

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7603368号
(P7603368)

(45)発行日 令和6年12月20日(2024.12.20)

(24)登録日 令和6年12月12日(2024.12.12)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 225/20 (2006.01)

C 0 7 C 221/00 (2006.01)

G 0 1 N 23/2055(2018.01)

C 0 7 C 225/20

C 0 7 C 221/00

G 0 1 N 23/2055 3 2 0

C S P

請求項の数 1 (全49頁)

(21)出願番号	特願2018-550320(P2018-550320)	(73)特許権者	508285606
(86)(22)出願日	平成29年3月27日(2017.3.27)		ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリ
(65)公表番号	特表2019-510768(P2019-510768		カ, アズ リプレゼンテッド バイ ザ
	A)		セクレタリー, デパートメント オブ
(43)公表日	平成31年4月18日(2019.4.18)		ヘルス アンド ヒューマン サービスズ
(86)国際出願番号	PCT/US2017/024241		The United States of
(87)国際公開番号	WO2017/165878		America, as represe
(87)国際公開日	平成29年9月28日(2017.9.28)		nted by the Secreta
審査請求日	令和2年3月26日(2020.3.26)		ry, Department of He
審査番号	不服2022-3971(P2022-3971/J1)		alth and Human Serv
審査請求日	令和4年3月16日(2022.3.16)		ices
(31)優先権主張番号	62/313,309		アメリカ合衆国20892-7788メ
(32)優先日	平成28年3月25日(2016.3.25)		リーランド州ベセスダ、ロックレッジ・
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ドライブ6701、スウィート700、
			エムエスシー7788、ナショナル・イ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 (2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶であって、
前記結晶は、以下のものと等しい単結晶パラメータを特徴とする、(2 R , 6 R) - ヒ
ドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶。

a = 7 . 3 5 アルファ = 9 0 °
b = 7 . 4 9 ベータ = 9 6 . 8 7 °
c = 1 1 . 3 4 ガンマ = 9 0 °

単位格子体積 V = 6 2 1 . 0 2 3

を含む単位格子寸法、および

空間群 = P 1 2 1 1、結晶系 = 単斜晶系、1 単位格子あたりの分子 = 2、密度 (計
算値) = 1 . 4 7 7 m g / m 3

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミンおよび(2 S , 6 S) - ヒドロキ
シノルケタミンの結晶形態および合成方法に関する。

【0002】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2016年3月25日に米国特許商標庁に出願された米国特許仮出願第62

／ 3 1 3 , 3 0 9 号の優先権を主張し、すべての利益は米国特許法第 1 1 9 条のもとにこの仮出願から獲得され、その仮出願の内容は参照によってその全体を本願に引用して援用するものとする。

【 0 0 0 3 】

(政府支援の記述)

本発明は、国立衛生研究所によって付与された認可番号 N H 0 9 9 3 4 5 号の下に政府支援を受けたものである。合衆国政府は本発明において特定の権利を有する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 4 】

ヒト用麻酔および獣医用医薬品において現在使用される薬物であるケタミンは、疼痛、治療抵抗性双極性抑うつ、大抑うつ性障害、および他の抑うつおよび不安関連障害を含むいくつかの状態の治療に有効であることが臨床研究で示されてきた。

10

【 0 0 0 5 】

しかし、薬物の日常的な使用は、望ましくない中枢神経系 (C N S) 作用によって妨げられる。約 3 0 % の患者は、ケタミン治療に応答しない。さらに、ケタミン治療は、薬物の麻酔特性および乱用の可能性のために、重篤な副作用を伴う。

【 0 0 0 6 】

ケタミンの効果発現時間は急速であり、数時間または数分のうちに効果が得られるため、効果を得るために数週間を要する標準治療の選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (S S R I) とは異なり、ケタミン類似体は標準的な抗うつ薬を上回る潜在的な利点を有する。さらに、ケタミンの抗うつ効果に応答するが、S S R I に応答しない患者が存在する。

20

【 0 0 0 7 】

化合物 (2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン (H N K) および (2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンは、ケタミンの類似体であり、疼痛、抑うつ、不安症、および関連障害の治療に有用であり得る。

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 0 8 】

したがって、これらの化合物の実用的で効率的な合成方法、および優れた医薬特性を有する安定な多形体が必要とされる。本開示はこの必要性を満たし、かつ本明細書において示す追加の利点を提供する。

30

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 9 】

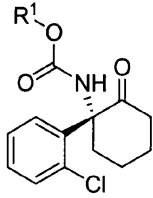
本開示は、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン (H N K) および (2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンの遊離塩基形態、ならびに対応する塩酸塩の結晶形態を提供する。本開示はまた、(2 R , 6 R) - H N K、(2 S , 6 S) - H N K、(2 S , 6 R) - H N K および (2 R , 6 S) - H N K を生成するための実用的で効率的な方法を提供する。本開示は、2 R , 6 R - H N K および 2 S , 6 S - H N K の結晶形態、対応する塩酸塩の結晶形態を生成する方法、ならびに 2 R , 6 R - H N K 塩酸塩を再結晶化する方法をさらに提供する。

40

【 0 0 1 0 】

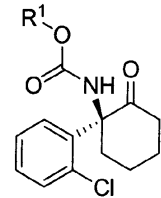
本開示は、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミンまたはその塩を製造するための方法、および (2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンまたはその塩を製造するための方法であって、

【化 1】



式 I a

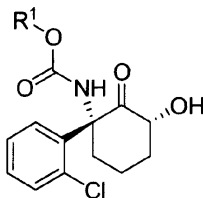
【化 2】



式 I b

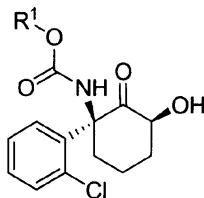
(i) 式 I a または式 I b の化合物を塩基で、次いでトリアルキルシリル塩化物で、次いでペルオキシ化合物で、次いで任意選択で酸またはフッ化物源で処理して、式 I a を処理した場合は式 I I a の化合物または式 I b を処理した場合は式 I I b の化合物を得ることであって、式 I I a または式 I I b の化合物が、カルバメート結合を含むことと、

【化 3】



式 I I a

【化 4】

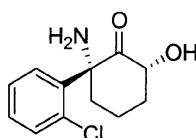


式 I I b

および

(i i) 式 I I a または式 I I b の化合物のカルバメート結合を開裂して、式 I I a の化合物のカルバメート結合を開裂した場合は (2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン、または式 I I b の化合物のカルバメート結合を開裂した場合は (2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンを得ることと

【化 5】



10

20

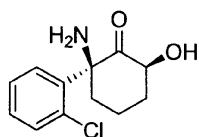
30

40

50

(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン

【化 6】



(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン ;

(式中、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、または 2 - トリメチルシリルエチルである)

を含むことを特徴とする方法を含む。 R^1 が t - ブチルのときに、特に好収率が達成される。キラル出発材料を使用すると鏡像異性体的に純粋な生成物が得られるという利点がある。

【 0 0 1 1 】

本開示は、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩および (2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態を含む。

【 0 0 1 2 】

本開示は、以下のものとほぼ等しい単結晶パラメータを特徴とする、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態を含む：

$a = 7.3549 (6)$ アルファ = 90°
 $b = 7.4932 (5)$ ベータ = $96.868 (2)^\circ$
 $c = 11.3498 (8)$ ガンマ = 90°
 $V = 621.02 (8) \text{ \AA}^3$

を含む格子寸法、および

空間群 = $P 1 2 1 1$ 、結晶系 = 単斜晶系、1 単位格子あたりの分子 = 1、密度 (計算値) = 1.477 Mg/m^3 。括弧内の番号は、この結晶構造の判定に使用された結晶に関する下一桁の不確かさを示す。しかし、2 R , 6 R - HNK の結晶化を複数回行ったときに、格子寸法における変動性はわずかに高かったが、2 R , 6 R - HNK は依然として同じ空間群および系で結晶化された。2 R , 6 R - HNK の結晶形態を単位格子寸法によって主張するときに、その主張には、同じ空間群および系の、述べられたような単位格子寸法 a 、 b 、および $c + / - 0.1$ ならびに述べられたような格子体積 $+ / - 2 \text{ \AA}^3$ を有する 2 R , 6 R - HNK のすべての結晶形態が包含される。

【 0 0 1 3 】

本開示はまた、以下のものとほぼ等しい単結晶パラメータを特徴とする、(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態を含む：

$a = 7.3493 (8)$ アルファ = 90°
 $b = 7.4846 (8)$ ベータ = $96.866 (3)^\circ$
 $c = 11.3404 (12)$ ガンマ = 90°
 $V = 619.32 (12) \text{ \AA}^3$

を含む格子寸法、および

空間群 = $P 1 2 1 1$ 、結晶系 = 単斜晶系、1 単位格子あたりの分子 = 1、密度 (計算値) = 1.481 Mg/m^3 。2 S , 6 S - HNK の結晶形態を単位格子寸法によって主張するときに、その主張には、同じ空間群および系の、述べられたような単位格子寸法 a 、 b 、および $c + / - 0.1$ ならびに述べられたような格子体積 $+ / - 2 \text{ \AA}^3$ を有する 2 S , 6 S - HNK のすべての結晶形態が包含される。

【 0 0 1 4 】

本開示はまた、 x 線粉末回折によって判定される検出可能な量の他のヒドロキシノルケタミンまたはヒドロキシノルケタミン塩の結晶形態を含まない (2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態および x 線粉末回折によって判定される検出可能な量の他のヒドロキシノルケタミンまたはヒドロキシノルケタミン塩の結晶形態を含まない (2

10

20

30

40

50

S, 6 S) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態を含む。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】(2 S, 6 S) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の単結晶 x 線構造を示す図である。

【図2】(2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の単結晶 x 線構造を示す図である。

【図3】(2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の X P R D スペクトルを示す図である。

【図4】(2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の D S C および T G A を示す図である。D S C プロファイルは、223.0 で始まりかつ最小となる吸熱を示す。T G A 軌跡は、20 ~ 120 で約 0.02 % の重量減少を示す。

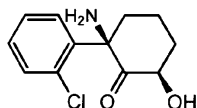
10

【発明を実施するための形態】

【0016】

本開示は、鏡像異性体的に純粋な 2 R, 6 R - H N K および鏡像異性体的に純粋な 2 S, 6 S - H N K を生成するための最初に報告される合成方法を提供する。(2 R, 6 R) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサノン ((2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン (H N K)) ケタミン代謝産物は構造

【化7】



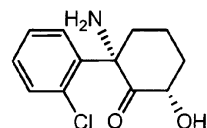
20

を有する。

【0017】

(2 S, 6 S) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサノン ((2 S, 6 S) - ヒドロキシノルケタミン (H N K)) ケタミン代謝産物は構造

【化8】



30

を有する。

【0018】

本開示は、(2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン ((2 R, 6 R) - H N K) および (2 S, 6 S) - ヒドロキシノルケタミン ((2 S, 6 S) - H N K) 塩酸塩の純粋な結晶形態を提供する。化合物 (2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン および (2 S, 6 S) - ヒドロキシノルケタミンは、ノルケタミンの逆の鏡像異性体から出発すること以外は、同様の反応順序を使用して合成することができる。純粋な H C l 結晶形態を生成するための方法の詳細およびこれらの成果を支持する結果は、実施例の項で見出すことができる。

40

【0019】

[専門用語]

本明細書において開示される化合物は、標準的な命名法を使用して述べられる。別途定義されていない限り、本明細書において使用されるすべての技術および科学用語は、本開示が属する当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。

【0020】

「a」および「an」という用語は、量の限定を示すものではなく、むしろ言及される項目の少なくとも1つの存在を示す。「or」という用語は「および/または」を意味す

50

る。「含む (comprising)」、「有する (having)」、「含む (including)」、および「含む (containing)」という用語は、非限定的用語と解釈される（すなわち、「これらに限定されないが、～がある」を意味する）。値の範囲の列挙は、本明細書において別途記載のない限り、範囲内に入る各個別の値を個々に言及する省略方法として役割を果たすことを単に目的とし、各個別の値は、あたかもそれが本明細書においてここに列挙されるかのように本明細書に組み込まれるものとする。すべての範囲の両端は、範囲内に含まれ、独立に組み合わせることができる。すべての本明細書において述べられる方法は、本明細書において別途記載のない限り、または文脈に明らかな矛盾がない限り、好適な順序で行うことができる。任意のかつすべての実施例、または例示的な言語（例えば、「などの」）の使用は、本発明のより詳細な説明を単に意図し、別途主張されない限り、本発明の範囲を限定するものではない。本明細書におけるどの言葉も、本明細書において使用される本発明の実施に必須な特許請求されていない要素を示すものと解釈されるべきではない。別途定義されない限り、本明細書において使用される技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。

10

【0021】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、1～約24個の炭素原子含むことが必須というわけではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、オクチル、デシルなどの分岐状または非分岐状飽和炭化水素基ならびにシクロペンチル、シクロヘキシルなどのシクロアルキル基を典型的には指す。一般的には、必須というわけではないが、本明細書において、アルキル基は1～約18個の炭素原子を含んでいてもよく、かつそのような基は、1～約12個の炭素原子を含んでいてもよい。「低級アルキル」という用語は、1～6個の炭素原子のアルキル基を意図する。以下にさらに詳細に述べられるように、「置換アルキル」は、1つ以上の置換基で置換されたアルキル基を指し、かつ「ヘテロ原子含有アルキル」および「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアルキル置換基を指す。「ハロアルキル」は1つ以上のハロゲンで置換されたアルキル基を指す。別途指示がない限り、「アルキル」および「低級アルキル」という用語には、直鎖状の、分岐状の、環状の、置換されていない、置換された、かつ/またはヘテロ原子含有のアルキルまたは低級アルキルがそれぞれ含まれる。

20

30

【0022】

「アルコキシ」は、表示された数の炭素原子を有し、酸素橋（-O-）を介して結合された、上記で定義されたようなアルキル基を示す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシなどがある。「ハロアルコキシ」は1つ以上のハロゲンで置換されたアルコキシ基を指す。

【0023】

「キラル」という用語は、鏡像相手に重ね合わせることができない特性を有する分子を指す。

【0024】

「カルバメート結合」という用語は、連結基「-O-(CO)-NR-」を指し、カルバメート結合が「開裂」すると、カルバメート結合の代わりに「RNH-」を有する化合物が生成する。

40

【0025】

「立体異性体」は、同一の化学構成を有するが、空間中の原子または基の配置に関しては異なる化合物である。

【0026】

「ジアステレオマ」は、2つ以上のキラリティ中心を有する立体異性体であり、その分子は互いの鏡像ではない。ジアステレオマは、異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性を有する。ジアステレオマの混合物は、電気泳動、分割剤存在下での結晶化、または例えば、キラルHPLCカラムを使用したクロマトグラフィな

50

どの、高分解能分析手順で分離してもよい。

【0027】

「エナンチオマ」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。鏡像異性体の50:50の混合物はラセミ混合物またはラセミ体と称され、化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がなかった場合に生じることがある。

【0028】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、従来の意味で使用され、クロロ、ブromo、フルオロまたはヨード置換基を指す。

【0029】

本明細書において使用される立体化学定義および慣例は一般的に、S. P. パーカー (Parker), Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; およびエリール (Eliehl), E. and ウィラン (Wilens), S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在し、すなわち、平面偏光の平面を回転させる能力を有する。光学活性化合物の記述において、接頭辞 D および L または R および S を使用し、そのキラル中心の周囲の分子の絶対配置を示す。接頭辞 d および l または (+) および (-) を用い、化合物による平面偏光の回転の記号を指定し、(-) または l は化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d が前に付いた化合物は右旋性である。

【0030】

「ラセミ混合物」または「ラセミ体」は2つの鏡像異性体種の等モル(または50:50の)混合物であり、光学活性がない。化学反応またはプロセスにおいて立体選択または立体特異性がなかった場合に、ラセミ混合物が生じる場合がある。

【0031】

化合物がさまざまな互変異性体で存在する場合、本発明は、特定の互変異性体のいずれか1つを限定するものではなく、むしろすべての互変異性体を含む。

【0032】

本開示は、化合物に存在する原子の可能な同位体すべてを有する化合物を含む。同位体は、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、かつ限定するものではないが、水素同位体としては、トリチウムおよびジューテリウムがあり、かつ炭素同位体としては ^{11}C 、 ^{13}C 、および ^{14}C がある。

【0033】

「患者」は、内科的治療を必要とする任意のヒトまたは非ヒト動物を意味する。内科的治療としては、疾患または障害などの既存の状態の治療、不安症または抑うつ症状に罹患する危険性があることが既知の患者の予防的または防止的治療、または診断治療があり得る。いくつかの実施形態において患者はヒト患者である。

【0034】

本明細書において使用される「ハロゲン化物」は、塩化物、臭化物、またはヨウ化物である。

【0035】

本明細書において使用される HPLC は、屈折率検出器を利用した高性能液体クロマトグラフィであり、その方法は実施例の項で述べる。

【0036】

百分率純粋(%純度)は、所望の HPLC ピークの面積を、所望の HPLC ピークおよび各反応不純物の HPLC ピークの面積の合計で除し、この被除数に100を乗じて得られる面積百分率を指す。

【0037】

「百分率収率または単離収率(%収率)」は、単離された生成物の重量を単離された生

10

20

30

40

50

成物の分子量で除し、反応で使用した出発材料のモル数で除したものである。

【 0 0 3 8 】

「反応不純物」は、すべての残留出発材料、残留中間体、および所望の生成物以外の H P L C で検出される他の生成物を含む、方法に関連する不純物（副生成物）である。F D A では、「方法に関連する不純物」という用語は、製造方法に由来する不純物を述べるために使用される。

【 0 0 3 9 】

「立体選択的」は、不所望のエピマ副産物が 1 0 % 未満となる任意の反応である。

【 0 0 4 0 】

「エナンチオ富化」という用語は、化合物が 2 つ以上の鏡像異性体として存在してもよい場合に、鏡像異性体のうちの 1 つが他のものよりも過剰に存在することを示すために使用される。例えば、化合物の 2 つの鏡像異性体が可能である場合、エナンチオ富化試料には、5 0 % 超の、6 0 % 超の、7 0 % 超の、7 5 % 超の、8 0 % 超の、8 5 % 超の、9 0 % 超の、9 5 % 超の、または 9 9 % 超の鏡像異性体のうちの 1 つが含まれていてもよい。方法が、一方の鏡像異性体の生成がもう一方の鏡像異性体の生成を上回ることを優先する場合、方法は「エナンチオ富化的」または「エナンチオ選択的」である。同様に、「ジアステレオマ富化」という用語は、化合物が 2 つ以上のジアステレオマとして存在してもよい場合に、ジアステレオマのうちの 1 つが他のものよりも過剰に存在することを示すために使用される。例えば、化合物の 2 つのジアステレオマが可能である場合、ジアステレオマ富化試料には、5 0 % 超の、6 0 % 超の、7 0 % 超の、7 5 % 超の、8 0 % 超の、8 5 % 超の、9 0 % 超の、9 5 % 超の、または 9 9 % 超のジアステレオマのうちの 1 つが含まれていてもよい。方法が、一方のジアステレオマの生成がもう一方のジアステレオマの生成を上回ることを優先する場合、方法は「ジアステレオマ富化的」または「ジアステレオマ選択的」である。

【 0 0 4 1 】

特に規定がない限り、原子に対する言及は、その原子の同位体を含むことを意味する。例えば、H に対する言及は、 ^1H 、 ^2H （すなわち、D）および ^3H （すなわち、T）を含むことを意味し、かつ C に対する言及は、 ^{12}C および炭素のすべての同位体（ ^{13}C などの）を含むことを意味する。

【 0 0 4 2 】

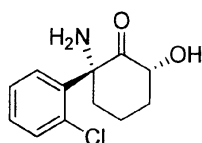
「含む (comprising)」、「実質的に～からなる (consisting essentially of)」、「および」からなる (consisting of)、「という移行句は、現行特許法によるこれらの用語にふさわしい意味を有する。移行句のうちの 1 つで主張されるすべての実施形態はまた、他の移行句を使用して主張されてもよい。例えば、移行句として「含む (comprising)」で主張される実施形態にはまた、「実質的に～からなる (consisting essentially of)」、「または」からなる (consisting of)、「の移行語で主張されてもよい実施形態が含まれ、その逆も同じである。

【 0 0 4 3 】

[化学的説明]

(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン、IUPAC 名 (2 R , 6 R) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサノンの構造は、

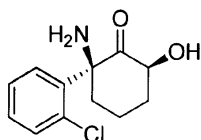
【 化 9 】



である。

【 0 0 4 4 】

(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミン、IUPAC名(2S, 6S) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサノンの構造は、
【化10】

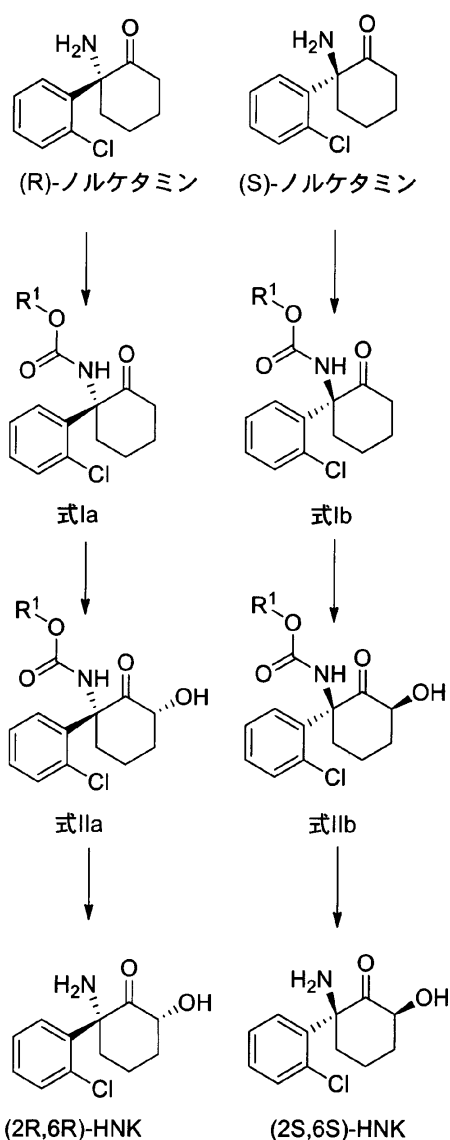


である。

【0045】

本明細書における方法は立体特異的である。これは、(R) - ノルケタミンで合成を開始した場合、合成が中間体式I aおよび式II aを通過し、最終生成物(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミン((2R, 6R) - HNK)で完了することを意味する。同様に、(S) - ノルケタミンで合成を開始した場合、合成が中間体式I bおよび式II bを通過し、最終生成物(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミン((2S, 6S) - HNK)で完了する。合成方法の立体特異的性質を以下に示す。

【化11】

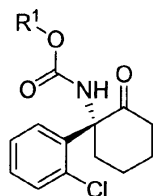


【0046】

本開示は、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミンもしくは(2S, 6S) - ヒドロ

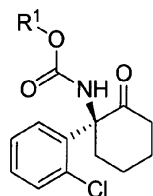
キシノルケタミン、またはこれらの塩を製造するための方法であって、ノルケタミンから式 I a または式 I b の化合物を生成することを含むことを特徴とする方法を提供する

【化 1 2】



式 I a

【化 1 3】



式 I b

(式中、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、またはトリメチルシリルエチルである)。特定の実施形態において、 R^1 は tert - ブチル基である。(R) - ノルケタミンは、L - ピログルタミン酸（または酒石酸）を用いたキラル分割を介し、ラセミノルケタミンからキラル分割することによって得ることができる。

【0047】

(R) - ノルケタミンは、カルバメート形成試薬と反応させて、カルバメート化合物式 I a を生成することができ、(S) - ノルケタミンは、カルバメート形成試薬と反応させて、カルバメート化合物式 I b を生成することができる。その目標は、カルバメートを生成することであり、そのカルバメートは、その後のいくつかのステップ中にアミンを保護し、次いで防護がすでに必要とされなくなったときに脱保護することができる。カルバメート試薬は、ジ - tert - ブチルジカルボネートなどのジアルキルジカルボネート、またはメチルククロホルメート、エチルククロホルメート、もしくは tert - ブチルククロホルメートなどのアルキルハロホルメートとすることができる。カルバメート試薬は、ブromoエチルククロホルメート、ベンジルククロホルメート、4 - メトキシベンジルククロホルメート、またはトリメチルシリルエチルククロホルメートなどの他のククロホルメートとすることができる。この反応は、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、もしくは重炭酸ナトリウムなどの炭酸塩塩基、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、もしくは水酸化カリウムなどの水氧化物塩基、トリメチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 5 - ジアザビシクロ[4.3.0]ノナー5 - エン(DBN)、もしくは1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン(DBU)などのアミン塩基、または前述の組合せを含むさまざまな塩基で、または塩基をまったく用いずに行うことができる。トルエン、酢酸エチル、塩化メチレン、水、または上記の組合せを含むさまざまな溶媒を使用することができる。

【0048】

ある実施形態において、式 I a または式 I b の化合物を生成することは、(R) - ノルケタミンを $(R^1O_2C)_2O$ もしくは $R^1O_2C - X$ と反応させて、式 I a の化合物を生成すること、または(S) - ノルケタミンを $(R^1O_2C)_2O$ もしくは $R^1O_2C - X$ と反応させて、式 I b の化合物を生成すること(式中、X はハロゲンである)を含む。

【0049】

10

20

30

40

50

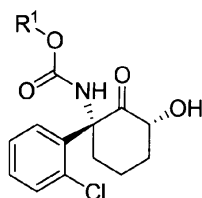
ある実施形態において、 R^1 は *tert*-ブチルであり、式 I a の化合物を生成することが、(R)-ノルケタミンを (*tert*-ブチル- O_2C) $_2O$ と反応させることを含み、式 I b の化合物を生成することが、(S)-ノルケタミンを (*tert*-ブチル- O_2C) $_2O$ と反応させることを含む。

【0050】

本開示は、(2R, 6R)-ヒドロキシノルケタミンもしくは(2S, 6S)-ヒドロキシノルケタミン、またはこれらの塩を製造するための方法であって、式 I a または式 I b の化合物を強塩基で、次いでトリアルキルシリル塩化物で、次いでペルオキシ化合物で、次いで任意選択で酸またはフッ化物源で処理して、式 I a を処理した場合は式 I I a の化合物または式 I b を処理した場合は式 I I b の化合物を得ることを含むことを特徴とする方法を提供する

10

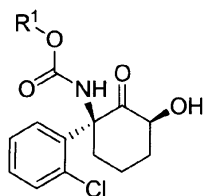
【化14】



式 I I a

20

【化15】



式 I I b

(式中、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ベンジル、4-メトキシベンジル、またはトリメチルシリルエチルである)。

30

【0051】

式 I I a または式 I I b の化合物を塩基で処理して、中間体を生成し、この中間体はシリルエノールエーテルであると考えられるが、特徴付けずに次の反応で使用する。いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、塩基によってアルファプロトンが式 I I a または式 I I b の化合物のカルボニルへ移動し、エノレートが生成され、次いでエノレートのその酸素原子がトリアルキルシリル塩化物と反応して、シリルエノールエーテルが生成すると考えられる。

【0052】

本開示は、2R, 6R-HNK および 2S, 6S-HNK の結晶形態ならびに対応する塩酸塩の結晶形態を生成する方法を提供する。

40

【0053】

本開示はまた、粗製 2R, 6R-ヒドロキシノルケタミン HCl を水に溶解し、次いでアセトンを一定流速で添加し、それによって精製 2R, 6R-ヒドロキシノルケタミン HCl の沈殿が可能になることを用いた、粗製または半粗製 2R, 6R-ヒドロキシノルケタミン HCl から再結晶によって 2R, 6R-ヒドロキシノルケタミン HCl を得る方法を提供する。2R, 6R-ヒドロキシノルケタミンは、文献にすでに記載されており、その抗うつ活性で有名である。現在のところ、化合物またはその塩のいずれかの配合剤に関する再結晶方法は、文献に記載されていない。

【0054】

50

本開示は、粗製、半粗製、または精製 2 R , 6 R - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩から再結晶した 2 R , 6 R - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を提供する。2つの注目すべき問題が、2 R , 6 R - H N K の形成の後の段階で生じる場合がある。1つ目は微量の副産不純物の存在であり、これは標準的な方法によって容易に除去することができない。2つ目は最終的な塩の形成における有機溶媒の「捕捉」である。これらの「捕捉された」溶媒は、標準的な方法（真空、真空下での加熱等）によって除去することができず、そのため最終生成物内にわずかな百分率の有機溶媒が生じる。本再結晶方法は、不純物レベルを低下させ、かつ、最終的な 2 R , 6 R - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩生成物内の溶媒レベルを精密に除去する。したがって本開示は、2 R , 6 R - H N K を精製する方法であって、2 R , 6 R - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を等質量の水（1 g / 1 g）に溶解することを特徴とする方法を提供する。磁気攪拌下で、20 体積当量（1 グラムあたり 20 m l）のアセトンを、1 分あたり 0 . 7 5 当量の一定流速で、溶液を攪拌しながら添加する。得られた懸濁液をさらに 1 . 5 時間攪拌し、次いでろ過し、室温で 1 6 時間にわたって真空乾燥し、最終生成物を得る。

【 0 0 5 5 】

したがって、本開示の実施形態は、固体、好ましくは結晶質の 2 R , 6 R - H N K 塩酸塩を約等質量の水（化合物 1 g / 水 1 ~ 1 . 2 グラム）に溶解し、溶媒約 20 倍体積、または溶媒 15 ~ 25 倍体積、好ましくはアセトンを攪拌しながら一定流速で添加し、懸濁液を形成し、続いてろ過し、ろ液を形成し、真空乾燥することを含む。特定の実施形態において、懸濁液は溶媒の添加が完了してから 1 ~ 4 時間、または 1 ~ 2 時間攪拌する。特定の実施形態において、ろ液は 8 時間を超えて、12 時間を超えて、12 ~ 20 時間または約 16 時間乾燥させる。

【 0 0 5 6 】

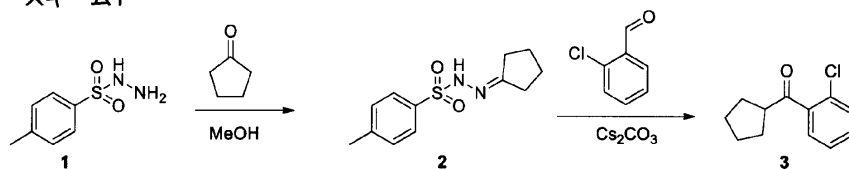
本開示は、2 , 6 - H N K のさまざまな鏡像異性体を生成するのに有用な 2 , 6 - H N K または中間体の生成について上記に記載された方法の変形である、追加の合成方法をさらに提供する。

【 0 0 5 7 】

1つのそのような方法において、2 - クロロフェニルシクロペンチルケトンを使用して、(R) - または (S) - ノルケタミンを生成することができる。本開示は、最初にトシルヒドラジドを形成し、続いて 2 - クロロベンズアルデヒドと反応させることによって、2 - クロロフェニルシクロペンチルケトン出発材料を生成するためのコスト効率の高い方法を提供する。この反応をスキーム 1 に示す。

【 化 1 6 】

スキーム 1

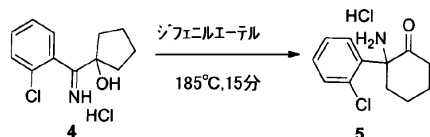


【 0 0 5 8 】

本開示はまた、Dow Therm A を使用した公開済みの経路とは対照的に、ジフェニルエーテルを使用して、わずかに低い温度で熱転位を可能にする方法（スキーム 2）を提供する。

【 化 1 7 】

スキーム 2



10

20

30

40

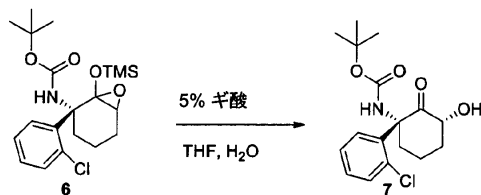
50

【 0 0 5 9 】

本開示は、ギ酸を使用した R u b o t t o m 酸化生成物の改良された脱保護を提供する（スキーム 3）。以前の方法は、脱保護を達成するためにフッ化テトラブチルアンモニウムを使用していた。

【 化 1 8 】

スキーム 3



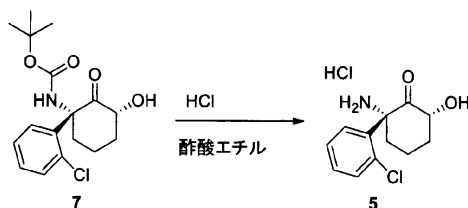
10

【 0 0 6 0 】

本開示はまた、酢酸エチル中の塩酸を使用して、最終的に脱保護する方法を提供する（スキーム 4）。これによって所望の H C l 塩が直接形成される。

【 化 1 9 】

スキーム 4



20

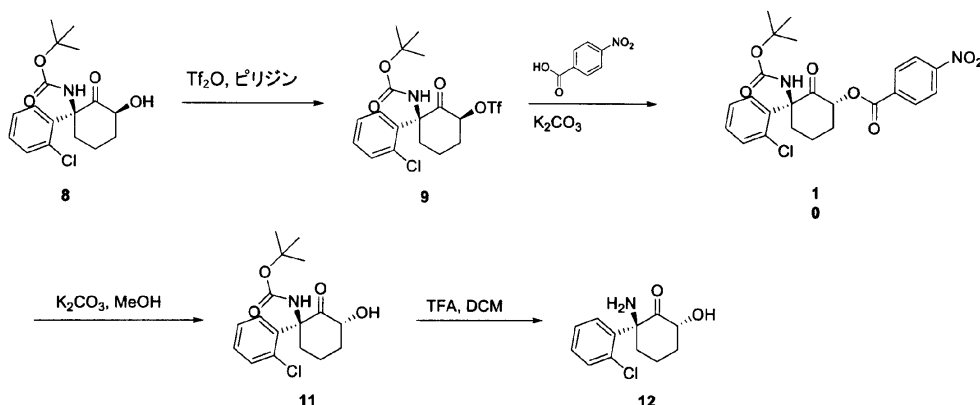
【 0 0 6 1 】

本開示はまた、2 R , 6 S - ヒドロキシノルケタミンおよび 2 S , 6 R - ヒドロキシノルケタミンの合成を提供する。2 R , 6 S - ヒドロキシノルケタミン化合物は文献において既知であるが、本開示は、時間、収率、および再現性の点で大きく改善された合成経路を提供する。2 R , 6 S - ヒドロキシノルケタミンは、強制水泳試験において 2 R , 6 R ヒドロキシノルケタミンのもの以上の抗うつ効果を有することが認められているが、2 R , 6 S - ヒドロキシノルケタミンの安定性に問題がある。経路（スキーム 5）は、エナンチオ純粋な化合物 8 をトリフレート化し、続いてニトロ安息香酸の陰イオンを用いてアルコールを反転させることを伴う。次いで、ニトロベンゾエート基を開裂し、B O C 基を慎重に脱保護し、所望の 2 R , 6 S - ヒドロキシノルケタミンを得る。この経路はまた、その鏡像異性体にも適用されてきた。

30

【 化 2 0 】

スキーム 5



40

50

【0062】

したがって、本開示は、2 R, 6 S - ヒドロキシノルケタミンを調製する方法であって、tert - ブチル ((1 S, 3 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート (8) をトリフレート化し、続いてニトロ安息香酸の陰イオンを用いてアルコールを反転させ、ニトロベンゾエート基を開裂し、BOC保護基を除去し、2 R, 6 S - HNKを生成することを含むことを特徴とする方法を提供する。

【0063】

本開示は、2 R, 6 S - HNKを調製する方法であって、(i) エナンチオ純粋なイソプロピル ((1 S, 3 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート 8 をトリフレート化し、(1 S, 3 S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキシシクロヘキシルトリフルオロメタンスルホネートを形成することを含むことを特徴とする方法を提供する。いくつかの実施形態においてトリフレート化は、ピリジンの存在下、ジクロロメタンなどの非極性溶媒または他の溶媒中で実施される。反応は、例えば、重炭酸ナトリウムを添加することによってクエンチしてもよい。溶媒は、蒸発または他の手段によって除去し、粗製トリフレート 9 を形成してもよい。

【0064】

2 R, 6 S - ヒドロキシノルケタミンを調製する方法は、(i i) 粗製トリフレートをDMFまたはNMPなどの他の非プロトン性溶媒に溶解し、続いて4 - ニトロ安息香酸、および炭酸カリウムまたは炭酸ナトリウムなどの弱塩基を添加することをさらに含む。特定の実施形態において、生成物を水性溶液で抽出し、有機相を蒸発させ、(1 S, 3 R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキシシクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエート 10 を得る。

【0065】

この方法は、(i i i) ニトロベンゾエート 10 をメタノールまたはエタノールなどの他の好適な溶媒に溶解し、続いて炭酸カリウムまたは他の炭酸塩を添加することによってニトロベンゾエート基を開裂し、保護された2 R, 6 S - HNK、11を生成することをさらに含む。いくつかの実施形態において、保護された2 R, 6 S - HNKを、水溶液および飽和塩化ナトリウムなどの飽和塩水溶液で洗浄する。

【0066】

2 R, 6 S - HNKを調製する方法は、(i v) 保護された2 R, 6 S - HNK、11を、DCMなどの非極性溶媒中で、トリフルオロ酢酸などの酸を添加して徐々に脱保護することをさらに含む。溶媒および酸は、ロータリーエバポレーションなどの蒸発によって除去してもよい。いくつかの実施形態において、生成物、2 R, 6 S - HNK、12は、酢酸エチルおよびpH 7のリン酸カリウム緩衝液などの中性水溶液に抽出することによって洗浄し、粗製材料とする。精製した材料は、蒸発によって有機相から得てもよい。

【0067】

ステップ (i) ~ (i v) をまた使用して、((1 R, 3 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート 8 A の鏡像異性体を用いて出発することによって、2 S, 6 R - HNKを生成してもよい。

【0068】

さまざまな塩基を使用して、式 I I の化合物を提供する反応中に、式 I のカルボニルにアルファプロトンを移動させることができる。これらの塩基としては、ジイソプロピルアミドリチウム、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム、またはsec - ブチルリチウムなどのさまざまなアルキルリチウム試薬などの、強塩基がある。いくつかの条件下で、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、または重炭酸ナトリウムなどの炭酸塩塩基、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、または水酸化カリウムなど水酸化物塩基、トリメチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 5 - ジアザビシクロ [4 . 3 . 0] ノナー 5 - エン (DBN)、または1, 8

10

20

30

40

50

- ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U) などのアミン塩基を含む弱塩基を使用してもよい。強塩基を使用するときに、プロトンの移動は、25 未満で、好ましくは0 未満で、より好ましくは - 50 未満の温度で行うべきであり、- 50 ~ - 85 の範囲とすることができる。弱塩基を使用するときに、温度は - 25 ~ 100 の広範囲としてもよい。式 I I a または式 I I b の化合物は、アルファプロトンカルボニルへ移動させるのに十分な時間にわたって塩基と攪拌するべきであり、この時間は、条件および使用する塩基によって5分~24時間とすることができる。このステップに関する溶媒は、使用する状態下で塩基と明らかに反応しないものとするべきである。強塩基を使用する場合、好適な溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテルなどがある。弱塩基を使用する場合、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル - t e r t - ブチルエーテル、塩化メチレン、トルエン、N , N - ジメチルホルムアミドなどを含むさまざまな溶媒を使用することができる。

10

【 0 0 6 9 】

ある実施形態において、式 I a または式 I b の化合物を強塩基で処理することは、式 I a または式 I b の化合物を、- 50 未満の温度でジイソプロピルアミドリチウムで処理することを含む。

【 0 0 7 0 】

アルファプロトンが式 I a または式 I b の化合物のカルボニルへ移動した後（または場合により移動中）に、トリアルキルシリル塩化物が添加され、中間体エノレートと反応し、シリルエノールエーテルが形成されると考えられる。この反応は、条件によって5分~24時間の時間で、かつ - 78 ~ 100 の温度で行ってもよい。いくつかの実施形態において、トリアルキルシリル塩化物は塩基と同時に添加して、アルファプロトンカルボニルへ移動させ、得られたエノレートをトリアルキルシリル塩化物反応と反応させることを、連続的な方法として行う。トリアルキルシリル塩化物は、トリメチルシリル塩化物、トリエチルシリル塩化物、t e r t - ブチルジメチルシリル塩化物、トリエチルシリル塩化物などである。

20

【 0 0 7 1 】

ある実施形態において、トリアルキルシリル塩化物はトリメチルシリル塩化物である。

【 0 0 7 2 】

一度シリルエノールエーテルを形成し、それをペルオキシ化合物で、次いで任意選択で酸またはフッ化物源で処理して、式 I I a または式 I I b の化合物を得る。ペルオキシ化合物は、ペルオキシ安息香酸もしくは過酢酸などのペルオキシ酸、またはジメチルジオキシラン、t e r t - ブチルヒドロ過酸化物、もしくは過酸化水素などの過酸化物とすることができる。ペルオキシ化合物での処理は、さまざまな溶媒中およびさまざまな温度および反応時間で行うことができる。例えば、ペルオキシ化合物での処理は、ジクロロメタンまたはクロロホルム中で、5分間~24時間行うことができ、かつ - 30 ~ 50 の温度とすることができる。

30

【 0 0 7 3 】

ある実施形態において、ペルオキシ化合物はメタ - クロロペルオキシ安息香酸である。

【 0 0 7 4 】

いくつかの実施形態において、ペルオキシ化合物で処理した後に、酸またはフッ化物源を添加し、式 I I a または式 I I b の化合物を生成する。いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、ペルオキシ化合物で処理すると、アルファ - シロキシエポキシドが生じ、酸またはフッ化物源がアルファシロキシエポキシド中のケイ素酸素結合を開裂し、アルファ - ヒドロキシエポキシドが生成し、次いでそれが開環され、アルファ - ヒドロキシケトン生成物式 I I a または式 I I b が得られると考えられる。フッ化物源は、ケイ素 - 酸素結合を切断することができる任意のフッ化物含有試薬とすることができ、フッ化物源としてはフッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化テトラ - n - ブチルアンモニウム、フッ化水素 - ピリジンなどがあり得る。フッ化物源の添加はさまざまな溶媒中ならびにさまざまな温度および反応時間で行うことができる。例えば、フッ

40

50

化物源での処理は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、またはメチル - *tert* - ブチルエーテル中で、5 分間 ~ 24 時間行うことができ、かつ - 30 ~ 50 の温度とすることができる。いくつかの実施形態において、ケイ素 - 酸素結合は、酸による処理によってなど、フッ化物源を用いずに切断することができ、酸による処理としては、塩酸、硫酸、酢酸、またはトリフルオロ酢酸などでの処理があり得る。いくつかの実施形態において、アルファシロキエポキシドは酸でもフッ化物源でも処理されないが、所望の生成物は依然として生成される。

【0075】

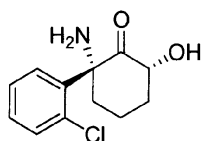
いくつかの実施形態において、ペルオキシ化合物で処理した後に、式 I a または式 I b の化合物はフッ化テトラ - *n* - ブチルアンモニウムで処理される。

10

【0076】

本開示は、(2*R*, 6*R*) - ヒドロキシノルケタミンもしくは(2*S*, 6*S*) - ヒドロキシノルケタミン、またはこれらの塩の製造するための方法であって、式 II a または式 II b のカルバメート結合を開裂して、式 II a のカルバメート結合を開裂した場合は、(2*R*, 6*R*) - ヒドロキシノルケタミンまたは式 II b のカルバメート結合を開裂した場合は、(2*S*, 6*S*) - ヒドロキシノルケタミンを得ることを含むことを特徴とする方法を提供する

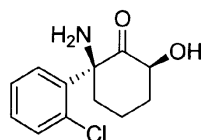
【化21】



20

(2*R*, 6*R*) - ヒドロキシノルケタミン

【化22】



30

(2*S*, 6*S*) - ヒドロキシノルケタミン；

(式中、*R*¹はC₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆ハロアルキル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、またはトリメチルシリルエチルである)。

【0077】

カルバメート結合を開裂する方法は、*R*¹の性質による。列挙された*R*¹基のうちの1つを有する任意のカルバメートは、緩塩基(*mild base*)によって開裂することができる。*R*¹が*tert*-ブチルである場合は、次いで酸を使用して、*tert*-ブチルカルバメート結合を開裂することができる。このステップに関して使用することができる酸としては、塩酸、硫酸、およびトリフルオロ酢酸などの酢酸がある。*R*¹が2-プロモエチルまたは2, 2, 2-トリクロロエチルなどの2-ハロアルキルである場合は、カルバメート結合を亜鉛で処理することによって開裂することができる。*R*¹がベンジルである場合は、カルバメート結合を水素添加することによって開裂することができ、*R*¹が4-メトキシベンジルである場合は、次いでカルバメート結合を水素添加または酸化することによって開裂することができ、かつ*R*¹が2-トリメチルシリルエチルである場合は、次いでカルバメート結合をフッ化物で処理することによって開裂することができる。これらの処理のいずれかによって生成物の酸塩が生成する場合は、次いで得られた塩を、炭酸カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、または重炭酸ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリメチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナー5-エン(DBN)、または1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)などの塩

40

50

基を使用して、遊離塩基へ変換することができる。好ましくは、重炭酸ナトリウムなどの炭酸塩塩基を使用する。次いで、得られた遊離塩基を塩酸で処理して、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩または(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を生成することができる。他の酸を使用して、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミンまたは(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミンの他の塩を作製することができる。

【0078】

ある実施形態において、R¹はtert - ブチルであり、カルバメート結合を開裂することは、酸で処理することを含む。

【0079】

ある実施形態において、R¹はtert - ブチルであり、カルバメート結合を開裂することは、トリフルオロ酢酸で処理することを含む。

10

【0080】

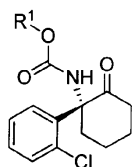
ある実施形態において、塩酸塩が製造され、その方法は、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミンを塩酸で処理して、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を製造すること、または(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミンを塩酸で処理して、(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を製造することをさらに含む。

【0081】

ある実施形態において、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミン、またはその塩を製造するための方法は、式I aの化合物を生成することと、

【化23】

20

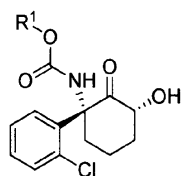


式I a

式I aの化合物をジイソプロピルアミドリチウムと - 50 未満で、次いでトリメチルシリル塩化物で、次いでメタ - クロロペルオキシ安息香酸で、次いでフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムで処理して、式II aの化合物を得ることと、

30

【化24】



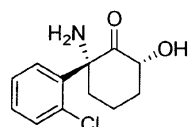
式II a

および

式II aのカルバメート結合を、酸で処理することによって開裂して、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミンを得ることと

40

【化25】



(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミン

(式中、R¹はtert - ブチルである)を含む。

【0082】

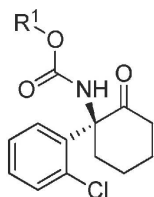
50

ある実施形態において、塩酸塩が製造される。

【 0 0 8 3 】

ある実施形態において、(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン、またはその塩を製造するための方法は、式 I b の化合物を生成することと、

【化 2 6 】

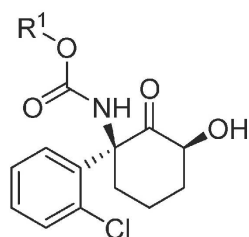


10

式 I b

式 I b の化合物をジイソプロピルアミドリチウムと - 5 0 未満で、次いでトリメチルシリル塩化物で、次いでメタ - クロロペルオキシ安息香酸で、次いでフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムで処理して、式 I I b の化合物を得ることと、

【化 2 7 】



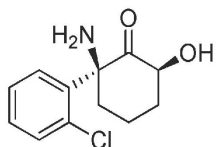
20

式 I I b

および

式 I I b のカルバメート結合を、酸で処理することによって開裂して、(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンを得ることと

【化 2 8 】



30

(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン

(式中、R¹ は t e r t - ブチルである) を含む。

【 0 0 8 4 】

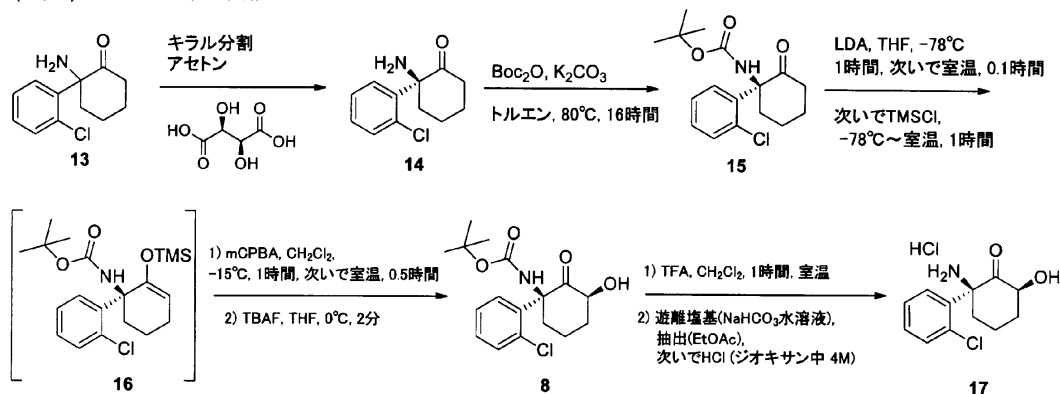
(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンおよび (2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミンは、(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンの合成を示す以下のスキーム 6 の合成に従って調製する。(2 S , 6 S) - H N K および (2 R , 6 R) - H N K の合成の詳細は、実施例 1 ~ 8 に示す。(2 S , 6 S) - H N K 合成経路に示す化合物番号を、実施例で使用する。

40

スキーム 6

【化 2 9】

(2S,6S)-HNKに関する合成経路



10

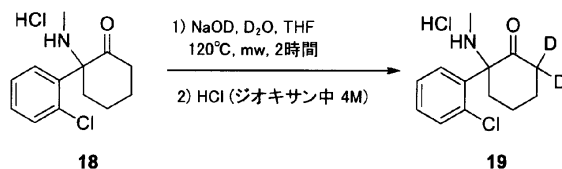
【0085】

スキーム 7 は、6, 6 - ジジューテロケタミン塩酸塩に関する合成経路を示す。重水素化の詳細は実施例 9 に示す。

スキーム 7

【化 3 0】

6,6-ジジューテロケタミン塩酸塩に関する合成経路



20

【0086】

ある実施形態において、上記スキーム 7 で示される (2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミンに関する合成は、ラセミノルケタミン 13 のキラル分割から始まり、そのキラル分割によってラセミノルケタミンが、(S) - ノルケタミン 14 およびその鏡像異性体 (R) - ノルケタミンに分割される。これは、D - 酒石酸などのキラル分割剤を使用することによって、または、キラル HPLC カラムなどのキラル媒体のクロマトグラフィを含み得る他の方法によって達成することができる。あるいは、ホモキラルまたはエナンチオ富化ノルケタミンは、エナンチオ選択的合成方法によって得ることができる。スキーム 1 の後続ステップを、(S) - ノルケタミン 13 に適用し、(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミン 17 を最終的に生成することができ、またはそのステップを (R) - ノルケタミンに適用し、(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミンを最終的に生成することができる。

30

【0087】

スキーム 6 において、(S) - ノルケタミン 14 を、ジ - tert - ブチル - 二炭酸塩と、炭酸カリウムの存在下、トルエン中、80 で反応させて、Boc 保護化合物 15 を生成する。

40

【0088】

さらにスキーム 6 において、- 78 の THF 中の化合物 15 を、ジイソプロピルアミドリチウムおよびトリメチルシリル塩化物で処理して、中間体を生成し、この中間体はエノールエーテル 16 であると考えられるが、特徴付けずに次の反応で使用する。いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、ジイソプロピルアミドリチウムによってアルファプロトンが化合物 15 のカルボニルへ移動し、エノレートが生成され、次いでエノレートの酸素原子がトリメチルシリル塩化物と反応して、シリルエノールエーテル 16 が生成すると考えられる。

【0089】

50

アルファプロトンが15のカルボニルへ移動した後に、トリメチルシリル塩化物を添加し、15から生成したエノレートと反応させる。

【0090】

スキーム6において、一度中間体16を形成し、それをm-ペルオキシ安息香酸(mCPBA)、次いでフッ化物源で処理して、Boc-保護(2S, 6S)-ヒドロキシノルケタミンである化合物8を得る。

【0091】

いかなる理論にも拘束されることを望むものではないが、mCPBAで処理するとアルファ-シロキシエポキシドが生じ、フッ化物で処理するとケイ素酸素結合が開裂し、アルファ-ヒドロキシエポキシドが生成し、次いでそれを開環し、アルファ-ヒドロキシケトン8が得られると考えられる。

10

【0092】

スキーム6において、化合物8をトリフルオロ酢酸で処理して、Boc基を除去し、そうして(2S, 6S)-ヒドロキシノルケタミンの2-アミノ基が脱保護される。次いで、得られた塩を、重炭酸ナトリウムを使用して遊離塩基へ変換する。次いで、得られた遊離塩基を塩酸で処理して、(2S, 6S)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩17を生成する。他の酸を使用して、(2S, 6S)-ヒドロキシノルケタミンの他の塩を作製することができる。

【実施例】

【0093】

20

[一般的な方法]

(化学的方法)

すべての市販されている試薬および溶媒を購入し、さらに精製せずに使用した。すべてのマイクロ波反応は、磁気攪拌子を備えた密閉マイクロ波用バイアル中で行い、Biotope Initiator Microwave Synthesizerで加熱した。¹H NMRおよび¹³C NMRスペクトルは、Varian 400 MHzまたはVarian 600 MHz分光器で、CD₃ODまたはCDCl₃中で、表示されたとおりに記録した。CD₃ODにおけるスペクトル記録に関しては、化学シフトを、¹H NMRスペクトルの参照としてCD₃OD(3.31 MHz)および¹³C NMRスペクトルの参照としてCD₃OD(49.0 MHz)を用いてppmで報告する。あるいはCDCl₃におけるスペクトル記録に関しては、化学シフトを、ジューテロクロホルムに対するppmで報告する(¹H NMRに関しては7.26 ppm、¹³C NMRに関しては77.23 ppm)。カップリング定数(J値)は、ヘルツ(Hz)として報告する。ピーク分裂パターンは、シングレット(s); ダブルレット(d); トリプレット(t); カルテット(q); マルチプレット(m)およびセプテット(セプテット)として述べた。試料は、純度に関しては、Luna C18(3 mm x 75 mm, 3 μm)逆相カラムを備えたAgilent 1200系LC/MSで、λ = 220 nmおよびλ = 254 nmにおけるUV検出で分析した。移動相は、構成成分Aとして0.05%トリフルオロ酢酸を含む水、および構成成分Bとして0.025%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリルからなる。直線勾配は、以下のとおりに流速0.8 mL/分で流した。0分4%B; 7分100%B; 8分100%B。高分解マススペクトル(HRMS)は、Agilent 6210 Time-of-Flight(TOF)LC/MSシステムで記録した。旋光度は、PerkinElmerモデル341旋光計で10 cmセルを使用して、589 nmおよび室温で測定した。

30

40

【0094】

キラル分析は、Agilent 1200系HPLCを用いて、分析用キラルパックADまたはOJカラム(4.6 mm x 250 mm; 5 μm)を使用して行った。移動相は、構成成分Aとして0.1%ジエチルアミンを含むエタノール、および構成成分Bとして0.1%ジエチルアミンを含むヘキサンからなる。アイソクラチック勾配を0.4 mL/分で60%Aを用いて流した。

50

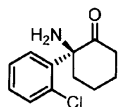
【 0 0 9 5 】

(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩および (2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンは、米国特許第 2 0 1 4 / 0 2 9 6 2 4 1 号にすでに記載されている。本明細書において開示される合成および結晶形態はまだ記載されていない。

【 0 0 9 6 】

< 実施例 1 : (S) - (+) - ノルケタミン (1 4) のキラル分割 >

【 化 3 1 】



10

(1 4)

ラセミノルケタミン (2 2 . 7 グラム、1 0 1 m m o l) (C a y m a n C h e m i c a l s 、 A n n A r b o r 、 M I 、 U S A 、 ホ ン (H o n g) 、 S . C . & ダビソン (D a v i s s o n) 、 J . N . 、 J . P h a r m . S c i . (1 9 8 2) 7 1 : 9 1 2 - 9 1 4 に記載されているように調製した) をエタノール 1 . 1 L に溶解した。次いで、(D) - (R) - (+) - ピログルタミン酸 (1 5 . 8 g 、 0 . 5 e q . 、 1 2 1 m m o l) を固体のまま添加した。反応物を攪拌し、5 分間加熱還流した。加熱すると同時に、白色懸濁液が形成された。一度懸濁液が還流状態に達したら、それを 1 6 時間攪拌しながら室温に冷却した。反応物をろ過し、白色固形物を収集した。次いで、得られた白色固形物をエタノール 0 . 9 L に再懸濁し、懸濁液を 5 分間加熱還流した。懸濁液を攪拌しながら 2 時間にわたって室温に冷却した。固形物をろ過収集し、次いで、エタノール (0 . 8 L) 中に 3 回目の懸濁をし、5 分間加熱還流し、次いで攪拌しながら室温に冷却した。固形物をろ過し、収集し、真空下で乾燥し、(S) - (+) - ノルケタミン D - ピログルタメートを得た。鏡像異性体過剰をキラル H P L C によって測定し、9 8 . 3 % の鏡像異性体過剰を得た。(S) - (+) - ノルケタミン D - ピログルタメート塩を、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で処理することによって遊離塩基へ変換し、酢酸エチルに抽出し、ロータリーエバポレーションによって有機溶媒を除去し、(S) - (+) - ノルケタミンを遊離塩基 (ピログルタメート塩由来) として得た (C h i r a l p a k A D カラム、0 . 0 1 % ジエチルアミンを含むヘキサン中の 6 0 % エタノール、1 . 0 m L 、室温 : 5 . 2 分) [α] _D²⁰ : (+) - 8 1 ° (c 1 . 0 、H₂O、D - ピログルタメート塩)。

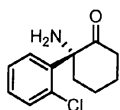
20

30

【 0 0 9 7 】

< 実施例 2 : (R) - (-) - ノルケタミン (1 4 A) のキラル分割 >

【 化 3 2 】



(1 4 A)

(R) - (-) - ノルケタミン (1 4 a) を、(D) - (R) - (+) - ピログルタミン酸の代わりに (L) - (S) - (-) - ピログルタミン酸をキラル分割剤として使用したことを除いて、(S) - (+) - ノルケタミン (2) と類似の方法で生成した。キラル H P L C : 9 8 % e e . (C h i r a l p a k A D 、ヘキサン中の 6 0 % エタノール、1 m L / 分、室温 : 6 . 8 分) [α] _D²⁰ : (-) - 7 5 ° (c 1 . 0 、H₂O、L - ピログルタメート塩)。

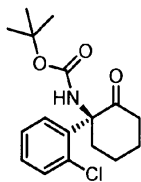
40

【 0 0 9 8 】

< 実施例 3 : (S) - T E R T - ブチル (1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート (1 5) の合成 >

50

【化 3 3】



(1 5)

トルエン (1 0 0 m L) 中の (S) - (+) - ノルケタミン (1 4) (1 . 8 5 g 、 8 . 2 7 m m o l) の溶液へ、炭酸カリウム (3 . 4 3 g 、 2 4 . 8 m m o l) および B O C - 無水物 (2 . 7 1 g 、 1 2 . 4 m m o l) を添加した。反応物を 8 0 に加熱し、1 6 時間攪拌した。次いで、反応物を冷却し、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した。有機層を取り出し、溶媒を真空中で除去し、粗製生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中の 0 % ~ 6 0 % 酢酸エチル) で精製し、最終生成物 (1 5) を白色固形物として得た。

10

【 0 0 9 9 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 7.83 (d , $J = 8.0$ H z , 1 H) , 7.42 - 7.28 (m , 2 H) , 7.28 - 7.13 (m , 1 H) , 6.59 (s , 1 H) , 3.83 (d , $J = 14.3$ H z , 1 H) , 2.45 - 2.36 (m , 1 H) , 2.36 - 2.25 (m , 1 H) , 2.04 (ddq , $J = 11.5, 5.5, 3.0$ H z , 1 H) , 1.89 - 1.56 (m , 4 H) , 1.29 (s , 9 H) .

20

【 0 1 0 0 】

^{13}C NMR (1 0 1 M H z , CDCl_3) 209.0, 153.4, 135.1, 133.7, 131.5, 130.9, 129.2, 126.2, 79.0, 67.1, 39.4, 38.4, 30.8, 28.2, 22.3.

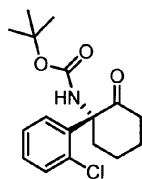
【 0 1 0 1 】

HRMS (ESI+) : 予想値 346.1186 $[\text{M}+\text{Na}]^+(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3\text{Na})$. 実測値 346.1180.
[α] $_{\text{D}}^{20}$: (+) - 39.5 ° ($C=1.0$, CH_2Cl_2).

【 0 1 0 2 】

< 実施例 4 : (R) - T E R T - ブチル (1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート (1 5 A) の合成 >

【化 3 4】



(1 5 A)

表題化合物を、(S) - (+) - ノルケタミン (1 4) の代わりに (R) - (-) - ノルケタミン (1 4 A) を利用して、(S) - t e r t - ブチル (1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート (1 5) と類似の方法で調製した。

40

【 0 1 0 3 】

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 7.85 (d , $J = 8.0$ H z , 1 H) , 7.34 (dd , $J = 8.0, 1.4$ H z , 2 H) , 7.30 - 7.21 (m , 1 H) , 6.61 (s , 1 H) , 3.84 (d , $J = 14.4$ H z , 1 H) , 2.47 - 2.37 (m , 1 H) , 2.38 - 2.29 (m , 1 H) , 2.09 - 2.02 (m , 1 H) , 1.86 - 1.62 (m , 4 H) , 1.31 (s , 9 H) .

【 0 1 0 4 】

^{13}C NMR (1 0 1 M H z , CDCl_3) 209.0, 153.4, 135.0, 133.7, 131.5, 130.8, 129.2, 126.2, 79.0, 67.1, 39.4, 38.4, 30.8, 28.2, 22.3.

【 0 1 0 5 】

HRMS (ESI+) : 予想値 346.1186 $[\text{M}+\text{Na}]^+(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_3\text{Na})$. 実測値 346.1188.

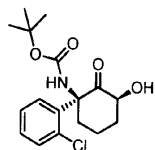
50

[α]_D²⁰: (-)-60.7° (c1.0, CH₂Cl₂).

【0106】

<実施例5: TERT-ブチル((1S, 3S)-1-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-オキソシクロヘキシル)カルバメート(8)の合成>

【化35】



10

(8)

THF(100 mL)中の(S)-tert-ブチル(1-(2-クロロフェニル)-2-オキソシクロヘキシル)カルバメート15(6.5グラム)の溶液を、窒素雰囲気下で-78に冷却した。リチウムジイソプロピルアミド(THF/ヘプタン/エチルベンゼン中2.0 M、26 mL、2.6 eq.)を注射器で添加した。反応物を-78で1時間攪拌し、次いで、室温で5分間加温した。反応物を-78に冷却し、クロロトリメチルシラン(5.7グラム、2.6 eq.)を原液のまま注射器で添加した。反応物を-78で30分間攪拌し、次いで室温で30分にわたって加温した。次いで、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ入れることによりクエンチした。酢酸エチルを得られた混合物へ添加し、有機相を分離し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去し、粗製エノールエーテル16を固形物として得、これをさらに精製せずにただちに使用した。エノールエーテル16(7.8グラム)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、窒素雰囲気下で-15(氷-塩化リチウム)に冷却した。次いで、3-クロロペル安息香酸(5.0グラム、1.1 eq.)を固形物のまま添加した。反応物を-15で1時間攪拌し、次いで温度を室温に上げ、さらにジクロロメタン100 mLを添加した。反応物をさらに0.5時間攪拌した。次いで、反応物を、50/50の飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液および飽和重炭酸ナトリウム水溶液の混合物に注ぎ入れることによりクエンチした。反応物をジクロロメタン中に抽出し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去した。次いで、テトラヒドロフラン(100 mL)を粗製材料へ添加した。反応物を-5に冷却し、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(THF中1.0 M、25 mL、1.2 eq.)を添加した。反応物を2分間攪拌してから、飽和重炭酸ナトリウム水溶液へ添加することによりクエンチした。酢酸エチル中に抽出し、続いてロータリーエバポレーションによって溶媒を除去し、粗製最終生成物8を得た。シリカゲルクロマトグラフィ(ヘキサン中の0%~70%酢酸エチル)で精製し、精製最終生成物を固形物として得た。

20

30

【0107】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.8, 7.1, 1.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.12 (dd, J = 11.8, 6.7 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.36 (ddq, J = 13.1, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 1.74 (ddt, J = 7.8, 5.7, 2.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

40

【0108】

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 209.9, 153.3, 134.1, 133.8, 131.4, 131.0, 129.7, 126.3, 79.4, 72.4, 66.7, 40.4, 38.8, 28.2, 19.6.

【0109】

HRMS (ESI+): 予想値362.1135 [M+Na]⁺(C₁₇H₂₂ClNO₄Na). 実測値362.1134.

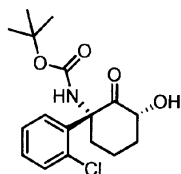
[α]_D²⁰: (+)-60.7° (c 1.0, CHCl₃).

【0110】

<実施例6: TERT-ブチル((1R, 3R)-1-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-オキソシクロヘキシル)カルバメート(8A)の合成>

50

【化 3 6】



(8 A)

表題化合物を、S - 鏡像異性体の代わりに (R) - t e r t - ブチル (1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキソシクロヘキシル) カルバメートを利用して、(t e r t - ブチル ((1 S , 3 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソシクロヘキシル) カルバメート 5 と類似の方法で調製した。

10

【 0 1 1 1】

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 6.9$ Hz, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.12 (ddd, $J = 11.5, 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.36 (ddq, $J = 13.0, 6.5, 3.2$ Hz, 1H), 1.74 (dq, $J = 6.4, 3.2, 2.5$ Hz, 2H), 1.63 (dq, $J = 16.8, 9.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.59 - 1.40 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

【 0 1 1 2】

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) 209.9, 153.3, 134.1, 133.8, 131.4, 131.0, 129.7, 126.3, 79.4, 72.4, 66.7, 40.4, 38.8, 28.2, 19.5.

20

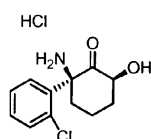
【 0 1 1 3】

HRMS (ESI+): 予想値 362.1135 $[\text{M}+\text{Na}]^+(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNO}_4\text{Na})$. 実測値 362.1134.
 $[\text{D}]_D^{20}$: (-)-63.7° (c 1.0, CHCl_3).

【 0 1 1 4】

< 実施例 7 : (2 S , 6 S) - (+) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサノン塩酸塩 ((2 S , 6 S) - (+) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩) (1 7) の合成 >

【化 3 7】



30

(1 7)

ジクロロメタン (1 0 m L) 中の t e r t - ブチル ((1 S , 3 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソシクロヘキシル) カルバメート 8 (4 . 8 5 グラム) の溶液へ、トリフルオロ酢酸 (1 1 . 0 m L 、 1 0 e q .) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、溶媒およびトリフルオロ酢酸 (T F A) をロータリーエバポレーションによって除去した。得られた T F A 塩を水に溶解し、5 0 / 5 0 の飽和重炭酸ナトリウム水溶液および飽和炭酸カリウム水溶液の混合物で洗浄し、酢酸エチル (2 ×) で抽出し、遊離塩基を得た。酢酸エチルをロータリーエバポレーションによって除去した。酢酸エチル (4 m L) を添加し、ジオキサン中の H C l (4 . 0 M 、 6 . 0 m L) を添加した。白色固形物が析出した。懸濁液を 3 0 秒間かき混ぜ、次いで、固形物をろ過除去し、真空下で乾燥し、所望の最終生成物 (1 7) を得た。

40

【 0 1 1 5】

^1H NMR (400 MHz, MeOD) 7.92 - 7.81 (m, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 4.28 (dd, $J = 11.7, 6.6$ Hz, 1H), 3.19 (dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.30 (dddd, $J = 12.2, 6.6, 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H).

【 0 1 1 6】

50

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): 206.8, 134.0, 132.1, 131.6, 130.5, 130.0, 128.3, 73.0, 67.0, 38.4, 37.1, 18.7.

【 0 1 1 7 】

キラルHPLC: 98.3% ee (Chiralpak ADカラム, ヘキサン中60%エタノール, 1.0 mL/分, r_t = 6.0 分.)

【 0 1 1 8 】

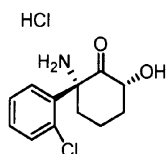
HRMS (ESI+): 予想値240.0786 $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2)$. 実測値240.0782.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: (+)-95° (c 1.0, H_2O).

【 0 1 1 9 】

<実施例 8 : (2R, 6R) - (-) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサノン塩酸塩 (17A) ((2R, 6R) - (-) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩) の合成 >

【化 3 8】



(1 7 A)

表題化合物を、S, S - 鏡像異性体の代わりにtert - ブチル ((1R, 3R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソシクロヘキシル)カルバメート (17A) を利用して、(2S, 6S) - (+) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩のものと類似の方法で調製した。

【 0 1 2 0 】

^1H NMR (400 MHz, MeOD): 7.94 - 7.83 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 4.29 (dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 14.0, 3.0 Hz, 1H), 2.30 (dddd, J = 12.2, 6.6, 4.1, 2.3 Hz, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.56 (m, 2H) ppm.

【 0 1 2 1 】

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): 206.8, 134.0, 132.1, 131.6, 130.5, 130.1, 128.3, 73.3, 67.0, 38.4, 37.2, 18.7 ppm.

【 0 1 2 2 】

キラルHPLC: 98.3% ee (Chiralpak ADカラム, ヘキサン中60%エタノール, 1.0 mL/分, r_t = 7.9 分)

【 0 1 2 3 】

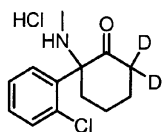
HRMS (ESI+): 予想値262.0605 $[\text{M}+\text{Na}]^+(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{Na})$. 実測値262.0605

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: (-)-92° (C=1.0, H_2O).

【 0 1 2 4 】

<実施例 9 : 6, 6 - ジジューテロケタミン塩酸塩 (19) の合成 >

【化 3 9】



(1 9)

重水酸化ナトリウム (酸化ジューテリウム中30%、3.0 mL) を、テトラヒドロフラン (8.0 mL) および酸化ジューテリウム (3.0 mL) の混合物中のケタミン塩酸塩のラセミ体 (0.80 g, 2.9 mmol) の溶液へ添加した。反応物を、密閉されたバイアル中、120 °C で2時間マイクロ波照射することによって加熱した。反応物を冷却し、酢酸エチルで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機相を取り出

10

20

30

40

50

し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去し、粗製生成物を得た。逆相液体クロマトグラフィ（0.1%トリフルオロ酢酸を含む、水中の5%～95%アセトニトリル）で精製して、精製TFA塩を得た。遊離塩基を形成し、TFA塩を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄することによって単離し、酢酸エチルで抽出した。HCl（ジオキサン中4.0M）を添加することによってHCl塩を形成し、得られた白色固形物をろ過し、表題化合物を白色固形物として得た。

【0125】

^1H NMR (400 MHz, MeOD): 7.94-7.88 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H).

【0126】

^{13}C NMR (100 MHz, MeOD): 208.6, 136.1, 134.1, 133.6, 133.5, 129.9, 129.4, 73.8, 40.3 (七重線, $J_{\text{C-D}} = 21$ Hz, 1C), 37.6, 31.2, 28.1, 23.0.

【0127】

HRMS (ESI+): 予想値240.1119 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{D}_2\text{ClNO}$). 実測値240.1120

【0128】

<実施例10: (2S, 6S) - (+) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩のX線結晶学>
単結晶X線回折研究を、Mo K 放射線 ($\lambda = 0.71073$) を備えたBruker Kappa APEX - II CCD回折計で行った。対象化合物の結晶を、50/50ジクロロエタン/メタノール溶液を緩徐蒸発させることによって成長させた。0.227 × 0.215 × 0.106 mmの無色ブロック片を、パラトン油を含むCryolooopに取り付けた。窒素ガス流中、100(2) Kで、およびスキャンを使用して、データを収集した。結晶から検出器の距離は40 mmであり、曝露時間は2.0°の走査幅を使用して1フレーム当たり5秒であった。データ収集は25.00°に対して100%完了であった。インデックス、-9 h 9、-9 k 9、-14 l 14を網羅する合計9466回の反射を収集した。2949回の反射によって、0.0376の R_{int} を有し、対称性が独立であることが認められた。インデックス付け (Indexing) および単位格子精密化によって、基本的な単斜格子が示された。空間群は $P2_1$ であることが認められた。データを、Bruker SAINTソフトウェアプログラムを使用して積分し、SADABSソフトウェアプログラムを使用してスケール補正した (scaled)。直接法 (SHELXT) による解から、提案された構造と一致する完全な相モデルを得た。

【0129】

すべての非水素原子を、完全行列最小二乗法 (SHELXL - 2014) によって異方性的に精密化した。水素原子に結合しているすべての炭素を、ライディングモデルを使用して、配置した。これらの位置を、適切なHFIXコマンドを使用して、SHELXL - 2014でこれらの親原子に対して制約した。すべての他の水素原子 (H結合) を別のマップに示した。その相対的な位置を、DFIXコマンドを使用して拘束し、これらの熱を制限せずに精密化した。分子の絶対立体化学を、異常分散によって、パーソンズの方法を使用し、-0.001のFlackパラメータを用いて確立した。結晶構造の図を図1に示す。結晶学的データは表1～6に要約する。

【0130】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. (2S,6S)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する結晶データおよび構造精密化

特性	結果	
温度	100.0 K	
波長	0.71073 Å	
結晶系	単斜晶系	
空間群	P 1 21 1	
単位格子寸法	a = 7.3493(8) Å $\alpha = 90^\circ$. b = 7.4846(8) Å $\beta = 96.866(3)^\circ$. c = 11.3404(12) Å $\gamma = 90^\circ$.	10
体積	619.32(12) Å ³	
Z	2	
密度(計算値)	1.481 Mg/m ³	
吸収係数	0.513 mm ⁻¹	
F(000)	288	
結晶サイズ	0.227 x 0.215 x 0.106 mm ³	
結晶色、傾向	無色ブロック	
データ収集に関するシータ範囲	1.809~28.411°	
インデックス範囲	-9<=h<=9, -9<=k<=9, -14<=l<=14	
収集された反射回数	9466	20
独立反射	2949 [R(int) = 0.0376]	
シータ=25.000° に対する完了度	100.0 %	
吸収補正	同等のものから半経験的	
最大および最小透過率	0.0962 および 0.0677	
精密化方法	F ² に関する完全行列最小二乗法	
データ/拘束/パラメーター	2949 / 5 / 170	
F ² に対する適合度	1.075	
最終 R インデックス[I>2 シグマ(I)]	R1 = 0.0239, wR2 = 0.0624	
R インデックス(すべてのデータ)	R1 = 0.0245, wR2 = 0.0629	
絶対構造パラメーター	0.00(2)	30
消衰係数	n/a	
最大差のピークおよびホール	0.287 および -0.204 e.Å ⁻³	

【 0 1 3 1 】

【表 2】

表 2. (2S,6S)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する原子座標($\times 10^4$)および等価等方性変位パラメーター($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U(eq)は、直交化 U^{ij} テンソルの軌跡の 3 分の 1 として定義される。

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	6563(1)	1930(1)	1363(1)	22(1)
O(1)	5226(2)	2952(2)	3850(1)	19(1)
O(2)	1922(2)	4022(2)	2743(1)	19(1)
N(1)	8564(2)	4290(2)	3690(2)	16(1)
C(1)	5225(2)	4235(3)	3197(2)	15(1)
C(2)	3480(2)	5092(2)	2626(2)	16(1)
C(3)	3299(3)	6901(3)	3233(2)	18(1)
C(4)	4997(3)	8055(3)	3174(2)	19(1)
C(5)	6740(2)	7066(3)	3678(2)	17(1)
C(6)	6981(2)	5272(3)	3034(2)	14(1)
C(7)	7326(2)	5480(3)	1734(2)	15(1)
C(8)	7195(3)	4052(3)	939(2)	17(1)
C(9)	7583(3)	4231(3)	-224(2)	21(1)
C(10)	8130(3)	5875(3)	-621(2)	24(1)
C(11)	8284(3)	7311(3)	146(2)	23(1)
C(12)	7907(3)	7117(3)	1311(2)	19(1)
Cl(2)	376(1)	481(1)	3708(1)	18(1)

10

20

【 0 1 3 2 】

30

40

50

【表 3】

表 3. (2S,6S)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する結合長[Å]および角度[°]

結合	結合長 (Å)	角における結合	結合角 (°)
Cl(1)-C(8)	1.739(2)	C(2)-O(2)-H(2)	113(2)
O(1)-C(1)	1.213(3)	H(1A)-N(1)-H(1B)	105(2)
O(2)-H(2)	0.90(2)	H(1A)-N(1)-H(1C)	109(2)
O(2)-C(2)	1.417(2)	H(1B)-N(1)-H(1C)	103(2)
N(1)-H(1A)	0.937(19)	C(6)-N(1)-H(1A)	110.7(17)
N(1)-H(1B)	0.93(2)	C(6)-N(1)-H(1B)	115.3(16)
N(1)-H(1C)	0.94(2)	C(6)-N(1)-H(1C)	112.4(16)
N(1)-C(6)	1.496(2)	O(1)-C(1)-C(2)	122.48(16)
C(1)-C(2)	1.509(3)	O(1)-C(1)-C(6)	122.31(18)
C(1)-C(6)	1.536(2)	C(2)-C(1)-C(6)	114.63(16)
C(2)-H(2A)	1.0000	O(2)-C(2)-C(1)	112.02(15)
C(2)-C(3)	1.532(3)	O(2)-C(2)-H(2A)	109.1
C(3)-H(3A)	0.9900	O(2)-C(2)-C(3)	110.04(15)
C(3)-H(3B)	0.9900	C(1)-C(2)-H(2A)	109.1
C(3)-C(4)	1.526(3)	C(1)-C(2)-C(3)	107.38(16)
C(4)-H(4A)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2A)	109.1
C(4)-H(4B)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3A)	109.3
C(4)-C(5)	1.529(3)	C(2)-C(3)-H(3B)	109.3
C(5)-H(5A)	0.9900	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.0
C(5)-H(5B)	0.9900	C(4)-C(3)-C(2)	111.40(15)
C(5)-C(6)	1.548(3)	C(4)-C(3)-H(3A)	109.3
C(6)-C(7)	1.534(3)	C(4)-C(3)-H(3B)	109.3
C(7)-C(8)	1.394(3)	C(3)-C(4)-H(4B)	109.4
C(7)-C(12)	1.401(3)	C(3)-C(4)-C(5)	111.26(16)
C(8)-C(9)	1.389(3)	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0
C(9)-H(9)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4A)	109.4
C(9)-C(10)	1.386(3)	C(5)-C(4)-H(4B)	109.4
C(10)-H(10)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5A)	109.1
C(10)-C(11)	1.379(3)	C(4)-C(5)-H(5B)	109.1
C(11)-H(11)	0.9500	C(4)-C(5)-C(6)	112.43(16)
C(11)-C(12)	1.389(3)	H(5A)-C(5)-H(5B)	107.8
C(12)-H(12)	0.9500	C(6)-C(5)-H(5A)	109.1
		C(6)-C(5)-H(5B)	109.1
		N(1)-C(6)-C(1)	107.84(15)
		N(1)-C(6)-C(5)	108.54(15)
		N(1)-C(6)-C(7)	108.62(14)
		C(1)-C(6)-C(5)	103.68(14)

10

20

30

40

【 0 1 3 3 】

【表 4】

結合	結合長 (Å)	角における結合	結合角 (°)
		C(7)-C(6)-C(1)	113.84(15)
		C(7)-C(6)-C(5)	114.01(16)
		C(8)-C(7)-C(6)	122.52(18)
		C(8)-C(7)-C(12)	116.72(18)
		C(12)-C(7)-C(6)	120.65(18)
		C(7)-C(8)-Cl(1)	121.42(15)
		C(9)-C(8)-Cl(1)	116.29(17)
		C(9)-C(8)-C(7)	122.29(19)
		C(8)-C(9)-H(9)	120.2
		C(10)-C(9)-C(8)	119.6(2)
		C(10)-C(9)-H(9)	120.2
		C(9)-C(10)-H(10)	120.3
		C(11)-C(10)-C(9)	119.47(19)
		C(11)-C(10)-H(10)	120.3
		C(10)-C(11)-H(11)	119.7
		C(10)-C(11)-C(12)	120.5(2)
		C(12)-C(11)-H(11)	119.7
		C(7)-C(12)-H(12)	119.3
		C(11)-C(12)-C(7)	121.4(2)
		C(11)-C(12)-H(12)	119.3

10

20

【 0 1 3 4 】

【表 5】

表4. (2S,6S)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する異方性変位パラメーター($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。異方性変位因子指数は、 $-2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11}+...+2hka^*b^*U^{12}]$ の形態をとる。

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
Cl(1)	27(1)	16(1)	22(1)	-3(1)	3(1)	-2(1)
O(1)	19(1)	18(1)	21(1)	3(1)	5(1)	0(1)
O(2)	13(1)	20(1)	23(1)	2(1)	3(1)	-1(1)
N(1)	14(1)	18(1)	15(1)	0(1)	2(1)	1(1)
C(1)	16(1)	15(1)	14(1)	-4(1)	4(1)	1(1)
C(2)	14(1)	16(1)	18(1)	1(1)	3(1)	-1(1)
C(3)	17(1)	17(1)	21(1)	-2(1)	3(1)	4(1)
C(4)	20(1)	15(1)	22(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(5)	18(1)	15(1)	18(1)	-2(1)	1(1)	1(1)
C(6)	13(1)	14(1)	15(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(7)	12(1)	18(1)	16(1)	2(1)	1(1)	2(1)
C(8)	15(1)	18(1)	18(1)	1(1)	1(1)	1(1)
C(9)	19(1)	28(1)	16(1)	-2(1)	1(1)	4(1)
C(10)	21(1)	35(1)	17(1)	7(1)	3(1)	5(1)
C(11)	18(1)	27(1)	24(1)	8(1)	4(1)	1(1)
C(12)	16(1)	20(1)	21(1)	2(1)	2(1)	-2(1)
Cl(2)	20(1)	16(1)	18(1)	0(1)	1(1)	1(1)

30

40

【 0 1 3 5 】

50

【表 6】

表 5. (2S,6S)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する水素座標($\times 10^4$)および等方性変位パラメーター($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

	x	y	z	U(eq)
H(2)	2200(40)	3010(30)	3160(30)	40(9)
H(1A)	9650(30)	4530(40)	3360(20)	23(6)
H(1B)	8460(30)	3060(30)	3690(20)	19(6)
H(1C)	8730(40)	4570(40)	4506(19)	23(6)
H(2A)	3575	5291	1764	19
H(3A)	2209	7535	2840	22
H(3B)	3116	6706	4074	22
H(4A)	4882	9168	3631	23
H(4B)	5086	8387	2338	23
H(5A)	6695	6831	4533	20
H(5B)	7815	7836	3604	20
H(9)	7474	3232	-745	25
H(10)	8397	6012	-1416	29
H(11)	8650	8442	-124	27
H(12)	8047	8115	1832	23

10

20

【0136】

【表 7】

表 6. (2S,6S)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩[\AA および $^\circ$]に関する水素結合。

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	$\angle(\text{DHA})$
O(2)-H(2)...Cl(2)	0.90(2)	2.44(3)	3.1317(16)	133(3)
N(1)-H(1A)...O(2)#1	0.937(19)	1.92(2)	2.814(2)	158(2)
N(1)-H(1B)...Cl(2)#1	0.93(2)	2.39(2)	3.1460(19)	139(2)
N(1)-H(1C)...Cl(2)#2	0.94(2)	2.16(2)	3.0925(18)	168(2)

対称性転換を使用して、等価の原子を得る:

#1 $x+1, y, z$ #2 $-x+1, y+1/2, -z+1$

30

【0137】

< 実施例 11: (2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の X 線結晶学 >

単結晶 X 線回折研究を、Mo K α 放射線 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) を備えた Bruker Kappa APEX-II CCD 回折計で行った。対象化合物の結晶を、イソプロパノール溶液を緩徐蒸発させることによって成長させた。0.157 × 0.131 × 0.098 mm の無色ブロック片を、パラトン油を含む CryoLoop に取り付けた。窒素ガス流中、100(2) K で、 ω および ϕ スキャンを使用して、データを収集した。結晶から検出器の距離は 40 mm であり、曝露時間は 2.0 $^\circ$ の走査幅を使用して 1 フレーム当たり 3 秒であった。データ収集は 25.00 $^\circ$ に対して 100% 完了であった。インデックス、-9 h 9、-9 k 9、-14 l 14 を網羅する合計 7618 回の反射を収集した。2927 回の反射によって、0.035 の R_{int} を有し、対称性が独立であることが認められた。インデックス付けおよび単位格子精密化によって、基本的な単斜格子が示された。空間群は $P2_1$ であることが認められた。データを、Bruker SAINT ソフトウェアプログラムを使用して積分し、SADABS ソフトウェアプログラムを使用してスケール補正した。直接法 (SHELXT) による解から、提案された構造と一致する完全な相モデルを得た。

40

【0138】

すべての非水素原子を、完全行列最小二乗法 (SHELXL-2014) によって異方

50

性的に精密化した。水素原子に結合しているすべての炭素を、ライディングモデルを使用して、配置した。これらの位置を、適切な H F I X コマンドを使用して、S H E L X L - 2 0 1 4 でこれらの親原子に対して制約した。

【 0 1 3 9 】

すべての他の水素原子 (H 結合) を別のマップに示した。その相対的な位置を、D F I X コマンドを使用して拘束し、これらの熱を制限せずに精密化した。分子の絶対立体化学を、異常分散によって、パーソンの方法を使用し、0 . 0 2 3 (3 2) の F l a c k パラメータを用いて確立した。結晶構造の図を図 2 に示す。結晶学的データは、表 7 ~ 1 2 に要約する。

【 0 1 4 0 】

【 表 8 】

表 7. (2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する結晶データおよび構造精密化

特性	結果
温度	100.0 K
波長	0.71073 Å
結晶系	単斜晶系
空間群	P 1 2 1 1
単位格子寸法	a = 7.3549(6) Å $\alpha = 90^\circ$. b = 7.4932(5) Å $\beta = 96.868(2)^\circ$. c = 11.3404(12) Å $\gamma = 90^\circ$.
体積	621.02(8) Å ³
Z	2
密度(計算値)	1.477 Mg/m ³
吸収係数	0.511 mm ⁻¹
F(000)	288
結晶サイズ	0.157 x 0.131 x 0.098 mm ³
結晶色、傾向	無色ブロック
データ収集に関するシータ範囲	1.807~28.290°
インデックス範囲	-9<h<=9, -9<k<=9, -14<l<=14
収集された反射回数	7618
独立反射	2927 [R(int) = 0.0350]
シータ=25.000° に対する完了度	100.0 %
吸収補正	同等のものから半経験的
最大および最小透過率	0.0962 および 0.0687
精密化方法	F ² に関する完全行列最小二乗法
データ/拘束/パラメーター	2927 / 5 / 170
F ² に対する適合度	1.040
最終 R インデックス[I>2 シグマ(I)]	R1 = 0.0265, wR2 = 0.0659
R インデックス(すべてのデータ)	R1 = 0.0280, wR2 = 0.0669
絶対構造パラメーター	0.02(3)
消衰係数	n/a
最大差のピークおよびホール	0.283 および -0.201 e.Å ⁻³

【 0 1 4 1 】

10

20

30

40

50

【 表 9 】

表 8. (2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する原子座標($\times 10^4$)および等価等方性変位パラメーター($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。U(eq)は、直交化 U^{\dagger} テンソルの軌跡の 3 分の 1 として定義される。

	x	y	z	U(eq)
Cl(1)	3437(1)	8068(1)	8636(1)	20(1)
O(1)	4777(2)	7045(2)	6149(1)	18(1)
O(2)	8078(2)	5975(2)	7255(2)	18(1)
N(1)	1437(2)	5707(3)	6311(2)	14(1)
C(1)	4777(3)	5763(3)	6802(2)	13(1)
C(2)	6518(3)	4905(3)	7374(2)	14(1)
C(3)	6698(3)	3100(4)	6768(2)	16(1)
C(4)	5001(3)	1942(3)	6824(2)	17(1)
C(5)	3260(3)	2934(3)	6323(2)	16(1)
C(6)	3023(3)	4721(3)	6968(2)	13(1)
C(7)	2670(3)	4523(3)	8268(2)	14(1)
C(8)	2804(3)	5944(3)	9065(2)	16(1)
C(9)	2415(3)	5767(4)	10223(2)	20(1)
C(10)	1875(3)	4126(4)	10622(2)	23(1)
C(11)	1718(3)	2687(3)	9853(2)	21(1)
C(12)	2095(3)	2883(4)	8689(2)	18(1)
Cl(2)	9623(1)	9516(1)	6291(1)	17(1)

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 0】

表9. (2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する結合長[Å]および角度[°]

結合	結合長 (Å)	角における結合	結合角 (°)
Cl(1)-C(8)	1.743(2)	C(2)-O(2)-H(2)	114(2)
O(1)-C(1)	1.214(3)	H(1A)-N(1)-H(1B)	105(3)
O(2)-H(2)	0.90(2)	H(1A)-N(1)-H(1C)	105(3)
O(2)-C(2)	1.419(3)	H(1B)-N(1)-H(1C)	109(3)
N(1)-H(1A)	0.92(2)	C(6)-N(1)-H(1A)	115.0(18)
N(1)-H(1B)	0.94(2)	C(6)-N(1)-H(1B)	111.9(18)
N(1)-H(1C)	0.95(2)	C(6)-N(1)-H(1C)	110.2(17)
N(1)-C(6)	1.502(3)	O(1)-C(1)-C(2)	122.56(19)
C(1)-C(2)	1.508(3)	O(1)-C(1)-C(6)	122.52(19)
C(1)-C(6)	1.539(3)	C(2)-C(1)-C(6)	114.35(19)
C(2)-H(2A)	1.0000	O(2)-C(2)-C(1)	111.90(18)
C(2)-C(3)	1.530(3)	O(2)-C(2)-H(2A)	109.2
C(3)-H(3A)	0.9900	O(2)-C(2)-C(3)	109.99(17)
C(3)-H(3B)	0.9900	C(1)-C(2)-H(2A)	109.2
C(3)-C(4)	1.528(3)	C(1)-C(2)-C(3)	107.32(18)
C(4)-H(4A)	0.9900	C(3)-C(2)-H(2A)	109.2
C(4)-H(4B)	0.9900	C(2)-C(3)-H(3A)	109.3
C(4)-C(5)	1.531(3)	C(2)-C(3)-H(3B)	109.3
C(5)-H(5A)	0.9900	H(3A)-C(3)-H(3B)	108.0
C(5)-H(5B)	0.9900	C(4)-C(3)-C(2)	111.61(18)
C(5)-C(6)	1.546(3)	C(4)-C(3)-H(3A)	109.3
C(6)-C(7)	1.535(3)	C(4)-C(3)-H(3B)	109.3
C(7)-C(8)	1.393(3)	C(3)-C(4)-H(4A)	109.4
C(7)-C(12)	1.401(3)	C(3)-C(4)-H(4B)	109.4
C(8)-C(9)	1.385(3)	C(3)-C(4)-C(5)	111.11(19)
C(9)-H(9)	0.9500	H(4A)-C(4)-H(4B)	108.0
C(9)-C(10)	1.385(4)	C(5)-C(4)-H(4A)	109.4
C(10)-H(10)	0.9500	C(5)-C(4)-H(4B)	109.4
C(10)-C(11)	1.383(4)	C(4)-C(5)-H(5A)	109.1
C(11)-H(11)	0.9500	C(4)-C(5)-H(5B)	109.1
C(11)-C(12)	1.390(3)	C(4)-C(5)-C(6)	112.40(18)
C(12)-H(12)	0.9500	H(5A)-C(5)-H(5B)	107.9
		C(6)-C(5)-H(5A)	109.1
		C(6)-C(5)-H(5B)	109.1
		N(1)-C(6)-C(1)	107.57(18)
		N(1)-C(6)-C(5)	108.39(17)
		N(1)-C(6)-C(7)	108.37(17)

10

20

30

40

【0 1 4 3】

【表 1 1】

結合	結合長 (Å)	角における結合	結合角 (°)
		C(1)–C(6)–C(5)	103.73(16)
		C(7)–C(6)–C(1)	114.02(17)
		C(7)–C(6)–C(5)	114.42(19)
		C(8)–C(7)–C(6)	122.9(2)
		C(8)–C(7)–C(12)	116.8(2)
		C(12)–C(7)–C(6)	120.3(2)
		C(7)–C(8)–Cl(1)	121.18(17)
		C(9)–C(8)–Cl(1)	116.4(2)
		C(9)–C(8)–C(7)	122.4(2)
		C(8)–C(9)–H(9)	120.1
		C(8)–C(9)–C(10)	119.7(2)
		C(10)–C(9)–H(9)	120.1
		C(9)–C(10)–H(10)	120.3
		C(11)–C(10)–C(9)	119.4(2)
		C(11)–C(10)–H(10)	120.3
		C(10)–C(11)–H(11)	119.8
		C(10)–C(11)–C(12)	120.4(2)
		C(12)–C(11)–H(11)	119.8
		C(7)–C(12)–H(12)	119.4
		C(11)–C(12)–C(7)	121.3(2)
		C(11)–C(12)–H(12)	119.4

10

20

【 0 1 4 4 】

【表 1 2】

表10. (2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する異方性変位パラメーター($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。異方性変位因子指数は、 $-2\pi^2[h^2a^{*2}U^{11}+...+2hka^*b^*U^{12}]$ の形態をとる。

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Cl(1)	26(1)	15(1)	20(1)	−3(1)	3(1)	−2(1)
O(1)	18(1)	17(1)	19(1)	4(1)	5(1)	0(1)
O(2)	12(1)	19(1)	22(1)	3(1)	2(1)	−1(1)
N(1)	13(1)	16(1)	14(1)	−1(1)	2(1)	1(1)
C(1)	13(1)	14(1)	13(1)	−3(1)	4(1)	0(1)
C(2)	13(1)	15(1)	16(1)	1(1)	2(1)	−1(1)
C(3)	15(1)	15(1)	19(1)	−1(1)	2(1)	5(1)
C(4)	18(1)	12(1)	21(1)	−2(1)	1(1)	1(1)
C(5)	16(1)	16(1)	16(1)	−3(1)	1(1)	0(1)
C(6)	11(1)	14(1)	14(1)	0(1)	1(1)	1(1)
C(7)	12(1)	18(1)	14(1)	2(1)	1(1)	1(1)
C(8)	14(1)	18(1)	18(1)	2(1)	1(1)	1(1)
C(9)	18(1)	26(1)	16(1)	−2(1)	1(1)	4(1)
C(10)	18(1)	34(2)	16(1)	6(1)	4(1)	3(1)
C(11)	17(1)	24(1)	23(1)	8(1)	2(1)	0(1)
C(12)	15(1)	20(1)	19(1)	1(1)	2(1)	−2(1)
Cl(2)	19(1)	15(1)	16(1)	1(1)	1(1)	1(1)

30

40

【 0 1 4 5 】

50

【表 1 3】

表11. (2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する水素座標($\times 10^4$)および等方性変位パラメーター($\text{\AA}^2 \times 10^3$)。

	x	y	z	U(eq)
H(2)	7830(50)	7000(40)	6860(30)	41(10)
H(1A)	1540(40)	6930(30)	6330(20)	22(8)
H(1B)	1270(40)	5410(40)	5500(20)	23(7)
H(1C)	340(30)	5450(40)	6650(20)	20(7)
H(2A)	6423	4708	8236	17
H(3A)	6881	3297	5928	20
H(3B)	7788	2467	7160	20
H(4A)	4913	1604	7659	21
H(4B)	5117	834	6364	21
H(5A)	2184	2166	6396	19
H(5B)	3304	3172	5468	19
H(9)	2518	6766	10741	24
H(10)	1614	3989	11417	27
H(11)	1351	1557	10123	26
H(12)	1960	1887	8168	21

10

20

【 0 1 4 6】

【表 1 4】

表12. (2R,6R)-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩[\AA および $^\circ$]に関する水素結合

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	\angle (DHA)
O(2)-H(2)...Cl(2)	0.90(2)	2.43(3)	3.1348(18)	135(3)
N(1)-H(1A)...Cl(2)#1	0.92(2)	2.39(3)	3.149(2)	140(2)
N(1)-H(1B)...Cl(2)#2	0.94(2)	2.16(2)	3.095(2)	169(2)
N(1)-H(1C)...O(2)#1	0.95(2)	1.92(2)	2.816(2)	156(3)

30

対称性転換を使用して、等価の原子を得る:

#1 $x+1, y, z$ #2 $-x+1, y+1/2, -z+1$

【 0 1 4 7】

<実施例 1 2 : (2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の X R P D >

(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の粉末 x 線回折スペクトルを図 3 に示す。(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩 5 ~ 1 0 m g を X R P D 試料ホルダへ添加した。

【 0 1 4 8】

R i g a k u S m a r t - L a b X 線回折システムを、反射 B r a g g - B r e n t a n o ジオメトリ (r e f l e c t i o n B r a g g - B r e n t a n o g e o m e t r y) 用に設定し、線源に X 線ビームを使用した。x 線源は C u L o n g F i n e F o c u s 管であり、4 0 k V および 4 4 m a で操作した。その線源は、高角度での狭い線から低角度での幅広い矩形へ変化する試料での入射ビームプロファイルを提供する。ビーム調整スリットを X 線源に使用して、最大ビームサイズが線に沿っても、線に垂直でも 1 0 m m 未満になるのが確実にするようにする。B r a g g - B r e n t a n o ジオメトリは、受動発散スリットおよび受光スリットによって制御されるパラ集束ジオメトリ (p a r a - f o c u s i n g g e o m e t r y) であり、試料自体が光学素子に対する集束構成要素として作用する。B r a g g - B r e n t a n o ジオメトリの固有の解像度は、使用される回折計半径および受光スリット (r e c e i v i n g s l i t s) の幅によっ

40

50

である程度制御される。典型的には、R i g a k u S m a r t - L a bを操作し、0 . 1 ° 2 未満のピーク幅が得られる。X線ビームの縦方向の発散は、入射ビーム経路でも回折ビーム経路でも5 . 0度のソーラスリットによって制御される。粉末試料を、低バックグラウンドS iホルダ中で軽度の指圧を使用して調製し、試料表面を、平らにかつ試料ホルダの基準面の高さに維持した。

【 0 1 4 9 】

粉末を、試料平面加工工具を用いて徐々に加圧し、試料ホルダを試料自動交換装置に入れた。各試料を、0 . 0 2 ° 2 有効ステップサイズを用い、1分あたり6 ° 2 の連続走査を使用して2 ~ 4 0 ° 2 で分析した。

【 0 1 5 0 】

実行パラメータ：ソーラ (i n c .) 5 . 0度、I H S 1 0 . 0 mm、S S 1 . 2 5 0度、D S 1 . 2 5 0度、ソーラ (r e c) 5 . 0度、R S 0 . 3 mm、走査軸シート / 2 - シータ、連続モード、開始 (度) 3 . 0、停止 (度) 4 5 . 0、ステップ (度) 0 . 0 2 0、速度 (度 / 分) 2 . 5、スピン - y e s、電圧 (k V) 4 0、電流 (m A) 1 5。スペクトルによって以下の特徴的なピーク (2) が実証される。

【 0 1 5 1 】

【表 1 5 】

表 13							
番号	2 θ	番号	2 θ	番号	2 θ	番号	2 θ
1	12.1	11	22.1	21	27.7	31	34.1
2	13.6	12	23.5	22	28.1	32	34.7
3	14.1	13	24.0	23	28.9	33	36.5
4	15.1	14	24.3	24	29.9	34	37.1
5	15.6	15	24.6	25	30.2	35	37.7
6	16.9	16	24.8	26	31.5	36	38.3
7	18.0	17	25.2	27	31.9	37	38.7
8	19.2	18	26.4	28	32.4	38	39.1
9	19.5	19	27.0	29	32.7	39	39.6
10	20.8	20	27.4	30	33.5		

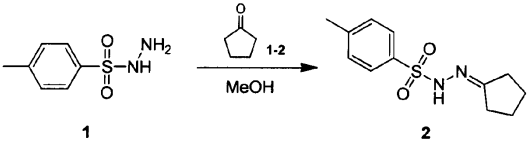
【 0 1 5 2 】

< 実施例 1 3 : (2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の T G A および D S C >
(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩に関する熱重量分析および示差走査熱量測定プロットを図 4 に示す。D S C に関しては、(2 R , 6 R) - H N K 1 ~ 3 m g を T Z e r o パンに秤量した。T Z e r o 蓋をパンの上に置き、徐々に加圧した。次いでパンを D S C に移動して、1 0 / 分、最大 3 0 0 で分析した。H N K を含まない D S C 標準を同じ手順で作製した。T G A に関しては、標準アルミニウムパンを白金 T G A パンに入れ、ブランクの重量を計器から差し引いた。(2 R , 6 R) - H N K 1 ~ 5 m g を、標準的アルミニウムパンへ添加し、1 0 / 分、最大 3 0 0 で分析した。試料は約 1 2 5 までに 0 . 0 2 % の重量減少を示した。この重量減少は、残留溶媒におそらく起因し、材料が無水物であることを示唆する。融解開始は 2 2 3 . 0 1 7 で観察された。

【 0 1 5 3 】

< 実施例 1 4 : 2 - クロロフェニルシクロペンチルケトンの合成 >

【化 4 0 】



10

20

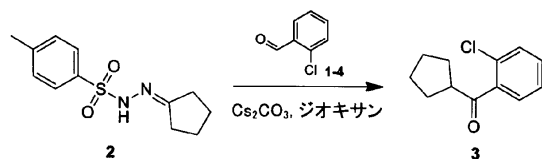
30

40

50

化合物 1 (4 . 0 0 k g 、 2 1 . 5 m o l) を Me O H (4 0 . 0 L) に溶解する。次いで化合物 1 - 2 (1 . 9 0 k g 、 2 2 . 6 m o l 、 2 . 0 0 L) を混合物中に滴加した。添加後、反応混合物を、N₂ 雰囲気下、20 で 1 2 時間攪拌した。T L C (P E : E A = 5 : 1) によって、出発材料が消費されたことが示され、かつ所望の化合物が検出された。沈殿物量が形成された。反応混合物をろ過し、ろ塊を収集し、次いで乾燥し、化合物 2 (5 . 0 0 k g 、 1 9 . 8 m o l 、 収率 9 2 . 2 %) を白色固形物として得た。

【化 4 1】



10

【 0 1 5 4】

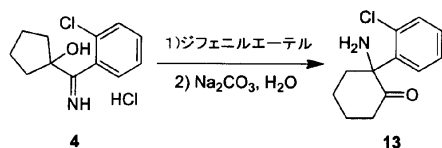
1 , 4 - ジオキサン (4 0 . 0 L) 中の、化合物 1 - 4 (1 . 5 1 k g 、 1 0 . 8 m o l 、 1 . 3 4 L) 、 化合物 2 (3 k g 、 1 1 . 9 m o l) および C s₂ C O₃ (5 . 2 8 k g 、 1 6 . 2 m o l) の溶液を、100 ~ 110 で 4 8 時間攪拌した。T L C (P E : E A = 5 : 1) によって、出発材料が消費されたことが示され、かつ所望の化合物が検出された。反応混合物をろ過し、真空中で濃縮し、残渣を得た。残渣を P E (2 0 L) で摩砕し、化合物 3 (2 . 0 0 k g 、 粗製物) を赤色油状物として得た。

【 0 1 5 5】

20

< 実施例 1 5 : ノルケタミンの調製 >

【化 4 2】



化合物 4 (3 0 0 g 、 1 . 1 5 m m o l 、 H C l) をジフェニル酸化物 (3 . 0 0 L) に溶解し、混合物を 1 7 0 ~ 1 8 5 で 1 5 分間攪拌した。T L C (P E : E A = 1 : 1 、 出発材料 : R_f = 0 . 6 、 生成物 : R_f = 0 . 5) によって、出発材料が消費されたことが示され、かつ 1 つの新規のスポットが検出された。反応混合物を 2 5 ~ 3 0 に冷却し、水 (6 L) を添加し、次いでろ過した。ろ液を E t O A c (2 L x 3) で抽出した。水性層を N a₂ C O₃ 飽和溶液で p H = 8 ~ 9 に調整し、次いで E t O A c (2 L x 2) で抽出し、合わせた有機層を食塩水 (1 L) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮し、化合物 1 3 (1 . 1 0 k g 、 収率 6 1 . 0 %) を黄色固形物として得た。

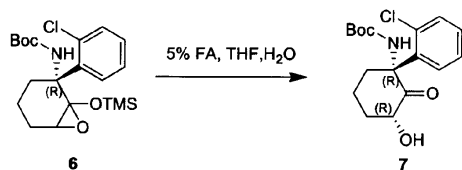
30

【 0 1 5 6】

< 実施例 1 6 : T E R T - ブチル ((1 R , 3 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソシクロヘキシル) カルバメートの調製 >

【化 4 3】

40



化合物 6 (2 0 0 g 、 4 8 5 m m o l) を T H F (4 . 0 0 L) および H₂ O (2 0 0 m L) に溶解し、次いでギ酸 (2 0 0 m L 、 9 8 % 純度) へ添加し、混合物を 1 5 で 1 時間攪拌した。H P L C によって、出発材料が消費されたことが示され、かつ所望の化合物が検出された。反応混合物を飽和 N a₂ C O₃ (2 L) および飽和 N a H C O₃ (2 L)

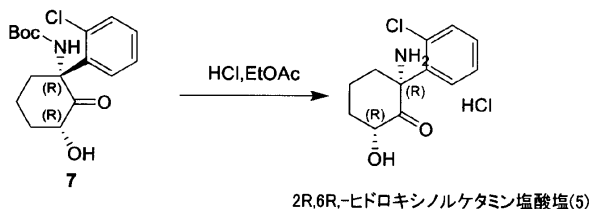
50

を添加することによりクエンチし、次いでEtOAc(2L×3)で抽出した。合わせた有機層を食塩水(1L)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ(SiO₂、石油エーテル：酢酸エチル=20：1～8：1)で精製し、黄色ゴム状物を得た。次いでゴム状物をPE(500mL)で摩砕し、化合物7(60g、169mmol、収率34.8%)を白色固形物として得た。

【0157】

<実施例17：2R,6R-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を得るための、酢酸エチル中での脱保護>

【化44】



10

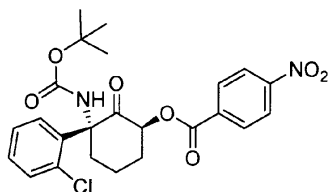
化合物7(150g、441mmol)をEtOAc(2.00L)に溶解した。次いで、HCl/EtOAc(4M、331mL)を混合物へ、N₂下、15℃で添加した。添加後、反応混合物を15℃で12時間攪拌した。沈殿物が形成された。TLC(PE：EA=2：1)によって出発材料が消費されたことが示され、かつ所望の化合物が検出された。混合物をろ過し、EtOAc(1L)、次いでPE(1L)で洗浄し、真空下で乾燥し、白色固形物を得た。白色固形物を他のバッチと合わせ、次いでEtOAc(3.5L)およびMeOH(100mL)で摩砕し、化合物5、2R,6R-ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を白色固形物として得た。

20

【0158】

<実施例18：(1S,3R)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-クロロフェニル)-2-オキソシクロヘキシル4-ニトロベンゾエート(10A)の調製>

【化45】



30

(10A)

tert-ブチル((1R,3R)-1-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-2-オキソシクロヘキシル)カルバメート(8A)(2.82グラム、8.30mmol)を、攪拌子を備えた丸底フラスコに入れた。ジクロロメタン(20mL)、続いてピリジン(1.31グラム、16.6mmol)を添加した。反応物をすべての試薬が溶解するまで攪拌し、次いで窒素雰囲気下に入れ、0℃に冷却した。次いで、トリフルオロメタンスルホン無水物(ジクロロメタン中1.0M、9.43mL、9.43mmol)を、注射器を用いて添加した。反応物を0℃で45分間攪拌し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ入れることによりクエンチした。混合物をジクロロメタンで抽出し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去し、粗製トリフレート(9A)を得、これをさらに精製せずに使用した。トリフレートは不安定であり、ただちに使用するか-80℃で保管する必要があった。

40

【0159】

次いで、粗製トリフレート(3.92グラム、収率100%に対して8.3mmol)をジメチルホルムアミド(50mL)に溶解した。次いで、4-ニトロ安息香酸(5.5

50

5 グラム、33.2 mmol、続いて炭酸カリウム (1.15 グラム、8.30 mmol) を添加した。懸濁液を、室温で16時間、激しく攪拌した。次いで、反応物を、ジエチルエーテル (200 ml) および水 (100 ml) を含む分液漏斗に注ぎ入れた。有機相を水 (100 ml) で2回、飽和塩化ナトリウム水溶液 (100 ml) で1回洗浄した。有機相を取り出し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去した。シリカゲルクロマトグラフィ (ジエチルエーテル中の0% ~ 100% 酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た。

【0160】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.23 - 8.11 (m, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.93 (dd, J = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.00 (m, 3H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 199.5, 163.3, 153.9, 150.5, 136.2, 134.8, 133.6, 131.3, 130.9, 129.7, 128.6, 126.4, 123.3, 80.5, 76.2, 68.5, 37.9, 33.8, 28.0, 18.9. HRMS (ESI+): 予想値 511.1242 [$\text{M}+\text{Na}^+$] ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{NaO}_7^+$). 実測値 511.1248. [D^{20} : +9.5° (c 1.0, クロロホルム).

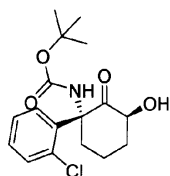
10

【0161】

<実施例19: TERT - ブチル ((1R, 3S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソシクロヘキシル) カルバメート (11A) の調製>

【化46】

20



(11A)

((1S, 3R) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキソシクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエート (10A) (2.00 グラム、4.09 mmol) をメタノール (50 ml) に溶解した。反応物を0 に冷却し、炭酸カリウム (0.565 mg、4.09 mmol) を添加した。反応物を0 で30分間攪拌した。次いで、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水性溶液に注ぎ入れることによりクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を取り出し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去した。シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン中の0% ~ 100% 酢酸エチル) で精製し、所望の生成物 (11A) を収率65%で得た。

30

【0162】

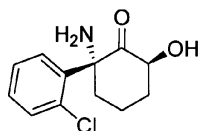
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.45 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.65 (dd, J = 12.1, 6.5 Hz, 1H), 3.02 - 2.88 (m, 1H), 2.50 - 2.40 (m, 1H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 1.38 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 203.4, 154.3, 136.6, 133.4, 131.8, 129.1, 127.7, 126.7, 81.2, 72.7, 67.8, 38.3, 36.7, 28.1, 19.1. HRMS (ESI+): 予想値 362.1130 [$\text{M}+\text{Na}^+$] ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNaNO}_4^+$). 実測値 362.1139. [D^{20} : -2.3° (c 1.0, クロロホルム).

40

【0163】

<実施例20: (2R, 6S) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - オン (12A) の調製>

【化 4 7】



(1 2 A)

tert - ブチル ((1 R , 3 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート (1 1 A) (8 6 0 m g 、 2 . 5 m m o l) を、ジクロロメタン (8 . 0 m l) に溶解し、0 に冷却した。次いで、トリフルオロ酢酸 (4 . 0 m l 、 5 2 m m o l) を添加した。反応物を 0 で 4 5 分間攪拌した。次いで、溶媒およびトリフルオロ酢酸をロータリーエバポレーションによって除去した。酢酸エチルおよび pH 7 の飽和リン酸カリウム緩衝液を粗製材料へ添加し、材料を分液漏斗に移し、そこで pH 6 から 7 の間を維持しながら酢酸エチルで 2 回抽出した。有機相を取り出し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去し、粗製白色固形物を得た。この固形物を逆相高圧液体クロマトグラフィ (MeCN - H₂O 移動相、0 . 1 % TFA を含む) で精製した。所望の分画を pH 7 の緩衝液で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機相を取り出し、溶媒をロータリーエバポレーションによって除去し、白色固形物を得た。固形物をエタノールに溶解し、エタノールをロータリーエバポレーションによって除去し、所望の生成物を得た。絶対配座は単結晶 x 線結晶学で実証された。

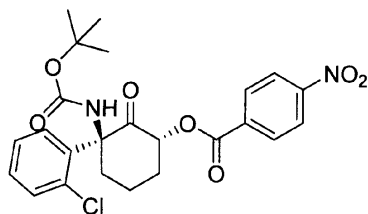
【 0 1 6 4 】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 2H), 4.89 (dd, J = 11.8, 6.5 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 1.98 (ddt, J = 14.1, 3.9, 2.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) 210.3, 141.0, 133.0, 131.1, 129.1, 127.1 (2C), 72.3, 64.9, 39.4, 35.3, 19.4. HRMS (ESI+): 予想値 240.0786 [M+H⁺] (C₁₂H₁₅ClNO₂⁺). 実測値 240.0794. [α]_D²⁰: +75.4° (c 1.0, クロロホルム)

【 0 1 6 5 】

< 実施例 2 1 : (1 R , 3 S) - 3 - ((T E R T - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキシシクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエート (1 0) の調製 >

【化 4 8】



化合物 1 0 を、tert - ブチル ((1 S , 3 S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキシシクロヘキシル) カルバメート、化合物 8 を出発材料として使用して合成した。

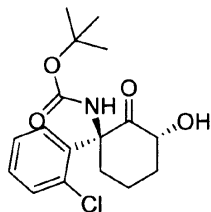
【 0 1 6 6 】

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 8.27 - 8.10 (m, 2H), 7.92 (s, 2H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.32 (td, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.12 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.94 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 3.23 - 2.99 (m, 1H), 2.37 (dq, J = 12.5, 6.2 Hz, 2H), 2.28 - 1.92 (m, 3H), 1.33 (s, 9H). ¹³C NMR (101 MHz, cdcl₃) 200.2, 163.4, 154.0, 150.7, 136.2, 134.8, 133.8, 131.4, 131.0, 129.2, 128.9, 126.5, 123.4, 80.8, 76.5, 68.6, 38.1, 34.2, 28.2, 18.9. [α]_D²⁰: -11° (c 1.0, クロロホルム).

【 0 1 6 7 】

<実施例 22 : T E R T - ブチル ((1 S , 3 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソシクロヘキシル) カルバメート (1 1) の調製 >

【化 4 9】



10

(1 1)

化合物を、(1 R , 3 S) - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (2 - クロロフェニル) - 2 - オキソシクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエートを出発材料として使用して、その鏡像異性体 (1 1 A) と類似の方法で合成した。

【 0 1 6 8 】

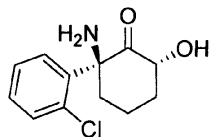
^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) 7.59 - 7.21 (m, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.71 - 4.55 (m, 1H), 3.63 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 1H), 2.47 (ddq, J = 12.9, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.00 (m, 2H), 1.95 - 1.68 (m, 2H), 1.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, cdCl_3) 203.5, 154.4, 136.7, 133.6, 132.0, 129.3, 127.9, 126.9, 72.9, 68.0, 38.5, 36.9, 28.3, 19.3, HRMS (ESI+): 予想値362.1130 [$\text{M}+\text{Na}^+$] ($\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClNaNO}_4^+$). 実測値362.1135. $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.2° (c 1.0, クロロホルム).

20

【 0 1 6 9 】

<実施例 23 : (2 S , 6 R) - 2 - アミノ - 2 - (2 - クロロフェニル) - 6 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - オン (1 2) の調製 >

【化 5 0】



30

(1 2)

化合物 1 2 を、t e r t - ブチル ((1 S , 3 R) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソシクロヘキシル) カルバメートを出発材料として使用して、その鏡像異性体 (1 2 A) と類似の方法で合成した。

【 0 1 7 0 】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : 7.61 (dd, J = 1.9, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.30 (dt, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.24 (dt, J = 1.9, 7.7 Hz, 1H), 4.89 (dd, J = 7.0, 12 Hz, 1H), 3.52 (bs, 1H), 2.51 (dt, J = 4.4 Hz, 13.6 Hz, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, cdCl_3) 210.3, 141.3, 132.9, 130.9, 128.8, 126.9 (2C), 72.0, 64.6, 39.4, 35.2, 19.4. HRMS (ESI+): 予想値240.0786 [$\text{M}+\text{H}^+$] ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNNaO}_2^+$). 実測値240.0786. 旋光度: -73.6° (c 1.0, クロロホルム).

40

【 0 1 7 1 】

<実施例 24 : 2 R , 6 R - ヒドロキシノルケタミンの再結晶化 >

2 R , 6 R - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩 1 0 0 . 2 5 グラムを水 1 0 0 m L に溶解した。

【 0 1 7 2 】

アセトン (2 0 0 0 m l) を、1分あたり 0 . 7 5 当量 (7 5 m l) の速度で添加した。核形成は 5 分 2 0 秒で認められた。反応物を 2 時間攪拌し、次いでろ過し、一晚真空乾

50

燥し、最終生成物を好収率で得た。

【0173】

[具体的な実施形態]

実施形態1．以下のものとはほぼ等しい単結晶パラメータを特徴とする、(2R, 6R)

- ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態：

a = 7.35 アルファ = 90°

b = 7.49 ベータ = 96.87°

c = 11.34 ガンマ = 90°

V = 621.02³

を含む格子寸法、および

空間群 = P 1 2 1 1、結晶系 = 単斜晶系、1単位格子あたりの分子 = 2、密度(計算値) = 1.477 mg / m³。

【0174】

実施形態2．実施形態1に記載の結晶形態であって、x線粉末回折によって判定される検出可能な量の他のヒドロキシノルケタミンまたはヒドロキシノルケタミン塩の結晶形態を含まないことを特徴とする結晶形態。

【0175】

実施形態3．以下のものとはほぼ等しい単結晶パラメータを特徴とする、(2S, 6S)

- ヒドロキシノルケタミン塩酸塩の結晶形態：

a = 7.35 アルファ = 90°

b = 7.48 ベータ = 96.87°

c = 11.34 ガンマ = 90°

V = 619.32³

を含む格子寸法、および

空間群 = P 1 2 1 1、結晶系 = 単斜晶系、1単位格子あたりの分子 = 1、密度(計算値) = 1.481 Mg / m³。

【0176】

実施形態4．実施形態3に記載の結晶形態であって、x線粉末回折によって判定される検出可能な量の他のヒドロキシノルケタミンまたはヒドロキシノルケタミン塩の結晶形態を含まないことを特徴とする結晶形態。

【0177】

実施形態5．ノルケタミンをキラル分割するための方法であって、(D) - (R) - ピログルタミン酸を溶媒中でラセミノルケタミンへ添加し、固体(S) - ノルケタミンD - ピログルタメートを形成することを含むことを特徴とする方法。

【0178】

実施形態6．実施形態5に記載の方法であって、(S) - ノルケタミンD - ピログルタメートを(S) - ノルケタミンへ変換することをさらに含むことを特徴とする方法。

【0179】

実施形態7．ノルケタミンをキラル分割するための方法であって、(L) - (S) - ピログルタミン酸を溶媒中でラセミノルケタミンへ添加し、固体(R) - ノルケタミンL - ピログルタメートを形成すること、および(R) - ノルケタミンL - ピログルタメートを(R) - ノルケタミンへ変換することを含むことを特徴とする方法。

【0180】

実施形態8．(2R, 6R) - ヒドロキシノルケタミンもしくは(2S, 6S) - ヒドロキシノルケタミン、またはこれらの塩を製造するための方法であって、

10

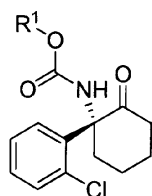
20

30

40

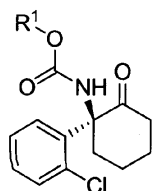
50

【化 5 1】



式 I a

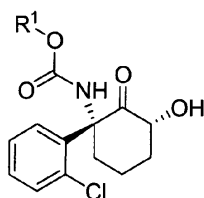
【化 5 2】



式 I b

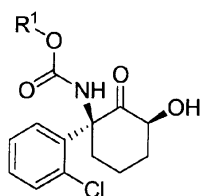
式 I a または式 I b の化合物を塩基で、次いでトリアルキルシリル塩化物で、次いでペルオキシ化合物で、次いで任意選択で酸またはフッ化物源で処理して、式 I a を処理した場合は式 I I a の化合物または式 I b を処理した場合は式 I I b の化合物を得ることであって、式 I I a または式 I I b の化合物がカルバメート結合を含むことと、

【化 5 3】



式 I I a

【化 5 4】

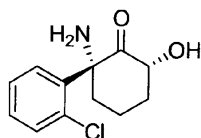


式 I I b

および

式 I I a または式 I I b の化合物のカルバメート結合を開裂して、式 I I a の化合物のカルバメート結合を開裂した場合には (2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン、または式 I I b の化合物のカルバメート結合を開裂した場合には (2 S, 6 S) - ヒドロキシノルケタミンを得ることと

【化 5 5】



(2 R, 6 R) - ヒドロキシノルケタミン

10

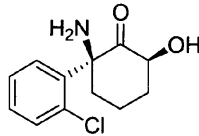
20

30

40

50

【化 5 6】



(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン ;

(式中、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、または 2 - トリメチルシリルエチルである)

を含むことを特徴とする方法。

10

【 0 1 8 1】

実施形態 9 . 実施形態 8 に記載の方法であって、 R^1 が *tert* - ブチルであり、カルバメート結合を開裂することが、式 I I a または式 I I b の化合物を酸で処理することをを含むことを特徴とする方法。

【 0 1 8 2】

実施形態 10 . 実施形態 9 に記載の方法であって、酸がトリフルオロ酢酸であることを特徴とする方法。

【 0 1 8 3】

実施形態 11 . 実施形態 8 に記載の方法であって、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミンを塩酸で処理して、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を製造すること、または (2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンを塩酸で処理して、(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン塩酸塩を製造することをさらに含むことを特徴とする方法。

20

【 0 1 8 4】

実施形態 12 . 実施形態 8 に記載の方法であって、式 I a または式 I b の化合物を処理するために使用される塩基が強塩基であることを特徴とする方法。

【 0 1 8 5】

実施形態 13 . 実施形態 12 に記載の方法であって、強塩基がジイソプロピルアミドリチウム、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム、または *sec* - ブチルリチウムであり、式 I a または式 I b の化合物が、0 未満の温度で、強塩基で処理されることを特徴とする方法。

30

【 0 1 8 6】

実施形態 14 . 実施形態 8 に記載の方法であって、式 I a または式 I b の化合物を塩基で処理することが、式 I a または式 I b の化合物を、- 50 未満の温度でジイソプロピルアミドリチウムで処理することを含むことを特徴とする方法。

【 0 1 8 7】

実施形態 15 . 実施形態 8 から 14 のいずれか 1 つに記載の方法であって、トリアルキルシリル塩化物がトリメチルシリル塩化物、トリエチルシリル塩化物、*tert* - ブチルジメチルシリル塩化物、またはトリエチルシリル塩化物であることを特徴とする方法。

【 0 1 8 8】

実施形態 16 . 実施形態 15 に記載の方法であって、トリアルキルシリル塩化物がトリメチルシリル塩化物であることを特徴とする方法。

40

【 0 1 8 9】

実施形態 17 . 実施形態 8 から 16 のいずれか 1 つに記載の方法であって、ペルオキシ化合物がペルオキシ酸または過酸化水素であることを特徴とする方法。

【 0 1 9 0】

実施形態 18 . 実施形態 17 に記載の方法であって、ペルオキシ化合物がメタ - クロロペルオキシ安息香酸、ペルオキシ安息香酸、過酢酸、ジメチルジオキシラン、*tert* - ブチルヒドロ過酸化水素、または過酸化水素であることを特徴とする方法。

【 0 1 9 1】

50

実施形態 19 . 実施形態 8 から 18 のいずれか 1 つに記載の方法であって、ペルオキシ化合物で処理した後に、式 I a または式 I b の化合物がフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムで処理されることを特徴とする方法。

【 0 1 9 2 】

実施形態 20 . 実施形態 8 から 19 のいずれか 1 つに記載の方法であって、ペルオキシ化合物がメタ - クロロペルオキシ安息香酸であることを特徴とする方法。

【 0 1 9 3 】

実施形態 21 . 実施形態 8 から 20 のいずれか 1 つに記載の方法であって、(R) - ノルケタミンを (R¹ O₂ C)₂ O もしくは R¹ O₂ C - X と反応させて、式 I a の化合物を生成すること、または (S) - ノルケタミンを (R¹ O₂ C)₂ O もしくは R¹ O₂ C - X と反応させて、式 I b の化合物を生成することによって、式 I a または式 I b の化合物を生成すること (式中、X はハロゲンである) をさらに含むことを特徴とする方法。

10

【 0 1 9 4 】

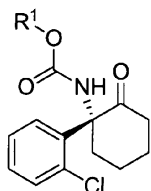
実施形態 22 . 実施形態 21 に記載の方法であって、R¹ が tert - ブチルであり、式 I a の化合物を生成することが、(R) - ノルケタミンを (tert - ブチル - O₂ C)₂ O と反応させることを含み、式 I b の化合物を生成することが、(S) - ノルケタミンを (tert - ブチル - O₂ C)₂ O と反応させることを含むことを特徴とする方法。

【 0 1 9 5 】

実施形態 23 . 実施形態 8 に記載の方法であって、

【 化 5 7 】

20

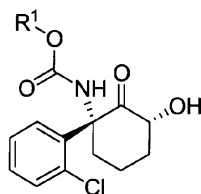


式 I a

式 I a の化合物を、- 50 未満の温度でジイソプロピルアミドリチウムで、次いでトリメチルシリル塩化物で、次いでメタ - クロロペルオキシ安息香酸で、次いでフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムで処理して、式 I I a の化合物を得ること (式中、R¹ は tert - ブチルである) 、

30

【 化 5 8 】



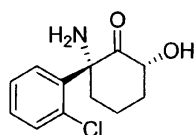
式 I I a

および

40

式 I I a のカルバメート結合を酸で処理することによって開裂して、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミンを得ること

【 化 5 9 】



((2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミン)

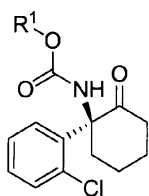
を含むことを特徴とする方法。

50

【 0 1 9 6 】

実施形態 2 4 . 実施形態に記載の方法であって、

【 化 6 0 】

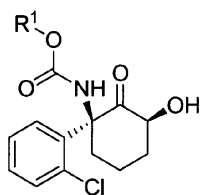


10

式 I b

式 I b の化合物を、 - 5 0 未満の温度でジイソプロピルアミドリチウムで、次いでトリメチルシリル塩化物で、次いでメタ - クロロペルオキシ安息香酸で、次いでフッ化テトラ - n - ブチルアンモニウムで処理して、式 I I b の化合物を得ることと (式中、 R^1 は *tert* - ブチルである)、

【 化 6 1 】



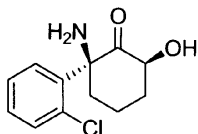
20

式 I I B

および

式 I I b のカルバメート結合を酸で処理することによって開裂して、(2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミンを得ることと

【 化 6 2 】



30

((2 S , 6 S) - ヒドロキシノルケタミン)

を含むことを特徴とする方法。

【 0 1 9 7 】

実施形態 2 5 . 以下の (2) 値のうちの少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、少なくとも 8 個、少なくとも 1 0 個、または少なくとも 1 2 個、または少なくとも 1 5 個の任意の組合せに特徴的なピークの X R P D スペクトルを示すことを特徴とする、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミンの結晶形態：1 2 . 1、1 3 . 6、1 4 . 1、1 5 . 1、1 5 . 6、1 6 . 9、1 8 . 0、1 9 . 2、1 9 . 5、2 0 . 8、2 2 . 1、2 3 . 5、2 4 . 0、2 4 . 3、2 4 . 6、2 4 . 8、2 5 . 2、2 6 . 4、2 7 . 0、2 7 . 4、2 7 . 7、2 8 . 1、2 9 . 9、3 0 . 2、3 1 . 5、3 1 . 9、3 2 . 4、3 2 . 7、3 3 . 5、3 4 . 7、3 6 . 5、3 7 . 1、3 7 . 7、3 8 . 3、3 8 . 7、3 9 . 1、および 3 9 . 6。

40

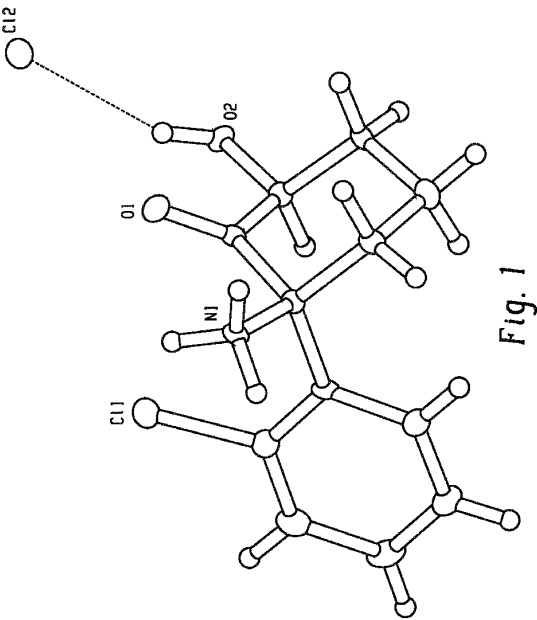
【 0 1 9 8 】

実施形態 2 6 . 実質的に図 3 に示すような X R P D スペクトルを示すことを特徴とする、(2 R , 6 R) - ヒドロキシノルケタミンの結晶形態。

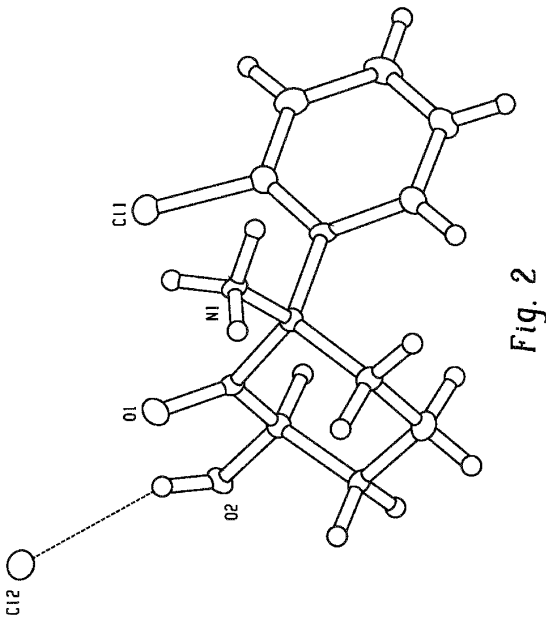
50

【図面】

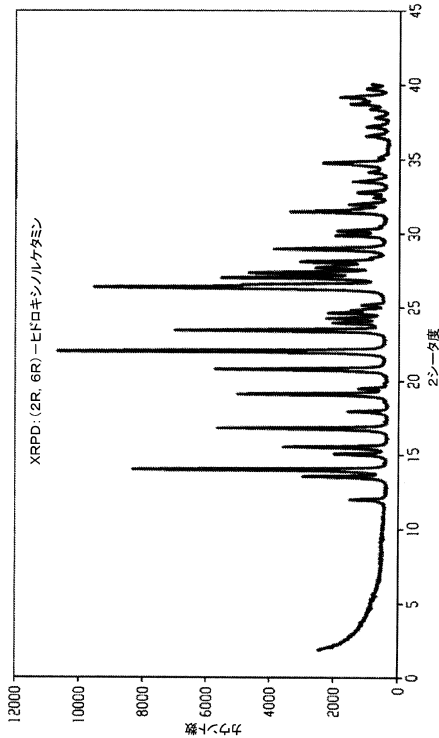
【図 1】



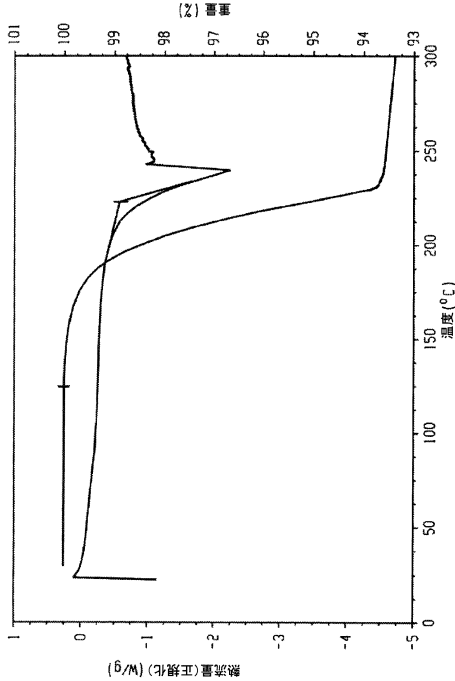
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- ンスティテュート・オブ・ヘルス、オフィス・オブ・テクノロジー・トランスファー
- (73)特許権者 511298990
ユニバーシティ オブ メリーランド、ボルチモア
アメリカ合衆国 メリーランド ボルチモア ウェスト レキシントン ストリート 620 4階 ビ
ー オフィス オブ リサーチ アンド ディベロップメント
- (74)代理人 110001210
弁理士法人Y K I 国際特許事務所
- (72)発明者 トーマス クレイグ
アメリカ合衆国 メリーランド ゲイザースバーグ リンスレード ストリート 711
- (72)発明者 モリス パトリック
アメリカ合衆国 メリーランド コロンビア サンダー ヒル ロード 5724
- (72)発明者 ザラテ カルロス
アメリカ合衆国 メリーランド ジャーマンタウン ストーンブリッジ テラス 13511
- (72)発明者 モアデル ルイン
アメリカ合衆国 メリーランド ベル エアー マーストン ドライブ 1208
- (72)発明者 ゴウルド トッド
アメリカ合衆国 メリーランド エルクリッジ ガーデンビュー ドライブ 7301
- (72)発明者 ザノス パノス
アメリカ合衆国 メリーランド ボルチモア ボニー リッジ ドライブ 6900 アpartment
ティー2
- 合議体
- 審判長 木村 敏康
- 審判官 松元 麻紀子
- 審判官 富永 保
- (56)参考文献 特表2015-501302号公報
- (58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
C07C