

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-506504
(P2025-506504A)

(43)公表日 令和7年3月11日(2025.3.11)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 C	323/32 (2006.01)	C 0 7 C	323/32	C S P	4 C 0 7 6
A 6 1 K	31/137 (2006.01)	A 6 1 K	31/137		4 C 2 0 6
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		4 H 0 0 6
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/24		
A 6 1 P	25/18 (2006.01)	A 6 1 P	25/18		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全395頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-547671(P2024-547671)	(71)出願人	522452581		
(86)(22)出願日	令和5年2月15日(2023.2.15)		サイビン アイアールエル リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月11日(2024.10.11)		アイルランド ディー01エックス9ア		
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/053744		ール7 ダブリン 1, ノース ウォール		
(87)国際公開番号	WO2023/156450		キー, ワン スペンサー ドック		
(87)国際公開日	令和5年8月24日(2023.8.24)	(74)代理人	100149076		
(31)優先権主張番号	63/268,019		弁理士 梅田 慎介		
(32)優先日	令和4年2月15日(2022.2.15)	(74)代理人	100119183		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 松任谷 優子		
(31)優先権主張番号	63/268,022	(74)代理人	100162503		
(32)優先日	令和4年2月15日(2022.2.15)		弁理士 今野 智介		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100144794		
(31)優先権主張番号	63/386,375		弁理士 大木 信人		
		(74)代理人	100204582		
			弁理士 大栗 由美		
		最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 治療用フェネチルアミン組成物及び使用方法

(57)【要約】

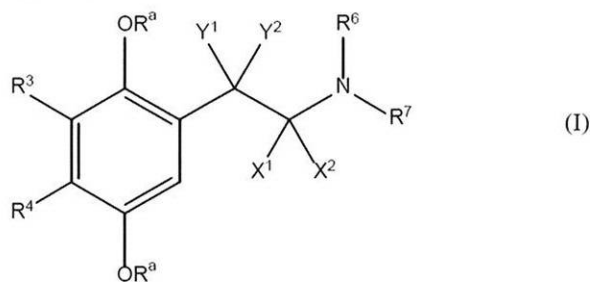
フェネチルアミン化合物、セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患の治療におけるかかる化合物の使用、錠剤組成物などの医薬組成物及び化合物を含むキット、吸入を介して化合物をミストで送達する方法、並びに開示される化合物による、中枢神経系(CNS)障害又は心理的障害炎症などのセロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を治療する方法が開示されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の構造を有する化合物、

【化 1】



10

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであって、

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^3 は、水素又は重水素であり、

R^4 が、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

20

R^6 及び R^7 は独立して、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

30

但し、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも 1 つが、重水素を含み、かつ／又は R^4 が、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、

$-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、

シクロペンチル ($-C_5H_9$)、及び $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ からなる群から選択され、 A が、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m が、 $0 \sim 3$ であり、 n が、 $0 \sim 6$ であり、 Q が、 $-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ であることを条件とする、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

40

【請求項 2】

Y^1 及び Y^2 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

X^1 及び X^2 が、水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

X^1 及び X^2 が、重水素である、請求項 1 に記載の化合物。

50

【請求項 6】

各 R^a が、 $-CH_3$ 又は $-CD_3$ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

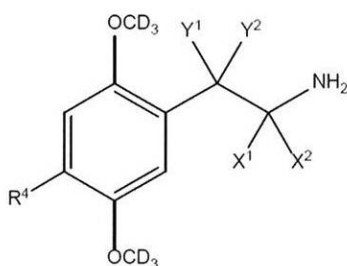
R^4 が、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、
 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、
 $-SC\equiv CH$ 、 $-SCF_2C\equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、
 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、
 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、
 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-Cl$ 、
 $-I$ 、又は $-Br$ である、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

式 (II) の構造を有し、

【化 2】



(II)

20

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

30

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 9】

X^1 及び X^2 が、水素である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^4 が、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、
 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、
 $-SC\equiv CH$ 、 $-SCF_2C\equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-SEt$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、
 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、
 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、
 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-Cl$ 、
 $-I$ 、又は $-Br$ である、請求項 8 に記載の化合物。

40

50

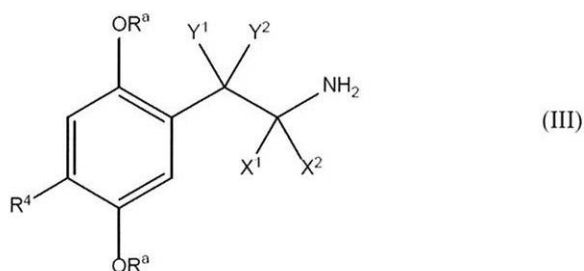
【請求項 1 1】

R^4 が、 $-SMe$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-Me$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、又は γ -シクロペンチルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

式 (III) の構造を有し、

【化 3】



10

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、1 つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1 つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

20

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、1 つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は1 つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 3】

X^1 及び X^2 が、水素であり、各 R^a が、 $-CH_3$ である、請求項 1 2 に記載の化合物

【請求項 1 4】

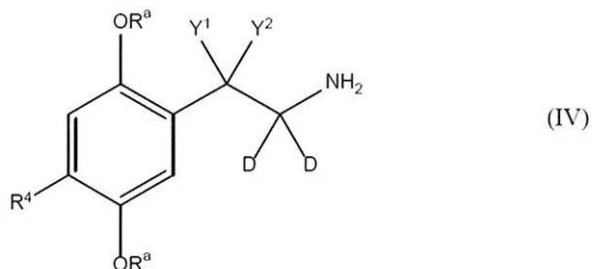
R^4 が、 $-SCD_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、又は $-OCD_3$ である、請求項 1 2 に記載の化合物。

30

【請求項 1 5】

式 (IV) の構造を有し、

【化 4】



40

式中、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シク

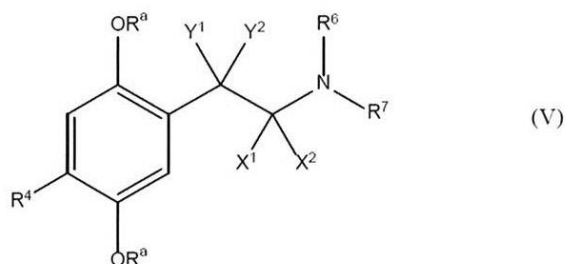
50

ロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

【請求項 16】

式 (V) の構造を有し、

【化 5】



10

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

20

R^6 が、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、

あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

但し、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも 1 つが、重水素を含み、かつ／又は R^4 が、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、

$-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、

40

シクロペンチル ($-C_5H_9$)、及び $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ からなる群から選択され、 A が、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m が、 $0 \sim 3$ であり、 n が、 $0 \sim 6$ であり、 Q が、 $-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ であることを条件とする、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

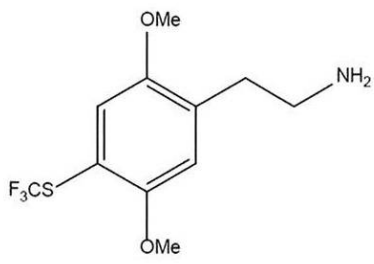
【請求項 17】

R^6 が、水素であり、 R^7 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、1 つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1 つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 16 に記載の化合物。

50

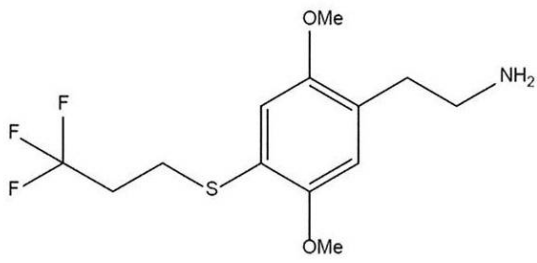
【請求項 18】

【化 6】



(I-1)、

10



(I-2)、

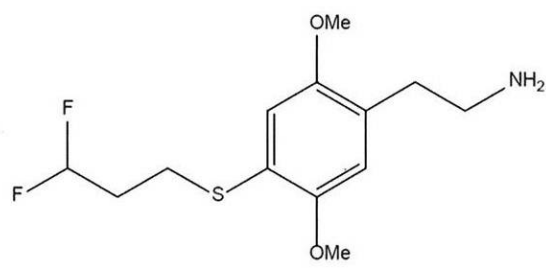
20

30

40

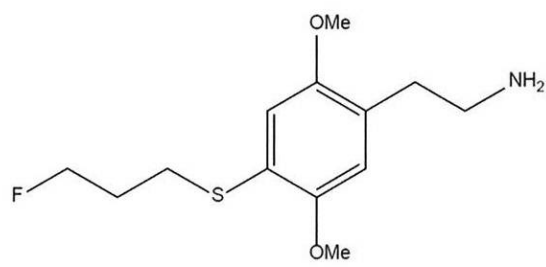
50

【化 7】



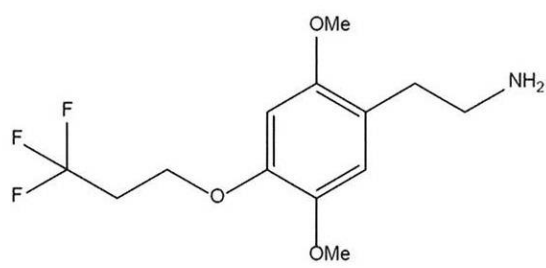
(1-3) ,

10



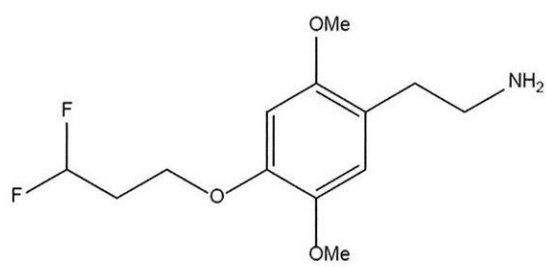
(1-4) ,

20



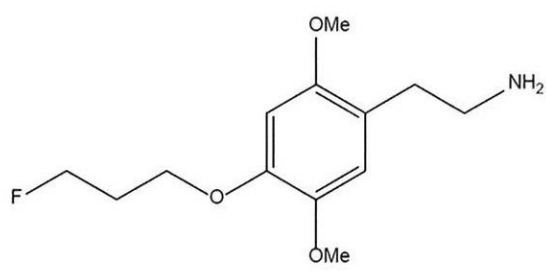
(1-5) ,

30



(1-6) ,

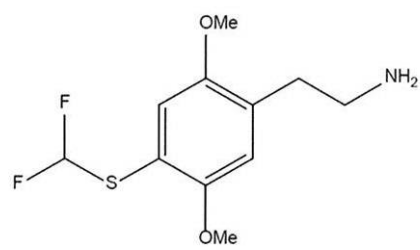
40



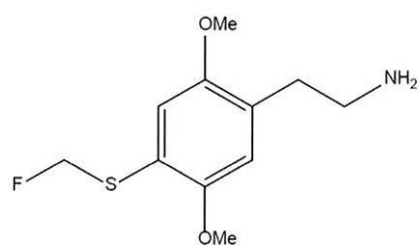
(1-7) ,

50

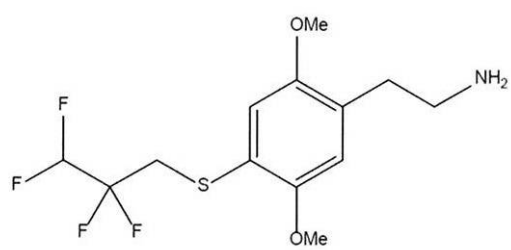
【化 8】



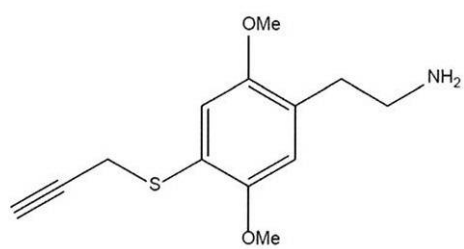
(1-8) ,



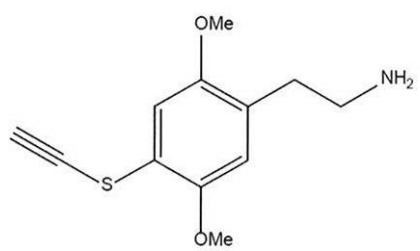
(1-9) ,



(1-10) ,



(1-11) ,



(1-12) ,

10

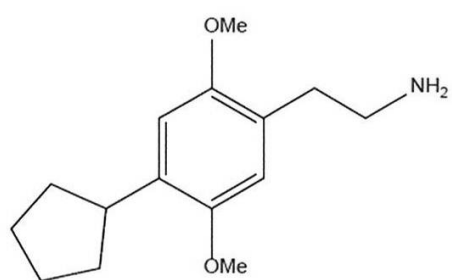
20

30

40

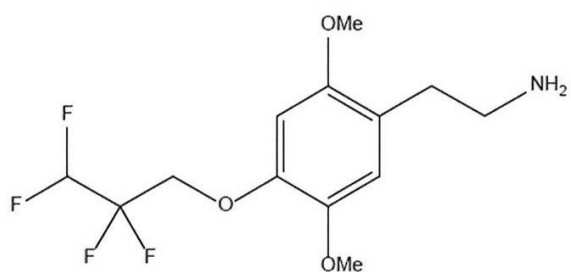
50

【化 9】



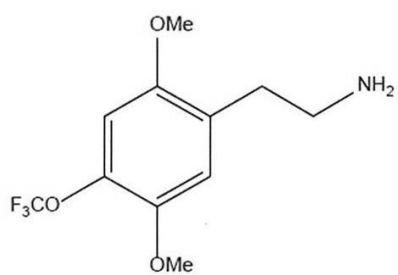
(I-13),

10

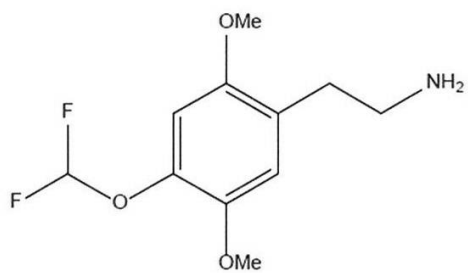


(I-14),

20

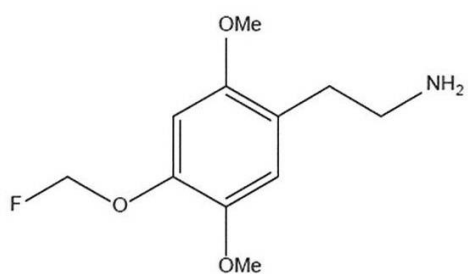


(I-15),



(I-16),

30

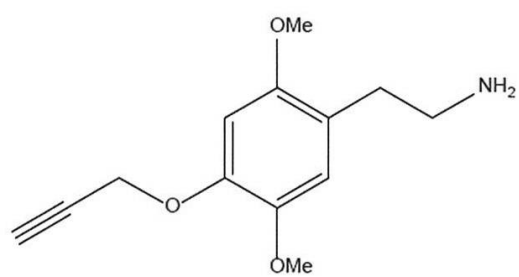


(I-17),

40

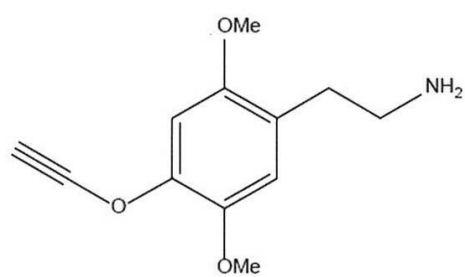
50

【化 10】



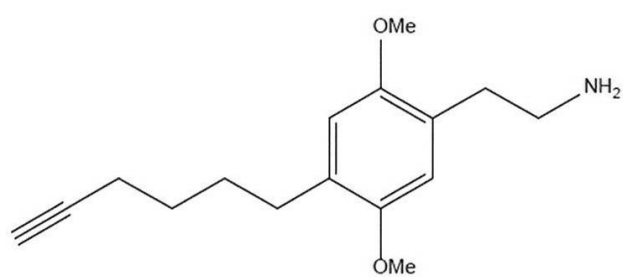
(I - 18) ,

10



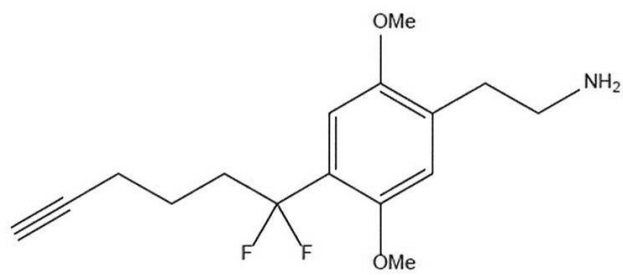
(I - 19) ,

20



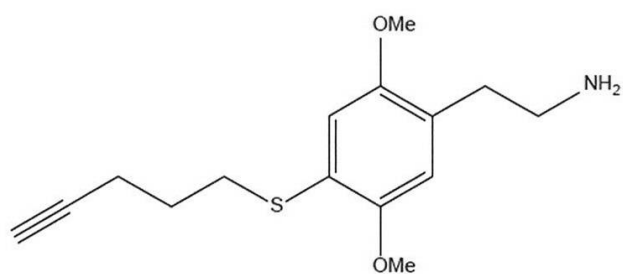
(I - 20) ,

30



(I - 21) ,

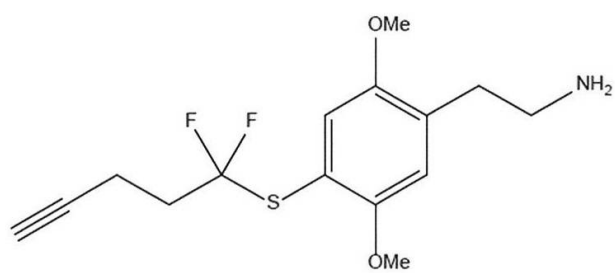
40



(I - 22) ,

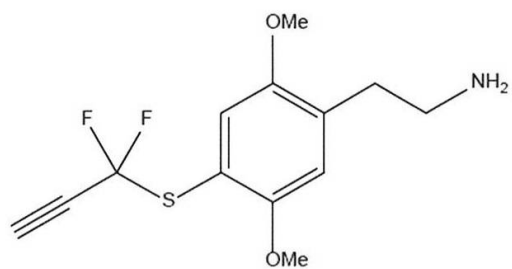
50

【化 1 1】



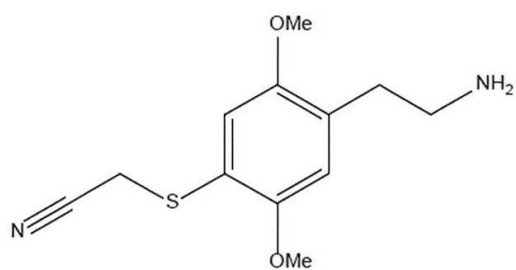
(I - 2 3) ,

10



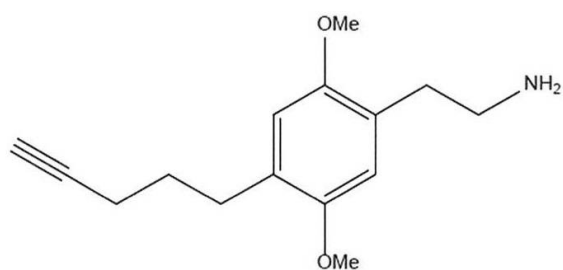
(I - 2 4) ,

20



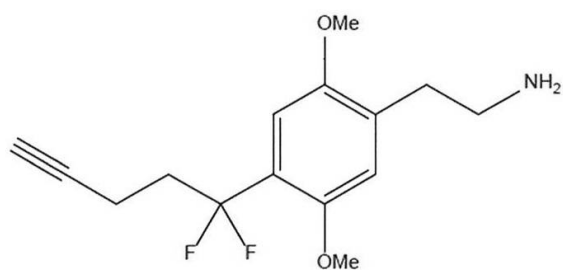
(I - 2 5) ,

30



(I - 2 6) ,

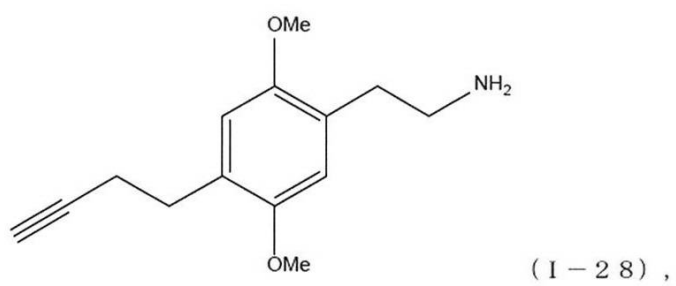
40



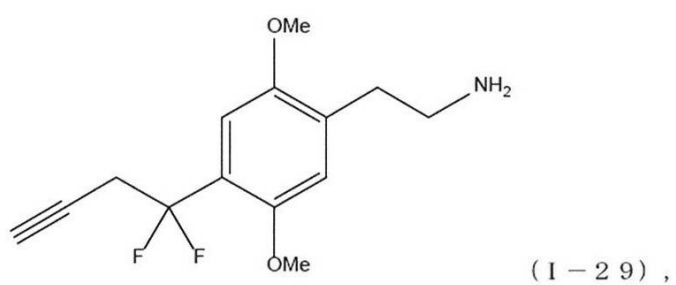
(I - 2 7) ,

50

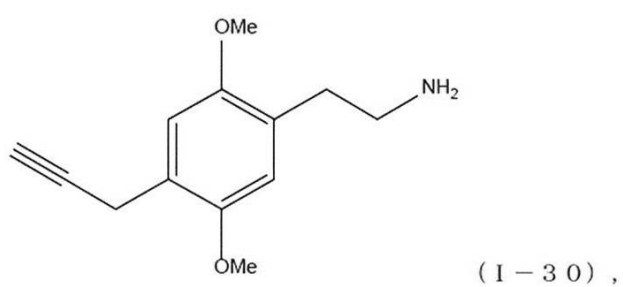
【化 1 2】



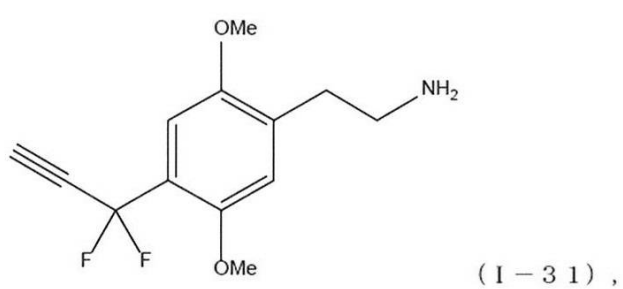
10



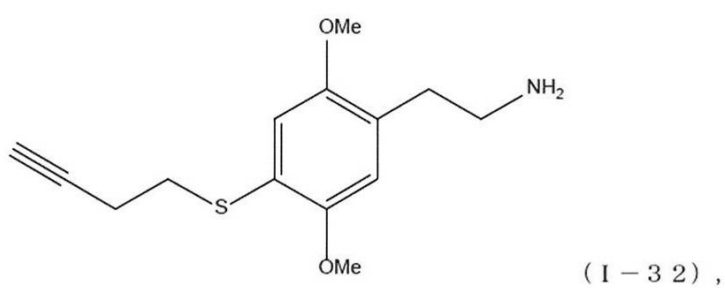
20



30

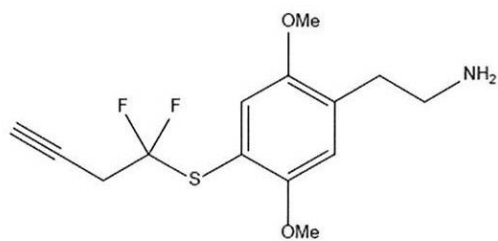


40

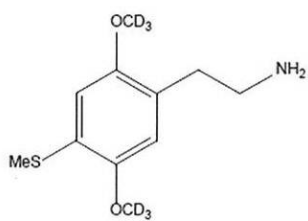


50

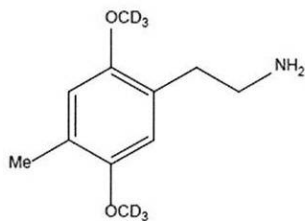
【化 1 3】



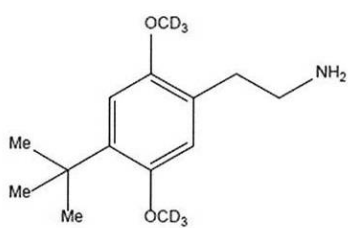
(I - 3 3) ,



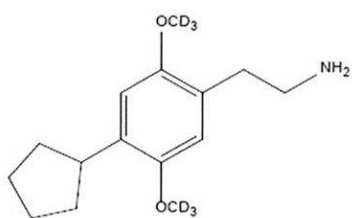
(I I - 1) ,



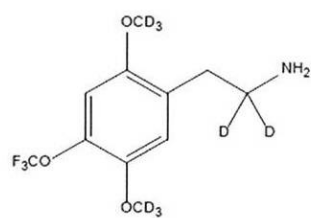
(I I - 2) ,



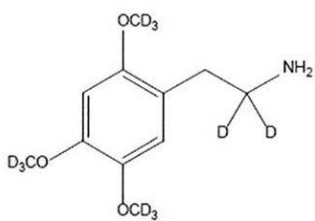
(I I - 3) ,



(I I - 4) ,



(I I - 5) ,



(I I - 6) ,

10

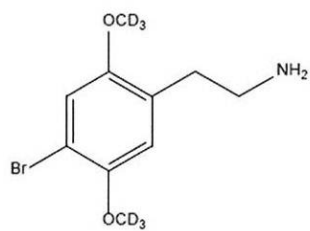
20

30

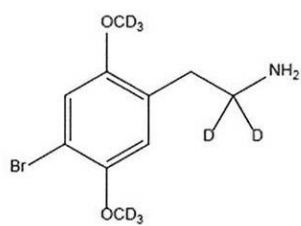
40

50

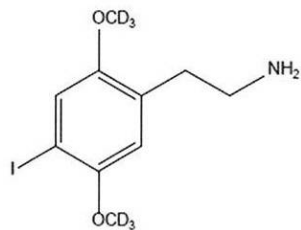
【化 1 4】



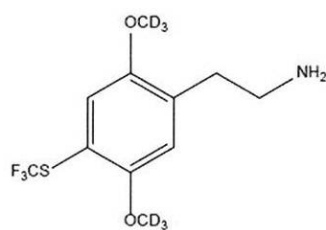
(II-7) ,



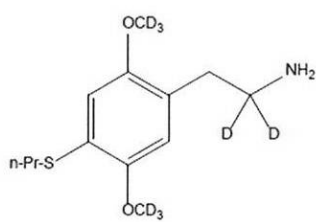
(II-8) ,



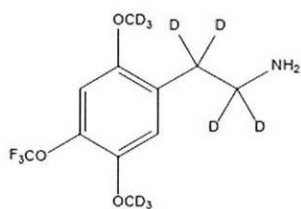
(II-9) ,



(II-10) ,



(II-11) ,



(II-12) ,

10

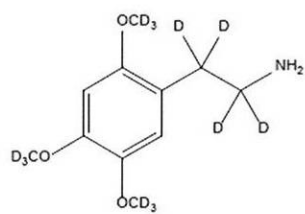
20

30

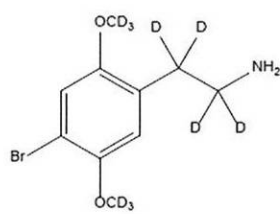
40

50

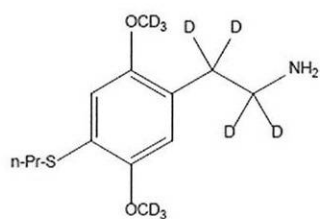
【化 1 5】



(I I - 1 3) ,

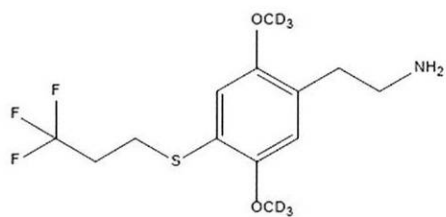


(I I - 1 4) ,



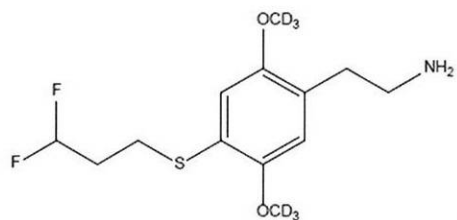
(I I - 1 5) ,

10



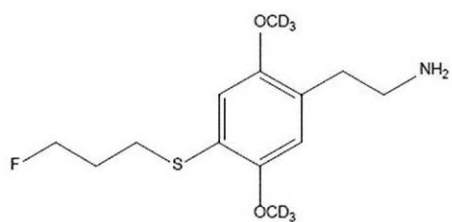
(I I - 1 6) ,

20



(I I - 1 7) ,

30

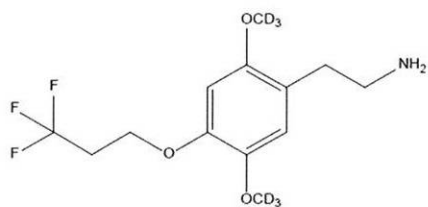


(I I - 1 8) ,

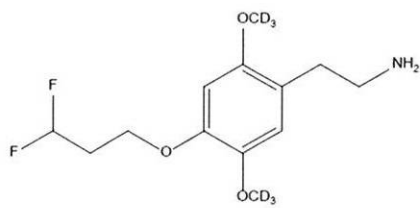
40

50

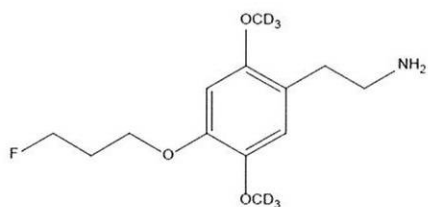
【化 1 6】



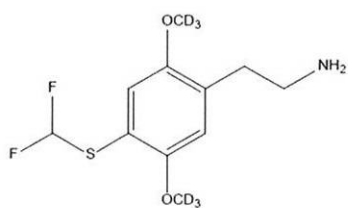
(1 1 - 1 9) ,



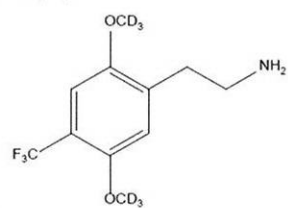
(1 1 - 2 0) ,



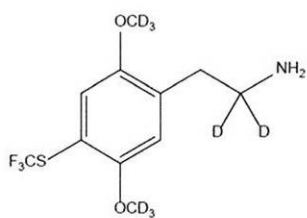
(1 1 - 2 1) ,



(1 1 - 2 2) ,



(1 1 - 2 3) ,



(1 1 - 2 4) ,

10

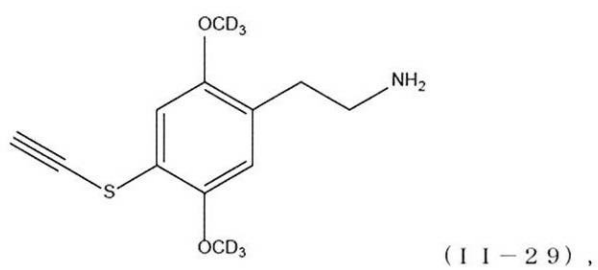
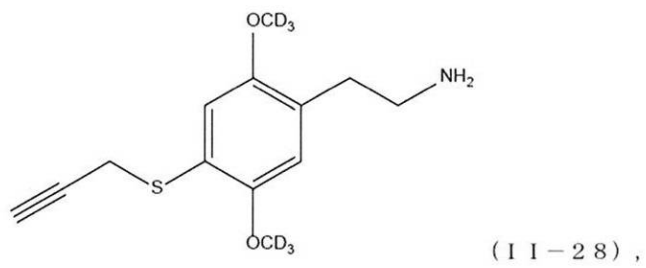
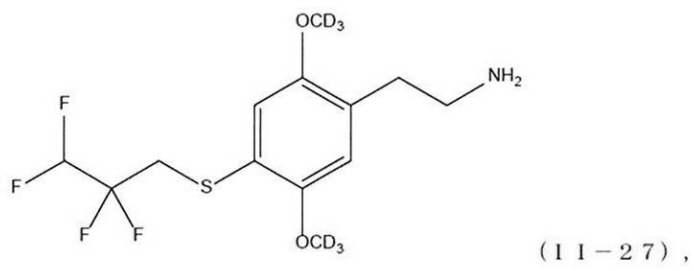
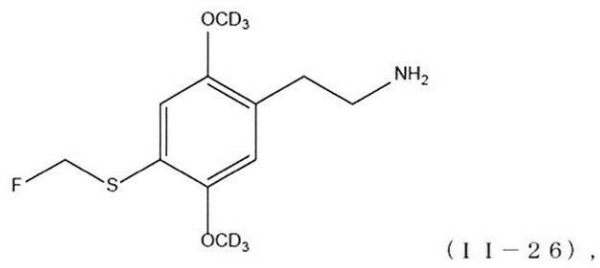
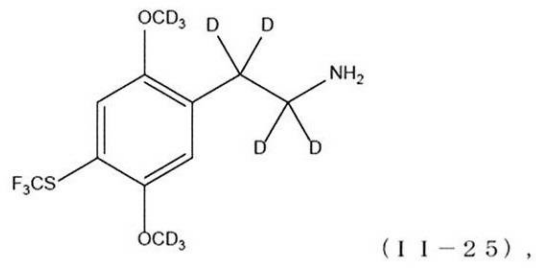
20

30

40

50

【化 17】



10

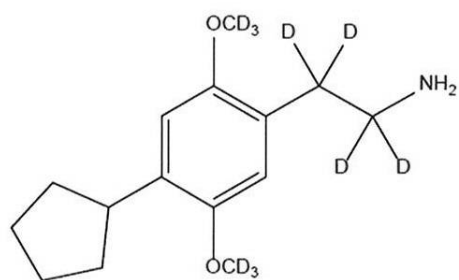
20

30

40

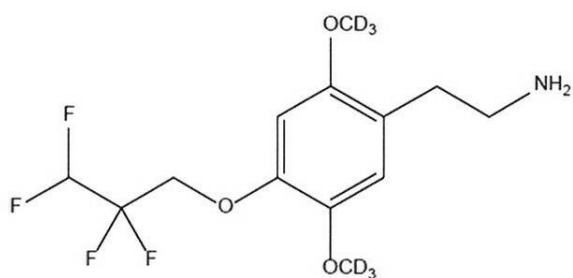
50

【化 1 8】



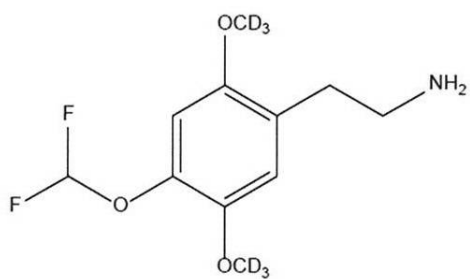
(I I - 3 0) ,

10



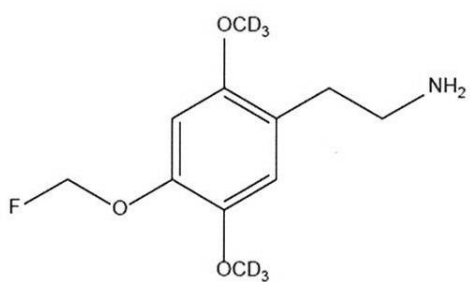
(I I - 3 1) ,

20



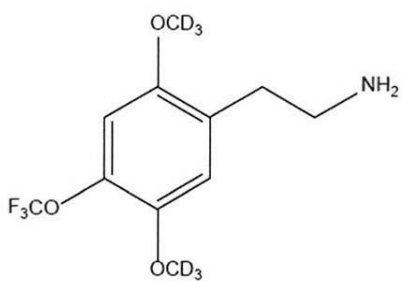
(I I - 3 2) ,

30



(I I - 3 3) ,

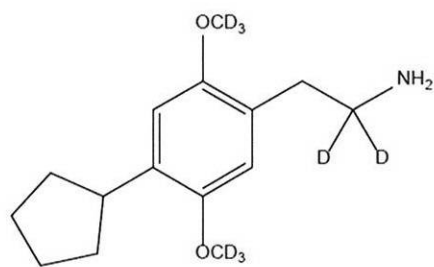
40



(I I - 3 4) ,

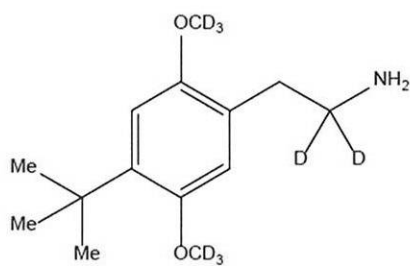
50

【化 19】



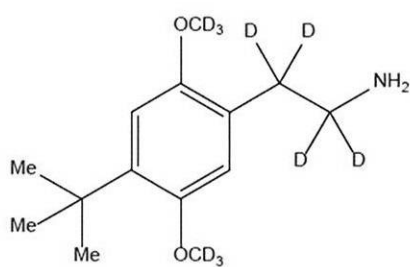
(I I - 3 5) ,

10



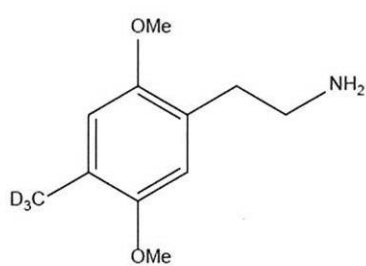
(I I - 3 6) ,

20



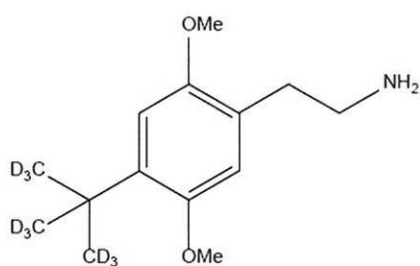
(I I - 3 7) ,

30



(I I I - 1) ,

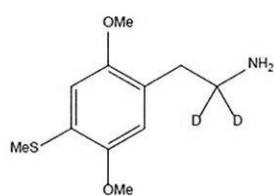
40



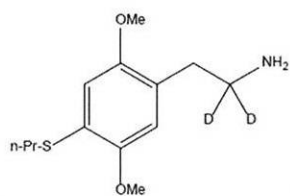
(I I I - 2) ,

50

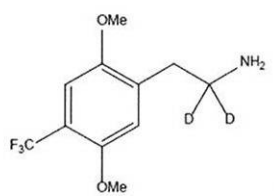
【化 2 0】



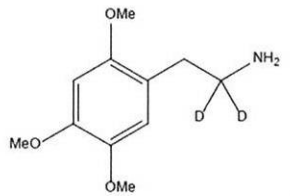
(I V - 1) ,



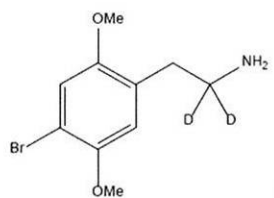
(I V - 2) ,



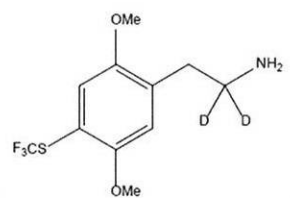
(I V - 3) ,



(I V - 4) ,



(I V - 5) ,

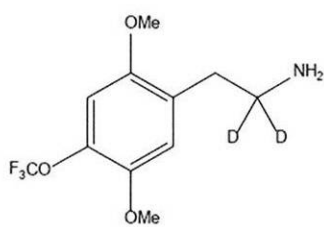


(I V - 6) ,

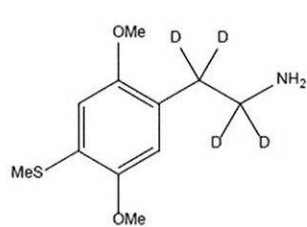
10

20

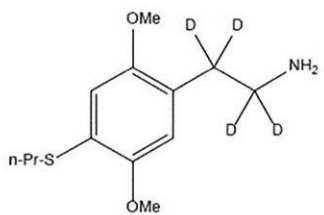
【化 2 1】



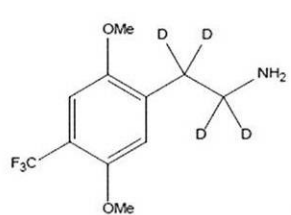
(I V - 7) ,



(I V - 8) ,

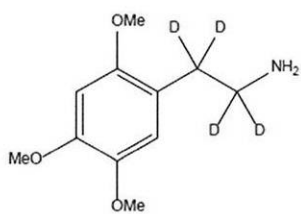


(I V - 9) ,

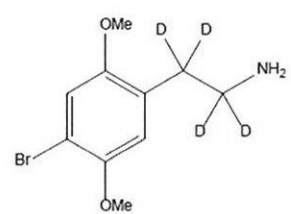


(I V - 1 0) ,

30

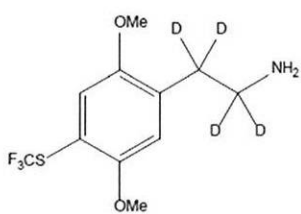


(I V - 1 1) ,



(I V - 1 2) ,

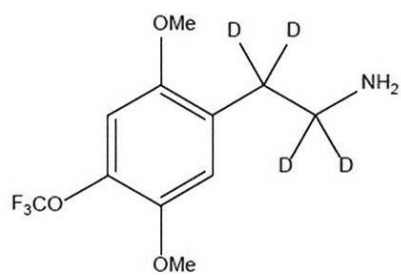
40



(I V - 1 3) ,

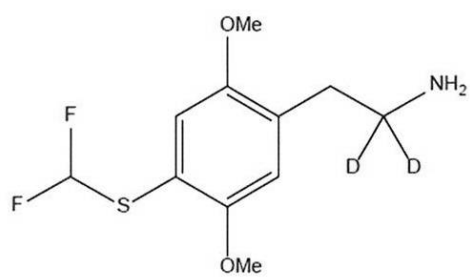
50

【化 2 2】



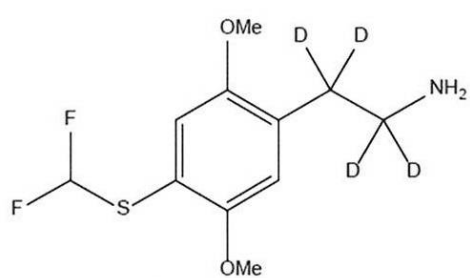
(IV-14),

10



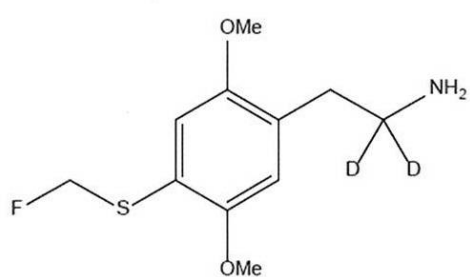
(IV-15),

20



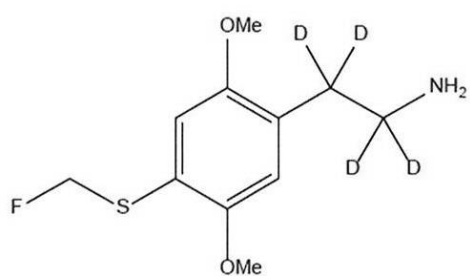
(IV-16),

30



(IV-17),

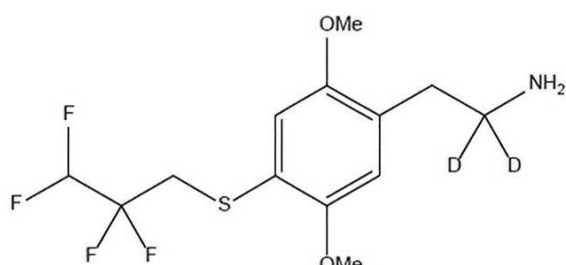
40



(IV-18),

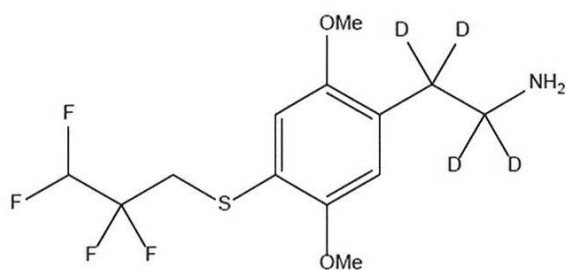
50

【化 2 3】



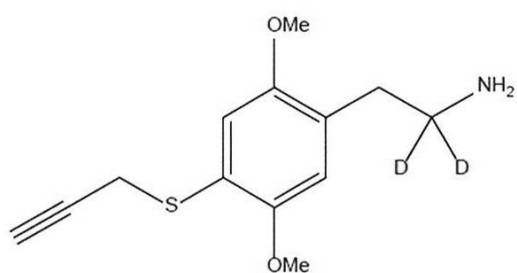
(I V - 1 9) ,

10



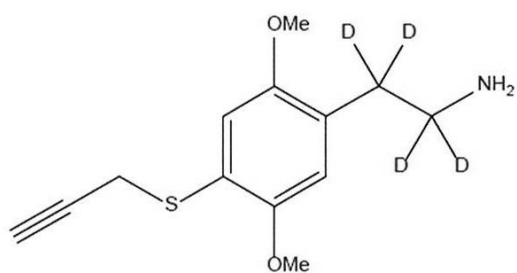
(I V - 2 0) ,

20



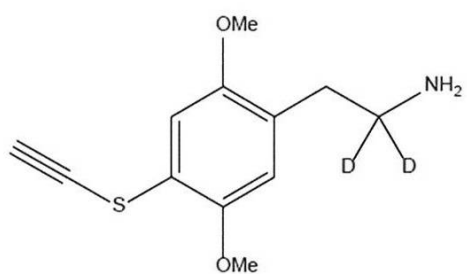
(I V - 2 1) ,

30



(I V - 2 2) ,

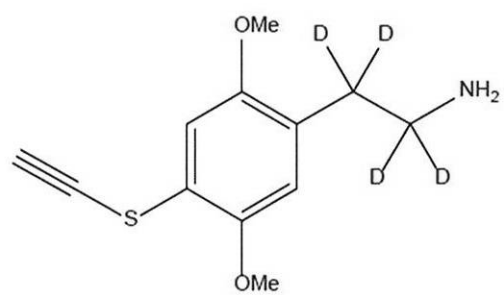
40



(I V - 2 3) ,

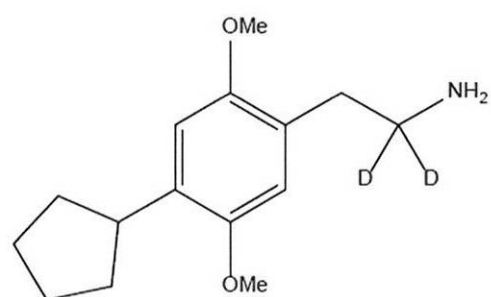
50

【化 2 4】



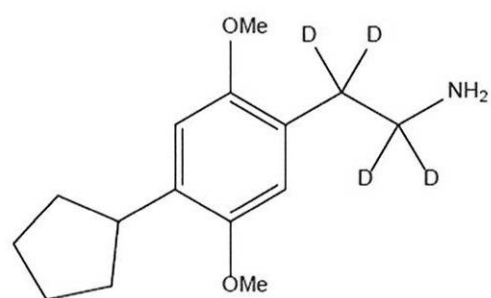
(I V - 2 4) ,

10



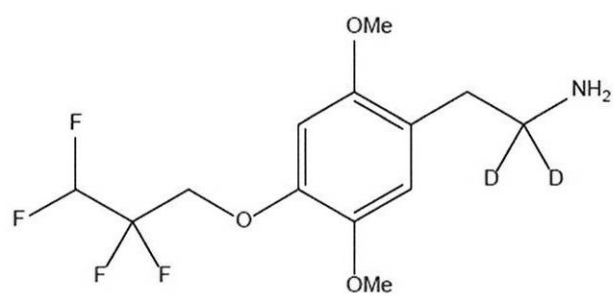
(I V - 2 5) ,

20



(I V - 2 6) ,

30

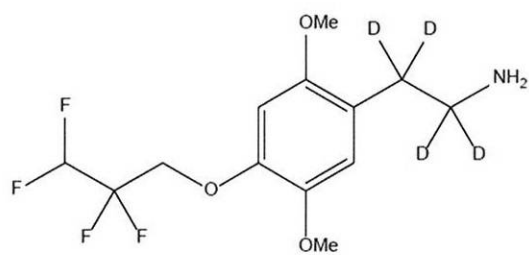


(I V - 2 7) ,

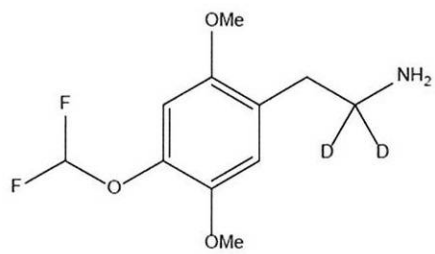
40

50

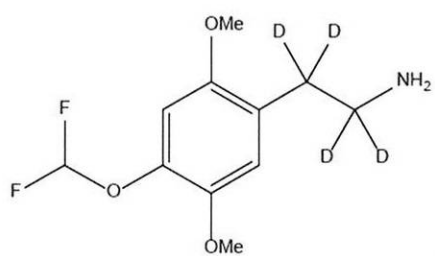
【化 2 5】



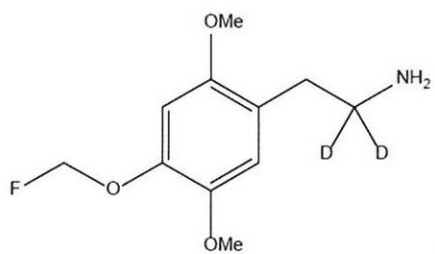
(IV-28) ,



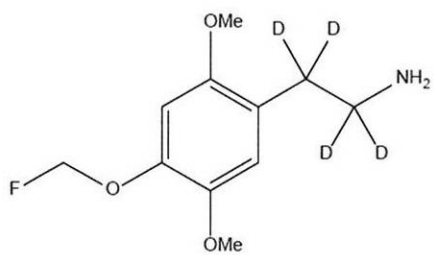
(IV-29) ,



(IV-30) ,



(IV-31) ,



(IV-32) ,

10

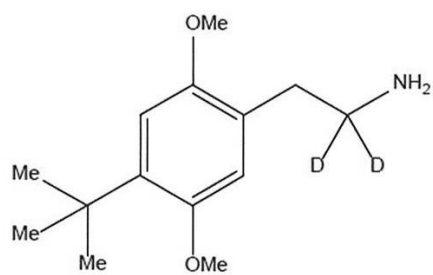
20

30

40

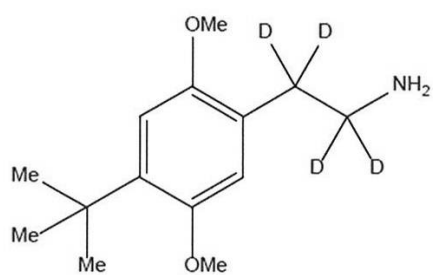
50

【化 2 6】

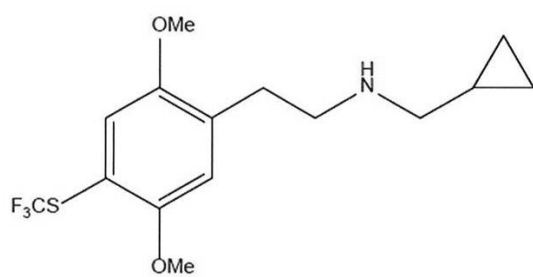


(IV-33),

10

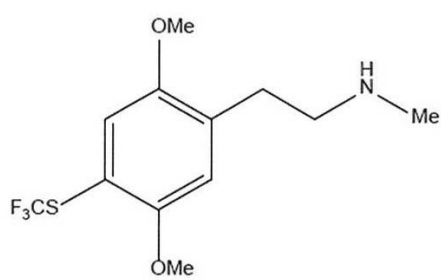


(IV-34),



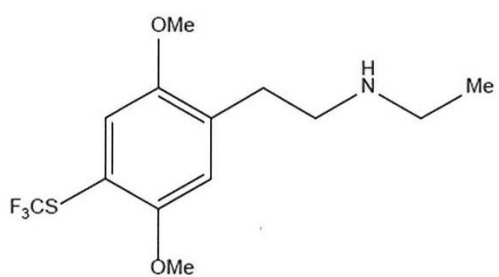
(V-1),

20



(V-2),

30

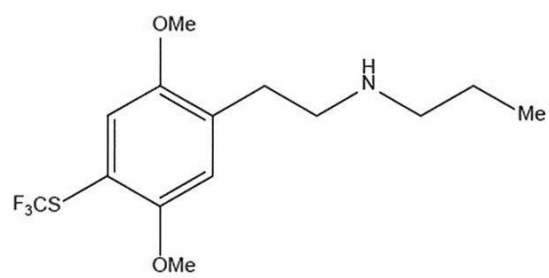


(V-3),

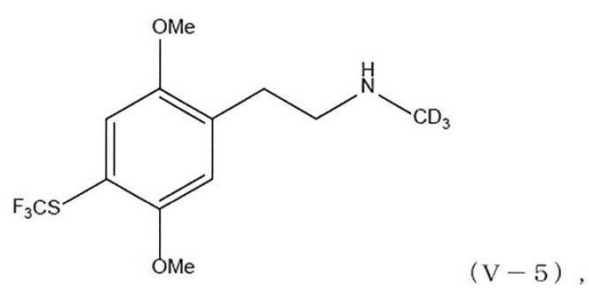
40

50

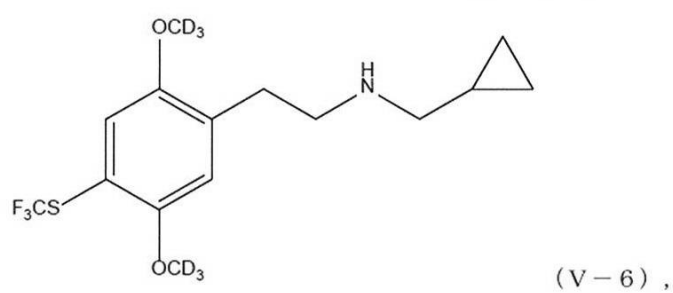
【化 2 7】



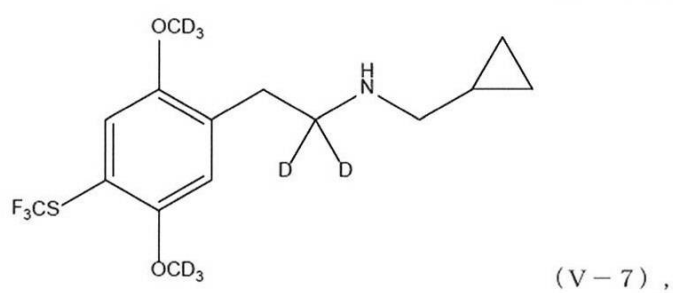
10



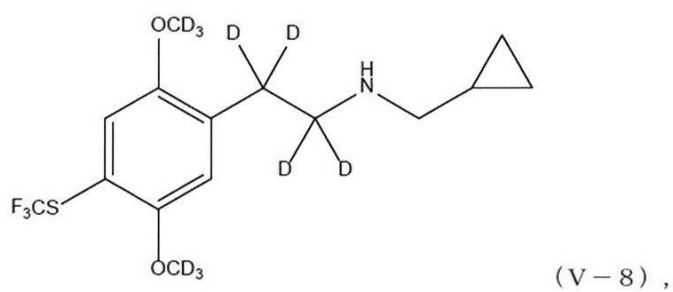
20



30

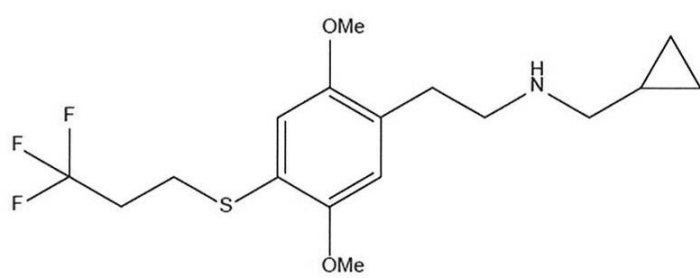


40

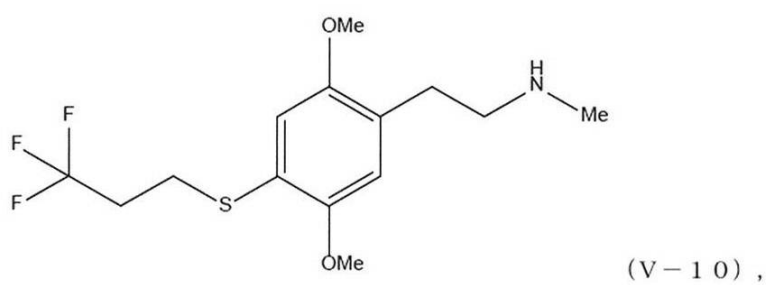


50

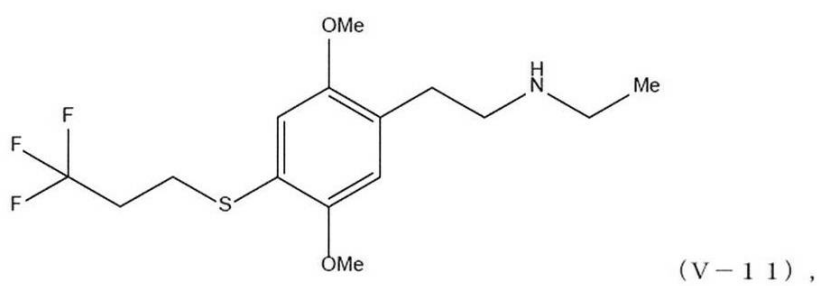
【化 2 8】



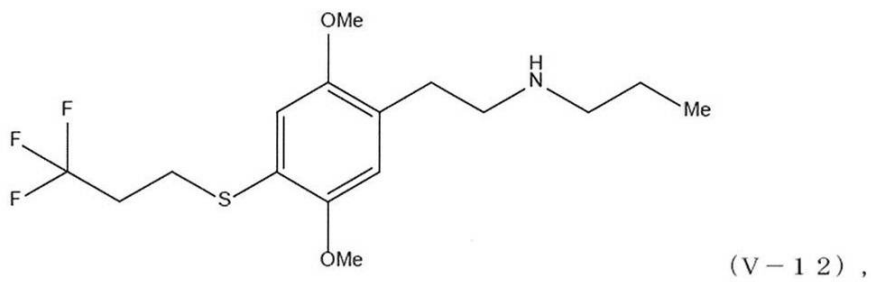
10



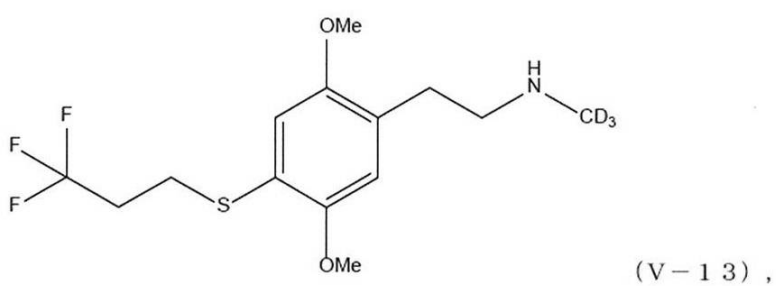
20



30

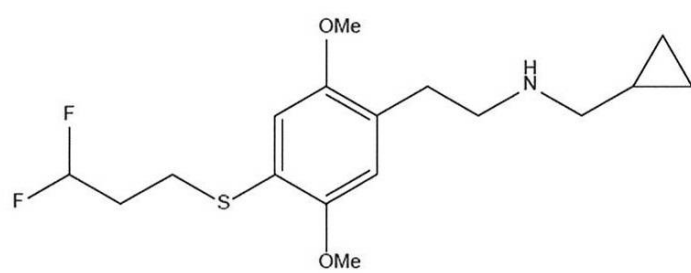


40



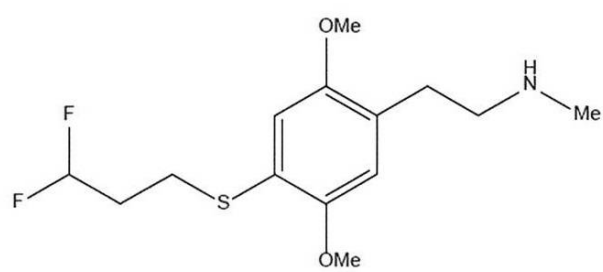
50

【化 2 9】



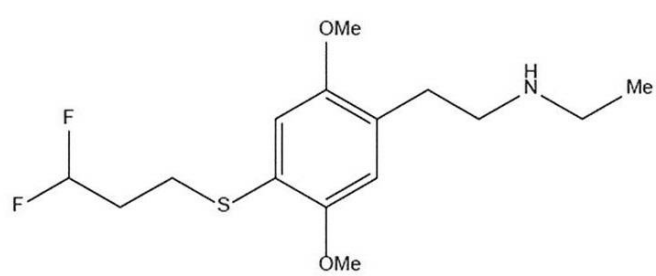
(V-14) ,

10



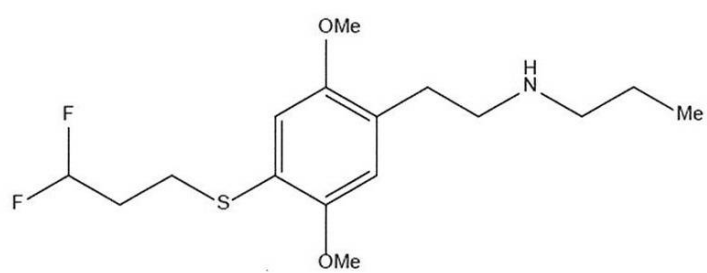
(V-15) ,

20



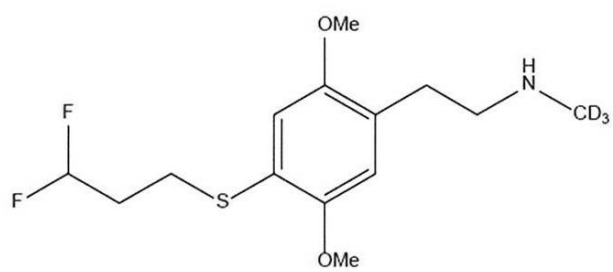
(V-16) ,

30



(V-17) ,

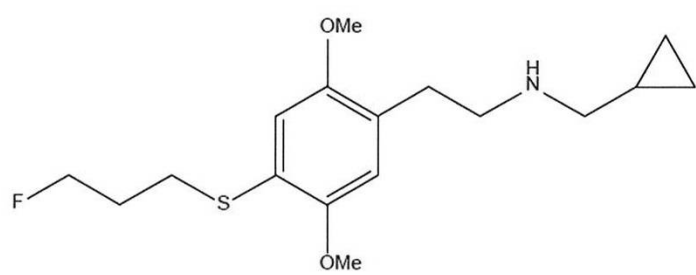
40



(V-18) ,

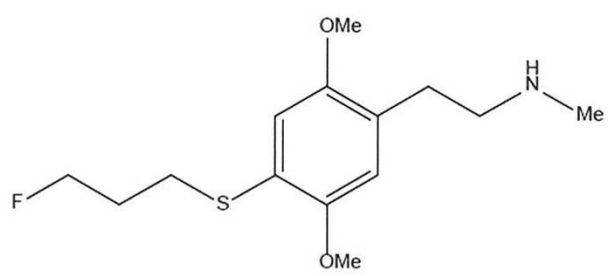
50

【化 3 0】



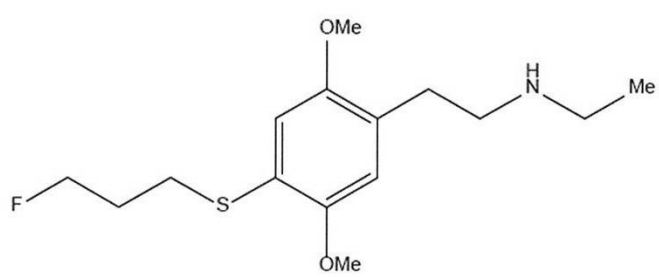
(V-19) ,

10



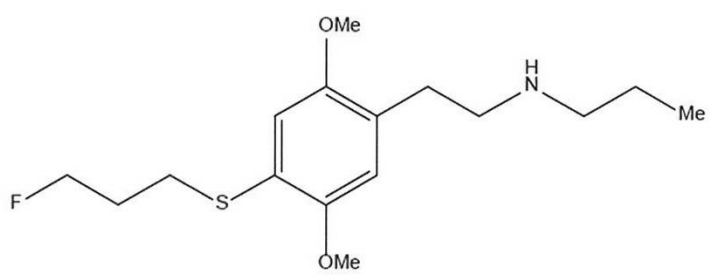
(V-20) ,

20



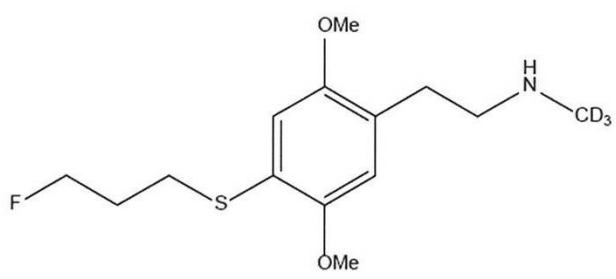
(V-21) ,

30



(V-22) ,

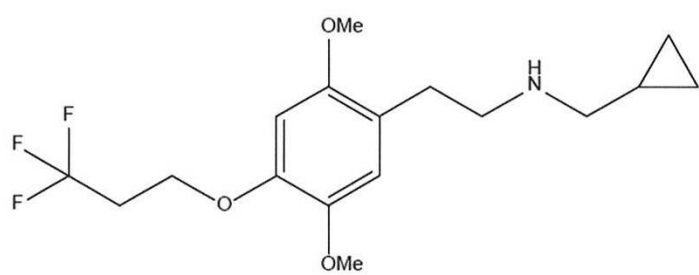
40



(V-23) ,

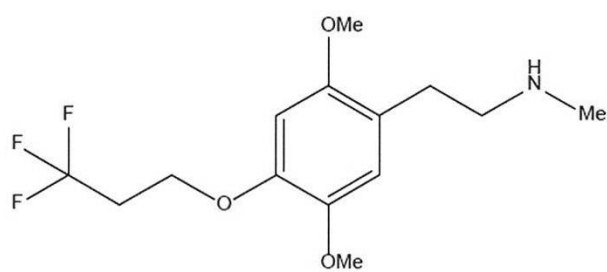
50

【化 3 1】



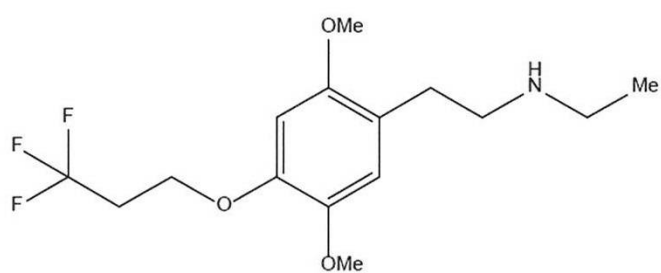
(V-24) ,

10



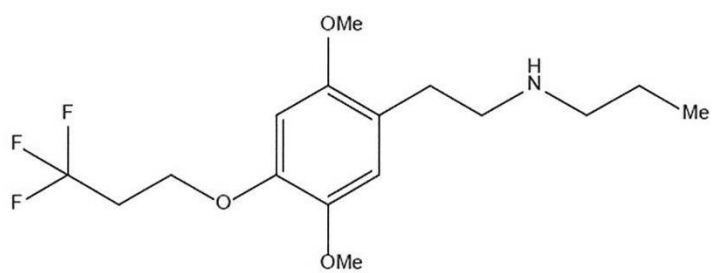
(V-25) ,

20



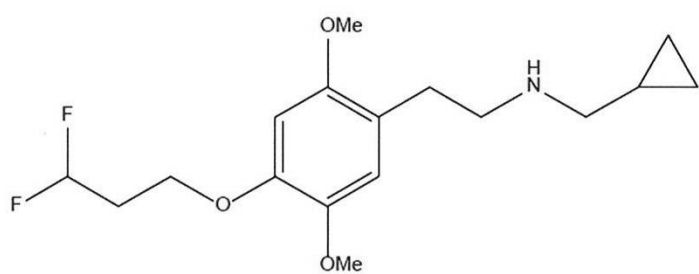
(V-26) ,

30



(V-27) ,

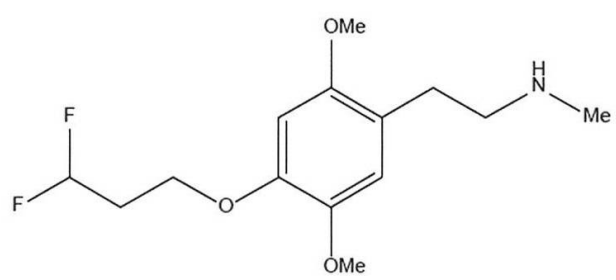
40



(V-28) ,

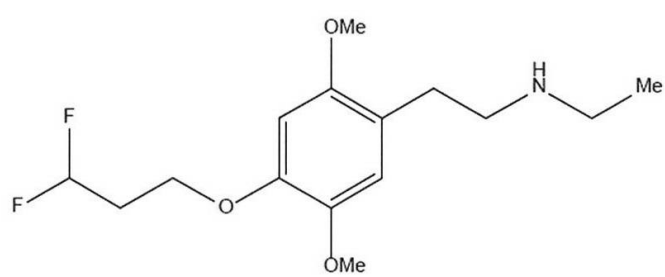
50

【化 3 2】



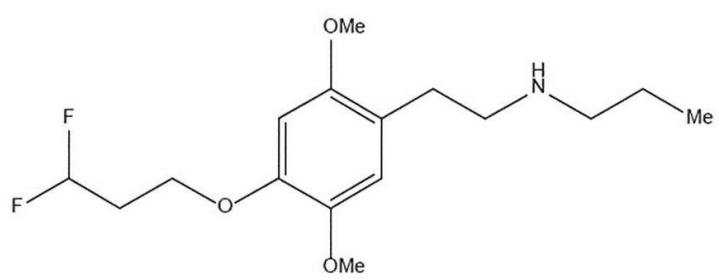
(V-29) ,

10



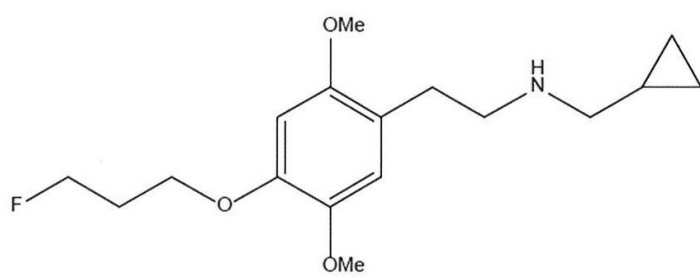
(V-30) ,

20



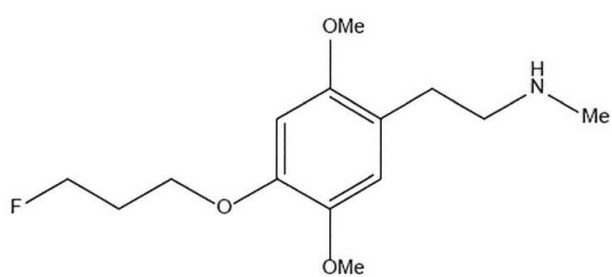
(V-31) ,

30



(V-32) ,

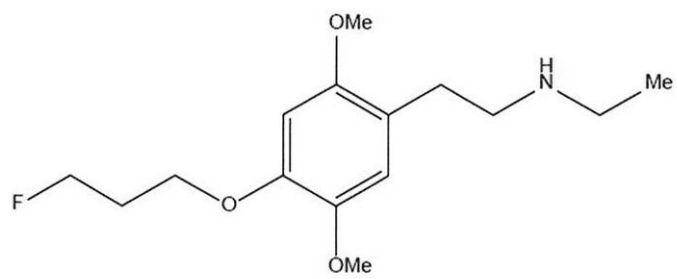
40



(V-33) ,

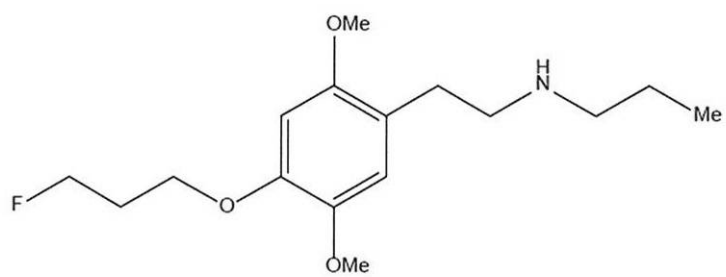
50

【化 3 3】



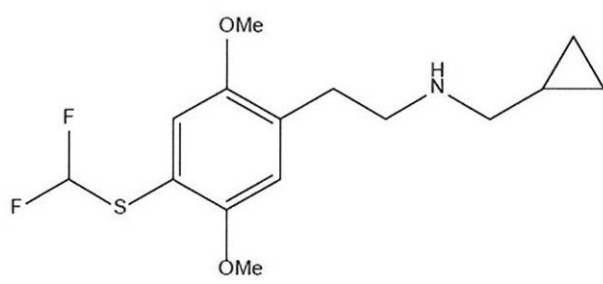
(V-34) ,

10



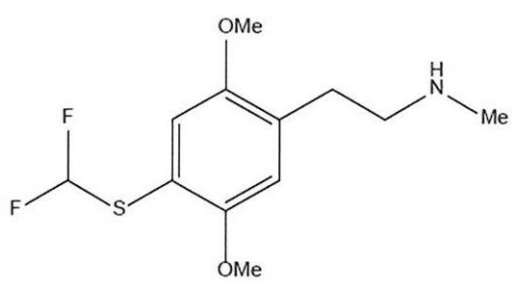
(V-35) ,

20



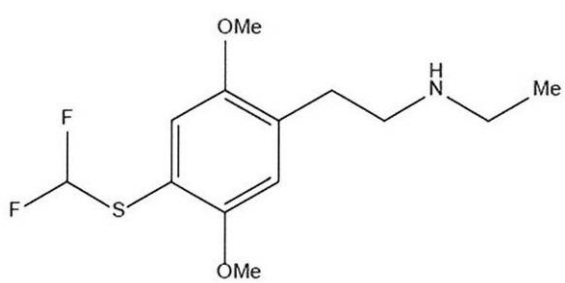
(V-36) ,

30



(V-37) ,

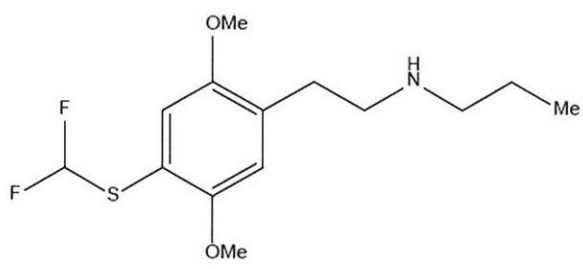
40



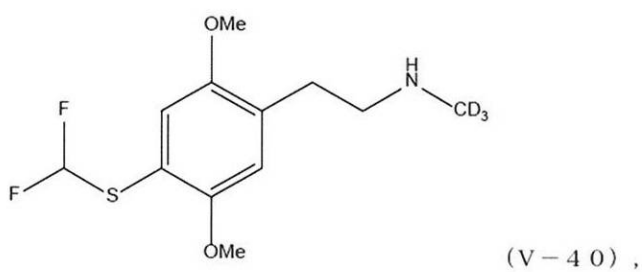
(V-38) ,

50

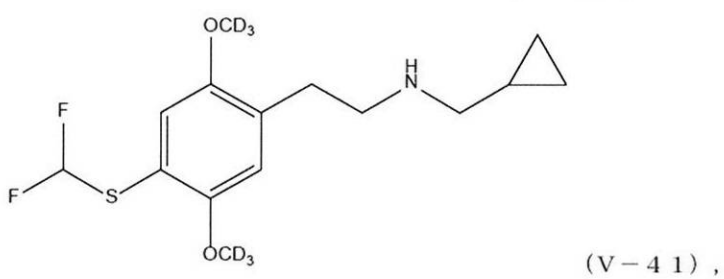
【化 3 4】



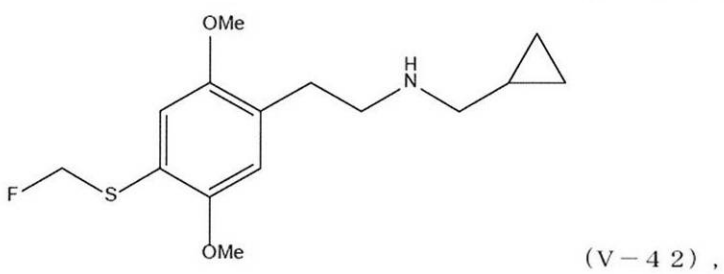
10



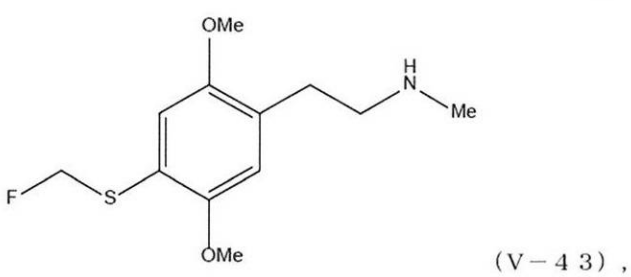
20



30

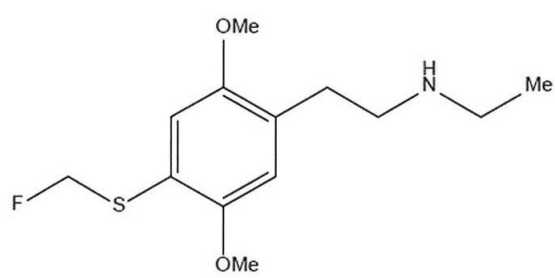


40



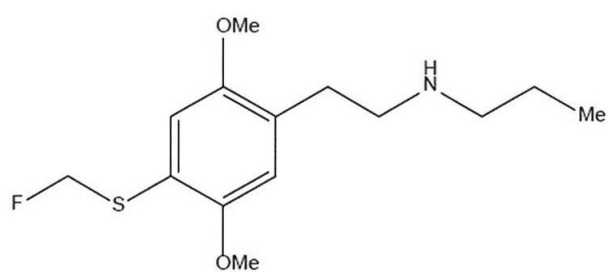
50

【化 3 5】



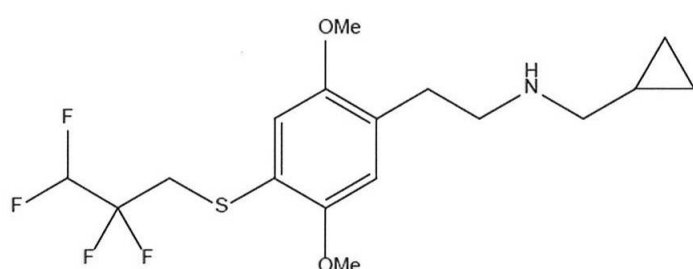
(V-44) ,

10



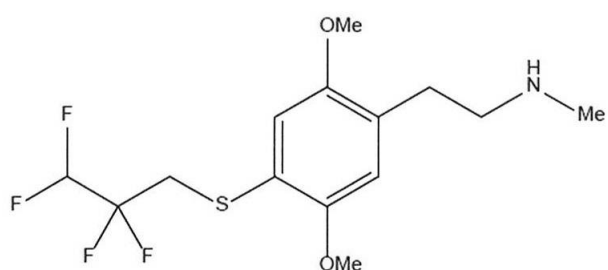
(V-45) ,

20



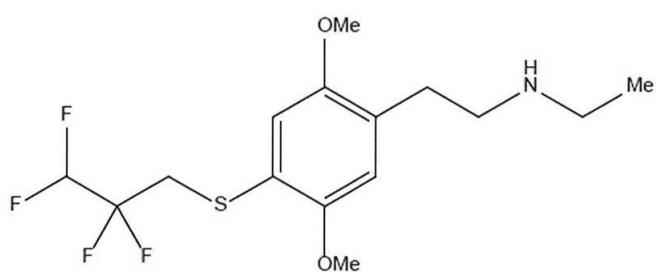
(V-46) ,

30



(V-47) ,

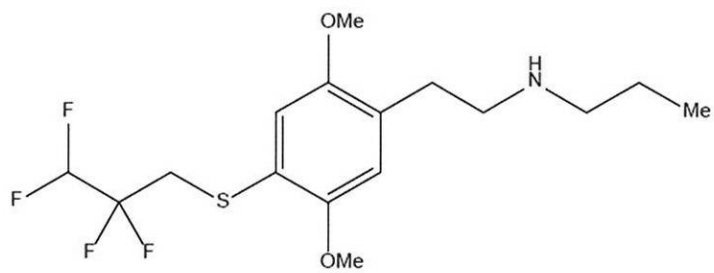
40



(V-48) ,

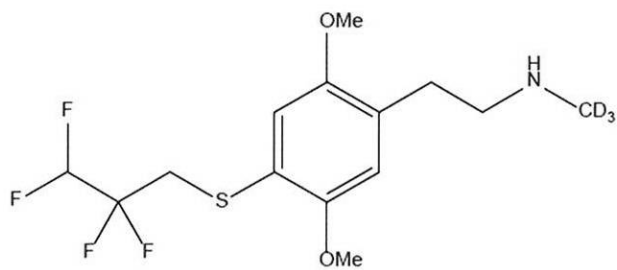
50

【化 3 6】



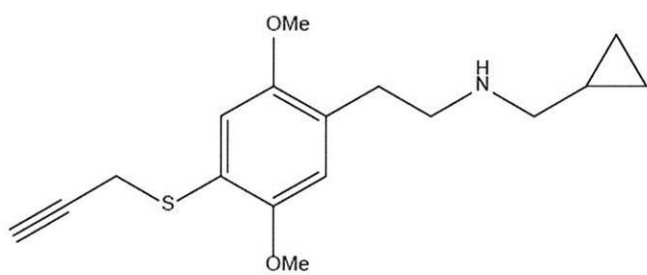
(V-49) ,

10



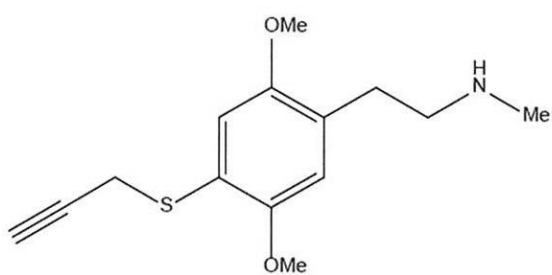
(V-50) ,

20



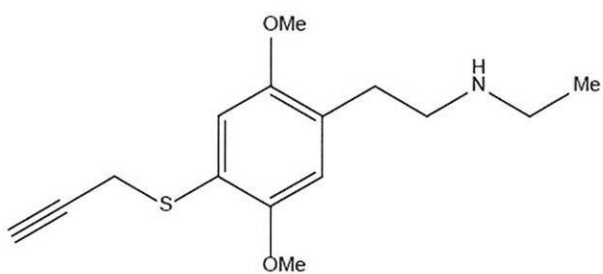
(V-51) ,

30



(V-52) ,

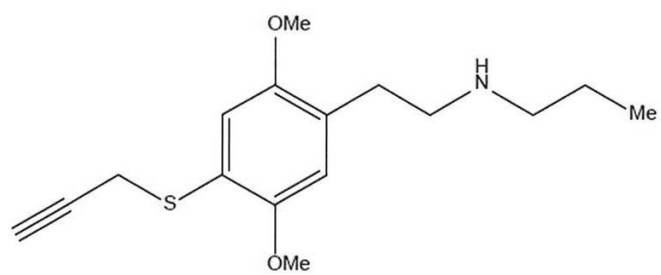
40



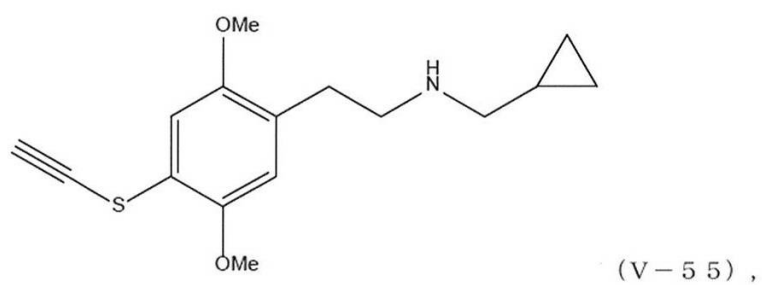
(V-53) ,

50

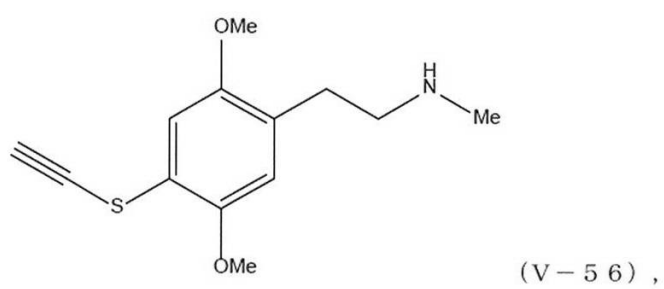
【化 3 7】



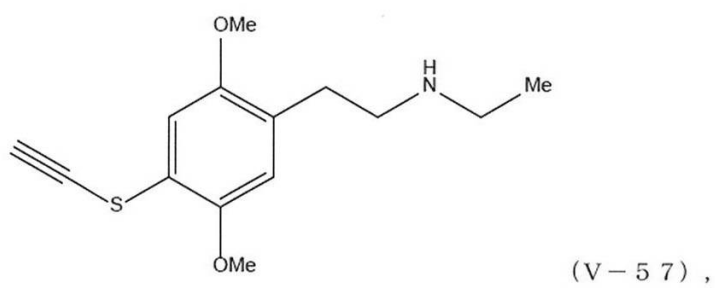
10



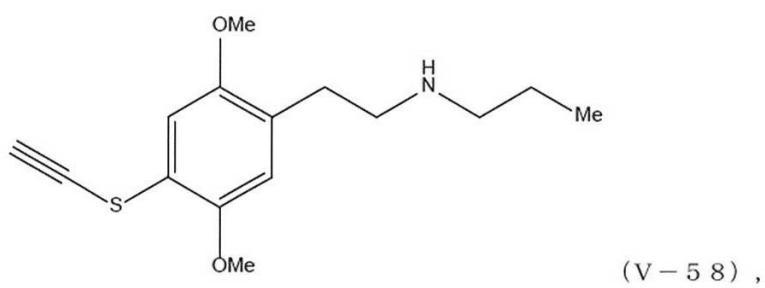
20



30

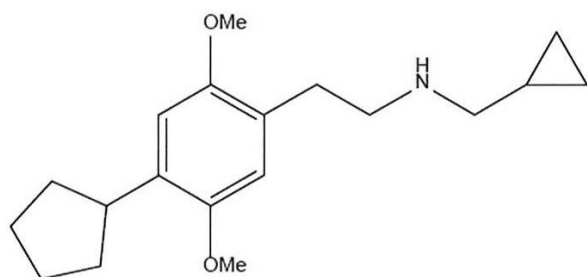


40



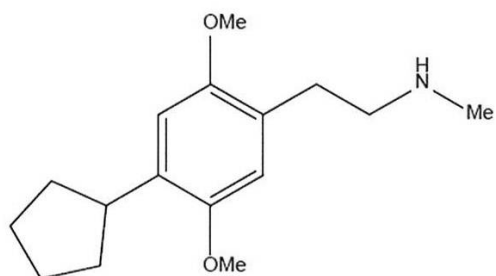
50

【化 3 8】



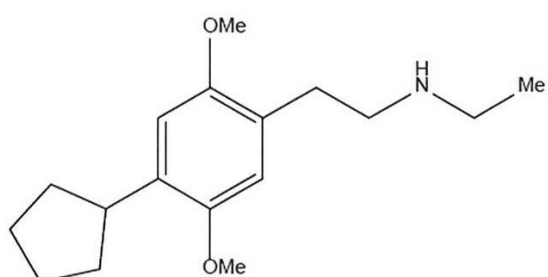
(V-59) ,

10



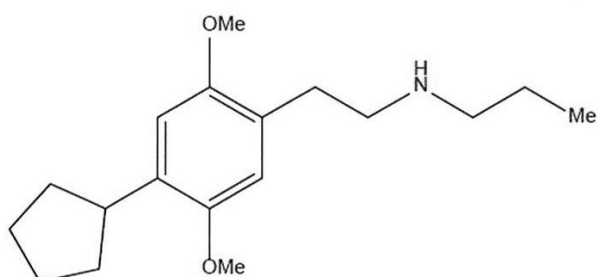
(V-60) ,

20



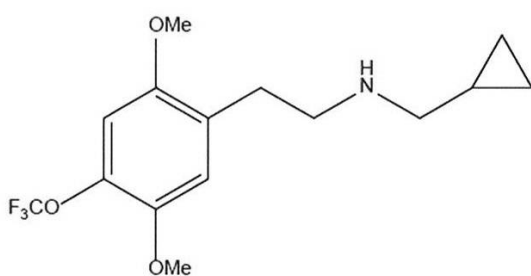
(V-61) ,

30



(V-62) ,

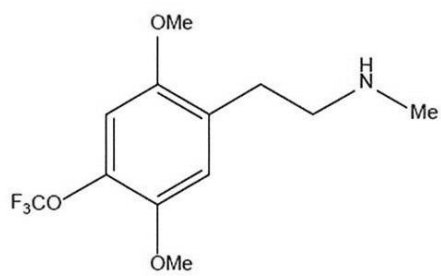
40



(V-63) ,

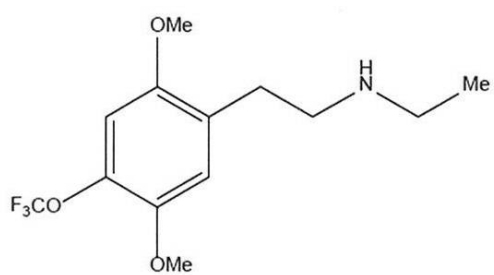
50

【化 3 9】



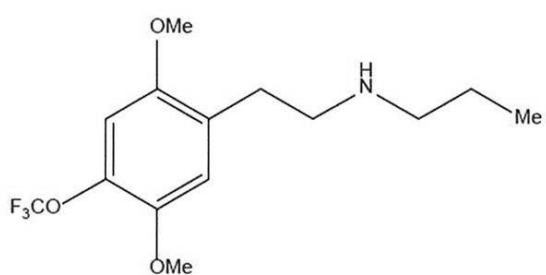
(V-64) ,

10



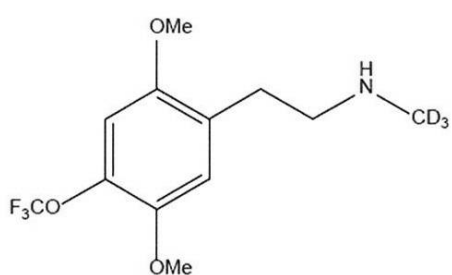
(V-65) ,

20



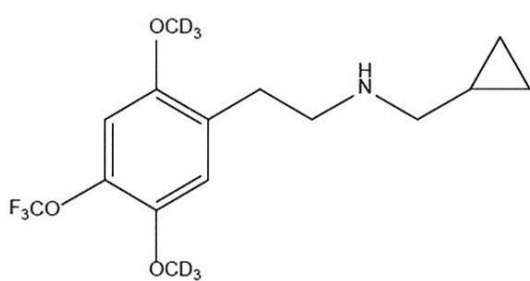
(V-66) ,

30



(V-67) ,

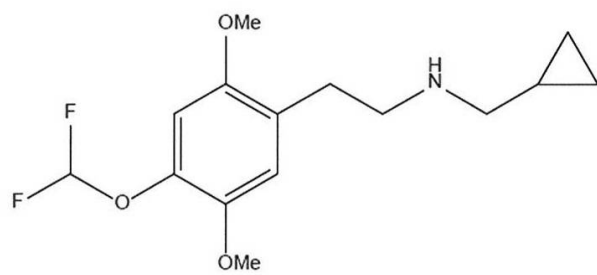
40



(V-68) ,

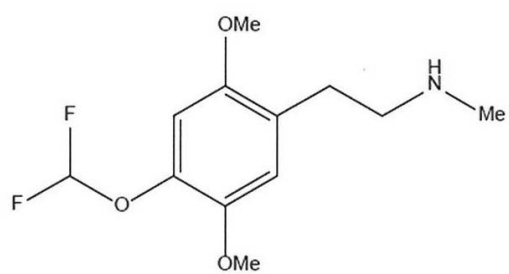
50

【化 40】



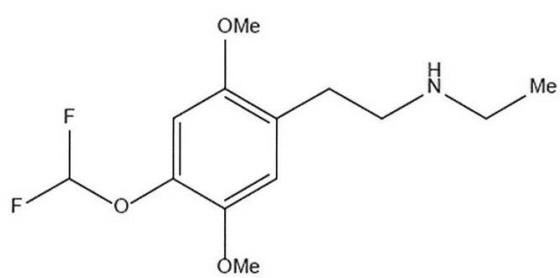
(V-69) ,

10



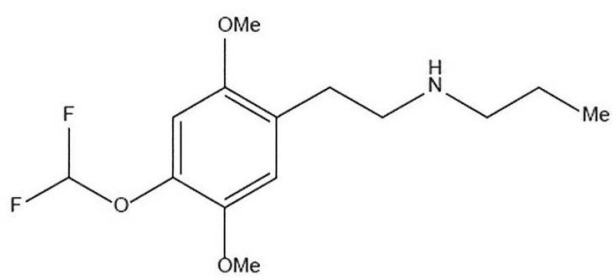
(V-70) ,

20



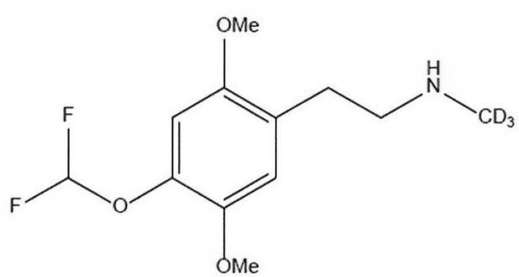
(V-71) ,

30



(V-72) ,

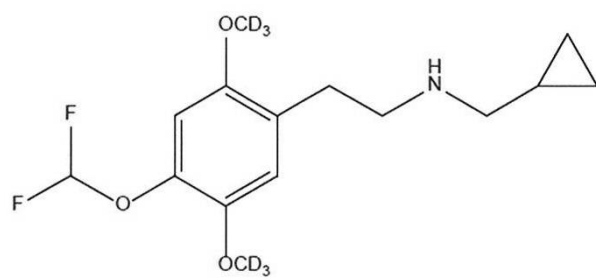
40



(V-73) ,

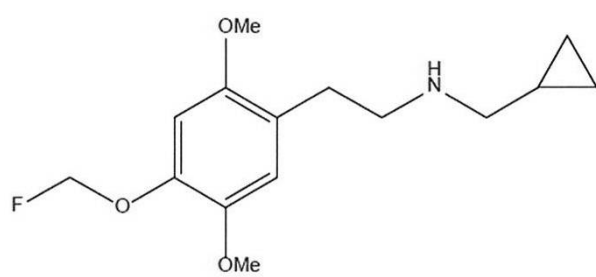
50

【化 4 1】



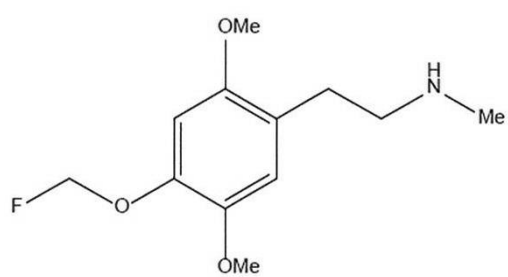
(V-74) ,

10



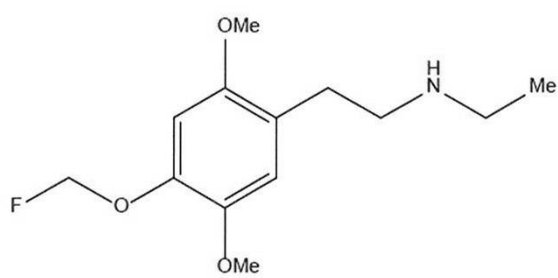
(V-75) ,

20



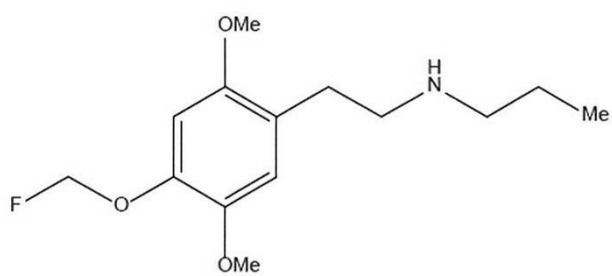
(V-76) ,

30



(V-77) ,

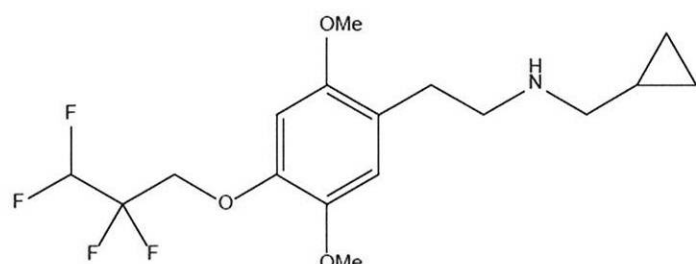
40



(V-78) ,

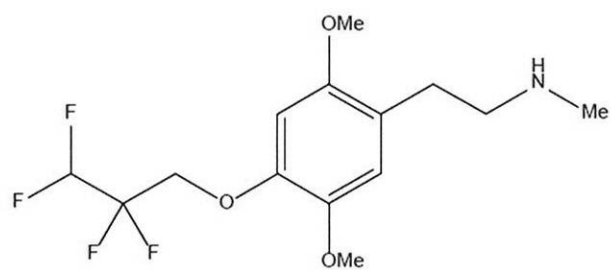
50

【化 4 2】



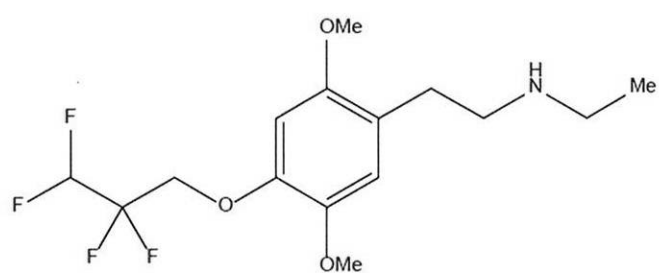
(V-79) ,

10



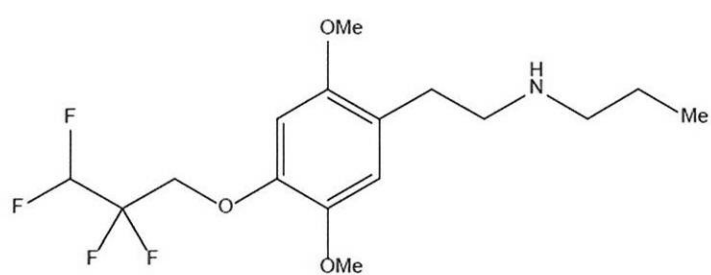
(V-80) ,

20



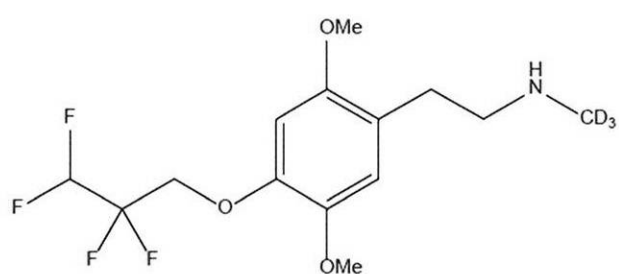
(V-81) ,

30



(V-82) ,

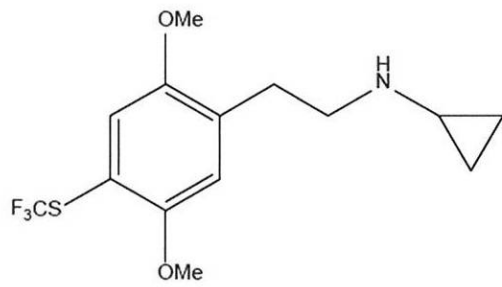
40



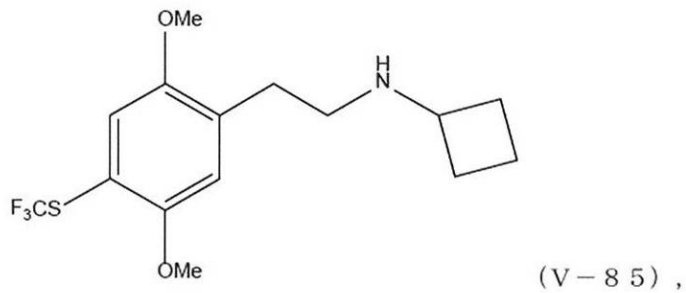
(V-83) ,

50

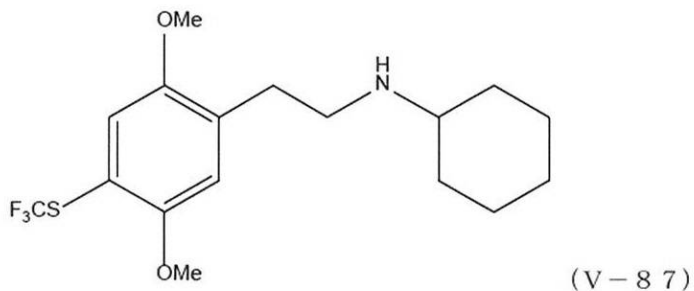
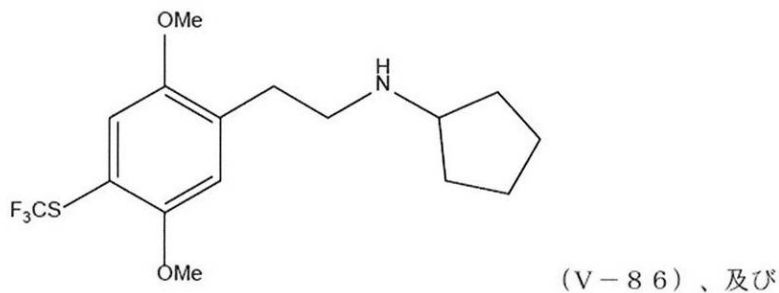
【化 4 3】



10



20



30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 9】

前記化合物が、セロトニン 5-HT₂ 受容体のアゴニストである、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 2 0】

前記化合物が、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体のアゴニストである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

請求項 1 に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

前記化合物が、前記医薬組成物中に存在する前記化合物のアイソトポログの総重量に基づいて、少なくとも 50 重量%の純度で前記医薬組成物中に存在する、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

50

重水素を有する前記化合物中の任意の位置が、少なくとも 50 原子% の最小重水素組み込みを重水素化の部位で有する、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記化合物の他のアイソトポログを実質的に含まない、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

経口投与のために製剤化される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

吸入を介した投与のために製剤化される、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

セロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 28】

セロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する前記疾患又は障害が、神経精神医学的疾患若しくは障害又は炎症性疾患若しくは障害である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

セロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する前記疾患又は障害が、中枢神経系 (CNS) 障害である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記中枢神経系 (CNS) 障害が、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病 (TRD)、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害 (NSSID)、双極性障害及び関連障害、気分循環性障害、強迫性障害 (OCD)、全般性不安障害 (GAD)、社会不安障害、物質使用障害、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満からなる群から選択される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記中枢神経系 (CNS) 障害が、疼痛である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記中枢神経系 (CNS) 障害が、性的機能不全である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

セロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する前記疾患又は障害が、自律神経系 (ANS) 障害である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 34】

前記自律神経系 (ANS) 障害が、肺障害又は心血管障害である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記化合物が、経口、舌下、頬側、局所、注射を介して、又は吸入を介して投与される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 36】

請求項 1 に記載の化合物、及びポリマーを含む、単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 37】

前記組成物が、最大持続放出に適合されている、請求項 36 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 38】

前記錠剤組成物が、(i) 水不溶性中性荷電非イオン性マトリクス、(ii) 1 つ以上の負荷電基を担持するポリマー、及び (iii) 前記化合物の組み合わせを含む、請求項 36 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 39】

前記水不溶性中性荷電非イオン性マトリクスが、セルロース系ポリマー単独、又はデンプン、ワックス、中性ゴム、ポリメタクリレート、PVA、PVA/PVPブレンド、及びそれらの混合物からなる群から選択される成分と混合することにより強化されたセルロース系ポリマーから選択される、請求項 38 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 40】

前記セルロース系ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である、請求項 39 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 41】

1 つ以上の負荷電基を担持する前記ポリマーが、ポリアクリル酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリメタクリレートカルボキシレート、カチオン交換樹脂、粘土、ゼオライト、ヒアルロン酸、アニオン性ゴム、それらの塩、及びそれらの混合からなる群から選択される、請求項 38 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

10

【請求項 42】

前記アニオン性ゴムが、天然の材料及び半合成材料からなる群から選択される、請求項 41 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 43】

前記天然の材料が、アルギン酸、ペクチン、キサンタンゴム、カラギーナン、ローカストビーンゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、グアーゴム、及びトラガカントゴムからなる群から選択される、請求項 42 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

20

【請求項 44】

前記半合成材料が、カルボキシメチルキチン及びセルロースゴムからなる群から選択される、請求項 42 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 45】

疼痛の治療のための、治療有効量の前記化合物を含む、請求項 36 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 46】

脳損傷の治療のための、治療有効量の前記化合物を含む、請求項 36 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 47】

うつ病の治療のための、治療有効量の前記化合物を含む、請求項 36 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

30

【請求項 48】

セロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する疾患又は障害の治療に使用するための、治療有効量の前記化合物を含む、請求項 36 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 49】

前記疾患又は障害が、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害（NSSID）、双極性障害及び関連障害（双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害を含む）、気分循環性障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、物質使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む）、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛及び神経障害性疼痛、アフエタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満からなる群から選択される中枢神経系（CNS）障害である、請求項 48 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

40

【請求項 50】

前記疾患又は障害が、自律神経系（ANS）の状態である、請求項 48 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

50

【請求項 5 1】

前記疾患又は障害が、肺障害である、請求項 4 8 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 5 2】

前記疾患又は障害が、心血管障害である、請求項 4 8 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 5 3】

前記組成物が、 $10 \sim 500 \text{ ng/ml}$ の範囲の血漿中の前記化合物の複合濃度を達成し、放出期間の間、この濃度を維持する、請求項 4 8 に記載の単層経口投与錠剤組成物。

【請求項 5 4】

前記ポリマーが、1 つ以上の負荷電基を含む、請求項 3 6 に記載の単層経口投与錠剤組成物。 10

【請求項 5 5】

請求項 1 に記載の化合物、及びポリマーを含む、経口投与のために製剤化された、錠剤組成物。

【請求項 5 6】

前記ポリマーが、1 つ以上の負荷電基を含む、請求項 5 5 に記載の錠剤組成物。

【請求項 5 7】

前記ポリマーが、1 つ以上の酸基を含む、請求項 5 5 に記載の錠剤組成物。

【請求項 5 8】

前記ポリマーが、水不溶性中性荷電非イオン性マトリクスを含む、請求項 5 5 に記載の錠剤組成物。 20

【請求項 5 9】

前記水不溶性中性荷電非イオン性マトリクスが、セルロース系ポリマー単独、又はデンプン、ワックス、中性ゴム、ポリメタクリレート、PVA、PVA/PVP ブレンド、及びそれらの混合物からなる群から選択される成分と混合することにより強化されたセルロース系ポリマーから選択される、請求項 5 8 に記載の錠剤組成物。

【請求項 6 0】

前記セルロース系ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC) である、請求項 5 9 に記載の錠剤組成物。

【請求項 6 1】

1) 請求項 3 6 に記載の単層経口投与錠剤組成物、及び 2) 疼痛の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。 30

【請求項 6 2】

前記ポリマーが、1 つ以上の負荷電基を含む、請求項 6 1 に記載のキット。

【請求項 6 3】

1) 請求項 3 6 に記載の単層経口投与錠剤組成物、及び 2) 脳損傷の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。

【請求項 6 4】

前記ポリマーが、1 つ以上の負荷電基を含む、請求項 6 3 に記載のキット。

【請求項 6 5】

1) 請求項 3 6 に記載の単層経口投与錠剤組成物、及び 2) うつ病の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。 40

【請求項 6 6】

前記ポリマーが、1 つ以上の負荷電基を含む、請求項 6 5 に記載のキット。

【請求項 6 7】

1) 請求項 3 6 に記載の単層経口投与錠剤組成物、及び 2) セロトニン 5-HT_2 受容体に関連する疾患又は障害の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。

【請求項 6 8】

前記ポリマーが、1 つ以上の負荷電基を含む、請求項 6 7 に記載のキット。 50

【請求項 69】

請求項 1 に記載の化合物をそれを必要とする対象に送達する方法であって、吸入を介してミストの液相中に溶解された前記化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 70】

前記化合物が、前記対象の中枢神経系に送達される、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

前記化合物が、空気、酸素、又はヘリウム及び酸素の混合物で送達される、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 72】

前記化合物が、ヘリウム及び酸素の混合物で送達される、請求項 71 に記載の方法。

10

【請求項 73】

前記ヘリウム及び酸素の混合物が、約 50℃～約 60℃に加熱される、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

前記ヘリウムが、約 50～90%で、前記ヘリウム及び酸素の混合物中に存在し、前記酸素が、約 10～50%で、前記ヘリウム及び酸素の混合物中に存在する、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 75】

前記ヘリウム及び酸素の混合物並びに前記化合物の投与前に、前治療吸入療法を投与することを更に含む、請求項 72 に記載の方法。

20

【請求項 76】

前記前治療が、前記対象に、約 90℃～約 120℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物を、吸入を介して投与することを含む、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

(i) 前記対象に、約 90℃～約 120℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物を、吸入を介して投与することと、(ii) 約 50℃～約 60℃に加熱されたヘリウム及び酸素と、前記化合物とを含むミストを、前記対象に吸入を介して投与することと、を更に含む、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 78】

ステップ (i) 及び (ii) を、少なくとも 1 回繰り返すことを更に含む、請求項 77 に記載の方法。

30

【請求項 79】

前記化合物が、前記対象の中枢神経系に送達され、経口送達と比較して、薬剤の生物学的利用能の少なくとも 25%の改善、経口送達と比較して、 C_{max} の少なくとも 25%の増加、経口送達と比較して、 T_{max} の少なくとも 50%の減少、又はそれらの組み合わせを伴う、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 80】

中枢神経系 (CNS) 障害又は心理的障害を治療する方法であって、吸入を介して、ミスト中に溶解された請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 81】

前記化合物が、空気、酸素、又はヘリウム及び酸素の混合物で送達される、請求項 80 に記載の方法。

40

【請求項 82】

前記化合物が、前記ヘリウム及び酸素の混合物で送達され、前記ヘリウム及び酸素の混合物が、前記対象に前記化合物を投与する前に、約 50℃～約 60℃に加熱される、請求項 81 に記載の方法。

【請求項 83】

前記 CNS 障害が、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病 (TRD)、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害 (NSSID)、双極性障害及び関連障害 (双極 I 型障害

50

、双極ⅠⅡ型障害を含む）、気分循環性障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、物質使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む）、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛及び神経障害性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、又は肥満である、請求項80に記載の方法。

【請求項84】

請求項1に記載の化合物を含む、経皮パッチ。

【請求項85】

感圧接着層、裏打ち、及び剥離ライナーを更に含む、請求項84に記載の経皮パッチ。

【請求項86】

前記化合物が、前記感圧接着層全体に均一に分布されている、請求項85に記載の経皮パッチ。

【請求項87】

5mg～25mgの前記化合物を含む、請求項84に記載の経皮パッチ。

【請求項88】

セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

請求項84に記載の経皮パッチを介して、治療有効量の前記化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項89】

セロトニン5-HT₂受容体に関連する前記疾患又は障害が、神経精神医学的疾患若しくは障害又は炎症性疾患若しくは障害である、請求項88に記載の方法。

【請求項90】

セロトニン5-HT₂受容体に関連する前記疾患又は障害が、中枢神経系（CNS）障害である、請求項88に記載の方法。

【請求項91】

前記中枢神経系（CNS）障害が、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害（NSSID）、双極性障害及び関連障害、気分循環性障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、物質使用障害、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満からなる群から選択される、請求項90に記載の方法。

【請求項92】

セロトニン5-HT₂受容体に関連する前記疾患又は障害が、自律神経系（ANS）障害である、請求項88に記載の方法。

【請求項93】

前記自律神経系（ANS）障害が、肺障害又は心血管障害である、請求項92に記載の方法。

【請求項94】

5mg～25mgの前記化合物が、4～72時間の期間にわたって前記対象に投与される、請求項88に記載の方法。

【請求項95】

セロトニン作動性であるが幻覚を生じさせない濃度の前記化合物が投与される、請求項88に記載の方法。

【請求項96】

セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であ

10

20

30

40

50

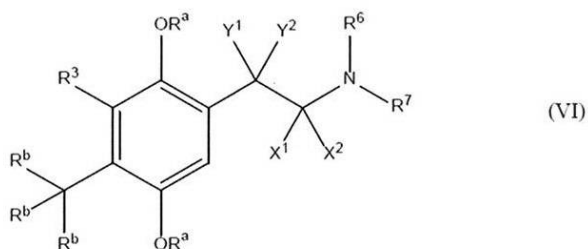
って、

前記対象に、自動注射装置を介して、治療有効量の請求項 1 に記載の化合物を経皮、皮下、又は筋肉内に投与することを含む、方法。

【請求項 97】

式 (VI) の構造を有する化合物、

【化 44】



10

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^3 は、水素又は重水素であり、

R^6 及び R^7 は独立して、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

20

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^b が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_2$ アルキルであるか、あるいは代替的に、2つの R^b が、それらに結合する炭素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換シクロアルキルを形成する、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

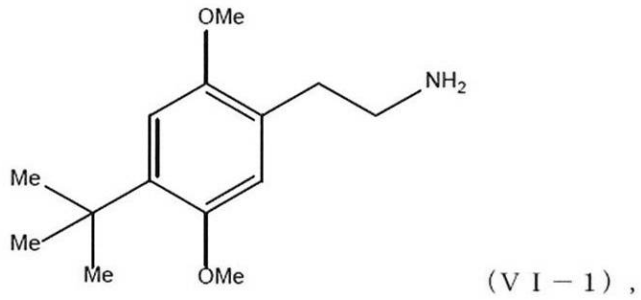
【請求項 98】

30

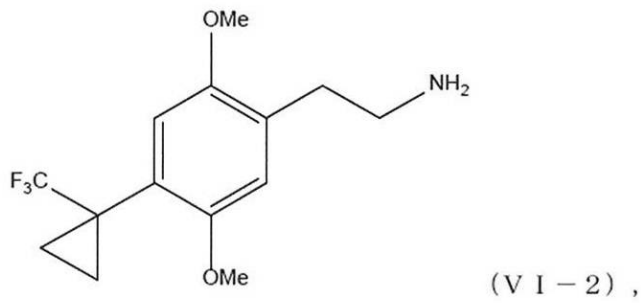
40

50

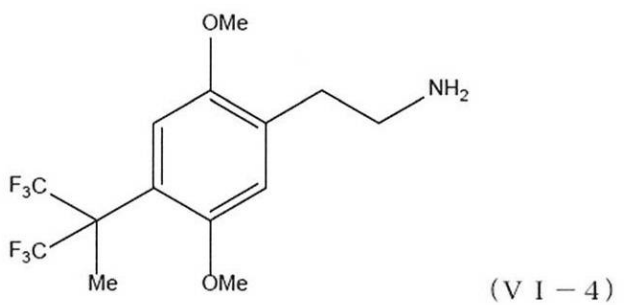
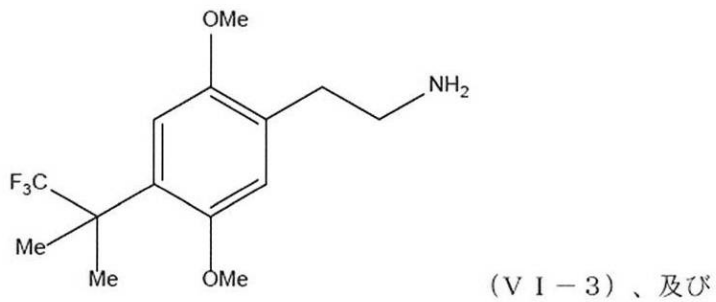
【化 4 5】



10



20



30

からなる群から選択される、請求項 97 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ。

【請求項 99】

請求項 97 に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 100】

40

セロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

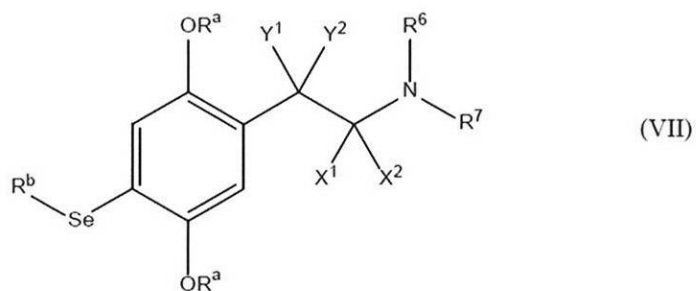
治療有効量の請求項 97 に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 101】

式 (V I I) の構造を有する化合物、

50

【化 4 6】



10

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^6 が、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、

20

あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

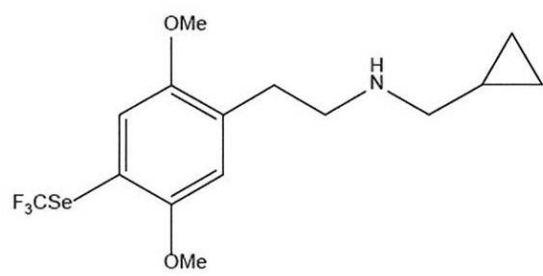
30

【請求項 102】

40

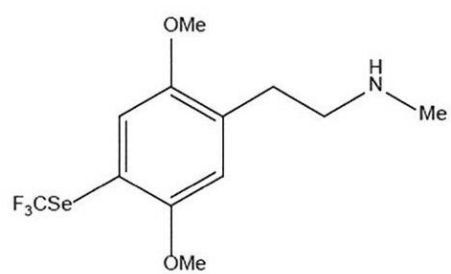
50

【化 4 7】



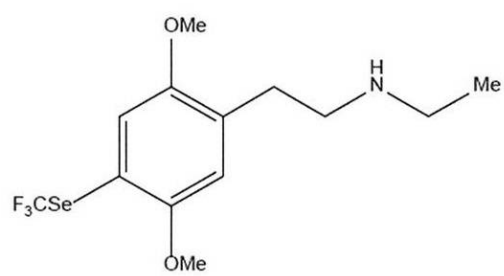
(V I I - 1) ,

10



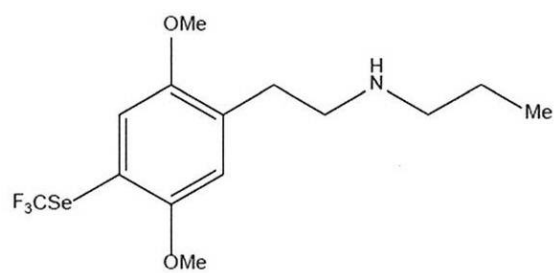
(V I I - 2) ,

20



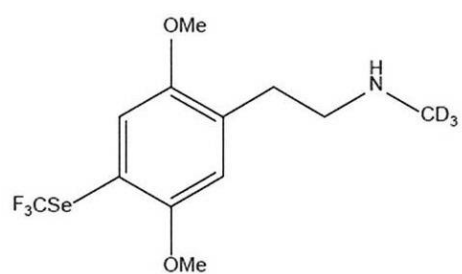
(V I I - 3) ,

30



(V I I - 4) ,

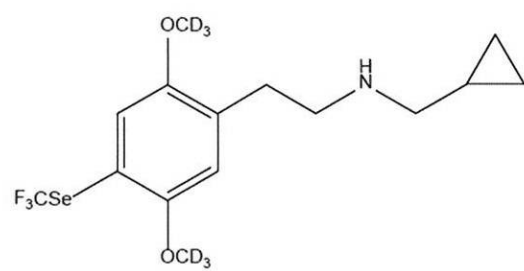
40



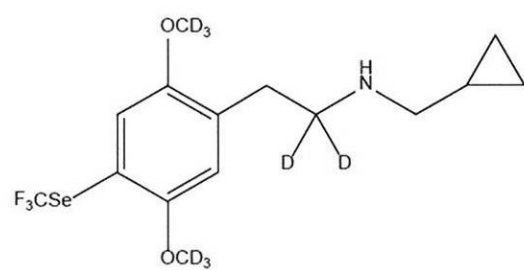
(V I I - 5) ,

50

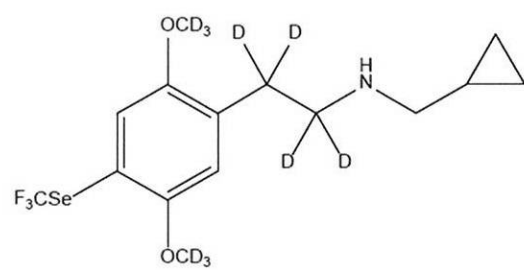
【化 4 8】



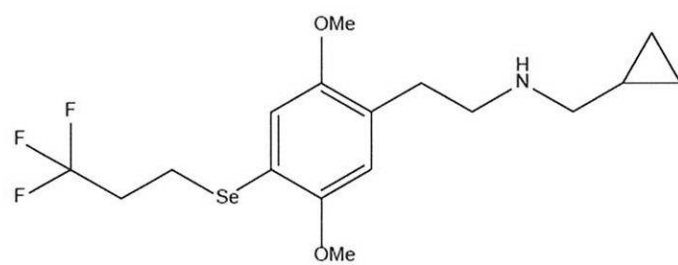
(V I I - 6) ,



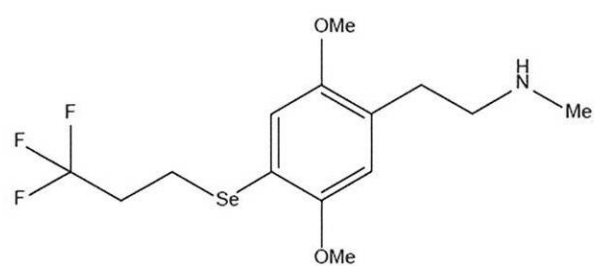
(V I I - 7) ,



(V I I - 8) ,



(V I I - 9) ,



(V I I - 1 0) ,

10

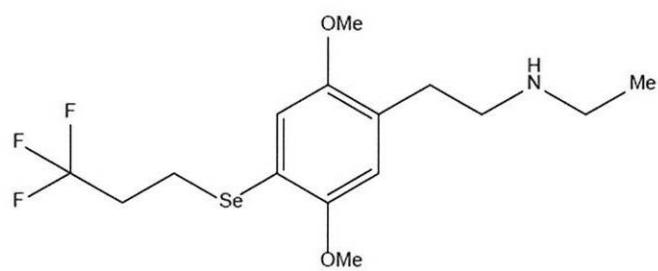
20

30

40

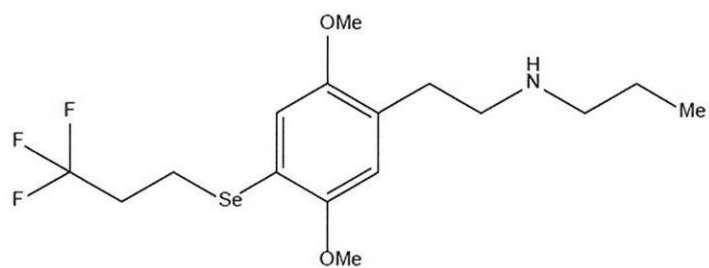
50

【化 4 9】



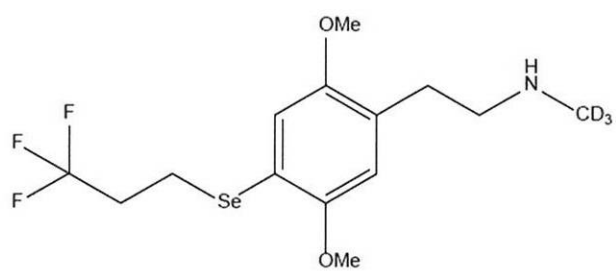
(VII-11) ,

10



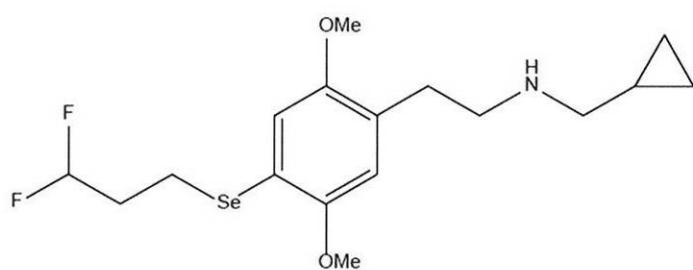
(VII-12) ,

20



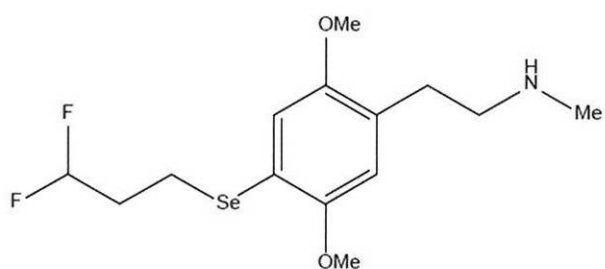
(VII-13) ,

30



(VII-14) ,

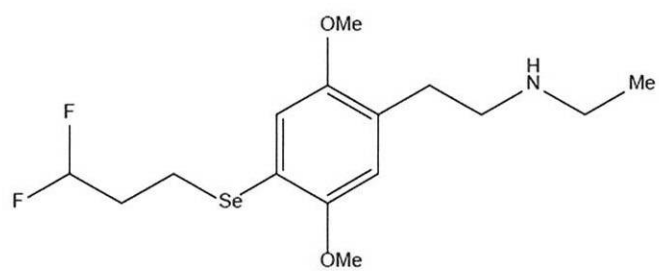
40



(VII-15) ,

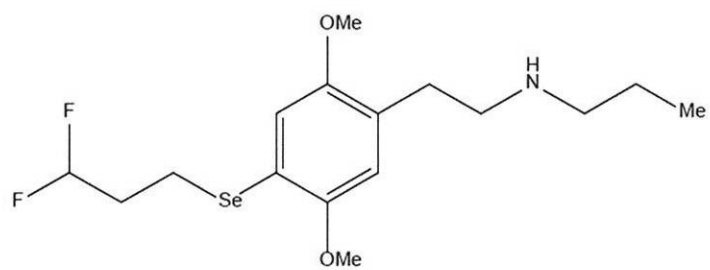
50

【化 50】



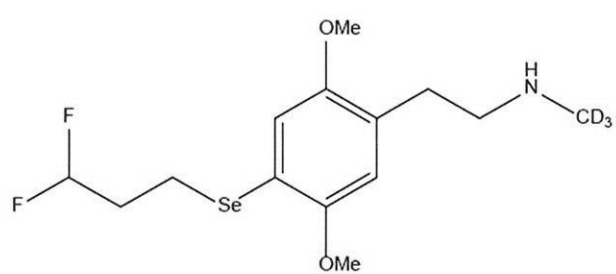
(V I I - 1 6) ,

10



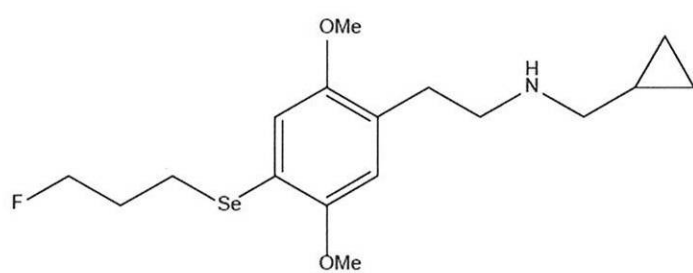
(V I I - 1 7) ,

20



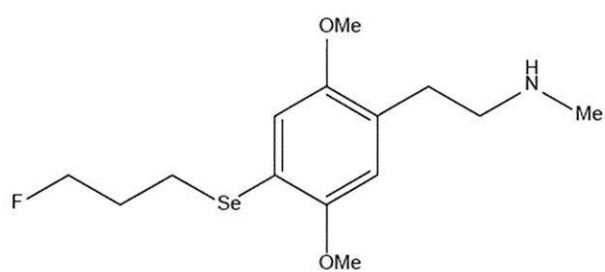
(V I I - 1 8) ,

30



(V I I - 1 9) ,

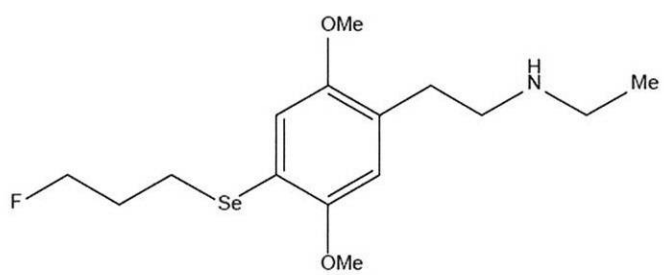
40



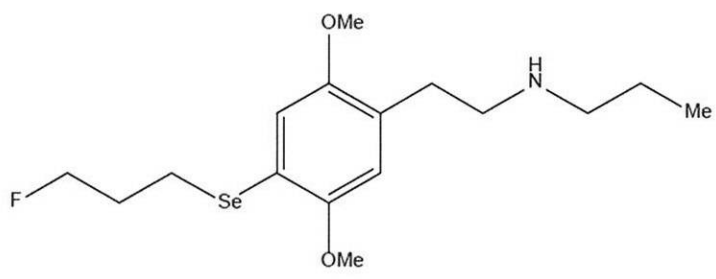
(V I I - 2 0) ,

50

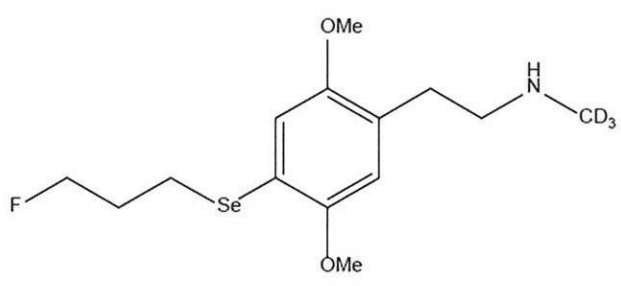
【化 5 1】



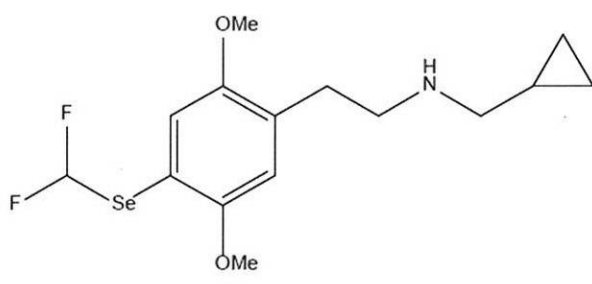
10



20



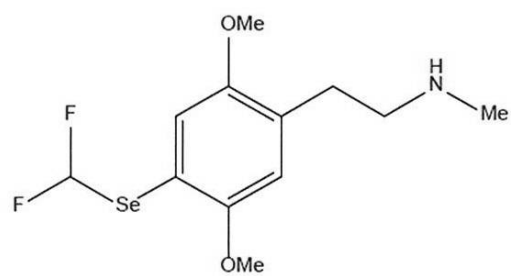
30



40

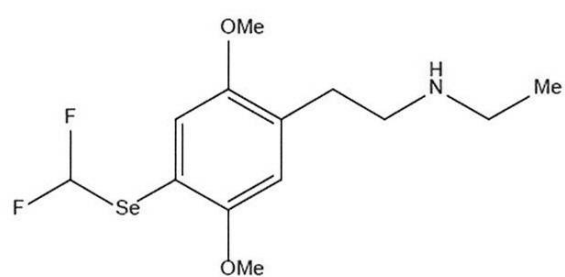
50

【化 5 2】



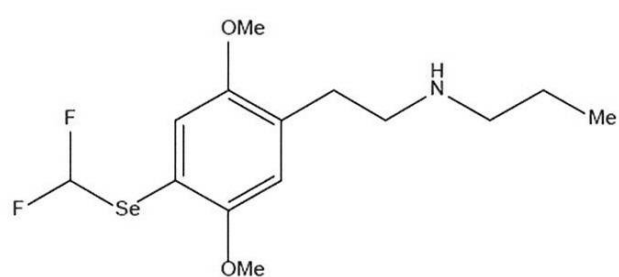
(V I I - 2 5) ,

10



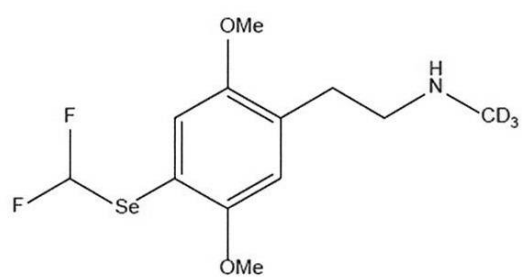
(V I I - 2 6) ,

20



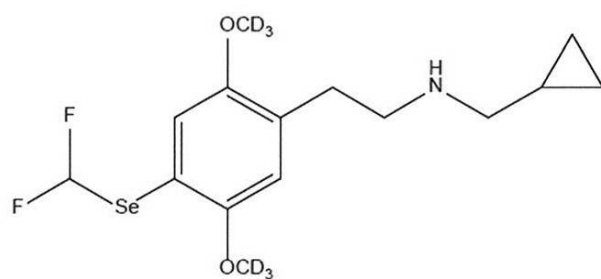
(V I I - 2 7) ,

30



(V I I - 2 8) ,

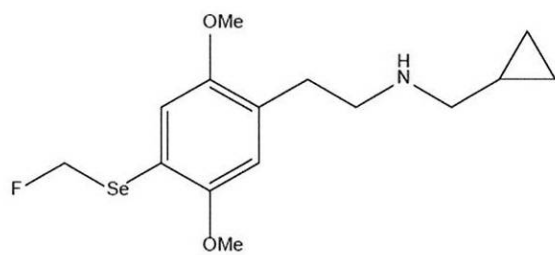
40



(V I I - 2 9) ,

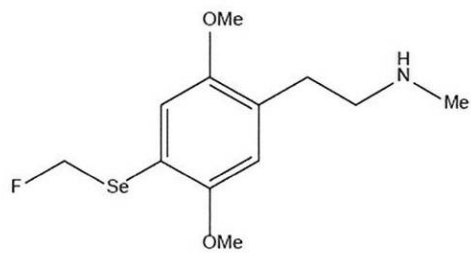
50

【化 5 3】



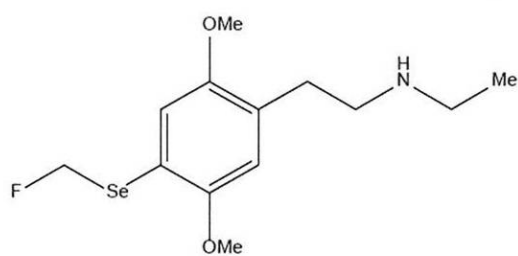
(V I I - 3 0) ,

10

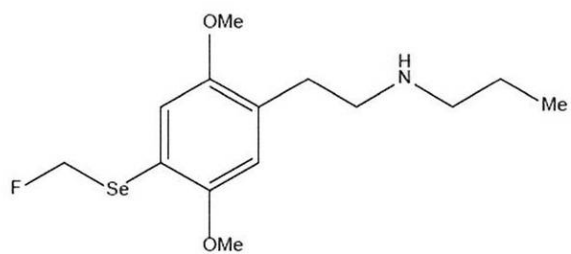


(V I I - 3 1) ,

20

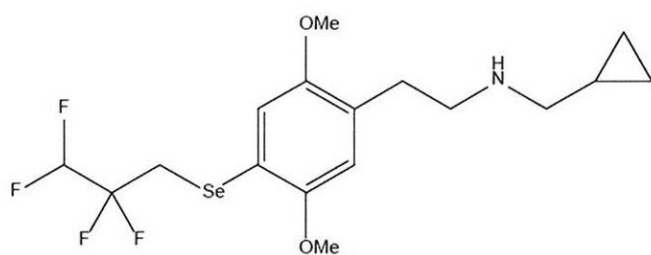


(V I I - 3 2) ,



(V I I - 3 3) ,

30

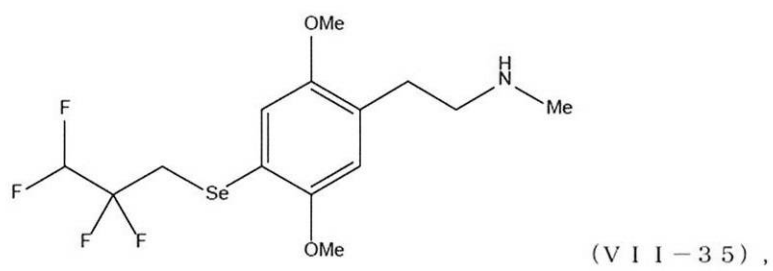


(V I I - 3 4) ,

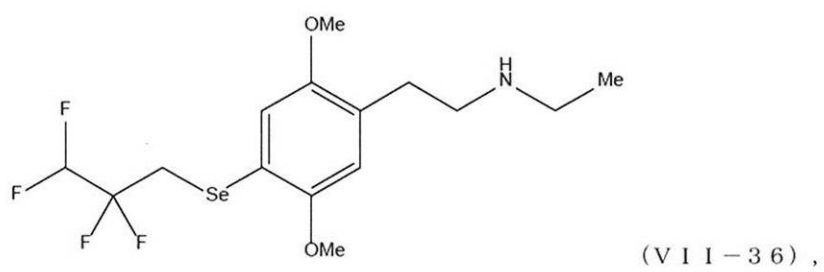
40

50

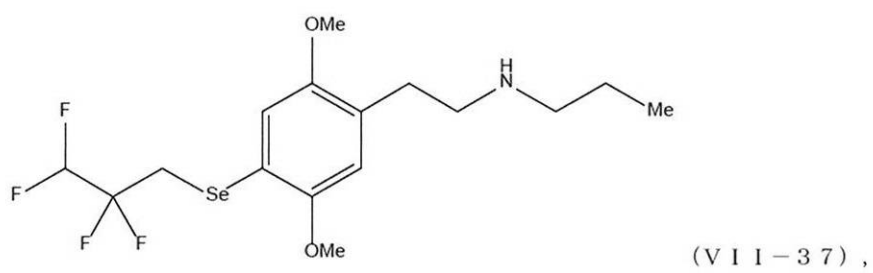
【化 5 4】



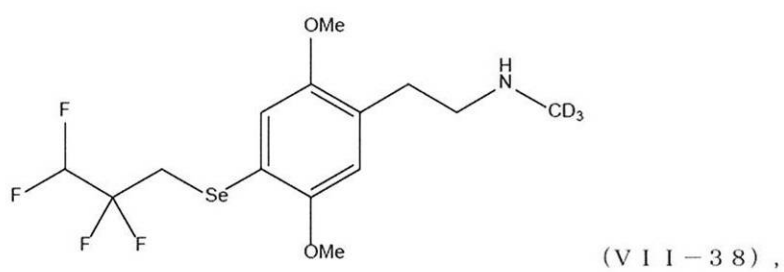
10



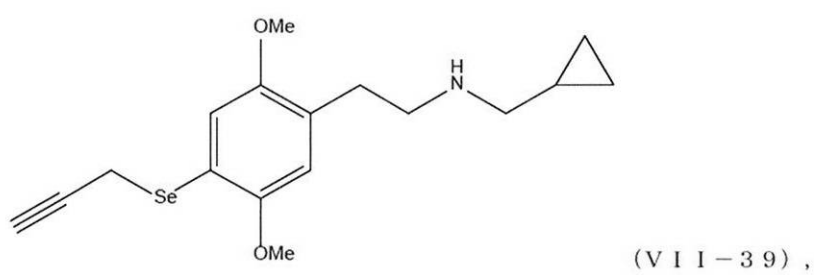
20



30

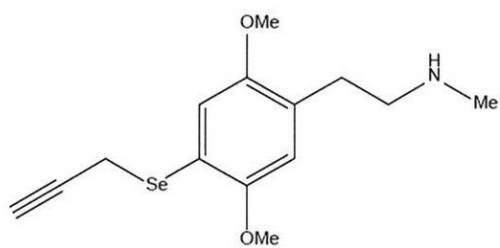


40



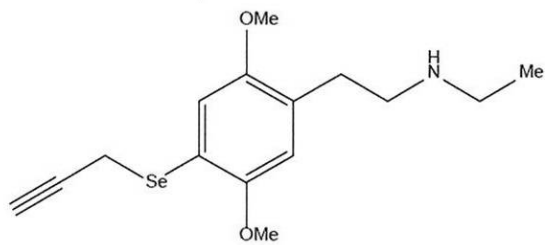
50

【化 5 5】



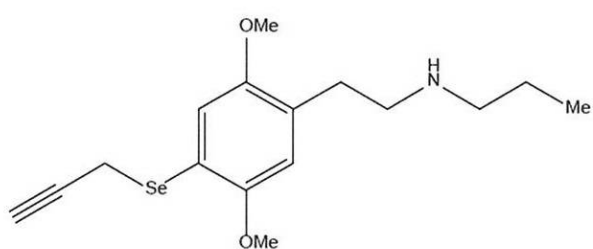
(V I I - 4 0) ,

10

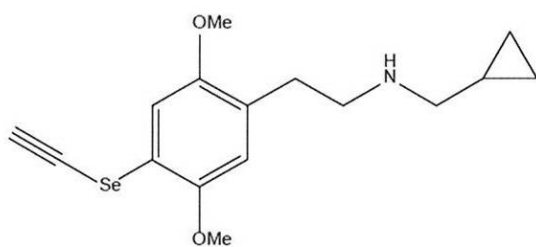


(V I I - 4 1) ,

20

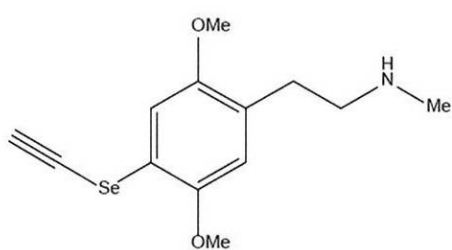


(V I I - 4 2) ,



(V I I - 4 3) ,

30

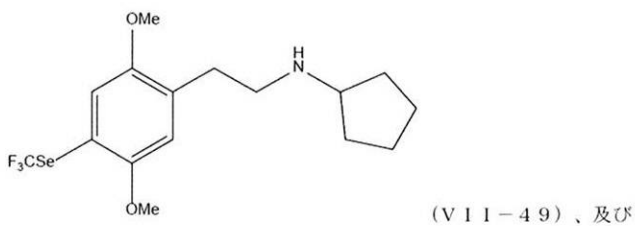
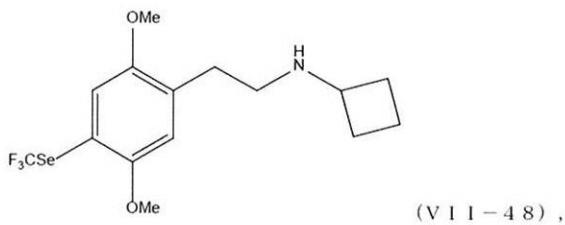
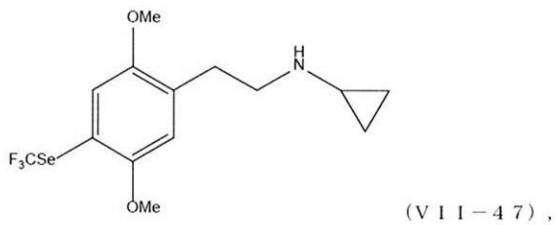
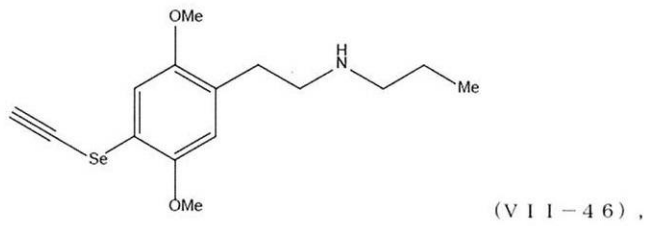
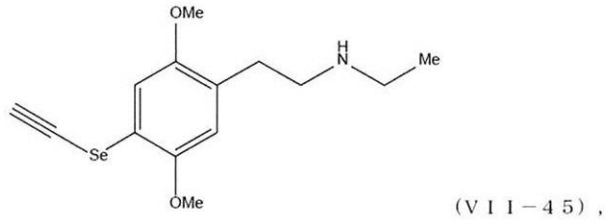


(V I I - 4 4) ,

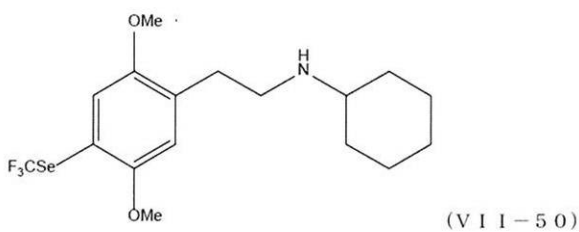
40

50

【化 5 6】



【化 5 7】



からなる群から選択される、請求項 1 0 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ。

【請求項 1 0 3】

請求項 1 0 1 に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 0 4】

セロトニン 5 - H T ₂ 受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

治療有効量の請求項 1 0 1 に記載の化合物を前記対象に投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2022年2月15日に出願された米国仮出願第63／268,019号、2022年2月15日に出願された米国仮出願第63／268,022号、及び2022年12月7日に出願された米国仮出願第63／386,375号に対する優先権を主張するものであり、各々は参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、フェネチルアミン化合物に関し、いくつかの実施形態では、セロトニン5-HT₂受容体アゴニスト及び5-HT₂受容体に関連する疾患の治療における使用に関する。

10

【背景技術】

【0003】

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

【0004】

セロトニン5-HT₂受容体(5-HT₂Rs)には、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び5-HT_{2C}の3つの密接に関連するサブタイプがあり、それらは、リセルグ酸ジエチルアミド(LSD)、シロシビン、及び2,5-ジメトキシ-4-ブロモアンフェタミン(DOB)などの古典的セロトニン作動性幻覚剤の主要標的である。古典的セロトニン作動性幻覚剤及びエンタクトゲンは、多数の中樞神経系(CNS)障害(Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., and McDonald, W. M., 2020, *Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy*, *Am J Psychiatry* 177, 391-410)、例えば、(i) 心的外傷後ストレス障害(PTSD)(Jerome, L., Feduccia, A. A., Wang, J. B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., and Doblin, R., 2020, *Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials*, *Psychopharmacology (Berl)* 237, 2485-2497)、(ii) 大うつ病性障害(MDD)、(iii) 治療抵抗性うつ病(TRD)(Goldberg, S. B., Pace, B. T., Nicholas, C. R., Raison, C. L., and Hutson, P. R., 2020, *The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis*, *Psychiatry Res* 284, 112749)、(iv) 強迫性障害(OCD)(Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., and Delgado, P. L., 2006, *Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder*, *J Clin Psychiatry* 67, 1735-1740)、(v) 社会不安障害(ClinicalTrials.gov 番号NCT02008396)、(vi) 物質使用障害(これらに限定されないが、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む)、(vii) 神経性やせ症、(viii) 神経性過食症(ClinicalT

20

30

40

50

rials.gov 番号 NCT04454684 及び NCT04052568)、(ix)
(x) アルツハイマー病 (ClinicalTrials.gov 番号 NCT04123314)、
(x) 群発頭痛及び片頭痛 (Nichols, D. E., 2016, Psychedelics, Pharmacol Rev 68, 264–355、Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., and Griffiths, R. R., 2019, Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function, Pharmacol Ther 197, 83–102、Sewell, R. A., Halpern, J. H., and Pope, H. G., Jr., 2006, Response of cluster headache to psilocybin and LSD, Neurology 66, 1920–1922、ClinicalTrials.gov 番号 NCT04218539) を緩和する研究及び医学会によって積極的に調査されてきた。

10

【0005】

これらの薬剤はまた、とりわけ、肺障害（例えば、喘息及び慢性閉塞性肺障害（COPD））及び心血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）を含む、自律神経系（ANS）の状態を緩和するために調査されている (Nichols, D. E., Johnson, M. W., and Nichols, C. D., 2017, Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm, Clin Pharmacol Ther 101, 209–219、Flanagan, T. W., Sebastian, M. N., Battaglia, D. M., Foster, T. P., Cormier, S. A., and Nichols, C. D., 2019, 5-HT₂ receptor activation alleviates airway inflammation and structural remodeling in a chronic mouse asthma model, Life Sci 236, 116790、Flanagan, T. W., Sebastian, M. N., Battaglia, D. M., Foster, T. P., Maillet, E. L., and Nichols, C. D., 2019, Activation of 5-HT₂ Receptors Reduces Inflammation in Vascular Tissue and Cholesterol Levels in High-Fat Diet-Fed Apolipoprotein E Knockout Mice, Sci Rep 9, 13444、Sexton, J. D., Nichols, C. D., and Hendricks, P. S., 2019, Population Survey Data Informing the Therapeutic Potential of Classic and Novel Phenethylamine, Tryptamine, and Lysergamide Psychedelics, Front Psychiatry 10, 896)。

20

30

【0006】

いくつかの研究は、例えば、PTSDの治療のための3, 4-メチレンジオキシメタンフェタミンの使用の、第III相試験に進み (Feducia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithofer, M. C., and Doblin, R., 2019, Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline, Front Psychiatry 10, 650)、及び3, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミン（メスカリン）の第I相試験が開始した (ClinicalTrials.gov 番号 NCT04227756)。

40

【0007】

50

機構的には、幻覚発動フェネチルアミンの治療効果は、セロトニン（5-HT）受容体、特に5-HT_{2A}受容体との相互作用によって媒介されと考えられるが、5-HT_{1A}受容体を含む他の標的も関与し得る（Nichols, D. E., 2016, *Psychhedelics, Pharmacol Rev* 68, 264–355、Canal, C. E., 2018, *Serotonergic Psychedelics: Experimental Approaches for Assessing Mechanisms of Action, Handb Exp Pharmacol* 252, 227–260）。5-HT_{2C}受容体からの寄与は、古典的幻覚剤の報告された抗添加剤特性に関与し得る（Canal, C. E., and Murnane, K. S., 2017, *The serotonin 5-HT_{2C} receptor and the non-addictive nature of classic hallucinogens, J Psychopharmacol* 31, 127–143）。エンタクトゲンフェネチルアミンの効果は、主にモノアミントランスポーター、特にセロトニン（SERT）及びドーパミン（DAT）トランスポーターとの相互作用によって媒介される（Jayanthi, L. D., and Ramamoorthy, S., 2005, *Regulation of monoamine transporters: influence of psychostimulants and therapeutic antidepressants, AAPS J* 7, E728–738）。

10

【0008】

幻覚剤及びエンタクトゲンの安全性の側面は、臨床用途にとって依然として重要な課題である（Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., and Vollenweider, F. X., 2004, *Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study, Psychopharmacology (Berl)* 172, 145–156、Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., and Griffiths, R. R., 2016, *Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences, J Psychopharmacol* 30, 1268–1278、Garcia-Romeu, A., Kersgaard, B., and Addy, P. H., 2016, *Clinical applications of hallucinogens: A review, Exp Clin Psychopharmacol* 24, 229–268、Morgan, L., 2020, *MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't, Ann Gen Psychiatry* 19, 33、Schenk, S., and Newcombe, D., 2018, *Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Psychiatry: Pros, Cons, and Suggestions, J Clin Psychopharmacol* 38, 632–638）。

20

30

40

【0009】

明らかに、この薬剤クラスの安全な治療ウィンドウは、長期の増加されたセロトニン放出及び5-HT_{2B}刺激（Huang, X.-P., Setola, V., Yadav, P. N., Allen, J. A., Rogan, S. C., Hanson, B. J., Revankar, C., Robers, M., Doucette, C., and Roth, B. L., 2009, *Parallel Functional Activity Profiling Reveals Valvulopathogens Are P*

50

otent 5-Hydroxytryptamine (2B) Receptor Agonists: Implications for Drug Safety Assessment, Molecular Pharmacology 76, 710-722、Rothman, R. B., and Baumann, M. H., 2009, Serotonergic drugs and valvular heart disease, Expert Opin Drug Saf 8, 317-329)、中枢セロトニンレベルの枯渇に関連するうつ病後遺症 (Parrott, A. C., 2014, The potential dangers of using MDMA for psychotherapy, J Psychoactive Drugs 46, 37-43)、並びに不安、恐怖、頻脈、高血圧、体温上昇、吐き気、及び嘔吐を含む、多数の他の急性有害作用 (多くの急性有害作用は、経口投与直後の血液中の高い薬物濃度 (「スパイク」) に起因している) (Meyer, J. S., 2013, 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives, Subst Abuse Rehabil 4, 83-99、Baylen, C. A., and Rosenberg, H., 2006, A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy, Addiction 101, 933-947、Shulgin, A., and Shulgin, Ann., 1991, PiHKal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA、Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. S., Johnson, M. W., and Griffiths, R. R., 2016, The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms, J Psychopharmacol 30, 1279-1295) に関連する心血管系合併症に起因して、非常に狭い。多くの幻覚剤及びエンタクトゲンもまた長時間作用するため、それらの狭い治療ウィンドウを考慮すると、1日の監督を必要とし、これはそれらの臨床使用に対する大きな障害である。

10

20

30

40

50

【0010】

幻覚を生じさせるフェネチルアミンの1つのクラスは、フェネチルアミンの2C-Xファミリー (フェニル基の2位及び5位にメトキシ基を有する、2, 4, 5置換を含むフェネチルアミン) である。2, 5-ジメトキシ-4-ブロモフェネチルアミン (2C-B) などの、このクラスのメンバーは、性的機能不全 (Shulgin, A., and Shulgin, Ann., 1991, PiHKal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA) 及び神経精神医学的を治療し、その報告された神経精神治療的利益の根底にあり得る知覚、認知、感情、及び気分の変化を誘発するために使用され得る (Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., and Griffiths, R. R., 2019, Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function, Pharmacol Ther 197, 83-102)。

【0011】

しかしながら、2C-X化合物に対するより広範な臨床試験及び実用的な治療プロトコルの発見は、以下の要因: 1) 乏しい経口生物学的利用能と、2) 低い脳浸透と、3) 経口投与からの遅延効果と、4) 高用量を必要とする治療効果と、5) 恐怖、不安、及び偏執病などの急性の精神的な有害事象 (AE)、頻拍及び高血圧を含む心血管事象、並びに吐き気を含む胃腸効果と、6) 毒性とによって課題となっている。これらの特性は、モノアミンオキシダーゼ (MAO)、MAO-A及びMAO-Bによる脱アミノ化/酸化、並びにCYP2D6などのチトクロームP450酵素によるO-脱アルキル化を介した迅速

なファーストパス代謝と、またそれらの比較的親水性の性質（例えば、2, 4, 5-トリメトックスフェネチルアミン（2C-O）は、0.98のlog P値を有する；Chem Draw）（それは脳への分布を制限する）に起因すると考えられる（Suzuki, O., Katsumata, Y., and Oya, M., 1981, Oxidation of beta-phenylethylamine by both types of monoamine oxidase: examination of enzymes in brain and liver mitochondria of eight species, J Neurochem 36, 1298-1301, Monte, A. P., Marona-Lewicka, D., Parker, M. A., Waincott, D. B., Nelson, D. L., and Nichols, D. E., 1996, Dihydrobenzofuran analogues of hallucinogens. 3. Models of 4-substituted (2, 5-dimethoxyphenyl) alkylamine derivatives with rigidified methoxy groups, J Med Chem 39, 2953-2961, Monte, A. P., Waldman, S. R., Marona-Lewicka, D., Waincott, D. B., Nelson, D. L., Sanders-Bush, E., and Nichols, D. E., 1997, Dihydrobenzofuran analogues of hallucinogens. 4. Mescaline derivatives, J Med Chem 40, 2997-3008）。例えば、2, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミン（2C-O）は、経口投与後に不活性である（Shulgin, A. T., 1978, Psychotomimetic Drugs: Structure-activity relationships. Chapter 6, In Handbook of psychopharmacology, V. 11-Stimulants, pp 243-333, Plenum Press, New York）。

10

20

【0012】

現在の2C-X化合物及びその製剤、並びに他の幻覚剤及びエンタクトゲンフェネチルアミンの制限は明らかであり、薬剤曝露を制御し、かつ薬物濃度を安全かつ有効な範囲内に維持することは困難であることが証明されている。

【発明の概要】

30

【0013】

前述の観点から、例えば、2C-X品種の、新規のフェネチルアミン化合物に対する必要性があり、これは、生物学的に利用可能であり、脳浸透性であり、迅速な発症を有し、短時間作用性である、改善された薬物動態特性を有し、精神的な有害事象及び毒性を最小化しながら強化された活性を示す。神経学的に毒性の（例えば、精神異常毒性）血漿濃度をもたらさない、効率的で、より便利で、制御可能なフェネチルアミン製剤に対する更なる必要性がある。

【0014】

したがって、これらの基準を満たす新規の化合物を提供することが本開示の1つの目的である。

40

【0015】

化合物を含む新規の医薬組成物を提供することが、本開示の別の目的である。

【0016】

疾患又は障害、例えば、セロトニン5-HT₂受容体に関連するものを有する対象を、化合物により治療する新規の方法を提供することが本開示の別の目的である。

【0017】

化合物を含む、単層経口投与錠剤組成物などの新規の錠剤組成物を提供することが本開示の別の目的である。

【0018】

治療で使用するための化合物の製剤を含む新規のキットを提供することが本開示の別の

50

目的である。

【0019】

中枢神経系（CNS）障害又は心理的障害の治療など、吸入を介してエアロゾル、好ましくはミストで化合物を送達する新規の方法を提供することが本開示の更に別の目的である。

【0020】

中枢神経系（CNS）障害又は心理的障害など、セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療するための化合物の新規の使用を提供することが、本発明の更に別の目的である。

【0021】

以下の詳細な説明の間に明らかになるであろうこれら及び他の目的は、Gタンパク質共役受容体（GPCR）、例えば、5-HT₂受容体への優先結合を維持する部位特異的修飾（例えば、重水素化／フッ素化）を有するものを含む、新規の2C-X型のフェネチルアミン化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物）の本発明者らの発見によって達成され、改善された曝露を有し（例えば、投与後に急性的に観察された高薬物濃度（スパイク）を防止する）、改善された生物学的利用能、脳浸透性、及び毒性代謝物形成の防止／低減のための有利な酵素分解プロファイルを有する。

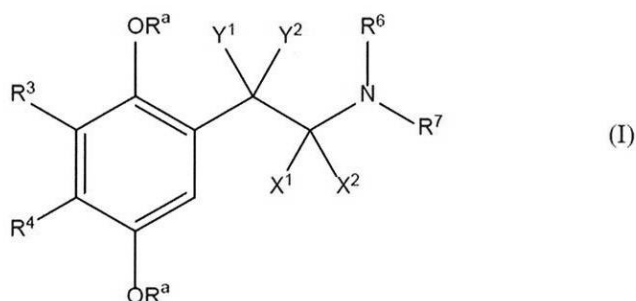
【0022】

したがって、本発明は、以下を提供する。

【0023】

（1）式（I）の構造を有する化合物、

【化1】



又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであって、

式中、

X¹及びX²が独立して、水素又は重水素であり、

Y¹及びY²が独立して、水素又は重水素であり、

R³が、水素又は重水素であり、

R⁴が、ハロゲン、置換若しくは非置換C₁～C₆アルキル、置換若しくは非置換C₃～C₁₀シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、-OR^b、又は-SR^bであり、

R⁶及びR⁷が独立して、水素、置換若しくは非置換C₁～C₆アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは代替的に、R⁶及びR⁷が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各R^aが独立して、置換又は非置換C₁～C₆アルキルであり、

R^bが、水素、重水素、置換若しくは非置換C₁～C₆アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換C₃～C₁₀シクロアルキルであり、

但し、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つが、重水素を含み、かつ／又は R^4 が、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-シクロペンチル(-C_5H_9)$ 、及び $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ からなる群から選択され、 A が、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m が、 $0 \sim 3$ であり、 n が、 $0 \sim 6$ であり、 Q が、 $-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ であることを条件とする、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

10

(2) Y^1 及び Y^2 が、水素である、(1)に記載の化合物。

(3) R^3 が、水素である、(1)又は(2)に記載の化合物。

(4) X^1 及び X^2 が、水素である、(1)～(3)のいずれか1つに記載の化合物。

(5) X^1 及び X^2 が、重水素である、(1)～(3)のいずれか1つに記載の化合物。

(6) 各 R^a が、 $-CH_3$ 又は $-CD_3$ である、(1)～(5)のいずれか1つに記載の化合物。

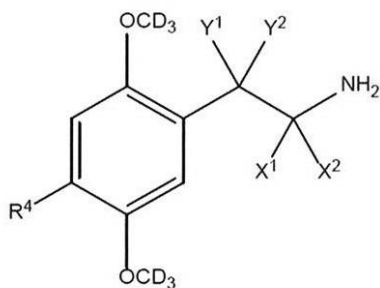
(7) R^4 が、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Set$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、又は $-Br$ から選択される、(1)～(6)のいずれか1つに記載の化合物。

20

(8) 式(II)の構造を有し、

【化2】

30



(II)

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであって、

40

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、(1)に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、

50

立体異性体、若しくはプロドラッグ。

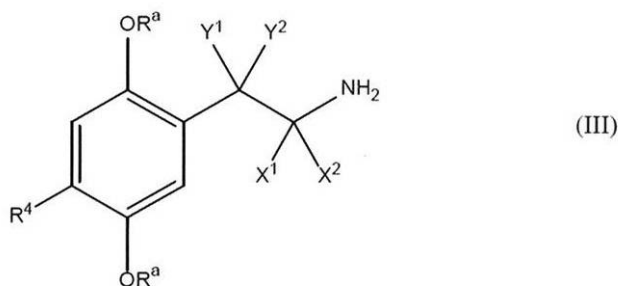
(9) X^1 及び X^2 が、水素である、(8) に記載の化合物。

(10) R^4 が、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、 $-SC\equiv CH$ 、 $-SCF_2C\equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-Set$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、又は $-Br$ である、(8) 又は (9) に記載の化合物。

(11) R^4 が、 $-SMe$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-Me$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、又は $-\text{シクロペンチル}$ である、(8) ~ (10) のいずれか 1 つに記載の化合物。

(12) 式 (II) の構造を有し、

【化 3】



又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであって、

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、1 つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1 つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、1 つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は 1 つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、(1) に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

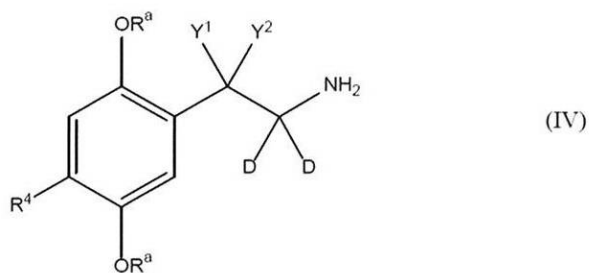
(13) X^1 及び X^2 が、水素であり、各 R^a が、 $-CH_3$ である、(12) に記載の化合物。

(14) R^4 が、 $-SCD_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、又は $-OCD_3$ である、

(12) 又は (13) に記載の化合物。

(15) 式 (IV) の構造を有し、

【化 4】



10

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであって、

式中、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

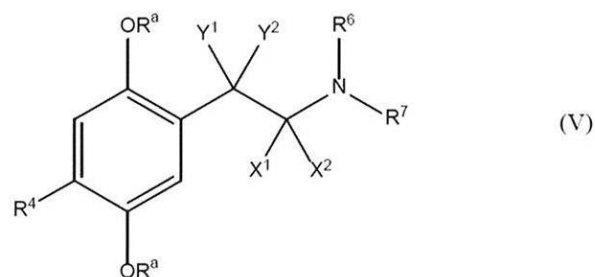
各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、(1)に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

20

(16) 式 (V) の構造を有し、

【化 5】



30

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであって、

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

40

R^6 が、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、

あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合

50

して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

但し、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つが、重水素を含み、かつ／又は R^4 が、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、

$-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、

シクロペンチル ($-C_5H_9$)、及び $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ からなる群から選択され、 A が、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m が、 $0 \sim 3$ であり、 n が、 $0 \sim 6$ であり、 Q が、 $-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ であることを条件とする、(1) に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

(17) R^6 が、水素であり、 R^7 が、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである、(16) に記載の化合物。

(18)

10

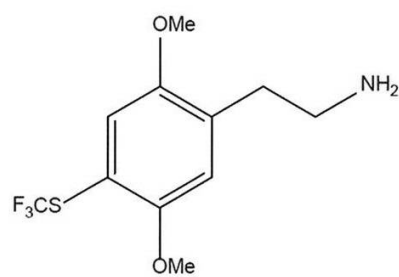
20

30

40

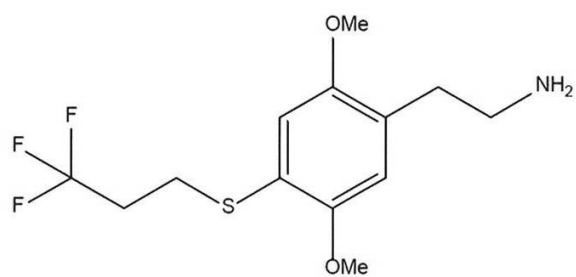
50

【化 6】



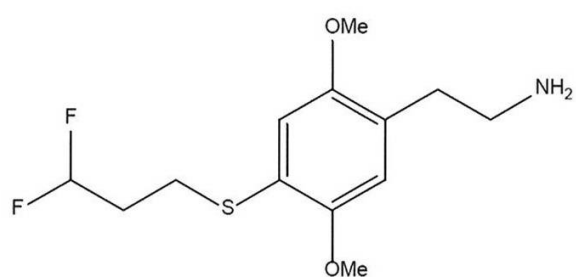
(I - 1) ,

10



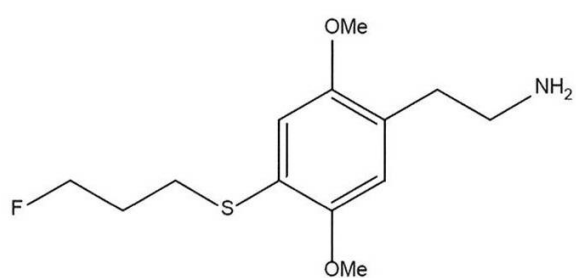
(I - 2) ,

20

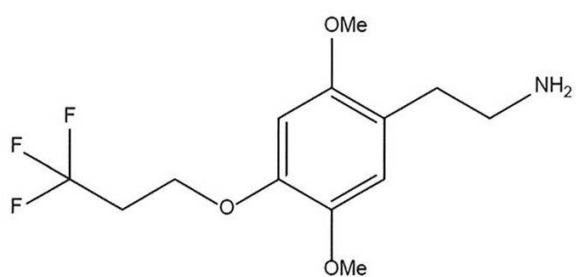


(I - 3) ,

30



(I - 4) ,

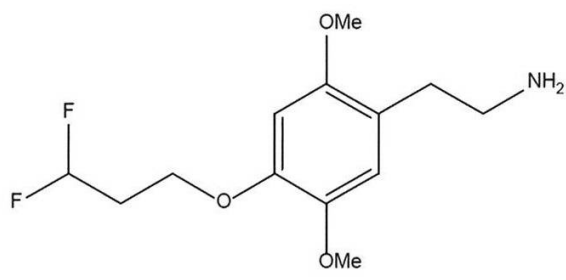


(I - 5) ,

40

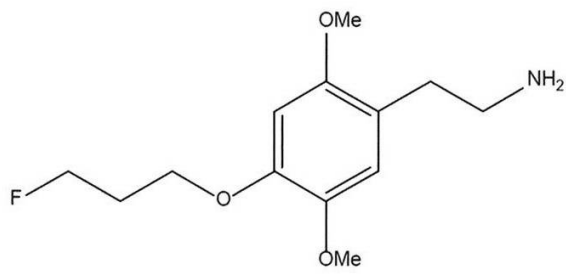
50

【化 7】



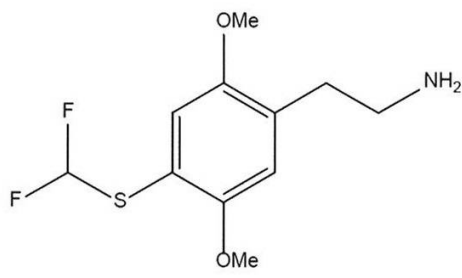
(I - 6) ,

10



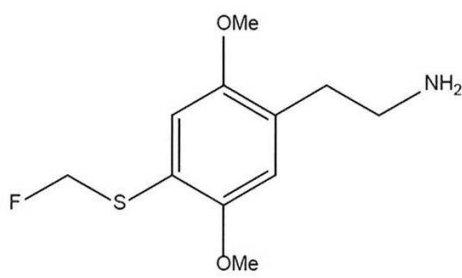
(I - 7) ,

20

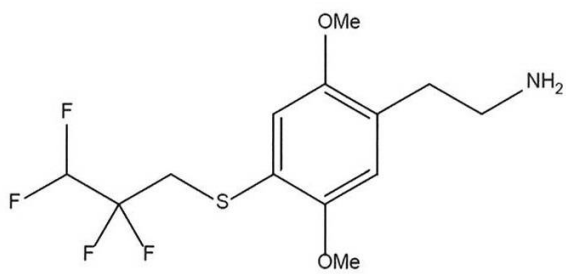


(I - 8) ,

30



(I - 9) ,

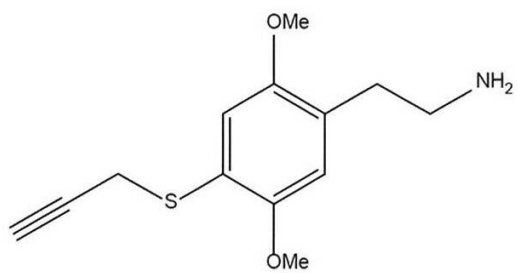


(I - 1 0) ,

40

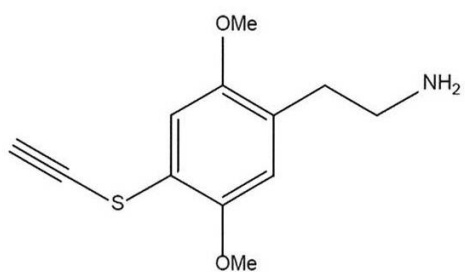
50

【化 8】



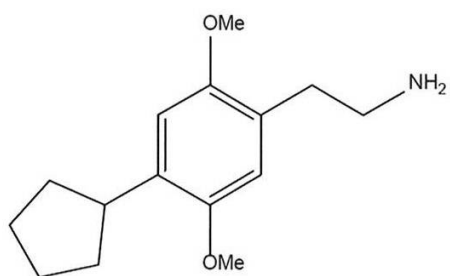
(I - 1 1) ,

10

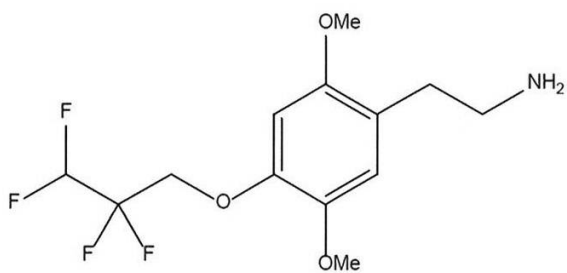


(I - 1 2) ,

20

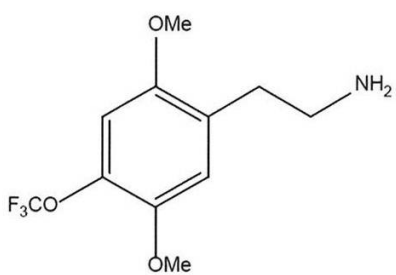


(I - 1 3) ,



(I - 1 4) ,

30

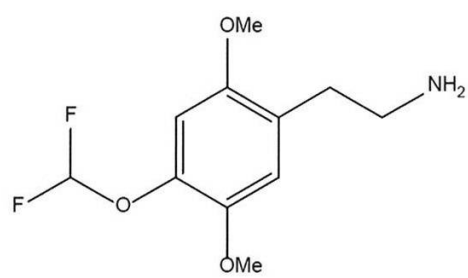


(I - 1 5) ,

40

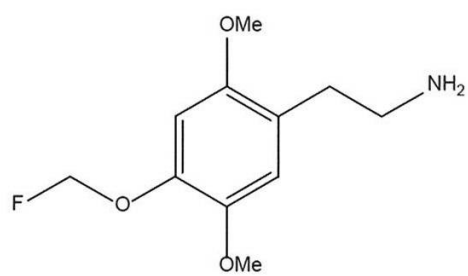
50

【化 9】



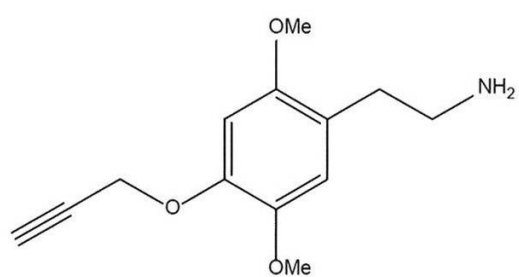
(I - 1 6) ,

10



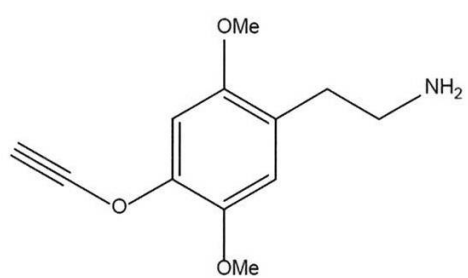
(I - 1 7) ,

20

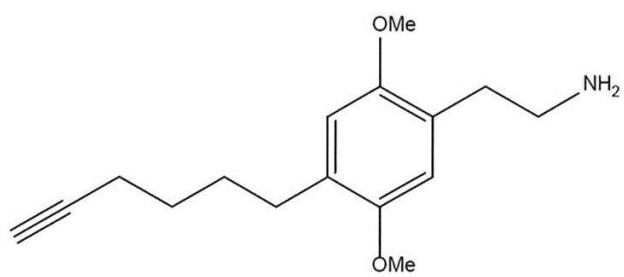


(I - 1 8) ,

30



(I - 1 9) ,

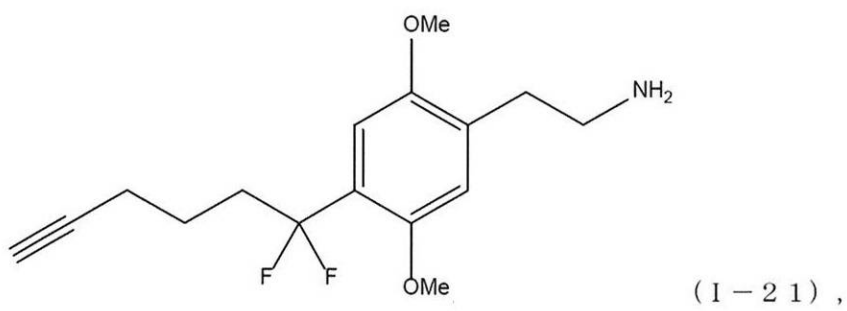


(I - 2 0) ,

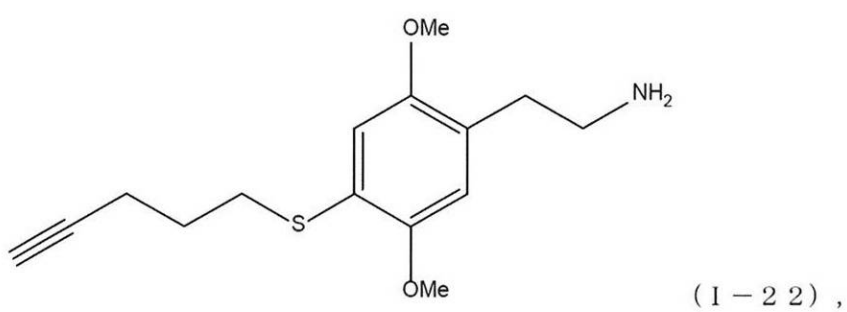
40

50

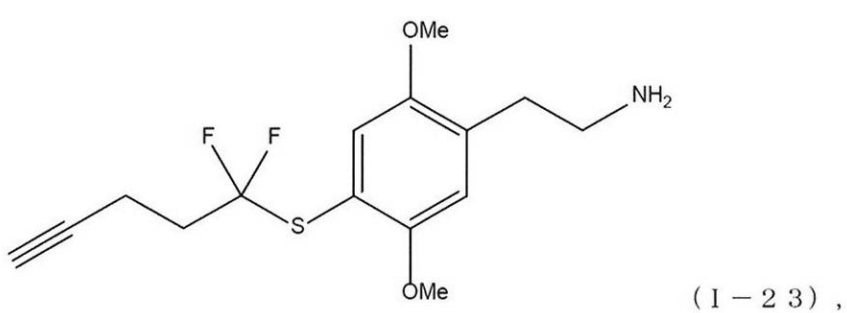
【化 10】



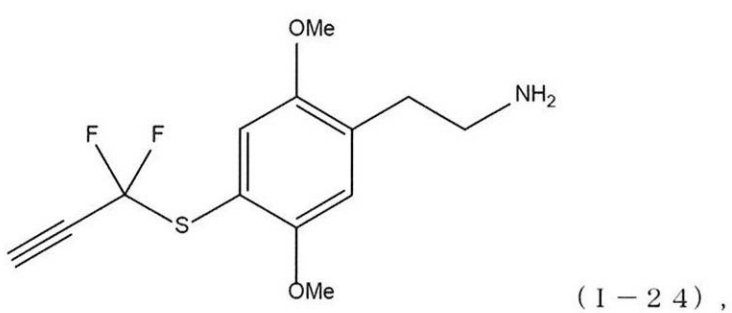
10



20



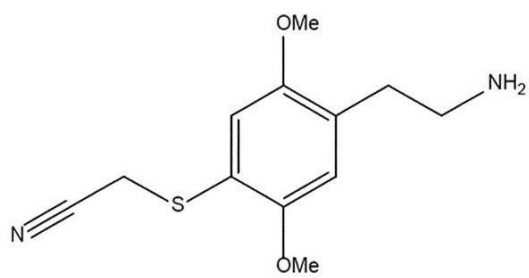
30



40

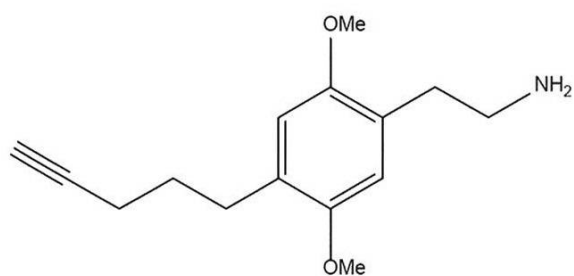
50

【化 1 1】



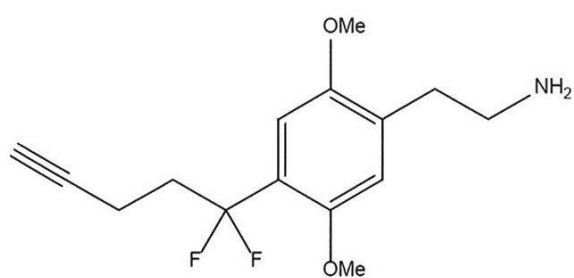
(1 - 2 5) ,

10



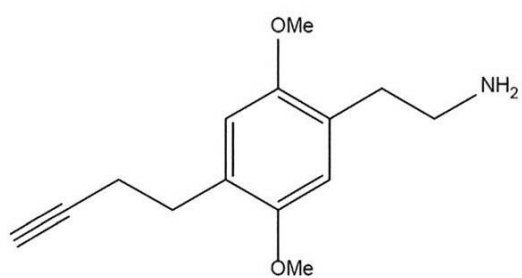
(1 - 2 6) ,

20



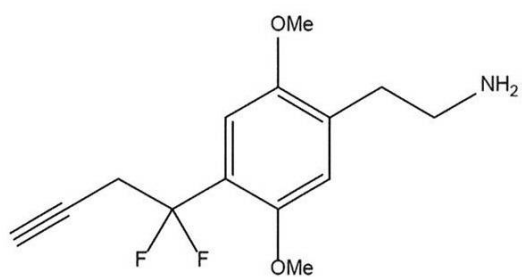
(1 - 2 7) ,

30



(1 - 2 8) ,

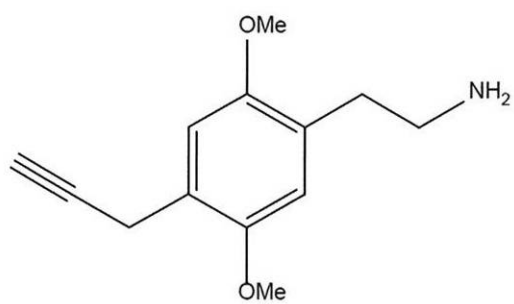
40



(1 - 2 9) ,

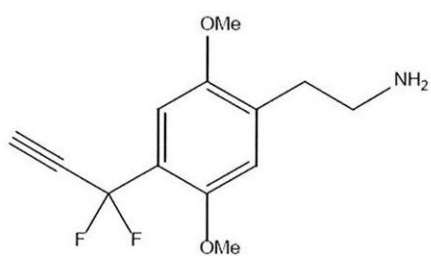
50

【化 1 2】



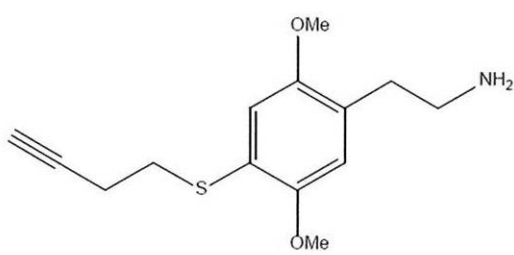
(I - 3 0) ,

10



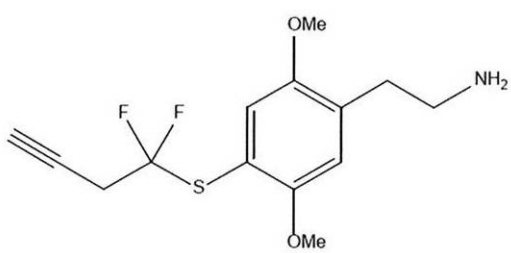
(I - 3 1) ,

20



(I - 3 2) ,

30

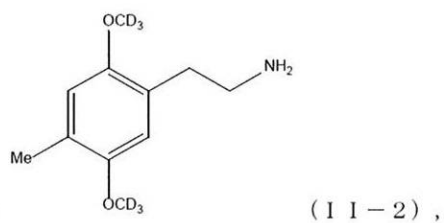
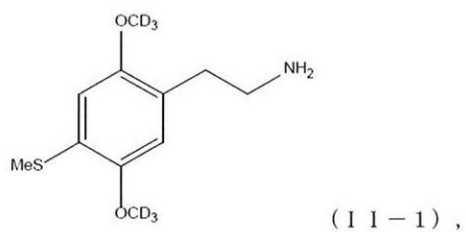


(I - 3 3) ,

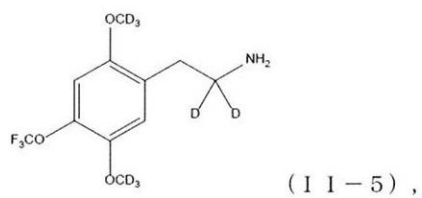
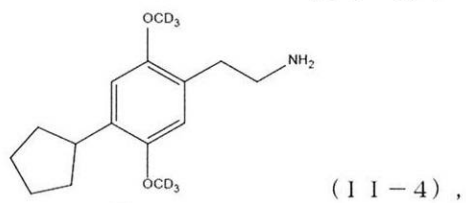
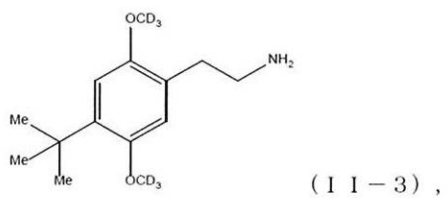
40

50

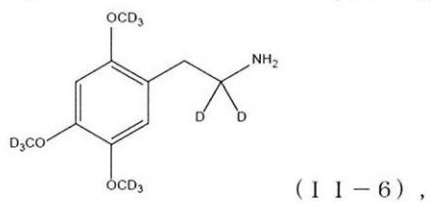
【化 1 3】



10



20

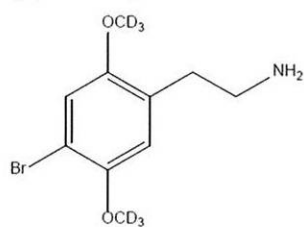


30

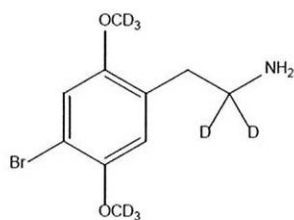
40

50

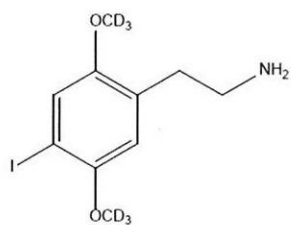
【化 1 4】



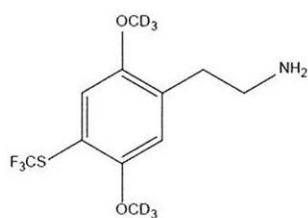
(1 1 - 7) ,



(1 1 - 8) ,

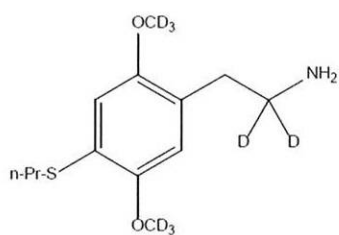


(1 1 - 9) ,



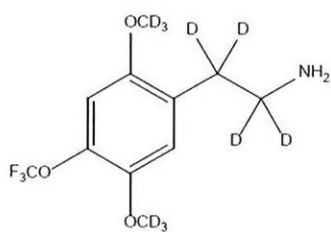
(1 1 - 1 0) ,

10



(1 1 - 1 1) ,

20



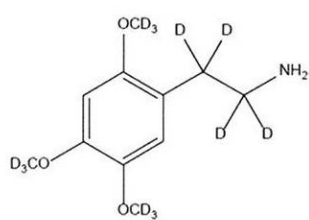
(1 1 - 1 2) ,

30

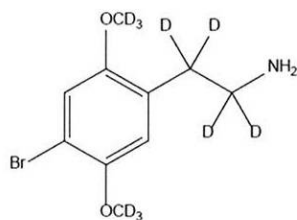
40

50

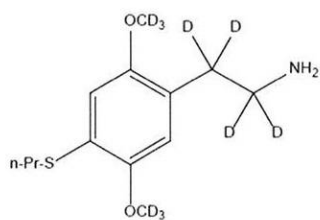
【化 1 5】



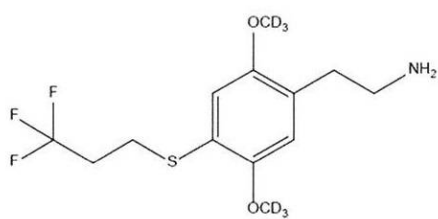
(I I - 1 3) ,



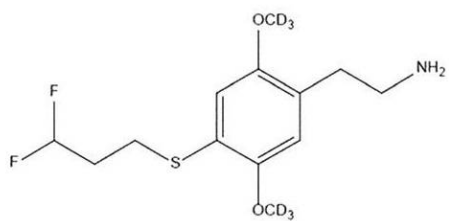
(I I - 1 4) ,



(I I - 1 5) ,



(I I - 1 6) ,



(I I - 1 7) ,

10

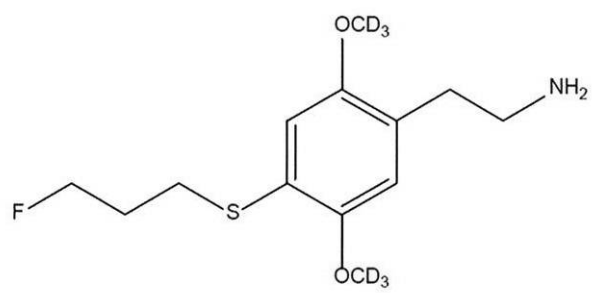
20

30

40

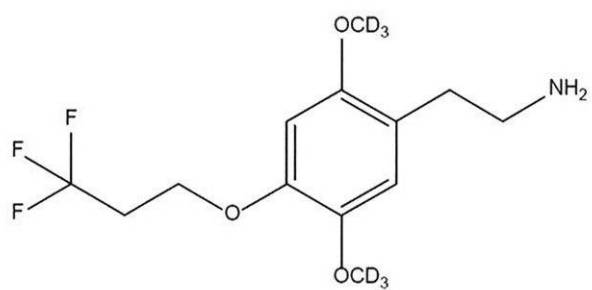
50

【化 1 6】



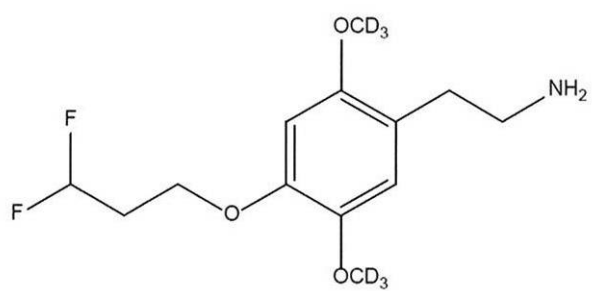
(I I - 1 8) ,

10



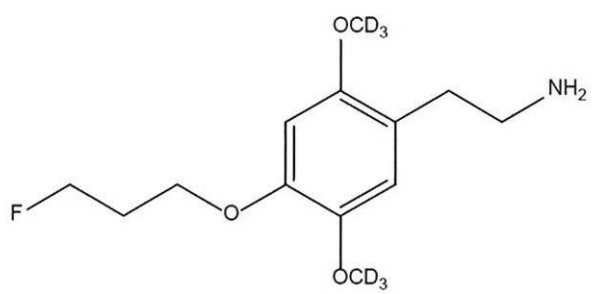
(I I - 1 9) ,

20



(I I - 2 0) ,

30

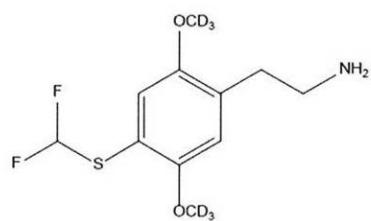


(I I - 2 1) ,

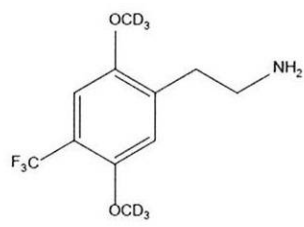
40

50

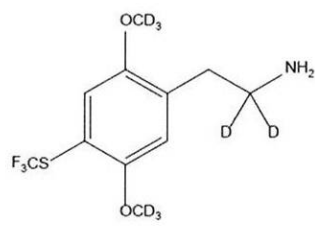
【化 1 7】



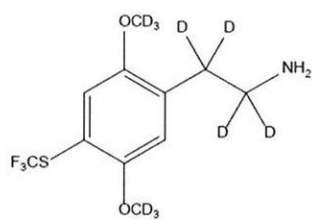
(1 1 - 2 2) ,



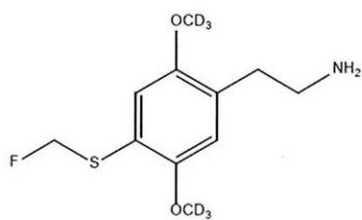
(1 1 - 2 3) ,



(1 1 - 2 4) ,



(1 1 - 2 5) ,



(1 1 - 2 6) ,

10

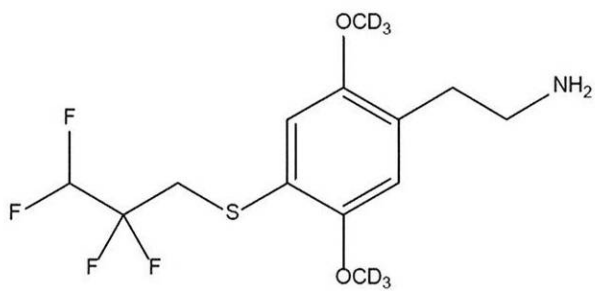
20

30

40

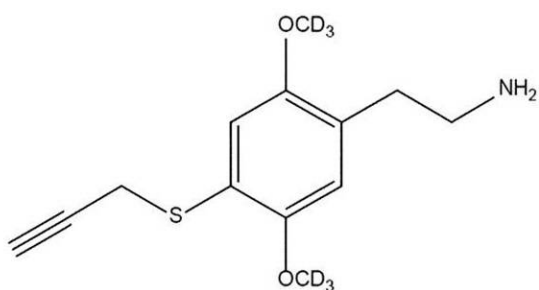
50

【化 1 8】



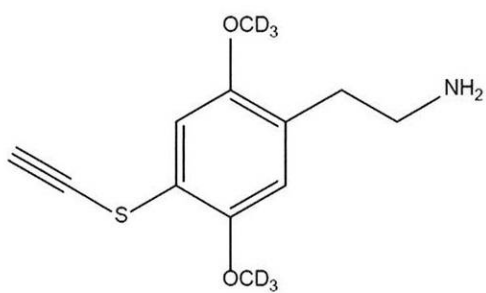
(I I - 2 7) ,

10



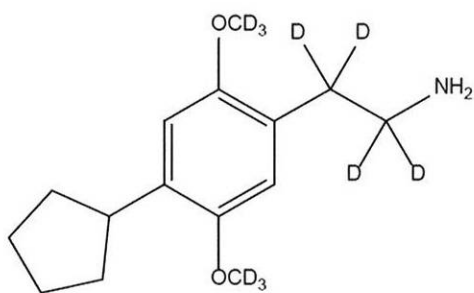
(I I - 2 8) ,

20



(I I - 2 9) ,

30

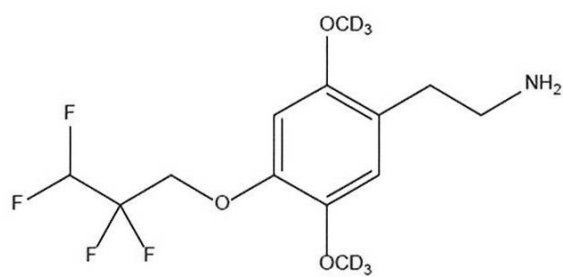


(I I - 3 0) ,

40

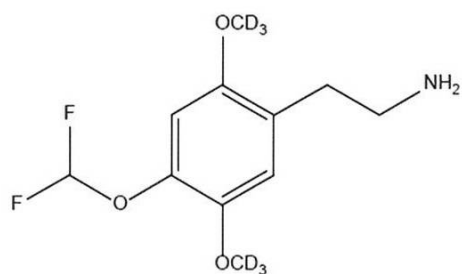
50

【化 1 9】



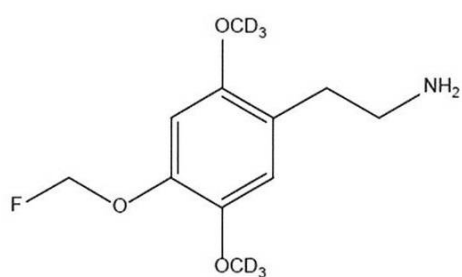
(I I - 3 1) ,

10

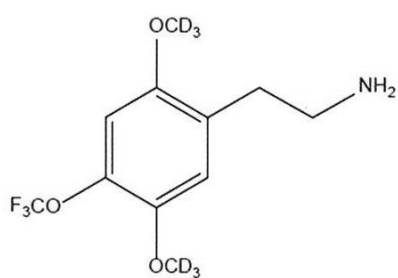


(I I - 3 2) ,

20

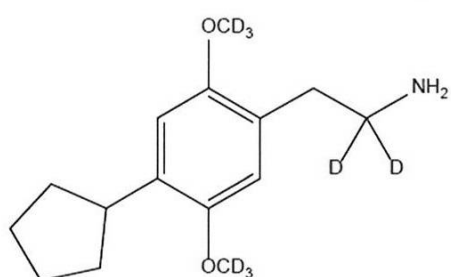


(I I - 3 3) ,



(I I - 3 4) ,

30

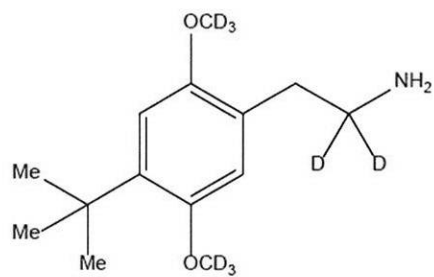


(I I - 3 5) ,

40

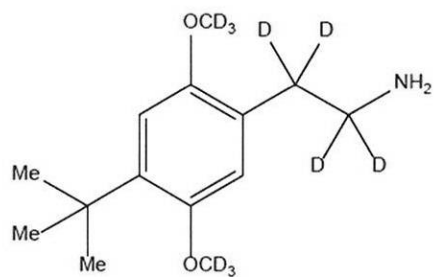
50

【化 20】



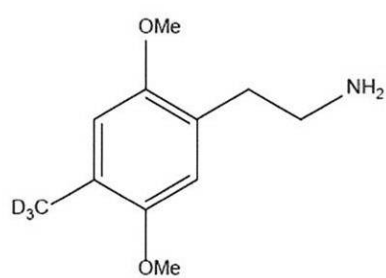
(I I - 3 6) ,

10



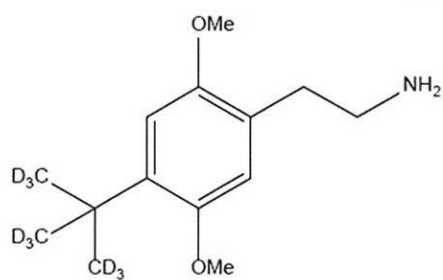
(I I - 3 7) ,

20



(I I I - 1) ,

30

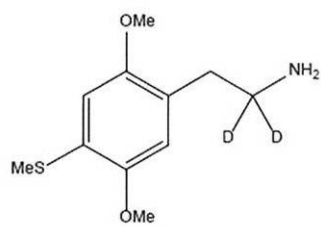


(I I I - 2) ,

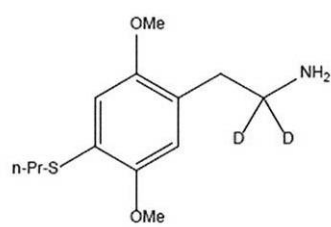
40

50

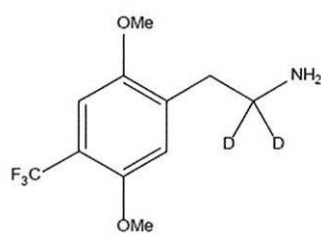
【化 2 1】



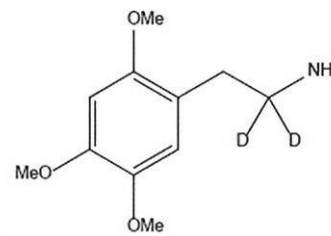
(IV-1),



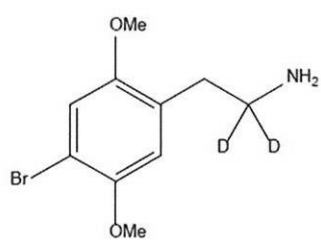
(IV-2),



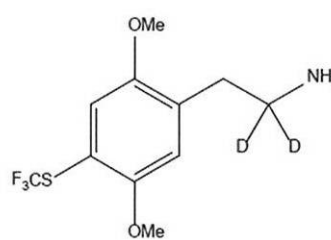
(IV-3),



(IV-4),

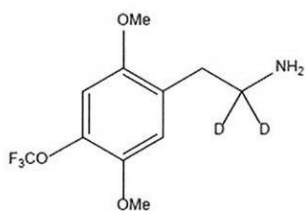


(IV-5),

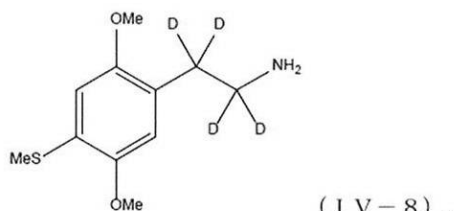


(IV-6),

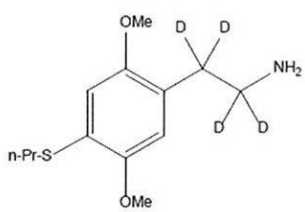
【化 2 2】



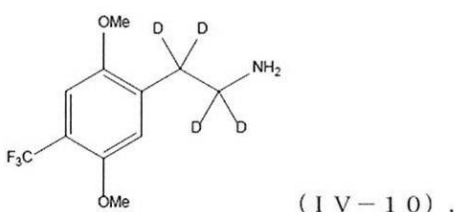
(IV-7),



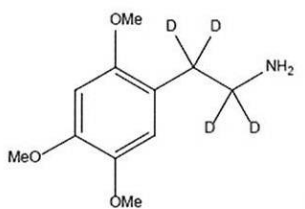
(IV-8),



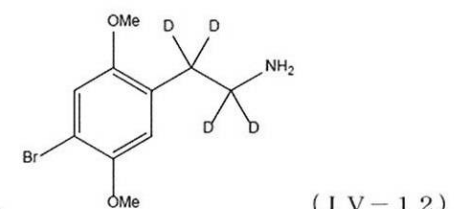
(IV-9),



(IV-10),



(IV-11),



(IV-12),

10

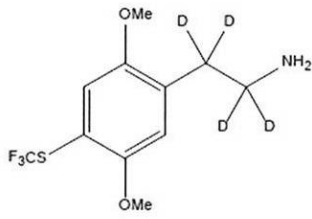
20

30

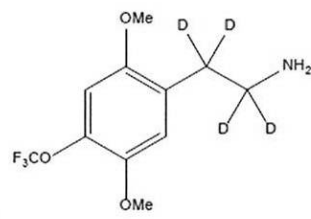
40

50

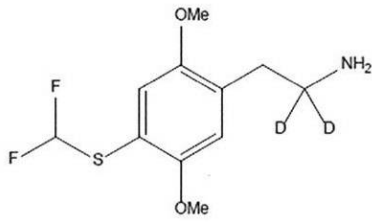
【化 2 3】



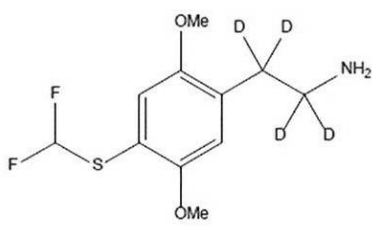
(I V - 1 3) ,



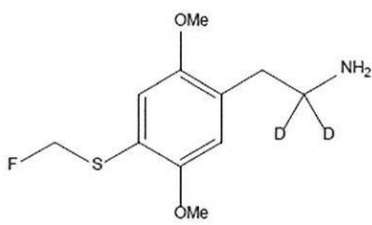
(I V - 1 4) ,



(I V - 1 5) ,



(I V - 1 6) ,



(I V - 1 7) ,

10

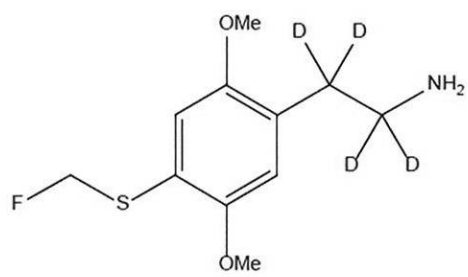
20

30

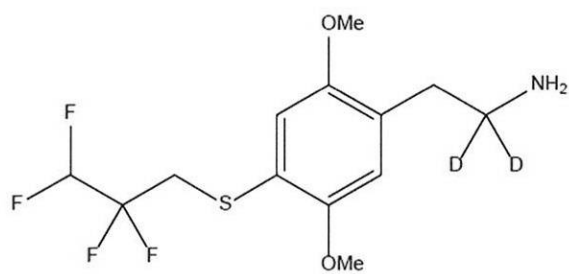
40

50

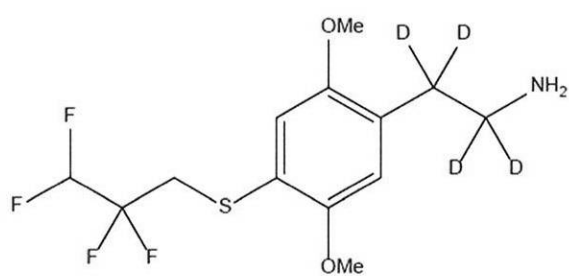
【化 2 4】



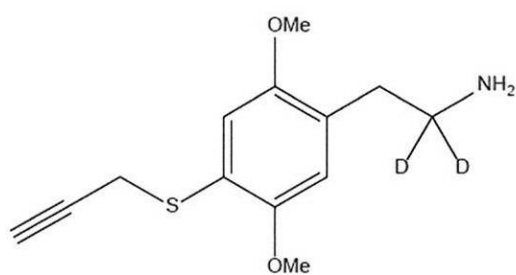
(IV-18),



(IV-19),



(IV-20),



(IV-21),

10

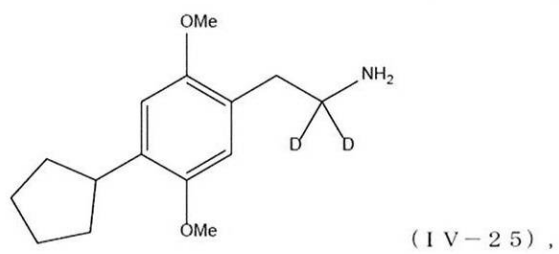
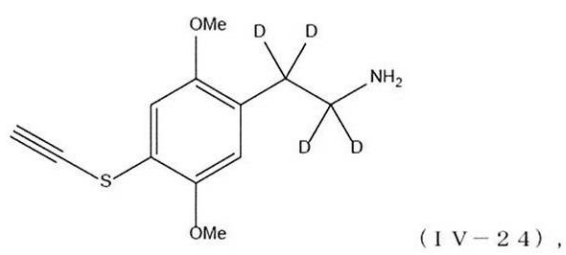
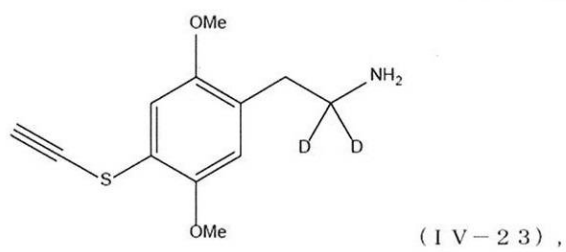
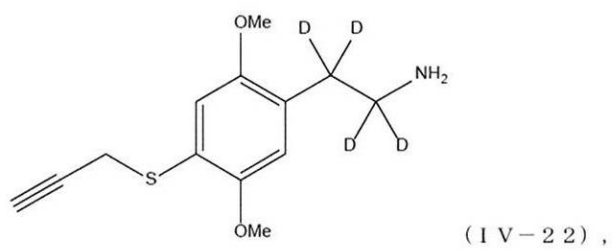
20

30

40

50

【化 2 5】



10

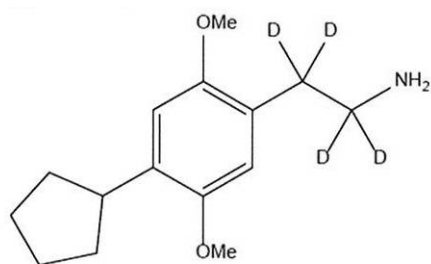
20

30

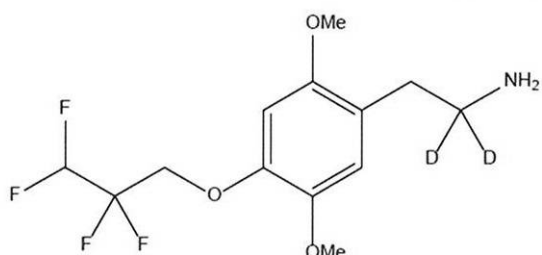
40

50

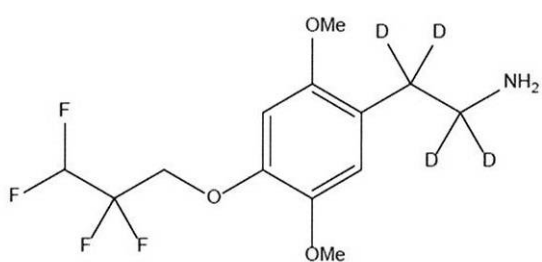
【化 2 6】



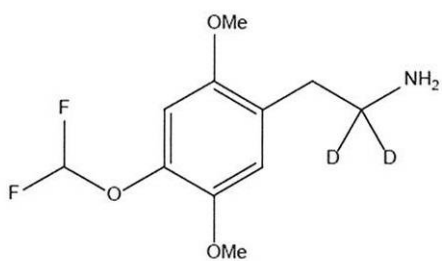
(I V - 2 6) ,



(I V - 2 7) ,



(I V - 2 8) ,



(I V - 2 9) ,

10

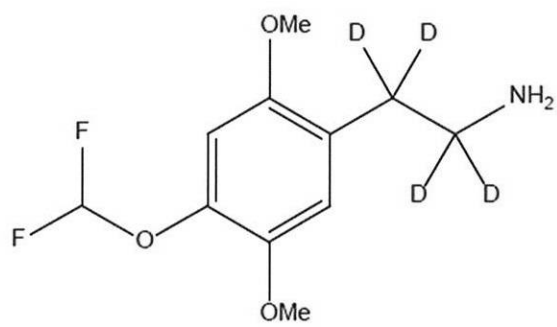
20

30

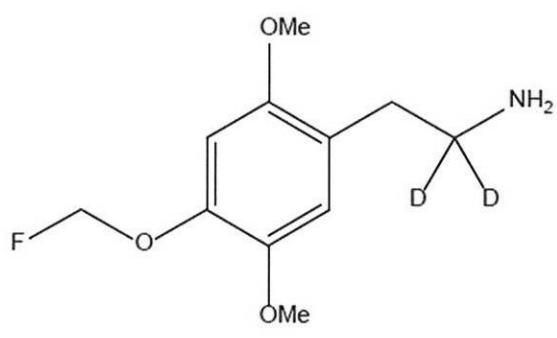
40

50

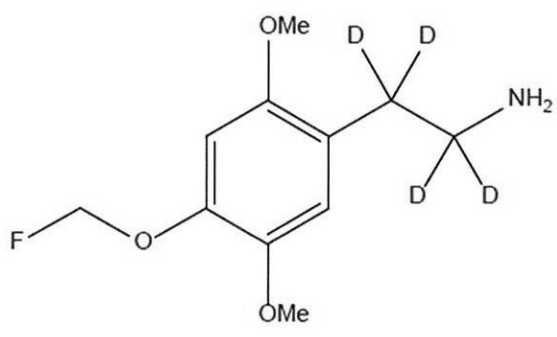
【化 2 7】



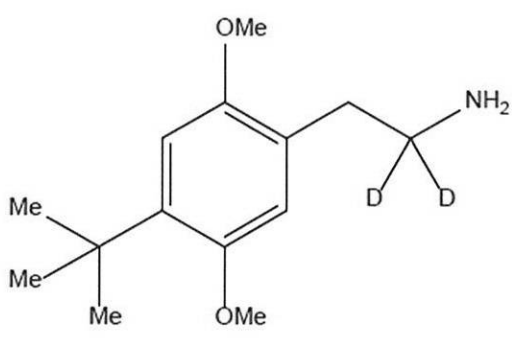
10



20



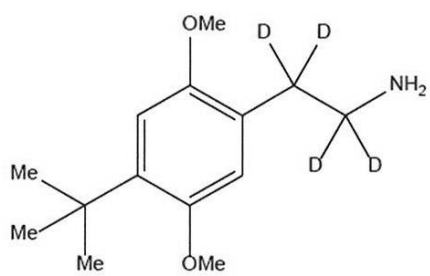
30



40

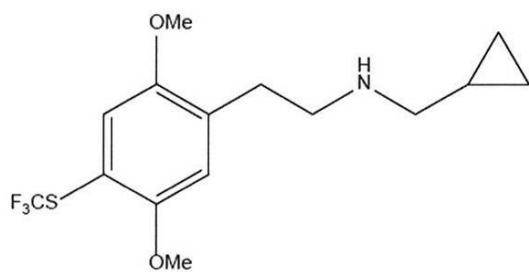
50

【化 2 8】



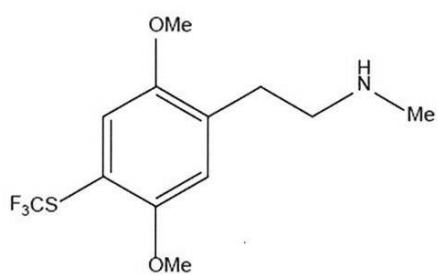
(I V - 3 4) ,

10



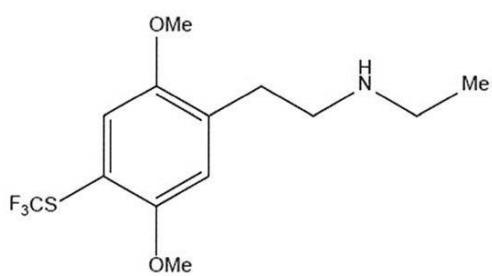
(V - 1) ,

20



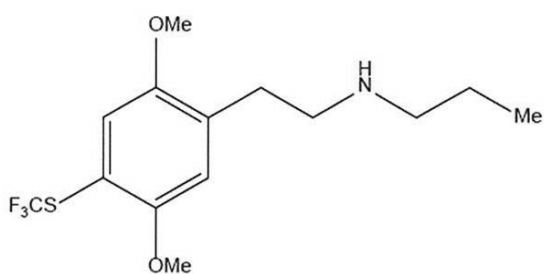
(V - 2) ,

30



(V - 3) ,

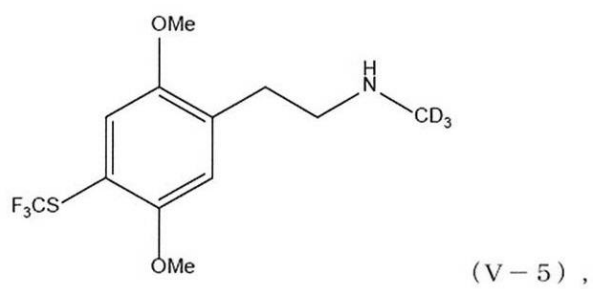
40



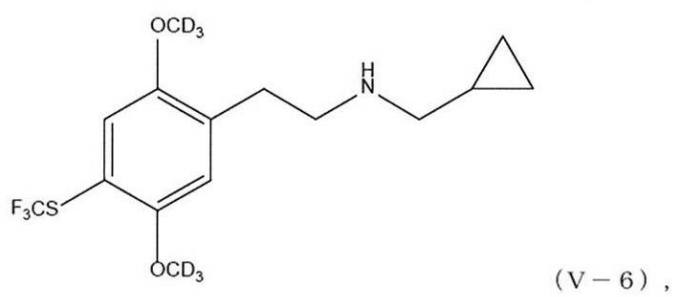
(V - 4) ,

50

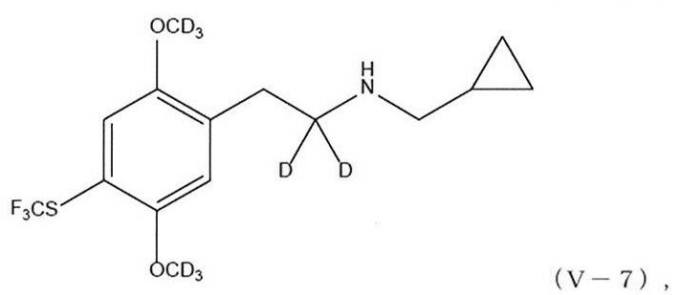
【化 2 9】



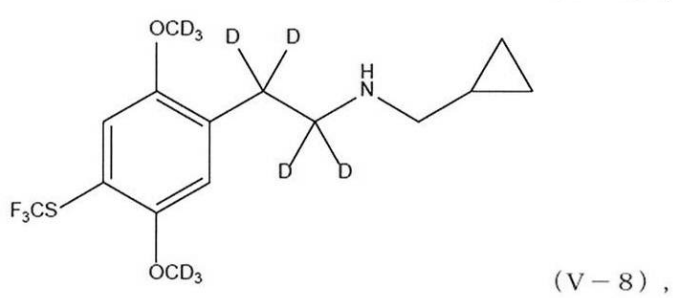
10



20



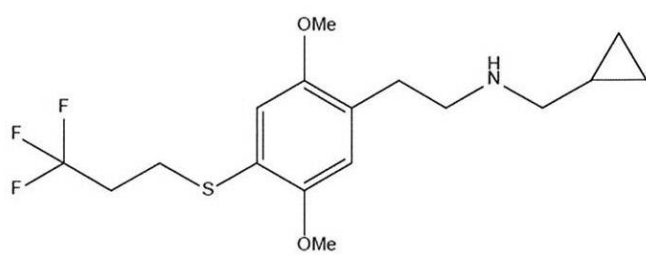
30



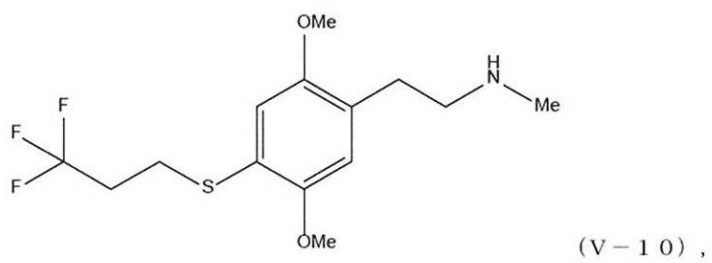
40

50

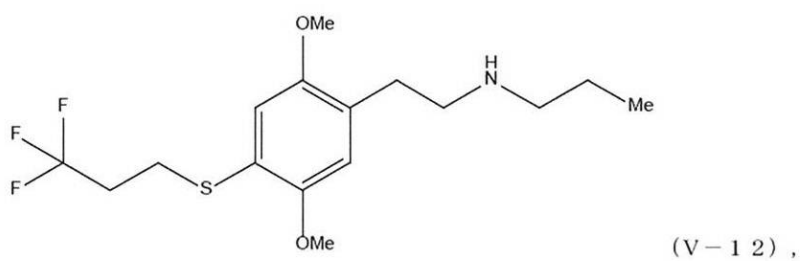
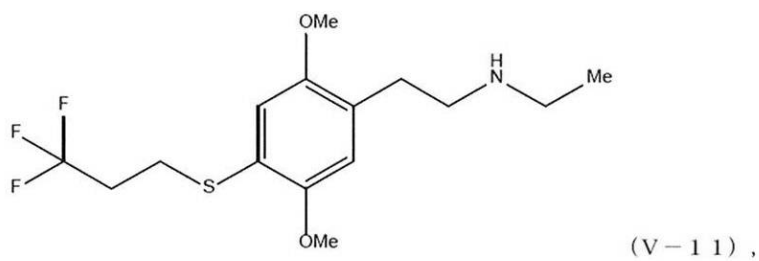
【化 3 0】



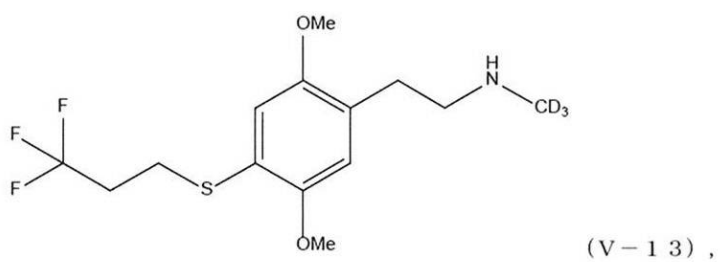
10



20



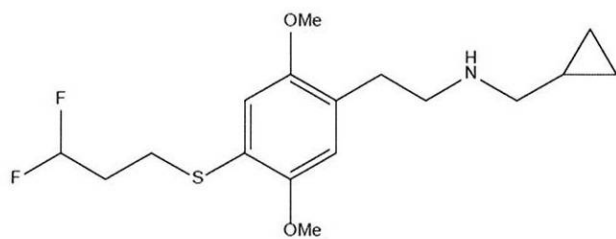
30



40

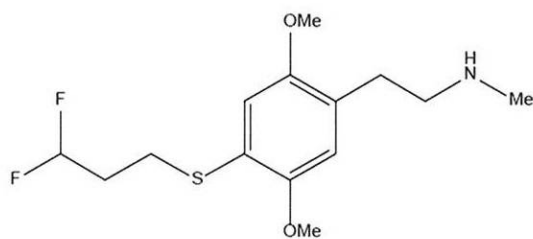
50

【化 3 1】



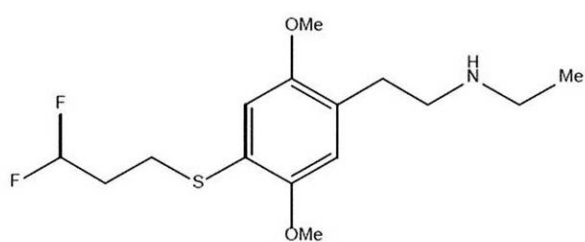
(V-14) ,

10

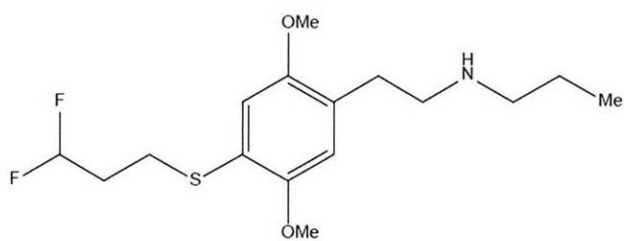


(V-15) ,

20

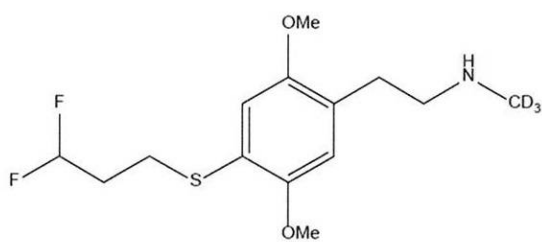


(V-16) ,



(V-17) ,

30

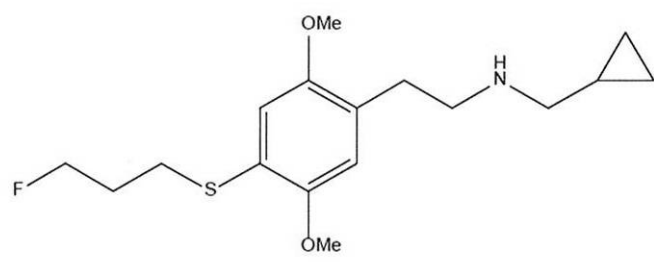


(V-18) ,

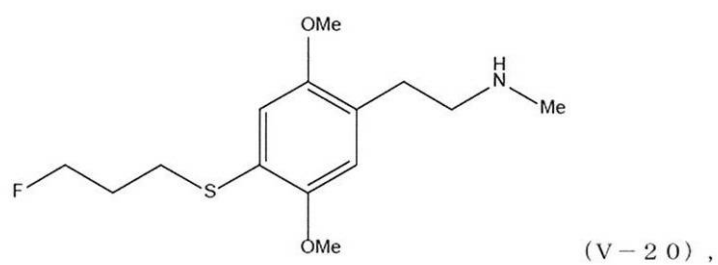
40

50

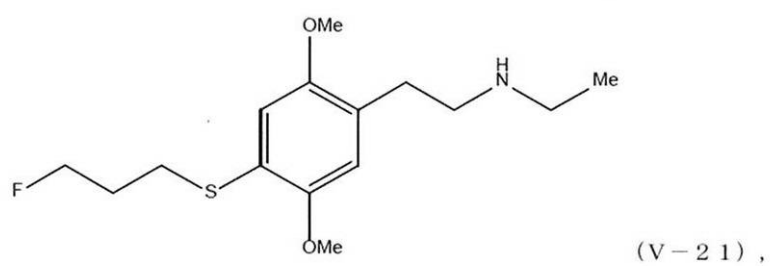
【化 3 2】



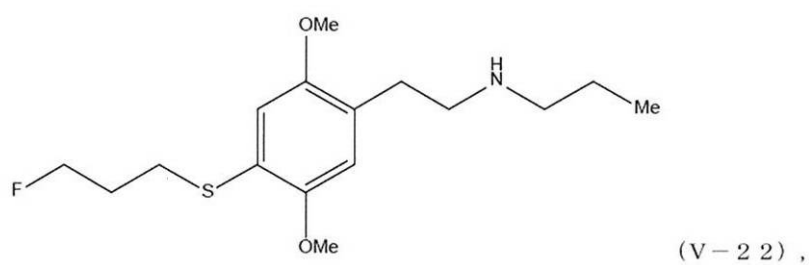
10



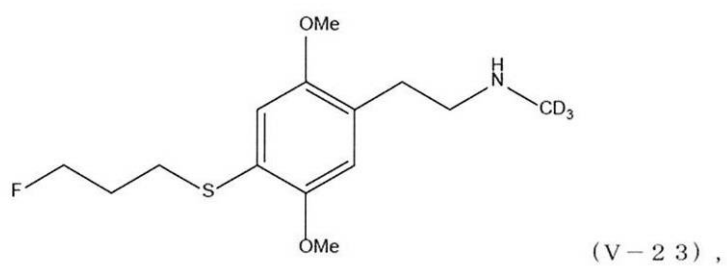
20



30

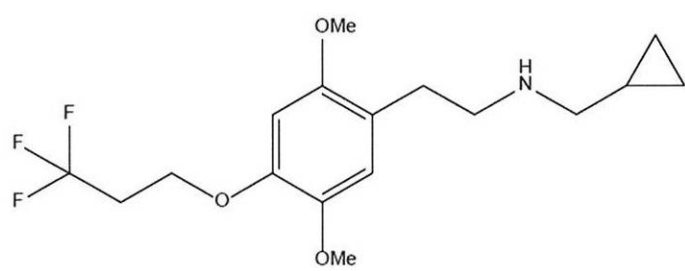


40



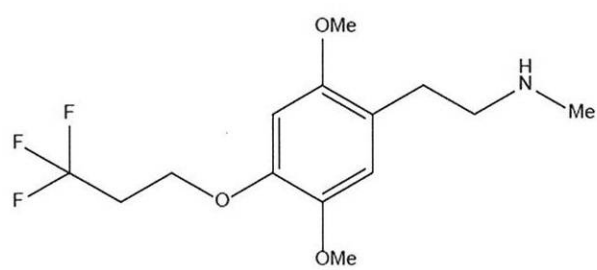
50

【化 3 3】



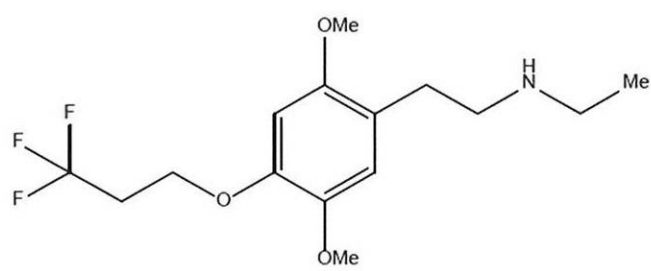
(V-24) ,

10



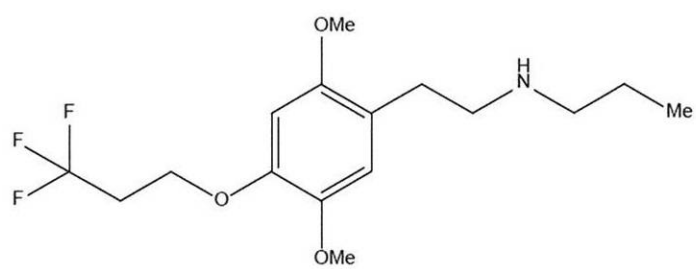
(V-25) ,

20



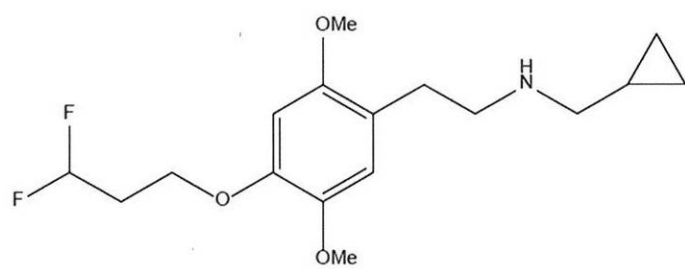
(V-26) ,

30



(V-27) ,

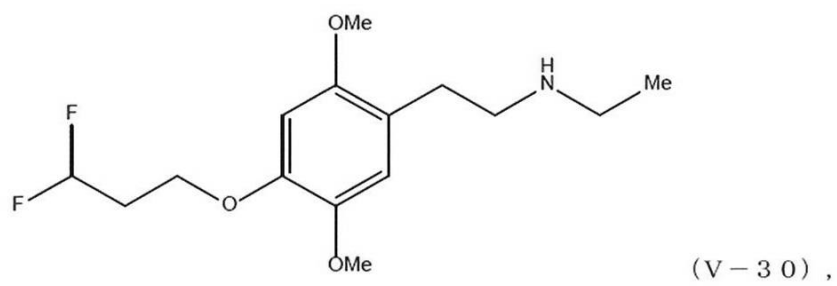
40



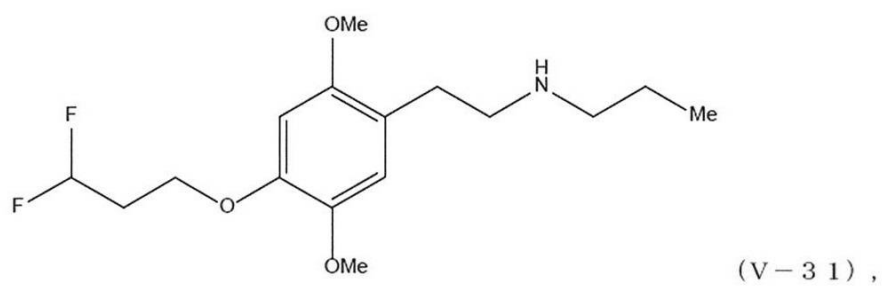
(V-28) ,

50

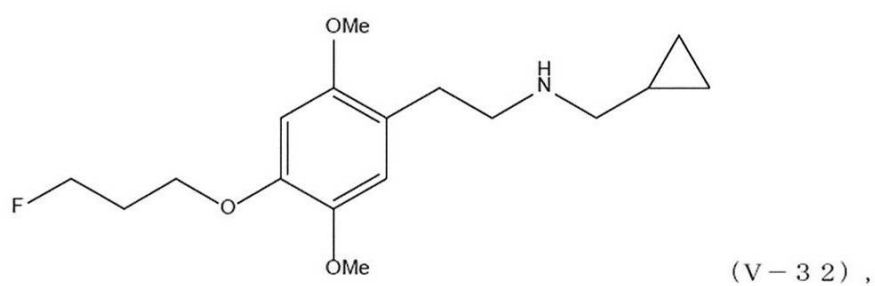
【化 3 4】



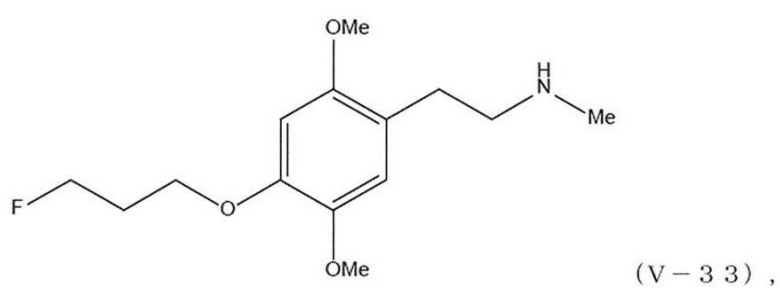
10



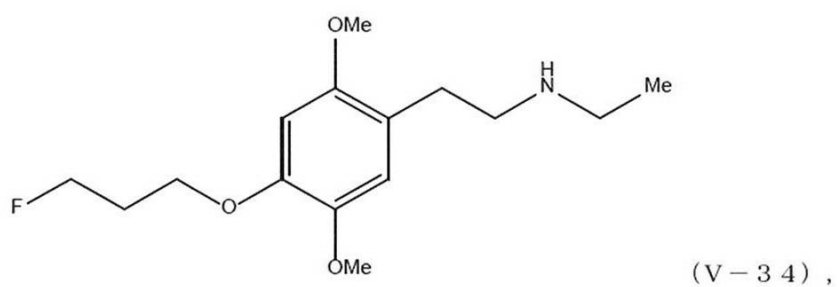
20



30

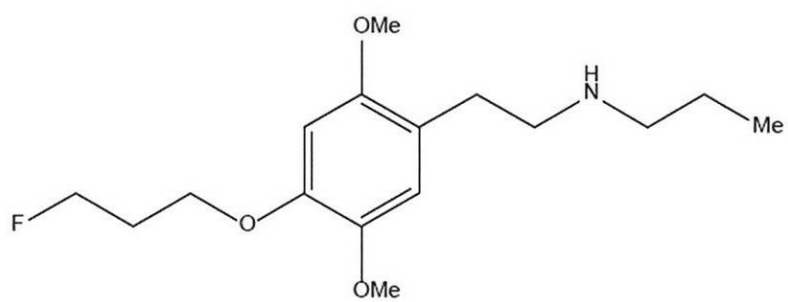


40



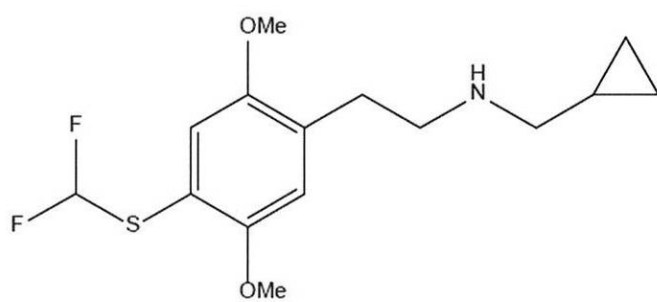
50

【化 3 5】



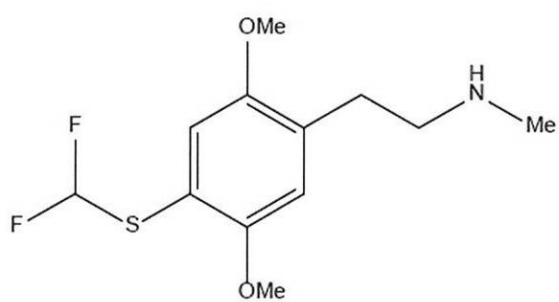
(V-35)

10



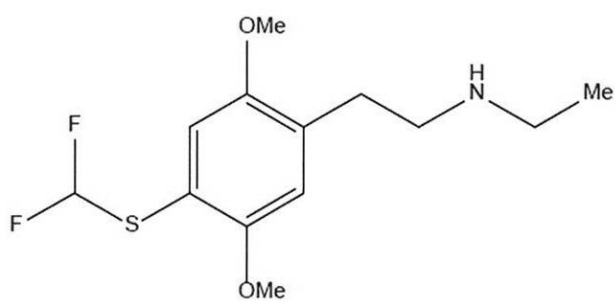
(V-36),

20



(V-37),

30

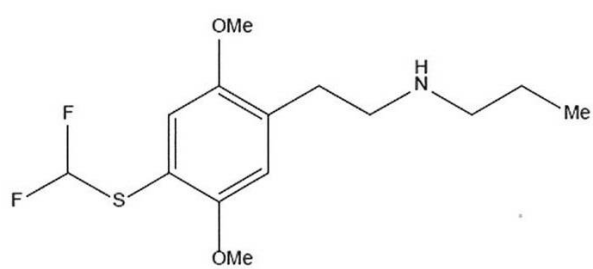


(V-38),

40

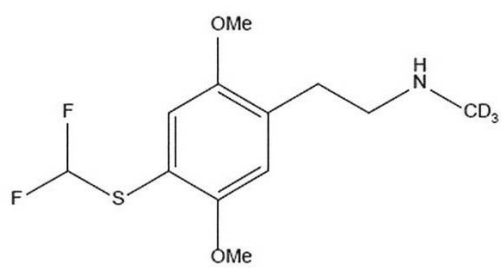
50

【化 3 6】



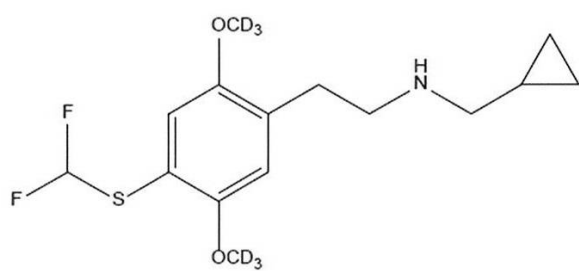
(V-39) ,

10



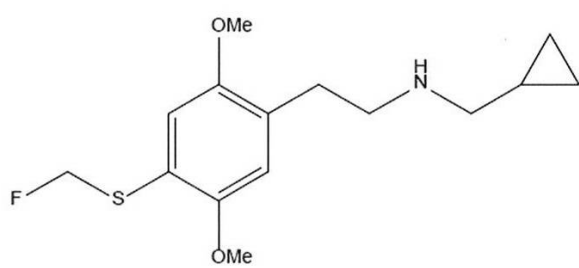
(V-40) ,

20



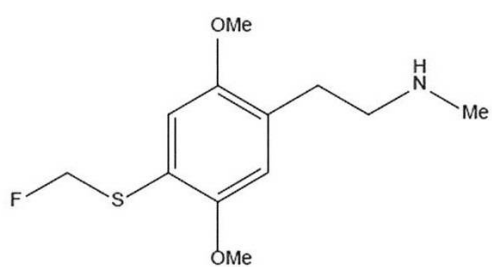
(V-41) ,

30



(V-42) ,

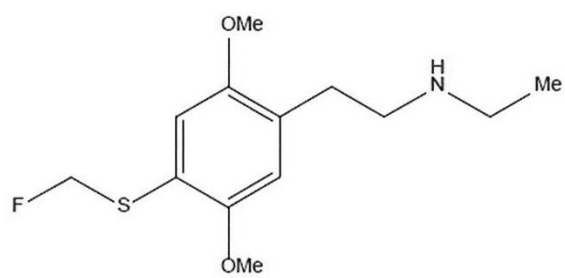
40



(V-43) ,

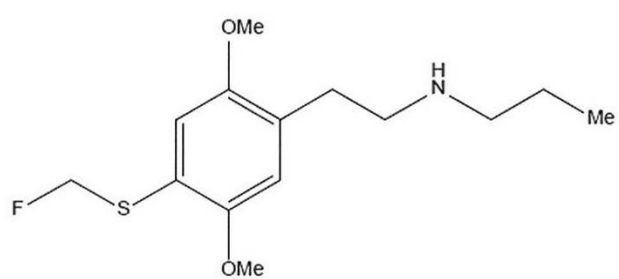
50

【化 3 7】



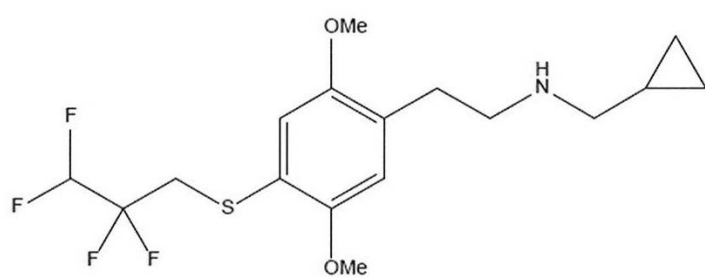
(V-44) ,

10



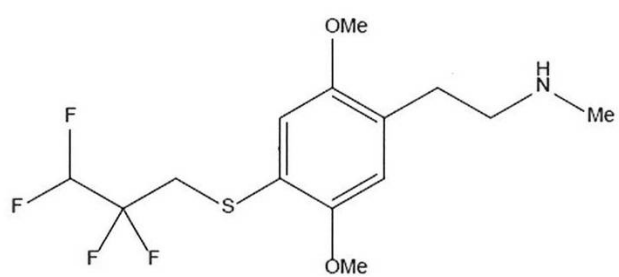
(V-45) ,

20



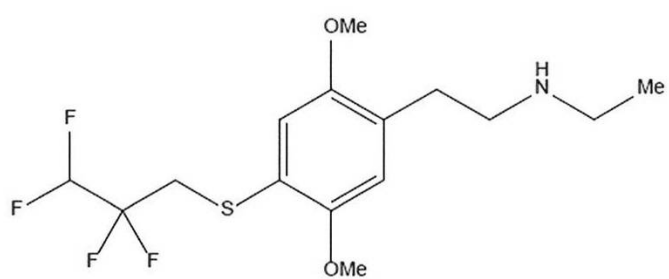
(V-46) ,

30



(V-47) ,

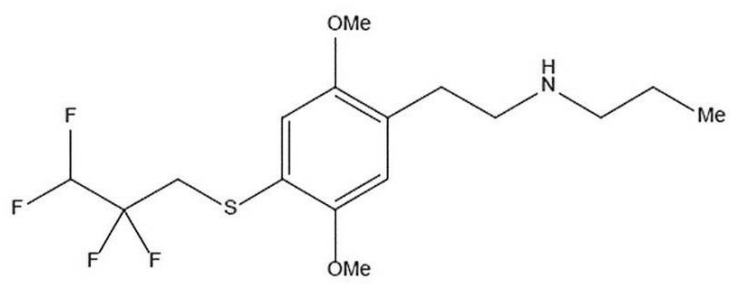
40



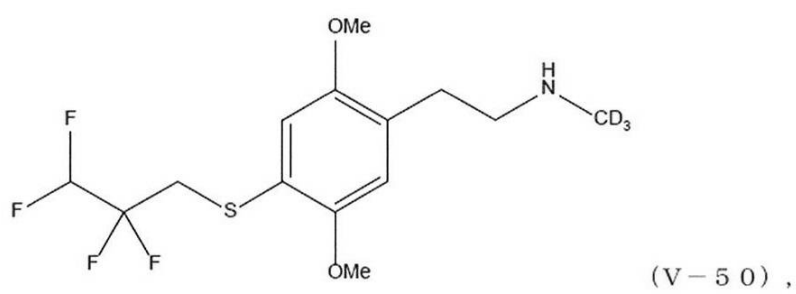
(V-48) ,

50

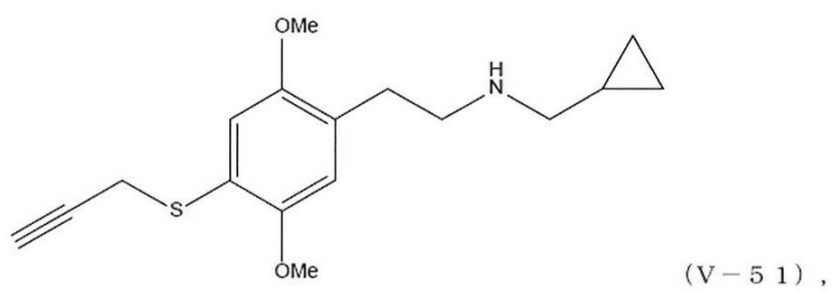
【化 3 8】



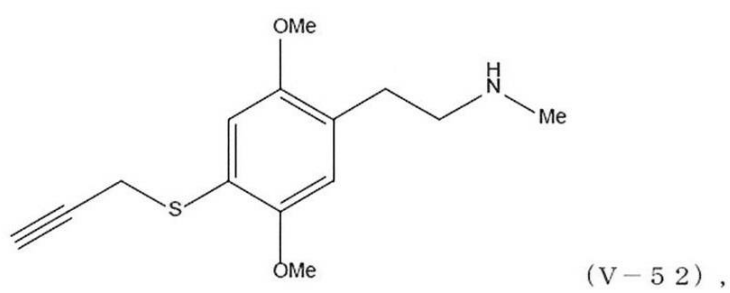
10



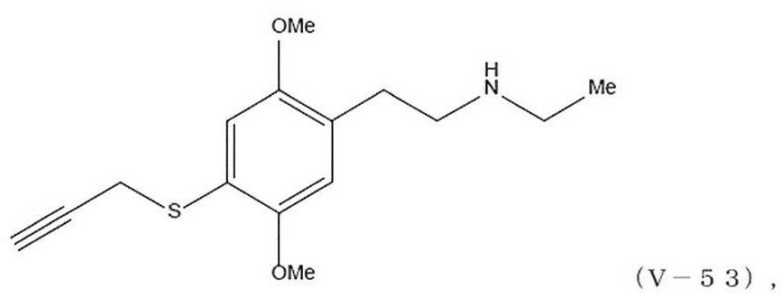
20



30

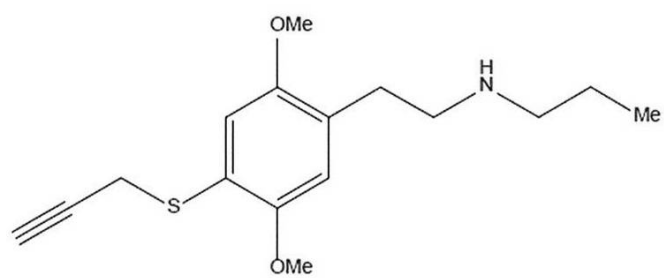


40



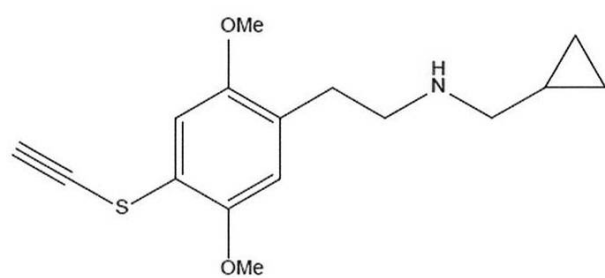
50

【化 3 9】



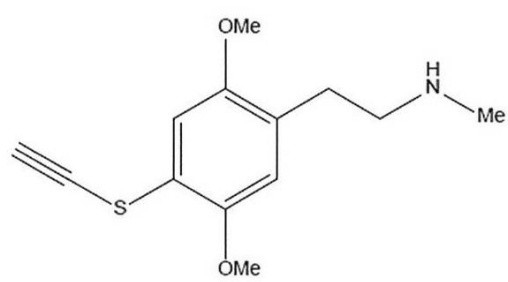
(V-54) ,

10



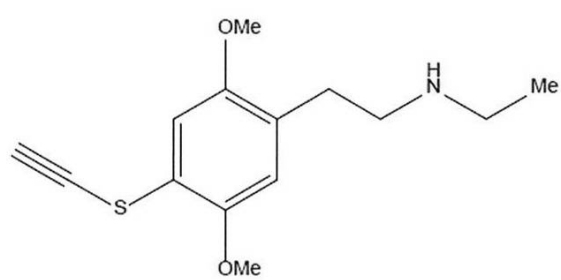
(V-55) ,

20



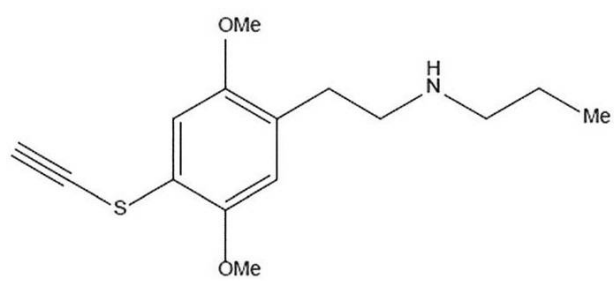
(V-56) ,

30



(V-57) ,

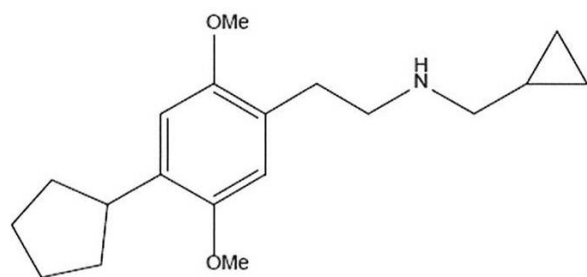
40



(V-58) ,

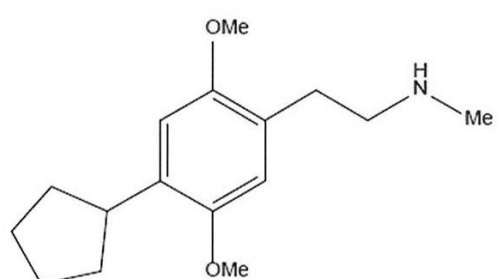
50

【化 40】



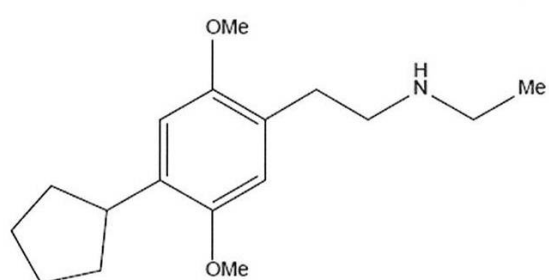
(V-59) ,

10



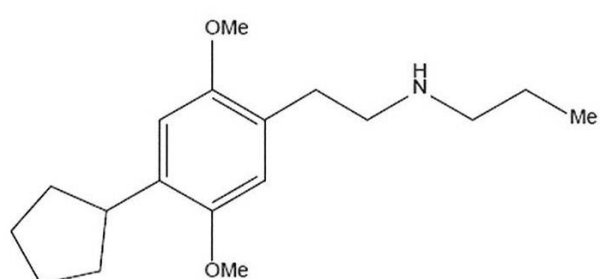
(V-60) ,

20



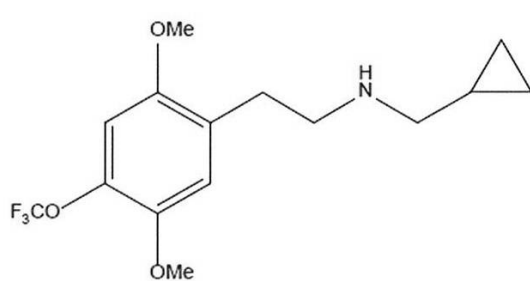
(V-61) ,

30



(V-62) ,

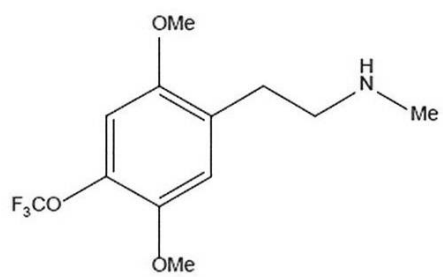
40



(V-63) ,

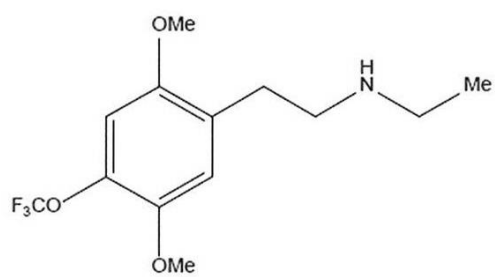
50

【化 4 1】



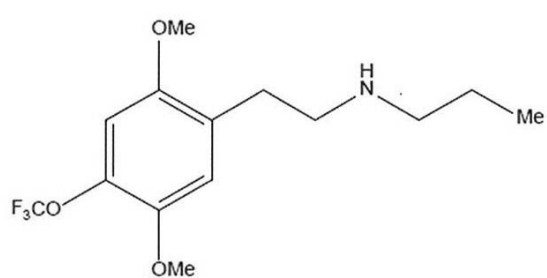
(V-64) ,

10



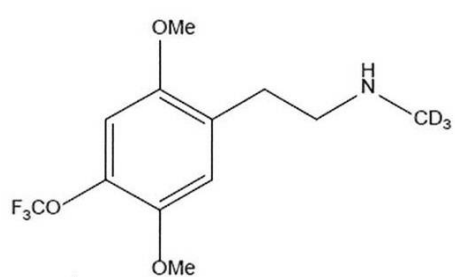
(V-65) ,

20



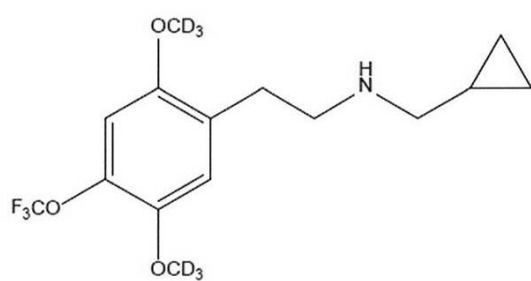
(V-66) ,

30



(V-67) ,

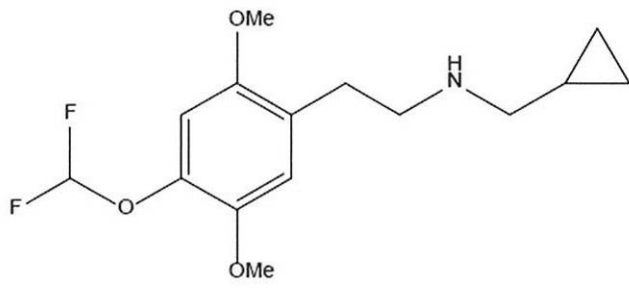
40



(V-68) ,

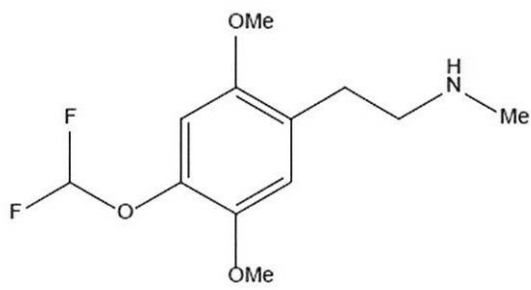
50

【化 4 2】



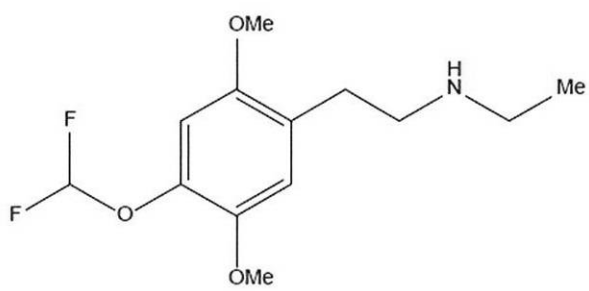
(V-69) ,

10



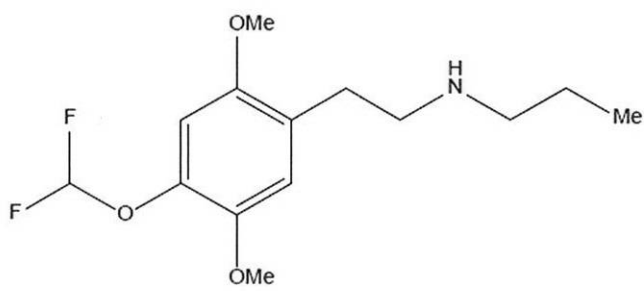
(V-70) ,

20



(V-71) ,

30

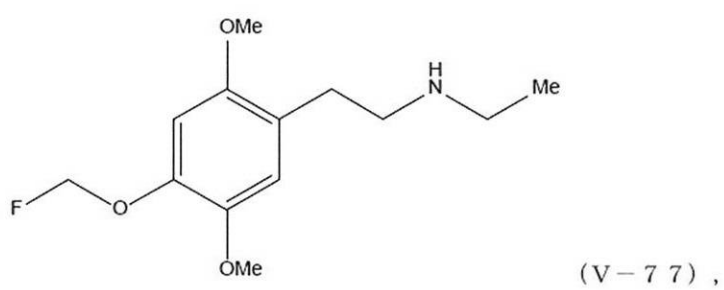
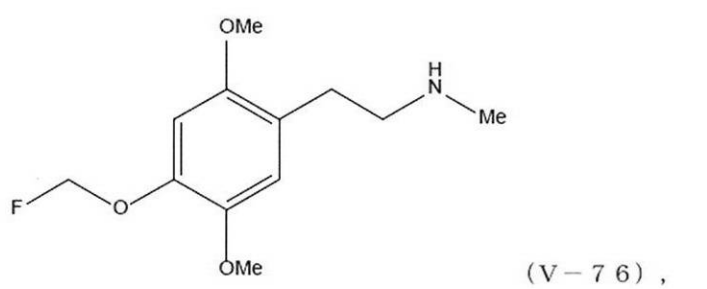
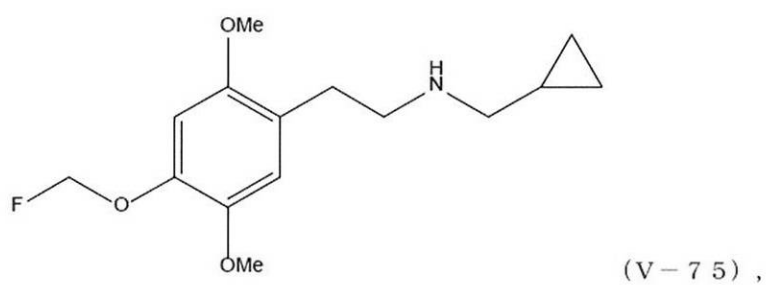
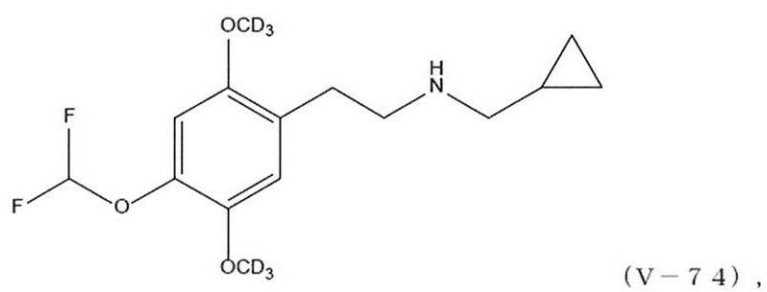
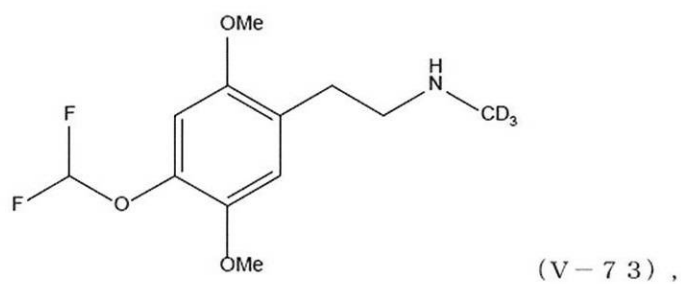


(V-72) ,

40

50

【化 4 3】



10

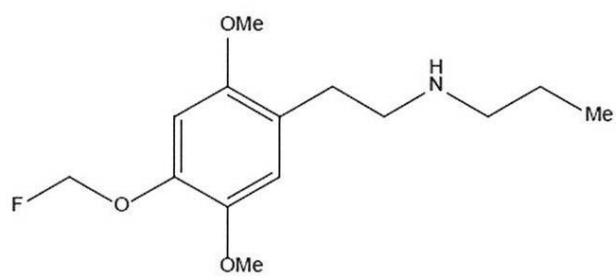
20

30

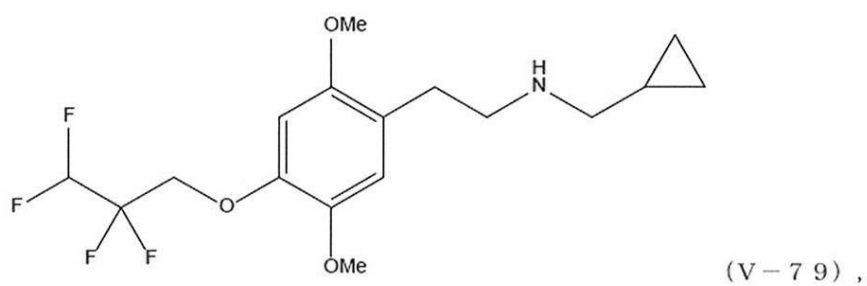
40

50

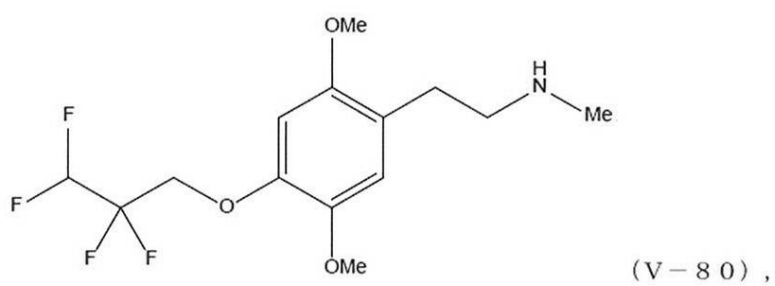
【化 4 4】



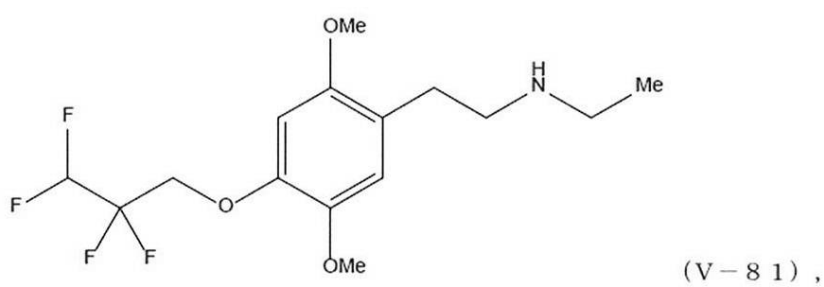
10



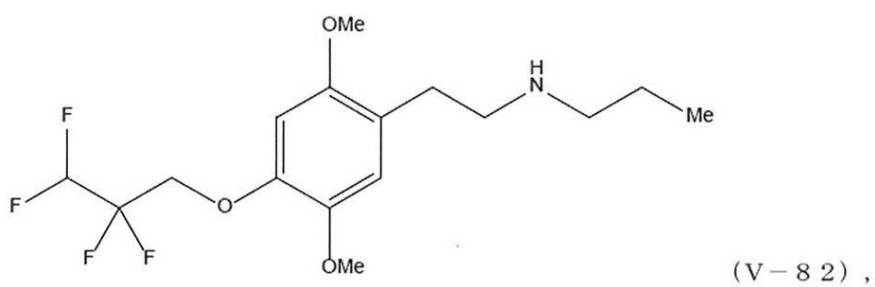
20



30

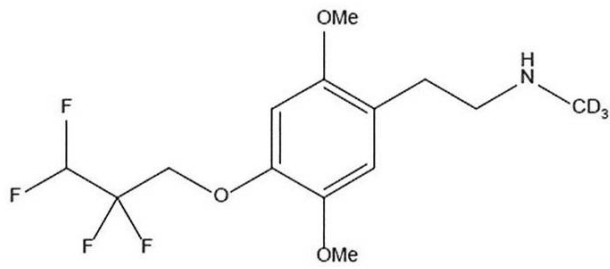


40

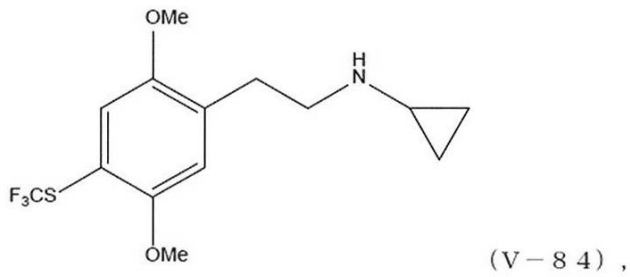


50

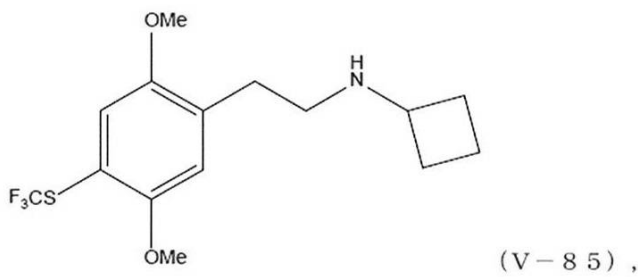
【化 4 5】



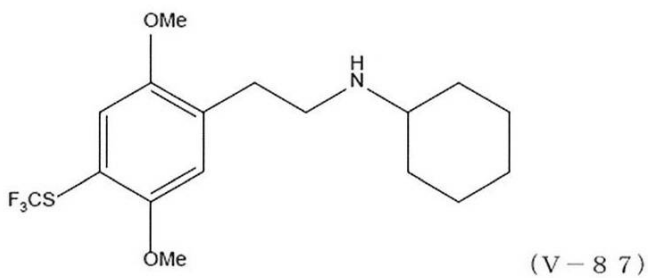
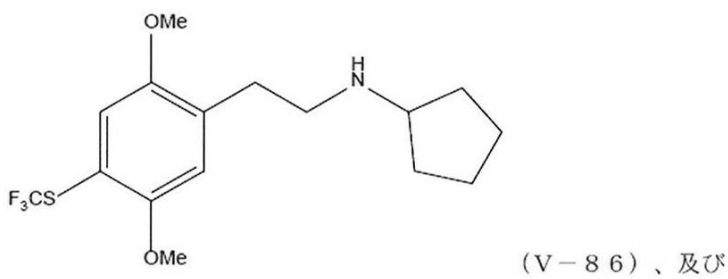
10



20



30



40

からなる群から選択される、(1)～(17)のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ。

(19) 化合物が、セロトニン5-HT₂受容体のアゴニストである、(1)～(18)のいずれか1つに記載の化合物。

(20) 化合物が、セロトニン5-HT_{2A}受容体のアゴニストである、(1)～(19)のいずれか1つに記載の化合物。

(21) (1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

(22) 化合物が、医薬組成物中に存在する化合物のアイソトポログの総重量に基づい

50

て、少なくとも50重量%の純度で医薬組成物中に存在する、(21)に記載の医薬組成物。

(23) 重水素を有する化合物中の任意の位置が、少なくとも50原子%の最小重水素組み込みを重水素化の部位で有する、(21)又は(22)に記載の医薬組成物。

(24) 化合物の他のアイソトポログを実質的に含まない、(21)～(23)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(25) 経口投与のために製剤化される、(21)～(24)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(26) 吸入を介した投与のために製剤化される、(21)～(24)のいずれか1つに記載の医薬組成物。

(27) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

治療有効量の(1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物を対象に投与することを含む、方法。

(28) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害が、神経精神医学的疾患若しくは障害又は炎症性疾患若しくは障害である、(27)に記載の方法。

(29) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害が、中枢神経系(CNS)障害である、(27)に記載の方法。

(30) 中枢神経系(CNS)障害が、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、大うつ病性障害(MDD)、治療抵抗性うつ病(TRD)、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害(NSSID)、双極性障害及び関連障害、気分循環性障害、強迫性障害(OCD)、全般性不安障害(GAD)、社会不安障害、アルコール使用障害を含む物質使用障害、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害(ADHD)、疼痛、アフタナジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満からなる群から選択される、(29)に記載の方法。

(31) 中枢神経系(CNS)障害が、疼痛である、(29)に記載の方法。

(32) 中枢神経系(CNS)障害が、性的機能不全である、(29)に記載の方法。

(33) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害が、自律神経系(ANS)障害である、(27)に記載の方法。

(34) 自律神経系(ANS)障害が、肺障害又は心血管障害である、(33)に記載の方法。

(35) 化合物が、経口、舌下、頬側、局所、注射を介して、又は吸入を介して投与される、(27)～(34)のいずれか1つに記載の方法。

(36) (1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物、及びポリマーを含む、単層経口投与錠剤組成物。

(37) 組成物が、最大持続放出に適合されている、(36)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(38) 錠剤組成物が、(i) 水不溶性中性荷電非イオン性マトリクス、(ii) 1つ以上の負荷電基を担持するポリマー、及び(iii) 化合物の組み合わせを含む、(36)又は(37)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(39) 水不溶性中性荷電非イオン性マトリクスが、セルロース系ポリマー単独、又はデンプン、ワックス、中性ゴム、ポリメタクリレート、PVA、PVA/PVPブレンド、及びそれらの混合物からなる群から選択される成分と混合することにより強化されたセルロース系ポリマーから選択される、(38)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(40) セルロース系ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である、(39)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(41) 1つ以上の負荷電基を担持するポリマーが、ポリアクリル酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリメタクリレートカルボキシレート、カチオン交換樹脂、粘土、ゼオラ

10

20

30

40

50

イト、ヒアルロン酸、アニオン性ゴム、それらの塩、及びそれらの混合からなる群から選択される、(38)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(42) アニオン性ゴムが、天然の材料及び半合成材料からなる群から選択される、(41)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(43) 天然の材料が、アルギン酸、ペクチン、キサンタンゴム、カラギーナン、ローカストビーンゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、グアーゴム、及びトラガカントゴムからなる群から選択される、(42)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(44) 半合成材料が、カルボキシメチルキチン及びセルロースゴムからなる群から選択される、(42)又は(43)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(45) 疼痛の治療のための、治療有効量の化合物を含む、(36)～(44)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物。

(46) 脳損傷の治療のための、治療有効量の化合物を含む、(36)～(44)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物。

(47) うつ病の治療のための、治療有効量の化合物を含む、(36)～(44)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物。

(48) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害の治療に使用するための、治療有効量の化合物を含む、(36)～(44)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物。

(49) 疾患又は障害が、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、大うつ病性障害(MDD)、治療抵抗性うつ病(TRD)、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害(NSSID)、双極性障害及び関連障害(双極I型障害、双極II型障害を含む)、気分循環性障害、強迫性障害(OCD)、全般性不安障害(GAD)、社会不安障害、物質使用障害(アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む)、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害(ADHD)、疼痛及び神経障害性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満からなる群から選択される中枢神経系(CNS)障害である、(48)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(50) 疾患又は障害が、自律神経系(ANS)の状態である、(48)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(51) 疾患又は障害が、肺障害である、(48)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(52) 疾患又は障害が、心血管障害である、(48)に記載の単層経口投与錠剤組成物。

(53) 組成物が、10～500 ng/mlの範囲の血漿中の化合物の複合濃度を達成し、放出期間の間、この濃度を維持する、(36)～(52)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物。

(54) ポリマーが、1つ以上の負荷電基を含む、(36)～(53)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物。

(55) (1)～(20)に記載の化合物、及びポリマーを含む、経口投与のために製剤化された、錠剤組成物。

(56) ポリマーが、1つ以上の負荷電基を含む、(55)に記載の錠剤組成物。

(57) ポリマーが、1つ以上の酸基を含む、(55)に記載の錠剤組成物。

(58) ポリマーが、水不溶性中性荷電非イオン性マトリクスを含む、(55)～(57)のいずれか1つに記載の錠剤組成物。

(59) 水不溶性中性荷電非イオン性マトリクスが、セルロース系ポリマー単独、又はデンプン、ワックス、中性ゴム、ポリメタクリレート、PVA、PVA/PVPブレンド、及びそれらの混合物からなる群から選択される成分と混合することにより強化されたセルロース系ポリマーから選択される、(58)に記載の錠剤組成物。

(60) セルロース系ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)

10

20

30

40

50

である、(59)に記載の錠剤組成物。

(61) 1) (36)～(54)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物、及び2)疼痛の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。

(62) ポリマーが、1つ以上の負荷電基を含む、(61)に記載のキット。

(63) 1) (36)～(54)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物、及び2)脳損傷の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。

(64) ポリマーが、1つ以上の負荷電基を含む、(63)に記載のキット。

(65) 1) (36)～(54)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物、及び2)うつ病の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。

(66) ポリマーが、1つ以上の負荷電基を含む、(65)に記載のキット。

(67) 1) (36)～(54)のいずれか1つに記載の単層経口投与錠剤組成物、及び2)セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害の治療における使用のための説明書を含む、対象の治療のためのキット。

(68) ポリマーが、1つ以上の負荷電基を含む、(67)に記載のキット。

(69) (1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物をそれを必要とする対象に送達する方法であって、吸入を介してミストの液相中に溶解された化合物を投与することを含む、方法。

(70) 化合物が、対象の中枢神経系に送達される、(69)に記載の方法。

(71) 化合物が、空気、酸素、又はヘリウム及び酸素の混合物で送達される、(69)又は(70)に記載の方法。

(72) 化合物が、ヘリウム及び酸素の混合物で送達される、(69)～(71)のいずれか1つに記載の方法。

(73) ヘリウム及び酸素の混合物が、約50℃～約60℃に加熱される、(72)に記載の方法。

(74) ヘリウムが、約50～90%で、ヘリウム及び酸素の混合物中に存在し、酸素が、約10～50%で、ヘリウム及び酸素の混合物中に存在する、(72)又は(73)に記載の方法。

(75) ヘリウム及び酸素の混合物並びに化合物の投与前に、前治療吸入療法を投与することを更に含む、(72)～(74)のいずれか1つに記載の方法。

(76) 前治療が、対象に、約90℃～約120℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物を、吸入を介して投与することを含む、(75)に記載の方法。

(77) (i) 対象に、約90℃～約120℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物を、吸入を介して投与することと、(ii) 約50℃～約60℃に加熱されたヘリウム及び酸素と、化合物とを含むミストを、対象に吸入を介して投与することと、を更に含む、(69)～(76)に記載の方法。

(78) ステップ(i)及び(ii)を、少なくとも1回繰り返すことを更に含む、(77)に記載の方法。

(79) 化合物が、対象の中枢神経系に送達され、経口送達と比較して、薬剤の生物学的利用能の少なくとも25%の改善、経口送達と比較して、C_{max}の少なくとも25%の増加、経口送達と比較して、T_{max}の少なくとも50%の減少、又はそれらの組み合わせを伴う、(69)～(78)のいずれか1つに記載の方法。

(80) 中枢神経系(CNS)障害又は心理的障害を治療する方法であって、吸入を介して、ミスト中に溶解された(1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物を投与することを含む、方法。

(81) 化合物が、空気、酸素、又はヘリウム及び酸素の混合物で送達される、(80)に記載の方法。

(82) 化合物が、ヘリウム及び酸素の混合物で送達され、ヘリウム及び酸素の混合物が、対象に化合物を投与する前に、約50℃～約60℃に加熱される、(80)又は(81)に記載の方法。

(83) CNS障害が、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、大うつ病性障害(MD

10

20

30

40

50

D)、治療抵抗性うつ病 (TRD)、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害 (NSSID)、双極性障害及び関連障害 (双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害を含む)、気分循環性障害、強迫性障害 (OCD)、全般性不安障害 (GAD)、社会不安障害、物質使用障害 (アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む)、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、疼痛及び神経障害性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、又は肥満である、(80)～(82)のいずれか1つに記載の方法。

(84)(1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物を含む、経皮パッチ。

10

(85) 感圧接着層、裏打ち、及び剥離ライナーを更に含む、(84)に記載の経皮パッチ。

(86) 化合物が、感圧接着層全体に均一に分布されている、(85)に記載の経皮パッチ。

(87) 5mg～25mgの化合物を含む、(84)～(86)のいずれか1つに記載の経皮パッチ。

(88) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

(84)～(87)のいずれか1つに記載の経皮パッチを介して、治療有効量の化合物を対象に投与することを含む、方法。

20

(89) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害が、神経精神医学的疾患若しくは障害又は炎症性疾患若しくは障害である、(88)に記載の方法。

(90) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害が、中枢神経系 (CNS) 障害である、(88)に記載の方法。

(91) 中枢神経系 (CNS) 障害が、心的外傷後ストレス障害 (PTSD)、大うつ病性障害 (MDD)、治療抵抗性うつ病 (TRD)、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害 (NSSID)、双極性障害及び関連障害、気分循環性障害、強迫性障害 (OCD)、全般性不安障害 (GAD)、社会不安障害、物質使用障害、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満からなる群から選択される、(90)に記載の方法。

30

(92) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害が、自律神経系 (ANS) 障害である、(88)に記載の方法。

(93) 自律神経系 (ANS) 障害が、肺障害又は心血管障害である、(92)に記載の方法。

(94) 5mg～25mgの化合物が、4～72時間の期間にわたって対象に投与される、(88)～(93)のいずれか1つに記載の方法。

(95) セロトニン作動性であるが幻覚を生じさせない濃度の化合物が投与される、(88)～(94)のいずれか1つに記載の方法。

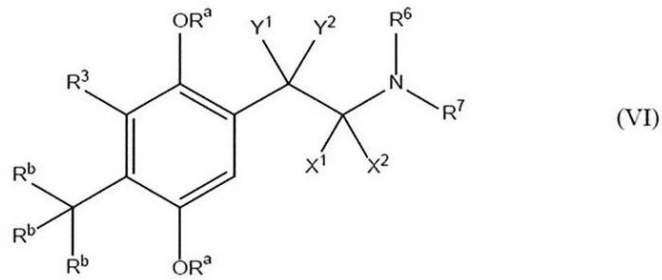
40

(96) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

対象に、自動注射装置を介して、治療有効量の(1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物を経皮、皮下、又は筋肉内に投与することを含む、方法。

(97) 式 (VI) の構造を有する化合物、

【化 4 6】



又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであつて、

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^3 が、水素又は重水素であり、

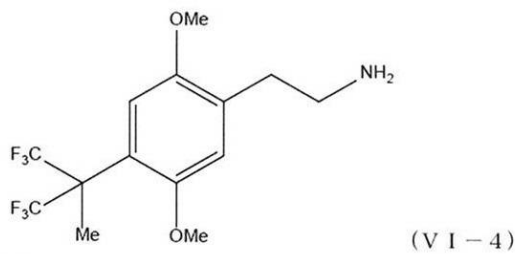
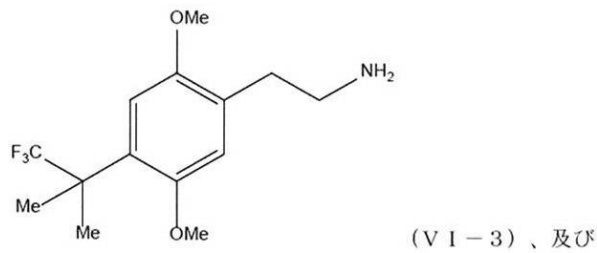
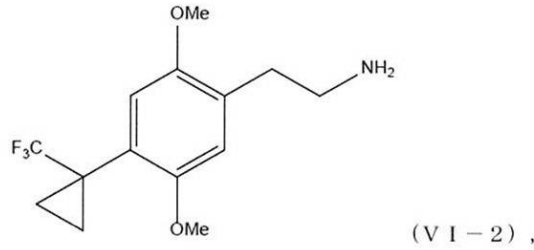
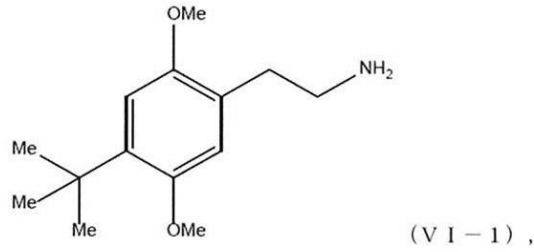
R^6 及び R^7 が独立して、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^b が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_2$ アルキルであるか、あるいは代替的に、2つの R^b が、それらに結合する炭素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換シクロアルキルを形成する、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

(9 8)

【化 4 7】



からなる群から選択される、(97)に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ。

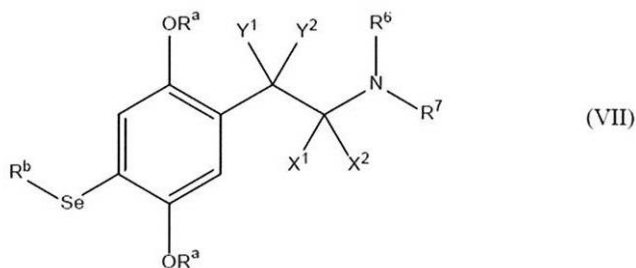
(99) (97) 又は (98) に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

(100) セロトニン 5-HT₂ 受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

治療有効量の (97) 又は (98) に記載の化合物を対象に投与することを含む、方法。

(101) 式 (VII) の構造を有する化合物、

【化 4 8】



又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグであって、

式中、

X^1 及び X^2 が独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^6 が、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

R^7 が、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、

10

あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 が、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a が独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b が、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである、化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ。

(102)

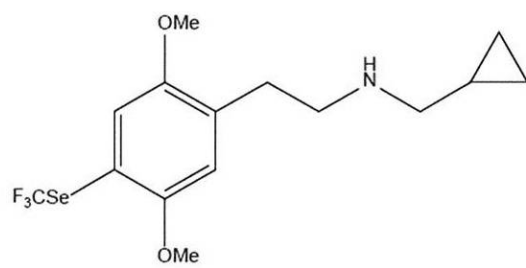
20

30

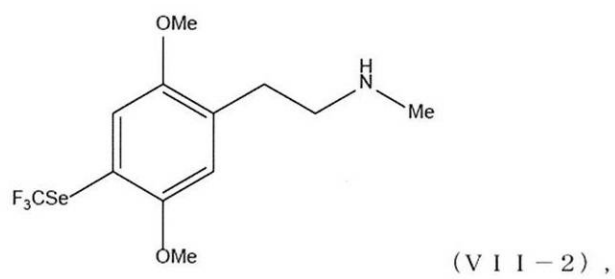
40

50

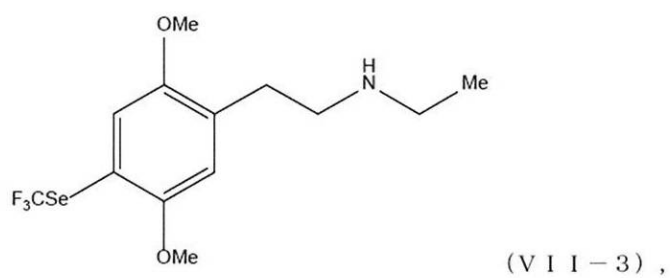
【化 4 9】



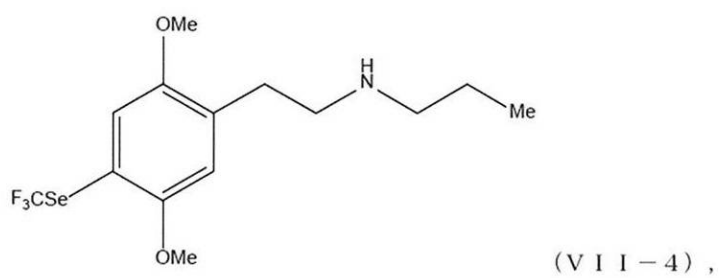
10



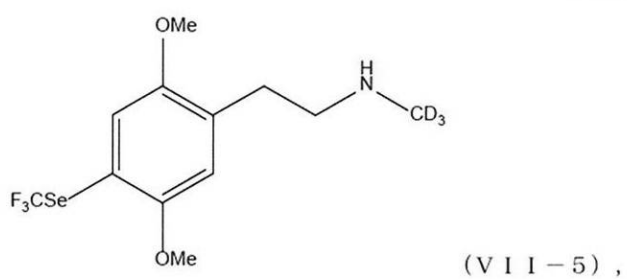
20



30

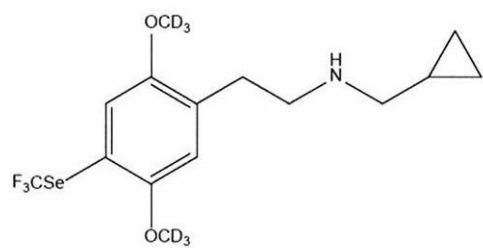


40

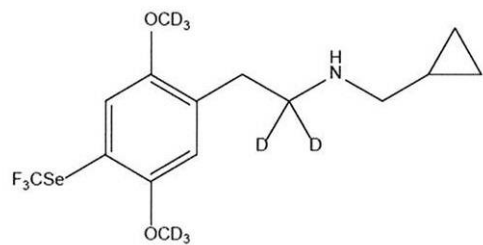


50

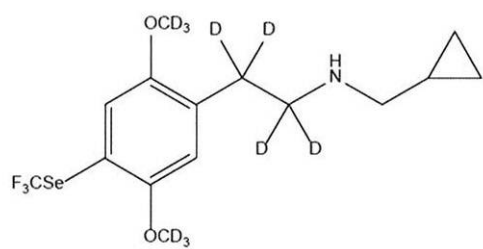
【化 5 0】



(V I I - 6) ,

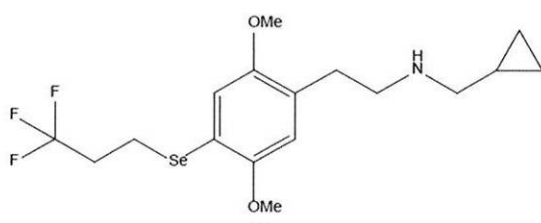


(V I I - 7) ,

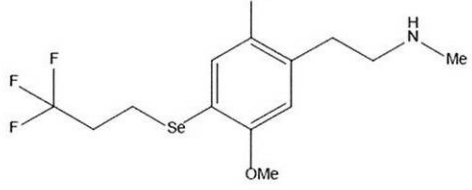


(V I I - 8) ,

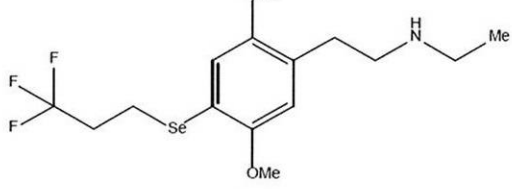
【化 5 1】



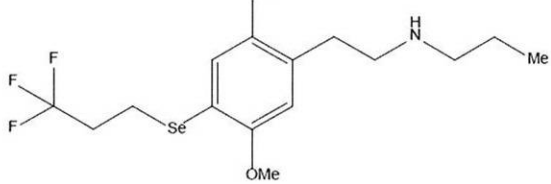
(V I I - 9) ,



(V I I - 1 0) ,



(V I I - 1 1) ,



(V I I - 1 2) ,

10

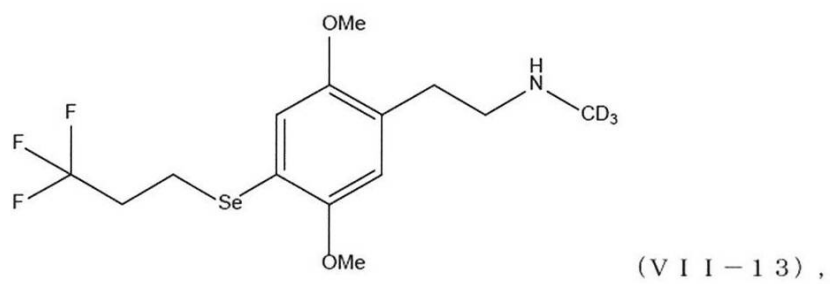
20

30

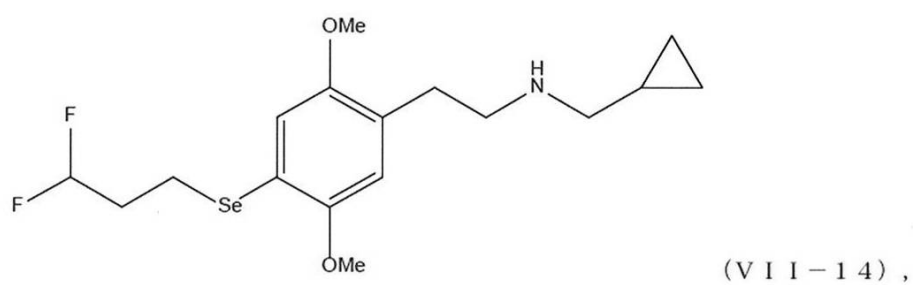
40

50

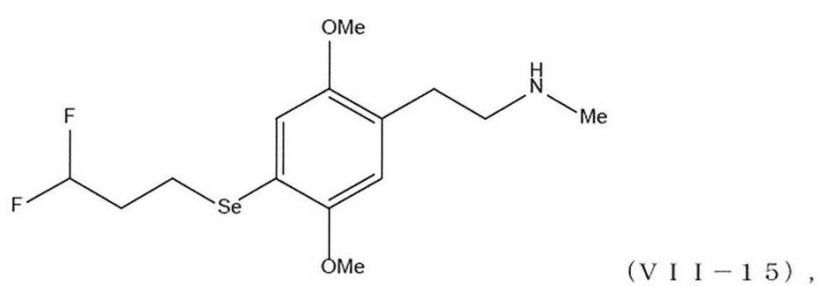
【化 5 2】



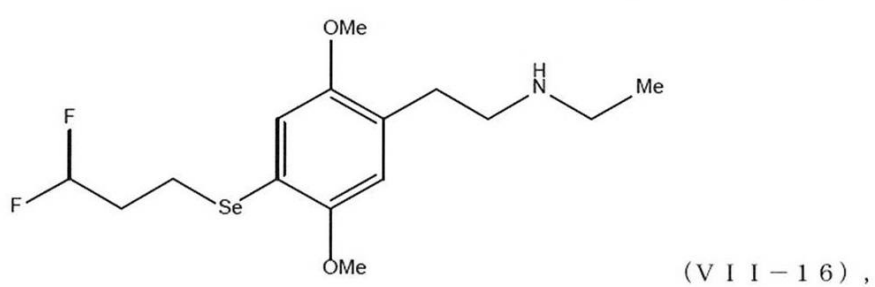
10



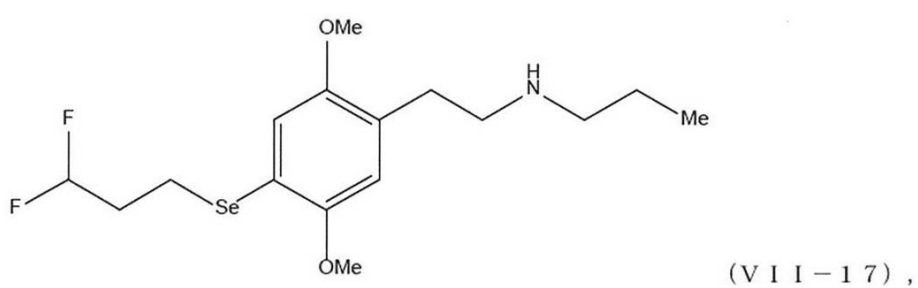
20



30

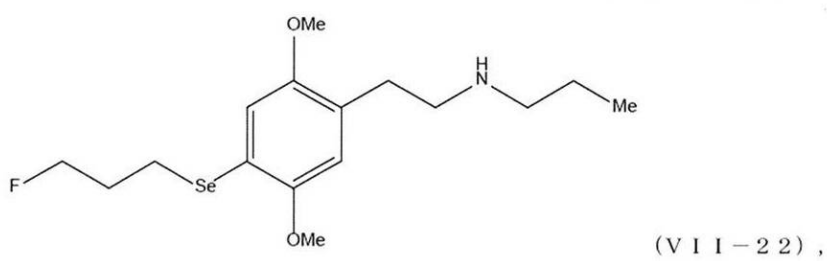
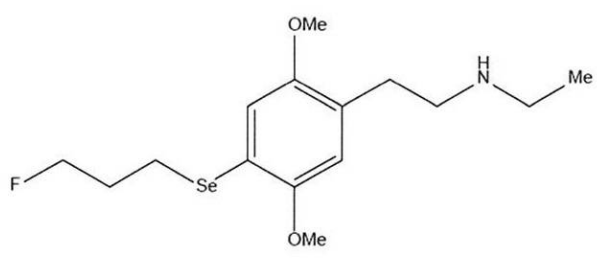
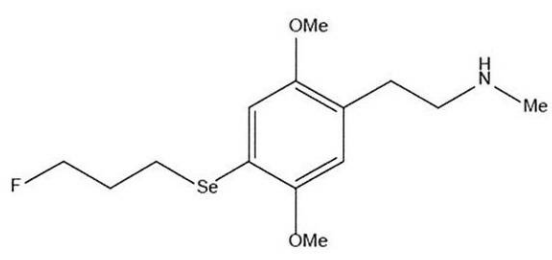
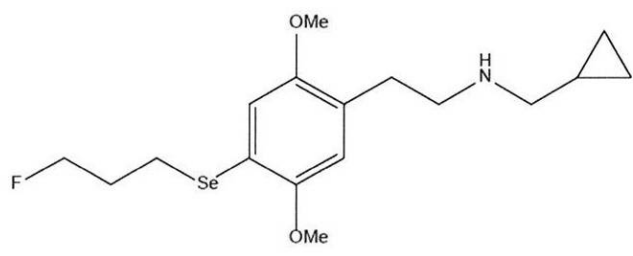
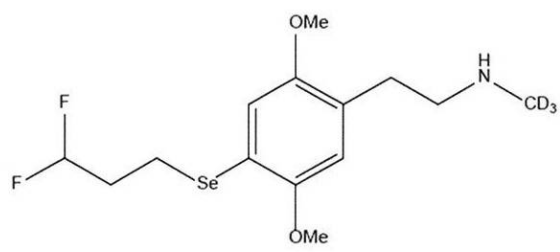


40



50

【化 5 3】



10

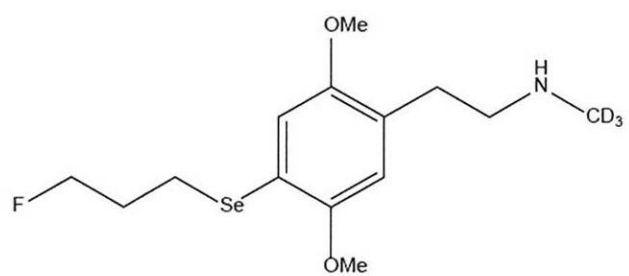
20

30

40

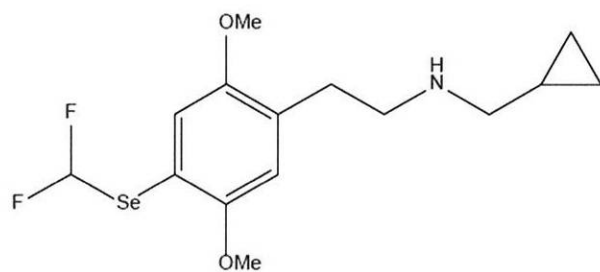
50

【化 5 4】



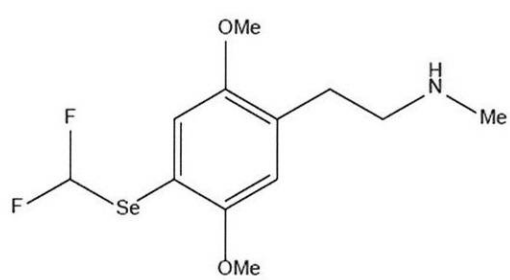
(V I I - 2 3) ,

10



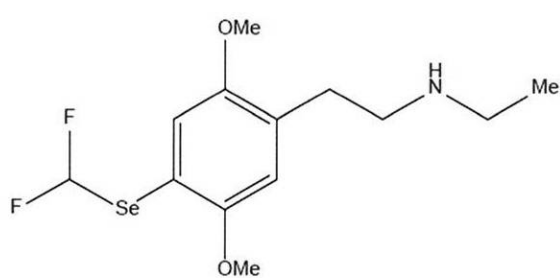
(V I I - 2 4) ,

20



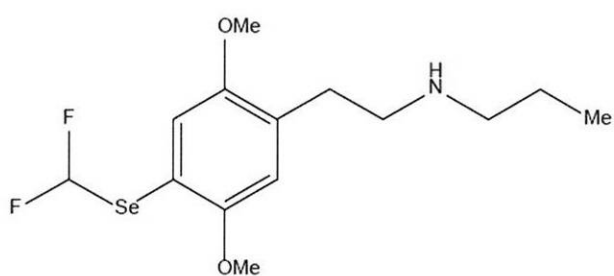
(V I I - 2 5) ,

30



(V I I - 2 6) ,

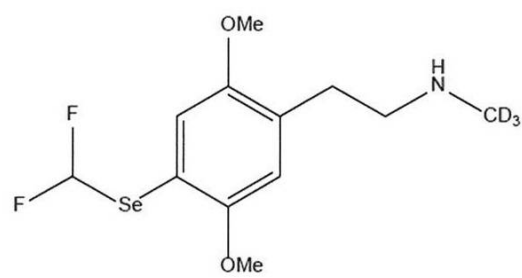
40



(V I I - 2 7) ,

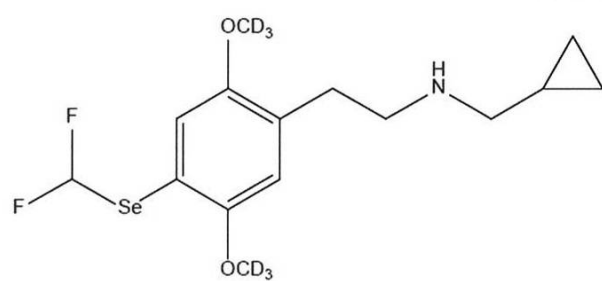
50

【化 5 5】



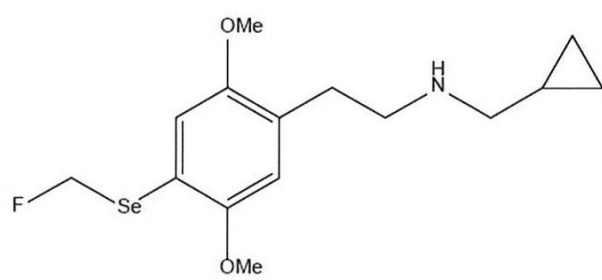
(V I I - 2 8) ,

10



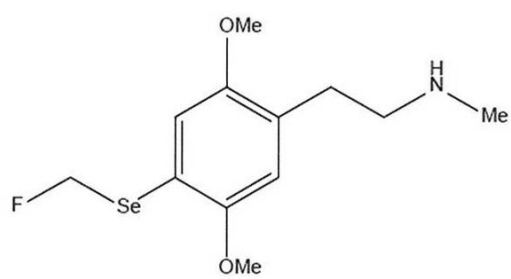
(V I I - 2 9) ,

20



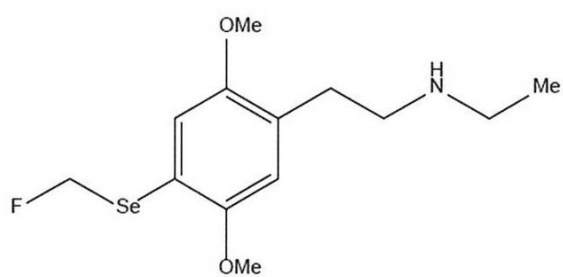
(V I I - 3 0) ,

30



(V I I - 3 1) ,

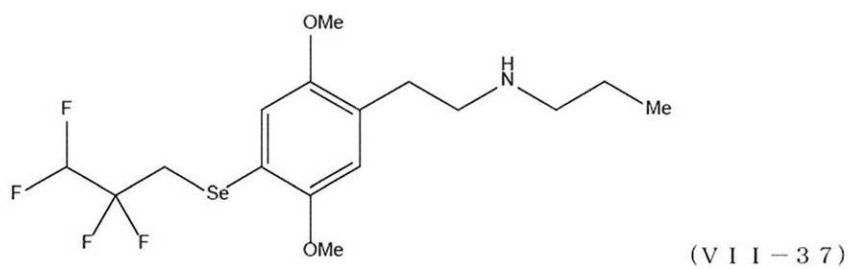
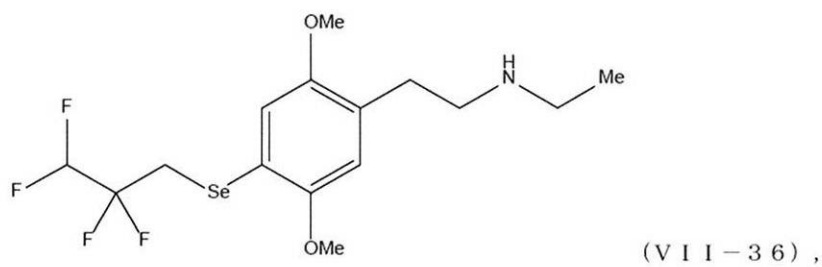
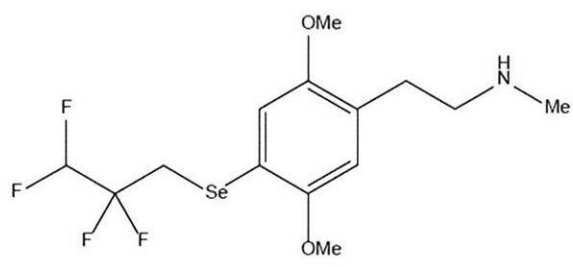
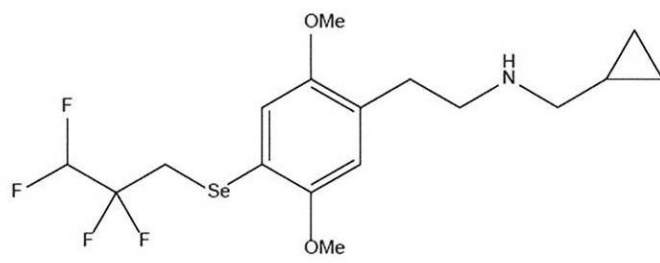
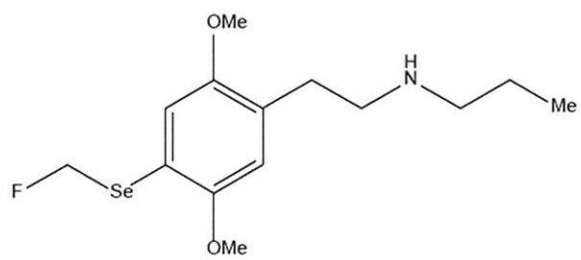
40



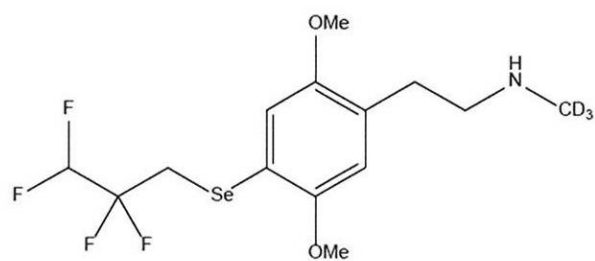
(V I I - 3 2) ,

50

【化 5 6】

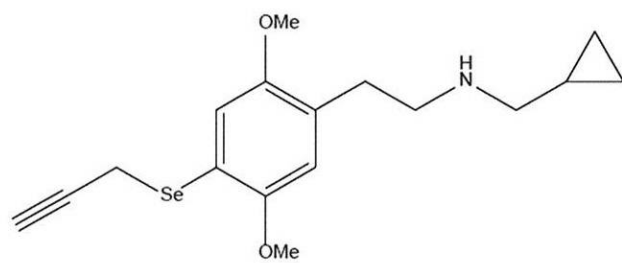


【化 5 7】



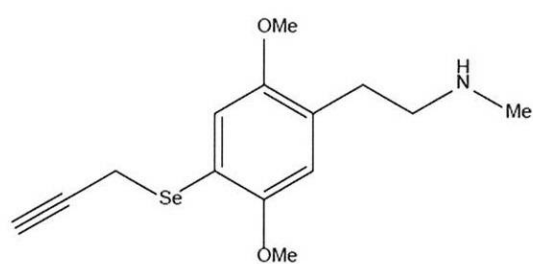
(V I I - 3 8) ,

10



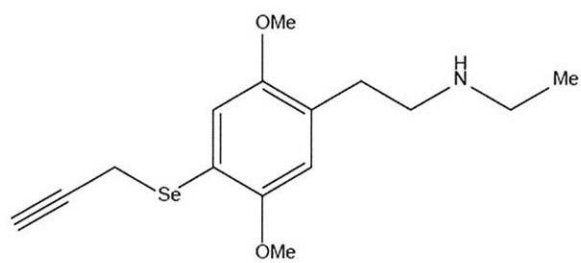
(V I I - 3 9) ,

20



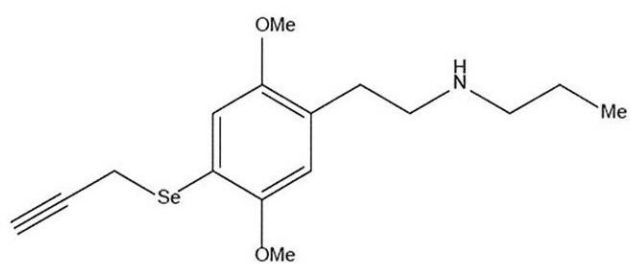
(V I I - 4 0) ,

30



(V I I - 4 1) ,

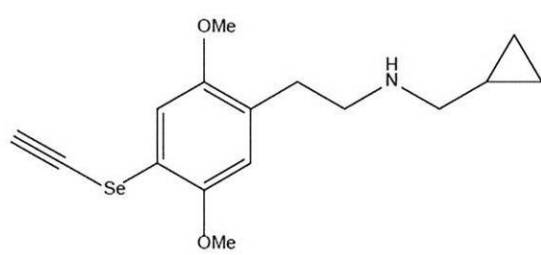
40



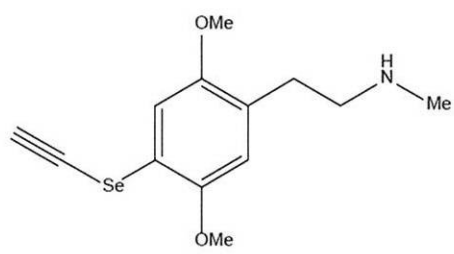
(V I I - 4 2) ,

50

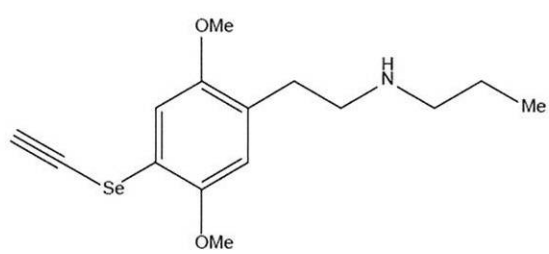
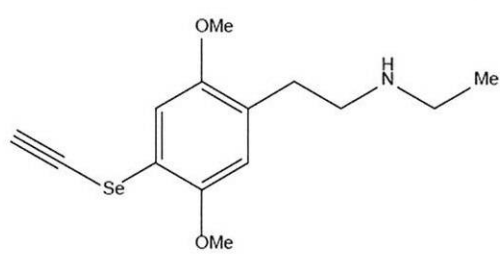
【化 5 8】



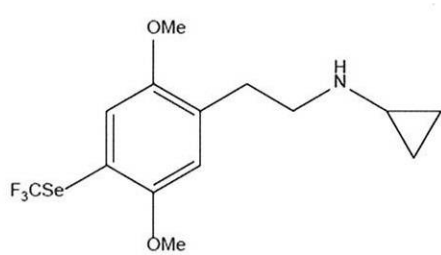
10



20



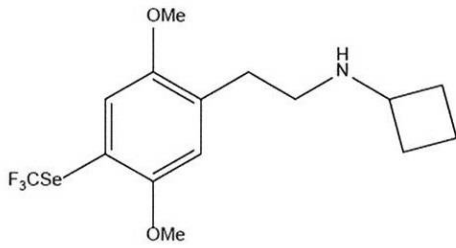
30



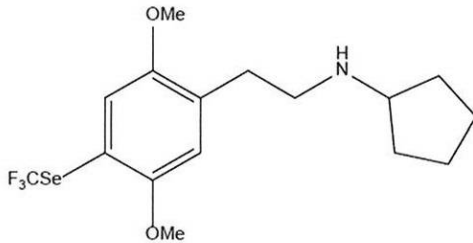
40

50

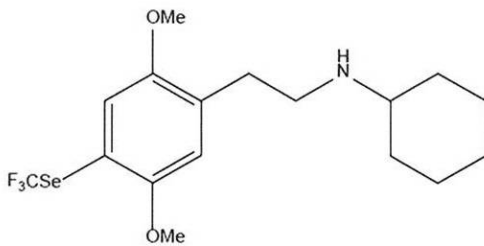
【化 5 9】



(V I I - 4 8) 、



(V I I - 4 9) 、及び



(V I I - 5 0)

からなる群から選択される、(101)に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグ。

(103) (101)又は(102)に記載の化合物及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

(104) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有する対象を治療する方法であって、

治療有効量の(101)又は(102)に記載の化合物を対象に投与することを含む、方法。

(105) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を含む、疾患又は障害を有する対象を治療するための、(1)～(20)のいずれか1つに記載の化合物の使用。

(106) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を含む、疾患又は障害を有する対象を治療するための、(97)又は(98)に記載の化合物の使用。

(107) セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を含む、疾患又は障害を有する対象を治療するための、(101)又は(102)に記載の化合物の使用。

【図面の簡単な説明】

【0024】

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

【0025】

【図1】化合物II-1を作製するための合成経路を示す。

【図2】化合物II-2を作製するための合成経路を示す。

【図3】化合物II-3を作製するための合成経路を示す。

【図4】化合物II-4を作製するための合成経路を示す。

【図5】化合物II-14を作製するための合成経路を示す。

- 【図 6】化合物 I I I - 1 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 7】化合物 I I I - 2 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 8】化合物 I V - 1 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 9】化合物 I V - 2 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 10】化合物 I V - 3 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 11】化合物 I V - 5 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 12】化合物 I V - 12 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 13】化合物 I - 1 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 14】化合物 I - 2 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 15】化合物 I - 3 を作製するための合成経路を示す。 10
- 【図 16】化合物 I - 4 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 17】化合物 I - 5 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 18】化合物 I - 6 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 19】化合物 I - 7 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 20】 R^4 としてフルオロプロポキシ又はフルオロチオプロポキシ置換基を有する式 (I) の化合物、例えば、化合物 I I - 16、I I - 17、I I - 18、I I - 19、I I - 20、及び I I - 21 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 21】化合物 I - 8 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 22】化合物 I - 10 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 23】化合物 I - 11 を作製するための合成経路を示す。 20
- 【図 24】化合物 I - 13 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 25】化合物 I I - 10 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 26】化合物 I I - 23 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 27】化合物 V - 1 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 28】化合物 V I - 1 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 29】化合物 I V - 33 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 30】参照化合物 1 を作製するための合成経路を示す。
- 【図 31】化合物 I I - 1 及び I V - 1 を使用したアゴニスト標識 5 - H T _{2A} 放射性リガンド ([³ H] ケタンセリン) 競合結合を示すグラフである。2 つ組で試験された化合物で、少なくとも 3 つの独立した実験を行い、示されるデータは全ての実験からの平均結果である。 [³ H] ケタンセリンの K_d を 1 . 5 7 n M に設定し、1 部位適合 K_i モデル (G r a p h P a d P r i s m 9) を使用してデータを分析した。 - 1 0 個の試料のデータ点は、合計特異的結合 (化合物が存在しない) であり、 - 4 を補間して、結合曲線を 0 個の特異的結合に完成させた。 30
- 【図 32】化合物 I I - 23 及び I V - 3 を使用したアゴニスト標識 5 - H T _{2A} 放射性リガンド ([³ H] ケタンセリン) 競合結合を示すグラフである。2 つ組で試験された化合物で、少なくとも 3 つの独立した実験を行い、示されるデータは全ての実験からの平均結果である。 [³ H] ケタンセリンの K_d を 1 . 5 7 n M に設定し、1 部位適合 K_i モデル (G r a p h P a d P r i s m 9) を使用してデータを分析した。 - 1 0 個の試料のデータ点は、合計特異的結合 (化合物が存在しない) であり、 - 4 を補間して、結合曲線を 0 個の特異的結合に完成させた。 40
- 【図 33】化合物 I - 1 及び I I - 10 並びに陽性対照として 5 - H T を使用したアゴニスト標識 5 - H T _{2A} 放射性リガンド ([³ H] ケタンセリン) 競合結合を示すグラフである。示されるデータは、組み合わせた 2 ~ 6 つの実験の平均結果である (濃度当たり $N = 6 \sim 12$ の複製) 。 [³ H] ケタンセリンの K_d を 1 . 5 7 n M に設定し、2 部位適合 K_i モデル (G r a p h P a d P r i s m 9) を使用してデータを分析した。 - 1 0 個の試料のデータ点は、合計特異的結合 (化合物が存在しない) であり、 - 4 を補間して、結合曲線を 0 個の特異的結合に完成させた。
- 【図 34】化合物 I - 13 及び I I - 4 を使用したアゴニスト標識 5 - H T _{2A} 放射性リガンド ([³ H] L S D) 競合結合を示すグラフである。2 つ組 (5 - H T 、対照) 又は 50

3つ組（I-13、II-4）で試験された化合物を用いた3つの独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である（濃度当たりN=6~12の複製）。 $[^3\text{H}]$ LSDの K_d を0.78 nMに設定し、1部位適合 K_i モデル（GraphPad Prism 9）を使用してデータを分析した。-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）であり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

【図35】化合物VI-1、II-3、及びIII-2を使用したアゴニスト標識5-HT_{2A}放射性リガンド（ $[^3\text{H}]$ LSD）競合結合を示すグラフである。2つ組で試験した5-HT及び3つ組での化合物II-3、III-2、VI-1を用いた最大11個の独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である（N=最大33の複製）。 $[^3\text{H}]$ LSDの K_d を0.78 nMに設定し、1部位適合 K_i モデル（GraphPad Prism 9）を使用してデータを分析した。-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）であり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

10

【図36】化合物I-4及びI-7を使用したアゴニスト標識5-HT_{2A}放射性リガンド（ $[^3\text{H}]$ LSD）競合結合を示すグラフである。2つ組で試験した5-HT（N=8の複製）及び3つ組での化合物I-4及びI-7（N=12）を用いた4つの独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である。 $[^3\text{H}]$ LSDの K_d を0.78 nMに設定し、1部位適合 K_i モデル（GraphPad Prism 9）を使用してデータを分析した。-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）であり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

20

【図37】化合物I-3を使用したアゴニスト標識5-HT_{2A}放射性リガンド（ $[^3\text{H}]$ LSD）競合結合を示すグラフである。2つ組で試験した5-HT（N=8の複製）及び3つ組での化合物I-3（N=12）を用いた4つの独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である。 $[^3\text{H}]$ LSDの K_d を0.78 nMに設定し、1部位適合 K_i モデル（GraphPad Prism 9）を使用してデータを分析した。-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）であり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

【図38】化合物I-2を使用したアゴニスト標識5-HT_{2A}放射性リガンド（ $[^3\text{H}]$ LSD）競合結合を示すグラフである。2つ組で試験した5-HT（N=8の複製）及び3つ組での化合物I-2（N=12）を用いた4つの独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である。 $[^3\text{H}]$ LSDの K_d を0.78 nMに設定し、1部位適合 K_i モデル（GraphPad Prism 9）を使用してデータを分析した。-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）であり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

30

【図39】化合物I-5及びI-6を使用したアゴニスト標識5-HT_{2A}放射性リガンド（ $[^3\text{H}]$ LSD）競合結合を示すグラフである。2つ組で試験した5-HT（N=14の複製）、並びに3つ組での化合物I-5及びI-6（N=21）を用いた7つの独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である。 $[^3\text{H}]$ LSDの K_d を0.78 nMに設定し、1部位適合 K_i モデル（GraphPad Prism 9）を使用してデータを分析した。-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）であり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

40

【図40】化合物I-8を使用したアゴニスト標識5-HT_{2A}放射性リガンド（ $[^3\text{H}]$ LSD）競合結合を示すグラフである。2つ組で試験した5-HT（N=6の複製）及び3つ組での化合物I-8（N=9）を用いた3つの独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である。 $[^3\text{H}]$ LSDの K_d を0.78 nMに設定し、データを、1部位適合 K_i モデル（GraphPad Prism 9）を使用して分析し、-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）で

50

あり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

【図41】化合物V-1を使用したアゴニスト標識5-HT_{2A}放射性リガンド（[³H] LSD）競合結合を示すグラフである。2つ組で試験した5-HT（N=4の複製）及び3つ組での化合物V-1（N=6）を用いた2つの独立した実験を行い、示されるデータは、組み合わせた全ての実験の平均結果である。[³H] LSDのK_dを0.78 nMに設定し、1部位適合K_iモデル（GraphPad Prism 9）を使用してデータを分析した。-10個の試料のデータ点は、合計特異的結合（化合物が存在しない）であり、-4を補間して、結合曲線を0個の特異的結合に完成させた。

【図42】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2A}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物I-1を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

10

【図43】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2A}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物I-3、I-8、及びVI-1を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

【図44】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2A}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物I-10を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

20

【図45】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2A}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物V-1を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

【図46】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2A}機能アッセイ（TRUPATH）の用量応答を示すグラフである。化合物V-1を、示される濃度で11の複製で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

【図47】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2B}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物I-1を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

30

【図48】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2B}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物I-3、I-8、及びVI-1を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

【図49】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2B}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物I-10を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

40

【図50】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2B}機能アッセイの用量応答を示すグラフである。化合物V-1を、示される濃度で2つ組で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

【図51】対照アゴニスト応答（5-HT）のパーセントとしての5-HT_{2C}機能アッセイ（TRUPATH）の用量応答を示すグラフである。化合物V-1を、示される濃度で9の複製で試験し、Hill方程式曲線適合を使用して平均複製値で生成された濃度応答曲線の非線形回帰分析によってEC₅₀及びE_{max}値を決定した。

【図52】化合物I-1の0.1、0.3、1、及び3 mg/kgの皮下投与後の、かつ示される時点で観察された、成体、雄のC57BL/6Jマウスにおける首振り反応を示

50

すグラフである。DOIを陽性対照として使用し、ビヒクルを陰性対照として使用した。

【図53A】C57BL/6マウスにおいてHTRを誘導したI-1（1～10mg/kg、経口投与）の経口投与を示すグラフである。1、3、及び10mg/kgの経口投与の用量でのI-1は、I-1の3mg/kgの皮下投与（群当たりn=10）及びDOIの1mg/kg腹腔内投与（n=4）と同様のHTRの用量依存的増加を生じた。HTRは、投与後1～30分（図53A）及び120～150分（図53B）にわたって生理食塩水ビヒクル（n=4）と比較され、有意な数の首振りが、1～30分及び120～150分で全ての試験化合物群に存在したことを示す。 $*p<0.05$ 、 $**p<0.01$ 対ビヒクル。

【図53B】同上。

【図54A】3mg/kgで経口投与（図54A）又は皮下投与（図54B）されたC57BL/6Jマウス（n=3）における、マウス血漿及び脳試料中の経時的な平均I-1濃度±SDを示すグラフであり、血漿及び脳試料は、示される時点で収集された。

【図54B】同上。

【図55A】雄のWistarラット（n=3）への1mg/kgの静脈内投与（図55A）及び5mg/kgの経口投与（図55B）後の線形スケールでの経時的なラット血漿試料及び脳試料におけるI-1の平均濃度±SDを示すグラフである。

【図55B】同上。

【図56A】雄のSprague-Dawleyラット（時点当たりn=4）への静脈内投与（1mg/kg、皮下投与）後の線形スケール（図56A）及び対数スケール（図56B）での経時的なラット血漿、脳、及びCSF試料中のI-1の平均濃度±SDを示すグラフである。

【図56B】同上。

【図57A】神経可塑性の以下の脳マーカー：bdnf（図57A）、psd-95（図57B）、homer1（図57C）、Egr2（図57D）、cFos（図57E）、mTOR（図57F）、Creb1（図57G）、Syn1（図57H）、Nptn（図57I）、及びIgfb1（図57J）における治療群A、B、C、及びDでの治療後の急性期（2時間）での雄C57BL/6Jマウスの前頭皮質の転写変化を示すグラフである。一元配置分散分析による統計分析に続いて、対数変換データ、提示された逆変換データについてビヒクル群に対する多重比較、 $*=p<0.05$ 、 $**=p<0.01$ 、 $****=p<0.001$ 。

【図57B】同上。

【図57C】同上。

【図57D】同上。

【図57E】同上。

【図57F】同上。

【図57G】同上。

【図57H】同上。

【図57I】同上。

【図57J】同上。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本開示の実施形態の以下の詳細な説明では、本開示の実施形態の完全な理解を提供するために、多数の具体的な詳細が記載されている。しかしながら、本開示の実施形態がこれらの具体的な詳細なしに実施され得ることは、当業者には明らかであろう。他の例では、本開示の実施形態の態様を不必要に不明瞭にしないように、周知の方法、手順、構成要素、及び回路は詳細に記載されていない。

【0027】

定義

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、本開示が属

10

20

30

40

50

する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。

【0028】

「アルキル」は、例えば、1～6個の炭素原子、又は1～5個、又は1～4個、又は1～3個、又は1～2個の炭素原子などの1～10個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル (CH_3-)、エチル (CH_3CH_2-)、*n*-プロピル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、*n*-ブチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、*sec*-ブチル ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、*t*-ブチル (*t*-Bu) ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、*n*-ペンチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、及びネオペンチル ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$) などの直鎖及び分岐ヒドロカルビル基が含まれる。

10

【0029】

用語「置換アルキル」は、本明細書中で定義されるアルキル基を指し、アルキル鎖中の1つ以上の炭素原子は、任意に、 $-\text{O}-$ 、

$-\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ (*n*は0～2である)、 $-\text{NR}-$ (*R*は水素又はアルキルである) などのヘテロ原子で置換され、かつ重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト (*thio keto*)、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、

20

$-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリール、 $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリール、及び $-\text{NR}'\text{R}''$ からなる群から選択される1～10個の置換基を有し、式中、 R' 及び R'' は同一であっても異なってもよく、水素、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、及び複素環式から選択される。

【0030】

30

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

【0031】

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

40

【0032】

用語「アルカン」は、本明細書で定義されるアルキル基及びアルキレン基を指す。

【0033】

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

【0034】

用語「アルカリル」又は「アラルキル」は、アルキレン、置換アルキレン、及びアリー

50

ルが本明細書に定義される、－アルキレン－アリール基及び－置換アルキレン－アリール基を指す。

【0035】

「アルコキシ」は、－O－アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義されるとおりである。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、n－プロポキシ、イソプロポキシ、n－ブトキシ、t－ブトキシ、sec－ブトキシ、

n－ペントキシなどが含まれる。用語「アルコキシ」はまた、アルケニル－O－基、シクロアルキル－O－基、シクロアルケニル－O－基、及びアルキニル－O－基を指し、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、及びアルキニルは本明細書に定義されるとおりである。

10

【0036】

用語「置換アルコキシ」は、置換アルキル－O－基、置換アルケニル－O－基、置換シクロアルキル－O－基、置換シクロアルケニル－O－基、及び置換

アルキニル－O－基を指し、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、及び置換アルキニルは本明細書に定義されるとおりである。

【0037】

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

【0038】

用語「ハロアルコキシ」は、アルキル－O－基を指し、アルキル基上の1つ以上の水素原子がハロ基で置換されており、例として、トリフルオロメトキシなどの基を含む。

20

【0039】

用語「ハロアルキル」は、上述のように置換されたアルキル基を指し、アルキル基上の1つ以上の水素原子は、ハロ基で置換されている。かかる基の例としては、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルなどのフルオロアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

用語「アルキルアルコキシ」は、－アルキレン－O－アルキル基、アルキレン－O－置換アルキル基、置換アルキレン－O－アルキル基、及び置換アルキレン－O－置換アルキル基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、及び置換アルキレンは、本明細書に

30

【0041】

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

【0042】

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

40

【0043】

用語「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキ

50

シアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリーール、

$-SO-$ ヘテロアリーール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリーール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリーールから選択される、1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルケニル基を指す。

【0044】

「アルキニル」は、2～10個の炭素原子、例えば、2～3個の炭素原子、3～6個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1個、例えば、1～2個の三重結合不飽和部位を有する直鎖又は分岐の一価ヒドロカルビル基を指す。かかるアルキニル基の例としては、アセチレニル ($-C \equiv CH$)、及びプロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) が挙げられる。

10

【0045】

用語「置換アルキニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリーールオキシ、チオヘテロアリーールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、

$-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリーール、 $-SO-$ ヘテロアリーール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリーール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリーールから選択される、1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルキニル基を指す。

20

【0046】

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

【0047】

「アシル」は、 $H-C(O)-$ 基、アルキル $-C(O)-$ 基、置換アルキル $-C(O)-$ 基、アルケニル $-C(O)-$ 基、置換アルケニル $-C(O)-$ 基、アルキニル $-C(O)-$ 基、置換アルキニル $-C(O)-$ 基、シクロアルキル $-C(O)-$ 基、置換シクロアルキル $-C(O)-$ 基、シクロアルケニル $-C(O)-$ 基、置換シクロアルケニル $-C(O)-$ 基、アリーール $-C(O)-$ 基、置換アリーール $-C(O)-$ 基、ヘテロアリーール $-C(O)-$ 基、置換ヘテロアリーール $-C(O)-$ 基、ヘテロシクリル $-C(O)-$ 基、及び置換ヘテロシクリル $-C(O)-$ 基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。例えば、アシルは、「アセチル」基 $CH_3C(O)$ を含む。

30

【0048】

「アシルアミノ」は、 $-NR^{20}C(O)$ アルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキル基、

40

$-NR^{20}C(O)$ シクロアルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルキル基、 $-NR^{20}C(O)$ シクロアルケニル基、

$-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ アルケニル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルケニル基、

$-NR^{20}C(O)$ アルキニル基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキニル基、 $-NR^{20}C(O)$ アリーール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アリーール基、

$-NR^{20}C(O)$ ヘテロアリーール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロアリーール基、 $-NR^{20}C(O)$ 複素環式基、及び

50

—NR²⁰C(O)置換複素環式基を指し、R²⁰は、水素又はアルキルであり、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

【0049】

「アミノカルボニル」又は用語「アミノアシル」は、—C(O)NR²¹R²²基を指し、R²¹及びR²²は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式からなる群から選択され、R²¹及びR²²は任意に、それらに結合する窒素と一緒に結合して、複素環式又は置換複素環式基を形成し、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

10

【0050】

「アミノカルボニルアミノ」は、—NR²¹C(O)NR²²R²³の基を指し、R²¹、R²²、及びR²³は独立して、水素、アルキル、アリール、又はシクロアルキルから選択され、2つのR基は結合されてヘテロシクリル基を形成する。

20

【0051】

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

【0052】

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

30

【0053】

「アミノスルホニル」は、—SO₂NR²¹R²²基を指し、R²¹及びR²²は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択され、R²¹及びR²²は任意に、それらに結合する窒素と一緒に結合して、複素環式又は置換複素環式基を形成し、そしてアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は、本明細書に定義されるとおりである。

40

【0054】

「スルホニルアミノ」は、—NR²¹SO₂R²²基を指し、R²¹及びR²²は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式からなる群から選択され、R²¹及びR²²は任意に、それらに結合する原子と任意に一緒に結合して、複素環式又は置換複素環式基を形成し、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル

50

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

【0055】

「アリール」又は「Ar」は、単一の環（例えば、フェニル基中に存在する）又は、結合点が芳香族環の原子を介するのであれば、その縮合環が芳香族であってもなくてもよい複数の縮合環を有する環系（かかる芳香族環系の例には、ナフチル、アンスリル、及びインダニルが含まれる）を有する6～18個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基を指す。この用語には、例として、フェニル及びナフチルが含まれる。アリール置換基の定義による制約を受けなければ、かかるアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミド、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール及びトリハロメチルから選択される、1～5個の置換基、又は1～3個の置換基で、任意に置換され得る。

10

20

【0056】

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

【0057】

「アミノ」は、 NH_2 基を指す。

【0058】

用語「置換アミノ」は、 $-NRR$ 基を指し、少なくとも1つのRが水素でないならば、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から選択される。

30

【0059】

用語「アジド」は、 $-N_3$ 基を指す。

【0060】

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

【0061】

「カルボキシルエステル」若しくは「カルボキシエステル」、又は用語「カルボキシアルキル」若しくは「カルボキシルアルキル」は、 $-C(O)O-$ アルキル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキル基、 $-C(O)O-$ アルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル基、 $-C(O)O-$ アルキニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル基、 $-C(O)O$ アリール基、 $-C(O)O-$ 置換アリール基、

40

$-C(O)O-$ シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 複素環式基、及び

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

50

【0062】

「(カルボキシルエステル) オキシ」又は「カーボネート」は、 $-O-C(O)-O-$ アルキル基、

$-O-C(O)-O-$ 置換アルキル基、 $-O-C(O)-O-$ アルケニル基、 $-O-C(O)-O-$ 置換アルケニル基、

$-O-C(O)-O-$ アルキニル基、 $-O-C(O)-O-$ 置換アルキニル基、 $-O-C(O)-O-$ アリール基、 $-O-C(O)-O-$ 置換アリール基、

$-O-C(O)-O-$ シクロアルキル基、 $-O-C(O)-O-$ 置換シクロアルキル基、 $-O-C(O)-O-$ シクロアルケニル基、

$-O-C(O)-O-$ 置換シクロアルケニル基、 $-O-C(O)-O-$ ヘテロアリール基、 $-O-C(O)-O-$ 置換ヘテロアリール基、

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

【0063】

「シアノ」又は「ニトリル」は、 $-CN$ 基を指す。

【0064】

「シクロアルキル」は、融合、架橋、及びスピロ環系を含む単一又は複数の環式環を有する3～10個の炭素原子の環状アルキル基を指す。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチルなどが挙げられる。かかるシクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単一環構造、又はアダマンタニルなどの複数環構造が含まれる。

【0065】

用語「置換シクロアルキル」は、重水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、

$-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

【0066】

「シクロアルケニル」は、単一又は複数の環を有し、例えば1～2個の二重結合などの少なくとも1つの二重結合を有する、3～10個の炭素原子の非芳香族環状アルキル基を指す。

【0067】

用語「置換シクロアルケニル」は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリー

ルオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基、又は1～3個の置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

【0068】

「シクロアルキニル」は、単環又は複数環を有し、少なくとも1つの三重結合を有する5～10個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基を指す。

【0069】

「シクロアルコキシ」は $-O-$ シクロアルキルを指す。

10

【0070】

「シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルケニルを指す。

【0071】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。

【0072】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0073】

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

20

30

$-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリール、並びにトリハロメチルから選択される1～5個の置換基、又は1～3個の置換基で、任意に置換され得る。

40

【0074】

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

【0075】

「ヘテロアリールオキシ」は $-O-$ ヘテロアリールを指す。

【0076】

「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」、及び「ヘテロシクリル」は、融合架橋及びスピロ環系を含む単一の環又は複数の縮合環を有し、1～10個のヘテロ原子を含む3～20個の環原子を有する飽和又は不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素

50

、硫黄、又は酸素からなる群から選択され、融合環系では、結合点が非芳香族環を介するならば、環のうちの1つ以上は、シクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり得る。いくつかの実施形態では、複素環式基の窒素及び／又は硫黄原子は、任意に酸化されて、N-オキシド、 $-S(O)-$ 、又は

$-SO_2-$ 部分を提供する。

【0077】

複素環及びヘテロアリのルの例としては、これらに限定されないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル (チアモルホリニルとも称される)、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル、ベンゾ [d] [1, 3] オキサチオール、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソールなどが挙げられる。

【0078】

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

【0079】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロシクリル基を指す。

【0080】

用語「ヘテロシクリルチオ」は、複素環式 $-S-$ 基を指す。

【0081】

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

【0082】

用語「ヒドロキシアミノ」は、 $-NHOH$ 基を指す。

【0083】

「ニトロ」は、 NO_2 基を指す。

【0084】

「オキソ」は、 $(=O)$ 原子を指す。

【0085】

「スルホニル」は、 SO_2 アルキル基、 SO_2- 置換アルキル基、 SO_2- アルケニル基、 SO_2- 置換アルケニル基、 SO_2- シクロアルキル基、 SO_2 置換シクロアルキル基、 SO_2- シクロアルケニル基、 SO_2- 置換シクロアルケニル基、 SO_2- アリール基、 SO_2- 置換アリール基、 SO_2- ヘテロアリール基、 SO_2- 置換ヘテロアリール

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

【0086】

「スルホニルオキシ」は、 $-\text{OSO}_2$ -アルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -アルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換アルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -シクロアルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換シクロアルキル基、 $-\text{OSO}_2$ -シクロアルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -置換シクロアルケニル基、 $-\text{OSO}_2$ -アリール基、 $-\text{OSO}_2$ -置換アリール基、 $-\text{OSO}_2$ -ヘテロアリール基、

10

$-\text{OSO}_2$ -置換ヘテロアリール基、 $-\text{OSO}_2$ -複素環式基、及び $-\text{OSO}_2$ -置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、及び置換複素環式は本明細書に定義されたとおりである。

【0087】

用語「アミノカルボニルオキシ」は、各Rが独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環式であり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、及び複素環式が本明細書に定義されたとおりである、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 基を指す。

20

【0088】

「チオール」は、 $-\text{SH}$ 基を指す。

【0089】

「チオキソ」又は用語「チオケト」は、 $(=\text{S})$ 原子を指す。

【0090】

「アルキルチオ」又は用語「チオアルコキシ」は、 $-\text{S}-$ アルキル基を指し、アルキルは本明細書に定義されたとおりである。いくつかの実施形態では、硫黄は、 $-\text{S}(\text{O})-$ に酸化されてもよい。スルホキシドは、1つ以上の立体異性体として存在し得る。

30

【0091】

用語「置換チオアルコキシ」は、 $-\text{S}-$ 置換アルキル基を指す。

【0092】

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

【0093】

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

【0094】

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

40

【0095】

本明細書の開示に加えて、特定の基又はラジカルを修飾するために使用される場合、用語「置換」はまた、特定の基又はラジカルが1つ以上の水素原子が、各々、互いに独立して、以下に定義されるように同じ又は異なる置換基で置換されることを意味することができる。

【0096】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、指定された基又はラジカル中の

50

飽和炭素原子上の1つ以上の水素を置換するための置換基（単一の炭素上の任意の2つの水素を $=O$ 、 $=NR^{70}$ 、 $=N-OR^{70}$ 、 $=N_2$ 、又は $=S$ で置き換えることができる）は、別段の指定がない限り、重水素、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $=O$ 、 OR^{70} 、 SR^{70} 、 $NR^{80}R^{80}$ 、*trihalomethyl*、 CN 、 OCN 、 SCN 、 NO 、 NO_2 、 $=N_2$ 、 N_3 、 SO_2R^{70} 、 $SO_2O^{-}M^{+}$ 、 $-SO_2OR^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_2O^{-}M^{+}$ 、 $-OSO_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^{-})_2(M^{+})_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)O^{-}M^{+}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)OM^{+}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ and $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、 R^{60} は、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各 R^{70} は独立して、水素又は R^{60} であり、各 R^{80} は独立して、 R^{70} であるか、又は代替的に2つの R^{80} は、それらに結合する窒素原子と一緒にあって、5、6、又は7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは任意に、O、N、及びSからなる群から選択される同じ又は異なる追加の1～4個のヘテロ原子を含み、そのうちNは、 $-H$ 又は $C_1 \sim C_3$ アルキル置換を有してもよく、各 M^{+} は、正味の単一正電荷を有するカウンターイオンである。各 M^{+} は独立して、例えば、 K^{+} 、 Na^{+} 、 Li^{+} などのアルカリイオン、 $^{+}N(R^{60})_4$ などのアンモニウムイオン、又は $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、若しくは $[Ba^{2+}]_{0.5}$ などのアルカリ土類イオン（下付きの0.5は、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの一方が本開示の化合物のイオン化形態であり、塩化物、又は本明細書に開示される2つのイオン化化合物などの他方の典型的なカウンターイオンが、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役目を果たすことができるか、又は本明細書に開示される二重イオン化化合物が、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役割を果たすことができることを意味する）であり得る。具体的な例として、 $-NR^{80}R^{80}$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 N -ピロリジニル、 N -ピペラジニル、 $4N$ -メチル-ピペラジン-1-イル及び N -モルホリニルを含むことを意味する。

[0097]

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

【0098】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、「置換」ヘテロアルキル基及びシクロヘテロアルキル基中の窒素原子上の水素の置換基は、別段の指定がない限り、 $-R^{60}$ 、 OM^+ 、 OR^{70} 、 SR^{70} 、 SM^+ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2OM^+$ 、 $-S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)_2OM^+$ 、 $-OS(O)_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O)_2(M^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})OM^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 、及び $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 、及び M^+ は、以前に定義されるとおりである。

10

【0099】

本明細書の開示に加えて、ある特定の実施形態では、置換される基は、1、2、3、若しくは4個の置換基、1、2、若しくは3個の置換基、1若しくは2個の置換基、又は1個の置換基を有する。

【0100】

別段の特定がない限り、上記で定義される全ての置換基において、それら自体への更なる置換基を有する置換基を定義することによって達成された（例えば、それ自体が置換アリール基で置換された置換基としての置換アリール基を有する置換アリールで、それが更に置換アリール基によって置換されるなど）ポリマーは、本明細書への包含を意図するものではないと理解される。このような場合、かかる置換の最大数は3である。例えば、本明細書で具体的に企図される置換アリール基の連続置換は、置換アリール-（置換アリール）-置換アリールに限定される。しかしながら、例えば、ポリエーテルとして定義される置換基は、3つよりも大きい連続置換、例えば、 $-O-(CH_2CH_2O)_n-H$ を含有してもよく、式中、 n は、1、2、3、又はそれ以上であり得る。

20

【0101】

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

30

【0102】

1つ以上の置換基を含有する本明細書に開示される基のいずれについても、当然のことながら、かかる基は、立体的に実現不可能及び／又は合成的に非実行可能ないかなる置換又は置換パターンも含まないことが理解される。更に、対象化合物は、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学異性体を含む。

【0103】

本明細書で使用される場合、用語「脂肪」は、水素及び4～26個の炭素原子から構成される長鎖（直鎖）疎水性部分を有する化合物を指し、完全飽和又は部分不飽和であり得る。

40

【0104】

置換基又は基の「重水素を含む」又は「重水素を含む」と記載される場合、置換基又は基自体が重水素であってもよく、又は置換基若しくは基が、その化学構造に少なくとも1つの重水素置換を含有してもよいことが理解されるべきである。例えば、置換基「 $-R$ 」が重水素を含むと定義される場合、 $-R$ は、 $-D$ （ $-$ 重水素）、又は $-R$ について示される他の要件と一致する $-CD_3$ などの基であり得ることが理解されるべきである。

【0105】

50

語句「薬学的に許容可能」、「生理学的に許容可能」などは、妥当な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症のないヒトの組織と接触しての使用に好適な、健全な医学的判断の範囲内にある化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すように本明細書で使用される。塩に言及する場合、「薬学的に許容可能な塩」、「生理学的に許容可能な塩」などの語句は、哺乳動物（所与の投与レジメンに対して許容可能な哺乳動物安全性を有するカウンターイオンを有する塩）などの患者への投与に許容可能な塩を意味する。当該技術分野で周知のように、そのような塩は、薬学的に許容可能な無機又は有機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リチウム、アルミニウム、亜鉛、及びアンモニウム、並びにテトラアルキルアンモニウム塩（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、リジン、アルギニン、N-メチルグルカミン、プロカインなどの薬学的に許容可能なアミンで形成された塩）などから、分子が塩基性官能基を含む場合には、無機酸との付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩などから、並びに有機酸との付加塩、例えば、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、ヘミフマル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、パモ酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、フェニル酢酸塩、グルタミン酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、トシレート塩、エタンジスルホン酸塩、イセチオン酸塩などから誘導することができる。用語「その塩」は、酸のプロトンが、金属カチオン又は有機カチオンなどのカチオンによって置換されるときに形成される化合物を意味する。該当する場合、塩は薬学的に許容可能な塩であるが、これは、患者への投与を意図しない中間体化合物の塩には必要とされない。一例として、本化合物の塩には、化合物が、無機又は有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成し、塩のアニオン性成分として無機又は有機酸のコンジュゲート塩基を有するものが含まれる。

10

20

【0106】

「溶媒和物」とは、有機、無機、又は両方の混合物であるか否かにかかわらず、本開示の化合物又は塩と、1つ以上の溶媒分子との物理的会合を指す。この物理的会合は、水素結合を含む。特定の実例では、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれた場合に、単離することができる。溶媒和物中の溶媒分子は、規則的な配列及び／又は非規則的な配列で存在し得る。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒分子のいずれかを含んでもよい。「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。溶媒のいくつかの例には、メタノール、エタノール、イソプロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が含まれるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物（例えば、一水和物、二水和物など）である。したがって、例示的な溶媒和物には、水和物、メタノラート、エタノラート、イソプロパノラートなどが含まれるが、これらに限定されない。溶媒和の方法は、当該技術分野で一般的に公知である。

30

【0107】

「立体異性体」及び「立体異性体（複数）」は、同じ原子連結性を有するが、空間内で異なる原子配置を有する化合物を指す。立体異性体には、シーストランス異性体、E及びZ異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマーが含まれる。化合物のラセミ体及び光学的に純粋な立体異性体などの全ての形態が本明細書で企図される。少なくとも1つの不斉中心を有するが、立体化学を参照することなく描かれる化学式及び化合物は、ラセミ化合物と、例えば、R-及び／又はS-立体異性体、それらのジアステレオマーが幾何学的に実行可能である限り、ジアステレオマーの各置換などの別個の立体異性体と、の両方を含有すると企図される。

40

【0108】

「互変異性体」とは、原子の電子結合のみにおいて、及び／又はエノールーケト、イミン-エナミン、及び中性／双性イオン互変異性体などのプロトンの位置において異なる分

50

子の代替形態、又はピラゾール、イミダゾール、ベンジミダゾール、トリアゾール、及びテトラゾールなどの $-N=C(H)-NH-$ 環原子配置を含むヘテロアリアル基の互変異性型を指す。他の互変異性体環原子の配置も可能である。例えば、中性形態で示される同じ分子内に酸基及び塩基基を含有する化合物は、アミノ酸／アンモニウムカルボキシレート互変異性体の場合と同様に、双性イオン形態で存在してもよい。所与の化学式又は名称は、存在する限り、その全ての互変異性型を包含するものとする。

【0109】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、又は溶媒和によって本明細書に記載される生物学的に活性な化合物に変換され得る化合物を示すことを意味する。したがって、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容可能な生物学的に活性な化合物の前駆体を指す。例えば、エステル、リン酸エステルなどのプロドラッグは、対象に投与されたときに不活性であり得るが、インビボで活性化合物に、例えば、加水分解によって遊離カルボン酸又は遊離ヒドロキシル基に変換される。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物における溶解性、組織適合性、又は放出遅延の利点を提供することが多い（例えば、Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照されたい）。プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14 及び Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 に提供されており、それらの両方が参照により本明細書に完全に組み込まれる。用語「プロドラッグ」はまた、かかるプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたときに、インビボで活性化合物を放出する任意の共有結合された担体を含むことを意味する。本明細書で 사용되는場合、活性化合物のプロドラッグは、日常的な操作又はインビボのいずれかで、修飾が切断されるような方法で、親活性化合物に、活性化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト基が、活性化合物のプロドラッグが哺乳動物対象に投与されたときに切断して、それぞれ、遊離ヒドロキシル、遊離アミノ、又は遊離メルカプト基を形成する任意の基に結合される、化合物を含む。プロドラッグの例としては、これらに限定されないが、エステル（例えば、酢酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩など）、炭酸塩、カルバミン酸塩、及びアルコールのリン酸二水素誘導体、又はアミド（例えば、アセトアミド、ホルムアミド、ベンズアミドなど）、カルバミン酸塩など、活性化合物中のアミン官能基の誘導体などが挙げられる。

【0110】

本開示の化合物は、いくつかの場合、結晶性固体形態又は非晶質性固体形態で存在してもよく、したがって、これらの固体形態が本明細書で企図される。「結晶性」の固体は、その基本的な三次元構造が長距離秩序をもって結晶格子を形成する、原子又は分子の高度に規則的なパターンを含有しており、したがって、そのX線粉末回折（XRPD）パターンにおいて鋭い特徴的な結晶性ピークを呈する、ある種の固体である。いくつかの例では、結晶性固体は、同じ化学組成を有するが、結晶性の固体状態のパッキング、幾何学的配置、及び他の記述的な特性が異なる、「多形体」として知られる異なる結晶性形態で存在し得る。このように、多形体は、例えば、化合物の溶解性、溶解速度、生体利用効率、化学的及び物理的な安定性、流動性、並びに圧縮性、並びに当該化合物に基づく医薬品の安全性及び有効性などに影響を及ぼす、様々な固体の物理的特性を有し得る。多形体を調製するプロセスにおいて、物理的純度又は光学的純度に関して、更なる精製も達成され得る。本明細書で 사용되는場合、用語「非晶質性」は、その分子の位置において実質的に長距離秩序を有しない固体材料を指し、分子は、明確に定義された配置、例えば、分子充填が効果的に存在せず、長距離秩序も存在しないように、ランダムに配置される。非晶質性固体は概して等方性であり、すなわち、全ての方向に類似の特性を示し、明確な融点を有しない。例えば、非晶質性材料は、そのX線粉体回折（XRPD）パターンにおいて、実

質的に鋭い特徴的な結晶ピークを有しない固体材料である（すなわち、XRPDによって決定される結晶性ではない）。代わりに、1つ以上の広範なピーク（例えば、ハロ）が、そのXRPDパターンに現れる。広範なピークは、非晶質性固体の特徴である。したがって、「非晶質性」主題化合物／材料は、結晶化度が10%未満、8%未満、6%未満、4%未満、2%未満、1%未満、又は0%、すなわち、例えば、XRPDによって決定される場合、少なくとも90%、少なくとも92%、少なくとも94%、少なくとも96%、少なくとも98%、又は100%非晶質性である、実質的に結晶化度を有しないものとして特徴付けられる化合物／材料である。例えば、いくつかの実施形態では、結晶化度%は、内部標準であり得る基準ピークと比較して、XRPDディフラクトグラムの上記のピークの強度を測定することによって決定され得る。例えば、重量パーセントの観点で上述のパーセントを提供する定量的方法を含む、変調示差走査熱量測定（mDSC）分析、フーリエ変換赤外分光法（FTIR）、及び他の定量的方法などの他の特徴解析技術が、主題化合物／物質が非晶質性又は結晶性であるパーセントを決定するために使用されてもよい。

10

【0111】

本明細書の化合物は、異なる塩、溶媒和物、立体異性体、互変異性、結晶性／非晶質性（多形体を含む）の形態で存在し得、本開示は、その全ての順列、例えば、主題化合物の立体異性体の薬学的に許容可能な塩の溶媒和物を含むことを意図することが理解されるであろう。

【0112】

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

20

【0113】

本明細書で使用される場合、「エアロゾル」は、気相（例えば、空気、酸素、ヘリウム、亜酸化窒素、及び他のガス、並びにそれらの混合物）における微細固体粒子又は液滴の懸濁液である。本明細書で使用される場合、「ミスト」は、蒸気とは異なるエアロゾルのサブセットであり、気相（例えば、空気、酸素、ヘリウム、及びそれらの混合物）中に懸濁された液滴（液相）の分散である。エアロゾル又はミストの液滴は、水性液体、有機溶媒、又はその混合物中に溶解された薬部分を含み得る。エアロゾル又はミストの気相は、空気、酸素、ヘリウム、又はそれらの混合物を含む他のガスを含み得る。ミストは、固体粒子を含まない。本開示のエアロゾル及びミストは、任意の好適な方法及び装置によって生成することができ、その実施例は、例えば、吸入器又はネブライザの使用を通して、本明細書に記載される。

30

【0114】

本明細書で使用される場合、「吸入セッション」という用語は、所与の用量を吸入するために必要な呼吸の数に関係なく、対象が所与の用量の薬剤を吸入する投与事象を記述する。例えば、10mgの薬剤を1日2回摂取するように処方された対象は、2回の吸入セッションを実施し、各吸入セッションは、10mgの薬剤を提供する。各吸入セッションの時間の長さ及び呼吸回数は、使用される吸入装置、呼吸当たりに吸い込まれる薬剤の量、剤形の薬剤の濃度、対象の呼吸パターンなどの因子に依存するであろう。

40

【0115】

本明細書で使用される場合、用語「放出期間」は、本明細書に記載される任意の化合物が剤形（例えば、マトリクス）から放出されて、本明細書に記載される化合物の血漿濃度を得るタイムウィンドウを記載する。放出期間の開始時刻は、対象への投与の時点から定義され、これは胃への侵入、並びに胃酵素及び酸による初期溶解とほぼ同等であると考えられる。

【0116】

本明細書で使用される場合、用語「最大持続放出」は、放出期間を最大値に増加させるように製剤化された本開示の特定の製剤の放出ウィンドウを記述し、これは、経腸経路の

50

語「予防的有効量」は、全体的な予防を改善するか、又は別の予防的薬剤の予防的効果を強化する量を包含し得る。

【0127】

用語「投与スケジュール」とは、各薬剤の投与量、投与方法、投与順序、投与日などが示される、薬剤治療における薬剤の種類、量、期間、手順などを時系列に示した計画のことである。投与されるように指定された日付は、薬剤投与開始前に決定される。投与は、一連の投与スケジュールを「コース」として、コースを繰り返すことによって継続される。「連続」投与スケジュールとは、治療コース中に中断することなく毎日投与することを意味する。投与スケジュールが「断続的」投与スケジュールに従う場合、投与日数に続いて、コース中の薬剤の「休止日数」又は非投与日数が続く場合がある。「休薬期間」は、薬剤が所定の投与スケジュールで投与されていないことを示す。例えば、数回の治療コースを受けた後、対象は、例えば、積極的な治療を再開する前に、投与スケジュールの一部として、規制された休薬期間を処方され得る。

10

【0128】

「毒性スパイク」という文言は、本明細書において、鎮静若しくは精神異常作用（例えば、幻覚、めまい、及び吐き気）の神経副作用、又は個体に医薬品を投与することによって生じた、通常の近くとは定性的に異なる主観的体験をもたらす何らかの望ましくない、及び／又は意図しない二次的作用を生じさせる、本明細書に記載の任意の化合物の濃度におけるスパイクを記載するために使用される。これらの経験には、現実感喪失、離人感、幻覚、及び／又は視覚、聴覚、嗅覚、触覚、固有受容における感覚の歪み、及び／又は他の知覚的な修正、及び／又は認知、記憶、感情、意識における他の実質的な主観的な変化が含まれ得る。望ましくない、意図しない、及び／又は深刻である場合、そのような副作用は、即時の影響だけでなく、治療コンプライアンスにも影響を及ぼす可能性がある。特に、副作用は、約250、300、400、500 ng/L以上の血中濃度レベルでより顕著となり得る。

20

【0129】

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

30

【0130】

本明細書で使用される「炎症状態」、「炎症性疾患」は、リウマチ性疾患（例えば、関節リウマチ、変形性関節症、乾癬性関節炎）、脊椎関節症（例えば、強直性脊椎炎、反応性関節炎、ライター症候群）、結晶性関節症（例えば、痛風、偽痛風、カルシウムピロリン酸沈着症）、多発性硬化症、ライム病、リウマチ性多発筋痛症；結合組織疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、全身性硬化症、多発性筋炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群）；血管炎（例えば、結節性多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャグ・ストラウス症候群）、外傷又は虚血の結果を含む炎症状態、サルコイドーシス；アテローム性血管疾患、アテローム性動脈硬化症、及び血管閉塞性疾患（例えば、アテローム性動脈硬化症、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、末梢血管疾患）、及び血管ステント再狭窄を含む血管疾患；ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、緑内障及び白内障を含む眼疾患が挙げられる。

40

【0131】

本明細書に列挙される全ての疾患及び障害は、American Psychiatric Associationによって公開されているDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)、又は世界保健機関によって公開されているInternational Classification of Diseases (ICD)に記載されるように定義され得る。

50

【 0 1 3 2 】

本明細書で使用される場合、用語「及び／又は」は、関連する列挙された項目の1つ以上のいずれか及び全ての組み合わせを含む。本明細書の記述、及びそれに続く特許請求の範囲全体を通して使用する、「a」、「an」、及び「the」の意味は、文脈が別途明確に示さない限り、単数に加えて複数の言及も含む。数値に関連する用語「約」は、値が5%上下に変動することを意味する。例えば、約100の値については、95～105（又は95～105の間の任意の値）を意味する。

【 0 1 3 3 】

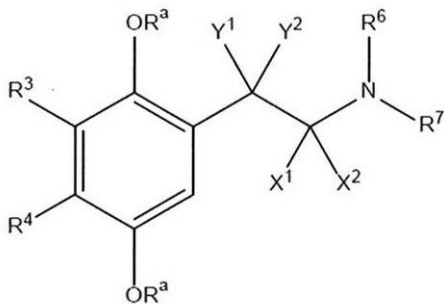
化合物

本発明者らは、生物学的に利用可能であり（例えば、経口的に生物学的に利用可能である）、脳に分布され、改善された曝露（すなわち、投与後すぐに観察される高薬物濃度（スパイク）の防止）を有し、かつ有利な酵素分解プロファイル及びクリアランスを有する、Gタンパク質共役受容体（GPCR）、例えば、5-HT₂受容体への優先的な結合を示すものを含む、新規の2C-X型のフェネチルアミン化合物を特定した。結果として、開示された化合物は、低減された副作用及び／又は毒性、低減された患者間の変動性、迅速な発症を有し、比較的短い作用であり得、それによって臨床現場における実用的な使用を可能にし得る。経口投与経路に加えて、これらの新規の化合物はまた、例えば、経皮パッチの形態で、吸入又は経皮経路を介したそれらの投与を可能にする、望ましい親油性などの特性を有し得る。新規の2C-X化合物は、特定の部位での酵素分解を遅らせるか、若しくは回避する、及び多くの場合、他の部位で代謝ソフトスポットを導入／維持する特定の分子修飾（例えば、重水素化及び／又はフッ素化に關与する）、すなわち重要な研究の後にのみ特定された修飾に基づく。

【 0 1 3 4 】

式 (I)

【化60】



(I)

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグが本明細書に開示されており、

式中、

X¹ 及び X² は独立して、水素又は重水素であり、

Y¹ 及び Y² は独立して、水素又は重水素であり、

R³ は、水素又は重水素であり、

R⁴ は、ハロゲン、置換若しくは非置換 C₁～C₆ アルキル、置換若しくは非置換 C₃～C₁₀ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、-OR^b、又は-SR^bであり、

R⁶ 及び R⁷ は独立して、水素、置換若しくは非置換 C₁～C₆ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは代替的に、R⁶ 及び R⁷ は、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、

但し、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つが、重水素を含み、かつ／又は R^4 が、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、

$-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、及び

−シクロペンチル ($-C_5H_9$)、及び $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ からなる群から選択され、 A は、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m が、 $0 \sim 3$ であり、 n が、 $0 \sim 6$ であり、 Q が、 $-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ であることを条件とする。

【0135】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。

【0136】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。

【0137】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、重水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0138】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。

【0139】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい非置換アルキル基は、メチル及び $tert$ -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_1 アルキル基（すなわち、置換メチル基）であり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2C \equiv N$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び

$-CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、又は $-CH_2CF_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_2H$ 、

$-CH_2CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_2H$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

10

20

30

40

50

— $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ ではない。

【0140】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキルである。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

10

【0141】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0142】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アセチルエニル（— $\text{C} \equiv \text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換プロパルギル（— $\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

20

— $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、— $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

— $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換プロパルギル（例えば、— $\text{CF}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

— $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、— $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

30

— $\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{CH}$ である。

【0143】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、— OR^b 又は— SR^b であり、 R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、— OR^b である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、— SR^b である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、例えば、上記に定義及び例示される、置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル基、又は非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル基である。

【0144】

40

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_1 アルキル基であり、その例には、— CDH_2 、— CD_2H 、— CD_3 、— CFH_2 、— CF_2H 、— CF_3 、及び— $\text{CH}_2\text{C} \equiv \text{N}$ が挙げられ得るが、これら

50

に限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び $-CH_2CH_2C\equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 が $-OR^b$ 又は $-SR^b$ である場合、 R^b は、

$-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、又は $-CH_2CF_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_2H$ 、

$-CH_2CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_2H$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CH_2CH_2CFH_2$ ではない。

【0145】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0146】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アセチルエニル($-C\equiv CH$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換プロパルギル($-CH_2C\equiv CH$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CH_2CH_2C\equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換プロパルギル(例えば、 $-CF_2C\equiv CH$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CF_2CH_2C\equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ である。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_4\sim C_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_5\sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換シクロアルキル(例えば、非置換 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル)であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換シクロアルキル(例えば、置換 $C_3\sim C_{10}$ シクロアルキル)である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ(例えば、ポリエーテル基)、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ であり、式中、 A は、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m は、 $0\sim 3$ であり、 n は、 $0\sim 6$ であり、 Q は、 $-C\equiv CH$ 又は $-C\equiv N$ である。いくつかの実施形態では、 A は、 S である。いくつかの実施形態では、 A は、 O である。いくつかの実施形態では、 A は、 CH_2 (メチレン)である。いくつかの実施形態では、 A は、 CF_2 (ジフルオロメチレン)である。いく

つかの実施形態では、 m は、0である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。いくつかの実施形態では、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 n は、2である。いくつかの実施形態では、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 n は、4である。いくつかの実施形態では、 n は、5である。いくつかの実施形態では、 n は、6である。いくつかの実施形態では、 A が S 又は O である場合、 $m+n$ の合計は、6以下、又は5以下、又は4以下、又は3以下、又は2以下、又は1以下、又は0である。いくつかの実施形態では、 A が CH_2 又は CF_2 である場合、 $m+n$ の合計は、5以下、又は4以下、又は3以下、又は2以下、又は1以下、又は0である。いくつかの実施形態では、 Q は、 $-C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 Q は、 $-C \equiv N$ である。 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ 基の代表的な例には、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2C \equiv N$ 、 $-SCH_2CH_2C \equiv CH$ 、

$-SCF_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、

$-CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、

$-CF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、及び $-CF_2CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0149】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、

$-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Set$ 、 $-Sn-Pr$ 、

$-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、

$-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、又は $-Br$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-Me$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、又は

$-シクロペンチル$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、

$-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、

$-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、及び $-シクロペンチル$ からなる群から選択される。 R^4 が $-SCF_3$ である場合、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、

$-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-シクロペンチル$

($-C_5H_9$)、又は $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ であり、式中、 A は、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m は、0~3であり、 n は、0~6であり、 Q は、

$-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ であり、他の置換基(すなわち、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、及び R^a)は、重水素を含み得るか、又は含まなくてもよい。いくつか

の実施形態では、 R^4 は、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、 $-SC\equiv CH$ 、 $-SCF_2C\equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、

$-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、及びシクロペンチル ($-C_5H_9$) からなる群から選択される。 R^4 が、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、 $-SC\equiv CH$ 、 $-SCF_2C\equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、

$-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、又はシクロペンチル ($-C_5H_9$) である場合、他の置換基 (すなわち、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、及び R^a) は、重水素を含み得るか、又は含まなくてもよい。

【0150】

R^6 及び R^7 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、同じである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 の両方が水素である。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、異なる。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換若しくは非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0151】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル、例えば、非置換 C_1 アルキル、非置換 C_2 アルキル、非置換 C_3 アルキル、非置換 C_4 アルキル、非置換 C_5 アルキル、又は非置換 C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換直鎖 $C_2\sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換分岐 $C_3\sim C_{10}$ アルキルである。非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル、及びイソヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換 $C_1\sim C_6$ アルキル、例えば、置換 C_1 アルキル、置換 C_2 アルキル、置換 C_3 アルキル、置換 C_4 アルキル、置換 C_5 アルキル、又は置換 C_6 アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。アルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、ハロゲン (例えば、フッ素)、ヒドロキシル、オキソなどの極性置換基、非置換アルコキシ、置換アルコキシ (例えば、ポリエーテル基)、非置換アルケニル、置換アルケニル、非置換アルキニル、置換アルキニル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、及び $-CD_2CD_2CD_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1\sim C_6$ アルキルであり、すなわち、フルオロアルキル基である。フルオロアルキル基の例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、

$-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$,
 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、及び
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0153】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上の重水素原子及び1つ以上のフッ素原子で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、その例には、

$-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CD}_2\text{CF}_3$, $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2$, $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CF}_3$, $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$,
 $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$,
 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CHF}_2$ 、及び $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CF}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0154】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換シクロアルキルで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、例えば、置換若しくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルで置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル）で置換され、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、置換シクロアルキル（例えば、置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル）で置換されている。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換シクロアルキルで置換された C_1 アルキルであり、特にシクロプロピルメチル ($-\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$) が言及されている。

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換あるきに、例えば、置換又は非置換プロパルギルである。

【0157】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル）であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換シクロアルキル（例えば、置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル）である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非

置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル基は、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、又は8員環であり得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、本明細書に記載されるものなどの非置換ヘテロシクロアルキルであり、その例には、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、カルバゾール、カルボリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、及び1, 3-ジオキサランが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロシクロアルキルである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、オキソ、及びヒドロキシルを含むが、これらに限定されない、本明細書に列挙される任意のものであり得る。ヘテロシクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

10

【0159】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換アリールであり、その例には、フェニル及びナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換アリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。アリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

20

【0160】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換ヘテロアリールであり、その例には、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チオフェニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、及びピラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロアリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。ヘテロアリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

30

40

【0161】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、非置換若しくは置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実

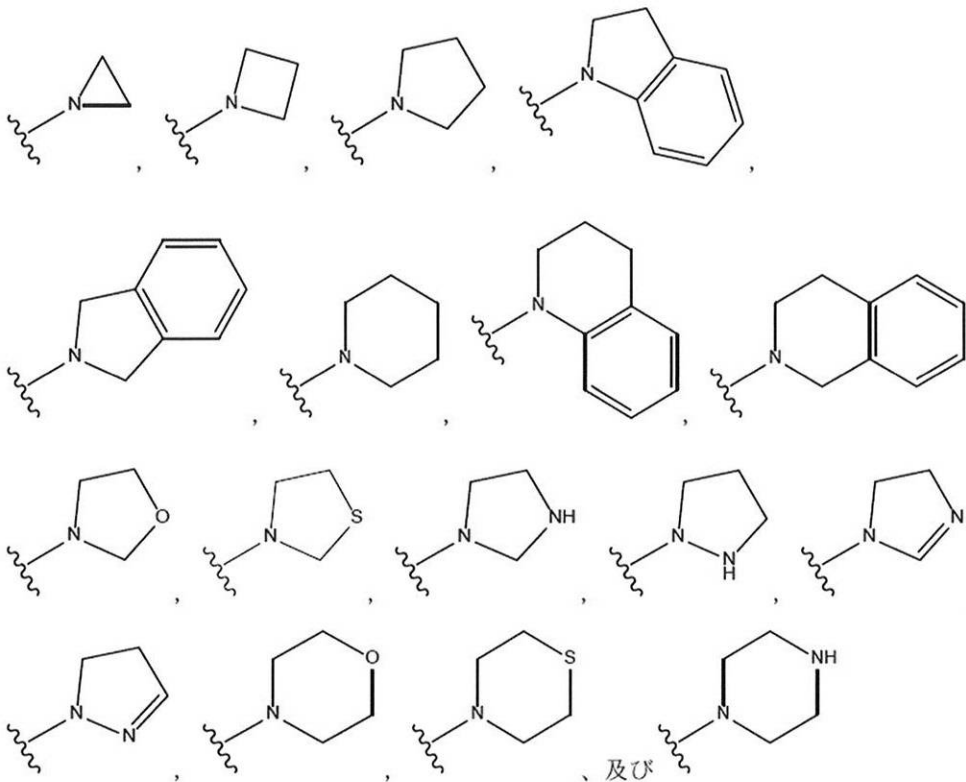
50

施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、メチル、エチル、プロピル、 $-CD_3$ 、又はシクロプロピルメチル ($-CH_2C_3H_5$) である。

【0162】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。非置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に任意に融合されてもよい。非置換ヘテロシクロアルキル基は、最小1個の窒素環原子 (R^6 及び R^7 に介在する窒素原子) を含み、任意に、少なくとも1個の追加のヘテロ環原子を含んでもよく、それは、合計で1、2、3、又は4個のヘテロ環原子 (その少なくとも1個は窒素環原子である) に対して窒素、硫黄、又は酸素のうち1つ以上であってもよい。 R^6 及び R^7 を、それらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される非置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、

【化61】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換ヘテロシクロアルキルを形成する。置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に任意に融合されてもよい。置換ヘテロシクロアルキル基は、最小1個の窒素環原子 (R^6 及び R^7 に介在する窒素原子) を含み、任意に、合計1、2、3、又は4個のヘテロ環原子 (その少なくとも1つは窒素環原子である) に対して追加のヘテロ環原子 (例えば、窒素、硫黄、又は酸素) を含んでもよい。置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イソインドール、インドール

実施形態では、各 R^a は異なっており、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方は $-CD_3$ である。

【0166】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、 R^3 は、水素であり、 X^1 及び X^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、各 R^a は、 $-CH_3$ 又は $-CD_3$ であり、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、 $-SC\equiv CH$ 、 $-SCF_2C\equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-Set$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、*or* $-Br$ 、preferably R^4 is $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、 $-SC\equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、及び $-シクロペンチル$ であり、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、水素、又は置換若しくは非置換 $C_1\sim C_6$ アルキルである。

10

20

【0167】

上述のように、式 (I) の化合物の上記の実施形態のいずれかは、(i) X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つが、重水素を含み、かつ／又は (ii) R^4 が、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、

30

$-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、

$-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-シクロペンチル (-C_5H_9)$ 、及び

$-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ からなる群から選択され、式中、 A が、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m が、 $0\sim 3$ であり、 n が、 $0\sim 6$ であり、 Q が、 $-C\equiv CH$ 又は

40

$-C\equiv N$ である限り、提供され得る。いくつかの実施形態では、条件 (ii) において、 R^4 は、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C\equiv CH$ 、 $-SC\equiv CH$ 、 $-SCF_2C\equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、

$-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C\equiv CH$ 、 $-OC\equiv CH$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 、及び $-シクロペンチル (-C_5H_9)$ からなる群から選択される。「及び／又は」で記載された上記の条件は、条件 (i) 又は (ii) のうちの1つが満たされるとき、又は条件 (i) 及び (ii) の両方が満たされるとき、化合物が範囲内に収まることを意味する。明確にするために、条件 (i) が満たされる、すなわち、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つが重水素を含む化合物は、条件 (ii) が満たされる必要はなく、例えば、 R^4 は、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、

50

$-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-$

OCFH_2 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、

$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ ($-\text{C}_5\text{H}_9$)、及び $-\text{A}(\text{CF}_2)_m(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ からなる群から選択されても、選択されなくてもよく、式中、Aは、S、O、 CH_2 、又は CF_2 であり、mは、0～3であり、nは、0～6であり、Qは、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 又は $-\text{C}\equiv\text{N}$ である。同様に、条件(i i)が満たされる化合物は、例えば、 R^4 が、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCFH}_2$ 、 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、

$-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCFH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、

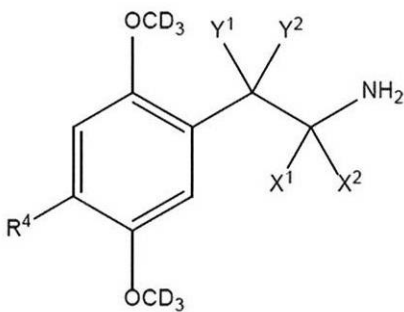
$-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ ($-\text{C}_5\text{H}_9$)、又は $-\text{A}(\text{CF}_2)_m(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ であり、式中、Aが、S、O、 CH_2 、又は CF_2 であり、mが、0～3であり、nが、0～6であり、Qが、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 又は $-\text{C}\equiv\text{N}$ である場合、条件(i)を満たす必要がなく、すなわち、他の置換基 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、及び R^a は、重水素を含んでも、含まなくてもよい。

【0168】

式(II)

いくつかの実施形態では、化合物は、式(II)の構造、

【化63】



(II)

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを有し

、
式中、

X^1 及び X^2 は独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^4 は、ハロゲン、置換若しくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-\text{OR}^b$ 、又は $-\text{SR}^b$ であり、

R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルである。

【0169】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。

【0170】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。

【0171】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、又は-

Iである。

【0172】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい非置換アルキル基は、メチル及び*tert*-ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_1 アルキル基（すなわち、置換メチル基）であり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2C \equiv N$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び

$-CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、又は

$-CH_2CF_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_2H$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2C \equiv N$ が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CH_2CFH_2$ ではない。

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アセチルエニル（ $-C \equiv CH$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換プロパルギル（ $-CH_2C \equiv CH$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換プロパルギル（例えば、 $-CF_2C \equiv CH$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CF_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CF_2CH_2C$

$\text{H}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、
 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。

【0176】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{OR}^b$ 又は $-\text{SR}^b$ であり、 R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{OR}^b$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{SR}^b$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、例えば、上記に定義及び例示される、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基、又は非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基である。

10

【0177】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_1 アルキル基であり、その例には、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、及び $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-\text{CDHCDH}_2$ 、 $-\text{CDHCD}_2\text{H}$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、及び

20

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 が $-\text{OR}^b$ 又は $-\text{SR}^b$ である場合、 R^b は、

$-\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、

30

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ ではない。

【0178】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0179】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アセチルエニル（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換プロパルギル（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

40

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換プロパルギル（例えば、 $-\text{CF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

50

$-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。

【0180】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換シクロアルキル（例えば、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

10

【0181】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ であり、式中、 A は、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m は、 $0 \sim 3$ であり、 n は、 $0 \sim 6$ であり、 Q は、 $-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ である。いくつかの実施形態では、 A は、 S である。いくつかの実施形態では、 A は、 O である。いくつかの実施形態では、 A は、 CH_2 （メチレン）である。いくつかの実施形態では、 A は、 CF_2 （ジフルオロメチレン）である。いくつかの実施形態では、 m は、 0 である。いくつかの実施形態では、 m は、 1 である。いくつかの実施形態では、 m は、 2 である。いくつかの実施形態では、 m は、 3 である。いくつかの実施形態では、 n は、 0 である。いくつかの実施形態では、 n は、 1 である。いくつかの実施形態では、 n は、 2 である。いくつかの実施形態では、 n は、 3 である。いくつかの実施形態では、 n は、 4 である。いくつかの実施形態では、 n は、 5 である。いくつかの実施形態では、 n は、 6 である。いくつかの実施形態では、 A が S 又は O である場合、 $m+n$ の合計は、 6 以下、又は 5 以下、又は 4 以下、又は 3 以下、又は 2 以下、又は 1 以下、又は 0 である。いくつかの実施形態では、 A が CH_2 又は CF_2 である場合、 $m+n$ の合計は、 5 以下、又は 4 以下、又は 3 以下、又は 2 以下、又は 1 以下、又は 0 である。いくつかの実施形態では、 Q は、 $-C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 Q は、 $-C \equiv N$ である。 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ 基の代表的な例には、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2C \equiv N$ 、 $-SCH_2CH_2C \equiv CH$ 、

20

30

$-SCF_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、

$-CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、

$-CF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、及び $-CF_2CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0182】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、

$-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Set$ 、 $-Sn-Pr$ 、

$-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、

$-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-O$

50

$\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Cl}$,
 $-\text{I}$ 、又は $-\text{Br}$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{SCF}_3$, $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{Me}$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{t-Bu}$ 、又は
 $-\text{シクロペンチル}$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_2\text{H}$,
 $-\text{SCFH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、及び $-\text{シクロペンチル}$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{SCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCFH}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、及び $-\text{シクロペンチル}$ ($-\text{C}_5\text{H}_9$) からなる群から選択される。

10

20

【0183】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、 X^1 及び X^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、 R^4 は、 $-\text{SMe}$ 、 $-\text{SCD}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{SCFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Set}$, $-\text{Sn-Pr}$, $-\text{Me}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{t-Bu}$, $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$,
 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OCD}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$,
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$ 、又は $-\text{Br}$ であり、好ましくは、 R^4 は、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{SCFH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$,
 $-\text{OCFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$,
 $-\text{OC}\equiv\text{CH}$ 、及び $-\text{シクロペンチル}$ である。

30

40

【0184】

フェニル環の2位及び5位に $-\text{OCD}_3$ 基の形態の重水素化を含む式 (II) の化合物は、これらの位置で O -脱メチル化 (主に CYP2D6 酵素によって媒介される) を遅らせるか、又は回避することによって有益な効果を有し得、それによって、潜在的に毒性のある代謝物へのより低い曝露の結果として薬物動態、特に生物学的利用能、及び安全性を改善する。

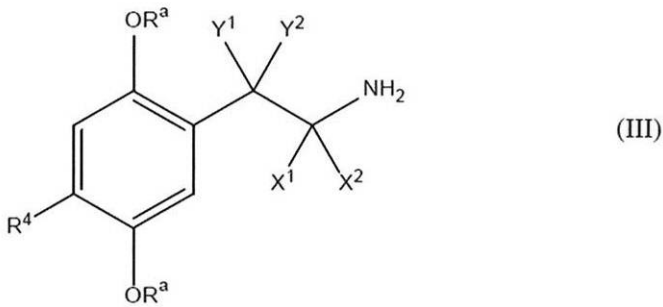
【0185】

式 (III)

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (III) の構造、

50

【化 6 4】



10

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを有し

、
式中、

X^1 及び X^2 は独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^4 が、1つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

各 R^a は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b は、1つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は1つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

20

【0186】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。

【0187】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。

【0188】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、1つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、1つ以上の重水素置換を含むメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル基が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、又は9個の重水素置換基など、1個、又は2個以上の重水素置換基を含み得る。1つ以上の重水素で置換された例示的な $C_1 \sim C_6$ アルキル基としては、 $-CD_3$ 及び $-C(CD_3)_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0189】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、1つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、例えば、1つ以上の重水素で置換されたアダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はシクロオクチル基である。シクロアルキル基は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、又は9個の重水素置換基など、1個、又は2個以上の置換基を含み得る。

40

【0190】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-OR^b$ であり、式中、 R^b は、上記に定義及び例示される、1つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基又は1つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基など、1つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は1つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、1つ以上の重水素で置換された C_1 アルキル基、例えば

50

、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、及び $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、1つ以上の重水素原子で置換された C_2 アルキルであり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、1つ以上の重水素で置換された C_3 アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-OCD_3$ である。

【0191】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SR^b$ であり、式中、 R^b は、上記に定義及び例示される、1つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基又は1つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基など、1つ以上の重水素で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は1つ以上の重水素で置換された $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、1つ以上の重水素で置換された C_1 アルキル基、例えば、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、及び $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、1つ以上の重水素原子で置換された C_2 アルキルであり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、1つ以上の重水素で置換された C_3 アルキル基である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SCD_3$ である。

【0192】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 R^4 が、 $-SCD_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、及び $-OCD_3$ であることからなる群から選択される。

【0193】

各 R^a は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。各 R^a は独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、置換若しくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は異なり、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方は $-CD_3$ である。

【0194】

いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、 Y^1 及び Y^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、各 R^a は、 $-CH_3$ であり、 R^4 は、 $-SCD_3$ 、 $-CD_3$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、又は $-OCD_3$ である。

【0195】

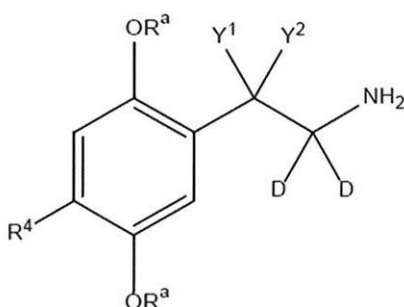
フェニル環の R^4 位に重水素化置換基（例えば、重水素化アルキル／シクロアルキル基）を含む式（III）の化合物は、改善された脳浸透性のための親油性基の組み込みを可能にする一方で、同時に、改善された薬物動態、特に生物学的利用能のためのこの位置での代謝を遅らせるか、又は回避することによって、有益な効果を有し得る。

【0196】

式（IV）

いくつかの実施形態では、化合物は、式（IV）の構造、

【化65】



(IV)

10

20

30

40

50

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを有し

、
式中、

Y^1 及び Y^2 が独立して、水素又は重水素であり、

R^4 は、ハロゲン、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-OR^b$ 、又は $-SR^b$ であり、

各 R^a は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

10

【0197】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。

【0198】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。

【0199】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい非置換アルキル基は、メチル及び $tert$ -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_1 アルキル基（すなわち、置換メチル基）であり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2C \equiv N$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び

20

30

$-CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、又は

$-CH_2CF_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_2H$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CH_2CFH_2$ ではない。

40

【0200】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロ

50

アルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0201】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0202】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アセチルエニル ($-C \equiv CH$) である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換プロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換プロパルギル (例えば、 $-CF_2C \equiv CH$) である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CF_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。

【0203】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-OR^b$ 又は $-SR^b$ であり、 R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-OR^b$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SR^b$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、例えば、上記に定義及び例示される、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基、又は非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル基である。

【0204】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン (例えば、フッ素)、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_1 アルキル基であり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び

$-CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 が $-OR^b$ 又は $-SR^b$ である場合、 R^b は、

$-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、又は $-CH_2CF_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_2H$ 、

$-CH_2CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_2H$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2C \equiv N$ が

挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、

— $CH_2CH_2CFH_2$ ではない。

【0205】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0206】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アセチルエニル（— $C \equiv CH$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換プロパルギル（— $CH_2C \equiv CH$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

— $CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、— $CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

— $CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換プロパルギル（例えば、— $CF_2C \equiv CH$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

— $CF_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、— $CF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

— $CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。

【0207】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換シクロアルキル（例えば、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0208】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、— $A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ であり、式中、 A は、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m は、0～3であり、 n は、0～6であり、 Q は、— $C \equiv CH$ 又は— $C \equiv N$ である。いくつかの実施形態では、 A は、 S である。いくつかの実施形態では、 A は、 O である。いくつかの実施形態では、 A は、 CH_2 （メチレン）である。いくつかの実施形態では、 A は、 CF_2 （ジフルオロメチレン）である。いくつかの実施形態では、 m は、0である。いくつかの実施形態では、 m は、1である。いくつかの実施形態では、 m は、2である。いくつかの実施形態では、 m は、3である。いくつかの実施形態では、 n は、0である。いくつかの実施形態では、 n は、1である。いくつかの実施形態では、 n は、2である。いくつかの実施形態では、 n は、3である。いくつかの実施形態では、 n は、4である。いくつかの実施形態では、 n は、5である。いくつかの実施形態では、 n は、6である。いくつかの実施形態では、 A が S 又は O である場合、 $m+n$ の合計は、6以下、又は5以下、又は4以下、又は3以下、又は2以下、又は1以下、又は0である。いくつかの実施形態では、 A が CH_2 又は CF_2 である場合、 $m+n$ の合計は、5以下、又は4以下、又は3以下、又は2以下、又は1以下、又は0である。いくつかの実施形態では、 Q は、— $C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 Q は

、 $-C \equiv N$ である。 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ 基の代表的な例には、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2C \equiv N$ 、 $-SCH_2CH_2C \equiv CH$ 、

$-SCF_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、

$-CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、

$-CF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、及び $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0209】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、

$-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Set$ 、 $-Sn-Pr$ 、

$-Me$ 、 $-CD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、

$-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Cl$ 、 $-I$ 、又は $-Br$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-Me$ 、 $-OCD_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、又は

$-シクロペンチル$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、

$-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、

$-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、及び $-シクロペンチル$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、

$-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、及び $-シクロペンチル$ （ $-C_5H_9$ ）からなる群から選択される。

【0210】

各 R^a は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。各 R^a は独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは置換若しくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は異なり、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方は $-CD_3$ である。

【0211】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、各 R^a は、 $-CH_3$ 又は $-CD_3$ であり、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-S$

10

20

30

40

50

CF_2H 、 $-\text{SCFH}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{SC}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、
 $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{Set}$ 、 $-\text{Sn}-\text{Pr}$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{t-Bu}$ 、 $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ 、 $-\text{OMe}$ 、
 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCFH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OC}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{I}$ 、又は $-\text{Br}$ であり、好ましくは、 R^4 は、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCFH}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、
 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{SC}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCFH}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{OC}\equiv\text{CH}$ 、及び $-\text{シクロペンチル}$ である。

10

【0212】

フェネチルアミン中のベンゼン環を有するアミノ基と連結するエチレン断片中に重水素化、例えば、 α -炭素重水素化を含む式 (IV) の化合物は、他の方法では MAO 媒介性脱アミノ化／酸化プロセスの影響を受けやすい場合がある化合物と比較して、有利にも酵素分解を遅らせることが可能であり、それによって、生物学的利用能を改善し、同時に活性化化合物の脳レベルを強化し、治療用量を効果的に低減し、投与後に急性的に観察される高薬物濃度（「スパイク」）を防止することを目的としている。結果として、こうした化合物は、不安、恐怖、頻脈、高血圧、体温上昇、吐き気及び嘔吐を含む急性有害作用、並びに心臓弁膜症に関連する 5-HT_{2B} 受容体の活性化によって引き起こされる毒性などの、低減された副作用及び毒性をもたらし得る。

20

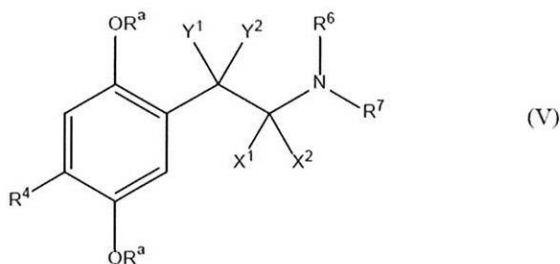
【0213】

式 (V)

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V) の構造、

【化 6 6】

30



又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを有し、

40

式中、

X^1 及び X^2 は独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^4 は、ハロゲン、置換若しくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換若しくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、 $-\text{OR}^b$ 、又は $-\text{SR}^b$ であり、

R^6 は、水素、置換若しくは非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

50

R^7 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、

あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

10

【0214】

いくつかの実施形態では、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つは、重水素を含み、かつ／又は R^4 は、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、

$-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、

$-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-シクロペンチル$

($-C_5H_9$)、及び $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ からなる群から選択され、 A は、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m は、 $0 \sim 3$ であり、 n は、 $0 \sim 6$ であり、 Q は、

20

$-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ である。

【0215】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。

【0216】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。

30

【0217】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、又は $-I$ である。

【0218】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい非置換アルキル基は、メチル及び $tert$ -ブチルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_1 アルキル基（すなわち、置換メチル基）であり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2C \equiv N$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び $-CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-CH_2CF$

40

50

H_2 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、又は

$-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ ではない。

【0219】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルである。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

10

【0220】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

20

【0221】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換アセチルエニル（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換プロパルギル（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、置換プロパルギル（例えば、 $-\text{CF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ）である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

30

$-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、

$-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。

【0222】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{OR}^b$ 又は $-\text{SR}^b$ であり、 R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{OR}^b$ である。いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-\text{SR}^b$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、例えば、上記に定義及び例示される、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基、又は非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル基である。

40

【0223】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリ

50

エーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_1 アルキル基であり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CF_3$ 、及び $-CH_2CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 が $-OR^b$ 又は $-SR^b$ である場合、 R^b は、

10

$-CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2H$ 、又は $-CH_2CF_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_2H$ 、 $-CH_2CH_2CFH_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_2H$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2C \equiv N$ が含まれ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-CH_2CH_2CFH_2$ ではない。

【0224】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0225】

20

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アセチルエニル($-C \equiv CH$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換プロパルギル($-CH_2C \equiv CH$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換プロパルギル(例えば、 $-CF_2C \equiv CH$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

30

$-CF_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-CF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ である。

【0226】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換シクロアルキル(例えば、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換シクロアルキル(例えば、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ(例えば、ポリエーテル基)、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

40

【0227】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ であり、式中、 A

50

は、S、O、CH₂、又はCF₂であり、mは、0～3であり、nは、0～6であり、Qは、-C≡CH又は-C≡Nである。いくつかの実施形態では、Aは、Sである。いくつかの実施形態では、Aは、Oである。いくつかの実施形態では、Aは、CH₂（メチレン）である。いくつかの実施形態では、Aは、CF₂（ジフルオロメチレン）である。いくつかの実施形態では、mは、0である。いくつかの実施形態では、mは、1である。いくつかの実施形態では、mは、2である。いくつかの実施形態では、mは、3である。いくつかの実施形態では、nは、0である。いくつかの実施形態では、nは、1である。いくつかの実施形態では、nは、2である。いくつかの実施形態では、nは、3である。いくつかの実施形態では、nは、4である。いくつかの実施形態では、nは、5である。いくつかの実施形態では、nは、6である。いくつかの実施形態では、AがS又はOである場合、m+nの合計は、6以下、又は5以下、又は4以下、又は3以下、又は2以下、又は1以下、又は0である。いくつかの実施形態では、AがCH₂又はCF₂である場合、m+nの合計は、5以下、又は4以下、又は3以下、又は2以下、又は1以下、又は0である。いくつかの実施形態では、Qは、-C≡CHである。いくつかの実施形態では、Qは、-C≡Nである。-A(CF₂)_m(CH₂)_nQ基の代表的な例には、-SC≡CH、-SCH₂C≡CH、-SCF₂C≡CH、-SCH₂C≡N、-SCH₂CH₂C≡CH、

10

-SCF₂CH₂C≡CH、-SCH₂CH₂CH₂C≡CH、-SCF₂CH₂CH₂C≡CH、-OCH₂C≡CH、-OC≡CH、

-CH₂C≡CH、-CF₂C≡CH、-CH₂CH₂C≡CH、-CF₂CH₂C≡CH、-CH₂CH₂CH₂C≡CH、

20

-CF₂CH₂CH₂C≡CH、-CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、及び-CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CHが挙げられるが、これらに限定されない。

【0228】

いくつかの実施形態では、R⁴は、-SMe、-SCD₃、-SCF₃、

-SCF₂H、-SCFH₂、SCH₂CH₂CF₃、-SCH₂CH₂CF₂H、-SCH₂CH₂CFH₂、-SCH₂CF₂CF₂H、

-SCH₂C≡CH、-SC≡CH、-SCF₂C≡CH、-SCH₂CH₂CH₂C≡CH、-SCF₂CH₂CH₂C≡CH、-Set、-Sn-Pr、

-Me、-CD₃、-CF₃、-t-Bu、-C(CD₃)₃、-シクロペンチル、-OMe、-OCD₃、-OCF₃、-OCF₂H、-OCFH₂、

30

-OCH₂CH₂CF₃、-OCH₂CH₂CF₂H、-OCH₂CH₂CFH₂、-OCH₂CF₂CF₂H、-OCH₂C≡CH、-OC≡CH、

-CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、-CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、-Cl、-I、又は-Brからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R⁴は、-SMe、-SCF₃、-SCF₂H、-Me、-OCD₃、-CF₃、-t-Bu、又は

-シクロペンチルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R⁴は、-SCF₃、-SCF₂H、

-SCFH₂、SCH₂CH₂CF₃、-SCH₂CH₂CF₂H、-SCH₂CH₂CFH₂、-SCH₂CF₂CF₂H、-SCH₂C≡CH、

40

-SC≡CH、-SCF₂C≡CH、-SCH₂CH₂CH₂C≡CH、-SCF₂CH₂CH₂C≡CH、-OCF₃、-OCF₂H、-OCFH₂、

-OCH₂CH₂CF₃、-OCH₂CH₂CF₂H、-OCH₂CH₂CFH₂、-OCH₂CF₂CF₂H、-OCH₂C≡CH、-OC≡CH、

-CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、-CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、及び-シクロペンチルからなる群から選択される。R⁴が、-SCF₃、-SCF₂H、-SCFH₂、SCH₂CH₂CF₃、-SCH₂CH₂CF₂H、-SCH₂CH₂CFH₂、-SCH₂CF₂CF₂H、

-OCF₃、-OCF₂H、-OCFH₂、-OCH₂CH₂CF₃、-OCH₂CH₂CF₂H、-OCH₂CH₂CFH₂、-OCH₂CF₂CF₂H、-シクロペンチル（

50

—C₅H₉)、又は—A(CF₂)_m(CH₂)_nQ(式中、Aは、S、O、CH₂、又はCF₂であり、mは、0～3であり、nは、0～6であり、Qは、—C≡CH又は—C≡Nである)である実施形態では、他の置換基(すなわち、X¹、X²、Y¹、Y²、R⁶、R⁷、及びR^a)は、重水素を含んでも、含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、R⁴は、

—SCF₂H、—SCFH₂、—SCH₂CF₂CF₂H、—SCH₂C≡CH、—SC≡CH、—SCF₂C≡CH、—SCH₂CH₂CH₂C≡CH、
—SCF₂CH₂CH₂C≡CH、—OCF₃、—OCF₂H、—OCFH₂、—OCH₂CF₂CF₂H、—OCH₂C≡CH、—OC≡CH、
—CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、—CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、及び—シクロペンチル(—C₅H₉)からなる群から選択される。R⁴が、—SCF₂H、—SCFH₂、—SCH₂CF₂CF₂H、—SCH₂C≡CH、—SC≡CH、—SCF₂C≡CH、
—SCH₂CH₂CH₂C≡CH、—SCF₂CH₂CH₂C≡CH、—OCF₃、—OCF₂H、—OCFH₂、—OCH₂CF₂CF₂H、
—OCH₂C≡CH、—OC≡CH、—CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、—CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH、又は—シクロペンチル

(—C₅H₉)である実施形態では、他の置換基(すなわち、X¹、X²、Y¹、Y²、R³、R⁶、R⁷、及びR^a)は、重水素を含んでも、含まなくてもよい。

【0229】

R⁶及びR⁷は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、R⁶及びR⁷は、同じである。いくつかの実施形態では、R⁶及びR⁷は、異なる。いくつかの実施形態では、R⁶は、水素であり、R⁷は、置換若しくは非置換C₁～C₆アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0230】

いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、非置換C₁～C₆アルキル、例えば、非置換C₁アルキル、非置換C₂アルキル、非置換C₃アルキル、非置換C₄アルキル、非置換C₅アルキル、又は非置換C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、非置換直鎖C₂～C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、非置換分岐C₃～C₁₀アルキルである。非置換C₁～C₁₀アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、及びイソヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0231】

いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換C₁～C₆アルキル、例えば、置換C₁アルキル、置換C₂アルキル、置換C₃アルキル、置換C₄アルキル、置換C₅アルキル、又は置換C₆アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。アルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシル、オキソなどの極性置換基、非置換アルコキシ、置換アルコキシ(例えば、ポリエーテル基)、非置換アルケニル、置換アルケニル、非置換アルキニル、置換アルキニル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、1つ以上の重水素原子で置換されたC₁～C₆アルキルであり、その例には、—CDH₂、—CD₂H、—CD₃、—CD₂CD₃、及び—CD₂CD₂CD₃が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、1つ以上のフッ素原子で置換されたC₁～C₆アルキルであり、すなわち、フルオロアルキル

基である。フルオロアルキル基の例としては、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、

$-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$ 、及び

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0232】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上の重水素原子及び1つ以上のフッ素原子で置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルであり、その例には、

$-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CD}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、

$-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、

$-\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、

$-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CHF}_2$ 、及び $-\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CD}_2\text{CF}_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0233】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換シクロアルキルで置換された $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルである。 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、例えば、置換若しくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルで置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル）で置換され、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルは、置換シクロアルキル（例えば、置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル）で置換されている。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換シクロアルキルで置換された C_1 アルキルであり、特にシクロプロピルメチル（ $-\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$ ）が言及されている。

【0234】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0235】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換あるきに、例えば、置換又は非置換プロパルギルである。

【0236】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_4 \sim \text{C}_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_5 \sim \text{C}_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $\text{C}_3 \sim \text{C}_{10}$ シクロアルキル）であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置

10

20

30

40

50

換シクロアルキル（例えば、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0237】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル基は、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、又は8員環であり得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、本明細書に記載されるものなどの非置換ヘテロシクロアルキルであり、その例には、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、カルバゾール、カルボリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、及び1, 3-ジオキサランが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロシクロアルキルである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、オキソ、及びヒドロキシルを含むが、これらに限定されない、本明細書に列挙される任意のものであり得る。ヘテロシクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0238】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換アリールであり、その例には、フェニル及びナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換アリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。アリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0239】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換ヘテロアリールであり、その例には、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チオフェニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、及びピラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロアリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。ヘテロアリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0240】

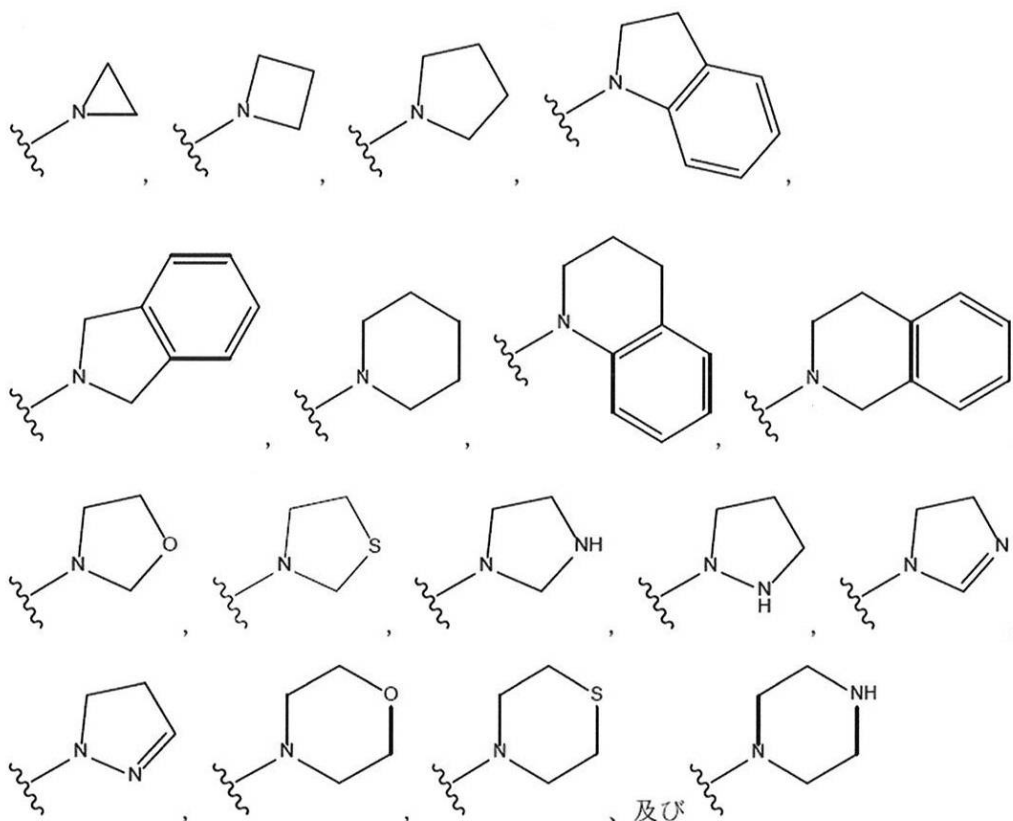
いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、非置換若しくは置換 $C_1 \sim C$

R^6 アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、メチル、エチル、プロピル、 $-CD_3$ 、又はシクロプロピルメチル ($-CH_2C_3H_5$) である。

【0241】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。非置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に任意に融合されてもよい。非置換ヘテロシクロアルキル基は、最小1個の窒素環原子 (R^6 及び R^7 に介在する窒素原子) を含み、任意に、少なくとも1個の追加のヘテロ環原子を含んでもよく、それは、合計で1、2、3、又は4個のヘテロ環原子 (その少なくとも1個は窒素環原子である) に対して窒素、硫黄、又は酸素のうち1つ以上であってもよい。 R^6 及び R^7 を、それらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される非置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、

【化67】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【0242】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換ヘテロシクロアルキルを形成する。置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に

置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは、置換若しくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は異なり、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方は $-CD_3$ である。

【0245】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、 X^1 及び X^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、各 R^a は、 $-CH_3$ 又は $-CD_3$ であり、 R^4 は、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、
 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、
 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Set$ 、 $-Sn-Pr$ 、 $-Me$ 、 $-CD_3$ 、
 $-CF_3$ 、 $-t-Bu$ 、 $-C(CD_3)_3$ 、 $-シクロペンチル$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、
 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、
 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-Cl$ 、
 $-I$ 、又は $-Br$ であり、好ましくは、 R^4 は、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、
 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-SCH_2C \equiv CH$ 、
 $-SC \equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、
 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、
 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、及び $-シクロペンチル$ であり、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0246】

いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物は、以下の条件で提供され得る：(i) X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つは、重水素を含み、かつ／又は (ii) R^4 は、 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、
 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-シクロペンチル$ ($-C_5H_9$)、及び $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ であり、式中、 A は、 S 、 O 、 CH_2 、又は CF_2 であり、 m は、 $0 \sim 3$ であり、 n は、 $0 \sim 6$ であり、 Q は、 $-C \equiv CH$ 又は $-C \equiv N$ である。いくつかの実施形態では、条件 (ii) において、 R^4 は、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、
 $-SCH_2C \equiv CH$ 、 $-SC \equiv CH$ 、 $-SCF_2C \equiv CH$ 、 $-SCH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-SCF_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、 $-OCF_3$ 、
 $-OCF_2H$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCH_2CF_2CF_2H$ 、 $-OCH_2C \equiv CH$ 、 $-OC \equiv CH$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、
 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$ 、及び $-シクロペンチル$ ($-C_5H_9$) からなる群から選択される。「及び／又は」で記載された上記の条件は、条件 (i) 又は (ii) のうちの1つが満たされるとき、又は条件 (i) 及び (ii) の両方が満たされるとき、化合物が範囲内に収まることを意味する。明確にするために、条件 (i) が満たされる、すなわち、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、及び R^a のうちの少なくとも1つが重水素を含む化合物は、条件 (ii) を満たす必要はなく、例えば、 R^4 は、
 $-SCF_3$ 、 $-SCF_2H$ 、 $-SCFH_2$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-SCH_2CF_2CF_2H$ 、

$-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{シクロペンチル}$ ($-\text{C}_5\text{H}_9$)、及び $-\text{A}(\text{CF}_2)_m(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ からなる群から選択されても、選択されなくてもよく、式中、A は、S、O、 CH_2 、又は CF_2 であり、m は、0～3 であり、n は、0～6 であり、Q は、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 又は $-\text{C}\equiv\text{N}$ である。同様に、条件 (ii) が満たされる化合物は、例えば、 R^4 が、 $-\text{SCF}_3$ 、 $-\text{SCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCFH}_2$ 、 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、
 $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCFH}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、
 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{シクロペンチル}$ ($-\text{C}_5\text{H}_9$)、又は $-\text{A}(\text{CF}_2)_m(\text{CH}_2)_n\text{Q}$ であり、式中、A が、S、O、 CH_2 、又は CF_2 であり、m が、0～3 であり、n が、0～6 であり、Q が、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 又は $-\text{C}\equiv\text{N}$ である場合、条件 (i) を満たす必要はなく、すなわち、他の置換基 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、及び R^a は、重水素を含んでも、含まなくてもよい。いくつかの実施形態では、式 (V) の化合物は、上記の条件なしで提供される。

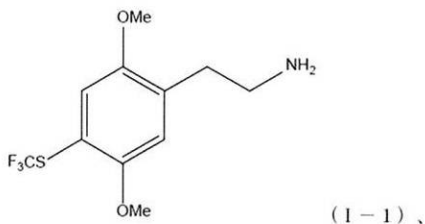
10

【0247】

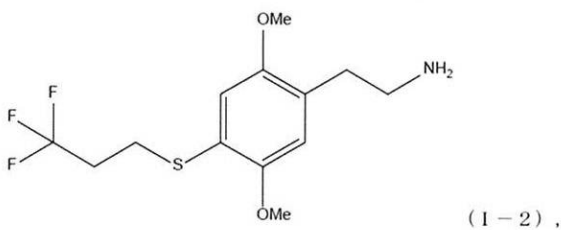
いくつかの実施形態では、化合物、例えば、式 (I) ~ (V) の化合物は、

【化69】

20



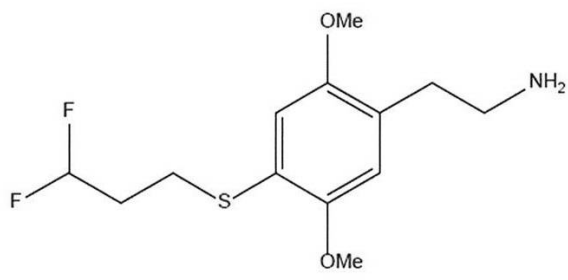
30



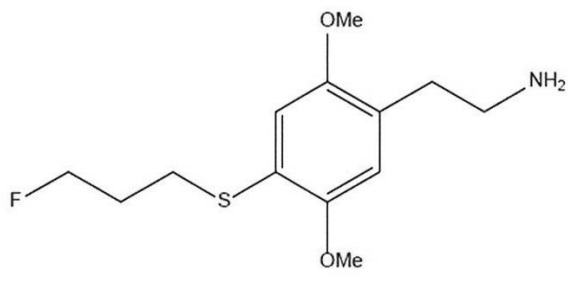
40

50

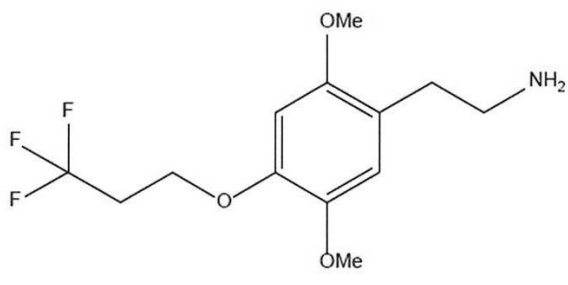
【化 7 0】



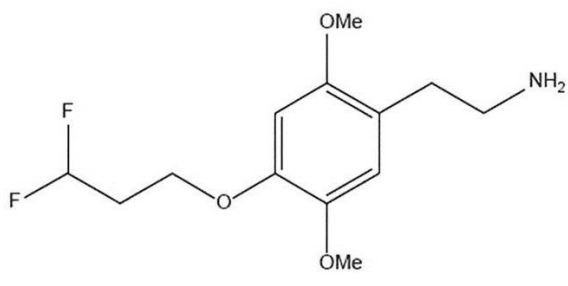
10



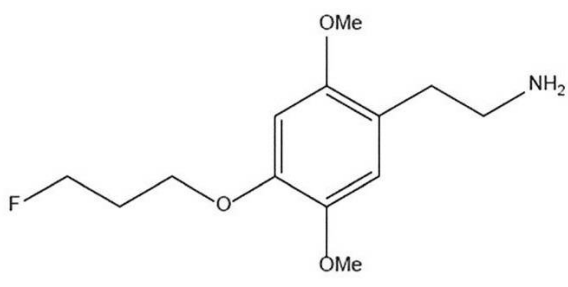
20



30

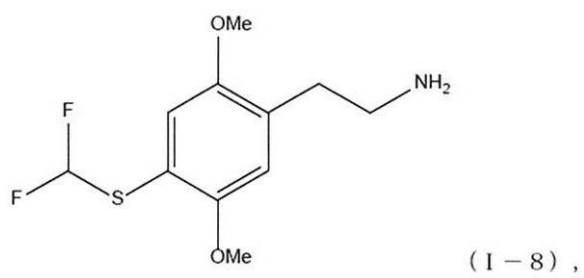


40

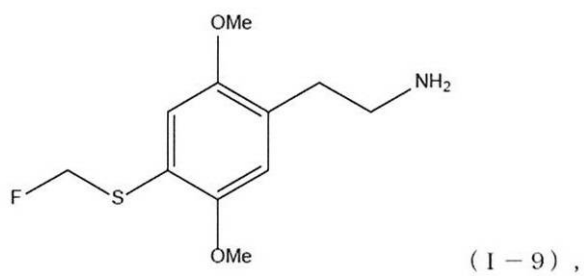


50

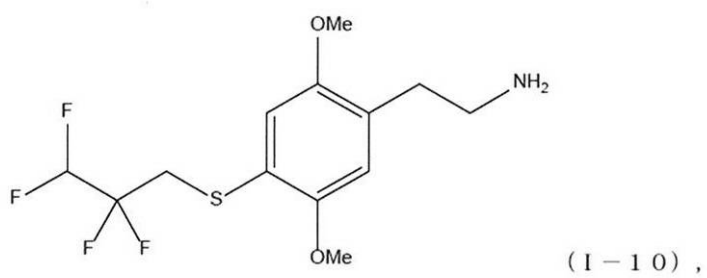
【化 7 1】



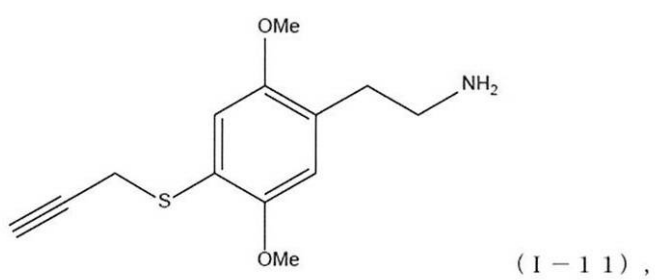
10



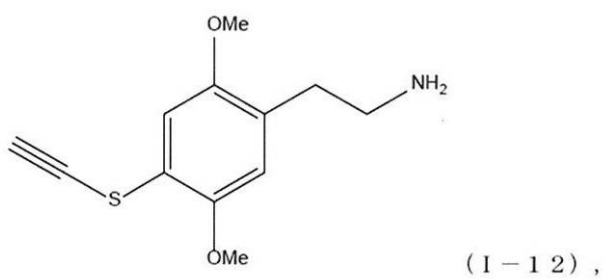
20



30

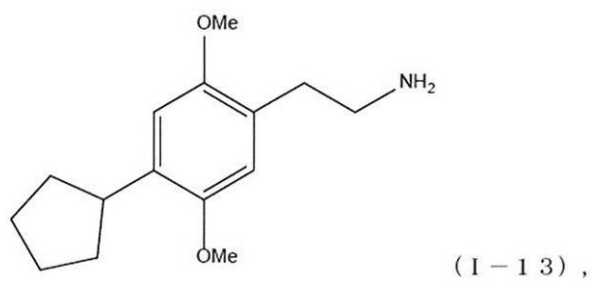


40

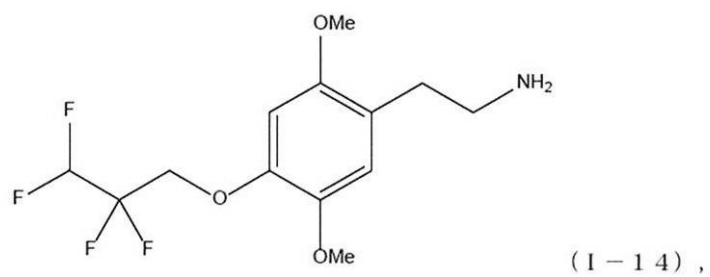


50

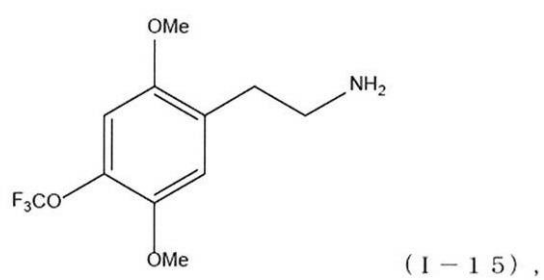
【化 7 2】



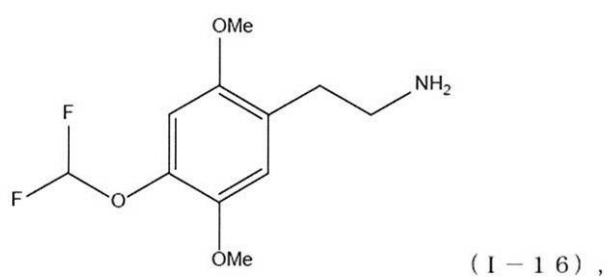
10



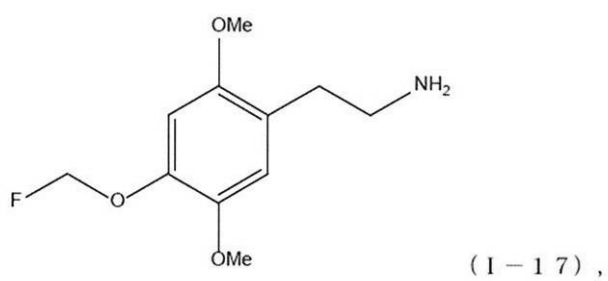
20



30

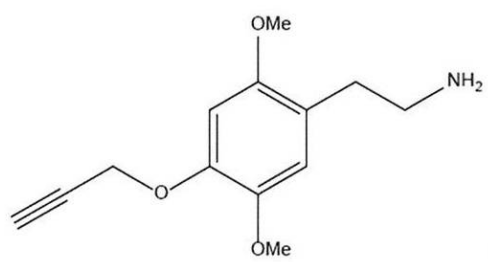


40

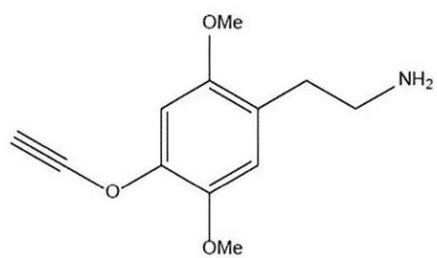


50

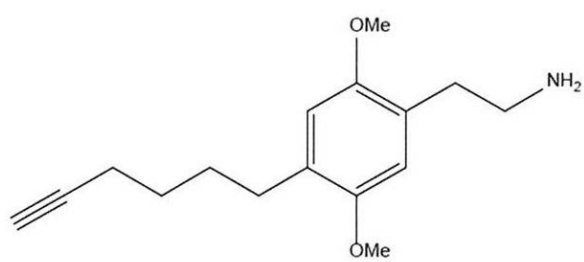
【化 7 3】



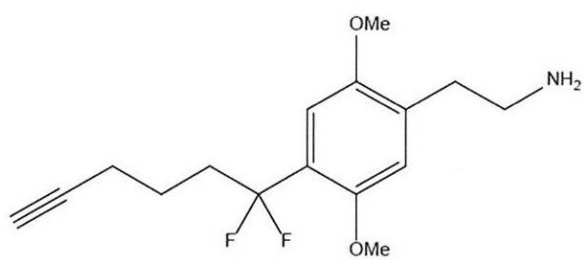
(I - 1 8) ,



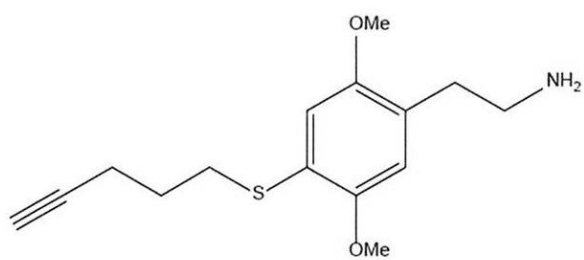
(I - 1 9) ,



(I - 2 0) ,



(I - 2 1) ,



(I - 2 2) ,

10

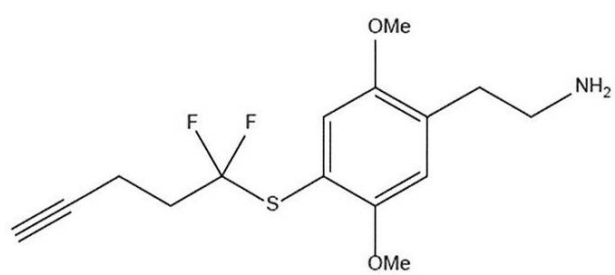
20

30

40

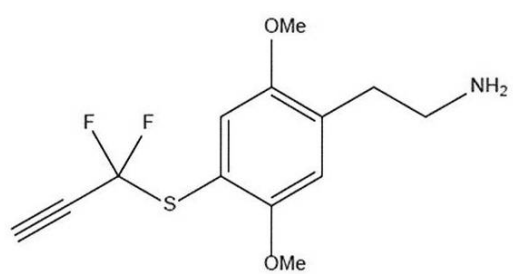
50

【化 7 4】



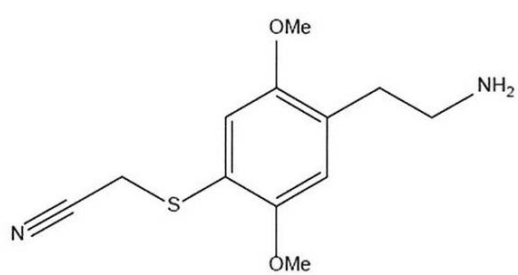
(1 - 2 3) ,

10



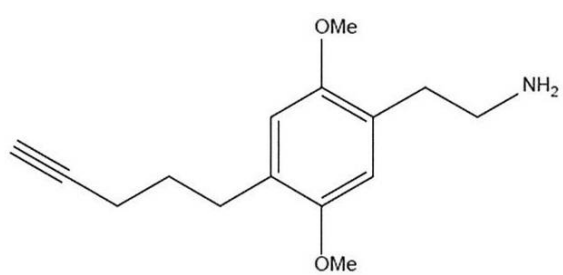
(1 - 2 4) ,

20



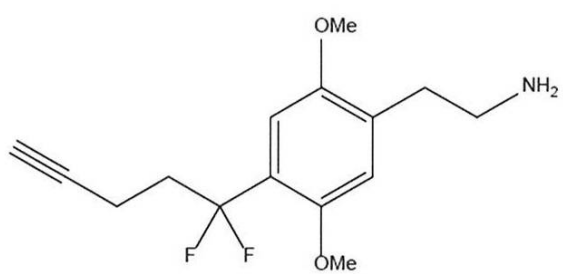
(1 - 2 5) ,

30



(1 - 2 6) ,

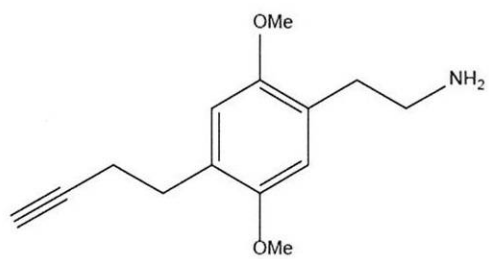
40



(1 - 2 7) ,

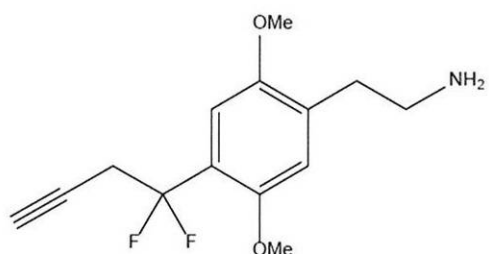
50

【化 7 5】

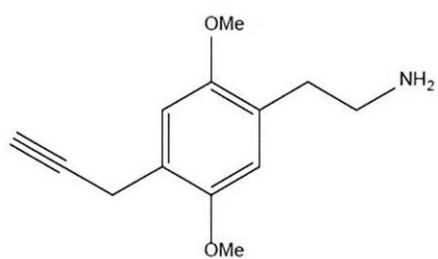


(1-28) ,

10

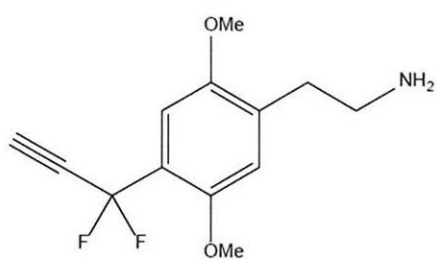


(1-29) ,



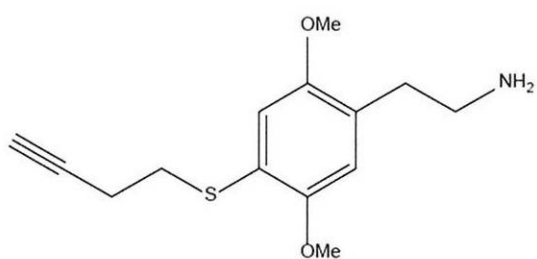
(1-30) ,

20



(1-31) ,

30

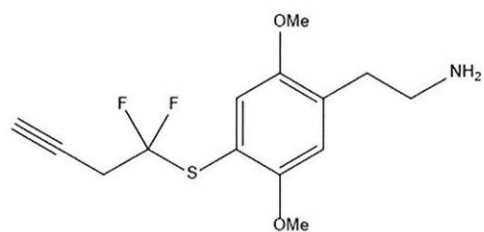


(1-32) ,

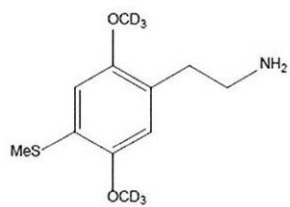
40

50

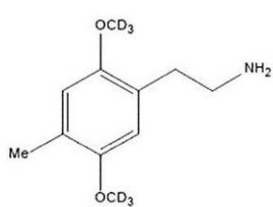
【化 7 6】



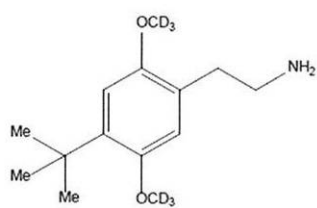
(I - 3 3) ,



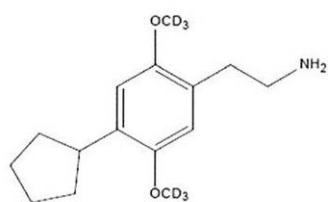
(I I - 1) ,



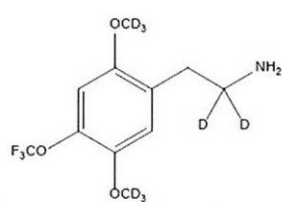
(I I - 2) ,



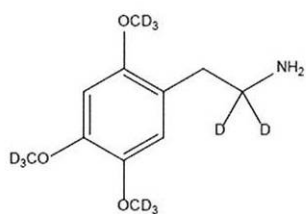
(I I - 3) ,



(I I - 4) ,



(I I - 5) ,



(I I - 6) ,

10

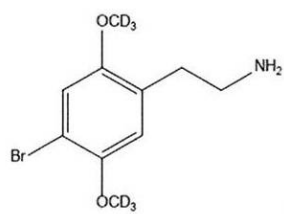
20

30

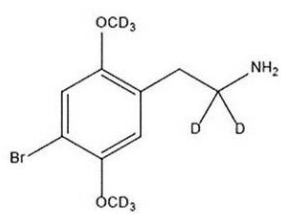
40

50

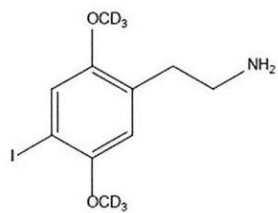
【化 7 7】



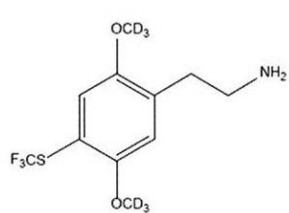
(I I - 7) ,



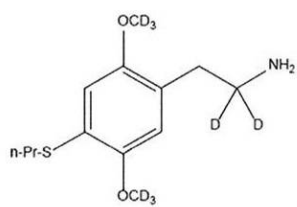
(I I - 8) ,



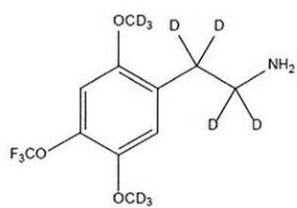
(I I - 9) ,



(I I - 1 0) ,



(I I - 1 1) ,



(I I - 1 2) ,

10

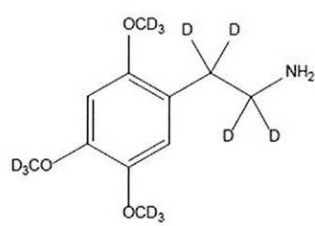
20

30

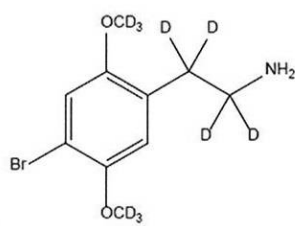
40

50

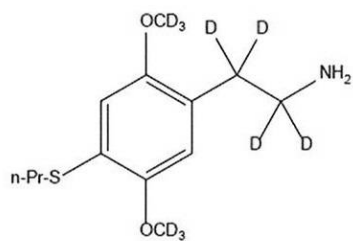
【化 7 8】



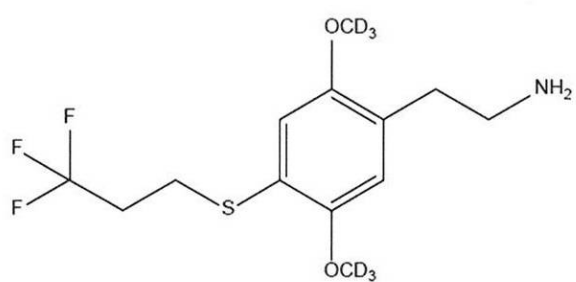
(II-13),



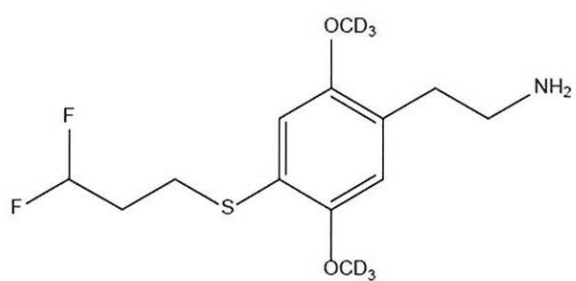
(II-14),



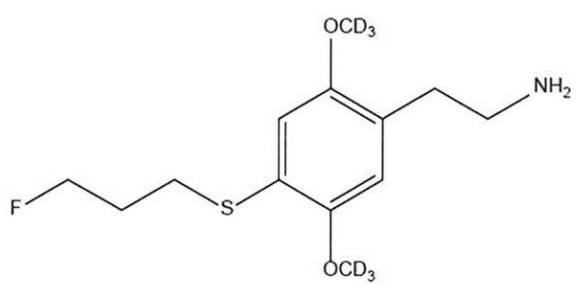
(II-15),



(II-16),



(II-17),



(II-18),

10

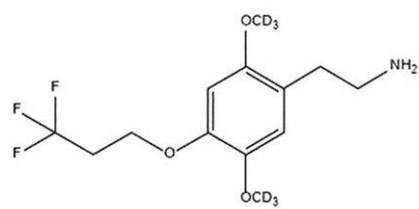
20

30

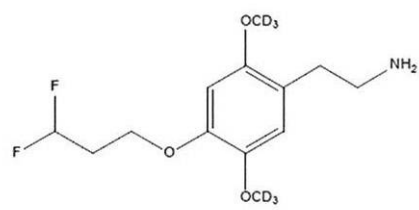
40

50

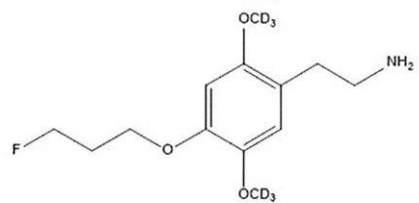
【化 7 9】



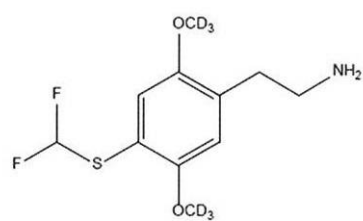
(11-19) ,



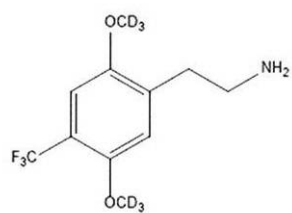
(11-20) ,



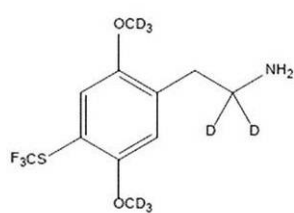
(11-21) ,



(11-22) ,



(11-23) ,



(11-24) ,

10

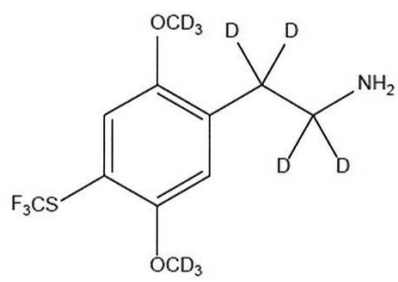
20

30

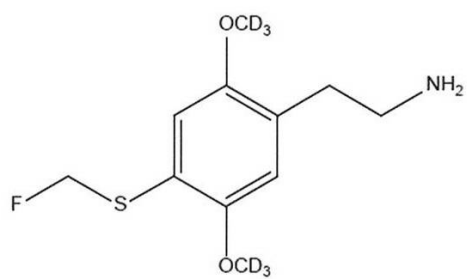
40

50

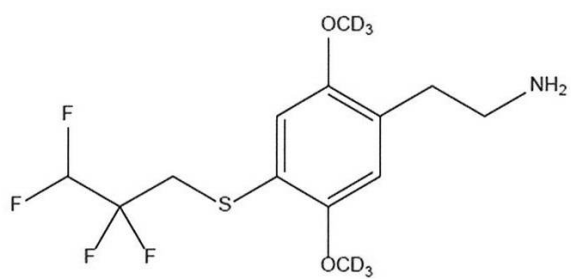
【化 80】



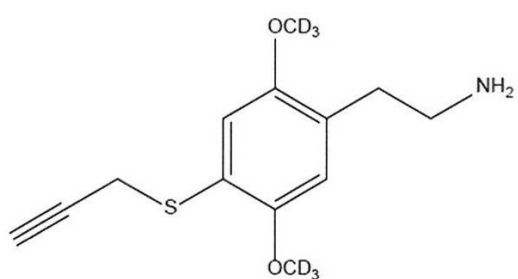
(I I - 2 5) ,



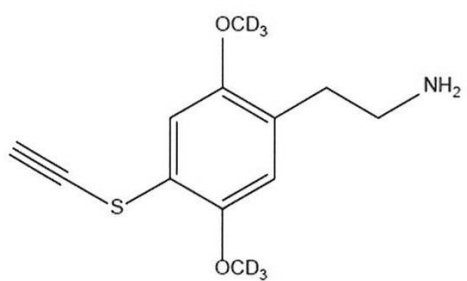
(I I - 2 6) ,



(I I - 2 7) ,



(I I - 2 8) ,



(I I - 2 9) ,

10

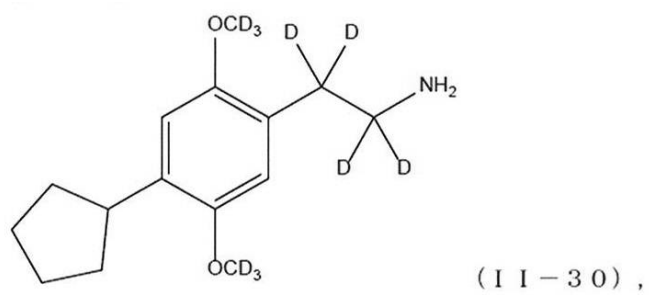
20

30

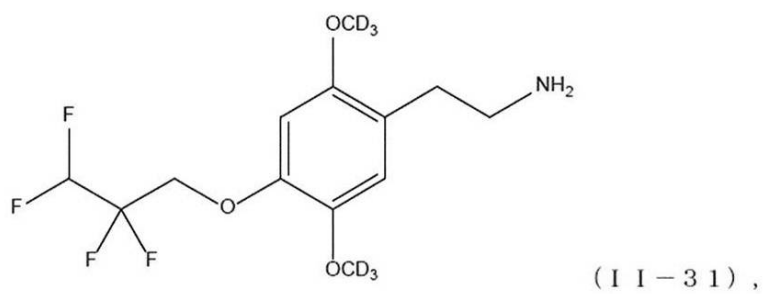
40

50

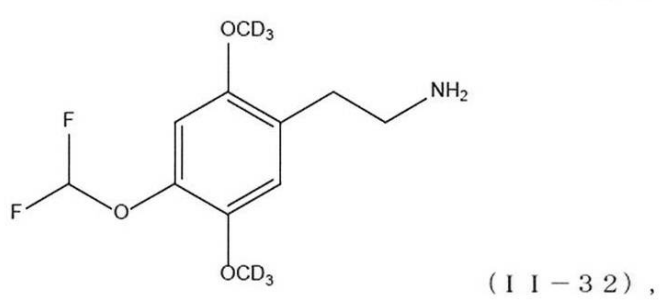
【化 8 1】



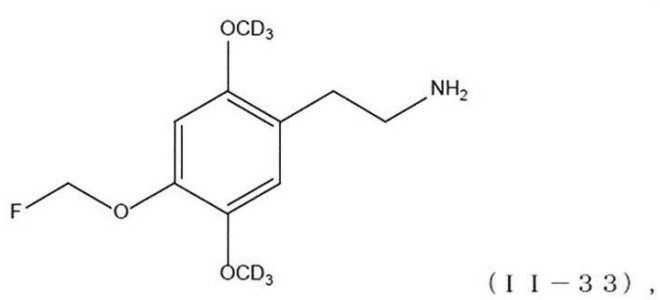
10



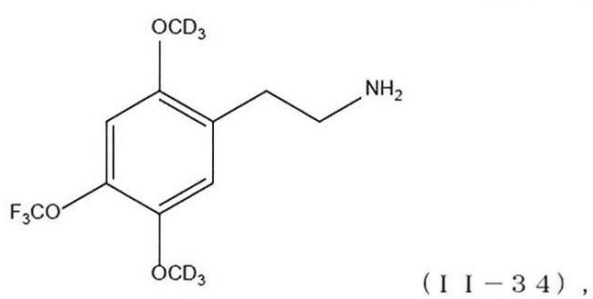
20



30

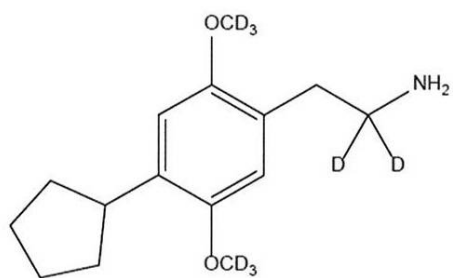


40



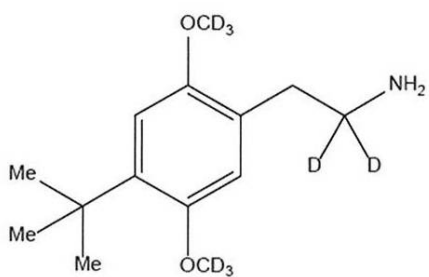
50

【化 8 2】



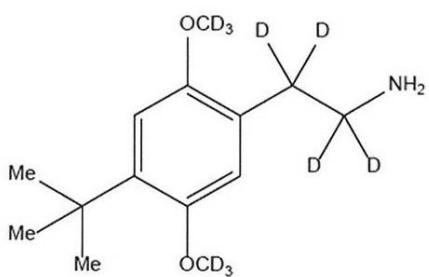
(I I - 3 5) ,

10

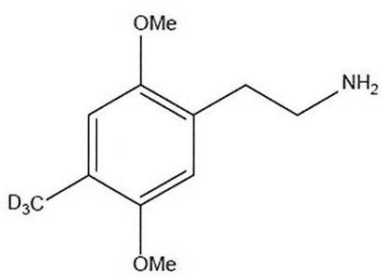


(I I - 3 6) ,

20

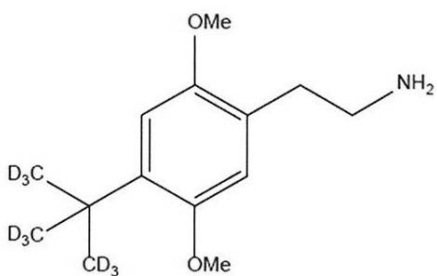


(I I - 3 7) ,



(I I I - 1) ,

30

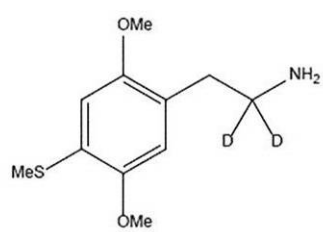


(I I I - 2) ,

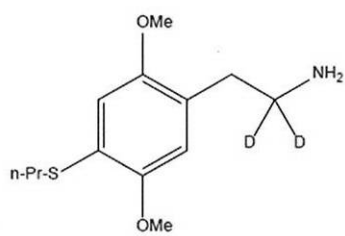
40

50

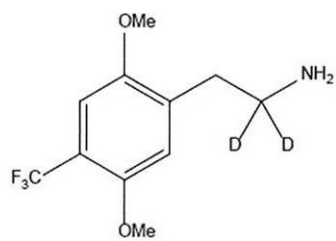
【化 8 3】



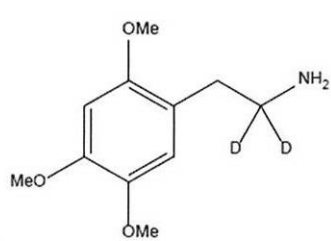
(IV-1),



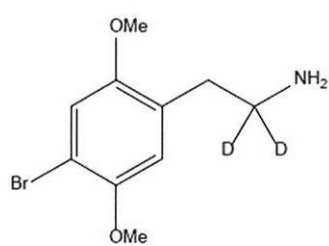
(IV-2),



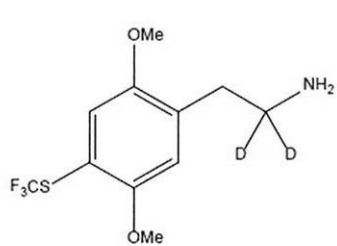
(IV-3),



(IV-4),



(IV-5),



(IV-6),

10

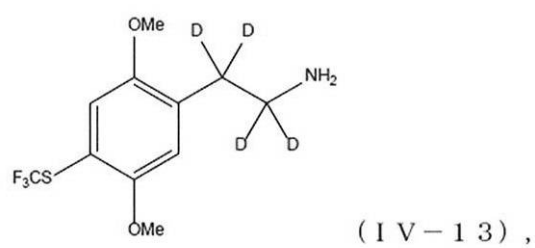
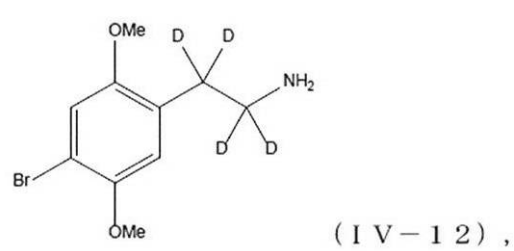
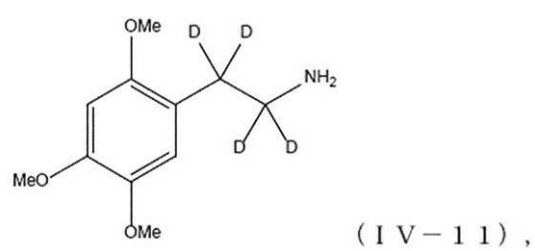
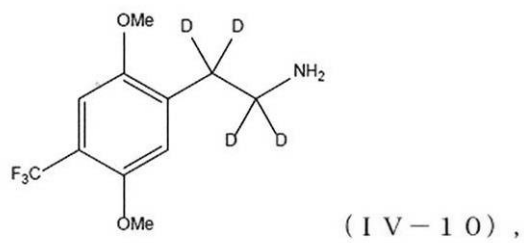
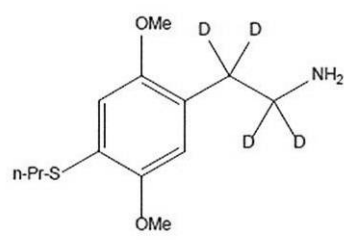
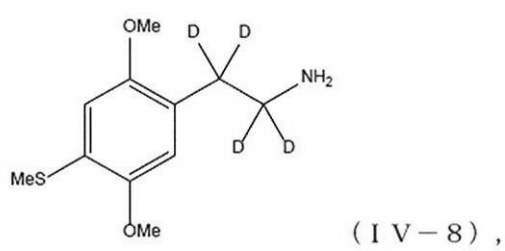
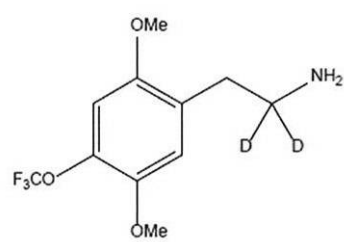
20

30

40

50

【化 8 4】



10

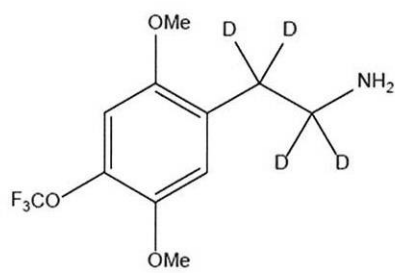
20

30

40

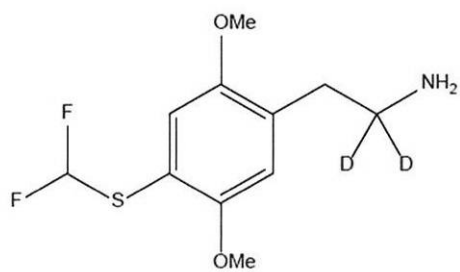
50

【化 8 5】



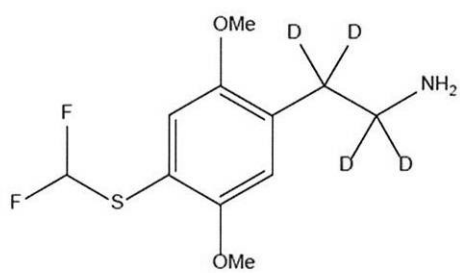
(IV-14),

10



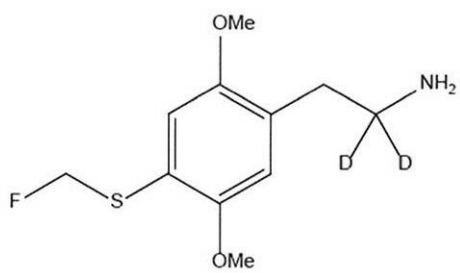
(IV-15),

20



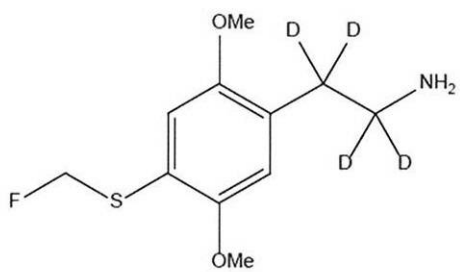
(IV-16),

30



(IV-17),

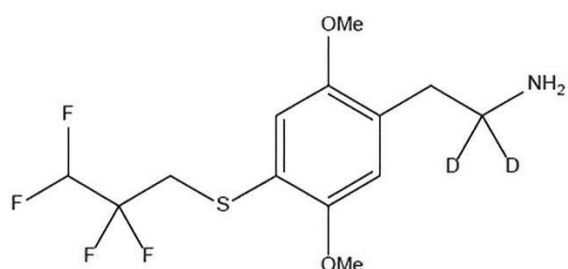
40



(IV-18),

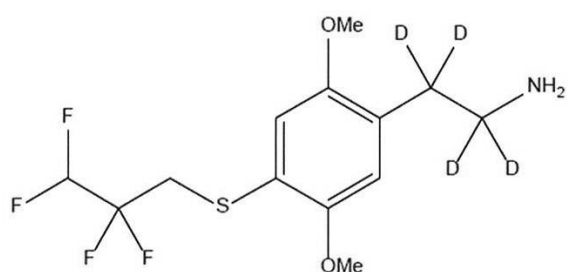
50

【化 8 6】



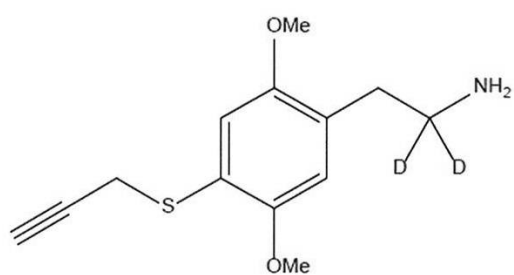
(I V - 1 9) ,

10



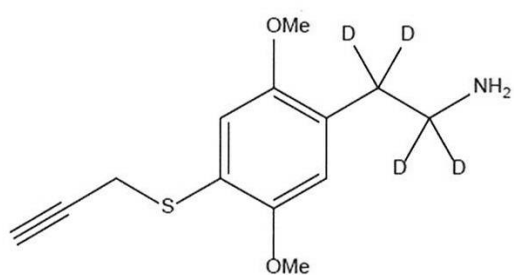
(I V - 2 0) ,

20



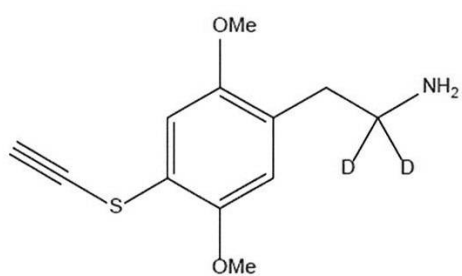
(I V - 2 1) ,

30



(I V - 2 2) ,

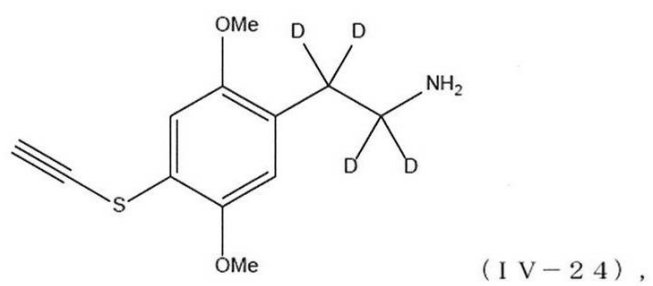
40



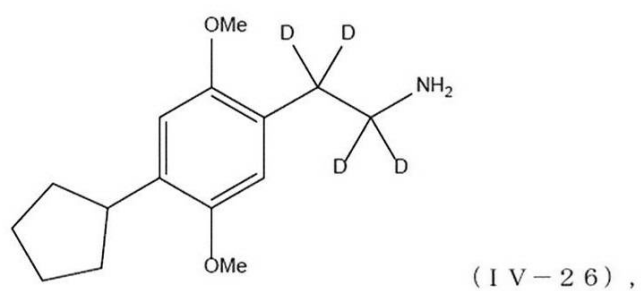
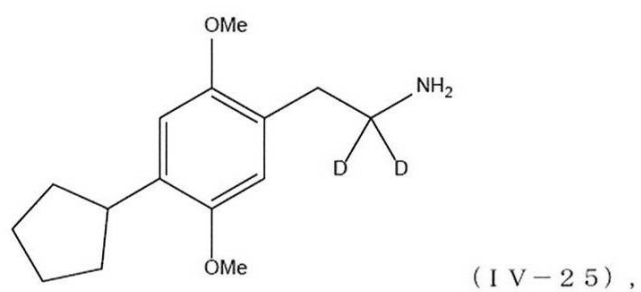
(I V - 2 3) ,

50

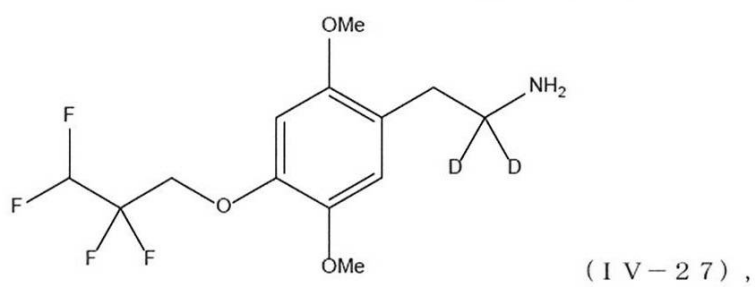
【化 8 7】



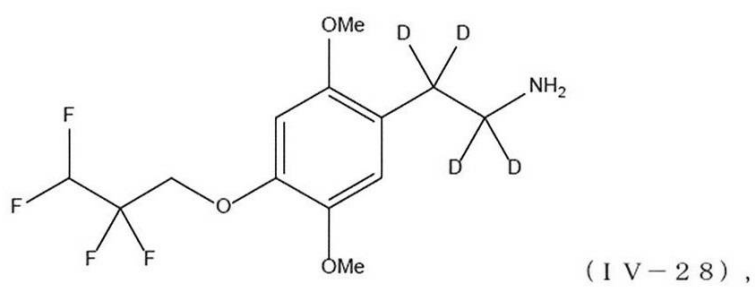
10



20

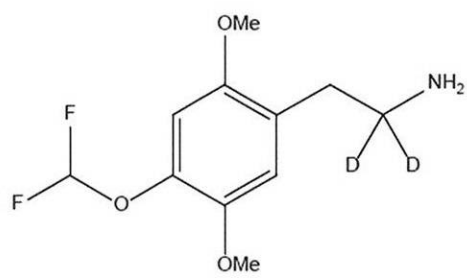


30



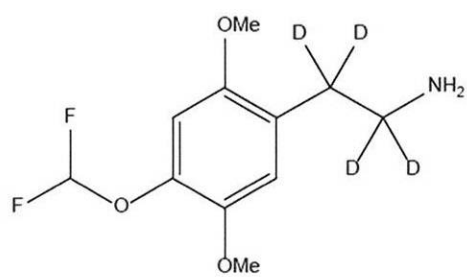
40

【化 8 8】



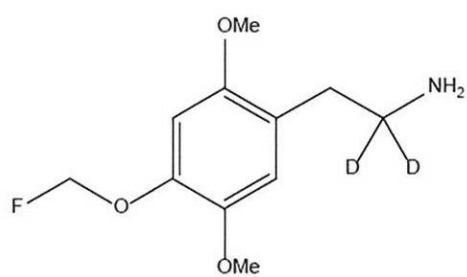
(I V - 2 9) ,

10



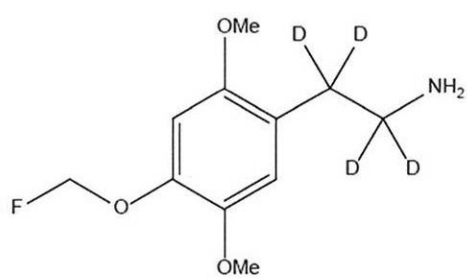
(I V - 3 0) ,

20



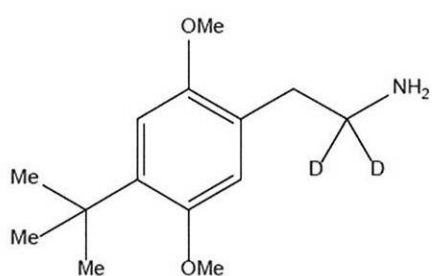
(I V - 3 1) ,

30



(I V - 3 2) ,

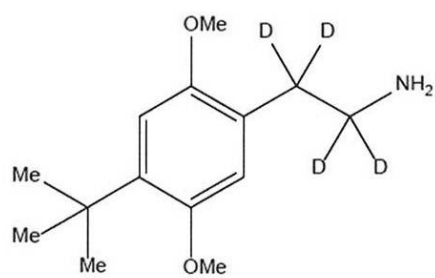
40



(I V - 3 3) ,

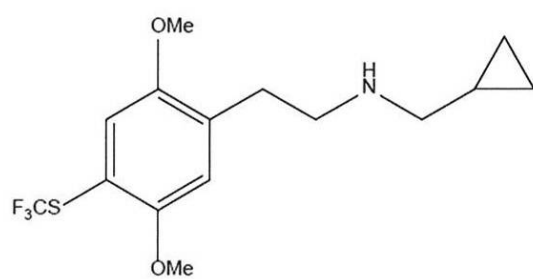
50

【化 8 9】



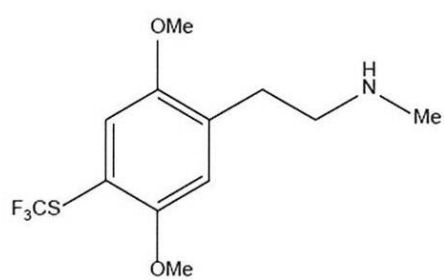
(1V-34) ,

10



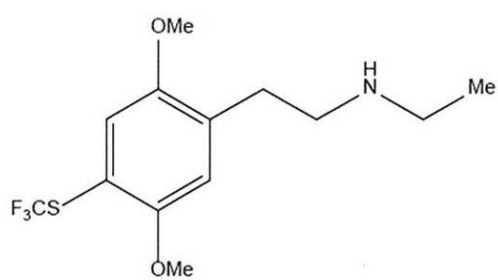
(V-1) ,

20



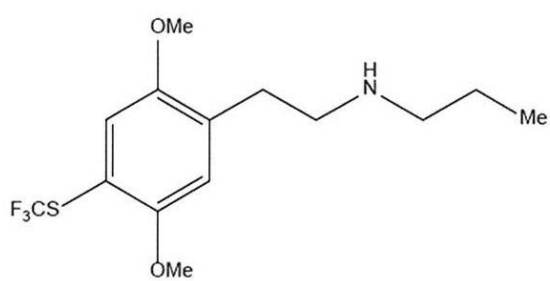
(V-2) ,

30



(V-3) ,

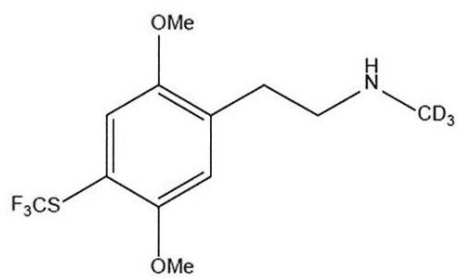
40



(V-4) ,

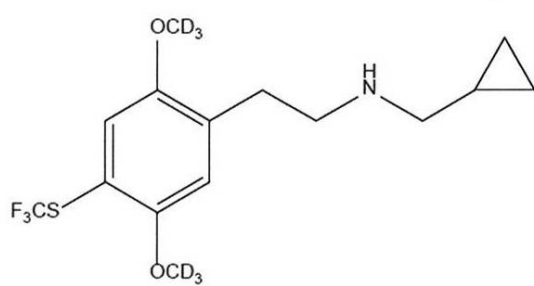
50

【化 9 0】



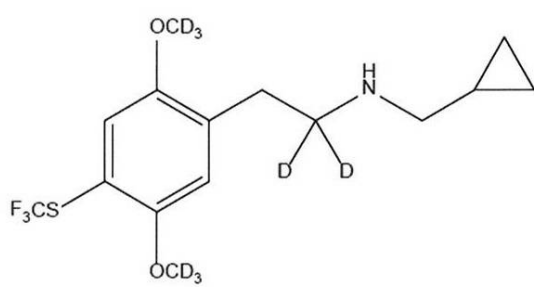
(V-5) ,

10



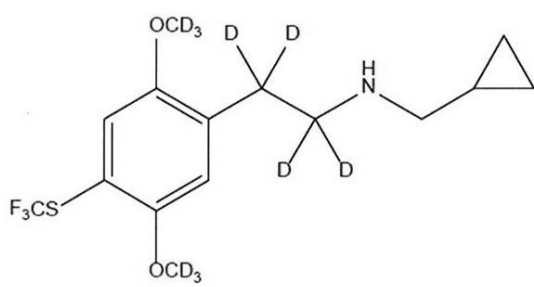
(V-6) ,

20



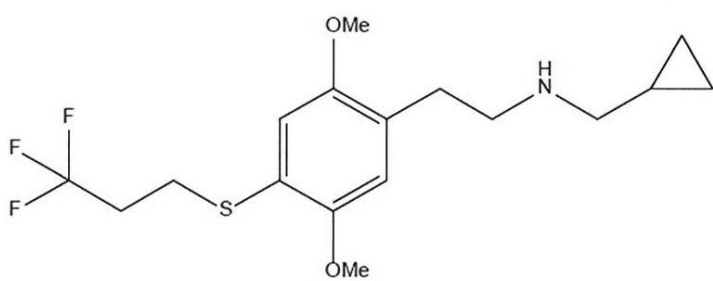
(V-7) ,

30



(V-8) ,

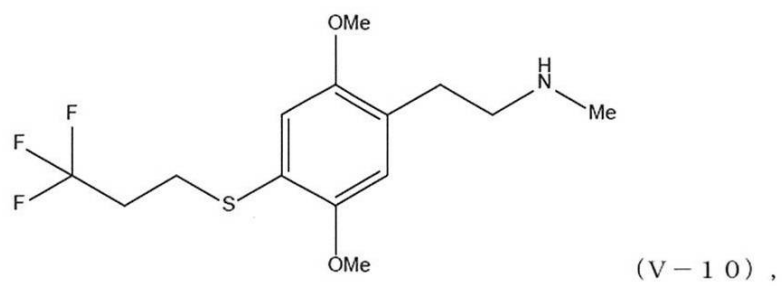
40



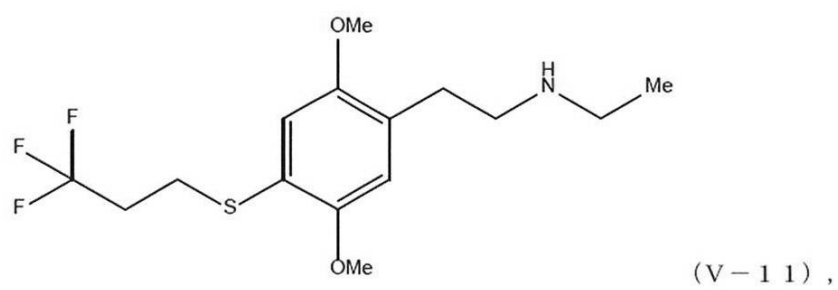
(V-9) ,

50

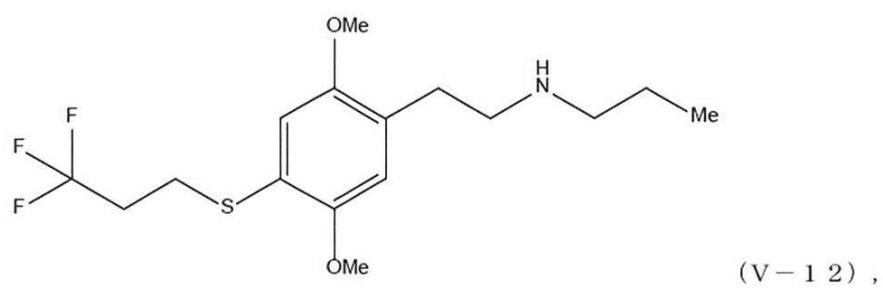
【化 9 1】



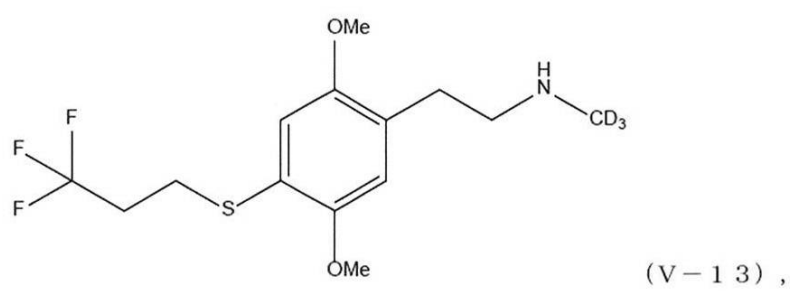
10



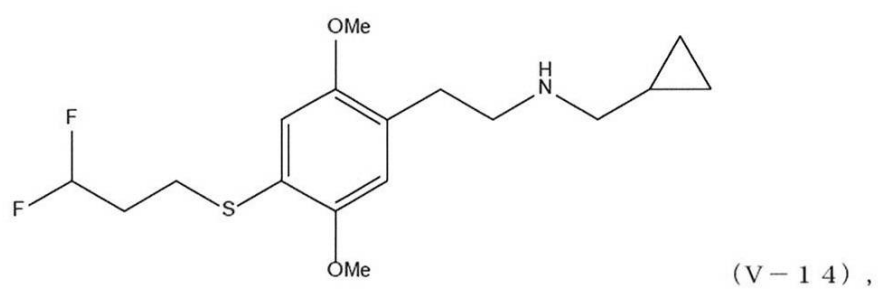
20



30

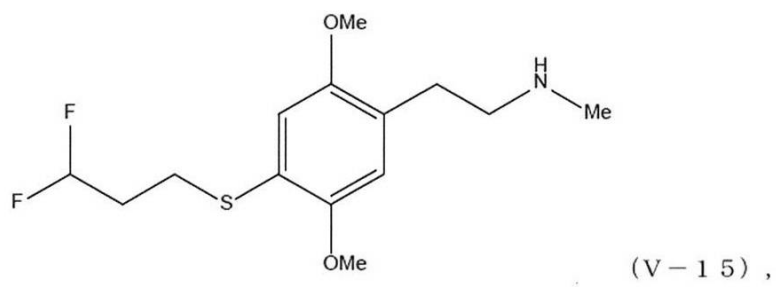


40

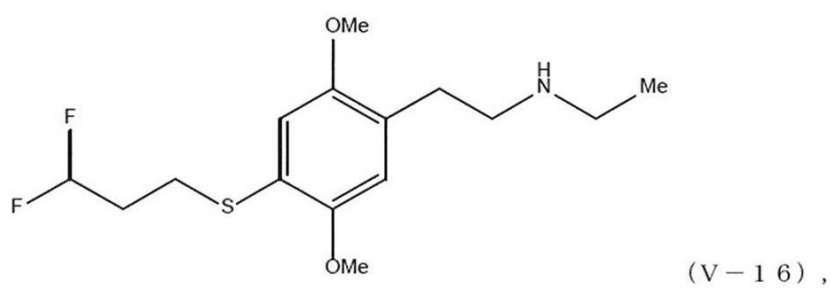


50

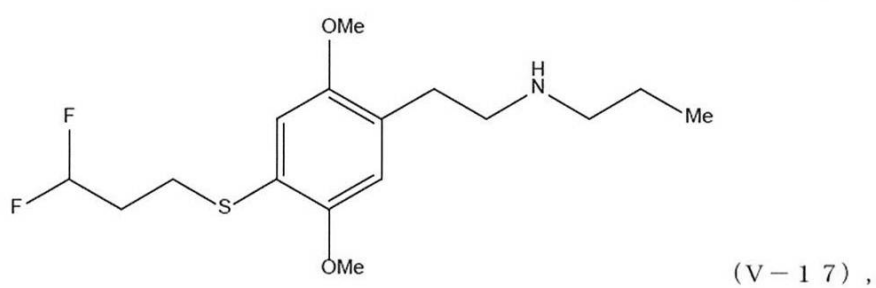
【化 9 2】



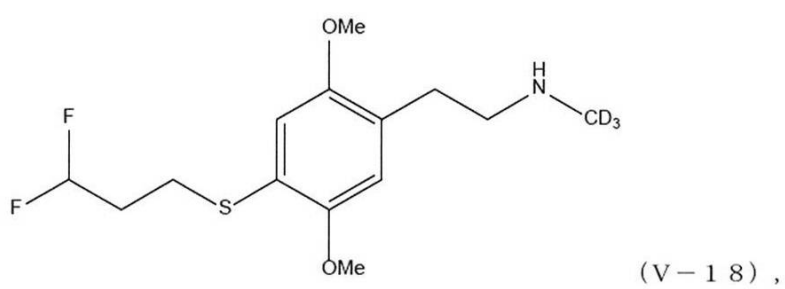
10



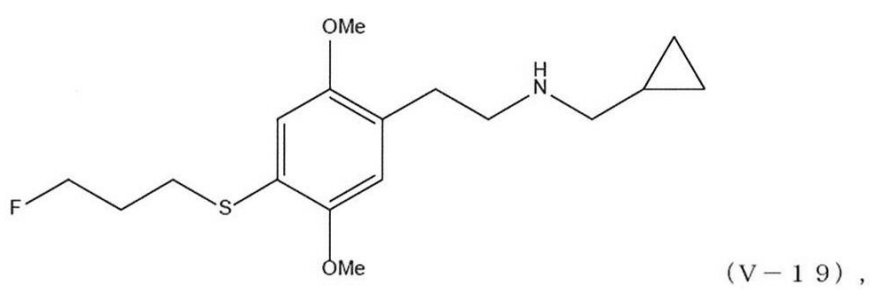
20



30

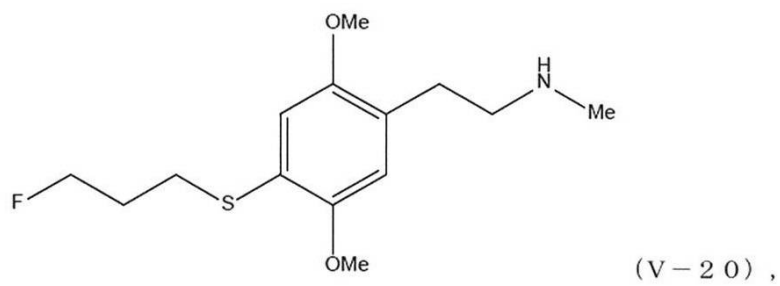


40

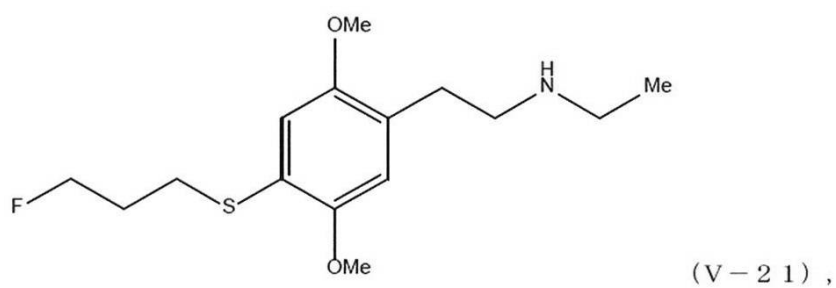


50

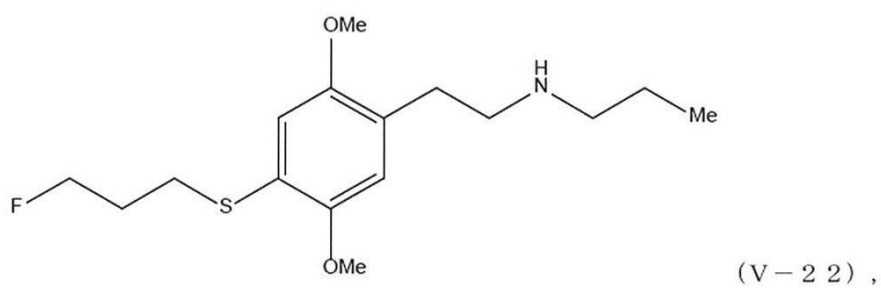
【化 9 3】



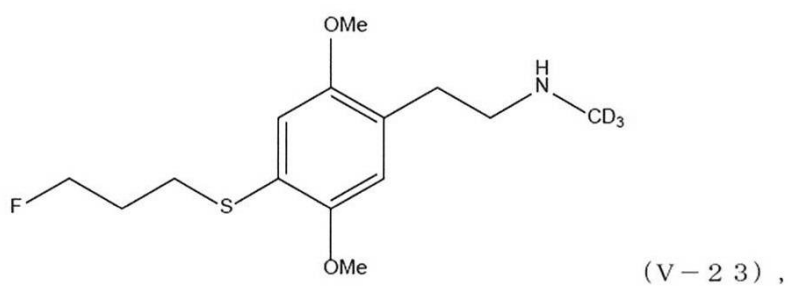
10



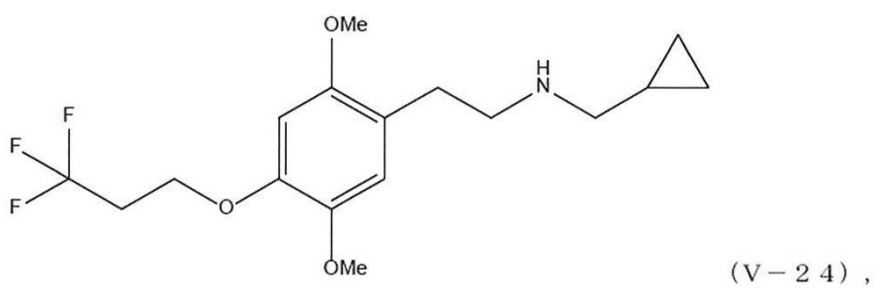
20



30

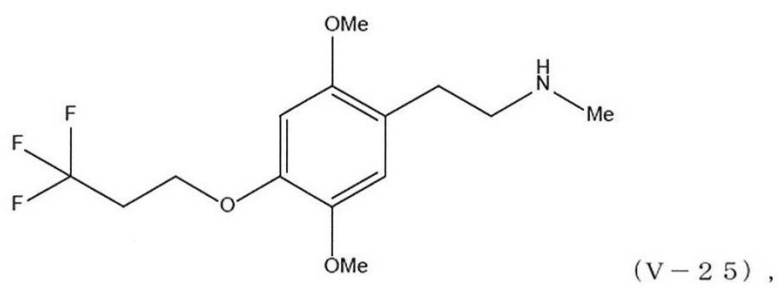


40

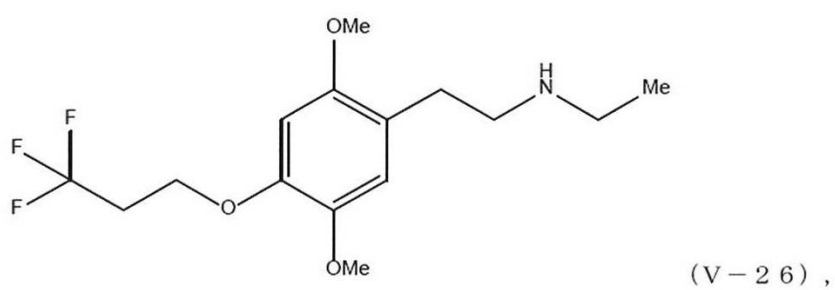


50

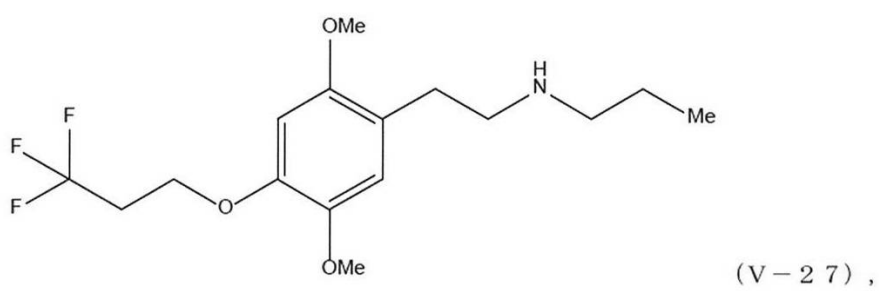
【化 9 4】



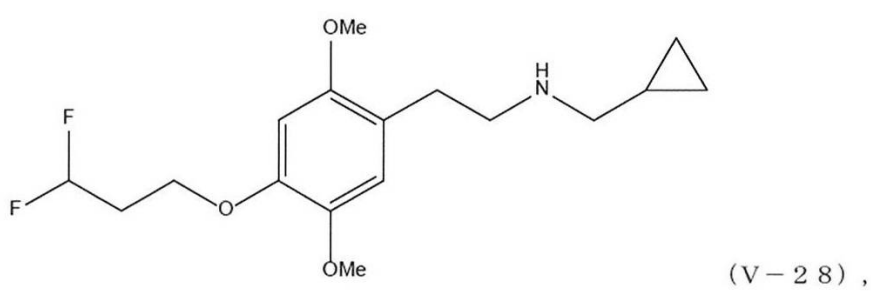
10



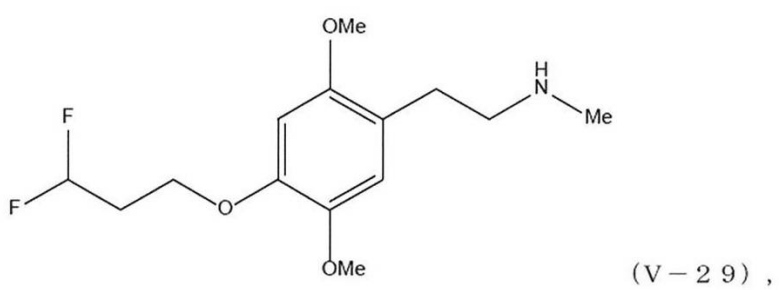
20



30

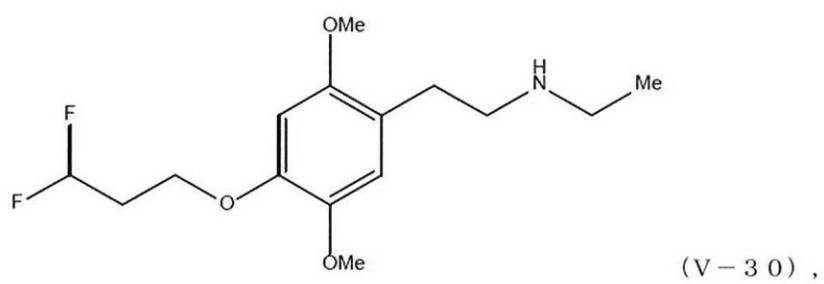


40

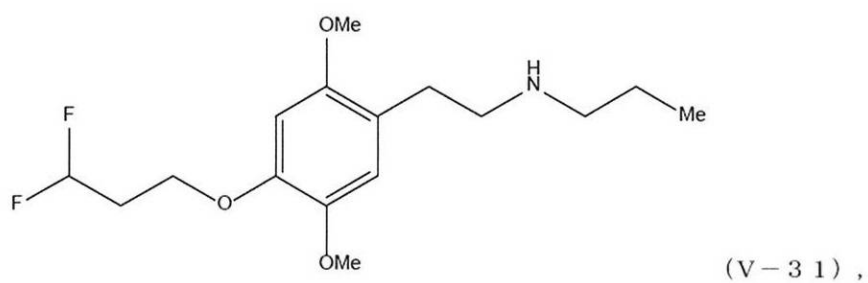


50

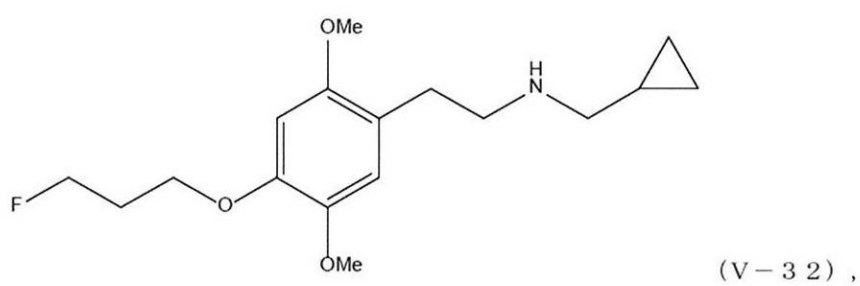
【化 9 5】



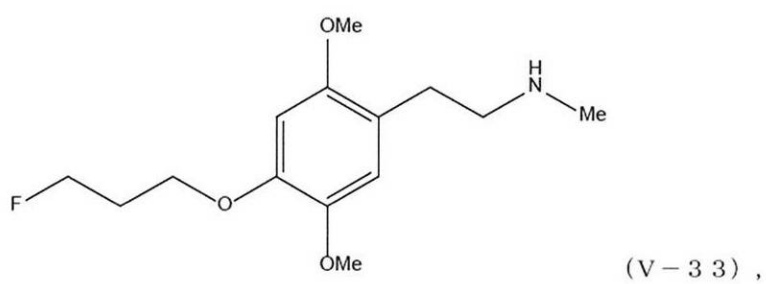
10



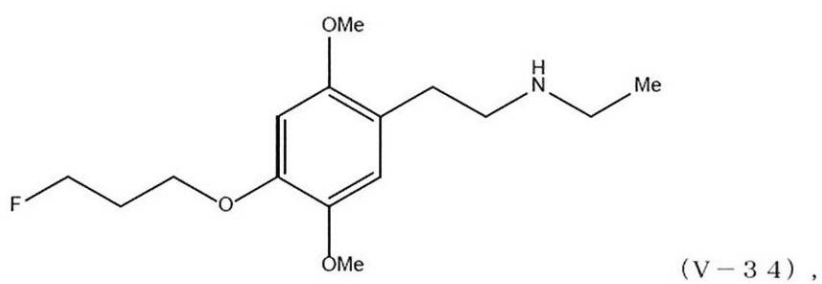
20



30

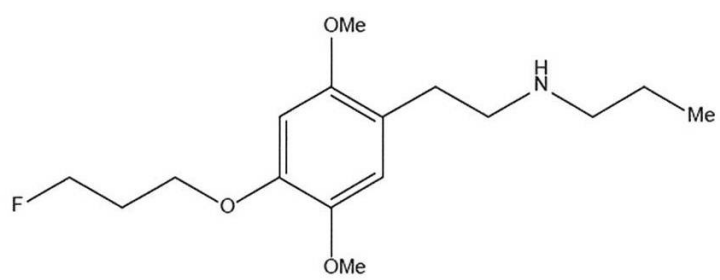


40



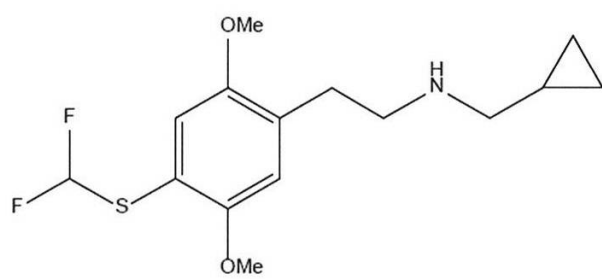
50

【化 9 6】



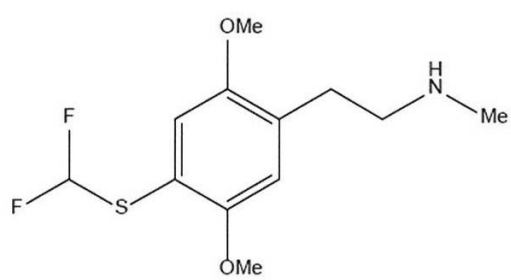
(V-35) ,

10



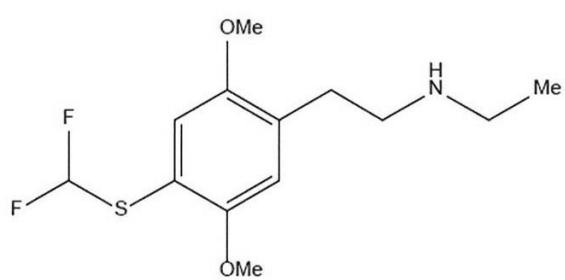
(V-36) ,

20



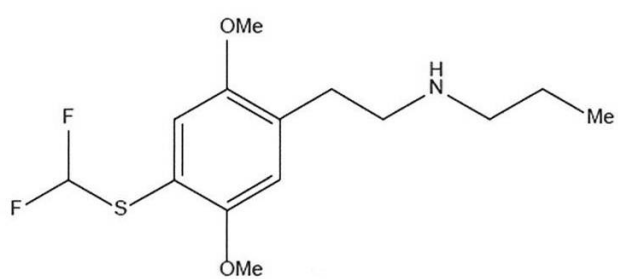
(V-37) ,

30



(V-38) ,

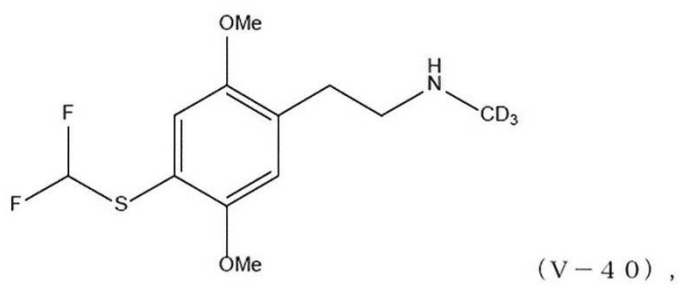
40



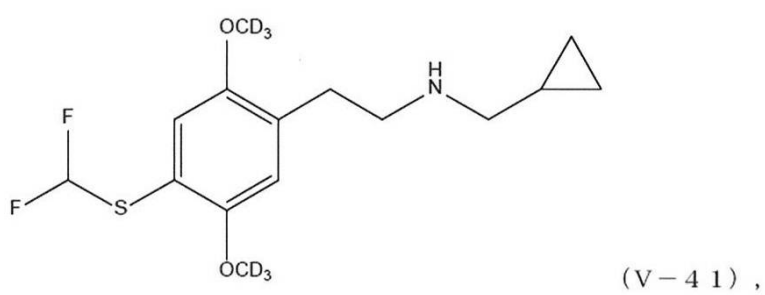
(V-39) ,

50

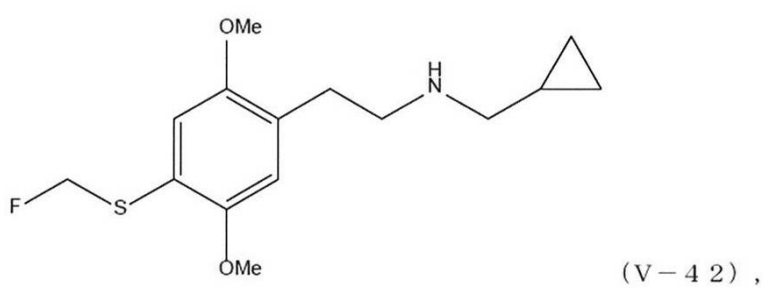
【化 9 7】



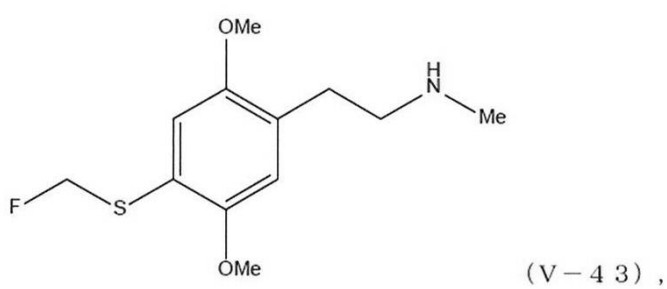
10



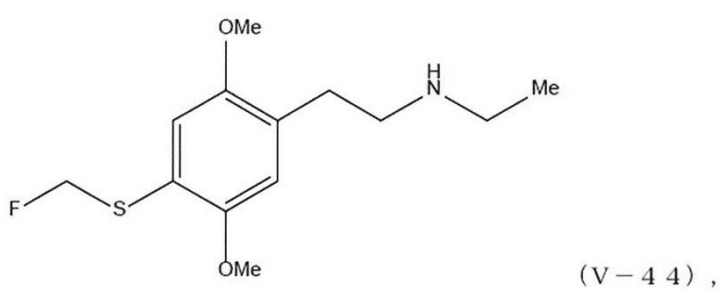
20



30

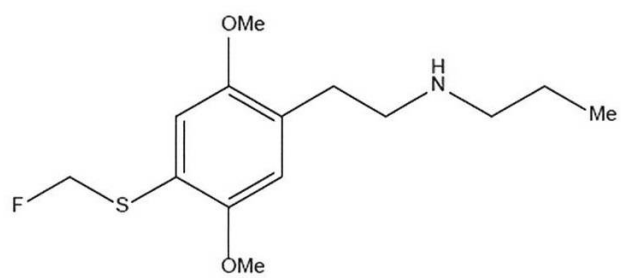


40



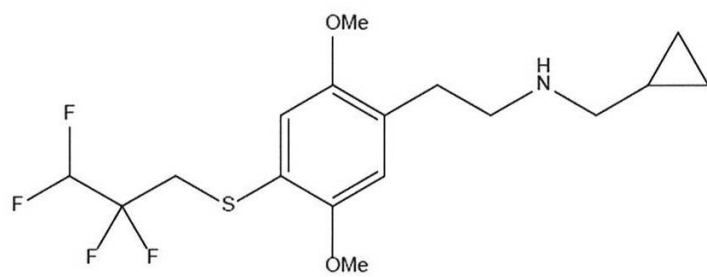
50

【化 9 8】



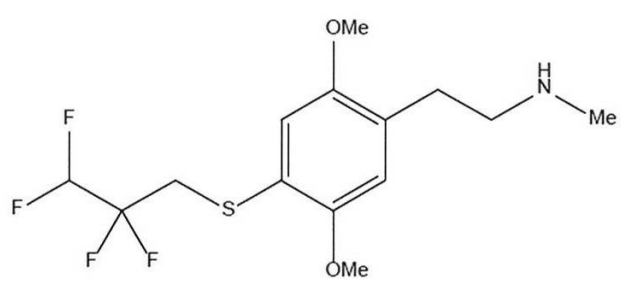
(V-45) ,

10



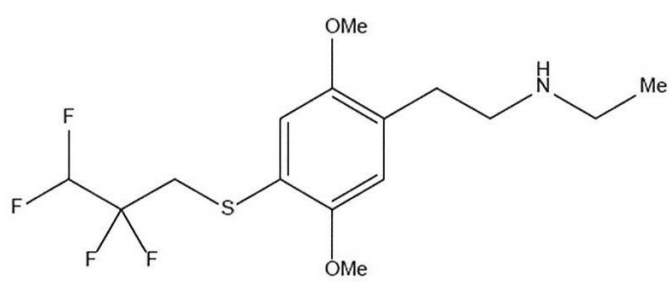
(V-46) ,

20



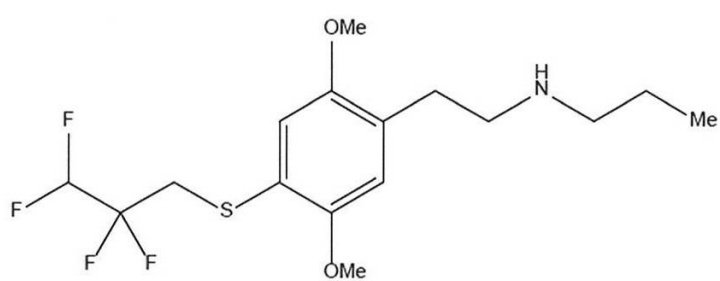
(V-47) ,

30



(V-48) ,

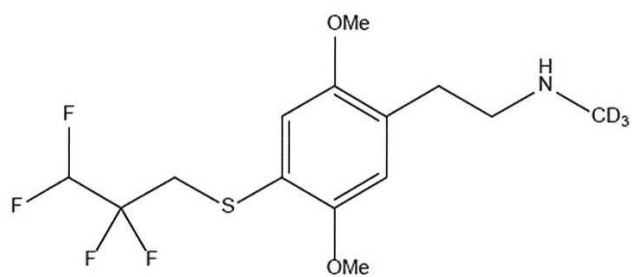
40



(V-49) ,

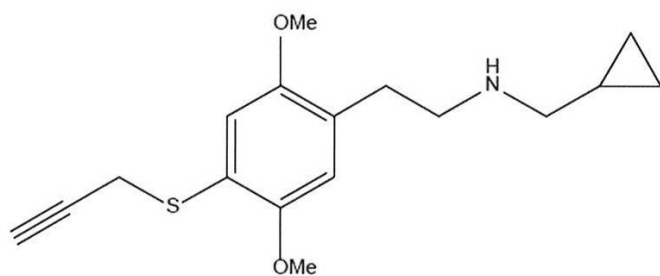
50

【化 9 9】



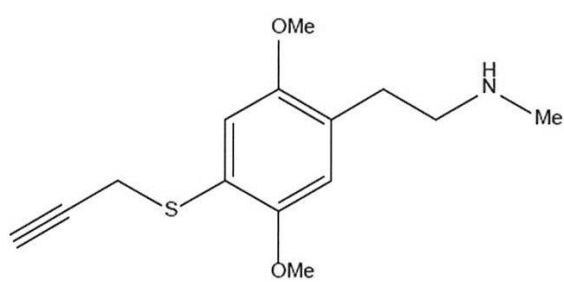
(V-50) ,

10



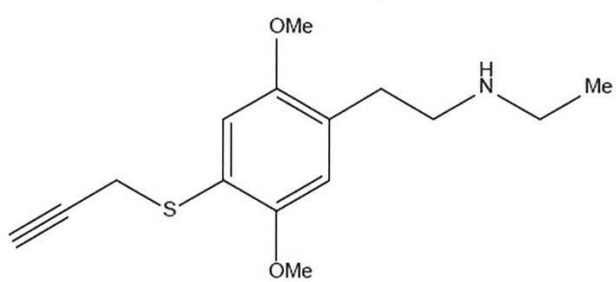
(V-51) ,

20



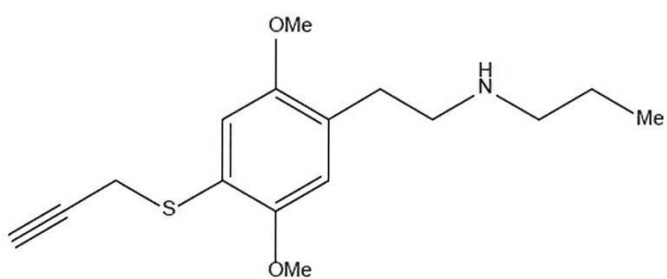
(V-52) ,

30



(V-53) ,

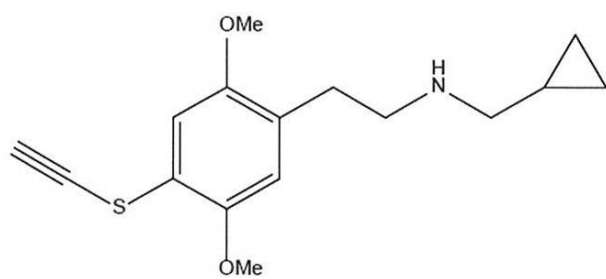
40



(V-54) ,

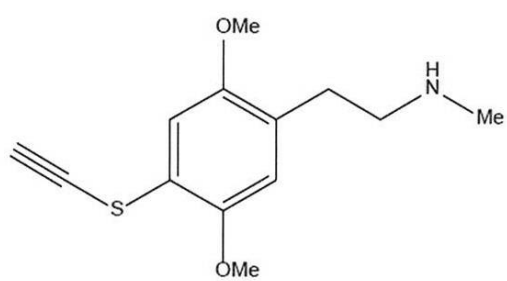
50

【化 1 0 0】



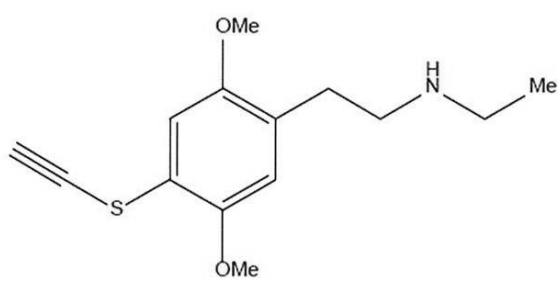
(V-55) ,

10



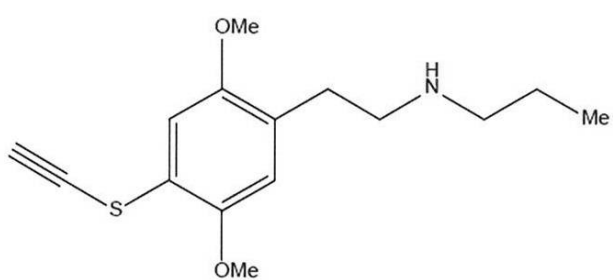
(V-56) ,

20



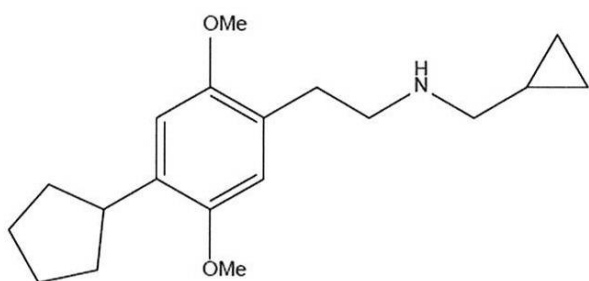
(V-57) ,

30



(V-58) ,

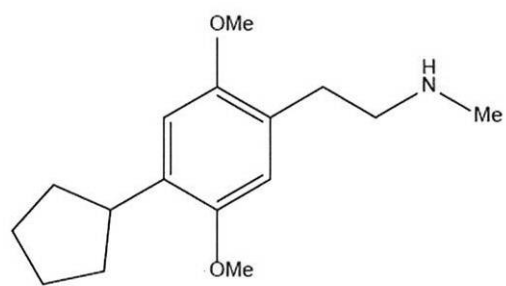
40



(V-59) ,

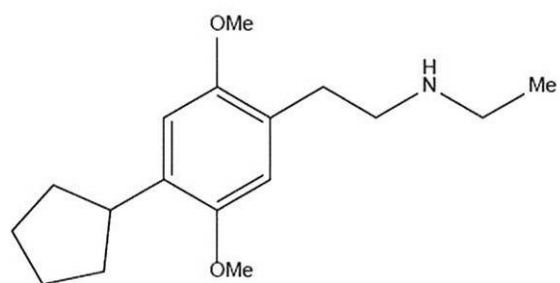
50

【化 1 0 1】



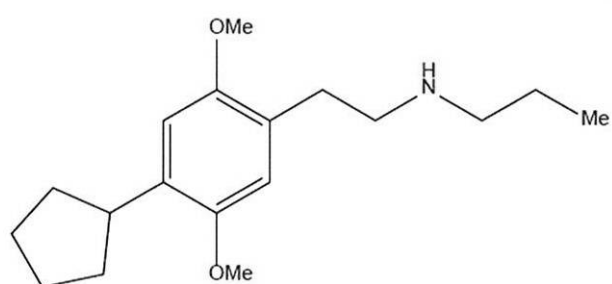
(V-60) ,

10

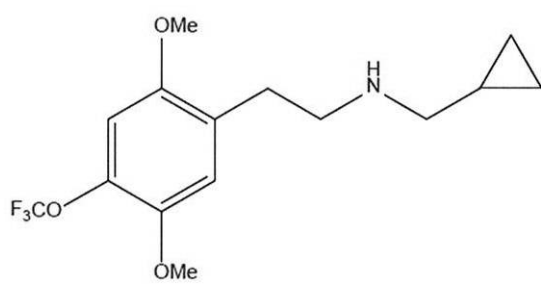


(V-61) ,

20

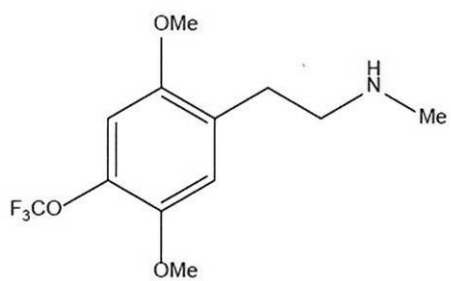


(V-62) ,



(V-63) ,

30

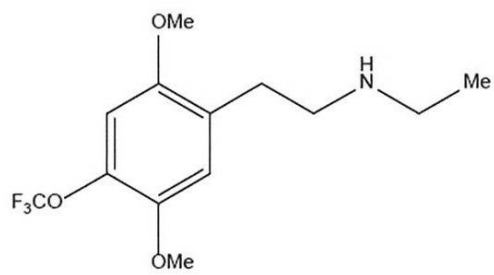


(V-64) ,

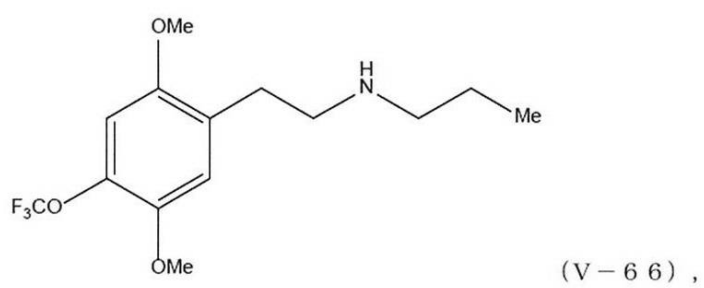
40

50

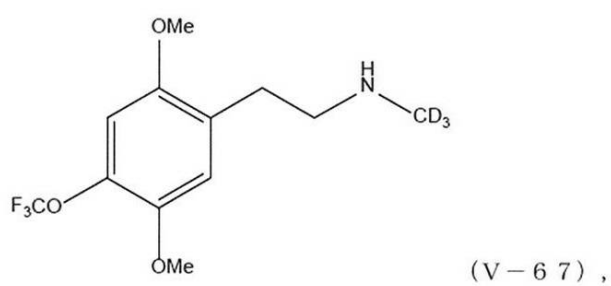
【化 1 0 2】



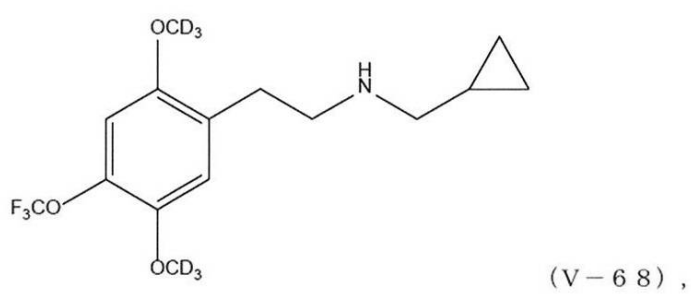
10



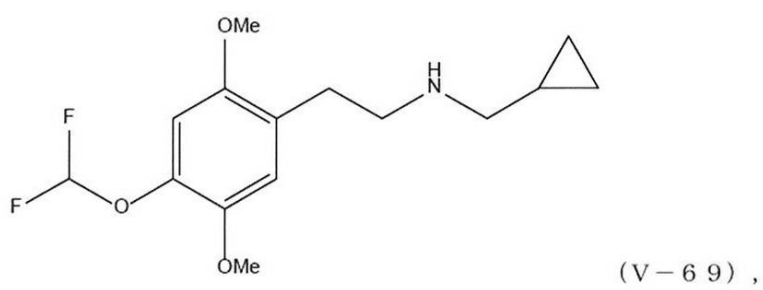
20



30

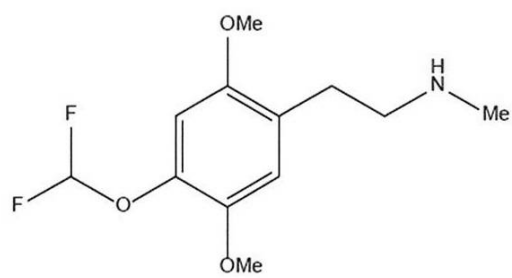


40



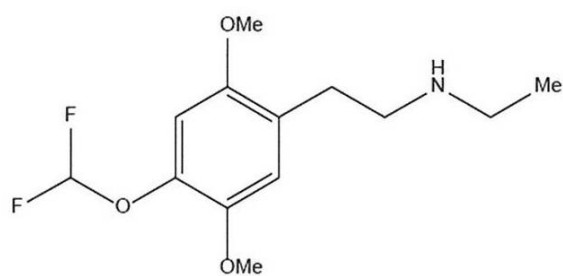
50

【化 1 0 3】



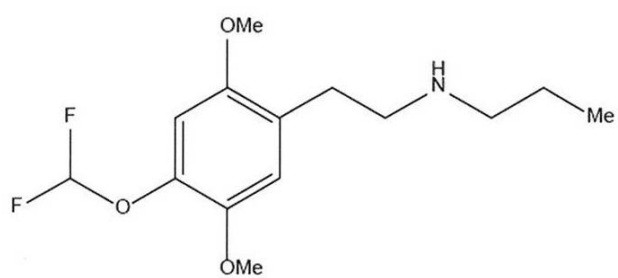
(V-70) ,

10



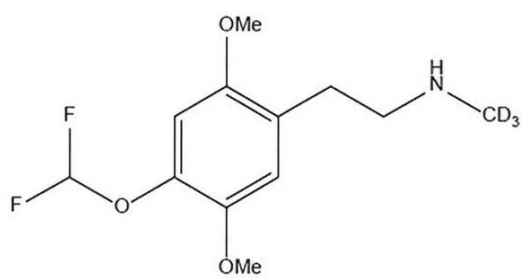
(V-71) ,

20



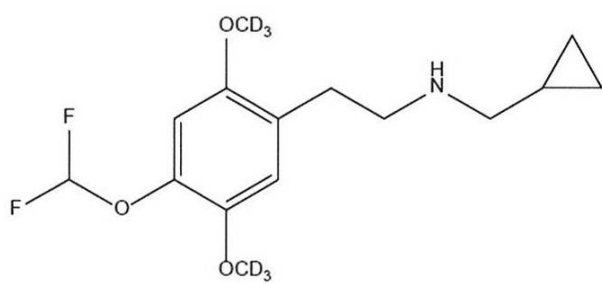
(V-72) ,

30



(V-73) ,

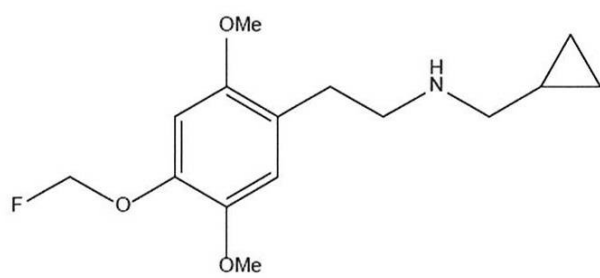
40



(V-74) ,

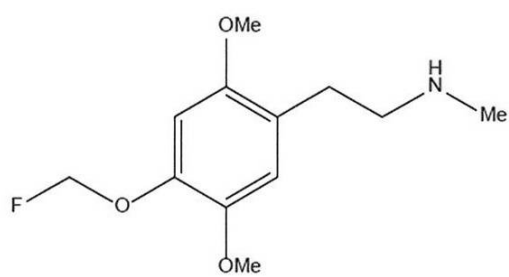
50

【化 1 0 4】



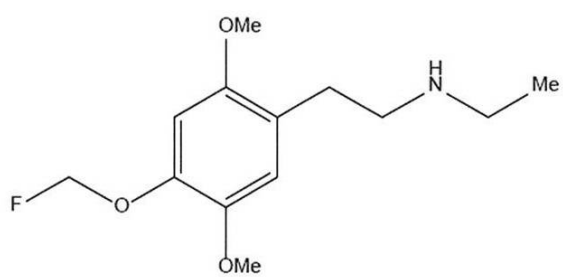
(V-75) ,

10



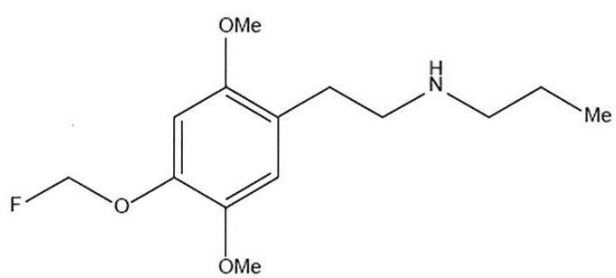
(V-76) ,

20



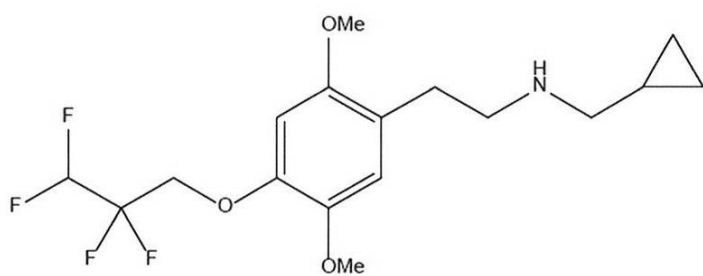
(V-77) ,

30



(V-78) ,

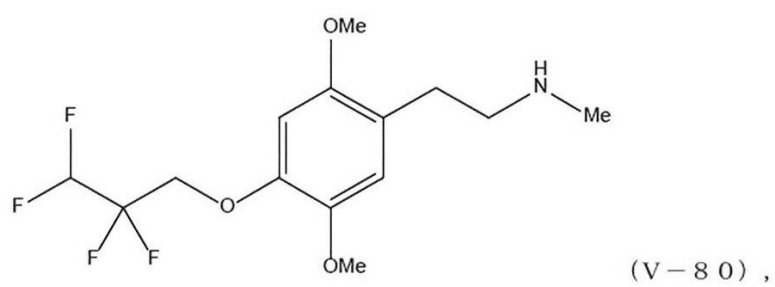
40



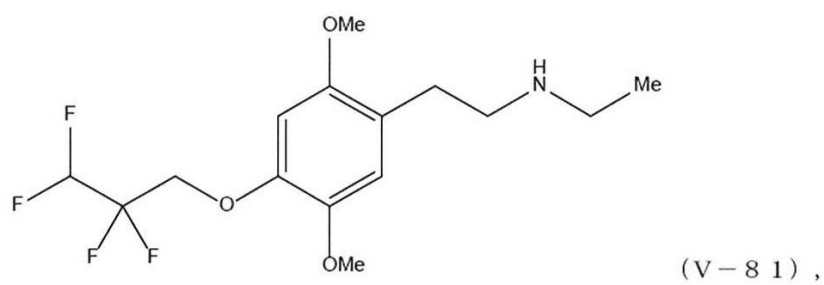
(V-79) ,

50

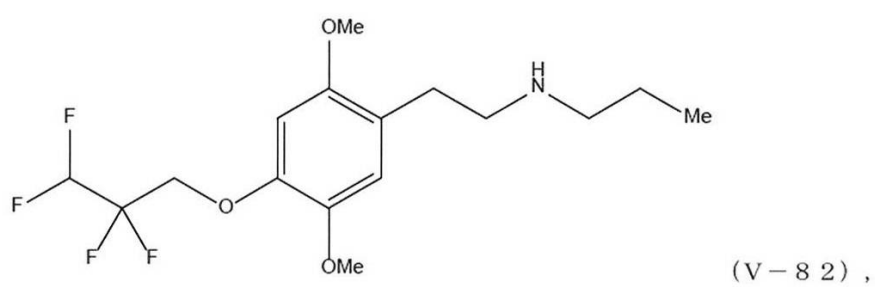
【化 1 0 5】



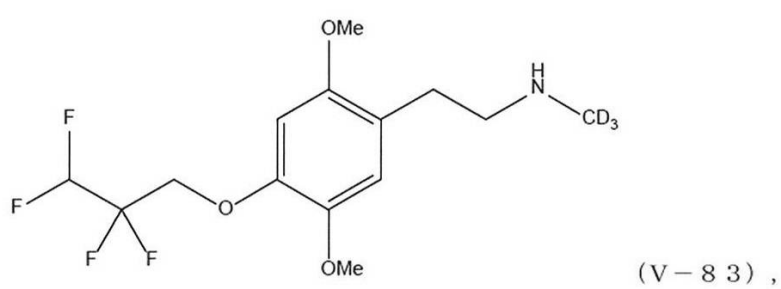
10



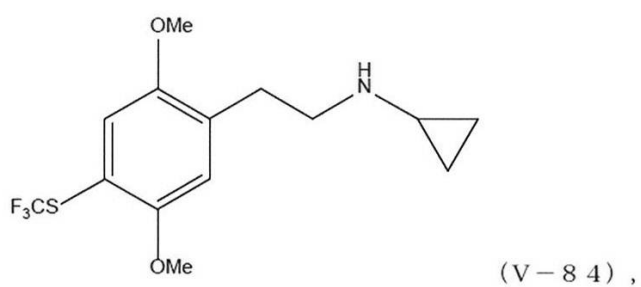
20



30

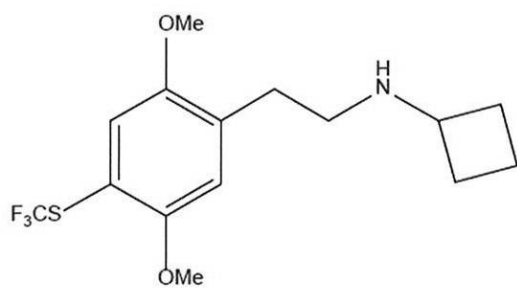


40

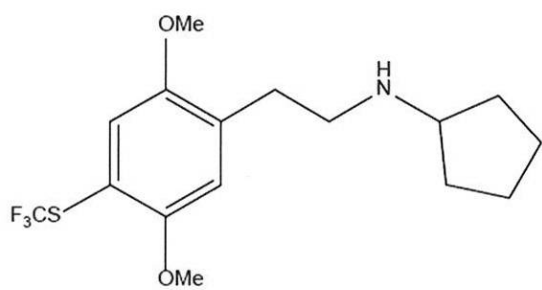


50

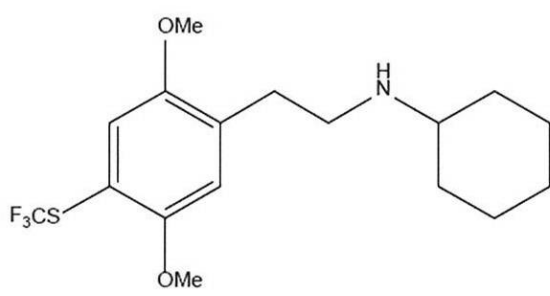
【化 1 0 6】



10



20



からなる群から選択されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

【0 2 4 8】

上記で特定された化合物のうちのいくつかの化合物番号、IUPAC名、及び置換基のリストを表1に提供する。

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 式 (I) の例示的な化合物

化合物番号及び名称		式(I)					
		X ¹ .X ²	Y ¹ .Y ²	R ³	R ⁴	R ^a .R ^a	R ⁶ .R ⁷
I-1	2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	- Me、 -Me	H.H
I-2	2-(2,5-ジメトキシ-4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCH ₂ CH ₂ CF ₃	- Me、 -Me	H.H
I-3	2-(4-((3,3-ジフルオロプロピル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	- SCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	- Me、 -Me	H.H
I-4	2-(4-((3-フルオロプロピル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	- SCH ₂ CH ₂ CFH ₂	- Me、 -Me	H.H
I-5	2-(2,5-ジメトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-OCH ₂ CH ₂ CF ₃	- Me、 -Me	H.H
I-6	2-(4-(3,3-ジフルオロプロポキシ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	- OCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	- Me、 -Me	H.H
I-7	2-(4-(3-フルオロプロポキシ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	- OCH ₂ CH ₂ CFH ₂	- Me、 -Me	H.H
I-8	2-(4-((ジフルオロメチル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₂ H	- Me、 -Me	H.H
I-9	2-(4-((フルオロメチル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCFH ₂	- Me、 -Me	H.H
I-10	2-(2,5-ジメトキシ-4-((2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	- Me、 -Me	H.H
I-11	2-(2,5-ジメトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルチオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCH ₂ C≡CH	-Me、 -Me	H.H
I-12	2-(4-(エチニルチオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SC≡CH	-Me、 -Me	H.H

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

II-1	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(メチルチオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SMe	-CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-2	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-メチルフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-Me	-CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-3	2-(4-(tert-ブチル)-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-t-Bu	-CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-4	2-(4-シクロペンチル-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-C ₅ H ₉	-CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-5	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-OCF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-6	2-(2,4,5-トリス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-OCD ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H.H

10

【表 1 - 3】

表 1 (続き) .

20

化合物番号及び名称		式(I)					
		X ¹ .X ²	Y ¹ .Y ²	R ³	R ⁴	R ^a .R ^a	R ⁶ .R ⁷
II-7	2-(4-ブロモ-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-Br	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-8	2-(4-ブロモ-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-Br	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-9	2-(4-ヨード-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-I	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-10	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-11	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(プロピルチオ)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-S-n-Pr	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-12	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-OCF ₃	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-13	2-(2,4,5-トリス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-OCD ₃	- CD ₃ , -CD ₃	H.H

30

40

50

【表 1 - 4】

II-14	2-(4-ブロモ-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-Br	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-15	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(プロピルチオ)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-S-n-Pr	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-16	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCH ₂ CH ₂ CF ₃	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-17	2-(4-((3,3-ジフルオロプロピル)チオ)-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-18	2-(4-((3-フルオロプロピル)チオ)-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCH ₂ CH ₂ CFH ₂	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-19	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-OCH ₂ CH ₂ CF ₃	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-20	2-(4-(3,3-ジフルオロプロポキシ)-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	- OCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-21	2-(4-(3-フルオロプロポキシ)-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	- OCH ₂ CH ₂ CFH ₂	- CD ₃ , -CD ₃	H.H
II-22	2-(4-((ジフルオロメチル)チオ)-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₂ H	- CD ₃ , -CD ₃	H.H

【表 1 - 5】

表 1 (続き) .

化合物番号及び名称		式(I)					
		X ¹ .X ²	Y ¹ .Y ²	R ³	R ⁴	R ^a .R ^a	R ⁶ .R ⁷
II-23	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-CF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H.H
III-1	2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチル-d3)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-CD ₃	-Me、 -Me	H.H
III-2	2-(2,5-ジメトキシ-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1,1,1,3,3,3-d6)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	- C(CD ₃) ₃	-Me、 -Me	H.H

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

IV-1	2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチルチオ)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-SMe	-Me、-Me	H.H
IV-2	2-(2,5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-S-n-Pr	-Me、-Me	H.H
IV-3	2-(2,5-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-CF ₃	-Me、-Me	H.H
IV-4	2-(2,4,5-トリメトキシフェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-OMe	-Me、-Me	H.H
IV-5	2-(4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-Br	-Me、-Me	H.H
IV-6	2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-SCF ₃	-Me、-Me	H.H
IV-7	2-(2,5-ジメトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-OCF ₃	-Me、-Me	H.H
IV-8	2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチルチオ)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-SMe	-Me、-Me	H.H
IV-9	2-(2,5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-S-n-Pr	-Me、-Me	H.H
IV-10	2-(2,5-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-CF ₃	-Me、-Me	H.H
IV-11	2-(2,4,5-トリメトキシフェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-OMe	-Me、-Me	H.H
IV-12	2-(4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-Br	-Me、-Me	H.H
IV-13	2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-SCF ₃	-Me、-Me	H.H

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

表 1 (続き) .

化合物番号及び名称		式(I)					
		X ¹ .X ²	Y ¹ .Y ²	R ³	R ⁴	R ^a .R ^a	R ⁶ .R ⁷
IV-14	2-(2,5-ジメトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-OCF ₃	-Me、 -Me	H.H
IV-15	2-(4-((ジフルオロメチル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-SCF ₂ H	-Me、 -Me	H.H
IV-16	2-(4-((ジフルオロメチル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-SCF ₂ H	-Me、 -Me	H.H
V-1	N-(シクロプロピルメチル)-2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	-Me、 -Me	-H、 -CH ₂ C ₃ H ₅
V-2	2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-N-メチルエタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	-Me、 -Me	-H.-Me
V-3	2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-N-エチルエタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	-Me、 -Me	-H.-Et
V-4	N-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)プロパン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	-Me、 -Me	-H.-n-Pr
V-5	2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-N-(メチル-d3)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	-Me、 -Me	-H.-CD ₃
V-6	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-N-(シクロプロピルメチル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₃	-CD ₃ 、 -CD ₃	-H、 -CH ₂ C ₃ H ₅
V-7	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-N-(シクロプロピルメチル)エタン-1,1-d2-1-アミン	D.D	H.H	H	-SCF ₃	-CD ₃ 、 -CD ₃	-H、 -CH ₂ C ₃ H ₅
V-8	2-(2,5-ビス(メトキシ-d3)-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)-N-(シクロプロピルメチル)エタン-1,1,2,2-d4-1-アミン	D.D	D.D	H	-SCF ₃	-CD ₃ 、 -CD ₃	-H、 -CH ₂ C ₃ H ₅
V-36	N-(シクロプロピルメチル)-2-(4-((ジフルオロメチル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン	H.H	H.H	H	-SCF ₂ H	-Me、 -Me	-H、 -CH ₂ C ₃ H ₅

【0249】

いくつかの実施形態では、R⁴は、-OR^b又は-SR^bであり、R^bは、置換C₂アルキル基、例えば、C₂フルオロアルキル基ではない。いくつかの実施形態では、X¹、X²、Y¹、Y²、R³、R⁶、及びR⁷が各々水素であり、各R^aがメチルである場合、R⁴は、-SCH₂CH₂CFH₂、-SCH₂C≡CH、-SCFH₂、-SCF₂H、又は

-SCF₃ではない。いくつかの実施形態では、例えば、X¹、X²、Y¹、Y²、R³、R⁶、及びR⁷が各々水素であり、各R^aがメチルである場合（例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、化合物I-4ではない）、R⁴は、-SCH₂CH₂CFH₂

ではない。いくつかの実施形態では、例えば、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^7 が各々水素であり、各 R^a がメチルである場合（例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 I-11 ではない）、 R^4 は、 $-SCH_2C \equiv CH$ ではない。いくつかの実施形態では、例えば、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^7 が各々水素であり、各 R^a がメチルである場合（例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 I-9 ではない）、 R^4 は、 $-SCFH_2$ ではない。いくつかの実施形態では、例えば、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^7 が各々水素であり、各 R^a がメチルである場合（例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 I-8 ではない）、 R^4 は、 $-SCF_2H$ ではない。いくつかの実施形態では、例えば、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^7 が各々水素であり、各 R^a がメチルである場合（例えば、いくつかの実施形態では、化合物は、化合物 I-1 ではない）、 R^4 は、 $-SCF_3$ ではない。

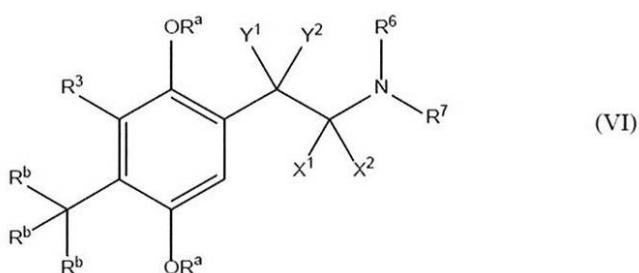
10

【0250】

式 (VI)

式 (VI) に従う化合物、

【化107】



20

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグが本明細書に開示されており、

式中、

X^1 及び X^2 は独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^3 は、水素又は重水素であり、

R^6 及び R^7 は独立して、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

30

各 R^a は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^b は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_2$ アルキルであるか、あるいは代替的に、2つの R^b は、それらに結合する炭素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換シクロアルキルを形成する。

40

【0251】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。

【0252】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。

【0253】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、重水素である。いくつかの実施形態では、 R^3 は、

50

水素である。

【0254】

R^6 及び R^7 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、同じである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 の両方が水素である。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、異なる。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0255】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、非置換 C_1 アルキル、非置換 C_2 アルキル、非置換 C_3 アルキル、非置換 C_4 アルキル、非置換 C_5 アルキル、又は非置換 C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換直鎖 $C_2 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換分岐 $C_3 \sim C_{10}$ アルキルである。非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル、及びイソヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0256】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、置換 C_1 アルキル、置換 C_2 アルキル、置換 C_3 アルキル、置換 C_4 アルキル、置換 C_5 アルキル、又は置換 C_6 アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。アルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソなどの極性置換基、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、非置換アルケニル、置換アルケニル、非置換アルキニル、置換アルキニル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、及び $-CD_2CD_2CD_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、すなわち、フルオロアルキル基である。フルオロアルキル基の例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、及び $-CH(CH_3)CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0257】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上の重水素原子及び1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、 $-CD_2CH_2F$ 、 $-CD_2CHF_2$ 、 $-CD_2CF_3$ 、 $-CD_2CH_2CH_2F$ 、 $-CD_2CH_2CHF_2$ 、 $-CD_2CH_2CF_3$ 、 $-CD_2CD_2CH_2$ 、 $-CD_2CD_2CHF_2$ 、 $-CD_2CD_2CF_3$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CD_2CD_2CH_2CH_2F$ 、 $-CD_2CD_2CH_2CHF_2$ 、 $-CD_2CD_2CH_2CF_3$ 、 $-CD_2CD_2CD_2CH_2F$ 、 $-CD_2CD_2CD_2CHF_2$ 、及び $-CD_2CD_2C$

D₂C₂F₃が挙げられるが、これらに限定されない。

【0258】

いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換又は非置換シクロアルキルで置換されたC₁～C₆アルキルである。C₁～C₆アルキルは、例えば、置換若しくは非置換C₃～C₁₀シクロアルキル、又は置換若しくは非置換C₄～C₈シクロアルキル、又は置換若しくは非置換C₅～C₆シクロアルキルで置換されてもよい。いくつかの実施形態では、C₁～C₆アルキルは、非置換シクロアルキル（例えば、非置換C₃～C₁₀シクロアルキル）で置換され、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、C₁～C₆アルキルは、置換シクロアルキル（例えば、置換C₃～C₁₀シクロアルキル）で置換されている。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換又は非置換シクロアルキルで置換されたC₁アルキルであり、特にシクロプロピルメチル（-CH₂CH₂CH₃）が言及されている。

10

20

【0259】

いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0260】

いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換又は非置換あるきに、例えば、置換又は非置換プロパルギルである。

【0261】

いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換C₃～C₁₀シクロアルキル、又は置換若しくは非置換C₄～C₈シクロアルキル、又は置換若しくは非置換C₅～C₆シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、R⁶及びR⁷は、非置換シクロアルキル（例えば、非置換C₃～C₁₀シクロアルキル）であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換シクロアルキル（例えば、置換C₃～C₁₀シクロアルキル）である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

30

40

【0262】

いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル基は、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、又は8員環であり得る。いくつかの実施形態では、R⁶及び／又はR⁷は、本明細書に記載されるものなどの非置換ヘテロシクロアルキルであり、その例には、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、カルバゾール、カルボリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、及び1, 3-ジオキサランが挙げられるが、これら

50

に限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロシクロアルキルである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、オキソ、及びヒドロキシルを含むが、これらに限定されない、本明細書に列挙される任意のものであり得る。ヘテロシクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0263】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換アリールであり、その例には、フェニル及びナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換アリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。アリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

10

【0264】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換ヘテロアリールであり、その例には、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チオフェニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、及びピラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロアリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。ヘテロアリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

20

30

【0265】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、非置換若しくは置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、メチル、エチル、プロピル、 $-CD_3$ 、又はシクロプロピルメチル ($-CH_2C_3H_5$) である。

40

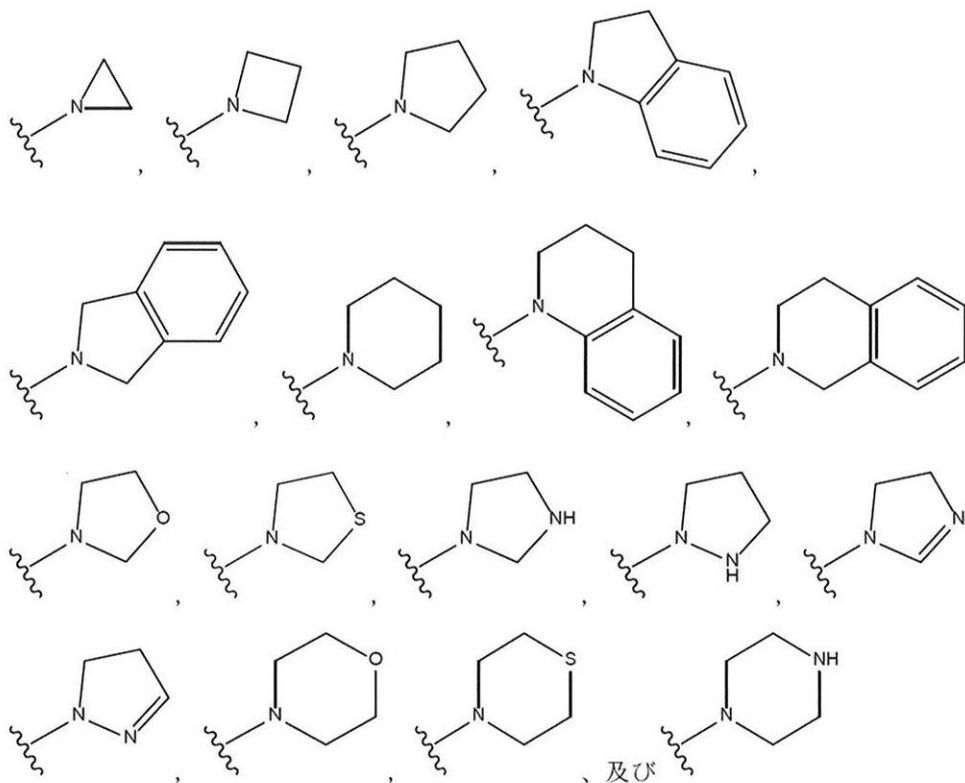
【0266】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。非置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に任意に融合されてもよい。非置換ヘテロシクロアルキル基は、最小1個の窒素環原子 (R^6 及び R^7 に介在する窒素原子) を含み、任意に、少なくとも1個の追加のヘテロ環原子を含んでもよく、それは、合計

50

で 1、2、3、又は 4 個のヘテロ環原子（その少なくとも 1 個は窒素環原子である）に対して窒素、硫黄、又は酸素のうちの 1 つ以上であってもよい。R⁶ 及び R⁷ を、それらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される非置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、

【化 1 0 8】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 6 7 】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換ヘテロシクロアルキルを形成する。置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に任意に融合されてもよい。置換ヘテロシクロアルキル基は、最小1個の窒素環原子 (R^6 及び R^7 に介在する窒素原子) を含み、任意に、合計1、2、3、又は4個のヘテロ環原子 (その少なくとも1つは窒素環原子である) に対して追加のヘテロ環原子 (例えば、窒素、硫黄、又は酸素) を含んでもよい。置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、カルバゾール、カルボリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリン、又はチオモルホリンが挙げられ、これらは少なくとも1つの置換基で置換されている。置換基は、重水素、ハロゲン (例えば、フッ素)、ヒドロキシル、オキソなどの極性置換基、非置換アルコキシ、置換アルコキシ (例えば、ポリエーテル基)、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルケニル、置換アルケニル、非置換アルキニル、置換アルキニル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられ得るが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。 R^6 及び R^7 をそれらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される置換ヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4個、又はそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基を含む。置換基は、炭素環原子上又はヘテロ環原子上に位置してもよい。

10

20

30

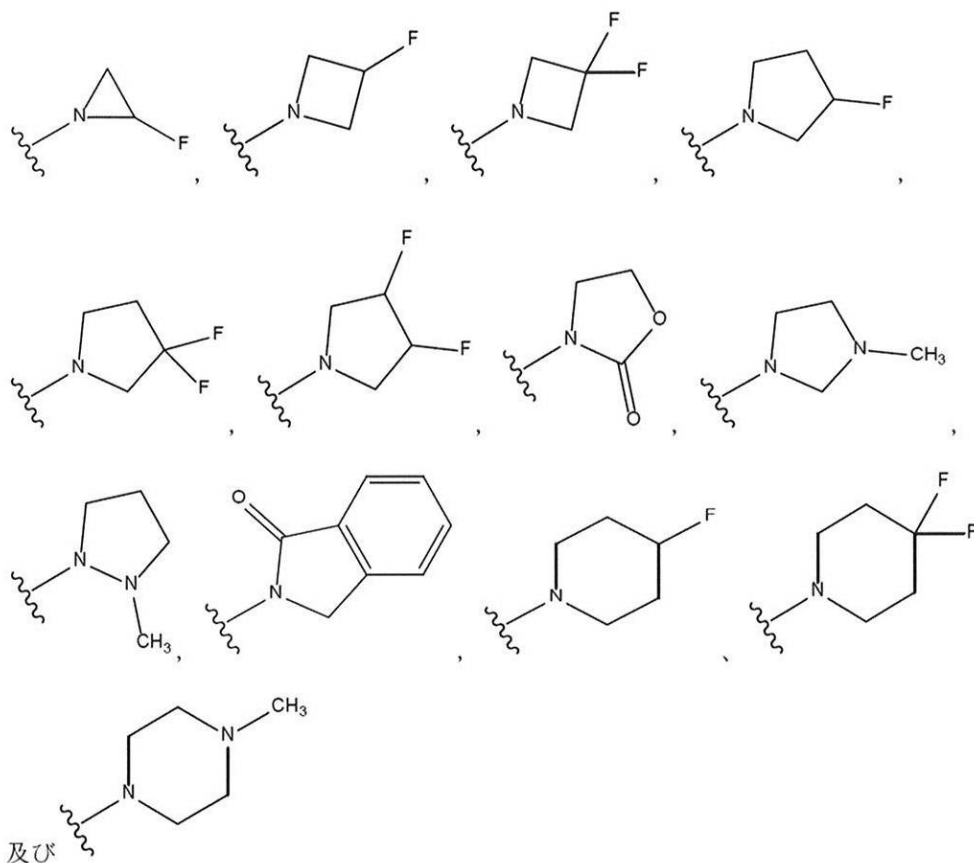
40

50

【0268】

R⁶ 及び R⁷ を、それらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、

【化109】



10

20

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0269】

各 R^a は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。各 R^a は独立して、置換若しくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、好ましくは、置換若しくは非置換 C₁ ~ C₃ アルキル、好ましくは、置換若しくは非置換 C₁ アルキルであり、その例には、-CH₃、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、各 R^a は、-CH₃ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は、-CD₃ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は異なり、例えば、一方の R^a は -CH₃ であり、他方は -CD₃ である。

【0270】

各 R^b は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^b は、同じである。各 R^b は独立して、置換若しくは非置換 C₁ ~ C₂ アルキル、好ましくは、置換若しくは非置換 C₁ アルキルであり得、その例には、-CH₃、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、各 R^b は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、及び -CH₃ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^b は、-CH₃ である。いくつかの実施形態では、各 R^b は、-CD₃ である。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^b は、他のものとは異なり、例えば、1つの R^b は、-CH₂CH₃ であり、他の2つは、-CH₃ である。いくつかの実施形態では、1つの R^b は、-CF₃ であり、他方の2つは、-CH₃ である。いくつかの実施形態では、1つの R^b は、-CH₃ であり、他方の2つは、-CF₃ である。

30

40

50

【0271】

いくつかの実施形態では、2つの R^b は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換又は非置換シクロアルキル基を形成する。いくつかの実施形態では、2つの R^b から形成された置換又は非置換シクロアルキル基は、それらに結合する炭素原子と一緒に、例えば、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルであり得る。いくつかの実施形態では、2つの R^b は、それらに結合する炭素原子と一緒に結合して、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）を形成し、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、2つの R^b は、それに結合する炭素原子と一緒に結合して、置換シクロアルキル（例えば、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）を形成する。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。2つの R^b が、それに結合する炭素原子と一緒に結合して、置換又は非置換シクロアルキル基を形成する場合、残りの R^b は、上述のように、例えば、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ から選択される。

【0272】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、 R^3 は、水素であり、 X^1 及び X^2 は、各々が水素又は各々が重水素であり、各 R^a は、 $-CH_3$ 又は $-CD_3$ であり、各 R^b は、 $-CD_3$ 、又は $-CH_3$ である。

【0273】

いくつかの実施形態では、化合物、例えば、式(VI)の化合物は、

10

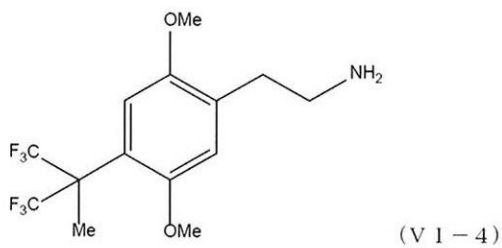
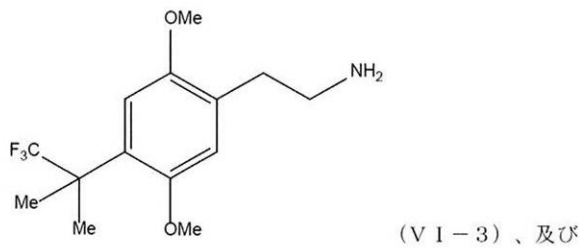
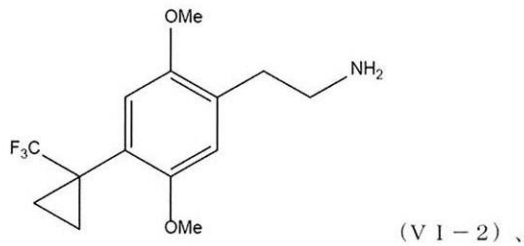
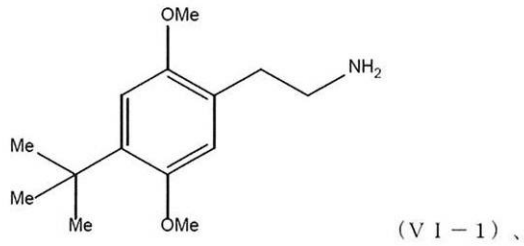
20

30

40

50

【化 1 1 0】



からなる群から選択されるか、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくはプロ
ドラッグである。

【0 2 7 4】

フェニル環の 4 位に結合した四級炭素原子、特にフェニル環の 4 位の親油性三級アルキ
ル基（例えば、セーブチル基）を含む式（V I）の化合物は、特にシクロペンチル基の場
合など、同じ位置に四級炭素を欠く化合物と比較した場合、5-H T₂ A などの 5-H T₂
受容体に対して驚くほど強力な結合親和性を有することが見出されている。それらの優
れた薬力学特性に加えて、フェニル環の 4 位に結合した四級炭素原子を有する式（V I）
の化合物はまた、改善された生物学的利用能、曝露、及び脳浸透性のために、この位置で
の代謝を遅らせるか、又は回避することによって、有利な薬物動態を提供し得る。

【0 2 7 5】

式（V I I）

式（V I I）に従う化合物、

10

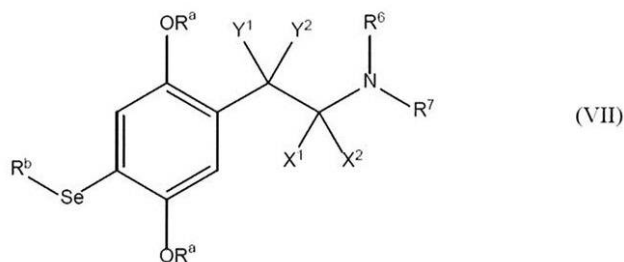
20

30

40

50

【化 1 1 1】



10

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグが本明細書に開示されており、

式中、

X^1 及び X^2 は独立して、水素又は重水素であり、

Y^1 及び Y^2 は独立して、水素又は重水素であり、

R^6 は、水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであり、

20

R^7 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールであるか、

あるいは代替的に、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に、任意に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a は独立して、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

R^b は、水素、重水素、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、又は置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルである。

30

【0 2 7 6】

X^1 及び X^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 X^1 及び X^2 は、重水素である。

【0 2 7 7】

Y^1 及び Y^2 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、重水素である。

【0 2 7 8】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、シアノ、ヒドロキシル又はポリエーテル置換基などの極性置換基などが挙げられ得るが、これらに限定されない。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_1 アルキル基であり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ 、及び $-CH_2C \equiv N$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_2 アルキル基であり、その例には、 $-CDHCDH_2$ 、 $-CDHCD_2H$ 、 $-CD_2CD_3$ 、 $-CH_2CFH_2$ 、 $-C$

40

50

$\text{H}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ が挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、 C_2 フルオロアルキル基などの置換 C_2 アルキル基ではない。例えば、いくつかの実施形態では、 R^4 が $-\text{OR}^b$ 又は $-\text{SR}^b$ である場合、 R^b は、

$-\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、又は $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ではない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換 C_3 アルキル基であり、その例には、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ ではない。

【0279】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0280】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換又は非置換アルキニル、例えば、置換又は非置換アセチルエニル、プロパルギル、ホモプロパルギルなどである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換アセチルエニル($-\text{C}\equiv\text{CH}$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換プロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換アルキニルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換プロパルギル(例えば、 $-\text{CF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。いくつかの実施形態では、 R^b は、

$-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。

【0281】

いくつかの実施形態では、 R^b は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $\text{C}_5\sim\text{C}_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^b は、非置換シクロアルキル(例えば、非置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル)であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^b は、置換シクロアルキル(例えば、置換 $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ シクロアルキル)である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ(例えば、ポリエーテル基)、ハロゲン(例えば、フッ素)、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0282】

いくつかの実施形態では、 R^b は、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、及び

$-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ である。

【0283】

R^6 及び R^7 は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、 R^6

10

20

30

40

50

及び R^7 は、同じである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、異なる。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。

【0284】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、非置換 C_1 アルキル、非置換 C_2 アルキル、非置換 C_3 アルキル、非置換 C_4 アルキル、非置換 C_5 アルキル、又は非置換 C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換直鎖 $C_2 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換分岐 $C_3 \sim C_{10}$ アルキルである。非置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、イソペンチル、 n -ヘキシル、及びイソヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0285】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、例えば、置換 C_1 アルキル、置換 C_2 アルキル、置換 C_3 アルキル、置換 C_4 アルキル、置換 C_5 アルキル、又は置換 C_6 アルキルである。アルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。アルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソなどの極性置換基、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、非置換アルケニル、置換アルケニル、非置換アルキニル、置換アルキニル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CD_2CD_3$ 、及び $-CD_2CD_2CD_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、すなわち、フルオロアルキル基である。フルオロアルキル基の例としては、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CH_2CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_2CF_3$ 、 $-CH(CF_3)_2$ 、及び $-CH(CH_3)CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0286】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、1つ以上の重水素原子及び1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、その例には、 $-CD_2CH_2F$ 、 $-CD_2CHF_2$ 、 $-CD_2CF_3$ 、 $-CD_2CH_2CH_2F$ 、 $-CD_2CH_2CHF_2$ 、 $-CD_2CH_2CF_3$ 、 $-CD_2CD_2CH_2$ 、 $-CD_2CD_2CHF_2$ 、 $-CD_2CD_2CF_3$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CH_2F$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CHF_2$ 、 $-CD_2CH_2CH_2CF_3$ 、 $-CD_2CD_2CH_2CH_2F$ 、 $-CD_2CD_2CH_2CHF_2$ 、 $-CD_2CD_2CH_2CF_3$ 、 $-CD_2CD_2CD_2CH_2F$ 、 $-CD_2CD_2CD_2CHF_2$ 、及び $-CD_2CD_2CD_2CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0287】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、例えば、置換若しくは非置

50

換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルで置換されてもよい。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）で置換され、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、置換シクロアルキル（例えば、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）で置換されている。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換シクロアルキルで置換された C_1 アルキルであり、特にシクロプロピルメチル（ $-CH_2C_3H_5$ ）が言及されている。

10

【0288】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換アルケニル、例えば、置換又は非置換アリル、ブテニル、クロチルなどである。

【0289】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換あるきに、例えば、置換又は非置換プロパルギルである。

20

【0290】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換若しくは非置換シクロアルキル、例えば、置換若しくは非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、又は置換若しくは非置換 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、非置換シクロアルキル（例えば、非置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）であり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられ得るが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換シクロアルキル（例えば、置換 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル）である。シクロアルキル基は、本明細書に列挙される任意の1つ以上の置換基で置換され得、それらの置換基の例としては、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、オキソ、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

30

【0291】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、非置換又は置換ヘテロシクロアルキル基は、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、又は8員環であり得る。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、本明細書に記載されるものなどの非置換ヘテロシクロアルキルであり、その例には、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、カルバゾール、カルボリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、及び1, 3-ジオキサランが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロシクロアルキルである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、オキソ、及びヒドロキシルを含むが、これらに限定されない、本明細書に列挙される任意のもので

40

50

あり得る。ヘテロシクロアルキル基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

【0292】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換又は非置換アリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換アリールであり、その例には、フェニル及びナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換アリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。アリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

10

【0293】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、非置換ヘテロアリールであり、その例には、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、チオフェニル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、及びピラゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 R^6 及び／又は R^7 は、置換ヘテロアリールである。置換基は、重水素、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルコキシ、置換アルコキシ（例えば、ポリエーテル基）、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールを含むが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。ヘテロアリール基は、1つ、又は2つ以上の置換基を含んでもよい。

20

【0294】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、非置換若しくは置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換若しくは非置換アルケニル、置換若しくは非置換アルキニル、置換若しくは非置換シクロアルキル、置換若しくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換若しくは非置換アリール、又は置換若しくは非置換ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素であり、 R^7 は、置換又は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上の重水素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、1つ以上のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換若しくは非置換シクロアルキルで置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、いくつかの実施形態では、 R^6 は水素であり、 R^7 は、メチル、エチル、プロピル、 $-CD_3$ 、又はシクロプロピルメチル ($-CH_2C_3H_5$) である。

30

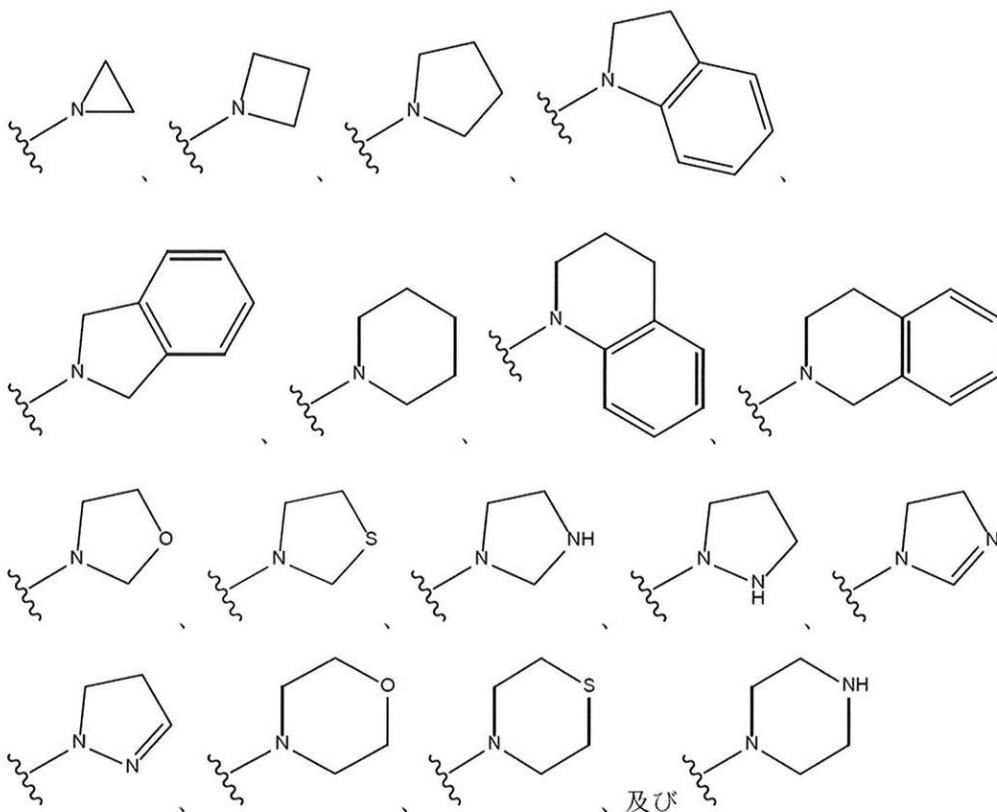
【0295】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換又は非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、非置換ヘテロシクロアルキルを形成する。非置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に任意に融合されてもよい。非置換ヘテロシクロアルキル基は、最小1個の窒素環原子 (R^6 及び R^7 に介在する窒素原子) を含み、任意に、少なくとも1個の追加のヘテロ環原子を含んでもよく、それは、合計で1、2、3、又は4個のヘテロ環原子 (その少なくとも1個は窒素環原子である) に対して窒素、硫黄、又は酸素のうちの1つ以上であってもよい。 R^6 及び R^7 を、それらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される非置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、

40

50

【化 1 1 2】



が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 2 9 6 】

いくつかの実施形態では、 R^6 及び R^7 は、それらに結合する窒素原子と一緒に結合して、置換ヘテロシクロアルキルを形成する。置換ヘテロシクロアルキル基は、例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、8員環などであってもよく、これらは他の環に任意に融合されてもよい。置換ヘテロシクロアルキル基は、最小1個の窒素環原子 (R^6 及び R^7 に介在する窒素原子) を含み、任意に、合計1、2、3、又は4個のヘテロ環原子 (その少なくとも1つは窒素環原子である) に対して追加のヘテロ環原子 (例えば、窒素、硫黄、又は酸素) を含んでもよい。置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、これらに限定されないが、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、カルバゾール、カルボリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、チアゾリジン、モルホリン、又はチオモルホリンが挙げられ、これらは少なくとも1つの置換基で置換されている。置換基は、重水素、ハロゲン (例えば、フッ素)、ヒドロキシル、オキソなどの極性置換基、非置換アルコキシ、置換アルコキシ (例えば、ポリエーテル基)、非置換アルキル、置換アルキル、非置換アルケニル、置換アルケニル、非置換アルキニル、置換アルキニル、非置換シクロアルキル、置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリール、置換アリール、非置換ヘテロアリール、及び置換ヘテロアリールが挙げられ得るが、これらに限定されない、本明細書の任意の列挙されるものであり得る。 R^6 及び R^7 をそれらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される置換ヘテロシクロアルキルは、1、2、3、4個、又はそれ以上の置換基で置換されたヘテロシクロアルキル基を含む。置換基は、炭素環原子上又はヘテロ環原子上に位置してもよい。

【 0 2 9 7 】

R⁶及びR⁷を、それらに結合する窒素原子と一緒に結合することから形成される置換ヘテロシクロアルキル基の例としては、

10

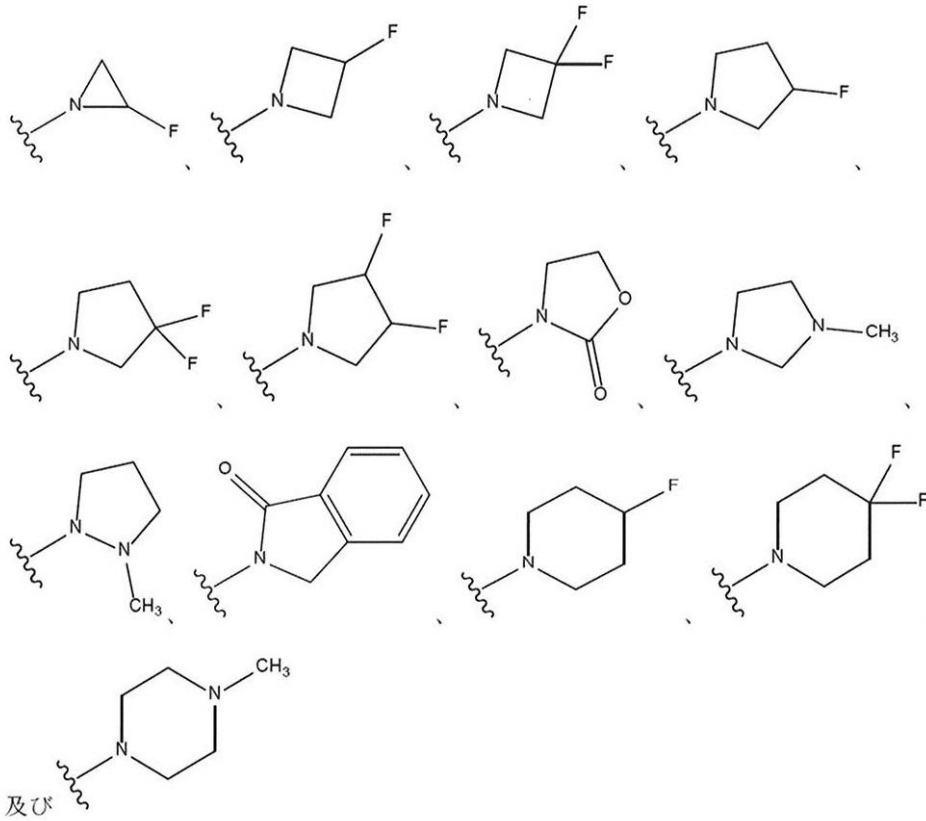
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

20

が挙げられるが、これらに限定されない。

【0298】

各 R^a は、同じであり得るか、又は異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。各 R^a は独立して、置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、好ましくは置換若しくは非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくは置換若しくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は、 $-CD_3$ である。いくつかの実施形態では、各 R^a は異なり、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方は $-CD_3$ である。

30

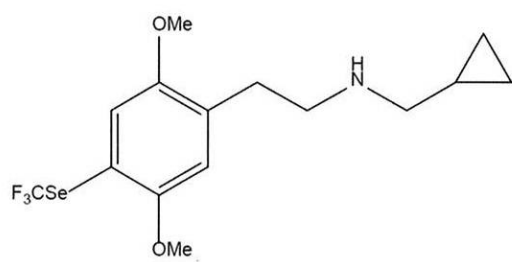
【0299】

いくつかの実施形態では、化合物、例えば、式 (VII) の化合物は、

40

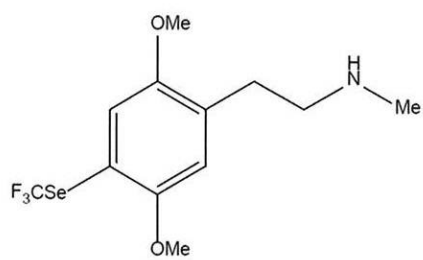
50

【化 1 1 4】



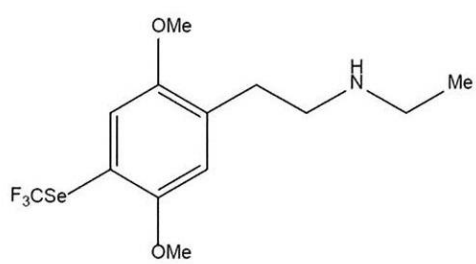
(V I I - 1) ,

10



(V I I - 2) ,

20



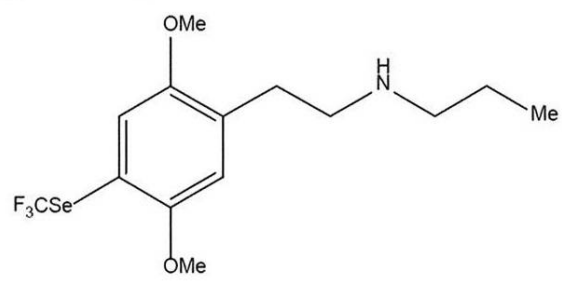
(V I I - 3) ,

30

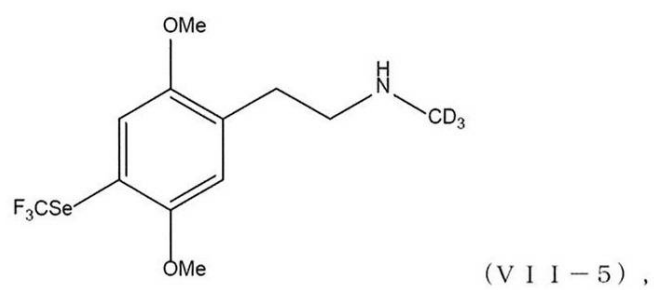
40

50

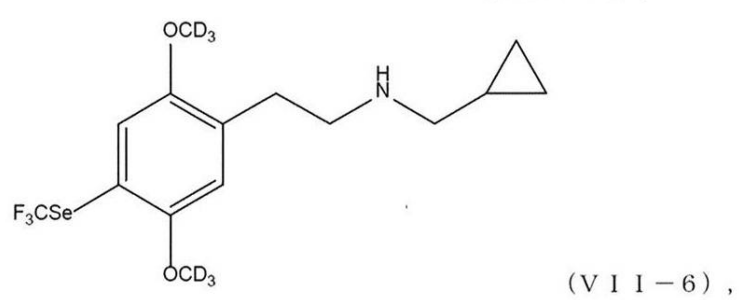
【化 1 1 5】



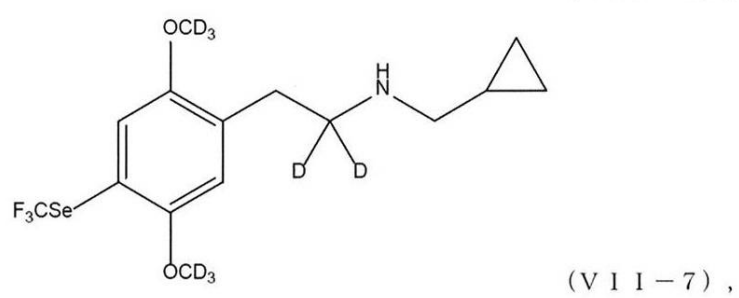
10



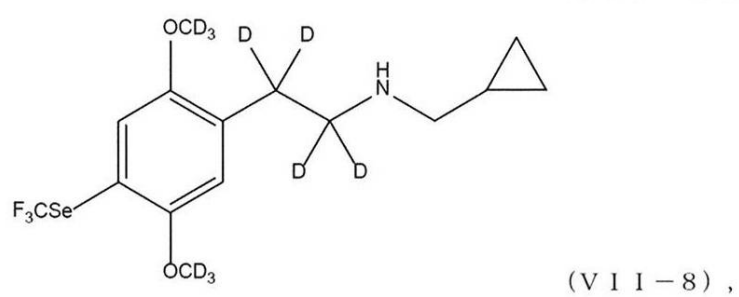
20



30

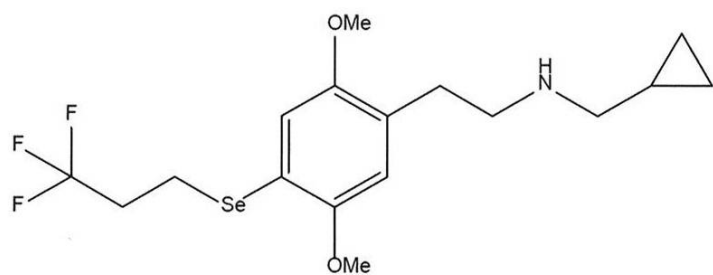


40



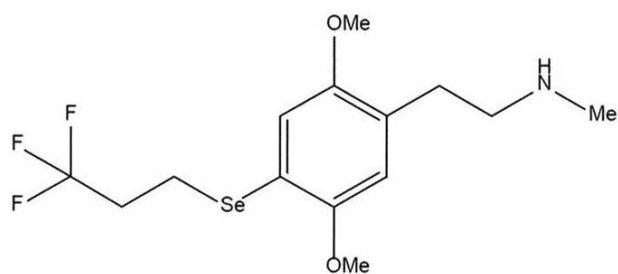
50

【化 1 1 6】



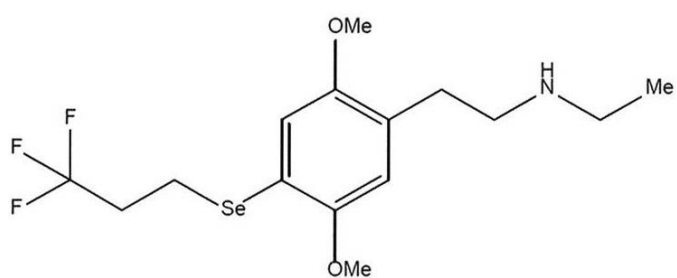
(V I I - 9) ,

10



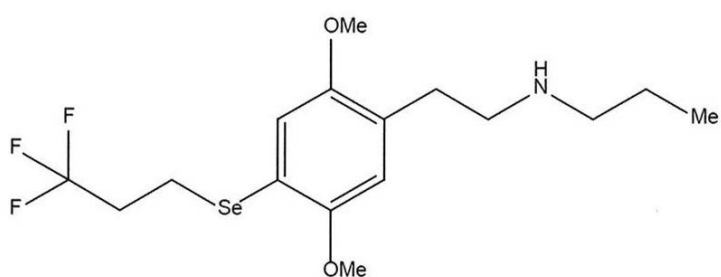
(V I I - 1 0) ,

20



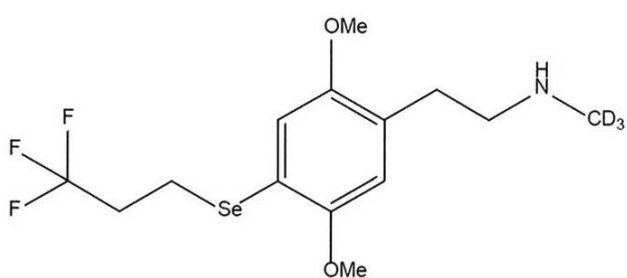
(V I I - 1 1) ,

30



(V I I - 1 2) ,

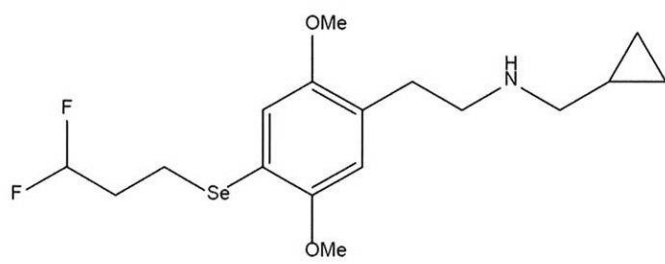
40



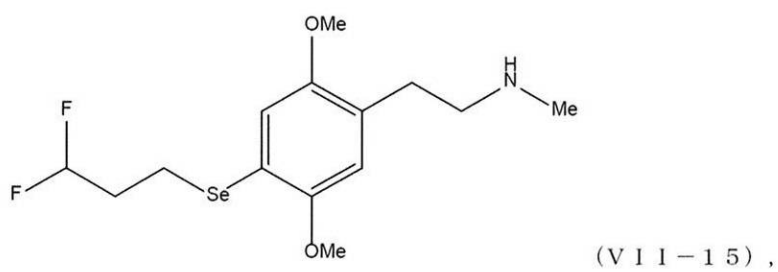
(V I I - 1 3) ,

50

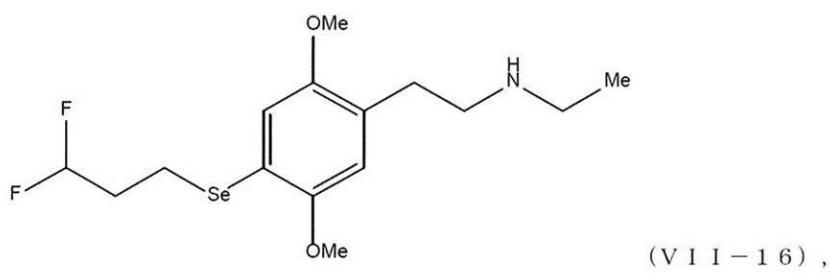
【化 1 1 7】



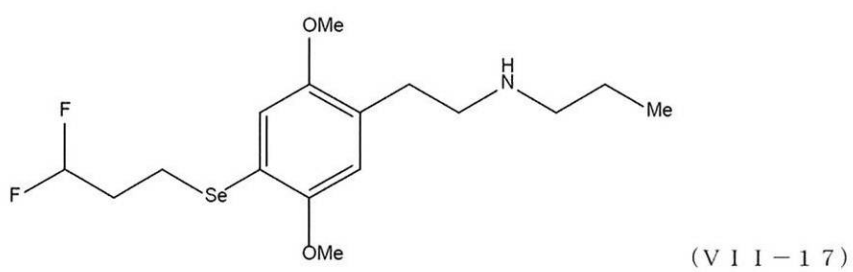
10



20



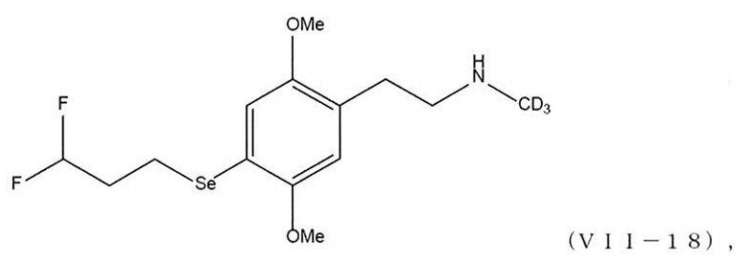
30



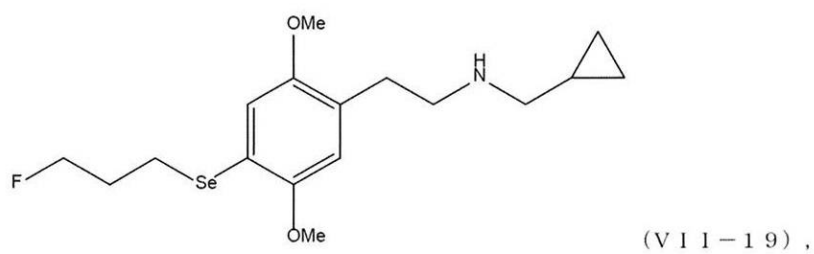
40

50

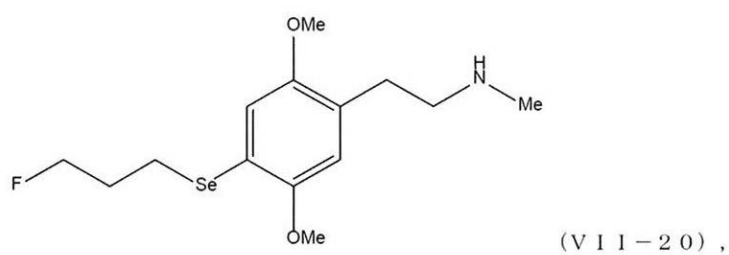
【化 1 1 8】



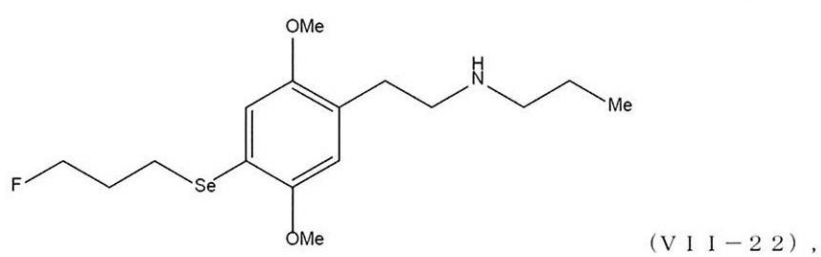
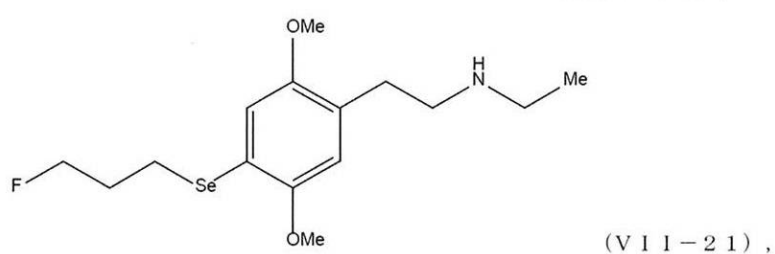
10



20



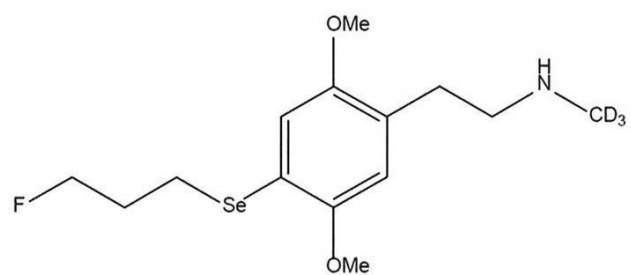
30



40

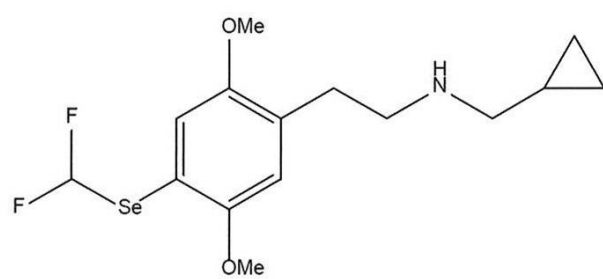
50

【化 1 1 9】



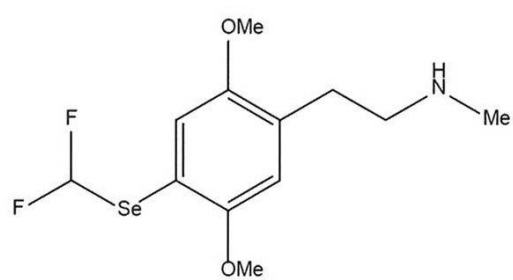
(V I I - 2 3) ,

10



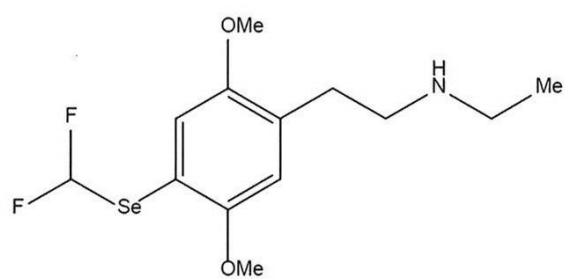
(V I I - 2 4) ,

20



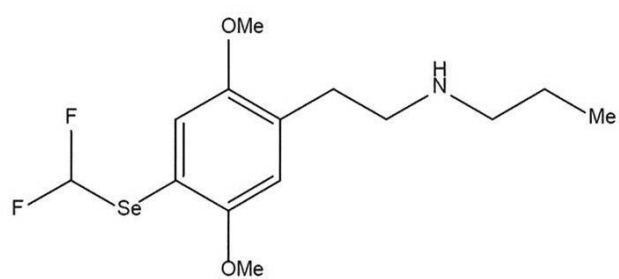
(V I I - 2 5) ,

30



(V I I - 2 6) ,

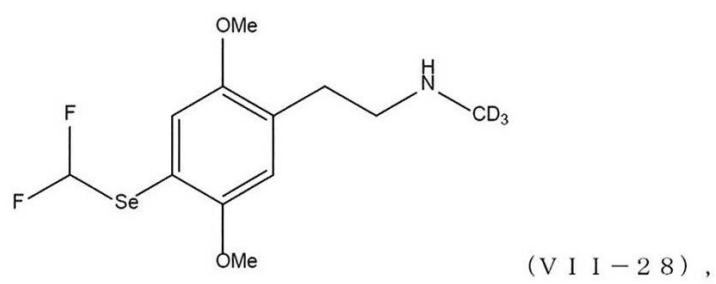
40



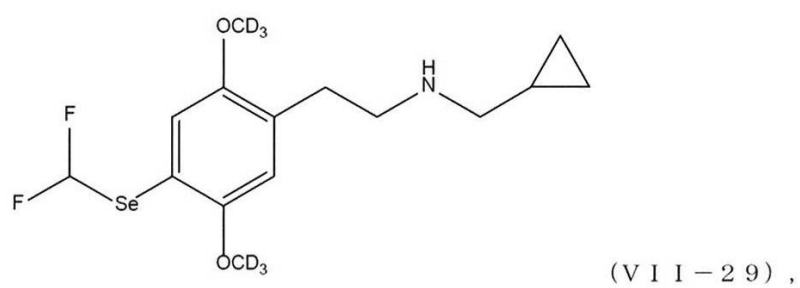
(V I I - 2 7) ,

50

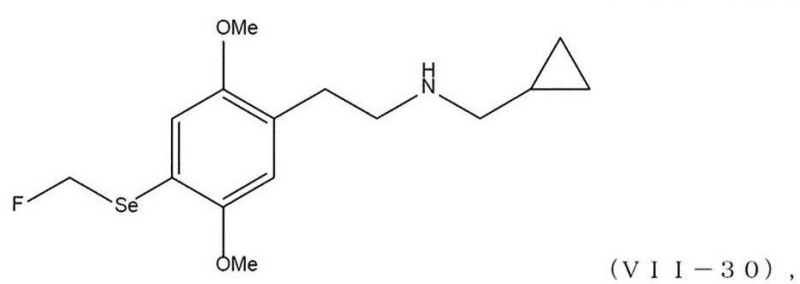
【化 1 2 0】



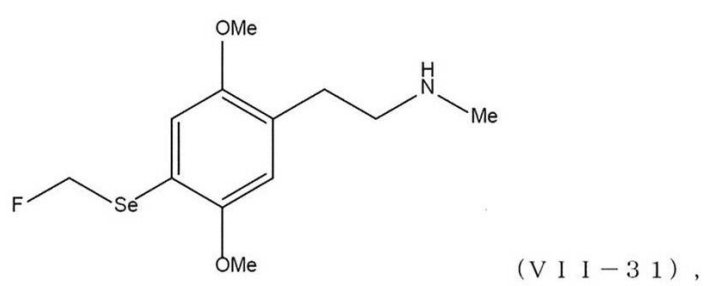
10



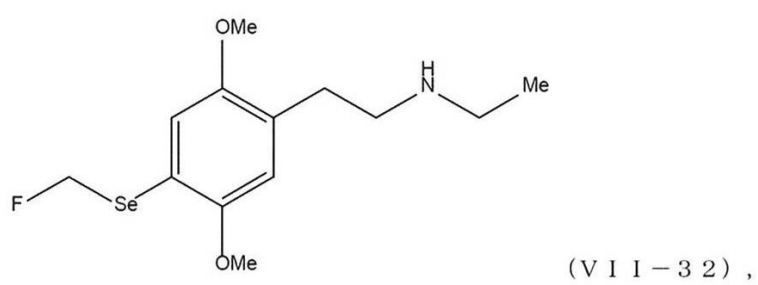
20



30

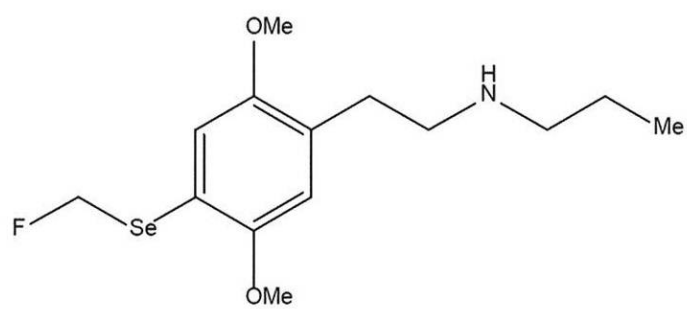


40



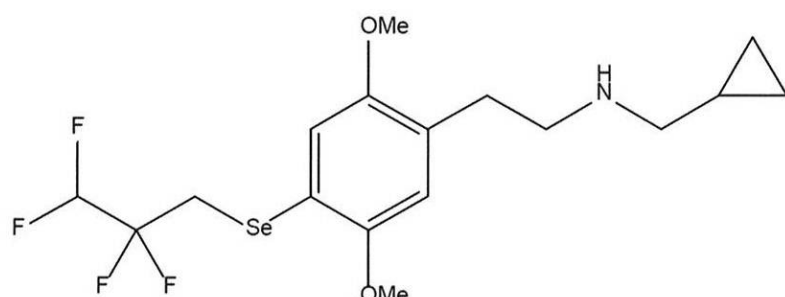
50

【化 1 2 1】



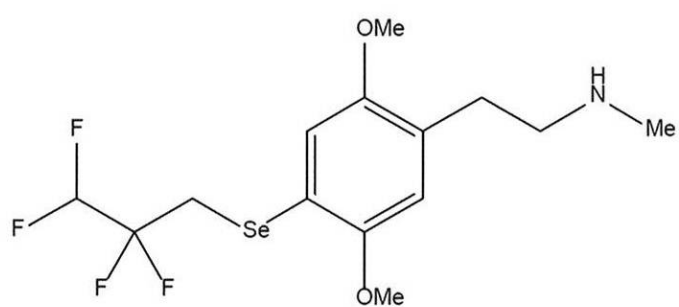
(V I I - 3 3) ,

10



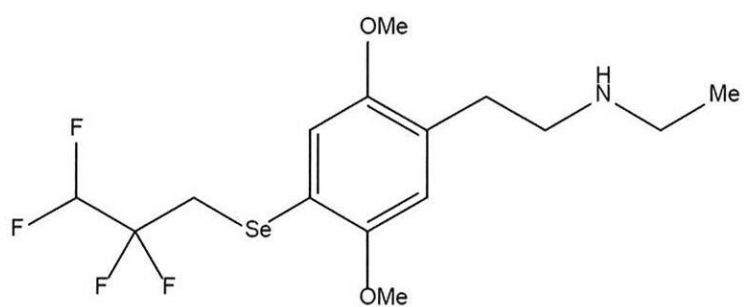
(V I I - 3 4) ,

20



(V I I - 3 5) ,

30

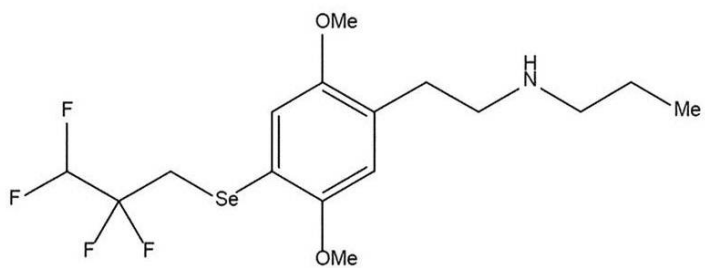


(V I I - 3 6) ,

40

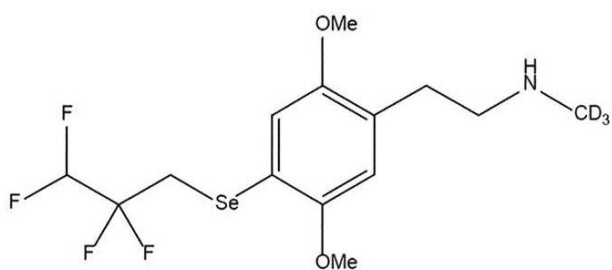
50

【化 1 2 2】



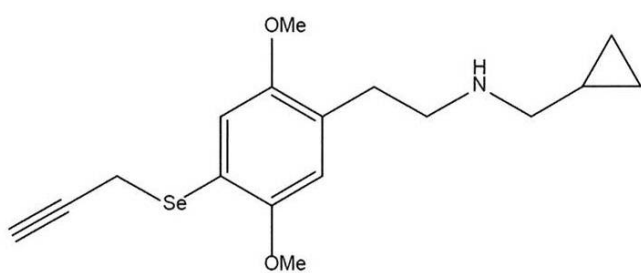
(V I I - 3 7) ,

10



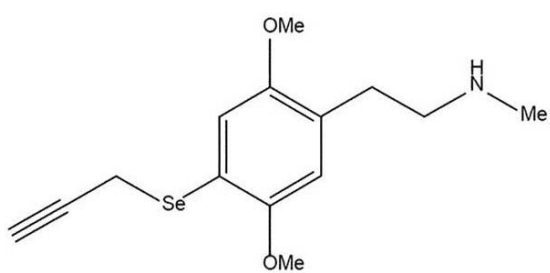
(V I I - 3 8) ,

20



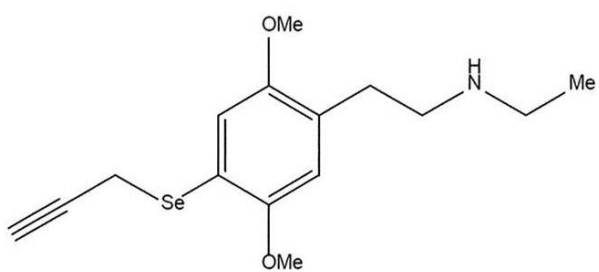
(V I I - 3 9) ,

30



(V I I - 4 0) ,

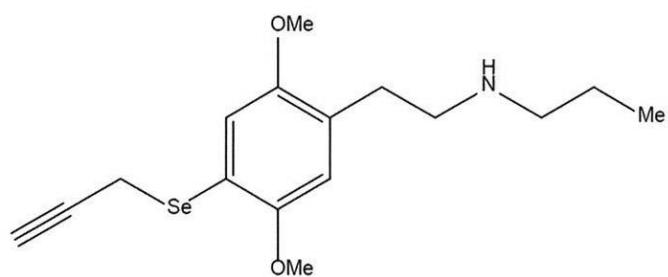
40



(V I I - 4 1)

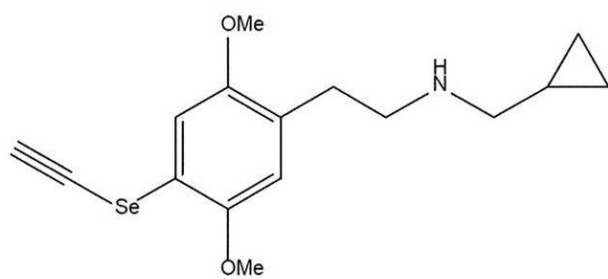
50

【化 1 2 3】



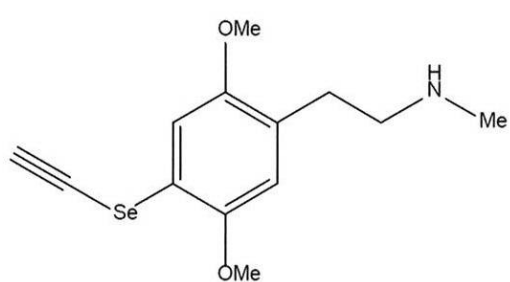
(V I I - 4 2) ,

10



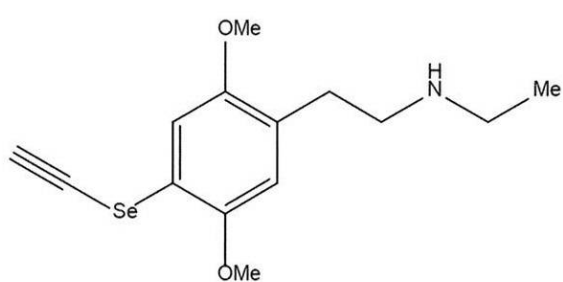
(V I I - 4 3) ,

20



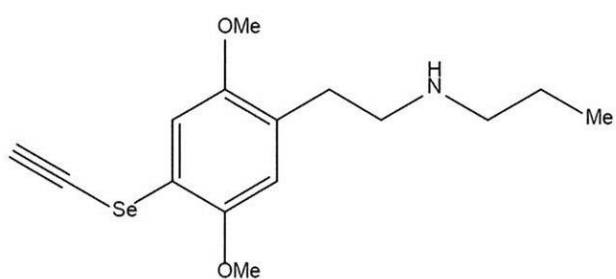
(V I I - 4 4) ,

30



(V I I - 4 5) ,

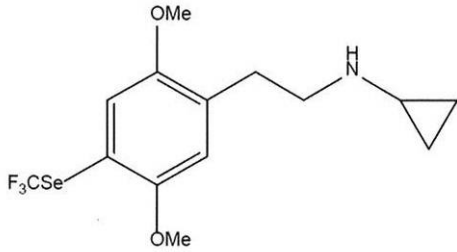
40



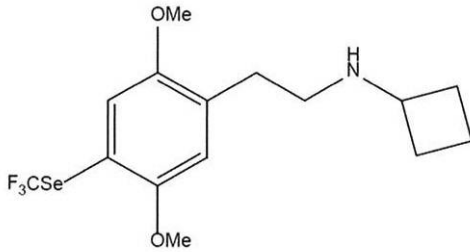
(V I I - 4 6) ,

50

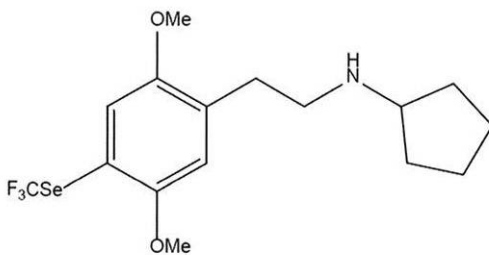
【化 1 2 4】



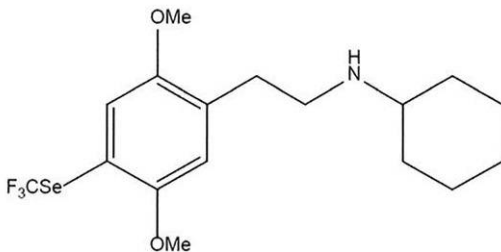
(V I I - 4 7) ,



(V I I - 4 8) ,



(V I I - 4 9) 、及び



(V I I - 5 0)

からなる群から選択されるか、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、若しくはプロドラッグである。

【0300】

式 (I) ~ (VII) の化合物は、不斉中心を含み得る。このような場合、式 (I) ~ (VII) は立体化学を考慮することなく描かれるが、化合物は異なる立体異性体として存在し得る。したがって、本開示は、全ての可能性のある立体異性体を含み、ラセミ化合物だけでなく、個々のエナンチオマー（エナンチオマー的に純粋な化合物）及びそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一のエナンチオマーとして所望される場合、それらは、当該技術分野で既知である、立体特異的合成によって、最終生成物若しくは任意の便利な中間体の分解によって、又はキラルクロマトグラフィー方法によって得られ得る。最終製品、中間体、又は出発材料の分解は、当該技術分野での任意の好適な方法によって行われてもよい。

【0301】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式 (I) ~ (VII) の化合物は、ラセミ体である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物、例えば、式 (I) ~ (VII) の化合物は、エナンチオマー的に純粋である。

【0302】

いくつかの実施形態では、化合物は、セロトニン 5-HT₂ 受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態では、化合物は、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体のアゴニストであ

る。いくつかの実施形態では、化合物は、セロトニン 5-H T_{1A} 受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態では、化合物は、セロトニン 5-H T_{2C} 受容体のアゴニストである。いくつかの実施形態では、化合物の投与は、幻覚効果を誘発する。いくつかの実施形態では、化合物の投与は、（例えば、古典的に幻覚効果を生じるであろう投与量で）幻覚効果を誘発しない。

【0303】

また、本開示の化合物、例えば、式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩が本明細書に開示される。式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩を形成するために使用される酸は、一酸、二酸、三酸、四酸であってもよく、又はより多くの酸基を含有してもよい。酸基は、例えば、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、又は少なくとも 1 つの置換可能な水素原子を含む他の酸性部分であり得る。本明細書に開示される薬学的に許容可能な（酸付加）塩の調製に使用される酸の例としては、酢酸、2, 2-ジクロロ酢酸、フェニル酢酸、アシル化アミノ酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、（+）-（1S）-カンファー-10-スルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）、安息香酸（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、ゲンチジン酸など）、ホウ酸、（+）-樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、 α -オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、（+）-L-乳酸、（-）-D-乳酸、（±）-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、（-）-L-リンゴ酸、（+）-D-リンゴ酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、（±）-DL-マンデル酸、イセチオン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オロト酸、シュウ酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、DL-酒石酸、（+）-L-酒石酸、（-）-D-酒石酸）、チオシアン酸、プロピオン酸、吉草酸、及び脂肪酸（脂肪一酸及び脂肪二酸を含む、例えば、アジピン（ヘキサニ）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデセン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、カプロン酸など）が含まれるが、これに限定されない。

【0304】

いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩は、式（I）～（VII）の化合物のベンゼンスルホン酸塩、酒石酸塩、ヘミフマル酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マロン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、グルクロン酸塩、又はグルタル酸塩である。いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩は、スルホン酸から形成される塩である（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、（+）-（1S）-カンファー-10-スルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）。いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩は、安息香酸から形成される塩である（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸など）。

【0305】

いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩は、脂肪酸塩である。式（I）～（VII）の化合物の脂肪酸塩を製造するために使用される

脂肪酸は、脂肪一酸又は脂肪二酸であってもよく、水素及び4、6、8、10、12、14、16、及び最大26、最大24、最大22、最大20、最大18個の炭素原子からなる脂肪炭化水素部分を含有してもよく、完全に飽和又は部分的に不飽和であってもよい。いくつかの実施形態では、式(I)～(VII)の化合物の薬学的に許容可能な塩は、式(I)～(VII)の化合物のアジピン酸塩、ラウリン酸塩、リノール酸塩、ミリスチン酸塩、カプリン酸塩、ステアリン酸塩、オレイン酸塩、カプリル酸塩、パルミチン酸塩、セバシン酸塩、ウンデシレン酸塩、又はカプロン酸塩である。

【0306】

薬学的化合物の薬学的に許容可能な塩形態を調製する方法は、当業者に既知である。いくつかの実施形態では、方法は、

- (a) 式(I)～(VII)の化合物を溶媒又は溶媒の混合物中に懸濁することと、
- (b) 酸を式(I)～(VII)の化合物と接触させて混合物を提供することと、
- (c) 任意に混合物を加熱することと、
- (d) 任意に混合物を冷却することと、
- (e) 塩を単離することと、を含む。

【0307】

開示された方法では、1つ以上のプロトン性溶媒、1つ以上の非プロトン性溶媒、又はそれらの混合物を含む様々な溶媒を使用することができる。いくつかの実施形態では、塩を調製する方法で使用される溶媒は、プロトン性溶媒である。いくつかの実施形態では、塩を調製する方法で使用される溶媒は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール(IPA)、ブタノール、2-ブタノール、アセトン、ブタノン、ジオキサン(1,4-ジオキサン)、水、テトラヒドロフラン(THF)、アセトニトリル(MeCN)、エーテル溶媒(例えば、*t*-ブチルメチルエーテル(TBME))、ヘキサン、ヘプタン、オクタン、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、溶媒は、エタノールである。いくつかの実施形態では、溶媒は、1,4-ジオキサンである。いくつかの実施形態では、溶媒は、アセトニトリルである。いくつかの実施形態では、溶媒は、テトラヒドロフランである。

【0308】

薬学的に許容可能な酸付加塩の調製に使用するのに好適な酸には、これまでに記載された酸が含まれ得る。酸は、塩酸などの無機酸、又は有機酸であってもよく、有機酸が好ましい。いくつかの実施形態では、酸は、アスコルビン酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、(−)-L-リンゴ酸、(+)-L-酒石酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、安息香酸、サリチル酸、コハク酸、シュウ酸、D-グルクロン酸、グルタル酸塩、及び酢酸からなる群から選択される有機酸である。いくつかの実施形態では、酸は、ベンゼンスルホン酸、(+)-L-酒石酸、フマル酸、酢酸、クエン酸、マロン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、及びサリチル酸からなる群から選択される有機酸である。いくつかの実施形態では、酸は、脂肪酸、例えば、アジピン(ヘキサン二)酸、ラウリン(ドデカン)酸、リノール酸、ミリスチン(テトラデカン)酸、カプリン(デカン)酸、ステアリン(オクタデカン)酸、オレイン酸、カプリル(オクタン)酸、パルミチン(ヘキサデセン)酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、カプロン酸などであり、特にアジピン(ヘキサン二)酸、ラウリン(ドデカン)酸、リノール酸、ミリスチン(テトラデカン)酸、カプリン(デカン)酸、ステアリン(オクタデカン)酸、オレイン酸、カプリル(オクタン)酸について言及されている。

【0309】

いくつかの実施形態では、化学量論的(又は超化学量論的)量の酸を式(I)～(VII)の化合物と接触させる。いくつかの実施形態では、サブ化学量論的(例えば、0.5モル当量)量の酸を式(I)～(VII)の化合物と接触させる。例えば、酸が少なくとも2つの酸性プロトン(例えば、2つ以上のカルボン酸基)を含有し、標的塩がヘミ酸塩である場合、酸の準化学量論量の使用が望ましい場合がある。

【0310】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、混合物は、冷却前に加熱される、例えば、還流される。

【0311】

いくつかの実施形態では、混合物を冷却し、塩を溶液から沈殿させる。いくつかの実施形態では、塩は、溶液から結晶性形態で沈殿する。いくつかの実施形態では、塩は、溶液から非晶質性形態で沈殿する。

【0312】

塩の単離は、濾過、デカンテーションなどの様々な周知の単離技術によって行うことができる。いくつかの実施形態では、単離ステップは、混合物を濾過することを含む。

【0313】

単離後、追加の結晶化及び／又は再結晶化ステップも、例えば、純度、結晶化度などを増加させるために、所望により任意に行われてもよい。

【0314】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、例えば、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、又はプロドラッグは、溶媒和物の形態である。溶媒和物形態の例には、水和物、メタノール酸塩、エタノール酸塩、イソプロパノール酸塩などが含まれるが、これらに限定されず、水和物及びエタノール酸塩が好ましい。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的な量の溶媒分子から形成され得る。本明細書の化合物の溶媒和物は、単離可能な溶媒和物の形態であってもよい。1つの非限定的な実施例では、水和物として、化合物は、一水和物、二水和物などであってもよい。本明細書の化合物の溶媒和物はまた、溶液相形態を含む。したがって、いくつかの実施形態では、本開示は、溶媒和形態、好ましくは完全な溶媒和形態である、本開示の化合物、又はその任意の薬学的に許容可能な塩の溶液相組成物を提供する。

【0315】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、例えば、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、例えば、XRPDによって決定される、結晶性形態で提供される。したがって、医薬組成物は、式(I)～(VII)の化合物から、1つ以上の多形性形態を含む結晶性形態で調製されてもよく、本明細書に記載の治療に使用されてもよい。結晶性形態は、安定性の点で有利であり得、薬学的調製及び投与に望ましい、明確に定義された物理的特性を提供し得る。

【0316】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物、例えば、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、例えば、XRPDによって決定される、非晶質性形態で提供される。したがって、医薬組成物は、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグから、1つ以上の非晶質性形態で調製されてもよく、本明細書に記載の治療に使用されてもよい。非結晶性形態は、典型的には、その結晶性同等物と比較してより高い水溶解度及び溶解速度を有するため、口腔内分散性剤形(ODx)、即時放出(IR)剤形など、活性剤を急速に放出するように適合された、即効性剤形に好適であり得る。

【0317】

本開示の化合物、例えば、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、概して、本明細書に例示される合成経路に従って、又は類似して調製され得る。他の合成経路も、当業者に既知の技術及び手順に従って使用され得る。

【0318】

治療用途及び方法

また、疾患又は障害を有する対象を治療する方法も本明細書に開示されており、方法は、治療有効量の本明細書に開示される化合物(例えば、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ)を対象

10

20

30

40

50

に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、セロトニン 5-H T₂ 受容体に関連する。

【0319】

本明細書で投与される化合物の投与量及び頻度（単回又は複数回用量）は、これらに限定されないが、投与される化合物；治療される疾患／状態；投与経路；対象の体の大きさ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満度指数、及び食事；治療されている疾患の症状の性質及び程度；他の疾患又は他の健康上の問題の存在；併用療法の種類；並びに任意の疾患又は治療レジメンによる合併症、を含む、様々な要因によって変化し得る。他の治療レジメン又は薬剤を、本明細書に開示される方法及び化合物と併せて使用することができる。

【0320】

ヒトで使用するための治療有効量は、動物モデルから決定されてもよい。例えば、ヒトに対する用量は、動物において有効であることが判明した濃度を達成するために製剤化され得る。ヒトにおける用量は、治療に対する応答をモニタリングし、用量を上方に調整（漸増）又は下方に調整（漸減）することによって、調整され得る。

【0321】

投与量は、対象の要件及び使用されている活性成分（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）に応じて変化し得る。本明細書に提示される医薬組成物との関連で、対象に投与される用量は、経時的に対象において有益な治療応答をもたらすのに十分であるべきである。用量のサイズはまた、有害な副作用の存在、性質、及び程度によって決定されるであろう。一般的に、治療は、活性成分の最適用量よりも少ない、より少ない用量で開始される。その後、用量は、状況下における最適な効果に到達するまで、小さな増分で増加する。

【0322】

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

【0323】

投与経路には、経口経路（例えば、経腸／胃送達、口腔内投与、例えば、頬側、舌側、及び舌下経路）、非経口経路（例えば、静脈内、皮内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内、及び皮下投与）、局所経路（例えば、結膜、角膜内、眼内、眼、耳介、経皮、鼻（例えば、鼻腔内）、膺、尿道、呼吸器、及び直腸投与）、吸入、又は有益な治療応答に影響を与えるのに十分な他のものが含まれ得る。

【0324】

投与は、連続投与スケジュール、又は断続的投与スケジュールに従ってもよい。投与スケジュールは、採用される活性成分、治療されている状態、投与経路などに応じて変更され得る。例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグの投与は、1日に1回（QD）で行われてもよく、又は1日の中で用量分割して行われてもよく、例えば1日に2回（BID）、1日に3回（TID）、1日に4回（QID）、若しくはそれ以上で行われてもよい。いくつかの実施形態では、投与は、毎晩（QHS）実施され得る。いくつかの実施形態では、投与は、必要に応じて実施される（PRN）。投与はまた、週ベースで行われてもよく、例えば、週1回、週2回、週3回、週4回、隔週、2週間毎、又はそれ以下などで実施されてもよい。投与スケジュールは、治療コース当たりの治療の規定数を指定してもよく、例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、治療コース当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、又は8回投与されてもよい。合理的な医学的判断を使用して、他の投与スケジュールを適切であるとみなしてもよい。

【0325】

投与は、例えば、薬剤動態及び特定の対象の薬物のクリアランス／蓄積に応じて、連続

10

20

30

40

50

的（週に7日間の投与）又は断続的であり得る。断続的な場合、スケジュールは、例えば、週に4日間の投与及び3日間の休薬（休息日）、又は健全な医学的判断に基づいて適切とみなされる他の断続的な投与スケジュールであり得る。例えば、断続的投与は、治療コース内の単回用量の投与を伴い得る。連続的又は断続的な投与が、特定の治療コース、典型的には、少なくとも28日サイクル（1ヶ月）にわたって継続され、これは、休薬期間の有無にかかわらず繰り返され得る。14日、18日、21日、24日、35日、42日、48日、若しくはそれ以上、又はその間の任意の範囲などの、より長い又はより短いコースも使用することができる。コースは、対象に応じて、休薬期間なしで、又は休薬期間とともに繰り返してもよい。有害事象の有無、治療に対する応答、患者の都合などに応じて、他のスケジュールも可能である。

10

【0326】

本明細書に提供される教示を活用すると、実質的な毒性又は有害な副作用（例えば、式（I）～（VII）の化合物のいずれかの血漿濃度における鎮静又は精神異常発現的毒性スパイクによって引き起こされる）を引き起こさず、特定の患者によって示される臨床症状を治療するのに完全に有効である、効果的な予防的又は治療的治療レジメンを計画することができる。この計画は、化合物の効力、相対的生物学的利用能、患者の体重、有害な副作用の存在及び重症度、好ましい投与様式、並びに選択された薬剤の毒性プロファイルなどの要因を考慮することによって、活性成分を慎重に選択することを含むべきである。

【0327】

本開示の化合物の治療有効量は、上述の様々な要因に応じて変化し得るが、典型的には、式（I）～（VII）の化合物を、対象の体重キログラム当たり約0.00001mg～約10mg、又はその間の任意の範囲の量、例えば、約0.00001mg/kg、約0.00005mg/kg、約0.0001mg/kg、約0.0005mg/kg、約0.001mg/kg、約0.005mg/kg、約0.01mg/kg、約0.05mg/kg、約0.1mg/kg、約0.2mg/kg、約0.3mg/kg、約0.4mg/kg、約0.5mg/kg、約0.6mg/kg、約0.7mg/kg、約0.8mg/kg、約0.9mg/kg、約1.0mg/kg、約2.0mg/kg、約3.0mg/kg、約4.0mg/kg、約5.0mg/kg、約6.0mg/kg、約7.0mg/kg、約8.0mg/kg、約9.0mg/kg、約10.0mg/kgの式（I）～（VII）の化合物（活性型基準）の量で提供するものである。

20

30

【0328】

本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）は、幻覚を生じさせる用量で投与され得る。経口又はその他の手段による、幻覚を生じさせる用量は、いくつかの実施形態では、約0.3mg/kg、約0.35mg/kg、約0.4mg/kg、約0.45mg/kg、約0.5mg/kg、及び最大5mg/kg、約4mg/kg、約3mg/kg、約2mg/kg、約1mg/kg、約0.95mg/kg、約0.9mg/kg、約0.85mg/kg、約0.8mg/kg、約0.75mg/kg、約0.7mg/kg、約0.65mg/kg、約0.6mg/kg、約0.55mg/kgの式（I）～（VII）の化合物（活性型基準）の範囲であり得る。上述のように、より高い用量もいくつかの実施形態では使用され得る。いくつかの幻覚を生じさせる用量は、経口又はその他の手段1回投与され、少なくとも1週間の間隔をあけて反復投与される可能性がある。いくつかの事例では、5回以下の用量が、いずれか1回の治療コースにおいて投与される。コースは、休薬期間の有無にかかわらず、必要に応じて繰り返すことができる。こうした急性治療レジメンは、幻覚を生じさせる用量の前、投与中、及び／又は投与後に心理療法を伴い得る。これらの治療は、本明細書に開示される様々な精神的健康障害に適切であり、その例には、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、不安障害、物質使用障害（例えば、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、喫煙、及びコカイン使用障害）が含まれるが、これらに限定されない。

40

50

【0329】

本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）は、幻覚を生じさせない（それでも潜在的にセロトニン作動性の濃度）濃度で投与され、毒性が低く、長期的な治療利益を実現し得、したがって、マイクロドージングに好適であり得る。経口又はその他の手段による、幻覚を生じさせない用量は、いくつかの実施形態では、約0.00001mg/kg、約0.00005mg/kg、約0.0001mg/kg、約0.0005mg/kg、約0.001mg/kg、約0.005mg/kg、約0.006mg/kg、約0.008mg/kg、約0.009mg/kg、約0.01mg/kg、及び最大約0.3mg/kg、約0.25mg/kg、約0.2mg/kg、約0.15mg/kg、約0.1mg/kg、約0.083mg/kg、約0.08mg/kg、約0.075mg/kg、約0.07mg/kg、約0.06mg/kg、約0.05mg/kg、約0.04mg/kg、約0.03mg/kg、約0.02mg/kgの式（I）～（VII）（活性型基準）の化合物の範囲であり得る。典型的には、幻覚を生じさせない用量は、治療コース（例えば、1ヶ月）の間、最大で毎日経口投与される。しかしながら、幻覚を生じさせない用量での投与回数に対する制限はなく、投与は、適切とみなされる場合、より低い頻度、又はより高い頻度であり得る。コースは、休薬期間の有無にかかわらず、必要に応じて繰り返すことができる。

10

【0330】

幻覚を生じさせない用量は、例えば、任意に遠隔制御することができるデポ剤形、インプラント、パッチ、及びポンプを含むがこれに限定されない、修飾、制御、徐放、又は持続放出剤形を介して、経皮送達、皮下投与などによっても実施され得る。ここで、用量は、低用量の経口用量と同様の血液レベルを達成するが、それにもかかわらず、幻覚を生じさせないであろう。

20

【0331】

幻覚を生じさせない用量は、例えば、本明細書に開示される様々な疾患又は障害の慢性的治療又は維持に使用することができ、その例としては限定されないが、うつ病（例えば、MDD）、炎症、疼痛、及び神経炎症が挙げられる。

【0332】

本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）は、維持レジメンに使用されてもよい。本明細書で使用される場合、「維持レジメン」とは概して、標的用量の達成後、例えば、漸増レジメンの完了後、及び／又は例えば同じ薬剤若しくは異なる薬剤のいずれかに対する患者の状態の改善などの良好な臨床応答の後の、本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）の投与を指す。いくつかの実施形態では、患者は、治療レジメンのための第1の薬物、及び維持レジメンのための第2の薬物を投与され、この場合において第1及び第2の薬物は異なる。例えば、患者は、本開示の化合物ではない第1の薬物（第1の薬物は、例えば、LSD、シロシビン、MDMA、ジメチルトリプトアミンなどのセロトニン作動性の幻覚発動薬、又は幻覚を生じさせない薬物である）の治療レジメンを投与され、続いて維持レジメンにおいて、（第2の薬物として）本開示の化合物を投与される。別の例では、維持レジメンに使用される薬物（第2の薬物）とは異なる本開示の化合物を、治療レジメン（第1の薬物）に使用する。いくつかの実施形態では、患者は、治療レジメン及び維持レジメンの両方に対して、同じ本開示化合物を投与される。いずれの場合でも、本開示の化合物の維持用量は、治療応答を「維持する」及び／又は再発を防止するために使用され得る。同じ本開示化合物が、元の治療レジメン及び維持レジメンの両方に使用される場合、化合物の維持用量は、治療用量以下であってもよい。いくつかの実施形態では、維持用量は、幻覚を生じさせる用量である。いくつかの実施形態では、維持用量は、幻覚を生じさせない用量である。概して、投与は、維持レジメンに対して毎日又は断続的に実施されるが、維持レジメンは継続的に、例えば、数日、数週間、数ヶ月、又は

30

40

50

数年にわたって継続的に実施することもできる。更に、維持用量は、慢性的であっても、長期間にわたって患者に投与されてもよい。

【0333】

本明細書で治療される対象は、セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を有し得る。

【0334】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、神経精神医学的疾患若しくは障害、又は炎症性疾患若しくは障害である。いくつかの実施形態では、神経精神医学的疾患又は障害は、統合失調症又は統合失調症における認知障害ではない。

【0335】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、大うつ病性障害(MDD)、治療抵抗性うつ病(TRD)、心的外傷後ストレス障害(PTSD)、双極性障害及び関連障害(双極性Ⅰ型障害、双極性Ⅱ型障害、気分循環性障害を含むがこれらに限定されない)、強迫性障害(OCD)、全般性不安障害(GAD)、社会不安障害、物質使用障害(アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、喫煙、及びコカイン使用障害を含むがこれらに限定されない)、摂食障害(神経性食欲不振、神経性過食症、過食症などを含むがこれらに限定されない)、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害(ADHD)、疼痛及び神経因性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢性障害、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、非自殺性自傷障害(NSSID)、慢性疲労症候群、ライム病、ギャンブル障害、パラフィリア障害(小児性愛障害、露出症障害、窃視症障害、フェティシズム障害、性的マゾヒズム又はサディズム障害、異性装障害などを含むがこれらに限定されない)、性機能障害(例えば、性欲の低下、性欲低下障害(HSD)など)、末梢神経障害、及び肥満を含むがこれらに限定されない中枢神経系(CNS)障害である。

【0336】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法を使用して、うつ病性障害を有する対象が治療される。本明細書で使用される場合、「うつ病性障害」又は「うつ病」という用語は、ある期間にわたって持続する、ヒトの考え、行動、感情、及び幸福感に影響を与え得る、気分の落ち込みを特徴とする障害群を指す。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、ヒトの身体的及び精神的な機能を破壊する。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、例えば、体重減少、痛み若しくは疼痛、頭痛、けいれん、又は消化不良などの身体的症状を引き起こす。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、例えば、持続的な悲しみ、絶望感といらだち、罪悪感、無気力又は無力感、趣味及び活動への関心又は喜びの喪失、集中困難、記憶困難、又は意思決定の困難など、精神的な症状を引き起こす。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、大うつ病性障害(MDD)、非定型うつ病、双極性障害、緊張性うつ病、身体的な病気を原因とするうつ病性障害、産後うつ病、月経前不快気分障害、季節性情動障害、又は治療抵抗性うつ病(TRD)である。

【0337】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、大うつ病性障害(MDD)である。本明細書で使用される場合、「大うつ病性障害」という用語は、ほとんどの状況で存在する落ち込んだ気分の期間を特徴とする状態を指す。大うつ病性障害は、多くの場合、自尊心の低下、通常は楽しい活動への関心の喪失、低エネルギー状態、及び明確な原因のない疼痛を伴う。いくつかの例では、大うつ病の規定は、少なくとも2週間続くうつ病の症状を特徴とする。いくつかの例では、個人は、数年おいてうつ病の期間を経験する。いくつかの例では、個人は、ほぼ常に、うつ病の症状を経験する。大うつ病性障害は、個人の私生活、仕事、又は学校生活、並びに睡眠、摂食習慣、及び一般健康状態に悪影響を及ぼす可能性がある。大うつ病性障害の成人の約2~7%が自殺し、自殺する成人の最大で60%が、大うつ病性障害又は別の関連する気分障害を有していた。気分変調は、大うつ病性障害と同じ認知的及び身体的な問題からなる大うつ病性障害の亜型であり、重症度は低い、症

10

20

30

40

50

状は長く続く。大うつ病性障害の症状の例としては限定されないが、悲しみ、恐怖、空虚又は絶望の感覚、怒りの爆発、些細なことに対するいらだち又はフラストレーション、ほとんど、又は全ての通常の活動における関心若しくは喜びの喪失、不眠又は過眠を含む睡眠障害、疲労感及びエネルギー不足、食欲の低下、体重の減少又は増加、不安、動揺又は不穏、思考力、会話又は体の動きの減退、無気力感又は罪悪感、過去の失敗に固執する、又は自己非難、思考、集中、決断及び記憶の乱れ、死について頻繁に考える、自殺念慮、自殺未遂又は自殺、並びに例えば背部痛又は頭痛などの説明がつかない身体的な問題が挙げられる。

【0338】

本明細書で使用される場合、「非定型うつ病」という用語は、個人が、気分反応性の兆候（すなわち、実際の又は潜在的にポジティブな事象に応答して気分が明るくなる）、著しい体重増加、食欲増加、過眠症、腕又は脚の重く不活発な感覚、及び／又は著しい社会的若しくは職業的な弊害をもたらす対人拒絶の感度に関する長期的なパターンを示す、状態を指す。非定型うつ病の例示的な症状としては、限定されないが、毎日の悲しみ又は憂鬱感、かつては楽しいものであった物事に対する喜びの喪失、体重又は食欲における大きな変化（増加又は減少）、ほぼ毎日の不眠又は過眠、他者が気が付くような身体的に落ち着かない状態又は疲れ果てた状態、毎日の疲労感又はエネルギー低下状態、ほぼ毎日の絶望感、無力感又は過剰な罪悪感、ほぼ毎日の集中又は意思決定の問題、死又は自殺の考えが繰り返される、自殺の企図、又は自殺未遂が挙げられる。

【0339】

本明細書で使用される場合、「双極性障害」という用語は、個人が、気分、エネルギー、活動レベル、及び日々のタスクを行う能力における異様な変化を経験する状態を指す。双極性障害を有する個人は、異常な激情、睡眠パターン及び活動レベルの変化、並びに異常行動の期間を経験する。これらの別個の期間は、「気分エピソード」と呼ばれる。気分エピソードは、そのヒトにとって典型的な気分及び行動とは大きく異なっている。躁状態、行き過ぎた振る舞いの症状の例としては限定されないが、異常に陽気で急変する、又は神経過敏な振る舞い；活動性、エネルギー又は興奮性の増加、誇大な幸福及び自信の感覚、睡眠の必要性の減少、異常な多弁、競争思考、散漫性、及び意思決定の貧弱さ、例えば、継続的な散財、性的リスクを取る、又はばかげた投資を行うことなどが挙げられる。うつ病エピソード又は気分の落ち込みの症状の例としては限定されないが、憂鬱感、例えば、悲しみ、空虚、絶望、又は恐怖の感覚；全ての、若しくはほぼ全ての活動に対する関心の著しい喪失又は楽しくないという感覚、著しい体重減少若しくは体重増加、又は食欲の低下若しくは増加、不眠症若しくは過眠症（過剰な睡眠又は過剰な眠気）、不穏な行動若しくは緩慢な行動、疲労感若しくはエネルギー低下、無力感又は過剰若しくは不適切な罪悪感、思考能力の低下若しくは集中力の低下、又は決断力の欠如、及び自殺の企図又は試みに関する思考、が挙げられる。双極性障害には、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、及び気分循環性障害が含まれる。双極Ⅰ型障害は、少なくとも7日間続く躁病エピソードによって、又は入院を必要とする重度の躁病症状によって定義される。双極Ⅰ型障害を有する対象は、典型的には少なくとも2週間続くうつ病エピソードも経験する場合がある。特性が混合したうつ病のエピソード、すなわち、うつ病症状と躁病症状が同時であることも可能である。双極Ⅱ型障害は、うつ病エピソード及び軽躁エピソードのパターンを特徴とするが、双極Ⅰ型障害に典型的な重度の躁病エピソードは特徴としない。気分循環性障害（気分循環症とも呼称される）は、少なくとも2年間にわたり継続する、軽躁症状（気分高揚と陶酔感）とうつ病症状の持続期間を特徴とする。気分の変動は、数、重症度又は持続期間において、軽躁エピソード又はうつ病エピソードの完全な基準を満たすには十分ではない。

【0340】

本明細書で使用される場合、「緊張性うつ病」という用語は、個人が長時間、無言及び不動となる状態を指す。緊張性うつ病の症状の例としては限定されないが、毎日起こり得る悲しみの感覚、ほとんどの活動における関心の喪失、突然の体重の増加又は喪失、食欲

の変化、寝入ることが困難、起きることが困難、不穏の感覚、いらだち、無力感、罪悪感、疲労感、集中困難、思考困難、意思決定困難、自殺又は死の念慮、及び／又は自殺未遂が挙げられる。

【0341】

本明細書で使用される場合、「身体的な病気を原因とするうつ病性障害」という用語は、個人が、別の病気を原因としてうつ病症状を経験する状態を指す。うつ病性障害を引き起こすことが知られている身体的な病気の例としては、これらに限定されないが、H I V / A I D S、糖尿病、関節炎、脳卒中、例えば、パーキンソン病、ハンチントン病、多発性硬化症及びアルツハイマー病などの脳の障害、代謝疾患（例えば、ビタミンB12欠損症）、自己免疫疾患（例えば、紅斑性狼瘡及び関節リウマチ）、ウイルス又は他の感染症（肝炎、単核球症、ヘルペス）、背部痛、及びがん（例えば、膵臓がん）が挙げられる。

10

【0342】

本明細書で使用される場合、「産後うつ病」という用語は、出産及びホルモン変化、親であることに対する心理的な調整、並びに／又は疲労の結果としての状態を指す。産後うつ病は多くの場合、女性に関連しているが、男性も同様に産後うつ病に罹患する可能性がある。産後うつ病の症状の例としては、これらに限定されないが、悲しみの感覚、絶望感、空虚感、又は重圧感；通常よりも頻繁に、又は明白な理由なく泣くこと；過度な不安感を憂慮し、又は感じる；不機嫌、いらだち、又は落ち着きのない感覚；過眠、又は乳児が睡眠している時でさえも眠ることができない；集中、詳細な記憶、意思決定が困難；怒り又は逆上を経験；通常は楽しい活動への関心を失う；頻繁な頭痛、胃の問題、筋肉痛を含む、身体的な痛み及び疼痛を患う；過食又は過度な小食；友人及び家族から離れたり、避けたりする；乳児との情緒的愛着を結ぶ、又は形成することが困難；乳児をケアする能力について、断続的に疑う；及び自身又は乳児を害することについて考えること、が挙げられる。

20

【0343】

本明細書で使用される場合、「月経前不快気分障害」という用語は、月経サイクルの月経前期の間に繰り返し発生する気分の不安定性、いらだち、抑うつ及び不安感の症状を個人が発現し、それらが月経の発現の頃に、又はその後すぐに寛解する状態を指す。月経前不快気分障害の症状の例としては限定されないが、不安定性（例えば、気分の変動）、いらだち又は怒り、憂鬱感、不安と緊張、通常の活動に対する関心の低下、集中困難、不振状態及びエネルギー低下、食欲の変化（例えば過食又は特定の食物を渴望する）、過眠又は不眠、重圧感又は制御不能な感覚、身体的症状（例えば、乳房の圧痛又は腫脹、関節通又は筋肉通、腹部膨満感及び体重増加）、自虐的な考え、緊張感又はピリピリした感覚、通常の活動（例えば、仕事、学校、友人、趣味など）に対する関心の低下、自覚的な集中困難、及び易疲労感が挙げられる。

30

【0344】

本明細書で使用される場合、「季節性情動障害」という用語は、個人が、年内の時期に基づいて気分が変化する状態を指す。いくつかの例では、個人は、秋及び／又は冬の季節の間に、気分の落ち込み、エネルギー低下、又は他のうつ病症状を経験する。いくつかの例では、個人は、春及び／又は夏の季節の間に、気分の落ち込み、エネルギー低下、又は他のうつ病症状を経験する。季節性情動障害の症状の例としては限定されないが、ほぼ終日、又はほぼ毎日精神的な落ち込みを感じる、かつては楽しかった活動に対する関心の喪失、低エネルギー状態、睡眠困難、食欲又は体重が変化する、怠惰な感覚又は興奮、集中困難、絶望感、無力感、又は罪悪感、及び死又は自殺について頻繁に考えることが挙げられる。

40

【0345】

いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 第5版の基準及び分類に基づく医学的診断を含む。いくつかの実施形態では、うつ病性障害は、独立した医学的評価に基づく医学的診断を含む。

50

【0346】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、治療に耐性のあるうつ病を有する対象に提供される。いくつかの実施形態では、対象は、治療抵抗性うつ病（TRD）と診断されている。「治療抵抗性うつ病」という用語は、適切な用量及び持続時間の少なくとも1回以上の治療の試みに対して応答しない、又は抵抗性である、ある種のうつ病を指す。いくつかの実施形態では、治療抵抗性うつ病の対象は、1回の治療の試み、2回の治療の試み、3回の治療の試み、4回の治療の試み、5回の治療の試み、又はそれ以上に対して応答しなかった。いくつかの実施形態では、治療抵抗性うつ病の対象は、大うつ病性障害と診断されており、3回以上の治療の試みに対して応答しなかった。いくつかの実施形態では、治療抵抗性うつ病の対象は、双極性障害と診断されており、1回の治療の試みに対して応答しなかった。

10

【0347】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、うつ病性障害の少なくとも1つの兆候又は症状を低下させる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、治療前と比較して、うつ病性障害の少なくとも1つの兆候又は症状を、約5%～約100%、例えば、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%、又はそれ以上低下させる。

【0348】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、不安障害である。本明細書で使用される場合、「不安障害」という用語は、事象及び／又は状況の予測から生じる心配、不確実性、及び／又は恐れの状態を指す。不安障害は、生理学的及び精神的な兆候又は症状を引き起こす。生理学的症状の非限定的な例としては、筋肉の緊張、心悸亢進、発汗、めまい、息切れ、頻脈、振戦、疲労、憂慮、いらだち、及び睡眠障害が挙げられる。精神的な症状の非限定的な例としては、死ぬことへの恐怖、恥ずかしさ又は屈辱への恐怖、事象発生への恐怖などが挙げられる。不安障害はまた、対象の認知、情報処理、ストレスレベル、及び免疫応答も損なう。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、慢性的な不安障害を治療する。本明細書で使用される場合、「慢性的な」不安障害は再発する。不安障害の例としては限定されないが、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、パニック障害、パニック発作、恐怖症関連障害（例えば、飛行機、高所、例えば蜘蛛／犬／蛇などの特定の動物、注射を受けること、血液などに関連する恐怖症、広場恐怖症）、分離不安障害、場面緘黙症、身体的な病気を原因とする不安、外傷後ストレス障害（PTSD）、強迫性障害（OCD）、物質誘発性不安障害などが挙げられる。

20

30

【0349】

いくつかの実施形態では、その必要のある対象は、疾患の影響を経験した後で、不安障害を発症する。疾患の影響としては、個人の当該疾患を有するという診断、個人の大切なヒトの当該疾患を有するという診断、当該疾患を原因とする社会的分離、当該疾患からの隔離、又は当該疾患の結果としての社会的距離が挙げられる。いくつかの実施形態では、個人は、当該疾患の拡散を防止するために隔離される。いくつかの実施形態では、疾患は、COVID-19、SARS、又はMERSである。いくつかの実施形態では、対象は、失職、家の喪失、又は職が見つからないことへの恐れの後には不安障害を発症する。

40

【0350】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、全般性不安障害（GAD）である。全般性不安障害は、過度の不安及び憂慮、疲労、不穏、筋肉の痛み若しくは苦痛の増加、集中力の低下、いらだち、及び／又は睡眠困難を特徴とする。いくつかの実施形態では、全般性不安障害の対象は、関連するパニック発作を有しない。いくつかの実施形態では、対象は、うつ病を有する全般性不安障害を有する。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、うつ病の症状も有する全般性不安障害を有する対象に提供される。いくつかの実施形態では、治療後、症状は、治療前と比較して、約10%、約15%、約20%、約25%、

50

約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、又は約 100% 低下する。

【0351】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、社会不安障害である。本明細書で使用される場合、「社会不安障害」は、個人が他者による潜在的な凝視に晒される、1つ以上の社会的状況に対する著しい恐れ又は不安である。社会不安を誘発する状況の非限定的な例としては、社会的交流（例えば、会話、よく知らない人々と会うなど）、観察されること（例えば、飲食）、及び他者の前で行動すること（例えば、スピーチを行う）が挙げられる。いくつかの実施形態では、社会不安障害は、公の場で話す、又は活動することに限定される。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従う治療によって、社会不安障害の症状が低下、又は改善する。いくつかの実施形態では、治療後、症状は、治療前と比較して、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 35%、約 40%、約 45%、約 50%、約 55%、約 60%、約 65%、約 70%、約 75%、約 80%、約 85%、約 90%、約 95%、又は約 100% 低下する。

10

【0352】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、強迫性の障害であり、例えば、強迫性障害（OCD）、身体集中反復行動症、ためこみ症、ギャンブル障害、強迫的買いもの、強迫的インターネット使用、強迫的テレビゲーム、強迫的な性行動、過食症、運動中毒、身体醜形障害、ためこみ症、自傷性皮膚症、抜毛癖、擦りむき、物質誘発性強迫性障害及び関連障害、又は別の身体的な病気に起因する強迫性障害、又はそれらの組み合わせなどである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、強迫性障害（OCD）である。

20

【0353】

いくつかの実施形態では、不安障害の少なくとも1つの兆候又は症状は、本明細書に開示される化合物の投与の後に改善される。いくつかの実施形態では、不安障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師若しくは介護人の評価、又は臨床的尺度に従い測定される。いくつかの実施形態では、治療は、以下のうちの1つ以上において確かな改善をもたらす：State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、Beck Anxiety Inventory (BAI)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、Generalized Anxiety Disorder questionnaire-IV (GADQ-IV)、Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)、Leibowitz Social Anxiety Scale (LSAS)、Overall Anxiety Severity and Impairment Scale (OASIS)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、Patient Health Questionnaire 4 (PHQ-4)、Social Phobia Inventory (SPIN)、Brief Trauma Questionnaire (BTQ)、Combat Exposure Scale (CES)、Mississippi Scale for Combat-Related PTSD (M-PTSD)、Posttraumatic Maladaptive Beliefs Scale (PMBS)、Perceived Threat Scale (DRRI-2 Section: G)、PTSD Symptom Scale-Interview for DSM-5 (PSS-I-5)、Structured Interview for PTSD (SI-PTSD)、Davidson Trauma Scale (DTS)、Impact of Event Scale-Revised (IES-R)、Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS-5)、Potential Stressful Events Interview (PSEI)、Stressful Life Events Screening Questionnaire (SLESQ)、Spielberger's Trait and Anxiety, Generaliz

30

40

50

ed Anxiety Disorder 7-Item Scale、The Psychiatric Institute Trichotillomania Scale (PITS)、The MGH Hairpulling Scale (MGH-HPS)、The NIMH Trichotillomania Severity Scale (NIMH-TSS)、The NIMH Trichotillomania Impairment Scale (NIMH-TIS)、The Clinical Global Impression (CGI)、the Brief Social Phobia Scale (BSPS)、The Panic Attack Questionnaire (PAQ)、Panic Disorder Severity Scale、Florida Obsessive-Compulsive Inventory (FOCI)、The Leyton Obsessional Inventory Survey Form、The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI)、The Schedule of Compulsions, Obsessions, and Pathological Impulses (SCOPI)、Padua Inventory-Revised (PI-R)、Quality of Life (QoL)、The Clinical Global Improvement (CGI) スケール、The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS)、The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Second Edition (Y-BOCS-II)、The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS)、The National Institute of Mental Health-Global Obsessive-Compulsive Scale (NIMH-GOCS)、The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Self-Report (Y-BOCS-SR)、The Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R)、及び Dimensional Obsessive-Compulsive Scale (DOCS)、又はそれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のいずれか1つに従い、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の不安障害の改善がもたらされる。

10

20

30

【0354】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、注意力欠如障害 (ADD) である。ADD は、少なくとも6ヶ月間連続して6つ以上の不注意症状 (年長の10代の子供については5つ以上) を有するが、多動性／衝動性の兆候がない16歳未満の子供において最も一般的に診断される。不注意の症状には、注意を払にくいこと、宿題などの長時間の知的作業を避けること、作業を継続しにくいこと、混乱している又は忘れやすい、話しかけられた際に耳を傾けない、細部への注意を払わないことが含まれるが、これらに限定されない。物事を頻繁に失い、不注意な間違いを犯し、指示に従うのに苦勞する。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、注意欠陥多動性障害 (ADHD) である。ADHD は、注意及び／又は多動性－衝動性の継続的なパターンによって特徴付けられる。多動性－衝動性症状には、多くの場合、座っているときにそわそわしたり身をよじったりする、着席が期待される状況で席を離れる、不適切なタイミングで走ったり、ダッシュしたり、よじ登ったりする、趣味に静かに取り組むことができない、常に動いている、過度に話す、質問が完全に問われる前に答える、自分の順番を待つのが苦手、及び会話又は活動中に他者を中断又は邪魔すること、が含まれ得るが、これらに限定されない。

40

【0355】

50

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、頭痛障害である。本明細書で使用される場合、「頭痛障害」という用語は、再発性の頭痛を特徴とする障害を指す。頭痛障害には、片頭痛、緊張性頭痛、群発頭痛、及び慢性日常頭痛症候群が含まれる。

【0356】

いくつかの実施形態では、群発頭痛を治療することを必要とする対象においてそれを行う方法が本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、群発頭痛の少なくとも1つの兆候又は症状が、治療後に改善する。いくつかの実施形態では、群発頭痛の兆候又は症状は、日誌評価、臨床医による身体的又は精神的な評価、又は神経学的検査に従って測定される。群発頭痛は、原発性頭痛障害であり、三叉神経性で自律神経性の頭痛に属する。群発頭痛の定義は、頭痛に対して同側性の少なくとも1つの自立神経性症状を伴う片側性頭痛である。発作は、主に三叉神経の第1枝—第五脳神経における重度の片側性疼痛を特徴としており、それら神経の主な機能は、顔面への感覚及び運動の神経支配を提供することである。発作は、著しい片側性の頭部の自律神経症状とも関連しており、対象はしばしば発作中に興奮と不穏を経験する。いくつかの実施形態では、群発頭痛の対象は、吐き気及び／又は嘔吐も経験する。いくつかの実施形態では、群発頭痛の対象は、片側性の疼痛、過剰な流涙、顔面紅潮、眼瞼下垂、縮瞳、眼の赤み、片眼若しくは両眼の下又は周囲の腫脹、光に対する過敏、吐き気、興奮及び不穏を経験する。

【0357】

いくつかの実施形態では、その必要のある対象において片頭痛を治療する方法が本明細書に開示される。片頭痛は、頭部の半側又は両側に発症する中程度～重度の頭痛であり、拍動を感じ、2～72時間持続する。片頭痛の症状には、頭痛、吐き気、光に対する過敏、音に対する過敏、臭いに対する過敏、めまい（*dizziness*）、発話困難、めまい（*vertigo*）、嘔吐、発作、視界の歪み、疲労、又は食欲低下が含まれる。一部の対象は、頭痛の数時間又は数日前に前発症状期、及び／又は頭痛が消失した後に後発症状期も経験する。前発症状及び後発症状には、自発運動の活発化、自発運動の低下、うつ、特定の食品への欲求、反復するあくび、疲労、並びに首の凝り及び／又は疼痛が含まれる。いくつかの実施形態では、片頭痛は、前兆を伴わない片頭痛、前兆を伴う片頭痛、慢性的な片頭痛、腹性片頭痛、脳底動脈片頭痛、月経性片頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、眼性（*ocular*）片頭痛、眼性（*ophthalmic*）片頭痛、又は片麻痺性片頭痛である。いくつかの実施形態では、片頭痛は、前兆を伴わない片頭痛である。前兆を伴わない片頭痛は、頭痛を伴わない片頭痛性の頭痛が含まれる。いくつかの実施形態では、片頭痛は、前兆を伴う片頭痛である。前兆を伴う片頭痛は、通常は頭痛に先行する、又は時に頭痛と同時に発生する一過性の局所神経学的症状を主に特徴とする。あまり一般的ではないが、前兆は頭痛を伴わずに発生する場合もあり、又は片頭痛性ではない頭痛を伴い発生する場合がある。いくつかの実施形態では、片頭痛は、片麻痺性片頭痛である。片麻痺性片頭痛は、前兆を伴い、運動麻痺が付随する片頭痛である。いくつかの実施形態では、片麻痺性片頭痛は、家族性片麻痺性片頭痛又は散発性片麻痺性片頭痛である。いくつかの実施形態では、片頭痛は、脳底動脈片頭痛である。脳底動脈片頭痛の対象は、片頭痛性の頭痛及び前兆を有し、発話困難、目が回る（*world spinning*）、耳鳴り、又は運動麻痺を含まない多くの他の脳底関連症状が付随する。いくつかの実施形態では、片頭痛は、月経性片頭痛である。月経性片頭痛は、月経の直前及び月経中に発生する。いくつかの実施形態では、対象は、腹性片頭痛を有する。腹性片頭痛は、多くの場合、小児が経験する。腹性片頭痛は頭痛ではなく、胃痛である。いくつかの実施形態では、腹性片頭痛の対象は、片頭痛を発症する。いくつかの実施形態では、対象は、「眼性片頭痛（*ocular migraine*）とも呼ばれる」眼性片頭痛（*ophthalmic migraine*）を有する。眼性片頭痛を有する対象は、片頭痛性頭痛とともに、又は片頭痛性頭痛の後に、短時間、片眼に失明を経験する。いくつかの実施形態では、対象は、眼筋麻痺性片頭痛を有する。眼筋麻痺性片頭痛は、1つ以上の眼脳神経の不全麻痺に関連する片頭痛性頭痛の再発性の発作である。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、慢性片頭痛を経験する。本明細書で定義される場合、慢性片頭痛の対象は、月に15日

10

20

30

40

50

を超える頭痛がある。いくつかの実施形態では、治療を必要とする対象は、一時的な片頭痛を経験する。本明細書で定義される場合、一時的な片頭痛の対象は、月に15日未満の頭痛がある。

【0358】

いくつかの実施形態では、その必要のある対象において、慢性日常性頭痛症候群（CDHS: chronic daily headache syndrome）を治療する方法が本明細書に開示される。CDHSの対象は、月に15日を超えて、4時間を超えて頭痛がある。一部の対象は、6ヶ月以上にわたり、これらの頭痛を経験する。CDHSは、一般的な集団の4%が罹患する。慢性片頭痛、慢性緊張型頭痛、新規発症持続性連日性頭痛、及び薬物乱用頭痛が、慢性日常性頭痛の大部分を占める。

10

【0359】

いくつかの実施形態では、本開示の方法に従い治療した後、頭痛及び／又は関連する症状の頻度は、当該治療の前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%低下する。

【0360】

いくつかの実施形態では、本開示の方法に従い治療した後、頭痛発作の長さは、当該治療の前と比較して、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%低下する。

20

【0361】

いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも1つの兆候又は症状は、本明細書に開示される化合物の投与の後に改善される。いくつかの実施形態では、頭痛障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師若しくは介護人の評価、又は臨床的尺度に従い測定される。いくつかの実施形態では、本開示の治療は、以下のうちの1つ以上において、確かな改善をもたらす: Visual Analog Scale、Numeric Rating Scale、Short Form Health Survey、Profile of Mood States、Pittsburgh Sleep Quality Index、Major Depression Inventory、Perceived Stress Scale、5-Level EuroQoL-5D、Headache Impact Test、ID-migraine、3-item screener、Minnesota Multiphasic Personality Inventory、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、50 Beck Depression Inventory (BDI; オリジナルBDI 151及び第2版BDI-1152の両方)、9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)、Migraine Disability Assessment Questionnaire (MIDAS)、Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ v2.1)、European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)、Short-form 36 (SF-36)、又はそれらの組み合わせ。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のいずれか1つに従い、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の頭痛障害の改善がもたらされる。いくつかの実施形態では、頭痛障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師による身体的又は精神的な評価、画像検査、脳波図、血液検査、神経学的検査、又はそれらの組み合わせに従って測定される。いくつかの実施形態では、血液検査は、血液化学及

30

40

50

び／又はビタミンを評価する。

【0362】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、物質使用障害である。本明細書の方法を使用して治療することができる物質嗜癖には、例えば、快楽を得るための麻薬及び中毒性薬物などの中毒性の物質／剤に対する嗜癖が含まれる。中毒性の物質／剤の例としては、これらに限定されないが、例えば、エチルアルコールなどのアルコール、ガンマヒドロキシ酪酸塩（GHB）、カフェイン、ニコチン、大麻（マリファナ）及び大麻誘導体、アヘン剤及び例えばヘロインなどの他のモルヒネ様オピオイドアゴニスト、フェンシクリジン及びフェンシクリジン様化合物、例えばベンゾジアゼピンなどの催眠鎮静薬、メタカロン、メクロカロン、エタカロン及びバルビツール酸塩、並びに例えばコカインなどの精神刺激剤、アンフェタミン及びアンフェタミン関連薬物、例えば、デキストロアンフェタミン及びメチルアンフェタミンが挙げられる。中毒性の医薬品の例としては、例えば、ベンゾジアゼピン、バルビツール酸塩、並びにアルフェentanil、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジンベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチル酪酸塩、ジピパノン、エプタゾシン、エトフェブタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンフェentanil、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レバロルファン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェニタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルフィン、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、OXYCONTIN（登録商標）、オキシモルフォン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェブタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロポキシフェンスフェentanil、トラマドール及びチリジンを含む鎮痛薬が挙げられる。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アルコール使用障害（AUD）である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、ニコチン使用（例えば、喫煙）障害であり、療法は、例えば、禁煙に使用される。

10

20

30

【0363】

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

【0364】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、摂食障害である。本明細書で使用される場合、「摂食障害」という用語は、摂食習慣の異常又は障害を特徴とする広範な精神的障害のいずれかを指す。摂食障害の非限定的な例としては、異食症、神経性無食欲症、神経性過食症、反すう性障害、回避／制限性食物摂取症、むちゃ食い障害、他の特定の飲食若しくは摂食の障害、特定されていない飲食若しくは摂食の障害、又はそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、摂食障害は、異食症、神経性無食欲症、神経性過食症、反すう性障害、回避／制限性食物摂取症、むちゃ食い障害、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、慢性的な摂食障害を治療する。本明細書で使用される場合、「慢性的な」摂食障害は再発する。いくつかの実施形態では、摂食障害の少なくとも1つの兆候又は症状は、本明細書に開示される化合物の投与の後に改善される。いくつかの実施形態では、摂食障害の兆候又は症状は、日誌評価、医師若しくは介護人の評価、又は臨床的尺度に従い測定される。臨床的尺度、日誌評価、及び医師又は介護者による評価の非限定的な例としては、Mini Interna

40

50

tional Neuropsychiatric Interview (MINI)、McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD)、Eating Disorder Examination (EDE)、Eating Disorder Examination Questionnaire (EDE-Q)、Eating Disorder Examination Questionnaire Short Form (EDE-QS)、Physical Appearance State and Trait Anxiety Scale-State and Trait version (PASTAS)、Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、Eating Disorder Readiness Ruler (ED-RR)、Visual Analogue Rating Scales (VAS)、Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)、Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale (YBC-EDS)、Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale Self Report (YBC-EDS-SRQ)、Body Image State Scale (BIS S)、Clinical impairment assessment (CIA) 質問書、Eating Disorder Inventory (EDI) (例えば、第3版: EDI-3)、Five Dimension Altered States of Consciousness Questionnaire (5D-ASC)、Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)、Life Changes Inventory (LCI) 及びそれらの組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のいずれか1つに従い、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、又は約100%の摂食障害の改善がもたらされる。

10

20

30

40

50

【0365】
いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、多発性硬化症 (MS) である。MSは、中枢神経系への免疫介在性攻撃を伴う病因不明の慢性的、炎症性疾患である。ミエリン及びミエリンを形成するオリゴデンドロサイトは、炎症性発作の主要な標的であるようであるが、軸索自体も損傷している。MS疾患の活性は、脳の磁気共鳴画像法 (MRI) を含む頭蓋スキャン、障害の蓄積、並びに再発の速度及び重症度によってモニタリングすることができる。Poser基準によって決定される臨床的に明確なMSの診断は、時間的に、及び位置的に分離されたCNSにおける脱髄を示唆する少なくとも2つの神経学的事象を必要とする。様々なMS疾患の段階及び／又はタイプが、Multiple Sclerosis Therapeutics (Duntiz, 1999) に記載されている。なかでも、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) は、初期診断時に最も一般的な形態である。RRMSを有する多くの対象は、初期再発寛解過程を5~15年間有し、その後、二次進行型MS (SPMS) 疾患過程に進む。再発は炎症及び脱髄から生じるが、神経伝導の回復及び寛解は、炎症の消失、脱髄軸索上のナトリウムチャネルの再分布、及び再髄を伴う。いくつかの実施形態では、多発性硬化症は、再発性多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、再発性多発性硬化症は、再発寛解型多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、対象における多発性硬化症の症状を低減する。いくつかの実施形態では、症状は、MRIでモニタリングされる多発性硬化症疾患活性、再発率、身体障害の蓄積、再発の頻度、確認された疾患進行に対する調整の減少、再発が確認されるまでの時間の短縮、臨床的悪化の頻度、脳萎縮、神経機能障害、神経損傷、神経変性、神経アポトーシス、確認された進行のリスク、視覚機能の劣化、疲労、運動障害、認知障害、脳体積の減少、全脳MTTRヒストグラムで観察される異常、全般的な健康状態の悪化、

機能状態、生活の質、及び／又は作業中の症状の重症度である。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、脳体積の減少を減少又は阻害する。いくつかの実施形態では、脳体積は、脳容積変化率（P B V C）によって測定される。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、確認された疾患進行までの時間を増加させる。いくつかの実施形態では、確認された疾患進行までの時間は、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、例えば、少なくとも20～60%増加する。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、全脳MTRヒストグラムで観察される異常を減少させる。いくつかの実施形態では、身体障害の蓄積は、クルツケ拡張障害状態度スケール（E D S S）スコアによって測定される。いくつかの実施形態では、身体障害の蓄積は、クルツケ拡張障害状態度スケール（E D S S）スコアによって測定される、確認された疾患進行までの時間によって評価される。

10

【0366】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、神経炎症を特徴とする、又は神経炎症に関連する疾患又は障害である。本開示の化合物及び組成物は、例えば、アルツハイマー病及び他の認知症亜型、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、並びに神経炎症が疾患の病態生理及び進行の特徴である他の疾患など、神経疾患及び神経変性疾患に罹患している対象に認知的利益を提供し得る。例えば、新たな幻覚に関する研究／臨床的な証拠は、幻覚剤が、例えば、アルツハイマー病及び他の形態の認知症などの神経変性疾患に罹患している対象において、疾患修飾治療として有用であり得ることを示している。V a n n J o n e s , S . A . a n d O ' K e l l y , A . “ P s y c h e d e l i c s a s a T r e a t m e n t f o r A l z h e i m e r ' s D i s e a s e D e m e n t i a ” F r o n t . S y n a p t i c N e u r o s c i . , 21, August 2020、K o z l o w s k a , U . , N i c h o l s , C . , W i a t r , K . , a n d F i g i e l , M . (2021) , “ F r o m p s y c h i a t r y t o n e u r o l o g y : P s y c h e d e l i c s a s p r o s p e c t i v e t h e r a p e u t i c s f o r n e u r o d e g e n e r a t i v e d i s o r d e r s ” J o u r n a l o f N e u r o c h e m i s t r y , 00, 1-20、G a r c i a - R o m e u , A . , D a r c y , S . , J a c k s o n , H . , W h i t e , T . , R o s e n b e r g , P . (2021) , “ P s y c h e d e l i c s a s N o v e l T h e r a p e u t i c s i n A l z h e i m e r ' s D i s e a s e : R a t i o n a l e a n d P o t e n t i a l M e c h a n i s m s I n : C u r r e n t T o p i c s i n B e h a v i o r a l N e u r o s c i e n c e s . S p r i n g e r , B e r l i n , H e i d e l b e r g を参照されたい。例えば、幻覚剤は、神経新生を刺激し、神経形成変化を誘発し、神経炎症を減少させると考えられている。したがって、いくつかの実施形態では、本開示の化合物（例えば、式（I）～（V I I）の化合物）は、例えば、アルツハイマー病、認知症亜型、パーキンソン病、及び筋萎縮性側索硬化症（A L S）など、神経炎症が疾患病因に関連する神経障害及び神経変性障害の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、アルツハイマー病の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、認知症の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、パーキンソン病の治療に使用される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、筋萎縮性側索硬化症（A L S）の治療に使用される。上述のように、このような治療は、神経新生を刺激し、神経形成変化を誘発し、及び／又は神経炎症性利益（例えば、治療開始前と比較して低減された神経炎症）を提供し得、結果として、疾患進行を遅らせるか、又は予防し、脳萎縮を遅らせるか、又は逆転させ、それに関連する症状（例えば、アルツハイマー病及び関連する認知症障害の場合の記憶喪失）を低減し得る。それに限定されないが、経口及び／又は徐放性投与に適合された医薬組成物は、かかる治療方法に適切であり、幻覚を生じさせない投与が好ましい。いくつかの実施形態では、本開示の方法に従い治療することによって、神経疾患又は神経変性疾患に罹患している対象において、治療前と比較して、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、医師若しくは介護人による評価、又は臨床尺度のいずれか1つ

20

30

40

50

に従い、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、又は約 100 % の認知の改善がもたらされる。

【0367】

更に、例えば、アルツハイマー病などの神経変性障害を含む慢性的及び／又は生命を脅かす疾患に関連する行動問題の多くは、本明細書に開示される化合物を用いた治療から利益を得ることができる。実際に、アルツハイマー病、自己免疫性疾患（例えば、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、及び乾癬）、がん、冠動脈心疾患、糖尿病、てんかん、HIV／AIDS、甲状腺機能低下症、多発性硬化症、パーキンソン病、及び脳卒中などの慢性疾患及び／又は生命を脅かす病気を有する患者にとって、うつ病、不安、又はストレスは普遍的にあり得る。例えば、うつ病は、疾患の結果としてアルツハイマー病において一般的であり、疾患自体に対するリスク因子である。うつ病、不安、又はストレスの症状は、疾患又は病気の診断後に起こり得る。他の医学的疾患又は病気と同時に、うつ病、不安又はストレスを有する患者は、それら両方のより重度の症状を有する可能性があり、病気及びうつ病、不安又はストレスは患者の身体的健康が改善しても継続する可能性がある。本明細書に記載される化合物は、慢性的又は生命を脅かす疾患又は病気に関連するうつ病、不安及び／又はストレスを治療するために使用することができる。

【0368】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、神経疾患及び神経変性疾患を含む、慢性的及び／若しくは生命を脅かす疾患又は障害に関連する症状、例えば、うつ病、不安、及び／又はストレスを治療するために使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、神経疾患及び／又は神経変性疾患の少なくとも1つの兆候又は症状を低下させる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される方法は、例えば、本明細書に記載される、又は当該技術分野で既知の日誌評価、臨床医若しくは介護者による評価、又は臨床的尺度による評価のいずれか1つに従い、治療前に比較して、約 5 %～約 100 %、例えば、約 5 %、約 10 %、約 15 %、約 20 %、約 25 %、約 30 %、約 35 %、約 40 %、約 45 %、約 50 %、約 55 %、約 60 %、約 65 %、約 70 %、約 75 %、約 80 %、約 85 %、約 90 %、約 95 %、又は約 100 % 以上、神経疾患及び／若しくは神経変性疾患の少なくとも1つの兆候又は症状（例えば、うつ病、不安及び／又はストレス）を低下させる。

【0369】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、アルツハイマー病に関連するうつ病、不安、及び／又はストレスの治療に使用される。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、パーキンソン病である。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、パーキンソン病に関連するうつ病、不安、及び／又はストレスの治療に使用される。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）である。いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）に関連するうつ病、不安、及び／又はストレスの治療に使用される。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、がんに関連したうつ病及び不安症である。上述のように、経口及び／又は徐放性投与は、特に活性成分（例えば、式（I）～（VII）の化合物）の血中濃度が幻覚の閾値未満に保たれる場合に、このような用途に適している。

【0370】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物及び組成物は、外傷性脳損傷（TBI）を含む脳損傷の治療に使用される。TBIは、外力によって引き起こされる脳への損傷であり、軽度の外傷性脳損傷（mTBI／脳振盪）から重度の外傷性脳損傷まで、重症度に基づいて分類することができる。TBIはまた、閉じた頭部損傷若しくは貫通性頭部損傷のいずれかである、又は特定の場所で発生しているか、若しくは広範囲にわたって発生しているかなどの他の特徴として、機構によって分類され得る。TBIは、本明細書で治療され得る、身体的、認知的、社会的、情動的、及び行動的症状をもたらし得る。

診断マーカー及び回復マーカーに使用される撮像技術の一部には、コンピュータ断層撮影（CT）及び磁気共鳴撮像（MRI）が含まれる。

【0371】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、アスペルガー症候群を含む、自閉症スペクトラム障害などの神経学的及び発達障害である。例えば、アスペルガー症候群は、不安薬で治療可能な自閉症スペクトラム障害のサブタイプである。自閉症スペクトラム障害の対象は、限定されないが、非社会的な刺激に対する選好、異常な非言語社会的行動、社会的刺激に対する注意力の低下、いらだち、不安（例えば、特に全般性不安及び社会不安）、及びうつ病を含む、様々な兆候及び症状を呈する場合がある。いくつかの実施形態では、自閉症スペクトラム障害は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders第5版（DSM-5）の基準及び分類に基づく医学的診断を含む。現在のエビデンスは、社会行動の低下、不安、及びうつ病を含む、自閉症スペクトラム障害の行動非典型性を改善することを目的とした幻覚剤の使用を支持している（Markopoulos A, Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G. Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022;12:749068を参照されたい）。自閉症スペクトラム障害の兆候及び症状は、本明細書の方法を用いて治療され得る。

【0372】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、学習障害及び認知障害を引き起こす遺伝的状态である。そのような遺伝的状态の例は、遺伝子のFragile X Messenger Ribonucleoprotein 1（FMR1）における変化が原因である脆弱X症候群であり、これは、ほとんどの男性及び罹患した女性の約3分の1に軽度から中程度の知的障害を引き起こす可能性がある。FMR1遺伝子が自閉症スペクトラム障害の主要な遺伝的原因であるため、脆弱X症候群及び自閉症スペクトラム障害は密接に関連している（Markopoulos A, Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G. Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022;12:749068を参照されたい）。脆弱X症候群の対象は、不安、過活動行動（例えば、硬直及び強迫作用）、注意欠陥障害、不機嫌さと攻撃性の異常、乏しい認識記憶、及び／又は自閉症スペクトラム障害の特徴を呈する場合があります。これらの兆候及び症状は、本明細書の方法を用いて治療され得る。脆弱X症候群及び自閉症スペクトラム障害の治療を目的とした、幻覚剤を使用する臨床試験が、現在行われている（ClinicalTrials.gov、番号NCT04869930）。

【0373】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、精神的苦悩、例えば、最前線の医療従事者における精神的苦悩である。

【0374】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物及び組成物は、ゼット症候群、ゼット症候群、ゼット障害、ギルス・デ・ラケット症候群（GTS）、又は単にゼット症候群若しくはTSとも呼ばれる、ゼット症候群を含む苛性障害の治療に使用される。チック障害はまた、連鎖球菌感染（PANDAS）に関連する小児自己免疫障害、一過性チック障害、慢性チック障害、又は別途指定されていないチック障害（NOS）であり得る。チック障害は、タイプ（運動性又は音声性）及びチック持続時間（突発、急速、非律動的な動き）に基づいて精神障害の診断及び統計マニュアル（DSM）において、又は同様に世界保健機関（ICD-10コード）によって定義される。チックは、単純又は複雑に分類される、不随意又は半随意、突然、短い、断続的、反復的な動き（運動）又は音（音声）である。例えば、瞬き又は顔の歪みなどの単純なチックは、比較的容易にカムフラージ

でき、ほとんど気付かない場合がある。身体の歪み、自己損傷的な行動、わいせつなジェスチャ、又は社会的に不適切な言葉若しくは語句の叫びなどの複雑なチックは、意図的な行動であるように見え、特に苦痛を与える。一過性のチック障害は、少なくとも4週間であるが12ヶ月未満で発生する複数の運動及び／又は音声チックを、一般的に特徴とする。慢性的なチック障害は、単一又は複数の運動又は音声のチックの両方ではない、いずれかによって、一般的に特徴付けられ、それらは1年以上存在する。トゥレット症候群は、（必ずしも同時にではないが）運動と音声のチックの両方が1年以上存在する場合に診断される神経発達障害である。したがって、トゥレット症候群（TS）は、変動性運動及び音声チックの存在を特徴とする慢性神経精神障害である。典型的な発症年齢は5～7歳である。罹患した子供は、仲間からのからかいの標的となり得、その結果、自尊心の低下、社会的孤立、学校での成績の低下、うつ病、不安をもたらし得る。社会的な恥ずかしさを引き起こすことに加えて、突然の、強いチックは、痛みを伴い、激しい頭頸部のチックは、圧迫性頸椎脊髄症などの二次的な神経障害を引き起こすことが報告されている。トゥレット症候群患者は、強迫性障害（OCD）、うつ病、及び注意欠陥多動性障害（ADHD）のリスクも高い。チック障害NOSは、チックが存在するが、いかなる特定のチック障害の基準も満たさない場合に診断される。本化合物及び組成物はまた、薬剤の副作用として誘発されるチック、自閉症に関連するチック、及びトゥレティズム（トゥレット症候群ではないトゥレットのような症状の存在（例えば、散発性、遺伝性、又は神経変性障害などの別の疾患又は状態の結果として））の治療に投与することができる。

10

20

【0375】

いくつかの実施形態では、本開示は、異なる種類の疼痛の管理を提供し、これには例えば、難治性がん疼痛などのがん疼痛、神経因性疼痛、術後疼痛、オピオイド誘発性痛覚過敏及びオピオイド関連耐性、神経痛、術後／手術後の疼痛複合性局所疼痛症候群（CRPS）、ショック、四肢切断、重大な化学熱傷又は熱傷、捻挫、靱帯断裂、骨折、創傷、及び他の組織損傷、歯科手術、処置、及び疾患、陣痛及び分娩、理学療法中、放射線中毒、後天性免疫不全症候群（AIDS）、硬膜外（又は硬膜外）線維症、整形外科的疼痛、背痛、背部手術の失敗及び椎弓切除の失敗、座骨神経痛、疼痛を伴う鎌状赤血球クリーゼ、関節炎、自己免疫性疾患、難治性膀胱痛、例えば、帯状疱疹の疼痛又はヘルペスの疼痛などの、特定のウイルスに関連する疼痛、急性悪心、例えば、悪心を引き起こし得る疼痛、又は重度の悪心をしばしば伴う腹痛、例えば前兆を伴う片頭痛、並びにうつ病（例えば、急性うつ病又は慢性うつ病）、疼痛を伴ううつ病、アルコール依存、急性興奮、難治性喘息、急性喘息（例えば、無関係な疼痛状態は喘息を誘発する可能性がある）、てんかん、急性脳損傷及び脳卒中、アルツハイマー病及び他の障害を含む他の状態、を含むがこれに限定されない。疼痛は、場合によっては、疼痛を引き起こした傷害又は病気が治癒又は消失したにもかかわらず、また場合によっては、以前の医薬品及び／又は治療にもかかわらず、数週間から数年続く持続性又は慢性の疼痛であり得る。更に、本開示は、これらのタイプの疼痛又は状態の任意の組み合わせの治療／管理を含む。

30

【0376】

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

40

【0377】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、関節炎である。関節炎のタイプには、変形性関節炎、関節リウマチ、小児関節炎、線維筋痛症、痛風、及び狼瘡が含まれる。いくつ

50

かの実施形態では、疾患又は障害は、変形性関節炎である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、関節リウマチである。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、小児関節炎である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、痛風である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、狼瘡である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、線維筋痛症である。線維筋痛症は、疲労、睡眠、記憶、気分の問題を伴う広範な筋骨格痛を特徴とする障害である。線維筋痛症は、痛みのあるシグナル伝達及び痛みのないシグナル伝達を伴う脳及び脊髄プロセスに影響を与えることによって、痛みのある感覚を増幅すると考えられる。症状は、多くの場合、身体的外傷、手術、感染、又は著しい心理的ストレスなどの事象の後に始まる。他の事例では、症状は経時的に徐々に蓄積し、単一のトリガ事象はない。女性は男性よりも線維筋痛症を発症する可能性が高い。線維筋痛症を有する多くの人はまた、緊張性頭痛、顎関節（TMJ）障害、過敏性腸症候群、不安及びうつ病を有する。

10

【0378】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、炎症性腸疾患（IBD）である。IBDはクローン病及び潰瘍性大腸炎の2つの状態のための用語であり、胃腸（GI）管の慢性炎症を特徴とし、このような長期間の炎症はGI管への損傷をもたらす。IBDに罹患している対象は、持続的な下痢、腹部痛、直腸出血／血便、体重減少、及び疲労を経験し得る。IBDは診断されてもよく、治療は、当業者に既知の内視鏡検査、大腸内視鏡検査、造影X線検査、MRI、コンピュータ断層撮影（CT）、便試料、及び血液検査のうちの1つ以上を使用してモニタリングされてもよい。

20

【0379】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害には、自律神経系（ANS）の状態が含まれる。これらの実施形態では、周辺的に制限された本開示の化合物を使用することが好ましい場合がある。

【0380】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害には、喘息及び慢性閉塞性肺障害（COPD）を含む肺障害が含まれる。

【0381】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害には、アテローム性動脈硬化症を含む心臓血管障害が含まれる。

30

【0382】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、ナルコレプシー、不眠症、悪夢障害、睡眠時無呼吸症、中枢性睡眠時無呼吸症、閉塞性睡眠時無呼吸症、低呼吸症、睡眠関連低換気症、むずむず脚症候群、及び時差ぼけなどの睡眠障害である。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、ナルコレプシーである。

【0383】

いくつかの実施形態では、本開示は、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）活性を調節することによって疾患又は状態を治療する方法に関し、方法は、有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれか（例えば、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物）、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグのうちのいずれか）を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、レボドパ誘発性ジスキネジア、認知症（例えば、アルツハイマー型認知症）、耳鳴、治療抵抗性うつ病（TRD）、大うつ病性障害、神経障害性疼痛、アルツハイマー病から生じるか若しくはそれと関連する興奮、偽球効果、自閉症、眼球機能、全般性不安障害、アルツハイマー病、統合失調症、糖尿病性神経障害、急性疼痛、うつ病、双極性うつ病、自殺傾向、神経障害性疼痛、又は心的外傷後ストレス障害（PTSD）から選択される。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、精神（psychiatric）障害又は精神（mental）障害（例えば、統合失調症、気分障害、物質誘発性精神病、大うつ病性障害（MDD）、双極性障害、双極性うつ病（BD）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、自殺念慮、不安、強迫性障害（O

40

50

C D)、及び治療抵抗性うつ病 (T R D)) である。他の実施形態では、疾患又は状態は、神経障害 (例えば、ハンチントン病 (H D)、アルツハイマー病 (A D)、又は全身性エリテマトーデス (S L E)) である。

【0384】

いくつかの実施形態では、本開示は、治療有効量の本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I) ~ (V I I) の化合物) のうちのいずれかをそれを必要とする対象に眼科的に投与することによって、ブドウ膜炎、角膜疾患、虹彩炎、虹彩毛様体炎、緑内障、及び白内障などの眼疾患を治療する方法に関する。例えば、本明細書の化合物は、溶液、懸濁液、軟膏、乳剤、ゲル形成溶液、溶液用粉末、ゲル、眼内挿入物、及びインプラントの形態で眼科的に投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、点眼薬の形態で投与される。

10

【0385】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I) ~ (V I I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ) のうちのいずれかで対象を治療する方法を提供し、方法は、対象が治療されるように、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I) ~ (V I I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ) のうちのいずれかを含む本開示の経口投与錠剤組成物、例えば、マトリクス組成物を対象に投与するステップを含む。

【0386】

投与する医師は、治療されている障害又は状態の1つ以上の症状の観察に基づいて、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I) ~ (V I I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ) のうちのいずれかの量及びタイミングを調整することによって、予防的又は治療的な治療方法を提供することができる。いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物である。いくつかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

20

【0387】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I) ~ (V I I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ) のうちのいずれかの連続経口投与の方法を提供する。本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I) ~ (V I I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ) のうちのいずれかは、神経学的に毒性なスパイクを有しない、例えば、本明細書に記載の化合物 (例えば、式 (I) ~ (V I I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ) のうちのいずれかの血漿濃度中に鎮痛及び精神異常毒性スパイクを有しない、完全放出期間にわたって、治療有効濃度の化合物の定常放出を提供する、錠剤組成物、例えば、単層錠剤などの剤形に製剤化されてもよい。

30

【0388】

本開示の化合物は、投与直後に観察される高薬物濃度を防止する一方で、活性化合物の脳レベルも強化する有利な代謝分解プロファイルを有し、その結果、いくつかの実施形態では、治療用量が低減され得る。結果として、化合物は、持続的な治療的利益を達成するためにマイクロドージングに好適であり得、例えば、心臓弁膜症に関連する5-HT_{2B}受容体の活性化に関連する毒性などの毒性の減少を伴う (R o t h m a n , R . B . , a n d B a u m a n n , M . H . , 2 0 0 9 , S e r o t o n e r g i c d r u g s a n d v a l v u l a r h e a r t d i s e a s e , E x p e r t O p i n D r u g S a f 8 , 3 1 7 - 3 2 9) 。

40

【0389】

本開示の化合物の投与を伴う治療方法は、例えば、前頭皮質において転写変化を誘導し得、これは有益な臨床効果の根底にある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、治療前の発現レベルと比較して、対象の脳、例えば、前頭皮質における脳由来

50

神経栄養因子 (b d n f)、ホーマータンパク質ホモログ1 (h o m e r 1)、早期成長応答タンパク質2 (E g r 2又はk r o x 2 0)、及びc F o s mRNAのうちの1つ以上の発現の増加をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、治療前の発現レベルと比較して、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるb d n f mRNAの発現の増加をもたらす。ニューロトロフィンb d n fは、ニューロンの生存及び成長を調節し、したがって、いくつかの実施形態では、本開示の治療方法は、b d n fのレベルを増加させ、対象のシナプス効率及び可塑性にプラスの変化をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、治療前の発現レベルと比較して、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるh o m e r 1 mRNAの発現の増加をもたらす。h o m e r 1発現の増加は、NMDAR及びmGluRをクラスター形成及び共局在化するシナプス後足場の形成と関連しており、したがって、いくつかの実施形態では、本開示の治療方法は、h o m e r 1のレベルを増加させ、グルタミン酸作動性シナプス及び脊椎形態形成の調節などによる神経可塑性の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、治療前の発現レベルと比較して、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるE g r 2 mRNAの発現の増加をもたらす。E g r 2は、5-HT_{2A}受容体の幻覚活性化のマーカーであると提案されている成長因子であり (G o n z a l e z - M a e s o e t a l . , T r a n s c r i p t o m e f i n g e r p r i n t s d i s t i n g u i s h h a l l u c i n o g e n i c a n d n o n h a l l u c i n o g e n i c 5 - h y d r o x y t r y p t a m i n e 2 A r e c e p t o r a g o n i s t e f f e c t s i n m o u s e s o m a t o s e n s o r y c o r t e x . J N e u r o s c i . 2 0 0 3 ; 2 3 (2 6) , 8 8 3 6 - 4 3)、したがって、いくつかの実施形態では、本開示の治療方法は、E g r 2のレベルを増加させ、神経可塑性及び神経保護転帰をもたらす。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、治療前の発現レベルと比較して、対象の脳、例えば、前頭皮質におけるc F o s mRNAの発現の増加をもたらす。c F o sは、ニューロン活性と関連する即時早期遺伝子であり、したがって、いくつかの実施形態では、本開示の治療方法は、c F o sのレベルを増加させ、ニューロン発火の増加をもたらす。

10

20

【0390】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物／組成物の使用は、独立した療法として使用され得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物／組成物は、アジュバント／併用療法として使用され得る。いくつかの実施形態では、障害を有する対象は、本開示の化合物／組成物、並びに少なくとも1つの追加の療法及び／又は治療剤を投与される。いくつかの実施形態では、追加の療法及び／又は治療剤の投与は、本開示の化合物／組成物の投与の前行われる。いくつかの実施形態では、追加の療法及び／又は治療剤の投与は、本開示の化合物／組成物の投与の後に行われる。いくつかの実施形態では、追加の療法及び／又は治療剤の投与は、本開示の化合物／組成物の投与と同時に進行される。いくつかの実施形態では、追加の両方は、抗うつ薬、抗けいれん薬、ジメシル酸リスデキサメフェタミン、抗精神病薬、抗不安薬、抗炎症薬、ベンゾジアゼピン、鎮痛薬、心血管系薬、オピオイドアンタゴニスト、又はそれらの組み合わせである。

30

【0391】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、ベンゾジアゼピンである。いくつかの実施形態では、ベンゾジアゼピンは、ジアゼパム又はアルプラゾラムである。

40

【0392】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、NMDA受容体アンタゴニストは、ケタミンである。いくつかの実施形態では、NMDA受容体アンタゴニストは、亜酸化窒素である。

【0393】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、抗うつ薬である。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、例えば、神経伝達物質受容体で、他の分子の反応性に影響を及ぼす相互作用

50

を介して、神経伝達物質受容体に間接的に影響を及ぼす。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、アゴニストである。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、アンタゴニストである。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、2つ以上のタイプの神経伝達物質受容体に（直接的又は間接的に）作用する。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、ブプロプリオン、シタロプラム、デュロキセチン、エスシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、ミルナシبران、ミルタザピン、パロキセチン、レボキセチン、セルトラリン、及びベンラファキシンから選択される。

【0394】

いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、三環式抗うつ薬（TCA）、選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）、セロトニン及びノルドレナリンの再取り込み阻害剤（SNRI）、ドーパミン再取り込み阻害剤（DRI）、ノルドレナリン再取り込みモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）であり、阻害剤（NRU）、ドーパミン、セロトニン及びノルドレナリンの再取り込み阻害剤（DSNRI）、モノアミンオキシダーゼA型の可逆的阻害剤（RIMA）、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、TCAである。いくつかの実施形態では、TCAは、イミプラミン又はクロミプラミンである。いくつかの実施形態では、抗うつ薬は、SRIである。いくつかの実施形態では、SSRIは、エスシタロプラム、パロキセチン、セルトラリン、フルボキサミン、フルオキセチン、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、SNRIは、ベンラファキシンである。いくつかの実施形態では、追加の療法は、プレガバリンである。

【0395】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、抗けいれん薬である。いくつかの実施形態では、抗けいれん薬は、ガバペンチン、カルバマゼピン、エトスクシミド、ラモトリギン、フェルバメート、トピラマート、ゾニサミド、チアガビン、オクスカルバゼピン、レベチラセタム、ジバルプロエクスナトリウム、フェニトイン、ホスフェニトインである。いくつかの実施形態では、抗けいれん薬は、トピラマートである。

【0396】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、抗精神病薬である。いくつかの実施形態では、抗精神病薬は、フェノチアジン、ブチロフェノン、チオキサnten、クロザピン、リスペリドン、オランザピン若しくはセルチンドール、クエチアピン、アリピプラゾール、ゾテピン、ペロスピロン、ニューロキニン-3アンタゴニスト、例えば、オサネタント及びタルネタント、リモナバント、又はそれらの組み合わせである。

【0397】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、抗炎症薬である。いくつかの実施形態では、抗炎症薬は、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）、ステロイド、アセトアミノフェン（COX-3阻害剤）、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、ロイコトリエン受容体アンタゴニスト、ロイコトリエンA4ヒドロラーゼ阻害剤、アンジオテンシン変換酵素アンタゴニスト、ベータブロッカー、抗ヒスタミン薬、ヒスタミン2受容体アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ-4アンタゴニスト、サイトカインアンタゴニスト、CD44アンタゴニスト、抗腫瘍剤、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリルコエンザイムA阻害剤（スタチン）、エストロゲン、アンドロゲン、抗血小板剤、抗うつ薬、ヘリコバクター・ピロリ阻害剤、プロトンポンプ阻害剤、チアゾリジンジオン、二重作用化合物、又はその組み合わせである。

【0398】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、抗不安薬である。いくつかの実施形態では、抗不安薬は、アルプラゾラム、アルファブロッカー、抗ヒスタミン、バルビツール酸塩、ベータブロッカー、プロマゼパム、カルバミン酸塩、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、クロラゼパ酸塩、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オピオイド、オキサゼパム、テマゼパム、又はトリアゾラムから選択される。

【0399】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、例えば、疼痛を低減するために使用され得るオピオイドと組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、オピオイド節減薬の目的、すなわち、患者を治療するために必要なオピオイドの量を低減する役割を果たす。

【0400】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、オピオイドアンタゴニストである。オピオイドアンタゴニストの非限定的な例としては、ナロキソン、ナルトレキソン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロルフィンジニコチネート、レバロルファン、サミドロファン、ナロデイン、アルビモパン、メチルナルトレキソン、ナロキセゴール、6-ナロトレキソール、アクセロプラン、ベベノプラン、メチルサミドロファン、ナルデメジン、ブプレノルフィン、デコジン、ブトルファノール、レボルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、及びフェナゾシンが挙げられる。

10

【0401】

いくつかの実施形態では、追加の療法は、心血管系薬である。心血管系薬の非限定的な例としては、ジゴキシン又は(3β, 5β, 12β)-3-[(O-2, 6-ジデオキシ-β-D-リボヘキソピラノシル-(1→4))-O-2, 6-ジデオキシ-β-D-リボヘキソピラノシル-(1→4))-2, 6-ジデオキシ-β-D-リボヘキソピラノシル)オキシ]-12, 14-ジヒドロキシ-カード-20(22)-エノリド、リシノプリル、カプトプリル、ラミプリル、トランドラプリル、ベナゼプリル、シラザプリル、エナラプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、フルドロコルチゾン、エナラプリラート、キナプリル、ペリンドプリル、アピキサバン、ダビガトラン、エドキサバン、ヘパリン、リバロキサバン、ワーファリン、アスピリン、クロピドグレル、ジピリダモール、プラスグレル、チカグレロル、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタンスカウビトリル、アセプトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロール、アムロジピン、ジルチアゼム、フェロジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソリジピン、ベラパミル、スタチン、ニコチン酸、利尿薬、血管拡張薬、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

20

【0402】

いくつかの実施形態では、対象は、少なくとも1つの療法を投与される。療法の非限定的な例としては、経頭蓋磁気刺激、認知行動療法、対人関係療法、弁証法的行動療法、マインドフルネス法、又は受容、献身療法、又はそれらの組み合わせが挙げられる。

30

【0403】

医薬組成物

また、本明細書に開示される化合物(例えば、式(I)~(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ)と、薬学的に許容可能なビヒクルと、を含む、医薬組成物も本明細書に開示される。医薬組成物は、本開示の1つ、又は2つ以上の化合物を含み得る。

【0404】

医薬組成物は、式(I)~(VII)の単一の化合物、又は式(I)~(VII)の化合物の混合物を含み得る。医薬組成物は、開示された化合物のアイソトポログ混合物から形成され得る。いくつかの実施形態では、式(I)~(VII)の対象化合物は、医薬組成物中に存在する式(I)~(VII)の化合物のアイソトポログの総重量に基づいて、少なくとも20重量%、少なくとも30重量%、少なくとも40重量%、少なくとも50重量%、少なくとも60重量%、少なくとも70重量%、少なくとも80重量%、少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%の純度で医薬組成物中に存在し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、式(I)~(VII)の対象化合物を含み、遊離塩基又は塩の形態のいずれかの対象化合物の他のアイソトポログを実質的に含まず、例えば、組成物は、対象化合物の他のアイソトポログの20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1又は0.5モルパーセント未満を有する。

40

50

【0405】

いくつかの実施形態では、重水素を有する化合物中の任意の位置は、水素中に天然に存在する割合（約0.016原子%）よりも多い最小重水素結合を有する。いくつかの実施形態では、重水素を有する化合物中の任意の位置は、重水素化部位で少なくとも10原子%、少なくとも20原子%、少なくとも25原子%、少なくとも30原子%、少なくとも40原子%、少なくとも45原子%、少なくとも50原子%、少なくとも60原子%、少なくとも70原子%、少なくとも80原子%、少なくとも90原子%、少なくとも95原子%、少なくとも99原子%の最小重水素組み込みを有する。好ましい実施形態では、組成物は、化合物の他のアイソトポログを実質的に含まず、例えば、組成物は、化合物の他のアイソトポログの20、15、10、9、8、7、6、5、4、3、2又は1又は0.5モルパーセント未満を有する。

10

【0406】

いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、化学的に純粋であり、例えば、液体クロマトグラフィー（例えば、UPLC又はHPLC）により、90%、92%、94%、96%、97%、98%、又は99%を超える化学的な純度を有する。いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、液体クロマトグラフィー（例えば、UPLC又はHPLC）により測定された場合、1%を超える、0.5%を超える、0.4%を超える、0.3%を超える、又は0.2%を超える、単一不純物を有しない。いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、液体クロマトグラフィー（例えば、UPLC又はHPLC）により、97面積%を超える、98面積%を超える、又は99面積%を超える、化学的な純度を有する。いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、液体クロマトグラフィー（例えば、UPLC又はHPLC）により測定された場合、1面積%を超える、0.5面積%を超える、0.4面積%を超える、0.3面積%を超える、又は0.2面積%を超える、単一不純物を有しない。

20

【0407】

医薬組成物は、本開示のエナンチオマー的に純粋な化合物、例えば、式（I）～（VII）の化合物、又は化合物のラセミ混合物を用いて製剤化され得る。本明細書に記載されるように、式（I）～（VII）のラセミ化合物は、異性体の1つのモル比（約48～約52モル%、又は約1：1比）に基づいて、R-及びS-立体異性体の約50%を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物、薬剤、又は治療方法は、別々に產生されたR-及びS-立体異性体の化合物をほぼ等しいモル比（約48～52%）で組み合わせることを伴い得る。いくつかの実施形態では、薬剤又は医薬組成物は、R-及びS-立体異性体の別個の化合物の異なる比率の混合物を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、過剰（50%を超える）のR-エナンチオマーを含む。R/Sの好適なモル比は、約1.5：1、2：1、3：1、4：1、5：1、10：1、又はそれ以上であり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、R/Sについて提供される比が逆転して、過剰のS-エナンチオマーを含有することができる。他の好適な量のR/Sを選択することもできる。例えば、R-エナンチオマーは、少なくとも約55%～100%、又は少なくとも65%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、約95%、約98%、又は100%の量で存在し得る。他の実施形態では、S-エナンチオマーは、より高いパーセンテージで、例えば、少なくとも約55%～100%、又は少なくとも65%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、約95%、約98%、又は100%の量で、存在し得る。これら全ての例示的な実施形態間の比、並びにそれらより大きい比及び小さい比は、依然として本開示の範囲内に含まれる。組成物は、遊離塩基及び／又は塩形態で、ラセミ体と式（I）～（VII）の別個の化合物との混合物を含有してもよい。

30

40

50

【0408】

医薬組成物は、化合物若しくはその塩の結晶性及び／又は非晶質性多形体を含む、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグの1つ以上の多形体を用いて製剤化され得る。

【0409】

医薬組成物は、単位剤形とすることができる。かかる形態では、医薬組成物は、活性成分の適切な量を含む単位用量に小分けされる。単位剤形は、包装された調製物、例えば、分包された錠剤、カプセル、及びバイアル又はアンプル中の粉末などの個別の量の調製物を含むパッケージであってもよい。また、単位剤形は、カプセル、錠剤、カシエ、又はのどあめ自体であってもよく、又はパッケージングされた形態におけるこれらの任意の適切な数であってもよい。一般に、約0.001～約1000mg、約1～約500mg、約2～約100mg、約0.001mg、約0.01mg、約0.1mg、約1mg、約2mg、約3mg、約5mg、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約300mg、約400mg、約500mgの本明細書に開示される1つ以上の化合物を含む医薬組成物が本明細書で提供され得る。単位用量調製物中の化合物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物）（活性型基準）の量は、特定の用途、投与経路、活性成分の力価などに応じて、健全な医学的判断を用いて、適切とみなされる上記の範囲内で変更又は調整することができる。組成物は、所望される場合、他の適合性の治療薬／活性成分も含むことができる。

【0410】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の総重量に基づき、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも1重量%、少なくとも5重量%、少なくとも10重量%、少なくとも15重量%、少なくとも20重量%、少なくとも25重量%、少なくとも30重量%、少なくとも35重量%、少なくとも40重量%、少なくとも45重量%、少なくとも50重量%、及び最大で99.9重量%、最大で99.5重量%、最大で99重量%、最大で98重量%、最大で97重量%、最大で95重量%、最大で90重量%、最大で85重量%、最大で80重量%、最大で75重量%、最大で70重量%、最大で65重量%、最大で60重量%、最大で55重量%の式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物を含む。

【0411】

用語「ビヒクル」は、本開示の化合物が哺乳動物への投与のために製剤化される希釈剤、アジュバント、賦形剤、又は担体を指す。「薬学的に許容可能な賦形剤」は、連邦若しくは州政府の規制機関によって承認されたか、又はヒトなどの哺乳動物における使用のために米国薬局方若しくは他の一般的に認められた薬局方に記載されている希釈剤、アジュバント、ビヒクル、又は担体であり得る。そのような薬学的に許容可能な賦形剤は、固体、半固体、又は液体であり得る。固体又は半固体の薬学的に許容可能な賦形剤の例としては、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ケラチン、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、フルクトース、デンプン、デンプンペースト、アカシアゴム、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低溶解ワックス、ココアバター、コロイダルシリカ、尿素などが挙げられるが、これらに限定されない。液体の薬学的に許容可能な賦形剤の例には、石油、動物、植物、又はピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などの合成起源のものを含む、水、生理食塩水、及び油が挙げられるが、これらに限定されない。更に、補助剤、安定化剤、可溶化剤、錠剤崩壊剤、増粘剤、潤滑剤、香味剤、緩衝剤、着色剤、甘味剤、及び他の薬学的添加剤が、開示された組成物、例えば、以下に記載されるものに含まれ得る。

【0412】

本明細書に開示される医薬組成物は、一度に、又は複数回の間隔で投与されてもよい。治療の正確な用量及び期間は、治療される患者の年齢、体重、及び状態によって異なり得、既知の試験プロトコルを使用して、あるいはインビボ若しくはインビトロ試験又は診断データからの外挿によって、経験的に決定され得ることが理解される。任意の特定の個人

について、特定の投与レジメンは、個々の必要性及び製剤の投与を管理又は監督する者の専門的な判断に従って、経時的に調整されるべきであることが理解される。

【0413】

患者の状態が改善しない場合、医師の裁量により、化合物は、患者の疾患若しくは症状の症状を改善するか、又はそうでなければ制御若しくは制限するために、慢性的に、すなわち、患者の生涯を通じて長期間にわたって投与され得る。

【0414】

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

【0415】

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

【0416】

医薬組成物は、カプセル、錠剤、丸剤、ペレット、のどあめ、粉末、顆粒、シロップ、エリキシル剤、溶液、懸濁液、乳剤、座薬、又はそれらの持続放出製剤、又は哺乳動物への投与に好適な任意の他の形態の形態を取ることができる。対象化合物の投与は、全身的又は局所的であり得る。いくつかの例では、医薬組成物は、ヒトへの経口投与、静脈内投与、皮内投与、経皮投与、若しくは吸入投与、又は本明細書に記載される他の投与経路に適合した医薬組成物として、日常的な手順に従い、投与用に製剤化される。好適な薬学的賦形剤の例及びその製剤方法は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Alfonso R. Gennaro ed., Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, Chapters 86, 87, 88, 91, and 92 に記述があり、これは参照により本明細書に組み込まれる。賦形剤の選択は、特定の化合物によって、並びに組成物を投与するために使用される特定の方法によって、部分的に決定されるであろう。したがって、対象医薬組成物の多種多様な好適な製剤がある。固体形態の調製物には、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシエット、座薬、分散性顆粒などが含まれる。固体賦形剤は、希釈剤、香味剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩壊剤、又は封入材料としても機能し得る1つ以上の物質であってもよい。調製物は、他の担体を有する又は有さない活性成分がその中で担体によって囲まれるカプセルを提供する担体としての封入材料を有する活性化合物の製剤を含み、したがってそれと結びついている。粉末では、賦形剤は、微細に分割された活性成分との混合物中の微細に分割された固体であってもよい。錠剤では、活性成分は、適切な割合で必要な結合特性を有する賦形剤と混合され、所望の形状及びサイズに圧縮されてもよい。液体形態の調製物には、溶液及び乳剤が含まれ、例えば、水、水／プロピレングリコール溶液、又は有機溶媒である。非経口注射については、液体調製物を、水性ポリエチレングリコール溶液中の溶液中として製剤化することができる。哺乳動物に投与されるとき、本開示の化合物及び組成物、並びに薬学的に許容可能な賦形剤は、滅菌されていてもよい。いくつかの例では、例えば、対象化合物が、静脈内、皮内、又は吸入を介して投与されるとき、例えば、水、生理食塩水、及び水性デキストロース及びグリセロール溶液などの水媒体が、ビヒクルとして用いられる。

【0417】

いくつかの実施形態では、哺乳動物への投与は、本開示の化合物の全身放出（例えば、血流内への）をもたらす。投与経路は、経口経路（例えば、経腸／胃送達、口腔内投与、例えば、頬側、舌側、及び舌下経路）；局所投与（例えば、結膜、角膜内、眼内、眼、耳、経皮、鼻（例えば、鼻腔内）、膣、尿道、呼吸器、及び直腸投与）；例えば、ネブライザ又は吸入器を介した吸入による投与；及び非経口経路（例えば、静脈内、皮内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑膜内、及び皮下投与（自動注射装置を使用する経路を含む））を含み得る。いくつかの実施形態では、本

10

20

30

40

50

明細書の医薬組成物は、経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書の医薬組成物は、吸入を介する投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書の医薬組成物は、注射、例えば、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内、又は腹腔内を介した投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書の医薬組成物は、局所投与のため、例えば、クリームとして、又は経皮投与のための皮膚パッチの形態で製剤化される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、自動注射装置を介して投与され得る。

【0418】

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

A．経口投与、例えば、ドレンチ（水溶液又は非水溶液又は懸濁液）、錠剤、丸剤、カシエ剤、トローチ（lozenge）、フィルム、又はカプセル、例えば、口腔、舌下、及び全身吸収を標的とするもの、ポーラス、粉末、顆粒、シロップ、舌への適用のためのペースト；

B．例えば、滅菌溶液若しくは懸濁液、又は持続放出製剤としての、例えば、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、若しくは硬膜外注射による非経口投与；

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

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

E．吸入投与、例えばエアロゾル、好ましくはミスト。

【0419】

任意の開示された医薬組成物のタンパー耐性剤形／パッケージが企図される。

【0420】

A．経口投与

本明細書に開示される医薬組成物は、経口投与のための固体、半固体、又は液体剤形で提供され得る。本明細書で使用される場合、経口投与には、例えば、薬剤が口から摂取され飲み込まれる胃（経腸）送達、並びに口腔の粘膜内層を介した口腔内投与、例えば、頬側、舌側、及び舌下投与が含まれる。好適な経口剤形としては、錠剤、カプセル、丸剤、トローチ（troche）、トローチ（lozenge）、トローチ（pastille）、カシエ剤、ゲルキャップ（gelcap）、キャップ（cap）、ペレット剤、口腔内分散性剤形（例えば、口腔内崩壊錠）、舌下錠、バツカル錠、薬用チューインガム、顆粒剤、原末、発泡性若しくは非発泡性の粉末又は顆粒、溶液、ポーラス、乳剤、懸濁液、溶液、オブラート、フィルム、スプリンクル、エリキシル剤、及びシロップが挙げられるが、これらに限定されない。活性成分に加えて、医薬組成物は、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色素移行阻害剤、甘味剤、防腐剤、酸化防止剤、溶解保護剤、安定化剤、可溶化剤、錯化剤、及び香味剤を含むがこれらに限定されない、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤（例えば、担体又はビヒクル）を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約1重量％～約95重量％、5重量％～約70重量％、又は約10重量％～約60重量％、又は約20重量％～約50重量％、又は約30重量％～約40重量％の活性成分（例えば、式（I）～（VII）の化合物）を含む。

【0421】

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

【0422】

口腔内分散性剤形は、例えば、凍結乾燥（freeze drying）（凍結乾燥（lyophilization））、成形、噴霧乾燥、大量押出成形、又は圧縮などの様々な技術によって調製することができる。好ましくは、口腔内分散性剤形は、凍結乾燥によって調製される。いくつかの実施形態では、口腔内分散性剤形は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、約30秒未満、約20秒未満、約10秒未満、約5秒未満、又は約2秒未満で崩壊する。いくつかの実施形態では、口腔内分散性剤形は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、又は約30秒未満で溶解する。いくつかの実施形態では、口腔内分散性剤形は、口腔内に受容された後、約90秒未満、約60秒未満、約30秒未満、約20秒未満、約10秒未満、約5秒未満、又は約2秒未満で分散する。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約30秒以下、約20秒以下、約10秒以下、約5秒以下、約2秒以下の米国薬局方（USP）崩壊試験<701>に従う崩壊時間を有する、口腔内崩壊錠（ODT）などの口腔内分散性剤形の形態である。米国薬局方（USP）崩壊試験<701>に従って、例えば、徐放を目的に適合される場合、例えば、2分、3分、4分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、45分、60分、又はその間の任意の範囲、又はそれ以上のより長い崩壊時間を有する口腔内分散性剤形も考慮される。

【0423】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥ODTなどの凍結乾燥口腔内分散性剤形の形態である。いくつかの実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、マトリクス形成剤及び本明細書に記載されるような他の賦形剤、例えば、1つ以上の凍結乾燥保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などを含有する薬剤の予め凍結された水性製剤からの水を昇華させることによって多孔質マトリクスを作製することによって作製される。いくつかの実施形態では、口腔内分散性剤形は、成功した製剤の開発を確実にするために協働する凍結乾燥マトリクス系の2つの成分フレームワークを含む。いくつかの実施形態では、第1の成分は、ゼラチン、デキストラン、アルギネート、及びマルトデキストリンなどの水溶性ポリマーである。この成分は、形状を維持し、剤形（結合剤）に機械的強度を提供する。いくつかの実施形態では、第2の成分は、スクロース、ラクトース、マンニトール、キシリトール、微結晶性セルロース、ニリン酸カルシウム、及び／又はデンプンなどのマトリクス支持／崩壊促進剤であり、これは、水溶性ポリマーによって提供される多孔質フレームワークを接着することによって作用し、口腔内分散性剤形の崩壊を促進する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、ゼラチン及びマンニトールを含む。いくつかの実施形態では、凍結乾燥口腔内分散性剤形（例えば、凍結乾燥ODT）は、ゼラチン、マンニトールと、凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの1つ以上とを含み、特にクエン酸について言及される。ODT製剤の非限定的な例は、Zydys（登録商標）経口分散錠（Catalentから入手可能）である。いくつかの実施形態では、ODT製剤（例えば、Zydys（登録商標）経口分散錠）は、1つ以上の水溶性ポリマー、例えば、ゼラチン、1つ以上のマトリクス材料、充填剤、又は希釈剤、例えば、マンニトール、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ、並びに任意に凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、及び／又は香味剤を含む。いくつかの実施形態では、ODT製剤（例えば、Zydys（登録商標）経口分散錠）は、ゼラチン、マンニ

10

20

30

40

50

トール、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、多溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ、並びに有機酸（それらの非限定的な例は、クエン酸及び／又は酒石酸である）、又は本明細書に記載の任意の好適な有機酸を含む。

【0424】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥口腔内分散性フィルム（ODF）（又はオブラート）の形態である。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、湿気、酸素、及び光を排除する特殊なパッケージングによって長期保存のために保護された凍結乾燥ODFの形態である。いくつかの実施形態では、凍結乾燥ODFは、マトリクス形成剤及び本明細書に記載されるような他の賦形剤、例えば、1つ以上の凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などを含有する薬剤の予め凍結された水性製剤からの水を昇華させることによって多孔質マトリクスを作製することによって作製される。いくつかの実施形態では、凍結乾燥ODFは、薄い水溶性フィルムマトリクスを含む。いくつかの実施形態では、ODFは、成功した製剤の開発を確実にするために協働する凍結乾燥マトリクス系の2つの成分フレームワークを含む。いくつかの実施形態では、第1の成分は、ゼラチン、デキストラン、アルギネート、及びマルトデキストリンなどの水溶性ポリマーである。この成分は、形状を維持し、フィルム／オブラート（結合剤）に機械的強度を提供する。いくつかの実施形態では、第2の成分は、スクロース及びマンニトールなどのマトリクス支持／崩壊促進剤であり、これは、水溶性ポリマーによって提供される多孔質フレームワークを接着することによって作用し、オブラートの崩壊を促進する。いくつかの実施形態では、凍結乾燥ODFには、ゼラチン及びマンニトールが含まれる。いくつかの実施形態では、凍結乾燥ODFは、ゼラチン、マンニトールと、凍結保護剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの1つ以上とを含み、特にクエン酸について言及される。

【0425】

いくつかの実施形態では、ODF（又はオブラート）は、単層、二重層、又は三重層を含むことができる。いくつかの実施形態では、単層ODFは、活性薬剤及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤（例えば、担体又は賦形剤）を含む。いくつかの実施形態では、二重層ODFは、第1の層に可溶化剤などの1つ以上の賦形剤、及び第2の層に活性剤を含む。この構成により、活性剤を賦形剤とは別個に保存することができ、賦形剤及び活性剤が単層に含まれる場合と比較して、活性剤の安定性を増加させ、任意に組成物の保存寿命を増加させることができる。三重層ODFについては、各層は、異なっているとしてもよいし、上層及び下層などの2つの層が実質的に同じ組成を有しているとしてもよい。いくつかの実施形態では、下層及び上層は、活性薬剤を含むコア層を取り囲む。いくつかの実施形態では、下層及び上層は、可溶化剤などの1つ以上の賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、下層及び上層は、同じ組成を有する。代替的に、下層及び上層は、異なる賦形剤又は異なる量の同じ賦形剤を含み得る。コア層は、典型的には、活性剤を含み、任意に1つ以上の賦形剤を含む。

【0426】

いくつかの実施形態では、活性成分に加えて、口腔分散性剤形（ODx）中の医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤（例えば、担体又はビヒクル）を含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、口腔内分散性剤形の医薬組成物は、薬学的に許容可能な凍結保護剤、防腐剤、抗酸化剤、安定化剤、可溶化剤、香味剤などのうちの1つ以上を含む。

【0427】

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

【0428】

薬学的に許容可能な防腐剤の例には、グリセリン、メチルパラベン、及びプロピルパラ

ベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、及びアルコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0429】

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

10

【0430】

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

【0431】

薬学的に許容可能な可溶化剤（又は溶解補助剤）の例としては、クエン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、メタクリル酸コポリマーLD、メチルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸ポリオキシシル40、精製シェラック、デヒドロ酢酸ナトリウム、フマル酸、DL-リンゴ酸、L-アスコルビルステアリン酸、L-アスパラギン酸、アジピン酸、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、アルギン酸プロピレングリコール、カゼイン、カゼインナトリウム、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルエチルセルロース、粉末寒天、グアーゴム、コハク酸、コポリビドン、酢酸フタル酸セルロース、酒石酸、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、ゼイン、脱脂粉乳、トリオレイン酸ソルビタン、乳酸、乳酸アルミニウム、パルミチン酸アスコルビル、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース酢酸コハク酸塩、ポリオキシエチレン（105）ポリオキシプロピレン（5）グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリオキシシル35ヒマシ油、ポリ（4-スチレンスルホン酸ナトリウム）、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルアルコール、マレイン酸、メタクリル酸コポリマーS、ラウロマクロゴール、硫酸、硫酸アルミニウム、リン酸、リン酸二水素カルシウム、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、ビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー、ラウロイルサルコシン酸ナトリウム、アセチルトリプトファン、メチル硫酸ナトリウム、エチル硫酸ナトリウム、ブチル硫酸ナトリウム、オクチル硫酸ナトリウム、デシル硫酸ナトリウム、テトラデシル硫酸ナトリウム、ヘキサデシル硫酸ナトリウム、及びオクタデシル硫酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。これらのうち、ODT製剤などのいくつかの実施形態では、クエン酸が好ましい。

20

30

40

【0432】

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

50

びレモンライムが含まれるが、これらに限定されない。

【0433】

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

経口投与に適合した医薬組成物、例えば、単層錠剤、圧縮錠剤、コーティング錠剤などを含む一般的な錠剤は、本明細書に記載されるものなどの様々な賦形剤とともに製剤化されてもよい。好適な賦形剤の例には、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、移染防止剤、甘味剤、防腐剤、酸化防止剤、安定化剤、可溶化剤、及び香味剤が含まれるが、これらに限定されない。

【0434】

結合剤又は造粒剤は、錠剤に凝集性を付与し、圧縮後に錠剤が無傷のままであることを保証する。好適な結合剤又は造粒剤としては、デンプン、例えば、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及びアルファ化デンプン（例えば、STARCH 1500）；ゼラチン；糖類、例えば、スクロース、グルコース、デキストロース、モラセス、及びラクトース；天然及び合成ゴム、例えば、アカシア、アルギン酸、アルギネート、アイリッシュモスの抽出物、Panwar ゴム、ガッティゴム、イサゴールハスクの粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、ビーゴム、カラマツアラボガラクトタン（larch arabogalactan）、粉末トラガカント、及びグアーゴム；セルロース、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）；微結晶性セルロース、例えば、AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp.、Marcus Hook, Pa.）；並びにそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。好適な充填剤としては、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。結合剤、又は増量剤は、本明細書に開示される医薬組成物の重量に基づいて、約10重量%、約20重量%、約30重量%、約40重量%、約50重量%、約60重量%、約70重量%、約80重量%、約90重量%、約99重量%、又はその間の任意の範囲で存在し得る。

【0435】

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

【0436】

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

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

【0437】

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

10

【0438】

好適なグリダントには、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co.、Boston, Mass.）、及びアスベストを含まないタルクが含まれる。

【0439】

着色剤には、承認済み、認証済み、水溶性のFD&C染料、及びアルミナ水和物に懸濁された不溶性FD&C染料、並びにそれらの着色レーキ及び混合物のいずれかが含まれる。着色レーキは、水溶性色素の重金属水和酸化物への吸着による結合体であり、色素の不溶性形態をもたらす。

20

【0440】

甘味剤には、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリン、及び人工甘味剤、例えば、サッカリン及びアスパルテムが含まれる。

【0441】

好適な乳化剤としては、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及び界面活性剤、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート（TWEEN（登録商標）20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80（TWEEN（登録商標）80）、及びオレイン酸トリエタノールアミンが含まれる。

30

【0442】

懸濁剤及び分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーゴム、アカシア、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが含まれる。

【0443】

防腐剤には、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、並びにアルコールが含まれる。

【0444】

湿潤剤としては、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルなどが含まれる。

40

【0445】

溶剤としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップが含まれる。乳剤に利用される非水性液体の例としては、鉱油及び綿実油が含まれる。有機酸には、クエン酸及び酒石酸が含まれる。二酸化炭素の供給源には、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが含まれる。

【0446】

多くの賦形剤（担体、ビヒクルなど）は、同じ製剤内であっても複数の機能を果たし得

50

ることを理解されたい。本明細書では、安定化剤として、特に、口腔内分散性剤形（例えば、ODT及びODF）などの、迅速な作用発現及びより短い薬剤作用持続期間に適合した剤形において、迅速な発現などのための活性物質のより速い溶解を提供するための可溶化剤として、複数の役割を果たし得る、クエン酸を含む医薬組成物に特に言及される。

【0447】

錠剤剤形は、粉末、結晶性、又は顆粒形態の活性成分から、単独で、又は結合剤、崩壊剤、放出制御ポリマー、滑沢剤、希釈剤、及び／若しくは着色剤を含む、本明細書に記載の1つ以上の賦形剤と組み合わせて調製され得る。香味剤及び甘味剤は、咀嚼錠剤及びトローチの形成に特に有用である。

【0448】

本明細書における医薬組成物は、圧縮錠剤、錠剤粉碎剤、咀嚼トローチ、急速溶解錠剤、多重圧縮錠剤、又は腸溶性コーティング錠、糖衣錠、又はフィルムコーティング錠の形態であり得る。腸溶性コーティング錠は、胃酸の作用に抵抗するが、腸内で溶解又は崩壊する物質でコーティングされた圧縮錠剤であり、したがって活性成分を胃の酸性環境から保護する。腸溶性コーティングには、脂肪酸、脂肪、フェニルサリチレート、ワックス、シェラック、アンモニア化シェラック、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、腸溶コーティングは、胃の酸性環境から剤形を保護し、徐放プロファイルを維持する。糖衣錠は、糖衣で囲まれた圧縮錠剤であり、不快な味覚又は臭気を覆い、錠剤を酸化から保護するのに有益であり得る。フィルムコーティング錠は、水溶性材料の薄い層又はフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングには、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースが含まれるが、これらに限定されない。フィルムコーティングは、糖衣と同じ一般特性を付与する。複数の圧縮錠剤は、複数の圧縮サイクルで製造された圧縮錠剤であり、層状錠剤、圧縮コーティング又は乾燥コーティング錠剤が含まれる。いくつかの実施形態では、固体経口剤形（例えば、単層錠剤又はカプレット）は、不活性な薬学的に許容可能な賦形剤の1つ以上の保護層でコーティングされて、例えば、マトリクスからの活性成分の定常放出を確実にし、早期放出時点での濃度バーストを避けるために、放出調節剤を形成する。

【0449】

医薬組成物は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかの連続的な治療有効濃度が対象に提供されるように、対象に経口投与され得る。これに関して、本開示は、例えば、鎮痛及び精神異常の副作用の低減を伴う、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグのうちのいずれかの長期の定常放出のために発見された最適なマトリクスを含む、経口投与のための新規かつ独創的な製剤を提供する。

【0450】

いくつかの実施形態では、医薬組成物（例えば、単層錠剤組成物などの経口投与用に製剤化された錠剤組成物）は、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれか、及びポリマーを含む。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（i）水不溶性中性荷電非イオン性マトリクス、及び（ii）1つ以上の負荷電基を担持するポリマーを含む。

【0451】

いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、持続放出、例えば、最大持続放出に適合された放出調節錠剤である。いくつかの実施形態では、本開示の製剤において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物）のうちのいずれかの放出持続期間は、4時間を超える、6時間を超える8時間を超える10時間を超える12時間を超える16時間を超える20時間を超える24時間を超える28時間を超える32時間を超える36時間を超える、48時間を超える。

10

20

30

40

50

【0452】

いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、耐タンパー性に適合される。いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、例えば、任意にHPMCと組み合わせた約2,000～約7,000kDaのMWであるポリエチレンオキシド（PEO）を含む。いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、例えば、PEG8Kなどのポリエチレングリコール（PEG）を更に含み得る。いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、例えば、ポリアクリル酸などの1つ以上の負荷電基を担持するポリマーを更に含み得る。いくつかの実施形態では、PEOを含む錠剤組成物は、例えば、押出成形条件などの加熱／アニーリングに更に供される。

【0453】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（i）水不溶性中性荷電非イオン性マトリクス、（ii）1つ以上の負荷電基を担持するポリマー、及び（iii）本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）うちのいずれか、の組み合わせを含む。

【0454】

いくつかの実施形態では、1つ以上の負荷電基を担持するポリマーは、ポリアクリル酸、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリメタクリレートカルボキシレート、カチオン交換樹脂、粘土、ゼオライト、ヒアルロン酸、アニオン性ゴム、それらの塩、又はそれらの混合物からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、アニオン性ゴムは、天然由来の物質及び半合成物質からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、天然由来の物質は、アルギン酸、ペクチン、キサンタンゴム、カラギーナン、ローカストビーンゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、グアーゴム、及びトラガカントゴムからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、半合成の物質は、カルボキシメチル－キチン及びセルロースゴムからなる群から選択される。

【0455】

更に、理論によって拘束されることを望むものではないが、いくつかの実施形態では、例えば、本明細書に記載の酸性ポリマーのような酸性の性質の部分など、1つ以上の負荷電基を担持するポリマーの果たす役割によって、驚くべきことに、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）うちのいずれかに、マトリクス中での有意な滞留をもたらす。いくつかの実施形態では、この負電荷は、例えば、pKaによるプロトンの放出に基づいて、かつ特定のpH条件下で、又は静電相互作用／負電荷の生成を介して、インサイチュで生成され得る。更に、酸性ポリマーは、胃内の関連するプロトン化された酸となる対応する弱酸の塩であり得ることに留意する。理論によって拘束されることを望むものではないが、これによって荷電が中和され、本明細書に記載される化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）うちのいずれかのマトリクスとの相互作用が低下し得る。更に、放出マトリクスは、増量剤、崩壊剤、流れ改善剤、潤滑剤、着色剤、味覚マスク剤などの適切な固形剤形の調製を支援するために、他の不活性薬学成分によって更に補完されてもよい。

【0456】

いくつかの実施形態では、水不溶性の中性荷電された非イオン性マトリクスは、単独、又はデンプン、ワックス、中性ゴム、ポリメタクリレート、PVA、PVA／PVPブレンド、及びそれらの混合物からなる群から選択される成分と混合することにより強化された、HPMCなどのセルロース系ポリマーから選択される。

【0457】

いくつかの実施形態では、セルロース系ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）である。いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、約10～70重量%、20～60重量%、又は30～50重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロース、約10～30重量%、又は15～20重量%のデンプン、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【0458】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかを製剤化して、化合物のうちのいずれかの血漿濃度中に、神経学的に毒性のスパイク、例えば、鎮痛及び精神異常毒性スパイクなしで、経口錠剤からの治療有効濃度の化合物のうちのいずれかの定常放出を確実にする方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、（i）水不溶性中性荷電非イオン性マトリクス、（ii）1つ以上の負荷電基を担持するポリマー、及び（iii）本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかを組み合わせ、例えば、単層の、経口投与錠剤組成物を生成するステップを含む。いくつかの実施形態では、方法は、（i）HPMCを含む、例えば、約2,000～約7,000kDaのMWのポリエチレンオキシド（PEO）、及び（ii）本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかを組み合わせ、例えば、単層の、経口投与錠剤組成物を生成するステップを含む。いくつかの実施形態では、方法は、HPMCを含むポリエチレンオキシド（PEO）と、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかとを組み合わせるステップを含み、錠剤組成物は、1つ以上の負荷電基を担持するポリマー、例えば、ポリアクリル酸を更に含み得、かつ／又は例えば、押出成形条件などの加熱／アニーリングに更に供され得る。

10

20

【0459】

本明細書に開示されるのは、本明細書に開示される化合物と、本明細書に記載される1つ以上の放出制御賦形剤又は担体と、を含む、放出調節剤形の医薬組成物である。好適な放出調節用量賦形剤としては、親水性又は疎水性マトリクス装置、水溶性分離層コーティング、腸溶性コーティング、浸透圧装置、多粒子装置、及びそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤又は担体を含んでもよい。

【0460】

いくつかの実施形態では、放出調節性経口製剤が提供される。いくつかの実施形態では、経口医薬組成物は、アニオン性ポリマーと結合する本明細書に記載のフェネチルアミン型化合物の能力を利用する、本明細書に記載の化合物を使用して構築され得る低用量維持療法を目的とする。

30

【0461】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、肺障害（例えば、喘息）及び心血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）を含む自律神経系障害の治療のための、経口的に活性な周皮的に制限された5-HT₂アゴニストである本開示の化合物を含む。

【0462】

更に本明細書には、本明細書に開示される化合物と、腸溶性コーティング剤形で使用するための1つ以上の放出制御賦形剤又は担体と、を含む、腸溶性コーティング剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤又は担体を含んでもよい。

40

【0463】

更に本明細書には、本明細書に開示される化合物と、発泡性剤形で使用するための1つ以上の放出制御賦形剤又は担体と、を含む、発泡性剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物はまた、非放出制御賦形剤又は担体を含んでもよい。発泡性とは、当該剤形が、水、ジュース、唾液などを含む液体と混合されたときにガスを放出することを意味する。概して、本開示の発泡性剤形は、本明細書において「発泡性カップル」と呼称される、有機酸と二酸化炭素源を含む。そのような発泡性剤形は、有機酸と二酸化炭素源との間の化学反応を通して発泡（ガス放出）する。発泡は、例えば、水、ジュース、若しくは他の飲料可能な液体中に置かれたときなど、水性環境へ曝露されたときに発生し、又は例えば口内

50

の唾液など、口腔内の水性環境から発生する。具体的には、有機酸と二酸化炭素源との間の反応によって、例えば、水、ジュース、又は唾液などの水性媒体との接触時に二酸化炭素ガスが生成される。崩壊剤の使用は任意選択であるが、発泡性剤形はインサイチュでガス放出を促進し、崩壊プロセスを促進するため、崩壊剤を必要とはしない。

【0464】

明確性を目的として、「発泡性カップル」とは、アセンブリに関係なく、少なくとも1つの有機酸と少なくとも1つの二酸化炭素源を指す。例えば、有機酸と二酸化炭素源は、（粉末として）混合されてもよく、互いに重ねて層状にされてもよく、又は顆粒の形態で一緒に凝集若しくは他の手段により「接着」されてもよく、又は例えば、剤形内の別個の層において、互いに分離されて保持されてもよい。更に、この文脈において「カップル」という用語は、有機酸と二酸化炭素源のみに限定されることは意図されず、別段の指定がない限り、他の材料の包含に対して開放的である。例えば、有機酸と二酸化炭素源を一緒にする（又は接着する）ことによって作製された発泡性の凝集体／顆粒は、結合剤（接着剤）を含む他のビヒクルを含んでもよく、発泡性の凝集体／顆粒は、発泡性カップルと呼称され得る。

10

【0465】

有機酸は、一酸、二酸、三酸、四酸であってもよいが、又はより多くの酸基を含有してもよい。1つの有機酸、又は有機酸の混合物が使用されてもよい。酸基（例えば、1つ以上のカルボン酸部分）に加えて、有機酸は、その構造の一部として1つ以上のヒドロキシル官能基も含有してもよい（すなわち、有機酸はヒドロキシ酸であってもよい）。いくつかの実施形態では、有機酸は、 α -ヒドロキシ酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、 β -ヒドロキシ酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、 γ -ヒドロキシ酸である。ヒドロキシ酸の例としては、これらに限定されないが、グリコール酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、及びリンゴ酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、有機酸は、クエン酸及び／又は酒石酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、クエン酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、酒石酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、エン二酸であり、その例としては、これらに限定されないが、フマル酸及びマレイン酸が挙げられる。いくつかの実施形態では、有機酸は、フマル酸である。いくつかの実施形態では、有機酸は、マレイン酸である。開示される有機酸の混合物及び／又は水和物も、本開示の医薬組成物で使用され得る。いくつかの実施形態では、有機酸は、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、 $(+)-(1S)$ -カンファー-10-スルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）ではない。いくつかの実施形態では、有機酸剤は、安息香酸（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、ゲンチジン酸など）ではない。

20

30

【0466】

二酸化炭素源としては、これらに限定されないが、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、及びセスキ炭酸塩が挙げられる。二酸化炭素源は、単独で、又は組み合わせて使用されてもよい。いくつかの実施形態では、二酸化炭素源は、重炭酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、二酸化炭素源は、炭酸ナトリウムである。いくつかの実施形態では、二酸化炭素源は、炭酸カリウムである。いくつかの実施形態では、二酸化炭素源は、重炭酸カリウムである。しかしながら、酸素、又は二酸化炭素以外のガスを放出し、ヒトでの消費に安全である反応物質も、二酸化炭素源に加えて、又は二酸化炭素源の代わりに、開示される発泡性剤形での使用に予期される。理論によって拘束されることを望むものではないが、発泡は、剤形を迅速に分解するのに役立ち、例えば経口経路などの一部の投与経路では、気がまぎれる発泡の感覚的経験を提供することによって、ザラザラした知覚を低減するのに役立ち得ると考えられる。

40

50

【0467】

いくつかの実施形態では、発泡性の剤形は、例えば、水又はジュースなどの飲料可能な流体中で再構成され、それによって、経口液体剤形（例えば、溶液）が形成され、その後摂取される。いくつかの実施形態では、発泡性の剤形は、口腔内に配置され、そこで水性環境（唾液）と接触し、発泡しながら、剤形の崩壊／溶解が引き起こされる。ここで、発泡性の剤形の内容物は、唾液と混合することで、例えば溶液、シロップ又はペーストなどの液体又は半固体の剤形に変換され、その後に嚥下され得る。代替的に、発泡性の剤形は、例えば頬側、舌側、又は舌下の剤形などの口腔内の剤形であってもよく、それによって、口腔の水性環境（唾液）中に配置され、発泡しながら剤形の崩壊／溶解が引き起こされ、口腔粘膜を通じて内容物が胃前吸収される。そのような胃前吸収は、消化管を介した経口投与と比較して、生物学的利用能を上昇させ、迅速な作用発現をもたらす得る。いくつかの実施形態では、発泡性の剤形は、舌下で崩壊／溶解する舌下剤形であり、それによって、内容物（例えば、本開示の化合物）は、舌の下の粘膜を通して吸収され、そこで静脈循環に入る。いくつかの実施形態では、発泡性の剤形は、口腔で崩壊／溶解する口腔剤形であり、それによって、内容物（例えば、本開示の化合物）は、口腔粘膜を通して吸収され、そこで静脈循環に入る。発泡性の剤形は、飲み込むことが簡単な液体又は半固体の剤形に再構成され、又は経口的に摂取され得るため、小児／青年期の患者、又は例えば一般的な錠剤又はカプセルなどの従来の剤形を飲み込むことが概して困難な患者の治療に有益であり得る。

【0468】

経口投与に適合されている場合、発泡性カップルに加えて、生体接着剤とともに発泡性剤形を製剤化することが有益な場合がある。「生体接着剤」は、例えば粘膜などの生物表面への接着又は付着を促進する物質である。例えば、生体接着剤は、当該表面（例えば、粘膜）と接触して配置されたときに、それ自体が生体表面に接着することができ、それによって、本開示の組成物が当該表面に接着することが可能となり、当該剤形から当該生体表面への効率的な内容物の移動が促進される。当分野で公知の様々なポリマーを、生体接着剤として使用することができ、例えばポリマー物質、好ましくは5,000 g/molを超える平均（重量平均）分子量を有するポリマー物質を使用することができる。そのようなポリマー物質は、例えば水又は唾液などの水性媒体と接触して配置されたときに迅速に膨張することが可能であり、並びに／又は室温及び大気圧では実質的に水に不溶性であることが好ましい。好適な生体接着剤の例としては、これらに限定されないが、シクロデキストリン、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、メチルセルロース、エチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、修飾セルロースゴム、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム（NaCMC）などのセルロース誘導体；例えば、中程度に架橋されたデンプン、修飾デンプン、及びグリコール酸ナトリウムデンプンなどのデンプン誘導体；例えば、カルボマー及びその誘導体（ポリカーボフィル、Carbopol（登録商標）など）などのアクリルポリマー；ポリビニルピロリドン（PVP）；ポリエチレンオキシド（PEO）；キトサン（ポリ（D-グルコサミン））；例えばゼラチン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなどの天然ポリマー；スクレログルカン；キサンタンゴム；グアーゴム；ポリコー（メチルビニルエーテル／無水マレイン酸）；及びクロスカルメロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）が挙げられる。そのようなポリマーは、架橋されてもよい。2つ以上の生体接着剤の組み合わせも使用され得る。

【0469】

発泡性カップルは、例えば、結合剤、例えば、溶媒保護コーティングなどの保護コーティング、腸溶性コーティング、アンチケーキング剤、及び／又はpH調整剤などの薬学的に許容可能な賦形剤でコーティングされて、例えば、空気、湿度、及び／又は医薬組成物中に含有される他の成分による早期反応を防止することができる。発泡性カップルの各成分、例えば、有機酸及び／又は二酸化炭素源は、例えば、結合剤、例えば溶媒保護コーテ

10

20

30

40

50

ィングなどの保護コーティング、腸溶性コーティング、アンチケーキング剤、及び／又は pH 調整剤などの薬学的に許容可能な賦形剤で個々にコーティングされて、例えば、空気、湿度、及び／又は医薬組成物中に含有される他の成分による早期反応を防止することもできる。発泡性カップルは、例えば溶媒保護コーティング又は腸溶性コーティングでコーティングされた 1 つ以上の薬学的に活性な成分など、従前に凍結乾燥された粒子と混合されてもよい。

【0470】

発泡性の剤形は、これらに限定されないが、スラッグング、直接圧縮、ローラー圧縮、乾式又は湿式の造粒、溶融造粒、融解造粒、真空造粒、及び流動床噴霧造粒をはじめとする当業者に既知の方法により作製されてもよく、それらのうちのいずれかは任意にその後、圧縮／錠剤成形が行われてもよい。

【0471】

本明細書に開示される医薬組成物は、非発泡性又は発泡性の顆粒及び粉末として製剤化されてもよい。非発泡性又は発泡性の顆粒及び粉末は、液体の剤形に再構成されてもよく、又は代替的に圧縮されて、それぞれ非発泡性又は発泡性のいずれかである錠剤剤形を形成してもよい。非発泡性又は発泡性の顆粒又は粉末に使用される薬学的に許容可能な賦形剤としては、これらに限定されないが、結合剤、グラニュレーター、増量剤、希釈剤、甘味剤、湿潤剤、安定化剤、可溶化剤、アンチケーキング剤、pH 調整剤、又は本明細書に記載される任意の他の医薬ビヒクルが挙げられる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、グリコール酸、乳酸、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、フマル酸、及び／又はマレイン酸などの有機酸を含む。

【0472】

発泡性の顆粒又は粉末に使用される薬学的に許容可能な賦形剤としては、発泡性カップル、すなわち、有機酸と二酸化炭素源が挙げられる。発泡性の粉末は、有機酸と二酸化炭素源（発泡性カップル）と任意にいずれかの他の所望の薬学的に許容可能な賦形剤とをブレンド又は混合することによって生成され得る。発泡性顆粒は、例えば、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、レーロイシン、ポリエチレングリコール、アラビアゴムなど、それらの組み合わせを含む食用の、又は薬学的に許容可能な結合剤を使用して、発泡性カップル（有機酸及び二酸化炭素源）と一緒に物理的に付着させる、又は「接着させる」ことにより、生成され得る。これらのタイプの顆粒は、一般的に「湿式造粒」として知られるプロセスによって作製される。エタノール及び／又はイソプロピルアルコールなどの造粒溶媒は、このタイプの造粒プロセスを補助するためにしばしば使用される。発泡性カップルは、顆粒中で物理的に一緒に結合されているため、気体発生的な反応は通常、非常に激しいものであり、迅速な溶解につながる。発泡性生成物に特異的な別のタイプの「湿式造粒」生成物は、「融合型」顆粒として知られている。これらの顆粒は、有機酸と二酸化炭素源を、高度に制御された様式で、少量の水（又は時には、様々な市販グレードのエタノール又はイソプロピルアルコールなどの含水アルコール造粒溶媒）と反応させることによって形成される。発泡性の反応は二酸化炭素を生成するため、融合型顆粒は非常に多孔性である傾向があり、これによって、それらの密度及び溶解時間が減少する。したがって、湿潤造粒又は融合型プロセスによって調製された発泡性顆粒は、迅速な溶解／分解の性能が求められる、口腔内分散性剤形（ODx）又は他の剤形の作製に望ましい場合がある。発泡性の顆粒又は粉末の例えば圧縮などの錠剤成形により調製された発泡性錠剤剤形も、本開示に含まれる。

【0473】

更に、即時放出成分及び少なくとも 1 つの遅延放出成分を有し、約 0.1 ～ 最大約 24 時間（例えば、約 0.1、0.5、1、2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、又は 24 時間）で区切られた少なくとも 2 つの連続パルスの形態で化合物を不連続に放出することができる、剤形の医薬組成物が開示される。医薬組成物は、本明細書に開示される化合物と、破壊性半透膜及び膨潤性物質として好適な賦形剤又は担体などの 1 つ以上の放出制御及び非放出制御賦形剤又は担体と、を含む。

【0474】

アルカリで部分的に中和され、カチオン交換樹脂能を有する胃液耐性ポリマー層材料を含む中間反応層、及び胃液耐性外層に封入された、本明細書に開示される化合物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）、及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、対象への経口投与用の剤形での医薬組成物も本明細書に開示される。

【0475】

剤形は、即時放出（IR）剤形であってもよく、その例としては、即時放出（IR）錠剤又は即時放出（IR）カプセルが含まれるが、これらに限定されない。活性成分（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物）に加えて、即時放出に適合された剤形は、活性成分の溶解／吸収を遅延又は延長しないように、胃環境で容易に分散、溶解、又はそうでなければ分解する1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含み得る。即時放出剤形のための薬学的に許容可能な賦形剤の例には、1つ以上の結合剤／造粒剤、マトリクス材料、充填剤、希釈剤、崩壊剤、分散剤、可溶化剤、滑沢剤、及び／又は性能調整剤が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、即時放出（IR）剤形は、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、クロスボビドン、及びフマル酸ステアリルナトリウムのうちの1つ以上を含む即時放出（IR）錠剤である。いくつかの実施形態では、即時放出（IR）剤形は、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムを含む。いくつかの実施形態では、即時放出（IR）剤形は、マンニトール、クロスボビドン、及びフマル酸ステアリルナトリウムを含む。

【0476】

本明細書に開示される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、又はアルギン酸カルシウムから作製され得る、軟性又は硬性カプセルとして開示され得る。乾燥充填カプセル（DFC）又は粉末封入カプセル（PIC）としても知られる硬性ゼラチンカプセルは、2つの仕切られた部分からなり、一方が他方を覆って滑り込むため、活性成分を完全に封入する。軟質弾性カプセル（SEC）は、グリセリン、ソルビトール、又は類似のポリオールの添加によって可塑化されるゼラチンシェルなどの軟質の球状シェルである。軟質ゼラチンシェルは、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有してもよい。好適な防腐剤は、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸を含む、本明細書に記載のものである。本明細書に開示される液体、半固体、及び固体剤形は、カプセル内に封入されてもよい。適切な液体及び半固体剤形には、プロピレンカーボネート、植物油、又はトリグリセリドの溶液及び懸濁液が含まれる。カプセルはまた、活性成分の溶解を改変又は維持するために、当業者によって既知であるようにコーティングされてもよい。

【0477】

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

【0478】

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

【0479】

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

【0480】

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

【0481】

本開示の製剤は、錠剤、カプセル、カプレット、ゲルキャップ及びキャップ組成物などの経口的に投与される医薬組成物を含み、これには、コーティングされていない錠剤又はコーティングされた錠剤、キャプレット及びキャップ（フィルムコーティングされた錠剤、糖コーティングされた錠剤、及び耐胃性／腸溶性コーティングされた錠剤を含む）が含まれ得る。経口使用のための経口医薬組成物には、希釈剤、崩壊剤、結合剤、平滑剤、粉末流れ改善剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤などの薬学的に許容可能な不活性賦形剤と混合された、活性成分、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物）のうちのいずれかが含まれ得る。更に、本開示の経口医薬組成物は、例えば、粉末又は顆粒の単回又は複数回の圧縮による乾燥造粒によって得られる、経口投与を意図する固形剤形である。いくつかの実施形態では、経口医薬組成物は、湿式造粒技術を使用して取得され得る。いくつかの実施形態では、経口医薬組成物は、成形、加熱／アニーリング、又は押出技術によって取得され得る。

【0482】

いくつかの実施形態では、経口錠剤は、直円柱であり、その端面は平坦又は凸状であり、その端は傾斜していてもよい。いくつかの実施形態では、表面は凸状である。更に、それらは、線又はブレイクマーク（スコア）、記号、又は他のマークを有する場合がある。

【0483】

いくつかの実施形態では、ブレイクマークは、1錠未満の用量を提供するために、錠剤の正確な細分化を可能にすることが意図される。いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、希釈剤、結合剤、崩壊剤、滑剤、潤滑剤、剤形及び消化管内の有効成分の作用を修飾することができる物質、適切な国又は地域当局によって認可された着色物質、及び香味物質などの1つ以上の賦形剤を含む。かかる賦形剤を使用する場合、それらが、有効成分の安定性、溶出速度、生物学的利用能、安全性又は有効性に悪影響を及ぼさないことを保証する必要がある、剤形の成分の間に不適合性があるとはならない。

【0484】

コーティングされた錠剤は、天然又は合成樹脂、ポリマー、ゴム、充填剤、糖類、可塑剤、ポリオール、ワックス、適切な国又は地域の当局により認可された着色物質、及び香味物質などの物質の混合物の1つ以上の層で覆われた錠剤である。そのようなコーティング材料は、活性成分、例えば、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれも含有しない。錠剤は、マトリクス、空気、水分、又は光からのバースト放出からの活性成分の保護、不快な味覚及び臭気のマスキング、又は外観の改善などの様々な理由のためにコーティングされてもよい。コーティングに使用される物質は、溶液又は懸濁液として適用されてもよい。

【0485】

いくつかの実施形態では、例えば、錠剤などの経口医薬組成物の製造工程は、適正製造基準（GMP）の要件を満たす。いくつかの実施形態では、経口医薬組成物の製造において、以下から選択される1つ以上の方策が取られる。賦形剤との混合が、均質性を確保する方法で実施されることを確実にする、経口医薬組成物が、例えば、コーティング、保存、及び流通などの後続の処理において粉碎又は破壊を避けるために適切な機械的強度を有することを確実にする、有効成分の分解を最小化する、微生物汚染のリスクを最小化する、二次汚染のリスクを最小化する。更に、1錠未満の用量を提供するために、分割が意図されている分割錠剤（分割マーク又は複数のマークを有する錠剤）の製造において、患者が意図した用量を受けるように、分割された部品の質量又は含量の均一性に対する分割マ

10

20

30

40

50

ークの有効性を確保するために、必要に応じて方策が取られる。

【0486】

毎日の投与に使用される場合、好適な治療有効用量は、概して、1日当たり対象の体重1キログラム当たり約0.00001～約10mg、又は1日当たり対象の体重1キログラム当たり約0.01～約10mgの範囲、又は1日当たり体重1キログラム当たり約0.1～約5mgの範囲、又は1日当たり体重1キログラム当たり約0.5～約3mgの範囲、又は1日当たり体重1キログラム当たり約1～約2mgの範囲である。製剤化及び投与の技術に関する追加の詳細は、科学文献及び特許文献に詳細に記載されている。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co, Easton Pa. (「Remington's」)の最新号を参照されたい。医薬組成物が許容可能な賦形剤に製剤化された後、それを適切な容器に入れ、指示された状態の処理のために標識することができる。本明細書に記載される任意の化合物(式(I)～(VII))の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ)のうちのいずれかを含む製剤の投与については、かかる標識は、例えば、量、頻度、投与方法、治療レジメン及び症状に関する指示を含む。

10

【0487】

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

20

30

【0488】

他の有用な液体及び半固体の剤形には、本明細書に開示される活性成分(例えば、式(I)～(VII))の化合物)、及び1,2-ジメトキシメタン、ジグライム、トリグライム、テトラグライム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含むジアルキル化モノ-又はポリ-アルキレングリコールを含むものが含まれるが、これらに限定されず、350、550、及び750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す。これらの製剤は、1つ以上の抗酸化剤、例えば、ブチル化ヒドロキシルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル、ジチオカルバメートを更に含み得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な抗酸化剤の例としては、(1)水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；(2)油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど；及び(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸が含まれる。

40

【0489】

50

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

【0490】

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

【0491】

経口使用に好適な水溶液などの液体剤形は、活性成分（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）を、水中に溶解し、所望に応じて、着色剤、香味剤、安定化剤、及び増粘剤などの好適な賦形剤を添加することによって調製することができる。経口使用に好適な水性懸濁液は、天然又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の周知の懸濁剤などの粘性材料を用いて、微細に分割された活性成分を水中に分散させることによって作製することができる。

【0492】

また、使用直前に、経口投与のために意図されたものを含む液体剤形に転換されることが意図される固体形態調製物も含まれる。かかる液体剤形には、溶液、懸濁液、及び乳剤が含まれる。これらの調製物は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定化剤、緩衝剤（バッファー）、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤などの薬学的に許容可能な賦形剤を含み得る。本明細書に開示される医薬組成物は、使用前に液体剤形に再構成される非発泡性又は発泡性の顆粒、錠剤、及び粉末として開示され得る。例えば、経口液体剤形は、使用前に、本明細書に開示される固体剤形を水、ジュース、又は他の飲料可能な流体などの薬学的に許容可能な水性媒体へと再構成することによって調製され得る。

【0493】

非発泡顆粒又は粉末に使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤には、希釈剤、甘味剤、及び湿潤剤が含まれ得る。発泡性顆粒又は粉末に使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤には、有機酸及び二酸化炭素源が含まれ得る。

【0494】

着色剤及び香味剤は、開示される剤形のうちのいずれかに使用することができる。

【0495】

本明細書に開示される医薬組成物は、所望の治療作用を損なわない他の活性成分、又はヒドロコルチゾンなどの所望の作用を補足する物質と共製剤化され得る。

【0496】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、疼痛の治療のための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、がん疼痛、例えば、難治性がん疼痛である。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、術後の疼痛である。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、整形外科的疼痛である。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、背痛である。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、神経因性疼痛である。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、歯痛である。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、慢性疼痛である。いくつかの実施形態では、治療される疼痛は、オピオイド耐性患者における慢性疼痛である。いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、急性疼痛（例えば、急性外傷性疼痛）の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0497】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、うつ病の治療のための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0498】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、脳損傷の治療のための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0499】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、脳卒中の治療のための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0500】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、例えば、前兆を伴う片頭痛の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

10

【0501】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、難治性喘息の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0502】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、アルコール依存症の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0503】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

20

【0504】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、うつ病（例えば、治療抵抗性うつ病（TRD）又は双極性うつ病）の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0505】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、大うつ病性障害（MDD）の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0506】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、不安（例えば、全般性不安障害）の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、うつ病を伴う全般性不安障害などの併存疾患の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

30

【0507】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、統合失調症の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0508】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、双極性障害の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

40

【0509】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、自殺傾向又は自殺念慮の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0510】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、自閉症の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0511】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、糖尿病性神経障害の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0512】

50

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、神経因性疼痛の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0513】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、レボドパ誘発性ジスキネジアの治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0514】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、偽球効果又は眼球機能の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0515】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、アルツハイマー病又はアルツハイマー病に関連する状態（例えば、アルツハイマー型認知症又はアルツハイマー病の興奮）の治療に使用するための、治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0516】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、耳鳴の治療に使用するための治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0517】

いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、セロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害の治療に使用するための、治療有効量の本明細書に記載の化合物のうちのいずれかを含む。

【0518】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害（NSSID）、双極性障害及び関連障害（双極I型障害、双極II型障害を含む）、気分循環性障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、物質使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む）、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛及び神経障害性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満を含む、中枢神経系（CNS）障害からなる群から選択される。

【0519】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害には、自律神経系（ANS）の状態が含まれる。

【0520】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害には、喘息及び慢性閉塞性肺障害（COPD）を含む肺障害が含まれる。

【0521】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害には、アテローム性動脈硬化症を含む心臓血管障害が含まれる。

【0522】

いくつかの実施形態では、経口剤形は、1日2回（BID）、1日3回（TID）、又は1日4回（QID）適用として利用される。いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、1日1回（QD）適用として利用される。いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、夜間（QHS）適用として利用される。いくつかの実施形態では、経口剤形（例えば、錠剤組成物）は、必要に応じて（PRN）適用として利用される。

【0523】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、単位剤形で投与される場合、経口投与事象は、1回の単一単位用量（例えば、丸剤）又は複数の単位用量（例えば、複数の丸剤）を含んでもよく、それらは一緒に所望の投与量に合計される。

【0524】

B. 非経口投与

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

【0525】

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

【0526】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、（例えば、静脈内、筋肉内、皮下などの投与のための）注射用（液体）剤形の形態である。いくつかの実施形態では、（例えば、静脈内、筋肉内、皮下などの投与のための）注射用（液体）剤形は、使用前に、本明細書に開示される固体剤形を、水、生理食塩水、粘性水溶液／懸濁液、水混和性ビヒクル（例えば、N-メチル-2-ピロリドンなどの有機溶媒）などの薬学的に許容可能な液体媒体に再構成することによって調製される。

【0527】

非経口投与を意図する医薬組成物は、水性溶媒、水混和性溶媒、非水性溶媒、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、封鎖剤又はキレート剤、凍結防止剤、凍結保護剤、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含むがこれらに限定されない、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤が含まれ得る。

【0528】

好適な水性溶媒としては、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張ブドウ糖注射液、滅菌水注射液、ブドウ糖及び乳酸リンゲル液注射液が含まれるが、これらに限定されない。非水性溶媒には、植物由来の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、ココナッツ油及びパーム種子油の中鎖トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。水混和性溶媒には、エタノール、1,3-ブタンジオール、液状ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドが含まれるが、これらに限定されない。

【0529】

好適な抗微生物剤又は防腐剤には、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピルp-ヒドロキシ安息香酸、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な等張剤には、塩化ナトリウム、グリセリン、及びブドウ糖が含まれるが、これらに限定されない。好適な緩衝剤には、リン酸、ホウ酸、硫酸、及びクエン酸緩衝剤が含まれるが、これらに限定されない。好適な酸化防止剤は、重亜硫酸塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載のものである。好適な局所麻酔薬には、塩酸プロカインが含まれるが、これに限定されない。好適な懸濁剤及び分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載のものである。好

10

20

30

40

50

適な乳化剤には、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート 80、及びトリエタノールアミンオレイン酸を含む、本明細書に記載されるものが含まれる。好適な封鎖剤又はキレート剤には、EDTAが含まれるが、これに限定されない。好適な pH 調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な錯化剤には、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、メチル- β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン／ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル 7-O-シクロデキストリン (CAPTISOL (登録商標)、CyDex、Lenexa, Kans.) を含む、シクロデキストリンが含まれるが、これらに限定されない。好適な増粘剤又は粘度構築剤には、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース (例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム)、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、上記のいずれかの架橋変形物、並びに上記の組み合わせが含まれる。

10

20

30

40

50

【0530】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、注射用 (液体) 剤形である。いくつかの実施形態では、注射用 (液体) 剤形は、本開示の化合物、水性ビヒクル (例えば、等張食塩水)、緩衝剤 (例えば、クエン酸緩衝剤)、任意に pH 調整剤 (例えば、水酸化ナトリウム)、及び任意に等張剤を含む。いくつかの実施形態では、注射用 (液体) 剤形は、本開示の化合物、水性ビヒクル (例えば、等張食塩水)、及び pH 調整剤 (例えば、水酸化ナトリウム) を含み、注射用 (液体) 剤形は、緩衝剤 (例えば、クエン酸緩衝剤) なしで製剤化される。いくつかの実施形態では、注射用 (液体) 剤形は、本開示の化合物を含む固体剤形を、等張食塩水などの水性ビヒクルに再構成することによって調製される。固体剤形、例えば、本開示の化合物の結晶性形態の再構成は、使用直前に実施され得る。

【0531】

本明細書に開示される医薬組成物は、単回又は複数回の用量投与のために製剤化され得る。単回用量製剤は、アンプル、バイアル、又はシリンジにパッケージングされる。複数回用量の非経口製剤は、静菌性濃度又は静真菌性濃度の抗微生物剤を含有しなければならない。全ての非経口製剤は、当該技術分野で既知であり、実践されているように、滅菌されていなければならない。医薬組成物は、静脈内使用を意図されてもよい。薬学的に許容可能な賦形剤は、pH を静脈内使用のための望ましい範囲に調整するための緩衝剤を含み得る。リン酸塩、ホウ酸塩、及び硫酸塩などの無機酸の塩を含む多くの緩衝剤が知られている。

【0532】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌溶液として開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、使用前に賦形剤 (例えば、ビヒクル) で再構成される凍結乾燥粉末及び皮下注射用錠剤を含む、滅菌乾燥可溶性産物として開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌懸濁液として開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、使用前に賦形剤 (例えば、ビヒクル) で再構成される滅菌乾燥不溶性産物として開示される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌乳剤として開示される。

【0533】

医薬組成物は、移植デポ剤として投与するために、又はデポ様の効果を生むために、懸濁液、固体、半固体、又はチキソトロピック液体として製剤化され得る。

【0534】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される医薬組成物は、体液に不溶性であるが、医薬組成物中の活性成分が拡散することを可能にする外側ポリマー膜によって囲まれた固体内部マトリクス中に分散される。式 (I) ~ (VII) の化合物の脂肪酸塩は、こうした剤形によく適合し得る。好適な内部マトリクスには、ポリメチルメタクリレート、ポ

リブチルメタクリレート、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、親水性ポリマー、例えば、アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、並びに架橋部分加水分解ポリビニルアセテートが含まれる。好適な外側ポリマー膜には、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／エチルアクリレートコポリマー、エチレン／酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、塩化ビニルとの酢酸ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エピクロルヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、並びにエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーが含まれる。

10

【0535】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、緩徐／持続的な吸収又はデポ様効果を提供するために、注射用の粘性水溶液／懸濁液の形態である。ここで、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに上記の組み合わせを含むが、それらに限定されない、増粘又は粘度構築剤などの粘度を造形する医薬賦形剤が使用され得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒアルロン酸及びその塩、又はそれらの組み合わせを含む。こうした粘性水溶液／懸濁液剤形は、皮下注射又は筋肉内投与に特に好適であり得、活性成分は、注射部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され、デポ様放出効果を生成し得る。更に、前述のいずれかの架橋されたバージョンを利用してもよい。活性成分の放出速度は、本明細書に記載の増粘剤又は粘度構築剤のいずれかの架橋の程度を通して、又は前述のいずれかが用いられる架橋剤の使用、量、又はタイプを通して架橋される速度を制御することによって制御することができる。例えば、緩徐／持続的な吸収又はデポ様の効果は、注射部位での架橋ヒアルロン酸の使用又は形成によって達成することができる。いくつかの実施形態では、粘性水溶液／懸濁液剤形の投与は、例えば、皮下注射又は筋肉内注射を介して、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、又はその間の任意の範囲、又はそれ以上の放出期間を提供する。

20

30

【0536】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式（I）～（VII）の化合物の脂肪酸塩などの、水溶性が乏しい式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩（例えば、22℃で5mg/mL未満、4mg/mL未満、3mg/mL未満、2mg/mL未満、1mg/mL未満、0.5mg/mL未満、0.1mg/mL未満の水溶性）で、製剤化される。脂肪酸塩形態の例としては、式（I）～（VII）の化合物を、アジピン（ヘキササン二）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデカン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、又はカプロン酸と接触させることによって形成されるものが挙げられるが、これらに限定されない。こうした医薬組成物は、皮下注射又は筋肉内投与に特に好適であり得、活性成分は、ゆっくりと溶解し、注射部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され、デポ様放出効果を生成し得る。これらの徐放性塩は、例えば、粘性水溶液／懸濁液製剤中で、増粘剤又は粘度構築剤で任意に製剤化されてもよい。いくつかの実施形態では、例えば、皮下注射又は筋肉内注射を介した、水溶性が乏しい式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩で製剤化された医薬組成物の投与は、約1時間、約2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、又はその間の任意の範囲、又はそれ以

40

50

上の放出期間を提供する。

【0537】

C. 局所投与

本明細書に開示される医薬組成物は、皮膚、開口部、又は粘膜に局所的に投与され得る。効果は局所的又は全身的であり得る。本明細書に記載されるように、局所投与には、結膜、角膜内、眼内、眼、耳、経皮、鼻（例えば、鼻腔内）、膣、尿道、呼吸器、及び直腸投与が含まれるが、これらに限定されない。

【0538】

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

10

【0539】

本明細書に開示される局所製剤での使用に好適な薬学的に許容可能な賦形剤には、水性溶媒、水混和性溶媒、非水性溶媒、微生物の増殖に対する抗菌剤又は防腐剤、安定剤、溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤及び分散剤、湿潤剤又は乳

20

【0540】

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

【0541】

粉末及びスプレーは、活性成分に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。例えば、鼻（内）投与に使用されるものなどの噴霧は、例えば、フルオロハイドロカーボン、クロロフルオロハイドロカーボンなどの通例の噴射剤、並びにボタン及びプロパンなどの揮発性非置換炭化水素を追加的に含有することができる。

30

【0542】

医薬組成物は、持続放出及び／又は持続的快適さを提供するための成分を追加的に含んでもよい。かかる成分には、高分子量の、アニオン性粘液模倣ポリマー、ゲル化多糖類、及び微細に分離された薬物担体基体が含まれる。これらの成分は、米国特許第4,911,920号、同第5,403,841号、同第5,212,162号、及び同第4,861,760号に更に詳細に議論されており、これらの特許の全内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0543】

経皮送達装置（例えば、パッチ）を使用してもよい。そのような剤形は、身体への活性成分の制御送達を提供するという追加的な利点を有する。すなわち、本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）は、定常状態濃度で経皮パッチを介して投与することができ、それによって、活性成分は経時的に徐々に投与され、活性成分に関連する薬物スパイク及び有害事象／毒性を回避することができる。

【0544】

本明細書の経皮パッチ剤形は、治療される疾患／状態、使用される活性成分、経皮送達

50

装置の透過及びサイズ、放出期間などに応じて、様々な量の活性成分で製剤化されてもよい。例えば、式 (I) ~ (VII) の化合物で製剤化される場合、単位用量調製物は、例えば、5 mg から、10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, to 200 mg, 175 mg, 150 mg, 125 mg, 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg の式 (I) ~ (VII) の化合物 (活性型基準)、又はそうでなければ、特定の用途及び化合物の効力に従って、健全な医学的判断を使用して適切であるとみなされるように、変化又は調整され得る。

【0545】

開示された化合物を含んで製剤化された経皮パッチは、毒性を減少させながら長期的な治療利益を実現するマイクロドージング又は幻覚を生じさせない (本明細書において精神活性を生じさせないとも呼称される) 投与に適切であり得る。いくつかの実施形態では、式 (I) ~ (VII) の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、例えば、8、24、48、72、84、96、又は168時間などの長期間にかけて、幻覚を生じさせない濃度 (それでも潜在的にセロトニン作動性濃度である) で、経皮パッチを介して投与される。

【0546】

活性成分、及びいずれかの任意選択の薬学的に許容可能な賦形剤に加えて、経皮パッチは、当業者に既知であるように、感圧接着層、裏打ち、及び剥離ライナーのうちの1つ以上を含んでもよい。

【0547】

経皮パッチの剤形は、本明細書の化合物を適切な媒体に溶解する、又は分散することによって作製することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、感圧接着層を形成するポリマーマトリクスに直接溶解／分散されてもよい。こうした経皮パッチは、薬物接着 (DIA) パッチと呼ばれる。好ましいDIAパッチ形態は、活性成分が感圧接着ポリマーマトリクス全体にわたって均一に分布される形態である。いくつかの実施形態では、活性成分は、感圧接着層とは別の活性成分及びポリマー基質を含む層中に提供されてもよい。いずれの場合でも、本開示の化合物は、例えば担体物質、浸透剤／吸収促進剤、保湿剤／結晶化阻害剤などの好適な賦形剤とともに任意に製剤化されて、皮膚全体の流動を増加させてもよい。

【0548】

担体剤の例としては、オレイン酸、ウンデカン酸、吉草酸、ヘプタン酸、ペラルゴン酸、カプリン酸、ラウリン酸、及びエイコサペンタエン酸などのC₈~C₂₂脂肪酸；オクタノール、ノナノール、オレイルアルコール、デシルアルコール、及びラウリルアルコールなどのC₈~C₂₂脂肪アルコール；オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、及びラウリン酸メチルなどのC₈~C₂₂脂肪酸の低級アルキルエステル；アジピン酸ジイソプロピルなどのC₆~C₂₂二酸のジ (低) アルキルエステル；モノラウリン酸グリセリルなどのC₈~C₂₂脂肪酸のモノグリセリド；テトラヒドロフリルアルコールポリエチレングリコールエーテル；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール；2- (2-エトキシエトキシ) エタノール；ジエチレングリコールモノメチルエーテル；ポリエチレンオキシドのアルキルアリアルエーテル；ポリエチレンオキシドモノメチルエーテル；ポリエチレンオキシドジメチルエーテル；グリセロール；酢酸エチル；アセト酢酸エステル；N-アルキルピロリドン；α-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、γ-シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、又は2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンなどの誘導体；並びにリモネン、リナロール、ミルセン、α-ピネンなどのピネン、カリオフィレン、シトラル、ユーコリプトールなどのテルペン／テルペノイド；その混合物を含む、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0549】

透過剤／吸収促進剤の例として、ドデシルメチルスルホキシド、オクチルメチルスルホ

10

20

30

40

50

キシド、ノニルメチルスルホキシド、デシルメチルスルホキシド、ウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシウンデシルメチルスルホキシド、2-ヒドロキシドデシルメチルスルホキシドなどのスルホキシド；ポロキサマー、CARBOPOL、及びPEMULENの1つ以上を有する水相、パルミチン酸イソプロピル及びPPG-2ミリスチルエーテルプロピオン酸塩の1つ以上から形成された油層、及びレシチンから形成される界面活性剤-レシチンオルガノゲル（PLO）；脂肪酸、エステル、及びオレイル酸及びオレイルアルコールなどのアルコール；レブリン酸などのケト酸；グリコール及びグリコールエーテル、例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル；その混合物を含む、が挙げられるが、これらに限定されない。

【0550】

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

【0551】

感圧接着層は、アクリル（アルキルアクリルを含むポリアクリレート）、ポリビニルアセテート、天然ゴム及び合成ゴム（例えば、ポリイソブチレン）、エチレンビニルアセレートコポリマー、ポリシロキサン、ポリウレタン、可塑化ポリエーテルブロックアミドコポリマー、可塑化スチレンブタジエンゴムブロックコポリマー、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されないポリマーから形成されてもよい。本開示の経皮パッチに使用される感圧接着層は、アクリルポリマー感圧接着剤、好ましくはアクリルコポリマー感圧接着剤から形成され得る。アクリルコポリマー感圧接着剤は、1つ以上のアルキル（メタ）アクリレート（例えば、2-エチルヘキシルアクリレート）；アリール（メタ）アクリレート；アリールアルキル（メタ）アクリレート；並びに（メタ）アクリレートと、官能基、例えば、ヒドロキシアルキル（メタ）アクリレート（例えば、ヒドロキシエチルアクリレート、2-ヒドロキシプロピルアクリレート、3-ヒドロキシプロピルアクリレート、4-ヒドロキシブチルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート、2-ヒドロキシプロピルメタクリレート、3-ヒドロキシプロピルメタクリレート、及び4-ヒドロキシブチルメタクリレート）、カルボン酸含有（メタ）アクリレート（例えば、アクリル酸）、及びアルコキシ（メタ）アクリレート（例えば、メトキシエチルアクリレートとの共重合によって得られてもよく、任意に、1つ以上の共重合性モノマー（例えば、ビニルピロリドン、酢酸ビニルなど）との共重合によって得られてもよい。アクリル感圧接着剤の具体例には、DURO-TAK 87-900A、DURO-TAK 87-9301, DURO-TAK 87-4098, DURO-TAK 87-2074, DURO-TAK 87-235A, DURO-TAK 87-2510, DURO-TAK 87-2287, DURO-TAK 87-4287, DURO-TAK 87-2516, DURO-TAK 387-2052、及びDURO-TAK 87-2677などのDURO-TAK製品（Henkel）が含まれるが、これらに限定されない。

【0552】

本開示の経皮パッチに使用される裏打ちは、フィルム、不織布、和紙、綿織物、編物、織物、及び不織布及びフィルムの積層複合体などの可撓性の裏打ちを含んでもよい。こうした裏打ちは、皮膚と密接に接触することができ、皮膚の動きに追従することができる軟質材料と、パッチの長期使用後に皮膚の発疹及び他の不快感を抑制することができる材料とで構成されることが好ましい。裏打ち材料の例には、これらに限定されないが、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレート、ポリエチレンナフタレート、ポリスチレン、ナイロン、綿、酢酸レーヨン、レーヨン、レーヨン／ポリエチレンテレフタレート複合体と、ポリアクリロニトリル、ポリビニルアルコール、アクリルポリウレタン、エステルポリウレタン、エーテルポリウレタン、スチレン-イソブレン-スチレンコポリマー、スチレン-ブタジエン-スチレンコポリマー、スチレン-エチレン-プロピレン-スチレンコポリマー、スチレンブタジエンゴム、エチレンビニルアセレートコポリマー、又はセロハンなどが挙げられる。好ましい裏打ちは、活性成分を吸着又は放出しない。活性成分の吸着及び放出を抑制するために、活性成分の経

10

20

30

40

50

皮吸収性を改善し、皮膚の発疹及び他の不快感を抑制するために、裏打ちは、上記の材料から成り、水蒸気透過性を有する1つ以上の層を含むことが好ましい。裏打ちの特定の例としては、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9702、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9716、3M COTRANポリエチレン膜フィルム9720、3M COTRANエチレンビニルアセテート膜フィルム9728などの3M COTRAN製品が挙げられ得るが、これらに限定されない。

【0553】

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

【0554】

1つ以上の刺激剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポロキサマー、ソルビタンモノエステル、モノオレイン酸グリセリル、スパイスなど）で製剤化された乱用抑止層などの他の層も用いられ得る。

【0555】

経皮パッチ剤形を使用する本明細書に開示される方法は、例えば、2～96時間、又は4～72時間、又は8～24時間、又は10～18時間、又は12～14時間などの最大168時間の好ましくは長期間にわたる、少量の活性成分の全身送達を提供する。特に、式(I)～(VII)の化合物は、有害又は望ましくない副作用を回避できるように、少量、安定、及び一貫した用量で送達することができる。いくつかの実施形態では、式(I)～(VII)の化合物は、幻覚を生じさせない（それでも潜在的にセロトニン作動性である）濃度で、経皮的に投与される。

【0556】

例示的な薬剤入り粘着(DIA)パッチ製剤は、各々、DIAパッチ製剤の総重量に基づいて、5～30重量%の式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ、30～70重量%の感圧接着剤（例えば、DURO-TAK 387-2052、DURO-TAK 87-2677、及びDURO-TAK 87-4098）、1～10重量%の透過剤／吸収促進剤（例えば、オレイルオレイン酸、オレイルアルコール、レブリン酸、ジエチレングリコールモノエチルエーテルなど）、及び5～35重量%の結晶化阻害剤（例えば、ポリビニルピロリドン-c-o-ビニルアセテート、HPMC、ポリメタクリル酸など）、を含み得るが、本明細書の教示に照らして多くの変更も可能であることを理解されたい。

【0557】

したがって、中枢神経系(CNS)障害、心理的障害、又は自律神経系(ANS)などのセロトニン5-HT₂受容体に関連する疾患又は障害を治療する方法が本明細書に提供されており、方法は、本開示の化合物（例えば、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩）を経皮パッチを介して投与することを含む。ここで、本開示の化合物は、経皮パッチのマトリクスから（例えば、感圧接着層から）、対象の皮膚を横切って、対象の血流中に拡散することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、CNS疾患又は他の障害の治療のために投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、大うつ病、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、又は気分変調症を含むが、これらに限定されない、うつ病を治療するために投与され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、不安障害、強迫性障害、嗜み（麻薬依存症、タバコ依存症、オピオイド依存症）、アルコール依存症、うつ病、及び不安（慢性的又は生命を脅かす疾患若しくは末期疾患の診断

10

20

30

40

50

に関連する)、強迫行動、又は関連する症状を含む心理的障害を治療するために投与され得る。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、心的外傷後ストレス障害(P T S D)、大うつ病性障害(M D D)、治療抵抗性うつ病(T R D)、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害(N S S I D)、双極性障害及び関連障害(双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害を含む)、気分循環性障害、強迫性障害(O C D)、全般性不安障害(G A D)、社会不安障害、物質使用障害(アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む)、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害(A D H D)、疼痛及び神経障害性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満を含む、中枢神経系(C N S)障害からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、自律神経系(A N S)の状態を含み得る。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、肺障害(例えば、喘息及び慢性閉塞性肺障害(C O P D))を含み得る。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、心血管障害(例えば、アテローム性動脈硬化症)を含み得る。

10

【0558】

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

【0559】

20

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

【0560】

本明細書に開示される他の自動注射装置は、開示された組成物の送達を改善するために、皮膚透過性の増加を提供するように構成されている。皮膚への、皮膚を横切る、又は筋肉内への組成物の移動を改善するために浸透性を増加させるために使用される構造の非限定的な例には、1つ以上のマイクロニードルの使用が含まれ、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される組成物でコーティングされ得る。代替的に、中空マイクロニードルを使用して、皮膚の外層の下に、開示された組成物を送達するための流体チャネルを提供し得る。本明細書に開示される他の装置としては、イオン導入、ソノフォリシス、逆イオン導入、又はそれらの組み合わせによる経皮送達、及び薬剤送達を容易にするための皮膚透過性を増加させるための当該技術分野で既知の他の技術が挙げられる。

30

【0561】

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

40

【0562】

本明細書に開示される医薬組成物は、軟膏、クリーム、及びゲルの形態で開示され得る。好適な軟膏賦形剤には、例えば、ラード、ベンゾ化ラード、オリーブ油、綿実油、及び他の油、白色ワセリンを含む油性又は炭化水素溶媒；乳化性又は吸収性溶媒、例えば、親水性ワセリン、ヒドロキシステアリン硫酸、及び無水ラノリン；水除去性溶媒、例えば、親水性軟膏；様々な分子量のポリエチレングリコールを含む水溶性軟膏溶媒；セチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリン、ステアリン酸を含む、乳剤溶媒、油中水型(W/O)乳剤又は水中油型(O/W)乳剤のいずれか(Remington: The Science and Practice of Pharmacy、上記を参照

50

されたい)が含まれる。これらの溶媒は軟化剤であるが、一般的に抗酸化物質及び防腐剤の添加を必要とする。

【0563】

好適なクリーム基剤は、水中油型又は油中水型であり得る。クリーム溶媒は、水洗浄可能であり、油相、乳化剤、及び水相を含有する。油相は、一般に、ワセリン及びセチル又はステアリルアルコールなどの脂肪酸アルコールからなる「内部」相とも呼ばれる。水相は通常、必ずしもではないが、油相を超える体積であり、概して湿潤剤を含有する。クリーム製剤中の乳化剤は、非イオン性、アニオン性、カチオン性、又は両性界面活性剤であってもよい。

【0564】

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

【0565】

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

【0566】

直腸、尿道、及び膣の座薬は、体開口部に挿入するための固体であり、これは、通常温度では固体であるが、体温で融解又は軟化し、開口部内に活性成分を放出する。直腸及び膣の座薬に利用される薬学的に許容可能な担体には、本明細書に開示される医薬組成物を製剤化した場合に、体温付近の融点を生じる硬化剤などの基剤又は溶媒が含まれ、本明細書に記載の抗酸化剤には、重亜硫酸塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムが含まれる。好適な溶媒には、ココアバター (テオブロマ油)、グリセリンゼラチン、カーボワックス (ポリオキシエチレングリコール)、鯨ろう、パラフィン、白色及び黄色ワックス、並びに脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリドの適切な混合物、ヒドロゲル、例えば、ポリビニルアルコール、ヒドロキシエチルメタクリレート、ポリアクリル酸；グリセリンゼラチンが含まれるが、これらに限定されない様々な溶媒の組み合わせが使用され得る。直腸及び膣の座薬は、圧縮方法又は成形によって調製され得る。例えば、脂肪酸グリセリド若しくはココアバター、又は他の薬学的に許容可能な賦形剤の混合物などの低融解ワックスを最初に溶解し、活性成分を攪拌することによって、その中に均一に分散させる。次いで、溶融された均質な混合物を、好都合な大きさの型に注いで、冷却し、それによって固化する。直腸及び膣の座薬の一般的な重量は、約2～約3gである。

【0567】

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

【0568】

本明細書に開示される医薬組成物は、鼻腔内投与され得る。「鼻」、「鼻腔内」、及びこれに類する用語は、投与経路、又は投与経路に適合された剤形を指し、医薬剤形は、鼻 (例えば、鼻腔) に、又は鼻を通して摂取される。同様に、「経鼻送達装置」又は「鼻腔

10

20

30

40

50

内送達装置」は、活性成分を鼻腔に投与する装置を意味することが意図される。いくつかの実施形態では、鼻腔内剤形は、水溶液又は非水溶液、懸濁液、リポソーム分散液、乳剤、マイクロエマルジョン、又はゾル-ゲルの形態であってもよい。鼻腔内投与の非限定的な例としては、鼻腔スプレー若しくは滴下（直接滴下）の形態の溶液又は懸濁液の導入、又はゲル、乳剤、若しくは軟膏の鼻腔内適用が挙げられる。錠剤又はカプセルなどの経口剤形と比べて、鼻腔内送達は、迅速な吸収、治療作用のより迅速な開始、及び初回通過代謝の回避を提供する。吸収される活性成分の量は、多くの要因に依存する。これらの因子には、薬物濃度、薬物送達ビヒクル、粘膜接触時間、粘膜組織の静脈排出、薬物が吸収部位のpHでイオン化される程度、薬物分子のサイズ、及びその相対脂質溶解度が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0569】

経鼻投与のための本開示の医薬組成物には、本開示の化合物、並びに任意に、経鼻投与後の活性成分の経鼻吸収を促進する透過剤／吸収促進剤及び経鼻投与後の薬剤の脳浸透を改善する薬剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、流動促進剤、崩壊剤、減感剤、乳化剤、生体接着剤、可溶化剤、懸濁剤及び分散剤、増粘剤又は粘度構築剤、等張剤、pH調整剤、緩衝剤、担体、香味剤、甘味剤、及びそれらの混合物を含む薬学的に許容可能な賦形剤、を含む。いくつかの実施形態では、活性成分は、粒子形態で医薬組成物中に存在する。いくつかの実施形態では、活性成分の粒子サイズは、約60ミクロン以下であり、これは、粒子と他の成分との任意のブレンドの均一性を確実にするか、又は液体ビヒクル中に適切な分散を提供するのに役立ち得る。

20

【0570】

正常な粘膜表面（鼻粘膜など）にわたる活性成分の輸送は、任意に透過剤／吸収促進剤と組み合わせることによって強化され得る。これらの透過剤／吸収促進剤の例としては、カチオン性ポリマー、表面活性剤、キレート剤、粘液溶解剤、シクロデキストリン、高分子ヒドロゲル、それらの組み合わせ、及び当業者に既知の任意の他の類似の吸収促進剤が挙げられるが、これらに限定されない。透過剤／吸収促進剤の代表的な例には、これらに限定されないが、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルコリンなどのリン脂質、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルセリン、リゾホスファチジン酸などのリゾホスファチジル誘導体、グリセロール、プロピレングリコールなどのポリオール、脂肪酸エステルなどが挙げられるが、これらに限定されるものではない、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジルセリン、又はリゾホスファチジン酸などのリゾホスファチジル誘導体、グリセロール又はプロピレングリコールなどのポリオール、グリセリド、アミノ酸、及びそれらのエステルなどの脂肪酸エステル、シクロデキストリン、又は本明細書に規定される他のものが挙げられる。ゲル化賦形剤又は粘度増加賦形剤も使用することができる。

30

【0571】

正常な粘膜表面にわたる活性成分の輸送はまた、製剤が粘膜表面に接着する時間を増加させることによって強化され得る。生体接着剤、例えば、ヒドロゲルを形成する薬剤は、粘膜接着及び制御された薬剤放出特性を示し、本明細書に記載される鼻腔内組成物に含まれ得る。鼻粘膜に結合することができる代表的な生体接着剤としては、これらに限定されないが、ポリカルボフィル、ポリリジン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ペクチン、カルボポール934P、ポリエチレンオキシド600K、プルロニック（登録商標）F127及び／又はプルロニックF-68などの1つ以上のポロキサマー、ポリイソブチレン（PIB）、ポリイソブレン（PIB）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ポリビニルアルコール（PVA）、キサンタンゴム、グアーゴム、並びにローカストビーンゴムが挙げられる。他の経鼻送達組成物はキトサン系であり、粘膜表面上の活性成分の滞留時間を増加させるのに好適であり、その結果、その生物学的利用能が増加する。粘液膜のシステインが豊富なサブドメインと共有結合を形成するチオール化された高分子ビヒク

40

50

ルはまた、活性成分と膜との間の接触時間を延長する粘液付着を提供することができる。

【0572】

鼻腔内組成物はまた、1つ以上の防腐剤を含み得る。代表的な防腐剤としては、塩化ラウラルコニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゾドデシニウム、塩化セチルピリジウム、セトリミド、臭化ドミフェンなどの四級アンモニウム塩；ベンジルアルコール、クロロブタノール、 α -クレゾール、フェニルエチルアルコールなどのアルコール；安息香酸、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム、パラベンなどの有機酸若しくはその塩；又はEDTAなどの複雑な形成剤が挙げられる。

【0573】

鼻腔内剤形はまた、カルボン酸残基、カルボキシメチル基、スルホプロピル基、及びメチルスルホン酸基などの好適な陰イオン基を担持するイオン交換樹脂、例えば、マイクロスフェアを含み得る。イオン交換樹脂、例えば陽イオン交換樹脂も使用することができる。例えば、医薬組成物は、部分的に脱アセチル化されたキチンであるキトサン、又はポリ-N-アセチル-D-グルコサミン、又はその薬学的に許容可能な塩、例えば、塩酸塩、乳酸塩、グルタミン酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、アジピン酸塩、若しくはコハク酸塩などとともに製剤化されてもよい。使用され得る非イオン交換樹脂（例えば、マイクロスフェア）の例としては、デンプン、ゼラチン、コラーゲン、及びアルブミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0574】

医薬組成物はまた、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、乳酸、グルタミン酸、マレイン酸、酢酸、ギ酸、プロピオン酸、リンゴ酸、マロン酸、アジピン酸、及びコハク酸を含むが、これらに限定されない、適切なpH調整剤を含み得る。

【0575】

希釈剤などの他の成分は、セルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、リン酸ニカルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、及び粉末糖などである。

【0576】

組成物の張性を調整するための等張剤が添加されてもよく、これには塩化ナトリウム、グルコース、デキストロース、マンニトール、ソルビトール、ラクトースなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0577】

これらに限定されないが、リン酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、及びクエン酸緩衝剤を含む酸性、中性、又は塩基性緩衝剤も、pHを制御するために、鼻腔内組成物に添加することができる。

【0578】

粘膜を通した活性成分の輸送を増加させる透過剤／吸収促進剤、及び粘膜に沿った活性剤の接触時間を延長する生体接着剤を使用することに加えて、活性成分の投与は、制御放出製剤を使用することによって制御され得る。活性成分を含み、それらを制御された様式で送達することができる、当業者に既知の多数の粒子状薬剤送達ビヒクルがある。例としては、粒子状の高分子薬剤送達ビヒクル、例えば生分解性ポリマー、及び非ポリマー成分で形成された粒子が挙げられる。これらの粒子状の薬剤送達ビヒクルは、粉末、微粒子、ナノ粒子、マイクロカプセル、リポソームなどの形態であり得る。典型的には、活性成分が、追加された成分を含まない粒子状形態である場合、その放出速度は、活性成分自体の放出に依存する。典型的には、吸収速度は、粒子が直径20ミクロン未満である微粒子形態で薬剤を提示することによって増強される。対照的に、活性成分が活性剤とポリマーのブレンドとして粒子状形態である場合、活性剤の放出は、ポリマーの除去によって、典型的にはポリマーマトリクスからの溶解、生分解、又は拡散によって、少なくとも部分的に制御される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、緩徐／持続的な放出又は吸収を提供する鼻腔内投与のための粘性水溶液／懸濁液の形態である。ここで、ポリビニルアルコ

10

20

30

40

50

ール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩（上記のもののうちのいずれかの架橋バリエーションを含む）、並びに上記の組み合わせを含むが、それらに限定されない、粘度を造形する薬学的に許容可能な賦形剤が使用され得る。いくつかの実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒアルロン酸及びその塩、又はそれらの組み合わせを含む。こうした粘性水溶液／懸濁液剤形は、活性成分が投与部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され得るという点で、活性成分が比較的短時間作用性である、及び／又はより長時間作用性の製剤が望ましい、鼻腔内剤形に特に好適であり得る。

10

【0579】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、式（I）～（VII）の化合物の脂肪酸塩などの、水溶性が乏しい式（I）～（VII）の化合物の薬学的に許容可能な塩（例えば、22℃で5mg/mL未満、4mg/mL未満、3mg/mL未満、2mg/mL未満、1mg/mL未満、0.5mg/mL未満、0.1mg/mL未満の水溶性）で、製剤化される。脂肪酸塩形態の例としては、式（I）の化合物を、アジピン（ヘキサン二）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデカン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、又はカプロン酸と接触させることによって形成されるものが挙げられるが、これらに限定されない。こうした医薬組成物は、活性成分が投与部位からゆっくりと放出され、持続的な期間にわたって吸収され得るという点で、活性成分が比較的短時間作用性である、及び／又はより長時間作用性の製剤が望ましい、鼻腔内剤形に特に好適であり得る。

20

【0580】

本明細書で企図される他の鼻腔内剤形及び方法は、van Woensel M, et al. Formulations for Intranasal Delivery of Pharmacological Agents to Combat Brain Disease: A New Opportunity to Tackle GBM? Cancers (Basel). 2013 Aug 14; 5(3):1020-48にて開示され、当該文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0581】

鼻腔内送達装置は当該技術分野で既知である。したがって、鼻粘膜への薬剤の送達に適した任意の装置が使用され得る。液体剤形の投与に有用な装置の非限定的な例としては、ベイパー装置（例えば、蒸気吸入器）、ドロップ装置（例えば、カテーテル、単回投与ドロップ、複数回投与式ドロップ、及び単位用量ピペット）、機械式スプレーポンプ装置（例えば、ボトルの圧迫、複数回用量定量噴霧ポンプ、及び単回／複数回投与噴霧ポンプ）、双方向スプレーポンプ（例えば、呼吸作動型経鼻送達装置）、ガス駆動噴霧システム／噴霧器（例えば、単回投与若しくは複数回投与HFA又は窒素噴射剤駆動型定量吸入器、従来及び周速度吸入器を含む）、及び電動式ネブライザ／噴霧器（例えば、パルス膜ネブライザ、振動機械式ネブライザ、及び手持ち式機械式ネブライザ）、が挙げられる。粉末組成物（例えば、凍結乾燥又は別様に乾燥されてプールされた組成物）の投与に有用な装置の非限定的な例としては、以下に限定されないが、機械式粉末噴霧器（例えば、手動式カプセルベースの粉末噴霧装置及び手動式粉末噴霧装置、手動式ゲル送達装置）、呼吸作動型吸入器（例えば、単回用量又は複数回用量の鼻吸入器及びカプセルベースの単回用量又は複数回用量の鼻吸入器）、及び吸入器（例えば、呼吸作動型経鼻送達装置）、が挙げられる。

40

【0582】

鼻腔内送達のための計量された噴霧の使用は、噴霧として投与され得る適切な媒体中の溶液又は分散液中に活性成分を含めることによって達成され得る。このタイプの代表的

50

な装置は、以下の特許、特許出願、及び刊行物：WO 2003/026559、WO 2002011800、WO 200051672、WO 2002068029、WO 2002068030、WO 2002068031、WO 2002068032、WO 2003000310、WO 2003020350、WO 2003082393、WO 2003084591、WO 2003090812、WO 2000/41755、及び医薬文献（例えば、Bell, A. Intranasal Delivery Devices, in Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications, Tyle P. (ed), Dekker, New York, 1988を参照されたい）、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 1975）に開示されており、その全ては参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0583】

医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かいミストを生成するアトマイザなどのアトマイザ、又はネブライザを使用して、単独で、又は限定されないが、フルオロハイドロカーボン、クロロフルオロハイドロカーボン、及び揮発性の非置換ハイドロカーボン、例えば、ブタン、プロパン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、又は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンなどを含む、好適な噴霧剤と組み合わせて送達するためのエアロゾル又は溶液の形態で開示され得る。医薬組成物は、単独で、又はラクトース若しくはリン脂質などの不活性担体と組み合わせた、吸入用の乾燥粉末；及び点鼻剤として開示され得る。鼻腔内使用の場合、粉末は、キトサン又はシクロデキストリンを含む生体接着剤を含み得る。

20

【0584】

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

【0585】

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

30

【0586】

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

40

【0587】

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

【0588】

D. 放出調節

本明細書に開示される医薬組成物は、放出調節剤形として製剤化され得る。本明細書で

50

使用される場合、用語「放出調節」は、同じ経路で投与した場合の活性成分の放出速度又は放出場所が即時剤形とは異なる剤形を指す。そのような放出調節剤形は、化合物のうちのいずれかの血漿濃度中に、鎮痛及び精神異常毒性スパイクなしで、剤形からの治療有効濃度の本開示の化合物のうちのいずれかの定常放出を提供し得る。放出調節剤形の医薬組成物は、マトリクス制御放出装置、浸透圧制御放出装置、多粒子制御放出装置、イオン交換樹脂、腸溶性コーティング、多層コーティング、ミクロスフェア、リポソーム、及びこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、当業者に既知の様々な放出調節装置及び方法を使用して調製することができる。活性成分の放出速度は、活性成分の粒子サイズ及び多形性を変化させることによって修飾され得る。

【0589】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の化合物のうちのいずれかの量、及び12～24時間、例えば、24時間の期間にわたって、0.05～2 mg/kg/時間の放出速度を提供するマトリクスを含む。

【0590】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、約10～500 ng/ml、又は約10～300 ng/ml、又は約10～100 ng/ml、又は約10～20 ng/ml、又は約20～500 ng/ml、又は約30～400 ng/ml、又は約40～300 ng/ml、又は約50～100 ng/mlの範囲の血漿中の、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物）のうちのいずれかの複合濃度を達成し、放出期間の間、この濃度を維持する。

【0591】

いくつかの実施形態では、錠剤組成物は、持続放出、例えば、最大持続放出に適合された放出調節錠剤である。いくつかの実施形態では、本開示の製剤において、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物）のうちのいずれかの放出持続期間は、4時間を超える、6時間を超える8時間を超える10時間を超える12時間を超える16時間を超える20時間を超える24時間を超える28時間を超える32時間を超える36時間を超える、48時間を超える。

【0592】

1. マトリクス制御放出装置

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

【0593】

いくつかの実施形態では、放出調節剤形の本明細書に開示される医薬組成物は、合成ポリマー、天然ポリマー及び誘導体、例えば、多糖類及びタンパク質を含む、水膨潤性、浸食性、又は可溶性ポリマーである、溶出性マトリクス装置を使用して製剤化される。

【0594】

溶出性マトリクスの形成に有用な材料には、キチン、キトサン、デキストラン、及びプルラン；寒天ゴム、アラビアゴム、カラヤゴム、ローカストビーンゴム、トラガカントゴム、カラギーナン、ガッティゴム、グアーゴム、キサンタンゴム、及びスクレログルカン；デンプン、例えば、デキストリン及びマルトデキストリン；親水性コロイド、例えば、ペクチン；リン脂質、例えば、レシチン；アルギネート；プロピレングリコールアルギネート；ゼラチン；コラーゲン；及びセルロース系、例えば、エチルセルロース（EC）、メチルエチルセルロース（MEC）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、CMEC、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、セルロースアセテート（CA）、セルロースプロピオネート（CP）、セルロースブチレート（CB）、セルロースアセテートブチレート（CAB）、CAP、CAT、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、HPMCP、HPMCAS、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートトリメリテート（HPMCAT）、及びエチルヒドロキ

10

20

30

40

50

シエチルセルロース（E H E C）；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ポリ酢酸ビニル；グリセロール脂肪酸エステル；ポリアクリルアミド；ポリアクリル酸；エタクリル酸又はメタクリル酸のコポリマー（E U D R A G I T（登録商標）、R o h m A m e r i c a, I n c.、P i s c a t a w a y, N. J.）；ポリ（２－ヒドロキシエチル－メタクリレート）；ポリラクチド；Ｌ－グルタミン酸及びエチル－Ｌ－グルタミン酸のコポリマー；分解性乳酸－グリコール酸コポリマー；ポリ－D－（－）－３－ヒドロキシ酪酸；並びに、他のアクリル酸誘導体、例えば、ブチルメタクリレート、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、エチルアクリレート、（２－ジメチルアミノエチル）メタクリレート、及び（トリメチルアミノエチル）メタクリレートクロリドのホモポリマー並びにコポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

10

【 0 5 9 5 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、非溶出性マトリクス装置で製剤化される。活性成分は、不活性マトリクス中に溶解又は分散され、投与されたら、主に不活性マトリクスを通じた拡散によって放出される。非溶出性マトリクス装置としての使用に好適な材料には、不溶性プラスチック、例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、アクリル酸メチル－メタクリル酸メチルコポリマー、エチレン－酢酸ビニルコポリマー、エチレン／プロピレンコポリマー、エチレン／アクリル酸エチルコポリマー、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロルヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、エチレン／ビニルオキシエタノールコポリマー、ポリ塩化ビニル、可塑性ナイロン、可塑性ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー；並びに親水性ポリマー、例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、クロスポビドン、架橋部分加水分解ポリ酢酸ビニル、脂肪族化合物、例えば、カルナバワックス、微結晶性ワックス、トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。

20

【 0 5 9 6 】

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

30

【 0 5 9 7 】

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

【 0 5 9 8 】

２．浸透圧制御放出装置

放出調節剤形の本明細書に開示される医薬組成物は、１チャンバーシステム、２チャンバーシステム、非対称膜技術（A M T）（例えば、制御された相分離によって生成される、不溶性の非対称微多孔膜でコーティングされた、単層錠剤、カプレット、又は顆粒を対象とする技術）、押出成形コアシステム（E C S）、基本的な浸透圧ポンプ（E O P）、及び制御多孔性浸透圧ポンプ（C P O P）を含む、浸透圧制御放出装置を使用して製造され得る。浸透圧制御放出装置は、例えば、錠剤、カプレット、又は顆粒の形態であってもよい。一般に、そのような装置は少なくとも２つの成分：（a）活性成分を含むコア、及び（b）コアを封入する少なくとも１つの送達ポートを有する半透膜を有する。単層又は多層放出システムを利用してもよい。半透膜は、送達ポートを通じた押出による薬剤放出を引き起こすように、使用時の水性環境からコアへの水の流入を制御する。理論によって拘束されることを望むものではないが、これらのシステムは、活性成分の制御された送達のために水浸透圧を使用するため、送達速度は胃腸の状態とは無関係であると予想される。

40

50

【0599】

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

10

【0600】

他の種類の浸透圧剤はオスモゲンであり、水を吸収して周囲のコーティングのバリアを横切る浸透圧勾配に影響を与えることができる。好適なオスモゲンには、無機塩、例えば、硫酸マグネシウム、塩化マグネシウム、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化リチウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、硫酸リチウム、塩化カリウム、及び硫酸ナトリウム；糖、例えば、ブドウ糖、フルクトース、グルコース、イノシトール、ラクトース、マルトース、マンニトール、ラフィノース、ソルビトール、スクロース、トレハロース、及びキシリトール、有機酸、例えば、アスコルビン酸、安息香酸、フマル酸、クエン酸、マレイン酸、セバシン酸、ソルビン酸、アジピン酸、エデト酸、グルタミン酸、p-トルエンスルホン酸、コハク酸、及び酒石酸；尿素；並びに、それらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0601】

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

30

【0602】

コアはまた、剤形の性能を増強するため、又は安定性若しくは処理を促進するために、本明細書に記載される様々な他の賦形剤及び担体を含んでもよい。

【0603】

半透過性膜の形成に有用な材料には、生理学的に関連のあるpHで、水透過性及び水不溶性である、又は架橋などの化学変化によって水不溶化されやすい、様々なグレードのアクリル、ビニル、エーテル、ポリアミド、ポリエステル、及びセルロース誘導体が含まれる。コーティングを形成するのに有用な好適なポリマーの例には、可塑化、非可塑化、及び強化酢酸セルロース（CA）、二酢酸セルロース、三酢酸セルロース、CAプロピオン酸、硝酸セルロース、酢酸酪酸セルロース（CAB）、CAエチルカルバミン酸、CAP、CAメチルカルバミン酸、CAコハク酸、酢酸トリメリット酸セルロース（CAT）、CAジメチルアミノ酢酸、CA炭酸エチル、CAクロロ酢酸、CAシュウ酸エチル、CAメチルスルホン酸、CAブチルスルホン酸、CA p-トルエンスルホン酸、酢酸寒天、三酢酸アミロース、ベータグルカン酢酸、ベータグルカン三酢酸、アセトアルデヒドジメチルア酢酸、ローカストビーンゴムの三酢酸、水酸化エチレン酢酸ビニル、EC、PEG、PPG、PEG／PPGコポリマー、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、ポリ（アクリル）酸及びエステル、

40

50

ポリ（メタクリル）酸及びエステル、並びにそれらのコポリマー、デンプン、デキストラン、デキストリン、キトサン、コラーゲン、ゼラチン、ポリアルケン、ポリエーテル、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリスチレン、ポリビニルハライド、ポリビニルエステル及びエーテル、天然ワックス、並びに合成ワックスが含まれる。

【0604】

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

10

【0605】

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

【0606】

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

20

【0607】

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

【0608】

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

30

【0609】

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

【0610】

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

40

【0611】

いくつかの実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかを製剤化して、化合物のうちのいずれかの血漿濃度中に、鎮痛及び精神異常毒性スパイクなしで、放出調節剤形からの治療有効濃度の化合物のうちのいずれかの定常放出を確実にする方法を提供する。いくつかの実施形態では、方法は、本開示は、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれ

50

かの製剤を含む。これらの製剤では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかを含む単一のコア層は、薬物送達開口部あり又はなしで半透過性膜によって囲まれる。いくつかの実施形態では、本開示の、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）のうちのいずれかを含む新規及び独創的な医薬組成物の組み合わせ及び浸透性非対称膜技術又はAMT（例えば、不溶性の、制御された相分離によって生成される非対称の微孔性膜でコーティングされた単層錠剤を対象とする技術）を使用して、本明細書に記載の方法及びキットに有用な製剤を製造することができる。

【0612】

3. 多粒子制御放出装置

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

【0613】

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

【0614】

4. 標的送達

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

【0615】

E. 吸入投与

本明細書に開示される医薬組成物は、吸入投与、例えば、肺吸収のために製剤化され得る。吸入投与に使用され得る、幻覚発動薬を含む薬物としては、本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）が挙げられる。好適な調製物は、溶液と乳剤などの上述の液体形態調製物を含んでもよく、溶媒又は担体は、例えば、水、水／プロピレングリコール溶液などの水／水混和性ビヒクル、又は任意選択の緩衝剤を含む有機溶媒であり、空気、酸素、ヘリウム及び酸素の混合物、若しくは他のガス及びガス混合物などの担体ガスとともに、エアロゾル、好ましくはミストとして送達することができる。医薬組成物は、単独の、又はラクトース若しくはリン脂質などの不活性担体と組み合わせた、吸入用の乾燥粉末として製剤化され得る。

【0616】

医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かいミストを生成する噴霧器などの噴霧器、又はネブライザを単独で、又はジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134A）若しくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227）などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素、ペルフルブロンなどの過フッ素化された炭化水素、及び他の好適なガスなどの好適な噴射剤と組み合わせて、使用して、送達するためのエアロゾル又は溶液の形態であり得る。

10

20

30

40

50

【0617】

吸入使用に好適な水溶液は、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを、水又は他の水ベースの媒体中に溶解することによって調製することができる。好適な安定剤及び増粘剤も添加され得る。吸入使用に好適な乳剤は、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを水性媒体中に可溶化させ、任意に天然ゴム又は合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及び他の懸濁剤などの粘性材料を用いて、疎水性媒体中に可溶化形態を分散させることによって作製することができる。

【0618】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、若しくはネブライザで使用するのためのものを含む、溶液又は懸濁液は、界面活性剤若しくは他の好適な共溶媒、又は本明細書に開示される活性成分の分散、可溶化、若しくは徐放化のための好適な代替剤、及び任意に噴射剤を含有するように製剤化され得る。こうした界面活性剤又は共溶媒には、限定されるものではないが、ポリソルベート20、60、及び80；プルロニックF-68、F-84、及びP-103；シクロデキストリン；ポリオキシル35ヒマシ油；ソルビタントリオレート、オレイン酸、又はオリゴ乳酸、が含まれ得る。界面活性剤及び共溶媒は、医薬組成物の総量に基づいて、約0.001重量%、約0.01重量%、約0.1重量%、約1重量%、及び約5重量%、約4重量%、約3重量%、約2重量%、又はそれらの間の任意の範囲のレベルで任意に用いられてもよい。単純水溶液の粘性よりも大きな粘性は、一部の場
合では、製剤を分注する際の変動を低減して、製剤の乳剤の成分の物理的分離を低減し、及び／又は、それ以外では、製剤を改善するのに望ましい場合がある。このような粘性構築剤は、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸及びその塩、ヒアルロン酸及びその塩、並びに上記物質の組み合わせを含む。こうした粘性構築剤は、望ましい場合、典型的には、医薬組成物の総量に基づいて、約0.001重量%、約0.01重量%、約0.1重量%、約1重量%、及び約5重量%、約4重量%、約3重量%、約2重量%、又はそれらの間の任意の範囲のレベルで任意に用いられる。

【0619】

本開示の化合物はまた、有機溶媒又は有機溶媒の水性混合物中に溶解され得る。有機溶媒は、例えば、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1，2-ジクロロメタン（DCE）、ジクロロメタン（DCM）、1，2-ジメトキシエタン、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、1，4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、エタノール、2-メトキシエタノール、メチブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1，1，2-トリクロロエチレン、又はキシレンなど、及びそれらの組み合わせであり得る。有機溶媒は、エステル溶媒、ケトン溶媒、アルコール溶媒、アミド溶媒、エーテル溶媒、炭化水素溶媒などの官能基カテゴリーに属し得、それらの各々を使用することができる。

【0620】

本開示の化合物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）は、患者の中樞神経系への全身投与のために、吸入を介して、エアロゾル、好ましくはミストとして送達され得る。好ましくは、エアロゾルは、外部から熱を加えることなく生成される（これは、振動メッシュ又は他のネブライザなどにより、エアロゾル自体の形成によって引き起こされるわずかな温度上昇を除外しないが、このようなわずかな温度上昇は、多くの場合、組成物の冷却をもたらす、薬剤の気化によって相殺され得る）。本開示の化合物は、エアロゾル、好ましくはミストとして、空気、酸素、若しくはヘリウム及び酸素の混合物などの担体、又は治療

10

20

30

40

50

用ガス混合物を含む他のガス混合物とともに送達され得る。担体ガス、例えば、空気、酸素、ヘリウム及び酸素の混合物、又は他のガス及びガス混合物は、約 50℃～約 60℃、又は約 55℃～約 56℃に加熱することができる。ヘリウム及び酸素の混合物が担体として使用される場合、ヘリウムは、体積の約 50%、60%、70%、80%若しくは 90%で、酸素とヘリウムの混合物中に存在することができ、酸素は、体積の約 50%、40%、30%、若しくは 10%で、又はその間の任意の範囲で混合物中に存在することができる。

【0621】

吸入送達は、式 (I)～(VII) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを含むエアロゾルの投与前に、前治療吸入療法を投与することを更に含み得る。前治療は、約 90℃まで、約 92℃まで、約 94℃まで、約 96℃まで、約 98℃まで、約 100℃まで、約 105℃まで、約 110℃まで、約 115℃まで、約 120℃まで、又はその間の任意の範囲に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物の吸入を介して患者に投与することを含み得る。例えば、吸入手順は、(i) 患者に、約 90℃～約 120℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物を、吸入を介して投与すること、その後 (ii) 約 50℃～約 60℃に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物と、式 (I)～(VII) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを含むエアロゾルとを、患者に吸入を介して投与すること、並びに次いで (i) 及び (ii) のステップを繰り返すことを含む。ステップ (i) 及び (ii) は、1、2、3、4、5 回、又はそれ以上の回数で繰り返してもよい。

【0622】

本開示の化合物（例えば、式 (I)～(VII) の化合物）は、いくつかの実施形態では、吸入セッション当たり、約 1 µg～約 200 mg 以上（又は約 1 µg～約 200 mg の任意の範囲）、例えば、約 1 µg、2 µg、5 µg、6 µg、10 µg、13 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg、50 µg、60 µg、70 µg、80 µg、90 µg、100 µg、110 µg、120 µg、130 µg、140 µg、150 µg、160 µg、170 µg、180 µg、190 µg、200 µg、210 µg、220 µg、230 µg、240 µg、250 µg、260 µg、270 µg、280 µg、290 µg、300 µg、400 µg、500 µg、1.0 mg、2.0 mg、3.0 mg、4.0 mg、5.0 mg、6.0 mg、7.0 mg、8.0 mg、9.0 mg、10.0 mg、20.0 mg、30.0 mg、40.0 mg、50.0 mg、60.0 mg、70.0 mg、80.0 mg、90.0 mg、100.0 mg、150.0 mg、200.0 mg、又はそれ以上の用量でエアロゾル吸入を介して投与することができる。いくつかの実施形態では、対象は、1日に1、2、3、4、5回、又はそれ以上の吸入セッションを有することができる。いくつかの実施形態では、対象は、隔日、週1回、週2回、又は週3回に、1、2、3、4、5回、又はそれ以上の吸入セッションを有することができる。いくつかの実施形態では、対象は、隔月、月2回、月3回、又は月4回に、1、2、3、4、5回、又はそれ以上の吸入セッションを有することができる。いくつかの実施形態では、対象は、28日間以内などの、治療コース当たり1、2、3、4、5、6、7、8回、又はそれ以上の吸入セッションを有することができる。

【0623】

エアロゾル

エアロゾル、好ましくはミストは、空気、酸素、酸素及びヘリウムの混合物、又は他のガス及びガス混合物を、担体ガスとして使用して送達され得る。担体ガスは、室温で送達されてもよく、又は加熱されてもよい。いくつかの実施形態では、式 (I)～(VII) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを含むエアロゾル、好ましくはミストは、加熱ヘリウム-酸素 (HELIOX) 混合物を使用した吸入を介して送達される。ヘリウムの粘度が非常に低いため、ヘリウムと酸素

の混合物は、肺領域の深部に到達し、吸入を介した用量の送達における主要な障害の1つである気道内の薬剤の沈着を低減するための非常に望ましい特徴である、層流によって特徴付けられるガス流を生成する。患者は、患者の肺の肺胞領域にミストとして本明細書に開示される溶解された化合物を吸入することができる。式(I)～(VII)の化合物は、次に、肺の肺胞領域の流体内層に送達され得、患者の血液循環に全身吸収され得る。有利なことに、これらの製剤は、肺の肺胞領域に吸入されると、血流に効果的に送達され得る。

【0624】

加熱又は非加熱の担体ガス（例えば、空気、酸素、又はヘリウム－酸素の混合物）の送達に好適な装置には、例えば、連続モードネブライザのFlo-Mist (Phillips) 及びHope (B & B Medical Technologies)、並びに例えば、Medipure (商標) ヘリオックス-LCQ System (PraxAir) の調整器、及び例えば、Precision Control Flow (PraxAir) の制御ボックスなどの付属品が含まれる。いくつかの実施形態では、完全送達装置は、例えば、ロシア特許第RU199823U1号に記載される装置であり得る。

【0625】

本明細書で使用する用語「ヘリオックス」は、ヘリウムガス(He)と酸素ガス(O₂)の呼吸ガスの混合物を指す。いくつかの実施形態では、ヘリオックス混合物は、体積の約50%、60%、70%、80%、又は90%で、ヘリウム及び酸素の混合物にヘリウムを含有し、体積の約50%、40%、30%、若しくは10%、又はその間の任意の範囲で、ヘリウム及び酸素の混合物に酸素を含有し得る。したがって、ヘリオックス混合物は、ヘリウム及び酸素を、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10の体積比率又はその間の任意の範囲で含有し得る。いくつかの実施形態では、ヘリオックスは、層流傾向の増加及び乱流での抵抗の減少により、気道との抵抗をより少なく生成し得る。

【0626】

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

【0627】

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

【0628】

いくつかの実施形態では、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、任意に加熱されたヘリウム－酸素混合物と組み合わされる化合物を含有する水性液滴エアロゾル、好ましくはミストを発生させるネブライザを介して送達される。いくつかの実施形態では、開示される化合物は、化合物を含有する水性液滴エアロゾル、好ましくはミストを発生させるネブライザを介

10

20

30

40

50

して送達され、これは亜酸化窒素を含む駆動ガスと組み合わせられる。亜酸化窒素を含む駆動ガスは、亜酸化窒素ガスそのもの、又は N_2O-O_2 混合物若しくは N_2O 空気混合物などの治療用ガス混合物であり得る。治療用ガス混合物は、 N_2 、 Ar 、 CO_2 、 Ne 、 CH_4 、 He 、 Kr 、 H_2 、 Xe 、 H_2O （例えば、蒸気）などの1つ以上などの他のガスを更に含み得る。いくつかの実施形態では、駆動ガスは、 N_2O を含む治療用ガス混合物であり、これは、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積%から、10体積%、15体積%から、20体積%から、25体積%から、30体積%から、35体積%から、40体積%から、45体積%から、及び最大75体積%、最大70体積%まで、最大65体積%、最大60体積%、最大55体積%、最大50体積%、又はその間の任意の範囲の濃度で存在する。駆動ガス中の（又は、としての）亜酸化窒素（ $NMDA$ 受容体アンタゴニストである）の存在は、開示された化合物の効果を増強し、同様のレベルの効果をj得るためにそのより少ない用量を使用する能力を提供することができる。

10

【0629】

例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグの調製物を、液体媒体に入れ、ネブライザなどの装置によってエアロゾルに入れることができる。いくつかの実施形態では、ネブライザは、例えば、空気圧縮機ネブライザ、超音波ネブライザ、振動メッシュ若しくはホーンネブライザ、又はマイクロプロセッサ制御の呼気作動型ネブライザであり得る。いくつかの実施形態では、ネブライザ装置は、例えば、ロシア特許第RU199823U1号に記載される装置であり得る。

20

【0630】

ネブライザは、溶液又は懸濁液中の式（I）～（VII）の化合物などの薬剤を、肺への送達のために、ミストなどの微細なエアロゾルに変換する装置である。ネブライザはまた、噴霧器と称され得る。噴霧することは、溶解した薬剤を、ミストなどのエアロゾル形態にすることである。噴霧化によって薬剤を送達するために、薬剤は、液体媒体、例えば、水、エタノール、又はプロピレングリコール中に分散され得る。更に、開示される化合物は、例えば、リボソーム、ポリマー、乳剤、ミセル、ナノ粒子、又はポリエチレンイミン（PEI）などの賦形剤中で担持され得る。ネブライザ用の液体薬剤形成は、例えば、水溶液又は粘性溶液であり得る。溶解された薬剤は、分散のための力（例えば、ガスの噴射、超音波、又はメッシュの振動）を加えた後、液滴内に含有され、その後、これが吸入される。ミストは、空气中又は別のガス混合物（例えば、ヘリウムと酸素の混合物）中に薬剤を含有する液滴を含み得る。

30

【0631】

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

40

50

る。ミストの生成は、粒子サイズの分布が小さいほど起こり得るが、使用する粒子サイズが小さいほど、噴霧時間は長くなり得る。

【0632】

液滴サイズに一般的に使用される測定単位は、質量による平均液滴直径として定義される、質量中央直径（MMD）である。この単位はまた、質量平均空気力学的直径、又はMMA Dと称され得る。ジェットネブライザのMMD液滴サイズは、約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0 μm 、又はそれ以上（又は約1.0～10.0 μm の間の任意の範囲）であり得、これは、超音波ネブライザよりも小さくなり得る。

【0633】

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

【0634】

メッシュネブライザ装置は、圧電結晶の振動を使用して、ミストを間接的に生成する。メッシュネブライザは、例えば、能動メッシュネブライザ及び受動メッシュネブライザを含む。能動メッシュネブライザは、電流の印加で収縮及び拡張するピエゾ素子を使用し、薬剤溶液と接触して精密にドリルされたメッシュを振動させて、ミストを生成する。圧電結晶の振動は、数千の穴があいた薄い金属板を振動させるために使用することができる。プレートの一側面は、噴霧化される液体と接触しており、振動により、この液体が強制的に穴を通して、小さな液滴のミストを生成する。受動メッシュネブライザは、テーパ状の穴のある穿孔板に受動振動を誘導する変換器ホーンを使用して、ミストを生成する。能動メッシュネブライザの実施例としては、Aeroneb（登録商標）（Aerogen、Galway、Ireland）及びeFlow（登録商標）（PARI、Starnberg、Germany）が挙げられる一方、Microair NE-U22（登録商標）（Omron、Bannockburn、IL）は、受動メッシュネブライザである。メッシュネブライザは、精密でカスタマイズ可能である。装置は、メッシュの細孔サイズを変更することによって、異なる粘度の薬剤溶液で使用するよう調整され得、拍出量の速度が変化した。この噴霧化方法を使用することで、いくつかの利点が提供され得る。液滴サイズが、メッシュ内の穴のサイズ（用途に合わせてカスタマイズされ得る）によって決定され得るため、液滴のサイズは、極めて正確であり得る。ネブライザメッシュは、呼吸可能な範囲のガス中の液体粒子を生成するために、電着、電気めっき、及びレーザー切断などの方法を使用して、製造され得る。メッシュは、金属合金から作製することができる。メッシュ製造に使用される金属には、プラチナ、パラジウム、ニッケル、及びステンレス鋼が含まれ得る。液滴のサイズは、メッシュ穴の約2倍のサイズである。したがって、メッシュ穴は、約0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0 μm 、又はそれ以上（又は約0.1～5.0 μm の間の任意の値）であり得る。メッシュネブライザにおけるメッシュ生成は、メッシュの形状、メッシュが作られる材料、及びメッシュが生成される方法に基づいても変化し得る。言い換えれば、異なるメッシュは、ガス中に懸濁された異なるサイズの液体粒子を生成することができる。概して、メッシュネブライザのMMD液滴サイズは、約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.1、6.

10

20

30

40

50

2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0 μm 、又はそれ以上（又は約1.0～7.0 μm の間の任意の値）であり得る。

【0635】

更に、液滴サイズは、プログラム可能であり得る。特に、ネブライザに幾何学的変更を行い、特定の所望の液滴サイズを提供することができる。更に、液滴サイズは、液滴速度とは独立に制御され得る。噴霧化された液体の容量、及び液滴速度は、メッシュ振動の周波数及び振幅を調整することによっても、正確に制御することができる。更に、メッシュ内の穴の数及びメッシュ上のそれらのレイアウトを、カスタマイズすることができる。メッシュネブライザは、電気又は電池のいずれかによって、電力供給され得る。

【0636】

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

【0637】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、連続気道陽圧（CPAP）又は他の圧力補助呼吸装置を介して送達され得る。圧力の支援による呼吸装置は、マスク又は鼻キャップを着用している患者の顔及び鼻に対して、固定された指定圧力で、圧縮空気又は他のガスの連続的なカラムを押し出す。患者の声門が開いて息を吸うと、圧力は気道全体に伝達され、それを開ける一助となる。患者が息を吐き出すと、収縮する肺と胸壁からの圧力により、2つの圧力が等しくなるまで、連続的な圧力に対して空気が押し出される。呼気終了時の気道内の気圧は、機械の外気圧と等しく、これにより、気道を「支持して」開ける一助となり、より良好な酸素供給と気道確保を可能にする。圧力の支援による呼吸装置は、呼吸回路内のガス流にミスト粒子を導入するための手段、及び／又は患者が息を吐く場合にミスト粒子の呼吸回路への導入を中止するための手段と結合され得る。例えば、米国特許第7,267,121号を参照されたい。

【0638】

いくつかの実施形態では、ミストは、定量吸入器（MDI）（加圧定量吸入器又はpMDIとも称される）などの装置によって送達され得、これは、任意に加熱されたヘリウム-酸素の混合物と組み合わせられる、式（I）～（VII）の化合物を含有する有機溶媒-液滴ミストを生成する。いくつかの実施形態では、化合物は、定量用量の吸入器であるMDIを介して、送達され得る。MDI装置は、式（I）～（VII）の化合物を含有するキャニスタ及び噴射剤、薬剤をキャニスタから分注する計量弁、キャニスタを受容し経口吸入のための開口部を形成するアクチュエータ本体、並びに薬剤をキャニスタから受容し、それをアクチュエータ本体内の開口部外へと導くアクチュエータシステムを含み得る。計量弁及びアクチュエータの非限定的な例は、RecipharによるBespakのBK357弁及びアクチュエータ（開口 $d=0.22\text{mm}$ ）である。薬剤キャニスタを、アクチュエータ本体及びアクチュエータシステムに対して移動させることにより、計量弁は、所定量の薬剤を放出する。いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、MDI

10

20

30

40

50

の加圧容器に貯蔵された液体噴射剤混合物（少量の揮発性有機溶媒を含む場合もある）に溶解され得る。「定量用量」は、単回用量吸入器に予めパッケージングされた用量、又は多用量吸入器が、吸入準備として、貯蔵部から自動的に測定される用量である。MDI装置は、スプレーで補助され得る。MDIスプレーは、MDIとMDIのユーザの口との間に介在するスプレーである。MDIスプレーにより、噴霧化された用量の液滴は、少量を沈殿させ、空気又は他のガスと混合可能であり、したがって、吸入時に、ユーザの肺内への定量用量のより効果的な送達が可能になる。MDIスプレーは、用量が非常に高速で移動し得るため、MDIからの霧状スプレーの液滴が、定量用量の薬剤が送達されるように設計されているユーザの肺に吸入されるのではなく、ユーザの喉の奥に当たり付着するMDIから、ユーザが定量用量を直接吸入するのを防止するのに役立つ。MDI装置は、薬剤の製造で制御可能である、定期的な投与の利点を提供する。

10

【0639】

薬剤はまた、乾燥粉末吸入器（DPI）によっても送達され得る。このようなDPI装置では、薬剤自体が粉末を形成するか、又は粉末は、薬学的に許容可能な賦形剤若しくは担体から形成され得、薬剤は、吸入時に肺の中の水分が薬剤を表面から放出して全身吸収に供されるように、担体粉末の表面に放出可能に結合される。いくつかの実施形態では、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、乾燥粉末吸入器（DPI）の使用によって送達される。薬剤は、使用される化合物又は形態に応じて、必要な粉末自体に形成され得るか、又は担体粉末の表面に放出可能に結合され得る。こうした担体粉末は、当該技術分野で既知である（例えば、H. Hamishehkar, et al., “The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler”, Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, 2012, pp. 39–66を参照されたい）。

20

【0640】

DPIは、一般的に、1～5 μm の空気力学的粒子直径を有する粗いキャリア粒子と微粒子化された薬剤粒子との粉末混合物として製剤化される（例えば、Iida, Kotaro, et al., “Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles” Chemical and pharmaceutical bulletin 51.1 (2003): 1–5を参照されたい）。担体粒子は、薬剤粒子の流動性を改善するためにしばしば使用され、したがって、投薬精度を改善し、薬剤製剤のみで観察される用量変動を最小化する一方で、製造作業中の取り扱いをより容易にする。担体粒子は、製剤原料と適合性がある、物理化学的安定性、生体適合性、及び生分解性などのいくつかの特徴を有し、不活性、利用可能、及び経済的でなければならない。担体粒子（含有量及びサイズの両方）の選択は、十分当業者の所掌範囲にある。最も一般的な担体粒子は、ラクトース又は他の糖から作られ、 α -ラクトース水和物が、このような粒子担体の吸入場で使用される最も一般的なラクトース級である。

30

【0641】

ヘリウム酸素混合物を用いた送達

40

本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）の全身送達は、化合物と、空気、酸素、ヘリウム、ヘリウム及び酸素の混合物（すなわち、ヘリオックス混合物）、他のガス、又は他のガス混合物などの担体ガスとを含むエアロゾルの吸入を介して実施することができる。特に、本開示の化合物は、患者のCNSに送達され得る。したがって、様々な中枢神経系（CNS）疾患及び他の状態を治療する方法が本明細書に記載されており、その方法における用量は、個々の患者の代謝及び治療ニーズに対して最適化され得る。いくつかの実施形態では、担体ガスは加熱され得る。方法は、抑制器と、ガス又は空気接続管によって互いに接続されるマスクとを備えた酸素-ヘリウム混合物を有するバルーンを含有し、ガス混合物を120℃まで加熱可能な追加の発熱体と、それを通して5ミクロン未

50

滴のサイズの液滴の通過を確実にする、振動多孔性プレート又はメッシュを有するネブライザと、消毒装置とを含有する装置を使用することを更に含み得る。

【0642】

いくつかの実施形態では、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、下気道に、例えば、肺胞、肺胞管及び／又は細気管支などの肺区画に送達される。そこから、薬剤は血流に入り、中枢神経系に移動することが可能である。いくつかの実施形態では、ミストの吸入は、肝臓を通過することなく、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを患者のCNSに送達することができる。吸入を介した投与により、ガス状薬剤又は液体若しくはミスト中に分散したものは、初回通過代謝をバイパスして、血流に急速に送達され得る。初回通過代謝は、「初回通過効果」又は「全身前代謝」とも称され、肝臓に進入し、広範な生体内変換を受ける薬剤を記述する。

10

【0643】

いくつかの実施形態では、本開示は、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、又はそれ以上（又は50℃～60℃の間の任意の範囲）に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物、並びに噴霧化された化合物を、吸入を介して投与することによって、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを、それを必要とする患者に投与することができる、治療ステップを提供する。いくつかの実施形態では、化合物のミスト又は蒸気は、約0.1ミクロン～約10ミクロン（例えば、約10、5、4、3、2、1、0.1、又はそれ以下）の粒子サイズを有し得る。いくつかの実施形態では、噴霧化は、ミストである吸入剤を作り出すネブライザを介して実施される。いくつかの実施形態では、噴霧化された化合物は、患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。いくつかの実施形態では、噴霧化された化合物は、担体ガスを使用した患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。担体ガスは、特に、空気、酸素、酸素とヘリウムの混合物、加熱空気、加熱酸素、又は加熱されたヘリウムと酸素の混合物であり得る。

20

【0644】

いくつかの実施形態では、治療ステップの前に、前治療ステップを行うことができる。いくつかの実施形態では、前治療ステップは、式(I)～(VII)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグのミストの投与の前に、前治療吸入療法を最初に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、前治療吸入ステップは、(i) 空気、酸素、又は約90℃、91℃、92℃、93℃、94℃、95℃、96℃、97℃、98℃、99℃、100℃、101℃、102℃、103℃、104℃、105℃、106℃、107℃、108℃、109℃、110℃、111℃、112℃、113℃、114℃、115℃、116℃、117℃、118℃、119℃、120℃、又はそれ以上（又は約90℃～120℃の間の任意の範囲）に加熱されたヘリウム及び酸素の混合物の吸入を介して投与することと、次いで(ii) 式(I)～式(VII)の噴霧化された化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグとともに、空気、酸素、酸素及びヘリウムの混合物、加熱された空気、酸素、又は加熱された酸素及びヘリウムの混合物の吸入の治療ステップを投与することと、を含み得る。加熱された空気、加熱された酸素、又は加熱されたヘリウム及び酸素の混合物は、本開示の噴霧化された化合物と組み合わせて、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、又はそれ以上（又は約50℃～60℃の間の任意の範囲）に加熱され得る。

30

40

【0645】

本開示のいくつかの実施形態では、前治療ステップ(i)及び治療ステップ(ii)は、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以上繰り返すことができる。本開示のいくつかの実施形態では、ステップ(i)及び(ii)は、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以

50

上繰り返され、その後、治療ステップが続いてもよく、治療ステップは、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以上繰り返され得る。本開示のいくつかの実施形態では、治療ステップは、前治療ステップなしで、0、1、2、3、4、5回、又はそれ以上繰り返され得る。

【0646】

任意選択の前治療を用いた治療は、1週間に1回、1週間に2回、1日1回、1日2回、1日3回、又はそれ以上、治療コース当たり定義された回数の治療（例えば、治療コース当たり1、2、3、又は4回の治療）又は本明細書に記載の他の治療スケジュールで投与することができる。

【0647】

薬剤送達の手順には、粘膜床を効果的に予熱し、その後、加熱されたヘリオックスによって再び駆動されるが、湿潤対乾燥吸入ガス流に対するより低い熱耐性によって決定される、より低い温度で、噴霧化された本開示の化合物を吸入するために、吸入されたプライミング非薬剤の高温ヘリオックス混合物が含まれ得る。結果として、この手順は、標的PK及び薬剤曝露が、薬剤の濃度、温度、ヘリウム酸素混合物の流量、混合物の組成、サイクルの数及び持続時間、時刻及び上記の組み合わせによって制御される、複数回の反復サイクルで実施され得る。

【0648】

いくつかの実施形態では、本開示は、吸入を介して、加熱されたヘリウム及び酸素の混合物と、加熱及び噴霧化された式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグとを投与することを含む、中枢神経系（CNS）障害又は心理的障害を治療する方法を提供する。治療は、障害の1つ以上の症状を軽減可能である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、CNS疾患又は他の障害の治療のために投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、大うつ病、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、又は気分変調症を含むが、これらに限定されない、うつ病を治療するために投与され得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、不安障害、強迫性障害、嗜み（麻薬依存症、タバコ依存症、オピオイド依存症）、アルコール依存症、うつ病、及び不安（慢性的又は生命を脅かす疾患若しくは末期疾患の診断に関連する）、強迫行動、又は関連する症状を含む心理的障害を治療するために投与され得る。

【0649】

いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害（NSSID）、双極性障害及び関連障害（双極I型障害、双極II型障害を含む）、気分循環性障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、物質使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む）、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛及び神経障害性疼痛、アフアンタジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満を含む、中枢神経系（CNS）障害からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、自律神経系（ANS）の状態を含み得る。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、肺障害（例えば、喘息及び慢性閉塞性肺障害（COPD））を含み得る。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、心血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）を含み得る。

【0650】

ネブライザを介した（例えば、加熱されたヘリウム-酸素混合物を使用することを含む）、本開示の化合物をCNSに送達する方法（全身薬剤送達）は、経口送達と比較して、複数のPKパラメータの有利な改善をもたらすことができる。特に、化合物は、血液脳関門を通過し、脳に送達され得る。経口送達と比較して、本開示の化合物をネブライザを介

10

20

30

40

50

してCNSに送達する方法は、任意に加熱されたヘリオックス混合物を用いて、経口送達と比較して少なくとも約10%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、又はそれ以上生物学的利用能を増加させることができる。本明細書に記載されるネブライザを介して本開示の化合物をCNSに送達する方法は、経口送達と比較して、 T_{max} を少なくとも30%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、又はそれ以上低減することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるネブライザを介して本開示の化合物をCNSに送達する方法は、経口送達と比較して、 C_{max} を少なくとも10%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、又はそれ以上増加させることができる。更に、本明細書に記載されるネブライザを介して本開示の化合物をCNSに送達する方法は、用量滴定及びより制御された曝露を可能にする臨床プロトコルを可能にし得る。制御された曝露は、患者の経験を調整し、全体的に改善された治療転帰を提供することを可能にする。

10

20

30

40

50

【0651】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物（例えば、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）を投与するためのシステムが提供され、システムは、化合物の溶液を含む容器と、容器と物理的に結合又は共パッケージングされ、0.1ミクロン～約10ミクロン（例えば、約10、5、4、3、2、1、0.1、又はそれ以下のミクロン）の粒子サイズを有する溶液のミストを生成するように適合されたネブライザと、を含む。

【0652】

NMDA受容体アンタゴニストとの併用療法

また、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ（5-HT_{2A}受容体アゴニストとして）と、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体アンタゴニストの両方の投与に基づく併用薬物療法も開示される。併用薬物療法は、急性幻覚クライシス（恐ろしい幻覚）及び幻覚剤による解離効果（体外離脱経験）などの精神有害作用を低減又は除去しながら、治療有効性を提供することによって、5-HT_{2A}及び／又はNMDA受容体に関連する疾患又は障害（例えば、神経精神疾患又は障害、中枢神経系（CNS）障害、心理的障害など）を治療する場合、活性を増強し得、患者体験を改善し得る。

【0653】

NMDA受容体アンタゴニストの非限定的な例としては、ケタミン、亜酸化窒素、メマンチン、アマンタジン、デキストロメトルファン（DXM）、フェンシクリジン（PCP）、メトキセタミン（MXE）、ジゾシルピン（MK-801）、エスメタドン、又はそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。特に、笑気ガスとして一般的に知られる亜酸化窒素（N₂O）は、即効性を有し、適切な医学的監視下で投与された場合に副作用をほとんどもたらさない、急速で効果的な鎮痛ガスである。亜酸化窒素はまた、吸入中に多幸感を引き起こすことが知られている解離性吸入剤である。亜酸化窒素の顕著な効果は、多幸感の増加、疼痛閾値の上昇、及び不随意的な笑いである。更に、ケタミンとは異なり、亜酸化窒素は、依存的ではない。これらの理由から、NMDA受容体拮抗薬としての亜酸化窒素の使用が好ましい。

【0654】

いくつかの実施形態では、併用薬物療法は、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグと、NMDA受容体アンタゴニストとを、患者への投与のための単一剤形として提供することを伴う（例えば、各々が組み合わせられて、患者によって吸入される単一のエアロゾルを提供するか、又は各々が、単一の経皮パッチに組み合わせられて、経皮的に又は皮下に患者に送達される）。例えば、NMDA受容体アンタゴニストが亜酸化窒素である場合、式（I）～（VII）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラ

ッグは、エアロゾルの液相に存在してもよく、一方で、亜酸化窒素は、エアロゾルの気相に存在してもよい。亜酸化窒素（又は亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物）は、エアロゾルの発生に使用されてもよく、又は発生したエアロゾルを患者に送達するために使用される担体ガスとして使用されてもよい。発生したエアロゾルが担体ガスと組み合わせられると、担体ガスはエアロゾルの気相の一部となり、すなわち、エアロゾルの液相は担体ガスにより同伴／希釈される。いくつかの実施形態では、併用薬物療法は、別個の剤形として、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ、及びNMDA受容体アンタゴニストを提供することを含む。例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、エアロゾル、好ましくはミストとして提供されてもよく、一方でNMDA受容体アンタゴニストは、治療用ガス混合物として別々に提供される。代替的に、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、注射剤（例えば、静脈内、皮内など）、ボールス、注入、灌流などとして提供されてもよく、一方でNMDA受容体アンタゴニストは、吸入送達のための治療用ガス混合物として提供される。

10

【0655】

式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物（5-HT_{2A}受容体アゴニストとして）及びNMDA受容体アンタゴニスト（例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど）の共作用は、複数の利益を提供し得る。例えば、NMDA受容体拮抗薬は、5-HT_{2R}の活性化効果を制御及び／又は低減し、それによって、過剰刺激のリスク及び急性幻覚クライシスなどの精神有害作用の発生を低減し得る。更に、NMDA受容体アンタゴニストの投与は、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物の低減された治療用量の使用を可能にし、それによって、負の患者体験又は用量依存性副作用の可能性を低減し得る。同様に、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物の投与は、治療効果に必要なNMDA受容体拮抗薬の量を低減する場合があり、これは、亜酸化窒素などのNMDA受容体拮抗薬の場合、誘発された不随意の笑い及びそれに関連する一般的な不安の感覚などの特定の副作用を軽減し得る。したがって、より少ない幻覚剤が投与されるか、又はNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど）が、幻覚剤をより効率的に機能することを可能にするかのいずれかにより、同時投与は、幻覚剤投与からの負の体験の可能性を低減すると考えられる。同様に、かかる同時投与は、治療効果に必要なNMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、ケタミンなど）の時間又は量を減少させる。

20

30

【0656】

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

40

【0657】

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

50

【0658】

併用薬物療法で投与される式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物とNMDA受容体アンタゴニストとの比は、患者（すなわち、対象）、組み合わせの活性成分選択、剤形、及び治療される特定の疾患又は状態に応じて変化し得る。任意の特定の患者に対する組み合わせの特定の比率は、使用される特定の化合物の活性、患者の年齢、性別、全身健康状態、投与時間、排出速度、並びに治療される特定の疾患又は状態の重症度などの様々な因子に依存することが理解されるべきである。いくつかの実施形態では、患者に投与される式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物とNMDA受容体アンタゴニストとの重量比は、約1：100～約100：1の範囲であり得、又はその間の任意の範囲、例えば、約1：75から、約1：50から、約1：40から、約1：30から、約1：20から、約1：10から、約1：8から、約1：6から、約1：5から、約1：4から、約1：3から、約1：2から、約2：3から、約1：1から、及び最大約100：1まで、最大約75：1まで、最大約50：1まで、最大約40：1まで、最大約30：1まで、最大約20：1まで、最大約10：1まで、最大約8：1まで、最大約6：1まで、最大約5：1まで、最大約4：1まで、最大約3：1まで、最大約2：1まで、であり得る。ある特定の状況では、この範囲外の比率も用いられ得る。

10

【0659】

併用薬物療法は、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ及びNMDA受容体アンタゴニスト（例えば、亜酸化窒素）の連続的様式での投与を包含することが意図されており、すなわち、各活性成分は、異なる時点で投与され、並びにこれらの活性成分、又は活性成分の少なくとも2つの投与を同時に行う。同時投与は、例えば、各活性成分の固定比を有する単一剤形、又は活性成分の各々について単一剤形を複数、対象に投与することによって達成され得る。式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ及びNMDA受容体アンタゴニスト（例えば、亜酸化窒素）の投与は、単一剤形又は別個の剤形であるかにかかわらず、本明細書に記載される任意の投与経路によって実施され得る。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグとNMDA受容体アンタゴニストの両方は、吸入を介して、好ましくはエアロゾル（例えば、ミスト）形態で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、静脈内（IV）投与され、NMDA受容体アンタゴニストは、吸入を介して投与される。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグは、経口投与され、NMDA受容体アンタゴニストは、吸入を介して投与される。いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグとNMDA受容体アンタゴニストの両方は、経皮又は皮下に投与される。単一又は別個の剤形のための薬学的に許容可能な賦形剤などの吸入のための組成物が、本明細書に記載される。

20

30

【0660】

いくつかの実施形態では、併用薬物療法で使用されるNMDA受容体拮抗薬は、亜酸化窒素である。亜酸化窒素は、単独で、又は例えば、N₂O及びO₂；N₂O及び空気；N₂O及び医療用空気（医療用空気は窒素78%、酸素21%、他のガス1%）；N₂O及びN₂/O₂混合物；N₂O及びO₂濃縮医療空気；N₂O及びHe/O₂混合物などの、治療用ガス混合物として投与されてもよい。したがって、亜酸化窒素及び酸素に加えて、治療用ガス混合物は、N₂、Ar、CO₂、Ne、CH₄、He、Kr、H₂、Xe、H₂O（例えば、蒸気）などの1つ以上などの他のガスを更に含み得る。例えば、亜酸化窒素は、N₂O、O₂、及び任意に別個の圧縮ガスシリンダーからの他のガスを、吸入を介して患者に送達される治療用ガス混合物に組み合わせるブレンドシステムを使用して投与されてもよい。代替的に、亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物は、例えば、加圧タ

40

50

ンクに、又は使用しやすい及び／若しくは携帯可能な小さな加圧キャニスタにパッケージングされてもよい。ブレンドシステム及び／又は加圧タンク／キャニスタは、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグのエアロゾルを発生させることができる装置などの吸入装置に流体接続するように適合され得る。亜酸化窒素自体、又は亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物は、エアロゾルの発生のために（すなわち、エアロゾルの気相成分として）、又は患者の肺への発生したエアロゾルの移動を容易にするための担体ガスとして使用されてもよい。いくつかの実施形態では、 N_2O は、治療用ガス混合物の総体積に対して、5体積％、10体積％、15体積％、20体積％、25体積％、30体積％、35体積％、40体積％、45体積％から、75体積％、70体積％、65体積％、60体積％、55体積％、50体積％までの範囲の濃度で治療用ガス混合物中に存在する。亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物は、連続的に、例えば、任意の所望の持続時間、例えば、5分、10分、15分、20分、30分、40分、45分、50分、60分、90分、120分、150分、180分、又はその間の任意の範囲などの所望の任意の期間にわたって投与され得る。

10

【0661】

いくつかの実施形態では、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ及びNMDA受容体アンタゴニスト（例えば、亜酸化窒素）は、各々、エアロゾル吸入によって、単一剤形として、又は別個の剤形として送達される。エアロゾル、好ましくはミストは、噴射剤の使用の有無にかかわらず、本明細書に開示される装置などの任意の能力のある装置（例えば、加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、又はネブライザ）によって発生されてもよい。亜酸化窒素が式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグと同時に投与されるとき、亜酸化窒素は、エアロゾル発生のための担体ガス又は噴射剤として、及び治療剤（NMDA受容体アンタゴニスト）として二重に作用し得る。

20

【0662】

いくつかの実施形態では、送達装置は、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグと、亜酸化窒素との組み合わせを、それを必要とする患者に吸入により送達するための吸入送達装置であり、吸入送達装置は、患者への組み合わせの投与のための吸入出口ポータルと、例えば、治療用ガス混合物中の亜酸化窒素ガスを、吸入出口ポータルに送達するように構成された容器と、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを含むエアロゾルを発生させ、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置と、を備える。いくつかの実施形態では、吸入出口ポータルは、患者の鼻及び口を覆うマウスピース又はマスクから選択される。いくつかの実施形態では、エアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置は、ネブライザである。いくつかの実施形態では、ネブライザはジェットネブライザであり、亜酸化窒素ガスは単独で、又は他のガス（亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物）と組み合わせて、ジェットネブライザの駆動ガスとして作用する。したがって、ネブライザ（例えば、ジェットネブライザ）を使用して送達される亜酸化窒素は、治療剤及び駆動ガスとして二重に作用して、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグの噴霧形態を同伴し得る。

30

40

【0663】

いくつかの実施形態では、装置は、好ましくはエアロゾルの形態で、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを投与し、制御された量の亜酸化窒素を、単独で又は治療用ガスとしてのいずれかで、同時に投与するように構成された二重送達装置である。上述のエアロゾル送達装置のいずれかは、このような装置に使用することができ、エアロゾル送達装置と同じ投与出口を通して、定量され、制御された用量／流量の亜酸化窒素を提供するように構成された亜酸化窒素の源（又は亜酸化窒素を含む治療用ガス混合物の源）が添加される。いくつかの

50

実施形態では、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグの噴霧のための駆動ガスは、亜酸化窒素又は亜酸化窒素を含有する治療用ガス混合物である。

【0664】

上述の送達装置のうちのいずれか、例えば、制御放出装置、インプラント、パッチ、ポンプ、デポ、吸入器、吸入送達装置などは、薬剤送達の遠隔活性化及び操作制御を提供するように構成された、スマート技術、例えば、電子工学を用いて任意に製造することができる。遠隔作動は、コンピュータ又はモバイルアプリを介して、実施され得る。セキュリティを確保するため、遠隔作動装置は、パスワードでコード化され得る。この技術により、医療従事者は、患者と遠隔医療セッションを行うことが可能になり、その間、医療従事者は、患者を遠隔訪問で監督しながら、所望の送達装置を介して、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグを遠隔で作動し、投与することができる。

10

【0665】

キット

いくつかの実施形態では、1) 本明細書に記載される化合物のいずれかを含む本明細書に開示される医薬組成物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、又はそのプロドラッグ）、例えば、経口剤形（例えば、丸剤又は単層経口投与錠剤）と、非経口剤形（例えば、注射剤と、局所／経皮剤形と、放出調節性剤形と、又は吸入を介して送達される剤形、（2）治療で使用するための説明書と、疾患の予防又は管理、本明細書に記載される障害又は状態。

20

【0666】

いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、疼痛であり、その例としては、これらに限定されないが、がん疼痛、例えば、難治性がん疼痛、術後疼痛、整形外科性疼痛、背痛、神経障害性疼痛、歯痛、慢性疼痛、及びオピオイド耐性患者における慢性疼痛が挙げられる。いくつかの実施形態では、疾患又は障害は、セロトニン5-HT₂受容体に関連する。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、大うつ病性障害（MDD）、治療抵抗性うつ病（TRD）、自殺念慮、自殺行動、自殺念慮又は自殺行動を伴う大うつ病性障害、非自殺性自傷障害（NSSID）、双極性障害及び関連障害（双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害を含む）、気分循環性障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、物質使用障害（アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、及びコカイン使用障害を含む）、神経性やせ症、神経性過食症、過食性障害、アルツハイマー病、群発頭痛及び片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、疼痛及び神経障害性疼痛、アフタナジア、小児期発症流暢症、重度神経認知障害、軽度神経認知障害、性的機能不全、慢性疲労症候群、ライム病、並びに肥満を含む、中枢神経系（CNS）障害からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態には、自律神経系（ANS）の状態が含まれる。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態には、喘息及び慢性閉塞性肺障害（COPD）を含む肺障害が含まれる。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態には、アテローム性動脈硬化症を含む心臓血管障害が含まれる。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、脳損傷である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、うつ病である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、片頭痛、例えば、前兆を伴う。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、難治性喘息である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、脳卒中である。いくつかの実施形態では、疾患、障害、又は状態は、アルコール依存症である。

30

40

【0667】

いくつかの実施形態では、使用のための説明書は、医薬組成物、例えば、単層経口投与錠剤組成物用のパッケージングの統合された構成要素を形成する。

【0668】

いくつかの実施形態では、本開示は、フェネチルアミン治療が示唆、検討、又は推奨さ

50

れ得るなどの、疾患、障害、又は状態である、罹患している、又は罹患しやすいと診断された対象を治療するための、対象への経口投与のための経口、放出調節医薬組成物を特徴とし、対象は、当該経口、放出調節医薬組成物での治療を必要とし、当該経口、放出調節医薬組成物は、

(a) 対象における疾患、障害、若しくは状態を治療、予防、及び／又は管理するために有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくはプロドラッグ）と、

(b) 薬学的に許容可能な賦形剤と、を含み、

対象への放出調節医薬組成物の経口投与時に、当該医薬組成物からの当該薬剤の放出期間中に、対象の血漿中に神経学的に毒性のスパイクが発生しないように、当該化合物の放出調節医薬組成物からの定常放出が維持される。

10

【0669】

モノグラフの遵守

いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物は、連邦食品医薬品化粧品法の遵守をもたらすために、ある業界で認められたモノグラフに適合する。特に、本開示の医薬組成物は、適合し、目視検査、質量の均一性分析、含量の均一性分析、及び／又は溶解／崩壊分析の下で許容可能であるとみなされ、それら全ては関連するモノグラフによって確立される。

【0670】

いくつかの実施形態では、製造全体を通して、ある手順が、適切な工程内管理を実施することによって検証及びモニタリングされる。これらは、製造の各段階の有効性を保証するために設計されている。錠剤製造中の工程内管理には、最終潤滑混合物の水分含量、顆粒のサイズ、最終混合物の流れ、及び関連する場合、コーティング前の錠剤コアの質量の均一性が含まれ得る。錠剤製造中の工程内管理はまた、最終剤形の寸法（厚さ、直径）、質量の均一性、硬度及び／又は粉砕力、摩損度、崩壊度、又は溶解速度（例えば、放出調節錠剤用）を含んでもよい。これらの特性を実証するために使用され得る好適な試験方法は当該技術分野で既知である。

20

【0671】

いくつかの実施形態では、パッケージングは、錠剤を含む医薬組成物を輸送中の光、水分、及び損傷から保護するのに適切であることが必要とされ得る、又は必要とされる。

30

【0672】

いくつかの実施形態では、市販の製剤（例えば、キット）は、適正製造基準（GMP）に規定された標識要件を遵守する。かかる標識には、以下が含まれる。

【0673】

(1) 医薬品の名称；

(2) 有効成分の名称；国際一般名（INN）は、可能な限り使用されなければならない；

(3) 各錠剤中の有効成分の量及び容器中の錠剤の数；

(4) 製造業者が割り当てたバッチ（ロット）番号；

(5) 有効期限、及び必要に応じて製造日；

40

(6) 特別な保存条件又は必要となり得る取り扱い上の注意事項；

(7) 必要となり得る使用、警告、及び注意事項についての指示；

(8) 製品を市場に出す製造業者又は責任者の氏名及び住所；

(9) 使用指示に一錠未満の用量を提供する分割が含まれる分割錠剤の場合、標識には、直ちに採取又は投与されないそれら分割部品の保存条件及び使用期間も含まれねばならない。

【0674】

いくつかの実施形態では、錠剤などの医薬組成物は、その完全性を失うことなく、パッケージング及び輸送を含む取り扱いに耐えることができる。

【実施例】

50

【0675】

I. 合成経路

本開示の化合物及び参照化合物は、概して、図1～30に示される以下の合成手順に従って、又は類似して調製され得る。

【0676】

実施例1

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-(メチルチオ)フェニル)エタン-1-アミン(II-1)

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-(メチルチオ)フェニル)エタン-1-アミン(II-1)の合成を、図1に従って実施した。

10

【0677】

無水DMF(15mL)中の市販の2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒドII-1a(2.00g、14.5mmol、1当量)の溶液に、炭酸カリウム(8.01g、57.9mmol、4当量)及びヨードメタン-d₃(2.7mL、43.4mmol、3当量)をN₂下で、室温で添加した。一晚攪拌した後、反応混合物をDCM(200mL)で希釈し、水(3×100mL)、次いで、ブライン(50mL)で洗浄した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-20%EtOAc/Hex)上で精製して、II-1b(2.13g、収率85%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0678】

氷AcOH(25mL)中のII-1b(2.13g、12.4mmol、1当量)の溶液に、臭素(0.70mL、13.6mmol、1.1当量)を室温でゆっくりと添加した。3日後、反応混合物を0℃に冷却し、氷水(100mL)をゆっくりと添加した。沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄した。粗物質をシリカ(Hex-20%EtOAc/Hex)上で精製して、II-1c(1.15g、収率37%)をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0679】

無水MeOH(15mL)中のII-1c(1.15g、4.58mmol、1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(173mg、4.58mmol、1当量)をN₂下で、0℃で5分間かけて少量ずつ添加した後、室温まで加温させた。1時間後、反応混合物を1M HCl(25mL)にゆっくりと注ぎ、DCM(3×25mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、II-1d(1.06g、収率92%)を白色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0680】

N₂下で、0℃の無水DCM(28mL)中のPBr₃(0.40mL、4.15mmol、1当量)の溶液に、無水DCM(17mL)中のII-1d(1.05g、4.15mmol、1当量)をゆっくりと添加した。反応物を室温まで加温させ、1時間攪拌した後、0℃まで冷却し、水(25mL)をゆっくりと添加した。混合物をDCM(3×25mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、II-1e(1.24g、収率94%)を白色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0681】

無水DMF(8mL)中のII-1e(1.24g、3.92mmol、1当量)の溶液に、シアン化カリウム(0.51g、7.83mmol、2当量)をN₂下で、室温で添加した。反応物を80℃で3日間加熱した後、反応混合物をDCM(25mL)で希釈し、水(4×25mL)、次いで、ブライン(25mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-50%EtOAc/Hex)上で精製して、II-1f(0.33g、収率32%)を白色の固体として得た。CDCl₃

50

中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0682】

乾燥した圧力容器に、II-1f (330 mg、1.26 mmol、1当量)、キサントホス (80 mg、0.14 mmol、0.11当量)、及びPd₂(dba)₃ (115 mg、0.13 mmol、0.10当量)を添加し、容器をN₂でパージした後、無水PhMe (N₂でスパージした、25 mL)を添加した。室温で20分間攪拌した後、NaSMe (177 mg、2.52 mmol、2当量)を添加し、容器をN₂でパージし、密封した。120℃で加熱した後、反応混合物を、DCMでセライトを通して濾過し、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-10% EtOAc/Hex) 上で精製して、II-1g (0.13 g、収率44%)をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0683】

N₂下で、0℃の無水Et₂O (5.5 mL)中のAlCl₃ (145 mg、1.09 mmol、2当量)の溶液に、LiAlH₄ (62 mg、1.64 mmol、3当量)を添加した。10分後、無水THF (5.5 mL)中のII-1g (125 mg、0.55 mmol、1当量)をゆっくりと添加し、反応物を室温まで加温させた。3時間後、反応物を水 (0.6 mL)、2M NaOH (1.2 mL)、及び水 (1.8 mL)で慎重にクエンチした。混合物を水 (25 mL)に注ぎ、DCM (3×25 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン (25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH) 上で精製して、II-1 (96 mg、収率75%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0684】

無水MeOH (4.1 mL)及び無水Et₂O (4.1 mL)の混合物中のII-1 (96 mg、0.41 mmol、1当量)の溶液に、無水HCl (Et₂O中2M、0.23 mL、0.45 mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてII-1 (105 mg、収率95%)を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0685】

実施例2

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-メチルフェニル)エタン-1-アミン (II-2)

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-メチルフェニル)エタン-1-アミン (II-2)の合成は、Shulgin (Shulgin, A., and Shulgin, Ann. (1991) Pihkal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA)により報告され、かつMareh (Mareh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., and Krzeszowiec, M. (2014) Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, Synlett 25, 2891-2894)により後に改変された、改変された一般手順を使用して、図2に従って実施する。CD₃Iによる2,5-ジヒドロキシ-4-メチルベンズアルデヒドII-2aのビス-アルキル化は、中間体II-2bを提供し、次いで、これを緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドール縮合に供して、β-ニトロスチレンII-2cを形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストを用いたニトロ基及びアルケンのその後のビス-還元により、HCl塩として最終生成物 (II-2) が得られる。生成物の構造は、¹H NMRによって確認される。

40

50

【0686】

実施例3

2-(4-(tert-ブチル)-2,5-ビス(メトキシ-d₃)フェニル)エタン-1-アミン(II-3)

2-(4-(tert-ブチル)-2,5-ビス(メトキシ-d₃)フェニル)エタン-1-アミン(II-3)の合成を、図3に従って実施した。

【0687】

無水DMF(18mL)中の市販のtert-ブチルヒドロキノンII-3a(3.0g、18.0mmol、1当量)の溶液に、炭酸カリウム(10.0g、72.2mmol、4当量)及びヨードメタン-d₃(2.8mL、45.1mmol、2.5当量)をN₂下で、室温で添加した。3日間攪拌した後、反応混合物をDCM(200mL)で希釈し、水(3×100mL)、次いで、ブライン(50mL)で洗浄した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-10%EtOAc/Hex)上で精製して、II-3b(2.8g、収率78%)を褐色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0688】

POCl₃(5.6mL、60.2mmol、4.3当量)に、N-メチルホルムアニリド(6.4mL、51.8mmol、3.7当量)をN₂下で、室温でゆっくりと添加した。1時間後、II-3b(2.80g、14.0mmol、1当量)をゆっくりと添加し、反応物を70℃に加熱した。2時間後、反応混合物を氷水(100mL)中に慎重に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-10%EtOAc/Hex)上で精製して、II-3c(2.02g、収率63%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0689】

II-3c(2.02g、8.85mmol、1当量)に、無水酢酸アンモニウム(680mg、8.85mmol、1当量)、ニトロメタン(2.4mL、44.24mmol、5当量)、酢酸(氷、7.1mL、123.9mmol、14当量)、及び活性化3Å分子篩(4.3gの湿潤重量)をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン(50mL)中に注ぎ、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を水(50mL)、次いで、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-10%EtOAc/Hex)上で精製して、II-3d(1.73g、収率72%)を黄色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0690】

無水EtOH(90mL)中のII-3d(1.73g、6.38mmol、1当量)及びパラジウム炭素(5重量%)(1.36g、0.64mmol、0.10当量)の混合物に、濃縮HCl(12.1M、1.05mL、12.76mmol、2当量)を添加し、系をN₂で脱気した後、水素バルーンを添加した。室温で4時間後、水素を窒素雰囲気置き換え、反応混合物をセライトを通してMeOHで濾過した。反応混合物をMeOH/NH₄OH溶液で塩基性化し、濃縮した。粗物質をシリカ(DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、II-3(498mg、収率32%)を無色のワックスとして得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0691】

無水MeOH(20mL)及び無水Et₂O(20mL)の混合物中のII-3(498mg、2.05mmol、1当量)の溶液に、無水HCl(Et₂O中2M、1.13mL、2.25mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてII-3(512mg、収率89%)を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

50

【0692】

実施例 4

2-(4-シクロペンチル-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン(II-4)

2-(4-シクロペンチル-2,5-ビス(メトキシ-d3)フェニル)エタン-1-アミン(II-4)の合成を、図4に従って実施した。

【0693】

無水MeOH(203mL)中のII-1b(5.24g、30.4mmol、1当量)の溶液に、AgNO₃(5.17g、30.4mmol、1当量)及びヨウ素(8.50g、33.5mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で添加した。1日後、沈殿物を濾過により除去し、濾液をNa₂S₂O₅水溶液(1M、250mL)中に注ぎ、DCM(3×100mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、II-4a(7.27g、収率80%)をベージュ色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0694】

圧力容器に、II-4a(2.00g、6.71mmol、1当量)、SPhos(303mg、0.74mmol、0.11当量)、及びPd(OAc)₂(151mg、0.67mmol、0.10当量)を添加した。容器をN₂でパージした後、無水1,4-ジオキサン(67mL)、2M K₃PO₄水溶液(13.4mL、26.8mmol、4当量)、及びシクロペンテン-1-ボロン酸、ピナコールエステル(II-4b、2.60g、13.42mmol、2当量)を添加し、混合物を室温で、N₂でスパージした。容器を密封した後、反応物を100℃で一晩加熱した。反応混合物を、DCMでセライトを通して濾過し、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-5%EtOAc/Hex)上で精製して、II-4c(1.24g、収率78%)を黄色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0695】

II-4c(1.24g、5.20mmol、1当量)に、無水酢酸アンモニウム(401mg、5.20mmol、1当量)、ニトロメタン(1.41mL、26.02mmol、5当量)、酢酸(氷、4.2mL、72.8mmol、14当量)、及び活性化3Å分子篩(2.5gの湿潤重量)をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン(30mL)中に注ぎ、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を水(30mL)、次いで、ブライン(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-5%EtOAc/Hex)上で精製して、II-4d(231mg、収率16%)をオレンジ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0696】

無水EtOH(12mL)中のII-4d(231mg、0.82mmol、1当量)及びパラジウム炭素(5重量%) (262mg、0.12mmol、0.15当量)の混合物に、濃縮HCl(12.1M、0.14mL、1.64mmol、2当量)を添加し、系をN₂で脱気した後、水素バルーンを添加した。室温で4時間後、水素を窒素雰囲気で置き換え、反応混合物をセライトを通してMeOHで濾過した。反応混合物をMeOH/NH₄OH溶液で塩基性化し、濃縮した。粗物質をシリカ(DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、II-4(109mg、収率52%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0697】

無水MeOH(4mL)及び無水Et₂O(4mL)の混合物中のII-4(109mg、0.43mmol、1当量)の溶液に、無水HCl(Et₂O中2M、0.23mL、0.47mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてII-4(123mg

50

、収率99%)を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0698】

実施例5

2-(4-ブロモ-2,5-ビス(メトキシ-d₃)フェニル)エタン-1,1,2,2-d₄-1-アミン(II-14)

2-(4-ブロモ-2,5-ビス(メトキシ-d₃)フェニル)エタン-1,1,2,2-d₄-1-アミン(II-14)の合成は、Shulgin(Shulgin, A., and Shulgin, Ann. (1991) Pihkal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA)により報告され、かつMaresh(Maresh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., and Krzeszowiec, M. (2014) Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, Synlett 25, 2891-2894)により改変された、改変された一般手順を使用して、図5に従って実施する。CD₃Iを用いた2,5-ジヒドロキシベンゾニトリル(II-14a)のビス-アルキル化は、中間体II-14bを形成し、次いで、それは、Cha(Cha, J. S., Lee, S. E., and Lee, H. S., 1992, Selective Conversion of Aromatic Nitriles to Aldehydes by Lithium Tris(Dihexylamino)Aluminum Hydride, Org Prep Proced Int 24, 331-334)によって開発された方法を使用して、重水素化ベンズアルデヒドII-14cへのリチウムトリス(ジヘキシルアミノ)アルミニウム重水素化物(Li(hex-₂N)₃ALD)を使用する還元によって重水素化される。β-ニトロスチレンII-14dは、緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドール縮合を使用して形成される。重水素化ホウ素ナトリウム及び二酸化ケイ素を用いたその後の処理は、アルケンを中間体II-14eに還元し(Sinhababu, A. K., and Borchardt, R. T. (1983) Silica Gel-Assisted Reduction of Nitrostyrenes to 2-Aryl-1-Nitroalkanes with Sodium-Borohydride, Tetrahedron Letters 24, 227-230)、続いて、塩基性樹脂WA30及びYamada(Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., and Sawama, Y. (2018) Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, Adv Synth Catal 360, 637-641)により開発された重水素化水を使用してα位での重水素交換を行い、中間体II-14fを形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストでニトロ基を還元すると、中間体II-14gが得られる。次いで、選択的臭素化により、最終生成物(II-14)が得られる。生成物の構造は、¹H NMRによって確認される。

【0699】

実施例6

2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチル-d₃)フェニル)エタン-1-アミン(II-1)

2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチル-d₃)フェニル)エタン-1-アミン(II-1)の合成は、Shulgin(Shulgin, A., and Shulgin, Ann. (1991) Pihkal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA)により報告され、かつMa

resh (Mareesh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., and Krzeszowiec, M. (2014) *Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues*, *Synlett* 25, 2891–2894) により後に改変された、改変された一般手順を使用して、図6に従って実施する。重水素化リチウムアルミニウム (LAD) を用いた2, 5-ジメトキシ安息香酸メチル (III-1a) の還元は、ベンジルアルコール中間体 III-1b を提供し、その後、PBr₃ との反応時に臭化ベンジル中間体 III-1c に変換される。LAD との更なる反応は、N-メチルホルマニリド及びPOCl₃ で選択的にホルミル化される中間体 III-1d を提供する。得られたベンズアルデヒド III-1e は、緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドル縮合を受けて、β-ニトロスチレン III-1f を形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストを用いたニトロ基及びアルケンのその後のビス-還元により、HCl 塩として最終生成物 (III-1) が得られる。生成物の構造は、¹H NMR によって確認される。

10

【0700】

実施例7

2-(2, 5-ジメトキシ-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)フェニル)エタン-1-アミン (III-2)

20

2-(2, 5-ジメトキシ-4-(2-(メチル-d3)プロパン-2-イル-1, 1, 1, 3, 3, 3-d6)フェニル)エタン-1-アミン (III-2) の合成は、図7に従って実施した。

【0701】

N₂ で、0℃の市販の1-ブromo-2, 5-ジメトキシベンゼン III-2a (1.50 mL、9.84 mmol、1当量) 及びtert-ブチルクロリド-d₉ (5.0 g、49.2 mmol、5当量) の溶液に、AlCl₃ (0.53 g、3.94 mmol、0.4当量) を5分間かけて少量ずつ添加した。4時間後、反応混合物を氷水 (100 mL) 中に慎重に注ぎ、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-5% EtOAc/Hex) 上で精製して、III-2b (1.06 g、収率38%) をベージュ色の固体として得た。CDCl₃ 中の¹H NMR によって構造を確認した。

30

【0702】

N₂ 下で、-78℃の無水THF (12 mL) 中の III-2b (1.05 g、3.72 mmol、1当量) の溶液に、n-BuLi (ヘキサン中1.6 M、3.5 mL、5.58 mmol、1.5当量) を滴加した。30分後、無水DMF (2.9 mL、37.2 mmol、10当量) を滴加し、反応物を室温まで加温させた。3時間後、反応物を飽和NH₄Cl水溶液 (20 mL) でクエンチし、DCM (150 mL) で希釈した。有機相を水 (25 mL)、次いで、ブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-10% EtOAc/Hex) 上で精製して、III-2c (0.44 g、収率51%) をベージュ色の固体として得た。CDCl₃ 中の¹H NMR によって構造を確認した。

40

【0703】

III-2c (0.44 g、1.90 mmol、1当量) に、無水酢酸アンモニウム (150 mg、1.90 mmol、1当量)、ニトロメタン (0.51 mL、9.5 mmol、5当量)、酢酸 (氷、1.53 mL、26.6 mmol、14当量)、及び活性化3 Å分子篩 (0.93 gの湿潤重量) をN₂ 下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (20 mL) 中に注ぎ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)、次いで、ブライン

50

(20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-10% EtOAc / Hex) 上で精製して、III-2d (0.40 g、収率 76%) を黄色の固体として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0704】

無水 EtOH (21 mL) 中の III-2d (397 mg、1.45 mmol、1 当量) 及びパラジウム炭素 (5 重量%) (468 mg、0.22 mmol、0.15 当量) の混合物に、濃縮 HCl (12.1 M、0.24 mL、2.90 mmol、2 当量) を添加し、系を N_2 で脱気した後、水素バルーンを添加した。室温で 4 時間後、水素を窒素雰囲気置き換え、反応混合物をセライトを通して MeOH で濾過した。反応混合物を MeOH / NH_4OH 溶液で塩基性化し、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1 の DCM / MeOH / NH_4OH) 上で精製して、III-2 (199 mg、収率 56%) を白色の固体として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

10

【0705】

無水 MeOH (8 mL) 及び無水 Et_2O (8 mL) の混合物中の III-2 (199 mg、0.808 mmol、1 当量) の溶液に、無水 HCl (Et_2O 中 2 M、0.44 mL、0.889 mmol、1.1 当量) を N_2 下で、室温で滴加した。10 分後、反応混合物を濃縮し、固体を Et_2O で洗浄し、乾燥させて、HCl 塩として III-2 (212 mg、収率 93%) を白色の固体として得た。 $\text{DMSO}-d_6$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

20

【0706】

実施例 8

2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチルチオ)フェニル)エタン-1,1-d₂-1-アミン (IV-1)

2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチルチオ)フェニル)エタン-1,1-d₂-1-アミン (IV-1) の合成を、図 8 に従って実施した。

【0707】

無水 MeOH (68 mL) 中の市販の 4-ブロモ-2,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド IV-1a (5.00 g、20.4 mmol、1 当量) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (0.77 g、20.4 mmol、1 当量) を N_2 下で、0℃で 5 分間かけて少量ずつ添加した後、室温まで加温させた。1 時間後、反応混合物を 1 M HCl (100 mL) にゆっくりと注ぎ、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、IV-1b (4.78 g、収率 95%) を白色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

30

【0708】

N_2 下で、0℃の無水 DCM (130 mL) 中の PBr_3 (1.84 mL、19.4 mmol、1 当量) の溶液に、無水 DCM (75 mL) 中の IV-1b (4.78 g、19.4 mmol、1 当量) をゆっくりと添加した。反応物を室温まで加温させ、1 時間攪拌した後、0℃まで冷却し、水 (100 mL) をゆっくりと添加した。混合物を DCM (3×100 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮して、IV-1c (5.76 g、収率 96%) を白色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

40

【0709】

無水 DMF (19 mL) 中の IV-1c (5.76 g、18.6 mmol、1 当量) の溶液に、シアン化カリウム (2.42 g、37.2 mmol、2 当量) を N_2 下で、室温で添加した。反応物を 70℃で 2 日間加熱した後、反応混合物を DCM (200 mL) で希釈し、水 (4×100 mL)、次いで、ブライン (100 mL) で洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-50% EtOAc / Hex) 上で精製して、IV-1d (0.67 g、収率 14%) を白色の固体として得た。C

50

DCI₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0710】

乾燥した圧力容器に、IV-1d (460mg、1.80mmol、1当量)、キサントホス (115mg、0.20mmol、0.11当量)、及びPd₂(dba)₃ (165mg、0.18mmol、0.10当量)を添加し、容器をN₂でパージした後、無水PhMe (N₂でスパージした、18mL)を添加した。室温で20分間攪拌した後、NaSMe (189mg、2.70mmol、1.5当量)を添加し、容器をN₂でパージし、密封した。130℃で加熱した後、反応混合物を、DCMでセライトを通して濾過し、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-20% EtOAc/Hex) 上で精製して、IV-1e (0.18g、収率44%)をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0711】

N₂下で、0℃の無水Et₂O (7.9mL)中のAlCl₃ (211mg、1.59mmol、2当量)の溶液に、LiAlD₄ (100mg、2.38mmol、3当量)を添加した。10分後、無水THF (7.9mL)中のIV-1e (177mg、0.79mmol、1当量)をゆっくりと添加し、反応物を室温まで加温させた。3時間後、反応物を水 (1mL)、2M NaOH (2mL)、及び水 (3mL)で慎重にクエンチした。混合物を水 (25mL)に注ぎ、DCM (3×25mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン (25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH) 上で精製して、IV-1 (49mg、収率27%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0712】

無水MeOH (3mL)及び無水Et₂O (3mL)の混合物中のIV-1 (68mg、0.30mmol、1当量)の溶液に、無水HCl (Et₂O中2M、0.16mL、0.33mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてIV-1 (75mg、収率95%)を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0713】

30

実施例9

2-(2,5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)フェニル)エタン-1,1-d₂-1-アミン (IV-2)

2-(2,5-ジメトキシ-4-(プロピルチオ)フェニル)エタン-1,1-d₂-1-アミン (IV-2)の合成は、Shulgin (Shulgin, A., and Shulgin, Ann. (1991) Pihkal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA)により報告され、かつMareesh (Mareesh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., and Krzeszowiec, M. (2014) Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, Synlett 25, 2891-2894)により後に改変された、改変された一般手順を使用して、図9に従って実施する。4-メルカプト-2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (IV-2a)を、最初にTHF中のカリウムtert-ブトキシドを使用してチオールを脱プロトン化し、続いて、臭化n-プロピルを添加することによってアルキル化する。得られたベンズアルデヒドIV-2bは、緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドール縮合を受けて、β-ニトロスチレンIV-2cを形成する。水素化ホウ素ナトリウム及び二酸化ケイ素を用いたその後の処理は、

40

50

中間体IV-2dを形成し、続いて、塩基性樹脂WA30及びYamada (Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., and Sawama, Y. (2018) Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, Adv Synth Catal 360, 637-641) によって開発された重水素化水を使用して α 位で重水素交換して、アルケンを選択的に還元し、中間体IV-2eを形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストでニトロ基を還元すると、HCl塩として最終生成物(IV-2)が得られる。生成物の構造は、 ^1H NMRによって確認される。

【0714】

10

実施例10

2-(2,5-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン(IV-3)

2-(2,5-ジメトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1,1-d2-1-アミン(IV-3)の合成を、図10に従って実施した。

【0715】

無水MeOH(200mL)中の市販の2,5-ジメトキシベンズアルデヒドIV-3a(5.00g、30.1mmol、1当量)の溶液に、AgNO₃(5.11g、30.1mmol、1当量)及びヨウ素(8.40g、33.1mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で添加した。2日後、沈殿物を濾過により除去し、濾液をNa₂S₂O₅水溶液(1M、250mL)中に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、水、次いで、ヘキサンで洗浄し、乾燥させて、IV-3b(7.80g、収率89%)をベージュ色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の ^1H NMRによって構造を確認した。

20

【0716】

無水DMF(14mL)中のIV-3b(2.00g、6.85mmol、1当量)及びCuI(196mg、1.03mmol、0.15当量)の混合物に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル(1.75mL、13.70mmol、2当量)をN₂下で、室温で添加した。70℃で一晩加熱した後、反応混合物を、DCMでセライトを通して濾過し、有機相を水(3×50mL)、次いで、ブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-20%EtOAc/Hex)上で精製して、IV-3c(1.41g、収率88%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の ^1H NMRによって構造を確認した。

30

【0717】

無水MeOH(20mL)中のIV-3c(1.41g、6.02mmol、1当量)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.23g、6.02mmol、1当量)をN₂下で、0℃で5分間かけて少量ずつ添加し、室温まで加温させた。1時間後、反応混合物を1M HCl(50mL)にゆっくりと注ぎ、DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、IV-3d(1.38g、収率97%)を白色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の ^1H NMRによって構造を確認した。

40

【0718】

N₂下で、0℃の無水DCM(39mL)中のPBr₃(0.55mL、5.84mmol、1当量)の溶液に、無水DCM(24mL)中のIV-3d(1.38g、5.84mmol、1当量)をゆっくりと添加した。反応物を室温まで加温させ、1時間攪拌した後、0℃まで冷却し、水(25mL)をゆっくりと添加した。混合物をDCM(3×25mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、IV-3e(1.09g、収率62%)を白色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の ^1H NMRによって構造を確認した。

50

【0719】

無水DMF (7.3 mL) 中のIV-3e (1.09 g、3.64 mmol、1当量) の溶液に、シアン化カリウム (475 mg、7.29 mmol、2当量) をN₂下で、室温で添加した。反応物を100℃で一晩加熱した後、反応混合物をDCM (20 mL) で希釈し、水 (4×20 mL)、次いで、ブライン (20 mL) で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-20% EtOAc/Hex) 上で精製して、IV-3f (113 mg、収率13%) を白色の固体として得た。CDCl₃ 中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0720】

N₂下で、0℃の無水Et₂O (4.6 mL) 中のAlCl₃ (123 mg、0.992 mmol、2当量) の溶液に、LiAlD₄ (58 mg、1.383 mmol、3当量) を添加した。10分後、無水THF (4.6 mL) 中のIV-3f (113 mg、0.461 mmol、1当量) をゆっくりと添加し、反応物を室温まで加温させた。3時間後、反応物を水 (1 mL)、2M NaOH (2 mL)、及び水 (3 mL) で慎重にクエンチした。混合物を水 (25 mL) に注ぎ、DCM (3×25 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH) 上で精製して、IV-3 (66 mg、収率60%) をベージュ色の固体として得た。CDCl₃ 中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0721】

無水MeOH (3 mL) 及び無水Et₂O (3 mL) の混合物中のIV-3 (66 mg、0.263 mmol、1当量) の溶液に、無水HCl (Et₂O中2M、0.15 mL、0.289 mmol、1.1当量) をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてIV-3 (86 mg、収率100%) を白色の固体として得た。DMSO-d₆ 中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0722】

実施例11

2-(4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1-d₂-1-アミン (IV-5)

2-(4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1-d₂-1-アミン (IV-5) の合成は、Shulgin (Shulgin, A., and Shulgin, Ann. (1991) Pihkal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA) により報告され、かつMareesh (Mareesh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., and Krzeszowiec, M. (2014) Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, Synlett 25, 2891-2894) により後に改変された、改変された一般手順を使用して、図11に従って実施する。2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (IV-5a) は、緩衝酸性条件下でニトロメタンを使用してニトロアルドール縮合を受けて、β-ニトロスチレンIV-5bを形成する。水素化ホウ素ナトリウム及び二酸化ケイ素を用いたその後の処理は、アルケンを中間体IV-5cに選択的に還元し、続いて、塩基性樹脂WA30及びYamada (Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., and Sawama, Y. (2018) Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, Adv Synth Catal 360, 637-641) によって

10

20

30

40

50

開発された重水素化水を使用して α 位で重水素交換して、中間体IV-5dを形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストでニトロ基を還元すると、中間体IV-5eが得られる。次いで、選択的臭素化により、最終生成物(IV-5)が得られる。生成物の構造は、 ^1H NMRによって確認される。

【0723】

実施例12

2-(4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1,2,2-d₄-1-アミン(IV-12)

2-(4-ブロモ-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1,2,2-d₄-1-アミン(IV-12)の合成は、Shulgin (Shulgin, A., and Shulgin, Ann. (1991) Pihkal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA)により報告され、かつMareesh (Mareesh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., and Krzeszowiec, M. (2014) Chemosselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, Synlett 25, 2891-2894)により後に改変された、改変された一般手順を使用して、図12に従って実施する。出発物質IV-12aを、Cha (Cha, J. S., Lee, S. E., and Lee, H. S., 1992, Selective Conversion of Aromatic Nitriles to Aldehydes by Lithium トリス(Dihexylamino) Aluminum Hydride, Org Prep Proc Int 24, 331-334)によって開発された方法を使用して、重水素化ベンズアルデヒドIV-12bへのリチウムトリス(ジヘキシルアミノ)アルミニウム重水素化物(Li(hex- C_2N)₃ALD)を使用する還元によって重水素化する。 β -ニトロスチレンIV-12cは、緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドール縮合を使用して形成される。重水素化ホウ素ナトリウム及び二酸化ケイ素を用いたその後の処理は、アルケンを中間体IV-12dに還元し(Sinhababu, A. K., and Borchardt, R. T. (1983) Silica Gel-Assisted Reduction of Nitrostyrenes to 2-Aryl-1-Nitroalkanes with Sodium-Borohydride, Tetrahedron Letters 24, 227-230)、続いて、塩基性樹脂WA30及びYamada (Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., and Sawama, Y. (2018) Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, Adv Synth Catal 360, 637-641)により開発された重水素化水を使用して α 位での重水素交換を行い、IV-12eを形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストでニトロ基を還元すると、中間体IV-12fが得られる。次いで、選択的臭素化により、最終生成物(IV-12)が得られる。生成物の構造は、 ^1H NMRによって確認される。

【0724】

実施例13

2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン(I-1)

2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン(I-1)の合成を、図13に従って実施した。

【0725】

10

20

30

40

50

市販の2,5-ジメトキシベンズアルデヒドIV-3a(10.0g、60.2mmol、1当量)に、無水酢酸アンモニウム(4.64mg、60.2mmol、1当量)、ニトロメタン(16.3mL、301mmol、5当量)、酢酸(氷、48mL、843mmol、14当量)、及び活性化3Å分子篩(27gの湿潤重量)をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン(200mL)中に注ぎ、DCM(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相を水(100mL)、次いで、ブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、I-1a(12.0g、収率95%)をオレンジ色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0726】

0℃のIPA(250mL)及び水(125mL)の混合物に、I-1a(12.0g、57.2mmol、1当量)を添加し、混合物を50℃に加熱した。次いで、NaBH₄(16.2g、429mmol、7.5当量)及びCuCl₂の水溶液(2M、2.86mL、5.72mmol、0.10当量)を少量ずつ添加し、次いで、80℃に徐々に加熱し、1時間保持した。次いで、反応混合物をNaOH水溶液(2M、300mL)中に注ぎ、DCM(3×500mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、I-1b(4.65g、収率45%)を茶色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0727】

N₂下で、室温のDCM(51mL)中のI-1b(4.65g、25.7mmol、1当量)及びEt₃N(10.7mL、77.0mmol、3当量)の溶液に、DCM(26mL)中のBoc₂O(11.2g、51.3mmol、2当量)をゆっくりと添加した。O/Nを撹拌した後、反応混合物をブライン(100mL)中に注ぎ、DCM(3×100mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-30%EtOAc/Hex)上で精製して、I-1c(5.46g、収率76%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0728】

N₂下で、室温の氷AcOH(140mL)中のI-1c(5.06g、18.0mmol、1当量)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(5.06g、22.5mmol、1.25当量)を添加した。5時間後、反応混合物をNa₂S₂O₅水溶液(1M、200mL)中に注ぎ、DCM(3×200mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-20%EtOAc/Hex)上で精製して、I-1d(6.10g、収率88%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0729】

乾燥した圧力容器に、I-1d(2.00g、4.91mmol、1当量)、XPhos(396mg、0.83mmol、0.17当量)、及び[(cod)Pd(CH₂TMS)₂](288mg、0.74mmol、0.15当量)を添加し、容器をN₂でパージした後、無水PhMe(N₂でスパージした、25mL)を添加した。次いで、混合物を110℃で1分間加熱した後、AgSCF₃(1.33g、6.38mmol、1.3当量)及びPh(Et)₃NI(1.95g、6.38mmol、1.3当量)を添加し、N₂でパージし、圧力容器を密封した。110℃で2日間加熱した後、反応混合物を、DCM/EtOAcでシリカを通して濾過し、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-20%EtOAc/Hex)上で精製して、I-1e(0.84g、収率74%)をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0730】

無水MeOH(6.6mL)及び無水Et₂O(6.6mL)の混合物中のI-1e(500mg、1.31mmol、1当量)の溶液に、無水HCl(Et₂O中2M、3.

50

3 mL、6.55 mmol、5 当量) を N_2 下で、室温で滴加した。一晚攪拌した後、反応混合物を濃縮し、固体を Et_2O で洗浄し、乾燥させて、 HCl 塩として **I-1** (410 mg、収率 98%) を白色の固体として得た。 $DMSO-d_6$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0731】

実施例 14

2-(2, 5-ジメトキシ-4-((3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン (**I-2**)

2-(2, 5-ジメトキシ-4-((3, 3, 3-トリフルオロプロピル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン (**I-2**) の合成を、図 14 に従って実施した。

10

【0732】

N_2 下で、室温の無水 DMF (2.5 mL) 中の市販の 2, 5-ジメトキシチオフェノール **I-2a** (0.38 mL、2.51 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (520 mg、3.76 mmol、1.5 当量) 及び 3-ブロモ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン (0.40 mL、3.76 mmol、1.5 当量) を添加した。一晚攪拌した後、反応混合物を水 (30 mL) 中に注ぎ、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2×30 mL)、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-10% $EtOAc$ / Hex) 上で精製して、**I-2b** (0.658 g、収率 98%) を無色の油として得た。 $CDCl_3$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

20

【0733】

$POCl_3$ (0.98 mL、10.50 mmol、4.3 当量) に、*N*-メチルホルムアニリド (1.11 mL、9.03 mmol、3.7 当量) を N_2 下で、室温でゆっくりと添加した。1 時間後、**I-2b** (0.65 g、2.44 mmol、1 当量) をゆっくりと添加し、反応物を 70 °C に加熱した。2 時間後、反応混合物を氷水 (20 mL) 中に慎重に注ぎ、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-10% $EtOAc$ / Hex) 上で精製して、**I-2c** (0.64 g、収率 89%) を白色の固体として得た。 $CDCl_3$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0734】

30

I-2c (0.64 g、2.16 mmol、1 当量) に、無水酢酸アンモニウム (166 mg、2.16 mmol、1 当量)、ニトロメタン (0.58 mL、10.8 mmol、5 当量)、酢酸 (氷、1.75 mL、30.2 mmol、14 当量)、及び活性化 3 Å 分子篩 (1.2 g の湿潤重量) を N_2 下で、室温で添加した。反応混合物を 95 °C で 1 時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (20 mL) 中に注ぎ、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL)、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-20% $EtOAc$ / Hex) 上で精製して、**I-2d** (0.63 g、収率 86%) をオレンジ色の固体として得た。 $CDCl_3$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0735】

40

室温の IPA (6 mL) 及び水 (3 mL) の混合物に、**I-2d** (0.63 g、1.87 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 50 °C に加熱した。次いで、 $NaBH_4$ (0.53 g、14.0 mmol、7.5 当量) 及び $CuCl_2$ の水溶液 (2 M、0.10 mL、0.187 mmol、0.10 当量) を少量ずつゆっくりと添加し、次いで、80 °C に徐々に加熱し、1 時間保持した。次いで、反応混合物を $NaOH$ 水溶液 (2 M、30 mL) 中に注ぎ、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1 の DCM / $MeOH$ / NH_4OH) 上で精製して、**I-2** (50 mg、収率 9%) を黄色の油として得た。 $CDCl_3$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0736】

50

無水MeOH (2.4 mL) 及び無水Et₂O (2.4 mL) の混合物中のI-2 (73 mg、0.236 mmol、1 当量) の溶液に、無水HCl (Et₂O中2 M、0.13 mL、0.260 mmol、1.1 当量) をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-2 (79 mg、収率97%) をベージュ色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0737】

実施例15

2-(4-((3,3-ジフルオロプロピル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン (I-3)

2-(4-((3,3-ジフルオロプロピル)チオ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン (I-3) の合成を、図15に従って実施した。

【0738】

N₂下で、0℃の無水DCM (6.7 mL) 中の3,3-ジフルオロプロパノール (0.64 g、6.66 mmol、1 当量) の溶液に、4-トルエンスルホニルクロリド (1.90 g、9.99 mmol、1.5 当量)、続いて、ピリジン (1.2 mL、14.65 mmol、2.2 当量) をゆっくりと添加した。5時間後、反応混合物をEt₂O (100 mL) で希釈し、水 (40 mL)、1 M HCl水溶液 (40 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (40 mL)、及びブライン (40 mL) で連続的に洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-DCM) 上で精製して、3,3-ジフルオロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート (1.33 g、収率80%) を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。N₂下で、室温の無水DMF (4.8 mL) 中の市販の2,5-ジメトキシチオフェノールI-2a (0.73 mL、4.83 mmol、1 当量) の溶液に、炭酸カリウム (0.73 g、5.31 mmol、1.1 当量) 及び3,3-ジフルオロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート (1.33 g、5.31 mmol、1.1 当量) を添加した。2日後、反応混合物を水 (50 mL) 中に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2×30 mL)、次いで、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-10% EtOAc/Hex) 上で精製して、I-3a (1.14 g、収率95%) を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0739】

POCl₃ (2.39 mL、25.63 mmol、4.3 当量) に、N-メチルホルムアニリド (2.72 mL、22.05 mmol、3.7 当量) をN₂下で、室温でゆっくりと添加した。1時間後、I-3a (1.48 g、5.96 mmol、1 当量) をゆっくりと添加し、反応物を70℃に加熱した。2時間後、反応混合物を氷水 (50 mL) 中に慎重に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-20% EtOAc/Hex) 上で精製した。合わせた画分中の不純物を、EtOAc/Hexでの粉碎によって除去して、I-3b (1.25 g、収率76%) を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0740】

I-3b (1.25 g、4.52 mmol、1 当量) に、無水酢酸アンモニウム (0.35 g、4.52 mmol、1 当量)、ニトロメタン (1.2 mL、22.6 mmol、5 当量)、酢酸 (氷、3.6 mL、63.3 mmol、14 当量)、及び活性化3 Å分子篩 (2.5 gの湿潤重量) をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (30 mL) 中に注ぎ、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL)、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-50% EtOAc/Hex) 上で精製して、I-3c (1.02 g、収率71%) をオレンジ色の固体

として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0741】

N₂下で、室温の無水THF（75 mL）中のLiAlH₄（0.708 g、18.65 mmol、6.5当量）の懸濁液に、無水THF（15 mL）中のI-3c（0.916 g、2.87 mmol、1当量）をゆっくりと添加し、反応物を還流で一晩加熱した。混合物を0℃に冷却し、水（0.7 mL）、2M NaOH水溶液（1.4 mL）、次いで、水（2.1 mL）で慎重にクエンチし、水（100 mL）中に注いだ。混合物をDCM（3×100 mL）で抽出し、合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（DCM-90：10：1のDCM/MeOH/NH₄OH）上で精製して、I-3（0.376 g、収率45%）を黄色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0742】

無水MeOH（14 mL）及び無水Et₂O（14 mL）の混合物中のI-3（415 mg、1.42 mmol、1当量）の溶液に、無水HCl（Et₂O中2M、0.79 mL、1.57 mmol、1.1当量）をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-3（446 mg、収率96%）をベージュ色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMR及び¹⁹F NMRによって構造を確認した。

【0743】

実施例16

20

2-（4-（（3-フルオロプロピル）チオ）-2,5-ジメトキシフェニル）エタン-1-アミン（I-4）

2-（4-（（3-フルオロプロピル）チオ）-2,5-ジメトキシフェニル）エタン-1-アミン（I-4）の合成を、図16に従って実施した。

【0744】

N₂下で、室温の無水DMF（5.8 mL）中の市販の2,5-ジメトキシチオフェノールI-2a（0.87 mL、5.82 mmol、1当量）の溶液に、炭酸カリウム（1.21 g、8.73 mmol、1.5当量）及び1-プロモ-3-トリフルオロプロパン（0.80 mL、8.73 mmol、1.5当量）を添加した。一晩攪拌した後、反応混合物を水（50 mL）中に注ぎ、DCM（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（2×30 mL）、次いで、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（Hex-10%EtOAc/Hex）上で精製して、I-4a（1.28 g、収率95%）を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0745】

POCl₃（2.23 mL、23.9 mmol、4.3当量）に、N-メチルホルムアニリド（2.54 mL、20.6 mmol、3.7当量）をN₂下で、室温でゆっくりと添加した。1時間後、I-4a（1.28 g、5.56 mmol、1当量）をゆっくりと添加し、反応物を70℃に加熱した。2時間後、反応混合物を氷水（30 mL）中に慎重に注ぎ、DCM（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（Hex-10%EtOAc/Hex）上で精製した。合わせた画分中の不純物を、EtOAc/Hexでの粉碎によって除去して、I-4b（1.11 g、収率77%）を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0746】

I-4b（1.11 g、4.30 mmol、1当量）に、無水酢酸アンモニウム（331 mg、4.30 mmol、1当量）、ニトロメタン（1.2 mL、21.5 mmol、5当量）、酢酸（氷、3.5 mL、60.2 mmol、14当量）、及び活性化3 Å分子篩（2.3 gの湿潤重量）をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン（40 mL）中に注ぎ、DCM（3×4

50

0 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)、次いで、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-20% EtOAc/Hex) 上で精製して、I-4c (1.00 g、収率 77%) を黄色の固体として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0747】

N_2 下で、室温の IPA (9 mL) 及び水 (4.5 mL) の混合物に、I-4c (0.80 g、2.65 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 50℃ に加熱した。次いで、 NaBH_4 (0.75 g、19.9 mmol、7.5 当量) 及び CuCl_2 の水溶液 (2 M、0.13 mL、0.265 mmol、0.10 当量) を少量ずつゆっくりと添加し、次いで、80℃ に徐々に加熱し、1 時間保持した。次いで、反応混合物を NaOH 水溶液 (2 M、30 mL) 中に注ぎ、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1 の DCM/MeOH/ NH_4OH) 上で精製して、I-4 (0.35 mg、収率 48%) を無色の油として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

10

【0748】

無水 MeOH (15 mL) 及び無水 Et_2O (15 mL) の混合物中の I-4 (435 mg、1.59 mmol、1 当量) の溶液に、無水 HCl (Et_2O 中 2 M、0.88 mL、1.75 mmol、1.1 当量) を N_2 下で、室温で滴加した。10 分後、反応混合物を濃縮し、固体を Et_2O で洗浄し、乾燥させて、HCl 塩として I-4 (416 mg、収率 84%) をベージュ色の固体として得た。 $\text{DMSO}-d_6$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

20

【0749】

実施例 17

2-(2,5-ジメトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)フェニル)エタン-1-アミン (I-5)

2-(2,5-ジメトキシ-4-(3,3,3-トリフルオロプロポキシ)フェニル)エタン-1-アミン (I-5) の合成を、図 17 に従って実施した。

【0750】

N_2 下で、0℃ の無水 DCM (12 mL) 中の市販の 2,5-ジメトキシフェノール I-5a (0.60 g、3.89 mmol、1 当量) 及び 3,3,3-トリフルオロ-1-プロパノール (0.41 mL、4.67 mmol、1.2 当量) の溶液に、無水 DCM (5 mL) 中の PPh_3 (1.22 g、4.67 mmol、1.2 当量) を滴加し、続いて無水 DCM (4 mL) 中の DIAD (0.84 mL、4.28 mmol、1.1 当量) を滴加した。30 分後、反応物を室温まで加温させ、一晚攪拌させた。反応混合物を濃縮し、シリカ (Hex-30% EtOAc/Hex) 上で精製して、I-5b (0.34 g、収率 35%) を白色の固体として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

30

【0751】

POCl_3 (0.85 mL、9.11 mmol、4.3 当量) に、N-メチルホルムアニリド (0.97 mL、7.84 mmol、3.7 当量) を N_2 下で、室温でゆっくりと添加した。1 時間後、I-5b (0.53 g、2.12 mmol、1 当量) をゆっくりと添加し、反応物を 70℃ に加熱した。2 時間後、反応混合物を氷水 (50 mL) 中に慎重に注ぎ、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-30% EtOAc/Hex) 上で精製した。合わせた画分中の不純物を、EtOAc/Hex での粉碎によって除去して、I-5c (0.49 g、収率 83%) を白色の固体として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

40

【0752】

I-5c (0.68 g、2.44 mmol、1 当量) に、無水酢酸アンモニウム (0.

50

19 g、2.44 mmol、1当量)、ニトロメタン(0.66 mL、12.2 mmol、5当量)、酢酸(氷、2.0 mL、34.2 mmol、14当量)、及び活性化3 Å分子篩(1.4 gの湿潤重量)をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン(30 mL)中に注ぎ、DCM(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相を水(10 mL)、次いで、ブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-50% EtOAc/Hex)上で精製して、I-5d(0.49 g、収率62%)をオレンジ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0753】

N₂下で、室温の無水THF(40 mL)中のLiAlH₄(299 mg、7.89 mmol、6.5当量)の懸濁液に、無水THF(6 mL)中のI-5d(390 mg、1.21 mmol、1当量)をゆっくりと添加し、反応物を還流で一晩加熱した。混合物を0℃に冷却し、水(0.3 mL)、2M NaOH水溶液(0.6 mL)、次いで、水(0.9 mL)で慎重にクエンチし、水(50 mL)中に注いだ。混合物をDCM(3×50 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、I-5(85 mg、収率24%)をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0754】

無水MeOH(3.7 mL)及び無水Et₂O(3.7 mL)の混合物中のI-5(107 mg、0.365 mmol、1当量)の溶液に、無水HCl(Et₂O中2M、0.20 mL、0.40 mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-5(127 mg、収率100%)をベージュ色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMR及び¹⁹F NMRによって構造を確認した。

【0755】

実施例18

2-(4-(3,3-ジフルオロプロポキシ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン(I-6)

2-(4-(3,3-ジフルオロプロポキシ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン(I-6)の合成を、図18に従って実施した。

【0756】

N₂下で、0℃の無水DCM(7.6 mL)中のPPh₃(2.00 g、7.63 mmol、1.4当量)の溶液に、無水DCM(5.9 mL)中のDIAD(1.4 mL、7.09 mmol、1.3当量)を滴加し、続いて無水DCM(7.6 mL)中の3,3-ジフルオロ-1-プロパノール(0.73 g、7.63 mmol、1.4当量)及び最後に無水DCM(11 mL)中の市販の2,5-ジメトキシフェノールI-5a(0.84 g、5.45 mmol、1当量)を滴加した。30分後、反応物を室温まで加温させ、3時間攪拌させた。反応混合物を濃縮し、シリカ(Hex-20% EtOAc/Hex)上で精製して、I-6a(0.91 g、収率72%)を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0757】

POCl₃(1.95 mL、20.9 mmol、4.3当量)に、N-メチルホルムアニリド(2.22 mL、18.0 mmol、3.7当量)をN₂下で、室温でゆっくりと添加した。1時間後、I-6a(1.13 g、4.87 mmol、1当量)をゆっくりと添加し、反応物を70℃に加熱した。2時間後、反応混合物を氷水(50 mL)中に慎重に注ぎ、DCM(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-10% EtOAc/Hex)上で精製した。合わせた画分中の不純物を、EtOAc/Hexでの粉碎によって除去して、I-6b(1.01 g、収率80%)を白色の固体として得た。CD

10

20

30

40

50

CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0758】

I-6b (1.01 g、3.88 mmol、1当量)に、無水酢酸アンモニウム (0.30 g、3.88 mmol、1当量)、ニトロメタン (1.10 mL、19.4 mmol、5当量)、酢酸 (氷、3.1 mL、54.3 mmol、14当量)、及び活性化3 Å分子篩 (2.2 gの湿潤重量)をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (30 mL)中に注ぎ、DCM (3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL)、次いで、ブライン (10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-50% EtOAc/Hex)上で精製して、I-6c (0.66 g、収率57%)をオレンジ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0759】

N₂下で、室温の無水THF (60 mL)中のLiAlH₄ (456 mg、12.0 mmol、6.5当量)の懸濁液に、無水THF (9 mL)中のI-6c (560 mg、1.85 mmol、1当量)をゆっくりと添加し、反応物を還流で一晩加熱した。混合物を0℃に冷却し、水 (0.5 mL)、2M NaOH水溶液 (1 mL)、次いで、水 (1.5 mL)で慎重にクエンチし、水 (50 mL)中に注いだ。混合物をDCM (3×50 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、I-6 (295 mg、収率58%)を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0760】

無水MeOH (12 mL)及び無水Et₂O (12 mL)の混合物中のI-6 (340 mg、1.24 mmol、1当量)の溶液に、無水HCl (Et₂O中2M、0.68 mL、1.36 mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-6 (375 mg、収率97%)をベージュ色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMR及び¹⁹F NMRによって構造を確認した。

【0761】

実施例19

30

2-(4-(3-フルオロプロポキシ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン (I-7)

2-(4-(3-フルオロプロポキシ)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン (I-7)の合成を、図19に従って実施した。

【0762】

N₂下で、室温の無水DMF (5.2 mL)中の市販の2,5-ジメトキシチオフェノールI-5a (0.80 g、5.19 mmol、1当量)の溶液に、炭酸カリウム (1.08 g、7.79 mmol、1.5当量)及び1-ブロモ-3-トリフルオロプロパン (0.71 mL、7.79 mmol、1.5当量)を添加した。2日後、反応混合物を水 (50 mL)中に注ぎ、DCM (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機相を水 (2×30 mL)、次いで、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-20% EtOAc/Hex)上で精製して、I-7a (0.93 g、収率84%)を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0763】

POCl₃ (2.21 mL、23.7 mmol、4.3当量)に、N-メチルホルムアニリド (2.52 mL、20.4 mmol、3.7当量)をN₂下で、室温でゆっくりと添加した。1時間後、I-7a (1.18 g、5.51 mmol、1当量)をゆっくりと添加し、反応物を70℃に加熱した。2時間後、反応混合物を氷水 (30 mL)中に慎重に注ぎ、DCM (3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL)で

50

洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ ($\text{Hex}-50\%\text{EtOAc}/\text{Hex}$) 上で精製して、**I-7b** (1.18 g、収率88%) をベージュ色の固体として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0764】

I-7b (1.18 g、4.87 mmol、1当量) に、無水酢酸アンモニウム (375 mg、4.87 mmol、1当量)、ニトロメタン (1.32 mL、24.4 mmol、5当量)、酢酸 (氷、3.91 mL、68.2 mmol、14当量)、及び活性化3 Å 分子篩 (2.7 g の湿潤重量) を N_2 下で、室温で添加した。反応混合物を 95°C で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (40 mL) 中に注ぎ、 DCM ($3 \times 40\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)、次いで、ブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ ($\text{Hex}-50\%\text{EtOAc}/\text{Hex}$) 上で精製して、**I-7c** (1.07 g、収率77%) をオレンジ色の固体として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0765】

N_2 下で、室温の IPA (13 mL) 及び水 (6.5 mL) の混合物に、**I-7c** (1.07 g、3.75 mmol、1当量) を添加し、混合物を 50°C に加熱した。次いで、 NaBH_4 (1.06 g、28.1 mmol、7.5当量) 及び CuCl_2 の水溶液 (2 M、0.19 mL、0.375 mmol、0.10当量) を少量ずつゆっくりと添加し、次いで、 80°C に徐々に加熱し、1時間保持した。次いで、反応混合物を NaOH 水溶液 (2 M、50 mL) 中に注ぎ、 DCM ($3 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ ($\text{DCM}-90:10:1$ の $\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$) 上で精製して、**I-7** (535 mg、収率55%) を無色の油として得た。 CDCl_3 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0766】

無水 MeOH (20 mL) 及び無水 Et_2O (20 mL) の混合物中の **I-7** (535 mg、2.08 mmol、1当量) の溶液に、無水 HCl (Et_2O 中 2 M、1.14 mL、2.29 mmol、1.1当量) を N_2 下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体を Et_2O で洗浄し、乾燥させて、 HCl 塩として **I-7** (579 mg、収率95%) をベージュ色の固体として得た。 $\text{DMSO}-d_6$ 中の ^1H NMR によって構造を確認した。

【0767】

実施例 20~25

実施例 20~25 にアクセスするために使用され得る一般手順は、図 20 に示され、Shulgin (Shulgin, A., and Shulgin, Ann. (1991) Pihkal: a chemical love story, Transform Press, Berkeley, CA) により報告され、かつ Maresch (Maresch, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., and Krzeszowiec, M. (2014) Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, Synlett 25, 2891-2894) により後に改変された、改変された一般手順を使用する。好適な出発材料 (A) は、好適なフルオロアルキルハライド又はトシレート (R^bZ 、式中、Z が Br、I、Cl、OT などである) でアルキル化されるか (例えば、THF 中のカリウム tert-ブトキシド、DMF 中の炭酸カリウムなどを使用して)、又は代替的に、好適なフルオロアルコール (R^bZ 、式中、Z が $-\text{OH}$ である) を使用して光延条件 (例えば、DIAD、 PPh_3 、トルエン) に供される。次いで、 POCl_3 及び N-メチルホルムアニリドを用いた選択的ホルミル化により、中間体 B が得られる。

中間体 B は、緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドール縮合を受けて、 β -ニトロスチレン C を形成する。好適な還元条件下（例えば、塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダスト、水素化ホウ素ナトリウム／ CuCl_2 、水素化リチウムアルミニウムなど）でのニトロ基及びアルケンのその後のビス-還元により、任意に遊離塩基又は好適な塩（例えば、 HCl 塩）として、最終生成物（D）が得られる。

【0768】

実施例 20：

2-（2，5-ビス（メトキシ-d3）-4-（（3，3，3-トリフルオロプロピル）チオ）フェニル）エタン-1-アミン（II-16）。生成物の構造は、 ^1H NMR によって確認される。

10

【0769】

実施例 21：

2-（4-（（3，3-ジフルオロプロピル）チオ）-2，5-ビス（メトキシ-d3）フェニル）エタン-1-アミン（II-17）。生成物の構造は、 ^1H NMR によって確認される。

【0770】

実施例 22：

2-（4-（（3-フルオロプロピル）チオ）-2，5-ビス（メトキシ-d3）フェニル）エタン-1-アミン（II-18）。生成物の構造は、 ^1H NMR によって確認される。

20

【0771】

実施例 23：

2-（2，5-ビス（メトキシ-d3）-4-（（3，3，3-トリフルオロプロポキシ）フェニル）エタン-1-アミン（II-19）。生成物の構造は、 ^1H NMR によって確認される。

【0772】

実施例 24：

2-（4-（（3，3-ジフルオロプロポキシ）-2，5-ビス（メトキシ-d3）フェニル）エタン-1-アミン（II-20）。生成物の構造は、 ^1H NMR によって確認される。

30

【0773】

実施例 25：

2-（4-（（3-フルオロプロポキシ）-2，5-ビス（メトキシ-d3）フェニル）エタン-1-アミン（II-21）。生成物の構造は、 ^1H NMR によって確認される。

【0774】

実施例 26

2-（4-（（ジフルオロメチル）チオ）-2，5-ジメトキシフェニル）エタン-1-アミン（I-8）。

【0775】

2-（4-（（ジフルオロメチル）チオ）-2，5-ジメトキシフェニル）エタン-1-アミン（I-8）の合成を、図 21 に従って実施した。

40

【0776】

N_2 下で、室温の無水 DMF（130 mL）中の炭酸カリウム（6.91 g、50.0 mmol、1.5 当量）及びクロロジフルオロ酢酸ナトリウム（10.15 g、66.6 mmol、2 当量）の溶液に、市販の 2，5-ジメトキシチオフェノール I-2a（5.0 mL、33.3 mmol、1 当量）を添加した。反応物を 95℃で 30 分間加熱し、室温まで冷却し、ヘキサン（200 mL）及び水（200 mL）で 15 分間攪拌した。混合物をヘキサン（100 mL）で希釈し、水（4×100 mL）、次いで、ブライン（100 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（Hex-10% EtOAc / Hex）上で精製して、I-8a（5.29 g、収率 72%）を無色の油

50

として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0777】

POCl₃ (10.7 mL、115.2 mmol、6 当量)に、N-メチルホルムアニリド (14.2 mL、115.2 mmol、6 当量)をN₂下で、室温でゆっくりと添加した。15分後、I-8a (4.23 g、19.2 mmol、1 当量)をゆっくりと添加し、反応物を70℃に加熱した。一晚攪拌した後、反応混合物を氷水 (100 mL)中に慎重に注ぎ、DCM (3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-10% EtOAc/Hex)上で精製して、I-8b (2.38 g、収率50%)をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0778】

I-8b (2.73 g、11.0 mmol、1 当量)に、無水酢酸アンモニウム (0.85 g、11.0 mmol、1 当量)、ニトロメタン (3.0 mL、55.0 mmol、5 当量)、酢酸 (氷、8.8 mL、154.0 mmol、14 当量)、及び活性化3 Å分子篩 (4.9 gの湿潤重量)をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (50 mL)中に注ぎ、DCM (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)、次いで、ブライン (20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-50% EtOAc/Hex)上で精製して、I-8c (2.82 g、収率88%)をオレンジ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0779】

N₂下で、0℃の無水MeOH (100 mL)に、I-8c (2.52 g、8.65 mmol、1 当量)、亜鉛 (6.80 g、103.8 mmol、12 当量)、及び濃縮HCl (12.1 M、17.2 mL、207.6 mmol、24 当量)を1時間かけて少量ずつ添加した。反応混合液を室温まで加温させ、4時間攪拌した後、0℃に冷却し、追加の亜鉛 (6.80 g、103.8 mmol、12 当量)及び濃縮HCl (12.1 M、17.2 mL、207.6 mmol、24 当量)を30分間にわたって少量ずつ添加した。室温まで加温し、一晚攪拌した後、過剰な亜鉛を除去し、反応混合物を0℃まで冷却し、20%NH₄OH/MeOHで塩基性化し、部分的に濃縮した。混合物を水 (200 mL)中に注ぎ、DCM (3×200 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、I-8 (0.71 g、収率31%)を茶色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0780】

無水MeOH (2.7 mL)及び無水Et₂O (2.7 mL)の混合物中のI-8 (70 mg、0.266 mmol、1 当量)の溶液に、無水HCl (Et₂O中2 M、0.15 mL、0.292 mmol、1.1 当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-8 (86 mg、収率100%)をベージュ色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMR及び¹⁹F NMRによって構造を確認した。

40

【0781】

実施例27

2-(2,5-ジメトキシ-4-((2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン (I-10)

2-(2,5-ジメトキシ-4-((2,2,3,3-テトラフルオロプロピル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン (I-10)の合成を、図22に従って実施した。

【0782】

N₂下で、0℃の無水DCM (9 mL)中の2,2,3,3-テトラフルオロ-1-プロパノール (0.73 mL、8.22 mmol、1 当量)の溶液に、4-トルエンシルホニルクロリド (2.35 g、12.33 mmol、1.5 当量)を添加し、続いてピリジ

50

ン（1.46 mL、18.08 mmol、2.2当量）をゆっくりと添加した。室温まで一晩加温した後、反応混合物をEt₂O（100 mL）で希釈し、水（40 mL）、1 M HCl水溶液（40 mL）、飽和NaHCO₃水溶液（40 mL）、及びブライン（40 mL）で連続的に洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（Hex-DCM）上で精製して、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート（1.86 g、収率79%）を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した）。N₂下で、室温の無水DMF（6 mL）中の市販の2, 5-ジメトキシチオフェノールI-2a（0.88 mL、5.87 mmol、1当量）の溶液に、炭酸カリウム（0.89 g、6.46 mmol、1.1当量）及び2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピル4-メチルベンゼンスルホネート（1.85 g、6.46 mmol、1.1当量）を添加した。1日後、反応混合物を水（50 mL）中に注ぎ、DCM（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（2×30 mL）、次いで、ブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（Hex-20% EtOAc / Hex）上で精製して、I-10a（1.43 g、収率86%）を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0783】

POCl₃（2.0 mL、21.6 mmol、4.3当量）に、N-メチルホルムアニリド（2.3 mL、18.6 mmol、3.7当量）をN₂下で、室温でゆっくりと添加した。1時間後、I-10a（1.43 g、5.03 mmol、1当量）をゆっくりと添加し、反応物を70℃に加熱した。2時間後、反応混合物を氷水（50 mL）中に慎重に注ぎ、DCM（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（Hex-20% EtOAc / Hex）上で精製して、I-10b（1.66 g、収率100%）を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0784】

I-10b（1.66 g、5.32 mmol、1当量）に、無水酢酸アンモニウム（0.41 g、5.32 mmol、1当量）、ニトロメタン（1.5 mL、26.6 mmol、5当量）、酢酸（氷、4.3 mL、74.5 mmol、14当量）、及び活性化3 Å分子篩（2.9 gの湿潤重量）をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン（30 mL）中に注ぎ、DCM（3×30 mL）で抽出した。合わせた有機相を水（10 mL）、次いで、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（Hex-20% EtOAc / Hex）上で精製して、I-10c（1.14 g、収率60%）を黄色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0785】

N₂下で、0℃の無水MeOH（27 mL）に、I-10c（0.57 g、1.60 mmol、1当量）、亜鉛（1.23 g、19.3 mmol、12当量）、及び濃縮HCl（12.1 M、3.20 mL、38.5 mmol、24当量）を20分間かけて少量ずつ添加した。反応混合物を室温まで加温させ、2時間攪拌した後、追加の亜鉛（1.23 g、19.3 mmol、12当量）及び濃縮HCl（12.1 M、3.20 mL、38.5 mmol、24当量）を20分間かけて少量ずつ添加した。2時間後、過剰な亜鉛を除去し、反応混合物を0℃に冷却し、20% NH₄OH / MeOHで塩基性化し、部分的に濃縮した。混合物を水（50 mL）中に注ぎ、DCM（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ（DCM-90:10:1のDCM / MeOH / NH₄OH）上で精製して、I-10（0.36 g、収率69%）をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0786】

無水MeOH（2.5 mL）及び無水Et₂O（2.5 mL）の混合物中のI-10（165 mg、0.50 mmol、1当量）の溶液に、無水HCl（Et₂O中2 M、0.

50

28 mL、0.55 mmol、1.1 当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-10 (168 mg、収率92%)をベージュ色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMR及び¹⁹F NMRによって構造を確認した。

【0787】

実施例28

2-(2,5-ジメトキシ-4-(プロパー-2-イン-1-イルチオ)フェニル)エタン-1-アミン(I-11)

2-(2,5-ジメトキシ-4-(プロパー-2-イン-1-イルチオ)フェニル)エタン-1-アミン(I-11)の合成を、図23に従って実施した。

10

【0788】

乾燥した圧力容器に、I-1d (200 mg、0.491 mmol、1 当量)、硫黄 (63 mg、0.246 mmol、0.5 当量)、Cu(OAc)₂ (9 mg、0.049 mmol、0.10 当量)、及びフッ化カリウム (29 mg、0.491 mmol、1 当量)を添加し、容器をN₂でパージした後、室温で無水1,4-ジオキサン(N₂でスパージ、1 mL)及びトリエチルアミン(0.14 mL、0.982 mmol、2 当量)を添加した。圧力容器を密封し、反応物を110℃で加熱した。2日後、反応混合物を水(20 mL)中に注ぎ、DCM(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-50% EtOAc/Hex)に通して、褐色の油として不純な中間体(110 mg)を得て、これをN₂下で無水THF(1 mL)中のNaBH₄(27 mg、0.70 mmol、4 当量)と合わせ、還流するまで加熱した後、30分間かけて無水MeOH(0.10 mL)をゆっくりと添加した。反応混合物を還流で3時間保持した後、飽和NH₄Cl水溶液(20 mL)及び水(20 mL)中に注いだ。混合物をDCM(3×25 mL)で抽出し、合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、褐色の固体としてI-11a (112 mg、2ステップで収率71%)を得た。粗物質を更に精製することなく次のステップですぐに使用した。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0789】

N₂下で、室温の無水DMF(0.32 mL)中のI-11a (100 mg、0.32 mmol、1 当量)の溶液に、炭酸カリウム(88 mg、0.64 mmol、2 当量)及び臭化プロパルギル(80 重量%) (54 µL、0.48 mmol、1.5 当量)を添加した。一晚攪拌した後、反応混合物を水(10 mL)中に注ぎ、DCM(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(Hex-30% EtOAc/Hex)上で精製して、I-11b (57 mg、収率51%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0790】

無水MeOH(0.8 mL)及び無水Et₂O(0.8 mL)の混合物中のI-11b (57 mg、0.162 mmol、1 当量)の溶液に、無水HCl(Et₂O中1 M、0.65 mL、0.649 mmol、4 当量)をN₂下で、室温で滴加した。一晚攪拌した後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-11 (41 mg、収率88%)を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0791】

実施例29

2-(4-シクロペンチル-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン(I-13)

2-(4-シクロペンチル-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン(I-13)の合成を、図24に従って実施した。

50

【0792】

圧力容器に、IV-3b (2.00 g、6.71 mmol、1当量)、SPhos (303 mg、0.74 mmol、0.11当量)、及びPd(OAc)₂ (151 mg、0.67 mmol、0.10当量)を添加した。容器をN₂でパージした後、無水1,4-ジオキサン (67 mL)、2M K₃PO₄水溶液 (13.4 mL、26.8 mmol、4当量)、及びシクロペンテン-1-ボロン酸、ピナコールエステル (II-4b、2.60 g、13.42 mmol、2当量)を添加し、混合物を室温で、N₂でスパージした。容器を密封した後、反応物を100℃で一晩加熱した。反応混合物を、DCMでセライトを通して濾過し、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-5% EtOAc/Hex) 上で精製して、I-13a (1.24 g、収率78%)を黄色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0793】

I-13a (1.24 g、5.20 mmol、1当量)に、無水酢酸アンモニウム (401 mg、5.20 mmol、1当量)、ニトロメタン (1.41 mL、26.02 mmol、5当量)、酢酸 (氷、4.2 mL、72.8 mmol、14当量)、及び活性化3 Å分子篩 (2.5 gの湿潤重量)をN₂下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (30 mL)中に注ぎ、EtOAc (3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相を水 (30 mL)、次いで、ブライン (30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-5% EtOAc/Hex) 上で精製して、I-13b (231 mg、収率16%)をオレンジ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0794】

無水EtOH (12 mL)中のI-13b (231 mg、0.82 mmol、1当量)及びパラジウム炭素 (5重量%) (262 mg、0.12 mmol、0.15当量)の混合物に、濃縮HCl (12.1 M、0.14 mL、1.64 mmol、2当量)を添加し、系をN₂で脱気した後、水素バルーンを添加した。室温で4時間後、水素を窒素雰囲気置き換え、反応混合物をセライトを通してMeOHで濾過した。反応混合物をMeOH/NH₄OH溶液で塩基性化し、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH) 上で精製して、I-13 (109 mg、収率52%)を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0795】

無水MeOH (4 mL)及び無水Et₂O (4 mL)の混合物中のI-13 (109 mg、0.43 mmol、1当量)の溶液に、無水HCl (Et₂O中2M、0.23 mL、0.47 mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてI-13 (123 mg、収率99%)を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0796】

実施例30

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン (II-10)

40

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミンの合成を、図25に従って実施した。

【0797】

乾燥した圧力容器に、II-4a (0.94 g、3.14 mmol、1当量)、XPhos (164 mg、0.35 mmol、0.11当量)、及び[(cod)Pd(CH₂TMS)₂] (122 mg、0.31 mmol、0.10当量)を添加し、容器をN₂でパージした後、無水PhMe (N₂でスパージした、6.3 mL)を添加した。次いで、混合物を110℃で1分間加熱した後、AgSCF₃ (0.85 g、4.08 mmol、1.3当量)及びPh(Et)₃NI (1.25 g、4.08 mmol、1.3当量)を

50

添加し、 N_2 でパージし、圧力容器を密封した。80℃で一晩加熱した後、反応混合物を、DCM/ EtOAcでシリカを通して濾過し、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-5% EtOAc/ Hex) 上で精製して、II-10a (0.21 g、収率25%) をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0798】

II-10a (0.55 g、2.02 mmol、1当量) に、無水酢酸アンモニウム (156 mg、2.02 mmol、1当量)、ニトロメタン (0.55 mL、10.10 mmol、5当量)、酢酸 (氷、1.62 mL、28.28 mmol、14当量)、及び活性化3 Å分子篩 (0.9 gの湿潤重量) を N_2 下で、室温で添加した。反応混合物を95℃で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン (20 mL) 中に注ぎ、DCM (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (10 mL)、次いで、ブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-5% EtOAc/ Hex) 上で精製して、II-10b (0.29 g、収率45%) を黄色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

10

【0799】

N_2 下で-10℃の無水MeOH (3.7 mL) に、II-10b (0.29 g、0.91 mmol、1当量)、亜鉛 (0.72 g、10.96 mmol、12当量)、及び濃縮HCl (12.1 M、1.81 mL、21.92 mmol、24当量) を20分間かけて少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で4時間攪拌させた。過剰な亜鉛を除去し、反応混合物を0℃に冷却した後、飽和メタノールNaOHで塩基性化した。混合物をDCMで希釈し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質をシリカ (DCM-90:10:1のDCM/ MeOH/ NH₄OH) 上で精製して、II-10 (93 mg、収率35%) を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

20

【0800】

無水MeOH (3.2 mL) 及び無水Et₂O (3.2 mL) の混合物中のII-10 (93 mg、0.324 mmol、1当量) の溶液に、無水HCl (Et₂O中2 M、0.18 mL、0.356 mmol、1.1当量) を N_2 下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてII-10 (104 mg、収率99%) を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

30

【0801】

実施例31

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミン (II-23)

2-(2,5-ビス(メトキシ-d₃)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1-アミンの合成を、図26に従って実施した。

【0802】

無水DMF (10 mL) 中のII-4a (1.50 g、5.03 mmol、1当量) 及びCuI (145 mg、0.76 mmol、0.15当量) の混合物に、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (1.3 mL、10.06 mmol、2当量) を N_2 下で、室温で添加した。70℃で一晩加熱した後、反応混合物を、DCMでセライトを通して濾過し、有機相を水 (3×50 mL)、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ (Hex-20% EtOAc/ Hex) 上で精製して、II-23a (1.14 g、収率94%) を白色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

40

【0803】

II-23a (1.14 g、4.75 mmol、1当量) に、無水酢酸アンモニウム (366 mg、4.75 mmol、1当量)、ニトロメタン (1.29 mL、23.73 mmol、5当量)、酢酸 (氷、3.81 mL、66.5 mmol、14当量)、及び活性化3 Å分子篩 (1.8 gの湿潤重量) を N_2 下で、室温で添加した。反応混合物を95℃

50

で1時間加熱した。分子篩を除去し、反応混合物をブライン(30 mL)中に注ぎ、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機相を水(30 mL)、次いで、ブライン(30 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、II-23b(1.18 g、収率88%)をオレンジ色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0804】

N₂下で-10℃の無水MeOH(4.2 mL)に、II-23b(600 mg、2.12 mmol、1当量)、亜鉛(2.08 g、31.8 mmol、15当量)、及び濃縮HCl(12.1 M、5.25 mL、63.6 mmol、30当量)を30分間かけて少量ずつ添加した。反応混合物を0℃で3時間、次いで、室温で一晩攪拌させた。過剰な亜鉛を除去し、反応混合物を0℃に冷却した後、2 M NaOH水溶液で塩基性化した。混合物を水(100 mL)中に注ぎ、EtOAc(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、II-23(76 mg、収率14%)をベージュ色の固体として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0805】

無水MeOH(3 mL)及び無水Et₂O(3 mL)の混合物中のII-23(70 mg、0.27 mmol、1当量)の溶液に、無水HCl(Et₂O中2 M、0.15 mL、0.30 mmol、1.1当量)をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてII-23(83 mg、収率100%)をベージュ色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0806】

実施例32

N-(シクロプロピルメチル)-2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン(V-1)

N-(シクロプロピルメチル)-2-(2,5-ジメトキシ-4-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)エタン-1-アミン(V-1)の合成を、図27に従って実施した。

【0807】

無水MeOH(3.7 mL)及び無水Et₂O(3.7 mL)の混合物中のI-1e(284 mg、0.745 mmol、1当量)の溶液に、無水HCl(Et₂O中2 M、1.86 mL、3.723 mmol、5当量)をN₂下で、室温で滴加した。一晩攪拌した後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させた。次いで、単離されたHCl塩を飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)で塩基性化し、DCM(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、I-1(189 mg、収率90%)を白色の固体として得た。粗物質を更に精製することなく次のステップで使用した。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0808】

無水DCM(0.78 mL)中のI-1(55 mg、0.196 mmol、1当量)の溶液に、シクロプロパンカルボキシアリデヒド(15 µL、0.196 mmol、1当量)、氷AcOH(23 µL、0.392 mmol、2当量)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(80重量%) (78 mg、0.294 mmol、1.5当量)をN₂下で、室温で添加した。3時間後、反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液(25 mL)中に注ぎ、DCM(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗物質をシリカ(DCM-90:10:1のDCM/MeOH/NH₄OH)上で精製して、V-1(8 mg、収率12%)を無色の油として得た。CDCl₃中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0809】

無水MeOH (0.25 mL) 及び無水Et₂O (0.25 mL) の混合物中のV-1 (8 mg、0.024 mmol、1 当量) の溶液に、無水HCl (Et₂O中2 M、13 µL、0.026 mmol、1.1 当量) をN₂下で、室温で滴加した。10分後、反応混合物を濃縮し、固体をEt₂Oで洗浄し、乾燥させて、HCl塩としてV-1 (9.5 mg、収率100%) を白色の固体として得た。DMSO-d₆中の¹H NMRによって構造を確認した。

【0810】

実施例34

2-(4-(tert-ブチル)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1-アミン (VI-1) の合成を、図28に従って実施した。

10

【0811】

CH₃Iを用いた2-(tert-ブチル)ベンゼン-1,4-ジオール (VI-1a) のビス-アルキル化により、中間体VI-1b (収率35%) が得られた。POCl₃ 及びN-メチルホルムアニリドを用いた選択的ホルミル化により、ベンズアルデヒド中間体VI-1c (収率79%) が得られた。得られたベンズアルデヒドVI-1cは、緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドール縮合を受けて、β-ニトロスチレンVI-1d (収率69%) を形成した。Pd/C、H₂、塩酸を含むエタノールを用いたニトロ基及びアルケンのその後のビス-還元により、HCl塩として最終生成物 (VI-1、収率37%) が得られた。生成物の構造は、¹H NMRによって確認された。

20

【0812】

実施例33

2-(4-(tert-ブチル)-2,5-ジメトキシフェニル)エタン-1,1-d₂-1-アミン (IV-33) の合成を、図29に従って実施する。(VI-1d) から出発して、水素化ホウ素ナトリウム及び二酸化ケイ素による処理は、アルケンを中間体IV-33aに選択的に還元する (Sinhababu, A. K., and Borchardt, R. T. (1983) *Silica Gel-Assisted Reduction of Nitrostyrenes to 2-Aryl-1-Nitroalkanes with Sodium-Borohydride*, *Tetrahedron Letters* 24, 227-230)。次に、α位での重水素交換は、塩基性樹脂WA30、及びYamada (Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., and Sawama, Y. (2018) *Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling*, *Adv Synth Catal* 360, 637-641) によって開発された重水素化水を使用して行い、中間体IV-33bを形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストでニトロ基を還元すると、最終生成物 (IV-33) が得られる。生成物の構造は、¹H NMRによって確認される。

30

【0813】

参照化合物1

40

2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチルフェニル)エタン-1-アミン (参照化合物1) (「2C-D」) の合成。

【0814】

2-(2,5-ジメトキシ-4-(メチルフェニル)エタン-1-アミン (参照化合物1) の合成は、図30に従って実施する。2,5-ジメトキシ-4-メチルベンズアルデヒド (E) を、緩衝酸性条件下でニトロメタンとのニトロアルドール縮合に供して、β-ニトロスチレン (F) を形成する。塩酸を含むメタノール中の亜鉛ダストを用いたニトロ基及びアルケンのその後のビス-還元により、HCl塩として最終生成物 (参照化合物1) が得られた。生成物の構造は、¹H NMRによって確認される。

【0815】

50

参照化合物 2

2- (4-ブromo-2, 5-ジメトキシフェニル) エタン-1-アミン (参照化合物 2) (「2C-B」) は、市販されており、Cayman Chemical Co. から購入した。

【0816】

参照化合物 3

2- (2, 5-ジメトキシ-4- (メチルチオ) フェニル) エタン-1-アミン (参照化合物 3) (「2C-T」)、HCl 塩は、市販されており、Cayman Chemical Co. から購入した。

【0817】

参照化合物 4

2- (2, 5-ジメトキシ-4- (トリフルオロメチル) フェニル) エタン-1-アミン (参照化合物 4) (「2C-TFM」)、HCl 塩は、市販されており、Cayman Chemical Co. から購入した。

【0818】

II. 製剤

イオン交換樹脂複合体の調製

化合物の遊離塩基は、強力なカチオン交換樹脂 (ナトリウム形態、Amberlite IRP 69、Rohm & Haas、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、医薬品グレード USP、粒径 75~150 ミクロン) と複合体化される。上記の樹脂の最大充填は約 5 meq v / g であることが知られている。典型的な手順では、化合物の遊離塩基 (10 mmol) を 20 ml のエタノール中に溶解する。この溶液に、2 g の IRP 69 樹脂 (3 × 50 ml のエタノールで洗浄した) を、磁気攪拌器を使用して室温で添加し、2 時間攪拌し続ける。次いで、樹脂を濾過し、エタノール (2 × 20 ml) で洗浄する。樹脂複合体からの化合物放出を、pH 1 (0.1 M HCl) 及び 7.4 (0.1 M リン酸緩衝液) のタイプ I 型 (バスケット) 溶解装置を使用して研究する。化合物濃度は、Agilux 1100 セットアップ及び UV 検出を使用した HPLC によって決定される。

【0819】

酸性環境では、化合物放出は高速プロセスであり、薬剤の > 90 % が 30 分以内に浸出する。中性 pH では、放出は実質的に遅いと考えられ、例えば、薬剤の約 50 % が 1 時間で放出され、約 80 % が 2 時間で放出される。

【0820】

腸溶コーティングによってコーティングされたイオン交換樹脂複合体のビーズの調製
密封コーティング

化合物-イオン交換樹脂複合体ビーズを、Wurster コーティングモジュール (底部供給) を備えた Niro-Aeromatic STREA 1 流動床機械でヒドロアルコール溶媒系 (88:12、イソプロパノール:水) 中の Opadry 03K192 29 コーティング (ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トリアセチン、及びタルクを含む; Colorcon, NJ, USA、6% 固体で再構成) を使用して、2% の重量増加で密封コーティングする。

【0821】

腸溶コーティング

次いで、得られたビーズを、Opadry Enteric 940 白色コーティング (ポリ [メタクリル酸、メタクリル酸メチル (1:1) タイプ A; Colorcon, NJ, USA) を使用してコーティングする。コーティング分散体は、ヒドロアルコール溶媒系 (88:12、イソプロパノール:水) 中の 10% 固体で再構成され、5 又は 12% の重量増加のいずれかに適用される。プラセボ錠剤の腸溶性コーティングは、先行する密封コーティングステップなしで実施する。試料を、5、6、7、8、10、及び 12% の重量増加で採取する。

【0822】

10

20

30

40

50

薬剤放出試験

低 pH での薬剤放出は、100 rpm でタイプ I 装置 1（バスケット）を使用して決定される。第 1 段階において、溶解媒体は、37℃（±0.5℃）及びビーズ充填 2 g で 1000 mL の 0.1 N HCl である。この媒体中で 1 時間操作した後、アリコートを取り出し、薬剤含有量を HPLC により合計で 1% 未満であると決定し、適用された腸溶コーティングの完全性を確認する。中性 pH での薬剤放出は、100 rpm でタイプ I 装置 1（バスケット）を使用して決定される。第 2 段階において、溶解媒体は、37℃（±0.5℃）及び 2 g のビーズ充填で、pH 7.4 で 1000 mL の 0.1 M リン酸緩衝液である。媒体アリコートを 15、30、60、90、及び 120 分で取り出し、Agilent 1100 セットアップ及び UV 検出を使用して HPLC によって薬剤含有量を決定する。薬剤の放出は、1 時間で約 50% 及び 2 時間で約 80% であると考えられ、経時的な放出プロファイルはコーティングされていない樹脂ビーズと類似している。

10

【0823】

経口崩壊錠剤の製造

経口的に崩壊した錠剤は、持続放出特性を有する薬剤-イオン交換樹脂複合体のマイクロビーズを、口腔内に活性物質を分散させ、かつ薬剤のより簡便な投与のために水を使用することなくその後の嚥下を促進するのに役立つ、高速で経口的に崩壊する成分のマトリクスに組み込むことによって設計される。

【0824】

化合物は、糖ベースの高速崩壊マトリクス Pharmaburst 500（SPI、PA、USA）を使用した乾式造粒によって、経口崩壊放出錠剤形態、組成物 P1-O-D-T-1 に製剤化される。100 g の Pharmaburst 500 を、腸溶性にコーティングされた化合物-イオン交換樹脂複合体ビーズ 20 g と混合し、40 メッシュ篩を介して篩分けて、凝集物を破壊し、次いで、混合物を 400 mL のチューブブレンダー中で、200 rev/分で 15 分間ブレンドする。ブレンド後、ステアリン酸マグネシウム（200 mg）を添加し、更に 3 分間ブレンドする。約 20 mg の活性化合物を含む 250 mg の凸状錠剤を、TDP 錠剤プレス及び 9 mm の染料を使用して圧縮する。8 kN の圧縮力を適用することによって、10~15 kPa の範囲の硬度の錠剤が生成される。錠剤崩壊時間は、60~75 秒であると決定される。錠剤溶解を、1×PBS 緩衝液、pH=6.8 を浸漬媒体として使用して、100 rpm、37℃で、タイプ II 溶解装置（パドル）（Distek Premiere 5100 Dissolution System、Distek Inc.、North Brunswick, USA）で実施する。所定の時間間隔で、1 mL の試料を取り出し（交換せず）、濾過し、アッセイする。放出される化合物の量は、Agilent 1100 セットアップ（Nagy, J., and Veress, T., 2016, HPLC Analysis of Hallucinogenic Mushroom Alkaloids (Psilocin and Psilocybin) Applying Hydrophilic Interaction Chromatography (HILIC), J Forensic Res 7, 356) を使用して HPLC によって測定される。既知の濃度の化合物の溶液を使用して、放出される薬剤の量を計算する。

20

30

40

【0825】

化合物の脂肪酸塩

化合物の遊離塩基（10 mmol）を 30 mL のアセトン中に溶解し、10 mmol のデカン酸を添加し、5 分間混合する。1:1 の塩の白色の結晶性沈殿物は、混合物を冷蔵庫で一晩冷却すると形成される。塩組成物は、元素分析によって確認される。

【0826】

経皮的皮膚パッチの調製及びインビトロ透過試験

化合物 I-1 は、長期間にわたる薬剤の幻覚を生じさせない用量の安定した送達を可能にするために、粘着層に薬剤が溶解している（drug-in-adhesive）（DIA）パッチで製剤化される。製剤は、1 日 1 回の適用（24 時間の薬剤放出）のために

50

最適化される。DIAパッチは、薬剤、感圧アクリル系接着剤、裏打ちフィルム、及び剥離ライナーを含む。調製物では、1.5 gの化合物I-1及び6.0 gのDURO-TAK 87-900A（アクリレートコポリマー感圧接着剤；Henkel）を、30 mlのメタノール中に溶解し、溶液を室温で30分間攪拌し、マイクロメートル単位で調整可能なフィルムアプリケーターを用いてシリコンコーティング剥離ライナー（SCOTCH PAK；3M、St. Paul, USA）上に広げ、300ミクロンの湿潤フィルム厚さを得る。これらは室温で5分間、次いで、75℃のオーブンで30分間保持され、いかなる残留溶媒も除去する。次いで、パッチを裏打ち膜（COTRAN；3M、St. Paul, USA）で積層し、適切なサイズに切断し、アルミニウム箔に詰め、室温で保存する。DIAマトリクスの最終乾燥厚さは90 mmである。

10

【0827】

ヒト死体皮膚（Biopredic, USA）にわたる薬剤パッチのインビトロ浸透を、フランチ拡散細胞を使用して評価する。接着面は角質層に面して、円形経皮パッチを皮膚に押し付ける。受容体細胞を、6%（w/v）Brij 98を含むPBSで充填する。全てのインビトロ研究の拡散細胞面積は、1.77 cm²である。拡散細胞を32℃で維持し、受容体細胞中の溶液を600 rpmで連続的に攪拌する。指定された時点（2、4、6、8、10、12、及び24時間）で、受容体細胞中の0.5 mlの溶液を取り出し、等体積の新鮮な受容体培地と交換する。試料中の濃度は、LC-MS/MS分析によって決定される。20～25マイクロg/時間/cm²の範囲のフラックスは、ヒト対象における治療的に関連する曝露に変換されるべきである。

20

【0828】

III. 化合物試験

放射性リガンド競合結合

セロトニン受容体（5-HT₂R）親和性を、わずかな改変を含め、前述のように放射性リガンド競合結合によって決定した（5-HT₁（A、B、D、E、F）及び5-HT₂（A、B、C）受容体親和性については、Canal, C. E., Cordova-Sintjago, T., Liu, Y., Kim, M. S., Morgan, D., and Booth, R. G., 2013, *Molecular pharmacology and ligand docking studies reveal a single amino acid difference between mouse and human serotonin 5-HT_{2A} receptors that impacts behavioral translation of novel 4-phenyl-2-dimethylaminotetralin ligands*, J Pharmacol Exp Ther 347, 705-716, Armstrong, J. L., Casey, A. B., Saraf, T. S., Mukherjee, M., Booth, R. G., and Canal, C. E., 2020, (S)-5-(2'-Fluorophenyl)-N,N-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine, a Serotonin Receptor Modulator, Possesses Anticonvulsant, Prosocial, and Anxiolytic-like Properties in an Fmr1 Knockout Mouse Model of Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorder, ACS Pharmacol Transl Sci 3, 509-523, Saraf, T. S., Felsing, D. E., Armstrong, J. L., Booth, R. G., and Canal, C. E., 2021, Evaluation of lorcaserin as an anticonvulsant in juvenile Fmr1 knockout mice, Epilepsy Res 175, 106677を参照されたい）。

30

40

【0829】

ヒト5-HT₂RをコードするcDNAプラスミドを、cDNA Resource C

50

enter から調達した。ヒト胚性腎細胞 (HEK 293、ATCC CRL-1573) を、10%ウシ胎児血清を含む抗生物質を含まないダルベッコ改変イーグル培地を用いて、100mmディッシュで、細胞インキュベーター中で成長させた。細胞を、様々なトランスフェクション試薬 (例えば、TransIT-2020 試薬、Mirus Bio、Madison, Wisconsin) のうちの1つを使用して、5~15 μg の cDNA と約 85% のコンフルエンスでトランスフェクトした。約 48 時間後、細胞膜を、50mM のトリス緩衝液中での均質化及び遠心分離ステップを介して収集した。全ての実験について、セロトニン (5-HT) 塩酸塩を陽性対照として使用し、適切な高親和性の冷リガンド (例えば、5-HT₂R については、ミアンセリン塩酸塩、10 μM) を使用して、非特異的結合を定義した。5-HT₂R を発現する各細胞膜ホモジネートを、 [³H] リセリン酸ジエチルアミド ([³H] LSD) 若しくは [³H] ケタンセリン (0.5~1 nM)、又は [³H] メスレルギン (5-HT₂R を標識するために約 3 nM)、又は [³H] 5-カルボキサミドトリプチン (5-CT) (5-HT_{1A}, 1B, 1D R を標識するために 0.2~1 nM) とともに、90 分間緩衝液中で試験化合物の不在又は存在下で (例えば、ハーフログ単位で 0.3 nM~10 μM の 10 個の濃度で)、96 ウェルプレート中で、室温でインキュベートした。平衡化後、各試料を、緩衝液中に予め浸漬されたガラス繊維フィルターを通して真空下で迅速に濾過し、氷冷緩衝液で真空によって数回洗浄した。フィルターをシンチレーション流体で浸漬し、光検出器 (Microbeta Scintillation Counter) を使用して 1 分当たりの計数を検出した。

10

20

【0830】

[³H] LSD の K_d を 0.7~1.0 nM に設定し (標識された 5-HT₂R サブタイプに応じて)、[³H] ケタンセリンについては 5-HT_{2A} で 1.6 nM に設定し、[³H] メスレルギンについては 5-HT_{2C} で 2.92 nM に設定し、[³H] 5-CT については 0.2~2.0 nM に設定し (標識された 5-HT₁R サブタイプに応じて)、非線形最小二乗回帰分析を使用して IC₅₀ 値を計算し、次いで、Cheng-Prusoff 式 (GraphPad Prism 9.0、San Diego, California) を使用して結合親和性 (K_i) 値に変換した。示されるデータは、組み合わせた全ての実験の結果である。既知であるように、5-HT_{2A}R を含む G タンパク質共役受容体 (GPCR) は、複数の立体構造で存在することができ、リガンド、典型的にはアゴニストリガンドは、受容体のこれらの立体構造に対して固有の親和性を有する (Kenakin, T., 2017, Theoretical Aspects of GPCR-Ligand Complex Pharmacology, Chem Rev 117, 1, 4-20)。試験された化合物のうちのいくつかからの競合結合データは、2 部位適合 K_i モデルに最良に適合する。-10 個の試料のデータ点は、合計特異的結合 (化合物が存在しない) であり、-4 を補間して、結合曲線を 0 個の特異的結合に完成させた。

30

【0831】

別の一連の 5-HT_{1A}、2A、2B 放射性リガンド競合結合アッセイでは、条件は以下のとおりであった：5-HT_{1A} アッセイについては、ヒト 5-HT_{1A}R を発現する HEK-293 細胞に由来する細胞膜ホモジネート (約 30 μg のタンパク質) を、試験物質の存在下又は不在下で、室温で 60 分間、0.5 nM の [³H] 8-ヒドロキシ-2-(ジ-n-プロピルアミノ) テトラリン ([³H] 8-OH-DPAT) とともにインキュベートした。非特異的結合を、10 μM の 8-OH-DPAT の存在下で決定した。次いで、試料を上述のように分析し、わずかな差異のみであった。5-HT_{2A} 放射性リガンド結合アッセイについては、ヒト 5-HT_{2A}R を発現する HEK-293 細胞に由来する細胞膜ホモジネート (30 μg タンパク質) を、試験物質の存在又は不在下で、室温で 60 分間、0.1 nM の [¹²⁵I] (±) 2, 5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン ([¹²⁵I] (±) DOI) とともにインキュベートした (Mulheron, J. G., Casanas, S. J., Arthur, J. M., Garnovskay

40

50

a, M. N., Gettys, T. W. and Raymond, J. R., 1994, Human 5-HT_{1A} receptor expressed in insect cells activates endogenous G₀-like G protein, *J Biol Chem* 269, 12954を参照されたい)。非特異的結合を、1 μ M (±) DOIの存在下で決定した。次いで、試料を上述のように分析した。5-HT_{2B}放射性リガンド結合アッセイについては、ヒト5-HT_{2B}Rを発現するチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞に由来する細胞膜ホモネート (10 μ g タンパク質) を、試験物質の存在又は不在下で、室温で60分間、0.2 nMの [¹²⁵I] (±) DOIとともにインキュベートした (Bryant, H. U., Nelson, D. L., Button, D., Cole, H. W., Baez, M. B., Lucaites, V. L., Wainscott, D. B., Whitesitt, C., Reel, J., Simon, R. and Koppel, G. A., 1996, A novel class of 5-HT₂ A receptor antagonist: a ryl aminoguanidines, *Life Sci* 15, 1259を参照されたい)。非特異的結合を、1 μ M (±) DOIの存在下で決定した。次いで、上述のように試料を分析した (Choi, D. S., Birraux, G., Launay, J. M. and Maroteaux, L., 1994, The human serotonin 5-HT_{2B} receptor: pharmacological link between 5-HT₂ and 5-HT_{1D} receptors, *FEBS Lett* 352, 393を参照されたい)。

10

20

【0832】

受容体機能アッセイ

5-HT_{2A}、2B、2C受容体媒介性Gq活性化－標準シグナル伝達経路－[イノシトールリン酸1 (IP1、IPOne、Cisbioアッセイ) の産生につながるホスホイノシチド加水分解又はTRUPATH技術を使用した直接Gタンパク質活性化] を、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) 技術を使用してIP1産生を測定することによって、又は生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) 技術を使用してGアルファ及びGベータ／ガンマ解離を測定することによって、前述のように測定した (Porter, R. H. P., Benwell, K. R., Lamb, H., Malcolm, C. S., Allen, N. F., Revell, D. F., Adams, D. R. and Sheardown, M. J., 1999, Functional characterization of agonists at recombinant human 5-HT_{2a}, 5HT_{2b} and 5-HT_{2c} receptors in CHO-K1 cells, *Brit J Pharmacol* 128, 13、Olsen, R. H. J., DiBerto, J. F., English, J. G. et al. TRUPATH, an open-source biosensor platform for interrogating the GPCR transducerome. *Nat Chem Biol* 16, 841–849 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0535-8>)。簡潔には、IPOneアッセイについて、5-HT_{2AR}の場合、CHO-K1又はHEK-293細胞を、LiClを含む刺激緩衝液中で試験物質及び5-HT (陽性対照) とともにインキュベートした。インキュベーション後、細胞を溶解し、蛍光アクセプター及びドナーを添加した。FRETは、マイクロプレートリーダー (Envision、Perkin Elmer) を使用して、室温で60分後に測定した。TRUPATHアッセイは、異なる試薬が使用され、かつLiClが試料に含まれなかったことを除いて、同様のワークフローに従った。プロトコルは、上で引用されるOlsen, R. H. J. et al. による報告に基づいた。結果は、10 μ Mの5-HTに対する対照応答のパーセントとして表され、データは、陽性対照 (例えば、5-HT) と比較して、効力 (例えば、EC₅₀) 及び有効性 (例えば、E_{max}) を計算するために非線形曲線に適合された。

30

40

【0833】

50

インビトロ肝臓代謝

インビトロ安定性を、ヒト (HLM)、ラット (RLM)、マウス (MSLM)、及びイヌ (DLM) 肝臓ミクロソームで決定した。全ての肝臓ミクロソームは、商業的供給業者 (例えば、Xenotech) から購入した。反応混合物、 $-NADPH$ を、以下に記載されるように調製した。試験化合物を、 $1\text{ }\mu\text{M}$ の最終濃度で反応混合物に添加するか、各々 $1\text{ }\mu\text{M}$ でそれらの重水素化類似体と一緒に共投与した。対照化合物であるテストロンを、別個の反応で試験化合物と同時に実行した。反応混合物 (補助因子を含まない) を、振とう水浴中で、 37°C で5分間平衡化した。反応は、補助因子の添加によって開始され、混合物は、振とう水浴中で、 37°C でインキュベートした。アリコート ($150\text{ }\mu\text{L}$) を、0、5、10、20、30、60分、及び120分で採集した。試験化合物及びテストステロン試料を、 0.1% ギ酸及び内部標準を含む $150\text{ }\mu\text{L}$ の氷冷アセトニトリル (ACN) と直ちに組み合わせて、反応を終結させた。次いで、試料を混合し、遠心分離してタンパク質を沈殿させた。全ての試料を、エレクトロスプレーイオン化を使用して LC-MS/MS によってアッセイした。各時点での内部標準に対する検体のピーク面積応答比 (PARR) を、時間0での PARR と比較し、各時点での残りのパーセントを決定した。半減期は、GraphPadソフトウェアを使用して計算し、単相指数関数的減衰方程式に適合した。

10

【0834】

反応組成物：

肝臓ミクロソーム 0.5 mg/mL

$NADPH$ (補因子) 1 mM

リン酸カリウム、 $\text{pH } 7.4$ 100 mM

塩化マグネシウム 5 mM

試験化合物 (各々、共投与される場合) $1\text{ }\mu\text{M}$

組換えヒト MAO-A 活性

hrMAO-A 及び MAO 対照を Xenotech から購入した。反応混合物を、以下に記載のとおり調製した。試験化合物を、 $1\text{ }\mu\text{M}$ の最終濃度で反応混合物に添加するか、各々 $1\text{ }\mu\text{M}$ でそれらの重水素化類似体と一緒に共投与した。陽性対照であるキヌラミン ($25\text{ }\mu\text{M}$) を、別個の反応で試験化合物と同時に実行した。反応混合物 (試験化合物又はキヌラミンを含まない) を、振とう水浴中で、 37°C で5分間平衡化した。反応は、試験化合物又はキヌラミンの添加によって開始し、混合物は、振とう水浴中で、 37°C でインキュベートした。試験化合物反応混合物のアリコート ($150\text{ }\mu\text{L}$) を、0、5、10、20、30、60、及び120分で採集した。陽性対照反応混合物のアリコート ($150\text{ }\mu\text{L}$) を、0及び30分で採集した。試験化合物及びキヌラミン試料を、 0.1% ギ酸及び内部標準 ($0.2\text{ }\mu\text{M}$ メトプロロール) を含む $150\text{ }\mu\text{L}$ の氷冷 100% アセトニトリルと直ちに組み合わせて、反応を終結させた。次いで、試料を混合し、遠心分離してタンパク質を沈殿させた。全ての試料を LC-MS/MS によってアッセイした。各時点での内部標準に対する検体のピーク面積応答比 (PARR) を、時間0での PARR と比較し、各時点での残りのパーセントを決定した。半減期は、GraphPadソフトウェアを使用して計算し、単相指数関数的減衰方程式に適合した。

20

30

40

【0835】

反応組成物：

hrMAO 0.02 mg/mL

リン酸カリウム、 $\text{pH } 7.4$ 100 mM

塩化マグネシウム 5 mM

試験化合物 (各々、共投与される場合) $1\text{ }\mu\text{M}$

インビボ 5-HT₂ 活性及び薬物動態スクリーニング

プロトコルは、Canal CE, Morgan D. Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a

50

comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. Drug Test Anal. 2012 Jul-Aug; 4 (7-8) : 556-76、Saraf, T. S., Felsing, D. E., Armstrong, J. L., Booth, R. G., and Canal, C. E., 2021, Evaluation of lorcaserin as an anticonvulsant in juvenile Fmr1 knockout mice, Epilepsy Res 175, 106677に従った。マウスを、食物及び水への自由なアクセスとともに標準的な実験ケージに収容し、処置室で試験する前に少なくとも1週間、ビバリウムに順応させた。典型的な実験では、マウスに3mg/kgの試験物質を皮下注射した。その直後、マウスを透明なポリカーボネートボックス(46×20×20cm)に置き、手持ち型数取器を使用して投与後の様々な時点でHTRを計数した。別の実験では、血漿及び脳試料を、試験化合物の投与の15分及び160分後に収集して、血漿及び脳濃度を測定した。LC-MS/MS法(LLoQ、9nM)を使用して定量化を行った。

10

【0836】

インビトロ及びインビボの薬力学及び薬物動態スクリーニングの結果

スクリーニング結果の概要を表2～5に示し、図31～51にグラフで示す。

【表2】

表2.

20

化合物	LogP	5-HT _{2A} 、 K _i (nM)	5-HT _{2B} 、 K _i (nM)***	5-HT _{2C} 、 K _i (nM)
参照化合物3	1.55	296**	-	-
参照化合物4	2.03	25**	-	35****
IV-1	1.55	357**	-	-
II-1	1.55	174**	-	-
IV-3	2.03	42**	-	23****
II-23	2.03	55**	-	-
I-1	3.2	2.5 ^a (54 ^b)** 0.35***	6.7	0.55***
II-10	3.2	0.54 ^a (35 ^b)**	-	-
I-13	2.68	150*	-	-
II-4	2.68	202*	-	-
VI-1	2.81	9.9*	-	-
II-3	2.81	11*	-	-
III-2	2.81	10*	-	-
I-4	1.84	12*	-	-
I-3	2.15	0.4 ^a (44 ^b)*	-	-
I-2	3.53	8.5*	-	-
I-7	1.28	2601*	-	-
I-6	1.58	n.c.	-	-
I-5	3.24	n.c.	-	-
I-8	2.25	6.3*	-	-
V-1	4.44	10*	79*	0.98a(74.9b)*
I-11	1.76	1.3*	-	-

^a高親和性活性状態でのK_i (nM)

^b低親和性不活性状態でのK_i (nM)

n. c. = 未計算

*放射性リガンド: [³H] LSD、**放射性リガンド: [³H] ケタンセリン、**

*放射性リガンド: [¹²⁵I] (±) DO1、

***放射性リガンド: [³H] メスレルギン

30

40

50

【表 3】

表 3.

化合物	Log P	5-HT _{2A} EC ₅₀ (nM)) ^a	5-HT ₂ A E _{max} a	5-HT _{2B} EC ₅₀ (nM)) ^a	5-HT _{2B} E _{max} ^a	2A/2 B EC ₅₀ 選択 性	5-HT _{2C} EC ₅₀ (nM)) ^a	5-HT ₂ c E _{max} a	5HT _{1A} での 結合 の阻 害*、 100n M	5HT ₁ Aで の結 合の 阻害 *、 1uM
I-1	3.2	4.1	86%	88	84%	21.5	7.3	99%	55%	90%
VI-1	2.81	4.2	87%	25	87%	6	-	-	-	-
I-3	2.15	10	93%	160	100% b	16	-	-	10%	63%
I-8	2.25	5.3	99%	67.9	87%	12.8	-	-	38%	84%
I-10	2.47	89	76%	240	84%	2.7	-	-	-	-
V-1	4.44	35.7	31%	>1000	100% b	n.c.	-	-	-	-

^a I P 1 アッセイ^b 100%に制約される

n. c. = 未計算

*放射性リガンド: [³H] 8-OH-DPAT

【表 4】

表 4.

化合物	LogP	HTR 15~25 分	HTR 160~170 分	血漿、 15 分 (μM)	血漿、 160 分 (μM)	脳 15 分(μ M)	脳、 160 分 (μM)	脳/血漿 比、160 分
参照化合物 3	1.55	19 ##	-	-	-	-	-	-
II-1	1.55	21 ##	-	-	-	-	-	-
I-1	3.2	27.4 #	30.4 ###	0.5 (10 分)	0.3	1.3 (10 分)	9.6	32.4
II-10	3.2	25.6 ##	-	0.5 (10 分)	0.36	1.3 (10 分)	8.8	24.4
I-13	2.68	2.7	-	-	-	-	-	-
VI-1	2.81	24.5	17.7	0.25	0.08	2.9	4.6	57.1
I-3	2.15	5	2.5	0.7	0.055	0.67	0.51	9.3
I-8	2.25	33.4	17.4	0.3	0.03	1.9	2.2	74
I-10	2.47	3.4	2.7	0.9	0.10	0.9	1.1	12.3
V-1	4.44	3 #####	4.42	-	-	-	-	-
I-11	1.76	24.5 #####	16.7	-	-	-	-	-

0~5分を使用して計算、## 0~15分で測定、### 3分間の時間ビンを使用して計算、#### 0~30分を使用して計算

10

20

30

40

50

【表 5】

表 5.

化合物	LogP	RLM、 t _{1/2} (分)	HLM、 t _{1/2} (分)	MsLM、 t _{1/2} (分)	DLM、 t _{1/2} (分)	MAO-A、 t _{1/2} (分)
参照化合物 3	1.55	5.2	-	-	-	>120
参照化合物 4	2.03	7.7	-	-	-	87.7
IV-1	1.55	5.3	-	-	-	-
II-1	1.55	5.7	-	-	-	-
IV-3	2.03	11.1	-	-	-	102
II-23	2.03	21.4	-	-	-	>120
I-1	3.2	55.2	>120	>120	>120	>120
II-10	3.2	59.3	>120	>120	>120	>120
I-13	2.68	7.8	-	-	-	>120
II-4	2.68	7.5	-	-	-	>120
VI-1	2.81	2.4	-	-	-	-
II-3	2.81	2.4	-	-	-	-
III-2	2.81	2.5	-	-	-	-
I-4	1.84	11	-	-	-	45
I-3	2.15	111	-	-	-	-
I-2	3.53	24.8	-	-	-	30.9
I-7	1.28	>120	-	-	-	>120
I-6	1.58	>120	-	-	-	-
I-5	3.24	>120	-	-	-	-

【0837】

表 2～4 及び図 33 に示されるように、化合物 I-1 及び II-10 は、参照化合物と比較して 5-HT_{2A} 受容体において優れた親和性、及び著しく高い Log P 値を有することが見出された。後者は、3 mg/kg の系の注射の 160 分後に 24～32 倍の脳：血漿比に変換され、両方の化合物が脳受容体を標的とするために高い脳浸透を有し、末梢障害を減少させる可能性があることを示す。

【0838】

フルオロ置換チオアルコキシ類似体 I-2, I-3, I-4, I-8、及び I-10 は、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対して高い親和性を示した（化合物 I-8 に関連する競合結合グラフについては図 40 も参照されたい）。更に、化合物 I-1 及び II-10 の両方が、セロトニン 5-HT_{2AR} の顕著なアゴニストであり（例えば、図 42 を参照されたい）、重水素化化合物と非重水素化化合物との間の親和性に著しい差異はなく、重水素化が薬力学を変化させないことが示唆された。

【0839】

化合物 I-5、I-6, I-7, I-11, I-13, II-1, II-3, II-4, II-23, III-2, IV-1, IV-3, V-1, VI-1 も合成し、薬力学的活性及び薬物動態的活性について試験した。これらの化合物の大部分の 5-HT_{2AR} 活性は、I-1 と同様であり、K_i 値は 150 nM 未満であり、一方で、I-5、I-6, I-7, II-1, II-4、及び IV-1 は 150 nM 超の親和性を示した。特に、I-13 は、5-HT_{2AR} でかなりの親和性を有したが、他の化合物のように HTR を誘発しなかった。予想外の発見は、V-1 が、強力な 5-HT_{2AR} アゴニスト（K_i = 10 nM、EC₅₀ = 28 (TRUPATH) ~ 35 (IP1) nM、及び E_{max} = 31 (IP1) ~ 75 % (TRUPATH、5-HT と比較して)（図 45 及び 46 を参照されたい）、及び強力な 5-HT_{2cR} アゴニスト（EC₅₀ = 46 nM、E_{max} = 92 %、5-HT と比較して）（TRUPATH）（図 51 を参照されたい）であったことである。強力な 5-HT_{2A/2cR} アゴニスト活性にもかかわらず、3 mg/kg で、V-1 は、DOI (1 mg/kg) 及びこの一連の他の化合物、例えば、I-1 よりもはるかに低い程度まで HTR を誘発した。これらのデータは、V-1 が、幻覚効果を引き起

こす低い傾向を有し得る 5-HT_{2A} アゴニストであるという証拠を提供する。

【0840】

アルキン類似体 I-22 及びニトリル類似体 I-25 も合成し、5-HT_{2C} R アゴニスト活性について試験し、両方の化合物は、それぞれ 13.1 nM 及び 35.6 nM の EC₅₀ 値、及びほぼ完全なアゴニズム (5-HT と比較して、両方の化合物について 84% の E_{max}、TRUPATH) で 5-HT_{2C} R 効力を有することが示された。

【0841】

化合物 I-1 のインビトロ薬力学

イオンチャネル、Gタンパク質共役受容体 (GPCR)、及びトランスポーターを含む 79 個のタンパク質でのオフターゲット活性を、化合物 I-1 について試験した。DOI と比較した I-1 の単一の 10 µM 試験濃度から生じる「放射性リガンドの変位パーセント」(又はオルソステリック結合部位に対する「阻害」又は「競合」) 結果を表 6 に示す。I-1 (10 µM) は、5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}、5-HT₆、及び 5-HT₇ R サブタイプ、ラット α2-アドレナリン受容体、ヒトアセチルコリンムスカリン (mACh) M1、M4、M5 R 及びヒト L 型 Ca₂+チャネル (ベラパミル部位) で >80% の阻害 (本明細書では「認識できる親和性」として定義される) を生成した。10 µM で、I-1 はラットアルファ2受容体に結合した放射性リガンドの 97% を阻害した。したがって、その親和性を、ヒトアルファ2受容体の各々で試験した。アルファ2A、アルファ2B、及びアルファ2C 受容体 ([³H] ラウウォルシン標識) でのその K_i は、それぞれ 66、1024、及び 108 nM であった。更なる試験は、I-1 が、165 nM の EC₅₀ を有するヒトアルファ2A 受容体における部分アゴニストであったことを示した。

【0842】

受容体結合 (標的における化合物の 10 µM 親和性スクリーニング又は結合効力「K_i」)、及び 5-HT₂ 受容体サブタイプについては、受容体機能 (EC₅₀ 及び E_{max}) は、ラセミ DOI ((±)-DOI、本明細書では「DOI」とも称される)、原型フェネチルアミンセロトニン作動性幻覚剤、及び I-1 が、いくつかの驚くべき顕著な例外を伴い、類似の薬力学特性を有することを示す (表 6)。

【0843】

5-HT₂ 受容体活性。DOI 及び I-1 は、高い効力、すなわち、nM 濃度で、ヒトセロトニン2 (5-HT₂) 受容体サブタイプの各々に結合し、活性化した。DOI データは、公開された報告書を裏付ける [Canal C. E.; Morgan, D., Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2, 5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. Drug Test Anal 2012, 4 (7-8), 556-76. Ray, T. S., Psychedelics and the human receptorome. PLoS One 2010, 5 (2), e9019]。I-1 は、5-HT_{2B} よりも 5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} について測定可能な薬理学的選択性を示した。5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び 5-HT_{2C} R でのその結合効力 (アゴニスト ([¹²⁵I] DOI) 放射性リガンド結合アッセイを介して決定された K_i) は、それぞれ 0.35、6.7、及び 0.55 nM であり、5-HT_{2B} R に対して、5-HT_{2A} について約 19 倍の結合選択性、及び 5-HT_{2B} R に対して、5-HT_{2C} について約 12 倍の結合選択性を有することを示す。同様に、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び 5-HT_{2C} R でのその活性化能力 (イノシトールリン酸 1 (IP1) 産生 / Gαq シグナル伝達を測定する機能的アッセイで決定された EC₅₀) は、4.1、88、及び 7.3 nM であり、5-HT_{2B} R に対して、5-HT_{2A} について約 21 倍の活性化選択性、及び 5-HT_{2B} R に対して、5-HT_{2C} について約 12 倍の活性化選択性を有することを示す。比較すると、DOI は、5-HT_{2B} に対して、5-HT_{2A} につ

いてそれぞれ 5.4 倍及び 7.3 倍の結合及び活性化選択性、並びに 5-HT_{2B} に対して、5-HT_{2C} についてそれぞれ 3.1 倍及び 2 倍の結合及び活性化選択性を有していた。DOI 及び I-1 は、5-HT_{2AR} でほぼ完全なアゴニスト（5-HT に対して約 86% の E_{max} 値）、5-HT_{2BR} でほぼ完全なアゴニスト（5-HT に対してそれぞれ約 98% 及び約 84% の E_{max} 値）、及び 5-HT_{2CR} で完全なアゴニスト（5-HT に対してそれぞれ約 108% 及び約 99% の E_{max} 値）であった。

【0844】

10 µM でのオフターゲット親和性スクリーニング。DOI 及び I-1 の単一の 10 µM 試験濃度からの「放射性リガンドの変位パーセント」（又はオルソステリック結合部位に対する「阻害」又は「競合」）試験を、試験した他の全てのタンパク質で行った。これらの 10 µM 試験は、親和性スクリーニングである。10 µM 試験から、試験化合物が、関連受容体に良好に結合するか、又は良好に結合しないが、受容体における化合物の標準シグナル伝達経路における実際の親和性（すなわち、K_i、K_d、又は K_b）又は機能（すなわち、EC₅₀、IC₅₀、E_{max}、又は I_{MAX}）に関する特定のデータを提供しないと推測することができる。例えば、ラット α2-アドレナリン受容体（ラット大脳皮質組織を使用、サブタイプは特定されていない）については、10 µM で、I-1 は 97.3% を阻害し、DOI は受容体に結合したアンタゴニスト放射性リガンドの 81.9% を阻害した。したがって、I-1 及び DOI は、ラット α2-アドレナリン受容体に対する親和性を有し、I-1 は、それらの DOI よりも高い親和性を有すると結論付けることができる。しかしながら、ヒトカンナビノイド 1（CB1）受容体では、DOI 及び I-1 は、それらに結合した放射性リガンドの 50% 未満を阻害し、したがって、それらは、CB1 受容体で意義のある結合をしない（「結合なし」、NB）と結論付けることができる。全用量反応試験、すなわち、全濃度セット（例えば、1、3、10、30、100、300、1,000、3,000、及び 10,000 nM の濃度、3 つ組で試験）の試験を、典型的には評価して、K_i（親和性）及び EC₅₀ + E_{max}（機能）特性を決定及び報告する。

【0845】

DOI 及び I-1 の共有されたオフターゲット。各化合物が 10 µM のスクリーニングで ≥ 80% の放射性リガンド結合を阻害した、DOI 及び I-1 によって共有されたオフターゲットは、ラット α2-アドレナリン受容体（サブタイプ α2A、α2B、及び／又は α2C は特定されていない）及びヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体であった。正確な阻害数については、表 6 を参照されたい。

【0846】

DOI 及び I-1 の別様のオフターゲットは、I-1 の予想外の効果を示す。DOI と I-1 との間には、比較的少数の他の受容体への結合において実質的な相違があった。DOI は、10 µM でヒト β2-アドレナリン受容体への ≥ 80% の放射性リガンド結合を阻害した。I-1 は、明確に、ヒトセロトニン 5-HT_{1B}、5-HT₆、5-HT₇、ムスカリン M1、M4、M5 受容体及び L 型 Ca²⁺ チャンネル（ベラパミル部位）への ≥ 80% の放射性リガンド結合を阻害した。

【0847】

文献に十分に記述されているように、DOI は、高度に選択的で強力な 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び 5-HT_{2CR} アゴニストであった。10 µM であっても、「3 つ」の他の標的（ヒト 5-HT_{1A} 並びに β2 及びラット α2（サブタイプは特定されていない））への放射性リガンド結合の約 82% のみを阻害し、それらに µM の親和性があることが示唆される。I-1 はまた、強力な 5-HT₂ アゴニストであったが、10 µM では、9 つの他の標的への > 80% の放射性リガンド結合を阻害した（表 6 を参照されたい）。I-1 は、ラット α2-アドレナリン受容体への放射性リガンド結合の 97.3%（サブタイプは特定されていない）、及びヒトセロトニン 5-HT_{1A} 受容体への放射性リガンド結合の 98.1% を阻害した。I-1 は、実際に、5-HT_{1A} 受容体において機能的効力を示し、88 nM の EC₅₀ は、少なくとも部分的なアゴニスト活性を示す。I-

1 は、他の 7 つのオフターゲットへの放射性リガンド結合の < 90 % を阻害した。

【 0 8 4 8 】

5-HT_{1A} アゴニストは、抗不安及び他の有益な特性を有し、α2-アドレナリンアゴニストは、オピオイド離脱、疼痛、ADHD、及び高血圧を効果的に治療する。結論として、I-1 は、GPCR のサブセットで明確な選択性及び活性を有する、特有の薬力学特性を有する。

【表 6-1】

表 6.

受容体(種、h=ヒト、r=ラット、m=マウス、gp=モルモット)	DOI(HCl)	I-1(HCl)
*5-HT _{2A} (h)	K _i =0.28nM([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ =2.2nM E _{max} 約 86% 相対 5-HT(IP1 アッセイ)	K _i =0.35nM([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ =4.1nM E _{max} 約 86% 相対 5-HT(IP1 アッセイ)
*5-HT _{2B} (h)	K _i =1.5nM([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ =16nM E _{max} 約 98% 相対 5-HT(IP1 アッセイ)	K _i =6.7nM([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ =88nM E _{max} 約 84% 相対 5-HT(IP1 アッセイ)
*5-HT _{2C} (h)	K _i =0.48nM([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ =8nM E _{max} 約 108% 相対 5-HT(IP1 アッセイ)	K _i =0.55nM([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ =7.3nM E _{max} 約 99% 相対 5-HT(IP1 アッセイ)
*5-HT _{1A} (h)	10 μM で 81.3% 阻害(アゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 98.1% 阻害(アゴニスト放射性リガンド)
*アドレナリン α2(サブタイプは特定されていない)(ラット皮質)	10 μM で 81.9% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 97.3% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*5-HT ₆ (h)	10 μM で 64.4% 阻害(アゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 89.8% 阻害(アゴニスト放射性リガンド)
*ムスカリン M1(h)	10 μM で 71.8% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 88.1% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*ムスカリン M4(h)	10 μM で 75.7% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 86.3% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*5-HT ₇ (h)(サブタイプ「a」又は「b」は指定されていない)	10 μM で 58.4% 阻害(アゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 86.2% 阻害(アゴニスト放射性リガンド)
*カルシウムチャネル L 型、フェニルアルキルアミン、ペラパミル部位(ラット皮質)	10 μM で 55.5% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 84.6% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*ムスカリン M5(h)	10 μM で 62.6% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μM で 83.6% 阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)

【表 6 - 2】

表 6(続き)

*5-HT _{1B} (h)	10 μ M で 52.7%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μ M で 82.9%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*ムスカリン M3(h)	10 μ M で 60.4%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μ M で 79%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*ドーパミン D3(h)	NB	10 μ M で 70.4%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*Na+チャネル(部位 2)(ラット皮質)	10 μ M で 53.5%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μ M で 68.4%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*シグマ(非選択的)(h)	10 μ M で 61.7%阻害(アゴニスト放射性リガンド)	10 μ M で 64.1%阻害(アゴニスト放射性リガンド)
*ドーパミン D1(h)	NB	10 μ M で 57%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
*アドレナリン β 2(h)	10 μ M で 82.2%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	10 μ M で 52.2%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)
5-HT トランスポーター(h)	10 μ M で 76.2%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	NB
μ -オピオイド(h)	10 μ M で 65%阻害(アゴニスト放射性リガンド)	NB
ヒスタミン H1(h)	10 μ M で 64.6%阻害(アンタゴニスト放射性リガンド)	NB
5-HT _{1D}	NR	NR
5-HT _{1E}	NR	NR
5-HT _{1F}	NR	NR
5-HT ₃ (h)	NB(アンタゴニスト)	NB(アンタゴニスト)
5-HT ₄	NR	NR
5-HT _{5a} (h)	NB(アゴニスト)	NB(アゴニスト)
アデノシン A1(h)	NB	NB
アデノシン A2A(h)	NB	NB
アデノシン A3(h)	NB	NB
α 1(非選択的)(r)	NB	NB
アドレナリン β 1(h)	NB	NB

【表 6 - 3】

表 6(続き)

アンジオテンシン AT1(h)	NB	NB
アンジオテンシン AT2(h)	NB	NB
BZD(中央)(ラット皮質)	NB	NB
BZD(末梢)(ラット心臓)	NB	NB
BB(非選択的)(ラット皮質)	NB	NB
B2 (h)	NB	NB
カルシトニン遺伝子関連ペプチド CGRP1(h)	NB	NB
カンナビノイド CB1(h)	NB	NB
コレシストキニン CCK1(CCKA)(時間)	NB	NB
コレシストキニン CCK2(CCKB)(時間)	NB	NB
D2S(h)	NB	NB
D4.4(h)	NB	NB
D5(h)	NB	NB
エンドテリン ETA(h)	NB	NB
エンドテリン ETB(h)	NB	NB
GABA(非選択的)(ラット皮質)	NB	NB
ガラニン GAL1(h)	NB	NB
ガラニン GAL2(h)	NB	NB
血小板由来成長因子 (PDGF)(m)	NB	NB
CXCR2(インターロイキン-8B)(h)	NB	NB
ケモカイン CCR1(h)	NB	NB
TNF- α (h)	NB	NB
ヒスタミン H2(h)	NB	NB
メラノコルチン MC4(h)	NB	NB
メラトニン MT1(h)	NB	NB
*ムスカリン M2(h)	NB	NB

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

表 6(続き)

タキキニン NK1(h)	NB	NB
タキキニン NK2(h)	NB	NB
タキキニン NK3(h)	NB	NB
ニューロペプチド Y Y1(h)	NB	NB
ニューロペプチド Y Y2(h)	NB	NB
ニューロテンシン NT1(h)	NB	NB
δ-オピオイド(h)	NB	NB
κ-オピオイド(h)	NB	NB
オルファニン ORL1(h)	NB	NB
PAC1(下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド、PACAP)(h)	NB	NB
PPARγ(h)	NB	NB
PCP(ラット皮質)	NB	NB
プロスタグランジン EP2(h)	NB	NB
プロスタグランジン EP4(h)	NB	NB
プロスタサイクリン IP(PGI2)(h)	NB	NB
P2X(ATP)(ラット膀胱)	NB	NB
P2Y(ATP)(ラット皮質)	NB	NB
ソマトスタチン SST(非選択的)(m)	NB	NB
グルココルチコイド GR(h)	NB	NB
VPAC1(血管活性腸ペプチド、VIP1)(h)		
バソプレシン V1a(h)	NB	NB
カリウム KV チャネル(ラット皮質)	NB	NB
カルシウム SKCa チャネル(ラット皮質)	NB	NB
塩化 Cl-チャネル(GABA ゲーティング)(ラット皮質)	結合を約 38%減少	結合を約 48%減少

【表 6 - 5】

表 6(続き)

ノルエピネフリントランスポーター(h)	NB	NB
ドーパミントランスポーター(h)	NB	NB

D O I 及び I - 1 の親和性プロファイル、並びにヒト 5 - H T 2 A 、 5 - H T 2 B 、 及び 5 - H T 2 c 受容体での同じ化合物の受容体機能プロファイル。D O I 及び I - 1 もまた、5 - H T 2 R を除いて、10 μ M での標的への結合について試験し、全用量応答試験及び全用量応答機能アッセイ (I P 1) を行い、K_i、E C₅₀、及び E_{max} 値を計算した。＊は、放射性リガンド結合の > 50 % 阻害により定義される、著しい試験化合物結合を表す。

【0849】

化合物 I - 1 のインビボ薬力学

試験化合物のインビボでの 5 - H T 2 アゴニスト活性及び相対作用持続時間を、雄成体

C57BL/6Jマウス (Jackson Laboratories) における HTR アッセイを使用して評価した。マウスを、食物及び水への自由なアクセスとともに標準的な実験ケージに収容し、処置室で試験する前に少なくとも1週間、ビバリウムに順応させた。試験当日、マウスを、試験化合物の投与前に、ホームケージ内の処置室に ≥ 60 分間順応させた。マウスを皮下注射し、その直後、透明なポリカーボネートボックス ($46 \times 20 \times 20$ cm) に置き、HTRを、手持ち型数取器を使用して、治療に対して盲検化された2人の訓練された観察者によって、5、10、15、40、120、160、200、240、280、320、360、及び1440分で計数した。

【0850】

別の実験では、C57BL/6Jマウスを、試験化合物の投与の30分前に行動室に移動させた。試験化合物を、皮下又は経口のいずれかで、試験直前に1~10 mg/kgで投与し、HTR活性を1~30分から、及び再度120~150から、盲検の経験された試験者によってリアルタイムで評価した。

【0851】

図52に示されるように、化合物I-1は、堅牢な用量依存性HTRを誘発し、皮質5-HT₂Rのインビボでの係合及び活性化を示唆している。そのHTR誘発効果は、1 mg/kgで皮下投与された5-HT₂アゴニストの幻覚発動フェネチルアミン(±)-2,5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン(DOI)よりも長く持続した。I-1は、マウスにおいてHTRの用量依存的増加を生み出した。

【0852】

I-1が経口的に活性であることも示された。1、3、及び10 mg/kgの用量でのI-1の経口投与は、C57BL/6JマウスにおいてHTRを誘発し、皮下投与後に観察された効果を反映した効果があった(図53A及び53B)。更に、経口投与されたI-1は、DOIよりも長い期間、HTRを誘発した。これらのデータは、I-1が経口的に活性であり、かつ中央5-HT_{2A}Rと用量依存的様式で持続的な効果を引き付けるという支持的証拠を提供する。

【0853】

ラット及びマウスにおけるI-1の薬物動態(PK)プロファイル

マウスにおけるPKプロファイル。マウスにおけるI-1の完全なPKプロファイルの評価するために、3 mg/kgでの皮下投与(s.c.)及び経口(p.o.)投与後の雄C57BL/6Jマウスにおいて血漿及び脳試料を決定した(表7並びに図54A及び54Bを参照されたい)。典型的な実験では、投与後24時間まで、心臓穿刺(時点当たりN=3匹の動物、9時点)を介して血液を採取した。血漿及び脳濃度をLC-MS/MSを使用して決定し、Phoenix WinNonlin Pro(v8.3.1, Pharsight, Inc, USA)ソフトウェアを使用した非コンパートメント分析(NCA)を使用してPKパラメータを決定した。

【0854】

マウスでは、投与経路とは無関係に、I-1が全身循環に急速に吸収され、I-1のレベルが取られた最初の時点(0.083時間)で観察されたことが示された。中枢神経系へのI-1分布は急速であり、取られた最初の時点で脳組織でもレベルが観察された。3 mg/kgでの経口及び投与後のI-1の最大平均血漿濃度(C_{max})は、それぞれ1時間で175 ng/mL、及び0.08時間で188 ng/mLであった。平均終末相半減期は、それぞれ経口及び皮下投与後で3.30時間及び3.92時間であり、対応する曲線下面積(AUC_{INF})値は、それぞれ784時間及び1002時間*ng/mLであった。

【0855】

比較すると、最大平均脳濃度は、1及び2時間で発生し、ピーク脳I-1値は、それぞれ経口及び皮下投与後で2366 ng/g及び3165 ng/gであった。平均終末相半減期は、それぞれ経口及び皮下投与後で2.73時間及び3.15時間であった。平均AUC_{INF}値は、それぞれ、16171時間*ng/g及び22487時間*ng/g (

10

20

30

40

50

経口及び皮下投与)であった。

【0856】

要約すると、3 mg/kgの用量で、I-1は、皮下投与後にマウス全身循環に迅速に吸収され、ピーク血漿濃度は0.08時間で生じる。対照的に、ピーク血漿濃度は、経口投与の1時間後に発生した。皮下と比較した相対的血漿経口生物学的利用能は78.3%であった。投与経路にかかわらず、脳ピークレベルは1～2時間の間に発生した。I-1濃度は、血漿と比較して脳において25.8～30.7倍高かった(AUC_{INF})。血漿及び脳からの化合物I-1のクリアランスは類似していた。投与経路及び組織にわたって、消失T_{1/2}は、2.73～3.92時間の範囲であった。

【表7】

表7. C57BL/6Jマウスにおける化合物I-1 (3 mg/kg)の経口投与及び皮下投与後の平均薬物動態パラメータ

マトリクス	化合物 I-1			
	血漿		脳	
パラメータ/経路	p.o.	s.c.	p.o.	s.c.
用量(mg/kg)	3	3	3	3
C _{max} (ng/mL)	175	188	2366	3165
T _{max} (時間)	1	0.08	1	2
T _{1/2} (時間)	3.30	3.92	2.73	3.15
AUC _{last} (時間*ng/mL)	625	731	16133	22454
AUC _{INF_obs} (時間*ng/mL)	784	1002	16171	22487
MRT _{last} (時間)	3.01	2.96	5.35	4.89
F _{相対 po} %(AUC _{INF})	78.3	NA	NA	NA
脳/血漿比(AUC _{INF})	NA	NA	25.8	30.7

【0857】

ラットにおけるPKプロファイル。ラットにおけるI-1の完全なPKプロファイルを評価するために、1 mg/kgのIV用量及び5 mg/kgの経口(p.o.)用量後の雄WistarラットにおけるI-1の血漿及び脳の薬物動態並びに尿排泄を決定した。血漿、脳、及び尿試料を、I-1の単回用量後の指定された時点で収集し、試料中のI-1の定量化をLC-MS/MSを使用して達成した。薬物動態パラメータを上述のように決定した。

【0858】

結果を表8並びに図55A及び55Bに表す。雄ラットは、IV投与の直後及び経口投与の1.5時間後に軽度から中程度の首振りがあることが観察された。I-1は、経口投与後に急速に吸収され、血漿及び脳濃度は、取られた最初の時点(0.083時間)、続いて単一の消失段階で観察された。経口投与後のI-1平均最大血漿濃度(C_{max})は、0.5時間で18.6 ng/mLであった。IV投与後の時間0(C₀)での外挿濃度は、67.2 ng/mLであった。対応する曲線下面積(AUC_{INF})値は、それぞれ、IV及び経口投与で50.7及び49.7時間*ng/mLであった。平均終末相半減期(T_{1/2})は、それぞれ、IV及び経口投与後で0.78及び3.53時間であった。4時間の時点は、IV投与後の定量限界(5.02 ng/mL)未満であり、したがって、明確に定義された終末相は不可能であり、それは静脈内半減期の解釈に影響を与えない。IV投与後の全身クリアランス(CL)及び分布体積(V_z)は、それぞれ19.7 L/時間/kg及び22.2 L/kgであり、絶対経口生物学的利用能は19.1%であった。

【0859】

IV及び経口投与後、I-1脳濃度のC_{max}は、0.5時間で890 ng/g及び2.0時間で402であり、AUC_{INF}は、3259及び2880時間*ng/gであり

、平均終末相半減期は、2.44時間及び4.71時間であった。脳対血漿AUC_{INF}比は、投与経路及び用量にわたって57.9～64.3の範囲であった。

【0860】

IV投与後の尿中で回収されたI-1の平均総量は718ng (n=2)であり、これは0.07%でのI-1の低い回収率に等しい。腎臓クリアランスは、0.0682L/時間/kgであると計算された。

【0861】

要約すると、雄ラットへのI-1の投与は、投与後1.5時間で経口投与後にC_{max}値を示した。全身総クリアランスは、総肝血流よりも約6倍高く(3.3L/時間/kg; Davies B, Morris T. *Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res.* 1993, 10(7), 1093-5)、血漿及び脳からのクリアランスは類似していた。I-1の腎排泄は、総クリアランスの1%未満であった。分布体積は、総体内水分(0.7L/kg)よりも約32倍高かった。絶対経口生物学的利用能は、19.1%と中程度であった。I-1濃度は、血漿と比較して脳において57.9～64.3倍高かった(AUC_{INF})。最後に、経口投与後の消失T_{1/2}は、それぞれ結晶及び脳において3.53及び4.71時間であった。

【表8】

表8. WistarラットにおけるI-1(それぞれ1及び5mg/kg)の静脈内投与及び経口投与後の平均薬物動態パラメータ

マトリクス	I-1			
	血漿		脳	
経路	IV	p.o.	IV	p.o.
用量(mg/kg)	1	5	1	5
C ₀ (ng/mL)	67.2	NA	NA	NA
C _{max} (ng/mL)	54.1	18.6	890	402
T _{max} (時間)	0.083	0.5	0.5	2
T _{1/2} (時間)	0.78	3.53	2.44	4.71
AUC _{last} (時間*ng/mL)	42.2	40.3	2914	1856
AUC _{INF} (時間*ng/mL)	50.7	49.7	3259	2880
V _z (L/kg)	22.2	NA	NA	NA
Cl(L/時間/kg)	19.7	NA	NA	NA
MRT _{last} (時間)	0.62	2.25	2.54	3.3
F%(AUC _{INF})	NA	19.1	NA	NA
脳/血漿(AUC _{INF})	NA	NA	64.3	57.9

【0862】

別のラットPK試験では、I-1の血漿、脳、及び脳脊髄液(CSF)分布を、1mg/kgでの静脈内(IV)投与後のSprague-Dawley雄ラットで評価した。血漿、脳、及びCSF試料を、I-1の単回用量後の、用量後8時間までの指定された時点で収集した。血液試料を心臓穿刺を介して収集し、血液試料を収集した後、CO₂吸入を介して動物を安楽死させた。CSF試料を、断頭後に抽出された脳組織とともに大槽穿刺を介して収集した(時点当たりN=4匹の動物)。抗凝固剤、脳組織、及びCSFとしてK₂EDTAを用いた血漿中の化合物I-1の濃度を、LC-MS/MS(LLoQ、0.3ng/mL)によって決定した。血漿、CSF、及び脳組織のPKパラメータを、上述のように計算した。

【0863】

結果を表9並びに図56A及び56Bに表す。雄Sprague-DawleyラットへのI-1の投与が、それぞれ、血漿、脳、及びCSFについて、250、1490、及び48.7ng/mLのC_{max}を示したことを示した。CNSへの分布は急速であり、T_{max}値は、それぞれ脳及びCSFで0.25時間及び0.083時間であった。

【0864】

全身総クリアランスは、総肝血流よりも約1.4倍高かった(3.31L/時間/kg; Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993, 10(7), 1093-5)。脳及びCSFからのクリアランスは、CNSから全身循環へのI-1の受動的拡散を示唆する血漿のクリアランスと類似し、かつ並行であった。分布体積は、総体内水分よりも約8.1倍高かった(0.7L/kg, Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993, 10(7), 1093-5)。I-1濃度は、血漿と比較して脳において15.6倍高かった(AUC_{INF})。CSF濃度は、血漿において見出される濃度のたった20%であった。同時にCSF濃度は、脳濃度の1.6%であった。CSF/脳比は、希釈脳ホモジネート中の化合物I-1の遊離画分が1.4%であった脳タンパク質結合実験を裏付ける。

【表9】

表9. 雄Sprague-DawleyラットにおけるI-1 (1mg/kg) のIV投与後の平均薬物動態パラメータ

マトリクス	化合物 I-1		
	血漿	脳	CSF
パラメータ/経路	IV	IV	IV
用量(mg/kg)	1	1	1
T _{1/2} (時間)	1.53	1.34	1.26
T _{max} (時間)	0.083	0.25	0.083
C _{max} (ng/mL)	250	1490	48.7
C ₀ (ng/mL)	330	NA	NA
T _{last} (時間)	8	8	6
AUC _{last} (時間*ng/mL)	207	3220	49.9
AUC _{INF} (時間*ng/mL)	210	3280	51.4
CL(L/時間/kg)	4.77	NA	NA
MRT _{INF} (時間)	1.19	1.98	1.51
V _{ss} (L/kg)	5.67	NA	NA
脳/血漿(AUC _{INF})	NA	15.6	NA
CSF/血漿(AUC _{INF})	NA	NA	0.2
CSF/脳(AUC _{INF})	NA	NA	0.016

【0865】

マウスにおける神経可塑性の脳マーカーの変化に対するI-1の効果

神経可塑性の脳マーカーに対するI-1の効果を評価するために、雄C57BL/6Jマウスに、表10に記載されるように投与した。

【表10】

表10. マウスにおける神経可塑性の脳マーカーの評価のための実験群

群	治療 1~3 日目	治療 4 日目	n
A	ビヒクル(生理食塩水)皮下	ビヒクル(生理食塩水)皮下	10
B	ビヒクル(生理食塩水)皮下	I-1(3mg/kg)皮下	10
C	I-1(0.3mg/kg)皮下	I-1(0.3mg/kg)皮下	10
D	ビヒクル(生理食塩水)皮下	ケタミン(10mg/kg)腹腔内	10

【0866】

4日目に、動物を投与の2時間後に安楽死させた。左前頭皮質を解剖し、RNA laterに保存した。3つのハウスキーピング遺伝子（Hprt、B2m、及びActb）と、目的の10個の遺伝子について、これらの試料に対して遺伝子発現解析を行い、文献では、セロトニン作動性幻覚剤及び／又はケタミン：脳由来神経栄養因子（bdnf）、Dlg4（psd-95）、シナプシン1（Syn1）、homer1、Creb1、インスリン成長因子1（Igf1）、mTOR、cFos、早期成長応答2（Egr2）、及び神経プラスチン（Nptn）を用いた急性又は慢性治療によって上方制御されることが示されている。

【0867】

データを対数変換し、一元配置分散分析によって分析した。各治療を、複数の比較によってビヒクルと比較した。結果を図57A～57Jに表す。3mg/kgのI-11で1回治療された群（群B）において、bdnf、homer1、Egr2（krox20）、及びcFos mRNAの発現の増加が観察され、これは、I-1を用いた急性治療が、治療後の急性期（2時間）において前頭皮質の急速な転写変化を誘導したことを示す。特に、ニューロン活性と関連する即時早期遺伝子であるcFosの発現の増加が観察され、3mg/kgのI-1を用いた急性治療が前頭皮質におけるニューロン発火を増加させたことを示す（図57E）。更に、NMDAR及びmGluRをクラスター形成及び共局在化するシナプス後足場の形成に関連するhomer1発現の増加が観察され（図57C）、5-HT_{2A}受容体の幻覚活性化のマーカーであると提唱されている成長因子であるEgr2発現の増加（Gonzalez-Maeso et al., Transcriptional fingerprints distinguish hallucinogenic and nonhallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. J Neurosci. 2003; 23(26), 8836-43）が観察された（図57D）。ニューロンの生存及び成長を制御し、かつシナプス効率及び可塑性に影響を与えるニューロトロフィンであるbdnfの上方制御も観察された（図57A）。

【0868】

homer1及びEgr2 mRNAの発現の増加は、幻覚を生じさせない0.3mg/kgのI-1により4回治療された群（群C）において観察され（図57C及び57D）、I-1を用いた亜慢性治療が、治療後の急性期（2時間）で測定可能であった、シナプスグルタミン酸作動性受容体形成後に関与する遺伝子（homer1）への転写変化を誘導したことを示す。

【0869】

本明細書の任意の場所で参照される全ての特許、特許出願、及び他の科学的又は技術的文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に説明的に記載する実施形態は、本明細書に具体的又は非具体的に開示される任意の要素又は複数の要素、限定、又は複数の限定が存在せずに、適切に実施され得る。したがって、例えば、本明細書の各例において、用語「含む」、「本質的にからなる」、及び「からなる」のいずれかは、それらの通常の意味を保持しながら、他の2つの用語のいずれかで置き換えられ得る。用いられた用語及び表現は、限定ではなく、説明の用語として使用され、このような用語及び表現の使用において、示されそして記載される特徴又はその一部の任意の均等物を排除する意図はないが、様々な改変が、特許請求の範囲において可能であると認識される。したがって、本方法及び組成物が、実施形態及び任意選択の特徴によって具体的に開示されるが、本明細書で開示の概念の改変及び変形は、当業者に依存され得、またこのような改変及び変形は、記載及び添付の特許請求の範囲によって定義される組成物及び方法の範囲内であるとみなされることは、理解されるべきである。

【0870】

本明細書に記載される任意の単一の用語、単一の要素、単一の語句、用語の群、語句の群、又は要素の群は各々、特許請求の範囲から具体的に除外され得る。

【0871】

例えば、温度範囲、時間範囲、組成物、又は濃度範囲などの範囲が本明細書で与えられる場合、全ての中間範囲及び部分範囲、並びに与えられた範囲に含まれる全ての個々の値は、本開示に含まれることが意図される。本明細書の記述に含まれる、ある範囲又は部分範囲における任意の部分範囲又は個々の値が、本明細書の態様から除外され得ることは理解されよう。当然のことながら、本明細書の記載に含まれる任意の要素又はステップが、請求項に記載される組成物又は方法から除外され得ることは理解されよう。

【0872】

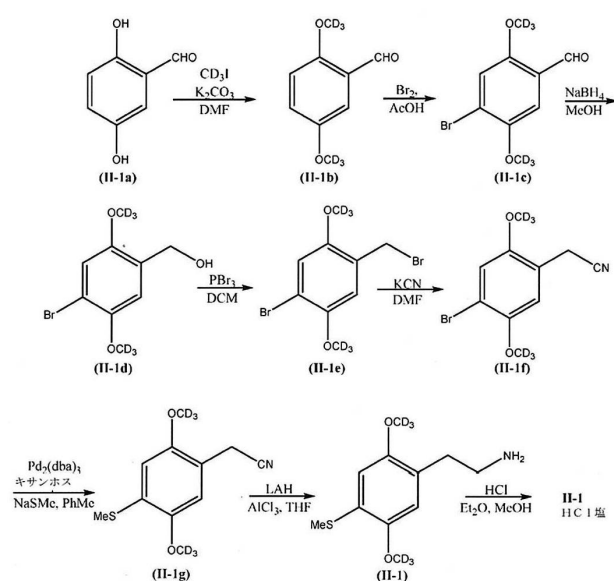
更に、組成物及び方法の特徴又は態様が、マーカッシュグループ又は代替の他のグループ分けの観点から記述される場合、当業者は、組成物及び方法もまた、それによって、マーカッシュグループ又は他のグループの任意の個々のメンバー又はメンバーのサブグループの観点から記述されることを認識するであろう。

【0873】

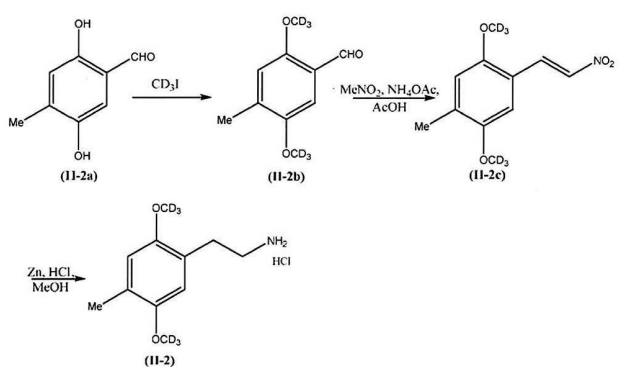
したがって、前述は、方法及び組成物の原理を単に説明するに過ぎない。当業者は、本明細書に明示的に説明又は示されていないが、本開示の原理を具現化し、その趣旨及び範囲内に含まれる様々な配置を考案することができることを理解されたい。更に、本明細書に列挙される全ての実施例及び条件付き文言は、本開示の原理及び当技術の推進のために発明者によって貢献がなされた概念を理解する際に、読者を助けることを主に意図しており、かかる具体的に列挙された実施例及び条件に限定されないと解釈されるべきである。更に、本開示の原理、態様、及び実施形態並びにその具体的な実施例を列挙する本明細書の全ての記述は、その構造的及び機能的等価物の両方を包含することが意図される。更に、かかる等価物は、現在公知の等価物及び将来開発される等価物の両方、すなわち、構造に関係なく、同じ機能を実行する任意の開発される要素を含むことが意図される。したがって、本開示の範囲は、本明細書に示され、そして説明される例示的な実施形態に限定されることを意図していない。むしろ、本開示の範囲及び趣旨は、以下によって具体化される。

【図面】

【図1】



【図2】



10

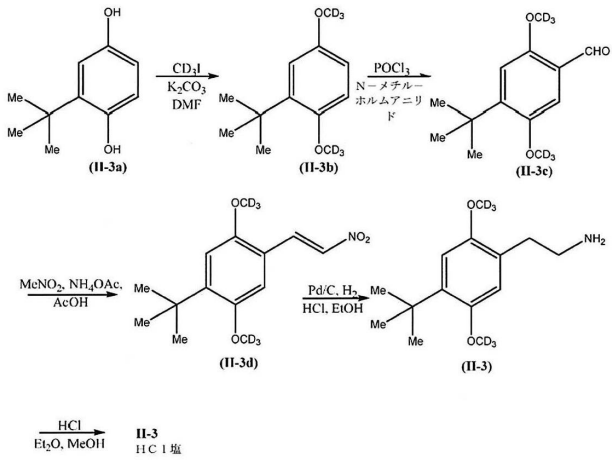
20

30

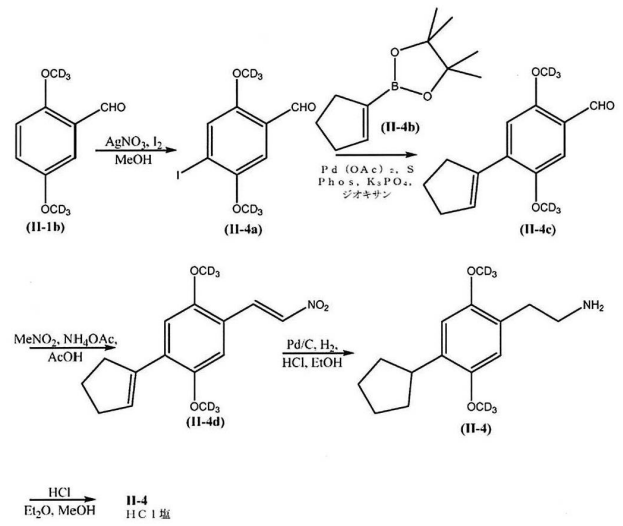
40

50

【図 3】

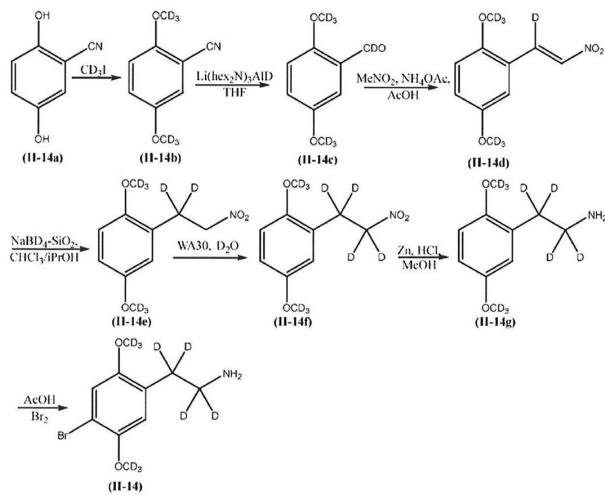


【図 4】

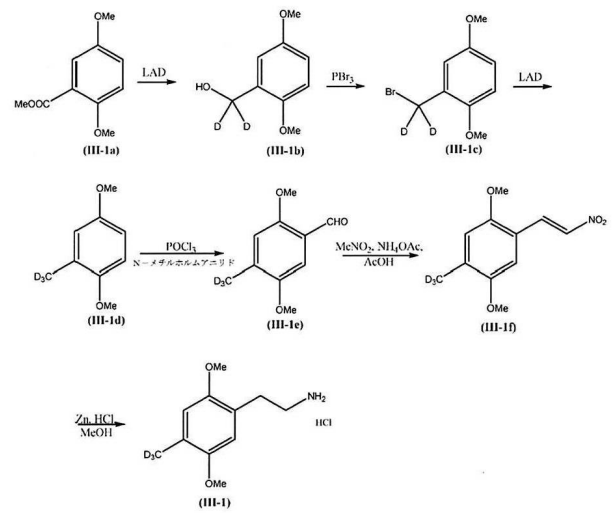


10

【図 5】



【図 6】



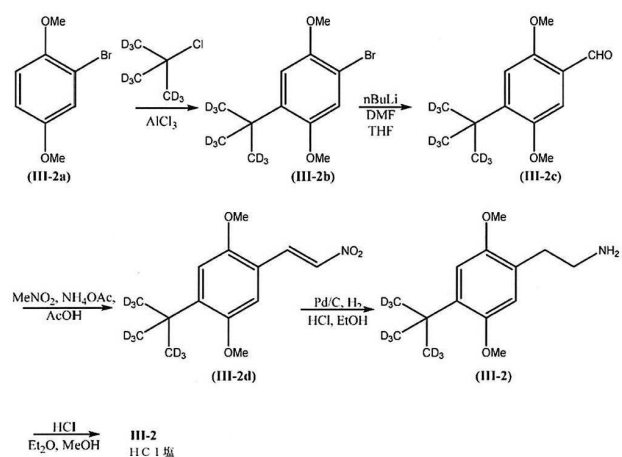
20

30

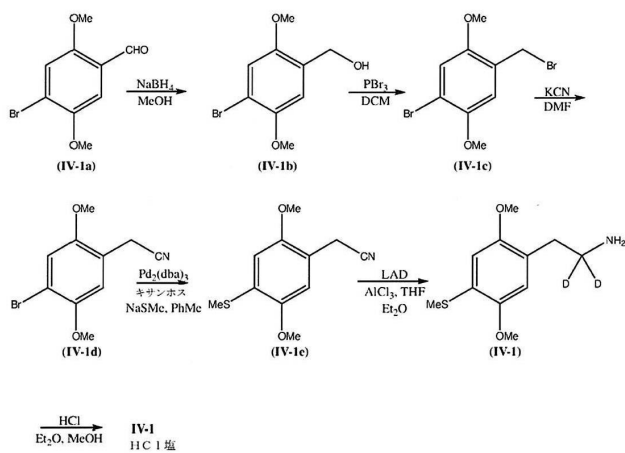
40

50

【図 7】

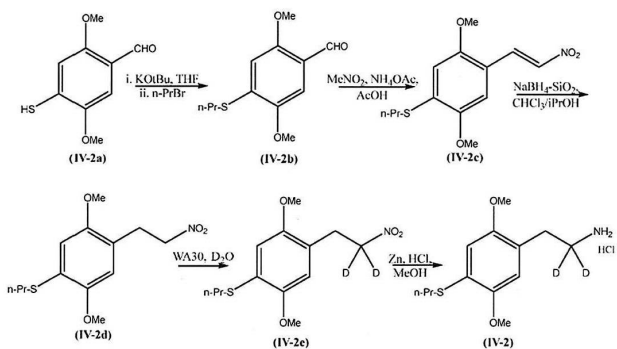


【図 8】

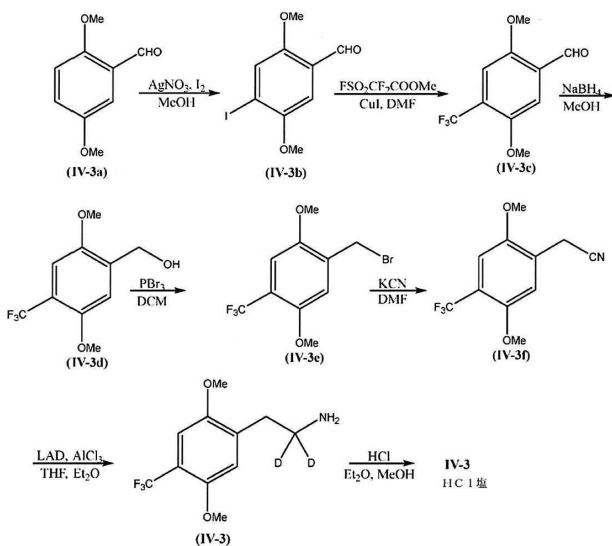


10

【図 9】



【図 10】



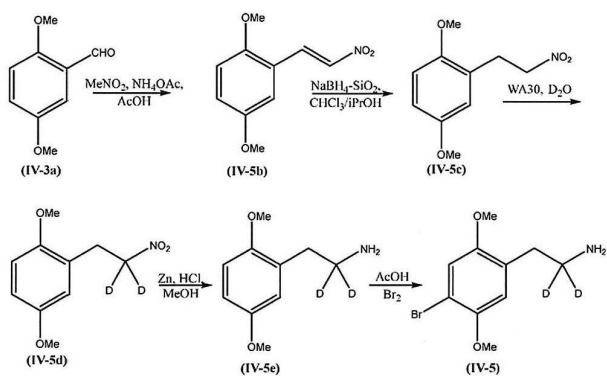
20

30

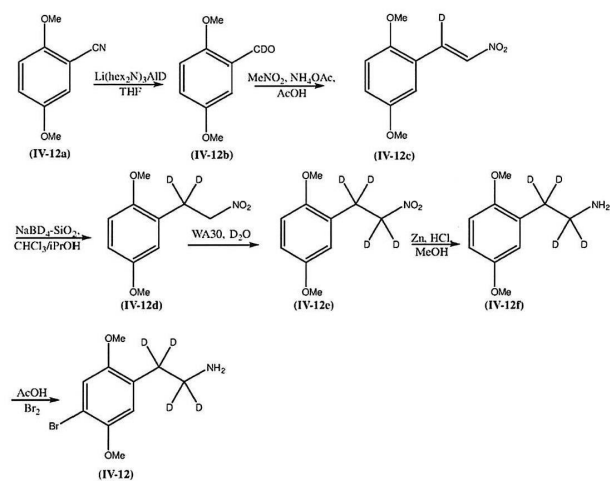
40

50

【図 11】

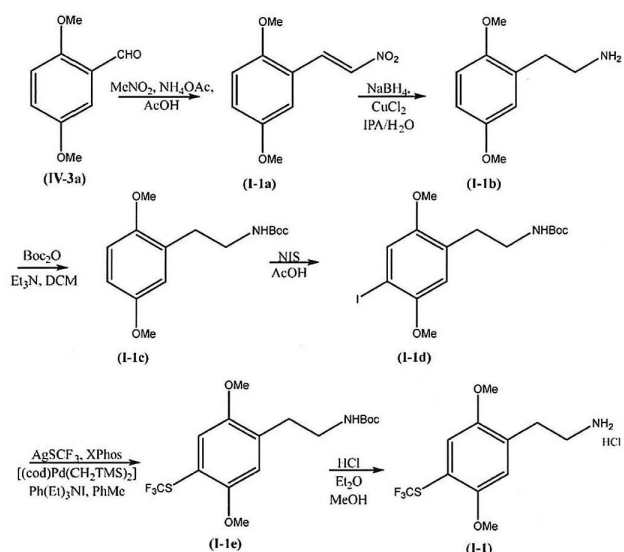


【図 12】

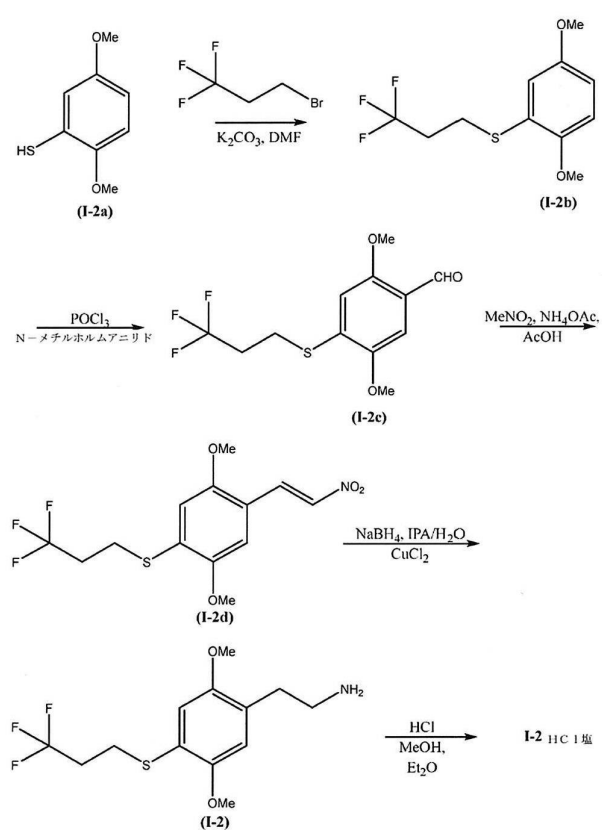


10

【図 13】



【図 14】



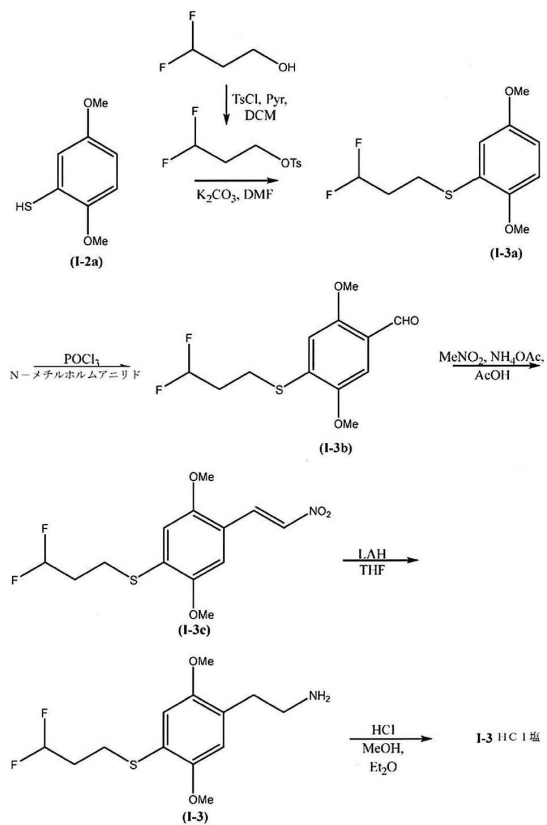
20

30

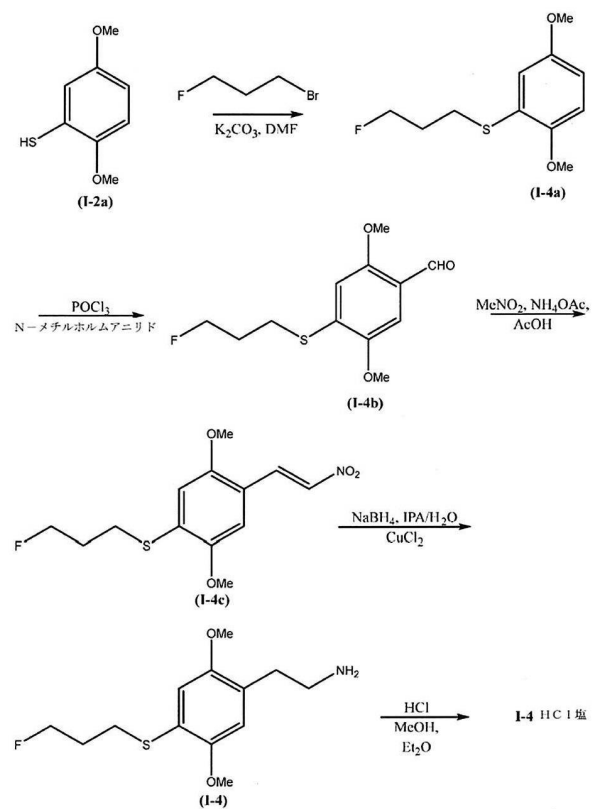
40

50

【図 15】



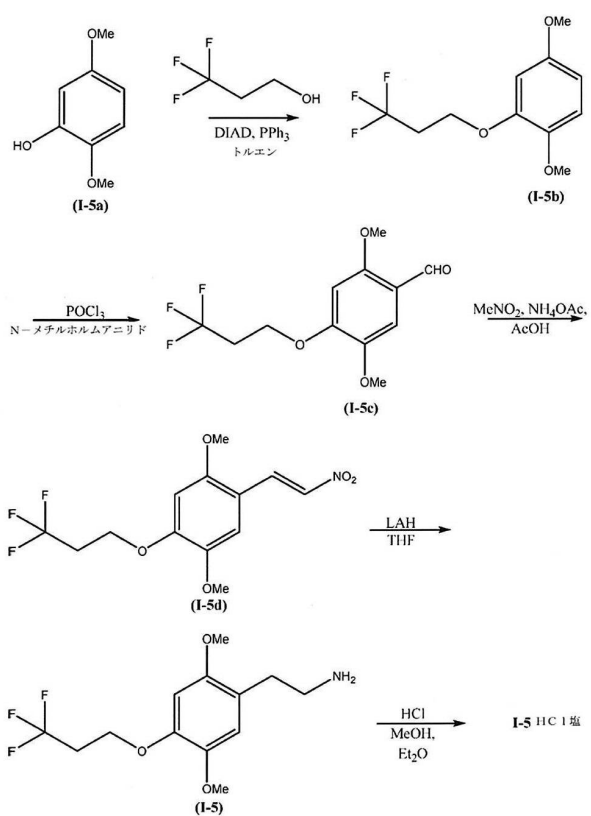
【図 16】



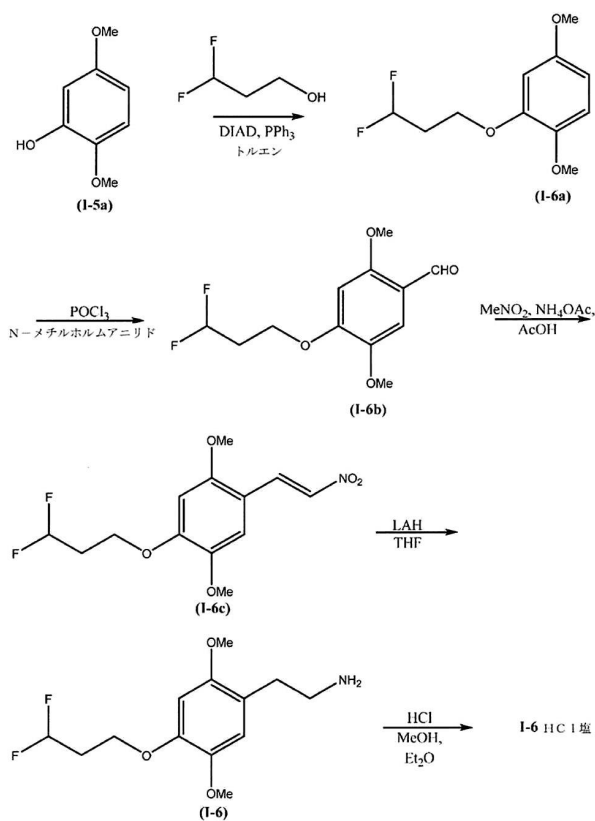
10

20

【図 17】



【図 18】

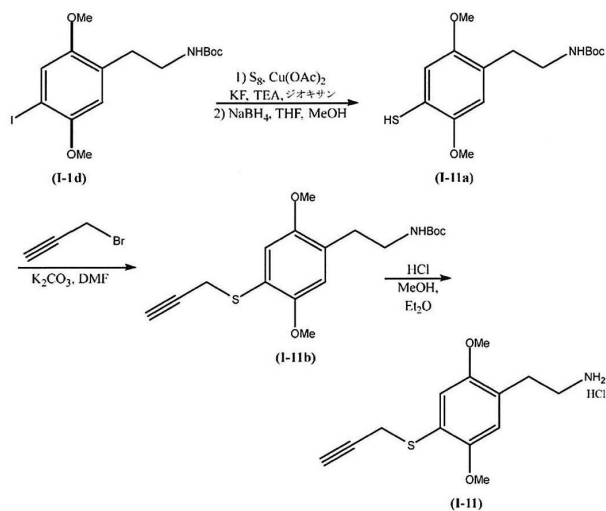


30

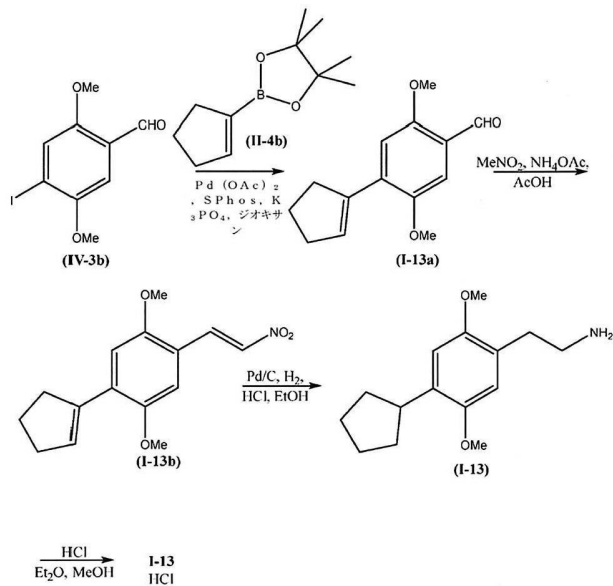
40

50

【図 23】

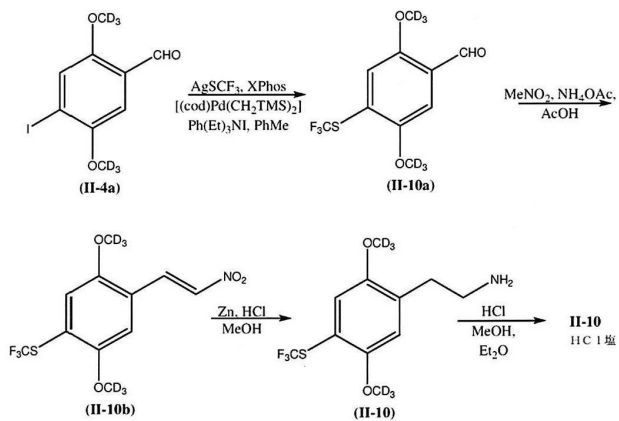


【図 24】

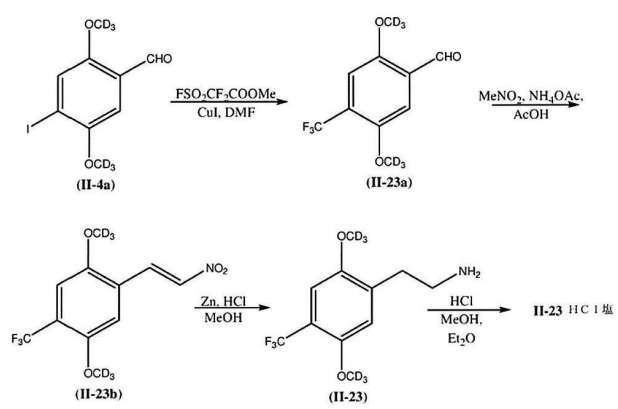


10

【図 25】



【図 26】



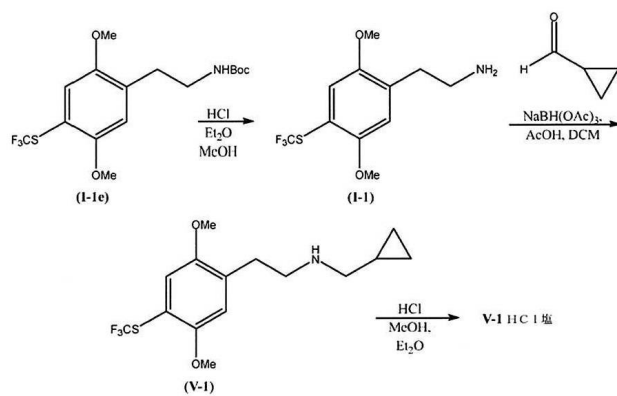
20

30

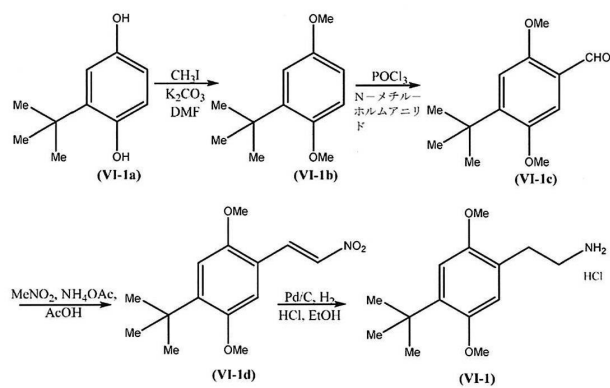
40

50

【図 27】

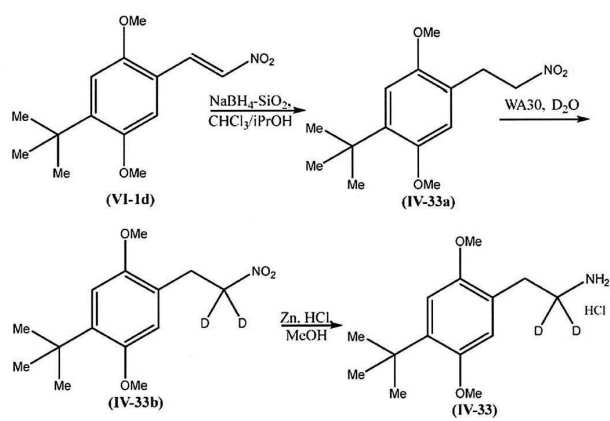


【図 28】

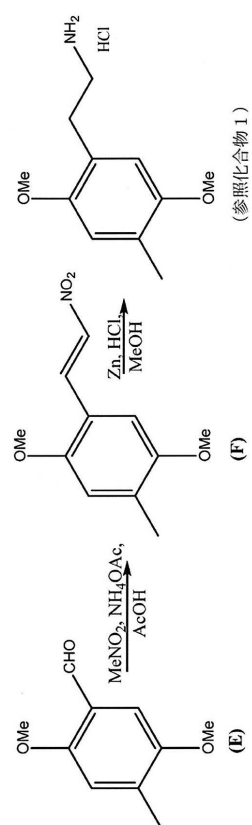


10

【図 29】



【図 30】



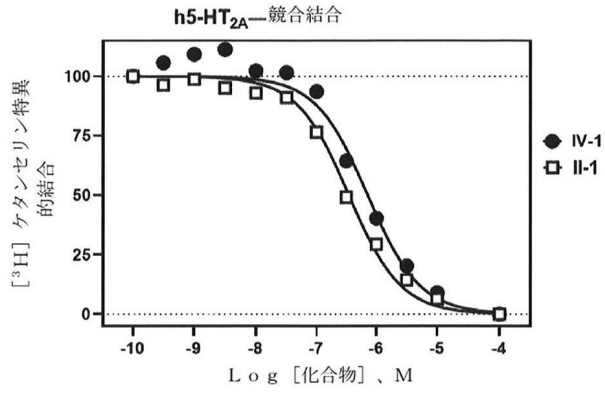
20

30

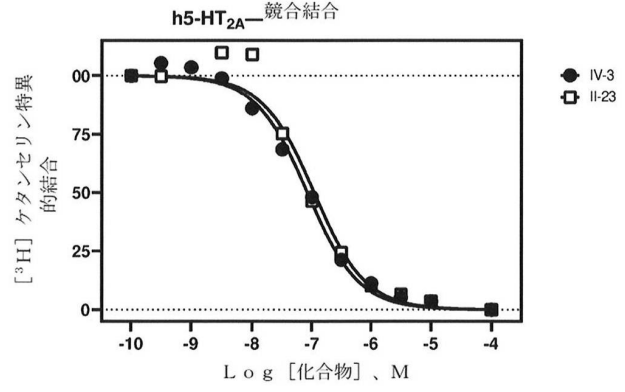
40

50

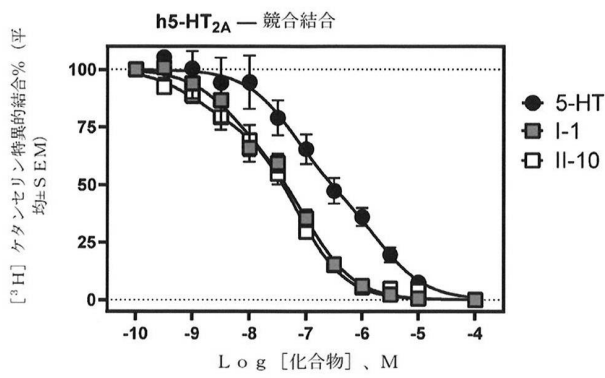
【図 3 1】



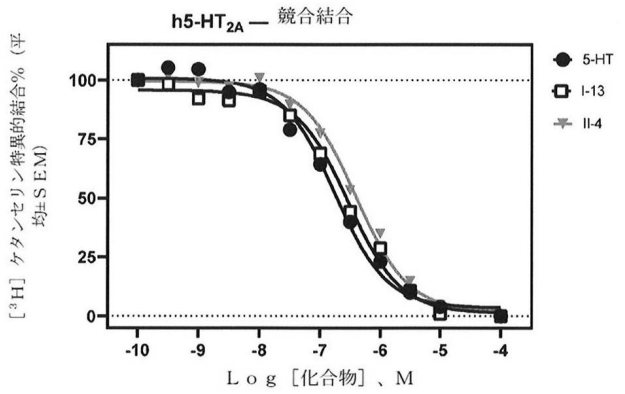
【図 3 2】



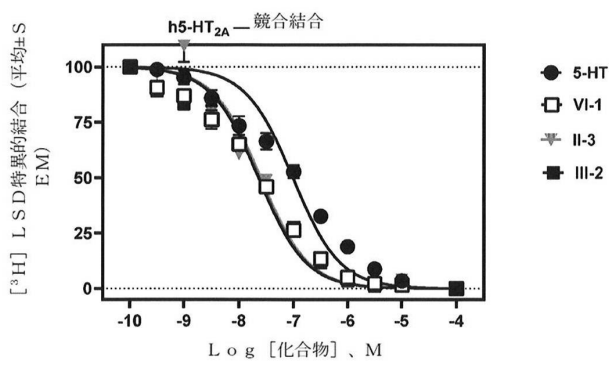
【図 3 3】



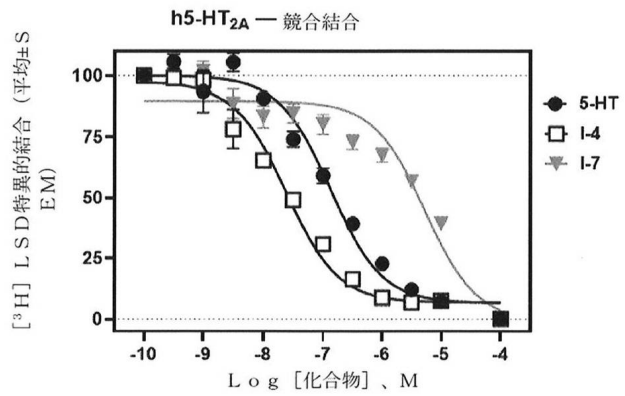
【図 3 4】



【図 3 5】



【図 3 6】



10

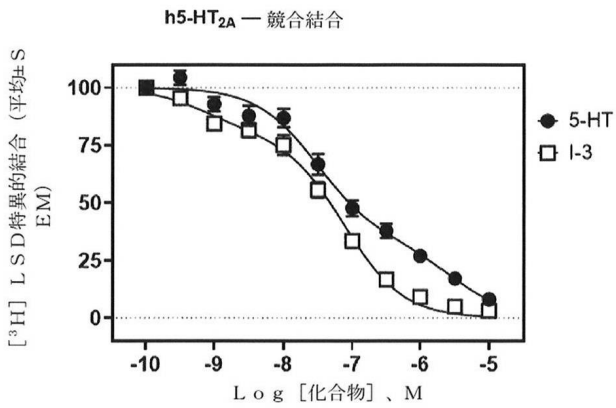
20

30

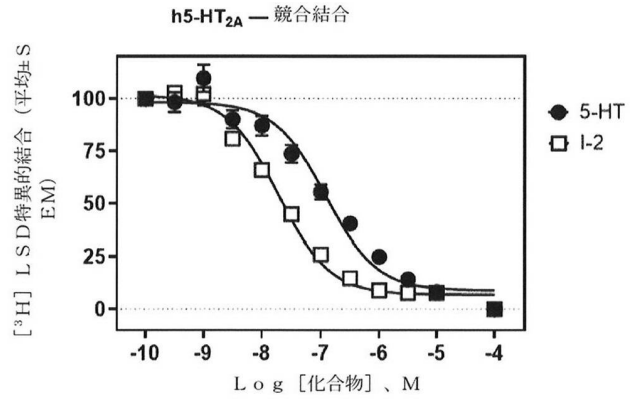
40

50

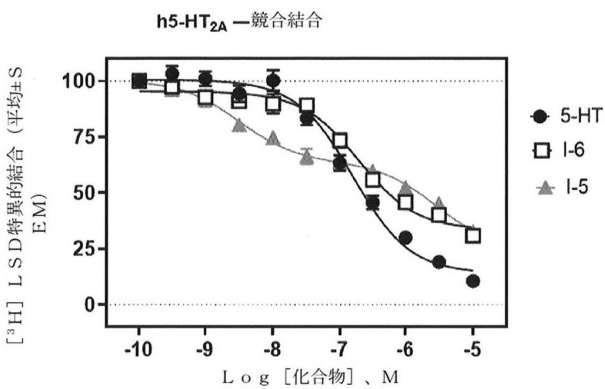
【図 3 7】



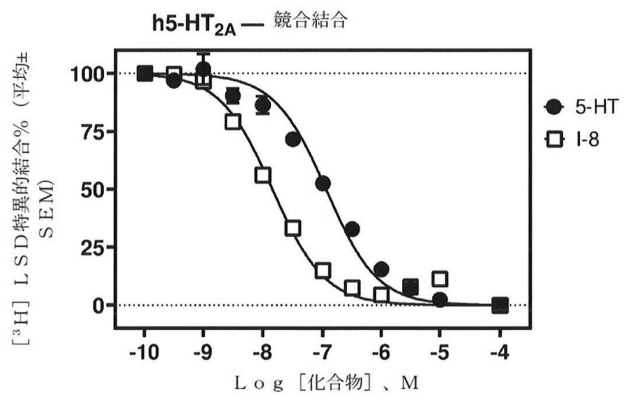
【図 3 8】



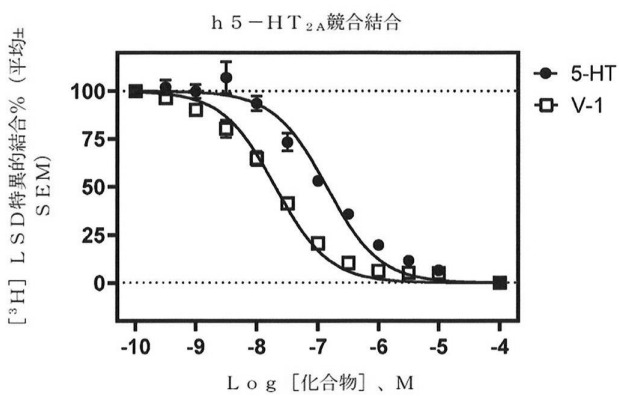
【図 3 9】



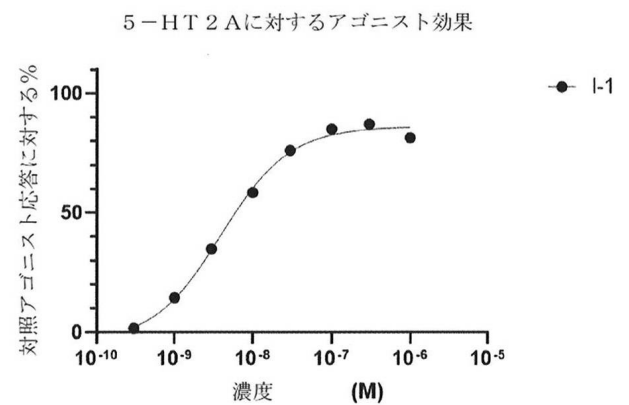
【図 4 0】



【図 4 1】



【図 4 2】



10

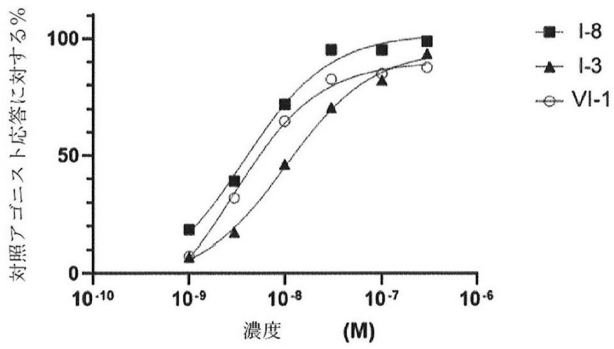
20

30

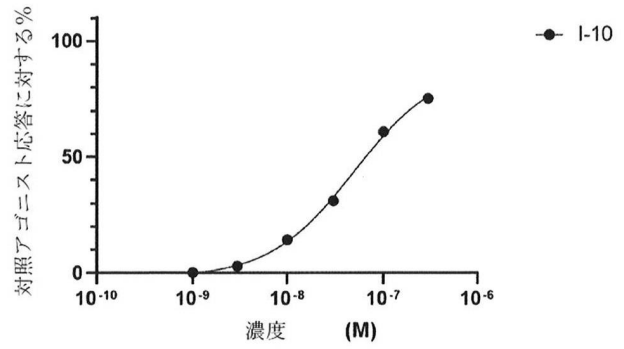
40

50

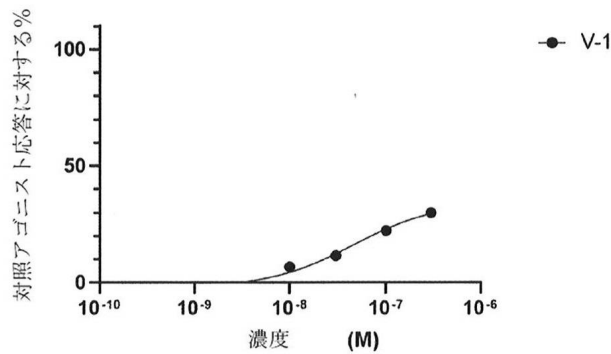
【図 4 3】

5-HT_{2A}に対するアゴニスト効果

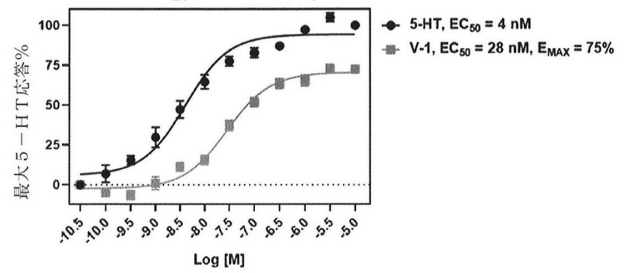
【図 4 4】

機能アッセイ 5-HT_{2A}に対するアゴニスト効果

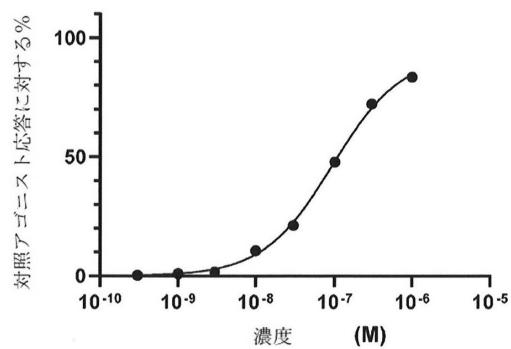
【図 4 5】

機能アッセイ 5-HT_{2A}に対するアゴニスト効果

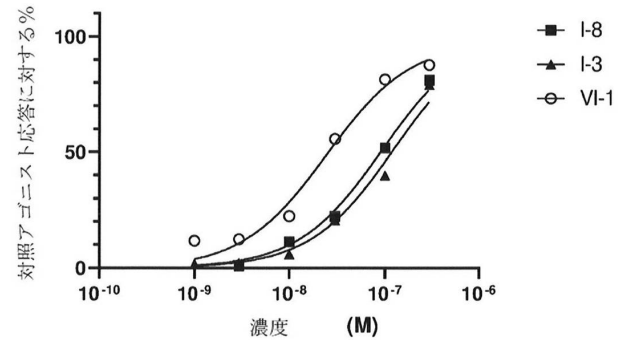
【図 4 6】

h5-HT_{2A} - TRUPATH - Gq

【図 4 7】

機能アッセイ 5-HT_{2B}に対するアゴニスト効果

【図 4 8】

機能アッセイ 5-HT_{2B}に対するアゴニスト効果

10

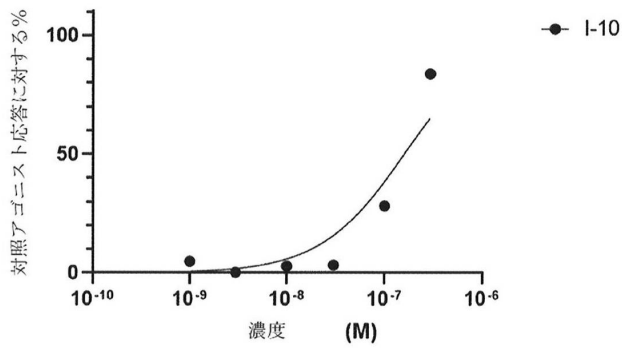
20

30

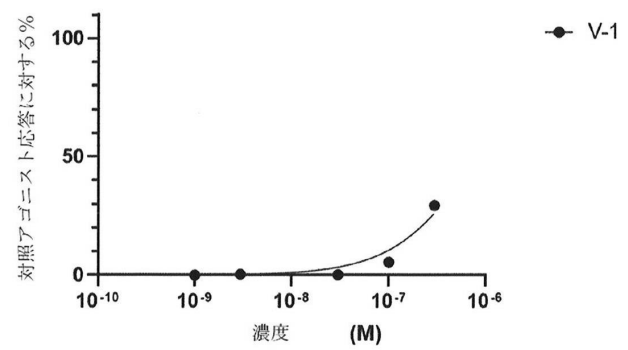
40

50

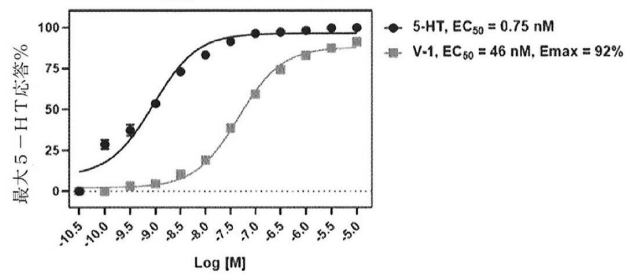
【図 49】

機能アッセイ 5-HT_{2B} に対するアゴニスト効果

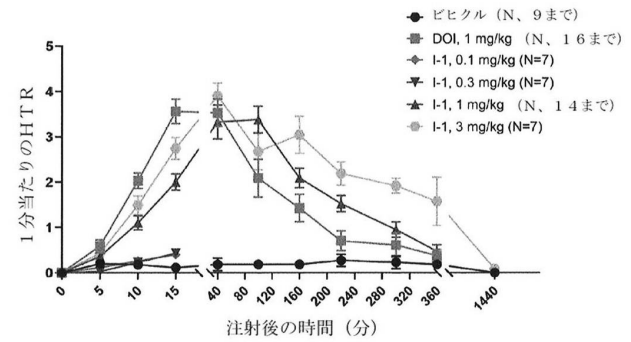
【図 50】

機能アッセイ 5-HT_{2B} に対するアゴニスト効果

【図 51】

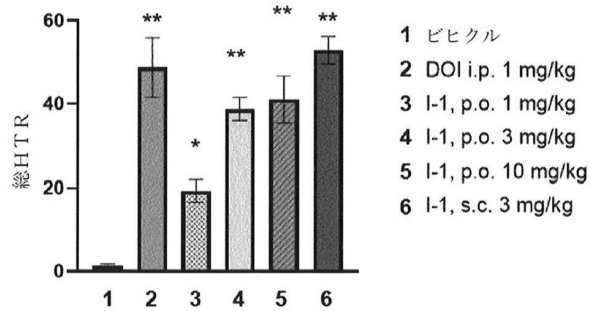
h5-HT_{2C}-INI - TRUPATH - Gq

【図 52】



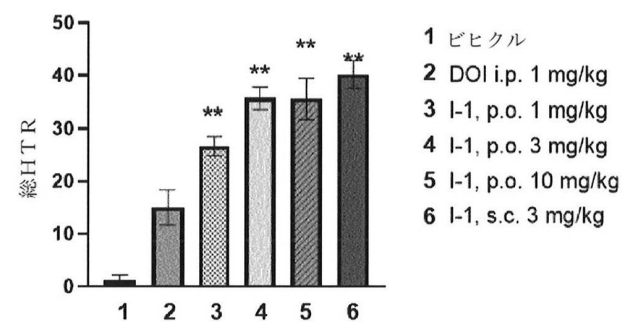
【図 53 A】

1 ~ 30 分



【図 53 B】

120 ~ 150 分



10

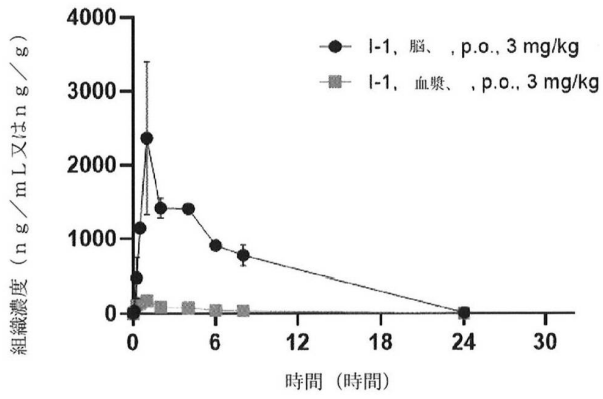
20

30

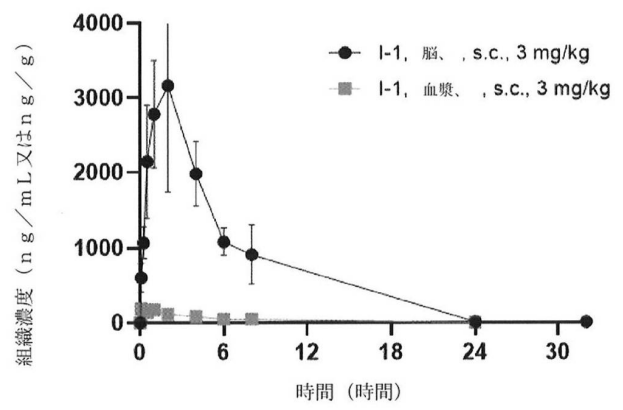
40

50

【図 5 4 A】

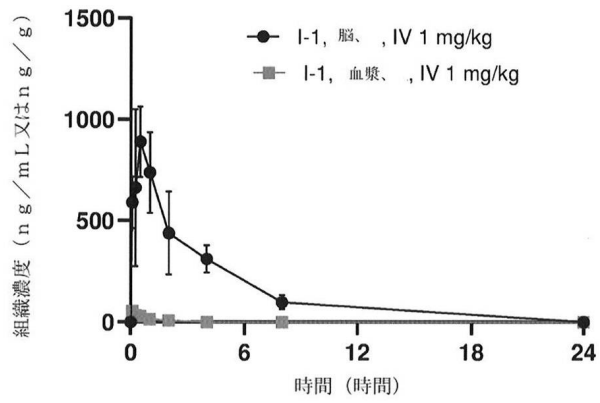


【図 5 4 B】

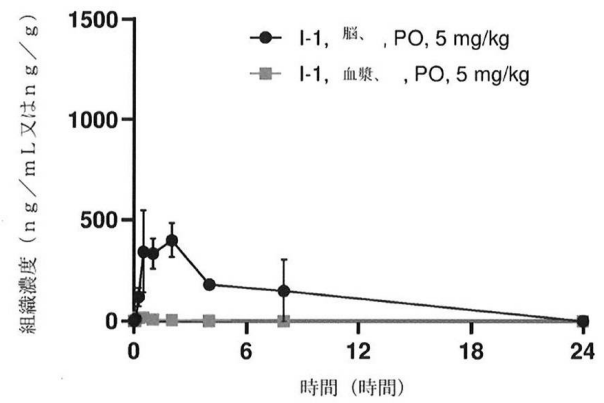


10

【図 5 5 A】



【図 5 5 B】



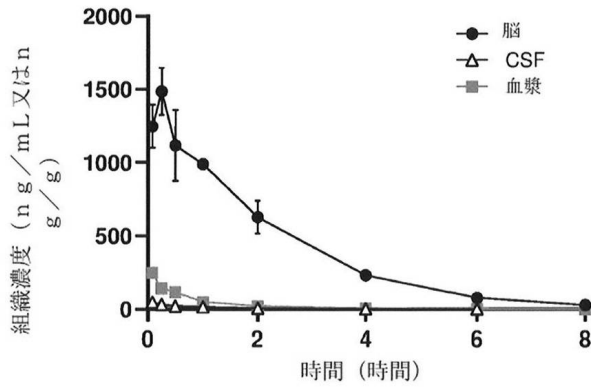
20

30

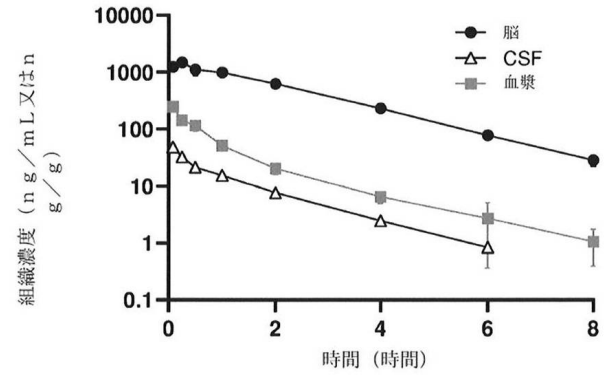
40

50

【図 5 6 A】

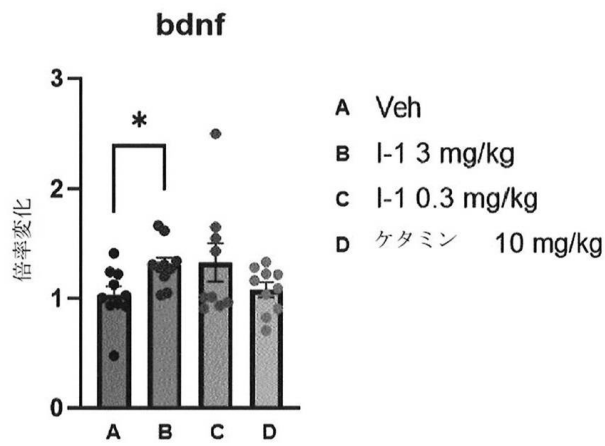


【図 5 6 B】

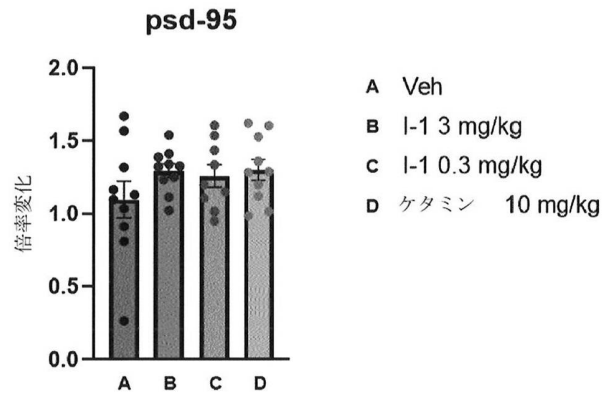


10

【図 5 7 A】



【図 5 7 B】



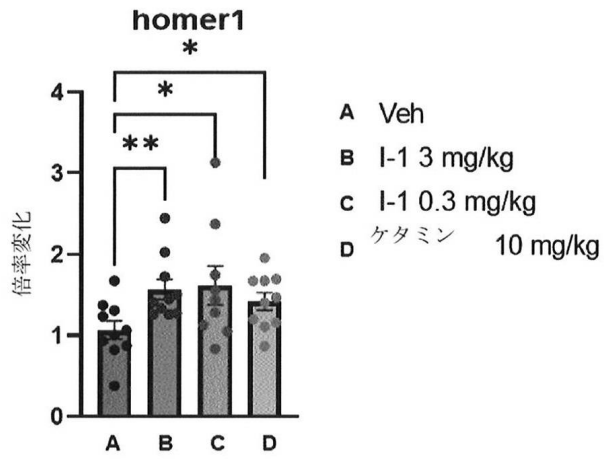
20

30

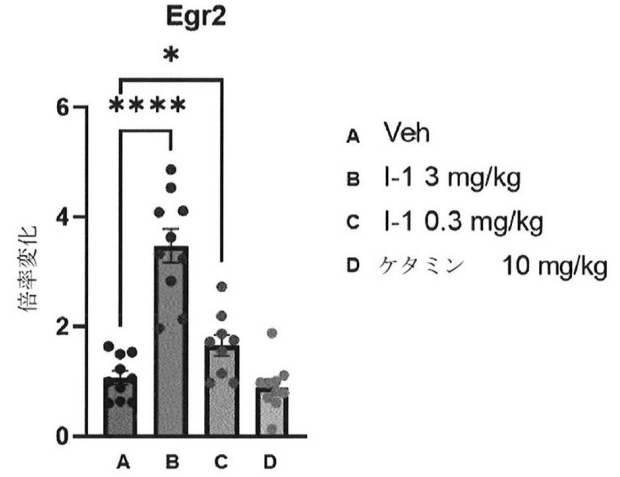
40

50

【図 5 7 C】

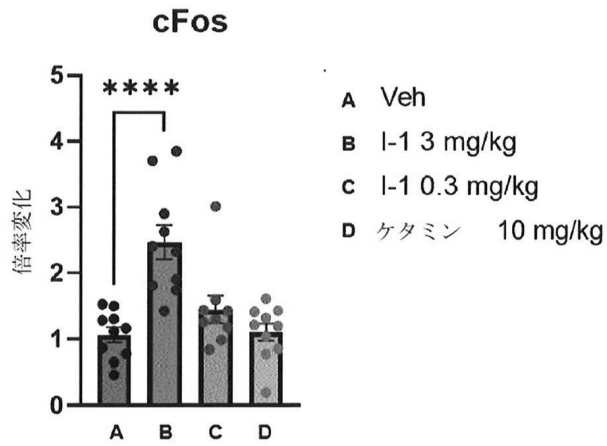


【図 5 7 D】

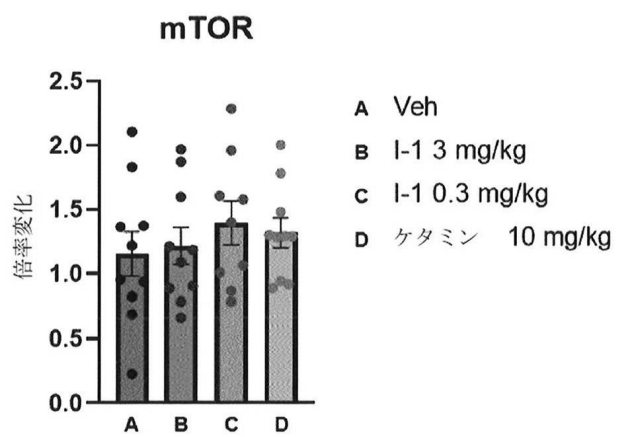


10

【図 5 7 E】



【図 5 7 F】



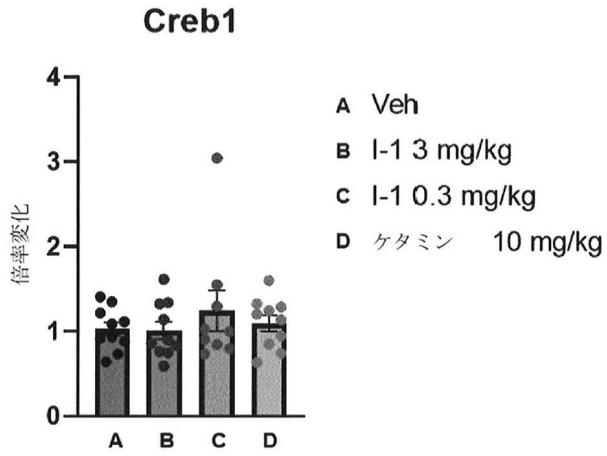
20

30

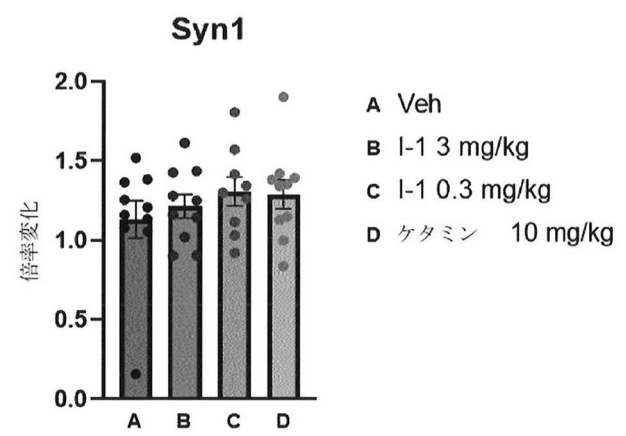
40

50

【図 5 7 G】

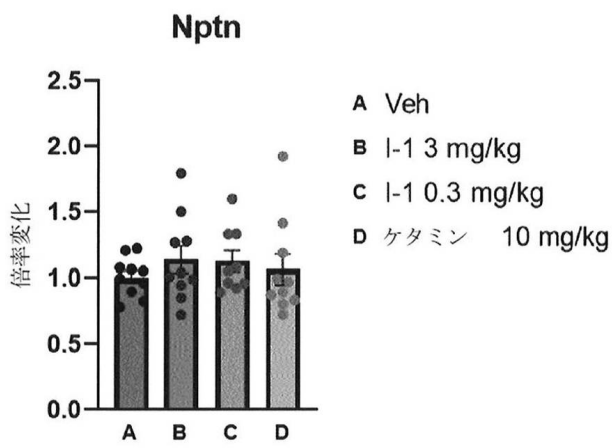


【図 5 7 H】

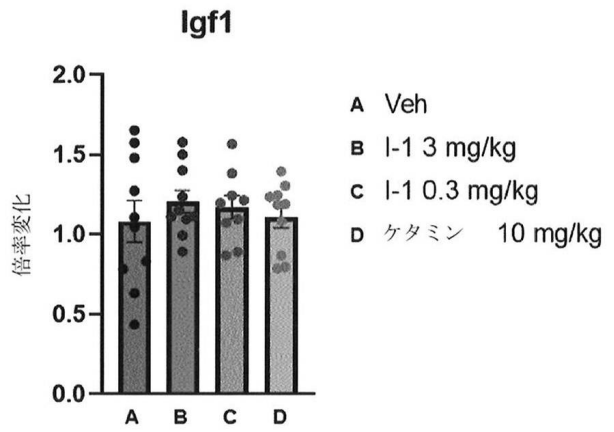


10

【図 5 7 I】



【図 5 7 J】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/053744

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	C07C217/60 C07C323/32 A61P25/04	C07C391/02 C07B59/00 A61K31/137
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C C07B A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SIMMONS JOHN ET AL: "Regioselective syntheses of deuterium labelled 6-hydroxydopamines", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 20, no. 3, 1 March 1983 (1983-03-01), pages 325-338, XP055866097, GB ISSN: 0362-4803, DOI: 10.1002/jlcr.2580200303 See compounds 5 and 8, scheme 1, page 327 ----- -/--	1-26
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 May 2023		Date of mailing of the international search report 19/05/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Menchaca, Roberto

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/053744

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BORCHARDT RONALD T. ET AL: "General methods for the preparation of [alpha] and/OR [beta] deuterium labelled 6-hydroxydopamine derivatives", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 19, no. 3, 1 March 1982 (1982-03-01), pages 433-445, XP055866101, GB ISSN: 0362-4803, DOI: 10.1002/jlcr.2580190316 See compounds 5, 11-12 and 17-18, scheme 1, page 437 -----	1-26
X	MONTE A P ET AL: "DIHYDROBENZOFURAN ANALOGUES OF HALLUCINOGENS. 4. Mescaline derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 40, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 2997-3008, XP000887343, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM970219X See general formula (2), page 2997) -----	97-100
A	NICHOLS DAVID E. ET AL: "1-(2,5-Dimethoxy-4-(trifluoromethyl)phenyl)-2-aminopropane: A Potent Serotonin 5-HT_{2A}/2C Agonist", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 37, no. 25, 1 December 1994 (1994-12-01), pages 4346-4351, XP055866841, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm00051a011 See compound 6, page 4346 -----	1-104
A	MONTE A P ET AL: "DIHYDROBENZOFURAN ANALOGUES OF HALLUCINOGENS. 3. MODELS OF 4-SUBSTITUTED (2,5-DIMETHOXYPHENYL)ALKYLAMINE DERIVATIVES WITH RIGIDIFIED METHOXY GROUPS", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 39, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 2953-2961, XP000887344, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM960199J See compound 2c (2C-TFM), page 2953 ----- -/--	1-104

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/053744

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	XU YA-ZHU ET AL: "Synthesis of deuterium labeled phenethylamine derivatives", JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS AND RADIOPHARMACEUTICALS, vol. 49, no. 13, 1 January 2006 (2006-01-01), pages 1187-1200, XP055866099, GB ISSN: 0362-4803, DOI: 10.1002/jlcr.1139 See compounds 14a-b, scheme 2, page 1189 -----	1-104

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	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K	9/70 (2006.01)	A 6 1 K	9/70	4 0 1
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/32 (2006.01)	A 6 1 K	47/32	
A 6 1 K	47/34 (2017.01)	A 6 1 K	47/34	
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72	
A 6 1 K	9/20 (2006.01)	A 6 1 K	9/20	
A 6 1 K	9/22 (2006.01)	A 6 1 K	9/22	
C 0 7 C	217/60 (2006.01)	C 0 7 C	217/60	

(32)優先日 令和4年12月7日(2022.12.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

(74)代理人 100155125

弁理士 池田 直俊

(72)発明者 ニヴォロツキン, アレックス

アメリカ合衆国 0 2 1 3 2 マサチューセッツ州, ウェスト ロックスベリー, デント ストリート
1 1 8

(72)発明者 ハートセル, ジョシュア エー.

アメリカ合衆国 9 2 6 3 0 カリフォルニア州, レイク フォレスト, トラブコ ロード 2 4 5 2
2 1 0 5 - 6 5 0

(72)発明者 キャナル, クリントン イー.

アメリカ合衆国 3 0 3 6 0 ジョージア州, アトランタ, ロックリッジ ドライヴ 6 6 9 8

(72)発明者 サリトゥーロ, フランチェスコ ジー.

アメリカ合衆国 0 1 7 5 2 - 1 3 7 4 マサチューセッツ州, マールボロ, ベーカー ドライヴ 2 5

(72)発明者 ミュラー, ティナ エー.

アメリカ合衆国 3 3 4 1 2 フロリダ州, ウェスト パルム ビーチ, ナインティフィフス レーン
ノース 1 4 5 7 7

(72)発明者 グリーン, プレット ジェイ.

アメリカ合衆国 0 1 4 2 0 マサチューセッツ州, フィッチバーグ, マディソン ストリート 1
8 4, アpartment 2

-
- (72)発明者 ベルサー, アレックス
アメリカ合衆国 1 1 2 0 7 ニューヨーク州, ブルックリン, エヴァーグリーン アヴェニュー
7 4 0 # 2
- (72)発明者 エイヴリー, ケネス エル.
アメリカ合衆国 0 3 0 5 4 ニュー ハンプシャー州, メリマク, ホワイトウッド レーン 1 1
- (72)発明者 ライヒェルト, エイミー クレア
カナダ エム6ケー 3アール8 オンタリオ州, トロント, ウェスタン バッテリー ロード 1 5
1 4 - 1 2 5
- (72)発明者 ヴァーティ, ジェフリー ビー.
アメリカ合衆国 0 8 8 0 1 ニュー ジャージー州, アナンデール, ホワイト テイル ウェイ 1 7
- (72)発明者 パルフレイマン, マイケル
アメリカ合衆国 3 3 7 0 1 フロリダ州, セント ピーターズバーグ, フォーティーンズ アヴェ
ニュー 2 0 6
- F ターム (参考) 4C076 AA37 AA72 AA93 BB01 BB15 BB16 BB27 BB31 CC01 CC11
CC15 CC16 CC17 EE06 EE12 EE16 EE24 EE30 EE32
4C206 AA01 AA02 AA03 CA34 FA11 MA01 MA02 MA04 MA05 MA55
MA72 MA75 MA83 MA86 NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18
ZA36 ZA59 ZA70 ZA81
4H006 AA01 AA03 AB21 BJ20 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM73 BP30
BU40 TA04