

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7644122号
(P7644122)

(45)発行日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(24)登録日 令和7年3月3日(2025.3.3)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 225/20 (2006.01)

C 0 7 C 225/20

A 6 1 K 31/135 (2006.01)

C 0 7 C 225/20

C S P

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/135

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/30 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

請求項の数 9 (全219頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-539383(P2022-539383)

(86)(22)出願日 令和2年12月28日(2020.12.28)

(65)公表番号 特表2023-508469(P2023-508469
A)

(43)公表日 令和5年3月2日(2023.3.2)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/067235

(87)国際公開番号 WO2021/134086

(87)国際公開日 令和3年7月1日(2021.7.1)

審査請求日 令和5年12月11日(2023.12.11)

(31)優先権主張番号 63/093,830

(32)優先日 令和2年10月20日(2020.10.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/953,611

(32)優先日 令和1年12月26日(2019.12.26)

最終頁に続く

(73)特許権者 522254734

ギルガメッシュ・ファーマシューティカ
ルズ・インコーポレイテッド

アメリカ合衆国・ニューヨーク・100

03・ニューヨーク・ユニバーシティ・

プレイス・113・スイート・1019

(73)特許権者 306018457

ザ・トラステイズ・オブ・コロンビア

・ユニバーシティ・イン・ザ・シティ・

オブ・ニューヨーク

アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10

027、ニューヨーク、ウェスト 11

6番 ストリート 535、ロー メモリ

アル ライブラリ 412

(74)代理人 100108453

最終頁に続く

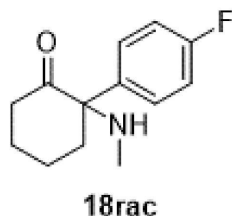
(54)【発明の名称】 アリールシクロヘキシルアミン誘導体及び精神障害の処置におけるそれらの使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式：

【化1】



10

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

請求項1に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項3】

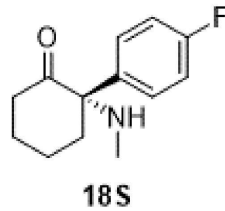
うつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置するための医薬組成物であって、請求項1に記載の化合物の前記処置のための有効量を含む医薬組成物。

【請求項4】

下記式：

20

【化 2】



で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

請求項 4 に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

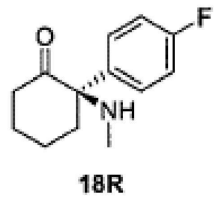
【請求項 6】

うつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置するための医薬組成物であって、請求項 4 に記載の化合物の前記処置のための有効量を含む医薬組成物。

【請求項 7】

下記式：

【化 3】



で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 9】

うつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置するための医薬組成物であって、請求項 7 に記載の化合物の前記処置のための有効量を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2019年12月26日出願の米国仮出願第62/093,830号、2020年6月10日出願の米国仮出願第63/037,044号、及び2020年10月20日出願の米国仮特許出願第63/093,830号の優先権を主張し、それぞれその全体を参照により本明細書に援用する。

【背景技術】

【0002】

大うつ病性障害（MDD）を有する患者のおよそ3分の1は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）を含むいくつかの公知のクラスの抗うつ薬を用いた複数回の処置後であっても、症状の寛解を達成することができない（Rushら、2006）。治療抵抗性うつ病（TRD）のこの高い有病率は、新規の機序及び／又は患者集団を標的とする新規のより有効なうつ病の薬物療法に対する必要性を明確にしている。近年では、解離性麻酔薬として長年使用されている薬物であるケタミンが、TRDを有する患者においても確固とした有効性を有する速攻型抗うつ薬としてのその二次使用のために顕著な注目を集めている（Zarateら、2006; Bermanら、2000）。この薬物の抗うつ効果は、単回投与後に数

10

20

30

40

50

日又は数週間持続するという点でも注目に値する。重要なことには、ケタミンのS鏡像異性体（S-ket）は、うつ病の処置として米国食品医薬品局によって最近承認されている。

【0003】

残念なことに、ケタミン及びS-ketの強力な解離性麻酔作用は、これらの薬物をレクリエーションドラッグの使用者にとって魅力的なものにしており、それらの使用を医療提供者の直接監視下の環境に制約することにより、これらの化合物の広範な臨床的有用性を制限する。ケタミンの主要な分子標的がN-メチル-D-アスパラギン酸受容体（NMDAR）であり、その阻害が薬物の麻酔作用の原因であることを考慮して、この標的の阻害がケタミンの抗うつ作用の原因でもあるという提案が多くなされている。そのような機序は、ケタミンの抗うつ作用と解離作用が機序レベルで分離不可能であり得ることを示唆する。しかし、多くの様々なエビデンスがこの仮説に疑問を呈している（Aleksandrovら、2017）。第一に、ケタミンのR鏡像異性体（R-ket）は、R-ketがNMDARに対してS-ketより弱い結合親和性を有するという事実にもかかわらず、齧歯類モデルにおいて抗うつ薬としてS-ketより有効であり、長時間持続することが見出されている（Zhangら、2014）。同様に、ケタミン代謝産物（2R, 6R）-ヒドロキシノルケタミン（HNK）は、齧歯類モデルで抗うつ作用を誘発するが、NMDARには弱く結合するのみであり、抗うつ作用を誘発する用量レベルで、*in vivo*でこの受容体に会合しないことが示された（Zanosら 2016; Lumsdenら 2019; Morrisら 2017）。したがって、R-ketとHNKの両方は、ケタミンの解離作用を制限しながら抗うつ作用を誘発する可能性がある。

【0004】

しかし、例えばNMDARのNR2Bサブユニットを標的化すること、又は低い捕捉特性を有する化合物を利用することによってケタミンの解離作用を減弱するよう提案された他の方法は、不十分な結果に終わっている。例えば、そのような構造的に異なる多くのNMDARアンタゴニスト（例えば、メマンチン、MK-0657及びラニセミン）は、一部の場合で解離を低減させるが、うつ病の処置においてケタミンより有効性が低い及び／又は作用期間が短いことが示されている（Zanosら 2016; Quら 2017; Cerecor 2019; Kadriuら 2019; Lepowら 2017）。同様に、NMDARにより高い親和性を有するアゴニスト（例えば、MK-801）又はチャネルの別の結合部位を標的化するアゴニスト（例えば、ラパスチネル）も失敗に終わっている（Yangら 2016; Al Idrus 2019）。したがって、ケタミンの抗うつ作用を支える正確な分子機序は依然としてあまり理解されておらず、他の未だに特定されていない標的が関与する可能性がある。更に、NMDARモジュレーターの抗うつ作用及びそれに付随する解離作用の大きさは、一般に極めて予測不可能である。同時に、これらの知見は、ケタミンの抗うつ作用が実際にはその解離性麻酔作用から分離可能であり得るという刺激的な可能性を呈している。

【0005】

その解離性副作用に加え、うつ病処置のためのケタミンの使用は、薬物の不十分な経口バイオアベイラビリティによって更に制限される（Clementsら 1982）。したがって、MDDの処置のために、ケタミンはほぼ完全に静脈内（i.v.）経路によって使用される。i.v.投与の実務上の課題は、ケタミンをクリニック又は病院環境で医療提供者の監視下で使用する必要性を更に高める。したがって、ケタミンを経口投与経路で使えないことは、薬物の広範な適用を制限し、その使用に伴う医療費を増加させるという重大な欠点である。経口的にバイオアベイラブルな他のNMDARアンタゴニストも開発されているが、現在までに販売に至るものはなく、抗うつ薬としてのケタミンの口バスの臨床的有効性も実証していない。したがって、確固とした有効性、減少した解離性副作用、及び増加した経口バイオアベイラビリティを有するケタミンクラスの新規の抗うつ薬に対する重大な必要性が依然として存在する。ケタミンの抗うつ活性を保持しながらその解離作用も減少させ、更に経口バイオアベイラビリティを増加させる薬物は、その解離作用の低減及び付随する乱用可能性の低減のために、投与がより簡単であり、在宅使用に潜在的

に実行可能な処置選択肢を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Rushら, 2006

【文献】Zarateら, 2006

【文献】Bermanら, 2000

【文献】Aleksandrovaら, 2017

【文献】Zhangら, 2014

【文献】Zanosら 2016

【文献】Lumsdenら 2019

【文献】Morrisら 2017

【文献】Quら 2017

【文献】Cerecor 2019

【文献】Kadriuら 2019

【文献】Lepowら 2017

【文献】Yangら 2016

【文献】Al Idrus 2019

【文献】Clementsら 1982

【文献】BERGEら, 66 J. PHARM.SCI.1-19 (1977)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、少なくとも一部において、ケタミンと比較して有意により高い経口バイオアベイラビリティ、より高い抗うつ効力、及び／又は抗うつ作用と副作用の間のより高い治療指数を有するアリアルシクロヘキシルアミン化合物、及びアリアルシクロヘキシルアミンの単一の鏡像異性体又は鏡像異性的に濃縮された混合物の組成物を提供する。

【0008】

例えば、本開示は、例えばケタミンと比較して肝代謝に対する耐性の増加をもたらす構成成分を有することにより、増加した経口バイオアベイラビリティを有する化合物を提供する。これは、例えば、齧歯類及びヒトの肝臓ミクロソーム調製物におけるそれらの安定性の増加で確認することができる。重要なことに、そのような経口バイオアベイラビリティの増加にもかかわらず、開示される化合物は、肝安定性が増加するとクリアランスが緩慢になる場合があるというより典型的な観察とは対照的に、実質的に短い半減期を保持する。短い半減期は、そのような化合物の治療有効性が受容体占有率の持続に依存しない場合があるため、望ましい可能性がある。その代わりに、NMDARの（又は他の）シグナル伝達の拍動的な関与は、薬物の排出（数時間）よりはるかに（数日又は数週間）持続する治療効果を誘発し、それにより全体的な曝露を制限し、解離性又は他の負の副作用の継続期間を低減するのに十分な可能性がある。更に、一部の実施形態では、特に経口投薬後に、ケタミンの高い脳透過性を保持しながら、曝露の増加の副次的効果として抗うつ効力の増加を有する化合物が本明細書において提供される。そのような化合物は、NMDARでの *in vitro* での親和性がケタミンのものと同様又は低い場合であっても、抗うつ薬としてより効力がある可能性がある。更に、本明細書において提供される化合物は、ラットの皮質から単離されたNMDARを含有する膜からの放射性リガンド [^3H] MK-801の置換によって決定される約1~5 μM のNMDAR結合親和性の結果として、抗うつ作用と解離性副作用の間の治療指数の増加を示す場合がある。ある特定の実施形態では、おそらくそのような化合物の急速なオフ速度論に起因するこの親和性範囲は、抗うつ有効性と副作用の平衡を保つのに有用であり得る。例えば、NMDARで非常に高い親和性 (<1 μM) を有する化合物、例えばラセミ体ケタミン及びS-ketは、それらの使用を医師によって監視される環境に制約し、それらの乱用傾向を高める顕著な解離作用

10

20

30

40

50

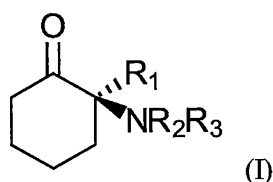
を示す。更に、NMDARでの高い親和性は、うつ病における治療有効性も減少させる可能性がある（例えば、MK-801とS-ketの両方は、より低い親和性を有するラセミ体ケタミン及びR-ketより弱く、且つ継続期間が短い抗うつ作用を示すように思われる）。対照的に、NMDARでの親和性が非常に低い（ $> 5 \mu\text{m}$ ）化合物は、そのようなより低い親和性を考慮して用量を適切に調整する場合でも、抗うつ有効性を喪失する可能性がある。更に、有効性がある場合でも、そのような低い効力の化合物に必要とされる非常に高い用量は、毒物学的な課題を悪化させるか、又は望ましくないオフターゲットの導入をもたらす可能性がある（他の弱く結合するパートナーに対する選択性が減少するため）。

【0009】

一態様では、一般構造（I）：

【0010】

【化1】



【0011】

（式中、R1はフェニル、任意選択で置換されていてもよいチアゾール、任意選択で置換されていてもよいチオフェン、任意選択で置換されていてもよいピリジン、一般式（II）の部分からなる群から選択され、

R1がフェニルであるとき、R2及びR3は独立してH、CD3、分岐又はシクロC3アルキル、C4～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択され、Dは重水素富化H部位を表し、ただしR2及びR3の1つ若しくは複数はHとは異なるか、又は

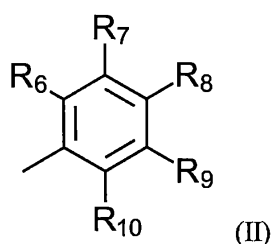
R2及びR3は、独立してC2～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択されるか、又は

R2及びR3は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC3～C9シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては1つ若しくは複数のC1～C10アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R1が一般式（II）：

【0012】

【化2】



【0013】

の部分であるとき、R₂及びR₃は独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、ただしR₂及びR₃の1つ若しくは複数

はHとは異なるか、又は
R₂及びR₃は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R₆、R₇、R₈、R₉、及びR₁₀は、独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、 $-OR_{11}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ から選択され、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、

ただし、R₆～R₁₀の1つ若しくは複数Hとは異なるか、又は

ただし、R₆がClであり、R₇～R₁₀がHであるとき、若しくはR₇がClであり、R₆、R₈～R₁₀がHであり、R₂若しくはR₃がHであるとき、R₂若しくはR₃の他方はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであり、R₂若しくはR₃がHであるとき、R₂若しくはR₃の他方は直鎖状若しくは分岐C₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R₆、R₇若しくはR₈がOMeであり、R₆～R₁₀のその他がそれぞれHであり、R₂若しくはR₃がHであるとき、R₂若しくはR₃の他方はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であり、

R₁がチアゾール、チオフエン、ピリジンから選択されるとき、それぞれ任意選択で場合によっては、1つ又は複数のOH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、 $-OR_{19}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、及びR₂₆は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、

R₂及びR₃は、独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又は

R₂及びR₃は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する化合物が本明細書において提供される。

【0014】

一の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ia)：

【0015】

10

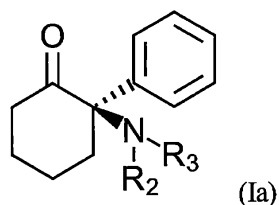
20

30

40

50

【化 3】



【0016】

(式中、R₂及びR₃は、独立してH、分岐又はシクロC₃アルキル、C₄～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、ただしR₂及びR₃の1つ若しくは複数はHとは異なるか、又はR₂及びR₃は独立してC₂～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、

R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又はR₂及びR₃は、それらが結合される窒素環と一緒にあってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

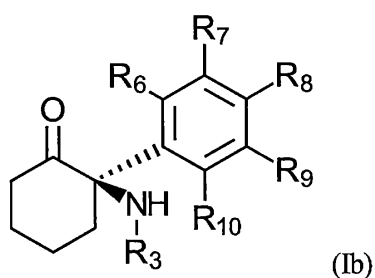
を有する。

【0017】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般式(Ib)：

【0018】

【化 4】



【0019】

(式中、R₃は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ であり、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、R₆、R₇、R₈、R₉、及びR₁₀は、独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{11}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ から選択され、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、ただしR₆～R₁₀の1つ若しくは複数はHとは異なるか、又はR₆がClであり、R₇～R₁₀がHであるとき、又はR₇がClであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又はR₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキ

ル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は R_6 、 R_7 、若しくは R_8 がOMeであり、 $R_6 \sim R_{10}$ のその他がHであるとき、 R_3 は $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ である）を有する。

【0020】

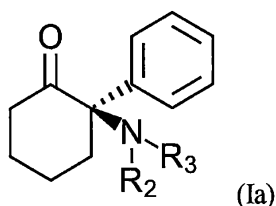
一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、一般構造（I）を有し、 R_1 はチアゾール、チオフェン、ピリジンから選択され、それぞれ任意選択で場合によっては、1つ又は複数のOH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、 $-OR_{19}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 及び R_{26} は、それぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、 R_2 及び R_3 は、独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、 R_4 は $C_2 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 R_5 はH及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択されるか、又は R_2 及び R_3 は、それらが結合される窒素原子と一緒になって $C_3 \sim C_9$ シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の $C_1 \sim C_{10}$ アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される。

【0021】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造（Ia）：

【0022】

【化5】



【0023】

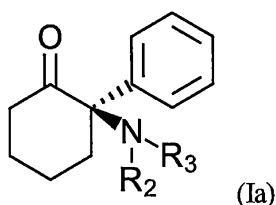
（式中、 R_2 及び R_3 は、独立してH、分岐又はシクロ C_3 アルキル、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、 R_4 は $C_2 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 R_5 はH及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択され、ただし R_2 及び R_3 の少なくとも1つはHとは異なる）を有する。

【0024】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造（Ia）：

【0025】

【化6】



【0026】

(式中、R₂及びR₃は、独立してC₂～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、
-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC
1～C₁₀アルキルから選択される)

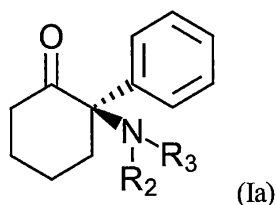
を有する。

【0027】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ia)：

【0028】

【化7】



10

【0029】

(式中、R₂及びR₃は、それらが結合する窒素環と一緒になってC₃～C₉シクロヘテ
ロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～
C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素
原子によって中断される)

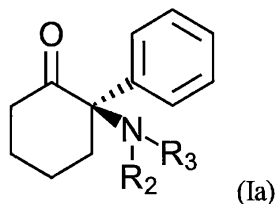
を有する。

【0030】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ia)：

【0031】

【化8】



30

【0032】

(式中、R₂はHであり、R₃は分岐又はシクロC₃アルキル、C₄～C₅アルキル、
C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキ
レンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択される)

を有する。

【0033】

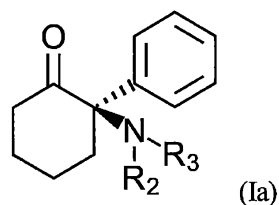
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ia)：

【0034】

40

50

【化 9】



【0035】

(式中、R₂及びR₃は、独立してC₂～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、
 -R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択される)

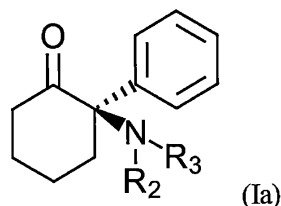
を有する。

【0036】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I a) :

【0037】

【化 10】



【0038】

(式中、R₂及びR₃は、それらが結合する窒素環と一緒にあってC₃～C₆シクロヘテ
 ロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₂
 アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子
 によって中断される)

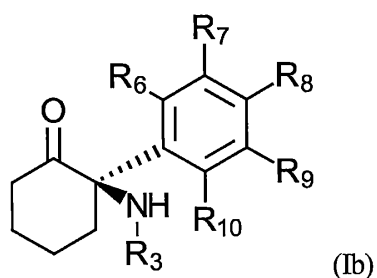
を有する。

【0039】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【0040】

【化 11】



【0041】

(式中、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の1つ又は複数のOHであり、R₃はC₁～
 C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₁₀
 アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、ただし

R 7 が O H であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 1 0 アルキルである)

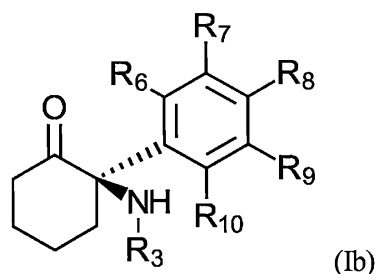
を有する。

【 0 0 4 2 】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【 0 0 4 3 】

【 化 1 2 】



10

【 0 0 4 4 】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数はハロゲン (F、C l、B r、I から選択される) であり、R 3 は C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、ただし R 6 が C l であり、R 7 ～ R 1 0 が H であるとき、又は R 7 が C l であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 1 0 アルキルである)

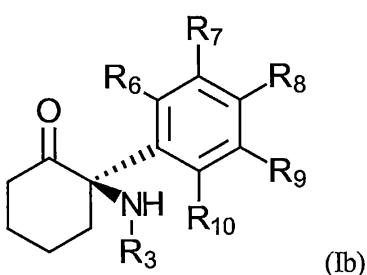
を有する。

【 0 0 4 5 】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【 0 0 4 6 】

【 化 1 3 】



30

【 0 0 4 7 】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O M e であり、R 3 は C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、ただし R 6、R 7 又は R 8 が O M e であり、R 6 ～ R 1 0 のその他が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 1 0 アルキルである)

を有する。

【 0 0 4 8 】

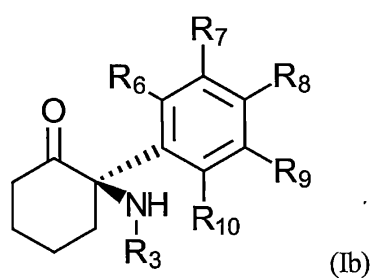
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【 0 0 4 9 】

40

50

【化 1 4】



10

【0050】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の 1 つ又は複数は F であり、R 3 は C 1 ～ C 10 アルキル、C 2 ～ C 10 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 10 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 10 アルキルから選択される) を有する。

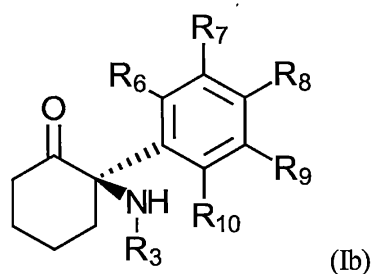
【0051】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【0052】

【化 1 5】

20



30

【0053】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の 1 つ又は複数は Me であり、R 3 は C 1 ～ C 10 アルキル、C 2 ～ C 10 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 10 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 10 アルキルから選択される) を有する。

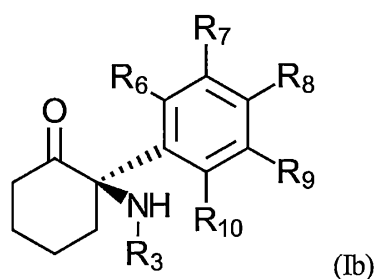
【0054】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【0055】

【化 1 6】

40



【0056】

50

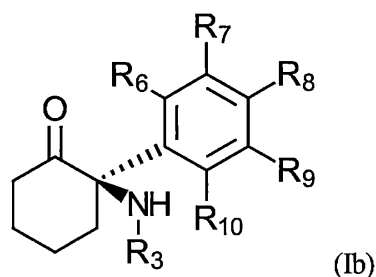
(式中、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の1つ又は複数はOHであり、R₃はC₁～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択され、ただしR₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₅アルキルである)を有する。

【0057】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0058】

【化17】



10

【0059】

(式中、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の1つ又は複数はOMeであり、R₃はC₁～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択され、ただしR₆、R₇又はR₈がOMeであり、R₆～R₁₀のその他がHであるとき、R₃はC₃～C₅アルキルである)を有する。

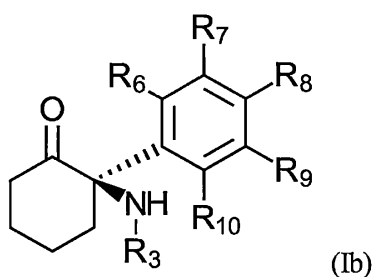
20

【0060】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0061】

【化18】



30

【0062】

(式中、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の1つ又は複数はFであり、R₃はC₁～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択される)を有する。

40

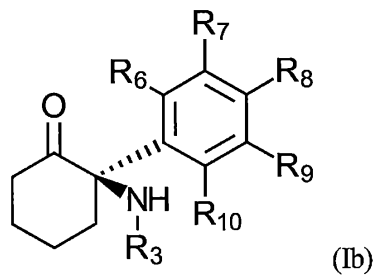
【0063】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0064】

50

【化 19】



10

【0065】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はMeであり、R3はC1～C5アルキル、C2～C5フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C5アルキレンであり、R5はH及びC1～C5アルキルから選択される)を有する。

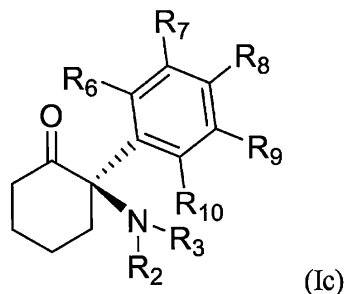
【0066】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ic)：

【0067】

【化 20】

20



30

【0068】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はOHであり、R2及びR3は、独立してC1～C5アルキル、C2～C5フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C5アルキレンであり、R5はH及びC1～C5アルキルから選択されるか、又はR2及びR3は、それらが結合される窒素原子と一緒にC3～C6シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C2アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)を有する。

【0069】

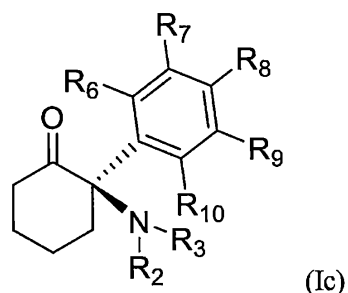
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ic)：

【0070】

40

50

【化 2 1】



10

【0071】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の 1 つ又は複数は OMe であり、R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

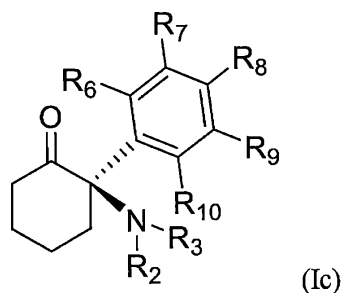
20

【0072】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I c) :

【0073】

【化 2 2】



30

【0074】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の 1 つ又は複数は F であり、R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

40

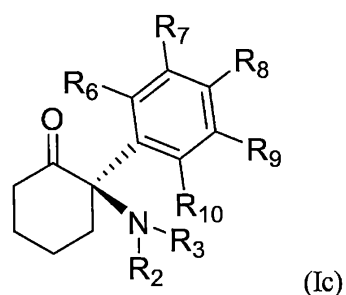
【0075】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I c) :

【0076】

50

【化 2 3】



10

【0077】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はMeであり、R2及びR3は、独立してC1～C5アルキル、C2～C5フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C5アルキレンであり、R5はH及びC1～C5アルキルから選択されるか、又はR2及びR3は、それらが結合される窒素原子と一緒にC3～C6シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C2アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

20

【0078】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

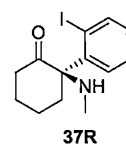
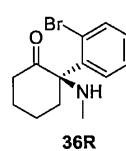
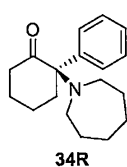
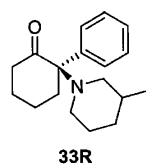
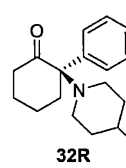
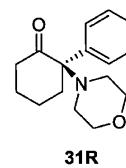
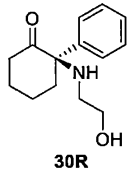
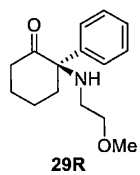
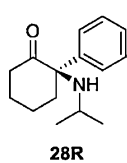
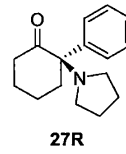
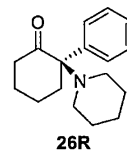
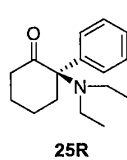
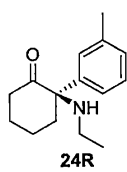
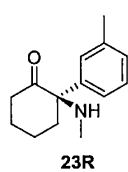
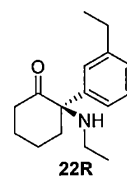
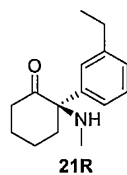
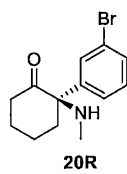
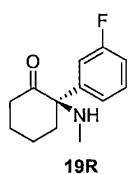
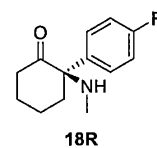
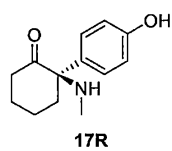
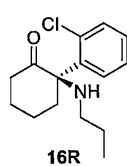
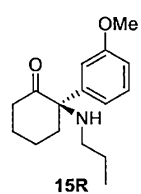
【0079】

30

40

50

【化 2 4 A】



【 0 0 8 0 】

10

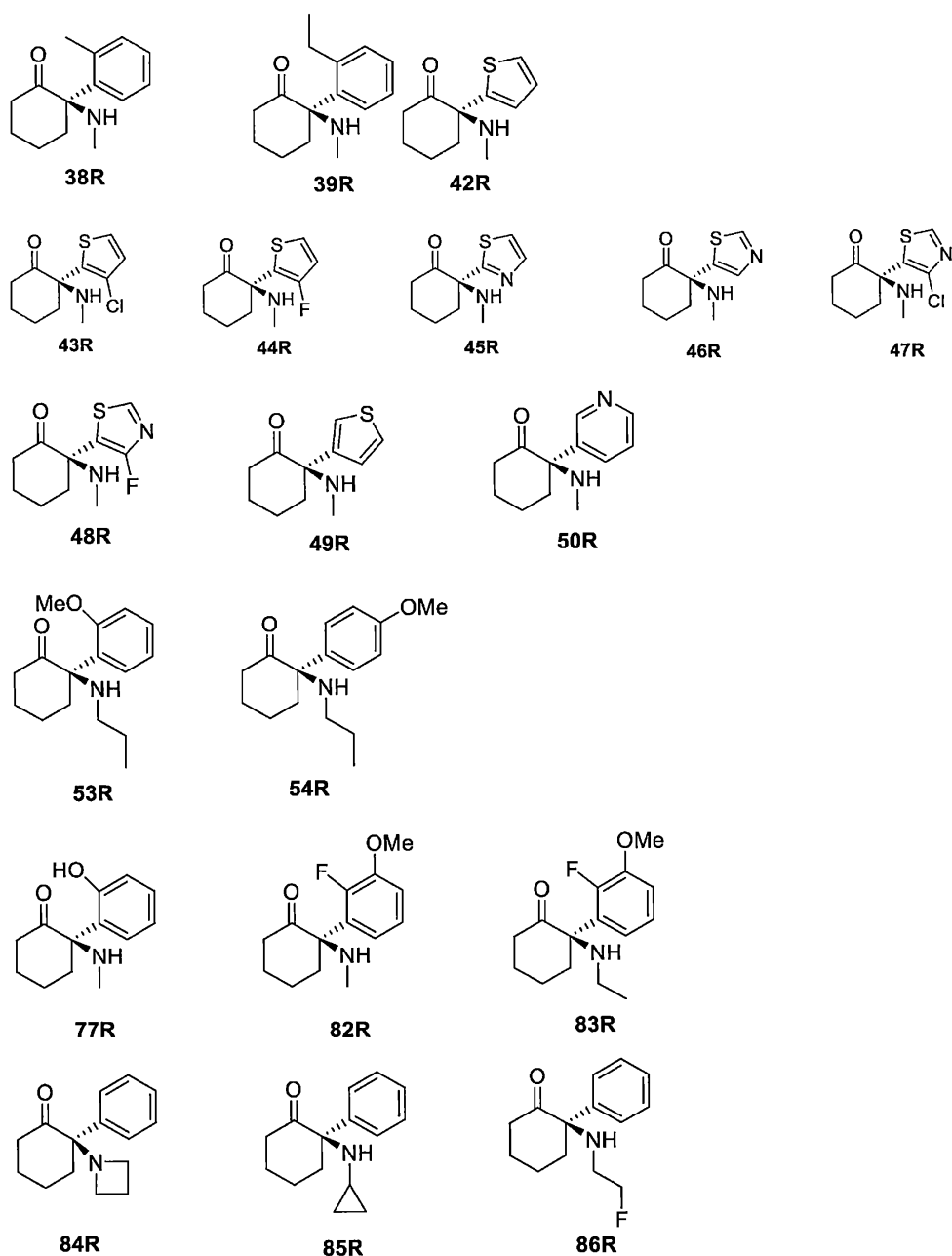
20

30

40

50

【化 2 4 B】



【 0 0 8 1】

から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

【 0 0 8 2】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

【 0 0 8 3】

10

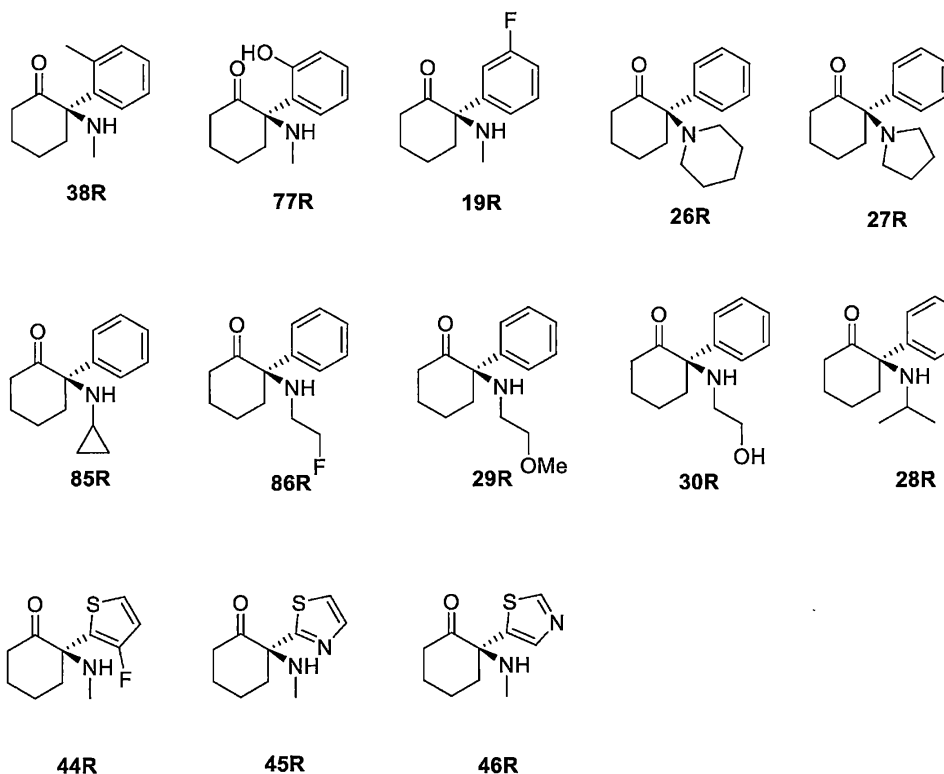
20

30

40

50

【化 2 5】



【 0 0 8 4 】

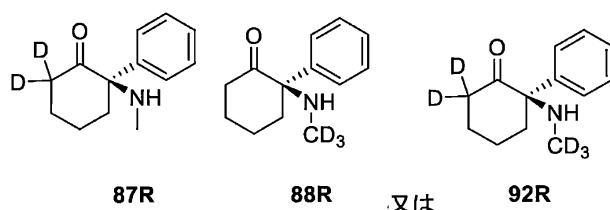
から選択される。

【 0 0 8 5 】

別の態様では、担体及び構造：

【 0 0 8 6 】

【化 2 6】



【 0 0 8 7 】

(式中、Dは重水素富化H部位を表す)

を有する化合物を含む組成物が本明細書において提供される。

【 0 0 8 8 】

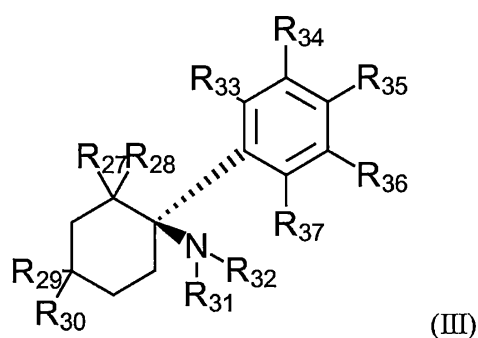
一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは0.02%~100%である。一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは20%~100%、50%~100%、70%~100%、90%~100%、97%~100%、又は99%~100%である。

【 0 0 8 9 】

別の態様では、一般構造 (I I I)：

【 0 0 9 0 】

【化 2 7】



10

【0091】

(式中、R₃₁及びR₃₂は、それぞれH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ であり、R₃₈はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₃₉はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又はR₃₁及びR₃₂は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってC₃～C₆シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、R₂₇、R₂₈、R₂₉、R₃₀は、それぞれ独立してH、直鎖状若しくは分岐C₁～C₁₀アルキル、Fから選択されるか、又はR₂₇及びR₂₈若しくはR₂₉及びR₃₀は、それらが結合する炭素原子と一緒にあってシクロアルキル環を形成するか、又はそれらが結合する炭素及び1つ若しくは複数のヘテロ原子と一緒にあってシクロヘテロアルキル環を形成し、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆及びR₃₇は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-SR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆及びR₄₇は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、ただしR₂₇、R₂₈、R₂₉、又はR₃₀の少なくとも1つはHとは異なるか、又はR₂₇及びR₂₈の1つがMeであり、R₂₇及びR₂₈の他方がHであるとき、R₃₂はC₂～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_{38}-O-R_{39}$ である)

を有する化合物が本明細書において提供される。

20

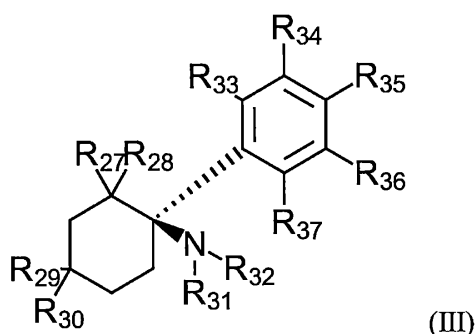
30

【0092】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(III)：

【0093】

【化 2 8】



40

50

【0094】

(式中、R₃₁及びR₃₂は、それぞれH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ であり、R₃₈はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₃₉はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又はR₃₁及びR₃₂は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってC₃～C₆シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C₁～C₂アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、R₂₇及びR₂₈はフッ素であり、R₂₉及びR₃₀はHであり、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆及びR₃₇は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆及びR₄₇は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択される)

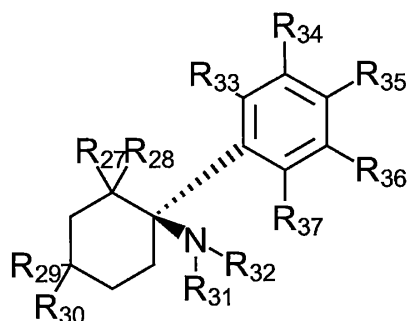
を有する。

【0095】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(III)：

【0096】

【化29】



(III)

【0097】

(式中、R₃₁及びR₃₂は、それぞれH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ であり、R₃₈はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₃₉はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又はR₃₁及びR₃₂は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってC₃～C₆シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C₁～C₂アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、R₂₇及びR₂₈は、それらが結合する炭素及び酸素原子と一緒にあってオキセタン環を形成し、R₂₉及びR₃₀はHであり、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆及びR₃₇は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆及びR₄₇は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択される)

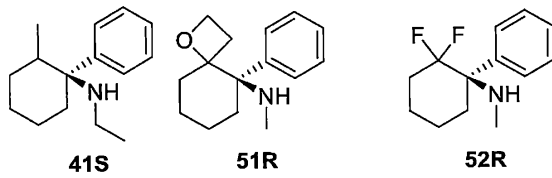
を有する。

【 0 0 9 8 】

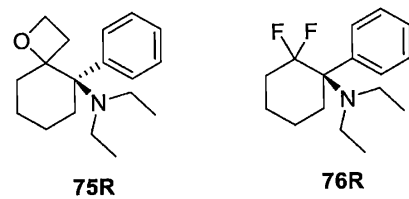
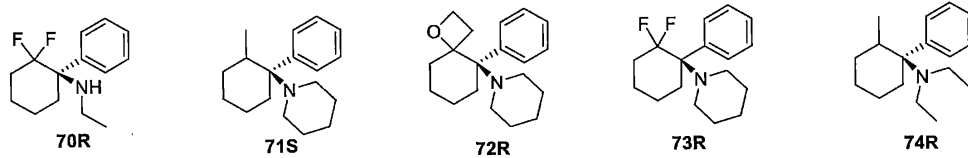
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

【 0 0 9 9 】

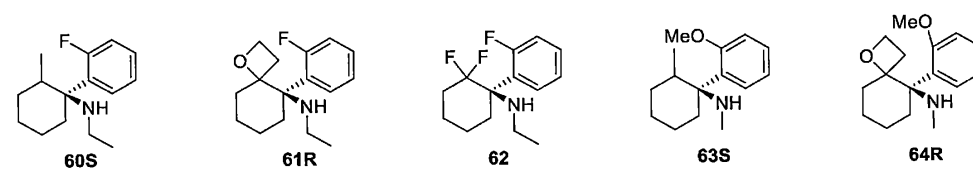
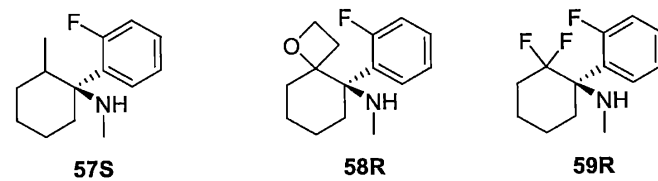
【 化 3 0 】



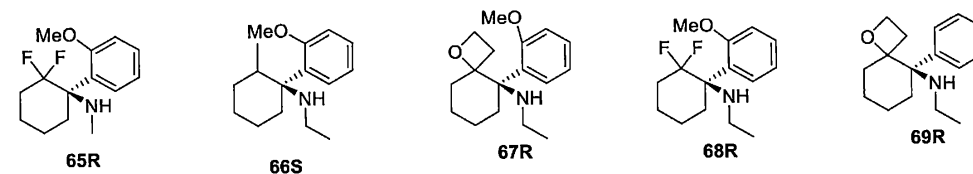
10



20



30



40

【 0 1 0 0 】

から選択される。

【 0 1 0 1 】

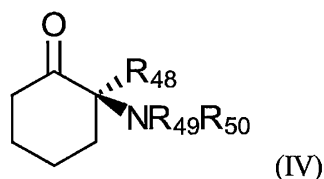
別の態様では、1種又は複数の化合物を含む医薬組成物が本明細書において提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載される組成物（例えば、医薬組成物）は、経口組成物である。

【 0 1 0 2 】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に構造（

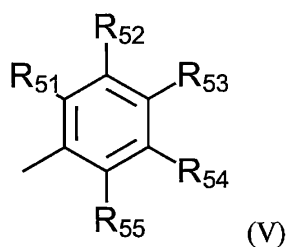
50

IV) :
 【0103】
 【化31】



10

【0104】
 【式中、R48は、フェニル、チアゾール、チオフェン、ピリジン、又は一般式(V) ;
 【0105】
 【化32】



20

【0106】
 (式中、R51、R52、R53、R54及びR55は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、OMe、C1~C10アルキルから選択され、

R49及びR50は、それぞれ独立してH及びC1~C10アルキルから選択されるか、又はR49及びR50は、それらが結合される窒素原子と一緒に、任意選択で場合によっては、1つ又は複数のC1~C10アルキルで置換されたC3~C9シクロヘテロアルキル環を形成し、

30

ただし、R51がClであり、R52~R55がHであり、R49又はR50がHであるとき、R49又はR50の他方はC2~C10アルキルである)

の部分からなる群から選択される]

の化合物を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0107】

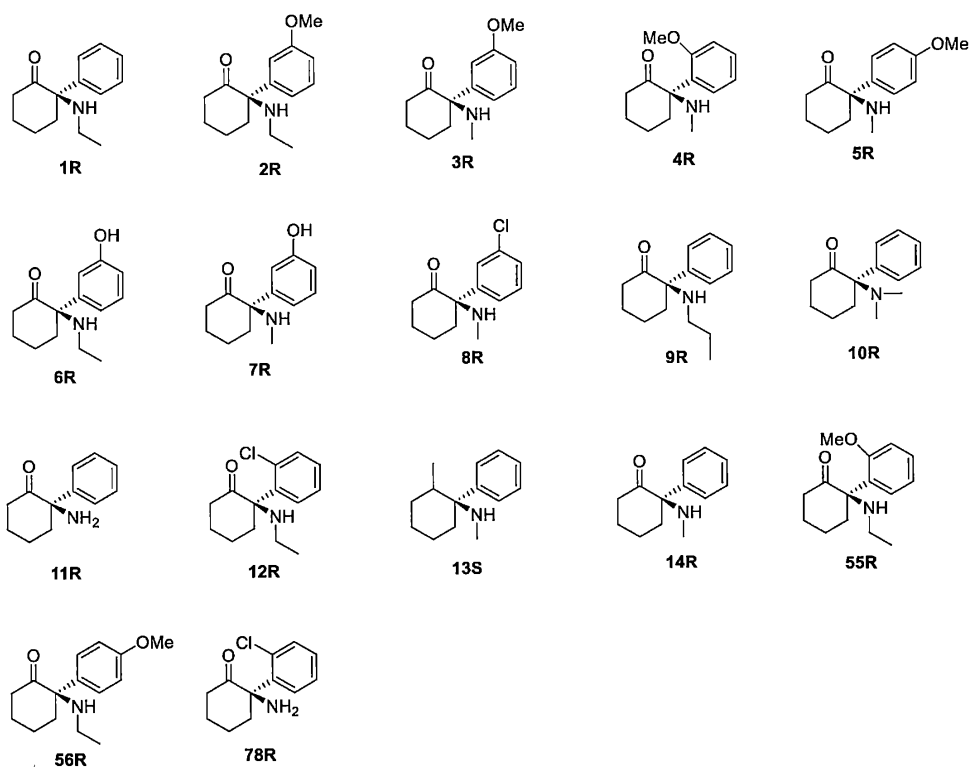
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

【0108】

40

50

【化 3 3】



10

20

【0 1 0 9】

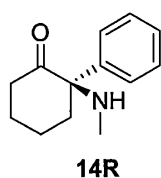
から選択される。

【0 1 1 0】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

【0 1 1 1】

【化 3 4】



30

【0 1 1 2】

から選択される。

【0 1 1 3】

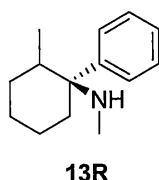
別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に、

【0 1 1 4】

40

50

【化 3 5】



【0 1 1 5】

10

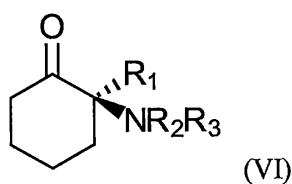
の化合物を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0 1 1 6】

別の態様では、一般構造 (V I) :

【0 1 1 7】

【化 3 6】



20

【0 1 1 8】

(式中、R 1 は、フェニル、任意選択で置換されていてもよいチアゾール、任意選択で置換されていてもよいチオフェン、任意選択で置換されていてもよいピリジン、一般式 (V I I) の部分からなる群から選択され、

R 1 がフェニルであるとき、

R 2 及び R 3 は、独立して H、C D₃、分岐又はシクロ C 3 アルキル、C 4 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 ハロアルキル、- R₄-O-R₅ から選択され、R 4 は C 2 ~ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 1 0 アルキルから選択され、D は重水素富化 H 部位を表し、R 2 及び R 3 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は

30

R 2 及び R 3 は、独立して C 2 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 ハロアルキル、- R₄-O-R₅ から選択され、R 4 は C 2 ~ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって C 3 ~ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ~ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

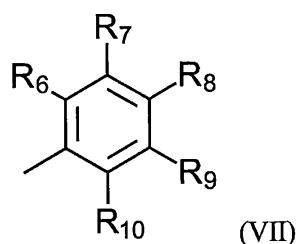
R 1 が一般式 (V I I) :

40

【0 1 1 9】

50

【化 3 7】



【0120】

の部分であるとき、R₂及びR₃は独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、R₂及びR₃の少なくとも1つはH以外であるか、又は

R₂及びR₃は、それらが結合される窒素原子と一緒になってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀は、独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、 $-OR_{11}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ から選択され、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ アルキル、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、R₆～R₁₀の少なくとも1つはH以外であり、R₆もR₁₀もハロゲンではなく、

ただし、R₇がClであり、R₆、R₈～R₁₀がHであり、R₂若しくはR₃がHであるとき、R₂若しくはR₃の他方はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであり、R₂若しくはR₃がHであるとき、R₂若しくはR₃の他方はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R₆、R₇、若しくはR₈がOMeであり、R₆～R₁₀のその他がそれぞれHであり、R₂若しくはR₃がHであるとき、R₂若しくはR₃の他方はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であり、

R₁がチアゾール、チオフェン、及びピリジンから選択されるとき、それぞれ任意選択で場合によっては、1つ又は複数のOH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、 $-OR_{19}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅及びR₂₆は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

R₂及びR₃は、独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又は

10

20

30

40

50

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に becoming C 3 ~ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の C 1 ~ C 10 アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

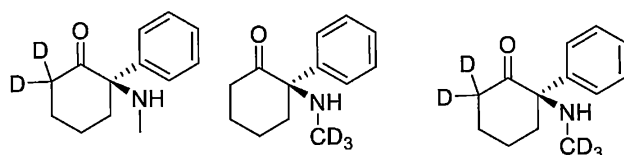
を有する化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【0121】

別の態様では、担体及び構造：

【0122】

【化38】



87R , 88R , 又は 92R

【0123】

(式中、Dは重水素富化H部位を表す)

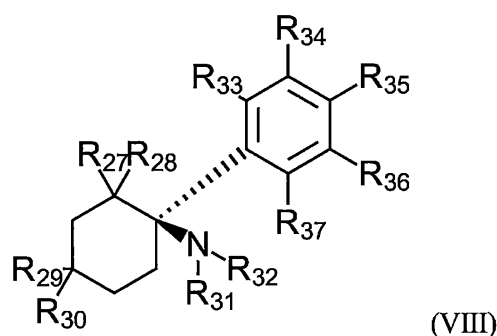
を有する化合物を含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【0124】

別の態様では、一般構造 (VIII)：

【0125】

【化39】



【0126】

(式中、R 3 1 及び R 3 2 は、独立して H、C 1 ~ C 10 アルキル、C 2 ~ C 10 ハロアルキル、- R 3 8 - O - R 3 9 から選択され、R 3 8 は C 2 ~ C 10 アルキレンであり、R 3 9 は H 及び C 1 ~ C 10 アルキルから選択されるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、それらが結合する窒素原子と一緒に becoming C 3 ~ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐 C 1 ~ C 10 アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R 2 7、R 2 8、R 2 9、R 3 0 は、それぞれ独立して H、直鎖状若しくは分岐 C 1 ~ C 10 アルキル、F から選択され、R 2 7、R 2 8、R 2 9、若しくは R 3 0 の少なくとも1つは H 以外であるか、又は

R 2 7 及び R 2 8、又は R 2 9 及び R 3 0 は、それらが結合する炭素原子と一緒にあってシクロアルキル環を形成するか、又はそれらが結合する炭素及び 1 つ若しくは複数のヘテロ原子と一緒にあってシクロヘテロアルキル環を形成し、

R 3 3、R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 は、それぞれ独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{40}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}$ 、 R_{42} 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R 4 0、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6 及び R 4 7 は、それぞれ独立して H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

10

ただし、R 2 7 及び R 2 8 の 1 つが Me であり、R 2 7 及び R 2 8 の他方が H であり、R 2 9 $\sim$ R 3 0 及び R 3 3 $\sim$ R 3 7 がそれぞれ H であり、R 3 1 又は R 3 2 が H であるとき、R 3 1 又は R 3 2 の他方は $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル又は $-R_{38}-O-R_{39}$ である)

を有する化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

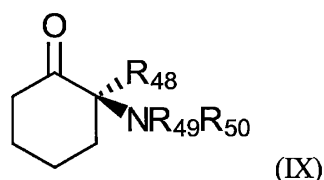
【0127】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に構造 (IX) :

20

【0128】

【化 4 0】



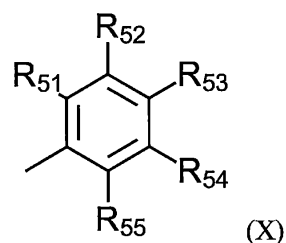
30

【0129】

【式中、R 4 8 は、フェニル、チアゾール、チオフェン、ピリジン、又は一般式 (X) ;

【0130】

【化 4 1】



40

(式中、R 5 1 及び R 5 5 は、独立して H、OH、OMe、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択され、

R 5 2、R 5 3、及び R 5 4 は、それぞれ独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、OMe、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択され、

R 4 9 及び R 5 0 は、それぞれ独立して H 及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択されるか、又は R 4 9 及び R 5 0 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択で場

50

合によっては、1つ又は複数のC1～C10アルキルで置換されたC3～C9シクロヘテロアルキル環を形成する)

の部分からなる群から選択される]

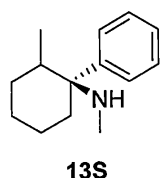
の化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを対象に投与する工程を含み、化合物がその反対の鏡像異性体よりも濃縮されている、方法が本明細書において提供される。

【0131】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に化合物：

【0132】

【化42】



【0133】

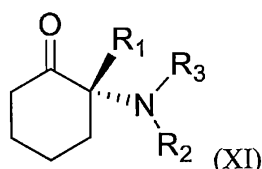
を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0134】

別の態様では、一般構造(XI)：

【0135】

【化43】



【0136】

(式中、R1は、フェニル、任意選択で置換されていてもよいチアゾール、任意選択で置換されていてもよいチオフェン、任意選択で置換されていてもよいピリジン、一般式(XII)の部分からなる群から選択され、

R1がフェニルであるとき、

R2及びR3は、独立してH、CD₃、分岐又はシクロC3アルキル、C4～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択され、Dは重水素富化H部位を表し、R2及びR3の少なくとも1つはH以外であるか、又は

R2及びR3は、独立してC2～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択されるか、又は

R2及びR3は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC3～C9シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C10アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R1が一般式(XII)：

【0137】

10

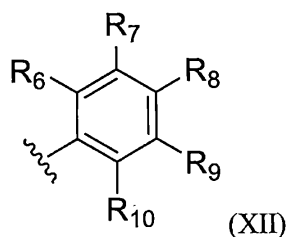
20

30

40

50

【化 4 4】



【 0 1 3 8 】

の部分であるとき、

R 2 及び R 3 は、独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、R 2 及び R 3 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に becoming C 3 ～ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 は、独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{11}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ から選択され、R 1 1、R 1 2、R 1 3、R 1 4、R 1 5、R 1 6、R 1 7 及び R 1 8 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ アルキル、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、R 6 ～ R 1 0 の少なくとも 1 つは H 以外であり、R 6 も R 1 0 もハロゲンではなく、

ただし、R 7 が Cl であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R 7 が OH であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R 6、R 7、若しくは R 8 が OMe であり、R 6 ～ R 1 0 のその他がそれぞれ H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であり、

R 1 がチアゾール、チオフエン、及びピリジンから選択されるとき、それぞれ任意選択で場合によっては、1 つ又は複数の OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{19}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、R 1 9、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 2 4、R 2 5 及び R 2 6 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

R 2 及び R 3 は、独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に becoming C 3 ~ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ~ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

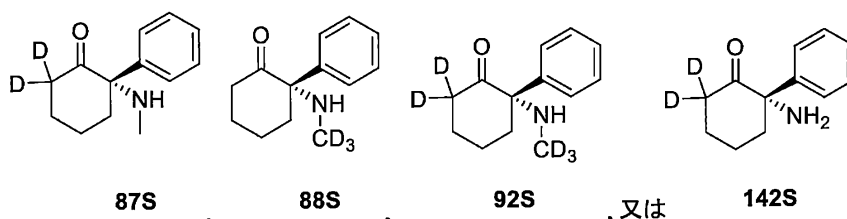
を有する化合物、又はその化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【 0 1 3 9 】

別の態様では、担体及び構造：

【 0 1 4 0 】

【 化 4 5 】



【 0 1 4 1 】

(式中、D は重水素富化 H 部位を表す)

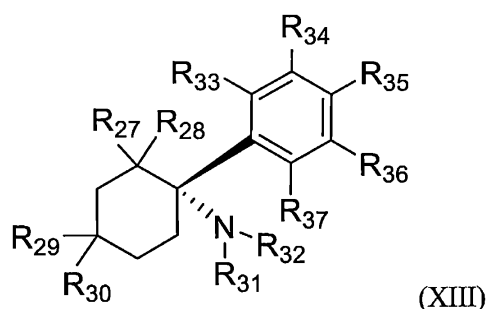
を有する化合物を含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【 0 1 4 2 】

別の態様では、一般構造 (X I I I) :

【 0 1 4 3 】

【 化 4 6 】



【 0 1 4 4 】

(式中、R 3 1 及び R 3 2 は、独立して H、C 1 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 ハロアルキル、- R 3 8 - O - R 3 9 から選択され、R 3 8 は C 2 ~ C 1 0 アルキレンであり、R 3 9 は H 及び C 1 ~ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、それらが結合する窒素原子と一緒に becoming C 3 ~ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐 C 1 ~ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R 2 7、R 2 8、R 2 9、R 3 0 は、それぞれ独立して H、直鎖状若しくは分岐 C 1 ~ C 1 0 アルキル、F から選択され、R 2 7、R 2 8、R 2 9 若しくは R 3 0 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は

【0145】

R27及びR28、又はR29及びR30は、それらが結合する炭素原子と一緒にってシクロアルキル環を形成するか、又はそれらが結合する炭素及び1つ若しくは複数のヘテロ原子と一緒にってシクロヘテロアルキル環を形成し、

R33、R34、R35、R36及びR37は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}$ 、 R_{42} 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R40、R41、R42、R43、R44、R45、R46及びR47は、それぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

ただし、R27及びR28の1つがMeであり、R27及びR28の他方がHであり、R29～R30及びR33～R37がそれぞれHであり、R31又はR32がHであるとき、R31又はR32の他方は $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル又は $-R_{38}-O-R_{39}$ である)

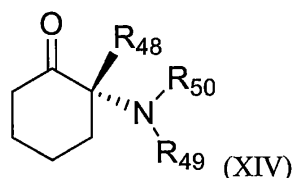
を有する化合物、

【0146】

又はその化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に構造(XIV)：

【0147】

【化47】

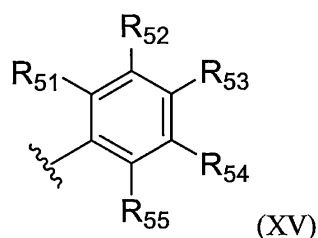


【0148】

【式中、R48は、フェニル、チアゾール、チオフェン、ピリジン、又は一般式(XV)；

【0149】

【化48】



【0150】

(式中、R51及びR55は、独立してH、OH、OMe、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択され、

R52、R53、及びR54は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、OMe、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択され、

R 4 9 及び R 5 0 は、それぞれ独立して H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は R 4 9 及び R 5 0 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択で場合によっては、1 つ又は複数の C 1 ～ C 1 0 アルキルで置換された C 3 ～ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成する)

の部分からなる群から選択される]

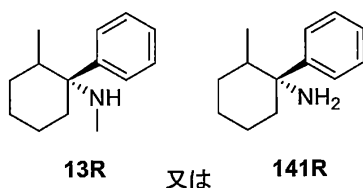
の化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを対象に投与する工程を含み、化合物がその反対の鏡像異性体よりも濃縮されている、方法が本明細書において提供される。

【 0 1 5 1 】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に化合物：

【 0 1 5 2 】

【化 4 9】



【 0 1 5 3 】

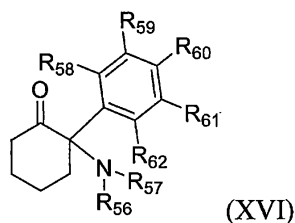
又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを対象に投与する工程を含み、化合物がその反対の鏡像異性体よりも濃縮されている、方法が本明細書において提供される。

【 0 1 5 4 】

別の態様では、一般構造 (X V I)：

【 0 1 5 5 】

【化 5 0】



【 0 1 5 6 】

(式中、R 5 6 及び R 5 7 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって単環式又は二環式 C 3 ～ C 8 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 3 アルキル、F、OH、OMe 又は =O によって置換され、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R 5 8、R 5 9、R 6 0、R 6 1 及び R 6 2 は、それぞれ独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、-OR 6 3、-O-C(=O)R 6 4、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、CF 3、OCF 3、NO 2、-NR 6 5 R 6 6、-NH-C(=O)R 6 7、-SR 6 8、-SO 2 R 6 9、-CO 2 R 7 0、-C(=O)NR 7 1 R 7 2 から選択され、R 6 3、R 6 4、R 6 5、R 6 6、R 6 7、R 6 8、R 6 9、R 7 0、R 7 1 及び R 7 2 は、それぞれ独立し

てH、C 1～C 10アルキル、C 2～C 10アルケニル、C 2～C 10アルキニル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

ただし、R 5 6とR 5 7がそれらが結合される窒素原子と一緒にあって非置換のピペリジン環を形成するとき、R 5 8、R 5 9、R 6 0、R 6 1及びR 6 2の少なくとも1つはH以外である)

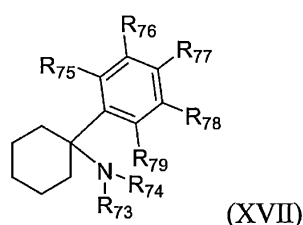
を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルが本明細書において提供される。

【0157】

別の態様では、一般構造(XVII)：

【0158】

【化51】



【0159】

(式中、R 7 3及びR 7 4は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってアゼチジン環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ又は複数のC 1～C 3アルキル、F、OH又はOMeによって置換され、

R 7 5、R 7 6、R 7 7、R 7 8及びR 7 9は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、-OR 8 0、-O-C(=O)R 8 1、C 1～C 10アルキル、C 2～C 10アルケニル、C 2～C 10アルキニル、CN、CF 3、OCF 3、NO 2、-NR 8 2R 8 3、-NH-C(=O)R 8 4、-SR 8 5、-SO 2R 8 6、-CO 2R 8 7、-C(=O)NR 8 8R 8 9から選択され、R 8 0、R 8 1、R 8 2、R 8 3、R 8 4、R 8 5、R 8 6、R 8 7、R 8 8、及びR 8 9は、それぞれ独立してH、C 1～C 10アルキル、C 2～C 10アルケニル、C 2～C 10アルキニル、アリール、ヘテロアリールから選択される)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルが本明細書において提供される。

【0160】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に本明細書に開示される化合物を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0161】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病又は不安うつ病を処置する方法であって、一般に本明細書に開示される化合物を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0162】

本発明と見なされる主題は、本明細書の結論部分において特に指摘され、明確に請求される。しかしながら、本発明は、その目的、特徴、及びこれらの利点と共に、構成及び動作方法の両方に関しては、以下に簡単に説明する添付の図面と共に読む場合に、以下の詳細な説明を参照することにより、最も良く理解され得る。例示の簡潔性及び明瞭性のために、図面に示される要素が必ずしも尺度通りに描かれていないことは理解されるであろう。例えば、幾つかの要素の寸法は、明瞭性のために、他の要素に対して誇張されることが

ある。更に、適切と考えられる場合には、参照数字は、対応又は類似する要素を示すために図面間で繰り返されることがある。

【図面の簡単な説明】

【0163】

【図1】トルエン中で成長した35R(1R)－(－)－カンファースルホネート結晶のX線結晶構造を示す図である。

【図2】それぞれ化合物88R及び88Sにおけるような、N－メチル基での化合物14R及び14Sの重水素化により、ラット肝ミクロソーム(RLM)において、それぞれ代謝産物11R及び11Sの形成が減少した。重水素化の効果は、R異性体でより顕著であった。化合物88R及び88Sを高活性条件下でRLMと共にインキュベートし、それぞれ形成された11R及び11Sの濃度をLC－MS/MSにより決定した。全てのデータ点は2回のインキュベーションの平均±SEMを表す。

【図3】慢性社会的敗北ストレス(CSDS)後のうつ病様表現型に感受性のマウスにおける、ラセメタミンと比較した及び37racよりも優れている、35racの抗うつ様効果を示す図である。(3A)CSDSモデル、薬物処置、及び行動試験のスケジュール。CSDSを1日目から10日目に実施し、社会的相互作用試験(SIT)を11日目に実施した。生理食塩水(10mL/kg)、ラセメタミン(10mg/kg)、37rac(10mg/kg及び30mg/kg)、又は35rac(10mg/kg)を、12日目にCSDS感受性マウスにi.p.投与した。自発運動(LMT)及び尾懸垂試験(TST)を、それぞれ注射の1及び3時間後に実施した。強制水泳試験(FST)を、注射の1日後に実施した。ショ糖嗜好性試験(SPT)を、注射の2、4、及び7日後に実施した。(3B)LMT(一元配置ANOVA、 $F_{5,50}=0.691$ 、 $P=0.633$)。(3C)TST($F_{5,50}=15.481$ 、 $P<0.001$)。(3D)FST($F_{5,50}=10.343$ 、 $P<0.001$)。(3E)14日目のSPT($F_{5,50}=6.670$ 、 $P<0.001$)。(3F)16日目のSPT($F_{5,50}=14.962$ 、 $P<0.001$)。(3G)19日目のSPT($F_{5,50}=11.310$ 、 $P<0.001$)。データは、平均±S.E.M.($n=8\sim12$)として示す。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 。 ns =有意差なし、 $p>0.05$ 。

【図4】慢性社会的敗北ストレス(CSDS)後のうつ病様表現型に感受性のマウスにおける、35R対35Sの抗うつ様効果を示す図である。(4A)CSDSモデル、薬物処置、及び行動試験のスケジュール。CSDSを1日目から10日目に実施し、社会的相互作用試験(SIT)を11日目に実施した。生理食塩水(10mL/kg)、35R(14.4mg/kg)、又は35S(14.4mg/kg)を、12日目にCSDS感受性マウスにi.p.投与した。自発運動(LMT)及び尾懸垂試験(TST)を、それぞれ注射の1及び3時間後に実施した。強制水泳試験(FST)を、注射の1日後に実施した。ショ糖嗜好性試験(SPT)を、注射の2、4、及び7日後に実施した。(4B)LMT(一元配置ANOVA： $F_{3,28}=0.296$ 、 $p=0.828$)。(4C)TST($F_{3,28}=12.550$ 、 $p<0.001$)。(4D)FST($F_{3,28}=10.551$ 、 $p<0.001$)。(4E)14日目のSPT($F_{3,28}=7.062$ 、 $p<0.001$)。(4F)16日目のSPT($F_{3,28}=5.864$ 、 $p<0.001$)。(4G)19日目のSPT($F_{3,28}=17.874$ 、 $p<0.001$)。データは、平均±S.E.M.($n=8$)として示す。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 、 $***p<0.001$ 。 ns =有意差なし、 $p>0.05$ 。

【図5】強制水泳試験モデルにおける2rac及び14racの結果を示す図である。マウスを、指示された用量の薬物で処置し、30分後、FST水槽に入れ、累積無動時間を、全6分間試験セッションにわたって定量した。化合物2rac及び14racは無動時間を低減させ、対照抗うつ剤イミプラミンよりも強い効果を有していた。他の試験した化合物は、効果がなかった。不對両側t検定(多重比較のために補正されていない)：ビヒクルに対して、 $**p<0.01$ 、 $*p<0.05$ 。1処置当たり $n=10$ 。全ての値を、平均±SEMとして表す。

10

20

30

40

50

【図6】強制水泳試験（FST）における化合物14racの抗うつ様効果を示す図である。マウスを、指示された用量の薬物で処置し、2時間後、FST水槽に入れ、累積無動時間を、試験セッションの最後の4分間にわたって定量した。化合物14racは無動時間を低減させ、ラセメタミン（rac-ケタミン）よりも強く、強力な効果を有していた。不對兩側t検定（多重比較のために補正されていない）：ビヒクルに対して、** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$ 。1処置当たり $n = 20$ である、ビヒクル及びrac-ケタミン群以外は、1処置当たり $n = 10$ 。全ての値を、平均±SEMとして表す。

【図7】処置の23.5時間後のラットでの強制水泳試験（FST）における無動時間に対する化合物の活性を示す図である。明瞭性のために、データを2つのパネルに分けたが、これらは同じ実験であり、ビヒクル、デシプラミン、及びケタミン群は2つのパネルで同じである。一元配置ANOVA： $F_{25, 254} = 9.163$ 、 $p < 0.0001$ 。ビヒクルに対して、**** $p < 0.0001$ 、*** $p < 0.001$ 、** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$ 。1処置当たり $n = 20$ である、ビヒクル及びデシプラミン群以外は、1処置当たり $n = 10$ 。全ての値を、平均±SEMとして表す。

【図8】ある特定の開示される化合物、及び処置の23.5時間後のラットでの強制水泳試験（FST）における水泳行動に対するそれらの効果を示す図である。明瞭性のために、データを2つのパネルに分けたが、これらは同じ実験であり、ビヒクル、デシプラミン、及びケタミン群は2つのパネルで同じである。一元配置ANOVA： $F_{25, 254} = 3.862$ 、 $p < 0.0001$ 。ビヒクルに対して、**** $p < 0.0001$ 、*** $p < 0.001$ 、** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$ 。1処置当たり $n = 20$ である、ビヒクル及びデシプラミン群以外は、1処置当たり $n = 10$ 。全ての値を、平均±SEMとして表す。

【図9】ある特定の開示される化合物、及び処置の23.5時間後のラットでの強制水泳試験（FST）におけるよじ登り行動の増加に対するそれらの効果を示す図である。明瞭性のために、データを2つのパネルに分けたが、これらは同じ実験であり、ビヒクル、デシプラミン、及びケタミン群は2つのパネルで同じである。一元配置ANOVA： $F_{25, 254} = 3.048$ 、 $p < 0.0001$ 。ビヒクルに対して、*** $p < 0.001$ 、** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$ 。1処置当たり $n = 20$ である、ビヒクル及びデシプラミン群以外は、1処置当たり $n = 10$ 。全ての値を、平均±SEMとして表す。

【図10】化合物14Sは、マウスでの条件付け場所嗜好性アッセイにおいて有意な嗜好性を誘発した。一元配置ANOVA： $F_{4, 45} = 4.399$ 、 $p = 0.0044$ 。生理食塩水ビヒクルに対して、** $p < 0.01$ 、* $p < 0.05$ 。1処置当たり $n = 10$ 。全ての値を、平均±SEMとして表す。

【図11】化合物14Rは、マウスでの条件付け場所嗜好性アッセイにおいて嗜好性も嫌悪性も誘発しなかった。一元配置ANOVA： $F_{4, 43} = 4.559$ 、 $p = 0.0037$ 。生理食塩水ビヒクルに対して、** $p < 0.01$ 。1処置当たり $n = 10$ 。全ての値を、平均±SEMとして表す。

【発明を実施するための形態】

【0164】

以下の詳細な説明では、本発明の完全な理解をもたらすために、多数の特定の詳細が記載される。しかし、本発明は、これらの詳細な説明を伴わずに実施可能であることが当業者によって理解される。他の場合では、本発明を不明瞭にしないように、周知の方法、手順及び成分は詳細に記載されていない。

【0165】

一態様では、一般構造（I）：

【0166】

10

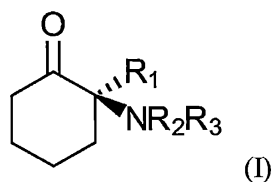
20

30

40

50

【化 5 2】



【0167】

(式中、R₁はフェニル、任意選択で置換されていてもよいチアゾール、任意選択で置換されていてもよいチオフェン、任意選択で置換されていてもよいピリジン、一般式(I I)の部分からなる群から選択され、

R₁がフェニルであるとき、R₂及びR₃は独立してH、CD₃、分岐又はシクロC₃アルキル、C₄～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、Dは重水素富化H部位を表し、ただしR₂及びR₃の1つ若しくは複数はHとは異なるか、又は

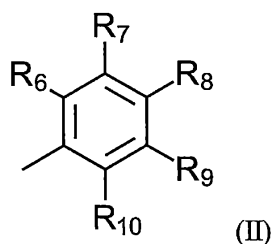
R₂及びR₃は、独立してC₂～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又は

R₂及びR₃は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R₁が一般式(I I)：

【0168】

【化 5 3】



【0169】

の部分であるとき、R₂及びR₃は独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、ただしR₂及びR₃の1つ若しくは複数

はHとは異なるか、又は

R₂及びR₃は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R₆、R₇、R₈、R₉、及びR₁₀は、独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、-OR₁₁、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR₁₂R₁₃、-SR₁₄、-SO₂R₁₅、-CO₂R₁₆、-C(=O)NR₁₇R₁₈から選択され、R

11、R12、R13、R14、R15、R16、R17及びR18は、それぞれ独立してH、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ アルキル、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

ただし、R6～R10の1つ若しくは複数Hとは異なるか、又は

ただし、R6がClであり、R7～R10がHであるとき、若しくはR7がClであり、R6、R8～R10がHであり、R2若しくはR3がHであるとき、R2若しくはR3の他方はC3～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R7がOHであり、R6、R8～R10がHであり、R2若しくはR3がHであるとき、R2若しくはR3の他方は直鎖状若しくは分岐C3～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R6、R7、若しくはR8がOMeであり、R6～R10のその他がそれぞれHであり、R2若しくはR3がHであるとき、R2若しくはR3の他方はC3～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であり、

R1がチアゾール、チオフエン、ピリジンから選択されるとき、それぞれ任意選択で場合によっては、1つ又は複数のOH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{19}$ 、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、R19、R20、R21、R22、R23、R24、R25、及びR26はそれぞれ独立してH、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

R2及びR3は、独立してH、C1～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択されるか、又は

R2及びR3は、それらが結合される窒素原子と一緒になってC3～C9シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C10アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

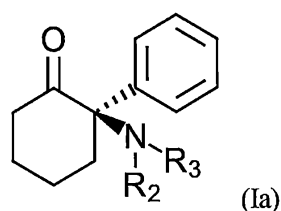
を有する化合物が本明細書において提供される。

【0170】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ia)：

【0171】

【化54】



【0172】

(式中、R2及びR3は、独立してH、分岐又はシクロC3アルキル、C4～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択され、ただしR2及びR

3の1つ若しくは複数はHとは異なるか、又はR₂及びR₃は独立してC₂～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、

R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又はR₂及びR₃は、それらが結合される窒素環と一緒にあってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

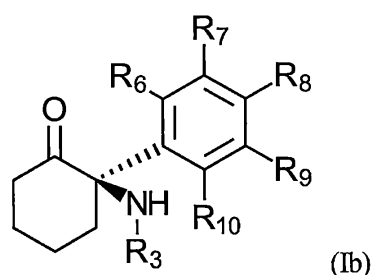
を有する。

【0173】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0174】

【化55】



【0175】

(式中、R₃はC₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ であり、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、R₆、R₇、R₈、R₉、及びR₁₀は、独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{11}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ から選択され、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、ただしR₆～R₁₀の1つ若しくは複数Hとは異なるか、又はR₆がClであり、R₇～R₁₀がHであるとき、若しくはR₇がClであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又はR₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又はR₆、R₇若しくはR₈がOMeであり、R₆～R₁₀のその他がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ である)

を有する。

【0176】

一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、一般構造(I)を有し、R₁はチアゾール、チオフェン、ピリジンから選択され、それぞれ任意選択で場合によっては、1つ又は複数のOH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{19}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅及びR₂₆は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(

=O) アルキル、C(=O) アリール、C(=O) ヘテロアリールから選択され、R₂ 及び R₃ は、独立して H、C₁～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ ハロアルキル、C₂～C₁₀ アルケニル、C₂～C₁₀ アルキニル、-R₄-O-R₅ から選択され、R₄ は C₂～C₁₀ アルキレンであり、R₅ は H 及び C₁～C₁₀ アルキルから選択されるか、又は R₂ 及び R₃ は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって C₃～C₉ シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の C₁～C₁₀ アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される。

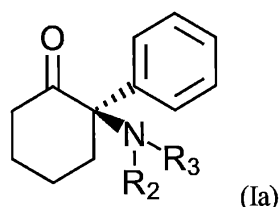
【0177】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I a) :

10

【0178】

【化56】



20

【0179】

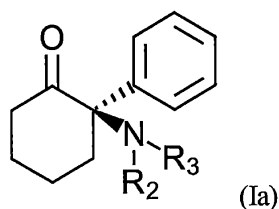
(式中、R₂ 及び R₃ は、独立して H、分岐又はシクロ C₃ アルキル、C₄～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ ハロアルキル、-R₄-O-R₅ から選択され、R₄ は C₂～C₁₀ アルキレンであり、R₅ は H 及び C₁～C₁₀ アルキルから選択され、ただし R₂ 及び R₃ の少なくとも1つは H とは異なる) を有する。

【0180】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I a) :

【0181】

【化57】



40

【0182】

(式中、R₂ 及び R₃ は、独立して C₂～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ ハロアルキル、-R₄-O-R₅ から選択され、R₄ は C₂～C₁₀ アルキレンであり、R₅ は H 及び C₁～C₁₀ アルキルから選択される) を有する。

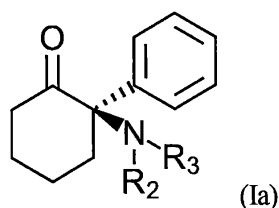
【0183】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I a) :

【0184】

50

【化 5 8】



10

【 0 1 8 5】

(式中、R₂ 及び R₃ は、それらが結合する窒素環と一緒にあって C₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の C₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

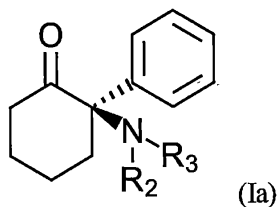
【 0 1 8 6】

一の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I a) :

【 0 1 8 7】

【化 5 9】

20



【 0 1 8 8】

(式中、R₂ は H であり、R₃ は分岐又はシクロ C₃ アルキル、C₄～C₅ アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅ から選択され、R₄ は C₂～C₅ アルキレンであり、R₅ は H 及び C₁～C₅ アルキルから選択される)

を有する。

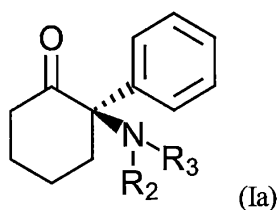
【 0 1 8 9】

一の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I a) :

【 0 1 9 0】

【化 6 0】

40



【 0 1 9 1】

(式中、R₂ 及び R₃ は、独立して C₂～C₅ アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅ から選択され、R₄ は C₂～C₅ アルキレンであり、R₅ は H 及び C₁

50

～C 5 アルキルから選択される)

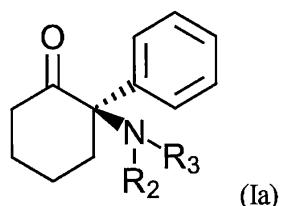
を有する。

【0192】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I a) :

【0193】

【化61】



10

【0194】

(式中、R 2 及び R 3 は、それらが結合する窒素環と一緒になって C 3 ～ C 6 シクロヘト
ロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の C 1 ～
C 2 アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子
によって中断される)

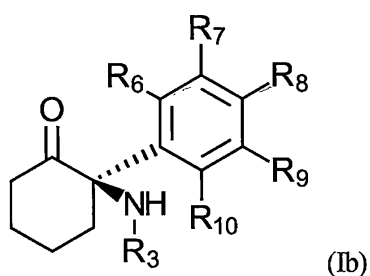
を有する。

【0195】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【0196】

【化62】



30

【0197】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の1つ又は複数の OH であり、R 3 は C 1 ～
C 10 アルキル、C 2 ～ C 10 ハロアルキル、-R 4 -O-R 5 から選択され、R 4 は C
2 ～ C 10 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 10 アルキルから選択され、ただし
R 7 が OH であり、R 6、R 8 ～ R 10 が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 10 アルキルで
ある)

を有する。

【0198】

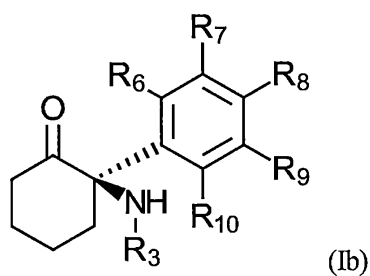
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【0199】

40

50

【化 6 3】



10

【0200】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)であり、R3はC1～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択され、ただしR6がClであり、R7～R10がHであるか、又はR7がClであり、R6、R8～R10がHであるとき、R3はC3～C10アルキルである)

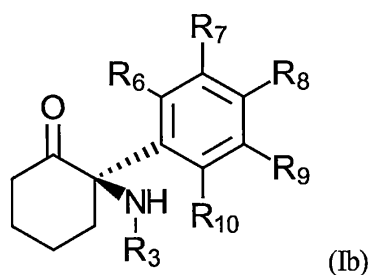
を有する。

【0201】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0202】

【化 6 4】



30

【0203】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はOMeであり、R3はC1～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択され、ただしR6、R7又はR8がOMeであり、R6～R10のその他がHであるとき、R3はC3～C10アルキルである)

を有する。

【0204】

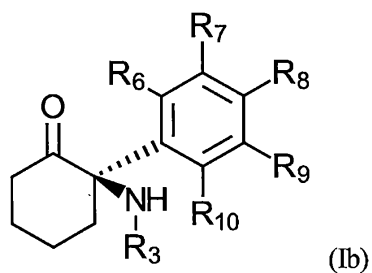
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0205】

40

50

【化 6 5】



10

【 0 2 0 6】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の 1 つ又は複数は F であり、R 3 は C 1 ～ C 10 アルキル、C 2 ～ C 10 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 10 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 10 アルキルから選択される) を有する。

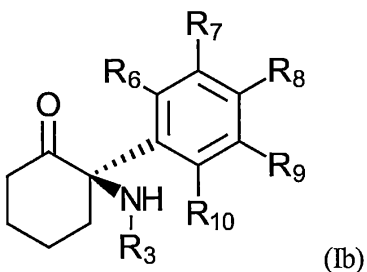
【 0 2 0 7】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【 0 2 0 8】

【化 6 6】

20



30

【 0 2 0 9】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の 1 つ又は複数は Me であり、R 3 は C 1 ～ C 10 アルキル、C 2 ～ C 10 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 10 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 10 アルキルから選択される) を有する。

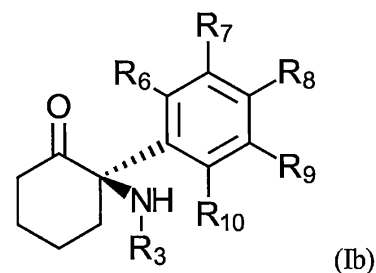
【 0 2 1 0】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I b) :

【 0 2 1 1】

【化 6 7】

40



【 0 2 1 2】

50

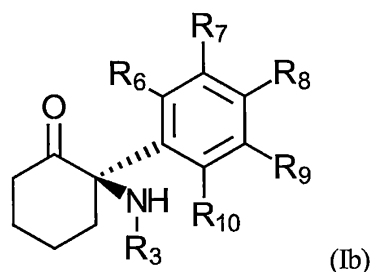
(式中、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の1つ又は複数はOHであり、R₃はC₁～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択され、ただしR₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₅アルキルである)を有する。

【0213】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0214】

【化68】



【0215】

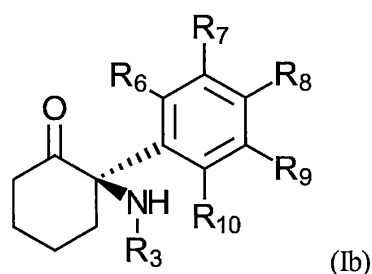
(式中、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の1つ又は複数はOMeであり、R₃はC₁～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択され、ただしR₆、R₇又はR₈がOMeであり、R₆～R₁₀のその他がHであるとき、R₃はC₃～C₅アルキルである)を有する。

【0216】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0217】

【化69】



【0218】

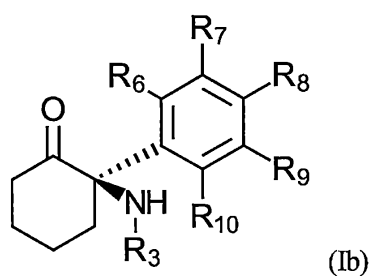
(式中、R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀の1つ又は複数はFであり、R₃はC₁～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択される)を有する。

【0219】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(Ib)：

【0220】

【化 7 0】



10

【 0 2 2 1】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は M e であり、R 3 は C 1 ~ C 5 アルキル、C 2 ~ C 5 フルオロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ~ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 5 アルキルから選択される) を有する。

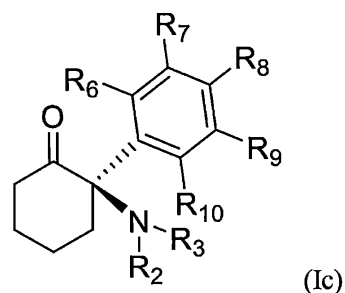
【 0 2 2 2】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I c) :

【 0 2 2 3】

【化 7 1】

20



30

【 0 2 2 4】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O H であり、R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ~ C 5 アルキル、C 2 ~ C 5 フルオロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ~ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 5 アルキルから選択されるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ~ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ~ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される) を有する。

【 0 2 2 5】

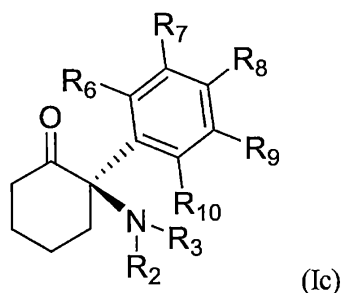
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I c) :

【 0 2 2 6】

40

50

【化 7 2】



10

【 0 2 2 7】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O M e であり、R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

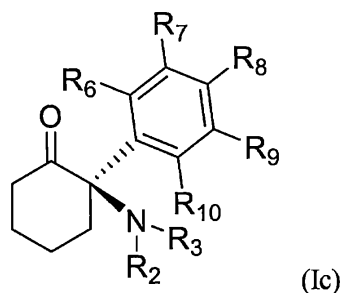
20

【 0 2 2 8】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I c) :

【 0 2 2 9】

【化 7 3】



30

【 0 2 3 0】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は F であり、R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

40

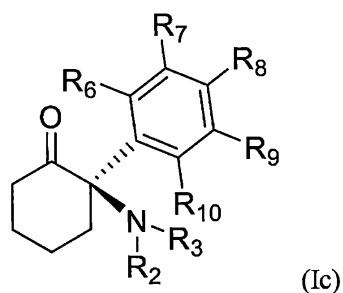
【 0 2 3 1】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I c) :

【 0 2 3 2】

50

【化 7 4】



10

【 0 2 3 3】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は M e であり、R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

20

【 0 2 3 4】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

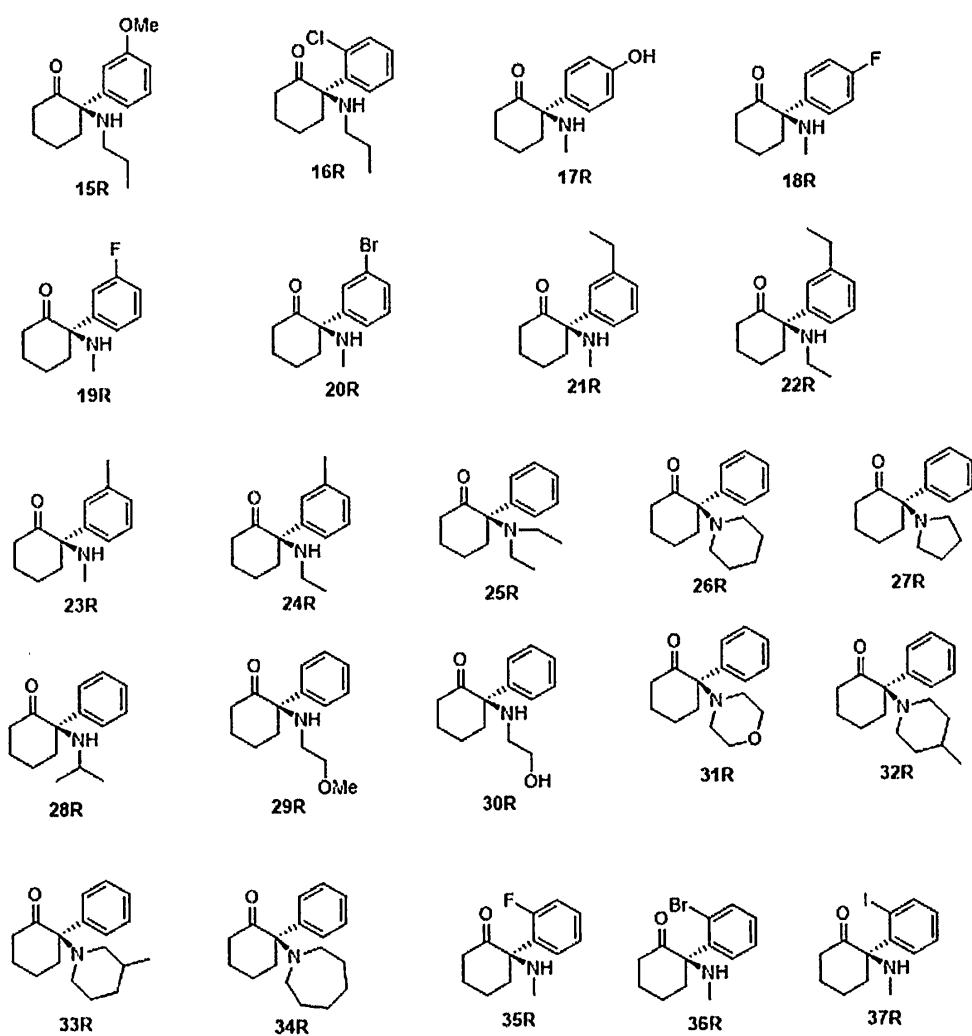
【 0 2 3 5】

30

40

50

【化 7 5 A】



【 0 2 3 6 】

10

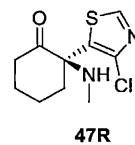
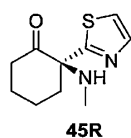
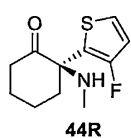
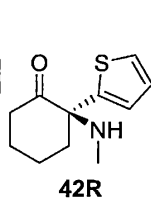
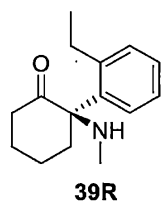
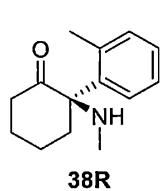
20

30

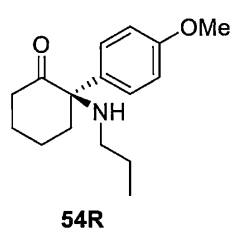
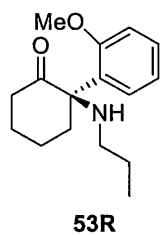
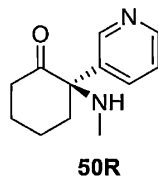
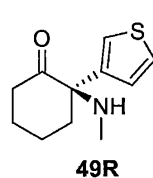
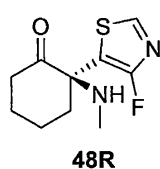
40

50

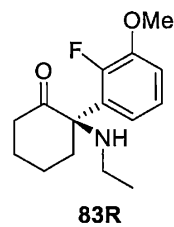
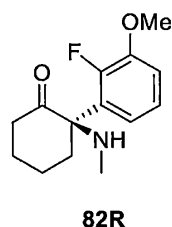
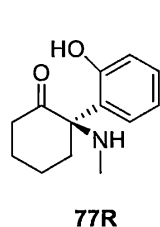
【化 7 5 B】



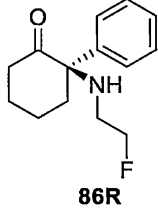
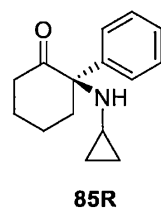
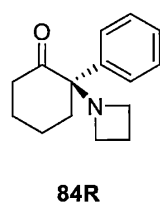
10



20



30



【 0 2 3 7】

から選択される。

40

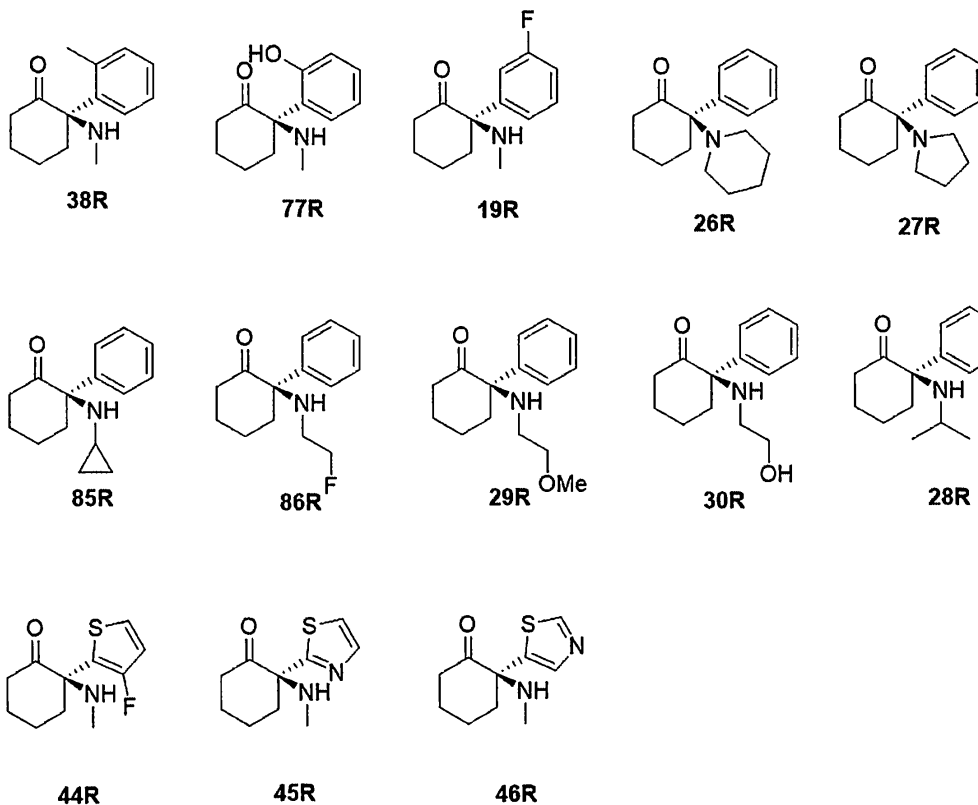
【 0 2 3 8】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

【 0 2 3 9】

50

【化 7 6】



【 0 2 4 0】

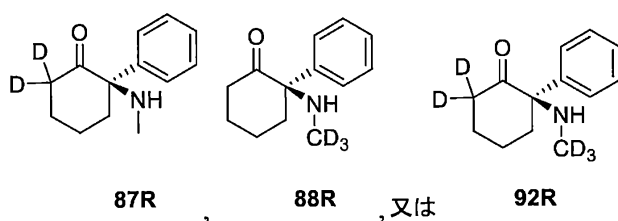
から選択される。

【 0 2 4 1】

別の態様では、担体及び構造：

【 0 2 4 2】

【化 7 7】



【 0 2 4 3】

(式中、Dは重水素富化H部位を表す)

を有する化合物を含む組成物が本明細書において提供される。

【 0 2 4 4】

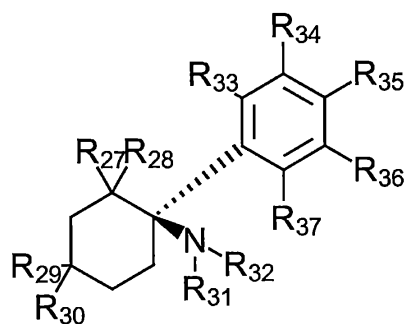
一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは0.02%~100%である。一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは20%~100%、50%~100%、70%~100%、90%~100%、97%~100%、又は99%~100%である。

【 0 2 4 5】

別の態様では、一般構造 (I I I)：

【 0 2 4 6 】

【 化 7 8 】



(III)

10

【 0 2 4 7 】

(式中、R 3 1 及び R 3 2 は、それぞれ H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ であり、R 3 8 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 3 9 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は R 3 1 及び R 3 2 は、それらが結合する窒素原子と一緒に becoming C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐 C 1 ～ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、R 2 7、R 2 8、R 2 9、R 3 0 は、それぞれ独立して H、直鎖状若しくは分岐 C 1 ～ C 1 0 アルキル、F から選択されるか、又は R 2 7 及び R 2 8 若しくは R 2 9 及び R 3 0 は、それらが結合する炭素原子と一緒に becoming シクロアルキル環を形成するか、又はそれらが結合する炭素及び 1 つ若しくは複数のヘテロ原子と一緒に becoming シクロヘテロアルキル環を形成し、R 3 3、R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 はそれぞれ独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{40}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-SR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R 4 0、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6 及び R 4 7 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、ただし R 2 7、R 2 8、R 2 9 若しくは R 3 0 の少なくとも 1 つは H とは異なるか、又は R 2 7 及び R 2 8 の 1 つが Me であり、R 2 7 及び R 2 8 の他方が H であるとき、R 3 2 は C 2 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_{38}-O-R_{39}$ である)

を有する化合物が本明細書において提供される。

20

30

【 0 2 4 8 】

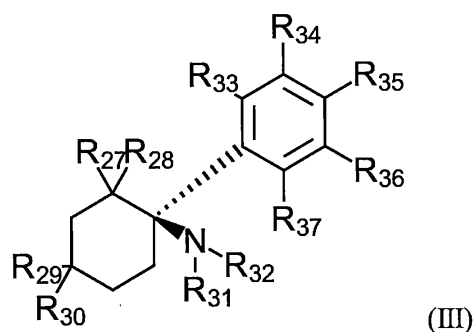
一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造 (I I I) :

【 0 2 4 9 】

40

50

【化 7 9】



10

【 0 2 5 0】

(式中、R₃₁及びR₃₂は、それぞれH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ であり、R₃₈はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₃₉はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又はR₃₁及びR₃₂は、それらが結合する窒素原子と一緒に becoming C₃～C₆シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C₁～C₂アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、R₂₇及びR₂₈はフッ素であり、R₂₉及びR₃₀はHであり、R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆及びR₃₇は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆及びR₄₇はそれぞれ独立して、H、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択される)

20

を有する。

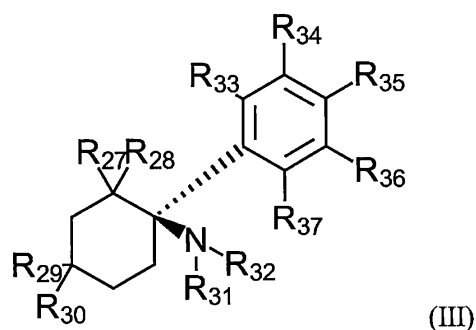
【 0 2 5 1】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、一般構造(III)：

30

【 0 2 5 2】

【化 8 0】



40

【 0 2 5 3】

(式中、R₃₁及びR₃₂は、それぞれH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ であり、R₃₈はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₃₉はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又はR₃₁及びR₃₂は、それらが結合する窒素原子と一緒に becoming C₃～C₆シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C₁～C₂アルキルに

50

よって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、R 2 7及びR 2 8は、それらが結合する炭素及び酸素原子と一緒にオキセタン環を形成し、R 2 9及びR 3 0はHであり、R 3 3、R 3 4、R 3 5、R 3 6及びR 3 7は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、-OR 4 0、C 1～C 10アルキル、C 2～C 10アルケニル、C 2～C 10アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR 4 1R 4 2、-SR 4 3、-SO₂R 4 4、-CO₂R 4 5、-C(=O)NR 4 6R 4 7から選択され、R 4 0、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6及びR 4 7は、それぞれ独立してH、C 1～C 10アルキル、C 2～C 10アルケニル、C 2～C 10アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選

10

択される）

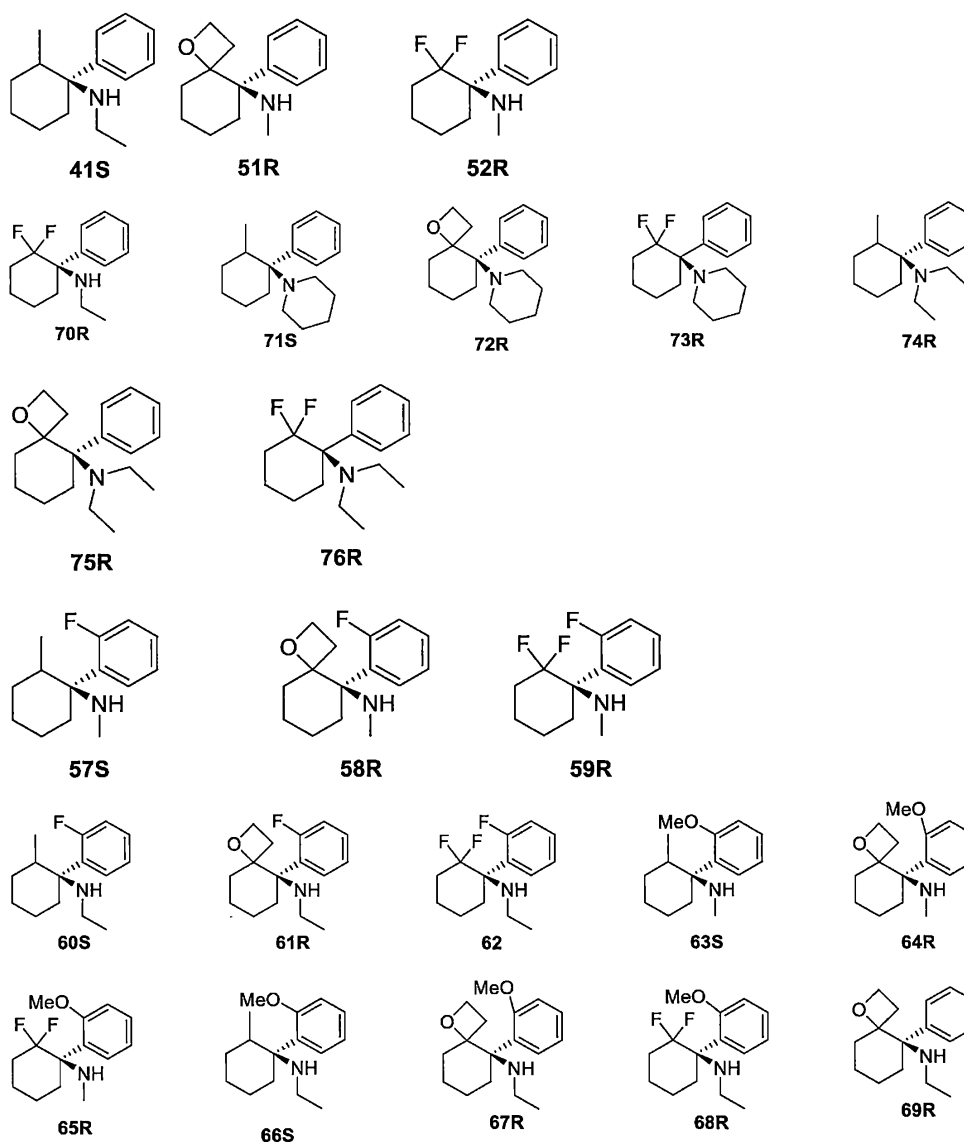
を有する。

【0254】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

【0255】

【化81】



20

30

40

【0256】

50

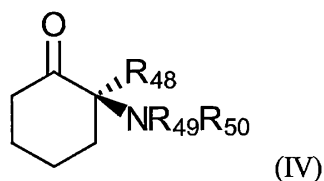
から選択される。

【0257】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に構造（IV）：

【0258】

【化82】



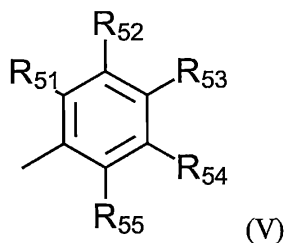
10

【0259】

【式中、R48は、フェニル、チアゾール、チオフェン、ピリジン、又は一般式（V）；

【0260】

【化83】



20

【0261】

（式中、R51、R52、R53、R54及びR55は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、OMe、C1～C10アルキルから選択され、

R49及びR50は、それぞれ独立してH及びC1～C10アルキルから選択されるか、又はR49及びR50は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって、任意選択で場合によっては、1つ又は複数のC1～C10アルキルで置換されたC3～C9シクロヘテロアルキル環を形成し、

ただし、R51がClであり、R52～R55がHであり、R49又はR50がHであるとき、R49又はR50の他方はC2～C10アルキルである）

の部分からなる群から選択される]

の化合物を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0262】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

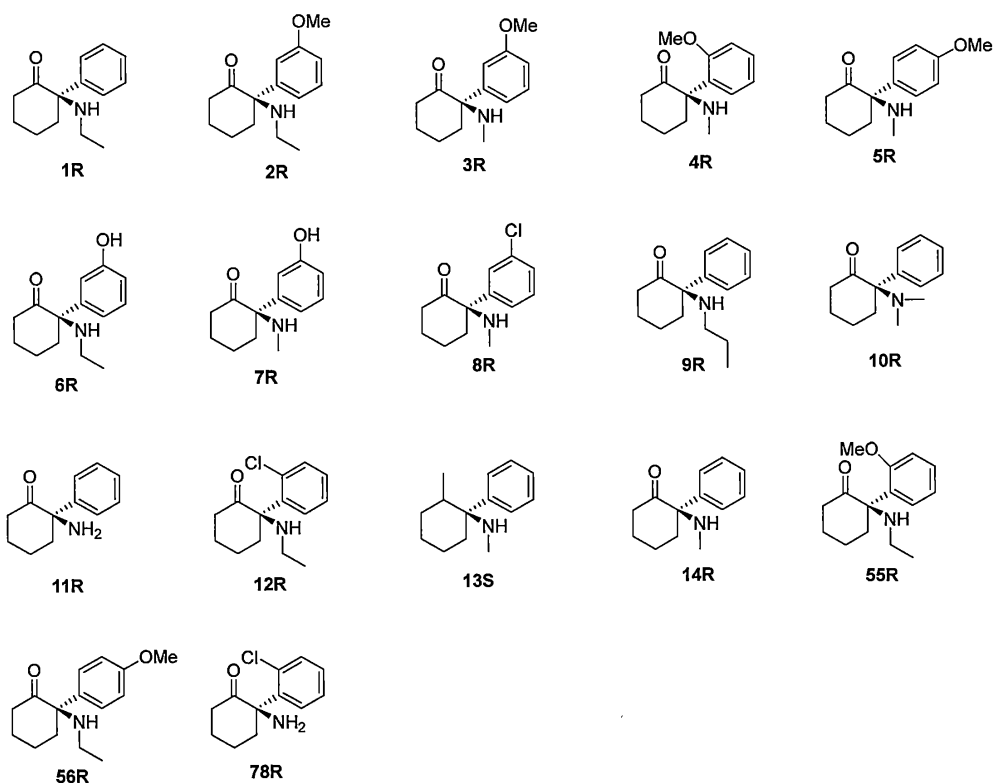
【0263】

30

40

50

【化 8 4】



10

20

【 0 2 6 4】

から選択される。

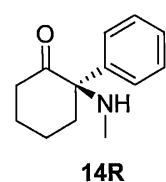
【 0 2 6 5】

一部の実施形態では、本明細書において提供される化合物は、

【 0 2 6 6】

【化 8 5】

30



【 0 2 6 7】

から選択される。

【 0 2 6 8】

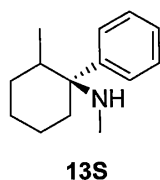
別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、一般に、

【 0 2 6 9】

40

50

【化 8 6】



【0 2 7 0】

10

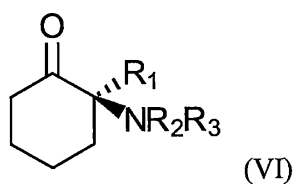
化合物を対象に投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0 2 7 1】

別の態様では、一般構造 (V I) :

【0 2 7 2】

【化 8 7】



20

【0 2 7 3】

(式中、R 1 は、フェニル、任意選択で置換されていてもよいチアゾール、任意選択で置換されていてもよいチオフェン、任意選択で置換されていてもよいピリジン、一般式 (V I I) の部分からなる群から選択され、

R 1 がフェニルであるとき、

R 2 及び R 3 は、独立して H、C D 3、分岐又はシクロ C 3 アルキル、C 4 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 ハロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ~ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 1 0 アルキルから選択され、D は重水素富化 H 部位を表し、R 2 及び R 3 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は

30

R 2 及び R 3 は、独立して C 2 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 ハロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ~ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって C 3 ~ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ~ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

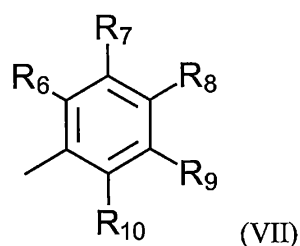
R 1 が一般式 (V I I) :

40

【0 2 7 4】

50

【化 8 8】



【0 2 7 5】

の部分であるとき、R 2 及び R 3 は、独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、R 2 及び R 3 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒になって C 3 ～ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 は、独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{11}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ から選択され、R 1 1、R 1 2、R 1 3、R 1 4、R 1 5、R 1 6、R 1 7 及び R 1 8 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ アルキル、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、R 6 ～ R 1 0 の少なくとも 1 つは H 以外であり、R 6 も R 1 0 もハロゲンではなく、

ただし、R 7 が Cl であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし R 7 が OH であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R 6、R 7、若しくは R 8 が OMe であり、R 6 ～ R 1 0 のその他がそれぞれ H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であり、

R 1 がチアゾール、チオフェン、及びピリジンから選択されるとき、それぞれ任意選択で場合によっては、1 つ又は複数の OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{19}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、R 1 9、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 2 4、R 2 5 及び R 2 6 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

R 2 及び R 3 は、独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

10

20

30

40

50

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって C 3 ～ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

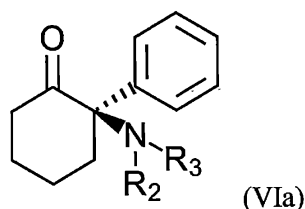
を有する化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【 0 2 7 6 】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I a) :

【 0 2 7 7 】

【 化 8 9 】



【 0 2 7 8 】

(式中、R 2 及び R 3 は、独立して H、分岐又はシクロ C 3 アルキル、C 4 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、R 2 及び R 3 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は

R 2 及び R 3 は、独立して C 2 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素環と一緒にあって C 3 ～ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

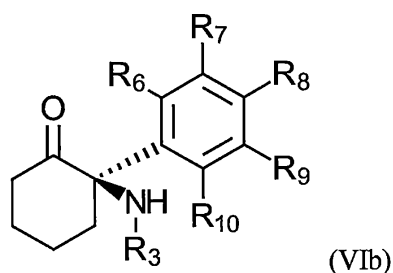
を有する。

【 0 2 7 9 】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【 0 2 8 0 】

【 化 9 0 】



【 0 2 8 1 】

(式中、R₃は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、又は－R₄－O－R₅であり、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、

R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀は、独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、－OR₁₁、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、－NR₁₂R₁₃、－SR₁₄、－SO₂R₁₅、－CO₂R₁₆、－C(=O)NR₁₇R₁₈から選択され、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリー

10

ル、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、R₆～R₁₀の少なくとも1つはH以外であり、R₆もR₁₀もハロゲンではなく、

ただし、R₇がClであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル若しくは－R₄－O－R₅であるか、又は

ただし、R₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル若しくは－R₄－O－R₅であるか、又は

ただし、R₆、R₇、若しくはR₈がOMeであり、R₆～R₁₀のその他がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル若しくは－R₄－O－R₅である)

20

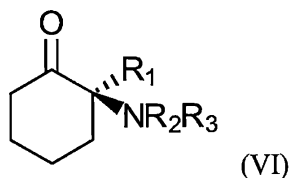
を有する。

【0282】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(VI)：

【0283】

【化91】



30

【0284】

(式中、R₁はチアゾール、チオフェン及びピリジンから選択され、それぞれ任意選択で場合によっては、1つ又は複数のOH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、－OR₁₉、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、－NR₂₀R₂₁、－SR₂₂、－SO₂R₂₃、－CO₂R₂₄、－C(=O)NR₂₅R₂₆で置換され、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅及びR₂₆は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリー

40

ル、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、R₂及びR₃は、独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、－R₄－O－R₅から選択され、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又は

R₂及びR₃は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC₃～C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素

50

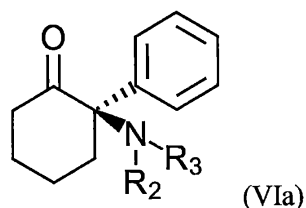
原子によって中断される)
を有する。

【0285】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I a) :

【0286】

【化92】



10

【0287】

(式中、R2及びR3は、独立してH、分岐又はシクロC3アルキル、C4～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、-R4-O-R5から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択され、R2及びR3の少なくとも1つはH以外である)

20

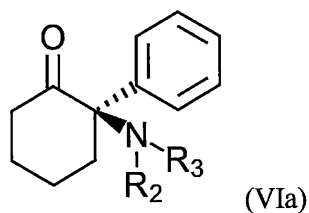
を有する。

【0288】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I a) :

【0289】

【化93】



30

【0290】

(式中、R2及びR3は、独立してC2～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、-R4-O-R5から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択される)

40

を有する。

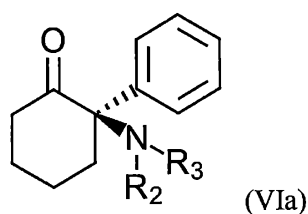
【0291】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I a) :

【0292】

50

【化 9 4】



10

【 0 2 9 3】

(式中、R₂ 及び R₃ は、それらが結合する窒素環と一緒にあって C₃～C₉ シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の C₁～C₁₀ アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

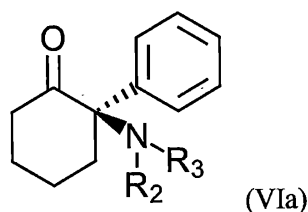
【 0 2 9 4】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I a) :

【 0 2 9 5】

20

【化 9 5】



30

【 0 2 9 6】

(式中、R₂ は H であり、R₃ は分岐又はシクロ C₃ アルキル、C₄～C₅ アルキル、C₂～C₅ フルオロアルキル、-R₄-O-R₅ から選択され、R₄ は C₂～C₅ アルキレンであり、R₅ は H 及び C₁～C₅ アルキルから選択される)

を有する。

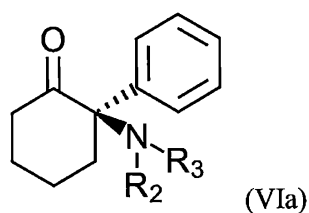
【 0 2 9 7】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I a) :

【 0 2 9 8】

【化 9 6】

40



50

【0299】

(式中、 R_2 及び R_3 は、独立して $C_2 \sim C_5$ アルキル、 $C_2 \sim C_5$ フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、 R_4 は $C_2 \sim C_5$ アルキレンであり、 R_5 は H 及び $C_1 \sim C_5$ アルキルから選択される)

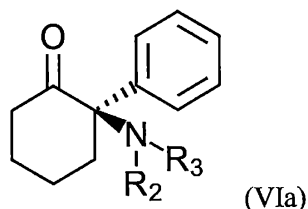
を有する。

【0300】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (VIa) :

【0301】

【化97】



10

【0302】

(式中、 R_2 及び R_3 は、それらが結合する窒素環と一緒に $C_3 \sim C_6$ シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の $C_1 \sim C_2$ アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

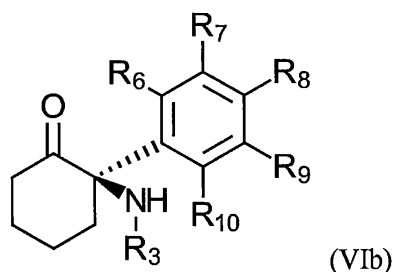
を有する。

【0303】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (VIb) :

【0304】

【化98】



30

【0305】

(式中、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 及び R_{10} の1つ又は複数の OH であり、 R_3 は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、 R_4 は $C_2 \sim C_{10}$ アルキレンであり、 R_5 は H 及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択され、

ただし、 R_7 が OH であり、 R_6 、 $R_8 \sim R_{10}$ が H であるとき、 R_3 は $C_3 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である)

を有する。

【0306】

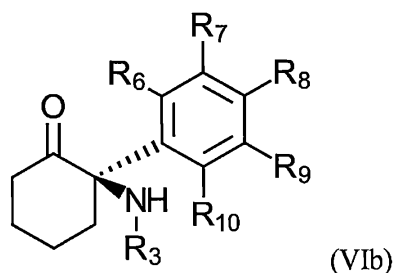
40

50

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【0307】

【化99】



10

【0308】

(式中、R7、R8、及びR9の1つ又は複数はハロゲン (F、Cl、Br、Iから選択される) であり、

R3はC1~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2~C10アルキレンであり、R5はH及びC1~C10アルキルから選択され、

20

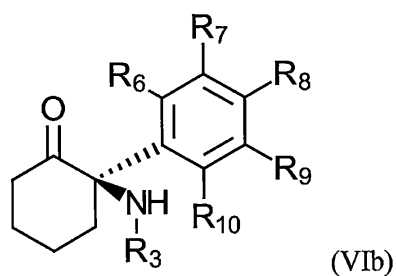
ただし、R7がClであり、R6、R8~R10がHであるとき、R3はC3~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である)を有する。

【0309】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【0310】

【化100】



30

【0311】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はOMeであり、

R3はC1~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2~C10アルキレンであり、R5はH及びC1~C10アルキルから選択され、

40

ただし、R6、R7又はR8がOMeであり、R6~R10のその他がHであるとき、R3はC3~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である)を有する。

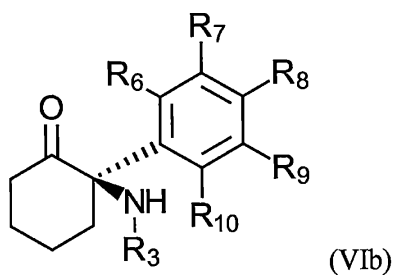
【0312】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

50

【 0 3 1 3 】

【 化 1 0 1 】



10

【 0 3 1 4 】

(式中、R 7、R 8、及びR 9の1つ又は複数はFであり、

R 3はC 1～C 10アルキル、C 2～C 10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4はC 2～C 10アルキレンであり、R 5はH及びC 1～C 10アルキルから選択される)

を有する。

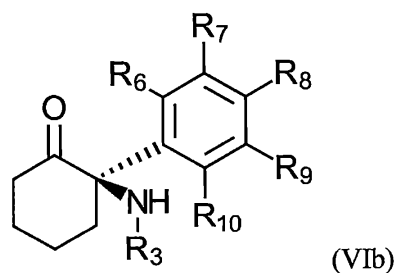
20

【 0 3 1 5 】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【 0 3 1 6 】

【 化 1 0 2 】



30

【 0 3 1 7 】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9及びR 10の1つ又は複数はMeであり、

R 3はC 1～C 10アルキル、C 2～C 10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4はC 2～C 10アルキレンであり、R 5はH及びC 1～C 10アルキルから選択される)

を有する。

40

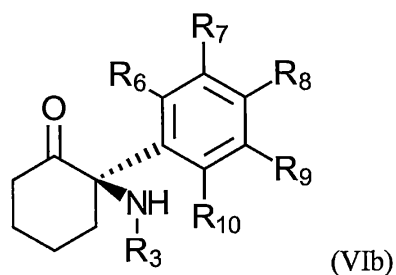
【 0 3 1 8 】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【 0 3 1 9 】

50

【化 1 0 3】



10

【0 3 2 0】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O H であり、
R 3 は C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、
R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択され、

ただし、R 7 が O H であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である)
を有する。

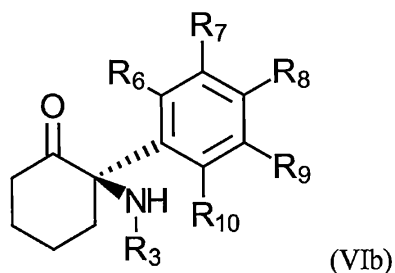
20

【0 3 2 1】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【0 3 2 2】

【化 1 0 4】



30

【0 3 2 3】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O M e であり、
R 3 は C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、
R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択され、

ただし、R 6、R 7 又は R 8 が O M e であり、R 6 ～ R 1 0 のその他が H であるとき、
R 3 は C 3 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である)
を有する。

40

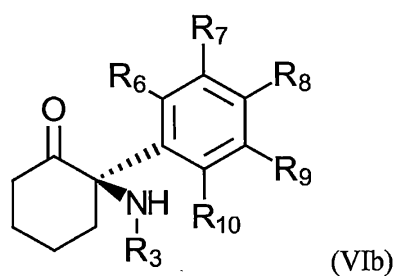
【0 3 2 4】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【0 3 2 5】

50

【化 1 0 5】



10

【 0 3 2 6】

(式中、R 7、R 8、又はR 9の1つ又は複数はFであり、
R 3はC 1～C 5アルキル、C 2～C 5フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4はC 2～C 5アルキレンであり、R 5はH及びC 1～C 5アルキルから選択される)
を有する。

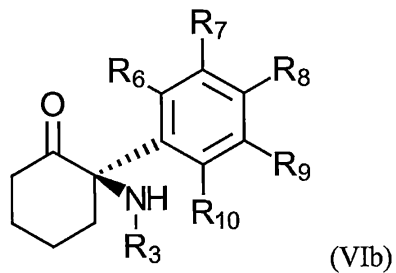
【 0 3 2 7】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I b) :

【 0 3 2 8】

【化 1 0 6】

20



30

【 0 3 2 9】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9及びR 10の1つ又は複数はMeであり、
R 3は、C 1～C 5アルキル、C 2～C 5フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4はC 2～C 5アルキレンであり、R 5はH及びC 1～C 5アルキルから選択される)
を有する。

【 0 3 3 0】

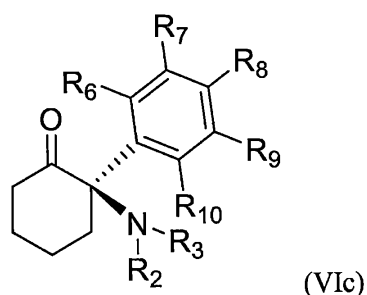
一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I c) :

【 0 3 3 1】

40

50

【化 1 0 7】



10

【 0 3 3 2】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O H であり、

R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される) を有する。

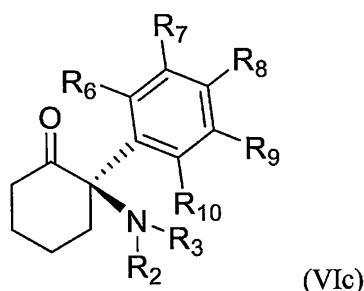
20

【 0 3 3 3】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I c) :

【 0 3 3 4】

【化 1 0 8】



30

【 0 3 3 5】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O M e であり、

R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される) を有する。

40

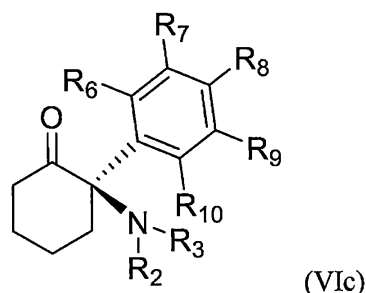
【 0 3 3 6】

50

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I c) :

【0337】

【化109】



10

【0338】

(式中、R7、R8、及びR9の1つ又は複数はFであり、

R2及びR3は、独立してC1～C5アルキル、C2～C5フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C5アルキレンであり、R5はH及びC1～C5アルキルから選択されるか、又は

20

R2及びR3は、それらが結合される窒素原子と一緒にC3～C6シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C2アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

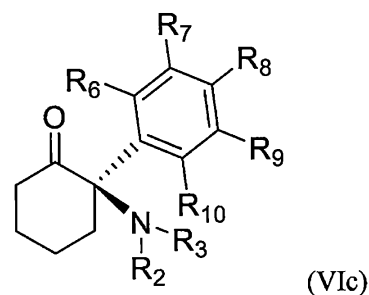
を有する。

【0339】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I c) :

【0340】

【化110】



30

【0341】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はMeであり、

R2及びR3は、独立してC1～C5アルキル、C2～C5フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C5アルキレンであり、R5はH及びC1～C5アルキルから選択されるか、又は

R2及びR3は、それらが結合される窒素原子と一緒にC3～C6シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C2アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

50

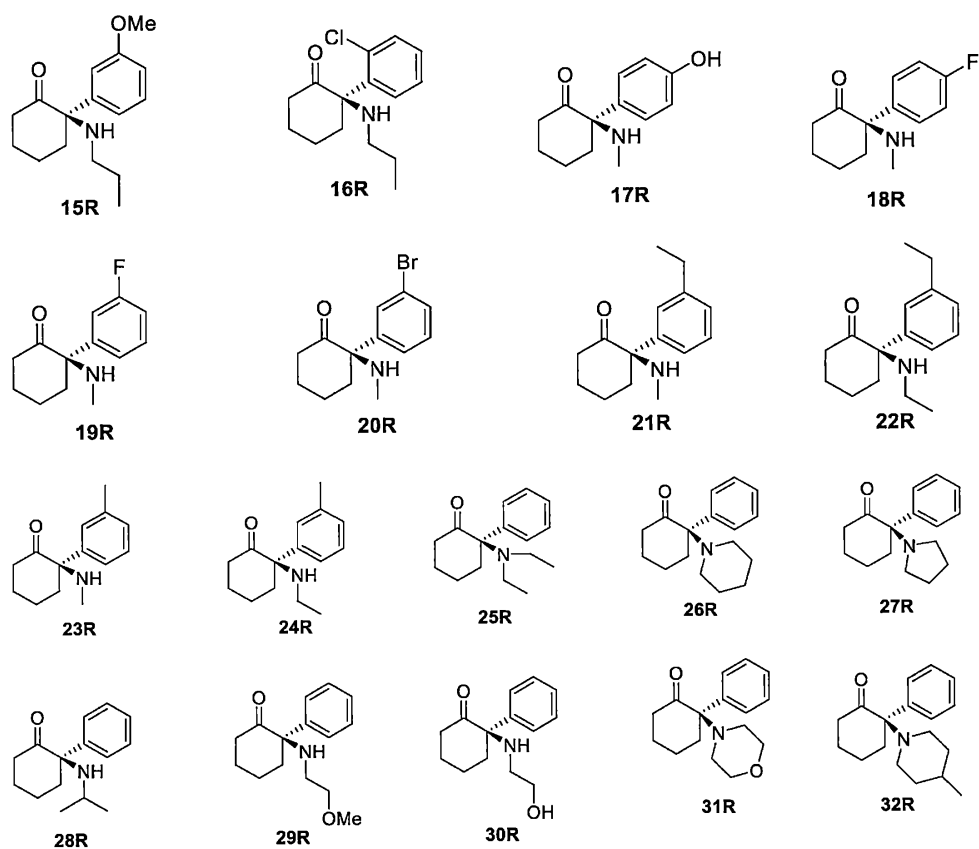
を有する。

【 0 3 4 2 】

一部の実施形態では、化合物は、：

【 0 3 4 3 】

【 化 1 1 1 A 】



【 0 3 4 4 】

10

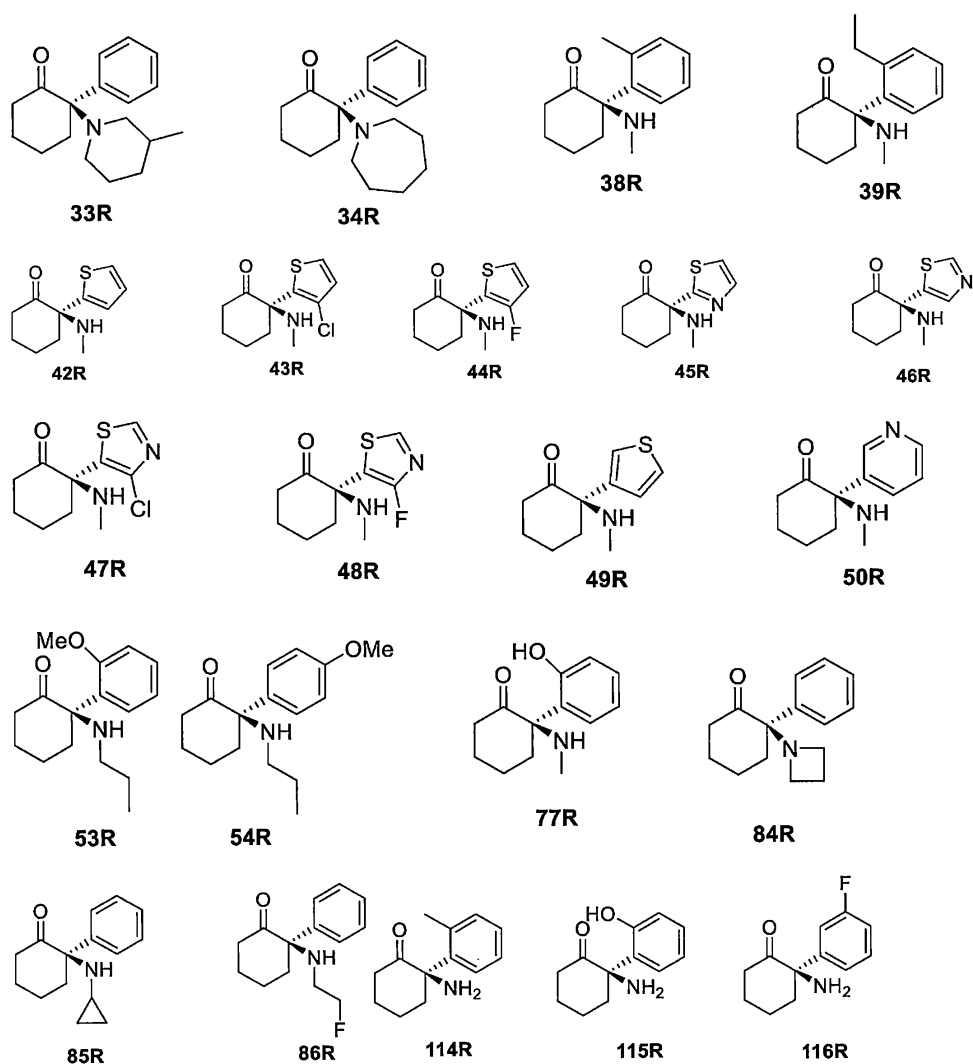
20

30

40

50

【化 1 1 1 B】



10

20

30

【 0 3 4 5 】
から選択される。

【 0 3 4 6 】

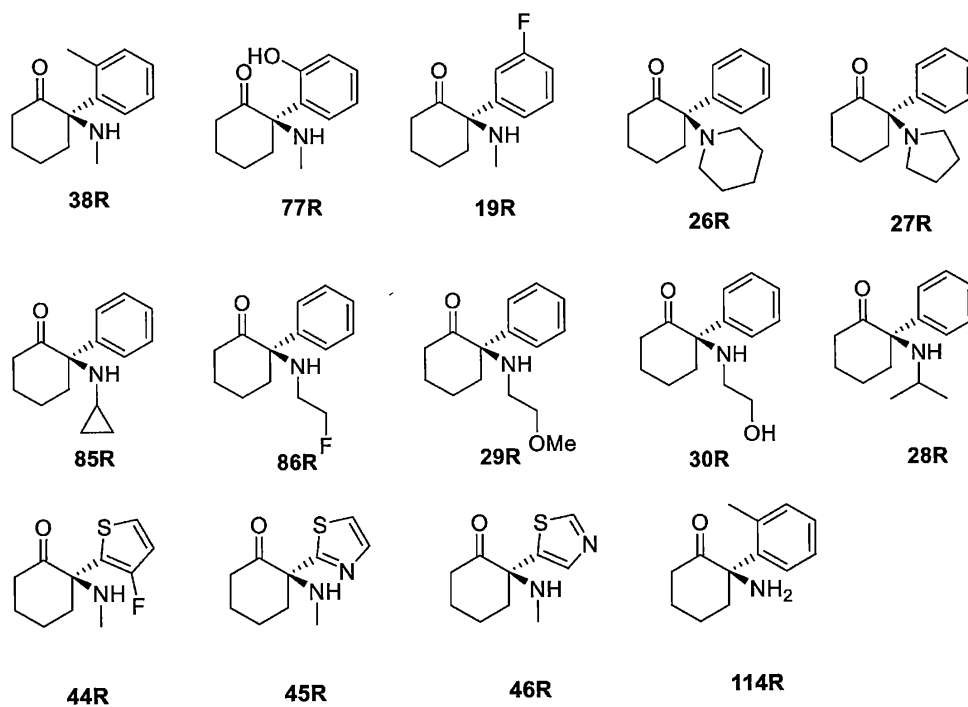
一部の実施形態では、化合物は、：

【 0 3 4 7 】

40

50

【化 1 1 2】



【 0 3 4 8】

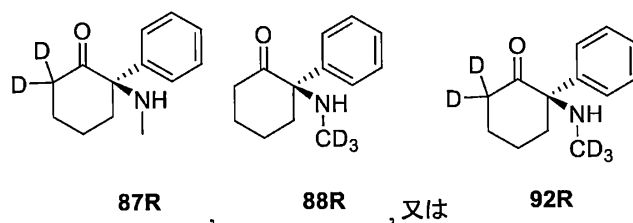
から選択される。

【 0 3 4 9】

別の態様では、担体及び構造：

【 0 3 5 0】

【化 1 1 3】



【 0 3 5 1】

(式中、Dは重水素富化H部位を表す)

を有する化合物を含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【 0 3 5 2】

一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは0.02%~100%である。

【 0 3 5 3】

一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位に

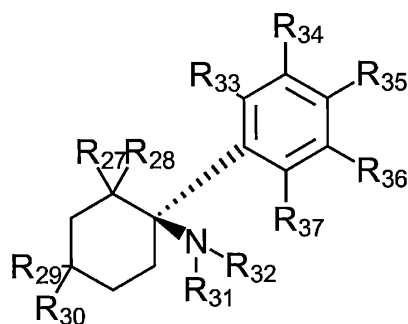
おける重水素のレベルは20%~100%、50%~100%、70%~100%、90%~100%、97%~100%、又は99%~100%である。

【0354】

別の態様では、一般構造(VIII)：

【0355】

【化114】



(VIII)

10

【0356】

(式中、R31及びR32は、独立してH、C1~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ から選択され、R38はC2~C10アルキレンであり、R39はH及びC1~C10アルキルから選択されるか、又は

R31及びR32は、それらが結合する窒素原子と一緒に becoming C3~C6シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C1~C10アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R27、R28、R29、R30は、それぞれ独立してH、直鎖状若しくは分岐C1~C10アルキル、Fから選択され、R27、R28、R29若しくはR30の少なくとも1つはH以外であるか、又は

R27及びR28、若しくはR29及びR30は、それらが結合する炭素原子と一緒に becoming シクロアルキル環を形成するか、又はそれらが結合する炭素及び1つ若しくは複数のヘテロ原子と一緒に becoming シクロヘテロアルキル環を形成し、

R33、R34、R35、R36及びR37は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、C1~C10アルキル、C2~C10アルケニル、C2~C10アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R40、R41、R42、R43、R44、R45、R46及びR47は、それぞれ独立してH、C1~C10アルキル、C2~C10アルケニル、C2~C10アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

ただし、R27及びR28の1つがMeであり、R27及びR28の他方がHであり、R29~R30及びR33~R37がそれぞれHであり、R31又はR32がHであるとき、R31又はR32の他方はC2~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル又は $-R_{38}-O-R_{39}$ である)

を有する化合物、又はその化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物であって、組成物がその反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む、組成物が本明細書において提供される。

【0357】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(VIII)：

20

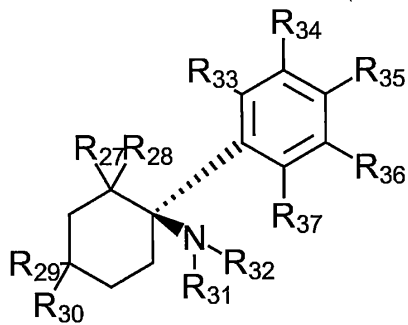
30

40

50

【 0 3 5 8 】

【 化 1 1 5 】



(VIII)

10

【 0 3 5 9 】

(式中、R 3 1 及び R 3 2 は、独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ から選択され、R 3 8 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 3 9 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

R 3 1 及び R 3 2 は、それらが結合する窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐 C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R 2 7 及び R 2 8 はフッ素であり、R 2 9 及び R 3 0 は H であり、

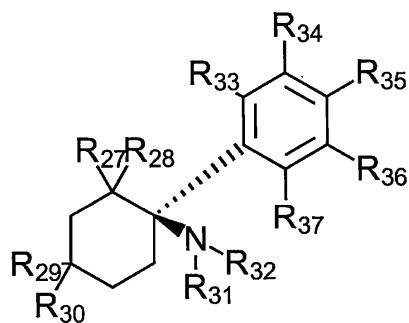
R 3 3、R 3 4、R 3 5、R 3 6 及び R 3 7 は、それぞれ独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{40}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R 4 0、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6 及び R 4 7 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$ アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択される) を有する。

【 0 3 6 0 】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (V I I I) :

【 0 3 6 1 】

【 化 1 1 6 】



(VIII)

40

50

【0362】

(式中、R₃₁及びR₃₂は、独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ から選択され、R₃₈はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₃₉はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択されるか、又は

R₃₁及びR₃₂は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってC₃～C₆シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C₁～C₂アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R₂₇及びR₂₈は、それらが結合する炭素及び酸素原子と一緒にあってオキセタン環を形成し、

R₂₉及びR₃₀はHであり、

R₃₃、R₃₄、R₃₅、R₃₆及びR₃₇は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{41}R_{42}$ 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R₄₀、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆及びR₄₇は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択される)

を有する。

【0363】

一部の実施形態では、化合物は、

【0364】

10

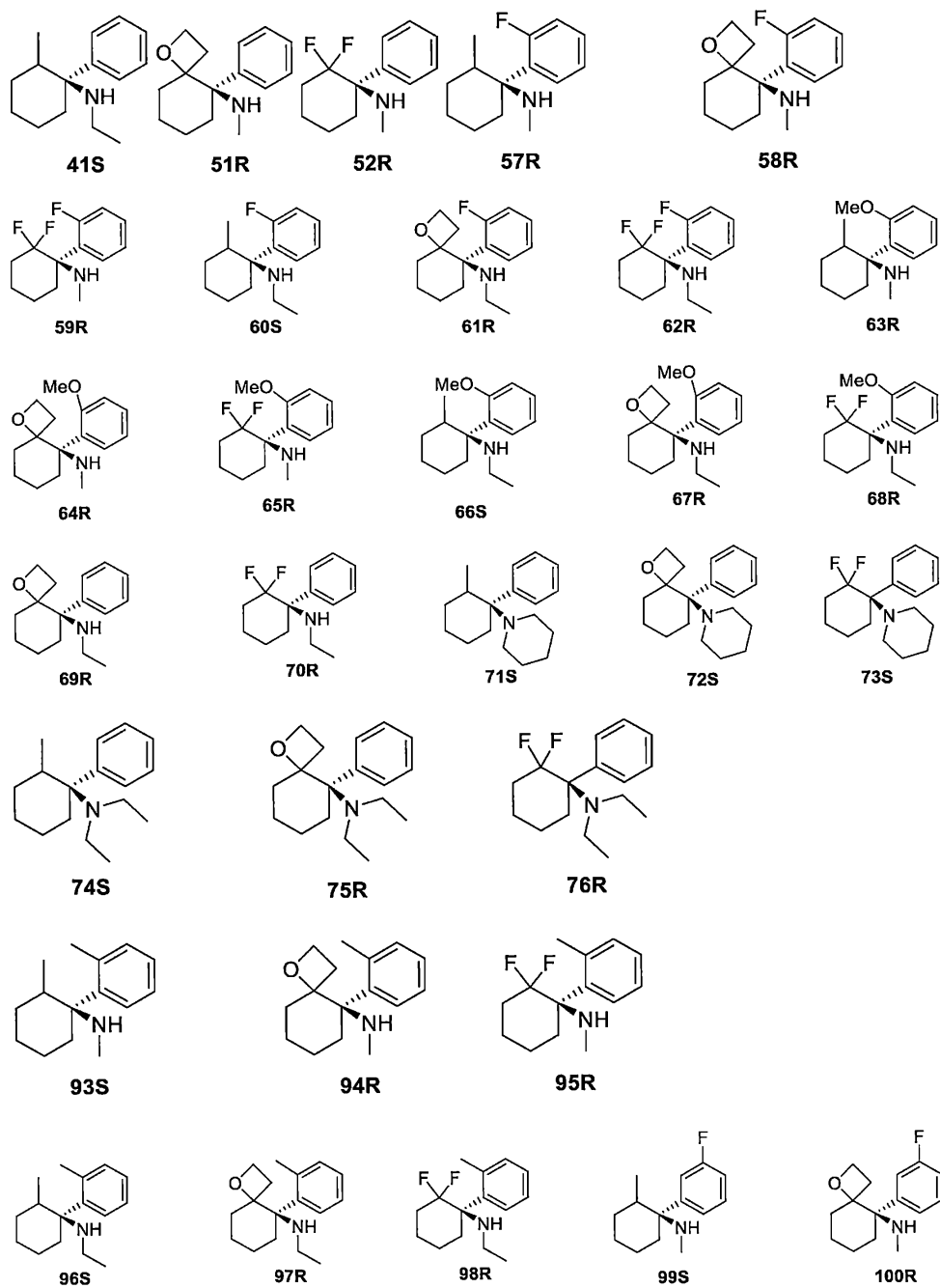
20

30

40

50

【化 1 1 7 A】



10

20

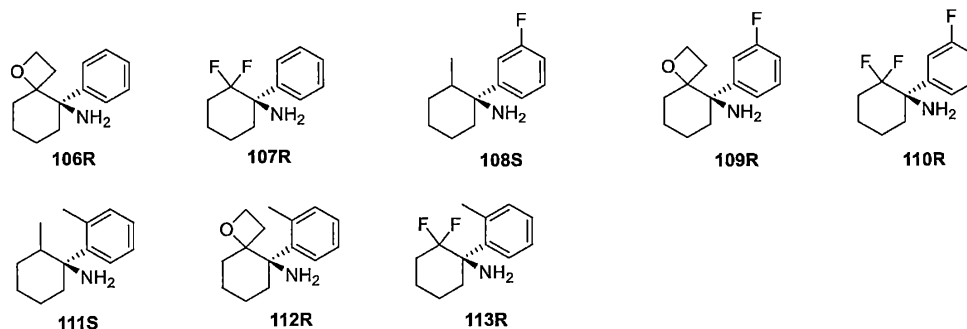
30

40

【 0 3 6 5】

50

【化 1 1 7 B】



10

【 0 3 6 6 】

から選択される。

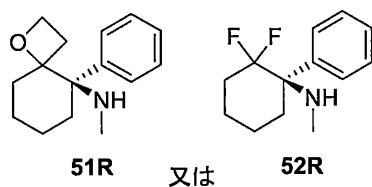
【 0 3 6 7 】

一部の実施形態では、化合物は、

【 0 3 6 8 】

【化 1 1 8】

20



30

【 0 3 6 9 】

から選択される。

【 0 3 7 0 】

一部の実施形態では、化合物の光学純度は、 $> 5\%$ 、 $> 25\%$ 、 $> 50\%$ 、 $> 75\%$ 、 $> 90\%$ 、 $> 95\%$ 、 $> 97\%$ 、 $> 98\%$ 、又は $> 99\%$ である。

【 0 3 7 1 】

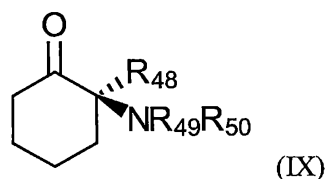
別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、構造 (IX) :

40

【 0 3 7 2 】

50

【化 1 1 9】



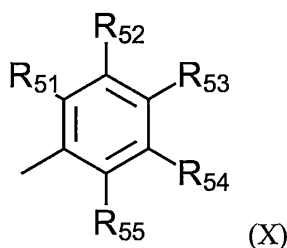
10

【 0 3 7 3】

〔式中、R 4 8 は、フェニル、チアゾール、チオフェン、ピリジン、又は一般式 (X) ；

【 0 3 7 4】

【化 1 2 0】



20

〔式中、R 5 1 及び R 5 5 は、独立して H、OH、OMe、C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、

R 5 2、R 5 3、及び R 5 4 は、それぞれ独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、OMe、C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、

30

R 4 9 及び R 5 0 は、それぞれ独立して H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は R 4 9 及び R 5 0 は、それらが結合される窒素原子と一緒に、任意選択で場合によっては、1 つ又は複数の C 1 ～ C 1 0 アルキルで置換された C 3 ～ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成する)

の部分からなる群から選択される]

の化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物を対象に投与する工程を含み、前記の化合物がその反対の鏡像異性体よりも濃縮されている、方法が本明細書において提供される。

【 0 3 7 5】

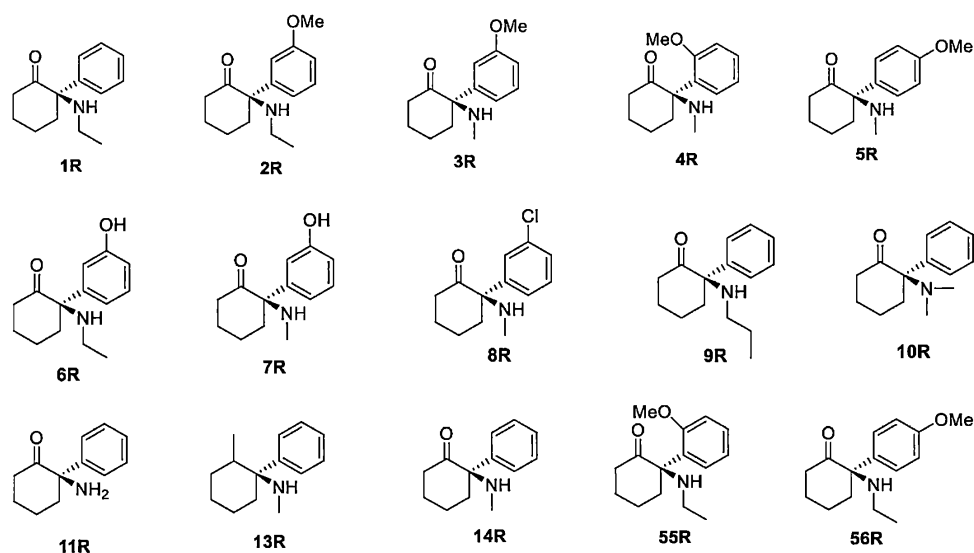
一部の実施形態では、化合物は、

40

【 0 3 7 6】

50

【化 1 2 1】



10

20

【 0 3 7 7】

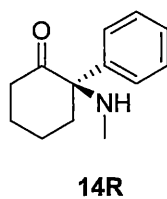
から選択される。

【 0 3 7 8】

一部の実施形態では、化合物は、構造：

【 0 3 7 9】

【化 1 2 2】



30

【 0 3 8 0】

を有する。

【 0 3 8 1】

一部の実施形態では、対象における処置される障害は、うつ病又は不安うつ病である。
 一部の実施形態では、組成物は経口投与される。

40

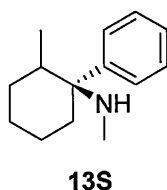
【 0 3 8 2】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、化合物：

【 0 3 8 3】

50

【化 1 2 3】



10

【0 3 8 4】

又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物を対象に投与する工程を含み、前記の化合物がその反対の鏡像異性体よりも濃縮されている、方法が本明細書において提供される。

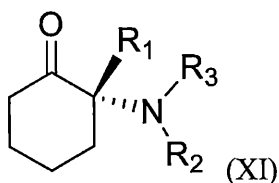
【0 3 8 5】

別の態様では、一般構造 (X I) :

【0 3 8 6】

【化 1 2 4】

20



【0 3 8 7】

(式中、R 1 は、フェニル、任意選択で置換されていてもよいチアゾール、任意選択で置換されていてもよいチオフェン、任意選択で置換されていてもよいピリジン、一般式 (X I I) の部分からなる群から選択され、

30

R 1 がフェニルであるとき、

R 2 及び R 3 は、独立して H、C D 3、分岐又はシクロ C 3 アルキル、C 4 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 ハロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ~ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 1 0 アルキルから選択され、D は重水素富化 H 部位を表し、R 2 及び R 3 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は

R 2 及び R 3 は、独立して C 2 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 ハロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ~ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 1 0 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって C 3 ~ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ~ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

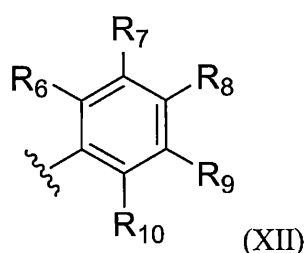
40

R 1 が一般式 (X I I) :

【0 3 8 8】

50

【化 1 2 5】



10

【 0 3 8 9】

の部分であるとき、

R 2 及び R 3 は、独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、R 2 及び R 3 の少なくとも 1 つは H 以外であるか、又は R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に becoming C 3 ～ C 9 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 1 0 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

20

R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 は、独立して H、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{11}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{12}R_{13}$ 、 $-SR_{14}$ 、 $-SO_2R_{15}$ 、 $-CO_2R_{16}$ 、 $-C(=O)NR_{17}R_{18}$ から選択され、R 1 1、R 1 2、R 1 3、R 1 4、R 1 5、R 1 6、R 1 7 及び R 1 8 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ アルキル、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、R 6 ～ R 1 0 の少なくとも 1 つは H 以外であり、R 6 も R 1 0 もハロゲンではなく、

30

ただし、R 7 が Cl であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R 7 が OH であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であるか、又は

ただし、R 6、R 7、若しくは R 8 が OMe であり、R 6 ～ R 1 0 のその他がそれぞれ H であり、R 2 若しくは R 3 が H であるとき、R 2 若しくは R 3 の他方は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、若しくは $-R_4-O-R_5$ であり、

R 1 がチアゾール、チオフェン、及びピリジンから選択されるとき、それぞれ任意選択で場合によっては、1 つ又は複数の OH、ハロゲン (F、Cl、Br、I から選択される)、 $-OR_{19}$ 、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{20}R_{21}$ 、 $-SR_{22}$ 、 $-SO_2R_{23}$ 、 $-CO_2R_{24}$ 、 $-C(=O)NR_{25}R_{26}$ で置換され、R 1 9、R 2 0、R 2 1、R 2 2、R 2 3、R 2 4、R 2 5 及び R 2 6 は、それぞれ独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリール、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)$ アルキル、 $-C(=O)$ アリール、 $-C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

40

R 2 及び R 3 は、独立して H、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、C 2 ～ C 1 0 アルケニル、C 2 ～ C 1 0 アルキニル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4

50

はC 2～C 10アルキレンであり、R 5はH及びC 1～C 10アルキルから選択されるか、又は

R 2及びR 3は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC 3～C 9シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC 1～C 10アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

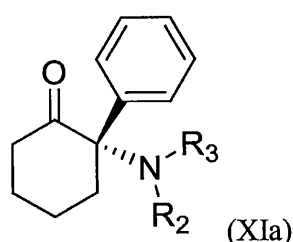
を有する化合物、又はその化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【0390】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(X I a)：

【0391】

【化126】



【0392】

(式中、R 2及びR 3は、独立してH、分岐又はシクロC 3アルキル、C 4～C 10アルキル、C 2～C 10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4はC 2～C 10アルキレンであり、R 5はH及びC 1～C 10アルキルから選択され、R 2及びR 3の少なくとも1つはH以外であるか、又は

R 2及びR 3は、独立してC 2～C 10アルキル、C 2～C 10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4はC 2～C 10アルキレンであり、R 5はH及びC 1～C 10アルキルから選択されるか、又は

R 2及びR 3は、それらが結合される窒素環と一緒にあってC 3～C 9シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC 1～C 10アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

【0393】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(X I b)：

【0394】

10

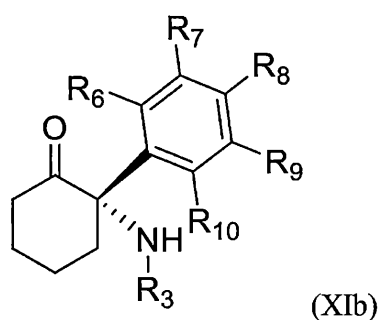
20

30

40

50

【化 1 2 7】



10

【0 3 9 5】

(式中、R₃は、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、又は－R₄－O－R₅であり、R₄はC₂～C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₁₀アルキルから選択され、

R₆、R₇、R₈、R₉及びR₁₀は、独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、－OR₁₁、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、－NR₁₂R₁₃、－SR₁₄、－SO₂R₁₅、－CO₂R₁₆、－C(=O)NR₁₇R₁₈から選択され、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇及びR₁₈は、それぞれ独立してH、C₁～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀アルケニル、C₂～C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、R₆～R₁₀の少なくとも1つはH以外であり、R₆もR₁₀もハロゲンではなく、

20

ただし、R₇がClであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは－R₄－O－R₅であるか、又は

ただし、R₇がOHであり、R₆、R₈～R₁₀がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは－R₄－O－R₅であるか、又は
ただしR₆、R₇若しくはR₈がOMeであり、R₆～R₁₀のその他がHであるとき、R₃はC₃～C₁₀アルキル、C₂～C₁₀ハロアルキル、若しくは－R₄－O－R₅である)

30

を有する。

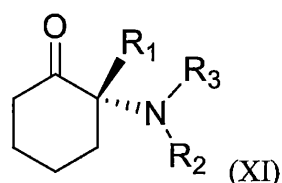
【0 3 9 6】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造（XI）：

【0 3 9 7】

【化 1 2 8】

40



【0 3 9 8】

50

(式中、R₁は、チアゾール、チオフェン及びピリジンから選択され、それぞれ任意選択で場合によっては、1つ又は複数のOH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、-OR₁₉、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、-NR₂₀R₂₁、-SR₂₂、-SO₂R₂₃、-CO₂R₂₄、-C(=O)NR₂₅R₂₆で置換され、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅及びR₂₆は、それぞれ独立してH、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択され、

R₂及びR₃は、独立してH、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀ハロアルキル、C₂~C₁₀アルケニル、C₂~C₁₀アルキニル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂~C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁~C₁₀アルキルから選択されるか、又は

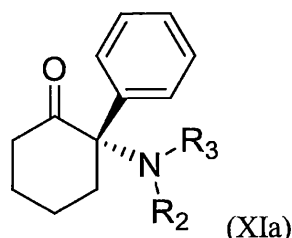
R₂及びR₃は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC₃~C₉シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁~C₁₀アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)を有する。

【0399】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(XIa)：

【0400】

【化129】



【0401】

(式中、R₂及びR₃は、独立してH、分岐又はシクロC₃アルキル、C₄~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀ハロアルキル、-R₄-O-R₅から選択され、R₄はC₂~C₁₀アルキレンであり、R₅はH及びC₁~C₁₀アルキルから選択され、R₂及びR₃の少なくとも1つはH以外である)

を有する。

【0402】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(XIa)：

【0403】

10

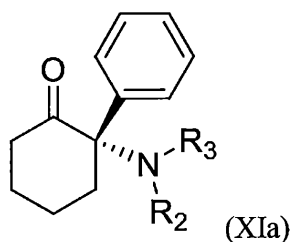
20

30

40

50

【化 1 3 0】



10

【0 4 0 4】

(式中、R₂ 及び R₃ は、独立して C₂～C₁₀ アルキル、C₂～C₁₀ ハロアルキル、
 -R₄-O-R₅ から選択され、R₄ は C₂～C₁₀ アルキレンであり、R₅ は H 及び C₁～C₁₀ アルキルから選択される)

を有する。

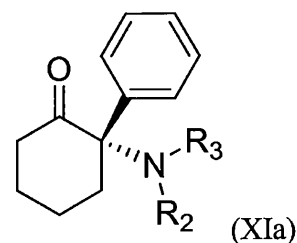
【0 4 0 5】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I a) :

【0 4 0 6】

【化 1 3 1】

20



30

【0 4 0 7】

(式中、R₂ 及び R₃ は、それらが結合する窒素原子と一緒に C₃～C₉ シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の C₁～C₁₀ アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

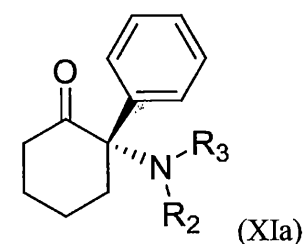
【0 4 0 8】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I a) :

【0 4 0 9】

【化 1 3 2】

40



50

【0410】

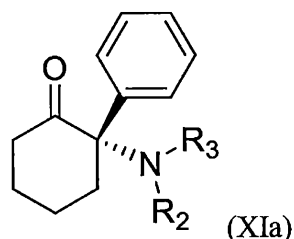
(式中、R₂はHであり、R₃は分岐又はシクロC₃アルキル、C₄～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R₄はC₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択される)を有する。

【0411】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(XIa)：

【0412】

【化133】



10

【0413】

(式中、R₂及びR₃は、独立してC₂～C₅アルキル、C₂～C₅フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R₄は、C₂～C₅アルキレンであり、R₅はH及びC₁～C₅アルキルから選択される)を有する。

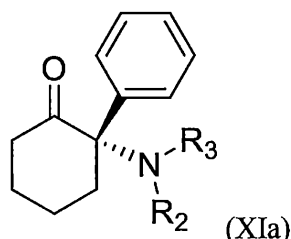
20

【0414】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(XIa)：

【0415】

【化134】



30

【0416】

(式中、R₂及びR₃は、それらが結合する窒素原子と一緒にあってC₃～C₆シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC₁～C₂アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)を有する。

40

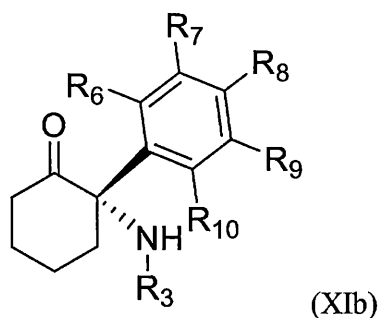
【0417】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(XIb)：

【0418】

50

【化 1 3 5】



10

【0 4 1 9】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O H であり、R 3 は C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、

20

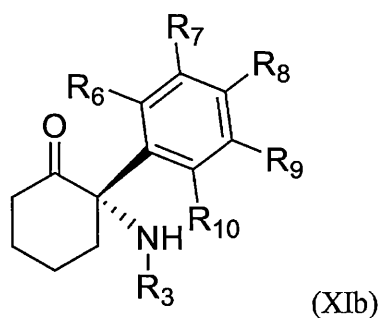
ただし、R 7 が O H であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である) を有する。

【0 4 2 0】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I b) :

【0 4 2 1】

【化 1 3 6】



30

【0 4 2 2】

[式中、R 7、R 8、及び R 9 の 1 つ又は複数はハロゲン (F、C l、B r、I から選択される) であり、

R 3 は、C 1 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 1 0 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 1 0 アルキルから選択され、

ただし、R 7 が C l であり、R 6、R 8 ～ R 1 0 が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 1 0 アルキル、C 2 ～ C 1 0 ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である] を有する。

40

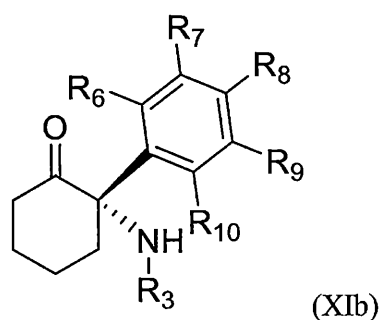
50

【0423】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (XIb) :

【0424】

【化137】



10

【0425】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はOMeであり、

R3は、C1～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択され、

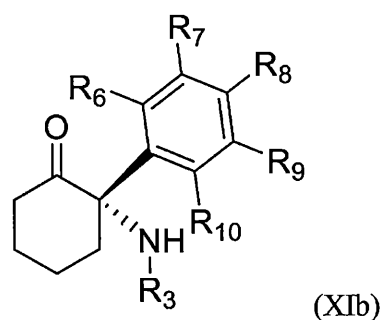
ただし、R6、R7又はR8がOMeであり、R6～R10のその他がHであるとき、R3はC3～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である)を有する。

【0426】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (XIb) :

【0427】

【化138】



40

【0428】

(式中、R7、R8、及びR9の1つ又は複数はFであり、

R3はC1～C10アルキル、C2～C10ハロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R4はC2～C10アルキレンであり、R5はH及びC1～C10アルキルから選択される)

を有する。

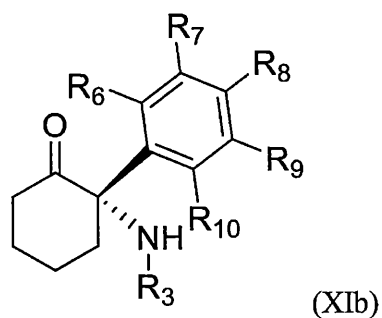
50

【0429】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (XIb) :

【0430】

【化139】



10

【0431】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はMeであり、

R3はC1~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル、-R4-O-R5から選択され、R4はC2~C10アルキレンであり、R5はH及びC1~C10アルキルから選択される)

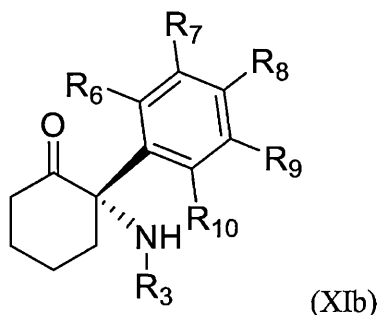
を有する。

【0432】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (XIb) :

【0433】

【化140】



30

【0434】

(式中、R6、R7、R8、R9及びR10の1つ又は複数はOHであり、

R3はC1~C5アルキル、C2~C5フルオロアルキル、-R4-O-R5から選択され、R4はC2~C5アルキレンであり、R5はH及びC1~C5アルキルから選択され、
ただし、R7がOHであり、R6、R8~R10がHであるとき、R3はC3~C5アルキル、C2~C5フルオロアルキル、又は-R4-O-R5である)

を有する。

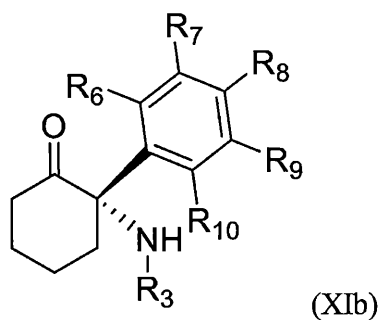
【0435】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (XIb) :

【0436】

50

【化 1 4 1】



10

【0 4 3 7】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 10 の 1 つ又は複数は O M e であり、

R 3 は C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択され、

ただし、R 6、R 7 又は R 8 が O M e であり、R 6 ～ R 10 のその他が H であるとき、R 3 は C 3 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、又は $-R_4-O-R_5$ である) を有する。

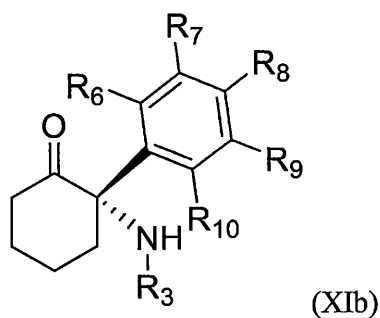
20

【0 4 3 8】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I b) :

【0 4 3 9】

【化 1 4 2】



30

【0 4 4 0】

(式中、R 7、R 8、又は R 9 の 1 つ又は複数は F であり、

R 3 は C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択される)

を有する。

40

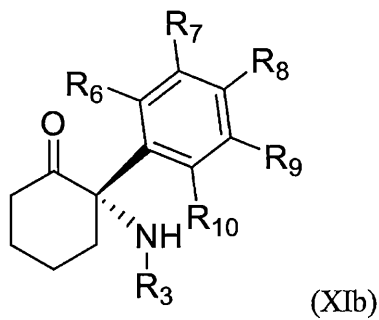
【0 4 4 1】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I b) :

【0 4 4 2】

50

【化 1 4 3】



10

【0 4 4 3】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は Me であり、

R 3 は C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択される)

を有する。

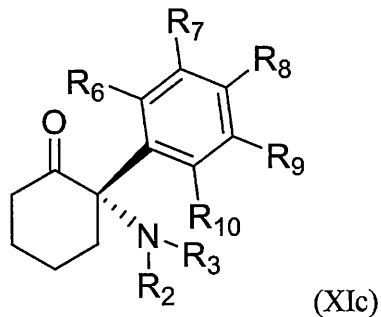
【0 4 4 4】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I c) :

【0 4 4 5】

【化 1 4 4】

20



30

【0 4 4 6】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は OH であり、

R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

【0 4 4 7】

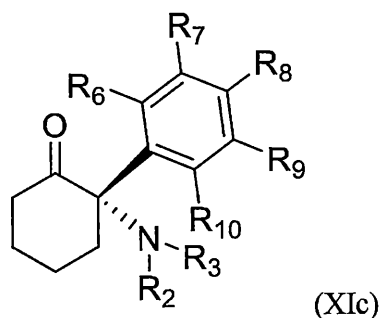
一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I c) :

【0 4 4 8】

40

50

【化 1 4 5】



10

【0 4 4 9】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は O M e であり、

R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される) を有する。

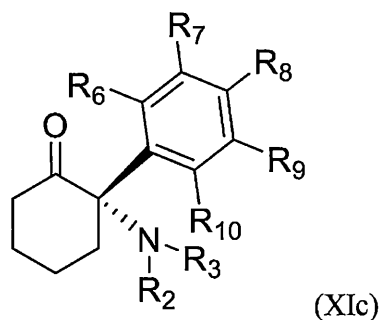
20

【0 4 5 0】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I c) :

【0 4 5 1】

【化 1 4 6】



30

【0 4 5 2】

(式中、R 7、R 8、及び R 9 の 1 つ又は複数は F であり、

R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ～ C 5 アルキル、C 2 ～ C 5 フルオロアルキル、 $-R_4-O-R_5$ から選択され、R 4 は C 2 ～ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ～ C 5 アルキルから選択されるか、又は

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒に C 3 ～ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ～ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される) を有する。

40

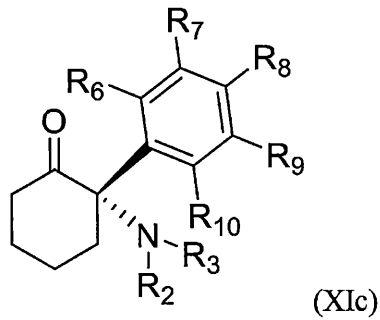
【0 4 5 3】

50

一部の実施形態では、化合物は、一般構造 (X I c) :

【 0 4 5 4 】

【 化 1 4 7 】



10

【 0 4 5 5 】

(式中、R 6、R 7、R 8、R 9 及び R 1 0 の 1 つ又は複数は M e であり、

R 2 及び R 3 は、独立して C 1 ~ C 5 アルキル、C 2 ~ C 5 フルオロアルキル、- R 4 - O - R 5 から選択され、R 4 は C 2 ~ C 5 アルキレンであり、R 5 は H 及び C 1 ~ C 5 アルキルから選択されるか、又は

20

R 2 及び R 3 は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって C 3 ~ C 6 シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1 つ若しくは複数の C 1 ~ C 2 アルキルによって置換されるか、又は 1 つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断される)

を有する。

【 0 4 5 6 】

一部の実施形態では、化合物は、

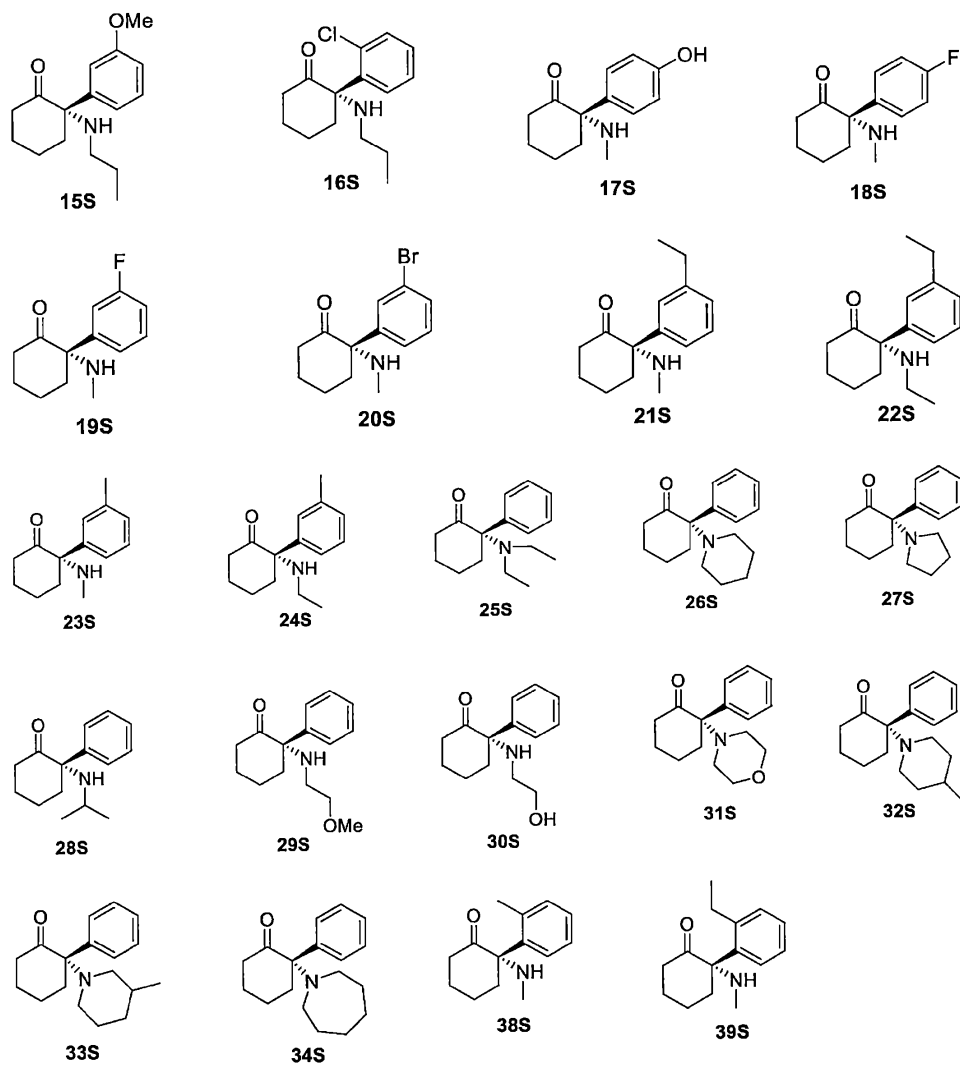
【 0 4 5 7 】

30

40

50

【化 1 4 8 A】



10

20

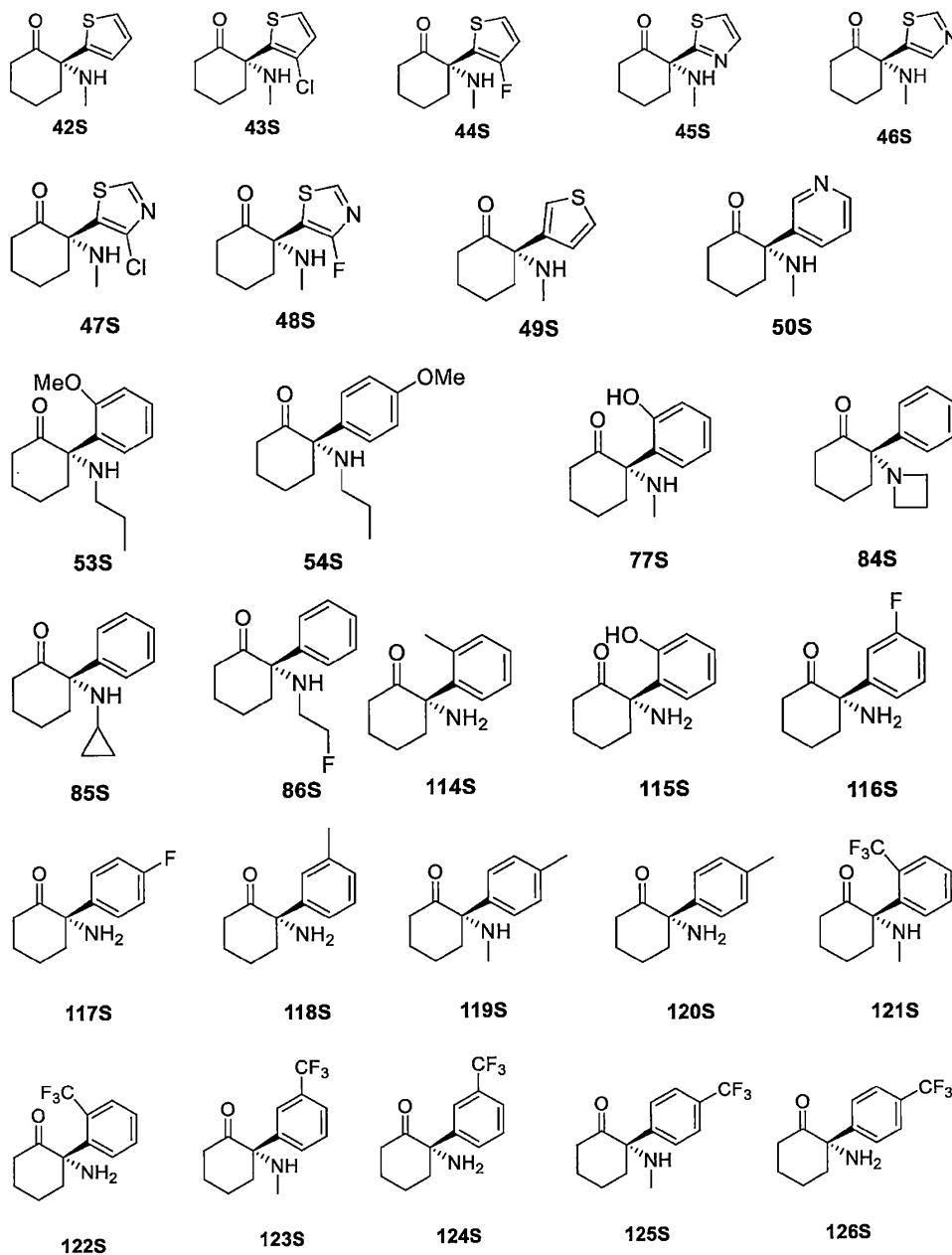
30

【 0 4 5 8 】

40

50

【化 1 4 8 B】



【 0 4 5 9】

10

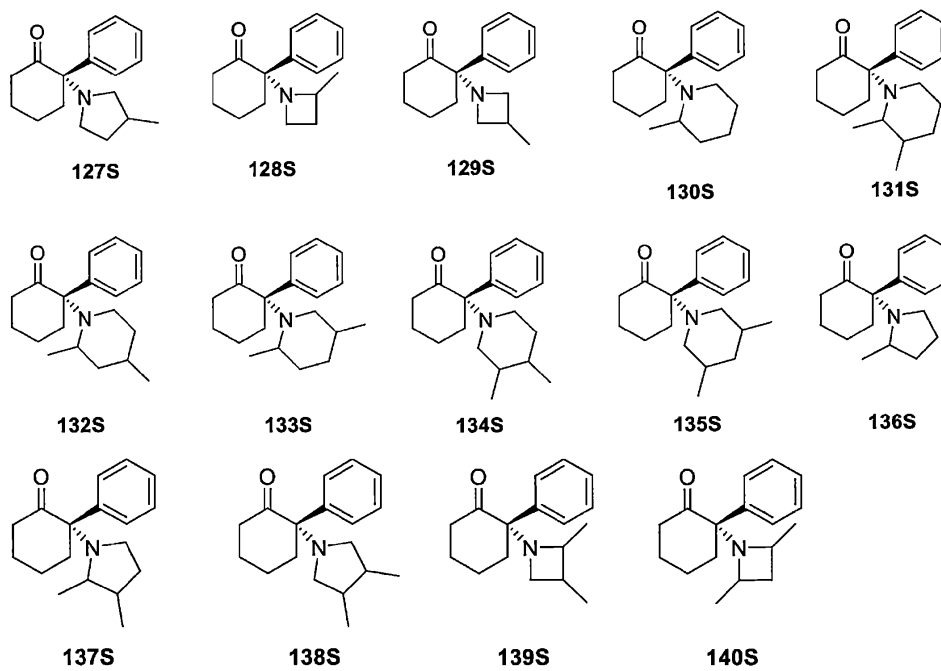
20

30

40

50

【化 1 4 8 C】



【 0 4 6 0 】

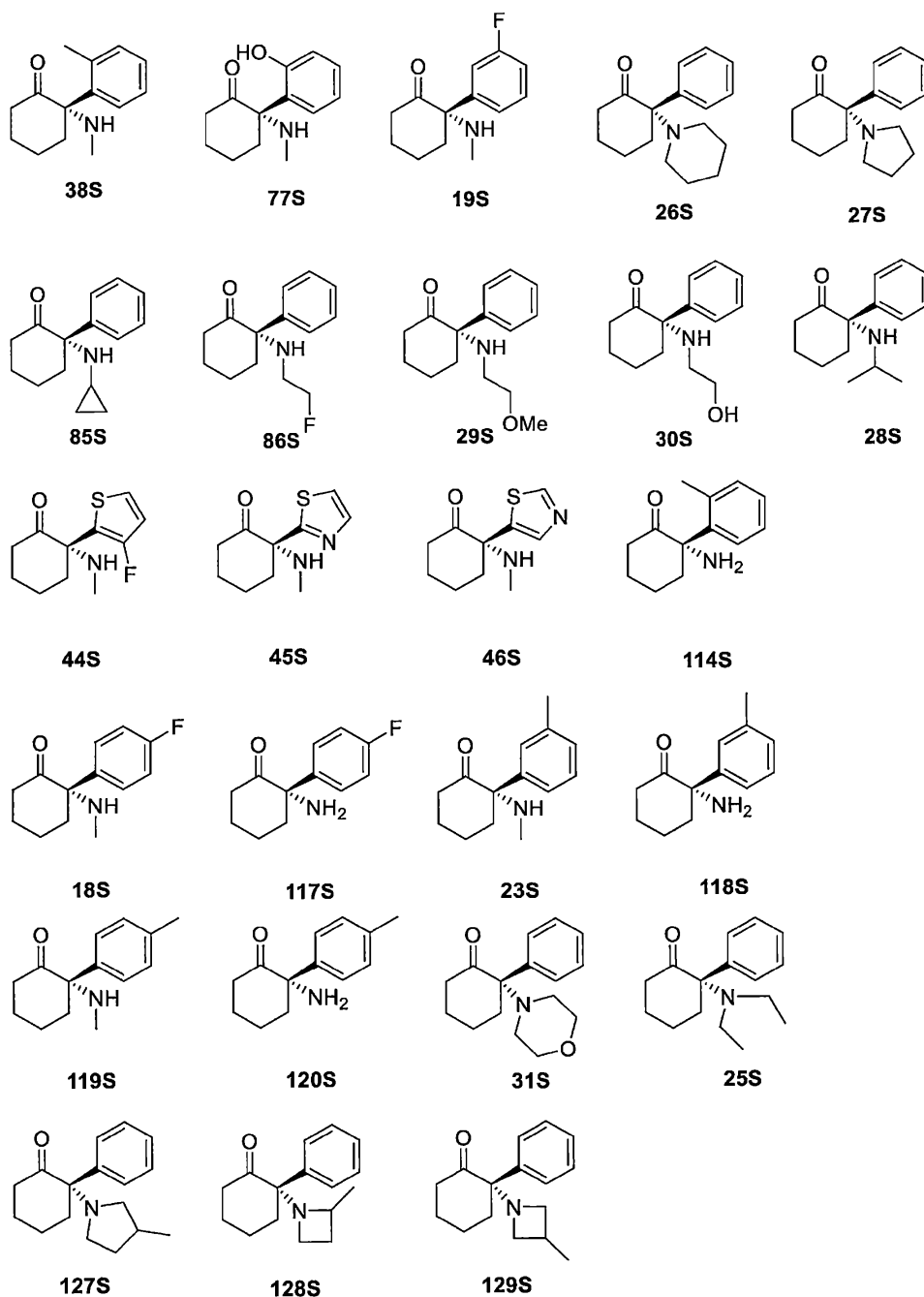
から選択される。

【 0 4 6 1 】

一部の実施形態では、化合物は、

【 0 4 6 2 】

【化 1 4 9】



【 0 4 6 3】

から選択される。

【 0 4 6 4】

別の態様では、担体及び構造：

【 0 4 6 5】

10

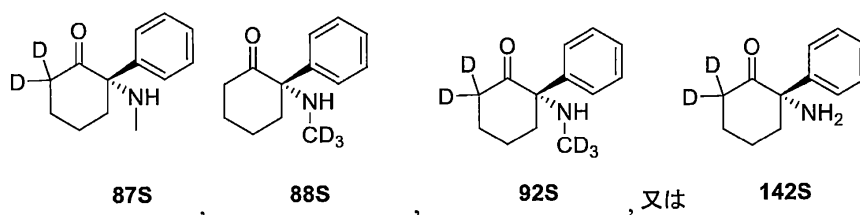
20

30

40

50

【化 1 5 0】



10

【 0 4 6 6】

(式中、Dは重水素富化H部位を表す)

を有する化合物を含む組成物であって、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書において提供される。

【 0 4 6 7】

一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは、0.02%~100%である。

【 0 4 6 8】

一部の実施形態では、各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは、20%~100%、50%~100%、70%~100%、90%~100%、97%~100%、又は99%~100%である。

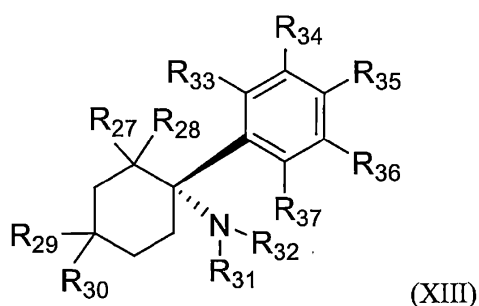
20

【 0 4 6 9】

別の態様では、一般構造 (XIII) :

【 0 4 7 0】

【化 1 5 1】



30

【 0 4 7 1】

(式中、R31及びR32は、独立してH、C1~C10アルキル、C2~C10ハロアルキル、-R38-O-R39から選択され、R38はC2~C10アルキレンであり、R39はH及びC1~C10アルキルから選択されるか、又は

R31及びR32は、それらが結合する窒素原子と一緒にC3~C6シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C1~C10アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R27、R28、R29、R30は、それぞれ独立してH、直鎖状若しくは分岐C1~C10アルキル、Fから選択され、R27、R28、R29若しくはR30の少なくとも

40

50

1つはH以外であるか、又は

R 2 7及びR 2 8、若しくはR 2 9及びR 3 0は、それらが結合する炭素原子と一緒に
なってシクロアルキル環を形成するか、又はそれらが結合する炭素及び1つ若しくは複数の
のヘテロ原子と一緒にシクロヘテロアルキル環を形成し、

R 3 3、R 3 4、R 3 5、R 3 6及びR 3 7は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン
(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$
 $C_1 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}$
 R_{42} 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ か
ら選択され、R 4 0、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6及びR 4 7は、
それぞれ独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アル
キニル、アリール、ヘテロアリール、 $C(=O)H$ 、 $C(=O)$ アルキル、 $C(=O)$
アリール、 $C(=O)$ ヘテロアリールから選択され、

ただし、R 2 7及びR 2 8の1つがMeであり、R 2 7及びR 2 8の他方がHであり、
R 2 9～R 3 0及びR 3 3～R 3 7がそれぞれHであり、R 3 1又はR 3 2がHであるとき、
R 3 1又はR 3 2の他方は、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアルキル又は
 $-R_{38}-O-R_{39}$ である)

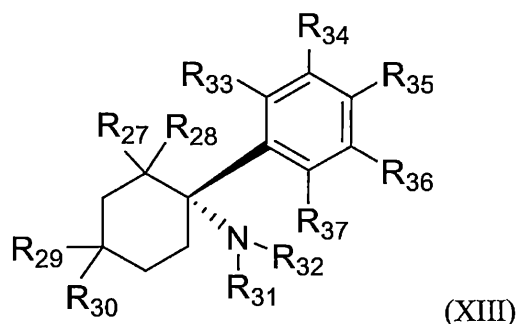
を有する化合物、又はその化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物
であって、組成物が、その反対の鏡像異性体よりも前記の化合物に富む組成物が本明細書
において提供される。

【0472】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(XIII)：

【0473】

【化152】



【0474】

(式中、R 3 1及びR 3 2は、独立してH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ ハロアル
キル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ から選択され、R 3 8は $C_2 \sim C_{10}$ アルキレンであり、R
3 9はH及び $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択されるか、又は

R 3 1及びR 3 2は、それらが結合される窒素原子と一緒にシクロヘ
テロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直
鎖状若しくは分岐 $C_1 \sim C_2$ アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追
加の窒素又は酸素原子によって中断され、

R 2 7及びR 2 8はフッ素であり、R 2 9及びR 3 0はHであり、

R 3 3、R 3 4、R 3 5、R 3 6及びR 3 7は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン
(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$
 $C_1 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 $-NR_{41}$
 R_{42} 、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ か

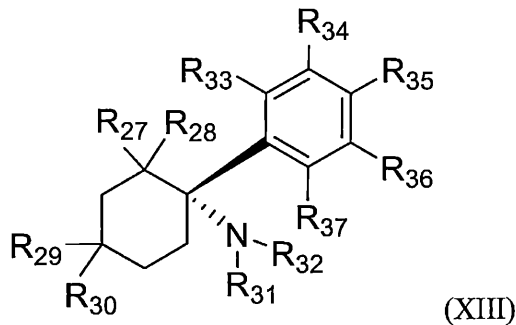
ら選択され、R 4 0、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6 及び R 4 7 は、それぞれ独立してH、C 1～C 1 0アルキル、C 2～C 1 0アルケニル、C 2～C 1 0アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択される)を有する。

【0475】

一部の実施形態では、化合物は、一般構造(X I I I)：

【0476】

【化153】



【0477】

(式中、R 3 1及びR 3 2は、独立してH、C 1～C 1 0アルキル、C 2～C 1 0ハロアルキル、 $-R_{38}-O-R_{39}$ から選択され、R 3 8はC 2～C 1 0アルキレンであり、R 3 9はH及びC 1～C 1 0アルキルから選択されるか、又は

R 3 1及びR 3 2は、それらが結合される窒素原子と一緒にあってC 3～C 6シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の直鎖状若しくは分岐C 1～C 2アルキルによって置換されるか、又は1つ若しくは複数の追加の窒素又は酸素原子によって中断され、

R 2 7及びR 2 8は、それらが結合される炭素及び酸素原子と一緒にあってオキセタン環を形成し、

R 2 9及びR 3 0はHであり、

R 3 3、R 3 4、R 3 5、R 3 6及びR 3 7は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、 $-OR_{40}$ 、C 1～C 1 0アルキル、C 2～C 1 0アルケニル、C 2～C 1 0アルキニル、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、 $-NR_{41}$ 、R 4 2、 $-SR_{43}$ 、 $-SO_2R_{44}$ 、 $-CO_2R_{45}$ 、 $-C(=O)NR_{46}R_{47}$ から選択され、R 4 0、R 4 1、R 4 2、R 4 3、R 4 4、R 4 5、R 4 6 及び R 4 7 は、それぞれ独立してH、C 1～C 1 0アルキル、C 2～C 1 0アルケニル、C 2～C 1 0アルキニル、アリール、ヘテロアリール、C(=O)H、C(=O)アルキル、C(=O)アリール、C(=O)ヘテロアリールから選択される)を有する。

【0478】

一部の実施形態では、化合物は、

【0479】

10

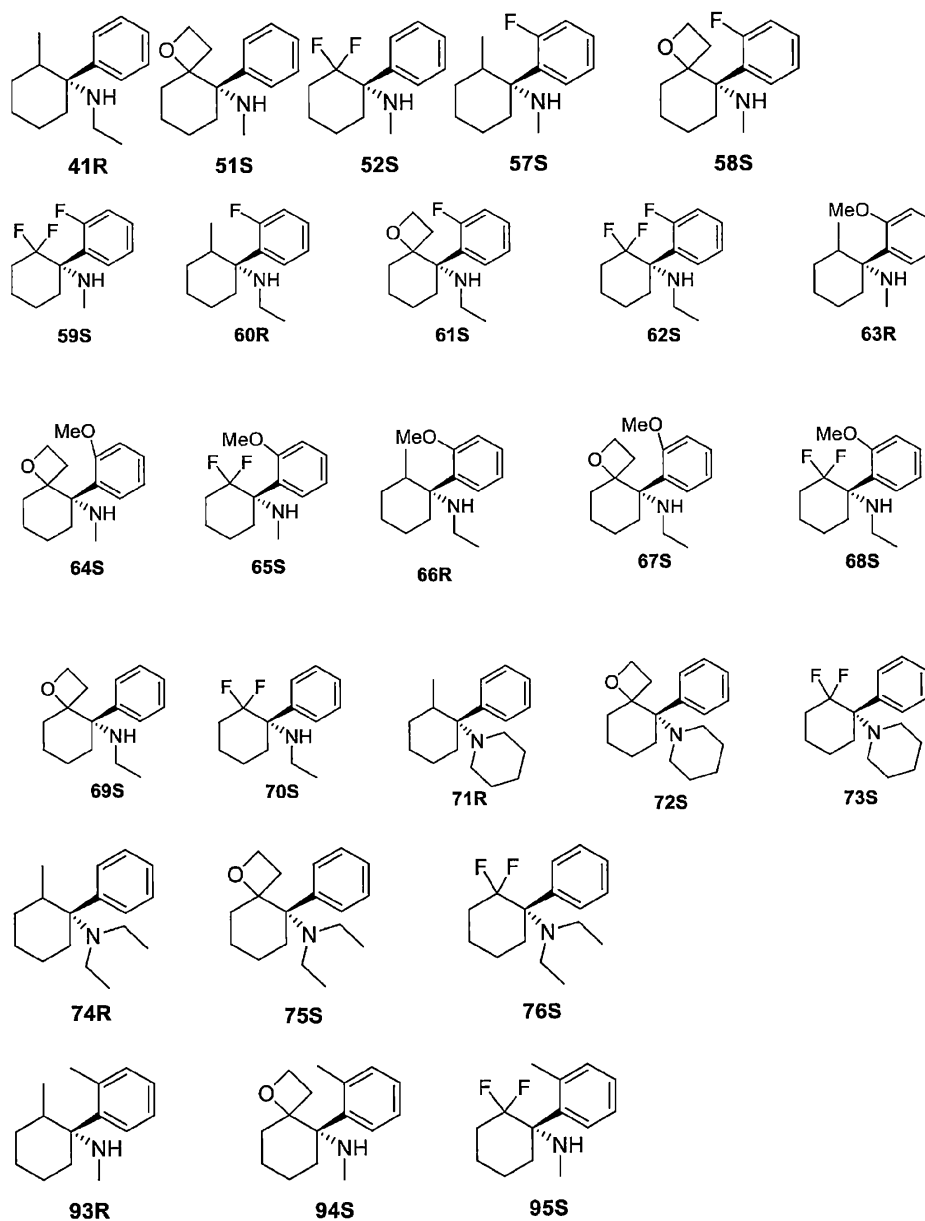
20

30

40

50

【化 1 5 4 A】



10

20

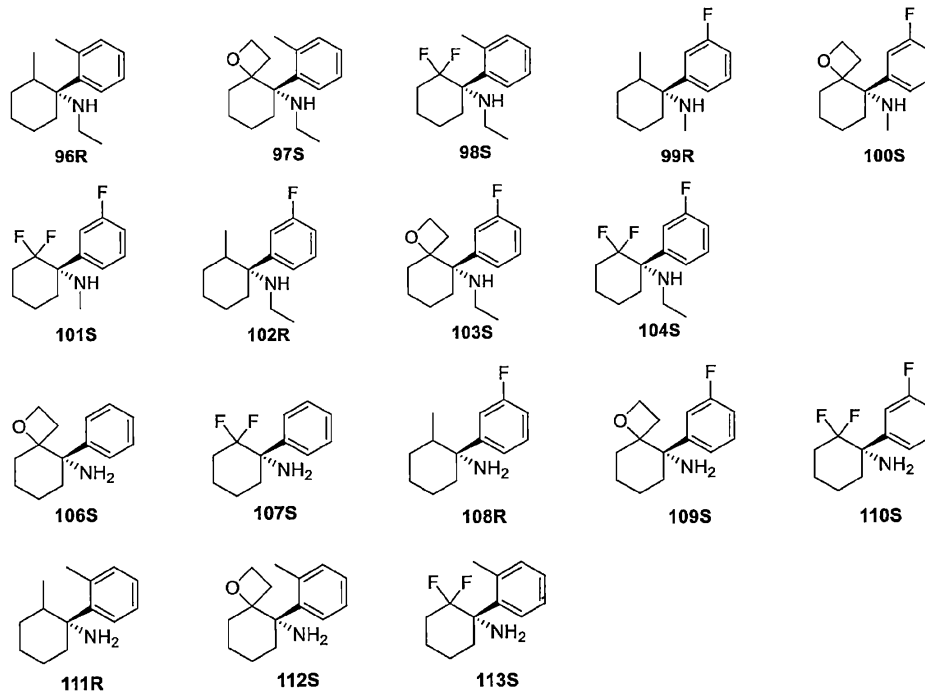
30

【 0 4 8 0】

40

50

【化 1 5 4 B】



10

20

【 0 4 8 1】

から選択される。

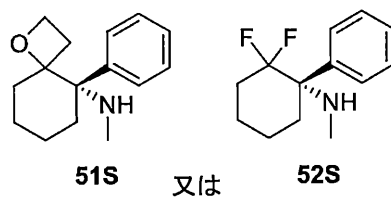
【 0 4 8 2】

一部の実施形態では、化合物は、

【 0 4 8 3】

【化 1 5 5】

30



40

【 0 4 8 4】

から選択される。

【 0 4 8 5】

一部の実施形態では、化合物の光学純度は、 $> 5\%$ 、 $> 25\%$ 、 $> 50\%$ 、 $> 75\%$ 、 $> 90\%$ 、 $> 95\%$ 、 $> 97\%$ 、 $> 98\%$ 、又は $> 99\%$ である。

【 0 4 8 6】

一部の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、医薬組成物である。

【 0 4 8 7】

一部の実施形態では、開示される組成物は経口組成物である。

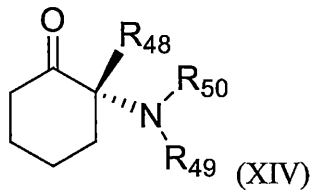
【 0 4 8 8】

50

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、構造 (XIV) :

【0489】

【化156】



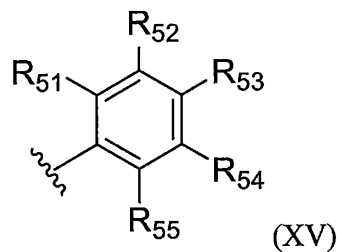
10

【0490】

【式中、R48は、フェニル、チアゾール、チオフェン、ピリジン、又は一般式 (XV) ;

【0491】

【化157】



20

【0492】

(式中、R51及びR55は、独立してH、OH、OMe、C1~C10アルキルから選択され、

R52、R53及びR54は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、Iから選択される)、OMe、C1~C10アルキルから選択され、

R49及びR50は、それぞれ独立してH及びC1~C10アルキルから選択されるか、又はR49及びR50は、それらが結合される窒素原子と一緒に、任意選択で場合によっては、1つ又は複数のC1~C10アルキルで置換されたC3~C9シクロヘテロアルキル環を形成する)

の部分からなる群から選択される]

の化合物、又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物を対象に投与する工程を含み、前記の化合物がその反対の鏡像異性体よりも濃縮されている、方法が本明細書において提供される。

【0493】

一部の実施形態では、化合物は、

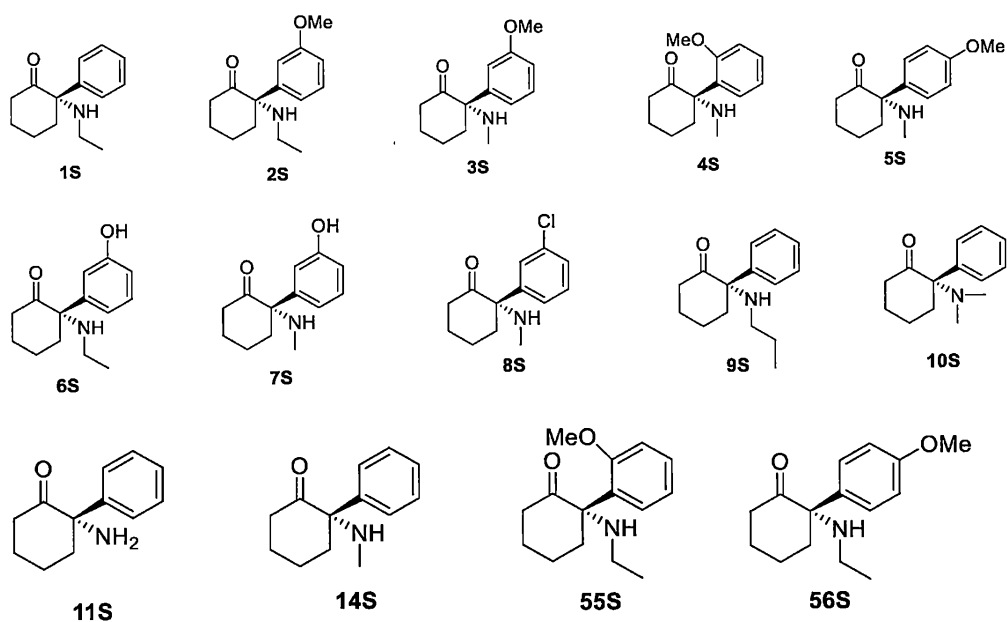
【0494】

30

40

50

【化 1 5 8】



10

20

【 0 4 9 5】

から選択される。

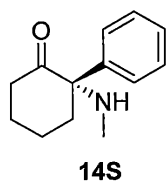
【 0 4 9 6】

一部の実施形態では、化合物は、構造：

【 0 4 9 7】

【化 1 5 9】

30



【 0 4 9 8】

を有する。

【 0 4 9 9】

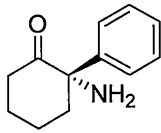
一部の実施形態では、化合物は、構造：

【 0 5 0 0】

40

50

【化 1 6 0】



11S

10

【 0 5 0 1】

を有する。

【 0 5 0 2】

一部の実施形態では、対象における処置される障害は、うつ病又は不安うつ病である。

【 0 5 0 3】

一部の実施形態では、組成物は経口投与される。

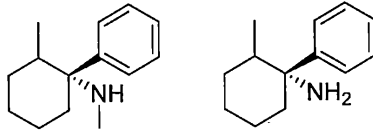
【 0 5 0 4】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、化合物：

20

【 0 5 0 5】

【化 1 6 1】



13R

又は

141R

30

【 0 5 0 6】

又は化合物の薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む組成物を対象に投与する工程を含み、前記の化合物がその反対の鏡像異性体よりも濃縮されている、方法が本明細書において提供される。

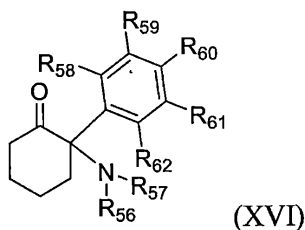
【 0 5 0 7】

別の態様では、一般構造 (X V I)：

【 0 5 0 8】

40

【化 1 6 2】



(XVI)

50

【0509】

(式中、R56及びR57は、それらが結合される窒素原子と一緒にあって単環式又は二環式C3～C8シクロヘテロアルキル環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C3アルキル、F、OH、OMe又は=Oによって置換され、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の追加の窒素若しくは酸素原子によって中断され、

R58、R59、R60、R61及びR62は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、-OR63、-O-C(=O)R64、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、CN、CF3、OCF3、NO2、-NR65R66、-NH-C(=O)R67、-SR68、-SO2R69、-CO2R70、-C(=O)NR71R72から選択され、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71及びR72は、それぞれ独立してH、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

ただし、R56とR57がそれらが結合される窒素原子と一緒にあって非置換のピペリジン環を形成するとき、R58、R59、R60、R61及びR62の少なくとも1つはH以外である)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルが本明細書において提供される。

【0510】

一部の実施形態では、R56及びR57が、それらが結合される窒素原子と一緒にあってピペリジン環を形成し、前記環が任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C3アルキル、F、OH、OMe、又は=Oによって置換され、

R58、R59、R60、R61及びR62が、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、-OR63、-O-C(=O)R64、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、CN、CF3、OCF3、NO2、-NR65R66、-NH-C(=O)R67、-SR68、-SO2R69、-CO2R70、-C(=O)NR71R72から選択され、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71及びR72が、それぞれ独立してH、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、アリール、ヘテロアリールから選択され、

ただし、R56及びR57がそれらが結合される窒素原子と一緒にあって非置換のピペリジン環を形成するとき、R58、R59、R60、R61及びR62の少なくとも1つはH以外である、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

【0511】

一部の実施形態では、R56及びR57が、それらが結合される窒素原子と一緒にあってピロリジン環を形成し、前記環が任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C3アルキル、F、OH、OMe、又は=Oによって置換され、

R58、R59、R60、R61及びR62が、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン(F、Cl、Br、Iから選択される)、-OR63、-O-C(=O)R64、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、CN、CF3、OCF3、NO2、-NR65R66、-NH-C(=O)R67、-SR68、-SO2R69、-CO2R70、-C(=O)NR71R72から選択され、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71及びR72が、それぞれ独立してH、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、アリール、ヘテロアリールから選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

【0512】

一部の実施形態では、R56及びR57が、それらが結合される窒素原子と一緒にあってアゼチジン環を形成し、前記環が任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1

～C3アルキル、F、OH、OMe、又は=Oによって置換され、

R58、R59、R60、R61及びR62が、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、-OR63、-O-C(=O)R64、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、CN、CF3、OCF3、NO2、-NR65R66、-NH-C(=O)R67、-SR68、-SO2R69、-CO2R70、-C(=O)NR71R72から選択され、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71及びR72が、それぞれ独立してH、C1～C10アルキル、C2～C10アルケニル、C2～C10アルキニル、アリール、ヘテロアリールから選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

10

【0513】

一部の実施形態では、R56及びR57が、それらが結合される窒素原子と一緒にアゼチジン環を形成し、前記環が任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数のC1～C3アルキル又はFによって置換され、

R58、R59、R60、R61及びR62が、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン（F、Cl、Br、Iから選択される）、-OR63、-O-C(=O)R64、C1～C3アルキル、C2～C3アルケニル、C2～C3アルキニル、CN、CF3、OCF3、NO2、-NR65R66、-NH-C(=O)R67、-SR68、-SO2R69、-CO2R70、-C(=O)NR71R72から選択され、R63、R64、R65、R66、R67、R68、R69、R70、R71及びR72が、それぞれ独立してH、C1～C3アルキル、C2～C3アルケニル、C2～C3アルキニルから選択される、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルである。

20

【0514】

一部の実施形態では、化合物は、

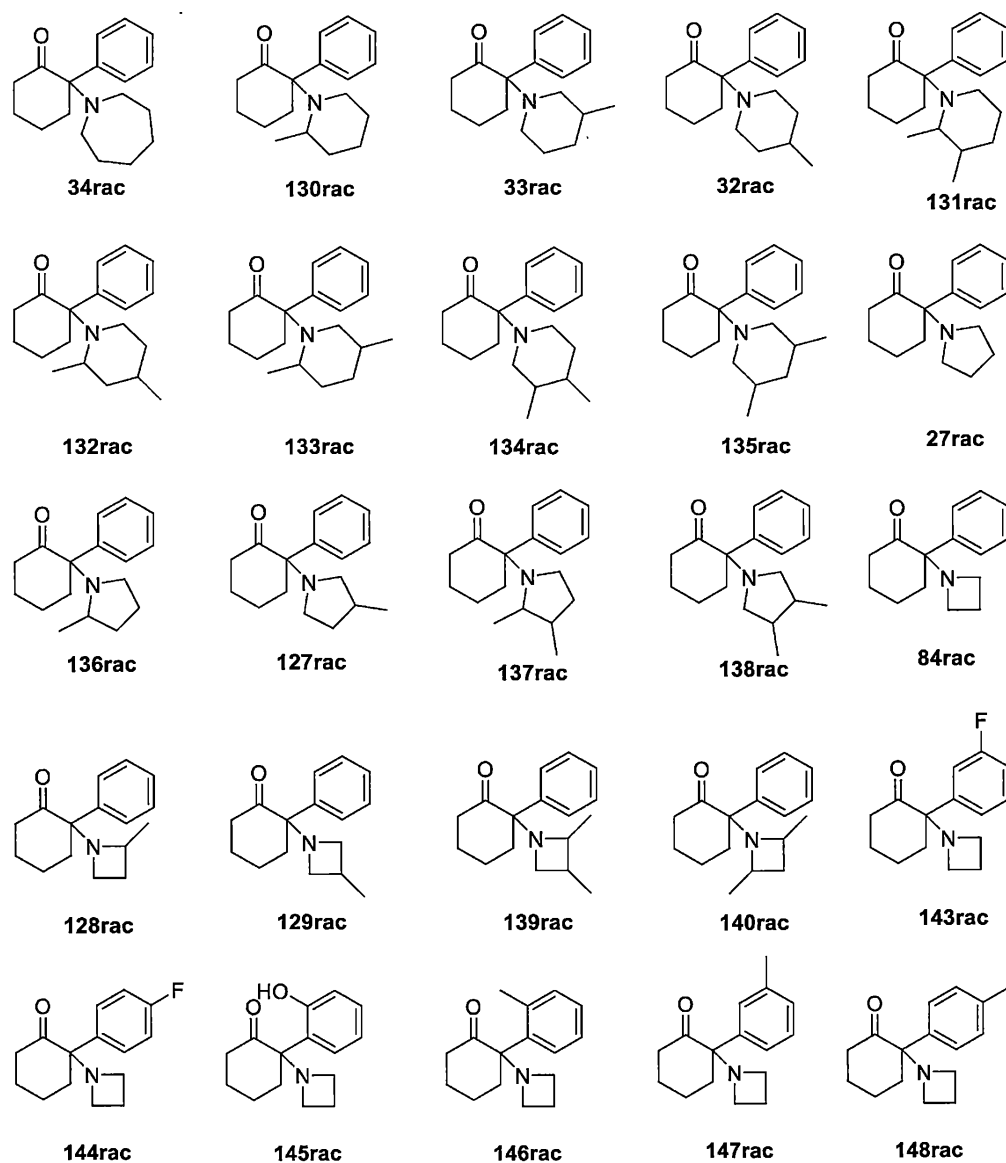
【0515】

30

40

50

【化 1 6 3】



【 0 5 1 6 】

から選択されるか、或いはその薬学的に許容される塩若しくはエステル、及び／又はその特定の S - 若しくは R - 異性体である。

【 0 5 1 7 】

一部の実施形態では、化合物は、構造：

【 0 5 1 8 】

10

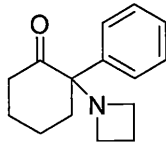
20

30

40

50

【化 1 6 4】



84rac

10

【 0 5 1 9】

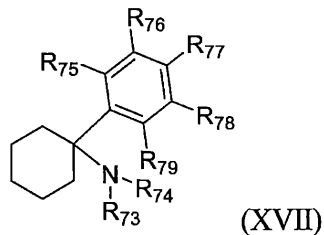
を有するか、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 5 2 0】

別の態様では、一般構造 (X V I I) :

【 0 5 2 1】

【化 1 6 5】



(XVII)

20

【 0 5 2 2】

(式中、R 7 3 及び R 7 4 は、それらが結合される窒素原子と一緒にアゼチジン環を形成し、前記環は、任意選択で場合によっては、1つ若しくは複数の C 1 ~ C 3 アルキル、F、OH又はOMeによって置換され、

30

R 7 5、R 7 6、R 7 7、R 7 8 及び R 7 9 は、それぞれ独立してH、OH、ハロゲン (F、Cl、Br、Iから選択される)、-OR 8 0、-O-C(=O)R 8 1、C 1 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 アルケニル、C 2 ~ C 1 0 アルキニル、CN、CF 3、OCF 3、NO 2、-NR 8 2 R 8 3、-NH-C(=O)R 8 4、-SR 8 5、-SO 2 R 8 6、-CO 2 R 8 7、-C(=O)NR 8 8 R 8 9から選択され、R 8 0、R 8 1、R 8 2、R 8 3、R 8 4、R 8 5、R 8 6、R 8 7、R 8 8、及びR 8 9は、それぞれ独立してH、C 1 ~ C 1 0 アルキル、C 2 ~ C 1 0 アルケニル、C 2 ~ C 1 0 アルキニル、アリール、ヘテロアリールから選択される)

を有する化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルが本明細書において提供される。

40

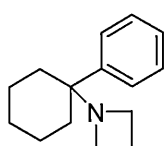
【 0 5 2 3】

一部の実施形態では、化合物は、

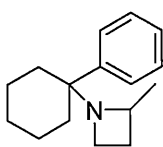
【 0 5 2 4】

50

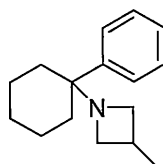
【化 1 6 6】



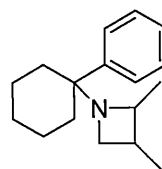
149



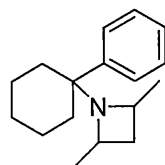
150rac



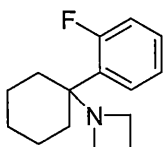
151



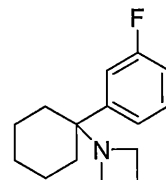
152rac



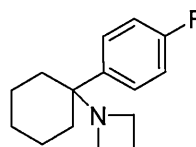
153rac



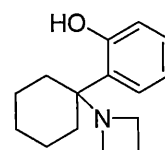
154



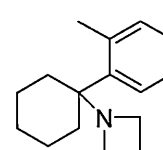
155



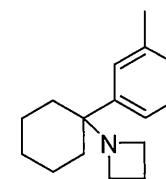
156



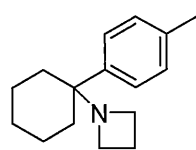
157



158



159



160

【 0 5 2 5】

から選択されるか、或いはその薬学的に許容される塩若しくはエステル、及び／又はその特定のS-若しくはR-異性体である。

【 0 5 2 6】

別の態様では、

【 0 5 2 7】

10

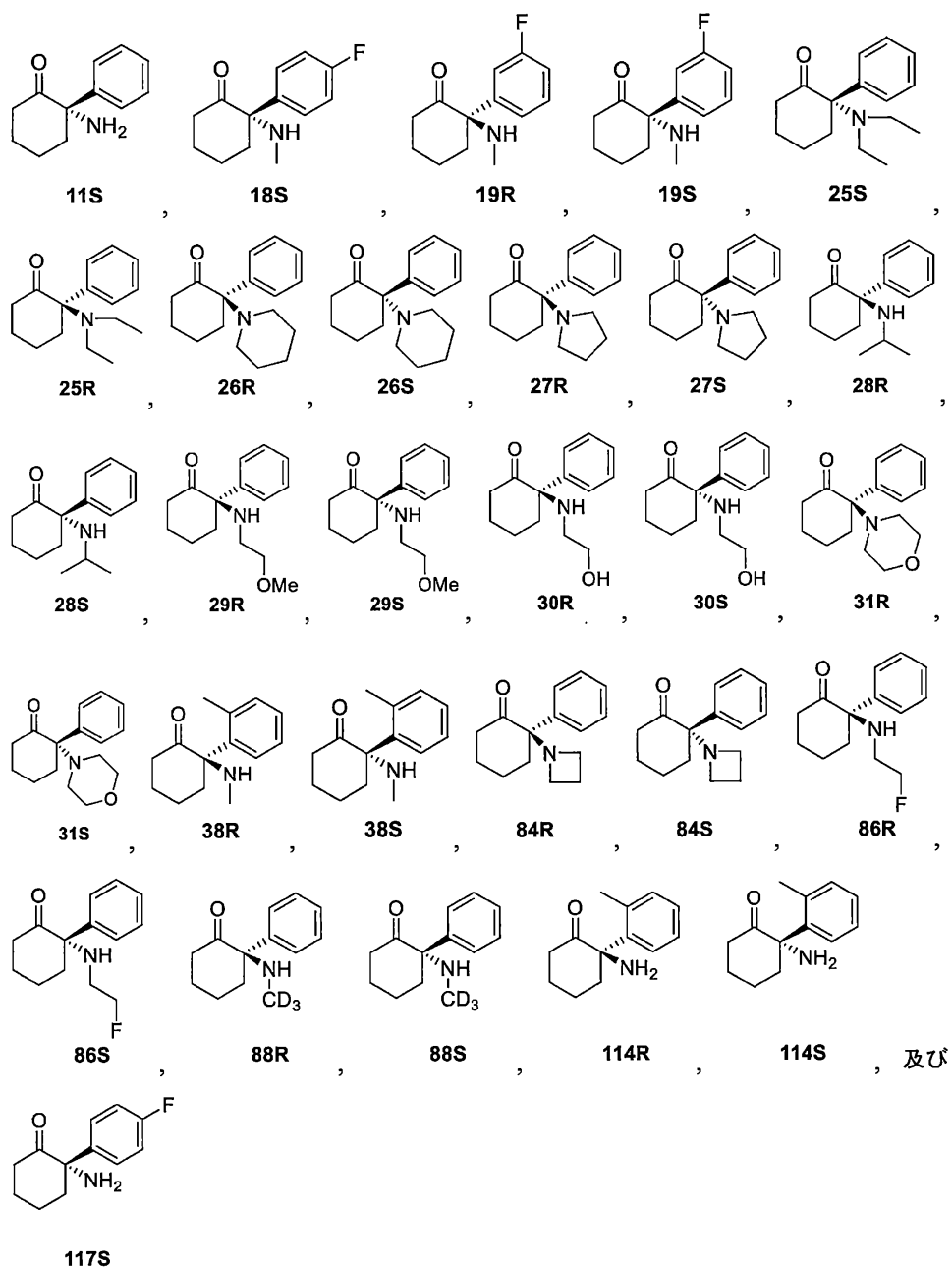
20

30

40

50

【化 1 6 7】



【0 5 2 8】

からなる群から選択される、単離された、実質的に鏡像異性的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。

【0 5 2 9】

別の態様では、

10

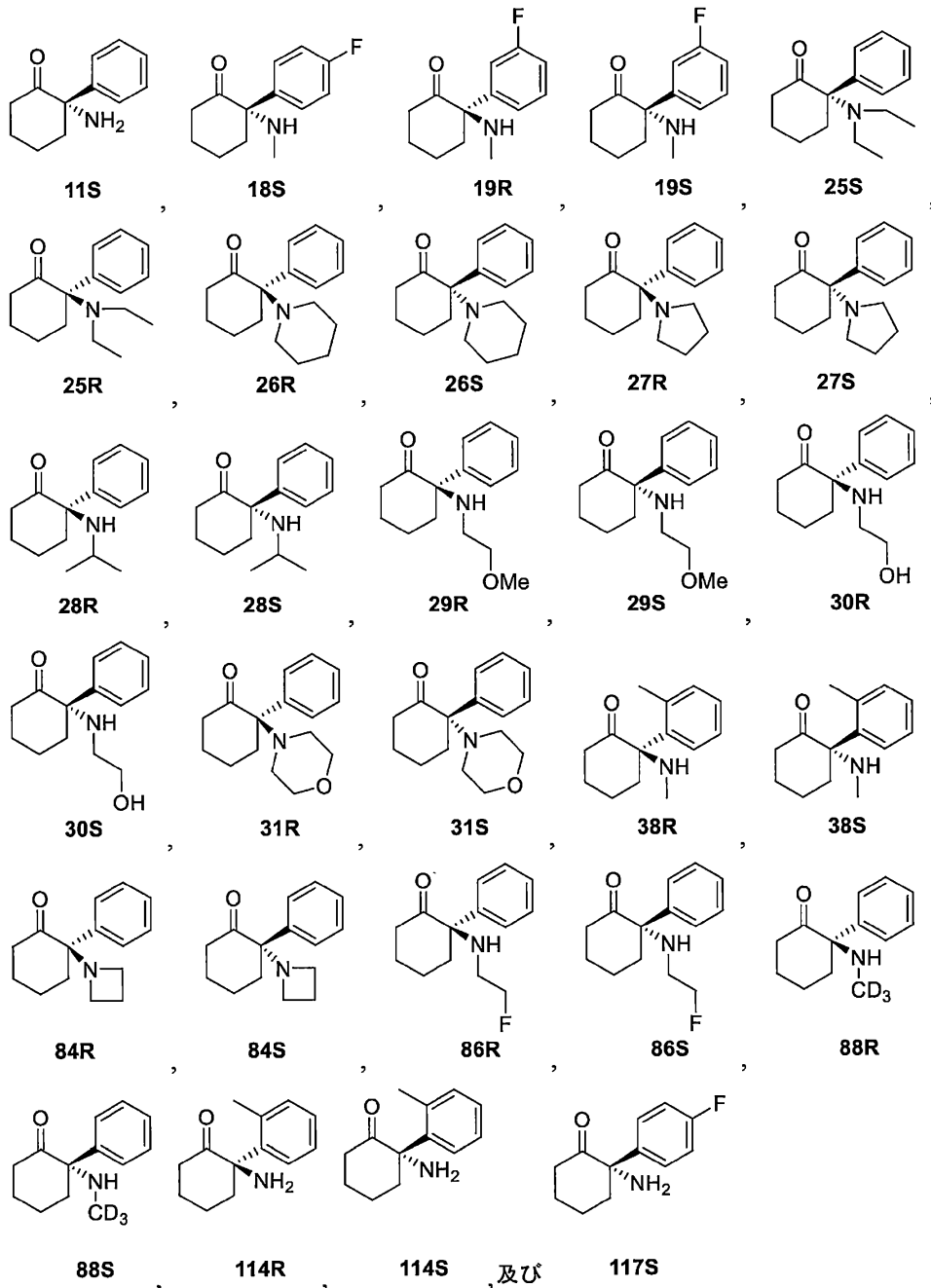
20

30

40

50

【化 1 6 8】



【0 5 3 0】

によって表される鏡像異性体化合物又はその薬学的に許容される塩であって、鏡像異性体化合物が、少なくとも90%、少なくとも95%、又は少なくとも99%の鏡像異性体化合物を有する鏡像異性体混合物中に存在する、鏡像異性体化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。

【0 5 3 1】

別の態様では、

10

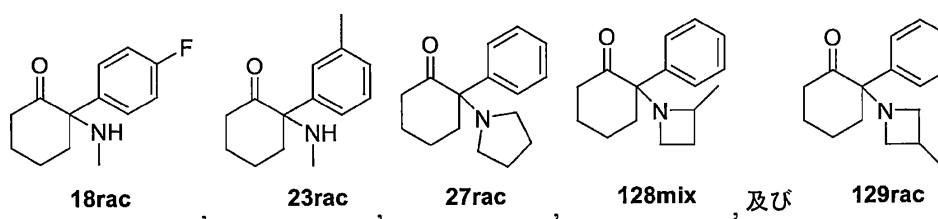
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

【 0 5 3 2】

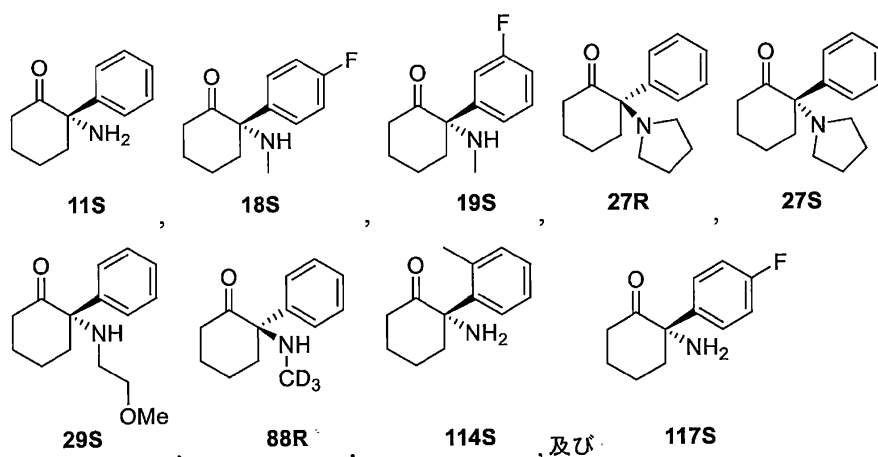
から選択される化合物が本明細書において提供される。

【 0 5 3 3】

一部の実施形態では、化合物は、

【 0 5 3 4】

【化 1 7 0】



20

30

【 0 5 3 5】

から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩である。

【 0 5 3 6】

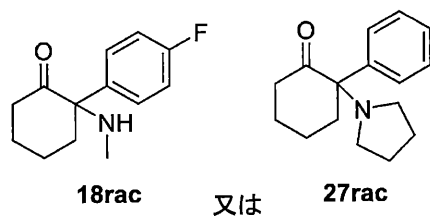
一部の実施形態では、化合物は、

【 0 5 3 7】

40

50

【化 1 7 1】



10

【 0 5 3 8 】

である。

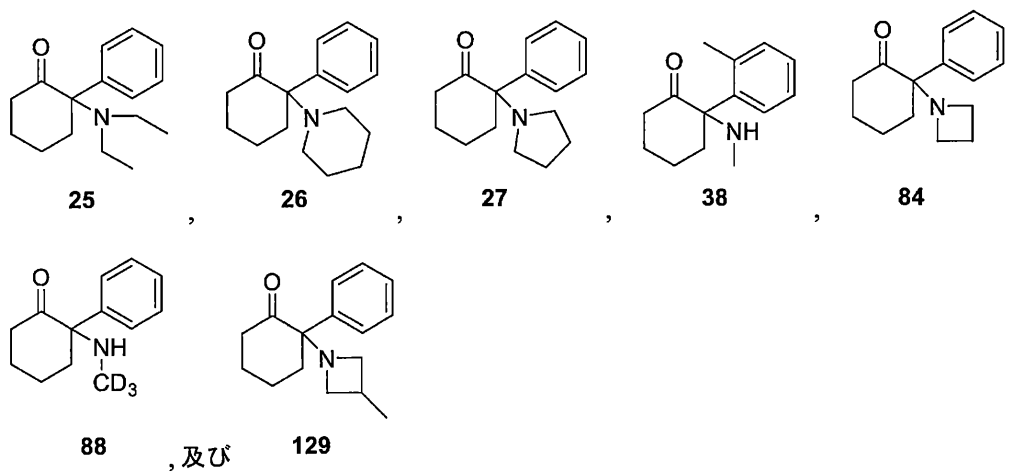
【 0 5 3 9 】

別の態様では、

【 0 5 4 0 】

【化 1 7 2】

20



30

【 0 5 4 1 】

からなる群から選択される化合物の鏡像異性体混合物を含む組成物であって、鏡像異性体混合物が、NMDA受容体MK-801部位においてより低い結合親和性を有する鏡像異性体の有意により多い量を有する、組成物が本明細書において提供される。

40

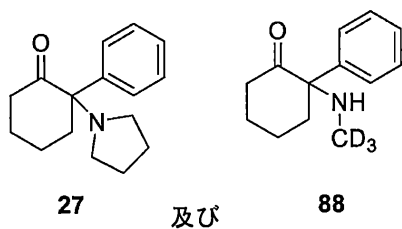
【 0 5 4 2 】

一部の実施形態では、化合物は、

【 0 5 4 3 】

50

【化 1 7 3】



10

【 0 5 4 4】

からなる群から選択される。

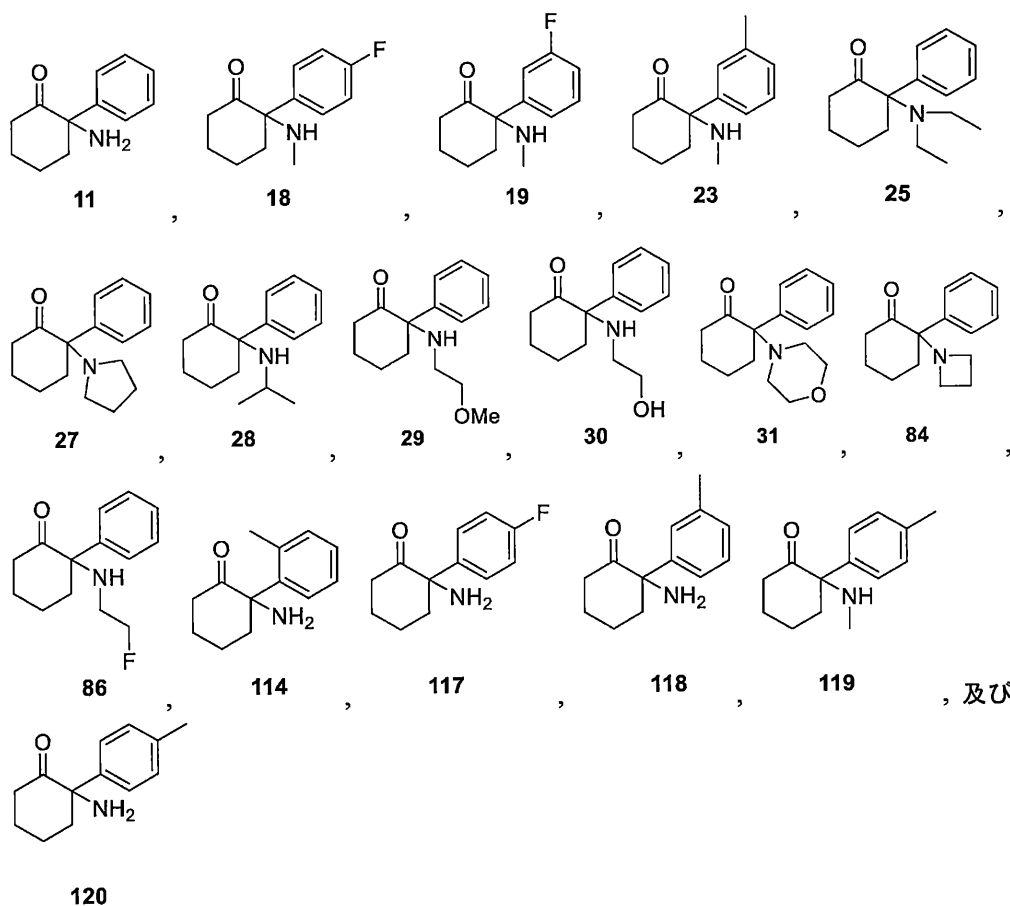
【 0 5 4 5】

別の態様では、

【 0 5 4 6】

【化 1 7 4】

20



30

40

【 0 5 4 7】

からなる群から選択される化合物の鏡像異性体混合物を含む組成物であって、鏡像異性体混合物が、NMDA受容体MK-801部位においてより高い結合親和性を有する鏡像異性体の有意により多い量を有する、組成物が本明細書において提供される。

50

【0548】

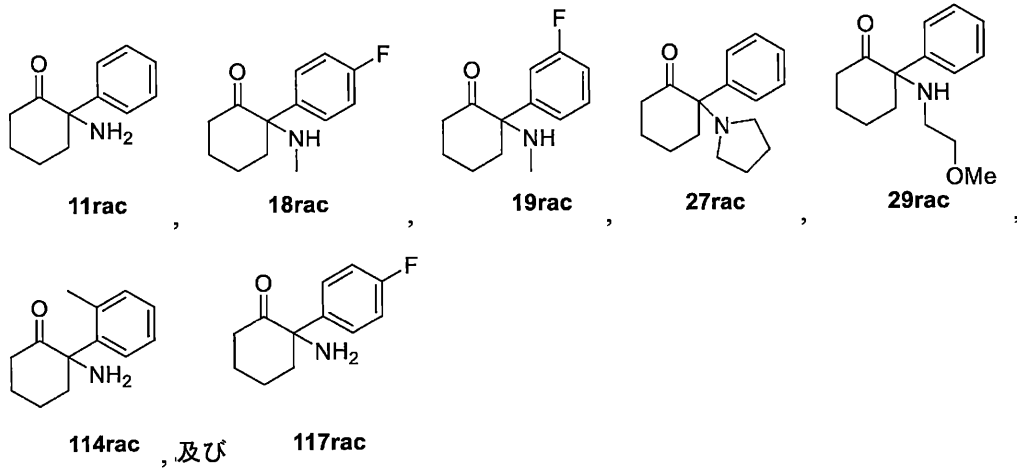
別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に本明細書に開示される化合物の有効量を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0549】

一部の実施形態では、化合物は、

【0550】

【化175】



【0551】

からなる群から選択される。

【0552】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

【0553】

10

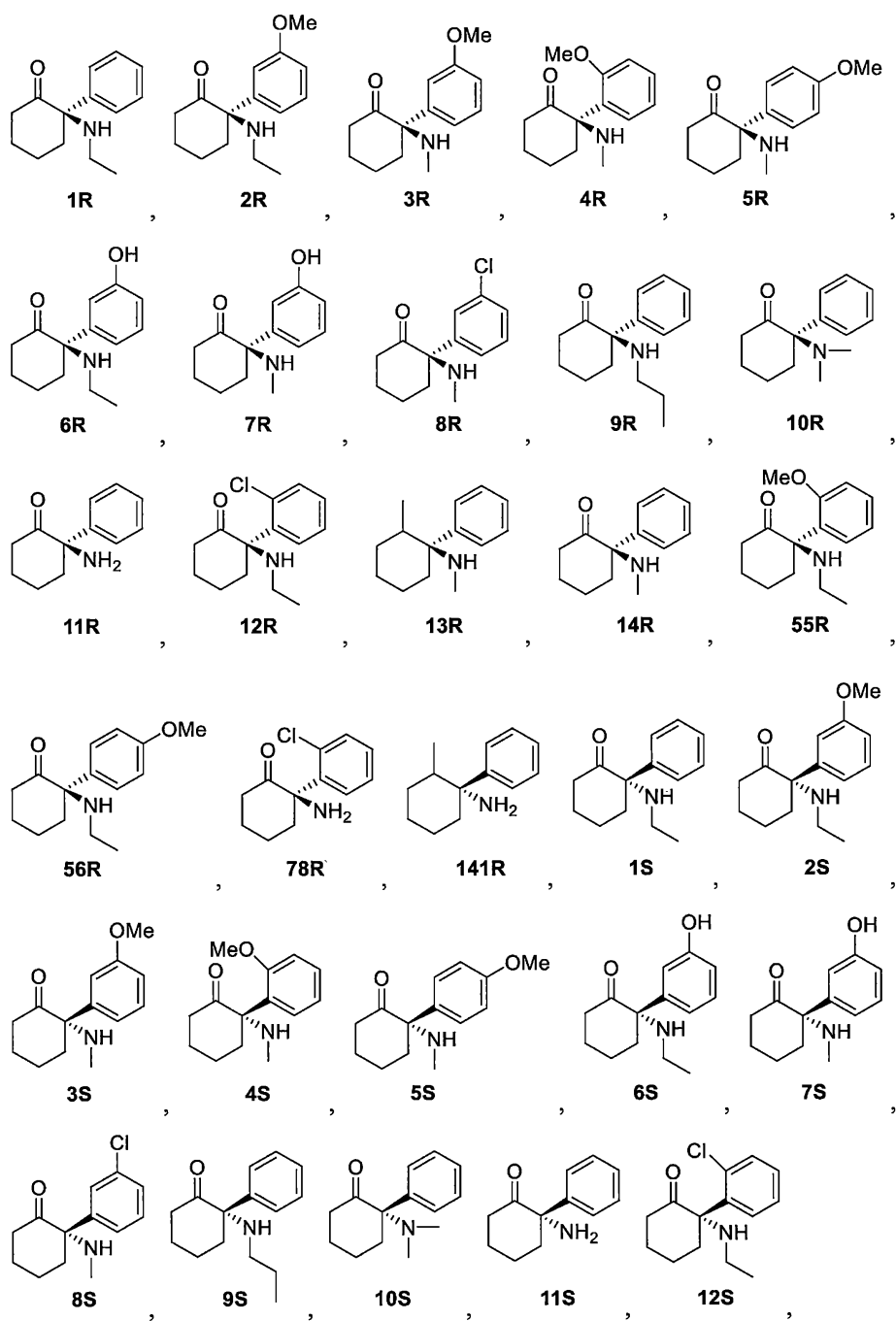
20

30

40

50

【化 1 7 6 A】



【 0 5 5 4】

10

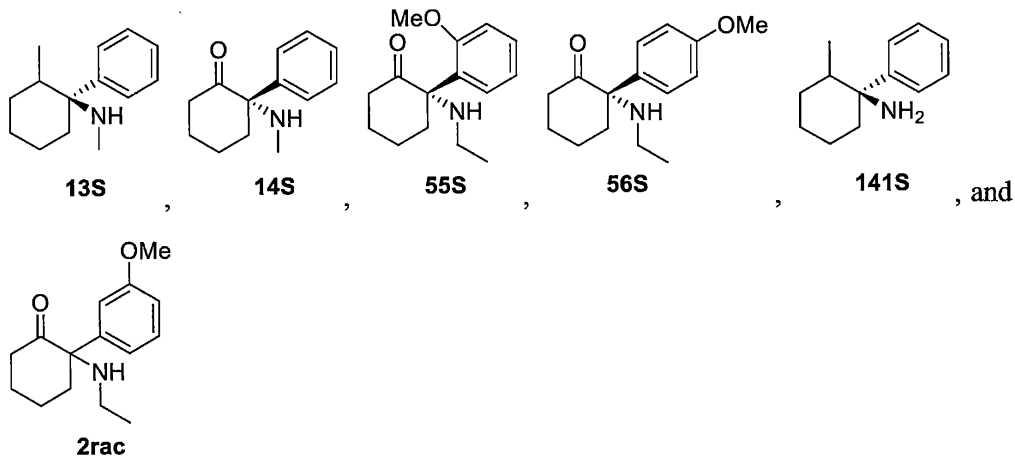
20

30

40

50

【化 1 7 6 B】



10

【 0 5 5 5】

からなる群から選択される、単離された、実質的に鏡像異性的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物の有効量を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

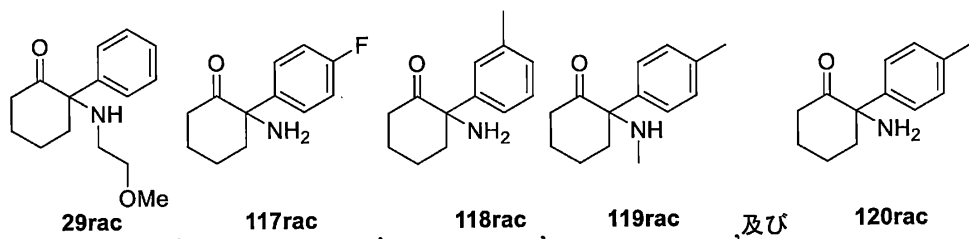
20

【 0 5 5 6】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

【 0 5 5 7】

【化 1 7 7】



30

【 0 5 5 8】

からなる群から選択される化合物を含む組成物の有効量を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

40

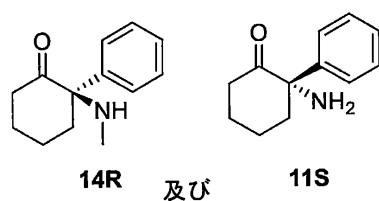
【 0 5 5 9】

一部の実施形態では、化合物は、

【 0 5 6 0】

50

【化 1 7 8】



10

【 0 5 6 1】

からなる群から選択される。

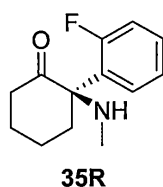
【 0 5 6 2】

別の態様では、

【 0 5 6 3】

【化 1 7 9】

20



【 0 5 6 4】

によって表される、単離された、実質的に鏡像異性的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。

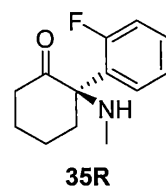
30

【 0 5 6 5】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病、不安うつ病、気分障害、不安障害、又は物質使用障害及びそれに関連する任意の症状又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

【 0 5 6 6】

【化 1 8 0】



40

【 0 5 6 7】

によって表される、単離された、実質的に鏡像異性的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組成物の有効量を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

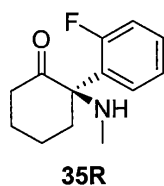
50

【0568】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病又は不安うつ病を処置する方法であって、それを必要とする対象に、

【0569】

【化181】



10

【0570】

によって表される、単離された、実質的に鏡像異性的に純粋な化合物又はその薬学的に許容される塩の有効量を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0571】

別の態様では、

【0572】

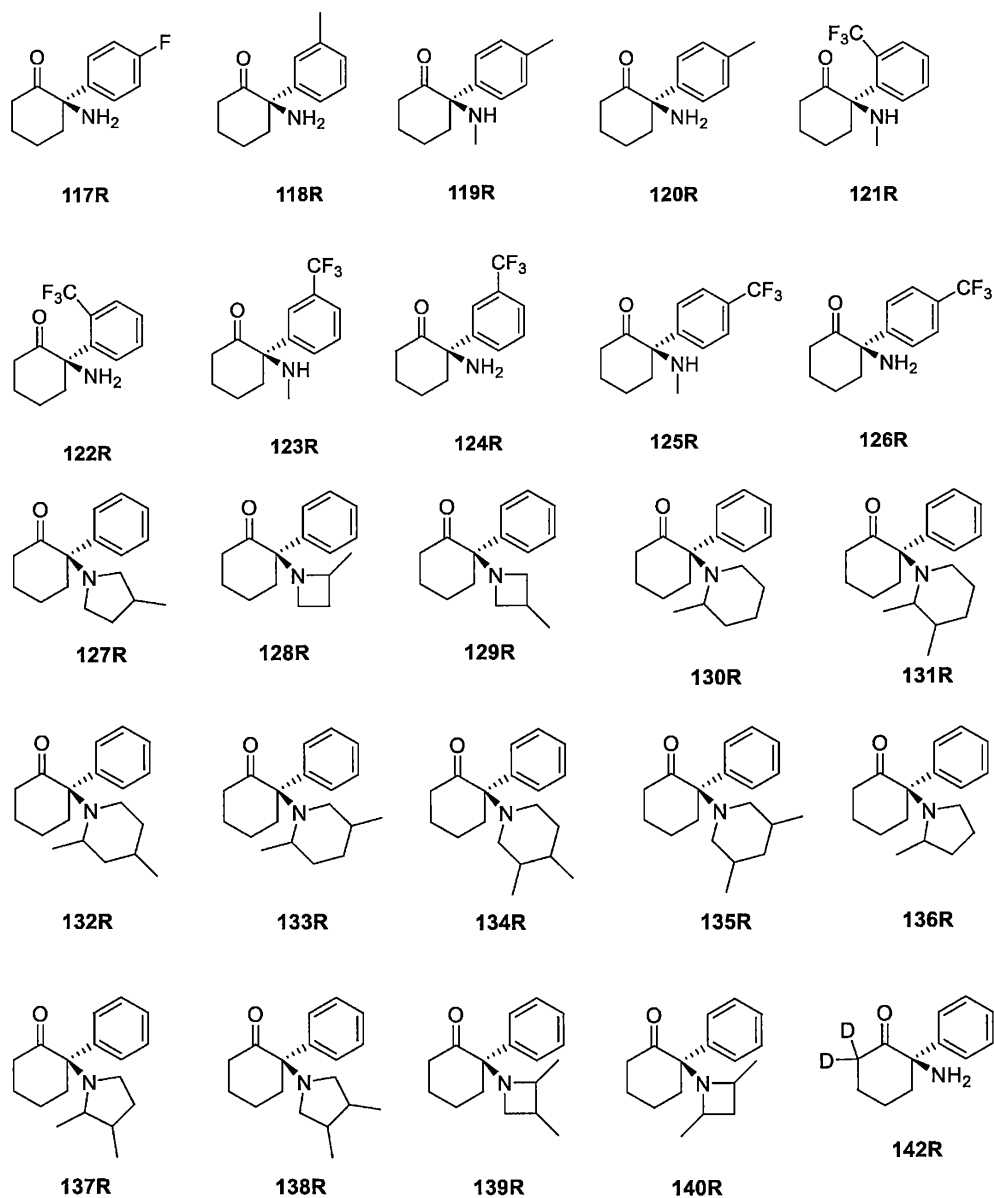
20

30

40

50

【化 1 8 2】



【0 5 7 3】

から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩が本明細書において提供される。

【0 5 7 4】

別の態様では、それを必要とする対象におけるうつ病又は不安うつ病を処置する方法であって、それを必要とする対象に本明細書に開示される化合物の有効量を投与する工程を含む方法が本明細書において提供される。

【0 5 7 5】

一部の実施形態では、化合物は経口投与される。

【0 5 7 6】

それを必要とする対象に、本明細書に開示される化合物又は組成物の治療有効量を投与する工程を含む、精神障害を処置する方法が本明細書において提供される。企図される精

神障害は、うつ病性障害、例えば大うつ病性障害、持続性うつ病性障害、産後うつ病、月経前不快気分障害、季節性情動障害、精神病性うつ病、重篤気分調節症、物質／医薬誘発性うつ病性障害、及び別の医学的状态によるうつ病性障害を含んでもよい。

【0577】

また、難治性うつ病、例えば少なくとも1つ、又は少なくとも2つの他の抗うつ化合物又は治療薬の適切なコースに应答しない及び／又は应答しなかったうつ病性障害を患う患者の処置に有用な化合物、方法及び組成物が本明細書において提供される。本明細書で 사용되는場合、「うつ病性障害」は、難治性うつ病を包含する。

【0578】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、双極性障害及び関連障害、例えば双極Ⅰ型障害、双極ⅠⅡ型障害、気分循環性障害、物質／医薬誘発性双極性障害及び関連障害、並びに別の医学的状态による双極性障害及び関連障害を含む精神障害の処置に使用されてもよい。

10

【0579】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、物質関連障害を含む精神障害の処置、例えば物質使用渴望の防止、物質使用渴望の減少、及び／又は物質使用の中止若しくは休止の促進に使用することができる。物質使用障害は、アルコール、カフェイン、大麻、吸入剤、オピオイド、鎮静剤、催眠剤、抗不安剤、刺激剤、ニコチン及びタバコ等の精神活性化合物の乱用を含む。本明細書で 사용되는場合、「物質」又は「複数の物質」は、アルコール、カフェイン、大麻、幻覚剤、吸入剤、オピオイド、鎮静剤、催眠剤、抗不安剤、刺激剤、ニコチン及びタバコ等の習慣性のあり得る精神活性化合物である。例えば、方法及び組成物は、禁煙又はオピオイド使用の中止を促進するために使用されてもよい。

20

【0580】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、不安障害、例えば分離不安障害、選択的緘黙症、特定恐怖症、社会不安障害（社会恐怖症）、パニック障害、パニック発作、広場恐怖症、全般性不安障害、物質／医薬誘発性不安障害、及び別の医学的状态による不安障害を含む精神障害を処置するために使用されてもよい。

【0581】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、強迫性障害及び関連障害、例えば強迫性障害、身体醜形障害、溜め込み症、トリコチロマニー（抜毛症）、皮膚むしり（スキンプッキング）症、物質／医薬誘発性強迫性障害及び関連障害、並びに別の医学的状态による強迫性障害及び関連障害を含む精神障害の処置に使用されてもよい。

30

【0582】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、外傷及びストレス要因関連障害、例えば反応性愛着障害、脱抑制型対人交流障害、外傷後ストレス障害、急性ストレス障害、及び適応障害を含む精神障害を処置するために使用されてもよい。

【0583】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、栄養補給障害及び摂食障害、例えば神経性無食欲症、神経性過食症、むちゃ食い障害、異食症、反芻障害、及び回避／制限性食物摂取障害を含む精神障害の処置に使用されてもよい。

40

【0584】

一部の実施形態において、化合物、方法及び組成物は、神経認知障害、例えばせん妄、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、アルツハイマー病による重度又は軽度神経認知障害、重度又は軽度前頭側頭神経認知障害、レビー小体による重度又は軽度神経認知障害、重度又は軽度血管神経認知障害、外傷性脳損傷による重度又は軽度神経認知障害、物質／医薬誘発性重度又は軽度神経認知障害、HIV感染による重度又は軽度神経認知障害、プリオン病による重度又は軽度神経認知障害、パーキンソン病による重度又は軽度神経認知障害、ハンチントン病による重度又は軽度神経認知障害、別の医学的状态による重度又は軽度神経認知障害、並びに複数の病因による重度又は軽度神経認知障害を含む精神障害を処置するために使用されてもよい。

50

【0585】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、神経発達障害、例えば自閉症スペクトラム障害、注意欠陥／多動性障害、常同性運動障害、チック障害、トゥレット障害、持続的（慢性）運動性チック障害又は音声チック障害、及び暫定的チック障害を含む精神障害を処置するために使用されてもよい。

【0586】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、パーソナリティ障害、例えば境界性パーソナリティ障害を含む精神障害を処置するために使用されてもよい。

【0587】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、性的機能不全、例えば遅発性射精、勃起障害、女性オルガズム障害、女性性的関心／覚醒障害、性器－骨盤痛／侵入障害、男性性欲低下障害、早漏症（早期射精）、及び物質／医薬誘導性性的機能不全を含む精神障害の処置に使用されてもよい。

10

【0588】

一部の実施形態では、化合物、方法及び組成物は、性別違和を含む精神障害、例えば性別違和を処置するために使用されてもよい。

【0589】

用語「有効量」又は「治療有効量」は、これらに限定されないが、悲しみ又は嗜眠、抑うつ気分、不安又は悲しみの感情、すべて又はほぼすべての活動における関心低下、体重増加又は体重減少をもたらす食欲の顕著な増加又は減少、不眠症、易怒性、疲労、無価値感、無力感、集中力欠如、及び繰り返しの死又は自殺念慮の頻度又は重症度の低減を含む、特定の薬理学的及び／又は生理学的効果を達成するか、又は所望の薬理学的及び／若しくはは生理学的効果、例えば、神経学的機能不全の根底にある潜在的な病理生理学的機序の1つ又は複数の低減、阻害又は逆転、ドーパミンレベル若しくははシグナル伝達のもジュレーション、セロトニンレベル若しくははシグナル伝達のもジュレーション、ノルエピネフリンレベル若しくははシグナル伝達のもジュレーション、グルタミン酸又はGABAレベル若しくははシグナル伝達のもジュレーション、特定の脳領域におけるシナプス結合性若しくはは神経発生のもジュレーション、又はそれらの組合せをもたらすために有効な化合物、材料、組成物、医薬又は他の材料の量を指す。

20

【0590】

任意の化合物並びにそれに伴う治療効果及び副作用に関連して使用される用語「治療指数」は、特定の負の副作用を誘発するために必要な前記化合物の用量の、所望の治療効果を誘発するために必要な前記化合物の用量に対する比を指す。例えば、ラセミ体ケタミンの場合、抗うつ治療効果及び解離性副作用は同様の用量で起こり、したがって、この文脈でのこの化合物の治療指数は約1：1である。対照的に、本明細書に開示される化合物は、改善された治療指数、例えば3：1を有する可能性があり、抗うつ治療効果に必要な用量に対して、解離性副作用を誘発するために3倍高い用量が必要である。

30

【0591】

一部の実施形態では、方法は、本明細書に開示される化合物の約0.01mg～約400mgを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することによって精神障害を処置する工程を含む。一部の実施形態では、用量は、例えば約0.1～300mg、0.1～250mg、0.1～200mg、0.1～150mg、0.1～100mg、0.1～75mg、0.1～50mg、0.1～25mg、0.1～20mg、0.1～15mg、0.1～10mg、0.1～5mg、0.1～1mg、10～300mg、10～250mg、10～200mg、10～150mg、10～100mg、10～50mg、10～25mg、10～15mg、20～300mg、20～250mg、20～200mg、20～150mg、20～100mg、20～50mg、50～300mg、50～250mg、50～200mg、50～150mg、50～100mg、100～300mg、100～250mg、100～200mgの範囲であってもよく、例えば約0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.25mg、1.5mg、1.75m

40

50

g、2.0mg、2.5mg、3.0mg、3.5mg、4.0mg、4.5mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、及び400mgの用量が例示される。

【0592】

一部の実施形態では、投薬量は、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩の量を、例えば約1mg～200mg、1mg～100mg、1mg～50mg、1mg～40mg、1mg～30mg、1mg～20mg、1mg～15mg、0.01mg～10mg、0.1mg～15mg、0.15mg～12.5mg、又は0.2mg～10mgの範囲で含んでもよく、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1.5mg、1.0mg、1.75mg、2mg、2.5mg、2.75mg、3mg、3.5mg、3.75mg、4mg、4.5mg、4.75mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、10mg、11mg、12mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、60mg、75mg、80mg、90mg、100mg、125mg、150mg、及び200mgの用量が用量の具体例である。

10

【0593】

典型的に、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩の投薬量は、それを必要とする患者に、1日1回、2回、3回又は4回、隔日、3日ごと、週1回、又は月1回投与される。一部の実施形態では、投薬量は、例えば約1～400mg/日、又は1～300mg/日、又は1～250mg/日、又は1～200mg/日、例えば300mg/日、250mg/日、200mg/日、150mg/日、100mg/日、75mg/日、50mg/日、25mg/日、20mg/日、10mg/日、5mg/日、又は1mg/日である。

20

【0594】

一部の実施形態では、非経口又は吸入用の医薬組成物、例えば、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩のスプレー又はミストは、約0.005mg/mL～約500mg/mLの濃度を含む。一部の実施形態では、組成物は、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、例えば約0.05mg/mL～約50mg/mL、約0.05mg/mL～約100mg/mL、約0.005mg/mL～約500mg/mL、約0.1mg/mL～約50mg/mL、約0.1mg/mL～約10mg/mL、約0.05mg/mL～約25mg/mL、約0.05mg/mL～約10mg/mL、約0.05mg/mL～約5mg/mL、又は約0.05mg/mL～約1mg/mLの濃度で含む。

30

【0595】

一部の実施形態では、組成物は、本明細書に開示される化合物又はその薬学的に許容される塩を、例えば約0.05mg/mL～約15mg/mL、約0.5mg/mL～約10mg/mL、約0.25mg/mL～約5mg/mL、約0.5mg/mL～約7mg/mL、約1mg/mL～約10mg/mL、約5mg/mL～約10mg/mL、約5mg/mL～約15mg/mL、約5mg/mL～約25mg/mL、約5mg/mL～約50mg/mL、又は約10mg/mL～100mg/mLの濃度で含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、例えば約10mL、20mL、25mL、50mL、100mL、200mL、250mL、又は500mLの総体積として製剤化される。

40

【0596】

典型的に、投薬量は、1日1回、2回、3回若しくは4回、隔日、3日ごと、週2回、週1回、月2回、又は月1回対象に投与されてもよい。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、朝に1回、又は夕方に1回対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、朝に1回、及び夕方に1回対象に投与される。一部の

50

実施形態では、本明細書に開示されるものは、例えば 50 mg / 投与（例えば、150 mg / 日）の用量で、1日3回（例えば、朝食時、昼食時及び夕食時）対象に投与される。

【0597】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の用量で 25 mg / 日の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の用量で 50 mg / 日の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の用量で 75 mg / 日の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の用量で 100 mg / 日の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の用量で 150 mg / 日の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の用量で 200 mg / 日の用量で対象に投与される。一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物は、1つ又は複数の用量で 250 mg / 日の用量で対象に投与される。

10

【0598】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の投薬量は、0.01 ~ 100 mg / kg、0.5 ~ 50 mg / kg、0.5 ~ 10 mg / kg 又は 25 ~ 50 mg / kg を1日1回、2回、3回又は4回である。例えば、一部の実施形態では、投薬量は、0.1 mg / kg、0.25 mg / kg、0.5 mg / kg、1 mg / kg、5 mg / kg、7.5 mg / kg、又は 10 mg / kg を1日1回、2回、3回、又は4回である。一部の実施形態では、対象は、本明細書に開示される化合物の 0.01 mg ~ 500 mg の1日総用量を1日1回、2回、3回、又は4回投与される。一部の実施形態では、24時間以内に対象に投与される総量は、例えば 5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、60 mg、75 mg、80 mg、90 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg、500 mg、525 mg、550 mg、575 mg、600 mg である。一部の実施形態では、対象は低用量で開始されてもよく、投薬量が増大される。一部の実施形態では、対象は高用量で開始されてもよく、投薬量が減少される。

20

【0599】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物又は組成物は、医療提供者の監視下で患者に投与される。

30

【0600】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物又は組成物は、精神活性処置の提供を専門とするクリニックで医療提供者の監視下で患者に投与される。

【0601】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物又は組成物は、医療提供者の監視下で、対象にサイケデリック体験を誘発することを意図した用量で患者に投与される。

【0602】

一部の実施形態では、医療提供者の監視下での患者への投与は、患者における治療効果を維持するために定期的に行われ、例えば3日ごと、週2回、週1回、月2回、月1回、年3回、年2回、又は年1回である。

40

【0603】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物又は組成物は、患者が自宅で自分自身で、又はそうでなければ医療提供者の監視から離れた場所で投与される。

【0604】

一部の実施形態では、患者自身による投与は、患者における治療効果を維持するために定期的に行われ、例えば毎日、隔日、3日ごと、週2回、週1回、月2回、又は月1回である。

【0605】

50

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物又は組成物は、指定された間隔で投与されてもよい。例えば、処置中、患者は、例えば1年、6カ月、90日、60日、30日、14日、7日、3日、24時間、12時間、8時間、6時間、5時間、4時間、3時間、2.5時間、2.25時間、2時間、1.75時間、1.5時間、1.25時間、1時間、0.75時間、0.5時間又は0.25時間ごとの間隔で化合物又は組成物を投与されてもよい。

【0606】

一部の実施形態において、本明細書に開示される化合物は、その薬学的に許容される塩の形態である。

【0607】

一部の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示される化合物の1種又は複数を含む。

【0608】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の塩が、方法、使用又は組成物のいずれかに使用される。

【0609】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩が、方法、使用又は組成物のいずれかに使用される。

【0610】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物のエステルが、方法、使用又は組成物のいずれかに使用される。

【0611】

本明細書に開示される化合物のいずれも、開示される方法、使用又は組成物のいずれかに使用することができる。

【0612】

開示される方法、使用又は組成物に使用される化合物のいずれも、本明細書に開示される任意の他の化合物で置き換えることができる。

【0613】

開示される一般的化合物のいずれも、開示される方法、使用又は組成物のいずれかに使用することができる。

【0614】

本明細書で使用される用語「約」又は「およそ」は、当業者によって決定される特定の値に対する許容誤差範囲内を意味し、これは、値が測定又は決定される方法、すなわち測定システムの限界に部分的に依存する。例えば、「約」は、当技術分野の慣行に従い、3標準偏差以内又は3標準偏差より高くを意味することができる。或いは、「約」は、所与の値の20%までの範囲、10%までの範囲、5%までの範囲、及び／又は1%までの範囲を意味することができる。或いは、特に生物学的システム又はプロセスに関して、この用語は、ある値の1桁以内、例えば5倍以内又は2倍以内を意味することができる。本明細書では、「約」と「およそ」は互換的に使用される。

【0615】

本発明の文脈において、用語「チアゾール」は、構造

【0616】

10

20

30

40

50

【化 1 8 3】



【0 6 1 7】

を有する部分を指すと理解されるべきであり、ここで本明細書に開示される化合物の骨格へのその接続は、環の任意の炭素原子を介している。

【0 6 1 8】

本発明の文脈において、用語「チオフエン」は、構造

【0 6 1 9】

【化 1 8 4】



【0 6 2 0】

を有する部分を指すと理解されるべきであり、ここで、本明細書に開示される化合物の骨格へのその接続は、環の任意の炭素原子を介している。

【0 6 2 1】

本開示の文脈において、用語「ピリジン」は、構造

【0 6 2 2】

【化 1 8 5】



【0 6 2 3】

を有する部分を指すと理解されるべきであり、ここで本明細書に開示される化合物の骨格へのその接続は、環の任意の炭素原子を介している。

【0 6 2 4】

本開示の文脈において、用語「アルキル」は、示された数の炭素原子を含有する直鎖状、分岐、又は可能な場合にはシクロ炭化水素鎖を指すと理解されるべきであり、ここで原子を接続するすべての結合は、シグマ結合である。

【0 6 2 5】

本発明の文脈において、用語「アルケニル」は、示された数の炭素原子を含有する直鎖状、分岐、又は可能な場合にはシクロ炭化水素鎖を指すと理解されるべきであり、ここで鎖の2つの炭素の間の少なくとも1つの結合は、二重（ π ）結合である。

【0626】

本発明の文脈において、用語「アルキニル」は、示された数の炭素原子を含有する直鎖状、分岐、又は可能な場合にはシクロ炭化水素鎖を指すと理解されるべきであり、ここで鎖の2つの炭素原子を接続する少なくとも1つの結合は、三重結合である。

【0627】

本発明の文脈において、用語「アリール」は、1つ又は複数の環を有するC5～C10芳香族系を指すと理解されるべきである。

【0628】

本開示の文脈において、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つの炭素原子がO、N、Sから選択されるヘテロ原子によって置き換えられる芳香環系を指すと理解されるべきである。

10

【0629】

本開示の文脈において、用語「アルキレン」は、示された数の炭素原子を含有する直鎖状、分岐、又は可能な場合にはシクロ炭化水素鎖を指すと理解されるべきであり、ここで原子を接続するすべての結合はシグマ結合であり、ここで2つの水素原子が除去され、したがって2つの開いたシグマ結合（原子価）で接続することが可能である。

【0630】

本開示の文脈において、用語「ヘテロアルキル」は、示された数の炭素原子を含有する直鎖状、分岐、又は可能な場合にはシクロ炭化水素鎖を指すと理解されるべきであり、ここで鎖は少なくとも1つのヘテロ原子（O、N、Sから選択される）により中断され、原子を接続するすべての結合がシグマ結合である。例えば、アゼチジンはC3シクロヘテロアルキルの例であり、ピロリジンはC4シクロヘテロアルキルの例であり、ピペリジンはC5シクロヘテロアルキルの例であり、モルホリンはC4シクロヘテロアルキルの例である。

20

【0631】

本開示の文脈において、用語「ハロアルキル」は、示された数の炭素原子を含有する直鎖状、分岐、又は可能な場合にはシクロ炭化水素鎖を指すと理解されるべきであり、ここで原子を接続するすべての結合はシグマ結合であり、鎖上の水素原子の少なくとも1つは、F、Cl、Br、Iから選択されるハロゲン原子によって置き換えられる。

【0632】

30

本明細書に開示される化合物は、少なくとも1つの不斉中心を含むことができる。これらの中心は、キラル原子の周りの置換基の配置に応じて、記号「R」又は「S」によって指定される。構造式に別段示されない限り、本発明は、ジアステレオマー、鏡像異性体及びエピマー形態、並びにd-異性体及びl-異性体、並びにそれらの混合物を含むすべての立体化学異性体形態を包含することが理解されるべきである。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含有する市販の出発材料から合成的に調製することができ、又は鏡像異性体生成物の混合物を調製し、その後ジアステレオマーの混合物に変換し、その後分離又は再結晶する等の分離、クロマトグラフィー技術、キラルクロマトグラフィーカラムでの鏡像異性体の直接分離、又は当技術分野で公知の任意の他の適切な方法によって調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は、市販されているか、又は当技術分野で公知の技術によって作製及び分割することができる。更に、本明細書に開示される化合物は、幾何異性体として存在してもよい。本発明は、すべてのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲゲン（E）、及びツザメン（Z）異性体、並びにそれらの適切な混合物を含む。更に、化合物は互変異性体として存在することができ、すべての互変異性異性体が本発明によって提供される。更に、本明細書に開示される化合物は、非溶媒和形態だけでなく、水、エタノール等の薬学的に許容される溶媒による溶媒和形態で存在することができる。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と同等であると考えられる。

40

【0633】

一部の実施形態では、本明細書に開示される組成物は、混合物がラセミ体でないように、その化合物の対応する反対の鏡像異性体に対して、本明細書に開示される任意の化合物

50

の特定の鏡像異性体に富んでいてもよい。そのような場合、異性体の当該混合物は、 $>0\%$ の鏡像異性体過剰率及び光学純度を有すると理解される。異性体混合物の鏡像異性体過剰率又は光学純度は、 $>0\%$ 、 $>5\%$ 、 $>25\%$ 、 $>50\%$ 、 $>75\%$ 、 $>90\%$ 、 $>95\%$ 、 $>97\%$ 、 $>98\%$ 、又は $>99\%$ であってもよい。異性体混合物の鏡像異性体過剰率又は光学純度は、 $5\sim100\%$ 、 $25\sim100\%$ 、 $50\sim100\%$ 、 $75\sim100\%$ 、 $90\sim100\%$ 、 $95\sim100\%$ 、 $97\sim100\%$ 、 $98\sim100\%$ 、又は $99\sim100\%$ であってもよい。したがって、例えば、R鏡像異性体を実質的に含まない化合物のS鏡像異性体、又はS鏡像異性体を実質的に含まないR鏡像異性体を含む組成物が本明細書で企図される。更に、命名された化合物が1つより多くのキラル中心を含む場合、本開示の範囲は、ジアステレオマー間の様々な割合の混合物を含む組成物、及び他のジアステレオマーの1種又は複数を実質的に含まない1種又は複数のジアステレオマーを含む組成物も含む。「実質的に含まない」とは、組成物が 50% 、 25% 、 15% 、 10% 、 8% 、 5% 、 3% 、 2% 、又は 1% 未満のマイナーな鏡像異性体又はジアステレオマーを含むことを意味する。

【0634】

明確にするために、本開示の文脈において、くさび及びダッシュ表記によって定義されるように、任意の特定のキラル中心における特定の立体化学的配向で描かれた化合物の化学構造は、実質的に純粋な形態の前記化合物の指定の立体異性体、又は前記キラル中心において反対の配向を有する立体異性体よりも定義されたキラル中心において指定の立体化学的配向を有する立体異性体に富む混合物を表すことを意図する。

【0635】

本開示はまた、任意の薬学的に許容される塩を含む、上記及び下記で本明細書に開示される化合物の任意の塩を含んでもよく、ここで本明細書に開示される化合物が正味の電荷（正又は負のいずれか）を有し、少なくとも1つの対イオン（対の負又は正の電荷を有する）がそれに加えられて前記塩を形成する。本明細書で使用される「薬学的に許容される塩」という語句は、哺乳動物における医薬使用に対して安全且つ有効であり、所望の生物活性を有する本明細書に開示される化合物の塩を意味する。薬学的に許容される塩は、本明細書に開示される化合物中に存在する酸性基又は塩基性基の塩を含む。薬学的に許容される酸付加塩は、これらに限定されないが、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、重酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩及びパモ酸塩（すなわち、 $1,1'$ -メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）を含む。本明細書に開示される特定の化合物は、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成することができる。好適な塩基塩は、これらに限定されないが、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛及びジエタノールアミン塩を含む。薬学的に許容される塩に関する総説は、参照により本明細書に組み込まれるBERGEら、66 J. PHARM.SCI.1-19 (1977)を参照されたい。

【0636】

本発明は、本明細書に開示される化合物上に存在する原子のすべての同位体を含むことも意図する。同位体は、同じ原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、また限定するものではないが、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。炭素の同位体は、 ^{13}C 及び ^{14}C を含む。

【0637】

本出願を通じた構造中の炭素の任意の表記は、さらなる表記なしに使用される場合、 ^{12}C 、 ^{13}C 又は ^{14}C 等の炭素のすべての同位体を表すことを意図することが留意される。更に、 ^{13}C 又は ^{14}C を含有する任意の化合物は、詳細には本明細書に開示される化合物のいずれかの構造を有してもよい。

【0638】

また、本出願を通した構造中の水素の任意の表記は、さらなる表記なしに使用される場合、 ^1H 、 ^2H 又は ^3H 等の水素のすべての同位体を表すことを意図することが留意される。更に、 ^2H 又は ^3H を含有する任意の化合物は、詳細には本明細書に開示される化合物のいずれかの構造を有してもよい。

【0639】

同位体標識化合物は、一般に、利用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に公知の従来の技術によって調製することができる。

【0640】

一部の実施形態では、化学構造中の各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは、0.02%~100%である。

10

【0641】

一部の実施形態では、化学構造中の各Dは重水素富化H部位を表し、化合物の各重水素富化H部位における重水素のレベルは、20~100%、50~100%、70~100%、90~100%、95~100%、97~100%、又は99~100%である。

【0642】

本発明の方法で使用される化合物上の置換基及び置換パターンは、化学的に安定であり、容易に入手可能な出発材料から当技術分野で公知の技術によって容易に合成できる化合物を提供するために、当業者によって選択されてもよいことが理解される。置換基がそれ自体1つより多くの基で置換される場合、安定な構造が得られる限り、これらの複数の基は同じ炭素上にあっても、異なる炭素上にあってもよいことが理解される。

20

【0643】

本発明の方法で使用される化合物を選択する際に、当業者であれば、様々な置換基、すなわちR₁、R₂等は、化学構造接続性の周知の原則に準拠して選択されるべきであることを認識する。

【0644】

本明細書で使用される「処置」という用語は、疾患、障害又は状態に対抗することを目的とした患者の管理及びケアを意味する。この用語は、疾患、障害若しくは状態の進行の遅延、症状及び合併症の緩和若しくは軽減、並びに／又は疾患、障害若しくは状態の治療若しくは排除を含むことを意図する。処置される患者は、好ましくは哺乳動物、特にヒトである。

30

【0645】

したがって、本開示は、薬学的に許容される助剤、及び任意選択で他の治療剤と混和された、本明細書の下記及び上記に定義される化合物を含む医薬組成物にも関する。助剤は、組成物の他の成分と適合性であり、その受容者に有害でないという意味で「許容され」なければならない。

【0646】

医薬組成物は、経口、直腸、鼻、局所（経皮、頬側及び舌下を含む）、膻若しくは非経口（皮下、筋肉内、静脈内及び皮内を含む）投与又はインプラントを介した投与に好適なものを含む。組成物は、薬学の技術分野で周知の任意の方法によって調製することができる。

40

【0647】

このような方法は、本発明で使用される化合物又はその組合せを任意の助剤と会合させる工程を含む。助剤は、付属成分とも呼ばれ、当技術分野で従来のなもの、例えば担体、充填剤、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、香味剤、酸化防止剤、及び湿潤剤を含む。このような助剤は、意図された形態及び投与経路に関して、また従来の薬学的慣行と一致するように好適に選択される。

【0648】

経口投与に好適な医薬組成物は、丸剤、錠剤、ドラジェ若しくはカプセル剤等の個別投薬単位として、又は散剤若しくは顆粒剤として、又は溶液剤若しくは懸濁剤として提示さ

50

れてもよい。有効成分はまた、ボーラス又はペーストとして提示されてもよい。組成物は更に、直腸投与のための坐剤又は浣腸剤に加工することができる。

【0649】

錠剤は、有効成分化合物及び好適な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘発剤、及び溶融剤を含有することができる。ゼラチンカプセルは、有効成分化合物及びラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等の粉末状担体を含有することができる。同様の希釈剤を使用して、圧縮錠剤を作製することができる。圧縮錠剤は、不快な味をマスキングし、錠剤を大気から保護するために糖衣若しくはフィルムコーティングを施すか、又は消化管内で選択的に崩壊させるために腸溶性コーティングを施すことができる。例えば、錠剤又はカプセル剤の投薬単位形態で経口投与する場合、活性薬物成分を、ラクトース、ゼラチン、寒天、デンプン、スクロース、グルコース、メチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、マンニトール、ソルビトール等の、経口の非毒性の薬学的に許容される不活性担体と組み合わせることができる。好適な結合剤は、デンプン、ゼラチン、グルコース又はベーターラクトース等の天然糖類、トウモロコシ甘味料、アカシア、トラガカント、又はアルギン酸ナトリウム等の天然及び合成ガム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックス等を含む。これらの剤形に使用される滑沢剤は、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム等を含む。崩壊剤は、限定することなく、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガム等を含む。

【0650】

液体剤形で経口投与する場合、経口薬物成分は、エタノール、グリセロール、水等の任意の経口の非毒性の薬学的に許容される不活性担体と組み合わせられる。好適な液体剤形の例は、水、薬学的に許容される油脂、アルコール又はエステルを含む他の有機溶媒中の溶液又は懸濁液、エマルジョン、シロップ又はエリキシル、懸濁液、溶液及び／又は非発泡性顆粒から復元された懸濁液、発泡性顆粒から復元された発泡性調製物を含む。このような液体剤形は、例えば好適な溶媒、保存料、乳化剤、懸濁剤、希釈剤、甘味料、増粘剤、及び溶融剤を含有してもよい。経口投与のための液体剤形は、患者の受容性を高めるために着色料及び香味料を含有してもよい。

【0651】

非経口投与のために好適な組成物は、水性及び非水性無菌溶液を含む。一般に、水、好適な油、生理食塩水、ブドウ糖（グルコース）水溶液及び関連する糖液、並びにプロピレングリコール又はポリエチレングリコール等のグリコールが非経口溶液の好適な担体である。非経口投与用溶液は、好ましくは有効成分の水溶性塩、好適な安定化剤、及び必要に応じて緩衝物質を含有する。単独又は併用のいずれかの重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、又はアスコルビン酸等の酸化防止剤が好適な安定化剤である。また、クエン酸及びその塩、並びにEDTAナトリウムが使用される。更に、非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルー又はプロピルパラベン、及びクロロブタノール等の保存料を含有することができる。組成物は、単位用量又は複数用量容器、例えば密封されたバイアル及びアンプル中で提示されてもよく、使用前に無菌液体担体、例えば水を加えることのみを必要とする冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保存されてもよい。経皮投与の場合、例えば、ゲル、パッチ又はスプレーが企図されてもよい。例えば、鼻吸入による肺投与に好適な組成物又は製剤は、定量加圧エアロゾル、ネブライザー又は吸入器によって生成され得る微細な粉塵又はミストを含む。非経口形態及び静脈内形態は、選択された注射又は送達システムの種類に適合させるために、鉱物及び他の材料を含むこともできる。

【0652】

本開示の方法で使用される化合物は、小型単層小胞、大型単層小胞、及び多層小胞等のリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリン等の様々なリン脂質から形成されてもよい。化合物は、組織標的化エマルジョンの成分として投与することができる。

【0653】

本開示の方法で使用される化合物は、標的化可能薬物担体として、又はプロドラッグとして可溶性ポリマーに結合させることもできる。そのようなポリマーは、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール (polyhydroxyethylaspartamidophenol)、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンを含む。更に、化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーのクラス、例えばポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロン、カプロラクトン、ポリヒドロキシブチル酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアシレート及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーに結合されてもよい。

10

【0654】

本明細書の医薬組成物は、即時放出、遅延放出、持続放出、又は調節放出プロファイルを備えてもよい。一部の実施形態では、異なる薬物放出プロファイルを有する医薬組成物を組み合わせて、二相又は三相放出プロファイルを作成することができる。例えば、医薬組成物は、即時放出プロファイル及び持続放出プロファイルを備えてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、持続放出及び遅延放出プロファイルを備えてもよい。このような組成物は、拍動性製剤、多層錠剤、又は錠剤、ビーズ、顆粒等を含有するカプセル剤として提供されてもよい。

【0655】

本明細書の医薬組成物は、当技術分野で公知の技術、例えば、粉碎しにくい又は水に溶解しにくい錠剤を作製することにより、乱用抑止機能がもたらされてもよい。

20

【0656】

本発明は、上記で説明したような使用のための組成物の使用説明書を含む包装材料と組み合わせた、上記で説明したような医薬組成物を更に含む。

【0657】

組成物の正確な用量及び投与レジメンは、必然的に、達成すべき治療効果又は栄養効果の種類及び大きさに依存し、特定の化合物、処方、投与経路、又は組成物が投与される個々の対象の年齢及び状態等の要因によって変化し得る。

【0658】

更に、一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、本明細書に開示される化合物の単一の鏡像異性体、ジアステレオマー、又は構造異性体を含んでもよい。他の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、本明細書に開示される化合物の少なくとも1種の単一の鏡像異性体、ジアステレオマー又は構造異性体と、本明細書に開示される化合物の任意の他の鏡像異性体、ジアステレオマー又は構造異性体との混合物を含んでもよい。さらなる実施形態では、前記混合物はラセミ混合物である。他の実施形態では、前記混合物は非ラセミ混合物である（ここで、1種の鏡像異性体又はジアステレオマーは、前記非ラセミ混合物中で濃縮されている）。

30

【0659】

本開示の方法で使用される化合物は、本明細書で詳述するものを含む様々な形態で投与されてもよい。化合物による処置は、併用療法又は補助療法の構成要素であってもよく、すなわち薬物を必要とする対象又は患者は、本発明の化合物のうちの1種又は複数とともに、疾患に対する別の薬物を処置又は投与される。この併用療法は、患者が最初に1つの薬物で処置され、次に他の薬物で処置される逐次療法であってもよく、又は2つの薬物が同時に投与されてもよい。これらは、利用される剤形に応じて同じ経路によって独立して、又は2つ以上の異なる投与経路で投与することができる。

40

【0660】

本明細書に開示される各実施形態は、他の開示される実施形態のそれぞれに適用可能であると企図される。したがって、本明細書に記載された様々な要素のすべての組合せは、本開示の範囲内である。

50

【0661】

立体化学的指定（例えば、以下で提供される特定の化合物のR-及びS-配置）は、例えば、X線結晶学による決定時に異なる場合があることを理解できる。

【実施例1】

【0662】

化合物35及び37の調製及び特徴付け

一般的考察。試薬及び溶媒を商業的供給源から入手し、別段の記載がない限り、更に精製することなく使用した（無水溶媒を含む）。反応は、各反応に適切な溶媒混合物を使用して、TLCによりモニターした。全てのカラムクロマトグラフィーをシリカゲル（40～63 µm）上で実施した。分取TLCは、1mmのシリカ層でコーティングしたガラスプレート上で行った。核磁気共鳴スペクトルは、Bruker 400又は500 MHz機器で記録した。化学シフトは、CDCl₃（¹H NMR=7.26及び¹³C NMR=77.16）、MeOD（¹H NMR=3.31及び¹³C NMR=49.00）、又はDMSO-d₆（¹H NMR=2.50及び¹³C NMR=39.52）を基準として、ppmでδ値として報告する。多重度は次の通りに示す：s（一重線）；d（二重線）；t（三重線）；p（五重線）；dd（二重線の二重線）；ddd（二重線の二重線の二重線）；dddd（二重線の二重線の二重線の二重線）；td（二重線の三重線）；dt（三重線の二重線）；m（多重線）；br（幅広）。全ての炭素ピークを、小数点以下1桁に四捨五入し、但し、そのような四捨五入により2つの近接ピークが同一になる場合は除き；これらの場合には2桁を保持する。

【0663】

10

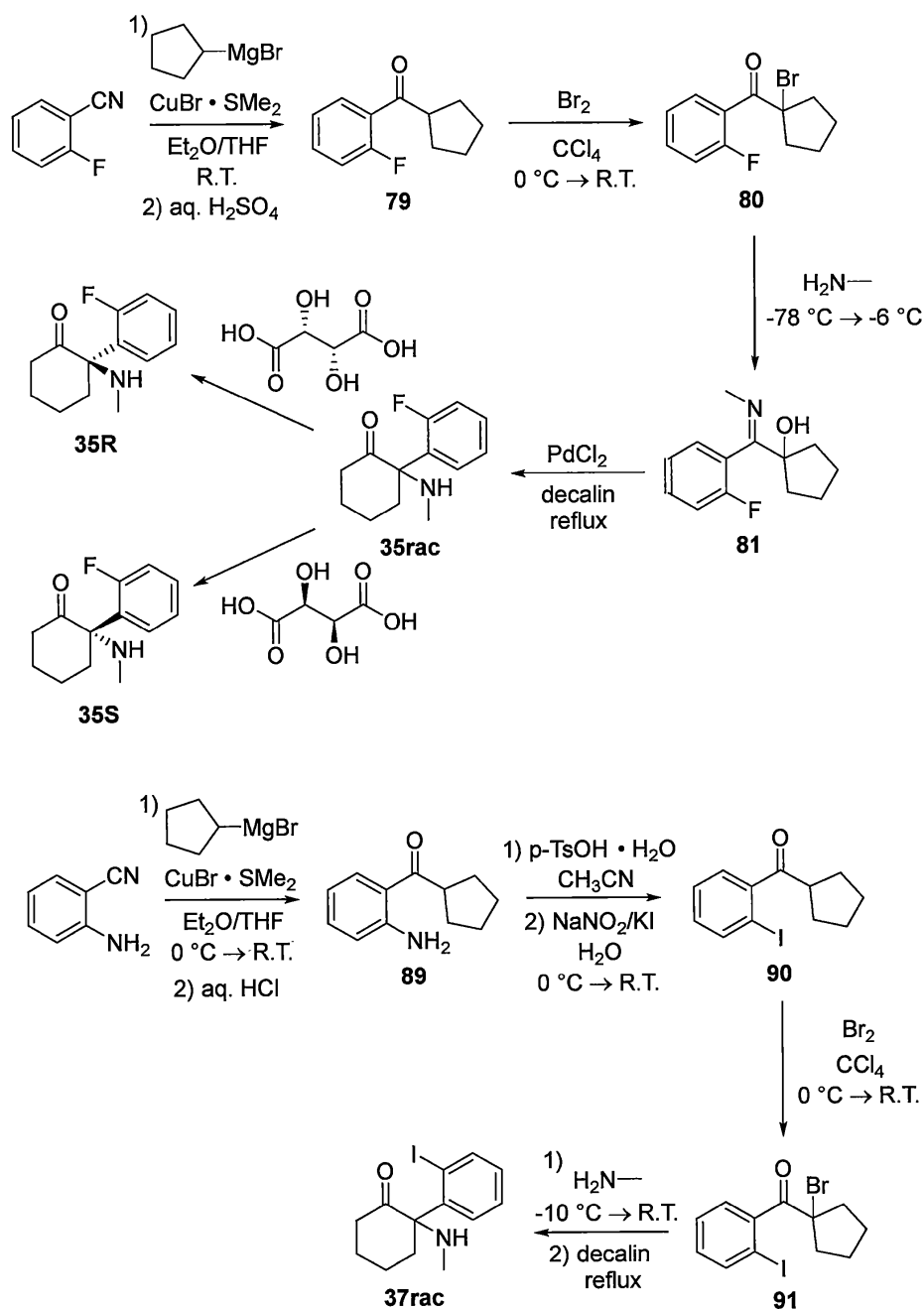
20

30

40

50

【化 1 8 6】



スキーム1. 化合物35rac、35R、35S、及び37racの調製。

【0664】

シクロペンチル(2-フルオロフェニル)メタノン(79)。アルゴン下の無水THF(90mL)に、シクロペンチルマグネシウムブロミド(Et_2O 中2M; 30.00mL、60.00mmol)、2-フルオロベンゾニトリル(5.43mL、6.06g、50.00mmol)、及び $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ (206mg、1.00mmol)を添加し、混合物を室温で16時間攪拌放置した。注記： $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ を添加すると、混合物が黄色から黒色になり、ガス発生が起こった。この時点で、水(20mL)及び15% m/m H_2SO_4 水溶液(100mL)を添加し、混合物を1時間攪拌した。次いで

、反応物をヘキサン（3×50 mL）で抽出し、合わせた有機物を水（30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、ケトン 79 を、微量不純物を含有する黄褐色油状物（9.54 g、99%）として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (td, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.48 (dddd, $J = 9.0, 7.1, 5.0, 1.9$ Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 11.2, 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 4H), 1.75 - 1.55 (m, 4H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 202.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz), 161.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 253.8$ Hz), 134.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 9.0$ Hz), 130.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 126.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 13.1$ Hz), 124.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 116.7 (d, $J_{\text{C-F}} = 24.0$ Hz), 51.2 (d, $J_{\text{C-F}} = 5.9$ Hz), 29.4, 26.2. 【0665】

10

（1-ブロモシクロペンチル）（2-フルオロフェニル）メタノン（80）。0℃の CCl_4 （50 mL）中の化合物79（9.52 g、49.52 mmol）の溶液に、 CCl_4 （50 mL）中の Br_2 （2.66 mL、8.31 g、52.00 mmol）の溶液を20分かけて少量ずつ添加した。添加の終了時に、混合物を室温に加温するようにし、60分間攪拌した。次いで、反応混合物を CH_2Cl_2 （100 mL）で希釈し、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液（50 mL）、飽和 NaHCO_3 水溶液（50 mL）、及びブライン（50 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、ブロモケトン80を、微量不純物を含有する黄橙色油状物（12.94 g、96%）として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (td, $J = 7.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.19 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.12 (ddd, $J = 10.3, 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 2.46 - 2.33 (m, 4H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 196.9, 159.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 252.1$ Hz), 132.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.5$ Hz), 130.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz), 126.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 15.0$ Hz), 123.9 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz), 116.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 22.2$ Hz), 73.9, 40.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.1$ Hz), 23.4. 【0666】

20

1-（（2-フルオロフェニル）（メチルイミノ）メチル）シクロペンタン-1-オール（81）。液体メチルアミンを以下の通り、新たに調製した。固体メチルアミン HCl （150 g）を50% m/m NaOH 水溶液（200 g）で滴下処理し、発生したガスを、 NaOH ペレットを含有する乾燥管に通過させ、フラスコ内に凝縮し、これを-78℃に冷却し、ドライアイス／アセトンを含有する冷却器を上部に付けた。全ての NaOH 溶液を添加した後、中和反応物を80℃に加温して、ガス発生を継続させた。必要量の液体メチルアミンが収集されたら、反応を以下の通り行った。化合物80（12.89 g、47.54 mmol）及び液体メチルアミン（50 mL）をアルゴン下、-78℃で合わせ（注記：ブロモケトンはこの温度では粘度が高すぎて攪拌できないので、加温しなければならなかった）、得られた混合物をメチルアミンの沸点（-6℃）に加温し、全てのブロモケトンが溶解するまでスパチュラで攪拌した。次いで、溶液を冷却して-78℃に戻し、20分間攪拌し、次いで-6℃で更に40分間攪拌した。次いで、全てのメチルアミンをヒートガンで慎重に沸騰除去し、得られた残留物を真空中で乾燥させて、粘着性の橙色固体を得た。この物質を Et_2O （100 mL）で摩砕し、濾過し、濾過ケーキを Et_2O （2×50 mL）で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、イミン 81 を、微量不純物を含有する油状橙色固体（10.32 g、98%）として得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (dddd, $J = 8.3, 7.3, 5.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.13 (ddd, $J = 9.3, 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 (ddd, $J = 7.4, 6.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 158.4 (d, $J_{\text{C-F}} = 246.3$ Hz), 130.8 (d, $J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz), 129.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 4.4$ Hz), 124.3 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 122.5 (d, $J_{\text{C-F}} = 19.5$ Hz), 116.0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 84.2, 39.8, 38.2及び38.0（配座異性体）、24.0及び23.7（配座異性体）。【0667】

30

40

2-（（2-フルオロフェニル）-2-（メチルアミノ）シクロヘキサン-1-オン（3

50

5 rac)。化合物81 (10.20 g、46.10 mmol) をデカリン (80 mL) に溶解し、混合物をアルゴン下で還流させた。還流で1時間後 (暗褐色／黒色溶液、TLCにより遅い変換)、PdCl₂ (245 mg、1.38 mmol) を添加し、還流を更に2.5時間続けた。反応混合物を室温に冷却し、Et₂O (150 mL) で希釈し、2 % m/m HCl水溶液 (150 mL) 及び水 (2×100 mL) で抽出した。合わせた酸性水性抽出物をヘキサン (100 mL) 及びEt₂O (100 mL) で洗浄し、25 % m/m NaOH水溶液で塩基性化し、Et₂O (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機物を水 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、非常に暗い褐色の油状物 (6.69 g) を得た。この物質をカラムクロマトグラフィー (8:2 ヘキサン: EtOAc + 2 % Et₃N、1カラム体積→7:3 ヘキサン: EtOAc + 2 % Et₃N、4カラム体積) により精製して、依然として不純物を含有する暗褐色油状物 (4.56 g) を生成した。この物質を追加のカラムクロマトグラフィー (1:1 ヘキサン: EtOAc、2カラム体積→3:7 ヘキサン: EtOAc、3カラム体積→EtOAc、1カラム体積) により更に精製して、ラセミ35 (35 rac) を粘性淡褐色油状物として得、これはワックス状固体 (3.40 g、33 %) にゆっくりと結晶化した。この物質を以下の通り、HCl塩に変換した。遊離塩基35 rac (3.40 g、15.37 mmol) をEt₂O (100 mL) に溶解し、室温で攪拌しながらEt₂O中2.0 M HCl (11.53 mL、23.06 mmol) を添加した。得られた沈殿物を濾過により収集し、Et₂O (3×) で洗浄し、乾燥させて、35 rac HClを粉末状白色固体 (3.98 g、定量的回収) として得た。遊離塩基: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (dddd, J = 8.1, 7.1, 5.1, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 11.5, 8.1, 1.3 Hz, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 1H), 2.54 - 2.37 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 210.1, 161.2 (d, J_{C-F} = 246.9 Hz), 129.5 (d, J_{C-F} = 8.8 Hz), 128.9 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz), 127.3 (d, J_{C-F} = 13.0 Hz), 124.3 (d, J_{C-F} = 3.2 Hz), 116.4 (d, J_{C-F} = 22.9 Hz), 68.5 (d, J_{C-F} = 2.2 Hz), 39.5, 38.4, 29.4, 28.6, 22.1; HCl塩: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 7.85 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (dddd, J = 8.6, 7.2, 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 12.0, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.9, 2.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.79 (dt, J = 13.9, 3.2 Hz, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 1H), 1.45 (qt, J = 13.4, 3.5 Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 205.5, 160.7 (d, J_{C-F} = 247.6 Hz), 133.2 (d, J_{C-F} = 9.0 Hz), 130.9 (d, J_{C-F} = 2.9 Hz), 125.7 (d, J_{C-F} = 3.0 Hz), 118.2 (d, J_{C-F} = 11.8 Hz), 116.8 (d, J_{C-F} = 22.7 Hz), 68.7, 38.6 (d, J_{C-F} = 1.8 Hz), 34.5, 28.3, 27.2, 21.1. 【0668】

35 エナンチオマー (35 R及び35 S) のキラル分離。化合物35のエナンチオマーを、L-(+)-及びD-(-)-酒石酸と形成されたジアステレオマー酒石酸水素塩の結晶化により分離した。遊離塩基35 rac (1.02 g、4.61 mmol) をL-(+)-酒石酸 (692 mg、4.61 mmol) 及び水 (2.75 mL) と合わせ、混合物を透明褐色溶液が得られるまで穏やかに加温し、これを室温で静置した。16時間、次いでアセトンチャンバー (蒸気拡散用) 内で数時間後、結晶はまだ形成されなかった。したがって、アセトン (5.5 mL) を溶液に添加し、混合物全体がすぐに高密度の塊として結晶化した。得られた結晶を濾過により収集し、最少量の氷冷2:1 アセトン: 水 (2×、いくつかの結晶が溶解した) 及び氷冷アセトン (2×) で洗浄し、乾燥させて、結晶1 (白色針状物、344 mg、水素L-酒石酸塩、約80:20 R:S) を得た。結晶1を水 (1.5 mL) に溶解し、アセトンチャンバー (蒸気拡散用) に入れた。84時間後、溶液の総体積は約10~12 mL (推定約6:1 アセトン: 水) であり、高密度に充填された微細な針状結晶が形成された。これらを濾過により収集し、室温のアセトン (2×) で洗浄し、乾燥させて、結晶2 (微細な白色針状物、176 mg、水素L-酒石

10

20

30

40

50

酸塩、Rエナンチオマー、>95% e. e.)を得た。数時間かけて、追加の結晶が、結晶2からの濾液中で形成された。これらを終夜静置した後に収集し、室温のアセトン(2×)で洗浄し、乾燥させて、結晶3(微細な白色針状物、37.6 mg、水素L-酒石酸塩、Rエナンチオマー、>95% e. e.)を得た。結晶1及び3からの濃縮した濾液(粘着性のオフホワイトの泡状物、1.48 g)を水(1.5 mL)に溶解し、アセトン(3.0 mL)を添加し、混合物に結晶3を播種した。室温で2時間後、得られた結晶を濾過により収集し、室温のアセトン(4×)で洗浄し、乾燥させて、結晶4(白色針状物、690 mg、水素L-酒石酸塩、48:52 R:S)を得た。結晶4からの濃縮した濾液(白色泡状物、796 mg、水素L-酒石酸塩、39:61 R:S)をSエナンチオマーにおいて富化し、遊離塩基(ほぼ無色のワックス状固体、425 mg、1.92 mmol)に変換し戻した。この遊離塩基の量(419 mg、1.89 mmol)をD-(−)-酒石酸(284 mg、1.89 mmol)及び水(1.13 mL)と合わせ、混合物を透明褐色溶液が得られるまで穏やかに加温した。室温に冷却した後、アセトン(3.39 mL)を添加し、混合物を2時間静置し、次いでアセトンチャンバー(蒸気拡散用)に24時間入れた。この時点で、ブレード状結晶のロゼットが形成され、これは異なる多形であるように見えた。これらを濾過により収集し、氷冷の3:1 アセトン:H₂O(1×)及び室温のアセトン(2×)で洗浄し、乾燥させて、結晶5(白色結晶、311 mg、水素D-酒石酸塩、46.5:53.5 R:S)を得たが、Sエナンチオマーにおける富化は驚くべきことに減少しており、これは異なる多形としての結晶化に起因する可能性があった。しかしながら、微細な針状物がすぐに結晶5の濾液中に形成され、これは以前の結晶化におけるものと同じ多形であるように見えた。これらを濾過により収集し、室温のアセトン(3×)で洗浄し、乾燥させて、結晶6(微細な白色針状物、159 mg、水素D-酒石酸塩、Sエナンチオマー、>95% e. e.)を得た。追加の微細な針状物がすぐに結晶6の濾液中に形成された。これらを濾過により収集し、室温のアセトン(3×)で洗浄し、乾燥させて、結晶7(微細な白色針状物、54.8 mg、水素D-酒石酸塩、Sエナンチオマー、>95% e. e.)を得た。結晶5を水(1.0 mL)に溶解し、週末にかけてアセトンチャンバー(蒸気拡散用)に入れた。この後、結晶がまだ形成されたので、溶液に結晶6を播種した。30分以内に結晶が形成され始め、室温で2時間静置した後、これらを濾過により収集し、室温のアセトン(3×)で洗浄し、乾燥させて、結晶8(微細な白色針状物、150 mg、水素D-酒石酸塩、33:77 R:S)を得た。全ての結晶収穫物のe. e. は、遊離塩基形態に変換し戻した試料のキラルHPLC(DaiceI Chiralcel ADカラム、4.6 mm ID、97:3 ヘキサン:iPrOH+0.30% Et₂NH、1 mL/分、4 mg/mLの試料濃度、20 µLの注入体積; 35 R t_R=12.7分、35 S t_R=11.7分)により決定した。酒石酸水素塩(R及びSエナンチオマーの両方に同一である): ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (tdd, J = 7.5, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.25 (td, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 11.8, 8.2, 1.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 2.54 (td, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.24 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 1H); ¹H NMR(500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.76 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.47 (td, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 11.8, 8.3, 1.2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.83 - 1.65 (m, 2H).

[0669]

(R)-2-(2-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサノン(35R)。t_R=12.7分(DaiceI Chiralcel ADカラム、4.6 mm ID、97:3 ヘキサン:iPrOH+0.30% Et₂NH、1 mL/分、4 mg/mLの試料濃度、20 µLの注入体積)。

[0670]

10

20

30

40

50

(S)-2-(2-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン(35S)。 $t_R=11.7$ 分(DaiceI Chiralcel ADカラム、 4.6 mm ID 、 $97:3$ ヘキサン: $i\text{PrOH}+0.30\%\text{Et}_2\text{NH}$ 、 1 mL/分 、 4 mg/mL の試料濃度、 $20\text{ }\mu\text{L}$ の注入体積)。

【0671】

35エナンチオマー(35R及び35S)の絶対配置の割当て。X線品質の結晶を以下の通り成長させた。ある量の結晶2(20.5 mg 、 0.055 mmol)を水(10 mL)に溶解し、 $5\%\text{ m/m NaOH}$ 水溶液で塩基性化し、 Et_2O ($3\times 10\text{ mL}$)で抽出した。合わせた有機物を水($2\times 5\text{ mL}$)及びブライン(5 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、対応する遊離塩基(11.6 mg 、 0.052 mmol)を得た。この物質を2つのバイアル(それぞれ 5.8 mg 、 0.026 mmol)に分け、(1S)-(+)カンファースルホン酸(6.1 mg 、 0.026 mmol ; (+)-CSA)を一方のバイアルに添加し、(1R)-(-)カンファースルホン酸(6.1 mg 、 0.026 mmol ; (-)-CSA)を他方に添加した。水(0.2 mL)も各バイアルに添加し、混合物を穏やかに加温し、攪拌して均質化し、次いで真空中で濃縮して、ジアステレオマーカンファースルホン酸塩を得た。これらの塩を最少量のトルエンに溶解し、溶液を、蓋をわずかに開けたままにした 4 mL のバイアル内にて室温でゆっくりと蒸発するようにした。これらの条件下で、(-)-CSA塩から、単結晶x線回折による構造割当て用に許容される品質の結晶を得た。絶対配置は、異常分散、及び(-)-CSA対イオンの公知の配置への参照の両方により割り当てられ、結晶2がR配置を有すること(R因子= 0.0387)を示した。結晶学的パラメーターを表1に示し、決定された結晶構造の図示を図1に示す。結晶2の絶対配置が分かれば、結晶の他の収穫物の配置及びe.e.を上記の通り、キラルHPLCにより決定することが可能であった。

【0672】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1. トルエン中で成長した35R(1R)-(-)-カンファースルホネート結晶の結晶学的パラメーター。

結合精度:	C-C=0.0035 Å	波長=0.71073
セル:	a=6.882(3) b=17.775(7) c=19.070(8)	
	アルファ=90 ベータ=90 ガンマ=90	
温度:	230K	
	計算値	報告値
体積	2332.8(17)	2332.9(16)
空間群	P 21 21 21	P 21 21 21
ホール群	P 2ac 2ab	P 2ac 2ab
部分式	C13 H17 F N O, C10 H15 O4S	?
合計式	C23 H32 F N O5 S	C23 H32 F N O5 S
Mr	453.56	453.55
Dx, g cm ⁻³	1.291	1.291
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	0.180	0.180
F000	968.0	968.0
F000'	968.99	
h, k, lmax	9, 25, 27	9, 25, 27
Nref	7066[3990]	7054
Tmin, Tmax	0.977, 0.991	0.949, 0.999
Tmin'	0.959	
補正方法=報告された数値 T 制限: Tmin=0.949 Tmax=0.999		
AbsCorr=数値		
データ完全性=1.77/1.00	シータ (最大値)= 30.449	
R (反射)=0.0387 (5991)	wR2 (反射)=0.0899 (7054)	
S=1.031	Npar=291	

【 0 6 7 3 】

(2-アミノフェニル) (シクロペンチル) メタノン (89)。アルゴン下、0℃で無水THF (15 mL) 中の2-アミノベンゾニトリル (4.73 g、40.00 mmol) の溶液に、シクロペンチルマグネシウムブロミド (Et₂O中2 M; 60.00 mL、120.00 mmol) を添加した。グリニャール試薬の約1/3を5分かけて添加した後、濃厚な黄色沈殿物が形成され、混合物は攪拌が困難となった。追加の無水THF (45 mL) を添加して、粘度の低下及び攪拌の改善を試みたが、これはほとんど効果がなかった。したがって、グリニャール試薬の残り2/3を5分かけて添加し、添加中に混合物を手動でかき回して可能な限り完全に混合し、次いで室温に加温するようにした。室温になったら、追加の無水THF (40 mL) を添加し、混合物を更にかき回し、その結果、濃厚な淡黄色スラリーが十分に薄まって、攪拌が可能となった。室温で3時間攪拌した後、反応物を氷 (150 g) 及び10% HCl 水溶液 (100 mL) の混合物に注ぎ入れ、得られた二相黄色溶液を、TLCがイミン中間体の完全な加水分解を示すまで、時折混合しながら静置した。加水分解した混合物を固体NaHCO₃でpH 7~8に塩基性化し、

Et₂O (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄色油状物を得、これはワックス状黄色固体 (7.37 g) にゆっくりと結晶化した。この物質をカラムクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン: EtOAc) により精製して、純粋なアミノケトン 89 をワックス状レモン黄色固体 (6.72 g、89%) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 - 6.61 (m, 2H), 6.27 (br s, 2H), 3.72 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 205.6, 150.8, 134.0, 131.5, 118.0, 117.5, 115.8, 46.8, 30.5, 26.5.

【0674】

シクロペンチル (2-ヨードフェニル) メタノン (90)。アルゴン下、CH₃CN (141 mL) 中のアミノケトン 89 (6.68 g、35.30 mmol) の溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (20.14 g、105.9 mmol) を添加し、黄色溶液を 0℃ に冷却した。水 (21 mL) 中の NaNO₂ (4.87 g、70.60 mmol) 及び KI (14.65 g、88.26 mmol) の溶液を、温度を < 5℃ に維持しながら約 30 分かけて少量ずつ (約 1 mL/分) 添加した。添加中に、発泡が観察され、混合物は急速に暗橙褐色、次いでほぼ黒色 (この段階では攪拌しにくい)、次いで再度暗橙褐色になった。添加が完了した後、混合物を室温に加熱するようにし、2 時間攪拌した。この時点で、TLC は、混合物が依然としてほとんど出発物質であること、及び更なる進行が起きていないことを示したので、反応物をクエンチした。混合物を水 (200 mL) に注ぎ入れ、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) 及び飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (50 mL) を添加し、混合物を Et₂O (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機物を水 (50 mL)、5% HCl 水溶液 (50 mL)、水 (2×50 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (25 mL)、及びブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、黄橙色油状物 (7.70 g) を得た。この物質をカラムクロマトグラフィー (40:1 ヘキサン: Et₂O、2 カラム体積→30:1 ヘキサン: Et₂O、3 カラム体積→5:1 ヘキサン: Et₂O、2 カラム体積) により精製して、残留出発物質 89 をワックス状黄色固体 (3.96 g、59%) として、ヨードケトン 90 を黄色油状物 (3.42 g、32%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 3.54 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.81 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 207.8, 145.7, 140.4, 131.3, 128.0, 127.8, 91.6, 50.5, 29.7, 26.3.

【0675】

(1-ブロモシクロペンチル) (2-ヨードフェニル) メタノン (91)。0℃ で CCl₄ (5.8 mL) 中のヨードケトン 90 (1.71 g、5.70 mmol) の溶液に、CCl₄ (5.8 mL) 中の Br₂ (0.307 mL、957 mg、5.99 mmol) の溶液を 20 分かけて少量ずつ添加した。添加の終了時に、混合物を室温に加熱するようにし、40 分間攪拌した。次いで、反応混合物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (10 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、真空中で濃縮して、化合物 91 を黄色油状物 (2.14 g、99%) として得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (td, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 4H), 2.11 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 201.1, 144.7, 140.0, 131.1, 127.8, 127.7, 92.3, 73.5, 41.0, 23.4.

【0676】

2-(2-ヨードフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン (37 rac)。液体メチルアミンを以下の通り、新たに調製した。固体メチルアミン HCl (30 g) を 50% m/m NaOH 水溶液 (40 g) で滴下処理し、発生したガスを、N

10

20

30

40

50

aOHペレットを含有する乾燥管に通過させ、ドライアイス／アセトンを含有する冷却器を上部に付けたフラスコ内に凝縮した。必要量の液体メチルアミンが収集されたら、反応を以下の通り行った。化合物91 (2.12 g、5.59 mmol) 及び液体メチルアミン (4.5 mL) をアルゴン下、 -10°C で合わせ、得られた混合物を1時間攪拌した。次いで、全てのメチルアミンを慎重に沸騰除去し、得られた残留物を真空中で乾燥させて、淡黄色固体 (2.40 g) を得た。この物質を Et_2O (10 mL) で摩砕し、濾過し、濾過ケーキを Et_2O (2×5 mL) で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮して、粗製の1-(2-ヨードフェニル)(メチルイミノ)メチルシクロペンタン-1-オールをワックス状黄色固体 (1.78 g) として得た。この物質のある量 (1.76 g) をデカリン (9.5 mL) に溶解し、黄色溶液をアルゴン下で2時間還流させた。次いで、反応混合物 (この時は暗褐色) を室温に冷却し、 Et_2O (20 mL) で希釈し、2% HCl 水溶液 (20 mL) 及び水 (2×20 mL) で抽出した。合わせた水性抽出物をヘキサン (20 mL) 及び Et_2O (20 mL) で洗浄し、 NaOH 水溶液で pH 9~10 に塩基性化し、 Et_2O (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機物を水 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、粘性黄色油状物 (690 mg) を得た。この物質をカラムクロマトグラフィー (8:2 ヘキサン: EtOAc 、4カラム体積→7:3 ヘキサン: EtOAc 、4カラム体積) により精製して、ほぼ無色の油状物を生成し、これは、不純物を依然として含有するオフホワイトの固体 (0.31 g) にゆっくりと結晶化した。この物質を追加のカラムクロマトグラフィー (20:1 ヘキサン: EtOAc + 2% Et_3N 、2カラム体積→9:1 ヘキサン: EtOAc + 2% Et_3N 、2カラム体積→5.67:1 ヘキサン: EtOAc + 2% Et_3N 、2カラム体積) により更に精製して、ラセミ37 (37 rac) をほぼ無色の油状物として得、これはワックス状白色固体 (267 mg、2工程にわたって15%) にゆっくりと結晶化した。この物質を以下の通り、 HCl 塩に変換した。遊離塩基37 rac (267 mg、0.811 mmol) を Et_2O (5 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら Et_2O 中 2.0 M HCl (0.61 mL、1.22 mmol) を添加した。混合物を真空中で濃縮し、得られた固体をヘキサンで摩砕し、混合物を再度濃縮して、37 rac HCl を粉末状のオフホワイトの固体 (281 mg、回収率95%) として得た。遊離塩基: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 207.6, 142.5, 142.2, 129.8, 128.9, 127.9, 98.3, 72.2, 39.9, 38.9, 29.3, 26.9, 21.7; HCl 塩: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.29 (推定m, 1H; COSYにより示される通り H_2O ピークに隠れている), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.88 (td, J = 13.7, 3.4 Hz, 1H), 1.77 (br d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 1H).

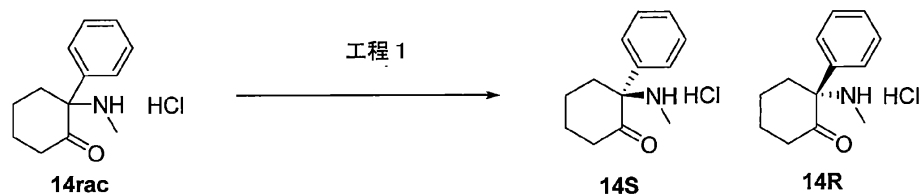
【実施例2】

【0677】

化合物14S及び14Rの調製

【0678】

【化 1 8 7】



10

【0 6 7 9】

工程 1 : (S) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサン - 1 - オン (14 S) 及び (R) - 2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサン - 1 - オン (14 R) の調製

乾燥メタノール (20 mL) 中にて室温で攪拌した 2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサン - 1 - オン塩酸塩 (1.4 g、1.97 mmol) (14 rac) の溶液に、NaOH (0.25 g、6.26 mmol) を添加し、反応混合物を 30 分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。蒸発後、残留物を、12 mL / 分の流速にて 90 - 5 - 5 ヘキサン - IPA - MeOH で溶出する 250 × 20 mm、5 μm Chiralpak AD-H カラムを使用するキラルクロマトグラフィーにより分離した。試料を分離し、合わせて、生成物遊離塩基を得、これをジオキサン中 HCl で酸性化し、濃縮して、HCl 塩を生成し、以下を得た。0.475 g の ENT-1 2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサン - 1 - オン塩酸塩、 $t_R = 18.150$ 分 (遊離塩基について) (ここで S 異性体、14 S として割り当てた) ; m/z $[M+H]^+$ 204.0; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) (HCl): δ (ppm) 9.98 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.42 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.17 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.59 (m, 2H); 及び 0.470 g の ENT-2 2 - (メチルアミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサン - 1 - オン塩酸塩、 $t_R = 27.830$ 分 (遊離塩基について) (ここで R 異性体、14 R として割り当てた) ; m/z $[M+H]^+$ 204.1; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) (HCl): δ (ppm) 10.00 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.41 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.60 (m, 2H).

20

30

【実施例 3】

【0 6 8 0】

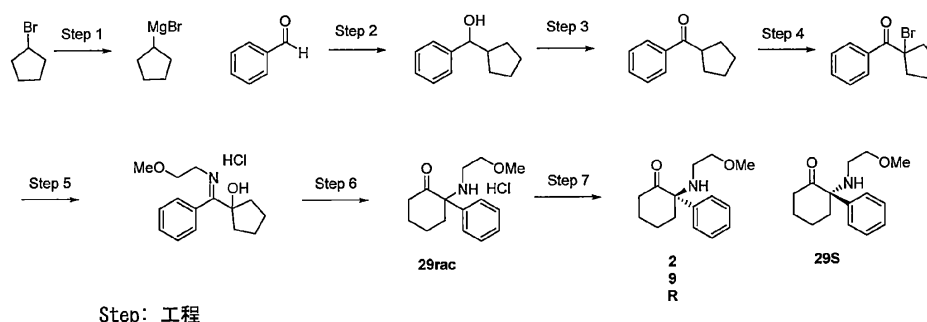
化合物 29 R 及び 29 S の調製

【0 6 8 1】

40

50

【化 1 8 8】



10

【0 6 8 2】

工程 1：THF 中 0.8 M シクロペンチルマグネシウムブロミド溶液の調製

THF (700 mL) 中のブromoシクロペンタン (83 g、560 mmol) の攪拌溶液に、触媒量のヨウ素及びヨウ化エチルを添加した。マグネシウム削り屑 (17.5 g、672 mmol) を添加し、反応混合物を 5 時間攪拌しながら還流させ、次いで室温に冷却して、THF 中シクロペンチルマグネシウムブロミドを得、これを次の工程で直接使用した。

20

【0 6 8 3】

工程 2：シクロペンチル (フェニル) メタノールの調製

THF 中シクロペンチルマグネシウムブロミドの室温溶液 (0.8 M、700 mL、560 mmol、1.5 当量) に、THF (200 mL) 中のベンズアルデヒド (40.3 g、380 mmol) の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を氷水浴で冷却し、次いで水 (500 mL) 中の NH_4Cl (50 g) の溶液で滴下処理した。得られた混合物を酢酸エチル (3 × 400 mL) で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (500 g の SiO_2 / 25 g の反応混合物、ヘキサン / MTBE 20 / 1 → 1 / 1) を介した精製により、27 g のシクロペンチル (フェニル) メタノール (収率 40%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.35 - 7.19 (m, 5H), 4.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.21 (h, J = 8.2 Hz, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.71 - 1.41 (m, 5H), 1.36 (dtd, J = 11.4, 7.4, 3.7 Hz, 1H), 1.14 (dq, J = 12.4, 8.1 Hz, 1H).

30

【0 6 8 4】

工程 3：シクロペンチル (フェニル) メタノンの調製

乾燥ジクロロメタン (250 mL) 中のシクロペンチル (フェニル) メタノール (27 g、153 mmol) の溶液を攪拌し、氷水浴で冷却し、デスーマーチンペルヨージナン (DMP、97.5 g、230 mmol) で処理した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、重炭酸ナトリウムの水溶液 (75 g、500 mL) で希釈し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (100 g の SiO_2 / 10 g の反応混合物、ヘキサン / DCM 10 / 1) を介した精製により、17 g のシクロペンチル (フェニル) メタノン (収率 59%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.98 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.75 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 4H).

40

【0 6 8 5】

工程 4：(1-ブromoシクロペンチル) (フェニル) メタノンの調製

乾燥酢酸エチル (75 mL) 及び乾燥 CHCl_3 (75 mL) の混合物中のシクロペン

50

チル（フェニル）メタノン（17 g、90 mmol）の溶液に、臭化銅（II）（60 g、270 mmol）を添加し、反応混合物を還流下で終夜撹拌した。混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、22 gの（1-ブロモシクロペンチル）（フェニル）メタノン（収率96.6%）を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【0686】

工程5：1-（（（2-メトキシエチル）イミノ）（フェニル）メチル）シクロペンタン-1-オール塩酸塩の調製

乾燥メタノール（220 mL）中の（1-ブロモシクロペンチル）（フェニル）メタノン（22 g、86.9 mmol）の溶液に、2-メトキシエチルアミン（19.6 g、260.7 mmol）を添加し、反応混合物を室温で48時間撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、水（300 mL）及び酢酸エチル（300 mL）で希釈した。分離した有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、16 gの1-（（（2-メトキシエチル）イミノ）（フェニル）メチル）シクロペンタン-1-オールを得た。化合物をジオキサン（1 M）中で撹拌し、HCl／ジオキサン（1.05当量）で処理し、次いで減圧下で蒸発させて、1-（（（2-メトキシエチル）イミノ）（フェニル）メチル）シクロペンタン-1-オール塩酸塩を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.98 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 3H), 7.05 (dt, J = 5.8, 1.7 Hz, 1H), 3.57 (td, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 3H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 1H), 1.89 (dddd, J = 22.6, 10.8, 5.5, 2.8 Hz, 4H), 1.65 (ddt, J = 11.1, 5.6, 2.7 Hz, 1H), 1.52 (ddt, J = 7.8, 5.3, 2.9 Hz, 1H).

【0687】

工程6：2-（（（2-メトキシエチル）アミノ）-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン（29rac）の調製

油浴で200℃に加熱し、撹拌したDowtherm（90 mL、294 mmol）に、1-（（（2-メトキシエチル）イミノ）（フェニル）メチル）シクロペンタン-1-オール塩酸塩を少量ずつ添加した。反応混合物を180℃で15分間加熱し、室温に冷却し、CHCl₃（250 mL）及び水（150 mL）で希釈した。分離した水性層をCHCl₃（2×200 mL）で洗浄し、減圧下で蒸発させた。残留物を再結晶して（1 gの粗生成物当たり5 mLのEtOH＋数滴のMeOH）、3.2 gの2-（（（2-メトキシエチル）アミノ）-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩（29rac）を得た。m/z [M+H]⁺ 248.3; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ (ppm) 9.39 (s, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.39 (m, J=7.0 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (q, J=12.4, 12.3, 12.3 Hz, 1H), 1.51 (q, J=12.4, 12.4, 12.3 Hz, 1H).

【0688】

工程7：（R）-2-（（（2-メトキシエチル）アミノ）-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン（29R）及び（S）-2-（（（2-メトキシエチル）アミノ）-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン（29S）の調製

29racのHCl塩をNaHCO₃水溶液で塩基性化し、CH₂Cl₂で抽出し、有機抽出物を濃縮して、遊離塩基（850 mg）を生成した。この物質をSFC（カラム：DAICEL CHIRALCEL OD（250 mm×30 mm、10 μm）；移動相：A：CO₂、B：EtOH中0.1% NH₃・H₂O、B%：17%；注入の間が1.2分間隔の多重注入プロセス）によりエナンチオマーに分離して、ENT-1、RT=1.080分（241 mg）（ここでS異性体、29Sとして割り当てた）及びENT-2、RT=1.236分（184 mg）（ここでR異性体、29Rとして割り当てた）を得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した：カラム：Chiralpak OD-3、100×4.6 mm I.D.、3 μm；移動相：A：CO₂、B：EtOH（0.1% IPAm、v/v）；勾配：（時間（分）／A%／B%）、（0.0／95／5、0.5／95／5、2.0／60／40、3.0／60／40、3.6／95／5、4.0

／ 95 / 5) ; 流速 : 3 . 4 mL / 分 ; カラム温度 : 35 °C ; A B P R : 1800 p s i .

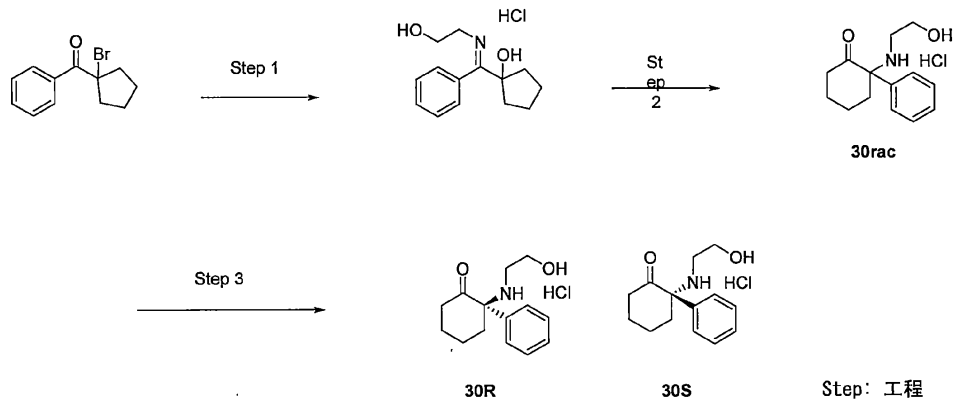
【実施例 4】

【0689】

化合物 30R 及び 30S の調製

【0690】

【化189】



【0691】

工程 1 : 1 - (((2 - ヒドロキシエチル) イミノ) (フェニル) メチル) シクロペンタン - 1 - オール塩酸塩の調製

乾燥メタノール (170 mL) 中の (1 - ブロモシクロペンチル) (フェニル) メタノン (17 g、67.15 mmol) の溶液に、2 - アミノエタノール (12.3 g、201.45 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。完了したら、混合物を減圧下で蒸発させ、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL) で抽出した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、8 g の 1 - (((3 - ヒドロキシエチル) イミノ) (フェニル) メチル) シクロペンタン - 1 - オールを得た。この物質をジオキサン (1 M) 中で攪拌し、 HCl / ジオキサン (1.05 当量) で処理し、減圧下で蒸発させて、1 - (((3 - ヒドロキシエチル) イミノ) (フェニル) メチル) シクロペンタン - 1 - オール塩酸塩を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.58 - 7.50 (m, 2H), 7.27 (dd, $J = 8.3, 6.3$ Hz, 3H), 4.37 (s, 1H), 3.48 (td, $J = 7.4, 3.1$ Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H).

【0692】

工程 2 : 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサン - 1 - オン (30rac) の調製

油浴で 200 °C に加熱し、攪拌した Dowtherm (70 mL、228.7 mmol) に、1 - (((3 - ヒドロキシエチル) イミノ) (フェニル) メチル) シクロペンタン - 1 - オール塩酸塩を少量ずつ添加した。反応混合物を 180 °C に 15 分間加熱し、室温に冷却し、 CHCl_3 (200 mL) 及び水 (120 mL) で希釈した。水性層を CHCl_3 (2×150 mL) で洗浄し、減圧下で蒸発させた。残留物を再結晶して (1 g の粗生成物当たり 5 mL の EtOH + 数滴の ACN)、2.7 g の 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサン - 1 - オン塩酸塩 (30rac) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.55 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 5.41 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 10.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 1H), 2.64 (dd, $J = 13.7, 3.0$ Hz, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (dt, $J = 12.6, 3.4$ Hz, 2H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.53

- 1.47 (m, 1H), 1.31 - 1.18 (m, 1H).

【0693】

工程3：(R)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(30R)及び(S)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(30S)の調製

乾燥メタノール(20 mL)中の2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩(1.7 g、2 mmol)の溶液に、NaOH(0.3 g、7 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。蒸発後の残留物を、15 mL/分の流速にて99-1ヘキサン-IPAで溶出する250×20 mm、5 µm Chiralpak AD-Hカラムで分離した。試料を分離し、合わせて、生成物遊離塩基を得た。これらをジオキサン中にてジオキサン中10% HCl(5 mL)で処理し、蒸発乾固させて、以下を得た。ENT-1 2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩0.268 g、t_R=9.953分(遊離塩基について)(ここでR異性体、30Rとして割り当てた)；m/z [M+H]⁺ 216.2；¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz)(HCl)：δ(ppm) 10.27(s, 1H), 9.95(s, 1H), 7.58(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.44(t, 2H), 7.38(t, J=5.8 Hz, 1H), 5.67(br s, 1H), 4.01(d, J=13.3 Hz, 1H), 3.93(t, J=14.0, 14.0 Hz, 1H), 3.09(d, J=15.6 Hz, 1H), 2.73(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.14(m, 5H), 1.56(m, 1H), 0.95(m, 1H)；

及びENT-2 2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩0.288 g、t_R=12.382分(遊離塩基について)(ここでS異性体、30Sとして割り当てた)；m/z [M+H]⁺ 216.2；¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz)(HCl)：δ(ppm) 10.24(s, 1H), 9.97(s, 1H), 7.58(d, J=7.3 Hz, 2H), 7.46(t, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 7.39(t, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 5.67(br s, 1H), 4.02(d, J=15.3 Hz, 1H), 3.93(t, J=12.6, 12.6 Hz, 1H), 3.09(d, J=16.4 Hz, 1H), 2.73(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.14(m, 5H), 1.55(m, 1H), 0.96(m, 1H).

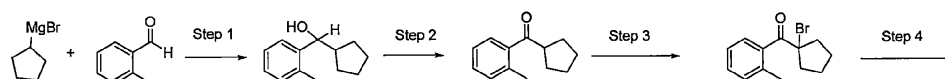
【実施例5】

【0694】

化合物38R及び38Sの調製

【0695】

【化190】



Step: 工程



【0696】

工程1：シクロペンチル(オートリル)メタノールの調製

シクロペンチルマグネシウムブロミドのTHF溶液(0.8 M、700 mL、560 mmol、1.5当量)に、THF(200 mL)中の2-メチルベンズアルデヒド(37 g、380 mmol)の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を氷水浴で冷却し、水(500 mL)中のNH₄Cl(50 g)の溶液で滴下処理した。得られた混合物を酢酸エチル(3×400 mL)で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄

し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（500 gの SiO_2 ／25 gの反応混合物、ヘキサン／MTBE 20／1→1／1）を介した精製により、25 gのシクロペンチル（オートリル）メタノール（収率39.5%）を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.16 (ddt, J = 10.4, 5.6, 2.7 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (dt, J = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 1.89 (dtt, J = 10.9, 8.4, 5.6 Hz, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 3H), 1.24 - 1.13 (m, 1H).

【0697】

工程2：シクロペンチル（オートリル）メタノンの調製

10

氷水浴で冷却した、乾燥ジクロロメタン（250 mL）中のシクロペンチル（オートリル）メタノール（25 g、150 mmol）の溶液に、デスーマーチンペルヨージナン（DMP、97.5 g、230 mmol）を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、重炭酸ナトリウムの水溶液（75 g、500 mL）で希釈し、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（100 gの SiO_2 ／10 gの反応混合物、ヘキサン／DCM 10／1）を介した精製により、16 gのシクロペンチル（オートリル）メタノン（収率60%）を得た。

【0698】

工程3：（1-ブロモシクロペンチル）（オートリル）メタノンの調製

20

乾燥酢酸エチル（75 mL）及び乾燥 CHCl_3 （75 mL）の混合物中のシクロペンチル（オートリル）メタノン（16 g、90 mmol）の溶液に、臭化銅（II）（57 g、257 mmol）を添加し、反応混合物を還流下で終夜攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、20 gの（1-ブロモシクロペンチル）（オートリル）メタノン（収率96%）を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 2.36 (m, 7H), 2.05 (tt, J = 9.6, 5.3 Hz, 2H), 1.81 (q, J = 7.6 Hz, 2H).

【0699】

工程4：1-（（メチルイミノ）（オートリル）メチル）シクロペンタン-1-オール塩酸塩の調製

30

（1-ブロモシクロペンチル）（オートリル）メタノン（15 g、56.14 mmol）、及びメタノール中メチルアミンの溶液（150 mL）の混合物を、室温で48時間攪拌した。完了したら、混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を水（300 mL）及び酢酸エチル（300 mL）で希釈した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、9.5 gの1-（（メチルイミノ）（オートリル）メチル）シクロペンタン-1-オールを得た。ジオキサン（1 M）中のこの物質を HCl ／ジオキサン（1.05当量）で処理し、減圧下で蒸発させて、11.1 gの1-（（メチルイミノ）（オートリル）メチル）シクロペンタン-1-オール塩酸塩を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.26 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 6.95 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.25 (s, 1H).

40

【0700】

工程5：2-（メチルアミノ）-2-（オートリル）シクロヘキサン-1-オン（38 rac）の調製

油浴で200℃に加熱し、攪拌したDowtherm（70 mL、228.7 mmol）に、1-（（メチルイミノ）（オートリル）メチル）シクロペンタン-1-オール塩酸塩を少量ずつ添加した。反応混合物を180℃に15分間加熱し、室温に冷却し、 CHCl_3 （250 mL）及び水（150 mL）で希釈した。水性層を CHCl_3 （2×200 mL）で洗浄し、減圧下で蒸発させた。残留物を再結晶して（1 gの粗生成物当たり5 mLのEtOH及び数滴のACN）、2.7 gの2-（メチルアミノ）-2-（オートリル

50

) シクロヘキサン-1-オン塩酸塩 (38rac) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.45 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.21 (dtd, $J = 14.5, 7.2, 2.3$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 15.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.37 (dd, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 3H), 1.54 (dq, $J = 14.2, 4.7$ Hz, 1H).

【0701】

工程6: (R)-2-(メチルアミノ)-2-(オトリル)シクロヘキサン-1-オン (38R) 及び (S)-2-(メチルアミノ)-2-(オトリル)シクロヘキサン-1-オン (38S) の調製

乾燥メタノール (20 mL) 中の2-(メチルアミノ)-2-(オトリル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩 (1.4 g、2 mmol) の溶液に、NaOH (0.3 g、7 mmol) を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、遊離塩基を得た。蒸発後の残留物を、15 mL/分の流速にて95:2.5:2.5 ヘキサン-IPA-MeOHで溶出する250×20 mm、5 μm Chiralcel OJ-Hカラムで分離した。試料を分離し、合わせて、生成物遊離塩基を得た。得られた遊離塩基をジオキサンに溶解し、ジオキサン中10% HCl (5 mL) で処理し、次いで蒸発乾固させて、以下を得た。ENT-1 2-(メチルアミノ)-2-(オトリル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩 0.494 g、 $t_R = 11.012$ 分 (遊離塩基について) (ここでS異性体、38Sとして割り当てた); m/z $[M+H]^+$ 218.2; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) (HCl): δ (ppm) 9.65 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.83 (t, $J = 13.6, 13.6$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.59 (m, 2H);

及びENT-2 2-(メチルアミノ)-2-(オトリル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩 0.453 g; $t_R = 15.045$ 分 (遊離塩基について) (ここでR異性体、38Rとして割り当てた); m/z $[M+H]^+$ 218.2; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) (HCl): δ (ppm) 9.67 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.83 (t, $J = 12.0, 12.0$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 1.59 (m, 2H).

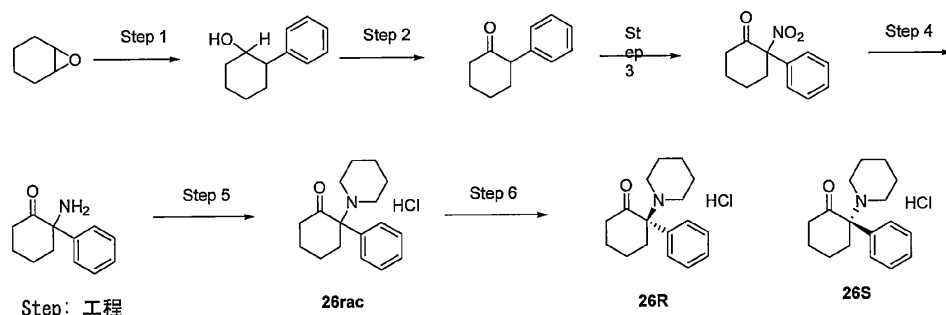
【実施例6】

【0702】

化合物26R及び26Sの調製

【0703】

【化191】



【0704】

工程1: 2-フェニルシクロヘキサン-1-オールの調製

THF (1000 mL) 中の7-オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン (107 g、1090 mmol) の攪拌溶液に、CuI (20.76 g、109 mmol) を添加した

。0℃に冷却した、得られた混合物に、THF中フェニルマグネシウムブロミドの溶液（1500 mL、1200 mmol）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を0℃に冷却し、水中のNH₄Cl（90 g、1690 mmol）の濃縮溶液で滴下処理した。得られた混合物を1500 mLの総体積まで蒸発させ、MTBEで希釈した。有機層を分離し、水性層を追加のMTBEで抽出した。合わせた有機層をブラインで3回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、120 gの2-フェニルシクロヘキサン-1-オール（収率62.5%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 3H), 3.65 (td, J = 10.0, 4.2 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 13.1, 9.9, 3.4 Hz, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 12.2, 3.4 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.59 - 1.27 (m, 6H).

【0705】

工程2：2-フェニルシクロヘキサン-1-オンの調製

氷水浴で冷却した、乾燥ジクロロメタン（1500 mL）中の2-フェニルシクロヘキサン-1-オール（120 g、680 mmol）の撹拌溶液に、デスーマーチンペルヨージナン（DMP、303 g、715 mmol）を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、K₂CO₃/氷の混合物（250 g、2000 mL）に注ぎ入れ、30分間撹拌し、濾過した。濾液をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をヘキサンで希釈し、還流させ、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させて、90 gの2-フェニルシクロヘキサン-1-オン（収率69%）を得た。¹H NMR（400 MHz, クロロホルム-d）δ 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.02 (d, J = 19.8 Hz, 2H), 1.82 (s, 2H).

【0706】

工程3：2-ニトロ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オンの調製

1, 2-ジクロロエタン（1200 mL）中の2-フェニルシクロヘキサン-1-オン（90 g、470 mmol）の溶液に、硝酸アンモニウムセリウム（IV）（524 g、956 mmol）及び酢酸銅（II）（17.3 g、95 mmol）を添加した。反応混合物を60℃で終夜撹拌し、次いで室温に冷却し、濾過した。濾液を水で2回洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、90 gの2-ニトロ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン（収率87%）を得た。

【0707】

工程4：2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩の調製

酢酸（1000 mL）中の2-ニトロ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン（90 g、410 mmol）の溶液に、亜鉛を30分間隔で4回に分けて（それぞれ26.8 g、410 mmol）添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌し、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和Na₂CO₃水溶液で4回洗浄し、ジオキサン中HClで酸性化し、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（MTBE：MeOH（50：1→1：4））を介した精製により、16 gの2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩（71.1 mmol、2工程で収率10.4%）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.81 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 9.2, 3.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.43 - 2.25 (m, 2H), 2.15 (td, J = 13.9, 13.5, 4.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.59 (dt, J = 24.5, 8.6 Hz, 2H).

【0708】

工程5：2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン（26 rac）の調製

DMF中の2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩（3.5 g、15.5 mmol）の溶液に、K₂CO₃（6.4 g、46.5 mmol）及び1, 5-ジブromoペンタン（2.11 mL、15.5 mmol）を添加した。反応混合物を80℃で終夜撹拌し、室温に冷却し、水に注ぎ入れた。水性層を酢酸エチルで4回抽出した。合わ

10

20

30

40

50

せた有機層を水で5回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、ジオキサン中 HCl (50 mL)を滴下添加した。得られた混合物を15分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(MTBE:MeOH(50:1→1:4))を介した精製により、1.1 gの2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩(26 rac)(収率24.2%)を得た。 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (br s, 2H), 3.42 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.67 (q, J = 11.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.16 (m, 4H), 2.05 - 1.57 (m, 8H), 1.42 (m, 1H), 1.29 - 1.17 (m, 1H).
【0709】

10

工程6: (R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン(26 R)及び(S)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン(26 S)の調製

乾燥メタノール(20 mL)中の2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩(1.1 g、3.74 mmol)の溶液に、 NaOH (0.15 g、3.74 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、遊離塩基を得た。残留物を、12 mL/分の流速にてヘキサン-IPA-MeOH 70-15-15で溶出する 250×20 mm、5 μm Chiralcel OJ-Hカラムで分離した。試料を分離し、合わせて、生成物遊離塩基を得た。得られた遊離塩基をジオキサンに溶解し、ジオキサン中10% HCl (5 mL)で処理し、蒸発乾固させて、以下を得た。0.328 gのENT-1 2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩、 t_R = 9.303分(遊離塩基について)(ここでS異性体、26 Sとして割り当てた); m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.2; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) (HCl): δ (ppm) 9.79 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 3.45 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.05 - 1.57 (m, 8H), 1.47 (m, 1H), 1.27 (m, 1H);

20

及び0.338 gのENT-2 2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩、 t_R = 12.153分(遊離塩基について)(ここでR異性体、26 Rとして割り当てた); m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.2; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz): δ (ppm) 10.04 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 3.45 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.70 (q, J = 10.9, 10.9, 10.0 Hz, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.04 (q, J = 13.9, 13.9, 13.8 Hz, 1H), 1.93 - 1.57 (m, 7H), 1.43 (m, 1H), 1.25 (m, 1H).

30

【実施例7】

【0710】

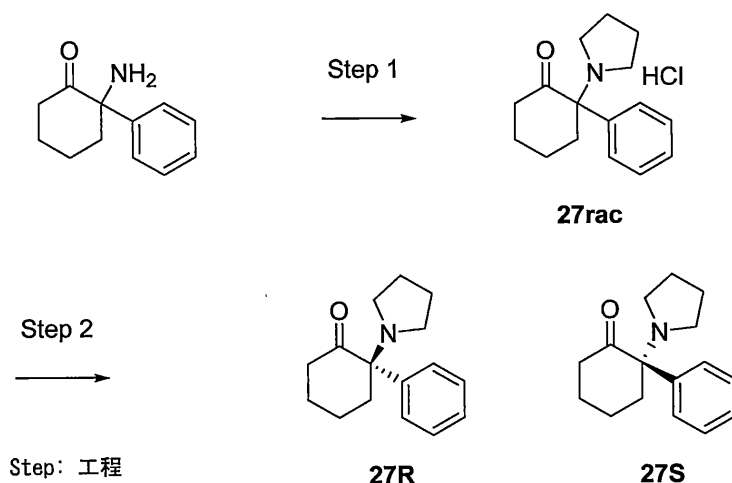
化合物27 R及び27 Sの調製

【0711】

40

50

【化 1 9 2】



10

20

【0 7 1 2】

工程 1：2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン (27rac) の調製

DMF中の2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (4 g、17.7 mmol、塩酸塩) の溶液に、 K_2CO_3 (7.3 g、53 mmol) 及び1,4-ジブロモブタン (2.33 mL、19.5 mmol) を添加した。反応混合物を80℃で終夜攪拌し、室温に冷却し、水に注ぎ入れた。水性層を酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を水で5回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、ジオキサン中HCl (50 mL) を滴下添加した。得られた混合物を15分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (MTBE: MeOH (50:1→1:4)) を介した精製により、1.5 gの2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩 (27rac) (収率30.2%) を得た。 m/z $[M+H]^+$ 244.2; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 11.26 (s, 1H), 7.54 (m, 5H), 3.06 (m, 5H), 2.32 (m, 3H), 1.80 (m, 7H), 1.47 (q, $J=13.5, 12.8, 12.8$ Hz, 1H).

30

【0 7 1 3】

工程 2：(R)-2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン (27R) 及び (S)-2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサン-1-オン (27S) の調製

27racのHCl塩を $NaHCO_3$ 水溶液で塩基性化し、 CH_2Cl_2 で抽出し、有機抽出物を濃縮して、遊離塩基 (850 mg) を生成した。この物質をSFC (カラム: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm, 10 μ m); 移動相: A: CO_2 , B: MeOH中0.1% NH_3H_2O , B%: 36%; 注入の間が3分間隔の多重注入プロセス) によりエナンチオマーに分離して、ENT-1、RT=2.177分 (300 mg) (ここでS異性体、27Sとして割り当てた) 及びENT-2、RT=2.438分 (316 mg) (ここでR異性体、27Rとして割り当てた) を得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した: カラム: Lux Cellulose-2、100×4.6 mm I.D., 3 μ m; 移動相: A: CO_2 , B: MeOH (0.05% IPAm, v/v); 勾配: (時間 (分) / A% / B%), (0.0 / 95 / 5, 0.5 / 95 / 5, 2.0 / 60 / 40, 3.0 / 60 / 40, 3.6 / 95 / 5

40

50

、4.0/95/5)；流速：3.4 mL/分；カラム温度：35℃；ABPR：1800 psi。

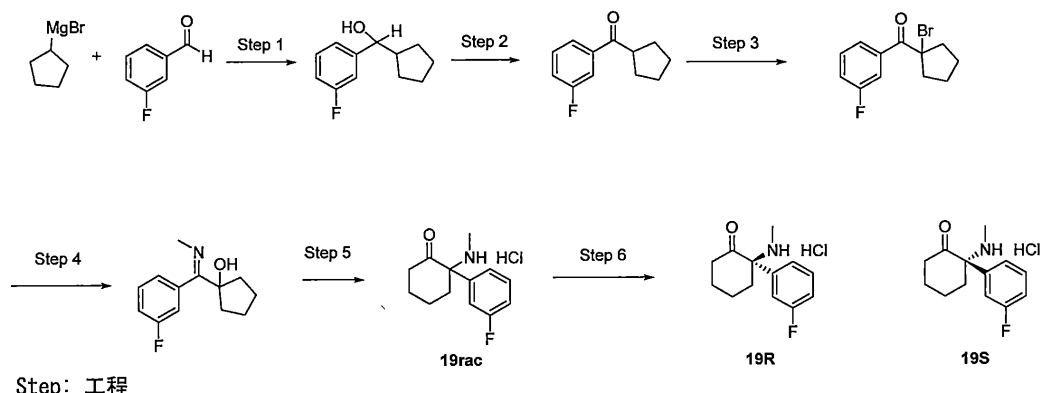
【実施例 8】

【0714】

化合物 19R 及び 19S の調製

【0715】

【化 193】



【0716】

工程 1：シクロペンチル（3-フルオロフェニル）メタノールの調製

THF 中シクロペンチルマグネシウムブロミドの溶液（0.8 M、700 mL、560 mmol、1.5 当量）に、THF（200 mL）中の 3-フルオロベンズアルデヒド（39 g、380 mmol）の溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。氷水浴で冷却した混合物に、水（500 mL）中の NH₄Cl（50 g）の溶液を滴下添加した。得られた混合物を酢酸エチル（3×400 mL）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（100 g の SiO₂/10 g の反応混合物、ヘキサン/DCM 10/1）を介した精製により、23 g のシクロペンチル（3-フルオロフェニル）メタノール（収率 39.5%）を得た。

【0717】

工程 2：シクロペンチル（3-フルオロフェニル）メタノンの調製

氷水浴で冷却した、乾燥ジクロロメタン（250 mL）中のシクロペンチル（3-フルオロフェニル）メタノール（23 g、150 mmol）の溶液に、デスーマーチンペルヨージナン（DMP、97.5 g、230 mmol）を添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、重炭酸ナトリウムの水溶液（75 g、500 mL）で希釈し、ジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（100 g の SiO₂/10 g の反応混合物、ヘキサン/DCM 10/1）を介した精製により、16.5 g のシクロペンチル（3-フルオロフェニル）メタノン（収率 57.3%）を得た。

【0718】

工程 3：（1-ブロモシクロペンチル）（3-フルオロフェニル）メタノンの調製

乾燥酢酸エチル（90 mL）及び乾燥 CHCl₃（90 mL）の混合物中のシクロペンチル（3-フルオロフェニル）メタノン（16.5 g、86 mmol）の溶液に、臭化銅（II）（58 g、258 mmol）を添加し、反応混合物を還流下で終夜攪拌した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、21 g の（1-ブロモシクロペンチル）（3-フルオロフェニル）メタノン（収率 90%）を得、これを更に精製すること

なく次の工程で使用した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.41 (td, J = 7.9, 5.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.3, 7.0 Hz, 1H), 2.44 (dh, J = 21.7, 7.6, 6.9 Hz, 4H), 2.05 (q, J = 6.3, 5.5 Hz, 2H), 1.80 (q, J = 7.4 Hz, 2H).

【0719】

工程4：1-((3-フルオロフェニル)(メチルイミノ)メチル)シクロペンタン-1-オール塩酸塩の調製

(1-ブロモシクロペンチル)(3-フルオロフェニル)メタノン(21 g、77.5 mmol)、及びメタノール中メチルアミンの溶液(200 mL)の混合物を、室温で48時間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を水(300 mL)及び酢酸エチル(300 mL)で希釈した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、14 gの1-((3-フルオロフェニル)(メチルイミノ)メチル)シクロペンタン-1-オールを得た。ジオキサン中のこの物質を HCl /ジオキサンで希釈し、減圧下で蒸発させて、16.3 gの塩酸塩を得た。

【0720】

工程5：2-((3-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン(19rac)の調製

油浴で200℃に加熱したDowtherm(100 mL、326.7 mmol)に、16 gの1-((3-フルオロフェニル)(メチルイミノ)メチル)シクロペンタン-1-オールを少量ずつ添加した。反応混合物を180℃に15分間加熱し、室温に冷却し、 CHCl_3 (250 mL)及び水(150 mL)で希釈した。水性層を CHCl_3 (2×200 mL)で洗浄し、減圧下で蒸発させた。残留物を再結晶して(1 gの粗生成物当たり5 mLの EtOH 及び数滴の MeOH)、3.9 gの2-((3-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩(19rac)を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 9.49 (s, 2H), 7.59 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (td, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.2, 3.1 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (ddd, J = 12.6, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.67 - 1.50 (m, 2H).

【0721】

工程6：(R)-2-((3-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン(19R)及び(S)-2-((3-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン(19S)の調製

乾燥メタノール(20 mL)中の2-((3-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩(1.9 g、2.5 mmol)の溶液に、 NaOH (0.35 g、7.5 mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、遊離塩基を生成した。蒸発後の残留物を、12 mL/分の流速にてヘキサン-IPA-MeOH 90-5-5で溶出するChiralpak IA 250×20 mm、5 μm カラムで分離した。試料を分離し、合わせて、生成物遊離塩基を得た。ジオキサン中の得られた遊離塩基をジオキサン中10% HCl (5 mL)で処理し、蒸発乾固させて、以下を得た。ENT-1 2-((3-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩 0.406 g、 t_R = 14.233分(遊離塩基について)(ここでS異性体、19Sとして割り当てた); m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222.0; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) (HCl): δ (ppm) 9.94 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 7.60 (q, J = 7.6, 7.6, 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.59 (m, 2H);

及び0.351 gのENT-2 2-((3-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン塩酸塩、 t_R = 18.439(遊離塩基について)(ここでR

異性体、19Rとして割り当てた) ; m/z $[M+H]^+$ 222.0; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) (HCl): δ (ppm) 10.03 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.60 (q, $J = 7.3, 7.3, 6.6$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 8.3, 8.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.11 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.59 (m, 2H).

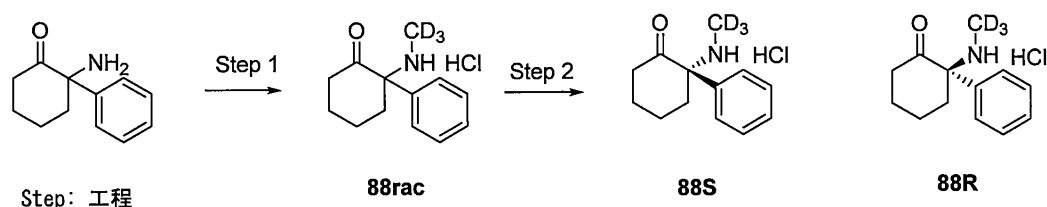
【実施例9】

【0722】

化合物88R及び88Sの調製

【0723】

【化194】



【0724】

工程1: 2-((メチル- d_3)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(88rac)の調製

DMF中の2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩(10g、44.3mmol)の溶液に、 K_2CO_3 (18.37g、133mmol)及び CD_3I (3.3mL、53mmol)を添加した。反応混合物を80℃で終夜攪拌し、室温に冷却し、水に注ぎ入れた。水性層を酢酸エチルで4回抽出した。合わせた有機層を水で5回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタン(100mL)に溶解し、ジオキサン中HCl(50mL)を滴下添加した。得られた混合物を15分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー(MTBE:MeOH(50:1→1:4))を介した精製により、1.7gの2-((メチル- d_3)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オンを塩酸塩(収率15.8%)として得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (s, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 3H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 3.14 (dq, $J = 13.9, 3.2$ Hz, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.12 (td, $J = 13.4, 4.1$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J = 12.8, 6.3, 3.3$ Hz, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 2H).

【0725】

工程2: (S)-2-((メチル- d_3)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(88S)及び(R)-2-((メチル- d_3)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(88R)の調製

乾燥メタノール(20mL)中の2-((メチル- d_3)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(1.7g、7mmol、塩酸塩)の溶液に、NaOH(0.28g、7mmol)を添加し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、遊離塩基を得た。蒸発後の残留物を、40mL/分の流速にてヘキサン-IPA-MeOH 95-5-5で溶出するChiralPak AD 250×30mm、10 μ mカラムで分離した。試料を分離し、合わせて、生成物遊離塩基を得た。ジオキサン中の得られた遊離塩基をジオキサン中10%HCl(5mL)で処理し、蒸発乾固させて、以下を得た。0.317gのENT-1 2-((メチル- d_3)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩、 $t_R = 14.656$ 分(遊離塩基について)(ここでR異性体、88Rとして割り当てた) ; m/z $[M+H]^+$ 207.1; ^{1}

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) (HCl) δ (ppm) 10.00 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.56 (m, $J = 6.6$ Hz, 3H), 7.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.16 (m, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.14 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.59 (m, 2H)

及び 0.315 g の ENT-2 2-((メチル- d_3)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩、 $t_R = 30.684$ 分 (遊離塩基について) (ここで S 異性体、88 S として割り当てた); m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 207.2; $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ (ppm) 10.01 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (t, $J = 11.6, 11.6$ Hz, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.85 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.61 (m, 2H).

10

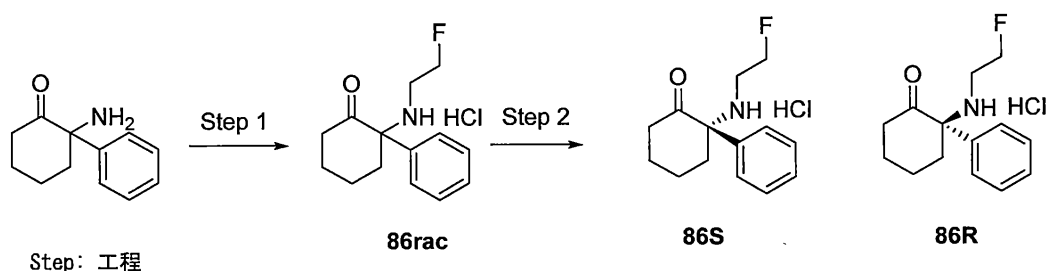
【実施例 10】

【0726】

化合物 86 S 及び 86 R の調製

【0727】

【化 195】



20

【0728】

工程 1: 2-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (86rac) の調製

30

DMF 中の 2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (9 g、40 mmol、塩酸塩) の溶液に、 K_2CO_3 (16.5 g、119.6 mmol) 及び 1-フルオロ-2-ヨードエタン (4 mL、47.9 mmol) を添加した。反応混合物を 80°C で終夜攪拌し、室温に冷却し、水に注ぎ入れた。水性層を酢酸エチルで 4 回抽出した。合わせた有機層を水で 5 回洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させた。残留物をジクロロメタン (100 mL) に溶解し、ジオキサン中 HCl (50 mL) を滴下添加した。得られた混合物を 15 分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残留物のシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (MTBE: MeOH (50:1 $\rightarrow$ 1:4)) を介した精製により、1.8 g の 2-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オンを塩酸塩 (86rac) (収率 16.5%) として得た。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) (遊離塩基) δ 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 4.37 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 14.5, 2.9$ Hz, 1H), 2.41 (m, 4H), 1.89 - 1.74 (m, 5H).

40

【0729】

工程 2: (S)-2-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (86S) 及び (R)-2-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (86R) の調製

乾燥メタノール (20 mL) 中の 2-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (1.8 g、6.6 mmol、塩酸塩) の溶液に、 NaOH (0.265 g、6.6 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 30 分間攪拌した。次

50

いで、混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、遊離塩基を生成した。蒸発後の残留物を、250×20mm、5μm Chiralpak AD-H ヘキサン-IPA-MeOH 98-1-1 流速18mL/分で分離した。試料を分離し、合わせて、生成物遊離塩基を得た。ジオキサン中の得られた遊離塩基をジオキサン中10% HCl (5mL) で処理し、蒸発乾固させて、以下を得た。0.324gのENT-1 2-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩、 $t_R=14.667$ 分(遊離塩基について)(ここでR異性体、86Rとして割り当てた); m/z $[M+H]^+$ 236.0; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) (HCl): δ (ppm) 9.77 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.44 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J=48.4$ Hz, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.15 (t, $J=12.4, 12.4$ Hz, 1H), 1.95 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.51 (m, 1H); 及び0.310gのENT-2 2-((2-フルオロエチル)アミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン塩酸塩、 $t_R=16.727$ 分(遊離塩基について)(ここでS異性体、86Sとして割り当てた); m/z $[M+H]^+$ 236.0; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) (遊離塩基): δ (ppm) 7.36 (t, $J=7.6, 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.36 (m, 2H), 2.84 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.39 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

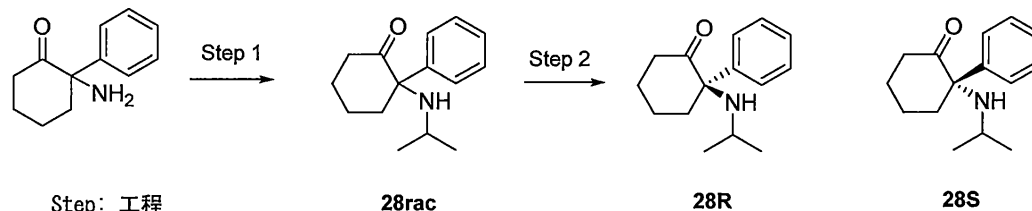
【実施例11】

【0730】

化合物28R及び28Sの調製

【0731】

【化196】



【0732】

工程1: 2-((イソプロピルアミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(28rac)の調製

MeCN (10mL) 中の2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (4g、21.14mmol、1当量)、2-ブロモプロパン (13.00g、105.68mmol、5当量)、KI (701.71mg、4.23mmol、0.2当量)、及び K_2CO_3 (5.84g、42.27mmol、2当量) の混合物を、100℃で12時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮し、次いで分取HPLC (カラム: Agela DuraShell C18 250×70mm、10μm; 移動相: A: 水 (10mM NH_4HCO_3); B: ACN; B%: 25%~55%、25分) により精製して、2-((イソプロピルアミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (1g、4.32mmol、収率20.45%) (28rac) を白色固体として得た。

【0733】

工程2: (R)-2-((イソプロピルアミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(28R)及び(S)-2-((イソプロピルアミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(28S)の調製

ラセミ体をSFC（カラム：DAICEL CHIRALPAK AD（250mm×30mm、10μm）；移動相：A：CO₂、B：EtOH中0.1%NH₃H₂O、B%：10%；注入の間が5分間隔の多重注入プロセス）により分離して、ENT-1 0.659分（230mg）を白色固体として、ENT-2 1.111分（250mg）を白色固体として得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した：カラム：Chiralpak AD-3、100×4.6mm I.D.、3μm；移動相：A：CO₂ B：EtOH（0.05%IPAm、v/v）；勾配：（時間（分）／A%／B%）、（0.0／95／5、0.5／95／5、2.0／60／40、3.0／60／40、3.6／95／5、4.0／95／5）；流速：3.4mL／分；カラム温度：35℃；ABPR：1800psi。

10

【0734】

ENT-1、RT=0.659分（ここでR異性体、28Rとして割り当てた）；LCMS RT=1.630分；MS計算値：231.33，[M+H]⁺=232.1；¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ=7.41-7.34（m，2H），7.31-7.25（m，3H），2.96（qd，J=2.8，13.6 Hz，1H），2.48-2.35（m，2H），2.33-2.23（m，2H），1.98-1.68（m，5H），0.91（d，J=6.4 Hz，3H），0.75（d，J=6.4 Hz，3H）；¹³C NMR（101 MHz，クロロホルム-d）δ=211.62，139.76，129.11，127.76，127.54，70.56，43.44，39.97，38.01，28.04，26.04，25.35，22.88；

ENT-2、RT=1.111分（ここでS異性体、28Sとして割り当てた）；LCMS RT=1.636分；MS計算値：231.33，[M+H]⁺=232.1；¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ=7.41-7.33（m，2H），7.32-7.23（m，3H），3.01-2.92（m，1H），2.49-2.35（m，2H），2.32-2.25（m，2H），1.97-1.68（m，5H），0.91（d，J=6.4 Hz，3H），0.75（d，J=6.4 Hz，3H）；¹³C NMR（101 MHz，クロロホルム-d）δ=211.62，139.80，129.09，127.73，127.52，70.54，43.39，39.97，38.04，28.03，26.08，25.36，22.88。

20

【実施例12】

【0735】

化合物84R、84S、11R及び11Sの調製

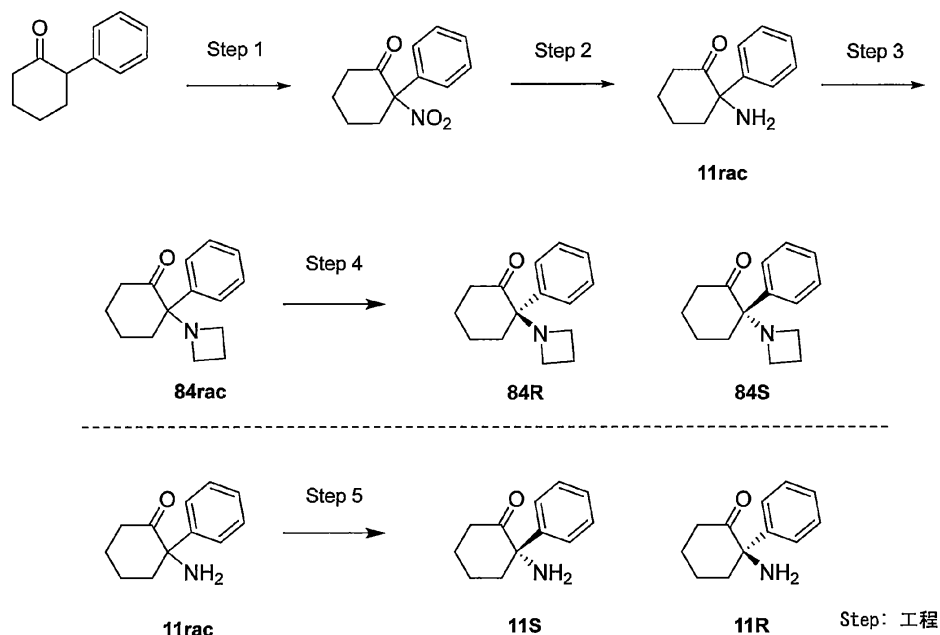
【0736】

30

40

50

【化 197】



10

20

【0737】

工程 1: 2-ニトロ-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オンの調製

DCE (150 mL) 中の 2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (15 g、86.0 mmol、1 当量)、CAN (94.39 g、172.18 mmol、85.81 mL、2 当量) 及び Cu(OAc)₂ (3.13 g、17.22 mmol、0.2 当量) の混合物を、85℃で 12 時間攪拌した。完了したら、混合物を濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (PE:EA=30:1) により精製して、2-ニトロ-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (10 g、45.61 mmol、収率 52.98%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.50 - 7.45 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 2H), 3.08 (ddd, J = 3.2, 10.8, 14.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H).

30

【0738】

工程 2: 2-アミノ-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (11rac) の調製

AcOH (100 mL) 中の 2-ニトロ-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (10 g、45.61 mmol、1 当量) 及び Zn (23.86 g、364.90 mmol、8 当量) の混合物を、20℃で 12 時間攪拌した。完了したら、混合物を濾過し、濃縮した。残留物を DCM に溶解し、飽和 NaHCO₃、H₂O、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-アミノ-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (7.5 g、39.63 mmol、収率 86.88%) (11rac) を褐色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 1H), 2.42 - 2.24 (m, 2H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 1H), 1.85 - 1.59 (m, 4H).

40

【0739】

工程 3: 2-(アゼチジン-1-イル)-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (84rac) の調製

MeCN (30 mL) 中の 2-アミノ-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (2

50

g、10.57mmol、1当量)、1,3-ジブロモプロパン(2.77g、13.74mmol、1.40mL、1.3当量)、KI(526.28mg、3.17mmol、0.3当量)、及び K_2CO_3 (4.38g、31.70mmol、3当量)の混合物を、100℃で12時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Agela DuraShell C18 250×70mm、10 μ m;移動相:A:水(10mM NH_4HCO_3)、B:ACN;B%:25%~55%、20分)により精製して、2-(アゼチジン-1-イル)-2-フェニル-シクロヘキサ-1-オン(1g、4.36mmol、収率41.26%)(84rac)を白色固体として得た。

【0740】

工程4: (R)-2-(アゼチジン-1-イル)-2-フェニル-シクロヘキサ-1-オン(84R)及び(S)-2-(アゼチジン-1-イル)-2-フェニル-シクロヘキサ-1-オン(84S)の調製

ラセミ体(84rac)をSFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10 μ m);移動相:A:CO₂、B:EtOH中0.1% NH_3H_2O ;B%:15%;多重注入プロセス)により分離して、ENT-1 0.736分(340mg)を白色固体として、ENT-2 0.831分(370mg)を白色固体として得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した:カラム:Chiralpak AD-3、50×4.6mm I.D.、3 μ m;移動相:A:CO₂ B:EtOH(0.05%IPAm、v/v);勾配:(時間(分)/A%/B%)、(0.0/95/5、0.2/95/5、1.2/50/50、2.2/50/50、2.6/95/5、3.0/95/5);流速:3.4mL/分;カラム温度:35℃;ABPR:1800psi。

【0741】

ENT-1、RT=0.736分(ここでR異性体、84Rとして割り当てた);LCMS(R_T=1.534分、MS計算値:229.15, $[M+H]^+$ =230.1);¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.29 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.09 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (qd, J = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.95 - 1.55 (m, 7H);¹³C NMR(101 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 212.19, 134.03, 128.54, 128.31, 128.21, 127.68, 72.74, 48.48, 40.57, 33.18, 28.09, 21.72, 17.39;

ENT-2、RT=0.831分(ここでS異性体、84Sとして割り当てた);LCMS(R_T=1.529分、MS cal.: 229.15, $[M+H]^+$ =230.1);¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.30 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.10 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (qd, J = 3.2, 14.0 Hz, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.94 - 1.52 (m, 7H);¹³C NMR(101 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 212.17, 134.01, 128.54, 128.39, 128.21, 127.69, 72.75, 48.49, 40.57, 33.18, 28.09, 21.72, 17.39.

【0742】

工程5: (S)-2-アミノ-2-フェニル-シクロヘキサ-1-オン(11S)及び(R)-2-アミノ-2-フェニル-シクロヘキサ-1-オン(11R)の調製

ラセミ2-アミノ-2-フェニル-シクロヘキサ-1-オン(11rac)をSFC(カラム:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×30mm、10 μ m);移動相:A:CO₂、B:MeOH中0.1% NH_3H_2O];B%:42%;注入の間が3.8分間隔の多重注入プロセス)により分離して、ENT-1 1.691分(370mg、1.96mmol)をオフホワイトの固体として、ENT-2 2.135分(340mg、1.80mmol)をオフホワイトの固体として得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した:カラム:Chiralpak AD-3、100×4.6mm I.D.、3 μ m;移動相:A:CO₂、B:MeOH(0.05%IPAm、v/v);勾配:(時間(分)/A%/B%)、(0.0/95/5、0.5/95/

10

20

30

40

50

5、2.0/60/40、3.0/60/40、3.6/95/5、4.0/95/5)
;流速:3.4mL/分;カラム温度:35℃;ABPR:1800psi。

【0743】

ENT-1、RT=1.691分(ここでS異性体、11Sとして割り当てた);LCMS (RT=1.360分,MS計算値:189.12, [M+H]⁺=190.1);¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.88 (s, 2H), 1.83 - 1.64 (m, 4H);¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 213.60, 141.87, 129.24, 127.68, 126.09, 66.49, 39.85, 39.48, 28.18, 22.69;

ENT-2、RT=2.135分(ここでR異性体、11Rとして割り当てた);LCMS (RT=1.387分,MS計算値:189.12, [M+H]⁺=190.1);¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 3H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 4H);¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 213.54, 141.89, 141.88, 129.24, 127.69, 126.10, 66.50, 39.85, 39.50, 28.18, 22.70.

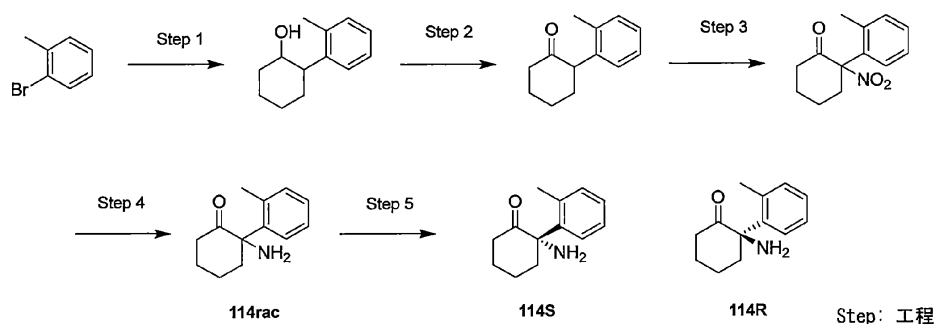
【実施例13】

【0744】

化合物114S及び114Rの調製

【0745】

【化198】



【0746】

工程1: 2-(1-オトリル)シクロヘキサン-1-オールの調製

THF (100 mL) 中の1-ブromo-2-メチル-ベンゼン (10 g、58.47 mmol、1当量) の溶液を、-70℃に冷却した。次いで、n-BuLi (2.5 M、27 mL、1.15当量) を添加した。混合物を-70℃で0.5時間攪拌し、次いで7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン (6.31 g、64.31 mmol、1.1当量) 及びBF₃·Et₂O (9.13 g、64.31 mmol、1.1当量) を添加した。混合物を-70℃で1.5時間攪拌した。完了したら、混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (100 mL) に注ぎ入れ、EA (50 mL×2) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (PE:EA=50:1~5:1) により精製して、2-(1-オトリル)シクロヘキサン-1-オール (4 g、21.02 mmol、収率35.95%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (td, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 4H).

【0747】

工程2: 2-(1-オトリル)シクロヘキサン-1-オンの調製

DCM (15 mL) 中の 2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オール (3.5 g、18.39 mmol、1 当量) の混合物に、デスマーチンペルヨージナン (DMP、11.70 g、27.59 mmol、1.5 当量) を N_2 下、0℃ で一度に添加した。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を飽和 Na_2SO_3 水溶液、飽和 Na_2CO_3 水溶液、及びブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (PE : EA = 50 : 1 ~ 8 : 1) により精製して、2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オン (2.9 g、15.40 mmol、収率 83.74%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 7.26 - 7.13 (m, 4H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 5H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H).

10

【0748】

工程 3 : 2-ニトロ-2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オンの調製

DCE (25 mL) 中の 2-(*o*-トリル)シクロヘキサノン (2.4 g、12.75 mmol、1 当量)、硝酸セリウムアンモニウム (CAN、13.98 g、25.50 mmol、2 当量)、及び $Cu(OAc)_2$ (463 mg、2.55 mmol、0.2 当量) の混合物を、85℃ で 12 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 100/1 ~ 0/1) により精製して、2-ニトロ-2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オン (1.2 g、5.14 mmol、収率 40.35%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 7.26 - 7.13 (m, 4H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 2H), 2.33 - 2.21 (m, 5H), 2.10 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H).

20

【0749】

工程 4 : 2-アミノ-2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オン (114rac) の調製

AcOH (25 mL) 中の 2-ニトロ-2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オン (2 g、8.57 mmol、1 当量) 及び Zn (3.92 g、60.02 mmol、7 当量) の混合物を、20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を DCM で溶解し、飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、 H_2O 、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-アミノ-2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オン (900 mg、4.43 mmol、収率 51.64%) (114rac) を褐色油状物として得た。

30

【0750】

工程 5 : (S)-2-アミノ-2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オン (114S) 及び (R)-2-アミノ-2-(*o*-トリル)シクロヘキサン-1-オン (114R) の調製

ラセミ体を SFC (カラム : REGIS 社 (s, s) WHELK-O1 (250 mm × 30 mm、5 μ m) ; 移動相 : A : CO_2 、B : IPA 中 0.1% NH_3H_2O ; B% : 15%、実行の間が 10 分間隔の多重注入プロセス) により分離して、ENT-1 1.591 分 (260 mg、1.28 mmol) を黄色油状物として、ENT-2 1.906 分 (330 mg、1.62 mmol) を黄色油状物として得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した : カラム : (S, S)-WHELK-O1、100 × 4.6 mm I.D.、3.5 μ m ; 移動相 : A : CO_2 、B : IPA (0.05% IPAm、v/v) ; 勾配 : (時間 (分) / A% / B%)、(0.0 / 95 / 5、0.5 / 95 / 5、2.0 / 60 / 40、3.0 / 60 / 40、3.6 / 95 / 5、4.0 / 95 / 5) ; 流速 : 3.4 mL / 分 ; カラム温度 : 35℃ ; ABPR : 1800 psi.

40

【0751】

ENT-1、RT = 1.591 分 (ここで S 異性体、114S として割り当てた) ; LCMS (RT = 1.448 分, MS 計算値 : 203.13, $[M+H]^+$ = 204.1) ; ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ = 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 3.2, 14.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 2.14 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1

50

H), 1.88 - 1.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 215.34, 139.36, 136.72, 132.76, 127.86, 126.72, 126.39, 67.52, 43.67, 39.72, 30.04, 22.90, 20.93;

ENT-2、RT = 1.906分 (ここでR異性体、114Rとして割り当てた) ; LCMS (RT = 1.482分, MS計算値: 203.13, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204.1$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 3H), 2.89 (dd, J = 3.2, 14.4 Hz, 1H), 2.49 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 2.14 (m, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.88 - 1.53 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 215.34, 139.36, 136.72, 132.76, 127.86, 126.72, 126.39, 67.52, 43.67, 39.72, 30.04, 22.90, 20.93.

10

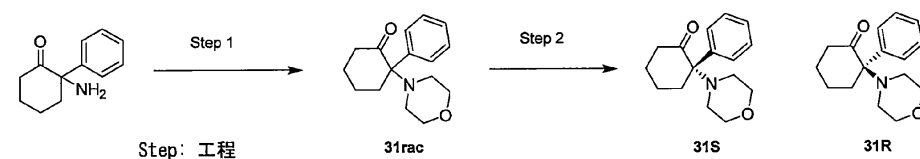
【実施例14】

【0752】

化合物31S及び31Rの調製

【0753】

【化199】



20

【0754】

工程1: 2-モルホリノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (31rac) の調製

MeCN (50 mL) 中の2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (2 g、10.57 mmol、1当量)、1-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)エタン (7.35 g、31.70 mmol、3.97 mL、3当量)、 K_2CO_3 (4.38 g、31.70 mmol、3当量)、及びKI (526 mg、3.17 mmol、0.3当量) の混合物を、80°Cで12時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム: Agela DuraShell C18 250×70 mm、10 μm ; 移動相: A: 水 (0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3)、B: ACN; B%: 20%~55%、30分) により精製して、2-モルホリノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (1.1 g、4.24 mmol、収率40.14%) を白色固体として得た。

30

【0755】

工程2: (S)-2-モルホリノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (31S) 及び (R)-2-モルホリノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン (31R) の調製

ラセミ体をSFC (カラム: REGIS社 (R, R) WHEELK-O1 (250 mm×25 mm、10 μm); 移動相: A: CO_2 、B: IPA中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$; B%: 38%、注入の間が6分間隔の多重注入プロセス) により分離して、ENT-1 1.950分 (434 mg) を白色固体として、ENT-2 2.276分 (474 mg) を白色固体として得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した: カラム: (S, S)-WHEELK-O1、100×4.6 mm I.D.、3.5 μm ; 移動相: A: CO_2 、B: IPA (0.05% IPAm, v/v); 勾配: (時間 (分) / A% / B%)、(0.0 / 95 / 5、0.5 / 95 / 5、2.0 / 60 / 40、3.0 / 60 / 40、3.6 / 95 / 5、4.0 / 95 / 5); 流速: 3.4 mL / 分; カラム温度: 35°C; ABPR: 1800 psi。

40

【0756】

50

ENT-1、RT=1.950分（ここでS異性体、31Sとして割り当てた）；LCMS (RT=1.425分, MS計算値: 259.34, $[M+H]^+ = 260.1$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.41 - 7.36$ (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 2.59 - 2.42 (m, 4H), 2.41 - 2.31 (m, 3H), 2.23 (ddd, $J = 3.6, 10.8, 14.0$ Hz, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 211.12, 135.80, 128.59, 128.23, 127.66, 74.52, 67.57, 47.47, 40.84, 31.98, 28.24, 22.17$;

ENT-2、RT=2.276分；（ここでR異性体、31Rとして割り当てた）；LCMS (RT=1.439分, MS計算値: 259.34, $[M+H]^+ = 260.1$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.42 - 7.36$ (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 4H), 2.52 (br s, 1H), 2.59 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 211.12, 135.77, 128.59, 128.23, 127.67, 74.54, 67.55, 47.47, 40.85, 31.98, 28.24, 22.17$.

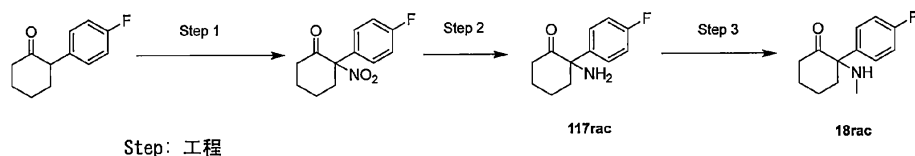
【実施例15】

【0757】

化合物117rac及び18racの調製

【0758】

【化200】



【0759】

工程1：2-(4-フルオロフェニル)-2-ニトロシクロヘキサン-1-オンの調製

DCE (50 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1-オン (5 g、26.01 mmol、1当量)、硝酸セリウムアンモニウム (CAN、28.52 g、52.02 mmol、2当量)、及びCu(OAc)₂ (945 mg、5.20 mmol、0.2当量)の混合物を、85℃で12時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=100／1～0／1)により精製して、2-(4-フルオロフェニル)-2-ニトロシクロヘキサン-1-オン (2.5 g、10.54 mmol、収率40.52%)を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.47 - 7.29$ (m, 2H), 7.22 - 7.04 (m, 2H), 3.12 (ddd, $J = 3.6, 10.0, 14.0$ Hz, 1H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.61 - 2.47 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 3H), 1.80 (dt, $J = 3.6, 9.2$ Hz, 1H).

【0760】

工程2：2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1-オン (117rac) の調製

AcOH (25 mL) 中の2-(4-フルオロフェニル)-2-ニトロシクロヘキサン-1-オン (3 g、12.65 mmol、1当量) 及びZn (19.85 g、303.51 mmol、24当量)の混合物を、20℃で12時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物をDCMに溶解し、飽和NaHCO₃、H₂O、及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (PE：EA=50：1～8：1)により精製して、2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)シクロ

ヘキサノール-1-オン (1.5 g、7.24 mmol、収率 57.23%) (117 rac) を褐色油状物として得た。LCMS ($R_T = 1.336$ 分, MS計算値: 207.11, $[M+H]^+ = 208.1$) ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.26 - 7.19$ (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.50 - 2.42 (m, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.83 - 1.63 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 213.28, 163.27, 160.82, 137.67, 137.63, 127.99, 127.91, 116.16, 115.95, 65.93, 39.71, 28.08, 22.61$

【0761】

工程3: 2-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサノール (18 rac) の調製

ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP、130 mL) 中の2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサノール (1.3 g、6.27 mmol、1当量) 及びトリフルオロメタンスルホン酸メチル (1.03 g、6.27 mmol、1当量) の混合物を、 N_2 雰囲気下、0~25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を飽和 Na_2CO_3 (20 mL) で $pH = 7$ に調整した。水性相を EA (50 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Welch Xtimate C18 250 $\times$ 70 mm、10 μm ; 移動相: A: 水 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)、B: ACN; B%: 18%~48%、32分) により精製して、2-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)シクロヘキサノール (590 mg、4.02 mmol、収率 42.45%) (18 rac) を白色固体として得た。LCMS ($R_T = 1.415$ 分, MS計算値: 221.12, $[M+H]^+ = 222.1$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 7.26 - 7.17$ (m, 2H), 7.07 (br t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 1H), 2.50 - 2.26 (m, 3H), 2.12 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.63 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) $\delta = 211.15, 163.20, 160.75, 134.68, 134.65, 128.99, 128.91, 115.79, 115.58, 69.37, 39.70, 35.85, 28.87, 27.70, 22.21$.

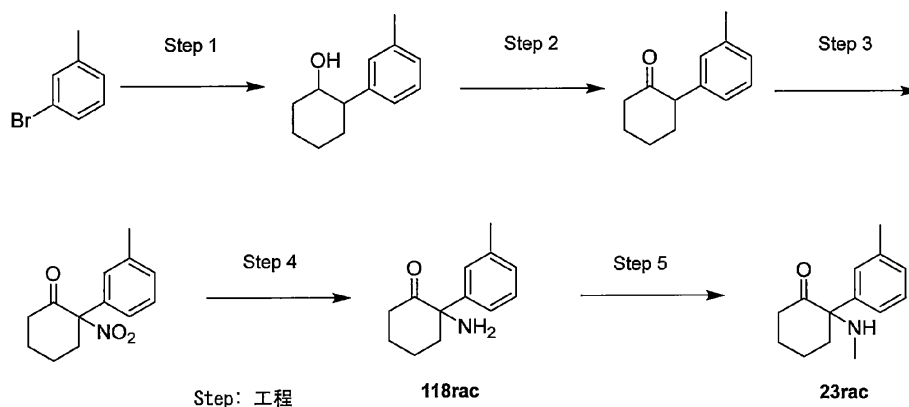
【実施例16】

【0762】

化合物 118 rac 及び 23 rac の調製

【0763】

【化201】



【0764】

工程1: 2-(メトリル)シクロヘキサノールの調製

THF (150 mL) 中の1-ブロモ-3-メチルベンゼン (15 g、87.70 mmol、10.64 mL、1当量) の混合物を、-70℃に冷却した。次いで、n-Bu

Li (2.5 M、38.59 mL、1.1 当量) を添加した。混合物を -70°C で0.5 時間攪拌し、次いで7-オキサビシクロ [4.1.0] ヘプタン (9.47 g、96.47 mmol、9.76 mL、1.1 当量) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (13.69 g、96.47 mmol、11.91 mL、1.1 当量) を添加した。混合物を -70°C で1.5 時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (200 mL) に注ぎ入れ、EA (100 mL $\times$ 2) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (PE : EA = 100 : 1 ~ 10 : 1) により精製して、2-(m-トリル) シクロヘキサン-1-オール (13 g、68.32 mmol、収率77.9%) を無色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.33 - 7.28 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 3.72 (dt, J = 4.0, 10.0 Hz, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.92 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.83 (br d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.61 - 1.36 (m, 4H).

10

【0765】

工程2：2-(m-トリル) シクロヘキサン-1-オンの調製

DCM (50 mL) 中の2-(m-トリル) シクロヘキサン-1-オール (13 g、68.32 mmol、1 当量) の混合物に、デスマーチンペルヨージナン (43.47 g、102.48 mmol、31.73 mL、1.5 当量) を 0°C で (添加中、温度を 0°C に維持しながら) 数回に分けて添加した。次いで、混合物を 20°C で12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を飽和 Na_2SO_3 水溶液、飽和 Na_2CO_3 水溶液、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 1 : 0 ~ 5 : 1) により精製して、2-(m-トリル) シクロヘキサン-1-オン (13 g、粗製) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 2.58 - 2.44 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H).

20

【0766】

工程3：2-(m-トリル) -2-ニトロ-シクロヘキサン-1-オンの調製

DCE (200 mL) 中の2-(m-トリル) シクロヘキサン-1-オン (11 g、58.43 mmol、1 当量)、硝酸セリウムアンモニウム (CAN、64.06 g、116.86 mmol、58.24 mL、2 当量)、及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.12 g、11.69 mmol、0.2 当量) の混合物を、 85°C で12 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾過ケーキを EtOAc (80 mL $\times$ 4) により洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、残留物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (SiO_2 、PE / EtOAc = 10 / 1) により精製して、2-(m-トリル) -2-ニトロ-シクロヘキサン-1-オン (3 g、12.86 mmol、収率22.01%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 3.06 (ddd, J = 3.2, 10.7, 14.3 Hz, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.74 - 2.64 (m, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.78 (dd, J = 3.6, 6.6, 10.4 Hz, 1H).

30

【0767】

工程4：2-アミノ-2-(m-トリル) シクロヘキサン-1-オン (118 rac) の調製

AcOH (30 mL) 中の2-(m-トリル) -2-ニトロ-シクロヘキサン-1-オン (2.5 g、10.72 mmol、1 当量) の混合物に、Zn (16.82 g、257.22 mmol、24 当量) を1 時間かけて添加し、次いで混合物を 20°C で12 時間攪拌した。完了したら、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残留物をDCM (10 mL) で溶解し、飽和 Na_2CO_3 で pH = 8 に調整し、DCM (10 mL $\times$ 2) で抽出した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、2-アミノ-2-(m-トリル) シクロヘキサン-1-オン (1.90 g、9.35 mmol、収率87.21%) (118 rac) を黄色油状物として得た。LCMS (R_T = 1.629分, MS計算値: 203.3, $[\text{M}+\text{H}]^+$ =

40

50

204.1); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.30 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.07 - 1.94 (m, 1H), 1.80 - 1.650 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 213.83, 141.84, 139.01, 129.14, 128.46, 126.79, 123.08, 66.50, 39.94, 39.49, 28.24, 22.78, 21.57.

【0768】

工程5：2-(メチルアミノ)-2-(m-トリル)シクロヘキサン-1-オン(23rac)の調製

ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP、140mL)中の2-アミノ-2-(m-トリル)シクロヘキサン-1-オン(1.34g、6.59mmol、1当量)の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸メチル(1.08g、6.59mmol、721.15 μ L、1当量)を0℃で添加した。次いで、混合物を N_2 雰囲気下、25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を Na_2CO_3 水溶液(30mL)で pH =7に調整した。水性相をEA(100mL $\times$ 2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL $\times$ 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Agela DuraShell C18 250 $\times$ 70mm、10 μ m;移動相:A:水(0.05% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3)、B:ACN;B%:29%~59%、20分)により精製して、2-(メチルアミノ)-2-(m-トリル)シクロヘキサン-1-オン(742mg、3.41mmol、収率51.8%)(23rac)を褐色油状物として得た。LCMS(R_T = 1.551分, MS計算値: 217.3, $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 218.1); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.11 - 6.95 (m, 3H), 2.86 (td, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.34 (br s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.62 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 211.63, 138.66, 138.55, 128.63, 128.30, 127.73, 124.18, 69.86, 39.88, 35.28, 28.94, 27.81, 22.34, 21.62.

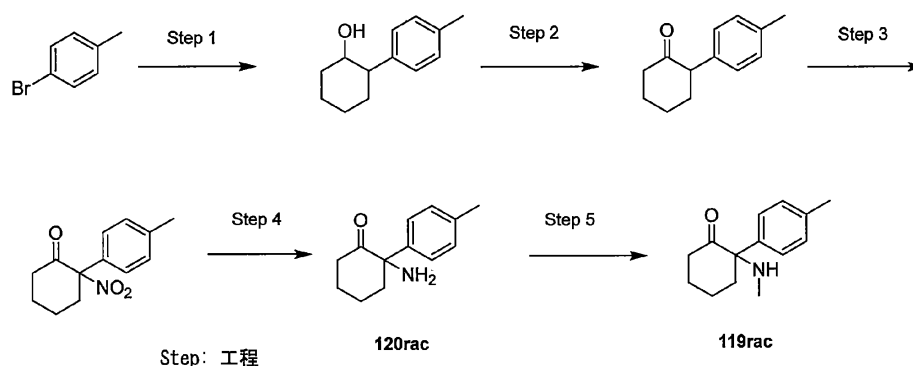
【実施例17】

【0769】

化合物120rac及び119racの調製

【0770】

【化202】



【0771】

工程1：2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オールの調製

THF(200mL)中の1-ブロモ-4-メチルベンゼン(15g、87.70mmol、10.79mL、1当量)の溶液を、-70℃に冷却した。次いで、 $n\text{-BuLi}$ (2.5M、38.59mL、1.1当量)を添加した。混合物を-70℃で0.5時間攪拌し、次いで7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン(9.47g、96.47mmol、9.76mL、1.1当量)及び $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (13.69g、96.4

7 mmol、11.91 mL、1.1 当量) を添加した。混合物を -70°C で 1.5 時間撹拌した。完了したら、反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (40 mL) でゆっくりとクエンチし、次いで EtOAc (50 mL $\times$ 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 100/1、5/1) により精製して、2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オール (13 g、68.32 mmol、収率 77.9%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.18 - 7.13 (m, 4H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.55 - 1.31 (m, 4H).
【0772】

10

工程 2: 2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オンの調製

CH_2Cl_2 (50 mL) 中の 2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オール (13 g、68.32 mmol、1 当量) の混合物に、デスーマーチンペルヨージナン (43.47 g、102.48 mmol、31.73 mL、1.5 当量) を 0°C で (添加中、温度を 0°C に維持しながら) 数回に分けて添加した。次いで、混合物を 20°C で 12 時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を飽和 Na_2SO_3 水溶液、飽和 Na_2CO_3 水溶液、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE:EA = 50:1 ~ 5:1) により精製して、2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン (12.01 g、63.82 mmol、収率 93.41%) を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.20 - 7.13 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 2.58 - 2.42 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H).
【0773】

20

工程 3: 2-ニトロ-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オンの調製

DCE (150 mL) 中の 2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン (11 g、58.43 mmol、1 当量)、硝酸セリウムアンモニウム (CAN、64.06 g、116.86 mmol、58.24 mL、2 当量)、及び $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2.12 g、11.69 mmol、0.2 当量) の混合物を、 85°C で 12 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、PE/EA = 1/0 ~ 0/1) により精製して、2-ニトロ-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン (5.98 g、25.64 mmol、収率 43.88%) を黄色油状物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.36 - 7.27 (m, 4H), 3.10 (dd, J = 3.6, 10.9, 14.4 Hz, 1H), 2.99 - 2.89 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 1H).
【0774】

30

工程 4: 2-アミノ-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン (120rac) の調製

AcOH (40 mL) 中の 2-ニトロ-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン (4.98 g、21.35 mmol、1 当量) の溶液に、Zn (33.50 g、512.38 mmol、24 当量) を 0°C で添加した。混合物を 25°C で 12 時間撹拌した。完了したら、混合物を濾過し、濃縮した。残留物を Na_2CO_3 水溶液 (150 mL) で pH = 7 に調整した。水性相を DCM (200 mL $\times$ 2) で抽出し、合わせた有機物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、PE/EA = 1/0 ~ 0/1) により精製して、2-アミノ-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン (1.3 g、6.40 mmol、収率 29.95%) (120rac) を黄色油状物として得た。LCMS (R_T = 1.618 分, MS 計算値: 203.3, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 204.1$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.14 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H), 1.83 - 1.52 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 213.76, 138.92, 137.49, 129.93, 126.04, 66.28, 39.83, 39.53, 28.22, 22.76, 20.99.

40

50

【0775】

工程5：2-(メチルアミノ)-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン(119rac)の調製

ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP、60 mL)中の2-アミノ-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン(583 mg、2.87 mmol、1当量)の混合物に、トリフルオロメタンスルホン酸メチル(470.65 mg、2.87 mmol、313.76 μ L、1当量)を0℃で添加した。次いで、混合物をN₂雰囲気下、25℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を飽和Na₂CO₃水溶液(100 mL)でpH=7に調整した。水性相をEA(100 mL×2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100 mL×1)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Welch Xtimate C18 250×70 mm、10 μ m;移動相:A:水(0.05% NH₃H₂O)、B:ACN;B%:10%~45%、35分)により精製して、2-(メチルアミノ)-2-(p-トリル)シクロヘキサン-1-オン(398.86 mg、1.84 mmol、収率64.00%)(119rac)を黄色油状物として得た。LCMS(R_T=1.574分, MS計算値:217.3, [M+H]⁺=218.1); ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.21 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 4H); ¹³C NMR(101 MHz, クロロホルム-d) δ = 211.35, 137.45, 129.60, 127.17, 69.80, 39.76, 35.30, 28.87, 27.78, 22.31, 21.04.

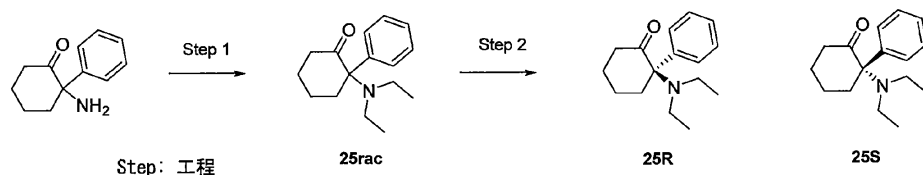
【実施例18】

【0776】

化合物25R及び25Sの調製

【0777】

【化203】



【0778】

工程1：2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(25rac)の調製

MeCN(50 mL)中の2-アミノ-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(5 g、26.42 mmol、1当量)、ヨードエタン(20.60 g、132.10 mmol、10.57 mL、5当量)及びK₂CO₃(10.95 g、79.26 mmol、3当量)の混合物を、100℃で12時間攪拌した。混合物を濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLC(移動相:A:水(10 mM NH₄HCO₃)、B:ACN;B%:35%~70%、20分)により精製して、2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルシクロヘキサン-1-オン(3 g、12.23 mmol、収率46.28%)(25rac)を黄色油状物として得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.32 - 7.16 (m, 5H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.41 - 2.17 (m, 3H), 1.92 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.47 (m, 1H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

【0779】

工程2：(R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルシクロヘキサノン(25R)及

び (S) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニルシクロヘキサノン (25S) の調製

ラセミ体を SFC (カラム: DAICEL CHIRALCEL OJ (250mm×30mm、10μm) ; 移動相: A: CO₂、B: IPA 中 0.1% NH₃H₂O ; B%: 11%、注入の間が 5 分間隔の多重注入プロセス) により分離して、ENT-1 1.103 分 (343mg) を黄色油状物として、ENT-2 1.300 分 (373mg) を黄色油状物として得た。保持時間を、次のキラル分析方法を使用して決定した: カラム: Chiralcel OJ-3、100×4.6mm I.D.、3μm; 移動相: A: CO₂ B: IPA (0.05% IPA m、v/v) ; 勾配: (時間 (分) / A% / B%)、(0.0 / 95 / 5、0.5 / 95 / 5、2.0 / 60 / 40、3.0 / 60 / 40、3.6 / 95 / 5、4.0 / 95 / 5) ; 流速: 3.4 mL / 分; カラム温度: 35℃; ABPR: 1800 psi。

【0780】

ENT-1、RT=1.103 分 (ここで S 異性体、25S として割り当てた) ; LCMS (RT = 1.456 分, MS 計算値: 245.18, [M+H]⁺ = 246.1); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.31 - 7.20 (m, 4H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 2.58 - 2.48 (m, 1H), 2.43 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.37 - 2.14 (m, 3H), 1.91 - 1.63 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 0.93 - 0.79 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 212.94, 139.77, 128.71, 128.04, 127.25, 45.89, 41.27, 35.08, 27.85, 22.46, 16.85; ENT-2、RT=1.300 分 (ここで R 異性体、25R として割り当てた) ; LCMS (RT = 1.514 分, MS 計算値: 245.18, [M+H]⁺ = 246.1); ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ = 7.34 - 7.21 (m, 4H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 1H), 2.43 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.36 - 2.13 (m, 3H), 1.92 - 1.62 (m, 3H), 1.60 - 1.48 (m, 1H), 0.96 - 0.80 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, クロロホルム-d) δ = 212.96, 139.77, 128.71, 128.04, 127.25, 45.89, 41.28, 35.09, 27.85, 22.46, 16.85。

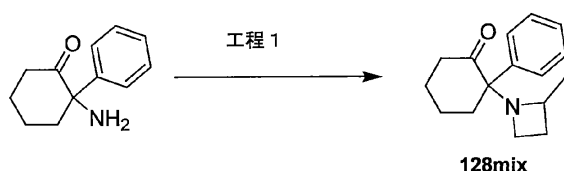
【実施例 19】

【0781】

化合物 128mix の調製

【0782】

【化 204】



【0783】

工程 1: 2 - (2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 2 - フェニルシクロヘキサノン - 1 - オン (128mix) の調製

MeCN (2 mL) 中の 2 - アミノ - 2 - フェニル - シクロヘキサノン (200 mg、1.06 mmol、1 当量)、1,3 - ジブロモブタン (296.63 mg、1.37 mmol、1.3 当量)、KI (52.63 mg、317.04 μmol、0.3 当量)、及び K₂CO₃ (438.16 mg、3.17 mmol、3 当量) の混合物を、100℃で 12 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (移動相: A: 水 (0.05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)、B: ACN ; B%: 25% ~ 55%、8 分) により精製して、4 つのジアステレオマー全ての混合物としての 2 - (2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) - 2 - フェニルシクロヘキサノン - 1 -

オン (50 mg、205.47 μmol 、収率 19.44%) (128 mix) を黄色油状物として得た。LCMS ($R_T = 1.542$ 分, MS 計算値: 243.16, $[M+H]^+ = 244.1$); ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) (異性体の混合物のために部分積分) $\delta = 7.50 - 7.29$ (m, 3H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 3.65 (br d, $J = 4.8$ Hz, 0.5H), 3.51 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 0.5H), 3.10 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.79 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.24 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 3H), 1.76 - 1.44 (m, 4H), 1.02 - 0.76 (m, 3H).

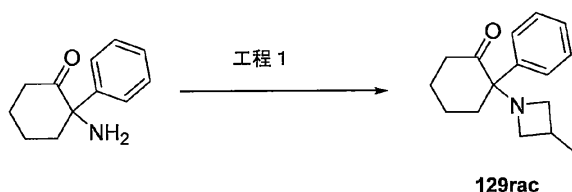
【実施例 20】

【0784】

化合物 129 rac の調製

【0785】

【化 205】



【0786】

工程 1: 2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (129 rac) の調製

MeCN (5 mL) 中の 2-アミノ-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (300 mg、1.59 mmol、1 当量)、1,3-ジブロモ-2-メチル-プロパン (444.94 mg、2.06 mmol、1.3 当量)、KI (78.94 mg、475.55 μmol 、0.3 当量)、及び K_2CO_3 (657.24 mg、4.76 mmol、3 当量) の混合物を、100°C で 12 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (移動相: A: 水 (10 mM NH_4HCO_3)、B: ACN; B%: 30%~50%、8 分) により精製して、2-(3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-フェニル-シクロヘキサン-1-オン (16 mg、65.09 μmol 、収率 4.11%、純度 99%) (129 rac) を白色固体として得た。LCMS ($R_T = 1.602$ 分, MS 計算値: 243.16, $[M+H]^+ = 244.1$); ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) $\delta = 7.55 - 7.47$ (m, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.31 - 3.26 (m, 1H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.47 - 2.21 (m, 3H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.55 (m, 4H), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

【実施例 21】

【0787】

ヒト肝ミクロソームにおける代謝安定性

開示される化合物をヒト肝ミクロソーム (HLM) における安定性について試験し、結果を表 2 にまとめた。化合物の幾つかについて、2つのミクロソームインキュベーション条件、通常の酵素活性を有する条件 (低活性)、並びに代謝不安定性を増加させることが意図された、より高い酵素負荷、より長いインキュベーション時間、及びより低い化合物濃度を有する条件 (高活性) 下で、安定性を試験した。開示される化合物は、このモデルにおいて両方の条件下でケタミンよりも大きな代謝安定性を示した。

【0788】

薬物。化合物は、ラセミ体 (「rac」名称により示される) 又は純粋なエナンチオマー (「R」又は「S」名称により示される) として試験した。

【0789】

HLM安定性（低活性）。成人男性及び女性ドナーからのプールしたHLM（Xenotech社H0630）を使用した。ミクロソームインキュベーションは、96ウェルプレートにおいて、各40 μ Lの5つのアリコート（各時点に1つ）で行った。肝ミクロソームインキュベーション培地は、PBS（100mM、pH7.4）、MgCl₂（3.3mM）、NADPH（3mM）、グルコース-6-リン酸（5.3mM）、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（0.67単位/mL）、並びに1mL当たり0.42mgの肝ミクロソームタンパク質からなるものとした。対照インキュベーションは、NADPH-補因子系をPBSに置き換えることにより実施した。試験化合物（2 μ M、最終溶媒濃度1.6%）を、100rpmで振盪しながら37℃でミクロソームと共にインキュベートした。インキュベーションは、2連で実施した。40分にわたって5つの時点を分析した。インキュベーションアリコートに12体積の90%アセトニトリル水を添加することにより反応を停止させ、続いて5500rpmで3分間の遠心分離によりタンパク質を沈降させた。上清を、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用し、各分析物の基準試料を同一性確認に使用して、残存する親化合物について分析した。

【0790】

HLM安定性（低活性、代替的方法）。成人男性及び女性ドナーからのプールしたHLM（Corning社452117）を使用した。ミクロソームインキュベーションは、マルチウェルプレートにおいて行った。肝ミクロソームインキュベーション培地は、PBS（100mM、pH7.4）、MgCl₂（1mM）、及びNADPH（1mM）、並びに1mL当たり0.50mgの肝ミクロソームタンパク質からなるものとした。対照インキュベーションは、NADPH-補因子系をPBSに置き換えることにより実施した。試験化合物（1 μ M、最終溶媒濃度1.0%）を、一定に振盪しながら37℃でミクロソームと共にインキュベートした。60分にわたって6つの時点を、各時点で反応混合物の60 μ Lアリコートを抜き取って分析した。200ng/mLのトルブタミド及び200ng/mLのラベタロールを内部標準（IS）として含有する180 μ Lの冷（4℃）アセトニトリルを添加することにより、反応アリコートを停止させ、続いて10分間振盪し、次いで4℃にて4000rpmで20分間の遠心分離によりタンパク質を沈降させた。上清試料（80 μ L）を、水（240 μ L）で希釈し、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用して、残存する親化合物について分析した。

【0791】

HLM安定性（高活性）。成人男性及び女性ドナーからのプールしたHLM（Xenotech社H0630）を使用した。ミクロソームインキュベーションは、96ウェルプレートにおいて、各40 μ Lの5つのアリコート（各時点に1つ）で行った。肝ミクロソームインキュベーション培地は、PBS（100mM、pH7.4）、MgCl₂（3.3mM）、NADPH（3mM）、グルコース-6-リン酸（5.3mM）、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（0.67単位/mL）、並びに1mL当たり1.0mgの肝ミクロソームタンパク質からなるものとした。対照インキュベーションは、NADPH-補因子系をPBSに置き換えることにより実施した。試験化合物（1 μ M、最終溶媒濃度1.6%）を、100rpmで振盪しながら37℃でミクロソームと共にインキュベートした。インキュベーションは、2連で実施した。60分にわたって5つの時点を分析した。インキュベーションアリコートに12体積の90%アセトニトリル水を添加することにより反応を停止させ、続いて5500rpmで3分間の遠心分離によりタンパク質を沈降させた。上清を、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用し、各分析物の基準試料を同一性確認に使用して、残存する親化合物について分析した。

【0792】

データ分析。消失定数（ k_{el} ）、半減期（ $t_{1/2}$ ）及び固有クリアランス（ Cl_{int} ）を、線形回帰分析を使用して、時間に対する $\ln(AUC)$ のプロットにおいて決定

10

20

30

40

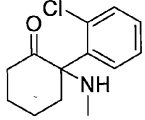
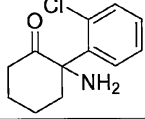
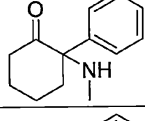
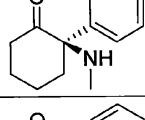
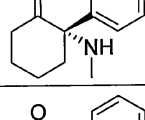
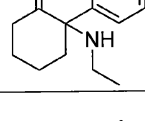
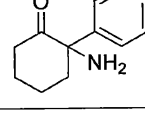
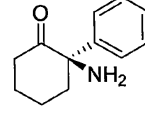
50

した。

【 0 7 9 3 】

【 表 2 A 】

表 2. 2つのインキュベーション条件下、HLMの存在下でのケタミン及び類似体の固有クリアランス(Cl_{int})及び半減期($t_{1/2}$)。NT=試験せず。

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)	Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)
rac-ケタミン		21	78.6	19	36.8
78rac		7	257	4	182
14rac		5	328	2	367
14R		NT	NT	1	586
14S		NT	NT	2	371
1rac		13	133	2	299
11rac		2	803	1	534
11R		NT	NT	3	198.7

【 0 7 9 4 】

10

20

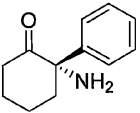
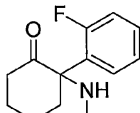
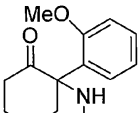
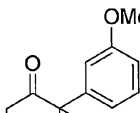
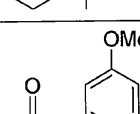
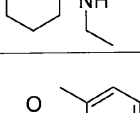
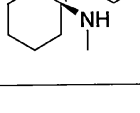
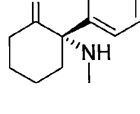
30

40

50

【表 2 B】

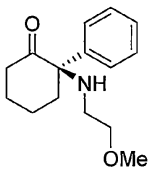
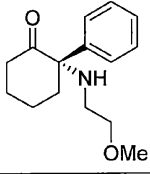
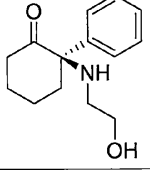
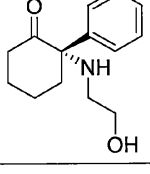
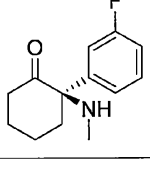
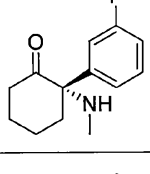
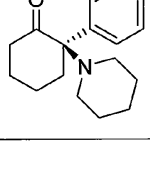
表 2 の続き

11S		NT	NT	4	194.8
35rac		10	171	5	148
4rac		1	2590	1	819
3rac		19	87.5	5	150
2rac		6	291	3	199
38R		NT	NT	6	111
38S		NT	NT	6	109.5
29rac		NT	NT	5	140.0

【 0 7 9 5 】

【表 2 C】

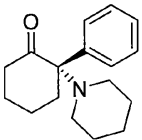
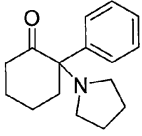
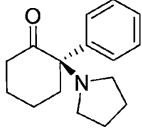
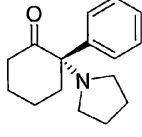
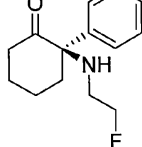
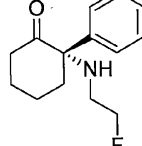
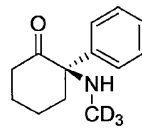
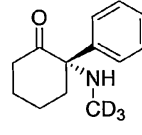
表 2 の続き

29R		<9.6*	>145*	NT	NT
29S		<9.6*	>145*	NT	NT
30R		NT	NT	30	23.0
30S		NT	NT	61	11.4
19R		NT	NT	5	136.1
19S		NT	NT	7	95.7
26R		NT	NT	11	63.2

【 0 7 9 6 】

【表 2 D】

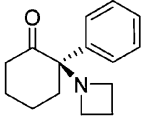
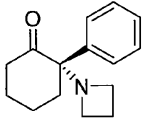
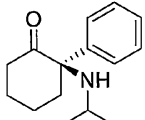
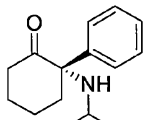
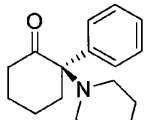
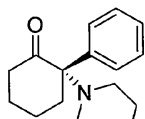
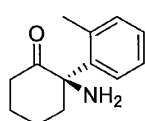
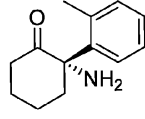
表 2 の続き

26S		NT	NT	7	101.0
27rac		NT	NT	3	232.0
27R		<9.6*	>145*	NT	NT
27S		<9.6*	>145*	NT	NT
86R		NT	NT	12	55.8
86S		NT	NT	11	61.9
88R		NT	NT	4	175.0
88S		NT	NT	4	166.9

【 0 7 9 7 】

【表 2 E】

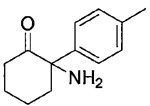
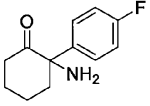
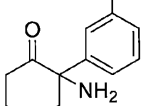
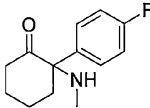
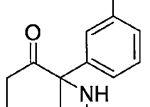
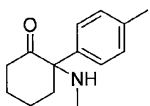
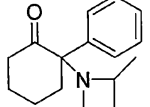
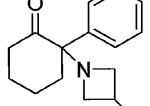
表 2 の続き

84R		NT	NT	4	165.0
84S		NT	NT	4	165.4
28R		20*	69.4*	NT	NT
28S		18.1*	76.6*	NT	NT
31R		30.3*	45.7*	NT	NT
31S		22.7*	61*	NT	NT
114R		<9.6*	>145*	NT	NT
114S		<9.6*	>145*	NT	NT

【 0 7 9 8 】

【表 2 F】

表 2 の続き

120rac		<9.6*	>145*	NT	NT
117rac		<9.6*	>145*	NT	NT
118rac		<9.6*	>145*	NT	NT
18rac		<9.6*	>145*	NT	NT
23rac		10.4*	133.4*	NT	NT
119rac		<9.6*	>145*	NT	NT
128mix		15.9*	87*	NT	NT
129rac		10.4*	133.9*	NT	NT

【 0 7 9 9 】

10

20

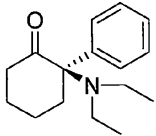
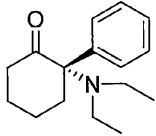
30

40

50

【表 2 G】

表 2 の続き

25R		28.3*	49.0*	NT	NT
25S		33.0*	42.0*	NT	NT

*データを、「低活性、代替的方法」を使用して収集した。

【実施例 22】

【0800】

マウス肝ミクロソームにおける代謝安定性

開示される化合物をマウス肝ミクロソーム (MLM) における安定性について試験し、結果を表 3 にまとめた。2つのミクロソームインキュベーション条件、通常の酵素活性を有する条件 (低活性)、及び代謝不安定性を増加させることが意図された、より高い酵素負荷を有する条件 (高活性) を様々に使用した。開示される化合物は、このモデルにおいて両方の条件下でケタミンよりも大きな代謝安定性を示した。

【0801】

薬物。化合物は、ラセミ体 (「rac」名称により示される) 又は純粋なエナンチオマー (「R」又は「S」名称により示される) として試験した。

【0802】

MLM安定性 (低活性)。雄性 CD-1 マウスからのプールした MLM (Xenotech 社 M1000) を使用した。ミクロソームインキュベーションは、マルチウェルプレートにおいて行った。肝ミクロソームインキュベーション培地は、PBS (100 mM、pH 7.4)、MgCl₂ (1 mM)、及び NADPH (1 mM)、並びに 1 mL 当たり 0.50 mg の肝ミクロソームタンパク質からなるものとした。対照インキュベーションは、NADPH-補因子系を PBS に置き換えることにより実施した。試験化合物 (1 μM、最終溶媒濃度 1.0%) を、一定に振盪しながら 37°C でミクロソームと共にインキュベートした。60 分にわたって 6 つの時点と、各時点で反応混合物の 60 μL アリコート抜きを取って分析した。200 ng/mL のトルブタミド及び 200 ng/mL のラベタロールを内部標準 (IS) として含有する 180 μL の冷 (4°C) アセトニトリルを添加することにより、反応アリコートを停止させ、続いて 10 分間振盪し、次いで 4°C にて 4000 rpm で 20 分間の遠心分離によりタンパク質を沈降させた。上清試料 (80 μL) を、水 (240 μL) で希釈し、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を使用して、残存する親化合物について分析した。

【0803】

MLM安定性 (高活性)。雄性 BALB/c マウスからのプールした MLM (Xenotech 社 M3000) を使用した。ミクロソームインキュベーションは、96 ウェルプレートにおいて、各 40 μL の 5 つのアリコート (各時点で 1 つ) で行った。肝ミクロソームインキュベーション培地は、PBS (100 mM、pH 7.4)、MgCl₂ (3.3 mM)、NADPH (3 mM)、グルコース-6-リン酸 (5.3 mM)、及びグルコ

ースー6ーリン酸デヒドロゲナーゼ（0.67単位/mL）、並びに1mL当たり1.0mgの肝ミクロソームタンパク質からなるものとした。対照インキュベーションは、NADPH-補因子系をPBSに置き換えることにより実施した。試験化合物（1μM、最終溶媒濃度1.6%）を、100rpmで振盪しながら37℃でミクロソームと共にインキュベートした。インキュベーションは、2連で実施した。60分にわたって5つの時点を分析した。インキュベーションアリコートに9体積の90%アセトニトリル-水を添加することにより反応を停止させ、続いて5500rpmで3分間の遠心分離によりタンパク質を沈降させた。上清を、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用し、各分析物の基準試料を同一性確認に使用して、残存する親化合物について分析した。

10

【0804】

データ分析。消失定数（ k_{el} ）、半減期（ $t_{1/2}$ ）及び固有クリアランス（ Cl_{int} ）を、線形回帰分析を使用して、時間に対する $\ln(AUC)$ のプロットにおいて決定した。

【0805】

20

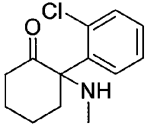
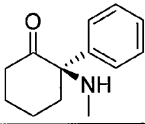
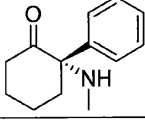
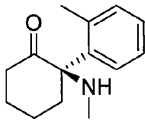
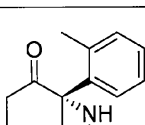
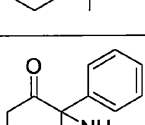
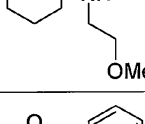
30

40

50

【表 3 A】

表 3. 2つのインキュベーション条件下、MLMの存在下でのケタミン及び類似体の固有クリアランス(Cl_{int})及び半減期($t_{1/2}$)。NT=試験せず。

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)	Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)
rac-ケタミン		NT	NT	75	9.3
14R		NT	NT	4	196.8
14S		NT	NT	3	262.9
38R		NT	NT	23	30
38S		NT	NT	31	22.4
29rac		NT	NT	41	17.0
29R		46.1	30.1	NT	NT

【 0 8 0 6 】

10

20

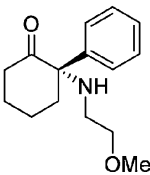
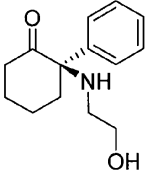
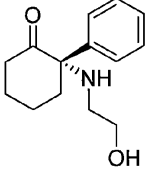
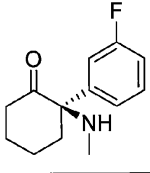
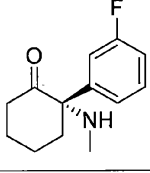
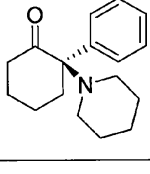
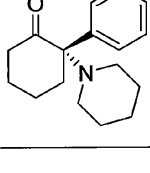
30

40

50

【表 3 B】

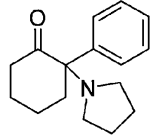
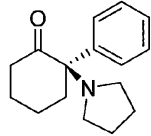
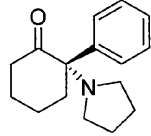
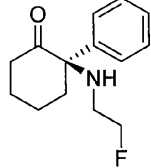
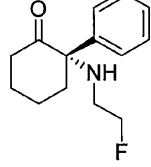
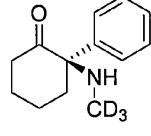
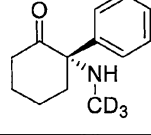
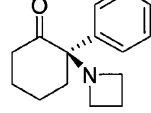
表 3 の続き

29S		35.8	35.7	NT	NT
30R		NT	NT	106	6.5
30S		NT	NT	162	4.3
19R		NT	NT	12	59.9
19S		NT	NT	11	60.5
26R		NT	NT	65	10.6
26S		NT	NT	56	12.3

【 0 8 0 7 】

【表 3 C】

表 3 の続き

27rac		NT	NT	20	35.0
27R		34.3	40.4	NT	NT
27S		33.8	41.0	NT	NT
86R		NT	NT	113	6.2
86S		NT	NT	82	8.5
88R		NT	NT	7	105.7
88S		NT	NT	6	111.4
84R		NT	NT	30	22.7

【 0 8 0 8 】

10

20

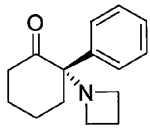
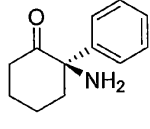
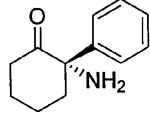
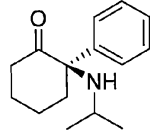
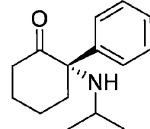
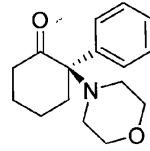
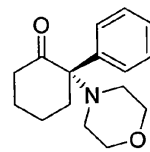
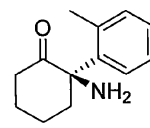
30

40

50

【表 3 D】

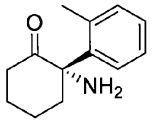
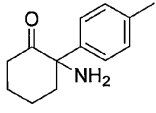
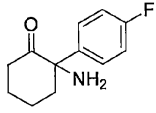
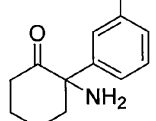
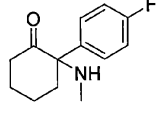
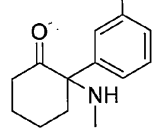
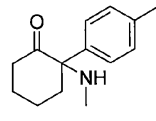
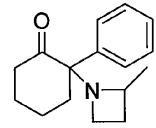
表 3 の続き

84S		NT	NT	36	19.3
11R		<9.6	>145	4	169.1
11S		<9.6	>145	3	217.2
28R		122.7	11.3	NT	NT
28S		94	14.8	NT	NT
31R		123.9	11.2	NT	NT
31S		128	10.8	NT	NT
114R		31.7	43.7	NT	NT

【 0 8 0 9 】

【表 3 E】

表 3 の続き

114S		17.1	80.9	NT	NT
120rac		12.4	112.1	NT	NT
117rac		<9.6	>145	NT	NT
118rac		16.4	84.4	NT	NT
18rac		13.7	100.9	NT	NT
23rac		26.3	52.7	NT	NT
119rac		18.4	75.5	NT	NT
128mix		68.3	20.3	NT	NT

【 0 8 1 0 】

10

20

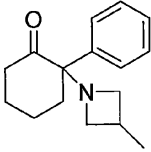
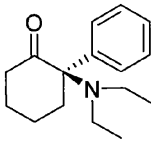
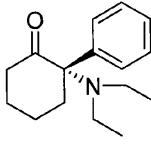
30

40

50

【表 3 F】

表 3 の続き

129rac		149.4	9.3	NT	NT
25R		162.6	8.5	NT	NT
25S		161.2	8.6	NT	NT

【実施例 23】

【0811】

ラット肝ミクロソームにおける代謝安定性

開示される化合物をラット肝ミクロソーム（RLM）における安定性について試験し、結果を表 4 にまとめた。2つのミクロソームインキュベーション条件、通常の酵素活性を有する条件（低活性）、及び代謝不安定性を増加させることが意図された、より高い酵素負荷を有する条件（高活性）を様々に使用した。開示される化合物は、このモデルにおいて両方の条件下でケタミンよりも大きな代謝安定性を示した。更に、重水素化化合物 88R 及び 88S は、それらの非重水素化対応物 14R 及び 14S と比較して、代謝安定性の増加、並びにそれらのそれぞれの代謝産物 11R 及び 11S の形成の減少を示した（表 4 及び図 2）。代謝に対するこれらの効果は、R 異性体でより顕著である。

【0812】

薬物。化合物は、ラセミ体（「rac」名称により示される）又は純粋なエナンチオマー（「R」又は「S」名称により示される）として試験した。

【0813】

RLM 安定性（低活性）。雄性 Sprague Dawley ラットからのプールした RLM（XenoTech 社 R1000）を使用した。ミクロソームインキュベーションは、マルチウェルプレートにおいて行った。肝ミクロソームインキュベーション培地は、PBS（100mM、pH 7.4）、MgCl₂（1mM）、及び NADPH（1mM）、並びに 1mL 当たり 0.50mg の肝ミクロソームタンパク質からなるものとした。対照インキュベーションは、NADPH-補因子系を PBS に置き換えることにより実施した。試験化合物（1μM、最終溶媒濃度 1.0%）を、一定に振盪しながら 37℃ でミクロソームと共にインキュベートした。60 分にわたって 6つの時点を、各時点で反応混合物の 60μL アリコート抜き取り分析した。200ng/mL のトルブタミド及び 200ng/mL のラベタロールを内部標準（IS）として含有する 180μL の冷（4℃）アセトニトリルを添加することにより、反応アリコートを停止させ、続いて 10 分間振盪し、次いで 4℃ にて 4000rpm で 20 分間の遠心分離によりタンパク質を沈降させた。上清試料（80μL）を、水（240μL）で希釈し、目的に適した液体クロマトグ

ラフィータータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用して、残存する親化合物について分析した。

【0814】

RLM安定性（高活性）。雄性Sprague DawleyラットからのプールしたRLM（XenoTech社R1000、ロット番号1910100）を使用した。ミクロソームインキュベーションは、96ウェルプレートにおいて、各40 μ Lの5つのアリコート（各時点に1つ）で行った。肝ミクロソームインキュベーション培地は、PBS（100mM、pH7.4）、MgCl₂（3.3mM）、NADPH（3mM）、グルコース-6-リン酸（5.3mM）、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ（0.67単位/mL）、並びに1mL当たり1.0mgの肝ミクロソームタンパク質からなるものとした。対照インキュベーションは、NADPH-補因子系をPBSに置き換えることにより実施した。試験化合物（1 μ M、最終溶媒濃度1.6%）を、100rpmで振盪しながら37℃でミクロソームと共にインキュベートした。インキュベーションは、2連で実施した。60分にわたって5つの時点进行分析した。インキュベーションアリコートに9体積の90%アセトニトリル-水を添加することにより反応を停止させ、続いて5500rpmで3分間の遠心分離によりタンパク質を沈降させた。上清を、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用し、各分析物の基準試料を同一性確認に使用して、残存する親化合物について分析した。

10

【0815】

この条件は、化合物14R及び88Rからの代謝産物11Rの形成、並びに化合物14S及び88Sからの代謝産物11Sの形成を測定する実験にも使用した。インキュベーション中に形成される11R及び11Sの濃度は、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用し、各分析物の基準試料を較正及び同一性確認に使用して定量した。

20

【0816】

データ分析。消失定数（ k_{el} ）、半減期（ $t_{1/2}$ ）及び固有クリアランス（ Cl_{int} ）を、線形回帰分析を使用して、時間に対する $\ln(AUC)$ のプロットにおいて決定した。

【0817】

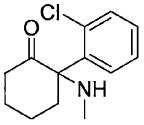
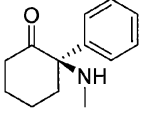
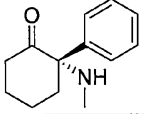
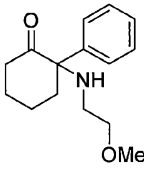
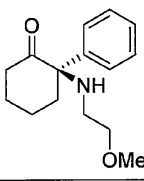
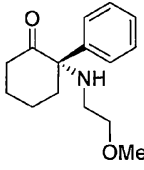
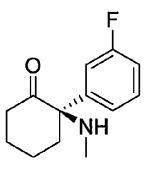
30

40

50

【表 4 A】

表 4. 2つのインキュベーション条件下、RLMの存在下でのケタミン及び類似体の固有クリアランス(Cl_{int})及び半減期($t_{1/2}$)。NT=試験せず。

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	条件 1 (低活性)		条件 2 (高活性)	
		Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)	Cl_{int} ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$)	$t_{1/2}$ (min)
rac-ケタミン		NT	NT	151	4.6
14R		NT	NT	38	18.2
14S		NT	NT	22	31.6
29rac		NT	NT	39	17.6
29R		43.0	32.2	NT	NT
29S		43.6	31.8	NT	NT
19R		NT	NT	59	11.7

【 0 8 1 8 】

10

20

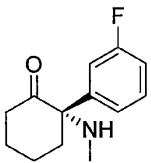
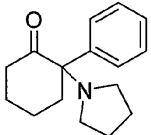
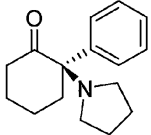
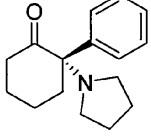
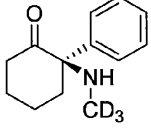
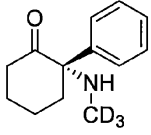
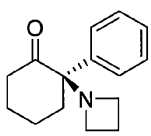
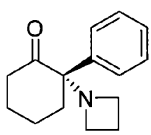
30

40

50

【表 4 B】

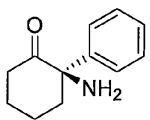
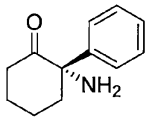
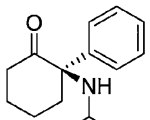
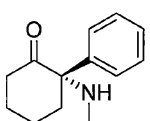
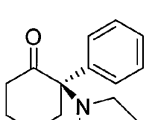
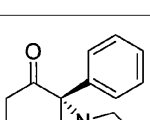
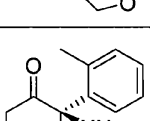
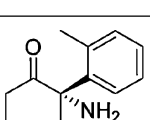
表 4 の続き

19S		NT	NT	37	18.8
27rac		39.1	35.4	NT	NT
27R		24.8	55.9	NT	NT
27S		25.8	53.7	NT	NT
88R		NT	NT	18	39.6
88S		NT	NT	13	52.8
84R		NT	NT	32	21.8
84S		NT	NT	23	30.3

【 0 8 1 9 】

【表 4 C】

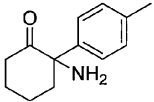
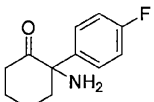
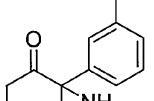
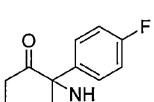
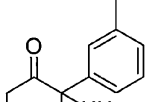
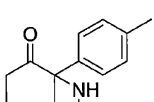
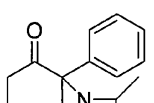
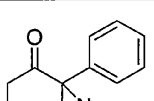
表 4 の続き

11R		NT	NT	7	103.4
11S		NT	NT	6	108.9
28R		52.6	26.3	NT	NT
28S		73.4	18.9	NT	NT
31R		203.7	6.8	NT	NT
31S		143.8	9.6	NT	NT
114R		50.3	27.6	NT	NT
114S		54.5	25.4	NT	NT

【 0 8 2 0 】

【表 4 D】

表 4 の続き

120rac		379.8	3.6	NT	NT
117rac		<9.6	>145	NT	NT
118rac		191.7	7.2	NT	NT
18rac		19.6	70.6	NT	NT
23rac		389.5	3.6	NT	NT
119rac		416.7	3.3	NT	NT
128mix		50.6	27.4	NT	NT
129rac		57.5	24.1	NT	NT

【 0 8 2 1 】

10

20

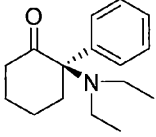
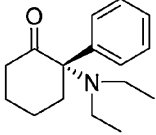
30

40

50

【表 4 E】

表 4 の続き

25R		90.3	15.3	NT	NT
25S		95.4	14.5	NT	NT

10

【実施例 2 4】

【0 8 2 2】

マウスにおける経口生物学的利用能

20

【0 8 2 3】

マウスにおいて、開示される化合物は、血漿（表 5）及び脳（表 6）の両方で、ケタミンと比較して、改善した絶対経口生物学的利用能（F）、より長い半減期（ $t_{1/2}$ ）、より高い最大濃度（ C_{max} ）、及びより高い絶対曝露（曲線下面積（AUC）により定量される）を示した。

【0 8 2 4】

方法 A：

【0 8 2 5】

動物。雄性 CD-1 マウスをこれらの研究において使用した。動物を無作為に処置群に割り当て、投与前に 4 時間絶食させた。

30

【0 8 2 6】

薬物。試験化合物を、通常の生理食塩水（ケタミン）又は脱イオン水（他の化合物）に溶解し、 10 mg/kg の用量（遊離塩基に基づいて算出した）及び 5 mL/kg 体重の体積で静脈内（iv）又は経口（po）投与した。化合物は、ラセミ体（「rac」名称により示される）又は純粋なエナンチオマー（「R」又は「S」名称により示される）として試験した。

【0 8 2 7】

試料採取及び生物分析。血液試料は、0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間の時点（1 時点当たり 4 匹の動物）で、2, 2, 2-トリブromoエタノール麻酔（ 150 mg/kg 、ip）下、眼窩洞から、 K_2EDTA を含有する微小容器内に採取した。血液の採取の直後に、マウスを頸椎脱臼により安楽死させ、脳試料を同じ時点で採取した。全ての試料を直ちに処理し、急速冷凍し、その後の分析まで -70°C で貯蔵した。血漿試料を全血の遠心分離により分離し、アリコート（ $50\text{ }\mu\text{L}$ ）を $200\text{ }\mu\text{L}$ の内部標準溶液（1:1 v/v $\text{CH}_3\text{CN}:\text{MeOH}$ 中 400 ng/mL ）と混合した。ピペティングし、 6000 rpm で 4 分間遠心分離することにより混合した後、 $0.5\text{ }\mu\text{L}$ の各上清を、目的に適した液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を使用し、各分析物の基準試料を校正及び同定に使用して、薬物について分析した。Bullet Blender（登録商標）ホモジナイザー内にて速度 8 で 30 秒間、酸化ジルコニウムビーズ（ $115\text{ mg} \pm 5\text{ mg}$ ）を使用して、脳試料（質量 $100\text{ mg} \pm 1\text{ mg}$ ）を、 $500\text{ }\mu\text{L}$ の内部標準溶液（4:1 v/v $\text{MeOH}:\text{水}$ 中 400 ng

40

50

／mL) 中に分散させた。均質化後、試料を14,000rpmで4分間遠心分離し、0.5μLの各上清を、目的に適したLC-MS/MS法を使用し、各分析物の基準試料を校正及び同定に使用して、薬物について分析した。

【0828】

データ分析。定量下限 (LLOQ) 未満の試料の薬物濃度をゼロとして指定した。薬物動態データ分析は、WinNonlin 5.2 (PharSight社) における非コンパートメント、ボラス注入又は血管外インプット分析モデルを使用して実施した。LLOQ未満のデータ点は、 $t_{1/2}$ 計算の妥当性を向上させるために欠測として表した。

【0829】

方法B:

【0830】

動物。雄性CD-1マウスをこれらの研究において使用した。動物を無作為に処置群に割り当て、経口投与前に4時間絶食させた。

【0831】

薬物。試験化合物を、通常の生理食塩水 (化合物19S及び88R)、又は5% v/v N-メチル-2-ピロリドン、5% v/v Solutol HS-15、及び90% v/vの通常の生理食塩水の混合物 (化合物11S、11R、114S、及び114R) からなるビヒクルに溶解した。次いで、これらを、10mg/kgの用量 (遊離塩基に基づいて算出した) 及び5mL/kg体重の体積で静脈内 (iv) 又は経口 (po) 投与した。化合物は、ラセミ体 (「rac」名称により示される) 又は純粋なエナンチオマー (「R」又は「S」名称により示される) として試験した。

【0832】

試料採取及び生物分析。血液試料 (約60μL) は、0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、及び24時間の時点 (1時点当たり4匹の動物) で、軽いイソフルラン麻酔 (Surgivet (登録商標)) 下、後眼窩洞から採取した。血液採取の直後に、血漿を4℃にて4000rpmで10分間の遠心分離により回収し、試料を生物分析まで $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。血液採取に続いて、動物を直ちに殺し、腹部大静脈を切開し、全身を、10mLの通常の生理食塩水を使用して心臓から灌流し、脳試料を全ての動物から採取した。単離した後、脳試料を氷冷の通常の生理食塩水中で3回すすぎ (各すすぎは、5~10秒間/使い捨てのペトリ皿内で約5~10mLの通常の生理食塩水を使用してすすぐ)、吸取り紙で乾燥させた。脳試料を、氷冷リン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) を使用してホモジナイズした。総ホモジネート体積は、組織質量の3倍であった。全てのホモジネートを、生物分析まで $-70 \pm 10^{\circ}\text{C}$ で貯蔵した。生物分析のために、血漿/脳研究試料又はスパイクした血漿/脳校正標準の25μLアリコートを、個々の予めラベルを付けた微小遠心分離管に添加し、続いて100μLの内部標準溶液 (グリピジド、アセトニトリル中500ng/mL) を添加し、未記入のものは例外として、100μLのアセトニトリルを添加した。試料を5分間ボルテックスし、次いで4℃にて4000rpmで10分間遠心分離した。遠心分離に続いて、100μLのそれぞれの透明な上清を、96ウェルプレートに移し、目的に適したLC-MS/MS法を用い、各分析物の基準試料を校正及び同定に使用して分析した。

【0833】

データ分析。薬物動態パラメーターは、Phoenix (登録商標) WinNonlinソフトウェア (Ver 8.0) の非コンパートメント分析ツールを使用して推定した。

【0834】

10

20

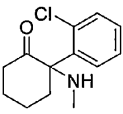
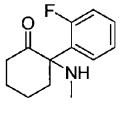
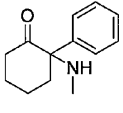
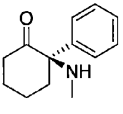
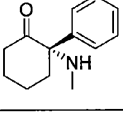
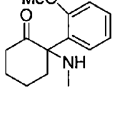
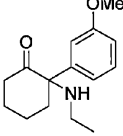
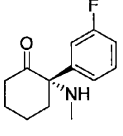
30

40

50

【表 5 A】

表 5. CD-1マウスの血漿におけるケタミン及び類似体の選択された薬物動態パラメータ。

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	方法	C _{max} (po) (ng/mL)	AUC _{0-inf} (iv) (ng*min/mL)*	AUC _{0-inf} (po) (ng*min/mL)*	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)
rac-ケタミン		A	253	38,000	5,810	8.46	11.5	15
35rac		A	618	77,900	21,800	15.1	19.7	28
14rac		A	930	116,000	55,200	33.7	42.3	48
14R		A	1700	211,000	84,400	70.5	55.3	40
14S		A	951	131,000	59,600	142	176	45.5
4rac		A	958	99,200	51,000	20.6	42.6	51
2rac		A	135	65,900	3,770	17.9	14.0	6
19S		B	442	67,686	40,257	114	137	59

【 0 8 3 5 】

10

20

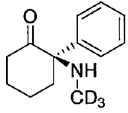
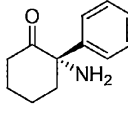
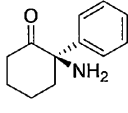
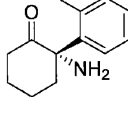
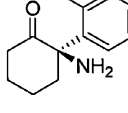
30

40

50

【表 5 B】

表 5 の続き

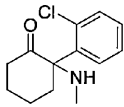
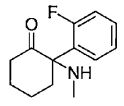
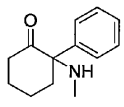
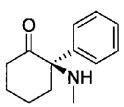
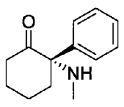
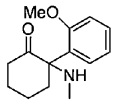
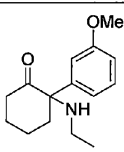
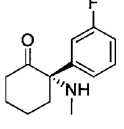
88R		B	621	91,793	43,052	34.2	82.8	47
11S		B	2128	205,480	251,829	63.6	-	123
11R		B	1430	334,448	252,830	66.6	144.6	76
114S		B	746	45,430	88,327	80.4	79.2	194
114R		B	319	19,529	25,793	45.0	76.8	132

*方法Bにより決定されたパラメーターについて、AUC値は、 AUC_{0-last} を表し、算出されたFは、 AUC_{0-inf} ではなく、これらの値に基づく。

【 0 8 3 6 】

【表 6 A】

表 6. CD-1マウスの脳におけるケタミン及び類似体の選択された薬物動態パラメーター

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	方法	C _{max} (po) (ng/g)	AUC _{0-inf} (iv) (ng*min/g)*	AUC _{0-inf} (po) (ng*min/g)*	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)**
rac-ケタミン		A	521	97,000	6,030	8.66	12.2	6.2
35rac		A	1,840	186,000	34,200	16.1	19.1	18
14rac		A	3,150	457,000	192,000	28.1	39.4	42
14R		A	3640	548,000	192,000	716	44.1	35
14S		A	3480	507,000	166,000	127	104	33
4rac		A	1,900	292,000	135,000	19.9	45.9	46
2rac		A	420	279,000	11,800	16.1	16.6	4
19S		B	436	171,028	23,552	116	141	14

【 0 8 3 7 】

10

20

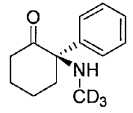
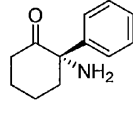
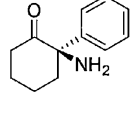
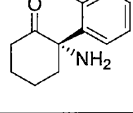
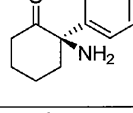
30

40

50

【表 6 B】

表 6 の続き

88R		B	3095	334,518	143,445	36.0	79.8	43
11S		B	2187	434,023	292,247	42.0	-	67
11R		B	1474	621,341	220,091	70.2	114	35
114S		B	825	244,634	86,338	-	-	35
114R		B	683	155,752	38,185	19.2	67.2	25

*方法Bにより決定されたパラメーターについて、AUC値は、 AUC_{0-last} を表し、算出されたFは、 AUC_{0-inf} ではなく、これらの値に基づく。

**脳曝露に基づいて算出した。

【実施例 25】

【0838】

マウスにおける腹腔内投与後の曝露

マウスにおいて、 3.16 mg/kg で化合物14R及び14Sを腹腔内（ip）投与した結果、血漿（表7）及び脳（表8）の両方で、 10 mg/kg のより高用量後にケタミンにより達成されるものに匹敵する、又はそれよりも高い、最大濃度（ C_{max} ）及び絶対曝露（曲線下面積（AUC）により定量される）の値が得られた。したがって、14R及び14Sへの曝露は、用量同等性についてスケーリングする場合、ip投与後のケタミンよりもはるかに高い。更に、14Rへの曝露（AUC）は、同じ用量後の14Sへの曝露よりもおよそ2倍高く、R異性体についてより大きな代謝安定性を示唆した。

動物。雄性CD-1マウスをこれらの研究において使用した。動物を無作為に処置群に割り当て、投与前に4時間絶食させた。

【0839】

薬物。試験化合物（HCl塩）を、脱イオン水に溶解し、指示された用量（遊離塩基に基づいて算出した）及び 5 mL/kg 体重の体積で腹腔内（ip）投与した。化合物は、示した通り、ラセミ体（「rac」名称により示される）又は純粋なエナンチオマー（「R」又は「S」名称により示される）として試験した。

【0840】

薬物動態。血液試料は、0.083、0.25、0.5、1、及び2時間の時点（ケタミン、1時点当たり4匹の動物）又は0.083、0.25、0.5、1、2、4、及び8時間の時点（14R及び14S、1時点当たり4匹の動物）で、2,2,2-トリブromoエタノール麻酔（ 150 mg/kg 、ip）下、眼窩洞から、 K_2EDTA を含有する

微小容器内に採取した。血液の採取の直後に、マウスを頸椎脱臼により安楽死させ、脳試料を同じ時点で採取した。全ての試料を直ちに処理し、急速冷凍し、その後の分析まで -70°C で貯蔵した。血漿試料を全血の遠心分離により分離し、アリコート ($50\text{ }\mu\text{L}$) を $200\text{ }\mu\text{L}$ の内部標準溶液 ($1:1\text{ v/v CH}_3\text{CN}:\text{MeOH}$ 中 400 ng/mL) と混合した。ピペティングし、 6000 rpm で4分間遠心分離することにより混合した後、 $0.5\text{ }\mu\text{L}$ の各上清を、目的に適した液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法を使用し、各分析物の基準試料を校正及び同定に使用して、薬物について分析した。Bullet Blender (登録商標) ホモジナイザー内にて速度8で30秒間、酸化ジルコニウムビーズ ($115\text{ mg}\pm 5\text{ mg}$) を使用して、脳試料 (質量 $200\text{ mg}\pm 1\text{ mg}$) を、 $800\text{ }\mu\text{L}$ の内部標準溶液 ($4:1\text{ v/v MeOH}:\text{水中}$ 400 ng/mL) 中に分散させた。均質化後、試料を $14,000\text{ rpm}$ で4分間遠心分離し、 $0.5\text{ }\mu\text{L}$ の各上清を、目的に適したLC-MS/MS法を使用し、各分析物の基準試料を校正及び同定に使用して、薬物について分析した。

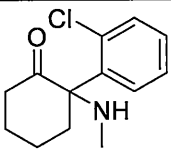
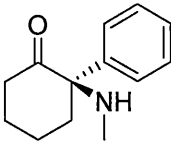
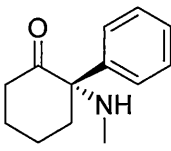
【0841】

データ分析。定量下限 (LLOQ) 未満の試料の薬物濃度をゼロとして指定した。薬物動態データ分析は、WinNonlin 5.2 (PharSight社) における非コンパートメント、ボラス注入又は血管外インプット分析モデルを使用して実施した。LLOQ未満のデータ点は、 $t_{1/2}$ 計算の妥当性を向上させるために欠測として表した。

【0842】

【表7】

表7. ip投与後のCD-1マウスの血漿におけるケタミン及び類似体の選択された薬物動態パラメーター。

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	用量、 ip(mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*min/mL)
rac-ケタミン		10	822	22,900
14R		3.16	1,010	42,200
14S		3.16	875	23,100

【0843】

10

20

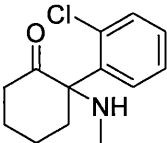
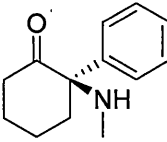
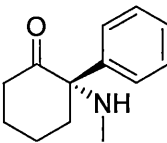
30

40

50

【表 8】

表 8. ip投与後のCD-1マウスの脳におけるケタミン及び類似体の選択された薬物動態パラメーター。

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	用量、ip (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-inf} (ng*min/mL)
rac-ケタミン		10	2,250	43,500
14R		3.16	3,320	152,000
14S		3.16	3,370	73,000

【実施例 26】

【0844】

ラットにおける経口生物学的利用能

ラットにおいて、本明細書に開示される化合物は、血漿（表 9）で、ケタミンと比較して、改善した絶対経口生物学的利用能（F）、より長い半減期（ $t_{1/2}$ ）、より高い最大濃度（C_{max}）、及びより高い絶対曝露（曲線下面積（AUC）により定量される）を示した。これらの研究はまた、化合物 88R におけるような N-メチル基の重水素化が、この化合物の経口生物学的利用能を、その非重水素化対応物 14R と比較して増加させたことも示した。88R からの代謝産物 11R の形成もまた、経口投与後の非重水素化化合物 14R からの同じ代謝産物の形成と比較して低減した（表 10）。

方法 A：

【0845】

動物。雄性 Sprague Dawley ラットをこれらの研究において使用した。動物を無作為に処置群に割り当て、経口投与前に終夜絶食させた。

【0846】

薬物。試験化合物を、通常の生理食塩水に溶解し、10 mg/kg の用量（遊離塩基に基づいて算出した）及び 5 mL/kg 体重の体積で静脈内（iv）又は経口（po）投与した。化合物は、ラセミ体（「rac」名称により示される）として試験した。

【0847】

試料採取及び生物分析。血液試料は、投与後 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間の時点（合計 8 つの時点／ラット、1 つの投与経路当たり 4 匹のラット）で、外頸静脈を介して（カニューレ挿入により）採取した。各時点で、約 0.2 mL の血液を抜き取り、抗凝血剤として 4 µL の 200 mM K₂EDTA 溶液を含有する予めラベルを付けた 0.5 mL の微小遠心分離管に移し、抗凝血剤と血液との混合を容易にするために管を逆さにすることにより穏やかに混合した。血液試料を遠心分離まで氷上に

保持した。採取した血液試料を、4℃にて4000rpmで10分間遠心分離した。遠心分離後に血漿試料を分離し、予めラベルを付けた管に移し、生物分析まで-70℃で貯蔵した。生物分析のために、血漿研究試料又は校正標準の50μLアリコート、予めラベルを付けたエッペンドルフ管に添加し、10μLの内部標準溶液（ジクロフェナク、50:50 v/v メタノール：水中5μg/mL）を添加した。試料を500μLの沈殿溶液（アセトニトリル中0.1% v/v ギ酸）でクエンチし、ボルテックスした。全ての試料を、4℃にて14,000rpmで10分間遠心分離した。遠心分離に続いて、5μLのそれぞれの透明な上清を、目的に適したLC-MS/MS法を用い、分析物の基準試料を校正及び同定に使用して分析した。

【0848】

データ分析。薬物動態パラメーターは、Phoenix（登録商標）WinNonlinソフトウェア（Ver 8.1）の非コンパートメント分析ツールを使用して推定した。定量下限（LLOQ）未満の試料の薬物濃度をゼロとして指定した。

方法B：

【0849】

動物。雄性Sprague Dawleyラットをこれらの研究において使用した。動物を無作為に処置群に割り当て、経口投与前に終夜絶食させた。

【0850】

薬物。試験化合物を、通常の生理食塩水（化合物14R、88R、29rac、及び27rac）、又は5% v/v N-メチル-2-ピロリドン、5% v/v Solutol HS-15、及び90% v/vの通常の生理食塩水の混合物（化合物84R及び84S）からなるビヒクルに溶解した。次いで、これらを、10mg/kgの用量（遊離塩基に基づいて算出した）及び5mL/kg体重の体積で静脈内（iv）又は経口（po）投与した。化合物は、ラセミ体（「rac」名称により示される）又は純粋なエナンチオマー（「R」又は「S」名称により示される）として試験した。

【0851】

試料採取及び生物分析。血液試料（約120μL）は、0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、及び24時間の時点（合計8つの時点/ラット、1化合物当たりの1つの投与経路当たり4匹のラット）で、軽いイソフルラン麻酔（Surgivet（登録商標））下、後眼窩洞から採取した。血液採取の直後に、血漿を4℃にて4000rpmで10分間の遠心分離により回収し、試料を生物分析まで-70±10℃で貯蔵した。生物分析のために、血漿研究試料又はスパイクした血漿校正標準の25μLアリコートを、個々の予めラベルを付けた微小遠心分離管に添加し、続いて100μLの内部標準溶液（グリピジド、アセトニトリル中500ng/mL）を添加し、未記入のものは例外として、100μLのアセトニトリルを添加した。試料を5分間ボルテックスし、次いで4℃にて4000rpmで10分間遠心分離した。遠心分離に続いて、100μLのそれぞれの透明な上清を、96ウェルプレートに移し、目的に適したLC-MS/MS法を用い、各分析物の基準試料を校正及び同定に使用して分析した。化合物14R及び88Rの場合、それらの代謝産物11Rも血漿試料において定量した。

【0852】

データ分析。薬物動態パラメーターは、Phoenix（登録商標）WinNonlinソフトウェア（Ver 8.0）の非コンパートメント分析ツールを使用して推定した。

【0853】

10

20

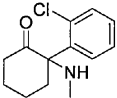
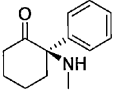
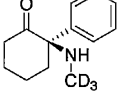
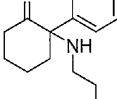
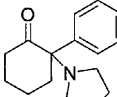
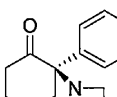
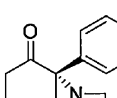
30

40

50

【表 9】

表 9. Sprague Dawleyラットの血漿におけるケタミン及び類似体の選択された薬物動態パラメーター。

化合物番号 (rac=ラセミ)	構造	方法	C _{max} (po) (ng/mL)	AUC _{0-last} (iv) (ng*min/mL)	AUC _{0-last} (po) (ng*min/mL)	t _{1/2} (iv) (min)	t _{1/2} (po) (min)	F (%)
rac-ケタミン		A	190	80,400	7,260	41.6	33.7	9
14R		B	235	117,619	14,245	37.8	30.6	12
88R		B	393	100,385	20,079	59.4	45.6	20
29rac		B	321	102,565	21,157	66.0	69.0	21
27rac		B	197	102,710	33,808	97.2	145.2	33
84R		B	15.5	22,140	713	37.2	27	3
84S		B	69.8	28,920	4,620	46.2	37.2	16

【 0 8 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 10. Sprague Dawley ラットの血漿における、10mg/kg、iv又はpoでの化合物14R及び88Rの投与後の代謝産物11Rへの曝露。

投与した化合物 及び経路	方法	C _{max} 11R (ng/mL)	AUC _{0-last} 11R (ng*min/mL)
14R, iv	B	229	153,254
14R, po	B	1334	169,634
88R, iv	B	179	131,031
88R, po	B	1090	118,615

【実施例 27】

【0855】

NMDA 受容体結合

N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) の MK-801 結合部位での開示される化合物の結合親和性を、放射性リガンド結合実験において決定した (表 11)。ラセメタミン (rac-ケタミン) 及びそのエナンチオマーについて示される値は、文献 (Ebertら1997) から引用する。一般に、本発明の化合物の R エナンチオマーは、NMDAR に対してより弱い結合親和性を示し、これらの化合物ではそれらの対応する S エナンチオマー又はラセミ体と比較して解離性副作用が低減することを示唆した。対照的に、S 異性体は、NMDAR におけるそれらのより高い効力に照らして、麻酔剤としてより高い効力を有し得る。例えば、化合物 14R は、rac-ケタミン、(R)-ケタミン、(S)-ケタミン、及び 14S よりも弱い NMDAR 結合を示し、等モル用量のこれらの化合物よりも顕著ではない解離性副作用を有する可能性があることを示唆した。例えば、14R、11S、88R、27rac、29rac、19S、114S、及び 18rac を含む、本発明の化合物の多くは、1~5 μM の理想的な範囲内で親和性を示した。ある特定の場合には、R 異性体が標的親和性範囲内で活性を示し、他の場合には、S 異性体がより望ましく、また幾つかの場合には、両方の立体異性体又はラセミ体が所望の範囲内に収まった。実際に、エナンチオマーの各対についてのユーディスミック比 (eudysmictic ratio) は、かなりの変動性があり、幾つかの場合には < 2 である一方、他の場合には約 10 までの範囲であった。

【0856】

【表 1 1 A】

表 1 1. NMDARのMK-801部位での結合親和性。

化合物 (rac=ラセミ)	NMDAR $K_i \pm \text{SEM}$ (μM)	方法
rac-ケタミン	$0.53 \pm 0.078^*$	NA
(R)-ケタミン	$1.4 \pm 0.1^*$	NA
(S)-ケタミン	$0.30 \pm 0.013^*$	NA
14rac	0.76	A
14R	4.5	B
14S	0.69	B
35rac	1.82	A
35R	3.91 ± 0.40	A
35S	0.79 ± 0.21	A
38R	0.74	B
38S	0.24	B
4rac	35	A
78rac	4.0	A
16rac	2.0	A
11rac	1.4	A
11R	9.4	B
11S	1.2	B
12rac	1.3	A
3rac	0.99	A
1rac	0.30	A
29rac	4.4	B
29R	>23	B
29S	8.2	B
19R	6.8	B
19S	2.1	B
26R	3.7	B
26S	0.52	B

【 0 8 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 1 B】

表 1 1 の続き

27rac	1.1	B
27R	3.1	B
27S	1.1	B
86R	7.1	B
86S	1.3	B
88R	3.4	B
88S	0.80	B
84R	2.3	B
84S	1.3	B
114R	>23	B
114S	2.5	B
30R	>23	B
30S	23	B
28R	>23	B
28S	3.0	B
31R	>23	B
31S	>23	B
120rac	23	B
117rac	8.4	B
118rac	4.5	B
18rac	4.5	B
23rac	4.6	B
119rac	16.7	B
25R	5.5	B
25S	5.2	B
128mix**	1.9	B
129rac	0.52	B

*Ebertら 1997

**4つのジアステレオマー全ての混合物

【0 8 5 8】

放射性リガンド結合—方法A。NMDARに対する試験化合物の親和性を、文献（Javit
tら1987；Reynoldsら1989）から適合させた方法を使用し、表12に記載の条件下、E
urofins Panlabs社による $[^3\text{H}]$ MK-801を用いる放射性リガンド
結合実験において決定した。

【0 8 5 9】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表 1 2. 方法AのNMDAR放射性リガンド結合実験パラメーター。

受容体供給源	Wistar ラット脳(小脳を除いたもの)
ビヒクル	1.0% DMSO
インキュベーション時間	3 時間
インキュベーション温度	25°C
インキュベーション緩衝液	5 mM トリス-HCl, pH 7.4
リガンド	5.0 nM [³ H]MK-801
非特異的リガンド	10.0 μM (+)-MK-801
特異的結合	90%*
K _d	12.0 nM*
B _{max}	1.30pmol/mg のタンパク質*

*履歴値

【0 8 6 0】

放射性リガンド結合－方法B。NMDARに対する試験化合物の親和性を、表 1 3 に記載の条件下、Wu X i A p p T e c（香港）社による [³H] MK－8 0 1 を用いる放射性リガンド結合実験において決定した。

【0 8 6 1】

【表 1 3】

表 1 3. 方法BのNMDAR放射性リガンド結合実験パラメーター。

受容体供給源	雄性 Sprague Dawley ラット皮質
インキュベーション時間	1 時間
インキュベーション温度	25°C
インキュベーション緩衝液	50 mM トリス-HCl, pH 7.4
リガンド	5.0 nM [³ H]MK-801
非特異的リガンド	10.0 μM (+)-MK-801

【実施例 2 8】

【0 8 6 2】

モノアミン輸送体における活性

セロトニン輸送体（SERT）、ノルエピネフリン輸送体（NET）、ドーパミン輸送体（DAT）、及び小胞モノアミン輸送体 2（VMAT2）（集合的にモノアミン輸送体、MAT）によるモノアミンの取込みを阻害する、本発明の化合物の能力を、トランスフ

エクトされた細胞における蛍光基質取込みアッセイを使用して測定した（表 14）。選択化合物の結合親和性も、S E R T、N E T、及び／又は D A Tでの放射性リガンド置換アッセイにおいて決定した（表 14）。活性は、一般に、アミン上に環状部分を含有する化合物で最も大きかった。例えば、化合物 26、27、及び 84 は全て、試験した M A T の 1 つ又は複数で、 $< 10 \mu\text{M}$ のモノアミン取込みについての IC_{50} を示した。化合物 27 S の活性は特に注目に値するものであり、これは S E R T で $0.041 \mu\text{M}$ の IC_{50} を示した。しかしながら、環状アミンについてのより大きな M A T 阻害活性の傾向には注目すべき例外が存在し、モルホリン環を含有する化合物 31 のエナンチオマーは、M A T でほとんど活性を示さなかった。M A T の阻害剤は、抗うつ及び抗不安効果を有することが周知であり、気分障害に最も一般的に処方される薬物のうちに含まれる（例えばフルオキセチン、セルトラリン、ベンラファキシン、イミプラミン等）ことを考慮すると、本発明のある特定の化合物による M A T の遮断が、それらの N M D A R 阻害と相乗作用して、うつ病及び関連障害を処置するための治療活性を増加させることが期待される。実際に、これらの 2 つの作用機序の間のそのような相乗作用は、動物モデルにおいて示されている（Ates-Alagoz 及び Adejare 2013）。更に、両方の標的で十分な効力を有する化合物は、M A T 及び N M D A R を個別に標的とする 2 つの別個の薬物の代替物として想定され得る。例えば、27 S 等の化合物は、S E R T 及び N M D A R の両方で有意な親和性を有しており、フルオキセチン等の選択的セロトニン再取込み阻害剤（S S R I）とケタミン等の N M D A R アンタゴニストとの組合せを、単一の治療剤で代替し得る。更に、M A T と N M D A R との間、及び異なる M A T 同士の間、及び異なる N M D A R との間、の比を調整する能力は、意図される臨床適応症に応じた最適な治療プロファイルを得るのに有用である。例えば、N M D A R に対してより大きな選択性を有する化合物、例えば、14 R、11 S、88 R、29 r a c、19 S、114 S、又は 18 r a c は、M A T 阻害剤の副作用に耐えられない患者にとって好ましい処置となり得る。代替的に、D A T で有意な阻害活性を有する化合物、例えば、26 R 又は 28 S は、精神刺激薬乱用のための有用な処置となり得る。

【0863】

10

20

30

40

50

【表 1 4 A】

表 1 4. モノアミン輸送体における取込み阻害活性及び結合親和性。

化合物	10 μ M での%取込み阻害(取込み IC ₅₀ 、 μ M)				K _i (μ M)		
	SERT	NET	DAT	VMAT2	SERT	NET	DAT
38R	41.5	20.3	-2.2	2.9	-	-	-
38S	39.7	2.7	8.3	-11.2	-	-	-
14S	17.0 (30.6)	1.8	-4.5	7.4	45.1	-	-
14R	19.3 (45.5)	1.7	-4.5	6.2	40.0	-	-
30R	1.2	3.5	8.5	16.3	-	-	-
30S	51.9	22.3	18.7	23.2	-	-	-
29	10.0	3.9	9.6	13.7	-	-	-
29S	-12.9	4.0	13.7	-10.5			
29R	19.6	-16.0	-7.1	-31.9			
19R	20.9	8.8	-10.7	11.0	-	-	-
19S	20.6	10.3	18.1	-0.87	-	-	-
26R	30.4 (>100)	19.5 (23.7)	58.0 (5.0)	-12.3	22.5	>87.4	70.4
26S	42.95 (44.0)	16.1 (8.9)	33.7 (16.4)	22.9	8.2	>87.4	79.5
27rac	88.6 (0.45)	40.8 (4.9)	49.5 (6.5)	60.4 (11.2)	0.11	11.5	55.1
27S	(0.041)	(8.5)	(10.9)	(19.3)	-	-	-
27R	(2.1)	(17.3)	(21.0)	(18.1)	-	-	-
86S	14.1	12.2	20.8	-5.5	-	-	-
86R	7.1	11.4	13.6	-8.9	-	-	-
88S	28.2	21.6	18.6	-6.0	-	-	-
88R	25.9	10.6	7.9	20.2	-	-	-
84R	75.2 (0.80)	29.1 (15.4)	28.2 (19.4)	14.1 (98.2)	0.60	77.8	>94.7
84S	91.9 (0.94)	34.9 (29.7)	32.2 (19.5)	10.9 (>100)	0.72	53.8	91.4
11S	-2.6	14.8	10.1	-17.4	-	-	-
11R	0.19	10.4	-11.8	14.4	-	-	-
28R	37.2 (7.3)	11.4	16.5	-11.4	8.6	-	-
28S	22.0 (8.5)	48.7 (4.7)	58.0 (1.3)	-32.7	12.3	13.5	6.0
31S	-7.9	1.6	16.9	-5.5	-	-	-

【 0 8 6 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 B】

31R	-1.2	1.3	9.8	-3.4	-	-	-
114S	-4.0	10.4	-15.2	-15.9	-	-	-
114R	23.4	7.7	6.2	-14.0	-	-	-
120rac	27.5	7.1	5.3	41.0	-	-	-
117rac	-0.91	5.0	6.8	17.1	-	-	-
118rac	16.9	19.5	23.8	36.6	-	-	-
18rac	25.2	16.0	21.4	20.2	-	-	-
23rac	-1.0	8.0	8.5	16.0	-	-	-
119rac	42.0	5.0	10.3	48.1	-	-	-
128mix	81.9	-2.9	19.2	23.4	-	-	-
129rac	28.0	10.6	35.8	31.9	-	-	-
25S	45.6	-0.13	24.9	1.7	-	-	-
25R	26.9	20.8	20.8	-10.3	-	-	-

【0 8 6 5】

取込み阻害。S E R T、N E T、D A T、及びV M A T 2によるモノアミン取込みを遮断する、試験化合物の能力を、M o l e c u l a r D e v i c e s 社製の神経伝達物質輸送体取込みアッセイキット（カタログ番号R 8 1 7 3）を使用して決定した。簡潔には、目的のM A T を発現する安定にトランスフェクトされた細胞（S E R T 及びN E T にはH E K 2 9 3 細胞；D A T にはC H O 細胞）を成長させ、1 ウェル当たり20,000細胞の濃度で384ウェルプレートにプレATINGした。次いで、プレートを37℃及び5%CO₂で16～20時間インキュベートした。次いで、培地を吸引し、適切な濃度で試験化合物を含有する25μLのアッセイ緩衝液（0.1%BSAを含有する、HBSS中20mM H E P E S）で置き換えた。次いで、プレートを300rpmで15秒間遠心分離し、次いで37℃で30分間インキュベートした。この時点で、25μLの独自の蛍光色素溶液を添加し、プレートを37℃で60分間インキュベートし、次いで蛍光をプレートリーダー（励起波長=440nm、発光波長=520nm）で定量した。独自の色素溶液は、1) M A T の内因性基質を模倣し、それにより、阻害剤の非存在下で細胞内区画に能動輸送される蛍光色素と、2) 細胞外区画において色素1の蛍光を阻害するマスキング色素との混合物を含有する。したがって、系の全体的な蛍光は、蛍光色素が細胞内に輸送されるにつれて増加する。研究対象のM A T の阻害剤の存在下で、色素の取込みが低減し、したがって、蛍光も減少して、この阻害を定量することが可能となる。

【0 8 6 6】

放射性リガンド結合。S E R T、N E T、及びD A T に対する試験化合物の親和性を、表15に記載の条件下、W u X i A p p T e c（香港）社による[³H] イミプラミン、[³H] ニソキセチン、及び[³H] W I N 3 5, 4 2 8をそれぞれ用いる放射性リガンド結合実験において決定した。

【0 8 6 7】

10

20

30

40

50

【表 15】

表 15. SERT、NET、及びDAT放射性リガンド結合実験パラメーター。

SERT	
受容体供給源	SERT を安定に発現する HEK293 細胞
インキュベーション時間	1 時間
インキュベーション温度	25°C
インキュベーション緩衝液	50 mM トリス-HCl pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl
リガンド	2.0 nM [³ H]イミプラミン
非特異的リガンド	10.0 μM イミプラミン
NET	
受容体供給源	NET を安定に発現する HEK293 細胞
インキュベーション時間	2 時間
インキュベーション温度	4°C
インキュベーション緩衝液	50 mM トリス-HCl pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl
リガンド	1.0 nM [³ H]ニソキセチン
非特異的リガンド	10.0 μM プロトリプチリン
DAT	
受容体供給源	DAT を安定に発現する CHO-K1 細胞
インキュベーション時間	2 時間
インキュベーション温度	4°C
インキュベーション緩衝液	50 mM トリス-HCl pH 7.4, 100 mM NaCl
リガンド	12.5 nM [³ H]WIN35,428
非特異的リガンド	10.0 μM BTCP

【実施例 29】

【0868】

マウスにおける慢性社会的敗北ストレス後の行動試験に対する効果

マウスでは、化合物 35 rac は、幾つかの行動試験において、慢性社会的敗北ストレス (CSDS) により誘発されるうつ促進効果を逆転させた (図 3)。この抗うつ様活性は、ラセミケタミンで有効であった用量と同じ用量 (10 mg/kg、i.p.) で観察された。化合物 37 rac は、同じモデルにおいてこの用量レベルでは有効ではなく、3 倍高い用量 (30 mg/kg、i.p.) でも部分的にしか有効ではなかった (図 3)。更に、化合物 35 のエナンチオマー、35 R 及び 35 S は、同じ CSDS モデルにおいて

抗うつ様効果を誘発した（図4）。特に、各薬物を同じ用量で与えた場合、35Rエナンチオマーの抗うつ様効果は、35Sエナンチオマーよりも強固であり、長く持続した。同時に、等効力の抗うつ活性にもかかわらず、化合物35Rは、化合物35S及び35rac、ラセミケタミン、並びにR-ケタミンよりも弱いNMDAR結合を示し（上記実施例27を参照）、解離性副作用（NMDARにおける結合の効力により促進される）とうつ病における治療効果との間に優れた分離を有し得ることを示唆した。

【0869】

動物。8週齢の雄性成体C57BL/6マウス（体重20～25g、日本SLC株式会社、浜松、日本）及び13～15週齢の雄性成体CD1マウス（体重>40g、日本SLC株式会社、浜松、日本）を実験において使用した。動物を、制御された温度及び12時間の明/暗サイクル（07:00時～19:00時の間に点灯）下に収容し、食餌及び水を自由に与えた。プロトコールは、千葉大学動物実験委員会（the Chiba University Institutional Animal Care and Use Committee）により承認された（承認番号：29-397及び30-397）。この研究は、米国国立衛生研究所（the National Institutes of Health）の実験動物の管理と使用に関する指針（the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals）における勧告に厳密に従って行った。苦痛を最小限にするためにあらゆる努力を行った。

【0870】

薬物及び薬物投与。注射用のラセミケタミン塩酸塩を市販の溶液（Ketalar（登録商標）、ケタミン塩酸塩、第一三共株式会社、東京、日本）として入手し、10mg/kgの用量で腹腔内（i.p.）投与した。化合物35rac及び37racを上記の通り合成し（例1）、10mg/kg（35rac及び37rac）及び30mg/kg（37racのみ）の用量でHCl塩としてi.p.投与した。化合物35のエナンチオマー、35R及び35Sを上記の通り合成し（例1）、14.4mg/kg（HCl塩の10mg/kgと同等）の用量で酒石酸水素塩である35R-L-酒石酸塩及び35S-D-酒石酸塩としてi.p.投与した。用量は、ケタミン及びそのエナンチオマーを用いる先行文献（Yangら2015；Zhangら2014）に基づいて選択した。

【0871】

慢性社会的敗北ストレス（CSDS）モデル。社会的敗北手順は、以前に報告されている通りに実施した（Bertonら2006；Goldenら2011；Renら2016；Yangら2015；Zhangら2015）。毎日、C57BL/6マウスを異なるCD1攻撃者マウスに10分間曝露し、これを10日間繰り返した。社会的敗北セッションが終了した際、居住者C57マウス及び侵入者CD1マウスを、有孔プレキシガラスの仕切りにより分けられたケージの半分にそれぞれ収容して、24時間の残りの間、視覚的、嗅覚的、及び聴覚的接触を可能にした。最後に行った社会的敗北セッションの24時間後に、全てのマウスを個別に収容した。11日目に、社会的相互作用試験（SIT）を実施して、社会的敗北ストレスに対して感受性及び非感受性のマウスのサブグループを同定した。これは、一端に空のワイヤーメッシュケージ（10×4.5cm）を置いた相互作用試験箱（42×42cm）にマウスを入れることにより達成した。マウスの動きを2.5分間追跡し、続いてワイヤーメッシュケージ内に閉じ込められた見知らぬ攻撃者の存在下で2.5分間追跡した。「相互作用区域」（ワイヤーメッシュケージを取り囲む幅8cmの領域として定義される）における対象の存在の持続時間を、ストップウォッチにより記録した。相互作用比は、攻撃者と共に相互作用区域で費やした時間/攻撃者なしに相互作用区域で費やした時間として算出した。1の相互作用比をカットオフとして設定した：スコア<1を有するマウスを社会的敗北ストレスに対して「感受性」と定義し、スコア≥1を有するマウスを「非感受性」と定義した。感受性マウスのみを、その後の実験において使用した。

【0872】

行動試験。行動試験は、以前に報告されている通りに実施した（Renら2016；Yangら2015；Zhangら2015）。

【0873】

自発運動 (LMT) : 自発運動活性を、動物行動解析システム SCANET MV-40 (有限会社メルクエスト、富山、日本) により、実験用ケージ (長さ×幅×高さ: 560×560×330 mm) 内で測定した。累積活性を60分間記録した。ケージは試験セッション間に清掃した。

【0874】

尾懸垂試験 (TST) : 粘着テープの小片を、尾の先端から約2 cmのところに貼り付けた。テープに単一の穴を開け、マウスをフックに掛けて個別に吊り下げた。無動時間を10分間記録した。マウスは、無抵抗に吊るされ、完全静止である場合にのみ、無動であると見なした。

10

【0875】

強制水泳試験 (FST) : FSTを、自動強制水泳装置 SCANET MV-40 (有限会社メルクエスト、富山、日本) により試験した。23±1℃に維持した、15 cmの水を含有するシリンダー (直径: 23 cm; 高さ: 31 cm) に、マウスを個別に入れた。各マウスの活動を6分間記録した。無動時間は、活動時間から装置分析ソフトウェアにより (総時間) - (活動時間) として算出した。

【0876】

ショ糖嗜好性試験 (SPT) : マウスを水及び1%ショ糖溶液に48時間曝露し、続いて4時間の水及び食餌剥奪を行い、次いで、一方は水を含有し、他方は1%ショ糖溶液を含有する2つの同一ボトルに1時間曝露した。水及びショ糖溶液を含有するボトルを、この1時間の試験期間の前と終了時に秤量し、ショ糖嗜好性を、(消費されたショ糖溶液) / (消費されたショ糖溶液 + 消費された水) として決定した。

20

【0877】

統計分析。示されるデータ点は、平均±平均の標準誤差 (SEM) である。分析は、PASW Statistics 20 (以前のSPSS Statistics; SPSS) を使用して実施した。群間の比較は、一元配置分散分析 (ANOVA)、続いて事後フィッシャーの最小有意差 (LSD) 検定を使用して実施した。0.05未満のP値を統計的に有意であると見なした。

【実施例30】

【0878】

30

マウスにおける強制水泳試験 - 30分の前処置

ラセミ化合物 2rac 及び 14rac は、30分の前処置時間があるマウスでの強制水泳試験 (FST) において抗うつ様効果を誘発した (図5)。具体的には、化合物は、ビヒクル対照に比べて無動時間を低減させ、抗うつ様効果を示した。2rac 及び 14rac で見られた無動の低減はまた、対照抗うつ剤 イミプラミンの効果よりも大きかった。対照的に、ラセミケタミン (rac-ケタミン) 並びに化合物 4rac 及び 35rac は、2rac 及び 14rac で有効であった用量よりも高い用量でも、この試験において効果がなかった。

【0879】

動物。4~5週齢の雄性 Swiss Webster マウス (体重 25~30 g、Envigo 社) を実験において使用した。動物を、制御された温度及び12時間の明/暗サイクル下に4~5匹の群で収容し、食餌 (Teklad 7001 げっ歯類用飼料) 及び水を自由に与えた。これらの研究は、米国国立衛生研究所の実験動物の管理と使用に関する指針における勧告に厳密に従って行った。苦痛を最小限にするためにあらゆる努力を行った。

40

【0880】

薬物及び薬物投与。イミプラミン塩酸塩を 30 mg/kg の用量で腹腔内 (i.p.) 投与した。他の化合物はラセミ体 (「rac」名称により示される) として試験し、塩酸塩として皮下 (s.c.) 投与した。通常の生理食塩水をビヒクルとして使用し、全ての化合物を行動試験の30分前に 10 mL/kg の体積で投与した。

50

【0881】

強制水泳試験（FST）。群サイズは1処置当たり $n=10$ とした。動物を行動試験の30分前に試験室に順応させた。マウスを幅5インチ×高さ10インチの寸法のシリンダーの水に個別に入れ、 $24\sim 25^{\circ}\text{C}$ に維持した。各マウスの活動を、Noldus Ethovision追跡ソフトウェアを使用して6分間記録し、非活動の期間を自動的に定量した。

【0882】

統計分析。示されるデータ点は、平均±平均の標準誤差（SEM）である。分析は、GraphPad Prism 6を使用して実施した。示される統計的比較は、ビヒクルと比較した不對兩側t検定（多重比較のために補正されていない）の結果を表す。

10

【実施例31】

【0883】

マウスにおける強制水泳試験－2時間の前処置

ラセミ化合物14racは、2時間の前処置時間があるマウスでの強制水泳試験（FST）において抗うつ様効果を誘発した（図6）。具体的には、化合物は、ビヒクル対照に比べて無動時間を低減させ、抗うつ様効果を示した。14racで見られた無動の低減は、対照抗うつ剤イミプラミンで見られたものと同様の大きさであり、ラセミケタミン（rac-ケタミン）のものよりも大きかった。更に、化合物14racは、この試験において無動を低減させることに関してrac-ケタミンよりも少なくとも30倍強力であった。

【0884】

20

動物。約8週齢の雄性CD-1マウス（体重約 $25\sim 30\text{g}$ ）を実験において使用した。動物を、制御された温度及び12時間の明／暗サイクル下に1匹ずつ収容し、食餌及び水を自由に与えた。これらの研究は、実験その他の科学的目的に使用される脊椎動物の保護に関する欧州協定（the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes）における勧告に厳密に従って行った。苦痛を最小限にするためにあらゆる努力を行った。

【0885】

薬物及び薬物投与。イミプラミン塩酸塩を $20\text{mg}/\text{kg}$ の用量で腹腔内（i.p.）投与した。他の化合物は、ラセミ体（「rac」名称により示される）として試験し、遊離塩基に基づいて算出した用量で皮下（s.c.）投与した。通常の生理食塩水をビヒクルとして使用し、全ての化合物を行動試験の2時間前に $5\text{mL}/\text{kg}$ の体積で投与した。

30

【0886】

強制水泳試験（FST）。群サイズは、1処置当たり $n=20$ であるビヒクル及びrac-ケタミン群以外は、1処置当たり $n=10$ とした。マウスを幅 $19\text{cm}\times$ 高さ 30cm の寸法のガラスシリンダーに個別に入れ、 18cm の深さまで 24°C の水で充填した。各マウスの活動を各6分間のセッション中にビデオ録画し、総無動時間をセッションの最後の4分間にスコア化した。行動へのいかなる影響も回避するために、各マウスの間に水を交換した。

40

【0887】

統計分析。示されるデータ点は、平均±平均の標準誤差（SEM）である。分析は、GraphPad Prism 6を使用して実施した。示される統計的比較は、ビヒクルと比較した不對兩側t検定（多重比較のために補正されていない）の結果を表す。

【実施例32】

【0888】

ラットにおける強制水泳試験

開示される化合物は、23.5時間の前処置時間があるラットでの強制水泳試験（FST）において抗うつ様効果を誘発した（図7～図9）。具体的には、化合物は、ビヒクル対照に比べて無動時間を低減させ、抗うつ様効果を示した。無動に対するこれらの効果は

50

、薬物のほとんど又は全てが体循環からクリアランスされている時点である、単一化合物投与の23.5時間後に観察された。加えて、ある特定の化合物は、試験中の水泳（図8）及び／又はよじ登り（図9）行動の増加を誘発した。

【0889】

動物。8～10週齢の雄性Sprague Dawleyラットを実験において使用した。動物を、制御された温度（ $22 \pm 3^\circ\text{C}$ ）及び相対湿度（30～70%）条件下に2匹の群で収容し、12時間の明／暗サイクルにし、食餌及び水を自由に与えた。これらの研究は、インドの動物実験の管理と監督を目的とした委員会（the Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animals）（CPCSEA）の要件に厳密に従って行った。苦痛を最小限にするためにあらゆる努力を行った。

10

【0890】

薬物及び薬物投与。試験化合物、生理食塩水ビヒクル、及び陽性対照デシプラミンを、遊離塩基に基づいて算出した用量で皮下（s.c.）投与した。使用したケタミンはラセミであった。使用した他の化合物の立体化学は、示した通りであった。通常の生理食塩水を、HCl塩として得られた化合物のためのビヒクルとして使用した一方、1～2モル当量のHClで酸性化した生理食塩水を、遊離塩基として得られた化合物のためのビヒクルとして使用した（可溶性HCl塩を*in situ*で形成するため）。全ての化合物を5 mL/kgの体積で投与した。試験化合物及びビヒクルを、練習水泳（水泳1）の開始の0.5時間後及び試験水泳（水泳2）の23.5時間前に投与した。デシプラミンを、3回、試験水泳（水泳2）前の23.5時間、5時間、及び1時間の時点で各時点20 mg/kgの用量で投与した。

20

【0891】

強制水泳試験（FST）。動物を体重に基づいて無作為化し、確実に、群間変動を最小限にして、群間で平均体重の $\pm 20\%$ を越えないようにした。群サイズは、 $n = 20$ であるビヒクル及びデシプラミン群以外は、1処置当たり $n = 10$ とした。実験手順の開始の前の5日間、ラットを1日1回、約2分間取り扱った。実験の最初の日（すなわち0日目）に、無作為化後、練習水泳セッション（水泳1）を、12:00時から18:00時の間に全ての動物で、深さ30 cmの23～25℃の水を含有する個別のガラスシリンダー（高さ46 cm×直径20 cm）にラットを15分間入れることにより行った。水泳1の終わりに、動物をペーパータオルで乾燥させ、加熱した乾燥ケージに15分間入れ、次いでそれらのホームケージに戻した。次いで、動物に、適切な薬物又はビヒクル処置を上記の通り投与した。明瞭性のために、水泳2の23.5時間前の化合物投与時間は、水泳1の開始の0.5時間後及び水泳1の終了の0.25時間後（すなわち、ホームケージに戻した直後）を意味する。1日目（すなわち、水泳1の開始の24時間後）に、動物に、5分間であるが他の点では水泳1と同じ条件下で試験水泳（水泳2）を実施した。全ての水泳セッション中、各動物の間に水を交換した。

30

【0892】

行動スコア化は、処置群に対して盲検化された観察者により行われた。動物を水泳2の間に継続して観察し、次の行動を行うことに費やした総時間を記録した：無動、水泳、及びよじ登り。ラットがもがくことなく水中に浮いたまま、その頭部を水面上に保つのに必要な動きしかない場合に、無動であると判定した。ラットがその頭部を水面上にただ維持するのに必要とされる以上の能動的な水泳運動（例えば、シリンダー内を動き回ること）をした場合に、水泳していると判定した。ラットが通常は壁に向けて、その前肢を用いて水を出入りする能動的な動きをした場合に、よじ登っていると判定した。

40

【0893】

統計分析。示されるデータ点は、平均±平均の標準誤差（SEM）である。分析は、GraphPad Prism 6を使用して実施した。群間の比較は、一元配置分散分析（ANOVA）を使用し、続いてビヒクルとの比較にダネット検定を使用して実施した。

【実施例33】

50

【0894】

マウスにおける条件付け場所嗜好性

マウスでの乱用傾向の条件付け場所嗜好性モデルにおいて、化合物14Sは、オピオイドアゴニスト対照オキシコドンと同様の大きさの用量依存的且つ有意な嗜好性を誘発した（図10）。対照的に、化合物14Rは、14Sで嗜好性を引き出した用量よりも最大3倍高い用量でも嗜好性も嫌悪性も誘発しなかった（図11）。

【0895】

動物。5～8週齢の雄性C57BL/6マウス（体重25～30g；Envigo社、インディアナポリス、IN、米国）を、温度と湿度を制御した動物施設内の柔らかい寝具を備えたポリカーボネート槽1つ当たり5匹で収容した。マウスを、06：00時に点灯する12時間の明／暗サイクル下に維持した。食餌及び水は自由に摂取可能とした。実験操作前の1週間、動物を動物施設に順応させた。

【0896】

薬物及び薬物投与。試験化合物及び生理食塩水ビヒクルは、HCl塩に基づいて算出した用量で皮下（s.c.）投与した一方、陽性対照オキシコドンは、HCl塩に基づいて算出した用量で腹腔内（i.p.）投与した。通常の生理食塩水をビヒクルとして使用した。全ての化合物を10mL/kgの体積で投与した。試験化合物、陽性対照、又はビヒクルは、各条件付けセッションの開始直前に投与した。

【0897】

条件付け場所嗜好性。報酬及び／又は嫌悪を、条件付け場所嗜好性チャンバー（モデルMED-CPP-3013；Med Associates社、セントオールバンズ、VT）において評価した。各チャンバー（16.75×12.70cm）は、第3の中央開始チャンバーにより隔てられた、2つの刺激の異なる条件付けチャンバー（壁の色及び床板の質感）を有する。手動ギロチンドアにより、個々のチャンバーへの閉じ込め／アクセスが可能となる。

【0898】

群サイズは1処置当たりn=10とした。マウスを15分間、チャンバーに慣らした。次の日、ベースライン嗜好性を確立するために、マウスをチャンバー内に15分間戻した。次いで、3回の条件付け試験中、目的の薬物を、より嗜好されていない区画（ベースラインスコアに基づく）と対にし（S+）、3回の条件付け試験中、ビヒクルを、嗜好されている区画（ベースラインスコアに基づく）と対にする（S-）、合計6回の45分間の条件付け試験にわたって、薬物を投与した。最終薬物嗜好性は、15分間の条件付け後試験において評価し、条件付け後の薬物と対になった区画での時間から、ベースラインにおける薬物と対になった区画での時間を減算することにより算出し、正值は報酬を反映し、負値は嫌悪を反映する。

【0899】

全ての試験について、チャンバー内で費やされた時間、及び動きを、赤外線フォトビーム検出器により定量し、Med-PC IVソフトウェアにより算出した。動きを、チャンバー内での連続的なビーム遮断と定義して、前方自発運動を検出した。各試験後に、試験装置を70%エタノール溶液で十分に洗浄した。

【0900】

統計分析。示されるデータ点は、平均±平均の標準誤差（SEM）である。分析は、GraphPad Prism 6を使用して実施した。群間の比較は、一元配置分散分析（ANOVA）を使用し、続いてビヒクルとの比較にダネット検定を使用して実施した。

【実施例34】

【0901】

マウスでの強制水泳試験における追加の化合物の効果

本発明の追加の化合物を、実施例30及び31に記載の手順に従って、マウスでの急性強制水泳試験（FST）において試験する。試験化合物又はビヒクルをマウスの群に投与し、30分又は2時間後、無動の持続時間を6分間の試験水泳中に記録する。

10

20

30

40

50

【実施例 35】

【0902】

ラットでの強制水泳試験における追加の化合物の効果

本発明の追加の化合物を、Detkeの一般手順 (Detkeら 1995) を使用してラットでの強制水泳試験 (FST) において試験するが、実施例 32 に更に記載した通り、試験化合物を試験水泳の 23.5 時間前に 1 回だけ投与するように修正する。

【実施例 36】

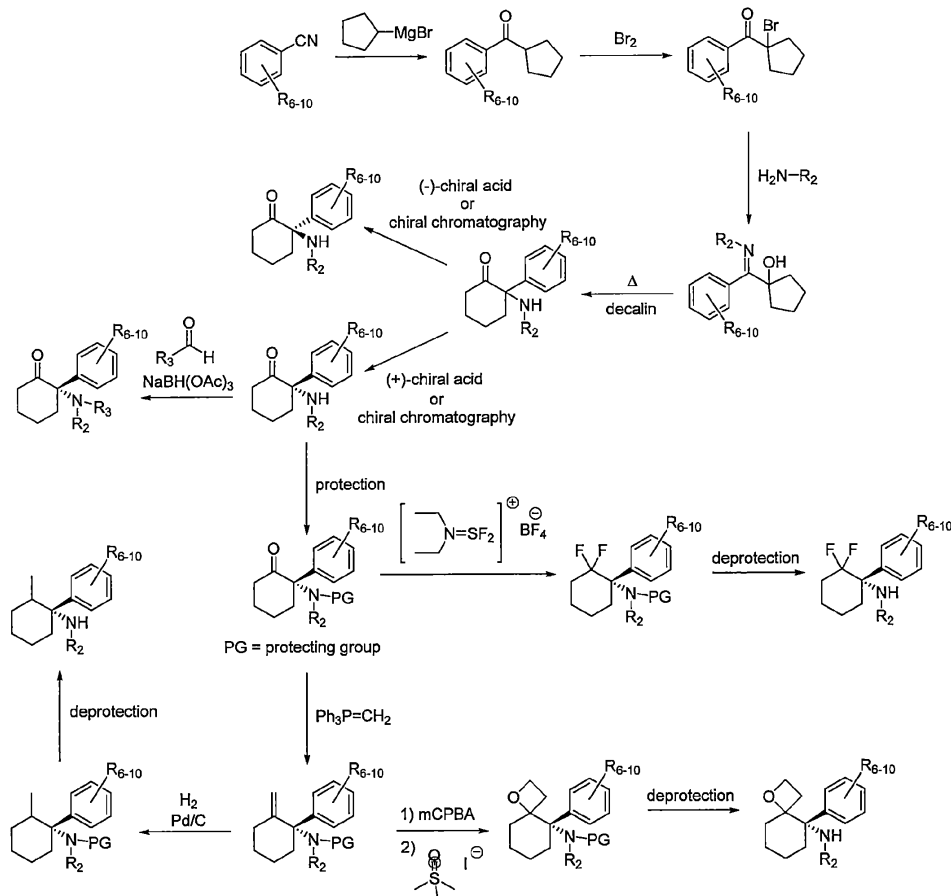
【0903】

追加の化合物の合成

本発明の追加の化合物は、有機合成の当業者に公知の標準的な方法、例えば、例 1 ~ 20 に提示したもの及びスキーム 2 ~ 5 に示した追加の手順により調製し、それらのエナンチオマーに分離することができる。所定の基本化合物の特定のエナンチオマーと、その分割に使用される選択されるキラル酸の必要なエナンチオマー (ジアステレオマー塩として) との関係は、化合物特異的であり、したがって、スキーム 2 に例示されるそのような関係は、代表的なものに過ぎないことが理解されるべきである。特定の化合物のエナンチオマーはまた、当技術分野で周知の方法を使用するキラルクロマトグラフィーにより分離することもできる。

【0904】

【化 206】



スキーム 2. 追加の化合物の調製及びキラル分割。

【0905】

10

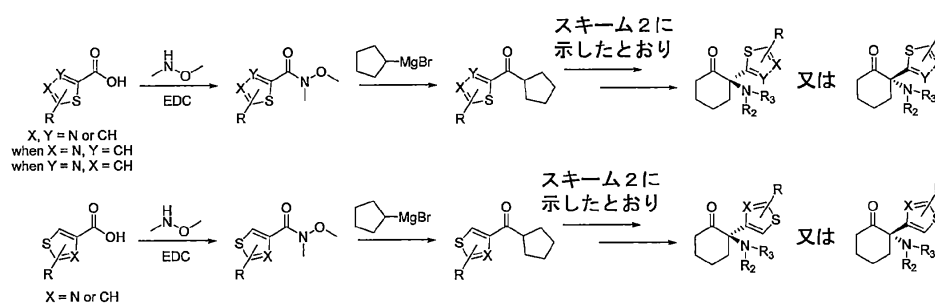
20

30

40

50

【化 2 0 7】

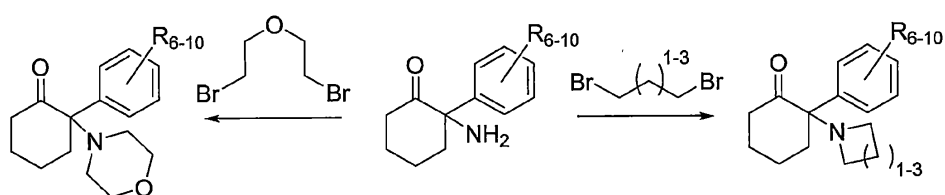


10

スキーム 3. チオフェン又はチアゾール部分を含有する化合物の調製。

【 0 9 0 6 】

【化 2 0 8】

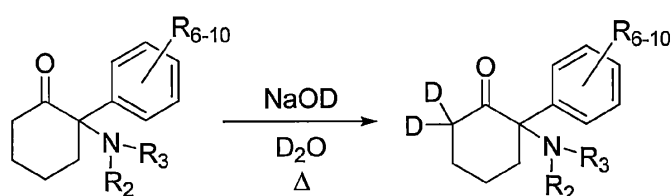


20

スキーム 4. 環状アミン部分を含有する化合物の調製。

【 0 9 0 7 】

【化 2 0 9】



30

スキーム5. ケトンの α 位で重水素化される化合物の調製。

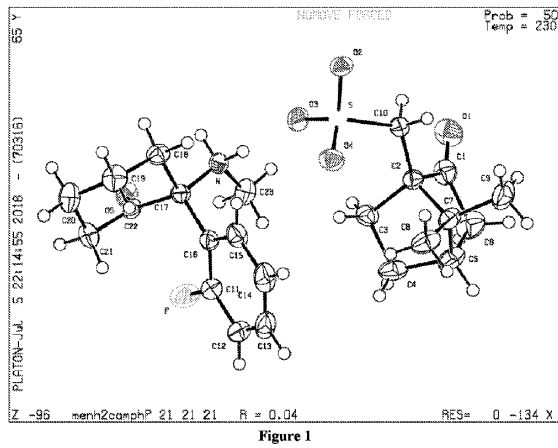
【 0 9 0 8 】

本発明のある特定の特徴が本明細書に例示及び記載されているが、ここで多くの修正、置換、変更、及び均等物が当業者に想起されるであろう。したがって、添付の特許請求の範囲が、本発明の真の精神の範囲内にある全てのそのような修正及び変更を網羅することを意図していることが理解されるべきである。

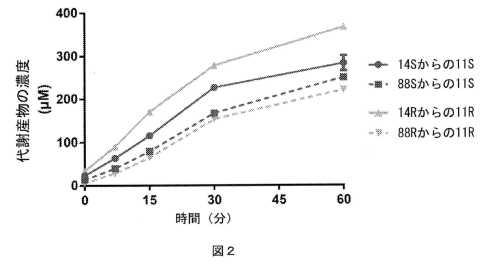
40

【図面】

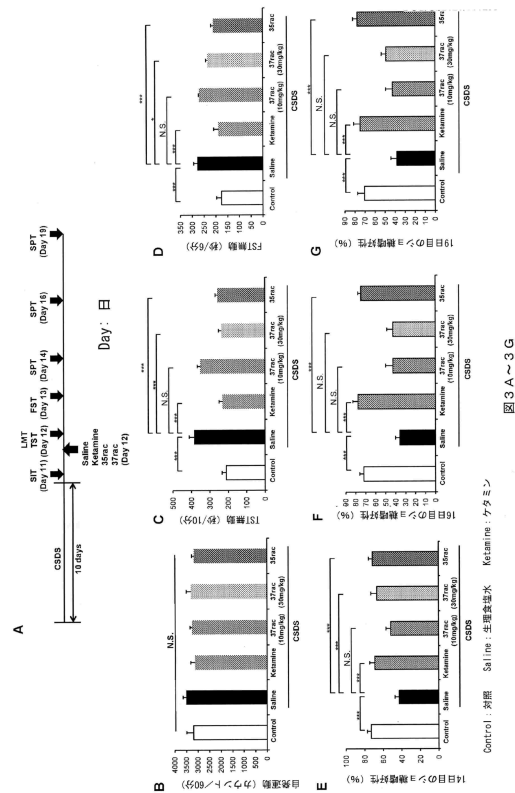
【図 1】



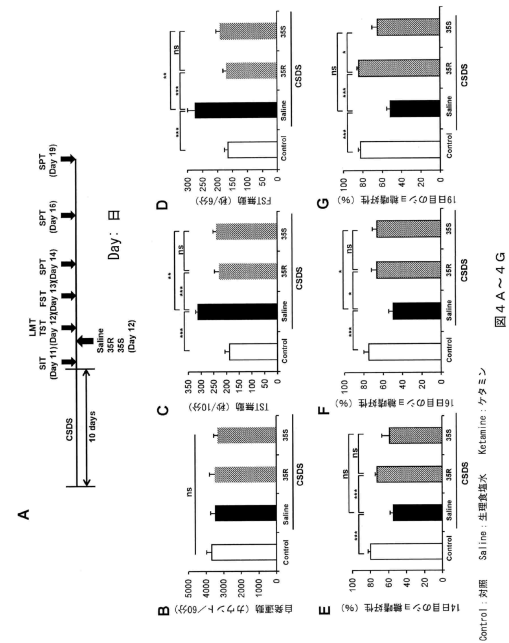
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

20

30

40

50

【図 5】

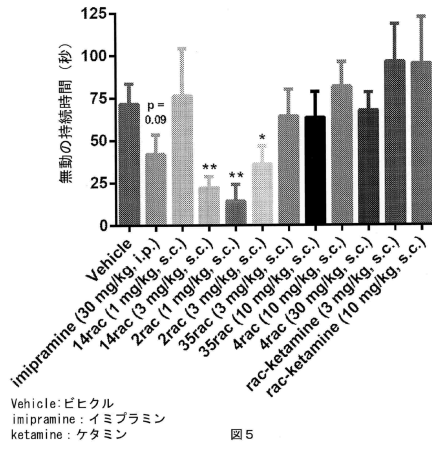


図 5

【図 6】

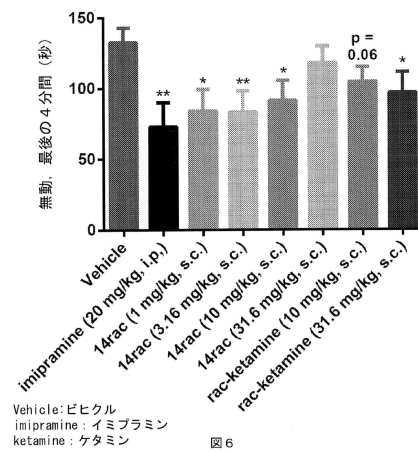


図 6

【図 7】

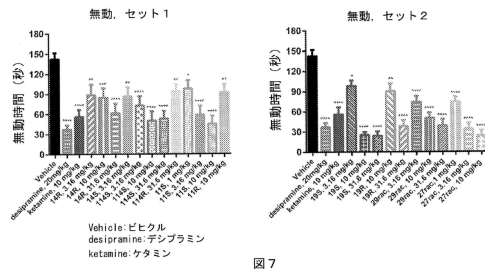


図 7

【図 8】

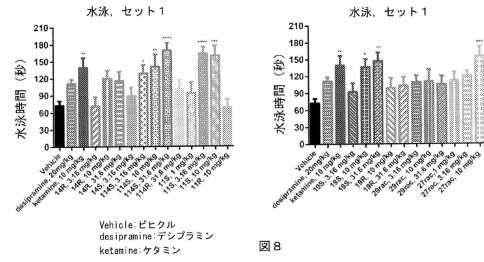


図 8

10

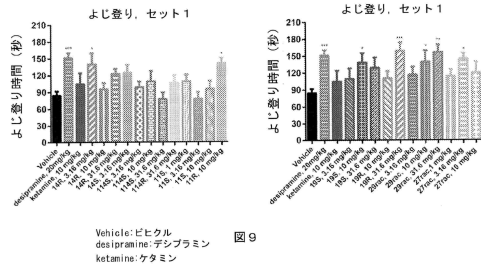
20

30

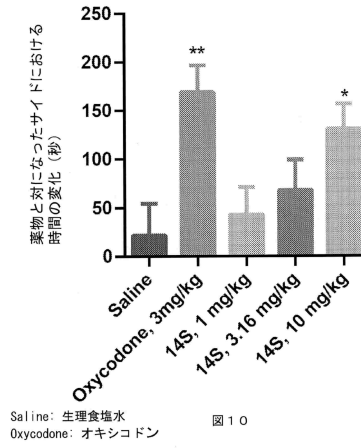
40

50

【図 9】

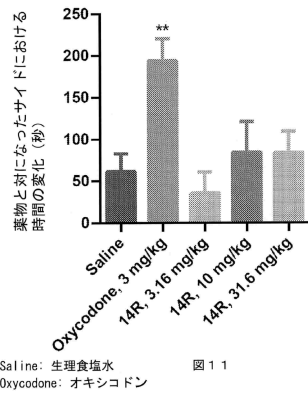


【図 10】



10

【図 11】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 295/116 (2006.01)
C 0 7 D 205/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/451 (2006.01)
A 6 1 K 31/40 (2006.01)
A 6 1 K 31/397 (2006.01)
A 6 1 K 31/5375(2006.01)

F I

A 6 1 P 25/30
A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 295/116
C 0 7 D 205/04
A 6 1 K 31/451
A 6 1 K 31/40
A 6 1 K 31/397
A 6 1 K 31/5375

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/037,044

(32)優先日 令和2年6月10日(2020.6.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 アンドリュー・キャリアー・クリューゲル

アメリカ合衆国・ニュージャージー・07094・シコーカス・ハンボルト・ストリート・766
・フロア・2

(72)発明者 ダリバー・セイムズ

アメリカ合衆国・ニューヨーク・10027・ニューヨーク・リヴァーサイド・ドライブ・560
・アパートメント・16エイチ

(72)発明者 橋本 謙二

千葉県千葉市稲毛区稲毛台町10-8-3

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 Johannes S. Hagele et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2020年, 179
Leandro Val Sayson et al., Psychopharmacology, 2019年, 236, 2201-2210
Bronislav Jurasek et al., New Journal of Chemistry, 2018年, 42, 19360-19368
Georg M. Fassauer et al., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2017年, 146, 410-419

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 C

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)