

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-510944
(P2025-510944A)

(43)公表日 令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K	31/404	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	9/12 (2006.01)	A 6 1 K	9/12	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	9/72 (2006.01)	A 6 1 K	9/72		
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04		
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全147頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-557460(P2024-557460)		(71)出願人	522452581	
(86)(22)出願日	令和5年3月28日(2023.3.28)			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31日(2024.10.31)			アイルランド ディー01エックス9ア	
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/057939			ール7 ダブリン 1, ノース ウォール	
(87)国際公開番号	WO2023/186867			キー, ワン スペンサー ドック	
(87)国際公開日	令和5年10月5日(2023.10.5)		(74)代理人	100149076	
(31)優先権主張番号	63/362,238			弁理士 梅田 慎介	
(32)優先日	令和4年3月31日(2022.3.31)		(74)代理人	100119183	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			弁理士 松任谷 優子	
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		(74)代理人	100162503	
	,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),			弁理士 今野 智介	
	EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(		(74)代理人	100144794	
	AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,			弁理士 大木 信人	
	FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		(74)代理人	100204582	
	最終頁に続く			弁理士 大栗 由美	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 吸入による幻覚発動薬の送達方法および方法を実施するためのシステム

(57)【要約】

吸入を介して、その必要のある患者に例えばトリプタミン系幻覚発動薬などの幻覚発動薬を送達するための方法が提供される。幻覚発動薬は、例えばミストまたは乾燥粉末などのエアロゾルの形態で送達される。吸入経路を介して中枢神経系（C N S）障害または心理的障害を治療するための方法が提供される。

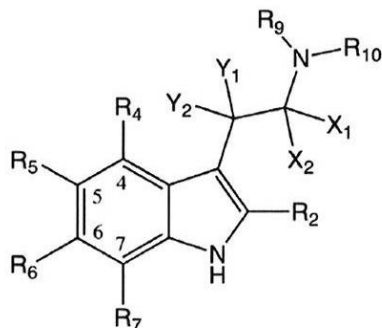
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

その必要のある患者に幻覚発動薬を送達する方法であって、
 吸入によって前記患者にエアロゾルを投与すること、を含み、
 前記エアロゾルが、担体中に前記幻覚発動薬を含み、前記幻覚発動薬が、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 1】



式（I）

10

式中、

X₁ および X₂ が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

20

Y₁ および Y₂ が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R₂ が、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R₄ および R₅ は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルキル、および非置換または置換アルコキシからなる群から選択され；

30

R₆ および R₇ が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；
 ならびに

R₉ および R₁₀ が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もしくは置換ヘテロアリールから選択される、方法。

【請求項 2】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、および R₁₀ の少なくとも一つは、重水素を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

40

X₁、X₂、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

X₁、X₂、および R₅ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₅、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

50

式 (I) の前記化合物が、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、および2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグからなる群から選択される少なくとも一つである、請求項1に記載の方法。

10

【請求項8】

前記幻覚発動薬が、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (5-メトキシ-1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、および2- (5- (メトキシ-d₃) -1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ からなる群から選択される少なくとも一つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、またはコハク酸塩である、請求項1に記載の方法。

20

【請求項9】

前記幻覚発動薬が、式 (I) の少なくとも二つの化合物の幻覚発動薬の混合物であり、前記幻覚発動薬の混合物が、(i) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ および2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに任意選択的に、(iii) 2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、請求項1に記載の方法。

30

【請求項10】

前記幻覚発動薬の混合物が、(i) 前記幻覚発動薬の混合物の総重量の60~99重量%の2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii) 合計で前記幻覚発動薬の混合物の総重量の1~40重量%の2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ および2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに(iii) 合計で前記幻覚発動薬の混合物の総重量の0重量%~10重量%未満の2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2- (1H-インドール-3-イル) -N, N-ビス (メチル-d₃) エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、請求項9に記載の方

40

50

法。

【請求項 1 1】

前記担体は、空気、酸素、またはヘリウムと酸素の混合物である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記担体は、ヘリウムと酸素の前記混合物である、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

ヘリウムと酸素の前記混合物は、約 5 0 °C ～ 約 6 0 °C に加熱される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記ヘリウムが、約 5 0 % ～ 9 0 % の体積で、ヘリウムと酸素の前記混合物中に存在し、前記酸素が、約 1 0 % ～ 5 0 % の体積で、ヘリウムと酸素の前記混合物中に存在する、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記幻覚発動薬および前記担体を含む前記エアロゾルの投与前に、前治療吸入療法を施すことをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記前治療吸入療法が、約 9 0 °C ～ 約 1 2 0 °C に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、吸入を介して前記患者に投与することを含む、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記幻覚発動薬は、前記患者の中枢神経系に送達され、それによって経口送達と比較して薬剤の生体利用効率において少なくとも 2 5 % の改善、経口送達と比較して少なくとも 2 5 % の C_{max} の増加、経口送達と比較して少なくとも 5 0 % の T_{max} の減少、またはそれらの組み合わせを提供する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記エアロゾルが、ミストである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記エアロゾルが、前記幻覚発動薬の噴霧化によって調製される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記噴霧化が、ジェットネブライザ、超音波ネブライザ、呼吸作動型ネブライザ、および振動メッシュネブライザからなる群から選択される装置を用いて実施される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記噴霧化が、亜酸化窒素を、噴霧化された形態の前記幻覚発動薬のエントレインメントのための駆動ガスとして使用して実施される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記亜酸化窒素は、使用されるガスの体積の 1 5 ～ 2 5 % の濃度で存在する、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記エアロゾルが、2 0 ～ 6 0 分間投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 2 4】

中枢神経系 (CNS) 障害または心理的障害を有する患者を治療する方法であって、前記患者に、吸入を介して、担体中に幻覚発動薬を含むエアロゾルを投与すること、を含み、

前記幻覚発動薬は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

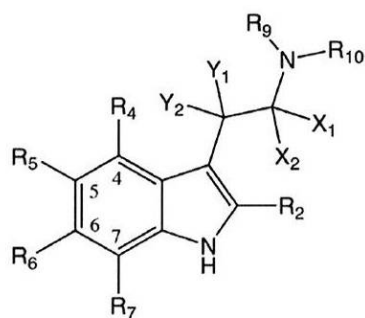
10

20

30

40

【化 2】



式 (1)

10

式中、

X₁ および X₂ が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Y₁ および Y₂ が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R₂ が、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

20

R₄ および R₅ は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルキル、および非置換または置換アルコキシからなる群から選択され；

R₆ および R₇ が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；
ならびに

R₉ および R₁₀ が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される、方法。

30

【請求項 25】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、および R₁₀ の少なくとも一つは、重水素を含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

X₁、X₂、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

X₁、X₂、および R₅ が、重水素を含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 29】

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₅、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、請求項 24 に記載の方法。

40

【請求項 30】

式 (I) の前記化合物が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、および 2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン

50

ー１－アミン－１，１，２，２－ d_4 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグからなる群から選択される少なくとも一つである、請求項２４に記載の方法。

【請求項３１】

前記幻覚発動薬が、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ d_4 、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１－ d_2 、２－（５－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ d_4 、２－（５－（メトキシ－ d_3 ）－１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ジメチルエタン－１－アミン－１，１－ d_2 、および２－（５－（メトキシ－ d_3 ）－１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ d_4 からなる群から選択される少なくとも一つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、またはコハク酸塩である、請求項２４に記載の方法。

10

【請求項３２】

前記幻覚発動薬が、式（Ⅰ）の少なくとも二つの化合物の幻覚発動薬の混合物であり、前記幻覚発動薬の混合物が、（ⅰ）２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ d_4 、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、（ⅱ）２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，２，２－ d_3 および２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１，２－ d_3 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに任意選択的に、（ⅲ）２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１－ d_2 、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－２，２－ d_2 、および２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，２－ d_2 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、請求項２４に記載の方法。

20

【請求項３３】

前記幻覚発動薬の混合物が、（ⅰ）前記幻覚発動薬の混合物の総重量の６０～９９重量％の２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１，２，２－ d_4 、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、（ⅱ）合計で前記幻覚発動薬の混合物の総重量の１～４０重量％の２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，２，２－ d_3 および２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１，２－ d_3 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに（ⅲ）合計で前記幻覚発動薬の混合物の総重量の０重量％～１０重量％未満の２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，１－ d_2 、２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－２，２－ d_2 、および２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－ N ， N －ビス（メチル－ d_3 ）エタン－１－アミン－１，２－ d_2 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、請求項３２に記載の方法。

30

40

【請求項３４】

前記担体は、空気、酸素、またはヘリウムと酸素の混合物である、請求項２４に記載の方法。

【請求項３５】

前記担体は、ヘリウムと酸素の前記混合物である、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

50

ヘリウムと酸素の前記混合物は、約 50℃～約 60℃に加熱される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記ヘリウムが、約 50%～90%の体積で、ヘリウムと酸素の前記混合物中に存在し、前記酸素が、約 10%～50%の体積で、ヘリウムと酸素の前記混合物中に存在する、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

前記幻覚発動薬および前記担体を含む前記エアロゾルの投与前に、前治療吸入療法を施すことをさらに含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 39】

前記前治療吸入療法が、約 90℃～約 120℃に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、吸入を介して前記患者に投与することを含む、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

前記幻覚発動薬は、前記患者の中枢神経系に送達され、それによって経口送達と比較して薬剤の生体利用効率において少なくとも 25%の改善、経口送達と比較して少なくとも 25%の C_{max} の増加、経口送達と比較して少なくとも 50%の T_{max} の減少、またはそれらの組み合わせを提供する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 41】

前記エアロゾルが、ミストである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 42】

前記エアロゾルが、前記幻覚発動薬の噴霧化によって調製される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 43】

前記噴霧化が、ジェットネブライザ、超音波ネブライザ、呼吸作動型ネブライザ、および振動メッシュネブライザからなる群から選択される装置を用いて実施される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

前記噴霧化が、亜酸化窒素を、噴霧化された形態の前記幻覚発動薬のエントレインメントのための駆動ガスとして使用して実施される、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

前記亜酸化窒素は、使用されるガスの体積の 15～25%の濃度で存在する、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記エアロゾルが、20～60分間投与される、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 47】

前記 CNS 障害または心理的障害は、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、不安障害、強迫性障害、嗜癖障害、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、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)、自殺念慮や自殺企図、双極 I 型障害、双極 II 型障害、気分循環障害、強迫性障害 (OCD)、全般性不安障害 (GAD)、社会不安障害、アルツハイマー病、群発性頭痛、片頭痛、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、痛みと神経障害性の痛み、アフアンタジア、小児期発症性流暢障害、認知症、軽度の神経認知障害、性機能障害、ギャンブル障害、摂食障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、むちゃ食い障害、性的倒錯、小児性障害、行動障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズム障害、性的サディズム障害、および異性装障害からなる群から選択される少なくとも一つである、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 48】

前記 CNS 障害または精神疾患が、大うつ病性障害 (MDD) である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 49】

10

20

30

40

50

前記 CNS 障害または精神疾患が、治療抵抗性うつ病（TRD）である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 50】

前記 CNS 障害または精神疾患が、全般性不安障害（GAD）である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 51】

前記 CNS 障害または精神疾患が、うつ病を伴う全般性不安障害（GAD）である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 52】

前記 CNS 障害または精神疾患が、社会不安障害である、請求項 24 に記載の方法。

10

【請求項 53】

前記 CNS 障害または精神疾患が、アルコール使用障害である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 54】

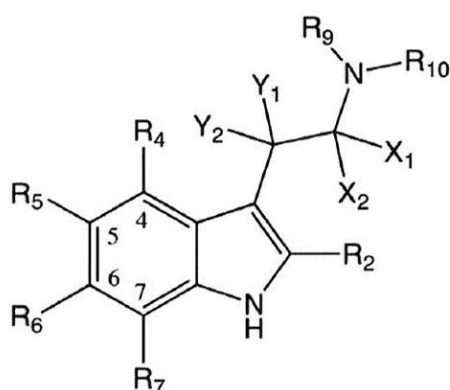
その必要のある患者に幻覚発動薬を送達する方法であって、

乾燥粉末吸入器を介した吸入によって、前記患者に乾燥粉末を投与すること、を含み、

前記乾燥粉末が、幻覚発動薬を含み、前記幻覚発動薬が、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 3】

20



式（I）

30

式中、

X₁ および X₂ が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Y₁ および Y₂ が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R₂ が、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

40

R₄ および R₅ は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルキル、および非置換または置換アルコキシからなる群から選択され；

R₆ および R₇ が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；
ならびに

R₉ および R₁₀ が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もしくは置換ヘテロアリールからなる群から選択される、方法。

【請求項 55】

50

前記幻覚発動薬が、式 (I) の少なくとも二つの化合物の幻覚発動薬の混合物であり、前記幻覚発動薬の混合物が、(i) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ および 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに任意選択的に、(iii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、請求項 5 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 6】

前記幻覚発動薬の混合物が、(i) 前記幻覚発動薬の混合物の総重量の 60~99 重量%の 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii) 合計で前記幻覚発動薬の混合物の総重量の 1~40 重量%の 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃ および 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに (iii) 合計で前記幻覚発動薬の混合物の総重量の 0 重量%~10 重量%未満の 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記乾燥粉末は、その表面上に前記幻覚発動薬を有する粒子担体を含む、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記幻覚発動薬は、前記粒子担体の表面上に放出可能に吸収され、それによって、前記患者が吸入したときに、前記幻覚発動薬が前記患者内で前記粒子担体から放出される、請求項 5 4 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

相互参照

本出願は、2022年3月31日に出願された米国仮特許出願第 63 / 362, 238 号の利益を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

吸入による幻覚発動薬の送達のための方法、ならびにそれらの方法を実施するためのシステムおよび装置が提供される。

関連技術の説明

【0003】

トリプタミン、フェネチルアミン、エルゴリン、およびその他の誘導体などの天然およ

び合成の両方の幻覚化合物は、治療に有用であり得る、様々な価値のある治療特性を有する。

【0004】

幻覚発動薬は、ユーザへの経験的効果のために、そのように命名されている。幻覚体験は、ほとんどの場合、使用時に、ユーザの気分を高揚させるように作用する。しかしながら、治療剤としての幻覚発動薬の投与から生じる潜在的な心理的障害の一つは、患者には無益な経験のリスクであって、患者が後悔または苦痛の感情を経験する、俗称「バッドトリップ」の急性幻覚クリーゼとして観察される。

【0005】

多くの幻覚発動薬の治療係数は、比較的狭い範囲にある。したがって、潜在的な薬剤候補分子の治療的利益を最大化するには、用量滴定と共に、用量の微調整および投与経路を必要として、副作用を低減し、安全性を改善する。

【0006】

標準的な投与経路は、ほとんどの場合、経口送達によるものであり、多くの場合、代謝変換により複雑になり、有効性の低下および毒性の増加の両方をもたらす。一部の化合物については、経口経路は、完全に無効である。例えば、自然発生的ジメチルトリプタミン（DMT）は、民間薬のアヤフアスカのように、MAO阻害剤と組み合わせない限り、経口的に不活性である。

【0007】

薬剤投与の吸入方法は、一般的に、喘息、疼痛管理、または糖尿病の治療を含む、比較的一般的な医学的状況を対象とする。肺送達は、肺泡領域の大きな表面積による迅速な吸収、豊富な血管構造および薄い空気-血液関門、ならびに初回通過代謝の回避により、全身投与の経路として魅力的である。エアロゾル療法の有効性は、目的の沈着部位に到達する薬剤の量に大きく依存する。投与されたエアロゾルの沈着パターンは、主に、製剤および送達装置によって決定される。したがって、用量が制御され得る一方、肺系統を介して薬剤を全身に送達することができる、吸入により幻覚発動薬を送達するための方法および装置への医療ニーズが満たされることはない。

【発明の概要】

【0008】

したがって、一つの目的は、幻覚発動薬または薬剤（幻覚発動薬と薬剤の組み合わせを含む）を、その必要のある患者に吸入を介して送達するための方法を提供することである。

【0009】

さらなる目的は、幻覚発動薬または薬剤（幻覚発動薬と薬剤の組み合わせを含む）を吸入を介して送達し、血流に幻覚発動薬を迅速に送達して、初回通過代謝をバイパスするための方法を提供することである。

【0010】

別の目的は、亜酸化窒素（または例えばキセノンおよび／またはアルゴンなどの希ガス）と酸素（または空気）の混合物を投与することによって、中枢神経系障害または心理的障害を治療するための方法を提供することである。

【0011】

さらなる目的は、幻覚発動薬と亜酸化窒素（または例えばキセノンおよび／またはアルゴンなどの希ガス）を吸入を介して併用投与することにより、幻覚発動薬を送達するための方法を提供することであり、この場合において亜酸化窒素（または希ガス）は、幻覚発動薬の噴霧化用の駆動ガスとしての機能を果たす。

【0012】

さらなる目的は、幻覚発動薬および亜酸化窒素（または希ガス）の吸入による併用投与のための医療機器を提供することである。

【0013】

さらなる目的は、遠隔で作動され得、用量および治療期間を制御するように調節され得

10

20

30

40

50

る亜酸化窒素（または希ガス）および幻覚発動薬の送達装置を提供することであり、これにより、遠隔医療により、療法士／精神科医の監督下で自宅での治療を提供し、それによって、薬剤投与における患者のコンプライアンスを支援し、過剰投与の防止に役立てる。

【 0 0 1 4 】

これらおよび他の目的は、単独または組み合わせでエアロゾルの形態の幻覚発動薬を、吸入により投与することを含む、幻覚発動薬を、それを必要とする患者に送達する方法、中枢神経系（CNS）障害または心理的障害を、エアロゾルの形態の幻覚発動薬の吸入により治療する方法、遠隔作動や遠隔制御によるものを含む、吸入による幻覚発動薬と亜酸化窒素（または希ガス）の混合物の送達のための装置、総ガスの体積の 15～25% の亜酸化窒素（または希ガス）の量を有するものなど、亜酸化窒素（または希ガス）／酸素の混合物の吸入により、中枢神経系（CNS）障害または心理的障害を治療するための方法を発見することによって満たされた。

10

【 0 0 1 5 】

したがって、以下の実施形態は、限定を意図しないように開示される。

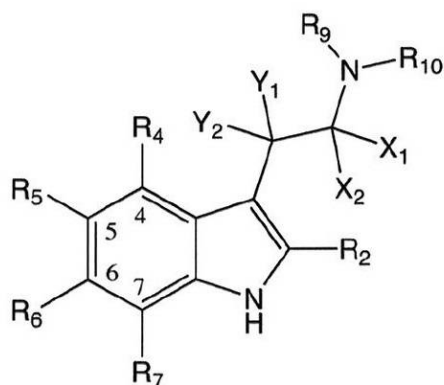
【 0 0 1 6 】

実施形態 1

幻覚発動薬を、それを必要とする患者に送達する方法であって、吸入により、当該患者にエアロゾルを投与することを含み、当該エアロゾルは、担体中に当該幻覚発動薬を含み、当該幻覚発動薬は、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグであり、

20

【化 1】



式（I）

30

式中、

X₁ および X₂ が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Y₁ および Y₂ が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R₂ が、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

40

R₄ および R₅ は独立して、水素、重水素、ヒドロキシ、非置換または置換アルキル、および非置換または置換アルコキシからなる群から選択され；

R₆ および R₇ が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；ならびに

R₉ および R₁₀ が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もし

50

くは置換ヘテロアリアルから選択される、方法。

【0017】

実施形態2

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、およびR₁₀の少なくとも一つは、重水素を含む、実施形態1に記載の方法。

【0018】

実施形態3

X₁、X₂、R₉、およびR₁₀が、重水素を含む、実施形態1または2に記載の方法。

【0019】

実施形態4

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₉、およびR₁₀が、重水素を含む、実施形態1～3のいずれか一つに記載の方法。

【0020】

実施形態5

X₁、X₂、およびR₅が、重水素を含む、実施形態1～4のいずれか一つに記載の方法。

【0021】

実施形態6

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₅、R₉、およびR₁₀が、重水素を含む、実施形態1～5のいずれか一つに記載の方法。

【0022】

実施形態7

式(I)の化合物が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグからなる群から選択される少なくとも一つである、実施形態1～6のいずれか一つに記載の方法。

【0023】

実施形態8

幻覚発動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄からなる群から選択される少なくとも一つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、またはコハク酸塩である、実施形態1～7のいずれか一つに記載の方法。

【0024】

実施形態9

幻覚発動薬が、式(I)の少なくとも二つの化合物の幻覚発動薬の混合物であり、当該幻覚発動薬の混合物が、(i) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii) 2-(1H-インドール-3-イル)-

10

20

30

40

50

N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに任意選択的に、(iii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、実施形態1~8のいずれか一つに記載の方法。

10

【0025】

実施形態10

幻覚発動薬の混合物が、(i) 当該幻覚発動薬の混合物の総重量の60~99重量%の2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii) 合計で幻覚発動薬の混合物の総重量の1~40重量%の2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに(iii) 合計で幻覚発動薬の混合物の総重量の0重量%~10重量%未満の2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、実施形態9に記載の方法。

20

【0026】

実施形態11

担体は、空気、酸素、またはヘリウムと酸素の混合物である、実施形態1~10のいずれか一つに記載の方法。

30

【0027】

実施形態12

担体は、ヘリウムと酸素の混合物である、実施形態11に記載の方法。

【0028】

実施形態13

ヘリウムと酸素の混合物は、約50℃~約60℃に加熱される、実施形態12に記載の方法。

【0029】

実施形態14

ヘリウムが、約50%~90%の体積で、ヘリウムと酸素の混合物中に存在し、酸素が、約50%~10%の体積で、ヘリウムと酸素の混合物中に存在する、実施形態12または13に記載の方法。

40

【0030】

実施形態15

幻覚発動薬および担体を含むエアロゾルの投与前に、前治療吸入療法を施すことをさらに含む、実施形態1~14のいずれか一つに記載の方法。

【0031】

実施形態16

前治療吸入療法が、約90℃~約120℃に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、吸入を介して患者に投与することを含む、実施形態15に記載の方法。

50

【0032】

実施形態17

幻覚発動薬は、患者の中枢神経系に送達され、それによって経口送達と比較して薬剤の生体利用率において少なくとも25%の改善、経口送達と比較して少なくとも25%の C_{max} の増加、経口送達と比較して少なくとも50%の T_{max} の減少、またはそれらの組み合わせを提供する、実施形態1～16のいずれか一つに記載の方法。

【0033】

実施形態18

エアロゾルは、ミストである、実施形態1～17のいずれか一つに記載の方法。

【0034】

実施形態19

エアロゾルは、幻覚発動薬の噴霧化によって調製される、実施形態1～18のいずれか一つに記載の方法。

【0035】

実施形態20

噴霧化が、ジェットネブライザ、超音波ネブライザ、呼吸作動型ネブライザ、および振動メッシュネブライザからなる群から選択される装置を用いて実施される、実施形態19に記載の方法。

【0036】

実施形態21

噴霧化は、亜酸化窒素を、噴霧化された幻覚発動薬のエントレインメントのための駆動ガスとして使用して実施される、実施形態19または20に記載の方法。

【0037】

実施形態22

亜酸化窒素は、使用されるガスの体積の15～25%の濃度で存在する、実施形態21に記載の方法。

【0038】

実施形態23

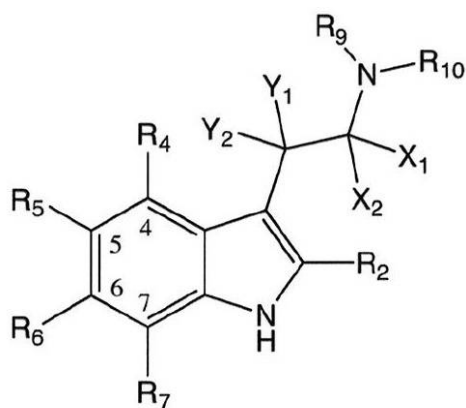
エアロゾルが、20～60分間投与される、実施形態1～22のいずれか一つに記載の方法。

【0039】

実施形態24

中枢神経系(CNS)障害または心理的障害を有する患者を治療する方法であって、吸入を介して、担体中に幻覚発動薬を含有するエアロゾルを当該患者に投与することを含み、当該幻覚発動薬が、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化2】



式(I)

式中、

X₁ および X₂ が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

Y₁ および Y₂ が独立して、水素および重水素からなる群から選択され；

R₂ が、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され；

R₄ および R₅ は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルキル、および非置換または置換アルコキシからなる群から選択され；

R₆ および R₇ が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；ならびに

R₉ および R₁₀ が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もしくは置換ヘテロアリールから選択される、方法。

【0040】

実施形態 25

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₉、および R₁₀ の少なくとも一つは、重水素を含む、実施形態 24 に記載の方法。

【0041】

実施形態 26

X₁、X₂、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、実施形態 24 または 25 に記載の方法。

【0042】

実施形態 27

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、実施形態 24～26 のいずれか一つに記載の方法。

【0043】

実施形態 28

X₁、X₂、および R₅ が、重水素を含む、実施形態 24～27 のいずれか一つに記載の方法。

【0044】

実施形態 29

X₁、X₂、Y₁、Y₂、R₅、R₉、および R₁₀ が、重水素を含む、実施形態 24～28 のいずれか一つに記載の方法。

【0045】

実施形態 30

式 (I) の化合物が、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂、および 2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグからなる群から選択される少なくとも一つである、実施形態 24～29 のいずれか一つに記載の方法。

【0046】

10

20

30

40

50

実施形態 3 1

幻覚発動薬が、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1-d₂、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1,1-d₂、および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄からなる群から選択される少なくとも一つのフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、またはコハク酸塩である、実施形態24~30のいずれか一つに記載の方法。

10

【0047】

実施形態 3 2

幻覚発動薬が、式(I)の少なくとも二つの化合物の幻覚発動薬の混合物であり、当該幻覚発動薬の混合物が、(i)2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii)2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,2,2-d₃および2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに任意選択的に、(iii)2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2,2-d₂、および2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、実施形態24~31のいずれか一つに記載の方法。

20

【0048】

実施形態 3 3

幻覚発動薬の混合物が、(i)当該幻覚発動薬の混合物の総重量の60~99重量%の2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii)合計で幻覚発動薬の混合物の総重量の1~40重量%の2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,2,2-d₃および2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに(iii)合計で幻覚発動薬の混合物の総重量の0重量%~10重量%未満の2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2,2-d₂、および2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、実施形態32に記載の方法。

30

40

【0049】

実施形態 3 4

担体は、空気、酸素、またはヘリウムと酸素の混合物である、実施形態24~33のいずれか一つに記載の方法。

【0050】

実施形態 3 5

担体は、ヘリウムと酸素の混合物である、実施形態34に記載の方法。

50

【 0 0 5 1 】

実施形態 3 6

ヘリウムと酸素の混合物は、約 5 0 °C ~ 約 6 0 °C に加熱される、実施形態 3 5 に記載の方法。

【 0 0 5 2 】

実施形態 3 7

ヘリウムが、約 5 0 % ~ 9 0 % の体積で、ヘリウムと酸素の混合物中に存在し、酸素が、約 5 0 % ~ 1 0 % の体積で、ヘリウムと酸素の混合物中に存在する、実施形態 3 5 または 3 6 に記載の方法。

【 0 0 5 3 】

実施形態 3 8

幻覚発動薬および担体を含むエアロゾルの投与前に、前治療吸入療法を施すことをさらに含む、実施形態 2 4 ~ 3 7 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 0 5 4 】

実施形態 3 9

前治療吸入療法が、約 9 0 °C ~ 約 1 2 0 °C に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、吸入を介して患者に投与することを含む、実施形態 3 8 に記載の方法。

【 0 0 5 5 】

実施形態 4 0

幻覚発動薬は、患者の中枢神経系に送達され、それによって経口送達と比較して薬剤の生体利用効率において少なくとも 2 5 % の改善、経口送達と比較して少なくとも 2 5 % の C_{max} の増加、経口送達と比較して少なくとも 5 0 % の T_{max} の減少、またはそれらの組み合わせを提供する、実施形態 2 4 ~ 3 9 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 0 5 6 】

実施形態 4 1

エアロゾルは、ミストである、実施形態 2 4 ~ 4 0 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 0 5 7 】

実施形態 4 2

エアロゾルは、幻覚発動薬の噴霧化によって調製される、実施形態 2 4 ~ 4 1 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 0 5 8 】

実施形態 4 3

噴霧化が、ジェットネブライザ、超音波ネブライザ、呼吸作動型ネブライザ、および振動メッシュネブライザからなる群から選択される装置を用いて実施される、実施形態 4 2 に記載の方法。

【 0 0 5 9 】

実施形態 4 4

噴霧化は、亜酸化窒素を、噴霧化された幻覚発動薬のエントレインメントのための駆動ガスとして使用して実施される、実施形態 4 2 または 4 3 に記載の方法。

【 0 0 6 0 】

実施形態 4 5

亜酸化窒素は、使用されるガスの体積の 1 5 ~ 2 5 % の濃度で存在する、実施形態 4 4 に記載の方法。

【 0 0 6 1 】

実施形態 4 6

エアロゾルが、2 0 ~ 6 0 分間投与される、実施形態 2 4 ~ 4 5 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 0 6 2 】

実施形態 4 7

C N S 障害または心理的障害は、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、

10

20

30

40

50

不安障害、強迫性障害、嗜癖障害、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、コカイン使用障害、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）、自殺念慮や自殺企図、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害、気分循環障害、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、アルツハイマー病、群発性頭痛、片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、痛みと神経障害性の痛み、アフアンタジア、小児期発症性流暢障害、認知症、軽度の神経認知障害、性機能障害、ギャンブル障害、摂食障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、むちゃ食い障害、性的倒錯、小児性障害、行動障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的マゾヒズム障害、性的サディズム障害、および異性装障害からなる群から選択される少なくとも一つである、実施形態24～46のいずれか一つに記載の方法。

10

【0063】

実施形態48

CNS障害または精神疾患が、大うつ病性障害（MDD）である、実施形態24～47のいずれか一つに記載の方法。

【0064】

実施形態49

CNS障害または精神疾患が、治療抵抗性うつ病（TRD）である、実施形態24～47のいずれか一つに記載の方法。

【0065】

実施形態50

CNS障害または精神疾患が、全般性不安障害（GAD）である、実施形態24～47のいずれか一つに記載の方法。

20

【0066】

実施形態51

CNS障害または精神疾患が、うつ病を伴う全般性不安障害（GAD）である、実施形態24～47のいずれか一つに記載の方法。

【0067】

実施形態52

CNS障害または精神疾患が、社会不安障害である、実施形態24～47のいずれか一つに記載の方法。

30

【0068】

実施形態53

CNS障害または精神疾患が、アルコール使用障害である、実施形態24～47のいずれか一つに記載の方法。

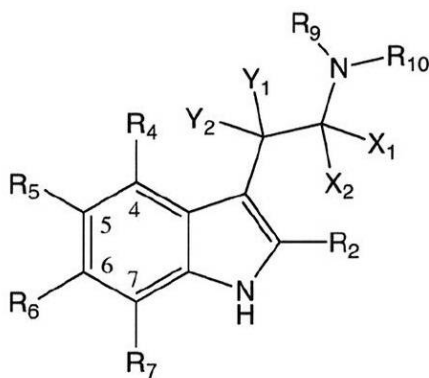
【0069】

実施形態54

幻覚発動薬を、それを必要とする患者に送達する方法であって、乾燥粉末吸入器を介する吸入により、当該患者に乾燥粉末を投与することを含み、乾燥粉末が、幻覚発動薬を含み、幻覚発動薬が、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

40

【化 3】



式 (I)

10

式中、

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

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

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

20

R_4 および R_5 は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルキル、および非置換または置換アルコキシからなる群から選択され；

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

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

30

【0070】

実施形態 55

幻覚発動薬が、式 (I) の少なくとも二つの化合物の幻覚発動薬の混合物であり、当該幻覚発動薬の混合物が、(i) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2- d_4 、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(ii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 2, 2- d_3 および 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1, 2- d_3 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに任意選択的に、(iii) 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 1- d_2 、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-2, 2- d_2 、および 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1, 2- d_2 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、実施形態 54 に記載の方法。

40

【0071】

実施形態 56

幻覚発動薬の混合物が、(i) 当該幻覚発動薬の混合物の総重量の 60~99 重量%の 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミ

50

ン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、(i i) 合計で幻覚発動薬の混合物の総重量の1~40重量%の2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、ならびに(i i i) 合計で幻覚発動薬の混合物の総重量の0重量%~10重量%未満の2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む、実施形態55に記載の方法。

10

【0072】

実施形態57

乾燥粉末は、その表面上に幻覚発動薬を有する粒子担体を含む、実施形態54~56のいずれか一つに記載の方法。

【0073】

実施形態58

幻覚発動薬は、粒子担体の表面上に放出可能に吸収され、それによって、患者が吸入したときに、幻覚発動薬が患者内の粒子担体から放出される、実施形態54~57のいずれか一つに記載の方法。

20

【0074】

実施形態59

中枢神経系(CNS)障害または心理的障害を有する患者を治療するための、式(I)の化合物などの幻覚発動薬の使用。

【図面の簡単な説明】

【0075】

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。

30

【0076】

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

【図1B】同上。

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

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

40

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

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

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

【発明を実施するための形態】

【0077】

以下の発明を実施するための形態は、本質的に単に例示的であり、記載される組成物または方法を限定することを意図するものではない。

50

【0078】

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

【0079】

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

10

【0080】

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

20

30

【0081】

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

【0082】

「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

【0083】

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

【0084】

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

【0085】

50

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

【0086】

「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－、シクロアルキル－O－、シクロアルケニル－O－、およびアルキニル－O－の基を指し、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアルキニルは本明細書に定義されるとおりである。

10

【0087】

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

【0088】

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

【0089】

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

20

【0090】

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

【0091】

用語「アルキルアルコキシ」は、－アルキレン－O－アルキル、アルキレン－O－置換アルキル、置換アルキレン－O－アルキル、および置換アルキレン－O－置換アルキルの群を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、および置換アルキレンは、本明細書に

30

【0092】

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

【0093】

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

40

【0094】

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

50

ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される、1～5個の置換基、または1～3個の置換基を有する、本明細書に定義されるアルケニル基を指す。

【0095】

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

10

【0096】

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

20

【0097】

「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。

【0098】

「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、アリール $-C(O)-$ 基、置換アリール $-C(O)-$ 基、ヘテロアリール $-C(O)-$ 基、置換ヘテロアリール $-C(O)-$ 基、ヘテロシクリル $-C(O)-$ 基、およ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、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。例えば、アシルは、「アセチル」基 $CH_3C(O)$ を含む。

30

【0099】

「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、 $-NR^{20}C(O)$ 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、 $-NR^{20}C(O)$ アリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アリール基、 $-NR^{20}C(O)$ ヘテロアリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロアリール基、 $-NR^{20}C(O)$ 複素環式基、および $-NR^{20}C(O)$ 置換複素環式基を指し、 R^{20} は水素またはアルキルであり、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換

40

50

アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

【0100】

「アミノカルボニル」または用語「アミノアシル」は、 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 基を指し、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は任意で、それに結合した窒素と共に結合して、複素環式または置換複素環式基を形成し、またアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

10

【0101】

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

【0102】

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

20

【0103】

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

【0104】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 基を指し、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は任意に、それらに結合した窒素と一緒に結合して、複素環式または置換複素環式基を形成し、そしてアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式および置換複素環式は、本明細書に定義されるとおりである。

30

【0105】

「スルホニルアミノ」は、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 基を指し、 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式からなる群から選択され、 R^{21} および R^{22} は任意に、それらに結合した原子と一緒に結合して、複素環式または置換複素環式基を形成し、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。

40

50

【0106】

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

10

【0107】

「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。

20

【0108】

「アミノ」は、 NH_2 基を指す。

【0109】

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

30

【0110】

用語「アジド」は、 $-N_3$ 基を指す。

【0111】

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

【0112】

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

40

【0113】

「（カルボキシルーエステル）オキシ」または「カルボネート」は、 $-O-C(O)O$

50

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

10

【0114】

「シアノ」または「ニトリル」は、－CN基を指す。

【0115】

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

20

【0116】

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

30

【0117】

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

【0118】

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、－SO2－アルキル、－SO2－
置換アルキル、－SO2－アリールおよび－SO2－ヘテロアリールから選択される1～
5個の置換基、または1～3個の置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

40

【0119】

50

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

【0120】

「シクロアルコキシ」は—O—シクロアルキルを指す。

【0121】

「シクロアルケニルオキシ」は、—O—シクロアルケニルを指す。

【0122】

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

【0123】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、—OH基を指す。

10

【0124】

「ヘテロアリール」は、1～10個の炭素原子などの1～15個の炭素原子および環内の酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1～10個のヘテロ原子の芳香族基を指す。かかるヘテロアリール基は、環系内に単一の環（例えばピリジニル、イミダゾリル、またはフリル）、または複数の縮合環を有することができ（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾリル、またはベンゾチエニルなどの基において）、環系内の少なくとも一つの環は芳香族であり、結合点が芳香族環の原子を介するならば、環系内の少なくとも一つの環は芳香族である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄環原子は、任意に酸化されて、N—オキシド（N→O）、スルフィニル、またはスルホニル部分を提供する。この用語には、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、およびフラニルが含まれる。ヘテロアリール置換基の定義による制約をうけない限り、かかるヘテロアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミド、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、—SO—アルキル、—SO—置換アルキル、—SO—アリール、—SO—ヘテロアリール、—SO₂—アルキル、—SO₂—置換アルキル、—SO₂—アリールおよび—SO₂—ヘテロアリールおよびトリハロメチルから選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基で、任意で置換され得る。

20

30

【0125】

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

【0126】

「ヘテロアリールオキシ」は—O—ヘテロアリールを指す。

【0127】

40

「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」、および「ヘテロシクリル」は、融合架橋およびスピロ環系を含む単一の環または複数の縮合環を有し、1～10個のヘテロ原子を含む3～20個の環原子を有する飽和または不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、または酸素からなる群から選択され、融合環系では、結合点が非芳香族環を介するならば、環のうちの一つ以上は、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり得る。ある実施形態では、複素環式基の窒素および／または硫黄原子は、任意で酸化されて、N—オキシド、—S(O)—、または—SO₂—部分を提供する。

【0128】

複素環およびヘテロアリールの例としては、限定されるものではないが、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、

50

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呼ばれる）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル、ベンゾ [d] [1, 3] オキサチオール、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソールなどが含まれる。

10

【0129】

複素環式置換基の定義による制約をうけない限り、かかる複素環式基は、重水素、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO-置換アルキル、-SO-アリール、-SO-ヘテロアリール、-SO₂-アルキル、-SO₂-置換アルキル、-SO₂-アリール、-SO₂-ヘテロアリールおよび融合複素環から選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基で、任意で置換され得る。

20

【0130】

「ヘテロシクリルオキシ」は、-O-ヘテロシクリル基を指す。

【0131】

用語「ヘテロシクリルチオ」は、複素環式-S-基を指す。

【0132】

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。

30

【0133】

用語「ヒドロキシアミノ」は、-NHOH基を指す。

【0134】

「ニトロ」は、NO₂基を指す。

【0135】

「オキソ」は(=O)原子を指す。

【0136】

「スルホニル」は、SO₂アルキル基、SO₂-置換アルキル基、SO₂-アルケニル基、SO₂-置換アルケニル基、SO₂-シクロアルキル基、SO₂置換シクロアルキル基、SO₂-シクロアルケニル基、SO₂-置換シクロアルケニル基、SO₂-アリール基、SO₂-置換アリール基、SO₂-ヘテロアリール基、SO₂-置換ヘテロアリール基、SO₂-複素環式基、およびSO₂-置換複素環式基を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、および置換複素環式は本明細書に定義されるとおりである。スルホニルには、例として、メチル-SO₂-、フェニル-SO₂-、および4-メチルフェニル-SO₂-が含まれる。

40

【0137】

「スルホニルオキシ」は、OSO₂アルキル基、OSO₂-置換アルキル基、OSO₂

50

10

20

30

40

50

「チオキソ」または用語「チオケト」は、(=S) 原子を指す。

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

用語「置換チオアルコキシ」は、 $-S-$ 置換アルキル基を指す。

用語「チオアリアルオキシ」は、アリアル-S-基を指し、アリアル基は、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アル基を含んでいる。

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

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

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

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、指定された基またはラジカル中の飽和炭素原子上の一つ以上の水素を置換するための置換基（一つの炭素上の任意の二つの水素を、 $=O$ 、 $=NR^{70}$ 、 $=N-OR^{70}$ 、 $=N_2$ 、または $=S$ 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、 $=O$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 SCN 、 NO 、 NO_2 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_2O^-M^+$ 、 $-SO_2OR^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $OSO_2O^-M^+$ 、 OSO_2OR^{70} 、 $P(O)(O^-)_2(M^+)_2$ 、 $P(O)(OR^{70})O^-M^+$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)O^-M^+$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-$

$\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OM}^+$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2-\text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、および $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ であり、式中、 R^{60} は、任意選択的に置換されるアルキル、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、およ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、水素または R^{60} であり、各 R^{80} は独立して、 R^{70} であるか、または代替的に二つの R^{80} は、それらに結合する窒素原子と一緒にあって、5、6、または7員ヘテロシクロアルキルを形成し、これは任意に、O、N、およびSからなる群から選択される同じまたは異なる追加の1～4個のヘテロ原子を含み、そのうちNは、 $-\text{H}$ または C_1-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、 $^+\text{N}(\text{R}^{60})_4$ などのアンモニウムイオン、または $[\text{Ca}^{2+}]_{0.5}$ 、 $[\text{Mg}^{2+}]_{0.5}$ 、もしくは $[\text{Ba}^{2+}]_{0.5}$ などのアルカリ土類イオン（下付きの0.5は、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの一方が本開示の化合物のイオン化形態であり、塩化物、または本明細書に開示される二つのイオン化化合物などの他方の典型的なカウンターイオンが、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役目を果たすことができるか、または本明細書に開示される二重イオン化化合物が、かかる二価アルカリ土類イオンのカウンターイオンの役割を果たすことができることを意味する）であり得る。具体的な例として、 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-$ アルキル、 $\text{N}-$ ピロリジニル、 $\text{N}-$ ピペラジニル、 $4\text{N}-$ メチル-ピペラジン-1-イルおよび $\text{N}-$ モルホリニルを含むことを意味する。

10

20

30

40

50

【0148】

本明細書の開示内容に加えて、「置換された」アルケン基、アルキン基、アリール基およびヘテロアリール基の不飽和炭素原子上の水素に対する置換基は、別段の指定がない限り、重水素、 $-\text{R}^{60}$ 、ハロ、 $-\text{O}-\text{M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{S}-\text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、トリハロメチル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 OCN 、 SCN 、 NO 、 NO_2 、 N_3 、 SO_2R^{70} 、 SO_3-M^+ 、 SO_3R^{70} 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{70}$ 、 OSO_3-M^+ 、 $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$ 、 $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}-\text{M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{CO}_2-\text{M}^+$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OCO}_2-\text{M}^+$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $\text{NR}^{70}\text{CO}_2-\text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ および $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ であり、式中、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} および M^+ は既に定義されたとおりであるが、ただし、置換されたアルケンまたはアルキンの場合は、置換基は、 $-\text{O}-\text{M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、または $-\text{S}-\text{M}^+$ ではない。

【0149】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、「置換された」ヘテロアルキル基およびシクロヘテロアルキル基の窒素原子上の水素に対する置換基は、別段の指定がない限り、 $-\text{R}^{60}$ 、 $-\text{O}-\text{M}^+$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{S}-\text{M}^+$ 、 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、トリハロメチル、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OM}^+$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OM}^+$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O})_2(\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{OM}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、

$-NR^{70}C(O)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ および $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、式中、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} および M^+ は、既に定義されたとおりである。

【0150】

本明細書の開示に加えて、一部の実施形態では、置換される基は、1、2、3、または4個の置換基、1、2、または3個の置換基、1または2個の置換基、または1個の置換基を有する。

【0151】

別段の特定がない限り、上記で定義される全ての置換基において、自身へのさらなる置換基を有する置換基を定義することによって達成された（例えば、それ自体が置換アリール基で置換された置換基としての置換アリール基を有する置換アリールで、それがさらに置換アリール基によって置換されるなど）ポリマーは、本明細書への包含を意図するものではないと理解される。このような場合、かかる置換の最大数は三である。例えば、本明細書で具体的に企図される置換アリール基の連続置換は、置換アリール-（置換アリール）-置換アリールに限定される。しかしながら、例えば、ポリエーテルとして定義される置換基は、三つよりも大きい連続置換、例えば、 $-O-(CH_2CH_2O)_n-H$ を含有してもよく、式中、 n は、1、2、3、またはそれ以上であり得る。

【0152】

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。

【0153】

一つ以上の置換基を含有する本明細書に開示される基のいずれについても、当然のことながら、かかる基は、立体的に実現不可能および／または合成的に非実行可能ないかなる置換または置換パターンも含まないことが理解される。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。

【0154】

置換基または基が、「重水素を含む」と記載される場合、置換基または基自体が重水素であってもよく、または置換基もしくは基が、その化学構造に少なくとも一つの重水素置換を含有し得ることが理解されるべきである。例えば、置換基の「 $-R$ 」が、「重水素を含む」と定義される場合、 $-R$ は、 $-D$ （重水素）、または $-R$ 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。

【0155】

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

【0156】

語句「薬学的に許容可能」、「生理学的に許容可能」などは、妥当な利益／リスク比に見合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症のないヒトの組織と接触しての使用に好適な、健全な医学的判断の範囲内にある化合物、材料、組成物、および／または剤形を指すように本明細書で使用される。塩に言及する場合、「薬学的に許容可能な塩」、「生理学的に許容可能な塩」などの語句は、哺乳動物（所与の投与レジメンに対して許容可能な哺乳動物安全性を有する対イオンを有する塩）などの患者への投与に許容可能な塩を意味する。当技術分野で周知のように、そのような塩は、薬学的に許容可能な無機または有機塩基、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、およびテトラアルキルアンモニウム塩などから、分子が塩基性官能基を含む場合には、無機酸との付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、スルファミン酸塩、リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩などから、ならびに有機酸との付加塩、例えば、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸

10

20

30

40

50

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。

【0157】

用語「その塩」は、酸のプロトンが、金属カチオンまたは有機カチオンなどのカチオンによって置換されるときに形成される化合物を意味する。該当する場合、塩は薬学的に許容可能な塩であるが、これは、患者への投与を意図しない中間体化合物の塩には必要とされない。一例として、本化合物の塩には、化合物が、無機または有機酸によってプロトン

10

【0158】

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

20

【0159】

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

30

【0160】

「結晶性」の固体は、その基本的な三次元構造が、長距離秩序で結晶格子を形成する、原子また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、およ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、化学的および物理的な安定性、流動性、並びに圧縮性、多形体を調製するプロセスでは、全体的な物理的純度または光学的純度の観点から、さらなる精製も達成され得る。本明細書で使用される場合、「非結晶性」という用語は、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。非結晶性固体は概して等方性であり、すなわち、すべ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

40

50

ち、XRPDによって決定される結晶性ではない)。代わりに、一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、「非結晶性」対象化合物/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、または0%、すなわち、例えば、XRPDによって決定される、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%、または100%非結晶性である、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、一部の実施形態では、結晶化度%は、公知の標準また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一つ以上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、示差走査熱量測定(DSC)分析、フーリエ変換赤外分光法(FTIR)、および他の定量的方法などの他の特徴解析技術が、対象化合物/物質が非結晶性また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

20

30

40

50

【0161】

本開示の材料のX線粉末回折(XRPD)パターンについて言及する場合、「…から選択される回折角度($2\theta \pm 0.2^\circ$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる」という表現は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、またはそれ以上(全てを含む)の列挙された特徴的なXRPD回折ピークを有すると特徴付けられるそれらの材料を含むと理解されるべきである。さらに、この表現は、列挙されていない他のXRPD回折ピークの包含に対して開放的であることが意図されている。別段の記載がない限り、XRPD解析は、CuK α 放射源(波長=1.54060 Å)を使用したX線粉末回折計で行われた。

【0162】

「互変異性体」とは、原子の電子結合のみにおいて、および/またはエノール-ケトおよびイミン-エナミン互変異性体などのプロトンの位置において異なる分子の代替形態、またはピラゾール、イミダゾール、ベンジミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどの-N=C(H)-NH-環原子配置を含むヘテロアリアル基の互変異性型を指す。当業者であれば、他の互変異性体環原子の配置が可能であることを認識するであろう。例えば、中性形態で示される同じ分子内に酸基およ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。したがって、中性型のリン酸アミノおよびリン酸二水素の両方の官能性を含有することが示される本開示の化合物は、リン酸一水素アンモニウム双性イオンとして、双性イオン形態で存在してもよい。

【0163】

「プロドラッグ」は、生理学的条件下で、また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また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。本明細書で使用される場合、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。

10

【0164】

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

【0165】

「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。

【0166】

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、キセノン、アルゴン、および他のガス、並びにそれらの混合物）における微細固体粒子また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、およびそれらの混合物）中に懸濁された液滴（液相）の分散である。エアロゾルまたはミストの液滴は、水性液体、有機溶媒、またはその混合物中に溶解された薬部分を含み得る。エアロゾルまたはミストの気相は、空気、酸素、ヘリウム、または他のガス、例えば、それらの混合物を含む亜酸化窒素、キセノンおよび／またはアルゴンなどを含むことができる。ミストは、固体粒子を含まない。本開示のエアロゾルおよびミストは、任意の好適な方法および装置によって生成することができ、その実施例は、例えば、吸入器またはネブライザの使用を通して、本明細書に記載される。

20

30

【0167】

本明細書で使用される場合、用語「組成物」は、用語「製剤」と同等である。

【0168】

本明細書で使用される場合、「吸入セッション」という用語は、所与の用量を吸入するために必要な呼吸の数に関係なく、対象が所与の用量の薬剤を吸入する投与事象を記述する。例えば、10mgの薬剤を一日二回摂取するように処方された対象は、二回の吸入セッションを実施し、各吸入セッションは、10mgの薬剤を提供する。各吸入セッションの時間の長さおよび呼吸回数は、使用される吸入装置、呼吸当たり吸入される薬剤の量、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。

【0169】

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

40

50

ければ患者の疾患または医学的状態の発症を遅延させる。

【0170】

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

【0171】

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「クール」として、クール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、治療クール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、クール中の薬剤の「休止日数」または非投与日数が続く場合がある。「休薬期間」は、薬剤が所定の投与スケジュールで投与されていないことを示す。例えば、数回の治療クールを受けた後、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。

【0172】

本明細書に列挙される全ての疾患および障害は、American Psychiatric Associationによって公開されているDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)、また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。

【0173】

一部の実施形態は、本開示は、吸入を介して、例えばミストなどのエアロゾル中に溶解された幻覚発動薬を投与することを含む、幻覚発動薬を、それを必要とする患者に送達する方法を提供する。一部の実施形態では、エアロゾルは、外部から熱を加えることなく生成される（これは、振動メッシュまたは他のネブライザなどにより、エアロゾル自体の形成によって引き起こされるわずかな温度上昇を除外しないが、このようなわずかな温度上昇は、多くの場合、組成物の冷却をもたらす、薬剤の気化によって相殺され得る）。

【0174】

幻覚発動薬は、部分的アゴニストおよび完全アゴニストを含む、5-HT_{2A}受容体アゴニストであり得る。幻覚発動薬は、i) 限定されないが、3, 4-メチレンジオキシメタンフェタミン (MDMA) を含む、フェニチルアミン誘導体；2, 5-ジメトキシ-4-プロモフェネチルアミン (2C-B)、(4-クロロ-2, 5-ジメトキシフェネチル) アミン (2C-C)、2, 5-ジメトキシ-4-メチルフェネチルアミン (2C-D) などの2C-Xフェネチルアミン；3, 4-メチレンジオキシ-N-エチルアンフェタミン (MDEA)；1, 3-ベンゾジオキソリル-N-メチルブタンアミン (MBDB)；3, 4, 5-トリメトキシアンフェタミン (TMA)、2, 4, 5-トリメトキシアンフェタミン (TMA-2)、2, 3, 4-トリメトキシアンフェタミン (TMA-3)、2, 3, 5-トリメトキシアンフェタミン (TMA-4)、2, 3, 6-トリメトキシアンフェタミン (TMA-5)、および2, 4, 6-トリメトキシアンフェタミン (TMA-6) などのトリメトキシアンフェタミン (TMA)；3, 4, 5-トリメトキシフェネチルアミン (メスカリン) およびイソメスカリン (2, 3, 4-トリメトキシフェネチルアミン) などのトリメトキシフェネチルアミン；2, 5-ジメトキシ-4-メチルアンフェタミン (DOM)；2, 5-ジメトキシ-4-エチルアンフェタミン (DOET)；1-(2, 5-ジメトキシフェニル)-2-アミノプロパン；(R)-DOIを含む、2, 5-ジメトキシ-4-ヨードアンフェタミン (DOI)；4-クロロ-2, 5-ジメトキシアンフェタミン (DOC)；4-プロモ-2, 5-ジメトキシアンフェタミン (DOB)；4-プロモ-2, 5-ジメトキシメタンフェタミン (MDOB)；および4-

ブロモ-3, 6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イル)メチルアミン(2C-B C B); またはその重水素化類似体、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、またはプロドラッグ、(ii) 限定されないが、サイロシビン(3-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イル リン酸二水素) およびその誘導体、例えば、サイロシン(4-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン)、N-デスメチル-サイロシビン(3-[2-(メチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イル リン酸二水素)、4-HO-NMT(4-ヒドロキシ-N-メチルトリプタミン)、ノルベオシスチン([3-(2-アミノエチル)-1H-インドール-4-イル] リン酸二水素、4-ヒドロキシトリプタミン、3-[2-(N, N, N-トリメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イル リン酸二水素塩、および4-ヒドロキシT M T 塩(4-ヒドロキシ-N, N, N-トリメチルトリプタミンの塩)を含むトリプタミン誘導体; N, N-ジメチルトリプタミン(DMT、本明細書において、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミンとも呼称される); 5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン(5-OH-DMT); 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT); イボガイン(トリプタミン錯体); またはそれらの重水素化類似体、例えば、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(DMT-d₁₀)、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂(DMT-d₈)、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀)、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂(5-MeO-DMT-d₅)、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₃)、サイロシン-d₁₀(3-(2-(ビス(メチル-d₃)アミノ)エチル-1, 1, 2, 2-d₄)-1H-インドール-4-オール)、N, N-ビス(メチル-d₃)-2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、N, N-ビス(メチル-d₃)-2-(5-(メチル-d₃)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄など、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体またはプロドラッグ; (iii) リセルグアミド、例えば、リセルグ酸ジエチルアミド(LSD) およびその誘導体、例えば、LA-SS-Az(「LSZ」または(2S, 4S)-1-[[(8β)-9, 10-ジデヒドロ-6-(メチル)エルゴリン-8-イル]カルボニル]-2, 4-ジメチルアゼチジン); またはその重水素化類似体、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体; それらの任意の組み合わせを含む、幻覚作用を提供する任意の所望の薬剤であり得るがこれらに限定されない。

【0175】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、本明細書に記載される式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(III)、式(III-a)、式(IV)、式(IV-a)、式(IV-b)、式(V)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI)、式(VI-a)、および式(VI-b)の化合物、本明細書に記載される任意の例示的化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体もしくはプロドラッグ、またはそれらの組み合わせである。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、空気、酸素、またはヘリウムと酸素の混合物などの担体を備えた、ミストなどのエアロゾルとして送達され得る。一部の実施形態では、担体は、約50℃~約60℃に加熱されたヘリウムと酸素の混合物であり得る。

【0176】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、N, N-ジメチルトリプタミン(DMT)、5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン(5-OH-DMT)、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン(5-MeO-DMT)、4-ヒドロキシ-N, N-ジメチル

10

20

30

40

50

トリプタミン（サイロシン）、DMT-d₁₀（2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄）、5-MeO-DMT-d₁₀（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄）、および3-（2-（ビス（メチル-d₃）アミノ）エチル-1,1,2,2-d₄）-1H-インドール-4-オール（サイロシン-d₁₀）、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物のうちの一つ以上を含む。

【0177】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、N,N-ジメチルトリプタミン（DMT）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

10

【0178】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、5-ヒドロキシ-N,N-ジメチルトリプタミン（5-OH-DMT）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0179】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0180】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、重水素化トリプタミンを含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（DMT-d₁₀）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1-d₂（DMT-d₈）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（5-MeO-DMT-d₁₀）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-（5-（メトキシ-d₃）-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1,1-d₂（5-MeO-DMT-d₅）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-（5-（メトキシ-d₃）-1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（5-MeO-DMT-d₁₃）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、3-（2-（ビス（メチル-d₃）アミノ）エチル-1,1,2,2-d₄）-1H-インドール-4-オール（サイロシン-d₁₀）、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、N,N-ビス（メチル-d₃）-2-（5-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、N,N-ビス（メチル-d₃）-2-（5-（メチル-d₃）-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

20

30

40

【0181】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、サイロシピンまたはその誘導体であり得る。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、サイロシン、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0182】

さらに、幻覚発動薬は、吸入による投与により、患者の中枢神経系に全身送達され得る。空気、酸素、またはヘリウムと酸素の混合物は、約55℃～約56℃に加熱することができる。ヘリウムおよ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%もしくは90%で、酸素とヘリウムの混合物中に存在することができ、酸素は、体積の約50%、40%、30%、20%もしくは10%で、

50

混合物中に存在することができる。

【0183】

当該方法は、幻覚発動薬を含むエアロゾルの投与前に、前治療の吸入療法を施すことをさらに含み得る。前治療は、患者に、約90℃～約120℃（例えば、約90、100、110、または120℃）に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、吸入により投与することを含み得る。

【0184】

当該方法は、（i）患者に、約90℃～約120℃（例えば、約90、100、110、または120℃）に加熱されたヘリウムと酸素の混合物を、吸入により投与すること、続いて、（ii）患者に、約50℃～約60℃（例えば、約50、52、53、56、58、または60℃）に加熱されたヘリウムと酸素の混合物と、幻覚発動薬を含むエアロゾルを、吸入により投与すること、その後、ステップ（i）と（ii）を反復することを含む。工程（i）および（ii）は、1、2、3、4、5回、またはそれ以上の回数で繰り返してもよい。

【0185】

一部の実施形態では、吸入により、ミストなどのエアロゾルの形態の幻覚発動薬を投与することを含む、中枢神経系（CNS）障害または心理的障害を治療する方法を提供する。

【0186】

幻覚発動薬は、例えば、空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、亜酸化窒素（または例えば、キセノンおよび／またはアルゴンなどの希ガス）と酸素もしくは空気の混合物、または他のガスもしくはガス混合物などの担体と共にエアロゾルとして送達され得る。ヘリウムと酸素の混合物は、患者に幻覚発動薬を含むエアロゾルを投与する前に、約50℃～約60℃（例えば、約50、52、53、56、58、または60℃）に加熱され得る。

【0187】

中枢神経系または心理的障害は、例えば、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、気分変調症、不安障害、強迫性障害、嗜癖（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、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）、自殺念慮や自殺企図、双極性障害と関連障害、全般性不安障害（GAD）、社会不安障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、アルツハイマー病、群発性頭痛や片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、痛みと神経障害性の痛み、アフアンタジア、小児期発症性流暢障害、認知症、軽度の神経認知障害、性機能障害、ギャンブル障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、むちゃ食い障害などの摂食障害、および、例えば、小児性障害、行動障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的なマゾヒズムまたはサディズム障害、および異性装障害などの性的倒錯、または本明細書に記載される他の障害であり得る。

【0188】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、吸入により、患者の中枢神経系に送達され、その結果、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%（例えば、少なくとも約25、30、35、40、45、50%またはそれ以上）の改善、経口送達と比較して、 C_{max} の少なくとも25%（例えば、少なくとも約25、30、35、40、45、50%またはそれ以上）の増加、経口送達と比較して、 T_{max} の少なくとも50%（例えば、少なくとも50、60、70、80%またはそれ以上減少させる）の減少、またはそれらの組み合わせが得られる。

【0189】

例えば、DMT（塩の形態）を含むほとんどの幻覚発動薬の良好な水性溶解性により、ミストなどのエアロゾルの吸入は、可能な投与経路になる。しかしながら、ミストの吸入は、主に、薬剤の全身送達ではなく、局所送達に使用され、一貫性のない不完全な用量の送達、呼吸パターンの変動、上気道への用量の沈着などに関連する複数の課題に直面する。幻覚発動薬のミスト吸入投与のための方法を、本明細書に提供する。

【0190】

幻覚発動薬

【0191】

本開示の治療剤は、任意の所望の幻覚発動薬を含み得る。本明細書で使用する用語「*psychedelic*（幻覚発動薬）」、「幻覚化合物」、「*psychedelic agent*（幻覚発動薬）」、または「*psychedelic drug*（幻覚発動薬）」は、セロトニン5-HT_{2A}受容体アゴニスト（例えば、リセリン酸ジエチルアミド（LSD））、共感剤（すなわち、セロトニン（5-HT）放出剤、例えば、3,4-メチレチダートジメトメト酸メタン酸デアゴニストリン（MDMA））、および解離性麻酔薬（すなわち、N-メチル-D-アスパラギン酸塩（NMDA）受容体アゴニスト；例えば、亜酸化窒素、キセノン、アルゴン、ケタミンおよびデキストロメトルファン）を含む、複数の化合物を、それらの薬学的に許容可能な立体異性体、塩および溶媒和物、ならびにそれらの組み合わせを含み、包含し得る。ほとんどの幻覚発動薬は、以下の群に含まれる：トリプタミン（本明細書において、トリプタミン誘導体とも呼称される）、フェネチルアミン（本明細書において、フェネチルアミン誘導体とも呼称される）、またはリセルグアミド。これらの薬剤はすべて、感覚知覚および認知に関与する脳内の主要回路の活性を調節する、セロトニン5-HT_{2A}受容体を活性化する。トリプタミン誘導体には、本明細書に記載されるもの、例えば、5-メトキシ-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）、5-ヒドロキシ-ジメチルトリプタミン（5-OH-DMT）、ジメチルトリプタミン（DMT）、またはそれらの誘導体、例えば、重水素化類似体が含まれる。5-OH-DMTはまた、ブホテニンとして知られる。5-MeO-DMTは、脱メチル化により、ブホテニンを産生するプロドラッグである。DMTは、N,N-ジメチルトリプタミンとしても知られ、アヤフアスカの一次有効成分である。その他の幻覚発動薬については、以下に説明する。

10

20

【0192】

誘導体は、例えば、幻覚発動薬中の一つの原子を別の原子もしくは原子団に置き換える、幻覚発動薬中の二つ以上の原子を再構成する、幻覚発動薬をイオン化する、または幻覚発動薬の一つの塩を生成することによって、本明細書に記載される幻覚発動薬の一つなどの幻覚発動薬から作製される任意の化合物を含む。

【0193】

逆に明確に示されない限り、用語「誘導体」は、誘導体が、出発物質または中間体として親化合物を必ずしも使用して合成されることを意味するものではないが、場合により、誘導体は、親化合物から合成され得る。一部の実施形態では、幻覚発動薬の誘導体は、治療活性を有する。

30

【0194】

本明細書で使用される場合、「5-HT_{2A}受容体作動薬」とは、5-ヒドロキシトリプタミン2A受容体の活性を増加させる化合物を指し、当該受容体は、セロトニン受容体ファミリーに属する5-HT₂受容体のサブタイプである。そのようなアゴニストの例としては限定されないが、本明細書に記載されるフェネチルアミン誘導体、トリプタミン誘導体、および／またはリセルグアミド、例えば、サイロシビンおよびその誘導体（例えば、サイロシン、N-デスメチル-サイロシビン、4-HO-NMT、ノルベオシスチン、3-[2-(N,N,N-トリメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-4-イルリン酸二水素塩、および4-ヒドロキシTMT塩）、DOI（±）-1-(2,5-ジメトキシフェニル)-2-アミノプロパン塩酸塩；(R)-DOI（(R)-1-(2,5-ジメトキシ-4-ヨードフェニル)-2-アミノプロパン）（95% R鏡像異性体）（置換アンフェタミン）；LA-SS-Az（「LSZ」または(2S,4S)-1-[(8β)-9,10-ジデヒドロ-6-(メチル)エルゴリン-8-イル]カルボニル]-2,4-ジメチルアゼチジン）（トリプタミン錯体）；2C-B CB（4-プロモ-3,6-ジメトキシベンゾシクロブテン-1-イル）メチルアミン；3,4,5-トリメトキシフェネチルアミン（メスカリン）；イボガイン；N,N-ジメチルトリプタミン（D

40

50

MT) ; 5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-OH-DMT) ; 5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) ; 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (DMT-d₁₀) ; 2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂ (DMT-d₈) ; 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₀) ; 2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂ (5-MeO-DMT-d₅) ; 2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₃) ; サイロシン-d₁₀ (3-(2-(ビス(メチル-d₃)アミノ)エチル-1, 1, 2, 2-d₄)-1H-インドール-4-オール) ; N, N-ビス(メチル-d₃)-2-(5-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、N, N-ビス(メチル-d₃)-2-(5-(メチル-d₃)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ ; 本明細書に記載される式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(II-c)、式(II-d)、式(III)、式(III-a)、式(IV)、式(IV-a)、式(IV-b)、式(V)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI)、式(VI-a)、および式(VI-b)の化合物 ; 本明細書に記載される任意の例示的化合物 ; ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、またはプロドラッグ ; またはそれらの組み合わせ、が挙げられる。

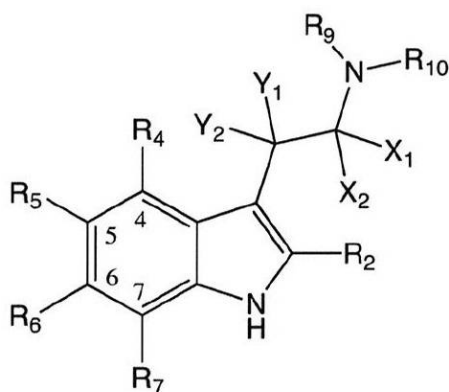
10

20

【0195】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化4】



式(I)

30

式中、

X₁ および X₂ が独立して、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され ;

40

Y₁ および Y₂ が独立して、水素および重水素からなる群から選択され ;

R₂ が、水素、重水素、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルケニル、非置換または置換アルキニル、非置換または置換シクロアルキル、非置換または置換ヘテロシクロアルキル、非置換または置換アリール、および非置換または置換ヘテロアリールからなる群から選択され ;

R₄ および R₅ は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルキル、および非置換または置換アルコキシからなる群から選択され ;

R₆ および R₇ が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され ; な

50

らびに

R₉およびR₁₀が独立して、水素、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、および非置換もしくは置換ヘテロアリールから選択される。

【0196】

X₁およびX₂は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、X₁およびX₂は、同じである。一部の実施形態では、X₁およびX₂は、水素である。一部の実施形態では、X₁およびX₂は、重水素である。一部の実施形態では、X₁およびX₂は、異なる。いくつかの実施形態では、X₁は、水素または重水素であり、X₂は、置換または非置換C₁ - C₆アルキルである。いくつかの実施形態では、X₂は、非置換C₁ - C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、およびn-プロピル、好ましくはメチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、X₂は、置換C₁ - C₆アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、X₁およびX₂の一方は、重水素であり、他方は水素である。一部の実施形態では、X₁およびX₂の一つ以上は、置換または非置換C₃ - C₁₀シクロアルキルである。一部の実施形態では、X₁およびX₂の一つ以上は、非置換C₃ - C₁₀シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、X₁およびX₂の一つ以上は、置換C₃ - C₁₀シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、X₁および／またはX₂は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。

【0197】

Y₁およびY₂は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、Y₁およびY₂は、同じである。一部の実施形態では、Y₁およびY₂は、水素である。一部の実施形態では、Y₁およびY₂は、重水素である。一部の実施形態では、Y₁およびY₂は、異なる。一部の実施形態では、Y₁およびY₂の一方は、重水素であり、他方は水素である。

【0198】

一部の実施形態では、R₂は、重水素である。一部の実施形態では、R₂は、水素である。一部の実施形態では、R₂は、非置換C₁ - C₆アルキルであり、その例には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₂は、置換C₁ - C₆アルキルである。R₂が、置換C₁ - C₆の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R₂は、置換または非置換C₃ - C₁₀シクロアルキルである。一部の実施形態では、R₂は、非置換C₃ - C₁₀シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₂は、置換C₃ - C₁₀シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基な

どの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、 R_2 は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。

【0199】

R_4 および R_5 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R_4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_4 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_4 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_4 は非置換アルコキシ基であり、その例にはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_4 は、置換アルコキシである。 R_4 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。

10

20

【0200】

一部の実施形態では、 R_5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_5 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_5 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_5 は非置換アルコキシ基であり、その例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_5 は、置換アルコキシである。 R_5 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。

30

40

【0201】

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

【0202】

R_9 および R_{10} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} は、同じである。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R_9 および R_{10} は、異なる。一部の実施形態では、 R_9 は、水素であり、 R_{10} は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R_9 および/または R_{10} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル

50

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

10

【0203】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、および R_{10} のいずれか一つ以上は、任意選択的に重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、および R_{10} の少なくとも一つは、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} の少なくとも一つは、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_9 、および R_{10} の少なくとも一つは、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 R_9 、および R_{10} は、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_9 、および R_{10} は、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、および R_5 は、重水素を含む。一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} は、重水素を含む。

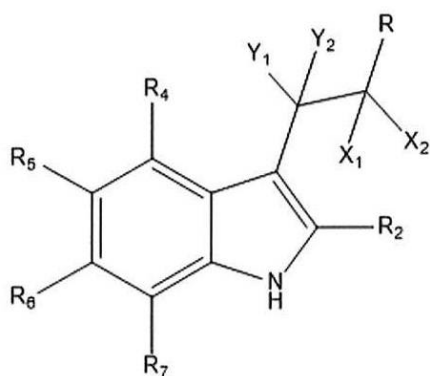
20

【0204】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式 (II) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

30

【化5】



式 (I I)

40

式中、

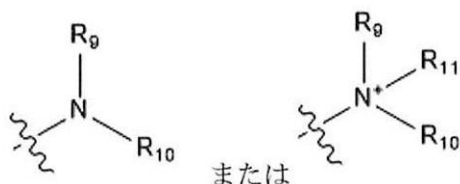
X_1 および X_2 は、重水素であり；

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

R は、

50

【化 6】



であり；

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

R_4 および R_5 は独立して、水素、重水素、ヒドロキシル、非置換または置換アルキル、非置換または置換アルコキシ、および非置換または置換ホスホリルオキシから選択され；
 R_6 および R_7 が独立して、水素、重水素、およびハロゲンからなる群から選択され；な

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

【0205】

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

【0206】

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

【0207】

R_4 および R_5 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R_4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、水素である。一部の実施形態では、 R_4 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_4 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであ

り、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_4 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_4 は非置換アルコキシ基であり、その例にはメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_4 は、置換アルコキシである。 R_4 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_4 は、非置換ホスホリルオキシ基（すなわち、 $-OP(O)(OH)_2$ またはその脱プロトン化形態）である。一部の実施形態では、 R_4 は、 $-OP(O)(OH)_2$ 中の水素原子の一つ以上が、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、または本明細書に記載の他の置換基などの置換基で置換されている、置換ホスホリルオキシ基である。 $-OP(O)(OH)_2$ 中の両方の水素原子が置換基で置換される場合、置換基は互いに同一であっても異なってもよい。

10

20

【0208】

一部の実施形態では、 R_5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、水素である。一部の実施形態では、 R_5 は、ヒドロキシである。一部の実施形態では、 R_5 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_5 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_5 は非置換アルコキシ基であり、その例には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、イソブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ、 n -ペントキシ、ネオペントキシ、およびヘキソキシが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_5 は、置換アルコキシである。 R_5 が、置換アルコキシの場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルコキシ基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルコキシ基が C_1 アルコキシ基（すなわち、メトキシ基）である場合、置換 C_1 アルコキシ基は、 $-OCDH_2$ 、 $-OCD_2H$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCFH_2$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-OCF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R_5 は、非置換ホスホリルオキシ基（すなわち、 $-OP(O)(OH)_2$ またはその脱プロトン化形態）である。一部の実施形態では、 R_5 は、 $-OP(O)(OH)_2$ 中の水素原子の一つ以上が、非置換もしくは置換アルキル、非置換もしくは置換アルケニル、非置換もしくは置換アルキニル、非置換もしくは置換シクロアルキル、非置換もしくは置換ヘテロシクロアルキル、非置換もしくは置換アリール、非置換もしくは置換ヘテロアリール、または本明細書に記載の他の置換基などの置換基で置換されている、置換ホスホリルオキシ基である。 $-OP(O)(OH)_2$ 中の両方の水素原子が置換基で置換される場合、置換基は互いに同一であっても異なってもよい。

30

40

【0209】

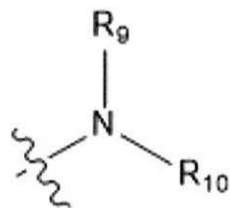
50

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

【0210】

一部の実施形態では、 R は

【化7】



10

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

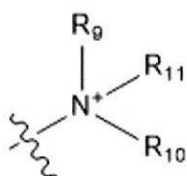
20

30

【0211】

一部の実施形態では、 R は

【化8】



40

である。 R_9 および R_{10} は、上記に記載される。 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、同じである。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} はそれぞれ、異なる。一部の実施形態では、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} の二つは、同じである。一部の実施形態では、 R_{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R_{11} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R_{11} は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アル

50

キル基がC₁アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換C₁アルキル基は、-CDH₂、-CD₂H、-CD₃、-CFH₂、-CF₂H、-CF₃などであってもよい。一部の実施形態では、R₁₁は、置換または非置換C₃-C₁₀シクロアルキルである。一部の実施形態では、R₁₁は、非置換C₃-C₁₀シクロアルキルであり、その例には、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロオクチルが含まれ得るが、これらに限定されない。一部の実施形態では、R₁₁は、置換C₃-C₁₀シクロアルキルである。好ましい置換基としては、アルキル、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。シクロアルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。一部の実施形態では、R₁₁は、非置換または置換アルケニル、例えば、非置換または置換アリルである。一部の実施形態では、Rは、四級アンモニウムカチオンである（式中、R₉、R₁₀、およびR₁₁はそれぞれ水素ではない）。一部の実施形態では、Rは、プロトン化アンモニウムカチオンであり、式中、R₉、R₁₀、およびR₁₁の一つ、二つ、または三つは水素である。本明細書に開示される薬学的に許容可能な（酸付加）塩の調製に使用される酸の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、フェニル酢酸、アシル化アミノ酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）、安息香酸（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、ゲンチジン酸など）、ホウ酸、(+)-樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、ギ酸、フマル酸、ガラタル酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、α-オキソグルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(-)-D-乳酸、(±)-D-L-乳酸、ラクチオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、(+)-D-リンゴ酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、(±)-D-L-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、D-L-酒石酸、(+)-L-酒石酸、(-)-D-酒石酸）、チオシアン酸、プロピオン酸、吉草酸、および脂肪酸（脂肪酸一酸および脂肪酸二酸を含む、例えば、アジピン（ヘキサニ）酸、ラウリン（ドデカン）酸、リノール酸、ミリスチン（テトラデカン）酸、カプリン（デカン）酸、ステアリン（オクタデカン）酸、オレイン酸、カプリル（オクタン）酸、パルミチン（ヘキサデセン）酸、セバシン酸、ウンデシレン酸、カブロン酸など）が含まれるが、これに限定されない。

【0212】

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

10

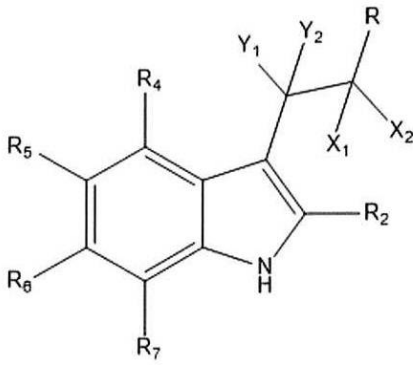
20

30

40

50

【化 9】



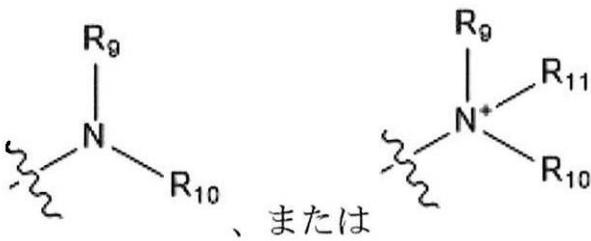
式 (II-a)

10

式中、

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

【化 10】



20

であり；ならびに

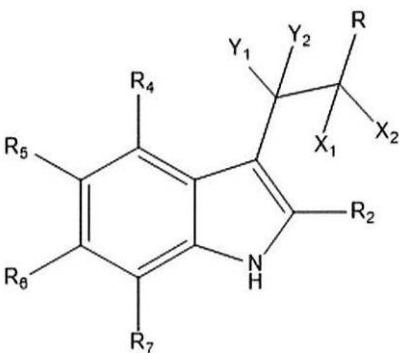
 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、式 (II) について上記に定義したとおりである。

【0213】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式 (II-b) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。

30

【化 11】



式 (II-b)

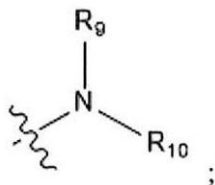
40

式中、

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

50

【化 1 2】



ならびに

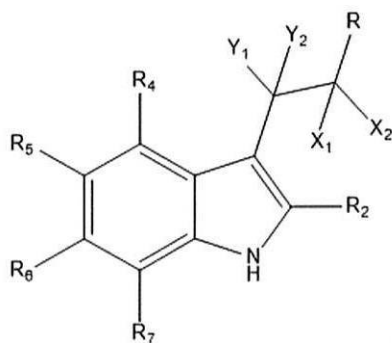
R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、および R_{10} は、式 (I I) について上記に定義したとおりである。

10

【0 2 1 4】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式 (I I - c) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

【化 1 3】



式 (I I - c)

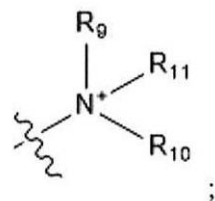
20

式中、

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

R は

【化 1 4】



30

ならびに

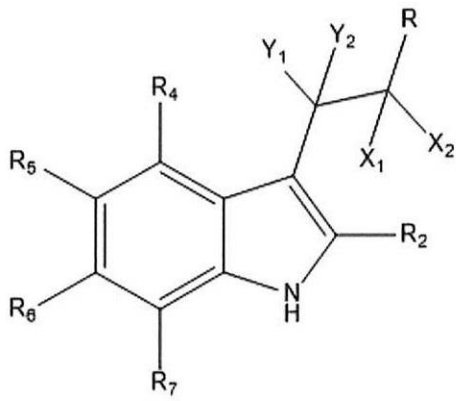
R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、および R_{11} は、式 (I I) について上記に定義したとおりである。

【0 2 1 5】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式 (I I - d) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

40

【化 1 5】



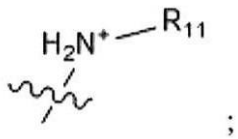
式 (I I - d)

10

式中、

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

【化 1 6】



20

ならびに

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

【 0 2 1 6】

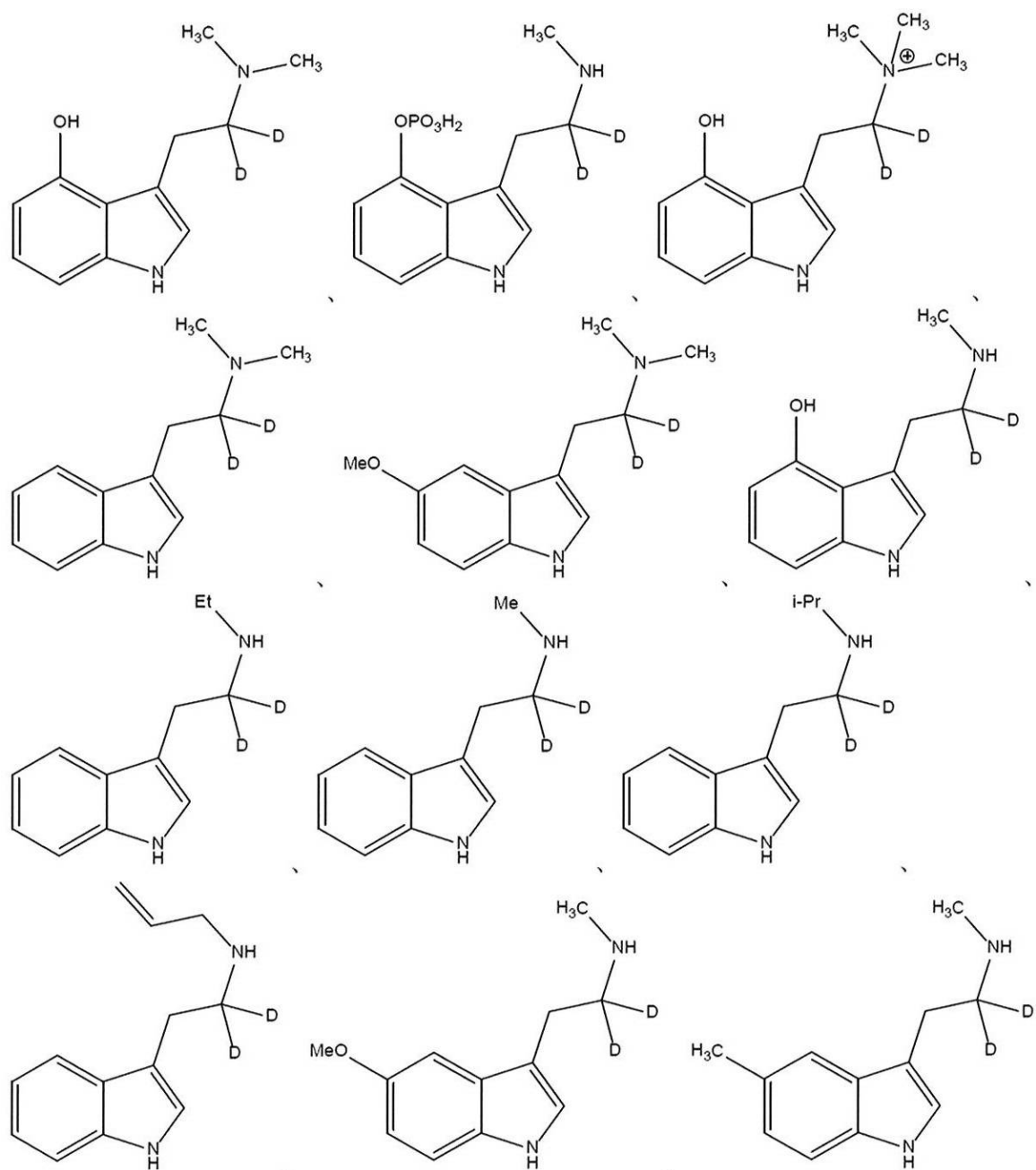
一部の実施形態では、幻覚発動薬は、

30

40

50

【化 1 7】



10

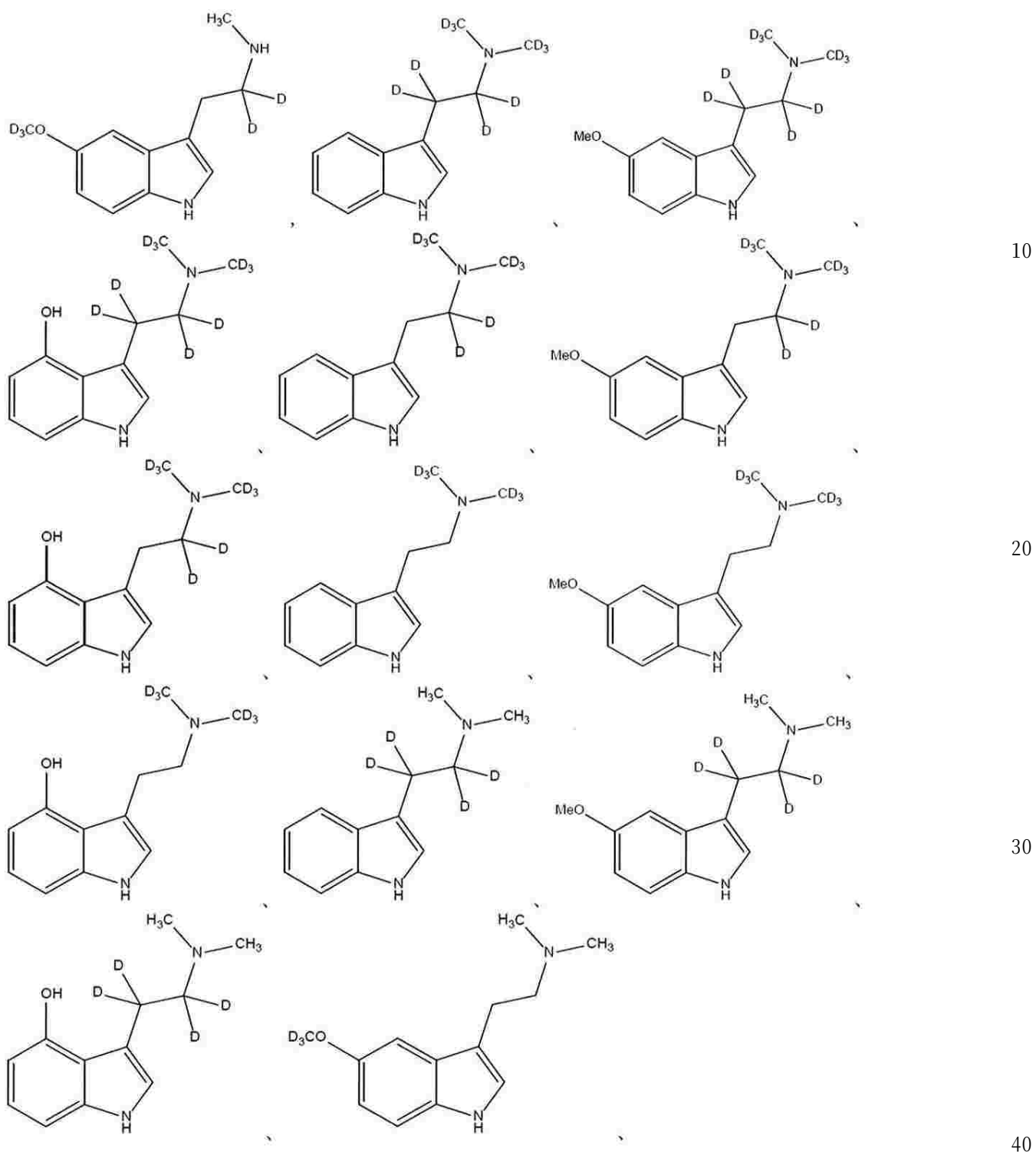
20

30

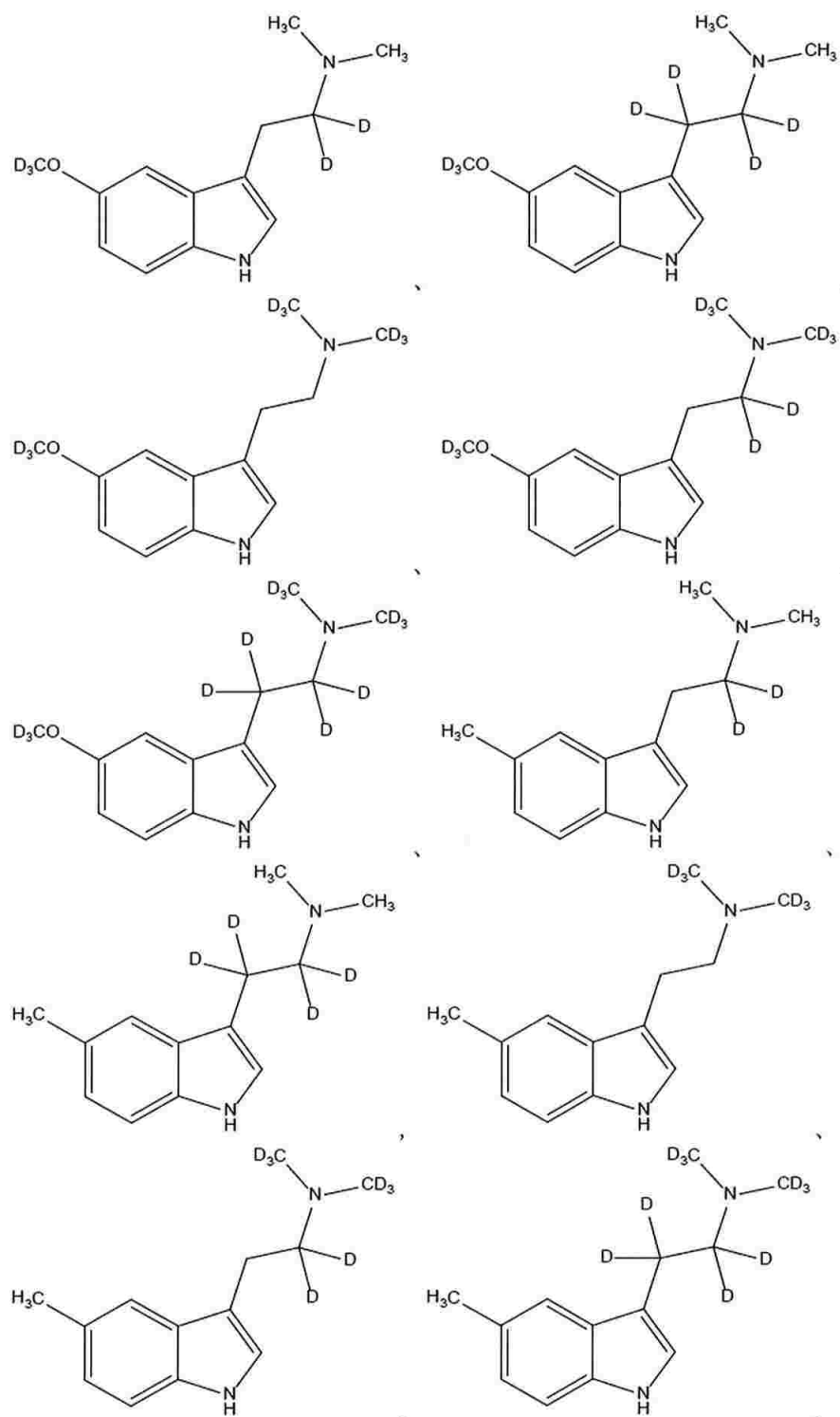
40

50

【化 1 8】



【化 1 9】



10

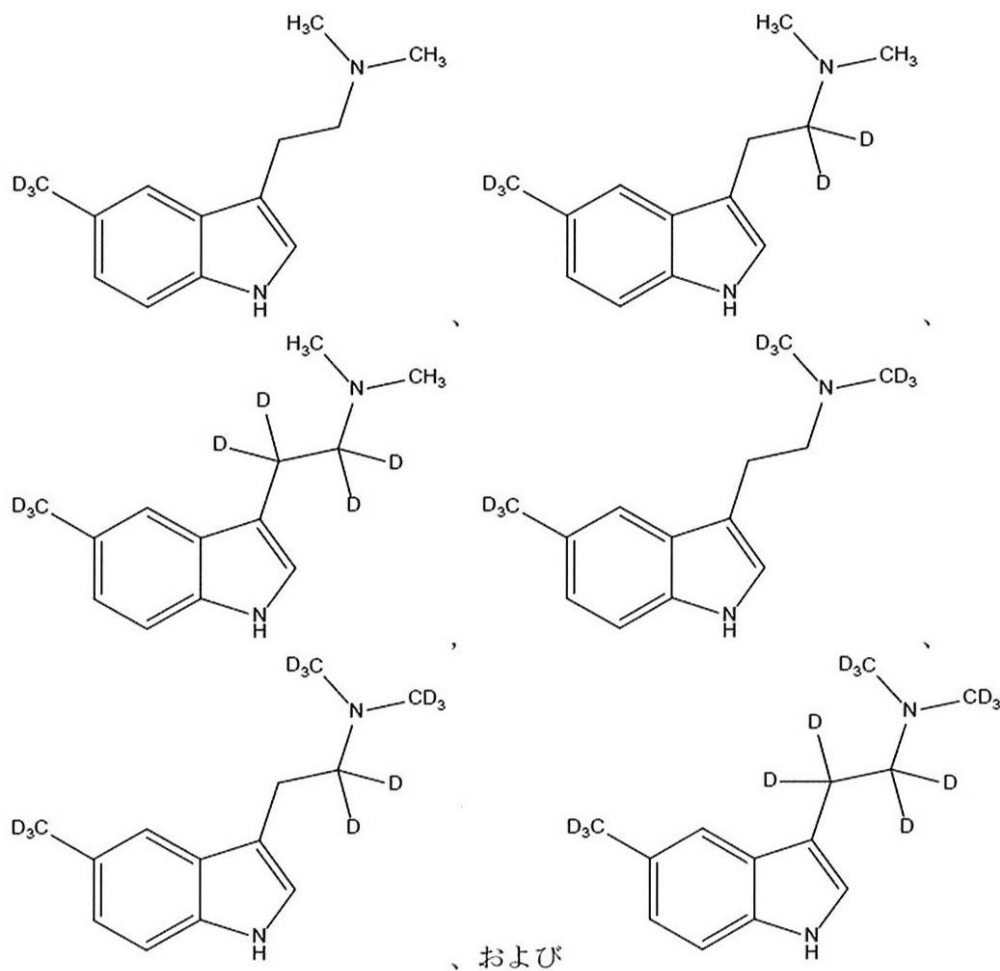
20

30

40

50

【化 2 0】



10

20

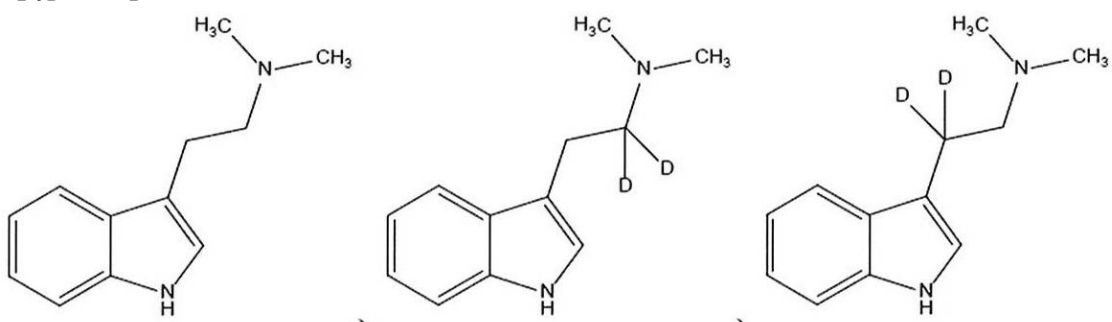
またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグからなる群から選択される少なくとも一つの化合物である。

30

【 0 2 1 7】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、

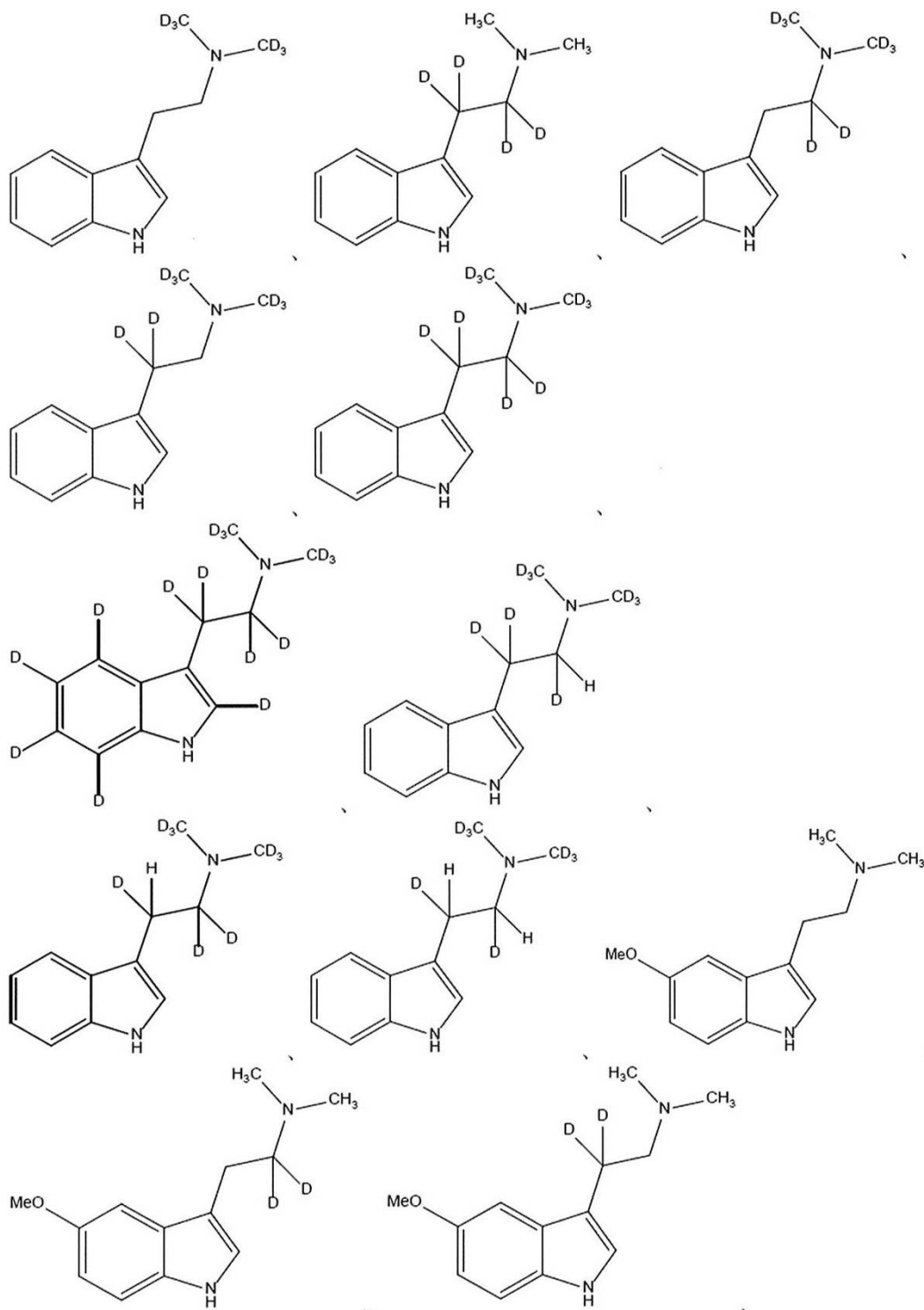
【化 2 1】



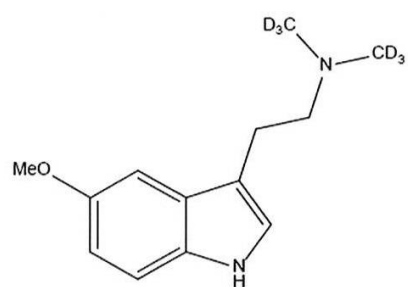
40

50

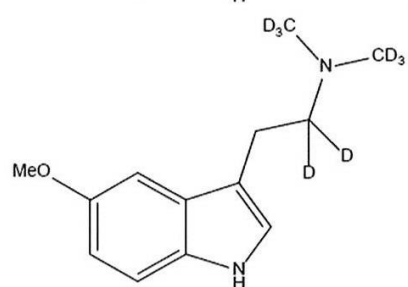
【化 2 2】



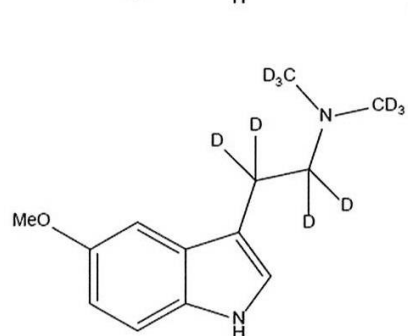
【化 2 3】



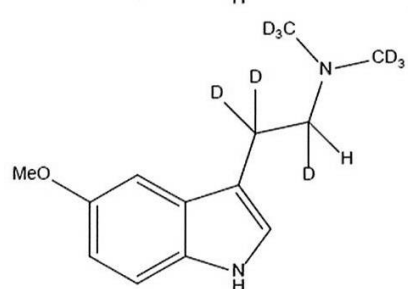
10



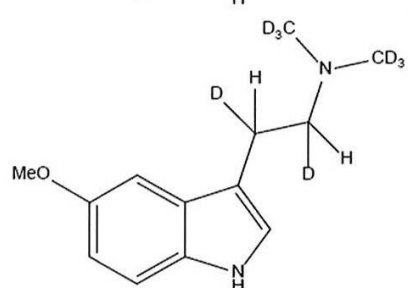
20



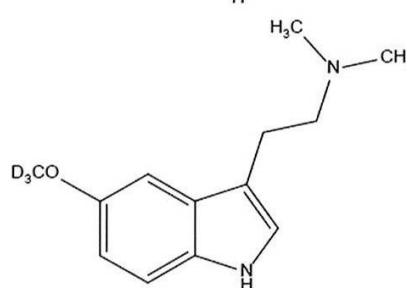
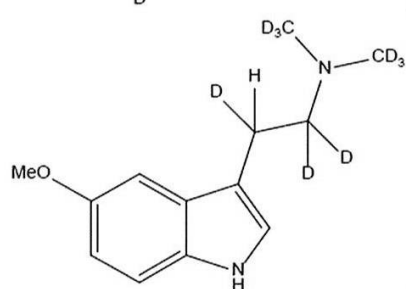
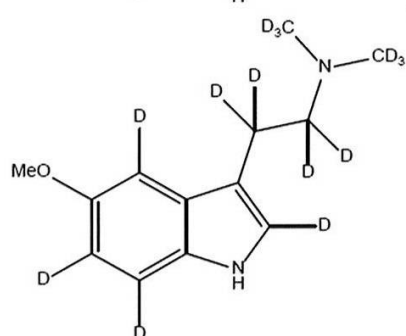
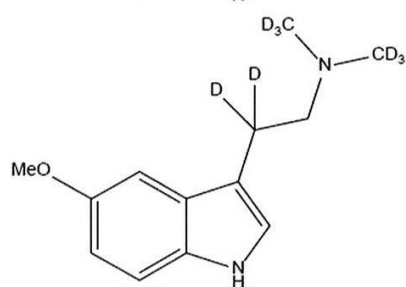
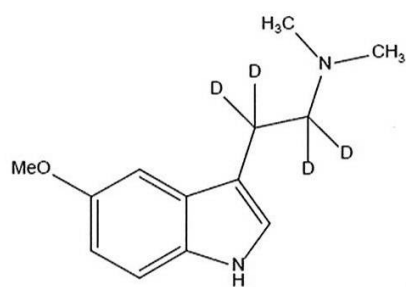
30



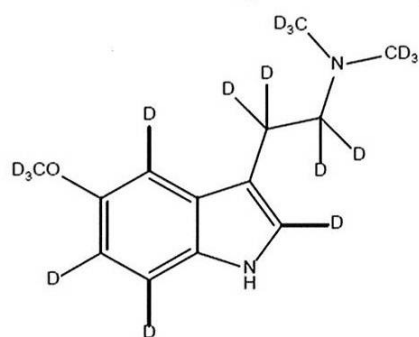
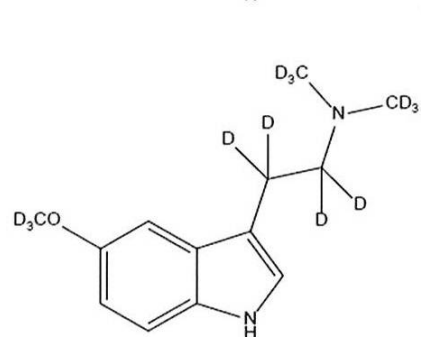
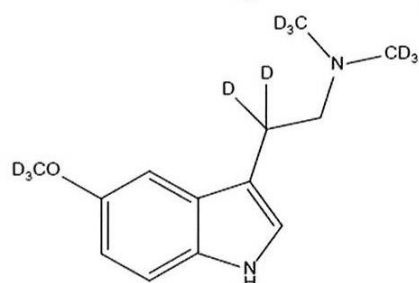
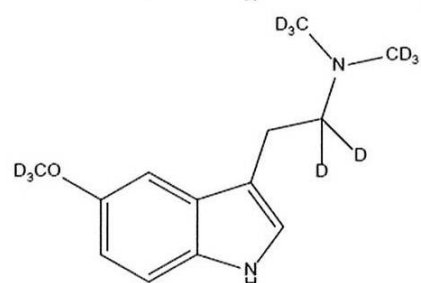
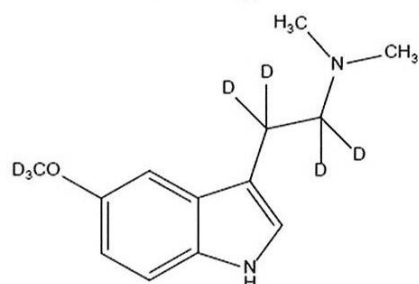
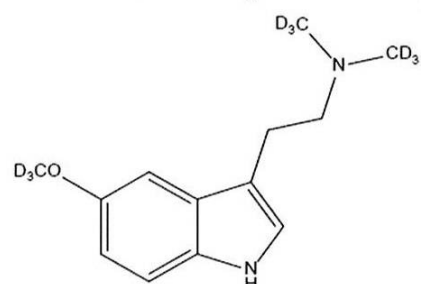
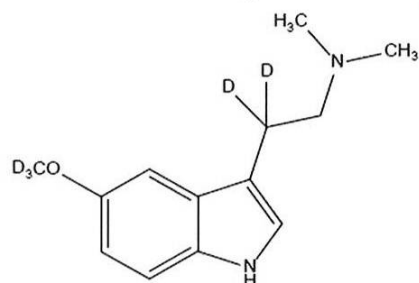
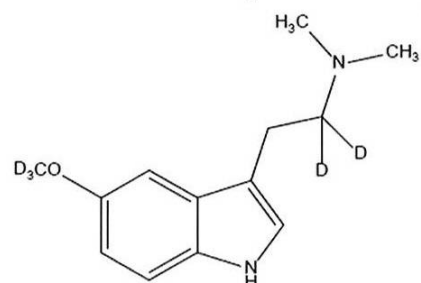
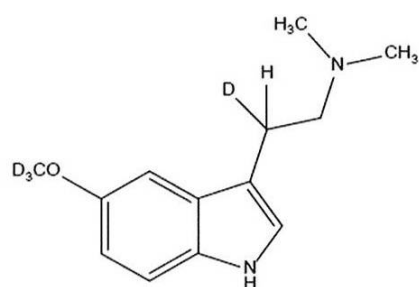
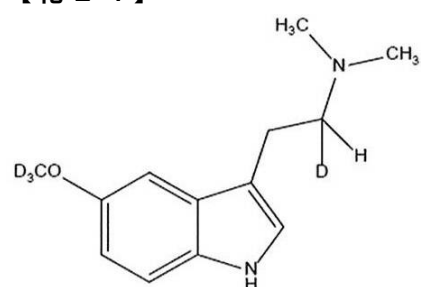
40



50



【化 2 4】



10

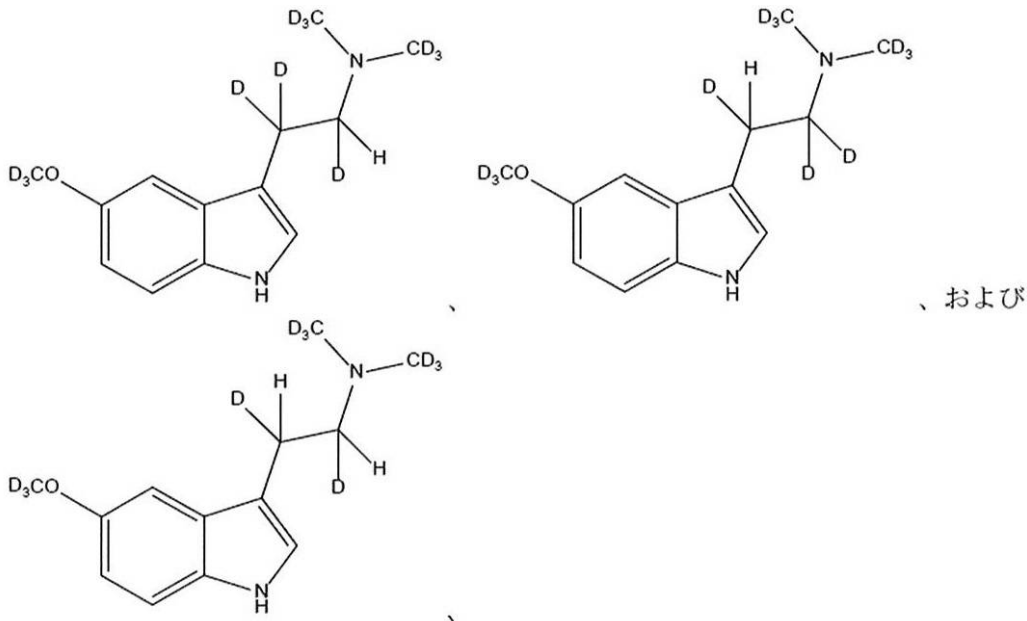
20

30

40

50

【化 2 5】



10

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

20

【0 2 1 8】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式 (I I)、式 (I I-a)、式 (I I-b)、式 (I I-c)、および／または式 (I I-d) の化合物であり、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および R_7 のうちの少なくとも一つは、重水素を含む。

【0 2 1 9】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物の R_6 および／または R_7 、例えば、式 (I I)、式 (I I-a)、式 (I I-b)、式 (I I-c)、および式 (I I-d) の化合物は、ハロゲンである。

【0 2 2 0】

一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物の R_4 および／または R_5 、例えば、式 (I I)、式 (I I-a)、式 (I I-b)、式 (I I-c)、および式 (I I-d) の化合物は、重水素を含む。

30

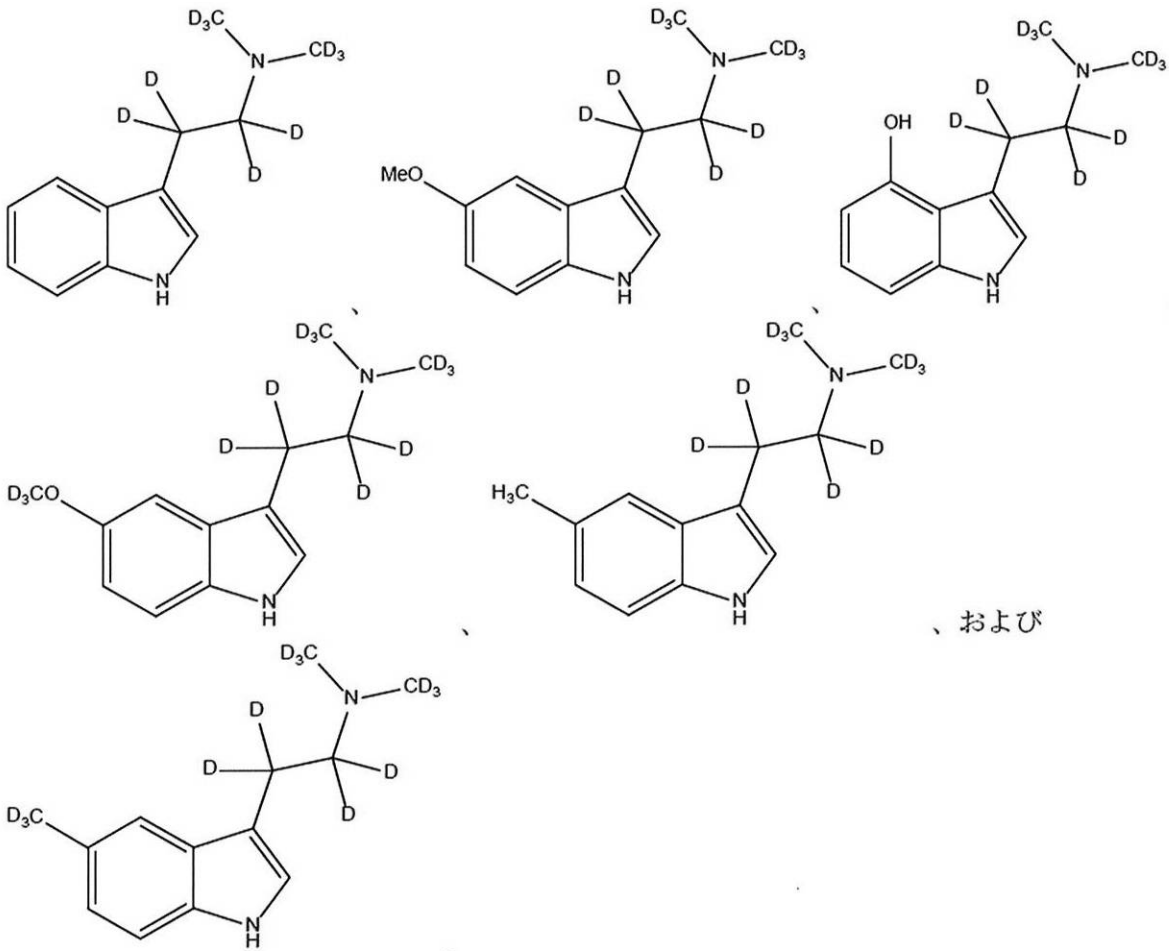
【0 2 2 1】

一部の実施形態では、 X_1 、 X_2 、 Y_1 、 Y_2 、 R_9 、および R_{10} は、重水素を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、

40

50

【化 2 6】

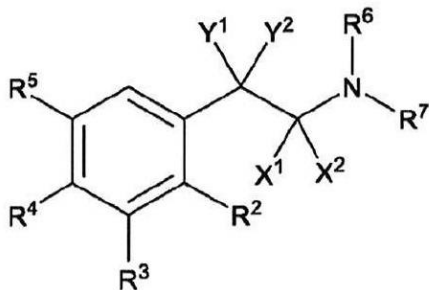


またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグから選択される少なくとも一つの化合物である。

【0 2 2 2】

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

【化 2 7】



式（ⅠⅠⅠ）

式中、

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

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

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

R^4 および R^5 が独立して、水素、重水素、ハロゲン、非置換もしくは置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、または R^4 および R^5 は、

10

20

30

40

50

それらが結合される原子と共に、随意に、非置換もしくは置換のヘテロシクロアルキルまたは非置換もしくは置換のヘテロアリールを形成し；

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

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

【0223】

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

【0224】

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

【0225】

一部の実施形態では、 R^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。いくつかの実施形態では、 R^2 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^2 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^a$ である。

【0226】

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

などであってもよい。一部の実施形態では、 R^3 は、 $-OR^a$ である。

【0227】

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

【0228】

一部の実施形態では、 R^5 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素である。一部の実施形態では、 R^5 はハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^5 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。 R^5 が、置換 C_1-C_6 の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OR^a$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^4 は、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-Br$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、もしくは $-SCH_2CH_2CH_3$ であり、および／または R^5 は、水素、 $-OMe$ 、もしくは $-OCD_3$ である。

【0229】

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

一つ以上のハロゲン（例えば、フッ素）または重水素置換基でさらに置換されてもよい。

【0230】

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

【0231】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり得、好ましい置換基は、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、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を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。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、二つ以上の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであり得るか、または異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。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。上記にしたがい、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例としては限定されないが、 $-SMe$ 、 SCD_3 、 SCF_3 、 SEt 、 $SnPr$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $SCH_2CH_2CFH_2$ 、 OMe 、 OCD_3 、 OCF_3 、 $OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、および $-OCH_2CH_2CFH_2$ が挙げられる。

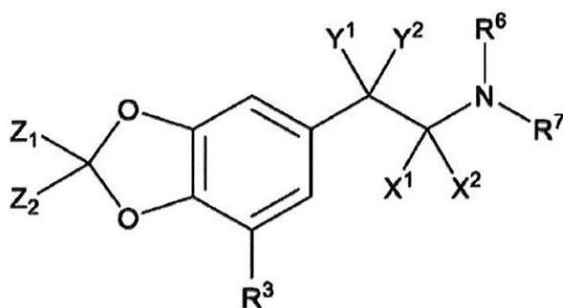
【0232】

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

【0233】

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

【化28】



式 (III-a)

式中、

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

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

【0234】

Z^1 および Z^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。いくつかの実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、同じである。いくつかの実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、水素であ

る。いくつかの実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、重水素である。いくつかの実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、フッ素である。いくつかの実施形態では、 Z^1 および Z^2 は、異なる。いくつかの実施形態では、 Z^1 および Z^2 のうちの一方は重水素であり、他方は水素である。

【0235】

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

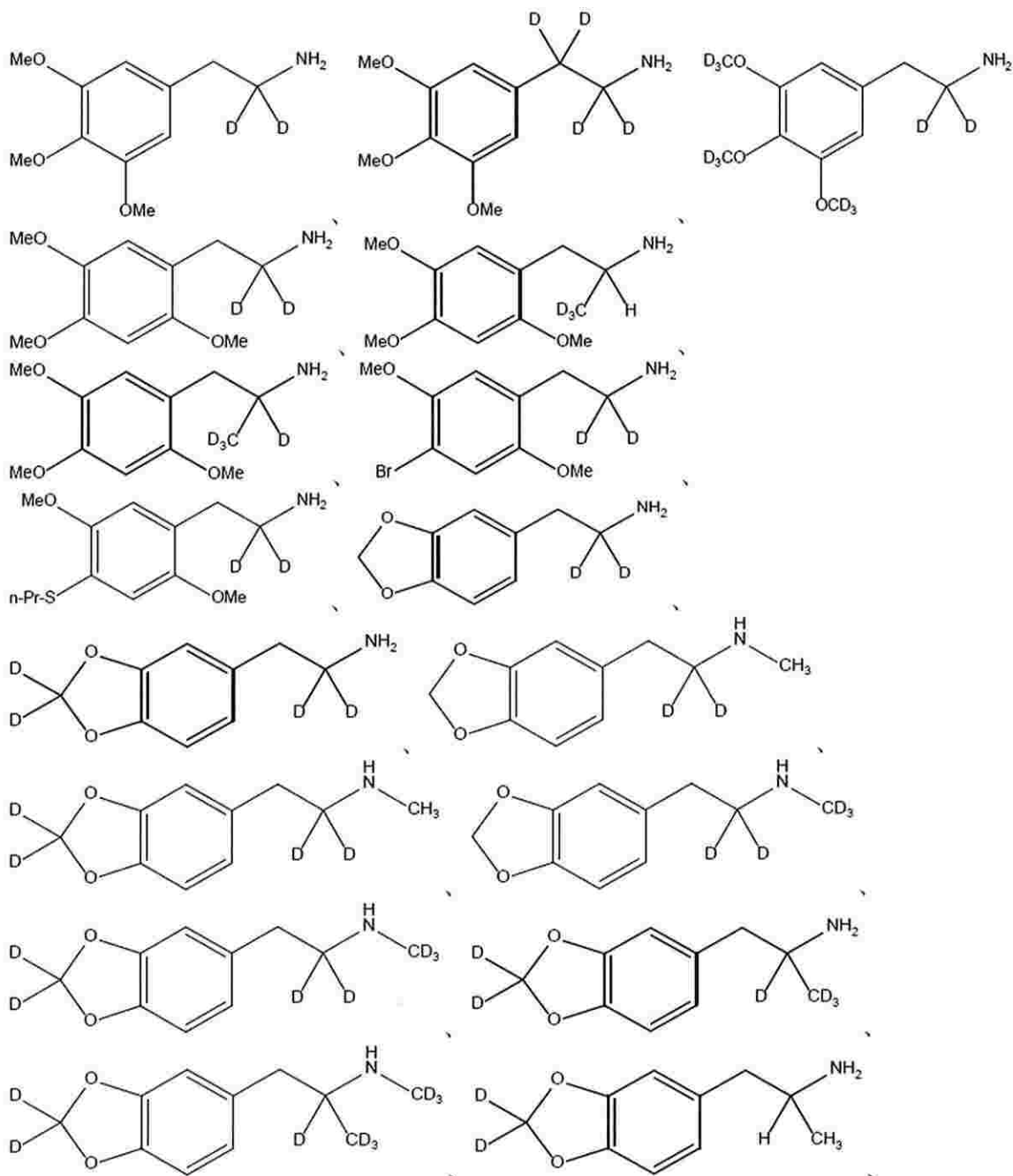
【0236】

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

【0237】

好ましい実施形態では、幻覚発動薬は、以下からなる群から選択される少なくとも一つのフェネチルアミン誘導体：

【化29】



10

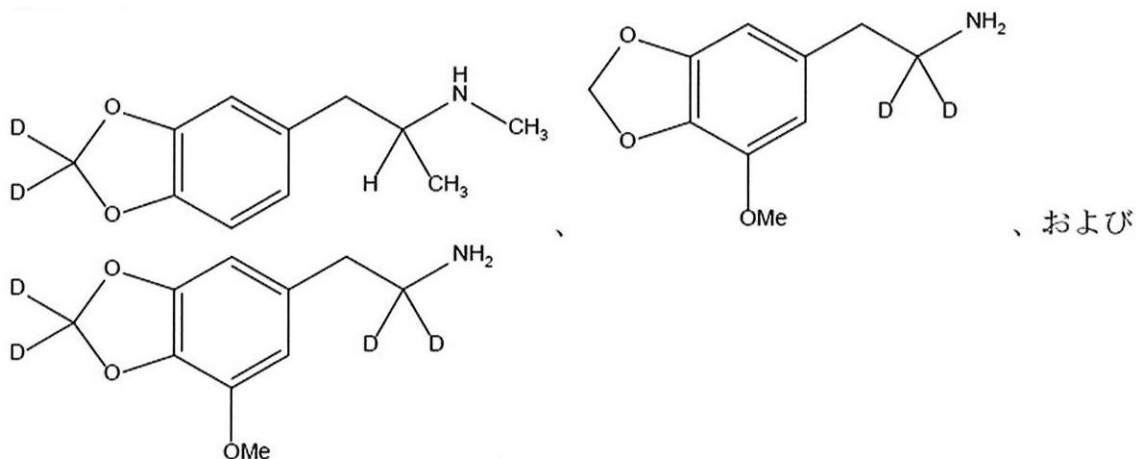
20

30

40

50

【化 30】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

【0238】

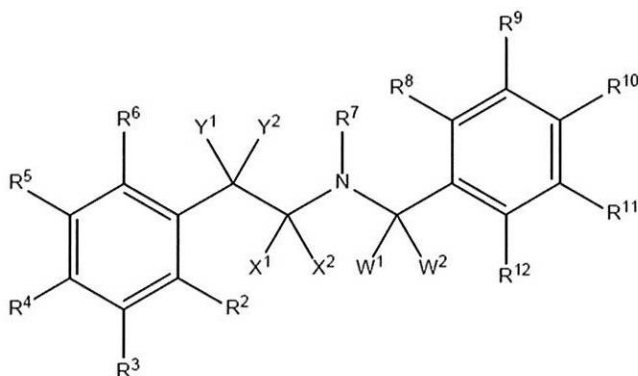
幻覚発動薬はまた、N-置換フェネチルアミン（NSP）およびその誘導体を含み得る。

【0239】

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

20

【化 31】



式（IV）

30

式中、

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

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

40

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

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

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

Y^1 および Y^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル

50

からなる群から選択され、

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

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

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

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

【0240】

一部の実施形態では、 R^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、水素である。一部の実施形態では、 R^2 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^2 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^2 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^2 は、置換 $C_1 - C_6$ アルキルである。 R^2 が、置換 $C_1 - C_6$ の場合、好ましい置換基としては、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、ヒドロキシルまたはポリエーテル置換基などの極性置換基などを挙げることができるが、これらに限定されない。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 R^2 は、 $-OR^a$ である。いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $-SR^a$ である。

【0241】

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

【0242】

一部の実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成する。

【0243】

一部の実施形態では、 R^4 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素である。一部の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、シアノである。一部の実施形態では、 R^4 は、非置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプ

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

10

【0244】

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

20

30

【0245】

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

40

50

、 R^6 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^6 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0246】

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

【0247】

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

【0248】

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

【0249】

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

【0250】

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

【0251】

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

【0252】

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

10

【0253】

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

20

30

【0254】

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

40

50

ある。

【0255】

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

10

20

【0256】

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

30

40

【0257】

一部の実施形態では、 R^{12} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{12} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{12} は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、およびヘキシルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^{12} は、置換 C_1-C

50

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

10

【0258】

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

【0259】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換 C_1-C_6 アルキルであり得、好ましい置換基は、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、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を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_3 アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。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、二つ以上の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであり得るか、または異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。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。上記にしたがい、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例としては限定されないが、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-SnPr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、および $-OCH_2CH_2CFH_2$ が挙げられる。

20

30

【0260】

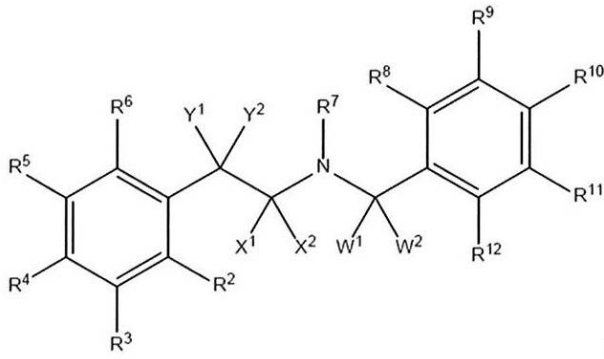
一部の実施形態では、 W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0261】

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

40

【化 3 2】



式 (IV-a)

10

式中、

X^1 および X^2 は、重水素であり；ならびに

W^1 、 W^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^a は、式 (IV) について上記に定義されたとおりである。

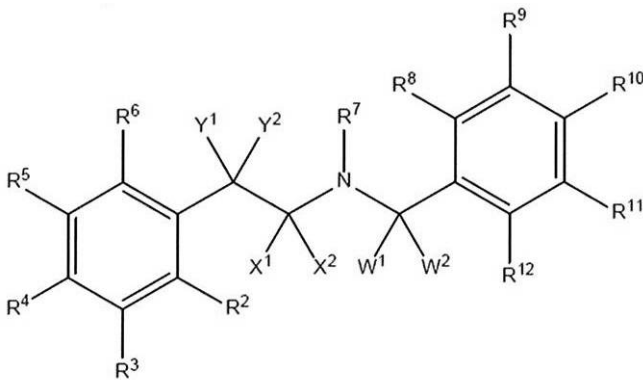
【0262】

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

【0263】

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

【化 3 3】



式 (IV-b)

30

式中、

W^1 および W^2 は、重水素であり、ならびに

X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、および R^a は、式 (IV) について上記に定義されたとおりである。

【0264】

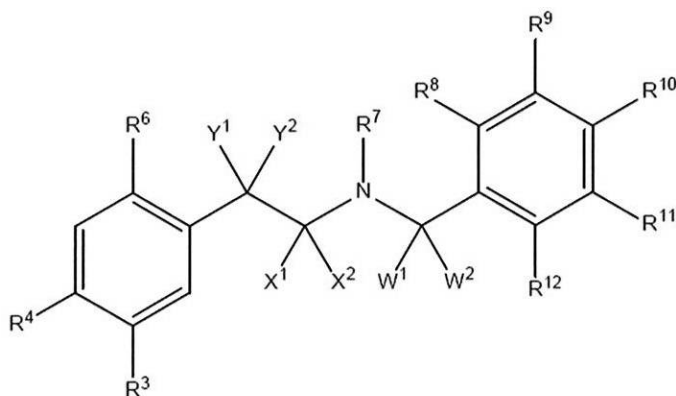
一部の実施形態では、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} の少なくとも一つは、重水素を含む。

【0265】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、式 (V) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグであり、

40

【化 3 4】



式 (V)

10

式中、

R^3 および R^6 は、 $-OR^a$ であり、

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

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

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

20

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

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

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

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

30

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

【0266】

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

40

50

$\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、 $-\text{Me}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OCD}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 、または $-\text{Br}$ である。一部の実施形態では、 R^4 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{OR}^a$ 、または $-\text{SR}^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0267】

W^1 および W^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、同じである。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 は、異なる。一部の実施形態では、 W^1 は、水素または重水素であり、 W^2 は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 W^2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 W^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 W^1 および W^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

10

【0268】

X^1 および X^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、同じである。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 は、異なる。いくつかの実施形態では、 X^1 は、水素または重水素であり、 X^2 は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 X^2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメ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、 X^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 X^1 および X^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

20

30

【0269】

Y^1 および Y^2 は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、同じである。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、重水素である。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 は、異なる。一部の実施形態では、 Y^1 は、水素または重水素であり、 Y^2 は、置換または非置換 C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 Y^2 は、非置換 C_1-C_6 アルキルであり、その例には、メチル、エチル、および n -プロピル、好ましくはメチルが含まれるが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 Y^2 は、置換 C_1-C_6 アルキルである。アルキル基は、一つ、または二つ以上の置換基を含んでもよい。例えば、アルキル基が C_1 アルキル基（すなわち、メチル基）である場合、置換 C_1 アルキル基は、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、 $-\text{CD}_3$ 、 $-\text{CFH}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ などであってもよい。一部の実施形態では、 Y^1 および Y^2 の一方は、重水素であり、他方は水素である。

40

【0270】

一部の実施形態では、 R^7 は、水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、重水素である。一部の実施形態では、 R^7 は、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、およびヘキシル）、または一つ以上の重水素（例えば、 $-\text{CDH}_2$ 、 $-\text{CD}_2\text{H}$ 、 $-\text{CD}_3$ ）などの一つ以上の置換基で置換された C_1-C_6 アルキルである。

50

【0271】

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

【0272】

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

10

20

【0273】

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

30

40

【0274】

一部の実施形態では、 R^{10} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の実施形態では、 R^{10} は、ヒドロキシルである。一部の実施形態では、 R^{10} は、シアノである。一部の実施形態では、 R^{10} は、非置換 C_1-C_6 アル

50

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

10

【0275】

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

20

30

【0276】

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

40

50

R^a である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^{12} は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0277】

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

【0278】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 C_1-C_6 アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換 C_1-C_6 アルキルであり得、好ましい置換基は、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、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を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 C_1-C_6 アルキル、好ましくは C_1-C_3 アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限定されない。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、二つ以上の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであり得るか、または異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。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。上記にしたがい、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例としては限定されないが、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-SnPr$ 、 $-SCH_2CH_2CF_3$ 、 $-SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $-SCH_2CH_2CFH_2$ 、 $-OMe$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、および $-OCH_2CH_2CFH_2$ が挙げられる。

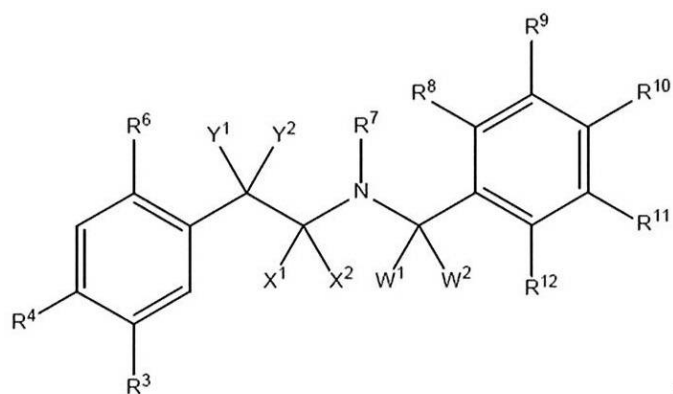
【0279】

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

【0280】

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

【化35】



式(V-a)

式中、

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

R^{12} が、水素、重水素、ヒドロキシル、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、ならびに W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、および R^a は、式 (V) について上記に定義したとおりである。

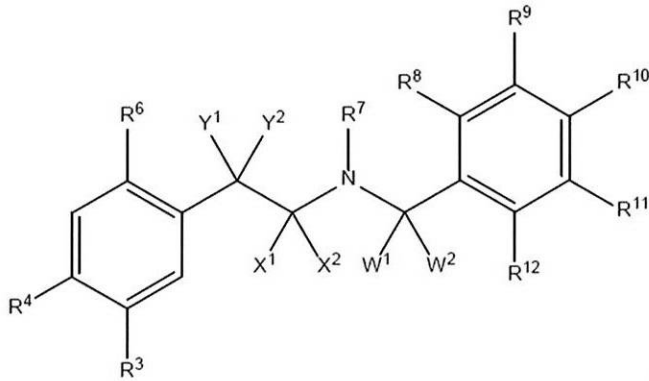
【0281】

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

【0282】

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

【化36】



式 (V-b)

式中、

R^8 、 R^9 、および R^{10} は独立して、水素および重水素からなる群から選択され、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、ならびに W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^a は、式 (V) について上記に定義したとおりである。

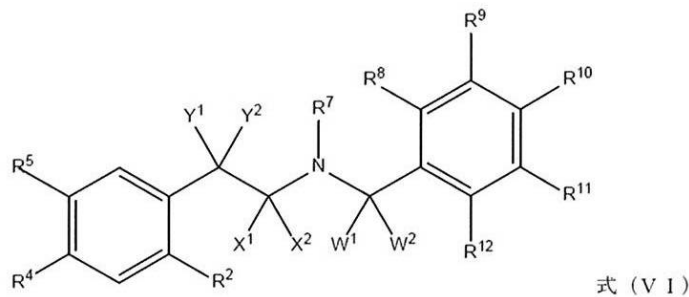
【0283】

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

【0284】

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

【化37】



式 (VI)

式中、

R^2 および R^5 は、 $-OR^a$ であり、 R^4 が、水素、重水素、シアノ、ハロゲン、非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OR^a$ 、および $-SR^a$ からなる群から選択され、 W^1 および W^2 が独立して、水素、重水素、および非置換または置換 $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され、

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

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

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

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

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

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

【0285】

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

【0286】

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

【0287】

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

10

【0288】

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

20

【0289】

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

30

【0290】

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

【0291】

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

40

50

実施形態では、 R^8 は、 $-SR^a$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、 $-OMe$ 、または $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OMe$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、 $-OCD_3$ である。一部の実施形態では、 R^8 は、水素、重水素、ハロゲン、 $-OR^a$ 、または $-SR^a$ であり、 R^a は、非置換であるか、または一つ以上の重水素で置換される、 C_1-C_6 アルキルである。

【0292】

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

【0293】

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

【0294】

R^{11} および R^{12} は、同じであり得るか、または異なり得る。一部の実施形態では、 R^{11} は、重水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、水素である。一部の実施形態では、 R^{11} は、ハロゲン、例えば、 $-Br$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、または $-I$ である。一部の

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

10

【0295】

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

20

30

【0296】

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

40

【0297】

各 R^a は独立して、水素、重水素、非置換 $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、 n -ペンチル、ネオペンチル、及びヘキシル）、又は置換 $C_1 - C_6$ アルキルであり得、好ましい置換基は、重水素、ハロゲン（例えば、フッ素）、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を含むが、これらに限定されない。一部の実施形態では、 R^a は、置換もしくは非置換 $C_1 - C_6$ アルキル、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル、好ましくは置換もしくは非置換 C_1 アルキルであり、その例には、 $-CH_3$ 、 $-CDH_2$ 、 $-CD_2H$ 、 $-CD_3$ 、 $-CFH_2$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CF_3$ が含まれるが、これらに限

50

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、二つ以上の R^a が存在する。このような場合、各 R^a は、同じであり得るか、または異なり得る。いくつかの実施形態では、各 R^a は、同じである。いくつかの実施形態では、各 R^a は異なっており、例えば、一方の R^a は $-CH_3$ であり、他方は $-CD_3$ である。上記にしたがい、 $-OR^a$ または $-SR^a$ の例としては限定されないが、 $-SMe$ 、 $-SCD_3$ 、 SCF_3 、 SEt 、 $SnPr$ 、 $SCH_2CH_2CF_3$ 、 $SCH_2CH_2CF_2H$ 、 $SCH_2CH_2CFH_2$ 、 OMe 、 OCD_3 、 OCF_3 、 $OCH_2CH_2CF_3$ 、 $-OCH_2CH_2CF_2H$ 、および $OCH_2CH_2CFH_2$ が挙げられる。

【0298】

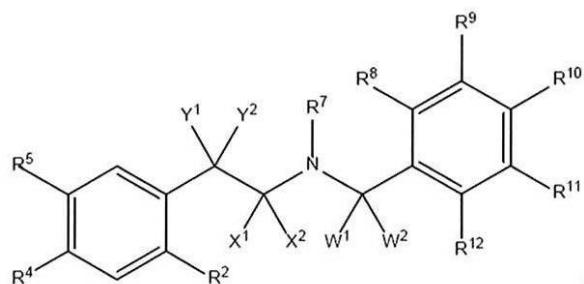
10

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

【0299】

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

【化38】



式 (VI-a)

20

式中、

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

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

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

30

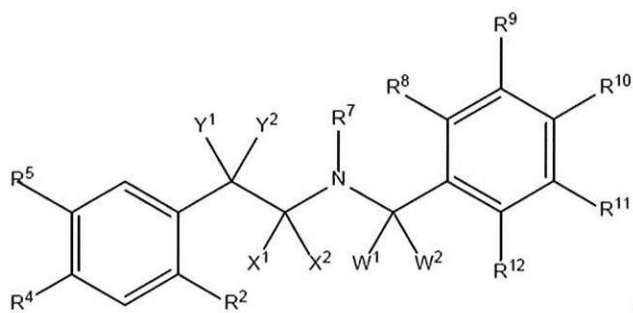
【0300】

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

【0301】

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

【化39】



式 (VI-b)

40

式中、

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

50

R^{11} および R^{12} は、それらが結合される原子と共に、非置換または置換シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリールを形成し、ならびに W^1 、 W^2 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 Y^2 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 および R^a は、式 (V I) について上記に定義したとおりである。

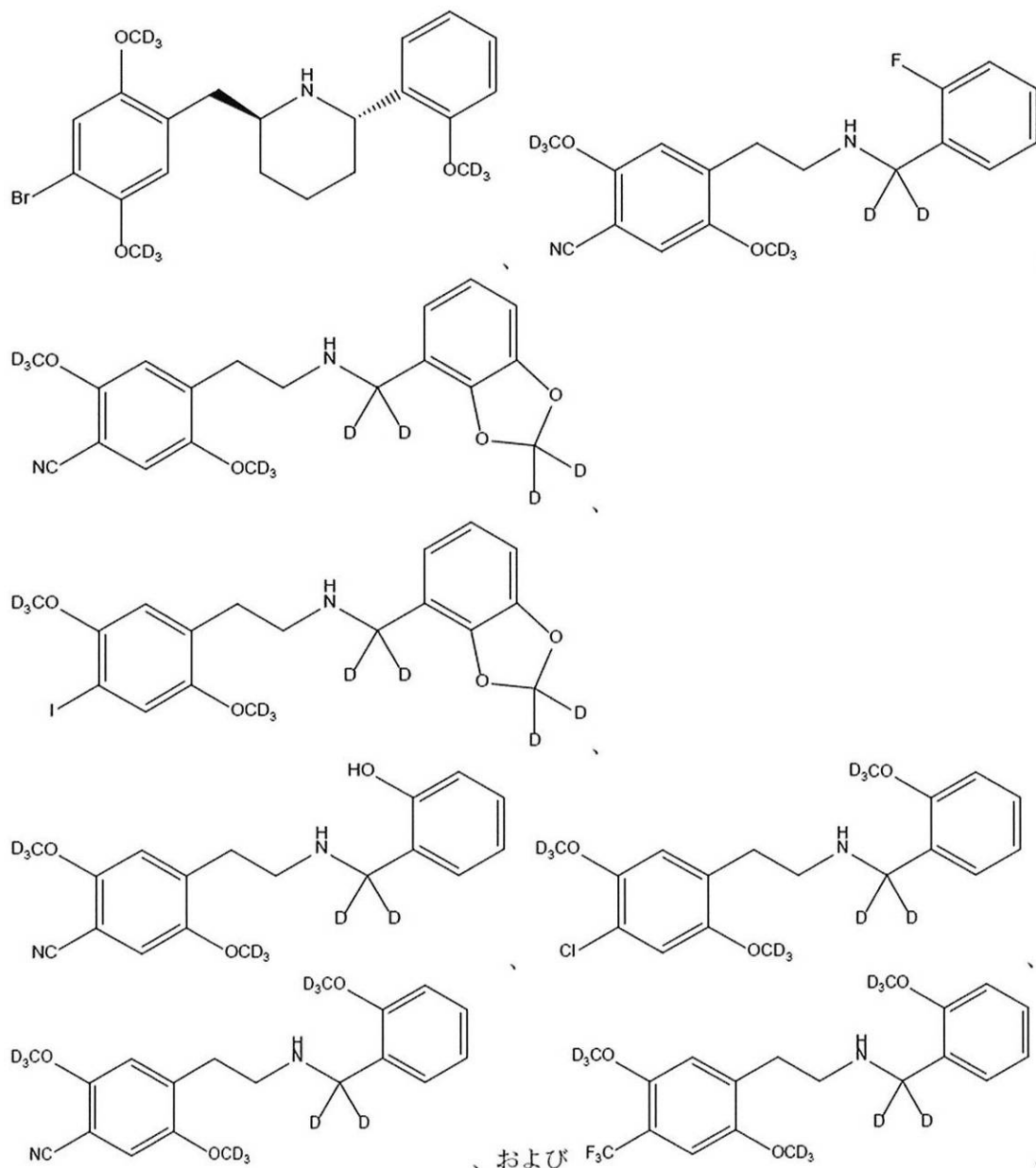
【0302】

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

【0303】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、以下からなる群から選択される少なくとも一つのフェネチルアミン誘導体：

【化40】



またはその薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグである。

【0304】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、限定されないが、MDMA、MDEA、MBDB、TMA、DOM、DOET、DOI、DOCを含むフェニチルアミン誘導体；限定されないが、DMT、5-MeO-DMT、サイロシビン、サイロシンを含むトリプタミン誘導体；本明細書に記載される式 (I)、式 (II)、式 (II-a)、式 (II-b)、

10

20

30

40

50

式 (I I - c)、式 (I I - d)、式 I I I、式 (I I I - a)、式 (I V)、式 (I V - a)、式 (I V - b)、式 (V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I)、式 (V I - a)、式 (V I - b)、および任意の例示的化合物；ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、および溶媒和物である。

【0305】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT)、5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-OH-DMT)、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT)、DMT-d₁₀ (2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄)、5-MeO-DMT-d₁₀ (2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄)、およびサイロシン-d₁₀ (3-(2-(ビス(メチル-d₃)アミノ)エチル-1, 1, 2, 2-d₄)-1H-インドール-4-オール)、またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される少なくとも一つである。

10

【0306】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、N, N-ジメチルトリプタミン (DMT)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0307】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、5-ヒドロキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-OH-DMT)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

20

【0308】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0309】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、重水素化トリプタミンを含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (DMT-d₁₀)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0310】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₀)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

30

【0311】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂ (DMT-d₈)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0312】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン-1, 1-d₂ (5-MeO-DMT-d₅)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

40

【0313】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄ (5-MeO-DMT-d₁₃)、またはその薬学的に許容可能な塩、もしくは溶媒和物である。

【0314】

また、幻覚発動薬として本明細書に開示される化合物の薬学的に許容可能な塩形態も本明細書に開示される。薬学的に許容可能な塩を形成するために使用される酸は、一酸、二酸、三酸、四酸であってもよく、またはより多くの酸基を含有してもよい。酸基は、例え

50

ば、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸、または少なくとも一つの置換可能な水素原子を含む他の酸性部分であり得る。本明細書に開示される薬学的に許容可能な（酸付加）塩の調製に使用される酸の例としては、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、フェニル酢酸、アシル化アミノ酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L-アスパラギン酸、スルホン酸（例えば、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、(+)-(1S)-カンファー-10-スルホン酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、エタンジスルホン酸など）、安息香酸（例えば、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、サリチル酸、4-アミノ-サリチル酸、ゲンチジン酸など）、ホウ酸、(+)-樟脳酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、シクロヘキサンスルファミン酸、ドデシル硫酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、グルコヘプトン酸、D-グルコン酸、D-グルクロン酸、L-グルタミン酸、α-オキソ-グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、(+)-L-乳酸、(-)-D-乳酸、(±)-DL-乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、(-)-L-リンゴ酸、(+)-D-リンゴ酸、ヒドロキシマレイン酸、マロン酸、(±)-DL-マンデル酸、イセチオン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、硝酸、オロト酸、シュウ酸、パモ酸、過塩素酸、リン酸、L-ピログルタミン酸、糖酸、コハク酸、硫酸、スルファミン酸、タンニン酸、酒石酸（例えば、DL-酒石酸、(+)-L-酒石酸、(-)-D-酒石酸）、チオシアン酸、プロピオン酸、吉草酸、および脂肪酸（脂肪一酸および脂肪二酸を含む、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）が含まれるが、これに限定されない。

10

20

30

40

50

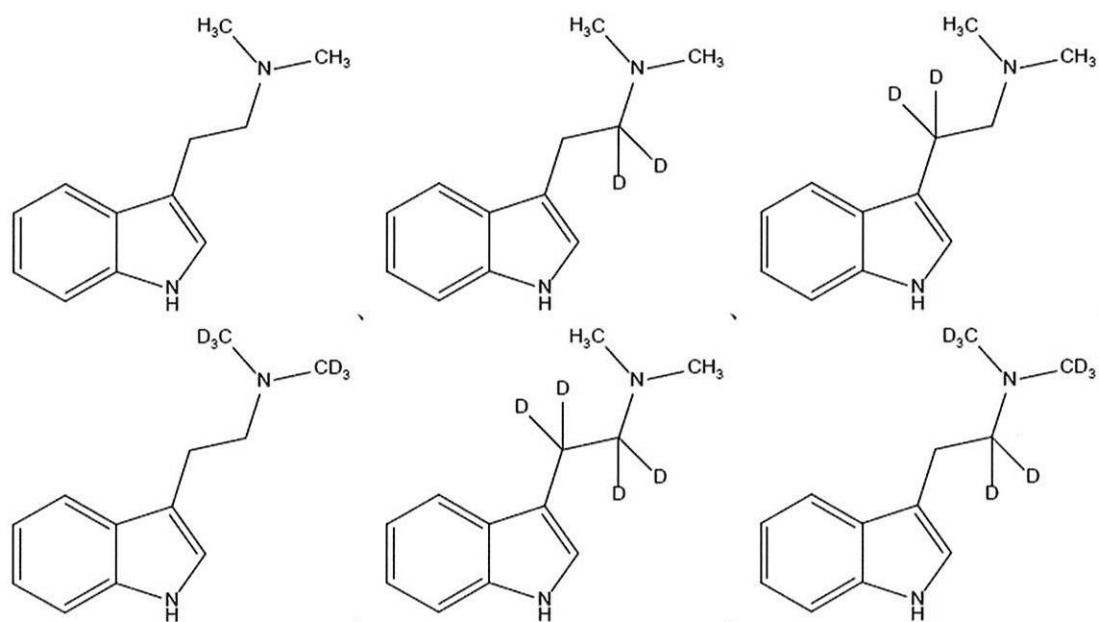
【0315】

一部の実施形態では、塩は、N,N-ジメチルトリブタミン（DMT）、5-ヒドロキシ-N,N-ジメチルトリブタミン（5-OH-DMT）、5-メトキシ-N,N-ジメチルトリブタミン（5-MeO-DMT）、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（DMT-d₁₀）、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1-d₂（DMT-d₈）、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（5-MeO-DMT-d₁₀）、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1,1-d₂（5-MeO-DMT-d₅）、または2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄（5-MeO-DMT-d₁₃）で形成される。

【0316】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、

【化 4 1】



10

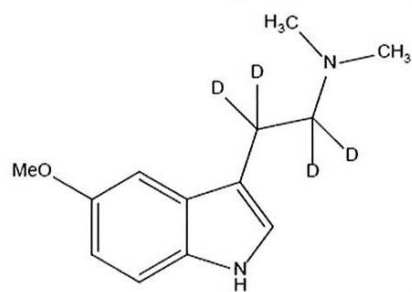
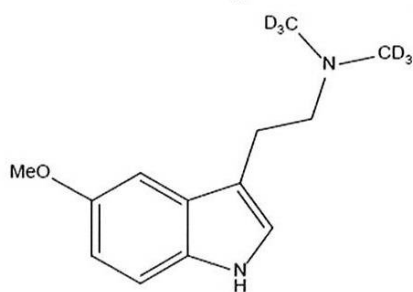
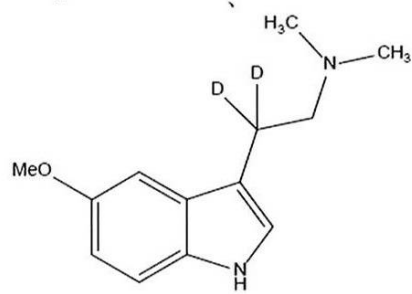
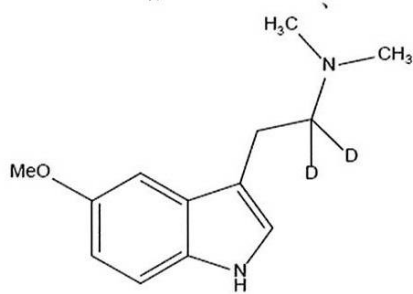
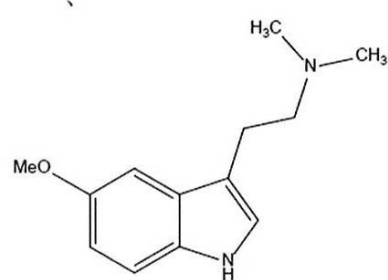
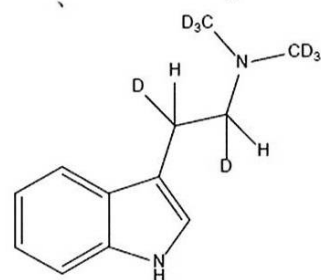
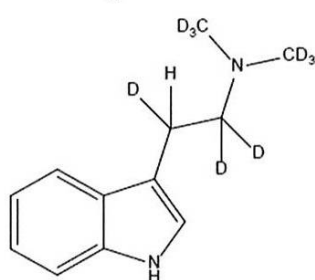
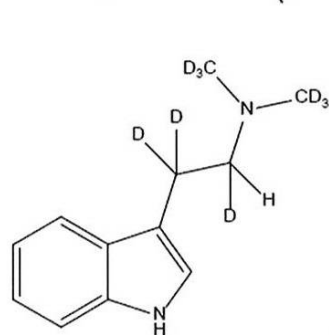
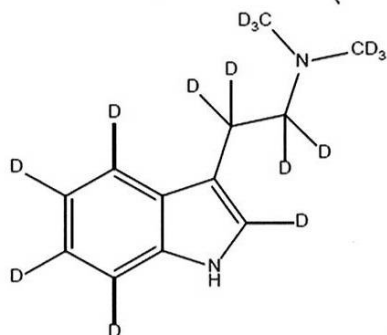
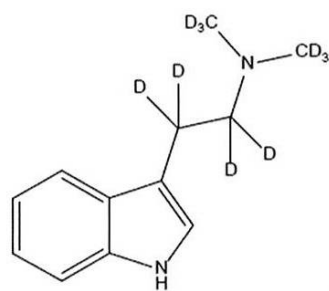
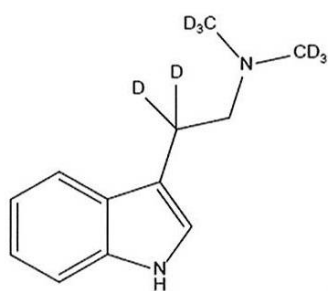
20

30

40

50

【化 4 2】



10

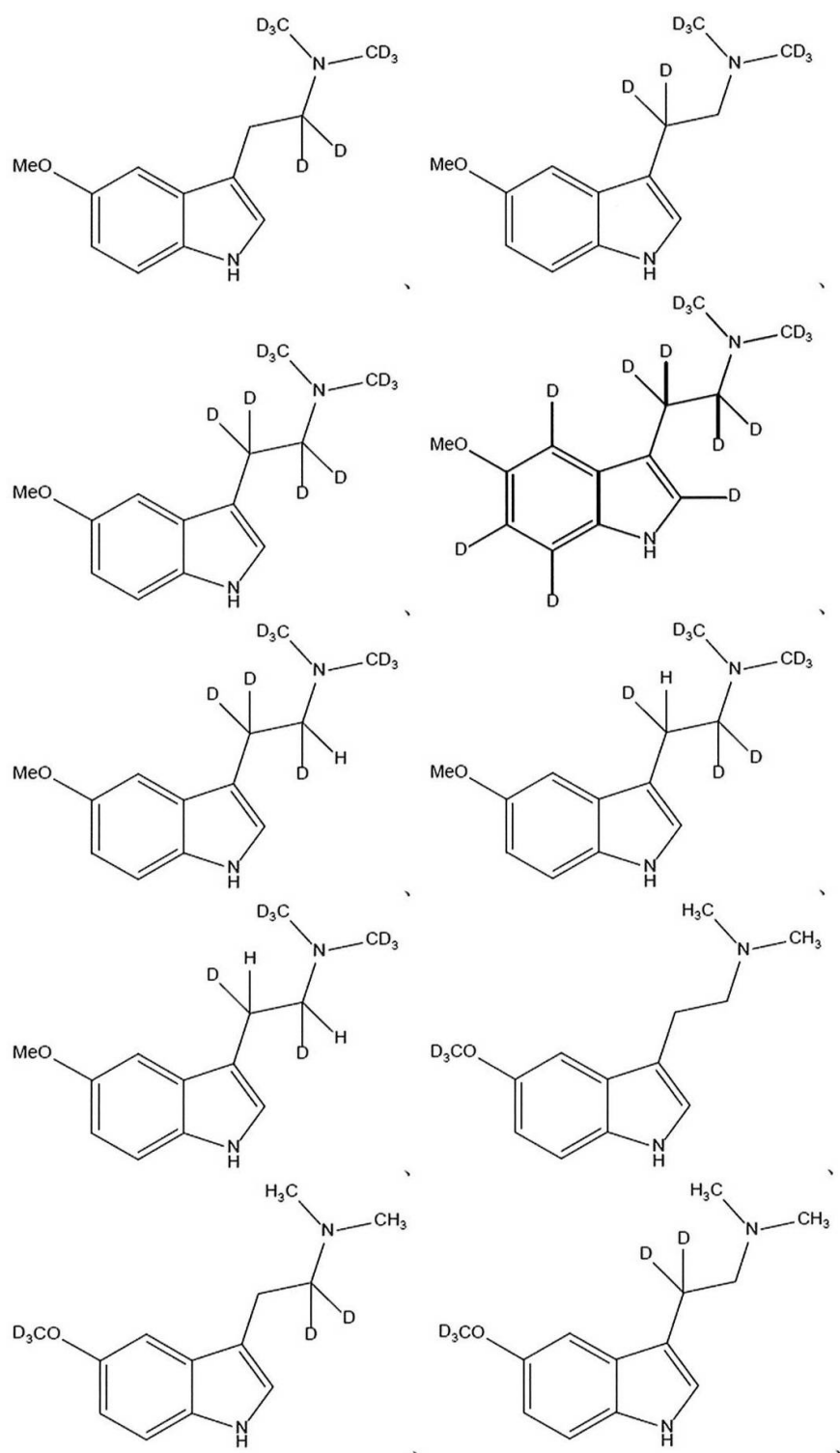
20

30

40

50

【化 4 3】



10

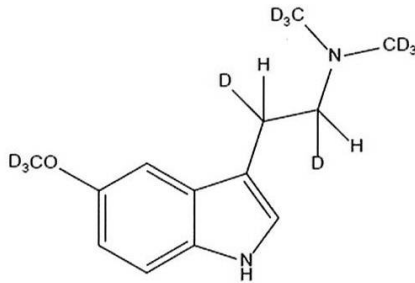
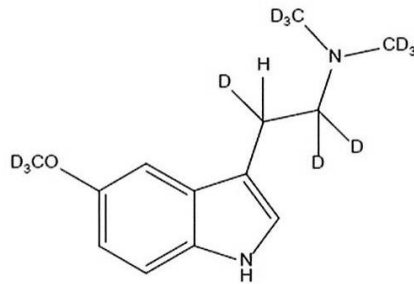
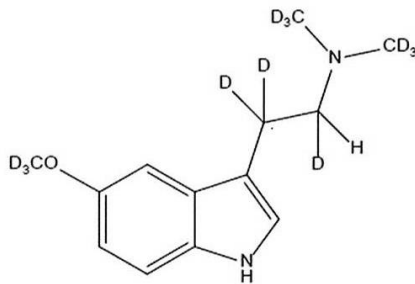
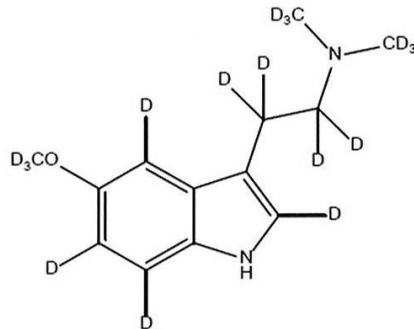
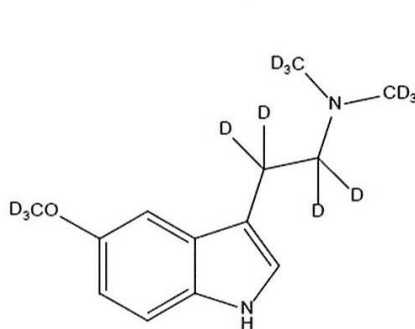
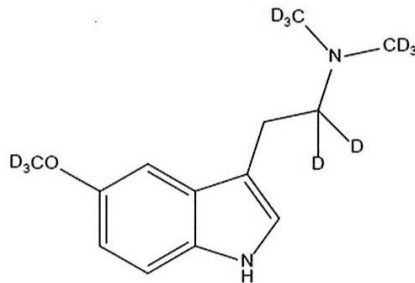
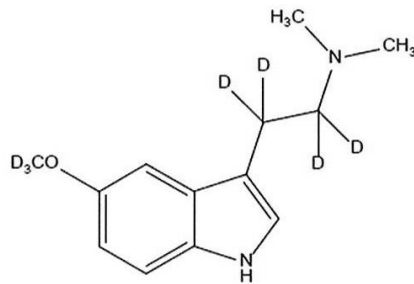
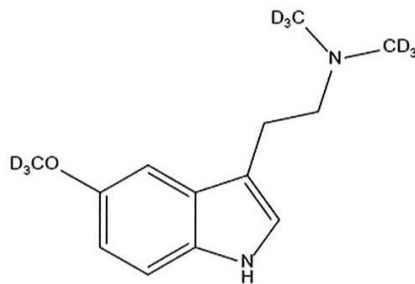
20

30

40

50

【化 4 4】



、および

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

【0317】

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

【0318】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、N，N-ジメチルトリプタミン（DMT）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、5-ヒドロキシ-N，N-ジメチルトリプタミン（5-OH-DMT）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、5-メトキシ-N，N-ジメチルトリプタミン（5-MeO-DMT）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄（DMT-d₁₀）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1-d₂（DMT-d₈）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄（5-MeO-DMT-d₁₀）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（5-（メトキシ-d₃）-1H-インドール-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン-1，1-d₂（5-MeO-DMT-d₅）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（5-（メトキシ-d₃）-1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄（5-MeO-DMT-d₁₃）のフマル酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、ヘミシュウ酸塩、またはヘミフマル酸塩である。

10

20

30

【0319】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、DMTまたは重水素化DMTの薬学的に許容可能な塩であり、PCT/EP2023/050702に開示される結晶性固体である。当該文献は、参照によりその全体で本明細書に組み込まれる。

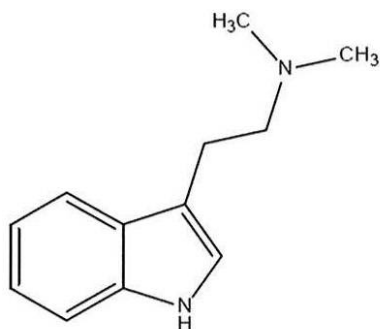
【0320】

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

40

50

【化 4 5】



(DMT)

10

【0321】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTの安息香酸塩である。一部の実施形態では、DMTの安息香酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 11.1° 、 12.6° 、 13.5° 、 15.8° 、 16.1° 、 17.1° 、 17.9° 、 19.8° 、 20.1° 、 20.8° 、 21.2° 、 22.7° 、 23.8° 、 24.6° 、 26.9° 、 29.2° 、 32.3° 、 35.1° 、および 36.1° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【0322】

20

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのサリチル酸塩である。一部の実施形態では、DMTのサリチル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 10.5° 、 14.9° 、 17.1° 、 18.1° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.7° 、 21.0° 、 21.3° 、 24.6° 、 25.6° 、 28.5° 、 28.8° 、 29.4° 、 30.3° 、 31.3° 、 32.1° 、 33.5° 、および 34.4° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【0323】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのコハク酸塩である。一部の実施形態では、DMTのコハク酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.8° 、 11.7° 、 14.3° 、 14.7° 、 17.0° 、 17.4° 、 19.6° 、 20.6° 、 22.3° 、 22.6° 、 22.9° 、 23.1° 、 23.4° 、 24.9° 、 25.2° 、 26.3° 、 26.8° 、 27.3° 、 27.7° 、 28.8° 、 29.1° 、 30.9° 、 31.5° 、 33.8° 、 34.5° 、 36.5° 、および 39.2° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

30

【0324】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのシュウ酸塩である。一部の実施形態では、DMTのシュウ酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 11.3° 、 12.3° 、 15.6° 、 17.7° 、 19.5° 、 20.0° 、 20.8° 、 21.4° 、 22.3° 、 22.7° 、 24.8° 、 25.7° 、 26.7° 、 27.9° 、 28.7° 、 29.5° 、 31.4° 、 33.0° 、 35.4° 、 36.5° 、および 38.6° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^{\circ}$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

40

【0325】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのグリコール酸塩である。一部の実施形態では、DMTのグリコール酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 8.2° 、 12.2° 、 12.9° 、 15.8° 、 16.3° 、 17.8° 、 19.2° 、 20.1° 、 21.7° 、 23.6° 、 24.4° 、 24.6°

50

、24.9°、26.0°、26.6°、27.8°、29.6°、30.2°、32.0°、32.3°、33.0°、33.9°、および34.6°から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【0326】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのヘミシュウ酸塩である。一部の実施形態では、DMTのヘミシュウ酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、8.7°、11.5°、13.6°、14.2°、15.2°、17.4°、17.6°、18.0°、19.3°、19.6°、20.1°、20.6°、21.9°、22.1°、22.9°、23.2°、23.5°、24.5°、25.0°、25.5°、26.1°、26.4°、27.1°、28.4°、28.7°、29.8°、30.4°、30.7°、31.4°、31.8°、33.4°、および33.9°から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

10

【0327】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMTのヘミフマル酸塩である。一部の実施形態では、DMTのヘミフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、8.1°、11.3°、12.2°、13.3°、14.2°、16.2°、17.6°、18.3°、18.6°、19.5°、19.8°、20.0°、20.2°、20.9°、21.4°、21.9°、22.3°、22.7°、22.9°、23.8°、24.5°、25.0°、25.2°、26.1°、26.4°、26.9°、28.4°、28.8°、29.5°、29.8°、30.9°、および32.7°から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

20

【0328】

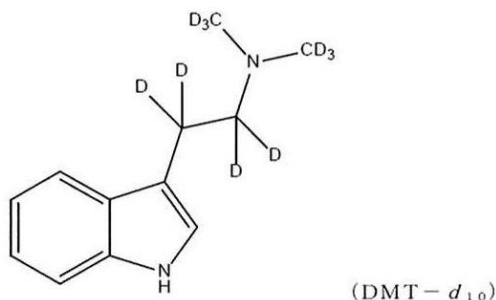
一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、2-（1H-インドール-3-イル）-N,N-ビス（メチル- d_3 ）エタン-1-アミン-1,1,2,2- d_4 （DMT- d_{10} 、以下に記載）のフマル酸塩である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、7.8°、10.3°、10.9°、12.5°、13.6°、14.6°、15.2°、15.5°、15.8°、16.1°、16.6°、17.0°、18.4°、19.0°、19.7°、19.9°、20.6°、21.3°、21.8°、22.5°、23.3°、23.8°、24.1°、25.1°、26.2°、26.8°、27.3°、27.9°、28.3°、28.9°、29.3°、29.6°、29.9°、30.6°、31.0°、31.3°、32.4°、32.9°、33.3°、33.6°、34.3°、34.9°、35.7°、36.1°、37.4°、38.0°、および38.5°から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）に少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、7.8°、10.3°、10.9°、13.6°、15.8°、16.1°、17.0°、18.4°、19.7°、19.9°、20.6°、21.3°、21.8°、22.5°、23.8°、24.1°、25.1°、26.2°、33.6°、および34.9°から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のフマル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、10.9°、13.6°、15.8°、16.1°、17.0°、18.4°、19.7°、19.9°、20.6°、23.8°、24.1°、および25.1°から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

30

40

50

【化 4 6】



10

【0329】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMT- d_{10} の安息香酸塩である。

一部の実施形態では、DMT- d_{10} の安息香酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 11.1° 、 12.7° 、 13.5° 、 15.8° 、 16.1° 、 17.2° 、 17.9° 、 19.8° 、 20.1° 、 20.8° 、 21.2° 、 22.8° 、 23.8° 、 24.3° 、 24.6° 、 25.1° 、 25.3° 、 25.5° 、 26.9° 、 28.3° 、 28.9° 、 29.3° 、 31.4° 、 31.6° 、 32.0° 、 32.3° 、 32.8° 、 35.1° 、および 36.1° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} の安息香酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 11.1° 、 12.7° 、 13.5° 、 15.8° 、 16.1° 、 17.2° 、 17.9° 、 19.8° 、 20.1° 、 20.8° 、 21.2° 、 22.8° 、 23.8° 、 24.6° 、 26.9° 、 29.3° 、 32.3° 、 35.1° 、および 36.1° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} の安息香酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 12.7° 、 13.5° 、 15.8° 、 16.1° 、 17.2° 、 17.9° 、 19.8° 、 20.1° 、 20.8° 、 23.8° 、 24.6° 、 26.9° 、 29.3° 、および 35.1° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

20

30

【0330】

一部の実施形態では、薬学的に許容可能な塩は、DMT- d_{10} のサリチル酸塩である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のサリチル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 10.5° 、 11.4° 、 12.3° 、 13.4° 、 14.2° 、 14.9° 、 15.6° 、 16.1° 、 17.1° 、 18.1° 、 18.7° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.8° 、 21.1° 、 21.3° 、 22.2° 、 22.6° 、 23.7° 、 24.6° 、 25.2° 、 25.6° 、 26.1° 、 26.4° 、 27.4° 、 27.5° 、 27.8° 、 28.5° 、 28.8° 、 29.4° 、 29.7° 、 30.3° 、 31.0° 、 31.3° 、 32.1° 、 32.7° 、 33.1° 、 33.5° 、 34.4° 、および 35.0° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のサリチル酸塩は、CuK α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、 9.6° 、 10.5° 、 14.9° 、 17.1° 、 18.1° 、 19.1° 、 20.1° 、 20.8° 、 21.1° 、 21.3° 、 24.6° 、 25.6° 、 28.5° 、 28.8° 、 29.4° 、 30.3° 、 31.3° 、 32.1° 、 33.5° 、および 34.4° から選択される回折角($2\theta \pm 0.2^\circ$)で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。一部の実施形態では、DMT- d_{10} のサ

40

50

リチル酸塩は、Cu K α 放射線源を使用するXRPDによって決定されたとき、9.6°、14.9°、17.1°、18.1°、19.1°、20.1°、20.8°、21.3°、24.6°、25.6°、28.5°、および32.1°から選択される回折角（ $2\theta \pm 0.2^\circ$ ）で少なくとも三つの特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンによって特徴付けられる結晶性固体の形態である。

【0331】

付加塩形成のための様々な方法および手順は、当業者に公知であり、それらのいずれかが本開示で利用され得る。一部の実施形態では、方法は、

【0332】

(a) 幻覚発動薬の遊離塩基を溶媒または溶媒混合物中に懸濁すること；

10

【0333】

(b) 当該幻覚発動薬と酸を接触させ、混合物を提供すること；

【0334】

(c) 任意選択的に混合物を加熱すること；

【0335】

(d) 任意選択的に混合物を冷却すること；ならびに

【0336】

(e) 塩を単離すること、を含む。

【0337】

開示された方法では、一つ以上のプロトン性溶媒、一つ以上の非プロトン性溶媒、また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。一部の実施形態では、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。一部の実施形態では、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、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、*tert*-ブチルメチルエーテル（TBME））、ヘキサン、ヘプタン、およびオクタン、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択される。一部の実施形態では、溶媒は、エタノールである。

20

【0338】

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、無機酸または有機酸であってもよく、有機酸が好ましい。一部の実施形態では、酸は、フマル酸、安息香酸、サリチル酸、コハク酸、シュウ酸、およびグリコール酸からなる群から選択される有機酸である。一部の実施形態では、酸は、フマル酸、安息香酸、サリチル酸、およびコハク酸からなる群から選択される有機酸であり、フマル酸、安息香酸、およびサリチル酸が好ましい。

30

【0339】

一部の実施形態では、化学量論的（または超化学量論的）量の酸を、幻覚発動薬の遊離塩基と接触させる。一部の実施形態では、準化学量論的（例えば、0.5モル当量）な量の酸を、幻覚発動薬の遊離塩基と接触させる。例えば、酸が少なくとも二つの酸性プロトン（例えば、二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。

40

【0340】

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。

【0341】

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。

【0342】

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。

50

【0343】

単離後、追加の結晶化および／また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。

【0344】

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

【0345】

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

【0346】

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

【0347】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、化学的に純粋であり、例えば、UPLCまたはHPLCにより、90%、92%、94%、96%、97%、98%、または99%を超える化学的純度を有する。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、UPLCまたは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、または0.2%を超える、単一不純物を有しない。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、UPLCまたはHPLCにより、97面積%を超える、98面積%を超える、または99面積%を超える、化学的純度を有する。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、UPLCまたは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、または0.2面積%を超える、単一不純物を有しない。

【0348】

一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体アゴニストとNMDA受容体アンタゴニストは、組み合わせて使用され、一部の例では、一つの医薬組成物中で組み合わされる。驚くべきことに、5-HT_{2A}受容体アゴニストとNMDA受容体アンタゴニスト（例えば、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）、エスメサドン、例えばキセノン（Xe）および／またはアルゴン（Ar）などのNMDA受容体アンタゴニスト活性を有する希ガスは、患者の体験を改善しながら、治療有効性を向上することが見出された。例えば、5-HT_{2A}受容体アゴニストは、NMDA受容体拮抗薬（例えば、亜酸化窒素、キセノンおよび／またはアルゴン）と共に使用され、急性幻覚クリーゼ（バッドトリップ）などの心理的障害、および不快生理学的および心理学的副作用、または幻覚心理療法セッションに付随し得る他の有害事象を低減または除去することができる。一部の実施形態では、5-HT_{2A}受容体アゴニストは、亜酸化窒素と組み合わせて使用される。一部の実施形態では、希ガス（例えば、キセノンおよび／またはアルゴン）は、亜酸化窒素と一緒に使用され、または亜酸化窒素の代替として使用される。したがって、本明細書において亜酸化窒素を用いて記載される任意の実施形態は、例えば、キセノン、アルゴン、またはその両方などの希ガスと置き換えてもよい。

【0349】

幻覚発動薬の用量は、様々であり得る。医薬組成物は、幻覚発動薬が治療有効量で含有される、組成物を含み得る。「有効量」または「治療有効量」は、状態、障害、または疾患を治療または改善するのに十分な量の薬剤である。特定の用途に対して有効な実際の量は特に、治療される状態、利用される幻覚発動薬などに依存する。投与される幻覚発動薬物の用量および頻度（単回または複数回用量）は、様々な要因に応じて変化し得、その中には、投与経路と、被験者の体の大きさ、年齢、性別、健康状態、体重、肥満度指数、および食事と、治療される疾患の症状の性質および程度；他の疾患または他の健康上の問題の存在；併用療法の種類；並びに任意の疾患また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。他の治療計画または薬剤を、本明細書に開示される方法および化合物と併せて使用することができる。

【0350】

ヒトで使用するための治療有効量は、（例えば、動物モデルから）決定され得る。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、治療に対するヒトの応答を監視し、用量を上方または下方に調節することによって、調節され得る。投与される幻覚発動薬の用量および頻度の決定は、医療分野における当業者の能力の範囲内であることが容易であって、上述の様々な要因を考慮している。

【0351】

用量は、対象の要件および使用される幻覚発動薬に応じて、変化し得る。本明細書に提示される幻覚発動薬との関連で、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。用量サイズはまた、任意の有害な副作用の存在、性質、および程度によって決定されるであろう。治療は、幻覚発動薬の最適用量よりも少ない、より少用量で開始され得る。その後、用量は、該状況下で最適な効果に到達するまで、小さな増分で増加され得る。

【0352】

投与の量および間隔は、投与化合物の濃度を、治療される特定の臨床的徴候に有効なレ

ベルに提供するために、個別に調整され得る。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。

【0353】

投与は、連続投与スケジュール、または断続的投与スケジュールに従ってもよい。投与スケジュールは、採用される幻覚発動薬、治療される状態、投与経路などに応じて変化し得る。例えば、幻覚発動薬の投与は、一日に一回（QD）、または一日に2回（BID）、一日に3回（TID）、一日に4回（QID）、もしくはそれ以上など、一日を通して分割投与で実施され得る。いくつかの実施形態では、投与は、毎晩（QHS）実施され得る。一部の実施形態では、投与は、必要に応じて実施される（PRN）。投与はまた、週ベースで、例えば、週一回、週二回、週三回、週四回、隔週、二週間毎などで実施されてもよい。投与スケジュールはまた、治療クール当たり定義された数の治療を指定してもよく、例えば、幻覚発動薬は、治療クール当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、または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。

10

【0354】

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

20

【0355】

効果的な予防的または治療的な治療計画を、実質的な毒性を引き起こさず、特定の患者が示す臨床症状を治療するのにさらに有効であるように、計画し得る。この計画は、化合物の効力、相対的な生物学的利用能、患者の体重、有害な副作用の存在および重症度、投与様式、ならびに選択された幻覚発動薬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、幻覚発動薬の選択に関与し得る。

30

【0356】

本明細書において治療的または予防的に効果的な固定用量は、上述の様々な因子に応じて変化し得るが、典型的には、一回の吸入セッション当たり、約1 μ g～約1000mg以上（または約1 μ g～約1000mgの間の任意の範囲）、例えば、約1 μ g、約2 μ g、約5 μ g、約6 μ g、約10 μ g、約13 μ g、約15 μ g、約20 μ g、約30 μ g、約40 μ g、約50 μ g、約60 μ g、約70 μ g、約80 μ g、約90 μ g、約100 μ g、約110 μ g、約120 μ g、約130 μ g、約140 μ g、約150 μ g、約160 μ g、約170 μ g、約180 μ g、約190 μ g、約200 μ g、約210 μ g、約220 μ g、約230 μ g、約240 μ g、約250 μ g、約260 μ g、約270 μ g、約280 μ g、約290 μ g、約300 μ g、約400 μ g、約500 μ g、約1.0mg、約2.0mg、約3.0mg、約4.0mg、約5.0mg、約6.0mg、約7.0mg、約8.0mg、約9.0mg、約10.0mg、約20.0mg、約30.0mg、約40.0mg、約50.0mg、約60.0mg、約70.0mg、約80.0mg、約90.0mg、約100.0mg、約200.0mg、約300.0mg、約400.0mg、約500.0mg、約600.0mg、約700.0mg、約800.0mg、約900.0mg、約1000.0mg、またはそれ以上の量で、例えばエアロゾル吸入を介して、幻覚発動薬を提供するものである。いくつかの実施形態では、対象は、一日に1、2、3、4、5回、またはそれ以上の吸入セッションを有し得る。一部の実施形態では、対象は、隔日、週二回、または週三回に、1、2、3、4、5回、また

40

50

はそれ以上の吸入セッションを有することができる。一部の実施形態では、対象は、隔月、月二回、月三回、または月四回に、1、2、3、4、5回、またはそれ以上の吸入セッションを有することができる。一部の実施形態では、対象は、28日間以内などの、治療クール当たり1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、またはそれ以上の吸入セッションを有し得る。

【0357】

本明細書において、治療的または予防的に効果的な量に基づく用量は、上述の様々な要因に応じて変化し得るが、典型的には、幻覚発動薬を、レシピエントの体重キログラム当たり約0.00001mg~約10mgの量、また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0.12mg/kg、約0.15mg/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の間の任意の範囲の量で提供するものである。

【0358】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、幻覚作用のある用量で投与されてもよく、例えば、約0.1mg/kg、約0.15mg/kg、約0.2mg/kg、約0.25mg/kg、約0.3mg/kg、約0.35mg/kg、約0.4mg/kg、約0.45mg/kg、約0.5mg/kg超から、最大約5mg/kg、約4mg/kg、約3mg/kg、約2.5mg/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の用量で投与されてもよい。前述の幻覚的用量は、典型的には、治療の任意の1クールで1回、2回、3回、4回、5回、6回、7回、または8回投与される。クールは、休薬期間の有無にかかわらず、必要に応じて繰り返すことができる。こうした治療レジメンは、幻覚的用量の投与前、中、および/または投与後に精神療法を伴い得る。これらの治療は、本明細書に開示される様々な精神的健康障害に適切であり得、その例には、大うつ病性障害(MDD)、治療抵抗性うつ病(TRD)、不安障害、および薬物使用障害(例えば、アルコール使用障害、オピオイド使用障害、アンフェタミン使用障害、ニコチン使用障害、喫煙、およびコカイン使用障害)が含まれるが、これらに限定されない。

【0359】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、セロトニン作動性だが、亜幻覚性の用量で投与されてもよく、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0.006mg/kg、約0.008mg/kg、約0.009mg/kg、約0.01mg/kgから、最大約0.1mg/kg、約0.09mg/kg、約0.083mg/kg、0.08mg/kg、約0.075mg/kg、約0.07mg/kg、約0.06mg/kg、約0.05mg/kg、約0.04mg/kg、約0.03mg/kg、約0.02mg/kgの活性成分の用量で投与されてもよい。典型的には、亜幻覚的用量は、治療クール(例えば、1か月)の間、毎日投与される。しかしながら、亜幻覚的用量における用量数には制限はなく、投与は、適切とみなされる場合、頻度がより少なくても、より多くてもよい。ここで、用量は、幻覚発動薬の亜幻覚的血液レベルを提供するように調整される。クールは、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。

【0360】

また、本明細書において、幻覚発動薬、および任意選択的に別の有効成分(例えば、N

M D A 受容体アンタゴニスト)を含む医薬組成物も開示される。典型的には、医薬組成物はまた、例えば、薬学的に許容可能な賦形剤など、他の化学的構成要素とともに製剤化される。医薬組成物の目的の一つは、その実施形態のいずれかにおいて、その必要のある対象への、本明細書に開示される有効成分の投与を容易にすることである。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、医薬組成物中に存在する唯一の有効成分である。

【0361】

医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対して、少なくとも0.0001重量%、少なくとも0.001重量%、少なくとも0.01重量%、少なくとも0.05重量%、少なくとも0.1重量%、少なくとも0.5重量%、少なくとも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%、少なくとも55重量%、少なくとも60重量%、少なくとも65重量%、少なくとも70重量%、少なくとも75重量%、少なくとも80重量%、少なくとも85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%、または少なくとも99.9重量%の幻覚発動薬を含有し得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、医薬組成物の総重量に対して、最大99重量%、最大98重量%、最大97重量%、最大95重量%、最大90重量%、最大85重量%、最大80重量%、最大75重量%、最大70重量%、最大65重量%、最大60重量%、最大55重量%、最大50重量%、最大45重量%、最大40重量%、最大35重量%、最大30重量%、最大25重量%、最大20重量%、最大15重量%、最大10重量%、最大5重量%の幻覚発動薬を含む。これらの列挙される終点のいずれかの間の任意の範囲が使用されてもよい。

10

20

【0362】

幻覚発動薬を含む医薬組成物は、多種多様な剤形で、調製および投与され得る。液体形態の調製物には、溶液、懸濁液、エマルション、ミセル、リポソーム、マイクロスフェア、ナノシステム、および吸入前の液体での溶液または懸濁液に適した固体形態が含まれる。例えば乾燥粉末など、吸入投与に適した固体形態の調製物も本明細書に開示される。かかる剤形は、薬学分野の当業者に公知の従来的な方法に従って調製することができる。

【0363】

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

30

40

50

ルパーセント未満を有する。

【0364】

一部の実施形態では、化合物中で重水素を有すると指定される任意の位置は、水素中に天然に存在する割合（約0.016原子%の重水素の天然存在度）よりも多い最小重水素結合を有する。一部の実施形態では、化合物中で重水素を有すると指定される任意の位置は、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。

10

【0365】

一部の実施形態では、医薬組成物は、少なくとも二つの幻覚発動薬を含む（本明細書において、「幻覚発動薬混合物」と呼称される）。そのような医薬組成物は、同じ剤形で両タイプの有効成分を投与することが望ましい場合に、任意選択的に一つ以上のNMDA受容体アンタゴニストをさらに含み得る。

【0366】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) DMT-d₁₀、すなわち2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；(ii) DMT-d₉、すなわち2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上；および任意選択的に、(iii) DMT-d₈、すなわち2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む幻覚発動薬混合物を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、60重量%～99重量%、60重量%～98重量%、65重量%～97重量%、70重量%～96重量%、75重量%～95重量%、80重量%～94重量%、85重量%～93重量%、90重量%～92重量%、またはその間の任意の範囲の(i) DMT-d₁₀、すなわち2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%～40重量%、2重量%～40重量%、3重量%～35重量%、4重量%～30重量%、5重量%～25重量%、6重量%～20重量%、7重量%～15重量%、8重量%～10重量%、またはその間の任意の範囲の(ii) DMT-d₉、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で、0重量%～10重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、またはそれらの間の任意の範囲の(iii) DMT-d₈、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2-(1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2

20

30

40

50

ー d_2 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、(i) DMT- d_{10} 、すなわち 2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1,2,2- d_4 またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；ならびに(ii) DMT- d_9 、すなわち、2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,2,2- d_3 および 2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1,2- d_3 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、からなる、または本質的にそれらからなる。

10

【0367】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) 5-MeO-DMT- d_{10} 、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1,2,2- d_4 またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；(ii) 5-MeO-DMT- d_9 、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,2,2- d_3 および 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1,2- d_3 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上；ならびに任意選択的に、(iii) 5-MeO-DMT- d_8 、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1- d_2 、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-2,2- d_2 、および 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,2- d_2 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む幻覚発動薬混合物を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、60重量%~99重量%、60重量%~98重量%、65重量%~97重量%、70重量%~96重量%、75重量%~95重量%、80重量%~94重量%、85重量%~93重量%、90重量%~92重量%、またはその間の任意の範囲の(i) 5-MeO-DMT- d_{10} 、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1,2,2- d_4 、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%~40重量%、2重量%~40重量%、3重量%~35重量%、4重量%~30重量%、5重量%~25重量%、6重量%~20重量%、7重量%~15重量%、8重量%~10重量%、またはその間の任意の範囲の(ii) 5-MeO-DMT- d_9 、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,2,2- d_3 および 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1,2- d_3 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で、0重量%~10重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、またはそれらの間の任意の範囲の(iii) 5-MeO-DMT- d_8 、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,1- d_2 、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-2,2- d_2 、および 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル- d_3)エタン-1-アミン-1,2- d_2 、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、(

20

30

40

50

i) 5-MeO-DMT-d₁₀、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；ならびに(ii) 5-MeO-DMT-d₉、すなわち、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、からなる、または本質的にそれらからなる。

【0368】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) 5-MeO-DMT-d₁₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；(ii) 5-MeO-DMT-d₁₂、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上；ならびに任意選択的に、(iii) 5-MeO-DMT-d₁₁、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物、もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む幻覚発動薬混合物を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、60重量%~99重量%、60重量%~98重量%、65重量%~97重量%、70重量%~96重量%、75重量%~95重量%、80重量%~94重量%、85重量%~93重量%、90重量%~92重量%、またはその間の任意の範囲の(i) 5-MeO-DMT-d₁₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2, 2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%~40重量%、2重量%~40重量%、3重量%~35重量%、4重量%~30重量%、5重量%~25重量%、6重量%~20重量%、7重量%~15重量%、8重量%~10重量%、またはその間の任意の範囲の(ii) 5-MeO-DMT-d₁₂、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2, 2-d₃および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1, 2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で、0重量%~10重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、またはそれらの間の任意の範囲の(iii) 5-MeO-DMT-d₁₁、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 1-d₂、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-2, 2-d₂、および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N, N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1, 2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上を

10

20

30

40

50

含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、(i) 5-MeO-DMT-d₁₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2,2-d₄、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；ならびに(ii) 5-MeO-DMT-d₁₂、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,2,2-d₃および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ビス(メチル-d₃)エタン-1-アミン-1,1,2-d₃、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、からなる、または本質的にそれらからなる。

10

【0369】

一部の実施形態では、医薬組成物は、(i) 5-MeO-DMT-d₅、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1,1-d₂および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2,2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上；(ii) 5-MeO-DMT-d₄、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1-dおよび2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2-d、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上；ならびに任意選択的に、(iii) 5-MeO-DMT-d₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、を含む幻覚発動薬混合物を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で、60重量%~99重量%、60重量%~98重量%、65重量%~97重量%、70重量%~96重量%、75重量%~95重量%、80重量%~94重量%、85重量%~93重量%、90重量%~92重量%、またはその間の任意の範囲の(ii) 5-MeO-DMT-d₅、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1,1-d₂および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2,2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、合計で1重量%~40重量%、2重量%~40重量%、3重量%~35重量%、4重量%~30重量%、5重量%~25重量%、6重量%~20重量%、7重量%~15重量%、8重量%~10重量%、またはその間の任意の範囲の(ii) 5-MeO-DMT-d₄、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1-dおよび2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2-d、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上を含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、幻覚発動薬混合物の総重量に基づき、0重量%~10重量%未満、5重量%未満、3重量%未満、2重量%未満、1重量%未満、0.5重量%未満、0.25重量%未満、またはそれら間の任意の範囲の(iii) 5-MeO-DMT-d₃、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含む。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物は、(i) 5-MeO-DMT-d₅、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1,1-d₂および2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2,2-d₂、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上；ならびに(ii)

20

30

40

50

）5-MeO-DMT-d₄、すなわち、2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-1-dおよび2-(5-(メトキシ-d₃)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン-2-d、またはそれらの薬学的に許容可能な塩、立体異性体、溶媒和物もしくはプロドラッグのうちの一つ以上、からなる、または本質的にそれらからなる。

【0370】

一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物を構成する二つ以上の幻覚発動薬はそれぞれ、薬学的に許容可能な塩の形態である。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物を構成する二つ以上の幻覚発動薬はそれぞれ、フマル酸塩の形態である。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物を構成する二つ以上の幻覚発動薬はそれぞれ、安息香酸塩の形態である。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物を構成する二つ以上の幻覚発動薬はそれぞれ、サリチル酸塩の形態である。一部の実施形態では、幻覚発動薬混合物を構成する二つ以上の幻覚発動薬はそれぞれ、コハク酸塩の形態である。

【0371】

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

【0372】

医薬組成物は、一つ以上の結晶性多形体を含む、一つ以上の結晶性形態の幻覚発動薬で製剤化されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、結晶性多形体の混合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、単結晶の多形体を含む。医薬組成物は、一つ以上の非結晶性多形体を含む、一つ以上の非結晶性形態の幻覚発動薬で製剤化されてもよい。一部の実施形態では、医薬組成物は、非結晶性多形体の混合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、単一の非結晶性多形体を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、結晶性および非結晶性多形体の混合物を含む。一部の実施形態では、医薬組成物は、高純度の結晶性形態の幻覚発動薬を含む。例えば、医薬組成物は、幻覚発動薬を含んでもよく、この場合において当該医薬組成物中に存在する幻覚発動薬の少なくとも90重量%、少なくとも95重量%、少なくとも99重量%、または少なくとも99.5重量%は、例えば、X線粉末回折および/またはDSCによって決定される結晶性形態である。

【0373】

「薬学的に許容可能な賦形剤」は、連邦もしくは州政府の規制機関によって承認されたか、またはヒトなどの哺乳動物における使用のために米国薬局方もしくは他の一般的に認められた薬局方に記載されている賦形剤であり得る。本明細書に記載の用語「賦形剤」とは、ビヒクル、希釈剤、アジュバント、担体、または任意の他の補助剤もしくは補助的な

成分を指し、それらとともに、本開示の幻覚発動薬は、哺乳動物への投与用に製剤化される。そのような薬学的に許容可能な賦形剤は、石油、動物、植物、またはピーナッツ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などの合成起源のものを含む、水および油などの液体であってもよい。薬学的に許容可能な賦形剤は、水、生理食塩水、アミノ酸またはペプチド（例えば、ロイシン）、糖類（例えば、ラクトース、トレハロース、プルラン）、糖アルコール（例えば、マンニトール）、脂質（例えば、リン脂質）、ステアリン酸マグネシウム、生分解性ポリマー（例えば、ポリ乳酸-コグリコール酸、キトサンなど）などであってもよい。薬学的に許容可能な賦形剤としては、例えば、吸入を介した投与用の担体として機能するするように、一種以上のガスを含んでもよい。さらに、補助剤、安定剤、増粘剤または粘度上昇剤、潤滑剤、香味剤または味覚マスキング剤、着色剤、および他の薬学的添加剤が、例えば本明細書において以下に明記されるものなどの本開示の組成物に含まれてもよい。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、吸入を介した投与に有用な担体である。一部の実施形態では、薬学的に許容可能な賦形剤は、本明細書に記載されるエアロゾル担体である。

10

【0374】

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

20

【0375】

吸入投与を意図する医薬組成物は、限定されないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の増殖に対する抗菌剤または防腐剤、安定剤、界面活性剤および共溶媒を含む溶解促進剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、懸濁剤および分散剤、湿潤剤または乳化剤、錯化剤、封鎖剤またはキレート剤、凍結保護剤または凍結防止剤、増粘剤または粘度上昇剤、pH調整剤、ならびに不活性ガスをはじめとする、一種以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含んでもよい。

【0376】

好適な水性ビヒクルとしては限定されないが、水、食塩水、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、塩化ナトリウム、リンガー液、等張ブドウ糖液、滅菌水、ブドウ糖および乳酸リンゲル液が挙げられる。非水性溶媒には、植物由来の固定油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、大豆油、硬化植物油、硬化大豆油、ココナッツ油およびパーム種子油の中鎖トリグリセリドが含まれるが、これらに限定されない。水混和性溶媒には、エタノール、1,3-ブタンジオール、液状ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400）、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0377】

好適な抗微生物剤または防腐剤には、フェノール、クレゾール、水銀、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピルp-ヒドロキシ安息香酸、チメロサル、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベンおよびプロピルパラベン、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、およびブドウ糖が含まれるが、これらに限定されない。好適な緩衝剤としては限定されないが、酢酸、リン酸、およびクエン酸の緩衝剤が挙げられる。適切な酸化防止剤としては限定されないが、亜硫酸水素塩およびメタ重亜硫酸ナトリウムが挙げられる。好適な局所麻酔薬には、塩酸プロカインが含まれるが、これに限定されない。好適な懸濁剤および分散剤としては限定されないが、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリビニルピロリドンが挙げられる。好適な乳化剤としては限定されないが、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート

40

50

、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート 80、およびトリエタノールアミンオレイン酸が挙げられる。好適な封鎖剤またはキレート剤には、EDTAが含まれるが、これに限定されない。好適な pH 調整剤には、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、および乳酸が含まれるが、これらに限定されない。好適な錯化剤には、c-シクロデキストリン、β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-3-シクロデキストリン、スルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン、およびスルホブチルエーテル 7-O-シクロデキストリン (CAPTISOL (登録商標)、CyDex、Lenexa, Kans.) を含む、シクロデキストリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0378】

好適な安定化剤としては限定されないが、有機酸（例えば、クエン酸）、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、ポリソルベート、アルギニン、シクロデキストリン、微結晶性セルロース、変性セルロース（例えば、カルボキシメチルセルロース、ナトリウム塩）、ソルビトール、およびセルロースゲルが挙げられる。

【0379】

好適な滑沢剤としては、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽鉱油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；グリコール、例えば、グリセロールベヘネートおよびポリエチレングリコール (PEG)；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油を含む、水素添加植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；リコポジウム、シリカまたはシリカゲル、例えば、AEROSIL (登録商標) 200 (W. R. Grace Co., Baltimore, Md.) および CAB-O-SIL (登録商標) (Cabot Co., Boston, Mass.)；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。

【0380】

好適な香味剤または味覚マスキング剤としては限定されないが、例えば果物などの植物から抽出された天然の香味料、ならびに例えばペパーミントおよびサリチル酸メチルなどの快適な味覚感覚を生じさせる化合物の合成混合物、ならびに例えばスクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ、グリセリンならびに例えばサッカリンおよびアスパルテムなどの人工甘味料などの甘味剤が挙げられる。

【0381】

好適な着色剤としては限定されないが、認証済みの水溶性 FD & C 染料、およびアルミナ水和物に懸濁された不溶性 FD & C 染料、並びにそれらの着色レーキおよび混合物のいずれかが含まれる。着色レーキは、水溶性色素の重金属水和酸化物への吸着による結合体であり、色素の不溶性形態をもたらす。

【0382】

好適な凍結保護剤の例としては限定されないが、例えばスクロースおよびトレハロースなどの二糖類、例えばエチレングリコール、プロピレングリコールおよびグリセロールなどのグリコール、例えばスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン (SBECD) およびヒアルロン酸などのアニオン性ポリマー、ならびにヒドロキシ化シクロデキストリンが挙げられる。

【0383】

吸入投与を意図した医薬組成物は、エアロゾル、好ましくはミストとして、例えば空気、酸素、ヘリウムと酸素の混合物、または亜酸化窒素、キセノン、および／もしくはアルゴンを含むものを含む他のガスおよびガス混合物などのキャリアガスの有無にかかわらず送達されることができる。

【0384】

医薬組成物はまた、吹送用の乾燥粉末として単独で、または例えばアミノ酸もしくはペ

10

20

30

40

50

ブチド（例えば、ロイシン）、糖類（例えば、ラクトース、トレハロース、プルラン）、糖アルコール（例えば、マンニトール）、脂質（例えば、リン脂質）、ステアリン酸マグネシウム、および生分解性ポリマー（例えば、ポリ乳酸-コグリコール酸、キトサンなど）などの不活性担体と組み合わせられて、製剤化され得る。

【0385】

本明細書に開示される医薬組成物は、単回または複数回の用量投与のために製剤化され得る。単回用量製剤は、アンプル、バイアル、容器またはキャニスタ中にパッケージングされる。複数回用量の非経口製剤は、静菌性濃度または静真菌性濃度の抗微生物剤を含有する。

【0386】

一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌溶液として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、使用前にビヒクルで再構成される凍結乾燥粉末および皮下注射用錠剤を含む、滅菌乾燥可溶性産物として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌懸濁液として開示される。一部の実施形態では、医薬組成物は、使用前に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。一部の実施形態では、医薬組成物は、すぐに使用可能な滅菌エマルジョンとして開示される。

【0387】

医薬組成物は、加圧容器、ポンプ、スプレー、電気流体力学を使用して細かいミストを生成する噴霧器などの噴霧器、またはネブライザを単独で、またはジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134A）もしくは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227）などのヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素、ペルフルブロンなどの過フッ素化された炭化水素、および他の好適なガスなどの好適な噴射剤と組み合わせて、使用して、送達するためのエアロゾルまたは溶液の形態であり得る。

【0388】

吸入使用に適した水溶液は、活性な幻覚発動薬を、任意選択的に例えばクエン酸緩衝液などの他の水適合性のある賦形剤／共溶媒とともに、水に溶解させることによって調製することができる。好適な安定剤および増粘剤も添加され得る。吸入使用に適した水性エマルジョンは、液体の幻覚発動薬を、例えば天然ゴムまたは合成ゴム、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、および他の懸濁剤などの粘性材料とともに、水に分散させることによって、作製することができる。

【0389】

加圧容器、ポンプ、スプレー、噴霧器、もしくはネブライザで使用する溶液または懸濁液は、界面活性剤もしくは他の好適な共溶媒、または本明細書に開示される活性成分の分散、可溶化、もしくは徐放化のための好適な代替剤、および随意に噴射剤を含有するように製剤化され得る。こうした界面活性剤または共溶媒には、限定されるものではないが、ポリソルベート20、60、および80；プルロニック（登録商標）F-68、F-84、およびP-103；シクロデキストリン；ポリオキシリル35ヒマシ油；三オレイン酸ソルビタン；オレイン酸；ならびにオリゴ乳酸、を含み得る。界面活性剤および共溶媒は、典型的には、医薬組成物の約0.01重量%～約2重量%の濃度で用いられる。単純水溶液の粘性よりも大きな粘性は、一部の 경우에는、製剤を分注する際の変動を低減して、製剤のエマルジョンの成分の物理的分離を低減し、および／または、さもなくば、製剤を改善するのに望ましい場合がある。このような増粘剤または粘度上昇剤としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、コンドロイチン硫酸およびその塩、ヒアルロン酸およびその塩、ならびに上記物質の組み合わせが挙げられる。このような薬剤は、望ましい場合には、典型的には、医薬組成物の約0.01重量%～約2重量%の濃度で用いられる。

【0390】

幻覚発動薬はまた、有機溶媒または有機溶媒の水性混合物中に溶解され得る。有機溶媒

10

20

30

40

50

は、例えば、アセトニトリル、クロロベンゼン、クロロホルム、シクロヘキサン、1, 2-ジクロロメタン、ジクロロメタン、1, 2-ジメトキシエタン、N、N-ジメチルアセトアミド、N、N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、2-エトキシエタノール、エチレングリコール、ホルムアミド、ヘキサン、メタノール、エタノール、2-メトキシエタノール、メチブチルケトン、メチルシクロヘキサン、N-メチルピロリドン、ニトロメタン、ピリジン、スルホラン、テトラリン、トルエン、1, 1, 2-トリクロロエチレン、またはキシレンなど、およびそれらの組合せであり得る。有機溶媒は、エステル溶媒、ケトン溶媒、アルコール溶媒、アミド溶媒、エーテル溶媒、炭化水素溶媒などの官能基カテゴリーに属し得、それぞれを使用することができる。

【0391】

医薬組成物はまた、例えば、乾燥粉末吸入器（DPI）を介した、吸入投与のための乾燥粉末として製剤化されてもよい。幻覚発動薬それ自体が粉末を形成することができ、または粉末は、薬学的に許容可能な賦形剤もしくは担体から形成され得、幻覚発動薬は、吸入時に肺の中の水分が活性成分を表面から放出して薬剤を全身吸収に供されるように、担体粉末の表面に放出可能に結合される。担体粒子の例としては限定されないが、アミノ酸またはペプチド（例えば、ロイシン）、糖類（例えば、ラクトース、トレハロース、プルラン）、糖アルコール（例えば、マンニトール）、脂質（例えば、リン脂質）、およびステアリン酸マグネシウム、生分解性ポリマー（例えば、ポリ乳酸-コグリコール酸、キトサンなど）が挙げられる。α-ラクトース-水和物について特に言及する。

【0392】

エアロゾル

【0393】

本明細書に記載の治療剤をエアロゾルとして送達するために使用される装置は、例えば、ネブライザ、加圧された定量吸入器（pMDI）、および乾燥粉末吸入器（DPI）に基づき得る。肺薬剤の送達は、局所的に作用する薬剤のための肺の作用部位、または全身に作用する薬剤の吸収部位のいずれに対するかに関わらず、薬剤標的化の形態である。前者については、肺送達の利点としては、比較的低用量、全身性副作用の発生率が低い可能性が含まれ、一部の薬剤については、作用の急速な発現が挙げられる。全身に作用する薬剤については、肺送達は、GI経路内の経口投与および有害な反応性を回避する、またはGI経路を介して十分に吸収されない薬剤の注射を回避する機会、ならびに、より有利な薬剤動態プロファイルの可能性を提供する。肺上皮は、 $>100\text{ m}^2$ の面積から成り、厚さ <1 マイクロメートルの上皮細胞層を有し、全身に作用する薬剤の魅力的な標的部位である。

【0394】

しかしながら、吸入により薬剤を送達することは、二つの主な理由から、比較的複雑であり得る。第一に、気道は、吸入された物質を肺に入れないことに加えて、それらが沈着された後に、それらを除去または不活化することを目的とする、防御機構を進化させた。第二に、患者が吸入装置を使用し、それを正しく使用することが必要である。吸入治療計画の不順守および送達装置の誤用は、一般的な問題である。これらの問題は、製薬業界および医療従事者にとって大きな課題となっている。薬剤送達のための吸入の使用における主な問題は、口腔咽頭領域および上気道におけるエアロゾル化粒子の沈着、ならびに患者訓練の欠如による、装置の作動と吸入との間の調整の欠如である。

【0395】

吸入薬剤送達のための装置は、二つの基本的な機能、すなわち、エアロゾル形成および肺へのエアロゾル輸送の促進を有する。受動装置と能動装置を区別する。受動装置が、吸入された空気流から、すなわち患者からエアロゾル形成に必要なエネルギーを導出する一方、能動装置は、患者の吸入とは独立にエアロゾルを生成する。吸入装置は、例えば、単回用量と複数回用量、または使い捨て式と再利用可能式など、様々な方法でさらに分類することができる。複数回投与装置は、例えば、コスト削減、携帯性、使いやすさ、および利便性など、長期治療に利益をもたらすことができる。不規則な投与および一回限りの用

10

20

30

40

50

途については、使い捨て装置は、より好適であり得る。さらに、微生物増殖用の貯蔵部として作用し、抗生物質耐性の発現を可能にする、装置汚染のリスクなどの側面は、複数回または単回投与装置の選択に影響を与え得る。

【0396】

肺への送達には、主に三種類の吸入装置、すなわち、加圧定量吸入器（pMDI）、ネブライザ、軟質ミスト吸入器、および乾燥粉末吸入器（DPI）を使用できる。

【0397】

一般的に、pMDIは、患者が吸入できるよりも速くエアロゾルを生成する。装置作動と患者の吸入との間の調整は、小児および高齢者では特に困難である。一部のDPIにより、患者が最大限の力で吸入して粉末を分散させ、その後、粉末を吸入する必要があるが、これは、適切に訓練されなければ、ほとんど達成されない。これらの状況では、エアロゾルの大部分は、上気道に沈着する。pMDIに関しては、この問題は、スパーサーを提供することによって、または呼吸調整装置の代わりに、呼吸で作動される吸入器を設計することによって、対処され得る。

【0398】

肺送達の有効性はまた、患者の呼吸パターンに依存する。高速の吸気は、pMDIおよびネブライザを使用する場合、推奨されないが、これは、該吸気によって乱気流が生成され、上気道への衝撃による沈着を増加させるためである。しかしながら、高速の吸気流は、DPI装置における吸入用の薬剤粒子を分解するために必要である。

【0399】

ネブライザには、ジェットと超音波の主に二種類があり、それぞれの液体からエアロゾルを生成するために使用される力が異なる。ネブライザは、種類に応じて、1~5 μmの液滴を生成可能である。ネブライザは、吸入と作動との間の患者の調整を必要としないため、小児、高齢者、人工呼吸器付きで意識不明の患者、またはpMDIもしくはDPIを使用できない患者に有用である。ネブライザは、他のエアロゾル装置と比較して、投与時間をより長く要するにもかかわらず、より多用量を送達する能力を有する。

【0400】

ネブライザ装置は、呼吸を改善し、呼吸作動式の振動メッシュネブライザであり得る。呼気改善のジェットネブライザの設計は、吸気中の空気のエントレインメントを可能にし、装置の外部に呼気を排出するように修正される。この手法の主な利点は、拍出量の速度を増大させることであり、これは、次に、投与時間を減少させる。

【0401】

呼気作動型ネブライザは、患者が息を吸うときにのみ、エアロゾル化された液滴を放出する。したがって、通常のジェットネブライザの場合のように、呼気中に薬剤が無駄になることはなく、高価なまたは毒性の薬剤の周囲環境への分散は回避される。

【0402】

振動メッシュネブライザは、圧電素子の作用により振動する場合、液体を非常に微細な液滴に分解し、肺胞内に沈着されるエアロゾルの容量を増加させる、メッシュプレート有する。振動メッシュネブライザは、患者が適切に呼吸している場合に示す電子インジケータを有し得、その後、質量中央空気力学的直径の液滴サイズの4マイクロメートルと最小薬剤損失（約1%）により、用量薬を放出する。高性能装置は、患者の呼吸パターンに基づいて、エアロゾル放出を調節する適応性エアロゾル送達ソフトウェアと連結された振動メッシュネブライザを含み得、これは、薬剤損失を減少させ、吸入量を増加させる。このような装置は、患者の最終の三回の呼吸に基づいて、用量の送達を調整し、用量の送達後にフィードバックを提供できる。

【0403】

ソフトミスト吸入器（SMI）の吸入装置を使用して、本明細書に記載される組成物を送達可能である。SMIは、活性剤の溶液を微細液滴に分散させる、ネブライザである。このSMIは、外部電源を必要としないが、機械的ばねによって作動する手持ち式携帯装置であるという点で、従来のネブライザとは異なる。エアロゾルの瞬間的形成は、pMD

10

20

30

40

50

Iと同等であるため、適切な作動－吸入の調整が必要である。エアロゾル全体が生成されるまでに一般的に時間がより長くなり（HFA-pMDIでは、1.5秒対0.21～0.36秒）、エアロゾルはゆっくり移動するミストとして放出されるが、これにより、比較的高い肺沈着が可能になる。

【0404】

一部の実施形態では、エアロゾル吸入により幻覚発動薬を送達する方法が提供される。ミストなどのエアロゾルは、空気、酸素、および／または酸素とヘリウムの混合物を、担体ガスとして使用して送達され得る。空気、酸素、および／または酸素とヘリウムの混合物は、室温で送達または加熱され得る。一部の実施形態では、幻覚発動薬を含むミストなどのエアロゾルは、加熱されたヘリウム－酸素（ヘリオックス）の混合物を使用する吸入により送達される。ヘリウムの粘度が非常に低いため、ヘリウムと酸素の混合物は、肺領域の深部に到達し、吸入を介した用量の送達における主要な障害の一つである気道内の薬剤の沈着を低減するための非常に望ましい特徴である、層流によって特徴付けられるガス流を生成する。患者は、幻覚発動薬の溶解された遊離塩基もしくは塩製剤をミストとして、患者の肺の肺胞領域に吸入することができる。幻覚発動薬または誘導体は、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。

10

【0405】

加熱または非加熱の空気、酸素、またはヘリウム－酸素の混合物の送達に好適な装置には、例えば、連続モードネブライザのFlo-Mist（Phillips社）およびHope（B&B Medical Technologies社）、ならびに、例えば、Medipure（商標）ヘリオックス-LCQ System（PraxAir社）の調整器、および、例えば、Precision Control Flow（PraxAir社）の制御ボックスなどの付属品が含まれる。別の実施形態では、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。

20

【0406】

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%、または90%で、ヘリウムおよび酸素の混合物中にヘリウムを含有することができ、体積の約50%、40%、30%、20%または10%で、ヘリウムおよび酸素の混合物中に酸素を含有することができる。したがって、ヘリオックス混合物は、ヘリウムと酸素を、50:50、60:40、70:30、80:20、90:10の比率で含有し得る。一部の実施形態では、ヘリオックスは、層流傾向の増加および乱流での抵抗の減少により、気道との抵抗をより少なく生成し得る。

30

【0407】

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（例えば、約70、80、90、100、または110℃に加熱される）場合、前治療ステップとして安全に使用することができ、これにより、乾燥ヘリオックス混合物は、肺および気道の粘膜表面をより効率的に加熱することができる。

40

【0408】

様々な種類のパーソナル吸入器を使用して、本明細書に記載される治療用組成物を送達することができ、当該技術分野で公知である。一般的に、パーソナル吸入器は、固形の薬剤または化合物を加熱することの特徴とする。吸入器は、固体の薬剤または化合物をくすぶり点まで直接加熱することによって、機能することができる。固体または固体濃縮物を気化させることは、熱伝導時の対流によって行うことができる。固体濃縮物の対流加熱は、その後気化する、水または別の液体と接触する発熱体を伴う。高温蒸気が固体または固

50

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、固体または固体濃縮物と発熱体との間の直接接触を伴い、これは、固体をくすぶり点に至らしめて、蒸気を放出してユーザによって吸入される。吸入器は、肺損傷の点で喫煙を上回る利点を提示するが、気化される薬剤／活性剤は、気化熱によって略劣化され得る。

【0409】

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。

【0410】

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、キセノン、アルゴン、および他のガス、ならびにそれらの混合物）における微細固体粒子または液滴の懸濁液である。本明細書で使用されるミストは、蒸気とは異なるエアロゾルのサブセットであり、気相（例えば、空気、酸素、ヘリウム、およびそれらの混合物）中に懸濁された液滴（液相）の分散である。ミストの液滴は、水性液体または有機溶媒中に溶解された幻覚発動薬を含み得る。ミスト液滴の液相は、数千または数百万の分子を含有し得る。ミストの気相は、空気、酸素、ヘリウム、他のガス、およびそれらの混合物を含み得る。ミストは、固体粒子を含まない。ミストは、例えば、吸入器またはネブライザの使用を含む、任意の好適な方法によって、生成することができる。

【0411】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、ネブライザを介して送達され、これは、任意選択的に、加熱されたヘリウム－酸素の混合物と組み合わせられる、幻覚発動薬を含有する、ミストなどの水性液滴エアロゾルを生成する。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、ネブライザを介して送達される。ネブライザは、幻覚発動薬を含有する例えばミストなどの水性液滴のエアロゾルを生成する。幻覚発動薬は、亜酸化窒素（またはキセノンおよび／もしくはアルゴンなどの希ガス）、または例えば亜酸化窒素（または希ガス）－空気もしくは亜酸化窒素（または希ガス）－酸素混合物などの亜酸化窒素（または希ガス）を含有するガス混合物と組み合わせられる。亜酸化窒素、キセノン、および／またはアルゴン（NMDA受容体アンタゴニストである）は、幻覚発動薬の効果を増強し、幻覚発動薬をより少ない量で使用して、同様のレベルの効果をj得る能力を提供することができる。

【0412】

例えば、幻覚発動薬の調製物を液体媒体に入れ、ネブライザなどの装置によってエアロゾルに入れることができる。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、振動メッシュもしくはホーンネブライザ、またはマイクロプロセッサ制御の呼気作動型ネブライザであり得る。別の実施形態では、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。

【0413】

ネブライザは、溶液または懸濁液中の幻覚発動薬などの薬剤を、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、溶解した薬剤または分散された薬剤を、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、薬剤を、例えば、水、エタノール、またはプロピレングリコールなどの液性媒体中に、任意選択的な賦形剤とともに分散することができる。さらに、幻覚発動薬は、例えば、リポソーム、ポリマー、エマルション、ミセル、ナノ粒子、またはポリエチレンイミン（PEI）などのビヒクル中で運搬されることができる。ネブライザ用の液性の薬剤は、水溶液または粘性溶液であり得る。溶解された幻覚発動薬は、分散用の原動力（例えば、ガスのジェット、超音波、またはメッシュの振動）を加えた後、液滴内に含有され、その後、これが吸入される。ミストは、空气中または別のガス混合物（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。

【0414】

ジェットネブライザ（空気式ネブライザまたはコンプレッサネブライザとも称される）

は、圧縮ガスを使用してミストを生成する。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、ネブライザボウルまたはカップ内のベンチュリ管を、空気流を通過させることによって、生成され得る。ベンチュリ管は、円錐形状の管に流体を圧縮することによって、流体の流れを速めるためのシステムである。この制限では、流体は、その速度を増加させ、それによって、その圧力を減少させ、部分真空を生成しなければならない。流体が狭窄点から出ると、その圧力は、周囲またはパイプレベルの圧力へ再度増加する。これは、ネブライザボウル内の薬剤の溶液から供給管を通して液滴を引っ張る低圧領域を形成することができ、次いで、マウスピースに流れる霧状液滴の流れを生成する。空気の流れが大きくなると、粒子サイズは減少し、拍出量は増加する。放出ガスを飽和させる液滴および溶媒のために、ジェットネブライザは、ネブライザ内の薬剤溶液を冷却し、残留容量中の溶質濃度を増加させることができる。ネブライザボウルまたはカップ内のバッフルは、より大きな粒子によって影響を受け得、それらを保持し、ネブライザボウルまたはカップ内の溶液に戻し、再噴霧化させる。対象が吸入する際のネブライザボウルを通る空気のエントレインメントにより、吸気中のミスト拍出量が増加する可能性がある。ミストの生成は、粒子サイズの分布が小さいほど起こり得るが、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。

10

【0415】

液滴サイズに一般的に使用される測定単位は、質量による平均液滴直径として定義される、質量中央直径（MMD）である。この単位はまた、質量平均空気力学的直径、またはMMADと称され得る。ジェットネブライザのMMD液滴サイズは、約1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0 μm 、またはそれ以上（または約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。

20

【0416】

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、または小さな圧縮機によって生成された装置を通るガス流によって押し出される。超音波ネブライザは、大容量の超音波ネブライザおよび小容量の超音波ネブライザを含み得る。液滴サイズは、ジェットネブライザよりも、超音波ネブライザで大きい傾向がある。超音波ネブライザのMMD液滴サイズは、約2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、9.0、10.0 μm 、またはそれ以上（または約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 $\mu\text{m}/\text{L}$ またはそれ以上の液滴を有する、高密度ミストを生成することができる。

30

【0417】

メッシュネブライザ装置は、圧電結晶の振動を使用して、ミストを間接的に生成する。メッシュネブライザは、例えば、能動メッシュネブライザおよび受動メッシュネブライザを含む。能動メッシュネブライザは、電流の印加で収縮および拡張するピエゾ素子を使用し、薬剤溶液と接触して精密にドリルされたメッシュを振動させて、ミストを生成する。圧電結晶の振動は、数千の穴があいた薄い金属板を振動させるために使用することができる。プレートの一側面は、噴霧化される液体と接触しており、振動により、この液体が強制的に穴を通して、小さな液滴のミストを生成する。受動メッシュネブライザは、テーパ状の穴のある穿孔板に受動振動を誘導する変換器ホーンを使用して、ミストを生成する。能動メッシュネブライザの実施例としては、Aeroneb（登録商標）（Aerogen、Galway、Ireland）およびeFlow（登録商標）（PARI、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

40

50

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、およびレーザー切断などの方法を使用して、製造され得る。メッシュは、金属合金から作製することができる。メッシュ製造に使用される金属には、プラチナ、パラジウム、ニッケル、およびステンレス鋼が含まれ得る。液滴のサイズは、メッシュ穴の約二倍のサイズである。したがって、メッシュ穴は、約0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0マイクロメートルまたはそれ以上（または約0.1~5.0マイクロメートルの間の任意の値）であり得る。メッシュネブライザにおけるメッシュ生成は、メッシュの形状、メッシュが作られる材料、およびメッシュが生成される方法に基づいて変化し得る。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、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0 μm 、またはそれ以上（または約1.0~7.0 μm の間の任意の値）であり得る。

10

20

【0418】

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、および液滴速度は、メッシュ振動の周波数および振幅を調整することによっても、正確に制御することができる。更に、メッシュ内の穴の数およびメッシュ上のそれらのレイアウトを、カスタマイズすることができる。メッシュネブライザは、電気または電池のいずれかによって、電力供給され得る。

【0419】

分あたりの立位クラウドmLでのミスト出量の速度（本明細書に記載される任意の噴霧化方法に対して）は、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 mL／分またはそれ以上（または約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またはそれ以上（または約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。幻覚発動薬は、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 、またはそれ以上（または約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。

30

40

【0420】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、連続的な陽性気道圧（CPAP）または他の圧力の支援による呼吸装置を介して、送達され得る。圧力の支援による呼吸装置は、マスクまたは鼻キャップを着用している患者の顔および鼻に対して、固定された指定圧力で、圧縮空気または他のガスの連続的なカラムを押し出す。患者の声門が開いて息を吸うと、圧力は気道全体に伝達され、それを開ける一助となる。患者が息を吐き出すと、収縮する肺と胸壁からの圧力により、二つの圧力が等しくなるまで、連続的な圧力に対して空気が押し出される。呼吸終了時の気道内の気圧は、機械の外気圧と等しく、これにより、気道を「支持して」開ける一助となり、より良好な酸素供給と気道確保を可能にする。圧力の支援による呼吸装置は、呼吸回路内のガス流にミスト粒子を導入するための手段、および／ま

50

たは患者が息を吐く場合にミスト粒子の呼吸回路への導入を中止するための手段と結合され得る。例えば、米国特許第 7, 267, 121 号を参照されたい。

【0421】

別の実施形態では、ミストは、定量吸入器 (MDI) (加圧定量吸入器または pMDI とも呼ぶ) などの装置によって送達され得、これは、任意選択では、加熱されたヘリウム-酸素の混合物と組み合わせられる、幻覚発動薬を含有する有機溶媒-液滴ミストを生成する。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、定量用量の吸入器 MDI を介して、送達され得る。MDI 装置は、幻覚発動薬を含有するキャニスタ、ならびに噴射剤、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、および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。薬剤キャニスタを、アクチュエータ本体およびアクチュエータシステムに対して移動させることにより、計量弁は、所定量の薬剤を放出する。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、MDI の加圧容器に貯蔵された液体噴射剤混合物 (少量の揮発性有機溶媒を含む場合もある) に溶解され得る。「定量用量」は、単回用量吸入器に予め包装された用量、または多用量吸入器が、吸入準備として、貯蔵部から自動的に測定される用量である。MDI 装置は、スパーサーで補助され得る。MDI スパーサーは、MDI と MDI のユーザの口との間を通過するスパーサーである。MDI スパーサーにより、噴霧化された用量の液滴は、少量を沈殿させ、空気または他のガスと混合可能であり、したがって、吸入時に、ユーザの肺内への定量用量のより効果的な送達が可能になる。MDI スパーサーは、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。

【0422】

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、または粉末は、薬学的に許容可能な賦形剤もしくは担体から形成され得、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。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、乾燥粉末吸入器 (DPI) の使用によって送達される。薬剤は、使用される幻覚発動薬に応じて、必要な粉末自体に形成され得、または担体粉末の表面に放出可能に結合され得る。このような担体粉末は、当該技術分野で公知である (例えば、H. Hamishkhar の「The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler」、DOI: 10.5772/51209 (2012) を参照のこと)。

【0423】

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担体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 (Iida らの「Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles」。Chem Pharm Bull, 511150009-2363 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12520118/2003)。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、およ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、および経済的でなければならない。担体粒子 (含有量およびサイズの両方) 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、ラクトースまた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。乾燥粉末吸入投与に適した固体剤形は、限定されないが、混合、共ジェットミル (co-jet mil

ling)、リボソームプロセス、凍結乾燥、および噴霧乾燥を含む、当分野で公知のプロセスに従って調製され得る。

【0424】

一部の実施形態では、上記送達装置のいずれかは、薬剤送達の遠隔作動を可能にする高性能技術を用いて製造することができる。遠隔作動は、コンピュータまたはモバイルアプリを介して、実施され得る。セキュリティを確保するため、遠隔作動装置は、パスワードでコード化され得る。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、幻覚発動薬を遠隔で作動し、投与することができる。

【0425】

一部の実施形態では、送達装置は、亜酸化窒素（または例えばキセノンおよび／またはアルゴンなどの希ガス）と幻覚発動薬との組合せを、それを必要とする患者による吸入により、送達するための吸入送達装置であって、患者に、亜酸化窒素（または希ガス）と幻覚発動薬との組合せを投与するための吸入出口ポータルと、亜酸化窒素ガス（または希ガス）を、吸入出口ポータルに送達するように構成された容器、および幻覚剤を含むエアロゾルを生成し、吸入出口ポータルに送達するように構成された装置、を備える。いくつかの実施形態では、吸入出口ポータルは、患者の鼻および口を覆うマウスピースまたはマスクから選択される。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。一部の実施形態では、ネブライザは、ジェットネブライザであり、亜酸化窒素ガス（または希ガス）は、ジェットネブライザの駆動ガスとして作用する。一部の実施形態では、該装置は、上述の吸入送達装置の遠隔作動および動作制御を提供するように構成された電子機器をさらに含む。

【0426】

一部の実施形態では、装置は、エアロゾルの形態などで幻覚発動薬を投与し、同時に、制御された量の亜酸化窒素、キセノンおよび／またはアルゴンを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、キセノンおよび／またはアルゴンを提供するように構成された亜酸化窒素、キセノンおよび／またはアルゴンの源が添加される。一部の実施形態では、幻覚発動薬の噴霧化のための駆動ガスは、亜酸化窒素自体、またはキセノンガス自体、またはアルゴンガス自体である。

【0427】

幻覚発動薬を、亜酸化窒素（またはキセノンおよび／またはアルゴンなどの希ガス）と同時投与する場合、亜酸化窒素（または希ガス）は、亜酸化窒素（または希ガス）と酸素（または空気）、例えば N_2O （または希ガス）と O_2 ； N_2O （または希ガス）と空気； N_2O （または希ガス）と医療用空気（医療用空気は窒素78%、酸素21%、他のガス1%）； N_2O （または希ガス）と N_2/O_2 混合物； N_2O （または希ガス）と O_2 濃縮医療空気； N_2O （または希ガス）と He/O_2 混合物などの混合物の形態であってよい。したがって、亜酸化窒素（または希ガス）および酸素に加えて、当該ガス混合物は、 N_2 、 Ar 、 CO_2 、 Ne 、 CH_4 、 He 、 Kr 、 H_2 、 Xe 、 H_2O （例えば、蒸気）の一つ以上など、他のガスを更に含み得る。亜酸化窒素（または希ガス）は、 N_2O （または希ガス）、 O_2 、および任意選択的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（または希ガス）を含有するガス混合物は、例えば、加圧タンクに、または使用しやすいおよび／もしくは携帯可能な小さな加圧キャニスタまたは携帯デバイスにパッケージングされてもよい。ブレンドシステム、携帯デバイスおよび／または加圧タンク／キャニスタは、幻覚発動薬のエアロゾルを発生することができる装置などの吸入装置に流体接続するように適合され得る。亜酸化窒素（または希ガス）自体、または亜酸化窒素（または希ガス）を含むガス混合物は、エアロゾルの発生のために（すなわち、エアロゾルの気相成分として）、または患者の肺への発生したエア

10

20

30

40

50

ロゾルの移動を容易にするためのキャリアガスとして使用されてもよい。いくつかの実施形態では、 N_2O （またはキセノンおよび／もしくはアルゴンなどの希ガス）は、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ガス混合物中に存在する。例えば、亜酸化窒素（または希ガス）の量は、体積で亜酸化窒素（または希ガス）／酸素（または空気）混合物の１５～２５％であってもよく、例えば、体積で亜酸化窒素（または希ガス）／酸素（または空気）混合物の約１５～２０％であってもよい。

【０４２８】

有利なことに、約９０、６０、４５、３０、１５分またはそれ以下の時間に対し、体積で約１５～２５％（例えば、約２５、２４、２３、２２、２１、２０、１９、１８、１７、１６、１５またはそれ以下）、例えば、約１５～２０％のレベルといった低レベルの亜酸化窒素、キセノンおよび／またはアルゴンは、良好な有効性を提供し、副作用プロファイルを大幅に低減し得る。例えば、悪心、頭痛、不安、感情的不快感、混乱、めまい、および鎮静の量および／または重症度は、低レベルの亜酸化窒素、キセノンおよび／またはアルゴン（例えば、約１５～２５％のレベル）を使用する場合、低減され得る。一部の実施形態では、亜酸化窒素（またはキセノンおよび／もしくはアルゴンなどの希ガス）と酸素（または空気）の混合物は、幻覚発動薬の投与なしに、投与される。このような実施形態では、亜酸化窒素（または希ガス）と酸素（または空気）の混合物は、総ガスの１５～２５容量％の量、例えば、総ガスの１５～２０容量％の量で亜酸化窒素（または希ガス）を含有する。亜酸化窒素（または希ガス）を含有するガス混合物、例えば亜酸化窒素（例えば希ガス）／酸素（または空気）混合物を投与する時間は、任意の所望の持続時間であってもよく、例えば、５分、１０分、１５分、２０分、３０分、４０分、４５分、５０分、６０分、９０分、１２０分、１５０分、１８０分、またはその間の任意の範囲などであってもよい。

【０４２９】

一部の実施形態では、亜酸化窒素（または希ガス）を含有するガス混合物（例えば亜酸化窒素（または希ガス）／酸素（または空気）混合物）の形態で、亜酸化窒素（またはキセノンおよび／もしくはアルゴンなどの希ガス）と幻覚発動薬を同時投与することによって、本明細書に記載されるように、亜酸化窒素（または希ガス）とともに送達されない場合の用量と比較して、送達される幻覚発動薬の量を、約２、５、１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０パーセント以上減少させることができる。幻覚発動薬の量が少ないと、急性幻覚クライシス（悪いトリップ）、不快な生理学的および心理的副作用、吐き気、頭痛、不安症、感情的不快感、混乱、めまい、および鎮静などの心理的障害などの副作用がより少ないまたはより重症度の低い場合がある。

【０４３０】

幻覚発動薬およびヘリウムと酸素の混合物の送達

【０４３１】

本明細書に開示される方法は、幻覚発動薬の全身送達を提供する。特に、幻覚発動薬は、患者のＣＮＳに送達され得る。用量は、個々の患者の代謝および治療ニーズに対して、最適化され得る。用量が多いことによる有害または望ましくない副作用は、少用量で使用するによって、回避され得る。様々な中枢神経系（ＣＮＳ）疾患および他の病態を治療する方法を、本明細書に記述する。該方法は、薬剤および空気、酸素、ヘリウム、またはヘリウムと酸素の混合物（すなわち、ヘリオックス混合物）などのガスを含むエアロゾルの吸入により、幻覚発動薬を、それを必要とする患者に送達することを含み得る。一部の実施形態では、空気、酸素、ヘリウム、または混合ヘリウムおよび酸素を、加熱することができる。方法は、抑制器と、ガスまたは空気接続管によって互いに接続されるマスクとを備えた酸素－ヘリウム混合物を有するバルーンを含有し、ガス混合物を１２０℃まで加熱可能な追加の発熱体と、それを通して５ミクロン未満のサイズの液滴の通過を確実にする、振動多孔性プレートまたはメッシュを有するネブライザと、消毒装置とを含有する

装置を使用することをさらに含み得る。

【0432】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、下気道に、例えば、肺胞、肺胞管および／または細気管支などの肺区画に送達される。そこから、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。一部の実施形態では、ミストの吸入により、幻覚発動薬を、それを必要とする患者に送達することは、肝臓を通過することなく、幻覚発動薬を患者のCNSに送達することができる。吸入を介した投与により、ガス状薬剤または液体もしくはミスト中に分散したものは、幻覚発動薬を血流に急速に送達して、初回通過代謝をバイパスすることが可能になる。初回通過代謝は、「初回通過効果」または「全身前代謝」とも称され、肝臓に進入し、広範な生体内変換を受ける薬剤を記述する。

10

【0433】

一部の実施形態は、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃またはそれ以上（50℃～60℃の間の任意の範囲）に加熱されたヘリウムと酸素の混合物、および噴霧化された幻覚発動薬を、吸入により投与することによって、幻覚発動薬を、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。一部の実施形態では、幻覚発動薬のミストまたは蒸気は、約0.1ミクロン～約10ミクロン（例えば、約10、5、4、3、2、1、0.1またはそれ以下）の粒子サイズを有し得る。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、溶解された幻覚発動薬とのミストである吸入剤を生成するネブライザを介して、噴霧化され得る。一部の実施形態では、噴霧化された幻覚発動薬は、患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。別の実施形態では、噴霧化された幻覚発動薬は、担体ガスを使用する患者の吸入により、患者送達ラインに沿って駆動される。担体ガスは、空気、酸素、酸素とヘリウムの混合物、加熱空気、加熱酸素、または加熱されたヘリウムと酸素の混合物であり得る。

20

【0434】

本開示の他の実施形態では、治療ステップは、前治療ステップによって先行され得る。いくつかの実施形態では、前治療ステップは、幻覚発動薬のミストの投与前に、前治療吸入療法をまず施すことを含み得る。一部の実施形態では、前治療吸入ステップは、(i)幻覚発動薬を含まない、約90℃、91℃、92℃、93℃、94℃、95℃、96℃、97℃、98℃、99℃、100℃、101℃、102℃、103℃、104℃、105℃、106℃、107℃、108℃、109℃、110℃、111℃、112℃、113℃、114℃、115℃、116℃、117℃、118℃、119℃、120℃、またはそれ以上（または約90℃～120℃の任意の範囲）に加熱された、空気、酸素、またはヘリウムと酸素の混合物を、吸入を介して投与すること、次いで(ii)空気、酸素、酸素とヘリウムの混合物、加熱された空気、加熱された酸素、または加熱されたヘリウムと酸素の混合物を吸入する治療ステップを与えること、を含み得る。加熱された空気、加熱された酸素、または加熱されたヘリウムと酸素の混合物は、噴霧化された幻覚発動薬と組み合わせて、約50℃、51℃、52℃、53℃、54℃、55℃、56℃、57℃、58℃、59℃、60℃、またはそれ以上（または約50℃～60℃の任意の範囲）に加熱され得る。

30

【0435】

本開示の一部の実施形態では、前治療ステップ(i)と治療ステップ(ii)を、0、1、2、3、4、5回またはそれ以上繰り返すことができる。本開示の一部の実施形態では、ステップ(i)および(ii)は、0、1、2、3、4、5回、またはそれ以上繰り返され、その後、治療ステップが続いてもよく、治療ステップは、0、1、2、3、4、5回、またはそれ以上繰り返され得る。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、またはそれ以上繰り返され得る。

40

【0436】

任意の前治療を用いた治療は、一週間に一回、一週間に二回、一日一回、一日二回、一日三回以上、または本明細書に記載される他の治療スケジュールで投与することができる

50

。各治療は、約 1 分、5 分、10 分、20 分、30 分、45 分、60 分、75 分、90 分、もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲であり得る。

【0437】

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、噴霧された幻覚発動薬を吸入するために、吸入されたプライミング非薬剤の高温ヘリオックス混合物が含まれ得る。結果として、この手順は、標的薬剤動態（PK）および薬剤曝露が、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、サイクルの数および持続時間、時刻および上記の組み合わせによって制御される、複数回の反復サイクルで実施され得る。

10

【0438】

本明細書に記載される送達方法は、特定の疾患および障害を治療するために使用され得る。治療することおよび治療は、状態、障害、疾患、また状態、障害、もしくは疾患の一つ以上の症状、またはそれらの組み合わせを軽減または防止する方法を指す。治療することまたは治療には、状態、障害、疾患の進行の部分的または完全な停止、または状態、障害、疾患の部分的または完全な逆転を含み得る。治療は、患者が状態によって依然影響を受ける場合があるという事実でありながら、患者に改善が観察されるように、基礎症状、疾患、または障害に関連する生理学的または心理学的症状のうちの一つ以上の根絶または改善などの治療的利益を提供し得る。

【0439】

したがって、吸入により、例えば、加熱されたヘリウムと酸素の混合物および噴霧化された幻覚発動薬など、本開示の幻覚発動薬を投与することを含む、中枢神経系（CNS）障害または心理的障害を治療する方法が、本明細書において提供される。治療は、障害の一つ以上の症状を軽減可能である。

20

【0440】

一部の実施形態では、幻覚発動薬は、CNS 疾患または他の障害の治療のために投与され得る。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、大うつ病、メランコリー型うつ病、非定型うつ病、また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。一部の実施形態では、幻覚発動薬は、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、および不安（慢性的または生命を脅かす疾患もしくは末期疾患の診断に関連する）、強迫行動、または関連する症状を含む心理的障害を治療するために投与され得る。

30

【0441】

一部の実施形態では、疾患または障害は、例えば、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）、自殺念慮や自殺企図、双極および関連障害（双極 I 障害、双極 II 型障害、シクロ胸腺障害を含むが、これらに限定されない）、強迫性障害（OCD）、全般性不安障害（GAD）、急性幻覚クリーゼ、社会不安障害を含む中枢神経系（CNS）障害および／または心理的障害、薬剤使用障害（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、ニコチン使用障害およびコカイン使用障害を含むが、これらに限定されない）、アルツハイマー病、群発性頭痛や片頭痛、注意欠陥多動性障害（ADHD）、痛みと神経障害性の痛み、アフアンタジア、小児期発症性流暢障害、認知症、軽度の神経認知障害、ギャンブル障害、神経性食欲不振症、神経性過食症、むちゃ食い障害などの摂食障害、および、例えば、小児性障害、行動障害、窃視障害、フェチシズム障害、性的なマゾヒズムまたはサディズム障害、異性装障害などの性的倒錯、および肥満を含み得る。一部の実施形態では、疾患または障害は、自律神経系（ANS）の状態を含み得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、肺障害（例えば、喘息および慢性閉塞性肺障害（COPD））を含み得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、心血管障害（例えば、アテローム性動脈硬化症）を含み得る。

40

【0442】

50

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」または「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、およ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、ヒトの身体的およ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、痛みもしくは疼痛、頭痛、けいれん、また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、無気力または無力感、趣味および活動への関心または喜びの喪失、集中困難、記憶困難、また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、または治療抵抗性うつ病（TRD）である。

10

【0443】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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、およ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、少なくとも二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、または学校生活、並びに睡眠、摂食習慣、およ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、大うつ病性障害または別の関連する気分障害を有していた。気分変動は、大うつ病性障害と同じ認知적およ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、空虚または絶望の感覚、怒りの爆発、些細なことに対するいらだちまたはフラストレーション、ほとんど、または全ての通常の活動における関心や喜びの喪失、不眠や過眠を含む睡眠障害、疲労感やエネルギー不足、食欲の低下、体重の減少または増加、不安、動揺または不穏、思考力、会話または体の動きの減退、無気力感または罪悪感、過去の失敗に固執する、または自己非難、思考、集中、決断および記憶の乱れ、死について頻繁に考える、自殺念慮、自殺未遂または自殺、並びに例えば背部痛や頭痛などの説明がつかない身体的な問題が挙げられる。

20

30

【0444】

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、実際のまた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、腕または脚の重く不活発な感覚、および／または著しい社会的も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、毎日の悲しみや憂鬱感、かつては楽しいものであった物事に対する喜びの喪失、体重や食欲における大きな変化（増加または減少）、ほぼ毎日の不眠または過眠、他者が気が付くような身体的に落ち着かない状態または疲れ果てた状態、毎日の疲労感またはエネルギー低下状態、ほぼ毎日の絶望感、無力感または過剰な罪悪感、ほぼ毎日の集中または意思決定の問題、死または自殺の考えが繰り返される、自殺の企図、または自殺未遂が挙げられる。

40

【0445】

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、およ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、睡眠パターンおよ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および行動とは大きく異なっている。

50

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、または神経過敏な振る舞い；活動性、エネルギーまたは興奮性の増加、誇大な幸福および自信の感覚、睡眠の必要性の減少、異常な多弁、競争思考、散漫性、およ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、またはばかげた投資を行うことなどが挙げられる。うつ病エピソードまた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、または恐怖の感覚；全ての、もしくはほぼ全ての活動に対する関心の著しい喪失または楽しくないという感覚、著しい体重減少もしくは体重増加、または食欲の低下もしくは増加、不眠症もしくは過眠症（過剰な睡眠または過剰な眠気）、不穏な行動もしくは緩慢な行動、疲労感もしくはエネルギー低下、無力感または過剰もしくは不適切な罪悪感、思考能力の低下もしくは集中力の低下、または決断力の欠如、および自殺の企図また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、およ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、また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、うつ病エピソードおよ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、重症度または持続期間において、軽躁エピソードまたはうつ病エピソードの完全な基準を満たすには充分ではない。

10

20

【0446】

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、無言およ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、突然の体重の増加または喪失、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、自殺または死の念慮、および／または自殺未遂が挙げられる。

【0447】

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、HIV／AIDS、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、多発性硬化症およ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、紅斑性狼瘡および関節リウマチ）、ウイルスまたは他の感染症（肝炎、単核球症、ヘルペス）、背部痛、およびがん（例えば、膵臓がん）が挙げられる。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんに関連したうつ病および不安症である。

30

【0448】

本明細書で使用される場合、「産後うつ病」という用語は、出産およびホルモン変化、親であることに対する心理的な調整、並びに／また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、または重圧感；通常よりも頻繁に、または明白な理由なく泣くこと；過度な不安感を憂慮し、または感じる；不機嫌、いらだち、または落ち着きのない感覚；過眠、また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；怒りまたは逆上を経験；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、身体的な痛みおよび疼痛を患う；過食または過度な小食；友人や家族から離れたり、避けたりする；乳児との情緒的愛着を結ぶ、また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；および自身や乳児を害することについて

40

50

考えること、が挙げられる。

【0449】

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、抑うつおよ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、また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）、いらだちまたは怒り、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、不振状態およびエネルギー低下、食欲の変化（例えば過食または特定の食物を渴望する）、過眠または不眠、重圧感または制御不能な感覚、身体的症状（例えば、乳房の圧痛または腫脹、関節通や筋肉通、腹部膨満感および体重増加）、自虐的な考え、緊張感また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、および易疲労感が挙げられる。

10

【0450】

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、秋および／または冬の季節の間に、気分の落ち込み、エネルギー低下、または他のうつ病症状を経験する。いくつかの例では、個人は、春および／または夏の季節の間に、気分の落ち込み、エネルギー低下、また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、また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、食欲または体重が変化する、怠惰な感覚または興奮、集中困難、絶望感、無力感、または罪悪感、および死または自殺について頻繁に考えることが挙げられる。

20

【0451】

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版の基準およ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。

【0452】

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、適切な用量および持続時間の少なくとも一回以上の治療の試みに対して応答しない、または抵抗性である、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、例えば従来の抗うつ剤を用いた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、また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。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、2回の治療の試みに対して応答しなかった。

30

40

【0453】

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一つの兆候また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一つの兆候または症状を、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%、または約100%、またはそれ以上低下させる。

【0454】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、不安障害である。本明細書で使用される

50

場合、「不安障害」という用語は、事象および／または状況の予測から生じる心配、不確実性、および／または恐れの状態を指す。不安障害は、生理学的小および心理的な兆候または症状を引き起こす。生理学的小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、およ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、恥ずかしさまたは屈辱への恐怖、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、およ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。

10

【0455】

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、また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、またはMERSである。いくつかの実施形態では、対象は、失職、家の喪失、また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。

20

【0456】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、全般性不安障害（GAD）である。全般性不安障害は、過度の不安および憂慮、疲労、不穏、筋肉の痛みもしくは苦痛の増加、集中力の低下、いらだち、および／または睡眠困難を特徴とする。一部の実施形態では、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。一部の実施形態では、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。一部の実施形態では、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%、または約100%低下する。

30

【0457】

一部の実施形態では、疾患または障害は、社会不安障害である。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、一つ以上の社会的状況に対する著しい恐れまたは不安である。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）、およ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、また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、または改善する。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%、または約100%低下する。

40

【0458】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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および関連障害、または別の身体的な病気に起因する強迫性障害、またはそれらの組み合わせ

50

などである。一部の実施形態では、疾患または障害は、強迫性障害（OCD）である。

【0459】

一部の実施形態では、不安障害の少なくとも一つの兆候または症状は、本明細書に開示される治療の後に改善される。一部の実施形態では、不安障害の兆候または症状は、日誌評価、医師もしくは介護人の評価、また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、以下のうちの一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 Screening Questionnaire (SLESQ)、Spielberger's Trait and Anxiety、Generalized 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 (

10

20

30

40

50

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)、およびDimensional Obsessive-Compulsive Scale (DOCS)、また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、または当該技術分野で既知の日誌評価、医師もしくは介護人による評価、または臨床尺度のいずれか一つに従い、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%、または約100%の不安障害の改善がもたらされる。

10

【0460】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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(年長の十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、混乱しているまたは忘れやすい、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、疾患または障害は、注意欠陥多動性障害(ADHD)である。ADHDは、注意および/または多動性-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、および会話または活動中に他者を中断または邪魔すること、が含まれ得るが、これらに限定されない。

20

【0461】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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、および慢性日常頭痛症候群が含まれる。

30

【0462】

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一つの兆候または症状が、治療後に改善する。いくつかの実施形態では、群発頭痛の徴候または症状は、日誌評価、臨床医による身体的または精神的な評価、また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一つの自立神経性症状を伴う片側性頭痛である。発作は、主に三叉神経の第一枝-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、顔面への感覚およ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、吐き気および/または嘔吐も経験する。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、片眼もしくは両眼の下または周囲の腫脹、光に対する過敏、吐き気、興奮および不穏を経験する。

40

【0463】

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、頭部の半側また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

50

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、または食欲低下が含まれる。一部の対象は、頭痛の数時間または数日前に前発症状期、および／または頭痛が消失した後に後発症状期も経験する。前発症状および後発症状には、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、並びに首の凝りおよび／または疼痛が含まれる。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、また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、また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、また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また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、片頭痛性の頭痛および前兆を有し、発話困難、目が回る（*world spinning*）、耳鳴り、また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、月経の直前およ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、または片頭痛性頭痛の後に、短時間、片目に失明を経験する。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、一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。

10

20

30

40

50

【0464】

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、四時間を超えて頭痛がある。一部の対象は、六ヶ月以上にわたり、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、および薬物乱用頭痛が、慢性日常性頭痛の大部分を占める。

【0465】

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、頭痛および／また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%、または約100%低下する。

【0466】

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%、または約100%低下する。

【0467】

いくつかの実施形態では、頭痛障害の少なくとも一つの兆候または症状は、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、頭痛障害の兆候または症状は、日誌評価、医師もしくは介護人の評価、また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、以下のうちの一つ以上において、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および第二版BDI-1152の両方)、9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)、Migraine Disability Assessment Questionnaire (MI-DAS)、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)、また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、または当該技術分野で既知の日誌評価、医師もしくは介護人による評価、または臨床尺度のいずれか一つに従い、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%、または約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、頭痛障害の兆候または症状は、日誌評価、医師による身体的または精神的な評価、画像検査、脳波図、血液検査、神経学的検査、また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、血液化学および／またはビタミンを評価する。

10

20

30

【0468】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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や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) および大麻誘導体、アヘン剤およ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、フェンシクリジンおよ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、エタカロンおよ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、アンフェタミンおよ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およ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 ril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、エトニタゼンフェンタニル、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

40

50

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、プロボキシフェンスフェンタニル、トラマドールおよ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、疾患または障害は、アルコール使用障害（AUD）である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、ニコチン使用（例えば、喫煙）障害であり、療法は、例えば、禁煙に使用される。一部の実施形態では、疾患または障害は、オピオイド使用障害である。一部の実施形態では、疾患または障害は、アンフェタミン使用障害である。一部の実施形態では、疾患または障害は、コカイン使用障害である。

10

【0469】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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、摂食習慣の異常または障害を特徴とする広範な心理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、他の特定の飲食もしくは摂食の障害、特定されていない飲食もしくは摂食の障害、また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、また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一つの兆候または症状は、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、摂食障害の兆候または症状は、日誌評価、医師もしくは介護人の評価、または臨床的尺度に従い測定される。臨床的尺度、日誌評価、および医師または介護者による評価の非限定的な例としては、Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)、McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD)、Eating Disorder Examination (EDE)、Eating Disorder 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 (BISS)、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) およ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、または当該技術分野で既知の日誌評価、医師もしくは介護人による評価、または臨床尺度のいずれか一つに従い、約5

20

30

40

50

%、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 %、または約 100 %の摂食障害の改善がもたらされる。

【0470】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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。ミエリンおよ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、並びに再発の速度およ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、およ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二つの神経学的事象を必要とする。様々なMS疾患の段階および／またはタイプが、Multiple Sclerosis Therapeutics. London: Martin Dunitz; 1999: 349-370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。再発は炎症および脱髄から生じるが、神経伝導の回復および寛解は、炎症の消失、脱髄軸索上のナトリウムチャネルの再分布、および再髄を伴う。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、および／また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または阻害する。いくつかの実施形態では、脳体積は、脳容積変化率（PBVC）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MTTR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（EDSS）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（EDSS）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。

【0471】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、神経炎症を特徴とする、または神経炎症に関連する疾患または障害である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、神経可塑性の低下を特徴とする、もしくは神経可塑性の低下に関連する疾患または障害である。本明細書に記載の治療は、例えば、アルツハイマー病および他の認知症亜型、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）ならびに神経炎症が疾患の病態生理や進行の特徴である他の疾患など、神経疾患およ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、アルツハイマー病およ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。Vann Jones, S. A. and O'Kelly, A. "Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia" Front. Synaptic Neurosci., 21, August 2020, Kozlowski

a, U., Nichols, C., Wiatr, K., and Figiel, M. (2021), "From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders" *Journal of Neurochemistry*, 00, 1–20. Garcia-Romeu, A., Darcy, S., Jackson, H., White, T., Rosenberg, P. (2021), "Psychedelics as Novel Therapeutics in Alzheimer's Disease: Rationale and Potential Mechanisms In: Current Topics in Behavioral Neurosciences. Springer, Berlin, Heidelbergを参照されたい。例えば、幻覚剤は、神経新生を刺激し、神経可塑的变化を誘発し、神経炎症を減少させると考えられている。したがって、一部の実施形態では、本開示の方法は、例えば、アルツハイマー病、認知症亜型、パーキンソン病、および筋萎縮性側索硬化症（ALS）など、神経炎症が疾患病因に関連する神経障害および神経変性障害の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、アルツハイマー病の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、認知症の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、パーキンソン病の治療に使用される。一部の実施形態では、本開示の方法は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）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、神経可塑的变化を誘発し、および／または神経炎症性利益（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、または予防し、脳萎縮を遅らせるか、または逆転させ、それに関連する症状（例えば、アルツハイマー病および関連する認知症障害の場合の記憶喪失）を低減し得る。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、神経疾患また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、または当該技術分野で既知の日誌評価、医師もしくは介護人による評価、または臨床尺度のいずれか一つに従い、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%、または約100%の認知の改善がもたらされる。

【0472】

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および／また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、および乾癬）、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、および脳卒中などの慢性疾患および／または生命を脅かす病気を有する患者にとって、うつ病、不安、また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、またはストレスの症状は、疾患または病気の診断後に起こり得る。他の医学的疾患または病気と同時に、うつ病、不安また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、病気およびうつ病、不安また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方法は、慢性的または生命を脅かす疾患または病気に関連するうつ病、不安および／またはストレスを治療するために使用することができる。

【0473】

したがって、いくつかの実施形態では、本明細書の方法は、神経疾患および神経変性疾患を含む、慢性的および／もしくは生命を脅かす疾患または障害に関連する症状、例えば、うつ病、不安、および／また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、神経疾患および／または神経変性疾患の少なくとも一つの兆候また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、または当該技術分野で既知の日誌評価、臨床医もしくは介護者による評価、または臨床的尺度による評価のいずれか一つに従い、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%、または約100%以上、神経疾患および／もしくは神経変性疾患の少なくとも一つの兆候または症状（例えば、うつ病、不安および／またはストレス）を低下させる。

【0474】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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、および／また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、疾患または障害は、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、および／また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、疾患または障害は、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、および／また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、疾患または障害は、がんに関連したうつ病および不安症である。いくつかの実施形態では、有効成分（例えば、5-HT_{2A}受容体アゴニスト）の血中濃度は、幻覚発動薬の閾値未満に維持される。

【0475】

一部の実施形態では、本明細書に開示される方法は、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、閉じた頭部損傷もしくは貫通性頭部損傷のいずれかである、または特定の場所で発生しているか、も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、および行動的症状をもたらし得る。診断マーカーおよ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）および磁気共鳴撮像（MRI）が含まれる。

【0476】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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および発達障害である。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、特に全般性不安および社会不安）、およびうつ病を含む、様々な兆候およ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）の基準およ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、およびうつ病を含む、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, Insera 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および症状は、本明細書の方法を用いて治療され得る。

【0477】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、学習障害および認知障害を引き起こす遺伝的状態である。そのような遺伝的状態の例は、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、ほとんどの男性およ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症候群およ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、硬直および強迫作用）、注意欠陥障害、不機嫌さと攻撃性の異常、乏しい認識記憶、および／また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、これらの兆候および症状は、本明細書の方法を用いて治療され得る。脆弱X症候群およ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）。

10

【0478】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、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。

【0479】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物および組成物は、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）、または単にゼット症候群もしくは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、また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（運動性または音声性）およびチック持続時間（突発、急速、非律動的な動き）に基づいて精神障害の診断および統計マニュアル（DSM）において、また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、単純または複雑に分類される、不随意または半随意、突然、短い、断続的、反復的な動き（運動）または音（音声）である。例えば、瞬きまた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ュでき、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、または社会的に不適切な言葉や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、少なくとも四週間であるが12ヶ月未満で発生する複数の運動および／または音声チックを、一般的に特徴とする。慢性的なチック障害は、単一または複数の運動また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、それらは一年以上存在する。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一年以上存在する場合に診断される。したがって、トゥレット症候群（TS）は、変動性運動およ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五〜七歳である。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、およ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。本開示の方法はまた、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；およびトゥレティズム（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、または神経変性障害などの別の疾患または状態の結果として））の治療に投与することができる。

20

30

40

【0480】

本明細書に開示される治療の有効性は、場合によっては、患者が一連の質問票に回答する臨床インタビューを通して評価されてもよく、これは、幻覚誘発性主観的効果の異なる態様の定量化を可能にする。これらの評価には、Mystical Experience Questionnaire-30 Item（MEQ-30）が含まれるが、これ

50

らに限定されない (Maclean, K. A., Leoutsakos, J. - M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. J Sci Stud Relig 51, 721-737 (2012)), 5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale (5D-ASC) (Dittrich, A. The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. Pharmacopsychiatry 31, 80-84 (1998) を参照), and the Hallucinogen Rating Scale (HRS) (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R. Dose-Response Study of N, N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. Archives of General Psychiatry 51, 98-108 (1994) を参照)。

【0481】

本明細書に記載のネブライザまたは他の装置を介してなど、吸入により（例えば、加熱されたヘリウム-酸素混合物を使用することを含む）、幻覚発動薬を CNS に送達する方法（全身薬剤送達）は、例えば経口送達や静脈内送達などの他の送達経路と比較して、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。吸入送達によるこれらの効果は、幻覚発動薬が、ジメチルトリプタミン (DMT) またはその重水素化類似体であるときに、特に顕著であり得る。特に、幻覚発動薬は、本明細書に開示される吸入投与を用いて、血液脳関門をより効率的に通過し、脳に送達され得る。幻覚発動薬の経口送達と比較して、本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などにより、任意選択で、加熱されたヘリオックス混合物などを用いて、吸入により、幻覚発動薬を CNS に送達する方法は、経口送達と比較して、生体利用効率を少なくとも 25 % 増加させることができる。一部の実施形態では、例えば本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いた吸入を介して CNS に幻覚発動薬を送達する方法は、当該幻覚発動薬の経口送達と比較して、生体利用効率を約 10 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、80 %、85 %、90 %、95 %、99 %、99.9 %、100 %、200 %、300 %、400 %、500 %、600 %、700 %、800 %、900 %、1,000 %、1,500 %、2,000 % もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲まで増加させ得る。一部の実施形態では、例えば本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いた吸入を介して CNS に幻覚発動薬を送達する方法は、当該幻覚発動薬の経口送達と比較して、 T_{max} を少なくとも 30 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、99 %、99.9 % もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲まで低下させ得る。一部の実施形態では、例えば本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いた吸入を介して CNS に幻覚発動薬を送達する方法は、当該幻覚発動薬の経口送達と比較して、 C_{max} を約 10 %、25 %、30 %、35 %、40 %、50 %、55 %、60 %、65 %、70 %、80 %、85 %、90 %、95 %、99 %、99.9 %、100 %、200 %、300 %、400 %、500 %、600 %、700 %、800 %、900 %、1,000 %、1,500 %、2,000 %、2,200 %、2,400 %、2,600 %、2,800 %、3,000 % もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲まで増加させ得る。一部の実施形態では、例えば本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いた吸入を介して CNS に幻覚発動薬を送達する方法は、当該幻覚発動薬の静脈内（ボラス）送達と比較して、曝露持続時間 (duration of exposure) (MRT_{last}) を約 10 %、25 %

10

20

30

40

50

、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、80%、85%、90%、95%、99%、99.9%、100%、200%、300%、400%、500%、600%、700%、800%、900%、1,000%もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲まで増加させ得る。さらに、本明細書に記載のネブライザまたは他の装置を介して、吸入により、幻覚発動薬をCNSに送達する方法は、用量滴定およびより制御された曝露を可能にする臨床プロトコルを可能にし得る。管理された曝露は、患者の経験を調整し、全体的に改善された治療転帰を提供することを可能にする。上述の吸入送達のための高性能技術によって可能となった装置により、用量漸増および制御された送達は、医療従事者によって遠隔で行われ、患者は、自宅で快適に過ごせるようになり、患者の経験および転帰を改善することができる。

10

【0482】

さらに重水素化によって、同じ方法によって投与された重水素化されていない濃縮カウターパート（すなわち、自然界で水素に見いだされる存在度の重水素レベル）と比較して、幻覚発動薬の吸入送達を向上させることも見出された。一部の実施形態では、例えば本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いた吸入を介してCNSに重水素化された幻覚発動薬を送達する方法は、同じ方法で投与された、対応する重水素化されていない濃縮幻覚発動薬の送達と比較して、生体利用効率を、約10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲まで増加させ得る。一部の実施形態では、例えば本明細書に記載のネブライザまたは他の装置などを用いた吸入を介してCNSに重水素化された幻覚発動薬を送達する方法は、同じ方法で投与された、対応する重水素化されていない濃縮幻覚発動薬の送達と比較して、曝露持続時間（MRT_{last}）を、約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%もしくはそれ以上、またはそれらの間の任意の範囲まで増加させ得る。

20

【0483】

一部の実施形態では、幻覚発動薬製剤の溶液を含む容器と、容器と物理的に結合または共包装され、約0.1ミクロン～約10ミクロン（例えば、約10、5、4、3、2、1、0.1またはそれ以下のミクロン）の粒子サイズを有する溶液のミストなどのエアロゾルを生成するように適合されたネブライザと、を含む、幻覚発動薬（その塩を含む）を投与するためのシステムが提供される。

30

【0484】

患者または対象は、例えば、ヒトを含む任意の哺乳類であり得る。患者または対象は、治療される状態を有する可能性があり、または治療される状態になりやすい可能性がある。

【0485】

一部の実施形態では、本開示の幻覚発動薬を用いた治療は、独立した療法として使用され得る。一部の実施形態では、本開示の幻覚発動薬を用いた治療は、他の治療モダリティおよび／または薬剤を用いたアジュバント／併用療法として使用され得る。例えば、幻覚発動薬を用いた治療は、精神療法、心理社会的療法（例えば、認知行動療法）、および／または抗不安剤もしくは抗鬱剤（従来型）などの他の薬剤を用いた治療と併せて実施されてもよい。抗不安剤／抗鬱剤の例としては、限定するものではないが、バルビツール酸塩；アルプラゾラム、プロマゼパム、クロルジアゼポキシド、クロナゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラムなどのベンゾジアゼピン；シタロプラム、エシタロプラム、フルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセルトラリンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）；ベンラファキシン、デュロキセチン、アトモキセチン、デスベンラファキシン、レボミルナシプラン、ミルナシプラン、シブトラミン、およびトラマドールなどのセロトニン－ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）；ボルチオキセチンおよびビラゾドンなどのセロトニン調節因子および刺激薬（SMS）；トラゾドンおよびネファゾドンなどのセロトニン拮抗薬および再取り込み阻害剤（SARI）；アトモキセチン、レボキセチン、およびピロキサ

40

50

ジンなどのノルエピネフリン再取り込み阻害剤（N R IまたはN E R I）；ブプロピオンなどのノルエピネフリンドーパミン再取り込み阻害剤；イミプラミン、ドキセピン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、およびデシプラミンなどの三環式抗鬱剤（T C A）；ミルタザピンなどの四環式抗鬱剤；フェネルジン、イソカルボキサジド、トラニルシプロミン、およびピラジドールなどのモノアミンオキシダーゼ阻害剤（M A O I）；プロプラノロール、オクスプレノロール、メトプロロール、プラゾシン、クロニジン、およびグアンファシンなどの交感神経遮断薬；ブスピロン、プレガバリン、およびヒドロキシジンなどの他のもの、が挙げられる。

【0486】

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

【0487】

本明細書の任意の場所で参照される全ての特許、特許出願、およびその他の科学的または技術的文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に説明的に記載する実施形態は、本明細書に具体的または非具体的に開示される任意の要素または複数の要素、限定、または複数の限定が存在せずに、適切に実施され得る。したがって、例えば、本明細書のそれぞれの例において、用語「含む」、「本質的にからなる」、および「からなる」のいずれかは、それらの通常の意味を保持しながら、他の二つの用語のいずれかで置き換えられ得る。用いられた用語および表現は、限定ではなく、説明の用語として使用され、このような用語および表現の使用において、示されそして記載される特徴またはその一部の任意の均等物を排除する意図はないが、様々な改変が、特許請求の範囲において可能であると認識される。したがって、本方法および組成物が、実施形態および任意選択の特徴によって具体的に開示されるが、本明細書で開示の概念の改変および変形は、当業者に依存され得、またこのような改変および変形は、記載および添付の特許請求の範囲によって定義される組成物および方法の範囲内であるとみなされることは、理解されるべきである。

【0488】

本明細書に記載される任意の単一の用語、単一の要素、単一の語句、用語の群、語句の群、または要素の群はそれぞれ、特許請求の範囲から具体的に除外され得る。

【0489】

例えば、温度範囲、時間範囲、組成物、または濃度範囲などの範囲が本明細書で与えられる場合、全ての中間範囲および部分範囲、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、ある範囲または部分範囲における任意の部分範囲または個々の値が、本明細書の態様から除外され得ることは理解されよう。当然のことながら、本明細書の記載に含まれる任意の要素またはステップが、請求項に記載される組成物または方法から除外され得ることは理解されよう。

【0490】

さらに、組成物および方法の特徴または態様が、マーカッシュグループまたは他の代替のグループ分けの観点から記述される場合、当業者は、組成物および方法もまた、それによって、マーカッシュグループまたは他のグループの任意の個々のメンバーまたはメンバーのサブグループの観点から記述されることを認識するであろう。

【0491】

以下は、例示目的のみで提供され、上記の広義の用語で説明される実施形態の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0492】

10

20

30

40

50

I. DMTおよびDMT-d₁₀:雄ラットへの静脈内（ボーラス）投与、強制経口投与および吸入投与による薬物動態（PK）試験

【0493】

—N，N—ジメチルトリプタミン（DMT）および2-（1H-インドール-3-イル）-N，N-ビス（メチル-d₃）エタン-1-アミン-1，1，2，2-d₄（DMT-d₁₀）の薬物動態および生物学的利用能を、併用投与後に、静脈内（ボーラス）、強制経口（OG）、および吸入投与によりラットで調査した。実験条件および結果を以下に示す。

【0494】

動物。7～10週齢で、かつ投与時に210～290gの体重のオスのSprague Dawleyラット29匹を使用した。動物は、認知されている実験動物の供給元により供給された。

【0495】

収容。生存中の実験手順は、英国動物（科学的手順）法1986年修正規則2012（法律）の規定の対象となった。使用された動物の数は、科学的完全性および規制受容性と一致する最小であり、各動物に対して実施される手順の数および程度に関して、個々の動物の福祉に考慮されている。

【0496】

動物は、タトゥーまたはマイクロチップによって一意に識別した。試験前の飼育期間中、動物は種に適したケージ内で、集団で飼育した。ラットを、食物（Teklad 2014C、ペレット食）および質の高い水道水を自由に摂取できるようにして、ケージ当たり3匹収容した。動物は、試験期間中、定期的に検査した。臨床徴候を全て注意深く監視し、記録した。動物施設へのアクセスは、生物物質および化学物質への外部暴露を最小限に抑えるよう制限されていた。空気供給を濾過し、再循環しなかった。温度および湿度は、それぞれ20～24℃および40～70%の範囲内であった。照明は12時間付け、12時間は暗かった。

【0497】

試験品目。DMT（フマル酸塩）およびDMT-d₁₀。両方の試験品目をビヒクル中の溶液として製剤化した。使用したビヒクルは、クエン酸（0.1M）緩衝液、pH6.0であった。ビヒクルを調製するために、クエン酸一水和物+クエン酸三ナトリウム二水和物を適切なサイズの容器で計量し、注射用水（WFI）の最終体積の約90%に溶解し、磁気攪拌して混合した。NaOHまたはHClを使用してpHをチェックし、6.0±0.1に調整し、強度および体積を記録した。最終体積をWFIで作製し、磁気攪拌して混合した。次いで、ビヒクルを0.22μmのPVDFフィルターで濾過した。一部のビヒクルを、試験製剤を開始する前に対照群の適切な容器に分注し、必要に応じてこの時点でサンプリングを行った。試験品目を、使用前に室温に順応させ、必要量で計量した（計量は事前に実施され得る）。約50%のビヒクルの最終体積を試験品目に加え、溶液を得て、両方の試験品目の計量を含む容器を洗浄した。大きな粒子を粉砕する初期混合は、へらを使用して手動で行うことができる。必要に応じて、混合物をより大きな容器に移した。溶解および混合を磁気攪拌器を使用して実施し、開始時間および終了時間を記録した。必要に応じて、溶解を支援するために超音波処理を使用した。pHをチェックし、NaOHまたはHClで6.0±0.1に調整した。強度および体積を記録した。試験品目溶液を測定シリンダーに移し、残りのビヒクルで最終体積にし、磁気攪拌器を使用して少なくとも20分間攪拌した。最終pHをチェックし、オスモル濃度と同様に記録した（必要に応じて調整した）。必要に応じて、磁気攪拌しながらこの時点でサンプリングを行った。溶液を、磁気攪拌しながら、シリンジを介して、最終容器に移した。

以下の補正係数を使用した：

i. DMT（フマル酸塩）は1.62

ii. DMT-d₁₀（遊離塩基）は1.05

名目同時投与用量レベル

10

20

30

40

50

IVおよび経口：DMT + DMT- d_{10} ：1.62 mg/mL + 1.05 mg/mL
 吸入：DMT + DMT- d_{10} ：81.0 mg/mL + 83.5 mg/mL

【0498】

実験設計。これは、表1に概説した4つの治療群を用いた単回使用試験であった。

【表1】

表1. 治療群-DMTおよびDMT- d_{10} の同時投与

群#	数および性別	投与経路	治療	用量(mg/kg) ^{b)}	動物番号
1 ^{a)}	3M	静脈内（ボーラス）	DMT + DMT- d_{10}	1 + 1	1-3
2	3M	強制経口	DMT + DMT- d_{10}	10 + 10	4-6
4	12M	静脈内（ボーラス）	DMT + DMT- d_{10}	1 + 1	14-25
6	3M	吸入	DMT + DMT- d_{10}	14.3 + 15.5	28-30

^{a)} 第1群へのIV投与後、血液サンプリングの技術的困難があり、PKパラメータを決定するには不十分な数の試料をもたらした。このため、第1群のPKパラメータは報告されない。

^{b)} DMTとDMT- d_{10} の同時投与；遊離塩基用量レベル

【0499】

動物は、側尾静脈を介して単回IVボーラス投与、または可撓性の胃管栄養チューブを介して経口投与を受けた。吸入用量については、動物を吸入チャンバーに入れ、20分間のエアロゾル化曝露を受けた。投与前に各動物の体重を記録した。

【0500】

吸入手順

【0501】

試験前の特性評価。治療開始前に、満足のいく粒子サイズ、曝露システムの満足のいく動作、および試験品目濃度の再現性を実証するために、動物なしの標的エアロゾル濃度でシステムを特徴付けた。

【0502】

試験雰囲気生成 適切なネブライザ（または、複数のネブライザ）を使用して、吸入用量を送達した。試験物質液体製剤を、ネブライザの貯蔵部にバルクで添加するか、またはシリンジドライバによって制御された速度で貯蔵部に添加した。動作条件の正確な詳細を決定して、標的液滴エアロゾル濃度を達成した。

【0503】

試験雰囲気の管理 吸入用量は、鼻のみの曝露によって受容された。機器は、基部ユニット、各々が8つの曝露ポートを有する可変数のセクション、および接線方向空気吸気口を有する中央エアロゾル入口を組み込む上部セクションを備える、アルミニウム合金のモジュール構造を有する指向流曝露チャンバーであった。曝露中、ラットは拘束チューブ内に保持され、その鼻はチューブの端部から曝露チャンバー内に突出していた。使用していない動物の曝露ポートは、ブランクプラグで閉じた。曝露システムは、抽出物キャビネット／二次封じ込めチャンバー内に収容された。試験中の動物を、投与前の少なくとも3日間にわたって拘束する方法に順応させた。曝露期間は20分と決定された。指向流曝露チャンバーの様子を図1A-1Bに示す。

【0504】

試験雰囲気分析 DMTおよびDMT- d_{10} の吸入量を、重量分析によってフィルター上で収集されたサンプルから決定し、濃度を計算した。DMTの粒子サイズを、ガラス繊維フィルターからの収集物に基づいて決定した。これらのデータから、粒子サイズの対数-正規分布を想定して、エアロゾルの空気動学的中央粒子径（MMAD）および幾何標準偏差（ σ_g ）を計算した。

【0505】

mg/kgでの吸入用量は、式（1）に従って決定された：

10

20

30

40

50

【数 1】

$$(1) \text{ 用量 (mg/kg) } = \frac{C (\mu\text{g/L}) \times \text{RMV (L/分)} \times D (\text{分})}{\text{BW (kg)} \times 1000}$$

式中、

C = エアロゾル濃度 ($\mu\text{g/L}$)

RMV = 呼吸微小容積 = $0.608 \times \text{BW}^{0.852}$

D = 曝露時間 (20分)

BW = 体重 (kg)

【0506】

試料収集。PK試料 (約0.3mL) を、静脈穿刺により頸静脈から、 K_2EDTA 抗凝固剤を含むチューブに、以下の試料採取時間で、回収した：第1群 (IV) および第2群 (経口) 投与前、0.083、0.25、0.5、1、3、8および24時間；第4群 (IV) の複合血漿および脳採取は、投与後0.083、0.25、0.5、および1時間で行われた；第6群 (吸入) の連続プラズマ収集は、吸入開始後0.333、0.533、0.833、1.333、3.333、8.333、および24.333で行われた。

【0507】

血漿試料：収集直後に、抗凝固剤と確実に混合するために試料を反転させ、湿った氷上に置いた。血漿を、採取から60分以内に遠心分離 (2000g、10分、 4°C) することによって生成した。90 μL の血漿を、90 μL (1:1 (v/v)) の200mM アスコルビン酸を含有するチューブに移した。三つの50 μL の安定化血漿試料をポリプロピレンチューブに分注し、ドライアイス上で凍結し、分析まで -70°C ($\pm 10^\circ\text{C}$) で保存した。

【0508】

脳試料：脳全体を頭蓋から抽出した後、脳をすすぎ、パッティング乾燥し、計量し、チューブに入れ、ドライアイス上で凍結させた。その後、それらを分析までの間、 -70 (± 10) $^\circ\text{C}$ で保存した。

【0509】

生物分析。血漿および脳ホモジネートを、確立されたLC-MS/MSアッセイを使用して、DMTおよびDMT-d₁₀について分析した。) 薬剤動態パラメータは、市販のソフトウェア (Phoenix (登録商標) WinNonlin (登録商標)) を使用して、DMTおよびDMT-d₁₀血漿および脳濃度-時間プロファイルから決定した。

【0510】

結果

【0511】

第1群へのIV投与後、信頼できる濃度-時間プロファイルを構築するために十分な回数の収集を妨げたサンプリング技術的困難があった。このため、第1群のPKパラメータは提示されない。

【0512】

第4群は、DMTおよびDMT-d₁₀のIV同時投与後の血漿および脳の同時収集で第1群を置き換え、拡大した。平均血漿および脳PKパラメータを、それぞれ表2および3に要約する。第2群 (経口) および第6群 (吸入) のPKパラメータを表2に要約する。DMTおよびDMT-d₁₀の経口および吸入投与後の脳対血漿比および生物学的利用能 (%F) を計算するために使用されるPKパラメータを表4に示す。IV、吸入、および経口投与後のDMTおよびDMT-d₁₀血漿濃度-時間プロファイルを、図2、3、および4にそれぞれ示す。図5および図6は、それぞれ1mg/kg用量に正規化されたDMTおよびDMT-d₁₀の血漿濃度-時間プロファイルを表す。

【0513】

DMTおよびDMT-d₁₀の同時投与用量は、IVでは1+1mg/kgであり；そ

れぞれ、経口については $10 + 10 \text{ mg} / \text{kg}$ 、吸入については $14.3 + 15.5 \text{ mg} / \text{kg}$ である。血漿濃度-時間DMTおよびDMT-d₁₀のプロファイルの検査は、吸入後の血漿曝露がIVボラスと同じくらい急速であり、最初の時点で観察された最高濃度がそれぞれ0.333時間および0.083時間であったことを示す。対応するDMTおよびDMT-d₁₀のC_{max}値は、それぞれ、IV後、303および148 ng/mLであり、吸入後、598および538 ng/mLであった。対照的に、経口投与後のピーク血漿濃度は、投与の1時間後に達成され、C_{max}値はそれぞれ、28.0および20.8 ng/mL、DMTおよびDMT-d₁₀であった。一致および用量正規化された統合曝露(AUC₀₋₁/用量)を使用して、DMTおよびDMT-d₁₀の生物学的利用能(%F)を計算した：それぞれ、吸入後16.3および22.6%、ならびに経口曝露後1.36および1.16%。平均滞留時間(MRT)は、IV投与と比較して、吸入後は約5倍高かった。

10

【0514】

脳内へのDMTおよびDMT-d₁₀の分布は高かった。脳C_{max}値は、それぞれ303および148 ng/mLの一致した血漿濃度と比較して、それぞれ3430および1490 ng/gであった。

【0515】

重水素化は、脳対血漿(B/P)比を約30%改善し(それぞれ、12.3対9.5、DMT-d₁₀対DMT)；吸入およびIV後の曝露期間(MRT_{last})を24.6~54.5%改善し；および、吸入生物学的利用能を約40%増加(それぞれ22.6%対16.3%、DMT-d₁₀対DMT)し、経口生物学的利用能よりも約20倍高い。

20

【表2】

表2. 血漿薬動態パラメータ

検体	用量群 ^{a)}	用量レベル (mg/kg)	性別	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-t} (時間*ng/mL)	AUC _{0-inf} (時間*ng/mL)	AUC ₀₋₁ (時間*ng/mL)	t _{1/2} ^{b)} (時間)	F ^{c)} (%)
DMT	2(OG)	10	男性	28.0	1.00	109	NR	15.2	NR	1.36
DMT	4(IV)	1	男性	303	NA	112	114	112	0.172	NA
DMT	6(吸入)	14.3	男性	598	0.333	308	NR	260	NR	16.3
DMT-d ₁₀	2(OG)	10	男性	20.8	1.00	80.2	NR	8.78	NR	1.16
DMT-d ₁₀	4(IV)	1	男性	148	NA	75.4	92.6	75.4	0.446	NA
DMT-d ₁₀	6(吸入)	15.5	男性	538	0.333	383	384	264	5.42	22.6

^{a)}第1群に、信頼できる濃度-時間プロファイルを構築するために十分な回数の収集を妨げたサンプリング技術的困難があった。このため、第1群のPKパラメータは提示されない。

30

^{b)}血漿t_{1/2}値の計算値：第4群(IV)、0.083~1.0時間 第6群(吸入)、0.333~3.333時間

^{c)}用量正規化AUC₀₋₁平均値から計算される；第4群IV；第2群経口；第6群吸入

NA=該当なし；NR=血漿濃度-時間プロファイルを構築することができないため、または消失相を特徴付けることができないため、報告できない。

【表3】

表3. 脳薬動態パラメータ

検体	用量群	用量レベル (mg/kg/日)	性別	C _{max} (ng/g)	T _{max} (時間)	AUC _{0-t} (時間*ng/g)	AUC _{0-inf} (時間*ng/g)	t _{1/2} ^{a)} (時間)
DMT	4(IV)	1	男性	3430	0.0833	1060	1070	0.155
DMT-d ₁₀	4(IV)	1	男性	1490	0.0833	931	NR	NR

^{a)}脳t_{1/2}値の計算値：第4群(IV)、0.25~1時間

NR=血漿濃度-時間プロファイルを構築することができないため、または消失相を特徴付けることができないため、報告できない。

40

【表4】

表4. 薬剤動態パラメータの概要

経路	用量(mg/kg)		AUC ₀₋₁ (時間*ng/mL)		AUC ₀₋₁ /用量		t _{1/2} (時間) ^{a)}		MRT _{last} (時間)		B/P(AUC ₀₋₁)	
	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀
静脈内	1	1	112	75.4	112	75.4	0.172	0.446	0.211	0.326	9.5	12.3
吸入	14.3	15.5	260	264	18.2	17.0	NR	5.42	1.18	1.47		
経口	10	10	15.2	8.78	1.52	0.878	NR	NR	2.87	3.69		
%F吸入					16.3%	22.6%						
%F経口					1.36%	1.16%						

^{a)}血漿t_{1/2}値の計算値：第4群(IV)、0.083~1.0時間 第6群(吸入)、0.333~3.333時間

NR=血漿濃度-時間プロファイルを構築することができないため、または消失相を特徴付けることができないため、報告できない。

【0516】

50

ⅠⅠ．噴霧化によるDMTの吸入送達

【0517】

DMT塩酸塩を、水（等張性リン酸緩衝液によりpH7に緩衝された）中で5mg/mlの濃度に溶解することによって、噴霧化用に製剤化する。新たに調製した溶液（5ml）を、パラジウムメッシュを含むAerogen Solo（Aerogen Corp.、Dangan、アイルランド）メッシュネブライザに詰めて、連続的噴霧管セットに接続する。ネブライザ区画への溶液の送達速度を、0.2～1ml/分に設定し、滴定による治療用量送達を可能にする。噴霧化されたエアロゾルを、フェイスマスクを介して患者に5～20分間送達する。最初の投与については、患者の報告およびEEGのその場の読み出しによって決定された、幻覚効果の発症を患者が達成した直後に、操作を終了する。

10

【0518】

ⅠⅠⅠ．定量吸入器によるDMTの吸入送達

【0519】

DMT遊離塩基をHFA噴霧剤227（20mg/ml）に溶解し、0.1mlを標準薬剤用量として送達するように選択したレシファームにより、BespakのBK357バルブおよびアクチュエータ（オリフィス $d=0.22\text{mm}$ ）を備えた計量吸入器の加圧ステンレス鋼キャニスタ（ $V=14\text{ml}$ ）に詰める。用量滴定を達成するために、患者は、20分間にわたって2分ごとに最大10回の薬剤投与を受ける。最初の投与については、患者の報告およびEEGのその場の読み出しによって決定される、幻覚効果の発症を患者が達成した直後に、操作を終了する。

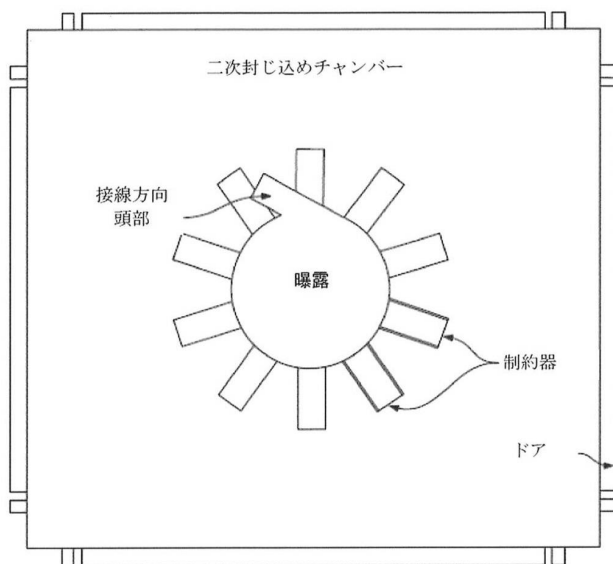
20

【0520】

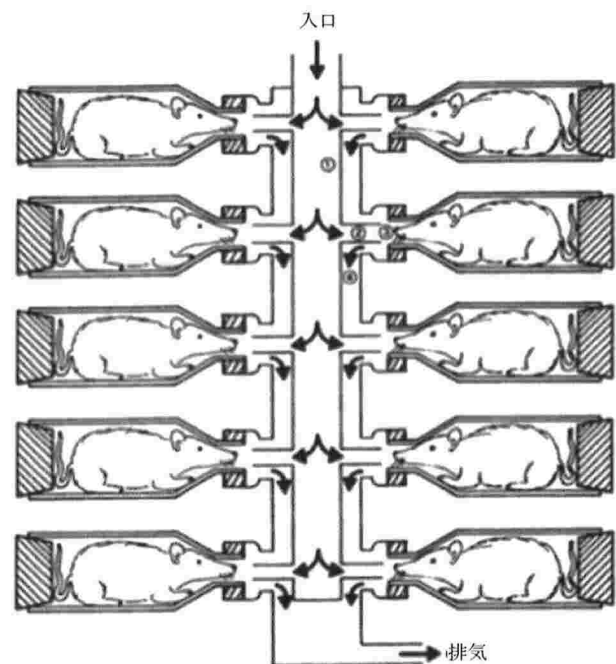
明らかに、本開示の方法および組成物の多数の修正および変形は、上記の教示を鑑みて可能である。したがって、当然のことながら、添付の特許請求の範囲内において、組成物および方法は、本明細書に具体的に記載されるもの以外の方法で実施され得る。

【図面】

【図1A】



【図1B】

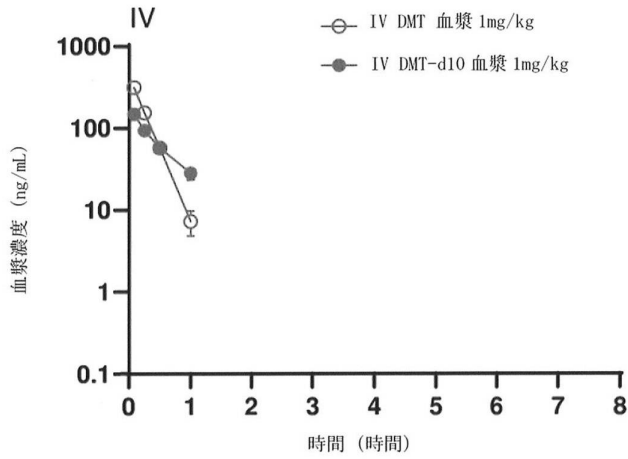


30

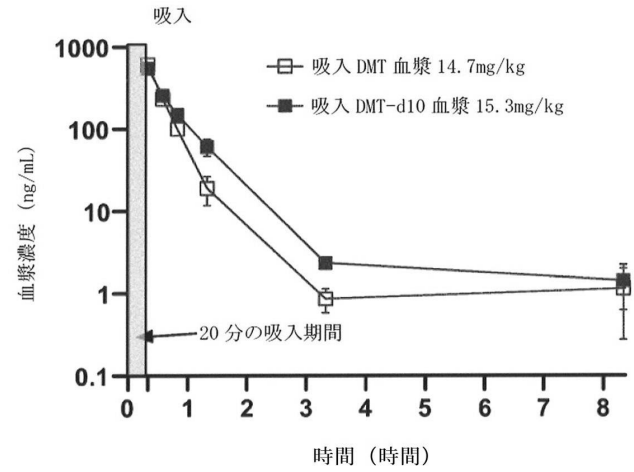
40

50

【図 2】

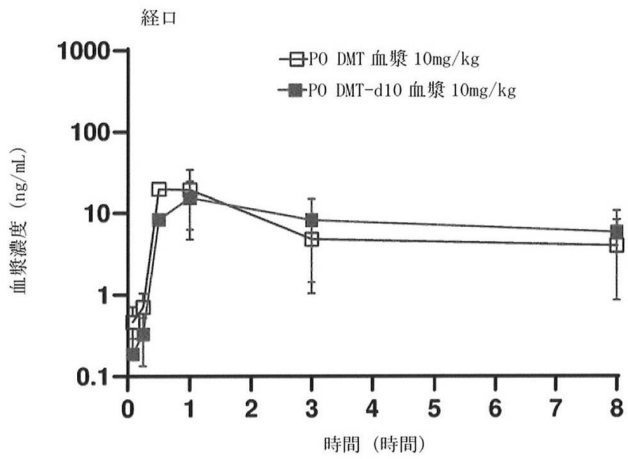


【図 3】

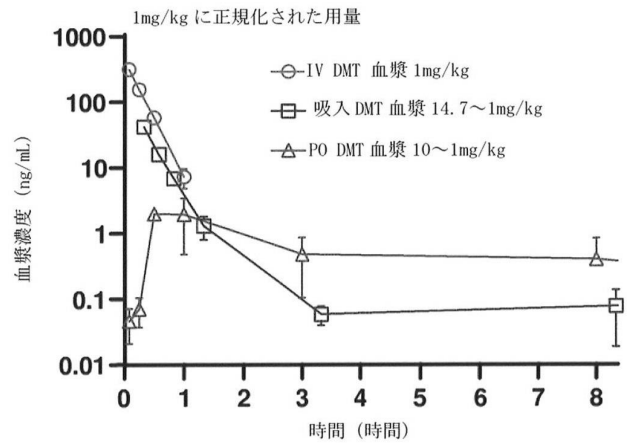


10

【図 4】



【図 5】



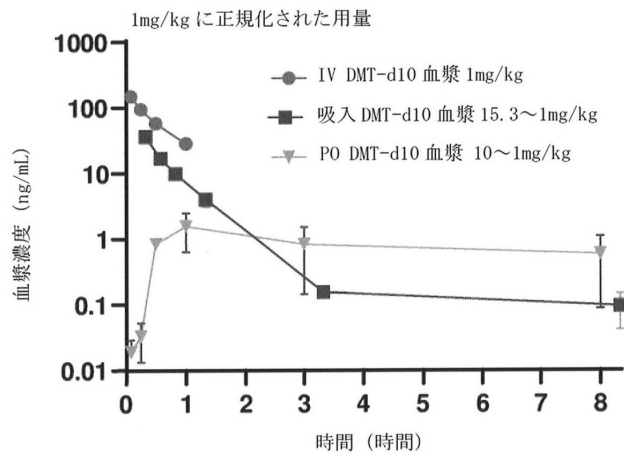
20

30

40

50

【図 6】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/4045 A61K9/00 A61P25/00 A61P25/24 A61P25/28	
	A61P25/30 A61P25/32 A61P25/34 A61P25/36 A61P43/00	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/121610 A1 (UNIV DUKE [US]; ROSE JED E [US] ET AL.)	1
A	9 October 2008 (2008-10-09)	2-53
	claims 50,51	
	paragraph [0009]	
	the whole document	

X,P	WO 2022/069690 A2 (CYBIN IRL LTD [IE])	1,5,
	7 April 2022 (2022-04-07)	11-16,
	claims 1-4,7,9,10,16,17-19,20,2224-35	18-24,
	the whole document	34-53

	-/--	
☒ 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		"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"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
"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)		"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 6 June 2023		Date of mailing of the international search report 14/08/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Langer, Oliver

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/057939

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BEATON J M ET AL: "A comparison of the behavioral effects of proteo- and deuterio-N, N-dimethyltryptamine", PHARMACOLOGY BIOCHEMISTRY AND BEHAVIOR, ELSEVIER, US, vol. 16, no. 5, 1 May 1982 (1982-05-01), pages 811-814, XP023806754, ISSN: 0091-3057, DOI: 10.1016/0091-3057(82)90240-4 [retrieved on 1982-05-01] page 811, left-hand column, paragraph 1 page 811, right-hand column, paragraph 2 - page 812, left-hand column, paragraph 1 page 812, right-hand column, paragraph 2 page 812, right-hand column, paragraph 5 tables 1,2 the whole document -----	2-53
A	WO 2020/245133 A1 (SMALL PHARMA LTD [GB]) 10 December 2020 (2020-12-10) table 1 page 1, paragraph 1 - page 2, last paragraph claims 20-26 the whole document -----	2-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2023/057939**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-53

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2023 /057939

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-53

A method of delivering a psychedelic drug to a patient in need thereof, comprising: administering an aerosol to the patient by inhalation, wherein the aerosol comprises the psychedelic drug in a carrier, and the psychedelic drug is a compound of Formula (I) as defined in claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, solvate, or prodrug thereof; and/or
a method of treating a patient with a central nervous system (CNS) disorder or psychological disorder, comprising: administering to the patient, via inhalation, an aerosol comprising a psychedelic drug in a carrier, wherein the psychedelic drug is a compound of Formula (I) as defined in claim 24, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, solvate, or prodrug thereof, wherein in both cases the aerosol is a mist.

2. claims: 54-58

A method of delivering a psychedelic drug to a patient in need thereof, comprising: administering a dry powder to the patient by inhalation via a dry powder inhaler, wherein the dry powder comprises the psychedelic drug, and the psychedelic drug is a compound of Formula (I) as defined in claim 54, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, solvate, or prodrug thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/057939

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008121610 A1	09-10-2008	AU 2008232897 A1	09-10-2008
		CA 2682432 A1	09-10-2008
		CA 2963423 A1	09-10-2008
		CN 102014995 A	13-04-2011
		CN 103418062 A	04-12-2013
		CN 104906669 A	16-09-2015
		EP 2134395 A1	23-12-2009
		EP 2708256 A2	19-03-2014
		HK 1156262 A1	08-06-2012
		JP 5714637 B2	07-05-2015
		JP 2010532672 A	14-10-2010
		JP 2013144157 A	25-07-2013
		US 2008241255 A1	02-10-2008
		US 2016250201 A1	01-09-2016
		WO 2008121610 A1	09-10-2008
WO 2022069690 A2	07-04-2022	AU 2021354006 A1	02-03-2023
		CA 3194558 A1	07-04-2022
		EP 4221682 A2	09-08-2023
		KR 20230079351 A	07-06-2023
		WO 2022069690 A2	07-04-2022
WO 2020245133 A1	10-12-2020	AU 2020286709 A1	06-01-2022
		BR 112021024333 A2	08-02-2022
		CA 3104072 A1	28-06-2021
		CA 3142290 A1	10-12-2020
		CN 114096246 A	25-02-2022
		DK 3826632 T3	11-07-2022
		EA 202193338 A1	02-03-2022
		EP 3826632 A1	02-06-2021
		EP 4062910 A1	28-09-2022
		ES 2922101 T3	08-09-2022
		GB 2585978 A	27-01-2021
		GB 2586940 A	10-03-2021
		GB 2592822 A	08-09-2021
		HR P20220837 T1	14-10-2022
		HU E059439 T2	28-11-2022
		IL 288617 A	01-02-2022
		JP 2022535093 A	04-08-2022
		KR 20220034061 A	17-03-2022
		PL 3826632 T3	01-08-2022
		PT 3826632 T	11-07-2022
		TW 202210075 A	16-03-2022
		US 2020390746 A1	17-12-2020
		US 2022168275 A1	02-06-2022
		WO 2020245133 A1	10-12-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	25/24
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/22
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/36
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/32
A 6 1 P	25/34	(2006.01)	A 6 1 P	25/34
A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/30
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18
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	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00
A 6 1 P	1/14	(2006.01)	A 6 1 P	1/14
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045

,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,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,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,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW ,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL ,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100155125

弁理士 池田 直俊

(74)代理人 100147186

弁理士 佐藤 真紀

(72)発明者 パルフレイマン, マイケル

アメリカ合衆国 3 3 7 0 1 フロリダ州, セント ピーターズバーグ, フォーティーンズ アヴェニュー 2 0 6

(72)発明者 ニヴォロジキン, 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 ロクスベリー, デント ストリート 1 1 8

(72)発明者 グリーン, ブレット ジェイ.

アメリカ合衆国 0 1 4 2 0 マサチューセッツ州, フィッチバーグ, メイン ストリート 1 4 2 8, アpartment 3 2 0

(72)発明者 ミノ, ロバート

アメリカ合衆国 3 3 4 5 8 フロリダ州, ジュピター, レイクショア ドライヴ 1 0 7 2

F ターム (参考) 4C076 AA12 AA24 AA25 AA26 AA30 AA93 BB27 CC01 DD21 DD21A
DD22 DD22Z DD30 DD30Z DD43 DD43Z FF01 FF114C086 AA01 AA02 BC13 GA13 GA14 GA16 MA02 MA05 MA13 MA17
MA43 MA56 NA10 NA11 ZA01 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16
ZA18 ZC39