

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-547131

(P2024-547131A)

(43)公表日 令和6年12月26日(2024.12.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 C 217/52 (2006.01)	C 0 7 C 217/52	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/135 (2006.01)	A 6 1 K 31/135	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/145 (2006.01)	A 6 1 K 31/145	4 H 0 0 6
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全61頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-538287(P2024-538287)	(71)出願人	324012981
(86)(22)出願日	令和4年12月27日(2022.12.27)		エーティーエーアイ セラピューティク
(85)翻訳文提出日	令和6年6月27日(2024.6.27)		ス, インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/082403		アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0
(87)国際公開番号	WO2023/129909		1 1 9, ニューヨーク, 2 5 0 ウェスト
(87)国際公開日	令和5年7月6日(2023.7.6)		3 4 ストリート, インダストリアス エ
(31)優先権主張番号	63/294,030		ヌワイシー内
(32)優先日	令和3年12月27日(2021.12.27)	(74)代理人	100114775
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 高岡 亮一
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100121511
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 小田 直
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100202751
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 岩堀 明代
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100208580
	最終頁に続く		弁理士 三好 玲奈
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 セロトニン受容体のアミノテトラリン活性化剤

(57)【要約】

本明細書に記載される式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、および (IV-A) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書に提供される。また、本明細書では、例えば、精神医学的疾患または障害の治療において、式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、および (IV-A) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物、ならびに、例えば、精神衛生疾患または障害において、式 (I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(III-B)、(IV)、および (IV-A) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を使用する方法が提供される。

【化1】

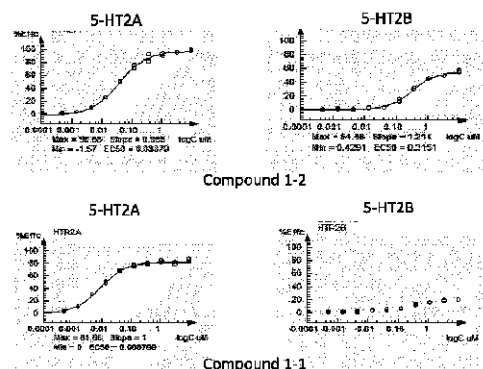
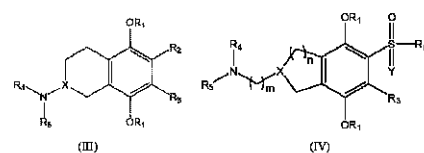


FIG. 1A

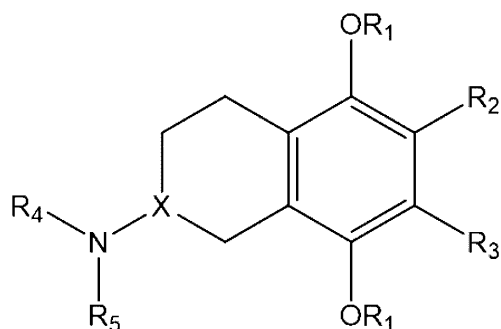


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I I) の化合物：

【化 1】



(I I I)

10

またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R_1 は独立して、メチルまたは $C_2 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R_2 および R_3 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、ハロゲン、 CN 、 OR_7 、または $-S(O)(Y)R_6$ であり、

Y は、 $=O$ または $=NH$ であり、

20

R_4 および R_5 は独立して、 H または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R_6 および R_7 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、ならびに

X は、 CH または N であり、

前記化合物は、5, 8-ジメトキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、6-ブロモ-5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、7-ブロモ-5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5, 7, 8-トリメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、または 5, 6, 8-トリメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンではない、化合物。

30

【請求項 2】

R_1 は、メチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R_1 は、 $C_2 - C_6$ フルオロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R_2 は、 H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_2 は、ハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R_2 は、 F 、 Cl 、または I である、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 7】

R_2 は、 CN である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_2 は、 $-S(O)_2R_6$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R_3 は、 H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

50

R₃ は、ハロゲンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

R₃ は、F、Cl、または I である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

R₃ は、CN である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

R₃ は、-S(O)₂R₆ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

R₃ は、-S(O)(NH)R₆ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R₂ および R₃ は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

X は、CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

X は、N である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

R₄ は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

R₅ は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 21】

R₄ および R₅ は、H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

以下の化学式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

10

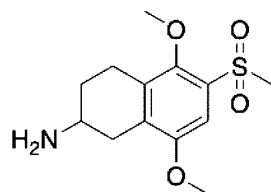
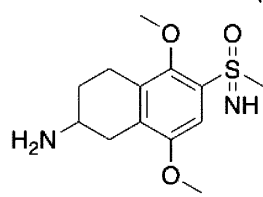
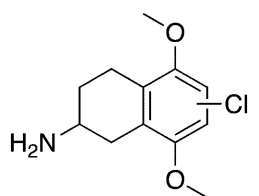
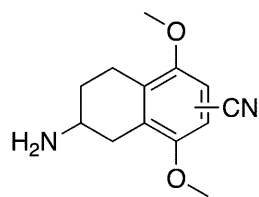
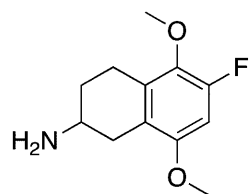
20

30

40

50

【化 2】

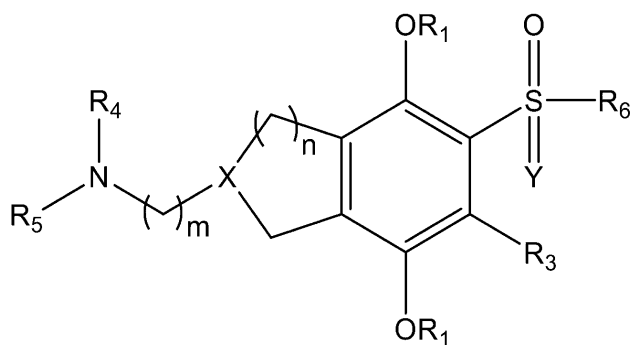


、または

【請求項 23】

式 (I V) の化合物：

【化 3】



(I V)

またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

 R_1 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、 R_3 は、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、ハロゲン、 CN 、 OR_7 、または SR_1 であり、 R_4 および R_5 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R₆ および R₇ は独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ フルオロアルキルであり、

X は、CH または N であり、

m は、0、1、2、または 3 であり、ならびに

n は、0、1、2、または 3 である、化合物。

【請求項 24】

Y は、=O である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

Y は、=NH である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

R₁ は、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 27】

R₁ は、C₁ - C₃ アルキルである、請求項 26 に記載の化合物。

【請求項 28】

R₁ は、メチルである、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 29】

R₁ は、H である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 30】

R₁ は、C₁ - C₆ フルオロアルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 31】

R₃ は、H である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 32】

R₃ は、ハロゲンである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 33】

R₄ は、H である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 34】

R₄ は、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 35】

R₅ は、H である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 36】

R₅ は、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 37】

R₄ および R₅ は、H である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 38】

X は、CH である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 39】

X は、N である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 40】

m は、0 である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 41】

m は、1 である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 42】

n は、1 である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 43】

n は、2 である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 44】

R₆ は、H である、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 45】

R₆ は、C₁ - C₆ アルキルである、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 46】

10

20

30

40

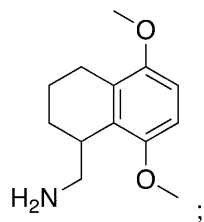
50

R₆ は、C₁ - C₃ アルキルである、請求項 45 に記載の化合物。

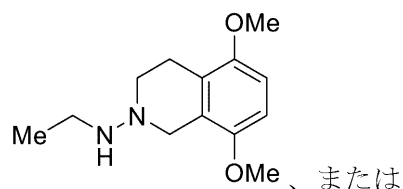
【請求項 47】

以下から選択される化合物。

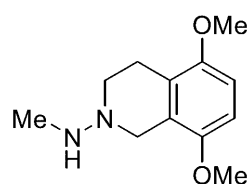
【化 4】



10



、または



20

【請求項 48】

請求項 1 に記載の化合物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 49】

精神衛生疾患または障害を治療する方法であって、前記方法は、治療有効量の請求項 48 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 50】

前記精神衛生疾患または障害は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、物質使用障害および摂食障害からなる群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記精神衛生疾患または障害は、強迫性障害、不安障害、ストレス障害、および反すう症からなる群から選択される、請求項 49 に記載の方法。

30

【請求項 52】

請求項 23 に記載の化合物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 53】

精神衛生疾患または障害を治療する方法であって、前記方法は、治療有効量の請求項 52 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 54】

前記精神衛生疾患または障害は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、物質使用障害および摂食障害からなる群から選択される、請求項 53 に記載の方法。

40

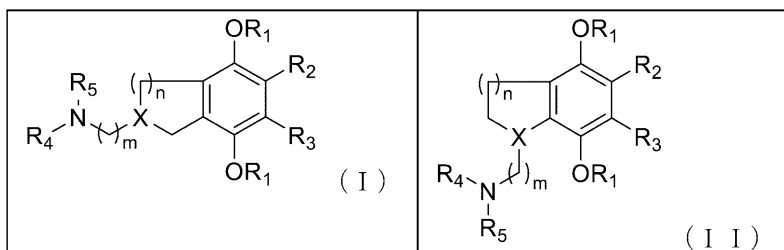
【請求項 55】

前記精神衛生疾患または障害は、強迫性障害、不安障害、ストレス障害、および反すう症からなる群から選択される、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 56】

精神衛生疾患または障害を治療する方法であって、前記方法は、治療有効量の式 (I) または式 (II) の化合物：

【化 5】



またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含み、式中、

R_1 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R_2 および R_3 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、ハロゲン、 CN 、 OR_1 、 $S(O)NHR_1R_2$ 、または SR_1 であり、

R_4 および R_5 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

X は、 C または N であり、

m は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、

n は、 0 、 1 、 2 、または 3 である、方法。

【請求項 57】

前記精神衛生疾患または障害は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、物質使用障害および摂食障害からなる群から選択される、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記精神衛生疾患または障害は、強迫性障害、不安障害、ストレス障害、および反すう症からなる群から選択される、請求項 56 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2021年12月27日に出願された米国仮特許出願第63／294,030号に対する優先権の利益を主張するものであり、その内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

幻覚剤は、インドールアミン、フェニルアルキルアミン、およびエルゴリンという三つの主なクラスに分類され得る。第一のクラスであるインドールアミンは、 N 、 N -ジメチルトリプタミン (DMT)、5-メトキシ- DMT (5- $MeO-DMT$)、サイロシビン、および4-ヒドロキシ- DMT を含む。第二のクラスであるフェニルアルキルアミンは、メスカリン、ならびに2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI) および2,5-ジメトキシ-4-プロモアンフェタミン (DOB) などの合成メスカリン類似体を含む。第三のクラスは、 LSD などのエルゴリンである。フェニルアルキルアミンは、5- HT_2A 、5- HT_2B 、および5- HT_2C 受容体を含む、5- HT_2 受容体の選択的アゴニストである。インドールアミンおよびエルゴリンは、5- HT_1 、5- HT_2 、5- HT_6 、および5- HT_7 受容体の部分アゴニストとして作用する。 LSD および他のエルゴリンはまた、 D_1 および D_2 ドーパミン受容体ならびにアドレナリン受容体にも作用する。

【0003】

脳の皮質構造および皮質下構造に位置する5- HT_2A 受容体の活性化は、動物およびヒトの両方における幻覚剤の主観的、行動的、および心理的効果を媒介すると考えられる。セロトニン作動性幻覚剤は、一連の精神衛生疾患または障害を治療する可能性を示している。

【0004】

10

20

30

40

50

5-HT_{2A}受容体などのセロトニン受容体のアゴニストとして作用する化合物、ならびにその組成物および使用方法の必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

【0005】

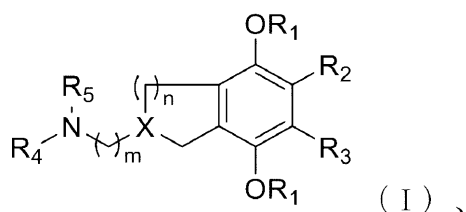
一態様では、本開示は、セロトニン受容体、例えば5-HT_{2A}受容体のアゴニストとして作用する化合物、ならびに例えば、精神衛生疾患または障害の治療のためのその組成物および使用方法を提供する。

【0006】

実施形態では、本開示は、式(I)の化合物：

【化1】

10



またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R₁は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆フルオロアルキルであり、

20

R₂およびR₃は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₁S(O)NHR₁R₂、またはSR₁であり、

R₄およびR₅は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆フルオロアルキルであり、

Xは、CまたはNであり、

mは、0、1、2、または3であり、ならびに

nは、0、1、2、または3であり、

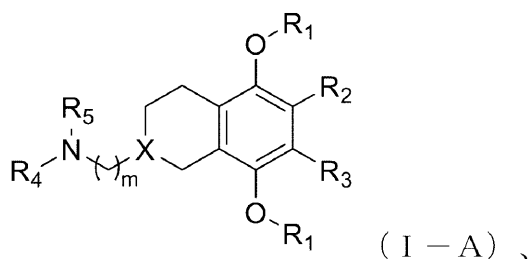
化合物は、5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,8-ジメトキシ-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、または(5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メタンアミンではない。

30

【0007】

実施形態では、式(I)の化合物は、式(I-A)の化合物であり：

【化2】



40

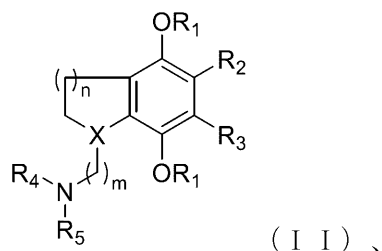
式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Xおよびmは、本明細書に提供される定義を有する。

【0008】

実施形態では、本開示は、式(II)の化合物：

50

【化 3】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R_1 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R_2 および R_3 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、ハロゲン、 CN 、 $OR_1S(O)NHR_1R_2$ 、または SR_1 であり、

R_4 および R_5 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

X は、 C または N であり、

m は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、ならびに

n は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、

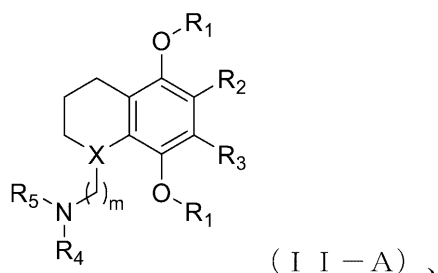
化合物は、(5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミンではない。

20

【0009】

実施形態では、式 (I I) の化合物は、式 (I I-A) の化合物であり：

【化 4】



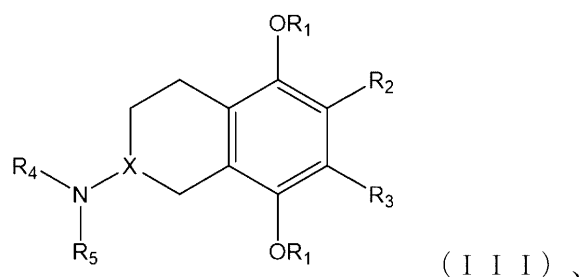
30

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X および m は、本明細書に提供される定義を有する。

【0010】

実施形態では、本開示は、式 (I I I) の化合物：

【化 5】



40

またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R_1 は独立して、メチルまたは $C_2 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R_2 および R_3 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、

50

ハロゲン、CN、OR₇、または-S(O)(Y)R₆であり、

Yは、=Oまたは=NHであり、

R₄およびR₅は独立して、HまたはC₁-C₆フルオロアルキルであり、

R₆およびR₇は独立して、H、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆フルオロアルキルであり、ならびに

Xは、CHまたはNであり、

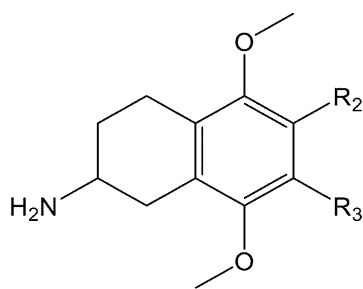
化合物は、5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、6-ブromo-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、7-ブromo-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,7,8-トリメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、または5,6,8-トリメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンではない。

10

【0011】

実施形態では、本開示は、式(III-A)の化合物を提供し：

【化6】



(III-A)、

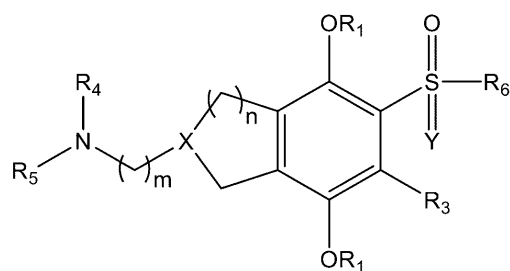
20

式中、R₂およびR₃は、本明細書に提供される定義を有する。

【0012】

実施形態では、本開示は、式(IV)の化合物：

【化7】



(IV)、

30

または薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R₁は独立して、H、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆フルオロアルキルであり、

40

R₃は、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、またはSR₁であり、

R₄およびR₅は独立して、H、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆フルオロアルキルであり、

【0013】

R₆およびR₇は独立して、H、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆フルオロアルキルであり、

Xは、CHまたはNであり、

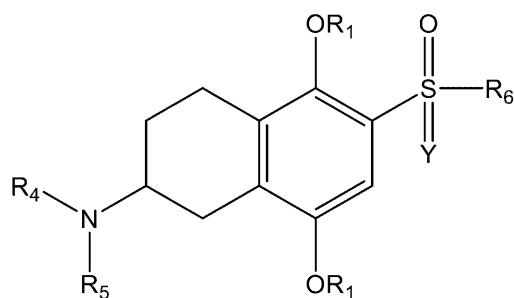
mは、0、1、2、または3であり、および

nは、0、1、2、または3である。実施形態では、本開示は、式(IV-A)の化合

50

物を提供し：

【化 8】



(I V - A) 、

10

式中、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および Y は、本明細書に提供される定義を有する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 4 】

【図 1 A】図 1 A は、5-HT2A と 5-HT2B の活性を比較した、化合物 1-2 および 1-1 の EC50 プロファイルを示す。

【 0 0 1 5 】

【図 1 B】図 1 B は、Gq および b-アレスチン偏向シグナル伝達経路を比較するための、化合物 1-2 および 1-1 の EC50 プロファイルを示す。

20

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 6 】

本開示全体を通して、様々な特許、特許出願、および刊行物が参照される。これらの特許、特許出願、および公開公報の開示はその全体が、本開示の日の時点で当業者に公知の技術状態をより完全に説明するために、全ての目的のために参照により本開示に組み込まれる。引用された特許、特許出願、および公開公報と本開示との間に矛盾がある場合は、本開示が優先される。

【 0 0 1 7 】

定義

便宜上、本明細書、実施例、および特許請求の範囲で用いられる特定の用語をここにまとめる。別途定義されない限り、本開示で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって通常理解されるものと同じ意味を有する。

30

【 0 0 1 8 】

本明細書で使用される場合の「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、化合物もしくは該化合物の薬学的に許容可能な塩、または化合物もしくは該化合物の薬学的に許容可能な塩を含む組成物もしくは製剤を患者に投与することを指す。

【 0 0 1 9 】

患者または対象に関して本明細書で使用される場合の「治療すること」という用語は、患者または対象の障害の少なくとも一つの症状を改善することを指す。実施形態では、治療することは、障害または障害の一つ以上の症状を、改善または少なくとも部分的に回復させることであり得る。

40

【 0 0 2 0 】

用量または量に付加される「治療有効」という用語は、必要とする患者または対象への投与後に所望の臨床的利益をもたらすために十分である化合物または医薬製剤の量を指す。

【 0 0 2 1 】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。薬学的に許容可能な塩には、塩基として機能する活性化合物を無機酸または有機酸と反応させて塩を形成することによって得られる塩が含まれ、例えば塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸

50

、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、炭酸などの塩である。こうした塩基性化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩の調製に使用され得る酸は、非毒性酸付加塩、すなわち、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、塩化物塩、臭化物塩、ヨウ化物塩、硝酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩を含むがこれらに限定されない、薬学的に許容可能なアニオンを含有する塩、を形成する酸である。塩基付加塩には、エチレンジアミン、N-メチル-グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、例えばリジンおよびアルギニンジシクロヘキシルアミンなど、が含まれるが、これらに限定されない。金属塩の例には、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などが含まれる。アンモニウム塩およびアルキル化アンモニウム塩の例には、アンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩、エチルアンモニウム塩、ヒドロキシエチルアンモニウム塩、ジエチルアンモニウム塩、ブチルアンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩などが含まれる。有機塩基の例には、リジン、アルギニン、グアニジン、ジエタノールアミン、コリンなどが含まれる。当業者であれば、酸付加塩は、いくつかの公知の方法のうちのいずれかを介した適切な無機酸または有機酸との化合物の反応によって調製され得ることを更に認識するであろう。

10

20

【0022】

値の範囲が列挙される場合、その範囲内の各値および下位の範囲を包含することが意図される。例えば、「C₁-C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅、およびC₅-C₆アルキルを包含することが意図される。

【0023】

「アルキル」または「アルキル基」とは、1~12個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残りの部分に結合している、完全に飽和した直鎖または分枝の炭化水素鎖を指す。1~12個の任意の数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。最大12個の炭素原子を含むアルキルはC₁-C₁₂アルキルであり、最大10個の炭素原子を含むアルキルはC₁-C₁₀アルキルであり、最大6個の炭素原子を含むアルキルはC₁-C₆アルキルであり、最大5個の炭素原子を含むアルキルはC₁-C₅アルキルである。C₁-C₅アルキルは、C₅アルキル、C₄アルキル、C₃アルキル、C₂アルキル、およびC₁アルキル（すなわち、メチル）を含む。C₁-C₆アルキルは、C₁-C₅アルキルについて上述した全ての部分を含むが、C₆アルキルも含む。C₁-C₁₀アルキルは、C₁-C₅アルキルおよびC₁-C₆アルキルについて上述した全ての部分を含むが、C₇、C₈、C₉、およびC₁₀アルキルも含む。同様に、C₁-C₁₂アルキルは、前述の部分の全てを含むが、C₁₁およびC₁₂アルキルも含む。C₁-C₁₂アルキルの非限定的な例には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、sec-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、t-アミル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル、n-ウンデシル、およびn-ドデシルが含まれる。本明細書に別段の記載がない限り、アルキル基は任意で置換され得る。

30

40

【0024】

アルコキシとは、式-OR_aの基を指し、式中、R_aは、1~12個の炭素原子を含有する上記に定義したアルキル、アルケニル、またはアルキニルである。本明細書に別段の記載がない限り、アルコキシ基は任意で置換され得る。

50

【0025】

「ハロアルキル」は、一つ以上のハロラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、1, 2 - ジフルオロエチル、3 - ブロモ - 2 - フルオロプロピル、1, 2 - ジブロモエチル、および同等物によって置換される、上記で定義されるアルキルを指す。本明細書に別段の記載がない限り、ハロアルキル基は、任意に置換され得る。

【0026】

本明細書で使用される「置換（された）」という用語は、本明細書に記載される基のうちのいずれか（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、および／またはヘテロアリール）を意味し、少なくとも一つの水素原子は、F、Cl、Br、およびIなどのハロゲン原子、ヒドロキシル基、アルコキシ基、およびエステル基などの基中の酸素原子、チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基中の硫黄原子、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N - オキシド、イミド、およびエナミンなどの基中の窒素原子、トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基などの基中のシリコン原子、ならびに様々な他の基中の他のヘテロ原子を含むがこれらに限定されない、非水素原子への結合によって置き換えられる。「置換（された）」はまた、一つ以上の水素原子が、オキシ基、カルボニル基、カルボキシル基、およびエステル基内の酸素、ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基内の窒素などであるヘテロ原子への高次の結合（例えば、二重結合または三重結合）によって置換されている、上記の基のいずれかを意味する。例えば、「置換（された）」は、一つ以上の水素原子が、 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、および $-SO_2NR_gR_h$ で置換されている、上記の基のいずれかを意味する。「置換（された）」はまた、一つ以上の水素原子が、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ で置き換えられる、上記の基のうちのいずれかを意味する。前述では、 R_g および R_h は、同じ、または異なり、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N - ヘテロアリール、および／またはヘテロアリールアルキルである。「置換（された）」は更に、一つ以上の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N - ヘテロアリール、および／またはヘテロアリールアルキル基への結合によって置き換えられる、上記の基のうちのいずれかを意味する。加えて、前述の置換基の各々はまた、上記の置換基の一つ以上で任意に置換され得る。

【0027】

化合物

一態様では、本開示は、5-HT_{2A}受容体のアゴニストである化合物を提供する。実施形態では、化合物は、5-HT_{2A}受容体の完全アゴニストである。実施形態では、化合物は、5-HT_{2A}受容体の部分アゴニストである。実施形態では、化合物は、5-HT_{2A}受容体を選択的に結合する。実施形態では、本開示の化合物は、式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)

10

20

30

40

50

）、（IV）、および（IV-A）の化合物である。

【0028】

脳の皮質構造および皮質下構造に位置する5-HT_{2A}受容体の活性化は、動物およびヒトの両方における幻覚剤の主観的、行動的、ならびに心理的效果を媒介すると考えられる。齧歯類では、幻覚剤は、5-HT_{2C}および5-HT_{2B}の両方を含む他の類似のセロトニン受容体を上回る、5-HT_{2A}の活性化の直接的かつ選択的な結果であることが実証されている「頭部けいれん応答」を引き起こすことが示されている（Halberstadt, A. L., Behav. Brain Res. 277, 99-120 (2015)、Winter et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 87, 472-480 (2007)、Benneyworth et al., Psychopharmacology 179, 854-862 (2005)、Titeler et al., Psychopharmacology, 94, 213-216 (1988)）。5-HT_{2A}受容体アンタゴニストであるケタンセリンの投与が、DMT、サイロシン、およびLSDによって誘発される主観的效果の大部分を遮断したヒトにおいて、同様の観察が行われている（Preller, Curr. Biol. 27, 451-457 (2017)、Preller, J. Neurosci. 38, 3603-3611 (2018)、Kraehenmann, Front. Pharmacol. 8, 814 (2017)、Kraehenmann, Psychopharmacology 234, 2031-2046 (2017)、Vollenweider, Neuroreport 9, 3897-3902 (1998)、Preller, Acad. Sci. USA 113, 5119-5124 (2016)、Valle, Eur. Neuropsychopharm 26, 1161-1175 (2016)）。加えて、サイロシビンによって引き起こされる幻覚効果は、ヒトでは前頭前野皮質（PFC）および他の皮質領域内で陽電子放出断層撮影によって測定される5-HT_{2A}受容体占有率と相関している（Madsen, Neuropsychopharmacology 44, 1328-1334 (2019)）。5-HT_{2A}は、ヒトにおける幻覚効果の主な駆動因子であるが、5-HT_{1A}のような他のセロトニン受容体も、ヒトにおける視覚効果および注意妨害効果の両方を含む、全体的な幻覚体験に寄与する可能性が高い（Pokorny et al., Eur. Neuropsychopharmacol. 26, 756-766 (2016)、Carter et al., Neuropsychopharmacology 30, 1154-1162 (2005)）。

【0029】

様々なアゴニストによる5-HT_{2A}活性化の偏向シグナル伝達の結果は、化合物が幻覚誘発性または非幻覚誘発性であるかどうかに関与する。例えば、LSDおよびリスリドは両方とも、異なる細胞内シグナル伝達カスケードの活性化をもたらす、わずかに異なる方法で、5-HT_{2A}受容体を活性化する。LSDおよびリスリドは、5-HT_{2A}の下流で正準Gqベースのシグナル伝達を活性化することが示されているが、LSDのみが、Gi/oサブユニットおよびSRCタンパク質キナーゼを活性化することによって初期成長応答タンパク質（EGFR1およびEGFR2）の発現を刺激した（Gonzalez-Maeso et al., Neuron 53, 439-452 (2007)）。示差機能選択性が、偏向5-HT_{2A}アゴニストであることが見出されたいくつかのフェニルアルキルアミン幻覚剤について示されている（Pottier et al., Biochemical pharmacology, 182, 114251, 2020）。25H-NBF、25H-NBMD、25H-NBOH、および25H-NBOMeを含む化合物は、参照幻覚物質LSDと比較して、miniGαqよりもβ-アレスチン2の動員に向けた統計的に有意な選好性を示した。

【0030】

複数のクラスの幻覚剤にわたって引き起こされる示差偏向アゴニズムは、この機能選択性が、より優れた選択性、より少ない副作用、より優れた神経可塑性効果、および改善された治療利益を有する化合物を提供し得るかどうかを識別するために、更なる調査を正当

化する。

【0031】

リセルグ酸コンジナーなどのアミノテトラリンの研究は、2-アミノ-5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレンが5-HT受容体で活性を有する一方で、この化合物が、同様の用量でメスカリンまたは2,5-ジメトキシ-4-メチルフェニルイソプロピルアミンと比較してラットにおいて共通の幻覚剤の副作用を誘発しないことを実証した(Nichols et al, 1974)。LSD訓練ラットおよびMDMA訓練ラットにおける追加の薬物識別研究は、刺激の一般化が、研究された2-アミノテトラリンのいずれにおいても発生しなかったことを見出し、以前の研究と一致して、テトラリンコンジナーは、幻覚作用がない可能性が高いことを示唆した(Nichols et al, 1990)。

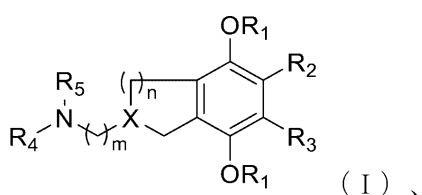
10

【0032】

式(I)：

実施形態では、本開示は、式(I)の化合物：

【化9】



20

またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R₁は独立して、H、C₁-C₆アルキル、またはC₁-C₆フルオロアルキルであり、

R₂およびR₃は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₁S(O)NHR₁R₂、またはSR₁であり、

R₄およびR₅は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキルであり、

Xは、CHまたはNであり、

mは、0、1、2、または3であり、ならびに

nは、0、1、2、または3であり、

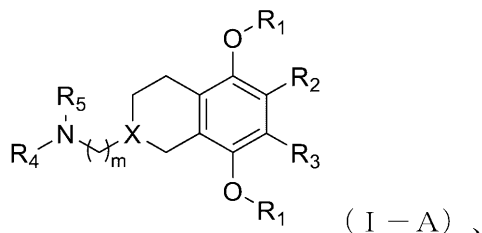
化合物は、5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,8-ジメトキシ-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、または(5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メタンアミンではない。

30

【0033】

実施形態では、本開示は、式(I-A)の化合物を提供し：

【化10】



40

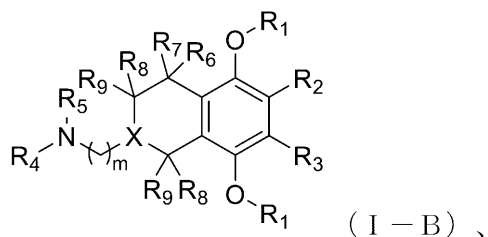
式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、Xおよびmは、本明細書に提供される定義を有する。

【0034】

実施形態では、本開示は、式(I-B)の化合物を提供し：

50

【化 1 1】



式中、

10

R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、ハロゲン、 CN であり、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒に becoming C_3-C_7 炭素環を形成するか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している原子と一緒に becoming C_3-C_7 炭素環を形成し、 X が N である場合、 R_8 および R_9 はハロゲンまたは CN ではない。

【0035】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、 C_1-C_6 アルキルである。

【0036】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_1 は、メチルである。

20

【0037】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または C_1-C_6 アルキルである。

【0038】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H 、メチルまたはエチルである。

【0039】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または C_1-C_6 フルオロアルキルである。

30

【0040】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H またはトリフルオロメチルである。

【0041】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I または CN である。

【0042】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H またはハロゲンである。

【0043】

40

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または I である。

【0044】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または OR_1 である。

【0045】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または SR_1 である。

【0046】

式 (I)、(I-A) または (I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 のう

50

ちの少なくとも一つは、Hである。

【0047】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、OR₁、またはSR₁であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0048】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁–C₆アルキル、ハロゲン、シアノ、OR₁、またはSR₁であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0049】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、ハロゲンである。R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、水素である、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆ハロアルキル。

【0050】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、ハロゲン、C₁–C₃アルキル、またはC₁–C₃ハロアルキルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0051】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆ハロアルキルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0052】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁–C₃アルキル、またはC₁–C₃ハロアルキルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0053】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、またはC₁–C₆アルキルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0054】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、またはC₁–C₃アルキルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0055】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、–CF₃、メチル、またはエチルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0056】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、メチル、またはエチルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0057】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、Hまたはメチルであり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0058】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₄およびR₅は独立して、H、メチル、エチルまたはプロピルである。

【0059】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、R₄およびR₅は独立して、Hまたはメチルである。

10

20

30

40

50

【0060】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 は独立して、Hまたはメチルである。

【0061】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0062】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、 R_4 は、Hである。

【0063】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、 R_4 は、メチルである。

10

【0064】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、 R_4 は、エチルである。

【0065】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、 R_5 は、Hである。

【0066】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、Xは、CHである。

【0067】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、Xは、Nである。

20

【0068】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、mは、0である。

【0069】

式(I)、(I-A)または(I-B)の化合物の実施形態では、mは、1である。

【0070】

式(I)の化合物の実施形態では、nは、2である。

【0071】

実施形態では、本開示は、表1から選択される化合物を提供する。

【0072】

実施形態では、本開示は、表1から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

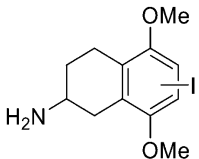
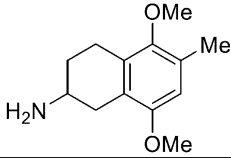
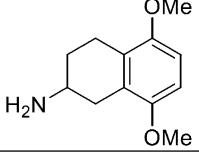
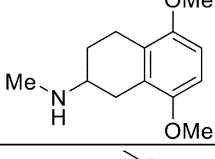
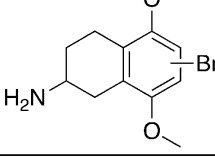
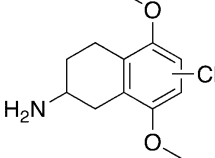
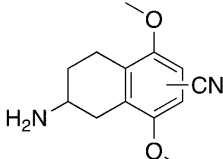
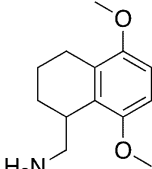
30

40

50

【表 1】

表 1. 化合物

番号	構造	5HT _{2A} 活性化(%) 最大 @ 30および0.3mM
1-1		72.2 / 55.4
1-2		81.9 / 60.9
1-3		67.1 / 12.1
1-4		20.3 / 8.5
1-5		82.7 / 73.8
1-6		66.6 / 6.4
1-7		—
3-1		53 / 1.5

【0073】

実施形態では、本開示は、表 2 から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

10

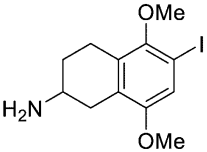
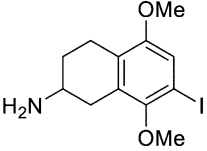
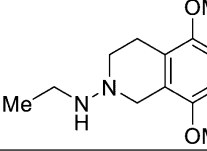
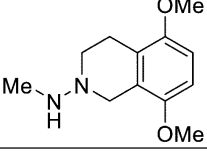
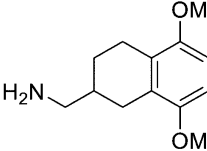
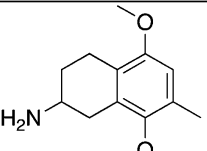
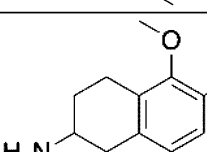
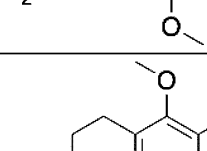
20

30

40

【表 2】

表 2. 化合物

番号	構造
2-1	
2-2	
2-3	
2-4	
2-5	
2-6	
2-7	
2-8	

10

20

30

40

50

番号	構造
2-9	
2-10	

10

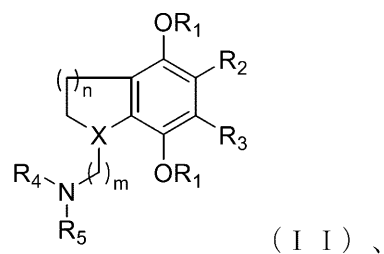
【0074】

式(II)：

実施形態では、本開示は、式(II)の化合物：

【化12】

20



またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R₁は独立して、H、C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆フルオロアルキルであり、R₂およびR₃は独立して、H、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆フルオロアルキル、
ハロゲン、CN、S(O)NHR₁R₂、OR₁またはSR₁であり、

30

R₄およびR₅は独立して、H、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆フルオロアルキルで
あり、

Xは、CHまたはNであり、

mは、0、1、2、または3であり、ならびに

nは、0、1、2、または3である、

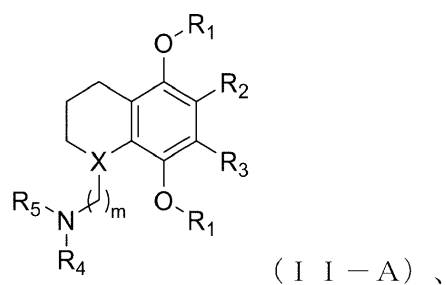
化合物は、(5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イ
ル)メタンアミンではない。

【0075】

実施形態では、本開示は、式(II-A)の化合物を提供し：

40

【化13】



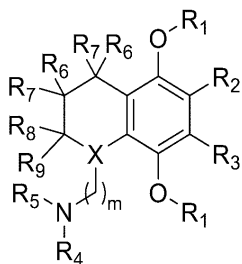
50

式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X および m は、本明細書に提供される定義を有する。

【0076】

実施形態では、本開示は、式（II-B）の化合物を提供し：

【化14】



(II-B)、

10

式中、

R_6 、 R_7 、 R_8 、および R_9 は独立して、 H 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、ハロゲン、 CN であり、または R_6 および R_7 は、それらが結合している原子と一緒になって C_3-C_7 炭素環を形成するか、または R_8 および R_9 は、それらが結合している原子と一緒になって C_3-C_7 炭素環を形成し、

X は N であり、 R_8 および R_9 はハロゲンまたは CN ではなく、

20

【0077】

R_2 および R_3 は、 $S(O)NHR_1R_2$ である。

【0078】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、 C_1-C_6 アルキルである。

【0079】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_1 は、メチルである。

【0080】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または C_1-C_6 アルキルである。

30

【0081】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H 、メチルまたはエチルである。

【0082】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または C_1-C_6 フルオロアルキルである。

【0083】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H またはトリフルオロメチルである。

40

【0084】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I または CN である。

【0085】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H またはハロゲンである。

【0086】

式（II）、（II-A）または（II-B）の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、 H または I である。

【0087】

50

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H または OR_1 である。

【0088】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H または SR_1 である。

【0089】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0090】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、ハロゲン、シアノ、 OR_1 、または SR_1 であり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

10

【0091】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、シアノ、 OR_1 、または SR_1 であり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0092】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、ハロゲンである。 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、水素である、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキル。

20

【0093】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0094】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0095】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、または C_1-C_3 ハロアルキルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

30

【0096】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、または C_1-C_6 アルキルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0097】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、または C_1-C_3 アルキルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

40

【0098】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、 $-CF_3$ 、メチル、またはエチルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0099】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、メチル、またはエチルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0100】

式 (I I)、(I I-A) または (I I-B) の化合物の実施形態では、 R_2 および R

50

R_3 は独立して、H またはメチルであり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、H である。

【0101】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 は独立して、H、メチル、エチルまたはプロピルである。

【0102】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 は独立して、H またはメチルである。

【0103】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 のうちの少なくとも一つは、H である。

10

【0104】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、 R_4 は、H である。

【0105】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、 R_4 は、メチルである。

【0106】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、 R_4 は、エチルである。

20

【0107】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、 R_5 は、H である。

【0108】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、X は、CH である。

【0109】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、X は、N である。

【0110】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、m は、0 である。

30

【0111】

式 (II)、(II-A) または (II-B) の化合物の実施形態では、m は、1 である。

【0112】

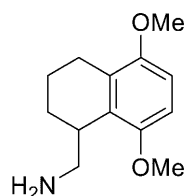
式 (II) の化合物の実施形態では、n は、2 である。

【0113】

実施形態では、本開示は、化合物 (3-1) :

【化15】

40



(3-1)、

またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

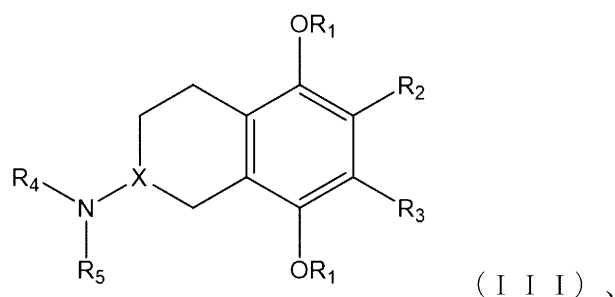
【0114】

式 (III) :

50

実施形態では、本開示は、式（ⅠⅠⅠ）の化合物：

【化 1 6】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を提供し、式中、

R₁は独立して、メチルまたはC₂－C₆フルオロアルキルであり、

R₂およびR₃は独立して、H、C₁－C₆アルキル、C₁－C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または－S（O）（Y）R₆であり、

Yは、＝Oまたは＝NHであり、

R₄およびR₅は独立して、HまたはC₁－C₆フルオロアルキルであり、

R₆およびR₇は独立して、H、C₁－C₆アルキル、またはC₁－C₆フルオロアルキルであり、ならびに

20

Xは、CHまたはNであり、

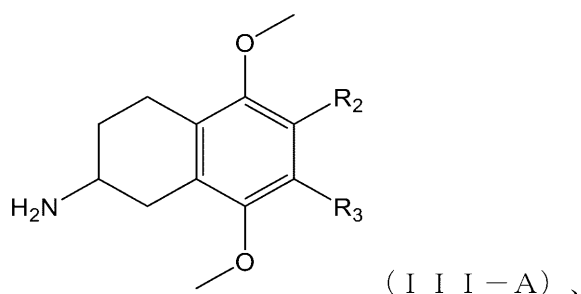
化合物は、5，8－ジメトキシ－6－メチル－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミン、5，8－ジメトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミン、6－ブromo－5，8－ジメトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミン、7－ブromo－5，8－ジメトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミン、5，7，8－トリメトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミン、または5，6，8－トリメトキシ－1，2，3，4－テトラヒドロナフタレン－2－アミンではない。

【0 1 1 5】

実施形態では、本開示は、式（ⅠⅠⅠ－A）の化合物を提供し：

30

【化 1 7】



40

式中、R₂およびR₃は、本明細書に提供される定義を有する。

【0 1 1 6】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物の実施形態では、R₁は、メチルである。

【0 1 1 7】

式（ⅠⅠⅠ）の化合物の実施形態では、R₁は、C₂－C₆フルオロアルキルである。

【0 1 1 8】

式（ⅠⅠⅠ）または（ⅠⅠⅠ－A）の化合物の実施形態では、R₂は、Hである。

【0 1 1 9】

式（ⅠⅠⅠ）または（ⅠⅠⅠ－A）の化合物の実施形態では、R₂は、ハロゲンである。

50

【0120】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、F、Cl、または I である。

【0121】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、CN である。

【0122】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(Y)R_6$ である。

【0123】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2R_6$ である。

10

【0124】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 アルキルである。

【0125】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_3 アルキルである。

【0126】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 フルオロアルキルである。

20

【0127】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_3 フルオロアルキルである。

【0128】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 フルオロアルキルである。

【0129】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ である。

【0130】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 アルキルである。

30

【0131】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_3 アルキルである。

【0132】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 フルオロアルキルである。

【0133】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_3 フルオロアルキルである。

40

【0134】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 フルオロアルキルである。

【0135】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2H$ である。

【0136】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 フルオロアルキルである。

50

H) Hである。

【0137】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)_2CH_3$ である。

【0138】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_2 は、 $-S(O)(NH)CH_3$ である。

【0139】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H である。

【0140】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、ハロゲンである。

【0141】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、F、Cl、または I である。

【0142】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、CN である。

【0143】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)(Y)R_6$ である。

【0144】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)_2R_6$ である。

【0145】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 アルキルである。

【0146】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_3 アルキルである。

【0147】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 フルオロアルキルである。

【0148】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_3 フルオロアルキルである。

【0149】

式 (III) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)_2R_6$ であり、 R_6 は、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 フルオロアルキルである。

【0150】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)(NH)R_6$ である。

【0151】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 アルキルである。

【0152】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_3 アルキルである。

【0153】

式 (III) または (III-A) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $-S(O)(NH)R_6$ であり、 R_6 は、H または C_1-C_6 フルオロアルキルである。

10

20

30

40

50

【0154】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₃は、-S(O)(NH)R₆であり、R₆は、HまたはC₁-C₃フルオロアルキルである。

【0155】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₃は、-S(O)(NH)R₆であり、R₆は、C₁-C₆アルキルまたはC₁-C₆フルオロアルキルである。

【0156】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₃は、-S(O)₂Hである。

【0157】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₃は、-S(O)(NH)Hである。

【0158】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₃は、-S(O)₂CH₃である。

【0159】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₃は、-S(O)(NH)CH₃である。

【0160】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は、Hである。

【0161】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または-S(O)(Y)R₆であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0162】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁-C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または-S(O)(Y)R₆であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0163】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、CN、OR₇、または-S(O)(Y)R₆であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0164】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、ハロゲン、OR₇、または-S(O)(Y)R₆であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0165】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、または-S(O)(Y)R₆であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0166】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、またはOR₇であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0167】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、R₂およびR₃は独立して、H、ハロゲン、CN、OR₇、または-S(O)(Y)R₆であり、R₂およびR₃のうちの少なくとも一つは、Hである。

10

20

30

40

50

【0168】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、CN、 OR_7 、または $-S(O)(Y)R_6$ であり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0169】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、 OR_7 、または $-S(O)(Y)R_6$ であり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0170】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、または $-S(O)(Y)R_6$ であり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、Hである。

10

【0171】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、ハロゲン、CN、または $-S(O)(Y)R_6$ であり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、Hである。

【0172】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、 R_2 および R_3 は独立して、H、ハロゲン、または $-S(O)(Y)R_6$ であり、 R_2 および R_3 のうちの少なくとも一つは、Hである。

20

【0173】

式(III)の化合物の実施形態では、Xは、CHである。

【0174】

式(III)の化合物の実施形態では、Xは、Nである。

【0175】

式(III)の化合物の実施形態では、 R_4 は、Hである。

【0176】

式(III)の化合物の実施形態では、 R_5 は、Hである。

【0177】

式(II)の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、Hである。

30

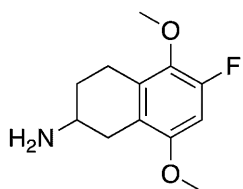
【0178】

式(III)または(III-A)の化合物の実施形態では、化合物は、以下の化学式を有する。

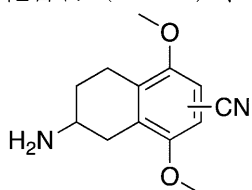
40

50

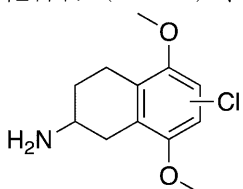
【化 1 8】



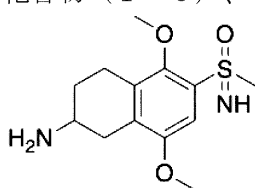
化合物 (2-9)、



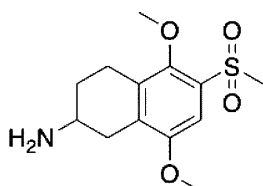
化合物 (1-7)、



化合物 (1-6)、



化合物 (2-7)、または



化合物 (2-8)

10

20

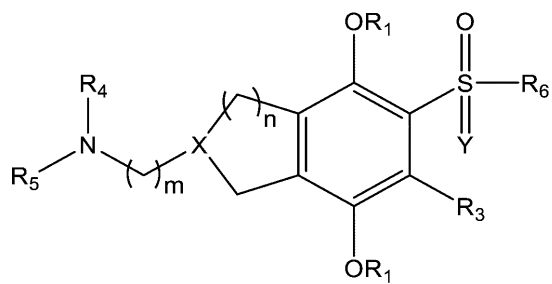
30

【0 1 7 9】

式 (I V) :

実施形態では、本開示は、式 (I V) の化合物 :

【化 1 9】



(I V) 、

40

またはその薬学的に共用可能な塩を提供し、式中、

 R_1 は独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、または C_1-C_6 フルオロアルキルであり、 R_3 は、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 フルオロアルキル、ハロゲン、CN、O
 R_7 、または SR_1 であり、

50

R_4 および R_5 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R_6 および R_7 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

X は、 CH または N であり、

m は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、ならびに

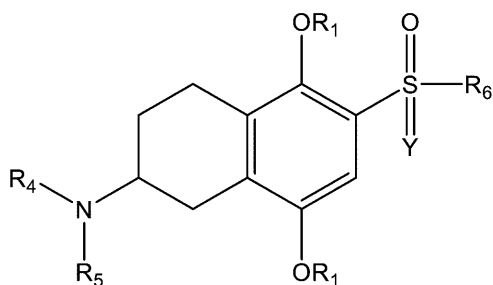
n は、 0 、 1 、 2 、または 3 である。

【0180】

実施形態では、本開示は、式 (IV-A) の化合物を提供し：

【化20】

10



(IV-A)、

20

式中、 R_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および Y は、本明細書に提供される定義を有する。

【0181】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 Y は、 $=O$ である。

【0182】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 Y は、 $=NH$ である。

【0183】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0184】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は、 $C_1 - C_3$ アルキルである。

30

【0185】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は、メチルである。

【0186】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は、 H である。

【0187】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

【0188】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

40

【0189】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、 H または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

【0190】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、 H または $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0191】

式 (IV) または (IV-A) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ フルオロアルキルである。

50

【0192】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、H または $C_1 - C_3$ フルオロアルキルである。

【0193】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、H または $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0194】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_1 は独立して、H またはメチルである。

【0195】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H である。

10

【0196】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、ハロゲンである。

【0197】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、I、Br、Cl、または F である。

【0198】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または SR₁ である。

【0199】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または SR₁ である。

20

【0200】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または SR₁ である。

【0201】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、CN、OR₇、または SR₁ である。

【0202】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、OR₇、または SR₁ である。

30

【0203】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、CN、または SR₁ である。

【0204】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、または CN である。

【0205】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H、メチル、ハロゲン、または CN である。

【0206】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H、ハロゲン、または CN である。

40

【0207】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H、メチル、またはハロゲンである。

【0208】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H またはメチルである。

【0209】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 R_3 は、H またはハロゲンである。

【0210】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 は独立して、H、メチル、エチルまたはプロピルである。

50

【0211】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 は独立して、H またはメチルである。

【0212】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_4 および R_5 は独立して、H またはメチルである。

【0213】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

【0214】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、 $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_1 - C_3$ フルオロアルキルである。

【0215】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、H または $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0216】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、H または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

【0217】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、H または $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0218】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、H または $C_1 - C_3$ フルオロアルキルである。

【0219】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである。

【0220】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである。

【0221】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、 $C_1 - C_3$ アルキルである。

【0222】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、 $C_1 - C_3$ フルオロアルキルである。

【0223】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、 R_6 は、H である。

【0224】

式 (I V) の化合物の実施形態では、X は、CH である。

【0225】

式 (I V) の化合物の実施形態では、X は、N である。

【0226】

式 (I V) の化合物の実施形態では、m は、0 である。

【0227】

式 (I V) の化合物の実施形態では、m は、1 である。

【0228】

式 (I V) の化合物の実施形態では、m は、2 である。

【0229】

式 (I V) の化合物の実施形態では、m は、3 である。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 0 】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 n は、0 である。

【 0 2 3 1 】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 n は、1 である。

【 0 2 3 2 】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 n は、2 である。

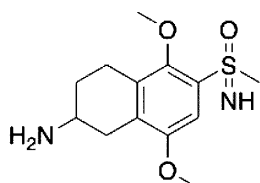
【 0 2 3 3 】

式 (I V) の化合物の実施形態では、 n は、3 である。

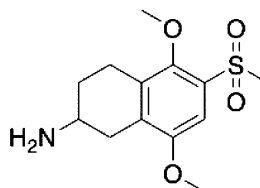
【 0 2 3 4 】

式 (I V) または (I V - A) の化合物の実施形態では、化合物は、以下の化学式を有する。 10

【化 2 1】



化合物 (2 - 7) 、または



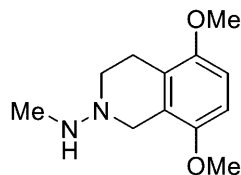
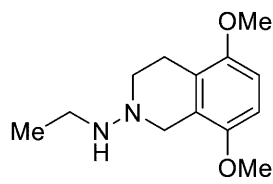
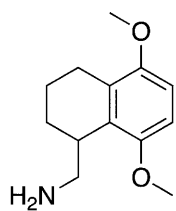
化合物 (2 - 8)

20

【 0 2 3 5 】

実施形態では、本開示は、以下の式の化合物を提供する。

【化 2 2】



、または

30

40

【 0 2 3 6 】

組成物

本開示の実施形態では、本開示は、治療有効量の本開示の一つ以上の化合物（例えば、式 (I) 、 (I - A) 、 (I - B) 、 (I I) 、 (I I - A) 、 (I I - B) 、 (I I I) 50

)、(III-A)、(IV)、(IV-A)、(3-1)、表1、または表2の化合物)、またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物を提供する。

【0237】

薬学的に許容可能な賦形剤およびアジュバントは、様々な目的のために組成物または製剤に添加される。実施形態では、本明細書に開示される一つ以上の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、薬学的に許容可能な担体をさらに含む。実施形態では、薬学的に許容可能な担体は、薬学的に許容可能な賦形剤、結合剤、および／または希釈剤を含む。実施形態では、好適な薬学的に許容可能な担体には、不活性固体充填剤または希釈剤、および無菌水溶液または有機溶液が含まれるが、これらに限定されない。実施形態では、好適な薬学的に許容可能な賦形剤には、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ゼラチン、ラクトース、アミラーゼ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケイ酸、粘性パラフィンなどが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0238】

本開示の目的のために、本開示の化合物は、薬学的に許容可能な担体、アジュバント、およびビヒクルを含有する製剤として、経口的、非経口的、吸入スプレーによる、局所的、または直腸的を含む様々な手段による投与のために製剤化され得る。本明細書で使用される場合、非経口という用語は、様々な注入技術を用いた皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、および動脈内注射を含む。本明細書で使用される場合の動脈内および静脈内注射は、カテーテルを通した投与を含む。

20

【0239】

治療方法

一態様では、本開示の化合物は、セロトニン受容体、例えば、5-HT_{2A}受容体を調節するために、それを必要とする患者に投与される。実施形態では、本開示は、治療有効量の本開示の化合物（例えば、式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)(3-1)、表1または表2の化合物)またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、セロトニン受容体活性を調節する方法を提供する。実施形態では、調節することは、セロトニン受容体、例えば、5-HT_{2A}受容体を活性化すること、または作動させることである。実施形態では、対象は、ヒトである。

30

【0240】

実施形態では、本開示は、セロトニン受容体アゴニスト、例えば、5-HT_{2A}受容体アゴニストの投与によって治療可能である疾患または障害を治療する方法を提供する。実施形態では、アゴニストは、5-HT_{2A}受容体の部分アゴニストである。実施形態では、アゴニストは、5-HT_{2A}受容体の完全アゴニストである。

【0241】

実施形態では、本開示は、精神衛生疾患または障害を治療する方法を提供し、本方法は、治療有効量の本開示の化合物（例えば、式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)(3-1)、表1または表2の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩)を投与することを含む。

40

【0242】

実施形態では、本開示は、精神衛生疾患または障害を治療する方法を提供し、本方法は、本開示の化合物（例えば、式(I)、(I-A)、(I-B)、(II)、(II-A)、(II-B)、(III)、(III-A)、(IV)、(IV-A)(3-1)、表1または表2の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩)およびその薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物投与することを含む。

【0243】

実施形態では、精神衛生疾患または障害は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、物質使用障害および摂食障害からなる群から選択される。実施形態では、摂食障害には、神経

50

性食欲不振、神経性過食症、および摂食に関連する他の障害（例えば、過食）などの疾患が含まれる。

【0244】

実施形態では、精神衛生疾患または障害は、摂食障害である。

【0245】

実施形態では、精神衛生疾患または障害は、強迫性障害、不安障害、ストレス障害、および反すう症からなる群から選択される。

【0246】

実施形態では、精神衛生疾患または障害は、気分障害である。実施形態では、気分障害には、例えば大うつ病性障害または治療抵抗性うつ病などのうつ病性障害が含まれる。

10

【0247】

実施形態では、精神衛生障害は、物質乱用障害である。実施形態では、物質使用関連障害は、物質使用の不適応パターンの障害であり、例えば再発性の物質使用関連問題、物質に対する耐性、使用中止時の離脱症状、物質の使用を削減または制御できないこと、および物質の使用を原因とした重要な社会的、職業的または娯楽的な活動の放棄などの基準を含む。例えば、精神障害の診断および統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）（DSM-5）を参照されたい。実施形態では、物質使用関連障害は、アルコール、カフェイン、大麻、幻覚薬（フェンシクリジンまたは同様に作用するアリールシクロヘキシルアミン、およびLSDなどの他の幻覚薬など）、吸入剤、オピオイド、鎮静剤、催眠剤、または抗不安剤、覚醒剤（アンフェタミン型物質、コカイン、および他の覚醒剤を含む）、タバコ、および他の物質の使用の結果生じる障害である。

20

【0248】

本開示の番号付けされた実施形態

上記の開示、以下の実施例、および添付の特許請求の範囲に加えて、本開示は、以下の番号付けした実施形態を記載する。

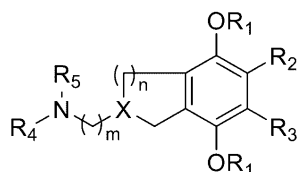
【0249】

式（I）および（II）の化合物に関する実施形態が以下に提供される。

1. 式（I）の化学式：

【化23】

30



またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R₁は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆フルオロアルキルであり、

R₂およびR₃は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₁、またはSR₁であり、

40

R₄およびR₅は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆フルオロアルキルであり、

Xは、CまたはNであり、

mは、0、1、2、または3であり、

nは、0、1、2、または3であり、

化合物は、5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,8-ジメトキシ-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、または（5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-

50

2-イル)メタンアミンではない、化合物。

2. R_1 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである、実施形態 1 に記載の化合物。

3. R_1 は、メチルである、実施形態 1 ~ 2 のいずれか一つに記載の化合物。

4. R_2 および R_3 は独立して、H または $C_1 - C_6$ アルキルである、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

5. R_2 および R_3 は独立して、H、メチルまたはエチルである、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

6. R_2 および R_3 は独立して、H または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

7. R_2 および R_3 は独立して、H またはトリフルオロメチルである、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

8. R_2 および R_3 は独立して、H、F、Cl、Br、I または CN である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

9. R_2 および R_3 は独立して、H またはハロゲンである、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

10. R_2 および R_3 は独立して、H または I である、実施形態 1 ~ 3 のいずれか一つに記載の化合物。

11. R_4 および R_5 は独立して、H、メチル、エチルまたはプロピルである、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の化合物。

12. R_4 および R_5 は独立して、H またはメチルである、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の化合物。

13. R_4 は、H である、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の化合物。

14. R_4 は、メチルである、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の化合物。

15. R_4 は、エチルである、実施形態 1 ~ 10 のいずれか一つに記載の化合物。

16. R_5 は、H である、実施形態 1 ~ 15 のいずれか一つに記載の化合物。

17. X は、CH である、実施形態 1 ~ 16 のいずれか一つに記載の化合物。

18. X は、N である、実施形態 1 ~ 16 のいずれか一つに記載の化合物。

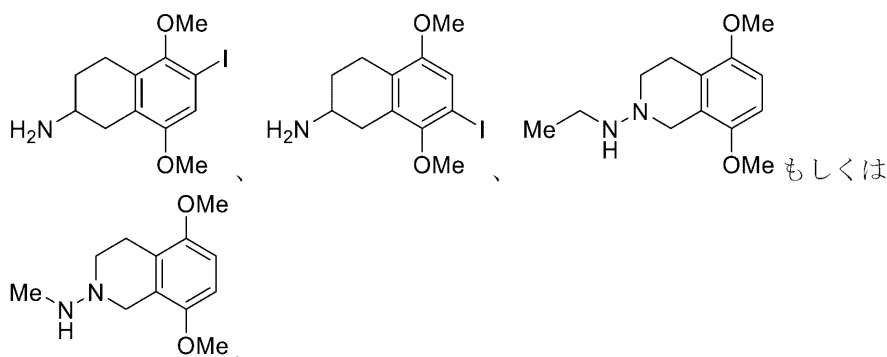
19. m は、0 である、実施形態 1 ~ 18 のいずれか一つに記載の化合物。

20. m は、1 である、実施形態 1 ~ 18 のいずれか一つに記載の化合物。

21. n は、2 である、実施形態 1 ~ 20 のいずれか一つに記載の化合物。

22. 以下の化学式：

【化 2 4】



またはその薬学的に許容可能な塩を有する、実施形態 1 に記載の化合物。

23. 式 (II) の化合物：

10

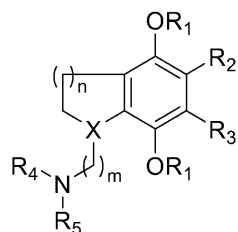
20

30

40

50

【化 2 5】



またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R_1 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

R_2 および R_3 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキル、ハロゲン、 CN 、 $OR_1S(O)NHR_1R_2$ 、または SR_1 であり、

R_4 および R_5 は独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ フルオロアルキルであり、

X は、 C または N であり、

m は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、

n は、 0 、 1 、 2 、または 3 であり、

化合物は、(5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メタンアミンではない、化合物。

24. R_1 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキルである、実施形態 23 に記載の化合物。

25. R_1 は、メチルである、実施形態 23 に記載の化合物。

26. R_2 および R_3 は独立して、 H または $C_1 - C_6$ アルキルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

27. R_2 および R_3 は独立して、 H 、メチルまたはエチルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

28. R_2 および R_3 は独立して、 H または $C_1 - C_6$ フルオロアルキルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

29. R_2 および R_3 は独立して、 H またはトリフルオロメチルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

30. R_2 および R_3 は独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I または CN である、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

31. R_2 および R_3 は独立して、 H またはハロゲンである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

32. R_2 および R_3 は独立して、 H または I である、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

33. R_4 および R_5 は独立して、 H 、メチル、エチルまたはプロピルである、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

34. R_4 および R_5 は独立して、 H またはメチルである、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

35. R_4 は、 H である、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

36. R_4 は、メチルである、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

37. R_4 は、エチルである、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

38. R_5 は、 H である、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

39. X は、 CH である、実施形態 23 ~ 38 のいずれか一つに記載の化合物。

40. X は、 N である、実施形態 23 ~ 38 のいずれか一つに記載の化合物。

41. m は、 0 である、実施形態 23 ~ 38 のいずれか一つに記載の化合物。

42. m は、 1 である、実施形態 23 ~ 38 のいずれか一つに記載の化合物。

43. n は、 2 である、実施形態 23 ~ 42 のいずれか一つに記載の化合物。

44. 実施形態 1 ~ 43 のいずれか一つに記載の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤と

を含む、医薬組成物。

45. 精神衛生疾患または障害を治療する方法であって、方法は、治療有効量の実施形態1～43のいずれか一つに記載の化合物または実施形態44に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

46. 精神衛生疾患または障害は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、物質使用障害および摂食障害からなる群から選択される、実施形態45に記載の方法。

47. 精神衛生疾患または障害は、強迫性障害、不安障害、ストレス障害、および反すう症からなる群から選択される、実施形態45に記載の方法。

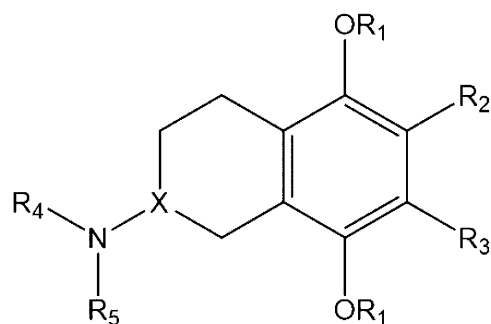
【0250】

式(III)および(IV)の化合物に関する実施形態が以下に提供される。

10

1. 式(III)の化合物：

【化26】



(III)、

20

またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R₁は独立して、メチルまたはC₂–C₆フルオロアルキルであり、

R₂およびR₃は独立して、H、C₁–C₆アルキル、C₁–C₆フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または–S(O)(Y)R₆であり、

Yは、=Oまたは=NHであり、

R₄およびR₅は独立して、HまたはC₁–C₆フルオロアルキルであり、

R₆およびR₇は独立して、H、C₁–C₆アルキル、またはC₁–C₆フルオロアルキルであり、ならびに

30

Xは、CHまたはNであり、

化合物は、5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、6-ブromo-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、7-ブromo-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、5,7,8-トリメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン、または5,6,8-トリメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンではない、化合物。

2. R₁は、メチルである、実施形態1に記載の化合物。

3. R₁は、C₂–C₆フルオロアルキルである、実施形態1に記載の化合物。

40

4. R₂は、Hである、実施形態1～3のいずれか一つに記載の化合物。

5. R₂は、ハロゲンである、実施形態1～3のいずれか一つに記載の化合物。

6. R₂は、F、Cl、またはIである、実施形態1～3のいずれか一つに記載の化合物。

7. R₂は、CNである、実施形態1～3のいずれか一つに記載の化合物。

8. R₂は、–S(O)₂R₆である、実施形態1～3のいずれか一つに記載の化合物。

9. R₂は、–S(O)(NH)R₆である、実施形態1～3のいずれか一つに記載の化合物。

10. R₃は、Hである、実施形態1～9のいずれか一つに記載の化合物。

11. R₃は、ハロゲンである、実施形態1～9のいずれか一つに記載の化合物。

50

12. R_3 は、F、Cl、またはIである、実施形態1～9のいずれか一つに記載の化合物。

13. R_3 は、CNである、実施形態1～9のいずれか一つに記載の化合物。

14. R_3 は、 $-S(O)_2R_6$ である、実施形態1～9のいずれか一つに記載の化合物。

15. R_3 は、 $-S(O)(NH)R_6$ である、実施形態1～9のいずれか一つに記載の化合物。

16. R_2 および R_3 は、Hである、実施形態1～9のいずれか一つに記載の化合物。

17. X は、CHである、実施形態1～16のいずれか一つに記載の化合物。

18. X は、Nである、実施形態1～16のいずれか一つに記載の化合物。

10

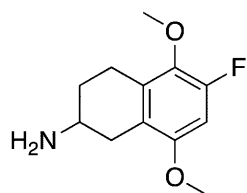
19. R_4 は、Hである、実施形態1～18のいずれか一つに記載の化合物。

20. R_5 は、Hである、実施形態1～19のいずれか一つに記載の化合物。

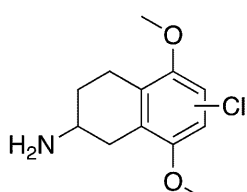
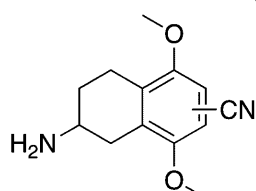
21. R_4 および R_5 はそれぞれ独立して、Hである、実施形態1～20のいずれか一つに記載の化合物。

22. 以下の化学式を有する、実施形態1～21のいずれか一つに記載の化合物。

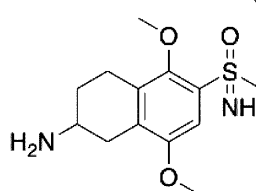
【化27】



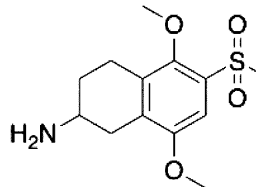
20



30



、または

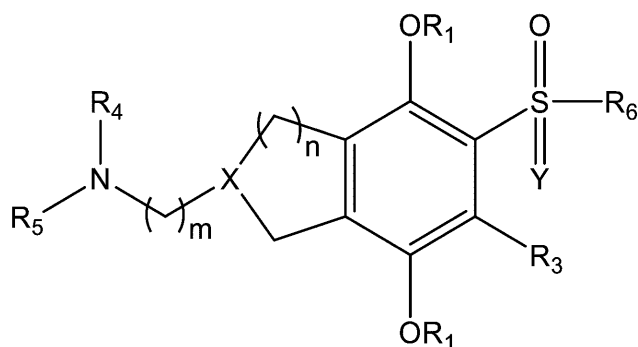


40

23. 式(IV)の化合物：

50

【化 2 8】



10

またはその薬学的に許容可能な塩であって、式中、

R₁ は独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ フルオロアルキルであり

、

R₃ は、H、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ フルオロアルキル、ハロゲン、CN、OR₇、または SR₁ であり、

R₄ および R₅ は独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ フルオロアルキルであり、

R₆ および R₇ は独立して、H、C₁ - C₆ アルキル、または C₁ - C₆ フルオロアルキルであり、

20

X は、CH または N であり、

m は、0、1、2、または 3 であり、ならびに

n は、0、1、2、または 3 である、化合物。

24. Y は、=O である、実施形態 23 に記載の化合物。

25. Y は、=NH である、実施形態 23 に記載の化合物。

26. R₁ は、C₁ - C₆ アルキルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

27. R₁ は、C₁ - C₃ アルキルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

30

28. R₁ は、メチルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

29. R₁ は、H である、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

30. R₁ は、C₁ - C₆ フルオロアルキルである、実施形態 23 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物。

31. R₃ は、H である、実施形態 23 ~ 30 のいずれか一つに記載の化合物。

32. R₃ は、ハロゲンである、実施形態 23 ~ 30 のいずれか一つに記載の化合物。

33. R₄ は、H である、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

34. R₄ は、C₁ - C₆ アルキルである、実施形態 23 ~ 32 のいずれか一つに記載の化合物。

35. R₅ は、H である、実施形態 23 ~ 34 のいずれか一つに記載の化合物。

40

36. R₅ は、C₁ - C₆ アルキルである、実施形態 23 ~ 34 のいずれか一つに記載の化合物。

37. R₄ および R₅ は、H である、実施形態 23 ~ 34 のいずれか一つに記載の化合物。

38. X は、CH である、実施形態 23 ~ 37 のいずれか一つに記載の化合物。

39. X は、N である、実施形態 23 ~ 37 のいずれか一つに記載の化合物。

40. m は、0 である、実施形態 23 ~ 40 のいずれか一つに記載の化合物。

41. m は、1 である、実施形態 23 ~ 40 のいずれか一つに記載の化合物。

42. n は、1 である、実施形態 23 ~ 41 のいずれか一つに記載の化合物。

43. n は、2 である、実施形態 23 ~ 41 のいずれか一つに記載の化合物。

50

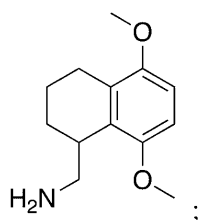
44. R_6 は、Hである、実施形態23～43のいずれか一つに記載の化合物。

45. R_6 は、 $C_1 - C_6$ アルキルである、実施形態23～43のいずれか一つに記載の化合物。

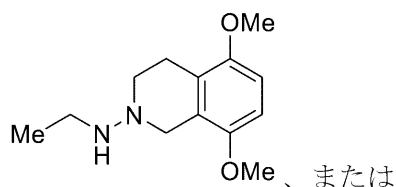
46. R_6 は、 $C_1 - C_3$ アルキルである、実施形態23～43のいずれか一つに記載の化合物。

47. 以下から選択される化合物。

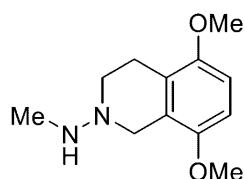
【化29】



10



20



48. 実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、医薬組成物。

49. 精神衛生疾患または障害を治療する方法であって、方法は、治療有効量の実施形態1～47のいずれか一つに記載の化合物または実施形態48に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

50. 精神衛生疾患または障害は、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、物質使用障害および摂食障害からなる群から選択される、実施形態49に記載の方法。

30

51. 精神衛生疾患または障害は、強迫性障害、不安障害、ストレス障害、および反すう症からなる群から選択される、実施形態49に記載の方法。

【実施例】

【0251】

略語

d p p f : 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

【0252】

d b a : ジベンジリデンアセトンまたはジベンザルアセトン

【0253】

40

本開示の化合物を調製する一般的な方法

以下のスキームは、本開示の化合物を調製するための方法を提供する。

【0254】

別段の注記がない限り、全ての材料／試薬は、商業的供給業者から入手され、更に精製することなく使用された。反応物を、LC-MSおよび／またはアルミニウムホイルで予め被覆された、もしくはガラスで裏打ちされたシリカゲル60 F254 (0.2 mm) 上の薄層クロマトグラフィー (TLC) によって監視し、紫外線を使用して可視化した。¹H NMR (400 MHz) スペクトルを、内部標準としてTMSまたは残留溶媒ピークを用いてRTでBroker分光計上で記録した。化学シフトは、(δ) で求められ、結合定数 (J) は、ヘルツ (Hz) の絶対値として求められる。¹H NMRスペクトルの多

50

重度は、以下のように省略される：s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）、q（四重線）、m（多重線）、brまたはbroad（幅広）。分取HPLC精製をShimadzu LC-6AD上で実施した。Shim-pack PREP-DDS（H）KITカラムを使用して、全ての精製作業を完了した。移動相は、水（0.1% HCO₂Hを含む）およびアセトニトリルであり、使用された全ての試薬は、HPLCグレードであった。流量は、10 mL／分であった。LC-MS分析を、LC-20ADまたは30ADポンプ、SPD-M20A PDAおよびAlltech 3300 ELSNを装備したShimadzu LCMS-2020上で実施した、移動相：A：水（0.1%ギ酸）、B：ACN；5分の泳動；カラム：Sepax BR-C18 4.6×50 mm、3 μm；流量：1.0 mL／分；オープン温度：40℃；勾配：0.2分間で20%のB、1.8分以内に70%のBまでの増加、2.8分間で70%のB、0.2分以内に20%のBに戻る、2分間で20%のBであった）。分取TLCを、1000 μmまたは同等物の厚さを有するWhatman LK6F Silica Gel 60A 20×20 cmサイズプレート上で実施した。

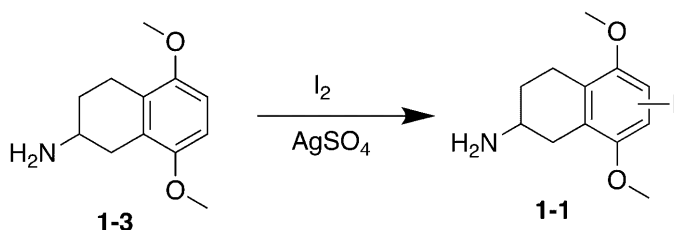
10

【0255】

実施例1：6-ヨード-5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン／7-ヨード-5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンの調製

【化30】

20



MeOH（8 mL）中の5, 8-ジメトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン（100 mg、0.41 mmol、1.0当量）、Ag₂SO₄（192 mg、0.615 mmol、1.5当量）の攪拌溶液に、I₂（157 mg、0.615 mmol、1.5当量）を添加した。得られた混合物をRTで一晩攪拌した。反応混合物を炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得、これを分取HPLCによって精製して、標題化合物を得、これをTFA塩（40 mg、25%）に変換して褐色固体とした。LCMS：（ES⁺）：m/z 334.0 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.08（s, 3H），7.16（s, 1H），3.76（dd, J=4.4 Hz, 3H），3.63（dd, J=2 Hz, 2H），3.18（m, 1H），2.95（m, 1H），2.75（m, 1H），2.65（m, 1H），2.05（m, 1H），1.65（m, 1H）。

30

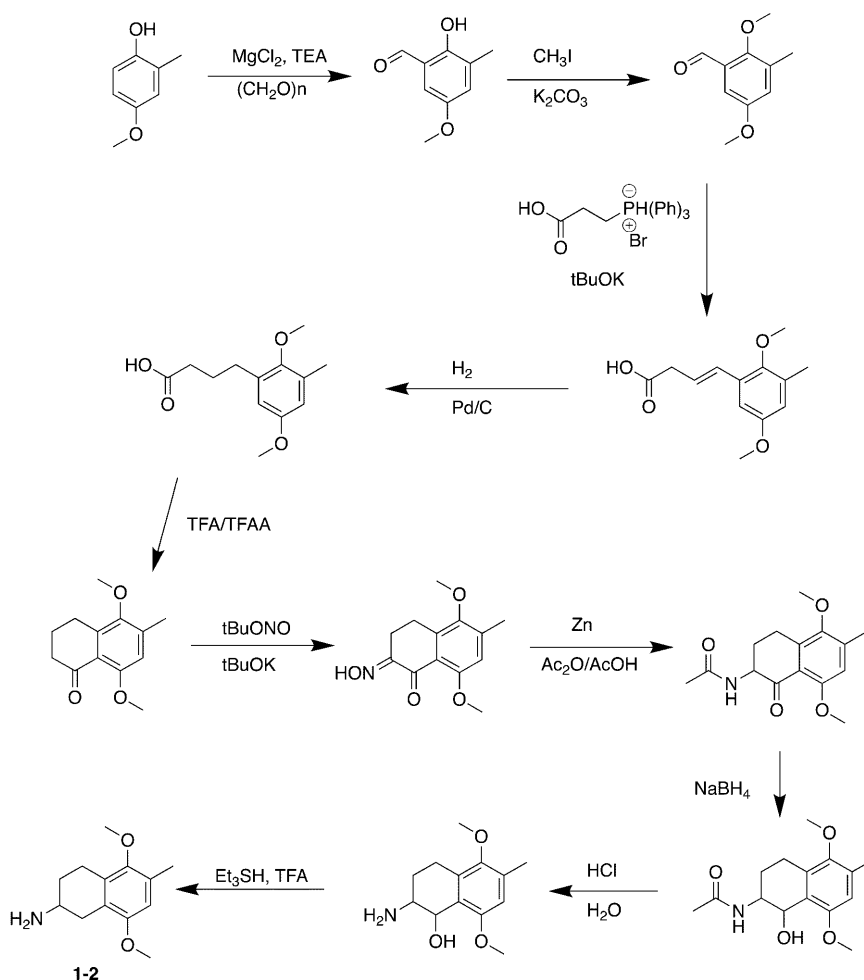
【0256】

40

実施例2：5, 8-ジメトキシ-6-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン（1-2）の調製

50

【化 3 1】



10

20

30

40

50

ステップ 1：2-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒドの調製

ACN (25 mL) 中の 4-メトキシ-2-メチルフェノール (4.6 g、33.3 mmol、1.0 当量)、 MgCl_2 (5.0 g、50.0 mmol、1.5 当量)、 $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (3.3 g、110.0 mmol、3.2 当量)、および TEA (5.0 g、50.0 mmol、1.5 当量) の溶液を、85℃で 2～3 時間攪拌した。反応混合物を RT に冷却し、氷水 (200 mL) 中に注いで、得られた混合物を塩酸 (4 N) で pH = 3 に調整し、EA で抽出した。有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：EA = 95：5) によって精製して、黄色の固体として標題化合物 (5.0 g、80%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, 溶媒： CDCl_3) ppm 10.94 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.02–7.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.83–6.84 (d, $J = 3.2$, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

【0257】

ステップ 2：2,5-ジメトキシ-3-メチルベンズアルデヒドの調製

DMF (20 mL) 中の 2-ヒドロキシ-5-メトキシ-3-メチルベンズアルデヒド (5.0 g、30.0 mmol、1.0 当量)、 CH_3I (8.5 g、60.0 mmol、2.0 当量)、および K_2CO_3 (10.0 g) の溶液を、RT で一晩攪拌した。TLC を、出発物質が消費されるまで監視した。反応混合物を水 (30 mL) に注ぎ、MTBE (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル：EA = 95：5) によって精製し

て、黄色の固体として標題生成物 E G X-9-1-2 (5.2 g、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, 溶媒: CDCl₃) ppm 10.35 (s, 1H), 7.14-7.15 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.01-7.02 (d, J=3.2, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。

【0258】

ステップ3: (E)-4-(2,5-ジメトキシ-3-メチルフェニル)ブタ-3-エン酸の調製

THF (40 mL) 中の 2,5-ジメトキシ-3-メチルベンズアルデヒド (2.4 g、13.3 mmol) の溶液に、(2-カルボキシエチル)トリフェニルホスホニウム (8.3 g、20 mmol、1.5 当量) および THF 中の t-BuOK 溶液 (40 mL、40 mmol、3 当量) を 0℃ で添加した。反応混合物を RT で一晩攪拌した。溶媒を除去し、残渣を水で希釈し、水酸化ナトリウムで塩基性化し、EtOAc (50 mL) で抽出した。水相を塩酸水溶液で pH=2 に調整し、DCM (30 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物 (4.48 g) を得て、更に精製することなく次のステップで使用した。

10

【0259】

ステップ4: 4-(2,5-ジメトキシ-3-メチルフェニル)ブタン酸の調製

MeOH (20 mL) 中の (E)-4-(2,5-ジメトキシ-3-メチルフェニル)ブタ-3-エン酸 (4.48 g、13.2 mmol) の溶液に、Pd/C (250 mg) を RT で添加し、反応混合物を一晩攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した (3.88 g、100%)。

20

【0260】

ステップ5: 5,8-ジメトキシ-6-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンの調製

TFA (10 mL) 中の 4-(2,5-ジメトキシ-3-メチルフェニル)ブタン酸 (3.88 g、13.3 mmol) の溶液に、TFAA (8.5 mL、66.6 mmol、5 当量) を RT で添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc=5:1) によって精製して、無色の油として標題化合物を得た (1.2 g、56%)。

30

【0261】

ステップ6: (E)-2-(ヒドロキシイミノ)-5,8-ジメトキシ-6-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンの調製

t-BuOH/Et₂O (10 mL/10 mL) 中の 5,8-ジメトキシ-6-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン (1.2 g、5.45 mmol) の溶液に、t-BuOK (911 mg、8.12 mmol、1.5 当量) および亜硝酸 t-ブチル (843 mg、8.12 mmol、1.5 当量) を RT で添加し、反応混合物を一晩攪拌した。反応物を水 (25 mL) でクエンチし、塩酸水溶液で pH=2 に調整し、DCM (30 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機抽出物を、水 (25 mL)、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (DCM: MeOH=100:1) によって精製して、黄色の固体として標題化合物を得た (700 mg、51%)。

40

【0262】

ステップ7: N-(5,8-ジメトキシ-6-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトアミドの調製

AcOH (6 mL) 中の (E)-2-(ヒドロキシイミノ)-5,8-ジメトキシ-6-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン (500 mg、2.27 mmol)

50

ol、1.3当量)の溶液に、Zn(445mg、6.81mmol、3当量)およびAc₂O(4mL)をN₂下にてRTで添加し、反応混合物を一晩攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を水で希釈し、水酸化ナトリウム(水中4M)でpH=8に調整し、EtOAcで抽出した。抽出物を、水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1)によって精製して、無色の油として標題化合物を得た(180mg、40%)。

【0263】

ステップ8：N-(1-ヒドロキシ-5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトアミドの調製

MeOH(10mL)中のN-(5,8-ジメトキシ-6-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトアミド(184mg、0.664mmol)の溶液に、NaBH₄(76g、2.0mmol、3当量)を0℃で添加した。反応混合物をRTで一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した(203mg、100%)。

【0264】

ステップ9：2-アミノ-5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール調製の調製

H₂O(5mL)中のN-(1-ヒドロキシ-5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)アセトアミド(158mg、0.565mmol)の溶液に、濃縮塩酸(水中12M、0.8mL)をRTで添加した。反応混合物を還流で2時間攪拌し、室温まで冷却し、水酸化ナトリウム(水中4M)でpH=8に調整した。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を、水(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した(143mg、56%)。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 6.74(s,1H), 5.03(dd, J=3.7, 1.3Hz, 1H), 3.85(s,3H), 3.69(s,3H), 3.38-3.34(m,1H), 3.16-3.10(m,1H), 2.76-2.67(m,1H), 2.30(s,3H), 2.14-2.04(m,1H), 1.99-1.92(m,1H)。

【0265】

ステップ10：5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンの調製

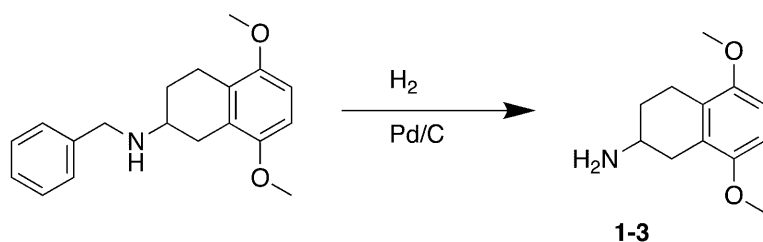
TFA(6mL)中の2-アミノ-5,8-ジメトキシ-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール(80mg、0.33mmol)の溶液に、Et₃SiH(206mg、1.65mmol、5当量)をRTで添加し、反応混合物を攪拌した。反応物を水(25mL)で希釈し、水酸化ナトリウム(水中4M)でpH=10に調整した。反応混合物をEtOAcで抽出した。有機層を、水、ブライン(各25mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー(DCM:MeOH=100:1)によって精製して、無色の油として標題化合物を得た(64mg、86%)。¹H NMR(400MHz,メタノール-d₄) δ 6.65(s,1H), 3.80(s,3H), 3.69(s,3H), 3.50(m,1H), 3.19(dd, J=17.2Hz, 6.0Hz, 1H), 3.06(dt, J=17.5, 4.8Hz, 1H), 2.81(m,1H), 2.53(dd, J=16.8, 9.8Hz, 1H), 2.28(s,3H), 2.25-2.14(m,1H), 1.90-1.65(m,1H)。

【0266】

実施例3：5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン

塩酸塩（１－３）の調製

【化３２】

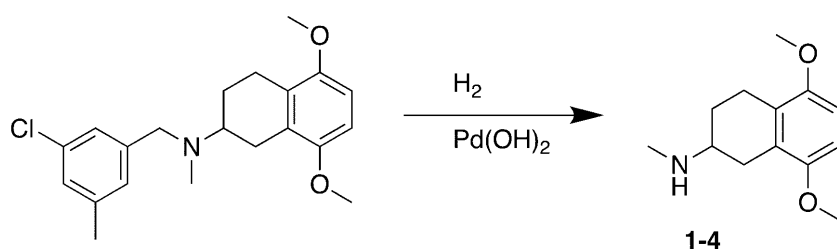


MeOH（20 mL）中のN-ベンジル-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン（3.92 mg、13.2 mmol）の溶液にPd(OH)₂/C（400 mg）をRTで添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。懸濁液を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、これをMTBE（5 mL）中に溶解させ、ジオキサン中の4 M HCl（5 mL、19.8 mmol、1.5当量）でRTで処理した。結果として生じる混合物を室温で2時間攪拌した。懸濁液を濾過して、白色の固体として標題化合物を得た（2.25 g、78%）。LCMS：(ES-)：m/z 208.3 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.31 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.14–3.01 (m, 1H), 2.90–2.80 (m, 1H), 2.55–2.44 (m, 1H), 2.18–2.04 (m, 1H), 1.66 (qd, J=11.7, 5.5 Hz, 1H)。

【0267】

実施例4：5,8-ジメトキシ-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン塩酸塩（1-4）の調製

【化３３】

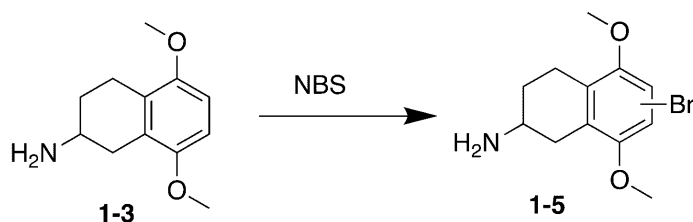


MeOH（5 mL）中のN-(3-クロロ-5-メチルベンジル)-5,8-ジメトキシ-N-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン（100 mg、0.322 mmol、1.0当量）およびPd(OH)₂（10 mg、10%）の懸濁液を、H₂下でRTで一晩攪拌した。反応が完了するまで、反応をTLCによって監視した。Pd(OH)₂を濾過し、濾過ケーキをMeOHで二回洗浄した。組み合わせた有機層を、減圧下で濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=15:1勾配で溶出）によって精製して、標題化合物を遊離塩基（30 mg、42%）として得て、これをジオキサン中のHClで処理した後、HCl塩（35 mg、42%）に白色の固体として変換した。LCMS：m/z 222.35 [M+H]⁺。¹H NMR（400 MHz, DMSO）δ 9.03 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.12 (d, J=17.3, 5.1 Hz, 1H), 2.92–2.81 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.55 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.52 (d, J=1.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.26–2.16 (m, 1H), 1.65 (qd, J=11.6, 5.5 Hz, 1H)。

【0268】

実施例 5：6-ブロモ-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン／7-ブロモ-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンの調製

【化 3 4】



10

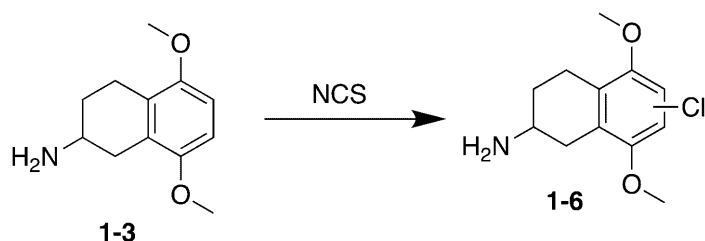
DCM (5 mL) 中の 5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン臭化水素酸塩 (200 mg、1.735 mmol、1 当量) の溶液に、NBS (386 mg、2.17 mmol、1.25 当量) を RT で添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、EA (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1) によって精製して、無色の油として標題化合物を得た (46 mg、23%)。LCMS : 1.867 分、m/z 287.90 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.00 (s, 1H), 3.82–3.72 (m, 6H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.29–3.02 (m, 1H), 2.96–2.76 (m, 1H), 2.76–2.44 (m, 2H), 2.25–2.15 (m, 1H), 1.85–1.71 (m, 1H)。

20

【0269】

実施例 6：6-クロロ-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン／7-クロロ-5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミンの調製

【化 3 5】



30

DCM (5 mL) 中の 5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-アミン塩酸塩 (200 mg、0.82 mmol、1 当量) の溶液に、NCS (132 mg、0.985 mmol、1.2 当量) を RT で添加し、得られた混合物を一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、EA (50 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1) によって精製して、無色の油として標題化合物を得た (41 mg、20%)。LCMS : 1.952 分、m/z 241.50 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 6.85 (s, 1H), 3.85–3.69 (m, 6H), 3.59–3.44 (m, 1H), 3.28–3.02 (m, 1H), 2.99–2.75 (m, 1H), 2.76–2.46 (m, 2H), 2.26–2.15 (m, 1H), 1.86–1.70 (m, 1H)。

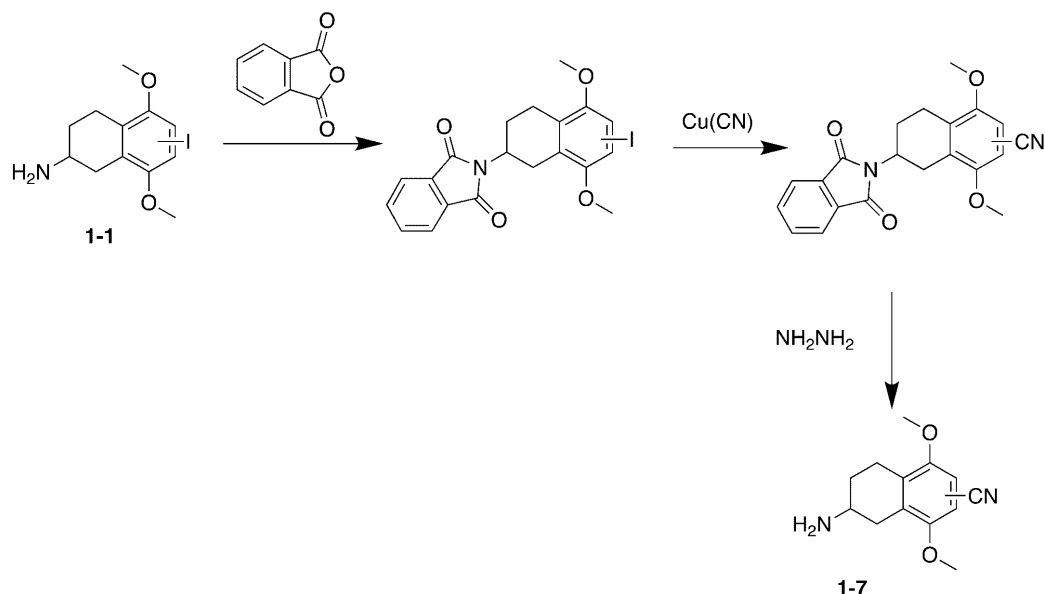
40

【0270】

実施例 7：6-アミノ-1,4-ジメトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン

50

－２－カルボニトリル／６－アミノ－１，４－ジメトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－３－カルボニトリル（２－６）の調製
【化３６】



10

20

ステップ１：２－（６－ヨード－５，８－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン／２－（７－ヨード－５，８－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの調製

２０ｍＬのトルエン中の６－ヨード－５，８－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミン／７－ヨード－５，８－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－アミン（４００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）、イソベンゾフラン－１，３－ジオン（２２０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＥｔ₃Ｎ（２６６ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ、２．２当量）の溶液を、Ｎ₂下で１１０℃まで１６時間加熱した。反応混合物を水で洗浄し、ＥＡで抽出した。有機相を減圧下で収集および濃縮して、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥＡ＝３：１で溶出）によって精製して、標題化合物を得た（３８０ｍｇ、６８％）。¹H NMR（４００ＭＨｚ，Ｓｏｌｖｅｎｔ：ＣＤＣｌ₃）ｐｐｍ ７．９０－７．８０（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４２（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｄｄ，Ｊ＝１８．１，１５．６Ｈｚ，６Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝１６．３，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｄｄ，Ｊ＝２０．６，８．７Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ）。

30

40

【０２７１】

ステップ２：６－アミノ－１，４－ジメトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－カルボニトリル／６－アミノ－１，４－ジメトキシ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－３－カルボニトリルの調製

ＤＭＦ中の２－（６－ヨード－５，８－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン／２－（７－ヨード－５，８－ジメトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３８０ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＣｕＣＮ（９０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、反応物をＮ₂下で１５０℃に１６時間加熱した。反応混合物を水で洗浄し、ＤＣＭで抽出した。有機相を減圧下で収集および濃縮して、粗生

50

成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル：E A = 1 : 1 で溶出）によって精製して、標題化合物を得た（200 mg、67 %）。

【0272】

ステップ3：6-アミノ-1,4-ジメトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニトリル／6-アミノ-1,4-ジメトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-3-カルボニトリル

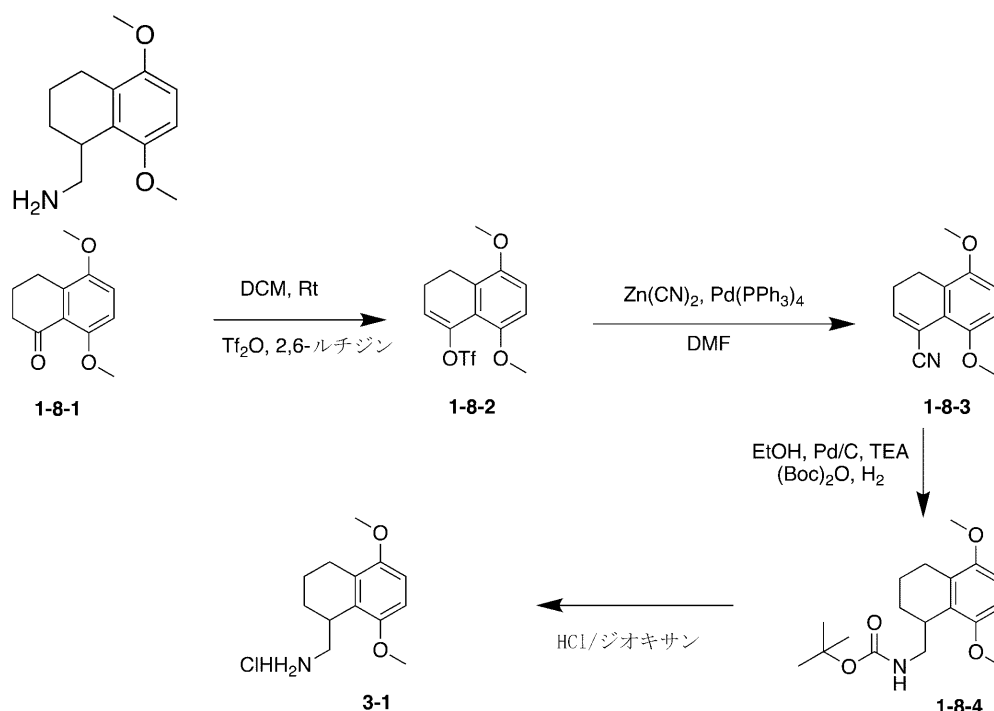
EtOH（2 mL）中の6-（1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル）-1,4-ジメトキシ-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2／3-カルボニトリル（200 mg、0.8 mmol、1 当量）およびヒドラジン（200 mg、2 mmol、2.5 当量）の溶液を、N₂ 下で80℃まで15分間加熱した。反応混合物を水で洗浄し、DCMによって抽出した。有機相を減圧下で収集および濃縮して、粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー（DCM：MeOH = 10 : 1 で溶出）によって精製して、標題化合物を得た（100 mg、50 %）。

10

【0273】

実施例8：（5,8-ジメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メタンアミン（3-1）の合成

【化37】



20

30

ステップ1：中間体1-8-2：5,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

DCM（20 mL）中の5,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オン（1.0 g、4.8 mmol、1.0 当量）および2,6-ジメチルピリジン（778 g、7.2 mmol、1.5 当量）の懸濁液を、0℃で30分間攪拌した。Tf₂O（1.1 g、7.2 mmol、1.5 当量）を混合物にゆっくりと加えた。得られた混合物をRTで一晩攪拌した。有機相を、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／E A = 10 : 1 勾配で溶出）により精製して、油として標題化合物EGX-19-3-1（1.0 mg、61 %）を得た。

40

【0274】

ステップ2：中間体1-8-3：5,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-カルボニトリルの合成

DMF（8 mL）中の5,8-ジメトキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1-イルト

50

リフルオロメタン−スルホネート（500 mg、1.47 mmol、1.0当量）、Zn（CN）₂（190 mg、1.62 mmol、1.1当量）およびPd（PPh₃）₄（84 mg、0.07 mmol、0.05当量）の懸濁液を、75℃に一晩加熱した。有機相を、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EA＝15：1勾配で溶出）により精製して、標題化合物EGX-19-3-2（100 mg、32%）を得た。

【0275】

ステップ3：中間体1-8-4：tert-ブチル（（5，8-ジメトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メチル）カルバメートの合成

EtOH（10 mL）中の5，8-ジメトキシ-3，4-ジヒドロナフタレン-1-カルボニトリル（70 mg、0.32 mmol、1.0当量）、TEA（98.5 mg、0.97 mmol、3当量）、（Boc）₂O（212 mg、0.97 mmol、3当量）およびPd/C（10 mg）の懸濁液を、H₂下でRTで一晩撹拌した。反応混合物を濾過した。有機相を、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル／EA＝50：1勾配で溶出）により精製して、白色固体として標題化合物EGX-19-3-3（90 mg、87%）を得た。

10

【0276】

ステップ4：最終生成物3-1：（5，8-ジメトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メタンアミン塩酸塩の合成

EA（10 mL）中のtert-ブチル（（5，8-ジメトキシ-1，2，3，4-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メチル）カルバメート（90 mg、0.28 mmol、1.0当量）の懸濁液をRTで撹拌し、HCl／ジオキサン（0.5 mL）を溶液に添加した。反応が完了するまで、反応をTLCによって監視した。溶媒を減圧下で濃縮して、白色の固体として標題化合物EGX-19-6（60 mg、83%）を得た。

20

【0277】

LCMS：0.941分、m/z 222.30 [M+H]⁺、¹H NMR（400 MHz，MeOD）δ 6.77（s，2H），3.82（s，3H），3.75（s，3H），3.33-3.31（m，1H），3.19-3.15（m，1H），2.98-2.92（m，1H），2.91（m，1H），2.48-2.38（m，1H），1.99（m，1H），1.88-1.85（m，2H）。

30

【0278】

実施例9：GPCRアレスチンアッセイ

アレスチン経路（DiscoverX Eurofinsによって実施される）

PathHunter（登録商標）β-アレスチンアッセイは、機能レポーターとしてβ-ガラクトシダーゼ（β-Gal）を用いた酵素断片相補（EFC）と呼ばれるDiscoverXによって開発された技術を使用して、均質な非撮像アッセイ形式でGPCRの活性化を監視する。酵素は、細胞において融合タンパク質として発現される二つの不活性相補部分（酵素アクセプターのEAおよびProLinkのPK）に分割される。EAは、β-アレスチンに融合され、PKは、目的のGPCRに融合される。GPCRが活性化され、β-アレスチンが受容体に動員されると、EDおよびEA相補が生じ、化学発光PathHunter（登録商標）検出試薬を使用して測定されるβ-Gal活性を回復させる。

40

【0279】

PathHunter細胞株（DiscoverX Eurofins）を、標準手順に従って冷凍庫ストックから増殖させた。ヒト5-HT_{2A}受容体媒介GPCRβ-アレスチン活性を、安定的にトランスフェクトされたヒト由来U2OS細胞中で評価した。細胞を、20 μLの総体積で白色壁の384ウェルマイクロプレートに播種し、試験前に一晩37℃でインキュベートした。

【0280】

アゴニスト決定のために、細胞を試料とインキュベートして、応答を誘発した。試料ス

50

トックの中間希釈を実施して、アッセイ緩衝液中で5 X 試料を生成した。5 μ Lの5 X 試料を細胞に添加し、37℃または室温で120分間インキュベートした。ビヒクル濃度は1%であった。

【0281】

12.5または15 μ L (50% v/v)のPathHunter検出試薬カクテルの単回添加、続いて、室温での1時間のインキュベーションを通して、 β -アレスチンアッセイシグナルを生成した。化学発光シグナル検出用のPerkinElmer Envision (商標) 機器を用いて、シグナル生成後にマイクロプレートを読み取った。

【0282】

CBI Sデータ分析スイート (ChemInnovation、CA) を使用して、化合物活性を分析した。アゴニストモードアッセイについて、以下の式を使用して活性割合を計算した：

活性% = 100% $\times$ (試験試料の平均RLU - ビヒクル対照の平均RLU) / (平均最大対照リガンド - ビヒクル対照の平均RLU)。

【0283】

これらの研究では、1 mMセロトニンを使用して、最大対照リガンド応答を生成した。

【0284】

カルシウム動員アッセイ法 (DiscoverX Eurofinsによって実施される)

カルシウムNo-Wash^{PLUS}アッセイは、生細胞の非撮像アッセイ形式でGq二次メッセンジャーシグナル伝達を介してGPCRの活性化を監視する。細胞に装填されるカルシウム感受性色素を使用して、PathHunter (登録商標) 細胞株、またはGq結合GPCRを安定的に発現する他の細胞株におけるカルシウム動員が監視される。化合物によるGPCR活性化は、細胞内貯蔵からのカルシウムの放出、およびリアルタイムで測定される染料蛍光の増加をもたらす。

【0285】

目的のGPCRを発現する細胞株を、標準手順に従って冷凍庫ストックから増殖させた。ヒト5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、または5-HT_{2C}受容体媒介カルシウム動員を、安定的にトランスフェクトされたヒト由来U2OS (5-HT_{2A}または5-HT_{2B}) またはHEK (5-HT_{2B}) 細胞で評価した。細胞を、20 μ Lの総体積で、黒壁で透明底のポリ-D-リジンで被覆された384ウェルマイクロプレートに播種し、試験前に一晩37℃でインキュベートした。

【0286】

HBSS / 20 mM HEPES中の1 x 染料、1 x 添加剤A、および2.5 mMプロベネシドからなる1 x 染料ローディング緩衝液中でアッセイを実施した。プロベネシドを新たに調製した。試験前に細胞に染料を装填した。培地を細胞から吸引し、20 μ Lの染料ローディング緩衝液で置き換えた。細胞を室温で45分間インキュベートした。

【0287】

アゴニスト決定のために、細胞を試料とインキュベートして、応答を誘発した。染料のローディング後、細胞をインキュベーターから除去し、10 μ L HBSS / 20 mM HEPESを添加した。その後のアンタゴニストアッセイでEC₈₀を定義するためにアゴニスト用量曲線を実施するときに、3 x ビヒクルを緩衝液に含めた。細胞を暗所において室温で30分間インキュベートし、プレート温度を平衡化した。

【0288】

試料ストックの中間希釈を実施して、アッセイ緩衝液中で4 X 試料を生成した。化合物アゴニスト活性をFLIPR Tetra (MDS) 上で測定した。カルシウム動員を2分間監視し、HBSS / 20 mM HEPES中の10 μ Lの4 X 試料を、アッセイが始まって5秒で細胞に添加した。

【0289】

CBI Sデータ分析スイート (ChemInnovation、CA) を使用して、化合物活性データを分析した。アゴニストモードアッセイについて、以下の式を使用して活

10

20

30

40

50

性割合を計算する：

活性% = $100\% \times (\text{試験試料の平均RFU} - \text{ビヒクル対照の平均RFU}) / (\text{平均最大RFU対照リガンド} - \text{ビヒクル対照の平均RFU})$ 。

【0290】

これらの研究では、カルシウム動員アッセイに0.1mM セロトニンを使用することによって、最大RFUを生成した。

【0291】

cAMP二次メッセンジャー経路アッセイ法 (DiscoverX Eurofinsにより実施)

DiscoverXは、cAMPを介してシグナル伝達するタグなしGPCRを安定的に発現する細胞株のパネルを開発した。Hit Hunter (登録商標) cAMPアッセイは、機能レポーターとしてβ-ガラクトシダーゼ (β-Gal) を用いた酵素断片相補 (EFC) と呼ばれるDiscoverXによって開発された技術を使用して、均質な非撮像アッセイ形式で、GiおよびGs二次メッセンジャーシグナルを介して、GPCRの活性化を監視する。酵素は二つの相補的な部分に分割される：EAは酵素受容体、EDは酵素ドナーである。EDは、cAMPに融合され、アッセイでは、細胞によって生成されたcAMPと競合して、cAMP特異的抗体に結合する。活性β-Galは、任意の非結合ED-cAMPに対する外因性EAの相補性によって形成される。次いで、活性酵素は、化学発光基質を変換し、標準的なマイクロプレートリーダー上で検出可能な出力信号を生成することができる。

【0292】

cAMP Hunter細胞株を、標準手順に従って冷凍庫ストックから増殖させた。ヒト5-HT1A受容体媒介cAMPシグナル伝達を、安定的にトランスフェクトされたハムスター由来CHO細胞中で評価した。細胞を、20μLの総体積で、白色壁、384ウェルマイクロプレートに播種し、37℃で一晩インキュベートした。cAMP調節を、DiscoverX HitHunter cAMP XS+アッセイを使用して決定した。

【0293】

Giアゴニスト決定のために、EC80 (15mM) フォルスコリンの存在下で細胞を試料とインキュベートして、応答を誘導した。培地を細胞から吸引し、10μLのHBSS / 10mM Hepesで置き換えた。試料ストックの中間希釈を実施して、4x EC80フォルスコリンを含むアッセイ緩衝液中で4x試料を生成した。5μLの4x試料を細胞に添加し、37℃で30分間インキュベートした。最終アッセイビヒクル濃度は1%であった。化合物インキュベーションの後、アッセイシグナルを、20μL cAMP XS+ ED / CL溶解カクテルで一時間インキュベートし、続いて、20μL cAMP XS+ EA試薬で室温で三時間インキュベートすることにより生成した。化学発光シグナル検出用のPerkinElmer Envision (商標) 機器を用いて、シグナル生成後にマイクロプレートを読み取った。

【0294】

CBI Sデータ分析スイート (ChemInnovation, CA) を使用して、化合物活性を分析した。Giアゴニストモードアッセイについて、以下の式を使用して活性割合を計算した：活性% = $100\% \times (1 - (\text{試験試料の平均RLU} - \text{最大対照の平均RLU}) / (\text{ビヒクル対照の平均RLU} - \text{最大対照の平均RLU}))$ 。これらの研究では、1μMセロトニンを使用して、最大RLUを生成した。

【0295】

生物学的実験

化合物 (2-1)、(1-1)、(2-2)、(2-3)、(1-4)、(1-5)、(2-4) および (3-1) を、5-HT2A、5-HT2B、5-HT2C および 5-HT1A を含む 5-HT 受容体のパネルにわたる生物学的活性について評価した。細胞内 Gq 媒介カルシウム放出、ならびにβ-アレスチン活性化およびGPCRへの動員の両方を監視することによって、偏向シグナル伝達を評価した。結果を以下の表3に示す。

【0296】

この一連の化合物についての利用可能なすべてのデータ

【表3】

表3. 5-HT受容体のパネルにわたって化合物(1-2)および(1-1)について測定されたEC₅₀値

評価された5-HT受容体	EC ₅₀ (nM) 化合物(1-1)	EC ₅₀ (nM) 化合物(1-2)
5-HT1A (Giシグナル伝達)	369	438
5-HT2A (Gqシグナル伝達)	8.8	38.8
5-HT2B (Gqシグナル伝達)	>10,000	315
5-HT2C (Gqシグナル伝達)	5.6	4.8
5-HT2A (β-アレチンシグナル伝達)	120	386
5-HT1A (β-アレチンシグナル伝達)	>10000	該当なし

10

【0297】

研究された2-アミノテトラリンは、研究された他の5-HT受容体と比較して、5-HT2C受容体に対してより大きな効力を示した(表1および2)。しかしながら、化合物(1-1)は、5-HT2Aおよび5-HT2Cの両方にわたってほぼ同等の効力を維持した。興味深いことに、化合物(1-1)は、5-HT2Bと比較して、5-HT2Aでの効力は>1136倍の増加を示した(図1A)。6-ヨードを6-メチルで置換して、化合物(1-2)を得ると、5-HT2Bを上回る5-HT2Aの効力はただの約8倍に低減した(図1A)。かかる小さな分子の変化による選択性の調節は、5-HT2A受容体と5-HT2B受容体との間の構造的類似性を考慮すると、驚くべきものであり、予想外である。さらに、化合物(1-1)によってもたらされる優れた選択性は、フェンフェンなどの既知の5-HT2Bアゴニストの反復投与(フェンフルタミン/フェンターミンの組み合わせ)時に典型的に遭遇する長期の5-HT2B活性化に関連する心臓弁膜症のリスクを潜在的に減少させることによって、化合物(1-2)および他の非選択的幻覚剤よりも明確な安全性上の利点を有する。研究された2-アミノテトラリンは、5-HT1Aに対してマイクロモル未満の効力をもたらした。サイロシンと比較して、2-アミノテトラリンは、5-HT1Aに対して約5倍効力があつた。幻覚体験に対する5-HT1Aの寄与の重要性を考慮すると(Pokorny et al., 2016; Carter et al., 2005)、2-アミノテトラリンによってもたらされる5-HT1Aの活性化は、治療的に有利であり得る。

20

30

【0298】

研究された2-アミノテトラリンは、5-HT2A Gq媒介シグナル伝達の強力な活性化剤であつたが、これらの化合物は、5-HT2Aでのβ-アレチン動員に対してより高い効力値を有した(図1B)。化合物(1-1)は、化合物(1-2)の約10倍と比較して、14倍の効力バイアスを維持することが観察された。かかるバイアスは、解離および幻覚の幻覚体験を治療的利益から分離するために重要であり得る。

40

【0299】

化合物のEC₅₀プロファイルは、全てが5-HT2A媒介シグナル伝達のアゴニストであることを実証した。しかしながら、化合物(1-2)は、5-HT2A Gq媒介シグナル伝達の完全なアゴニズム(最大活性化97%)を示したが、化合物(1-1)は、最大セロトニン応答と比較した場合、最大活性化は82%であり有効性の低下を示した(図1A)。化合物(1-2)および化合物(1-1)の両方が、それぞれ66%および35%の最大有効性レベルを有する部分的なアゴニズムを示した。これらの結果は、調製および研究された化合物に対する5-HT2A Gq媒介シグナル伝達バイアスの可能性を

50

示唆する。
【図面】
【図 1 A】

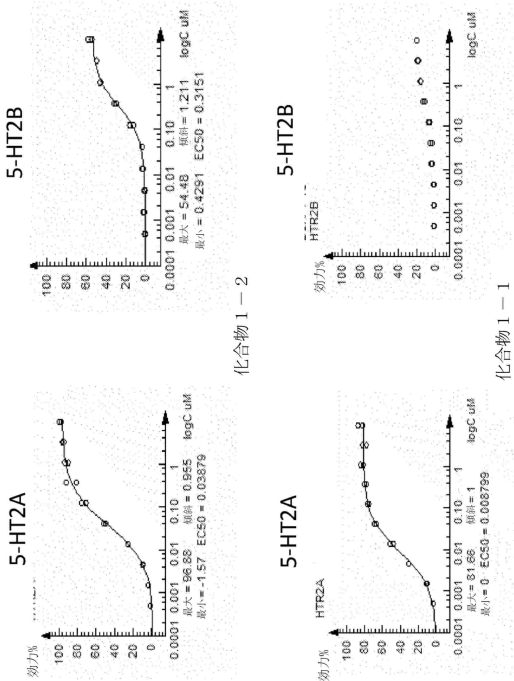


図 1 A

【図 1 B】

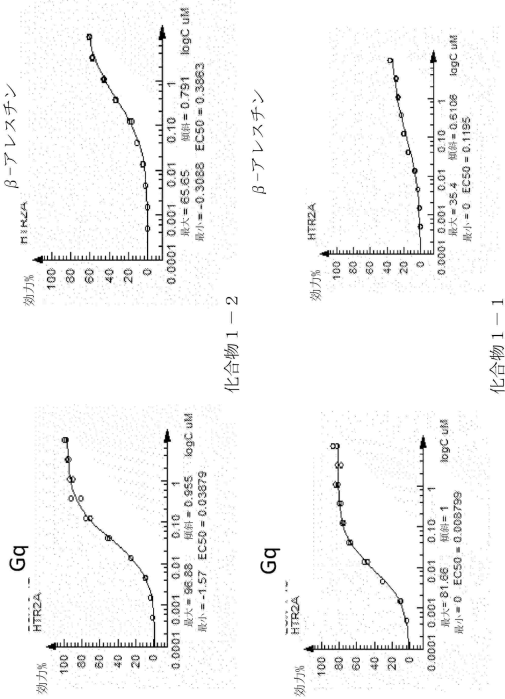


図 1 B

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/082403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07C 13/48; C07D 217/08 (2023.01)

ADD. - A61P 25/24; A61K 31/015 (2023.01)

GPC - INV. - C07C 13/48; C07D 217/08 (2023.02)

ADD. - A61P 25/24; A61K 31/015 (2023.02)

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PUBCHEM, SID 103414083, Modify Date: 17 February 2021 [retrieved on 14 April 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/103414083 > entire document	1, 2, 4, 17, 19-21, 48-51
A	US 2010/0130742 A1 (HARRIS III et al) 27 May 2010 (27.05.2010) entire document	1, 2, 4, 17, 19-21, 48-51
A	PUBCHEM, SID 103936367, Modify Date: 08 October 2015 [retrieved on 22 February 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/103936367 > entire document	1, 2, 4, 17, 19-21, 48-51
A	US 2009/0275563 A1 (BONAVENTURE) 05 November 2009 (05.11.2009) entire document	1, 2, 4, 17, 19-21, 48-51

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 2023

Date of mailing of the international search report

MAY 17 2023

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Taina Matos

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/082403

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).

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 extra sheet(s).

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 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, 2, 4, 17, 19-21, 48-51

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 SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/082403

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Claims 1, 2, 4, 17, 19-21, and 48-51 have been analyzed subject to the restriction that the claims read on a compound of Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R₁ is independently methyl; R₂ is H; R₃ is C₁ alkyl, specifically unsubstituted methyl; R₄ and R₅ are independently H; and X is CH, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/082403

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-22 and 47-51 are drawn to compounds of Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof.

Group II+: claims 23-46 and 52-55 are drawn to compounds of Formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof.

Group III+: claims 56-58 are drawn to compounds of Formula (I) and Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof.

The first invention of Group I+ is based on the proviso that wherein the compound is not 5,8-dimethoxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine; 5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine; 6-bromo-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine; 7-bromo-5,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine; 5,7,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine; or 5,6,8-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine, and is restricted to a compound of Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R1 is independently methyl; R2 is H; R3 is C1 alkyl, specifically unsubstituted methyl; R4 and R5 are independently H; and X is CH, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof. It is believed that claims 1, 2, 4, 17, 19-21, and 48-51 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

The first invention of Group II+ is restricted to a compound of Formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 is H; R3 is H; R4 and R5 are independently H; R6 is H; X is CH; Y is O; m is 0; and n is 0, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof.

The first invention of Group III+ is restricted to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R1 is independently H; R2 and R3 are independently H; R4 and R5 are independently H; X is C; m is 0; and n is 0, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R1 is independently methyl; R2 is C1 alkyl, specifically unsubstituted methyl; R3 is C1 alkyl, specifically unsubstituted methyl; R4 and R5 are independently H; and X is CH, pharmaceutical compositions thereof, and methods of treating a mental health disease or disorder thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+, II+, and III+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The special technical features of Group I+, compounds of Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are not present in Groups II+ and III+; the special technical features of Group II+, compounds of Formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are not present in Groups I+ and III+; and the special technical features of Group III+, compounds of Formula (I) and Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are not present in Groups I+ and II+.

The Groups I+, II+, and III+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the R1, R2, R3, R4, R5, R6, X, Y, m, n, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+, II+, and III+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound having the core structure of Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a compound having the core structure of Formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable excipient; a method of treating a mental health disease or disorder, the method comprising administering a therapeutically effective amount of a composition; and a method of treating a mental health disease or disorder, the method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by the publication entitled "SID 103936367" by PubChem (hereinafter, "PubChem '367"), US 2010/0130742 A1 to Harris, III et al. (hereinafter, "Harris"), and US 2009/0275563 A1 to Bonaventure (hereinafter, "Bonaventure").

PubChem '367 teaches a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown); a compound having the core structure of Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown); and a compound having the core structure of Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown).

Harris teaches a compound having the core structure of Formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0004]-[0008], compounds of the formula I wherein m is 2 and each R1 is hydroxy).

Bonaventure teaches a pharmaceutical composition comprising a compound and a pharmaceutically acceptable excipient (Para. [0026], the invention relates to a pharmaceutical composition for treating a serotonin-mediated disease or condition, comprising: (a) (i) an amount of a 5-HT7 receptor antagonist, and (ii) an amount of a selective serotonin reuptake inhibitor, such amounts together providing an effective combined amount; and (b) a pharmaceutically acceptable excipient); a method of treating a mental health disease or disorder, the method comprising administering a therapeutically effective amount of a composition (Para. [0028], a method of treating a subject suffering from or diagnosed with a serotonin-mediated disease or condition, comprising administering to a subject in need of such treatment: an amount of a 5-HT7 receptor antagonist and an amount of an SRI and a 5-HT7 receptor antagonist, the amounts

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/082403

together providing an effective combined amount. In another embodiment, the invention relates to a pharmaceutical composition for treating a serotonin-mediated disease or condition, comprising: (a) (i) an amount of a 5-HT₇ receptor antagonist, and (ii) an amount of a selective serotonin reuptake inhibitor, such amounts together providing an effective combined amount; and (b) a pharmaceutically acceptable excipient; Para. [0036], the serotonin-mediated disease or disorder is selected from depression, anxiety; and a method of treating a mental health disease or disorder, the method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound (Para. [0026], a method of treating a subject suffering from or diagnosed with a serotonin-mediated disease or condition, comprising administering to a subject in need of such treatment: an amount of a 5-HT₇ receptor antagonist and an amount of an SRI and a 5-HT₇ receptor antagonist, the amounts together providing an effective combined amount; Para. [0036], the serotonin-mediated disease or disorder is selected from depression, anxiety).

The inventions listed in Groups I+, II+, and III+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

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 25/24 (2006.01)
A 6 1 P 25/22 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/277 (2006.01)
C 0 7 D 217/08 (2006.01)
C 0 7 C 255/59 (2006.01)
C 0 7 C 217/48 (2006.01)

A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/277
C 0 7 D 217/08 C S P
C 0 7 C 255/59
C 0 7 C 217/48

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,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,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,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 ショート, グレン

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 1 1 9, ニューヨーク, 2 5 0 ウェスト 3 4 ストリ
ート, インダストリアス エヌワイシー内

(72)発明者 ペルニ, ロバート, ビー.

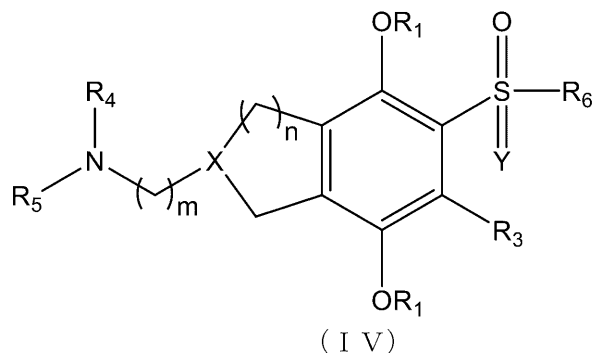
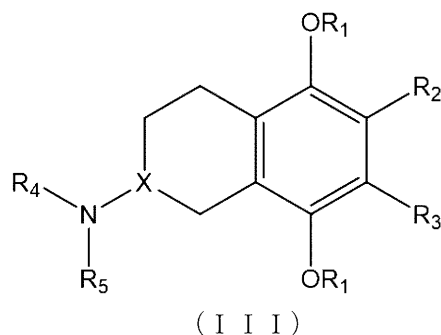
アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 1 1 9, ニューヨーク, 2 5 0 ウェスト 3 4 ストリ
ート, インダストリアス エヌワイシー内

(72)発明者 カーン, タンウィール

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 1 1 9, ニューヨーク, 2 5 0 ウェスト 3 4 ストリ
ート, インダストリアス エヌワイシー内

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 MA01 MA04 MA52 MA55 NA14 ZA01
ZA12 ZA18 ZC41
4C206 AA01 AA02 AA03 FA29 JA19 JA55 JA76 MA01 MA04 MA72
MA75 NA14 ZA01 ZA12 ZA18 ZC41
4H006 AA01 AA03 AB20 BJ50 BM30 BM72 BM73 BP30 BU46

【要約の続き】



【選択図】 図 1 A