

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-513680
(P2023-513680A)

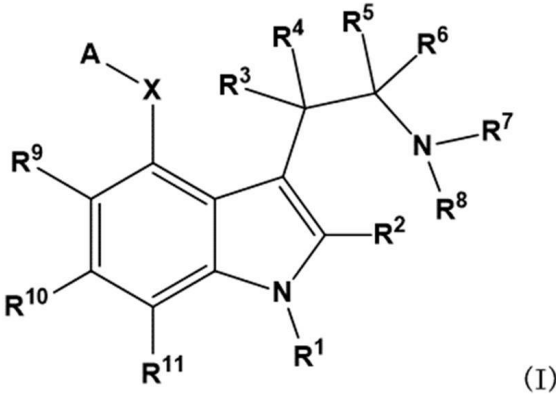
(43)公表日 令和5年4月3日(2023.4.3)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	209/32 (2006.01)	C 0 7 D	209/32	C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5	4 H 0 5 0
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22		
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全143頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-548057(P2022-548057)	(71)出願人	522312573	マインドセット ファーマ インコーポレイテッド カナダ国 エム5ブイ 0アール2 オンタリオ トロント、クイーン ストリート ウェスト、2 1 7 スイート 4 0 1 110001519 弁理士法人太陽国際特許事務所 スラッシ、アブデルマリク カナダ国 エル5エム 7ジェイ7 オンタリオ ミシサガ、フルウェル ロード 4 7 8 0 アラウホ、ジョーセフ カナダ国 エル3エム 5エル6 オンタリオ グリムスビー、ソフィー コート 最終頁に続く	
(86)(22)出願日	令和3年2月4日(2021.2.4)				
(85)翻訳文提出日	令和4年10月4日(2022.10.4)				
(86)国際出願番号	PCT/CA2021/050125				
(87)国際公開番号	WO2021/155470				
(87)国際公開日	令和3年8月12日(2021.8.12)				
(31)優先権主張番号	62/969,934	(74)代理人	110001519		
(32)優先日	令和2年2月4日(2020.2.4)	(72)発明者	スラッシ、アブデルマリク		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	アラウホ、ジョーセフ		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 中枢神経系障害の治療のためのセロトニン作動性幻覚薬としてのシロシン誘導体

(57)【要約】

本願は、式 (I) のシロシン誘導体、それを調製するプロセス、それを含む組成物、及び細胞内におけるセロトニン受容体の活性化におけるその使用に関し、また、細胞内におけるセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は症状の治療にも関する。

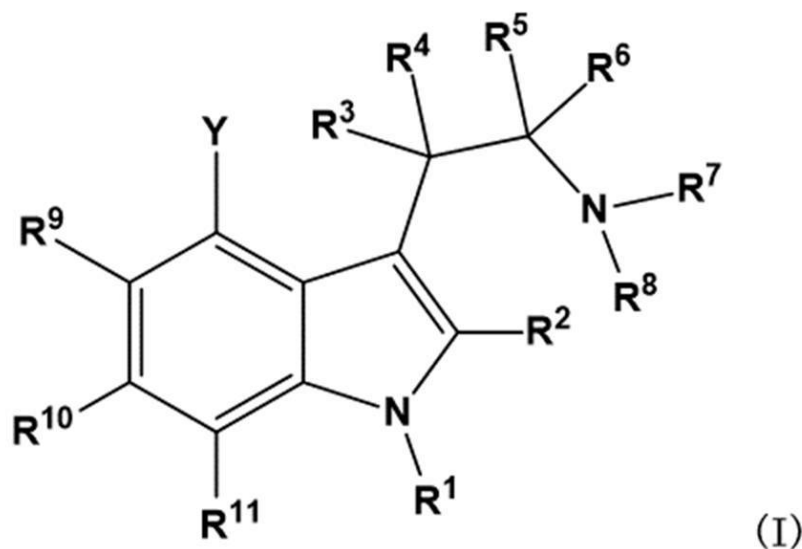


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ；

【化 1】



10

20

式中、 R^1 は、水素、 $C1 \sim C3$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 、及び SO_2R^{12} から選択され；

$R^2 \sim R^6$ は、水素及び $C1 \sim C6$ アルキルから独立に選択され；

R^7 及び R^8 は、水素、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ アルキル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルケニル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルキニル、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから独立に選択され、あるいは

30

R^7 及び R^8 は互いの間に存在する窒素原子と共に、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の追加的環ヘテロ部分を任意に (optionally) 含む 3 員～7 員のヘテロ環を形成し、

ここで、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に (optionally)、ハロゲン、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～6 員のヘテロ環から選択される置換基により置換され；

40

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択され、そして、前記 $C1 \sim C6$ アルキル基、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル基、 $C2 \sim C6$ アルケニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル基、 $C2 \sim C6$ アルキニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル基、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基で任意に (optionally) 置換され、そして、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に (optionally)、

50

ハロゲン、 CO_2R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ ハロアルキル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルキニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルキニル、 $\text{C}3\sim\text{C}6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基により置換され；

Y はハロゲン及び $\text{X}-\text{A}$ から選択され；

X は、 O 、 NR^{13} 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、及び SO_2 から選択され；

A は、水素、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルキニル、 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、 $\text{C}4\sim\text{C}6$ シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリー
ル、ヘテロアリール、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレン $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレン $\text{C}4\sim$
 $\text{C}6$ シクロアルケニル、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキ
レンアリール、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレンヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ 、 $\text{CO}_2\text{Q}'$ 、 $\text{C}(\text{O})$
 $\text{N}(\text{Q}')_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{Q}'$ 、及び $\text{SO}_2\text{Q}'$ から選択され、

ここで、 Q' は、 $\text{C}1\sim\text{C}20$ アルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}20$ ハロアルキル、 $\text{C}2\sim\text{C}20$ アルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}20$ ハロアルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}20$ アルキニル、 $\text{C}2\sim\text{C}20$ ハロアルキニル、 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、 $\text{C}4\sim\text{C}7$ シクロアルケニル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から選択され、そして、前記 $\text{C}1\sim\text{C}20$ アルキル基、 $\text{C}2\sim\text{C}20$ ハロアルキル基、 $\text{C}2\sim\text{C}20$ アルケニル基、 $\text{C}2\sim\text{C}20$ ハロアルケニル基、 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル基、 $\text{C}4\sim\text{C}7$ シクロアルケニル基、及び3員～7員のヘテロ環基は任意に
(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 CO_2R^{13} 、 SR^{13} 、 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、 $\text{C}4\sim\text{C}7$ シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環から独立に選
択される1つ又は複数の置換基で置換され、及び／又は、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキルにより、若しくは $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルキレンにより、同じ炭素原子上で二置換されて $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル環を形成し、そして、前記 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、 $\text{C}4\sim\text{C}7$ シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環の各々はそれぞれさらに任意に(optionally)、 $\text{C}1\sim\text{C}3$ アルキル及び $\text{C}1\sim\text{C}3$ ハロアルキルから選択される置換基により置換され；

各 R^{12} は、水素、置換又は無置換の $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、置換又は無置換の $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルケニル、置換又は無置換の $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルキニル、置換又は無置換の $\text{C}1\sim\text{C}6$ ハロアルキル、置換又は無置換の $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $\text{C}3\sim\text{C}7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリール、置換又は無置換の $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレン $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレン $\text{C}3\sim\text{C}7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換の $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレンアリール、及び置換又は無置換の $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキレンヘテロアリールから独立に選択され；

各 R^{13} は、水素、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ ハロアルキル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルキニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルキニル、 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{14} から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、こ
こで、前記 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル基、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ ハロアルキル基、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルケニル基、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルケニル基、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルキニル基、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルキニル基、 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基は任意に(optionally)、 CN 、 OR^{14} 、 $\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、及び SR^{14} から独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換され、そして、前記 $\text{C}3\sim\text{C}7$ シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、ハロゲン、 CO_2R^{14} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 SO_2R^{14} 、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ アルキル、 $\text{C}1\sim\text{C}6$ ハロアルキル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルケニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ アルキニル、 $\text{C}2\sim\text{C}6$ ハロアルキニル、 $\text{C}3\sim\text{C}6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{14} から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基により置換さ

10

20

30

40

50

れ、

R^{14} は、水素、置換又は無置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は無置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換又は無置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換又は無置換の $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから選択され；さらに

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられ、

ただし、 R^1 が $C_1 \sim C_6 P(O)(OR^{12})_2$ であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} 、 Q' 、 X 、 Y 、及び A が式 (I) について上記で定義されたとおりであるか；あるいは、

Y が $X-A$ であり、ここで A は $C_1 \sim C_6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン $C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンヘテロアリール、 $C(O)Q'$ 、 CO_2Q' 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $S(O)Q'$ 、及び SO_2Q' から選択され、そして、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 及び R^{14} 、 Q' 、及び X は、式 (I) について上記で定義されたとおりである。

【請求項 2】

R^1 が水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 、及び SO_2R^{12} から選択され；ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 が $S(O)R^{12}$ 及び SO_2R^{12} から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^1 が水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3 P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、及び $C(O)N(R^9)_2$ から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^1 が水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、及び $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 及び $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が水素、重水素、 CH_3 、 CF_3 、及び CD_3 から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素

10

20

30

40

50

原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～7 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^2 が水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が水素及び重水素、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、並びに $C(CH_3)_3$ から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

10

【請求項 11】

R^2 が水素及び重水素から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～11 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 12 に記載の化合物。

20

【請求項 14】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素及び重水素、 Br 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、及び $C(CH_3)_3$ から独立に選択される、請求項 13 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、 Br 、 F 、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、及び CD_3 から独立に選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 つが重水素であるか、又は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 つが重水素を含む、請求項 1～15 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て水素であるか、又は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て重水素である、請求項 1～15 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 18】

R^7 及び R^8 は、水素、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換又は無置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換又は無置換の $C_2 \sim C_6$ アルキニル、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～17 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

50

R^7 及び R^8 は、水素、 $C1 \sim C4$ アルキル、及び $C2 \sim C6$ アルケニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^7 及び R^8 は、水素及び $C1 \sim C4$ アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^7 及び R^8 は、水素、重水素、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^7 及び R^8 はどちらも、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、又は CD_2CD_3 である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共に 4 員～7 員のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は任意に (optionally)、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の追加的環ヘテロ部分を含み、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～17 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共に、ピロリジニル、ピペリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共に、ピロリジニル、ピペリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで全ての利用可能な水素は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C1 \sim C4$ アルキル、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、及び $C2 \sim C6$ ハロアルキニルから独立に選択され、ここで、前記 $C1 \sim C4$ アルキル基、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル基、 $C2 \sim C6$ アルケニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル基、 $C2 \sim C6$ アルキニル基、及び $C2 \sim C6$ ハロアルキニル基は、任意に (optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基で置換され、そして全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～25 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C2 \sim C6$ アルケニル、及び $C2 \sim C6$ アルキニルから独立に選択され、ここで前記 $C1 \sim C4$ アルキル基、 $C1 \sim C4$ ハロアルキル基、 $C2 \sim C6$ アルケニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル基、及び $C2 \sim C6$ アルキニル基は任意に (optio

10

20

30

40

50

nally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、及びSR¹³から独立に選択される1つ又は2つの置換基で置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項26に記載の化合物。

【請求項28】

R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、F、Cl、Br、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、C(CH₃)₃、C1～C4ハロアルキル、C2～C6ハロアルケニル、CO₂R¹³、S(O)R¹³、SO₂R¹³、及びC2～C6アルケニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項27に記載の化合物。

10

【請求項29】

R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、重水素、F、Cl、Br、及びCNから独立に選択される、請求項28に記載の化合物。

【請求項30】

R¹⁰が水素、重水素、F、Cl、Br、及びCNから選択され、R⁹及びR¹¹が水素及び重水素から選択される、請求項29に記載の化合物。

【請求項31】

R¹⁰は水素、F、及びCNから選択され、R⁹及びR¹¹はどちらも水素である、請求項30に記載の化合物。

20

【請求項32】

各R¹²は水素、C1～C4アルキル、及びC2～C6アルケニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項1～30のうちいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

各R¹²は水素、重水素、CH₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、及びCD₂CD₃から独立に選択される、請求項33に記載の化合物。

【請求項34】

Yがハロゲンであり、Yにおける前記ハロゲンがF、Cl、及びBrから選択される、請求項1～33のうちいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項35】

YがX-Aである、請求項1～33のうちいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

XがS、S(O)、及びSO₂から選択される、請求項35に記載の化合物。

【請求項37】

XがO、NR¹³、及びSから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項35に記載の化合物。

40

【請求項38】

XがOである、請求項35に記載の化合物。

【請求項39】

Aが水素、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニル、C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、P(O)(OR¹¹)₂、C1～C3アルキレンP(O)(OR¹¹)₂、C1～C3アルキレンC3～C7シクロアルキル、C1～C3アルキレンC4～C6シクロアルケニル、C1～C3アルキレンヘテロシクロアルキル、C1～C3アルキレンアリール、C1～C3アルキレンヘテロアリール、C(O)Q'、CO₂Q'、C(O)

50

) $N(Q')_2$ 、 $S(O)Q'$ 、及び SO_2Q' から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～38 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 40】

A が水素、 $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH_2CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_2CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)Q'$ 、 CO_2Q' 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $S(O)Q'$ 、及び SO_2Q' から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。 10

【請求項 41】

A が水素、 $P(O)(OR^{11})_2$ 、 $CH_2P(O)(OR^{11})_2$ 、 $CH(CH_3)P(O)(OR^{11})_2$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、及び $C(O)Q$ から選択される、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

A が $C(O)N(Q')_2$ であり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 41 に記載の化合物。 20

【請求項 43】

A が $C(O)Q'$ であり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

R^{11} は水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 41 に記載の化合物。 30

【請求項 45】

A は水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 46】

A は $CH_2C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $CH_2C_4 \sim C_6$ シクロアルケニル、 CH_2 ヘテロシクロアルキル、 CH_2 アリール、及び CH_2 ヘテロアリールから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。 40

【請求項 47】

A は $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_7$ シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 48】

Q' は $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{20}$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 50

C₂～C₂₀ハロアルケニル、C₂～C₂₀アルキニル、及びC₂～C₂₀ハロアルキニルから選択され、ここで、前記C₁～C₂₀アルキル基、C₂～C₂₀ハロアルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₂₀ハロアルケニル基、C₂～C₂₀アルキニル基、及びC₂～C₂₀ハロアルキニル基は任意に (optionally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、CO₂R¹³、SR¹³、C₃～C₇シクロアルキル、C₄～C₇シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環から独立に選択される1～3個の置換基で置換され、及び／又は、C₁～C₆アルキルにより、若しくはC₂～C₆アルキレンにより、同じ炭素原子上で二置換されてC₃～C₇シクロアルキル環を形成し、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル、C₄～C₇シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環のそれぞれはさらに任意に (optionally)、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項1～43のうちいずれか1項に記載の化合物。

10

【請求項49】

Q'は、N(R¹³)₂及びCO₂R¹³から独立に選択される1つ又は2つの置換基で任意に (optionally) 置換され、及び／又は、C₁～C₆アルキルにより、若しくはC₂～C₆アルキレンにより、同じ炭素原子上で任意に (optionally) 二置換されてC₃～C₇シクロアルキル環を形成した、C₁～C₂₀アルキル、C₂～C₂₀アルケニル、及びC₂～C₂₀アルキニルから選択され、ここで前記C₃～C₇シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項48に記載の化合物。

20

【請求項50】

Q'はN(R¹³)₂で置換されたC₁～C₂₀アルキル又はC₂～C₂₀アルケニルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項44に記載の化合物。

【請求項51】

30

Q'はN(R¹³)₂で置換されたC₁～C₁₀アルキルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項49に記載の化合物。

【請求項52】

Q'は、N(R¹³)₂で置換され、かつC₂～C₆アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC₃～C₇シクロアルキル環を形成した、C₁～C₂₀アルキル又はC₂～C₂₀アルケニルであり、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項49に記載の化合物。

40

【請求項53】

Q'は、N(R¹³)₂で置換され、かつC₂～C₆アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC₅～C₆シクロアルキル環を形成した、C₁～C₁₀アルキルであり、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C₁～C₃アルキルから選択される置換基により置換され、そして全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項52に記載の化合物。

50

【請求項 54】

Q' は、任意に (optionally) CO_2R^{13} で置換された、C1～C20 アルキル又は C2～C20 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 55】

Q' は、 CO_2R^{13} で置換された C1～C6 アルキル又は C2～C6 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項 54 に記載の化合物。

10

【請求項 56】

Q' は C1～C20 アルキル又は C2～C20 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 57】

Q' は C1～C6 アルキル又は C2～C6 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 56 に記載の化合物。

20

【請求項 58】

Q' は、C3～C7 シクロアルキル、C4～C7 シクロアルケニル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 C3～C7 シクロアルキル基、C4～C7 シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は任意に (optionally)、CN、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 CO_2R^{13} 、 SR^{13} 、C3～C7 シクロアルキル、C4～C7 シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択された 1～3 個の置換基で置換され、ここで、前記 C3～C7 シクロアルキル基、C4～C7 シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環の各々はそれぞれさらに任意に (optionally)、C1～C3 アルキルから選択される置換基により置換され；ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～48 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 59】

Q' は、N 及び NR^{13} から選択される 1 つの環ヘテロ部分を含む 5 員～6 員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 5 員～6 員のヘテロ環基は任意に (optionally) 5 員～6 員のヘテロ環により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 58 に記載の化合物。

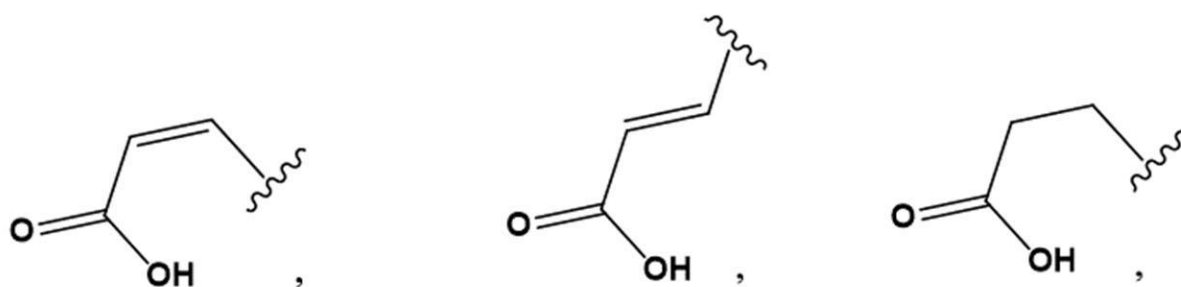
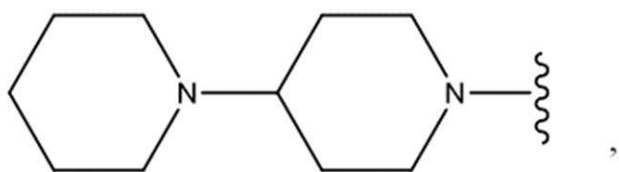
40

【請求項 60】

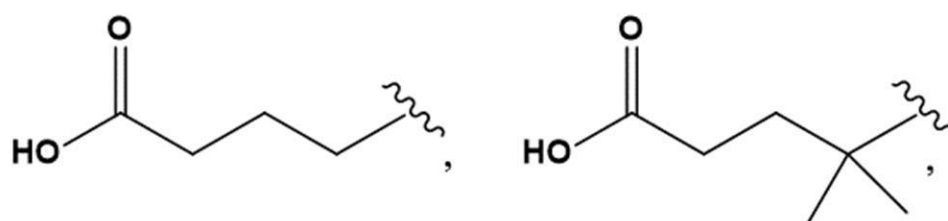
Q' は以下に列挙した基から選択される、請求項 1～48 のうちいずれか 1 項に記載の化合物：

50

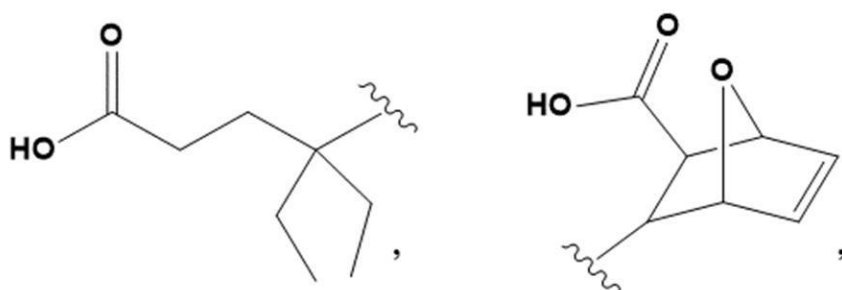
【化 2】



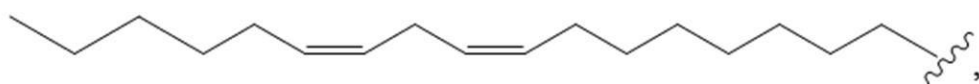
10



20



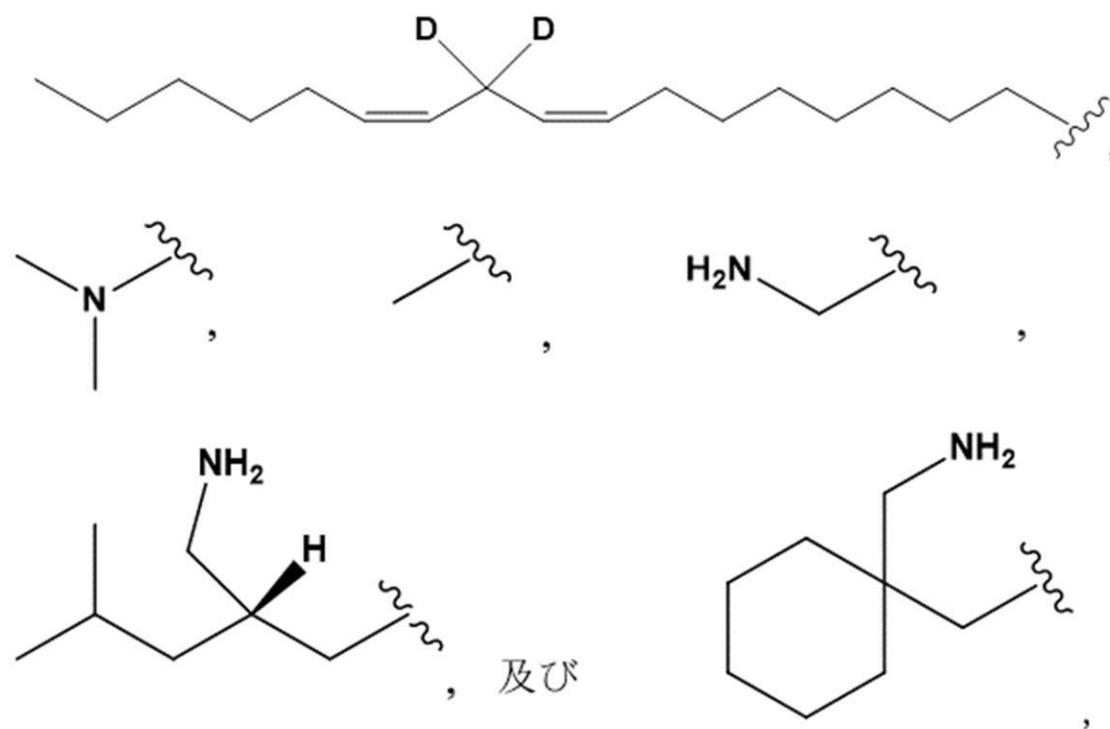
30



40

50

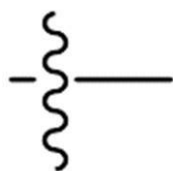
【化 3】



10

20

式中
【化 4】



30

は、共有結合点を示す。

【請求項 6 1】

前記式 (I) の化合物が以下に列挙した化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

40

50

【表 1】

化合物識別番号	化学構造
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

10

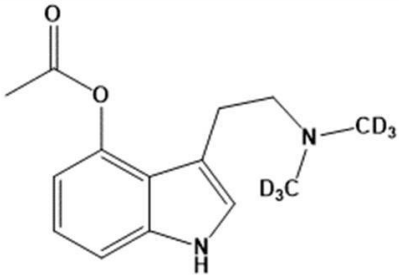
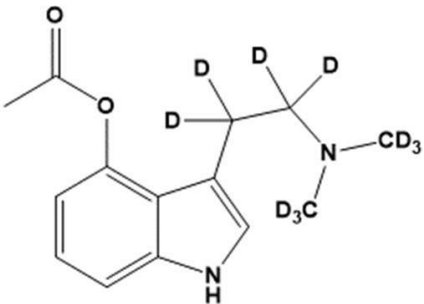
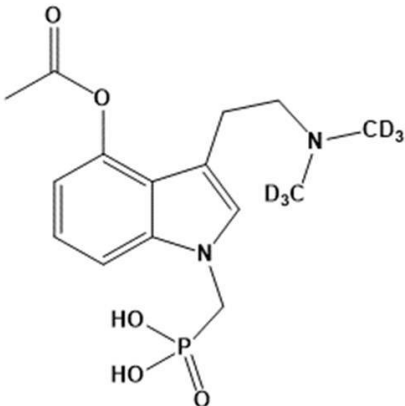
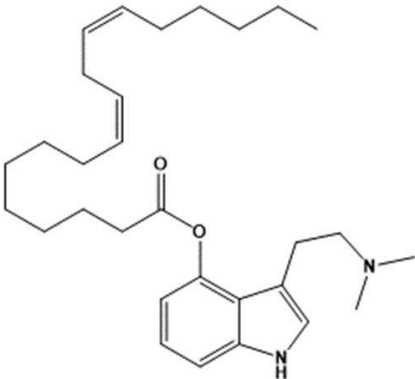
20

30

40

50

【表 2】

I-21	
I-22	
I-23	
1-24	

10

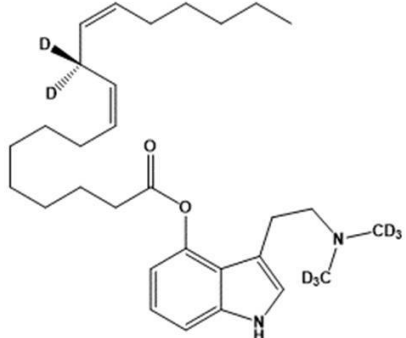
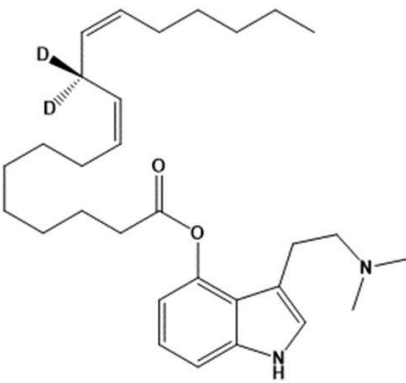
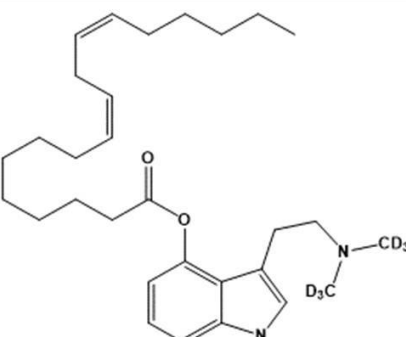
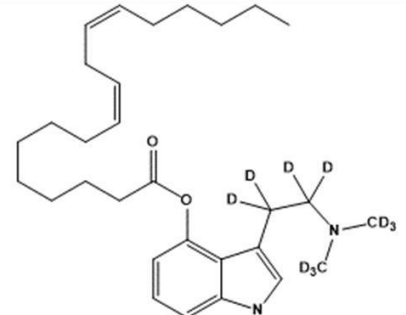
20

30

40

50

【表 3】

1-25	
1-26	
1-27	
1-28	

10

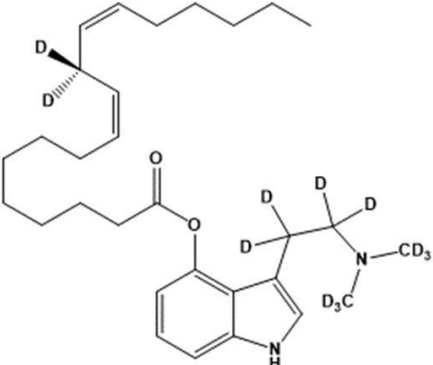
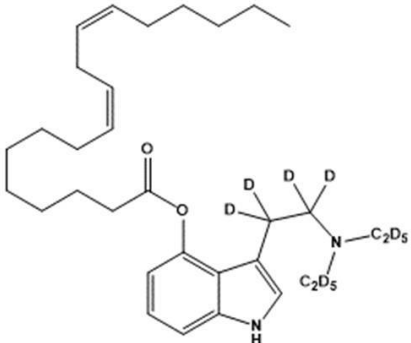
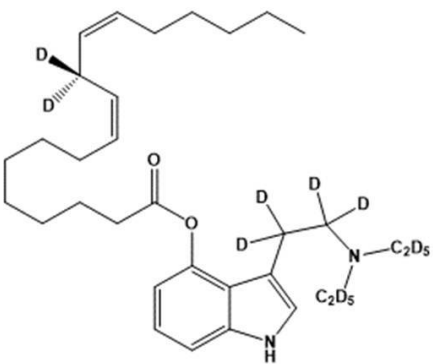
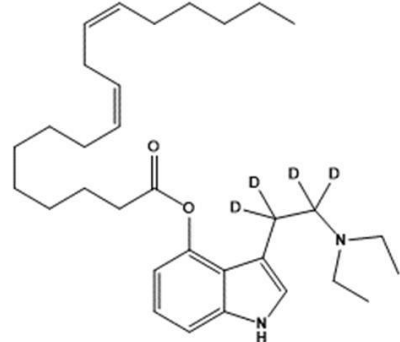
20

30

40

50

【表 4】

I-29	
I-30	
1-31	
1-32	

10

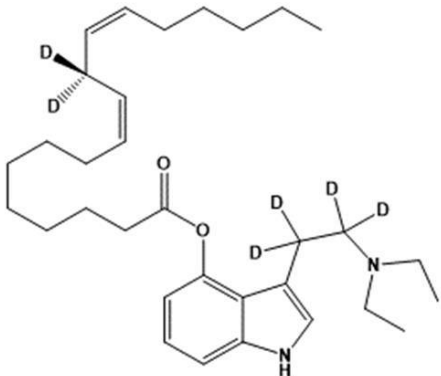
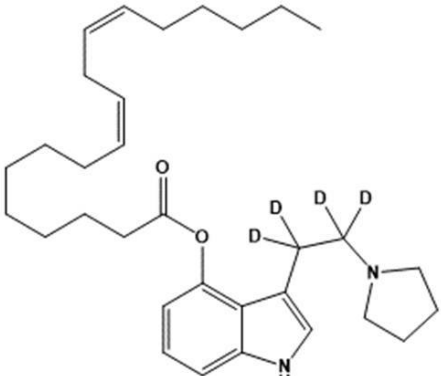
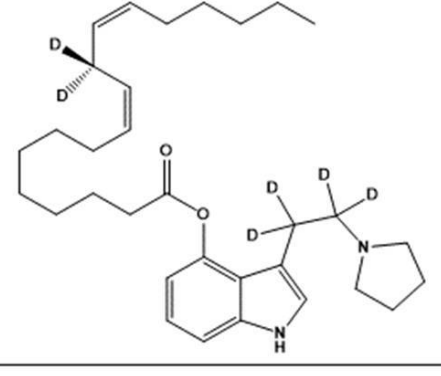
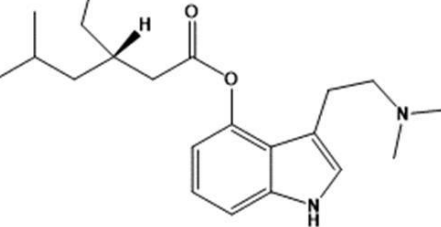
20

30

40

50

【表 5】

1-33	
1-34	
1-35	
1-36	

10

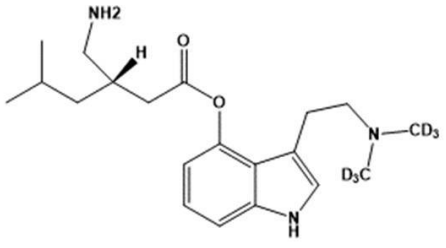
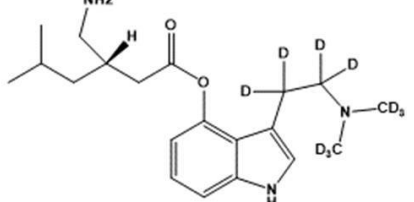
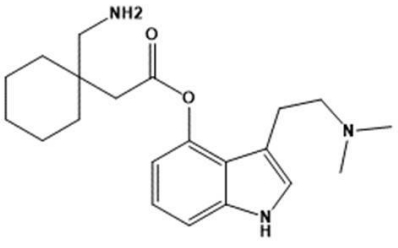
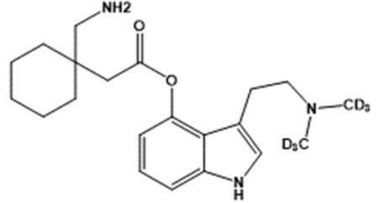
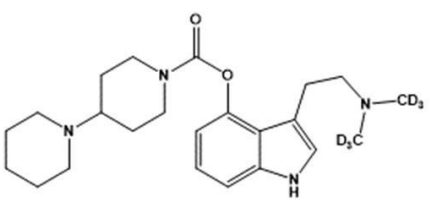
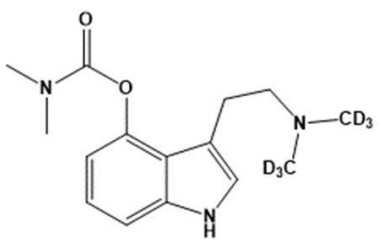
20

30

40

50

【表 6】

1-37	
1-38	
1-39	
1-40	
1-41	
1-42	

10

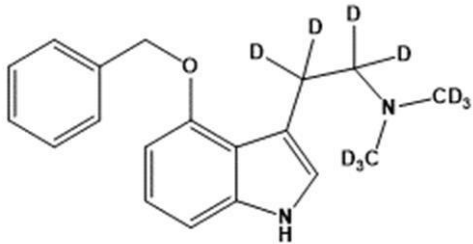
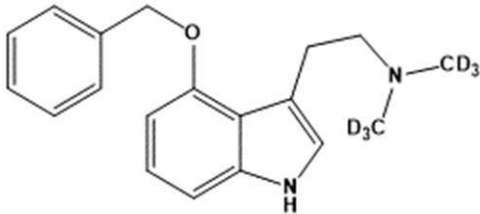
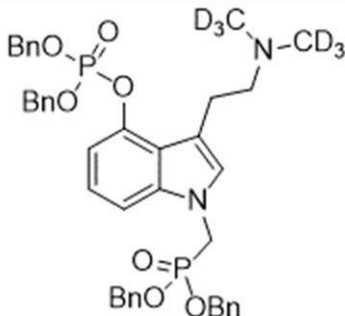
20

30

40

50

【表 7】

I-46	
I-47	 、及び
I-48	

10

20

。

【請求項 6 2】

請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物、及びキャリアを含む、組成物。

【請求項 6 3】

請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物、及び医薬的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 6 4】

生物学的サンプル内における、あるいは患者内における細胞内のセロトニン受容体を活性化する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を前記細胞に投与することを含む方法。

【請求項 6 5】

治療有効量の請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療する方法。

40

【請求項 6 6】

生物学的サンプル内における、又は患者内における細胞内の 5-HT_{2A} を活性化する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を前記細胞に投与することを含む方法。

【請求項 6 7】

治療有効量の請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、精神疾患を治療する方法。

【請求項 6 8】

前記精神疾患が、幻覚及び妄想並びにこれらの組み合わせから選択される、請求項 6 7 に記載の方法。

50

【請求項 69】

前記精神疾患が、不安障害；抑うつ；気分障害；精神障害；衝動制御及び嗜癖障害；薬物嗜癖；強迫性障害（OCD）；外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群；解離症；離人症；作為症；性障害及び性別障害；身体症状症；及びこれらの組み合わせ、から選択される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 70】

治療有効量の請求項 1～61 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、精神病又は精神病症状を治療する方法。

【請求項 71】

治療有効量の請求項 1～61 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、中枢神経系（CNS）の疾患、障害、若しくは状態及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態を治療する方法。

10

【請求項 72】

前記 CNS の疾患、障害、若しくは状態及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態が、神経発達障害及び神経変性疾患を含む神経疾患、例として、アルツハイマー病；初老期認知症；老人性認知症；血管性認知症；レビー小体型認知症；認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連障害、例えばパーキンソン認知症、皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS 外傷；CNS 感染；CNS 炎症；脳卒中；多発性硬化症；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆弱 X 症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調症；神経耳科学的障害及び眼球運動障害；網膜の神経変性疾患 筋萎縮性側索硬化症；遅発性ジスキネジア；多動障害；注意欠陥多動性障害及び注意欠陥障害；下肢静止不能症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性食欲不振症（AN）及び神経性過食症等（BN）の摂食障害等の、報酬系の障害；及び過食性障害（BED）、抜毛癖、自傷性皮膚症、爪噛み；片頭痛；繊維筋痛症；並びに、任意の病因の末梢神経障害、並びにこれらの組み合わせ、から選択される、請求項 71 に記載の方法。

20

【請求項 73】

治療有効量の請求項 1～61 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を治療を必要とする非ヒト対象に投与することを含む、行動上の問題を治療する方法。

【請求項 74】

前記非ヒト対象が、神経疾患、行動上の問題、調教可能性の問題、及び／又はそれらの組み合わせを患っているイヌ又はネコである、請求項 73 に記載の方法。

30

【請求項 75】

前記神経疾患、行動上の問題、調教可能性の問題が、不安、恐れ及びストレス、睡眠障害、認知障害、攻撃性、及び／又はこれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は状態の治療のために有用な他の既知の剤と組み合わせて、治療有効量の請求項 1～61 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療する方法。

40

【請求項 77】

請求項 1～61 のうちいずれか 1 項に記載の化合物及び追加的な治療剤を含む、医薬組成物。

【請求項 78】

前記追加的な治療剤が精神賦活薬である、請求項 77 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、精神医学、神経生物学、及び薬物療法の分野において、セロトニン受容体の活

50

性化により治療される種々の状態、例えば精神疾患及びその他の神経性の疾患、障害、及び状態、の治療のための式（I）の新規のシロシン誘導体に関する。本願はさらに式（I）の化合物及び対応する中間体を作製する方法をさらに含む。

【背景技術】

【0002】

本願は、2020年2月4日に出願された共係属する米国仮特許出願62／969,934からの優先権の利益を主張する。この米国仮特許出願の内容はその全体が参照により本開示に取り込まれる。

【0003】

メンタルヘルス異常、あるいは精神疾患、は、抑うつ障害、不安及びパニック障害、統合失調症、摂食障害、薬物誤用障害（substance misuse disorders）、外傷後ストレス障害、注意欠陥／多動性障害、並びに強迫性障害を含むがこれらに限定されない広範囲の障害を指す。症状の重篤度は、ある個体は正常な社会的機能を不可能とする衰弱性疾患を経験するのに対し、他の個体は間欠的な繰り返されるエピソードに自らの寿命を通して悩まされる、というようにばらつく。種々の精神疾患状態の間では症状及び診断基準は部分的には別個であるが、それらの疾患の間で共通する注目すべき中間形質が存在し、しばしば併存症が存在する。具体的には、気分、認知、及び行動における変化と関連した表現型の中間形質が存在する。興味深いことに、これらの中間形質のうちの多くは神経性状態まで伸びている。例えば、注意欠陥は、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害、摂食障害、薬物誤用障害、統合失調症、抑うつ、強迫性障害、外傷性脳損傷、脆弱X、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び前頭側頭型認知症を有する患者において報告されている。

【0004】

多くのメンタルヘルス異常並びに神経性障害は、脳のセロトニン作動系の変化、機能障害、変性、及び／又は損傷によって影響され、このことは、種々の精神神経疾患及び神経性疾患の間での共通の中間形質及び併存症を部分的に説明しうる。セロトニン作動性機能を調節する多くの治療剤が市販されており、これらには、セロトニン再取り込み阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、抗うつ剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤が含まれる。これらの治療剤は主として抑うつ障害のために開発されたものであるが、これらの治療剤のうちの多くは、アルツハイマー病及びその他の神経変性疾患における抑うつ、慢性痛、実存的苦悩（existential pain）、双極性障害、強迫性障害、不安障害、及び禁煙を含むがこれらに限定されない多くの医療適用を通じて用いられている。しかしながら、多くの場合には、市販薬はプラセボに対して限られた利益しか示さず、患者によっては労働するまで6週間を要し、また、睡眠障害、眠気、疲労、脱力感、血圧の変化、記憶障害、消化障害、体重増、及び性的問題を含むいくつかの副作用が付随する。

【0005】

幻覚剤神経科学の分野は、その法的地位のために限られた研究の年代の後に、近年のルネッサンスを迎えた。幻覚剤は人類に知られた最も古いクラスの精神薬理学的剤であり、人類学、民族薬理学、精神医学、心理学、社会学、その他を含む種々の研究分野を参照すること無しには完全に理解することはできない。幻覚剤（セロトニン作動性幻覚薬）は、知覚及び気分を変化させ、多くの認知プロセスに影響を与える強力な精神賦活性物質である。幻覚剤は一般に生理学的に安全で、依存又は嗜癖にはつながらないと考えられている。幻覚剤の起源は文書化された歴史よりも古いものであって、多くの社会文化的及び儀式的な文脈において初期文化で用いられた。実質的に同時期に起こった（5R, 8R）-（+）-リセルグ酸-N, N-ジエチルアミド（LSD）の発見と脳内におけるセロトニンの同定の後、初期の研究は、LSD及びその他の幻覚剤がその働きについてセロトニン作動性の基礎を有する可能性について強く重点を置いた。今日では、幻覚剤は脳セロトニン5-ヒドロキシトリプタミン2A（5-HT_{2A}）受容体における、特に重要なものは第V層における新皮質錐体細胞の先端樹状突起状に発現した当該受容体における、アゴニスト又は部分的アゴニストであるものの、シグマ-1受容体等の他の受容体にもより低い親和性で結合する、というのがコンセンサスである。いくつかの有用な齧歯類モデルが長年に

わたって開発されてきて、脳内におけるセロトニン5-HT_{2A}受容体の活性化の神経化学的相関を解明する助けとなっており、また、幻覚剤によって直接影響されるキーとなる脳領域を同定するために種々のイメージング技術が用いられてきた。

【0006】

幻覚剤は迅速な作用発現と、その急性の影響の後のずっと後の持続性効果の両方を有し、これには気分及び脳機能の変化が含まれる。長く続く効果は幻覚剤の有する特有の受容体親和性に起因し得、このことは、脳の活性を調節するのに働く神経調節系を通じての神経伝達、つまり神経可塑性、に影響を与え、そして、細胞生存を促し、神経保護的であり、脳神経免疫系を調節する。これらの長期的な神経調節的变化につながるメカニズムは、エピジェネティック修飾、遺伝子発現変化、並びにシナプス前及びシナプス後の受容体密度の調節にリンクしている。これらの、以前には研究が十分になされていなかった、幻覚剤は、新世代の神経治療学を提供しうる可能性を有しており、そこでは、治療に抵抗性の精神疾患及び神経性疾患、例えば抑うつ、外傷後ストレス障害、認知症、及び嗜癖、が減弱された薬理学的リスクプロファイルで治療可能となりうる。

【0007】

幻覚剤は危険だという一般的認識が存在するが、生理的安全性の観点からは、それらは中枢神経系（CNS）薬の最も安全な既知のクラスの一つである。幻覚剤は嗜癖を引き起こさず、LSD、シロシビン、又はメスカリン等（スキーム1）の古典的な幻覚剤の典型的な用量の摂取の後に過剰摂取による死は起きない。予備的なデータでは、ヒトにおける幻覚剤の投与は、効果と、安全性を最大化するために適切に対処する必要がある潜在的な有害反応との独特なプロファイルを生じた。安全性の主たる懸念は、その性質が、生理学的なものではなく主に心理学的なものである。身体的な影響はばらつくものの、比較的低度（relatively insignificant）なものであり、これは強力な心理的效果を引き起こす用量においてすらそうである。シロシビンは、制御されたセッティングで投与された場合、一過性で遅延した頭痛を引き起こし、発生、継続時間、及び重篤度は用量に関連して増加することがしばしば報告されてきた[Johnson et al., Drug Alcohol Depend, 2012, 123(1-3):132-140]。幻覚剤を繰り返し投与すると、タキフィラキシーとして知られる非常に急速な耐性の発達が起こることが見出されており、これは、部分的には5-HT_{2A}受容体によって媒介されると考えられている現象である。実際、いくつかの研究では、幻覚剤に対する急速な耐性は5-HT_{2A}受容体の下方制御に相関していることが示されている。例えば、LSDの毎日投与はラット脳において5-HT_{2A}受容体密度を選択的に減少させた[Buckholtz et al., Eur. J. Pharmacol., 1990, 109:421-425, 1985; Buckholtz et al., Life Sci. 1985, 42:2439-2445]。

10

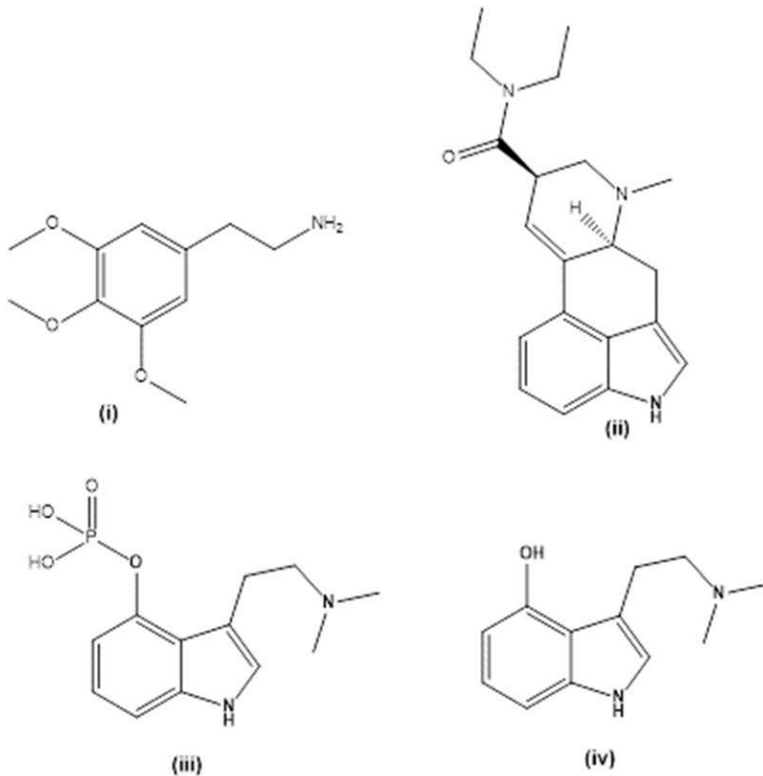
20

30

40

50

【化 1】



スキーム 1：メスカリン (i)、LSD (ii)、シロシビン (iii)、及びシロシン (iv) の化学構造

【0008】

古典的幻覚剤及び解離性幻覚剤は、現在利用可能ないかなる治療とも異なり、急速に開始する抗うつ効果及び抗嗜癮効果を有することが知られている。無作為化された臨床対照研究により、古典的幻覚剤が有するヒトにおける抗うつ効果及び抗不安効果が確認された。ケタミンも、ヒトにおけるよく確立された抗うつ効果及び抗嗜癮効果を有しており、これは主にケタミンが有するNMDAアンタゴニストとしての働きを通じてのものである。イボガインは臨床前研究において強力な抗嗜癮能力を示しており、ロバストなヒト試験における効能を決定するため、治験の初期ステージにある[Barsuglia et al., Prog Brain Res, 2018, 242:121-158; Corkery, Prog Brain Res, 2018, 242:217-257]。

【0009】

シロシビン (4-ホスホリルオキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (iii、スキーム 1)) は、 $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ の化学式を有する。これはトリプタミンであって、シビレタケ種のマッシュルームにおける主要な精神賦活性成分のうちの 1 つである。シロシビンは 1957 年に Hofmann によってシビレタケマッシュルームから最初に単離され、その後 1958 年に Hofmann によって合成され[Passie et al. Addict Biol., 2002, 7(4):357-364]、1960 年代初頭～中頃から、米国において 1970 年、ドイツにおいて 1980 年代に規制医薬品スケジュール掲載されるまでの期間、精神科及び心理学的研究において及び心理療法に用いられた[Passie 2005; Passie et al., Addict Biol., 2002, 7(4):357-364]。シロシビンの効果を探求する研究は 1990 年代中頃に再開され、シロシビンは現在、セロトニン作動性幻覚薬の効果の研究における使用のための好ましい化合物である[Carter et al. J. Cogn. Neurosci., 2005 17(10):1497-1508; Gouzoulis-Mayfrank et al. Neuropsychopharmacology 1999, 20(6):565-581; Hasler et al, Psychopharmacology (Berl) 2004, 172(2):145-156]。このことはおそらく、シロシビンが作用持続時間が短く、LSD よりも悪評高くないからである。このクラスの他の構成員と同様に、シロシビンは、感情不安定性等の、知覚、認知、及び感情におけるときどきは重度である変化を誘導する。

【0010】

ヒト及びその他の哺乳類において、シロシピンは活性代謝物であるシロシンあるいは4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (i v、スキーム1) へと変換される。シロシンはおそらく、ヒト及び非ヒト動物におけるシロシピンの主観的影響及び心理学的影響のうちのほとんどを、部分的又は完全に生み出す。最近、ヒトでのシロシピン研究により、シロシピン及びシロシンの5-HT_{2A}活性が確認され、このことは5-HT_{2A}活性を通じてのドーパミンに対する間接的効果及び他のセロトニン受容体における可能な活性についてのいくつかのサポートを与える。実際、幻覚剤の作用における他の受容体の関与についての最も一貫性のある発見は5-HT_{1A}受容体である。このことは、この受容体において顕著な親和性及び機能的効力を一般に有するトリプタミン及びLSDの場合に特に当てはまる。5-HT_{1A}受容体が皮質錐体細胞上で5-HT_{2A}受容体と共局在することが知られている[Martin-Ruiz et al. J Neurosci. 2001, 21(24):9856-986]。そこでは、これら2つの受容体のタイプは逆の機能的効果を有する[Araneda et al. Neuroscience, 1991, 40(2):399-412]。

10

【0011】

5-HT_{2A}受容体及び他の5-HT₂受容体ファミリー構成員の正確な役割は扁桃体についてはよく分かっていないものの、5-HT_{2A}受容体が感情反応において重要な役割を果たし、5-HT_{2A}アゴニスト幻覚剤の作用において検討すべき重要なターゲットであることは明らかである。実際、既知の5-HT_{2A}アゴニストの大半はヒトで幻覚作用を生み出し、シロシピン-LSD間のように、齧歯類は1つの5-HT_{2A}アゴニストから他の5-HT_{2A}アゴニストへと一般化する[Aghajanian et al., Eur J Pharmacol., 1999, 367(2-3):197-206; Nichols et al., J Neurochem., 2004, 90(3):576-584]。シロシピンはラットの受容体に対するよりもヒトの5-HT_{2A}受容体に対してより強い親和性を有し、5-HT_{2A}受容体と5-HT_{2C}受容体の両方についてLSDよりも低いK_iを有する。さらに、ラットにおける一連の薬物識別試験からの結果は、5-HT_{1A}アンタゴニストではなく5-HT_{2A}アンタゴニストが、ラットがシロシピンを認識するのを防止した[Winter et al., Pharmacol Biochem Behav., 2007, 87(4):472-480]。LSD及びシロシピンの毎日投与はラット脳における5-HT₂受容体密度を減少させる。

20

【0012】

1960年代及び1970年代における臨床研究は、シロシピンが「知覚、気分、及び思考における顕著な変化、時間、空間、及び自身の経験における変化」等の主観的症状を有する変化した意識状態を生み出すことを示した。シロシピンは選択的心理障害の疾病原因の理解のための実験研究において用いられ、心理療法的能力を示した[Rucker et al., Psychopharmacol., 2016, 30(12):1220-1229]。シロシピンは幻覚を生み出す娯楽的薬物として次第に人気になり、結局1970年にスケジュール1の規制薬物に分類された。幻覚剤の乱用に対する恐れはこの領域で行われる研究の大きな減少につながり、これは1990年代までそうだった。1990年代には、安全な投与のための条件が確立され、シロシピンのヒトでの研究が復活した[Johnson et al., Psychopharmacol., 2008, 22(6):603-620]。今日では、シロシピンは、その相対的な安全性、ほどほどに長い活性持続時間、及び対象における良好な吸収のため、ヒトでの研究における最も広く用いられている幻覚剤の1つである。最近の研究は、神経症性障害、アルコール依存、病状末期のがん患者における抑うつ、強迫性障害、嗜癖、不安、外傷後ストレス障害、及びさらには群発頭痛においてさえ、様々な低度の成功を示してきたため、シロシピンについての強い研究及び治療可能性が依然として存在する。シロシピンは、精神障害の新たな治療の開発のための精神病モデルとしても有用である[Dubovyk and Monahan-Vaughn, ACS Chem. Neurosci., 2018, 9(9):2241-2251]。

30

40

【0013】

この分野での最近の発展は臨床研究の分野で起こり、そこでは、治療抵抗性の大うつ病性障害及びがん関連心理社会的苦悩を有する患者におけるシロシピン補助心理療法の、い

50

くつかの二重盲検プラセボ対照第2相試験が不安及び抑うつに対して先例の無いポジティブな軽減を示した。シロシビン補助心理療法の2つの最近の小規模パイロット試験でも、アルコール嗜癖及びニコチン嗜癖の両方を治療する上でのポジティブな利益が示された。最近では、幻覚剤の投与後のヒトにおけるインビボ脳イメージングのために血中酸素レベル依存磁気共鳴機能画像法及び脳磁気造影法が用いられてきており、結果は、静脈内投与されたシロシビン及びLSDが脳のデフォルトモードネットワークの領域における振動パワーの減少を生み出したことを示している[Nichols DE. Pharmacol Rev., 2016 68(2):264-355]。

【0014】

陽電子放出断層撮影(PET)を用いた予備的な試験は、健康な参加者においてシロシビン摂取(経口で15又は20mg)が前頭におけるグルコースの絶対代謝速度を増加させ、他の皮質領域において並びに線条体及び辺縁系皮質下構造においてはより少ない程度に増加したことを示し、このことは、シロシビンの鍵となる行動上の効果のいくつかは前頭皮質が関わることを示唆している[Gouzoulis-Mayfrank et al., Neuropsychopharmacology, 1999, 20(6):565-581; Vollenweider et al., Brain Res. Bull. 2001, 56(5):495-507]。5HT2Aアゴニズムは古典的な幻覚剤の主たる作用であると広く認識されているが、シロシビンは広範囲の他の前シナプス及び後シナプスセロトニン及びドーパミン受容体への、並びにセロトニン再取り込み輸送体への、より弱い親和性を有している[Tyler et al., Eur. Neuropsychopharmacol. 2014, 24(3):342-356]。シロシビンは5HT1A受容体を活性化し、このことは抗うつ／抗不安効果に寄与しうる。

【0015】

抑うつ及び不安は、世界中における最も一般的な精神障害のうちの2つである。抑うつは、気分障害並びにその他の症状、例えば無快感症、精神運動性愁訴、罪の感覚、注意欠如、及び自殺傾向、のエピソードによって特徴付けられる多面的状態であり、これらの症状は全て、重篤性に幅がある。世界保健機関によると、主流の抗うつ剤の発見は抑うつ管理に大きな革命を起こしたが、依然、約60%までの患者は不十分に治療されているままである。これはしばしば、薬の遅延治療効果(一般的に治療開始から6週)、服薬非遵守につながる副作用、又は元々そうした薬に非応答性であるためである。同様に、不安障害は強烈な心理社会的苦悩及びサブタイプに依存するその他の症状により特徴付けられる病因学的に複雑な障害の集合である。生命を脅かす疾患に関連する不安は、幻覚剤補助療法の点で研究された唯一の不安サブタイプである。この形の不安は、がんなどの生命を脅かす疾患と診断された個人のうち40%までに影響する。これは、不快な感覚又は緊張という身体的症状を伴う、将来の危険又は不運に関する心配として現れ、しばしば抑うつと共在する。これには、低下した生活の質、減少した治療アドヒアランス、延長した入院、増加した能力障害、及び無希望が付随し、これらは総体として減少した生存率に寄与する。薬理的及び心理社会的介入はこのタイプの不安に対処するために一般的に用いられているが、それらはしばしば満足のいく感情上の救済を与えるのに失敗するというように、その効能は混合性に限られたものである。幻覚剤補助療法の使用についての最近の関心は、従来の方法では非効率的に対処されている抑うつ及び不安を有する患者に対する有望な代替策を表しうる。

【0016】

一般に、幻覚剤治療モデルは、経口で有効な薬剤を投与して幻覚剤の種類により4~9時間続く神秘的経験を誘導することからなる[Halberstadt, Behav Brain Res., 2015, 277:99-120; Nichols, Pharmacol Rev., 2016, 68(2):264-355]。このことは、参加者が困難な感情及び状況を克服及び統合することを可能とし、持続的な抗うつ効果及び抗不安効果につながる。シロシビン及びLSDなどの古典的幻覚剤は有力な候補として現在研究されている。古典的幻覚剤を用いた、生命を脅かす疾患に付随する抑うつ及び不安の治療のための1つの試験では、支持的セッティングにおいて、シロシビン及びLSDが顕著で持続性の抗うつ効果及び抗不安効果を一貫して生み出したことが見られた

。

【0017】

幻覚剤治療は一般によく耐容され、持続する悪影響が無い。その作用メカニズムについては、それはセロトニン受容体アゴニズムを通して生化学的に、また、心理的柔軟性に寄与する有意義なサイコスピリチュアルな経験を生み出すことによって心理学的に、自らの主要な治療効果を媒介する。不安及び気分障害のための現在の治療の成功率が限られていること、並びにこれらの状態に付随する高い罹患率を考慮すると、従来の方法では不十分にしか対処されなかった患者において幻覚剤が症状軽減を与える可能性が存在する。

【0018】

さらなる新たに生じた臨床研究及びエビデンスは、幻覚剤補助療法は難治性薬物使用障害及びメンタルヘルス状態についての代替的な治療としての可能性を示し、既存の手法が限られた成功しか産まなかったクライシスにおける重要なツールとなりうる。過去25年間に発行された治験についての最近の体系的レビューは古典的幻覚剤の抗うつ、抗不安、及び抗嗜癮効果のいくつかについて概説している。それらのなかで、LSD療法の無作為化比較対照試験のメタ分析及びアルコール使用障害を治療するためのシロシビン補助療法の最近のパイロット試験からの知見は勇気づけられるものであった[dos Santos et al., Ther Adv Psychopharmacol., 2016, 6(3):193-213]。同様に勇気づけられることとして、タバコ使用障害に対するシロシビン補助療法についての最近のパイロット試験からの知見があり、当該試験は6ヶ月の追跡では80%の禁煙率、12ヶ月の追跡では67%の禁煙率を示し[Johnson et al., J Drug Alcohol Abuse, 2017, 43(1):55-60; Johnson et al., Psychopharmacol. 2014, 28(11):983-992]、そのような割合はタバコ禁煙文献に記載されたいずれよりも顕著に高いものである。特筆すべきこととして、シロシビンセッションから生み出される神秘的種類の体験は、ポジティブな治療成績と顕著に相関していた。これらの結果は、治療抵抗性抑うつ及び終末期不安に対するシロシビン補助療法の有効性についての支持を与える最近の治験からの急増するエビデンスとも合致する[Carhart-Harris et al. Neuropsychopharmacology, 2017, 42(11):2105-2113]。オピオイド使用障害（OUD）に対する幻覚剤補助療法の潜在的な利益についての研究が現れ始めており、累積しつつあるエビデンスはこの線での調査を進める必要を支持している。先の無作為化治験から利用可能なエビデンスはOUDの治療についての有望な役割を示唆している：ヘロイン嗜癮に対して高用量のLSD補助療法を受けている参加者及び高用量のケタミン補助療法を受けている参加者においては、対照と比較してより高い割合での禁断が長期追跡において観察された。最近では、4万4千人による米国での大規模な集団試験では、幻覚剤の使用は、次の年において、DSM-IV評価基準での定義によれば40%低下したオピオイド乱用リスク及び27%低下したオピオイド依存性リスクを伴ったことが見られた[Pisano et al., J Psychopharmacol., 2017, 31(5):606-613]。同様に、幻覚剤使用の保護的な緩和効果が、社会的に取り残された女性の間での処方オピオイド使用と自殺リスクとの間の関係において見られた[Argento et al., 1664871789754_1, 2018, 32(12):1385-1391]。古典的な幻覚剤を用いた場合のこれらの予備的な知見の見込みにもかかわらず、幻覚剤の毒性の可能性を考えると、それがオピオイドクライシス反応に対していかなる貢献をし得るのか決定するためにさらなる研究が保証される。一方、心理障害及び薬物使用障害の治療についてのシロシビンの安全性及び効能についての成長を続けるエビデンスは、OUDに対する新規の介入としてのシロシビンの使用についてのさらなる臨床的検討の動機を与えることを助けるものとなる。

【0019】

幻覚剤の通常用量は睡眠障害をも改善する。睡眠障害は抑うつ患者において高度に広がっており、抑うつ患者のうち80%超が睡眠の質が良くないことの愁訴を有している。睡眠症状はしばしば第一選択治療では解決できず、再燃及び再発のより大きなリスクを伴う。興味深いことに、睡眠問題はしばしば他の抑うつ症状の前に現れ、再発抑うつにおける

10

20

30

40

50

エピソードの発生より前に主観的な睡眠の質が悪化する。悪い睡眠スコア及びより高いうつ症状スコアに対する増加した機能的結合性を有する脳領域は、感情のプロセッシングに参与する領域である前頭前野及び辺縁系領域を含む。健康な参加者における睡眠の妨害は、気分、感情評価プロセス、及び感情的刺激に対する脳の反応性に睡眠が実際に参与していることを示した。マイナスの気分の増加、及び、気分とは独立して起こる、中性の刺激を誤ってマイナスのものとラベルしてしまうことは、例えば1つの試験において示され、他の試験ではマイナスの刺激及びプラスの刺激の療法に対する辺縁系脳領域における増幅された反応性が示された。睡眠の間の脳波記録（EEG）上の脳活動を評価した2つの他の試験では、LSD等の幻覚剤が睡眠パターンに良い影響を与えることが示された。加えて、一晚を部分的に、あるいは完全に一晚睡眠を剥奪することは、クロック遺伝子の発現の改変を通じて概日リズムをリセットすることにより示唆される抑うつ症状を緩和することが示されている。幻覚剤の一回投与は睡眠／覚醒サイクルの基底となる生物学的時計のリセットを生じ、それにより抑うつの人々における認識－感情プロセスを増強し、しかも幸福感を改善し、健康な個人において気分を向上することがさらに示唆されている[Kuy pers, Medical Hypotheses, 2019, 125:21-24]。

10

【0020】

重篤又は末期の病気及び関連する精神的病を有する患者における幻覚剤処置の治療的使用を研究した1960年～2018年の治験の体系的メタ解析では、幻覚剤による治療（ほとんどのものはLSDによる）はがんに関係した抑うつ、不安、及び死への恐怖を改善し得ることが見出された。2011年～2016年には4つの無作為化比較対照試験が発行され、これらはほとんどがシロシビン治療を用いたものであり、そこでは、幻覚剤補助療法は、がんに関係した心理的及び実存的苦悩における迅速で強靱な持続性の改善を生み出すことができることが示された[Ross S, Int Rev Psychiatry, 2018, 30(4):317-330]。したがって、腫瘍学及び緩和ケアの分野における幻覚剤の使用はいくつかの理由で興味をそそる。第1に、がん又はその他の生命を脅かす病気に直面した多くの患者は、人生における意義あるいは目的の喪失に関係した重大な実存的苦悩を経験し、この苦悩には、絶望感、墮落、無力感、知覚される重荷感（burdensomeness）、及び早まった死への希求が伴いうる。これらの特徴は、しばしば、臨床的に有意な不安及び抑うつの核に位置するものでもあり、この患者集団における生活の質を大きく減じうる。それらの形態の苦痛を軽減することは、緩和ケアの中心的目標に含まれるべきである。したがって、がんに関係した実存的苦悩に対するいくつかのマニュアル化された心理療法が近年開発され、尊厳及び意義の形成に重きを置いている。しかし、現在のところ実存的苦悩それ自体に対する薬理的介入は存在せず、がんを有する患者においてうつ症状に対する利用可能な薬理的治療はプラセボに対する優位性を示していない。これらの状態に対するさらなる効果的な治療への必要性が依然として存在する[Rosenbaum et al., Curr. Oncol., 2019, 26(4): 225-226]。

20

30

【0021】

口語ではマイクロドージングと称される、シロシビン及びLSD等の幻覚剤についての新たな投薬パラダイムに対する大きくなり続ける関心が近年、存在してきた。このパラダイムでは、認識用量未満（sub-perceptive）の用量のセロトニン作動性幻覚剤－これは完全な用量のおよそ10%以下である－が、毎日1回、2日毎、又は3日毎等というより一貫した基礎で服用される。この投薬パラダイムは薬理的ケアにおける現在の標準とより一貫性があるだけでなく、アルツハイマー病及びその他の神経変性疾患、注意欠陥障害、注意欠陥多動性障害等の特定の状態について、並びに、高齢者、若齢者、及び幻覚剤補助療法を恐れている又はこれに反対している患者等の特定の患者集団について、特に利益をもたらしうる。さらに、この手法は、認知障害を管理し、神経変性を防止するのに特によく適している可能性がある。例えば、幻覚発現用量と関連した古典的な震え（wet dog shake）行動反応を誘発する閾値未満のシロシビン投薬の後に、注意力が低く、やる気も低いラットの亜集団は5選択反応時間（5 choice serial reaction time）及びプログレッシブ比課題（progressive ratio tasks）のそれぞれについて改善した成績

40

50

を示した(Blumstock et al., WO 2020/157569 A1)。同様に、5HT_{2A}アゴニストの幻覚発現用量での患者の治療は、増加した脳由来神経栄養因子(BDNF)及びmTOR経路の活性化を伴い、これらは、神経可塑性を促進すると考えられ、また、認知症及びその他の神経変性障害の治療のための分子標的として働くとの仮説が作られている(Ly et al. Cell Rep., 2018, 23(11):3170-3182)。さらに、いくつかのグループは、低い、幻覚を発現せず、また精神異常を発現しない用量の5HT_{2A}アゴニストも類似の神経保護効果及び増加した神経可塑効果(神経可塑性産生剤(neuroplastogens))並びに減少した神経炎症を示すことを示したが、このことは、神経変性疾患及び神経発達疾患の両方及び慢性障害において利益となりうる((Manfredi et al., WO 2020/181194, Flanagan et al., Int. Rev. Psychiatry, 2018, 13:1-13; Nichols et al., 2016, Psychedelics as medicines; an emerging new paradigm))。この、繰り返しの、より低い用量のパラダイムは、これらの化合物の有用性をさらなる適応症に拡張し得、ウェルネス用途にも有用であることを示しうる。

10

20

30

40

50

【0022】

精神病は、しばしば、幻覚様経験、妄想的思考、及び支離滅裂な思考により特徴付けられる心の異常な状態と称される。さらに、この状態は社会的認知における障害、不適切な感情表出、及び奇異な行動を伴う。ほとんどの場合、精神病は精神障害の一部として発生し、中でも、精神病は統合失調症の不可分の部分を表している。精神病は、病気の最もfloridな相に相当する。患者における精神病の最も初めの現れは、初期発症(first-episode)精神病と称される。これは、当該疾患の慢性的確立に向けての重要な移行段階を反映するもので、おそらくは、診断された患者に見られる進行性の構造的及び機能的異常により媒介される[ACS Chem. Neurosci. 2018, 9, 2241-2251]。定期的に投与される、幻覚剤の低く、幻覚発現性でない用量(マイクロドージング)は統合失調症及び精神病の症状を減少させることができることを、事例エビデンスは示唆している。

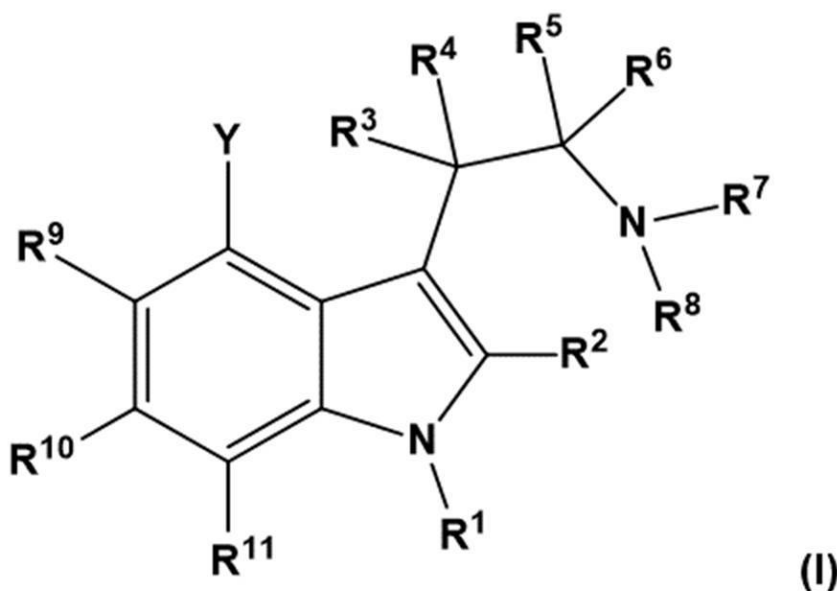
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0023】

本願は、一般構造式(I)を有する化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを含む。

【化2】



ここで、R¹は水素、C₁～C₃アルキル、C₁～C₆アルキレンP(O)(OR^{1,2})₂、C(O)R^{1,2}、CO₂R^{1,2}、C(O)N(R^{1,2})₂、S(O)R^{1,2}、及びS

O_2R^{12} から選択され；

$R^2 \sim R^6$ は、水素及び $C1 \sim C6$ アルキルから独立に選択され；

R^7 及び R^8 は、水素、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ アルキル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルケニル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルキニル、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから独立に選択され、又は、

R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共に、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の追加的環ヘテロ部分を任意に(optionally)含む 3 員～7 員のヘテロ環を形成し、

ここで、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環は、それぞれ、さらに任意に(optionally)、ハロゲン、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～6 員のヘテロ環から選択される置換基で置換され；

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択され、ここで、前記 $C1 \sim C6$ アルキル基、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル基、 $C2 \sim C6$ アルケニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル基、 $C2 \sim C6$ アルキニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル基、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基で置換され、また、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環はそれぞれ、さらに任意に(optionally)、ハロゲン、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～6 員のヘテロ環から選択される置換基で置換され；

Y はハロゲン及び $X-A$ から選択され；

X は O 、 NR^{13} 、 S 、 $S(O)$ 、及び SO_2 から選択され；

A は水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C1 \sim C6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C1 \sim C6$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルキレン $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、 $C1 \sim C6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレンアリール、 $C1 \sim C6$ アルキレンヘテロアリール、 $C(O)Q'$ 、 CQ_2Q' 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $S(O)Q'$ 、及び SO_2Q' から選択され

ここで、 Q' は、 $C1 \sim C20$ アルキル、 $C1 \sim C20$ ハロアルキル、 $C2 \sim C20$ アルケニル、 $C2 \sim C20$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C20$ アルキニル、 $C2 \sim C20$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 $C1 \sim C20$ アルキル基、 $C2 \sim C20$ ハロアルキル基、 $C2 \sim C20$ アルケニル基、 $C2 \sim C20$ ハロアルケニル基、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル基、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 CO_2R^{13} 、 SR^{13} 、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環から独立に

10

20

30

40

50

選択される1つ又は複数の置換基で置換され、及び／又はC1～C6アルキルで又はC2～C6アルキレンで同じ炭素原子上で二置換されてC3～C7シクロアルキル環を形成し、また、前記C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環のそれぞれは、各々、C1～C3アルキル及びC1～C3ハロアルキルから選択される置換基でさらに任意に(optionally)置換されており；

各R^{1 2}は、水素、置換又は無置換のC1～C6アルキル、置換又は無置換のC2～C6アルケニル、置換又は無置換のC2～C6アルキニル、置換又は無置換のC1～C6ハロアルキル、置換又は無置換のC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のC3～C7ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、置換又は無置換のC1～C6アルキレンC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のC1～C6アルキレンC3～C7ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のC1～C6アルキレンアリール、及び置換又は無置換のC1～C6アルキレンヘテロアリールから独立に選択され；

各R^{1 3}は、水素、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR^{1 4}から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、ここで、前記C1～C6アルキル基、C1～C6ハロアルキル基、C2～C6アルケニル基、C2～C6ハロアルケニル基、C2～C6アルキニル基、C2～C6ハロアルキニル基、C3～C7シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基はCN、OR^{1 4}、N(R^{1 4})₂、及びSR^{1 4}から独立に選択される1つ又は複数の置換基により任意に(optionally)置換され、ここで、前記C3～C7シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、CO₂R^{1 4}、C(O)N(R^{1 4})₂、SO₂R^{1 4}、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR^{1 4}から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基でさらに任意に(optionally)置換され、

R^{1 4}は、水素、置換又は無置換のC1～C6アルキル、置換又は無置換のC2～C6アルケニル、置換又は無置換のC2～C6アルキニル、置換又は無置換のC1～C6ハロアルキル、置換又は無置換のC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから選択され；そして、

ここで、全ての利用可能な水素原子は、任意に(optionally)、ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は、任意に(optionally)、その代替的同位体によって置き換えられ、

ただし、R¹はC1～C6P(O)(OR^{1 2})₂であり、かつ、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、及びR¹⁴、Q'、X、Y、並びにAは、式(I)について上記で定義されたとおりであるか；あるいは

YはX-Aであり、ここでAはC1～C6アルキレンP(O)(OR^{1 2})₂、C1～C6アルキレンC3～C7シクロアルキル、C1～C6アルキレンC4～C6シクロアルケニル、C1～C6アルキレンヘテロシクロアルキル、C1～C3アルキレンアリール、C1～C6アルキレンヘテロアリール、C(O)Q'、CO₂Q'、C(O)N(Q')₂、S(O)Q'、及びSO₂Q'から選択され、かつ、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、及びR¹⁴、Q'並びにXは式(I)について上記で定義されたとおりである。

【0024】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物並びにその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物及び／又はプロドラッグは、重水素で同位体濃縮されている。いくつかの実施形態では、A、X、Q'、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹

、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} のうちの1つ又は複数は、1つ又は複数の重水素を含むか、あるいはA、X、Q'、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} のうちの1つ又は複数は重水素である。

【0025】

あるさらなる実施形態では、本願化合物は医薬として用いられる。したがって、本願は、医薬としての使用のための本願化合物をも含む。

【0026】

本願は、生物学的サンプルにおけるあるいは患者における細胞内のセロトニン受容体を活性化する方法であって、有効量の1種又は複数種の本願化合物を前記細胞に投与することを含む方法、を含む。

10

【0027】

本願は、精神疾患の治療を必要とする対象に、治療有効量の1種又は複数種の本願化合物を投与することを含む、精神疾患を治療する方法も含む。

【0028】

本願は、精神疾患の治療を必要とする対象に、治療有効量の1種又は複数種の本願化合物を投与することを含む、精神疾患を治療する方法も含む。

【0029】

本願は、中枢神経系疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態を治療する方法であって、前記治療を必要とする対象に治療有効量の1種又は複数種の本願化合物を投与することを含む、前記方法をも含む。

20

【0030】

本願はさらに、本願化合物を調製する方法も提供する。一般的プロセス及び具体的プロセスは、以下でより詳細に説明され、また、後述の実施例で記載される。

【0031】

本願のその他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明及び具体例は、本願の実施形態を示すものではあるものの、例示として与えられるのみであって、特許請求の範囲はこれらの実施形態により制限されず、開示全体と整合する最も広い解釈が与えられるべきことは理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0032】

本願の実施形態は添付の図面を参照して以降でより詳細に記載される。ここで、

30

【0033】

【図1】図1は、雄のC57BL/6マウスにおける頭部痙攣反応(head-twitch response) (HTR) に対する、式Iの例示化合物であるI-28の種々の用量が及ぼす影響を示すグラフである。マウスは経口(PO)ルートで化合物I-28 (1~100mg/kg)で処置され(一用量あたりN=6匹のマウス)、頭部痙攣の総数を1時間の期間にわたり記録した。データは平均±平均の標準誤差(SEM)で表す。5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される頭部痙攣の誘導は、それらが有する幻覚剤効果の行動的代理(behavioural proxy)を表すと考えられる。

【0034】

40

【図2】図2は、雄のC57BL/6マウスにおける頭部痙攣反応(head-twitch response) (HTR) に対する、式Iの例示化合物であるI-45の代謝物(MSP=1007)の種々の用量が及ぼす影響を示すグラフである。マウスは皮下注射(SC)ルートで化合物MSP-1007 (0.03~10mg/kg)で処置され(一用量あたりN=6匹のマウス)、頭部痙攣の総数を1時間の期間にわたり記録した。データは平均±平均の標準誤差(SEM)で表す。5-HT_{2A}受容体アゴニストにより誘発される頭部痙攣の誘導は、それらが有する幻覚剤効果の行動的代理(behavioural proxy)を表すと考えられる。

【発明を実施するための形態】

【0035】

50

I. 定義

他に断りが無い限り、このセクション及び他のセクションに記載された定義及び実施形態は、それらが適している本開示に記載の本願の全ての実施形態及び態様に適用可能であることが意図される。このことは当業者が理解するであろう。

【0036】

本開示に記載される「本願の化合物」（単数若しくは複数）又は「本出願の化合物」（単数又は複数）等々は、式（I）の化合物及び式（I-A）～（I-E）の化合物、並びにそれらの医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグを指す。

【0037】

本開示に記載される「本願の組成物」（単数若しくは複数）又は「本出願の組成物」（単数又は複数）等々は、本願の化合物の1種又は複数種を含む組成物、例えば医薬組成物、を指す。

10

【0038】

本開示において用いられる用語「及び／又は」は、列挙されたものが個別に又は組み合わせで、存在する又は用いられることを意味する。実質的に、この用語は、列挙されたもののうちの「少なくとも1つ」あるいは「1つ又は複数」が用いられる又は存在することを意味する。医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／又は（若しくは）プロドラッグについての、この用語「及び／又は（若しくは）」は、本願の化合物が個別の塩、溶媒和物、及びプロドラッグとして存在すること、並びに、本願の化合物の例えば溶媒和物の塩という組み合わせとして存在すること、を意味する。

20

【0039】

本願で用いられる場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、そうではないことを文脈が明らかに指示している場合以外は、複数の対象物も含む。例えば、「a 化合物」を含む実施形態は、1種類の化合物を有するある態様、あるいは2種以上の追加的化合物を有するある態様を提示するものと理解すべきである。

【0040】

本願及び請求項において用いられる場合、「含む」（comprising）（及び、含む（comprising）の任意の語形、例えば「含む」（三人称単数に付随するs有り又は無し）、「有する」（having）（及び、有する（having）の任意の語形、例えば「有する」（三人称単数に付随するs有り又は無し）、「含む」（including）（及び、含む（including）の任意の語形、例えば「含む」（三人称単数に付随するs有り又は無し））、並びに「含む」（containing）（及び、含む（containing）の任意の語形、例えば「含む」（三人称単数に付随するs有り又は無し））の語は、包含的で開放しており、追加の、記載されていない要素若しくはプロセスステップを排除しない。

30

【0041】

本開示で用いられる用語「からなる」及びその派生形は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの存在を特定し、また、他の、記載されていない特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの存在を排除する閉じた用語であることが意図されている。

【0042】

本開示で用いられる用語「～本質的になる」は、記載された特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップ、並びに、これらの特徴、要素、成分、群、整数、及び／又はステップの基本的かつ新規の特性（単数又は複数）に実質的に影響しないもの、の存在を特定することを意図している。

40

【0043】

「追加的」又は「第2の」成分、例えば追加的若しくは第2の化合物、を含む実施形態においては、本開示でいう第2の成分とは、それ以外の成分あるいは第1の成分とは化学的に異なる。「第3の」成分は、それ以外の第1及び第2の成分とは異なり、さらなる列挙された若しくは「追加的な」成分は同様に異なる。

【0044】

50

本開示で用いられる用語「適した」（「好適」）は、特定の化合物又は条件の選択が、行すべき特定の合成操作、変換される分子（単数又は複数）が何であるか、及び／又は前記化合物のための特定の用途に依存するが、その選択は、当業者のスキルの十分に範囲内であることを意味している。本開示に記載の全てのプロセス／方法ステップは、示された製品を提供するのに十分な条件の下で行われるものとする。例えば反応溶媒、反応時間、反応温度、反応圧力、反応物比、反応が無水若しくは不活性雰囲気で行われるべきであるかどうか等、全ての反応条件は、所望の生成物の収率を最大化するために変化させることができることを、当業者は理解するであろうし、またそれを行うことは当業者のスキルの範囲内である。

【0045】

本開示で用いられる用語「約」、「実質的に」、及び「おおよそ」は、最終結果が有意には変わらないような被修飾語のずれの合理的な量を意味する。これらの程度に関する用語は、ずれが、該用語が修飾する対象の語の意味を否定しないのであれば、あるいはそうではないことを文脈が当業者に示唆するものでない限りは、修飾対象の語から少なくとも±5%のずれを含むものと解釈されるべきである。

【0046】

本明細書は、当業者によって用いられる多くの化学的用語及び略語を記載する。しかしながら、選択された用語の定義が、明確性及び一貫性のために与えられる。

【0047】

本開示で用いられる用語「溶媒和物」は、適切な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれた、化合物又は化合物の塩若しくはプロドラッグを意味する。適切な溶媒は、投与された投薬量では生理学的に許容可能である。

【0048】

本開示で用いられる用語「プロドラッグ」は、投与後に活性な薬剤に変換される、化合物又は化合物の塩を意味する。

【0049】

本開示で用いられる用語「アルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、直鎖又は分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。着目するアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～C_{n2}」によって表される。したがって、例えば、用語「C₁～6アルキル」（あるいは「C₁～C₆アルキル」）は、1個、2個、3個、4個、5個、又はc個の炭素原子を有するアルキル基を意味し、例えば、ヘキシルアルキル及びペンチルアルキルの同位体のうち任意のもの、また、n-、iso-、sec-、及びtert-ブチル、n-及びiso-プロピル、エチル、並びにメチルを含む。他の例としては、「C₄アルキル」とは、n-、iso-、sec-、及びtert-ブチル、n-及びイソプロピル、エチル、並びにメチルを指す。

【0050】

用語「アルケニル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、直鎖又は分岐鎖の飽和アルキレン基、つまり、その末端のうち2つの上に置換基を含む飽和炭素鎖を意味する。着目するアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～n₂」によって表される。したがって、例えば、用語「C₂～6アルキレン」とは、2個、3個、4個、5個、又は6個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。

【0051】

本開示で用いられる用語「アルキニル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも1つの三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の不飽和のアルキニル基を意味する。着目するアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～n₂」によって表される。例えば、用語「C₂～6アルキニル」は、2個、3個、4個、5個、又は6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。

【0052】

本開示で用いられる用語「シクロアルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他

10

20

30

40

50

の基の一部として用いられる場合であっても、3～20個の炭素原子及び1つ又は複数の環を含む飽和炭素環基を意味する。着目するシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭語「C_{n1}～n₂」によって表される。例えば、用語C₃～10シクロアルキルは、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、又は10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0053】

本開示で用いられる用語「アリアル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、少なくとも1つの芳香族環を含む炭素環基を指し、6～20個の炭素原子を含む。

【0054】

「利用可能な水素原子」又は「利用可能な原子」における用語「利用可能な」とは、置換基によって置き換えることが可能なことが当業者に知られているであろう原子を指す。

【0055】

本開示で用いられる用語「ヘテロシクロアルキル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、3～20個の原子を含む非芳香族環であって、該原子のうちの1つ又は複数がO、S、S(O)、SO₂、及びNから選択されるヘテロ部分であり、残りの原子がCである非芳香族環を少なくとも1つ含む環状基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、飽和でも不飽和(つまり、1つ又は複数の二重結合を含む)でもよい。ヘテロシクロアルキル基が接頭語C_{n1}～n₂又は「n₁～n₂」を含むときには、この接頭語は、対応する炭素環基中における炭素原子の数を表し、ここで、環原子のうち1つ又は複数、好適には1～5個が、O、S、S(O)、SO₂、及びNから選択されるヘテロ部分によって置き換えられ、残りの原子がCである。ヘテロシクロアルキル基は、任意に(optionally)、ベンゾ縮環している。

【0056】

本開示で用いられる用語「ヘテロアリアル」は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、5～20個の原子を含むヘテロ芳香族環であって、該原子のうちの1つ又は複数がO、S、及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がCであるヘテロ芳香族環を少なくとも1つ含む環状基を指す。ヘテロアリアル基が接頭語が接頭語C_{n1}～n₂を含むときには、この接頭語は、対応する炭素環基中における炭素原子の数を表し、ここで、環原子のうち1つ又は複数、好適には1～5個が、上記で規定されたヘテロ原子によって置き換えられている。ヘテロアリアル基は、任意に(optionally)、ベンゾ縮環している。

【0057】

アリアル基、ヘテロアリアル基、ヘテロシクロアルキル基、及びシクロアルキル基を含め、全ての環状基は、1つ又は複数の環(つまり多環式)を含む。環状基が複数の環を含む場合、それら複数の環は縮環していても、橋架けしていても、スピロ縮環していても、結合によって連結していてもよい。

【0058】

本開示で用いられる用語「ベンゾ縮環」とは、ベンゼン環が他の環と縮環している多環式基を指す。

【0059】

第1の環が第2の環と「縮環」しているとは、第1の環と第2の環とが互いの間で2つの隣接する原子を共有していることを意味する。

【0060】

第1の環が第2の環と「橋架け」しているとは、第1の環と第2の環とが互いの間で2つの隣接していない原子を共有していることを意味する。

【0061】

第1の環が第2の環と「スピロ縮環」しているとは、第1の環と第2の環とが互いの間で1つの原子を共有していることを意味する。

【0062】

10

20

30

40

50

用語「ハロゲン」（あるいは「ハロ」）は、単独で用いられる場合であっても、他の基の一部として用いられる場合であっても、ハロゲン原子を指し、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【0063】

本開示で用いられる用語「ハロアルキル」とは、上記で規定されたアルキル基であって、利用可能な水素原子のうち1つ又は複数がハロゲンによって置き換えられたアルキル基を指す。したがって、例えば、「C1～C6ハロアルキル」（あるいは「C1～C6ハロアルキル」）とは、C1～C6の直鎖又は分岐の上記で規定されたアルキル基であって、1つ又は複数のハロゲン置換基を有するアルキル基を指す。

【0064】

本開示で用いられる用語「ハロアルケニル」とは、上記で規定されたアルケニル基であって、利用可能な水素原子のうち1つ又は複数がハロゲンによって置き換えられているアルケニル基を指す。したがって、例えば、「C1～C6ハロアルケニル」（あるいは「C1～C6ハロアルケニル」）とは、C1～C6の直鎖又は分岐の上記で規定されたアルケニル基であって、1つ又は複数のハロゲン置換基を有するアルケニル基を指す。

【0065】

本開示で用いられる用語「ハロアルキニル」とは、上記で規定されたアルキニル基であって、利用可能な水素原子のうち1つ又は複数がハロゲンによって置き換えられているアルキニル基を指す。したがって、例えば、「C1～C6ハロアルキニル」（あるいは「C1～C6ハロアルキニル」）とは、C1～C6の直鎖又は分岐の上記で規定されたアルキニル基であって、1つ又は複数のハロゲン置換基を有するアルキニル基を指す。

【0066】

本開示で用いられる用語「アルコキシ」とは、単独でも組み合わせにおいても、酸素連結原子に連結したアルキル基を含む。

【0067】

本開示で用いられる用語「1つ又は複数の」ものは、リストから選択された単一のもの、並びに、リストから選択された2つ以上のものの混合物、を包含する。

【0068】

本開示で用いられる用語「置換された」は、他に断りが無ければ、着目する基が、ハロゲン、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環、から独立に選択される1つ又は複数の置換基により置換されていることを意味する。

【0069】

本開示で用いられる用語「その代替的同位体」とは、自然界で最も存在度が高い同位体以外の元素の同位体を指す。

【0070】

一般式(I)の化合物並びにその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグにおいては、原子は自らの天然の同位体存在度を示してもよく、あるいは、原子のうち1つ又は複数が同じ原子番号を有しながらも自然界で主に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する特定の同位体について人為的に濃縮されている。本開示は、一般式(I)の化合物並びにその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグの全ての適切な同位体バリエーションを包含するように意図されている。例えば、水素(H)の異なる同位体型は、プロチウム(1H)、重水素(2H)、及びトリチウム(3H)を含む。プロチウムは、自然界に見られる主たる水素同位体である。

【0071】

本開示で用いられる用語「全ての利用可能な原子は任意に(optionally)代替的同位体

10

20

30

40

50

によって置き換えられる」とは、利用可能な原子が、その原子と同じ原子番号を有し、自然界に主に見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する、前記原子の同位体によって任意に(optionally)置換されていることを意味する。

【0072】

用語「化合物」とは、当該化合物、並びに、ある実施形態においては、任意の水和物又は溶媒和物を、それらが安定であるという限りにおいて、指す。水和物とは、水と複合化した化合物であり、溶媒和物とは、溶媒と複合化した化合物であり、この溶媒は有機溶媒又は無機溶媒であってもよい。「安定な」化合物とは、調製及び単離が可能であって、本開示に記載の目的（例えば、対象に対する治療的投与）のために化合物を使用することを可能にするのに十分な期間にわたり、その構造及び性質が本質的に変化しないままであるか、本質的に変化しないようにさせることができる化合物である。本願化合物は、一般式（I）に包含される安定な化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグに限定される。

10

【0073】

用語「医薬的に許容可能な」とは、対象を処置するのに適合することを意味する。

【0074】

用語「医薬的に許容可能なキャリア」とは、医薬組成物、つまり、対象への投与が可能な投薬形態、の形成を可能とするために活性成分と混合される、非毒性の溶媒、分散剤、製剤添加剤（excipient）、アジュバント、又はその他の材料を意味する。

【0075】

用語「医薬的に許容可能な塩」とは、対象を処置するのに適した、又は適合する、酸付加塩又は塩基付加塩を意味する。

20

【0076】

対象を処置するのに適した、又は適合する、酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の非毒性有機又は無機酸付加塩である。

【0077】

対象を処置するのに適した、又は適合する、塩基付加塩は、任意の酸性化合物の任意の非毒性有機又は無機塩基付加塩である。本開示で用いられる用語「保護基」又は「PG」等は、分子の反応性部分を保護又はマスクして、前記分子の異なる部分を操作又は反応させている際に前記分子のそれら反応性部分における副反応を防止する化学的部分を指す。操作又は反応が完了した後に、前記分子の残りの部分を破壊あるいは分解しない条件下で保護基は除去される。適切な保護基の選択は、当業者がなすことができる。多くの従来の保護基が当技術分野で知られており、例えば、"Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, in Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 and in Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)に記載されている。

30

【0078】

本開示で用いられる用語「対象」は、哺乳類を含め動物界の全ての構成員を含み、好適にはヒトを指す。したがって、本願の方法は、ヒトの治療及び獣医学的用途の両方に適用可能である。

40

【0079】

本開示において及び当技術分野でよく知られているように、用語「治療する」又は「治療」とは、臨床結果等の有益な又は所望の結果を得るための手法を意味する。有益又は所望の臨床結果は、1つ又は複数の症状又は状態の軽減又は改善、疾患の程度の低下、疾患の安定化された（つまり、悪化していない）状態、疾患の広がり防止、疾患の進行の遅延又は速度低下、疾患状態の改善又は緩和、疾患の再発の減少及び寛解（部分的であっても完全なものであっても）を含むがこれらに限定されず、また、これらは検出可能なものであっても、検出できないものであってもよい。「治療する」及び「治療」は、治療を受けない場合の期待生存時間と比しての延長された生存時間を意味してもよい。本開示にお

50

いては、「治療する」及び「治療」は、予防的な処置をも包含する。例えば、初期がんを有する対象は進行を防ぐために処置されてもよく、あるいは、寛解期の対象を再発を防止するために本願の化合物又は組成物で処置してもよい。治療方法は、本願の化合物の1種または複数種の治療有効量を対象に投与することを含み、これは任意に(optionally)、単回の投与からなるものであるか、あるいは一連の複数回投与を含む。

【0080】

本開示で用いられる用語「有効量」又は「治療有効量」は、所望の結果を達成するために必要な投薬量及び期間にある、有効な1種又は複数種の本願の化合物の量を意味する。例えば、セロトニン作動性受容体及び下流のセカンドメッセンジャーのアゴニズム又は活性化により媒介されるあるいは処置される疾患、障害、又は状態を治療する文脈においては、有効量とは、例えば、前記1種又は複数種の化合物の投与無しでの活性化と比べて前記活性化を増加させる量である。

10

【0081】

疾患、障害、又は状態を「軽減する」とは、障害を治療しない場合と比べて、疾患、障害、又は状態の程度及び／又は望ましくない臨床所見が減じられる、及び／又は進行の経時変化(time course)が遅くされる又は長くされることを意味する。

【0082】

本開示で用いられる用語「投与された」とは、1種又は複数種の本願の化合物又は組成物の治療有効量を、細胞、組織、器官、又は対象に投与することを意味する。

20

【0083】

本開示で用いられる用語「防止」若しくは「予防」、又はその同義語は、患者が疾患、障害、若しくは状態で苦しめられる危険性若しくは確率、あるいは疾患、障害、若しくは状態に関連した症状を呈するリスク若しくは確率の減少を指す。

【0084】

本開示においては、「疾患、障害、又は状態」とは、セロトニン受容体、例えば5-HT_{2A}、の活性化により治療される又は治療可能な、特に本開示に記載の本願化合物の1種又は複数種等のセロトニン受容体アゴニストを用いて治療される又は治療可能な、疾患、障害、又は状態を指す。

【0085】

本開示で用いられる用語「セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療する」とは、治療対象の疾患、障害、又は状態が、セロトニン作動活性、特にセロトニン作動活性の増加、により影響される、調節される、及び／又は直接であれ間接であれセロトニン作動活性、特にセロトニン作動活性の増加、を含む何らかの生物学的基礎を有する、ことを意味する。これらの疾患は、本願の化合物又は組成物の1種又は複数種により、疾患、障害、又は状態に関連したセロトニン作動活性が刺激されたときに良い方向に反応する。

30

【0086】

本開示で用いられる用語「活性化」は、セロトニン受容体のアゴニズム、部分的アゴニスト、及び正のアロステリック調節を包含する。

【0087】

40

本開示で用いられる用語「5-HT_{2A}」とは、5-HT₂セロトニン受容体のうちの5-HT_{2A}受容体サブタイプを意味する。

【0088】

本開示で用いられる用語「治療剤」とは、対象に投与されたときに薬理学的効果を有する任意の薬又は活性剤を指す。

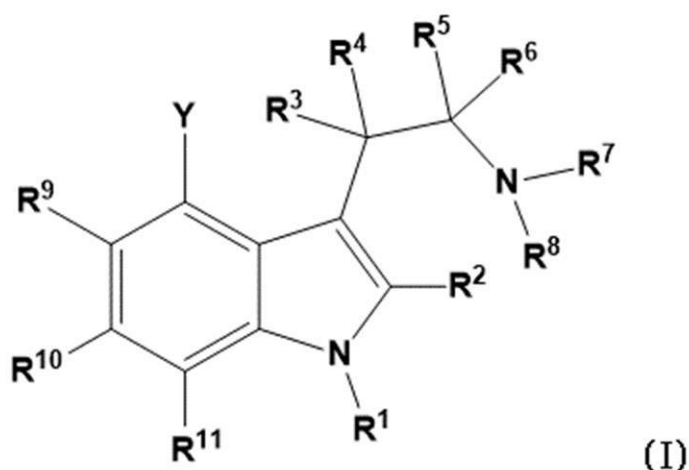
【0089】

II. 化合物

本願は、式(I)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを含む：

50

【化 3】



10

式中、 R^1 は水素、 $C1 \sim C3$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 、及び SO_2R^{12} から選択され；

$R^2 \sim R^6$ は水素及び $C1 \sim C6$ アルキルから独立に選択され；

R^7 及び R^8 は、水素、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ アルキル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルケニル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルキニル、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから独立に選択され、あるいは

20

R^7 及び R^8 は互いの間に存在する窒素原子と共に、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の追加的環ヘテロ構造を任意に(optionally)含む 3 員～7 員のヘテロ環を形成し、

ここで、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環はそれぞれ、ハロゲン、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～6 員のヘテロ環から選択される置換基によってさらに任意に(optionally)置換されていてもよく；

30

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ構造を含む 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択され、ここで、前記 $C1 \sim C6$ アルキル基、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル基、 $C2 \sim C6$ アルケニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル基、 $C2 \sim C6$ アルキニル基、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル基、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基によって置換され、そして、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環は、それぞれ、ハロゲン、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選ばれる 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～6 員のヘテロ環、から選択される置換基によってさらに任意に(optionally)置換され；

40

50

Y はハロゲン及び X - A から選択され；

X は O、 NR^{13} 、S、S(O)、及び SO_2 から選択され；

A は、水素、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニル、C3～C7シクロアルキル、C4～C6シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、C1～C6アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、C1～C6アルキレンC3～C7シクロアルキル、C1～C6アルキレンC4～C6シクロアルケニル、C1～C6アルキレンヘテロシクロアルキル、C1～C3アルキレンアリール、C1～C6アルキレンヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ 、 $\text{CO}_2\text{Q}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}')_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{Q}'$ 、及び $\text{SO}_2\text{Q}'$ から選択され、

ここで、 Q' は、C1～C20アルキル、C1～C20ハロアルキル、C2～C20アルケニル、C2～C20ハロアルケニル、C2～C20アルキニル、C2～C20ハロアルキニル、C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選ばれる1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から選択され、ここで、前記C1～C20アルキル基、C2～C20ハロアルキル基、C2～C20アルケニル基、C2～C20ハロアルケニル基、C3～C7シクロアルキル基、C4～C7シクロアルケニル基、及び3員～7員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 CO_2R^{13} 、 SR^{13} 、C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環から独立に選択される1つ又は複数の置換基によって置換されており、及び／又は、同じ炭素原子上でC1～C6アルキルにより、若しくはC2～C6アルキレンにより二置換されてC3～C7シクロアルキル環を形成しており、前記C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環の各々は、それぞれさらに任意に(optionally)、C1～C3アルキル及びC1～C3ハロアルキルから選択される置換基によって置換され；

各 R^{12} は、水素、置換又は無置換のC1～C6アルキル、置換又は無置換のC2～C6アルケニル、置換又は無置換のC2～C6アルキニル、置換又は無置換のC1～C6ハロアルキル、置換又は無置換のC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のC3～C7ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、置換又は無置換のC1～C6アルキレンC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のC1～C6アルキレンC3～C7ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のC1～C6アルキレンアリール、及び置換又は無置換のC1～C6アルキレンヘテロアリールから独立に選択され；

各 R^{13} は、水素、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C7シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{14} から選ばれる1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、ここで、前記C1～C6アルキル基、C1～C6ハロアルキル基、C2～C6アルケニル基、C2～C6ハロアルケニル基、C2～C6アルキニル基、C2～C6ハロアルキニル基、C3～C7シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{14} 、 $\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 及び SR^{14} から独立に選択される1つ又は複数の置換基によって置換され、また、前記C3～C7シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれ、さらに任意に(optionally)、ハロゲン、 CO_2R^{14} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 SO_2R^{14} 、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C6シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{14} から選ばれる1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基によって置換され、

R^{14} は、水素、置換又は無置換のC1～C6アルキル、置換又は無置換のC2～C6アルケニル、置換又は無置換のC2～C6アルキニル、置換又は無置換のC1～C6ハロアルキル、置換又は無置換のC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから選択され；そして、

全ての利用可能な水素原子は、任意に(optionally)、ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は、任意に(optionally)、その代替的同位体によって置き換えられ、

ただし、 R^1 は $C1 \sim C6P(O)(OR^{12})_2$ であり、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} 、 Q' 、 X 、 Y 、並びに A は、式(I)について上記で定義されたとおりであるか；あるいは、

Y は $X-A$ であり、 A は、 $C1 \sim C6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C1 \sim C6$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルキレン $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、 $C1 \sim C6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレンアリール、 $C1 \sim C6$ アルキレンヘテロアリール、 $C(O)Q'$ 、 $C(O_2Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $S(O)Q'$ 、及び SO_2Q' から選択され、かつ、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} 、 Q' 、並びに X は、式(I)について上記で定義されたとおりである。

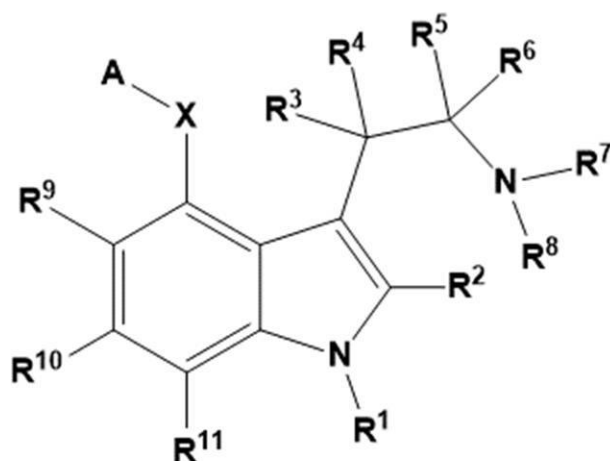
10

【0090】

本願は、式(I)の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを含む：

【化4】

20



式(I)

30

式中：

R^1 は、水素、 $C1 \sim C3$ アルキル、 $-(CH_2)P(O)(OR^{12})_2$ ； $CO(R^{12})$ 、 $COO(R^{12})$ 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $SO(R^{12})$ 、及び $SO_2(R^{12})$ からなる群から選択され；

$R^2 \sim R^6$ は、水素及び低級アルキルからなる群から独立に選択され；

R^7 及び R^8 は、水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールからなる群から独立に選択され、 R^7 及び R^8 は、それらが結合する原子と一緒に、 O 、 S 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} からなる群から選択される1～2個の環員を含む3員～7員のヘテロ環を形成し、ここで、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、 $C1 \sim C3$ アルキル及び $C1 \sim C3$ ハロアルキル、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SR^6 、 SO_2R^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、及び

40

50

$N(R^{13})$ からなる群から選択される 1～2 個の環員を含む 3 員～6 員のヘテロ環からなる群の構成員により置換され、ここで、前記 C1～C6 アルキル、C2～C6 ハロアルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル；

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、C1～C6 アルキル、C1～C6 ハロアルキル、 OR^{13} で置換された C1～C6 アルキル、 SR^{13} で置換された C1～C6 アルキル、 $N(R^{13})_2$ で置換された C1～C6 アルキル、C2～C6 ハロアルキル、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、C1～C6 アルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル、C2～C6 アルキニル、C2～C6 ハロアルキニル、C3～C7 シクロアルキル、並びに O、S、N、及び $N(R^{13})$ からなる群から選択される 1～2 個の環員を含む 3 員～6 7 員のヘテロ環からなる群から独立に選択され、ここで、前記 C1～C6 アルキル基、C1～C6 ハロアルキル基、C2～C6 アルケニル基、C2～C6 ハロアルケニル基、C2～C6 アルキニル基、C2～C6 ハロアルキニル基、C3～C7 シクロアルキル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により置換され、そして、前記 C3～C7 シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、C1～C3 アルキル及び C1～C3 ハロアルキル、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、C1～C6 アルキル、C1～C6 ハロアルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル、C2～C6 アルキニル、C2～C6 ハロアルキニル、C3～C6 シクロアルキル、並びに O、S、N、及び $N(R^{13})$ からなる群から選択される 1～2 個の環員を含む 3 員～6 員のヘテロ環からなる群の構成員により置換され、ここで、前記 C1～C6 アルキル、C2～C6 ハロアルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル；

X は、O、 NR^{13} 、S、SO、及び SO_2 から選択され；

ここで、 R^{12} は、水素、置換又は無置換のアルキル、置換又は無置換のアルケニル、置換又は無置換のアルキニル、置換又は無置換のハロアルキル、置換又は無置換のシクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから選択され；

R^{13} は、水素、C1～C6 アルキル、C1～C6 ハロアルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル、C2～C6 アルキニル、C2～C6 ハロアルキニル、C3～C7 シクロアルキル、 OR^{13} で置換された C1～C6 アルキル、 SR^{13} で置換された C1～C6 アルキル、 $N(HR^{13})$ 、 $N(R^{13})_2$ で置換された C1～C6 アルキル、C2～C6 ハロアルキル、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $COOR^{13}$ 、C1～C6 アルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル、C2～C6 アルキニル、C2～C6 ハロアルキニル、C3～C7 シクロアルキル、並びに O、S、N、及び $N(R^{13})$ からなる群から選択される 1～2 個の環員を含む 3 員～7 員のヘテロ環からなる群から選択され、ここで、前記 C1～C6 アルキル基、C1～C6 ハロアルキル基、C2～C6 アルケニル基、C2～C6 ハロアルケニル基、C2～C6 アルキニル基、C2～C6 ハロアルキニル基、C3～C7 シクロアルキル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} からなる群から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基により置換され、そして、前記 C3～C7 シクロアルキル及び 3 員～7 員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、C1～C3 アルキル及び C1～C3 ハロアルキル、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $COOR^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 SO_2R^{13} 、C1～C6 アルキル、C1～C6 ハロアルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル、C2～C6 アルキニル、C2～C6 ハロアルキニル、C3～C6 シクロアルキル、並びに O、S、N、及び $N(R^{13})$ からなる群から選択される 1～2 個の環員を含む 3 員～6 員のヘテロ環からなる群の構成員により置換され、ここで、前記 C1～C6 アルキル、C2～C6 ハロアルキル、C2～C6 アルケニル、C2～C6 ハロアルケニル；そ

して

Aは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、ヘテロシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニルアリアル、ヘテロアリアル、 $C_0 \sim C_{1P}(O)(OR^{12})_2$ 、 $CO(Q')$ 、 $COO(Q')$ 、 $C(O)N(Q')SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ から選択され、ここで、 Q' は、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{20}$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{20}$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim C_{20}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_{20}$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、並びにO、S、N、及び $N(R^{13})$ からなる群から選択される1～2個の環員を含む3員～7員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、 $C_2 \sim C_{20}$ ハロアルキル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_{20}$ ハロアルケニル基、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} からなる群から独立に選択される1つ又は複数の置換基により置換され、そして、前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルキルからなる群の構成員により置換され；そして

R^{12} 及び R^{13} は、独立に、上記のとおり定義される。

【0091】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物において基の中の全ての利用可能な水素原子が任意に(optionally)ハロゲン原子に置き換えられている場合、前記ハロゲン原子はF、Cl、又はBrである。いくつかの実施形態では、基の中の全ての利用可能な水素原子が任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられている場合、前記ハロゲン原子はF又はBrである。いくつかの実施形態では、基の中の全ての利用可能な水素原子が任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられている場合、前記ハロゲン原子はFである。

【0092】

したがって、いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子が任意に(optionally)フッ素原子、塩素原子、又は臭素原子によって置き換えられている場合、及び／又は全ての利用可能な原子が任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている場合、いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子又は臭素原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子又は塩素原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)フッ素原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、全ての利用可能な原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられる。

【0093】

いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、水素の代替的同位体は重水素である。したがって、いくつかの実施形態では、本願の化合物は、重水素により同位体的に濃縮されている。いくつかの実施形態では、A、X、 Q' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} のうちの1つ又は複数の、1つ又は複数の重水素を含み、あるいは、A、X、 Q' 、 R^1 、 R^2 、 R^3

、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} のうちの1つ又は複数は重水素である。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 及び SO_2R^{12} から選択され；ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $S(O)R^{12}$ 、及び SO_2R^{12} から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH_2CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_2CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、及び $C(O)N(R^9)_2$ から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH_2CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH_2CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_3)CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $CH(CH_2CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、及び CO_2R^{12} から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 、及び $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、重水素、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、及び $C(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、重水素、 CH_3 、 CF_3 、及び CD_3 から選択される。いくつかの実施形態では、 R^1 は水素である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 及び $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^1 は $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ である。

【0095】

いくつかの実施形態では、 $R^2 \sim R^6$ は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)フッ素原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意

10

20

30

40

50

に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素及び重水素、 Br 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、並びに $C(CH_3)_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は、水素及び重水素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^2 は水素である。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも1つは重水素であるか、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも1つは重水素を含む。いくつかの実施形態では、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1つ又は R^5 及び R^6 のうち少なくとも1つは重水素であり、あるいは、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1つ又は R^5 及び R^6 のうち少なくとも1つは重水素を含む。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、 Br 、 F 、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CH_2D 、 CH_2CD_2H 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 並びに R^4 は、水素、重水素、 F 、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、及び CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、 F 、 CH_3 、及び CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、及び F から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも1つは F である。いくつかの実施形態では、 R^3 及び R^4 のうち少なくとも1つ、又は R^5 及び R^6 のうち少なくとも1つは、重水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも1つは重水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て重水素である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、水素、置換又は無置換の $C1 \sim C4$ アルキル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルケニル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルキニル、置換又は無置換の $C1 \sim C4$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 における前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 における前記ヘテロシクロアルキルは、独立に、置換または無置換のヘテロ環である。いくつかの実施形態においては、 R^7 及び R^8 におけるヘテロシクロアルキルは、独立に、置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環である。いくつかの実施形態では、前記置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環は、アザビ

シクロヘキサニル、ジアザビシクロヘプタニル、オキソビシクロヘキサニル、オキソビシクロヘプタニル、及びオキソビシクロヘプタネニル (heptanenyl) から独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 における前記ヘテロシクロアルキルは、独立に、置換または無置換のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 におけるヘテロシクロアルキルは、独立に、置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環である。いくつかの実施形態では、前記置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環は、独立に、アザビシクロヘキサニル、ジアザビシクロヘプタニル、オキソビシクロヘキサニル、オキソビシクロヘプタニル、及びオキソビシクロヘプタネニル (heptanenyl) から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

10

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 における前記ヘテロシクロアルキルは、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、オキサキシリジニル (oxaxiridinyl)、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、テイタニル (theitanyl)、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチオリジニル (isoxthiolidinyl)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、ピペリジニル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジオキサゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、オキサテトラゾリル、テトラヒドロピラニル、ジアジナニル (例えば、ピペラジニル)、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、及びジアゼパニルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

20

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 における前記ヘテロアリールは、アゼピニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル スルホン、1, 3-ジオキソラニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル、トリアゾリル、及びチエニルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

30

40

【0103】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(option

50

ally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、水素及びC1～C4アルキルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、水素及びC1～C4アルキルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、水素、重水素、Br、F、 CH_3 、 CF_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、水素、重水素、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、水素、重水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、どちらも、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、又は CD_2CD_3 である。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、どちらも CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、どちらも、 CD_3 である。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、どちらも、 CH_2CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、どちらも、 CD_2CD_3 である。

10

20

【0104】

いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共に3員～7員のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、任意に(optionally)、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1～2個の追加的環ヘテロ部分を含み、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共に4員～7員のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は、任意に(optionally)、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1～2個の追加的環ヘテロ部分を含み、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共にアゼチジニル環、ジアゼチジニル環、ピロリジニル環、イミダゾリジニル環、ピラゾリジニル環、チアゾリジニル環、イソチオゾリジニル環、ピペリジニル環、ジアジナニル環（例えば、ピペラジニル）、モルホリニル環、又はアゼパニル環を形成し、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共にピロリジニル、ピペリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^7 及び R^8 は、互いの間に存在する窒素原子と共にピロリジニル、ピペリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで、全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。

30

40

【0105】

R^7 及び R^8 が置換されている場合、いくつかの実施形態では、前記置換基は、Br、

50

Cl、F、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、SO₂CH₃、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆フルオロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₂～C₆フルオロアルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環のうちの1つ又は複数から独立に選択される。いくつかの実施形態では、R⁷及びR⁸上の前記置換基は、Br、Cl、F、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆フルオロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、及びC₂～C₆フルオロアルキニルのうちの1つ～3つから独立に選択される。いくつかの実施形態では、R⁷及びR⁸上の前記置換基はBr、Cl、F、CH₃、及びCF₃のうちの1つ又は2つから独立に選択される。

10

【0106】

いくつかの実施形態では、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₂～C₆ハロアルケニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₂～C₆ハロアルキニル、C₃～C₇シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、ここで、前記C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄ハロアルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₆ハロアルケニル基、C₂～C₆アルキニル基、C₂～C₆ハロアルキニル基、C₃～C₇シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、及びSR¹³から独立に選択される1つ又は複数の置換基により置換されており、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、ハロゲン、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆ハロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₂～C₆ハロアルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基で置換されており、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

20

30

【0107】

いくつかの実施形態では、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₂～C₆ハロアルケニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、及びC₂～C₆ハロアルキニルから独立に選択され、ここで、前記C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄ハロアルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₆ハロアルケニル基、C₂～C₆アルキニル基、及びC₂～C₆ハロアルキニル基は、任意に(optionally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、及びSR¹³から独立に選択される1つ又は複数の置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、F、Cl、Br、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ハロアルキル、C₂～C₆ハロアルケニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、及びC₂～C₆ハロアルキニルから独立に選択され、ここで、前記C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄ハロアルキル基、C₂～C₆アルケニル基、C₂～C₆ハロアルケニル基、C₂～C₆アルキニル基、及びC₂～C₆ハロアルキニル基は、任意に(optionally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、及びSR¹³から独立に選択される1～3個の置換基により置

40

50

換されており、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $C1\sim C4$ ハロアルキル、 $C2\sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C2\sim C6$ アルケニル、及び $C2\sim C6$ アルキニルから独立に選択され、ここで前記 $C1\sim C4$ アルキル基、 $C1\sim C4$ ハロアルキル基、 $C2\sim C6$ アルケニル基、 $C2\sim C6$ ハロアルケニル基、及び $C2\sim C6$ アルキニル基は、任意に(optionally)、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} から独立に選択される1個又は2個の置換基により置換されており、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $C1\sim C4$ ハロアルキル、 $C2\sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、及び $C2\sim C6$ アルケニルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、及びCNから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、重水素、F、Cl、Br、及びCNから独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素及び重水素から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は全て水素である。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は全て重水素である。いくつかの実施形態では、 R^{10} は水素、重水素、F、Cl、Br、及びCNから選択され、 R^9 及び R^{11} は水素及び重水素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は水素、重水素、F、及びCNから選択され、 R^9 及び R^{11} は水素及び重水素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は水素、F、及びCNから選択され、 R^9 及び R^{11} は水素及び重水素から選択される。いくつかの実施形態では、 R^{10} は水素、F、及びCNから選択され、 R^9 及び R^{11} はどちらも水素である。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} における前記 $C3\sim C7$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} における前記3員～7員のヘテロ環は、独立に、置換または無置換のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} における前記3員～7員のヘテロ環は、独立に、置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環である。いくつかの実施形態では、前記置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環は、アザビシクロヘキサニル、ジアザビシクロヘプタニル、オキソビシクロヘキサニル、オキソビシクロヘプタニル、及びオキソビシクロヘプタネニル(heptaneny l)から独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} における前記3員～7員のヘテロ環は、独立に、置換または無置換のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} における前記3員～7員のヘテロ環は、独立に、置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環である。いくつかの実施形態では、前記置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環は、独立に、アザビシクロヘキサニル、ジアザビシクロヘプタニル、オキソビシクロヘキサニル、オキソビシクロヘプタニル、及びオキソビシクロヘプタネニル (heptanenyl) から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} における前記3員～7員のヘテロ環は、独立に、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、オキサキシリジニル (oxaxiridinyl)、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、テイタニル (theitanyl)、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチオリジニル (isoxthiolidinyl)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、ピペリジニル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジオキサゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、オキサテトラゾリル、テトラヒドロピラニル、ジアジナニル (例えば、ピペラジニル)、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、及びジアゼパニルから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

【0112】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素、置換又は無置換の $C1 \sim C4$ アルキル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルケニル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルキニル、置換又は無置換の $C1 \sim C4$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、置換又は無置換のヘテロアリール、置換又は無置換の $C1 \sim C4$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $C1 \sim C4$ アルキレン $C3 \sim C7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換の $C1 \sim C4$ アルキレンアリール、及び置換又は無置換の $C1 \sim C4$ アルキレンヘテロアリールから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

【0113】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} の前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

【0114】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} の前記ヘテロシクロアルキルは、独立に、置換または無置換のヘテロ環である。いくつかの実施形態においては、 R^{12} におけるヘテロシクロアルキルは、置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環である。いくつかの実施形態では、前記置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環は、アザビシクロヘキサニル、ジアザビシクロヘプタニル、オキソビシクロヘキサニル、オキソビシクロヘプタニル、及びオキソビシクロヘプタネニル (heptanenyl) から独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

【0115】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} の前記ヘテロシクロアルキルは、独立に、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、オキサキシリジニル (oxaxiridinyl)、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、テイタニル (theitanyl)、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチオリジニル (isoxthiolidinyl)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキソラニル、ジチオラニル、ペリジニル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジオキサゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、オキサテトラゾリル、テトラヒドロピラニル、ジアジナニル (例えば、ピペラジニル)、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、及びジアゼパニルから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

10

【0116】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} の前記ヘテロアリールは、独立に、アゼピニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル スルホン、1,3-ジオキソラニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキソアゼピニル、オキサゾリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、ペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル、トリアゾリル、及びチエニルから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

20

30

【0117】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) フッ素原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられる。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素、重水素、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、水素、重水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態においては、各 R^{12} は、水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択され。いくつかの実施形態では、 R^{12} は CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{12} は CD_3 である。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立に、 CH_2CH_3 である。いくつかの実施形態では

40

50

、 R^{12} は CD_2CD_3 である。

【0118】

いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレン $C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンアリール、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンヘテロアリールから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンアリール及び置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンヘテロアリールから独立に選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立に、置換又は無置換の $C_1 \sim C_4$ アルキレンアリールであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立に、置換又は無置換の CH_2 アリールであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各 R^{12} は、独立に、置換又は無置換の CH_2 フェニルである。

10

20

【0119】

R^{12} が置換されている場合、いくつかの実施形態では、前記置換基は、Br、Cl、F、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ フルオロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ フルオロアルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH、及び NCH_3 から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環のうちの1つ又は複数から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^{12} 上の前記置換基は、Br、Cl、F、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ フルオロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、及び $C_2 \sim C_6$ フルオロアルキニルのうち1つ～3つから独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^{12} 上の前記置換基は、Br、Cl、F、 CH_3 、及び CF_3 のうちの1つ又は2つから独立に選択される。

30

【0120】

いくつかの実施形態では、Yはハロゲンである。いくつかの実施形態では、Yにおける前記ハロゲンは、F、Cl、及びBrから選択される。いくつかの実施形態では、Yにおける前記ハロゲンは、F及びClから選択される。いくつかの実施形態では、Yにおける前記ハロゲンはFである。

【0121】

いくつかの実施形態では、Yは $X-A$ である。

40

【0122】

いくつかの実施形態では、Xは、S、S(O)、及び SO_2 から選択される。いくつかの実施形態では、Xは、O、 NR^{13} 、及びSから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Xは NR^{13} 及びOから選択される。いくつかの実施形態では、XはOである。

【0123】

いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_7$ シクロアルケニル、ヘテ

50

ロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C1 \sim C3$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、 $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレンアリール、 $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロアリール、 $C(O)Q'$ 、 CO_2Q' 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $S(O)Q'$ 、及び SO_2Q' から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0124】

いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、 $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレンアリール、 $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロアリールから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

10

【0125】

いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、 $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレンアリール、 $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロアリールから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、及びヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $C1 \sim C4$ アルキル、及び $C2 \sim C4$ アルケニルから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、水素及び $C1 \sim C4$ アルキルから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、水素、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、及び $C(CH_3)_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、Aは、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、及び $C(CH_3)_3$ から選択される。

20

30

40

【0126】

いくつかの実施形態では、Aは、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレン $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、 $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレンアリール、及び $C1 \sim C3$ アルキレンヘテロアリールから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的

50

同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、 $\text{CH}_2\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{CH}_2\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 CH_2 ヘテロシクロアルキル、 CH_2 アリール、及び CH_2 ヘテロアリールから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、 $\text{CH}_2\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、 CH_2 アリール、及び CH_2 ヘテロアリールから選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは CH_2 アリールであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは CH_2 フェニルである。

10

【0127】

いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ 、 $\text{CO}_2\text{Q}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}')_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{Q}'$ 、及び $\text{SO}_2\text{Q}'$ から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}')_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{Q}'$ 、及び $\text{SO}_2\text{Q}'$ から選択され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}')_2$ 、及び $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ から選択される。いくつかの実施形態では、Aは、水素、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、及び $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ から選択される。いくつかの実施形態では、Aは水素である。いくつかの実施形態では、Aは $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}')_2$ であり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{11})_2$ であり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Aは $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ であり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

20

30

40

【0128】

いくつかの実施形態では、 Q' は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキニル、及び $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ハロアルキニルから選択され、ここで、前記 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキル基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ハロアルキル基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ハロアルケニル基、 $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ アルキニル基、及び $\text{C}_2\sim\text{C}_{20}$ ハロアルキニル基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 CO_2R^{13} 、 SR^{13} 、 $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアル

50

キル、C 4～C 7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環から独立に選択される1～3個の置換基により置換され、及び／又は、C 1～C 6アルキルにより、若しくはC 2～C 6アルキレンにより、同じ炭素原子上で二置換されて、C 3～C 7シクロアルキル環を形成し、また、前記C 3～C 7シクロアルキル、C 4～C 7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環のそれぞれはさらに任意に (optionally)、C 1～C 3アルキル及びC 1～C 3ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q' は、C 1～C 20アルキル、C 2～C 20アルケニル、及びC 2～C 20アルキニルから選択され、ここで、前記C 1～C 20アルキル、C 2～C 6アルケニル、及びC 2～C 20アルキニルは、任意に (optionally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、CO₂R¹³、及びSR¹³から独立に選択される1～3個の置換基により置換され、及び／又は、C 1～C 6アルキルにより、若しくはC 2～C 6アルキレンにより、同じ炭素原子上で二置換されてC 3～C 7シクロアルキル環を形成し、また、前記C 3～C 7シクロアルキル、C 4～C 7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環のそれぞれはさらに、任意に (optionally)、C 1～C 3アルキル及びC 1～C 3ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

10

20

【0129】

いくつかの実施形態では、Q' は、C 1～C 20アルキル、C 2～C 20アルケニル、及びC 2～C 20アルキニルから選択され、ここで、前記C 1～C 20アルキル、C 2～C 6アルケニル、及びC 2～C 20アルキニルは、任意に (optionally)、N(R¹³)₂及びCO₂R¹³から独立に選択される1～3個の置換基により置換され、及び／又はC 1～C 6アルキルにより、若しくはC 2～C 6アルキレンにより、同じ炭素原子上で二置換されてC 3～C 7シクロアルキル環を形成し、ここで、前記C 3～C 7シクロアルキルはさらに任意に (optionally)、C 1～C 3アルキル及びC 1～C 3ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q' は、N(R¹³)₂及びCO₂R¹³から独立に選択される1つ又は2つの置換基により任意に (optionally) 置換され、及び／又は、C 1～C 6アルキルにより、若しくはC 2～C 6アルキレンにより、同じ炭素原子上で任意に (optionally) 二置換されてC 3～C 7シクロアルキル環を形成した、C 1～C 20アルキル、C 2～C 20アルケニル、及びC 2～C 20アルキニルから選択され、ここで、前記C 3～C 7シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C 1～C 3アルキル及びC 1～C 3ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

30

40

【0130】

いくつかの実施形態では、Q' は、N(R¹³)₂で置換され、及び／又は、C 2～C 6アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC 3～C 7シクロアルキル環を形成した、C 1～C 20アルキル又はC 2～C 20アルケニルであり、ここで、前記C 3～C 7シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C 1～C 3アルキル及びC 1～C 3ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

【0131】

いくつかの実施形態では、Q' は、N(R¹³)₂で置換されたC 1～C 20アルキル

50

又はC₂～C₂₀アルケニルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'はN(R¹³)₂で置換されたC₁～C₂₀アルキルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'はN(R¹³)₂で置換されたC₁～C₁₀アルキルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'はN(R¹³)₂で置換されたC₁～C₁₀アルキルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。

10

【0132】

いくつかの実施形態では、Q'は、N(R¹³)₂で置換され、かつC₂～C₆アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC₃～C₇シクロアルキル環を形成した、C₁～C₂₀アルキル又はC₂～C₂₀アルケニルであって、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル環はさらに任意に(optionally)、C₁～C₃アルキル及びC₁～C₃ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'は、N(R¹³)₂で置換され、かつC₂～C₆アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC₃～C₇シクロアルキル環を形成した、C₁～C₂₀アルキルであり、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル環はさらに任意に(optionally)、C₁～C₃アルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'は、N(R¹³)₂で置換され、かつC₂～C₆アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC₃～C₇シクロアルキル環を形成した、C₁～C₁₀アルキルであって、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル環はさらに任意に(optionally)、C₁～C₃アルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'はN(R¹³)₂で置換され、かつC₂～C₆アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC₅～C₆シクロアルキル環を形成した、C₁～C₁₀アルキルであって、ここで、前記C₃～C₇シクロアルキル環はさらに任意に(optionally)、C₁～C₃アルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'はN(R¹³)₂で置換され、かつC₂～C₆アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてスピロシクロヘキサニル環を形成した、C₁～C₁₀アルキルであって、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。

20

30

40

【0133】

いくつかの実施形態では、Q'はC₁～C₂₀アルキル又はC₂～C₂₀アルケニルであって、任意に(optionally)CO₂R¹³で置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'はCO₂R¹³で置換されたC₁～C₂₀アルキル又はC₂～C

50

20 アルケニルであって、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' は、 CO_2R^{13} で置換された $C1 \sim C10$ アルキル又は $C2 \sim C10$ アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' は、 CO_2R^{13} で置換された $C1 \sim C6$ アルキル又は $C2 \sim C6$ アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。

10

【0134】

いくつかの実施形態では、 Q' は、 $C1 \sim C20$ アルキル又は $C2 \sim C20$ アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' は、 $C1 \sim C20$ アルキル又は $C2 \sim C20$ アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' が $C1 \sim C20$ アルキルである場合、 Q' は飽和脂肪酸誘導体であり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' が $C2 \sim C20$ アルケニルである場合、 Q' は不飽和脂肪酸誘導体であり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。

20

【0135】

いくつかの実施形態では、 Q' は $C1 \sim C10$ アルキル又は $C2 \sim C10$ アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' は $C1 \sim C6$ アルキル又は $C2 \sim C6$ アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' は $C1 \sim C4$ アルキル又は $C2 \sim C4$ アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 Q' は $C1 \sim C4$ アルキルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。ある実施形態では、 Q' は、 CH_3 、 CF_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、及び CD_2CD_3 から選択される。

30

40

【0136】

いくつかの実施形態では、 Q' は、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から選択され、ここで前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル基、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 CO_2R^{13} 、 SR^{13} 、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択される 1～3 個の置換基により置換され、また、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C4 \sim C7$ シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環の各々はそれぞれさらに任意に(option

50

ally)、C 1～C 3 アルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0137】

いくつかの実施形態では、Q' は、C 3～C 7 シクロアルキル、C 4～C 7 シクロアルケニル、並びに O、S、N、S (O)、SO₂、及び NR¹³ から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 C 3～C 7 シクロアルキル基、C 4～C 7 シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は任意に(optionally) N (R¹³)₂ 及び CO₂ R¹³ から独立に選択される 1～3 個の置換基により置換され、また、前記 C 3～C 7 シクロアルキル、C 4～C 7 シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、C 1～C 3 アルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、Q' は、C 3～C 7 シクロアルキル、C 4～C 7 シクロアルケニル、並びに N 及び NR¹³ から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 C 3～C 7 シクロアルキル基、C 4～C 7 シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は任意に(optionally)、CN、OR¹³、N (R¹³)₂、CO₂ R¹³、SR¹³、及び 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択される 1～3 個の置換基により置換され、また、前記 C 3～C 7 シクロアルキル、C 4～C 7 シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環の各々は、それぞれさらに任意に(optionally)、C 1～C 3 アルキル及び C 1～C 3 ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q' は、N 及び NR¹³ から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環であり、ここで前記 3 員～7 員のヘテロ環基は任意に(optionally)、CN、OR¹³、N (R¹³)₂、CO₂ R¹³、SR¹³、及び 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択される 1～3 個の置換基により置換され、また前記 3 員～7 員のヘテロ環の各々はそれぞれさらに任意に(optionally)、C 1～C 3 アルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q' は、N 及び NR¹³ から選択される 1つの環ヘテロ構造を含む 5 員～6 員のヘテロ環であり、ここで前記 5 員～6 員のヘテロ環基は任意に(optionally) 5 員～6 員のヘテロ環によって置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q' は、ピペリジニル又はピロリジニルによって置換されたピペリジニル又はピロリジニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q' は、ピペリジニルで置換されたピペリジニルであり、

20

30

40

50

ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0139】

いくつかの実施形態では、Q'における前記C3～C7シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0140】

いくつかの実施形態では、Q'における前記C4～C7シクロアルケニルは、シクロブテニル、シクロペンテニル、及びシクロヘキセニルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0141】

いくつかの実施形態では、Q'における前記3員～7員のヘテロ環は、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、オキサキシリジニル(oxaxiridinyl)、ジオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、テイタニル(theitanyl)、ジアゼチジニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、イソチオリジニル(isoxthiolidinyl)、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ジオキサラニル、ジチオラニル、ピペリジニル、トリアゾリル、フラザニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ジオキサゾリル、ジチアゾリル、テトラゾリル、オキサテトラゾリル、テトラヒドロピラニル、ジアジナニル(例えば、ピペラジニル)、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、及びジアゼパニルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0142】

いくつかの実施形態では、Q'における前記3員～7員のヘテロ環は、置換または無置換のヘテロ環である。いくつかの実施形態では、Q'における前記3員～7員のヘテロ環は、置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環である。いくつかの実施形態では、前記置換または無置換の橋架け二環式ヘテロ環は、アザビシクロヘキサニル、ジアザビシクロヘプタニル、オキソビシクロヘキサニル、オキソビシクロヘプタニル、及びオキソビシクロヘプタネニル(heptanenyl)から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0143】

いくつかの実施形態では、Q'における前記ヘテロアリールは、アゼピニル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニル スルホン、1,3-ジオキサラニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピリジニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キ

10

20

30

40

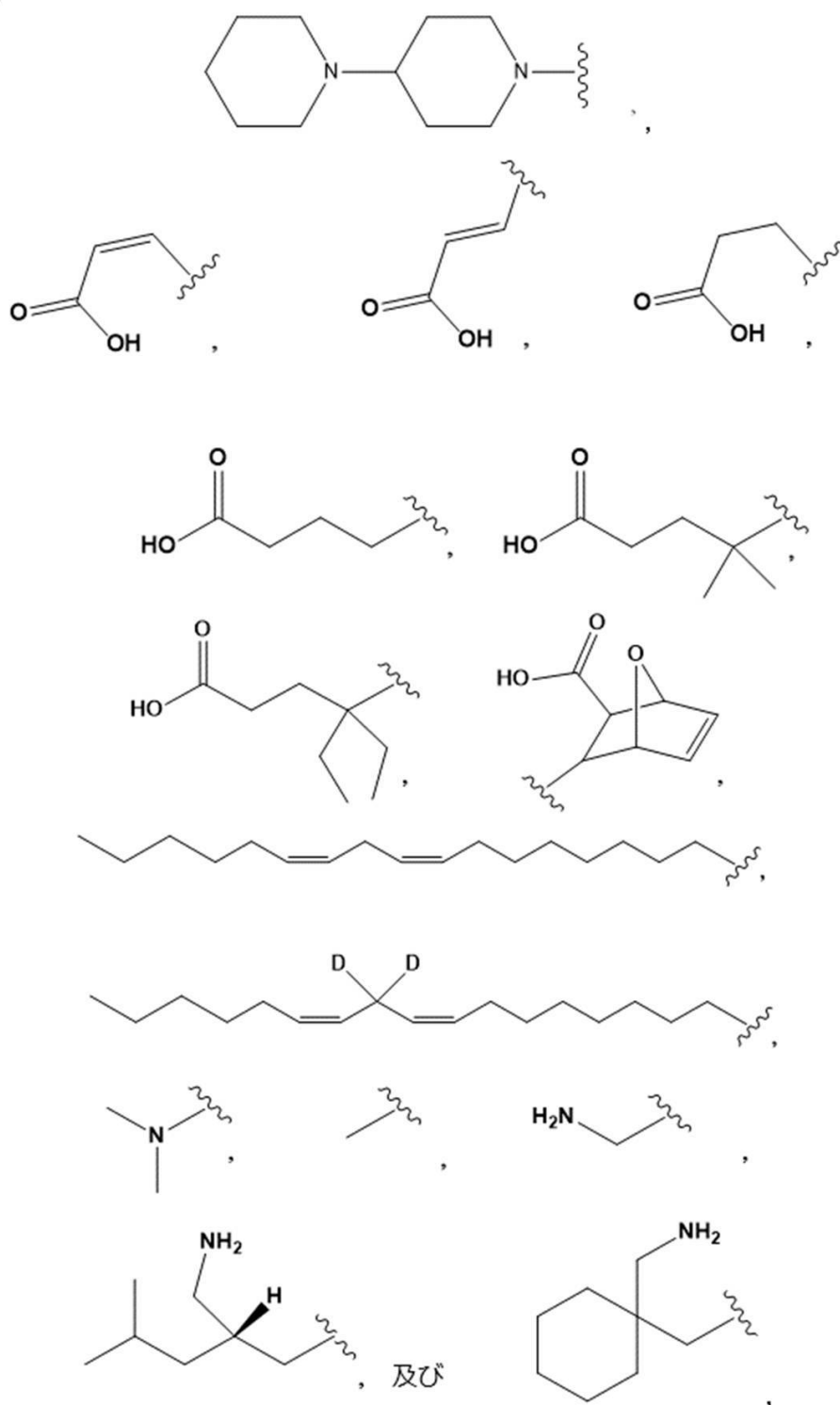
50

ノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニル スルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル、トリアゾリル、及びチエニルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0144】

いくつかの実施形態では、Q' は以下に列挙した基から選択される：

【化5】



ここで：

10

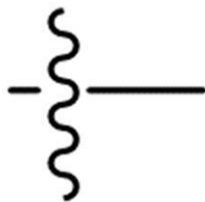
20

30

40

50

【化 6】



は、共有結合点を示す。

【0145】

10

いくつかの実施形態では、AはC(O)Q'であり、Q'は上記に列挙した基から選択される。

【0146】

ある実施形態では、AはC(O)N(Q')₂であり、各Q'はC1～C4アルキル又はC2～C4アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各Q'はC1～C4アルキルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。ある実施形態では、Q'は、CH₃、CF₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、CF₂CF₃、及びCD₂CD₃から選択される。ある実施形態では、AはC(O)N(Q')₂であり、各Q'はCH₃又はCD₃である。

20

【0147】

いくつかの実施形態では、各R¹³は、水素、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びN(R¹⁴)から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、ここで、前記C1～C6アルキル基、C1～C6ハロアルキル基、C2～C6アルケニル基、C2～C6ハロアルケニル基、C2～C6アルキニル基、C2～C6ハロアルキニル基、C3～C7シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基は任意に(optionally)、CN、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、及びSR¹⁴から独立に選択される1つ又は複数の置換基により置換され、また、前記C3～C7シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、ハロゲン、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、SO₂R¹⁴、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、及びC2～C6ハロアルキニルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

30

【0148】

40

いくつかの実施形態では、各R¹³は、水素、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びN(R¹⁴)から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0149】

いくつかの実施形態では、各R¹³は、水素、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニル、C3～C7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、S

50

O₂、N、及びN(R¹⁴)から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各R¹³は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、及びC₂～C₆アルキニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各R¹³は、水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、及びC₂～C₆アルキニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、各R¹³は、水素及びC₁～C₆アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。ある実施形態では、各R¹³は、水素、重水素、F、CH₃、CF₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、CF₂CF₃、及びCD₂CD₃から独立に選択される。ある実施形態では、各R¹³は、水素、重水素、CH₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、及びCD₂CD₃から独立に選択される。ある実施形態では、各R¹³は水素である。ある実施形態では、各R¹³は独立にCH₃又はCD₃である。

10

20

【0150】

いくつかの実施形態では、R¹⁴は、水素、置換又は無置換のC₁～C₄アルキル、置換又は無置換のC₂～C₆アルケニル、置換又は無置換のC₂～C₆アルキニル、置換又は無置換のC₁～C₄ハロアルキル、置換又は無置換のC₃～C₇シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0151】

いくつかの実施形態では、R¹⁴は、水素、C₁～C₄アルキル、及びC₂～C₆アルケニルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、R¹⁴は、水素及びC₁～C₄アルキルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、R¹⁴は、水素及びC₁～C₄アルキルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、R¹⁴は、水素、重水素、F、CH₃、CF₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、CF₂CF₃、及びCD₂CD₃から選択される。いくつかの実施形態では、R¹⁴は、水素、重水素、CH₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、及びCD₂CD₃から選択される。いくつかの実施形態では、R¹⁴は、水素、重水素、CH₃、及びCD₃から選択される。いくつかの実施形態では、R¹⁴は水素である。

30

40

【0152】

R¹⁴が置換されている場合、いくつかの実施形態では、当該置換基は、Br、Cl、F、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、SO₂CH₃、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆フルオロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₂～C₆フルオロアルキニル、C₃～C₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH

50

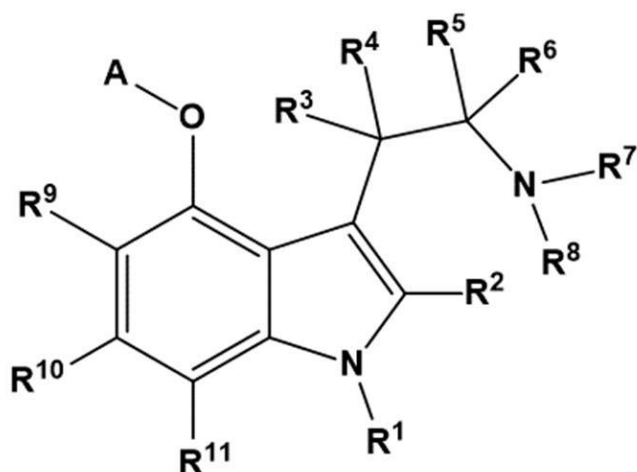
、及び NCH_3 から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～6 員のヘテロ環のうちの 1 つ又は複数から独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^{1-4} 上の前記置換基は、 Br 、 Cl 、 F 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ フルオロアルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ フルオロアルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、及び $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ フルオロアルキニルのうちの 1 つ～3 つから独立に選択される。いくつかの実施形態では、 R^{1-4} 上の前記置換基は、 Br 、 Cl 、 F 、 CH_3 、及び CF_3 のうちの 1 つ又は 2 つから独立に選択される。

【0153】

いくつかの実施形態では、 Y が $\text{X}-\text{A}$ でありかつ X が O である場合、前記式 (I) の化合物は式 (I-A) の化合物である。したがって、本願は、式 (I-A) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグも包含する

10

【化 7】



20

(I-A)

ここで、

A 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、式 (I) で定義されたとおりであり、そして、

30

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられ、

ただし、 R^1 は $\text{C}_1\sim\text{C}_6\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ でありかつ R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} 並びに A は式 (I) で定義されたとおりであるか；あるいは、 A は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン $\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキレンアリール、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレンヘテロアリール、 $\text{C}(\text{O})\text{Q}'$ 、 $\text{C}_2\text{Q}'$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Q}')_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{Q}'$ 、及び $\text{S}_2\text{Q}'$ から選択されかつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} 並びに Q' は式 (I) で定義されたとおりである。

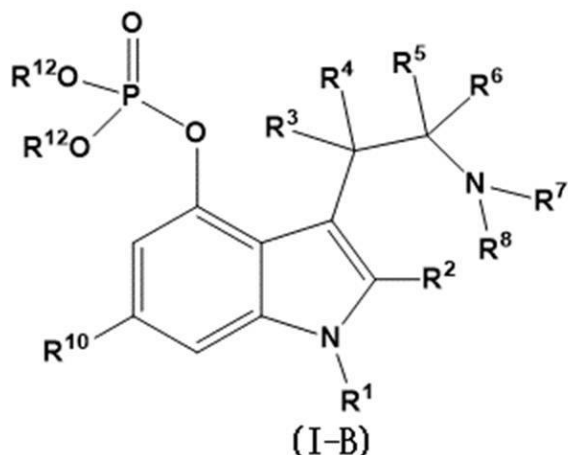
40

【0154】

いくつかの実施形態では、 Y が $\text{X}-\text{A}$ であり、 X が O であり、 A が $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ であり、 R^9 及び R^{11} がどちらも H である場合、前記式 (I) の化合物は式 (I-B) の化合物である。したがって、本願は、式 (I-B) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグも包含する：

50

【化 8】



10

式中：

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、及び R^{12} は、式（I）で定義されたとおりであり、そして

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)フッ素原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられており、

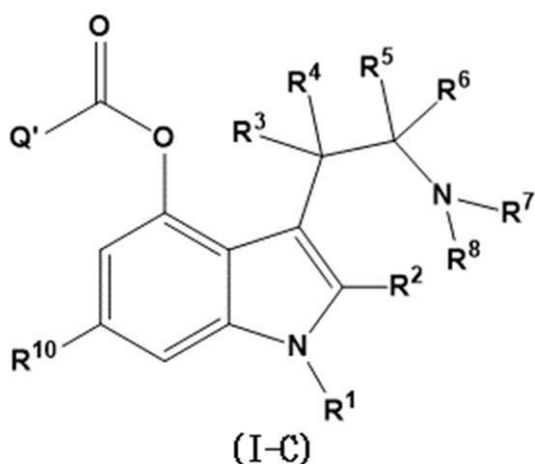
20

ただし、 R^1 はC1～C6アルキレンP(O)(OR¹²)₂である。

【0155】

いくつかの実施形態では、YがX-Aであり、XがOであり、AがC(O)Q'であり、かつ R^9 及び R^{11} がどちらもHである場合、前記式（I）の化合物は式（I-C）の化合物である。したがって、ある実施形態では、本願は式（I-C）又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグも包含する：

【化 9】



30

40

式中

Q' 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^{10} は式（I）で定義されたとおりであり、そして

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

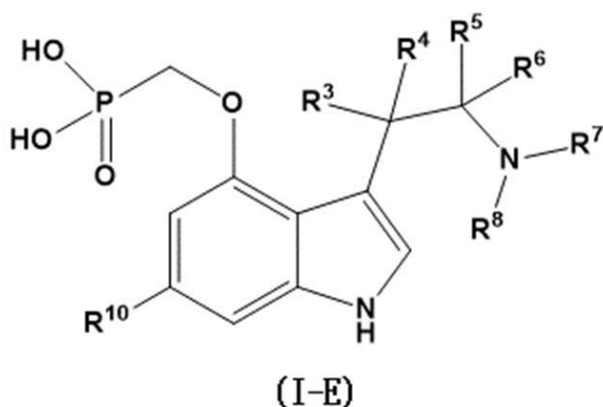
【0156】

いくつかの実施形態では、YがX-Aであり、XがOであり、AがCH₂P(O)(O

50

$R^{12})_2$ であり、 R^2 が水素であり、 R^9 及び R^{11} がどちらも水素であり、かつ R^1 が水素である場合、前記式(I)の化合物は式(I-E)の化合物である。したがって、本願は、式(I-E)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグも包含する：

【化10】



10

式中：

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^{10} は式(I)で定義されたとおりであり、そして

20

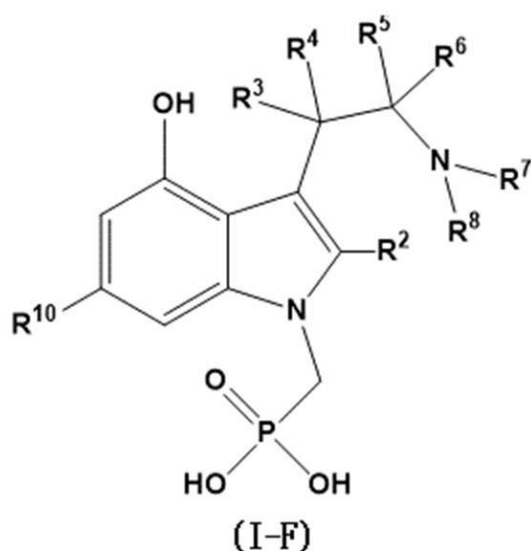
全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0157】

いくつかの実施形態では、YがX-Aであり、XがOであり、Aが水素であり、 R^9 及び R^{11} がどちらも水素であり、かつ R^1 が $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、前記式(I)の化合物は式(I-F)の化合物である。したがって、本願は、(I-F)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグも包含する：

30

【化11】



40

式中：

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^{10} は式(I)で定義されたとおりであり、そして

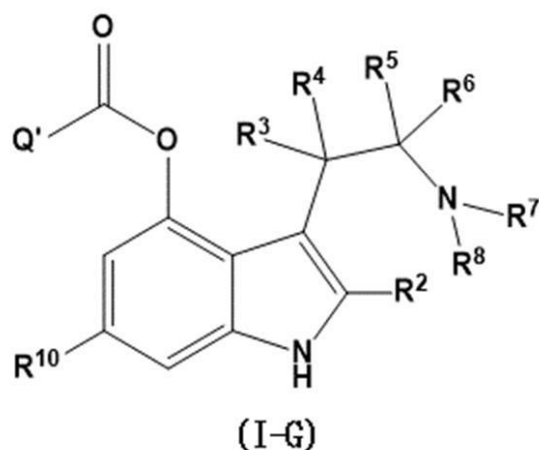
50

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)フッ素原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0158】

いくつかの実施形態では、YがX-Aであり、XがOであり、AがC(O)Q'であり、R⁹及びR¹¹がどちらもHであり、かつR¹がHである場合、前記式(I)の化合物は式(I-G)の化合物である。したがって、本願は、式(I-G)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグも包含する：

【化12】



式中：

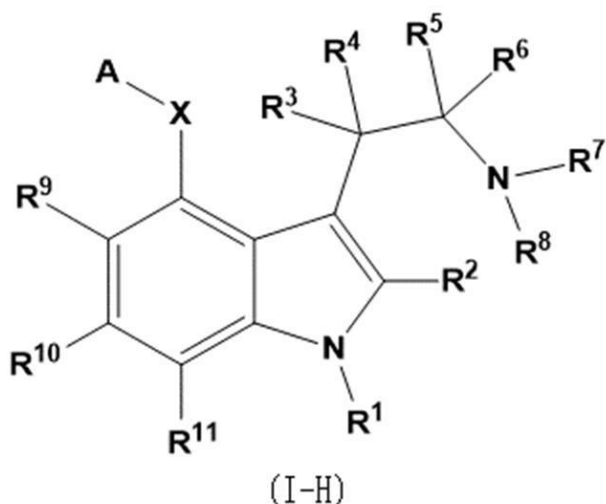
R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、及びR¹⁰は式(I)で定義されたとおりであり、そして

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

【0159】

いくつかの実施形態では、YがX-Aである場合、前記式(I)の化合物は式(I-H)の化合物である。したがって、いくつかの実施形態では、本願は、式(I-H)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを包含する：

【化13】



式中：

A、X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹

は式 (I) で定義されたとおりであり、そして

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられ、

ただし、 R^1 は $C1 \sim C6$ $P(O)(OR^{12})_2$ であってかつ R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} 、 X 、並びに A は式 (I) で定義されたとおりであるか；あるいは

Y は $X-A$ であり、ここで A は $C1 \sim C6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C1 \sim C6$ アルキレン $C3 \sim C7$ シクロアルキル、 $C1 \sim C6$ アルキレン $C4 \sim C6$ シクロアルケニル、 $C1 \sim C6$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C1 \sim C3$ アルキレンアリール、 $C1 \sim C6$ アルキレンヘテロアリール、 $C(O)Q'$ 、 $C(O_2)Q'$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $S(O)Q'$ 、及び $S(O_2)Q'$ から選択され、かつ R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} 、 Q' 、並びに X は式 (I) で定義されたとおりである。

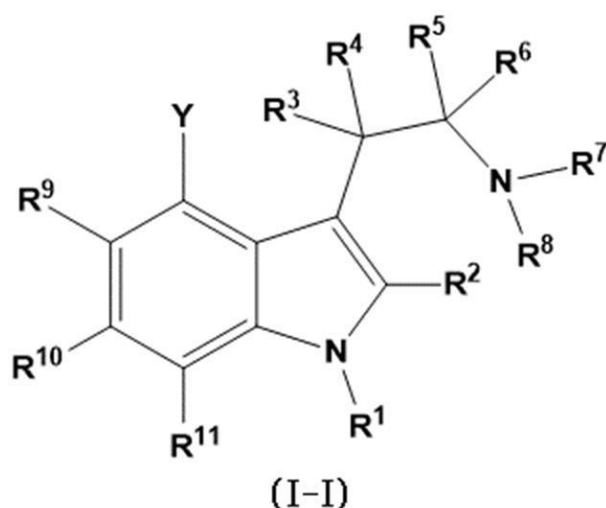
10

【0160】

いくつかの実施形態では、 Y はハロゲンであり、前記式 (I) の化合物は式 (I-I) の化合物である。したがって、いくつかの実施形態では、本願は、式 (I-I) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを包含する：

【化14】

20



30

式中：

Y はハロゲンであり；そして

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は式 (I) で定義されたとおりであり、そして

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられ、

40

ただし、 R^1 は $C1 \sim C6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ でありかつ R^{12} は式 (I) で定義されたとおりである。

【0161】

いくつかの実施形態では、式 (I-I) の化合物において、 Y は F 、 Cl 、及び Br から選択される。いくつかの実施形態では、式 (I-I) の化合物において、 Y は F 及び Br から選択される。いくつかの実施形態では、式 (I-I) の化合物において、 Y は F である。

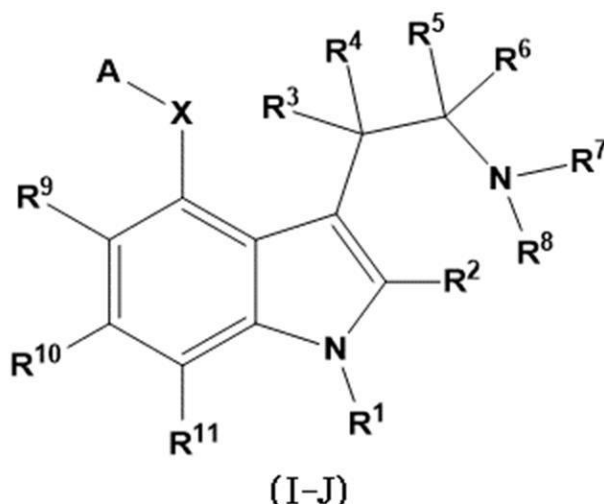
【0162】

いくつかの実施形態では、 Y は $X-A$ であり、かつ A は $C1 \sim C6$ アルキルであり、か

50

つ前記式 (I) の化合物は式 (I-J) の化合物である。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-H) の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを包含する：

【化 15】



式中：

A は C1 ~ C6 アルキルであり；

R¹ は C1 ~ C6 アルキレン P (O) (OR¹²) であり、そして

X、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、及び R¹² は式 (I) で定義されたとおりであり、そして

全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

【0163】

いくつかの実施形態では、式 (I-J) の化合物における A は、CH₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂D、CH₂CD₂H、及び CD₂CD₃ から選択される。いくつかの実施形態では、式 (I-J) の化合物における A は、CH₃、CD₃、CH₂CH₃、及び CD₂CD₃ から選択される。いくつかの実施形態では、式 (I-J) の化合物における A は、CH₃ 及び CD₃ から選択される。

【0164】

いくつかの実施形態では、式 (I-A) ~ (I-C) 及び (I-H) ~ (I-J) の化合物における R¹ は、水素、C1 ~ C3 アルキル、C1 ~ C3 アルキレン P (O) (OR¹²)₂、C (O) R¹²、CO₂OR¹²、C (O) N (R¹²)₂、S (O) R¹²、及び SO₂R¹² から選択され；ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、式 (I-A) ~ (I-C) 及び (I-H) ~ (I-J) の化合物における R¹ は、水素、C1 ~ C3 アルキル、CH₂P (O) (OR¹²)₂、CH₂CH₂P (O) (OR¹²)₂、CH₂CH (CH₃) P (O) (OR¹²)₂、CH (CH₃) CH₂P (O) (OR¹²)₂、CH (CH₃) P (O) (OR¹²)₂、CH (CH₂CH₃) P (O) (OR¹²)₂、C (O) R¹²、及び CO₂R¹² から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、式 (I-A) ~ (I-C) 及び (I-H) ~ (I-J) の化合物における R¹ は、水素、CH₃、CH₂CH₃、及び CH (CH₃)₂ から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ

、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-H)～(I-J)の化合物における R^1 は、水素、重水素、Br、F、 CH_3 、 CF_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、及び $C(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-H)～(I-J)の化合物における R^1 は、水素、重水素、 CH_3 、 CF_3 、及び CD_3 から選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-H)～(I-J)の化合物における R^1 は水素である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-H)～(I-J)の化合物における R^1 は、 $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 及び $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-H)～(I-J)の化合物における R^1 は、 $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-H)の化合物における R^1 は $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ である。

10

【0165】

いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 $R^2 \sim R^6$ は、水素及びC1～C4アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの少なくとも1つは重水素であるか、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの少なくとも1つは重水素を含む。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つ若しくは R^5 及び R^6 のうちの少なくとも1つは重水素であるか、又は R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つ若しくは R^5 及び R^6 のうちの少なくとも1つは重水素を含む。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、Br、F、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CH_2D 、 CH_2CD_2H 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 並びに R^4 は、水素、重水素、F、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、及び CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、F、 CH_3 、及び CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、及びFから独立に選択される。いくつかの実施形態では、式(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの少なくとも1つはFである。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つ又は R^5 及び R^6 のうちの少なくとも1つが重水素である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全てが水素である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全てが重水素である。

20

30

40

【0166】

いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 は、水素、重水素、Br、F、 CH_3 、 CF_3 、 CD_2H 、

50

CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CF_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 は、水素、重水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 はどちらも、水素、重水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、又は CD_2CD_3 である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 はどちらも水素である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 はどちらも CH_3 である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 はどちらも CD_3 である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 はどちらも CH_2CH_3 である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 はどちらも CD_2CD_3 である。

10

【0167】

いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの少なくとも1つが重水素であるか、または、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの少なくとも1つが重水素を含み、そして R^7 及び R^8 は水素、重水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 及び R^4 のうちの少なくとも1つ若しくは R^5 及び R^6 のうちの少なくとも1つが重水素でありかつ R^7 及び R^8 がどちらも水素、重水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、若しくは CD_2CD_3 である。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て水素であるか、または R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て重水素であり、そして R^7 及び R^8 はどちらも水素、重水素、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、又は CD_2CD_3 である。

20

【0168】

いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^7 及び R^8 は互いの間に存在する窒素原子と共に、ピロリジニル、ペリリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、式(I-A)～(I-C)及び(I-E)～(I-J)の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て水素であるか、または R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て重水素であり、そして R^7 及び R^8 は互いの間に存在する窒素原子と共に、ピロリジニル、ペリリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。

30

【0169】

いくつかの実施形態では、前記式(I-A)、(I-H)～(I-J)の化合物において、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 $C1\sim C4$ ハロアルキル、 $C2\sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、及び $C2\sim C6$ アルケニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、前記式(I-A)、(I-H)～(I-J)の化合物において、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、及びCNから独立に選択され、ここで全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。い

40

50

くつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、重水素、F、Cl、Br、及び CN から独立に選択される。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素及び重水素から独立に選択される。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は全て水素である。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は全て重水素である。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^{10} は、水素、重水素、F、Cl、Br、及び CN から選択され、そして R^9 及び R^{11} は、水素及び重水素から選択される。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^{10} は、水素、重水素、F、及び CN から選択され、そして R^9 及び R^{11} は水素及び重水素から選択される。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^{10} は、水素、F、及び CN から選択され、そして R^9 及び R^{11} はどちらも水素である。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^{10} は水素、F、及び CN から選択され、そして R^9 及び R^{11} はどちらも水素である。いくつかの実施形態では、前記式 (I-A)、(I-H) ~ (I-J) の化合物において、 R^{10} は、水素、重水素、F、Cl、Br、及び CN から選択される。

10

【0170】

いくつかの実施形態では、A が $C(O)Q'$ 、 $CO_2(Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式 (I-A) 及び式 (I-H) の化合物において、及び式 (I-C) 及び式 (I-G) の化合物において、 Q' は、水素、C1 ~ C20 アルキル、C2 ~ C20 アルケニル、及び 3 員 ~ 7 員のヘテロ環基から選択され、ここで、前記 C1 ~ C20 アルキル及び C2 ~ C6 アルケニルは、任意に (optionally)、 $N(R^{13})_2$ 及び CO_2R^{13} から独立に選択される 1 ~ 3 個の置換基により置換され、そして、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている。

20

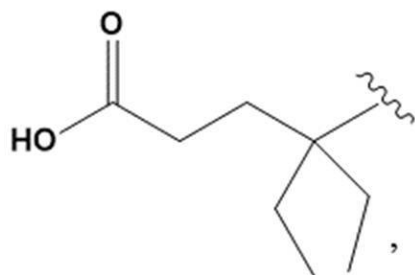
【0171】

いくつかの実施形態では、A が $C(O)Q'$ 、 $CO_2(Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式 (I-A) 及び式 (I-H) の化合物において、及び式 (I-C) 及び式 (I-G) の化合物において、 Q' は、 CO_2R^{10} で置換された C1 ~ C10 アルキル又は C2 ~ C10 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、A が $C(O)Q'$ 、 $CO_2(Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式 (I-A) 及び式 (I-H) の化合物において、及び式 (I-C) 及び式 (I-G) の化合物において、 Q' は、 CO_2R^{10} で置換された C1 ~ C6 アルキル又は C2 ~ C6 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、A が $C(O)Q'$ 、 $CO_2(Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式 (I-A) 及び式 (I-H) の化合物において、及び式 (I-C) 及び式 (I-G) の化合物において、 Q' は、

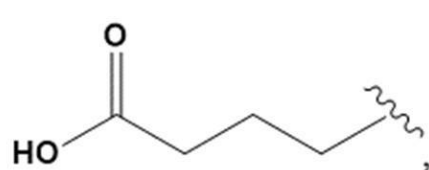
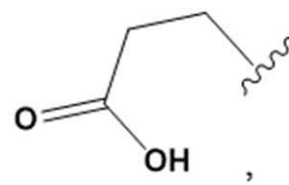
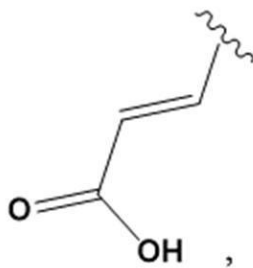
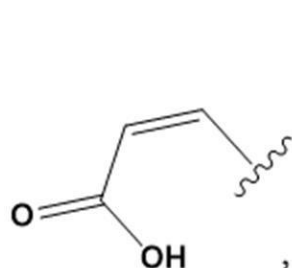
30

40

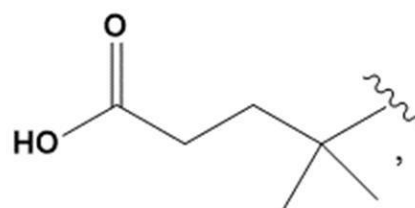
【化 1 6】



10



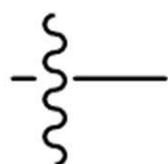
and



20

から選択され、ここで、

【化 1 7】



30

は共有結合点を示す。

【0 1 7 2】

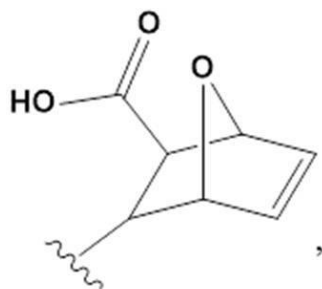
いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物において、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、C3~C7シクロアルキル、C4~C7シクロアルケニル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR¹⁰から選択される1~2個の環ヘテロ部分を含む3員~7員のヘテロ環から選択され、ここで、前記C3~C7シクロアルキル、C4~C7シクロアルケニル、及び3員~7員のヘテロ環基は、任意に(optionally)、N(R¹⁰)₂及びCO₂R¹⁰から独立に選択される1~3個の置換基により置換され、そして、前記C3~C7シクロアルキル、C4~C7シクロアルケニル、及び3員~7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、C1~C3アルキルから選択される置換基により置換され；ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。

いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、

40

50

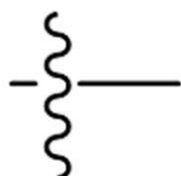
【化 18】



10

であり、ここで、：

【化 19】



は共有結合点を示す。

20

【0173】

いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、C1~C4アルキル又はC2~C4アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、Q'は、C1~C4アルキルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、CH₃、CF₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、CF₂CF₃、及びCD₂CD₃から選択される。

30

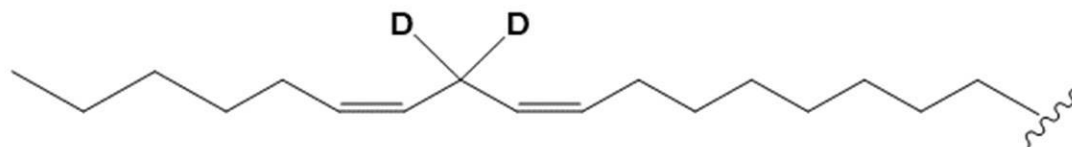
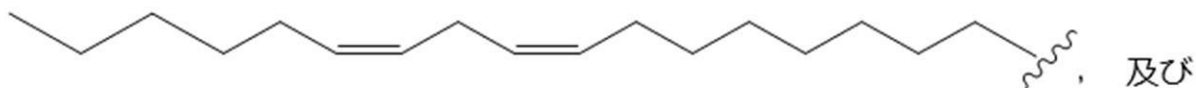
【0174】

いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、C1~C20アルキル又はC2~C20アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、

40

50

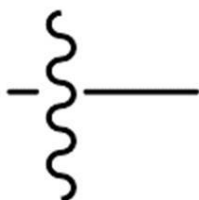
【化 2 0】



10

から選択され、ここで、

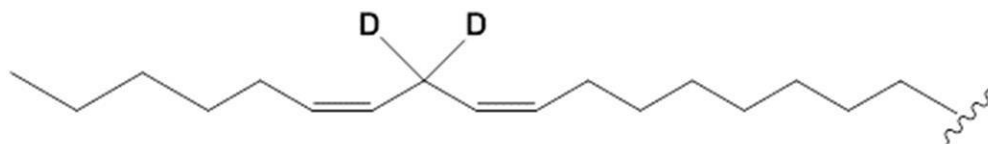
【化 2 1】



20

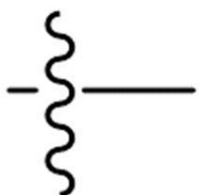
は共有結合点を示す。いくつかの実施形態では、Q' は

【化 2 2】



であり、ここで、

【化 2 3】



30

は共有結合点を示す。

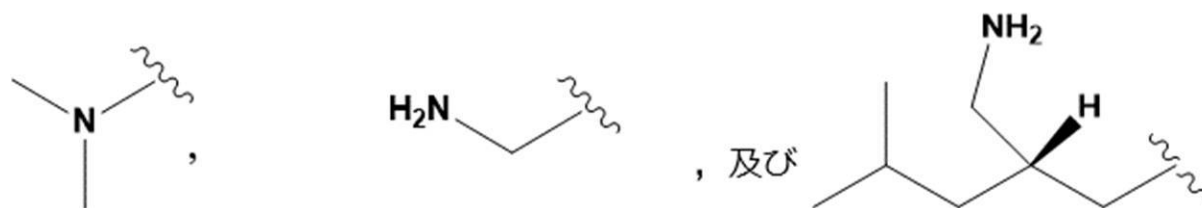
【0175】

いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、N(R¹⁰)₂で置換されたC1~C20アルキルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、N(R¹⁰)₂で置換されたC1~C10アルキルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(

40

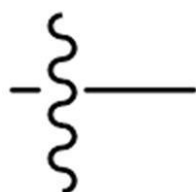
50

$Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、 Q' は、
【化24】



10

から選択され、ここで、
【化25】



は共有結合点を示す。

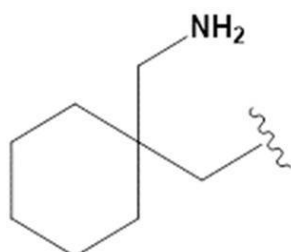
【0176】

いくつかの実施形態では、 A が $C(O)Q'$ 、 $C(O)_2(Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、 Q' は、 $N(R^{10})_2$ で置換され、かつC2～C6アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてC3～C7シクロアルキル環を形成した、C1～C20アルキルであり、ここで、前記C3～C7シクロアルキル環はさらに任意に(optionally)、C1～C3アルキルから選択される置換基により置換され、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 A が $C(O)Q'$ 、 $C(O)_2(Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、 Q' は、 $N(R^{10})_2$ で置換され、かつC2～C6アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されてスピロシクロヘキサニル環を形成した、C1～C10アルキルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)重水素によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、 A が $C(O)Q'$ 、 $C(O)_2(Q')$ 、 $C(O)N(Q')_2$ 、 $SO(Q')$ 、 $SO_2(Q')$ である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、 Q' は、
【化26】

20

30

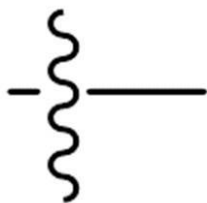
40



であり、ここで、

50

【化 2 7】

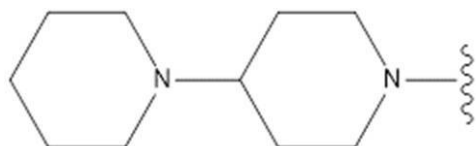


は共有結合点を示す。

【0177】

いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、N及びNR¹⁰から選択される1~2個の環ヘテロ部分を含む3員~7員のヘテロ環であり、ここで、前記3員~7員のヘテロ環基は任意に(optionally)、CN、OR¹⁰、N(R¹⁰)₂、CO₂R¹⁰、SR¹⁰、及び3員~7員のヘテロ環から独立に選択される1~3個の置換基により置換され、そして、前記3員~7員のヘテロ環のそれぞれはそれぞれさらに任意に(optionally)、C1~C3アルキルから選択される置換基により置換され；ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられており、利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、N及びNR¹⁰から選択される1つの環ヘテロ部分を含む5員~6員のヘテロ環であり、ここで、前記5員~6員のヘテロ環基は任意に(optionally)5員~6員のヘテロ環により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている。いくつかの実施形態では、AがC(O)Q'、CO₂(Q')、C(O)N(Q')₂、SO(Q')、SO₂(Q')である場合の式(I-A)及び式(I-H)の化合物、及び式(I-C)及び式(I-G)の化合物において、Q'は、

【化 2 8】



であり、ここで、

10

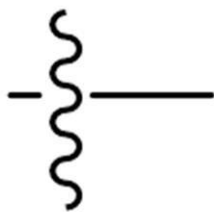
20

30

40

50

【化 2 9】



は、共有結合点を示す。

【0178】

10

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、：

((3 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - (ホスホノオキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) ホスホン酸；

((3 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) ホスホン酸；

((3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 4 - (ホスホノオキシ) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) ホスホン酸；

(1 - ((3 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) エチル) ホスホン酸；

(1 - ((3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) エチル) ホスホン酸；

20

3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル グリシネート；

3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル D - アラニネート；

(Z) - 4 - ((3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン酸；

(E) - 4 - ((3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) - 4 - オキソブタ - 2 - エン酸；

4 - ((3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル) オキシ) - 4 - オキソブタン酸；

30

3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル アセテート；

3 3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル - 1, 1, 2, 2 - d 4) - 1 H - インドール - 4 - イル アセテート；

((4 - アセトキシ - 3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) ホスホン酸

((4 - アセトキシ - 3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 1 - イル) メチル) ホスホン酸；

3 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル (9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート；

40

3 - (2 - (d 6 - ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル (9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート - 11, 11 - d 2；

3 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル (9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート - 11, 11 - d 2；

3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル) - 1 H - インドール - 4 - イル (9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート；

3 - (2 - (ビス (メチル - d 3) アミノ) エチル - 1, 1, 2, 2 - d 4) - 1 H - インドール - 4 - イル (9 Z, 12 Z) - オクタデカ - 9, 12 - ジエノエート；

3 - (2 - (ビス (メチル - d 6) アミノ) エチル - 1, 1, 2, 2 - d 4) - 1 H -

50

インドール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエート-11, 11-d2;

3-(2-(d10-ジエチルアミノ)エチル-d4)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエート;

3-(2-(d10-ジエチルアミノ)エチル-d4)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエート-11, 11-d2;

3-(2-(ジエチルアミノ)エチル-d4)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエート;

3-(2-(ジエチルアミノ)エチル-d4)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエート-11, 11-d2;

3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル-1, 1, 2, 2-d4)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエート;

3-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル-1, 1, 2, 2-d4)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエート-11, 11-d2;

3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル (S)-3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノエート;

3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル (S)-3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノエート;

3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル-1, 1, 2, 2-d4)-1H-インドール-4-イル (S)-3-(アミノメチル)-5-メチルヘキサノエート;

3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル 2-(1-(アミノメチル)シクロヘキシル)アセテート;

3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル 2-(1-(アミノメチル)シクロヘキシル)アセテート;

3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル [1, 4'-ビピペリジン]-1'-カルボキシレート;

3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル ジメチルカルバメート;

2-(4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d3)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d4;

2-(4-(ベンジルオキシ)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d3)エタン-1-アミン; 及び

ジベンジル ((1-(1-(ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)メチル)-3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)メチル)ホスホネート,

又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグから選択される。

【0179】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下に列挙した化合物から選択される:

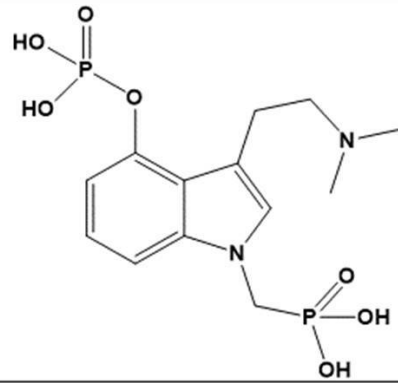
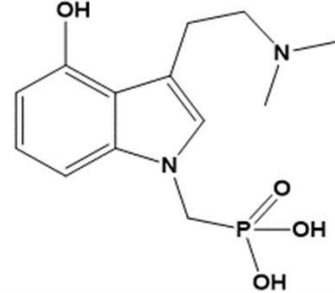
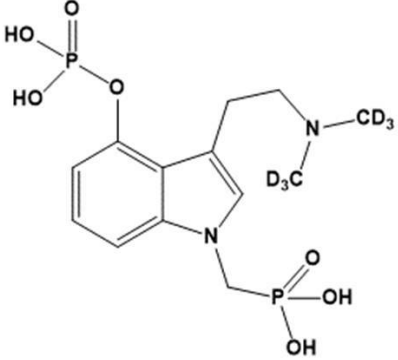
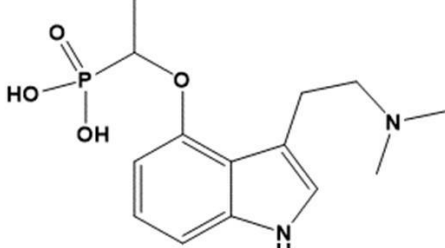
10

20

30

40

【表 1】

化合物 識別番号	IUPAC名	化学式/分子量	化学構造
I-8	((3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -4- (ホスホノオキシ) -1H-インドール-1-イル) メチル) ホスホン酸	$C_{13}H_{20}N_2O_7P_2$ 378. 26	
I-10	3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -4-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル) メチル) ホスホン酸	$C_{13}H_{19}N_2O_4P$: 298. 28	
I-13	((3- (2- (ビス (メチル-d3) アミノ) エチル) -4- (ホスホノオキシ) -1H-インドール-1-イル) メチル) ホスホン酸	$C_{13}H_{14}D_6N_2O_7P_2$ 2 384. 29	 及び
I-14	(1- ((3- (2- (ジメチルアミノ) エチル) -1H-インドール-4-イル) オキシ) エチル) ホスホン酸	$C_{14}H_{21}N_2O_4P$ 312. 31	

10

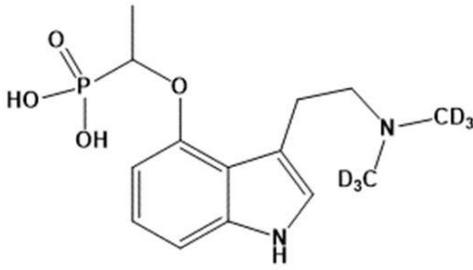
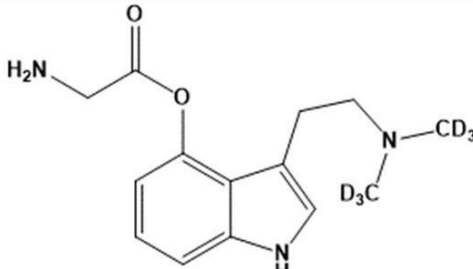
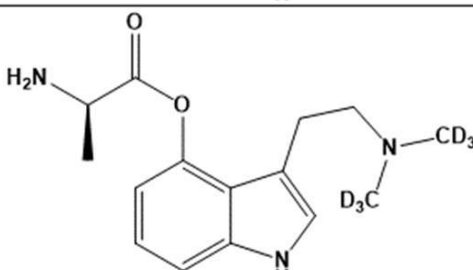
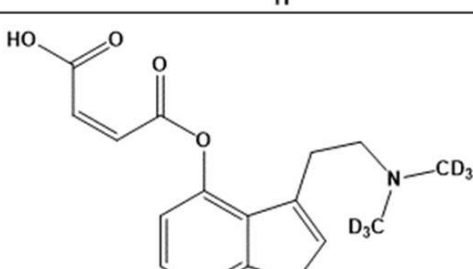
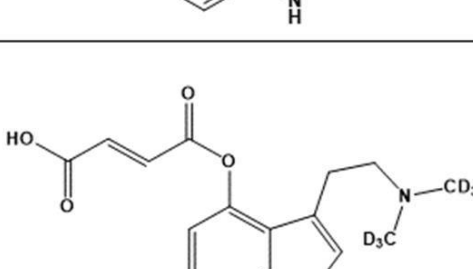
20

30

40

50

【表 2】

I-15	(1-(3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)エチル)ホスホン酸	$C_{14}H_{15}D_6N_2O_4P$ 318.34	
I-16	3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イルグリシネート	$C_{14}H_{13}D_6N_3O_2$ 267.36	
I-17	3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イルD-アラニネート	$C_{15}H_{15}D_6N_3O_2$ 281.39	
I-18	(Z)-4-(3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)-4-オキソブタ-2-エン酸	$C_{16}H_{12}D_6N_2O_4$ 308.37	
I-19	(E)-4-(3-(2-(ビス(メチル-d3)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)-4-オキソブタ-2-エン酸	$C_{16}H_{12}D_6N_2O_4$ 308.37	

10

20

30

40

50

【表 3】

I-20	4-((3-(2-(bis(methyl-d3)amino)ethyl)-1H-indol-4-yl)oxy)-4-oxobutanoic acid	$C_{16}H_{14}D_6N_2O_4$ 310.38	
I-21	3-(2-(bis(methyl-d3)amino)ethyl)-1H-indol-4-yl acetate	$C_{14}H_{12}D_6N_2O_2$ 252.35	
I-22	3-(2-(bis(methyl-d3)amino)ethyl-1,1,2,2-d4)-1H-indol-4-yl acetate	$C_{14}H_8D_{10}N_2O_2$ 256.37	
I-23	((4-acetoxy-3-(2-(bis(methyl-d3)amino)ethyl)-1H-indol-1-yl)methyl)phosphonic acid	$C_{15}H_{15}D_6N_2O_5P$ 346.35	

10

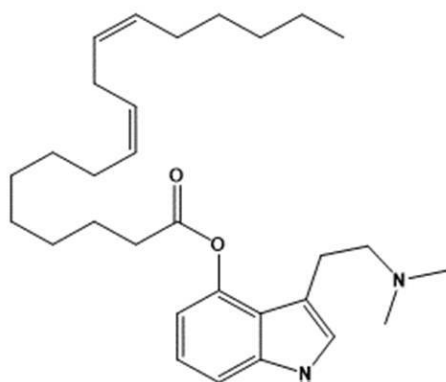
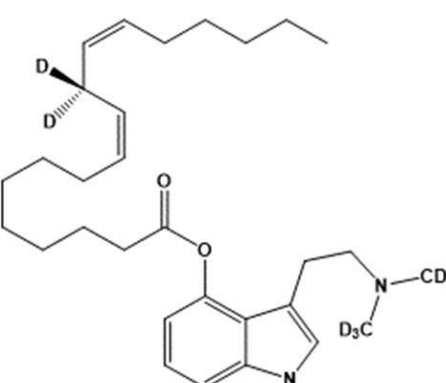
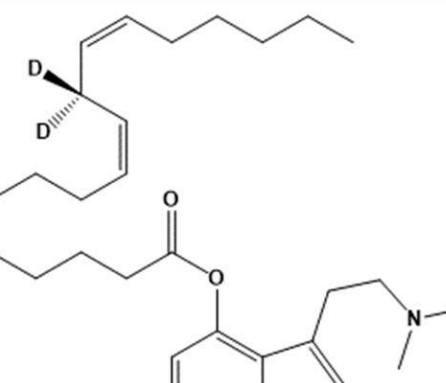
20

30

40

50

【表 4】

1-24	3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエノエート	$C_{30}H_{46}N_2O_2$ 466.71	
1-25	3-(2-(d6-ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエノエート-1, 11-d2	$C_{30}H_{38}D_8N_2O_2$: 474.76	
1-26	3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル (9Z, 12Z)-オクタデカ-9, 12-ジエノエート-11, 11-d2	$C_{30}H_{44}D_2N_2O_2$ 468.72	

10

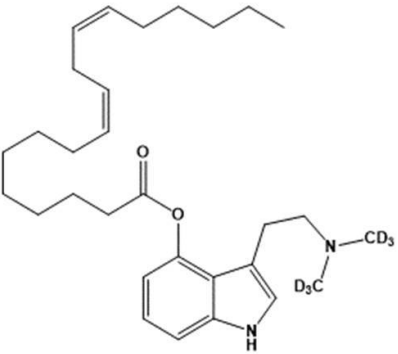
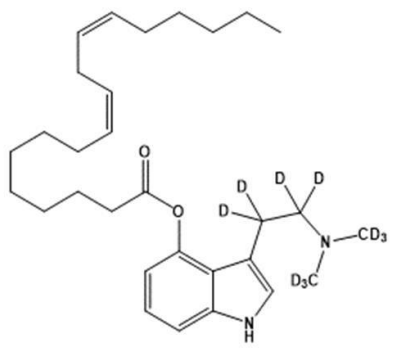
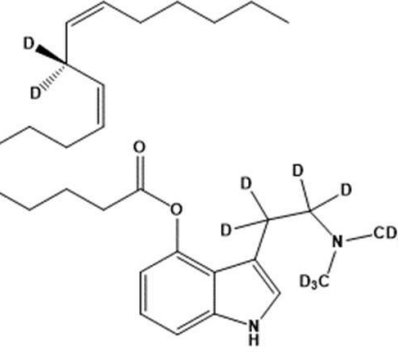
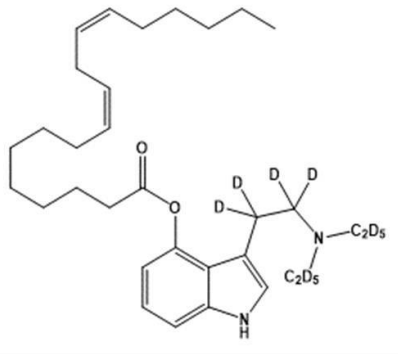
20

30

40

50

【表 5】

1-27	3-(2-(ビス (メチル-d 3) アミノ)エチル) -1H-インド ール-4-イル (9Z, 12Z)- オクタデカ-9, 12-ジエノエ ート	$C_{30}H_{40}D_6N_2O_2$ 472.75	
1-28	3-(2-(ビス (メチル-d 3) アミノ)エチル- 1, 1, 2, 2-d 4)-1H-イ ンドール-4-イル (9Z, 12 Z)-オクタデカ -9, 12-ジエ ノエート	$C_{30}H_{36}D_{10}N_2O_2$ 476.77	
I-29	3-(2-(ビス (メチル-d 6) アミノ)エチル- 1, 1, 2, 2-d 4)-1H-イ ンドール-4-イル (9Z, 12 Z)-オクタデカ -9, 12-ジエ ノエート-11, 11-d 2	$C_{30}H_{34}D_{12}N_2O_2$: 478.78	
I-30	3-(2-(d 1 0-ジエチルアミ ノ)エチル-d 4) -1H-インド ール-4-イル (9Z, 12Z)- オクタデカ-9 , 12-ジエノエ ート	$C_{32}H_{36}D_{14}N_2O_2$ 508.85	

10

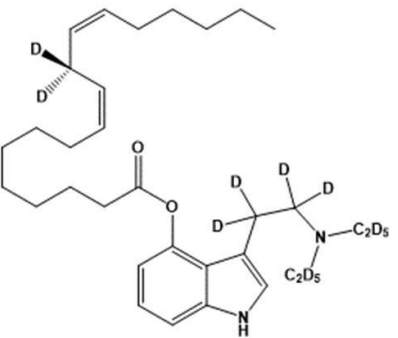
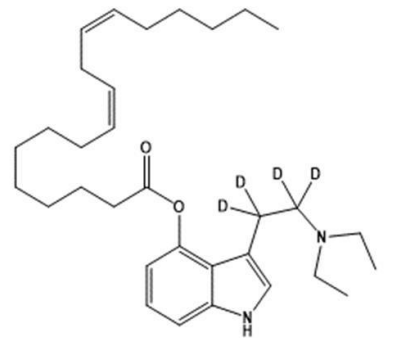
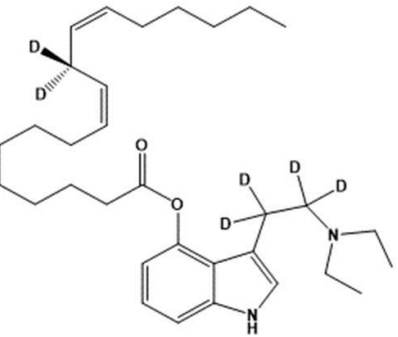
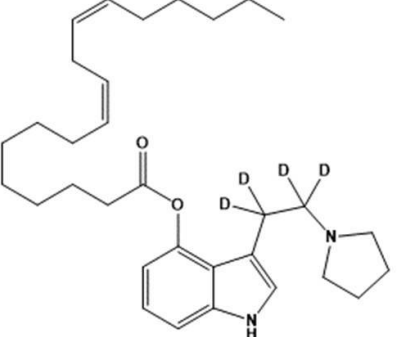
20

30

40

50

【表 6】

1-31	3-(2-(d1 O-ジェチルアミ ノ)エチル-d4)-1H-インド ール-4-イル (9Z, 12Z) -オクタデカ-9 , 12-ジエノエ ート-11, 11 -d2	C32H34D16N2O2 510.86	
1-32	3-(2-(ジェ チルアミノ)エチ ル-d4)-1H -インドール-4 -イル (9Z, 12Z)-オクタ デカ-9, 12- ジエノエート	C32H46D4N2O2 498.79	
1-33	3-(2-(ジェ チルアミノ)エチ ル-d4)-1H -インドール-4 -イル (9Z, 12Z)-オクタ デカ-9, 12- ジエノエート-1 1, 11-d2	C32H44D6N2O2 500.80	
1-34	3-(2-(ピロ リジン-1-イル)エチル-1, 1 , 2, 2-d4) -1H-インド ール-4-イル (9 Z, 12Z)- オクタデカ-9, 12-ジエノエ ート	C32H44D4N2O2 精密質量: 496.40 分子量: 496.77	

10

20

30

40

50

【表 7】

1-35	3-(2-(ピロ リジン-1-イル)エチル-1, 1 , 2, 2-d 4) -1H-インド ール-4-イル (9Z, 12Z) - オクタデカ-9, 12-ジエノエ ート-11, 11- d 2	$C_{32}H_{42}D_6N_2O_2$ 498. 78	
1-36	3-(2-(ジメ チルアミノ)エチ ル)-1H-イン ドール-4-イル (S)-3-(アミノメチル)- 5-メチルヘキサ ノエート	$C_{20}H_{31}N_3O_2$ 345. 49	
1-37	3-(2-(ビス (メチル-d 3) アミノ)エチル) -1H-インド ール-4-イル (S)-3-(ア ミノメチル)-5- メチルヘキサノ エート	$C_{20}H_{25}D_6N_3O_2$ 351. 52	
1-38	3-(2-(ビス (メチル-d 3) アミノ)エチル- 1, 1, 2, 2-d 4)-1H-イ ンドール-4-イル (S)-3- (アミノメチル)- 5-メチルヘキサ ノエート	$C_{20}H_{21}D_{10}N_3O_2$ 355. 55	
1-39	3-(2-(ジメ チルアミノ)エチ ル)-1H-イン ドール-4-イル 2-(1-(ア ミノメチル)シク ロヘキシル)アセ テート	$C_{21}H_{31}N_3O_2$ 357. 50	

10

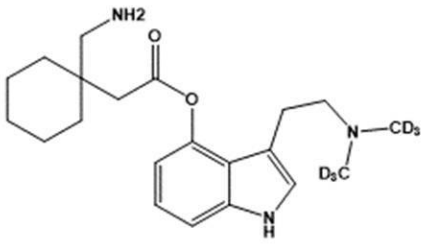
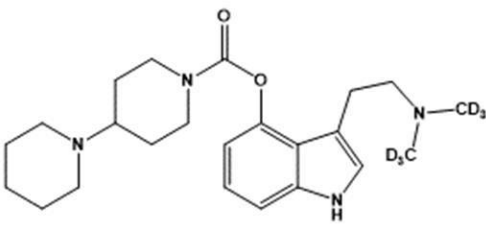
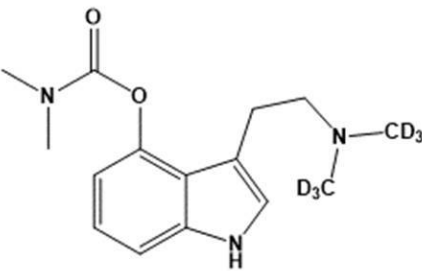
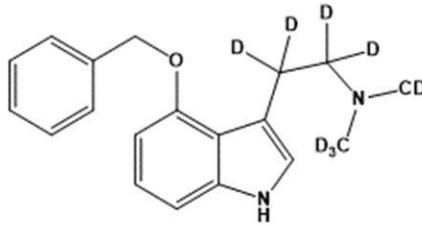
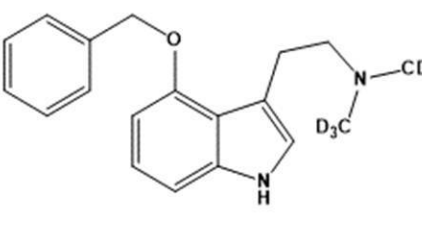
20

30

40

50

【表 8】

1-40	3- (2- (ビス (メチル- <i>d</i> 3) アミノ) エチル) -1 <i>H</i> -インドール -4-イル 2- (1- (アミノ メチル) シクロヘ キシル) アセター ト	<i>C</i> 21 <i>H</i> 25 <i>D</i> 6 <i>N</i> 3 <i>O</i> 2 363. 53	
1-41	3- (2- (ビス (メチル- <i>d</i> 3) アミノ) エチル) -1 <i>H</i> -インドール -4-イル [1, 4'- ビピペリジン] -1'- カルボキシレート	<i>C</i> 23 <i>H</i> 28 <i>D</i> 6 <i>N</i> 4 <i>O</i> 2 404. 59	 , 及び
1-42	3- (2- (ビス (メチル- <i>d</i> 3) アミノ) エチル) -1 <i>H</i> -インドール -4-イル ジ メチルカルバメー ト	<i>C</i> 15 <i>H</i> 15 <i>D</i> 6 <i>N</i> 3 <i>O</i> 2 281. 39	
I-46	2- (4- (ベン ジルオキシ) -1 <i>H</i> -インドール- 3-イル) - <i>N</i> , <i>N</i> -ビス (メチル - <i>d</i> 3) エタン- 1-アミン-1, 1, 2, 2- <i>d</i> 4	<i>C</i> 19 <i>H</i> 12 <i>D</i> 10 <i>N</i> 2 <i>O</i> 304.46	
I-47	2- (4- (ベン ジルオキシ) -1 <i>H</i> -インドール- 3-イル) - <i>N</i> , <i>N</i> -ビス (メチル - <i>d</i> 3) エタン- 1-アミン	<i>C</i> 19 <i>H</i> 16 <i>D</i> 6 <i>N</i> 2 <i>O</i> 300.43	

10

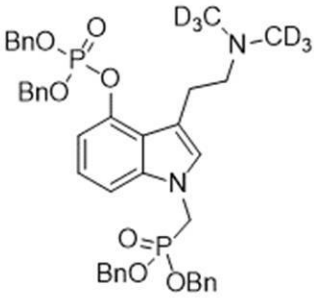
20

30

40

50

【表 9】

I-48	ジベンジル ((1- ((ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) メチル) -3- (2- (ビス (メチル- <i>d</i> 3) アミノ) エチル) -1 <i>H</i> -インドール-4-イル) オキシ) メチル) ホスホネート	C42H40D6N2O7P ₂ 994.12	
------	---	--------------------------------------	--

10

又は、その医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ。

【0180】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、ケト-エノール互変異性体等の互変異性体形態を含むこともできる。互変異性体形態は、平衡にあってもよいし、あるいは適切な置換により1つの形態に立体的にロックされていてもよい。当該化合物が形成するいかなる互変異性体形態も、またそれらの混合物も、本願の範囲に含まれることが意図されている。

20

【0181】

本願の化合物はさらに、種々の多形相で存在することができ、いかなる多形、又はそれらの混合物も、本願の範囲に入るものとする。

【0182】

本願の化合物はさらに、放射性標識されていてもよく、したがって、本願の化合物の全ての放射性標識体が本願の範囲に含まれる。本願の化合物は、1つ又は複数の放射性原子がその構造中に導入されている化合物も含む。

【0183】

III. 組成物

本願の化合物は、1種又は複数種のキャリアを用いて従来のやり方で適切に組成物へと調合される。したがって、本願は、1種又は複数種の本願の化合物及びキャリアを含む組成物も包含する。本願の化合物は、インビボでの投与に適した生物学的に適合性の形態の、対象への投与用の医薬組成物へと適切に調合される。したがって、本願はさらに、1種又は複数種の本願の化合物及び医薬的に許容可能なキャリアを含む医薬組成物も包含する。本願のある実施形態では、前記医薬組成物は、本開示に記載の疾患、障害、又は状態のうちの任意のものの治療に用いられる。

30

【0184】

本願の化合物は、当業者に理解されたとおりの、選択された投与ルートに応じた種々の形態で対象に投与される。例えば、本願の化合物は、経口、吸入、非経口、頬側、舌下、送気 (insufflation)、硬膜外、鼻腔、直腸、膈内、パッチ、ポンプ、ミニポンプ、局所、又は経皮での投与により投与され、医薬組成物はそれに応じて製剤化される。いくつかの実施形態では、周期的又は連続的な送達のためにポンプにより投与が行われる。適切な組成物を選択及び調製するための従来の手順及び原料は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2000 - 20th edition)及び1999年に発行されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

40

【0185】

非経口投与は、胃腸 (GI) 管以外の全身送達ルートを含み、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻腔、肺 (例えば、エアロゾルの使用による)、髄腔内、直腸、及び局所 (パッチ又はその他の経皮送達デバイスの使用が挙げられる) の投与

50

モードが挙げられる。非経口投与は、選択された期間にわたる連続的な輸液によるものであってもよい。

【0186】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は経口投与され、これは、例えば、不活性の希釈剤又は同化可能な可食キャリアと共に行われ、あるいはこれは硬質又は軟質のシェルゼラチンカプセルに封入され、あるいはこれは錠剤へと圧縮され、あるいは、食餌の食物と共に直接取り込まれる。いくつかの実施形態では、前記化合物は製剤添加剤 (excipient) と共に取り込まれ、経口摂取可能な錠剤、パッカル錠、トローチ、カプセル、カプレット、ペレット、顆粒、ロゼンジ、チューイングガム、パウダー、シロップ、エリキシル、ウェハ、水溶液、水性懸濁液、等々の形態で用いられる。錠剤の場合、用いられるキャリアとしては、ラクトース、コーンスターチ、クエン酸ナトリウム、及びリン酸の塩が挙げられる。医薬的に許容可能な製剤添加剤としては、結合剤 (例えば、予備ゼラチン化したトウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース) ; フィラー (例えば、ラクトース、マイクロクリスタリンセルロース、若しくはリン酸カルシウム) ; 滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、若しくはシリカ) ; 崩壊剤 (例えば、ジャガイモデンプン若しくはデンプングリコール酸ナトリウム) ; 又は湿潤剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)、又は溶媒 (例えば、中鎖トリグリセリド、エタノール、水) が挙げられる。ある実施形態では、錠剤は、当技術分野で周知の方法でコーティングされる。経口投与用の錠剤、カプセル、カプレット、ペレット、又は顆粒の場合、活性成分の放出を制御するように設計された Eudragits (登録商標) 等の pH 感受性腸溶性コーティングが任意に (optionally) 用いられる。経口投薬形態としては、改変放出 (modified release) 製剤、例えば速放性製剤及び時限放出性剤、も挙げられる。改変放出製剤の例には、持続放出 (SR)、長期放出 (extended-release) (ER、XR、若しくは XL)、時間放出 (time-release) 若しくは時限放出 (timed-release)、放出制御 (CR)、又は連続放出 (continuous-release) (CR 若しくは Contin) が含まれ、例えば、コーティングされた錠剤、浸透圧送達デバイス、コーティングされたカプセル、マイクロカプセル化されたマイクロスフェア、凝集粒子 (例えば、分子篩型粒子の凝集粒子)、又は微細な中空の浸透性繊維束、あるいは、線維性のパケットへと集積若しくは保持されている刻まれた (chopped) 中空の浸透性繊維群の形態で用いられる。時限放出組成物は、例えば、リポソームとして、あるいは活性化合物が (マイクロカプセル化、多層コーティング等により) 差示的に分解可能なコーティングにより保護された製剤として、製剤化される。リポソーム送達系としては、例えば、微小な (small) 単層膜ベシクル、大きな (large) 単層膜ベシクル、及び多層膜ベシクルが挙げられる。いくつかの実施形態では、リポソームは、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステアリンアミン、若しくはホスファチジルコリン、から形成される。カプセル形態での経口投与のためには、有用なキャリア、溶媒、又は希釈剤として、ラクトース、中鎖トリグリセリド、エタノール、及び乾燥コーンスターチが挙げられる。

【0187】

いくつかの実施形態では、経口投与用の液体調製物は、例えば、溶液、シロップ、又は懸濁液の形態を取るか、あるいは、使用前に水若しくはその他の適切な溶媒 (vehicle) を用いて構成するための乾燥製品として適切に提示される。水性の懸濁液及び／又は乳化液を経口投与する場合には、本願の化合物は、乳化剤及び／又は懸濁剤と組み合わせられた油相中に好適に懸濁又は溶解される。所望によっては、特定の甘味料及び／又は矯味剤及び／又は着色料を添加する。このような経口投与用の液体調製物は、医薬的に許容可能な添加剤を用いて従来の手法で調製される。医薬的に許容可能な添加剤には、例えば、懸濁剤 (例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、若しくは可食硬化脂肪) ; 乳化剤 (例えば、レシチン若しくはアカシア) ; 非水性溶媒 (vehicle) (例えば、中鎖トリグリセリド、アーモンドオイル、油性エステル、若しくはエチルアルコール) ; 及び保存料 (例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、又はソルビン酸) がある。有用な希釈剤としては、ラクトース及び高分子量ポリエチレングリコ

ールが挙げられる。

【0188】

例えば注入用製品の調製のために、本願の化合物を凍結乾燥して、得られた凍結乾燥物を用いることも可能である。

【0189】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は非経口で投与される。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等の界面活性剤と適切に混合された水中における本願の化合物の溶液が調製される。いくつかの実施形態では、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSO、及びこれらの混合物中（アルコールと共に若しくはアルコールを用いずに）における、及びオイル中における、分散液が調製される。通常の保存及び使用条件の下では、これらの調製物は微生物の増殖を防止するための保存料を含む。当技術分野における当業者は、適切な製剤をどのようにして調製するかを知っている。非経口投与のためには、普通、本願の化合物の無菌溶液を調製し、該溶液のpHを適切に調整して緩衝化する。静脈内使用のためには、調製物が等張となるように溶質の総濃度を制御すべきである。眼への投与（ocular administration）のためには、軟膏又は点眼可能な液体を、例えば、アプリケーション又はスポイト等の当技術分野で知られた眼への送達システムにより送達する。いくつかの実施形態では、このような組成物は、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、若しくはポリビニルアルコール等の粘膜擬毒物質、ソルビン酸、EDTA、若しくは塩化ベンザルコニウム（benzyl chromium chloride）等の保存料、並びに通常量の希釈剤若しくはキャリアを含む。肺投与のためには、エアロゾルの形成を可能にするのに適するよう、希釈剤又はキャリアが選択されよう。

10

20

【0190】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、注入による非経口投与のために製剤化され、これには、従来のカテーテル挿入技術又は輸液も含まれる。注入用の製剤は、例えば、添加された保存料と共に単位投薬形態で、例えばアンプル内に又は複数回投与用容器内に、与えられる。いくつかの実施形態では、組成物は、油性又は水性の溶媒（vehicle）における無菌の懸濁液、溶液、又は乳化液等の形態を取り、懸濁剤、安定剤、及び／又は分散剤等の製剤化剤を含む。全ての場合に、当該形態は無菌でなければならず、また、容易に注射が可能である程度に流動性でなければならない。あるいは、本願の化合物は、好適には、例えば発熱物質を含まない無菌水といった適切な溶媒（vehicle）を用いて使用前に再構成するための無菌パウダー形態である。

30

【0191】

いくつかの実施形態では、鼻腔投与のための組成物は、便利なように、エアロゾル、ドロップ、ゲル、及びパウダーとして製剤化される。例えば、鼻腔内投与又は吸入による投与のためには、患者によって絞られ若しくはポンプされるポンプスプレー容器から溶液、乾燥パウダー製剤、若しくは懸濁液の形態で、あるいは加圧された容器又はネブライザーからのエアロゾルスプレーとしての形態で、本願の化合物は便利に送達される。エアロゾル製剤は、典型的には、生理的に許容可能な水性又は非水性の溶媒中における活性物質の溶液又は微懸濁液を含み、普通は、封がされた容器中における無菌形態の単回用量又は多数回用量として与えられる。該容器は、例えば、噴霧装置と共に用いるためのカートリッジ又は詰め替えの形態を取る。あるいは、前記の封がされた容器は、単位分配装置、例えば単回用量鼻腔吸入器若しくは使用後に廃棄されることが意図された計量バルブが装着されたエアロゾル分配器である。投薬形態がエアロゾルディスペンサーを含む場合、それは噴射剤も含むこととなる。噴射剤は、例えば、圧縮空気、又はフルオロクロロ炭化水素等の有機噴射剤等の、圧縮ガスである。好適な噴射剤としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン、二酸化炭素、又はその他の適切なガスが挙げられるが、これらに限定されない。加圧されたエアロゾルの場合、投薬量単位は、計量された量を分配するバルブを設けることにより、適切に決定される。いくつかの実施形態では、加圧された容器又はネブライザーは、活性化合物の溶液又は懸濁液を含む。吸入器又は送気器に用いるためのカプセル及びカー

40

50

トリッジ（例えばゼラチンからなる）は、例えば、本願の化合物と、ラクトース若しくはデンプン等の適切なパウダーベースとのパウダー混合物を含んで調合される。エアロゾル投薬形態は、ポンプアトマイザーの形態を取ってもよい。

【0192】

頬側又は舌下投与に適した組成物としては、錠剤、ロゼンジ、及びトローチが挙げられ、ここで、本願の化合物は、糖、アカシア、トラガント、又はゼラチン及びグリセリン等のキャリアと共に製剤化される。直腸投与のための組成物は、便利には、ココアバター等の従来の坐薬ベースを含む坐薬の形態である。

【0193】

坐薬形態の本願の化合物は、膣、尿道、及び直腸投与に適している。そのような坐薬は、一般的に、室温では個体であるが体温で溶解する物質混合物で構成されている。そのような溶媒 (vehicle) を作るのに一般的に用いられる物質としては、カカオ脂（カカオバターとしても知られる）、グリセリン化ゼラチン、その他のグリセリド、植物硬化油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。坐薬投薬形態のさらなる説明については、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533を参照のこと。

10

【0194】

いくつかの実施形態においては、本願の化合物は、標的化可能なドラッグキャリアとしての可溶性ポリマーと結合している。そのようなポリマーとしては、例えば、ポリビニルピロリドン、ピラン共重合体、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミドフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリシンが挙げられる。さらに、いくつかの実施形態では、本願の化合物は、薬の制御放出を達成するのに有用なクラスが生分解性ポリマーに結合しており、そのような生分解性ポリマーとしては、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸との共重合体、ポリε-カプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロキシピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性ブロック共重合体がある。

20

【0195】

本願の化合物は、その医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグを含め、単独で適切に用いることができるが、一般的には、1種又は複数種の本願の化合物（活性成分）が医薬的に許容可能なキャリアを伴った医薬組成物の形態で投与される。投与態様に応じて、医薬組成物は、約0.05重量%～約99重量%又は約0.10重量%～約70重量%の活性成分、及び、約1重量%～約99.95重量%又は約30重量%～約99.90重量%の医薬的に許容可能なキャリアを含み、ここで、全ての重量パーセント値は、全組成物を基準としている。

30

【0196】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、その医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグを含め、追加の治療剤を含む組成物中で用いられ、投与される。したがって、本願は、1種又は複数種の本願の化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、並びに追加の治療剤、並びに任意に(optionally) 1種又は複数種の医薬的に許容可能な製剤添加剤を含む医薬組成物も包含する。いくつかの実施形態では、前記追加の治療剤は、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療するのに有用な他の既知の剤であり、それは例えば、後述の「方法及び用途」の項に列挙された剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、前記追加の治療剤は、精神賦活薬である。

40

【0197】

上記において、用語「化合物」は、1種又は複数種の化合物を指す実施形態も包含する。

【0198】

50

ⅠⅤ．本願の方法及び用途

本願の化合物は、セロトニン受容体においてアゴニスト又は部分的アゴニストとして働くセロトニン作動性結合剤である。

【0199】

したがって、本願は、生物学的サンプル内であれば患者内であれば、細胞内のセロトニン受容体を活性化する方法であって、有効量の1種又は複数種の本願の化合物を前記細胞に投与する方法を包含する。本願は、細胞内のセロトニン受容体を活性化するための、1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、細胞内のセロトニン受容体を活性化するための医薬の調製のための、1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願はさらに、細胞内のセロトニン受容体の活性化における使用のための1種又は複数種の本願の化合物もさらに包含する。

10

【0200】

本願の化合物はセロトニン受容体を活性化可能であるため、本願の化合物は、セロトニン受容体を活性化することで疾患、障害、又は状態を治療するのに有用である。したがって、本願の化合物は医薬として有用である。したがって、本願は、医薬としての使用のための本願の化合物も包含する。

【0201】

本願は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療する方法をも包含する。

20

【0202】

本願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は状態の治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は状態の治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は状態の治療における使用のための1種又は複数種の本願の化合物もさらに包含する。

【0203】

いくつかの実施形態では、前記セロトニン受容体は5-HT_{2A}である。したがって、本願は、生物学的サンプル内であれば患者内であれば、細胞内の5-HT_{2A}を活性化する方法であって、有効量の1種又は複数種の本願の化合物を前記細胞に投与することを含む方法を包含する。本願は、細胞内の5-HT_{2A}を活性化するための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに細胞内の5-HT_{2A}を活性化するための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願は、細胞内の5-HT_{2A}の活性化における使用のための1種又は複数種の本願の化合物をさらに含む。

30

【0204】

本願は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、5-HT_{2A}の活性化により疾患、障害、又は状態を治療する方法をも包含する。本願は、5-HT_{2A}の活性化による疾患、障害、又は状態の治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに5-HT_{2A}の活性化による疾患、障害、又は状態の治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願はさらに、5-HT_{2A}の活性化による疾患、障害、又は状態の治療における使用のための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

40

【0205】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、対象における精神疾患障害及び／又は状態を予防する、治療する、及び／又はその重篤性を減少させるのに有用である。したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は状態は精神疾患である。したがって、本願は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む精神疾患を治療する方法をも包含する。本願は、精神疾患の治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに精神疾患の治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含す

50

る。本願はさらに、精神疾患の治療における使用のための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。

【０２０６】

いくつかの実施形態では、前記精神疾患は、全般不安障害、パニック障害、社会不安障害、及び限局性恐怖症等の不安障害；無希望、快楽の喪失、疲労、及び自殺思考などの抑うつ；抑うつ、双極性障害、がん関連抑うつ、不安、及び気分循環性障害等の気分障害；幻覚、妄想、統合失調症等の精神障害；放火癖（着火）、窃盗癖（盗み）、及び強迫性賭博等の衝動制御及び嗜癖障害；アルコール嗜癖；オピオイド嗜癖等の薬物嗜癖；反社会性パーソナリティ障害、強迫性パーソナリティ障害、及び妄想性パーソナリティ障害等のパーソナリティ障害；対象に特定の儀式若しくはルーティンを行わせる思考又は恐怖等の強迫性障害（ＯＣＤ）；外傷後ストレス障害（ＰＴＳＤ）；ストレス応答症候群（以前は適応障害と呼ばれていた）；解離症、これは以前は多重人格障害、あるいは「多重人格」と呼ばれていた、及び離人症；作為症；性機能障害、性同一性障害、及び性的倒錯等の性障害及び性別障害；身体症状症、これは以前は心身症若しくは身体表現性障害として知られていた；及びこれらの組み合わせ、から選択される。

10

【０２０７】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は状態は神経変性である。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は状態は、ラパマイシン（ｍＴＯＲ）活性化の哺乳類における標的である脳由来神経栄養因子（ＢＤＮＦ）の減少、及び／又は炎症である。

20

【０２０８】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は状態は、認知障害；脳卒中を含め虚血；神経変性；難治性薬物使用障害；睡眠障害；、社会的苦痛、急性痛、がん性疼痛、慢性痛、突出痛、骨痛、軟組織の痛み、神経痛、関連痛、幻痛、神経傷害性疼痛、群発頭痛、及び片頭痛等の苦痛；肥満及び摂食障害；てんかん及び発作性疾患；神経細胞死；興奮毒性細胞死；又はこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、精神疾患は、幻覚及び妄想並びにこれらの組み合わせから選択される。

【０２０９】

いくつかの実施形態では、幻覚は、幻視、幻聴、幻嗅、幻味、幻触、固有感覚での幻覚、平衡感覚における幻覚、侵害受容での幻覚、熱感覚での幻覚、及び時間感覚での幻覚、並びにこれらの組み合わせから選択される。

30

【０２１０】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は状態は、精神病又は精神病症状である。したがって、本願は、治療有効量の１種又は複数種の本願の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、精神病又は精神病症状を治療する方法も包含する。

【０２１１】

本願は、精神病又は精神病症状の治療のための１種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに精神病又は精神病症状の治療のための医薬の調製のための１種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願はさらに、精神病又は精神病症状の治療における使用のための１種又は複数種の本願の化合物を包含する。

40

【０２１２】

いくつかの実施形態では、治療を必要とする前記対象への治療有効量の本願の化合物の投与は、幻覚及び妄想を例とするがこれらに限定されない精神病又は精神病症状の悪化を生じない。いくつかの実施形態では、治療を必要とする前記対象への治療有効量の本願の化合物の投与は、幻覚及び妄想を例とするがこれらに限定されない精神病又は精神病症状の改善を生じる。いくつかの実施形態では、治療を必要とする前記対象への治療有効量の本願の化合物の投与は、精神病又は精神病症状の改善を生じる。

【０２１３】

50

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、治療を必要とする対象における中枢神経系（CNS）疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態を治療するのに有用であり、これは、治療有効量の一般式（I）の化合物又はその医薬的に許容可能な塩を前記対象に投与することを含む。

【0214】

したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化で治療される疾患、障害、又は状態は、中枢神経系（CNS）の疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態である。したがって、本願は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を治療を必要とする対象に投与することを含む、CNSの疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態を治療する方法をも包含する。本願は、CNSの疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態の治療のための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに、CNSの疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態の治療のための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願はさらに、CNSの疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態の治療における使用のための1種又は複数種の本願の化合物をも包含する。

10

【0215】

いくつかの実施形態においては、前記CNSの疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態は、神経発達障害及び神経変性疾患を含む神経疾患から選択され、その例としては、アルツハイマー病；初老期認知症；老人性認知症；血管性認知症；レビー小体型認知症；認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連障害、例えばパーキンソン認知症、皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化症；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆弱X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調症；神経耳科学的障害及び眼球運動障害；網膜の神経変性疾患 筋萎縮性側索硬化症；遅発性ジスキネジア；多動障害；注意欠陥多動性障害、及び注意欠陥障害；下肢静止不能症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性食欲不振症（AN）及び神経性過食症等（BN）の摂食障害等の、報酬系の障害；及び過食性障害（BED）、抜毛癖、自傷性皮膚症、爪噛み；片頭痛；繊維筋痛症；並びに、任意の病因の末梢神経障害、並びにこれらの組み合わせ、が挙げられる。

20

30

【0216】

いくつかの実施形態では、前記対象は哺乳類である。別の実施形態では、前記対象はヒトである。いくつかの実施形態では、前記対象はヒトではない動物である。いくつかの実施形態では、前記対象はイヌである。いくつかの実施形態では、前記対象はネコである。したがって、本願の化合物、方法、及び使用は、ヒト及び獣医学の両方の疾患、障害、及び状態を扱うものである。

【0217】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、ネコ又はイヌである対象における行動上の問題を治療するのに有用である。

【0218】

したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は、ネコ又はイヌである対象における行動上の問題である。したがって、本願は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を治療を必要とする非ヒト対象に投与することを含む、行動上の問題を治療する方法をも包含する。本願は、非ヒト対象における行動上の問題を治療するための1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びに非ヒト対象における行動上の問題を治療するための医薬の調製のための1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願はさらに、非ヒト対象における行動上の問題の治療における使用のための1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

40

【0219】

いくつかの実施形態では、前記行動上の問題は、不安、恐れ、ストレス、睡眠障害、認

50

知障害、攻撃性、過剰な騒ぎ立て (excessive noise making)、引っ掻き行動、かみつき、及びこれらの組み合わせから選択されるがこれらに限定されない。

【0220】

いくつかの実施形態では、前記非ヒト対象はイヌである。いくつかの実施形態では、前記非ヒト対象はネコである。

【0221】

本願は、治療有効量の1種又は複数種の本願の化合物を、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療するのに有用な他の既知の剤と共に、治療を必要とする対象に投与することを含む、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療する方法も包含する。本願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は状態の治療のための、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療するのに有用な他の既知の剤と組み合わせての1種又は複数種の本願の化合物の使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は状態の治療のための医薬の調製のための、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療するのに有用な他の既知の剤と組み合わせての1種又は複数種の本願の化合物の使用をも包含する。本願はさらに、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は状態の治療における使用のための、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療するのに有用な他の既知の剤と組み合わせての1種又は複数種の本願の化合物を包含する。

10

【0222】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は、精神疾患である。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は中枢神経系 (CNS) の疾患、障害、若しくは状態、及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態である。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は精神病又は精神病症状である。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は非ヒト対象における行動上の問題である。

20

【0223】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は精神疾患であり、1種又は複数種の本願の化合物が精神疾患のための1つ又は複数の追加的治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、精神疾患のための前記追加的治療は、定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬を含め、抗精神病薬；選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) 及び選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRI)、三環系抗うつ剤、及びモノアミン酸化酵素阻害剤 (MAOI) (例えば、ブプロピオン)を含め、抗うつ剤；アルプラゾラム等のベンゾジアゼピンを含め、抗不安薬 (anti-anxiety medication)；リチウム等の気分安定剤、並びにカルバマゼピン、ジバルプロエクス (バルプロ酸)、ラモトリギン、ガバペンチン、及びトピラマート等の抗痙攣薬、から選択される。

30

【0224】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は、注意欠陥多動性障害及び注意欠陥障害並びにこれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は、注意欠陥多動性障害及び／又は注意欠陥障害並びにこれらの組み合わせであり、1種又は複数種の本願の化合物が、注意欠陥多動性障害及び／又は注意欠陥障害並びにこれらの組み合わせのための1つ又は複数の追加的治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、注意欠陥多動性障害及び／又は注意欠陥障害並びにこれらの組み合わせのための前記追加的治療は、メチルフェニデート、アトモキセチン、及びアンフェタミン、並びにこれらの組み合わせから選択される。

40

【0225】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は認知症又はアルツハイマー病であり、1種又は複数種の本願の化合物が、認知症

50

又はアルツハイマー病の治療のための1つ又は複数の追加的治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、認知症又はアルツハイマー病のための前記追加的治療は、選択されたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDAアンタゴニスト、及びニコチンアゴニストから選択される。

【0226】

いくつかの実施形態では、前記アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、ドネペジル、ガランタミン、リバスチグミン、及びフェンセリン、並びにこれらの組み合わせから選択される。

【0227】

いくつかの実施形態では、前記NMDAアンタゴニストは、MK-801、ケタミン、フェンシクリジン、及びメマンチン、並びにこれらの組み合わせから選択される。

10

【0228】

いくつかの実施形態では、前記ニコチンアゴニストは、ニコチン、ニコチン酸、ニコチン性 $\alpha 7$ アゴニスト、若しくはニコチン性 $\alpha 2 \beta 4$ アゴニスト、又はこれらの組み合わせである。

【0229】

いくつかの実施形態では、ムスカリンアゴニストは、ムスカリンM1アゴニスト、又はムスカリンM4アゴニスト、又はこれらの組み合わせである。

【0230】

いくつかの実施形態では、前記ムスカリンアンタゴニストは、ムスカリンM2アンタゴニストである。

20

【0231】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態は、精神病又は精神病症状であり、1種又は複数種の本願の化合物が、精神病又は精神病症状のための1つ又は複数の追加的治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、精神病又は精神病症状のための前記追加的治療は、定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬から選択される。

【0232】

いくつかの実施形態では、前記定型抗精神病薬は、アセプロマジン、アセトフェナジン、ベンペリドール、ブロムペリドール、ブタペラジン、カルファナジン (carfenazine)、クロルプロエタジン、クロルプロマジン、クロルプロチキセン、クロペンチキソール、シアメマジン、ジキシラジン、ドロペリドール、フルアニソン、フルペンチキソール、フルフェナジン、フルスピリレン、ハロペリドール、レボメプロマジン、レンペロン (lenperone)、ロキサピン、メソリダジン、メチテピン、モリンドン、モペロン、オキシペルチン、オキシプロテピン (oxyprotepine)、ペンフルリドール、ペラジン、ペリシアジン、ペルフェナジン、ピモジド、ピパンペロン、ピペラセタジン、ピポチアジン、プロクロルペラジン、プロマジン、プロチペンジル、スピペロン、スルホリダジン (sulforidazine)、チオプロパザート、チオプロペラジン、チオリダジン、チオチキセン、チミペロン、トリフルオペラジン、トリフルペリドール、トリフルプロマジン、及びズクロペンチキソール、並びにこれらの組み合わせから選択される。

30

40

【0233】

いくつかの実施形態では、前記非定型抗精神病薬は、アモキサピン、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ブロナンセリン、ブレクスピプラゾール、カリプラジン、カルピブラミン、クロカブラミン、クロロテピン (clorotepine)、クロチアピン、クロザピン、イロペリドン、レボスルピリド、ルラシドン、メルペロン、モサブラミン、ネモナブリド、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、レセルピン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、スルトプリド、チアブリド、ベラリプリド、ジブラシドン、及びゾテピン、並びにこれらの組み合わせから選択される。

【0234】

50

いくつかの実施形態では、有効量は、対象の疾患状態、年齢、性別、及び／又は体重、又は種、等の因子に応じて変動する。いくつかの実施形態では、有効量に相当することになる所与の1つ又は複数の化合物の量は、例えば所与の1つ又は複数の薬物若しくは化合物、医薬調合、投与ルート、状態、疾患、若しくは障害の種類、治療される対象のアイデンティティ、等の因子に応じて変動することになるが、とはいえ当業者によって日常的手法で決定することができる。

【0235】

ある実施形態では、本願の化合物は1年に1回、2回、3回、又は4回投与される。いくつかの実施形態では、本願の化合物は、週に一度以上投与される。しかし、別の実施形態では、前記化合物は、2週間に約1回、3週間に約1回、又は1ヶ月に約1回から対象に投与される。別の実施形態では、前記化合物は、週に約1回～1日に約1回投与される。別の実施形態では、前記化合物は、1日に1回、2回、3回、4回、5回、又は6回投与される。治療期間の長さは様々な因子に依存し、例えば、疾患、障害、若しくは状態の重篤度、対象の年齢、本願の化合物の濃度及び／若しくは活性、並びに／又はこれらの組み合わせである。治療に用いられる化合物の有効投薬量は、特定の治療レジメンの間に増加又は減少してもよいことも理解されよう。投薬量の変更は、当技術分野で既知の標準的な診断アッセイにより生じ、また、明らかなものとなる。いくつかの場合には、慢性投与が必要である。例えば、対象を治療するのに十分な量及び期間、前記化合物は対象に投与される。

10

【0236】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、幻覚発現性で精神異常発現性の用量で投与され、心理療法又は治療と共に服用され、1年に1回、2回、3回、又は4回投与が行われてもよい。しかし、いくつかの実施形態では、前記化合物は、1日に1回、2日に1回、3日に1回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、又は3ヶ月に1回、幻覚発現性又は精神異常発現性ではない用量で対象に投与される。

20

【0237】

本願の（ある）化合物は、単独で使用されても、セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療するのに有用な他の既知の剤（例えば本願の化合物）と組み合わせ用いられてもよい。セロトニン受容体の活性化により疾患、障害、又は状態を治療するのに有用な他の既知の剤と組み合わせ用いられる場合、本願の化合物がそれらの剤と同時に投与されることは1つの実施形態である。本開示においては、対象に対する2つの物質の「同時期の投与」とは、それら2つの物質が個体において同時に活性であるようにそれら2つの物質のそれぞれを与えることを意味する。投与の正確な詳細は互いの存在下におけるそれら2つの物質の薬物動態に依存するが、薬物動態が適していれば、2つの物質を互いに数時間以内に投与すること、あるいは一方の物質を他方の物質の投与の24時間以内に投与することさえ、含む。適切な投薬レジメンを設計することは、当技術分野における当業者にとって日常手法的である。ある特定の実施形態では、2つの物質は実質的に同時に、つまり、互いに数分以内に、あるいは両方の物質を含む単一の組成物中で、投与される。剤の組み合わせが非同時期的に投与されることは、本発明のさらなる実施形態である。いくつかの実施形態では、本願の化合物は、他の治療剤と、別々の単位投薬形態で同時に又は順々に、あるいは単一の単位投薬形態と一緒に、投与される。したがって、本願は、1種又は複数種の本願の化合物、追加的治療剤、及び医薬的に許容可能なキャリアを含む単位投薬形態を提供する。

30

40

【0238】

本願の化合物の投薬量は多くの因子に依存して変動し、それらとしては例えば、化合物の薬物動態特性、投与態様、服用者（recipient）の年齢、健康、及び体重、症状の性質及び程度、治療の頻度、並びに（もしあるなら）同時期の治療の種類、並びに治療を受ける対象内における化合物のクリアランス速度が挙げられる。当業者は、上記の因子に基づいて適切な投薬量を決定することができる。いくつかの実施形態では、1種又は複数種の本願の化合物は適切な投薬量で最初に投与され、投薬量は臨床反応に応じて必要に応じ調

50

整される。投薬量は、一般に、1種又は複数種の本願の化合物の血清レベルを約0.01 $\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約1000 $\mu\text{g}/\text{cc}$ 又は約0.1 $\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約100 $\mu\text{g}/\text{cc}$ に維持するように選択される。代表的な例としては、1種又は複数種の本願の化合物の経口投薬量は成人の場合1日あたり約10 μg ～1日あたり約1000 mg 、好適には、1日あたり約10 μg ～1日あたり約500 mg 、より好適には、1日あたり約10 μg ～1日あたり約200 mg である。非経口投与の場合、代表的な量は、約0.0001 mg/kg ～約10 mg/kg 、約0.0001 mg/kg ～約1 mg/kg 、約0.01 mg/kg ～約0.1 mg/kg 、又は約0.0001 mg/kg ～約0.01 mg/kg が投与される。経口投与の場合、代表的な量は、約0.001 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約10 mg/kg 、約0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約10 mg/kg 、約0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約1 mg/kg 、又は約0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約1 mg/kg である。坐薬形態での投与の場合、代表的な量は、約0.1 mg/kg ～約10 mg/kg 又は約0.1 mg/kg ～約1 mg/kg である。本願のいくつかの実施形態においては、組成物は経口投与用に製剤化され、前記1つ又は複数の化合物は、好適には、一錠あたり0.1、0.25、0.5、0.75、1.0、5.0、10.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、75.0、80.0、90.0、100.0、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、又は1000 mg の活性成分(1種又は複数種の本願の化合物)を含む錠剤形態である。本願のいくつかの実施形態においては、1種又は複数種の本願の化合物は、1日1回投与、1週1回投与、又は1月1回の用量で投与されるか、あるいは、1日の全用量が1日2回、1日3回、又は1日4回の用量に分割される。

10

20

【0239】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、臨床的に意味のある幻覚惹起性／精神異常発現性作用を欠く用量又は投薬量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本願の化合物は、4 ng/mL 以下のヒト血漿シロシン C_{max} 及び／又は40%以下のヒト5-HT_{2A} ヒトCNS受容体占有度により発現される臨床的効果、あるいは1 ng/mL 以下のヒト血漿シロシン C_{max} 及び／又は30%以下のヒト5-HT_{2A} ヒトCNS受容体占有率により発現される臨床的効果に類似する臨床的効果を与える用量又は投薬量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本願の化合物は、60分を超える、120分を超える、若しくは180分を超える、ヒト血漿シロシン T_{max} により発現される臨床的効果に類似する臨床的効果を与える用量又は投薬量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。

30

【0240】

V. 化合物の調製

本願の化合物は、種々の合成プロセスにより調製できる。特定の構造的特徴及び／又は置換基の選択は、別のプロセスではなく一つのプロセスを選択することに影響し得る。所与の本願の化合物を調製する特定のプロセスを選択することは、当業者の作業範囲の範囲内にある。本願の化合物を調製するためのいくつかの出発物質は、商用の化学品供給元から入手可能であるし、あるいは、細胞、植物、動物、又は真菌から抽出し得る。例えば以下に記載するもの等の他の出発物質は、当業者に周知の単純な変換を用いて、入手可能な前駆体から容易に調製される。本願の化合物の調製方法のいくつかの実施形態を示す以下のスキームでは、全ての記号(variables)は、断りの無い限り式(I)で定義したとおりである。

40

【0241】

本願のいくつかの実施形態においては、本願の化合物は一般的にスキームII～IVに例示するプロセスに従って調製される。

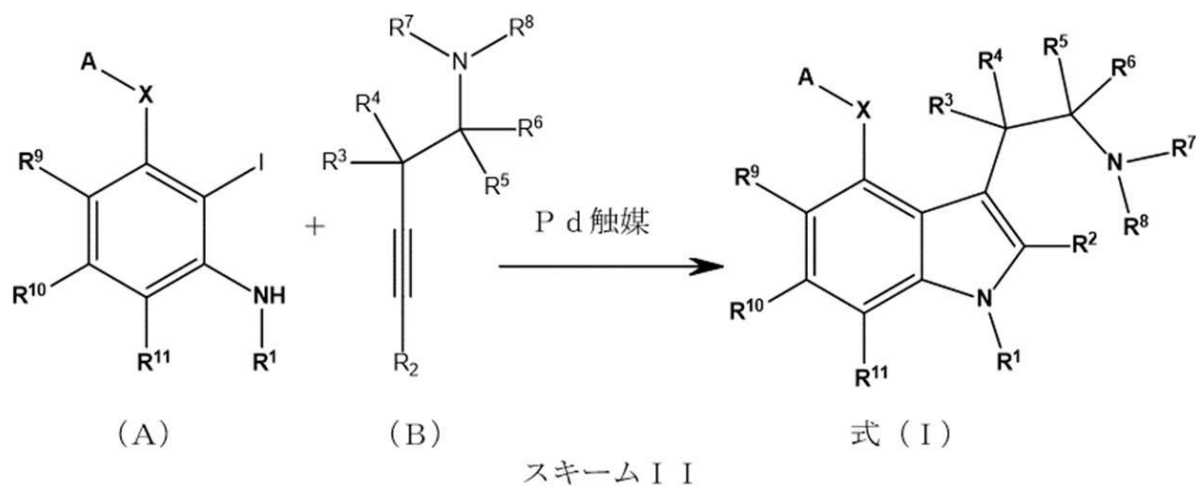
【0242】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、スキームIIに示すように調製される。したがって、公知の方法、例えば、Chem. Eur. J. 2019, 25, 897 - 903に見られるPd触媒手法を用いて、Pd触媒等の触媒の存在下で、式(A)のオルト-ヨードアニ

50

リン化合物を、式 (B) の二置換アルキン化合物等の適切な不飽和前駆体とカップリングさせて、式 (I) の化合物を与える。

【化 30】



10

【0243】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物はスキーム I I I に従って合成される。したがって、式 (C) の置換インドール化合物を、塩化オキサリル等の適切なカップリング試薬の存在下で式 (E) の好適なアミノ化合物とカップリングして、式 (D) の化合物を与える。式 (D) の化合物を、Al 系還元剤等の適切な還元剤で還元し、一般式 (I) の化合物を与える。

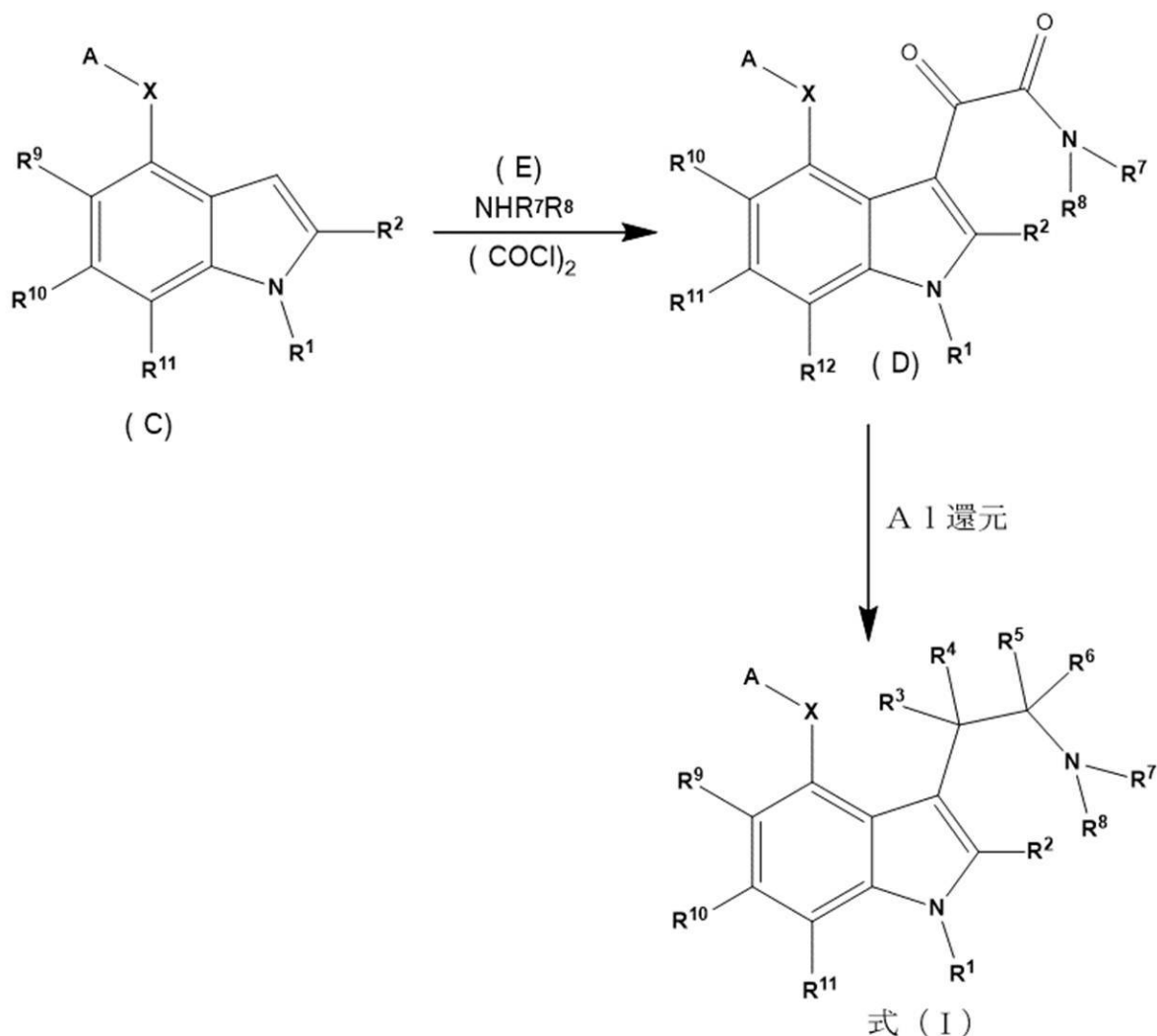
20

30

40

50

【化 3 1】



スキーム I I I

【 0 2 4 4 】

当業者は、上記のスキームにおいて中間体及び最終化合物に対して、既知の化学手法を用いた置換基のさらなる操作を行って、代替的な本願の化合物を与えることができることを理解するであろう。

【 0 2 4 5 】

本願の化合物の塩を当業者に既知の方法により形成してもよく、これは例えば、前記塩が沈殿する媒体等の媒体中で又は水性媒体中で、当量等の、ある量の酸又は塩基と本願の化合物とを反応させ、その後凍結乾燥することで行われる。

【 0 2 4 6 】

溶媒和物の形成は、化合物及び溶媒和物に応じて変動することになる。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒中に溶解させ、そして冷却により又は逆溶剤を用いて溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は典型的には周囲環境 (ambient) 条件で乾燥又は共沸 (azeotrope) される。特定の溶媒和物を形成するための適切な条件の選択は、当業者がなすことができる。好適な溶媒の例は、エタノール、水、等々である。水が溶媒の場合、分子は「水和物」と称される。本願の化合物の溶媒和物の形成は、化合物及び溶媒和物に応じて変動することになる。一般に、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒中に溶解させ、冷却により又は逆溶剤を用いて溶媒和物を単離することにより形成される。溶媒和物は典型的には周囲環境条件で乾燥又は共沸 (azeotrope) される。特定の溶媒和物を形成するための適切な条件の選択は、当業者がなすことができる。

【 0 2 4 7 】

同位体濃縮された本願の化合物及び並びに医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグは、適切な同位体濃縮された試薬及び／又は中間体を用いて、当業者に周知の従来の技術により、又は本開示におけるスキーム及び実施例に記載されたプロセスと類似 (analogous) のプロセスにより、過度の実験無しに調製することができる。

【0248】

本開示に記載のプロセス全体にわたって、適切な場合には、当業者が容易に理解するであろうやり方で、適切な保護基が種々の反応物及び中間体に付加されまた後にそこから除去されることを理解すべきである。そのような保護基を用いるための従来の手法、及び適切な保護基の例は、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York(1999)に記載されている。また、最終産物に向かう合成経路上の中間体又は最終産物に対して、基又は置換基を化学的操作により別の基又は置換基に変換することを行うことができること、その変換において変換の可能な種類はそのステージの分子がまもっている他の官能性が本質的に、変換で用いられる条件又は試薬に対して不適合であることによつてのみ制限されること、も理解されるべきである。そのような、本質的な不適合性、及び適切な変換及び合成ステップを適切な順番で行うことでこれを回避するやり方は、当業者にとって容易に理解されるであろう。変換の例は本開示中で与えられ、そして、記載された変換は、変換が例示された一般的 (generic) な基又は置換基のみに限定されないことも理解されるべきである。他の好適な変換の参照及び記載は、“Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations” R.C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)に与えられている。他の好適な反応の参照及び記載は有機化学の教科書に記載されており、例えば、“Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992)又は“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994)に記載されている。中間体及び最終産物の精製のための技術としては、例えば、カラム又は回転プレート上での順相クロマトグラフィー及び逆相クロマトグラフィー、再結晶化、蒸留、及び液体-液体若しくは固体-液体抽出が挙げられ、これらは、当業者が容易に理解できるであろう。

10

20

【0249】

実施例

以下の、非限定的な例は本願を例示するものである。

30

A：例示的な本願化合物の合成

一般的方法

【0250】

ここで用いられる全ての出発材料は、市販されたものであるか、文献に先に記載されている。 ^1H 及び ^{13}C NMRスペクトルは、断りの無い限り、溶媒としての重水素化クロロホルム中で、TMS又は残留溶媒シグナルを内部参照として用いて、 ^1H NMRについてそれぞれ300MHz、400MHz、及び400MHzで作動するBruker 300、Bruker DPX 400、又はVarian+400スペクトロメーターで記録した。全ての報告された化学シフトはデルタスケール上のppmで表され、記録中に現れたシグナルの微細分裂は一般には、例えば、s：一重項、br s：ブロード一重項、d：二重項、t：三重項、q：四重項、m：多重項、として表される。特に断りが無ければ、以下の表では、 ^1H NMRデータは、溶媒として CDCl_3 を用いて400MHzで得た。

40

【0251】

生成物の精製は、Chem Elut Extractionカラム (Varian, cat番号1219-8002)、Mega BE-SI (Bond Elut Silica) SPEカラム (Varian, cat番号12256018; 12256026; 12256034)、又はシリカ充填ガラスカラム中でのフラッシュクロマトグラフィーを用いて行った。

【0252】

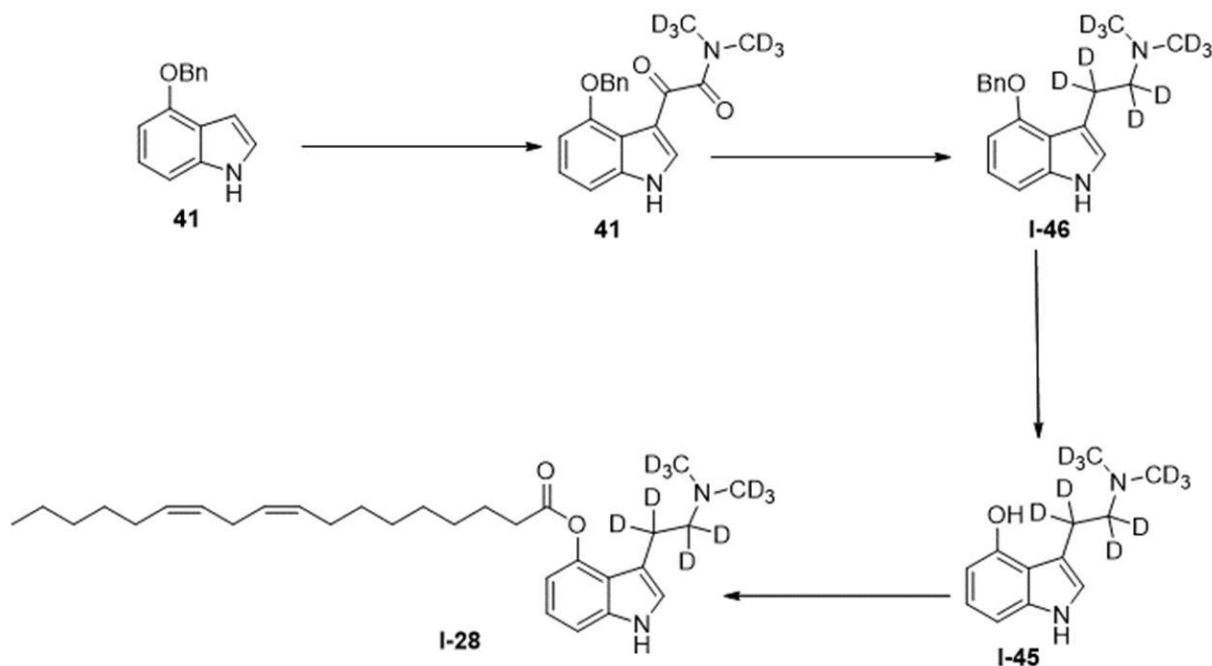
50

以下の化合物を、スキーム I I ~ I V . A に概要を示した合成方法のうちの 1 つ又は複数を用いて調製した。

A. 例示的な本願化合物の合成

実施例 1 : 3 - (2 - (ビス (メチル - d ₃) アミノ) エチル - 1 , 1 , 2 , 2 - d ₄) - 1 H - インドール - 4 - イル (9 Z , 1 2 Z) - オクタデカ - 9 , 1 2 - ジエノエート (I - 2 8) :

【化 3 2】



2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N , N - ビス (メチル - d ₃) - 2 - オキソアセトアミド (4 1) の合成 :

【 0 2 5 3 】

無水 (dry) エーテル (5 0 m L) 中における 4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール (2 . 2 7 g 、 1 0 . 1 6 m m o l) の溶液を、 0 ° C で滴下により塩化オキサリル (0 . 8 6 m L 、 1 0 . 1 6 m m o l) で処理した。反応産物を室温とし、一晚 (1 8 時間) 攪拌した。反応産物を 0 ° C に冷却し、 5 分間の期間、塩酸ビス (メチル - d ₃) アミン (2 . 2 2 g 、 2 5 . 4 1 m m o l 、 T H F 中の K ₂ C O ₃ で遊離塩基化) で処理した。反応産物を室温とし、 4 時間攪拌した。反応を水 (1 0 0 m L) で停止し、生成物を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) に抽出した。合わせられた酢酸エチル層を塩水 (5 0 m L) で洗い、そして乾燥した (N a ₂ S O ₄) 。溶媒を蒸発させ、粗産物をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー (M e O H : C H ₂ C l ₂ = 5 : 9 5) で精製して、見出しに記載した化合物 (2 . 1 3 g 、 6 3 . 7 %) を薄茶色の泡として得た。¹ H N M R (C D C l ₃) : δ 10.20 (s , 1 H) , 7.56-7.53 (m , 3 H) , 7.42-7.30 (m , 3 H) , 7.05 (t , 1 H , J = 6.0 H z) , 6.90 (d , 1 H , J = 6.0 H z) , 6.65 (d , 1 H , J = 6.0 H z) , 5.26 (s , 2 H) ; ESI-MS (m / z , %) : 351 (M + N a , 100) , 329 (M H ⁺)

2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N , N - ビス (メチル - d ₃) エタン - 1 - アミン - 1 , 1 , 2 , 2 - d ₄ (I - 4 6) の合成 :

【 0 2 5 4 】

無水 (dry) T H F (2 0 m L) 中における重水素化リチウムアルミニウム (1 . 9 4 g 、 4 6 . 2 8 m m o l) の懸濁液を、無水 (dry) T H F (4 0 m L) 中の 2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N , N - ビス (メチル - d ₃) - 2 - オキソアセトアミド (1 . 9 g 、 5 . 7 8 m m o l) で 0 ° C で 1 0 分間の期間、処理した。反応産物を室温とし、それから、さらに 1 6 時間還流した。反応産物を 0 ° C に冷却

し、水（１．９４ｍＬ）、２Ｎ ＮａＯＨ溶液（１．９４ｍＬ）、及び水（１．９４ｍＬ）を順々に添加して反応停止させた。反応産物を室温とし、３０分撹拌した。固体を濾過し、ＴＨＦ（２×５０ｍＬ）で洗った。合わせられたＴＨＦ層を蒸発させ、粗産物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＣＨ₂Ｃｌ₂＝５：９５中の２Ｍ ＮＨ₃）で精製し、見出しに記載した化合物（０．９１ｇ、５１．７％）を黄褐色（ｔａｎ）固体として得た。¹H NMR (CDCl₃): δ 8.16 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.08 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.90 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.57 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.24-5.20 (m, 2H); ESI-MS (m/z, %): 305 (MH⁺, 100)

３－（２－（ビス（メチル－d₃）アミノ）エチル－１，１，２，２－d₄）－１Ｈ－インドール－４－オール（Ｉ－４５）の合成：

10

【０２５５】

メタノール（２５ｍＬ）中における２－（４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－d₃）エタン－１－アミン－１，１，２，２－d₄（０．８８ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）の溶液をＰｄ－Ｃ（０．２ｇ）で処理し、水素雰囲気下で２時間水素化した。反応産物をセライトのパッドを通して濾過し、メタノール（２×２５ｍＬ）で洗った。合わせられたメタノール層を蒸発させ、粗産物をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＣＨ₂Ｃｌ₂＝５：９５中の２Ｍ ＮＨ₃）で精製して、見出しに記載の化合物（０．５３ｇ、８５．６％）をオフホワイトの固体として得た。ＴＦＡ塩の¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.81 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.88-6.80 (m, 2H), 6.38-6.36 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 215 (MH⁺, 100)

20

３－（２－（ビス（メチル－d₃）アミノ）エチル－１，１，２，２－d₄）－１Ｈ－インドール－４－イル（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエノエート（Ｉ－２８）の合成：

【０２５６】

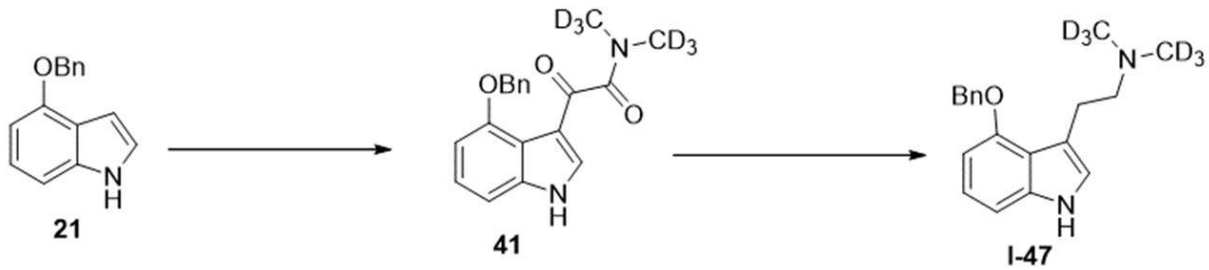
無水（dry）ＣＨ₂Ｃｌ₂（１０ｍＬ）中におけるリノール酸（０．２３ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の溶液を、塩化オキサリル（０．１ｍＬ、１．１２ｍｍｏｌ）で処理し、続いて、室温で１滴の無水（dry）ＤＭＦで処理して、さらに２時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、粗産物を高真空で乾燥させて、対応する酸塩化物を得た。無水（dry）ＣＨ₂Ｃｌ₂（１０ｍＬ）及びトリエチルアミン（０．２３ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）中の３－（２－（ビス（メチル－d₃）アミノ）エチル－１，１，２，２－d₄）－１Ｈ－インドール－４－オール（０．１２ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液を、無水（dry）ＣＨ₂Ｃｌ₂（１０ｍＬ）中の粗酸塩化物で０℃で処理した。反応産物を室温とし、さらに２時間撹拌した。反応を水（５０ｍＬ）で停止し、生成物をＣＨ₂Ｃｌ₂（２×５０ｍＬ）に抽出した。合わせられたＣＨ₂Ｃｌ₂層を塩水（２５ｍＬ）で洗って、乾燥（Ｎａ₂ＳＯ₄）させた。溶媒を蒸発させ、粗産物をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＣＨ₂Ｃｌ₂＝５：９５中の２Ｍ ＮＨ₃）で精製して、見出しに記載の化合物（０．２２ｇ、８２．７％）を淡黄色のオイルとして得た。ＴＦＡ塩の¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.28 (s, 1H), 9.58 (brs, 1H), 7.30-7.28 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 1H), 6.72 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.41-5.29 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 14H), 0.87 (t, 3H, J = 6.0 Hz); ESI-MS (m/z, %): 477 (MH⁺, 100)

30

40

実施例２：２－（４－（ベンジルオキシ）－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ビス（メチル－d₃）エタン－１－アミン（Ｉ－４７）：

【化 3 3】



10

2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N , N - ビス (メチル - d₃) エタン - 1 - アミン (I - 4 7) の合成

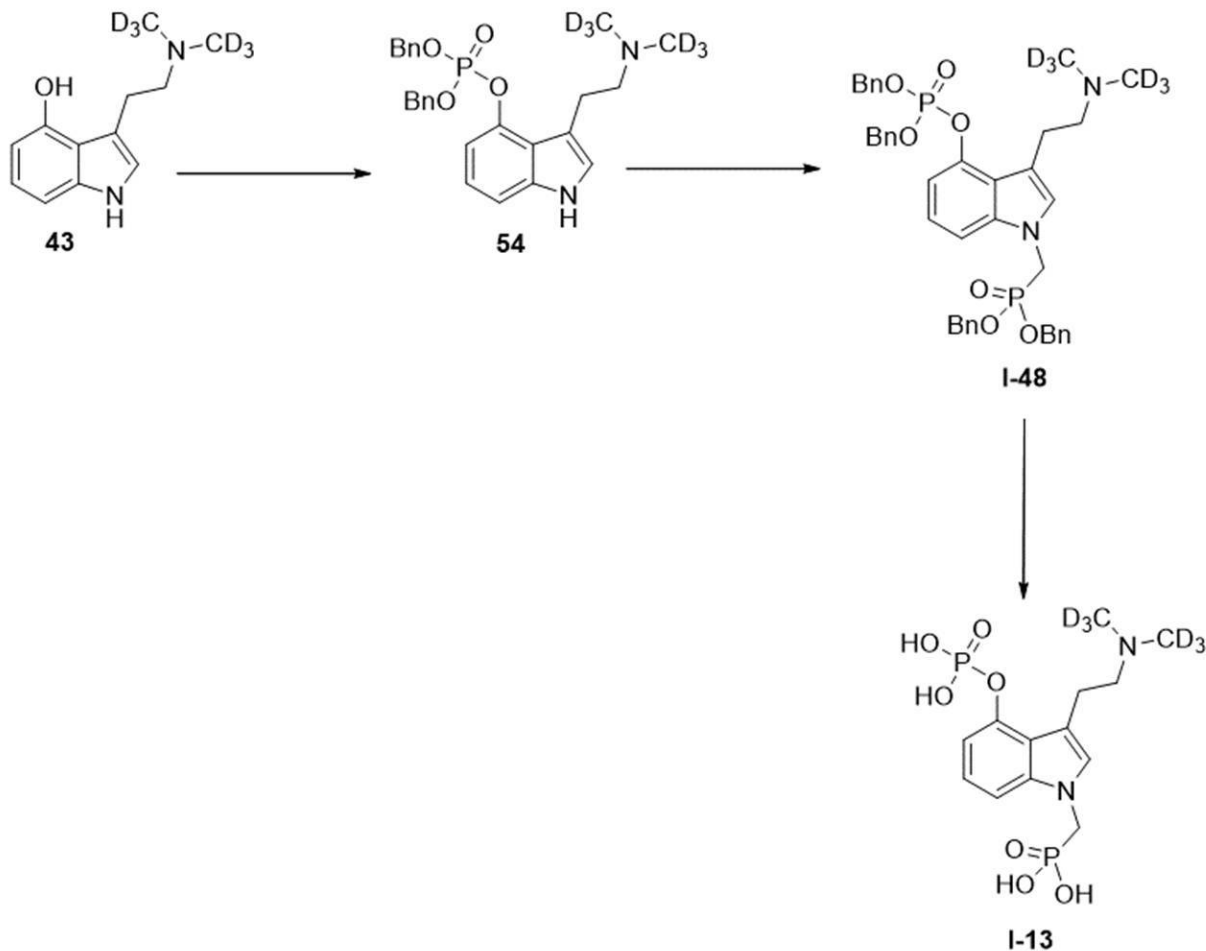
【 0 2 5 7 】

化合物 I - 4 6 について記載したのと同様に、2 - (4 - (ベンジルオキシ) - 1 H - インドール - 3 - イル) - N , N - ビス (メチル - d₃) - 2 - オキソアセトアミド (0 . 5 g 、 1 . 5 2 mmol) から LiAlH₄ を用いて調製し、見出しに記載の化合物 I - 4 7 (0 . 2 4 g 、 5 3 %) を淡黄色半固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) : δ 8 . 10 (s , 1 H) , 7 . 54 - 7 . 52 (m , 2 H) , 7 . 43 - 7 . 29 (m , 2 H) , 7 . 11 - 7 . 03 (m , 1 H) , 6 . 91 (s , 1 H) , 6 . 57 (d , 1 H , J = 6 . 0 Hz) , 5 . 19 (s , 2 H) , 3 . 10 - 3 . 06 (m , 2 H) , 2 . 64 - 2 . 60 (m , 2 H) ; ESI - MS (m/z , %) : 301 (MH⁺ , 100)

20

実施例 3 及び実施例 4

【化 3 4】



30

40

実施例 3 (I - 4 8) ジベンジル ((1 - ((ビス (ベンジルオキシ) ホスホリル) メチル) - 3 - (2 - (ビス (メチル - d₃) アミノ) エチル) - 1 H - インドール -

50

4-イル) オキシ) メチル) ホスホネート

3-(2-(ビス(メチル-d₃) アミノ) エチル) -1H-インドール-4-イルニ
水素ホスフェート(54)の合成:

【0258】

無水(dry) THF(10 mL) 中における3-(2-(ビス(メチル-d₃) アミノ)
エチル-1H-インドール-4-オール(0.31 g、1.47 mmol)の溶液を、
-78℃でn-ブチルリチウム(2.36 mL、5.90 mmol)で処理した。同温度
で10分間攪拌した後、反応産物を、無水(dry) THF(8 mL)中のテトラベンジル
ピロホスフェート(1.03 g、1.9 mmol)で処理した。反応産物を1時間の期間
かけて0℃とし、同温度でさらに1時間攪拌した。反応産物をアミノプロピルシリカゲル
(1.3 g)で処理し、酢酸エチル(50 mL)で希釈した。反応産物をセライトパッド
を通して濾過し、酢酸エチル(2×20 mL)で洗った。合わせられた有機層を蒸発させ
、真空乾燥して粗ジベンジル(3-(2-(ビス(メチル-d₃) アミノ) エチル-1,
1, 2, 2-d₄)-1H-インドール-4-イル)ホスフェートを薄茶色の半固体とし
て得た。

10

ジベンジル((1-(ビス(ベンジルオキシ)ホスホリル)メチル)-3-(2-
(ビス(メチル-d₃) アミノ)エチル)-1H-インドール-4-イル)オキシ)メチ
ル)ホスホネート(I-48)の合成

【0259】

アセトニトリル中におけるジベンジル(3-(2-(ビス(メチル-d₃) アミノ)エ
チル-1, 1, 2, 2-d₄)-1H-インドール-4-イル)ホスフェートの溶液に、
2当量の炭酸カリウム及び1.1当量のジベンジル(クロロメチル)ホスホネートを滴下
した。反応混合物を100℃で2時間加熱した。ワークアップ及び溶媒の蒸発並びにその
後の結晶化後に、目的とする化合物I-48を薄茶色の固体として得た。

20

実施例4 ((3-(2-(ビス(メチル-d₃) アミノ)エチル)-4-(ホスホ
オキシ)-1H-インドール-1-イル)メチル)ホスホン酸(I-13)

【0260】

無水(dry)メタノール中におけるジベンジル((1-(ビス(ベンジルオキシ)
ホスホリル)メチル)-3-(2-(ビス(メチル-d₃) アミノ)エチル)-1H-イ
ンドール-4-イル)オキシ)メチル)ホスホネートの溶液を、Pd/Cで処理し、水素雰
囲気下で水素化させた。反応産物をセライトのパッドを通して濾過し、メタノールで洗っ
た。合わせられたメタノール層を蒸発させ、粗産物をシリカゲル上でのフラッシュカラム
クロマトグラフィーで精製し、見出しに記載した化合物I-13を得た。

30

B. 生物学的試験

実施例5: FLIPRアッセイ: ヒト5-HT_{2A}

I. アゴニストモードでヒト5-HT_{2A}(h5-HT_{2A})受容体を標的とする式Iの
例示化合物の活性化された効果の評価:

化合物調製及びアッセイ用の対照

40

50

【表 10】

I. a. 試薬及び材料:

試薬	販売者	Cat番号
DMEM	Gibco	10569010
FBS	Hyclone	SH30406
ペニシリン-ストレプトマイシン	Invitrogen	15140
ハイグロマイシンB	Invivogen	Ant-hg-5
G418	Invitrogen	11811031
テトラサイクリン塩酸塩	Abcam	ab141223
DPBS	Gibco	14190250
DMSO	Millipore	1029312500
プロベネシド	Sigma	P8761
FLIPR カルシウム6アッセイキット	Molecular Device	R8191
HEPES	Invitrogen	15630
Hank平衡塩類溶液	Invitrogen	14025
セロトニンHC1	Selleck	S4244

10

20

30

40

50

【表 1 1】

I. b. 機器及び消耗品：

品名	供給者	Cat番号
蛍光定量的イメージングプレートリーダー (FLIPR)	Molecular Device	Tetra
Countess 自動化細胞カウンター	Invitrogen	Countess
細胞計数チャンバースライド	Invitrogen	C10312
STERILE-CYCLE CO ₂ インキュベーター	Thermo	371
1300シリーズ クラスII生物学的安全性キャビネット	Thermo	1389
テーブル型大容量低速遠心機	Cence	L550
遠心機	Eppendorf	5702
Echo	Labcyte	550
Echo	Labcyte	655
電熱的インキュベーター	Shanghai Yiheng	DHP-9031
プレートシェーカー	IKA	MS3 digital
水精製システム	ULUPURE	UPH-III-20T
汎用及びユニバーサルpH及び導電率測定機	Mettler Toledo	S220
384-ウェルプレート	Corning	356663
384-ウェルLDVクリアマイクロプレート	LABCYTE	LP-0200
384-ウェルポリプロピレンマイクロプレート	LABCYTE	PP-0200
384-ウェル化合物プレート	Corning	3657
T25細胞培養フラスコ	Corning	430639
50mLポリプロピレン遠心チューブ	JET	CFT011500
15mLポリプロピレン遠心チューブ	JET	CFT011150

10

20

30

I. c. 実験方法及び手順：

40

【0261】

1. 細胞培養培地(10%FBS、1×ペニシリン-ストレプトマイシン、300μg/mlのG418、及び100μg/mlのハイグロマイシンBを含むDMEM)において37℃、5%(v/v)CO₂で細胞を培養する。

【0262】

2. アッセイの1日前に、TrypLE(商標)Expressを用いて細胞を剥がし、セルカウンターを用いて細胞をカウントする。85%超の生存率を有する細胞のみをアッセイに用いる。

【0263】

3. 30μl/ウェルの培養培地中の20000細胞/ウェルを384-ウェルセルブ

50

レートに播種して、細胞を 37℃、5% (v/v) CO₂で一晩インキュベートする。

【0264】

4. アッセイの当日、FLIPR (登録商標) カルシウム6アッセイキットのマニュアルに従って2×色素溶液を調製する: i. 色素をアッセイバッファー (1×HBSS中の20mM HEPES、pH7.4)で希釈する; ii. プロベネシドを終濃度5mMとなるように添加する; iii. 1~2分間、激しくボルテックスする。

【0265】

5. 細胞プレートをタオルペーパー上で軽く叩くことにより、細胞プレートから培地を離す。

【0266】

6. 10μlのアッセイバッファー及び10μlの2×色素溶液を細胞プレートの各ウェルに加える。

【0267】

7. 細胞プレートをプレートシェーカー上に置き、前記プレートを600rpmで2分間攪拌する。前記プレートを37℃で2時間インキュベートし、続いて、25℃でさらに15分間インキュベートする。

【0268】

8. アッセイバッファー中における3×化合物を調製する: a. 参照化合物をDMSOで必要な濃度に希釈する。化合物を384-ウェル化合物プレートに加える; b. 段階希釈を行う; c. 10mMの試験化合物を前記化合物プレートに加え、3倍段階希釈を行う。d. 60nl/ウェルの化合物をソースプレートから384-ウェル化合物プレート (Corning、3657) にエコーを用いて移す; e. 20μl/ウェルのアッセイバッファーを前記化合物プレートに加える; f. プレートシェーカー上で前記プレートを2分間混合する;

【0269】

9. 前記細胞プレート、化合物プレート、及びチップをFLIPRに入れ、FLIPRでウェルあたり10μlの3×化合物を前記細胞プレートに移す。

I. d データ分析

【0270】

i. 正規化された蛍光読み値 (RFU) を以下に示すように計算する。ここで、Fmax及びFminは規定された時間ウィンドウの間での最大のカルシウムシグナル及び最小のカルシウムシグナルを表す: $RFU = F_{max} - F_{min}$

【0271】

ii. 以下の式を用いて活性化パーセントを計算する:

【0272】

【数1】

$$\% \text{活性化} = \frac{(RFU_{\text{化合物}} - RFU_{\text{低対照}})}{(参照アゴニストのRFU_{\text{最高濃度}} - RFU_{\text{低対照}}} \times 100\%$$

【0273】

iii. XLfitを用いて、化合物濃度のlog値に対する%活性化をHill式に当てはめることによりEC50を計算する。

【0274】

例示的な本願化合物は5-HT_{2A}アゴニストであることが見出された。代表的な化合物の結果は、表1中のEC50として示されている。

10

20

30

40

50

【表 1 2】

表1：アゴニストモードにおける、ヒト5-HT_{2A} (h5-HT_{2A}) 受容体をアゴニストモードで標的とする式Iの化合物である(I-28) 及びその代謝物の効果：

化合物識別番号	h5-HT _{2A} EC ₅₀ [nM]	10mMでのRFU EC ₅₀ [nM]
シロシン	75.2	308
I-28 (実施例1)	964.52	302
I-45 (I-28の代謝物)	74.85	316
I-46 (実施例1)	72.64	287

10

I I. 結果及び考察

【0275】

式Iの例示化合物であるI-46、I-28、及びI-28の代謝物(I-45)を、h5-HT_{2A}受容体に対するアゴニストモードでのそれらの効果についてFLIPRアッセイを用いて機能的に評価した。EC₅₀ (nM) 濃度を表1に示す。このアッセイは、本願の化合物及び／又はその主要な代謝物は、いずれも、標的とするヒト5-HT_{2A}受容体の有効なアゴニストであることを確認している。特に、この実施例では、I-28プロドラッグの代謝物は標的とするヒト5-HT_{2A}受容体の活性なアゴニストである。

20

実施例6：ヒト5-HT_{2A}：放射性リガンド結合アッセイ：

【表 1 3】

I I. 1. 材料及び機材：

材料	販売者	Cat番号
ケタンセリン塩酸塩、[エチレン-3H] -	PerkinElmer	NET791250UC
ケタンセリン	MedChemExpress	HY-10562
ウシ血清アルブミン (BSA)	Sigma	A1933
塩化カルシウム (CaCl ₂)	Sigma	C5670
トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (Tris)	Alfa Aesar	A18494
ポリエチレンイミン分岐型 (PEI)	Sigma	408727

30

40

50

【表 1 4】

I I. 2. 機材及び消耗品：

品名	供給者	Cat番号
Micro beta ² マイクロプレート カウンター	PerkinElmer	2450-0060
Uni Filter-96 GF/B	PerkinElmer	6005177
Top Seal	Biotss	SF-800
Micro Beta Filtermate-96	PerkinElmer	D961962
Seven Compact pH meter	Mettler Toledo	S220
超純水メーカー	Sichuan Ulupure	UPH-III-20T
ベンチトップ遠心機	Hunan Xiangyi	L550
マイクロプレートシェーカー	Allsheng	MX100-4A
384-ウェルポリプロピレンマイクロ プレート	Labcyte	PP-0200
96丸底ウェルプレート	Corning	3799
96丸深底ウェルプレート	Axygen	P-DW-11~C
Echo	LABCYTE	550

10

20

I I. 3 実験手順：

【0276】

i. 以下の表に従ってアッセイバッファーを調製する；

【表 1 5】

試薬	濃度
Tris	50 mM
CaCl ₂	4 mM
BSA	0.1% (w/v)
pHを7.4に調整し、続いて、0.2 μMの滅菌濾過を行う	

30

【0277】

i i. 100%での5倍段階希釈で要求される10 mM原液から始まる参照化合物及び試験化合物の8つの用量の調製；

【0278】

i i i. (v/v) DMSOの調製：a. 50 μl/ウェルの0.5% (v/v) PEIをUni Filter-96 GF/Bプレートに加える。前記プレートを封し、4℃で3時間インキュベートする；b. インキュベーション後に、前記プレートを氷冷水緩衝液(50 mM Tris、pH 7.4)で3回洗う；

40

【0279】

i v. アッセイプレートの準備：a. 細胞膜をアッセイバッファーで希釈し、330 μl/ウェルを96丸深底ウェルプレートに加えて20 μg/ウェルの濃度に到達する；b. 8つの濃度の参照化合物及び試験化合物を準備し、110 μl/ウェルを96丸深底ウェルプレートに加える；c. [3H]-ケタンセリンをアッセイバッファーで5 nM (5×終濃度)となるように希釈し、そして、110 μl/ウェルを96丸深底プレートに加える。

【0280】

50

v. 前記プレートを1000rpmで30秒間遠心し、それから室温で5分間、600rpmで撹拌する。

【0281】

vi. 前記プレートを27℃で90分間インキュベートする。

【0282】

vii. GF/Bフィルタープレート上へと真空濾過することによりインキュベーションを停止し、その後、氷冷水緩衝液(50mM Tris、pH7.4)で4回洗う。

【0283】

viii. 前記プレートを37℃で45分間乾燥させる

【0284】

ix. フィルタープレートに封をし、40μl/ウェルのシンチレーションカクテルを加える。

【0285】

X. Microbeta2マイクロプレートカウンターを用いて、前記プレートを読む。

データ分析:

【0286】

参照化合物及び例示的な試験本願化合物について、結果を正規化式:

$$N = 100 - 100 \times (U - C2) / (C1 - C2)$$

を用いて%阻害で表した;ここで、Uは未知の値であり、C1は高対照の平均であり、そして、C2は低対照の平均である。IC50は、化合物濃度の関数としての阻害のパーセントを、XLFitを用いてHill式に当てはめることで決定した。

結果及び考察

【0287】

ヒト5-ヒドロキシトリプタミン受容体2A(5-HT2A)を標的とする、本願の例示プロドラッグ化合物(I-28)及びその代謝物である(I-45)の潜在的な競合結合特性の結果を表2にまとめる。例示的な本願化合物の結果は、表2に記載のIC50として示される。

【表16】

表2:放射性リガンド結合アッセイを用いた、ヒト5-HT2A受容体に対する式Iの例示的化合物の効果

化合物識別番号	h5-HT2A IC ₅₀ [nM]
シロシン	112.3
I-28 (実施例1)	515.6
I-45 (I-28の代謝物)	351.7
I-46 (実施例1)	106.5

【0288】

式Iの例示化合物を、ヒト5-HT2A受容体上での放射性リガンド結合アッセイを用いて評価した。EC50(nM)濃度を表2に示す。このアッセイは、本願の化合物又は代謝物が標的とするヒト5-HT2A受容体の有効なリガンドであることを確認している。特に、例示化合物(I-28)の代謝物は、標的の受容体においてより大きい結合親和性を実証している。

実施例7:ヒト、ラット、及びマウスの肝マイクロソーム安定性

目的

【0289】

この研究の目的は、プールされたヒト、雄ラット、及び雄マウスの肝マイクロソーム中におけるI-12のインビトロ代謝安定性を見積もることであった。反応系における親化合物の濃度を、プールされたヒト、雄ラット、及び雄マウスの肝マイクロソーム中にお

る安定性を見積もるために、LC-MS/MSで評価した。試験化合物のインビトロ固有クリアランスも同様に決定した。

プロトコール

【0290】

リン酸バッファー、超純粋H₂O、MgCl₂溶液、及び肝マイクロソームを含む「インキュベーションプレート」中のマスター溶液を表3に従って作製した。この混合液を37℃の水浴で5分間予備加温した。

【表17】

表3：マスター溶液の調製

試薬	原液濃度	体積	終濃度
リン酸バッファー	200mM	200μL	100mM
超純粋H ₂ O	—	106μL	—
MgCl ₂ 溶液	50mM	40μL	5mM
マイクロソーム	20mg/mL	10μL	0.5mg/mL

10

【0291】

40μLの10mM NADPH溶液を各ウェルに加えた。NADPHの終濃度は1mMであった。陰性対照サンプルを、NADPHを40μLの超純粋H₂Oによって置き換えることで調製した。サンプルは2連で調製した。陰性対照は1連で調製した。

20

【0292】

反応は、200μMの例示的試験本願化合物又は対照化合物を4μL、終濃度が2μMとなるように各マスター溶液に添加することで開始させた。この試験は2連で行った。

【0293】

0分、15分、30分、45分、及び60分に、反応溶液から50μLのアリコートを採取した。反応溶液を、内部標準（100nMのアルプラザラム、200nMのイミプラミン、200nMのラベタロール、及び2μMのケトプロフェン）を含む4体積の冷メタノールを加えることで停止させた。サンプルを3,220gで40分間遠心した。90μLの上清のアリコートを90μLの超純粋H₂Oと混合し、それからLC-MS/MS分析に用いた。

30

【0294】

この試験での全てのサンプルについて、脱ガス装置DGU-20A5R；溶媒輸送ユニットLC-30AD；システムコントローラーSIL-30AC；カラムオープンCTO-30A；CTC分析装置HTC PALシステムを備えた島津液体クロマトグラフ分離システムを用いてLC/MS分析を行った。質量スペクトル測定分析を、Triple Quad TM 5500装置を用いて行った。

【0295】

全ての計算は、マイクロソフトエクセルを用いて行った。内部標準（後述の表に記載）に対する試験化合物のピーク面積比を、抽出されたイオンクロマトグラムから決定した。

【0296】

全ての計算は、マイクロソフトエクセルを用いて行った。ピーク面積は、抽出されたイオンクロマトグラムから決定した。傾き値「k」を、親薬物の残存パーセントの自然対数値 対 インキュベーション時間、の曲線の直線回帰により決定した。

40

【0297】

インビトロ半減時間(インビトロt_{1/2})を傾き値から決定した：

$$\text{インビトロ } t_{1/2} = - (0.693 / k)$$

【0298】

インビトロt_{1/2}（分）のインビトロ固有クリアランス（インビトロCL_{int}、単位はμL/分/mgタンパク質）への変換は、以下の式を用いて行った（2連の測定の平均値）：

50

【数 2】

$$\text{インビトロ } CL_{int} = \left(\frac{0.693}{(t_{1/2})} \right) \times \left(\frac{\text{インキュベーションの体積 } (\mu\text{L})}{\text{タンパク質の量 } (mg)} \right)$$

初期の急速な消失そしてその後のゆっくりとした消失を示した例示的本願化合物又は対照化合物について、初期速度の範囲内の時点を計算に含めた。

結果及び考察

【0299】

ヒト、ラット、及びマウスの肝マイクロソームは多様な薬剤代謝酵素を含んでおり、インビトロでのADME（吸収、分布、代謝、及び排泄）試験を支持するために一般的に用いられている。これらのマイクロソームは、経口投与された薬の可能な初回通過代謝副産物を調べるために用いられている。例示的な本願化合物を、ヒト、ラット、及びマウスの肝マイクロソームにおけるそれらの安定性について評価した。ヒト、ラット、及びマウスという3つの種の肝マイクロソームにおいて、例示的な本願化合物はその大部分が60分の期間内においては回収された。このことは、それらの化合物が急速には除去されないことを示している（例示的な式Iの化合物について表4を参照）。

【表18】

表4：NADPH存在下でのヒト、ラット、及びマウスにおける例示的な式Iのプロドラッグ化合物（I-28）及びその代謝物、並びに対照化合物であるベラパミル及びシロシンの代謝安定性

実施例識別番号	60分後の残存パーセント (%)			t _{1/2} (分)			CL _{int} (μL/分/mgタンパク質)		
	ヒト	ラット	マウス	ヒト	ラット	マウス	ヒト	ラット	マウス
ベラパミル	5.37	1.37	1.73	14.21	9.70	10.25	97.5	142.92	135.18
シロシン	70.16	62.68	96.89	117.32	89.01	141.71	11.81	15.57	9.78
実施例1 (I-28)	73.27	34.92	8.12	133.71	39.52	16.56	10.37	35.07	83.70
代謝物(I-45)	87.08	67.47	84.40	300.48	105.66	245.20	4.61	13.12	5.65
実施例1 (I-46)	58.94	108.23	44.75	78.65	35.59	51.71	17.62	39.05	26.80

結果：この結果は、例示化合物(I-46及びI-28)は急速に代謝され、I-28の代謝物は参照としてのシロシンと比肩するものであることを実証している。

実施例8：例示化合物I-28及びその代謝物I-45のマウスにおける薬物動態のインビトロ評価

1. 製剤調製物及び保存

【表19】

群番号	製剤	保存
1、3、5、7、及び9	投与の当日に、適切なTAの0.2mg/mL製剤を食塩水中に新たに調製する	-80℃
2、4、6、8、及び10	投与の当日に、適切なTAの1mg/mL製剤を食塩水中に新たに調製する	

2. サンプル採取

10

20

30

40

50

【表 2 0】

群番号	血液採取時間(時間)	体積/時点-部位
1、3、5、7、及び 9	0.0833、0.25、0.5、1、2、4、6、 及び8	約0.03mL(尾のスニップ)
	24	心穿刺による約0.4mLの 血液
2、4、6、8、及び 10	0.25、0.5、1、2、4、6、及び8	約0.03mL(尾のスニップ)
	24	心穿刺による約0.4 mLの 血液

10

3. 試験の詳細

動物：

【0300】

Charles River研究室から入手した雄のC57BL/6マウス(25~30g)を投薬の前に最低5日間順化した。投薬当日に体重を記録した。

食物制限：

【0301】

経口投与される動物は一晚食物を絶っており、投薬の約2時間後に給餌した。

臨床所見：

【0302】

投薬の時点で及び各サンプル採取の時点で動物を観察した。何らかの異常があれば記録した。

20

投薬

【0303】

製剤は、尾静脈を通して静脈内(i.v.)投与したか、あるいは使い捨て給餌針を通しての胃管栄養により経口(p.o.)投与した。

サンプル採取：

【0304】

逐次の血液サンプルは尾スニップで採取した。最終の血液サンプルは、イソフラボン麻酔下で心穿刺により採取した。

30

サンプル処理／保管：

【0305】

全ての血液サンプルをウエットアイス上のK₂EDTAチューブに移し、5分の期間内(4℃で3200×gを5分間)遠心して血漿を得た。血漿は分析まで-80℃で保管した。

サンプル保持：

4. 生物分析方法の改良及びサンプル分析

【0306】

マトリクス：マウス血漿

【0307】

機材：バイナリポンプ、溶媒の脱ガス装置、サーモスタット付きカラムコンパートメント、及びマルチプレート自動サンプラーを有する液体クロマトグラフィーシステムを備えたAB Sciex QTRAP 4000又は6500 MS/MSシステム

40

5. 方法の改良：

【0308】

i. 試験化合物についてのイオン遷移の選択(つまり、親イオン及び生成物イオンの同定)

【0309】

ii. 質量分析操作パラメータの最適化

【0310】

50

i i i . クロマトグラフィー条件の確立

【0311】

i v . (1つ又は複数の)適切な内部標準 (I S)

【0312】

v . タンパク質沈殿を用いたサンプル清浄化方法

6 . 方法の適格性判断:

【0313】

i . (複数の)非ゼロ校正標準を (S T D) を1連で用いての、適格性ダイナミックレンジの決定。前記 (複数の) S T D はブランクマトリクスサンプル (内部標準無し)、ゼロサンプル (内部標準あり)、及び、予測される範囲をカバーし、定量下限 (L L O Q) を含む6つ以上の非ゼロ S T D からなる。

10

【0314】

i i . バッチの前後での、システム適性サンプル (分析対象物及び内部標準を含む溶剤無添加溶液) の3つの注入

7 . 方法受容基準:

【0315】

i . 非ゼロ S T D の75%以上が校正曲線に含まれ、戻し計算された濃度は全て、名目上の濃度からのずれが $\pm 20\%$ 以内である (定量下限 (L L O Q) については $\pm 25\%$ 以内)。

【0316】

20

I i . 校正曲線の相関係数 (r) は0.99以上でなければならない。

【0317】

I i i . ランの前及びランの後でのシステム適性サンプルの注入の面積比の変動が $\pm 25\%$ 以内である。

8 . サンプル分析バッチ:

【0318】

i . バッチの前後でのシステム適性サンプルの3つの注入

【0319】

i i . 昇順の (複数の) S T D

【0320】

30

i i i . 試験サンプル及び投薬組成物は、ブランクマトリクス (血漿) 中に3つの独立した希釈物として希釈される。

【0321】

i v . バッチ中の40超の試験サンプルがある場合については、サンプル群の前後での S T D を2セット用いた。

【0322】

v . 最も高い校正標準より25%大きいサンプルは希釈し、対応する希釈品質管理標準と共に再度アッセイした。希釈標準は、目標の濃度からのずれが25%以内である正確性であるなら許容可能である。

9 . P K 分析

40

【0323】

i . 分析ソフトウェア: Phoenix (登録商標) WinNonlin (登録商標) 8.2 (Pharsight, Certara, Mountainview, CA)

【0324】

i i . 分析方法: ノンコンパートメント解析、linear up/log down台形法

【0325】

i i i . P K パラメータ: 適宜、 C_0 、 $t_{1/2}$ 、 $AUC_{0-t_{last}}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 CL 、 V_{ss} 、 MRT 、 $t_{max}(po)$ 、 $C_{max}(po)$ 、 F

10 . 結果及び考察

50

【表 2 1】

表5. 雄C57BL/6マウスへの1mg/kgでの静脈内(i.v.)投与の後の実施例5(I-28)についての薬物動態パラメータ

パラメータ	代謝物(I-45) 単独	実施例1(I-28)	
		I-28	I-28の投与後に見られた代謝物(I-45) ^(a)
用量(mg/kg)	1	2.2 ^(a)	該当なし
C ₀ (ng/mL)	566 ± 85.0	448 ± 411	該当なし
t _{max} (時間)	該当なし	該当なし	0.0833 ± 0.00
C _{max} (ng/mL)	該当なし	該当なし	379 ± 61.4
C _{max} /用量 (kg×ng/mL/mg)	該当なし	該当なし	379 ± 61.4
見かけのt _{1/2} (時間)	5.32 ± 2.99	4.92 (n=2)	4.05 ± 2.14
AUC _{0-tlast} (時間×ng/mL)	178 ± 32.2	110 ± 85.9	263 ± 38.3
AUC _{0-inf} (時間×ng/mL)	181 ± 30.8	137 (n=2)	265 ± 39.5
AUC _{0-inf} /用量 (時間×kg×ng/mL/mg)	181 ± 30.8	62.1 (n=2)	265 ± 39.5
CL (mL/時間/kg)	5640 ± 895	23100 (n=2)	該当なし
MRT _{0-inf} (時間)	1.49 ± 0.536	0.977 (n=2)	1.91 ± 0.594
V _{ss} (mL/kg)	8340 ± 3150	17000 (n=2)	該当なし
f _m	該当なし	該当なし	147 ± 21.8

(a) 用量は、代謝物1mg/kgと等モル

(b) 例示プロドラッグI-28の投与後の代謝物の特性

【表 2 2】

表6. 雄のC57BL/6マウスへの10mg/kgでの経口投与後の、実施例5(I-28)についての薬物動態パラメータ

パラメータ	代謝物(I-45) 単独	実施例1 (I-28)	
		実施例1 (I-28)	I-28の投与後に見られた代謝物(I-45) ^(a)
用量(mg/kg)	10	22 ^(a)	該当なし
t _{max} (時間)	0.250 ± 0.00	2.17 ± 3.32	0.333 ± 0.144
C _{max} (ng/mL)	704 ± 128	1.06 ± 0.447	325 ± 72.5
C _{max} /用量 (kg×ng/mL/mg)	70.4 ± 12.8	0.0482 ± 0.0203	32.5 ± 7.25
見かけのt _{1/2} (時間)	4.52 ± 0.481	nc ^(b)	5.54 ± 2.18
AUC _{0-tlast} (時間×ng/mL)	792 ± 120	nc	530 ± 92.3
AUC _{0-inf} (時間×ng/mL)	795 ± 121	nc	539 ± 86.2
AUC _{0-inf} /用量 (時間×kg×ng/mL/mg)	79.5 ± 12.1	nc	53.9 ± 8.62
MRT _{0-inf} (時間)	2.00 ± 0.227	nc	3.68 ± 0.478
F (%)	44.0 ± 6.70	nc	66.7 ± 11.6 ^(d)

(a) 用量は、10mg/kgの代謝物に等モル

(b) ncは、終末相が定義されなかったために計算できないことを表す。

(c) 例示プロドラッグI-28の投与後の代謝物の特性

(d) 実施例1(I-28)の投与後のAUCの、代謝物に対する比

【表 2 3】

表 7：例示化合物 I - 2 8 及び代謝物、残留投薬溶液濃度

名目上の I-28濃度 (mg/mL) ^(a)	測定された濃度 (mg/mL)	
	実施例1 (I-28)	代謝物、(I-45)
0.44	0.343 (n=2)	0.0454
2.2	2.06	0.235

10

(a) I - 2 8 製剤は分析のために血漿中に希釈された。I - 2 8 製剤中における代謝物（実施例番号 1、I - 4 5）濃度は、溶媒無添加（neat）溶液（DMSO）中で溶媒無添加（neat）代謝物曲線に対して分析した。

【表 2 4】

C_0	静脈内投与後の時間 0 に外挿された濃度
t_{max}	最大濃度が観察された時間
C_{max}	観察された最大濃度
見かけの $t_{1/2}$	見かけの消失相半減期
$AUC_{0-t_{last}}$	時間 0 から最後の測定可能な濃度の時間までの、濃度対時間曲線下の面積
AUC_{0-inf}	時間 0 から無限までの、濃度対時間曲線下の面積
CL	全身クリアランス
MRT_{0-inf}	時間 0 から無限までの、平均滞留時間
V_{ss}	定常状態での分布容積
F	バイオアベイラビリティ = $(\text{用量}^{iv} \times AUC^{po}) / (\text{用量}^{po} \times AUC^{iv}) \times 100$

20

実施例 7：：式 I の例示化合物の幻覚惹起様効果

【0326】

様々な用量の式 I の例示化合物 I - 2 8 及びその活性代謝物の効果を、幻覚惹起活性の行動ベースのモデルとしての頭部痙攣反応（HTR）に基づいて評価した。

30

1. プロトコル

マウス頭部痙攣

【0327】

雄の C57BL/6J マウス（体重範囲 20～30 g）に適切な用量の試験対象物を投薬し、1 分間の処置前時間の後に、個別の観察チャンバーの中に入れた。1 時間の期間、頭部痙攣事象について連続的に動物を視覚的に評価した。頭部痙攣とは、外部からの触覚刺激により引き起こされるものではない、頭部の急速なひきつけとして定義された (Corne and Pickering, Psychopharmacologia, 1967, 11(1): 65-78)。各頭部痙攣は個別に、訓練された観察者によってカウントされ、データは 1 群あたり 6～10 匹のマウスの平均±平均の標準誤差（SEM）で表された。マウスは、単一の実験のみで用いられた。

40

ラット行動テスト

【0328】

雄の Sprague-Dawley ラット（体重範囲 250～400 g）に適切な用量の試験対象物を投薬し、1 分間の処置前時間の後に、前記ラットを自発運動活性ボックス（寸法：幅 17 インチ×長さ 17 インチ×高さ 12 インチ）に入れ、1 時間の期間連続的にモニターし、データは 10 分間ずつのビンに収集した。動物は、顕性の行動上の徴候について視覚的に評価され、これには、5-HT_{2A} 受容体活性化（激しい震え（wet dog shakes）、背筋収縮）、5-HT_{2A} 受容体活性化（あくび、ペニスのグルーミング

50

）、及び 5-HT_{1A} 行動（前足踏み、後肢外転）の行動特性が含まれる (Halberz et al, Behav Brain Res. 256: 328-345, 2013)。5-HT 症候群に特徴的な追加的な行動上及び身体上の徴候（例えば、震え、唾液分泌、うつぶせフラット姿勢、深体温変化）も測定した。同時に、ラットの自発的な行動を、自動化されたトラッキングシステムを用いて測定した (Med Associates, VT, USA)。収集された活動データには、走行総距離、立ち上がりカウント、及び歩行 (ambulatory) エピソードが含まれた。全てのデータは、一群あたり 6～10 匹のラットの平均±平均の標準誤差 (SEM) として表された。

ラットにおける薬物識別

【0329】

雄の Sprague-Dawley ラットを最初に、一日の終わりに 18～20 g の食物を提示することで食物制限した（単独居住 (single housing)）。食物制限操作に 7 日間順応させた後に、これらのラットを、Med-PC ソフトウェアで制御された標準の 2 レバーオペラント条件付チャンパー内で 1 週間にわたり、食物（45 mg の Bioserve ペレット）のためにレバー押しするよう毎日訓練した (Med. Associates Ins., St. Albans, VT)。これらのラットを FR 10 値まで食物のためにレバーを押すように（つまり、1 回の食物報酬のために 10 回のレバー押し）訓練した。両方の反応レバーについて安定な食物反応が獲得されたら、識別訓練を開始した。20～50 回の訓練セッションの期間にわたり、ラットは、1 つのレバーを 1 mg/kg 皮下注射のシロシビン訓練用量に関連づけ、第 2 のレバーを中性刺激（食塩水、皮下注射）に関連づけるように訓練された (Winter et al, Pharmacol Biochem Behav. 87(4): 472-480, 2007)。訓練セッションは 30 分間、又は 50 ペレットが配られるまで続き、動物が適切な刺激制御（これは、第 1 の報酬の配分の前に動物が行うレバー押しが 16 回以下であるセッションが 6 回連続する、及び総反応のうちの 95% 以上が適切な方のレバーに対してであることとして定義される）を達成するまで続けられた。ラットは 1 日の終わりに自らのホームケージ内においてその日の食物配分を受け取ることが続けられた。

ひとたび訓練されると、置換のテストを行った。テストの日に、両方のレバーが作動性とされた、つまり、どちらのレバーでも 10 回目の反応で食物ペレットの配給となる。テストセッションは、50 ペレットが得られるまで、あるいは、30 分が経過するまで続けられた。これらのセッション中、反応レートも測定された。

結果及び考察

【0330】

図 1 は、式 I の例示化合物である I-28 の種々の用量が、雄の C57BL/6 マウスの頭部痙攣反応 (HTR) に対して有する効果を示すグラフである。前記マウスは皮下注射ルートで化合物 I-28 で処置され（一用量あたり N = 6 匹のマウス）、頭部痙攣の総数を 1 時間の期間にわたり記録した。データは、平均±平均の標準誤差 (SEM) で表す。5-HT_{2A} 受容体アゴニストにより惹起される頭部痙攣の誘導は、それら 5-HT_{2A} 受容体アゴニストの幻覚惹起効果の行動上の代理 (proxy) を表すと考えられる。また、自発運動活性及びその他の 5-HT 受容体徴候も測定された（図 1）。I-28 の代謝物 (I-45) は、例示プロドラッグ I-28 よりも高い、頭部痙攣の誘導効率を示した（図 2）。

【0331】

本願を実施例を参照して説明してきたが、特許請求の範囲は実施例に記載の実施形態によって限定されるものではなく、本開示全体と整合する最も広い解釈が与えられるべきであることを理解されたい。

【0332】

本開示で引用した全ての特許、特許出願、及び刊行物はその全体が参照により本開示に取り込まれる。これらの刊行物の開示はその全体が、本開示に記載されかつ特許請求された出願の出願日における当業者に知られた技術水準をより完全に記載するために、参照により本願に取り込まれる。

10

20

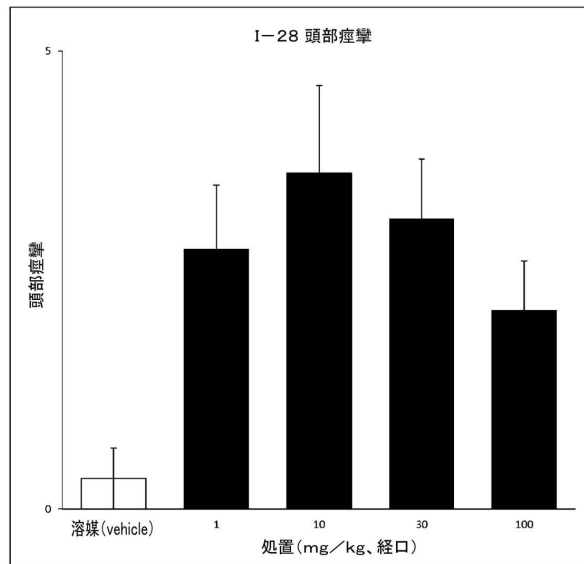
30

40

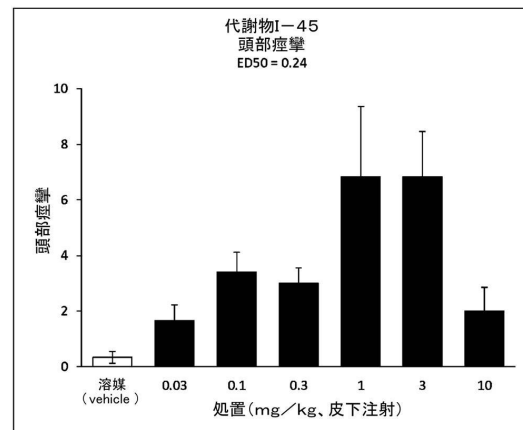
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

【手続補正書】

【提出日】 令和4年10月14日(2022.10.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】 特許請求の範囲

【補正対象項目名】 全文

【補正方法】 変更

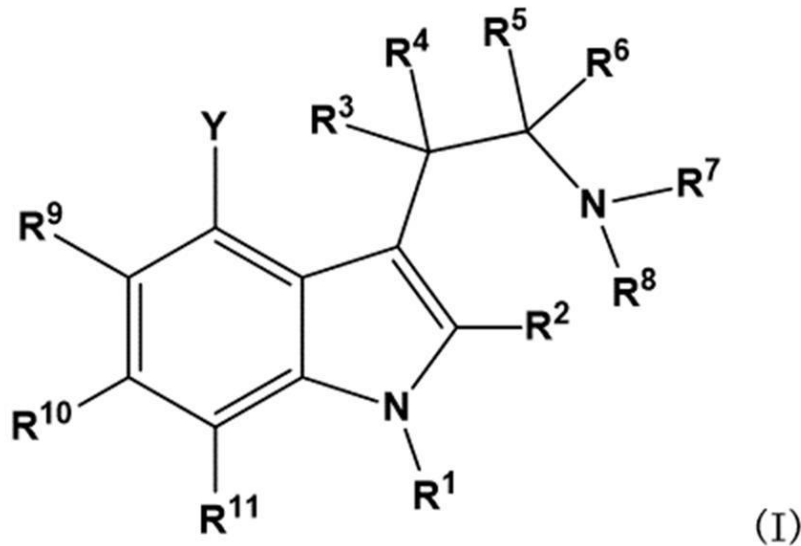
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ:

【化1】



式中、 R^1 は、水素、 $C1 \sim C3$ アルキル、 $C1 \sim C6$ アルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 、及び SO_2R^{12} から選択され；

$R^2 \sim R^6$ は、水素及び $C1 \sim C6$ アルキルから独立に選択され；

R^7 及び R^8 は、水素、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ アルキル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルケニル、置換又は無置換の $C2 \sim C6$ アルキニル、置換又は無置換の $C1 \sim C6$ ハロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ シクロアルキル、置換又は無置換の $C3 \sim C7$ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから独立に選択され、あるいは

R^7 及び R^8 は互いの間に存在する窒素原子と共に、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1～2個の追加的環ヘテロ部分を任意に(optionally)含む3員～7員のヘテロ環を形成し、

ここで、前記 $C3 \sim C7$ シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、ハロゲン、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 、及び NR^{13} から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基により置換され；

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 CN 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C1 \sim C6$ アルキル、 $C1 \sim C6$ ハロアルキル、 $C2 \sim C6$ ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 SOR^{13} 、 SO_2R^{13} 、 $C2 \sim C6$ アルケニル、 $C2 \sim C6$ アルキニル、 $C2 \sim C6$ ハロアルキニル、 $C3 \sim C7$ シクロアルキル、並びに

O、S、S(O)、SO₂、N、及びNR^{1 3}から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、そして、前記C1～C6アルキル基、C1～C6ハロアルキル基、C2～C6アルケニル基、C2～C6ハロアルケニル基、C2～C6アルキニル基、C2～C6ハロアルキニル基、C3～C7シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基は、CN、OR^{1 3}、N(R^{1 3})₂、及びSR^{1 3}から独立に選択される1つ又は複数の置換基で任意に(optionally)置換され、そして、前記C3～C7シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、ハロゲン、CO₂R^{1 3}、C(O)N(R^{1 3})₂、SO₂R^{1 3}、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR^{1 3}から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基により置換され；

Yはハロゲン及びX-Aから選択され；

Xは、O、NR^{1 3}、S、S(O)、及びSO₂から選択され；

Aは、水素、C1～C6アルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6アルキニル、C3～C7シクロアルキル、C4～C6シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、P(O)(OR^{1 2})₂、C1～C6アルキレンP(O)(OR^{1 2})₂、C1～C6アルキレンC3～C7シクロアルキル、C1～C6アルキレンC4～C6シクロアルケニル、C1～C6アルキレンヘテロシクロアルキル、C1～C3アルキレンアリール、C1～C6アルキレンヘテロアリール、C(O)Q'、CO₂Q'、C(O)N(Q')₂、S(O)Q'、及びSO₂Q'から選択され、

ここで、Q'は、C1～C20アルキル、C1～C20ハロアルキル、C2～C20アルケニル、C2～C20ハロアルケニル、C2～C20アルキニル、C2～C20ハロアルキニル、C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR^{1 3}から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から選択され、そして、前記C1～C20アルキル基、C1～C20ハロアルキル基、C2～C20アルケニル基、C2～C20ハロアルケニル基、C3～C7シクロアルキル基、C4～C7シクロアルケニル基、及び3員～7員のヘテロ環基は任意に(optionally)、CN、OR^{1 3}、N(R^{1 3})₂、CO₂R^{1 3}、SR^{1 3}、C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環から独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換され、及び／又は、C1～C6アルキルにより、若しくはC2～C6アルキレンにより、同じ炭素原子上で二置換されてC3～C7シクロアルキル環を形成し、そして、前記C3～C7シクロアルキル、C4～C7シクロアルケニル、及び3員～7員のヘテロ環の各々はそれぞれさらに任意に(optionally)、C1～C3アルキル及びC1～C3ハロアルキルから選択される置換基により置換され；

各R^{1 2}は、水素、置換又は無置換のC1～C6アルキル、置換又は無置換のC2～C6アルケニル、置換又は無置換のC2～C6アルキニル、置換又は無置換のC1～C6ハロアルキル、置換又は無置換のC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のC3～C7ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール及び置換又は無置換のヘテロアリール、置換又は無置換のC1～C6アルキレンC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のC1～C6アルキレンC3～C7ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のC1～C6アルキレンアリール、及び置換又は無置換のC1～C6アルキレンヘテロアリールから独立に選択され；

各R^{1 3}は、水素、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR^{1 4}から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～7員のヘテロ環から独立に選択され、ここで、前記C1～C6アルキル基、C1～C6ハロアルキル基、C2～C6アルケニル基、C2～C6ハロアルケニル基、C2～C6アルキニル基、C2～C6ハロアルキニル基、C3～C7シクロアルキル基、及び3員～7員のヘテロ環基は任意に(optionally)、C

N、OR¹⁴、N(R¹⁴)₂、及びSR¹⁴から独立に選択される1つ又は複数の置換基で置換され、そして、前記C3～C7シクロアルキル及び3員～7員のヘテロ環はそれぞれさらに任意に(optionally)、ハロゲン、CO₂R¹⁴、C(O)N(R¹⁴)₂、SO₂R¹⁴、C1～C6アルキル、C1～C6ハロアルキル、C2～C6アルケニル、C2～C6ハロアルケニル、C2～C6アルキニル、C2～C6ハロアルキニル、C3～C6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹⁴から選択される1～2個の環ヘテロ部分を含む3員～6員のヘテロ環から選択される置換基により置換され、

R¹⁴は、水素、置換又は無置換のC1～C6アルキル、置換又は無置換のC2～C6アルケニル、置換又は無置換のC2～C6アルキニル、置換又は無置換のC1～C6ハロアルキル、置換又は無置換のC3～C7シクロアルキル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから選択され；さらに

全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられ、

ただし、R¹がC1～C6P(O)(OR¹²)₂であり、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³及びR¹⁴、Q'、X、Y、及びAが式(I)について上記で定義されたとおりであるか；あるいは、

YがX-Aであり、ここでAはC1～C6アルキレンP(O)(OR¹²)₂、C1～C6アルキレンC3～C7シクロアルキル、C1～C6アルキレンC4～C6シクロアルケニル、C1～C6アルキレンヘテロシクロアルキル、C1～C3アルキレンアリール、C1～C6アルキレンヘテロアリール、C(O)Q'、CO₂Q'、C(O)N(Q')₂、S(O)Q'、及びSO₂Q'から選択され、そして、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³及びR¹⁴、Q'、及びXは、式(I)について上記で定義されたとおりであり、

ただし、YがX-Aであり、AがOであり、XがC(O)Q'であり、R⁷及びR⁸が水素、無置換のC1～C6アルキル、及び無置換のC2～C6アルケニルから独立に選択される場合、Q'はC1～4アルキル又はC2～4アルケニルではない

【請求項2】

R¹が水素、C1～C3アルキル、C1～C3アルキレンP(O)(OR¹²)₂、C(O)R¹²、CO₂R¹²、C(O)N(R¹²)₂、S(O)R¹²、及びSO₂R¹²から選択され；ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R¹がS(O)R¹²及びSO₂R¹²から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R¹が水素、C1～C3アルキル、C1～C3P(O)(OR¹²)₂、C(O)R¹²、CO₂R¹²、及びC(O)N(R⁹)₂から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項2に記載の化合物。

【請求項5】

R¹が水素、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、CH₂P(O)(OR¹²)₂、及びCH(CH₃)P(O)(OR¹²)₂から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利

10

20

30

40

50

用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^1 が $CH_2P(O)(OR^{12})_2$ 及び $CH(CH_3)P(O)(OR^{12})_2$ から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が水素、重水素、 CH_3 、 CF_3 、及び CD_3 から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1 ～ 7 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

R^2 が水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^2 が水素及び重水素、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、並びに $C(CH_3)_3$ から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

20

【請求項 11】

R^2 が水素及び重水素から選択される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は水素及び $C_1 \sim C_4$ アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1 ～ 11 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、及び $C(CH_3)_3$ から独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に(optionally)ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に(optionally)その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 12 に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素及び重水素、 Br 、 F 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CD_2CD_3 、 CF_2CF_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CD(CD_3)_2$ 、 $CF(CF_3)_2$ 、 $C(CD_3)_3$ 、 $C(CF_3)_3$ 、及び $C(CH_3)_3$ から独立に選択される、請求項 13 に記載の化合物。

40

【請求項 15】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、水素、重水素、 Br 、 F 、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、及び CD_3 から独立に選択される、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 つが重水素であるか、又は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうち少なくとも 1 つが重水素を含む、請求項 1 ～ 15 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て水素であるか、又は、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は全て重水素である、請求項 1 ～ 15 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 18】

R⁷ 及び R⁸ は、水素、置換又は無置換の C¹～C⁴ アルキル、置換又は無置換の C²～C⁶ アルケニル、置換又は無置換の C²～C⁶ アルキニル、置換又は無置換の C¹～C⁴ ハロアルキル、置換又は無置換の C³～C⁷ シクロアルキル、置換又は無置換の C³～C⁷ ヘテロシクロアルキル、置換又は無置換のアリール、及び置換又は無置換のヘテロアリールから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～17 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R⁷ 及び R⁸ は、水素、C¹～C⁴ アルキル、及び C²～C⁶ アルケニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

R⁷ 及び R⁸ は、水素及び C¹～C⁴ アルキルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R⁷ 及び R⁸ は、水素、重水素、CH₃、CD₂H、CDH₂、CD₃、CH₂CH₃、及び CD₂CD₃ から独立に選択される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R⁷ 及び R⁸ はどちらも、CH₃、CD₃、CH₂CH₃、又は CD₂CD₃ である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R⁷ 及び R⁸ は、互いの間に存在する窒素原子と共に 4 員～7 員のヘテロ環を形成し、該ヘテロ環は任意に (optionally)、O、S、S(O)、SO₂、N、及び NR¹³ から選択される 1～2 個の追加的環ヘテロ部分を含み、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～17 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 24】

R⁷ 及び R⁸ は、互いの間に存在する窒素原子と共に、ピロリジニル、ピペリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 25】

R⁷ 及び R⁸ は、互いの間に存在する窒素原子と共に、ピロリジニル、ピペリジニル、又はジアジナニルを形成し、ここで全ての利用可能な水素は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 26】

R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C¹～C⁴ アルキル、C¹～C⁴ ハロアルキル、C²～C⁶ ハロアルケニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、C²～C⁶ アルケニル、C²～C⁶ アルキニル、及び C²～C⁶ ハロアルキニルから独立に選択され、ここで、前記 C¹～C⁴ アルキル基、C¹～C⁴ ハロアルキル基、C²～C⁶ アルケニル基、C²～C⁶ ハロアルケニル基、C²～C⁶ アルキニル基、及び C²～C⁶ ハロアルキニル基は、任意に (optionally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、及び SR¹³ から独立に選択される 1 つ又は複数の置換基で置換され、そして全ての利用可能な水素原子は任意に

10

20

30

40

50

(optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～25 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、C1～C4 ハロアルキル、C2～C6 ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、C2～C6 アルケニル、及び C2～C6 アルキニルから独立に選択され、ここで前記 C1～C4 アルキル基、C1～C4 ハロアルキル基、C2～C6 アルケニル基、C2～C6 ハロアルケニル基、及び C2～C6 アルキニル基は任意に (optionally)、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、及び SR^{13} から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 26 に記載の化合物。

10

【請求項 28】

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、F、Cl、Br、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、C1～C4 ハロアルキル、C2～C6 ハロアルケニル、 CO_2R^{13} 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、及び C2～C6 アルケニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 27 に記載の化合物。

20

【請求項 29】

R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、重水素、F、Cl、Br、及び CN から独立に選択される、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^{10} が水素、重水素、F、Cl、Br、及び CN から選択され、 R^9 及び R^{11} が水素及び重水素から選択される、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^{10} は水素、F、及び CN から選択され、 R^9 及び R^{11} はどちらも水素である、請求項 30 に記載の化合物。

30

【請求項 32】

各 R^{12} は水素、C1～C4 アルキル、及び C2～C6 アルケニルから独立に選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～30 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 33】

各 R^{12} は水素、重水素、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、及び CD_2CD_3 から独立に選択される、請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 34】

Y がハロゲンであり、Y における前記ハロゲンが F、Cl、及び Br から選択される、請求項 1～33 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 35】

Y が X-A である、請求項 1～33 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 36】

X が S、 $S(O)$ 、及び SO_2 から選択される、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 37】

X が O、 NR^{13} 、及び S から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 35 に記

50

載の化合物。

【請求項 38】

X が O である、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 39】

A が水素、C 1 ～ C 6 アルキル、C 2 ～ C 6 アルケニル、C 2 ～ C 6 アルキニル、C 3 ～ C 7 シクロアルキル、C 4 ～ C 6 シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、P (O) (OR^{1,2})₂、C 1 ～ C 3 アルキレン P (O) (OR^{1,2})₂、C 1 ～ C 3 アルキレン C 3 ～ C 7 シクロアルキル、C 1 ～ C 3 アルキレン C 4 ～ C 6 シクロアルケニル、C 1 ～ C 3 アルキレンヘテロシクロアルキル、C 1 ～ C 3 アルキレンアリール、C 1 ～ C 3 アルキレンヘテロアリール、C (O) Q'、CO₂Q'、C (O) N (Q')₂、S (O) Q'、及び SO₂Q' から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1 ～ 38 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 40】

A が水素、P (O) (OR^{1,2})₂、CH₂P (O) (OR^{1,2})₂、CH₂CH₂P (O) (OR^{1,2})₂、CH₂CH (CH₃) P (O) (OR^{1,2})₂、CH (CH₃) CH₂P (O) (OR^{1,2})₂、CH (CH₃) P (O) (OR^{1,2})₂、CH (CH₂CH₃) P (O) (OR^{1,2})₂、C (O) Q'、CO₂Q'、C (O) N (Q')₂、S (O) Q'、及び SO₂Q' から選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。

20

【請求項 41】

A が水素、P (O) (OR^{1,1})₂、CH₂P (O) (OR^{1,1})₂、CH (CH₃) P (O) (OR^{1,1})₂、C (O) N (Q')₂、及び C (O) Q から選択される、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

A が C (O) N (Q')₂ であり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 41 に記載の化合物。

30

【請求項 43】

A が C (O) Q' であり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 42 に記載の化合物。

【請求項 44】

R^{1,1} は水素、C 1 ～ C 4 アルキル、及び C 2 ～ C 6 アルケニルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 41 に記載の化合物。

40

【請求項 45】

A は水素及び C 1 ～ C 4 アルキルから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 46】

A は CH₂C 3 ～ C 7 シクロアルキル、CH₂C 4 ～ C 6 シクロアルケニル、CH₂ヘテロシクロアルキル、CH₂アリール、及び CH₂ヘテロアリールから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ

50

、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 47】

A は C3～C7 シクロアルキル、C4～C7 シクロアルケニル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 39 に記載の化合物。

【請求項 48】

Q' は C1～C20 アルキル、C1～C20 ハロアルキル、C2～C20 アルケニル、C2～C20 ハロアルケニル、C2～C20 アルキニル、及び C2～C20 ハロアルキニルから選択され、ここで、前記 C1～C20 アルキル基、C2～C20 ハロアルキル基、C2～C6 アルケニル基、C2～C20 ハロアルケニル基、C2～C20 アルキニル基、及び C2～C20 ハロアルキニル基は任意に (optionally)、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、CO₂R¹³、SR¹³、C3～C7 シクロアルキル、C4～C7 シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択される 1～3 個の置換基で置換され、及び／又は、C1～C6 アルキルにより、若しくは C2～C6 アルキレンにより、同じ炭素原子上で二置換されて C3～C7 シクロアルキル環を形成し、ここで、前記 C3～C7 シクロアルキル、C4～C7 シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環のそれぞれはさらに任意に (optionally)、C1～C3 アルキル及び C1～C3 ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～43 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 49】

Q' は、N(R¹³)₂ 及び CO₂R¹³ から独立に選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意に (optionally) 置換され、及び／又は、C1～C6 アルキルにより、若しくは C2～C6 アルキレンにより、同じ炭素原子上で任意に (optionally) 二置換されて C3～C7 シクロアルキル環を形成した、C1～C20 アルキル、C2～C20 アルケニル、及び C2～C20 アルキニルから選択され、ここで前記 C3～C7 シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C1～C3 アルキル及び C1～C3 ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 50】

Q' は N(R¹³)₂ で置換された C1～C20 アルキル又は C2～C20 アルケニルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 44 に記載の化合物。

【請求項 51】

Q' は N(R¹³)₂ で置換された C1～C10 アルキルであり、ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 52】

Q' は、N(R¹³)₂ で置換され、かつ C2～C6 アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されて C3～C7 シクロアルキル環を形成した、C1～C20 アルキル又は C2～C20 アルケニルであり、ここで、前記 C3～C7 シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C1～C3 アルキル及び C1～C3 ハロアルキルから選択される置換基により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原

子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 53】

Q' は、 $N(R^{13})_2$ で置換され、かつ C2～C6 アルキレンにより同じ炭素原子上で二置換されて C5～C6 シクロアルキル環を形成した、C1～C10 アルキルであり、ここで、前記 C3～C7 シクロアルキル環はさらに任意に (optionally)、C1～C3 アルキルから選択される置換基により置換され、そして全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項 52 に記載の化合物。

10

【請求項 54】

Q' は、任意に (optionally) CO_2R^{13} で置換された、C1～C20 アルキル又は C2～C20 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 55】

Q' は、 CO_2R^{13} で置換された C1～C6 アルキル又は C2～C6 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な水素は任意に (optionally) 重水素によって置き換えられている、請求項 54 に記載の化合物。

20

【請求項 56】

Q' は C1～C20 アルキル又は C2～C20 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 57】

Q' は C1～C6 アルキル又は C2～C6 アルケニルであり、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 56 に記載の化合物。

30

【請求項 58】

Q' は、C3～C7 シクロアルキル、C4～C7 シクロアルケニル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される 1～2 個の環ヘテロ部分を含む 3 員～7 員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 C3～C7 シクロアルキル基、C4～C7 シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環基は任意に (optionally)、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 CO_2R^{13} 、 SR^{13} 、C3～C7 シクロアルキル、C4～C7 シクロアルケニル、及び 3 員～7 員のヘテロ環から独立に選択された 1～3 個の置換基で置換され、ここで、前記 C3～C7 シクロアルキル基、C4～C7 シクロアルケニル基、及び 3 員～7 員のヘテロ環の各々はそれぞれさらに任意に (optionally)、C1～C3 アルキルから選択される置換基により置換され;ここで、全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 1～48 のうちいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 59】

Q' は、N 及び NR^{13} から選択される 1 つの環ヘテロ部分を含む 5 員～6 員のヘテロ環から選択され、ここで、前記 5 員～6 員のヘテロ環基は任意に (optionally) 5 員～6 員のヘテロ環により置換され、ここで全ての利用可能な水素原子は任意に (optionally) ハロゲン原子によって置き換えられ、及び／又は全ての利用可能な原子は任意に (optionally) その代替的同位体によって置き換えられている、請求項 58 に記載の化合物。

50

Q'は以下に列挙した基から選択される、請求項1～48のうちいずれか1項に記載の化合物:







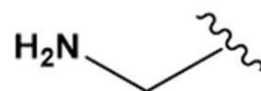
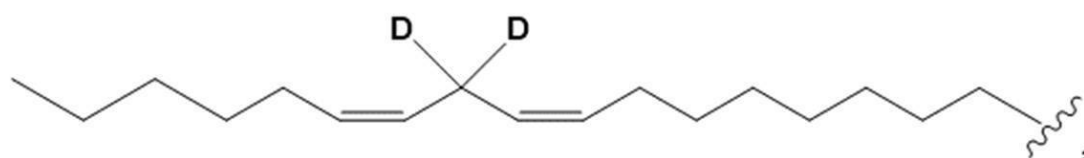


A skeletal structure of a branched alkene. It features a main chain with two double bonds and a side chain. A wavy line at the right end indicates a long, unspecified alkyl chain.

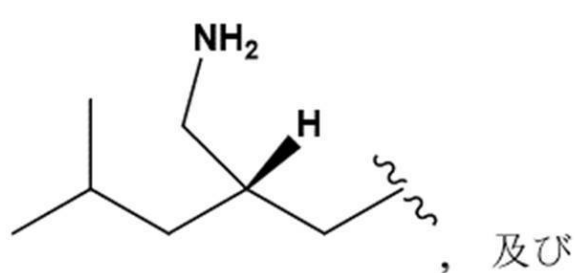
40

50

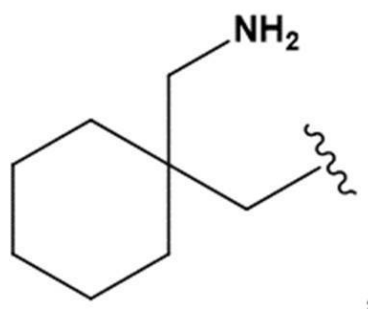
【化 3】



10



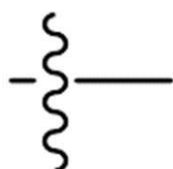
及び



20

式中

【化 4】



30

は、共有結合点を示す。

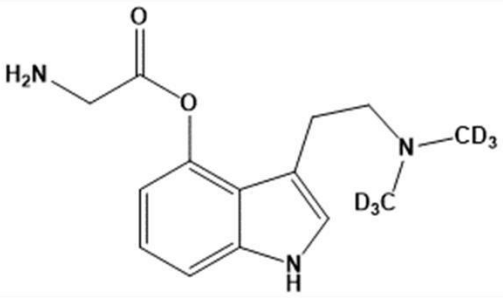
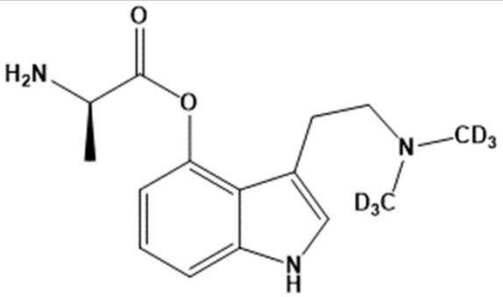
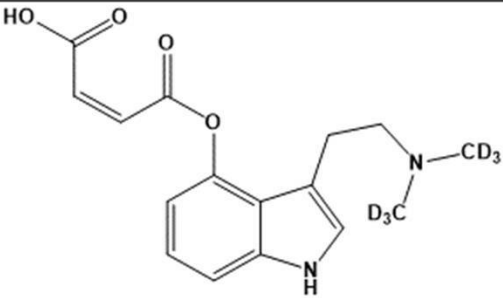
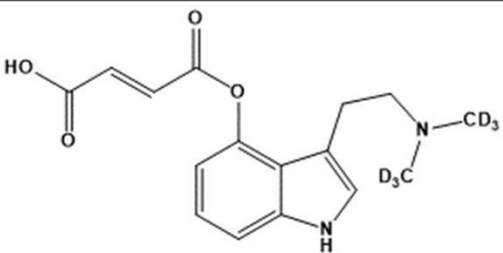
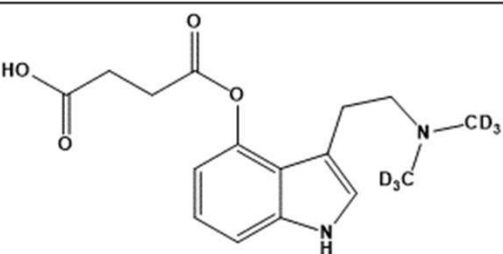
【請求項 6 1】

前記式（Ⅰ）の化合物が以下に列挙した化合物、又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

40

50

【表 1】

化合物識別番号	化学構造
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	

10

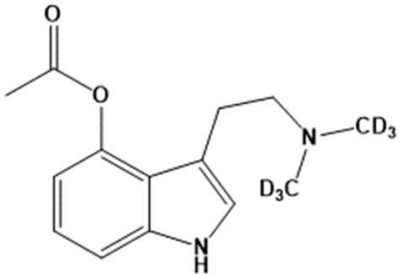
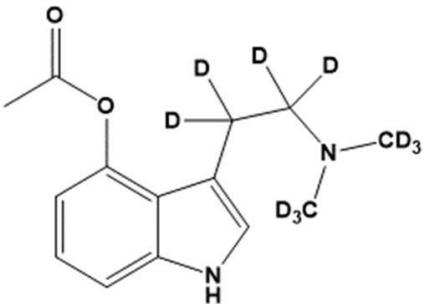
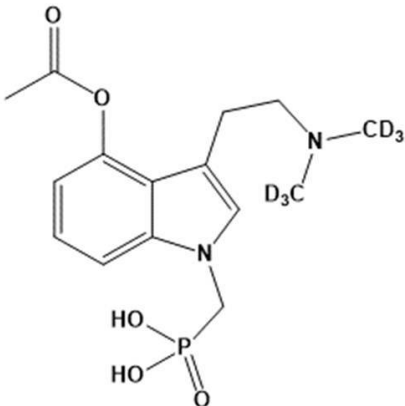
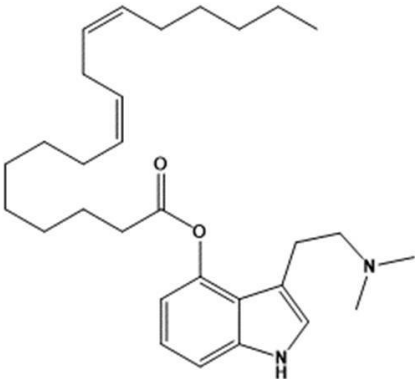
20

30

40

50

【表 2】

I-21	
I-22	
I-23	
1-24	

10

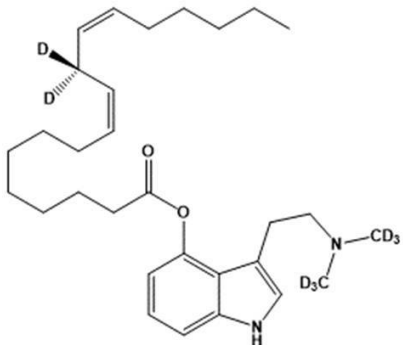
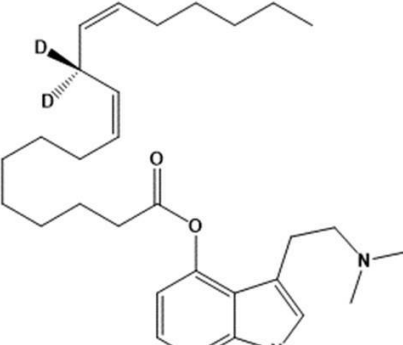
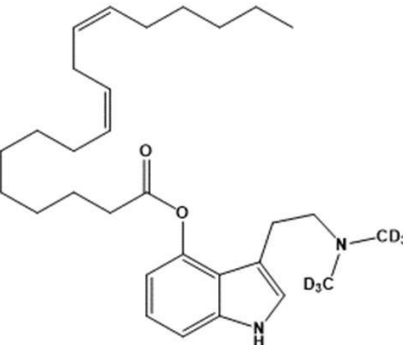
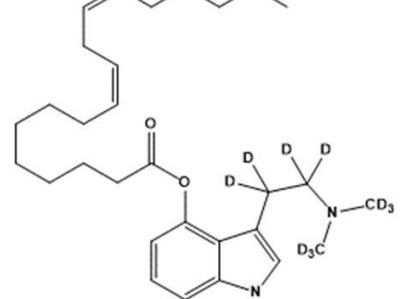
20

30

40

50

【表 3】

1-25	
1-26	
1-27	
1-28	

10

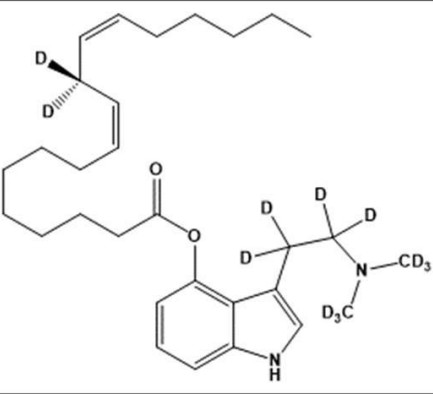
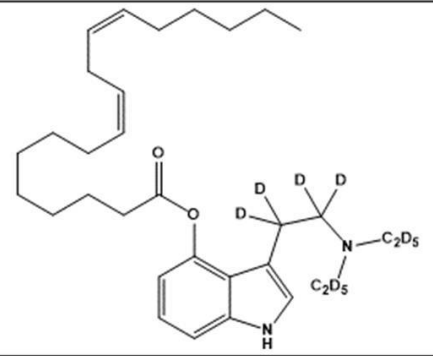
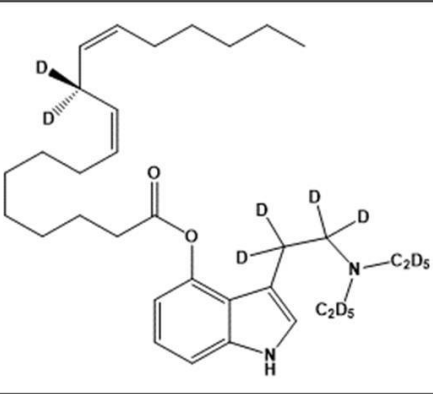
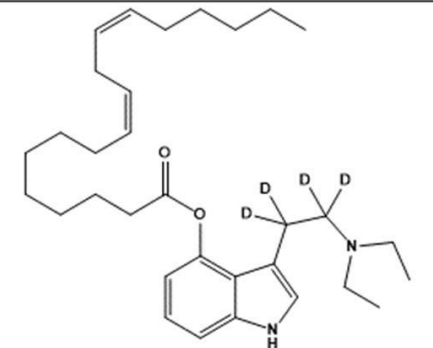
20

30

40

50

【表 4】

I-29	
I-30	
1-31	
1-32	

10

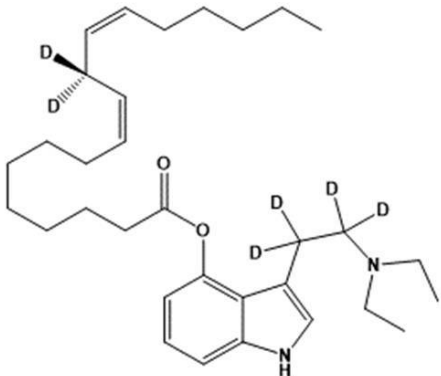
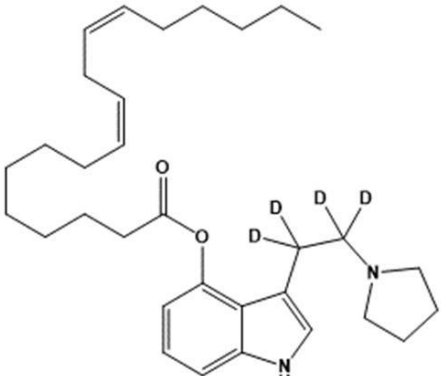
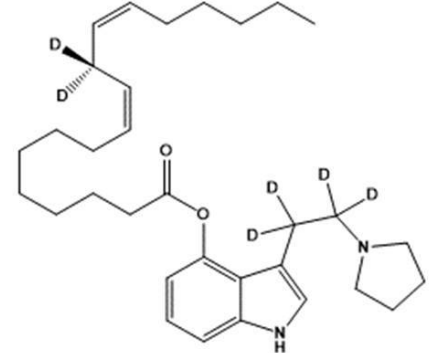
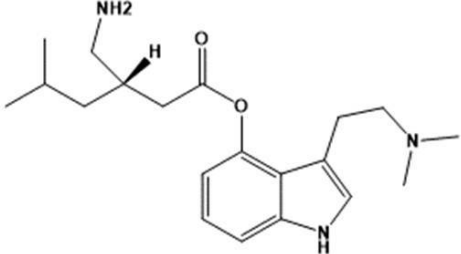
20

30

40

50

【表 5】

1-33	
1-34	
1-35	
1-36	

10

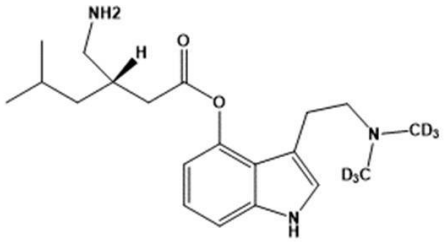
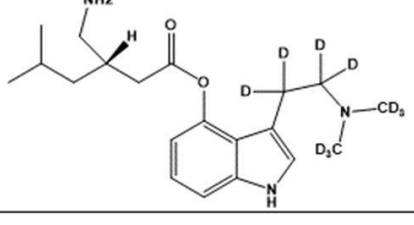
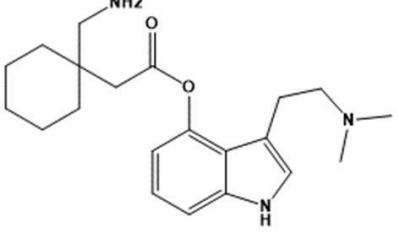
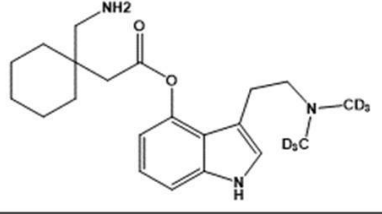
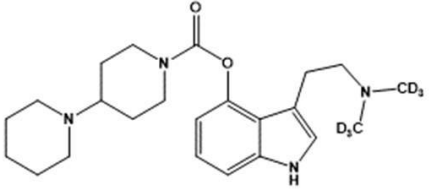
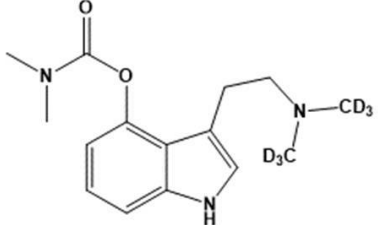
20

30

40

50

【表 6】

1-37	
1-38	
1-39	
1-40	
1-41	
1-42	

10

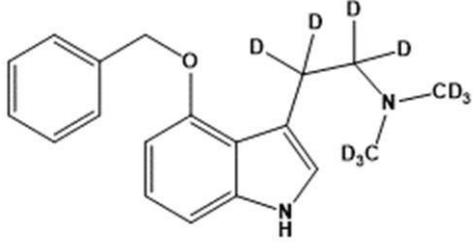
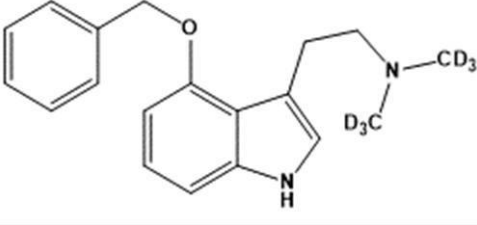
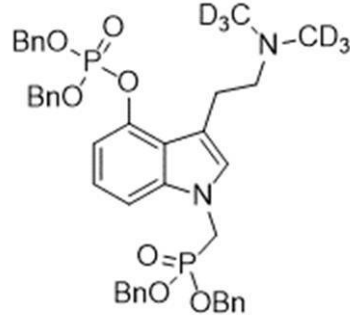
20

30

40

50

【表 7】

I-46	
I-47	 、及び
I-48	

10

20

。

【請求項 6 2】

請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、及びキャリアを含む、組成物。

【請求項 6 3】

請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、及び医薬的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 6 4】

請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを含む、セロトニン受容体の活性化により治療される疾患、障害、又は状態を治療するための医薬。

【請求項 6 5】

前記疾患、障害、又は状態が精神疾患である、請求項 6 4 に記載の医薬。

【請求項 6 6】

前記精神疾患が、幻覚及び妄想並びにこれらの組み合わせから選択される、請求項 6 5 に記載の医薬。

【請求項 6 7】

前記精神疾患が、不安障害；抑うつ；気分障害；精神障害；衝動制御及び嗜癖障害；薬物嗜癖；強迫性障害（OCD）；外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群；解離症；離人症；作為症；性障害及び性別障害；身体症状症；及びこれらの組み合わせ、から選択される、請求項 6 5 に記載の医薬。

【請求項 6 8】

前記疾患、障害、又は状態が精神病又は精神病症状である、請求項 6 5 に記載の医薬。

【請求項 6 9】

30

40

50

前記疾患、障害、又は状態が中枢神経系（CNS）の疾患、障害、若しくは状態及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態である、請求項 6 5 に記載の医薬。

【請求項 7 0】

前記 CNS の疾患、障害、若しくは状態及び／又は神経性の疾患、障害、若しくは状態が、神経発達障害及び神経変性疾患を含む神経疾患、例として、アルツハイマー病；初老期認知症；老人性認知症；血管性認知症；レビー小体型認知症；認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連障害、例えばパーキンソン認知症、皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS 外傷；CNS 感染；CNS 炎症；脳卒中；多発性硬化症；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆弱 X 症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調症；神経耳科学的障害及び眼球運動障害；網膜の神経変性疾患 筋萎縮性側索硬化症；遅発性ジスキネジア；多動障害；注意欠陥多動性障害及び注意欠陥障害；下肢静止不能症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性食欲不振症（AN）及び神経性過食症等（BN）の摂食障害等の、報酬系の障害；及び過食性障害（BED）、抜毛癖、自傷性皮膚症、爪噛み；片頭痛；繊維筋痛症；並びに、任意の病因の末梢神経障害、並びにこれらの組み合わせ、から選択される、請求項 6 9 に記載の医薬。

10

【請求項 7 1】

治療有効量の請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを治療を必要とする非ヒト対象に投与することを含む、行動上の問題を治療する方法。

20

【請求項 7 2】

前記非ヒト対象が、イヌ又はネコである、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は状態の治療のために有用な他の既知の剤と組み合わせて、治療有効量の請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の 1 種又は複数種の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグが治療を必要とする対象に投与される、請求項 6 4 ～ 7 0 のうちいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 4】

請求項 1 ～ 6 1 のうちいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬的に許容可能な塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、及び追加的な治療剤を含む、医薬組成物。

30

【請求項 7 5】

前記追加的な治療剤が精神賦活薬である、請求項 7 4 に記載の組成物。

40

50

【国際調査報告】

CORRECTED VERSION

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CA2021/050125
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: <i>C07D 209/16</i> (2006.01), <i>A61K 31/404</i> (2006.01), <i>A61K 31/4045</i> (2006.01), <i>A61K 31/454</i> (2006.01), <i>A61K 31/675</i> (2006.01), <i>A61P 25/00</i> (2006.01) (more IPCs on the last page)		
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) IPCs <i>C07D 209/16</i> (2006.01), <i>C07D 401/12</i> (2006.01), <i>C07F 9/572</i> (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) STN, Canadian Patent Database, Questel/Orbit		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CERLETTI, A et AL, " <i>Pharmacologic studies on the structure-activity relationship of hydroxyindole alkylamines</i> ". <i>Advances in Pharmacology</i> , 1968, Vol. 6 (Pt. B), pp. 233-46, ISSN 0568-0123	1, 2, 4, 5, 7-15, 17-22, 26-31, 35, 37-39, 46, 62, 63, 77
X	BARTOLUCCI, S et AL, " <i>Observations concerning the synthesis of tryptamine homologues and branched tryptamine derivatives via the borrowing hydrogen process: synthesis of psilocin, bufotenin, and serotonin</i> ". <i>Tetrahedron</i> , 2016, Vol. 72(18), pp. 2233-2238, ISSN 0040-4020	1, 2, 4, 5, 7-15, 17-22, 26-31, 35, 37-39, 44-46, 62, 63
X	CA3078765 (BROWN, C et AL) 18 April 2019 (18-04-2019)	1, 2, 4, 5, 7-15, 17-22, 26-31, 35, 37-41, 62, 63, 77
X	GRANDBERG, I I et AL, " <i>Indoles. I. Synthesis of 2-substituted tryptamines</i> ". <i>Chemistry of Heterocyclic Compounds</i> , 1971, Vol. 4(5), pp. 632-633	1, 2, 4, 5, 7-15, 17-22, 26-29, 35, 37-39, 62, 63, 77
☒ 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	"I" 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 05 April 2021 (05-04-2021)		Date of mailing of the international search report 08 April 2021 (08-04-2021)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer Marcel Beaudoin (819) 639-6968

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2021/050125

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA2934061 (CASHION, D et AL) 25 June 2016 (25-06-2016)	1, 2, 4, 5, 7-15, 17, 23, 26-30, 34, 62, 63, 77
X	WO2010012397 (KOPPITZ, M et AL) 4 February 2010 (04-02-2010)	1, 2, 4, 5, 7-15, 17-22, 26-29, 34, 62, 63, 77
X	WO2010012396 (KOPPITZ, M et AL) 4 February 2010 (04-02-2010)	1, 2, 4, 5, 7-15, 17-22, 26-29, 34, 62, 63, 77
X	WO2009007421 (BUCHMANN, B et AL) 15 January 2009 (15-01-2009)	1, 2, 4, 5, 7-15, 17, 23, 26-30, 34, 62, 63, 77
X	WO2016205304 (KASSERRA, C E et AL) 22 December 2016 (22-12-2016)	1, 2, 4, 5, 7-15, 17, 23, 26-30, 34, 62, 63, 77
X	PALANGSUNTIKUL, R et AL, "Holographic quantitative structure-activity relationships of tryptamine derivatives at NMDA, 5HT1A and 5HT2A receptors". Molecule, 2013, Vol. 18, pp. 8799-8811, ISSN 1420-3049	1, 2, 4, 5, 7, 17-22, 26, 27, 28, 29, 66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA2021/050125

Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)
	1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☐ forming part of the international application as filed: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			International application No. PCT/CA2021/050125
Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CA3078765A1	18 April 2019 (18-04-2019)	CA3078765A1	18 April 2019 (18-04-2019)
		AU2018349279A1	28 May 2020 (28-05-2020)
		BR112020006947A2	06 October 2020 (06-10-2020)
		CN111491919A	04 August 2020 (04-08-2020)
		CO2020005643A2	15 May 2020 (15-05-2020)
		DE202018006384U1	19 March 2020 (19-03-2020)
		EA202090917A1	14 January 2021 (14-01-2021)
		EP3694835A1	19 August 2020 (19-08-2020)
		GB201716505D0	22 November 2017 (22-11-2017)
		GB2571696A	11 September 2019 (11-09-2019)
		GB2571696B	27 May 2020 (27-05-2020)
		GB201810588D0	15 August 2018 (15-08-2018)
		GB2572023A	18 September 2019 (18-09-2019)
		GB201816438D0	28 November 2018 (28-11-2018)
		GB2576059A	05 February 2020 (05-02-2020)
		GB202012914D0	30 September 2020 (30-09-2020)
		IL273883D0	31 May 2020 (31-05-2020)
		JP2020536960A	17 December 2020 (17-12-2020)
		KR20200085753A	15 July 2020 (15-07-2020)
		PH12020550246A1	15 February 2021 (15-02-2021)
		SG11202003198RA	28 May 2020 (28-05-2020)
		US2019119310A1	25 April 2019 (25-04-2019)
		US10519175B2	31 December 2019 (31-12-2019)
		US2020331939A1	22 October 2020 (22-10-2020)
		US10947257B2	16 March 2021 (16-03-2021)
		US10954259B1	23 March 2021 (23-03-2021)
		US2021087212A1	25 March 2021 (25-03-2021)
		US2020199161A1	25 June 2020 (25-06-2020)
		WO2019073379A1	18 April 2019 (18-04-2019)
CA2934061A1	25 June 2015 (25-06-2015)	CA2934061A1	25 June 2015 (25-06-2015)
		AR099376A1	20 July 2016 (20-07-2016)
		AU2014369031A1	07 July 2016 (07-07-2016)
		CN106170290A	30 November 2016 (30-11-2016)
		EP3082819A1	26 October 2016 (26-10-2016)
		EP3082819A4	23 August 2017 (23-08-2017)
		EP3082819B1	17 June 2020 (17-06-2020)
		EP3736268A1	11 November 2020 (11-11-2020)
		ES2812605T3	17 March 2021 (17-03-2021)
		IL246252D0	31 July 2016 (31-07-2016)
		JP2017500325A	05 January 2017 (05-01-2017)
		JP6483707B2	13 March 2019 (13-03-2019)
		KR20160095159A	10 August 2016 (10-08-2016)
		MX2016007898A	07 October 2016 (07-10-2016)
		NZ713113A	24 February 2017 (24-02-2017)
		NZ717257A	30 June 2017 (30-06-2017)
		RU2016129380A	25 January 2018 (25-01-2018)
		SG11201604821YA	28 July 2016 (28-07-2016)
		TW201609671A	16 March 2016 (16-03-2016)
		US2015246890A1	03 September 2015 (03-09-2015)
		US9156798B2	13 October 2015 (13-10-2015)
		US2015175557A1	25 June 2015 (25-06-2015)
		US9556126B2	31 January 2017 (31-01-2017)
		US2016354374A1	08 December 2016 (08-12-2016)
		US9783505B2	10 October 2017 (10-10-2017)
		WO2015095679A1	25 June 2015 (25-06-2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2021/050125

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2010012397A1	04 February 2010 (04-02-2010)	WO2010012397A1 EP2149551A1 US2010029598A1	04 February 2010 (04-02-2010) 03 February 2010 (03-02-2010) 04 February 2010 (04-02-2010)
WO2010012396A1	04 February 2010 (04-02-2010)	WO2010012396A1 EP2149552A1	04 February 2010 (04-02-2010) 03 February 2010 (03-02-2010)
WO2009007421A1	15 January 2009 (15-01-2009)	WO2009007421A1 EP2014662A1 US2009042913A1	15 January 2009 (15-01-2009) 14 January 2009 (14-01-2009) 12 February 2009 (12-02-2009)
WO2016205304A1	22 December 2016 (22-12-2016)	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2021/050125

C07D 401/12 (2006.01), *C07F 9/572* (2006.01), *C12N 5/07* (2010.01), *C12Q 1/02* (2006.01)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	25/14	(2006.01)	A 6 1 P	25/14	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	27/16	(2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/661	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
C 0 7 F	9/572	(2006.01)	A 6 1 K	31/661	
			C 0 7 F	9/572	A

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,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,N
G,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

2 0

F ターム (参考)

4C084 AA19 NA05 ZA021 ZA051 ZA061 ZA081 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181
ZA182 ZA201 ZA221 ZA331 ZA341 ZA361 ZA941 ZC391 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 DA38 MA01 MA02 MA04 NA05 NA14
ZA02 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA22 ZA33
ZA34 ZA36 ZA94 ZC39 ZC75
4H050 AA01 AA03 AB20 AB21