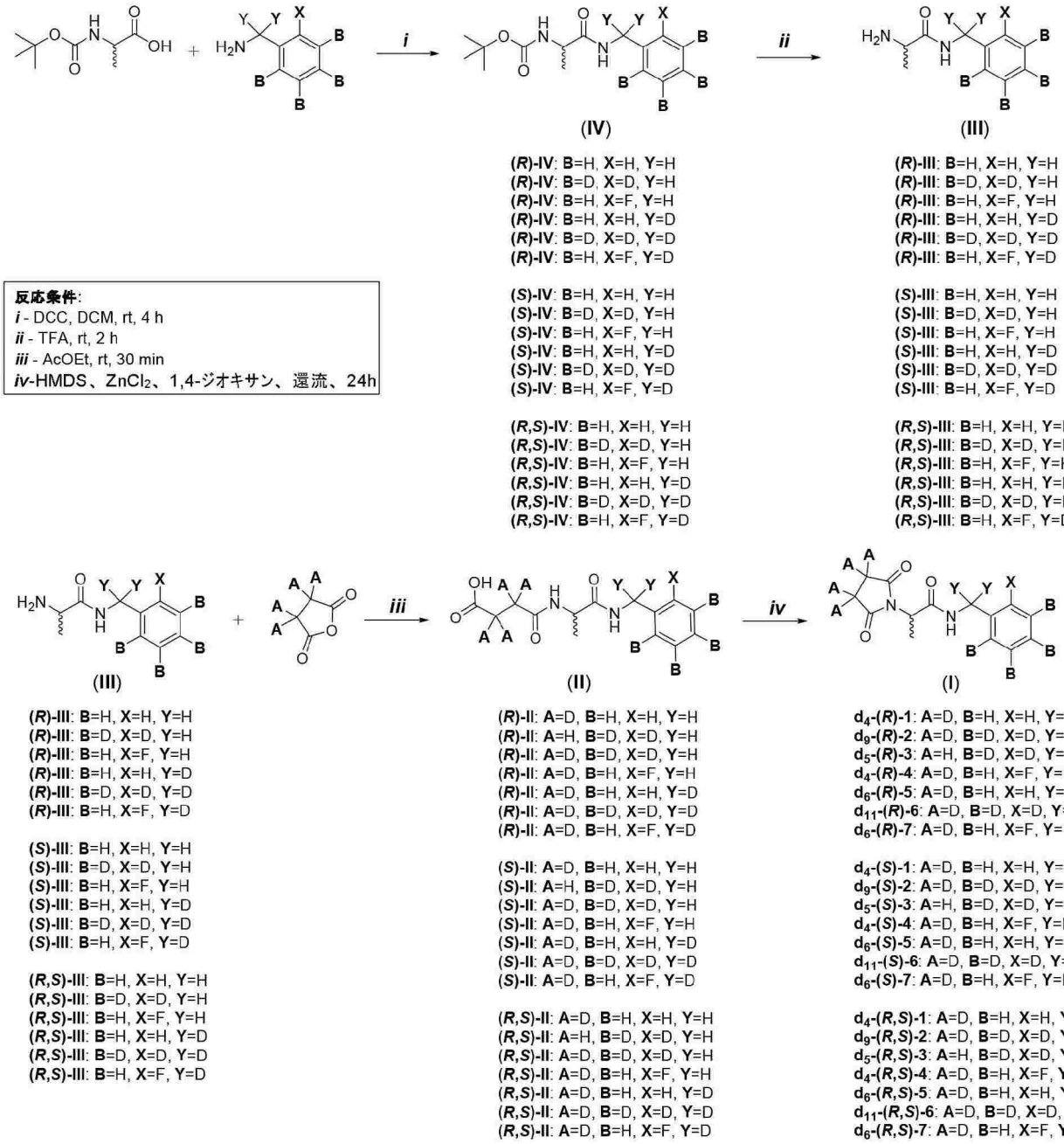
$ZnCl_2$－塩化亜鉛

【００５７】

中間生成物（スキーム１によるＩＩ、ＩＩＩおよびＩＶ）の合成ならびに物理化学データおよびスペクトル・データの例：

【００５８】

【化３】



スキーム1. 本発明による式(I)によって記載される化合物の合成。

【実施例１】

【００５９】

中間体（Ｒ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート

Ｂｏｃ－Ｄ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）をジクロロメタン（ＤＣＭ）２０ｍＬに溶解し、次いで、ＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）を添加し、３０分後、ベンジルアミン（２．９５ｇ、１当量）を滴加した。反応を室温で４時間攪拌しながら続けた。この後、ＤＣＭを留去して乾燥させた。中間体を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率：91％（6.95 g）；TLC：R_f = 0.43（DCM：MeOH（9：0.3；v/v））；$C_{15}H_{22}N_2O_3$（278.35），モノアイソトピック質量：279.16．UPLC（純度〉99％）：t_R = 5.44

min. $(M+H)^+$ 279.3.

【実施例２】

【００６０】

中間体（Ｒ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_5$（３．０９ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 92% (7.08 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{17}D_5N_2O_3$ (283.38), モノアイソトピック質量: 284.19. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.41 min. $(M+H)^+$ 284.1.

【実施例３】

【００６１】

中間体（Ｒ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）および２－フルオロベンジルアミン（３．３１ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 93% (7.28 g); TLC: R_f = 0.45 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{21}FN_2O_3$ (296.34), モノアイソトピック質量: 297.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.54 min. $(M+H)^+$ 297.2.

【実施例４】

【００６２】

中間体（Ｒ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_2$（３．０１ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 93% (7.18 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{20}D_2N_2O_3$ (280.36), モノアイソトピック質量: 281.18. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.43 min. $(M+H)^+$ 281.2.

【実施例５】

【００６３】

中間体（Ｒ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_7$（３．１５ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 94% (7.39 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{15}D_7N_2O_3$ (285.39), モノアイソトピック質量: 286.21. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.42 min. $(M+H)^+$ 286.3.

【実施例６】
【００６４】
中間体（Ｒ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）および２－フルオロベンジルアミン－ｄ$_2$（３．３６ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 93% (7.33 g); TLC: R_f = 0.45 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{19}D_2FN_2O_3$ (298.35), モノアイソトピック質量: 299.17. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.53 min. $(M+H)^+$ 299.2.
【実施例７】
【００６５】
中間体（Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン（２．９５ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 90% (6.86 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{22}N_2O_3$ (278.35), モノアイソトピック質量: 279.16. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.43 min. $(M+H)^+$ 279.3.
【実施例８】
【００６６】
中間体（Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_5$（３．０９ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 90% (6.92 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{17}D_5N_2O_3$ (283.38), モノアイソトピック質量: 284.19. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.40 min. $(M+H)^+$ 284.2.
【実施例９】
【００６７】
中間体（Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）および２－フルオロベンジルアミン（３．３１ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 92% (7.20 g); TLC: R_f = 0.45 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{21}FN_2O_3$ (296.34), モノアイソトピック質量: 297.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.55 min. $(M+H)^+$ 297.2.
【実施例１０】

【００６８】
中間体（Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_2$（３．０１ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 91% (7.03 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{20}D_2N_2O_3$ (280.36), モノアイソトピック質量: 281.18. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.43 min. $(M+H)^+$ 281.1.
【実施例１１】
【００６９】
中間体（Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔブチル（Ｓ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_7$（３．１５ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 91% (7.14 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{15}D_7N_2O_3$ (285.39), モノアイソトピック質量: 286.21. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.42 min. $(M+H)^+$ 286.3.
【実施例１２】
【００７０】
中間体（Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）および２－フルオロベンジルアミン－ｄ$_2$（３．３６ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 89% (7.01 g); TLC: R_f = 0.45 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{19}D_2FN_2O_3$ (298.35), モノアイソトピック質量: 299.17. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.53 min. $(M+H)^+$ 299.3.
【実施例１３】
【００７１】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ，Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン（２．９５ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 93% (7.16 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{22}N_2O_3$ (278.35), モノアイソトピック質量: 279.16. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.42 min. $(M+H)^+$ 279.1.
【実施例１４】

【００７２】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ，Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_5$（３．０９ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 89% (6.85 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{17}D_5N_2O_3$ (283.38), モノアイソトピック質量: 284.19. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.43 min. $(M+H)^+$ 284.2.
【実施例１５】
【００７３】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ，Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）および２－フルオロベンジルアミン（３．３１ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物がとして得られた。
収率: 90% (7.05 g); TLC: R_f = 0.45 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{21}FN_2O_3$ (296.34), モノアイソトピック質量: 297.15. UPLC (〉 99% 純度): t_R = 5.56 min. $(M+H)^+$ 297.1.
【実施例１６】
【００７４】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ，Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_2$（３．０１ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 92% (7.10 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{20}D_2N_2O_3$ (280.36), モノアイソトピック質量: 281.18. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.43 min. $(M+H)^+$ 281.2.
【実施例１７】
【００７５】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ，Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）およびベンジルアミン－ｄ$_7$（３．１５ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 91% (7.15 g); TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{15}D_7N_2O_3$ (285.39), モノアイソトピック質量: 286.21. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5

.41 min. $(M+H)^+$ 286.3.

【実施例１８】

【００７６】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＶ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－$ｄ_2$）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。Ｂｏｃ－Ｄ，Ｌ－アラニン（５．０ｇ、２７ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＣ（６．８１ｇ、１．２当量）および２－フルオロベンジルアミン－$ｄ_2$（３．３６ｇ、１当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 90% (7.09 g); TLC: R_f = 0.45 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{15}H_{19}D_2FN_2O_3$ (298.35), モノアイソトピック質量: 299.17. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 5.54 min. $(M+H)^+$ 299.2.

【実施例１９】

【００７７】

中間体（Ｒ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－ベンジルプロパンアミド

ＴＦＡ　１０ｍＬを、ｔｅｒｔ－ブチル－（Ｒ）－（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．９５ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に添加し、混合物を２時間撹拌し、次いで、２５％　NH_4OH溶液で中和し、次にＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、次いで、蒸発乾固させた。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 89% (3.9 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{14}N_2O$ (178.24), モノアイソトピック質量: 179.11. UPLC (純度 96.8%): t_R = 2.11 min. $(M+H)^+$ 179.2.

【実施例２０】

【００７８】

中間体（Ｒ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－$ｄ_5$）メチル）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－$ｄ_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（７．０８ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 94% (4.3 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_9D_5N_2O$ (183.27), モノアイソトピック質量: 184.14. UPLC (純度 96.3%): t_R = 2.16 min. $(M+H)^+$ 184.1.

【実施例２１】

【００７９】

中間体（Ｒ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（７．０８ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 92% (4.4 g); TLC: R_f = 0.23 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{13}FN_2O$ (196.23), モノアイソトピック質量: 197.10. UPLC (純度 97.4%): t_R = 2.29 min. $(M+H)^+$ 197.2.

【実施例２２】

【００８０】

中間体（Ｒ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（７．０１ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 95% (4.3 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{12}D_2N_2O$ (180.25), モノアイソトピック質量: 181.12. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.12 min. $(M+H)^+$ 181.3.

【実施例２３】

【００８１】

中間体（Ｒ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－オキソ－１－（（（フェニルメチル－d_5）メチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（７．１３ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 95% (4.4 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_7D_7N_2O$ (185.28), モノアイソトピック質量: 186.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.14 min. $(M+H)^+$ 186.2.

【実施例２４】

【００８２】

中間体（Ｒ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．８６ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 95% (4.3 g); TLC: R_f = 0.23 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{11}D_2FN_2O$ (198.24), モノアイソトピック質量: 199.11. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.28 min. $(M+H)^+$ 199.2.

【実施例２５】

【００８３】

中間体（Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－ベンジルプロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．５０ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 87% (3.67 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{14}N_2O$ (178.24), モノアイソトピック質量: 179.11. UPLC (純度 96.8%): t_R = 2.12 min. $(M+H)^+$ 179.2.

【実施例２６】

【００８４】

中間体（Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－オキソ－（（（フェニル－d_5）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（６．５１ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 95% (4.0 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_9D_5N_2O$ (183.27), モノアイソトピック質量: 184.14. UPLC (純度 96.3%): t_R = 2.15 min. $(M+H)^+$ 184.2.

【実施例２７】

【００８５】

中間体（Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．８２ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 93% (4.3 g); TLC: R_f = 0.23 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{13}FN_2O$ (196.23), モノアイソトピック質量: 197.10. UPLC (純度 98.2%): t_R = 2.30 min. $(M+H)^+$ 197.1.

【実施例２８】

【００８６】

中間体（Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（７．０１ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 94% (4.2 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{12}D_2N_2O$ (180.25), モノアイソトピック質量: 181.12. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.13 min. $(M+H)^+$ 181.2.

【実施例２９】

【００８７】

中間体（Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－d_5）メチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（７．１３ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 91% (4.2 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_7D_7N_2O$ (185.28), モノアイソトピック質量: 186.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.14 min. $(M+H)^+$ 186.1.

【実施例３０】

【００８８】

中間体（Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．８６ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 93% (4.2 g); TLC: R_f = 0.23 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{11}D_2FN_2O$ (198.24), モノアイソトピック質量: 199.11. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.28 min. $(M+H)^+$ 199.2.

【実施例３１】

【００８９】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－

ベンジルプロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．５０ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 96% (3.9 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{14}N_2O$ (178.24), モノアイソトピック質量: 179.11. UPLC (純度 98.2%): t_R = 2.12 min. $(M+H)^+$ 179.3.
【実施例３２】
【００９０】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（６．５１ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 93% (3.9 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_9D_5N_2O$ (183.27), モノアイソトピック質量: 184.14. UPLC (純度 96.3%): t_R = 2.14 min. $(M+H)^+$ 184.2.
【実施例３３】
【００９１】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．８２ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 94% (4.2 g); TLC: R_f = 0.23 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{13}FN_2O$ (196.23), モノアイソトピック質量: 197.10. UPLC (純度 98.2%): t_R = 2.31 min. $(M+H)^+$ 197.1.
【実施例３４】
【００９２】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（フェニルメチル－ｄ$_2$）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（７．０１ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 93% (4.2 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{12}D_2N_2O$ (180.25), モノアイソトピック質量: 181.12. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.12 min. $(M+H)^+$ 181.2.
【実施例３５】
【００９３】
中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル－ｄ$_2$）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）カルバメート（７．１３ｇ、２５ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。
収率: 94% (4.3 g); TLC: R_f = 0.21 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_7D_7N$

$_2$O (185.28), モノアイソトピック質量: 186.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.14 min. $(M+H)^+$ 186.2.

【実施例３６】

【００９４】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩＩ（Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｓ）－（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバメート（６．８６ｇ、２３ｍｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ　１０ｍＬを反応に使用した。化合物が無色透明な油として得られた。

収率: 94% (4.3 g); TLC: R_f = 0.23 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{10}H_{11}D_2FN_2O$ (198.24), モノアイソトピック質量: 199.11. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 2.28 min. $(M+H)^+$ 199.2.

【実施例３７】

【００９５】

中間体（Ｒ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－４－（（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$

無水コハク酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．１８ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）を、（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－ベンジルプロパンアミド（３．９ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）中溶液に添加し、混合物を３０分間撹拌した。この後、酢酸エチルを留去して乾燥させた。ジエチルエーテル（Ｅｔ$_2$Ｏ）で洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 94% (5.81 g); m.p. 129.5-131.6 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{14}D_4N_2O_4$ (282.33), モノアイソトピック質量: 283.15. UPLC (純度 91.2%): t_R = 3.12 min. $(M+H)^+$ 283.4.

【実施例３８】

【００９６】

中間体（Ｒ）－ＩＩ（Ａ＝Ｈ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸（１．２２ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 95% (3.20 g); m.p. 129.9-131.8 °C; TLC: Rf = 0.35 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); C14H13D5N2O4 (283.34), モノアイソトピック質量: 284.15. UPLC (純度 〉 99%): tR = 3.12 min. (M+H)+ 284.1.

【実施例３９】

【００９７】

中間体（Ｒ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 96% (3.28 g); m.p. 129.7-131.3 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_9D_9N_2O_4$ (287.36), モノアイソトピック質量: 288.

18. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.12 min. $(M+H)^+$ 288.2.

【実施例４０】

【００９８】

中間体（Ｒ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－４－（（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド（４．１２ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（２．１８ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 95% (5.99 g); m.p. 131.2-132.6 °C; TLC: R_f = 0.36 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{13}D_4FN_2O_4$ (300.32), モノアイソトピック質量: 301.14. UPLC (純度 95.70%): t_R = 3.32 min. $(M+H)^+$ 301.2.

【実施例４１】

【００９９】

中間体（Ｒ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_2）メチル）プロパンアミド（２．１６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 95% (3.23 g); m.p. 129.5-131.8 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{12}D_6N_2O_4$ (284.34), モノアイソトピック質量: 285.16. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.13 min. $(M+H)^+$ 285.2.

【実施例４２】

【０１００】

中間体（Ｒ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－d_5）メチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド（２．２２ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 94% (3.26 g); m.p. 129.1-131.2 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_7D_{11}N_2O_4$ (289.38), モノアイソトピック質量: 290.20. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.12 min. $(M+H)^+$ 290.2.

【実施例４３】

【０１０１】

中間体（Ｒ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－４－（（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－２－アミノ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド（２．３７ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 95% (3.44 g); m.p. 131.3-132.5 °C; TLC: R_f = 0.36 (DCM :

MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{11}D_6FN_2O_4$ (303.15), モノアイソトピック質量: 304.34. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.34 min. $(M+H)^+$ 304.3.

【実施例４４】

【０１０２】

中間体（Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－４－（（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－ベンジルプロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 92% (5.69 g); m.p. 129.3-131.9 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{14}D_4N_2O_4$ (282.33), モノアイソトピック質量: 283.15. UPLC (純度 93.5%): t_R = 3.13 min. $(M+H)^+$ 283.1.

【実施例４５】

【０１０３】

中間体（Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｈ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－d_5）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸（１．２２ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 96% (3.23 g); m.p. 129.5-131.4 °C; TLC: R_f = 0.35 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{13}D_5N_2O_4$ (283.34), モノアイソトピック質量: 284.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.11 min. $(M+H)^+$ 284.2.

【実施例４６】

【０１０４】

中間体（Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－d_5）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル）プロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２２ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 95% (3.24 g); m.p. 129.5-131.2 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_9D_9N_2O_4$ (287.36), モノアイソトピック質量: 288.18. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.11 min. $(M+H)^+$ 288.2.

【実施例４７】

【０１０５】

中間体（Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－４－（（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド（４．１２ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（２．１８ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 93% (5.86 g); m.p. 131.5-132.4 °C; TLC: R_f = 0.36 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{13}D_4FN_2O_4$ (300.32), モノアイソトピック質量: 30

1.14. UPLC (純度 99.20%): t_R = 3.31 min. $(M+H)^+$ 301.2.

【実施例４８】

【０１０６】

中間体（Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_2）メチル）プロパンアミド（２．１６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 96% (3.26 g); m.p. 129.5-131.7 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{12}D_6N_2O_4$ (284.34), モノアイソトピック質量: 285.16. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.12 min. $(M+H)^+$ 285.2.

【実施例４９】

【０１０７】

中間体（Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－d_5）メチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド（２．２２ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 93% (3.23 g); m.p. 129.1-131.4 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_7D_{11}N_2O_4$ (289.38), モノアイソトピック質量: 290.20. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.13 min. $(M+H)^+$ 290.1.

【実施例５０】

【０１０８】

中間体（Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－４－（（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド（２．３７ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 94% (3.40 g); m.p. 131.2-132.4 °C; TLC: R_f = 0.36 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{11}D_6FN_2O_4$ (303.15), モノアイソトピック質量: 304.34. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.35 min. $(M+H)^+$ 304.2.

【実施例５１】

【０１０９】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－４－（（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－d_4

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－ベンジルプロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 95% (3.22 g); m.p. 89.3-90.9 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : M

eOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{14}D_4N_2O_4$ (282.33), モノアイソトピック質量: 283.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.12 min. $(M+H)^+$ 283.2.

【実施例５２】

【０１１０】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｈ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸（１．２２ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 97% (3.26 g); m.p. 89.4-91.4 °C; TLC: R_f = 0.35 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{13}D_5N_2O_4$ (283.34), モノアイソトピック質量: 284.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.13 min. $(M+H)^+$ 284.2.

【実施例５３】

【０１１１】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド（２．１８ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 92% (3.14 g); m.p. 89.1-90.6 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_9D_9N_2O_4$ (287.36), モノアイソトピック質量: 288.18. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.12 min. $(M+H)^+$ 288.2.

【実施例５４】

【０１１２】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－４－（（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（２－フルオロベンジル）プロパンアミド（４．１２ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．１８ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 93% (5.84 g); m.p. 89.3-90.5 °C; TLC: R_f = 0.36 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{13}D_4FN_2O_4$ (300.32), モノアイソトピック質量: 301.14. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.32 min. $(M+H)^+$ 301.2.

【実施例５５】

【０１１３】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ，Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_2$）メチル）プロパンアミド（２．１６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 94% (3.19 g); m.p. 89.1-90.6 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{12}D_6N_2O_4$ (284.34), モノアイソトピック質量: 285.16. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.12 min. $(M+H)^+$ 285.1.

【実施例５６】

【０１１４】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ，Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル－ｄ$_2$）プロパンアミド（２．２２ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 95% (3.29 g); m.p. 89.4-90.7 °C; TLC: R_f = 0.34 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_7D_{11}N_2O_4$ (289.38), モノアイソトピック質量: 290.20. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.13 min. $(M+H)^+$ 290.3.

【実施例５７】

【０１１５】

中間体（Ｒ，Ｓ）－ＩＩ（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ，Ｓ）－４－（（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）プロパンアミド（２．３７ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）の酢酸エチル（５０ｍＬ）および無水コハク酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（１．２６ｇ、１２ｍｍｏｌ、１当量）中溶液を反応に使用した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 96% (3.47 g); m.p. 89.4-90.6 °C; TLC: R_f = 0.36 (DCM : MeOH (9 : 0.5; v/v)); $C_{14}H_{11}D_6FN_2O_4$ (303.15), モノアイソトピック質量: 304.34. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.33 min. $(M+H)^+$ 304.2.

【０１１６】

式（Ｉ）による最終生成物の合成ならびに物理化学データおよびスペクトル・データの例：

【実施例５８】

【０１１７】

化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－１（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）プロパンアミド

ＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）を、（Ｒ）－４－（（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．８２ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）の無水１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）中懸濁液に添加し、混合物全体を１１０℃に加熱した。次いで、ＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）の無水１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中溶液を３０分間にわたって滴加した。反応を還流で約２４時間攪拌しながら続け、次いで、減圧下で濃縮した。溶媒を留去した後、油性残留物をＤＣＭに溶解し、０．１ＭＨＣｌ（３×５０ｍＬ）、水（３×５０ｍＬ）および飽和ＮａＣｌ溶液（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、次いで、蒸発乾固させた。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 89% (2.34 g); m.p. 138.2-138.9℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{12}D_4N_2O_3$ (264.32), モノアイソトピック質量: 265.14. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.79 min. $(M+H)^+$ 265.2. キラル HPLC 〉 99

% ee (t_R = 24.566 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.39 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.77 (q, J=7.2 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H), 7.22-7.26 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 28.3, 33.7, 49.8, 127.7, 128.8, 137.9, 168.6, 177.0.

【実施例５９】

【０１１８】

化合物ｄ$_4$－（Ｓ）－１（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－４－（（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．８７ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 87% (2.29 g); m.p. 137.9-138.8℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{12}D_4N_2O_3$ (264.32), モノアイソトピック質量: 265.14. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.76 min. $(M+H)^+$ 265.3. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 26.484 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.43 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.79 (q, J=7.4 Hz, 1H), 6.33 (br s, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.31 (d, J=6.9 Hz, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 127.7, 128.8, 137.9, 168.6, 177.0.

【実施例６０】

【０１１９】

化合物ｄ$_4$－（Ｒ，Ｓ）－１（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－Ｎ－ベンジル－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－４－（（１－（ベンジルアミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．８７ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 85% (2.23 g); mp 83.4-84.2℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{12}D_4N_2O_3$ (264.32), モノアイソトピック質量: 265.14. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.78 min. $(M+H)^+$ 265.2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.55-1.59 (m, 3H), 4.40 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.76 (qd, J=7.4, 1.7 Hz, 1H), 6.41 (br s, 1H), 7.22-7.27 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 129.4, 129.4, 130.2, 130.2, 168.8, 177.0.

【実施例６１】

【０１２０】

化合物ｄ$_9$－（Ｒ）－２（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（２Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．８７ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、

１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 85% (2.29 g); m.p. 139.3-140.7℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_7D_9N_2O_3$ (269.35), モノアイソトピック質量: 270.17. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.82 min, $(M+H)^+$ 270.1. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 24.539 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.43 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.79 (q, J=7.2 Hz, 1H), 6.31 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6, 34.0, 43.8, 49.9, 127.1, 127.3, 128.3, 137.7, 168.6, 176.9.

【実施例６２】
【０１２１】
化合物ｄ$_9$－（Ｓ）－２（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（２Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．８７ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 84% (2.26 g); m.p. 138.9-140.2℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_7D_9N_2O_3$ (269.35), モノアイソトピック質量: 270.17. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.81 min, $(M+H)^+$ 270.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 26.476 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.40 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.77 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 34.0, 43.8, 49.8, 127.3, 128.1, 128.3, 137.7, 168.7, 177.0.

【実施例６３】
【０１２２】
化合物ｄ$_9$－（Ｒ，Ｓ）－２（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（２Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．８７ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 87% (2.34 g); m.p. 84.1-85.5℃; TLC: R_f = 0.4 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_7D_9N_2O_3$ (269.35), モノアイソトピック質量: 270.17. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.80 min, $(M+H)^+$ 270.1. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.40 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.77 (q, J=7.2 Hz, 1H), 6.40 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 34.0, 43.8, 49.8, 127.1, 127.3, 128.1, 137.7, 168.6, 177.0.

【実施例６４】
【０１２３】
化合物ｄ$_5$－（Ｒ）－３（Ａ＝Ｈ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（２Ｒ）－２－（２，５

－ジオキソピロリジン－１－イル）－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸（２．８３ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 87% (2.30 g); m.p. 138.9-140.2℃; TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{11}D_5N_2O_3$ (265.32), モノアイソトピック質量: 266.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.80 min, $(M+H)^+$ 266.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 24.447 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.67-2.71 (m, 4H), 4.42 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.76-4.79 (m, 1H), 6.37 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6, 34.0, 43.8, 49.9, 127.1, 127.3, 128.3, 137.7, 168.6, 176.9.
【実施例６５】
【０１２４】
化合物ｄ$_5$－（Ｓ）－３（Ａ＝Ｈ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（２Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸（２．８３ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 85% (2.25 g); m.p. 138.4-139.8℃; TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{11}D_5N_2O_3$ (265.32), モノアイソトピック質量: 266.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.81 min, $(M+H)^+$ 266.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 26.484 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.69 (s, 4H), 4.42 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.79 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.38 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 28.3, 34.0, 43.9, 49.8, 127.1, 128.1, 137.7, 168.7, 175.6.
【実施例６６】
【０１２５】
化合物ｄ$_5$－（Ｒ，Ｓ）－３（Ａ＝Ｈ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｈ）；（２Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）－Ｎ－（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－ｄ$_5$）メチル）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸（２．８３ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 84% (2.22 g); m.p. 84.4-86.1℃; TLC: R_f = 0.43 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{11}D_5N_2O_3$ (265.32), モノアイソトピック質量: 266.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.82 min, $(M+H)^+$ 266.2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.5 Hz, 3H), 2.68 (s, 4H), 4.40 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.77 (q, J=7.2 Hz, 1H), 6.42 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.

5, 28.3, 33.9, 43.8, 49.8, 127.1, 128.1, 137.7, 168.7, 177.0.

【実施例６７】

【０１２６】

化合物ｄ$_4$－（Ｒ）－４（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－４－（（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（３．００ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 84% (2.36 g); m.p. 157.2-157.3℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{11}D_4FN_2O_3$ (282.31), モノアイソトピック質量: 283.13. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 4.01 min, $(M+H)^+$ 283.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 18.863 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.3 Hz, 3H), 4.38-4.52 (m, 2H), 4.76 (q, J=7.3 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.20-7.24 (1H), 7.30-7.31 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 37.9, 38.0, 49.8 115.4, 124.5 (J=3.6 Hz), 124.8, 124.9, 129, 4 (J=8.5 Hz), 130.2 (J=4.2 Hz), 168.7, 177.0.

【実施例６８】

【０１２７】

化合物ｄ$_4$－（Ｓ）－４（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｓ）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－４－（（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（３．００ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 86% (2.41 g); m.p. 157.4-157.8℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{11}D_4FN_2O_3$ (282.31), モノアイソトピック質量: 283.13. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.90 min, $(M+H)^+$ 283.3. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 21.383 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.40-4.51 (m, 2H), 4.77 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 7.01 (t, J=9.3 Hz, 1H), 7.09 (td, J=7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.31 (td, J=7.6, 1.4 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 37.9 (d, J=4.2 Hz), 49.8, 115.5, 124.5 (d, J=3.6 Hz), 124.8, 124.9, 129.4 (d, J=7.8 Hz), 130.2 (d, J=3.6 Hz), 168.7, 176.9.

【実施例６９】

【０１２８】

化合物ｄ$_4$－（Ｒ，Ｓ）－４（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｈ）；（Ｒ，Ｓ）－Ｎ－（２－フルオロベンジル）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－４－（（１－（（２－フルオロベンジル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（３．００ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$

（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 85% (2.38 g); m.p. 98.4-99.7℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{11}D_4FN_2O_3$ (282.31), モノアイソトピック質量: 283.13. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.95 min, $(M+H)^+$ 283.2. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.40-4.50 (m, 2H), 4.76 (q, J=7.2 Hz, 1H), 6.52 (br s, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.08 (td, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.30 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 34.0, 37.9 (d, J=3.6 Hz), 49.8, 115.5, 124.5 (d, J=3.6 Hz), 129.4 (d, J=8.5 Hz), 130.2 (d, J=4.2 Hz), 168.8, 177.0.

【実施例７０】

【０１２９】

化合物d_6－（Ｒ）－５（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4（２．８４ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）および$ZnCl_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 86% (2.28 g); m.p. 138.3-139.1℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{10}D_6N_2O_3$ (266.33), モノアイソトピック質量: 267.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.78 min $(M+H)^+$ 267.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 23.945 min). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.78 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6, 25.7, 34.0, 49.8, 127.8, 128.8, 137.8, 168.6, 177.0.

【実施例７１】

【０１３０】

化合物d_6－（Ｓ）－５（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（フェニルメチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4（２．８４ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）および$ZnCl_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 84% (2.23 g); m.p. 138.3-139.0℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{10}D_6N_2O_3$ (266.33), モノアイソトピック質量: 267.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.78 min $(M+H)^+$ 267.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 25.872 min). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.78 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.30-7.34 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6, 25.7, 34.0, 49.8, 127.8, 128.8, 137.8, 168.6, 177.0.

【実施例７２】
【０１３１】
化合物ｄ$_6$－（Ｒ，Ｓ）－５（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｈ、Ｙ＝Ｄ）；）（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）－Ｎ－（フェニルメチル－ｄ$_2$）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（フェニルメチル－ｄ$_2$）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（２．８４ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 82% (2.18 g); m.p. 84.5-86.2℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_{10}D_6N_2O_3$ (266.33), モノアイソトピック質量: 267.15. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.78 min $(M+H)^+$ 267.3. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.77 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 7.23-7.27 (m, 3H), 7.30-7.33 (m, 2H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 127.5, 128.5, 137.7, 168.6, 177.0.
【実施例７３】
【０１３２】
化合物ｄ$_6$－（Ｒ）－７（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－４－（（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（３．０３ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 84% (2.39 g); m.p. 157.2-157.7℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_9D_6FN_2O_3$ (284.32), モノアイソトピック質量: 284.14. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.98 min $(M+H)^+$ 285.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 18.011 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.76 (q, J=7.3 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H) 7.01 (ddd, J=10.2, 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21-7 .26 (m, 1H), 7.31 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 115.5, 124.5 (d, J=3.6 Hz), 129.4 (d, J=8.5 Hz), 130.2 (d, J=4.2 Hz), 168.8, 177.0.
【実施例７４】
【０１３３】
化合物ｄ$_6$－（Ｓ）－７（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－ｄ$_4$）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）プロパンアミド
上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｓ）－４－（（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－ｄ$_2$）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－ｄ$_4$（３．０３ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）およびＺｎＣｌ$_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製

した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 86% (2.44 g); m.p. 157.3-157.7℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_9D_6FN_2O_3$ (284.32), モノアイソトピック質量: 284.14. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.98 min $(M+H)^+$ 285.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 20.145 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.76 (q, J=7.3 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H) 7.01 (ddd, J=10.2, 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.31 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 115.5, 124.5 (d, J=3.6 Hz), 129.4 (d, J=8.5 Hz), 130.2 (d, J=4.2 Hz), 168.8, 177.0.

【実施例７５】

【０１３４】

化合物d_6－（Ｒ，Ｓ）－７（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｈ、Ｘ＝Ｆ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ，Ｓ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ，Ｓ）－４－（（１－（（（２－フルオロフェニル）メチル－d_2）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－４－オキソブタン酸－２，２，３，３－d_4（３．０３ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）および$ZnCl_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 84% (2.35 g); m.p. 98.3-99.8℃; TLC: R_f = 0.44 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_9D_6FN_2O_3$ (284.32), モノアイソトピック質量: 284.14 UPLC (〉 99% 純度): t_R = 3.98 min $(M+H)^+$ 285.2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, J=7.2 Hz, 3H), 4.76 (q, J=7.3 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H) 7.01 (ddd, J=10.2, 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (td, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.31 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 115.5, 124.5 (d, J=3.6 Hz), 129.4 (d, J=8.5 Hz), 130.2 (d, J=4.2 Hz), 168.8, 177.0.

【実施例７６】

【０１３５】

化合物d_{11}－（Ｒ）－６（Ａ＝Ｄ、Ｂ＝Ｄ、Ｘ＝Ｄ、Ｙ＝Ｄ）；（Ｒ）－２－（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル－３，３，４，４－d_4）－Ｎ－（（フェニル－d_5）メチル－d_2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（Ｒ）－４－オキソ－４－（（１－オキソ－１－（（（フェニル－d_5）メチル－d_2）アミノ）プロパン－２－イル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4（２．８９ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）および$ZnCl_2$（１．３６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＨＭＤＳ（２．４２ｇ、３．１４ｍＬ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）を反応に使用した。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．３；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et_2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体. 収率: 83% (2.40 g); m.p. 138.1-139.0℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_5D_{11}N_2O_3$ (271.36), モノアイソトピック質量: 271.19. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.80 min $(M+H)^+$ 272.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 24.017 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.79 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 127.5, 128.5, 137.7, 168.6, 177.0.

【実施例７７】

【０１３６】

化合物d11－（S）－6（A＝D、B＝D、X＝D、Y＝D）；（S）－2－（2，5－ジオキソピロリジン－1－イル－3，3，4，4－d4）－N－（（フェニル－d5）メチル－d2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（S）－4－オキソ－4－（（1－オキソ－1－（（（フェニル－d5）メチル－d2）アミノ）プロパン－2－イル）アミノ）ブタン酸－2，2，3，3－d4（2．89g、10mmol、1当量）およびZnCl2（1．36g、20mmol、1当量）、およびHMDS（2．42g、3．14mL、15mmol、1．5当量）を反応に使用した。粗生成物を、DCM：MeOH（9：0．3；v／v）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 85% (2.45 g); m.p. 138.1-139.1℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_5D_{11}N_2O_3$ (271.36), モノアイソトピック質量: 271.19. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.80 min $(M+H)^+$ 272.2. キラル HPLC 〉 99% ee (t_R = 26.128 min). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.79 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 127.5, 128.5, 137.7, 168.6, 177.0.

【実施例７８】

【０１３７】

化合物d11－（R，S）－6（A＝D、B＝D、X＝D、Y＝D）；（R，S）－2－（2，5－ジオキソピロリジン－1－イル－3，3，4，4－d4）－N－（（フェニル－d5）メチル－d2）プロパンアミド

上記の手順と類似の手順を使用して化合物を得た。（R，S）－4－オキソ－4－（（1－オキソ－1－（（（フェニル－d5）メチル－d2）アミノ）プロパン－2－イル）アミノ）ブタン酸－2，2，3，3－d4（2．89g、10mmol、1当量）およびZnCl2（1．36g、20mmol、1当量）、およびHMDS（2．42g、3．14mL、15mmol、1．5当量）を反応に使用した。粗生成物を、DCM：MeOH（9：0．3；v／v）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et2Oで洗浄した後、化合物が固体として得られた。

白色固体. 収率: 82% (2.37 g); m.p. 84.2-86.3℃; TLC: R_f = 0.39 (DCM : MeOH (9 : 0.3; v/v)); $C_{14}H_5D_{11}N_2O_3$ (271.36), モノアイソトピック質量: 271.19. UPLC (純度 〉 99%): t_R = 3.80 min $(M+H)^+$ 272.2. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, J=7.5 Hz, 3H), 4.79 (q, J=7.5 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 14.5, 25.7, 34.0, 49.8, 127.5, 128.5, 137.7, 168.6, 177.0.

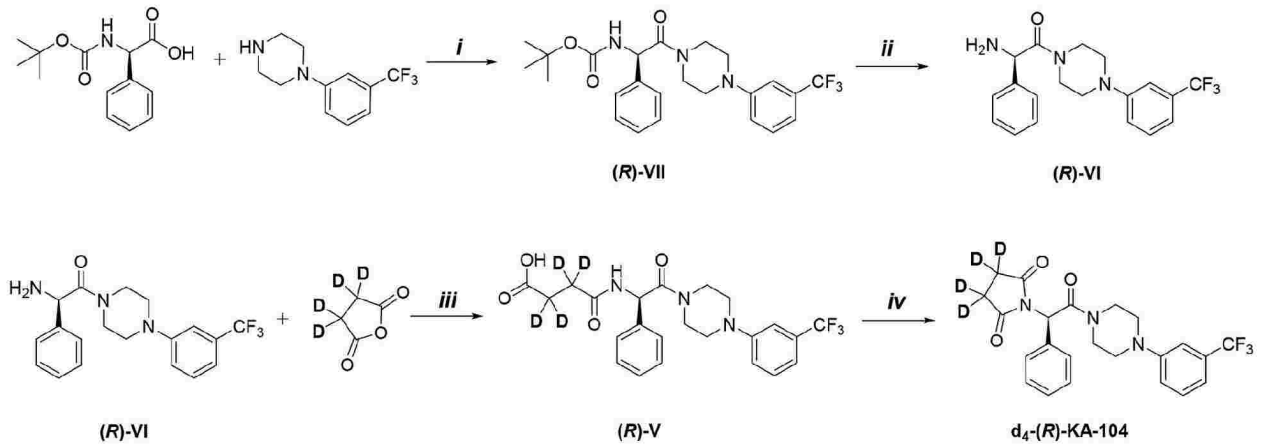
【０１３８】

化合物d4－（R）－ＫＡ－１０４の合成手順

スキーム２に例示される合成手順に従って、標記化合物を調製した。

【０１３９】

【化４】



反応条件:
i - DCC, DCM, rt, 4 h
ii - TFA, rt, 2 h
iii - AcOEt, rt, 30 min
iv-HMDS、$ZnCl_2$、1,4-ジオキサン、還流、24h

スキーム2. 化合物**d_4-(R)-KA-104**を得る方法。

【実施例７９】
【０１４０】
中間体（Ｒ）－ＶＩＩ；ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－オキソ－１－フェニル－２－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート。
Ｂｏｃ－Ｄ－フェニルグリシン（１．２５ｇ、５ｍｍｏｌ、１当量）をＤＣＭ　２０ｍＬに溶解し、引き続いてＤＣＣ（１．５５ｇ、７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、３０分後、１－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン（１．１５ｇ、５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応を室温で４時間攪拌しながら続けた。この後、ＤＣＭを留去して乾燥させた。中間体（Ｒ）－ＶＩＩを、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．５；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。
無色透明油．収率：78％（1.81 g）；TLC：R_f = 0.62（DCM：MeOH（9：0.5；v/v））；$C_{24}H_{28}F_3N_3O_3$（463.50），モノアイソトピック質量：464.21．UPLC（純度〉99％）：t_R = 8.40 min．$(M+H)^+$ 464.2．
【実施例８０】
【０１４１】
中間体（Ｒ）－ＶＩ；（Ｒ）－２－アミノ－２－フェニル－１－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン
ＴＦＡ　５ｍＬを、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－（２－オキソ－１－フェニル－２－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート（（Ｒ）－ＶＩ）（１．３９ｇ、３ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中溶液に添加し、混合物を２時間攪拌した。次に、反応混合物を２５％　NH_4OH溶液で中和し、次いで、ＤＣＭ（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、次いで、蒸発乾固させた。（Ｒ）－２－アミノ－２－フェニル－１－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オンが黄色油として得られた。
黄色油．収率：95％（1.03 g）；$C_{19}H_{20}F_3N_3O$（363.38）．モノアイソトピック質量：364.16．UPLC（〉99％ 純度）：t_R = 4.96 min．$(M+H)^+$ 364.3．
【実施例８１】

【０１４２】
中間体（Ｒ）－Ｖ；（Ｒ）－４－オキソ－４－（（２－オキソ－１－フェニル－２－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4
無水コハク酸－２，２，３，３－d_4（０．２８ｇ、２．８ｍｍｏｌ、１当量）を、（Ｒ）－２－アミノ－２－フェニル－１－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エタン－１－オン（（Ｒ）－ＶＩ）（１．０２ｇ、２．８ｍｍｏｌ、１当量）のＡｃＯＥｔ（５０ｍＬ）中溶液に添加し、反応混合物を３０分間撹拌した。この後、ＡｃＯＥｔを蒸留して乾燥させた。Et_2Oエーテルで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体．収率：87％（1.13 g）；$C_{23}H_{20}D_4F_3N_3O_4$（467.48），モノアイソトピック質量：468.20．UPLC（純度〉99％）：t_R = 6.40 min．$(M+H)^+$ 468.2．
【実施例８２】
【０１４３】
化合物d_4－（Ｒ）－ＫＡ－１０４；（Ｒ）－１－（２－オキソ－１－フェニル－２－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－２，５－ジオン－３，３，４，４－d_4
$ZnCl_2$（０．２７ｇ、２．０ｍｍｏｌ、１当量）を、（Ｒ）－４－オキソ－４－（（２－オキソ－１－フェニル－２－（４－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）ブタン酸－２，２，３，３－d_4（（Ｒ）－Ｖ）（０．９３ｇ、２．０ｍｍｏｌ、１当量）の無水１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）中懸濁液に添加し、混合物を１１０℃に加熱した。次いで、ＨＭＤＳ（０．４８ｇ、０．６２ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ、１．５当量）の無水１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中溶液を３０分間にわたって滴加した。反応を還流で約２４時間撹拌しながら続け、次いで、減圧下で濃縮した。溶媒を留去した後、油性残留物をＤＣＭに溶解し、０．１Ｍ　ＨＣｌ（３×５０ｍＬ）、水（３×５０ｍＬ）および飽和ＮａＣｌ溶液（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4上で乾燥させ、次いで、蒸発乾固させた。粗生成物を、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（９：０．５；ｖ／ｖ）溶離液系を用いたカラム・クロマトグラフィーによって精製した。Et_2Oエーテルで洗浄した後、化合物が固体として得られた。
白色固体．収率：80％（0.71 g）；m.p. 189.2-190.6℃；TLC：R_f = 0.35（DCM：MeOH（9：0.5；v/v））；$C_{23}H_{18}D_4F_3N_3O_3$（449.47），モノアイソトピック質量：449.19．UPLC（純度：〉99％）：t_R = 6.94 min，$(M+H)^+$ 449.3．^{1}H NMR（500 MHz，$CDCl_3$）δ 2.79（br s，2H），3.02-3.18（m，2H），3.24-3.41（m，4H），6.11（s，1H），6.97（dd，J=8.3，2.3 Hz，1H），7.01（s，1H），7.09（d，J=7.7 Hz，1H），7 .30-7.39（m，5H），7.41-7.46（m，1H）．^{13}C NMR（126 MHz，$CDCl_3$）δ 42.4，45.6，48.5，48.7，56.9，67.2，112.8（d，J=3.4 Hz），116.7（d，J=3.4 Hz），119.2，124.1（q，J=272.9 Hz），128.7，128.9，129.7，129.8，130.9，131.5（q，J=32.2 Hz），132.8，150.8，165.1，176.4．
【０１４４】
マウスにおけるインビボ薬物動態試験
一般情報
認定動物施設によって提供される、体重２７～３２ｇの雄アルビノ・マウス（ＣＤ－１）で実験を行った。マウスを、温度２２～２４℃、湿度５０％（＋／－１０％）で、１時間あたり１５回の換気を提供する部屋に、１２：１２時間の明暗サイクルで収容した。加えて、マウスは常に食料と水にアクセスすることができた。全ての手順を、適切な承認を得た後、動物に関する研究の倫理に関する該当するポーランドおよび欧州のガイドラインに従って実施した。重水素を含有する試験化合物（d_4－（Ｒ）－１、d_9－（Ｒ）－２、d_4－（Ｒ）－４、d_6－（Ｒ）－５、d_{11}－（Ｒ）－６およびd_6－（Ｒ）－７）、ならびに特許出願第４２９６５６号、ＰＣＴ／ＰＬ２０２０／０５００２８および特許ＰＬ２４０２９７号に開示される親水素含有誘導体１および２を、ＤＭＳＯ、ＰＥＧ４０

０および注射用水の混合物（１：４：５、ｖ／ｖ／ｖ）に溶解し、マウスに２０および４０ｍｇ／ｋｇの２つの用量でｉ．ｐ．投与した。化合物d_5－（Ｒ）－３、d_3－（Ｒ）－８、（Ｒ）－ＫＡ－１０４、およびd_4－（Ｒ）－ＫＡ－１０４は４０ｍｇ／ｋｇの用量でのみ投与した。化合物２およびd_6－（Ｒ）－７は、ＤＭＳＯ／ＰＥＧ４００／注射用水の混合物（１：４：５、ｖ／ｖ／ｖ）中溶液としての４０ｍｇ／ｋｇの用量での胃内投与後にも試験した。マウスを、血液および脳収集のために様々な時点、すなわち、試験化合物（ｎ＝３～４）の投与から５分、１５分および３０分、ならびに１時間、２時間、４時間、６時間、８時間、１２時間および２４時間の時点で、イソフルラン深部麻酔下で断頭によって　殺した。血液を室温で２０分間凝固させ、次いで、１０，０００×ｇ（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ　ｍｉｎｉＳｐｉｎ遠心分離機、ドイツ）で５分間遠心分離して、血清を得た。得られた生体材料を、分析まで－７０℃で保存した。

【０１４５】

分析方法

マウス血清および脳ホモジネート中の試験化合物の濃度を、高速液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（ＨＰＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）によって決定した。分析は、ＥｘｉｏｎＬＣ　ＡＣ　ＨＰＬＣ（Ｄａｎａｈｅｒ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、米国）に連結したＳｃｉｅｘ　ＱＴＲＡＰ　４５００トリプル四重極質量分析計で実施した。クロマトグラフィー分離を、移動相としてアセトニトリルと水＋０．１％ギ酸の混合物を使用して、Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　Ｇｏｌｄ（商標）Ｃ１８カラム（３×５０ｍｍ、５μｍ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、米国）で行った。分析を４０℃で実施し、表７に示される勾配を使用して最適な保持時間を得た。バルサルタンを内部標準として使用した。最大感度のためにポジティブ・イオン化モード（ＥＳＩ＋）を使用した。シリンジ・ポンプを使用して質量分析計に試験化合物の溶液を直接連続注入（７μＬ／分）することによってイオン経路パラメータを最適化した。イオン源の最適なパラメータは、５５００Ｖに設定されたイオン・スプレー電圧および５００℃に設定されたガス温度であった。カーテン・ガス圧力を２０ｐｓｉに設定し、衝突ガスを中程度に設定した。Ａｎａｌｙｓｔ　１．７ソフトウェアを使用してデータを収集および統合した。較正曲線を、０．００１～５μｇ／ｍＬおよび０．１～４０μｇ／ｍＬの血清の範囲、ならびに０．００４～２０μｇ／ｇおよび０．４～８０μｇ／ｇの脳組織の範囲の適切なマトリックス（血清または脳ホモジネート）で調製した。較正曲線は、重み付け（１／ｘ・ｘ）線形回帰分析によって作成した。計算された精度および正確度値は、生体分析法の検証に関するＦＤＡガイドラインによって推奨される範囲内であった。アッセイの正確度に有意に影響を及ぼす可能性のあるマトリックス効果は観察されなかった。決定された化合物は、試料調製プロセス中およびオートサンプラー条件下で安定していた。

【０１４６】

【表８】

表 7. マウス血清および脳ホモジネート中の試験化合物の決定に使用した相組成勾配。A 相 - アセトニトリル中 0.1%ギ酸; B 相 - 水中 0.1%ギ酸。

時間 [min]	A 相 [%]	B 相 [%]	流量[μL/min]
0	5	95	400
2	5	95	400
4	95	5	400
6	95	5	400
6.1	5	95	400
10	5	95	400

【０１４７】

標準溶液の調製

試験化合物のストック溶液を、１ｍｇ／ｍＬの濃度で、メタノール中で調製した。次いで、０．０１の濃度を有する作業標準溶液を、ストック溶液の段階希釈によって調製した；０．１；０．２５；０．５；１；２．５；５；１０；５０；１００；２００および４００μｇ／ｍＬ（較正試料の有効濃度は０．００１、０．０１、０．０２５、０．０５、０．１、０．２５、０．５、１、５、１０、２０および４０μｇ／ｍＬであった）。較正曲線を調製するために、特定の濃度の試験化合物を含む５μＬの作業標準溶液を、４５μＬの適切なマトリックス（血清または脳ホモジネート）に添加し、１０秒間混合した。次いで、試料を、内部標準（１：３ｖ／ｖ）を添加したアセトニトリル中０．１％ギ酸で脱タンパクし、１０分間振盪し（ＩＫＡ　Ｖｉｂｒａｘ　ＶＸＲ、ドイツ）、８０００×ｇで５分間遠心分離した（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ　ｍｉｎｉＳｐｉｎ遠心分離機、ドイツ）。試験化合物の濃度を決定するために、２つの較正曲線を調製した。０．００１～５μｇ／ｍＬの範囲の較正曲線については、上清をクロマトグラフィー・バイアルに直接移した。０．１～４０μｇ／ｍＬの範囲の較正曲線の場合、上清を脱タンパク試薬でさらに１０倍希釈した後、クロマトグラフィー・バイアルに移した。

【０１４８】

試料調製

脳を、ＬａｂＧｅｎ　１２５組織ホモジナイザー（Ｃｏｌｅ　Ｐａｒｍｅｒ、英国）を使用して１：４（ｗ／ｖ）蒸留水中でホモジナイズした。脳または血清ホモジネート試料（５０μＬ）を、内部標準（１：３ｖ／ｖ）を添加したアセトニトリル中０．１％ギ酸で脱タンパクした。次いで、試料を１０分間振盪し（ＩＫＡ　Ｖｉｂｒａｘ　ＶＸＲ、ドイツ）、８０００×ｇで５分間遠心分離した（Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆ　ｍｉｎｉＳｐｉｎ遠心分離機、ドイツ）。上清をクロマトグラフィー・バイアルに直接移したか、または脱タンパク試薬で１０倍希釈した。脱タンパク前に試験化合物の濃度が４０μｇ／ｍＬ超であった血清試料を、純粋なマトリックスで希釈した。オートサンプラーの温度を１５℃に設定し、１μＬを分析カラムに注入した。

【０１４９】

薬物動態解析

ノンコンパートメント解析を使用して薬物動態パラメータを推定した。最高濃度（C_{max}）および最高血中濃度に達するのに必要な時間－t_{max}を、濃度－時間プロットから直接評価した。線形台形公式を使用して、最後に測定された濃度までプロットされた濃度－時間曲線下の面積（AUC_{0-t}）および無限までプロットされた濃度－時間曲線下の面積（AUC_{inf}）を計算した。濃度－時間曲線の終末相傾き（λ_z）は、Ｅｘｃｅｌ（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｏｆｆｉｃｅ）で線形回帰を使用して計算した。終末相半減期（$t_{0.5\lambda z}$）は、関係：$ln2/\lambda_z$から計算した。分布容積（V_z/F）は用量／（$\lambda_z \cdot AUC_{0-\infty}$）として計算し、クリアランス（ＣＬ／Ｆ）は方程式：用量／$AUC_{0-\infty}$から得た。これらの方程式中、Ｆは吸収された用量の分率である。体内の化合物の平均滞留時間（ＭＲＴ）は、方程式：$AUMC_{0-\infty}/AUC_{0-\infty}$（式中、ＡＵＭＣは１次モーメント曲線下面積である）に基づいて推定した。

【０１５０】

マウスでのインビボ試験における抗痙攣活性および運動協調に対する効果の評価

一般情報

認定動物施設によって提供される、体重２５～３０ｇの雄アルビノ・マウス（ＣＤ－１）で実験を行った。全ての手順を、適切な承認を得た後、動物に関する研究の倫理に関する該当するポーランドおよび欧州のガイドラインに従って実施した。物質を、所与の試験の３０分前および２時間前に、０．１ｍＬ／１０ｇ　ｂ．ｗ．の単回注射として、ＤＭＳＯ、ＰＥＧ４００および注射用水の混合物（１：４：５、ｖ／ｖ／ｖ）に事前溶解した後、腹腔内投与した。４匹のマウスの群で初回スクリーニングを実施した。所与の試験における平均有効用量（ED_{50}）およびロータロッド試験における神経毒性用量（TD_{50}）を、６匹のマウスからなる３～４つのマウス群で得られた結果に基づいて推定した。

【０１５１】

最大電気ショック発作試験
最大電気ショック発作試験（ＭＥＳ）においては、発作を、持続時間が０．２秒の５００Ｖ、２５ｍＡの電気刺激によって誘発した。電気パルスを、電気ショック発生器（げっ歯動物ショッカー、タイプ２２１、Ｈｕｇｏ Ｓａｃｈｓ Ｅｌｅｋｔｒｏｎｉｋ、ドイツ）を使用して生成し、耳介に配置された電極を使用してマウスに送達した。様々な用量の化合物の腹腔内投与の３０分／２時間後に試験を行った。実験中に、後肢強直性伸展の形で発作エピソードを経験したマウスの数をカウントした（Ｌｕｓｚｃｚｋｉ，Ｊ．Ｊ．ら Ｆｕｎｄａｍ．Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００８、２２、６９～７４）。

【０１５２】

精神運動発作試験（６Ｈｚ試験）
精神運動発作試験（６Ｈｚ試験）においては、毎秒６パルスの周波数の３２ｍＡおよび／または４４ｍＡの電気刺激によって発作を誘発した。電気ショック発生器（ＥＣＴユニット５７８００；Ｕｇｏ Ｂａｓｉｌｅ、イタリア、ジェモーニオ）を使用して電気パルスを生成し、角膜電極を使用して動物に送達した。試験を開始する前に、眼表面を局所麻酔薬溶液（１％リドカイン溶液）で穏やかに湿らせた。様々な用量の化合物の腹腔内投与の３０分／２時間後に試験を行った。電気刺激を３秒間連続して送達し、引き続いて１０秒間マウスを観察した。実験中に、精神運動痙攣のエピソードを有するマウスの数をカウントした：運動阻害、よろめき歩行（ｓｔａｇｇｅｒｉｎｇ）、座位の維持、前肢クローヌス、感覚毛の痙攣および挙尾を観察した（Ｌｅｃｌｅｒｃｑ，Ｋ．；Ｋａｍｉｎｓｋｉ，Ｒ．Ｍ．Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ ２０１５、５６、３１０～３１８）。

【０１５３】

皮下（ｓｕｂｓｕｔａｎｅｏｕｓ）ペンチレンテトラゾール（ｓｃＰＴＺ）発作試験
皮下（ｓｕｂｓｕｔａｎｅｏｕｓ）ペンチレンテトラゾール発作試験では、マウスがペンチレンテトラゾールを１００ｍｇ／ｋｇの用量で受けた。試験化合物を実験の３０分前および２時間前に投与した。ＰＴＺ投与後、マウスを透明なケージに個別に入れ、３０分／２時間の期間観察した。実験中に、バランスの損失を伴う少なくとも３秒間持続する間代発作を有するマウスの数をカウントした。加えて、最初の間代発作の開始の潜時を測定し、対照群と比較した（Ｆｅｒｒｅｒｉ，Ｇ．ら Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｅｈａｖ．２００４、７７、８５９～８９４；Ｌａｃｚｋｏｗｓｋｉ，Ｋ．ら Ｊ．Ｅｎｚｙｍ Ｉｎｈｉｂ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１６、３１、１５７６～１５８２）。

【０１５４】

ロータロッド試験におけるマウス協調に対する影響
運動協調に対する試験化合物の効果をロータロッド試験（Ｍａｙ Ｃｏｍｍａｔ、ＲＲ０７１１ ＲｏｔａＲｏｄ、トルコ）で評価した。実際の実験の前日に、マウスを、１０毎分回転数（ｒｐｍ）で回転するロッド上で３分間訓練した。化合物投与の３０分後および２時間後に実験を実施した。マウスの運動協調を、回転ロッドの速度：１０ｒｐｍで６０秒間試験した。神経毒性の尺度は、所与の時間ロッド上に留まることができないことであった（Ｌｕｓｚｃｚｋｉ，Ｊ．Ｊ．ら Ｅｕｒ．Ｎｅｕｒｏｐｓｙｃｈｏｐｈａｒｍａｃｏｌ．２００５、６、６０９～６１６）。

【０１５５】

統計分析
対応する９５％信頼限界と合わせたＥＤ$_{50}$（有効用量）およびＴＤ$_{50}$（毒性用量）値を、リッチフィールド・ウイルコクソン法（Ｌｉｔｃｈｆｉｅｌｄ，Ｊ．Ｔ．；Ｗｉｌｃｏｘｏｎ，Ｆ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｅｘｐ．Ｔｈｅｒ．１９４９、９６、９９～１１３）に基づいて計算した。ｓｃＰＴＺ試験の結果の統計的評価を実施するために、一元配置ＡＮＯＶＡ分散分析、引き続いてダネットの事後検定を使用した。ｐ＜０．０５の場合、値を統計学的に有意とみなした。

【０１５６】

マウスのインビボ試験における抗侵害受容活性および自発運動活性に対する効果の評価
一般情報

認定動物施設によって提供される、体重２５～３０ｇの雄アルビノ・マウス（ＣＤ－１）で実験を行った。全ての手順を、適切な承認を得た後、動物に関する研究の倫理に関する該当するポーランドおよび欧州のガイドラインに従って実施した。物質を、所与の試験の３０分前に、０．１ｍＬ／１０ｇ　ｂ．ｗ．の単回注射として、１％　Ｔｗｅｅｎ　８０溶液に懸濁した後、腹腔内投与した。

【０１５７】

抗侵害受容活性

全ての試験／モデルを、専門家の文献に記載される手順：ホルマリン試験（Ｂｅｉｒｔｈら　Ｅｕｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１９９８、３４５、２３３～２４５）、カプサイシン誘発疼痛モデル（Ｍｏｇｉｌｓｋｉら　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｅｈａｖ．２０１５、１３３、９９～１１０）、オキサリプラチン誘発神経障害性疼痛モデル－ｖｏｎ　Ｆｒｅｙの試験(Ｓａｌａｔら　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｂｅｈａｖ．２０１４、１２２、１７３～１８１）、ストレプトゾシン誘発糖尿病性神経障害性疼痛モデル－ｖｏｎ　Ｆｒｅｙの試験（Ｓａｌａｔら　Ｎｅｕｒｏｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ　２０１７、１２５、１８１～１８８；Ｔａｎａｂｅら　Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．２００８、１０７、２１３～２２０）に基づいて実施した。試験群は８～１０匹のマウスからなっていた。

【０１５８】

マウスにおける自発運動活性試験

試験化合物がマウスの自発運動活性に及ぼす影響の評価（鎮静または活性化効果の評価）を、寸法４０×４０×３１ｃｍのケージ（Ａｃｔｉｖｉｔｙ　Ｃａｇｅ；Ｕｇｏ　Ｂａｓｉｌｅ、イタリア、ジェモーニオＶＡ）を使用して、科学文献（Ｍｏｇｉｌｓｋｉら　Ｉｎｆｌａｍｍ．Ｒｅｓ．２０１７、６６、７９～９５）に記載される方法論に従って行った。化合物を実験の３０分前に投与した。次の３０分間、１０分間隔で各群の光線交差数をカウントした。試験群は１０匹のマウスからなっていた。

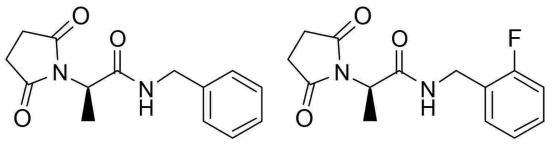
【０１５９】

マウスミクロソームでの代謝安定性の評価

Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（米国、ミズーリ州、セントルイス）から購入したマウス肝ミクロソーム（ＭＬＭ）およびヒト肝ミクロソーム（ＨＬＭ）を使用して、代謝安定性評価を実施した。詳細な方法論は文献（Ｋａｍｉｎｓｋｉら　Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１５、５８、５２７４～５２８６）に記載されている。１０ｍＭのＴＲＩＳ－ＨＣｌ緩衝液中で、５０ｍＭの試験化合物をマウスまたはヒトミクロソーム（１ｍｇ／ｍＬ）と混合することによって反応混合物を調製した。反応混合物を３７℃で５分間プレインキュベートした。最初のインキュベーション後、５０μＬのＮＡＤＰＨ再生系（Ｐｒｏｍｅｇａ、米国、ウィスコンシン州、マディソン）を添加して、反応を開始した。次いで、反応混合物を３７℃で１２０分間インキュベートした。２００μＬの冷一級メタノールを添加して、反応を完了した。次いで、混合物を１４，０００ｇで１５分間遠心分離し、ＴＱ検出器（Ｗａｔｅｒｓ、米国、ミルフォード）を備えたＷａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ（商標）ＴＱＤ　ＬＣ／ＭＳシステムを使用して上清を分析した。各実験を３連で実施した。

【図面】

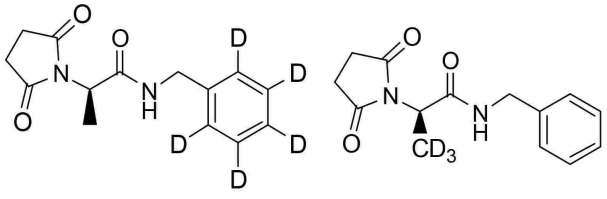
【図１】



1　　2

先行技術

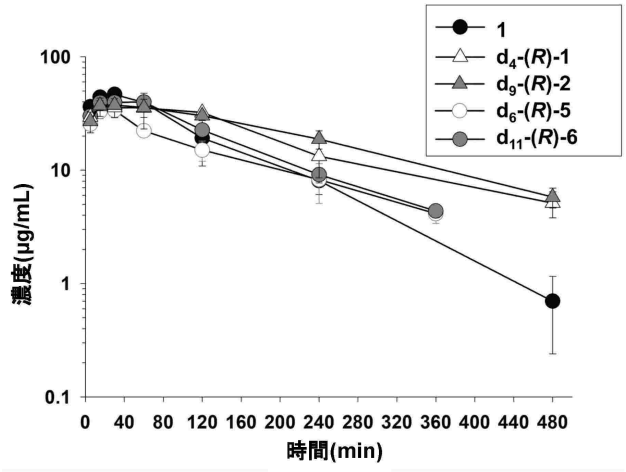
【図２】



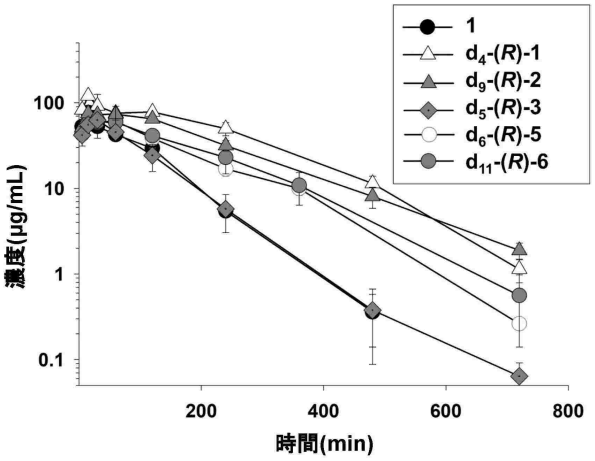
d_5-(*R*)-3　　d_3-(*R*)-8

化合物d_5-(R)-3およびd_3-(R)-8-比較実施例の構造。

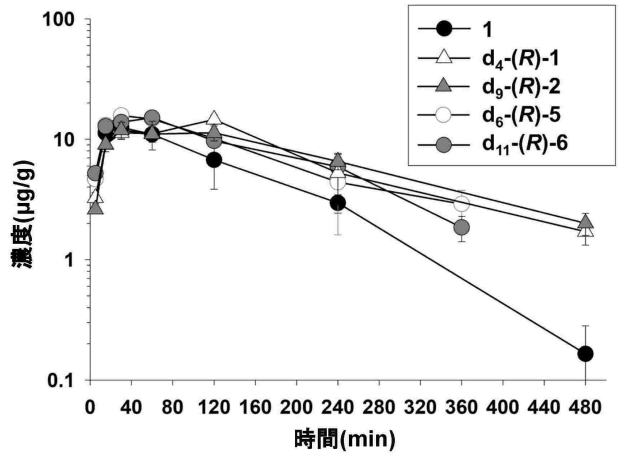
【図３】


1
d4-(R)-1
d9-(R)-2
d6-(R)-5
d11-(R)-6
濃度(μg/mL)
時間(min)

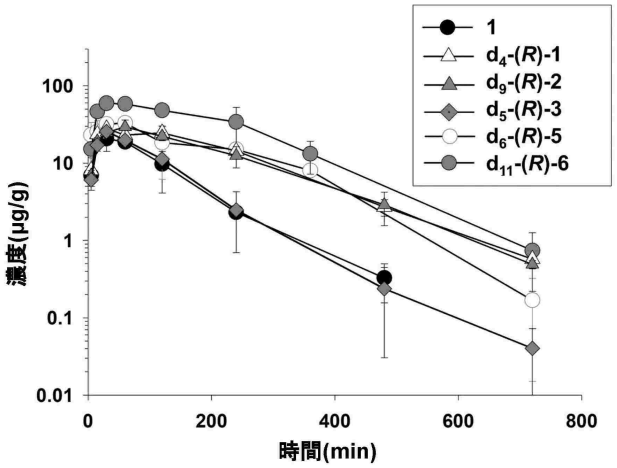
【図４】


1
d4-(R)-1
d9-(R)-2
d5-(R)-3
d6-(R)-5
d11-(R)-6
濃度(μg/mL)
時間(min)

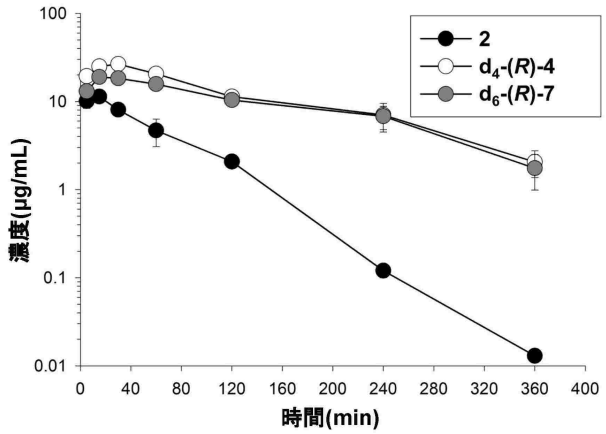
【図５】


1
d4-(R)-1
d9-(R)-2
d6-(R)-5
d11-(R)-6
濃度(μg/g)
時間(min)

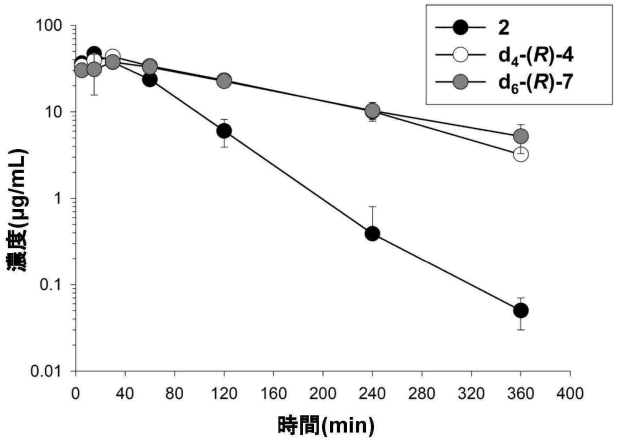
【図６】


1
d4-(R)-1
d9-(R)-2
d5-(R)-3
d6-(R)-5
d11-(R)-6
濃度(μg/g)
時間(min)

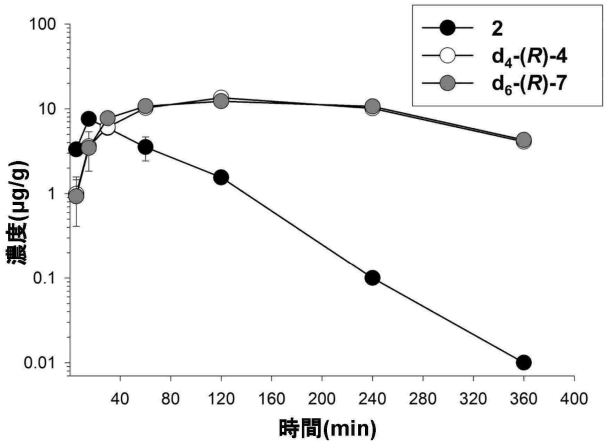
【図７】


100
10
1
0.1
0.01
濃度(μg/mL)
0
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
時間(min)
2
d4-(R)-4
d6-(R)-7

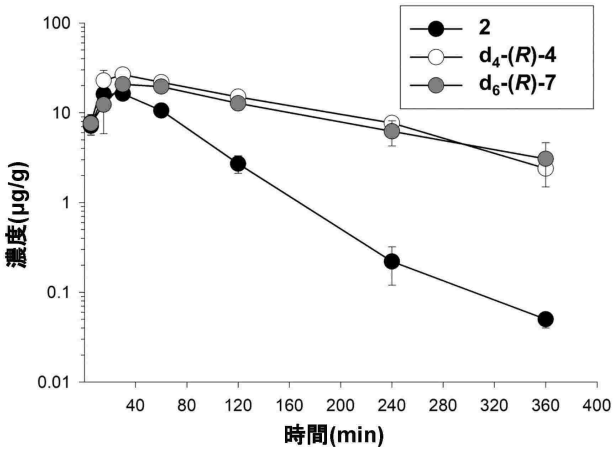
【図８】


100
10
1
0.1
0.01
濃度(μg/mL)
0
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
時間(min)
2
d4-(R)-4
d6-(R)-7

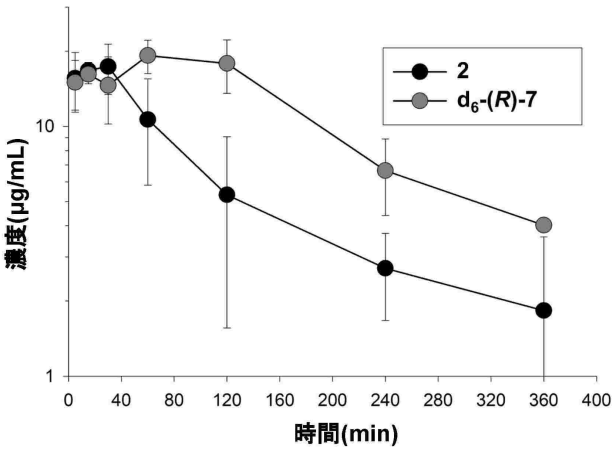
【図９】


100
10
1
0.1
0.01
濃度(μg/g)
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
時間(min)
2
d4-(R)-4
d6-(R)-7

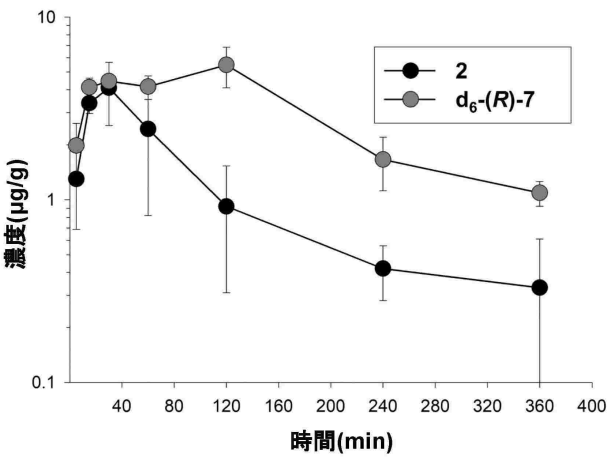
【図１０】


100
10
1
0.1
0.01
濃度(μg/g)
40
80
120
160
200
240
280
320
360
400
時間(min)
2
d4-(R)-4
d6-(R)-7

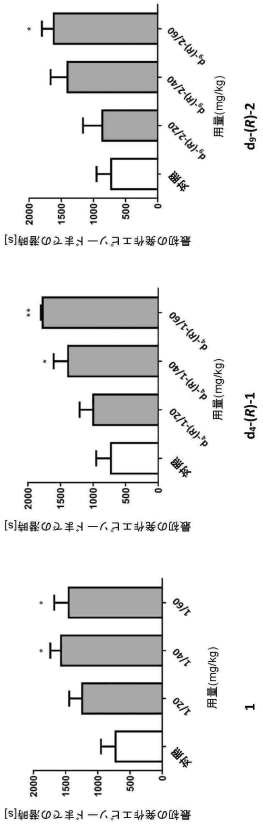
【図１１】



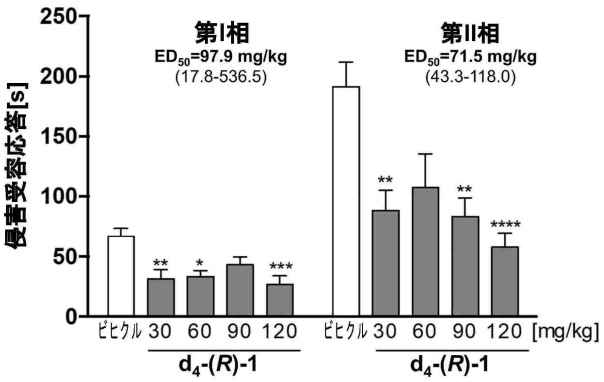
【図１２】



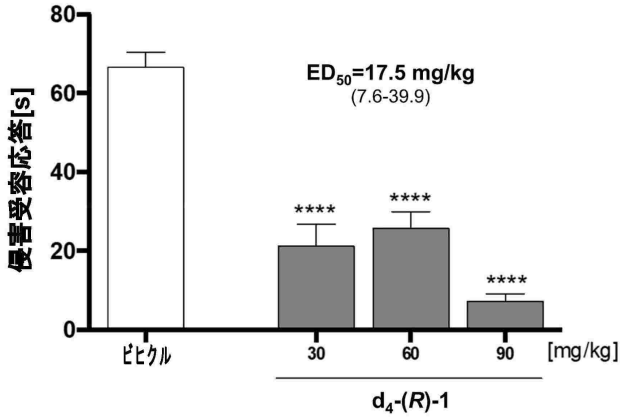
【図１３】



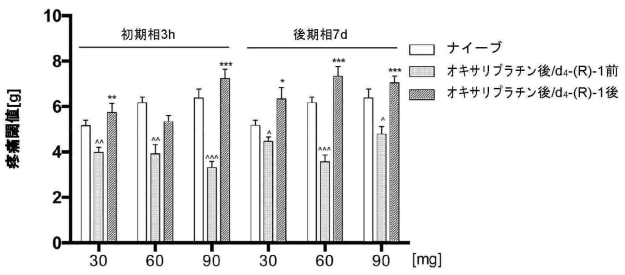
【図１４】



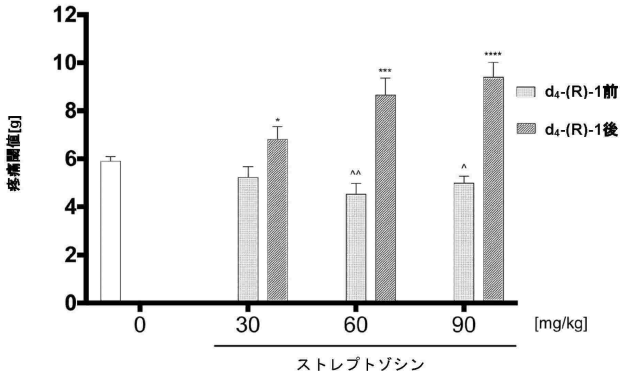
【図１５】



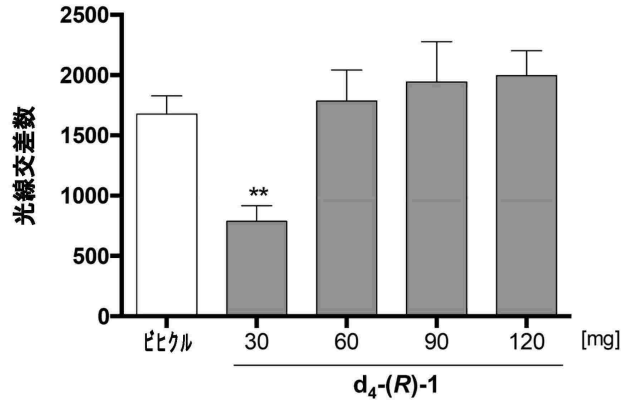
【図１６】



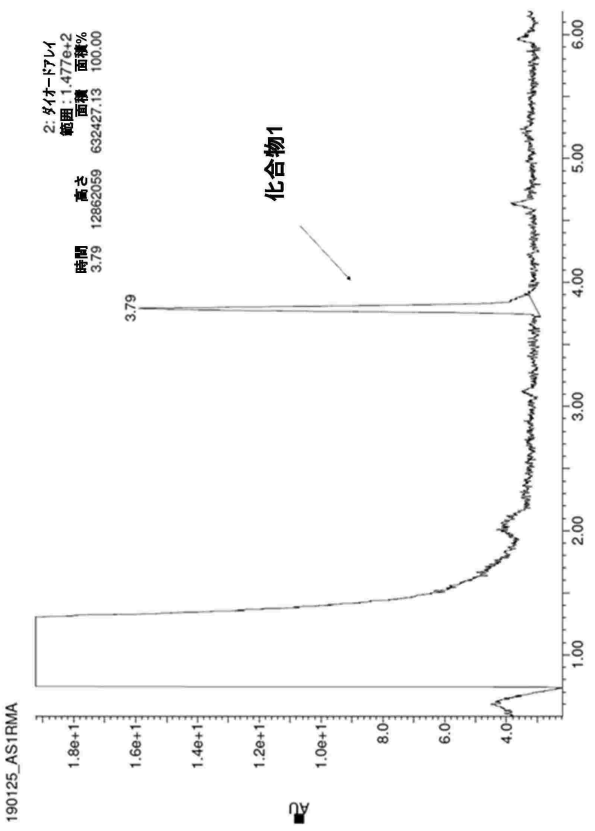
【図１７】



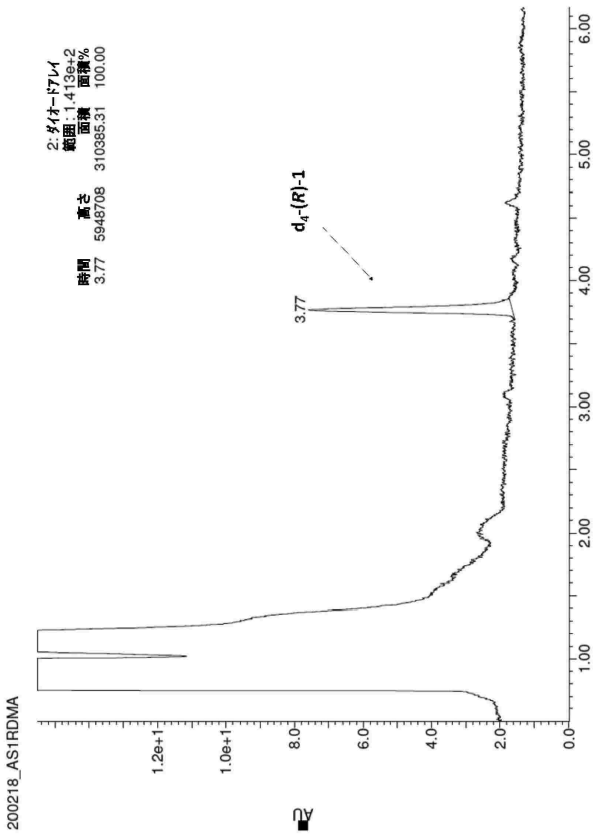
【図１８】



【図１９Ａ】


2: ダイオードアレイ
範囲 : 1.477e+2
時間 高さ 面積 面積%
3.79 12862059 632427.13 100.00
化合物1
3.79
190125_AS1RMA
AU
1.8e+1
1.6e+1
1.4e+1
1.2e+1
1.0e+1
8.0
6.0
4.0
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00

【図１９Ｂ】


2: ダイオードアレイ
範囲 : 1.413e+2
時間 高さ 面積 面積%
3.77 5948708 310385.31 100.00
d4-(R)-1
3.77
200218_AS1RDMA
AU
1.2e+1
1.0e+1
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
1.00
2.00
3.00
4.00
5.00
6.00

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/PL2022/050083

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/404 A61P25/00 A61K31/4015 C07B59/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/214043 A1 (UNIV JAGIELLONSKI [PL]; UNIV WARSZAWSKI MEDYCZNY [PL]) 22 October 2020 (2020-10-22)	1,4-6
A	Compound 1 on page 13, Compound 2 on page 14; Example 2 on page 17ff, Table 1 on page 21-22; claims 1,2,6,7; tables 1-5	2,3
Y	SHAO ET AL: "The kinetic isotope effect in the search for deuterated drugs", DRUG NEWS AND PERSPECTIVES, PROUS SCIENCE, ES, vol. 23, no. 6, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 398-404, XP009139025, ISSN: 0214-0934	1,4-6
A	the whole document	2,3
	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
23 February 2023	03/03/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Guspanová, Jana

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/PL2022/050083

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/145831 A1 (UNIV JAGIELLONSKI [PL]; UNIV WARSZAWSKI MEDYCZNY [PL]) 16 July 2020 (2020-07-16) compound (R)-6 of Example 46 on page 43; claims 1,14 -----	1-6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/PL2022/050083

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020214043 A1	22-10-2020	CN 113767088 A	07-12-2021
		EP 3956310 A1	23-02-2022
		PL 240297 B1	14-03-2022
		US 2022153694 A1	19-05-2022
		WO 2020214043 A1	22-10-2020
WO 2020145831 A1	16-07-2020	AU 2020207162 A1	15-07-2021
		BR 112021013406 A2	14-09-2021
		CA 3125321 A1	16-07-2020
		CN 113272292 A	17-08-2021
		EP 3908580 A1	17-11-2021
		JP 2022522949 A	21-04-2022
		US 2022073461 A1	10-03-2022
		WO 2020145831 A1	16-07-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*25/22 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/22	
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*25/28 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28	
Ａ６１Ｐ	*25/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16	
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00	
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	
Ａ６１Ｋ	*31/4015(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4015	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

ポーランド，３０－８１６ クラクフ，グルニクフ ５０／１１８，ユーエル．

(72)発明者 カミンスキ，ラファル

ポーランド，００－８７６ ワルシャワ，オグロドバ ４８／６２，ユーエル．

(72)発明者 ジャクビエク，マーシン

ポーランド，４３－３６５ ビルコビツェ，ストラジャツカ １０，ユーエル．

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC08 BC50 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA94