

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-533291
(P2024-533291A)

(43)公表日 令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全158頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-515026(P2024-515026)			(71)出願人	522452581
(86)(22)出願日	令和4年3月31日(2022.3.31)				サイビン アイアールエル リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年4月23日(2024.4.23)				アイルランド ディー01エックス9ア
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/058574				ール7 ダブリン 1, ノース ウォール
(87)国際公開番号	WO2023/036473				キー, ワン スペンサー ドック
(87)国際公開日	令和5年3月16日(2023.3.16)			(74)代理人	100149076
(31)優先権主張番号	63/241,891				弁理士 梅田 慎介
(32)優先日	令和3年9月8日(2021.9.8)			(74)代理人	100119183
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				弁理士 松任谷 優子
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA			(74)代理人	100173185
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(				弁理士 森田 裕
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A			(74)代理人	100162503
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR				弁理士 今野 智介
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,			(74)代理人	100144794
	最終頁に続く				弁理士 大木 信人
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 併用薬物療法

(57)【要約】

5-HT_{2A}受容体作動薬およびN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)受容体拮抗薬(例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど)を含む併用薬物療法が提供される。例えば、エアロゾル吸入を介して、併用薬物療法を使用して中枢神経系(CNS)障害または精神疾患を治療する医薬組成物および方法もまた、記載される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

併用薬物療法であって、

5-H T₂ A 受容体作動薬、および

N-メチル-D-アスパルテート (NMDA) 受容体拮抗薬を含む、併用薬物療法。

【請求項 2】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、トリプタミン誘導体である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 3】

前記トリプタミン誘導体が、プシロシビン、プシロシン、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT)、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT)、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (DMT-d₁₀)、および 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₀) からなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 2 に記載の併用薬物療法。

【請求項 4】

前記トリプタミン誘導体が、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT)、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT)、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (DMT-d₁₀)、および 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₀) からなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 2 に記載の併用薬物療法。

【請求項 5】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、フェネチルアミン誘導体である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 6】

前記フェネチルアミン誘導体が、3, 4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) および 2, 5-ジメトキシ-4-ブromoフェネチルアミン (2C-B) からなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項 5 に記載の併用薬物療法。

【請求項 7】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、少なくとも一つの重水素原子を含むトリプタミン誘導体、または少なくとも一つの重水素原子を含むフェネチルアミン誘導体である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 8】

前記 NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミン、亜酸化窒素、メマンチン、およびデキストロメトルファンからなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 9】

前記 NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 10】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 11】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NM

10

20

30

40

50

D A 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 1 2】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 1 3】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

10

【請求項 1 4】

前記 NMDA 受容体拮抗薬がケタミン、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 1 5】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 1 6】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

20

【請求項 1 7】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

30

【請求項 1 8】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 1 9】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬および前記 NMDA 受容体拮抗薬が、単一の医薬組成物に組み合わされる、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 2 0】

前記 5-H T₂ A 受容体作動薬および前記 NMDA 受容体拮抗薬が、吸入を介した投与のためにエアロゾルに組み合わされる、請求項 1 9 に記載の併用薬物療法。

40

【請求項 2 1】

前記エアロゾルが、ミストの形態である、請求項 2 0 に記載の併用薬物療法。

【請求項 2 2】

前記エアロゾルが、前記エアロゾルの液相中に溶解された前記 5-H T₂ A 受容体作動薬を含む、請求項 2 0 に記載の併用薬物療法。

【請求項 2 3】

前記エアロゾルが、前記エアロゾルの気相中に前記 NMDA 受容体拮抗薬を含む、請求項 2 0 に記載の併用薬物療法。

50

【請求項 24】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬および前記 NMDA 受容体拮抗薬が、経皮パッチにおいて組み合わされる、請求項 19 に記載の併用薬物療法。

【請求項 25】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬および前記 NMDA 受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物として提供される、請求項 1 に記載の併用薬物療法。

【請求項 26】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、静脈注射として提供され、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、治療用ガス混合物として提供される、請求項 25 に記載の併用薬物療法。

【請求項 27】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、エアロゾルとして提供され、前記 NMDA 受容体拮抗薬が、治療用ガス混合物として提供される、請求項 25 に記載の併用薬物療法。

【請求項 28】

前記別個の医薬組成物が、連続的に投与される、請求項 25 に記載の併用薬物療法。

【請求項 29】

前記別個の医薬組成物が、同時に投与される、請求項 25 に記載の併用薬物療法。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の併用薬物療法および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 31】

吸入を介した投与のために製剤化される、請求項 30 に記載の医薬組成物。

【請求項 32】

中枢神経系（CNS）障害または精神疾患を有する対象を治療する方法であって、前記方法が、

治療有効量の 5-HT_{2A} 受容体作動薬および N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 33】

前記 CNS 障害または精神疾患が、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大鬱病性障害（MDD）、治療抵抗性鬱病（TRD）、自殺念慮、自殺行為、自殺念慮もしくは自殺行為を伴う大鬱病性障害、メランコリー型鬱病、非定型鬱病、気分変調症、非自殺的自傷障害（NSSID）、双極性障害および関連障害、強迫性障害（OCD）、強迫行動および他の関連症状、全般性不安障害（GAD）、急性幻覚クライシス、社会的不安障害、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、アルツハイマー病、群発性頭痛および片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、痛みと神経因性疼痛、アフエタジア、小児期発症流暢障害、重度の神経認知障害、軽度の神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、過食性障害、小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズムもしくはサディズム障害、異性装障害、性的機能不全、末梢神経障害、ならびに肥満からなる群から選択される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記 CNS 障害または精神疾患が、大鬱病性障害（MDD）である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 35】

前記 CNS 障害または精神疾患が、治療抵抗性鬱病（TRD）である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 36】

前記 CNS 障害または精神疾患が、全般性不安障害（GAD）である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 37】

前記 CNS 障害または精神疾患が、社会不安障害である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 38】

10

20

30

40

50

前記 C N S 障害または精神疾患が、強迫性障害（O C D）である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記 C N S 疾患または精神疾患が、アルコール使用障害である、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 5 - H T ₂ A 受容体作動薬が、約 0 . 0 1 m g / k g ～約 3 m g / k g の用量で投与される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記 5 - H T ₂ A 受容体作動薬および前記 N M D A 受容体拮抗薬が、治療コースにわたり 1 ～ 8 回投与される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記 5 - H T ₂ A 受容体作動薬および前記 N M D A 受容体拮抗薬が、単一の医薬組成物として同時に投与される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 5 - H T ₂ A 受容体作動薬および前記 N M D A 受容体拮抗薬が、吸入により、エアロゾルとして前記対象に投与される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記エアロゾルが、ミストの形態である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記エアロゾルが、前記エアロゾルの液相中に溶解された前記 5 - H T ₂ A 受容体作動薬を含む、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記エアロゾルが、前記 5 - H T ₂ A 受容体作動薬の噴霧化によって調製される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記噴霧化が、ジェットネブライザ、超音波ネブライザ、呼気作動型ネブライザ、および振動メッシュネブライザからなる群から選択される装置を用いて実施される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 N M D A 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記エアロゾルが、前記エアロゾルの気相中に前記亜酸化窒素を含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記エアロゾルの前記気相が、前記亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物を含む、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記治療用ガス混合物が、亜酸化窒素と O ₂ の混合物、N ₂ O と空気の混合物、N ₂ O と医療空気の混合物、N ₂ O、N ₂、および O ₂ の混合物、N ₂ O O ₂ 濃縮医療空気の混合物、または N ₂ O、H e、および O ₂ の混合物である、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記亜酸化窒素が、前記治療用ガス混合物の総体積に対して、5 ～ 5 0 体積 % の濃度で前記治療用ガス混合物中に存在する、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記治療用ガス混合物が、前記エアロゾルを発生するための駆動ガスとして作用する、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記治療用ガス混合物が、前記エアロゾルを発生するためのキャリアガスとして作用する、請求項 5 0 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 55】

前記エアロゾルが、20～60分間投与される、請求項43に記載の方法。

【請求項 56】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項32に記載の方法。

【請求項 57】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項32に記載の方法。

10

【請求項 58】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項32に記載の方法。

【請求項 59】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、請求項32に記載の方法。

20

【請求項 60】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬および前記NMDA受容体拮抗薬が、経皮パッチにより、z前記患者に経皮投与される、請求項32に記載の方法。

【請求項 61】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項60に記載の方法。

【請求項 62】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項60に記載の方法。

30

【請求項 63】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項60に記載の方法。

【請求項 64】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、前記NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、請求項60に記載の方法。

40

【請求項 65】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬および前記NMDA受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物として連続的に投与される、請求項32に記載の方法。

【請求項 66】

前記5-HT_{2A}受容体作動薬および前記NMDA受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物

50

として同時に投与される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 67】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が静脈内投与され、前記 NMDA 受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 68】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、単回ボラスとして前記対象に静脈内投与される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、約 0.1 mg/kg ～ 約 0.8 mg/kg の用量で投与される、請求項 68 に記載の方法。

【請求項 70】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、灌流として前記対象に静脈内投与される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 71】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、約 0.1 mg/kg ～ 約 0.8 mg/kg の用量で投与される、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

前記灌流が、約 5 分～約 1 時間の持続時間にわたって投与される、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 73】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、ボラスとして、その後灌流により、前記対象に静脈内投与される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 74】

前記ボラスおよび前記灌流を介して投与される前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬の用量が、それぞれ独立して、約 0.1 mg/kg ～ 約 0.8 mg/kg の範囲である、請求項 73 に記載の方法。

【請求項 75】

前記 NMDA 拮抗薬が、亜酸化窒素であり、それは、前記亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物として吸入を介して投与される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 76】

前記治療用ガス混合物が、亜酸化窒素と O₂ の混合物、N₂O と空気の混合物、N₂O と医療空気の混合物、N₂O、N₂、および O₂ の混合物、N₂O/O₂ 濃縮医療空気の混合物、または N₂O、He、および O₂ の混合物である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

前記亜酸化窒素が、前記治療用ガス混合物の総体積に対して、5～50 体積%の濃度で前記治療用ガス混合物中に存在する、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 78】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、N,N-ジメチルトリプタミン (DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 79】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 80】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄ (DMT-d₁₀) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 81】

前記 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄ (5-M

10

20

30

40

50

e O - D M T - d ₁₀) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 82】

前記 5 - H T _{2A} 受容体作動薬および前記 N M D A 受容体拮抗薬が、急性幻覚クライシスを低減または阻害するのに効果的な量で投与される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 83】

前記 5 - H T _{2A} 受容体作動薬および前記 N M D A 受容体拮抗薬が、解離効果を低減または阻害するのに効果的な量で投与される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 84】

亜酸化窒素と 5 - H T _{2A} 受容体作動薬との組み合わせを、吸入により、それを必要とする患者に送達するための吸入送達装置であって、

前記患者への前記亜酸化窒素と 5 - H T _{2A} 受容体作動薬との組合せの投与のための吸入出口ポータル、

亜酸化窒素を、前記吸入出口ポータルに送達するように構成された容器、および前記 5 - H T _{2A} 受容体作動薬を含むエアロゾルを生成し、前記吸入出口ポータルに送達するように構成される装置、を備える、吸入送達装置。

【請求項 85】

前記吸入出口ポータルが、前記患者の鼻および口を覆うマウスピースまたはマスクである、請求項 84 に記載の吸入送達装置。

【請求項 86】

前記エアロゾルを生成し、前記吸入出口ポータルに送達するように構成された前記装置が、ネブライザである、請求項 84 に記載の吸入送達装置。

【請求項 87】

前記ネブライザは、ジェットネブライザであり、前記亜酸化窒素は、前記ジェットネブライザの駆動ガスとして作用する、請求項 86 に記載の吸入送達装置。

【請求項 88】

前記吸入送達装置の遠隔作動および動作制御を提供するように構成された電子機器をさらに含む、請求項 87 に記載の吸入送達装置。

【請求項 89】

即効性の治療上の組み合わせであって、

最大 2 時間の排出半減期を有する 5 - H T _{2A} 受容体作動薬、および亜酸化窒素、を含む、即効性の治療上の組み合わせ。

【請求項 90】

前記 5 - H T _{2A} 受容体作動薬の前記排出半減期が 30 分未満である、請求項 89 に記載の即効性の治療上の組み合わせ。

【請求項 91】

前記 5 - H T _{2A} 受容体作動薬 N, N - ジメチルトリプタミン (D M T)、5 - メトキシ - N, N - ジメチルトリプタミン (5 - M e O - D M T)、2 - (1 H - インドール - 3 - イル) - N, N - ビス (メチル - d ₃) エタン - 1 - アミン - 1, 1, 2, 2 - d ₄ (D M T - d ₁₀)、または 2 - (5 - メトキシ - 1 H - インドール - 3 - イル) - N, N - ビス (メチル - d ₃) エタン - 1 - アミン - 1, 1, 2, 2 - d ₄ (5 - M e O - D M T - d ₁₀) である、請求項 89 に記載の即効性の治療上の組み合わせ。

【請求項 92】

別個にまたは一緒に包装された一つ以上の容器に、請求項 89 に記載の即効性の治療上の組み合わせを含む、救助薬キット。

【請求項 93】

急性精神医学的状态を有する対象を治療する方法であって、前記方法が、

5 - H T _{2A} 受容体作動薬の排出半減期以下の期間、請求項 89 に記載の治療有効量の即効性の治療上の組み合わせを前記対象に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年9月8日に出願された米国特許仮出願第63／241,891号の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、併用薬物療法、特に、5-HT_{2A}受容体作動薬およびN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬を含む併用薬物療法、併用薬物療法を含有する医薬組成物、ならびに中枢神経系（CNS）障害または精神障害を含む疾患または状態を治療する方法に関する。

10

【背景技術】

【0003】

本明細書に提供される「背景技術」の説明は、本開示の内容を一般的に提示する目的のためのものである。本背景セクションに記載される範囲において、現在指名されている発明者の業績、ならびに出願時に先行技術として認定されない場合がある説明の態様は、本開示に対して先行技術として明示的にも黙示的にも認められない。

【0004】

鬱病などの気分障害は、遍在する精神疾患である。そのような障害に対する治療法は、1940年代に最初に発見され、例えばモノアミンオキシダーゼ阻害剤などの第一世代の薬剤を含む。これらの薬剤の後に三環式抗鬱剤が続き、その後、第二世代の抗鬱剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、およびセロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤が開発された。後者は鬱病の治療に変革をもたらし、今日まで療法の定番であり続けている。しかしながら、現在の療法は、治療開始後に完全な有効性に達するのに数週間または数か月かかる可能性があり、患者の50%未満がそのような薬剤に対する応答を示す。

20

【0005】

中枢神経系（CNS）疾患の治療のための新たな戦略は、セロトニン（5-HT）受容体サブファミリー5-HT₂受容体作動薬ならびにグルタミン酸N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬に焦点を当て、例えば、プシロシビン、プシロシン、N,N-ジメチルトリプタミン（DMT）、フェネチルアミン、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、リセルグ酸ジエチルアミド（LSD）、およびケタミンなどの幻覚性化合物の作用を介している。このようなセロトニン5-HT₂受容体作動薬およびグルタミン酸N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬は、それぞれセロトニン経路およびグルタミン酸経路に影響を及ぼすために使用され、初期段階の期臨床試験および臨床現場において有望な結果を示している。これらの受容体は、鬱病、統合失調症、不安症、およびいくつかの他の精神障害の治療および病理に重要であると考えられている。一例として、（S）-ケタミン（Spravato（登録商標））は、経口（従来）の抗鬱剤と組み合わせた場合、自殺念慮の治療および治療抵抗性鬱病（TRD）のために最近承認されている。プシロシビンは現在、TRDおよび大鬱病性障害（MDD）に対する第II相臨床試験中である。

30

【0006】

幻覚剤は、ユーザへのその経験的効果のために、そのように命名されている。幻覚体験は、ほとんどの場合、使用時に、ユーザの気分を高揚させるように作用する。しかしながら、幻覚剤の投与は、患者に否定的な経験を引き起こす可能性があり、患者が後悔もしくは苦痛の感情を経験する「悪いトリップ」として知られる急性幻覚性クライシスを提示し、または本質的に一過性もしくは長期にわたる興奮、混乱、強い不安、および精神病エピソードなどの他の症状を提示する。5-HT_{2A}受容体の過剰刺激は、悪いトリップ体験のリスクを高めると考えられている。悪いトリップ体験は、療法の中断、療法の中止、またはさらには有害治療事象を引き起こす可能性がある。

40

【0007】

臨床現場において、監視された幻覚体験では医療専門家、治療監視者、または他のセツ

50

ション参加者は、患者を肯定的な考えにさせたり、安心感を与えたりまたは他の専門的な心理的手段によって不安を低下させたりすることによって、急性幻覚クライシス事象を低減するよう試みる場合がある。急性幻覚クライシスがかなりのレベルまで上昇する場合、幻覚体験を監督する医療専門家は、ベンゾジアゼピンまたは他の抗不安剤を投与し得る。残念なことに、この投与は、幻覚剤の投与の所望の治療結果と対抗し得る。これらの状態は、心理的ストレス因子の増加に関連し、したがって急性幻覚クライシスのリスクの増加をもたらすため、全般性不安障害、社会不安障害、鬱病の形態、またはアルコール使用障害もしくはその他の依存症の障害について治療される集団では、本課題は悪化する。

【0008】

さらに、NMDA受容体拮抗薬は、ヒトにおいて広範囲の効果を有する解離麻酔薬である。高用量（例えば、麻酔および亜麻酔用量）では、かなりの数の患者が、解離効果、例えば、体外離脱体験、身体からの精神の解離、知覚の歪曲、および幻覚を含む有害な精神症状を経験する。

【発明の概要】

【0009】

前述の観点から、精神的な有害作用を最小化する堅牢な治療有効性を有する新しい幻覚療法に対するニーズがある。

【0010】

したがって、これらの基準を満たす新規の併用薬物療法を提供することが本開示の一つの目的である。

【0011】

本開示の別の目的は、本開示の併用薬物療法を送達するための新規の医薬組成物を提供することである。

【0012】

本開示のさらに別の目的は、中枢神経系（CNS）障害または精神疾患を、本開示の併用薬物療法で治療する新規の方法を、それを必要とする対象に提供することである。

【0013】

以下の詳細な説明の間に明らかになるであろう、これらおよびその他の目的は、5-HT_{2A}（セロトニン）受容体作動薬とN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬との組み合わせが、セロトニンとグルタミン酸の両方の取り込みを調節することによって有益な治療活性を示す併用薬物療法を予想外に生じさせ、一方で、例えば、安全性の増加および／または急性幻覚クライシスの減少などの患者の経験を向上させる、という本発明者らの発見によって達成された。特に、5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬との組み合わせは、5-HT_{2A}受容体作動薬またはNMDA受容体拮抗薬のみを取ることによって引き起こされ得る急性幻覚クライシスおよび解離効果などの精神有害作用を低減または除去しながら、治療的利益を提供することによって患者の経験を促進する。

【0014】

したがって、本開示は、以下を提供する：

（1）5-HT_{2A}受容体作動薬、および

N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬を含む、併用薬物療法。

（2）5-HT_{2A}受容体作動薬が、トリプタミン誘導体である、（1）に記載の併用薬物療法。

（3）トリプタミン誘導体が、プシロシビン、プシロシン、N，N-ジメチルトリプタミン（DMT）、5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄（DMT-d₁₀）、および2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄（5-MeO-DMT-d₁₀）からなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、（2）に記載の併用薬物療法

10

20

30

40

50

。

(4) トリプタミン誘導体が、N，N-ジメチルトリプタミン (DMT)、5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT)、2-(1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄ (DMT-d₁₀)、および2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₀) からなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、(2) または (3) に記載の併用薬物療法。

(5) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、フェネチルアミン誘導体である、(1) に記載の併用薬物療法。

10

(6) フェネチルアミン誘導体が、3，4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) および2，5-ジメトキシ-4-プロモフェネチルアミン (2C-B) からなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(5) に記載の併用薬物療法。

(7) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、少なくとも一つの重水素原子を含むトリプタミン誘導体、または少なくとも一つの重水素原子を含むフェネチルアミン誘導体である、(1) ~ (6) のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

(8) NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミン、亜酸化窒素、メマンチン、およびデキストロメトルファンからなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(1) ~ (7) のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

20

(9) NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(1) ~ (8) のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

(10) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、N，N-ジメチルトリプタミン (DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(1) に記載の併用薬物療法。

(11) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(1) に記載の併用薬物療法。

(12) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄ (DMT-d₁₀) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(1) に記載の併用薬物療法。

30

(13) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₀) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(1) に記載の併用薬物療法。

(14) NMDA 受容体拮抗薬がケタミン、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(1) ~ (8) のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

40

(15) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、N，N-ジメチルトリプタミン (DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(1) に記載の併用薬物療法。

(16) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(1) に記載の併用薬物療法。

(17) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄ (DMT-d₁₀)

50

またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(1)に記載の併用薬物療法。

(18) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(1)に記載の併用薬物療法。

(19) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、単一の医薬組成物に組み合わされる、(1)～(18)のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

(20) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、吸入を介した投与のためにエアロゾルに組み合わされる、(19)に記載の併用薬物療法。

(21) エアロゾルが、ミストの形態である、(20)に記載の併用薬物療法。

(22) エアロゾルが、エアロゾルの液相中に溶解された5-HT_{2A}受容体作動薬を含む、(20)または(21)に記載の併用薬物療法。

(23) エアロゾルが、エアロゾルの気相中においてNMDA受容体拮抗薬を含む、(20)～(22)のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

(24) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、経皮パッチにおいて組み合わされる、(19)に記載の併用薬物療法。

(25) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物として提供される、(1)～(18)のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

(26) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、静脈注射として提供され、NMDA受容体拮抗薬が、治療用ガス混合物として提供される、(25)に記載の併用薬物療法。

(27) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、エアロゾルとして提供され、NMDA受容体拮抗薬が、治療用ガス混合物として提供される、(25)に記載の併用薬物療法。

(28) 別個の医薬組成物が、連続的に投与される、(25)～(27)のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

(29) 別個の医薬組成物が、同時に投与される、(25)～(27)のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法。

(30) (1)～(24)のいずれか一つ以上に記載の併用薬物療法および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

(31) 吸入を介した投与のために製剤化される、(30)に記載の医薬組成物。

(32) 中枢神経系(CNS)障害または精神疾患を有する対象を治療する方法であって、前記方法が、

治療有効量の5-HT_{2A}受容体作動薬およびN-メチル-D-アスパルテート(NMDA)受容体拮抗薬を対象に投与することを含む、方法。

(33) CNS障害または精神疾患が、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、大鬱病性障害(MDD)、治療抵抗性鬱病(TRD)、自殺念慮、自殺行為、自殺念慮もしくは自殺行為を伴う大鬱病性障害、メランコリー型鬱病、非定型鬱病、気分変調症、非自殺的自傷障害(NSSID)、双極性障害および関連障害、強迫性障害(OCD)、強迫行動および他の関連症状、全般性不安障害(GAD)、急性幻覚クライシス、社会的不安障害、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、アルツハイマー病、群発性頭痛および片頭痛、注意欠陥多動性障害(ADHD)、痛みと神経因性疼痛、アフエントジア、小児期発症流暢障害、重度の神経認知障害、軽度の神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、過食性障害、小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズムもしくはサディズム障害、異性装障害、性的機能不全、末梢神経障害、ならびに肥満からなる群から選択される、(32)に記載の方法。

(34) CNS障害または精神疾患が、大鬱病性障害(MDD)である、(32)または(33)に記載の方法。

(35) CNS 障害または精神疾患が、治療抵抗性鬱病 (TRD) である、(32) または (33) に記載の方法。

(36) CNS 障害または精神疾患が、全般性不安障害 (GAD) である、(32) または (33) に記載の方法。

(37) CNS 障害または精神疾患が、社会不安障害である、(32) または (33) に記載の方法。

(38) CNS 障害または精神疾患が、強迫性障害 (OCD) である、(32) または (33) に記載の方法。

(39) CNS 疾患または精神疾患が、アルコール使用障害である、(32) または (33) に記載の方法。

(40) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、約 0.01 mg/kg ~ 約 3 mg/kg の用量で投与される、(32) ~ (39) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(41) 5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬が、治療コースにわたり 1 ~ 8 回投与される、(32) ~ (40) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(42) 5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬が、単一の医薬組成物として同時に投与される、(32) ~ (41) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(43) 5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬が、吸入により、エアロゾルとして患者に投与される、(32) ~ (42) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(44) エアロゾルが、ミストの形態である、(43) に記載の方法。

(45) エアロゾルが、エアロゾルの液相中に溶解された 5-HT_{2A} 受容体作動薬を含む、(43) または (44) に記載の方法。

(46) エアロゾルが、5-HT_{2A} 受容体作動薬の噴霧化によって調製される、(43) ~ (45) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(47) 噴霧化が、ジェットネブライザ、超音波ネブライザ、呼気作動型ネブライザ、および振動メッシュネブライザからなる群から選択される装置を用いて実施される、(46) に記載の方法。

(48) NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(32) ~ (47) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(49) エアロゾルが、エアロゾルの気相中に亜酸化窒素を含む、(48) に記載の方法。

(50) エアロゾルの気相が、亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物を含む、(49) に記載の方法。

(51) 治療用ガス混合物が、亜酸化窒素と O₂ の混合物、N₂O と空気の混合物、N₂O と医療空気の混合物、N₂O、N₂、および O₂ の混合物、N₂O、O₂ 濃縮医療空気の混合物、または N₂O、He、および O₂ の混合物である、(50) に記載の方法。

(52) 亜酸化窒素が、治療用ガス混合物の総体積に対して、5 ~ 50 体積% の濃度で治療用ガス混合物中に存在する、(50) または (51) に記載の方法。

(53) 治療用ガス混合物が、エアロゾルを発生するための駆動ガスとして作用する、(50) ~ (52) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(54) 治療用ガス混合物が、エアロゾルを発生するためのキャリアガスとして作用する、(50) ~ (53) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(55) エアロゾルが 20 ~ 60 分間投与される、(43) ~ (54) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(56) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(32) ~ (55) のいずれか一つ以上に記載の方法。

(57) 5-HT_{2A} 受容体作動薬が、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA 受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(32) ~ (55) のいずれか一つ以上に記載の方法。

10

20

30

40

50

(58) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(32)～(55)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(59) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、亜酸化窒素である、(32)～(55)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(60) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、経皮パッチにより、患者に経皮投与される、(32)～(42)のいずれか一つ以上に記載の方法。 10

(61) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(60)に記載の方法。

(62) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(60)に記載の方法。

(63) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(60)に記載の方法。 20

(64) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物であり、NMDA受容体拮抗薬が、ケタミンまたはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である、(60)に記載の方法。

(65) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物として連続して投与される、(32)～(41)のいずれか一つ以上に記載の方法。 30

(66) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、別個の医薬組成物として同時に投与される、(32)～(41)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(67) 5-HT_{2A}受容体作動薬が静脈内投与され、NMDA受容体拮抗薬が吸入を介して投与される、(32)～(41)または(65)もしくは(66)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(68) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、単回ボラスとして対象に静脈内投与される、(67)に記載の方法。

(69) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、約0.1mg/kg～約0.8mg/kgの用量で投与される、(68)に記載の方法。 40

(70) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、灌流として対象に静脈内投与される、(67)に記載の方法。

(71) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、約0.1mg/kg～約0.8mg/kgの用量で投与される、(70)に記載の方法。

(72) 灌流が、約5分～約1時間の持続時間にわたって投与される、(70)または(71)に記載の方法。

(73) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、ボラスとして対象に静脈内投与され、その後灌流される、(67)～(72)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(74) ボラスおよび灌流を介して投与される5-HT_{2A}受容体作動薬の用量が、それぞれ独立して、約0.1mg/kg～約0.8mg/kgの範囲である、(73)の 50

方法。

(75) NMDA拮抗薬が、亜酸化窒素であり、これは、亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物として吸入を介して投与される、(32)～(41)または(65)～(74)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(76) 治療用ガス混合物が、亜酸化窒素とO₂の混合物、N₂Oと空気の混合物、N₂Oと医療空気の混合物、N₂O、N₂、およびO₂の混合物、N₂O O₂濃縮医療空気の混合物、またはN₂O、He、およびO₂の混合物である、(75)に記載の方法。

(77) 亜酸化窒素が、治療用ガス混合物の総体積に対して、5～50体積%の濃度で治療用ガス混合物中に存在する、(75)または(76)に記載の方法。

(78) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、(32)～(55)、(60)、または(65)～(77)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(79) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、(32)～(55)、(60)、または(65)～(77)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(80) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、(32)～(55)、(60)、または(65)～(77)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(81) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である、(32)～(55)、(60)、または(65)～(77)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(82) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、急性幻覚クライシスを低減または阻害するのに効果的な量で投与される、(32)～(81)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(83) 5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が、解離効果を低減または阻害するのに効果的な量で投与される、(32)～(82)のいずれか一つ以上に記載の方法。

(84) 亜酸化窒素と5-HT_{2A}受容体作動薬との組み合わせを、吸入により、それを必要とする患者に、送達するための吸入送達装置であって、

患者への亜酸化窒素と5-HT_{2A}受容体作動薬との組合せの投与のための吸入出口ポータルと、

亜酸化窒素を、吸入出口ポータルに送達するように構成された容器と、および

5-HT_{2A}受容体作動薬を含むエアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成される装置と、を備える、吸入送達装置。

(85) 吸入出口ポータルが、患者の鼻および口を覆うマウスピースまたはマスクである、(84)に記載の吸入送達装置。

(86) エアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置が、ネブライザである、(84)または(85)に記載の吸入送達装置。

(87) ネブライザが、ジェットネブライザであり、亜酸化窒素ガスが、ジェットネブライザの駆動ガスとして作用する、(86)に記載の吸入送達装置。

(88) 吸入送達装置の遠隔作動および動作制御を提供するように構成された電子機器をさらに含む、(84)～(87)のいずれか一つ以上に記載の吸入送達装置。

(89) 即効性の治療上の組み合わせであって、

最大2時間の排出半減期を有する5-HT_{2A}受容体作動薬、および亜酸化窒素、を含む、即効性の治療上の組み合わせ。

(90) 5-HT_{2A}受容体作動薬の排出半減期が30分未満である、(89)に記載

10

20

30

40

50

の即効性の治療上の組み合わせ。

(91) 5-HT_{2A}受容体作動薬が、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)、または2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)である、(89)または(90)に記載の即効性の治療上の組み合わせ。

(92) 別個にまたは一緒に包装された一つ以上の容器内に、(89)～(91)のいずれか一つ以上に記載の即効性の治療上の組み合わせを含む、救助薬キット。

(93) 急性精神医学的状態を有する対象を治療する方法であって、前記方法が、5-HT_{2A}受容体作動薬の排出半減期以下の期間、(89)～(91)のいずれか一つ以上に記載の治療有効量の即効性の治療上の組み合わせを対象に投与することを含む、方法。

【図面の簡単な説明】

【0015】

前述の段落は、一般的な導入として提供されたものであり、以下の特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。記載される実施形態は、更なる利点とともに、添付図面と併せて考慮されるとき、以下の詳細な説明を参照することによって最も良く理解されるであろう。

【0016】

【図1A】図1A～1Bは、二次封じ込めチャンバー（上面図、図1A）内に収容された指向流曝露チャンバー、および鼻が拘束チューブの端部から曝露チャンバー内に突き出た状態で、拘束チューブ内に保持されたラットの描写を示す（図1B）。

【図1B】同上。

【図2】図2は、ラットにおけるIV投与(1mg/kg)後のDMTおよびDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示す。

【図3】図3は、ラットにおける吸入投与(それぞれ、14.7mg/kgおよび15.3mg/kg)後のDMTおよびDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示す。

【図4】図4は、ラットにおけるPO(強制経口、OG)投与(10mg/kg)後のDMTおよびDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示す。

【図5】図5は、IV、吸入、およびPO(OG)投与後のDMT血漿濃度-時間プロファイルを示し、用量は1mg/kgに正規化された。

【図6】図6は、IV、吸入、およびPO(OG)投与後のDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを示し、用量は1mg/kgに正規化された。

【図7】図7は、前臨床齧歯類研究のための透明な気密プレキシガラス麻醉誘導チャンバーセットアップを示す。

【図8】図8は、DMTと亜酸化窒素(N₂O)との相乗的相互作用を精査するヒト研究のための一般的な実験設計を示す。

【発明を実施するための形態】

【0017】

以下の詳細な説明では、他の実施形態が利用されてもよく、構造的および動作上の変更が、本明細書に開示される本実施形態の範囲から逸脱することなく行われてもよいことが理解される。

【0018】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0019】

「アルキル」は、例えば1～6個の炭素原子、または1～5個、または1～4個、また

10

20

30

40

50

は1～3個、または1～2個の炭素原子などの1～10個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル (CH_3-)、エチル (CH_3CH_2-)、*n*-プロピル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、*n*-ブチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、*sec*-ブチル ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、*t*-ブチル (t-Bu) ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、*n*-ペンチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびネオペンチル ($(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2-$) などの直鎖状および分岐状ヒドロカルビル基が含まれる。

【0020】

用語「置換アルキル」は、本明細書中で定義されるアルキル基を指し、アルキル鎖中の一つ以上の炭素原子は、任意で、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ (n は0～2である)、 $-\text{NR}-$ (R は水素またはアルキルである) などのヘテロ原子で置換され、かつ重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト (thioke to)、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリアルオキシ、チオヘテロアリアルオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリアル、アリアルオキシ、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリアル、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリアル、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリアル、 $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリアル、および $-\text{NR}'\text{R}''$ 、式中、 R' および R'' は同一であっても異なってもよく、水素、任意で置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環式から選択される基、からなる群から選択される1～10個の置換基を有する。

【0021】

「アルキレン」は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-$ などから選択される一つ以上の基で任意に中断される、直鎖または分岐いずれかの1～3個の炭素原子などを包む1～6個の炭素原子を有する二価脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、*n*-プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-)$ 、 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-)$ 、 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-)$ などが含まれる。

【0022】

「置換アルキレン」は、以下の「置換」の定義で炭素について記述されるように、置換基で置換された1～3個の水素を有するアルキレン基を指す。

【0023】

用語「アルカン」は、本明細書で定義されるアルキル基およびアルキレン基を指す。

【0024】

用語「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」、および「アルキルアミノアルキニル」は、 $\text{R}'\text{NHR}''-$ の基を指し、 R' は本明細書に定義されるアルキル基であり、 R'' は本明細書に定義されるアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基である。

【0025】

用語「アルカリル」または「アラルキル」は、アルキレン、置換アルキレン、およびアリアルが本明細書に定義される、 $-\text{アルキレン}-$ アリアルおよび $-\text{置換アルキレン}-$ アリアル基を指す。

【0026】

「アルコキシ」は、 $-\text{O}-$ アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義されるとおり

である。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシなどが含まれる。用語「アルコキシ」はまた、アルケニル-*O*-、シクロアルキル-*O*-、シクロアルケニル-*O*-、およびアルキニル-*O*-の基を指し、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアルキニルは本明細書に定義されるとおりである。

【0027】

用語「置換アルコキシ」は、置換アルキル-*O*-、置換アルケニル-*O*-、置換シクロアルキル-*O*-、置換シクロアルケニル-*O*-、および置換アルキニル-*O*-の基を指し、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、および置換アルキニルは本明細書に定義されるとおりである。

10

【0028】

用語「アルコシアマミノ」は、-NH-アルコキシ基を指し、アルコキシは本明細書に定義されるとおりである。

【0029】

用語「ハロアルコキシ」は、アルキル-*O*-基を指し、アルキル基上の一つ以上の水素原子がハロ基で置換されており、例として、トリフルオロメトキシなどの基を含む。

【0030】

用語「ハロアルキル」は、上述のように置換されたアルキル基を指し、アルキル基上の一つ以上の水素原子は、ハロ基で置換されている。かかる基の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルなどのフルオロアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0031】

用語「アルキルアルコキシ」は、-アルキレン-*O*-アルキル、アルキレン-*O*-置換アルキル、置換アルキレン-*O*-アルキル、および置換アルキレン-*O*-置換アルキルの群を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、および置換アルキレンは、本明細書に定義されるとおりである。

【0032】

用語「アルキルチオアルコキシ」は、-アルキレン-S-アルキル基、アルキレン-S-置換アルキル基、置換アルキレン-S-アルキル基、および置換アルキレン-S-置換アルキル基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、および置換アルキレンは本明細書に定義されるとおりである。

30

【0033】

「アルケニル」は、例えば2～4個の炭素原子などの2～6個の炭素原子を有し、例えば1～2個などの少なくとも1個の二重結合不飽和部位を有する直鎖または分岐ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、ビビニル、アリル、およびブター3-エン-1-イルが含まれる。この用語には、シスおよびトランス異性体、またはこれらの異性体の混合物が含まれる。

【0034】

用語「置換アルケニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコシアマミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-置換アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アリールおよび-SO₂-ヘテロアリールから選択される、1～5個の置換基、または1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルケニル基を指す。

40

50

【0035】

「アルキニル」は、例えば2～3個の炭素原子などの2～6個の炭素原子を有し、例えば1～2個などの少なくとも1個の三重結合不飽和部位を有する直鎖または分岐の一価ヒドロカルビル基を指す。かかるアルキニル基の例としては、アセチレニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、およびプロパルギル ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) が挙げられる。

【0036】

用語「置換アルキニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリールおよび $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリールから選択される、1～5個の置換基、または1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルキニル基を指す。

10

【0037】

「アルキニルオキシ」は、 $-\text{O}-$ アルキニル基を指し、アルキニルは本明細書に定義されるとおりである。アルキニルオキシには、例として、エチニルオキシ、プロピニルオキシなどが含まれる。

20

【0038】

「アシル」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、ヘテロシクリル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、および置換ヘテロシクリル $-\text{C}(\text{O})-$ 基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。例えば、アシルは、「アセチル」基 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ を含む。

30

【0039】

「アシルアミノ」は、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル基、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロアリール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 複素環式基、および $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換複素環式基を指し、 R^{20} は水素またはアルキルであり、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

40

【0040】

「アミノカルボニル」または用語「アミノアシル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基を指し、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置

50

換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は任意で、それに結合した窒素と共に結合して、複素環式または置換複素環式基を形成し、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されたとおりである。

【0041】

「アミノカルボニルアミノ」は、 $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ の基を指し、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は独立して、水素、アルキル、アリール、またはシクロアルキルから選択され、二つのR基は結合されてヘテロシクリル基を形成する。

10

【0042】

用語「アルコキシカルボニルアミノ」は、 $-NRC(O)OR$ 基を指し、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは本明細書に定義されたとおりである。

【0043】

用語「アシルオキシ」は、アルキル- $C(O)O$ -基、置換アルキル- $C(O)O$ -基、シクロアルキル- $C(O)O$ -基、置換シクロアルキル- $C(O)O$ -基、アリール- $C(O)O$ -基、ヘテロアリール- $C(O)O$ -基、およびヘテロシクリル- $C(O)O$ -基を指し、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは本明細書に定義されたとおりである。

20

【0044】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 基を指し、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は任意で、それに結合した窒素と共に結合して、複素環式または置換複素環式基を形成し、そしてアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されたとおりである。

30

【0045】

「スルホニルアミノ」は、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 基を指し、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は任意で、それに結合した原子と任意で共に結合して、複素環式または置換複素環式基を形成し、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されたとおりである。

40

【0046】

「アリール」または「アー」は、単一の環（例えばフェニル基中に存在する）または、結合点が芳香族環の原子を介するのであれば、その縮合環が芳香族であってもなくてもよい複数の縮合環を有する環系（かかる芳香族環系の例には、ナフチル、アンスリル、およびインダニルが含まれる）を有する6～18個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基を指す

50

。この用語には、例として、フェニルおよびナフチルが含まれる。アリール置換基の定義による制約を受けなければ、かかるアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミド、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリールおよびトリハロメチルから選択される、1～5個の置換基、または1～3個の置換基で、任意に置換される。

10

【0047】

「アリールオキシ」は、 $-O-$ アリール基を指し、アリールは、本明細書に定義されるように、例えば、フェノキシ、ナフトキシなどを含み、本明細書にまた定義されるように任意で置換されたアリール基を含む。

【0048】

「アミノ」は、 NH_2 基を指す。

20

【0049】

用語「置換アミノ」は、 $-NRR$ 基を指し、少なくとも一つのRが水素でないならば、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択される。

【0050】

用語「アジド」は、 $-N_3$ 基を指す。

【0051】

「カルボキシル」、「カルボキシ」または「カルボキシレート」は、 $-CO_2H$ またはその塩を指す。

30

【0052】

「カルボキシル-エステル」もしくは「カルボキシ-エステル」、または用語「カルボキシルアルキル」もしくは「カルボキシルアルキル」は、 $-C(O)O-$ アルキル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキル基、 $-C(O)O-$ アルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル基、 $-C(O)O-$ アルキニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル基、 $-C(O)O-$ アリール基、 $-C(O)O-$ 置換アリール基、 $-C(O)O-$ シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 複素環式基、および $-C(O)O$ 置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

40

【0053】

「(カルボキシル-エステル)オキシ」または「カルボネート」は、 $-O-C(O)O-$ アルキル基、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル基、 $-O-C(O)O-$ アルケニル基、 $-O-C(O)O-$ 置換アルケニル基、 $-O-C(O)O-$ アルキニル基、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキニル基、 $-O-C(O)O-$ アリール基、 $-O-C(O)O-$ 置換アリール基、 $-O-C(O)O-$ シクロアルキル基、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルキル基、 $-O-C(O)O-$ シクロアルケニル基、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル

50

基、 $-O-C(O)O-$ ヘテロアリール基、 $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール基、 $-O-C(O)O-$ 複素環式基、および $-O-C(O)O-$ 置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

【0054】

「シアノ」または「ニトリル」は、 $-CN$ 基を指す。

【0055】

「シクロアルキル」は、融合、架橋、およびスピロ環系を含む単一または複数の環式環を有する3～10個の炭素原子の環状アルキル基を指す。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。かかるシクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単一環構造、またはアダマンタニルなどの複数環構造が含まれる。

10

【0056】

用語「置換シクロアルキル」は、重水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

20

【0057】

「シクロアルケニル」は、単一または複数の環を有し、例えば1～2個の二重結合などの少なくとも一つの二重結合を有する、3～10個の炭素原子の非芳香族環状アルキル基を指す。

30

【0058】

用語「置換シクロアルケニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

40

【0059】

「シクロアルキニル」は、単環または複数環を有し、少なくとも一つの三重結合を有する5～10個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基を指す。

【0060】

「シクロアルコキシ」は $-O-$ シクロアルキルを指す。

【0061】

50

「シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルケニルを指す。

【0062】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0063】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0064】

「ヘテロアリール」は、1～10個の炭素原子などの1～15個の炭素原子および環内の酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1～10個のヘテロ原子の芳香族基を指す。かかるヘテロアリール基は、環系内に単一の環（例えばピリジニル、イミダゾリル、またはフリル）、または複数の縮合環を有することができ（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾリル、またはベンゾチエニルなどの基において）、環系内の少なくとも一つの環は芳香族であり、結合点が芳香族環の原子を介するならば、環系内の少なくとも一つの環は芳香族である。ある実施形態では、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄環原子は、任意で酸化されて、 N -オキシド（ $N \rightarrow O$ ）、スルフィニル、またはスルホニル部分を提供する。この用語には、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、およびフラニルが含まれる。ヘテロアリール置換基の定義による制約をうけない限り、かかるヘテロアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミド、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールおよびトリハロメチルから選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基で、任意で置換され得る。

【0065】

用語「ヘテロアラルキル」は、アルキレン-ヘテロアリール基を指し、アルキレンおよびヘテロアリールは本明細書に定義される。この用語には、例として、ピリジルメチル、ピリジルエチル、インドリルメチルなどが含まれる。

【0066】

「ヘテロアリールオキシ」は $-O-$ ヘテロアリールを指す。

【0067】

「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」、および「ヘテロシクリル」は、融合架橋およびスピロ環系を含む単一の環または複数の縮合環を有し、1～10個のヘテロ原子を含む3～20個の環原子を有する飽和または不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、または酸素からなる群から選択され、融合環系では、結合点が非芳香族環を介するならば、環のうちの一つ以上は、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり得る。ある実施形態では、複素環式基の窒素および／または硫黄原子は、任意で酸化されて、 N -オキシド、 $-S(O)-$ 、または $-SO_2-$ 部分を提供する。

【0068】

複素環およびヘテロアリールの例としては、限定されるものではないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インドゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラ

10

20

30

40

50

ジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも呼ばれる）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル、ベンゾ [d] [1, 3] オキサチオール、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソールなどが含まれる。

【0069】

複素環式置換基の定義による制約をうけない限り、かかる複素環式基は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリールおよび融合複素環から選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基で、任意で置換され得る。

【0070】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロシクリル基を指す。

【0071】

用語「ヘテロシクリルチオ」は、複素環式 $-S-$ 基を指す。

【0072】

用語「ヘテロシクレン」は、本明細書で定義されるように、複素環から形成されるジラジカル基を指す。

【0073】

用語「ヒドロキシアミノ」は、 $-NHOH$ 基を指す。

【0074】

「ニトロ」は、 NO_2 基を指す。

【0075】

「オキソ」は（ $=O$ ）原子を指す。

【0076】

「スルホニル」は、 SO_2 アルキル基、 SO_2- 置換アルキル基、 SO_2- アルケニル基、 SO_2- 置換アルケニル基、 SO_2- シクロアルキル基、 SO_2 置換シクロアルキル基、 SO_2- シクロアルケニル基、 SO_2- 置換シクロアルケニル基、 SO_2- アリール基、 SO_2- 置換アリール基、 SO_2- ヘテロアリール基、 SO_2- 置換ヘテロアリール基、 SO_2- 複素環式基、および SO_2- 置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。スルホニルには、例として、メチル $-SO_2-$ 、フェニル $-SO_2-$ 、および4-メチルフェニル $-SO_2-$ が含まれる。

【0077】

「スルホニルオキシ」は、 OSO_2 アルキル基、 OSO_2- 置換アルキル基、 OSO_2- アルケニル基、 OSO_2- 置換アルケニル基、 OSO_2- シクロアルキル基、 OSO_2 置換シクロアルキル基、 OSO_2- シクロアルケニル基、 OSO_2- 置換シクロアルケニル基、 OSO_2- アリール基、 OSO_2- 置換アリール基、 OSO_2- ヘテロアリール基、 OSO_2- 置換ヘテロアリール基、 OSO_2- 複素環式基、および OSO_2- 置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置

換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

【0078】

用語「アミノカルボニルオキシ」は、各Rが独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、または複素環式であり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、および複素環式が本明細書に定義されるとおりである、 $-OC(O)NR$ 基を指す。

【0079】

「チオール」は、 $-SH$ 基を指す。

10

【0080】

「チオキソ」または用語「チオケト」は、 $(=S)$ 原子を指す。

【0081】

「アルキルチオ」または用語「チオアルコキシ」は、 $-S-$ アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義されるとおりである。ある実施形態では、硫黄は $-S(O)-$ に酸化されてもよい。スルホキシドは、一つ以上の立体異性体として存在し得る。

【0082】

用語「置換チオアルコキシ」は、 $-S-$ 置換アルキル基を指す。

【0083】

用語「チオアリールオキシ」は、アリール $-S-$ 基を指し、アリール基は、本明細書で定義されるように、本明細書で定義される任意で置換されるアリール基を含んでいる。

20

【0084】

用語「チオヘテロアリールオキシ」は、 $-S-$ ヘテロアリール基を指し、ヘテロアリール基は、本明細書で定義されるように、本明細書で定義される任意に置換されるアリール基を含む。

【0085】

用語「チオヘテロシクロオキシ」は、 $-S-$ ヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリル基は、本明細書で定義されるように、本明細書で定義される任意に置換されるヘテロシクリル基を含む。

【0086】

本明細書の開示に加えて、特定の基またはラジカルを修飾するために使用される場合、用語「置換」はまた、特定の基またはラジカルの一つ以上の水素原子が、それぞれ、互いに独立して、以下に定義されるように同じまたは異なる置換基で置換されることを意味することができる。

30

【0087】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、特定の基またはラジカル中の飽和炭素原子上の一つ以上の水素を置換するための置換基（単一の炭素上の任意の二つの水素は $=O$ 、 $=NR^{70}$ 、 $=N-OR^{70}$ 、 $=N_2$ または $=S$ で置換することができる）は、別段の指定がない限り、重水素、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_2O^-M^+$ 、 $-SO_2OR^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_2O^-M^+$ 、 $-OSO_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)O^-M^+$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)O^-M^+$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ および $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、 R^{60} は、任意で置換されたアルキル基、シクロアルキル基、ヘテロアルキル基、ヘ

40

50

テロシクロアルキルアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、ヘテロアリール基およびヘテロアリールアルキル基からなる群から選択され、各 R^{70} は独立して水素または R^{60} であり、各 R^{80} は独立して、 R^{70} または代替的に、それらが結合する窒素原子と一緒に取られた二つの R^{80} であり、5、6、または7員のヘテロシクロアルキルを形成し、これは任意で、O、NおよびSからなる群から選択される同じまたは異なる追加の1~4個のヘテロ原子を含み、Nは-Hまたは $C_1 \sim C_3$ アルキル置換を有してもよく、および各 M^+ は、正味の単一正電荷を有するカウンターイオンである。各 M^+ は独立して、例えば、 K^+ 、 Na^+ 、 Li^+ などのアルカリイオン、 $N(R^{60})_4$ などのアンモニウムイオン、または $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、または $[Ba^{2+}]_{0.5}$ などのアルカリ土類イオン（下付きの0.5は、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの一方が本開示の化合物のイオン化形態であり、塩化物、または本明細書に開示される二つのイオン化化合物などの他方の典型的なカウンターイオンが、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役目を果たすことができる、または本明細書に開示される二重イオン化化合物が、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役割を果たすことができること、を意味する）であり得る。具体的な例として、 $-NR^{80}R^{80}$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 N -ピロリジニル、 N -ピペラジニル、4 N -メチル-ピペラジン-1-イルおよび N -モルホリニルを含むことが意図される。

10

【0088】

本明細書の開示に加えて、「置換された」アルケン、アルキン、アリールおよびヘテロアリール基中の不飽和炭素原子上の水素の置換基は、別段の指定がない限り、重水素、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $-O-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S-M^+$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3-M^+$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3-M^+$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{-2}(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2-M^+$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2-M^+$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2-M^+$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ および $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} および M^+ は、以前に定義されたとおりであるが、置換アルケンまたはアルキンの場合には、置換基は $-O-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、または $-S-M^+$ ではない。

20

30

【0089】

本明細書中の個々の用語に関して開示された基に加えて、「置換された」ヘテロアルキルおよびシクロヘテロアルキル基中の窒素上の水素の置換基は、別段の指定がない限り、 $-R^{60}$ 、 $-O-M^+$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S-M^+$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2O-M^+$ 、 $-S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)_2O-M^+$ 、 $-OS(O)_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O-)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ および $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} および M^+ は、以前に定義されたとおりである。

40

【0090】

本明細書の開示に加えて、一部の実施形態では、置換される基は、1、2、3、または

50

4 個の置換基、1、2、または3 個の置換基、1 または 2 個の置換基、または 1 個の置換基を有する。

【0091】

別段の特定がない限り、上記で定義される全ての置換基において、自身へのさらなる置換基を有する置換基を定義することによって達成された（例えば、それ自体が置換アリール基で置換された置換基としての置換アリール基を有する置換アリールで、それがさらに置換アリール基によって置換されるなど）ポリマーは、本明細書への包含を意図するものではないと理解される。このような場合、かかる置換の最大数は三である。例えば、本明細書で具体的に企図される置換アリール基の連続置換は、置換アリール－（置換アリール）－置換アリールに限定される。しかしながら、例えば、ポリエーテルとして定義される置換基は、三つよりも大きい連続置換、例えば、 $-\text{O}-\left(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}\right)_n-\text{H}$ を含有してもよく、式中、 n は、1、2、3、またはそれ以上であり得る。

10

【0092】

別段の示唆がない限り、本明細書中で明確に定義されていない置換基の命名は、官能基の末端部分を命名し、その後隣接する官能基を結合点に向けて命名することによって達成される。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）－（アルキル）－ $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 基を指す。

【0093】

一つ以上の置換基を含有する本明細書に開示される基のいずれについても、当然のことながら、かかる基は、立体的に実現不可能および／または合成的に非実行可能ないかなる置換または置換パターンも含まないことが理解される。さらに、対象化合物は、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学異性体を含む。

20

【0094】

置換基または基が、「重水素を含む」と定義される場合、置換基または基自体が重水素であってもよく、または置換基もしくは基が、その化学構造に少なくとも一つの重水素置換を含有してもよいことが理解されるべきである。例えば、置換基「 $-\text{R}$ 」が、「重水素を含む」と定義される場合、 $-\text{R}$ は、 $-\text{D}$ （重水素）、または $-\text{R}$ について示される他の要件と一致する $-\text{CD}_3$ などの基であり得ることが理解されるべきである。

【0095】

語句「薬学的に許容可能」、「生理学的に許容可能」などは、妥当な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒトの組織と接触しての使用に好適な、健全な医学的判断の範囲内にある化合物、材料、組成物、および／または剤形を指すように本明細書で使用される。塩に言及する場合、「薬学的に許容可能な塩」、「生理学的に許容可能な塩」などの語句は、哺乳動物（所与の投与レジメンに対して許容可能な哺乳動物安全性を有するカウンターイオンを有する塩）などの患者への投与に許容可能な塩を意味する。当技術分野で周知のように、そのような塩は、薬学的に許容可能な無機または有機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、およびテトラアルキルアンモニウム塩などから、分子が塩基性官能基を含む場合には、無機酸との付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩などから、ならびに有機酸との付加塩、例えば、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、ヘミフマル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、パモ酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、トシレート塩、エタンジスルホン酸塩、イセチオン酸塩などから誘導することができる。

30

40

【0096】

用語「その塩」は、酸のプロトンが、金属カチオンまたは有機カチオンなどのカチオンによって置換されるときに形成される化合物を意味する。該当する場合、塩は薬学的に許容可能な塩であるが、これは、患者への投与を意図しない中間体化合物の塩には必要とさ

50

れない。一例として、本化合物の塩には、化合物が、無機または有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成し、塩のアニオン性成分として無機または有機酸のコンジュゲート塩基を有するものが含まれる。

【0097】

「溶媒和物」とは、有機、無機、または両方の混合物であるか否かにかかわらず、本開示の化合物または塩と、一つ以上の溶媒分子との物理的会合を指す。この物理的会合は、水素結合を含む。特定の実例では、溶媒和物は、例えば、一つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離することができる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配列および／または非規則的な配列で存在し得る。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒分子のいずれかを含んでもよい。「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒のいくつかの例には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、N，N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が含まれるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物（例えば、一水和物、二水和物など）である。したがって、例示的な溶媒和物には、水和物、メタノラート、エタノラート、イソプロパノラートなどが含まれるが、これらに限定されない。溶媒和の方法は、当該技術分野で一般的に公知である。

10

【0098】

「立体異性体」および「立体異性体（複数）」は、同じ原子連結性を有するが、空間内で異なる原子配置を有する化合物を指す。立体異性体には、シーストランス異性体、EおよびZ異性体、エナンチオマー、およびジアステレオマーが含まれる。化合物のラセミ体および光学的に純粋な立体異性体などの全ての形態が本明細書で企図される。少なくとも一つの立体中心を有するが、立体化学を参照することなく描かれる化学式および化合物は、ラセミ化合物と、例えば、R-および／またはS-立体異性体、それらのジアステレオマーが幾何学的に実行可能である限り、ジアステレオマーの各置換などの別個の立体異性体と、の両方を含有すると企図される。

20

【0099】

「互変異性体」とは、原子の電子結合のみにおいて、および／またはエノール-ケトおよびイミン-エナミン互変異性体などのプロトンの位置において異なる分子の代替形態、またはピラゾール、イミダゾール、ベンジミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどの-N=C(H)-NH-環原子配置を含むヘテロアリアル基の互変異性型を指す。当業者であれば、他の互変異性体環原子の配置が可能であることを認識するであろう。

30

【0100】

本明細書の化合物は、異なる塩、溶媒和物、および立体異性体の形態で存在し得、本開示は、塩、溶媒和物、および立体異性体の全ての順列、例えば対象化合物の立体異性体の薬学的に許容可能な塩の溶媒和物を含むことを意図することが理解されるであろう。

【0101】

「蒸気」は、その臨界温度よりも低い温度での気相中の固体物質であり、蒸気は、温度を低下させることなく、その圧力を増加させることによって、液体に凝縮され得ることを意味する。

40

【0102】

本明細書で使用される「エアロゾル」は、気相（例えば、空気、酸素、ヘリウム、亜酸化窒素、および他のガス、ならびにそれらの混合物）における微細固体粒子または液滴の懸濁液である。本明細書で使用される「ミスト」は、蒸気とは異なるエアロゾルのサブセットであり、気相（例えば、空気、酸素、ヘリウム、およびそれらの混合物）中に懸濁された液滴（液相）の分散である。エアロゾルまたはミストの液滴は、水性液体、有機溶媒、またはその混合物中に溶解された薬部分を含み得る。エアロゾルまたはミストの気相は、空気、酸素、ヘリウム、またはそれらの混合物を含む亜酸化窒素などの他のガスを含むことができる。ミストは、固体粒子を含まない。本開示のエアロゾルおよびミストは、任意の適切な方法および装置によって生成することができ、その実施例は、例えば、吸入器

50

またはネブライザの使用を通して、本明細書に記載される。

【0103】

本明細書で使用される場合、用語「持続放出」または「制御放出」は、放出期間を、例えば、最大値に増加させるように製剤化された本開示の特定の製剤の放出期間を記述し、これは最終的には、消化管が自然に全ての薬剤を食物と共に排出する時までに制限される。本明細書で使用される場合、用語「放出期間」は、本明細書に記述された任意の活性成分が賦形剤（例えば、基質）から放出されて、本明細書に記述された活性成分の血漿濃度となる時間枠を記述する。放出期間の開始時刻は、対象への経口投与の時点から定義され、これは、経口摂取された場合、胃への侵入、および胃酵素および酸による初期溶解とほぼ同等であると考えられる。放出期間の終了時刻は、装填された薬剤全体が放出された時点として定義される。一部の実施形態では、放出期間は、約4時間超、8時間超、12時間超、16時間超、または20時間超、約24時間以上、28時間以上、32時間以上、36時間以上、または48時間以上、または約48時間未満、36時間未満、4時間以下、3時間以下、2時間以下、または1時間以下とすることができる。

10

【0104】

本明細書で使用される場合、「安定」、「安定性」などの用語には、化学的安定性および固体状態（物理的）安定性が含まれる。用語「化学的安定性」は、化合物が、通常の保存条件下で、単離された形態で、または、例えば、本明細書に記載の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、もしくはアジュバントと混合して提供される製剤の形態で保存することができ、化学的劣化もしくは分解がほとんどまたは全くないことを意味する。「固体状態の安定性」とは、化合物が、通常の保存条件下で、単離された固体形態、または例えば、本明細書に記載の薬学的に許容可能な担体、希釈剤、もしくはアジュバントと混合して提供される固体製剤の形態で保存することができ、固体状態の変化（例えば、水和、脱水、溶媒和、脱溶媒和、結晶化、再結晶、または固体相転移）がほとんどまたは全くないことを意味する。

20

【0105】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、用語「製剤」と同等である。

【0106】

本明細書で使用される場合、「投与する」、「投与すること」、「投与」などの用語は、活性成分および／または組成物の所望の生物学的作用部位への送達を可能にするために使用され得る方法を指す。投与経路または投与様式は、本明細書に記載されるとおりである。

30

【0107】

本明細書で使用される場合、「同時」投与または「同時」に実施される投与は、同時の（例えば、同時に、同じ剤形内で投与される場合など、一度に）、重複する時間での（例えば、第一の活性成分が、20分間にわたって連続的になど、ある期間にわたって連続的に投与され、第二の活性成分が、第一の活性成分の投与期間内のある時点または期間に重なって投与される場合）、または重複しないが、ほぼ隣接する、すなわち、30秒以下だけ分離される、すなわち、第一の活性成分の投与開始が、第二の活性成分の投与終了時間と、またはその逆で、30秒以下で分離される、二つ以上の活性成分の投与を指す。例えば、一方が、他方の30秒以内に続く、二本の注射の投与は、本明細書では同時投与とみなされる。「連続」投与または「連続的に」実施される投与は、それらの重複しない終点間の時間間隔が30秒超である二つ以上の活性成分の投与を指す（すなわち、第一の活性成分の投与開始が、第二の活性成分の投与終了時間と、またはその逆で、30秒超で分離される）。

40

【0108】

本明細書で使用される場合、「吸入セッション」という用語は、所与の用量を吸入するために必要な呼吸の数に関係なく、対象が所与の用量の薬剤を吸入する投与事象を記述する。例えば、10mgの薬剤を一日二回摂取するように処方された対象は、二回の吸入セッションを実施し、各吸入セッションは、10mgの薬剤を提供する。各吸入セッション

50

の時間の長さおよび呼吸回数は、使用される吸入装置、呼吸当りに吸い込まれる薬剤の量、剤形の薬剤の濃度、対象の呼吸パターンなどの因子に依存するであろう。

【0109】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」または「治療」は、例えば、哺乳動物（特にヒト）などの患者の疾患または医学的状态を治療することまたは治療を意味し、これは、例えば、患者の疾患または医学的状态の排除またはその退縮を引き起こすなどの疾患または医学的状态を改善すること、疾患または医学的状态を、例えば、患者の疾患または医学的状态の発症を遅らせるかまたは停止させることによって抑制すること、または、患者の疾患または医学的状态の症状を軽減すること、を含む。治療は、患者が状態によって依然影響を受けている可能性があるという事実にもかかわらず、患者に改善が観察されるように、基礎症状、疾患、または障害に関連する生理学的または心理学的症状の一つ以上の根絶または改善などの治療的利益を提供し得る。一部の実施形態では、治療は、予防を指してもよく、すなわち、疾患または医学的状态の発生を防止するか、またはそうでなければ患者の疾患または医学的状态の発症を遅延させる。

10

【0110】

本明細書において互換的に使用される「患者」または「対象」は、例えば、ヒトを含む任意の哺乳動物であり得る。患者または対象は、治療される状態を有する可能性があり、または治療される状態になりやすい可能性がある。

【0111】

本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、用語「予防する」、「予防している」は、疾患、障害、もしくは状態、またはそれらの一つ以上の症状の発症、再発、もしくは広がり、または防止を指す。用語は、特定の疾患、障害、または状態の症状の予防または低減を包含する。疾患、障害、または状態の家族歴を有する対象は、特に、一部の実施形態では、予防レジメンの候補である。更に、再発性の症状の既往を有する対象も、予防の潜在的な候補である。これに関して、用語「予防」は、用語「予防的治療」と交換可能に使用され得る。

20

【0112】

本明細書で使用される場合、および別段の指定がない限り、用語「管理する」、「管理している」および「管理」は、疾患、障害、もしくは状態、またはそれらの一つ以上の症状の進行、広がり、または悪化の防止または遅延を指す。多くの場合、対象が予防的および／または治療薬から得られる有益な効果は、疾患、障害、または状態の治癒をもたらさない。これに関して、用語「管理している」は、疾患、障害、または状態の再発を防止または最小限にしようと、特定の疾患、障害、または状態を患った対象を治療することを包含する。

30

【0113】

「治療有効量」は、特定の障害もしくは疾患、またはその一つ以上の症状を治療する、および／または疾患もしくは障害の発生を予防するのに十分な化合物の量を指す。本明細書で使用される場合、および別段の指定がない限り、活性成分の「予防的有効量」は、疾患、障害、または状態を予防する、またはその再発を予防するのに十分な量である。用語「予防的有効量」は、全体的な予防を改善するか、または別の予防的薬剤の予防的効果を強化する量を包含し得る。

40

【0114】

用語「投与スケジュール」とは、各薬剤の投与量、投与方法、投与順序、投与日などが示される、薬剤治療における薬剤の種類、量、期間、手順などを時系列に示した計画のことである。投与されるように指定された日付は、薬剤投与開始前に決定される。投与は、一連の投与スケジュールを「コース」として、コースを繰り返すことによって継続される。「連続」投与スケジュールとは、治療コース中に中断することなく毎日投与することを意味する。投与スケジュールが「断続的」投与スケジュールに従う場合、投与日数に続いて、コース中の薬剤の「休止日数」または非投与日数が続く場合がある。「休薬期間」は、薬剤が所定の投与スケジュールで投与されていないことを示す。例えば、数回の治療コ

50

ースを受けた後、対象は、例えば、積極的な治療を再開する前に、投与スケジュールの一部として、規制された休薬期間を処方され得る。

【0115】

用語「毒性スパイク」は、本明細書では、鎮静作用または幻覚、めまい、および悪心などの精神異常発現作用などの副作用を生じさせるであろう、本明細書に記載される任意の化合物の濃度のスパイクを記述するために使用され、それは、すぐに影響が出るだけでなく、治療コンプライアンスにも影響を与える。特に、副作用は、約 300 ng/L （例えば、約 300、400、500、600 またはそれを超える ng/L ）を超える血中濃度レベルでより顕著となり得る。

【0116】

本明細書で使用される場合、および別段の指定がない限り、「神経精神医学的疾患または障害」は、既知の神経学的状態に関連する行動または心理上の問題であり、典型的には、共存する症状の集団として定義される。神経精神医学的障害の例としては、以下に限定されないが、統合失調症、統合失調症における認知障害、注意力欠陥障害、注意欠陥多動性障害、双極性障害および躁病、鬱病、またはそれらの任意の組み合わせが挙げられる。

【0117】

本明細書で使用される場合、「炎症状態」または「炎症性疾患」は、広く慢性または急性炎症性疾患を指す。炎症状態および炎症性疾患には、以下に限定されないが、リウマチ性疾患（例えば、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎）、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群）、結晶性関節症（例えば、痛風、偽痛風、カルシウムピロリン酸沈着症）、多発性硬化症、ライム病、リウマチ性多発筋痛症、結合組織疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群）、血管炎（例えば、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャーク・ストラウス症候群）、外傷または虚血の結果を含む炎症状態、サルコイドーシス、アテローム性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、および血管閉塞性疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患）、および血管ステント再狭窄を含む血管疾患、ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、および白内障を含むがこれらに限定されない、慢性または急性の炎症性疾患を広く指す。

【0118】

本明細書で使用される場合、用語「および／または」は、関連する列挙された項目の一つ以上のいずれかおよび全ての組み合わせを含む。本明細書の記述、およびそれに続く特許請求の範囲全体を通して使用する、「a」、「an」、および「the」の意味は、文脈が別途明確に示さない限り、単数に加えて複数の言及も含む。数値に関連する用語「約」は、値が5%上下に変動し得ることを意味する。例えば、約100の値については、95～105（または95～105の間の任意の値）を意味する。

【0119】

併用薬物療法

本開示は、活性成分としての5-HT_{2A}受容体作動薬およびN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬の両方の投与に基づく併用薬物療法を対象とする。こうした組み合わせの共作用は、以下に限定されないが、1）有効性および応答期間の改善、2）より迅速な作用の開始、3）全身毒性の低減、4）神経毒性の低減、および5）陶酔性幻覚事象を誘導し、それによって、5-HT_{2A}受容体作動薬またはNMDA受容体拮抗薬のみを摂取したときに日常的に見られる急性幻覚クライシス（悪いトリップ）などの精神有害作用および幻覚剤による解離効果（体外離脱体験）を低減または排除することによる患者の体験の強化、を含む多くの恩恵を提供する。

【0120】

5-HT_{2A}受容体作動薬

本明細書で使用される場合、「5-HT_{2A}受容体作動薬」とは、5-HT_{2A}受容体の活性を増加させる化合物を指し、これは、部分および完全作動薬の両方を含む、セロトニン受容体ファミリーに属する5-HT₂受容体のサブタイプである。こうした作動薬の

10

20

30

40

50

非限定的な例としては、トリプタミン誘導体およびフェネチルアミン誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。併用薬物療法で使用する5-HT_{2A}受容体作動薬は、単一の化合物、または化合物の混合物、例えば、その薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む、トリプタミン誘導体の混合物、フェネチルアミン誘導体の混合物、または一つ以上のトリプタミン誘導体および一つ以上のフェネチルアミン誘導体の混合物であってもよい。

【0121】

トリプタミン誘導体の例としては、以下に限定されないが、プシロシビン（3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イルリン酸二水素）およびその誘導体、例えば、プシロシン（4-ヒドロキシ-N、N-ジメチルトリプタミン）、N-デスメチル-プシロシビン（3-[2-(メチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イルリン酸二水素）、4-HO-NMT（4-ヒドロキシ-N-メチルトリプタミン）、ノルベオシスチン（[3-(2-アミノエチル)-1H-インドール-4-イル]リン酸二水素、4-ヒドロキシトリプタミン、3-[2-(N、N、N-トリメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イルリン酸二水素、および4-ヒドロキシTMT塩（4-ヒドロキシ-N、N、N-トリメチルトリプタミンの塩）；N、N-ジメチルトリプタミン（DMT）；5-ヒドロキシ-N、N-ジメチルトリプタミン（5-OH-DMT）；5-メトキシ-N、N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）；リセルグ酸ジエチルアミド（LSD）（複合トリプタミン）およびその誘導体、例えば、LA-S-S-Az（「LSZ」または（2S，4S）-1-[[（8β）-9，10-ジデヒドロ-6-(メチル)エルゴリン-8-イル]カルボニル]-2，4-ジメチルアゼチジン）；イボガイン（複合体トリプタミン）；またはその重水素化類似体、例えば、DMT-d₁₀（2-(1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄）、5-MeO-DMT-d₁₀（2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄）など；ならびにその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、互変異性体もしくは溶媒和物を含む。

【0122】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、トリプタミン誘導体であり、これは、以下に記載される式（I）、式（II）、式（II-a）、式（II-b）、式（II-c）、もしくは式（II-d）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体、またはそれらの組み合わせである。

【0123】

好ましい実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、プシロシン、プシロシビン、N，N-ジメチルトリプタミン（DMT）、5-ヒドロキシ-N，N-ジメチルトリプタミン（5-OH-DMT）、5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、DMT-d₁₀（2-(1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄）、および5-MeO-DMT-d₁₀（2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄）からなる群から選択される少なくとも一つのトリプタミン誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物である。

【0124】

フェネチルアミン誘導体の例としては、これに限定されないが、3，4-メチレンジオキシメタンフェタミン（MDMA）；2，5-ジメトキシ-4-プロモフェネチルアミン（2C-B）、（4-クロロ-2，5-ジメトキシフェネチル）アミン（2C-C）、2，5-ジメトキシ-4-メチルフェネチルアミン（2C-D）などの2C-Xフェネチルアミン；3，4-メチレンジオキシ-N-エチルアンフェタミン（MDEA）；1，3-ベンゾジオキサソール-N-メチルブタンアミン（MBDB）；3，4，5-トリメトキシアンフェタミン（TMA）、2，4，5-トリメトキシアンフェタミン（TMA-2）

、2, 3, 4-トリメトキシアンフェタミン (TMA-3)、2, 3, 5-トリメトキシアンフェタミン (TMA-4)、2, 3, 6-トリメトキシアンフェタミン (TMA-5)、および2, 4, 6-トリメトキシアンフェタミン (TMA) ; 3, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミン (メスカリン) およびイソメスカリン (2, 3, 4-トリメトキシフェネチルアミン) などのトリメトキシフェネチルアミン ; 2, 5-ジメトキシ-4-メチルアンフェタミン (DOM) ; 2, 5-ジメトキシ-4-エチルアンフェタミン (DOET) ; 1-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-アミノプロパン ; (R)-DOIを含む、2, 5-ジメトキシ-4-ヨロアンフェタミン (DOI) ; 4-クロロ-2, 5-ジメトキシ-アンフェタミン (DOC) ; 4-ブロモ-2, 5-ジメトキシ-アンフェタミン (DOB) ; 4-ブロモ-2, 5-ジメトキシ-メタンフェタミン (MDOB) ; および4-ブロモ-3, 6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イル)メチルアミン (2C-B CB) ; またはその重水素化類似体、ならびにその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体、が挙げられる。

10

【0125】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、フェネチルアミン誘導体であり、これは、以下に記載される式 (III)、式 (III-a)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-b)、式 (V)、式 (V-a)、式 (V-b)、式 (VI)、式 (VI-a)、式 (VI-b) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体、またはそれらの組み合わせである。

20

【0126】

好ましい実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、3, 4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA)、および2, 5-ジメトキシ-4-ブロモフェネチルアミン (2C-B) からなる群から選択される少なくとも一つのフェネチルアミン誘導体、またはその薬学的に可能な塩、立体異性体、もしくは溶媒和物である。

【0127】

本明細書で使用される5-HT_{2A}受容体作動薬は、少なくとも一つの重水素原子を有する化合物であってもよい。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、少なくとも一つの重水素原子を含む以下の式 (I)、式 (II)、式 (II-a)、式 (II-b)、式 (II-c)、式 (II-d) のトリプタミン誘導体、またはそれらの組み合わせであってもよい。あるいは、またはさらに、5-HT_{2A}受容体作動薬は、以下の式 (III)、または式 (III-a) のフェネチルアミン誘導体、少なくとも一つの重水素原子を含む以下の式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-b)、式 (V)、式 (V-a)、式 (V-b)、式 (VI)、式 (VI-a)、式 (VI-b) のN-置換フェネチルアミン (NSP)、またはそれらの組み合わせであってもよい。

30

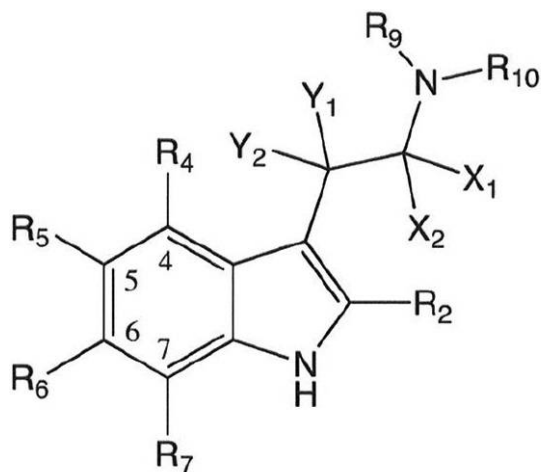
【0128】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

40

50

【化 1】



式 (I)

式中、

X_1 および X_2 が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールから選択され；

Y_1 および Y_2 が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R_2 が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールから選択され；

R_4 および R_5 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換アルコキシから選択され；

R_6 および R_7 が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；
ならびに、

R_9 および R_{10} が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もしくは置換ヘテロアリールから選択される。

【0129】

X_1 および X_2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 は、同じである。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 は、水素である。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 は、異なる。一部の実施形態では、 X_1 は、水素または重水素であり、 X_2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 X_2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X_2 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 の一つ以上は、置換または非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 の一つ以上は、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X_1 および X_2 の一つ以上は、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば

、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 X_1 および/または X_2 は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。

【0130】

Y_1 および Y_2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

10

【0131】

一部の実施形態では、 R_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R_2 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基(すなわち、メチル基)である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_2 は、置換または非置換 C_3-C_{10} シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換 C_3-C_{10} シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_2 は、置換 C_3-C_{10} シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。

20

30

【0132】

R_4 および R_5 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R_4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_4 は非置換アルコキシ基であり、その例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_4 は、置換アルコキシである。 R_4 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基(すなわち、メトキシ基)である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。

40

【0133】

一部の実施形態では、 R_5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_5 は非置換アルコキシ基であり、その例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_5 は、置換アルコキシである。 R_5 が、置換アルコキシの場合、好ましい置

50

換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基がC₁アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換C₁アルコキシ基は、-OCDH₂、-OCD₂H、-OCD₃、-OCFH₂、-OCF₂H、-OCF₃などであってもよい。

【0134】

R₆およびR₇は、同じであり得るか、または異なり得る。R₆およびR₇は独立して、水素、重水素、またはハロゲン、例えば、-Br、-F、-Cl、または-Iであり得る。

10

【0135】

R₉およびR₁₀は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、R₉およびR₁₀は、同じである。一部の実施形態では、R₉およびR₁₀は、水素である。一部の実施形態では、R₉およびR₁₀は、異なる。一部の実施形態では、R₉は、水素であり、R₁₀は、置換または非置換C₁-C₆アルキルである。一部の実施形態では、R₁₀は、非置換C₁-C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、およびn-プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₁₀は、置換C₁-C₆アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R₉およびR₁₀の一つ以上は、置換または非置換C₃-C₁₀シクロアルキルである。一部の実施形態では、R₉およびR₁₀の一つ以上は、非置換C₃-C₁₀シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₉およびR₁₀の一つ以上は、置換C₃-C₁₀シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、R₉および／またはR₁₀は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。

20

30

【0136】

一部の実施形態では、X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、およびR₁₀の少なくとも一つは、重水素を含む。

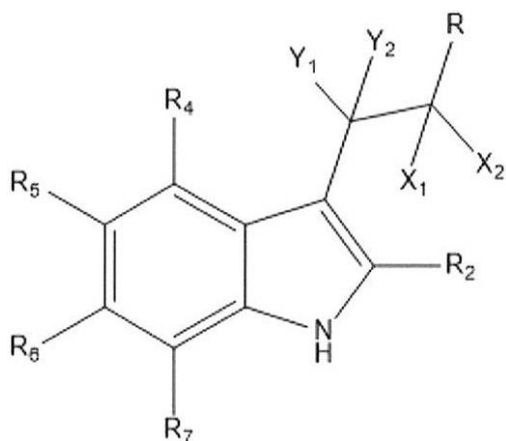
【0137】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

40

50

【化 2】



式 (I I)

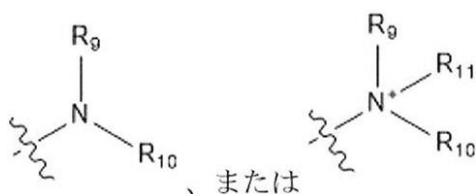
式中、

X_1 および X_2 は、重水素であり；

Y_1 および Y_2 が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R は

【化 3】



であり；

R_2 が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールから選択され；

R_4 および R_5 は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルコキシ、および非置換または置換ホスホリルオキシから選択され；

R_6 および R_7 が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；および

R_9 、 R_{10} および R_{11} が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もしくは置換ヘテロアリールから選択される。

【0138】

Y_1 および Y_2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y_1 および Y_2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0139】

一部の実施形態では、 R_2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、水素である。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R_2 が、置換

C₁ - C₆ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C₁ アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C₁ アルキル基は、-C₁DH₂、-C₁D₂H、-C₁D₃、-C₁FH₂、-C₁F₂H、-C₁F₃ などであってもよい。一部の実施形態では、R₂ は、置換または非置換 C₃ - C₁₀ シクロアルキルである。一部の実施形態では、R₂ は、非置換 C₃ - C₁₀ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₂ は、置換 C₃ - C₁₀ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、R₂ は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。

10

【0140】

R₄ および R₅ は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、R₄ は、重水素である。一部の実施形態では、R₄ は、水素である。一部の実施形態では、R₄ は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、R₄ は非置換アルコキシ基であり、その例にはメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₄ は、置換アルコキシである。R₄ が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C₁ アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C₁ アルコキシ基は、-OC₁DH₂、-OC₁D₂H、-OC₁D₃、-OC₁FH₂、-OC₁F₂H、-OC₁F₃ などであってもよい。一部の実施形態では、R₄ は、非置換ホスホリルオキシ基（すなわち、-OP(O)(OH)₂ またはその脱プロトン化形態）である。一部の実施形態では、R₄ は、-OP(O)(OH)₂ 中の水素原子の一つ以上が、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、または本明細書に記載の他の置換基などの置換基で置換されている、置換ホスホリルオキシ基である。-OP(O)(OH)₂ 中の両方の水素原子が置換基で置換される場合、置換基は互いに同一であっても異なってもよい。

20

30

【0141】

一部の実施形態では、R₅ は、重水素である。一部の実施形態では、R₅ は、水素である。一部の実施形態では、R₅ は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、R₅ は非置換アルコキシ基であり、その例には、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₅ は、置換アルコキシである。R₅ が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C₁ アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C₁ アルコキシ基は、-OC₁DH₂、-OC₁D₂H、-OC₁D₃、-OC₁FH₂、-OC₁F₂H、-OC₁F₃ などであってもよい。一部の実施形態では、R₅ は、非置換ホスホリルオキシ基（すなわち、-OP(O)(OH)₂ またはその脱プロトン化形態）である。一部の実施形態では、R₅ は、-OP(O)(OH)₂ 中の水素原子の一つ以上が、非置換もしくは置換アルキル、非置換

40

50

もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、または本明細書に記載の他の置換基などの置換基で置換されている、置換ホスホリルオキシ基である。 $-OP(O)(OH)_2$ 中の両方の水素原子が置換基で置換される場合、置換基は互いに同一であっても異なってもよい。

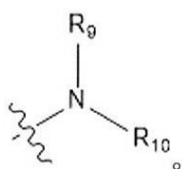
【0142】

R_6 および R_7 は、同じであり得るか、または異なり得る。 R_6 および R_7 は独立して、水素、重水素、またはハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ であり得る。

【0143】

一部の実施形態では、 R は

【化4】

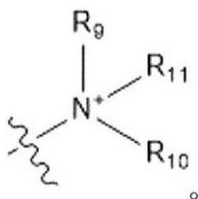


R_9 および R_{10} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R_9 は、水素であり、 R_{10} は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R_{10} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_{10} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} の一つ以上は、置換または非置換 C_3-C_{10} シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} の一つ以上は、非置換 C_3-C_{10} シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} の一つ以上は、置換 C_3-C_{10} シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_9 および／または R_{10} は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリールである。

【0144】

一部の実施形態では、 R は

【化5】



R_9 および R_{10} は、上記に記載される。 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、同じである。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} はそれぞれ、異なる。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} の二つは、同じである。一部の実施形態では、 R

R_{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R_{11} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_{11} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_{11} は、置換または非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R_{11} は、非置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_{11} は、置換 $C_3 - C_{10}$ シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_{11} は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。一部の実施形態では、 R は、四級アンモニウムカチオンである（式中、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} はそれぞれ水素ではない）。一部の実施形態では、 R は、プロトン化アンモニウムカチオンであり、式中、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} の一つ、二つ、または三つは水素である。本明細書に開示される薬学的に許容可能な（酸付加）塩の調製に使用される酸の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、フェニル酢酸、アシル化アミノ酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、（+）-（1S）-カンファー-10-スルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）、安息香酸（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、ゲンチジン酸など）、ホウ酸、（+）-樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、ギ酸、フマル酸、ガラタル酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、（+）-L-乳酸、（-）-D-乳酸、（±）-DL-乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、（-）-L-リンゴ酸、（+）-D-リンゴ酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、（±）-DL-マンデル酸、イセチオン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オロト酸、シュウ酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、DL-酒石酸、（+）-L-酒石酸、（-）-D-酒石酸）、チオシアン酸、プロピオン酸、吉草酸、および脂肪酸（脂肪-酸および脂肪二酸を含む、例えば、アジピン（ヘキサニ）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデセン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、カブロン酸など）が含まれるが、これに限定されない。

10

20

30

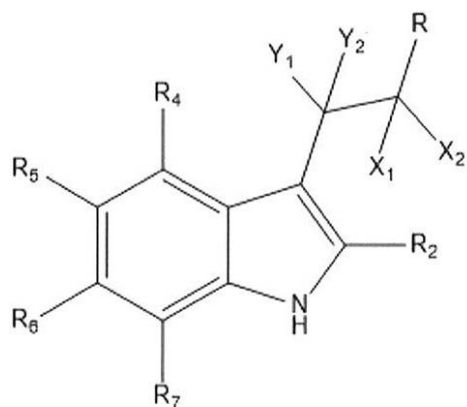
40

【0145】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式（II-a）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり

50

【化 6】



式 (I I - a)

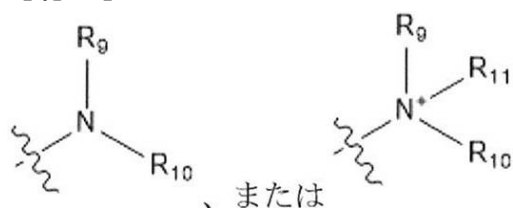
式中、

X₁ および X₂ は、重水素であり；

Y₁ および Y₂ は、水素であり；

R は

【化 7】



、または

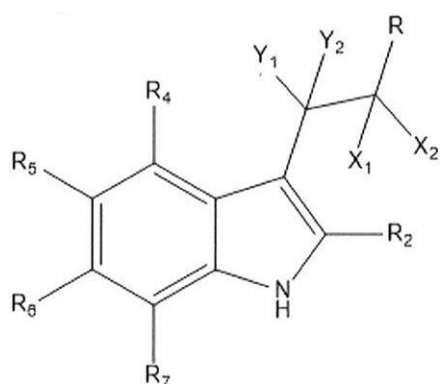
であり；および

R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、R₁₀、および R₁₁ は、式 (I I) について上記に定義したとおりである。

【0146】

一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、式 (I I - b) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 8】



式 (I I - b)

式中、

X₁ および X₂ は、重水素であり；

Y₁ および Y₂ は、水素であり；

R は

10

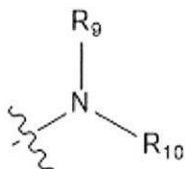
20

30

40

50

【化 9】



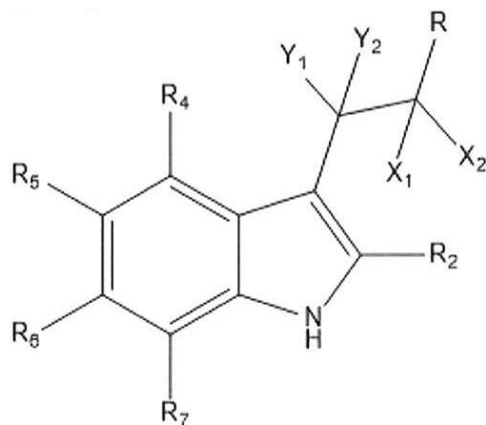
であり；および

R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、および R_{10} は、式（II）について上記に定義したとおりである。

【0147】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式（II-c）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 10】



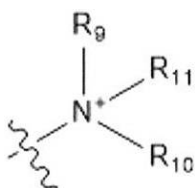
式（II-c）

式中、

X_1 および X_2 は、重水素であり； Y_1 および Y_2 は、水素であり；

R は

【化 11】



および

R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、式（II）について上記に定義したとおりである。

【0148】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式（II-d）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

10

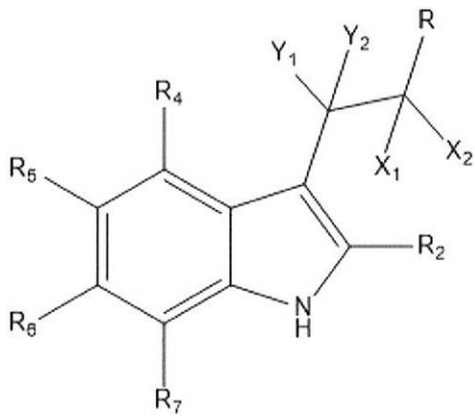
20

30

40

50

【化 1 2】

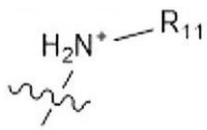


10

式 (I I - d) 式中、

 X_1 および X_2 は、重水素であり； Y_1 および Y_2 は、水素であり； R は

【化 1 3】



20

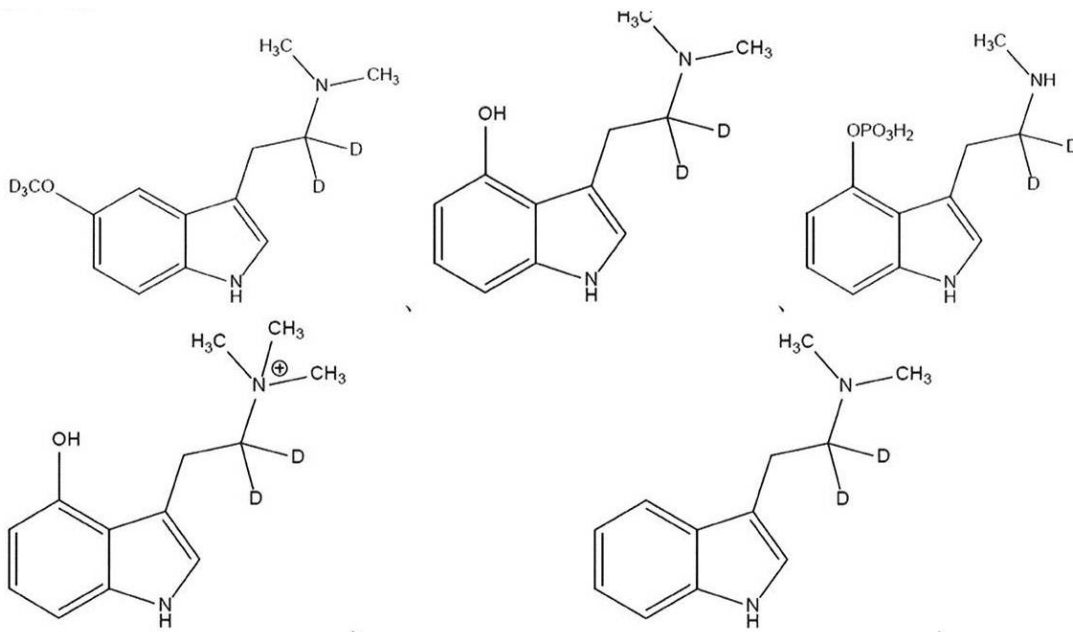
および

R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、および R_{11} は、式 (I I) について上記に定義したとおりである。

【 0 1 4 9】

好ましい実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、

【化 1 4】

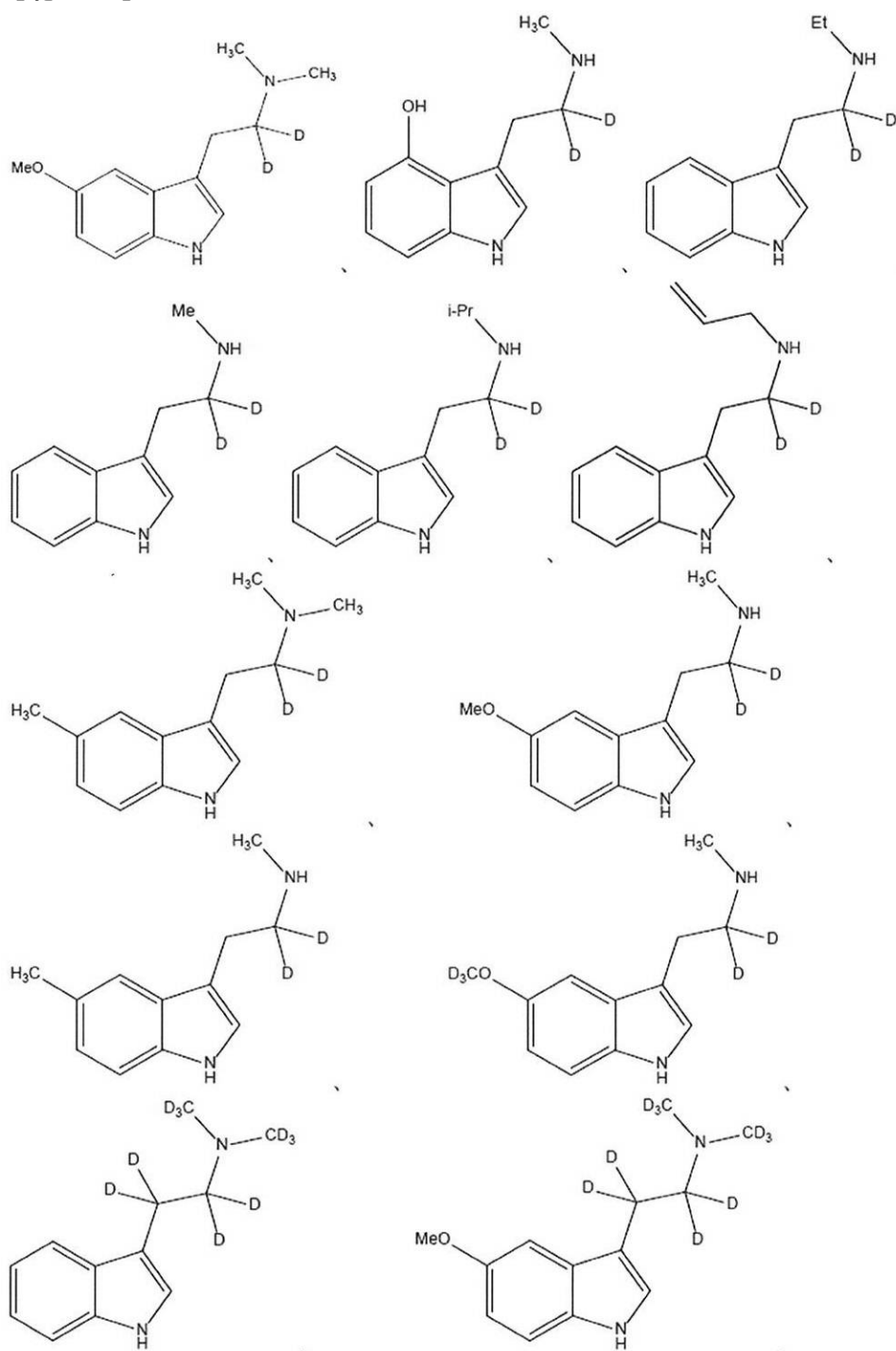


30

40

50

【化 15】



10

20

30

40

50

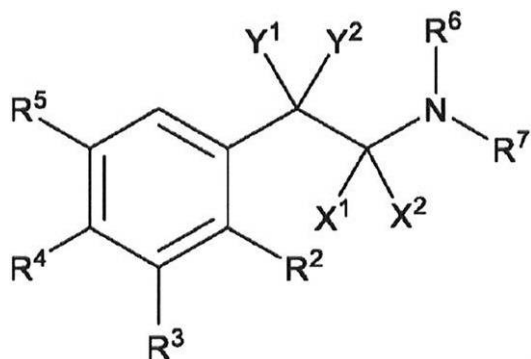
10



40

50

【化 17】



式 (III) 式中、

10

X^1 および X^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

Y^1 および Y^2 が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R^2 および R^3 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、および $-OR^a$ からなる群から選択され；

R^4 および R^5 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、非置換もしくは置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、または R^4 および R^5 は、それらが結合される原子と共に、随意に、非置換もしくは置換のヘテロシクロアルキルまたは非置換もしくは置換のヘテロアリールを形成し；

20

R^6 および R^7 が独立して、水素および非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；および

各 R^a が独立して、水素、重水素、および非置換または置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0151】

X^1 および X^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、同じである。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、異なる。一部の実施形態では、 X^1 は、水素または重水素であり、 X^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 X^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X^2 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

30

【0152】

Y^1 および Y^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

40

【0153】

一部の実施形態では、 R^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、 R^2 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに

50

限定されない。一部の実施形態では、 R^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^2 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^a$ である。

【0154】

一部の実施形態では、 R^3 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^3 は、水素である。一部の実施形態では、 R^3 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^3 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^3 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^3 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-OR^a$ である。

【0155】

一部の実施形態では、 R^4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^4 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^4 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、または $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0156】

一部の実施形態では、 R^5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素である。一部の実施形態では、 R^5 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^5 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^5 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい

。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-Br$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、もしくは $-SCH_2CH_2CH_3$ であり、および／または R^5 は、水素、 $-OMe$ 、もしくは $-OCD_3$ である。

10

【0157】

一部の実施形態では、 R^4 および R^5 は、それに結合する原子と一緒に結合してヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールを形成し、特に、ベンゾ[d][1,3]オキサチオール基またはベンゾ[d][1,3]ジオキサール基が挙げられる。 R^4 および R^5 がそれに結合する原子と一緒に結合してヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール（例えば、ベンゾ[d][1,3]オキサチオール基、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール基など）を形成する実施形態では、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリール環（例えば、オキサチオール環、ジオキサール環など）は、本明細書に定義される置換基、例えば、一つ以上のハロゲン（例えば、フッ素）または重水素置換基でさらに置換されてもよい。

20

【0158】

R^6 および R^7 は、同じであり得るか、または異なり得る。 R^6 および R^7 は独立して、水素、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、およびヘキシル）、または一つ以上の重水素で置換された C_1-C_6 アルキル（例えば、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ ）であり得る。

【0159】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシル）、または置換 C_1-C_6 アルキルであって、限定されないが、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換 C_1-C_6 アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_3 アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、複数の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであっても異なってもよい。一部の実施形態では、各 R^a は、同じである。一部の実施形態では、各 R^a は異なっており、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方の R^a は $-CD_3$ である。上記に沿って、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例には、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、および $-OCH_2CH_2CFH_2$ が含まれ得るが、これらに限定されない。

30

40

【0160】

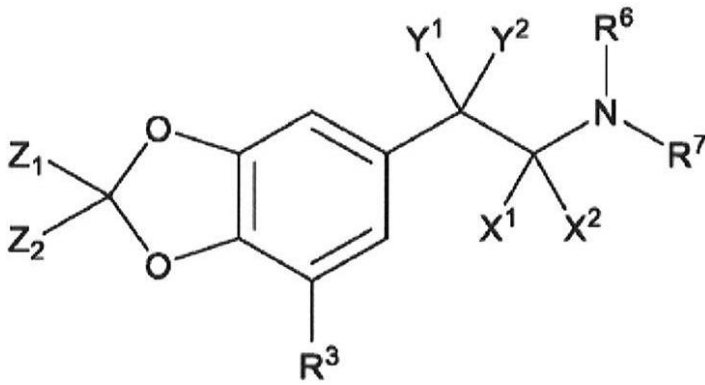
一部の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、および R^7 の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0161】

一部の実施形態では、 $5-HT_2A$ 受容体作動薬は、式(III-a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

50

【化 1 8】



式 (I I I - a)

式中、

Z^1 および Z^2 が独立して、水素、重水素、またはフッ素からなる群から選択され；および

X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、および R^a は、式 (I I I) について定義されるとおりである。

【 0 1 6 2】

Z^1 および Z^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、フッ素である。一部の実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Z^1 および Z^2 のうち的一方は重水素であり、他方は水素である。

【 0 1 6 3】

一部の実施形態では、 Z^1 、 Z^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、および R^7 の少なくとも一つは、重水素を含む。

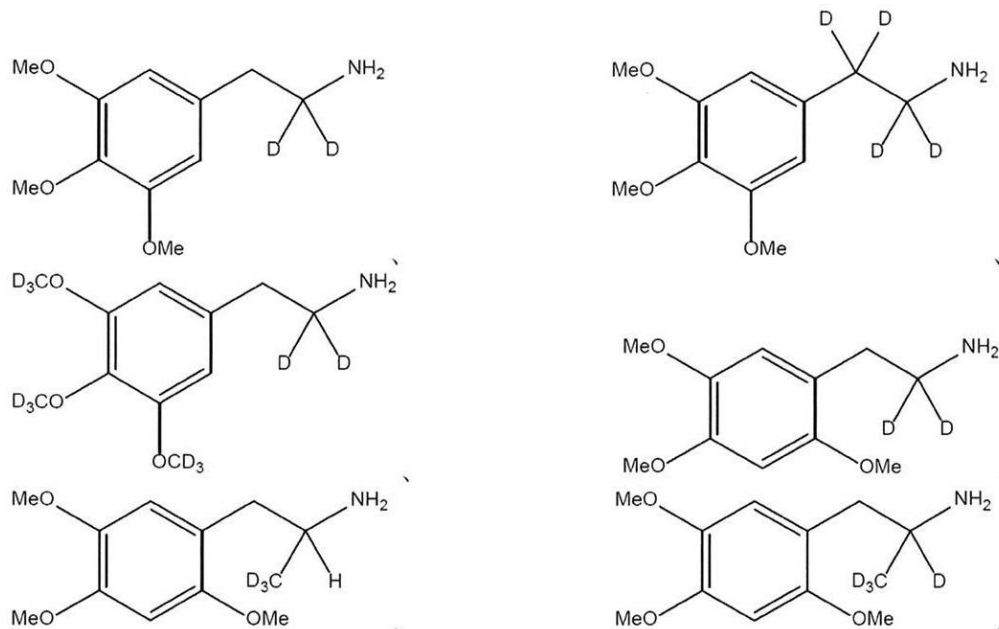
【 0 1 6 4】

一部の実施形態では、 R^6 および R^7 は独立して、水素、 $-CH_3$ 、または $-OCD_3$ である。

【 0 1 6 5】

好ましい実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、

【化 1 9】



10

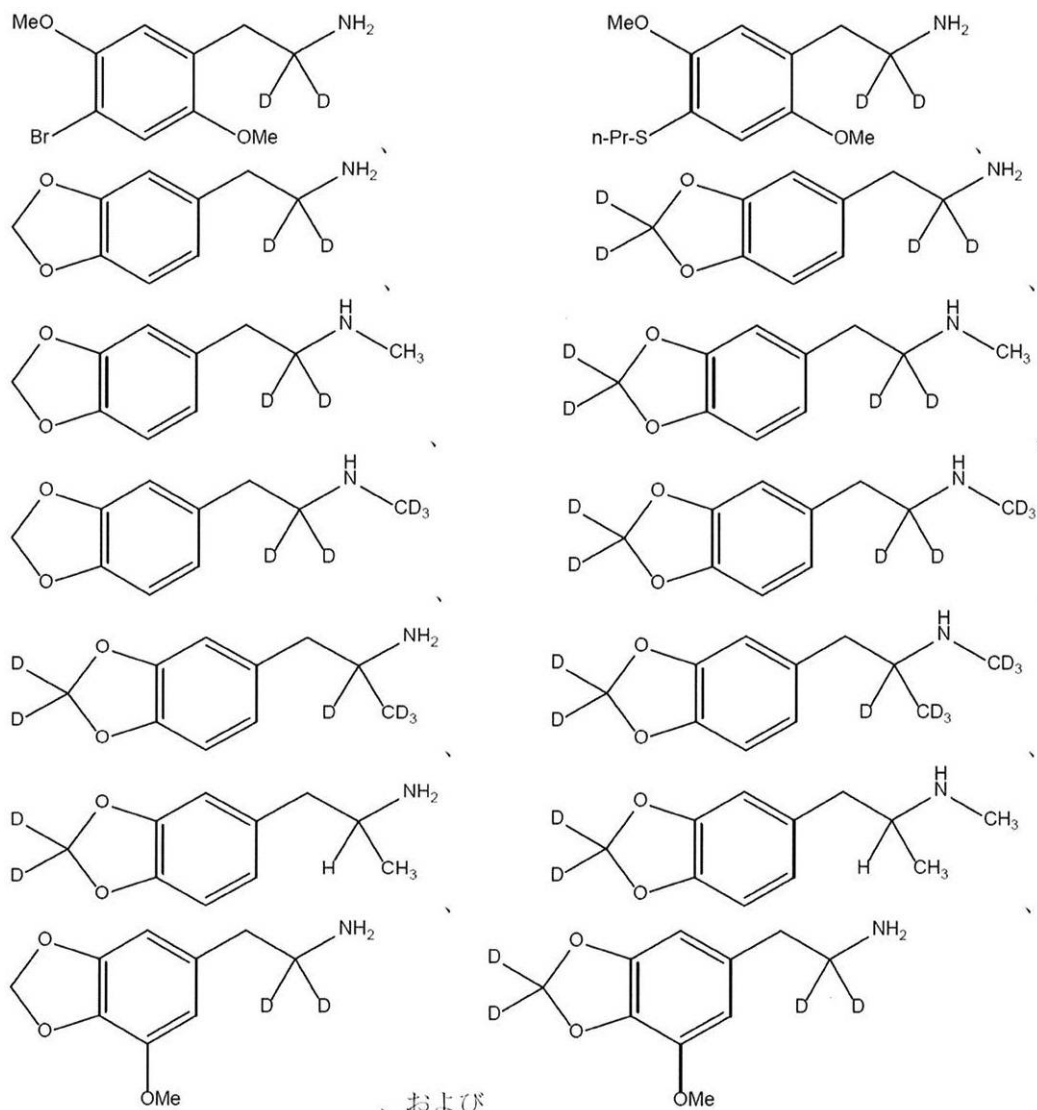
20

30

40

50

【化 20】



10

20

30

からなる群から選択される少なくとも一つのフェネチルアミン誘導体、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

【0166】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、N-置換フェネチルアミン（NSP）である。

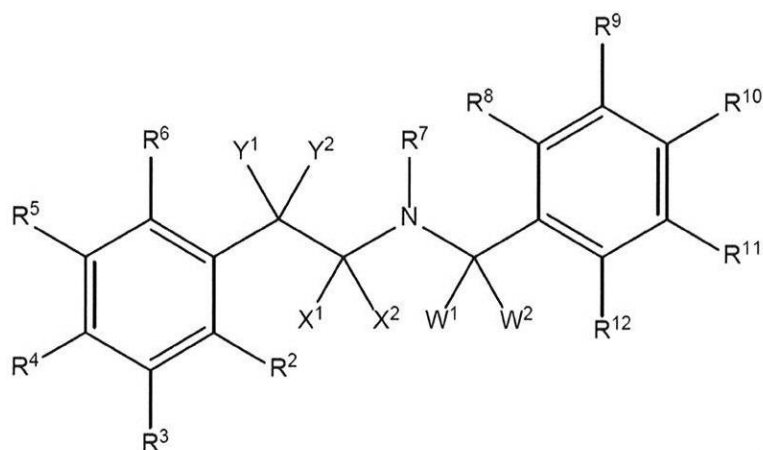
【0167】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式（IV）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

40

50

【化 2 1】



式 (IV) 式中、

10

R^2 および R^3 は独立して、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換または置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、または R^2 および R^3 は随意に、それらが結合される原子と共に、非置換または置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、

R^4 が、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、

20

R^5 および R^6 は独立して、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換または置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、または R^5 および R^6 は随意に、それらが結合される原子と共に、非置換または置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、

W^1 および W^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

X^1 および X^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、または X^2 および W^1 が、それらが結合している原子と一緒に、任意に非置換または置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

Y^1 および Y^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

30

R^7 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、

R^{11} および R^{12} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、または R^{11} および R^{12} は随意に、それらが結合される原子と共に、非置換または置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、および

40

各 R^a が独立して、水素、重水素、および非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0168】

一部の実施形態では、 R^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R

50

²は、置換C₁－C₆アルキルである。R²が、置換C₁－C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、－CDH₂、－CD₂H、－CD₃、－CFH₂、－CF₂H、－CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R²は、－OR^aである。一部の実施形態では、R²は、－SR^aである。

【0169】

一部の実施形態では、R³は、重水素である。一部の実施形態では、R³は、水素である。一部の実施形態では、R³は、ハロゲン、例えば、－Br、－F、－Cl、または－Iである。一部の実施形態では、R³は、シアノである。一部の実施形態では、R³は、非置換C₁－C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R³は、置換C₁－C₆アルキルである。R³が、置換C₁－C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、－CDH₂、－CD₂H、－CD₃、－CFH₂、－CF₂H、－CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R³は、－OR^aである。一部の実施形態では、R³は、－SR^aである。

【0170】

一部の実施形態では、R²およびR³は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成する。

【0171】

一部の実施形態では、R⁴は、重水素である。一部の実施形態では、R⁴は、水素である。一部の実施形態では、R⁴は、ハロゲン、例えば、－Br、－F、－Cl、または－Iである。一部の実施形態では、R⁴は、シアノである。一部の実施形態では、R⁴は、非置換C₁－C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n－プロピル、イソプロピル、n－ブチル、イソブチル、sec－ブチル、t－ブチル、n－ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R⁴は、置換C₁－C₆アルキルである。R⁴が、置換C₁－C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、－CDH₂、－CD₂H、－CD₃、－CFH₂、－CF₂H、－CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R⁴は、－OR^aである。一部の実施形態では、R⁴は、－SR^aである。一部の実施形態では、R⁴は、－SMe、－SCD₃、－SCF₃、－SEt、－Sn－Pr、－SCH₂CH₂CF₃、－SCH₂CH₂CF₂H、－SCH₂CH₂CFH₂、－Me、－CD₃、－CF₃、－OMe、－OCD₃、－OCF₃、－OCH₂CH₂CF₃、－OCH₂CH₂CF₂H、－OCH₂CH₂CFH₂、または－Brである。一部の実施形態では、R⁴は、水素、重水素、ハロゲン、－OR^a、または－SR^aであり、R^aは、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、C₁－C₆アルキルである。

【0172】

一部の実施形態では、R⁵は、重水素である。一部の実施形態では、R⁵は、水素である。一部の実施形態では、R⁵は、ハロゲン、例えば、－Br、－F、－Cl、または－Iである。一部の実施形態では、R⁵は、シアノである。一部の実施形態では、R⁵は、非置換C₁－C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n－プロピル、イソプ

ロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^5 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^5 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

10

20

30

40

50

【0173】

一部の実施形態では、 R^6 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素である。一部の実施形態では、 R^6 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^6 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^6 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^6 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素である。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0174】

一部の実施形態では、 R^5 および R^6 は、それらが結合される原子と共に、随意に非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成する。

【0175】

W^1 および W^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、同じである。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、異なる。一部の実施形態では、 W^1 は、水素または重水素であり、 W^2 は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 W^2 は、非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および*n*-プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 W^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0176】

X^1 および X^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、同じである。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、異なる。一部の実施形態では、 X^1 は、水素または重水素であり、 X^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 X^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X^2 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

10

【0177】

一部の実施形態では、 X^2 および W^1 は、それらが結合している原子と一緒にあって、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、例えば、置換または非置換であり得るピペリジンまたはピロリジンを形成する。

【0178】

Y^1 および Y^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y^1 は、水素または重水素であり、 Y^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 Y^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 Y^2 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

20

30

【0179】

一部の実施形態では、 R^7 は、水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、およびヘキシル）、または一つ以上の重水素などの一つ以上の置換基で置換される $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ ）である。

【0180】

R^8 、 R^9 、および R^{10} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} の二つは、同じである。

40

【0181】

一部の実施形態では、 R^8 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^8 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^8 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^8 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。 R^8 が、置換 $C_1 \sim C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例え

50

ば、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基(すなわち、メチル基)である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【0182】

一部の実施形態では、 R^9 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^9 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^9 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^9 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。 R^9 が、置換 $C_1 \sim C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基(すなわち、メチル基)である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

30

【0183】

一部の実施形態では、 R^{10} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{10} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{10} は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{10} は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。 R^{10} が、置換 $C_1 \sim C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基(すなわち、メチル基)である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置

40

50

換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0184】

R^{11} および R^{12} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R^{11} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{11} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{11} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{11} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^{11} が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

10

20

【0185】

一部の実施形態では、 R^{12} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{12} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{12} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{12} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^{12} が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

30

40

【0186】

一部の実施形態では、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成する。

【0187】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシル）、または置換 $C_1 - C_6$ アルキルで

50

あって、限定されないが、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換 $C_1 - C_6$ アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、複数の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであっても異なってもよい。一部の実施形態では、各 R^a は、同じである。一部の実施形態では、各 R^a は異なっており、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方の R^a は $-CD_3$ である。上記に沿って、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例には、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、および $-OCH_2CH_2CFH_2$ が含まれ得るが、これらに限定されない。

10

【0188】

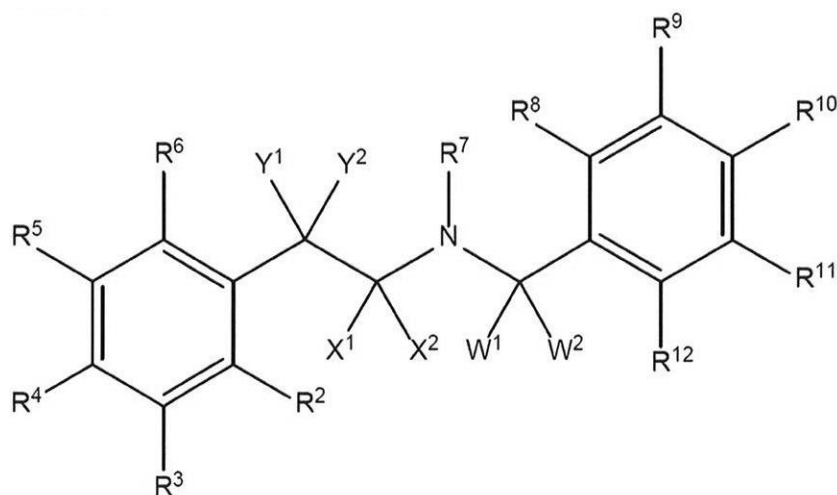
一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0189】

一部の実施形態では、 $5-HT_2A$ 受容体作動薬は、式 (IV-a) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

20

【化22】



30

式 (IV-a)

式中、

X^1 および X^2 は、重水素であり；および

W^1 、 W^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^a は、式 (IV) について上記に定義した通りである。

【0190】

一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

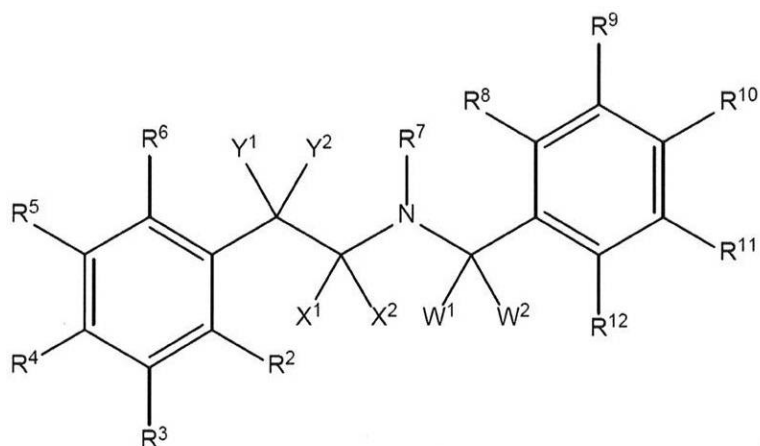
40

【0191】

一部の実施形態では、 $5-HT_2A$ 受容体作動薬は、式 (IV-b) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

50

【化 2 3】



式 (IV-b)

式中、

W^1 および W^2 は、重水素であり、および
 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、
 R^{11} 、 R^{12} 、および R^a は、式 (IV) について上記に定義した通りである。

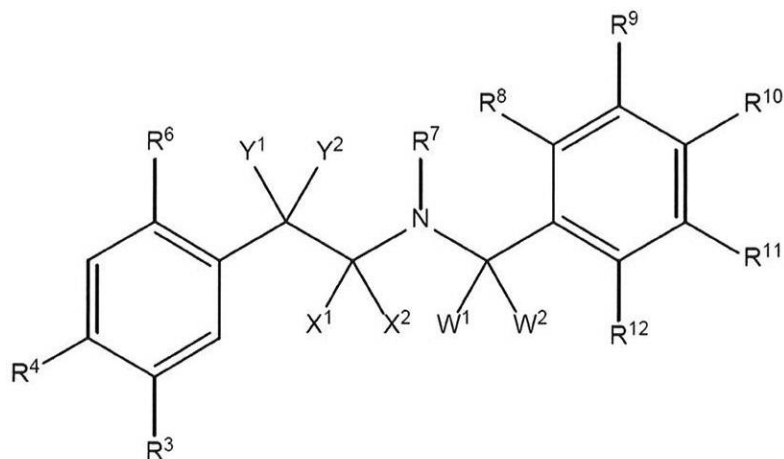
【0192】

一部の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、
 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0193】

一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、式 (V) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 2 4】



式 (V)

式中、

R^3 および R^6 は、 $-OR^a$ であり、

R^4 が、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および SR^a からなる群から選択され、

W^1 および W^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

X^1 および X^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

Y^1 および Y^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^7 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、

R^{11} および R^{12} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、または R^{11} および R^{12} は随意に、それらが結合される原子と共に、非置換または置換されたシクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリアルを形成し、および

各 R^a が独立して、水素、重水素、および非置換または置換の $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択される。

10

【0194】

一部の実施形態では、 R^4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^4 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^4 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、または $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

20

30

【0195】

W^1 および W^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、同じである。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、異なる。一部の実施形態では、 W^1 は、水素または重水素であり、 W^2 は、置換または非置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 W^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 W^2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

40

【0196】

X^1 および X^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、同じである。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、異なる。一部の実施形態では、 X^1 は、水素または重水素であり、 X^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 X^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチル

50

が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X^2 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0197】

Y^1 および Y^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y^1 は、水素または重水素であり、 Y^2 は、置換または非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 Y^2 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 Y^2 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

10

【0198】

一部の実施形態では、 R^7 は、水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、およびヘキシル）、または一つ以上の重水素（例えば、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ ）などの一つ以上の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

20

【0199】

R^8 、 R^9 、および R^{10} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} の二つは、同じである。

30

【0200】

一部の実施形態では、 R^8 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^8 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^8 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^8 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。 R^8 が、置換 $C_1 \sim C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

40

50

【0201】

一部の実施形態では、 R^9 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^9 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^9 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^9 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^9 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

10

20

【0202】

一部の実施形態では、 R^{10} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{10} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{10} は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{10} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^{10} が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

30

40

【0203】

R^{11} および R^{12} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R^{11} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{11} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{11} は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{11} は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^{11} が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フ

50

ッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基(すなわち、メチル基)である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

10

【0204】

一部の実施形態では、 R^{12} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{12} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{12} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{12} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{12} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基(すなわち、メチル基)である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

20

30

【0205】

一部の実施形態では、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリアル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリアルを形成する。

【0206】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシル)、または置換 C_1-C_6 アルキルであって、限定されないが、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシルもしくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換 C_1-C_6 アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_3 アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、複数の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであっても異なってもよい。一部の実施形態では、各 R^a は、同じである。一部の実施形態では、各 R^a は異なっており、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方の R^a は $-CD_3$ である。上記に沿って、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例には、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$

40

50

、 $-\text{Sn}-\text{Pr}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、および $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ が含まれ得るが、これらに限定されない。

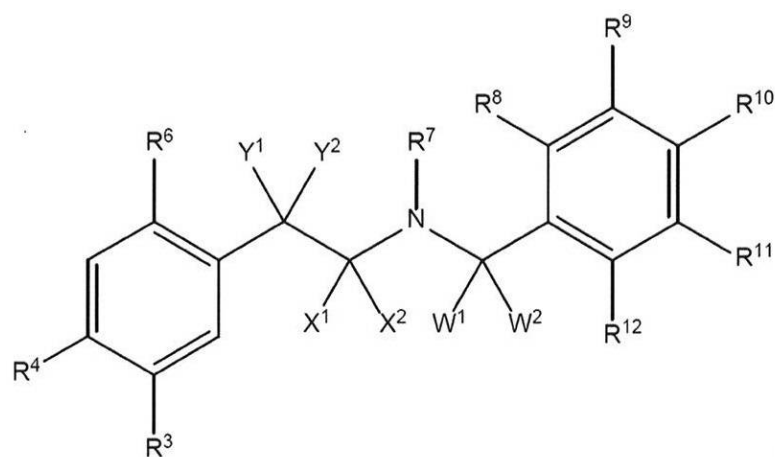
【0207】

一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0208】

一部の実施形態では、 $5\text{-HT}_2\text{A}$ 受容体作動薬は、式(V-a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化25】



式(V-a)

式中、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が独立して、水素および重水素からなる群から選択され、

R^{12} が、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 C_1-C_6 アルキル、 $-\text{OR}^a$ 、および $-\text{SR}^a$ からなる群から選択され、および

W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、および R^a は、式(V)について上記に定義した通りである。

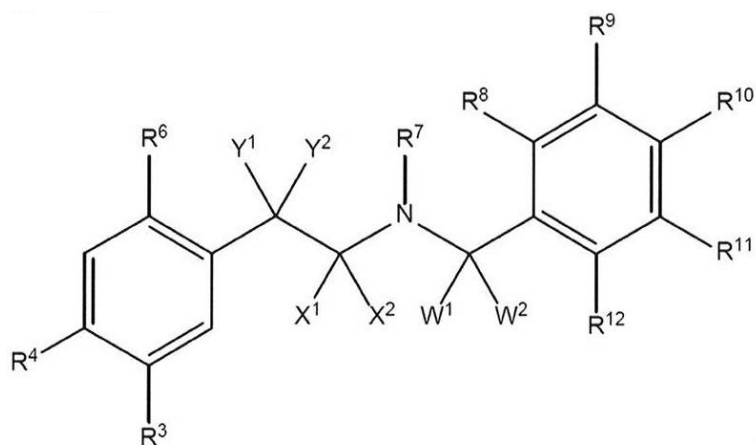
【0209】

一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0210】

一部の実施形態では、 $5\text{-HT}_2\text{A}$ 受容体作動薬は、式(V-b)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化26】



式(V-b)

式中、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は独立して、水素および重水素からなる群から選択され、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、および W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、および R^a は、式(V)について上記に定義した通りである。

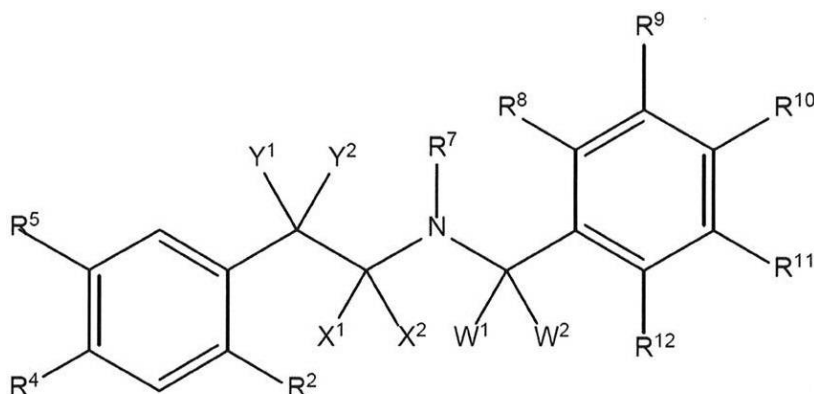
【0211】

一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0212】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、式(VI)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化27】



式(VI)

式中、

R^2 および R^5 は、 $-OR^a$ であり、

R^4 が、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^a$ 、および SR^a からなる群から選択され、

W^1 および W^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、

X^1 および X^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、

Y^1 および Y^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、

R^7 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換の C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 C_1-C_6 アルキル、 $-OR^a$ 、および SR^a からなる群から選択され、

R^{11} および R^{12} は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換された C_1-C_6 アルキル、 $-OR^a$ 、および SR^a からなる群から選択され、または R^{11} および R^{12} は随意に、それらが結合される原子と共に、非置換または置換されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、および

各 R^a が独立して、水素、重水素、および非置換または置換の C_1-C_6 アルキルからなる群から選択される。

【0213】

一部の実施形態では、 R^4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または-

Iである。一部の実施形態では、 R^4 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^4 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^4 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^4 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、または $-Br$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0214】

W^1 および W^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、同じである。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、異なる。一部の実施形態では、 W^1 は、水素または重水素であり、 W^2 は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 W^2 は、非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 W^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0215】

X^1 および X^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、同じである。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、異なる。一部の実施形態では、 X^1 は、水素または重水素であり、 X^2 は、置換または非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 X^2 は、非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 X^2 は、置換 $C_1\sim C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0216】

Y^1 および Y^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y^1 は、水素または重水素であり、 Y^2 は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 Y^2 は、非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチル

が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 Y^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0217】

一部の実施形態では、 R^7 は、水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、およびヘキシル）、または一つ以上の重水素（例えば、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ ）などの一つ以上の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルである。

10

【0218】

R^8 、 R^9 、および R^{10} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R^8 、 R^9 、および R^{10} の二つは、同じである。

【0219】

一部の実施形態では、 R^8 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^8 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^8 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^8 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^8 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

20

30

【0220】

一部の実施形態では、 R^9 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^9 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^9 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^9 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^9 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$

40

50

、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^9 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0221】

一部の実施形態では、 R^{10} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{10} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{10} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{10} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{10} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0222】

R^{11} および R^{12} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R^{11} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{11} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{11} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{11} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{11} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0223】

一部の実施形態では、 R^{12} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素

である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{12} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{12} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{12} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^{12} が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

10

【0224】

一部の実施形態では、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成する。

20

【0225】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシル）、または置換 C_1-C_6 アルキルであって、限定されないが、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルもしくはポリエーテル置換基などの極性置換基を含む好ましい置換基を有する置換 C_1-C_6 アルキル、であってもよい。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_3 アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。一部の実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。一部の実施形態では、複数の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであっても異なってもよい。一部の実施形態では、各 R^a は、同じである。一部の実施形態では、各 R^a は異なっており、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方の R^a は $-CD_3$ である。上記に沿って、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例には、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、および $-OCH_2CH_2CFH_2$ が含まれ得るが、これらに限定されない。

30

40

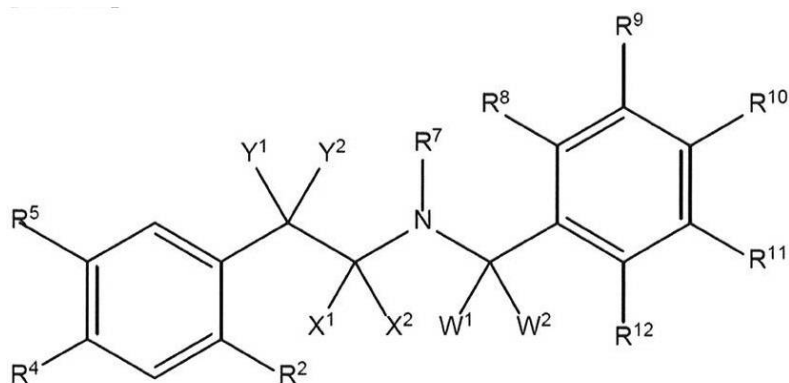
【0226】

一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0227】

一部の実施形態では、 $5-HT_2A$ 受容体作動薬は、式(VI-a)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 2 8】



式 (V I - a)

10

式中、

R^8 、 R^9 、 R^{10} 、および R^{11} が独立して、水素および重水素からなる群から選択され、

R^{12} が、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、および

W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、および R^a は、式 (V I) について上記に定義した通りである。

20

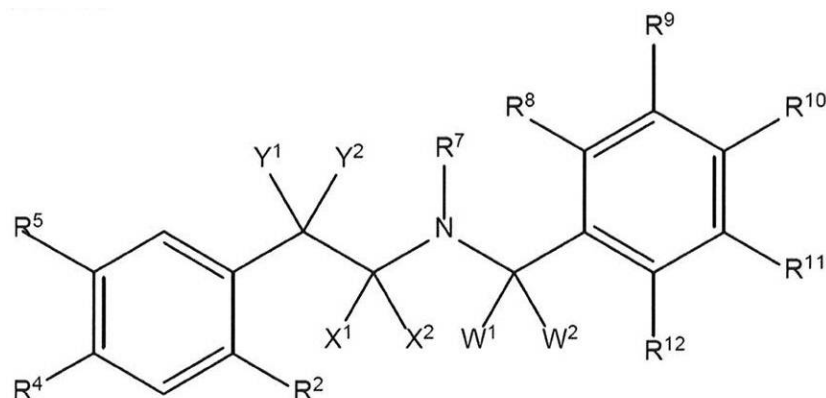
【0228】

一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0229】

一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、式 (V I - b) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 2 9】



式 (V I - b)

30

式中、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は独立して、水素および重水素からなる群から選択され、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、および

W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、および R^a は、式 (V I) について上記に定義した通りである。

40

【0230】

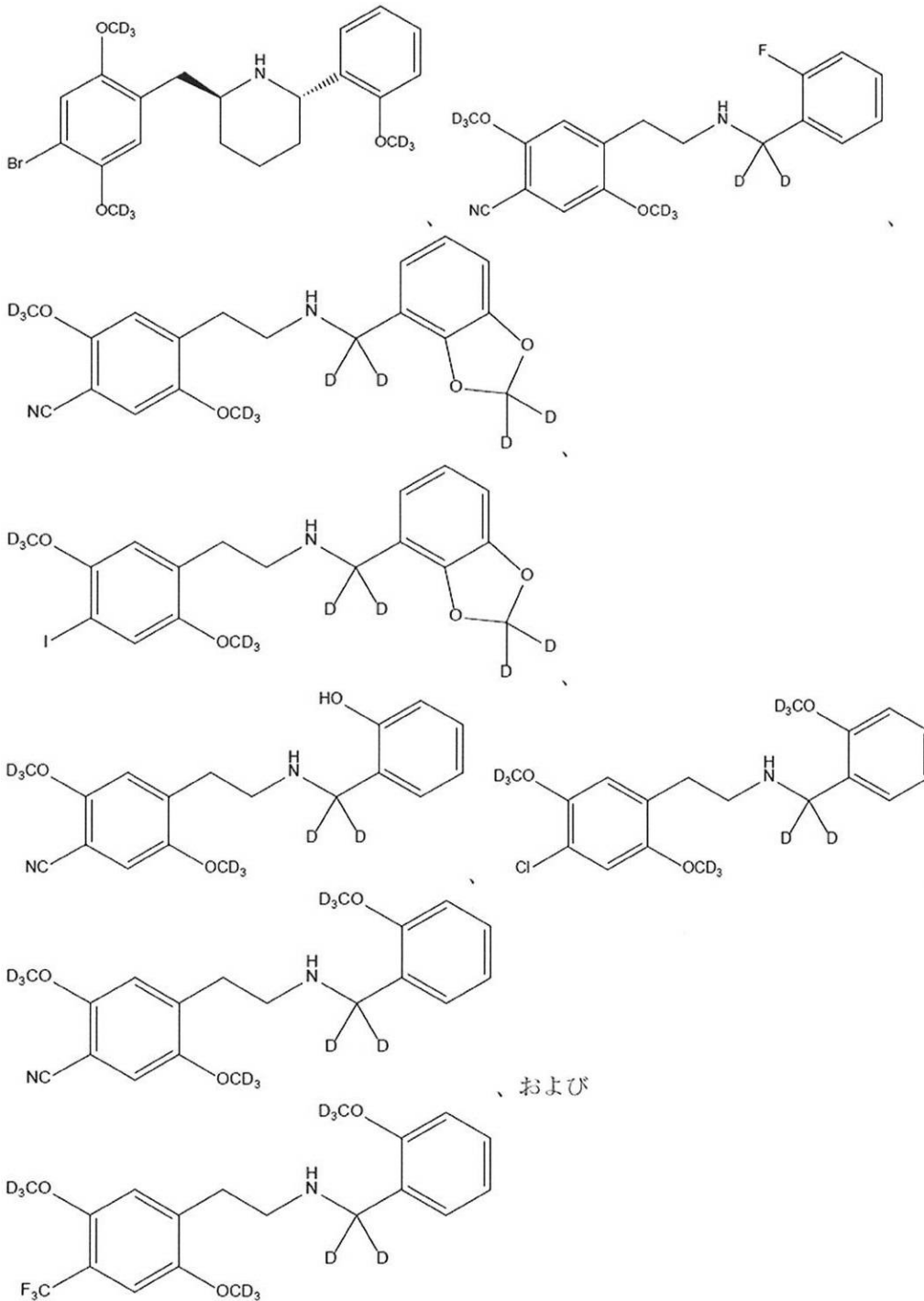
一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0231】

好ましい実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、少なくとも一つの重水素原子を有する少なくとも一つの N-置換フェネチルアミン (NSP) であり、これは、

50

【化 3 0】



10

20

30

、および

からなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

40

【0232】

また、5-HT_{2A}受容体作動薬として本明細書に開示される化合物の薬学的に許容可能な塩形態が本明細書に開示される。薬学的に許容可能な塩を形成するために使用される酸は、一酸、二酸、三酸、四酸であってもよく、またはより多くの酸基を含有してもよい。酸基は、例えば、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、または少なくとも一つの置換可能な水素原子を含む他の酸性部分であり得る。本明細書に開示される薬学的に許容可能な（酸付加）塩の調製に使用される酸の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、フェニル酢酸、アシル化アミノ酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カン

50

ファー-10-スルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）、安息香酸（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、ゲンチジン酸など）、ホウ酸、(+)-樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(-)-D-乳酸、(+)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、(+)-D-リンゴ酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、(+)-DL-マンデル酸、イセチオン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オロト酸、シュウ酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、DL-酒石酸、(+)-L-酒石酸、(-)-D-酒石酸）、チオシアン酸、プロピオン酸、吉草酸、および脂肪酸（脂肪酸および脂肪二酸を含む、例えば、アジピン（ヘキサニ）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデセン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、カプロン酸など）が含まれるが、これに限定されない。

10

【0233】

20

一部の実施形態では、塩は、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT)、5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-OH-DMT)、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT)、DMT-d₁₀ (2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄)、または5-MeO-DMT-d₁₀ (2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄)で形成される。

【0234】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、フマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。上述のものなどの望ましい物理的および薬学的特徴を提供する観点から、好ましい薬学的に許容可能な塩は、本明細書に開示される化合物のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、およびコハク酸塩であり、例えば、フマル酸塩、安息香酸塩、およびサリチル酸塩を含む5-HT_{2A}受容体作動薬である。

30

【0235】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-OH-DMT) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (DMT-d₁₀) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、5-MeO-DMT-d₁₀ (2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄) のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク

40

50

酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。

【0236】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（DMT）のフマル酸塩である。一部の実施形態では、塩は、Cu K α 放射線源を使用するXRPDによって決定される通り、7.8°、10.3°、10.9°、13.6°、15.8°、16.1°、17.0°、18.4°、19.7°、19.9°、20.6°、21.3°、21.7°、22.5°、23.9°、24.1°、25.1°、26.2°、33.6°、および34.9°からなる群から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）に少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体形態である。

10

【0237】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（DMT）の安息香酸塩である。一部の実施形態では、塩は、Cu K α 放射線源を使用するXRPDによって決定される通り、9.6°、11.1°、12.6°、13.5°、15.8°、16.1°、17.1°、17.9°、19.8°、20.1°、20.8°、21.2°、22.7°、23.8°、24.6°、26.9°、29.2°、32.3°、35.1°、および36.1°からなる群から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）に少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体形態である。

20

【0238】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（DMT）のサリチル酸塩である。一部の実施形態では、塩は、Cu K α 放射線源を使用するXRPDによって決定される通り、9.6°、10.5°、14.9°、17.1°、18.1°、19.1°、20.1°、20.7°、21.0°、21.3°、24.6°、25.6°、28.5°、28.8°、29.4°、30.3°、31.3°、32.1°、33.5°、および34.4°からなる群から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）に少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体形態である。

30

【0239】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル- d_3 ）エタン-1-アミン-1，1，2，2- d_4 （DMT- d_{10} ）のフマル酸塩である。一部の実施形態では、塩は、Cu K α 放射線源を使用するXRPDによって決定される通り、7.8°、10.3°、10.9°、13.6°、15.8°、16.1°、17.0°、18.4°、19.7°、19.9°、20.6°、21.3°、21.7°、22.5°、23.9°、24.1°、25.1°、26.2°、33.6°、および34.9°からなる群から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）に少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体形態である。

40

【0240】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル- d_3 ）エタン-1-アミン-1，1，2，2- d_4 （DMT- d_{10} ）の安息香酸塩である。一部の実施形態では、塩は、Cu K α 放射線源を使用するXRPDによって決定される通り、9.6°、11.1°、12.6°、13.5°、15.8°、16.1°、17.1°、17.9°、19.8°、20.1°、20.8°、21.2°、22.7°、23.8°、24.6°、26.9°、29.2°、32.3°、35.1°、および36.1°からなる群から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）に少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体形態である。

50

【0241】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）

-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(DMT-d₁₀)のサリチル酸塩である。一部の実施形態では、塩は、Cu K α 放射線源を使用するXRPDによって決定される通り、9.6°、10.5°、14.9°、17.1°、18.1°、19.1°、20.1°、20.7°、21.0°、21.3°、24.6°、25.6°、28.5°、28.8°、29.4°、30.3°、31.3°、32.1°、33.5°、および34.4°からなる群から選択される回折角(2 θ ±0.2°)に少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体形態である。

【0242】

一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬、またはその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくはプロドラッグは、溶媒和物の形態である。溶媒和物形態の例には、水和物、メタノール酸塩、エタノール酸塩、イソプロパノール酸塩などが含まれるが、これらに限定されず、水和物およびエタノール酸塩が好ましい。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的な量の溶媒分子から形成され得る。一つの非限定的な実施例では、水和物として、5-HT_{2A}受容体作動薬は、一水和物、二水和物などであってもよい。本明細書の化合物の溶媒和物はまた、溶液相形態を含む。したがって、一部の実施形態では、本開示は、溶媒和形態、好ましくは完全な溶媒和形態である、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬の溶液相組成物、またはその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくはプロドラッグを提供する。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩形態は、溶液相で調製することができ、それによって塩は固体として予め形成され、次いで溶媒(例えば、水)中に溶解される。あるいは、5-HT_{2A}受容体作動薬の薬学的に許容可能な塩形態は、5-HT_{2A}受容体作動薬(遊離塩基)を溶媒(例えば、水)中の適切な酸と混合し、それによって、溶媒和塩形態を原位置で形成することによって、溶液相で調製することができる。望ましい場合、これらの調製物は、溶液から油が出るなどの、顕著な分解または物理的変化なしに、水溶液、有機溶媒溶液、または混合有機溶媒水溶液の形態などの溶液として長期間保存することができる。溶液相組成物を形成するために使用され得る溶媒は、本明細書に記載されるいずれか一つ以上の溶媒、例えば、水、エタノールなどであってもよい。一部の実施形態では、溶液相組成物は、5-HT_{2A}受容体作動薬を含む水溶液相組成物、または水で溶媒和されたその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくはプロドラッグである。

【0243】

5-HT_{2A}受容体作動薬は、立体中心を含有してもよい。このような場合、化学式/名は、立体化学を参照することなく描かれる/書かれるが、化合物は異なる立体異性体形態として存在し得る。したがって、本開示は、全ての可能性のある立体異性体を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々のエナンチオマー(エナンチオマー的に純粋な化合物)、個々のジアステレオマー(ジアステレオマー的に純粋な化合物)、およびそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一のエナンチオマーとして所望される場合、それらは、当該技術分野で既知である、立体特異的合成によって、最終生成物もしくは任意の便利な中間体の分解によって、またはキラルクロマトグラフィー方法によって得られ得る。最終製品、中間体、または出発材料の分解は、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって行われてもよい。

【0244】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、非立体性である。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ラセミである。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、エナンチオマー的に純粋であることを含んで、エナンチオマー的に強化されている(一つのエナンチオマーがより高い割合で存在する)。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、単一のジアステレオマーとして提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ジアステレオマーの混合物として提供される。ジ

アステレオマーの混合物として提供される場合、混合物には、等しい混合物、または特定のジアステレオマーで強化されている混合物（一つのジアステレオマーが別のものより高いパーセンテージで存在する）が含まれ得る。

【0245】

NMDA受容体拮抗薬

本明細書で使用される場合、「NMDA受容体拮抗薬」は、N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体の作用を低減または阻害する化合物を指す。本開示での使用に適したNMDA受容体拮抗薬の非限定的な例としては、限定されるものではないが、ケタミン、亜酸化窒素、メマンチン、アマンタジン、デキストロメトルフアン（DXM）、フェンシクリジン（PCP）、メトキセタミン（MXE）、ジゾシルピン（MK-801）、またはそれらの組み合わせが挙げられ、それらには、薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグが含まれる。一部の実施形態では、併用薬物療法のNMDA受容体拮抗薬は、ケタミン、亜酸化窒素、メマンチン、およびデキストロメトルフアンからなる群から選択される少なくとも一つ、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

10

【0246】

一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、ケタミン、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグ（例えば、（S）-ケタミン）である。

【0247】

NMDA受容体拮抗薬の薬学的に許容可能な塩が、本明細書で企図される。薬学的に許容可能な塩を形成するために使用される酸は、本明細書に記載されるものである。

20

【0248】

一部の実施形態では、本開示のNMDA受容体拮抗薬、またはその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくはプロドラッグは、溶媒和物の形態である。溶媒和物形態の例には、水和物、メタノール酸塩、エタノール酸塩、イソプロパノール酸塩などが含まれるが、これらに限定されず、水和物およびエタノール酸塩が好ましい。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的な量の溶媒分子から形成され得る。一つの非限定的な実施例では、水和物として、NMDA受容体拮抗薬は、一水和物、二水和物などであってもよい。本明細書の化合物の溶媒和物はまた、溶液相形態を含む。したがって、一部の実施形態では、本開示は、溶媒和形態、好ましくは完全な溶媒和形態である、本開示のNMDA受容体拮抗薬の溶液相組成物、またはその任意の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、もしくはプロドラッグを提供する。例えば、NMDA受容体拮抗薬は、溶媒（例えば、水）への溶解を通して溶液相で調製することができる。溶液相組成物を形成するために使用され得る溶媒は、本明細書に記載されるいずれか一つ以上の溶媒、例えば、水、エタノールなどであってもよい。一部の実施形態では、溶液相組成物は、NMDA受容体拮抗薬を含む水溶液相組成物、または水で溶媒和された、その任意の塩、立体異性体、もしくはプロドラッグである。

30

【0249】

NMDA受容体拮抗薬は、例えばケタミンの場合のように、立体中心を含んでもよい。このような場合、化学式／名は、立体化学を参照することなく描かれる／書かれるが、化合物は異なる立体異性体形態として存在し得る。したがって、本開示は、全ての可能性のある立体異性体を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々のエナンチオマー（エナンチオマー的に純粋な化合物）、個々のジアステレオマー（ジアステレオマー的に純粋な化合物）、およびそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一のエナンチオマーとして所望される場合、それらは、当該技術分野で既知である、立体特異的合成によって、最終生成物もしくは任意の便利な中間体の分解によって、またはキラルクロマトグラフィー方法によって得られ得る。最終製品、中間体、または出発材料の分解は、当該技術分野で公知の任意の適切な方法によって行われてもよい。

40

【0250】

50

一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、非立体性である。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、ラセミである。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、エナンチオマー的に純粋であることを含んで、エナンチオマー的に強化される（一つのエナンチオマーが、より高い割合で存在する）。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、単一のジアステレオマーとして提供される。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、ジアステレオマーの混合物として提供される。ジアステレオマーの混合物として提供される場合、混合物には、等しい混合物、または特定のジアステレオマーで強化されている混合物（一つのジアステレオマーが別のものより高いパーセンテージで存在する）が含まれ得る。

【0251】

一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、亜酸化窒素および／またはメマンチン、好ましくは亜酸化窒素である。好ましい実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、亜酸化窒素である。

【0252】

笑気ガスとして一般的に知られる亜酸化窒素は、多くの医療用途および歯科用途で 사용되는NMDA受容体拮抗薬であり、主に外科的処置中の疼痛低減に使用される。亜酸化窒素は、即効性を有する急速かつ効果的な鎮痛ガスとして使用される。亜酸化窒素はまた、陶酔の感覚の増加、疼痛閾値の上昇、および不随意の笑いを引き起こすことが知られている解離性吸入剤である。さらに、ケタミンとは異なり、亜酸化窒素は、依存的ではない。これらの理由から、NMDA受容体拮抗薬としての亜酸化窒素の使用が好ましい。

【0253】

一部の実施形態では、併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬を、患者への投与のための単一剤形として提供することを伴う（例えば、各々が組み合わされて、患者によって吸入される単一のエアロゾルを提供するか、または各々が、単一の経皮パッチに組み合わされて、経皮的にまたは皮下に患者に送達される）。例えば、NMDA受容体拮抗薬が亜酸化窒素である場合、5-HT_{2A}受容体作動薬は、エアロゾルの液相に存在してもよく、一方で、亜酸化窒素は、エアロゾルの気相に存在してもよい。亜酸化窒素（または亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物）は、エアロゾルの発生に使用されてもよく、または発生したエアロゾルを患者に送達するために使用されるキャリアガスとして使用されてもよい。発生したエアロゾルがキャリアガスと組み合わせられると、キャリアガスはエアロゾルの気相の一部となり、すなわち、エアロゾルの液相はキャリアガスにより同伴／希釈される。一部の実施形態では、併用薬物療法は、別個の剤形として5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬を提供することを伴う。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬は、エアロゾル、好ましくはミストとして提供されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬は、治療用ガス混合物として別々に提供される。あるいは、5-HT_{2A}受容体作動薬は、注射用（例えば、静脈内）、ボラス、注入、灌流などとして提供されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬は、吸入送達のための治療用ガス混合物として提供される。

【0254】

5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど）との共作用は、複数の利益を提供し得る。例えば、NMDA受容体拮抗薬は、5-HT_{2R}の活性化効果を制御および／または低減し、それによって、過剰刺激のリスクおよび急性幻覚クライシスなどの精神有害作用の発生を低減し得る。さらに、NMDA受容体拮抗薬の投与は、5-HT_{2A}受容体作動薬の低減された治療用量の使用を可能にし、それによって、負の患者体験または用量依存性副作用の可能性を低減し得る。同様に、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与は、治療効果に必要なNMDA受容体拮抗薬の量を低減する場合があり、これは、亜酸化窒素などのNMDA受容体拮抗薬の場合、誘発された不随意の笑いおよびそれに関連する一般的な不安の感覚などの特定の副作用を軽減し得る。したがって、より少ない幻覚剤が投与されるか、またはNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど）が、幻覚剤をより効率的に機能することを可能にするかのいずれ

10

20

30

40

50

かにより、同時投与は、幻覚剤投与からの負の体験の可能性を低減すると考えられる。同様に、かかる同時投与は、治療効果に必要な NMDA 受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど）の時間または量を減少させる。

【0255】

NMDA 受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）および 5-HT_{2A} 受容体作動薬は、異なる薬理的経路を介して機能する。しかしながら、両方の経路は、最終的に mTOR（ラパマイシンの哺乳類標的、またはラパマイシンの機能的標的）でのカスケードに収束するように見える。したがって、NMDA 受容体拮抗薬と 5-HT_{2A} 受容体作動薬との間に共通の作用機序が存在するようである。具体的には、mTOR のシグナル伝達経路は、5-HT_{2A} 受容体活性化および NMDA 拮抗によって調節され得る。理論に束縛されるものではないが、mTOR 経路のこのような調節は、両方の薬剤の併用投与の即時かつ長期的な治療的および相乗的利益を裏付け得る。したがって、一部の実施形態では、幻覚的または亜幻覚的な用量での両方の薬剤の投与は、精神的な有害作用を伴わない、または最小限に抑えた治療有効性を可能にする。

【0256】

さらに、前頭前皮質（PFC）におけるニューロンの萎縮は、鬱病および関連する障害の病態生理学において重要な役割を果たしていることが見出されている。PFC における構造的および機能的可塑性の両方を促進する能力は、解離麻酔薬ケタミンの即効性抗鬱特性だけでなく、単回投与後の長期にわたる効果の基礎となっておりと仮定されている。理論に束縛されるものではないが、本明細書に開示される併用薬物療法は、樹状突起棘の密度の増加を含む神経突起形成および棘形成を相乗的に増加させることによって機能し、それによって長期的な治療利益を提供するか、またはこれに寄与し得ると考えられる。

【0257】

併用薬物療法で投与される 5-HT_{2A} 受容体作動薬と NMDA 受容体拮抗薬との比は、患者（すなわち、対象）、組み合わせの活性成分選択、剤形、および治療される特定の疾患または状態に応じて変化し得る。任意の特定の患者に対する組み合わせの特定の比率は、5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬に使用される特定の化合物の活性、患者の年齢、性別、全身健康状態、投与時間、排出速度、ならびに治療される特定の疾患または状態の重症度などの様々な因子に依存することが理解されるべきである。一部の実施形態では、患者に投与される 5-HT_{2A} 受容体作動薬と NMDA 受容体拮抗薬との重量比は、約 1 : 100 ~ 約 100 : 1 の範囲であり得、またはその間の任意の範囲、例えば、約 1 : 75 から、約 1 : 50 から、約 1 : 40 から、約 1 : 30 から、約 1 : 20 から、約 1 : 10 から、約 1 : 8 から、約 1 : 6 から、約 1 : 5 から、約 1 : 4 から、約 1 : 3 から、約 1 : 2 から、約 2 : 3 から、約 1 : 1 から、および最大約 100 : 1 まで、最大約 75 : 1 まで、最大約 50 : 1 まで、最大約 40 : 1 まで、最大約 30 : 1 まで、最大約 20 : 1 まで、最大約 10 : 1 まで、最大約 8 : 1 まで、最大約 6 : 1 まで、最大約 5 : 1 まで、最大約 4 : 1 まで、最大約 3 : 1 まで、最大約 2 : 1 まで、であり得る。特定の状況では、この範囲外の比率も用いられ得る。

【0258】

併用薬物療法は、5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）の連続的な投与を包含することが意図されており、すなわち、各活性成分は、異なる時点で投与され、ならびにこれらの活性成分、または活性成分の少なくとも二つの投与を同時に行う。同時投与は、例えば、各活性成分の固定比を有する単一剤形、または活性成分の各々について単一剤形を複数、対象に投与することによって達成され得る。5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）の投与は、単一剤形または別個の剤形であるかにかかわらず、本明細書に記載される任意の投与経路によって実施され得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬の両方は、吸入を介して、好ましくはエアロゾル（例えば、ミスト）形態で投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、静脈内（IV）投与され、NMDA 受容体拮抗薬は、吸入を介して投与される。一部の実施形態では、5-HT

2A受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬の両方は、経皮または皮下投与される。単一または別個の剤形のための薬学的に許容可能な賦形剤などの吸入のための組成物が、本明細書に記載される。

【0259】

本開示は、本明細書に開示されるNMDA受容体拮抗薬のいずれか一つ以上と組み合わせ、本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬のいずれか一つ以上を利用する併用薬物療法を提供する。併用薬物療法の例としては、以下に限定されないが、組み合わせの任意の化合物の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、または溶媒和物を含む、式(I)の化合物および亜酸化窒素、式(II)の化合物および亜酸化窒素、式(II-a)の化合物および亜酸化窒素、式(II-b)の化合物および亜酸化窒素、式(II-c)の化合物および亜酸化窒素、式(II-d)の化合物および亜酸化窒素、式(III)の化合物および亜酸化窒素、式(III-a)の化合物および亜酸化窒素、式(IV)の化合物および亜酸化窒素、式(IV-a)の化合物および亜酸化窒素、式(IV-b)の化合物および亜酸化窒素、式(V)の化合物および亜酸化窒素、式(V-a)の化合物および亜酸化窒素、式(V-b)の化合物および亜酸化窒素、式(VI)の化合物および亜酸化窒素、式(VI-a)の化合物および亜酸化窒素、式(VI-b)の化合物および亜酸化窒素、式(I)の化合物およびケタミン、式(II)の化合物およびケタミン、式(II-a)の化合物およびケタミン、式(II-b)の化合物およびケタミン、式(II-c)の化合物およびケタミン、式(II-d)の化合物およびケタミン、式(III)の化合物およびケタミン、式(III-a)の化合物およびケタミン、式(IV)の化合物およびケタミン、式(IV-a)の化合物およびケタミン、式(IV-b)の化合物およびケタミン、式(V)の化合物およびケタミン、式(V-a)の化合物およびケタミン、式(V-b)の化合物およびケタミン、式(VI)の化合物およびケタミン、式(VI-a)の化合物およびケタミン、式(VI-b)の化合物およびケタミン、を含み得る。

10

20

【0260】

併用薬物療法の具体的な例としては、以下に限定されないが、組み合わせの任意の化合物の薬学的に許容可能な塩、立体異性体、または溶媒和物を含む、プシロシビンおよび亜酸化窒素、プシロシンおよび亜酸化窒素、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)および亜酸化窒素、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)および亜酸化窒素、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)および亜酸化窒素、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)および亜酸化窒素、プシロシビンおよびケタミン、プシロシンおよびケタミン、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)およびケタミン、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)およびケタミン、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀)およびケタミン、および2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)およびケタミン、を含み得る。

30

40

【0261】

本明細書に開示される併用薬物療法では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、単一分子内で組み合わせられ得る。好ましくは、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、少なくとも一つの連結剤を介して組み合わせられる。こうした単一分子を使用した治療中、分子の5-HT_{2A}受容体作動薬部分が、5-HT_{2A}受容体に結合するか、もしくは分子のNMDA受容体拮抗薬部分が、NMDA受容体に結合するか、または両方が結合し、治療をもたらす。

【0262】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、薬学的に許容可能なプロドラッグとして組み合わせられる。本明細書で使用される場合、「薬学

50

的に許容可能なプロドラッグ」は、本開示の併用薬物療法を形成するために宿主内で代謝、例えば加水分解または酸化される化合物を指す。プロドラッグの典型的な例としては、活性化合物（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬）の機能的部分上に生物学的に不安定な保護基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグとしては、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱加水分解、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、脱リン酸化されて活性化合物を生成することができる化合物が挙げられる。プロドラッグの一例は、限定されないが、エステル、リン酸、アミド、カルバメート、または尿素などの化学結合を介して組み合わせられた5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬を含有する化合物または製剤であろう。

10

【0263】

医薬組成物

併用薬物療法で使用するための医薬組成物もまた、本明細書に開示される。医薬組成物は、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬の両方を単一剤形で含有してもよく、または5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、別個の医薬組成物で提供されてもよい。典型的には、医薬組成物はまた、薬学的に許容可能な賦形剤とともに製剤化される。

【0264】

「医薬組成物」は、活性成分と、薬学的に許容可能な賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。組成物の一つの目的は、その実施形態のいずれかにおける本明細書に開示される活性成分の、併用薬物療法を必要とする対象への投与を容易にすることである。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、医薬組成物中に存在する唯一の活性成分である。

20

【0265】

本明細書で使用される場合、「活性成分」という用語は、生物学的に活性である医薬組成物中の成分、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬として上記に記載される化合物のうちの一つ以上、NMDA受容体拮抗薬として上記に記載される化合物のうちの一つ以上、およびそれらの任意の混合物を指す。5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、それ自体、または医薬的に許容可能な賦形剤と組み合わせた活性成分を含有する医薬組成物として投与することができる。医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対して、少なくとも0.0001重量%、少なくとも0.001重量%、少なくとも0.01重量%、少なくとも0.05重量%、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも1重量%、少なくとも1.5重量%、少なくとも2重量%、少なくとも2.5重量%、少なくとも3重量%、少なくとも3.5重量%、少なくとも4重量%、少なくとも4.5重量%、少なくとも5重量%、少なくとも5.5重量%、少なくとも6重量%、少なくとも6.5重量%、少なくとも7重量%、少なくとも7.5重量%、少なくとも8重量%、少なくとも8.5重量%、少なくとも9重量%、少なくとも9.5重量%、少なくとも9.9重量%、または少なくとも99.9重量%の本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬、を含む。

30

【0266】

単位用量調製物中の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬の量は、例えば、（活性基準で）0.001mgから、0.01mgから、0.1mgから、1mgから、3mgから、5mgから、10mgから、15mgから、20mgから、25mgから、および最大100mgまで、95mgまで、90mgまで、85mgまで、80mgまで、75mgまで、70mgまで、65mgまで、60mgまで、55mgまで、50mgまで、45mgまで、40mgまで、35mgまで、30mgまでの5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を提供するように、または特定の用途、投与経路、剤形、活性成分の効力に従って、健全な医学的判断を用いて適切であるとみなされるように、変更または調整される。組成物は、所望される場合、他の適合性のある活性成分も含むことができる。

40

50

【0267】

医薬組成物が重水素化 5-HT_{2A} 受容体作動薬、例えば、少なくとも一つの重水素原子を含む、式 (I)、式 (II)、式 (II-a)、式 (II-b)、式 (II-c)、式 (II-d)、式 (III)、式 (III-a)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-b)、式 (V)、式 (V-a)、式 (V-b)、式 (VI)、式 (VI-a)、または式 (VI-b) の化合物で製剤化される実施形態では、医薬組成物は、化合物の単一のアイソトポログもしくはアイソトポログ混合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を含んでもよい。一部の実施形態では、式 (I)、式 (II)、式 (II-a)、式 (II-b)、式 (II-c)、式 (II-d)、式 (III)、式 (III-a)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-b)、式 (V)、式 (V-a)、式 (V-b)、式 (VI)、式 (VI-a)、または式 (VI-b) の対象化合物は、医薬組成物中に存在する式 (I)、式 (II)、式 (II-a)、式 (II-b)、式 (II-c)、式 (II-d)、式 (III)、式 (III-a)、式 (IV)、式 (IV-a)、式 (IV-b)、式 (V)、式 (V-a)、式 (V-b)、式 (VI)、式 (VI-a)、または式 (VI-b) の化合物のアイソトポログの総重量に基づいて、少なくとも 50 重量%、少なくとも 60 重量%、少なくとも 70 重量%、少なくとも 80 重量%、少なくとも 90 重量%、少なくとも 95 重量%、少なくとも 99 重量%の純度で医薬組成物中に存在してもよい。例えば、対象化合物として DMT-d₁₀ で製剤化された医薬組成物は、遊離塩基もしくは塩形態、立体異性体、溶媒和物、またはそれらの混合物として、例えば、DMT-d₉、DMT-d₈ などの対象化合物のアイソトポログを追加的に含有してもよい。一部の実施形態では、組成物は、遊離塩基または塩の形態のいずれかの化合物の他のアイソトポログを実質的に含まず、例えば、組成物は、化合物の他のアイソトポログの 20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 または 0.5 モルパーセント未満を有する。

10

20

【0268】

一部の実施形態では、重水素を有する化合物中の任意の位置は、重水素化部位で少なくとも 10 原子%、少なくとも 20 原子%、少なくとも 25 原子%、少なくとも 30 原子%、少なくとも 40 原子%、少なくとも 45 原子%、少なくとも 50 原子%、少なくとも 60 原子%、少なくとも 70 原子%、少なくとも 80 原子%、少なくとも 90 原子%、少なくとも 95 原子%、少なくとも 99 原子%の最小重水素組み込みを有する。

30

【0269】

5-HT_{2A} 受容体作動薬、および同様に NMDA 受容体拮抗薬は、エナンチオマー的に純粋な形態で、またはラセミ混合物として医薬組成物中に存在し得る。本明細書に記載されるように、ラセミ活性成分は、異性体の一つのモル比（約 48～約 52 モル%、または約 1：1 比）に基づいて、R-および S-立体異性体の約 50% を含有し得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、別々に産生された R-および S-立体異性体の化合物をほぼ等しいモル比（例えば、約 48～52%）で組み合わせるから形成されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、R-および S-立体異性体の別個の化合物の混合物を異なる比率で含み得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、過剰（50% を超える）の R-エナンチオマーを含む。R/S の好適なモル比は、約 1.5：1、2：1、3：1、4：1、5：1、10：1、またはそれ以上であり得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、R/S について提供される比が逆転した、過剰の S-エナンチオマーを含有することができる。他の好適な量の R/S を選択することもできる。例えば、R-エナンチオマーは、濃縮され得、例えば、少なくとも約 55%～100%、または少なくとも 65%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、約 95%、約 98%、または 100% の量で存在し得る。一部の実施形態では、S-エナンチオマーは、例えば、少なくとも約 55%～100%、または少なくとも 65%、少なくとも 75%、少なくとも 80%、少なくとも 85%、少なくとも 90%、約 95%、約 98%、または 100% の量で濃縮され得る。これら全ての例示的な実施形態間の比、ならびにそれらより大きい比および小さい比は、依然として本開示の範囲内に含まれる。

40

50

【0270】

5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、単一の医薬組成物中で組み合わせられてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）の両方は、吸入に適合する単一の医薬組成物中で、好ましくはエアロゾル（例えば、ミスト）形態で、一緒に投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬（例えば、ケタミン）の両方は、経皮または皮下投与に適合する単一の医薬組成物、例えば、経皮パッチで、一緒に投与される。

【0271】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、別個の医薬組成物として投与される。5-HT_{2A}受容体作動薬は、第一の医薬組成物を形成するために第一の薬学的に許容可能な賦形剤とともに製剤化されてもよく、NMDA受容体拮抗薬は、第二の薬学的に許容可能な賦形剤とともに製剤化されて、第二の医薬組成物を形成してもよい。5-HT_{2A}受容体作動薬を含む第一の組成物およびNMDA受容体拮抗薬を含む第二の組成物は、同時または連続的に投与されてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、5-MeO-DMT、DMT-d₁₀、5-MeO-DMT-d₁₀など）を含有する第一の医薬組成物は、静脈内投与などの非経口送達に適合され、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）を含有する第二の医薬組成物は、治療用ガス混合物などの吸入投与に適合される。

【0272】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、別個に製剤化されるが、投与直前に単一の医薬組成物に組み合わせられる。一つの非限定的な例では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、溶液として製剤化されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）は、治療用ガス混合物中で製剤化されてもよい。次いで、溶液中に溶解された5-HT_{2A}受容体作動薬の液滴を含有するエアロゾル、好ましくはミストを発生させてもよく、液滴は、NMDA受容体拮抗薬を含有する治療用ガス混合物の気相中に分散される。次いで、5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬の両方を組み合わせたエアロゾルを、吸入を介して患者に投与してもよい。別の非限定的な例では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、溶液として製剤化されてもよく、一方でNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）は、治療用ガス混合物中で製剤化されてもよい。次いで、溶液中に溶解された5-HT_{2A}受容体作動薬の液滴を含有するエアロゾル、好ましくはミストを発生させてもよく、液滴は、加熱されたヘリオックス混合物などの気相中に分散される。次いで、加熱されたヘリオックス混合物の気相中に分散された5-HT_{2A}受容体作動薬を含有するエアロゾルを、NMDA受容体拮抗薬を含有する治療用ガス混合物と組み合わせ、吸入を介して患者に投与してもよい。

【0273】

「薬学的に許容可能な賦形剤」は、連邦もしくは州政府の規制機関によって承認されたか、またはヒトなどの哺乳動物における使用のために米国薬局方もしくは他の一般的に認められた薬局方に記載されている賦形剤であり得る。本明細書の「賦形剤」という用語は、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬が哺乳動物への投与用に製剤化されるビヒクル、希釈剤、アジュバント、担体、または任意の他の補助成分もしくは支持成分を指す。かかる薬学的賦形剤は、石油、動物、植物、またはピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などの合成起源のものを含む、水および油などの液体であってもよい。薬学的賦形剤は、水、生理食塩水、アカシアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイダルシリカ、尿素などであり得る。薬学的賦形剤は、例えば、吸入を介した投与のための担体として作用するように、一つ以上のガスを含み得る。更に、補助剤、安定化剤、増粘剤、潤滑剤、味覚マスキング剤、着色剤、および他の薬学的添加剤が、例えば本明細書において以下に明記されるものなどの開示された組成物に含まれ得る。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、吸入を介した投与に有用な担体である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、以下でさらに詳

10

20

30

40

50

細に説明されるエアロゾル担体である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、静脈内投与などを介した非経口投与に有用である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、経皮または皮下投与に有用である。

【0274】

一部の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対して、0.1～99.9999重量%、好ましくは1～99.9999重量%、好ましくは5～99.99重量%、好ましくは10～99.9重量%、好ましくは15～99重量%、好ましくは20～90重量%、好ましくは30～85重量%、好ましくは40～80重量%、好ましくは50～75重量%、好ましくは60～70重量%の薬学的に許容可能な賦形剤を含有する。

【0275】

医薬組成物は、カプセル、錠剤、ピル、ペレット、のどあめ、粉末、顆粒、シロップ、エリキシル剤、溶液、懸濁液、乳剤、座薬、またはそれらの徐放性製剤、または哺乳動物への投与に適した任意の他の形態の形態を取ることができる。一部の事例では、医薬組成物は、ヒトへの経口投与または静脈内投与に適合した医薬組成物として、日常的な手順に従って投与するために製剤化される。好適な薬学的賦形剤の例およびその製剤方法は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, Chapters 86, 87, 88, 91, and 92に記述があり、これは参照により本明細書に組み込まれる。賦形剤の選択は、特定の活性成分によって、ならびに組成物を投与するために使用される特定の方法によって、部分的に決定される。したがって、医薬組成物の多種多様な適切な製剤がある。液体形態の調製物には、溶液および乳剤が含まれ、例えば、水、水／プロピレングリコール溶液、または有機溶媒である。哺乳動物に投与される時、本開示の化合物および組成物、ならびに薬学的に許容可能な賦形剤は、滅菌されていてもよい。一部の例では、例えば、対象化合物が、静脈内または吸入を介して投与されるとき、例えば、水、生理食塩水、および水性デキストロスおよびグリセロール溶液などの水媒体が、ビヒクルとして用いられる。

【0276】

以下に記載されるように、本開示の医薬組成物は、以下に適合するものを含む、固体、半固体、または液体形態での投与のために特別に製剤化され得る：

A. 経口投与、例えば、ドレンチ（水溶液または非水溶液または懸濁液）、錠剤、フィルム、またはカプセル、例えば、口腔、舌下、および全身吸収を標的とするもの、ボラス、粉末、顆粒、シロップ、舌への適用のためのペースト；

B. 例えば、滅菌溶液もしくは懸濁液、または徐放性製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内、もしくは硬膜外注射による非経口投与；

C. 局所適用／経皮投与、例えば、クリーム、軟膏、または皮膚、もしくは開口部および／もしくは腔内もしくは直腸内などの粘膜表面に適用される制御放出パッチもしくはスプレー、例えば、ペッサリー、クリーム、もしくはフォーム；

D. 遅延された、拡張された、延長された、長期化した、持続した、脈動した、制御された、加速された、高速な、標的化された、プログラムリリースされたなどの放出調節剤形および胃内保持剤形などの、放出調節剤形は、当業者に公知の従来の方法および技術に従って調製することができる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126参照)；および

E. 吸入投与、例えばエアロゾル、好ましくはミスト。

【0277】

任意の開示された医薬組成物のタンパー耐性剤形／パッケージが企図される。

【0278】

A. 経口投与

本明細書に開示される医薬組成物は、腸／胃送達経路ならびに頬側、舌側、および舌下投与などの口腔内経路の両方を含む、経口投与用の固体、半固体、または液体剤形で提供され得る。好適な経口剤形としては、錠剤、カプセル、ピル、トローチ (troche)、トローチ (lozenge)、トローチ (pastille)、カシェ、ペレット、薬用チューインガム、顆粒、原末、発泡性もしくは非発泡性の粉末または顆粒、溶液、乳剤、懸濁液、溶液、オブラート、スプリングル、エリキシル剤、およびシロップが含まれるが、これらに限定されない。活性成分に加えて、医薬組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色素移行阻害剤、甘味剤、防腐剤、酸化防止剤、溶解保護剤、安定化剤、可溶化剤、錯化剤、および香味剤を含むがこれらに限定されない、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含有し得る。

10

【0279】

結合剤または造粒剤は、錠剤に凝集性を付与し、圧縮後に錠剤が無傷のままであることを保証する。好適な結合剤または造粒剤としては、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、およびアルファ化デンプン (例えば、STARCH 1500) ;ゼラチン;糖類、例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、およびラクトース;天然および合成ガム、例えば、アカシア、アルギン酸、アルギネート、アイリッシュモスの抽出物、Panwarガム、ガッティガム、イサゴールハスクの粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン (PVP)、ビーガム、カラマツアラボガラクトタン (larch arabogalactan)、粉末トラガカント、およびグアーガム;セルロース、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC);微結晶性セルロース、例えば、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105 (FMC Corp.、Marcus Hook, Pa.) ;ならびに、それらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0280】

好適な充填剤としては、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。結合剤または充填剤は、本明細書に開示される医薬組成物中に約50~約99%重量で存在し得る。

30

【0281】

好適な希釈剤としては、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、および粉糖が含まれるが、これらに限定されない。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在すると、一部の圧縮錠剤に咀嚼により口の中で崩壊できる特性を付与することができる。このような圧縮錠剤は、咀嚼錠として使用することができる。

40

【0282】

好適な崩壊剤としては、寒天;ベントナイト;セルロース、例えば、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース;木製品;天然スポンジ;カチオン交換樹脂;アルギン酸;ガム、例えば、グアーガムおよびビーガムHV、柑橘類の果肉;架橋セルロース、例えば、クロスカルメロース;架橋ポリマー、例えば、クロスポビドン;架橋デンプン;炭酸カルシウム;微結晶性セルロース、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム;ポラクリリンカリウム;デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、およびアルファ化デンプン;粘土;アライン;ならびに、それらの混合

50

物が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類に応じて異なり、当業者に容易に認識される。本明細書に開示される医薬組成物は、例えば、約 0.5～約 15 重量%、または約 1～約 5 重量%の崩壊剤を含み得る。

【0283】

好適な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽鉱油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；グリコール、例えば、グリセロールベヘネートおよびポリエチレングリコール（PEG）；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナツツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油を含む、水素添加植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；リコポジウム、シリカまたはシリカゲル、例えば、AEROSIL（登録商標）200（W. R. Grace Co.、Baltimore, Md.）および CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co.、Boston, Mass.）；ならびに、それらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示される医薬組成物は、例えば、約 0.1～約 5 重量%の滑沢剤を含み得る。

【0284】

適切なグリダントには、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co.、Boston, Mass.）、およびアスベストを含まないタルクが含まれる。着色剤には、承認済み、認証済み、水溶性の FD & C 染料、およびアルミナ水和物に懸濁された不溶性 FD & C 染料、ならびにそれらの着色レーキおよび混合物のいずれかが含まれる。着色レーキは、水溶性色素の重金属水和酸化物への吸着による結合体であり、色素の不溶性形態をもたらす。香味剤には、果物などの植物から抽出された天然香料、ならびに例えばペパーミントおよびサリチル酸などの好ましい味覚を生じる化合物の合成ブレンドが含まれる。甘味剤には、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、および人工甘味剤、例えば、サッカリンおよびアスパルテムが含まれる。好適な乳化剤としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、および界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（TWEEN（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート 80（TWEEN（登録商標）80）、およびオレイン酸トリエタノールアミンが含まれる。懸濁剤および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが含まれる。防腐剤には、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、ならびにアルコールが含まれる。湿潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール、およびポリオキシエチレンラウリルエーテルなどが含まれる。溶剤としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、およびシロップが含まれる。乳剤に利用される非水性液体の例としては、鉱油および綿実油が含まれる。有機酸には、クエン酸および酒石酸が含まれる。二酸化炭素の供給源には、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが含まれる。

【0285】

多くの賦形剤は、同じ製剤内であっても複数の機能を果たし得ることを理解されたい。

【0286】

本明細書に開示される医薬組成物は、圧縮錠剤、錠剤粉碎剤、咀嚼トローチ、急速溶解錠剤、多重圧縮錠剤、または腸溶性コーティング錠、糖衣錠、またはフィルムコーティング錠として製剤化され得る。腸溶性コーティング錠は、胃酸の作用に抵抗するが、腸内で溶解または崩壊する物質でコーティングされた圧縮錠剤であり、したがって活性成分を胃の酸性環境から保護する。腸溶性コーティングには、脂肪酸、脂肪、フェニルサリチレート、ワックス、シェラック、アンモニア化シェラック、および酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。糖衣錠は、糖衣で囲まれた圧縮錠剤であり、不快な味覚または臭気を覆い、錠剤を酸化から保護するのに有益であり得る。フィルムコーティ

ング錠は、水溶性材料の薄い層またはフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール 4000、および酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同じ一般特性を付与する。複数の圧縮錠剤は、複数の圧縮サイクルで製造された圧縮錠剤であり、層状錠剤、圧縮コーティングまたは乾燥コーティング錠剤が含まれる。

【0287】

錠剤剤形は、粉末、結晶性、または顆粒形態の活性成分から、単独で、または結合剤、崩壊剤、放出制御ポリマー、滑沢剤、希釈剤、および／または着色剤を含む、本明細書に記載の一つ以上の賦形剤と組み合わせて調製され得る。香味剤および甘味剤は、咀嚼錠剤およびトローチの形成に特に有用である。

10

【0288】

本明細書に開示される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、またはアルギン酸カルシウムから作製され得る、軟性または硬性カプセルとして製剤化され得る。乾燥充填カプセル（DFC）としても知られる硬性ゼラチンカプセルは、二つの仕切られた部分からなり、一方が他方を覆って滑り込むため、活性成分を完全に封入する。軟質弾性カプセル（SEC）は、グリセリン、ソルビトール、または類似のポリオールの添加によって可塑化されるゼラチンシェルなどの軟質の球状シェルである。軟質ゼラチンシェルは、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有してもよい。好適な防腐剤は、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびにソルビン酸を含む、本明細書に記載のものである。本明細書に開示される液体、半固体、および固体剤形は、カプセル内に封入されてもよい。適切な液体および半固体剤形には、プロピレンカーボネート、植物油、またはトリグリセリドの溶液および懸濁液が含まれる。カプセルはまた、活性成分の溶解を改変または維持するために、当業者によって公知であるようにコーティングされてもよい。

20

【0289】

一部の実施形態では、本開示の医薬組成物は、口腔内崩壊錠（ODT）（急速崩壊性錠剤、口腔内崩壊性錠剤、または急速分散性錠剤とも呼ばれることもある）、または口腔内分散性フィルム（ODF）（またはオブラート）を含む口腔内分散性剤形（ODx）であり得る。かかる剤形は、例えば、口腔の粘膜内層を通して口腔内／経粘膜投与される場合、例えば、頬側、舌側、および舌下投与の場合、胃腸管を介した経口投与と比較して生物学的利用能が増加し、より迅速に発現し、活性成分の胃前吸収を可能にする。

30

【0290】

口腔内崩壊錠は、凍結乾燥（凍結乾燥）、成型、噴霧乾燥、大量押出成型、または圧縮などの様々な技術によって調製することができる。口腔内崩壊錠は、凍結乾燥によって調製されることが好ましい。一部の実施形態では、口腔内崩壊錠は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、約30秒未満、約20秒未満、約10秒未満、約5秒未満、または約2秒未満で崩壊する形態を指す。一部の実施形態では、口腔内崩壊錠は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、または約30秒未満で溶解する形態を指す。一部の実施形態では、口腔内崩壊錠は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、約30秒未満、約20秒未満、約10秒未満、約5秒未満、または約2秒未満で分散する形態を指す。一部の実施形態では、医薬組成物は、約30秒以下、約20秒以下、約10秒以下、約5秒以下、約2秒以下の米国薬局方（USP）崩壊試験<701>に従う崩壊時間を有する、口腔内崩壊錠（ODT）などの口腔内分散性剤形の形態である。米国薬局方（USP）崩壊試験<701>に従って、例えば、30分以内、20分以内、10分以内、5分以内、4分以内、3分以内、2分以内程度の持続放出に適合させた場合など、より長い崩壊時間を有する口腔内分散性剤形も企図される。

40

【0291】

一部の実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥ODTなどの凍結乾燥口腔内分散性剤形の形態である。一部の実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、マトリックス形成剤および本明細書に記載されるような他の賦形剤、例えば、一

50

つ以上の凍結乾燥保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などを含有する薬剤の予め凍結された水性製剤からの水を昇華させることによって多孔質マトリックスを作製することによって作製される。一部の実施形態では、口腔内分散性剤形は、成功した製剤の開発を確実にするために協働する凍結乾燥マトリックス系の二つの成分フレームワークを含む。一部の実施形態では、第一の成分は、ゼラチン、デキストラン、アルギネート、およびマルトデキストリンなどの水溶性ポリマーである。この成分は、形状を維持し、剤形（結合剤）に機械的強度を提供する。一部の実施形態では、第二の成分は、スクロース、ラクトース、マンニトール、キシリトール、微結晶性セルロース、ニリン酸カルシウム、および／またはデンプンなどのマトリックス支持／崩壊促進剤であり、これは、水溶性ポリマーによって提供される多孔質フレームワークを接着することによって作用し、口腔内分散性剤形の崩壊を促進する。一部の実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、ゼラチンおよびマンニトールを含む。一部の実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、ゼラチン、マンニトールと、凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの一つ以上とを含み、特にクエン酸について言及される。ODT製剤の非限定的な例は、Zydiss（登録商標）経口分散錠（Catalentから入手可能）である。一部の実施形態では、ODT製剤（例えば、Zydiss（登録商標）経口分散錠）は、一つ以上の水溶性ポリマー、例えば、ゼラチン、一つ以上のマトリックス材料、充填剤、または希釈剤、例えば、マンニトール、活性成分、ならびに随意に凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、および／または香味剤を含む。一部の実施形態では、ODT製剤（例えば、Zydiss（登録商標）経口分散錠）は、ゼラチン、マンニトール、活性成分、ならびにクエン酸および／または酒石酸を含む。

10

20

【0292】

一部の実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥口腔内分散性フィルム（ODF）（またはオブラート）の形態である。一部の実施形態では、医薬組成物は、湿気、酸素、および光を排除する特殊な包装によって長期保存のために保護された凍結乾燥ODFの形態である。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFは、マトリックス形成剤および本明細書に記載されるような他の溶媒、例えば、一つ以上の凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などを含有する薬剤の予め凍結された水性製剤からの水を昇華させることによって多孔質マトリックスを作製することによって作製される。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFは、薄い水溶性フィルムマトリックスを含む。一部の実施形態では、ODFは、成功した製剤の開発を確実にするために協働する凍結乾燥マトリックス系の二つの成分フレームワークを含む。一部の実施形態では、第一の成分は、ゼラチン、デキストラン、アルギネート、およびマルトデキストリンなどの水溶性ポリマーである。この成分は、形状を維持し、フィルム／オブラート（結合剤）に機械的強度を提供する。一部の実施形態では、第二の成分は、スクロースおよびマンニトールなどのマトリックス支持／崩壊促進剤であり、これは、水溶性ポリマーによって提供される多孔質フレームワークを接着することによって作用し、オブラートの崩壊を促進する。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFには、ゼラチンおよびマンニトールが含まれる。一部の実施形態では、凍結乾燥ODFは、ゼラチン、マンニトールと、凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの一つ以上とを含み、特にクエン酸について言及される。

30

40

【0293】

一部の実施形態では、ODF（またはオブラート）は、単層、二重層、または三重層を含むことができる。一部の実施形態では、単層ODFは、活性成分および一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。一部の実施形態では、二重層ODFは、第一の層に可溶化剤などの一つ以上の賦形剤、および第二の層に活性成分を含む。この構成により、活性成分を賦形剤とは別個に保存することができ、賦形剤および活性成分が単層に含まれる場合と比較して、活性成分の安定性を増加させ、場合によっては組成物の保存寿命を増加させることができる。三重層ODFについては、各層は、異なっているてもよいし、上層および下層などの二つの層が実質的に同じ組成を有しているてもよい。一部の実施形態では、下層

50

および上層は、活性成分を含むコア層を取り囲む。一部の実施形態では、下層および上層は、可溶化剤などの一つ以上の賦形剤を含み得る。一部の実施形態では、下層および上層は、同じ組成を有する。あるいは、下層および上層は、異なる賦形剤または異なる量の同じ賦形剤を含み得る。コア層は、典型的には、活性成分を含み、任意の一つ以上の賦形剤を含む。

【0294】

一部の実施形態では、活性成分に加えて、口腔内分散性剤形（ODx）中の医薬組成物は、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含み得る。例えば、一部の実施形態では、口腔内分散性剤形の医薬組成物は、薬学的に許容可能な凍結保護剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの一つ以上を含む。

10

【0295】

薬学的に許容可能な凍結保護剤の例には、二糖類、例えば、スクロースおよびトレハロース、アニオン性ポリマー、例えば、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン（SBCD）およびヒアルロン酸、ならびにヒドロキシ化シクロデキストリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0296】

薬学的に許容可能な防腐剤の例には、グリセリン、メチルパラベン、およびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、およびアルコールが含まれるが、これらに限定されない。

20

【0297】

組成物の安定性を更に増強するために作用し得る薬学的に許容可能な抗酸化物質の例としては、（１）水溶性酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸、システインまたはその塩（システイン塩酸塩）、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど、（２）油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど、および（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など、が含まれる。

【0298】

薬学的に許容可能な安定化剤の例としては、脂肪酸、脂肪族アルコール、アルコール、長鎖脂肪酸エステル、長鎖エーテル、脂肪酸の親水性誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、炭化水素、疎水性ポリマー、吸湿性ポリマー、グリセリン、メチオニン、モノチオグリセリン、アスコルビン酸、クエン酸、ポリソルベート、アルギニン、シクロデキストリン、微結晶性セルロース、変性セルロース（例えば、カルボキシメチルセルロース、ナトリウム塩）、ソルビトール、およびセルロースゲルが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0299】

薬学的に許容可能な可溶化剤（または溶解補助剤）の例としては、クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸ステアрилナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル40、精製セラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、D-レーリンゴ酸、L-アスコルビルステアリン酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコール、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、粉末寒天、グアーガム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビル、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリ（4-スチレンスルホン酸ナトリウム）、ポリビニルアセタール

40

50

ジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、ラウロマクロゴール、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、およびオクタデシル硫酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。これらのうち、ODT製剤などの一部の実施形態では、クエン酸が好ましい。

【0300】

香味剤には、果物などの植物から抽出された天然香料、および好ましい味覚および味マスキング効果を生じる化合物の合成ブレンドが含まれる。香味剤の例としては、アスパルテム、サッカリン（サッカリンのナトリウム、カリウム、またはカルシウムとして）、シクラメート（ナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩として）、スクラロース、アセスルファムK、ソウマチン、ネオヒスペリジン、ジヒドロカルコン、アンモニア化グリチルリチン、ブドウ糖、マルトデキストリン、フルクトース、レブロース、スクロース、グルコース、ワイルドオレンジピール、クエン酸、酒石酸、ウィンターグリーン油、ペパーミント油、サリチル酸メチル、スペアミント油、サッサfras油、クローブ油、シナモン、アネトール、メントール、チモール、オイゲノール、ユーカリプトール、レモン、ライム、およびレモンライムが含まれるが、これらに限定されない。

【0301】

シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル γ -シクロデキストリン、硫酸化 β -シクロデキストリン、硫酸化 α -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載の組成物の送達を増強するために有利に使用することができる。

【0302】

本明細書に開示されるのは、本明細書に開示される活性成分と、本明細書に記載される一つ以上の放出制御賦形剤または担体と、を含む、放出調節剤形の医薬組成物である。好適な放出調節用量賦形剤としては、親水性または疎水性マトリックス装置、水溶性分離層コーティング、腸溶性コーティング、浸透圧装置、多粒子装置、およびそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤または担体を含んでもよい。

【0303】

更に本明細書には、本明細書に開示される化合物と、腸溶性コーティング剤形で使用する一つ以上の放出制御賦形剤または担体と、を含む、腸溶性コーティング剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤または担体を含んでもよい。

【0304】

更に本明細書には、本明細書に開示される活性成分と、発泡性剤形で使用する一つ以上の放出制御賦形剤または担体と、を含む、発泡性剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤または担体を含んでもよい。

【0305】

更に、即時放出成分および少なくとも一つの遅延放出成分を有し、約0.1～最大約24時間（例えば、約0.1、0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、または24時間）で区切られた少なくとも二つの連続パルスの形態で活性成分を不連続に放出することができる、剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物は、本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬と、破壊性半透膜および膨潤性物質として好適な賦形剤または担体などの一つ以上の放出制御および非放出制御賦形剤または担体と、を含む。

【0306】

対象に経口投与するための剤形の医薬組成物も本明細書に開示され、それは、本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬、およびアルカリで部分的に中和され、カチオン交換能を有する胃液耐性ポリマー層材料、および胃液耐性外層を含む中間反応層に封入された、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む。

【0307】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための即時放出カプセルの形態であり、セルロース、酸化鉄、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、およびデンプングリコール酸ナトリウムを更に含み得る。

10

【0308】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための遅延放出カプセルの形態であり、セルロース、エチルセルロース、ゼラチン、ヒプロメロース、酸化鉄、および二酸化チタンを更に含み得る。

【0309】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための腸溶性コーティング遅延放出錠剤の形態であり、カルナウバロウ、クロスポビドン、ジアセチル化モノグリセリド、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フタル酸ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、水酸化ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、タルク、二酸化チタン、および黄色酸化第二鉄を更に含み得る。

20

【0310】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口投与のための腸溶性コーティング遅延放出錠剤の形態であり、ステアリン酸カルシウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化鉄、マンニトール、メタクリル酸コポリマー、ポリソルベート 80、ポビドン、プロピレングリコール、炭酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、二酸化チタン、およびクエン酸トリエチルを更に含み得る。

【0311】

本明細書に開示される医薬組成物は、乳剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、およびシロップを含む、液体ならびに半固体の剤形として製剤化され得る。乳剤は二相系であり、一つの液体が別の液体全体にわたって小さな小球の形態で分散しており、水中油型または油中水型であり得る。乳剤には、薬学的に許容可能な非水性の液体または溶媒、乳化剤、および防腐剤が含まれ得る。懸濁液には、薬学的に許容可能な懸濁剤および随意的防腐剤が含まれ得る。アルコール水溶液には、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタール（「低級」という用語は、1～6個の炭素原子を有するアルキルを意味する）、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタールなどの薬学的に許容可能なアセタール、および一つ以上の水酸基を有する水混和性溶媒、例えば、プロピレングリコールおよびエタノール、が含まれ得る。エリキシル剤は、透明、甘味、および水アルコール溶液である。シロップは、例えば、スクロースなどの糖の濃縮水溶液であり、防腐剤を含有してもよい。液体剤形の場合、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のために簡易的に測定できるように、十分な量の薬学的に許容可能な液体担体、例えば、水で希釈することができる。

30

40

【0312】

他の有用な液体および半固体の剤形には、本明細書に開示される活性成分、および1, 2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含むジアルキル化モノ-またはポリ-アルキレングリコールを含むものが含まれるが、これらに限定されず、350、550、および750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す。これらの製剤は、一つ以上の抗酸化剤、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、没食子酸プロピル、ビタミンE、ハイドロキノン

50

、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ジチオカルバメートを含み得る。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な抗酸化剤の例には以下が含まれる：（１）水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；（２）油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど、および（３）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、リン酸など、が含まれる。

10

【０３１３】

シクロデキストリン、例えば、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン、ヒドロキシエチル β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル γ -シクロデキストリン、硫酸化 β -シクロデキストリン、硫酸化 α -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル β -シクロデキストリン、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載の組成物の送達を増強するために有利に使用することができる。

【０３１４】

経口投与のために本明細書に開示される医薬組成物は、リポソーム、ミセル、ミクロスフェア、またはナノシステムの形態でも開示され得る。

【０３１５】

本明細書に開示される医薬組成物は、液体剤形に再構成される非発泡性または発泡性の顆粒および粉末として開示され得る。非発泡顆粒または粉末に使用される薬学的に許容可能な賦形剤には、希釈剤、甘味剤、および湿潤剤が含まれ得る。発泡性顆粒または粉末に使用される薬学的に許容可能な賦形剤には、有機酸および二酸化炭素源が含まれ得る。

20

【０３１６】

着色剤および香味剤は、上記の剤形の全てに使用することができる。

【０３１７】

本明細書に開示される医薬組成物は、所望の治療作用を損なわない他の活性成分、または所望の作用を補足する物質と共製剤化され得る。

【０３１８】

30

B. 非経口投与

本明細書に開示される医薬組成物は、局所投与または全身投与のために、注射、注入、灌流、または移植によって非経口的に投与され得る。本明細書で使用される場合、非経口投与には、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内、および皮下投与が含まれる。

【０３１９】

本明細書に開示される医薬組成物は、溶液、懸濁液、乳剤、ミセル、リポソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、および注射前の液体中の溶液または懸濁液に好適な固体形態を含む、非経口投与に好適な任意の剤形で製剤化され得る。かかる剤形は、薬学の当業者に公知の従来的な方法に従って調製することができる（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照）。

40

【０３２０】

非経口投与を意図する医薬組成物は、水性溶媒、水混和性溶媒、非水性溶媒、微生物の増殖に対する抗菌剤または防腐剤、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、封鎖剤またはキレート剤、凍結防止剤、凍結保護剤、増粘剤、pH調整剤、および不活性ガスを含むがこれらに限定されない、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤が含まれ得る。

【０３２１】

好適な水性溶媒としては、水、食塩水、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張ブドウ糖注射液、滅菌水注射液、ブ

50

ドウ糖および乳酸リンゲル液注射液が含まれるが、これらに限定されない。非水性溶媒には、植物由来の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、ココナッツ油およびパーム種子油の中鎖トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。水混和性溶媒には、エタノール、1, 3-ブタンジオール、液状ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドが含まれるが、これらに限定されない。

【0322】

好適な抗微生物剤または防腐剤には、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルp-ヒドロキシ安息香酸、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、ならびにソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な等張剤には、塩化ナトリウム、グリセリン、およびブドウ糖が含まれるが、これらに限定されない。好適な緩衝剤には、リン酸およびクエン酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な酸化防止剤は、重亜硫酸塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載のものである。好適な局所麻酔薬には、塩酸プロカインが含まれるが、これに限定されない。好適な懸濁剤および分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載のものである。好適な乳化剤には、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート80、およびトリエタノールアミンオレイン酸を含む、本明細書に記載されるものが含まれる。好適な封鎖剤またはキレート剤には、EDTAが含まれるが、これに限定されない。好適なpH調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な錯化剤には、c-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-3-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル 7-O-シクロデキストリン（CAPTISOL（登録商標）、CyDex、Lenexa, Kans.）を含む、シクロデキストリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0323】

本明細書に開示される医薬組成物は、単回または複数回の用量投与のために製剤化され得る。単回用量製剤は、アンプル、バイアル、またはシリンジに包装される。複数回用量の非経口製剤は、静菌性濃度または静真菌性濃度の抗微生物剤を含有する。全ての非経口製剤は、当該技術分野で公知であり、実践されているように、滅菌されていなければならない。

【0324】

一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌溶液として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、使用前に溶媒で再構成される凍結乾燥粉末および皮下注射用錠剤を含む、滅菌乾燥可溶性産物として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌懸濁液として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、使用前に溶媒で再構成される滅菌乾燥不溶性産物として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌乳剤として開示される。

【0325】

医薬組成物は、移植デポ剤として投与するために、懸濁液、固体、半固体、またはチキソトロピック液体として製剤化され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、体液に不溶性であるが、医薬組成物中の活性成分が拡散することを可能にする外側ポリマー膜によって囲まれた固体内部マトリックス中に分散される。

【0326】

好適な内部マトリックスには、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン

10

20

30

40

50

、エチレン酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、親水性ポリマー、例えば、アクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、ならびに架橋部分加水分解ポリビニルアセテートなど、が含まれる。

【0327】

適切な外側ポリマー膜には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン・プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリレートコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルとの酢酸ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロルヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーなど、が含まれる。

10

【0328】

C. 局所投与

本明細書に開示される医薬組成物は、皮膚、開口部、または粘膜に局所的に投与され得る。本明細書に記載の局所投与には、皮（内）、結膜、角膜内、眼内、眼、耳、経皮、鼻、膣、尿道、呼吸器、および直腸投与が含まれる。

【0329】

本明細書に開示される医薬組成物は、乳剤、溶液、懸濁液、クリーム、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、散布剤、ドレッシング、エリキシル剤、ローション、懸濁液、チンキ剤、ペースト、発泡体、フィルム、エアロゾル、洗浄剤、スプレー、座薬、包帯、皮膚パッチを含む、局所的または全身的効果のための局所投与に好適な任意の剤形で製剤化され得る。本明細書に開示される医薬組成物の局所製剤は、滅菌条件下で薬学的に許容可能な賦形剤と、および必要とされ得る任意の防腐剤、緩衝剤、吸収促進剤、噴射剤と混合され得る活性成分を含有し得る。リポソーム、ミセル、マイクロスフェア、ナノシステム、およびそれらの混合物も使用され得る。

20

【0330】

本明細書に開示される局所製剤での使用に好適な薬学的に許容可能な賦形剤には、水性溶媒、水混和性溶媒、非水性溶媒、微生物の増殖に対する抗菌剤または防腐剤、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、封鎖剤またはキレート剤、浸透促進剤、凍結防止剤、凍結保護剤、増粘剤、および不活性ガスが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0331】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、活性成分に加えて、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはそれらの混合物などの賦形剤を含有してもよい。

【0332】

粉末およびスプレーは、活性成分に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。噴霧は、クロロフルオロ炭化水素などの通例の噴射剤、ならびにブタンおよびプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を追加的に含有することができる。

40

【0333】

経皮的送達装置（例えば、パッチ）は、体内への活性成分の制御送達を提供するという追加的な利点を有する。すなわち、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、定常状態濃度で経皮パッチを介して投与することができ、それによって、活性成分は経時的に徐々に投与され、それに関連する薬物スパイクおよび有害事象／毒性を回避する。

50

【0334】

本明細書の経皮パッチ剤形は、治療される疾患／状態、使用される活性成分、経皮送達装置の透過およびサイズ、放出期間などに応じて、様々な量の活性成分で製剤化されてもよい。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬で製剤化された場合、単位用量調製物は、例えば、5mgから、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、100mg、95mg、90mg、85mg、80mg、75mg、70mg、65mg、60mg、55mgから変更または調整されてもよく、またはそうでなければ、特定の用途および5-HT_{2A}受容体作動薬の効力に従って、健全な医学的判断を使用して適切であるとみなされ得る。別の例では、NMDA受容体拮抗薬で製剤化された場合、単位用量調製物は、例えば、5mgから、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、5,000mg、4,000mg、3,000mg、2,000mg、1,000mg、900mg、800mg、700mg、600mg、500mg、400mg、300mg、200mgから変更または調整されてもよく、またはそうでなければ、特定の用途およびNMDA受容体拮抗薬の効力に従って、健全な医学的判断を使用して適切であるとみなされ得る。

10

【0335】

開示された5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬で製剤化された経皮パッチは、低下した毒性を有する、持続的な治療的利益を達成するためのマイクロドージングに好適であり得る。一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、セロトニン性であるが、例えば、8、24、48、72、84、96、または168時間の期間などの長期間にわたって、精神活性以下の濃度で経皮パッチを介して投与されてもよい。

20

【0336】

活性成分（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬）および随意の任意の薬学的に許容可能な賦形剤に加えて、経皮パッチはまた、当業者に公知の、感圧接着層、裏打ち、および剥離ライナーの一つ以上を含んでもよい。

【0337】

経皮パッチ剤形は、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を適切な培地に溶解または分散させることによって作製することができる。一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、感圧接着層を形成するポリマーマトリクスに直接溶解／分散され得る。こうした経皮パッチは、薬物接着（DIA）パッチと呼ばれる。好ましいDIAパッチ形態は、活性成分が感圧接着ポリマーマトリクス全体にわたって均一に分布される形態である。一部の実施形態では、活性成分は、感圧接着層とは別の活性成分およびポリマー基質を含む層中に提供されてもよい。いずれの場合でも、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、担体、透過剤／吸収促進剤、保湿剤などの適切な賦形剤と共に、皮膚全体の流動を増加させるために、随意に製剤化されてもよい。

30

【0338】

担体剤の例としては、オレイン酸、ウンデカン酸、吉草酸、ヘプタン酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、およびエイコサペンタエン酸などのC₈-C₂₂脂肪酸、オクタノール、ノナノール、オレイルアルコール、デシルアルコール、およびラウリルアルコールなどのC₈-C₂₂脂肪アルコール、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、およびラウリン酸メチルなどのC₈-C₂₂脂肪酸の低級アルキルエステル、アジピン酸ジイソプロピルなどのC₆-C₂₂二酸のジ（低）アルキルエステル、モノラウリン酸グリセリルなどのC₈-C₂₂脂肪酸のモノグリセリド、テトラヒドロフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、2-（2-エトキシエトキシ）エタノール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ポリエチレンオキシドのアルキルアリアルエーテル、ポリエチレンオキシドモノメチルエーテル、ポリエチレンオキシドジメチルエーテル、グリセロール、

40

50

酢酸エチル、アセト酢酸エステル、N-アルキルピロリドン、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンなどの誘導体、ならびに、リモネン、リナロール、ミルセン、 α -ピネンなどのピネン、カリオフィレン、シトラル、ユーコリプトールなどのテルペン／テルペノイド、その混合物を含む、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0339】

透過剤／吸収促進剤の例として、ドデシルメチルスルホキシド、オクチルメチルスルホキシド、ノニルメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシドデシルメチルスルホキシドなどのスルホキシド；ポロキサマー、CARBOPOL、およびPEMULENの一つ以上を有する水相、パルミチン酸イソプロピルおよびPPG-2ミリスチルエーテルプロピオン酸塩の一つ以上から形成された油層、およびレシチンから形成される界面活性剤-レシチンオルガノゲル（PLO）；脂肪酸、エステル、およびオレイル酸およびオレイルアルコールなどのアルコール；レブリン酸などのケト酸；グリコールおよびグリコールエーテル、例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル；その混合物を含む、が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0340】

保水剤／結晶化阻害剤の例としては、ポリビニルピロリドン-co-酢酸ビニル、ポリメタクリレート、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0341】

感圧接着層は、アクリル（アルキルアクリルを含むポリアクリレート）、ポリビニルアセテート、天然ゴムおよび合成ゴム（例えば、ポリイソブチレン）、エチレンビニルアセテートコポリマー、ポリシロキサン、ポリウレタン、可塑化ポリエーテルブロックアミドコポリマー、可塑化スチレンブタジエンゴムブロックコポリマー、およびそれらの混合物を含むが、これらに限定されないポリマーから形成されてもよい。本開示の経皮パッチに使用される感圧接着層は、アクリルポリマー感圧接着剤、好ましくはアクリルコポリマー感圧接着剤から形成される。アクリルコポリマー感圧接着剤は、一つ以上のアルキル（メタ）アクリレート（例えば、2-エチルヘキシルアクリレート）、アリール（メタ）アクリレート、アリールアルキル（メタ）アクリレート、ならびに（メタ）アクリレートと、官能基、例えば、ヒドロキシアルキル（メタ）アクリレート（例えば、ヒドロキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシプロピルアクリレート、3-ヒドロキシプロピルアクリレート、4-ヒドロキシブチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、3-ヒドロキシプロピルメタクリレート、および4-ヒドロキシブチルメタクリレート）、カルボン酸含有（メタ）アクリレート（例えば、アクリル酸）、およびアルコキシ（メタ）アクリレート（例えば、メトキシエチルアクリレートとの共重合によって得られてもよく、随意に、一つ以上の共重合性モノマー（例えば、ビニルピロリドン、酢酸ビニルなど）との共重合によって得られてもよい。アクリル感圧接着剤の特定の例としては、DURO-TAK 87-900A、DURO-TAK 87-9301、DURO-TAK 87-4098、DURO-TAK 87-2074、DURO-TAK 87-235A、DURO-TAK 87-2510、DURO-TAK 87-2287、DURO-TAK 87-4287、DURO-TAK 87-2516、DURO-TAK 387-2052、およびDURO-TAK 87-2677などのDURO-TAK製品（Henkel）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0342】

本開示の経皮パッチに使用される裏打ちは、フィルム、不織布、和紙、綿織物、編物、織物、および不織布およびフィルムの積層複合体などの可撓性の裏打ちを含んでもよい。こうした裏打ちは、皮膚と密接に接触することができ、皮膚の動きに追従することができ

50

る軟質材料と、パッチの長期使用後に皮膚の発疹および他の不快感を抑制することができる材料とで構成されることが好ましい。裏打ち材料の例には、以下に限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリスチレン、ナイロン、綿、酢酸レーヨン、レーヨン、レーヨン／ポリエチレンテレフタレート複合体と、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、アクリルポリウレタン、エステルポリウレタン、エーテルポリウレタン、スチレンーイソプレンースチレンコポリマー、スチレンーブタジエンースチレンコポリマー、スチレンーエチレンープロピレンースチレンコポリマー、スチレンブタジエンゴム、エチレンビニルアセテートコポリマー、またはセロハンなどが挙げられる。好ましい裏打ちは、活性成分を吸着または放出しない。活性成分の吸着および放出を抑制するために、活性成分の経皮吸収性を改善し、皮膚の発疹およびその他の不快感を抑制するために、裏打ちは、上記の材料から成り、水蒸気透過性を有する一つ以上の層を含むことが好ましい。裏打ちの特定の例としては、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9702、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9716、3M COTRANポリエチレン膜フィルム9720、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9728などの3M COTRAN製品を挙げることができるが、これらに限定されない。

10

【0343】

本開示の経皮パッチに使用される剥離ライナーは、剥離コーティングで処理された片側または両側を有するポリエステルフィルム、剥離コーティングで処理されたポリエチレン積層された高品質紙、および剥離コーティングで処理されたガラス紙を含みうるが、これらに限定されない。剥離コーティングは、フッ素ポリマー、シリコーン、フルオロシリコーン、または当業者に公知の任意の他の剥離コーティングであってもよい。剥離ライナーは、パッケージから経皮パッチを簡単に取り出すために、不均一な表面を持ちうる。剥離ライナーの例としては、3M SCOTCHPAK 9744、3M SCOTCHPAK 9755、3M SCOTCHPAK 9709、および3M SCOTCHPAK 1022などの3M社からのSCOTCHPAK製品を挙げることができるが、これらに限定されない。

20

【0344】

一つ以上の刺激剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、ソルビタンモノエステル、モノオレイン酸グリセリル、スパイスなど）で製剤化された乱用抑止層などの他の層も用いられ得る。

30

【0345】

経皮パッチ剤形を使用する本明細書に開示される方法は、例えば、2～96時間、または4～72時間、または8～24時間、または10～18時間、または12～14時間などの最大168時間の好ましくは長期間にわたる、少量の活性成分の全身送達を提供する。特に、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、有害または望ましくない副作用を回避できるように、少量の、安定した、および一貫した用量で送達することができる。一部の実施形態では、本開示の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、セロトン作動性であるが、精神活性以下の濃度で経皮的に投与される。

40

【0346】

したがって、中枢神経系（CNS）障害、心理的障害、または自律神経系（ANS）などのセロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患または障害、またはN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）活性によって調節される疾患または障害を治療する方法であって、経皮パッチを介して5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。ここで、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、経皮パッチの基質から（例えば、感圧接着層から）、対象の皮膚を通過して、対象の血流中に拡散することができる。

【0347】

50

例示的な薬物接着（DIA）パッチ製剤は、5～30重量%のNMDA受容体拮抗薬（例えば、ケタミンなど）、5～30重量%の5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀など）、30～70重量%の感圧接着剤（例えば、DURO-TAK 387-2052、DURO-TAK 87-2677、およびDURO-TAK 87-4098）、1～10重量%の透過剤／吸収促進剤（例えば、オレイルオレイン酸、オレイルアルコール、レブリン酸、ジエチレングリコールモノエチルエーテルなど）、ならびに5～25重量%の結晶化阻害剤（例えば、ポリビニルピロリドンアセテート、ポリメタクリレートなど）を含んでもよく、各々、DIAパッチ製剤の総重量に基づくが、多くの変形例も本明細書の教示に照らして可能であることを理解されたい。

【0348】

自動注射装置は、本明細書に開示される組成物を患者に送達する方法を提供する。本明細書に開示される組成物は、いくつかの既知の装置を介して自動注射装置を使用して患者に投与されてもよく、その非限定的なリストは、経皮、皮下、および筋肉内送達を含む。

【0349】

一部の経皮、皮下、または筋肉内適用では、本明細書に開示される組成物は、皮膚を通して吸収される。受動的経皮パッチ装置は、皮膚の外層上に配置される吸収層または膜を含むことが多い。膜は、典型的には、組成物を患者に送達するために皮膚を通して吸収されることが許容される物質の用量を含有する。典型的には、皮膚の外層を通して容易に吸収される物質のみが、こうした経皮パッチ装置で送達されてもよい。

【0350】

本明細書に開示される他の自動注射装置は、開示された組成物の送達を改善するために、皮膚透過性の増加を提供するように構成されている。皮膚への、皮膚を横切る、または筋肉内への組成物の移動を改善するために浸透性を増加させるために使用される構造の非限定的な例には、一つ以上のマイクロニードルの使用が含まれ、一部の実施形態では、本明細書に開示される組成物で被覆されうる。あるいは、中空マイクロニードルを使用して、皮膚の外層の下に、開示された組成物を送達するための流体チャネルを提供しうる。本明細書に開示される他のデバイスとしては、イオン導入、ソノフォリシス、逆イオン導入、またはそれらの組み合わせによる経皮送達、および薬剤送達を容易にするための皮膚透過性を増加させるための当技術分野で公知の他の技術が挙げられる。

【0351】

医薬組成物はまた、エレクトロポレーション、イオン泳動、フォノフォレシス、ソノフォレシス、およびマイクロ針または無針注射、例えば、POWDERJECT（商標）（Chiron Corp., Emeryville, Calif.）、およびBIOJECT（商標）（Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, Oreg.）によって局所的に投与することもできる。

【0352】

本明細書に開示される医薬組成物は、軟膏、クリーム、およびゲルの形態で開示され得る。好適な軟膏賦形剤には、例えば、ラード、ベンゾ化ラード、オリーブ油、綿実油、および他の油、白色ワセリンを含む油性または炭化水素溶媒；乳化性または吸収性溶媒、例えば、親水性ワセリン、ヒドロキシステアリン硫酸、および無水ラノリン；水除去性溶媒、例えば、親水性軟膏；様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏溶媒；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリン、ステアリン酸を含む、乳剤溶媒、油中水型（W/O）乳剤または水中油型（O/W）乳剤のいずれか（Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照されたい）が含まれる。これらの溶媒は軟化剤であるが、一般的に抗酸化物質および防腐剤の添加を必要とする。

【0353】

好適なクリーム基剤は、水中油型または油中水型であり得る。クリーム賦形剤は、水洗浄可能であり、油相、乳化剤、および水相を含有する。油相は、一般に、ワセリンおよびセチルまたはステアリルアルコールなどの脂肪酸アルコールからなる「内部」相とも呼ば

10

20

30

40

50

れる。水相は通常、必ずしもではないが、油相を超える体積であり、概して湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤であってもよい。

【0354】

ゲルは半固体の懸濁系である。単相ゲルは、液体担体全体にわたって実質的に均一に分散された有機高分子を含む。好適なゲル化剤には、架橋アクリル酸ポリマー、例えば、カルボマー、カルボキシポリアルキレン、Carbopol（登録商標）；親水性ポリマー、例えば、ポリエチレンオキシド、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマー、およびポリビニルアルコール；セルロース系ポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、メチルセルロース；ガム、例えば、トラガカントおよびキサンタンガム；アルギン酸ナトリウム、ならびに、ゼラチン、が含まれる。均一なゲルを調製するために、アルコールまたはグリセリンなどの分散剤を加えるか、またはゲル化剤を粉碎、機械的混合、および／または攪拌によって分散させることができる。

10

【0355】

本明細書に開示される医薬組成物は、座薬、ペッサリー、ブージー剤、湿布もしくはパップ剤、ペースト、粉末、ドレッシング剤、クリーム、硬膏剤、避妊薬、軟膏、溶液、乳濁液、乳剤、タンポン、ゲル、発泡体、スプレー、または浣腸の形態で直腸、尿道、膣、あるいは膣周囲に投与され得る。これらの剤形は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy（上記）に記載される従来のプロセスを使用して製造することができる。

20

【0356】

直腸、尿道、および膣の座薬は、体開口部に挿入するための固体であり、これは、通常の温度では固体であるが、体温で融解または軟化し、開口部内に活性成分を放出する。直腸及び膣の座薬に利用される薬学的に許容可能な賦形剤には、本明細書に開示される薬学的組成物を製剤化した場合に、体温付近の融点を生じる硬化剤などの基剤が含まれ、本明細書に記載の抗酸化剤には、重亜硫酸塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムが含まれる。好適な賦形剤には、ココアバター（テオブロマ油）、グリセリンゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、鯨ろう、パラフィン、白色および黄色ワックス、ならびに脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、およびトリグリセリドの適切な混合物、ヒドロゲル、例えば、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリル酸、グリセリンゼラチンが含まれるが、これらに限定されない様々な賦形剤の組み合わせが使用され得る。直腸および膣の座薬は、圧縮方法または成形によって調製され得る。直腸および膣の座薬の一般的な重量は、約2～約3gである。

30

【0357】

本明細書に開示される医薬組成物は、溶液、懸濁液、軟膏、乳剤、ゲル形成溶液、溶液用粉末、ゲル、眼内挿入物、およびインプラントの形態で眼科的に投与され得る。

【0358】

本明細書に開示される医薬組成物は、鼻腔内投与され得る。医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かいミストを生成する噴霧器などの噴霧器、またはネブライザを単独で、またはジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134A）もしくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227）などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素、ペルフルブロンなどの過フッ素化された炭化水素、および他の好適なガスなどの好適な噴射剤と組み合わせて、使用して、送達するためのエアロゾルまたは溶液の形態であり得る。医薬組成物は、単独で、またはラクトースもしくはリン脂質などの不活性担体と組み合わせた、吸入用の乾燥粉末；および点鼻剤として開示され得る。鼻腔内使用の場合、粉末は、キトサンまたはシクロデキストリンを含む生体接着剤を含み得る。

40

50

【0359】

加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ、もしくはネブライザで使用する溶液または懸濁液は、エタノール、水性エタノール、または本明細書に開示される活性成分の分散、可溶化、または徐放化のための好適な代替剤、溶媒としての噴射剤；および／またはソルビタントリオレート、オレイン酸、もしくはオリゴ乳酸などの界面活性剤を含有するように製剤化され得る。

【0360】

本明細書に開示される医薬組成物は、送達に好適なサイズ、例えば、約50マイクロメートル以下、または約10マイクロメートル以下などに微粒子化され得る。このようなサイズの粒子は、スパイラルジェット粉碎、流動床ジェット粉碎、ナノ粒子を形成するための超臨界流体処理、高圧均質化、または噴霧乾燥などの当業者に公知の粉碎方法を使用して調製され得る。

10

【0361】

吸入剤または注入剤で使用するカプセル、プリスター、カートリッジは、本明細書に開示される医薬組成物の粉末混合物；ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤；および／またはロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどの性能調整剤を含むように製剤化され得る。ラクトースは、無水であってもよく、または一水和物の形態であってもよい。他の適切な賦形剤または担体には、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロース、およびトレハロースが含まれる。吸入／鼻腔内投与のために本明細書に開示される医薬組成物は、メントールおよびレボメントールなどの好適な香味剤、またはサッカリンもしくはサッカリンナトリウムなどの甘味剤を更に含み得る。

20

【0362】

局所投与のために本明細書に開示される医薬組成物は、即時放出、または遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、およびプログラム放出を含む修飾放出となるように製剤化され得る。

【0363】

D. 放出調節剤形

本明細書に開示される医薬組成物は、放出調節剤形として製剤化され得る。本明細書で使用される場合、用語「放出調節」は、同じ経路で投与した場合の活性成分の放出速度または放出場所が即時剤形とは異なる剤形を指す。放出調節剤形の医薬組成物は、マトリックス制御放出装置、浸透圧制御放出装置、多粒子制御放出装置、イオン交換樹脂、腸溶性コーティング、多層コーティング、ミクロスフェア、リポソーム、およびこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、当業者に公知の様々な調節放出装置および方法を使用して調製することができる。活性成分の放出速度は、活性成分の粒径および多形性を変化させることによって修飾され得る。

30

【0364】

本明細書で使用される場合、即時放出とは、実質的に投与時の活性成分の放出を指す。一部の実施形態では、即時放出は、投与後1～20分以内に活性成分の溶解がある場合に生じる。溶解は、活性成分の全てまたは全て未満（例えば、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%、約99.5%、99.9%、または99.99%）であり得る。一部の実施形態では、即時放出は、投与後約1時間以内に完全または完全未満の溶解をもたらす。溶解は、対象の胃および／または腸内であり得る。一部の実施形態では、即時放出は、胃に入った後1～20分以内に活性成分の溶解をもたらす。例えば、100%の活性成分の溶解は、所定の時間内に起こり得る。一部の実施形態では、即時放出は、吸入により行われ、溶解が対象の肺で起こる。

40

【0365】

一部の実施形態では、医薬組成物は、60、50、40、30、20、10、または5分以下の治療作用の発現を有する。一部の実施形態では、医薬組成物は、120、110

50

、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、5分以下の急性効果の持続時間を有する。

【0366】

一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、放出制御組成物である。一部の実施形態では、放出制御は、胃に入った後20～180分以内に活性成分の溶解をもたらす。一部の実施形態では、放出制御は、嚥下されてから20～180分以内に活性成分の溶解がある場合に生じる。一部の実施形態では、放出制御は、腸に入った後20～180分以内に活性成分の溶解がある場合に生じる。一部の実施形態では、放出制御は、投与の1時間以上後に実質的に完全な溶解をもたらす、例えば、放出期間は、約4時間、8時間、12時間、16時間、または20時間超であり得る。一部の実施形態では、放出制御は、経口投与の1時間以上後に実質的に完全な溶解をもたらす。

10

【0367】

1. マトリックス放出制御装置

放出調節剤形で本明細書に開示される医薬組成物は、当業者に公知のマトリックス放出制御装置を使用して作製され得る (Takada et al. in "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999 参照)。

【0368】

一部の実施形態では、放出調節剤形の明細書に開示される医薬組成物は、合成ポリマー、天然ポリマーおよび誘導体、例えば、多糖類およびタンパク質を含む、水膨潤性、浸食性、または可溶性ポリマーである、溶出性マトリックス装置を使用して製剤化される。

20

【0369】

溶出性マトリックスの形成に有用な材料には、キチン、キトサン、デキストラン、およびプルラン；寒天ガム、アラビアガム、カラヤガム、ローカストビーンガム、トラガカントガム、カラギーナン、ガッティガム、グアーガム、キサンタンガム、およびスクレログルカン；デンプン、例えばデキストリンおよびマルトデキストリン；親水性コロイド、例えば、ペクチン；リン脂質、例えば、レシチン；アルギネート；プロピレングリコールアルギネート；ゼラチン；コラーゲン；およびセルロース系、例えば、エチルセルロース (EC)、メチルエチルセルロース (MEC)、カルボキシメチルセルロース (CMC)、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、セルロースアセテート (CA)、セルロースプロピオネート (CP)、セルロースブチレート (CB)、セルロースアセテートブチレート (CAB)、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートトリメリテート (HPMCAT)、およびエチルヒドロキシエチルセルロース (EHEC)；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸またはメタクリル酸のコポリマー (EUDRAGIT (登録商標)、Rohm America, Inc., Piscataway, N. J.)；ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)；ポリラクチド；L-グルタミン酸およびエチル-L-グルタミン酸のコポリマー；分解性乳酸-グリコール酸コポリマー；ポリ-D-(1-)-3-ヒドロキシ酪酸；ならびに、他のアクリル酸誘導体、例えば、ブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、(2-ジメチルアミノエチル)メタクリレート、および(トリメチルアミノエチル)メタクリレートクロリドのホモポリマーならびにコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0370】

一部の実施形態では、医薬組成物は、非溶出性マトリックス装置で製剤化される。活性成分は、不活性マトリックス中に溶解または分散され、投与されたら、主に不活性マトリックスを通じた拡散によって放出される。非溶出性マトリックス装置としての使用に好適な材料には、不溶性プラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタ

50

クリレート、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル-メタクリル酸メチルコポリマー、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレンおよびプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロルヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、エチレン/ビニルオキシエタノールコポリマー、ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコンカーボネートコポリマー；ならびに親水性ポリマー、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル、脂肪族化合物、例えば、カルナバワックス、微結晶性ワックス、トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0371】

マトリックス制御放出システムでは、所望の放出動態は、例えば、用いられるポリマーの種類、ポリマー粘度、ポリマーおよび/または活性成分の粒子サイズ、活性成分対ポリマーの比、ならびに組成物中の他の賦形剤または担体を介して制御され得る。

【0372】

放出調節剤形での本明細書に開示される医薬組成物は、直接圧縮、乾式または湿式造粒とその後の圧縮、融解造粒とその後の圧縮を含む、当業者に公知の方法によって調製され得る。

【0373】

20

2. 浸透圧制御放出装置

放出調節剤形の本明細書に開示される医薬組成物は、1チャンバーシステム、2チャンバーシステム、非対称膜技術（AMT）、および押出コアシステム（ECS）を含む浸透圧制御放出装置を使用して製造され得る。一般に、そのような装置は少なくとも二つの成分：（a）活性成分を含むコア、および（b）コアを封入する少なくとも一つの送達ポートを有する半透膜を有する。半透膜は、送達ポートを通した押出しによる薬剤放出を引き起こすように、使用時の水性環境からコアへの水の流入を制御する。

【0374】

活性成分に加えて、浸透圧装置のコアは、随意に、使用環境から装置のコアへの水輸送のための駆動力を生成する浸透圧剤を含む。浸透圧剤の一種は、「オスモポリマー」および「ヒドロゲル」とも呼ばれる水膨潤性親水性ポリマーであり、それには、親水性ビニルおよびアクリルポリマー、多糖類、例えば、アルギン酸カルシウム、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリ（アクリル）酸、ポリ（メタクリル）酸、ポリビニルピロリドン（PVP）、架橋PVP、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA/PVPコポリマー、疎水性モノマーとのPVA/PVPコポリマー、例えば、メタクリル酸メチルおよび酢酸ビニル、大きなPEOブロックを含む親水性ポリウレタン、クロスカルメロースナトリウム、カラギーナン、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）およびカルボキシエチルセルロース（CEC）、アルギン酸ナトリウム、ポリカルボフィル、ゼラチン、キサンタンガム、ならびにデンプングリコール酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【0375】

浸透圧剤の他の種類はオスモゲンであり、これは、水を吸収して周囲のコーティングのバリアを横切る浸透圧勾配に影響を与えることができる。好適なオスモゲンには、無機塩、例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、および硫酸ナトリウム；糖、例えば、ブドウ糖、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、およびキシリトール、有機酸、例えば、アス

50

コルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、および酒石酸；尿素；ならびに、それらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0376】

異なる溶解速度の浸透圧剤を使用して、活性成分が剤形から最初に送達される速度に影響を与えることができる。例えば、Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, Del.) などの非結晶性糖を使用して、最初の数時間において迅速な送達を提供して、望ましい治療効果を即座に生成し、残りの量を徐々に継続的に放出して、長期間にわたって望ましいレベルの治療または予防効果を維持することができる。この場合、活性成分は、代謝および排泄される活性成分の量を置き換えるような速度で放出される。

10

【0377】

コアはまた、剤形の性能を増強するため、または安定性もしくは処理を促進するために、本明細書に記載される多様な他の賦形剤および担体を含んでもよい。

【0378】

半透過性膜の形成に有用な材料には、生理学的に関連のあるpHで、水透過性および水不溶性である、または架橋などの化学変化によって水不溶化されやすい、様々なグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、およびセルロース誘導体が含まれる。コーティングを形成するのに有用な適切なポリマーの例には、可塑化、非可塑化、および強化酢酸セルロース(CA)、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオン酸、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース(CAB)、CAエチルカルバミン酸、CAP、CAメチルカルバミン酸、CAコハク酸、酢酸トリメリット酸セルロース(CAT)、CAジメチルアミノ酢酸、CA炭酸エチル、CAクロロ酢酸、CAシュウ酸エチル、CAメチルスルホン酸、CAブチルスルホン酸、CA-p-トルエンスルホン酸、酢酸寒天、三酢酸アミロース、ベータグルカン酢酸、ベータグルカン三酢酸、アセトアルデヒドジメチルア酢酸、ローカストビーンガムの三酢酸、水酸化エチレン酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG/PPG コポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ(アクリル)酸およびエステル、ポリ(メタクリル)酸およびエステル、ならびにそれらのコポリマー、デンブロン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、ならびに合成ワックスが含まれる。

20

30

【0379】

半透膜はまた、米国特許第5,798,119号に開示されているように、細孔が実質的にガスで充填され、水性媒体によって湿らされないが、水蒸気は透過性である疎水性微多孔膜であり得る。こうした疎水性であるが水蒸気透過性の膜は、典型的には、疎水性ポリマー、例えば、ポリアルケン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリル酸誘導体、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリハロゲン化ビニル、ポリフッ化ビニリデン、ポリビニルエステルおよびエーテル、天然ワックス、ならびに合成ワックスからなる。

40

【0380】

半透過性膜上の送達ポートは、機械的またはレーザードリルによってコーティング後に形成され得る。送達ポートは、水溶性材料のプラグの侵食によって、またはコアのくぼみ上の膜の薄い部分の破裂によって、原位置で形成され得る。更に、送達ポートは、米国特許第5,612,059号および同第5,698,220号に開示されているタイプの非対称膜コーティングの事例のように、コーティング処理中に形成され得る。

【0381】

放出される活性成分の総量および放出速度は、半透過性膜の厚さおよび多孔性、コアの組成、ならびに送達ポートの数、サイズ、および位置を介して実質的に調節され得る。

50

【0382】

浸透圧制御放出剤形の医薬組成物は、製剤の組成物の性能または処理を促進するために、本明細書に記載される追加の従来の賦形剤または担体を更に含み得る。

【0383】

浸透圧制御放出剤形は、当業者に公知の従来の方法および技術に従って調製することができる (Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記、Santus and Baker, J. Controlled Release 1995、35、1-21、Verma et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 2000、26、695-708、Verma et al., J. Controlled Release 2002、79、7-27 参照)。

10

【0384】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、活性成分および他の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含むコアをコーティングする非対称浸透膜を含む、AMT 制御放出剤形として製剤化される。AMT 制御放出剤形は、直接圧縮、乾式造粒、湿式造粒、および浸漬コーティング法を含む、当業者に公知の従来の方法および技術に従って調製することができる。

【0385】

一部の実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、活性成分、ヒドロキシセルロース、および他の薬学的に許容可能な賦形剤または担体を含むコアをコーティングする浸透膜を含む、ESC 制御放出剤形として製剤化される。

20

【0386】

3. 多粒子制御放出装置

放出調節剤形の明細書に開示される医薬組成物は、約 $10\text{ }\mu\text{m}$ ~ 約 3 mm 、約 50 m ~ 約 2.5 mm 、または約 100 m ~ 約 1 mm の直径の範囲の多数の粒子、顆粒、またはペレットを含む多粒子制御放出装置として製造され得る。このような多粒子は、湿式および乾式造粒、押出／球形化、ローラ圧縮、融解凝固を含む当業者に公知のプロセスによって、およびシードコアをスプレーコーティングすることによって製造され得る。例えば、Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994、および Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989 を参照されたい。

30

【0387】

本明細書に記載される他の賦形剤は、多粒子の処理および形成を支援するために医薬組成物とブレンドされてもよい。得られた粒子自体が多粒子装置を構成するか、または腸溶性ポリマー、水膨潤性ポリマー、および水溶性ポリマーなどの様々なフィルム形成材料によってコーティングされ得る。多粒子は、カプセルまたは錠剤として更に処理することができる。

【0388】

4. 標的送達

本明細書に開示される医薬組成物はまた、リポソーム、再封入赤血球、および抗体系送達システムを含む、治療される対象の体の特定の組織、受容体、または他の領域を標的にするように製剤化することもできる。

40

【0389】

E. 吸入投与

本明細書に開示される医薬組成物は、吸入投与、例えば、肺吸収のために製剤化され得る。適切な調製物は、溶液と乳剤であって、空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、または治療用ガス混合物を含む他のガスおよびガス混合物などのキャリアガスの有無にかかわらず、エアロゾル、好ましくはミストとして送達することができる、緩衝剤を随意に含む、例えば、水、水／プロピレングリコール溶液などの水／水混和性ビヒクル、または有機

50

溶媒である溶液と乳剤などの上述の液体形態調製物を含んでもよい。医薬組成物は、単独の、またはラクトースもしくはリン脂質などの不活性担体と組み合わせた、吸入用の乾燥粉末として製剤化され得る。

【0390】

医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かいミストを生成する噴霧器などの噴霧器、またはネブライザを単独で、またはジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン (HFA 134A) もしくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘptaフルオロプロパン (HFA 227) などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素、ペルフルブロンなどの過フッ素化された炭化水素、および他の好適なガスなどの好適な噴射剤と組み合わせて、使用して、送達するためのエアロゾルまたは溶液の形態であり得る。こうした噴射剤は、単独で、または亜酸化窒素に加えて使用されてもよい（使用される場合、活性成分および噴射剤／駆動ガスとしての二重の役割を果たしてもよい）。エアロゾル中に存在する噴射剤に対する5-HT_{2A}受容体作動薬の重量比は、典型的には、0.01:100~0.1:100、0.025:75~0.1:75、または例えば、0.05:75の範囲であるが、他の比も使用され得る。

【0391】

吸入使用に適した水溶液は、活性成分を、随意に他の水性適合性賦形剤／共溶媒とともに水中に溶解することによって調製することができる。好適な安定剤および増粘剤も添加され得る。吸入使用に適した乳剤は、活性成分を水性媒体中に可溶化させ、随意に天然ガムまたは合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、およびその他の懸濁剤などの粘性材料を用いて、疎水性媒体中に可溶化形態を分散させることによって作製することができる。

【0392】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、もしくはネブライザで使用する溶液または懸濁液は、界面活性剤もしくは他の好適な共溶媒、または本明細書に開示される活性成分の分散、可溶化、もしくは徐放化のための好適な代替剤、および随意に噴射剤を含有するように製剤化され得る。こうした界面活性剤または共溶媒には、限定されるものではないが、ポリソルベート20、60、および80；プルロニック（登録商標）F-68、F-84、およびP-103；シクロデキストリン；ポリオキシリル35ヒマシ油；ソルビタントリオレート、オレイン酸、またはオリゴ乳酸、が含まれ得る。界面活性剤および共溶媒は、典型的には、医薬組成物の約0.01重量%~約2重量%の濃度で用いられる。単純水溶液の粘性よりも大きな粘性は、一部の 경우에는、製剤を分注する際の変動を低減して、製剤の乳剤の成分の物理的分離を低減し、および／または、それ以外では、製剤を改善するのに望ましい場合がある。このような粘性構築剤は、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸およびその塩、ヒアルロン酸およびその塩、ならびに上記物質の組合せを含む。このような薬剤は、望ましい場合には、典型的には、医薬組成物の約0.01重量%~約2重量%の濃度で用いられる。

【0393】

活性成分はまた、有機溶媒または有機溶媒の水性混合物中に溶解され得る。有機溶媒は、例えば、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロメタン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、N, N-ジメチルアセトアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、エタノール、2-メトキシエタノール、メチブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエチレン、またはキシレンなど、およびそれらの組合せであり得る。有機溶媒は、エステル溶媒、ケトン溶媒、アルコール溶媒、アミド溶媒、エーテル溶媒、炭化水素溶媒などの官能

基カテゴリーに属し得、それぞれを使用することができる。

【0394】

医薬組成物はまた、例えば、乾燥粉末吸入器（DPI）を介した、吸入投与のための乾燥粉末として製剤化されてもよい。活性成分自体が粉末を形成することができ、または粉末は、薬学的に許容可能な賦形剤もしくは担体から形成され得、活性成分は、吸入時に肺の中の水分が活性成分を表面から放出して薬剤を全身吸収に供されるように、担体粉末の表面に放出可能に結合される。キャリア粒子の例としては、これらに限定されないが、ラクトースまたは他の糖で作製されたものが挙げられるが、 α -ラクトース水和物への言及がある。

【0395】

吸入に適合された医薬組成物および吸入投与のための方法に関するさらなる説明が以下に提供される。

【0396】

治療用途および方法

本開示はまた、疾患または障害を有する対象を治療するための併用薬物療法および方法を対象とし、対象に、治療有効量の5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬を投与することを含む。疾患または障害は、5-HT_{2A}受容体、NMDA受容体、または両方、例えば、神経精神疾患もしくは障害、中枢神経系（CNS）障害、および／または心理的障害と関連し得る。併用薬物療法は、例えば、わずかな陶酔を伴う治療有効性を提供し、それによって、急性幻覚クライシス（悪いトリップ）ならびに幻覚剤からの解離効果（体外離脱体験）などの精神有害作用を低減または排除することによって、このような疾患または障害を治療する場合に、活性の強化および改善された患者体験を示し得る。

【0397】

本明細書で治療される対象は、セロトニン5-HT₂受容体（例えば、5-HT_{2A}受容体）および／またはNMDA受容体に関連する疾患または障害を有し得る。

【0398】

一部の実施形態では、疾患または障害は、神経精神疾患もしくは障害である。

【0399】

一部の実施形態では、疾患または障害は、炎症性疾患もしくは障害である。

【0400】

一部の実施形態では、疾患または障害は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大鬱病性障害（MDD）、治療抵抗性鬱病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮または自殺行動を伴う大鬱病性障害、メランコリー型鬱病、非定型鬱病、気分変調症、非自殺的自傷障害（NSSID）、双極性障害および関連障害（双極性障害I型障害、双極性II型障害、気分循環性障害を含むがこれらに限定されない）、強迫性障害（OCD）、強迫行動および他の関連症状、全般性不安障害（GAD）、急性幻覚クライシス、社会不安障害、薬物使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、および他の依存性障害を含むがこれらに限定されない）、アルツハイマー病、群発頭痛および片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛および神経因性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢障害、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、摂食障害（神経性食慾不振症、神経性過食症、過食性障害などを含むがこれらに限定されない）、パラフィリア障害（小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズムまたはサディズム障害、および異性装障害などを含むがこれらに限定されない）、性的機能不全（例えば、性欲の低下）、末梢神経障害、および肥満を含むがこれらに限定されない、中枢神経系（CNS）障害および／または精神疾患／心理的障害である。

【0401】

一部の実施形態では、疾患または障害は、大鬱病性障害（MDD）である。

【0402】

一部の実施形態では、疾患または障害は、治療抵抗性鬱病（TRD）である。TRDは、本明細書では、少なくとも二つの異なる従来の抗鬱剤に対する不十分な応答を有するMDDとして定義される。

【0403】

一部の実施形態では、疾患または障害は、全般性不安障害（GAD）などの不安症である。

【0404】

一部の実施形態では、疾患または障害は、社会不安障害である。

【0405】

一部の実施形態では、疾患または障害は、強迫性障害（OCD）である。

10

【0406】

一部の実施形態では、疾患または障害は、がんに関連した鬱病および不安症である。

【0407】

一部の実施形態では、疾患または障害は、頭痛（例えば、群発頭痛、片頭痛など）である。

【0408】

一部の実施形態では、疾患または障害は、アルコール使用障害である。一部の実施形態では、疾患または障害は、オピオイド使用障害である。一部の実施形態では、疾患または障害は、アンフェタミン使用障害である。一部の実施形態では、疾患または障害は、コカイン使用障害である。一部の実施形態では、疾患または障害は、ニコチン使用（例えば、喫煙）障害であり、療法は、禁煙に使用される。

20

【0409】

一部の実施形態では、疾患または障害は、鬱病である。本開示の併用薬物療法で治療され得る鬱病のタイプには、限定されないが、大鬱病性障害（MDD）、メランコリー型鬱病、非定型鬱病、および気分変調症が含まれる。

【0410】

一部の実施形態では、疾患または障害は、自律神経系（ANS）の状態を含み得る。

【0411】

一部の実施形態では、疾患または障害には、肺障害（例えば、喘息および慢性閉塞性肺障害（COPD））が含まれる。

30

【0412】

一部の実施形態では、疾患または障害には、心臓血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）が含まれる。

【0413】

一部の実施形態では、本開示は、異なる種類の疼痛の管理を提供し、これには例えば、難治性癌疼痛などの癌疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛、オピオイド誘発性痛覚過敏およびオピオイド関連耐性、神経痛、術後／手術後の疼痛複合性局所疼痛症候群（CRPS）、ショック、四肢切断、重大な化学熱傷または熱傷、捻挫、靱帯断裂、骨折、創傷、およびその他の組織損傷歯科手術、処置、および疾患労働および配達、理学療法中、放射線中毒、後天性免疫不全症候群（AIDS）、硬膜外（または硬膜外）線維症、整形外科的疼痛、背痛、背部手術の失敗および椎弓切除の失敗、座骨神経痛、疼痛を伴う鎌状赤血球クリーゼ、関節炎、自己免疫性疾患、難治性膀胱痛、例えば、帯状疱疹の疼痛またはヘルペスの疼痛などの、特定のウイルスに関連する疼痛、急性悪心、例えば、悪心を引き起こし得る疼痛、または重度の悪心をしばしば伴う腹痛、例えば前兆を伴う片頭痛、ならびに、鬱病（例えば、急性鬱病または慢性鬱病）、疼痛を伴う鬱病、アルコール依存、急性興奮、難治性喘息、急性喘息（例えば、無関係な疼痛状態は喘息を誘発する可能性がある）、てんかん、急性脳損傷および脳卒中、アルツハイマー病およびその他の障害を含む他の状態、を含むがこれに限定されない。疼痛は、場合によっては、疼痛を引き起こした傷害または病気が治癒または消失したにもかかわらず、また場合によっては、以前の医薬品および／または治療にもかかわらず、数週間から数年続く持続性または慢性的疼痛であり得る。

40

50

さらに、本開示は、これらのタイプの疼痛または状態の任意の組み合わせの治療／管理を含む。

【0414】

一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、急性の突出痛または慢性的な疼痛の状態が発生する可能性があるワインドアップに関連する疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、癌疼痛、例えば、難治性癌疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、術後の疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、整形外科的疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、背痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、神経因性疼痛である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、歯痛である。一部の実施形態では、治療／管理される状態は、鬱病である。一部の実施形態では、治療／管理される疼痛は、オピオイド耐性患者における慢性疼痛である。

10

【0415】

一部の実施形態では、本開示は、性的機能不全の管理を提供するものであり、限定するものではないが、性的欲求障害、例えば、性欲の減少；性的覚醒障害、例えば、欲求の欠如、覚醒の欠如、性交中の疼痛、および無オルガスム症などのオルガスム障害を引き起こすもの；ならびに、勃起不全、特に、心理的因子から生じる性的機能不全障害、を含み得る。

【0416】

一部の実施形態では、疾患または障害は、NMDA受容体に関連する。N-メチル-D-アスパルテート（NMDA）活性の調節を介して治療することができ、したがって、本開示の方法で治療することができる疾患または障害としては、限定されないが、レボドパ誘導性運動障害；認知症（例えば、アルツハイマー型認知症）、耳鳴、治療抵抗性鬱病（TRD）、大鬱病性障害、メランコリー型鬱病、非定型鬱病、気分変調症、神経因性疼痛、アルツハイマー病に起因するかそれに関連する興奮、偽球効果、自閉症、眼球機能、全般性不安障害、アルツハイマー病、統合失調症、糖尿病性神経障害、急性疼痛、鬱病、双極性鬱病、自殺傾向、神経因性疼痛、および心的外傷後ストレス障害（PTSD）、が挙げられる。

20

【0417】

一部の実施形態では、疾患または障害は、精神障害または精神障害（例えば、統合失調症、気分障害、物質誘発性精神病、大鬱病性障害（MDD）、双極性障害、双極性鬱病（BDP）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、自殺念慮、不安症、強迫性障害（OCD）、および治療抵抗性鬱病（TRD）である。

30

【0418】

一部の実施形態では、疾患または障害は、神経学的障害（例えば、ハンチントン病（HD）、アルツハイマー病（AD）、または全身性エリテマトーデス（SLE））である。

【0419】

5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬の投与用量および頻度（単回または複数回用量）は、投与される活性成分のタイプおよび活性、治療される疾患／状態、投与経路；被験者の体の大きさ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満度指数、および食事、治療される疾患の症状の性質および程度、他の疾患またはその他の健康上の問題の存在、併用療法の種類、ならびに、任意の疾患または治療計画による合併症、を含むが、これに限定されない、様々な要因によって変化し得る。他の治療レジメンまたは薬剤を、本明細書に開示される方法および化合物と併せて使用することができる。

40

【0420】

ヒトで使用するための治療有効量は、動物モデルから決定されてもよい。例えば、ヒトに対する用量は、動物において有効であることが判明した濃度を達成するために製剤化され得る。ヒトにおける用量は、治療に対する応答を監視し、用量を上方または下方に調節することによって、調節され得る。

【0421】

50

用量は、対象の要件および使用される活性成分に応じて変更され得る。本明細書に提示される医薬組成物との関連で、対象に投与される用量は、経時的に対象において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。用量のサイズはまた、有害な副作用の存在、性質、および程度によって決定される。一般的に、治療は、最適用量よりも少ない、より少ない用量で開始される。その後、用量は、状況下における最適な効果に到達するまで、小さな増分で増加する。

【0422】

投与量および間隔は、治療される特定の臨床的徴候に有効な投与活性成分のレベルを提供するために個別に調整することができる。これにより、個人の疾患状態の重症度に見合う治療計画が提供されるであろう。

【0423】

併用薬物療法の投与は、全身的または局所的であり得る。一部の実施形態では、哺乳動物への投与は、5-HT_{2A}受容体作動薬、NMDA受容体拮抗薬、またはその両方の全身放出（例えば、血流中への）をもたらす。投与経路には、経口経路（例えば、経腸／胃送達、口腔内投与、例えば、頬側、舌側、および舌下経路）、非経口経路（例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内、および皮下投与）、局所経路（例えば、真皮（内）、結膜、角膜内、眼内、眼、耳介、経皮、鼻、膣、尿道、呼吸器、および直腸投与）、および吸入経路、または有益な治療応答に影響を与えるのに十分な他の経路が含まれ得る。

【0424】

併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど）の連続した投与を包含することが意図されており、すなわち、各活性成分は、異なる時点で投与され、ならびにこれらの活性成分、または活性成分のなくとも二つが、同時に投与される。同時投与は、例えば、各活性成分の固定比を有する単一剤形、または活性成分の各々について単一剤形を複数、対象に投与することによって達成され得る。連続投与または別個の医薬組成物との同時投与を通して、活性成分は、同じ経路によって、または異なる経路によって投与され得る。併用薬物療法は、5-HT_{2A}受容体作動薬の治療的関連性の期間中に、5-HT_{2A}受容体作動薬の治療的に関連する期間の直後の期間、またはそれらの任意の組み合わせにおいて、5-HT_{2A}受容体作動薬と共に、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与の前に、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）の投与を伴い得る。非限定的な例として、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）は、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与開始前に投与されてもよく、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与期間全体を通して継続してもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、連続して投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、同時であるが別々に投与される（例えば、別個の組成物、剤形、または投与経路）。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、同じ剤形で同時に投与される。

【0425】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬はそれぞれ、同じ剤形または別個の剤形で、吸入を介して投与される。好ましい実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、エアロゾル化された形態の5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に投与される、亜酸化窒素である。例えば、亜酸化窒素は、エアロゾルを介して5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に（例えば、同時に）投与されてもよく、それによって、亜酸化窒素は、エアロゾル発生のための噴射剤またはキャリアガスとして、およびエアロゾル組成物の活性成分として二重に作用し得る。吸入投与は、連続的に、例えば、任意の所望の持続時間、例えば、5分、10分、15分、20分、30分、40分、45分、50分、60分、90分、120分、150分、180分、またはその間の任意の範囲にわたって行われてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は各々、別個の剤形で吸入を介して投与される。一部の実施形態では、NMDA受容体拮抗薬は、治療用ガス混合物として投与される亜酸化窒素であり、5-HT_{2A}受容体作

10

20

30

40

50

動薬は、エアロゾル、好ましくはミストとして投与される。

【0426】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬（例えば、ケタミン）は各々、好ましくは同じ剤形、例えば、同じ経皮パッチから、経皮的にまたは皮下に投与される。

【0427】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、非経口注射（例えば、静脈内）を介して投与され、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）は、治療用ガス混合物中などの吸入を介して投与される。非経口投与される場合、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ボラス形態で、灌流として、またはボラスおよび灌流の両方として投与され得る。

10

【0428】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）が、治療用ガス混合物中などの吸入を介して投与される間に経口投与される。

【0429】

一部の実施形態では、全ての活性成分は、経口または鼻腔内投与される。

【0430】

5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬が同時に投与されるとき、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）は、同時に（例えば、同じ剤形内で投与された場合、同じエアロゾル内または同じ経皮パッチ内など）投与されてもよく、重複する時間で（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬が、例えば、亜酸化窒素を用いた吸入セッション中など、NMDA受容体拮抗薬の投与中のある時点で投与される）投与されてもよく、または重複しない時間であるが、30秒以下で分離されて投与されてもよい、すなわち、第一の活性成分（例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬）が、第二の活性成分（例えば、NMDA受容体拮抗薬）の投与の終了時間から、またはその逆で、30秒以内で分離されている。重複しない投与間の間隔は、30秒以下、20秒以下、15秒以下、10秒以下、5秒以下、4秒以下、3秒以下、2秒以下、1秒以下であってもよい。

20

【0431】

5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）は、連続的に投与され（すなわち、別々に）、その重複しない投与の間隔、すなわち、投与の開始点／終了点は、30秒、1分、2分、3分、4分、5分、10分、20分、30分、40分、50分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、8時間、10時間、12時間、18時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、またはそれ以上（例えば、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間、9週間、10週間、15週間、20週間、26週間、52週間、11～15週間、15～20週間、20～30週間、30～40週間、40～50週間、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月、12か月、1年、2年）、またはその間の任意の期間を超える範囲であり得る。連続投与については、5-HT_{2A}作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、好ましくは、30秒超から1分未満、2分未満、2分未満、3分未満、4分未満、5分未満、10分未満、15分未満、30分未満、45分未満、1時間未満、2時間未満、または4時間未満の間隔で投与される。

30

40

【0432】

投与は、連続投与スケジュール、または断続的投与スケジュールに従ってもよい。投与スケジュールは、使用される活性成分、治療される状態、投与経路などに応じて変更され得る。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬の一方または両方の投与は、一日一回（QD）、または一日2回（BID）、一日3回（TID）、一日4回（QID）以上など、一日を通して分割投与で実施され得る。一部の実施形態では、投与は、毎晩（QHS）実施され得る。一部の実施形態では、投与は、必要に応じて実施される（PRN）。投与はまた、週ベースで、例えば、週一回、週二回、週三回、週四回、

50

隔週、二週間毎などで実施されてもよい。投与スケジュールはまた、治療コース当たり定義された数の治療を指定してもよく、例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬は、治療コース当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、または8回、一緒に、または別個に同時投与されてもよい。健全な医学的判断を用いて、他の投与スケジュールもまた、適切であるとみなされ得る。

【0433】

投与は、例えば、薬剤動態および特定の対象の活性成分のクリアランス／蓄積に応じて、連続的（週に7日間の投与）または断続的であり得る。断続的な場合、スケジュールは、例えば、週に4日間の投与および3日間の休薬（休息日）、または健全な医学的判断に基づいて適切とみなされる他の任意の断続的な投与スケジュールであり得る。連続的または断続的な投与が、特定の治療コース、典型的には、少なくとも28日サイクル（1か月）にわたって継続され、これは、休薬期間の有無にかかわらず繰り返され得る。14日、18日、21日、24日、35日、42日、48日、もしくはそれ以上、またはその間の任意の範囲などの、より長いまたはより短いコースも使用することができる。コースは、対象に応じて、休薬期間なしで、または休薬期間とともに繰り返してもよい。有害事象の有無、治療に対する応答、患者の都合などに応じて、他のスケジュールも可能である。

【0434】

一部の実施形態では、本開示の併用薬物療法は、独立した療法として使用され得る。一部の実施形態では、併用薬物療法は、他の治療モダリティおよび／または薬剤を用いたアジュバント／併用療法として使用され得る。例えば、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬を用いた治療は、精神療法、心理社会的療法（例えば、認知行動療法）、および／または抗不安剤もしくは抗鬱剤（従来型）などの他の薬剤を用いた治療と併せて実施されてもよい。抗不安剤／抗鬱剤の例としては、限定するものではないが、バルビツール酸塩；アルプラゾラム、プロマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン；シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）；ベンラファキシン、デュロキセチン、アトモキセチン、デスベンラファキシン、レボミルナシبران、ミルナシبران、シブトラミン、およびトラマドールなどのセロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）；ボルチオキセチンおよびピラゾドンなどのセロトニン調節因子および刺激薬（SMS）；トラゾドンおよびネファゾドンなどのセロトニン拮抗薬および再取り込み阻害剤（SARI）；アトモキセチン、レボキセチン、およびピロキサジンなどのノルエピネフリン再取り込み阻害剤（NRIまたはNERI）；ブプロピオンなどのノルエピネフリン-ドーパミン再取り込み阻害剤；イミプラミン、ドキセピン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、およびデシプラミンなどの三環式抗鬱剤（TCA）；ミルタザピンなどの四環式抗鬱剤；フェネルジン、イソカルボキサジド、トラニルシプロミン、およびピラジドールなどのモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）；プロプラノロール、オクスプレノロール、メトプロロール、プラゾシン、クロニジン、およびグアンファシンなどの交感神経遮断薬；ブスピロン、プレガバリン、およびヒドロキシジンなどの他のもの、が挙げられる。

【0435】

投与する医師は、治療される障害または状態の一つ以上の症状の観察に基づいて、本明細書に記載される活性成分のいずれかの量およびタイミングを調整することによって、予防的または治療的な治療方法を提供することができる。本明細書に提供される教示を活用すると、実質的な毒性または有害な副作用（例えば、活性成分のいずれかの血漿濃度における鎮静剤または精神異常作用の毒性スパイクによって引き起こされる）を引き起こさず、特定の患者によって示される臨床症状を治療するのに完全に有効である、効果的な予防的または治療的治療レジメンを計画することができる。この計画は、活性成分の効力、相対的生物学的利用能、患者の体重、有害な副作用の存在および重症度、好ましい投与様式、ならびに選択された活性成分の毒性プロファイルなどの要因を考慮することによって、

活性化合物を慎重に選択することを含むべきである。一部の実施形態では、対象は、哺乳動物である。一部の実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

【0436】

本明細書に記載される治療的または予防的有効用量は、上述の様々な要因に応じて変化するが、典型的には、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を、レシピエントの体重1キログラム当たり、約0.00001mg～約10mg、または、例えば、約0.00001mg/kg、約0.00005mg/kg、約0.0001mg/kg、約0.0005mg/kg、約0.001mg/kg、約0.005mg/kg、約0.01mg/kg、約0.05mg/kg、約0.1mg/kg、約0.2mg/kg、約0.3mg/kg、約0.4mg/kg、約0.5mg/kg、約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約2.0mg/kg、約3.0mg/kg、約4.0mg/kg、約5.0mg/kg、約6.0mg/kg、約7.0mg/kg、約8.0mg/kg、約9.0mg/kg、約10.0mg/kgの任意の範囲で提供するものである。

10

【0437】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、例えば、約0.1mg/kg、約0.15mg/kg、約0.2mg/kg、約0.25mg/kg、約0.3mg/kg、約0.35mg/kg、約0.4mg/kg、約0.45mg/kg、約0.5mg/kgを超える用量から、約1mg/kg、約0.95mg/kg、約0.9mg/kg、約0.85mg/kg、約0.8mg/kg、約0.75mg/kg、約0.7mg/kg、約0.65mg/kg、約0.6mg/kg、約0.55mg/kgまでの、幻覚的用量で、NMDA受容体拮抗薬の適切な投与量と併せて投与されてもよい。

20

【0438】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀など）は、上述の用量範囲内で、例えば、約0.1mg/kg～約0.8mg/kg、または約0.2mg/kg～約0.5mg/kg、または約0.3mg/kg、治療セッション当たり単回ボラスとして対象に静脈内投与される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀など）は、上述の用量範囲内で、例えば、約0.1mg/kg～約0.8mg/kg、または約0.2mg/kg～約0.5mg/kg、または約0.45mg/kg、治療セッションの間、灌流として対象に投与される。灌流は、例えば、約5分、約10分、約20分、約30分、約40分、約50分、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間の持続時間にわたって投与されてもよい。5-HT_{2A}受容体作動薬は、約0.1mg/分、0.2mg/分、0.3mg/分、0.4mg/分、0.5mg/分、0.6mg/分、0.7mg/分、0.8mg/分、0.9mg/分、1mg/分、1.5mg/分、2mg/分、2.5mg/分、3mg/分、3.5mg/分、4mg/分、4.5mg/分、5mg/分、または医療専門家によって適切であるとみなされる速度で灌流を介して投与されてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀など）は、上述の用量範囲内、例えば、約0.1mg/kg～約0.8mg/kg、または約0.2mg/kg～約0.5mg/kg、または約0.3mg/kgのボラスとして対象に静脈内投与され、その後、上述の用量範囲内、例えば、約0.1mg/kg～約0.8mg/kg、または約0.2mg/kg～約0.5mg/kg、または約0.45mg/kgの灌流が続く。NMDA受容体拮抗薬は、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与と同時に、または連続して、例えば、亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物の吸入を介して投与されてもよい。併用薬物療法が同時に投与されない場合（一体型ではない）、NMDA受容体拮抗薬の投与は、5-HT_{2A}受容体作動薬の投与開始前に開始されることが好ましい。

30

40

【0439】

前述の幻覚的用量は、典型的には、治療の任意の1コースで1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、または8回投与される。コースは、休薬期間の有無にかかわらず、必要に応じて繰り返すことができる。こうした治療レジメンは、幻覚的用量の投与前、中、

50

および／または投与後に精神療法を伴い得る。これらの治療は、本明細書に開示される様々な精神的健康障害に適切であり得、その例には、大鬱病性障害（MDD）、治療抵抗性鬱病（TRD）、不安障害、および薬物使用障害（例えば、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、喫煙、およびコカイン使用障害）が含まれるが、これらに限定されない。

【0440】

5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、セロトニン作動性の濃度で投与されてもよいが、毒性が低下した持続的な治療的利益を達成するために亜幻覚的濃度で投与されてもよく、したがって、マイクロドージングに好適であり得る。亜幻覚的投与のための用量範囲は、活性成分の約0.00001mg/kg、約0.00005mg/kg、約0.0001mg/kg、約0.0005mg/kg、約0.001mg/kg、約0.005mg/kg、約0.006mg/kg、約0.008mg/kg、約0.009mg/kg、約0.01mg/kgから、約0.1mg/kg、約0.09mg/kg、約0.083mg/kg、0.08mg/kg、約0.075mg/kg、約0.07mg/kg、約0.06mg/kg、約0.05mg/kg、約0.04mg/kg、約0.03mg/kg、約0.02mg/kgまでであり得る。典型的には、亜幻覚的用量は、治療コース（例えば、1か月）の間、毎日投与される。しかしながら、亜幻覚的用量における用量数には制限はなく、投与は、適切とみなされる場合、頻度がより少なくても、より多くてもよい。コースは、休薬期間の有無にかかわらず、必要に応じて繰り返すことができる。

【0441】

亜幻覚的投与はまた、例えば、必要に応じて遠隔制御することができるデポ剤形、インプラント、パッチ、およびポンプを含むがこれに限定されない、修飾、制御、徐放、または持続放出剤形を介して、経皮送達、皮下投与などによって実施され得る。ここで、用量は、5-HT_{2A}受容体作動薬およびNMDA受容体拮抗薬の一方または両方の亜幻覚的血中レベルを提供するように適合される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT、DMT-d₁₀など）およびNMDA受容体拮抗薬（例えば、（S）-ケタミン）は、薬剤含有接着性（DIA）経皮パッチなどのパッチを介して経皮投与される。

【0442】

重水素化を含有する5-HT_{2A}受容体作動薬（例えば、DMT-d₁₀、5-MeO-DMT-d₁₀など）の選択は、これらの化合物が、投与後に急性的に観察される高薬物濃度を防止する一方で、治療用量を低減することを可能にする活性化化合物の脳レベルも強化する望ましい代謝分解プロファイルを有するため、亜幻覚的投与に特に有利であり得る。したがって、これらの5-HT_{2A}受容体作動薬は、セロトニン作動性であるが、例えば、心臓弁膜症に関連する5-HT_{2B}受容体の活性化に関連する毒性などの低減された毒性を伴うサブ精神活性の濃度で慢性的に投与され得る（Rothman, R. B., and Baumann, M. H., 2009, Serotonergic drugs and valvular heart disease, Expert Opin Drug Saf 8, 317-329）。

【0443】

亜幻覚的用量は、例えば、本明細書に開示される様々な疾患または障害の慢性治療に使用することができ、その例には、炎症、疼痛、および神経炎症が含まれるが、これらに限定されない。

【0444】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬とNMDA受容体拮抗薬（例えば、本明細書に開示される濃度の亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物の形態の亜酸化窒素）の同時投与は、本明細書に記載のNMDA受容体拮抗薬で送達されない用量と比較して、送達される5-HT_{2A}受容体作動薬の有効量を約2、5、10、20、30、40、50、60、70パーセント以上低減することができる。5-HT_{2A}受容体作動薬の量が少な

いと、急性幻覚クライシス（悪いトリップ）、不快な生理学的および心理的副作用、吐き気、頭痛、不安症、感情的不快感、混乱、めまい、および鎮静などの心理的障害などの副作用がより少ないまたはより重症度の低い場合がある。例えば、悪心、頭痛、不安、感情的不快感、混乱、めまい、および鎮静の量および／または重症度は、低濃度の亜酸化窒素（例えば、約5～25%のレベル）を使用する場合、低減され得る。

【0445】

併用薬物療法の有効性は、場合によっては、患者が一連の質問票に回答する臨床インタビューを通して評価されてもよく、これは、幻覚誘発性主観的効果の異なる態様の定量化を可能にする。これらの評価には、Mystical Experience Questionnaire-30 Item (MEQ-30) が含まれるが、これらに限定されない (Maclean, K. A., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. J Sci Study Relig 51, 721-737 (2012)), 5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC) (Dittrich, A. The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. Pharmacopsychiatry 31, 80-84 (1998) を参照), and the Hallucinogen Rating Scale (HRS) (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98-108 (1994) を参照)。一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、5-HT_{2A} 受容体作動薬または NMDA 受容体拮抗薬のいずれかが単独で投与されて得られたスコアと比べて、MEQ-30, 5D-ASC、および／または HRS 評価においてより大きなスコアをもたらす。

【0446】

本開示の併用薬物療法は、5-HT_{2A} 受容体作動薬または NMDA 受容体拮抗薬が単独で摂取される場合と比較して、患者が経験する急性幻覚クライシスおよび／または解離効果などの精神有害作用の発生を低減、阻害、または排除し得る。ネガティブ体験の定量化は、場合によっては、限定されるものではないが、簡易精神医学評価尺度 (BPRS)、Patient Rating Inventory of Side Effects (PRISE)、Challenging Experience Questionnaire (CEQ) (Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. J Psychopharmacol 30, 1279-1295 (2016) 参照)、および The Clinician-Administered Dissociative State Scale (CADSS)、CADSS は、治療中の解離効果を測定するために使用される、を含む評価を通して評価され得る。一部の実施形態では、本明細書に開示される併用薬物療法は、5-HT_{2A} 受容体作動薬単独の投与から得られたスコアと比較して、CEQ 評価において、特に恐怖および身体的苦痛の評価において、より低いスコアをもたらす。

10

20

30

40

50

【0447】

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量により、併用薬物療法は、患者の疾患もしくは症状の症状を改善するか、またはそうでなければ制御もしくは制限するために、慢性的に、すなわち、患者の生涯を通じて、を含む長期間にわたって投与され得る。

【0448】

患者の状態が改善する場合、医師の裁量により、併用薬物療法は継続的に与えられることもあれば、一定期間一時的に中断される（すなわち、休薬期間）こともある。

【0449】

患者の状態の改善が生じたら、必要に応じて維持用量が投与され得る。その後、用量もしくは投与頻度、またはその両方は、症状に応じて、改善された障害が維持されるレベルまで減少され得る。しかしながら、患者は、症状の再発があれば、長期にわたって断続的な治療を必要とすることがある。

【0450】

一部の実施形態では、併用薬物療法で使用されるNMDA受容体拮抗薬は、亜酸化窒素である。亜酸化窒素は、単独で、または例えば、N₂OおよびO₂；N₂Oおよび空気；N₂Oおよび医療用空気（医療用空気は窒素78%、酸素21%、他のガス1%）；N₂OおよびN₂/O₂混合物；N₂OおよびO₂濃縮医療空気；N₂OおよびHe/O₂混合物などの、治療用ガス混合物として投与されてもよい。したがって、亜酸化窒素および酸素に加えて、治療用ガス混合物は、N₂、Ar、CO₂、Ne、CH₄、He、Kr、H₂、Xe、H₂O（例えば、蒸気）などの一つ以上などの他のガスをさらに含み得る。例えば、亜酸化窒素は、N₂O、O₂、および随意に別個の圧縮ガスシリンダーからの他のガスを、吸入を介して患者に送達される治療用ガス混合物に組み合わせるブレンドシステムを使用して投与されてもよい。あるいは亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物は、例えば、加圧タンクに、または使用しやすいおよび／もしくは携帯可能な小さな加圧キャニスタに包装されてもよい。ブレンドシステムおよび／または加圧タンク／キャニスタは、5-HT_{2A}受容体作動薬のエアロゾルを発生することができる装置などの吸入装置に流体接続するように適合され得る。亜酸化窒素自体、または亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物は、エアロゾルの発生のために（すなわち、エアロゾルの気相成分として）、または患者の肺への発生したエアロゾルの移動を容易にするためのキャリアガスとして使用されてもよい。一部の実施形態では、N₂Oは、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%、10体積%、15体積%、20体積%、25体積%、30体積%、35体積%、40体積%、45体積%から、75体積%、70体積%、65体積%、60体積%、55体積%、50体積%までの範囲の濃度で治療用ガス混合物中に存在する。

【0451】

MDDおよびTRDを治療するために、以前は、亜酸化窒素および酸素の混合物が提案されてきており（例えば、Nagele, P. et al. Biol. Psych. 2015 and Nagele, P. et al. Science Transl. Med., 2021参照）、1時間の処置レジメンで、亜酸化窒素／酸素の50/50混合物および25/75混合物での有効性を示す。しかしながら、本発明者らは、より低いレベルの亜酸化窒素が、同じ期間以下にわたって、類似の有効性を提供することができ、副作用プロファイルが著しく低減することを見出した。したがって、一部の実施形態では、N₂Oは、治療用ガス混合物中に、5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に、または場合によっては、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%、10体積%、15体積%、16体積%、17体積%、18体積%、19体積%から、最大25体積%、最大24体積%、最大23体積%、最大22体積%、最大21体積%、最大20体積%までの範囲の濃度で、連続的に（別個に）投与される。一部の実施形態では、亜酸化窒素は、患者を睡眠させない濃度で用いられる。亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物は、連続的に、例えば、任意の所望の持続時間、例えば、5分、10分、15分、20分、30分、40分、45分、50分、60分、90分、120分、150分、180分、またはその間の任意の範囲などの所望の任意の期間にわたって投与され得る。

10

20

30

40

50

【0452】

併用薬物療法を、それを必要とする患者に送達する方法は、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を、吸入を介してエアロゾル、好ましくはミストで投与することを含み得る。5-HT_{2A}受容体作動薬の送達は、本明細書に記載されるように、セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患または障害、例えば、特に、中枢神経系(CNS)障害および／または心理的障害などの疾患または障害の治療に有用であり得る。好ましくは、エアロゾルは、外部から熱を加えることなく生成される(これは、振動メッシュまたは他のネブライザなどにより、エアロゾル自体の形成によって引き起こされるわずかな温度上昇を除外しないが、このようなわずかな温度上昇は、多くの場合、組成物の冷却をもたらす、薬剤の気化によって相殺され得る)。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、エアロゾル、好ましくはミストとして送達され得る。NMDA受容体拮抗薬(例えば、亜酸化窒素)は、エアロゾルの気相、または発生したエアロゾルを患者の肺に送達するために使用されるキャリアガス中に存在し得る。キャリアガスは、空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、または治療用ガス混合物を含む他のガス混合物を含むことができる。キャリアガスは、一部の場合、約50℃～約60℃に加熱されたヘリウムと酸素の混合物であり得る。エアロゾルは、噴射ガスの使用の有無にかかわらず、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、またはネブライザから発生されてもよい。好ましくは、エアロゾル組成物は、吸入療法のためにエアロゾル(例えば、ミスト)に霧化され得る、随意に噴射ガスを有する、5-HT_{2A}受容体作動薬の溶液または懸濁液を含む。エアロゾルは、NMDA受容体拮抗薬(例えば、亜酸化窒素)を含む気相を有してもよく、有しなくてもよい。

10

20

【0453】

さらに、吸入を介した投与によって、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、患者の中枢神経系に全身的に送達され得る。キャリアガス、例えば、空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、医療空気、N₂/O₂ガス混合物、O₂濃縮医療空気、または他のガスとガス混合物を、約50℃～約60℃、または約55℃～約56℃に加熱することができる。ヘリウムと酸素の混合物が担体として使用される場合、ヘリウムは、体積の約50%、60%、70%、80%もしくは90%で、酸素とヘリウムの混合物中に存在することができ、酸素は、体積の約50%、40%、30%、もしくは10%で、またはその間の任意の範囲で混合物中に存在することができる。

30

【0454】

該方法は、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を含むエアロゾルの投与前に、前治療吸入療法を施すことをさらに含み得る。前治療は、約90℃まで、約92℃まで、約94℃まで、約96℃まで、約98℃まで、約100℃まで、約105℃まで、約110℃まで、約115℃まで、約120℃まで、またはその間の任意の範囲に加熱されたヘリウムおよび酸素の混合物の吸入を介して患者に投与することを含み得る。

【0455】

方法は、(i)患者に、約90℃～約120℃に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、吸入により投与すること、その後(ii)患者に、約50℃～約60℃に加熱されたヘリウムと酸素の混合物と5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を含むエアロゾルとを吸入により投与すること、を含み、次いでステップ(i)および(ii)を繰り返す。ステップ(i)および(ii)は、1、2、3、4、5、またはそれ以上の回数で繰り返してもよい。

40

【0456】

一部の実施形態では、本開示は、中枢神経系(CNS)障害および／または心理的障害を治療する方法を提供し、吸入を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を、エアロゾル、好ましくはミストの形態で投与することを含む。5-HT_{2A}受容体作動薬は、キャリアガス、例えば、空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、または亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物を含む他のガスおよびガス混合物と共にエア

50

ロゾルとして送達され得る。ヘリウムおよび酸素の混合物を、5-HT_{2A}受容体作動薬を含むエアロゾルを患者に投与する前に、約50°C～約60°Cに加熱することができる。

【0457】

中枢神経系および／または心理的障害は、例えば、薬物使用障害（例えば、アルコール使用障害）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、および治療抵抗性鬱病（TRD）に特に言及されている、本明細書に開示されるもののいずれかであり得る。

【0458】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、吸入を介して患者の中枢神経系に送達され、経口送達と比較して、薬剤の生物学的利用能の少なくとも25%の改善、経口送達と比較して、C_{max}の少なくとも25%の増加、経口送達と比較して、T_{max}の少なくとも50%の減少、またはそれらの組み合わせをもたらす。

【0459】

併用薬物療法は、一回の吸入セッション当たり、約1μg～約100mg以上（または約1μg～約100mgの任意の範囲）の各活性成分、例えば、約1μg、2μg、5μg、6μg、10μg、13μg、15μg、20μg、30μg、40μg、50μg、60μg、70μg、80μg、90μg、100μg、110μg、120μg、130μg、140μg、150μg、160μg、170μg、180μg、190μg、200μg、210μg、220μg、230μg、240μg、250μg、260μg、270μg、280μg、290μg、300μg、400μg、500μg、1.0mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg、5.0mg、6.0mg、7.0mg、8.0mg、9.0mg、10.0mg、20.0mg、30.0mg、40.0mg、50.0mg、60.0mg、70.0mg、80.0mg、90.0mg、100.0mg、またはそれ以上の活性成分の各々の一つ以上を、吸入を介して、好ましくはミストとして、投与することができる。一部の実施形態では、対象は、一日に1、2、3、4、5回、またはそれ以上の吸入セッションを有し得る。一部の実施形態では、対象は、隔日、週二回、または週三回に、1、2、3、4、5回、またはそれ以上の吸入セッションを有することができる。一部の実施形態では、対象は、隔月、月二回、月三回、または月四回に、1、2、3、4、5回、またはそれ以上の吸入セッションを有することができる。一部の実施形態では、対象は、28日間以内などの、治療コース当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、またはそれ以上の吸入セッションを有し得る。

【0460】

エアロゾル

一部の実施形態では、エアロゾル吸入によって5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を送達する方法が提供される。エアロゾル、好ましくは、ミストは、気相として、空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、医療用空気、N₂/O₂ガス混合物、O₂濃縮医療用空気、または治療用ガス混合物を含む他のガスとガス混合物から形成され得る。キャリアガスはまた、患者の肺へのエアロゾルの送達を容易にするために使用され得る。キャリアガスは、室温で送達されてもよく、または加熱されてもよい。一部の実施形態では、エアロゾル、好ましくは5-HT_{2A}受容体作動薬を含むミストは、加熱ヘリウム-酸素（HELIOX）混合物を使用して吸入を介して送達される。ヘリウムの粘度が非常に低いため、ヘリウムと酸素の混合物は、肺領域の深部に到達し、吸入を介した用量の送達における主要な障害の一つである気道内の薬剤の沈着を低減するための非常に望ましい特徴である、層流によって特徴付けられるガス流を生成する。患者は、患者の肺の肺泡領域に入るミストとして本明細書に開示される5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を吸入することができる。活性成分は、次に、肺の肺泡領域の流体内層に送達され得、患者の血液循環に全身吸収され得る。有利なことに、これらの製剤は、肺の肺泡領域に吸入されると、血流に効果的に送達され得る。

【0461】

加熱または非加熱の気相またはキャリアガス（例えば、空気、酸素、またはヘリウム-

酸素の混合物)の送達に好適な装置には、例えば、連続モードネブライザのF l o o - M i s t (P h i l l i p s) およびH o p e (B & B M e d i c a l T e c h n o l o g i e s)、ならびに、例えば、Medipure (商標)ヘリオックス-L C Q S y s t e m (P r a x A i r) の調整器、および、例えば、P r e c i s i o n C o n t r o l F l o w (P r a x A i r) の制御ボックスなどの付属品が含まれる。一部の実施形態では、完全送達装置は、例えば、ロシア特許第R U 1 9 9 8 2 3 U 1号に記載される装置であり得る。

【0462】

本明細書で使用する用語「ヘリオックス」は、ヘリウムガス (H e) と酸素ガス (O ₂) の呼吸ガスの混合物を指す。一部の実施形態では、ヘリオックス混合物は、体積の約50%、60%、70%、80%、または90%で、ヘリウムと酸素の混合物にヘリウムを含有し、体積の約50%、40%、30%、もしくは10%、またはその間の任意の範囲で、ヘリウムと酸素の混合物に酸素を含有し得る。したがって、ヘリオックス混合物は、ヘリウムと酸素を、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10の体積比率またはその間の任意の範囲で含有し得る。一部の実施形態では、ヘリオックスは、層流傾向の増加および乱流での抵抗の減少により、気道との抵抗をより少なく生成し得る。

【0463】

ヘリオックス混合物における熱の使用は、薬剤吸収のための重要な物理的障壁の浸透性を増加させることによって、薬剤送達をさらに改善することができる。粘膜表面の加熱により、末梢血循環を改善し、間質接合部、ならびに他の機序を弛緩させることによって、浸透性が増加され得る。ヘリウムは、酸素と窒素のほぼ10倍高い熱伝導率を有し、熱伝達をより効率的に促進することができる。乾燥ヘリオックス混合物は、最大110℃まで加温される場合、前治療ステップとして安全に使用することができ、これにより、乾燥ヘリオックス混合物は、肺および気道の粘膜表面をより効率的に加熱することができる。

【0464】

様々なタイプのパーソナル吸入器が当該技術分野で公知である。一般的に、パーソナル吸入器は、固形の薬剤または化合物を加熱することの特徴とする。吸入器は、固体の薬剤または化合物をくすぶり点まで直接加熱することによって、機能することができる。固体または固体濃縮物を気化させることは、熱伝導時の対流によって行うことができる。固体濃縮物の対流加熱は、その後気化する、水または別の液体と接触する発熱体を伴う。高温蒸気が固体または固体濃縮物をくすぶり点まで直接加熱し、ユーザによって吸入される蒸気を放出する。伝導加熱は、固体または固体濃縮物と発熱体との間の直接接触を伴い、これは、固体をくすぶり点に至らしめて、蒸気を放出してユーザによって吸入される。吸入器は、肺損傷の点で喫煙を上回る利点を提示するが、気化される活性成分は、気化熱によって大幅に劣化され得る。

【0465】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、随意に加熱ヘリウム-酸素混合物と組み合わせられる5-HT_{2A}受容体作動薬を含有する水性液滴エアロゾル、好ましくはミストを生成するネブライザを介して送達される。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、5-HT_{2A}受容体作動薬を含有する水性液滴エアロゾル、好ましくはミストを生成するネブライザを介して送達され、これは亜酸化窒素を含む駆動ガスと組み合わせられる。亜酸化窒素を含む駆動ガスは、亜酸化窒素ガス自体、またはN₂OおよびO₂ ; N₂Oおよび空気 ; N₂Oおよび医療用空気 ; N₂OおよびN₂/O₂混合物 ; N₂OおよびO₂濃縮医療空気 ; などの治療用ガス混合物であってもよい。治療用ガス混合物は、N₂、Ar、CO₂、Ne、CH₄、He、Kr、H₂、Xe、H₂O (例えば、蒸気) などの一つ以上などの他のガスをさらに含み得る。一部の実施形態では、駆動ガスは、N₂Oを含む治療用ガス混合物であり、これは、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%から、10体積%、15体積%から、20体積%から、25体積%から、30体積%から、35体積%から、40体積%から、45体積%から、および最大75体積%、最

大 70 体積 % まで、最大 65 体積 %、最大 60 体積 %、最大 55 体積 %、最大 50 体積 %、またはその間の任意の範囲の濃度で存在する。駆動ガス中の（または、としての）亜酸化窒素（NMDA 受容体拮抗薬である）の存在は、開示された 5-HT_{2A} 受容体作動薬の効果を増強し、同様のレベルの効果をj得るためにより少ない 5-HT_{2A} 受容体作動薬を使用する能力を提供することができる。したがって、好ましい実施形態では、中枢神経系（CNS）障害または精神疾患を治療する方法は、ネブライザを使用する吸入を介して、エアロゾル（例えば、ミスト）として併用薬物療法を含有する医薬組成物を投与することを含む。治療は、障害または疾患の一つ以上の症状を軽減可能である。

【0466】

例えば、5-HT_{2A} 受容体作動薬の調製物を液体媒体に入れ、ネブライザなどの装置によってエアロゾルに入れることができる。一部の実施形態では、ネブライザは、例えば、空気圧縮機ネブライザ、超音波ネブライザ、振動メッシュもしくはホーンネブライザ、またはマイクロプロセッサ制御の呼気作動型ネブライザであり得る。一部の実施形態では、ネブライザ装置は、例えば、ロシア特許第 RU 199823 U 1 号に記載される装置であり得る。

【0467】

ネブライザは、溶液または懸濁液中の 5-HT_{2A} 受容体作動薬などの活性成分を、肺への送達のために、ミストなどの微細なエアロゾルに変換する装置である。ネブライザはまた、噴霧器と称され得る。噴霧することは、溶解した活性成分を、ミストなどのエアロゾル形態にすることである。噴霧化によって送達するために、活性成分は、液体媒体、例えば、水、エタノール、またはプロピレングリコール中に分散され得る。さらに、活性成分は、例えば、リボソーム、ポリマー、乳剤、ミセル、ナノ粒子、またはポリエチレニミン（PEI）などの賦形剤中で担持され得る。ネブライザ用の液体薬剤形成は、例えば、水溶液または粘性溶液であり得る。溶解された活性成分は、分散用の原動力（例えば、ガスのジェット、超音波、またはメッシュの振動）を加えた後、液滴内に含有され、その後、これが吸入される。ミストは、空気または別の気体混合物（例えば、ヘリウムおよび酸素の混合物、亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物など）などの気相で活性成分を含有する液滴を含有することができる。

【0468】

ジェットネブライザ（空気式ネブライザまたはコンプレッサネブライザとも称される）は、圧縮ガスを使用してミストを生成する。一部の実施形態では、ジェットネブライザは、マイクロプロセッサ制御の呼気作動型ネブライザであり、呼気作動型ネブライザとも称される。呼気作動型ネブライザは、継続的にミストを生じるのではなく、患者が吸入しているときにのみ、ミストを生成する。ミストは、例えば、ネブライザボウルまたはカップ内のベンチュリ管を、空気流を通過させることによって、生成され得る。ベンチュリ管は、円錐形状の管に流体を圧縮することによって、流体の流れを速めるためのシステムである。この制限では、流体は、その速度を増加させ、それによって、その圧力を減少させ、部分真空を生成しなければならない。流体が狭窄点から出ると、その圧力は、周囲またはパイプレベルの圧力へ再度増加する。これは、ネブライザボウル内の薬剤の溶液から供給管を通して液滴を引っ張る低圧領域を形成することができ、次いで、マウスピースに流れる霧状液滴の流れを生成する。空気の流れが大きくなると、粒子サイズは減少し、拍出量は増加する。放出ガスを飽和させる液滴および溶媒のために、ジェットネブライザは、ネブライザ内の薬剤溶液を冷却し、残留容量中の溶質濃度を増加させることができる。ネブライザボウルまたはカップ内のバッフルは、より大きな粒子によって影響を受け得、それらを保持し、ネブライザボウルまたはカップ内の溶液に戻し、再噴霧化させる。対象が吸入する際のネブライザボウルを通る空気の同伴により、吸気中のミスト出量が増加する可能性がある。ミストの生成は、粒子サイズの分布が小さいほど起こりうるが、使用する粒子サイズが小さいほど、噴霧時間は長くなり得る。

【0469】

液滴サイズに一般的に使用される測定単位は、質量による平均液滴直径として定義され

る、質量中央直径（MMD）である。この単位はまた、質量平均空気力学的直径、またはMMADと称され得る。ジェットネブライザのMMD液滴サイズは、約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0マイクロメートル以上（または約1.0～10.0マイクロメートルの間の任意の範囲）であり得、これは、超音波ネブライザよりも小さくなり得る。

【0470】

超音波ネブライザは、交互電流を高周波（約1～約3MHz）の音響エネルギーに変換する、圧電結晶の振動を使用して、ミストを生成する。溶液は、表面で液滴に分解され、結果として生じるミストは、患者の吸入により装置から引き出されるか、または小さな圧縮機によって生成された装置を通るガス流によって押し出される。超音波ネブライザは、大容量の超音波ネブライザおよび小容量の超音波ネブライザを含み得る。液滴サイズは、ジェットネブライザよりも、超音波ネブライザで大きい傾向がある。超音波ネブライザのMMD液滴サイズは、約2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0マイクロメートルまたはそれ以上（または約2.0～10.0マイクロメートルの間の任意の範囲）となり得る。超音波ネブライザは、約100、150、200、250、300マイクロメートル／Lまたはそれ以上の液滴を有する、高密度ミストを生成することができる。

【0471】

メッシュネブライザ装置は、圧電結晶の振動を使用して、ミストを間接的に生成する。メッシュネブライザは、例えば、能動メッシュネブライザおよび受動メッシュネブライザを含む。能動メッシュネブライザは、電流の印加で収縮および拡張するピエゾ素子を使用し、薬剤溶液と接触して精密にドリルされたメッシュを振動させて、ミストを生成する。圧電結晶の振動は、数千の穴があいた薄い金属板を振動させるために使用することができる。プレートの一側面は、噴霧化される液体と接触しており、振動により、この液体が強制的に穴を通して、小さな液滴のミストを生成する。受動メッシュネブライザは、テーパ状の穴のある穿孔板に受動振動を誘導する変換器ホーンを使用して、ミストを生成する。能動メッシュネブライザの実施例としては、Aeroneb（登録商標）（Aerogen、Galway、Ireland）およびeFlow（登録商標）（PARI、Starndberg、Germany）が挙げられる一方、Microair NE-U22（登録商標）（Omron、Bannockburn、IL）は、受動メッシュネブライザである。メッシュネブライザは、精密でカスタマイズ可能である。装置は、メッシュの細孔サイズを変更することによって、異なる粘度の薬剤溶液で使用するよう調整され得、拍出量の速度が変化した。この噴霧化方法を使用することで、いくつかの利点が提供され得る。液滴サイズが、メッシュ内の穴のサイズ（用途に合わせてカスタマイズされる）によって決定され得るため、液滴のサイズは、極めて正確であり得る。ネブライザメッシュは、呼吸可能な範囲のガス中の液体粒子を生成するために、電着、電気めっき、およびレーザー切断などの方法を使用して、製造され得る。メッシュは、金属合金から作製することができる。メッシュ製造に使用される金属には、プラチナ、パラジウム、ニッケル、およびステンレス鋼が含まれ得る。液滴のサイズは、メッシュ穴の約二倍のサイズである。したがって、メッシュ穴は、約0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0μmまたはそれ以上（または約0.1～5.0μmの間の任意の値）であり得る。メッシュネブライザにおけるメッシュ生成は、メッシュの形状、メッシュが作られる材料、およびメッシュが生成される方法に基づいても変化し得る。言い換えれば、異なるメッシュは、ガス中に懸濁された異なるサイズの液体粒子を生成することができる。一般的に、メッシュネブライザのMMD液滴サイズは、約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0μmまたはそれ以上（または約1.0～7.0μmの間の任意の値）であり得る。

【0472】

さらに、液滴サイズは、プログラム可能であり得る。特に、ネブライザに幾何学的変更

を行い、特定の所望の液滴サイズを提供することができる。さらに、液滴サイズは、液滴速度とは独立に制御され得る。噴霧された液体の容量、および液滴速度は、メッシュ振動の周波数および振幅を調整することによっても、正確に制御することができる。さらに、メッシュ内の穴の数およびメッシュ上のそれらのレイアウトを、カスタマイズすることができる。メッシュネブライザは、電気または電池のいずれかによって、電力供給され得る。

【0473】

分あたりの立位クラウドmLでのミスト出量の速度（本明細書に記載される任意の噴霧化方法に対して）は、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9mL／分またはそれ以上（または約0.1～0.9mL／分の間の任意の範囲）の範囲であり得、任意の種類のネブライザ貯蔵部の残留容量は、約0.01、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0mLまたはそれ以上（または約0.01～2.0mLの間の任意の範囲）の範囲であり得る。正確な液滴サイズ制御は、液滴サイズが、動的薬物放出（KDR）に直接関連し得るため、有利であり得る。KDRの正確な制御は、液滴サイズの正確な制御によって達成可能である。本明細書の化合物の薬学的に許容可能な塩は、約0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0μmまたはそれ以上（または約0.5～10.0μmの間の任意の範囲）のMMD液滴サイズを有する任意の方法を使用して、ミストを介して送達され得る。

【0474】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、持続的気道陽圧（CPAP）または他の圧力補助呼吸装置を介して送達され得る。圧力の支援による呼吸装置は、マスクまたは鼻キャップを着用している患者の顔および鼻に対して、固定された指定圧力で、圧縮空気または他のガスの連続的なカラムを押し出す。患者の声門が開いて息を吸うと、圧力は気道全体に伝達され、それを開ける一助となる。患者が息を吐き出すと、収縮する肺と胸壁からの圧力により、二つの圧力が等しくなるまで、連続的な圧力に対して空気が押し出される。呼吸終了時の気道内の気圧は、機械の外気圧と等しく、これにより、気道を「支持して」開ける一助となり、より良好な酸素供給と気道確保を可能にする。圧力の支援による呼吸装置は、呼吸回路内のガス流にミスト粒子を導入するための手段、および／または患者が息を吐く場合にミスト粒子の呼吸回路への導入を中止するための手段と結合され得る。例えば、米国特許第7,267,121号を参照のこと。

【0475】

一部の実施形態では、ミストは、定量吸入器（MDI）（加圧定量吸入器またはpMDIとも呼ぶ）などの装置によって送達され得、これは、随意に、加熱されたヘリウム-酸素の混合物と組み合わせられる、活性成分を含有する有機溶媒-液滴ミストを生成する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、定量用量の吸入器であるMDIを介して、送達され得る。MDI装置は、5-HT_{2A}受容体作動薬を含有するキャニスタおよび噴射剤、薬剤をキャニスタから分注する計量弁、キャニスタを受容し経口吸入のための開口部を形成するアクチュエータ本体、ならびに薬剤をキャニスタから受容し、それをアクチュエータ本体内の開口部外へと導くアクチュエータシステムを含み得る。計量弁およびアクチュエータの非限定的な例は、ReciphaarmによるBespakのBK357弁およびアクチュエータ（開口d=0.22mm）である。薬剤キャニスタを、アクチュエータ本体およびアクチュエータシステムに対して移動させることにより、計量弁は、所定量の薬剤を放出する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、MDIの加圧容器に貯蔵された液体噴射剤混合物（少量の揮発性有機溶媒を含む場合もある）に溶解され得る。「定量用量」は、単回用量吸入器に予め包装された用量、または多用量吸入器が、吸入準備として、貯蔵部から自動的に測定される用量である。MDI装置は、スパーサーで補助され得る。MDIスパーサーは、MDI

とMDIのユーザの口との間に介在するスプレーである。MDIスプレーにより、噴霧化された用量の液滴は、少量を沈殿させ、空気または他のガスと混合可能であり、したがって、吸入時に、ユーザの肺内への定量用量のより効果的な送達が可能になる。MDIスプレーは、用量が非常に高速で移動し得るため、MDIからの霧状スプレーの液滴が、定量用量の薬剤が送達されるように設計されているユーザの肺に吸入されるのではなく、ユーザの喉の奥に当たり付着するMDIから、ユーザが定量用量を直接吸入するのを防止するのに役立つ。MDI装置は、薬剤の製造で制御可能である、定期的な投与の利点を提供する。

【0476】

活性成分はまた、乾燥粉末吸入器（DPI）によっても送達され得る。かかるDPI装置において、活性成分自体が粉末を形成することができ、または粉末は、薬学的に許容可能な賦形剤もしくは担体から形成され得、活性成分は、吸入時に肺の中の水分が活性成分を表面から放出して全身吸収に供されるように、担体粉末の表面に放出可能に結合される。乾燥粉末は、活性成分の微細に分割された粉末および薬学的に許容可能な賦形剤の微細に分割された粉末を含有してもよい。微粉化粒子は、微粉化または粉碎など、当業者に公知の従来的な方法によって調製されてもよい。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、乾燥粉末吸入器（DPI）の使用によって送達される。5-HT_{2A}受容体作動薬は、必要な粉末自体（固体粒子形態）に形成され得るか、または担体粉末の表面に放出可能に結合され得る。こうした担体粉末は、当技術分野で公知である（例えば、H. Hamishehkar, et al., “The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler”, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, 2012, pp. 39–66を参照）。

【0477】

DPIは、一般的に、1～5 μmの空気力学的粒子直径を有する粗いキャリア粒子と微粒子化された薬剤粒子との粉末混合物として製剤化される（例えば、Iida, Kotaro, et al. “Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles” Chemical and pharmaceutical bulletin 51. 1 (2003) : 1–5参照）。キャリア粒子は、粒子の流動性を改善するためにしばしば使用され、したがって、投薬精度を改善し、活性成分のみで観察される用量変動を最小化する一方で、製造作業中の取り扱いをより容易にする。キャリア粒子は、望ましくは、物理化学的安定性、生体適合性、および生分解性、活性成分との適合性を有し、その一方で、不活性であり、利用可能であり、および経済的である。キャリア粒子（含有量およびサイズの両方）の選択は、十分に当業者の所掌範囲内にある。最も一般的なキャリア粒子は、ラクトースまたは他の糖から作られ、α-ラクトース一水和物が、このような粒子担体の吸入場で使用される最も一般的なラクトース級である。

【0478】

送達装置のいずれかは、随意に、薬剤送達の遠隔作動を可能にする高性能技術を用いて製造することができる。遠隔作動は、コンピュータまたはモバイルアプリを介して、実施され得る。セキュリティを確保するため、遠隔作動装置は、パスワードでコード化される。この技術により、医療従事者は、患者と遠隔医療セッションを行うことが可能になり、その間、医療従事者は、患者を遠隔訪問で監督しながら、所望の送達装置を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬、NMDA受容体拮抗薬、またはその両方を遠隔で作動し、投与することができる。

【0479】

ヘリウム酸素混合物を用いた送達

本明細書に開示される方法は、患者のCNSへの5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬の全身送達を提供し得る。用量は、個々の患者の代謝および治

療ニーズに対して、最適化され得る。有害または望ましくない副作用を伴うより大きな用量は、少量の5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬を使用することによって回避することができる。様々な中枢神経系（CNS）疾患および他の状態を治療する方法が、本明細書に記載される。方法は、吸入を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬を含むエアロゾル、好ましくはミストを送達することを含み得る。NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）は、エアロゾルの気相、または発生したエアロゾルを患者の肺に送達するために使用されるキャリアガス中に存在し得る。エアロゾルまたはキャリアガスの気相は、空気、酸素、ヘリウム、ヘリウムと酸素の混合物（すなわち、ヘリオックス混合物）、または治療用ガス混合物を含む他のガスもしくは他のガス混合物であり得る。一部の実施形態では、キャリアガスは加熱され得る。方法は、抑制器と、ガスまたは空気接続管によって互いに接続されるマスクとを備えた酸素-ヘリウム混合物を有するバルーンを含有し、ガス混合物を120℃まで加熱可能な追加の発熱体と、それを通して5ミクロン未満のサイズの液滴の通過を確実にする、振動多孔性プレートまたはメッシュを有するネブライザと、消毒装置とを含有する装置を使用することをさらに含み得る。

10

20

30

40

50

【0480】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはNMDA受容体拮抗薬は、下気道に、例えば、肺泡、肺泡管および／または細気管支などの肺区画に送達される。そこから、活性成分は血流に入り、中枢神経系に移動することが可能である。吸入を介した投与は、例えば、ミストとして、肝臓を通過することなく、活性成分を患者のCNSに送達することができる。吸入を介した投与により、亜酸化窒素などのガス状薬剤または液体もしくはミスト中に分散したものは、初回通過代謝をバイパスして、血流に急速に送達される得る。初回通過代謝は、「初回通過効果」または「全身前代謝」とも称され、肝臓に進出し、広範な生体内変換を受ける薬剤を記述する。

【0481】

一部の実施形態では、本開示は、それを必要とする患者が、吸入を介して気相、例えば、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、またはそれ以上（または50℃～60℃の任意の範囲）に加熱されたヘリウムおよび酸素の混合物、ならびに霧化した5-HT_{2A}受容体作動薬を投与される、治療ステップを提供する。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬のエアロゾル（例えば、ミスト）、または蒸気は、約0.1ミクロン～約10ミクロン（例えば、約10、5、4、3、2、1、0.1またはそれ以下）の粒子サイズを有し得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、ネブライザを介して霧化され、ミストである吸入剤を生成することができる。一部の実施形態では、噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬は、患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。一部の実施形態では、噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬は、キャリアガスを使用した患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。キャリアガスは、特に、空気、酸素、酸素とヘリウムの混合物、加熱空気、加熱酸素、または加熱されたヘリウムと酸素の混合物であり得る。キャリアガスはまた、例えば、NMDA受容体拮抗薬として亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物であってもよい。

【0482】

一部の実施形態では、治療ステップの前に、前治療ステップを行うことができる。一部の実施形態では、前治療ステップは、5-HT_{2A}受容体作動薬のミストの投与前に、前治療吸入療法をまず施すことを含み得る。一部の実施形態では、前治療吸入ステップは、（i）吸入により、空気、酸素、または約90℃、91℃、92℃、93℃、94℃、95℃、96℃、97℃、98℃、99℃、100℃、101℃、102℃、103℃、104℃、105℃、106℃、107℃、108℃、109℃、110℃、111℃、112℃、113℃、114℃、115℃、116℃、117℃、118℃、119℃、120℃、またはそれ以上（または約90℃～120℃の間の任意の範囲）に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、投与することと、活性成分を投与しないこと、その後、（ii）吸入の治療ステップとして、空気、酸素、酸素とヘリウムの混合物、加熱空気、加熱酸素

、または加熱されたヘリウムと酸素の混合物および噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬を投与することを含み得る。加熱空気、加熱酸素、または加熱されたヘリウムと酸素の混合物は、噴霧化された5-HT_{2A}受容体作動薬と組み合わせて、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、またはそれ以上（または約50℃～60℃の任意の範囲）に加熱され得る。治療ステップ（ii）では、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）はまた、随意に、エアロゾルの空気、酸素、酸素とヘリウムの混合物、加熱空気、加熱された酸素、または加熱されたヘリウムと酸素の混合物の気相中に存在することができ、またはエアロゾルを同伴して患者に送達するために使用されるキャリアガス中に存在することができる。

【0483】

一部の実施形態では、前治療ステップ（i）と治療ステップ（ii）を、0、1、2、3、4、5回またはそれ以上繰り返すことができる。一部の実施形態では、ステップ（i）および（ii）は、0、1、2、3、4、5回、またはそれ以上繰り返され、その後、治療ステップが続いてもよく、治療ステップは、0、1、2、3、4、5回、またはそれ以上繰り返され得る。一部の実施形態では、治療ステップは、前治療ステップなしで、0、1、2、3、4、5回、またはそれ以上繰り返され得る。

【0484】

任意選択の前治療を用いた治療は、一週間に一回、一週間に二回、一日一回、一日二回、一日三回以上、および治療コース当たり2～8回の治療セッションなどの本明細書に記載される他の治療レジメンで投与することができる。各治療（例えば、吸入セッション）は、約1分、5分、10分、20分、30分、45分、60分またはそれ以上であり得る。

【0485】

薬剤送達の手順には、粘膜床を効果的に予熱し、その後、亜酸化窒素を含むまたは含まない加熱されたヘリオックスによって再び駆動されるが、湿潤対乾燥吸入ガス流に対するより低い熱耐性によって決定される、より低い温度で、噴霧された5-HT_{2A}受容体作動薬を吸入するために、吸入されたプライミング非薬剤の高温ヘリオックス混合物が含まれ得る。結果として、この手順は、標的PKおよび薬剤曝露が、活性成分の濃度、温度、ヘリウム酸素混合物の流量、混合物の組成、サイクルの数および持続時間、時刻および上記の組み合わせによって制御される、複数回の反復サイクルで実施され得る。

【0486】

本明細書に記載される送達方法は、中枢神経系（CNS）障害または心理的障害を含む、本明細書に記載されるものなどの特定の疾患および障害を治療するために使用することができ、吸入を介して、随意に、例えば治療用ガス混合物中で、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素）と共に、加熱されたヘリウムおよび酸素の加熱混合物および霧化した5-HT_{2A}受容体作動薬を投与することを含む。治療は、障害の一つ以上の症状を軽減可能である。

【0487】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、CNS疾患または他の障害の治療のために投与され得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、大鬱病、メラニコリー型鬱病、非定型鬱病、または気分変調症を含むが、これらに限定されない、鬱病を治療するために投与され得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬は、不安障害、強迫性障害、依存症と薬物乱用障害（例えば、麻薬依存症、タバコ依存症、オピオイド依存症、アルコール依存症）、鬱病および不安症（慢性的または生命を脅かす疾患もしくはは末期疾患の診断に関連する）、強迫行動、または関連する症状を含む心理的障害を治療するために投与され得る。

【0488】

一部の実施形態では、疾患または障害は、例えば、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大鬱病性障害（MDD）、治療抵抗性鬱病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮または自殺行動を伴う大鬱病性障害、メラニコリー型鬱病、非定型鬱病、気分変調症、

10

20

30

40

50

非自殺的自傷障害（NSSID）、双極性障害および関連障害（双極性障害Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害、気分循環性障害を含むがこれらに限定されない）、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、急性幻覚クライシス、社会不安障害、薬物使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害を含むがこれらに限定されない）、アルツハイマー病、群発頭痛および片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛および神経因性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢障害、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、摂食障害（神経性食欲不振症、神経性過食症、過食性障害などを含むがこれらに限定されない）、およびパラフィリア障害（小児性愛障害、露出障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズムまたはサディズム障害、および異性装障害などを含むがこれらに限定されない）、性的機能不全（例えば、性欲の低下）、および肥満を含む、中枢神経系（CNS）障害および／または心理的障害を含み得る。一部の実施形態では、疾患または障害は、自律神経系（ANS）の状態を含み得る。一部の実施形態では、疾患または障害は、肺障害（例えば、喘息および慢性閉塞性肺障害（COPD））を含み得る。一部の実施形態では、疾患または障害は、心血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）を含み得る。

10

【0489】

本明細書に記載のネブライザまたは他の装置を介してなど、吸入により（例えば、加熱されたヘリウム-酸素混合物を使用することを含む）、5-HT_{2A}受容体作動薬および／またはN-メチル-D-アスパルテート（NMDA）受容体拮抗薬を投与する方法（全身薬剤送達）は、経口送達と比較して、複数のPKパラメータの有利な改善をもたらすことができる。特に、吸入を介して送達される5-HT_{2A}受容体作動薬は、血液脳関門を通過し、脳に送達され得る。経口送達と比較して、本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などにより、随意に、加熱されたヘリオックス混合物などを用いて、吸入により、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、経口送達と比較して、生物学的利用能を少なくとも25%増加させることができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いて、吸入により、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、生物学的利用能を、約10%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、またはそれ以上増加させることができる。本明細書に記載のネブライザを介して5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、経口送達と比較して、T_{max}を少なくとも50%低減することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザを介して患者に5-HT_{2A}受容体作動薬を投与する方法は、T_{max}を30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、またはそれ以上低減することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザまたは他の装置を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、経口送達と比較して、C_{max}を少なくとも25%増加させることができる。一部の実施形態では、本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いて、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、C_{max}を、約10%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、またはそれ以上増加させることができる。さらに、本明細書に記載のネブライザまたは他の装置を使用して、吸入を介して、5-HT_{2A}受容体作動薬を患者に投与する方法は、用量漸増およびより制御された曝露を可能にする臨床プロトコルを可能にすることができる。制御された曝露は、患者の経験を調整し、全体的に改善された治療転帰を提供することを可能にする。上述の吸入送達のための高性能技術によって可能となった装置により、用量漸増および制御された送達は、医療従事者によって遠隔で行われ、患者は、自宅で快適に過ごせるようになり、患者の経験および転帰を改善することができる。

20

30

40

【0490】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体作動薬の溶液を含む容器と、容器と物理的に

50

結合または共包装され、約 0.1 ミクロン～約 10 ミクロン（例えば、約 10、5、4、3、2、1、0.1 またはそれ以下のミクロン）の粒子サイズを有する溶液のエアロゾル、好ましくは水と、を生成するように適合されたネブライザと、を含む 5-HT_{2A} 受容体作動薬を投与するためのシステムが提供される。システムはまた、エアロゾル、好ましくはミストを発生させるためにネブライザに流体接続され得る、またはエアロゾルの送達を助けるためにキャリアガスとして使用され得る、NMDA 受容体拮抗薬（亜酸化窒素）を含む治療用ガス混合物のブレンドシステムおよび／または加圧タンク／キャニスタを含み得る。

【0491】

吸入経路を介して投与される 5-HT_{2A} 受容体作動薬と NMDA 受容体拮抗薬の組み合わせは、別個に使用されるいずれかのクラスの活性成分の最大耐量で達成可能であるよりも高い治療有効性をもたらし得る。したがって、これらの活性成分は、より低用量で採用されて、より高用量の個々の薬剤と同等の治療効果を提供し得る。したがって、吸入経路を介して 5-HT_{2A} 受容体作動薬および NMDA 受容体拮抗薬の両方を組み合わせることによって、各クラスの利点は、望ましくない精神有害作用および潜在的な毒性なしに達成され得る。

【0492】

一部の実施形態では、送達装置は、5-HT_{2A} 受容体作動薬（例えば、DMT、5-MeO-DMT、DMT-d₁₀、5-MeO-DMT-d₁₀ など）と亜酸化窒素との組み合わせを、吸入によってそれを必要とする患者に送達するための吸入送達装置であり、患者への組み合わせの投与のための吸入出口ポータル；例えば、治療用ガス混合物中の亜酸化窒素ガスを、吸入出口ポータルに送達するように構成された容器；および、5-HT_{2A} 受容体作動薬を含むエアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成される装置、を備える。一部の実施形態では、吸入出口ポータルは、患者の鼻および口を覆うマウスピースまたはマスクから選択される。一部の実施形態では、エアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置は、ネブライザである。一部の実施形態では、ネブライザはジェットネブライザであり、亜酸化窒素ガスは単独で、または他のガス（亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物）と組み合わせて、ジェットネブライザの駆動ガスとして作用する。したがって、ネブライザ（例えば、ジェットネブライザ）を使用して送達される亜酸化窒素は、治療剤として、および駆動ガスとして二重に作用して、5-HT_{2A} 受容体作動薬の噴霧形態を同伴し得る。一部の実施形態では、該装置は、上述の吸入送達装置の遠隔作動および動作制御を提供するように構成された電子機器などのスマートな技術をさらに含む。

【0493】

一部の実施形態では、装置は、好ましくはエアロゾルの形態で 5-HT_{2A} 受容体作動薬を投与し、単独でまたは治療用ガス混合物としてのいずれかで制御された量の亜酸化窒素を同時に投与するように構成された二重送達装置である。上述のエアロゾル送達装置のいずれかは、このような装置に使用することができ、エアロゾル送達装置と同じ投与出口を通して、定量され、制御された用量／流量の亜酸化窒素を提供するように構成された亜酸化窒素の源（または亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物の源）が添加される。一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬の噴霧化のための駆動ガスは、亜酸化窒素または亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物である。

【0494】

即効型併用薬物療法は、短い排出半減期（ $t_{1/2}$ ）を有する 5-HT_{2A} 受容体作動薬の選択および亜酸化窒素などの即効型 NMDA 受容体拮抗薬の選択によっても選択され得る。一部の実施形態では、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、2 時間未満、例えば、0.1 分～120 分、0.5 分～110 分、1 分～100 分、2 分～80 分、3 分～70 分、4 分～60 分、5 分～50 分、6 分～40 分、7 分～35 分、8 分～30 分、9 分～25 分、10 分～20 分、12 分～18 分、14 分～16 分または約 15 分の排出半減期（ $t_{1/2}$ ）を有するものから選択される。好ましくは、5-HT_{2A} 受容体作動薬は、90 分

未満、75分未満、60分未満、45分未満、30分未満、25分未満、または20分未満の排出半減期を有する即効型幻覚剤である。

【0495】

一部の実施形態では、即効性の治療上の組み合わせで使用される5-HT_{2A}受容体作動薬は、少なくとも一つの重水素原子を有する化合物であり、例えば、少なくとも一つの重水素原子を含む式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)のトリプタミン誘導体、少なくとも一つの重水素原子を含む式(III)、式(III-a)、式(IV)、式(IV-a)、式(IV-b)、式(V)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI)、式(VI-a)、式(VI-b)のフェネチルアミン誘導体、またはその組み合わせである。好ましい実施形態では、即効性の治療上の組み合わせの5-HT_{2A}受容体作動薬は、N,N-ジメチルトリプタミン(DMT)、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)、ならびにDMT-d₁₀(2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄)および5-MeO-DMT-d₁₀(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄)などのその重水素化類似体からなる群から選択される少なくとも一つである。最も好ましくは、即効性の治療上の組み合わせの5-HT_{2A}受容体作動薬は、DMTである。DMTおよび5-MeO-DMTなどの即効型幻覚剤は、約12~19分の排出半減期を有する。

【0496】

即効型NMDA受容体拮抗薬に関して、特に、亜酸化窒素は、効果の迅速な発現をもたらすが、身体から迅速に除去され、その効果は、除去時に、例えば、ガスの流れが停止したときに、ほぼ直ちに終了する。したがって、亜酸化窒素は、本明細書に開示される即効性の治療上の組み合わせにおいて、DMT、5-MeO-DMT、およびその重水素化類似体を含む前述の即効型5-HT_{2A}作動薬と適合性がある。

【0497】

前述の即効性の治療上の組み合わせは、急性精神医学的状態を治療するため、例えば、誰かが自殺しているときに救助薬として、急性治療用途に有利であり得る。治療的組み合わせは、効果の迅速な発現、短期間の作用、および最小限の精神医学的有害作用を必要とする急性状態を治療するために特に有用であり得る。急性精神医学的状態の非限定的な例としては、自殺念慮および自殺の試み、社会不安障害、薬物離脱、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、ならびにパニック発作が挙げられるが、これらに限定されない。

【0498】

亜酸化窒素および即効型5-HT_{2A}受容体作動薬を含む即効性の治療上の組み合わせは、先に特定した通りに製剤化および投与されてもよい。例えば、亜酸化窒素は、N₂O、空気またはO₂、および随意に別個の圧縮ガスシリンダーからの他のガスを、吸入を介して患者に送達される治療用ガス混合物に組み合わせるブレンドシステムを使用して投与されてもよい。あるいは、N₂O、空気もしくはO₂、および随意に他のガスを含有する治療用ガス混合物は、例えば、加圧タンクまたは小さな加圧キャニスタ内にパッケージングされてもよい。N₂Oは、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%~75体積%、10体積%~50体積%、15体積%~40体積%の範囲の濃度で、治療用ガス混合物中で滴定されてもよい。治療用ガス混合物は、最大3時間、最大2時間、最大90分、最大60分、または最大30分間、例えば、少なくとも1分、少なくとも2分、少なくとも5分、少なくとも10分、少なくとも15分、少なくとも25分間投与されてもよい。さらに、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬は、任意の適切な医薬組成物、例えば、カプセル、錠剤、ビル、ペレット、トローチ、粉末、顆粒、シロップ、エリキシル剤、溶液、懸濁液、乳剤、座薬、またはそれらの徐放性製剤として投与されてもよい。即効型5-HT_{2A}受容体作動薬の好適な用量は、前述した用量範囲内であり得るが、一部の実施形態では、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬の好適な用量は、所与の範囲外であり得る。DMTが即効型5-HT_{2A}受容体作動薬として使用される場合、有効量のDMTは、例えば、1

0～100mgの範囲であり得る。

【0499】

即効性の治療上の組み合わせにおける亜酸化窒素および即効型5-HT_{2A}受容体作動薬は、単一の組成物として連続的に、同時であるが別々に、または同時に投与されてもよい。一部の実施形態では、即効性の治療上の組み合わせは、吸入のためのエアロゾルまたは乾燥粉末分散体の形態であってもよく、吸入のためのエアロゾル（例えば、ミスト）の形態であることが好ましい。亜酸化窒素は、エアロゾル吸入を介して、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬と同時に投与されてもよい。したがって、亜酸化窒素は、エアロゾル発生のための噴射ガスまたは発生したエアロゾルの送達を容易にするためのキャリアガスとして、および即効性の治療上の組み合わせの活性成分として、二重に作用し得る。

10

【0500】

本開示の即効性の治療上の組み合わせは、それを必要とする対象における急性精神医学的状态の治療に使用され得る。こうした治療方法では、即効性の治療上の組み合わせは、典型的には、組み合わせの5-HT_{2A}受容体作動薬の排出半減期以下の期間の間投与される。

【0501】

本開示はまた、即効性の治療上の組み合わせ（例えば、亜酸化窒素および即効型5-HT_{2A}受容体作動薬）を含む救助薬キットに関する。救助薬キットは、各活性成分の単位剤形または複数回投与形態の容器を含み得る。単位剤形形態では、調製物は、活性成分の適切な量を含む単位用量に小分けされる。単位剤形は、包装された調製物、例えば、分包された錠剤、カプセル、およびバイアルまたはアンプル中の粉末などの個別の量の調製物を含むパッケージであってもよい。また、単位剤形は、単回投与吸入器、カプセル、錠剤、カシエ、もしくはトローチ、または任意のこれらの包装形態の複数、例えば、複数の単回投与吸入器であってもよい。複数回剤形は、吸入の準備として貯蔵部から自動的に測定される定量複数回投与吸入器を含む。一部の実施形態では、救助薬キットは、亜酸化窒素を含む容器、即効型5-HT_{2A}受容体作動薬製剤の溶液、およびキットと物理的に結合または共包装され、即効性の治療上の組み合わせのエアロゾルミストを生成するように適合されたネブライザを含む。かかる単位剤形は、例えば、緊急事対応要員によって、患者への最小限の副作用で投与することができる。

20

【実施例】

【0502】

I. DMTおよびDMT-d₁₀：雄ラットへの静脈内（ボーラス）、強制経口および吸入投与による薬物動態試験

N, N-ジメチルトリプタミン（DMT）および2-（1H-インドール-3-イル）-N, N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄（DMT-d₁₀）の薬物動態および生物学的利用能を、併用投与後に、静脈内（ボーラス）、強制経口（OG）、および吸入投与によりラットで調査した。実験条件および結果を以下に示す。

【0503】

動物。7～10週齢で、かつ投与時に210～290gの体重のオスのSprague Dawleyラット29匹を使用した。動物は、認知されている実験動物の供給元により供給された。

40

【0504】

収容。生存中の実験手順は、英国動物（科学的手順）法1986年修正規則2012（法律）の規定の対象となった。使用された動物の数は、科学的完全性および規制受容性と一致する最小であり、各動物に対して実施される手順の数および程度に関して、個々の動物の福祉に考慮されている。

【0505】

動物は、タトゥーまたはマイクロチップによって一意に識別した。試験前の飼育期間中、動物は種に適したケージ内で、集団で飼育した。ラットを、食物（Teklad 20

50

14C、ペレット食）および質の高い水道水を自由に摂取できるようにして、ケージ当たり3匹収容した。動物は、試験期間中、定期的に検査した。臨床徴候を全て注意深く監視し、記録した。

【0506】

動物施設へのアクセスは、外部の生物剤および化学剤を最小限に抑えるために限定されていた。空気供給を濾過し、再循環しなかった。温度および湿度は、それぞれ20～24℃および40～70%の範囲内であった。照明は12時間付け、12時間は暗かった。

【0507】

試験品目。DMT（フマル酸塩）およびDMT-d₁₀。両方の試験品目をビヒクル中の溶液として製剤化した。使用したビヒクルは、クエン酸（0.1M）緩衝液、pH6.0であった。ビヒクルを調製するために、クエン酸一水和物+クエン酸三ナトリウム二水和物を適切なサイズの容器で計量し、注射用水（WFI）の最終体積の約90%に溶解し、磁気攪拌して混合した。NaOHまたはHClを使用してpHをチェックし、6.0±0.1に調整し、強度および体積を記録した。最終体積をWFIで作製し、磁気攪拌して混合した。次いで、ビヒクルを0.22μmのPVDFフィルターで濾過した。一部のビヒクルを、試験製剤を開始する前に対照群の適切な容器に分注し、必要に応じてこの時点でサンプリングを行った。試験品目を、使用前に室温に順応させ、必要量で計量した（計量は事前に実施され得る）。約50%のビヒクルの最終体積を試験品目に加え、溶液を得て、両方の試験品目の計量を含む容器を洗浄した。大きな粒子を粉砕する初期混合は、へらを使用して手動で行うことができる。必要に応じて、混合物をより大きな容器に移した。溶解および混合を磁気攪拌器を使用して実施し、開始時間および終了時間を記録した。必要に応じて、溶解を支援するために超音波処理を使用した。pHをチェックし、NaOHまたはHClで6.0±0.1に調整した。強度および体積を記録した。試験品目溶液を測定シリンダーに移し、残りのビヒクルで最終体積にし、磁気攪拌器を使用して少なくとも20分間攪拌した。最終pHをチェックし、オスモル濃度と同様に記録した（必要に応じて調整した）。必要に応じて、磁気攪拌しながらこの時点でサンプリングを行った。溶液を、磁気攪拌しながら、シリンジを介して最終容器に移した。

【0508】

以下の塩補正係数を使用した：

i. DMT（フマル酸塩）は1.62

ii. DMT-d₁₀（遊離塩基）は1.05

iii. DMT-d₁₀（フマル酸塩）は1.67

名目同時投与用量レベル

IVおよび経口：DMT+DMT-d₁₀：1.62mg/mL+1.05mg/kg

吸入：DMT+DMT-d₁₀：81.0mg/mL+83.5mg/kg

実験設計。これは、表1に概説した4つの治療群を用いた単回使用試験であった。

【表1】

表1. 治療群—DMTおよびDMT-d₁₀の同時投与

群 #	数 および性別	投与経路	治療	用量(mg/kg) ^{b)}	動物番号
1 ^{a)}	3M	静脈内 (ボーラス)	DMT+DMT-d ₁₀	1+1	1-3
2	3M	強制経口	DMT+DMT-d ₁₀	10+10	4-6
4	12M	静脈内 (ボーラス)	DMT+DMT-d ₁₀	1+1	14-25
6	3M	吸入	DMT+DMT-d ₁₀	15.3+14.7	28-30

^{a)}第1群へのIV投与後、血液サンプリングの技術的困難があり、PKパラメータを決定するには不十分な数の試料をもたらした。このため、第1群のPKパラメータは報告されない。

^{b)}DMTとDMT-d₁₀の同時投与；遊離塩基用量レベル

【0509】

動物は、側尾静脈を介して単回IVボラス投与、または可撓性の胃管栄養チューブを介して経口投与を受けた。吸入用量については、動物を吸入チャンバーに入れ、20分間のエアロゾル化曝露を受けた。投与前に各動物の体重を記録した。

【0510】

吸入手順

治験前の特性評価。治療開始前に、満足のいく粒子サイズ、曝露システムの満足のいく動作、および試験品目濃度の再現性を実証するために、動物なしの標的エアロゾル濃度でシステムを特徴付けた。

【0511】

試験雰囲気生成。適切なネブライザ（または、複数のネブライザ）を使用して、吸入用量を送達した。試験物質液体製剤を、ネブライザの貯蔵部にバルクで添加するか、またはシリンジドライバによって制御された速度で貯蔵部に添加した。動作条件の正確な詳細を決定して、標的液滴エアロゾル濃度を達成した。

【0512】

試験雰囲気管理。吸入用量は、鼻のみの曝露によって受容された。機器は、基部ユニット、各々が8つの曝露ポートを有する可変数のセクション、および接線方向空気吸気口を有する中央エアロゾル入口を組み込む上部セクションを備える、アルミニウム合金のモジュール構造を有する指向流曝露チャンバーであった。曝露中、ラットは拘束チューブ内に保持され、その鼻はチューブの端部から曝露チャンバー内に突出していた。使用していない動物の曝露ポートは、ブランクプラグで閉じた。曝露システムは、抽出物キャビネット／二次封じ込めチャンバー内に収容された。試験中の動物を、投与前の少なくとも3日間にわたって拘束する方法に順応させた。曝露期間は20分と決定された。指向流曝露チャンバーの様子を図1A～1Bに示す。

【0513】

試験雰囲気分析。DMTおよびDMT-d₁₀の吸入量を、重量分析によってフィルター上で収集されたサンプルから決定し、濃度を計算した。DMTの粒子サイズを、ガラス繊維フィルターからの収集物に基づいて決定した。これらのデータから、粒子サイズの対数正規分布を想定して、エアロゾルの空気動力学的中央粒子径(MMAD)および幾何標準偏差(σ_g)を計算した。

【0514】

mg/kgでの吸入用量は、式(1)に従って決定された：

【数1】

$$\text{用量 (mg/kg)} = \frac{C (\mu\text{g/L}) \times \text{RMV (L/分)} \times D (\text{分})}{\text{BW (kg)} \times 1000}$$

式中、

C=エアロゾル濃度 ($\mu\text{g/L}$)

RMV=呼吸微小容積=0.608×BW^{0.852}

D=曝露時間 (20分)

BW=体重 (kg)

【0515】

試料収集：PK試料（約0.3mL）を、静脈穿刺により頸静脈から、K₂EDTA抗凝固剤を含むチューブに、以下の試料採取時間で、回収した：第1群（IV）および第2群（経口）投与前、0.083、0.25、0.5、1、3、8および24時間；第4群（IV）の複合血漿および脳採取は、投与後0.083、0.25、0.5、および1時間で行われた；第6群（吸入）の連続プラズマ収集は、吸入開始後0.333、0.533、0.833、1.333、3.333、8.333、および24.333で行われた。

10

20

30

40

50

【0516】

血漿試料：収集直後に、抗凝固剤と確実に混合するために試料を反転させ、湿った氷上に置いた。血漿を、採取から60分以内に遠心分離（2000g、10分、4°C）することによって生成した。90μLの血漿を、90μL（1：1（v/v））の200mMアスコルビン酸を含有するチューブに移した。三つの50μLの安定化血漿試料をポリプロピレンチューブに分注し、ドライアイス上で凍結し、分析まで-70°C（±10°C）で保存した。

【0517】

脳試料：脳全体を頭蓋から抽出した後、脳をすすぎ、パッティング乾燥し、計量し、チューブに入れ、ドライアイス上で凍結させた。その後、それらを分析までの間、-70（±10）°Cで保存した。

10

【0518】

生物分析：血漿および脳ホモジネートを、確立されたLC-MS/MSアッセイを使用して、DMTおよびDMT-d₁₀について分析した。）薬剤動態パラメータは、市販のソフトウェア（Phoenix（登録商標）WinNonlin（登録商標））を使用して、DMTおよびDMT-d₁₀血漿および脳濃度-時間プロファイルから決定した。

【0519】

結果

第1群へのIV投与後、信頼できる濃度-時間プロファイルを構築するために十分な回数の収集を妨げたサンプリング技術的困難があった。このため、第1群のPKパラメータは提示されない。

20

【0520】

第4群は、DMTおよびDMT-d₁₀のIV同時投与後の血漿および脳の同時収集で第1群を置き換え、拡大した。平均血漿および脳PKパラメータを、それぞれ表2および3に要約する。第2群（経口）および第6群（吸入）のPKパラメータを表2に要約する。DMTおよびDMT-d₁₀の経口および吸入投与後の脳対血漿比および生物学的利用能（%F）を計算するために使用されるPKパラメータを表4に示す。IV、吸入、および経口投与後のDMTおよびDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを、図2、3、および4にそれぞれ示す。図5および図6は、それぞれ1mg/kg用量に正規化されたDMTおよびDMT-d₁₀の血漿濃度-時間プロファイルを表す。

30

【0521】

DMTおよびDMT-d₁₀の同時投与用量は、IVでは1+1mg/kgであり；それぞれ、経口については10+10mg/kg、吸入については15.3+14.7mg/kgである。血漿濃度-時間DMTおよびDMT-d₁₀のプロファイルの検査は、吸入後の血漿曝露がIVボラスと同じくらい急速であり、最初の時点で観察された最高濃度がそれぞれ0.333時間および0.083時間であったことを示す。対応するDMTおよびDMT-d₁₀のC_{max}値は、それぞれ、IV後、314および148ng/mLであり、吸入後、616および554ng/mLであった。対照的に、経口投与後のピーク血漿濃度は、投与の1時間後に達成され、C_{max}値はそれぞれ、28.0および20.8ng/mL、DMTおよびDMT-d₁₀であった。一致および用量正規化された統合曝露（AUC₀₋₁/用量）を使用して、DMTおよびDMT-d₁₀の生物学的利用能（%F）を計算した：それぞれ、吸入後15.3および24.3%、ならびに経口曝露後1.2および1.2%。平均滞留時間（MRT）は、IV投与と比較して、吸入後は約2倍高かった。

40

【0522】

脳内へのDMTおよびDMT-d₁₀の分布は高かった。脳C_{max}値は、それぞれ314および148ng/mLの一致した血漿濃度と比較して、それぞれ3430および1490ng/gであった。

【0523】

重水素化は、脳対血漿（B/P）比を約50%改善し（それぞれ、14対9、DMT-

50

d₁₀対DMT)；吸入およびIV後の曝露期間(MRT_{last})を29～53%改善し；および、吸入生物学的利用能を約60%増加(それぞれ24.3%対15.3%、DMT-d₁₀対DMT)し、経口生物学的利用能よりも約20倍高い。

【表2】

表2. 血漿薬剤動態パラメータ

検体	用量群 ^{a)}	用量レベル(mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-t} (時間*ng/mL)	AUC _{0-inf} (時間*ng/mL)	AUC _{0-t} (時間*ng/mL)	t _{1/2} ^{b)} (時間)	F ^{c)} (%)
DMT	2(OG)	10	男性	28.0	1.00	65.0	NR	13.7	NR	1.2
DMT	4(IV)	1	男性	314	NA	113	115	113	0.169	NA
DMT	6(吸入)	15.3	男性	616	0.333	300	301	265	0.329	15.3
DMT-d ₁₀	2(OG)	10	男性	20.8	1.00	77.2	NR	8.78	NR	1.2
DMT-d ₁₀	4(IV)	1	男性	148	NA	74.6	92.6	74.6	0.441	NA
DMT-d ₁₀	6(吸入)	14.7	男性	554	0.333	361	363	267	0.395	24.3

^{a)}第1群に、信頼できる濃度-時間プロファイルを構築するために十分な回数の収集を妨げたサンプリング技術的困難があった。このため、第1群のPKパラメータは提示されない。

^{b)}血漿t_{1/2}値の計算値：第4群(IV)、0.083～1.0時間 第6群(Inh)、0.333～3.333時間

^{c)}用量正規化AUC_{0-t}平均値から計算される：第4群IV；第2群経口；第6群吸入

NA=該当なし；NR=血漿濃度-時間プロファイルを構築することができないため、または消失相を特徴付けることができないため、報告できない。

【表3】

表3. 脳薬剤動態パラメータ

検体	用量群	用量レベル(mg/kg/日)	性別	C _{max} (ng/g)	T _{max} (時間)	AUC _{0-t} (h*ng/g)	AUC _{0-inf} (h*ng/g)	t _{1/2} ^{a)} (時間)
DMT	4(IV)	1	男性	3430	0.0833	1060	1070	0.155
DMT-d ₁₀	4(IV)	1	男性	1490	0.0833	931	1290	0.565

^{a)}脳t_{1/2}値の計算値：第4群(IV)、0.25～1時間

【表4】

表4. 薬剤動態パラメータの概要

経路	用量(mg/kg)		AUC _{0-t} (時間*ng/mL)		AUC _{0-t} /用量		t _{1/2} (時間) ^{a)}		MRT _{last} (時間)		B/P(AUC _{0-t})	
	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀
静脈内	1	1	113	74.6	113	74.6	0.169	0.441	0.227	0.348	9.0	14
吸入	15.3	14.7	265	267	17.3	18.2	0.329	0.395	0.534	0.688	UD	UD
経口	10	10	13.7	8.78	1.37	0.878	UD	UD	2.87	3.69	UD	UD
%吸入					15.3%	24.3%						
%経口					1.2%	1.2%						

^{a)}血漿t_{1/2}値の計算値：第4群(IV)、0.083～1.0時間 第6群(吸入)、0.333～3.333時間

【0524】

II. 前臨床齧歯類試験

一般的な実験セットアップ。成体オス実験室マウス(C57BL6/J)に、N，N-ジメチルトリプタミン(DMT、1、3または10mg/kg皮下、s.c.)のボアラスを全身投与し、フマル酸塩またはビヒクル(生理食塩水)を対照として、例えば、図7に図示するように、医療用の亜酸化窒素、室内空気または酸素中のN₂O(50%)、または対照における100%の室内空気または酸素を、1時間の間、4～8 l/分の流量で、吸入投与することを可能にする制御された気流に連結された馴染みのある透明気密プレキシガラス麻酔誘導チャンバーに直ちに配置する。1時間の処置後、脳組織および血液を分子分析のために抽出する前に、全てのマウスをさらに1時間チャンバー内の室内空気に戻す。

【0525】

用量の根拠：幻覚性化合物は、セロトニン系に対して重大な効果を惹起させ、シナプスのセロトニン利用可能性を長期的に増加させる可能性がある(Inserra, A., De Gregorio, D. & Gobbi, G. Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, and Neurotransmitter Mechanisms. Pharmacol

Rev 73, 202–277 (2021) 参照)。DMTおよび他の幻覚剤を用いた前臨床試験は、脳内のセロトニン放出の強力かつ領域特異的な調節を示す (Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C. & Kwan, A. C. *Psychodelics. Curr Biol* 32, R63–R67 (2022) 参照)。例えば、ラット脳におけるモノアミン作動性変化を定量化する研究では、アヤフアスカの形態のDMTが海馬および扁桃体におけるセロトニンを増加することが見出された (de Castro-Neto, E. F. et al. *Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion. World J Biol Chem* 4, 141–147 (2013) 参照)。同様に、アヤフアスカ投与の効果を調査する研究では、アヤフアスカ投与を繰り返し受けた雌ラットの全脳セロトニンレベルの増加が見出された (Colaco, C. S. et al. *Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. Metab Brain Dis* 35, 739–751 (2020) 参照)。本明細書に記載のように、投与薬の用量は、対象の要件および使用される幻覚剤に応じて、変更され得る。対象に投与される幻覚剤の用量は、この場合DMT、経時的に対象において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。

10

20

【0526】

ラットおよびマウスにおける実験は、1～10mg/kgの用量範囲を記載する。ラットおよびマウスにおける前臨床試験は、1mg/kg用量のDMT（腹腔内、i.p.）は、亜幻覚性であることを示す (Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O. & Olson, D. E. *Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N, N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. ACS Chem. Neurosci.* 10, 3261–3270 (2019)) – as measured by head-twitch responses (HTRs), and studies also show that HTRs are evoked in a dose-dependent manner (Halberstadt, A. L., Chatha, M., Klein, A. K., Wallach, J. & Brandt, S. D. *Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. Neuropsychopharmacology* 167, 107933 (2020); Carbonaro, T. M. et al. *The role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and mglu₂ receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N, N-dimethyltryptamine and N, N-diisopropyltryptamine in rats and mice. Psychopharmacology* 232, 275–284 (2015) 参照)。ラットでは、DMTは、腹腔内注射後5～15分の半減期を有し、急速に代謝され、1時間以内に、脳、肝臓、および血漿から排出される (Sitaram, B. R., Lockett, L., Talomsin, R., Blackman, G. L. & McLeod, W. R. *In vivo metabolism of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine and N, N-dimethyltryptamine in the rat. Biochemical Pharmacology* 36, 1509–

30

40

50

1512 (1987) 参照)。

【0527】

これらの研究は、個々の各分子の以前の実験研究に基づいて、DMTおよびN₂Oの概念実証相乗的相互作用を定義することを目的としている。NMDA受容体拮抗薬の効果に影響を与える、N₂Oの存在下または非存在下で、マウスを3つの異なる用量のDMTに曝露することによって、DMTとN₂Oとの間に相乗的で、用量応答性の相互作用があるかどうか決定される。したがって、マウスにおける前臨床実験では、DMTは皮下(s.c.)注射を介して全身投与されることとなり、N₂Oは連続吸入を介して投与される。

【0528】

実験群(n=8/群)は、表5に記載されるとおりとなるであろう。

【表5】

表5.

室内空気	ビヒクル	1mg/kg DMT	3mg/kg DMT	10mg/kg DMT
N ₂ O 50%	ビヒクル	1mg/kg DMT	3mg/kg DMT	10mg/kg DMT

【0529】

実験1—DMTの薬力学的効果に対するN₂Oの効果。

マウスにおけるDMT誘発性頭部攣縮反応(HTR)に対するN₂Oの用量依存的な行動効果が決定される。

【0530】

根拠：頭部攣縮反応(HTR)は、セロトニン5-HT_{2A}受容体が活性化された後にマウスおよびラットで発生する急速な左右の頭部の動きである。HTRは、5-HT_{2A}活性化のための行動アッセイとして、および5-HT_{2A}受容体と他の伝達系との間の相互作用を精査するために広く使用されている(Halberstadt, A. L. & Geyer, M. A. Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. Psychopharmacology (Berl) 227, 10.1007/s00213-013-3006-z (2013); Canal, C. E. & Morgan, D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2, 5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. Drug Test Anal 4, 556-576 (2012) 参照)。ラットにおけるN₂Oの投与は、視床下部におけるセロトニン代謝回転を増加させ、前頭皮質における代謝回転を減少させるが、海馬または線条体のいずれにおいても変化を示さないことが示されており(Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifotis, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. Pharmacology Biochemistry and Behavior 84, 313-320 (2006) 参照)、これは、N₂Oは5-HT受容体に直接結合しないが、覚醒および認知に関与する主要な脳領域におけるセロトニンの代謝および放出を変化させ得ることを示す。現在のところ、N₂O自体がマウスにおいてHTRを誘発するかどうかは検証されていないが、N₂Oの5-HT_{2A}Rに対する親和性は文書化されていないため、可能性は低く、これはN₂Oビヒクル群において試験される。しかしながら、MK-801などの他のNMDA拮抗薬分子は、グルタミン酸の前頭前皮質レベルを増加させ、DOIの用量によって誘発されたラットにおけるHTRおよび自発

10

20

30

40

50

運動の増加 (0.313~1.25 mg/kg i.p.) によって示されるように、5-HT_{2A} 作動薬 DOI の効果を増強することが示されている (Zhang, C. & Marek, G. J. AMPA receptor involvement in 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated pre-frontal cortical excitatory synaptic currents and DOI-induced head shakes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 32, 62-71 (2008) 参照)。

【0531】

弱い NMDA 受容体拮抗薬である N₂O の存在下または非存在下で、マウスを 3 つの異なる用量の 5-HT_{2A} 作動薬 DMT に曝露することによって、各動物によって誘発される HTR の数を通して DMT と N₂O との間に相乗的で、用量応答性の相互作用があるかどうかを決定し、各物質間の薬力学的相互作用の定義を可能にする。キャリアガスの群因子 (N₂O/対照) と DMT の用量とを調べる分析を行う。

【0532】

方法：各チャンバーは、60 分の薬剤セッションを記録するように設定された高速ビデオカメラを有し、独立した観察者が、各薬剤状態でマウスによって実施される HTR 行為の数を定量化することを可能にする。

【0533】

5-HT_{2A} R 活性化に対する N₂O および DMT の相乗効果は、N₂O のない同じ用量の DMT と比較して、HTR の増加によって実証されるであろう。N₂O 中の DMT 用量によって誘発された総 HTR と N₂O のない DMT 用量によって誘発された総 HTR を比較する用量応答曲線の計算は、用量応答曲線の左方向へのシフトにより示される、N₂O の同時投与により DMT の効力が増加するかどうかを確立するであろう。各薬剤用量条件で 1 分当たりの HTR の累積数をプロットすることによって、曲線下面積を計算し、用量依存的变化を確立する。

【0534】

臨床的示唆。左シフト用量応答曲線および／または HTR 応答の増加は、N₂O と組み合わせた DMT の効力の増加を示し、したがって、臨床設定において、より低い治療用量が有効であり得る。

【0535】

実験 2 - 脳および血液の神経可塑性バイオマーカーに対する N₂O + DMT の効果。

神経可塑性に関連する血液および脳のバイオマーカーの発現に対する DMT および N₂O の効果を決定する。

【0536】

根拠：前臨床設定では、DMT および N₂O は、脳内の神経可塑性の分子マーカーを増加させることが示されている。Kohtala et al (2019) は、N₂O (50%) をマウスに 1 時間投与し、その後の 1 時間のウォッシュアウト期間後に、内側前頭前皮質における arc、bdnf、シナプシン-1 homer-1、および cfos の mRNA レベルの有意な増加を示した (Kohtala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* 56, 4163-4174 (2019) 参照)。さらに、N₂O への反復曝露は、ラットの脳における新しいニューロンの形成 (神経形成) を促進した (Chamaa, F. et al. Nitrous Oxide Induces Prominent Cell Proliferation in Adult Rat Hippocampal Dentate Gyrus. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12, 135 (2018)), a neuronal process shown to be au

10

20

30

40

50

gmented by BDNF (Henry, R. A., Hughes, S. M. & Connor, B. AAV-mediated delivery of BDNF augments neurogenesis in the normal and quinolinic acid-lesioned adult rat brain. *European Journal of Neuroscience* 25, 3513–3525 (2007) 参照)。5-HT_{2A}作動薬DOIは、VEGFの放出を介して作用し、VEGF経路の活性化を介して肝臓の著しい再生を誘発することが示されている (Furrer, K. et al. Serotonin reverts age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108, 2945–2950 (2011) 参照)。同様に、DMTを用いた処置は、脳卒中のラットモデルにおいて皮質bdnf mRNAおよび血清BDNFタンパク質を増加させ (Nardai, S. et al. N, N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Experimental Neurology* 327, 113245 (2020) 参照)、ラットにおいてPFC樹状突起棘密度を増加し (Ly, C. et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 23, 3170–3182 (2018) 参照)、およびマウスにおいて海馬の神経形成を増加した (Morales-Garcia, J. A. et al. N, N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Transl Psychiatry* 10, 1–14 (2020) 参照)。
【0537】

方法：60分間のDMT／N₂O処置セッション後、マウスを、60分間のウォッシュアウトの間、室内空気の連続的な流れを備えるプレキシガラスチャンバー内に放置する。次いで、マウスを、断頭、心臓血液サンプル採取、および脳抽出によって犠牲にする。前頭皮質、海馬、線条体、および嗅索を脳から微細解剖し、液体窒素中で急速凍結させて、タンパク質および遺伝子発現分析を可能にする。血液を遠心分離し、分析のために血漿を得る。それらの相対的な脳特異性および別個の神経生物学的変化を反映する可能性に基づいて選択されたプロテオミクスおよび遺伝子バイオマーカーのパネルを実行する。キャリアガスの群因子 (N₂O／対照) とDMTの用量とを調べる分析を行う。

【0538】

遺伝子発現分析—シナプス可塑性、シナプス形成、およびグルタミン酸シグナル伝達の制御に関与する分子標的のmRNAを、リアルタイムPCRによって定量化する。対象の遺伝子には、bdnf、veg f、synapsin-1、Dlg4 (PSD-95)、mtorc1、creb1、Grm1、homer1が含まれる。データは、2- $\Delta\Delta C_T$ 法を使用して分析して (Livak, K. J. & Schmittgen, T. D. Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_T$ Method. *Methods* 25, 402–408 (2001) 参照)、発現倍率は対照／ビヒクル群の正規化平均に対して提示する。

【0539】

タンパク質分析—ウェスタンブロットを実施して、p-TrkB、p-MAPK／p-ERK、およびグリコーゲン合成酵素キナーゼ3 β (p-GSK3 β) であるリン酸化バイオマーカーのタンパク質レベルを定量する。血漿をELISAにより分析し、BDNFおよびVEGFレベルを決定する。

【0540】

神経可塑性に対するN₂OおよびDMTの相乗効果は、マウスがN₂Oに曝露されていないときの同じ用量のDMTと比較して、指定された神経可塑性バイオマーカのレベルにおける有意な増加によって実証されるであろう。N₂OおよびDMTの両方が、神経可塑性バイオマーカおよび活性に関連する前初期遺伝子を増加させることが示されており（Kohtala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* 56, 4163–4174 (2019); Nardai, S. et al. N, N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Experimental Neurology* 327, 113245 (2020); and Ly, C. et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* 23, 3170–3182 (2018) 参照）、N₂OおよびDMTにおいて相乗効果が見られる、または、N₂Oが存在する場合、より低いDMTの用量でこれらのマーカのレベルの増加が見られる可能性が多いにあるであろう。

10

20

【0541】

臨床的示唆：この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとしてN₂Oを加えることが、神経可塑性のマーカを相乗的に強化し、潜在的により少ない治療用量のDMTをクリニックで使用することを可能にするかどうかを実証する。

【0542】

実験3—ストレス反応性に対するN₂O+DMTの効果。

ストレスおよびHPA軸活性化の内分泌バイオマーカの発現に対するDMTおよびN₂Oの効果が決定される。

【0543】

根拠：幻覚剤は、「悪いトリップ」としばしば特徴づけられる、困難な体験を生じさせる（Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* 30, 1279–1295 (2016); Carbonaro, T. M. et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol* 30, 1268–1278 (2016) 参照）。悪いトリップは不快であるが、研究は、困難な経験が幻覚物質の潜在的な有益な効果に重要であり得ることを示唆している（Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* 30, 1279–1295 (2016); Gashi, L., Sandberg, S. & Pedersen, W. Making "bad trips" good: How users of psychedelics narratively transform ch

30

40

50

allenging trips into valuable experiences. *International Journal of Drug Policy* 87, 102997 (2021); and Carhart-Harris, R. L. et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* 3, 619–627 (2016)を参照)。Griffiths et al. (2006)は、高用量のプシロシビンが、研究参加者の30%に恐怖を生じさせたが、それらの80%が、生活状態の改善を報告をしたことを見出した(Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U. & Jesse, R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* 187, 268–283 (2006)参照)。幻覚剤に対する応答は、ユーザの考え方、気分、およびそれらの期待に大きく依存する(Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Vollenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE* 7, e30800 (2012)参照)。研究は、物質使用の「設定および設定」が、人々が期待に応答する方法の個人の反応に影響を与えることを示し(Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Vollenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE* 7, e30800 (2012)参照)、および幻覚剤支援精神療法の基盤は、鎮静、安全な環境および心理的支援の促進である。

10

20

30

40

50

【0544】

臨床現場において、N₂Oは、他の麻酔剤(揮発性麻酔剤ハロタン、イソフルラン、デスフルラン、およびセボフルランなど)のための鎮静およびキャリアガスとして広く使用されており、ヒトおよび動物において低用量で、N₂Oは不安を軽減する(Emmanuel, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 84, 313–320 (2006); Sundin, R. H. et al. Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. *South Med J* 74, 1489–1492 (1981); Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J. Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. *J Am Dent Assoc* 133, 82–88 (2002); and Li, L. et al. Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. *Medicine* 98, e18188 (2019)参照)。さらに、N₂Oの抗不安作用の迅速な発現は、医療処置前の不安を軽減するのに有用である。前臨床試験は、N₂Oが視床下部-下垂体-副腎(HPA)軸への内因性阻害性入力を活性化することができることを示し(Himukashi, S., Takeshima, H., Koy

anagi, S., Shichino, T. & Fukuda, K. The Involvement of the Nociceptin Receptor in the Antinociceptive Action of Nitrous Oxide. *Anesthesia & Analgesia* 103, 738–741 (2006) 参照)、人体において N_2O は、歯科処置を受けている個体において血清コルチゾールレベル、血圧、および脈拍数の有意な減少を誘発し、これはストレスの主観的報告の減少と関連していた (Sandhu, G. et al. Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. *J Indian Soc Periodontol* 21, 21–26 (2017) 参照)。アヤフアスカおよび 5-MeO-DMT の形態の DMT の投与は、人体における唾液コルチゾールの増加 (Galvao, A. C. de M. et al. Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. *Front Psychiatry* 9, 185 (2018); Uthaug, M. V. et al. Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology* 237, 773–785 (2020) 参照)、およびラットにおける不安様行動 (Cameron, L. P., Benson, C. J., Dunlap, L. E. & Olson, D. E. Effects of N, N-dimethyltryptamine (DMT) on rat behaviors relevant to anxiety and depression. *ACS chemical neuroscience* 9, 1582 (2018) 参照) と関連している。したがって、DMT および N_2O は、血液中のストレスバイオマーカーの減少があるかどうかを決定するために同時投与される。

10

20

30

40

50

【0545】

方法：先述の通り、60分間の DMT / N_2O 処置セッション後、マウスを、60分間のウォッシュアウトの間、室内空気の連続的な流れを備えるプレキシガラスチャンバー内に放置する。次いで、マウスを、断頭、心臓血液サンプル採取、および脳抽出によって犠牲にする。別個の生物学的変化を反映する可能性に基づいて選択されたプロテオミクスバイオマーカーのパネルが実行される。

【0546】

内分泌バイオマーカー—急性ストレスは、副腎皮質に作用してコルチコステロンおよびエピネフリンを含むグルココルチコイドの放出を誘導する、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の放出を刺激する。視床下部では、 β -エンドルフィンニューロンは、コルチコトロピン放出ホルモン (CRH) ニューロンを刺激し、CRH 放出を阻害する。 β -エンドルフィン、鎮痛、下垂体ホルモンの調節および放出、不安の改善、欲求行動、温度調節、ならびに他の内臓機能において重要な生理学的役割を果たす。血漿 ACTH、コルチコステロン、 β -エンドルフィン、およびエピネフリン濃度を、市販の ELISA キットを使用して測定し、各実験群におけるストレスホルモン応答の差を調べる。キャリアガスの群因子 (N_2O / 対照) と DMT の用量とを調べる分析を行う。

【0547】

N_2O は抗不安特性を有するため、対照と比較して、 N_2O 群における DMT の投与後にストレス関連バイオマーカーを低減することが可能である。

【0548】

臨床的示唆：この実験は、吸入 DMT 用のキャリアガスとして N_2O を加えることで、患者における不安や心配が軽減され、効果的な幻覚剤支援精神療法のための支持的な設定

が生まれるかどうかを実証する。

【0549】

実験4－神経振動に対するN₂O+DMTの効果の調査。

神経振動に対するDMTおよびN₂Oの相乗効果は、覚醒マウスにおける局所電場電位記録を使用して決定する。

【0550】

根拠：神経振動は、異なる意識状態で自発的に、および刺激に応答して生成される神経活動のリズミ的または反復的なパターンである。ラットでは、5-MeO-DMTは、局所電場電位記録を使用して、内側前頭前皮質における錐体発火率および低周波振動を増加させた(Riga, M. S., Soria, G., Tudela, R., Artigas, F. & Celada, P. The natural hallucinogen 5-MeO-DMT, component of Ayahuasca, disrupts cortical function in rats: reversal by antipsychotic drugs. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 17, 1269-1282 (2014) 参照)。マウスでは、N₂O曝露は、N₂O離脱時に皮質徐波デルタ(1~4 Hz)およびシータ(4~7 Hz)振動を増加させ、これは、神経可塑性の多面的変化が起こると考えられるときである(Kohtala, S. & Rantamaki, T. Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling-Insights from ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 129, 95-103 (2021) 参照)。BDNF受容体TrkBおよびGSK3β(グリコーゲン合成酵素キナーゼ3β)のリン酸化を含む神経可塑性バイオマーカーの上方制御と同時に起こるN₂O処置の中止後に、デルタ振動の回復の増加が観察される。さらに、ラットにおけるケタミンを用いたNMDA受容体拮抗は、デルタおよびアルファパワーの有意な減少と共に、海馬におけるシータおよびガンマパワーの増加と共に、線条体および海馬の両方で組織酸素を有意に増加させることを示した(Kealy, J., Commings, S. & Lowry, J. P. The effect of NMDA-R antagonism on simultaneously acquired local field potentials and tissue oxygen levels in the brains of freely-moving rats. *Neuropharmacology* 116, 343-350 (2017) 参照)。

【0551】

人では、高用量のN₂Oは、潜在的に脳幹から視床および皮質へのNMDAグルタミン酸投影の遮断に起因する、大きな振幅の低速デルタ振動と関連している(Pavone, K. J. et al. Nitrous oxide-induced slow and delta oscillations. *Clin Neurophysiol* 127, 556-564 (2016) 参照)。同様に、DMT投与は、齧歯類(Morley, B. & Bradley, R. Spectral analysis of mouse EEG after the administration of N,N-dimethyltryptamine. *Biological psychiatry* 12, 757-69 (1978) 参照)³⁹およびヒト(Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 9, 16324 (2019); Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychi*

10

20

30

40

50

atry 12, 1922 (2021); and Pallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N, N-dimethyltryptamine in natural settings. J Psychopharmacol 35, 406–420 (2021) 参照) の両方の異なる周波帯にわたって神経振動を変化させ、アルファおよびベータ周波数帯においてスペクトル出力を減少させることが一般的に示されており (Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. Sci Rep 9, 16324 (2019); Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. Frontiers in Psychiatry 12, 1922 (2021); and Pallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N, N-dimethyltryptamine in natural settings. J Psychopharmacol 35, 406–420 (2021) 参照)、自然発生的なシグナル多様性の増加、ならびにピーク効果の間にデルタおよびシータ振動の出現が報告されている (Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. Sci Rep 9, 16324 (2019) 参照)。

【0552】

方法：成体オスマウスに、内側前頭前皮質、体性感覚皮質、線条体、および海馬に無線電流測定センサーを外科的に移植し、自由に動くマウスの脳内の電気活性および組織酸素の同時測定を可能にする。回復期間の後、マウスを麻酔チャンバーに馴化させ、ベースライン記録を実施した。各帯域幅 (デルタ=1~4 Hz、シータ=4~7 Hz、アルファ=7~12 Hz、ベータ=12~30 Hz、ガンマ低=30~60 Hz、ガンマ高=60~100 Hz) におけるパワースペクトル分析を計算する。総記録時間は120分であり、60分間のN₂O処理、続いて60分間の室内空気洗浄により構成される。

【0553】

DMTおよびN₂Oの別個の効果を詳述する以前のデータに基づいて、低周波数振動および高周波数振動の両方におけるLFPパワースペクトルの変更が可能である。ケタミンを用いたNMDA受容体拮抗は、線条体および海馬の両方で組織酸素化の有意な増加を引き起こし (Kealy, J., Commings, S. & Lowry, J. P. The effect of NMDA-R antagonism on simultaneously acquired local field potentials and tissue oxygen levels in the brains of freely-moving rats. Neuropharmacology 116, 343–350 (2017) 参照)、このように、N₂Oによる同様の効果の実現可能である。N₂Oを除去し、室内空気に戻った後、この状態における60分間の洗浄にわたって低周波振動 (デルタ、シータ) の難治性の増加が見られるかどうか決定されるが (Kohatala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. Mol Neurobiol 56, 4163–4174 (2019) 参照)、この増加はDMT+対照ガス状態では観察されないであろう。

【0554】

臨床的示唆：この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとしてN₂Oを加えることが、低周波の神経振動のスペクトルを変化させるかどうかを実証する。N₂Oの添加は、増加

したデルタ振動力と相関する N_2O の停止後の神経可塑性上方制御の拡張されたウィンドウをもたらすと提案されている (Kohtala, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. Mol Neurobiol 56, 4163–4174 (2019); Kohtala, S. & Rantamaki, T. Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling—Insights from ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology 129, 95–103 (2021) 参照)。これは、キャリアガスとして N_2O を使用することが、DMTの治療有効性を強化することができるかどうかを実証する。

10

【0555】

III. ヒト試験

一般的な実験設計。

提案された研究は、吸入DMTフマル酸塩と N_2O 、または30秒間にわたってボーラスとして投与されたIV DMTフマル酸塩の概念実証相乗的相互作用を定義することを目的としている。健康な成人参加者は、キャリアガスとして酸素中20～25%の N_2O での吸入DMT、または盲検様式でのキャリアガスとして酸素単独での吸入DMT、または酸素中20～25%の N_2O もしくは酸素を吸入しながらのIV DMT、のいずれかに曝露される。最近の臨床試験では、60分間にわたって吸入された25%の N_2O が忍容性良好であり、治療抵抗性鬱病の状況下での50%の N_2O の治療濃度と比較して、望ましくない効果の改善された安全性プロファイルと関連していることが示された (Nagel, P. et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. Science Translational Medicine (2021) 参照)。本実施例DMTにおいて、 N_2O と幻覚剤との組み合わせをヒトに送達するための吸入送達装置が本明細書に記述される。簡潔に言うと、吸入伝達装置は、患者への N_2O と幻覚剤との組合せの投与のための吸入出口ポータル； N_2O ガスを、吸入出口ポータルに送達するように構成された容器；および幻覚剤を含むエアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置、を備える。DMT（フマル酸塩）は、水もしくは緩衝液（例えば、クエン酸緩衝液）中の溶解を通して水溶液として、または液体幻覚剤、この場合、DMT、もしくはその誘導体を、粘性材料を含む水中に分散させることによって水性乳剤として調製される。

20

30

【0556】

DMTの用量。注入手順に応じて、例えば、0.01～10mg/kgのDMTの用量が利用される。0.05～0.4mg/kgの用量のDMT（フマル酸塩として）のIVボーラスを使用したヒト参加者における以前の文献は、精神生物学的効果は、投与直後に発生し、120秒でピークに達し、30分までに解消することを示した (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98–108 (1994); Strassman, R. J. & Qualls, C. R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. Archives of General Psychiatry 51, 85–97 (1994); and

40

50

Gallimore, A. R. & Strassman, R. J. A Model for the Application of Target-Controlled Intravenous Infusion for a Prolonged Immersive DMT Psychedelic Experience. *Frontiers in Pharmacology* 7, (2016) 参照)。静脈内投与した場合、DMTは、約2分でピーク血漿濃度に達し、DMTの半減期は、約15分である (Carbonaro, T. M. & Gatch, M. B. *Neuropharmacology of N, N-Dimethyltryptamine*. *Brain Res Bull* 126, 74-88 (2016) 参照)。気化または吸入遊離塩基DMTに一般的に使用される用量は、40~50mg (70kgのヒトにおいて0.57~0.71mg/kg) である (Barker, S. A. N, *N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function*. *Frontiers in Neuroscience* 12, (2018) 参照)。気化したDMTの発現は、IV投与の発現と類似して迅速であるが、30分未満続く (Barker, S. A. N, *N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function*. *Frontiers in Neuroscience* 12, (2018) 参照)。したがって、DMT+N₂Oへの曝露を伴う研究セッションの全期間は1時間であり、投与後2時間および24時間でさらに評価される。

10

20

30

40

50

【0557】

実験セッション開始の二週間前に、参加者は、試験が完了するまで任意の薬剤または違法薬物を控えるよう求められる。参加者はまた、実験日の24時間前にアルコール、タバコ、およびカフェイン含有飲料を控えるよう指示される。参加者は、絶食条件下で午前中に実験室に到着する。実験セッションは、参加者がリクライニングチェアまたはベッドに座った、静かで暗く照らされた部屋で実施される。参加者は、アイマスクを着け、二人の訓練を受けたファシリテーターがセッション全体を通して居合わせる。

【0558】

一般的な実験セッションのタイムラインは以下の通りである。

【0559】

試験前：心拍数、体温、および血圧のベースライン測定が行われる。IVカニューレを前腕静脈に挿入し、血液サンプリングを行い、IV状態でボラスとしてDMTを投与することを可能にする。参加者は、薬物セッションの前に30分間リラックスすることが可能である。

【0560】

試験セッション：参加者は、30秒~1分のコースにわたる高用量、中用量、または低用量の吸入またはIV DMT (0.4、0.2、0.1mg/kg) の投与の前に、10分間、酸素中20~25%のN₂O、または酸素単独の投与を受ける。吸入を介して幻覚剤をCNSに送達する方法は、生物学的利用能を増加させることができ、したがって、試験されたDMTの用量範囲は、亜幻覚 (0.1mg/kg) から推定「高」用量 (0.4mg/kg) までであり、これらの用量は、健康なボランティアにおけるIV投与を介して以前に特徴付けられており (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. *Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale*. *Archives of General Psychiatry* 51, 98-108 (1994); Strassman, R. J. & Qualls, C. R. *Dose-Response Study*

of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. Archives of General Psychiatry 51, 85-97 (1994) 参照)、一方で、0.7mg/kgのDMTの高用量は、筋肉内注射を介して投与されることが報告されている (Kaplan, J. et al. Blood and urine levels of N, N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosages to human subjects. Psychopharmacologia 38, 239-245 (1974) 参照)。

【0561】

参加者は、弱いNMDA受容体拮抗薬であるN₂Oの存在下または非存在下で、3つの異なる用量の吸入DMTまたはIV DMTの一つに曝露され、DMTとN₂Oとの間の相乗的な用量応答相互作用を実証することを目的としている。試験設計を図8に示す。この設計により、持ち越し効果を除外することができ、最も有効な用量を特定するために用量の範囲を評価し、最大の有効性を特定するために複数の投与を評価することができる。

【0562】

N₂Oは、DMTの投与前に10分間投与される。ヒトおよび動物における低用量（すなわち、<50%）では、N₂Oは、迅速に発現して (Sandhu, G. et al. Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. J Indian Soc Periodontol 21, 21-26 (2017) 参照)、不安を軽減し、くつろぎ、および落ち着きを促進する (Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. Pharmacology Biochemistry and Behavior 84, 313-320 (2006); Sundin, R. H. et al. Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. South Med J 74, 1489-1492 (1981); Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J. Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. J Am Dent Assoc 133, 82-88 (2002); Li, L. et al. Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. Medicine 98, e18188 (2019) 参照)。参加者は、吸入N₂Oまたは酸素を合計60分間受け、その後、室内空気に戻される。非侵襲的血圧、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、およびパルス速度は、研究セッション全体を通して定期的に測定される。試験セッション全体を通して、二人の実験者が居合わせる。

【0563】

実験5 - 健康なヒト参加者におけるDMT + N₂Oの薬物動態的効果および幻覚的効果の定量化。

健康なヒト参加者における幻覚体験に対するDMTおよびN₂Oの相乗効果は、主観的効果の報告によって測定されるように決定される。

10

20

30

40

50

【0564】

根拠：過去の研究では、0.2および0.4mg/kgのDMT（IV）が、視覚幻覚的現象、身体解離、および気分の極度のシフトのほぼ瞬間的な発現を引き起こす一方、0.1mg/kgは、幻覚的ではないが、感情的および体感的効果をもたらすことが示されている（Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98-108 (1994) 参照）。

10

【0565】

ヒトおよび動物における低用量では、N₂Oは不安を軽減し、陶酔感、くつろぎ、および落ち着きを促進する。（Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagiwara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M. A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. Pharmacology Biochemistry and Behavior 84, 313-320 (2006); Sundin, R. H. et al. Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. South Med J 74, 1489-1492 (1981); Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J. Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. J Am Dent Assoc 133, 82-88 (2002); and Li, L. et al. Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. Medicine 98, e18188 (2019) 参照）。さらに、N₂Oの抗不安作用の急速な発現は、医療処置の前に不安および心配を軽減するのに適している（Sandhu, G. et al. Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. J Indian Soc Periodontol 21, 21-26 (2017) 参照）。幻覚剤に対する応答は、ユーザの考え方、気分、および期待に大きく依存するため（Studerus, E., Gamma, A., Komater, M. & Vollenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. PLOS ONE 7, e30800 (2012) 参照）、DMT投与プロトコルへのN₂Oの追加は、治療前の不安の軽減の補助となり、「悪いトリップ」の可能性を低減することができる。

20

30

40

【0566】

方法：血中DMT濃度を測定するためのベースライン血液試料を、25%のN₂Oまたは酸素投与の30分前、およびDMT投与の2、5、10、15、30および60分後に採取する。

【0567】

N₂Oを伴う／伴わないDMTの投与後、参加者は臨床インタビューを受け、参加者は有効性を評価するために一連の質問票に回答するよう求められる。これらの評価には、幻

50

覚剤により誘導される主観的効果の異なる様相を定量化するために、Mystical Experience Questionnaire-30 Item (MEQ-30) (Maclean, K. A., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. J Sci Study Relig 51, 721-737 (2012) 参照)、5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC) (Dittrich, A. The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. Pharmacopsychiatry 31, 80-84 (1998) 参照)、および the Hallucinogen Rating Scale (HRS) (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98-108 (1994) 参照) が含まれる。参加者はまた、任意のネガティブな体験、ならびに一般的な臨床医が管理される視覚的アナログスケールを測定するために、Challenging Experience Questionnaire (CEQ) にも回答する (Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. -M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. J Psychopharmacol 30, 1279-1295 (2016) 参照)。キャリアガスの群因子 (N_2O または酸素) とDMTの用量とを調べる分析を行う。

10

20

30

40

50

【0568】

N_2O がDMTの薬物動態を変化させる場合、血中のより高いDMT濃度により、クリアランスへのより速い到達、またはクリアランスの遅延、またはより低い用量のDMTで記載されるピーク体験、が観察され得る。

【0569】

DMTおよび N_2O 群における、MEQ-30、5D-ASC、およびHRSでは、特に強度の尺度において、より高いスコアが見られ、 N_2O 群における低用量DMT (0.1 mg/kg) の幻覚の「ブレイクポイント」の減少の可能性があると考えられる。より低いスコアは、DMTおよび N_2O 群において、特に恐怖および身体的苦痛の評価において、CEQで見られると考えられる。

【0570】

臨床的示唆：この実験は、 N_2O 投与がDMTの薬物動態有効性を変化させ、より低い用量でDMTの主観的効果を増加させるかどうかを示し、これは臨床現場においてより低い治療用量をもたらし得る。さらに、有害事象のリスクを低減することにより、患者は、繰り返しの治療セッションに対してより受容性が高くなり、療法の有効性が増加する。

【0571】

実験6 - 健康なヒト参加者における血液バイオマーカーに対するDMT + N_2O の効果。

血液中の神経栄養マーカー (BDNF、VEGF) および内分泌マーカー (コルチコロピン、ベーターエンドルフィン、プロラクチン、成長ホルモン (GH)、およびコルチゾール) の発現に対するDMTおよび N_2O の相乗効果を決定する。

【0572】

根拠：臨床現場において、N₂Oを使用した吸入鎮静は、患者の心理的ストレスおよび心配を低減する。生理学的に、急性ストレスは視床下部－下垂体－副腎（HPA）軸を活性化し、その結果、一連のホルモン変化が生じ、コルチコトロピン、エピネフリン、およびコルチゾールの放出を含む交感神経系を活性化する。さらに、IV DMTの投与は、血中で測定された成長ホルモン（GH）、プロラクチン、β-エンドルフィン、コルチコトロピン、およびコルチゾールレベルの用量依存的な増加をもたらす（Strassman, R. J. & Qualls, C. R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. Archives of General Psychiatry 51, 85-97 (1994) 参照）。

10

【0573】

内因性神経栄養分子は、脳の可塑性の調節に関与する。ヒトでは、アヤフアスカの摂取は、健康なボランティアおよび治療抵抗性鬱病を有する対象を投与してから48時間後に測定した時、ベースラインから血清BDNFのレベルを増加させることが示されている（Almeida, R. N. de et al. Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. Frontiers in Psychology 10, 1234 (2019) 参照）。前述したように、DMTは、ラットの局所脳虚血（脳卒中）後に、皮質BDNF mRNA発現および血清BDNFタンパク質濃度の上昇を誘発し（Nardai, S. et al. N, N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. Experimental Neurology 327, 113245 (2020) 参照）、およびマウスにおける30分～2時間のN₂O（50%）への曝露は、前頭前皮質の試料からのBDNF／BDNF IV mRNA発現を増加させた。血管内皮成長因子（VEGF）は、血管新生および神経新生因子であり、異なる外部刺激に応答して抗鬱剤様効果を誘発することが示されている。5-HT_{2A}作動薬DOIはまた、VEGFの放出を刺激し、VEGF経路の活性化を介して肝臓のDOI誘発性再生に関与しており（Furrer, K. et al. Serotonin reverts age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 108, 2945-2950 (2011) 参照）、従って、DMTの投与の後、VEGFは、血中で増加する可能性が高い。

20

30

【0574】

方法：相対的な脳の特異性および別個の神経生物学的および内分泌的变化を反映する可能性に基づいて選択されたプロテオミクスバイオマーカーのパネルが実行される。

40

【0575】

ベースライン血液試料は、N₂Oまたは酸素投与の30分前に、およびHPA軸活性化の内分泌マーカー：コルチコトロピン、β-エンドルフィン、プロラクチン、GHおよびコルチゾールレベルのためのN₂Oまたは酸素投与の8分後に、採取される。さらなる血液サンプルを採取し、DMT投与の2、15、60、および120分後にバイタルサインを測定する。

【0576】

脳可塑性の血液バイオマーカー－VEGFおよびBDNFについては、薬物セッションの30分前、ならびに薬物投与の60分、120分および24時間後にベースライン血液試料を採取する。

50

【0577】

ベースラインおよび薬剤投与後の時点からの参加者内の測定値を、ガス（N₂O／酸素）とDMTの用量の因子を群間に追加して調べる分析を行う。

【0578】

DMTおよびN₂O群において、ストレス関連内分泌マーカのレベルの有意な低下、ならびにこれらの内分泌マーカの用量依存的な増加が見られると考えられる。DMTは、VEGFおよびBDNFのレベルを用量依存的に増加させ、N₂Oが酸素群と比較してキャリアガスとして使用される場合、レベルの上昇が見られると考えられる。

【0579】

臨床的示唆：幻覚剤に対する応答は、ユーザの考え方、気分、およびそれらの期待に大きく依存する（Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Vollenweider, F. X. Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. PLOS ONE 7, e30800 (2012) 参照）。研究によると、物質使用の「設定および設定」は、人々がどう反応するかに対する個人の反応に影響を与え、および幻覚剤支援精神療法の基盤は、落ち着き、安全な環境および心理的支援の促進である。

【0580】

この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとしてN₂Oを加えることで、患者におけるストレスのバイオマーカーおよびHPA軸の活性化が低減し、効果的な幻覚剤支援精神療法のための支持的な設定が生まれるかどうかを実証する。さらに、この実験は、N₂Oの添加が神経可塑性の血液バイオマーカーを増強し、潜在的により低い治療用量のDMTをクリニックで使用することを可能にするかどうかを実証する。

【0581】

実験7-N₂O+DMTの効果のトポグラフィー薬EEGマッピング。

神経振動に対するDMTおよびN₂Oの相乗効果は、脳生物学的利用能および効果の経時的経過を研究するために、トポグラフィー定量的脳波記録（q-EEG）法を使用して決定される。

【0582】

根拠：実験4に記載されるように、神経振動は、神経活性のリズミ的または反復的なパターンである。人では、高用量のN₂Oは、大きな振幅の低速デルタ振動の発現と関連している（avone, K. J. et al. Nitrous oxide-induced slow and delta oscillations. Clin Neurophysiol 127, 556-564 (2016) 参照）。さらに、健康な参加者におけるDMT（IV）投与は、アルファバンドおよびベータバンドにおけるスペクトルパワーを減少させ（Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. Sci Rep 9, 16324 (2019); Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. Frontiers in Psychiatry 12, 1922 (2021); and Pallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. J Psychopharmacol 35, 406-420 (2021) 参照）、および低周波デルタおよびシータ振動の出現は、報告されたピーク効果と同時に起こる（Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. Sci Rep 9, 16324 (2019) 参照）。齧歯類における神経可塑性バイオマーカーの増加と同時に起こるN₂Oの停止後の低周波振動の増加は（Kohtala

10

20

30

40

50

, S. et al. Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* 56, 4163–4174 (2019) 参照)、したがって、N₂Oの添加は、DMT誘導性神経可塑性バイオマーカーの増加と相乗的であろうと示唆される。

【0583】

方法：定量的q-EEG記録は、ベースラインで、かつ治療セッション全体を通して規則的な間隔で2時間にわたって取得される。Q-EEG記録は、平均乳様突起と参照される、以下の場所：Fp1、Fp2、F7、F3、F4、F8、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、およびO2に、国際10/20システムに従って頭皮上に配置された電極を通して取得される。アーチファクトのないEEGエポックのスペクトル密度曲線は、特定の実験状況に対して平均化される。1. 3~30Hzのデータを含むこれらの平均スペクトル曲線は、標的変数に定量化される：総パワー、異なる周波数帯域にわたる絶対および相対パワー デルタ=1~4Hz；シータ=4~7Hz；アルファ=7~12Hz；ベータ=12~25Hz；ガンマ低=25~40Hz；デルタシータ、アルファ、およびベータの組み合わせ）、Hzでの優性周波数、優性周波数の絶対および相対パワー。さらに、警戒アルファ/デルタシータ指数が計算される。

【0584】

脳の電氣的活性の有意かつ用量依存的な変化は、DMT投与後に観察され、これらの変化は、DMT+N₂O条件下で最も顕著であろうと考えられる。DMTおよびアヤフアスカを用いた以前の研究に示されるように (Timmermann, C. et al. Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* 9, 16324 (2019); Tagliazucchi, E. et al. Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* 12, 1922 (2021); Pallavicini, C. et al. Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* 35, 406–420 (2021) 参照)、and Riba, J. et al. Topographic pharmacoe-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 53, 613–628 (2002))、全ての周波数帯域における絶対パワーの減少が観察され、シータ帯域で最も顕著に観察され、アルファ/デルタシータ比が増加すると考えられる。

【0585】

臨床的示唆：この実験は、吸入DMT用のキャリアガスとしてN₂Oを添加すること、またはIV DMTと組み合わせたN₂Oのいずれかが、神経振動のスペクトルを変化させ、N₂Oの停止後の神経可塑性の上方制御のウィンドウを延長し、より大きな臨床有効性をもたらすかを実証する。

【0586】

本明細書の任意の場所で参照される全ての特許、特許出願、およびその他の科学的または技術的文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に説明的に記載する実施形態は、本明細書に具体的または非具体的に開示される任意の要素または複数の要素、限定、または複数の限定が存在せずに、適切に実施され得る。したがって、例えば、本明細書のそれぞれの例において、用語「含む」、「本質的にからなる」、および「

からなる」のいずれかは、それらの通常の意味を保持しながら、他の二つの用語のいずれかで置き換えられ得る。用いられた用語および表現は、限定ではなく、説明の用語として使用され、このような用語および表現の使用において、示されそして記載される特徴またはその一部の任意の均等物を排除する意図はないが、様々な改変が、特許請求の範囲において可能であると認識される。したがって、本方法および組成物が、実施形態および任意選択の特徴によって具体的に開示されるが、本明細書で開示の概念の改変および変形は、当業者に依存され得、またこのような改変および変形は、記載および添付の特許請求の範囲によって定義される組成物および方法の範囲内であるとみなされることは、理解されるべきである。

【0587】

本明細書に記載される任意の単一の用語、単一の要素、単一の語句、用語の群、語句の群、または要素の群はそれぞれ、特許請求の範囲から具体的に除外され得る。

【0588】

例えば、温度範囲、時間範囲、組成物、または濃度範囲などの範囲が本明細書で与えられる場合、全ての中間範囲および部分範囲、ならびに与えられた範囲に含まれる全ての個々の値は、本開示に含まれることが意図される。本明細書の記述に含まれる、ある範囲または部分範囲における任意の部分範囲または個々の値が、本明細書の態様から除外され得ることは理解されよう。当然のことながら、本明細書の記載に含まれる任意の要素またはステップが、請求項に記載される組成物または方法から除外され得ることは理解されよう。

【0589】

更に、組成物および方法の特徴または態様が、マーカッシュグループまたは代替の他のグループ分けの観点から記述される場合、当業者は、組成物および方法もまた、それによって、マーカッシュグループまたは他のグループの任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループの観点から記述されることを認識するであろう。

【0590】

したがって、前述は、方法および組成物の原理を単に説明するに過ぎない。当業者は、本明細書に明示的に説明または示されていないが、本開示の原理を具現化し、その趣旨および範囲内に含まれる様々な配置を考案することができることを理解されたい。更に、本明細書に列挙される全ての実施例および条件付き文言は、本開示の原理および当技術の推進のために発明者によって貢献がなされた概念を理解する際に、読者を助けることを主に意図しており、かかる具体的に列挙された実施例および条件に限定されないと解釈されるべきである。更に、本開示の原理、態様、および実施形態ならびにその具体的な実施例を列挙する本明細書の全ての記述は、その構造的および機能的等価物の両方を包含することが意図される。更に、かかる等価物は、現在公知の等価物および将来開発される等価物の両方、すなわち、構造に関係なく、同じ機能を実行する任意の開発される要素を含むことが意図される。したがって、本開示の範囲は、本明細書に示され、そして説明される例示的な実施形態に限定されることを意図していない。むしろ、本開示の範囲および趣旨は、以下によって具体化される。

10

20

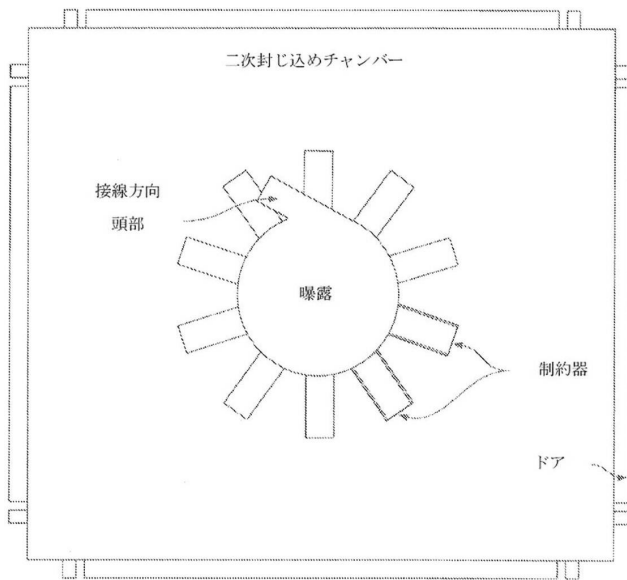
30

40

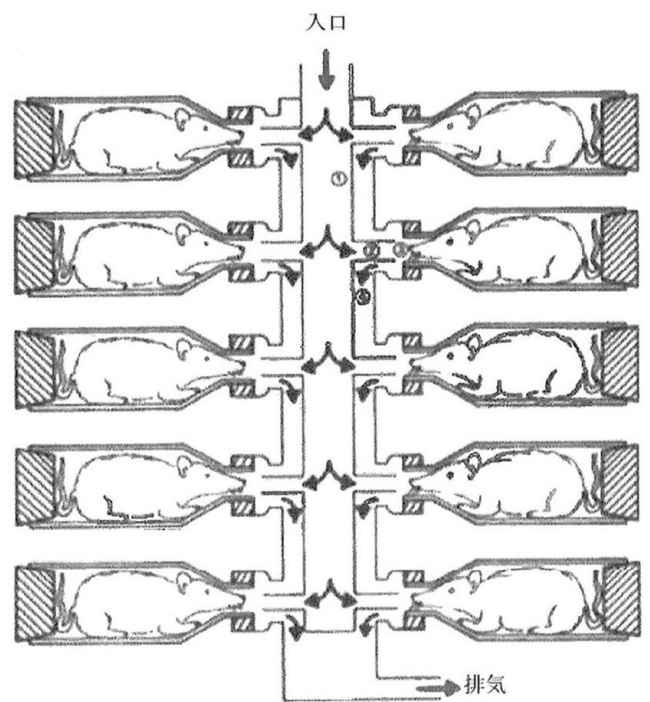
50

【図面】

【図 1 A】



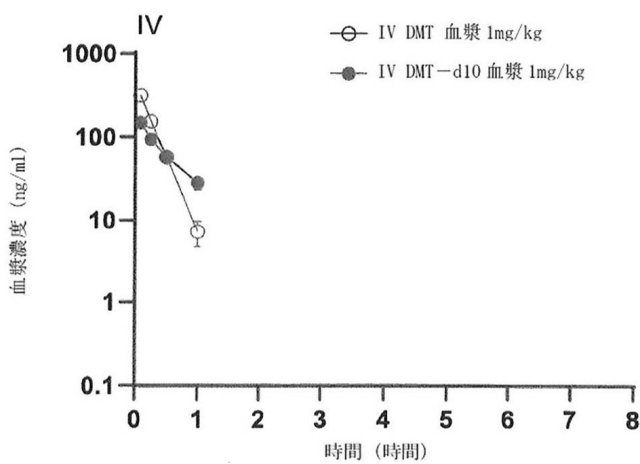
【図 1 B】



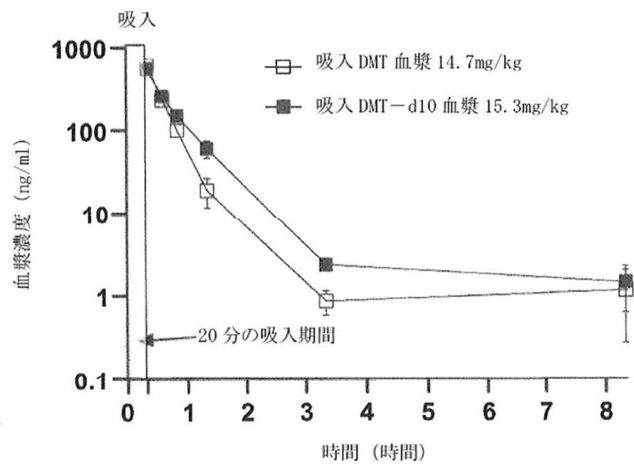
10

20

【図 2】



【図 3】

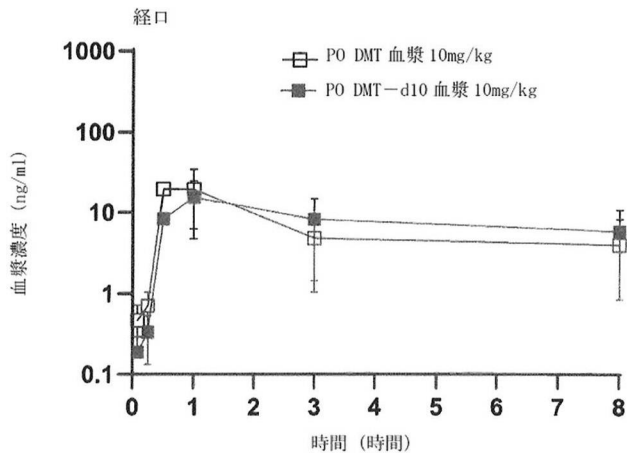


30

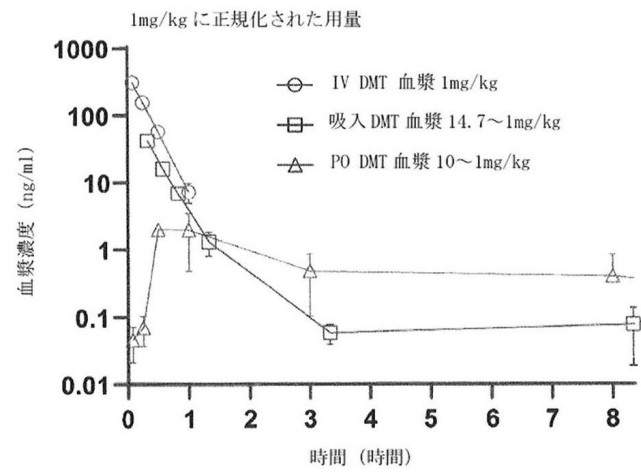
40

50

【図 4】

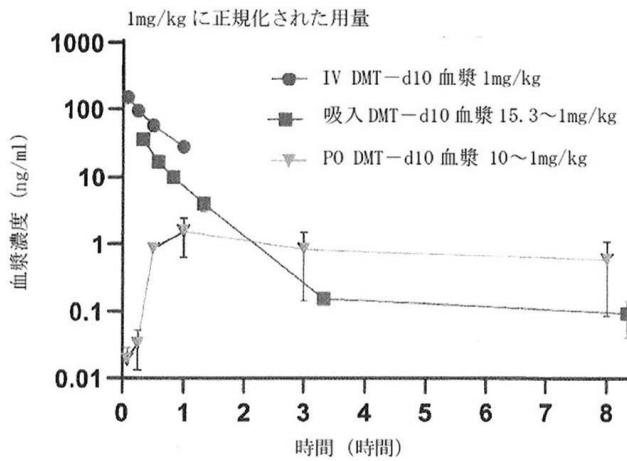


【図 5】

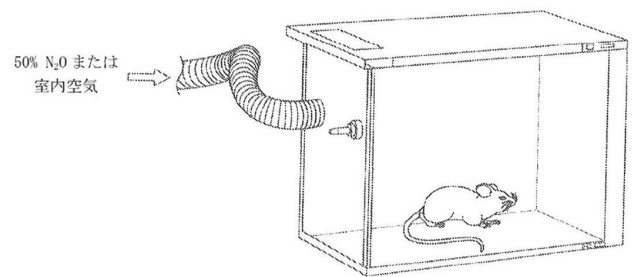


10

【図 6】



【図 7】



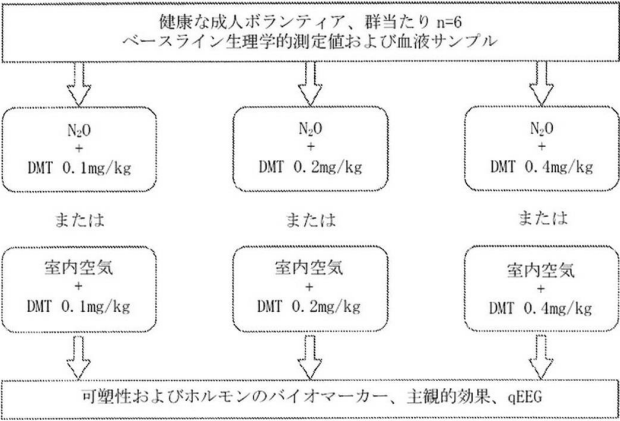
20

30

40

50

【図 8】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/EP2022/058574
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☐ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 10 20		
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: see additional sheet 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.: 1-9, 14, 19-47, 55, 60, 65-74, 82, 83(all partially) 30 40 Remark on Protest ☐ ☐ ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. No protest accompanied the payment of additional search fees.		

International application No
PCT/EP2022/058574

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K9/00 A61P25/00	A61K9/08 A61K9/107	A61K31/00 A61M11/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61M A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/212951 A1 (COMPASS PATHFINDER LTD [GB]) 22 October 2020 (2020-10-22)	1-9, 14, 19, 20, 24-43, 55, 60, 65-74, 82, 83
Y	page 43, lines 19-27 page 43, line 29 - page 44, line 5 -----	21-23, 44-47
Y	WO 2021/003467 A1 (SW HOLDINGS INC [US]) 7 January 2021 (2021-01-07) page 29, paragraph 88 page 30, paragraph 90 page 45; claims 1, 4 page 46; claim 6 ----- --/--	21-23, 44-47
☒ 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 "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 8 July 2022		Date of mailing of the international search report 12/09/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Raposo, Antonio

1

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/058574

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Hanan Zachary I. ET AL: "Pharmacy Practice for Technicians", , 3 January 2014 (2014-01-03), page 261, XP055877292, Retrieved from the Internet: URL:https://www.google.nl/books/edition/Pharmacy_Practice_for_Technicians/wiBAAwAAQB AJ?hl=en&gbpv=1 [retrieved on 2022-01-10] the whole document -----	21-23, 44-47
A	Gardenhire Douglas S ET AL: "A Guide To Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists 4th Edition for Respiratory Care Platinum Sponsor", , 1 January 2017 (2017-01-01), XP055877220, Retrieved from the Internet: URL:https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2015/04/aerosol_guide_rt.pdf [retrieved on 2022-01-10] the whole document -----	21-23, 44-47

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/058574

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020212951 A1	22-10-2020	AU 2020257625 A1	04-11-2021
		AU 2020258086 A1	11-11-2021
		AU 2020259406 A1	04-11-2021
		CA 3138008 A1	22-10-2020
		CA 3138094 A1	22-10-2020
		CA 3138100 A1	22-10-2020
		CN 113993522 A	28-01-2022
		CN 113993523 A	28-01-2022
		CN 114206349 A	18-03-2022
		EP 3955918 A1	23-02-2022
		EP 3955919 A1	23-02-2022
		EP 3955936 A1	23-02-2022
		JP 2022529353 A	21-06-2022
		JP 2022529476 A	22-06-2022
		JP 2022529781 A	24-06-2022
		KR 20220008824 A	21-01-2022
		KR 20220009954 A	25-01-2022
		KR 20220009955 A	25-01-2022
		TW 202103699 A	01-02-2021
		US 2022088041 A1	24-03-2022
		US 2022169668 A1	02-06-2022
		WO 2020212948 A1	22-10-2020
		WO 2020212951 A1	22-10-2020
		WO 2020212952 A1	22-10-2020
WO 2021003467 A1	07-01-2021	CA 3146050 A1	07-01-2021
		WO 2021003467 A1	07-01-2021

International Application No. PCT/EP2022/058574

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-9, 14, 19-47, 55, 60, 65-74, 82, 83(all partially)

A combination drug therapy comprising a 5-HT_{2A} receptor agonist and a N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist; pharmaceutical composition comprising the former drug combination; method of treating a subject by using the former drug combination; inhalation delivery device/ fast-acting therapeutic combination comprising the former drug combination.

2. claims: 10, 56(completely); 1-9, 14, 19-55, 60, 65-78, 84-93(partially)

A combination drug therapy comprising the 5-HT_{2A} receptor agonist N,N-dimethyltryptamine (DMT) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist nitrous oxide; pharmaceutical composition comprising the former drug combination; method of treating a subject by using the former drug combination; inhalation delivery device/ fast-acting therapeutic combination comprising the former drug combination.

3. claims: 11, 57(completely); 1-9, 14, 19-55, 60, 65-77, 79, 84-93(partially)

A combination drug therapy comprising the 5-HT_{2A} receptor agonist 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist nitrous oxide; pharmaceutical composition comprising the former drug combination; method of treating a subject by using the former drug combination; inhalation delivery device/ fast-acting therapeutic combination comprising the former drug combination.

4. claims: 12, 58(completely); 1-9, 14, 19-55, 60, 65-77, 80, 84-93(partially)

A combination drug therapy comprising the 5-HT_{2A} receptor agonist 2-(1H-indol-3-yl)-N,N-bis(methyl-d₃)ethan-1-amine-1,1,2,2-d₄ (DMT-d₁₀) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and the NMDA receptor antagonist nitrous oxide; pharmaceutical composition comprising the former drug combination; method of treating a subject by using the former drug combination; inhalation delivery device/ fast-acting therapeutic combination comprising the former drug combination.

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2022/058574

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

5. claims: 13, 59(completely); 1-9, 14, 19-55, 60, 65-77,
81-93(partially)

A combination drug therapy comprising the 5-HT 2A receptor agonist
2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-N,N-bis(methyl-d3)ethan-1-amine-
1,1,2,2-d4 (DMT-d10) or a pharmaceutically acceptable salt
or solvate thereof and the NMDA receptor antagonist nitrous
oxide; pharmaceutical composition comprising the former drug
combination; method of treating a subject by using the
former drug combination; inhalation delivery device/
fast-acting therapeutic combination comprising the former
drug combination.

6. claims: 15, 61(completely); 1-9, 14, 19-47, 55, 60, 65-74, 78,
82, 83(partially)

A combination drug therapy comprising the 5-HT2A receptor
agonist N,N-dimethyltryptamine (DMT) or a pharmaceutically
acceptable salt or solvate thereof and the NMDA receptor
antagonist ketamine or a pharmaceutically acceptable salt,
stereoisomer, or solvate thereof; pharmaceutical composition
comprising the former drug combination; method of treating a
subject by using the former drug combination.

7. claims: 16, 62(completely); 1-9, 14, 19-47, 55, 60, 65-74, 79,
82, 83(partially)

A combination drug therapy comprising the 5-HT2A receptor
agonist 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) or a
pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and the
NMDA receptor antagonist ketamine or a pharmaceutically
acceptable salt, stereoisomer, or solvate thereof;
pharmaceutical composition comprising the former drug
combination; method of treating a subject by using the
former drug combination.

8. claims: 17, 63(completely); 1-9, 14, 19-47, 55, 60, 65-74, 80,
82, 83(partially)

A combination drug therapy comprising the 5-HT2A receptor
agonist
2-(1H-indol-3-yl)-N,N-bis(methyl-d3)ethan-1-amine-1,1,2,2-d4
(DMT-d10) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate
thereof and the NMDA receptor antagonist ketamine or a
pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, or solvate
thereof; pharmaceutical composition comprising the former
drug combination; method of treating a subject by using the
former drug combination.

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2022/058574

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

9. claims: 18, 64(completely); 1-9, 14, 19-47, 55, 60, 65-74,
81-83(partially)

10

A combination drug therapy comprising the 5-HT_{2A} receptor
agonist
2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-N,N-bis(methyl-d₃)ethan-1-amine-
1,1,2,2-d₄ (DMT-d₁₀) or a pharmaceutically acceptable salt
or solvate thereof and the NMDA receptor antagonist ketamine
or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, or
solvate thereof; pharmaceutical composition comprising the
former drug combination; method of treating a subject by
using the former drug combination.

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/32 (2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/34 (2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/36 (2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	25/30 (2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/06
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/04
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/02
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 K	31/4045(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 K	31/36 (2006.01)	A 6 1 K	31/4045
A 6 1 K	31/13 (2006.01)	A 6 1 K	31/36
A 6 1 K	33/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/13
A 6 1 K	31/485(2006.01)	A 6 1 K	33/00
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	31/485
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/12
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	9/72
		A 6 1 K	47/04

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,
TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100204582

弁理士 大栗 由美

(72)発明者 パルフレイマン, マイケル

アメリカ合衆国 3 3 7 0 1 フロリダ州, セント ピーターズバーグ, フォーティーンズ アヴェ
ニュー 2 0 6

(72)発明者 ニヴォロツキン, アレックス

アメリカ合衆国 0 2 1 3 2 マサチューセッツ州, ウェスト ロックスベリー, デント ストリート
1 1 8

(72)発明者 グリーン, ブレット ジェイ.

アメリカ合衆国 0 1 4 2 0 マサチューセッツ州, フィッチバーグ, マディソン ストリート 1
8 4, アpartment 2

(72)発明者 ミノ, ロバート

アメリカ合衆国 3 3 4 5 8 フロリダ州, ジュピター, レイクショア ドライブ 1 0 7 2

F ターム (参考)

4C076 AA25 AA93 BB21 BB27 CC01 CC16 CC17 CC29 DD21 DD29

4C084 AA20 MA02 MA13 MA56 NA05 NA06 NA14 ZA02 ZA08 ZA12
ZA15 ZA16 ZA20 ZA70 ZA81 ZC20 ZC39 ZC41 ZC754C086 AA01 AA02 BA13 BC27 HA07 HA21 MA02 MA03 MA04 MA05
MA13 MA56 NA05 NA06 NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA20
ZA70 ZA81 ZC20 ZC39 ZC41 ZC754C206 AA01 AA02 FA29 KA09 MA02 MA03 MA04 MA05 MA33 MA76
NA05 NA06 NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA20 ZA70 ZA81
ZC20 ZC39 ZC51 ZC75