

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7422473号  
(P7422473)

(45)発行日 令和6年1月26日(2024.1.26)

(24)登録日 令和6年1月18日(2024.1.18)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 209/16 (2006.01)

C 0 7 D 209/16

C S P

C 0 7 D 209/32 (2006.01)

C 0 7 D 209/32

A 6 1 K 31/4045(2006.01)

A 6 1 K 31/4045

A 6 1 P 25/22 (2006.01)

A 6 1 P 25/22

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 25/24

請求項の数 17 (全61頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-526073(P2022-526073)

(86)(22)出願日 令和2年11月9日(2020.11.9)

(65)公表番号 特表2023-500532(P2023-500532  
A)

(43)公表日 令和5年1月6日(2023.1.6)

(86)国際出願番号 PCT/EP2020/081503

(87)国際公開番号 WO2021/089873

(87)国際公開日 令和3年5月14日(2021.5.14)

審査請求日 令和5年1月24日(2023.1.24)

(31)優先権主張番号 1916210.6

(32)優先日 令和1年11月7日(2019.11.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
英国(GB)

(31)優先権主張番号 1917320.2

(32)優先日 令和1年11月28日(2019.11.28)

最終頁に続く

(73)特許権者 521527989

サイピン ユーケー リミテッド  
イギリス国、イーシー1ワイ 8アール  
ティー、ロンドン、フェザーストーン  
ストリート 50

(74)代理人 110000475

弁理士法人みのり特許事務所

(72)発明者 ランズ, ピーター

イギリス国、ロンドン イーシー2エイ  
4ビーエックス、ボンヒル ストリート  
6 - 8、スモール ファーマ リミテッド内  
ナイト, ジョージ

(72)発明者

イギリス国、ロンドン イーシー2エイ  
4ビーエックス、ボンヒル ストリート  
6 - 8、スモール ファーマ リミテッド内  
最終頁に続く

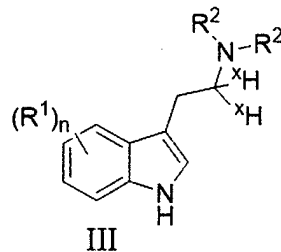
(54)【発明の名称】 合成方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IIIの化合物：

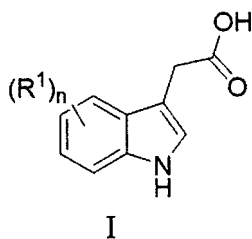
【化1】

(上式にて、各 $\times H$ は独立して、プロチウムおよび重水素から選択され、 $n$ は0、1、2、3または4から選択され、 $R^1$ は、 $-R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-O(CO)R^3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ から独立して選択され、しかも $R^2$ および $R^3$ は、独立して、 $C_1 - C_4$ アルキルから選択される)

を合成するための方法であって、当該方法がステージ1、ステージ2、および任意にステージ3を含み、ステージ1が、以下の工程：

(i)式Iの化合物

## 【化 2】



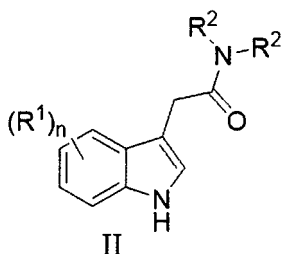
を 2 つ以上のカップリング剤と反応させて活性化化合物を生成する工程であって、前記の 2 つ以上のカップリング剤が、

a) ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) および N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチルカルボジイミド (EDC) からなるグループから選択されるカルボジイミド ; および

b) 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン、N - ヒドロシスクシンイミド、1 - ヒドロキシ - 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール、エチル 2 - シアノ - 2 - ( ヒドロキシイミノ ) アセテートおよび 4 - ( N , N - ジメチルアミノ ) ピリジンからなるグループから選択される添加カップリング剤を含む ;

(ii) 前記の活性化化合物を、式  $(R^2)_2NH$  を有するアミンと反応させて、式 II の化合物

## 【化 3】



を生成する工程 ;  
を含み、

ステージ 2 が、式 II の化合物を  $LiAlH_4$  および / または  $LiAlD_4$  と反応させることを含み、 $LiAlH_4$  および / または  $LiAlD_4$  : 式 II の化合物のモル比 0 . 5 : 1 ~ 2 : 1 を用いて、式 III の化合物を生成する、

および任意に、ステージ 3 が、式 III の化合物を酸性試薬と反応させて、式 III の化合物の薬学的に許容される塩を生成することを含む、

式 III の化合物の合成方法。

## 【請求項 2】

前記カルボジイミドが、N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N ' - エチルカルボジイミド、HCl である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記の添加カップリング剤が、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン、1 - ヒドロキシ - 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール、エチル 2 - シアノ - 2 - ( ヒドロキシイミノ ) アセテートおよび 4 - ( N , N - ジメチルアミノ ) ピリジンからなるグループから選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記の添加カップリング剤が、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシ - 3 ,

4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン、および 1 - ヒドロキシ - 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾールからなるグループから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

カップリング剤：式 I の化合物、および添加カップリング剤：式 I の化合物のモル比 1 : 1 ~ 1 . 5 : 1 が用いられる、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ステージ 1 が、式 II の化合物を単離することをさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記アミンがジメチルアミンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

$LiAlH_4$  および / または  $LiAlD_4$  : 式 II の化合物のモル比 0 . 9 : 1 ~ 2 : 1、またはモル比 0 . 5 : 1 ~ 1 : 1 が用いられる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

$R^1$  がメトキシまたはアセトキシである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

少なくとも 1 つの  $\times H$  が重水素である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法がステージ 3 を含み、式 III の化合物が、HPLC による 99% ~ 100% の間の純度で生成される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

$n$  が 0 または 1 である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

ステージ 1 が、ジクロロメタン (DCM)、アセトン、イソプロピルアルコール (IPA)、2 - メチルテトラヒドロフラン (2 - MeTHF) および酢酸エチル (EtOAc) からなるグループから選択された溶媒中にて実施される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記溶媒が、ジクロロメタン (DCM)、アセトン、およびイソプロピルアルコール (IPA) からなるグループから選択される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記溶媒がジクロロメタン (DCM) である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

前記方法がステージ 3 を含み、前記の酸性試薬がフマル酸である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

式 III の化合物を調製するのに適したキットであって、当該キットが、  
 (A) 式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、  
 (B) 2 つ以上のカップリング剤で、当該カップリング剤が、  
 a) ジイソプロピルカルボジイミド (DIC) および  $N$  - (3 - ジメチルアミノプロピル) -  $N'$  - エチルカルボジイミド (EDC) からなるグループから選択されるカルボジイミド；および  
 b) 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシ - 3 , 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアジン、 $N$  - ヒドロキシスクシンイミド、1 - ヒドロキシ - 7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール、エチル 2 - シアノ - 2 - (ヒドロキシイミノ) アセテートおよび 4 - ( $N$ ,  $N$  - ジメチルアミノ) ピリジンからなるグループから選択される添加カップリング剤を含む；  
 (C) 式  $(R^2)_2NH$  を有するアミン、

10

20

30

40

50

(D)  $LiAlH_4$  および / または  $LiAlD_4$ 、この際、 $LiAlH_4$  および / または  $LiAlD_4$  : 式IIの化合物のモル比は 0.5 : 1 ~ 2 : 1 である、および

(E) 任意に、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩の製造に適した酸性試薬、を含み、この際、式I、IIおよびIIIの化合物が、請求項1に記載されたものである、キット。

【発明の詳細な説明】

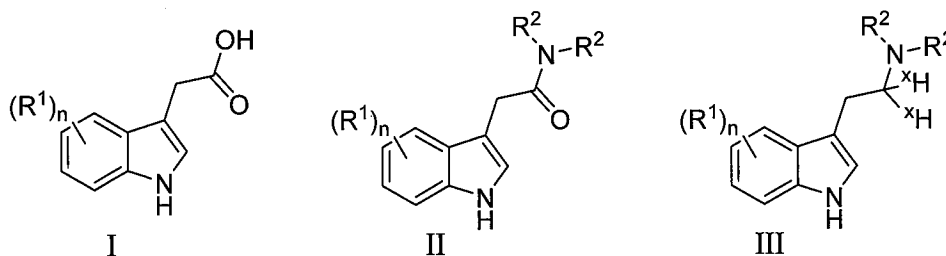
【発明の分野】

【0001】

本発明は、式IIの化合物を介して式Iの化合物からの式IIIの化合物の合成方法に関するものである。本発明はまた、この方法によって得られる式IIIの特定の化合物、またはその薬学的に許容される塩、ならびにそのような化合物を含む組成物に関する。これらの化合物および組成物は、精神疾患または神経疾患の治療に使用される。

10

【化1】



20

【発明の背景】

【0002】

N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)は、ヒトを含む多くの種の植物および動物において内的に見出されるインドールアルカロイドである(S.A. Barker, E.H. McIlhenny and R. Strassman, Drug Test. Anal., 2012, 4, 617-635)。これは、メソアメリカおよび南アメリカ文化の中で長い使用の歴史を有しており、燻ることによるその使用の古学的証拠は、c.2130 BC にまで遡る(C.M. Torres, Ann. Mus. civ. Rovereto, Sez. Arch., St., Sc. nat., 1995, 11, 291-326)。DMTは、何世紀にもわたって現地の人々の儀式を行うのに使用されてきたアマゾンの調合薬アヤワスカ(concoction ayahuasca)の幻覚剤構成成分である。

30

【0003】

DMTは、化学者のRichard Manskeによって1931年に最初に合成され、その後、Dr. Stephen Szaraにより1950年代の間、調査研究に使用され、1960年代に幻覚剤の違法化が起こり、この研究のラインは停止された。1994年に、Dr. Rick Strassmanは、DMTへの研究に成功し、ヒトにおいては5つの研究が行われてきた。更なる研究は、現在、Imperial College Londonで行われている。

【0004】

DMTは、0.05mg/kgの低用量から0.4mg/kgの高用量まで、ヒトにおいて安全に投与されることが示されている。1994年以来行われた5つの研究のうち、2つは、1回のボラス(bolus)注射を使用し、1つは繰り返しボラス投与を使用し、2つは、長期の注入物(90-20分間にわたって)を使用したものである。DMTは、軽度から中程度の副作用が少数しか観察されず、ほとんどが負の幻覚剤的効果または高血圧の応答のいずれかに分類され、十分に耐性があることが見出された。

40

【0005】

DMTは、セロトニン5HT2A受容体に対して高い親和性を有する非選択的セロトニン受容体アゴニストであり、トリプタミンとして構造的に分類されている。最近の研究は、シロシビン、内因性神経伝達物質セロトニンに構造的に関連する別のトリプタミンの有意な治療効果を示した。シロシビン(psilocybin)の効力は、うつ病(R.L. Carhart-Harris et

50

al., *Psychopharmacology*, 2018, 235, 399-408; R.L. Carhart-Harris et al., *Lancet Psychiatry*, 2016, 3, 7, 619-627)、人生の終わりの不安(R.R. Griffiths et al., *J. Psychopharmacol.*, 2016, 30, 12, 1181-1197)および中毒(M.W. Johnson, A. Garcia-Romeu and R.R. Griffiths, *Am.J. Drug Alcohol Abuse*, 2017, 43, 1, 55-60)に示されており、精神的に破壊的な思考処理パターンに根ざした他のいくつかのメンタルヘルス疾患について現在調査されている(Anorexia Nervosa: NCT#NCT04052568)。Dr. Carhart-Harrisの研究室によりもたらされた証拠は、シロシピンの動作のメカニズムがDMTのものと多くの共通性を有することを見出した。

#### 【0006】

脳磁波(MEG)、脳波(EEG)および機能的磁気共鳴イメージング(fMRI)を使用することにより、Carhart-Harrisのグループは、シロシピンによって誘発される幻覚状態を示し(S. D. Muthukumaraswamy et al., *J. Neurosci.*, 2013, 33, 38, 15171-15183; M. M. Schartner et al., *Sci. Rep.*, 2017, 7, 46421)、LSD(R. L. Carhart-Harris et al., 2016, 113, 17, 4853-4858; Schartner et al., 2017(上記))およびDMT(C. Timmermann et al., *Sci. Rep.*, 2019, 9, 16324)が、周波数帯域の範囲にわたる振動パワーの減少に関連し、自発的信号ダイバーシティおよび脳ネットワークのグローバル統合を増加させることを示した。この研究は、エントロピー脳仮説にまとめられており(R. L. Carhart-Harris, *Neuropharmacology*, 2018, 142, 167-178; R. L. Carhart-Harris et al., *Front. Hum. Neurosci.*, 2014, 8, 20, 1-22)、このグループによって最近報告されたシロシピンの抗うつ効果を説明することができるかもしれない(R.L. Carhart-Harris et al., 2018(上記); R.L. Carhart-Harris et al., 2016(上記))。

#### 【0007】

エントロピー脳仮説の一体的特徴は、グローバルな脳機能のコンダクターとして述べられたデフォルトモードネットワーク(DMN)と呼ばれる脳の一部を含んでいる(R.L. Carhart-Harris et al., 2014(上記))。DMNは、自分自身や他人のことを考える(P. Qin and G. Northoff, *Neuroimage*, 2011, 57, 3, 1221-1233; R. N. Spreng and C. L. Grady, *J. Cogn. Neurosci.*, 2010, 22, 6, 1112-1123)、過去を思い出し、未来について考える(R.L. Buckner and D.C. Carroll, *Trends Cogn. Sci.*, 2007, 11, 2, 49-57)などの、より高いレベルのメタ認知的作用に関連している。

#### 【0008】

脳イメージ形成作業は、増加したDMNの完全性が、消沈した気分、具体的には、うつ病の反芻(depressive rumination)のマーカであるかもしれないことを示唆した(M. G. Berman et al., *Soc. Cogn. Effect.*, 2011, 6, 5, 548-55; J.P. Hamilton et al., *Biol. Psychiatry*, 2015, 78, 4, 224-230)。シロシピン(R.L. Carhart-Harris et al., *PNAS*, 2012, 109, 6, 2138-2143)、LSD(R.L. Carhart-Harris et al., 2016(上記))、アヤワスカ(F. Palhano-Fontes et al., *PLOS One*, 2015, 10, 2: e0118143)およびDMTの下で、DMN機能の完全性の低下が急激に観察され、その後、シロシピンで示されるように、急性後にその完全性が増加した(R. L. Carhart-Harris et al., 2017(上記))。DMNの完全性の変化は、うつ病患者の気分の改善と相関している(同上)。観察されたDMNの完全性の減少とその後の増加は、DMNの急性モジュール崩壊がその後の再統合を可能にし、その後、正常な機能を可能にするという「リセット」メカニズムの仮説と一致している(同上)。

#### 【0009】

リセットメカニズムと一致する抗うつ効果は、シロシピンを使用した複数の試験でサポートされてきたばかりでなく、アヤワスカを使用した予備試験でもサポートされてきた。F. L. Osorio et al.によるパイロット研究(*Braz. J. Psychiatry*, 2015, 31, 1, 13-20)では、再発性MDDを有する6人のボランティアに、アヤワスカの1回投薬を投与し、これにより、最大21日間維持される急速な抗うつ効果と抗不安効果が生じた。これらの結果は、後にR.F. Sanches et al., *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2016, 36, 1, 77-81によってより大きなサンプルで確認された。最近では、アヤワスカの抗うつ効果が、TRDの29人

10

20

30

40

50

の患者を対象としたランダム化プラセボ対照試験で試験された (F. Palhano-Fontes et al., 2019, 49, 4, 655-663)。アヤワスカは、7日目まで維持された急速な抗うつ効果を発揮することが再び見出された。

#### 【0010】

脳の活動で観察された証拠に加えて、個人が感じる幻覚的な体験の質もまた、治療結果にリンクしている。品質とは、しばしば「神秘的」または「精神的」と呼ばれる幻覚的な体験の深さを意味し、神秘体験アンケート(MEQ)や変性意識状態(ASC)アンケートなどのアンケートを使用して測定される。現在、多くの研究により、相互接続の感覚の強さと一体性、時間と空間の超越、または驚異の感覚が、さまざまな適応症にわたるシロシピンによる長期的な治療結果を予測していることが示されている (M. P. Bogenschutz et al., J. Psychopharmacol., 2015, 29, 3, 289-299; R.R. Griffiths et al., 2016 (上記); L. Roseman, D.J. Nutt and R.L. Carhart-Harris, Front. Pharmacol., 2018, 8, 974)。DMT経験は、そのようなすべてのスケールでシロシピンと同等のスコアを示し (C. Timmermann et al., Front. Psychol., 2018, 9, 1424)、さらに治療上の利益をもたらす可能性をさらに裏付けている。

10

#### 【0011】

DMTを用いて実施されたイメージ研究から収集されたデータは、それがシロシピンと作用メカニズムを共有し、治療効果を促進する可能性のあるDMNでの「リセット」の発生を可能にするという強力な証拠を提供する。これは、DMTが幻覚的な状態を誘発するブルー(brew)の主成分であることを考えると、アヤワスカを使った試験で観察された抗うつ効果によって裏付けられている。

20

#### 【0012】

Carhart-Harris研究室からの追加の予備的証拠は、DMTを投与された進行中の試験参加者における神経症傾向のスコアの減少を示した。うつ病の症状は神経症傾向のより高いスコアと関連していることが示されているため、特性神経症傾向はうつ病性障害の発症に重要な役割を果たす可能性がある (H. Sauer et al., J. Affect. Disord., 1997, 42, 2-3, 169-177)。この性格特性とうつ病性障害の間の重要なメディエーターは反芻(rumination)であることが示されている。これは、前述のように、硬すぎるDMNの症状である可能性がある。したがって、DMTは治療効果の一部として、神経症傾向を低下させ、抑うつ性反芻の発症または継続を停止または予防する手段を提供することができる。

30

#### 【0013】

5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)は、コロラドリバーヒキガエルの蟾蜍毒(bufotoxin venom)(T. Lyttle, D. GoldsteinおよびJ. Gartz, J. Psychoact. Drugs, 1996, 28, 3, 267-290; A. T. Weil and W. Davis, J. Ethnopharmacol., 1994, 41, 1-2, 1-8)や、ピロラ樹脂、ペレグリナ、dictyoloma incanescensを含むさまざまな植物種子(C.M. TorresおよびD.B. Repke, Anadenanthera: 古代南アメリカの幻想的な植物、2006年、The Haworth Herbal Press, Oxford)に内因的に見られる短時間作用型の精神活性インドールアルキルアミンである。5-MeO-DMTは、コロンプス以前のアメリカ大陸の先住民文化で使用されたと報告されており (T. Weil and W. Davis, 1994(上記))、1936年に最初に合成的に製造された (T. Hoshino and K. Shimodaira, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1936, 11, 3, 221-224)。

40

#### 【0014】

セロトニンの構造類似体として、5-MeO-DMTは5HT1Aおよび5HT2A受容体経路に対して親和性があり、特に5HT1Aに対して高い親和性を有し、5HT2A、5HT3A、5HT5、5HT6および5HT7受容体も活性化する (A.L. Halberstadt and D.E. Nichols, Handbook of Behavioral Neuroscience, 2010, 21, 621-636; M.C. McBride, J. Psychoactive Drugs, 2000, 32, 3, 321-331)。程度は低いですが、5-MeO-DMTはD1、D3、およびalpha-2受容体も活性化し (T. S. Ray, PLOS One, 2010, 5, 2, e9019)、しかも、1受容体のリガンドである (A. Szabo et al., PLOS One, 2014, 9, 8, e106533)。

#### 【0015】

50

5-MeO-DMTは、ヒトの血液、尿および脊髄液中に含まれる内因性トリプタミンであり(S. A. Barker, E.H. McIlhenny, R. Strassman, *Drug Test. Anal.*, 2012, 4, 7-8, 617-635; F. Benington, R. D. Morin and L. C. Clark, *J. Med. Sci.*, 1965, 2, 397-403; F. Franzen and H. Gross, *Nature*, 206, 1052; R. B. Guchhait., *J. Neurochem.*, 1976, 26, 1, 187-190)、保護および治療に関連する効果を示すことが示されている。V.Dakic等による*Sci. Rep.*, 2017, 7, 12863の研究、およびA. Szabo等による*PLoS One*, 2014, 9, 8, e106533の研究において、5-MeO-DMTは神経保護、抗炎症、および免疫応答とヒト脳細胞の形態形成の両方のモジュレーターであることが示されている。抗うつ特性は、前頭前野シータバンドの増加(M. S. Riga et al., *Neuropharmacology*, 2017, 113, A, 148-155)の形態で5-MeO-DMTを投与されたげっ歯類にて示されており、この領域の活性の変化は、治療抵抗性うつ病に対する別の幻覚性トリプタミンであるシロシピンの有効性に起因している(R.L. Carhart-Harris et al, 2012(上記))。

【0016】

5-MeO-DMTは、モノアミンオキシダーゼ阻害剤との同時投与なしでは、経口で生物学的に利用可能ではない。しかしながら、吸入された5-MeO-DMTは、強力な視覚および聴覚の変化と時間知覚の変化をもたらすと報告されており(J. Ott, *J. Psychoactive Drugs*, 2001, 33, 4, 403-407; Shulgin and Shulgin, 1997(上記))、また、急速に代謝され、半減期は12~19分である(H-W. Shen et al., *Curr. Drug. Metab.*, 2010, 11, 8, 659-666)。経験豊富なユーザーからの報告によると、気化した5-MeO-DMTを吸入すると、精神的なエクスタシーや悟りから、死に近い不安やパニックの感情まで、さまざまな体験が生じる([https://www.erowid.org/library/books\\_online/tihkal/tihkal38.shtml](https://www.erowid.org/library/books_online/tihkal/tihkal38.shtml), 2018)。

【0017】

人間を対象としたEEG研究では、気化した合成5-MeO-DMT(2~5 mg)が、活性抑制の形態で見出された脳ネットワークダイナミクスの一時的な可逆的再構成を生成することが示されており、から活性へのシフト、ガンマ電力の増加、およびすべてのバンドにおける誘導された超コヒーレンスが示された。被験者は、解決段階での平和、落ち着き、明晰さの感情を報告した(J. Acosta-Urquidi, *Cosmos and History: The Journal of Natural and Social Philosophy*, 2015, 11, 2, 115-129)。

【0018】

制御されていない環境でさまざまな形で5-MeO-DMTを摂取した500人以上の疫学研究では、多くのユーザーが、その使用に起因する治療効果を報告した(A. K. Davis et al., *J. Psychopharmacol.*, 2018, 32, 7, 779-792)。精神医学的診断を受けたと説明された参加者は、心的外傷後ストレス疾患(79%)、うつ病(77%)、不安(69%)など、5-MeO-DMTの使用後に症状が改善したことを示した。これらの回答者は、使用頻度が低く(1年に1回未満)、生涯で4回以下であると報告した。さらに、5-MeO-DMTは、困難な経験の低い強さ(例えば、恐怖、不安)および低い中毒性(すなわち、消費に関連する法的、医学的、精神医学的処置の非常に低い割合)によって証明されるように、安全なプロフィールを示した。

【0019】

5-MeO-DMTは、薬物乱用疾患を治療する可能性も示した。プロテオミクス研究では、5-MeO-DMTは、代謝型グルタミン酸受容体5をダウンレギュレーションする能力があるため、抗中毒性を示し(V. Dakic et al., *Sci. Rep.*, 2017, 7, 12863)、これは、アルコール(M.K. Bird et al., *Int. J. Neuropharmacol.*, 2008, 11, 6, 765-774)、コカイン(C. Chiamulera et al., *Nat. Neurosci.*, 2001, 4, 873-874)の、価値のある効果(rewarding effect)、およびニコチンの離脱(A. K. Stoker, B. Olivier and A. Markou, *Psychopharmacology*, 2012, 221, 317-327)を示す。治療作用の主なメカニズムは、アルコール使用疾患の治療する際の治療能力を一貫して示す同様のセロトニン作用効果を有する他の古典的な幻覚剤(LSD、シロシピンなど)と一緒に、5HT1Aおよび5HT2A受容体のアゴニスト作用である(F.S. Abuzzahab and B.J. Anderson, *Int. Pharmacopsyc*

10

20

30

40

50

hiatry, 1971, 6, 223-235; T. S. Krebs and P-O. Johansen, J. Psychopharmacol., 2012, 26, 7, 994-1002; E. M. Nielson et al., Front. Pharmacol., 2018, 9, 132 )。

【 0 0 2 0 】

DMTは、brew ayahuascaの形態で、アルコールに対する挙動増感を阻害することにより、アルコール依存性の動物モデルにおける習慣性行動の減少を示し(E.G. Cata-Preta et al, Front. Pharmacol. 2018, 9, 561)、これは、このトリプタミンのセロトニン作動性に起因すると理論づけられている(Shen et al., 2010(上記))。5-MeO-DMT使用者の上記の疫学的調査では、アルコール依存症または危険な飲酒をしている個人(66%、n =113人中75人)が、5-MeO-DMT使用後の状態の改善を報告し、アルコール使用疾患における治療薬としての潜在的な可能性の証拠を示唆した。

10

【 0 0 2 1 】

ヒトにおける種々の精神的健康疾患の治療研究全体にわたる治療効果の強力な予測尺度は、神秘的なタイプの経験の発生である(M.P.Bogenschutz and M.W.Johnson, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 2016, 64, 4, 250-258; B.T.H. de Veen et al., Expert Rev. Neurother., 2017, 17, 2, 203-212; A. Loizaga-Velder and R. Verres, J. Psychoact. Drugs, 2014, 46, 1, 63-72; Roseman et al., 2018(上記))。特に、アルコール依存症のシロシピン支援治療に関する研究では、神秘的な経験の強度が結果の重要な予測因子として一貫して特定されることがわかった(M. P. Bogenschutz et al., 2015(上記); M.P. Bogenschutz and M. W. Johnson, 2016(上記); B.T.H. de Veen et al., 2017(上記))。投与された5-MeO-DMTは、シロシピン (J. Barsuglia et al., Front. Psychol., 2018, 9, 2459) と同等またはそれ以上の強度の神秘的なタイプの体験 (Davis et al., 2018(上記)) を確実に生じさせることが示されており、5-MeO-DMTは、シロシピンよりも物質使用疾患の治療において同様の、または潜在的に高い効果を有する可能性が高いということになる。このことは、うつ病 (R. L. Carhart-Harris et al., 2018(上記); R. L. Carhart-Harris, et al., 2016(上記)) や、終末期の不安 (R. R. Griffiths et al., 2016(上記))、おそらく幻覚剤的に破壊的なパターンで根付けられる他の疾患 (神経性食欲不振症: NCT # NCT04052568) を含む、シロシピンが有効性を示した他の疾患にも及ぶ。

20

【 0 0 2 2 】

5-MeO-DMTの治療の可能性に照らして、臨床的に適用可能な幻覚的支援心理療法の開発のために、改善された経口バイオアベイラビリティ(bioavailability)および拡張された薬物動態を有する5-MeO-DMTの類似体に対する当技術分野における必要性が残っている。

30

【 0 0 2 3 】

上記を考慮すると、臨床グレードのトリプタミン、特にDMTは、多くの精神的健康状態の大規模な臨床試験において調査されるべきであるという圧倒的な証拠がある。しかしながら、現在、シロシピンとは別に、DMTまたはその他のトリプタミン由来の幻覚性の適正製造基準(GMP)提供者は存在していない。

【 0 0 2 4 】

トリプタミンは、一般的には、Alexander Shulgin's pioneering publication TiHKAL: The Continuation(Berkeley, CA, Transform Press, 1997)から採用された方法を用いて合成される。これは、DMTを合成するためのいくつかの代替方法を開示しており、(1)塩化オキサリル、(2)ジメチルアミン、(3)水素化アルミニウムリチウムを使用したインドールから始まる3つのステップの経路が広く採用されており(スキーム1に示されている上部の合成ルートを参照)、類似のルートが、GMP対照の下でシロシピンをスケールするために使用されてきた(例えば、WO 2019/073379A 1参照)。塩化オキサリルは非常に毒性があり、腐食性である。それは、目、皮膚、および気道を激しく刺激し、水と激しく反応するため、大規模な取り扱いが困難である。

40

【 0 0 2 5 】

オーキシン(植物ホルモンおよび天然物)からのDMTの合成は、J. Lab. Radiopharm.,

50

1993, 33, 6, 455-465においてP.E. MorrisおよびC. Chiaoによって報告されている(スキーム1に示されている下部の合成経路を参照)。それにもかかわらず、塩化オキサリル経路は、他の既知の経路と比較してその高い収率のために人気があり続けている。したがって、当技術分野では、収率を犠牲にすることなく式Iの高純度化合物を製造しながら、問題のある塩化オキサリルの使用を回避する、式IIIのDMTおよびDMT型化合物を合成するための代替方法が必要とされている。本発明は、この必要性に対処するものである。

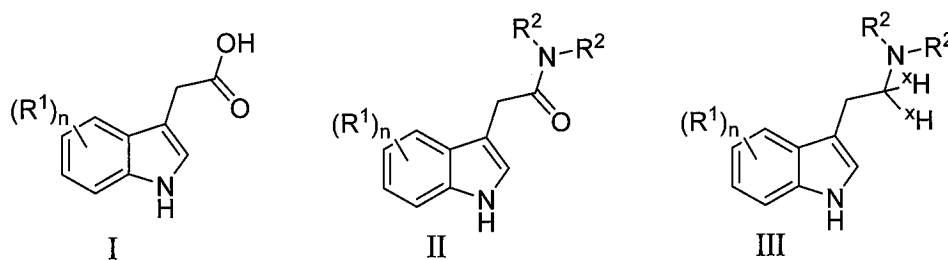
【発明の要約】

【0026】

本発明は、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩を合成する方法に関するものであり、この際、 $xH$ 、 $n$ 、 $R^1$ および $R^2$ は、以下に定義されるものである。この方法は、ステージ1とステージ2を含み、ステージ1は、式Iの化合物を2つ以上のカップリング剤と反応させて活性化化合物(activated compound)を生成し、この活性化化合物をアミンと反応させて式IIの化合物を生成することを含む。ステージ2は、式IIの化合物を $LiAlH_4$ および/または $LiAlD_4$ と反応させることを含む。

10

【化2】



20

【0027】

この方法は、問題のある塩化オキサリルの使用を回避し、オーキシン誘導体から誘導され得る式Iの化合物を使用する。式IIIの高品質および純度のオーキシンは、大規模で商業的に入手可能であり、および/またはフィッシャー合成、Bartoli合成、Japp-Klingemann合成またはLarock合成を介して容易に合成することができる(例えば、M.B. Smith and J. March, 2020, March's Advanced Organic Chemistry, 8th edition, Wiley, New Jerseyを参照)。この方法は、効率的で、大規模に実現可能であり、Current Good Manufacturing Practices(cGMP)と互換性があり、式IIIの化合物の製造に適している。例えば、この方法は、1g~100kgの範囲のバッチスケールで式IIIの化合物を製造するのに適しており、純度が99.9%を超え、全体の収率が65%以上の式IIIの化合物の製造に適している。

30

【0028】

従って、第1の態様から見て、本発明は、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩を製造するための合成法を提供し、この方法はステージ1とステージ2を含み、ステージ1は、以下：

(i)式Iの化合物を2つ以上のカップリング剤と反応させて活性化化合物を生成する工程；

40

(ii)前記の活性化化合物を、式 $(R^2)_2NH$ を有するアミンと反応させて、式IIの化合物を生成する工程；

を含み、ここで、ステージ2は、式IIの化合物を $LiAlH_4$ および/または $LiAlD_4$ と反応させることを含む。

50



この際、式IおよびIIIの化合物は、第1の態様で定義されたものである。

【0036】

本発明のさらなる態様および実施形態は、以下に続く議論から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】図1は、DMT型化合物の製造のための公知の合成経路を示している。

【図2】図2は、式IIIの化合物の重水素化されていない薬物物質と比較して、式IIIの化合物の部分的に重水素化された薬物物質と、式IIIの化合物の完全重水素化された薬物物質との予測された薬物動態プロファイルを示している。予測されたA)血漿濃度およびB)脳組織濃度は、部分的に重水素化されたDMTの延長された半減期を示している。斜線の領域は、外界からの完全な解離として経験される効果部位濃度(例えば、DMTに対して 60 ng/mL)を示している。

10

【図3】図3は、実施例4に記載のDMTおよび6重水素含有組成物についてのインビトロ半減期を計算したプロットである。A)線形回帰分析。半減期についての $r^2$ 値は0.754であり、勾配は0と有意に異なることが見出された、 $p=0.01$ 。B) (重水素化されていない)DMT (破線)からのパーセント変化としての、重水素化類似体の半減期。

【図4】図4は、実施例4に記載のDMTおよび6重水素含有組成物についてのインビトロ固有クリアランスを示している。A)線形回帰分析。固有クリアランスについての $r^2$ 値は0.7648であり、勾配は0と有意に異なることが見出された、 $p=0.01$ 。B) (重水素化されていない)DMT (破線)からのパーセント変化としての、重水素化類似体の固有クリアランス。

20

【発明の詳細な説明】

【0038】

本明細書を通じて、本発明の1つまたは複数の態様は、本明細書に記載された1つまたは複数の特徴と組み合わせられて、本発明の別個の実施形態を定義することができる。

【0039】

以下の議論では、文脈が明らかに逆に示されない限り、以下に提供される意味を有すると理解されるべき用語の数を参照する。化合物、特に本明細書に記載される化合物を定義するために本明細書で使用される命名法は、化学組成物についての国際純正・応用化学連合(IUPAC)の規則、特に「IUPAC Compendium of Chemical Terminology (Gold Book)」に従ったものであることを意図している(A.D. Jenkins et al., Pure & Appl. Chem., 1996, 68, 2287-2311参照)。誤解を避けるために、IUPAC組織の規則が本明細書に提供される定義とは逆である場合には、本明細書の定義が優先する。

30

【0040】

本明細書では、名詞の単数は、文脈がそうでなければ、複数の名詞を包含し、その逆もまた同様である。

【0041】

本明細書全体を通して、「含む」または「含んでいる」などの変形は、記載された元素、整数またはステップ、または元素のグループ、整数またはステップの包含を意味するが、任意の他の元素、整数またはステップ、または元素のグループ、整数またはステップを除外することを意味すると理解されるであろう。用語「含む」は、用語「から成る」の領域内を包含する。

40

【0042】

用語「から成る」またはその変形は、記載された元素、整数またはステップ、または元素のグループ、整数またはステップを含み、任意の他の元素、整数またはステップまたは元素のグループ、整数またはステップの排除を意味すると理解されるべきである。

【0043】

数または値を認定する際、本明細書中の用語「約」は、指定された値の $\pm 5\%$ 以内に存在する値を指すために使用される。例えば、カップリング剤：式Iの化合物の比が約1:1~約1.5:1である場合、0.95:1~1.575:1の比が含まれる。

【0044】

50

用語「ヒドロカルビル」は、任意の炭素原子から水素原子を除去することによって炭化水素から誘導される一価の基を定義し、ここで用語「炭化水素」は、水素および炭素のみからなる化合物を意味する。ヒドロカルビルが任意に1つ以上のヘテロ原子を含むものとして開示されている場合、ヒドロカルビル上の任意の炭素または水素原子は、原子価が満たされるように、ヘテロ原子またはヘテロ原子を含む官能基で置換されていてもよい。1つ以上のヘテロ原子は、窒素、硫黄及び酸素からなる群から選択されてもよい。

【0045】

これらのヘテロ原子を含む酸素および硫黄ヘテロ原子または官能基は、ヒドロキシカルビルの-Hまたは-CH<sub>2</sub>-を置換することができ、但し、-Hが置換された場合、酸素または酸素を含む官能基は、=O(2つの-Hを置換)または-OH(1つの-Hを置換)として、-Hに最初に結合した炭素に結合し、硫黄または硫黄を含む官能基は、=S(2つの-Hを置換)または-SH(1つの-Hを置換)のいずれかとして、-Hに最初に結合した炭素原子に結合する。メチレン(-CH<sub>2</sub>-)が置換された場合、酸素は-O-として-CH<sub>2</sub>-に最初に結合した炭素原子に結合し、硫黄は-S-として-CH<sub>2</sub>-に最初に結合した炭素原子に結合する。

10

【0046】

窒素ヘテロ原子を含む窒素ヘテロ原子または官能基は、-H、-CH<sub>2</sub>-または-CH=で置換されていてもよく、但し、-Hが置換された場合、窒素または窒素を含む官能基は、三重結合N(3つの-Hを置換)、=NH(2つの-Hを置換)または-NH<sub>2</sub>(1つの-Hを置換)として、-Hに最初に結合した炭素と結合し；-CH<sub>2</sub>-が置換された場合、窒素または窒素を含む官能基は、-NH-として-CH<sub>2</sub>-に最初に結合した炭素原子に結合し、-CH=が置換された場合には、窒素は、-N=として-CH=に最初に結合した炭素原子に結合する。

20

【0047】

用語「アルキル」は、当該技術分野において周知であり、任意の炭素原子から水素原子を除去することによってアルカンから誘導される一価の基を規定し、この際、「アルカン」という用語は、一般式C<sub>n</sub>H<sub>2n+2</sub>を有する非環式分岐または非分枝炭化水素を定義することを意図しており、ここでnは1の整数である。C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルは、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチルおよびtert-ブチルからなる群から選択されるいずれか1つを意味する。

【0048】

用語「シクロアルキル」は、環炭素原子から水素原子を除去することによってシクロアルカンから誘導される全ての一価の基を定義する。用語「シクロアルカン」は、飽和単環式および多環式分岐または非分枝炭化水素を定義し、ここで単環式シクロアルkanは一般式C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>を有し、ここでnは3の整数である。典型的には、シクロアルキルは、シクロペンチルまたはシクロヘキシルのようなC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルである。

30

【0049】

用語「アルキルアミノ」は、いずれか1つの水素原子が第1級(-NH<sub>2</sub>)、第2級(-NRH)または第3級(-NR<sub>2</sub>)アミノ基で置換されているアルキル基を意味し、ここで、R又は各Rは独立して、ヒドロカルビル基である。典型的には、いずれか1つの水素原子は3級アミノ基で置換されており、ここで各Rは独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【0050】

第1の態様の方法によって得られる化合物、またはまたはその薬学的に許容される塩は、治療に有用であり、それを必要とする患者に投与することができる。本明細書で 사용되는場合、用語「患者」は、好ましくは哺乳動物を指す。典型的には、哺乳動物はヒトであるが、家庭用哺乳動物を指すこともできる。この用語は、実験室哺乳動物を含まない。

40

【0051】

「処置」および「治療」という用語は、疾患の進行速度を減少または停止させるため、または疾患を改善または治療するための、患者の治療処置を定義する。また、処置または治療の結果としての疾患の予防も含まれる。予防に関する参考文献は、疾患の完全な予防を必要としないことを意図している：その代わりに、その進展は、本発明による処置または治療を介して阻害され得る。典型的には、処置または治療は予防的ではなく、化合物ま

50

たは組成物は、診断されたまたは疑われる疾患を有する患者に投与される。

【0052】

幻覚的支援心理療法(Psychedelic-assisted psychotherapy)とは、幻覚的手段による精神疾患の治療を意味し、これは、患者が幻覚的経験を受ける1つまたは複数のプロトコルによって増強される。幻覚剂的経験は、以前に知られていない1つの心の態様を打撃することを特徴とするものであり、また、幻覚、共感、認識または集中した意識の変更された状態、思考パターンの変化、恍惚または催眠状態、および筋状の状態についての、1つまたはそれ以上の知覚の変化が含まれる。

【0053】

当該技術分野で理解されるように、精神的認知症、精神疾患または神経学的疾患は、1つまたはそれ以上の認知疾患に関連し得る疾患である。本明細書で使用される「精神疾患(psychiatric disorder)」という用語は、個体において生じる臨床的に重要な行動または幻覚的症候群またはパターンであり、現在の苦痛(例えば、痛みのある症状)または疾患に関連するもの(すなわち、1つまたはそれ以上の重要な領域の疾患)、または死、痛み、崩壊性、または重要な自由度の重要な喪失の著しい増大に関連するものである。

10

【0054】

本明細書で参照される精神疾患または神経学的疾患の診断基準は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第5版、(DSM-5)に規定されている。

【0055】

本明細書で使用される「強迫性疾患」(OCD)という用語は、強迫観念または強迫観念のいずれか、しかし一般的には両方の存在によって定義される。症状は、重大な機能疾患および/または悩みを引き起こす可能性がある。強迫観念(obsession)は、人の心に繰り返し入る望ましくない侵襲的思考、イメージ、または衝動として定義される。強迫行為(compulsion)とは、人が実行するように駆り立てられていると感じる反復的な行動または精神的行為である。通常、OCDは、強迫観念の採用を促進する1つ以上の強迫観念として現れる。たとえば、細菌への執着は、掃除への衝動を駆り立てるか、食べ物への執着は、食べ過ぎ、食べ過ぎ、または食べた後に吐く衝動を駆り立てる可能性がある(つまり、食べ物への執着は、摂食障害として現れる可能性がある)。強迫行為は、ドアがロックされていることを確認するなど、他の人が明白に観察できる場合もあれば、心の中で特定のフレーズを繰り返すなど、観察できない隠された精神的行為もある。

20

【0056】

「摂食障害(eating disorder)」という用語には、神経性食欲不振症、過食症、過食症(BED)が含まれる。神経性食欲不振症の症状には、体重をできるだけ低く保つために、食べる量が少なすぎる、および/または運動し過ぎることが含まれる。過食症の症状には、非常に短い時間でたくさんの食べ物を食べて(つまり、過食)、故意に病気になったり、下剤を使用したり、食べすぎたり、運動しすぎて体重増加を防ぐことが含まれる。BEDの症状には、不快に満腹になるまで定期的に大量の食物を食べ、その結果、動揺したり罪を犯したりすることが含まれる。

30

【0057】

本明細書で使用される「うつ病性障害」という用語は、大うつ病性障害、持続性鬱病性疾患、双極性疾患、双極性うつ病、および末期患者のうつ病を含む。

40

【0058】

本明細書で使用される「大うつ病性障害」(major depressive disorder, MDD、大うつ病または臨床的うつ病とも呼ばれる)という用語は、2週間以上の期間にわたる以下の症状のうちの5つ以上の存在として定義され(本明細書では、「大うつ病エピソード」とも呼ばれる)、一日の大部分、ほぼ毎日：

- ・ 悲しみ、空虚、涙などの抑うつ気分(子供や10代では、抑うつ気分は常に過敏症として現れることがある)；
- ・ すべてまたはほとんどの活動への関心が大幅に低下した、または喜びを感じなくなった；

50

- ・ダイエットをしていないときの大幅な体重減少、体重増加、または食欲の増減（子供では、期待どおりに体重が増えない）；
- ・不眠症または睡眠への欲求の増加；
- ・他の人が観察できる落ち着きのなさ、または遅い行動のいずれか；
- ・倦怠感またはエネルギーの喪失；
- ・無価値感、または過度または不適切な罪悪感；
- ・意思決定の問題、または思考や集中の問題；
- ・死や自殺、または自殺未遂についての繰り返しの考え。

## 【0059】

症状の少なくとも1つは、気分が落ち込んでいるか、興味や喜びが失われている必要がある。

10

## 【0060】

気分変調(dysthymia)としても知られる持続性抑うつ疾患は、次の2つの特徴を示す患者として定義される：

A. 少なくとも2年間、ほぼ毎日、ほとんどの時間、気分が落ち込んでいる。子供や青年はイライラする気分になることがあり、そして時間枠は少なくとも1年である。

B. 落ち込んでいる間、人は次の症状のうち少なくとも2つを経験する。

- ・食べ過ぎまたは食欲不振。
- ・睡眠が多すぎる、または睡眠が困難である。
- ・倦怠感、エネルギー不足。
- ・自尊心の欠如。
- ・集中力や意思決定の難しさ。

20

## 【0061】

本明細書で使用される「治療抵抗性大うつ病性障害」という用語は、標準的なケア療法による適切な治療に対する適切な応答を達成できないMDDを表す。

## 【0062】

本明細書で使用される「双極性疾患」は、躁うつ病としても知られ、気分、エネルギー、活動レベル、および日常業務を遂行する能力に異常な変化を引き起こす障害である。

## 【0063】

双極性疾患には2つの定義されたサブカテゴリーがあり、それらのすべては、気分、エネルギー、および活動レベルの明確な変化を伴う。これらの気分は、非常に「上向き」、高揚、活力のある行動の期間(躁病エピソードとして知られ、以下でさらに定義される)から非常に悲しい、「下向き」、または絶望的な期間(うつ病エピソードとして知られている)にまで及ぶ。それほど重症ではない躁病期間は、軽躁病エピソードとして知られている。

30

## 【0064】

双極性I疾患(Bipolar I Disorder)は、少なくとも7日間続く躁病エピソード、または人がすぐに病院でのケアを必要とするほど重度の躁病症状によって定義される。通常、うつ病エピソードも発生し、通常は少なくとも2週間続く。混合された特徴(うつ病と躁病症状を同時に有する)を伴ううつ病のエピソードも起こり得る。

## 【0065】

双極性II疾患(Bipolar II Disorder)は、うつ病エピソードと軽躁病エピソードのパターンによって定義されるが、上記の本格的な躁病エピソードではない。

40

## 【0066】

本明細書で使用される「双極性うつ病」は、躁病症状の以前のまたは共存するエピソードを伴ううつ病症状を経験しているが、双極性障害の臨床基準に適合しない個人として定義される。

## 【0067】

本明細書で使用される場合、「不安障害」という用語は、全般性不安障害、恐怖症、パニック障害、社交不安障害、および心的外傷後ストレス疾患を含む。

## 【0068】

50

本明細書で使用される「全般性不安障害」(GAD)は、特定の対象または状況に焦点を合わせていない、長期にわたる不安を特徴とする慢性疾患を意味する。全般性不安障害に苦しむ人々は、非特異的な持続的な恐怖と心配を経験し、日常の事柄に過度に関心を持つようになる。GADは、次の3つ以上の症状を伴う慢性的な過度の心労を特徴とする：落ち着きのなさ、倦怠感、集中力の問題、神経過敏、筋肉の緊張、睡眠障害。

【0069】

「恐怖症(Phobia)」とは、影響を受ける人が回避するために非常に長い時間を費やし、通常は実際にもたらされる危険に釣り合いな、物体または状況に対する永続的な恐怖として定義される。恐れられている対象や状況を完全に回避できない場合、影響を受けた人は、社会的または職業的活動への著しい苦痛と重大な干渉を伴いそれに耐えることになる。

【0070】

「パニック疾患」に苦しむ患者は、激しい恐怖と不安の1つ以上の短時間の発作(パニック発作とも呼ばれる)を経験し、しばしば震え、震え、混乱、めまい、吐き気、および/または呼吸困難を示す患者として定義される。パニック発作は、突然発生し、10分以内にピークに達する恐怖または不快感として定義される。

【0071】

「社交不安障害」とは、世間の否定的な監視、困惑、屈辱、または社会的相互作用に対する強い恐怖と回避として定義される。社会不安は、赤面、発汗、話すことの困難など、特定の身体的症状を示すことがよくある。

【0072】

「心的外傷後ストレス疾患」(PTSD)は、心的外傷後の経験から生じる不安障害である。心的外傷後ストレスは、戦闘、自然災害、レイプ、人質事件、児童虐待、いじめ、さらには重大な事故などの極端な状況から生じる可能性がある。一般的な症状には、過覚醒、フラッシュバック、回避性行動、不安、怒り、うつ病などが含まれる。

【0073】

本明細書で使用される場合、「産後うつ病」(PPD、出生後うつ病としても知られる)という用語は、新生児のいずれかの親が経験するうつ病の一形態である。症状は通常、出産後4週間以内に発症し、極度の悲しみ、倦怠感、不安、趣味や活動への興味や喜びの喪失、神経過敏、睡眠や食事のパターンの変化などが含まれる。

【0074】

本明細書で使用される場合、「薬物乱用」という用語は、ユーザーが自分自身または他人に有害な量または方法で物質を消費する薬物のパターン化された使用を意味する。

【0075】

本明細書で使用される場合、「意欲消失疾患」という用語は、症状として、自主的な目的のある活動を開始および実行する動機の低下を含む障害を指す。

【0076】

誤解を避けるために、試薬が本明細書で当量の数として表される場合、これは、それぞれステージ1、ステージ2またはステージ3の試薬の式I、式IIまたは式IIIの化合物のモル当量に対するものである。

【0077】

「 $\text{LiAl}^x\text{H}_4$ 」とは、還元剤(有機化合物の酸化レベルを低下させることができる薬剤)であるリチウムアルミニウムヒドリド、 $x$ が1の場合、 $^x\text{H}$ はプロチウム(原子量1の水素)、または重水素リチウムアルミニウム、 $x$ が2の場合、 $^x\text{H}$ は重水素(原子量2の水素)を意味すると理解されたい。それゆえ、いくつかの実施形態によれば、「 $\text{LiAl}^x\text{H}_4$ 」は、 $\text{LiAlD}_4$ または $\text{LiAlH}_4$ および $\text{LiAlD}_4$ を意味する。特殊な実施形態によれば、2%から98%の水素化アルミニウムリチウムまたは2%から98%の水素化アルミニウムリチウムの混合物を使用することができる。本発明の方法のステージ2は、式IIの化合物を $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ と反応させることを含み、すなわち、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiAlD}_4$ またはこの2つの混合物を、式IIの化合物と反応させることができる。

【0078】

10

20

30

40

50

用語「カップリング剤」とは、アミンとカルボン酸との間の化学反応を促進する薬剤を意味する。いくつかの実施形態によれば、2つ以上のカップリング剤は、カルボン酸活性化剤、すなわち、式Iのカルボン酸部分と反応して、元のカルボン酸部分よりもアミンと反応しやすい元のカルボン酸部分に由来する活性化部分を含む化合物を生成する薬剤を含む。

【0079】

添加カップリング剤(本明細書では「添加剤」とも呼ばれる)は、カップリング剤の反応性を高める薬剤である。いくつかの実施形態によれば、添加剤は、式Iの反応生成物とカップリング剤との反応生成物(活性化部分を含む化合物である生成物)と反応して、元の活性化部分よりもアミンと反応しやすいより活性な部分を含む化合物を生成することができる化合物である。

10

【0080】

文脈で別段の指示がない限り、アミンは第二級アミンを意味する。

【0081】

高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、混合物中の各成分を分離し、同定し、定量化するために使用される分析化学における技術である。HPLCのレビューについては、A. M. Sibir et al., *Int. Res. J. Pharm.*, 2013, 4, 4, 39-46を参照。

【0082】

本明細書でいう溶媒には、MeCN(アセトニトリル)、DCM(ジクロロメタン)、アセトン、IPA(イソプロピルアルコール)、iPrOAc(イソプロピルアセテート)、TBME(t-ブチルメチルエーテル)、THF(テトラヒドロフラン)、2-MeTHF(2-メチルテトラヒドロフラン)、EtOAc(酢酸エチル)、エタノールおよびトルエンが含まれる。本明細書で使用する場合、エーテル溶媒という用語は、アルキル-O-アルキル部分を含む溶媒を意味し、ここで、2つのアルキル成分は連結されていてもよい。エーテル溶媒には、ジエチルエーテル、TBME、THFおよび2-MeTHFが含まれる。

20

【0083】

乾燥剤は、溶液中の有機化合物から水を除去するために使用される化学物質である。乾燥剤の例には、塩化カルシウム、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムが含まれる。本明細書に記載される乾燥剤は、典型的には硫酸マグネシウムである。

【0084】

式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した酸性試薬は、無毒性の酸アニオンを形成する酸である。例には、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩または酸性リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩およびグルコン酸塩が含まれる。

30

【0085】

水性塩基性溶液とは、後処理に適した温和な塩基、たとえば10%炭酸カリウム溶液を意味する。

【0086】

上述のように、第1の態様から見て、本発明は、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩を製造するための合成法を提供し、この方法はステージ1とステージ2を含む。ステージ1は、以下の工程：

40

(i)式Iの化合物を2つ以上のカップリング剤と反応させて活性化化合物を生成する工程；

(ii)前記の活性化化合物を、式(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHを有するアミンと反応させて、式IIの化合物を生成する工程を含む。

【0087】

前記の活性化化合物は、式Iの化合物と2つ以上のカップリング剤との反応生成物である。2つ以上のカップリング剤がカルボン酸活性化剤を含む場合、活性化化合物は、式Iの元のカルボン酸部分から誘導された活性化部分を含み、これは、元のカルボン酸部分よ

50

りもアミンとより反応し易い。

【0088】

いくつかの実施形態では、2つ以上のカップリング剤は、カルボン酸活性化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、2つ以上のカップリング剤は、添加カップリング剤を含んでもよい。いくつかの実施形態では、前記の添加剤は、式Iの反応生成物とカップリング剤との反応生成物(活性化部分を含む化合物である生成物)と反応して、元の活性化部分よりもアミンと反応しやすいより活性な部分を含む活性化化合物を生成することができる。

【0089】

多くの場合、2つ以上のカップリング剤は、カルボン酸活性化剤および添加カップリング剤を含む。

10

【0090】

いくつかの実施形態では、2つ以上のカップリング剤の少なくとも1つは、カルボジイミドカップリング剤、ホスホニウムカップリング剤および3-(ジエトキシ-ホスホニルオキシ)-1, 2, 3-ベンゾ[d]トリアジン-4(3H)-オン(DEPBT)、例えばカルボジイミドカップリング剤またはホスホニウムカップリング剤からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、前記2つ以上のカップリング剤のうちの少なくとも1つは、カルボジイミドカップリング剤である。

【0091】

カルボジイミドカップリング剤は、カルボジイミド基 $R'-N=C=N-R''$  (式中、 $R'$ 及び $R''$ は、窒素、硫黄及び酸素から選択されるヘテロ原子、典型的には窒素で置換されていてもよいヒドロカルビル基である)を含むカップリング剤である。多くの場合、 $R'$ 及び $R''$ は、独立して、 $C_1$ - $C_6$ アルキル、 $C_5$ - $C_6$ シクロアルキル、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアミノおよびモルホリノ $C_1$ - $C_6$ アルキルから選択される。しばしば、 $C_1$ - $C_6$ アルキルは $C_3$ アルキルであり、 $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルはシクロヘキシルであり、 $C_1$ - $C_6$ アルキルアミノはジメチルアミノプロピルおよび/またはモルホリノ $C_1$ - $C_6$ アルキルはモルホリノエチルである。

20

【0092】

いくつかの実施形態では、カルボジイミドカップリング剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)、(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDO)および1-シクロヘキシル-(2-モルホリノエチル)カルボジイミドmetho-p-トルエンスルホン酸塩(CMCT)からなる群から選択されるいずれである。いくつかの実施形態では、カルボジイミドカップリング剤は、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)および(N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)からなる群から選択される任意のものである。しばしば、カルボジイミドカップリング剤は、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)、典型的には塩酸塩(EDC.HCL)である。EDCまたはEDC.HClは、毒性がなく、水溶性が高く、ステージ1の作業工程および洗浄工程において、それらの実質的に完全な除去を容易にするので、特に好ましい。

30

【0093】

ホスホニウムカップリング剤は、ホスホニウムカチオンと対イオン、典型的にはヘキサフルオロリン酸アニオンを含む。いくつかの実施形態では、このホスホニウムカチオンは、式 $[PR^a_3R^b]^+$ であり、この際、 $R^a$ はジ( $C_1$ - $C_6$ )アルキルアミノまたはピロリジニルであり、 $R^b$ はハロまたは窒素および/または酸素原子で任意に置換されるヒドロカルビル基である。しばしば、 $R^b$ は、プロモ、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシまたは7-アザ-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシである。

40

【0094】

いくつかの実施形態では、ホスホニウムカップリング剤は、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリス(ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)、プロモ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBrOP)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノ-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、7-

50

アザ-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyAOP)およびエチルシアノ(ヒドロキシイミノ)アセト-O<sub>2</sub>)トリ-(1-ピロリジニル)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyOxim)からなる群から選択される任意のものである。

【0095】

いくつかの実施形態では、2つ以上のカップリング剤の少なくとも1つは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)、N-ヒドロキシルスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、エチル2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(Oxyrna Pure)、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド(HONB)、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(6-Cl-HOBt)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HODhbt)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-5-アザベンゾ-1,2,3-トリアジン(HODhat)および3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-5-アゼピンベンゾ-1,3-ジアジン(HODhad)からなる群から選択される添加カップリング剤である。

10

【0096】

いくつかの実施形態では、2つ以上のカップリング剤の少なくとも1つは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、ヒドロキシ-3,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)、N-ヒドロキシルスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)、エチル2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート(Oxyrna Pure)および4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP)からなる群から選択される添加カップリング剤である。

20

【0097】

いくつかの実施形態では、前記2つ以上のカップリング剤の少なくとも1つは、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールである添加カップリング剤である。

【0098】

いくつかの実施形態では、前記2つ以上のカップリング剤は、カップリング剤と添加カップリング剤とで構成されており、前記カップリング剤及び添加カップリング剤は、前記実施形態で説明したものであってもよい。

【0099】

カップリング剤および添加カップリング剤の両方を使用する利点は、式Iの化合物と式(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHを有するアミンからの式IIの化合物の形成の増加割合である。さらに、添加カップリング剤をカルボジイミドカップリング剤と一緒に使用する場合は、望ましくない副反応の可能性を減少させることができる。例えば、式Iの化合物とカルボジイミド結合試薬との反応は、O-アシルイソ尿素を形成し易い。これは、転位を受けて、アミンと反応しにくい安定な化合物であるN-アシルウレアを形成する可能性がある。添加剤カップリング試薬は、N-アシル尿素に転位する前にO-アシル尿素と反応し、不活性なN-アシル尿素ではなく、アミンと反応する化合物を生成することができる。

30

【0100】

それゆえ、いくつかの実施形態では、2つ以上のカップリング剤は、カルボジイミドカップリング剤と添加カップリング剤とから構成される。

40

【0101】

特殊な実施形態では、2つ以上のカップリング剤は、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド(EDC)、典型的には塩酸塩(EDC.HCL)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)から構成される。

【0102】

しばしば、式Iの化合物に対して過剰のカップリング剤が使用される。いくつかの実施形態では、カップリング剤：式Iの化合物の比は、約1：1～約3：1、典型的には約1：1～約2：1、最も典型的には約1：1～約1.5：1である。

【0103】

50

しばしば、式Iの化合物に対して過剰の添加カップリング剤が使用される。いくつかの実施形態では、添加カップリング剤:式Iの化合物の比は、約1:1~約3:1、典型的には約1:1~約2:1、最も典型的には約1:1~約1.5:1である。

【0104】

いくつかの実施形態では、2つ以上のカップリング剤がカップリング剤および添加カップリング剤を含む場合には、カップリング剤:式Iの化合物および、添加カップリング剤:式Iの化合物の比は約1:1~約1.5:1が使用される。

【0105】

上記のように、ステージ1は、活性化化合物(式Iの化合物と2つ以上のカップリング剤とを反応させた生成物)を、式(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHを有するアミンと反応させて、式IIの化合物を生成することを含む。R<sup>2</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される。しばしば、R<sup>2</sup>は、独立して、メチルまたはエチルから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>はメチルであり、すなわちアミンはジメチルアミンである。

10

【0106】

この方法で使用されるアミン:式Iの化合物の比は、しばしば約1:1である。いくつかの実施形態では、アミン:式Iの化合物の比は、約1:1~約3:1、典型的には約1:1~約2:1である。

【0107】

いくつかの実施形態では、ステージ1は、式IIの化合物を単離することをさらに含む。当業者は、式IIの化合物の単離に適した技術における技術を知っている。例えば、式IIの化合物を、ジクロロメタンまたは酢酸エチルのような有機溶媒中に抽出し、水性塩基性溶液のような水溶液で洗浄し、濃縮してもよい。純度を高めるために、式IIの単離された化合物を再結晶化してもよい。当業者は、式IIの化合物の再結晶化に適した技術を知っている。例えば、式IIの化合物は、特定の温度(例えば、周囲温度(例えば、15~25))で、または溶液に熱が加えられる高温での最小量の溶媒に溶解し、得られた溶液を冷却して沈殿を促進することができる。あるいは、または更に、溶液の体積を減少させて、例えば周囲温度および圧力での簡単な蒸発によって沈殿を促進してもよい。あるいは、または更に、貧溶媒を使用することができる(この際、式IIの化合物は、すでに存在する溶媒よりも溶解性が低い)。

20

【0108】

式IIの単離された化合物は安定であり、大気中、例えば約20で固体として貯蔵することができる。それらは、必要がなければ、不活性条件下、例えば、窒素またはアルゴン下、または低温で、例えば、冷蔵庫または冷凍庫中に貯蔵できる。

30

【0109】

典型的には、ステージ1の工程(i)および(ii)は適当な溶媒中で実施される。当業者は、これらの工程にどの溶媒が適しているかを評価することができる。適当な溶媒の例には、ジクロロメタン(DCM)、アセトン、イソプロピルアルコール(IPA)、酢酸イソプロピル(iPrOAc)、tert-ブチルメチルエーテル(TBME)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)および酢酸エチル(EtOAc)が含まれる。いくつかの実施形態では、ステージ1の工程(i)および(ii)はジクロロメタン中で実施される。

40

【0110】

ステージ1の工程(i)および(ii)は適当な温度で実施され、当業者はこれらの工程に適した温度が適切であるかを評価することができる。ステージ1の工程(i)および(ii)は、しばしば、約10~約30の温度で実施される。いくつかの実施形態では、ステージ1の工程(i)および(ii)は、室温(約20)で実施される。

【0111】

特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ1は、以下の工程を含む。

i. 式Iの化合物と、1-1.5当量の間のカップリング剤と、1-1.5当量の間のカルボジイミドカップリング剤を接触させて第1の組成物を生成する工程;及び

ii. 第1の組成物を、式(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHを有する、1当量と2当量の間のアミンと接触させて、

50

第2の組成物を生成する工程

【0112】

いくつかの実施形態では、1g以上、例えば、1g～100kgまたは1g～1kgの式Iの化合物が、本発明の方法において使用される。

【0113】

いくつかの実施形態では、工程i及び工程iiの接触は、第1の溶媒の存在下、例えば5～20容量の第1の溶媒の存在下で行われることがある。第1の溶媒は、ジクロロメタン(DCM)、アセトン、イソプロピルアルコール(IPA)、酢酸イソプロピル(iPrOAc)、tert-ブチルメチルエーテル(TBME)、2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)および酢酸エチル(EtOAc)のいずれかから選択することができる。典型的には、第1の溶媒はDCMである。

10

【0114】

いくつかの実施形態では、工程iは、第1の組成物を攪拌(stirring)またはかき混ぜ(agitating)することをさらに含む。第1の組成物は、少なくとも30分間、例えば30分～3時間または30分～2時間、好ましくは少なくとも1時間、例えば1～3時間または1～2時間攪拌またはかき混ぜてもよい。第1の組成物は、10～30の間の温度に維持されてもよい。

【0115】

いくつかの実施形態では、工程iiのアミンは、接触前に、しばしばテトラヒドロフラン(THF)またはエーテルのような溶媒に溶解される。アミンは、約2Mの濃度で溶媒中に存在していてもよい。典型的には、工程iiのアミンは、THF中に溶解される。

【0116】

いくつかの実施形態では、工程iiはさらに、第2の組成物を攪拌またはかき混ぜすることを含む。第2の組成物は、少なくとも30分間、例えば30分～3時間または30分～2時間、好ましくは少なくとも1時間、例えば1～3時間または1～2時間攪拌またはかき混ぜてもよい。第2の組成物は、10～30の間の温度に維持されてもよい。

20

【0117】

いくつかの実施形態では、工程iiはさらに、第2の組成物を水性塩基性溶液と接触させて第3の組成物を生成する工程を含み、例えば、第2の組成物を、2～10容量の水性塩基性溶液、例えば炭酸カリウムを含む水溶液と接触させる。

【0118】

いくつかの実施形態では、工程iiはさらに、第3の組成物を攪拌またはかき混ぜることを含む。第3の組成物は、少なくとも1分間、例えば1～15分間または1～10分間、好ましくは少なくとも5分間、例えば5～15分間または5～10分間攪拌またはかき混ぜてもよい。第3の組成物は、10～30の間の温度に維持されてもよい。

30

【0119】

いくつかの実施形態では、第3の組成物が有機および水性成分を含む場合、工程iiはさらに、有機成分を水性成分から分離することを含む。いくつかの実施形態では、有機成分は、工程iの接触の8時間以内に水性成分から分離される。

【0120】

さらに特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ1は、以下の工程を含む。

- i. 第1の容器に、1g以上の式Iの化合物と、1～1.5当量の添加カップリング剤を添加し、
- ii. 第1の容器に、DCM、アセトン、IPA、iPrOAc、TBME、2-MeTHFおよびEtOAcから選択される第1の溶媒の5～20容量を添加し、
- iii. 第1の容器に、1～1.5当量のカルボジイミドカップリング剤を添加し、
- iv. 第1の容器の内容物を少なくとも30分間、好ましくは少なくとも1時間(例えば、1～2時間)、10と30との間で攪拌し、
- v. 第1の容器に、式(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHを有するアミンの1-2当量を添加し、この際、アミンは好ましくはエーテル溶媒に溶解され、
- vi. さらに、第1の容器の内容物を少なくとも30分間、好ましくは少なくとも1時間(例えば、1～2時間)、10と30との間で攪拌し、

40

50

- vii.第1の容器に、2-10容量の水性塩基性溶液を添加し、  
 viii.さらに、第1容器の内容物を少なくとも1分間、好ましくは少なくとも5分間(例えば、5-10分間)、10 と30 との間で攪拌し、  
 ix.非混和性有機画分を水性画分から分離させ、この際、有機画分は式IIの化合物を含み、  
 x.式IIの化合物を含む有機画分を除去し、  
 この際、工程i.~x.は単一の8時間以内に実施される。

## 【0121】

いくつかの実施形態では、第1の溶媒はDCMである。

## 【0122】

いくつかの実施形態では、前記アミンはジメチルアミンである。いくつかの実施形態では、アミンは、例えば2Mの濃度でTHFに溶解される。

## 【0123】

いくつかの実施形態では、しばしば、水性塩基性溶液は炭酸カリウムを含む。

## 【0124】

さらに特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ1は、以下の工程をさらに含む。

xi.有機画分を、乾燥剤、例えば塩化カルシウム、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムから選択される乾燥剤で乾燥し、

xii.有機画分を濾過し、

xiii.有機画分を、例えば1気圧未満の圧力下のような真空下で濃縮し、

xiv.濃縮された有機画分を第2の容器に添加し、

xv.第2の容器に、2~10容量の第2の溶媒を加え、この際、第2の溶媒が、IPA、EtOAc、iPrOAc、アセトニトリル(MeCN)、TBME、THF、2-MeTHFおよびトルエンから選択され、

xvi.第2の容器の内容物を少なくとも1時間、好ましくは少なくとも2時間(例えば2~3時間)、45 ~55 の間の温度で攪拌し、

xvii.第2の容器の内容物を15 と25 の間の温度に冷却し、

xviii.濾液を得るために、第2の容器の内容物を濾過し、この際、濾液は式IIの化合物を含み、

xix.濾液を乾燥させる

## 【0125】

いくつかの実施形態では、工程xiの乾燥剤は、典型的には硫酸マグネシウムである。いくつかの実施形態では、ステップxvの溶媒はTBMEおよびIPAから選択される。

## 【0126】

本発明の方法のステージ2は、式IIの化合物を、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ と反応させて、式IIIの化合物を生成することを含む。上述のように、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiAlD}_4$ または上記2つの混合物は、式IIの化合物と反応させることができる。好ましい実施態様において、本方法のステージ2は、式IIの化合物を、 $\text{LiAlH}_4$ と $\text{LiAlD}_4$ の混合物と反応させることを含む。このような混合物は、 $\text{LiAlD}_4$ を含み、0.1~99.9%の水素化物を含んでもよい。2~98%の水素化アルミニウムリチウム、または2~98%の間のリチウムアルミニウム重水素化物の混合物を使用することができる。時々、 $\text{LiAlH}_4$ と $\text{LiAlD}_4$ との混合物は、本質的に98%  $\text{LiAlD}_4$ /2%  $\text{LiAlH}_4$ からなる。時々、このような混合物は本質的に、95%  $\text{LiAlD}_4$ /5%  $\text{LiAlH}_4$ 、95%  $\text{LiAlH}_4$ /5%  $\text{LiAlD}_4$ 、85%  $\text{LiAlD}_4$ /15%  $\text{LiAlH}_4$ 、80%  $\text{LiAlD}_4$ /20%  $\text{LiAlH}_4$ 、75%  $\text{LiAlD}_4$ /25%  $\text{LiAlH}_4$ 、70%  $\text{LiAlD}_4$ /30%  $\text{LiAlH}_4$ 、65%  $\text{LiAlD}_4$ /35%  $\text{LiAlH}_4$ 、60%  $\text{LiAlD}_4$ /40%  $\text{LiAlH}_4$ 、55%  $\text{LiAlD}_4$ /45%  $\text{LiAlH}_4$ 、50%  $\text{LiAlD}_4$ /50%  $\text{LiAlH}_4$ 、45%  $\text{LiAlD}_4$ /55%  $\text{LiAlH}_4$ 、40%  $\text{LiAlD}_4$ /60%  $\text{LiAlH}_4$ 、35%  $\text{LiAlD}_4$ /65%  $\text{LiAlH}_4$ 、30%  $\text{LiAlD}_4$ /75%  $\text{LiAlH}_4$ 、25%  $\text{LiAlD}_4$ /75%  $\text{LiAlH}_4$ 、20%  $\text{LiAlD}_4$ /80%  $\text{LiAlH}_4$ 、15%の $\text{LiAlD}_4$ /85%  $\text{LiAlH}_4$ 、10%  $\text{LiAlD}_4$ /90%  $\text{LiAlH}_4$ 、5%  $\text{LiAlD}_4$ /95%  $\text{LiAlH}_4$ 、または2%  $\text{LiAlD}_4$ /98%  $\text{LiAlH}_4$ からなる。

## 【0127】

10

20

30

40

50

特定の割合の $\text{LiAlH}_4$ と $\text{LiAlD}_4$ から本質的に成る $\text{LiAlH}_4$ と $\text{LiAlD}_4$ との混合物とは、この混合物が、追加の成分( $\text{LiAlH}_4$ および $\text{LiAlD}_4$ 以外)を含むことができるが、これらの追加の成分の存在が、混合物の本質的な特性に実質的に影響を与えないことを意味する。特に、 $\text{LiAlH}_4$ と $\text{LiAlD}_4$ から本質的に成る混合物は、式IIの化合物を還元して式Iの化合物を生成するのに有害な物質量の薬剤を含まない(例えば、式Iの化合物を生成するための式IIの化合物の還元を阻害する方法で、 $\text{LiAlH}_4$ および $\text{LiAlD}_4$ と反応する薬剤、式IIの化合物および/または式Iの化合物の物質量)。

【0128】

2つの混合物中に含まれる $\text{LiAlH}_4$ または $\text{LiAlD}_4$ の量は、式IIIの化合物中で求められる重水素化の程度に依存する。例えば、1つの $^x\text{H}$ がプロチウムであり、他方が重水素である式IIIの化合物が求められる場合、50%の $\text{LiAlH}_4$ と50% $\text{LiAlD}_4$ の混合物が好ましい。あるいは、化合物の約半分が 位に2つの重水素原子を含む(すなわち、両方の $^x\text{H}$ は重水素である)、化合物の約半分が、 位に1つの重水素原子と1つのプロチウム原子を含む(すなわち、一方の $^x\text{H}$ は重水素で、もう一方はプロチウム)式IIIの化合物の混合物が求められる場合には、25%の $\text{LiAlH}_4$ と75%の $\text{LiAlD}_4$ の混合物が好ましい。

10

【0129】

式IIの化合物に対して使用される $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の量は、しばしば 1 : 1 である。誤解を避けるために、式IIの化合物に対する $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の比率は、化合物IIの量に対して使用される $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の合計量を意味する。いくつかの実施形態では、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$  : 式IIの化合物の比は0.5 : 1 ~ 1 : 1、例えば0.8 : 1 ~ 1 : 1である。いくつかの実施形態では、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$  : 式IIの化合物の比は0.9 : 1である。

20

【0130】

典型的には、本発明の方法のステージ2は適当な溶媒中で実施される。当業者は、どの溶媒がステージ2に適しているかを評価することができる。適当な溶媒の例には、THFおよびジエチルエーテルのようなエーテルが含まれる。いくつかの実施形態では、ステージ2はTHF中で行われる。

【0131】

いくつかの実施形態では、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ は、エーテル、例えばTHFまたはジエチルエーテル、典型的にはTHFのような適当な溶媒中の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の溶液または懸濁液として提供される。

30

【0132】

本発明の方法のステージ2は適当な温度で実施され、当業者はこれらの工程に適したどの温度が適切であるかを評価することができる。しばしば、ステージ2は、約-5 ~ 約65の温度で実施される。

【0133】

いくつかの実施形態では、ステージ2は、一般に、式IIIの化合物を単離することをさらに含む。当業者は、式IIIの化合物の単離に適した当業者の技術を知っている。例えば、反応をクエンチする際(例えば、Rochelle塩のような酒石酸塩の水溶液を用いて)、式IIIの化合物をエーテル、例えばTHFまたはジエチルエーテルのような有機溶媒中に抽出し、水性塩基性溶液のような水溶液で洗浄し、濃縮することができる。単離された式IIIの化合物は再結晶されてもよい。当業者は、式IIIの化合物の再結晶化に適した技術を知っている。式IIの化合物の再結晶に関して記載された再結晶化技術の例は、必要な変更を加えて、式IIIの化合物の再結晶化に適用される。

40

【0134】

いくつかの実施形態では、約1g以上、例えば、約1g ~ 約100kgまたは約1g ~ 約1kgの式IIの化合物が、本発明の方法において使用される。

【0135】

特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ2は、式IIの化合物と約0.8 ~ 約1当量、例えば約0.9当量の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ とを接触させて第1の組成物を生成する

50

ことを含む。

【0136】

いくつかの実施形態では、前記の接触は、エーテル、例えばTHFまたはジエチルエーテル、典型的にはTHFのような溶媒の存在下で行われる。

【0137】

いくつかの実施形態では、この接触は、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ を式IIの化合物に滴下して添加することを含み、この際、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ は、エーテル、例えば、THFまたはジエチルエーテルのような適当な溶媒中の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の溶液または懸濁液として提供される。いくつかの実施形態では、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ は、THF中の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の2.4Mまたは2M溶液または懸濁液として提供される。いくつかの実施形態では、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ は、THF中の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の2M溶液または懸濁液として提供される。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、前記の接触は、約-5 ~ 約65 の温度で行われる。

【0139】

いくつかの実施形態では、ステージ2は、第1の組成物を攪拌またはかき混ぜることをさらに含む。第1の組成物は、約1時間~約6時間、典型的には約2時間攪拌またはかき混ぜてもよい。第1の組成物は、約55 ~ 約65 の温度で攪拌またはかき混ぜてもよい。いくつかの実施形態では、第1の組成物は、約55 ~ 約65 の温度で攪拌またはかき混ぜ、次いで約10 ~ 約30 の温度に冷却される。

20

【0140】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、約0.9当量の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ と接触される。

【0141】

特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ2は、以下の工程を含む。

- i. 第3の容器に、式IIの化合物の1g以上(例えば、1g~1kg)を添加し、
  - ii. 第3の容器に、5~20容量のエーテル溶媒を添加し、
  - iii. 第3の容器に、エーテル溶媒中の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ の0.8~1当量の溶液を少なくとも15分(例えば15~30分)かけて-5 ~ 65 の温度で滴下して加え、
  - iv. 第3容器の内容物を55 と65 の間で1時間~6時間、好ましくは2時間攪拌し、
  - v. 第3の容器の内容物を10 ~ 30 に冷却し、
- この際、第3の容器の内容物は式IIIの化合物を含む。

30

【0142】

いくつかの実施形態では、エーテル溶媒はTHFである。いくつかの実施形態では、ステップiiiにて第3の容器に、0.9当量の $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ が添加される。 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ は、典型的には、THF中の2.4Mまたは2M溶液として第3の容器に添加される。いくつかの実施形態では、この第3の容器に、THF中の2M溶液として、 $\text{LiAlH}_4$ および/または $\text{LiAlD}_4$ が添加される。

【0143】

さらに特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ2は、以下のステップを含む後処理を含む。

40

- vi. 5-20容量の酒石酸塩(例えば、Rochelleの塩)の水溶液を第4の容器に添加し、
- vii. 第4容器に、式IIIの粗製化合物を含む組成物を、少なくとも15分(例えば、15分~1時間)、好ましくは少なくとも30分(例えば、30分~1時間)にわたって、15 ~ 25 で添加し、
- viii. 第4容器の内容物を15 と25 との間で少なくとも30分間(例えば30分~1時間)攪拌する。

【0144】

誤解を避けるために、式IIIの粗化合物を含む組成物は、上記のステージ2の工程vの完了時の第3の容器の内容物を意味する。

50

## 【0145】

さらに特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ2は、以下の工程をさらに含む。

- ix. 有機画分を水性画分から分離させ、この際、有機画分は式IIIの化合物を含み、
- x. 第4の容器から水性画分を除去し、
- xi. 5-20容量のブライン溶液を第4の容器に添加し、
- xii. 第4の容器の内容物を15 と25 の間の温度で少なくとも5分間(例えば5~15分間)攪拌し、
- xiii. 式IIIの化合物を含む有機画分をフリー塩基として除去し、
- xiv. 乾燥剤、例えば塩化カルシウム、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムから選択される乾燥剤を用いて有機画分を乾燥し、
- xv. 有機画分を濾過し、そして
- xvi. 有機画分を、例えば1気圧未満の圧力下のような真空下で濃縮する。

10

## 【0146】

単離された式IIIの化合物(ステージ2を介して製造される)は安定であり、空气中、周囲温度、例えば約20 で固体として貯蔵することができる。それらは、必要なければ、不活性条件下、例えば窒素またはアルゴン下、または低温で、例えば冷蔵庫または冷凍庫中に貯蔵してもよい。いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、溶媒中に貯蔵され、例えばエタノールに溶解される。いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、8時間以上、典型的には12時間以上の間、溶媒中に貯蔵される。

20

## 【0147】

上記のように、本発明は、式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩を合成するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、式IIIの薬学的に許容される塩の合成方法を提供する。薬学的に許容される塩は、適当な酸との反応により、式IIIの化合物から形成することができる。従って、いくつかの実施形態では、本方法は、式IIIの化合物を酸性試薬と反応させて式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を生成するステージ3をさらに含む。いくつかの実施形態では、この酸性試薬は、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適している。

## 【0148】

従って、いくつかの実施形態では、本発明は、式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩の合成方法を提供し、当該方法は、ステージ1、ステージ2及びステージ3を含み、ステージ1は以下の工程を含む。

30

- (i) 式Iの化合物を2つ以上のカップリング剤と反応させて活性化化合物を生成する；
- (ii) 前記の活性化された化合物と式 $(R^2)_2NH$ を有するアミンとを反応させて、式IIの化合物を生成する；
- (iii) 式IIの化合物を単離する。

ステージ2は、式IIの化合物を $LiAlH_4$ および/または $LiAlD_4$ と反応させることを含み、ステージ3は、式IIIの化合物を、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した酸性試薬と反応させる工程を含む。

## 【0149】

いくつかの実施形態では、酸性試薬：式IIIの化合物が 1：1である比が使用される。しばしば、酸性試薬：式IIIの化合物の比は1：1である。

40

## 【0150】

典型的には、本発明の方法のステージ3は適当な溶媒中で実施される。当業者は、どの溶媒がステージに適しているかを評価することができる。適切な溶媒の例には、エタノール、IPA、 $iPrOAc$ および $MeCN$ が含まれる。いくつかの実施形態では、ステージ3はしばしばエタノール中で行われる。

## 【0151】

本発明の方法のステージ3は、適切な温度で実施され、当業者は、これらの工程に適したどの温度が適切であるかを評価することができる。

## 【0152】

50

いくつかの実施形態では、本発明の方法のステージ3は、しばしば、式IIIの化合物と酸性試薬とを接触させて第1の組成物を生成することを含む。しばしば、ステージ3の接触は、70~100 の温度、例えば70~90 または70~80 の温度で実施される。いくつかの実施形態では、ステージ3の接触は、約75 の温度で行われる。

【0153】

いくつかの実施形態では、ステージ3は、式IIIの薬学的に許容される塩を単離することをさらに含む。当業者は、このような化合物の単離に適した技術における技術を知っている。例えば、化合物が懸濁液中に溶解される場合には、熱濾過などの濾過により懸濁液の他の成分のいくつかから分離することができる。式IIIの薬学的に許容される塩は、濾液から沈殿することがある。当業者は、溶液を冷却し、溶液を濃縮する、および/または溶液に化合物の結晶形態を添加して核形成と更なる結晶の成長(すなわち、シーディング(seeding))を促進するなど、溶液からの化合物の沈殿を促進する方法を知っている。式IIIの薬学的に許容される塩は再結晶されてもよい。当業者は、式IIIの薬学的に許容される塩の再結晶化に適した技術を知っている。式IIの化合物の再結晶に関して記載された再結晶化技術の例は、必要な変更を加えて、式IIIの薬学的に許容される塩の再結晶化に適用される。

【0154】

さらに特殊な実施形態では、本発明の方法のステージ3は、以下の工程を含む。

- i. 第5の容器に、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した酸性試薬の少なくとも1当量を加え、
- ii. 式IIIの化合物をフリー塩基として、エタノール、IPA、iPrOAcおよびMeCN から選択される溶媒のような5~20容量の溶媒に溶解し、この溶液を第5の反応容器に添加し、
- iii. 第5の容器の内容物を72 より高い温度(例えば、72~90 )で攪拌し、
- iv. 第5の容器の内容物を濾過し、
- v. 濾液を第6の容器に添加し、内容物を67 ~73 の温度に冷却し、
- vi. 任意に、第6の容器に、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩の結晶形をシーディングし、
- vii. 第6容器の内容物を67 ~73 の温度で少なくとも30分間(例えば30分~1時間)攪拌し、
- viii. 6番目の容器の内容物を1時間当たり2~8 の速度で-5 ~5 の温度まで冷却し、
- ix. 第6の容器の内容物を濾過して、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を含むフィルターケーキ(filter-cake)を製造する。

【0155】

いくつかの実施形態では、工程iiの溶媒はエタノールである。いくつかの実施形態では、ステップviiiにおける冷却速度は、1時間当たり5 である。

【0156】

P.H. StahlおよびC.G. Wermuthは、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zuerich: Wiley-VCH/VHCA, 2002にて、その中に含まれる医薬品塩および酸の概要を提供している。この評論に記載される酸は、適した酸性試薬である。

【0157】

いくつかの実施形態において、前記の酸性試薬は、フマル酸、酒石酸、クエン酸、塩酸、酢酸、乳酸、グルコン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2,2-ジクロロ酢酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキソグルタル酸、4-アセトアミド安息香酸、4-アミノサリチル酸、アジピン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、樟脳酸、樟脳-10-スルホン酸、デカン酸、ヘキサン酸、オクタン酸、炭酸、桂皮酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、ヒプリン酸、臭化水素酸、イソ酪酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シ

10

20

30

40

50

ユウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸(-L)、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、チオシアン酸、トルエンスルホン酸およびウンデシレン酸からなる群から選択される任意のものである。

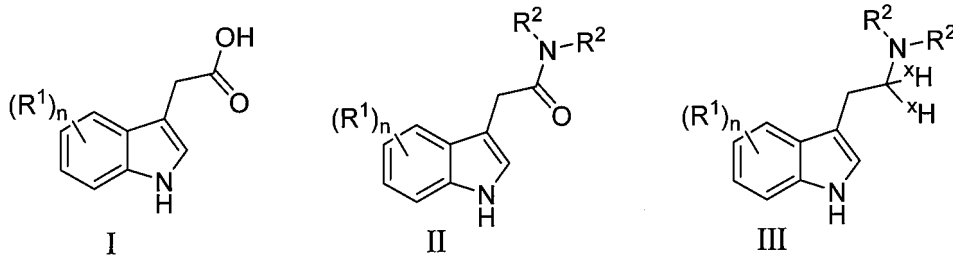
【0158】

しばしば、前記の酸性試薬は、フマル酸、酒石酸、クエン酸および塩酸から選択されるいずれかである。いくつかの実施形態では、前記の酸性試薬はフマル酸である。

【0159】

上記のように、式I~IIIの化合物は：

【化4】



10

であり、この際、各<sup>x</sup>Hは独立して、プロチウムおよび重水素から選択され、

20

nは1、2、3又は4から選択され、

R<sup>1</sup>は、-R<sup>3</sup>、-OR<sup>3</sup>、-O(CO)R<sup>3</sup>、-F、-Cl、-Br又は-Iから独立して選択され、しかも、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される。

【0160】

式IIの化合物は、式Iの化合物と2つ以上のカップリング剤とを反応させて活性化化合物を生成し、この活性化化合物と式(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHを有するアミンとを反応させることにより製造される。理論に拘束されることを望むものではないが、アミンの窒素原子は式Iのカルボニルの炭素原子に結合し、その結果、式IIの化合物が形成されることが理解される。誤解を避けるために、式II及び式IIIのR<sup>2</sup>基は、アミンのR<sup>2</sup>基から誘導される。従って、上記のように、式II及び式IIIのR<sup>2</sup>は、独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択され、しばしば、メチルまたはエチルから独立して選択され、いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>はメチルである。

30

【0161】

R<sup>1</sup>は、-R<sup>3</sup>、-OR<sup>3</sup>、-O(CO)R<sup>3</sup>、-F、-Cl、-Brまたは-Iから独立して選択され、そしてR<sup>3</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される。しばしば、R<sup>1</sup>は、-OR<sup>3</sup>、および-O(CO)R<sup>3</sup>から独立して選択される。しばしば、R<sup>3</sup>はメチルまたはエチルである。いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>はメチルである。いくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>はメトキシまたはアセトキシ、例えばメトキシである。

【0162】

いくつかの実施形態では、nは1~4であり、いくつかの実施形態では、nが1であるとき、少なくとも1つのR<sup>1</sup>は、4位または5位にある。

40

【0163】

いくつかの実施形態では、nは0または1である。いくつかの実施形態では、nは0である。他の実施形態ではnは1である。いくつかの実施形態では、nが1であり、R<sup>1</sup>は4位または5位にある。

【0164】

いくつかの実施形態では、nは1であり、R<sup>1</sup>は-OR<sup>3</sup>および-O(CO)R<sup>3</sup>から選択され、典型的にはR<sup>3</sup>はメチルである。しばしば、R<sup>1</sup>は-OR<sup>3</sup>であり、典型的にはR<sup>3</sup>はメチルである(すなわち、R<sup>1</sup>はしばしばOMeである)。

【0165】

いくつかの実施形態では、nが1である場合、R<sup>1</sup>は、4-メトキシ(4-MeO)、5-MeO、4-

50

アセトキシ(4-AcO)、および5-AcO、例えば5-メトキシから選択される。

【0166】

本発明の方法によって製造できる好ましい幻覚性トリプタミンの例には、表1に記載されたものが含まれる。いくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ は、表1に示される組み合わせのいずれかである。いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、ジメチルトリプタミン(DMT)、4-メトキシ-ジメチルトリプタミン(4-MeO-DMT)、5-メトキシ-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)、4-アセトキシ-ジメチルトリプタミン(4-AcO-DMT)、および5-アセトキシ-ジメチルトリプタミン(5-AcO-DMT)から選ばれたいずれかである。

【表1】

表1: 本発明の方法によって製造することができる幻覚性トリプタミンの例

化合物	$R^1$	$R^2$
DBT	H	<i>n</i> -butyl
DET	H	ethyl
DIPT	H	<i>iso</i> -propyl
DMT	H	methyl
DPT	H	<i>n</i> -propyl
4-OAc-DET	4-OC(O)CH <sub>3</sub>	ethyl
4-OAc-DIPT	4-OC(O)CH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -propyl
4-OAc-DMT	4-OC(O)CH <sub>3</sub>	methyl
5-OAc-DMT	5-OC(O)CH <sub>3</sub>	methyl
4-OAc-DPT	4-OC(O)CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -propyl
4-OAc-MET	4-OC(O)CH <sub>3</sub>	methyl, ethyl
4-OAc-MIPT	4-OC(O)CH <sub>3</sub>	methyl, <i>iso</i> -propyl
MBT	H	methyl, <i>n</i> -butyl
2-Me-DET	H	ethyl
5-MeO-DIPT	5-OCH <sub>3</sub>	<i>iso</i> -propyl
5-MeO-DMT	5-OCH <sub>3</sub>	methyl
4-MeO-MIPT	5-OCH <sub>3</sub>	methyl, <i>iso</i> -propyl
5-MeO-MIPT	5-COH <sub>3</sub>	methyl, <i>iso</i> -propyl
MIPT	H	methyl, <i>iso</i> -propyl

【0167】

式IIIの化合物は、式IIの化合物をLiAlH<sub>4</sub>および/またはLiAlD<sub>4</sub>と反応させることにより製造される。理論に拘束されることを望まないが、LiAlH<sub>4</sub>および/またはLiAlD<sub>4</sub>によって提供される水素化物または重水素化イオンは、式IIのカルボニルの炭素原子に結合し、その結果、式IIIの化合物が生成される。誤解を避けるために、式IIIの<sup>x</sup>H基は、LiAlH<sub>4</sub>および/またはLiAlD<sub>4</sub>によって提供される水素化物または重水素化イオンから誘導される。

【0168】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hは重水素であり、すなわち、式IIの化合物をLiAlD<sub>4</sub>またはLiAlD<sub>4</sub>とLiAlH<sub>4</sub>の混合物と反応させることにより、式IIIの化合物が生成される。

【0169】

本発明の方法は、位ではなく位に重水素を置換するので、当該技術分野で知られている他の合成よりも非常に少ないLiAlD<sub>4</sub>を使用することになり、治療用重水素化ジアルキルトリプタミンを生成するのに特に有用である。LiAlD<sub>4</sub>は、この合成において最も高価であり、試薬を製造するのが困難である。さらに、本発明の最適化された方法は、LiAlH<sub>4</sub>お

よび/またはLiAlD<sub>4</sub>の必要量を、例えば2当量から0.9当量に低減し、式IIIの重水素化された化合物を製造する際の経済効率を高める。この点において、および位の両方で典型的に重水素化される既知の重水素化類似体よりも、本発明の方法を介して製造される式IIの化合物は、より安価である。

【0170】

上記のように、本発明の方法は、式IIIの高純度化合物の製造に適している。いくつかの実施形態では、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩は、HPLCによる99%~100%の間の純度、例えばHPLCによる99.5%~100%の間の純度である。いくつかの実施形態では、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩は、HPLCによる純度が99.9%~100%の間、例えば、HPLCによる純度が99.95%~100%の間にて生成される。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩は、HPLCによる2つ以下の不純物ピークを生じる。いくつかの実施形態では、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩は、HPLCによる不純物ピークを生じ、不純物ピークは0.2%を超えない。いくつかの実施形態では、HPLCによる不純物ピークは0.1%を超えない。

【0172】

上記のように、本発明の方法は効率的である。いくつかの実施形態では、式IIIの化合物は、50%~100%の間、例えば60%~100%の間、または65%~100%の間の全体的収率で製造される。

【0173】

上記のように、第1の態様の方法によって得られる化合物は、精神医学的または神経学的障害の治療に使用される。さらに、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hが重水素である第1の態様の方法によって得られる化合物は、胃腸管におけるモノアミンオキシダーゼ酵素によるそれらの代謝がそれらの-二プロトン類似体よりも遅いので、経口バイオアベイラビリティを改善した。

20

【0174】

また、本明細書には、治療に使用するための、式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩が開示されており、ここで、nは1、2、3または4であり、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hは重水素である。nが1、2、3または4であり、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hが重水素である式IIの化合物またはその薬学的に許容される塩も開示されており、ただし、nが1でR<sup>1</sup>が5-メトキシの場合、1つの<sup>x</sup>Hは重水素であり、もう1つはプロチウムである。誤解を避けるために、本発明の第1の態様の式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩に関連する実施形態は、必要な変更を加えてこれらの開示に適用される。

30

【0175】

第2の態様から見ると、本発明は、第1の態様の方法によって得られる式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩、この際、nは1、2、3または4であり、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hは重水素である、または、治療に使用するための薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて当該化合物を含む医薬組成物を提供する。「入手可能」という用語は、その範囲内に「得られた」という用語、すなわち、治療に使用するための、式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩（この際、nは1、2、3または4であり、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hは重水素である）が、第1の態様の方法によって得られることを含む。

40

【0176】

いくつかの実施形態では、前記の治療は、幻覚的支援心理療法であり、すなわち、治療は幻覚的手段による精神疾患の治療であり、これは、患者が化合物または組成物の投与によって誘発される幻覚的経験を受ける1つ以上のプロトコルによって増強される。

【0177】

誤解を避けるために、本発明の第1の態様の式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩に関連する実施形態は、nが1、2、3または4であり、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hが重水素である場合、必要な変更を加えて第2の態様に適用される。例えば、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩のR<sup>2</sup>はメチルであってもよく；R<sup>1</sup>はメトキシまたはアセトキ

50

シであってもよく；および/またはnは1であってもよく、R<sup>1</sup>は4位または5位にあってもよい。

【0178】

第3の態様から見ると、本発明は、第1の態様の方法により得られる式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、ここで、nは1、2、3または4であり、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hは重水素であり、ただし、nが1でR<sup>1</sup>が5-メトキシの場合、一方の<sup>x</sup>Hは重水素で、他方はプロチウムである。

【0179】

本発明の第1の態様の式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩に関連する実施形態はまた、nが1、2、3または4であり、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hが重水素である場合、必要な変更を加えて第3の態様に適用され、ただし、nが1で、R<sup>1</sup>が5-メトキシである場合、一方の<sup>x</sup>Hは重水素で、もう一方はプロチウムである。例えば、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩のR<sup>2</sup>はメチルであってもよく；R<sup>1</sup>はメトキシまたはアセトキシであってもよく；および/またはnは1であってもよく、R<sup>1</sup>は4位または5位にあってもよい。

【0180】

第4の態様から見ると、本発明は、第2又は第3の態様で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。本発明の医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。適した薬学的組成物は、薬学的に許容される賦形剤の例と共に、当業者によって調製され得るが、Gennaro et. al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000 (具体的にはパート5: 医薬品製造)に記載されているものに限定されない。適した賦形剤はまた、Handbook of Pharmaceutical Excipients, 付賦形剤、第2版; Editor A. Wade and P. J. Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994にも記載されている。M.F. Powell, T. Nguyen and L. Baloiianは、PD A J. Pharm. Sci. Technol., 52, 238-311 (1998)において、非経口投与(口または消化管以外の投与)に適した賦形剤のレビューを提供している。このレビュー記事に列挙されている全ての可溶性賦形剤は、本発明の第4の態様で使用するのに適した賦形剤である。組成物には、経口、鼻、局所(頬、舌下および経皮を含む)、非経口(皮下、静脈内および筋肉内を含む)または直腸投与に適したものが含まれる。

【0181】

本発明の医薬組成物は、錠剤のような固体投与単位に圧縮されてもよく、またはカプセルまたは坐剤に加工されてもよい。薬学的に適した液体を使用することにより、化合物は溶液、懸濁液、エマルジョンまたはスプレーの形態で調製することもできる。錠剤を含む投薬単位を製造するには、充填剤、着色剤、高分子結合剤などの従来の添加剤の使用が考えられる。一般に、任意の薬学的に許容される添加剤を使用することができる。

【0182】

医薬組成物を調製し、投与するのに適した充填剤には、ラクトース、デンプン、セルロースおよびそれらの誘導體等、または適切な量で使用されるそれらの混合物が含まれる。非経口投与のためには、水性懸濁液、等張生理食塩水および滅菌注射液を使用することができ、これは、薬学的に許容される分散剤および/またはプロピレングリコールまたはブチレングリコールなどの湿潤剤を含む。

【0183】

本発明はまた、本発明の医薬組成物、その組成物に適した包装材料と組み合わせて、医薬組成物の使用説明書を含む包装材料を提供する。

【0184】

第5の態様から見ると、本発明は、患者の精神疾患または神経疾患を治療する方法において使用するための、第2または第3の態様で定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、または第3または第4の態様の組成物を提供する。

【0185】

10

20

30

40

50

別の態様では、本発明は、第2または第3の態様で定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、または薬剤の製造のための第4の態様の組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、この薬剤は、患者の精神疾患または神経疾患を治療する方法に使用するためのものである。

【0186】

いくつかの実施形態では、前記の精神疾患または神経疾患は、(i)強迫性疾患、(ii)うつ病性障害、(iii)統合失調症、(iv)統合失調症型疾患、(v)不安障害、(vi)薬物乱用、および(vii)意欲消失疾患から選択される。多くの場合、精神疾患または神経疾患は、(i)強迫性疾患、(ii)うつ病性障害、(iii)不安障害、(iv)薬物乱用、および(v)意欲消失疾患からなる群から選択される。

10

【0187】

いくつかの実施形態では、前記の疾患は、大うつ病性障害、治療抵抗性の大うつ病性障害、分娩後うつ病、強迫性疾患および強迫性摂食障害のような摂食障害からなる群から選択される。

【0188】

いくつかの実施形態では、精神疾患または神経疾患は大うつ病性障害である。いくつかの実施形態では、精神疾患または神経疾患は、治療抵抗性うつ病である。

【0189】

上記のように、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hが重水素である第1の態様の方法によって得られる化合物は、胃腸管におけるモノアミンオキシダーゼ酵素によるそれらの代謝がそれらの二プロトン類似体よりも遅いので、改善された経口バイオアベイラビリティを有する。従って、いくつかの実施形態では、治療または治療方法は、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩、または組成物の経口投与を含む。さらなる態様では、第2または第3の態様で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩または第4の態様の組成物を含む経口剤形が提供される。「経口剤形」とは、特定の用量の化合物または組成物を含む特定の形態（例えば、錠剤またはカプセルなど）を意味し、その形態は経口投与に適している。経口剤形は、錠剤、カプセル、小袋、粉末または顆粒などの固体剤形、またはシロップ、溶液、アンブル、または分散液などの液体または半固体の経口剤形であってもよい。典型的には、経口剤形は固形剤形であり、多くの場合、錠剤またはカプセルである。

20

【0190】

第6の態様から見ると、本発明は、第2または第3の態様で定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、または第4の態様の組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む治療方法を提供する。

30

【0191】

いくつかの実施形態では、前記治療方法は、幻覚的支援心理療法であり、すなわち、この治療方法は、患者が化合物または組成物の投与によって誘発される幻覚的経験を受ける1つ以上のプロトコルによって増強される幻覚的手段による精神疾患の治療である。

【0192】

いくつかの実施形態では、前記治療方法は、精神疾患または神経疾患を治療する方法である。誤解を避けるために、本発明の第5の態様の治療方法に関連する実施形態は、必要な変更を加えて第6の態様に適用される。例えば、前記の疾患は、(i)強迫性疾患、(ii)うつ病性障害、(iii)不安障害、(iv)薬物乱用、および(v)意欲喪失障害からなる群から選択されてもよい；および/または前記の治療方法は、化合物、その薬学的に許容される塩、または組成物の経口投与を含んでもよい。

40

【0193】

前記の疾患を治療するために、有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、または組成物、すなわち、疾患の進行速度を減少または停止させるのに十分な量、または疾患を改善または治療し、望ましい治療効果または抑制効果が生じるのに十分な量が投与される。

【0194】

第7の態様から見ると、本発明は、式IIIの化合物を調製するのに適したキットを提供し

50

、このキットは、以下を含む。

- (A) 式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩、
  - (B) 2 つ以上のカップリング剤、
  - (C) 式  $(R^2)_2NH$  を有するアミン、
  - (D)  $LiAlH_4$  および/または  $LiAlD_4$ 、および
  - (E) 式 III の化合物の薬学的に許容される塩の製造に適した酸性試薬；
- この際、式 I および III の化合物は、第 1 の態様で定義されたものである。

【 0 1 9 5 】

誤解を避けるために、式 I および III の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、2 つ以上のカップリング剤、式  $(R^2)_2NH$  のアミン、 $LiAlH_4$  および/または  $LiAlD_4$ 、および本発明の第 1 の態様の酸性試薬に関する実施態様は、必要な変更を加えて第 7 の態様に適用される。例えば、式  $(R^2)_2NH$  のアミンの  $R^2$  (そして、式 III の化合物またはその薬学的に許容される塩) はメチルであってもよい；式 I 及び III の  $R^1$  はメトキシまたはアセトキシであってもよく、及び/又は  $n$  は 1 であってもよく、 $R^1$  は 4 又は 5 位にあっててもよい；2 つ以上のカップリング剤は、カルボジイミド結合剤および添加カップリング剤を含んでもよく； $LiAlH_4$  および/または  $LiAlD_4$ ：式 I の化合物の比は 0.8：1 ~ 1：1 であってもよく、および/または酸性試薬はフマル酸であってもよい。

10

【 0 1 9 6 】

本明細書で参照される各参照および全ての参照は、それぞれの参照の全内容が本明細書にその全体に記載されているかのように、その全体を参照することによって本明細書に組み込まれる。

20

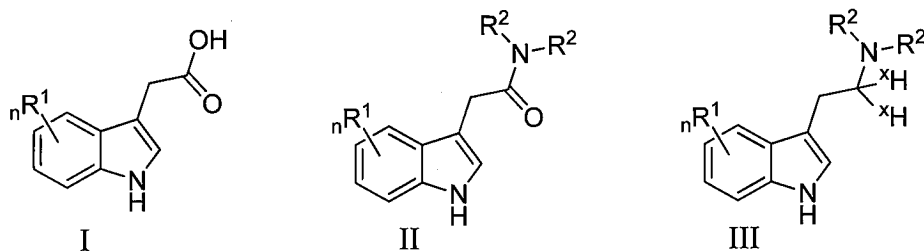
【 0 1 9 7 】

本発明は、以下の非限定的条項および実施例を参照してさらに理解することができる。

【 0 1 9 8 】

1. 2 つのステージを含む、式 III の化合物またはその薬学的に許容される塩を合成する方法であって、ステージ 1 が、式 I の化合物と、2 つ以上のカップリング剤の組み合わせを反応させ、続いて式  $(R^2)_2NH$  を有するアミンとを反応させる工程を含み、ステージ 2 が、式 II の化合物を、 $LiAl^xH_4$  を用いて還元する工程を含み、

【 化 5 】



30

この際、各  $xH$  は独立して、プロチウムおよび重水素から選択され、

$n$  は 1、2、3、又は 4 から選択され、

$R^1$  は、 $R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-O(CO)R^3$ 、F、Cl、Br 又は I から独立して選択され、しかも各  $R^2$  及び  $R^3$  は独立して  $C_1$ - $C_4$  アルキルから選択される。

40

【 0 1 9 9 】

2. ステージ 1 がさらに、式 II の化合物を単離する工程を含む、条項 1 の方法。

【 0 2 0 0 】

3. 式 III の化合物が薬学的に許容される塩である、条項 1 の方法であって、当該方法が、本質的に 3 つのステージから成り、ステージ 1 が以下の工程：

- i. 式 I の化合物を、2 つ以上のカップリング剤の組み合わせと反応させる工程、
- ii. 得られた中間体を、式  $(R^2)_2NH$  を有するアミンと反応させる工程、
- iii. 式 II の化合物を単離する工程、を含み、

50

ステージ 2 は、式IIの化合物を $\text{LiAl}^{\text{X}}\text{H}_4$ を用いて還元する工程を含み、しかも  
 ステージ 3 は、式IIIの化合物を、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するの  
 に適した酸性試薬と反応させる工程を含む。

## 【0201】

4. ステージ 1 が以下の工程を含む、条項1～3のいずれかの方法。
- i. 第1の容器に、1g以上の式Iの化合物と1～1.5当量の添加カップリング剤を添加し、
  - ii. DCM、アセトン、IPA、 $i\text{PrOAc}$ 、TBME、2-MeTHFおよびEtOAcから選択される第1の溶媒の5～20容量を第1の容器に添加し、
  - iii. 1～1.5当量のカルボジイミドカップリング剤を第1の容器に添加し、
  - iv. 第1の容器の内容物を少なくとも30分間、好ましくは少なくとも1時間、10～30の間で攪拌し、
  - v. 式 $(\text{R}^2)_2\text{NH}$ を有する1～2当量の間のアミンを第1の容器に添加し、ここでアミンは好ましくはエーテル溶媒に溶解し、
  - vi. さらに、第1容器の内容物を少なくとも30分間、好ましくは少なくとも1時間、10と30との間で攪拌し、
  - vii. 第1の容器に2～10容量の水溶性塩基性溶液、好ましくは10%炭酸カリウムを添加し、
  - viii. さらに、第1の容器の内容物を少なくとも1分間、好ましくは少なくとも5分間、10と30との間で攪拌し、
  - ix. 水性画分から有機画分を分離させ、この際、有機画分が式IIの化合物を含み、
  - x. 式IIの化合物を含む有機画分を除去し、
- この際、工程i.～x.が、単一の8時間以内に実施される。

## 【0202】

5. 2つ以上のカップリング剤がEDCを、好ましくはHCl塩として含む、条項1～4のいずれかの方法。

## 【0203】

6. 2つ以上のカップリング剤がHOBt、HOObt、HOSu、HOAt、エチル2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテートおよびDMAPから選択される添加カップリング剤を含む、条項1～5のいずれかの方法。

## 【0204】

7. 2つ以上のカップリング剤が、カルボジイミドEDC.HClと、添加カップリング剤HOBtを含む、条項1～6のいずれかの方法。

## 【0205】

8. ステージ 1 における反応が溶媒としてのDCM中で実施される、条項1～7のいずれかの方法。

## 【0206】

9. 前記アミンがTHF中の2Mジメチルアミンである、条項1～8のいずれかの方法。

## 【0207】

10. ステージ 1 が、以下の工程をさらに含む、条項3～9のいずれかの方法。
- xi. 塩化カルシウム、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムから選択される乾燥剤で有機画分を乾燥し、
  - xii. 有機画分を濾過し、
  - xiii. 1気圧未満の圧力下で有機画分を濃縮し、
  - xiv. 濃縮された有機画分を第2の容器に加え、
  - xv. 第2の容器に第2の溶媒を2～10容量加え、この際、第2の溶媒がIPA、EtOAc、 $i\text{ProAc}$ 、MeCN、TBME、THF、2-MeTHFおよびトルエンから選択され、
  - xvi. 第2の容器の内容物を少なくとも1時間、好ましくは少なくとも2時間、45～55の間で攪拌し、
  - xvii. 第2の容器の内容物を15と25の間まで冷却し、
  - xviii. 濾液を得るために、第2の容器の内容物を濾過し、この際、濾液が式IIの化合物を含み、

10

20

30

40

50

xix. 濾液を乾燥する。

【0208】

11. 第2の溶媒がTBMEおよびIPAから選択される、条項10の方法。

【0209】

12. ステージ2が、以下の工程をさらに含む、条項1~11のいずれかの方法。

i. 式IIの化合物の1g以上を第3の容器に添加し、

ii. 5~20容量の間のエーテル溶媒を第3の容器に添加し、

iii. 第3の容器に少なくとも15分間かけて、エーテル溶媒中の $\text{LiAl}^x\text{H}_4$ の0.8~1当量、好ましくはTHFに溶解した2Mの溶液を、第3の容器を-5 と65 との間の温度に維持しながら滴下して加え、

iv. 第3容器の内容物を55 から65 の間で1時間~6時間、好ましくは2時間攪拌し、そして

v. 第3容器の内容物を10 と30 との間まで冷却し、

この際、前記第3の容器の内容物が、式IIIの化合物を含む。

【0210】

13. ステージ2が、以下の工程を含む後処理を含む、条項1~12のいずれかの方法。

vi. 5~20容量の酒石酸塩水溶液を第4の容器に添加し、

vii. 式IIIの粗製化合物を含む組成物を、少なくとも15分間、好ましくは少なくとも30分間にわたって、15 と25 との間で第4容器に添加し、

viii. 第4容器の内容物を15 と25 との間で少なくとも30分間攪拌する。

【0211】

14. ステージ2がさらに以下の工程を含む、条項13の方法。

ix. 水性画分から有機画分を分離させ、この際、有機画分が、式IIIの化合物を含み、

x. 第4の容器からの水性画分を除去し、

xi. 5~20容量のブライン溶液を第4の容器に添加し、

xii. 第4の容器の内容物を15 と25 との間の温度で少なくとも5分間攪拌し、

xiii. 式IIIの化合物を含有する有機画分をフリー塩基として除去し、

xiv. 塩化カルシウム、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムから選択される乾燥剤を用いて有機画分を乾燥し、

xv. 有機画分を濾過し、そして

xvi. 1気圧未満の圧力下で有機画分を濃縮する。

【0212】

15. ステージ3が、以下の工程を含む、条項1~14のいずれかの方法。

i. 式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した少なくとも1当量の酸性試薬を第5の容器に加え、

ii. フリー塩基として1g以上の式IIIの化合物を、エタノール、IPA、 $i\text{PrOAc}$ および $\text{MeCN}$ から選択される溶媒の5~20当量に溶解し、この溶液を第5の反応容器に添加し、

iii. 第5容器の内容物を72 以上の温度で攪拌し、

iv. 第5の容器の内容物を濾過し、

v. 濾液を第6の容器に添加し、内容を67 ~73 の温度に冷却し、

vi. 任意に、第6の容器に、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩の結晶形態をシーディングし、

vii. 第6容器の内容物を67 ~73 の温度で少なくとも30分間攪拌し、

viii. 第6の容器の内容物を1時間当たり2~8 の速度で-5 ~5 の温度まで冷却し、

ix. 第6の容器の内容物を濾過して、式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を含むフィルターケーキを生成する。

【0213】

16. 式IIIの化合物が50%以上の全体的収率で得られる、条項1~15のいずれかの方法。

【0214】

17. 式IIIの化合物が65%以上の全体的収率で生成される、条項1~16のいずれかの方法

10

20

30

40

50

。

## 【0215】

18. 式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩が、HPLCによる99%を超える純度で生成される、条項1～17のいずれかの方法。

## 【0216】

19. HPLCによる99.9%を超える純度で、式IIIの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

## 【0217】

20. 式IIIの化合物またはその薬学的塩が、HPLCによる99.95%以上の純度で存在する、条項19の組成物。

10

## 【0218】

21. HPLCによる不純物ピークが2つ以下であり、HPLCによる不純物ピークが0.2%より大きくない、条項19または20のいずれかの組成物。

## 【0219】

22. 条項1～18のいずれかの方法により得られる条項19～21のいずれかの組成物。

## 【0220】

23.  $n$ が0であるか、または $n$ が1であり、 $R^1$ が4-メトキシ、5-メトキシ、4-アセトキシ、および5-アセトキシから選択される、条項1～18のいずれかの方法または条項19～22のいずれかの組成物。

## 【0221】

24. 各 $R^2$ がメチルである、条項18～23または48のいずれかの方法または条項19～23のいずれかの組成物。

20

## 【0222】

25. 幻覚的支援心理療法に使用するための条項19～24のいずれかの組成物。

## 【0223】

26. (i)強迫性疾患、(ii)うつ病性障害、(iii)統合失調症、(iv)統合失調症型疾患、(v)不安障害、(vi)薬物乱用、および(vii)意欲消失障害から選択される精神疾患または精神病性疾患の治療に使用するための、条項19～25のいずれかの組成物。

## 【0224】

27. 式IIIの化合物がDMTまたは5-MeO-DMTである、条項19～26のいずれかの組成物。

30

## 【0225】

28. 式IIIの化合物の薬学的に許容される塩がDMTフマレートであり、好ましくはパターンA多形体(polymorphic form)を有する結晶性である、条項19～27のいずれかの組成物

。

## 【0226】

29. 抗うつ剤として使用するための条項19～28のいずれかの組成物。

## 【0227】

30. 式IIIの化合物を合成するためのキットであって、当該キットが、以下を含む。

a. 式Iの化合物、

b. 2つ以上のカップリング剤、

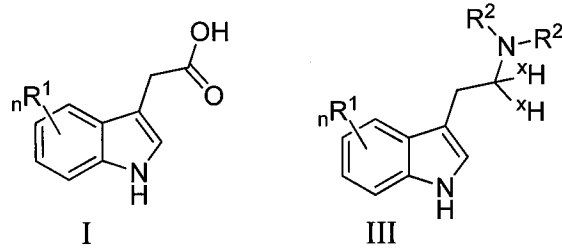
c. 式 $R^2_2NH$ を有するアミン、

d.  $LiAlH_4$ 、及び

e. 式IIIの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した酸性試薬

40

## 【化6】



10

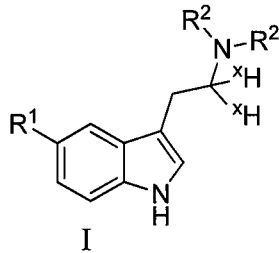
上式にて、各<sup>x</sup>Hは独立して、プロチウムおよび重水素から選択され、  
nは0、1、2、3又は4から選択され、

各R<sup>1</sup>は、独立して、R<sup>3</sup>、-OR<sup>3</sup>、-O(CO)R<sup>3</sup>、F、Cl、Br又はIから選択され、そして  
各R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される。

## 【0228】

31. 式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【化7】



20

この際、少なくとも1つの<sup>x</sup>Hは重水素であり、R<sup>1</sup>はR<sup>3</sup>、OR<sup>3</sup>、O(CO)R<sup>3</sup>、F、Cl、Br  
又はIから選択され、そして各R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>はそれぞれ独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される。

## 【0229】

32. R<sup>1</sup>がOR<sup>3</sup>、好ましくはOMeである、条項31の化合物。

30

## 【0230】

33. 各R<sup>2</sup>がメチルである、条項31又は32の化合物。

## 【0231】

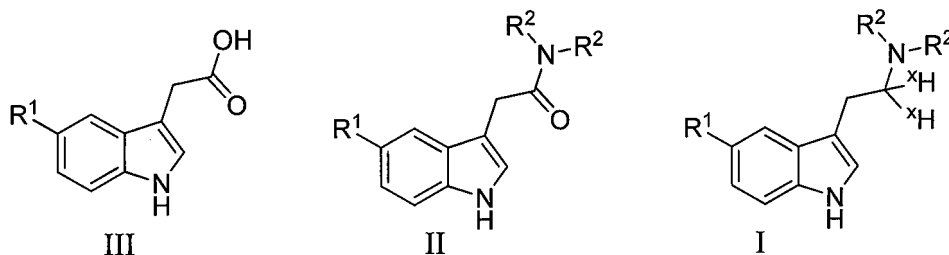
34. 両方の<sup>x</sup>Hが重水素である、条項31～33のいずれかの化合物。

## 【0232】

35. 2つのステージを含む、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩を合成する  
方法であって、ステージ1が、式IIIの化合物と、2つ以上のカップリング剤の組み合わせ  
を反応させ、続いて式(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NHを有するアミンとを反応させる工程を含み、ステージ2が  
、式IIの化合物を、LiAlH<sub>4</sub>を用いて還元する工程を含み、

40

## 【化8】



50

この際、 $\text{LiAl}^{\text{X}}\text{H}_4$ は、 $\text{LiAlD}_4$ であり、任意に0.1～99.9%  $\text{LiAlH}_4$ を含み、各 $\text{R}^1$ は、独立して、 $\text{R}^3$ 、 $\text{OR}^3$ 、 $\text{O}(\text{CO})\text{R}^3$ 、 $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ または $\text{I}$ から選択され、しかも各 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は、独立して、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキルから選択される。

## 【0233】

36. 式Iの化合物が薬学的に許容される塩である、条項35の方法であって、当該方法が、本質的に3つのステージから成り、ステージ1が以下の工程：

- i. 式IIIの化合物を、2つ以上のカップリング剤の組み合わせと反応させる工程、
- ii. 得られた中間体を、式 $(\text{R}^2)_2\text{NH}$ を有するアミンと反応させる工程、
- iii. 式IIの化合物を単離する工程、を含み、

ステージ2は、式IIの化合物を $\text{LiAl}^{\text{X}}\text{H}_4$ を用いて還元する工程を含み、しかも

ステージ3は、式Iの化合物を、式Iの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した酸性試薬と反応させる工程を含む。

10

## 【0234】

37. ステージ1が以下の工程を含む、条項35または36の方法。

iv. 第1の容器に、1g以上の式IIIの化合物と1～1.5当量の添加カップリング剤を添加し、  
v. DCM、アセトン、IPA、 $^i\text{PrOAc}$ 、TBME、2-MeTHFおよびEtOAcから選択される第1の溶媒の5～20容量を第1の容器に添加し、

vi. 1～1.5当量のカルボジイミドカップリング剤を第1の容器に添加し、

vii. 第1容器の内容物を少なくとも30分間、好ましくは少なくとも1時間、10 と30との間で攪拌し、

20

viii. 式 $(\text{R}^2)_2\text{NH}$ を有するアミンの1～2当量を第1の容器に添加し、この際、アミンは好ましくはエーテル溶媒に溶解され、

ix. さらに、第1容器の内容物を少なくとも30分間、好ましくは少なくとも1時間、10～30 で攪拌し、

x. 2～10容量の水性塩基性溶液、好ましくは10%炭酸カリウムを第1容器に加え、

xi. さらに、第1の容器の内容物を少なくとも1分間、好ましくは少なくとも5分間、10と30との間で攪拌し、

xii. 水性画分から有機画分を分離させ、ここで、有機画分が、式IIの化合物を含み、

xiii. 式IIの化合物を含む有機画分を除去し、

この際、工程iv.～xiii.が、単一の8時間以内に実施される。

30

## 【0235】

38. 2つ以上のカップリング剤がEDCを、好ましくはHCl塩として含む、条項35～37のいずれかの方法。

## 【0236】

39. 2つ以上のカップリング剤がHOBt、HOObt、HOSu、HOAt、エチル2-シアノ-2-(ヒドロキシイミノ)アセテート及びDMAPから選択される添加カップリング剤を含む、条項35～38のいずれかの方法。

## 【0237】

40. 2つ以上のカップリング剤が、カルボジイミドEDC.HClと、添加カップリング剤HOBtを含む、条項35～39のいずれかの方法。

40

## 【0238】

41. ステージ1での反応が溶媒としてのDCM中で実施される、条項35～40のいずれかの方法。

## 【0239】

42. 前記アミンが、THF中の2Mジメチルアミンである、条項35～41のいずれかの方法。

## 【0240】

43. ステージ1が、以下の工程をさらに含む、条項35～42のいずれかの方法。

xiv. 塩化カルシウム、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムから選択される乾燥剤で有機画分を乾燥し、

50

- xv. 有機画分を濾過し、
- xvi. 1気圧未満の圧力下で有機画分を濃縮し、
- xvii. 濃縮された有機画分を第2の容器に添加し、
- xviii. 第2の容器に2~10容量の第2の溶媒を添加し、第2の溶媒がIPA、EtOAc、iPrOAc、MeCN、TBME、THF、2-MeTHFおよびトルエンから選択され、
- xix. 第2の容器の内容物を少なくとも1時間、好ましくは少なくとも2時間、45 ~ 55の間で攪拌し、
- xx. 第2の容器の内容物を15 と25 との間に冷却し、
- xxi. 濾液を得るために第2の容器の内容物を濾過し、この際、濾液が式IIの化合物を含み、
- xxii. 濾液を乾燥する。

10

## 【0241】

44. 第2の溶媒がTBMEおよびIPAから選択される、条項43の方法。

## 【0242】

- 45. ステージ2が、以下の工程を含む、条項35~44のいずれかの方法。
  - xxiii. 第3の容器に、式IIの化合物を1g以上加え、
  - xxiv. 5~20容量の間のエーテル溶媒を第3の容器に添加し、
  - xxv. 第3の容器に少なくとも15分間かけて、エーテル溶媒中の $\text{LiAl}^x\text{H}_4$ の0.8~1当量、好ましくはTHFに溶解した2Mの溶液を、第3の容器を-5 と65 との間の温度に維持しながら滴下して加え、
  - xxvi. 第3の容器の内容物を55 と65 との間で1時間~6時間、好ましくは2時間攪拌し、
  - xxvii. 第3の容器の内容物を10 と30 との間に冷却し、この際、第3の容器の内容物が、式Iの化合物を含む。

20

## 【0243】

- 46. ステージ2が以下の工程を含む後処理(workup)を含む、条項35~45のいずれかの方法。
  - xxviii. 5~20容量の酒石酸塩水溶液を第4の容器に添加し、
  - xxix. 式IIIの粗製化合物を含む組成物を、少なくとも15分間、好ましくは少なくとも30分間にわたって、15 と25 の間で第4の容器に添加し、
  - xxx. 第4容器の内容物を15 と25 との間で少なくとも30分間攪拌する。

30

## 【0244】

- 47. ステージ2がさらに以下の工程を含む、条項46に記載の方法。
  - xxxi. 水性画分から有機画分を分離させ、この際、有機画分が、式Iの化合物を含み、
  - xxxii. 第4の容器から水性画分を除去し、
  - xxxiii. 5~20容量のブライン溶液を第4の容器に添加し、
  - xxxiv. 第4の容器の内容物を15 と25 との間の温度で少なくとも5分間攪拌し、
  - xxxv. 式Iの化合物を含有する有機画分をフリー塩基として除去し、
  - xxxvi. 塩化カルシウム、硫酸マグネシウム及び硫酸ナトリウムから選択される乾燥剤を用いて有機画分を乾燥し、
  - xxxvii. 有機画分を濾過し、
  - xxxviii. 1気圧未満の圧力下で有機画分を濃縮する。

40

## 【0245】

- 48. ステージ3が以下の工程を含む、条項35~47のいずれかの方法。
  - xxxix. 第5の容器に、式Iの化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した酸性試薬の少なくとも1当量を加え、
  - xl. 1g以上の式Iの化合物をフリー塩基として、エタノール、IPA、iPrOAcおよびMeCNから選択される溶媒の5~20当量に溶解し、溶液を第5の反応容器に添加し、
  - xli. 第5の容器の内容物を72 以上の温度で攪拌し、
  - xlii. 第5の容器の内容物を濾過し、

50

- xliii. 濾液を第6の容器に添加し、内容物を67 ~ 73 の温度に冷却し、  
 xliv. 任意に、第6の容器を、式 I の化合物の薬学的に許容される塩の結晶形でシーディングし、  
 xlv. 第6の容器の内容物を67 ~ 73 の温度で少なくとも30分間攪拌し、  
 xlvi. 第6の容器の内容物を、1時間当たり2 ~ 8 の速度で-5 ~ 5 の温度まで冷却し、  
 xlvii. 第6の容器の内容物を濾過して、式 I の化合物の薬学的に許容される塩を含むフィルターケーキを生成する。

【0246】

49. 式 I の化合物またはその薬学的に許容される塩が、HPLCによる99%を超える純度で生成される、条項35 ~ 48のいずれかの方法。

【0247】

50. 条項35 ~ 49のいずれか1つの方法により得られる、条項31 ~ 34のいずれかの化合物。

【0248】

51. 幻覚的支援心理療法に使用するための、条項31 ~ 34 及び50のいずれかの化合物。

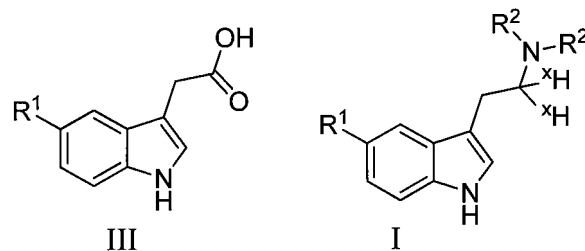
【0249】

52. (i)強迫性疾患、(ii)うつ病性障害、(iii)統合失調症、(iv)統合失調症型疾患、(v)不安障害、(vi)薬物乱用、および(vii)意欲消失障害から選択される精神疾患または精神病性疾患の治療に使用するための、条項31 ~ 34のいずれかの化合物。

【0250】

53. 式 I の化合物を合成するためのキットであって、当該キットが：  
 a. 式 III の化合物、  
 b. 2つ以上のカップリング剤、  
 c. 式  $(R^2)_2NH$  を有するアミン、  
 d.  $LiAl^xH_4$ 、および任意に、  
 e. 式 I の化合物の薬学的に許容される塩を結晶化するのに適した酸性試薬を含み、

【化9】



上式にて、 $LiAl^xH_4$ は、 $LiAlH_4$ 、 $LiAlD_4$ またはそれらの混合物であり、  
 各 $R^1$ は、独立して、 $R^3$ 、 $OR^3$ 、 $O(CO)R^3$ 、F、Cl、Br又はIから選択され、そして  
 各 $R^2$ 及び $R^3$ は、独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルから選択される。

【0251】

54. 条項31 ~ 34 及び51 ~ 54のいずれか1つの化合物を含む経口剤形。

【0252】

55. 式 I の化合物が、 $-d_1$ -デューテロ(deutero)-5-メトキシジメチルトリプタミン、  
 $-d_2$ -ジデューテロ(dideutero)-5-メトキシジメチルトリプタミンまたはこれらの混合物から  
 選択される、請求項31 ~ 54のいずれかの化合物、方法、キット、または経口剤形。

【実施例】

【0253】

$N,N$ -DMT 220.9g (フリー塩基として)を、スキーム2に示された化学式を用いて、 $N,N$ -  
 $-DMT$ フマレートとして製造した。6つの部分的に重水素化された混合物の別の4-6gもま

10

20

30

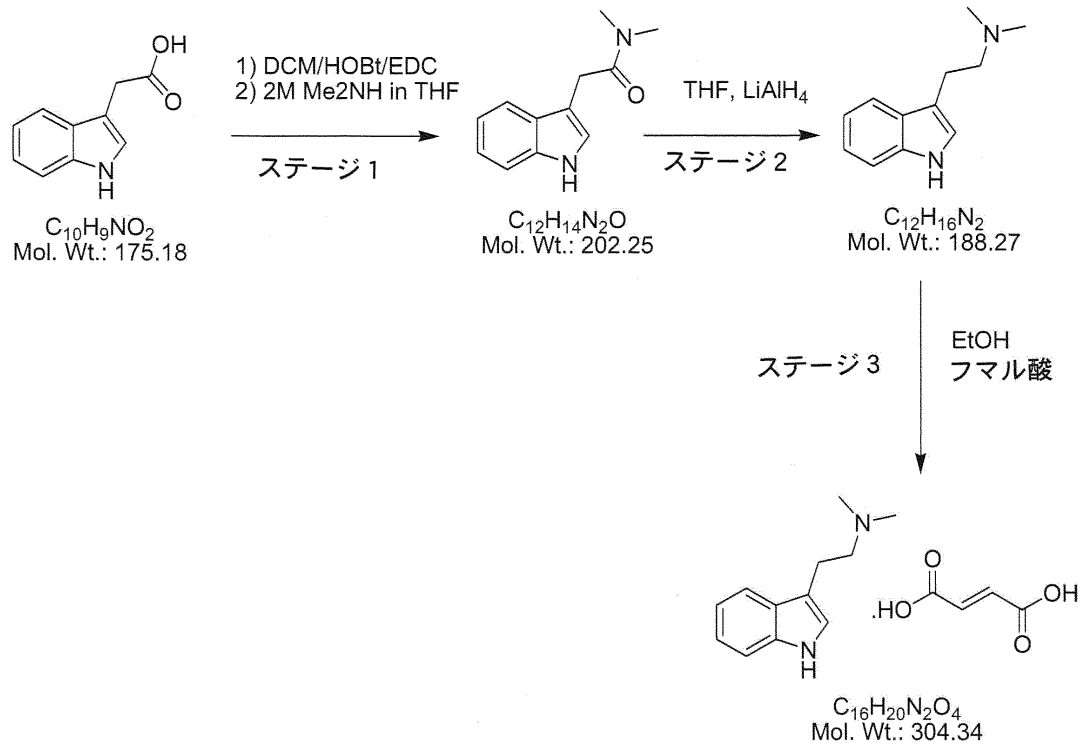
40

50

た、変更された条件を用いて製造した。

【 0 2 5 4 】

【 化 1 0 】



10

20

スキーム 2: フマル酸ジメチルトリプタミンの調製に使用される合成経路

【 0 2 5 5 】

DMT

ステージ 1 : インドール-3-酢酸とジメチルアミンのカップリング

N<sub>2</sub>下の5L容器に、インドール-3-酢酸(257.0g、1.467モル)、HOBt (~20%湿潤)(297.3g、1.760モル)およびDCM (2313mL)を入れて乳白色懸濁液を得た。次いで、EDC.HCl (337.5g、1.760モル)を16~22 で5分間にわたって滴下して投入した。THF (1100mL、2.200モル)中の2Mジメチルアミンを20~30 で20分間にわたって滴下して投入する前に、反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。得られた溶液を周囲温度で1時間攪拌し、ここではHPLCは1.1%インドール-3-酢酸および98.1%のステージ1を示した。その後、この反応混合物を10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1285mL)で充填し、5分間攪拌した。層を分離し、上側の水性層をDCM (643mL x 2)で抽出した。有機抽出物を一緒にし、飽和食塩水(643mL)で洗浄した。次いで、この有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、45 で減圧濃縮した。これにより、オフホワイトの粘着性固体としての未精製ステージ1 303.1gが得られた。次いで、この未精製物質を周囲温度に冷却する前に、TBME (2570mL)中のスラリーに50 で2時間入れ、濾過し、TBME (514mL x 2)で洗浄した。次いで、フィルターケーキを真空中にて50 で乾燥させると、HPLCで98.5%、NMRで 95%の純度にて、オフホワイトの固体としてステージ1 266.2g (収率=90%)が得られた。

30

40

【 0 2 5 6 】

ステージ 2 : DMTの調製

N<sub>2</sub>下の5L容器に、ステージ1(272.5g、1.347モル)およびTHF (1363mL)を投入し、オフホワイトの懸濁液を得た。次に、THF中の2.4M LiAlH<sub>4</sub> (505.3mL、1.213モル)を20~56 で35分間かけて滴下して琥珀色の溶液を得た。この溶液を2時間60 に加熱し、ここではHPLCはステージ1 ND、ステージ2 92.5%、Imp 1 2.6%、Imp 2 1.9%を

50

示した。反応が完了した混合物を周囲温度に冷却し、次いで20~30 ℃で30分間かけて25% Rochelle塩の溶液(水溶液) (2725mL)に滴下して入れた。得られた乳白色懸濁液を20~25 ℃で1時間攪拌し、その後、層を分離し、上側の有機層を飽和塩水(681mL)で洗浄した。次いで、有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、45 ℃で減圧濃縮した。得られた未精製油状物を、EtOH (545mL × 2)から共沸混合物を得た。これにより、HPLCで95.0%およびNMRによる 95%の純度にて、234.6g(収率=92%)のステージ2 が得られた。

#### 【0257】

ステージ3a (i)-(iii) : DMTフマレートの核結晶(seed crystal)の調製

(i)ステージ2 (100mg)を8容量の酢酸イソプロピルに取り、エタノール中の溶液としてフマル酸(1当量)を投入する前に50 ℃に加温した。次いで、室温に冷却する前にフラスコを50 ℃で1時間熟成させ、一晩攪拌し、白色の懸濁液を得た。固体を濾過により単離し、50 ℃で4時間乾燥して、161mgの生成物( 99%収率)を得た。HPLCによる純度は99.5%であり、NMRにより 95%であった。

10

(ii)方法(i)において酢酸イソプロピルをイソプロピルアルコールに置き換えると、一晩攪拌した後に白色の懸濁液が得られた。固体を濾過により単離し、50 ℃で4時間乾燥して、168mgの生成物( 99%収率)を得た。HPLCによる純度は99.8%で、NMRでは 95%であると測定された。

方法(i)において酢酸イソプロピルをテトラヒドロフランに置き換えると、一晩攪拌した後に白色の懸濁液が得られた。固体を濾過により単離し、50 ℃で4時間乾燥して、161mgの生成物( 99%収率)を得た。HPLCによる純度は99.4%であり、NMRでは 95%であると測定された。

20

x線粉末回折による分析により、各方法9i)~(iii)の生成物は、パターンAと標識されたものと同じであることが示された。

#### 【0258】

ステージ3b : DMTフマレートの調製

N<sub>2</sub>下の5Lフランチフラスコに、エタノール(2928mL)中の溶液として、フマル酸(152.7g、1.315モル)およびステージ2 (248.2g、1.315モル)を入れた。この混合物を75 ℃に加熱すると暗褐色溶液が得られた。この溶液を、予熱された(80 ℃)5Lジャケット付き容器に研磨濾過(polish filter)した。次いで、溶液を70 ℃に冷却し、パターンA (0.1重量%)をシーディングした後、5 ℃/時間の速度で0 ℃まで冷却する前に、シード(結晶核)を各30分間成熟させた。0 ℃でさらに4時間攪拌した後、バッチを濾過し、冷エタノール(496mL × 2)で洗浄し、次いで50 ℃で一晩乾燥させた。これにより、HPLCによる99.9%およびNMRによる 95%の純度にて、312.4g (収率=78%)のステージ3 が得られた。XRPD : パターンA。

30

#### 【0259】

5MeO-DMT

ステージ1 : 5-メトキシインドール-3-酢酸とジメチルアミンとのカップリング

N<sub>2</sub>下の(100mL)の3口フラスコに、5-メトキシインドール-3-酢酸(3.978g、19.385ミリモル)、HOBt (~20%湿潤)(3.927g、23.261mmol)およびDCM (40mL)を入れた。次に、EDC.HCl (4.459g、23.261ミリモル)を30 ℃未満で15分間にわたって滴下して入れた。この反応混合物を、周囲温度で1時間攪拌し、その後、2Mジメチルアミン(14.54mL、29.078mmol)を25 ℃未満で15分間かけて滴下した。1時間攪拌した後、HPLCは出発物質(SM、すなわち、5-メトキシインドール-3-酢酸)が残っていないことを示した。次いで、この反応混合物に10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(20mL)を入れ、5分間攪拌し、次いで分離した。下側の水層を取り出し、DCM(10mL × 2)で逆抽出した。有機抽出物を合わせ、飽和食塩水(10mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過した。濾液を真空中にて45 ℃で濃縮して、HPLCによる純度95.7%にて3.898gの活性(収率=87%)生成物を得た。

40

#### 【0260】

ステージ2 : 5MeO-DMTの調製

N<sub>2</sub>下の(100mL)の3口フラスコに、ステージ1メトキシ誘導体(3.85g、16.586ミリモ

50

ル)およびTHF(19.25mL)を投入した。次いで、THF中の2.4M LiAlH<sub>4</sub>(6.22mL、14.927ミリモル)を、30分かけて 40 にて滴下して加えた。この反応混合物を60 に1時間加熱し、ここではHPLCは0.1% SM(ステージ1メトキシ誘導体)が残ったことを示した。次いで、この反応混合物を周囲温度に冷却し、30 未満で30分かけて25% Rochelle塩(38.5mL)中にクエンチした。得られた懸濁液を、分離させる前に1時間攪拌した。次に、下側の水性層を除去し、上側の有機層を飽和食塩水(9.6mL)で洗浄した。次いで、有機物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した後、EtOH(10mL×2)から共沸混合物を得た。これにより、HPLCによる純度91.5%にて3.167gの活性(収率=88%)生成物を得た。

【0261】

ステージ3：5MeO-DMTフマレートの調製

10

N<sub>2</sub>下の50mLの3口フラスコに、フマル酸(1.675g、14.430ミリモル)および、EtOH(37.8mL)中のステージ2メトキシ誘導体(3.15g、14.430ミリモル)の溶液を入れた。次いで、この混合物を75 に1時間加熱したが、これは予想されるような溶液を生成せず、この混合物をさらに加熱して還流(78 )したが、依然として溶液は得られなかった。そのため、この懸濁液を0~5 に冷却し、濾過し、EtOH(8mL×2)で洗浄した後、50 で一晚乾燥させた。これにより、HPLCによる純度99.9%にて物質3.165g(収率=65%)が得られた。

【0262】

， -ジデューテロ-5-メトキシジメチルトリプタミン

ステージ1(5-メトキシインドール-3-酢酸とジメチルアミンのカップリング)については、上記を参照のこと。

20

【0263】

ステージ2： ， -ジデューテロ-5-メトキシジメチルトリプタミンの調製

N<sub>2</sub>下の100mLの3口フラスコに、ステージ1メトキシ誘導体(3.85g、16.586ミリモル)およびTHF(19.25mL)を投入した。次いで、THF(6.22mL、14.927ミリモル)中の2.4M LiAlD<sub>4</sub>を30分かけて 40 で滴下して入れた。この反応混合物を60 に1時間加熱し、ここではHPLCは0.1% SM(ステージ1メトキシ誘導体)が残ったことを示した。次いで、この反応混合物を周囲温度に冷却し、30 未満で30分かけて25% Rochelle塩(38.5mL)中にクエンチした。得られた懸濁液を1時間攪拌してから分離した。次に、下側の水性層を除去し、上側の有機層を飽和食塩水(9.6mL)で洗浄した。次いで、有機物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮して、EtOH(10mL×2)から共沸混合物を得た。これにより、HPLCによる純度91.5%にて3.196gの活性(収率=88%)生成物が得られた。

30

【0264】

ステージ3： ， -ジデューテロ-5-メトキシジメチルトリプタミンフマレートの調製

N<sub>2</sub>下の50mLの3口フラスコに、フマル酸(1.675g、14.430ミリモル)および、EtOH(37.8mL)中のステージ2メトキシ誘導体(3.15g、14.430ミリモル)の溶液を入れた。次いで、この混合物を75 に1時間加熱したが、これは予想されるような溶液を生成せず、この混合物をさらに加熱して還流(78 )したが、依然として溶液は得られなかった。そのため、この懸濁液を0~5 に冷却し、濾過し、EtOH(8mL×2)で洗浄した後、50 で一晚乾燥させた。これにより、HPLCによる純度99.9%にて3.165g(収率=65%)の物質が得られた。

40

【0265】

DMT化合物の重水素化混合物の合成

固体LiAlH<sub>4</sub>/LiAlD<sub>4</sub>混合物を用いたステージ2での変更された合成を、重水素化されていないDMTについての上記の方法を用いて、1.8当量のLiAlH<sub>4</sub>/LiAlD<sub>4</sub>対0.9当量を使用して採用した。

6回の重水素化反応を行った。

【0266】

DMT化合物の重水素化混合物(1:1 LiAlH<sub>4</sub>:LiAlD<sub>4</sub>を用いた)の代表的な合成法

N<sub>2</sub>下の250mLの3口フラスコにLiAlH<sub>4</sub>(1.013g、26.7ミリモル)、LiAlD<sub>4</sub>(1.120g、

50

26.7ミリモル)およびTHF(100ml)を入れた。得られた懸濁液を、ステージ1(6g、29.666ミリモル)を20~40℃で15分間にわたって滴下して入れる前に、30分間攪拌した。次いで反応混合物を2時間還流(66℃)して加熱し、ここではHPLCはステージ1が残っていないことを示した。この混合物を0℃に冷却し、25% Rochelle塩(水溶液)(120ml)にて30分かけて30℃未満でクエンチした。得られた乳白色の懸濁液を1時間攪拌し、次いで分離させた。下側の水性層を除去し、上側の有機層を飽和食塩水(30mL)で洗浄した。次いで、有機物をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。これにより、4.3gの未精製物質が得られた。次いで、この粗製物をエタノール(52mL)中に取り、75℃に加熱する前にフマル酸(2.66g、22.917ミリモル)で充填した。得られた溶液をさらに1時間0~5℃に冷却する前に、周囲温度まで一晩冷却した。固体を濾過により単離し、冷エタノール(6.5mL × 2)で洗浄した。フィルターケーキを50℃で一晩乾燥して、HPLCによる純度99.9%で、NMRによる純度95%にて5.7g(収率=63%)の生成物を得た。

10

## 【0267】

## 重水素化の程度の評価

これは、LCMS-SIM (SIM=単一イオンモニタリング)によって行われ、分析により、N,N-ジメチルトリプタミンの保持時間における、三重水素化されたN,N-ジメチルトリプタミン化合物(N,N-ジメチルトリプタミン(D0)、 $\alpha$ -デューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン(D1)および $\beta$ -ジューテロ-N,N-ジメチルトリプタミン(D2))の各質量についての分離イオンカウントを得た。次いで、各成分の百分率を、これらのイオンカウントから計算した。

例えば、%D0=[D0/(D0+D1+D2)] × 100

20

## 【0268】

## HPLCパラメータ

システム：Agilent 1100/1200シリーズ液体クロマトグラフまたは同等物

カラム：トリアート(Triart)フェニル；150 × 4.6mm、3.0 μm粒子サイズ(Ex：YMC、Part number：TPH12S03-1546PTH)

移動相A：水：トリフルオロ酢酸(100：0.05%)

移動相B：アセトニトリル：トリフルオロ酢酸(100：0.05%)

勾配：	時間	%A	%B
	0	95	5
	13	62	38
	26	5	95
	30.5	5	95
	31	95	5

30

流量：1.0mL/分

停止時間：31分 実行後：4分

注入量：5 μl 洗浄バイアル：N/A

カラム温度：30℃ 混合

波長：200nm,(4nm) 参照：N/A

## 【0269】

## 質量分析パラメータ

システム：Agilent 6100シリーズ四重極LC-MSまたは同等物

乾燥ガス流：12.0L/分 乾燥ガス温度：350

噴霧器圧力：35psig

フラグメンター(Fragmentor)：110 Gain：1.00

## 【0270】

Cpd	RT	RRT	濃度	希釈剤	検出	質量
DO	10.64	1.00	0.30mg/ml	CH <sub>3</sub> CN：H <sub>2</sub> O(50：50)	(+)SIM	189.10m/z
D1	10.64	1.00	0.30mg/ml	CH <sub>3</sub> CN：H <sub>2</sub> O(50：50)	(+)SIM	190.10m/z
D2	10.64	1.00	0.30mg/ml	CH <sub>3</sub> CN：H <sub>2</sub> O(50：50)	(+)SIM	191.10m/z

MS-SIM範囲は、目標質量 ± 0.1m/zである

50

## 【 0 2 7 1 】

6つの重水素化反応物についてのデータが以下の表 2 に示されている：

【表 2】

混合物 No. (LiAlH <sub>4</sub> :LiAlD <sub>4</sub> 比)	インプ ット (ステ ージ 1)	アウトプ ット ス テージ 3 (収率)	HPLC による 純度	NMR による 純度	重水素化 %		
					D <sub>0</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>
1 (SPL026) (0:1)	5 g	5.3 g (65%)	99.7%	>95%	0.7%	2.7%	96.6%
2 (1:1)	6 g	5.699 g (63%)	99.9%	>95%	30.0%	48.3%	21.7%
3 (1:2)	5 g	4.206 g (52%)	99.9%	>95%	16.5%	46.8%	36.8%
4 (1:3)	5 g	5.558 g (68%)	99.8%	>95%	9.3%	41.5%	49.2%
5 (2:1)	5 g	4.218 g (52%)	99.9%	>95%	47.5%	41.3%	11.2%
6 (3:1)	5 g	5.0 g (62%)	99.4%	>95%	57.5%	35.3%	7.4%

10

20

## 【 0 2 7 2 】

DMT(SPL026)と6つの重水素化化合物の混合物のin vitro固有クリアランス

固有クリアランスのin vitro測定は、in vivo肝クリアランスを予測するための貴重なモデルである。肝臓は体内の薬物代謝の主な器官であり、無傷細胞中に存在する相Iおよび相II薬物代謝酵素の両方を含む。

30

## 【 0 2 7 3 】

目的

ヒト肝細胞を使用して、DMTに対する重水素化DMT類似物混合物のin vitro固有クリアランスを評価する。

## 【 0 2 7 4 】

実験の説明

10人のドナー(0.545百万細胞/mL)からプールされたヒト(混合性別)肝細胞を使用して、DMTおよび6つの重水素化類似体のin vitro固有クリアランスを調査した。

## 【 0 2 7 5 】

全ての試験化合物、並びにスマトリプタン、セロトニン、ベンジルアミンコントロールについて5 μMの濃度を使用した。この濃度は、モノアミン酸化酵素(MAO)のMichaelis定数(K<sub>m</sub>)を維持しながら、信号対雑音比を最大化するために選択された。ジルチアゼムおよびジクロフェナク(diclofenac)コントロールは、実験室有効濃度の1 μMで使用した。

40

## 【 0 2 7 6 】

試験化合物を96ウェルプレート内の肝細胞懸濁液と混合し、37 °Cで60分間インキュベートした。懸濁液を連続的に攪拌した。7つの時点で、少量のアリコートを取り出し、その中の試験化合物/ブレンド濃度をLC-MS/MSにより測定した。測定された時点は、2、4、8、15、30、45、および60分であった。

## 【 0 2 7 7 】

50

以下のLC-MS/MS条件を分析に使用した：

装置： Thermo Vanquish UPLCシステムを備えたThermo TSQ Quantiva

カラム： Luna Omega 2.1x50mm 2.6 μm

溶媒A： H<sub>2</sub>O+0.1%ギ酸

溶媒B： アセトニトリル+0.1%ギ酸

流量： 0.8ml/分

注入容量：1 μl

カラム温度：65

勾配：

【表 2 - 1】

10

時間(分)	% 溶媒 B
0.00	5.0
0.90	75.0
1.36	99.0
1.36	5.0
1.80	5.0

20

MSパラメータ：

陽イオンプレー電圧： 4000V

気化器温度： 450

イオン移動チューブ温度： 365

シースガス： 54

補助ガス： 17

掃引ガス： 1

滞留時間 8 ms

MRM転移：

30

・ DO=質量対充填比189.14 58.16

・ D1=質量対充填比190.14 59.17

・ D2=質量対充填比191.14 60.17

【0 2 7 8】

MRM転移は、重水素を含まない(D0転移の場合)か、高レベルのD1またはD2重水素化(それぞれD1およびD2転移の場合)を含むDMTサンプルの予備分析から決定された。

【0 2 7 9】

次に、得られた濃度-時間プロファイルを、固有クリアランス(CLint)と半減期( $t^{1/2}$ )を計算するために用いた。これを行うために、各分析物のMSピーク面積またはMSピーク面積/IS応答を、X軸上のサンプリング時間(分)に対してy軸上の自然対数スケールでプロットする。この線の勾配が除去率定数である。これは、 $-\ln(2)/$ 勾配によって半減期に変換される。固有クリアランスは、勾配/除去率定数から計算され、式は、 $CL_{int} = (-1000 \times \text{勾配}) / \text{細胞密度}(1E6 \text{細胞}/\text{ml})$ であり、マイクロリットル/分/百万セルの単位が得られる。

40

【0 2 8 0】

結果

固有クリアランスと半減期値を、DMTと上記の6つの重水素化混合物について計算した。これらのデータを、D0、D1およびD2の比率に応じて重み付けし、各化合物混合物の全体的な固有クリアランスと半減期値を得た(表3)。

【0 2 8 1】

50

## 【表 3】

表 3: DMT と 6 つの重水素化混合物の *in vitro* 固有クリアランスと計算された半減期

化合物名又は混合物 No (表 1 による)	LiAlH <sub>4</sub> :LiAlD <sub>4</sub> 入力比	D <sub>0</sub> :D <sub>1</sub> :D <sub>2</sub> 出力比	分子量	固有クリアランス ( $\mu\text{L}/\text{min}/\text{百万}$ 細胞)	半減期 (min)
DMT (SPL026)	1:0	100:0:0	188.269	13.77	92.39
1	0:1	0.7:2.7:96.6	190.240	7.15	178.79
2	1:1	30.0:48.3:21.7	189.192	10.46	125.80
3	1:2	16.5:46.8:36.8	189.669	9.36	140.43
4	1:3	9.3:41.5:49.2	189.676	11.14	116.84
5	2:1	47.5:41.3:11.2	188.910	10.99	119.61
6	3:1	57.4:35.3:7.4	188.961	13.64	95.04

10

## 【0282】

20

データは、回帰分析を用いて線形モデルと適合され、DMTの<sup>13</sup>C-炭素での重水素富化は分子量(MW)の増加に伴って固有クリアランスを直線的に減少させるため、同定された範囲内で正確に予測できる半減期を有するDMT薬物物質の製造が可能になることが明らかになった。

## 【0283】

96.6%のD<sub>2</sub>-DMTを含む混合物1において最も大きな変化が見られ、重水素化されていないDMTと比較して固有クリアランス率がほぼ半分になり(図4)、半減期がほぼ2倍になる(図3)。重水素化の中間混合物(混合物2~5)は、分子量と関連した方法で固有クリアランスを減少させた(図4)。

## 【0284】

30

## 結論

これらのデータは、DMTの<sup>13</sup>C-炭素での重水素富化が増加すると、代謝安定性が増加し、クリアランスの減少およびより長い半減期をもたらすことを示している。特に、本発明の方法による重水素富化DMT含有薬物物質の製造のための投入還元剤が、1:2.5~2.5:1の比率のLiAlH<sub>4</sub>とLiAlD<sub>4</sub>を含む場合、MWと半減期との間に線形関係が存在する。式IIのプロチオ、モノ-およびジ-デューテロ化合物の類似の混合物の相対的な半減期は、プロチオ、モノ-およびジ-デューテロDMTの混合物についてここで観察された傾向を反映すると予想される。式IIIの化合物の<sup>13</sup>C-炭素での重水素富化の増加は、代謝安定性を増加させ、クリアランスの減少およびより長い半減期をもたらすと予想される。

## 【0285】

40

DMTについての最良の態様  
ステージ 1

50

【表 4 - 1】

ステップ No.	処理	コメント
1A	水 (4.5 mL / g) に $K_2CO_3$ (0.5 g / g の限定反応物質) を溶解して、 $K_2CO_3$ (aq) の溶液を調製する	発熱に注意 ステップ 11 にて使用
2A	$NaCl$ (0.625 g / g) を水 (1.875 mL / g) に溶解して、塩水 (aq) の溶液を調製する	ステップ 25 にて使用
1	3-インドール酢酸 (1 g / g、限定反応物質) を容器に入れる	オフホワイトの固体 総体積=1vol
2	HOBt (0.926 g/g 活性, 1.2 eq)を入れる	白色の固体、投入量の計算は、通常約 20%未満の水を含む HOBt の有効量についてのものである。  総体積=1.92vol
3	DCM (9 mL/g)を入れる	総体積=10.92vol

10

20

【 0 2 8 6 】

30

40

50

【表 4 - 2】

4	攪拌機を始動し、容器の内容物を 20±10℃ で攪拌する	257g スケールでは発熱は観察されなかった この時点では白色懸濁液 保持点 - 反応混合物は少なくとも 72 時間安定	10
5	重要ステップ 5 ~ 18 は 8 時間以内に完了することが望ましく、これが行われない場合は、進行しないことが推奨される。  EDC.HCl(1.31g/g、1.2 当量)を 20±10℃ で少なくとも 5 分間かけて少しずつ投入する	注意 - 発熱添加(添加速度 5 分、Huber 温度制御装置を 20℃ に設定し、257g スケールで 15~23℃)。 バッチは添加が進行することによって琥珀色の溶液を形成するが、一部の最小 EDC 固体が塊状物中に存在し得る。  総体積=12.23vol	20
6	残留 EDC・HCl を容器中にすすぐために DCM (1 mL/g)を使用する		
7	容器の内容物を 20±10℃ で少なくとも 1 時間攪拌する	典型的には、この時点で溶液であるが、最小限の EDC・HCl 固体が塊状で存在することがあり得る。  総体積=13.23vol	30
8	THF 中の 2M ジメチルアミン (4.281mL/g、1.5 当量)を 20±10℃ で少なくとも 15 分間かけて投入する	注意-発熱添加(添加速度 20 分、Huber 温度制御装置を 10℃ に設定し、257g スケールで 20~30℃)。  総体積=16.51vol	
9	容器の内容物を 20±10℃ で少なくとも 1 時間攪拌する		40

【 0 2 8 7 】

【表 4 - 3】

10	IPC 1	300 MeCN 中の希釈液 1  この時点で攪拌時間を最小限にするため、全ての RTID が IPC 1 の前に実行されることを確実にする。	
11	ステップ 1A からの予め調製した $K_2CO_3$ の溶液 (aq) を $20\pm 10^\circ C$ で投入する	257g スケールでは、一部として添加しても発熱は観察されず。  総体積=21.51vol	10
12	容器の内容物を $20\pm 10^\circ C$ で少なくとも 5 分間攪拌する		
13	攪拌機を停止し、層を分離させる	257g スケールでの迅速な分離<5 分。 上層(水性)-無色/淡黄色 下層(DCM)-琥珀色	20
14	下側有機層を除去し、上部水層を容器中に残す	ステップ 24 で使用するための下層有機層を保存する	
15	DCM (2.5mL/g) を $20\pm 10^\circ C$ で容器に投入する	総体積=7.5vol	
16	容器の内容物を $20\pm 10^\circ C$ で少なくとも 5 分間攪拌する		
17	攪拌機を停止し、層を分離させる	257g スケールでの迅速な分離<5 分。 上層(水性)-無色/淡黄色 下層(DCM)-琥珀色	30
18	下側有機層を除去し、上部水層を容器中に残す	ステップ 24 で使用するための下層有機層を保存する	
19	DCM (2.5mL/g) を $20\pm 10^\circ C$ で容器に投入する	総体積=7.5vol	
20	容器の内容物を $20\pm 10^\circ C$ で少なくとも 5 分間攪拌する		
21	攪拌機を停止し、層を分離させる	257g スケールでの迅速な分離<5 分。	40

【 0 2 8 8 】

【表 4 - 4】

		上層(水性)-無色/淡黄色 下層(DCM)- 琥珀色	
22	下層の有機層を除去する	ステップ 24 で使用するために、下側有機層を保存する。	
23	上層の水層を除去する	HPLC で分析し、COSHH に従って廃棄する。	
24	ステップ 14、18 および 22 からの DCM 抽出物を容器に戻す		10
25	ステップ 2A からの予め調製した塩性溶液を 20±10℃で投入する	総体積=22.5vol	
26	容器の内容物を 20±10℃で少なくとも 5 分間攪拌する		
27	攪拌機を停止し、層を分離させる	257g スケールでの迅速な分離<5分。 上層(水性)-無色/淡黄色 下層(DCM)- 琥珀色	20
28	下層の有機層を除去する	保持点 - 少なくとも 72 時間、溶液として安定な有機層	
29	上層の水層を除去する	HPLC で分析し、COSHH に従って廃棄する。	
30	ステップ 28 からの下側 DCM 層を MgSO <sub>4</sub> 上で乾燥させる		
31	バッチを濾過する		
32	DCM (化学者によって判断される)を容器に投入し、これを用いてフィルターケーキ上の残留固形物を洗浄する	展開中に典型的には 1~2 体積が使用される	30
33	ろ液を減圧 T <sub>max</sub> =50℃で濃縮する		
34	予想される粗質量~1.18g/g~1.21g/g	粗製物は典型的にはオフホワイトの固体で、ステップ 35 で使用する前に予備粉碎を必要とすることがある。	
35	ステップ 33 からの粗物質を清浄な容器に投入する		40

【 0 2 8 9 】

【表 4 - 5】

36	TBME(10mL/g) を投入する	257g スケールでは発熱は観察されなかった
37	容器の内容物を 50±5℃で少なくとも 2 時間攪拌する	これは均質な懸濁液を与えるためであり、2 時間攪拌した後にまだ目に見える塊がある場合には、均質な懸濁液が得られるまで攪拌を続ける。  保持点 - 少なくとも 72 時間安定
38	容器の内容物を 20±5℃に冷却する	
39	バッチを濾過する	次のステップに進む前に、乾燥を行う
40	TBME (5mL/g)を容器に入れ、これを用いてフィルターケーキ上の残留固形物を洗浄する	次の洗浄に進む前に、それぞれ洗浄乾燥させる
41	フィルターケーキをオープンから取り出す	
42	フィルターケーキを 50℃で少なくとも 16 時間乾燥させる	
43	予想バッチ重量~1.036g/g、収率 90%	

10

20

## 容器洗浄

ステップ	処理	情報
32	DCM で汚染除去した後、水/メタノール洗浄を行う	-
40	DCM で汚染除去した後、水/メタノール洗浄を行う	-

30

## 応力試験

ステップ No	処理	情報
4	室温で 72 時間攪拌した	安定
7	完全な反応混合物をさらに 18 時間攪拌した	不安定 - 一晩攪拌しない。
8	完全な反応混合物をさらに 18 時間攪拌した	不安定 - 一晩攪拌しない。
18	DCM/K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 混合物を一晩保持した	安定

40

【 0 2 9 0 】

50

【表 4 - 6】

28	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> と塩水洗浄後、72 時間保持した	安定
33	濃縮(~2~3vol)反応混合物を 45℃で 18 時間保持した	安定
37	スラリーを、50℃で 2 時間攪拌した後、さらに 18 時間および 72 時間保持した	安定
42	50℃で 72 時間バッチ乾燥した	安定

## 溶媒及び試薬のリスト

溶媒 / 試薬	仕様
3-インドール酢酸	標準 - Carbosynth、カタログ番号: FI09866、純度:98%
DCM	標準
EDC	標準フルオロケム、カタログ番号: 0241810、純度:99%
HOBt	標準 - フルオロケム、カタログ番号: M02875、純度:99%
THF 中の 2 M ジメチルアミン	サンプルしない
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	標準 - dev にて使用される Brenntag 325 メッシュ
Water	サンプルしない - 精製されたもの
NaCl	標準

## 処理解析

5

## 工程分析 1 のステージ 1

試験	仕様制限
HPLC (N,N-DMT 法, 220 nm) - MeCN 中の 300 希釈にて 1	段階 1 中間体 1-(相対保持時間(RRT)1.377)は (NMT)0.15%以下 ステージ 1 中間体 2-(RRT 1.488)NMT 0.15% 3-インドール酢酸-(RRT 0.966) NMT 2.0% ステージ 1 -(RRT 1.0、保持時間(RT)- 14.029 min)(NLT)97.0%以上 HOBt -(RRT 0.458)は統合されない

【 0 2 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

## ステージ 1B 中間解析- 必要とされる QA チェック

試験	仕様制限
外観	報告結果
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )による同定	スペクトルは基準に適合する
HPLC (N,N-DMT 法, 220 nm)	ステージ 1 中間体 1-(RRT 1.377)報告結果－典型的には ND ステージ 1 中間体 2-(RRT 1.488)報告結果－典型的には ND 3-インドール酢酸-(RRT 0.966)報告結果－典型的には(LT)0.2%未満 ステージ 1-(RRT 1.0、RT-14.029min)報告結果－典型的には NLT 97% HOBt -(RRT 0.458)報告結果－典型的には NMT 2%

10

20

## ステージ 2

ステップ No.	処理	コメント
1	ステージ 1(1g/g 制限試薬)を容器 1 に投入する	オフホワイトの固体  総体積=1vol
2	IPC 1	カールフィッシャー滴定(KF)NMT 200ppm による THF 含水量
3	THF (5mL/g)を容器 1 に投入する	総体積=6vol
4	攪拌を開始し、容器の内容物を 20±10℃で攪拌する	この時点でオフホワイトの懸濁液
5	THF 中の 2M LiAlH <sub>4</sub> (2.225mL/g、0.9 当量)を容器 1 に 30±35℃で少なくとも 30 分間かけて滴下して投入する	注意 -高度に発熱性の添加(35 分の添加速度で 272.5g スケールにて 18~58℃、Huber 温度制御ユニットを 20℃に設定)。

30

40

【 0 2 9 2 】

50

【表 4 - 8】

		<p>2.4 M LiAlH<sub>4</sub> (1.854 g/g)を THF (0.371mL/g)で希釈し、発生中に 2M の LiAlH<sub>4</sub>を得た。</p> <p>バッチは、典型的には添加の途中、～1/3～1/2 の琥珀色の溶液を形成する</p> <p>総体積=8.225vol</p>	10
6	容器 1 の内容物を 60±5℃に加熱する		
7	容器 1 の内容物を 60±5℃で少なくとも 2 時間攪拌する	不安定 -温度で一晩攪拌しない	
8	IPC 2		
9	容器 1 の内容物を 20±10℃に冷却する	<p>保持点- 18時間安定であるが、72 時間攪拌すると不純物プロフィールが増加する</p> <p>推奨 - このステップで必要以上に長く保持しない。</p>	20
10	ロッシェル塩(2.5g/g)を容器 2 に投入する	総体積=2.5vol	
11	水(7.5mL/g)を 20±10℃で容器 2 に投入する	総体積=10vol	
12	攪拌機を始動させ、容器 2 の内容物を 20±10℃で少なくとも 15 分間攪拌して、溶液を得る	しかしながら、典型的に、この時点での溶液には、いくらかの最小限のロッシェル塩がまだ存在することがある。	
13	容器 1 の内容物を 20±10℃で少なくとも 30 分間かけて容器 2 に投入する	<p>注意 -高度に発熱性の添加(30 分の添加速度で 272.5g スケールで 18~28℃、Huber 温度制御ユニットを 0℃に設定)。</p> <p>添加が進行することにつれて乳白色の懸濁液が形成され、容器壁への付着を避けるために十分な攪拌を確実にする。</p>	30

40

【 0 2 9 3 】

50

【表 4 - 9】

		総体積=18.225vol	
14	20±10℃で THF(0.5mL/g)を容器 1 に投入する	これはラインリンスであり、形成中には行われぬ。しかしながら、大規模(50 L)処理では必要とされることがある。 総体積=18.725vol	
15	容器 1 の内容物を 20±10℃で少なくとも 5 分間攪拌する		10
16	容器 1 の内容物を 20±10℃で少なくとも 15 分間かけて容器 2 に投入する		
17	容器 2 の内容物を 20±10℃で少なくとも 1 時間攪拌する	保持点- クエンチされた反応混合物は少なくとも 72 時間安定である	
18	攪拌機を停止し、層を少なくとも 30 分間分離させる。	272.5g スケールでは 5 分未満の速い分離であるが、30 分の分離時間はステップ 19 での下層の取出しを助ける。 上層(有機)- 透明な琥珀色溶液 下層(水性)- 乳白色懸濁液が沈降し、底部に固体を有する淡黄色溶液が得られる。	20
19	下側の水層を除去し、上側の有機層を容器中に保持する	HPLC で分析し、COSHH に従って廃棄する。	
20	NaCl (0.625g/g)を水(1.875mL/g)に溶かして塩水溶液(aq)を調製する	ステップ 21 で使用するため	30
21	20±10℃で、ステップ 20 からの予め調製した溶液を容器 2 に投入する	総体積 =10.725vol	
22	容器 2 の内容物を 20±10℃で少なくとも 5 分間攪拌する		
23	攪拌機を停止し、層を分離させる	272.5g スケールで 5 分未満の迅速な分離	40

【 0 2 9 4 】

【表 4 - 1 0】

		上層(有機)–暗褐色溶液 下層(水性)–淡黄色	
24	下側の水層を除去する	HPLC で分析し、COSHH に従って廃棄する。	
25	上側の有機層を除去する	ステップ 26 で使用するために貯蔵する	
26	ステップ 25 から上側の有機層を MgSO <sub>4</sub> 上で乾燥させる		10
27	バッチを濾過する		
28	THF(化学者によって判断される)を容器に投入し、フィルターケーキ上の残留固体を洗浄するために、これを使用する	典型的には、形成中に 1~2 体積が使用される	
29	ろ液を減圧 T <sub>max</sub> =50℃で濃縮する	保持点 – 少なくとも 72 時間安定	
30	EtOH (2mL/g)を投入する		
31	真空中で T <sub>max</sub> =50℃で濃縮する		
32	IPC 3	IPC が満たされない場合、ステップ 30~31 を繰り返す	20
33	予想バッチ重量 0.792g/g、収率 91%	典型的には、放置すると結晶化することがある琥珀色の油。 典型的にはこの時点で 3~5%の EtOH を含有するが、これはスケールに応じて変化し得る。	

## 容器洗浄

ステップ	処理	情報
33	THF で汚染除去した後、アセトン/水洗浄を実施する	-

## 応力試験

ステップ No	処理	情報
7	完了 rxn を 60℃で 18 時間および 72 時間保持した	不安定 – 一晚攪拌しない

【 0 2 9 5】

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

7	完了 rxn を室温に冷却し、18 時間および 72 時間保持した	18 時間安定で、72 時間攪拌すると不純物プロファイルが増加する
17	室温で 18 時間および 72 時間保持した	安定
18	攪拌を停止し、層を 18 時間および 72 時間に保持した	安定
29	混合物を 50℃で 18 時間および 72 時間保持した	安定

10

## 溶媒及び試薬のリスト

溶媒 / 試薬	仕様
THF	標準 - NMT 200ppm KF による水
2.4 M LiAlH <sub>4</sub>	サンプルしない - Aldrich, Cat number: 1002778187
Rochelle's 塩	標準 - Alfa Aesar, Cat number: A10163, 純度 99%
NaCl	標準
水	サンプルしない - 精製されたもの
MgSO <sub>4</sub>	標準

20

## 処理解析

## 5 工程分析 1 のステージ 2

試験	仕様制限
KF による THF の含水率	NMT 200ppm

## 工程分析 2 のステージ 2

試験	仕様制限
HPLC (N, N-DMT 方法、220nm) - MeOH 中 300 希釈で 1	ステージ 1(RRT 1.305)- NMT 0.15% ステージ 2(RRT 1.0 10.7min)- 通常 94% ステージ 2 不純物 1(RRT 1.269)典型的には 2.7% ステージ 2 不純物 2(RRT 1.416)典型的には 1.9% HOBt -(RRT 0.603)は統合されない

30

## 工程分析 3 のステージ 2

試験	仕様制限

40

【 0 2 9 6 】

50

【表 4 - 1 2】

NMR (CDCl <sub>3</sub> )による THF/EtOH 含有率	THF - NMT 720ppm EtOH - 報告結果
--	---------------------------------

## ステージ 2B の中間解析 - 必要とされる QA チェック

試験	仕様制限
外観	報告結果
<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> )による同定	スペクトルは基準に適合する
HPLC (N,N-DMT 法, 220 nm) - MeOH 中 300 希釈で 1	ステージ 1(RRT 1.305)報告結果 - 典型的には ND ステージ 2(RRT 1.0 10.700 分) 報告結果 - 典型的には 95.0% ステージ 2 不純物 1(RRT 1.269) 報告結果 - 典型的には 3.2% ステージ 2 不純物 2(RRT 1.416) 報告結果 - 典型的には ND HOBt -(RRT 0.603)報告結果 - 典型的には 0.1%

10

20

## ステージ 3

ステップ No.	処理	コメント
1	ステージ 2(1g/g 活性、制限試薬)を 20±20℃で EtOH(10mL/g)に溶解する	NMR 純度に基づくステージ 2 活性含有量。典型的には 3.5% EtOH -(100~3.5=96.5%活性)  ステージ 2B は典型的には油であるが、放置すると結晶化することがある。  これは、248g スケールにてロータリーエバポレーターを用いて、40℃で~15 分間溶解して行った
2	フマル酸(0.616g/g、1 当量)を容器 1 に投入する	フマル酸は白色の結晶性固体である

30

40

【 0 2 9 7】

50

【表 4 - 1 3】

3	20±10℃で、ステップ 1 からの予め製造した溶液を容器 1 に投入する	
4	EtOH (2mL/g)を使用して、任意の残留ステージ 2B およびフマル酸を容器 1 にすすぐ	
4	攪拌機を始動し、20±10℃で攪拌する	この時点ではフマル酸の薄い懸濁液
5	容器の内容物 1 を 75±3℃に加熱する	褐色溶液は、典型的には 65℃を超える温度で形成される 不安定—一晚攪拌しない
6	容器 2 を 75±3℃に予熱する	
7	容器 1 の内容物を 75±3℃で容器 2 に研磨濾過	発生にて使用した真空移送
8	容器 2 の内容物を 70±3℃に冷却する	この混合物は、この時点でまだ溶液でなければならない。
9	N, N-DMT フマル酸(パターン A)種 (0.001g/g)を容器 2 に投入する	この段階で少量の種子が見えるはずである。
10	容器 2 の内容物を 70±3℃で少なくとも 30 分間攪拌する	薄い懸濁液は、典型的にはこの段階の間に発生する。 不安定—一晚攪拌しない
11	容器 2 の内容物を 5℃/時間の速度で 0±5℃に冷却する	これには~14 時間かかるはずである。 サスペンションは典型的には、冷却が進むにつれて発生する
12	容器 2 の内容物を 0±5℃で少なくとも 1 時間攪拌する	
13	容器 2 の内容物を濾過する	
14	EtOH (2mL/g)を 20±10℃で容器 2 に投入する	EtOH は、研磨濾過しなければならない
15	容器 2 の内容物を 0±5℃に冷却する	
16	容器 2 の内容物を用いて、ステップ 13 からのフィルターケーキを洗浄する	洗浄液を適用する前に、フィルターケーキを引っ張って乾燥させ、滑らかにすることを確実にする。
17	EtOH (2mL/g)を 20±10℃で容器 2 に投入する	EtOH は、研磨濾過しなければならない
18	容器 2 の内容物を 0±5℃に冷却する	

10

20

30

40

【 0 2 9 8】

50

【表 4 - 1 4】

19	容器 2 の内容物を用いて、ステップ 13 からのフィルターケーキを洗浄する	洗浄液を適用する前に、フィルターケーキを引っ張って乾燥させ、滑らかにすることを確実にする。
20	フィルターケーキ乾燥物を少なくとも 30 分間引っ張る	
21	フィルターケーキをオープンに排出する	典型的な湿重量 1.3~1.4g/g
22	50℃で少なくとも 16 時間乾燥させる	
23	IPC 1	IPC が満たされない場合は、50℃で乾燥を続け、適切な間隔でサンプリングする。50℃で少なくとも 72 時間乾燥しても IPC がまだ満たされない場合は、技術的アドバイスを求める。
24	予想バッチ重量 1.26g/g、収率 78%	
25	仕様書に従って最終製品分析のために提出する	

10

## 容器洗浄

ステップ	処理	情報
8	水、次いでアセトン容器 1 から除去する	水に非常に溶けやすい API
25	水、次いでアセトン容器 2 から除去する	水に非常に溶けやすい API

20

## 応力試験

ステップ No	処理	情報
1	ステージ 2B を EtOH 溶液として 1 週間保持した	安定
7	75±3℃で 18 および 72 時間保持した	不安定 -- 一晚攪拌しない
22	50℃で 18 および 72 時間乾燥	安定
22	ウェットケーキを密閉容器に入れ、50℃で 18 および 72 時間保持した	安定

30

## 溶媒及び試薬のリスト

溶媒 / 試薬	仕様
フマル酸	標準 - カタログ番号: A10976、純度: 99%、供給元: Alfa Aesar
EtOH	標準

40

【 0 2 9 9 】

【表 4 - 1 5】

## 工程分析 1 におけるステージ 3 - 必要とされる QA チェック

試験	仕様制限
<sup>1</sup> H-NMR (DMSO)による EtOH 含有量	NMT 0.5% - (典型的には 0.05%)

50

【 図面 】

【 図 1 】

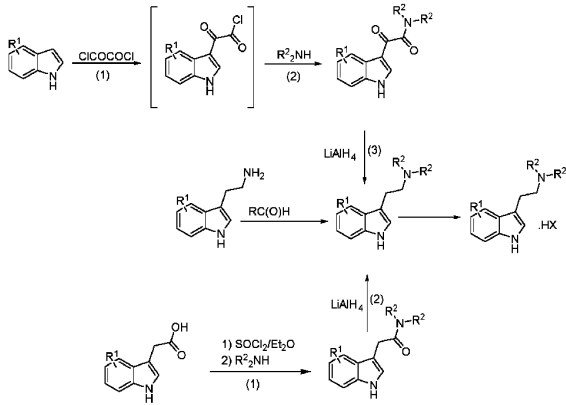


Fig. 1

【 図 2 】

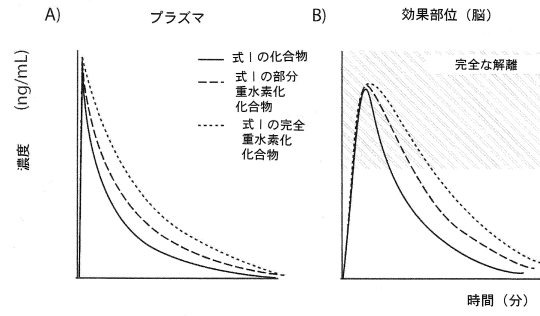


Fig. 2

10

【 図 3 】

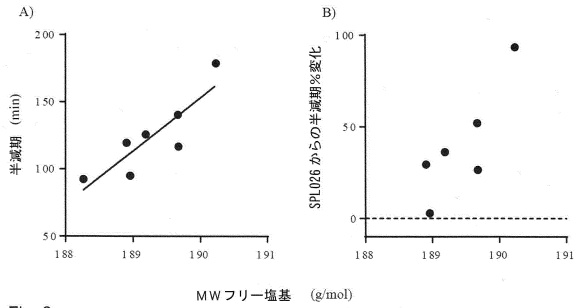


Fig. 3

【 図 4 】

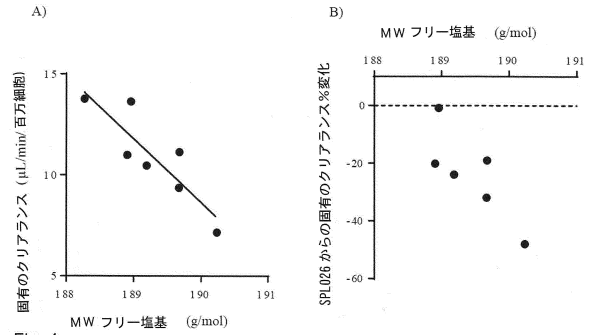


Fig. 4

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
A 6 1 P 25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/30		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 4	

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

(31)優先権主張番号 2008303.6

(32)優先日 令和2年6月2日(2020.6.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関

英国(GB)

## 早期審査対象出願

(72)発明者 チャブ, リチャード

イギリス国、ロンドン イーシー２エイ ４ビーエックス、ボンヒル ストリート ６ - ８、スモール  
ファーマ リミテッド内

(72)発明者 ロンデスブラフ, デリク

イギリス国、ロンドン イーシー２エイ ４ビーエックス、ボンヒル ストリート ６ - ８、スモール  
ファーマ リミテッド内

(72)発明者 ベンウェイ, ティファニー

イギリス国、ロンドン イーシー２エイ ４ビーエックス、ボンヒル ストリート ６ - ８、スモール  
ファーマ リミテッド内

(72)発明者 ジョエル, ゼラ

イギリス国、ロンドン イーシー２エイ ４ビーエックス、ボンヒル ストリート ６ - ８、スモール  
ファーマ リミテッド内

審査官 吉森 晃

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 6 / 1 8 1 4 1 4 ( W O , A 1 )

CELIK, L et al. , Binding of Serotonin to the Human Serotonin Transporter. Molecular Mode  
ling and Experimental Validation , Journal of the American Chemical Society , 2008年 , Vo  
l.130, No.12 , p.3853-3865 , Supporting Information (Binding of Serotonin to the Human  
Serotonin Transporter. Molecular Modeling and Experimental Support), S1-S14MORRIS, P E, Jr et al. , INDOLEALKYLAMINE METABOLISM: SYNTHESIS OF DEUTERATED  
INDOLEALKYLAMINES AS METABOLIC PROBES , Journal of Labelled Compounds and Radi  
opharmaceuticals , 1993年 , Vol.33, No.6 , p.455-466

有機合成用 縮合剤カタログ, 富士フィルム 和光純薬株式会社, 2018年, 第2版, p.1-15

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 2 0 9 / 1 6

C 0 7 D 2 0 9 / 3 2

A 6 1 K 3 1 / 4 0 4 5

A 6 1 P 2 5 / 2 2

A 6 1 P 2 5 / 2 4

A 6 1 P 2 5 / 1 8

A 6 1 P 2 5 / 3 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0