

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510666
(P2025-510666A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

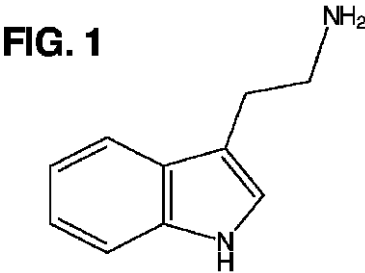
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 209/14 (2006.01)	C 0 7 D 209/14	C S P 4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 K 31/4045(2006.01)	A 6 1 K 31/4045	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全92頁)

(21)出願番号	特願2024-555281(P2024-555281)	(71)出願人	523072201
(86)(22)出願日	令和4年8月22日(2022.8.22)		エンベリック バイオサイエンシズ カナ
(85)翻訳文提出日	令和6年11月15日(2024.11.15)		ダ インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/CA2022/051266		カナダ国, アルバータ ティー2エル 1
(87)国際公開番号	WO2023/173197		ワイ8, カルガリー, 3 6 5 5 - 3 6 番
(87)国際公開日	令和5年9月21日(2023.9.21)		ストリート ノースウェスト
(31)優先権主張番号	63/321,440	(74)代理人	100114775
(32)優先日	令和4年3月18日(2022.3.18)		弁理士 高岡 亮一
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100121511
(31)優先権主張番号	63/347,835		弁理士 小田 直
(32)優先日	令和4年6月1日(2022.6.1)	(74)代理人	100202751
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 岩堀 明代
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100208580
	最終頁に続く		弁理士 三好 玲奈
		(74)代理人	100227329
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 C 4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体および利用法関連する出願

(57)【要約】
新規C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物、ならびに同上を含む医薬製剤および嗜好用薬物製剤を開示する。医薬製剤は脳神経障害を治療するために用いられ得る。
【選択図】 図 1

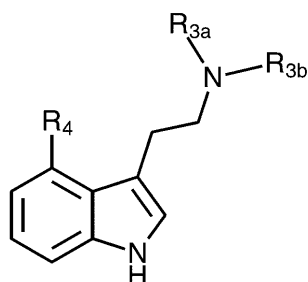


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) :

【化 1】



(I)

10

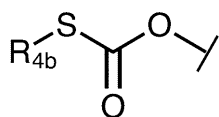
を有する化合物であって；

R₄ が、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；およびR_{3a} および R_{3b} がそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である、化合物。

【請求項 2】

カルボノチオエート部分またはその誘導体が、化学式 (III) :

【化 2】



(III)

20

を有し；

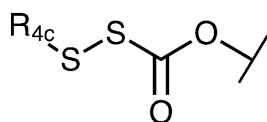
R_{4b} が、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、そのそれぞれが、任意で置換される、請求項 1 にしたがう化合物。

30

【請求項 3】

カルボノチオエート部分またはその誘導体が、化学式 (IV) :

【化 3】



(IV)

を有し；

R_{4c} が、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、そのそれぞれが、任意で置換される、請求項 1 にしたがう化合物。

40

【請求項 4】

R_{4b} が、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意で置換される C₁ ~ C₆ アルキルである、請求項 2 にしたがう化合物。

【請求項 5】

R_{4b} が、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意で置換される C₁ ~ C₃ アルキルである、請求項 2 にしたがう化合物。

【請求項 6】

アリール基が、フェニル基である、請求項 5 にしたがう化合物。

50

【請求項 7】

R_{4b} が、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH(CH_3)-$ シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2-$ シクロプロピルまたは $-CH_2-$ フェニルである、請求項 2 にしたがう化合物。

【請求項 8】

R_{4b} が、アリール基である、請求項 2 にしたがう化合物。で

【請求項 9】

アリール基が、フェニル基である、請求項 8 にしたがう化合物。

【請求項 10】

R_{4b} が、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意で置換される C₁～C₆ アルキルであり、および C₁～C₆ アルキル基中の炭素原子の 1 つ以上が、任意で酸素 (O) 原子で置換される、請求項 2 にしたがう化合物。

10

【請求項 11】

R_{4c} が、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意で置換される C₁～C₆ アルキルである、請求項 3 にしたがう化合物。

【請求項 12】

アリール基が、フェニル基である、請求項 11 にしたがう化合物。

【請求項 13】

R_{4c} が、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH(CH_3)-$ シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2-$ シクロプロピルまたは $-CH_2-$ フェニルである、請求項 3 にしたがう化合物。

20

【請求項 14】

R_{4c} が、アリール基である、請求項 3 にしたがう化合物。

【請求項 15】

アリール基が、フェニル基である、請求項 14 にしたがう化合物。

【請求項 16】

R_{4c} が、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意で置換される C₁～C₆ アルキルであり、および C₁～C₆ アルキル基中の炭素原子の 1 つ以上が、任意で酸素 (O) 原子で置換される、請求項 3 にしたがう化合物。

【請求項 17】

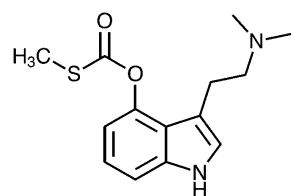
30

R₄ が、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、E (I)、E (II)、E (III)、E (IV)、E (V)、E (VI)、E (VII)、E (VIII)、E (IX)、E (X)、E (XI)、E (XII)、E (XIII)、E (XIV)、E (XV)、E (XVI)、E (XVII)、E (XVIII)、E (XIX)、および E (XX) :

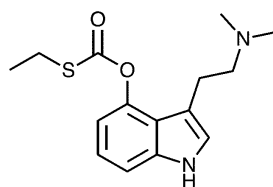
40

50

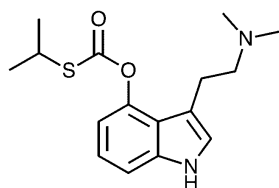
【化 4】



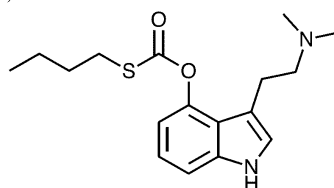
E (I) ;



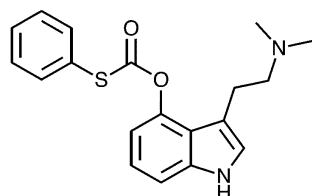
E (I I) ;



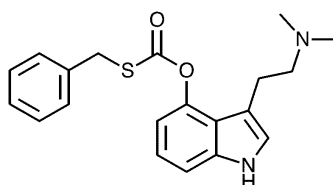
E (I I I) ;



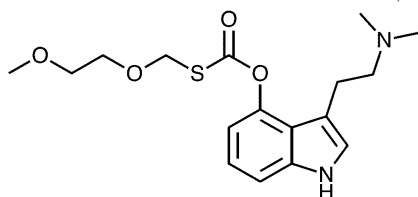
E (I V) ;



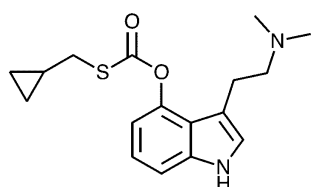
E (V) ;



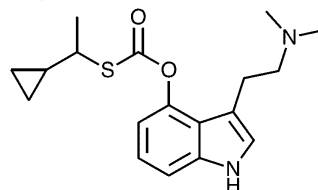
E (V I) ;



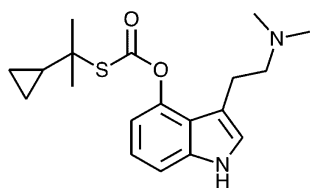
E (V I I) ;



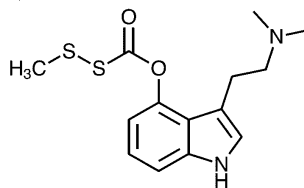
E (V I I I) ;



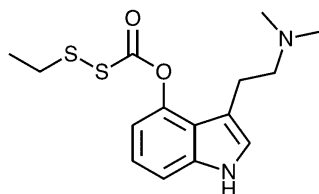
E (I X) ;



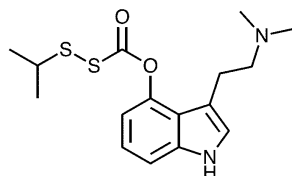
E (X) ;



E (X I) ;



E (X I I) ;



E (X I I I) ;

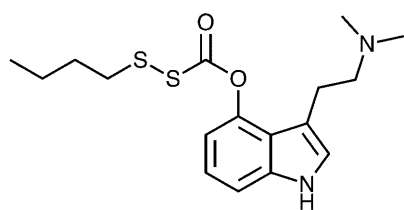
10

20

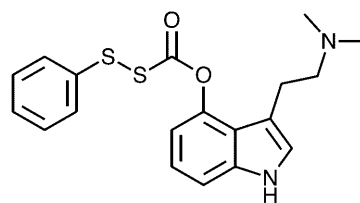
30

40

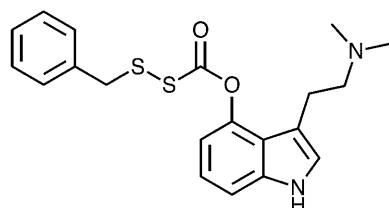
50



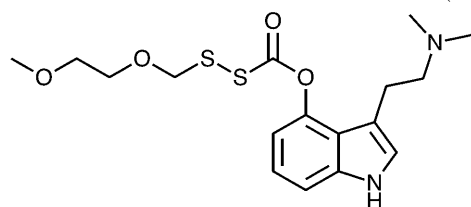
E (XIV) ;



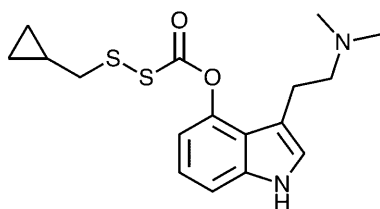
E (XV) ;



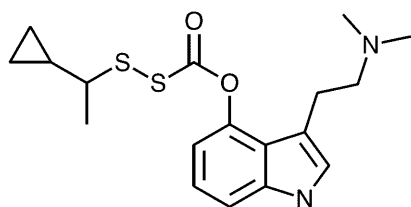
E (XVI) ;



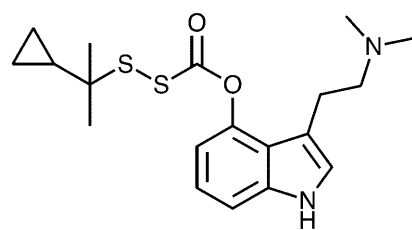
E (XVII) ;



E (XVIII) ;



E (XIX) ; および



E (XX)

から成る群から選択される、請求項 1 にしたがう化合物。

【請求項 18】

薬学的に許容可能な添加剤、希釈剤、または担体と共に、請求項 1 にしたがう化学物質の有効量を含む医薬製剤または嗜好用薬物製剤。

【請求項 19】

プロドラッグ医薬製剤であり、化学式 (I) を有する化合物が、インビボ加水分解されて化学式 (VI) :

10

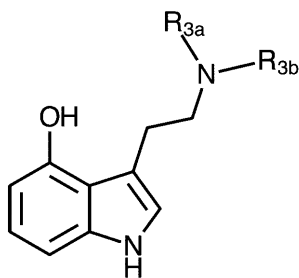
20

30

40

50

【化 5】



(VI)

10

を有する化合物を生成し、

R_{3a} および R_{3b} がそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である、請求項 18 にしたがう医薬製剤。

【請求項 20】

脳神経障害を治療するための方法であって、請求項 1 にしたがう化合物を含む医薬製剤をそれを必要とする対象に投与することを含み、医薬製剤、が対象における脳神経障害を治療するために有効な量で投与される、方法。

【請求項 21】

投与時に化学式 (I) を有する化合物が、対象において受容体と相互作用してそれにより受容体を調節しかつ薬理効果を発揮する、請求項 20 にしたがう方法。

20

【請求項 22】

受容体が、 $5-HT_{1A}$ 受容体、 $5-HT_{2A}$ 受容体、 $5-HT_{1B}$ 受容体、 $5-HT_{2B}$ 受容体、 $5-HT_{3A}$ 受容体、 $ADRA_{1A}$ 受容体、 $ADRA_{2A}$ 受容体、 $CHRM_1$ 受容体、 $CHRM_2$ 受容体、 CNR_1 受容体、 DRD_1 受容体、 DRD_2S 受容体、 $OPRD_1$ 受容体、 $GABAA$ 受容体、または $NMDAR$ 受容体である、請求項 21 にしたがう方法。

【請求項 23】

投与時に化学式 (I) を有する化合物が、対象において膜貫通輸送蛋白質と相互作用してそれにより膜貫通輸送蛋白質を調節しかつ薬理効を發揮する、請求項 20 にしたがう方法。

30

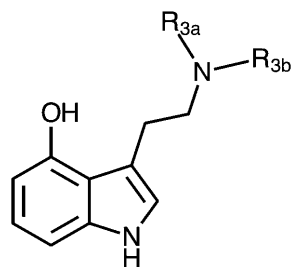
【請求項 24】

膜貫通輸送蛋白質が、ドーパミン活性トランスポーター (DAT)、ノルエフェドリントランスポーター (NET)、またはセロトニントランスポーター ($SERT$) 膜貫通輸送蛋白質である、請求項 23 にしたがう方法。

【請求項 25】

投与時に化学式 (I) を有する化合物が、インビボ加水分解して化学式 (VI) :

【化 6】



(VI)

40

を有する化合物を生成し；

R_{3a} および R_{3b} がそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基であり、

および化学式 (VI) を有する化合物が、受容体と相互作用してそれにより対象における

50

受容体を調節しかつ薬理効果を発揮する、請求項 20～24 のいずれか 1 項にしたがう方法。

【請求項 26】

受容体が、5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体である、請求項 25 にしたがう方法。

【請求項 27】

障害が、5-HT_{1A}受容体媒介性障害、5-HT_{2A}受容体媒介性障害、5-HT_{1B}受容体媒介性障害、5-HT_{2B}受容体媒介性障害、5-HT_{3A}受容体媒介性障害、ADRA_{1A}受容体媒介性障害、ADRA_{2A}受容体媒介性障害、CHRM₁受容体媒介性障害、CHRM₂受容体媒介性障害、CNR₁受容体媒介性障害、DRD₁受容体媒介性障害、DRD_{2S}受容体媒介性障害、OPRD₁受容体媒介性障害、GABAA受容体媒介性障害、またはNMDAR受容体媒介性障害である、請求項 20 にしたがう方法。

10

【請求項 28】

単回用量が、約 0.001mg～約 5,000mg で投与される、請求項 20～27 のいずれか 1 項にしたがう方法。

【請求項 29】

(i) 5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体から選択される受容体；または (ii) ドーパミン活性トランスポーター (DAT)、ノルエフェドリントランスポーター (NET)、またはセロトニントランスポーター (SERT) 膜貫通輸送蛋白質から選択される膜貫通輸送蛋白質を調節するための方法であって、(i) 5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体；または (ii) ドーパミン活性トランスポーター (DAT)、ノルエフェドリントランスポーター (NET)、またはセロトニントランスポーター (SERT) 膜貫通輸送蛋白質を調節するために十分な反応条件下で、請求項 1 にしたがう化合物と (i) 5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体；または (ii) ドーパミン活性トランスポーター (DAT)、ノルエフェドリントランスポーター (NET)、またはセロトニントランスポーター (SERT) 膜貫通輸送蛋白質を接触させることを含む、方法。

20

30

【請求項 30】

反応条件が、インビトロ反応条件である、請求項 29 にしたがう方法。

40

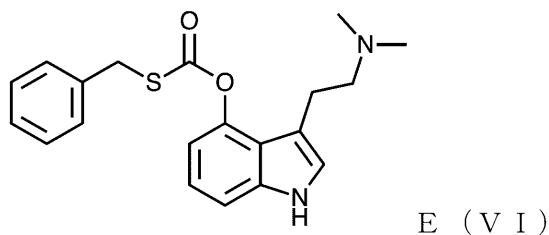
【請求項 31】

反応条件が、インビボ反応条件である、請求項 29 にしたがう方法。

【請求項 32】

化学式 (VI)：

【化 7】

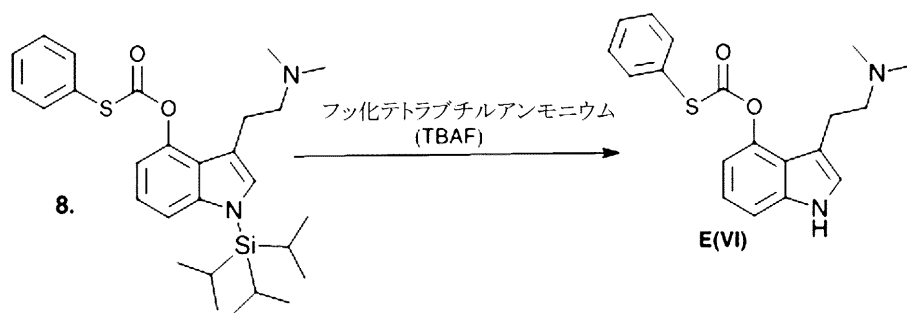


10

を有する化合物を作成する方法であって、
化合物 8 または化合物 15 を転換して E (V I) を生成させるために十分な反応条件下の

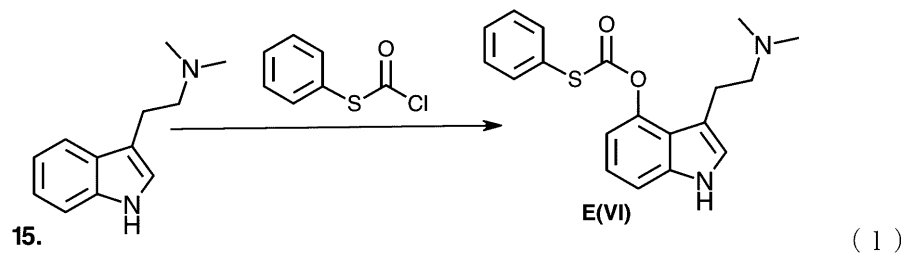
(h) および (l) :

【化 8】



20

および



30

から選択される化学反応の 1 種類の実施を含む、方法。

【請求項 33】

化学反応 (h) の実施、および化学反応 (h) の実施に先立ち；

(i) 化学反応 (g) ；

(i i) 連続的な順序で化学反応 (f) および (g) のそれぞれ；

(i i i) 連続的な順序で化学反応 (e) 、 (f) 、および (g) のそれぞれ；

(i v) 連続的な順序で化学反応 (d) 、 (e) 、 (f) 、および (g) のそれぞれ

40

(v) 連続的な順序で化学反応 (c) 、 (d) 、 (e) 、 (f) 、および (g) のそれぞれ；

(v i) 連続的な順序で化学反応 (b) 、 (c) 、 (d) 、 (e) 、 (f) 、および (g) のそれぞれ；または

(v i i) 連続的な順序で化学反応 (a) 、 (b) 、 (c) 、 (d) 、 (e) 、 (f) 、および (g) のそれぞれ；

の 1 種類の実施を含み；

で化学反応 (a) 、 (b) 、 (c) 、 (d) 、 (e) 、 (f) 、および (g) が、それぞれ、(a) 、 (b) 、 (c) 、 (d) 、 (e) 、 (f) 、および (g) として図 3 A (i) および 3 A (i i) で特定される化学反応であり；かつ化学反応のそれぞれが、E (V

50

I) を形成させるために十分な条件下で実施される、請求項 3 2 にしたがう方法。

【請求項 3 4】

化学反応 (l) の実施、および化学反応 (l) の実施に先立ち；

(i) 化学反応 (k) ；

(i i) 連続的な順序で化学反応 (j) および (k) のそれぞれ；または

(i i i) 連続的な順序で化学反応 (i) 、 (j) 、および (k) のそれぞれ、および任意で、化学反応 (l) の実施に先立ち、

(i v) 化学反応 (m) 、

の 1 種類の実施を含み；

化学反応 (i) 、 (j) 、 (k) 、および (m) が、それぞれ、(i) 、 (j) 、 (k) 、および (m) として、図 3 A (i i i) で特定される化学反応であり；かつ化学反応のそれぞれが、E (V I) を形成させるために十分な条件下で実施される、請求項 3 2 にしたがう方法。

10

【請求項 3 5】

医薬製剤または嗜好用薬物製剤の製造における、請求項 1 にしたがう化合物の使用。

【請求項 3 6】

製造が、薬学的に許容可能な添加剤、希釈剤、または担体と共に化合物を製剤化することを含む、請求項 3 5 にしたがう使用。

【請求項 3 7】

医薬製剤または嗜好用薬物製剤として薬学的に許容可能な希釈剤、担体、または添加剤と合わせた、請求項 1 にしたがう化合物の使用。

20

【請求項 3 8】

医薬製剤が、脳神経障害の治療のための薬剤である、請求項 3 7 にしたがう使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2022年3月18日付け出願の米国特許仮出願第63／321, 440号および2022年6月1日付け出願の米国特許仮出願第63／347, 835号に基づく優先権を主張するものである。米国特許仮出願第63／321, 440号および第63／347, 835号の開示内容全体が参照として本明細書に組み入れられる。

30

【0002】

本明細書に開示の組成物および方法は、トリプタミン類として公知の化合物のクラスに関する。さらに、本明細書に開示の組成物および方法は、C₄-置換トリプタミン誘導体、および特に、C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体に関する。

【背景技術】

【0003】

以降の段落は本開示の背景を説明するために提供される。それらはしかし、そこで考察する事柄がいずれも従来技術あるいは当業者の知見の一部であるという承認ではない。

【0004】

トリプタミン類は、共通の化学構造（特に、共にインドールとして知られる、縮合したベンゼンとピロール環であり、その第3炭素原子である、2-アミノエチル基でピロール環に連結される）を共有し、治療薬剤化合物として製剤化され得る、化合物のクラスである。例えば、サイロシピンは、末期癌患者の不安を治療するため（Grob, C.ら、Arch. Gen. Psychiatry, 2011, 68(1) 71-78）および治療抵抗性鬱病の症状を緩和するため（Cathart-Harris, R. L.ら、Lancet Psychiatry, 2016, 3: 619-627）を含む、精神的健康状態の治療における薬剤としてのその臨床応用可能性に関して評価が行われている（Daniel, J.ら、Mental Health Clin., 2017; 7(1): 24-28）。トリプタミンのクラスに属する化合物内の他の公知の薬剤化合物としては、例えば、メラトニン、セロトニン、ブフォテニン、ジメチルトリプタミン（DMT）、

40

50

およびサイロシンが挙げられる。

【0005】

トリプタミンを基盤とする薬剤は、受容体として知られる、ヒト細胞に存在する高分子と分子相互作用することによりそれらのインビゴ治療効果を発揮し得ることが一般に理解されている。この点において、大まかに、特異的受容体は比較的固定された解剖学的空間（例えば、特定の脳組織）に局在するものと考えることができる。薬剤投与後に、その薬剤は、受容体へと身体内を移動して、それと相互作用し、その後身体の外に出る。トリプタミンを基盤とする薬剤が投与される場合、その薬剤が患者の身体内の所望の解剖学的位置（例えば、特定の脳組織および／または特定の受容体、例えば、5-ヒドロキシトリプタミン（5-HT）受容体など）において特異的に活性であることが、一般に望ましい。さらに、その薬剤と受容体（5-HT受容体など）の間の特異的分子相互作用は、薬剤-受容体分子相互作用が標的受容体の適切な調節をもたらすようようであることが、一般的に望ましい。

10

【0006】

多くの場合、トリプタミンを基盤とする薬剤の認められる薬理効果は、最適であるとはいえない。すなわち、この薬剤の投与は、所望の治療効果（例えば、精神性障害の良好な治療）を達成できない、および／または望ましくない副作用が観察され得る。

【0007】

薬理効果において認められるこれらの欠点の根本原因は多様であろう。例えば、投与される薬剤はさらに、その標的受容体以外他の受容体と相互作用し得る；および／または薬剤と標的の間の特異的分子相互作用が所望の受容体調節を引き起こさないこともある；および／または受容体での薬剤濃度が、最適濃度より低いこともある。この点において、公知のトリプタミンを基盤とする薬剤は、最適よりも低い薬力学的（PD）特性、すなわち、薬剤が身体に与える薬理効果に関して最適よりも低い特性がをしばしば示すと言える。このように、例えば、薬剤の効果度、受容体の位置における薬剤濃度、および薬剤と受容体の間の分子相互作用は、所望されたようでないことがある。

20

【0008】

さらに、多くの医薬化合物の場合と同様に、トリプタミン化合物は、投与されると拡散により多様な組織に浸透でき、その薬剤化合物の広範な身体内の分布をもたらす（Bodor、N.ら、2001、J. Pharmacy and Pharmacology、53：889-894）。したがって、しばしば投与された薬剤の大部分は、所望の標的受容体に到達できない。これは今度は、より頻回の薬剤投与を必要とし得る。そのような頻回投与は患者にとって利便性に劣り、さらに、処方された薬剤療法に関する患者の薬剤服用順守に負の影響を与え得る。さらに、一般に薬剤製剤に関する毒性は、患者の身体の全体にわたる薬剤の広い身体内分布の結果としてより問題である傾向がある。なぜなら望ましくない副作用が、薬剤と健康な臓器の相互作用の結果として発現し得るからである。

30

【0009】

さらに、薬剤化合物は、適切な期間の間薬理効果を発揮することが、一般的に望ましい。しかし、トリプタミンを基盤とする薬剤は患者に全身投与されると、高い血液血漿クリアランス（典型的には分のオーダーで）を示すことがある（Vitale、A.ら、2011、J. of Nucl. Med、52（6）、970-977）。このように、急速な薬剤クリアランスは、トリプタミンを基盤とする薬剤製剤の頻回の投与を必要とし得る。この点において、公知のトリプタミン含有薬剤は、最適よりも劣る薬物動態（PK）特性、すなわち、所望の解剖学的部位へのおよびそこからの身体中の薬剤の移動に関して最適よりも劣る特性（例えば、最適よりも劣る薬剤吸収、分布、代謝、および排泄を含む）をしばしば示すと言えることができる。

40

【0010】

したがって、改善されたトリプタミン化合物の当技術分野での必要性が存在する。

【発明の概要】

【0011】

50

以降の段落は、本明細書の読者により詳細な説明を提供することを意図するが、本開示の特許請求の対象事項を規定あるいは限定することを意図するものではない。

【0012】

一局面において、本開示は、トリプタミン類およびその誘導体化合物に関する。

【0013】

別の一局面において、本開示は、C₄-置換トリプタミン誘導体化合物に関する。

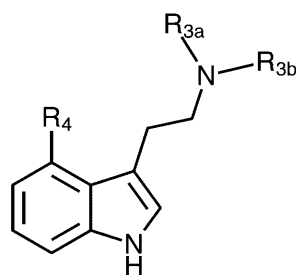
【0014】

別の一局面において、本開示は、C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物に関する。

【0015】

したがって、一局面では、本開示は、少なくとも一つの実施態様において、本明細書の内容にしたがい、化学式 (I) :

【化1】



(I)

を有する化合物を提供し；

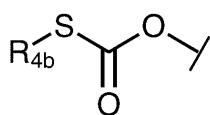
ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；かつ

ここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【0016】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、カルボノチオエート部分またはその誘導体は、化学式 (III) :

【化2】



(III)

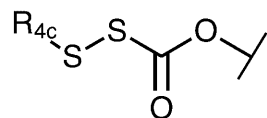
を有し得；

ここで R_{4b} は、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、それらの各々は、任意選択的に置換される。

【0017】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、カルボノチオエート部分またはその誘導体は、化学式 (IV) :

【化3】



(IV)

10

20

30

40

50

を有し得；

ここで R_{4c} は、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、それらの各々は、任意選択的に置換される。

【0018】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4b} は、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。

【0019】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4b} は、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_3$ アルキルであり得る。

10

【0020】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、アリール基は、フェニル基であり得る。

【0021】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4b} は、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH(CH_3)-$ シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2-$ シクロプロピルまたは $-CH_2-$ フェニルであり得る。

【0022】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4b} は、アリール基であり得る。

20

【0023】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、アリール基は、フェニル基であり得る。

【0024】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4b} は、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る；かつここで $C_1 \sim C_6$ アルキル基中の炭素原子の1原子以上は、酸素（O）原子で任意選択的に置換される。

【0025】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4c} は、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。

30

【0026】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、アリール基は、フェニル基であり得る。

【0027】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4c} は、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH(CH_3)-$ シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2-$ シクロプロピルまたは $-CH_2-$ フェニルであり得る。

【0028】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4c} は、アリール基であり得る。

40

【0029】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、アリール基は、フェニル基であり得る。

【0030】

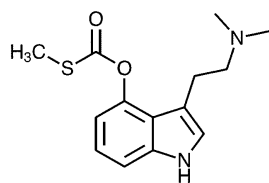
少なくとも一つの実施態様では、一局面において、 R_{4c} は、ハロゲン原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で任意選択的に置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る；かつここで $C_1 \sim C_6$ アルキル基中の炭素原子の1原子以上は、酸素（O）原子で任意選択的に置換される。

【0031】

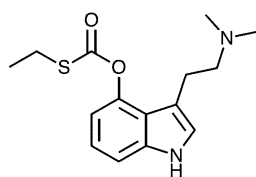
50

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、化合物は、E (I)、E (II)、E (III)、E (IV)、E (V)、E (VI)、E (VII)、E (VIII)、E (IX)、E (X)、E (XI)、E (XII)、E (XIII)、E (XIV)、E (XV)、E (XVI)、E (XVII)、E (XVIII)、E (XIX)、およびE (XX) :

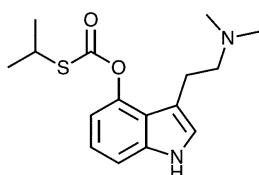
【化 4】



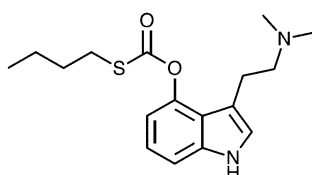
E (I) ;



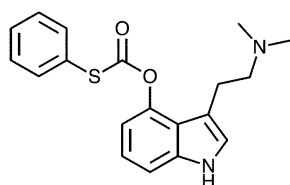
E (II) ;



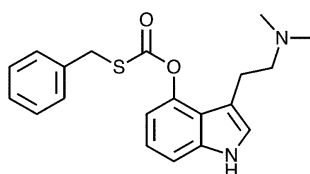
E (III) ;



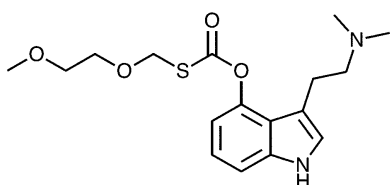
E (IV)



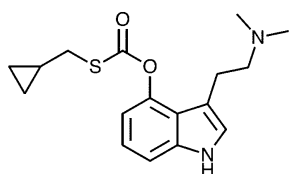
E (V) ;



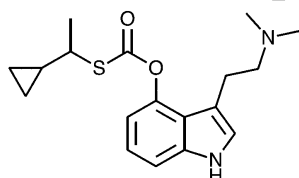
E (VI) ;



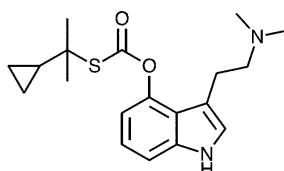
E (VII) ;



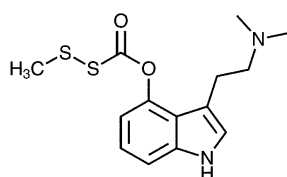
E (VIII) ;



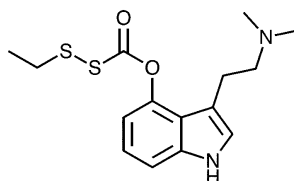
E (IX) ;



E (X) ;



E (XI) ;



E (XII) ;

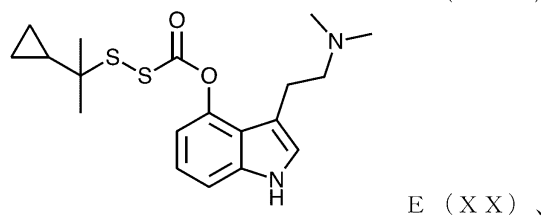
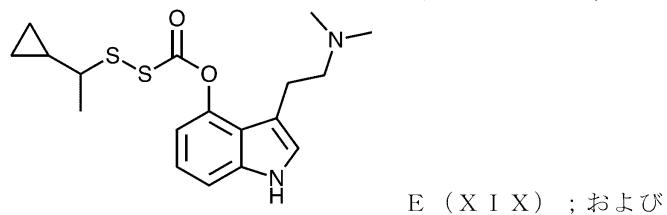
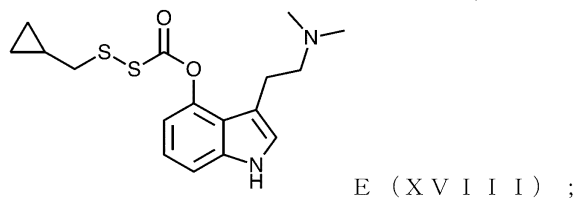
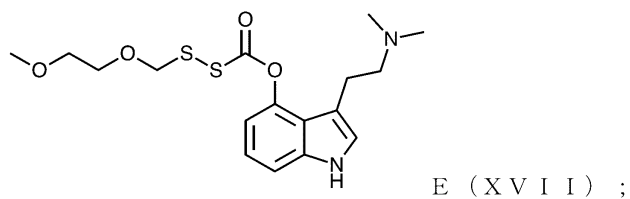
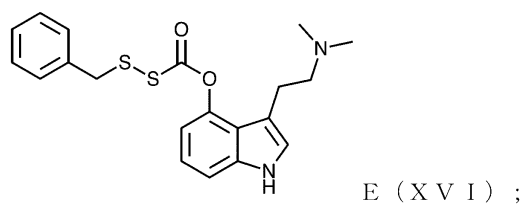
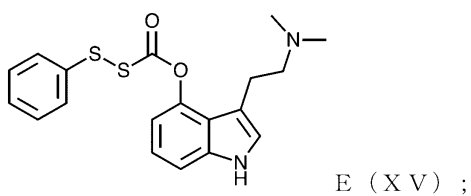
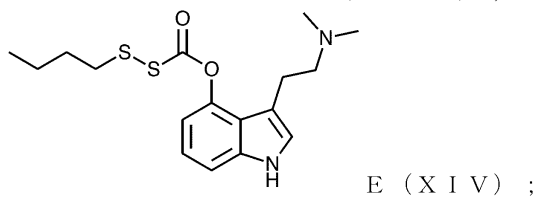
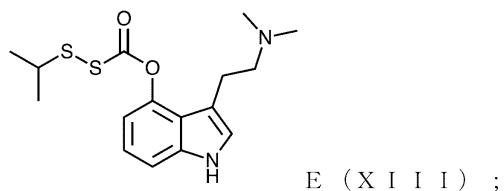
10

20

30

40

50



から成る群から選択され得る。

【0032】

別の一局面において、本開示は、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物を含む医薬製剤および嗜好用薬物製剤に関する。したがって、一局面では、本開示は、少なくとも一つの実施態様において、薬学的に許容可能な添加剤、希釈剤、または担体と共に、化学式 (I) :

10

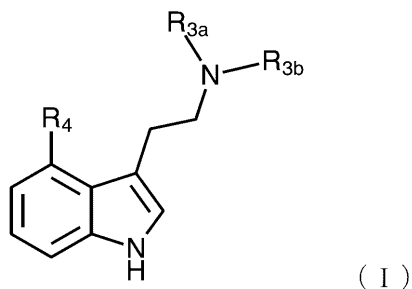
20

30

40

50

【化 5】



10

を有する化合物の有効量を含む医薬製剤または嗜好用薬物製剤を提供し；

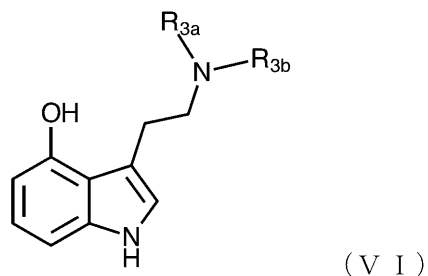
ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；

かつここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【0033】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、医薬製剤は、プロドラッグ医薬製剤であり得、ここで化学式 (I) を有する化合物は、インビボで加水分解されて、化学式 (VI)：

【化 6】



20

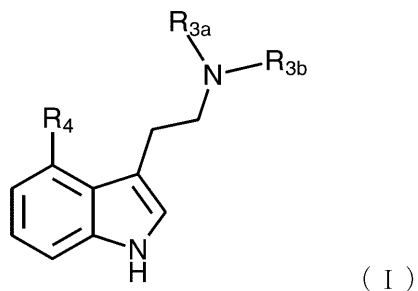
を有する化合物を形成し；

ここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【0034】

別の一局において、本開示は、脳神経障害の治療の方法に関する。したがって、本開示はさらに、一実施態様において、脳神経障害を治療するための方法を提供し、方法は、化学式 (I)：

【化 7】



40

を有する化合物を含む医薬製剤を、それを必要とする対象に投与することを含み、

ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；

かつここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリー

50

ル基であり、ここで医薬製剤は、対象における脳神経障害を治療するために有効量で投与される。

【0035】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、投与時に化学式（I）を有する化合物は、対象中の受容体と相互作用し得、それにより受容体を調節し薬理効果を発揮する。

【0036】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、受容体は、5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体であり得る。

10

【0037】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、投与時に化学式（I）を有する化合物は、対象中の膜貫通輸送蛋白質と相互作用し得、それにより膜貫通輸送蛋白質を調節し薬理効果を発揮する。

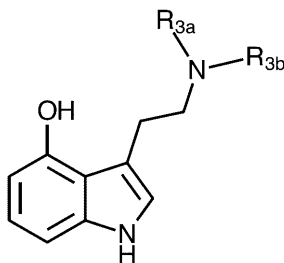
【0038】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、膜貫通輸送蛋白質は、ドーパミン活性トランスポーター（DAT）、ノルエフェドリントランスポーター（NET）、またはセロトニントランスポーター（SERT）膜貫通輸送蛋白質であり得る。

【0039】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、投与時に化学式（I）を有する化合物は、インビボで加水分解して、化学式（VI）：

【化8】



（VI）

20

30

を有する化合物を形成し；

ここでR_{3a}およびR_{3b}はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基であり；

およびここで化学式（VI）を有する化合物は、受容体と相互作用し、それにより対象中の受容体を調節し薬理効果を発揮する。

【0040】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、受容体は：

5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体であり得る。

40

【0041】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、障害は：

5-HT_{1A}受容体媒介性障害、5-HT_{2A}受容体媒介性障害、5-HT_{1B}受容体媒介性障害、5-HT_{2B}受容体媒介性障害、5-HT_{3A}受容体媒介性障害、ADRA_{1A}受容体媒介性障害、ADRA_{2A}受容体媒介性障害、CHRM₁受容体媒介性障害、CHRM₂受容体媒介性障害、CNR₁受容体媒介性障害、DRD₁受容体媒介性障害、DRD_{2S}受容体媒介性障害、OPRD₁受容体媒介性障害、GABAA受容体媒介性障害

50

、またはNMDAR受容体媒介性障害であり得る。

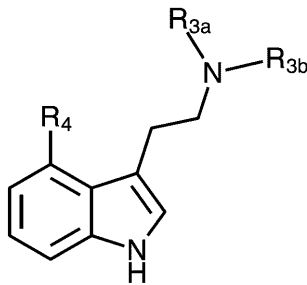
【0042】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、1用量は、約0.001mg～約5,000mgで投与され得る。

【0043】

別の一局面では、本開示は、少なくとも一つの実施態様において、(i) 5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体から選択される受容体、または(ii)ドーパミン活性トランスポーター(DAT)、ノルエフェドリントランスポーター(NET)、またはセロトニントランスポーター(SERT)膜貫通輸送蛋白質から選択される膜貫通輸送蛋白質を調節するための方法を提供し；方法は、(i) 5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体、または(ii)ドーパミン活性トランスポーター(DAT)、ノルエフェドリントランスポーター(NET)、またはセロトニントランスポーター(SERT)膜貫通輸送蛋白質を、化学式(I)：

【化9】



(I)

を有する化合物；

ここでR₄は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；

およびここでR_{3a}およびR_{3b}はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基であり；

と(i) 5-HT_{1A}受容体、5-HT_{2A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2B}受容体、5-HT_{3A}受容体、ADRA_{1A}受容体、ADRA_{2A}受容体、CHRM₁受容体、CHRM₂受容体、CNR₁受容体、DRD₁受容体、DRD_{2S}受容体、OPRD₁受容体、GABAA受容体、またはNMDAR受容体、または(ii)ドーパミン活性トランスポーター(DAT)、ノルエフェドリントランスポーター(NET)、またはセロトニントランスポーター(SERT)膜貫通輸送蛋白質を調節するのに十分な反応条件下で接触させることを含む。

【0044】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、反応条件は、インビトロ反応条件であり得る。

【0045】

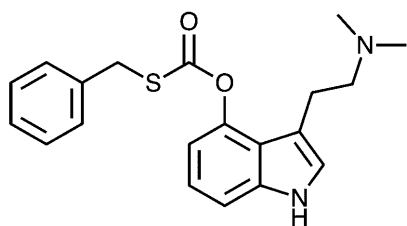
少なくとも一つの実施態様では、一局面において、反応条件は、インビボ反応条件であり得る。

【0046】

別の一局面において、本開示は、C₄-カルボノチオエート置換トリブタミン誘導体化合物を作成する方法に関する。したがって、本明細書で開示されるのは、一局面において

、化学式 (V I) :

【化 1 0】



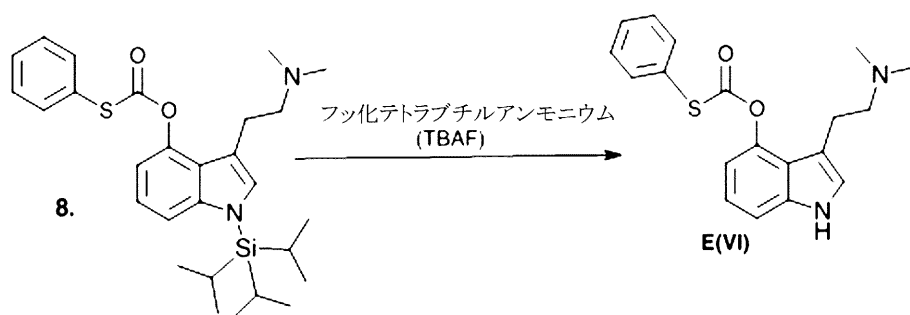
E (V I)

10

を有する化合物を作成する方法であり；

ここで方法は、化合物 8 または化合物 15 を転換して E (V I) を形成させるのに十分な反応条件下で、(h) および (l)：

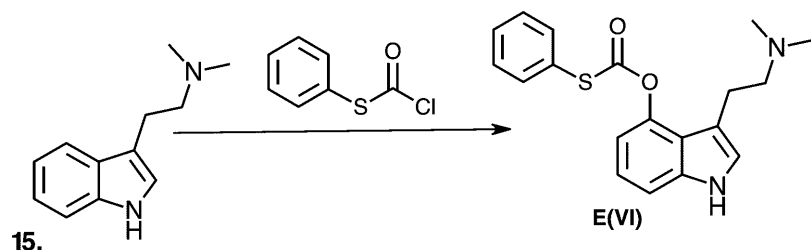
【化 1 1】



20

(h)

および



30

(l)

から選択される化学反応の 1 つを実施することを含む。

【0 0 4 7】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、方法は、化学反応 (h) の実施、および化学反応 h の実施に先立ち：

(i) 化学反応 (g)；

(i i) 順次で化学反応 (f) および (g) のそれぞれ；

(i i i) 順次で化学反応 (e)、(f)、および (g) のそれぞれ；

40

(i v) 順次で化学反応 (d)、(e)、(f)、および (g) のそれぞれ；

(v) 順次で化学反応 (c)、(d)、(e)、(f)、および (g) のそれぞれ；

(v i) 順次で化学反応 (b)、(c)、(d)、(e)、(f)、および (g) のそれぞれ；または

(v i i) 順次で化学反応 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、および (g) のそれぞれ、

の 1 つの実施を含み得；

ここで化学反応 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、および (g) は、それぞれ、図 3 A (i) および 3 A (i i) において (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、および (g) と特定される化学反応であり；

50

およびここで化学反応のそれぞれは、E (V I) を形成するのに十分な条件下で実施される。

【0048】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、方法は、化学反応 (l) の実施、および化学反応 (l) の実施に先立ち：

(i) 化学反応 (k) ；

(i i) 順次で化学反応 (j) および (k) のそれぞれ ；

または

(i i i) 順次で化学反応 (i) 、(j) 、および (k) のそれぞれ、

の1つをお実施し ；および

任意選択的に、化学反応 (l) の実施に先立ち、

(i v) 化学反応 (m)

の1つの実施を含み得 ；

ここで化学反応 (i) 、(j) 、(k) 、および (m) は、それぞれ、図3A (i i i)

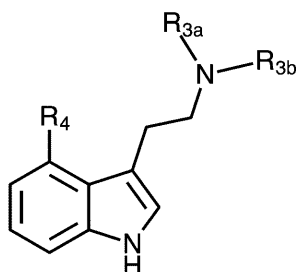
において (i) 、(j) 、(k) 、および (m) と特定される化学反応であり ；

およびここで化学反応のそれぞれは、E (V I) を形成するのに十分な条件下で実施される。

【0049】

別の一局面において、本開示は、C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物の用途に関する。すなわち、本開示はさらに、少なくとも一つの実施態様において、医薬製剤または嗜好用薬物製剤の製造における、化学式 (I) ；

【化12】



(I)

を有する化合物の使用を提供し ；

ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり ；

およびここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【0050】

少なくとも一つの実施態様において、製造は、薬学的に許容可能な添加剤、希釈剤、または担体と共に化合物を処方することを含み得る。

【0051】

別の一局面では、本開示は、少なくとも一つの実施態様において、医薬製剤または嗜好用薬物製剤として薬学的に許容可能な希釈剤、担体、または添加剤と共に、化学式 (I) ；

10

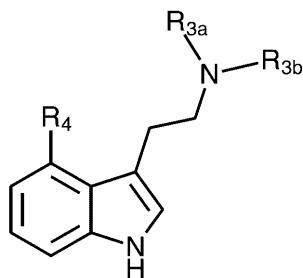
20

30

40

50

【化 1 3】



(I)

10

を有する化合物の使用を提供し；

ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；

およびここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【0052】

少なくとも一つの実施態様では、一局面において、医薬薬剤は、脳神経障害治療のための薬剤である。

【0053】

その他の特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の趣旨および範囲内にある様々な変形および変更は、詳細な説明から当業者には明らかであるので、詳細な説明は具体例により本開示の好ましい実施態様を示すことのみを目的とすることを理解されたい。

20

【0054】

本開示は、本明細書のこれ以降の段落において、付属の図面との関連で、例を用いて説明される。本明細書で提供される図面は、例示的实施態様のより良い理解のために、および様々な実施態様が如何に実施されるのかをより明確に示すために提供される。図面は、本開示を限定することを意図するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0055】

30

【図1】トリプタミンの化学構造を示す。

【図2】トリプタミンおよびトリプタミン誘導体化合物、すなわちインドール、の特定の原型構造を示す。特定の炭素原子および窒素原子を、本明細書においては、インドール構造内のそれらの部位、すなわち、 N_1 、 C_2 、 C_3 など、を参照して示すことがある。適切な原子の番号付けを示す。

【図3】図3A(i)、3A(ii)、3A(iii)、3B、3C、3D、3E、3F、3G、3H、3I、3J、3K、3L、3M(i)、3M(ii)、3M(iii)、3N(i)、3N(ii)、3O(i)、3O(ii)、3P、3Q、3R、3S(i) および 3S(ii) は、本開示が提供する例示的化合物、すなわち化学式 E(VI) を有する化合物を作成する例示的化学反应を示す（図3A(i) および 3A(ii) は共に例示的合成経路 A を示し、図3A(iii) は例示的合成経路 B を示す）；および、特定の実験結果を示す様々なグラフ（図3B～3S(ii)）、特に、化学式 E(VI) を有する例示的化合物の有効性を評価するための実験アッセイの実施において取得されたグラフ：特に、細胞生存率アッセイ（図3B、3C）、5-HT_{2A} 受容体における [3H] ケタンセリンの飽和結合アッセイ（図3D）；陽性対照（結合）としてのサイロシンに関する競合アッセイ（図3E）；陰性対照（非結合）としてのトリプトファンに関する競合アッセイ（図3F）；「E-VI」で示される化学式 E(VI) を有する化合物に関する競合アッセイ（図3G）；+5HT_{1A} 細胞および-5HT_{1A} 細胞における「E-VI」で示される化学式 E(VI) を有する化合物の様々な濃度下での cAMP アッセイ（図3H）；4 μM フォルスコリンと+5HT_{1A} 細胞および-5HT_{1A} 細胞における様々な

40

50

濃度のトリプトファンの存在下の c A M P アッセイ (図 3 I) ; 4 μ M フォルスコリンで刺激された + 5 H T ₁ A 細胞および - 5 H T ₁ A 細胞における様々な濃度のサイロシンの存在下での c A M P アッセイ (図 3 J) ; 4 μ M フォルスコリンで刺激された + 5 H T ₁ A 細胞および - 5 H T ₁ A 細胞における様々な濃度のセロトニンの存在下での c A M P アッセイ (図 3 K) ; 4 μ M フォルスコリン存在下の + 5 H T ₁ A 細胞および - 5 H T ₁ A 細胞における「E - V I」で示される化学式 E (V I) を有する化合物の様々な濃度の存在下の c A M P アッセイ (図 3 L) ; サイロシピン代謝転換アッセイ (図 3 M (i) ~ 3 M (i i i)) ; サイロシン代謝放出アッセイのためのアッセイ対照 (図 3 N (i) ~ 3 N (i i)) ; 化学式 E (V I) を有する化合物に関する代謝安定性アッセイ (図 3 O (i) ~ 3 O (i i)) ; および「E - V I」で示される化学式 E (V I) を有する化合物を用いる薬剤誘導性首振り応答 (H T R) アッセイ (図 3 P) ; サイロシピンの 1 m g / k g 静脈内投与後の血漿サイロシピンレベルを分析するマウス P K 試験 (図 3 Q) ; 様々なレベルのサイロシピンの経口投与後の血漿サイロシンレベルを分析するマウス P K 試験 (図 3 R) ; および化学式 E (V I) を有する化合物を用いるマウス P K 試験 (図 3 S (i) および 3 S (i i)) 。

10

【図 4】図 4 A、4 B、4 C、4 D (i)、4 D (i i)、4 E、および 4 F は、本開示により提供される例示的化合物、すなわち、図 4 A において化学式 E (V I) を有する化合物、を作成する例示的化学反応を示す (パネル A、図 4 A) ; 比較目的での、別の化学反応および化学式 B (I I) を有する化合物 (パネル B、図 4 A) ; および例示的化学反応に関連する化合物 ((パネル C、図 4 A))、および特定の実験結果を示す様々なグラフ (図 4 B X ~ 3 F)、特に、化学式 B (I I) を有する例示的化合物の有効性を評価するための実験アッセイの実施により取得されたグラフ、特に、「B - I I」で示される化学式 B (I I) を有する化合物に関する競合アッセイ (図 4 B)、4 μ M フォルスコリンと + 5 H T ₁ A 細胞および - 5 H T ₁ A 細胞における「B - I I」で示される化学式 B (I I) を有する化合物の様々な濃度の存在下の c A M P アッセイ (図 4 C) ; 化学式 B (I I) を有する化合物に関する代謝安定性アッセイ (図 3 D (i) および 3 D (i i)) ; それぞれ、「E (V I)」および「B (I I)」で示される化学式 E (V I) および B (I I) を有する化合物に関する対照比較代謝安定性アッセイ (図 3 E) ; ならびに、それぞれ、「E (V I)」および「B (I I)」で示される化学式 E (V I) および B (I I) を有する化合物を用いる対照比較薬剤誘導性首振り応答 (H T R) アッセイ (図 4 F) 。

20

30

【 0 0 5 6 】

以下の詳細な説明と共にこれらの図面は、本開示が実際にどのように実施され得るのかを、当業者に明らかにする。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 5 7 】

各種の組成物、システムまたはプロセスが、特許請求の各対象事項の実施態様の例を提供するために、以下で説明される。下で説明される実施態様は、いずれかの特許請求の対象事項を限定するものでなく、あらゆる特許請求の対象事項は、下記のものとは異なるプロセス、組成物あるいはシステムを含み得る。特許請求の対象事項は、下記のいずれか 1 種類の組成物、システム、またはプロセスの特徴の全てを有する組成物、プロセス、またはシステムに限定されず、または下記の組成物、システム、またはプロセスの複数または全てに共通の特徴に限定されない。下記の組成物、システム、またはプロセスが、特許請求のいずれかの対象事項の実施態様でないことがあり得る。本明細書で特許請求されない下記の組成物、システム、またはプロセスで開示されるいずれかの対象は、別の保護性法律文書、例えば、継続中の特許出願の対象であり得る ; および出願人、発明者、または所有者は、本明細書中のその開示により、あらゆるそのような対象を放棄する、請求権を放棄する、または公衆に供することを意図しない。

40

【 0 0 5 8 】

本明細書でおよび特許請求の範囲で使用される「a」「an」、および「the」など

50

の単数形は、文脈がそうではないと明示しない限り、複数への言及を含み、またその逆も同様である。本明細書全体を通して、特に明記されない限り、「を含む (comprise)」「を含む (comprises)」、および「を含む (comprising)」は、排他的でなく包括的に用いられ、それにより言及される整数または整数の群は、1つ以上の明示されない他の整数または整数の群を含み得る。

【0059】

各種の組成物、システム、またはプロセスが、特許請求の各対象事項の実施態様の例を提供するために後述される。後述の実施態様は、いかなる特許請求の対象事項も限定せず、およびあらゆる特許請求の対象事項は、後述のものとは異なるプロセス、組成物、またはシステムを含み得る。特許請求の対象事項は、後述のいずれか1種類の組成物、システム、またはプロセスの特徴の全てを有する組成物、プロセス、またはシステムに、または後述の組成物、システム、またはプロセスの複数あるいは全てに共通の特徴に限定されない。後述の組成物、システム、またはプロセスが、特許請求のいずれかの対象事項の実施態様でないこともあり得る。本明細書で特許請求されない下記の組成物、システム、またはプロセスで開示されるあらゆる対象は、別の保護性法律文書、例えば、継続中の特許出願の対象であり得る；および出願人、発明者、または所有者は、本明細書中のその開示により、何らかのそのような対象を放棄する、請求を放棄する、または公衆に供すると意図しない。

10

【0060】

範囲が、物理的特性（分子量など）または化学特性（化学式など）について本明細書で用いられる場合、範囲およびそこでの特定の実施態様のあらゆる組み合わせおよび副結合が含まれると意図される。実験例の場合以外、または特段に明示されない限り、本明細書で用いられる成分量または反応条件を表す全ての数値は、いかなる場合も用語「約」により修飾されると理解されたい。数または数値の範囲を示す場合の用語「約」は、言及される数または数値の範囲が、実験的変動内（または統計的実験的誤差内）の近似値であり、かつしたがって数または数値の範囲が、文脈により容易に認識されるように、言及された数または数値の範囲の1%～15%で変化し得ることを意味する。さらに、本明細書に記載されるあらゆる値の範囲は具体的に、範囲の限界値および所定の範囲内のいずれかの中間値及び小範囲を含むと意図され；すべてのそのような中間値および小範囲は、個別にかつ具体的に開示される（例えば、1～5の範囲は、1、1.5、2、2.75、3、3.90、4、および5を含む）。同様に、本明細書で使用される「実質的に」および「おおよそ」などの程度の他の用語は、最終結果が顕著に変化しないような、適正な量の修飾される用語の逸脱を意味する。これらの程度に関する用語は、この逸脱が、それが修飾する用語の意味を打ち消さない場合、修飾される用語の逸脱を含むものと見なされるべきである。

20

30

【0061】

他で特段に定義されない限り、本明細書に記載の製剤に関連して用いられる科学的小および技術的小用語は、当業者により通常理解される意味を有する。本明細書で用いられる専門用語は、特定の実施態様を説明することのみを目的としており、「特許請求の範囲」によってのみ規定される、本発明の範囲を限定すると意図されない。

40

【0062】

全ての公開物、特許および特許出願は本明細書で、あたかもそれぞれ個々の公開物、特許、または特許出願が具体的かつ個別的にその全体が参照として組み入れられる如く、参照としてその内容全体が組み入れられる。

用語および定義

【0063】

用語「トリプタミン」は、図1に示す構造を有する化合物を指す。

【0064】

用語「インドール原型構造」は、図2に示す化学構造を指す。インドール原型構造における特定の炭素原子および窒素原子は、番号付けられることに留意されたい。これらの炭

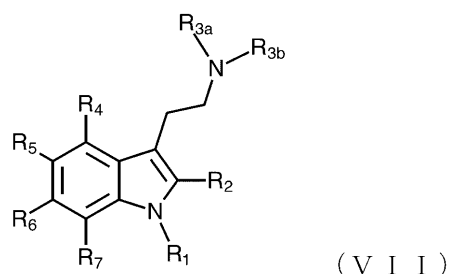
50

素および窒素の番号、例えば、 C_2 、 C_4 、 N_1 などが、本明細書で参照されることがある。さらに、同一の番号付けにしたがうインドール原型構造に付着される化学基が、参照されることがある（例えば、それぞれ、 C_4 および C_6 原子に付着される参照化学基、 R_4 および R_6 ）。さらに、 R_{3a} および R_{3b} は、この点において、原型インドール構造の C_3 原子から伸びるエチルアミノ基からさらに伸びる参照化学基である。

【0065】

本明細書で使用される用語「トリプタミン誘導体」は、トリプタミンから誘導体化され得る化合物を指し；そのような化合物は、化学式（VII）：

【化14】



を有するインドール原型構造および C_3 エチルアミンまたはエチルアミ誘導体基を含み；ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはそれに対する誘導体を含む置換基（水素原子以外の任意の原子または基）であり；かつここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。したがって、トリプタミン誘導体化合物としては、定義のように、 C_4 の位置で置換基を含む化合物が挙げられる。さらなる他の原子（ N_1 など）もまた、置換されてよい。さらに、この点において、例えば、 C_4 で置換原子または基を含むトリプタミン誘導体は、 C_4 -置換トリプタミン誘導体とよばれてよい。化学式（VII）において、 R_4 は、例えば、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり得、かつトリプタミン誘導体は、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体とよばれてよい。

【0066】

本明細書で使用される「カルボノチオエート部分またはその誘導体」は、化学式（XI）_aまたは（XI）_b：

【化15】



を有する基を含む誘導体を指し；

ここで R_4' は、炭化水素基、例えば、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基である。化学式（XI）_aおよび（XI）_bを有する基の部分的に結合された酸素原子は、例えば、トリプタミンの C_4 原子へを含む、別の一実体に結合され得ることに留意されたい。本明細書中で R_4' が、 $4a$ 、 $4b$ 、 $4c$ 、 $4d$ などの、下付き数字をさらに含み、例えば、それぞれ、 R_{4a} 、 R_{4b} 、 R_{4c} 、または R_{4d} として表示され得ることにさらに留意されたい。そのような数値が含まれる場合、それらは、原型インドール構造のそのように番号付けされたC原子から伸びるカルボキシル基からさらに伸びる化学実体を表す。したがって、例えば、 R_{4c} は、インドール環構造の C_4 原子に付着されたカルボノチオエート基から伸びる化学実体である。

【0067】

本明細書で使用される用語「ハロゲン」、「ハロゲン化」、および「ハロー」は、フッ

素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）、およびヨウ素（I）から成る化学元素のクラスを指す。したがって、ハロゲン化合物は、「フッ素化」化合物、「塩素化」化合物、「臭素化」化合物、または「ヨウ素化」化合物を指し得る。

【0068】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシ基」、および「ヒドロキシ」は、1原子の水素に結合された1原子の酸素を含み、かつ化学式 $-OH$ を有する分子を指す。ヒドロキシ基はその酸素原子を介して、別の一実体に化学的に結合されてよい。

【0069】

本明細書で使用される用語「アルキル基」は、1～「p」個の炭素原子を含む直鎖および／または分岐鎖の飽和アルキルラジカル（「 $C_1 \sim C_p$ -アルキル」；例えば、pは、2と20の間の整数、例えば、3、6、10、または20であり得る）を指し、「p」の数値により、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル、2,2-ジメチルブチル、n-ペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、n-ヘキシルなどを含み、ここで可変数pは、アルキルラジカル中の炭素原子の最大数を示す整数である。アルキル基はさらに、化学式 $-C_nH_{2n+1}$ を有する鎖で配置される炭化水素基を含み；限定なしに、メチル基（ $-CH_3$ ）、エチル基（ $-C_2H_5$ ）、プロピル基（ $-C_3H_7$ ）、およびブチル基（ $-C_4H_9$ ）を含む。

【0070】

用語「アルキレン」は、同じ炭素原子からの2つの水素原子の除去によりアルカンから得られる二価基を指す。アルキレン類の非限定的例としては、エチレン（ $-C_2H_4-$ ）、プロピレン（ $-C_3H_6-$ ）、およびブチレン（ $-C_4H_8-$ ）が挙げられる。本願の目的において、アルキレンはメチレン（ $-CH_2-$ ）であるとさらに理解される。

【0071】

用語「シクロアルキル」は、シクロアルキル基を指し、（ $C_3 \sim C_{20}$ ）、（ $C_3 \sim C_{10}$ ）、および（ $C_3 \sim C_6$ ）シクロアルキル基を含み；かつ飽和されたおよび部分飽和されたシクロアルキル基を含み、さらにシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、およびシクロヘキサンを含む。

【0072】

本明細書で使用される用語「O-アルキル基」は、化学式 $-O-C_nH_{2n+1}$ を有する鎖で配置される炭化水素基を指す。O-アルキル基の非限定的例としては、O-メチル基（ $-O-CH_3$ ）、O-エチル基（ $-O-C_2H_5$ ）、O-プロピル基（ $-O-C_3H_7$ ）、およびO-ブチル基（ $-O-C_4H_9$ ）が挙げられる。

【0073】

本明細書で使用される用語「アリール基」は、芳香環で配置される炭化水素基を指し、例えば、 $C_6 \sim C_{14}$ -アリール、 $C_6 \sim C_{10}$ -アリールであり得る。アリール基のさらなる例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、フェナントレニル、ビフェニルエニル、インダニル、トリル、キシリル、またはインデニル基などが挙げられる。

【0074】

本明細書で使用される用語「アルコール基」または「ヒドロキシアルキル」は、化学式 $C_nH_{n+1}OH$ を有する鎖で配置される炭化水素基を指す。炭素鎖に応じて、鎖長特異的アルコール基は、メタノール基（ $n=1$ ）またはヒドロキシメチル、エタノール基（ $n=2$ ）またはヒドロキシエチル、プロパノール基（ $n=3$ ）またはヒドロキシプロピル、ブタノール基（ $n=4$ ）またはヒドロキシブチルなどとよばれてよい。

【0075】

本明細書で使用される用語「受容体」は、細胞へおよび／または細胞から、または細胞内でシグナル伝達を媒介できりそれにより細胞生理に影響を与える、細胞表面に、あるいは細胞表面と連絡しない細胞中に存在する蛋白質（例えば、可溶性受容体）を指す。受容体の例としては、5-HT_{1A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2A}受容体、およ

10

20

30

40

50

び「5-HT_{2B}受容体」などが挙げられる。この点において、「シグナル伝達」は、分子、例えば、本明細書に開示のC₄-置換トリプタミン誘導体を含む、分子が受容体と相互作用すると発生し得る、一連の化学反応の形態での応答を指す。シグナル伝達は一般的に、細胞膜を横切り透過し、および／または細胞内で進行して、標的分子または化学反応に到達し、細胞生理の調節をもたらす。したがって、シグナル伝達は、それにより受容体と相互作用する分子が細胞生理を調節できる変換プロセスであると考えることができ、さらに、シグナル伝達は、それにより細胞内部の分子が細胞外の分子により調節され得るプロセスであり得る。シグナル伝達および分子と受容体の間の相互作用（例えば、親和性、結合効率、および速度論を含む）は、様々なアッセイにより評価することができ、例えば、受容体結合アッセイ（放射性リガンド結合アッセイ（例えば、受容体5-HT_{2A}の受容体活性評価に、例えば、[³H] ケタンセリンアッセイなどを用いるあってもよい）、競合アッセイ、および飽和結合アッセイなど、公知のアッセイを含む。

10

【0076】

本明細書で使用される用語「5-HT_{1A}受容体」は、神経伝達物質および末梢シグナルメディエーターであるセロトニンに対する受容体のファミリーのサブクラスを指す。5-HT_{1A}受容体は、セロトニンの複数の中枢および末梢の生理学的機能を媒介できる。5-HT_{1A}におけるリガンド活性は一般的に、幻覚症状と関連しないが、多くの幻覚誘発性化合物が、5-HT_{1A}受容体を調節して複雑な生理的反応を引き起こすことが公知である（Inserraら、2020、Pharmacol. Rev. 73:202）。5-HT_{1A}受容体は、鬱病および不安、統合失調症、およびパーキンソン病を含む、様々な脳神経障害に関連している（Behav. Pharm. 2015、26:45-58）。

20

【0077】

本明細書で使用される用語「5-HT_{1B}受容体」は、神経伝達物質および末梢シグナルメディエーターであるセロトニンの受容体ファミリーのサブクラスを指す。5-HT_{1B}受容体は、セロトニンの複数の中枢および末梢の生理学的機能を媒介できる。5-HT_{1B}におけるリガンド活性は一般的に、幻覚症状と関連しないが、多くの幻覚誘発性化合物が、5-HT_{1A}受容体を調節して複雑な生理的反応を引き起こすことが公知である（Inserraら、2020、Pharmacol. Rev. 73:202）。5-HT_{1B}受容体は、鬱病を含む、様々な脳神経障害に関連している（Curr. Pharm. Des. 2018、24:2541-2548）。

30

【0078】

本明細書で使用される用語「5-HT_{2A}受容体」は、神経伝達物質および末梢シグナルメディエーターであるセロトニンの受容体ファミリーのサブクラスを指す。5-HT_{2A}受容体は、セロトニンの複数の中枢および末梢生理学的機能を媒介できる。中枢神経系効果としては、幻覚誘発性化合物による幻覚誘発効果の媒介を挙げることができる。5-HT_{2A}受容体は、様々な脳神経障害に関連している（Nat. Rev. Drug Discov. 2022、21:463-473; Science 2022、375:403-411）。

【0079】

本明細書で使用される用語「5-HT_{2B}受容体」は、神経伝達物質および末梢シグナルメディエーターであるセロトニンの受容体ファミリーのサブクラスを指す。5-HT_{2B}受容体は、セロトニンの複数の中枢および末梢生理学的機能を媒介できる。中枢神経系効果としては、幻覚誘発性化合物による幻覚誘発効果の媒介を挙げることができる。5-HT_{2B}受容体は、統合失調症を含む、様々な脳神経障害（Pharmacol. Ther. 2018、181:143-155）および片頭痛（Cephalalgia 2017、37:365-371）に関連している。

40

【0080】

本明細書で使用される用語「5-HT_{3A}受容体」は、神経伝達物質および末梢シグナルメディエーターであるセロトニンの受容体ファミリーのサブクラスを指す。5-HT₃

50

A受容体は、セロトニンの複数の中枢および末梢生理学的機能を媒介できる。5-HT₃A受容体は、鬱病を含む、様々な脳神経障害に関与している (Expert Rev. Neurother. 2016、16:483-95)。

【0081】

本明細書で使用される用語「ADRA1A受容体」は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) および三環系抗鬱薬 (TCA) により調節され得る、 α 1-アドレナリン受容体としても公知の、受容体ファミリーのサブクラスを指す (Int. J. Mol. Sci. 2021、22:4817; Brain Res. 1285 2009、148-157)。ADRA1A受容体は、鬱病を含む、様々な脳神経障害に関与している。

【0082】

本明細書で使用される用語「ADRA2A受容体」は、 α 2-アドレナリン受容体としても公知である、受容体ファミリーのサブクラスを指す。ADRA2A受容体は、注意欠如多動症 (ADHD) (J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry 2014、53:153-73)、躁病、双極性障害、および統合失調症を含む、様々な脳神経障害に関与している。

【0083】

本明細書で使用される用語「CHRM1受容体」は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) (例えば、パロキセチン) および三環系抗鬱薬 (TCA) により調節され得る、「ムスカリン性コリン作動性受容体1」としても公知の受容体のサブクラスを指す。CHRM受容体のクラスは、鬱病、大鬱障害 (MDD)、および双極性障害を含む、様々な脳神経障害に関与している (Mol. Psychiatry 2019、24:694-709)。

【0084】

本明細書で使用される用語「CHRM2受容体」は、三環系抗鬱薬 (TCA) により調節され得る、「ムスカリン性コリン作動性受容体2」としても公知の受容体のサブクラスを指す。CHRM受容体のクラスは、鬱病、大鬱障害 (MDD)、および双極性障害を含む、様々な脳神経障害に関与している (Mol. Psychiatry 2019、24:694-709)。

【0085】

本明細書で使用される用語「CNR1受容体」は、カンナビノイド化合物により調節され得る、「カンナビノイド受容体CB1」としても公知の受容体のサブクラスを指す。CNR受容体は、鬱病および統合失調症を含む、様々な脳神経障害に関与している (Pharmacol. Res. 2021、170:105729)。

【0086】

本明細書で使用される用語「DRD1受容体」は、ドーパミンにより調節され得る、「ドーパミン受容体D1」としても公知の受容体のサブクラスを指す。ドーパミン受容体は、統合失調症、精神病、および鬱病を含む、様々な脳神経障害に関与している (Neurosci. Lett. 2019、691:26-34)。

【0087】

本明細書で使用される用語「DRD2S受容体」は、ドーパミンにより調節され得る、「ドーパミン受容体D2S」としても公知の受容体のサブクラスを指す。ドーパミン受容体は、統合失調症、精神病、および鬱病を含む、様々な脳神経障害に関与している (Neurosci. Lett. 2019、691:26-34)。

【0088】

本明細書で使用される用語「OPRD1受容体」は、オピオイド化合物により調節され得る、「オピオイド受容体D1」としても公知の受容体のサブクラスを指す。OPRD1受容体は、精神病質、および物質使用障害を含む、様々な脳神経障害に関与している (Mol. Psychiatry 2020、25:3432-3441)。

【0089】

本明細書で使用される用語「GABAA受容体」は、 γ -アミノ酪酸により調節され得

10

20

30

40

50

る、「 γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体 A」としても公知の受容体のサブクラスを指す。GABA 受容体は、不安、大鬱病性障害、および産後鬱病を含む、様々な脳神経障害に關与している (Trends Pharmacol. Sci. 2018、39:710-732)。

【0090】

本明細書で使用される用語「NMDAR 受容体」は、「N-メチル-D-アスパラギン酸受容体」としても公知の受容体のサブクラスを指す。NMDAR 受容体は、てんかん、自閉症スペクトラム障害、および統合失調症を含む、様々な脳神経障害に關与するグルタミン酸作動性受容体である (Transl. Psychiatry 2022、12:243)。

10

【0091】

本明細書で使用される用語「DAT」は、細胞質へのドーパミン輸送に關与する、「ドーパミン活性トランスポーター」としても公知である膜貫通輸送蛋白質を指す。DAT は、様々な脳神経障害、特にドーパミン関連障害 (注意欠如多動症 (ADHD)、双極性障害、および臨床鬱病、不安など) に關与する (Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 2018、177:211-231)。

【0092】

本明細書で使用される用語「NET」は、細胞外ノルエピネフリンまたは細胞外ノルアドレナリンの Na^+/Cl^- 依存性再取り込みに關与する、「ノルエピネフリントランスポーター」または「ノルアドレナリントランスポーター」または「NAT」としても公知である膜貫通輸送蛋白質を指す。NET は、注意欠如多動症 (ADHD) および臨床鬱病を含む、様々な脳神経障害に關与する (Neurosci. Biobehav. Rev. 2013、37:1786-800)。

20

【0093】

本明細書で使用される用語「SERT」は、特にシナプス間隙からシナプス前ニューロンに戻る、セロトニン輸送に關与し、それによりセロトニンの作用を停止させる、「セロトニントランスポーター」としても公知の膜貫通輸送蛋白質を指す。SERT は、不安および鬱病を含む、様々な脳神経障害に關与する (Pharmacol. Rep. 2018、70:37-46)。

【0094】

本明細書で使用される用語「受容体を調節する」は、受容体の機能を変更する本明細書に開示の化合物の能力を指す。受容体調節因子は、受容体に曝露される化合物の濃度に応じて受容体の活性を活性化する、または受容体の活性を阻害し得る。そのような活性化または阻害は、シグナル伝達経路の活性化などの、特定の事象の発生に付随し、および／または特定の細胞種のみで発揮され得る。用語「受容体を調節する」はまた、複合体が受容体と天然の結合パートナーの間で形成して多量体を形成する確率を増加させるまたは減少させることにより、受容体の機能を変化させることを指す。受容体調節因子は、そのような複合体が受容体と天然の結合パートナーの間で形成する確率を増加させ得る、受容体に曝露される化合物の濃度に応じて受容体と天然の結合パートナーの間で複合体が形成する確率を増加させるまたは減少させ得る、および／または受容体と天然の結合パートナーの間で複合体が形成する確率を減少させ得る。本開示の C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、受容体の作用薬または拮抗薬として作用することにより受容体の機能を変化させ得ること、および本開示にしたがう C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、それと直接相互作用することあるいはそれに直接結合することにより、あるいは 1 種類以上の他の分子実体を介して間接的にそれと相互作用することにより、受容体の機能を変化させ得ることに、さらに留意されたい。一般に、受容体は、いかなる受容体であってもよく、本明細書に示されるあらゆる受容体を含む (例えば、 5-HT_{1A} 受容体、 5-HT_{1B} 受容体、 5-HT_{2A} 受容体、および 5-HT_{2B} 受容体のいずれかなど)。したがって、特異的受容体を調節することに言及するために、「 5-HT_{1A} 受容体を調節する」、「 5-HT_{1B} 受容体を調節する」、「 5-HT_{2A} 受容体を調節する

30

40

50

」、「5-HT_{2B}受容体を調節する」などの用語が、本明細書で用いられてよいことは、明白であろう。

【0095】

本明細書で使用される用語「受容体媒介性障害」は、異常な受容体活性により特徴づけられる障害を指す。受容体媒介性障害は、受容体を調節することにより完全にまたは部分的に媒介され得る。特に、受容体に媒介される障害は、受容体の調節が、基礎疾患にいくらかの影響をもたらすものであり、例えば、受容体調節因子の投与が、治療される対象の少なくとも一部において何らかの改善をもたらす。一般に、受容体は、任意の受容体であってよく、本明細書に示される任意の受容体を含む（例えば、5-HT_{1A}受容体、5-HT_{1B}受容体、5-HT_{2A}受容体、および5-HT_{2B}受容体のいずれかなど）。したがって、特異的な受容体媒介性障害に言及するために、「5-HT_{1A}受容体媒介性障害」、「5-HT_{1B}受容体媒介性障害」、「5-HT_{2A}受容体媒介性障害」、「5-HT_{2B}受容体媒介性障害」などの用語が用いられ得ることは、明らかであろう。

10

【0096】

本明細書で使用される用語「医薬製剤」は、そこに含まれる有効成分（精神活性成分を含む）が有効な治療を提供することを可能にする形態であり、かつ過度の毒性、アレルギー応答、刺激、または合理的リスク／利点比に見合う他の有害応答を引き起こす何らかの他の成分を含まない、調製物を指す。医薬製剤は、添加剤、担体、希釈剤、または助剤などの、他の医薬原料を含み得る。

【0097】

本明細書で使用される用語「嗜好用薬物製剤」は、それに含まれる精神活性成分が嗜好用薬物としての投与に効果的であることを可能にし、かつ過度の毒性、アレルギー応答、刺激、または合理的リスク／利点比に見合う他の有害応答を引き起こす何らかの他の成分を含まない形態での調製物を指す。嗜好用薬物製剤は、添加剤、担体、希釈剤、または助剤などの他の原料を含み得る。

20

【0098】

本明細書で使用される用語「嗜好用薬物としての投与に効果的な」は、一般に自己投与の形態で、対象が投与の際に非医学的目的で精神活性効果を自発誘導することを可能にする形態での調製物を指す。効果は、異なる意識状態、充足感、満足感、高揚感、知覚変容、または幻覚を含み得る。

30

【0099】

本明細書で使用される用語「有効量」は、予防的効果を含み、かつさらに精神活性効果を含む、所望の生物学的効果または治療効果の誘導に十分な、活性物質、医薬製剤、または嗜好用薬物製剤の量を指す。そのような効果は、障害または疾患の症候、症状または原因、あるいは生物学的システムの他の所望の変化に関する効果を含み得る。有効量は、例えば、治療される対象の健康状態、傷害ステージ、障害ステージ、または病期、体重、または性別、投与のタイミング、投与の方法、対象の年齢など（これらの全ては当業者により決定され得る）に応じて異なり得る。

【0100】

本明細書で使用される用語「治療する（treating）」および「治療（treatment）」などは、望ましい生理的、薬理的、または生物学的効果を得ること意味すると意図され、かつ予防処置および治療処置を含む。効果は、障害または疾患（精神的および精神医学的疾患および障害を含む）に起因する、障害または疾患の症候、症状または病因の阻害、減弱、改善、または逆転を引き起こすことがある。予防または治療の臨床的証拠は、障害または疾患、対象、および選択される治療により異なり得る。

40

【0101】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容可能な」は、医薬製剤または嗜好用薬物製剤内の他の材料と適合し、かつ過度の毒性、アレルギー反応、刺激、または合理的リスク／利点比に見合う他の有害応答なしに対象と接触しての利用に好適な妥当な医学的判断の範囲内である、添加剤、担体、希釈剤、または助剤を含む、材料を指す。

50

【0102】

本明細書において同義語として用いられる、用語「実質的に純粋な」および「単離された」は、天然にまたは合成的にそれに随伴する成分から分離されている、化合物、例えば、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体を指す。典型的には、化合物は、試料中の全材料の少なくとも（容積で、湿潤重量または乾燥重量で、あるいはモルパーセント（%）またはモル分率で）60%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも90%、95%、96%、97%、または98%、および最も好ましくは少なくとも99%が目的の化合物である場合、実質的に純粋である。純度は、いずれかの適切な方法により、例えば、クロマトグラフィー、ゲル電気泳動、またはHPLC分析により測定され得る。

10

【0103】

一般的な実施

本明細書において上述の如く、本開示は、トリプタミン誘導体に関する。特に、本開示は、新規の C_4 -置換トリプタミン誘導体、および特に、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体を提供する。一般的に、本明細書で提供される組成物は、トリプタミンから逸脱した機能特性を示す。したがって、例えば、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、トリプタミンから逸脱した薬理学的特性を示し得る。さらに、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、トリプタミンとは異なる物理化学特性を示し得る。したがって、例えば、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、溶媒、例えば、水性溶媒において優れた溶解度を示し得る。さらに、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、非置換化合物と異なる薬物動態または薬物力学を示し得る。 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体はこの点において、医薬製剤および嗜好用薬物製剤の製剤化において有用である。

20

【0104】

以下において、選択された実施態様を、図面を参照しながら説明する。

【0105】

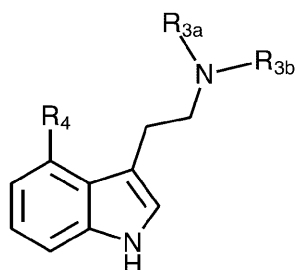
したがって、一局面において、本開示は、その化学構造が図1に示される、トリプタミンとして公知の化合物の誘導体を提供する。本明細書において提供される誘導体は、特に、 C_4 -置換トリプタミン誘導体、すなわち、 C_4 原子が置換基、特に、カルボノチオエート部分またはその誘導体、に結合された誘導体である。

30

【0106】

したがって、一局面において、本開示は、本明細書の内容にしたがい、少なくとも一つの実施態様において、化学式（I）：

【化16】



(I)

40

を有する化合物を提供し；

ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；

およびここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【0107】

したがって、化学式（i）を有する化合物を参照して、この一局面において、 R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体、すなわち、トリプタミン化合物の C_4 原子に

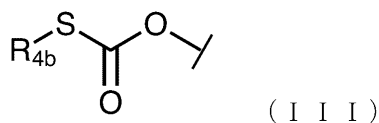
50

その酸素原子を介して結合されるカルボノチオエート部分または誘導体であり得る。

【0108】

いくつかの実施態様では、一局面において、カルボノチオエート部分またはその誘導体は、化学式 (III) :

【化17】



10

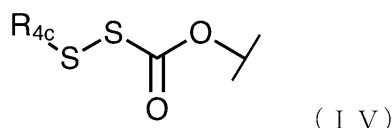
を有し得；

ここで R_{4b} は、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、それぞれが任意選択的に置換される。

【0109】

いくつかの実施態様において、カルボノチオエート部分またはその誘導体は、化学式 (IV) :

【化18】



20

を有し得；

ここで R_{4c} は、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、それぞれが任意選択的に置換される。

【0110】

いくつかの実施態様では、化学式 (III) を有する化合物において、 R_{4b} は、任意選択的にハロゲン原子（クロロ、フルオロ、ブロモヨード）、アルキル基（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル）、シクロアルキル基（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、またはアリール基、例えば、フェニル基で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。

30

【0111】

いくつかの実施態様では、化学式 (III) を有する化合物において、 R_{4b} は、任意選択的にハロゲン原子（クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード）、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基例えば、フェニル基で置換される $C_1 \sim C_3$ アルキル（すなわち、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン）であり得る。

【0112】

いくつかの実施態様では、化学式 (III) を有する化合物において、 R_{4b} は、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH(CH_3)-$ シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2-$ シクロプロピル、または $-CH_2-$ フェニルであり得る。

40

【0113】

いくつかの実施態様では、 R_{4b} は、アリール基、例えば、フェニル基であり得る。

【0114】

いくつかの実施態様では、化学式 (III) を有する化合物において、 R_{4b} は、任意選択的にハロゲン原子（クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード）、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル基中の炭素原子の1つ以上は、酸素 (O) 原子で置換される。

【0115】

50

いくつかの実施態様では、化学式 (I V) を有する化合物において、 R_{4c} は、任意選択的にハロゲン原子（クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード）、アルキル基（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル）、シクロアルキル基（例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル）、またはアリール基、例えば、フェニル基で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得る。

【0116】

いくつかの実施態様では、化学式 (I V) を有する化合物において、 R_{4c} は、メチル、エチル、イソプロピル、ブチル、 $-CH_2-$ シクロプロピル、 $-CH(CH_3)-$ シクロプロピル、 $-C(CH_3)_2-$ シクロプロピルまたは $-CH_2-$ フェニルであり得る。

【0117】

いくつかの実施態様では、化学式 (I V) を有する化合物において、 R_{4c} は、アリール基、例えば、フェニル基であり得る。

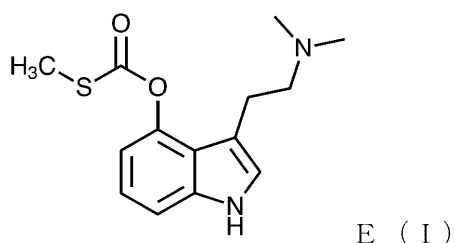
【0118】

いくつかの実施態様では、化学式 (I V) を有する化合物において、 R_{4c} は、任意選択的にハロゲン原子（クロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード）、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキルであり得、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基中の炭素原子の1つ以上は、酸素 (O) 原子で置換される。

【0119】

一局面において、本開示は、化学式 (I) を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (I) :

【化19】

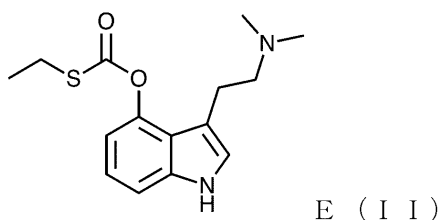


を有する。

【0120】

一局面において、本開示は、化学式 (I) を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (II) :

【化20】



を有する。

【0121】

一局面において、本開示は、化学式 (I) を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (III) :

10

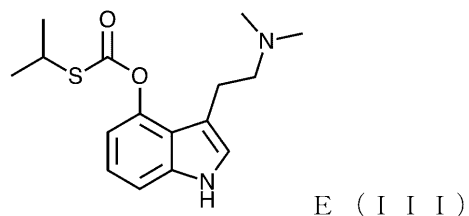
20

30

40

50

【化 2 1】



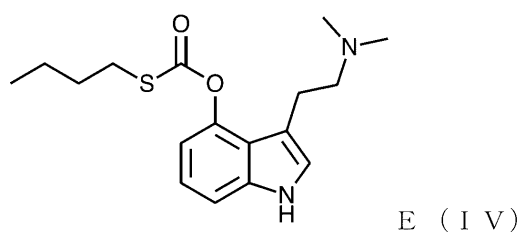
を有する。

10

【0 1 2 2】

一局面において、本開示は、化学式 (I) を有する化合物を提供し、ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (IV) :

【化 2 2】



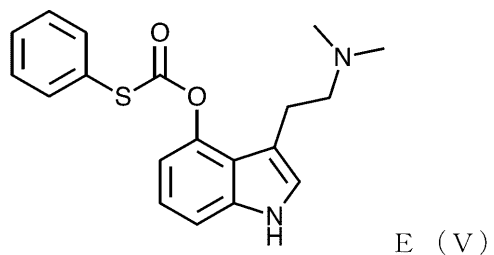
20

を有する。

【0 1 2 3】

一局面において、本開示は、化学式 (I) で表される化合物を提供し、ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (V) :

【化 2 3】



30

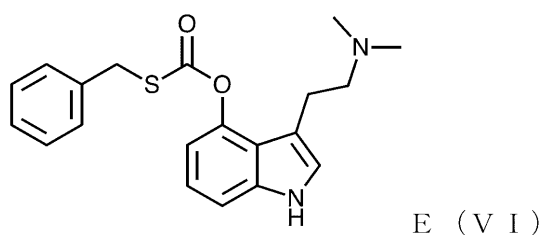
を有する。

【0 1 2 4】

いくつかの実施態様では、一局面において、化学式 (I) を有する化合物において、R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (VI) :

40

【化 2 4】



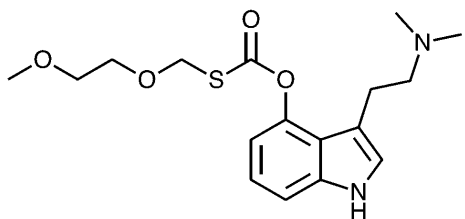
を有する。

50

【 0 1 2 5 】

一局面において、本開示は、化学式（Ⅰ）を有する化合物を提供し、ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（V I I）：

【化 2 5】



E（V I I）

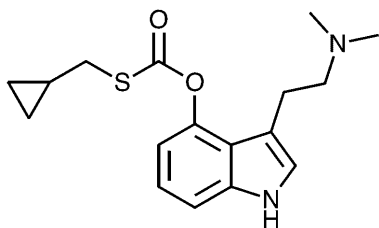
10

を有する。

【 0 1 2 6 】

一局面において、本開示は、化学式（Ⅰ）を有する化合物を提供し、ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（V I I I）：

【化 2 6】



E（V I I I）

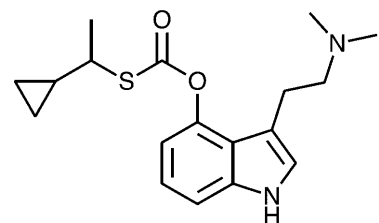
20

を有する。

【 0 1 2 7 】

一局面において、本開示は、化学式（Ⅰ）を有する化合物を提供し、ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（Ⅰ X）：

【化 2 7】



E（Ⅰ X）

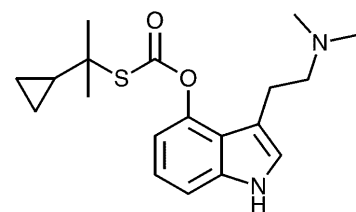
30

を有する。

【 0 1 2 8 】

一局面においては、本開示は、化学式（Ⅰ）を有する化合物を提供し、ここで R₄ は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（X）：

【化 2 8】



E（X）

40

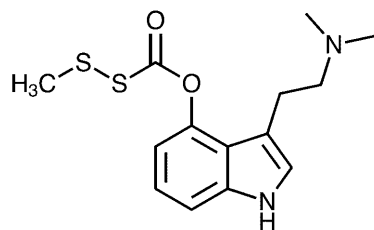
50

を有する。

【0129】

一局面において、本開示は、化学式（I）を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（XI）：

【化29】



E（XI）

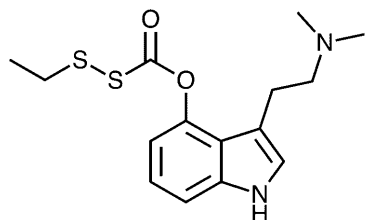
10

を有する。

【0130】

一局面において、本開示は、化学式（I）を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（XII）：

【化30】



E（XII）

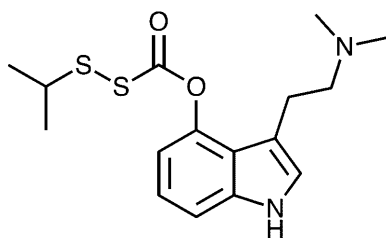
20

を有する。

【0131】

一局面において、本開示は、化学式（I）を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（XIII）：

【化31】



E（XIII）

30

を有する。

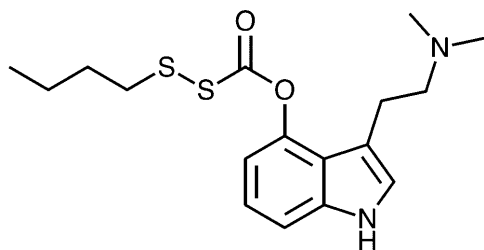
【0132】

一局面において、本開示は、化学式（I）を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E（XIV）：

40

50

【化 3 2】



E (XIV)

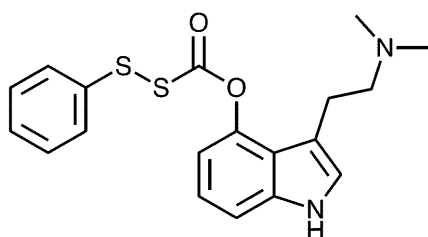
10

を有する。

【0133】

一局面において、本開示は、化学式 (I) を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (XV) :

【化 3 3】



E (XV)

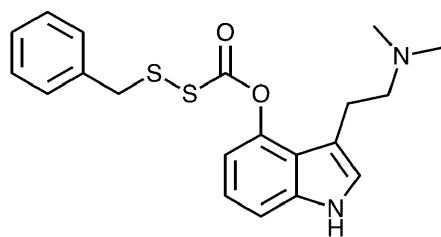
20

を有する。

【0134】

いくつかの実施態様では、一局面において、化学式 (I) を有する化合物において、 R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (XVI) :

【化 3 4】



E (XVI)

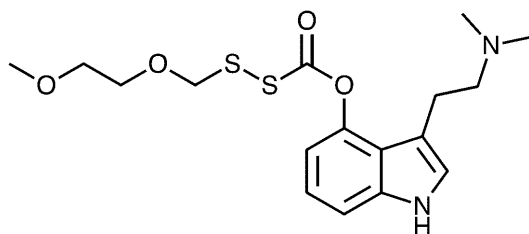
30

を有する。

【0135】

一局面において、本開示は、化学式 (I) を有する化合物を提供し、ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式 E (XVII) :

【化 3 5】



E (XVII)

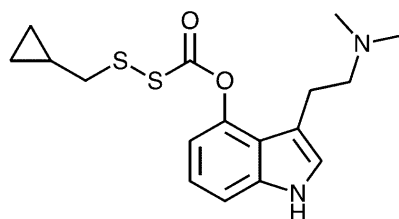
50

を有する。

【0136】

一局面において、本開示は、化学式（I）を有する化合物を提供し、ここでR₄は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式E（XVII）：

【化36】



E (XVII)

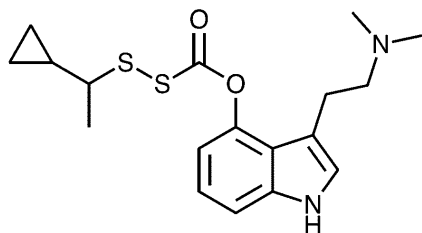
10

を有する。

【0137】

一局面において、本開示は、化学式（I）を有する化合物を提供し、ここでR₄は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式E（XIX）：

【化37】



E (XIX)

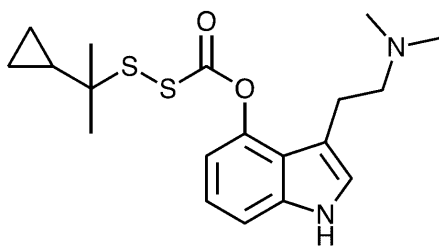
20

を有する。

【0138】

一局面において、本開示は、化学式（I）を有する化合物を提供し、ここでR₄は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり、化合物は、化学式E（XX）：

【化38】



E (XX)

30

を有する。

【0139】

化学式（I）を有する化合物をさらに参照して、R_{3a}およびR_{3b}は独立に、水素原子または（C₁～C₂₀）-アルキル基またはアリール基、例えば、フェニル基であり得る。別の一実施態様において、R_{3a}およびR_{3b}は独立に、水素原子または（C₁～C₁₀）-アルキル基またはアリール基、例えば、フェニル基である。別の一実施態様において、R_{3a}およびR_{3b}は独立に、水素原子または（C₁～C₆）-アルキル基またはアリール基、例えば、フェニル基である。別の一実施態様において、R_{3a}およびR_{3b}は独立に、水素原子、メチル基、エチル基、またはプロピル基、またはアリール基、例えば、フェニル基である。

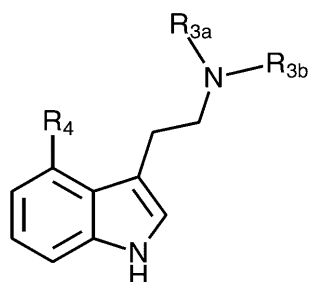
40

50

【 0 1 4 0 】

したがって、簡単にまとめると、本開示は、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体を提供する。本開示は、特に、化学式 (I) :

【 化 3 9 】



(I)

10

を有する化合物を提供し ;

ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり ;

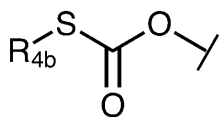
およびここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【 0 1 4 1 】

上記は、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミンを含み、

カルボノチオエート部分またはその誘導体は、化学式 (III) :

【 化 4 0 】

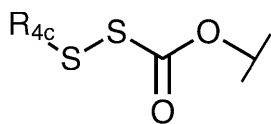


(I I I)

を有し得、

ここで R_{4b} は、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、そのそれぞれが、任意選択的に置換され ; かつさらに C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミンを含み、ここでカルボノチオエート部分またはその誘導体は、化学式 (IV) :

【 化 4 1 】



(I V)

を有し得 ;

ここで R_{4c} は、アルキル基、シクロアルキル基、またはアリール基であり、そのそれぞれが、任意選択的に置換される、 C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミンを提供する。

【 0 1 4 2 】

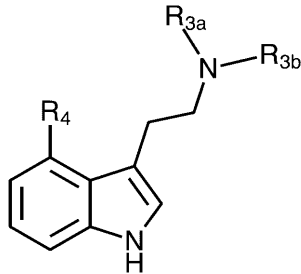
別の一実施態様において、 R_{3a} および R_{3b} は独立に、水素原子または ($C_1 \sim C_{20}$) -アルキル基またはアリール基、例えば、フェニル基である。別の一実施態様において、 R_{3a} および R_{3b} は独立に、水素原子または ($C_1 \sim C_{10}$) -アルキル基またはアリール基 (例えば、フェニル基) である。別の一実施態様において、 R_{3a} および R_{3b} は独立に、水素原子または ($C_1 \sim C_6$) -アルキル基またはアリール基、例えば、フェニル基である。別の一実施態様において、 R_{3a} および R_{3b} は独立に、水素原子、メチル基、エチル基、またはプロピル基、またはアリール基、例えば、フェニル基である。

50

【0143】

本開示のC₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、医薬製剤または嗜好用薬物製剤を調製するために用いられてよい。したがって、一実施態様では、本開示は、別の一局面においてさらに、C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体を含む医薬製剤および嗜好用薬物製剤を提供する。したがって、一局面では、本開示は、さらなる一実施態様において、化学式(i)：

【化42】



(I)

10

を有する化合物を含む医薬製剤または嗜好用薬物製剤を提供し；

ここでR₄は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；

およびここでR_{3a}およびR_{3b}はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

20

【0144】

医薬製剤または嗜好用薬物製剤は、液体、錠剤、カプセル、マイクロカプセル類、ナノカプセル、経皮パッチ、ゲル、フォーム、油類、エアロゾル類、ナノ粒子、粉末、クリーム、乳剤、ミセル系、フィルム、噴霧剤、オビュール、点滴、ティー、煎じ薬、坐薬などとして調製されてよく、かつ添加剤と共にC₄-カルボノチオエートトリプタミン誘導体化合物の薬学的に許容可能な塩または溶媒和物を含む。本明細書で使用される用語「添加剤」は、本開示の化合物以外のいずれかの成分を意味する。本明細書にしたがう医薬製剤を調製するために、C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物は一般的に、最初に調製され、実質的に純粋な形態で、最も好ましくは、少なくとも98%、99%、または99.9%純粋な形態で取得され、その後薬学的に許容可能な添加剤と共に製剤化される。当業者により容易に理解されるように、添加剤の選択は、特定の投与様式、本開示の化合物の溶解度に対する添加剤の影響などの因子に依存し得、それらの調製のための方法は、当業者には容易に明らかであろう。そのような組成物およびそれらの調製のための方法は、例えば、「レミントン薬学 (Remington's Pharmaceutical Sciences)」第22版 (Pharmaceutical Press and Philadelphia College of Pharmacy at the University of the Sciences, 2012)で見出されるであろう。

30

【0145】

本開示の化合物を用いる場合の用量は、広い制限内で変わり得、通常のように、および当業者にとって公知のように、用量は、個々の症例における個別の条件に合わせて調整され得る。用量は、例えば、治療中の病気の性質および重症度、患者の病態、用いる化合物、または急性疾患状態を治療するのか、あるいは慢性疾患状態を治療するのかということ、または予防が実施されるのか否か、化合物の送達様式、あるいは本開示の化合物に加えてさらなる活性化合物を投与するか否かに依存する。本発明の代表的な用量としては、約0.001mg～約5000mg、約0.001mg～約2500mg、約0.001mg～約1000mg、約0.001mg～約500mg、約0.001mg～約250mg、約0.001mg～約100mg、約0.001mg～約50mg、および約0.001mg～約25mgが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の代表的な用量と

40

50

しては、約 0.0001～約 1,000mg、約 10～約 160mg、約 10mg、約 20mg、約 40mg、約 80mg または約 160mg が挙げられるが、これらに限定されない。複数回用量が、特に比較的大量が必要であるとみなされる場合、その日に投与されてよい（例えば、2、3、または 4 用量）。対象に応じて、および患者の担当医師または介護人が適切とみなす場合、本明細書に記載される用量から上方へまたは下方へ逸脱する必要がある得る。

【0146】

本開示の C₄-カルボノチオエート置換トリブタミン誘導体化合物を含む医薬製剤および薬剤製剤は、経口投与されてよい。経口投与は、化合物が消化管に入るように嚥下することを含み得、あるいは口腔頬側投与または舌下投与が用いられてよく、それにより化合物は口から直接的に血流に入る。経口投与に好適な製剤は、固形製剤および液状製剤の両方を含む。

10

【0147】

固形製剤としては、錠剤、カプセル（微粒子、液体、マイクロカプセル類、または粉末を含む）、トローチ剤（液体充填トローチ剤を含む）、チューズ、マルチパーティクルおよびナノ粒子、ゲル、固溶体、リポソーム調製物、マイクロカプセル化調製物、クリーム、フィルム、オビュール、坐薬、および噴霧剤が挙げられる。

【0148】

液状製剤としては、懸濁液、溶液、シロップ、およびエリキシル剤が挙げられる。そのような製剤は、軟カプセル剤または硬カプセル剤中の充填剤として用いられてよく、典型的には、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または好適な油、および 1 種類以上の乳化剤および／または懸濁化剤を含む。液状製剤はまた、例えば、小袋からの、固形物の再構成により調製されてよい。

20

【0149】

結合剤は一般的に、錠剤型製剤に粘着性を付与するために用いられる。好適な結合剤としては、微小結晶セルロース、ゼラチン、糖類、ポリエチレングリコール、天然ボムおよび合成ゴム、ポリビニルピロリドン、アルファ化でんぷん、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。

【0150】

錠剤はまた、乳糖（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微小結晶セルロース、でんぷん、および第二リン酸カルシウム二水和物など希釈剤を含んでよい。

30

【0151】

錠剤はまた任意選択的に、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート 80 などの表面活性物質を含んでよい。存在する場合、表面活性物質は、錠剤の 0.2% (w/w) ～ 5% (w/w) を占めてよい。

【0152】

錠剤はまた、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムの混合物などの滑沢剤を含んでよい。滑沢剤は一般的に、錠剤の 0.25% (w/w) ～ 10% (w/w)、0.5% (w/w) ～ 3% (w/w) を占める。

40

【0153】

C₄-カルボノチオエート置換トリブタミン誘導体化合物に加えて、錠剤は、崩壊剤を含んでよい。崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスボビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微小結晶セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、でんぷん、アルファ化でんぷん、およびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。一般に、崩壊剤は、剤形の 1% (w/w) ～ 25% (w/w) または 5% (w/w) ～ 20% (w/w) を占める。

50

【0154】

他の可能な補助成分としては、抗酸化剤、着色剤、矯味矯臭剤、防腐剤、および矯味剤が挙げられる。

【0155】

錠剤剤形のために、化合物の所望有効量に応じて、本開示の化合物が、剤形の1% (w/w) ~ 80% (w/w)、より典型的には剤形の5% (w/w) ~ 60% (w/w) を占めてよい。

【0156】

例示的な錠剤は、最大で約80% (w/w) の化合物、約10% (w/w) ~ 約90% (w/w) の結合剤、約0% (w/w) ~ 約85% (w/w) の希釈剤、約2% (w/w) ~ 約10% (w/w) の崩壊剤、および約0.25% (w/w) ~ 約10% (w/w) の滑沢剤を含む。

【0157】

錠剤の製剤化は、「医薬剤形：錠剤 (Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets)」、第1巻~第3巻、CRC Press (2008) で考察される。

【0158】

本開示のC₄-カルボノチオエート置換トリブタミン誘導体化合物を含む医薬製剤および嗜好用薬物製剤はまた、血流中に、筋肉中に、あるいは内臓中に直接投与されてよい。このように、医薬製剤および嗜好用薬物製剤は、非経口で（例えば、皮下、静脈内、動脈内、くも膜下腔内、心室内、頭蓋内、筋肉内、または腹腔内注射により）投与され得る。非経口製剤は典型的には、塩、炭水化物、および緩衝剤（一実施態様において、pH 3 ~ 9にする）などの添加剤を含む、水溶液であるが、いくつかの用途に関して、それらは、滅菌水などの好適なビヒクルと共に用いられる滅菌非水性溶液として、あるいは乾燥形態としてより好適に製剤化され得る。

【0159】

非経口投与のための本開示のC₄-カルボノチオエート置換トリブタミン誘導体化合物を含む製剤は、即時でおよび/または調節されて放出されるように製剤化されてよい。放出調節製剤としては、遅延された放出、持続性放出、パルス放出、制御された放出、標的化された放出、およびプログラムされた放出が挙げられる。したがって、本開示の化合物は、固形物、半固形物として、または活性化合物の調節された放出を提供する植込みデポーとしての投与のためのチキソトロピック液体として製剤化されてよい。そのような製剤の例としては、薬剤コーティングしたステントおよびポリ (d,l-乳酸-グリコール酸) 共重合体 (PGA) ミクロスフェアが挙げられる。

【0160】

本開示の医薬製剤または嗜好用薬物製剤はまた、皮膚または粘膜に、すなわち、皮膚上にまたは経皮的に局所投与されてよい。この目的のための医薬製剤および嗜好用薬物製剤の例としては、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、散布剤、化粧品、油類、点眼剤、包帯剤、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウェハ、移植、スポンジ、線維、包帯およびマイクロエマルジョンが挙げられる。リポソームもまた、用いられてよい。担体の例としては、アルコール、水、ミネラルオイル、流動ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが挙げられる。浸透促進剤が、組み込まれてよい（例えば、Finnin, B. and Morgan, T. M., 1999 J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958を参照のこと）。

【0161】

他の局所投与手段としては、エレクトロポレーション、イオントフォレシス（イオン導入）、フォノフォレイシス、ソノフォレイシスおよび極微針注射または無針注射（例えば、Powderject（登録商標）、Bioject（登録商標）など）による送達が生じ得る。

【0162】

吸入または吹送のための医薬製剤および嗜好用薬物製剤としては、薬学的に許容可能な、水性溶媒または有機溶媒、またはその混合物での溶液および懸濁液、および粉末が挙げられる。液状医薬組成物または固形医薬組成物は、好適な薬学的に許容可能な添加剤を含み得る。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、局所的なまたは全身的な効果のために経口経路または鼻呼吸器経路により投与される。薬学的に許容可能な溶媒中の医薬組成物は、不活性ガスの使用により霧状にされ得る。霧状の溶液は、噴霧デバイスから直接吸入され得る；あるいは、噴霧デバイスが、顔面マスク Tent または間欠的陽圧呼吸機に取り付けられてよい。溶液、懸濁液、または粉末状医薬組成物は、例えば、製剤を適切な方法で送達するデバイスから経口でまたは鼻腔内で投与され得る。

10

【0163】

いくつかの実施態様において、医薬製剤中の化合物は、プロドラッグとして作用し得ることに留意されたい。プロドラッグは、薬剤の生体可用性を調節する、薬剤放出タイミングを調節する、および／または負の副作用を減少させるモダリティを表す。同様に、製剤化および送達を考慮し上記の結果を得ることが可能である。このように、すべての3種類の変数（プロドラッグ部分、製剤化、送達システム）を共に最適化することは、創薬における効果的方略であり得る。脳内の細胞に特異的に到達するように設計され、プロドラッグ、ナノ粒子を同時に利用することにより取得される「標的システム」の例、および鼻腔投与方略は、例えば、Botticelliら（2021、Pharmaceutics、13：1114）により説明される。

20

【0164】

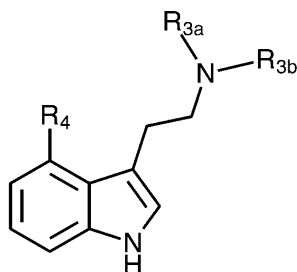
本開示のC₄-カルボノチオエート置換トリブタミン誘導体化合物が嗜好用薬物として用いられるさらなる実施態様において、化合物は、食物または食品生産物、飲料、食品調味料、美容剤、香水または浴剤、または油類（マッサージオイルとしての局所投与のため、あるいは燃焼させるまたはエアロゾル化するための両方）などのパーソナルケア製品などの組成物に含有されてよい。本開示の化合物はまた、「ベープ」製品に含有されてよく、それはまた、ニコチンおよび香料などの他の薬剤を含んでよい。

【0165】

このように、C₄-カルボノチオエート置換トリブタミン誘導体化合物が、医薬または嗜好用薬物として用いられ得ることは、明白であろう。したがって、別の一局面では、本開示は、少なくとも一つの実施態様において、医薬または嗜好用薬物としての、化学式（I）：

30

【化43】



(I)

40

を有する化合物の使用を提供し；

ここでR₄は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；

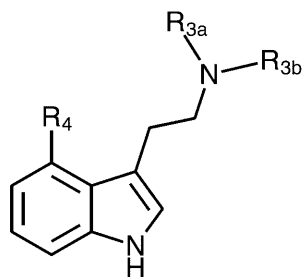
およびここでR_{3a}およびR_{3b}はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基である。

【0166】

本開示の化合物を含む医薬製剤は、対象を治療するため、および対象において脳神経障害を治療するために用いられてよい。したがって、さらなる一実施態様において、本開示は、脳神経障害を治療するための方法を含み、

50

方法は、
化学式 (I) :
【化 4 4】



(I)

10

を有する化合物を含む医薬製剤を、それを必要とする対象に投与することを含み；
ここで R_4 は、カルボノチオエート部分またはその誘導体であり；
およびここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基であり、ここで医薬製剤は、脳神経障害を治療するために有効量で投与される。
【0167】

脳神経障害は、治療され得る精神医学的障害を含み、例えば以下を含む：

神経発達障害（知的障害、全般的発達遅延、コミュニケーション障害、自閉症スペクトラム障害、および注意欠如多動症（ADHD）など）；双極性障害および関連する障害（躁病および鬱病エピソードなど）；不安障害（全般性不安障害（GAD）、広場恐怖症、社会不安障害、限局性恐怖症（例えば、自然事象、医学的事象、動物的事象、状況的事象）、パニック障害、および分離不安障害など）；ストレス障害（急性ストレス障害、適応障害、外傷後ストレス障害（PTSD）、および反応性アタッチメント障害など）；解離性障害（解離性健忘、解離性同一性障害、および離人性障害／現実感喪失障害など）；身体表現性障害（身体表現性障害、病気不安症、転換性障害、および虚偽性精神障害など）；摂食障害（神経性食欲不振、神経性大食症、反芻症、異食症、および過食症など）；睡眠障害（ナルコレプシー、不眠症、傾眠過剰、呼吸関連睡眠障害、睡眠時異常行動症、およびレストレスレッグス症候群など）；破壊的行動障害（窃盗癖、放火狂、間欠性爆発性障害、行為障害、および反抗的行動障害など）；鬱病（重篤気分調節症、大鬱病性障害（MDD）、持続性抑鬱障害（気分変調症）、月経前不快気分障害、物質／薬剤誘導性鬱病、産後鬱病、および別の病状に起因する鬱病、例えば、生命を脅かす癌の状況における精神医学的および実存的な苦痛など（ACS Pharmacol. Transl. Sci. 4: 553-562; J. Psychiatr. Res 137: 273-282））；物質関連障害（アルコール関連障害、大麻関連障害、吸入剤使用関連障害、覚醒剤使用障害、および喫煙障害など）；神経認知障害（せん妄など）；統合失調症；強迫性障害（強迫神経症（OCD）、身体醜形障害、ためこみ症、抜毛症、皮膚むしり症、物質／薬剤誘導性強迫神経症、および別の病状に関連する強迫神経症など）；およびパーソナリティ障害（反社会的パーソナリティ障害、回避性パーソナリティ障害、境界性パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、演技性パーソナリティ障害、自己愛性パーソナリティ障害、強迫性パーソナリティ障害、妄想性パーソナリティ障害、シゾイドパーソナリティ障害、および統合失調症性パーソナリティ障害など）。脳神経障害はさらに、頭痛障害を含みが；頭痛障害は、片頭痛（例えば、前兆型片頭痛、非前兆型片頭痛、月経性片頭痛、慢性片頭痛、前庭性片頭痛、腹性片頭痛、片まひ性片頭痛）および他の頭痛障害を含む。

20

30

40

【0168】
一局面において、本開示の化合物は、受容体と接触されて、それにより受容体を調節するために用いられてよい。そのような接触は、例えば、受容体を含む試料（例えば、精製受容体を含む試料、または受容体を有する細胞を含む試料）中に化合物を導入することに

50

より、インビトロ条件下で本開示の化合物と受容体を一緒にすることを含む。インビトロ条件はさらに、本明細書の実施例 1 に記載の条件を含む。接触させることはさらに、インビボ条件下で本開示の化合物と受容体を一緒にすることを含む。そのようなインビボ条件は、本開示の化合物が、本明細書にて上で記載される、薬学的に活性な担体、希釈剤、または添加剤と共に製剤化されて、それにより対象を治療する場合、例えば、本開示の化合物の薬学的有効量の、動物またはヒトの対象への投与を含む。5 受容体に接触させると、化合物は、受容体を活性化し得る、または受容体を阻害し得る。

【0169】

一局面において、本開示の化合物が接触され得る受容体は、例えば、5-HT_{1A} 受容体、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{1B} 受容体、5-HT_{2B} 受容体、5-HT_{3A} 受容体、ADRA_{1A} 受容体、ADRA_{2A} 受容体、CHRM₁ 受容体、CHRM₂ 受容体、CNR₁ 受容体、DRD₁ 受容体、DRD_{2S} 受容体、OPRD₁ 受容体、GABAA 受容体、またはNMDAR 受容体を含む。

10

【0170】

したがって、さらなる一局面において、本明細書にしたがい治療され得る病態は、任意の受容体媒介性障害であり得、例えば、5-HT_{1A} 受容体媒介性障害、5-HT_{2A} 受容体媒介性障害、5-HT_{1B} 受容体媒介性障害、5-HT_{2B} 受容体媒介性障害、5-HT_{3A} 受容体媒介性障害、ADRA_{2A} 受容体媒介性障害、AVPR_{1A} 受容体媒介性障害、CHRM₁ 受容体媒介性障害、CHRM₂ 受容体媒介性障害、CNR₁ 受容体媒介性障害、DRD₁ 受容体媒介性障害、DRD_{2S} 受容体媒介性障害、OPRD₁ 受容体媒介性障害、GABAA 受容体媒介性障害、またはNMDAR 受容体媒介性障害を含む。そのような障害は、統合失調症、精神異常、注意欠如多動症、自閉症、および双極性障害を含むが、これらに限定されない。

20

【0171】

いくつかの実施態様において、受容体と受容体を接触させると、化合物は、受容体を調節し得る。しかし同時に、他の受容体は、調節されない。例えば、化合物は、第1の受容体（例えば、5-HT_{1A} 受容体）を活性化または阻害し得るが、化合物は同時に、第2の受容体（例えば、5-HT_{2A} 受容体）を調節しない；あるいは、第1の5-HT_{2A} 受容体および第2の5-HT_{1A} 受容体に接触させると、化合物は、第1の5-HT_{2A} 受容体を調節し得る、例えば、5-HT_{2A} 受容体を活性化または阻害するが、化合物は同時に、第2の5-HT_{1A} 受容体を調節しない。

30

【0172】

一実施態様では、一局面において、投与時に、本開示の化合物は、対象において膜貫通輸送蛋白質と相互作用して、それにより膜貫通輸送蛋白質を調節しかつ薬理効果を発揮できる。そのような接触は、例えば、膜貫通輸送蛋白質を含む試料、例えば、精製膜貫通輸送蛋白質を含む試料または膜貫通輸送蛋白質を含む細胞を含む試料中に、本開示の化合物を導入することにより、インビトロ条件下で、化合物と膜貫通蛋白質と一緒にすることを含む。接触させることはさらに、インビボ条件下で本開示の化合物と膜貫通輸送蛋白質と一緒にすることを含む。そのようなインビボ条件は、本開示の化合物が、本明細書にて上で記載される、薬学的に活性な担体、希釈剤、または添加剤と共に製剤化されて、それにより対象を治療する場合、例えば、本開示の化合物の薬学的有効量の、動物またはヒトの対象への投与を含む。

40

【0173】

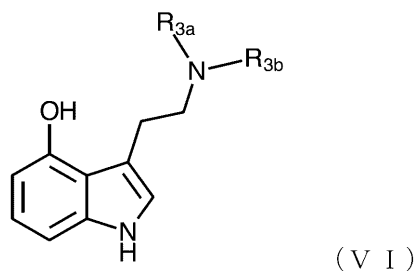
一実施態様では、一局面において、膜貫通輸送蛋白質は、ドーパミン活性トランスポーター（DAT）、ノルエフェドリントランスポーター（NET）、またはセロトニントランスポーター（SERT）膜貫通輸送蛋白質であり得る。

【0174】

一実施態様では、一局面において、投与時に、化学式（I）を有する化合物は、インビボ加水分解されて、化学式（VI）：

50

【化 4 5】



10

を有する化合物を形成し得ることに留意されたい；

ここで R_{3a} および R_{3b} はそれぞれ独立に、水素原子、アルキル基、またはアリール基であり；

およびここで化学式 (V I) を有する化合物は、受容体と相互作用して、それにより対象において受容体を調節し薬理効果を発揮する。この点において、本開示の化合物は、プロドラッグ医薬製剤として製剤化できる、すなわち、製剤化された化合物それ自体が薬理効果を媒介するのではなく、対象による製剤化化合物のインビボ加水分解後に得られる化合物が薬理効果を媒介する。加水分解は、例えば、プロドラッグ医薬製剤の経口送達時に、その対象の消化管で、起こる。

20

【0175】

次にここで、本開示の C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物を作成する方法を説明する。一般的に、本開示の C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物は、いずれかの好適な方法（いずれかの有機化学合成法、生合成法、またはそれらの組み合わせを含む）により調製され得ることに、まず留意されたい。

【0176】

本明細書にしたがい実施できる好適な化学反応の例を、図 3 A (i)、3 A (ii)、3 A (iii) および 4 A (パネル I) に示す；および本明細書にで後述の実施例の節において、さらに詳細に説明する。

【0177】

一般に、当業者に公知であるように、化学合成反応を実施するために、選択された反応物を、反応物が互いに化学的に反応するのに好適な反応条件下で、反応させ、産物、すなわち、本開示の C_4 -カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体化合物を生成させる。そのような好適な反応条件は、当業者に公知のように、選択され、調整され、および最適化され得る。反応は、任意の好適な反応容器（例えば、チューブ、ボトル）において実施されてよい。用いられる好適な溶媒は、例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジクロロエタン、トルエンなどの極性溶媒、ならびにアセトニトリルおよびジエチルエーテルなどのいわゆる参加性溶媒 (participating solvent) である。好適な温度は、例えば、約 -78°C ~ 約 60°C の範囲であり得る。さらに、触媒（促進剤としても公知である）が、反応に含まれてよい（ヨードニウムジコリジンパクロレート (IDCP)、いずれかの銀塩または水銀塩、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMS-トリフラート、TMSOTf)、またはトリフルオロメタンスルホン酸 (トリフリン酸、TfOH)、N-ヨードスクシンイミド、メチルトリフラートなど）。さらに、反応時間は、異なり得る。当業者であれば容易に理解するように、反応条件は、例えば、複数の反応調製物を調製すること、異なる反応条件下で（例えば、異なる温度で、異なる溶媒などを用いて）別々の反応容器にてこれらを反応させること、取得した C_4 -カルボン酸置換トリプタミン誘導体化合物の産物を評価すること、反応条件を調整すること、及び所望の反応条件を選択すること、により最適化できる。

30

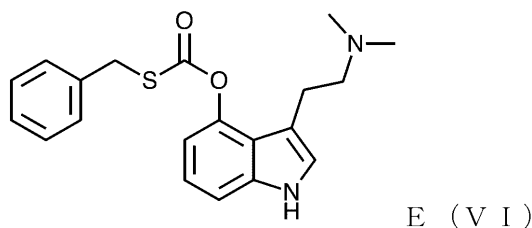
40

【0178】

図 3 A (i) および 3 A (ii) を参照して、一実施態様では、化学式 (I) を有する化合物は、化学式 E (V I)：

50

【化 4 6】

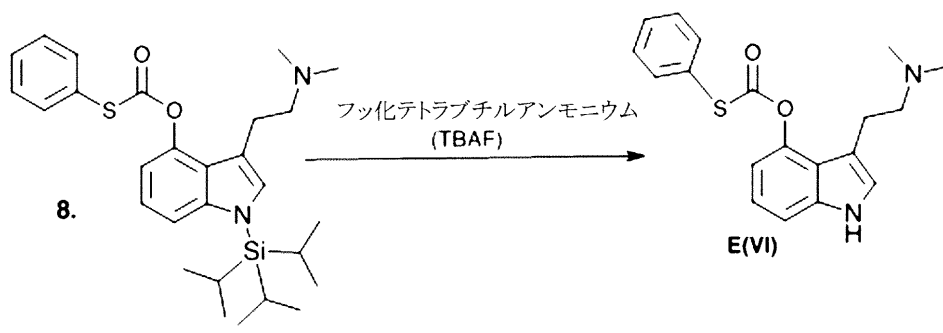


を有する化合物であり得；

10

化学式 E (V I) を有する化合物を作成する方法は、化学反応 (h)：

【化 4 7】



20

の実施を含み得；

ここで化学反応は、化合物 8 を転換し E (V I) を形成させるのに好適な条件下で実施される。

【0179】

化学反応 (h) の実施に好適でかつ十分な反応条件は、例えば、テトラヒドロフラン (THF) 中に、約 0.75、0.9 M、1 M、1.1 M、または 1.25 M の TBAF を含む、約 0.1 M ~ 1.5 M のフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) の存在下で反応 (h) を行うことを含む。したがって、TBAF を、例えば、0 °C で滴下により加え、30 分後に、水を加えることができ、水性層を分離しジクロロメタン DCM で抽出して E (V I) を取得できる。

30

【0180】

図 3 A (i i) を参照して、化学反応 (h) は、化学合成経路 A において化合物 8 から化合物 9 (化合物 E (V I) に対応する) を合成する最終反応であると言える。したがって、図 3 A (i i) をさらに参照して、さらなる化学反応を、化合物 E (V I) を作成するために実施してよいことは明らかであろう。例えば、さらに化合物 7 を、化合物 8 を合成するために図 3 A (i i) に示される化学反応 (g) を行うために選択してよく、これを今度は、化学反応 (h) の実施により化合物 9 を合成するために用いてよい。したがって、別の一例として、化合物 6 を、化合物 7 を合成するために図 3 A (i i) に示される化学反応 (f) を行うために選択してよく、これを今度は、化学反応 (g) の実施により化合物 8 を合成するために用いてよく、これを今度は、化学反応 h の実施により化合物 9 を合成するために用いてよい。したがって、同様に、図 3 A (i) を参照して、化合物 1、2、3、4、または 5 のいずれか 1 種類を選択し、1 種類以上の好適な化学反応を、呈示の反応 (a)、(b)、(c)、(d)、および (e) から選択し、実施して、化合物 6 を取得し、これを、上述のように、化合物 7 を合成するために用いてよく、これを今度は、化合物 8 を合成するために用いてよく、これを今度は、化合物 9 を合成するために用いてよい。

40

【0181】

50

したがって、例示的一実施態様において、反応（h）に先立ち、化学反応（g）を、実施できる（示される連続の（すなわち、アルファベットの）順序で）。

【0182】

例示的一実施態様において、反応（h）に先立ち、化学反応（f）および（g）を、逐次的に実施できる（示される連続の（すなわち、アルファベットの）順序で）。

【0183】

例示的一実施態様において、反応（h）に先立ち、化学反応（e）、（f）、および（g）を、逐次的に実施できる（示される連続の（すなわち、アルファベットの）順序で）。

【0184】

例示的一実施態様において、反応（h）に先立ち、化学反応（d）、（e）、（f）、および（g）を、逐次的に実施する（示される連続の（すなわち、アルファベットの）順序で）。

【0185】

例示的一実施態様において、反応（h）に先立ち、化学反応（c）、（d）、（e）、（f）、および（g）を、逐次的に実施できる（示される連続の（すなわち、アルファベットの）順序で）。

【0186】

例示的一実施態様において、反応（h）に先立ち、化学反応（b）、（c）、（d）、（e）、（f）、および（g）を、逐次的に実施できる（示される連続の（すなわち、アルファベットの）順序で）。

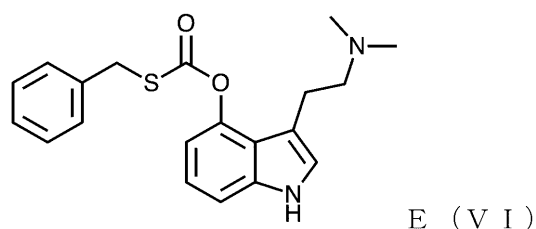
【0187】

例示的一実施態様において、反応（h）に先立ち、化学反応（a）、（b）、（c）、（d）、（e）、（f）、および（g）を、逐次的に実施できる（示される連続の（すなわち、アルファベットの）順序で）。

【0188】

次に図3A（iii）を参照して、一実施態様において、化学式（I）を有する化合物は、化学式E（VI）：

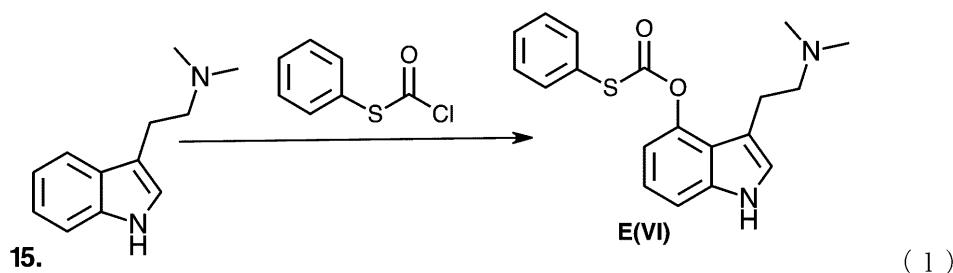
【化48】



を有する化合物であり得；

化学式E（VI）を有する化合物を作成する方法は、化学反応（l）：

【化49】



の実施を含み得；

ここで化学反応は、好適な条件下で実施されて、化合物 15 を転換し E (VI) を形成させる。

【0189】

化学反応 (l) の実施に好適かつ十分な反応条件は、E (VI) を形成させるために、DMF 中のクロロチオ蟻酸ベンジルの溶液を、ジメチルホルムアミド (DMF) 中の化合物 15 および炭酸カリウムの溶液に加えること、および例えば、室温で、例えば、少なくとも 6 時間、例えば、約 6 時間、9 時間、12 時間、15 時間、18 時間、または 24 時間の間、反応物 15 とクロロチオ蟻酸ベンジルを反応させることにより、反応 (l) を実施することを含む。

【0190】

図 3 A (iii) を参照して、化学反応 (l) は、化学合成経路 B において化合物 15 から化合物 9 (化合物 E (VI) に対応する) を合成する最終反応である。したがって、さらなる化学反応を、化合物 E (VI) を作成するために実施してよいことは、明らかであろう。したがって、例えば、さらなる化合物 14 を、図 3 A (iii) に示す化学反応 (k) を実施して化合物 15 を合成するために選択してよく、これを今度は、化学反応 (l) を実施することにより化合物 9 を合成するために用いてよい。したがって、他の一例として、化合物 13 を、図 3 A (iii) に示す化学反応 (j) を実施することにより化合物 14 を合成するために選択してよく、これを今度は、化学反応 (k) を実施することにより化合物 15 を合成するために用いてよく、これを今度は、化学反応 (l) を実施することにより化合物 9 を合成するために用いてよい。したがって、同様に、図 3 A (iii) を参照して、化合物 12 を選択してよいことは明らかであろう、および 1 種類以上の好適な化学反応を、図 3 A (iii) を参照することにより選択して、実施して化合物 13 を取得してよく、これを、上述のように、化合物 14 を合成するために用いてよく、これを今度は、化合物 15 を合成するために用いてよく、これを今度は、化合物 9 を合成するために用いてよい。さらに化合物 11 を、化合物 15 から化合物 9 を形成させるための反応を実施するために用いてよいことに、留意されたい。化合物 11 を任意選択的に、図 3 A (iii) に示す化学反応 (m) にしたがって化合物 10 から合成してもよい。

【0191】

したがって、例示的一実施態様において、反応 (l) に先立ち、化学反応 (k) を実施する (アルファベット順)。

【0192】

例示的一実施態様において、反応 (l) に先立ち、化学反応 (j) および (k) を、逐次的に実施できる (示される連続の (すなわち、アルファベットの) 順序)。

【0193】

例示的一実施態様においては、反応 (l) に先立ち、化学反応 (i)、(j)、および (k) を逐次的に実施できる (示される連続の (すなわち、アルファベットの) 順序)。

【0194】

例示的一実施態様において、任意選択的に化学反応 (l) に先立ち、反応 (m) を実施できる。

【0195】

いくつかの実施態様において、化学式 E (I) を有する C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体、E (II)、E (III)、E (IV)、E (V)、E (VI)、E (VII)、E (VIII)、E (IX)、E (X)、E (XI)、E (XII)、E (XIII)、E (XIV)、E (XV)、E (XVI)、E (XVII)、E (XVIII)、E (XIX)、または E (XX) を非限定的に含む、本明細書において言及される化合物は、純粋な形態または実質的に純粋な形態で単離され得る。したがって、本明細書において言及される化合物は、例えば、少なくとも 90%、95%、96%、97%、または 98%、または少なくとも 99% 純粋であり得る。

【0196】

新規のC₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体が、本明細書において開示されることが、上記の説明から、ここで明らかであろう。C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体は、医薬薬剤または嗜好用薬物としての使用のために製剤化され得る。本開示の実施態様および実施形態の例を、以下の実施例によりさらに説明する。

【0197】

実施例

実施例1：第1のC₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体の合成と分析

本実施例1は最初に、図3A(i)、3A(ii)および図3A(iii)を参照しながら、本明細書に開示の例示的化合物の合成、特に、化学式E(VI)を有するC₄-カルボノチオエート置換トリプタミンの合成のための例示的な方法を説明する。図3A(i)および3A(ii)は共に、化学反応(a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、および(h)を含む第1の例示的合成経路Aを示す。図3A(iii)は、化学反応(i)、(j)、(k)、(l)、および(m)を含む第2の例示的合成経路Bを示す。

10

【0198】

したがって、最初に図3A(i)を参照して、乾燥した三つ口RBFを、アルゴン雰囲気下で4-ベンジルオキシインドール1(14.0g、62.7mmol)およびEt₂O(327mL)で満たした。混合物を、氷浴にて0℃へと冷却した。アルゴンのスパージャーを、RBFに配置し反応混合液中に通気して、放出HClガスを反応から追い出した。塩化オキサリル(10.9mL、129mmol)を、低温を維持しながら、40分間かけて滴下して加えた。混合液を、0℃で5時間攪拌した(反応(a)を参照のこと)。アルゴン通気を除去し、ジメチルアミン(157mL、314mmol)(THF中で2M)を、別の濾過器を用いて0℃で1時間かけて滴下して加えた。混合液を室温へと温め一晚攪拌した(反応(b)を参照のこと)。ジエチルエーテル(200mL)を加え、混合液を、0℃に冷却した。得られた沈殿物(粗生成物3)を、濾過し三角フラスコに移した。固体を、水(300mL)に懸濁し30分間攪拌した。次いで、それを濾過し、さらにH₂Oで洗浄して残留塩を除去した。粗固形物を、真空下でさらに乾燥させ、さらなる精製を行うことなく次の工程で用いた。

20

【0199】

水素化アルミニウムリチウム(LiAlH₄)(60.2mL、120mmol)(THF中で2M)を、アルゴン雰囲気下で乾燥三つ口フラスコに加えた。フラスコに、還流冷却器および別の濾過器を取り付けた。乾燥1,4-ジオキサン100mLを加え、混合液を、油浴にて60℃に加熱した。別のフラスコ中で、化合物3(7.46g、23.1mmol)を、THF(60mL)と1,4-ジオキサン(120mL)の混合液中に溶解した。急速攪拌しながら、この溶液を、別の濾過器を用いて1時間かけて反応フラスコに滴下した。油浴温度を、70℃で4時間保ち、次いで95℃の油浴温度で一晚(16時間)激しく還流した。反応液を、氷浴に置き、THF(65mL)中の蒸留H₂O(25mL)の溶液を、滴下により加えてLiAlH₄をクエンチし、灰色の綿状沈殿を得た。Et₂O(160mL)を加えて、合成物の分散を助け濾過を改善した。このスラリーを、1時間攪拌し、混合液を次いで、ブフナー漏斗を用いて濾過した。濾過沈殿物を、温Et₂O(2x 200mL)によりフィルター上で洗浄し、ほぐし、反応フラスコ中に戻し、さらなる温Et₂O(300mL)と共に激しく攪拌した。このスラリーを濾過し、沈殿物を、Et₂O(120mL)およびヘキサン(2x 120mL)を用いてフィルター上で洗浄した。全有機濾液を、組み合わせ乾燥させた(MgSO₄)。乾燥剤を濾過により除去した後、濾液を、真空下で濃縮し高真空下で乾燥させた。粗残渣を、EtOAc/ヘキサン(1:9、25mL)にてトリチュレートして粗産物(4)を得、これを、さらなる精製なしに次の工程で用いた(反応(c)を参照のこと)。

30

40

【0200】

アルゴン雰囲気下で-78℃に冷却した乾燥THF(100mL)中の4(5.00g、17.0mmol)の溶液に、THF中のカリウムビス(トリメチルシリル)アミド(

50

KHMDS) (18.7 mL、18.7 mmol) の 1 M の溶液を、滴下して加えた。−78 °C で 1 時間攪拌した後、THF (19.0 mL) 中の塩化トリイソプロピルシリル (TIPSCl) (3.82 mL、17.8 mmol) の溶液を、15 分間かけて滴下して加え、反応混合液を、室温に温めた。室温にて 1 時間攪拌した後、反応を、H₂O (40 mL) で停止させ、THF を減圧下で蒸発させ、水溶液を、H₂O (75 mL) でさらに希釈し、DCM (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を、組み合わせ塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗産物を、フラッシュカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM 5 : 95 ~ 10 : 90) により精製して、淡褐色の油として純粋な産物を取得した (6.99 g、91%)。産物 (5) を、以下のように確認した：

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ 7.58 – 7.51 (m、2 H)、7.44 – 7.39 (m、2 H)、7.38 – 7.33 (m、1 H)、7.12 (dd、J = 8.4、0.8 Hz、1 H)、7.08 – 6.99 (m、1 H)、6.94 (s、1 H)、6.60 (dd、J = 7.7、0.7 Hz、1 H)、5.20 (s、2 H)、3.12 – 3.04 (m、2 H)、2.67 – 2.58 (m、2 H)、2.16 (s、6 H)、1.69 (h、J = 7.5 Hz、3 H)、1.16 (d、J = 7.5 Hz、18 H) (反応 (d) を参照のこと)。

【0201】

95% EtOH (310 mL) に溶解した 5 (6.99 g、15.5 mmol) の攪拌溶液に、10% パラジウム／炭素 (1.65 g、1.55 mmol) を添加した。この混合物を、5 分間真空下に置き、次いで加圧水素雰囲気形成されるまで H₂ ガスで交互にパージし、次いで室温で 75 分間攪拌させた。パラジウム／炭素を、セライトを介する濾過により除去し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた濾液を、減圧下で濃縮してオフホワイトの固体として 6 (4.67 g、84%) を得た。6 を確認するデータは以下である：MS-ESI：計算：361.2670；観察：361.2668 m/z [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz、MeOD) δ 6.98 (d、J = 8.6 Hz、2 H)、6.91 (dd、J = 8.4、7.5 Hz、1 H)、6.42 (dd、J = 7.5、0.8 Hz、1 H)、3.06 (t、J = 6.9 Hz、2 H)、2.77 (t、J = 6.9 Hz、2 H)、2.39 (s、6 H)、1.72 (p、J = 7.5 Hz、3 H)、1.16 (d、J = 7.5 Hz、18 H)。特に、化合物 6 の N1 位のオルガノシリル置換基は、TIPS (トリイソプロピルシリル) として略されてよい。したがって、化合物 6 を、TIPS-サイロシンとよぶこともある (反応 (e) を参照のこと)。

【0202】

次に図 3 A (ii) を参照して、ジクロロメタン (DC (1.39 mL) 中の化合物 6 (100 mg、277 μmol) と 4-クロロベンズ酸ニトロフェニル (58.7 mg、291 μmol) の溶液を、0 °C に冷却し、これに N,N-ジイソプロピルエチルアミン (96.6 μL、555 μmol) を滴下で加えた。反応液を、室温まで温め 2 時間攪拌した。2 時間後に、TLC (MeOH / DCM 12 : 88) は、所望の産物 7 へのほとんど完全な変換を示した (反応 (f) を参照のこと)。反応混合液 (粗生成物 7) に、室温にて激しく攪拌しながらベンジルメルカプタン (49.3 μL、416 μmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (96.5 μL、554 μmol) の溶液を加えた。2 時間後、揮発性物質を真空下で除去し、粗残渣 8 を、さらなる精製なしに次の工程で用いた (反応 (g) を参照のこと)。

【0203】

乾燥 THF (1.38 mL) 中の粗生成物 8 (141 mg、276 μmol) の溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) 溶液 (テトラヒドロフラン (THF) 中で 1 M、414 μL、414 μmol) を 0 °C にて滴下で加えた。30 分後に、水 (2 mL) を加え、水性層を、分離し DCM (3 x 15 mL) で抽出した。組み合わせた有機

層を、塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し濃縮した。粗産物を、シリカゲルを用いるフラッシュクロマトグラフィー（ MeOH/DCM 1：9）により精製して、黄色のワックス状固体として純粋な産物を得た（33 mg、34%）。以下のデータを、構造確認のために取得した：

MS-E SI、計算：355.1475；観察：355.1467 m/z [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz、 CDCl_3 ） δ 8.32（s、1H）、7.41 – 7.26（m、5H）、7.21（d、 J = 8.2 Hz、1H）、7.15 – 7.05（m、1H）、6.99 – 6.94（m、1H）、6.88（dd、 J = 7.6、0.8 Hz、1H）、4.20（s、2H）、2.92（dd、 J = 9.0、6.7 Hz、2H）、2.66 – 2.58（m、2H）、2.30（s、6H）。これらのデータは、化学式9を有する化合物の構造を確認した（反応（h）を参照のこと）。化合物9の純度を、95%と評価した。化学式9を有する化合物はE（VI）に対応することに留意されたい。

10

【0204】

化合物9（化学式E（VI））はまた、図3A（iii）に示される例示的合成方法にしたがうサイロシン中間体の産生なしに別の経路を用いて合成できる。次に図3A（iii）を参照して、 -10°C （ $\text{NaCl}/\text{水}/\text{氷浴}$ ）で DCM （19.0 mL）中のトリホスゲン10（0.50 g、1.68 mmol）およびトリエチルアミン（694 μL 、4.96 mmol）の混合物に、 DCM （1.5 mL）中のベンジルメルカプタン（582 μL 、4.96 mmol）の溶液を加えた。混合物を、室温まで温め2時間攪拌した。揮発性物質の3分の2を、減圧下で除去し、ヘキサン（25 mL）を、残渣に加えた。得られた沈殿物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、黄色の油として粗産物11を得た；これを、さらなる精製なしに次の工程で用いた（反応（m）を参照のこと）。サイロシン（15）合成は以前に報告されているが（Shirotaら、*J. Nat. Prod.* 2003、66：885–887；Kargboら、*ACS Omega* 2020、5：16959–16966）、図3A（iii）で明確性および完全性のために示す（反応（i）、（j）、および（k）を参照のこと）。DMF（1.00 mL）中のサイロシン15（50.0 mg、245 μmol ）および炭酸カリウム（33.8 mg、245 μmol ）の溶液に、ジメチルホルムアミド（DMF）（500 μL ）中の11（137 mg、734 μmol 、3当量）の溶液を加えた。得られた混合物を、室温で18時間攪拌した。化合物9（すなわち、化合物E（VI））の真性標準に対するTLC分析（ MeOH/DCM 15：85、UVおよび KMnO_4 染色）は、化合物9（ R_f ：0.4）への約60%の転換および約40%の残存サイロシンを示した（反応（l）を参照のこと）。

20

30

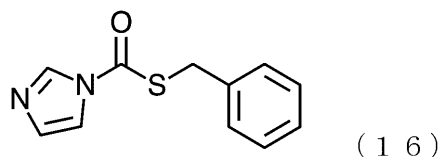
【0205】

分子にチオ炭酸塩部分を導入する複数の方法が存在することに留意されたい。そのような方法は：

（1）活性化炭酸p-ニトロフェニルの生成、その後所望のチオールによるp-ニトロフェノールの置換（図3A（ii）の反応（f）および（g）を参照のこと）；あるいは、（2）異なるチオカルボニル化試薬、すなわち、クロロチオギ酸アルキル（例えば、図3A（iii）の化合物11またはイミダゾロチオギ酸アルキル（16））：

40

【化50】



の利用、を含む。

【0206】

サイロシン上の競合する求核性部位（4-OHおよびインドール窒素）の存在のため、

50

上記のチオカルボニル化試薬は、この分子に対して異なる反応性を示す。チオカルボナートを組み込むための最適化された合成経路を得るために、各種の試薬および反応（例えば、反応（f）、（g））、または（l））を用いる合成反応（例えば、化合物11、16）を実施し、異なる合成経路で、例えば、収量、操作の容易さ、について比較し、および好ましい試薬と反応を選択してよい。

【0207】

一方は図3A（i）および3A（ii）に示される合成経路（経路A）、他方は図3A（iii）に示される合成経路（経路B）の間の差は、合成経路Aにおいて芳香族窒素がp-ニトロフェニルホルミル化試薬とサイロシンの間の所望の反応性を達成するために保護を必要とすること、すなわち、Nインドール-TIPS中間体（化合物6）の使用、で

10

【0208】

サイロシン誘導体の処理時の細胞生存率の評価

競合的結合アッセイに好適なリガンド濃度を確立するために、PrestoBlueアッセイを、最初に実施した。PrestoBlueアッセイは、酸化還元指示薬レザズリンの代謝還元に基づき細胞生存活性を測定し、通常的な細胞生存率アッセイとして好ましい方法である（Terrassoら、2017、J. Pharmacol. Toxicol. Methods 83:72）。これらのアッセイの結果は、対照リガンド（例えば、サイロシビン、サイロシン、DMT）および新規誘導体の両方を用いて、部分的には最大で1mMの濃度で細胞培養物に対する何らかの顕著な毒性効果に関する予備的スクリーニングとして実施された。公知の細胞毒素（Triton X-100、Pyrgiotakis G.ら、2009、Ann. Biomed. Eng. 37:1464-1473）を、毒性の一般的なマーカーとして含めた。HepG2細胞株などの簡易なインビトロシステム内の細胞の健康における薬剤誘導性変化は通常、医薬産業の最前線スクリーニングアプローチとして用いられる（Weaverら、2017、Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 13:767）。HepG2は、薬剤代謝試験および肝毒性試験において最も一般的に用いられるヒト肝癌である（Donatoら、2015、Methods Mol Biol 1250:77）。本明細書では、HepG2細胞を、製造元のプロトコル（ATCC、HB-8065）にしたがい標準的手段を用いて培養した。簡単に説明すると、細胞を、10%ウシ胎仔血清を補充したイーグル最小必須培地中で培養し、37℃、5%CO₂の存在下で増殖させた。各種化合物をこの細胞株により試験するために、細胞を、透明な96穴培養プレートに20,000細胞/ウェルで播種した。細胞を付着させ24時間増殖させた後、化合物を、1mM、10mM、100mM、および1mMで、加えた。メタノールを、0.001、0.01、0.1、および1%の濃度でビヒクルとして用いた。毒性の陽性対照として用いたTriton Xの濃度は、0.0001、0.001、0.01および0.1%であった。細胞を、化合物と48時間インキュベートし、その後製造元のプロトコルにしたがいPrestoBlueアッセイ（ThermoFisher Scientific、P5020）により細胞生存率を評価した。PrestoBlue試薬を、細胞に加え1時間インキュベートし、その後読み取った。吸光度の読み取りを、SpectraMax iD3プレートリーダーで600nmをリファレンスとして570nmで実施した。処理されない細胞を、100%生存率とした。棒グラフは、平均±SD（n=3）を示す。有意性を、二元配置分散分析、次いでダネットの多重比較検定により決定し、***（P<0.0001）、**（P<0.001）、*（P<0.005）で示す。化学式E（VI）を有する誘導体について得られたデータを、図3Bおよび3Cでx軸上に「E（VI）」と表示する。

20

30

40

【0209】

放射性リガンド受容体結合アッセイ

50

5-HT_{2A}受容体での活性を、下記のように評価した。薬剤結合の評価は、全薬剤標的相互作用の特徴付けに必須の工程である (Fang 2012、Exp. Opin. Drug Discov. 7:969)。標的への薬剤の結合親和性は従来、そのインビボ有効性の許容可能な代替であるとみなされている (Nunezら、2012、Drug Disc. Today 17:10)。置換結合アッセイまたは調節結合アッセイともよばれる競合アッセイは、標的受容体でのリガンドの活性を測定する一般的なアプローチである (Flanagan 2016、Methods Cell Biol 132:191)。これらのアッセイにおいて、作用薬あるいは拮抗薬のいずれかとして作用する標準放射性リガンドは、特異的受容体によるとみなされる。G蛋白質共役受容体5-HT_{2A}の場合、[³H] ケタンセリンが、5-HT_{2A}受容体での新規薬剤候補の競合的活性を評価するために競合アッセイで通常利用される既存の拮抗薬である (Maguireら、2012、Methods Mol Biol 897:31)。したがって、5-HT_{2A}受容体での新規C₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体の活性を評価するために、[³H] ケタンセリンを利用する競合アッセイを、以下のように用いた。SPAビーズ (RPNQ0010)、[³H] ケタンセリン (NET1233025UC)、5-HT_{2A}を含む膜 (ES-313-M400UA)、およびisoplate-96マイクロプレート (6005040)をいずれも、PerkinElmerから購入した。放射性結合アッセイを、Scintillation Proximity Assay (SPA)を用いて実施した。飽和結合アッセイのために、5-HT_{2A}受容体を含む膜 (10 μg)の混合物を、結合緩衝液 (50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、4 mM CaCl₂、1 mM アスコルビン酸、10 mM パーギリンHCl) 中で1時間チューブ回転装置で室温にてSPAビーズ (1 mg)に事前結合した。事前結合後に、ビーズおよび膜を、[³H] ケタンセリンの量を増加させながら (0.1525 nM ~ 5 nM) isoplate-96マイクロプレートに分注し、室温、暗所で振盪しながら2時間インキュベートした。インキュベーション後に、試料を、MicroBeta 2 マクロプレートカウンター (Perkin Elmer) で読み取った。非特異的結合の測定を、20 mMのスπιペロン (S7395-250 MG、Sigma) の存在下で実施した。ケタンセリンの平衡結合定数 (K_d) を、GraphPad PRISMソフトウェア (バージョン9.2.0) の「1部位飽和結合分析」法を用いて飽和結合曲線から決定した。競合結合アッセイを、一定濃度 (1 nM) の [³H] ケタンセリンおよび異なる濃度 (3 nM ~ 1 mM) のトリプトファン、サイロシン (30 pM ~ 10 mM)、または飽和結合アッセイと同様の非標識被検化合物 (3 nM ~ 1 mM) を用いて実施した。K_i値を、GraphPad PRISMソフトウェアの競合結合分析を用いて競合置換データから算出した。トリプトファンを、陰性対照として含めた。なぜならトリプトファンは5-HT_{2A}受容体で活性を有しないからである。一方で、サイロシンを陽性対照として用いた。その理由は、サイロシンは5-HT_{2A}受容体に対する確立された結合活性を有するためである (Kimら、2020、Cell 182:1574)。図3Dは、5-HT_{2A}受容体での [³H] ケタンセリンの飽和結合曲線を示す。パネルAは、5-HT_{2A}受容体を含む膜に対する [³H] ケタンセリン (0.1525 nM ~ 5 nM) の特異的飽和リガンド結合を示し、これは非特異的結合の値 (パネルBに示される) を差し引いた後に得られた。カウント/分 (cpm) で特異的結合を、総結合から非特異的結合を差し引くことにより算出した。特異的結合 (pmol/mg) を、アッセイにおいてmgの蛋白質あたり結合されたpmolの [³H] ケタンセリンから算出した。K_dを、PRISMソフトウェア (バージョン9.2.0) の1部位結合モデルにデータをフィットさせることにより算出した。図3Eは、陽性対照 (結合) としてのサイロシンに関する2種類の競合結合曲線を生じる2回の独立試験 (パネルAおよびB) の結果を示す。図3Fは、サイロシビン (パネルA) およびトリプトファン (パネルB) に関する競合結合曲線を示す。サイロシビンは、インビボで5-HT_{2A}結合代謝産物サイロシンを放出することが公知であるが、無損傷のサイロシビン分子それ自体は、5-HT_{2A}で非常に微弱な (McKennaおよびPeroutka、1989、J. Neurosci. 9:3

10

20

30

40

50

482)あるいはほぼ無視できる(PDSP Certified Data; <https://pdsp.unc.edu/databasesess/pdsp.php>)結合を示す。トリプトファンを、陰性対照(非結合)として含めた。化学式E(VI)を有する化合物に関する競合結合曲線(「E-VI」と示す)を、図3Gに示す。

【0210】

5-HT_{1A}に対する活性評価に用いた細胞株および対照リガンド

CHO-K1/Ga₁₅ (GenScript、M00257) (-5-HT_{1A})およびCHO-K1/5-HT_{1A}/Ga₁₅ (GenScript、M00330) (+5-HT_{1A})細胞株を、用いた。簡単に説明すると、CHO-K1/Ga₁₅は、Ga₁₅(これは混交Gq蛋白質である)を構成的に発現する対照細胞株である。この対照細胞株は、5-HT_{1A}受容体をコードするトランス遺伝子を欠如するが、依然としてフォルスコリンに応答する;したがって、フォルスコリンに対するcAMP応答は、5-HT_{1A}作用薬の存在/非存在にかかわらず、同じであるはずである。逆に、CHO-K1/5-HT_{1A}/Ga₁₅細胞は、CHO-K1宿主のバックグラウンドにおいて5-HT_{1A}受容体を安定に発現する。特に、Ga₁₅は、カルシウム流出応答を誘導し、対照細胞株および5-HT_{1A}細胞株の両方に存在することが公知である、混交G蛋白質である。+5-HT_{1A}細胞において、Ga₁₅が、Ga_{i/o}の代わりに動員され得、これは理論的にはcAMP応答を低下させる可能性がある(RojasおよびFiedler、2016、Front Cell Neurosci. 10: 272)。したがって、充分なcAMP応答が観察されることを確実にし、それにより活性化された5-HT_{1A}受容体へのGa_{i/o}蛋白質の測定可能な動員を示唆する陽性対照として、2種類の公知の5-HT_{1A}作用薬、すなわちサイロシン(CameronおよびOlson、2018、ACS Chem Neurosci. 9: 2344)およびセロトニン(RojasおよびFiedler、2016、Front Cell Neurosci. 10: 272)を含めた。対照的に、トリプトファンは、5-HT_{1A}受容体を活性化するとは知られておらず、そのため陰性対照として用いた。細胞を、供給元(GenScript)により推奨されるように完全増殖培地中で維持した;完全増殖培地は以下の構成である:10%ウシ胎仔血清(FBS)(Thermo Scientific #12483020)、200 mg/mlのゼオシン(Thermo Scientific #R25005) および/または100 mg/mlのハイグロマイシン(Thermo Scientific #10687010)を含むHam F12 Nutrient mix (HAM's F12、GIBCO #11765-047)。細胞を、37℃で5%CO₂の加湿恒温器中で培養した。細胞の維持を、細胞供給元により推奨されるように行った。簡単に説明すると、細胞を含むバイアルを、液体窒素から取り出し、37℃の水浴中で迅速解凍した。細胞が完全解凍する直前に、バイアルの外側を、70%エタノールを噴霧することにより混入物除去した。細胞懸濁液を次いで、バイアルから取り出し、温かい(37℃)完全増殖培地に加え、1,000 rpmで5分間遠心分離した。上清を捨て、細胞沈殿物を、別の10mlの完全増殖培地中に再懸濁し、10cmの細胞培養ディッシュ(Greiner Bio-One #664160)に加えた。培地を、細胞が約90%コンフルエントに到達するまで、3日毎に替えた。約90%コンフルエントの生育細胞を次いで、細胞維持のため、あるいは実験に使用するため、10:1に分割した。

【0211】

5-HT_{1A}受容体調節の評価

5-HT_{1A}活性化はcAMP生成を阻害するので、5-HT_{1A}での被検分子の作用薬活性を、4mMのフォルスコリンの適用により生じるcAMPレベルの低下により測定した。新規分子の処理による細胞内cAMPレベルの変化を、cAMP-Gloアッセイキット(Promega #V1501)を用いて測定した。簡単に説明すると、+5-HT_{1A}細胞を、白色壁を有し底部が透明である96穴プレート(Corning、#3903)のカラム1~6に播種し、基本5-HT_{1A}細胞をカラム7~12に播種した。

両方の細胞を、100mlの完全増殖培地中で30,000細胞／ウェルの密度で播種し、37℃、5%CO₂にて加湿恒温器中で24時間培養した。実験の当日、細胞の培地を、血清／抗生物質不含培地と交換した。次いで細胞を、誘導培地（4mMフォルスコリン、500mM IBMX（イソブチル-1-メチルキサンチン、Sigma-Aldrich、カタログ番号17018）および100mM（RO 20-1724、Sigma-Aldrich、カタログ番号B8279）を含む培地血清／抗生物質不含培地）に溶解した被検分子で、20分間処理した。フォルスコリンは、cAMP生成を誘導したが、IBMXおよびRO 20-1724は、cAMP分解を阻害した。被検分子を含まない誘導培地（4mMフォルスコリンを含む）中でインキュベートした細胞の発光レベルを、正規化して、このアッセイで100% cAMPを表す。PKAを、溶解液に加え混合し、次いでPKAの基質を加えた。PKAを、cAMPにより活性化し、PKAリン酸化により消費されるATPの量は、溶解液中のcAMPレベルに直接的に対応した。低下されたATPは、オキシルシフェリンへのルシフェリンの低下された変換を引き起こし、5-HT_{1A} 活性化の結果として減少された発光をもたらした。図3Hは、5-HT_{1A}発現とは独立に、増加する濃度のフォルスコリンとインキュベートした培養細胞におけるcAMPの増加するレベルを示す。図3Iは、誘導培地で刺激した細胞培養および増加する用量のトリプトファンで処理した細胞培養（+5-HT_{1A}および5-HT_{1A}）のいずれでも細胞のcAMPレベル低下がないことを示し、+5-HT_{1A}細胞におけるこの分子による5-HT_{1A} 活性の欠如を示唆している。図3Jは、サイロシンレベルが上昇すると、4mMフォルスコリンで刺激した5-HT_{1A}受容体発現細胞（+5-HT_{1A}）におけるcAMPレベルが低下することを示し、これらの細胞におけるサイロシンによる5-HT_{1A}受容体結合を示唆する。逆に、増加するサイロシンに伴う低下する% cAMPレベルのこの傾向は、5-HT_{1A}受容体発現を欠く細胞では認められない。図3Kは、セロトニン（5-HT）レベルが上昇すると、4mMフォルスコリンで刺激した5-HT_{1A}受容体発現細胞におけるcAMPレベルが低下することを示し、これらの細胞におけるセロトニン（5-HT）による5-HT_{1A}受容体結合を示唆している。逆に、増加するセロトニン（5-HT）に伴う低下する% cAMPレベルのこの傾向は、5-HT_{1A}受容体発現を欠く細胞では認められない。化学式E（VI）を有する化合物（x軸に沿って単に「E-VI」と示される）に関する5-HT_{1A}受容体結合評価を、図3Lに示す。+5-HT_{1A}培養で得られたデータと-5-HT_{1A}培養で得られたものの比較は、より高いリガンド濃度での穏やかな受容体調節を示唆する。

10

20

30

【0212】

腸管画分、肝臓画分、血清画分、アルカリホスファターゼ緩衝液、エステラーゼ緩衝液、および対照緩衝液を用いるインビトロ代謝安定性アッセイ

創薬における基礎的評価は、吸収、分布、代謝、排泄、および薬物動態（ADME／PK）の評価である（Eddershawら、2000、Drug Discovery Today 5（9）：409-414）。新規化学実体を対象とする第1のADMEスクリーニングは、インビトロ代謝安定性スクリーニングである（Ackleyら、2004、「創薬における薬理学および毒性学の最適化の方法（インビトロ法）（Method in Pharmacology and Toxicology Optimization in Drug Discovery（in vitro methods）」、Yan Z、Caldwell G. W. Eds；Humana Press Inc、New Jersey、pp. 151-164）。ヒト肝臓ミクロソームおよび肝臓S9細胞画分への曝露時の薬剤安定性は、肝臓によるインビボ薬剤代謝を推定する一般的なインビトロアッセイである（Richardsonら、2016 Drug Metabolism Letters 10：83-90）。初回通過代謝もまた、インビトロで腸管ミクロソームおよび細胞S9画分を用いて推定されることが多い（Hatleyら、2017、Biopharmaceuticals & Drug Disposition、38（2）：155-160）。さらに、ヒト血清、および特に循環血清エステラーゼは、全身性薬剤代謝に寄与し得ることが周知である（Williams、

40

50

FM 1987、Pharmacology and Therapeutics、34：99－109）。多くの薬理学的薬剤は、それらが投与時にインビボで代謝的変換を受けて全身の区画中に活性薬剤化合物を放出するので、プロドラッグとして分類される（Zawilska JBら、2013、Pharmacological Reports、65：1－14）。セロトニン作動性幻覚薬であるサイロシピンは、精神活性産物サイロシンへと代謝される、周知のプロドラッグである（Dinis-Oliveira、RJ 2017、Drug Metabolism Reviews、49（1）：84－91）。サイロシンのプロドラッグとして同様に作用する被検分子の能力を評価するために、ヒトAB血清、ヒト腸管ミクロソーム（HIM）、ヒト腸管S9画分（HIS9）、ヒト肝臓ミクロソーム（HLM）、ヒト肝臓S9画分（HLS9）、ヒトアルカリホスファターゼ、およびブタエステラーゼを用いる時間依存性の代謝安定性アッセイを実施した。酵素不含緩衝液中のアッセイもまた、対照の目的で、および化合物安定性の一般的評価のために実施した。質量分析（LC-MS）と連動した液体クロマトグラフィーを用いて、被検分子のサイロシンへの被検分子の転換を追跡した。腸管画分および肝臓画分ならびにNADPH Rapid Start試薬をいずれも、Sekisui/XenoTechから購入した。ヒトAB血清を、Sigmaから購入した。腸管および肝臓代謝アッセイのために、2.5 μ Mの候補化合物を、37℃で3mMのMgCl₂および1mMのEDTAを含み、NADPH Rapid Startを補充した50mMのリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）中で、400 μ g/mlの各細胞画分（HLM、HLS9、HIM、またはHIS9）とインキュベートした。試料を、アッセイ開始時および20分間毎に2時間サンプリングした。時点毎の試料を、1：1容積のアセトニトリルで沈殿させて反応を停止させ、その後4000 x gで20分間遠心分離した。上清を、Orbitrap LC-MS（Thermo Scientific）を用いて上記の方法（Menendez-Perdomoら、2021、J. Mass Spectrom.、56：e4683）により、候補プロドラッグ（親分子）およびサイロシン（予測される代謝産物）の存在について分析した。血清アッセイを、3mM MgCl₂および1mM EDTAを含む50mMリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）中の10%ヒトAB血清で実施した。ウシアルカリホスファターゼアッセイを、3mM MgCl₂および1mM EDTAを含む50mMリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）中の1単位の精製酵素を用いて実施した。ブタエステラーゼアッセイを、3mM MgCl₂および1mM EDTAを含む50mMリン酸カリウム緩衝液（pH7.4）中の1単位の精製酵素を用いて実施した。通常の標準曲線手段を用いてLC-MSにより定量した、親「プロドラッグ」の分子およびサイロシン代謝産物の両方のアッセイ濃度（ μ M）を、アッセイ時間（分間）の関数としてプロットした。代謝速度（T_{1/2}）を、GraphPad PRISMソフトウェア（バージョン9.2.0）の1フェーズ指数減衰機能を用いる代謝曲線プロットから決定した。時間ゼロにおける親プロドラッグの量を、100%に設定した。

【0213】

陽性対照を最初に、アッセイが適切に機能することを確認するために試験した。サイロシピンは、腸管でアルカリホスファターゼによりサイロシンに代謝されることが公知であり（Dinis-Oliveira、2017 Drug Metab. Rev. 49：84－91）、したがってHIM、HIS9、およびアルカリホスファターゼアッセイの陽性対照として用いることができる。プロカインは、血清、肝臓においてエステラーゼにより4-アミノ安息香酸に代謝されることが公知であり（HenrikusおよびKampffmeyer、1992、Xenobiotica 22：1357－1366）、したがってAB血清、HLM、およびエステラーゼアッセイの陽性対照として用いることができる。ベラパミルは、肝臓において様々な代謝産物に代謝されることが公知であり（Hanadaら、2008、Drug Metab. Dispos. 36：2037－2042）（異化生成物はこの試験では検査されない）、したがってHLS9およびHLMアッセイのさらなる対照として用いることができる。

【0214】

図 3 M (i)、3 M (i i) および 3 M (i i i) は、H I M (パネル C)、H I S 9 (パネル D) およびアルカリホスファターゼ (パネル E) アッセイ用の親プロドラッグ対照としてサイロシピンを用いる「サイロシン放出」代謝転換アッセイの結果を示す。これに関連して、サイロシピンをさらに、陰性対照緩衝液アッセイ (パネル A)、A B 血清 (パネル B)、H L M (パネル F)、および H L S 9 (パネル G) アッセイに供した。特に、これらのプロットは、サイロシピンがサイロシンに転換されずに肝臓画分中で安定であることを示す。さらに、サイロシピンの安定性が、アッセイ緩衝液中で確認され、この分子の転換が緩衝液成分でなく細胞画分内の酵素によるもことが確認された。最後に、これらの結果は、サイロシピンがサイロシンに転換されずに血清中で安定であることを示す。図 3 N (i) および 3 N (i i) は、アッセイ確認のためのさらなる対照の結果を示す：プロカインおよび A B 血清 (パネル A)；プロカインおよび H L M (パネル B)；ベラパミルおよび H L S 9 (パネル C)；プロカインおよびエステラーゼ (パネル D)；ベラパミルおよび H L M (パネル E)。図 3 O (i) および 3 O (i i) は、H L M (パネル A)、H L S 9 (パネル B)、H I M (パネル C)、H I S 9 (パネル D)、A B 血清 (パネル E)、および緩衝液対照 (パネル F) における、「E (V I)」と指定される化学式 E (V I) を有する化合物に関する代謝安定性曲線を示す。

10

20

30

40

50

【 0 2 1 5 】

マウスにおける 5 - H T _{2 A} 受容体作動性のインビボ評価

体幹の関与のほとんどあるいは全く伴わないマウス頭部の急速な不随意運動である、薬剤誘導性首振り応答 (H T R) は、確立されたおよび新規の幻覚誘発性化合物による神経の 5 - H T _{2 A} 受容体 (5 - H T _{2 A} R) の活性化を測定するために用いられる確立されたインビボモデル行動である (C a n a l および M o r g a n、2 0 1 2、D r u g T e s t i n g A n a l y s i s、4 : 5 5 6 - 5 7 6)。実際に、H T R は、ヒトの幻覚誘発可能性を予測するためにマウスおよびラットにおける行動プロキシとして広く利用されており、幻覚誘発性および非幻覚誘発性 5 - H T _{2 A} R 作用薬を確実に区別できる (H a l b e r s t a d t および G e y e r、2 0 1 3、P s y c h o p h a r m a c o l o g y 2 2 7 : 7 2 7 - 7 3 9 ; G o n z a l e z - M a e s o ら、2 0 0 7、N e u r o n 5 3 : 4 3 9 - 4 5 2)。インビボで 5 - H T _{2 A} R 作動性を評価するために、H T R を、投与後の規定の時間枠にわたり、対照化合物および被検化合物で処置したマウスにおいて測定した。全ての実験は、カナダ動物管理協会の指針にしたがいカルガリー大学動物管理委員会により承認された。簡単に説明すると、8 週齢のオスおよびメスの C 5 7 B L / 6 - E l i t e マウスを、C h a r l e s R i v e r から取得した。化合物投与前に、全てのマウスを、群飼育し、次いで 1 2 : 1 2 時間の明 / 暗スケジュール (0 7 : 0 0 時に点灯) で食餌と水を自由に与え単一飼育した。あらゆる行動スクリーニングの前に、マウスを扱い、連続 3 日間毎日少なくとも 5 分間試験チャンバーに入れ、試験前に 1 時間実験室に馴れさせた。試験チャンバーを、実験毎に 7 0 % エタノール溶液で清掃した。D M S O 中 1 0 0 m M のストック濃度で調製した対照および被検化合物を、滅菌生理食塩水 (0 . 9 % N a C l) で希釈した。薬剤投与の前に、マウスを、試験環境に順化させおよび薬剤投与後の自発 H T R を調べるために、プレキシガラスの試験チャンバー (2 5 . 5 x 1 2 . 5 x 1 2 . 5 c m [L x W x H]) 中で 3 0 分間ビデオモニターした。3 0 分後に、化合物を、1 m g / k g で腹腔内 (i . p .) 注射により投与し、マウスを、3 0 分間ビデオでモニターし、その後それらのホームケージに戻した。H T R 分析を、行動観察研究用インターラクティブソフトウェア (B e h a v i o r a l O b s e r v a t i o n R e s e a r c h I n t e r a c t i v e S o f t w a r e ; B O R I S、バージョン 7、D O I : 1 0 . 1 1 1 1 / 2 0 4 1 - 2 1 0 X . 1 2 5 8 4) を用いて対象処置群について知らされていない実験者により実施した。薬剤投与前行動を、薬剤投与の前に 1 5 ~ 3 0 分の時間枠で調べた。薬剤投与後行動を、薬剤投与後に 1 5 分 ~ 3 0 分間の時間枠で分析した。サイロシピンの腹腔内投与に関連する H T R を、陽性対照尺度として含めた。ビヒクル (0 . 9 % N a C l) の腹腔内投与に関連する H T R を、陰性対照尺度として含めた。規定のモニタリング時間内の H T R の上昇され

た発生率を、ビヒクル（0.9% NaCl）の腹腔内注射を行った処置対照マウスと比較して、（１）サイロシビンで処置したマウス、および（２）化合物 E（VI）で処置したマウスにおいて観察した。これらの結果を、図 3 P に示し、ここでビヒクルは「veh」で表され、サイロシビンは「PCB」で表され、化学式 E（VI）の化合物は「E-VI」で表され、薬剤投与前データは「pre-」で表され、および投薬剤与後のデータは「pro-」で表される。各反復マウスを、対応する垂直バーに沿って黒色ドットで示す（N = 2 ~ 6 / 化合物）。

【0216】

サイロシンへの薬剤代謝のマウス薬物動態（PK）評価

プロドラッグは、それ自身は薬理学的活性をほとんど、あるいは全く持たない分子であるが、偶然にまたは設計により、インビボ生物変換を可能にする、組込みの構造不安定性を有する。サイロシビンは、1957年にこの化合物の同定および化学合成の後すぐに、活性物質サイロシンの天然のプロドラッグであると認識された（Coppolaら、2022 J Xenobiot. 12: 41-52）。

10

【0217】

サイロシンプロドラッグとしての使用のための新規 C₄-カルボン酸置換トリプタミン誘導体の潜在的な可能性をさらに探索するため、マウス PK 試験を実施した。この試験の目的は、活性サイロシン代謝産物への新規誘導体（「親分子」）の時間依存性のインビボ転換を評価することであった。具体的には、試験を、PO（経口、口による）投与および IV（静脈内の）投与の両方を用いて実施した。簡単に説明すると、手順は以下の通りである。各化合物（すなわち、親分子）について、N = 12 個体のオス C57BI / 6 マウスに単回静注用量（1 mg / kg）または単回経口用量（1、3、または 10 mg / kg）を投与した（投与群当たりマウス N = 3）。尾に切り目を入れることによる一連の採血を、投与後 24 時間まで 8 時点において行った。試料を、K₂EDTA チューブに収集し、血漿を分離し、全ての試料を、親化合物およびサイロシン代謝産物に関する生物分析まで凍結した。サイロシビンもまた、対照基準 PK プロファイルを確立するために、この同じプロトコルを用いて親化合物として評価した。LC-MS / MS 法を、単項の 6 ~ 8 点の校正曲線を用いて、（１）各親化合物および（２）サイロシン代謝産物、のために開発した（± 25 % 精度内で標準の 75 %（± 25 % LLOQ））。試料の処理および分析は、化合物当たり 96 種類の血漿および 4 種類の投与溶液を含み、試料バッチを内包する 2 種類の校正曲線を用いた。名目被検物濃度を、正確な投与溶液容積に溶解した秤量被検物質の量に基づき投与溶液について算出した。しかし、被検物質の不安定性または他の不可解な因子を説明するために、投与溶液を、動物への投与直前に LC-MS によりサンプリングして、「測定された」被検物量を得た。測定された用量を、製剤の濃度が名目濃度の 20 % 以内である場合名目用量と同じであると見なした。しかし、測定された用量がこの枠外である場合、この新しい「測定された」用量を、全ての計算で用いた。各マウスを、その番号で表した（例えば、M01、M02 …）。計算された値は、以下のようであった：T_{max} は、最大の被検物質濃度が観察された時間；

20

30

C_{max} は、最大の観察された濃度；

見かけの t_{1/2} は、見かけの終末相半減期；

AUC_{0-tlast} は、時間ゼロ～最後の測定可能濃度の時点の「濃度対時間曲線」下面積；

AUC_{0-inf} は、時間ゼロ～無限大の「濃度対時間曲線」下面積；

MRT_{0-inf} は、時間ゼロ～無限大の平均滞留時間；

V_{ss} は、分布の定常状態容積；

F (%) は、生体可用性 = (Dose^{iv} * AUC^{po}) / (Dose^{po} * AUC^{iv}) * 100。

SD は、他で特段に明示されない限り、N = 3 における有意な偏差を示す。上記のマウス PK 試験を実施するために用いた方法論のさらに詳細な説明は、<https://intervivo.com/pk-safety-studies/#pk-bridge> で

40

50

見出される；2022年7月19日にアクセスした。

【0218】

サイロシビン投与後のサイロシビンのPKの結果は、表1A～1B、および図3Qで見出される。特に、サイロシビンは、静脈内投与された動物のみで検出可能であった；逆に、それは、いずれの用量でも経口投与された動物で検出可能でなく；不安定性の度合いおよび／またはサイロシンへの急速な転換を示唆する。サイロシビン投与後のサイロシンのPKの結果は、表2A～2B（1mg/kg静注用量）、表3A～3B（1mg/kg経口用量）、表4A～4B（3mg/kg経口用量）、表5A、B（10mg/kg経口用量）、表6（サイロシン曝露）および図3Rで見出される。

【0219】

【表1】

表1A：サイロシビンの1mg/kg静脈内投与後のサイロシビンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M01	M02	M03	平均±SD
0.0833	19.7	76.8	334	144 ± 167
0.25	3.32	8.95	27.2	13.2 ± 12.5
0.5	ピークなし	2.35	6.21	4.28 (n=2)
1	ピークなし	ピークなし	1.21	1.21 (n=1)
2	ピークなし	ピークなし	ピークなし	n/a
4	ピークなし	ピークなし	ピークなし	n/a
6	ピークなし	ピークなし	ピークなし	n/a
8	ピークなし	ピークなし	2.54	n/a

「ピークなし」は、LC-MSにより検出可能な化合物がないことを意味する；n/aは、該当なしを意味する。太文字の値は、外れ値と見なされ計算に含まれなかった。

【0220】

【表2】

表1B：サイロシビンの1mg/kg静脈内投与後のサイロシビンに関する血漿PKパラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M01	M02	M03	平均±SD
t_{max} (時間)	0.0833	0.0833	0.0833	0.0833 ± 0.00
C_{max} (ng/mL)	19.7	76.8	334	144 ± 167

【0221】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 2 A : サイロシビンの 1 mg / kg 静脈内投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M01	M02	M03	平均 ± SD
0.0833	76.5	106	124	102 ± 24.0
0.25	84.5	61.3	73.5	73.1 ± 11.6
0.5	43.6	43.5	62.4	49.8 ± 10.9
1	36.7	25.5	20.5	27.6 ± 8.30
2	5.16	26.9	3.16	11.7 ± 13.2
4	1.98	5.36	1.70	3.01 ± 2.04
6	4.33	2.01	0.810	2.38 ± 1.79
8	0.439	0.250	1.32	0.670 ± 0.571

10

【0222】

【表 4】

表 2 B : サイロシビン^aの 1 mg / kg 静脈内投与後のサイロシンに関する血漿 PK パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M01	M02	M03	平均 ± SD
t_{max} (時間)	0.250	0.0833	0.0833	0.139 ± 0.0962
C_{max} (ng/mL)	84.5	106	124	105 ± 19.8
$C_{max}/\text{用量}^a$ (kg*ng/mL/mg)	84.5	106	124	105 ± 19.8
見かけの $t_{1/2}$ (時間)	nc ^b	0.905	nc	0.905 (n=1)
$AUC_{0-t_{last}}$ (時間*ng/mL)	84.5	109	75.5	89.8 ± 17.5
$AUC_{0-t_{last}}/\text{用量}^a$ (時間*kg*ng/mL/mg)	84.5	109	75.5	89.8 ± 17.5
AUC_{0-inf} (時間*ng/mL)	n/a ^c	110	n/a	110 (n=1)
MRT_{0-inf} (時間)	n/a	1.64	n/a	1.64 (n=1)

20

^a サイロシビン用量を用いた。^b nc は、最終相が明確に規定されないので算出不可能であることを意味する。^c n/a は、該当なしを意味する。

30

【0223】

40

50

【表 5】

表 3 A : サイロシビンの 1. 5 6 m g / k g 経口投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M04	M05	M06	平均 ± SD
0.25	50.2	53.8	29.6	44.5 ± 13.1
0.5	40.5	52.5	57.2	50.1 ± 8.61
1	26.8	31.2	37.9	32.0 ± 5.59
2	11.3	7.04	7.50	8.61 ± 2.34
4	1.64	1.86	1.25	1.58 ± 0.309
6	0.445	1.05	0.611	0.702 ± 0.313
8	1.24	0.511	0.738	0.830 ± 0.373
24	BLQ	BLQ	BLQ	n/a

BLQ は、定量の下限より低いことを示す (0.2 ng/mL)。

n/a は、該当なしを意味する。

【0224】

【表 6】

表 3 B : サイロシビン^aの 1. 5 6 m g / k g 経口投与後のサイロシンの血漿 P K パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M04	M05	M06	平均 ± SD
t_{max} (時間)	0.250	0.250	0.500	0.333 ± 0.144
C_{max} (ng/mL)	50.2	53.8	57.2	53.7 ± 3.50
$C_{max}/\text{用量}^a$ (kg*ng/mL/mg)	32.2	34.5	36.7	34.4 ± 2.24
見かけの $t_{1/2}$ (時間)	nc ^b	2.15 ^c	nc	2.15 (n=1)
$AUC_{0-t_{last}}$ (時間*ng/mL)	65.6	68.8	66.9	67.1 ± 1.61
$AUC_{0-t_{last}}/\text{用量}^a$ (時間*kg*ng/mL/mg)	42.1	44.1	42.9	43.0 ± 1.03
AUC_{0-inf} (時間*ng/mL)	n/a ^d	70.4	n/a	70.4 (n=1)
MRT_{0-inf} (時間)	n/a	1.53	n/a	1.53 (n=1)

^a サイロシビンの投与用量 (1.56 mg/kg) を用いた。

^b nc は、最終相が明確に規定されないので算出不可能であることを意味する。

^c 見かけの $t_{1/2}$ の推定値は、正確でないかもしれない；最終相の間のサンプリング間隔 $< 2 \times t_{1/2}$ 。

^d n/a は、該当なしを意味する。

【0225】

10

20

30

40

50

【表 7】

表 4 A : サイロシビンの 3 mg / kg 経口投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M07	M08	M09	平均 ± SD
0.25	52.6	53.0	41.5	49.0 ± 6.53
0.5	55.3	62.0	35.0	50.8 ± 14.1
1	23.2	35.5	36.2	31.6 ± 7.31
2	13.1	10.5	23.2	15.6 ± 6.71
4	2.28	1.93	3.16	2.46 ± 0.634
6	1.43	1.04	1.79	1.42 ± 0.375
8	0.734	0.368	0.493	0.532 ± 0.186
24	BLQ	0.111	0.402	0.257 (n=2)

BLQ は、定量の下限よりも低いことを示す (0.2 ng/mL)。

斜体表示の値は、定量の下限 (BLQ、0.2 ng/mL) 未満であるが、計算に含めた。

【0226】

【表 8】

表 4 B : サイロシビン^aの 3 mg / kg 経口投与後のサイロシンの血漿 PK パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M07	M08	M09	平均 ± SD
t _{max} (時間)	0.500	0.500	0.250	0.417 ± 0.144
C _{max} (ng/mL)	55.3	62.0	41.5	52.9 ± 10.5
C _{max} /用量 ^a (kg*ng/mL/mg)	18.4	20.7	13.8	17.6 ± 3.48
見かけの t _{1/2} (時間) ^b	2.45	6.58	nc ^c	4.51 (n=2)
AUC _{0-1last} (h 時間*ng/mL)	74.3	83.0	95.8	84.4 ± 10.8
AUC _{0-1last} /用量 ^a (時間*kg*ng/mL/mg)	24.8	27.7	31.9	28.1 ± 3.61
AUC _{0-inf} (時間*ng/mL)	76.9	84.1	n/a ^d	80.5 (n=2)
MRT _{0-inf} (時間)	1.84	2.24	n/a	2.04 (n=2)

^a サイロシビン用量を用いた。

^b M07 に関して、見かけの t_{1/2} の推定値は正確でないかもしれない；最終相のサンプリング間隔 < 2 x t_{1/2}。

^c nc は、最終相が明確に規定されないので算出不可能であることを意味する。

^d n/a は、該当なしを意味する。

【0227】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 5 A : サイロシビンの 10 mg / kg 経口投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M10	M11	M12	平均 ± SD
0.25	238	234	202	225 ± 19.7
0.5	202	289	156	216 ± 67.5
1	145	156	166	156 ± 10.5
2	53.9	54.7	66.6	58.4 ± 7.11
4	8.32	23.5	10.2	14.0 ± 8.28
6	3.51	16.8	10.3	10.2 ± 6.65
8	3.13	5.18	7.06	5.12 ± 1.97
24	0.258	0.201	0.186	0.215 ± 0.0380

BLQ は、定量の下限より低いことを示す (0.2 ng/mL)。

斜体表示の値は、定量の下限 (BLQ、0.2ng/mL) 未満であるが、計算に含めた。

【0228】

【表 10】

表 5 B : サイロシビン^aの 10 mg / kg 経口投与後のサイロシンの血漿 PK パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M10	M11	M12	平均 ± SD
t _{max} (時間)	0.250	0.500	0.250	0.333 ± 0.144
C _{max} (ng/mL)	238	289	202	243 ± 43.7
C _{max} /用量 ^a (kg*ng/mL/mg)	23.8	28.9	20.2	24.3 ± 4.37
見かけの t _{1/2} (時間)	4.64	3.02	3.09	3.58 ± 0.920
AUC _{0-t_{last}} (時間*ng/mL)	348	457	387	397 ± 55.5
AUC _{0-t_{last}} /用量 ^a (時間*kg*ng/mL/mg)	34.8	45.7	38.7	39.7 ± 5.55
AUC _{0-inf} (時間*ng/mL)	349	458	388	398 ± 55.1
MRT _{0-inf} (時間)	2.14	2.44	2.60	2.39 ± 0.236

^a サイロシビン用量を用いた。

【0229】

【表 11】

表 6 : サイロシビン用量の関数としてのサイロシンの平均血漿曝露のまとめ

パラメータ	サイロシビン用量			
	1 mg/kg 静脈内投与	1.56 mg/kg 経口投与	3 mg/kg 経口投与	10 mg/kg 経口投与
C _{max} /用量 ^a (kg*ng/mL/mg)	105 ± 19.8	34.4 ± 2.24	17.6 ± 3.48	24.3 ± 4.37
見かけの t _{1/2} (時間)	0.905 (n=1)	2.15 (n=1)	4.51 (n=2)	3.58 ± 0.920
AUC _{0-t_{last}} /用量 ^a (時間*kg*ng/mL/mg)	89.8 ± 17.5	43.0 ± 1.03	28.1 ± 3.61	39.7 ± 5.55

【0230】

E (VI) 投与後の化合物 E (VI) の PK に関する結果は、表 7 A および 7 B で見出される。特に、E (VI) を静脈内で投与された動物由来の血漿のみが、検出可能なレベ

10

20

30

40

50

ルの E (V I) を示した。逆に、E (V I) を経口で投与された動物由来の血漿は、何らかの検出可能なレベルの E (V I) を生じなかった。表 7 A および 7 B から分かるように、平均 E (V I) 血漿中濃度は、相対的に高い標準偏差 (S D) と関連し、これはおそらく定量における問題に起因すると思われる (表 7 A の注記を参照のこと) 。

【 0 2 3 1 】

【表 1 2】

表 7 A : E (V I) の 1 m g / k g 静脈内投与後の E (V I) の血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL) ^a			
	M13	M14	M15	平均 ± SD
0.0833	3.20	59.0	11.1	24.4 ± 30.2
0.25	72.1	110	7.79	63.3 ± 51.7
0.5	13.1	9.29	1.03	7.81 ± 6.17
1	3.14	5.84	ピークなし	4.49 (n=2)
2	0.776	0.594	ピークなし	0.685 (n=2)
4	BLQ	BLQ	ピークなし	n/a
6	ピークなし	BLQ	ピークなし	n/a
8	ピークなし	ピークなし	ピークなし	n/a

10

^a E (V I) は血漿中で安定でないので、新規添加で作成した較正曲線を定量に用いた；濃度は、正確とはみなされない。
斜体表示の値は、定量の下限 (B L Q 、 1 n g / m L) 未満であるが、計算に含めた。
B L Q は、定量の下限 (1 n g / m L) 未満を表す。
n / a は、該当なしを意味する。

20

【 0 2 3 2 】

【表 1 3】

表 7 B : E (V I) の 1 m g / k g 静脈内投与後の E (V I) の血漿 P K パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M13	M14	M15	平均 ± SD
C ₀ (ng/mL)	3.20	59.0	13.2	25.1 ± 29.7
見かけの t _{1/2} (時間)	0.382	0.365	nc ^a	0.374 ± 0.0118
AUC _{0-t_{last}} (時間*ng/mL)	20.4	35.2	3.40	19.7 ± 15.9
AUC _{0-t_{last}} /用量 (時間*kg*ng/mL/mg)	20.4	35.2	3.40	19.7 ± 15.9
AUC _{0-inf} (時間*ng/mL)	20.8	35.5	n/a ^b	28.2 (n=2)
CL (mL/時間/kg)	48084	28159	n/a	38100 (n=2)
MRT _{0-inf} (時間)	0.497	0.360	n/a	0.429 (n=2)
V _{ss} (mL/kg)	23899	10146	n/a	17000 (n=2)

30

40

^a n / c は、最終相が明確に規定されないので算出不可能であることを意味する。

^b n / a は、該当なしを意味する。

【 0 2 3 3 】

E (V I) 投与後のサイロシンの P K に関する結果は、表 8 A ~ 8 B (1 m g / k g の静注用量) 、表 9 A ~ 9 B (1 m g / k g の経口用量) 、表 1 0 A ~ 1 0 B (3 m g / k g の経口用量) 、表 1 1 A ~ 1 1 B (1 0 m g / k g の経口用量) 、表 1 2 (静注投与データの比較概要) 、表 1 3 (経口投与データの比較概要) 、表 1 4 (サイロシン曝露) お

50

よび図 3 S (i) および 3 S (i i) で見出される。

【 0 2 3 4 】

【表 1 4】

表 8 A : E (V I) の 1 m g / k g 静脈内投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	各動物についてのパラメータ推定値			
	M13	M14	M15	平均±SD
0.0833	732	882	47.4	554 ± 445
0.25	408	363	41.0	271 ± 200
0.5	82.6	91.7	25.8	66.7 ± 35.7
1	31.4	36.3	6.56	24.8 ± 15.9
2	8.50	5.03	1.31	4.95 ± 3.60
4	4.07	1.53	0.313	1.97 ± 1.92
6	0.712	1.38	0.132	0.741 ± 0.625
8	0.160	3.32	0.136	1.21 ± 1.83

10

斜体表示の値は、定量の下限 (B L Q 、 0 . 2 n g / m L) 未満であるが、計算に含めた。

【 0 2 3 5 】

【表 1 5】

表 8 B : M M 5 9 0 (群 5) の 1 m g / k g 静脈内投与後のサイロシンの血漿 P K パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M13	M14	M15	平均±SD
t _{max} (時間)	0.0833	0.0833	0.0833	0.0833 ± 0.00
C _{max} (ng/mL)	732	882	47.4	554 ± 445
C _{max} /用量 ^a (kg*ng/mL/mg)	732	882	47.4	554 ± 445
見かけの t _{1/2} (時間)	0.857	nc ^b	1.81	1.33 (n=2)
AUC _{0-tlast} (時間*ng/mL)	234	243	29.9	169 ± 121
AUC _{0-tlast} /用量 ^a (時間*kg*ng/mL/mg)	234	243	29.9	169 ± 121
AUC _{0-inf} (時間*ng/mL)	235	n/a ^b	30.3	132 (n=2)
MRT _{0-inf} (時間)	0.586	n/a	0.835	0.711 (n=2)

30

^a M M 5 9 0 用量を用いた。

^b n / c は、最終相が明確に規定されないので算出不可能であることを意味する。

^c n / a は、該当なしを意味する。

40

【 0 2 3 6 】

50

【表 16】

表 9 A : E (V I) の 1 m g / k g 静脈内投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M16	M17	M18	平均 ± SD
0.25	8.32	5.06	6.75	6.71 ± 1.63
0.5	4.64	5.14	5.91	5.23 ± 0.640
1	3.64	3.66	2.60	3.30 ± 0.606
2	1.56	2.52	1.75	1.94 ± 0.508
4	0.752	0.466	0.608	0.609 ± 0.143
6	0.348	0.183	0.767	0.433 ± 0.301
8	0.149	BLQ	0.227	0.188 (n=2)
24	ピークなし	ピークなし	ピークなし	n/a

BLQ は、定量の下限 (0.2 ng/mL) 未満を表す。

斜体表示の値は、定量の下限 (BLQ、0.2 ng/mL) 未満であるが、計算に含めた。
n/a は、該当なしを意味する。

【0237】

【表 17】

表 9 B : E (V I) の 1 m g / k g 静脈内投与後のサイロシンの血漿 PK パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M16	M17	M18	平均 ± SD
t_{max} (時間)	0.250	0.500	0.250	0.333 ± 0.144
C_{max} (ng/mL)	8.32	5.14	6.75	6.74 ± 1.59
$C_{max}/\text{用量}^a$ (kg*ng/mL/mg)	8.32	5.14	6.75	6.74 ± 1.59
見かけの $t_{1/2}$ (時間)	1.71	1.06	2.21	1.66 ± 0.577
AUC_{0-1ast} (時間*ng/mL)	10.9	10.2	11.0	10.7 ± 0.442
$AUC_{0-1ast}/\text{用量}^a$ (時間*kg*ng/mL/mg)	10.9	10.2	11.0	10.7 ± 0.442
AUC_{0-inf} (時間*ng/mL)	11.2	10.5	11.7	11.1 ± 0.641
MRT_{0-inf} (時間)	2.18	1.76	2.78	2.24 ± 0.515

^a MM590 用量を用いた。

【0238】

10

20

30

40

50

【表 18】

表 10A : E (V I) の 3 m g / k g 経口投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M19	M20	M21	平均 ± SD
0.25	25.7	13.5	23.3	20.8 ± 6.46
0.5	30.5	22.6	18.0	23.7 ± 6.32
1	13.2	11.0	8.57	10.9 ± 2.32
2	3.39	5.39	3.60	4.13 ± 1.10
4	1.02	1.21	1.70	1.31 ± 0.351
6	0.233	0.763	1.16	0.719 ± 0.465
8	0.152	0.512	0.844	0.503 ± 0.346
24	ピークなし	BLQ	ピークなし	n/a

BLQは、定量の下限 (0.2 ng/mL) 未満を表す。

斜体表示の値は定量の下限 (BLQ、0.2 ng/mL) 未満であるが、計算に含めた。

n/a は、該当なしを意味する。

【0239】

【表 19】

表 10B : E (V I) の 3 m g / k g 経口投与後のサイロシンの血漿 PK パラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M19	M20	M21	平均 ± SD
t_{max} (時間)	0.500	0.500	0.250	0.417 ± 0.144
C_{max} (ng/mL)	30.5	22.6	23.3	25.5 ± 4.37
$C_{max}/\text{用量}^a$ (kg*ng/mL/mg)	10.2	7.53	7.77	8.49 ± 1.46
見かけの $t_{1/2}$ (時間) ^b	1.28	1.84	2.93	2.02 ± 0.836
$AUC_{0-t_{last}}$ (時間*ng/mL)	33.2	30.9	30.0	31.4 ± 1.63
$AUC_{0-t_{last}}/\text{用量}^a$ (時間*kg*ng/mL/mg)	11.1	10.3	10.0	10.5 ± 0.544
AUC_{0-inf} (時間*ng/mL)	33.5	33.3	34.8	33.9 ± 0.835
MRT_{0-inf} (時間)	1.27	2.09	3.02	2.13 ± 0.874

^a MM590 用量を用いた。

^b M20 および M21 については、見かけの $t_{1/2}$ 推定値は正確でないかもしれない；最終相におけるサンプリング間隔 $< 2 \times t_{1/2}$ 。

【0240】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

表 1 1 A : E (V I) の 1 0 m g / k g 経口投与後のサイロシンの血漿濃度

実験時間 (時間)	血漿濃度 (ng/mL)			
	M22	M23	M24	平均 ± SD
0.25	53.8	34.9	78.6	55.8 ± 21.9
0.5	66.2	61.1	113	80.1 ± 28.6
1	41.7	43.6	45.2	43.5 ± 1.75
2	32.0	23.6	15.1	23.6 ± 8.45
4	5.58	4.19	2.62	4.13 ± 1.48
6	1.24	8.11	3.34	4.23 ± 3.52
8	0.764	4.19	4.24	3.06 ± 1.99
24	BLQ	BLQ	BLQ	n/a

10

BLQは、定量の下限 (0.2 ng/mL) 未満を表す。

n/aは、該当なしを意味する。

【0 2 4 1】

【表 2 1】

表 1 1 B : E (V I) の 1 0 m g / k g 経口投与後のサイロシンの血漿PKパラメータのまとめ

パラメータ	各動物についてのパラメータ推定値			
	M22	M23	M24	平均 ± SD
t_{max} (時間)	0.500	0.500	0.500	0.500 ± 0.00
C_{max} (ng/mL)	66.2	61.1	113	80.1 ± 28.6
$C_{max}/用量^a$ (kg*ng/mL/mg)	6.62	6.11	11.3	8.01 ± 2.86
見かけの $t_{1/2}$ (時間)	1.39	nc ^b	nc	1.39 (n=1)
$AUC_{0-t_{last}}$ (時間*ng/mL)	123	122	126	123 ± 2.31
$AUC_{0-t_{last}}/用量^a$ (時間*kg*ng/mL/mg)	12.3	12.2	12.6	12.3 ± 0.231
AUC_{0-inf} (時間*ng/mL)	124	n/a ^c	n/a	124 (n=1)
MRT_{0-inf} (時間)	1.77	n/a	n/a	1.77 (n=1)

30

^a MM590用量を用いた。

^b n/cは、最終相が明確に規定されないので算出不可能であることを意味する。

^c n/aは、該当なしを意味する。

40

【0 2 4 2】

50

【表 2 2】

表 1 2 : E (V I) の関数としてのサイロシンの平均血漿曝露のまとめ

パラメータ	MM590 用量			
	1 mg/kg 静脈内投与	1 mg/kg 経口投与	3 mg/kg 経口投与	10 mg/kg 経口投与
$C_{\max}$ /用量 ^a (kg*ng/mL/mg)	554 ± 445	6.74 ± 1.59	8.49 ± 1.46	8.01 ± 2.86
見かけの $t_{1/2}$ (時間)	1.33 (n=2)	1.66 ± 0.577	2.88 ± 1.29	1.39 (n=1)
$AUC_{0-t_{\text{last}}}$ /用量 ^a (時間*kg*ng/mL/mg)	169 ± 121	10.7 ± 0.442	10.5 ± 0.544	12.3 ± 0.231

^a MM 5 9 0 用量。

【 0 2 4 3 】

標的とする健康状態に関連する受容体、トランスポーターおよび酵素における薬理学的相互作用プロファイルのインビトロ測定

脳神経障害への関与または関連が公知である標的をより広範囲に含むように、薬理学的プロファイリングを拡張するために、化合物 E (V I) を、受容体相互作用に関して評価した (<https://www.eurofindiscoveryservices.com/>)。具体的には、「SAFETYscan E/IC150 ELECT」として知られる細胞ベースのスクリーニングアッセイパネルを用いて、誘導体分子の異なる 20 種類の蛋白質 (12 種類の GPCR 受容体 (ADRA1A、ADRA2A、AVPR1A、CHRM1、CHRM2、CNR1、DRD1、DRD2S、HTR1A (5-HT1A)、HTR1B (5-HT1B)、HTR2B (5-HT2B)、OPRD1)、3 種類のイオンチャネル (GABAA、HTR3A (5-HT3A)、NMDAR)、1 種類の酵素 (MAO-A)、および 3 種類のトランスポーター (DAT、NET、SERT) を含む) の相互作用に関するデータを生成した。

【 0 2 4 4 】

(i) EFC ベースの cAMP 二次メッセンジャーアッセイ

12 種類の GPCR 蛋白質のうち、8 種類：ADRA2A、CHRM2、CNR1、DRD1、DRD2S、HTR1A、HTR1B、OPRD1 を、cAMP 二次メッセンジャーアッセイにより分析した。簡単に説明すると、cAMP を介して内因的にシグナル伝達するタグなしの GPCR 蛋白質を安定に発現する細胞株のパネルを用いた。これらのアッセイは、酵素断片相補 (EFC) とよばれる技術を用いる均一な非イメージングアッセイ形態で、 G_i または G_s 二次メッセンジャーのシグナル伝達を介する GPCR の活性化をモニターした。EFC は、機能性評価項目として β -ガラクトシダーゼ (β -gal) を用いる。 β -gal 酵素を、2 つの相補的部分：酵素受容体 (EA) および酵素供与体 (ED) に分割する。このアッセイでは、cAMP に融合された外来的に導入される ED (ED-cAMP) が、抗 cAMP 特異抗体への結合に関して内因的に生成される cAMP と競合する。活性な β -gal が、外来性 EA の非結合 ED-cAMP との相補により形成される。活性酵素は次いで、化学発光基質を変換し、標準のマイクロプレートリーダーで検出可能な出力シグナルを生成する。

【 0 2 4 5 】

これらの 8 種類の cAMP ベースのアッセイを、作用薬および拮抗薬の両方の様式、および G_s フォーマット (フォルスコリン非存在) または G_i フォーマット (EC80 フォルスコリンの存在下) で実施した。 G_s および G_i 作用薬アッセイのために：細胞培地を、GPCR 含有培養から吸引し、15 μ l の 2 : 1 HBS / 1-mM HEPES : cAMP XS + Ab 試薬と交換した。ストック溶液 (G_i フォーマットの場合 EC80 フォルスコリンも含む) として調製した誘導体化合物の 5 マイクロリットルを、最終標

的濃度で細胞に加え、30分間予備インキュベートした。最終アッセイビヒクル濃度は1%であった。予備インキュベーションの後、アッセイシグナルを、(1) 20 μLのcAMP XS+ ED/CL溶解カクテル、および(2) 20 μLのcAMP XS+ E A試薬の添加により、それぞれ、1時間および3時間インキュベーションさせ、生成させた。拮抗薬アッセイを、被検誘導体への曝露を必然的に伴う予備インキュベーション(30分間)とそれに続くEC₈₀での確立された作用薬への曝露(「作用薬添加」、30分間)を除き、作用薬アッセイと同じ様式で実施した。Gi共役GPCRの拮抗薬アッセイの場合、EC₈₀フォルスコリンを、アッセイ緩衝液に含めた。

【0246】

全ての8種類のcAMPアッセイ(作用薬または拮抗薬様式)において、もたらされた化学発光シグナルは、PerkinElmer Envision(登録商標)装置を用いて測定された。化合物の活性を、CBISデータ分析スイート(ChemInnovation, CA)を用いて分析した。活性割合(%)を、標準的方法にしたがい算出した。例えば、G_s作用薬様式アッセイでは、活性割合(%)を、以下の式を用いて算出した：
$$\text{活性}\% = 100\% \times \frac{[\text{被検誘導体の平均RLU} - \text{ビヒクル対照の平均RLU}]}{[\text{対照リガンドの平均RLU} - \text{ビヒクル対照の平均RLU}]}$$
。G_s拮抗薬様式アッセイについて、阻害割合(%)を、以下の式を用いて算出した：
$$\text{阻害}\% = 100\% \times \frac{[1 - (\text{被検誘導体の平均RLU} - \text{ビヒクル対照の平均RLU})]}{[1 - (\text{EC}_{80}\text{対照リガンドの平均RLU} - \text{ビヒクル対照の平均RLU})]}$$
。Gi作用薬様式アッセイについて、活性割合(%)を、以下の式を用いて算出した：
$$\text{活性}\% = 100\% \times \frac{[1 - (\text{被検誘導体の平均RLU} - \text{対照リガンドの平均RLU})]}{[1 - (\text{ビヒクル対照の平均RLU} - \text{対照リガンドの平均RLU})]}$$
。Gi拮抗薬または負のアロステリック様式のアッセイについて、阻害割合(%)を、以下の式を用いて算出した：
$$\text{阻害}\% = 100\% \times \frac{[\text{被検化合物の平均RLU} - \text{EC}_{80}\text{対照リガンドの平均RLU}]}{[\text{フォルスコリン陽性対照の平均RLU} - \text{EC}_{80}\text{対照の平均RLU}]}$$
。第1スクリーニングについて、算出応答割合(%)が負の値または100より大きい値を返す場合、応答割合(%)を、それぞれ、0%または100%に制限した。アッセイ性能を評価し陽性対照基準を確立するために、表13に列挙されるリガンドを、被検誘導体と共に評価した。化合物E(VI)のリガンドまたは陽性対照を用いるGPCRに関するEFCベースのcAMP二次メッセンジャーアッセイの結果を、表14に示す。

【0247】

(ii) カルシウム二次メッセンジャーアッセイ

12種類のGPCR蛋白質のうち、4種類：ADRA1A、AVPR1A、CHRM1、HTR2B、を、カルシウム二次メッセンジャーアッセイにより分析した。簡単に説明すると、Calcium No Wash PLUSアッセイは、生細胞におけるGqの二次メッセンジャーシグナル伝達によるGPCR活性を、非イメージングアッセイ形態でモニターする。Eurofins DiscoverXは、Gq共役GPCR蛋白質を安定に発現する専用細胞株を用いた。カルシウム動員を、細胞中に導入したカルシウム感受性色素を用いてモニターした。試験化合物または対照化合物によるGPCR活性化は、リアルタイムで測定される細胞内貯蔵からのカルシウム放出および色素蛍光の増加をもたらした。

【0248】

カルシウム二次メッセンジャーアッセイにより分析した4種類のGPCR蛋白質を、作用薬様式および拮抗薬様式の両方で調べた。細胞株を、標準的方法にしたがい冷凍保存ストックから拡大増殖させ；試験前にマイクロプレートに播種し37℃でインキュベートした。アッセイを、1X色素(DiscoverX、Calcium No Wash PLUS kit、カタログ番号90-0091)、1X Additive A、および2.5 mMプロベネシドを含むHBSS/20 mM Hepesから成る1X色素ローディング緩衝液を用いて実施した。試験前に細胞に色素を加えた。培地を細胞から吸引し、25 μLの色素ローディング緩衝液と交換し、37℃で45分間、次いで室温で20分間イ

ンキュベートした。作用薬決定のために、細胞を、被検化合物とインキュベートして応答を誘導した。色素を添加した後、細胞を恒温器から取り出し、 $25\mu\text{L}$ のHBSS/ 20mM HEPES中の $2\times$ 化合物を、FLIPR Tetra (MDS)を用いて加えた。化合物の作用薬活性を、FLIPR Tetraで測定した。カルシウム動員を、5秒間のベースライン測定を含み2分間モニターした。拮抗薬決定のために、細胞を予め被検化合物とインキュベートし、その後 EC_{80} 濃度で作用薬を添加した。色素添加後に、細胞を恒温器から取り出し、 $25\mu\text{L}$ の $2\times$ 被検化合物を添加した。細胞を、室温、暗所にて30分間インキュベートしてプレート温度を平衡化した。インキュベーション後に、拮抗薬決定を、FLIPRを用いて $3\times\text{EC}_{80}$ 作用薬での $25\mu\text{L}$ の $1\times$ 誘導体化合物の添加により開始した。化合物の拮抗薬活性を、FLIPR Tetra (MDS)で測定した。カルシウム動員を、5秒間のベースライン測定を含み2分間モニターした。作用薬および拮抗薬の両様式において、データ分析を、FLIPRを用いて開始し、曲線下面積を、2分間の測定値読み取り全体について算出した。化合物の活性を、CBISデータ分析スイート (ChemInnovation、CA)を用いて分析した。作用薬様式アッセイについて、活性割合 (%) を、以下の式を用いて算出した：活性% = $100\% \times \frac{[\text{被検化合物の平均RFU} - \text{ビヒクル対照の平均RFU}]}{[\text{対照リガンドの平均RFU} - \text{ビヒクル対照の平均RFU}]}$ 。拮抗薬様式アッセイについて、阻害割合 (%) を、以下の式を用いて算出した：阻害% = $100\% \times [1 - \frac{[\text{被検化合物の平均RFU} - \text{ビヒクル対照の平均RFU}]}{[\text{EC}_{80}\text{対照の平均RFU} - \text{ビヒクル対照の平均RFU}]}]$ 。第1スクリーニングについて、算出応答割合 (%) が負の値または100より大きい値を返す場合、応答割合 (%) をそれぞれ、0%または100%に制限した。アッセイ性能を評価し陽性対照基準を確立するために、表13に列挙されるリガンドを、被検誘導体と共に評価した。化合物E (VI) のリガンドまたは陽性対照を用いるGPCRに関するEFCベースのcAMP二次メッセンジャーアッセイの結果を、表14に示す。

10

20

30

40

50

【0249】

(iii) イオンチャネルアッセイ

3種類の異なるイオンチャネル (GABAA、HTR3A、NMDAR) に対する推定リガンドの「ブロッカー活性」および「オープナー活性」の両方を調べた。簡単に説明すると、Eurofins DiscoverXを、FLIPR膜電位アッセイキット (Molecular Devices) と共に用いた；このアッセイキットは、専用蛍光指示色素を消光剤と組み合わせて利用して、イオンチャネル活性化およびイオントランスポーター蛋白質に関連するリアルタイムの膜電位変化を反映させる。DiBACなどの従来の色素とは異なり、FLIPR膜電位アッセイは、両方向のイオン束を検出し、そのため様々な条件および対照条件の両方を単一の実験でモニターできる。細胞株を、標準的方法にしたがい、冷凍保存ストックから拡大増殖させ、マイクロプレートに播種し、 37°C でインキュベートした。アッセイを、 $1\times$ 色素および 2.5mM プロベネシド (用いる場合には) から成る $1\times$ 色素ローディング緩衝液で実施した。試験前に細胞に色素を加え、 37°C で30～60分間インキュベートした。作用薬 (「オープナー」) アッセイに関して、細胞を、以下のように試料 (すなわち、誘導体または対照化合物を含む；表13) とインキュベートして応答を誘導した。試料ストックの希釈を行って、アッセイ緩衝液中2～ $5\times$ の試料 (すなわち、誘導体または対照化合物を含む) を作成した。次いで、 $10\sim 25\mu\text{L}$ の2～ $5\times$ 試料を、細胞に添加し、30分間 37°C または室温でインキュベートした。拮抗薬 (「ブロッカー」) アッセイを、色素添加後に細胞を恒温器から取り出し EC_{80} 作用薬の存在下で $10\sim 25\mu\text{L}$ の2～ $5\times$ 試料 (すなわち、誘導体または対照化合物を含む) を細胞に添加したことを除き、同じ方法を用いて実施した。細胞を、室温、暗所にて30分間インキュベートしてプレート温度を平衡化した。化合物の活性を、FLIPR Tetra (Molecular Devices) で測定した。化合物の活性を、CBISデータ分析スイート (ChemInnovation、CA)を用いて分析した。作用薬様式アッセイについて、活性割合 (%) を、以下の式を用いて算出した：活性

% = 100% × [被検誘導体の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU] / [平均対照リガンド - ビヒクル対照の平均RLU]。拮抗薬様式について、阻害割合(%)を、以下の式を用いて算出した：阻害% = 100% × [1 - [被検誘導体の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU] / [EC80対照の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU]]。第1スクリーニングについて、算出応答割合(%)が負の値または100より大きい値を返す場合、応答割合(%)をそれぞれ、0%または100%に制限した。アッセイ性能を評価し陽性対照基準を確立するために、表13に列挙されるリガンドを、被検誘導体と共に評価した。化合物E(VI)リガンドまたは陽性対照を用いるGPCRに関するEFCベースのcAMP二次メッセンジャーアッセイの結果を、表14に示す。

10

【0250】

(iv) 神経伝達物質輸送体取り込みアッセイ

Molecular Devices社の神経伝達物質輸送体取り込みアッセイキットを、3種類の異なるトランスポーター(DAT、NET、SERT)に対する被検化合物の影響を調べるために用いた。このキットは、ドーパミン、ノルエピネフリン、またはセロトニンのトランスポーターを発現する細胞において、それらの活性の検出のための均質な蛍光ベースのアッセイを提供した。このキットは、特定のトランスポーターにより細胞に取り込まれる生体アミン神経伝達物質を模倣し上昇された細胞内蛍光強度をもたらす蛍光基質を用いる。細胞株を、標準的方法にしたがい、冷凍保存ストックから拡大増殖させ、試験前にマイクロプレートに播種し37℃でインキュベートした。アッセイを、1X色素および2.5mMプロベネシド(用いる場合には)から成る1X色素ローディング緩衝液にて実施した。次いで、細胞に色素を添加し、37℃で30～60分間インキュベートした。「ブロッカー」または拮抗薬のフォーマットのアッセイを実施し、その際細胞を、以下のように試料(すなわち、試料誘導体または陽性対照化合物を含む)と事前にインキュベートした。試料ストック(すなわち、試料誘導体または陽性対照化合物を含む；表13)の希釈を行って、アッセイ緩衝液中で2～5Xの試料を作成した。色素添加後に、細胞を、恒温器から取り出し、10～25μLの2～5X試料(すなわち、試料誘導体または陽性対照化合物を含む)を、必要に応じてEC80作用薬の存在下で細胞に添加した。細胞を、暗所にて室温で30分間インキュベートして、プレート温度を平衡化した。化合物の活性を、FLIPR Tetra(Molecular Devices)で測定し、活性を、CBISデータ分析スイート(ChemInnovation、CA)を用いて分析した。拮抗薬(「ブロッカー」)様式について、阻害割合(%)を、以下の式を用いて算出した：阻害% = 100% × [1 - [被検試料の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU] / [EC80対照の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU]]。第1スクリーニングについて、算出応答割合(%)が負の値または100より大きい値を返す場合、応答割合(%)をそれぞれ、0%または100%に制限した。アッセイ性能を評価し陽性対照基準を確立するために、表13に列挙されるリガンドを、被検誘導体と共に評価した。化合物E(VI)のリガンドまたは陽性対照を用いるGPCRに関するEFCベースのcAMP二次メッセンジャーアッセイの結果を、表14に示す。

20

30

【0251】

(v) MAO-A 酵素アッセイ

MAO-Aアッセイに関して、全ての化学物質および酵素調製物は、Sigma社の製品である。簡単に説明すると、酵素および被検化合物(すなわち、誘導体または対照化合物；表13を参照のこと)を、基質添加前に予め37℃で15分間インキュベートした。反応を、キヌラミンの添加により開始し、37℃で30分間インキュベートした。反応を、NaOHの添加により停止させた。形成された4-ヒドロキノンの量を、励起波長310nmおよび380nmの発光検出で分光蛍光計測値により決定した。各アッセイのために、マイクロプレートを、標準的方法により読み取りのためにPerkinElmer Envision(登録商標)装置に移した。化合物の活性を、CBISデータ分析スイート(ChemInnovation、CA)を用いて分析した。阻害割合(%)を、以

40

50

下の式を用いて算出した：阻害% = 100% × [1 - [被検試料の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU] / [陽性対照の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU]]。第1スクリーニングについて、算出応答割合(%)が負の値または100より大きい値を返す場合、応答割合(%)をそれぞれ、0%または100%に制限した。アッセイ性能を評価し陽性対照基準を確立するために、表13に列挙されるリガンドを、被検誘導体と共に評価した。化合物E(VI)のリガンドまたは陽性対照を用いるGPCRに関するEFCベースのcAMP二次メッセンジャーアッセイの結果を、表14に示す。

【0252】

【表23】

10

表13：標的アッセイに用いた対照リガンド（GPCR、G蛋白質共役受容体；IC、イオンチャネル；EN、酵素；TR、トランスポーター）

標的	アッセイ	種類	対照リガンド／調節因子
ADRA1A	作用薬	GPCR	A 61603 臭化水素酸塩
ADRA1A	拮抗薬	GPCR	タムスロシン
ADRA2A	作用薬	GPCR	UK 14304
ADRA2A	拮抗薬	GPCR	ヨヒンビン
AVPR1A	作用薬	GPCR	[Arg8]- バソプレシン
AVPR1A	拮抗薬	GPCR	SR 49059
CHRM1	作用薬	GPCR	塩化アセチルコリン
CHRM1	拮抗薬	GPCR	アトロピン
CHRM2	作用薬	GPCR	塩化アセチルコリン
CHRM2	拮抗薬	GPCR	アトロピン
CNR1	作用薬	GPCR	CP 55940
CNR1	拮抗薬	GPCR	AM 251
DRD1	作用薬	GPCR	ドーパミン
DRD1	拮抗薬	GPCR	SCH 39166
DRD2S	作用薬	GPCR	ドーパミン
DRD2S	拮抗薬	GPCR	リスベリドン
HTR1A	作用薬	GPCR	セロトニン塩酸塩
HTR1A	拮抗薬	GPCR	スピペロン
HTR1B	作用薬	GPCR	セロトニン塩酸塩
HTR1B	拮抗薬	GPCR	SB 224289
HTR2B	作用薬	GPCR	セロトニン塩酸塩
HTR2B	拮抗薬	GPCR	LY 272015
OPRD1	作用薬	GPCR	DADLE
OPRD1	拮抗薬	GPCR	ナルトリベン
GABAA	オープナー	IC	GABA
GABAA	ブロッカー	IC	ピクロトキシン
HTR3A	オープナー	IC	セロトニン塩酸塩
HTR3A	ブロッカー	IC	ベメセトロン
MAO-A	阻害剤	EN	クロルギリン
DAT	ブロッカー	TR	GBR 12909
NET	ブロッカー	TR	デシプラミン
SERT	ブロッカー	TR	クロミプラミン
NMDAR	ブロッカー	IC	(+)-MK 801
NMDAR	オープナー	IC	L-グルタミン酸

20

30

40

50

【 0 2 5 3 】
【 表 2 4 】

表 1 4 : 化合物 E (V I) および対照 (C) のリガンドに関する標的アッセイのデータの概要の表

標的名	標的の種類	アッセイの種類	EC ₅₀ C	IC ₅₀ C	EC ₅₀ E(VI)	IC ₅₀ E(VI)
ADRA1A	GPCR	AGN	5. 00E-05	－	>100	－
ADRA1A	GPCR	ANT	－	9. 60E-04	－	1. 09
ADRA2A	GPCR	AGN	4. 00E-05	－	>100	－
ADRA2A	GPCR	ANT	－	3. 10E-03	－	19. 78
AVPR1A	GPCR	AGN	4. 20E-04	－	>100	－
AVPR1A	GPCR	ANT	－	1. 60E-03	－	>100
CHRM1	GPCR	AGN	9. 70E-03	－	>100	－
CHRM1	GPCR	ANT	－	6. 10E-03	－	15. 1
CHRM2	GPCR	AGN	2. 70E-02	－	>100	－
CHRM2	GPCR	ANT	－	3. 20E-03	－	51. 24
CNR1	GPCR	AGN	1. 00E-05	－	>100	－
CNR1	GPCR	ANT	－	6. 20E-04	－	96. 99
DRD1	GPCR	AGN	9. 10E-02	－	>100	－
DRD1	GPCR	ANT	－	7. 10E-04	－	7. 11
DRD2S	GPCR	AGN	5. 10E-04	－	>100	－
DRD2S	GPCR	ANT	－	9. 60E-04	－	13. 28
HTR1A	GPCR	AGN	1. 70E-03	－	11. 36	－
HTR1A	GPCR	ANT	－	4. 60E-02	－	>100
HTR1B	GPCR	AGN	9. 00E-05	－	2. 36E-01	－
HTR1B	GPCR	ANT	－	5. 80E-03	－	>100
HTR2B	GPCR	AGN	6. 30E-04	－	>100	－
HTR2B	GPCR	ANT	－	4. 00E-04	－	8. 57E-02
OPRD1	GPCR	AGN	5. 00E-05	－	28. 52	－
OPRD1	GPCR	ANT	－	5. 80E-04	－	>100
GABAA	イオンチャンネル	OP	6. 2	－	>100	－
GABAA	イオンチャンネル	BL	－	4. 6	－	32. 17
HTR3A	イオンチャンネル	OP	3. 00E-01	－	>100	－
HTR3A	イオンチャンネル	BL	－	1. 90E-03	－	1. 87
MAO-A	酵素	IN	－	2. 90E-03	－	>100
DAT	トランスポーター	BL	－	1. 40E-03	－	1
NET	トランスポーター	BL	－	6. 70E-03	－	9. 25
SERT	トランスポーター	BL	－	1. 80E-03	－	9. 06
NMDAR	イオンチャンネル	BL	－	8. 00E-02	－	15
NMDAR	イオンチャンネル	OP	4. 40E-01	－	>100	－

有効性 (E C₅₀ または I C₅₀) を μ M の単位で表す。 A G N、作用薬 ; A N T、拮抗薬 ; O P、オープナー ; B L、ブロッカー ; I N、阻害剤。

【 0 2 5 4 】

実施例 2 : C₄－カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体と C₄－炭酸エステル置換トリプタミン誘導体の比較評価

図 4 A (以下のパネルを含む : パネル A、パネル B、およびパネル C) を参照して、本明細書で示されるのは、例示的化学合成反応 (p)、(q)、(パネル A を参照のこと) および (r) (パネル B を参照のこと) であり、および化学合成反応 (p)、(q)、および (r)、特に、化合物 1、2、3、4、および E (V I) (パネル A を参照のこと) ; 化合物 4、5 および B (I I) (パネル B を参照のこと) ; ならびに化合物 6 および 7

(パネルCを参照のこと)に関連する各種の例示的化合物である。化学式B(II)を有する化合物(パネルB)および化学式E(VI)を有する化合物(パネルA)(それぞれ、本明細書においてこれ以降単純にB(II)およびE(VI)と称する)は、それぞれ、C₄-炭酸エステル置換トリプタミン誘導体およびC₄-カルボノチオエート置換トリプタミン誘導体であると言える。B(II)およびE(VI)の化学構造は互いに1原子異なることに留意されたい。特に、B(II)中のC₄-置換基のカルボキシル部分から伸びるアルキレン鎖ak2において、炭素原子が酸素原子で置換され(パネルBで太字のフォントにより示される)、他方E(VI)のカルボキシル部分から伸びるアルキレン鎖ak1において、炭素原子が硫黄原子で置換される(パネルAで太字のフォントにより示される)。

10

【0255】

炭酸ベンジル部分(パネルC、化合物6を参照のこと)(B(II)に含まれる場合)は、有機合成反応においてアルコールおよびアミンの保護基として日常的にかつ広範に用いられることに留意されたい。しかし、対照的に、上記の目的でチオ炭酸ベンジル部分(パネルC、化合物7を参照のこと)(E(VI)に含まれる場合)を用いる同等の報告は存在しない。

【0256】

さらに、一旦組み込まれると、炭酸ベンジル(パネルC、化合物6を参照のこと)(B(II)に含まれる場合)は、還元条件下において水素ガスを用いて確実に脱保護されて、非保護アルコールを提示し得、他方で、チオ炭酸ベンジル(パネルC、化合物7を参照のこと)(E(VI)に含まれる場合)は、酸化条件下で(例えば、H₂O₂)、あるいは求核性フッ化物を用いて切断され得る(「グリーン有機合成における保護基(第5版)(Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 5th Edition)、P. G. M. Wuts、Wiley、2014)。

20

【0257】

さらに、図4AのパネルBを参照して、合成反応(r)にしたがうB(II)の合成において炭酸ベンジル部分を組み込むために必要とされる試薬(すなわち、クロロ蟻酸ベンジル5)は、広く市販されている。対照的に、図4AのパネルAを参照して、合成反応(q)にしたがうE(VI)の合成においてチオ炭酸ベンジル部分の導入に必要とされる試薬である、クロロチオ蟻酸ベンジル3は一般的にまず、研究室でホスゲンまたはトリホスゲン1(反応(p)を参照のこと)から合成する必要がある、そのため保護基としてのその一般的な利用は限定的である。

30

【0258】

さらに、化学的安定性に関して、カルボノチオエート7および炭酸エステル6の官能基は、実質的に異なる加水分解速度を示すことが公知である(Pharmaceutical Research、1993、10、639-648)。

【0259】

さらに、B(II)およびE(VI)の機能的薬理学特性を、評価し本明細書の下記で説明する。

40

【0260】

B(II)およびE(VI)をさらに比較するため、B(II)を、E(VI)と同じ薬理学的アッセイをに供した。第1のアッセイシリーズ、すなわち(1)細胞生存率アッセイ、(2)放射性リガンド受容体結合アッセイ、および(3)5-HT_{1A}受容体調節の評価は、B(II)とE(VI)の間でほとんど差がないことを明らかにした。簡単に説明すると、結果は以下の通りある。まず、細胞生存率を、E(VI)の代わりにB(II)を評価したことを除き、実施例1に記載されるように評価した。細胞毒性は、これらの2種類の化合物について比較的同程度であり、B(II)についてCD₅₀=65.9 μMおよびE(VI)についてCD₅₀=74.5 μMの結果を有すると決定された(図3C)。第2に、5-HT_{2A}受容体での活性を、化学式E(VI)の化合物の代わり

50

に化学式 B (I I) の化合物を評価したことを除き、実施例 1 に記載されるように評価した。5 - H T ₂ A 受容体の結合は E (V I) の結合と同程度であり、それぞれ、277 nM および 130 nM の K_i 値を有する (図 3 G) と決定された。第 3 に、5 - H T ₁ A の調節を評価する実験的方法を、E (V I I) の代わりに化合物 B (I I) を評価したことを除き、実施例 1 に記載されるように実施した。いずれの分子も E C 5 0 値を算出するのに十分な有効性で 5 - H T ₁ A に結合しないと決定された (E (V I) のデータは図 3 H を参照する) 。

【 0 2 6 1 】

しかし、B (I I) と E (V I) の間で予想外の差が、インビトロ代謝安定性アッセイを実施した際に認められた。新規分子の代謝安定性および様々なインビトロ条件下でサイロシンを放出する新規分子の能力の評価を、化合物 E (V I) の代わりに化合物 B (I I) を用いたことを除き、実施例 1 に記載されるように実施した。図 4 D (i) 、4 D (i i) は、H L M (パネル A) 、H L S 9 (パネル B) 、H I M (パネル C) 、H I S 9 (パネル D) 、A B 血清 (パネル E) 、および緩衝液対照 (パネル F) における代謝安定性曲線 B (I I) を示す。これらの結果は、いかなる条件下でもサイロシンへと容易に分解しなかった、B (I I) の予想外の安定性を示した。対照的に、E (V I) は、肝臓画分および血清においてサイロシンへと急速に転換された (図 3 O (i) 、3 O (i i)) 。B (I I) は、それぞれ H L M および H L S 9 画分において、218 分間および 537 分間の半減期 (T_{1/2}) を示したが、E (V I) は、はるかに急速に代謝された (すなわち、それぞれ H L M および H L S 9 画分において、6 分および 5 分の T_{1/2}) 。さらにより顕著な差が、A B 血清において見られ、B (I I) は全く分解できなかったが、E (V I) は、急速に代謝された (T_{1/2} = 14 分) 。比較を容易にするために、B (I I) と E (V I) のデータを、サイロシビン対照データと共に、図 4 E で並べて要約する。この要約は、サイロシビン、B (I I) 、および E (V I) について固有の異なる代謝転換プロファイルを明確に示す。

【 0 2 6 2 】

B (I I) と E (V I) の間のさらに潜在的に意味のある差が、マウスでの 5 - H T ₂ A 受容体作動性のインビボ評価の間に認められた。インビボ H T R の評価を、化合物 E (V I) の代わりに化合物 B (I I) を用いたことを除き、実施例 1 に記載されるように実施した。比較を容易にするために、B (I I) と E (V I) のデータを、サイロシビン対照データと共に、図 4 F で並べて要約する。両方の分子は首振りを誘導したが、上昇された応答が、B (I I) と比較して E (V I) で処置したマウスで認められた。

【 0 2 6 3 】

インビトロ代謝転換データを支持して、サイロシンへの薬剤代謝のインビボマウス薬物動態 (P K) 評価は、B (I I) と E (V I) の間の主要な違いを明らかにした。薬物動態 (P K) 評価を、化合物 E (V I) の代わりに化合物 B (I I) を用いたことを除き、実施例 1 に記載される同じ方法で実施した。インビトロデータ (図 4 B 、4 C) と一致して、インビボ P K の結果は、3 m g / k g および 10 m g / k g で経口投与されたマウスにおける E (V I) と比べた B (I I) の相対的安定性を強調する。表 15 のデータは、B (I I) は投与 (10 m g / k g) 後 4 時間まで血漿中に滞留するが、E (V I) はいかなる時点でも全く検出されないことを示し、B (I I) の代謝は緩徐であるが、E (V I) は急速代謝されることを示唆する。残念ながら、比較は、1 m g / k g で経口投与されたマウスでは不可能であった。その理由は、B (I I) も E (V I) も血漿中で検出されなかったからである。さらに、大きな標準偏差を特徴とするデータ (例えば、表 7 A 、7 B) は、静脈内投与されたマウス間での意味のある比較を妨げた。

【 0 2 6 4 】

サイロシンの P K プロファイルはまた、E (V I) と比較して B (I I) を投与されたマウスで異なっていた。表 16 および 17 のデータは、B (I I) 処置マウスでのより高いサイロシンレベルを示しており、サンプリング期間中のこれらの動物における全体により高いサイロシン曝露をもたらす。B (I I) が様々なインビトロおよびインビボ条件下

10

20

30

40

50

でE (VI) よりも大きな安定性を示し、さらにB (II) で処置されたマウスはより高いサイロシンレベルを有するよう見えることは、多数の可能な考え方で説明され得る。第1に、血漿中のE (VI) の不安定性 (図3 O (i) 3 O (ii)、4 E) が、サイロシンへの急速分解を引き起こし、それが今度は、「ピーク」サイロシン濃度 (C_{max}) が第1 サンプル (投与から0.25時間後) よりも前に起こるように十分に代謝されたのかもしれない。B (II) は、血漿中で比較的安定であり、肝臓および／または腸において代わりに緩徐な代謝に依存し (図4 D (i)、4 D (ii)、4 E)、0.25時間と24時間の間のサンプリングは、 C_{max} および曝露のより正確な推定を可能にしたかもしれない。第2に、E (VI) は、サイロシンへと直接的にまたは排他的に転換されないかもしれない。中間体または経路外異化生成物が発生する可能性がある。この見解を支持して、E (VI) は、AB血清へのインビトロ曝露時にほぼ完全に消失するが、E (VI) : サイロシンの予想される1:1のモル比からはるかに低い量のサイロシンを生じる (図3 O (i)、3 O (ii))。他方で、B (II) は、サイロシンへとより多量に異化し、標的外の経路または中間体を回避し得る。

10

【0265】

その上B (II) とE (VI) の間のさらなる差が、薬理学的相互作用プロファイルのインビトロ測定において認められた。全てのアッセイを、E (VI) の代わりに化合物B (II) を用いたことを除き、「SAFETYscan E/IC150 ELECT」 (<https://www.eurofindiscoveryservices.com/>) を用いて記載されるように行った。比較を容易にするため、表18は、それぞれ、B (II) およびE (VI) の両方のデータを要約する。複数のアッセイは、B (II) とE (VI) の挙動間で差異を示した。例えば、B (II) は、CHRM2 (拮抗薬様式) およびOPRD1 (作用薬様式) アッセイで応答を誘発できず ($EC_{50} > 100 \mu M$ 、または $IC_{50} > 100 \mu M$; 表18)、他方でE (VI) は、両方の場合で応答を誘発した (それぞれ、 $IC_{50} = 51.24 \mu M$ および $EC_{50} = 28.52 \mu M$)。さらに、E (VI) は、AVPR1A (拮抗薬様式) およびMAO-A (阻害剤様式) アッセイで応答を誘発できず ($IC_{50} > 100 \mu M$; 表18)、他方でB (II) は、両方の場合で応答を誘発した (それぞれ、 $IC_{50} = 42.64 \mu M$ および $IC_{50} = 21.86 \mu M$)。

20

【0266】

したがって、まとめると、本実施例2は、化合物E (VI) とB (II) を比較した場合の、化学特性ならびに薬理学的特性における実質的な差を実証する。特に、E (VI) およびB (II) が様々な薬理学的アッセイで評価される場合、2種類の化合物は、予想外に実質的に異なる薬理学的特性を示す。薬理学的特性におけるこれらの差は、E (VI) とB (II) の間の構造類似性を考慮すれば特に意外なように思われる。

30

【0267】

40

50

【表 2 5】

表 1 5 : B (I I) 誘導体またはE (V I) 誘導体の経口投与後の、B (I I) 誘導体またはE (V I) 誘導体の平均血漿中濃度 (n g / m L)

時間(時間)	3 mg/kg		10 mg/kg	
	B(II)	E(VI)	B(II)	E(VI)
0.25	0.162 (n=2)	nd	0.994 ± 0.145	nd
0.5	0.162 (n=1)	nd	0.584 ± 0.186	nd
1	nd	nd	0.272 ± 0.123	nd
2	nd	nd	0.141 (n=2)	nd
4	nd	nd	0.164 (n=1)	nd
6	nd	nd	nd	nd
8	nd	nd	nd	nd
24	nd	nd	nd	nd

(n d) と表示される部分は、化合物が検出されなかったあるいは許容可能な検出限界よりも低かったことを示す。平均値± S D は、特に明記されなければ、個体数 n = 3 のマウスから導かれた。

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

表 1 6 : B (I I) 誘導体または E (V I) 誘導体の経口投与後のサイロシンの平均血漿中濃度 (n g / m L)

時間(時間)	1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
	B(II)	E(VI)	B(II)	E(VI)	B(II)	E(VI)
0.25	19.7 ± 5.50	6.71 ± 1.63	55.6 ± 8.67	20.8 ± 6.46	306 ± 34.6	55.8 ± 21.9
0.5	11.9 ± 2.03	5.23 ± 0.640	32.3 ± 4.98	23.7 ± 6.32	125 ± 16.3	80.1 ± 28.6
1	4.63 ± 0.788	3.30 ± 0.606	9.29 ± 3.05	10.9 ± 2.32	49.6 ± 10.5	43.5 ± 1.75
2	2.20 ± 0.850	1.94 ± 0.508	7.67 ± 0.921	4.13 ± 1.10	20.7 ± 1.42	23.6 ± 8.45
4	2.05 ± 0.359	0.609 ± 0.143	6.76 ± 2.13	1.31 ± 0.351	31.4 ± 6.34	4.13 ± 1.48
6	0.739 ± 0.288	0.433 ± 0.301	2.41 ± 0.845	0.719 ± 0.465	11.5 ± 1.43	4.23 ± 3.52
8	0.453 ± 0.0460	0.188 (n=2)	0.722 ± 0.368	0.503 ± 0.346	6.38 ± 2.98	3.06 ± 1.99
24	nd	nd	nd	nd	0.104 (n=1)	nd

10

20

(n d) と表示される部分は、サイロシンが検出されなかったあるいは許容可能な検出限界よりも低かったことを示す。平均値±S Dは、特に明記されなければ、個体数 n = 3 のマウスから導かれた。

【0 2 6 9】

【表 2 7】

表 1 7 : B (I I) 用量または E (V I) 用量の関数としてのサイロシンの平均血漿曝露の概要

	1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
	B(II)	E(VI)	B(II)	E(VI)	B(II)	E(VI)
C _{max} /用量 (kg*ng/mL/mg)	19.7 ± 5.50	6.74 ± 1.59	18.5 ± 2.89	8.49 ± 1.46	30.6 ± 3.46	8.01 ± 2.86
見かけの t _{1/2} (時間)	1.69 ± 0.107	1.66 ± 0.577	1.23 ± 0.202	2.88 ± 1.29	1.84 ± 0.538	1.39 (n=1)
AUC _{0-1last} /用量 ^a (時間*kg*ng/mL/mg)	21.0 ± 1.55	10.7 ± 0.442	20.3 ± 2.78	10.5 ± 0.544	28.2 ± 4.12	12.3 ± 0.231

30

40

平均値±S Dは、特に明記されなければ、個体数 n = 3 のマウスから導かれた。

【0 2 7 0】

50

【表 2 8】

表 1 8 : 化合物 B (I I) 、 E (V I) および対照 (C) のリガンドに関する標的アッセイのデータの要約の表

標的名	標的の種類	アッセイの種類	EC ₅₀ C	IC ₅₀ C	EC ₅₀ B (II)	IC ₅₀ B (II)	EC ₅₀ E (VI)	IC ₅₀ E (VI)
ADRA1A	GPCR	AGN	5.00E-05	—	>100	—	>100	—
ADRA1A	GPCR	ANT	—	9.60E-04	—	3.66	—	1.09
ADRA2A	GPCR	AGN	4.00E-05	—	>100	—	>100	—
ADRA2A	GPCR	ANT	—	3.10E-03	—	9.08	—	19.78
AVPR1A	GPCR	AGN	4.20E-04	—	>100	—	>100	—
AVPR1A	GPCR	ANT	—	1.60E-03	—	42.64	—	>100
CHRM1	GPCR	AGN	9.70E-03	—	>100	—	>100	—
CHRM1	GPCR	ANT	—	6.10E-03	—	24.54	—	15.1
CHRM2	GPCR	AGN	2.70E-02	—	>100	—	>100	—
CHRM2	GPCR	ANT	—	3.20E-03	—	>100	—	51.24
CNR1	GPCR	AGN	1.00E-05	—	>100	—	>100	—
CNR1	GPCR	ANT	—	6.20E-04	—	68.63	—	96.99
DRD1	GPCR	AGN	9.10E-02	—	>100	—	>100	—
DRD1	GPCR	ANT	—	7.10E-04	—	5.39	—	7.11
DRD2S	GPCR	AGN	5.10E-04	—	>100	—	>100	—
DRD2S	GPCR	ANT	—	9.60E-04	—	12.39	—	13.28
HTR1A	GPCR	AGN	1.70E-03	—	13.6	—	11.36	—
HTR1A	GPCR	ANT	—	4.60E-02	—	>100	—	>100
HTR1B	GPCR	AGN	9.00E-05	—	4.46E-01	—	2.36E-01	—
HTR1B	GPCR	ANT	—	5.80E-03	—	>100	—	>100
HTR2B	GPCR	AGN	6.30E-04	—	>100	—	>100	—

10

20

30

40

HTR2B	GPCR	ANT	-	4.00E -04	-	2.81E -01	-	8.57E -02	
OPRD1	GPCR	AGN	5.00E -05	-	>100	-	28.52	-	
OPRD1	GPCR	ANT	-	5.80E -04	-	>100	-	>100	
GABAA	イオン チャンネル	OP	6.2	-	>100	-	>100	-	
GABAA	イオン チャンネル	BL	-	4.6	-	21	-	32.17	10
HTR3A	イオン チャンネル	OP	3.00E -01	-	>100	-	>100	-	
HTR3A	イオン チャンネル	BL	-	1.90E -03	-	2.34	-	1.87	
MAO-A	酵素	IN	-	2.90E -03	-	21.86	-	>100	
DAT	トランス ポーター	BL	-	1.40E -03	-	4.69	-	1	
NET	トランス ポーター	BL	-	6.70E -03	-	26.53	-	9.25	20
SERT	トランス ポーター	BL	-	1.80E -03	-	10.36	-	9.06	
NMDAR	イオン チャンネル	BL	-	8.00E -02	-	16.02	-	15	
NMDAR	イオン チャンネル	OP	4.40E -01	-	>100	-	>100	-	

有効性（ EC_{50} または IC_{50} ）を、 μM の単位で示す。AGN、作用薬；ANT、拮抗薬；OP、オープナー；BL、ブロッカー；IN、阻害剤。「C」は、表13に列挙される対照化合物を指すことに留意されたい。

30

40

50

【図面】

【図 1】

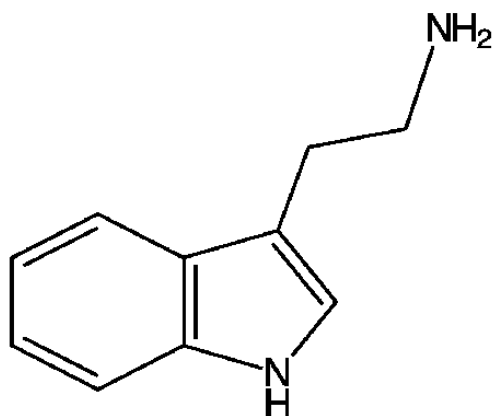


FIG. 1

【図 2】

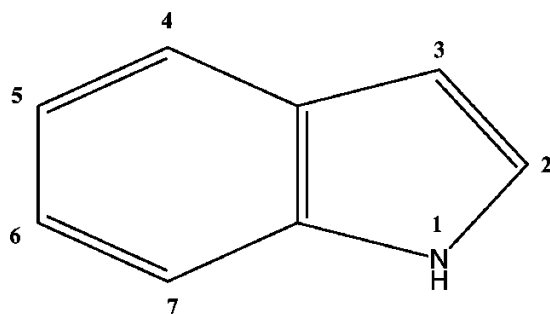


FIG. 2

10

20

【図 3 - 1】

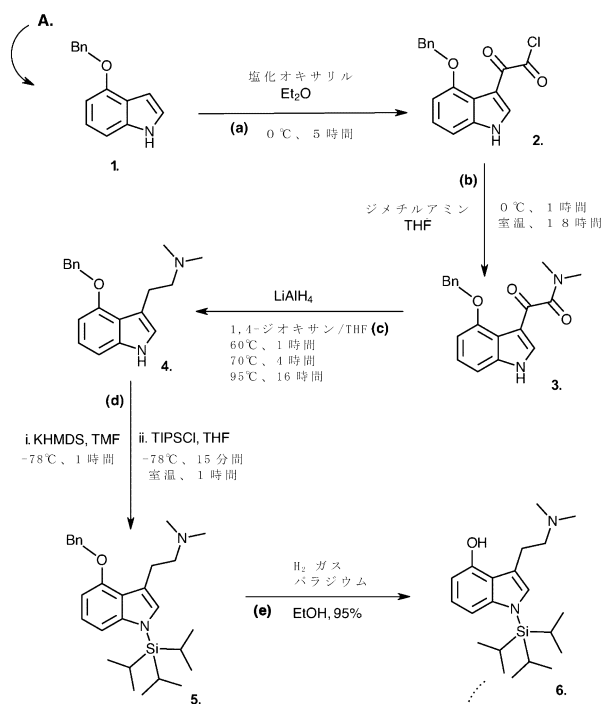


図 3 A (i)

【図 3 - 2】

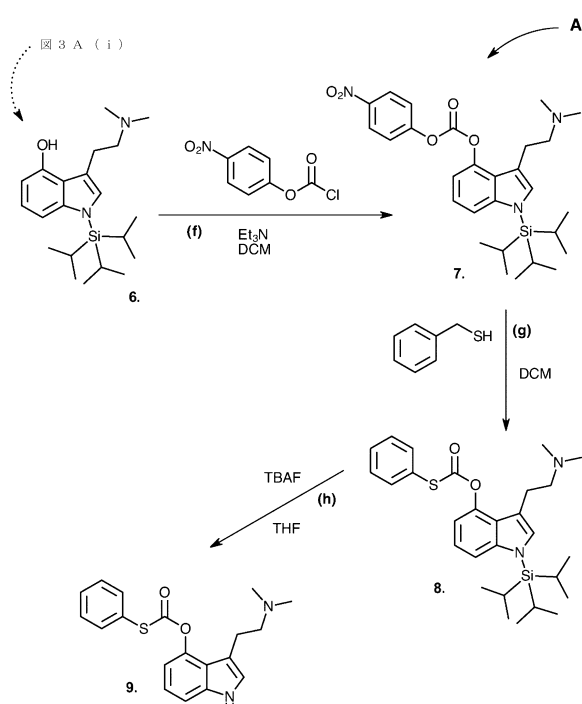


図 3 A (i i)

30

40

50

【図 3 - 3】

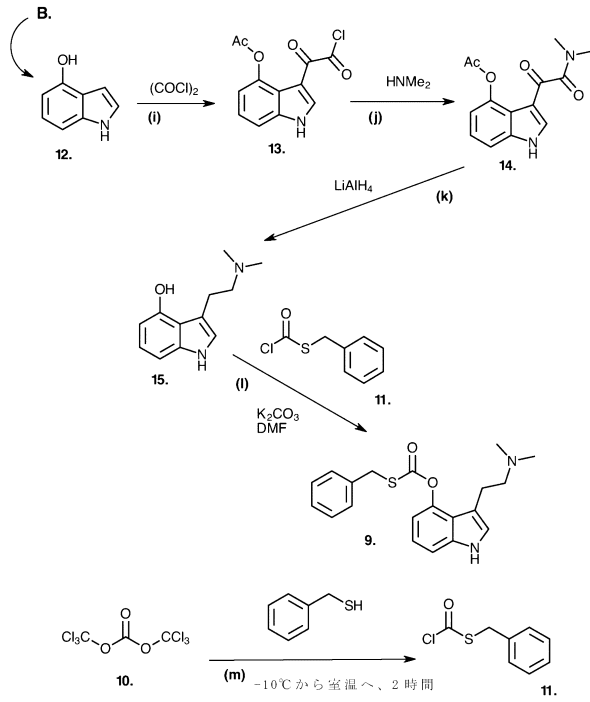


図 3 A (i i i)

【図 3 - 4】

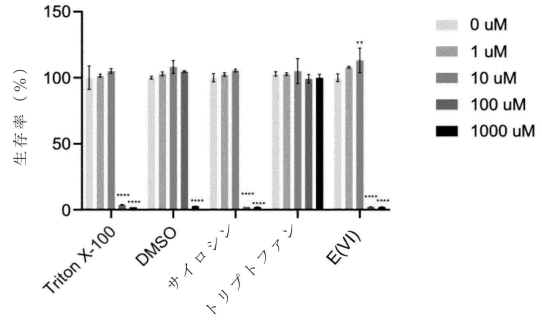


図 3 B

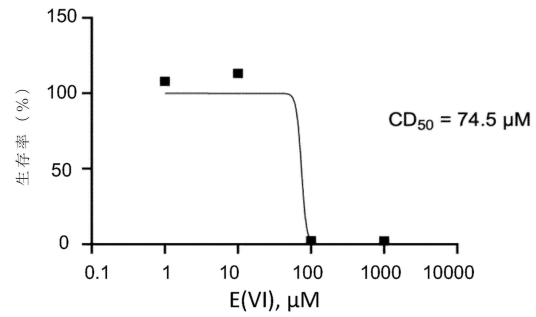


図 3 C

【図 3 - 5】

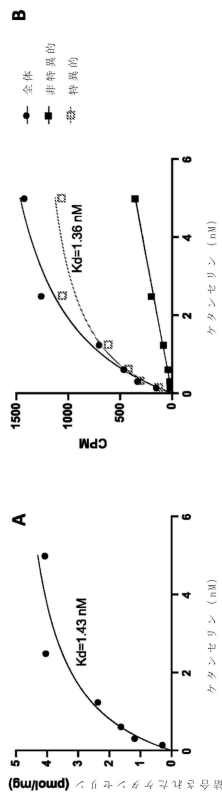


図 3 D

【図 3 - 6】

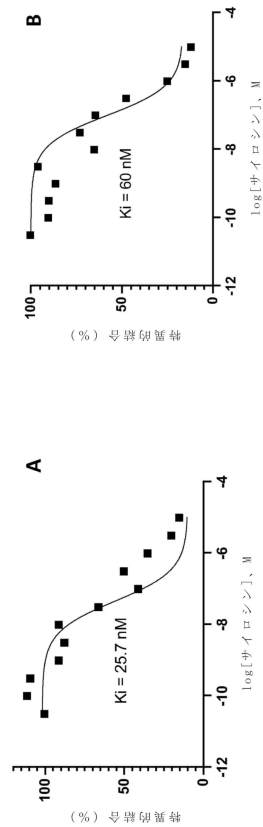


図 3 E

10

20

30

40

50

【図 3 - 7】

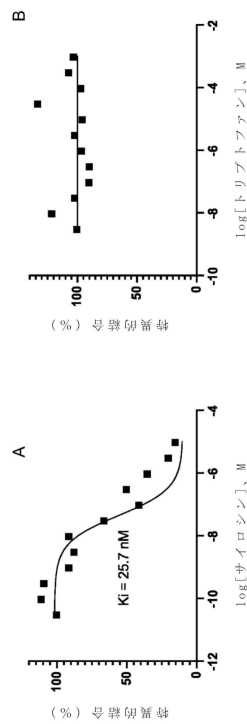


図 3 F

【図 3 - 8】

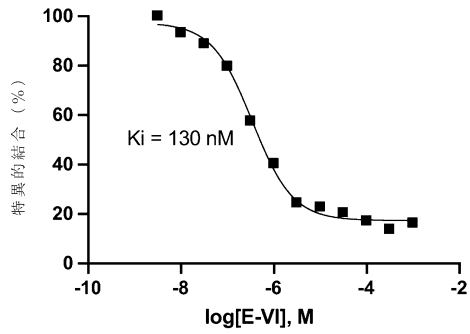


図 3 G

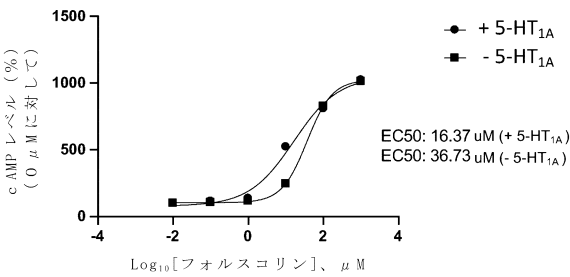


図 3 H

【図 3 - 9】

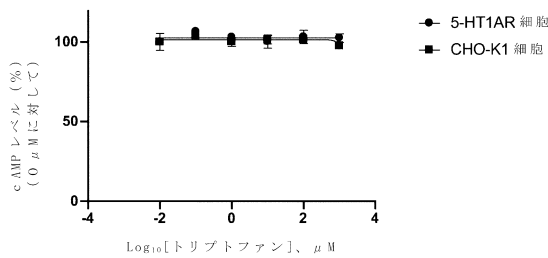


図 3 I

【図 3 - 10】

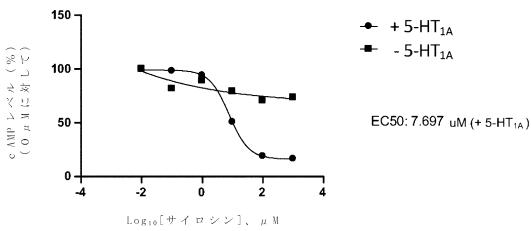


図 3 K

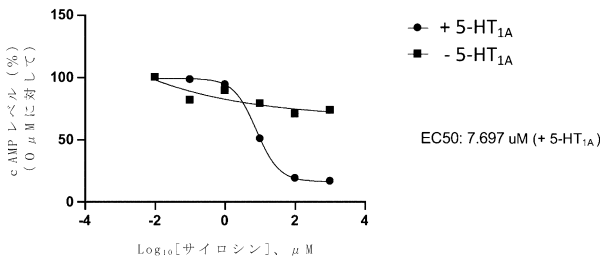


図 3 J

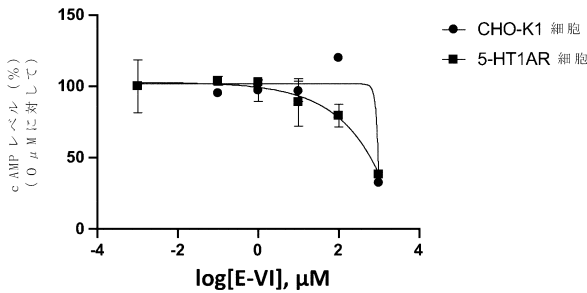


図 3 L

10

20

30

40

50

【図 3 - 1 1】

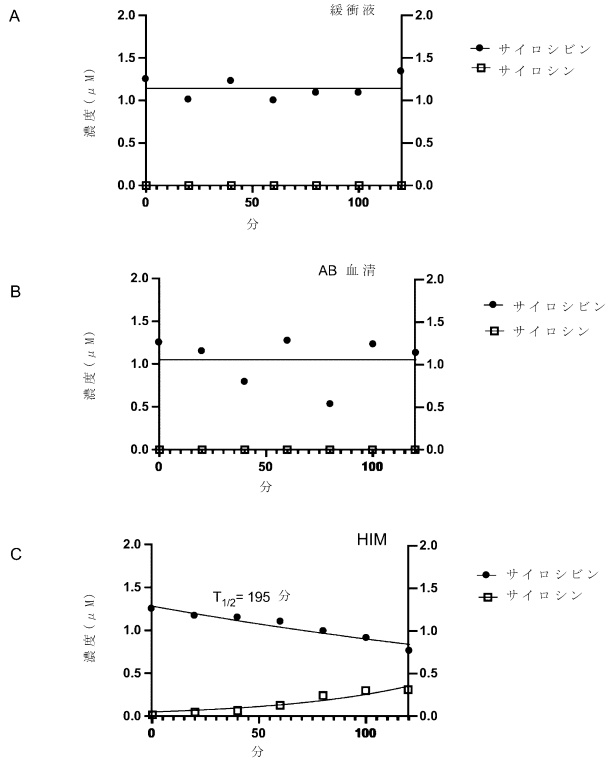


図 3 M (i)

【図 3 - 1 2】

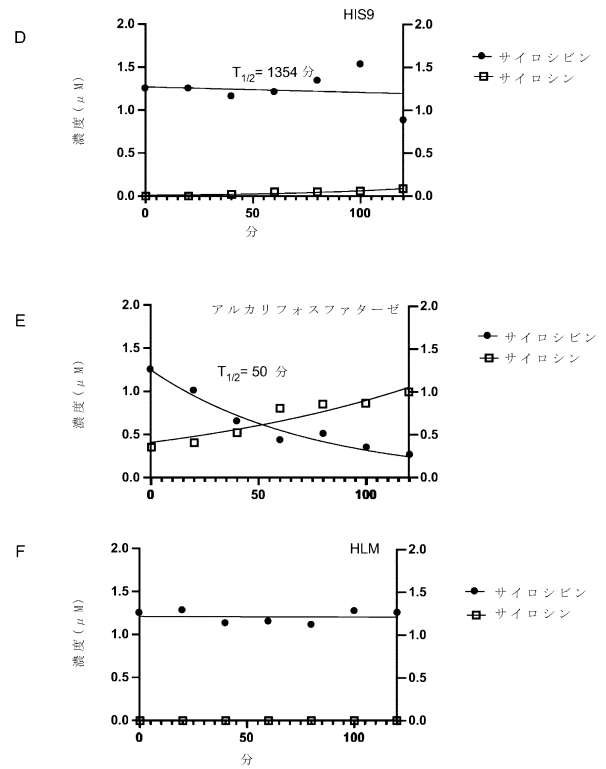


図 3 M (i i)

【図 3 - 1 3】

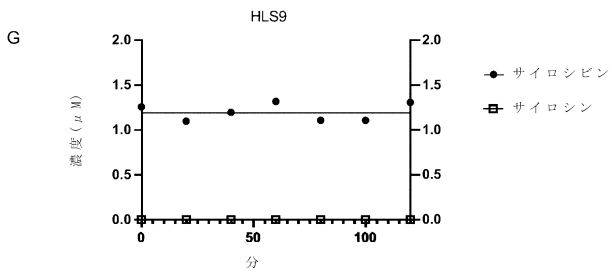


図 3 M (i i i)

【図 3 - 1 4】

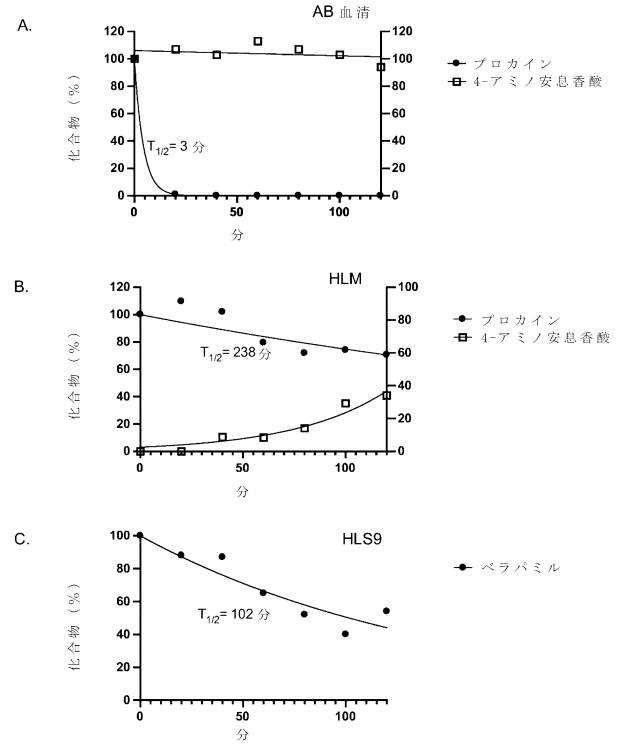


図 3 N (i)

10

20

30

40

50

【図 3 - 1 5】

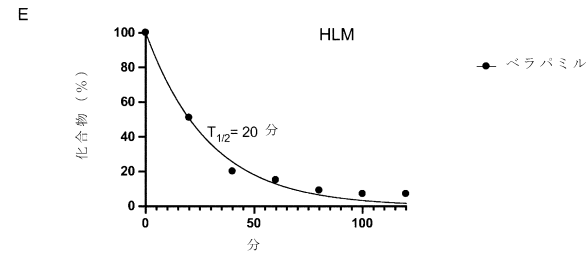
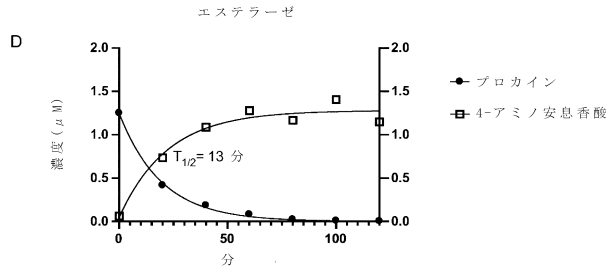


図 3 N (i i)

【図 3 - 1 6】

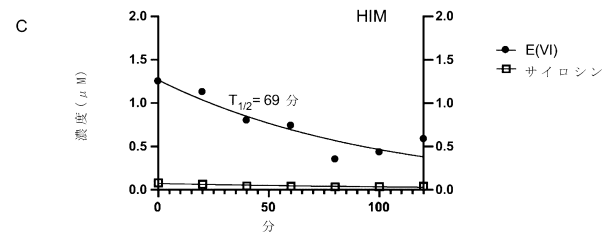
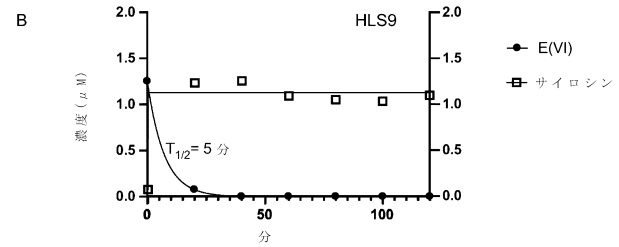
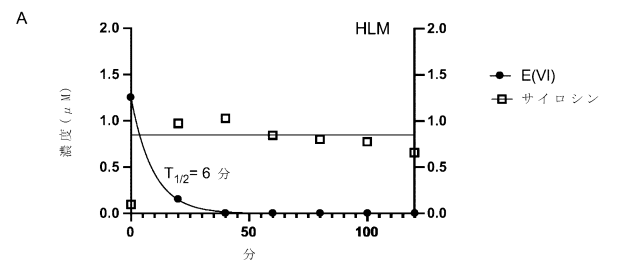


図 3 O (i)

【図 3 - 1 7】

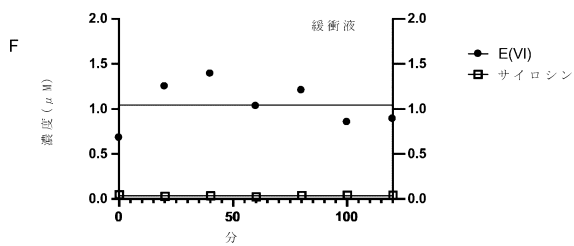
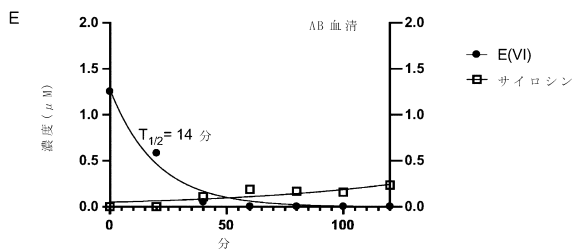
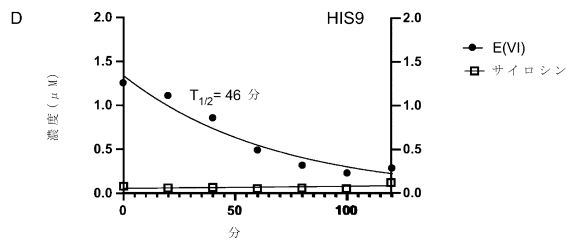


図 3 O (i i)

【図 3 - 1 8】

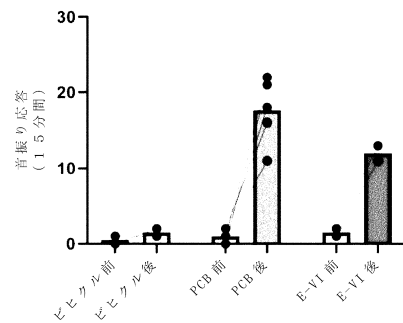


図 3 P

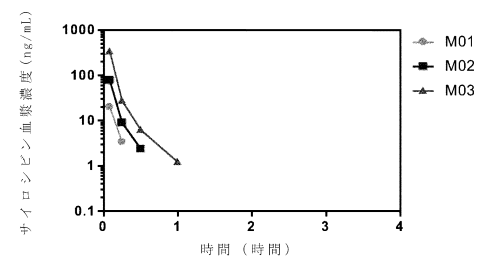


図 3 Q

10

20

30

40

50

【図 3 - 1 9】

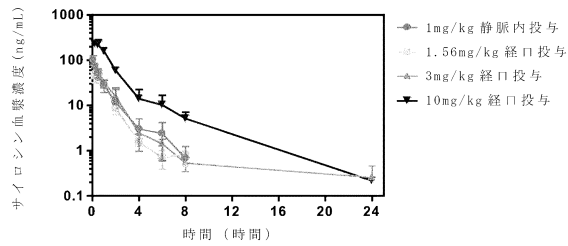


図 3 R

【図 3 - 2 0】

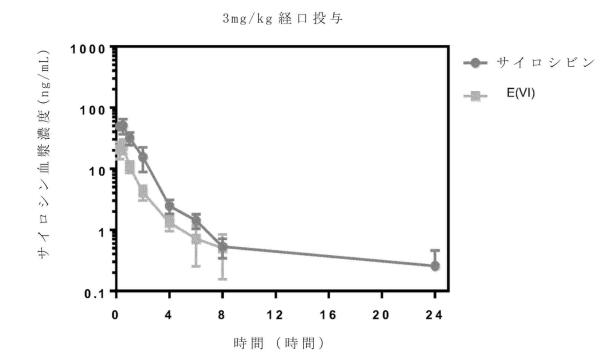
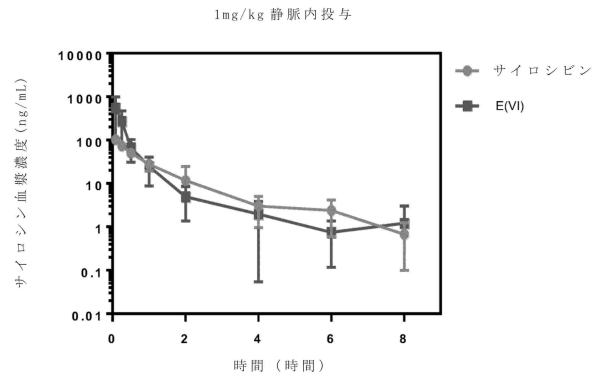


図 3 S (i)

10

20

【図 3 - 2 1】

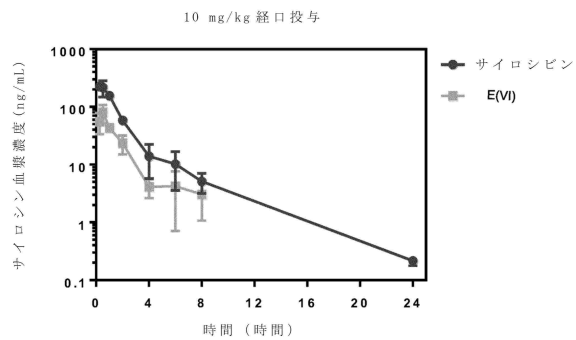
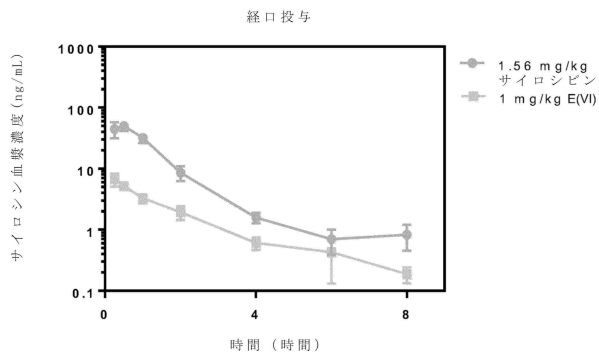


図 3 S (i i)

【図 4 - 1】

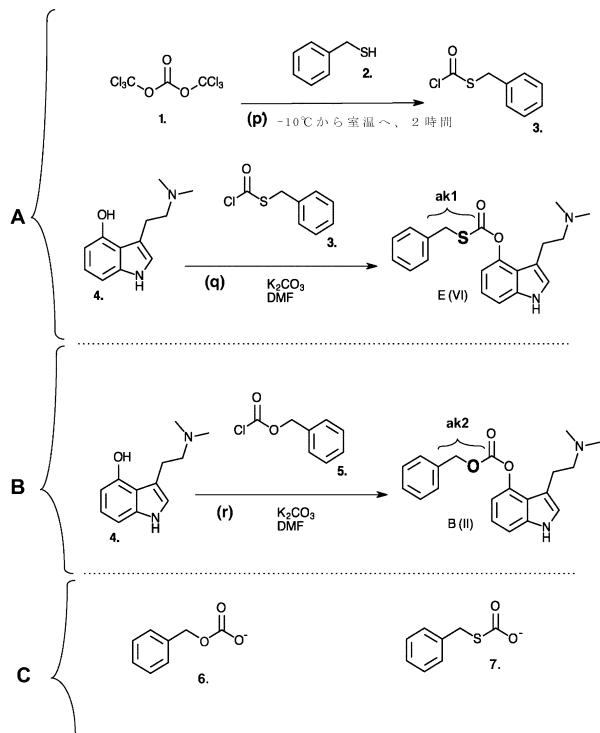


図 4 A

30

40

50

【図 4 - 2】

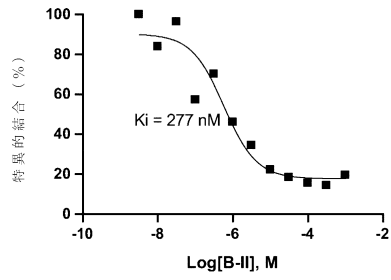


図 4 B

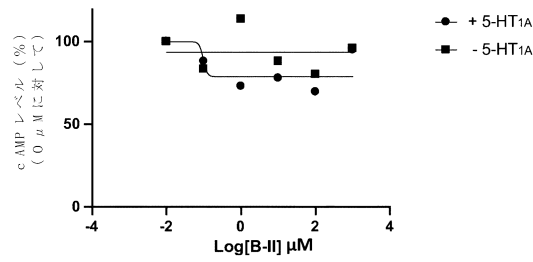


図 4 C

【図 4 - 3】

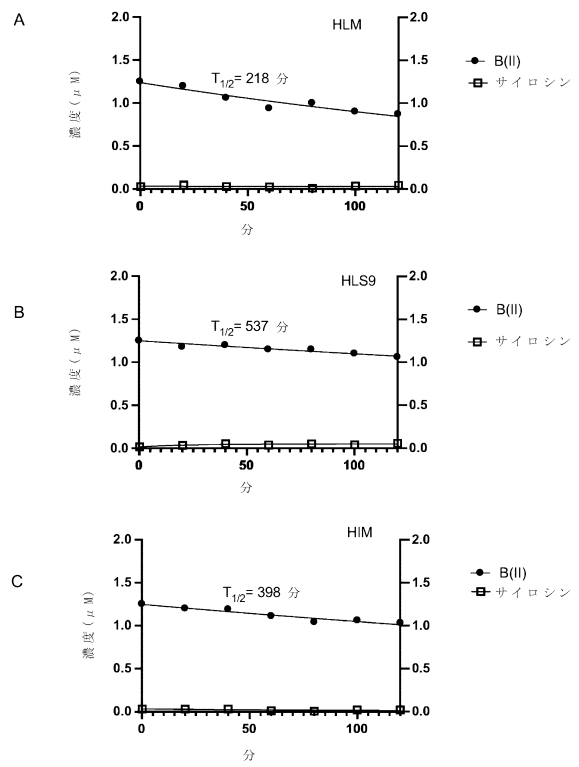


図 4 D (i)

【図 4 - 4】

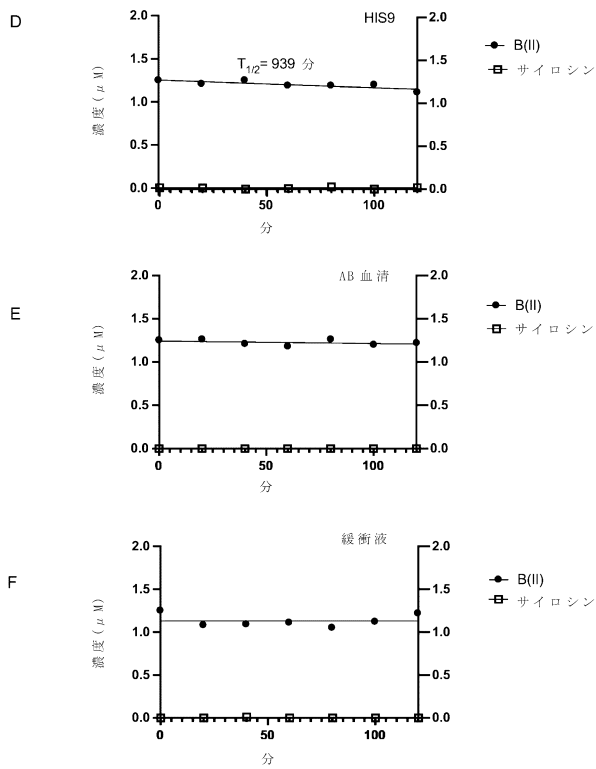


図 4 D (i i)

【図 4 - 5】

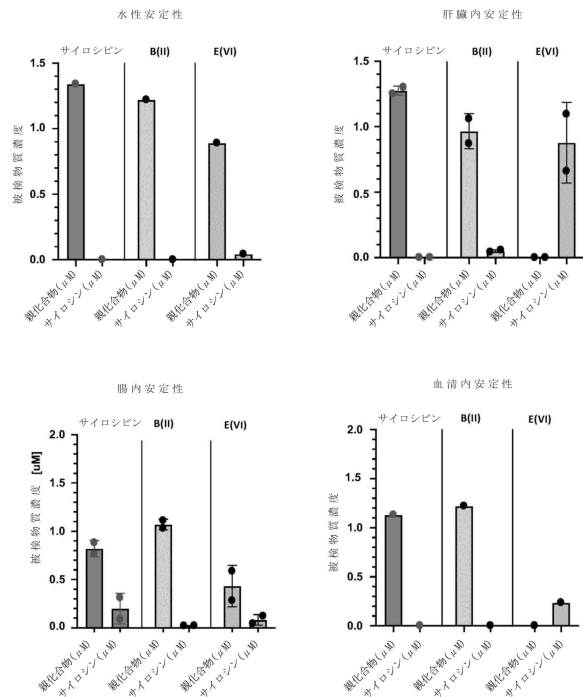


図 4 E

10

20

30

40

50

【図 4 - 6】

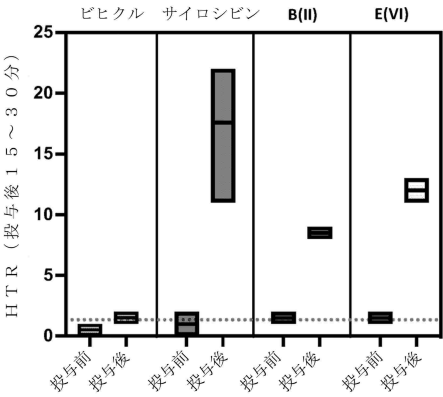


図 4 F

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2022/051266
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 209/16</i> (2006.01), <i>A61K 31/4045</i> (2006.01), <i>A61P 25/00</i> (2006.01) CPC: <i>C07D 209/16</i> (2020.01), <i>A61K 31/4045</i> (2020.01), <i>A61P 25/00</i> (2020.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <i>C07D 209/16</i> (2006.01), <i>A61K 31/4045</i> (2006.01) and <i>A61P 25/00</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) Questel-Orbit, STN (Registry, CAPlus), Scopus and Google Scholar Search terms: psilocin, psilocybin, thio, prodrug, formate, neurological, SAR and derivative		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2022038299 A1 (GRILL, MATTHIAS) 24 February 2022 (24-02-2022) *whole document*	1-31 and 35-38 32-34
X	WO 2013150529 A2 (NUDELMAN, ABRAHAM et al.) 10 October 2013 (10-10-2013) *Abstract; Page 1-5 and 148-163; Compounds AN-910, AN-919 and AN-1252; All examples and claims 1-11, 20 and 34*	1-31 and 35-38
X	WO 2020181194 A1 (MANFREDI, PAOLO L. et al.) 10 September 2020 (10-09-2020) * Abstract; Pages 1-6; All Examples and claims 1, 5-26, 32, 33, 39 and 40-46*	1-31 and 35-38
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 20 October 2022 (20-10-2022)		Date of mailing of the international search report 20 October 2022 (20-10-2022)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Malay Doshi

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2022/051266

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 2022153268 A1 (MURATORE, MASSIMO et al.) 21 July 2022 (21-07-2022) * Abstract; Pages 2-5 and 34-42 and Claims 1-9*	32-34
A	FRICKE, JANIS et al., "Production Options for Psilocybin: Making of the Magic". Chemistry A European Journal, 16 July 2018 (16-07-2018), Vol. 25, pp. 897-903. *whole document*	
A	SHIROTA, OSAMU et al., "Concise Large-Scale Synthesis of Psilocin and Psilocybin, Principal Hallucinogenic Constituents of "Magic Mushroom"". Journal of Natural Products, 30 May 2003 (30-05-2003), Vol. 66, pp. 885-887. *whole document*	
A	NICHOLS, DAVID E., "Improvements to the Synthesis of Psilocybin and a Facile Method for Preparing the O-Acetyl Prodrug of Psilocin". Synthesis, 31 December 1999 (31-12-1999), Vol. 1999, pp. 935-938. *whole document*	
A	KARGBO, ROBERT B., "Direct Phosphorylation of Psilocin Enables Optimized cGMP Kilogram-Scale Manufacture of Psilocybin". ACS Omega, 1 July 2020 (01-07-2020), Vol. 5, pp. 16959-16966. *whole document*	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2022/051266

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2022038299A1	24 February 2022 (24-02-2022)	DE102020121965A1	24 February 2022 (24-02-2022)
WO2013150529A2	10 October 2013 (10-10-2013)	WO2013150529A3 EP2847165A2 US2015087617A1 US9499484B2	28 November 2013 (28-11-2013) 18 March 2015 (18-03-2015) 26 March 2015 (26-03-2015) 22 November 2016 (22-11-2016)
WO2020181194A1	10 September 2020 (10-09-2020)	AU2020231231A1 CA3132731A1 CN114025750A EP3934633A1 JP2022525036A KR20210141968A US2022143051A1	07 October 2021 (07-10-2021) 10 September 2020 (10-09-2020) 08 February 2022 (08-02-2022) 12 January 2022 (12-01-2022) 11 May 2022 (11-05-2022) 23 November 2021 (23-11-2021) 12 May 2022 (12-05-2022)
WO2022153268A1	21 July 2022 (21-07-2022)	GB202100562D0 GB202107107D0	03 March 2021 (03-03-2021) 30 June 2021 (30-06-2021)

フロントページの続き

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

弁理士 延原 愛

(72)発明者 ヘーゲル, ジリアン エム.

カナダ国, アルバータ ティー3ジー 1ピー3, カルガリー, 2210-6651 ランチビュー
ドクター. ノースウェスト

(72)発明者 マティンフー, カヴェー

カナダ国, アルバータ ティー2アール 1シー4, カルガリー, 1702-1115 9 ストリ
ート エスダブリュー

(72)発明者 ファッキーニ, ピーター ジェイ.

カナダ国, アルバータ ティー3ジー 1ダブリュー1, カルガリー, 155 ランチリッジ ドラ
イブ ノースウェスト

Fターム (参考)

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC13 MA01 MA04 MA13 MA16 MA17
MA22 MA23 MA24 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52
MA55 MA56 MA59 MA63 MA66 NA14 NA15 ZA15