

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-513461

(P2025-513461A)

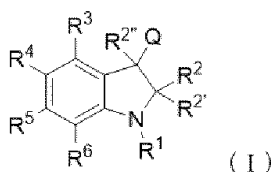
(43)公表日 令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
C 0 7 D	209/16 (2006.01)	C 0 7 D	209/16	C S P 4 C 0 8 4
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/04	4 C 0 8 6
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	417/04 (2006.01)	C 0 7 D	417/04	
C 0 7 D	413/04 (2006.01)	C 0 7 D	413/04	
		審査請求 未請求	予備審査請求 未請求	(全151頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-562088(P2024-562088)		(71)出願人	522312573
(86)(22)出願日	令和5年4月18日(2023.4.18)			マインドセット ファーマ インコーポレ
(85)翻訳文提出日	令和6年12月16日(2024.12.16)			イテッド
(86)国際出願番号	PCT/CA2023/050521			カナダ国 エム5ブイ 0アール2 オン
(87)国際公開番号	WO2023/201421			タリオ トロント、クイーン ストリート
(87)国際公開日	令和5年10月26日(2023.10.26)			ウェスト、2 1 7 スイート 4 0 1
(31)優先権主張番号	63/332,450		(74)代理人	100106518
(32)優先日	令和4年4月19日(2022.4.19)			弁理士 松谷 道子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100162684
	米(US)			弁理士 吳 英燦
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV		(74)代理人	100221523
	最終頁に続く			弁理士 佐藤 渉
			(74)代理人	100126778
				弁理士 品川 永敏
			(72)発明者	スラッシ、アブデルマリク
				最終頁に続く

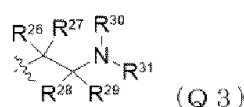
(54)【発明の名称】 セロトニン作動薬としてのインドリン誘導体に関連する障害の治療に有用なセロトニン作動薬としてのインドリン誘導体

(57)【要約】

本出願は、一般式 (I) のインドリン誘導体、それらの調製のためのプロセス、それらを含む組成物に関し、かつ細胞におけるセロトニン受容体の活性化におけるそれらの使用、並びに細胞におけるセロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに関する。疾患、障害、又は病態としては、例えば、精神病、精神疾患、及びCNS障害、並びに／又は関連するエンドフェノタイプ及び／若しくは症状クラスターが挙げられる。式中、Qは (Q3) である。



(I)



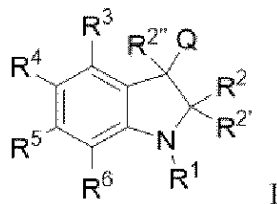
(Q3)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1】

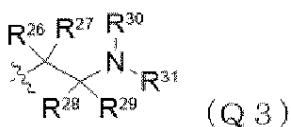


10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであって、式中、

R^1 が、 $C(O)R^7$ 、 CO_2R^7 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 C_{1-6} アルキレン R^7 、及び R^7 から選択され、
Q が、Q3：

【化 2】



20

であり、結合上の

【化 3】



が、前記結合が、前記化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{2a})(R^{2b})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、
 R^{2a} 及び R^{2b} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、ハロ、 $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、後者4つの基が、OH及び C_{1-6} アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の隣接する2つが一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択されるか、あるいは

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの1つが、A、O-A、及び C_{1-4} アルキレンAから選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H又はハロであり、
 $R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

A が、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～4つのヘテロ部分を含む3～6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～4つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロアリールから選択され、前記フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、及び SC_{1-4} アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^7 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びにO、S、N、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される1～4

30

40

50

つのヘテロ部分を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、N、及び $\text{NR}^{7'}$ から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、後者 7 つの基が、ハロ、 OR^{55} 、 $\text{N}(\text{R}^{55})(\text{R}^{56})$ 、及び SR^{55} から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は前記 C_{1-6} アルキルが、O、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CO_2 、及び NR^{57} から独立して選択される 1～3 つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

$\text{R}^{7'}$ が、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

$\text{R}^{7'}$ が、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が独立して、H、ハロ、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{30} 及び R^{31} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

R^{30} 及び R^{31} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、N、及び NR^{58} から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3～6 員の複素環を形成し、

R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、及び R^{58} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{54a} 及び R^{54b} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が全て、H であり、 R^{30} 及び R^{31} が、H 又は CH_3 であり、かつ

R^1 、 R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であるか、

R^1 、 R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^4 が、 OCH_3 であるか、又は

R^1 、 R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^5 が、 OCH_3 である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R)－又は (S)－エナンチオマーであることを条件とする、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ。

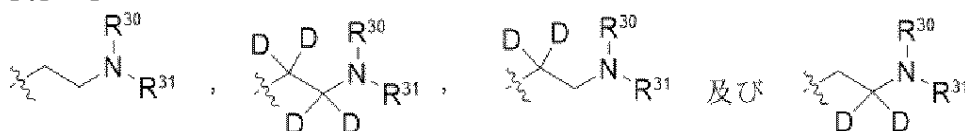
【請求項 2】

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が独立して、H 及び D から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

Q が、以下の基：

【化 4】



のうちの 1 つから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^{30} 及び R^{31} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R^{30} 及び R^{31} が独立して、H、D、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} デューテロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ フルオロアルキル、及び $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ デューテロアルキルから選択される、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{30} 及び R^{31} が独立して、H、H、D、 CH_3 、 CF_3 、及び $CH(CH_3)$ から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R^{30} 及び R^{31} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、N、及び NR^{58} から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3 ～ 6 員の複素環を形成する、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 8】

前記 3 ～ 6 員の複素環が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^1 が、 $C(O)R^7$ 、 CO_2R^7 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 C_{1-4} アルキレン R^7 、及び R^7 から選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、 $C(O)R^7$ 、 CO_2R^7 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、及び SO_2R^7 から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 が、 R^7 及び C_{1-4} アルキレン R^7 から選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^7 が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びに O、S、N、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される 1 ～ 4 つのヘテロ部分を含む 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、N、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される 1 ～ 4 つのヘテロ部分を含む 5 ～ 6 員ヘテロアリールから選択され、後者 7 つの基が、ハロ、 OR^{55} 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び SR^{55} から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は前記 C_{1-4} アルキルが、O、 $C(O)$ 、 CO_2 、及び NR^{57} から独立して選択される 1 ～ 3 つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^7 が、 C_{3-6} シクロアルキルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

R^7 が、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-4} アルキルが、F、Cl、 OR^{55} 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び SR^{55} から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は前記 C_{1-4} アルキルが、O、 $C(O)$ 、 CO_2 、及び NR^{57} から独立して選択される 1 ～ 3 つのヘテロ部分で任意選択的に割り込まれており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 15】

R^7 が、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^7 が、H、D、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、及び C_{1-4} デューテロアルキルから選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^1 が、 R^7 であり、 R^7 が、H、 CH_3 、 CD_3 、及び $CH(CH_3)_2$ から選択される、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^7 が、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が独立して、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-3} アルキレン N (R^{2a}) (R^{2b})、及び SC_{1-4} アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が独立して、H、D、F、Cl、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-4} デューテロアルコキシ、 C_{1-3} アルキレン N (R^{2a}) (R^{2b})、 SC_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} フルオロアルキル、及び SC_{1-4} デューテロアルキルから選択される、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が独立して、H、D、又は F である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が全て、H であるか、又は R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が全て、D である、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^{2a} 及び R^{2b} が独立して、H、D、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、及び C_{1-4} デューテロアルキルから選択される、請求項 20 に記載の化合物。

【請求項 24】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキレン N (R^5) (R^6)、及び SC_{1-4} アルキルから選択され、後者 4 つの基が、OH 及び C_{1-4} アルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、D、F、Cl、Br、N (R^5) (R^6)、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-4} デューテロアルコキシ、 C_{1-4} アルキレン N (R^5) (R^6)、 SC_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} フルオロアルキル、 SC_{1-4} デューテロアルキルから選択され、後者 10 個の基が、OH、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、及び C_{1-4} デューテロアルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されている、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、D、F、Cl、Br、N (R^5) (R^6)、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、及び C_{1-2} アルキレン N (R^5) (R^6) から選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、D、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 SC_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} フルオロアルキル、 SC_{1-4} デューテロアルキルから選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの 1 つが、OH、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} フル

10

20

30

40

50

オロアルコキシ、及び C_{1-3} デューテロアルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で置換された C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} フルオロアルコキシ、及び C_{1-3} デューテロアルコキシから選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H、D、 CH_3O 、 CD_3O 、及び CF_3O から選択される、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 29】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、D、F、Cl、Br、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、及び C_{1-4} デューテロアルコキシから選択される、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの 1～3 つが独立して、H、D、F、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2D 、 CH_2CD_2H 、 CD_2CD_3 、 CH_3O 、 CD_2HO 、 CDH_2O 、 CD_3O 、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_3CH_2O 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 CH_2DCH_2O 、 CD_2HCH_2O 、及び CD_3CD_2O から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが、H 及び D から選択される、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの 1～3 つが独立して、H、D、F、 CH_3O 、 CD_2HO 、 CDH_2O 、 CD_3O 、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2CH_3O 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 CH_2DCH_2O 、 CD_2HCH_2O 、及び CD_3CD_2O から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが、H 及び D から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの 1～3 つが、F であり、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H 及び D から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 33】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの 1～3 つが独立して、 CH_3O 、 CD_2HO 、 CDH_2O 、 CD_3O 、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2CH_3O 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 CH_2DCH_2O 、 CD_2HCH_2O 、及び CD_3CD_2O から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H 及び D から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 34】

R^4 及び R^5 のうちの一方又は両方が独立して、H、F、 CH_3O 、 CD_2HO 、 CDH_2O 、 CD_3O 、 CF_3O 、 CHF_2O 、 CH_2CH_3O 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 CH_2DCH_2O 、 CD_2HCH_2O 、及び CD_3CD_2O から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが、H 及び D から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、D、F、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2D 、 CH_2CD_2H 、及び CD_2CD_3 から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H 及び D から選択される、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 36】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の全てが、D であるか、又は R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の全てが、H である、請求項 30 に記載の化合物。

【請求項 37】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの隣接する 2 つが一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $N(R^5)(R^6)$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^5)(R^6)$ 、及び SC_{1-4} アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 1～23

10

20

30

40

50

のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの隣接する2つと一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、 C_{1-4} デューテロアルコキシ、 $N(R^5)$ (R^6)、 C_{1-4} アルキレン $N(R^5)$ (R^6)、 SC_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} フルオロアルキル、及び SC_{1-4} デューテロアルキルから選択される、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの隣接する2つと一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 $N(R^5)$ (R^6)、及び C_{1-2} アルキレン $N(R^5)$ (R^6) から選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 40】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの隣接する2つと一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 SC_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} フルオロアルキル、及び SC_{1-4} デューテロアルキルから選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 41】

R^4 及び R^5 が一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$ を形成し、 R^3 及び R^6 が独立して、 H 、 D 、 F 、 CH_3 、 CD_2H 、 CDH_2 、 CD_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_2D 、 CH_2CD_2H 、 CD_2CD_3 、 CH_3S 、 CD_2HS 、 CDH_2S 、 CD_3S 、 CF_3S 、 CHF_2S 、 CH_2CH_3S 、 $CH(CH_3)_2S$ 、 CHD_2CH_2S 、 CD_2HCH_2S 、及び CD_3CD_2S から選択される、請求項 40 に記載の化合物。

【請求項 42】

R^4 及び R^5 が一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$ を形成し、 R^3 及び R^6 が独立して、 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、及び C_{1-4} デューテロアルコキシから選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 43】

R^4 及び R^5 が一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$ を形成し、 R^3 及び R^6 が独立して、 H 、 D 、 F 、 CH_3O 、 CD_2HO 、 CDH_2O 、 CD_3O 、 CF_3O 、及び CHF_2O から選択される、請求項 38 に記載の化合物。

【請求項 44】

R^5 ' 及び R^6 ' が独立して、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている、請求項 24～26 及び 37～39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 45】

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの1つが、 A 、 $O-A$ 、及び C_{1-2} アルキレン A から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、 H 、 F 、 Br 、又は Cl であり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの1つが、 A 、 $O-A$ 、 CH_2A 、 CF_2A 、及び CD_2A から選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、 H 及び D から選択される、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 46】

A が、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～2つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～3つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロアリアルから選択され、前記フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルが、F、C、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} デューテロアルキル、 OC_{1-4} フルオロアルキル、N(R^{54a})(R^{54b})、 C_{1-4} アルキレンN(R^{54a})(R^{54b})、 SC_{1-4} アルキル、 SC_{1-4} デューテロアルキル、及び SC_{1-4} フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている、請求項1～23及び45のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項47】

A が、F、Cl、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} デューテロアルキル、及び OC_{1-4} フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキルである、請求項46に記載の化合物。

【請求項48】

A が、F、Cl、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} デューテロアルキル、及び OC_{1-4} フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換され、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～2つのヘテロ部分を含む、5～6員ヘテロシクロアルキルである、請求項46に記載の化合物。

20

【請求項49】

Aのうち、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～2つのヘテロ部分を含む前記5～6員ヘテロシクロアルキルが、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、チアニルオキシド、及びチアニルジオキシドから選択される、請求項48に記載の化合物。

【請求項50】

A が、F、Cl、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} デューテロアルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、 OC_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} デューテロアルキル、及び OC_{1-4} フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換され、O、S、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～3つのヘテロ部分を含む、5～6員ヘテロアリアルである、請求項46に記載の化合物。

30

【請求項51】

Aのうち、O、S、N、及び NR^{54} から独立して選択される1～3つのヘテロ部分を含む前記5～6員ヘテロアリアルが、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、及びピリジニルから選択される、請求項46又は50に記載の化合物。

【請求項52】

R^{54} が、H、D、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} フルオロアルキル、及び C_{1-4} デューテロアルキルから選択される、請求項48に記載の化合物。

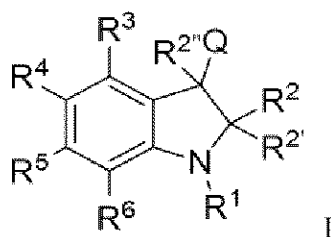
40

【請求項53】

式Iの前記化合物が、以下の構造：

50

【化 5】



のように定義される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであって、

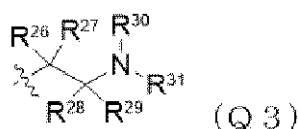
10

式中、

R^1 が、H であり、

Q が、Q 3 :

【化 6】



であり、結合上の

20

【化 7】

~~~~~

が、前記結合が、前記化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び  $R^{2''}$  が、独立して選択される H、D、及び F であり、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が独立して、H、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-4}$  デューテロアルコキシから選択されるか、又は

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの隣接する 2 つが一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$  を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りが独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、及び  $C_{1-6}$  アルコキシから選択され、

30

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  が独立して、H、ハロ、及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  が独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、及び  $C(O)C_{1-6}$  アルキルから選択されるか、あるいは

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、S(O)、 $SO_2$ 、N、及び  $NR^{5,8}$  から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3 ~ 6 員の複素環を形成し、

$R^{5,8}$  が、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  が全て、H であり、 $R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、H 又は  $CH_3$  であり、かつ

40

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であるか、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であり、 $R^4$  が、 $OCH_3$  であるか、又は

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であり、 $R^5$  が、 $OCH_3$  である場合、

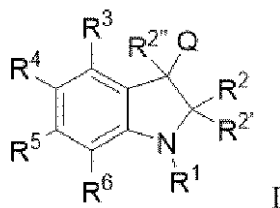
式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R) - 又は (S) - エナンチオマーであることを条件とする、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ。

50

## 【請求項 54】

式 I の前記化合物が、以下の構造：

## 【化 8】



10

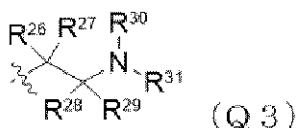
のように定義される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであって、

式中、

$R^1$  が、 $C(O)R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $C_{1-6}$ アルキレン $R^7$ 、及び $R^7$ から選択され、

$Q$  が、 $Q3$ ：

## 【化 9】



20

であり、結合上の

## 【化 10】



が、前記結合が、前記化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレン $N(R^{2a})(R^{2b})$ 、並びに $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^3$ 及び $R^6$ が独立して、H、ハロ、 $N(R^5)(R^6)$ 、 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレン $N(R^5)(R^6)$ 、並びに $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、後者 4 つの基が、OH 及び $C_{1-6}$ アルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されており、

$R^4$ 及び $R^5$ が独立して、H、ハロ、 $N(R^5)(R^6)$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレン $N(R^5)(R^6)$ 、及び $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、後者 4 つの基が、OH 及び $C_{1-6}$ アルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

$R^4$ 及び $R^5$ が一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成するか、あるいは $R^4$ 及び $R^5$ のうちの一方が、A、 $O-A$ 、及び $C_{1-4}$ アルキレンAから選択され、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの他方が、H又はハロであり、

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ が独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

A が、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、N、及び $NR^{54}$ から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、N、及び $NR^{54}$ から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 5～6 員ヘテロアリアルから選択され、前記フェニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアルが、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル及び $OC_{1-4}$ アルキル、 $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、並びに $SC_{1-4}$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

$R^7$  が、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、フェニル、C

30

40

50

3-6シクロアルキル、並びにO、S、N、及びNR<sup>7'</sup>から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、N、及びNR<sup>7'</sup>から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、後者5つの基が、ハロ、OR<sup>55</sup>、N(R<sup>55</sup>)(R<sup>56</sup>)、及びSR<sup>55</sup>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は前記C<sub>1-6</sub>アルキルが、O、C(O)、CO<sub>2</sub>、及びNR<sup>57</sup>から独立して選択される1~3つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

R<sup>7'</sup>が、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>7'</sup>が、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、及びR<sup>29</sup>が独立して、H、ハロ、及びC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>が独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、及びC(O)C<sub>1-6</sub>アルキルから選択されるか、あるいは

R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及びNR<sup>58</sup>から独立して選択される1つ又は2つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む3~6員の複素環を形成し、

R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>、R<sup>57</sup>、及びR<sup>58</sup>が独立して、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>54a</sup>及びR<sup>54b</sup>が独立して、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、及びR<sup>29</sup>が全て、Hであり、R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>が、H又はCH<sub>3</sub>であり、かつ

R<sup>1</sup>が、R<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>が、Hであり、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであるか、

R<sup>1</sup>が、R<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>が、Hであり、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであり、R<sup>4</sup>が、OCH<sub>3</sub>であるか、又は

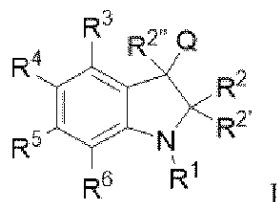
R<sup>1</sup>が、R<sup>7</sup>であり、R<sup>7</sup>が、Hであり、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであり、R<sup>5</sup>が、OCH<sub>3</sub>である場合、

式Iの化合物が、Qが接続している炭素の(R)-又は(S)-エナンチオマーであることを条件とする、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項5】

式Iの前記化合物が、以下の構造：

【化11】



のように定義される請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであって、

式中、

R<sup>1</sup>が、Hであり、

Qが、Q3：

10

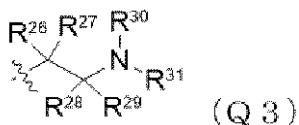
20

30

40

50

## 【化 1 2】



であり、結合上の

## 【化 1 3】

〜

10

が、前記結合が、前記化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレンN( $R^{2a}$ )( $R^{2b}$ )、及び $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ が独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が独立して、H、ハロ、N( $R^{5'}$ )( $R^{6'}$ )、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレンN( $R^{5'}$ )( $R^{6'}$ )、及び $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、後者2つの基が、OH及び $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ の隣接する2つと一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りが独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、N( $R^{5'}$ )( $R^{6'}$ )、 $C_{1-6}$ アルキレンN( $R^{5'}$ )( $R^{6'}$ )、及び $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、

20

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ が独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び $R^{29}$ は独立して、H、ハロ、及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{30}$ 及び $R^{31}$ が独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、及びC(O) $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

$R^{30}$ 及び $R^{31}$ が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、O、S、S(O)、 $SO_2$ 、N、及びNR<sup>5,8</sup>から独立して選択される1つ又は2つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む3〜6員の複素環を形成し、

30

$R^{5,8}$ が、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び $R^{29}$ が全て、Hであり、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ が、H又は $CH_3$ であり、かつ

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が全て、Hであるか、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が全て、Hであり、 $R^4$ が、 $OCH_3$ であるか、又は

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が全て、Hであり、 $R^5$ が、 $OCH_3$ である場合、

40

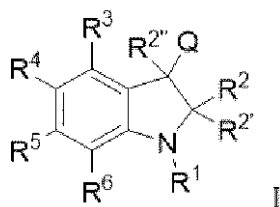
式Iの化合物が、Qが接続している炭素の(R)−又は(S)−エナンチオマーであることを条件とする、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ。

## 【請求項 5 6】

式Iの前記化合物が、以下の構造：

50

## 【化 1 4】

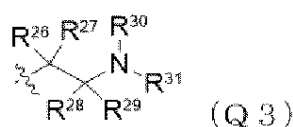


のように定義される請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであって、  
式中、

10

$R^1$  が、 $C(O)R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $C_{1-6}$ アルキレン $R^7$ 、及び $R^7$ から選択され、  
 $Q$  が、 $Q^3$  :

## 【化 1 5】



であり、結合上の

20

## 【化 1 6】

~~~~~

が、前記結合が、前記化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ が独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{2a})(R^{2b})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、
 R^{2a} 及び R^{2b} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの1つが、A、O-A、及び C_{1-4} アルキレンAから選択され、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H又はハロであり、
Aが、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、前記フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリアルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、及び SC_{1-4} アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

R^7 が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、並びにO、S、N、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、N、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、後者5つの基が、ハロ、 OR^{55} 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び SR^{55} から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は前記 C_{1-6} アルキルが、O、C(O)、 CO_2 、及び NR^{57} から独立して選択される1~3つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

40

$R^{7'}$ が、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

$R^{7''}$ が、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が独立して、H、ハロ、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{30} 及び R^{31} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及びC(O) C_{1-6} アルキルから

50

選択されるか、あるいは

R^{30} 及び R^{31} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{58} から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3 ～ 6 員の複素環を形成し、

R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、及び R^{58} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{54a} 及び R^{54b} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が全て、H であり、 R^{30} 及び R^{31} が、H 又は CH_3 であり、かつ

R^1 が、 R^7 であり、 R^7 が、H であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であるか、

R^1 が、 R^7 であり、 R^7 が、H であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^4 が、 OCH_3 であるか、又は

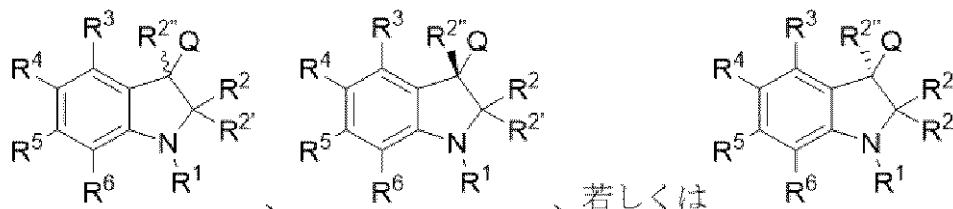
R^1 が、 R^7 であり、 R^7 が、H であり、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^5 が、 OCH_3 である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R) - 又は (S) - エナンチオマーであることを条件とする、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項 57】

式 I の前記化合物が、以下の構造：

【化 17】



、若しくは

のうちの 1 つを有する、請求項 1 ～ 56 のいずれか一項に記載の化合物、又はその混合物。

【請求項 58】

R^2 及び $R^{2'}$ が、異なり、 R^2 及び $R^{2'}$ が結合している炭素が、キラルである、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 59】

以下の表：

10

20

30

40

50

【表 1】

化合物 I. D.	構造
(R)-I-1	
(S)-I-1	
I-2	
I-3	
(S)-I-3	
(R)-I-3	
(S)-I-4	
(R)-I-1	
I-6	
I-7	
I-9	

10

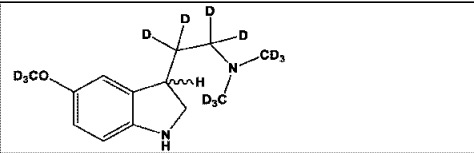
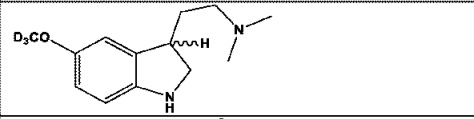
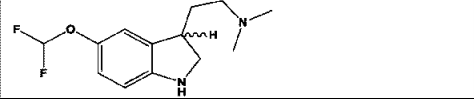
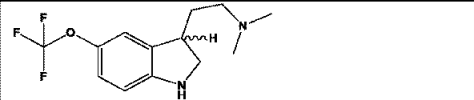
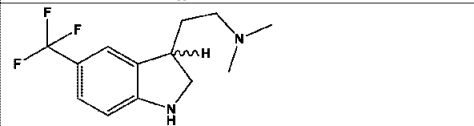
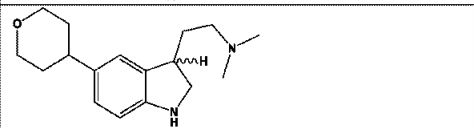
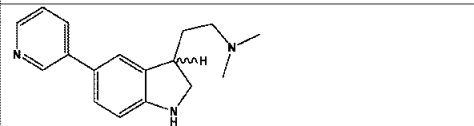
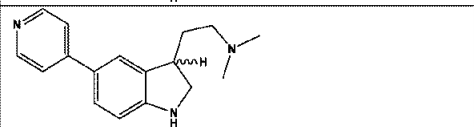
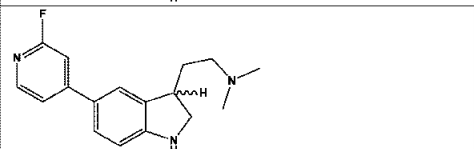
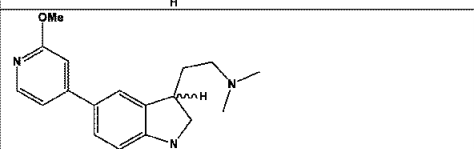
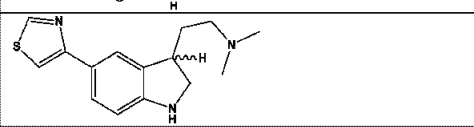
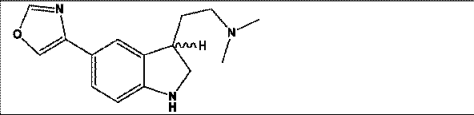
20

30

40

50

【表 2】

I-10	
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I 20	
I-21	

10

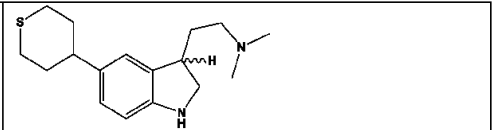
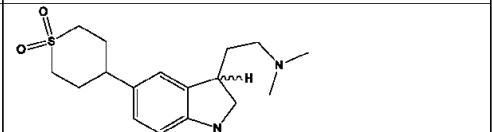
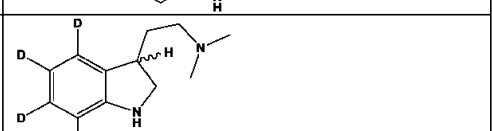
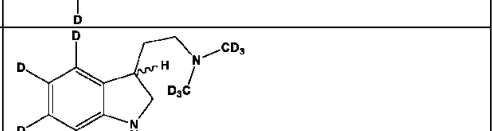
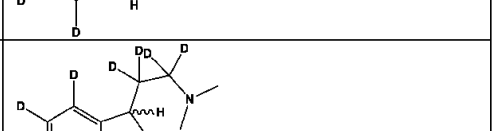
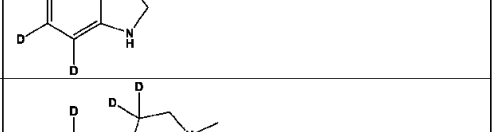
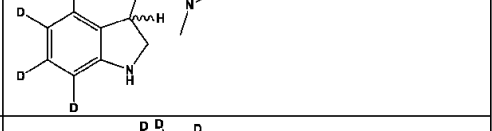
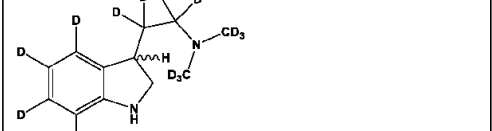
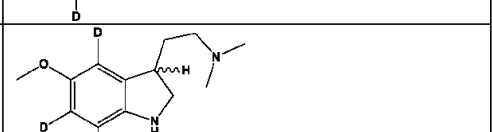
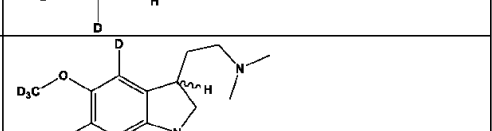
20

30

40

50

【表 3】

I-22	
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-30	
I-31	
I-32	

10

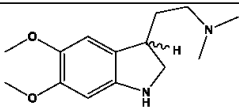
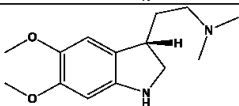
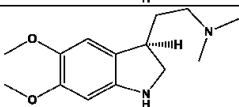
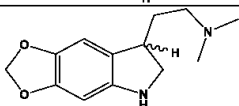
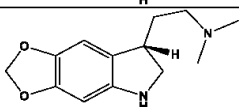
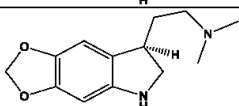
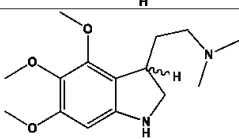
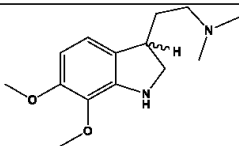
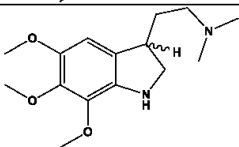
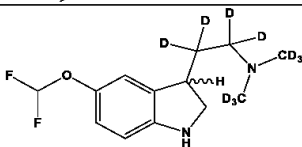
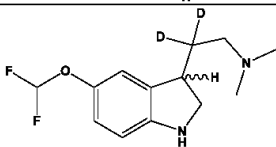
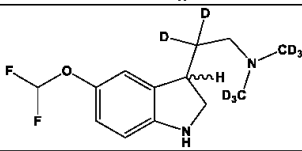
20

30

40

50

【表 4】

I-33	
(S)-I-33	
(R)-I-33	
I-36	
(S)-I-36	
(R)-I-36	
I-39	
I-40	
I-41	
I-43	
I-44	
I-45	

10

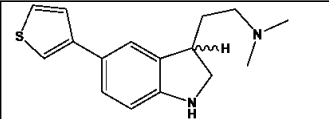
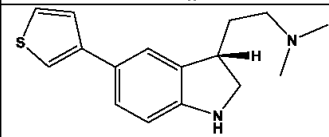
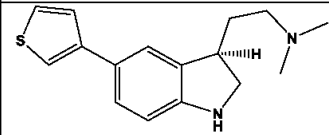
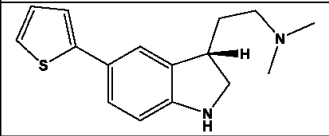
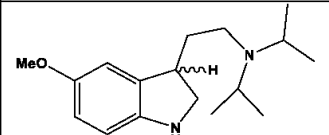
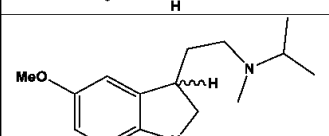
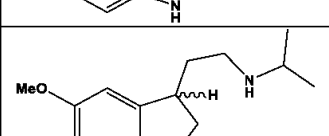
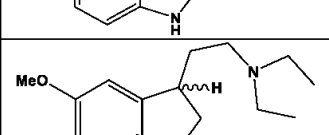
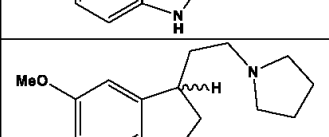
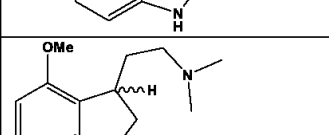
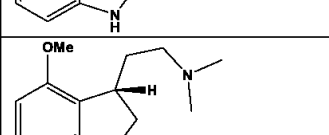
20

30

40

50

【表 5】

I-107	
(S)-I-107	
(R)-I-107	
(S)-I-108	
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	
(S)-I-114	

10

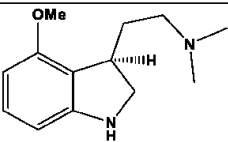
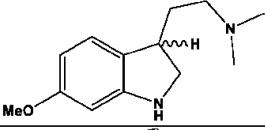
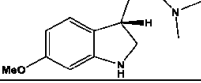
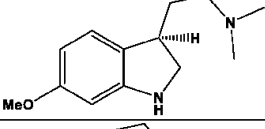
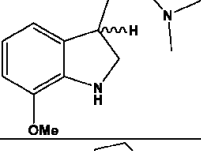
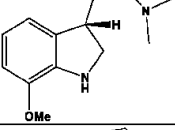
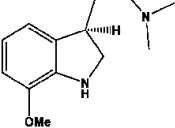
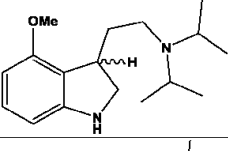
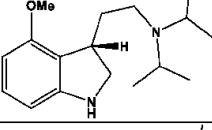
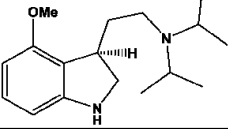
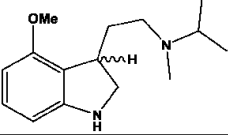
20

30

40

50

【表 6】

(R)-I-114	
I-115	
(S)-I-115	
(R)-I-115	
I-116	
(S)-I-116	
(R)-I-116	
I-117	
(S)-I-117	
(R)-I-117	
I-118	

10

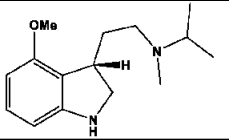
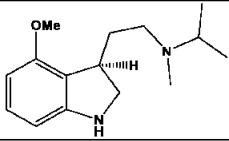
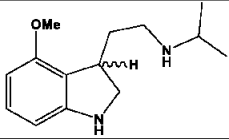
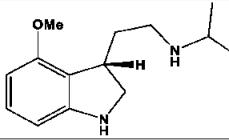
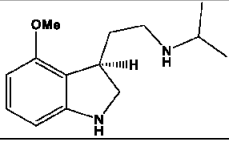
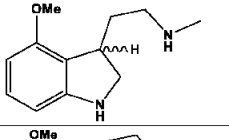
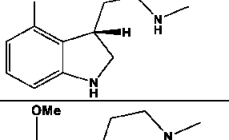
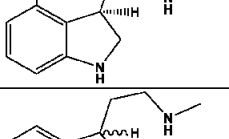
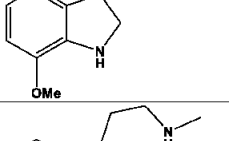
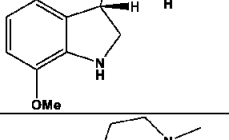
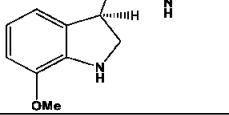
20

30

40

50

【表 7】

(S)-I-118	
(R)-I-118	
I-119	
(S)-I-119	
(R)-I-119	
I-120	
(S) I 120	
(R)-I-120	
I-121	
(S)-I-121	
(R)-I-121	

10

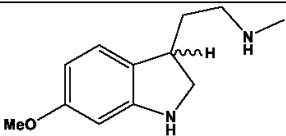
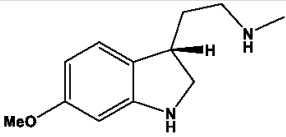
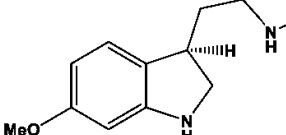
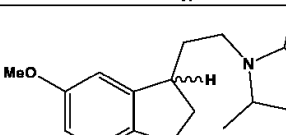
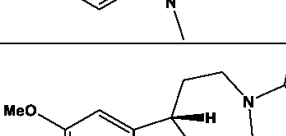
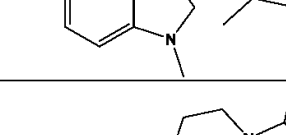
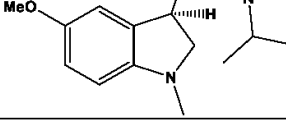
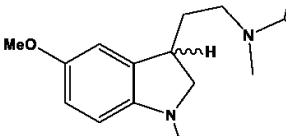
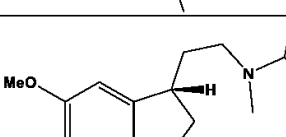
20

30

40

50

【表 8】

I-122	
(S)-I-122	
(R)-I-122	
I-123	
(S)-I-123	
(R)-I-123	
I-124	
(S)-I-124	
(R)-I-124	

10

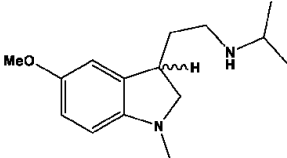
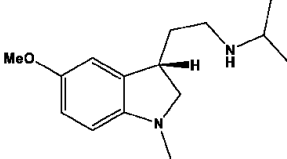
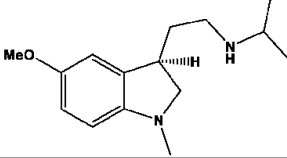
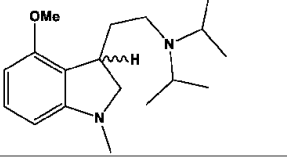
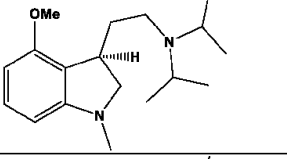
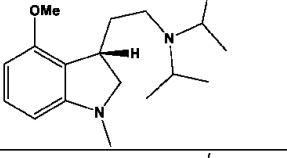
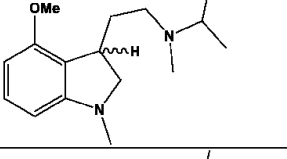
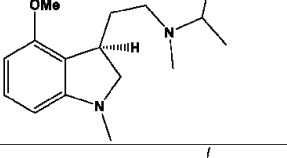
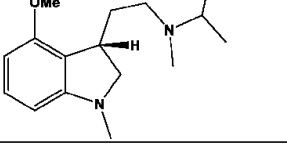
20

30

40

50

【表 9】

I-125	
(S)-I-125	
(R)-I-125	
I-126	
(R)-I-126	
(S)-I-126	
I-127	
(R)-I-127	
(S)-I-127	

10

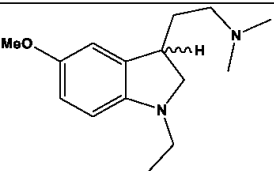
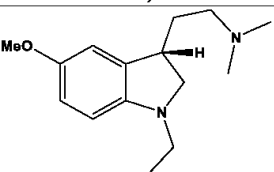
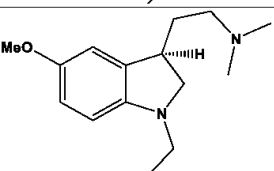
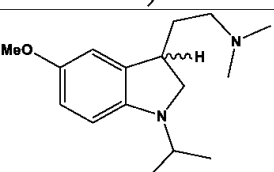
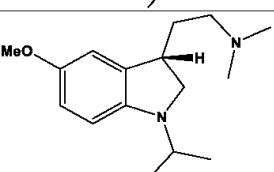
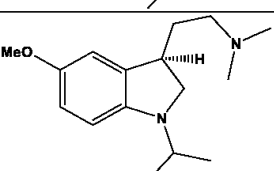
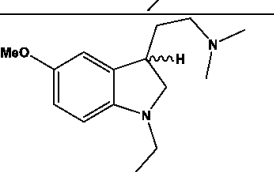
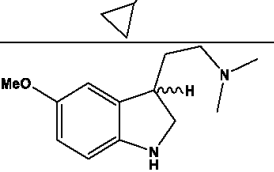
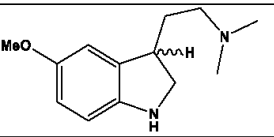
20

30

40

50

【表 1 0】

I-128	
(S)-I-128	
(R)-I-128	
I-129	
(S)-I-129	
(R)-I-129	
I-130	
I-131	
I-132	

10

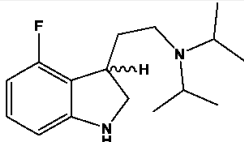
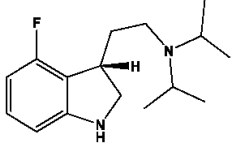
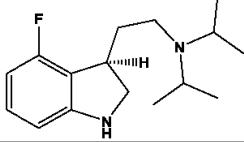
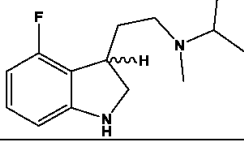
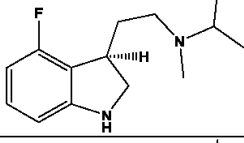
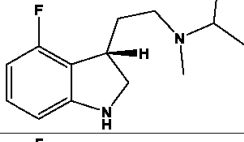
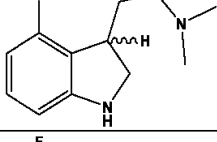
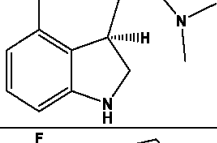
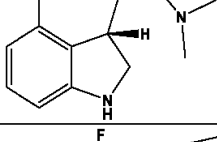
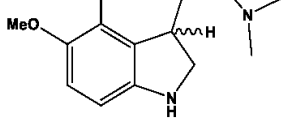
20

30

40

50

【表 1 1】

I-133	
(S)-I-133	
(R)-I-133	
I-134	
(R)-I-134	
(S)-I-134	
I-135	
(R)-I-135	
(S)-I-135	
I-136	

10

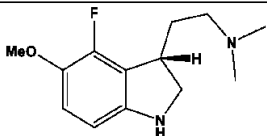
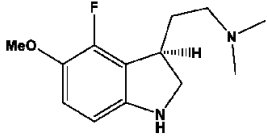
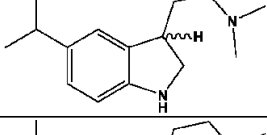
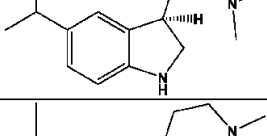
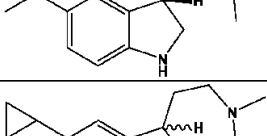
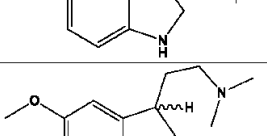
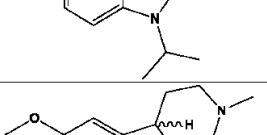
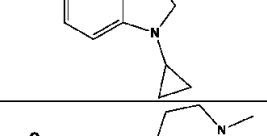
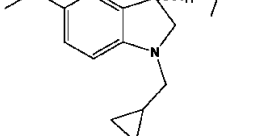
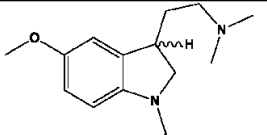
20

30

40

50

【表 1 2】

(S)-I-136	
(R)-I-136	
I-137	
(R)-I-137	
(S) I 137	
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	
I-142	

10

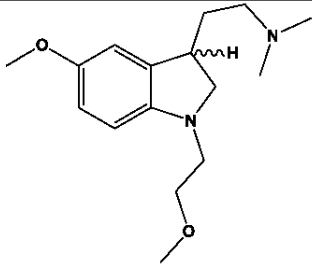
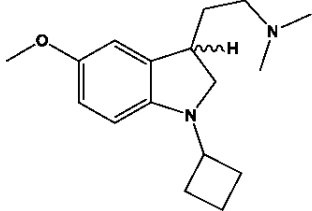
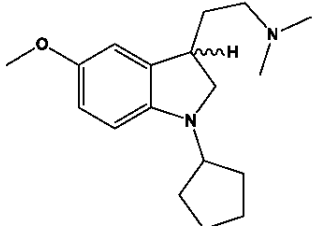
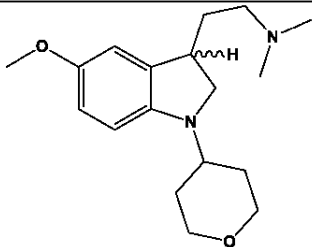
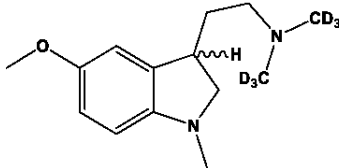
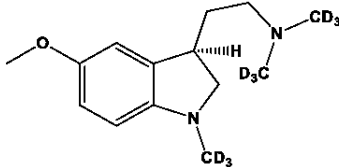
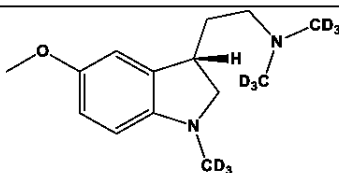
20

30

40

50

【表 13】

I-143	
I-144	
I-145	
I-146	
I-147	
(R)-I-147	
(S)-I-147	

10

20

30

40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ。

【請求項 60】

請求項 1 ～ 59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物と、担体と、を含む、組成物。

【請求項 61】

請求項 1 ～ 59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 62】

50

請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物と、ナノ担体系の 1 つ以上の構成要素と、を含む、組成物。

【請求項 63】

前記ナノ担体系が、リポソーム、ミセル、ナノ粒子、ナノエマルジョン、及び脂質ナノ系から選択される、請求項 62 に記載の組成物。

【請求項 64】

セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 65】

5-HT_{2A} を含むセロトニン受容体の活性化によって治療可能である前記疾患、障害、又は病態の前記治療が、前記対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、前記対象において低減された幻覚誘発効果を有する、請求項 64 に記載の方法。

【請求項 66】

精神疾患を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 67】

前記精神疾患が、幻覚及び妄想並びにそれらの組み合わせから選択される、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

前記精神疾患が、選択された不安障害、うつ病、気分障害、精神病性障害、衝動制御及び依存症障害、薬物依存症、強迫性障害（OCD）、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、ストレス応答症候群、解離性障害、離人症性障害、虚偽性障害、性的障害及びジェンダー障害、及び身体症状症、並びにそれらの組み合わせである、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 69】

精神病又は精神病症状を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 70】

中枢神経系（CNS）疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 71】

前記 CNS 疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態が、神経発達疾患及び神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病；初老期認知症；老年期認知症；血管性認知症；レビー小体型認知症；認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連障害、例えば、パーキンソン認知症、大脳皮質基底核変性症、及び進行性核上性麻痺；てんかん；CNS 外傷；CNS 感染症；CNS 炎症；脳卒中；多発性硬化症；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆弱 X 症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調症；神経耳科学的障害及び眼球運動障害；網膜の神経変性疾患、筋萎縮性側索硬化症；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠如多動性障害及び注意欠如障害；下肢静止不能症候群；トゥレット障害；統合失調症；自閉スペクトラム症；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；摂食障害を含む報酬系の障害、例えば、神経性食欲不振症（「AN」）及び神経性過食症（「BN」）；及び過食性障害（「BED」）、抜毛症、自傷性皮膚症、咬爪症；片頭痛；線維筋痛症；及び任意の病因の末梢性ニューロパチー、を含む神経疾患、並びにそれらの組み合わせから選択される、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態に関連するエンド

10

20

30

40

50

フェノタイプ及び／又は症状クラスターを治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 73】

前記エンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターが、神経発達疾患及び神経変性疾患、例えば、アパシー、無快感症、注意障害、記憶障害、負の感情バイアス、軽躁病、遂行機能障害、衝動性、気分減少、性欲減少、感覚ゲーティング、プレパルス抑制障害、攻撃行動、自殺念慮、肥満、覚醒増加、覚醒減少、異常性欲、探求減少、多動性、活動低下、睡眠障害、失禁、社会的知覚障害、反芻思考、及びそれらの組み合わせに関連している、請求項 72 に記載の方法。

10

【請求項 74】

行動問題を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする非ヒト対象に投与することを含む、方法。

【請求項 75】

前記非ヒト対象が、神経疾患、行動問題、訓練可能性問題、及び／又はそれらの組み合わせに罹患しているイヌ又はネコである、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

前記神経疾患、行動問題、訓練可能性問題が、不安、恐れ、及びストレス、睡眠障害、認知機能障害、攻撃行動、並びに／又はそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、請求項 75 に記載の方法。

20

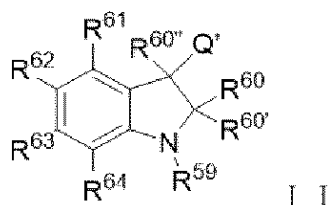
【請求項 77】

セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1～59 のいずれか一項に記載の 1 つ以上の化合物を、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含む、方法。

【請求項 78】

セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式 I I :

【化 18】



30

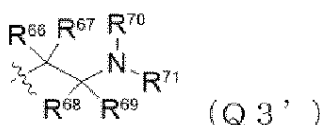
【式中、

R^{59} が、 $C(O)R^{65}$ 、 CO_2R^{65} 、 $C(O)N(R^{65})(R^{65'})$ 、 $S(O)R^{65}$ 、 SO_2R^{65} 、 C_{1-6} アルキレン R^{65} 、及び R^{65} から選択され、

Q' が、 $Q3'$:

40

【化 19】



であり、結合上の

【化 20】

⋮

が、前記結合が、前記化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

50

R^{60} 、 $R^{60'}$ 、及び $R^{60''}$ が独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキレンN(R^{60a})(R^{60b})、及びSC C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{60a} 及び R^{60b} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、及び R^{64} が独立して、H、ハロ、N($R^{63'}$)($R^{64'}$)、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレンN($R^{63'}$)($R^{64'}$)、及びSC C_{1-6} アルキルから選択され、後者4つの基が、OH及び C_{1-6} アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、及び R^{64} のうちの隣接する2つと一緒に連結されて、O-(CH_2) $_{1-2}$ Oを形成し、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、及び R^{64} のうちの残りが独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、N($R^{63'}$)($R^{64'}$)、 C_{1-6} アルキレンN($R^{63'}$)($R^{64'}$)、及びSC C_{1-6} アルキルから選択されるか、あるいは

R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、及び R^{64} のうちの1つが、A'、O-A'、及びC C_{1-4} アルキレンA'から選択され、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、及び R^{64} のうちの残りが独立して、H又はハロであり、

$R^{63'}$ 及び $R^{64'}$ が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

A'が、フェニル、 C_3-6 シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁷²から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁷²から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、前記フェニル、 C_3-10 シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリアルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、OC C_{1-4} アルキル、N(R^{72a})(R^{72b})、 C_{1-6} アルキレンN(R^{72a})(R^{72b})、及びSC C_{1-6} アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R^{65} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、フェニル、 C_3-6 シクロアルキル、並びにO、S、N、及びNR^{65'}から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、N、及びNR^{65'}から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、後者5つの基が、ハロ、OR⁷³、N(R^{73})(R^{74})、及びSR⁷³から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は前記C C_{1-6} アルキルが、O、C(O)、CO₂、及びNR⁷⁵から独立して選択される1~3つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

$R^{65'}$ が、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

$R^{65'}$ が、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、及び R^{69} が独立して、H、ハロ、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{70} 及び R^{71} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及びC(O)C C_{1-6} アルキルから選択されるか、あるいは

R^{70} 及び R^{71} が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁷⁶から独立して選択される1つ又は2つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む3~6員の複素環を形成し、

R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{75} 、及び R^{76} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{72a} 及び R^{72b} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子が、その代替同位体で任意選択的に置換されている]の1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与することを含み、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である前記疾患、障害、又は病態の治療が、前記対象において幻覚誘発効果

10

20

30

40

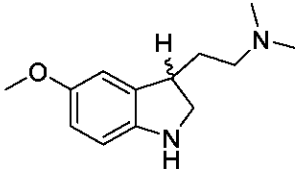
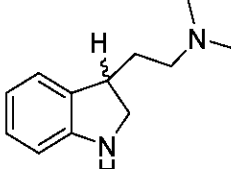
50

を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、前記対象において低減された幻覚誘発効果を有する方法。

【請求項 79】

式 I I の前記化合物が、以下に列挙される化合物：

【表 14】

化合物 I. D.	構造
II-1	 及び
II-2	

10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグから選択される、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 80】

20

請求項 1 ～ 59 のいずれか一項に記載の化合物と、追加の治療剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 81】

前記追加の治療剤が、向精神薬である、請求項 80 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2022年4月19日に出願された同時係属中の米国仮特許出願第63／332,450号の優先権の利益を主張するものであり、その内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0002】

本出願は、精神医学、神経生物学、及び薬物療法の分野における、セロトニン受容体の活性化によって治療される種々の病態、例えば、精神疾患及び神経疾患の治療のためのインドリン化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

本出願人は、PCT特許出願公開第 WO2021／155470号、同第WO2021／155468号、及び同第WO2021／155467号、並びにPCT出願第PCT／CA2022／50295号、並びに米国仮出願第63／260,470号及び米国仮出願第63／449,715号を含む、様々なCNS障害の治療のためのセロトニン作動性精神展開剤として新規のインドール誘導体を開示するいくつかの同時係属中の出願を有する。これらの出願は、精神疾患及び神経疾患の治療におけるものを含むそのような薬剤についての様々な薬学的用途、並びに精神医学、神経生物学、及び薬物療法の分野における使用を記載する。

40

【0004】

精神展開剤は、終末期の実存的苦痛及び他に加えて、大うつ病性障害、治療抵抗性うつ病、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、及び物質使用障害などの疾患の治療において有望である。今日まで、新しい精神展開薬を開発している企業には、何億ドルも投資されてきた（例えば、C&EN March 7, 2022を参照されたい）。したがって、

50

精神展開剤は、難治性精神疾患の治療として現代医学の主流となるよう意図される。

【0005】

メスカリン、N，N－ジメチルトリプタミン（DMT）、サイロシビン、及びリゼルグ酸ジエチルアミド（LSD）などの古典的な精神展開剤の治療有効性は、セロトニン_{2A}（5-HT_{2A}）受容体の活性化によって媒介されると主に考えられている。これらの薬物はますます評価され、神経精神疾患を治療するために使用されている。

【0006】

多くの精神展開剤は、副作用、例えば、幻覚誘発効果を有し、臨床現場外でのそれらの使用を妨げている。

【0007】

いくつかの潜在的な非幻覚誘発性の精神展開類似体が報告されている（Cunningham M. J. et al., ACS Chem. Neurosci. 2023, 14, 1, 119–135、Hofman, A. LSD, My Problem Child: Reflections on Sacred Drugs, Mysticism, and Science, MAPS, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies: Santa Cruz, CA, 2009、Weingartner, H. et al., J. Clin. Pharmacol. New Drugs 1971, 11, 103–111、Shulgin, A. T. 2-Amino-1-(2, 5-dimethoxyphenyl) butanes、米国特許第4105695 (A)号、Shulgin, A. T. Soc. Pharmacol. 1987, 1, 279–290、Cameron, et al. Nature 2021, 589 (7842) 474–479、Lu J. et al., Molecular Psychiatry, 2021, 26, 6237–6252、Cao et al., Science 2022, 375, 403–411、Vargas et al., Science, 2023, 379, 700–706）。これらの非幻覚誘発性の5-HT_{2A}アゴニストを用いた結果は、有望であるが、非幻覚誘発性の5-HT_{2A}アゴニストの治療的開発は、依然として初期の段階である。

【0008】

例えば、精神疾患の治療のために、新しい精神展開性及び非幻覚誘発性の5-HT_{2A}アゴニスト分子を提供する必要性が依然としてある。

【発明の概要】

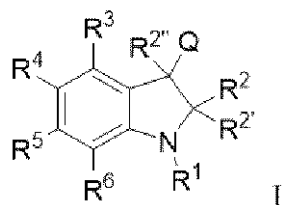
【0009】

本出願の化合物は、これらの受容体への直接結合によって、セロトニン受容体サブタイプ、具体的には5-HT_{2A}の活性を調節する。

【0010】

したがって、本出願は、式Iの化合物：

【化1】



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを含み、式中、

R¹は、C(O)R⁷、CO₂R⁷、C(O)N(R⁷)(R⁷)、S(O)R⁷、SO₂R⁷、C₁₋₄アルキレンR⁷、及びR⁷から選択され、

Qは、Q3：

10

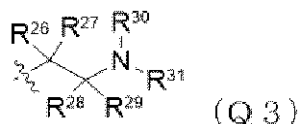
20

30

40

50

【化 2】



であり、結合上の

【化 3】

~~~~~

10

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び  $R^{2''}$  は独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキレン N ( $R^{2a}$ ) ( $R^{2b}$ )、及び  $SC_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  は独立して、H、ハロ、N ( $R^{5'}$ ) ( $R^{6'}$ )、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキレン N ( $R^{5'}$ ) ( $R^{6'}$ )、及び  $SC_{1-6}$  アルキルから選択され、後者 4 つの基が、OH 及び  $C_{1-6}$  アルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの 2 つの隣接するものが一緒に連結されて、O- ( $CH_2$ )<sub>1-2</sub> O を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りが独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、N ( $R^{5'}$ ) ( $R^{6'}$ )、 $C_{1-6}$  アルキレン N ( $R^{5'}$ ) ( $R^{6'}$ )、及び  $SC_{1-6}$  アルキルから選択されるか、あるいは

20

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの 1 つが、A、O-A、及び  $C_{1-4}$  アルキレン A から選択され、 $R^4$  のうちのもう一方並びに  $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りが独立して、H 又はハロであり、

$R^{5'}$  及び  $R^{6'}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

A は、フェニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>5</sup><sub>4</sub> から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 3~6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>5</sup><sub>4</sub> から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 5~6 員ヘテロアリールから選択され、フェニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、3~6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールが、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、OC<sub>1-4</sub> アルキル、N ( $R^{54a}$ ) ( $R^{54b}$ )、 $C_{1-4}$  アルキレン N ( $R^{54a}$ ) ( $R^{54b}$ )、及び  $SC_{1-4}$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

$R^7$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、フェニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、O、S、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 3~6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 5~6 員ヘテロアリールから選択され、後者 7 つの基が、ハロ、OR<sup>55</sup>、N ( $R^{55}$ ) ( $R^{56}$ )、及び SR<sup>55</sup> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ/又は  $C_{1-6}$  アルキルが

40

によって任意選択的に割り込まれており、

$R^{7'}$  は、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{7''}$  は、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H、ハロ、及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、  
 $R^{30}$  及び  $R^{31}$  は独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、及び C(O)  $C_{1-6}$  アルキルから選択されるか、あるいは

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>58</sup> から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任

50

意選択的に含む 3 ～ 6 員の複素環を形成し、

$R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$ 、及び  $R^{58}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{54a}$  及び  $R^{54b}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  が全て、H であり、 $R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、H 又は  $CH_3$  であり、かつ

$R^1$  が、 $R^7$  であり、 $R^7$  が、H であり、

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であるか、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であり、 $R^4$  が、 $OCH_3$  であるか、又は

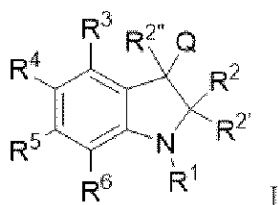
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であり、 $R^5$  が、 $OCH_3$  である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R) - 又は (S) - エナンチオマーであることを条件とする。

【0011】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下のように定義されるか、

【化 4】

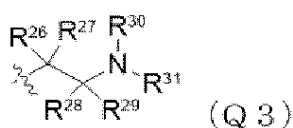


又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであり、

$R^1$  は、H であり、

Q は、Q3 :

【化 5】



であり、結合上の

【化 6】

⋮

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び  $R^{2''}$  は、独立して選択される H、D、及び F であり、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  は独立して、H、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-4}$  デューテロアルコキシから選択されるか、又は

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの 2 つの隣接するものが一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$  を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りが独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、及び  $C_{1-6}$  アルコキシから選択され、

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H、ハロ、及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  は独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、及び  $C(O)C_{1-6}$  アルキルから選択されるか、あるいは

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、S(O)、 $SO_2$ 、N、及び  $NR^{58}$  から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3 ～ 6 員の複素環を形成し、

$R^{58}$  は、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  が全て、H であり、 $R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、H 又は  $CH_3$  であり、かつ

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であるか、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であり、 $R^4$  が、 $OCH_3$  であるか、又は

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であり、 $R^5$  が、 $OCH_3$  である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R) - 又は (S) - エナンチオマーであることを条件とする。

【0012】

更なる実施形態では、本出願の化合物は、薬剤として使用される。したがって、本出願はまた、薬剤として使用するための本出願の化合物を含む。

【0013】

本出願はまた、精神病又は精神病的症状を治療する方法であって、治療有効量の本出願の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。

【0014】

本出願はまた、精神疾患を治療する方法であって、治療有効量の本出願の 1 つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。

【0015】

本出願はまた、中枢神経系 (CNS) 疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態を治療する方法を含む。

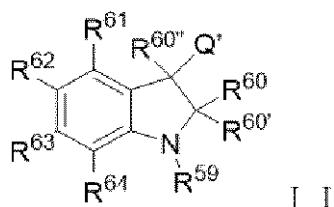
【0016】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態に関連するエンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターを治療する方法を含む。

【0017】

本出願はまた、式 II の非幻覚誘発性の化合物

【化 7】



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの方法及び使用を含み、

式中、

$R^{59}$  は、 $C(O)R^{65}$ 、 $CO_2R^{65}$ 、 $C(O)N(R^{65})(R^{65'})$ 、 $S(O)R^{65}$ 、 $SO_2R^{65}$ 、 $C_{1-6}$  アルキレン  $R^{65}$ 、及び  $R^{65}$  から選択され、

$Q'$  は、 $Q^{3'}$  :

10

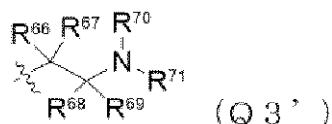
20

30

40

50

## 【化 8】



であり、結合上の

## 【化 9】

〜

10

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

$R^{60}$ 、 $R^{60'}$ 、及び  $R^{60''}$  は独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル及び  $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレンN ( $R^{60a}$ ) ( $R^{60b}$ )、並びに  $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{60a}$  及び  $R^{60b}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び  $R^{64}$  は独立して、H、ハロ、N ( $R^{63'}$ ) ( $R^{64'}$ )、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレンN ( $R^{63'}$ ) ( $R^{64'}$ )、及び  $SC_{1-6}$ アルキルから選択され、後者 4 つの基が、OH 及び  $C_{1-6}$ アルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

$R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び  $R^{64}$  のうちの 2 つの隣接するものが一緒に連結されて、O—(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O を形成し、 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び  $R^{64}$  のうちの残りが独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル及び  $C_{1-6}$ アルコキシ、N ( $R^{63'}$ ) ( $R^{64'}$ )、 $C_{1-6}$ アルキレンN ( $R^{63'}$ ) ( $R^{64'}$ )、並びに  $SC_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

20

$R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び  $R^{64}$  のうちの 1 つが、A'、O—A'、及び  $C_{1-4}$ アルキレンA' から選択され、 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び  $R^{64}$  のうちの残りが独立して、H 又はハロであり、

$R^{63'}$  及び  $R^{64'}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

A' は、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>72</sup> から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>72</sup> から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 5～6 員ヘテロアリールから選択され、フェニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、N ( $R^{72a}$ ) ( $R^{72b}$ )、 $C_{1-6}$ アルキレンN ( $R^{72a}$ ) ( $R^{72b}$ )、及び  $SC_{1-6}$ アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

$R^{65}$  は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、O、S、N、及び NR<sup>65'</sup> から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、N、及び NR<sup>65'</sup> から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 5～6 員ヘテロアリールから選択され、後者 5 つの基が、ハロ、OR<sup>73</sup>、N ( $R^{73}$ ) ( $R^{74}$ )、及び SR<sup>73</sup> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は  $C_{1-6}$ アルキルが、O、C(O)、CO<sub>2</sub>、及び NR<sup>75</sup> から独立して選択される 1～3 つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

40

$R^{65'}$  は、H 及び  $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{65''}$  は、H 及び  $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{66}$ 、 $R^{67}$ 、 $R^{68}$ 、及び  $R^{69}$  は独立して、H、ハロ、及び  $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{70}$  及び  $R^{71}$  は独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、及び C(O)  $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

50

$R^{70}$  及び  $R^{71}$  が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、S(O)、 $SO_2$ 、N、及び  $NR^{76}$  から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3 ～ 6 員の複素環を形成し、

$R^{72}$ 、 $R^{73}$ 、 $R^{74}$ 、 $R^{75}$ 、及び  $R^{76}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{72a}$  及び  $R^{72b}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子が、その代替同位体で任意選択的に置換されている。

【0018】

本出願は更に、本出願の化合物の調製のためのプロセスを提供する。一般的及び具体的なプロセスは、以下でより詳細に考察され、以下の実施例に記載される。

【0019】

本出願はまた、式 I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの調製のためのプロセスを提供する。一般的及び具体的なプロセスは、以下でより詳細に考察され、以下の実施例に記載される。

【0020】

本出願の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明及び具体的な実施例は、本出願の実施形態を示しているが、例示のみを目的として与えられ、特許請求の範囲は、これらの実施形態によって限定されるべきではなく、全体として説明と一致する最も広い解釈を与えられるべきであることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

【0021】

本出願は、添付図面を参照してより詳細に説明される。

【0022】

【図 1】最大 30 mg / kg の用量でのマウス頭部痙攣アッセイにおける例示的な化合物 I-1 についてのスコアを示す。

【発明を実施するための形態】

【0023】

## I. 定義

別段の指示がない限り、本セクション及び他のセクションに記載される定義及び実施形態は、当業者によって理解されるように、それらが好適である、本明細書に記載される本出願の全ての実施形態及び態様に適用可能であることが意図される。

【0024】

本明細書で使用される場合、「本出願の化合物 (compound(s) of the application)」又は「本出願の化合物 (compound(s) of the present application)」などの用語は、式 I の化合物を指し、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグ、並びに全ての立体異性体及び位置異性体を含む。

【0025】

本明細書で使用される場合、「本出願の組成物 (composition(s) of the application)」又は「本出願の組成物 (composition(s) of the present application)」などの用語は、本出願の 1 つ以上の化合物を含む組成物、そのような医薬組成物を指す。

【0026】

本明細書で使用される場合、「及び／又は」という用語は、列挙された項目が、個々に又は組み合わせて存在するか、又は使用されることを意味する。実際には、この用語は、列挙された項目の「うちの少なくとも 1 つ又は「うちの 1 つ以上」が使用されるか、又は存在することを意味する。その薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物に関する「及び／又は」という用語は、本出願の化合物が、個々の塩及び溶媒和物として、並びに例えば

10

20

30

40

50

、本出願の化合物の溶媒和物の塩の組み合わせとして存在することを意味する。

【0027】

本出願で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、内容が別途明確に指示しない限り、複数の参照を含む。例えば、「化合物 (a compound)」を含む実施形態は、1つの化合物、又は2つ以上の追加の化合物を有するある特定の態様を提示すると理解されるべきである。

【0028】

本出願及び特許請求の範囲で使用される場合、「含むこと (comprising)」(並びに「含む (comprise)」及び「含む (comprises)」などの含むこと (comprising) の任意の形態)、「有すること (having)」(並びに「有する (have)」及び「有する (has)」などの有すること (having) の任意の形態)、「含むこと (including)」(並びに「含む (include)」及び「含む (includes)」などの含むこと (including) の任意の形態)、又は「含有すること (containing)」(並びに「含有する (contain)」及び「含有する (contains)」など含有すること (containing) の任意の形態)は、包括的又はオープンエンドであり、追加の、列挙されていない要素又はプロセスステップを除外しない。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「なる」という用語及びその派生語は、記載された特徴、要素、構成要素、群、整数、及び／又はステップの存在を指定する閉じた用語であることが意図され、また他の記載されていない特徴、要素、構成要素、群、整数、及び／又はステップの存在を除外する。

20

【0030】

本明細書で使用される場合、「から本質的になる」という用語は、記載される特徴、要素、構成要素、群、整数、及び／又はステップ、並びにこれらの特徴、要素、構成要素、群、整数、及び／又はステップの基本的及び新規の特性に実質的に影響を与えないものの存在を指定することが意図される。

【0031】

追加の又は第2の化合物などの「追加の」又は「第2の」構成要素を含む実施形態では、本明細書で使用される場合、第2の構成要素は、他の構成要素又は第1の構成要素とは化学的に異なる。「第3の」構成要素は、他の構成要素、第1の構成要素、及び第2の構成要素とは異なり、更に列挙された又は「追加の」構成要素も、同様に異なる。

30

【0032】

本明細書で使用される場合、「好適」という用語は、特定の化合物又は条件の選択が、実施される具体的な合成操作、変換される分子の同一性、及び／又は化合物に対する具体的な使用に依存することを意味するが、選択は、当業者の技術の範囲内であろう。本明細書に記載される全てのプロセス／方法ステップは、示される生成物を提供するのに十分な条件下で実施される。当業者であれば、例えば、反応溶媒、反応時間、反応温度、反応圧力、反応物質比、及び反応が無水雰囲気下又は不活性雰囲気下で実施されるべきかどうかを含む、全ての反応条件を変化させて、所望の生成物の収率を最適化することができ、またそれを行うことが当業者の技術の範囲内であることを理解するであろう。

40

【0033】

本明細書で使用される場合、「約」、「実質的に」、及び「およそ」という用語は、最終結果が著しく変化しないように、修飾された用語の合理的な偏差量を意味する。これらの程度の用語は、この偏差が、それが修飾する用語の意味を否定しない場合、又は文脈が当業者に別段示唆しない限り、修飾された用語の少なくとも±5%の偏差を含むと解釈されるべきである。

【0034】

本明細書は、当業者によって使用される多数の化学用語及び略語を参照する。それにもかかわらず、選択された用語の定義は、明確さ及び一貫性のために提供される。

50

## 【0035】

本明細書で使用される場合、「溶媒和物」という用語は、好適な溶媒の分子が結晶格子に組み込まれている、化合物、又は化合物の塩及び／若しくはプロドラッグを意味する。

## 【0036】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、投与後に活性薬物に変換される化合物、又は化合物の塩を意味する。

## 【0037】

本明細書で使用される場合、「双性イオン」という用語は、等しい数の正電荷官能基及び負電荷官能基を含有する分子を意味する。双性イオンはまた、「内塩」及び「双極性イオン」としても知られている。

10

## 【0038】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、単独で、又は別の基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、直鎖又は分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。参照されたアルキル基中で可能である炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1-n2}$ 」によって示される。したがって、例えば、「 $C_{1-6}$ アルキル」（又は「 $C_1 \sim C_6$ アルキル」）という用語は、1、2、3、4、5、又は炭素原子を有するアルキル基を意味する。

## 【0039】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、単独で、又は別の基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、少なくとも1つの二重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の不飽和アルキル基を意味する。参照されたアルキレン基中で可能である炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1-n2}$ 」によって示される。例えば、 $C_{2-6}$ アルケニルという用語は、2、3、4、5、又は6つの炭素原子及び少なくとも1つの二重結合を有するアルケニル基を意味する。

20

## 【0040】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、単独で、又は別の基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、少なくとも1つの三重結合を含有する直鎖又は分岐鎖の不飽和アルキニル基を意味する。参照されたアルキル基中で可能である炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1-n2}$ 」によって示される。例えば、 $C_{2-6}$ アルキニルという用語は、2、3、4、5、又は6つの炭素原子を有するアルキニル基を意味する。

## 【0041】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、単独で又は組み合わせて、酸素接続原子に接続されたアルキル基を含む。

30

## 【0042】

本明細書で使用される場合、「フルオロアルコキシ」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1つ以上がフッ素で置き換えられている、上記に定義されるアルコキシ基を指す。

## 【0043】

本明細書で使用される場合、「デューテロアルコキシ」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1つ以上が重水素で置き換えられている、上記に定義されるアルコキシ基を指す。

40

## 【0044】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、単独で、又は別の基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、3～6つの炭素原子及び1つ以上の環を含有する飽和炭素環式基を意味する。参照されたシクロアルキル基中で可能である炭素原子の数は、数字の接頭辞「 $C_{n1-n2}$ 」によって示される。例えば、 $C_{3-10}$ シクロアルキルという用語は、3、4、5、又は6つの炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

## 【0045】

本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独で、又は別の基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、原子のうちの1つ以上がO、S、S(O)、SO

50

2、及びNから選択されるヘテロ部分であり、残りの原子がCである、3～6つの原子を含有する少なくとも1つの非芳香族環を含有する環式基を指す。ヘテロシクロアルキル基は、飽和又は不飽和のいずれかである（すなわち、1つ以上の二重結合を含有する）。ヘテロシクロアルキル基が、接頭辞  $C_{n1-n2}$  又は「 $n1 \sim n2$ 」を含有する場合、この接頭辞は、環原子のうちの1つ以上、好適には1～4つがO、S、S(O)、 $SO_2$ 、及びNから選択されるヘテロ部分で置き換えられており、残りの原子がCである、対応する炭素環式基中の炭素原子の数を示す。

【0046】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、単独で、又は別の基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、原子のうちの1つ以上がO、S、及びNから選択されるヘテロ原子であり、残りの原子がCである、5～6つの原子を含有する少なくとも1つのヘテロ芳香族環を含有する環式基を指す。ヘテロアリール基が、接頭辞  $C_{n1-n2}$  を含有する場合、この接頭辞は、環原子のうちの1つ以上、好適には1～4つが、上記に定義されるヘテロ原子で置き換えられている、対応する炭素環式基中の炭素原子の数を示す。

10

【0047】

「ハロゲン」（又は「ハロ」）という用語は、単独で、又は別の基の一部として使用されるかどうかにかかわらず、ハロゲン原子を指し、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを含む。

【0048】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1つ以上がハロゲンで置き換えられている、上記に定義されるアルキル基を指す。したがって、例えば、「 $C_{1-6}$  ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲン置換基を有する、上記に定義される  $C_1 \sim C_6$  直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。

20

【0049】

本明細書で使用される場合、「デューテロアルキル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1つ以上が重水素で置き換えられている、上記に定義されるアルキル基を指す。したがって、例えば、「 $C_{1-6}$  デューテロアルキル」は、1つ以上の重水素置換基を有する、上記に定義される  $C_1 \sim C_6$  直鎖又は分岐鎖アルキル基を指す。

【0050】

「利用可能な水素原子」又は「利用可能な原子」におけるような「利用可能な」という用語は、置換基による置き換えが可能であることが当業者に既知であろう原子を指す。

30

【0051】

本明細書で使用される場合、「1つ以上の」項目という用語は、リストから選択される単一の項目、並びにリストから選択される2つ以上の項目の混合物を含む。

【0052】

本明細書で使用される場合、「その代替同位体」という用語は、自然界で最も豊富である同位体以外の元素の同位体を指す。

【0053】

本明細書で使用される場合、「全ての利用可能な原子が、代替同位体で任意選択的に置き換えられる」という用語は、利用可能な原子が、同じ原子番号を有するが、主に自然界で見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有するその原子の同位体で任意選択的に置き換えられることを意味する。

40

【0054】

一般式Iの化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物において、原子は、それらの天然同位体存在量を示してもよいが、又は原子のうちの1つ以上が、同じ原子番号を有するが、主に自然界で見られる原子質量若しくは質量数とは異なる原子質量若しくは質量数を有する特定の同位体が人工的に富化されていてもよい。本開示は、一般式Iの化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物の全ての好適な同位体変化を含むことを意図する。例えば、水素(H)の異なる同位体形態は、プロチウム(

50

$^1\text{H}$ )、重水素 ( $^2\text{H}$ )、及び三重水素 ( $^3\text{H}$ ) を含む。プロチウムは、自然界で見られる主な水素同位体である。

【0055】

一般式ⅠⅠの化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物において、原子は、それらの天然同位体存在量を示してもよいが、又は原子のうちの1つ以上が、同じ原子番号を有するが、主に自然界で見られる原子質量若しくは質量数とは異なる原子質量若しくは質量数を有する特定の同位体が人工的に富化されていてもよい。本開示は、一般式ⅠⅠの化合物、並びにその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物の全ての好適な同位体変化を含むことを意図する。例えば、水素 ( $\text{H}$ ) の異なる同位体形態は、プロチウム ( $^1\text{H}$ )、重水素 ( $^2\text{H}$ )、及び三重水素 ( $^3\text{H}$ ) を含む。プロチウムは、自然界で見られる主な水素同位体である。

10

【0056】

「化合物」という用語は、化合物、及びある特定の実施形態では、安定している限り、その任意の水和物又は溶媒和物を指す。水和物は、水と複合体化された化合物であり、溶媒和物は、有機溶媒又は無機溶媒であり得る溶媒と複合体化された化合物である。「安定した」化合物は、調製及び単離することができ、その構造及び特性が、本明細書に記載される目的（例えば、対象への治療的投与）のための化合物の使用を可能にするのに十分な期間、本質的に変化しないままであるか、又は本質的に変化しないままにさせることができる化合物である。本出願の化合物は、一般式Ⅰによって包含される安定した化合物、又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物に限定される。本出願の化合物は、一般式Ⅰによって包含される安定した化合物、又はその薬学的に許容されるプロドラッグに限定される。式ⅠⅠの更なる化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、式ⅠⅠの安定した化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグに限定される。

20

【0057】

「薬学的に許容される」という用語は、対象の治療に適合することを意味する。

【0058】

「薬学的に許容される担体」という用語は、医薬組成物、すなわち、対象への投与が可能である剤形の形成を可能にするために、活性成分と混合される非毒性の溶媒、分散剤、賦形剤、アジュバント、又は他の材料を意味する。

30

【0059】

「薬学的に許容される塩」という用語は、対象の治療に好適であるか、又はそれに適合する酸付加塩又は塩基付加塩のいずれかを意味する。

【0060】

対象の治療に好適な、又はそれに適合する酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の非毒性の有機又は無機酸付加塩である。

【0061】

対象の治療に好適な、又はそれに適合する塩基付加塩は、任意の酸性化合物の任意の非毒性の有機又は無機塩基付加塩である。

【0062】

本明細書で使用される場合、「保護基」又は「PG」などの用語は、分子の異なる部分を操作するか又は反応させながら、分子の反応性部分を保護又はマスキングして、分子のそれらの反応性部分における副反応を防止する化学的部分を指す。操作又は反応が完了した後、保護基は、分子の残りの部分を劣化させないか又は分解しない条件下で除去される。好適な保護基の選択は、当業者によって行われ得る。多くの従来の保護基は、例えば、“Protective Groups in Organic Chemistry” M c O m i e, J. F. W. Ed., Plenum Press, 1973, in Gre e n e, T. W. and W u t s, P. G. M., “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Son s, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999、及び K o c i e n s k i, P. Protect

40

50

ing Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)に記載されているように、当該技術分野において既知である。

【0063】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物を含む動物界の全てのメンバーを含み、好適には、ヒトを指す。したがって、本出願の方法は、ヒト療法及び獣医学的用途の両方に適用可能である。

【0064】

本明細書で使用される場合、かつ当該技術分野においてよく理解されるように、「治療すること」又は「治療」という用語は、臨床結果を含む、有益な又は所望の結果を得るためのアプローチを意味する。有益又は所望の臨床結果としては、検出可能又は検出不可能にかかわらず、1つ以上の症状又は病態の軽減又は改善、疾患の程度の減少、疾患の安定化した（すなわち、悪化していない）状態、疾患の拡大の予防、疾患進行の遅延又は減速、疾患状態の改善又は緩和、疾患の再発の減少、及び寛解（部分又は完全にかかわらず）が挙げられるが、これらに限定されない。「治療すること」及び「治療」とはまた、治療を受けていない場合の予想生存と比較して、生存を延長することを意味し得る。本明細書で使用される場合、「治療すること」及び「治療」はまた、予防的治療を含む。例えば、早期がんを有する対象は、進行を予防するために治療され得るか、又は代替的に、寛解中の対象は、再発を予防するために本出願の化合物若しくは組成物で治療され得る。治療方法は、対象に、治療有効量の本出願の化合物のうちの1つ以上を投与することを含み、任意選択的に、単回投与からなるか、又は頭韻的に一連の投与を含む。。

【0065】

本明細書で使用される場合、「有効量」又は「治療有効量」という用語は、所望の結果を達成するために必要な投与量及び期間で、有効である本出願の1つ以上の化合物の量を意味する。例えば、セロトニン作動性受容体及び下流の第2のメッセンジャーのアゴニズム又は活性化によって媒介又は治療される疾患、障害、又は病態を治療する文脈において、有効量は、例えば、1つ以上の化合物の投与なしの活性化と比較して、当該活性化を増加させる量である。

【0066】

疾患、障害、又は病態を「緩和すること」とは、障害を治療しないことと比較して、疾患、障害、若しくは病態の程度及び／若しくは望ましくない臨床兆候が和らげられること、並びに／又は進行の時間的経過が減速又は延長されることを意味する。

【0067】

本明細書で使用される場合、「投与される」という用語は、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物又は組成物の、細胞、組織、器官、又は対象への投与を意味する。

【0068】

本明細書で使用される場合、「予防」若しくは「予防法」という用語、又はそれらの同義語は、患者が疾患、障害、若しくは病態に罹患するか、又は疾患、障害、若しくは病態に関連する症状を示すリスク又は確率の低減を指す。

【0069】

本明細書で使用される場合、「疾患、障害、又は病態」は、セロトニン受容体、例えば、5-HT<sub>2A</sub>の活性化によって、特に、本明細書に記載される本出願の1つ以上の化合物などのセロトニン受容体アゴニストを使用することによって治療されるか又は治療可能な疾患、障害、又は病態を指す。

【0070】

本明細書で使用される場合、「セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療すること」という用語は、治療される疾患、障害、又は病態が、セロトニン作動性活性、具体的にはセロトニン作動性活性の上昇を含む、直接的又は間接的のいずれかの、何らかの生物学的基礎によって影響を受け、調節され、かつ／又はそれを有することを意味する。これらの疾患は、疾患、障害、又は病態に関連するセロトニン作動性活性が、

本出願の化合物又は組成物のうちの1つ以上によって刺激された (a g o n i z e d) と  
きに、有利に応答する。

【0071】

本明細書で使用される場合、「活性化」という用語は、セロトニン受容体のアゴニズム、  
部分的アゴニスト、及び正のアロステリック調節を含む。

【0072】

「5-HT<sub>1A</sub>」及び「5-HT<sub>2A</sub>」という用語は、本明細書で使用され、5-HT<sub>2</sub>  
セロトニン受容体の5-HT<sub>2A</sub>及び5-HT<sub>2A</sub>受容体サブタイプを意味する。

【0073】

本明細書で使用される場合、「治療剤」という用語は、対象に投与されたときに薬理学的  
効果を有する任意の薬物又は活性剤を指す。

10

【0074】

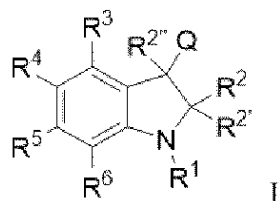
本明細書で使用される場合、「等価用量のサイロシビン」という用語は、化合物が、対  
応する用量のサイロシビンと同じモル量である用量で投与又は使用されることを意味する  
。

【0075】

II. 化合物

本出願は、式 I の化合物：

【化10】



20

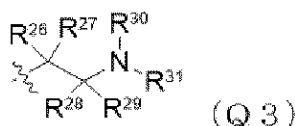
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを含み、  
式中、

R<sup>1</sup>は、C(O)R<sup>7</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、C(O)N(R<sup>7</sup>)(R<sup>7'</sup>)、S(O)R<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、C<sub>1-6</sub>アルキレンR<sup>7</sup>、及びR<sup>7</sup>から選択され、

30

Qは、Q3：

【化11】



であり、結合上の

【化12】



40

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、ハロ、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、  
C<sub>1-6</sub>アルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、及びSC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>2a</sup>及びR<sup>2b</sup>は独立して、H及びC<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>は独立して、H、ハロ、N(R<sup>5'</sup>)(R<sup>6'</sup>)、C<sub>1-6</sub>アル  
キル、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキレンN(R<sup>5'</sup>)(R<sup>6'</sup>)、及びSC<sub>1-6</sub>ア  
ルキルから選択され、後者4つの基が、OH及びC<sub>1-6</sub>アルコキシから選択される1つ  
又は2つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>のうちの2つの隣接するものが一緒に連結されて、O-(C

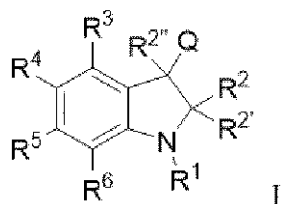
50

$H_2$ )  $1-2O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りが独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-6}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、及び $SC_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは  
 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1つが、 $A$ 、 $O-A$ 、及び $C_{1-4}$ アルキレン $A$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りが独立して、 $H$ 又はハロであり、 $R^5$ 及び $R^6$ は独立して、 $H$ 及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 $A$ は、フェニル、 $C_3-6$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR_{54}$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR_{54}$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、フェニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリアルが、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $OC_{1-4}$ アルキル、 $N(R^{54a})$  ( $R^{54b}$ )、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^{54a})$  ( $R^{54b}$ )、及び $SC_{1-4}$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、  
 $R^7$ は、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、後者7つの基が、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})$  ( $R^{56}$ )、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は $C_{1-6}$ アルキルが、 $O$ 、 $C(O)$ 、 $CO_2$ 、及び $NR^{57}$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、  
 $R^{7'}$ は、 $H$ 及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 $R^{7'}$ は、 $H$ 及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び $R^{29}$ は独立して、 $H$ 、ハロ、及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、 $H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル、及び $C(O)C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは  
 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ が、それらが結合している $N$ 原子と一緒にあって、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^{58}$ から独立して選択される1つ又は2つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む3~6員の複素環を形成し、  
 $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$ 、及び $R^{58}$ は独立して、 $H$ 及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 $R^{54a}$ 及び $R^{54b}$ は独立して、 $H$ 及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、  
 全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び $R^{29}$ が全て、 $H$ であり、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ が、 $H$ 又は $CH_3$ であり、かつ  
 $R^1$ が、 $R^7$ であり、 $R^7$ が、 $H$ であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が全て、 $H$ であるか、  
 $R^1$ が、 $R^7$ であり、 $R^7$ が、 $H$ であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が全て、 $H$ であり、 $R^4$ が、 $OCH_3$ であるか、又は  
 $R^1$ が、 $R^7$ であり、 $R^7$ が、 $H$ であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が全て、 $H$ であり、 $R^5$ が、 $OCH_3$ である場合、  
 式Iの化合物が、 $Q$ が接続している炭素の( $R$ )-又は( $S$ )-エナンチオマーであることを条件とする。

【0076】

本出願は、式Iの化合物：

## 【化 1 3】

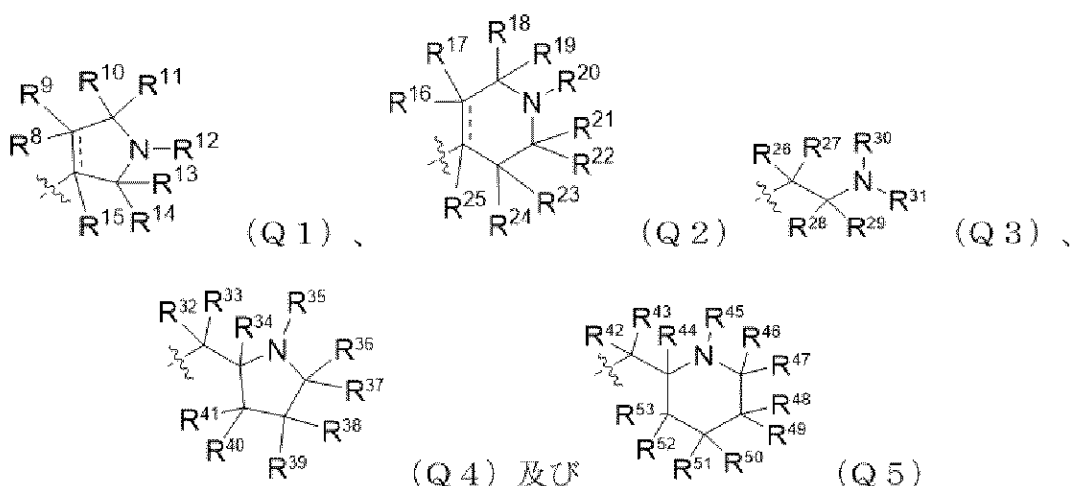


又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを含み、  
式中、

$R^1$  は、 $H$ 、 $C(O)R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、  
及び  $SO_2R^7$  から選択され、

Q は、Q1、Q2、Q3、Q4、及び Q5：

## 【化 1 4】



であり、

## 【化 1 5】

が、単結合又は二重結合であり、ただし、Q1中の

## 【化 1 6】

が二重結合である場合、 $R^9$  及び  $R^{15}$  が存在せず、かつ Q2中の

## 【化 1 7】

が二重結合である場合、 $R^{17}$  及び  $R^{25}$  が存在せず、

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、及び  $R^6$  は独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、及び  $C_{1-6}$  アルコキシから選択され、

$R^4$  及び  $R^5$  のうち的一方又は両方は独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、及び  $C_{1-6}$  アルコキシから選択されるか、あるいは

$R^4$  及び  $R^5$  が一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$  を形成するか、あるいは

$R^4$  及び  $R^5$  のうち的一方が、 $A$ 、 $O-A$ 、及び  $C_{1-4}$  アルキレン  $A$  から選択され、 $R^4$  及び  $R^5$  のうちの他方が、 $H$  であり、

$A$  は、フェニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び  $NR^5$  から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキル、

並びに O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>54</sup> から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 5～6 員ヘテロアリールから選択され、フェニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、3～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが、ハロ、C<sub>1-4</sub>アルキル、及び OC<sub>1-4</sub>アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

R<sup>7</sup> は、H 及び C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、C<sub>1-6</sub>アルキルが、ハロ、OR<sup>55</sup>、N(R<sup>55</sup>)(R<sup>56</sup>)、及び SR<sup>55</sup> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は O、C(O)、CO<sub>2</sub>、及び NR<sup>57</sup> から独立して選択される 1～3 つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

R<sup>7'</sup> は、H 及び C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup>、R<sup>46</sup>、R<sup>47</sup>、R<sup>48</sup>、R<sup>49</sup>、R<sup>50</sup>、R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>、及び R<sup>53</sup> は独立して、H、ハロ、及び C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>12</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>35</sup>、及び R<sup>45</sup> は独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、及び C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>30</sup> 及び R<sup>31</sup> は独立して、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、及び C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルから選択されるか、あるいは

R<sup>30</sup> 及び R<sup>31</sup> が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>58</sup> から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3～6 員の複素環を形成し、

R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>、R<sup>57</sup>、及び R<sup>58</sup> は独立して、H 及び C<sub>1-6</sub>アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、Q が Q<sub>3</sub> であり、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、及び R<sup>29</sup> が全て、H であり、R<sup>30</sup> 及び R<sup>31</sup> が、H 又は CH<sub>3</sub> であり、かつ

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>6</sup> が全て、H であるか、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>6</sup> が全て、H であり、R<sup>4</sup> が、OCH<sub>3</sub> であるか、又は

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及び R<sup>6</sup> が全て、H であり、R<sup>5</sup> が、OCH<sub>3</sub> である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R) - 又は (S) - エナンチオマーであることを条件とする。

【0077】

いくつかの実施形態では、基中の全ての利用可能な水素原子が、ハロゲン原子で任意選択的に置き換えられる場合、ハロゲン原子は、F、Cl、又は Br である。いくつかの実施形態では、基中の全ての利用可能な水素原子が、ハロゲン原子で任意選択的に置き換えられる場合、ハロゲン原子は、F 又は Br である。いくつかの実施形態では、全ての利用可能な水素原子が、ハロゲン原子で置き換えられる場合、ハロゲン原子は、F 又は Cl である。いくつかの実施形態では、基中の全ての利用可能な水素原子が、ハロゲン原子で任意選択的に置き換えられる場合、ハロゲン原子は、F である。

【0078】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下の構造：

10

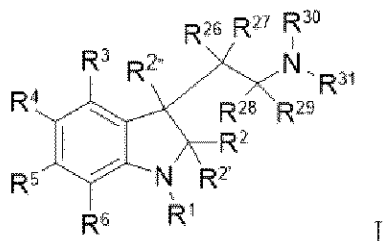
20

30

40

50

【化 1 8】



I

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物を有し、  
式中、

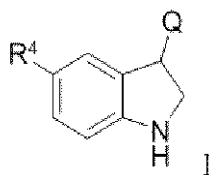
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、及び $R^{31}$ は、式 I について定義されるとおりであり、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子が、その代替同位体で任意選択的に置換されている。

【0079】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は全て、Hであり、化合物式

【化 1 9】



I

又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物を有し、  
式中、

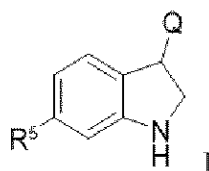
$R^4$ 及びQは、式 I について定義されるとおりであり、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されている。

【0080】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^6$ は全て、Hであり、化合物式 I は、以下の構造：

【化 2 0】



I

又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物を有し、  
式中、

$R^5$ 及びQは、式 I について定義されるとおりであり、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されている。

【0081】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、及び $R^6$ は全て、Hであり、化合物式 I は、以下の構造：

10

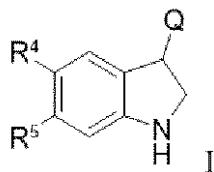
20

30

40

50

【化 2 1】



又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物を有し、  
式中、

$R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $Q$  は、式 I について定義されるとおりであり、

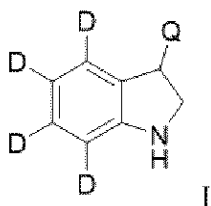
全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されている。

10

【0082】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び  $R^{2''}$  は全て、H であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  は全て、D であり、式 I の化合物は、以下の構造：

【化 2 2】



20

又はその薬学的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物を有し、  
式中、

$Q$  は、式 I について定義されるとおりであり、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子が、その代替同位体で任意選択的に置換されている。

【0083】

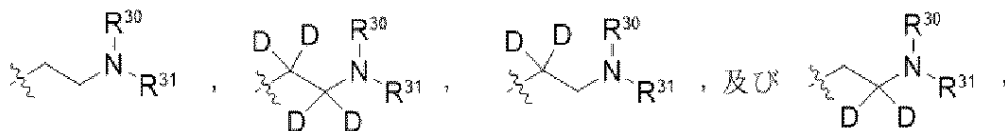
いくつかの実施形態では、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H、D、F、Cl、 $C_{1-6}$  アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H、D、F、Cl、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  フルオロアルキル、及び  $C_{1-6}$  デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H、F、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び  $CD_2CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H、F、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び  $CD_2CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H 及び D から選択される。

30

【0084】

いくつかの実施形態では、 $Q$  は、以下の基：

【化 2 3】

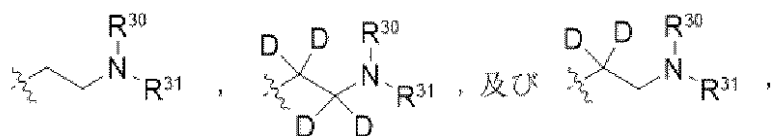


のうちの 1 つから選択され、式中、 $R^{30}$  及び  $R^{31}$  は、式 I に定義されるとおりである

50

。いくつかの実施形態では、Qは、以下の基：

【化24】



のうちの1つから選択され、式中、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、式Iに定義されるとおりである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、及びC(O) $C_{1-6}$ アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C_{1-6}$ デューテロアルキル、C(O) $C_{1-6}$ フルオロアルキル、及びC(O) $C_{1-6}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、C(O) $C_{1-4}$ アルキル、C(O) $C_{1-4}$ フルオロアルキル、及びC(O) $C_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3C(O)$ 、 $CD_2HC(O)$ 、 $CDH_2C(O)$ 、 $CD_3C(O)$ 、 $CF_3C(O)$ 、 $CHF_2C(O)$ 、 $CH_3CH_2C(O)$ 、 $CH(CH_3)_2C(O)$ 、 $CH_2DCH_2C(O)$ 、 $CD_2HCH_2C(O)$ 、及び $CD_3CH_2C(O)$ から選択される。

【0086】

いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、及び $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、及び $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、及び $CH(CH_3)$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $CH_3$ 、及び $CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、 $CH_3$ 、及び $CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、 $CH_3$ 及び $CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H及び $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は両方、 $CH(CH_3)_2$ である。

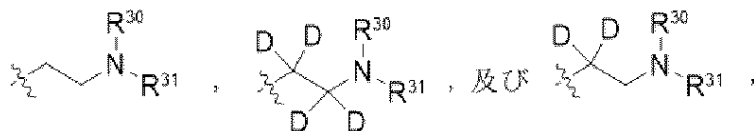
【0087】

いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、H、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_3C(O)$ 、 $CD_2HC(O)$ 、 $CDH_2C(O)$ 、 $CD_3C(O)$ 、 $CF_3C(O)$ 、 $CHF_2C(O)$ 、 $CH_3CH_2C(O)$ 、 $CH(CH_3)_2C(O)$ 、 $CH_2DCH_2C(O)$ 、 $CD_2HCH_2C(O)$ 、及び $CD_3CH_2C(O)$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $CH_3C(O)$ 、 $CD_2HC(O)$ 、 $CDH_2C(O)$ 、 $CD_3C(O)$ 、 $CF_3C(O)$ 、 $CHF_2C(O)$ 、 $CH_3CH_2C(O)$ 、 $CH(CH_3)_2C(O)$ 、 $CH_2DCH_2C(O)$ 、 $CD_2HCH_2C(O)$ 、及び $CD_3CD_2C(O)$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、 $CH_3C(O)$ 、 $CD_3C(O)$ 、 $CF_2HC(O)$ 、及び $CF_3C(O)$ から選択される。

【0088】

いくつかの実施形態では、Qは、以下の基：

【化25】



のうちの1つから選択され、式中、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、D、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、及び $C_{1-6}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $C_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、H、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び $CF_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は独立して、 $CH_3$ 及び $CD_3$ から選択される。

10

【0089】

いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、O、N、及び $NR^{58}$ から独立して選択される1つ又は2つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む3～7員の複素環を形成する。いくつかの実施形態では、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、それらが結合しているN原子と一緒にあって、O、N、及び $NR^{58}$ から独立して選択される1つ又は2つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む3～6員の複素環を形成する。

20

【0090】

いくつかの実施形態では、3～6員の複素環は、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニルから選択される。いくつかの実施形態では、3～6員の複素環は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、及びピペラジニルから選択される。いくつかの実施形態では、3～6員の複素環は、ピロリジニルである。

【0091】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $C(O)R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $C(O)N(R^7)(R^7')$ 、 $S(O)R^7$ 、 $SO_2R^7$ 、 $C_{1-4}$ アルキレン $R^7$ 、及び $R^7$ から選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $C(O)R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、 $C(O)N(R^7)(R^7')$ 、 $S(O)R^7$ 、及び $SO_2R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $C(O)R^7$ 、 $CO_2R^7$ 、及び $C(O)N(R^7)(R^7')$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $C(O)R^7$ 及び $CO_2R^7$ から選択される。

【0093】

いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は、H、D、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $C_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は、H、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は、H、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び $CF_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$ は、H、 $CH_3$ 、及び $CD_3$ から選択される。

40

【0094】

いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $R^7$ 及び $C_{1-4}$ アルキレン $R^7$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $R^7$ 及び $C_{1-2}$ アルキレン $R^7$ から選択される。い

50

くつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $R^7$ である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $C_1-4$ アルキレン $R^7$ である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ は、 $C_1$ アルキレン $R^7$  ( $CH_2R^7$ ) である。

【0095】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、 $H$ 、 $C_1-4$ アルキル、 $C_2-6$ アルケニル、 $C_2-6$ アルキニル、フェニル、 $C_3-6$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、後者7つの基が、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は $C_1-4$ アルキルが、 $O$ 、 $C(O)$ 、 $CO_2$ 、及び $NR^{57}$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

10

【0096】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたフェニル、 $C_3-6$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、フェニル、 $C_3-6$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、フェニル、 $C_3-6$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~2つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $N$ 、及び $NR^7$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

20

30

【0097】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されたフェニルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、フェニルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

【0098】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換された $C_3-6$ シクロアルキルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、 $C_3-6$ シクロアルキルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ 中の $C_3-6$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$ 中の $C_3-6$ シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$ 中の $C_3-6$ シクロアルキルは、シクロプロピルである。

40

【0099】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR$

50

$R^{55}$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された O、S、S (O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ部分を含む 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> は、O、S、S (O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ部分を含む 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> 中の O、S、S (O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ部分を含む 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、チアニルオキシド、及びチアニルジオキシドから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> 中の O、S、S (O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ部分を含む 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、及びチアニルジオキシドから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> 中の O、S、S (O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ部分を含む 3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロピラニル、チアニル、及びチアニルジオキシドから選択される。

10

20

#### 【0100】

いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> は独立して、ハロ、OR<sup>55</sup>、N (R<sup>55</sup>) (R<sup>56</sup>)、及び SR<sup>55</sup> から選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された O、S、N、及び NR<sup>7'</sup> から選択される 1 ~ 3 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> は、O、S、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> 中の O、S、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリアジニルから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> 中の O、S、N、及び NR<sup>7'</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、及びピリジニルから選択される。

30

#### 【0101】

いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> は、ハロ、OR<sup>55</sup>、N (R<sup>55</sup>) (R<sup>56</sup>)、及び SR<sup>55</sup> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された C<sub>2-6</sub> アルケニル及び C<sub>2-6</sub> アルキニルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> は、ハロ、OR<sup>55</sup>、N (R<sup>55</sup>) (R<sup>56</sup>)、及び SR<sup>55</sup> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された C<sub>2-4</sub> アルケニル及び C<sub>2-4</sub> アルキニルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

40

#### 【0102】

いくつかの実施形態では、R<sup>7</sup> は、ハロ、OR<sup>55</sup>、N (R<sup>55</sup>) (R<sup>56</sup>)、及び SR<sup>55</sup> から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換された C<sub>2-4</sub> アルケニルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にか

50

つ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、 $C_{2-4}$ アルケニルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

【0103】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換された $C_{2-4}$ アルキニルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、 $C_{2-4}$ アルキニルであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、 $C\equiv CH$ 、 $C\equiv CCH_3$ 、 $CH_2C\equiv CH$ 、 $C\equiv CCH_2CH_3$ 、 $CH_2C\equiv CCH_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、 $CH_2C\equiv CH$ である。

10

【0104】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、 $C_{1-4}$ アルキルが、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は $C_{1-4}$ アルキルが、O、 $C(O)$ 、 $CO_2$ 、及び $NR^{57}$ から独立して選択される1～3つのヘテロ部分で任意選択的に割り込まれており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、 $C_{1-4}$ アルキルが、ハロ、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1～3つの置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は $C_{1-4}$ アルキルが、O、 $C(O)$ 、 $CO_2$ 、及び $NR^{57}$ から独立して選択される1～3つのヘテロ部分で任意選択的に割り込まれており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、 $C_{1-4}$ アルキルが、F、Cl、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1～3つの置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は $C_{1-4}$ アルキルが、O、 $C(O)$ 、 $CO_2$ 、及び $NR^{57}$ から独立して選択される1～3つのヘテロ部分で任意選択的に割り込まれており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

20

30

【0105】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、 $C_{1-4}$ アルキルが、F、Cl、 $OR^{55}$ 、 $N(R^{55})(R^{56})$ 、及び $SR^{55}$ から独立して選択される1～3つの置換基で任意選択的に置換されており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、 $C_{1-4}$ アルキルが、任意選択的に置換された $OR^{55}$ であり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

【0106】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、 $C_{1-4}$ アルキルは、O、 $C(O)$ 、 $CO_2$ 、及び $NR^{57}$ から独立して選択される1～3つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、 $C_{1-4}$ アルキルが、任意選択的に割り込まれたOであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

40

【0107】

いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^7$ は、H、D、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロア

50

ルキル、及び  $C_1-4$  デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $C_1-4$  アルキル、 $C_1-4$  フルオロアルキル、 $C_1-4$  デューテロアルキル、 $OC_1-4$  アルキル、 $OC_1-4$  フルオロアルキル、及び  $OC_1-4$  デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH(CD_3)_2$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び  $CD_2CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び  $CF_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、及び  $CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$  である。

10

#### 【0108】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $R^7$  である。したがって、いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$  及び  $C_1-4$  アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $C_1-4$  アルキル、 $C_1-4$  フルオロアルキル、及び  $C_1-4$  デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $C_1-4$  アルキル、 $C_1-4$  フルオロアルキル、 $C_1-4$  デューテロアルキル、 $OC_1-4$  アルキル、 $OC_1-4$  フルオロアルキル、及び  $OC_1-4$  デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び  $CD_2CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CD_3)_2$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  であり、 $R^1$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CF_3$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び  $CF_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $R^7$  であり、 $R^7$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、及び  $CH(CH_3)_2$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、及び  $CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $CH_3$  及び  $CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$  が  $R^7$  であり、 $R^7$  が  $H$  であるとき、 $R^1$  は、 $H$  である。したがって、いくつかの実施形態では、 $R^1$  は、 $H$  である。

20

30

#### 【0109】

いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$  は、 $H$  及び  $C_1-4$  アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $C_1-4$  アルキル、 $C_1-4$  フルオロアルキル、及び  $C_1-4$  デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$  は、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び  $CD_2CD_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び  $CF_3$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{7'}$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、及び  $CD_3$  から選択される。

40

#### 【0110】

いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び  $R^{2''}$  は独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_1-4$  アルキル、 $C_1-4$  アルコキシ、 $C_1-3$  アルキレン  $N(R^{2a})(R^{2b})$ 、及び  $SC_1-4$  アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。

#### 【0111】

いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び  $R^{2''}$  は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $C$

50

1-4アルキル、C<sub>1</sub>-4フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-4デューテロアルキル、C<sub>1</sub>-4アルコキシ、C<sub>1</sub>-4フルオロアルコキシ、C<sub>1</sub>-4デューテロアルコキシ、C<sub>1</sub>-3アルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、C<sub>1</sub>-3フルオロアルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、C<sub>1</sub>-3デューテロアルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、SC<sub>1</sub>-4アルキル、SC<sub>1</sub>-4フルオロアルキル、及びSC<sub>1</sub>-4デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、Cl、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-4フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-4デューテロアルキル、C<sub>1</sub>-4アルコキシ、C<sub>1</sub>-4フルオロアルコキシ、C<sub>1</sub>-4デューテロアルコキシ、C<sub>1</sub>-3アルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、SC<sub>1</sub>-4アルキル、SC<sub>1</sub>-4フルオロアルキル、及びSC<sub>1</sub>-4デューテロアルキルから選択される。

10

#### 【0112】

いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>H、CDH<sub>2</sub>、CD<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D、CH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>H、CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>O、CD<sub>2</sub>HO、CDH<sub>2</sub>O、CD<sub>3</sub>O、CF<sub>3</sub>O、CHF<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>O、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O、CHD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、CD<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>O、及びCD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>O、C<sub>1</sub>-2アルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、C<sub>1</sub>-2デューテロアルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、CH<sub>3</sub>S、CD<sub>2</sub>HS、CDH<sub>2</sub>S、CD<sub>3</sub>S、CF<sub>3</sub>S、CHF<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>S、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S、CHD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S、CD<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>S、及びCD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>Sから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、Cl、Br、CH<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>H、CDH<sub>2</sub>、CD<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D、CH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>H、CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>O、CD<sub>2</sub>HO、CDH<sub>2</sub>O、CD<sub>3</sub>O、CF<sub>3</sub>O、CHF<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>O、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O、CHD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、CD<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>O、及びCD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>O、C<sub>1</sub>-2アルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、CH<sub>3</sub>S、CD<sub>2</sub>HS、CDH<sub>2</sub>S、CD<sub>3</sub>S、CF<sub>3</sub>S、CHF<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>S、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S、CHD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S、CD<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>S、及びCD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>Sから選択される。

20

#### 【0113】

いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、CH<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>H、CDH<sub>2</sub>、CD<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D、CH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>H、CD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>O、CD<sub>2</sub>HO、CDH<sub>2</sub>O、CD<sub>3</sub>O、CF<sub>3</sub>O、CHF<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>O、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>O、CHD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O、CD<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>O、CD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>O、CH<sub>3</sub>S、CD<sub>2</sub>HS、CDH<sub>2</sub>S、CD<sub>3</sub>S、CF<sub>3</sub>S、CHF<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>S、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S、CHD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S、CD<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>S、及びCD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>Sから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、CH<sub>3</sub>S、CD<sub>2</sub>HS、CDH<sub>2</sub>S、CD<sub>3</sub>S、CF<sub>3</sub>S、CHF<sub>2</sub>S、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>S、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S、CHD<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S、CD<sub>2</sub>HCH<sub>2</sub>S、及びCD<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>Sから選択される。

30

#### 【0114】

いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、C<sub>1</sub>-2アルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、C<sub>1</sub>-2フルオロアルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)、及びC<sub>1</sub>-2デューテロアルキレンN(R<sup>2a</sup>)(R<sup>2b</sup>)から選択される。

40

#### 【0115】

いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、Cl、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-4フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-4デューテロアルキル、C<sub>1</sub>-4アルコキシ、C<sub>1</sub>-4フルオロアルコキシ、及びC<sub>1</sub>-4デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、Cl、C<sub>1</sub>-4アルキル、C<sub>1</sub>-4フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-4デューテロアルキル、C<sub>1</sub>-4アルコキシ、C<sub>1</sub>-4フルオロアルコキシ、及びC<sub>1</sub>-4デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、及びR<sup>2''</sup>は独立して、H、D、F、CH

50

3、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_2CH_3O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CHD_2CH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び $CD_3CD_2O$ から選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $D$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_2CH_3O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び $CD_3CD_2O$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_2HO$ 、及び $CF_3O$ から選択される。

10

【0117】

いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、及び $CH(CH_3)_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び $CF_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、及び $CD_3$ から選択される。

20

【0118】

いくつかの実施形態では、 $R^{2'}$ は、 $H$ 、 $F$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び $CF_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{2'}$ は、 $H$ 、 $D$ 、又は $F$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{2'}$ は、 $H$ 又は $F$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{2'}$ は、 $H$ である。

【0119】

いくつかの実施形態では、 $R^2$ 及び $R^{2'}$ は独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び $CF_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 及び $R^{2'}$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、又は $F$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 及び $R^{2'}$ は両方とも、 $H$ であるか、又は $R^2$ 及び $R^{2'}$ は両方とも、 $D$ である。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 及び $R^{2'}$ は両方とも、 $H$ である。

30

【0120】

いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、又は $F$ である。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は全て、 $H$ であるか、又は全て、 $D$ である。いくつかの実施形態では、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は全て、 $H$ である。

【0121】

いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ は独立して、 $H$ 及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $C_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ は独立して、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び $CF_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^{2a}$ 及び $R^{2b}$ は独立して、 $H$ 、 $CH_3$ 、及び $CD_3$ から選択される。

40

【0122】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、 $H$ 、ハロ、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、及び $SC_{1-4}$ アルキルから選択され、後者4つの基が、 $OH$ 及び $C_{1-4}$ アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されており、全ての利

50

用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、 $C_{1-4}$ デューテロアルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ デューテロアルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ フルオロアルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択され、後者12個の基が、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、 $C_{1-4}$ デューテロアルコキシ、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択され、後者10個の基が、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。

10

#### 【0123】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択され、後者7つの基が、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。

20

#### 【0124】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、及び $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ ) から選択され、後者4つの基が、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、及び $C_{1-2}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ ) から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1~3つは独立して、H、D、F、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、及び $C_{1-2}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ ) から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1~3つは独立して、H、D、F、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、及び $CH_2$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ ) から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、及び $C_{1-2}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ ) から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1~3つは独立して、H、D、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $CH$

30

40

50

3、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、及び $C_{1-2}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ ) から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。

#### 【0125】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択され、後者6つの基は、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1~3つは独立して、H、D、F、Cl、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル、 $C_{1-3}$ デューテロアルキル、 $SC_{1-3}$ アルキル、 $SC_{1-3}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-3}$ デューテロアルキルから選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1~3つは独立して、H、D、F、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3S$ 、 $CD_2HS$ 、 $CDH_2S$ 、 $CD_3S$ 、 $CF_3S$ 、 $CHF_2S$ 、 $CH_2CH_3S$ 、 $CH(CH_3)_2S$ 、 $CHD_2CH_2S$ 、 $CD_2HCH_2S$ 、及び $CD_3CD_2S$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1~3つは独立して、H、D、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル、 $C_{1-3}$ デューテロアルキル、 $SC_{1-3}$ アルキル、 $SC_{1-3}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-3}$ デューテロアルキルから選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1~3つは独立して、H、D、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3S$ 、 $CD_2HS$ 、 $CDH_2S$ 、 $CD_3S$ 、 $CF_3S$ 、 $CHF_2S$ 、 $CH_2CH_3S$ 、 $CH(CH_3)_2S$ 、 $CHD_2CH_2S$ 、 $CD_2HCH_2S$ 、及び $CD_3CD_2S$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。

#### 【0126】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、及び $C_{1-4}$ アルコキシから選択され、後者2つの基は、OH及び $C_{1-4}$ アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されており全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択され、後者6つの基は、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。

#### 【0127】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択され、後者3つの基は、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1つは、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で置換された $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-4}$ デューテロアルコキシから選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$

、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-4}$  デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1つは、 $OH$ 、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-3}$  デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で置換された  $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-3}$  デューテロアルコキシから選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_3O$ 、及び  $CF_3O$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$  及び  $R^4$  のうちの1つは、 $OH$ 、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-3}$  デューテロアルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で置換された  $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-3}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-3}$  デューテロアルコキシから選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_3O$ 、及び  $CF_3O$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$  及び  $R^4$  のうちの1つは、 $CH_3O$ 、 $CD_3O$ 、及び  $CF_3O$  から選択される1つの置換基で置換された  $C_{1-3}$  アルコキシであり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_3O$ 、及び  $CF_3O$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、 $CH_3O$ 、 $CD_3O$ 、及び  $CF_3O$  から選択される1つの置換基で置換された  $C_{1-3}$  アルコキシであり、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_3O$ 、及び  $CF_3O$  から選択される。

10

20

#### 【0128】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  デューテロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-4}$  デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1～3つは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{1-3}$  フルオロアルキル、 $C_{1-3}$  デューテロアルキル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-4}$  デューテロアルコキシから選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは、 $H$  及び  $D$  から選択される。

30

#### 【0129】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1～3つは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_3CH_2O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び  $CD_3CD_2O$  から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは、 $H$  及び  $D$  から選択される。

#### 【0130】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1～3つは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_2CH_3O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び  $CD_3CD_2O$  から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは、 $H$  及び  $D$  から選択される。

40

#### 【0131】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1～3つは、 $F$  であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、 $H$  及び  $D$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1つ又は2つは、 $F$  であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、 $H$  及び  $D$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$  及び  $R^4$  のうちの1つは、 $F$  であり、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの  $R^5$  残りは独立して、 $H$  及び  $D$  から選択される。

50

## 【0132】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1～3つは独立して、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_2CH_3O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び $CD_3CD_2O$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1～3つは独立して、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、及び $CHF_2O$ 、から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1つ又は2つは独立して、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、及び $CHF_2O$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H及びDから選択される。

10

## 【0133】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの一方又は両方は独立して、H、F、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_2CH_3O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び $CD_3CD_2O$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの一方又は両方は独立して、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_2CH_3O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び $CD_3CD_2O$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの一方又は両方は独立して、 $OCH_3$ 、 $OCD_2H$ 、 $OCDH_2$ 、 $OCD_3$ 、 $OCF_3$ 、及び $OCHF_2$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの両方は独立して、 $OCH_3$ 、 $OCD_2H$ 、 $OCDH_2$ 、 $OCD_3$ 、 $OCF_3$ 、及び $OCHF_2$ から選択され、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、H及びDから選択される。

20

## 【0134】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は独立して、H、D、F、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1つ又は2つは独立して、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの一方又は両方は独立して、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ は、H及びDから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ の全てが、Dであるか、又は $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ の全てが、Hである。

30

40

## 【0135】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、H、D、Cl、F、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $C_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、H、D、Cl、F、 $C_{1-2}$ アルキル、 $C_{1-2}$ フルオロアルキル、及び $C_{1-2}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、H、D、F、Cl、Br、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、及び $CHF_2$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、H、D、F、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、及び $CD_3$ から選択される。

## 【0136】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、H及びDから選択される。いくつ

50

かの実施形態では、 $R^3$  及び  $R^6$  のうちの少なくとも1つは、Dである。いくつかの実施形態では、 $R^3$  及び  $R^6$  の各々は、Dである。いくつかの実施形態では、 $R^3$  及び  $R^6$  の各々は、Hである。

【0137】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  のうちの一方又は両方は独立して、H、D、F、Cl、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C_{1-6}$ デューテロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-6}$ デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  のうちの一方又は両方は独立して、H、D、F、Cl、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、及び $CD_3O$ から選択される。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  の両方は独立して、D、F、Cl、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C_{1-6}$ デューテロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-6}$ デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  の両方は独立して、D、F、Cl、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、及び $CD_3O$ から選択される。

【0139】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、H又はDであり、 $R^5$  は、H、D、F、Cl、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C_{1-6}$ デューテロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-6}$ デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、H又はDであり、 $R^5$  は、D、F、Cl、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、及び $CD_3O$ から選択される。

20

【0140】

いくつかの実施形態では、 $R^5$  は、H又はDであり、 $R^4$  は、H、D、F、Cl、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ フルオロアルキル、 $C_{1-6}$ デューテロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ フルオロアルコキシ、及び $C_{1-6}$ デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^5$  は、H又はDであり、 $R^4$  は、D、F、Cl、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、 $CF_2H$ 、 $CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、及び $CD_3O$ から選択される。

30

【0141】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、及び $SC_{1-4}$ アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、 $C_{1-4}$ デューテロアルコキシ、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ デューテロアルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ フルオロアルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、H、F、Cl、Br、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ フルオロアルコキシ、 $C_{1-4}$ デューテロアルコキシ、 $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5)$  ( $R^6$ )、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。

40

50

## 【0142】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $N(R^5')(R^6')$ 、及び $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^5')(R^6')$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $N(R^5')(R^6')$ 、及び $C_{1-2}$ アルキレン $N(R^5')(R^6')$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $N(R^5')(R^6')$ 、及び $CH_2$ アルキレン $N(R^5')(R^6')$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ は一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$ を形成し、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $N(R^5')(R^6')$ 、及び $CH_2$ アルキレン $N(R^5')(R^6')$ から選択される。

10

## 【0143】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{1-3}$ フルオロアルキル、 $C_{1-3}$ デューテロアルキル、 $SC_{1-3}$ アルキル、 $SC_{1-3}$ フルオロアルキル、及び $SC_{1-3}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3S$ 、 $CD_2HS$ 、 $CDH_2S$ 、 $CD_3S$ 、 $CF_3S$ 、 $CHF_2S$ 、 $CH_2CH_3S$ 、 $CH(CH_3)_2S$ 、 $CHD_2CH_2S$ 、 $CD_2HCH_2S$ 、及び $CD_3CD_2S$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ は一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$ を形成し、 $R^3$ 及び $R^6$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3S$ 、 $CD_2HS$ 、 $CDH_2S$ 、 $CD_3S$ 、 $CF_3S$ 、 $CHF_2S$ 、 $CH_2CH_3S$ 、 $CH(CH_3)_2S$ 、 $CHD_2CH_2S$ 、 $CD_2HCH_2S$ 、及び $CD_3CD_2S$ から選択される。

20

30

40

## 【0144】

いくつかの実施形態では、 $R^5$ 及び $R^6$ は独立して、 $H$ 及び $C_{1-4}$ アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^5$ 及び $R^6$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、及び $C_{1-4}$ デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^5$ 及び $R^6$ は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、及び $CD_2CD_3$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^5$ 及び $R^6$ は独立して、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $CD_3$ 、 $CF_2H$ 、及び $CF_3$ から選択される。い

50

くつかの実施形態では、 $R^5$  及び  $R^6$  は独立して、 $H$ 、 $CH_3$ 、及び  $CD_3$  から選択される。

#### 【0145】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$  を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  の残りは独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、及び  $C_{1-6}$  アルコキシから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$  を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  の残りは独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$  を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  の残りは独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  デューテロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-4}$  デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの2つの隣接するものは一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$  を形成し、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  の残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_3CH_2O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び  $CD_3CD_2O$  から選択される。

10

20

#### 【0146】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  は一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$  を形成し、 $R^3$  及び  $R^6$  は独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  フルオロアルキル、 $C_{1-4}$  デューテロアルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、 $C_{1-4}$  フルオロアルコキシ、及び  $C_{1-4}$  デューテロアルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  は一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$  を形成し、 $R^3$  及び  $R^6$  は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $CH_3$ 、 $CD_2H$ 、 $CDH_2$ 、 $CD_3$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $CH_2CH_2D$ 、 $CH_2CD_2H$ 、 $CD_2CD_3$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、 $CHF_2O$ 、 $CH_3CH_2O$ 、 $CH(CH_3)_2O$ 、 $CH_2DCH_2O$ 、 $CD_2HCH_2O$ 、及び  $CD_3CD_2O$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  は一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$  を形成し、 $R^3$  及び  $R^6$  は独立して、 $H$ 、 $D$ 、 $F$ 、 $CH_3O$ 、 $CD_2HO$ 、 $CDH_2O$ 、 $CD_3O$ 、 $CF_3O$ 、及び  $CHF_2O$  から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  は一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$  を形成し、 $R^3$  及び  $R^6$  は両方とも、 $H$  であるか、又は  $R^3$  及び  $R^6$  は両方とも、 $D$  である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  は一緒に連結されて、 $O-(CH_2)O$  を形成し、 $R^3$  及び  $R^6$  は両方とも、 $H$  である。

30

#### 【0147】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  及び  $R^5$  は一緒に連結されて、 $O-CH_2O$  を形成する。

40

#### 【0148】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1つは、 $A$ 、 $O-A$ 、及び  $C_{1-2}$  アルキレン  $A$  から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  の残りは独立して、 $H$  又はハロであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの1つは、 $A$ 、 $O-A$ 、及び  $C_{1-2}$  アルキレン  $A$  から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  の残りは独立して、 $H$ 、 $F$ 、 $Br$ 、又は  $Cl$  であり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換さ

50

れている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1つは、 $A$ 、 $O-A$ 、 $CH_2A$ 、 $CF_2A$ 、及び $CD_2A$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、又は $F$ である。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの1つは、 $A$ 、 $O-A$ 、 $CH_2A$ 、 $CF_2A$ 、及び $CD_2A$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 及び $D$ から選択される。

#### 【0149】

いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のうちの1つは、 $A$ 、 $O-A$ 、及び $C_{1-2}$ アルキレン $A$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 又はハロであり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のうちの1つは、 $A$ 、 $O-A$ 、 $CH_2A$ 、 $CF_2A$ 、及び $CD_2A$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $Cl$ 、 $F$ 、 $Br$ 、 $D$ 、及び $F$ から選択される。いくつかの実施形態では、 $R^3$ 、 $R^4$ 、及び $R^5$ のうちの1つは、 $A$ 、 $O-A$ 、 $CH_2A$ 、 $CF_2A$ 、及び $CD_2A$ から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ のうちの残りは独立して、 $H$ 、 $D$ 、及び $F$ から選択される。

#### 【0150】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの一方は、 $A$ 、 $O-A$ 、及び $C_{1-2}$ アルキレン $A$ から選択され、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの他方は、 $H$ 又は $D$ であり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの一方は、 $A$ 、 $O-A$ 、 $CH_2A$ 、 $CF_2A$ 、及び $CD_2A$ から選択され、 $R^4$ 及び $R^5$ のうちの他方は、 $H$ 又は $D$ である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、 $A$ 、 $O-A$ 、及び $C_{1-2}$ アルキレン $A$ から選択され、 $R^5$ は、 $H$ 又は $D$ であり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は、 $A$ 、 $O-A$ 、 $CH_2A$ 、 $CF_2A$ 、及び $CD_2A$ から選択され、 $R^5$ は、 $H$ 又は $D$ である。いくつかの実施形態では、 $R^5$ は、 $A$ 、 $O-A$ 、及び $C_{1-2}$ アルキレン $A$ から選択され、 $R^4$ は、 $H$ 又は $D$ であり、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、 $R^5$ は、 $A$ 、 $O-A$ 、 $CH_2A$ 、 $CF_2A$ 、及び $CD_2A$ から選択され、 $R^4$ は、 $H$ 又は $D$ である。

#### 【0151】

いくつかの実施形態では、 $A$ は、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^{54}$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^{54}$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、フェニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリアルが、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $OC_{1-4}$ アルキル、 $OC_{1-4}$ デューテロアルキル、 $OC_{1-4}$ フルオロアルキル、 $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 $C_{1-4}$ アルキレン $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 $C_{1-4}$ デューテロアルキレン $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 $C_{1-4}$ フルオロアルキレン $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 $SC_{1-4}$ アルキル、 $SC_{1-4}$ デューテロアルキル、及び $SC_{1-4}$ フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、 $A$ は、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^{54}$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びに $O$ 、 $S$ 、 $S(O)$ 、 $SO_2$ 、 $N$ 、及び $NR^{54}$ から独立して選択される1~3つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、フェニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリアルが、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ デューテロアルキル、 $C_{1-4}$ フルオロアルキル、 $OC_{1-4}$ アルキル、 $OC_{1-4}$ デューテロアルキル、 $OC_{1-4}$ フルオロアルキル、 $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 $C_{1-4}$ アル

10

20

30

40

50

キレン N (R<sup>5 4 a</sup>) (R<sup>5 4 b</sup>)、SC<sub>1-4</sub>アルキル、SC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び SC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されている。。いくつかの実施形態では、A は、フェニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>5 4</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>5 4</sup> から独立して選択される 1 ~ 3 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリアルから選択され、フェニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリアルが、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されている。

10

#### 【0152】

いくつかの実施形態では、A は、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、N (R<sup>5 4 a</sup>) (R<sup>5 4 b</sup>)、C<sub>1-4</sub>アルキレン N (R<sup>5 4 a</sup>) (R<sup>5 4 b</sup>)、SC<sub>1-4</sub>アルキル、SC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び SC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換された、フェニルである。いくつかの実施形態では、A は、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されている。

20

#### 【0153】

いくつかの実施形態では、A は、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、N (R<sup>5 4 a</sup>) (R<sup>5 4 b</sup>)、C<sub>1-4</sub>アルキレン N (R<sup>5 4 a</sup>) (R<sup>5 4 b</sup>)、SC<sub>1-4</sub>アルキル、SC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び SC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換された C<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、A は、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換された C<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、A 中の C<sub>3-6</sub>シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルから選択される。いくつかの実施形態では、A 中の C<sub>3-6</sub>シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルから選択される。いくつかの実施形態では、A 中の C<sub>3-6</sub>シクロアルキルは、シクロプロピルである。

30

#### 【0154】

いくつかの実施形態では、A は、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、N (R<sup>5 4 a</sup>) (R<sup>5 4 b</sup>)、C<sub>1-4</sub>アルキレン N (R<sup>5 4 a</sup>) (R<sup>5 4 b</sup>)、SC<sub>1-4</sub>アルキル、SC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び SC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換された O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>5 4</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、A は、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及び OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換された O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>5 4</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ部分を含む 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、A 中の O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及び NR<sup>5 4</sup> から独立して選択される 1 ~ 2 つのヘテロ部分を含む 3 ~ 6 員

40

50

ヘテロシクロアルキルは、アジリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、チアニルオキシド、及びチアニルジオキシドから選択される。いくつかの実施形態では、A中のO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及びNR<sup>54</sup>から独立して選択される1～2つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロシクロアルキルは、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、及びチアニルジオキシドから選択される。いくつかの実施形態では、A中のO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及びNR<sup>54</sup>から独立して選択される1～2つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロシクロアルキルは、テトラヒドロピラニル、チアニル、及びチアニルジオキシドから選択される。

10

#### 【0155】

いくつかの実施形態では、Aは、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、OC<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、N(R<sup>54a</sup>)(R<sup>54b</sup>)、C<sub>1-4</sub>アルキレンN(R<sup>54a</sup>)(R<sup>54b</sup>)、SC<sub>1-4</sub>アルキル、SC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及びSC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換された、O、S、N、及びNR<sup>54</sup>から独立して選択される1～3つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、Aは、F、Cl、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及びOC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換された、O、S、N、及びNR<sup>54</sup>から独立して選択される1～3つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、A中のO、S、N、及びNR<sup>54</sup>から独立して選択される1～3つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロアリアルは、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、及びトリアジニルから選択される。いくつかの実施形態では、A中のO、S、N、及びNR<sup>54</sup>から独立して選択される1～3つのヘテロ部分を含む5～6員ヘテロアリアルは、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、及びピリジニルから選択される。いくつかの実施形態では、5～6員ヘテロアリアルは、F、OC<sub>1-4</sub>アルキル、OC<sub>1-4</sub>デューテロアルキル、及びOC<sub>1-4</sub>フルオロアルキルから独立して選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されている。

20

30

#### 【0156】

いくつかの実施形態では、R<sup>54a</sup>及びR<sup>54b</sup>は独立して、H及びC<sub>1-4</sub>アルキルから選択され、全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は重水素原子で任意選択的にかつ独立して置換されている。いくつかの実施形態では、R<sup>54a</sup>及びR<sup>54b</sup>は独立して、H、D、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、及びC<sub>1-4</sub>デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>54a</sup>及びR<sup>54b</sup>は独立して、H、D、CH<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>H、CDH<sub>2</sub>、CD<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>D、CH<sub>2</sub>CD<sub>2</sub>H、及びCD<sub>2</sub>CD<sub>3</sub>から選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>54a</sup>及びR<sup>54b</sup>は独立して、H、CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>H、及びCF<sub>3</sub>から選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>54a</sup>及びR<sup>54b</sup>は独立して、H、CH<sub>3</sub>、及びCD<sub>3</sub>から選択される。

40

#### 【0157】

いくつかの実施形態では、R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>、R<sup>57</sup>、及びR<sup>58</sup>は独立して、H、D、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、及びC<sub>1-4</sub>デューテロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>、R<sup>57</sup>、及びR<sup>58</sup>は独立して、H、D、F、CH<sub>3</sub>、CD<sub>2</sub>H、CDH<sub>2</sub>、CD<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、及びCHF<sub>2</sub>から選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>、R<sup>57</sup>、及びR<sup>58</sup>は

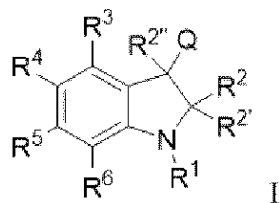
50

独立して、H、D、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、及びCD<sub>3</sub>から選択される。いくつかの実施形態では、R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>、R<sup>57</sup>、及びR<sup>58</sup>は独立して、CH<sub>3</sub>及びCD<sub>3</sub>から選択される。

【0158】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、以下のように定義されるか、

【化26】



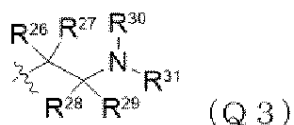
10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであり、式中、

R<sup>1</sup>は、Hであり、

Qは、Q3：

【化27】



20

であり、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>6</sup>は独立して、H、D及びFから選択され、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>のうち的一方又は両方は、H、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>フルオロアルコキシ、及びC<sub>1-4</sub>デューテロアルコキシから選択されるか、あるいは

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が一緒に連結されて、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>Oを形成し、

R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、及びR<sup>29</sup>は独立して、H及びDから選択され、

R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>は独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、及びC<sub>1-4</sub>デューテロアルキルから選択され、

ただし、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、及びR<sup>29</sup>が全て、Hであり、R<sup>30</sup>及びR<sup>31</sup>が、H又はCH<sub>3</sub>であり、かつ

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであるか、

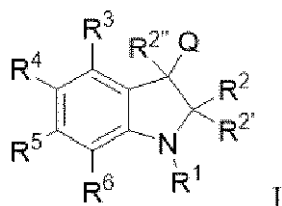
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであり、R<sup>4</sup>が、OCH<sub>3</sub>であるか、又は

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであり、R<sup>5</sup>が、OCH<sub>3</sub>である場合、

式Iの化合物が、Qが接続している炭素の(R)-又は(S)-エナンチオマーであることを条件とする。

【0159】

【化28】



40

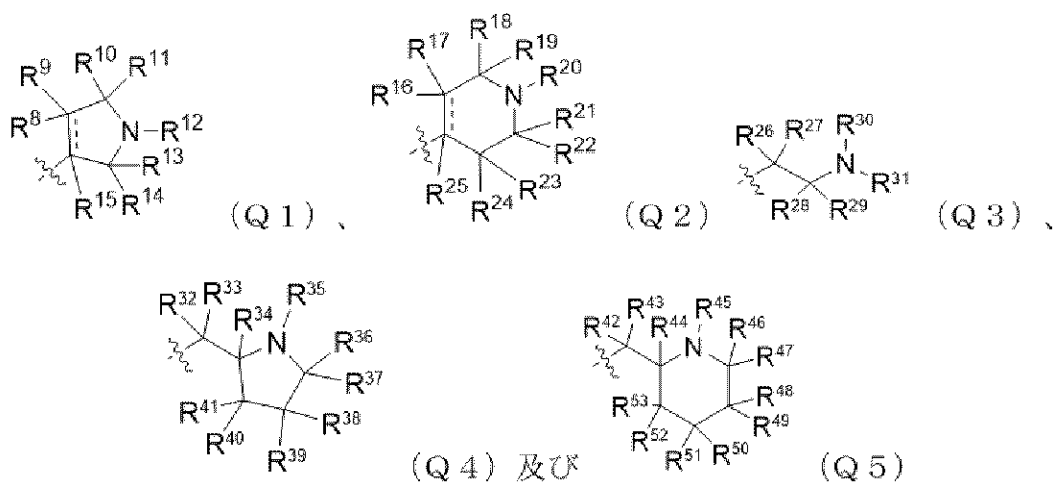
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであり、式中、

R<sup>1</sup>は、Hであり、

50

Qは、Q 1、Q 2、Q 3、Q 4、及びQ 5：

【化 2 9】



10

であり、

【化 3 0】

20

は、単結合又は二重結合であり、ただし、Q 1 中の

【化 3 1】

が二重結合である場合、R<sup>9</sup>及びR<sup>15</sup>が存在せず、かつQ 2 中の

【化 3 2】

が二重結合である場合、R<sup>17</sup>及びR<sup>25</sup>が存在せず、

30

R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>6</sup>は独立して、H、D及びFから選択され、  
R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>のうち的一方又は両方は、H、C<sub>1-4</sub>アルコキシ、C<sub>1-4</sub>フルオロアルコ  
キシ、及びC<sub>1-4</sub>デューテロアルコキシから選択されるか、あるいは

R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>と一緒に連結されて、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>Oを形成し、  
R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、  
R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、  
R<sup>34</sup>、R<sup>36</sup>、R<sup>37</sup>、R<sup>38</sup>、R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup>、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup>、R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup>、  
R<sup>46</sup>、R<sup>47</sup>、R<sup>48</sup>、R<sup>49</sup>、R<sup>50</sup>、R<sup>51</sup>、R<sup>52</sup>、R<sup>54</sup>、R<sup>55</sup>、R<sup>56</sup>、及び  
R<sup>57</sup>は独立して、H及びDから選択され、

40

R<sup>12</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>35</sup>、及びR<sup>45</sup>は独立して、H、C<sub>1-4</sub>アルキル  
、C<sub>1-4</sub>フルオロアルキル、及びC<sub>1-4</sub>デューテロアルキルから選択され、

ただし、QがQ 3であり、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、及びR<sup>29</sup>が全て、Hであり、R<sup>30</sup>  
及びR<sup>31</sup>が、H又はCH<sub>3</sub>であり、かつ

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであるか、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであり、R<sup>4</sup>が、OCH<sub>3</sub>で  
あるか、又は

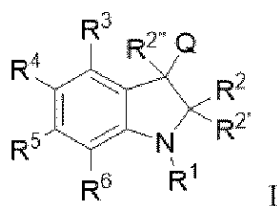
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>2''</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>が全て、Hであり、R<sup>5</sup>が、OC  
H<sub>3</sub>である場合、

式Iの化合物が、Qが接続している炭素の(R)-又は(S)-エナンチオマーであるこ  
とを条件とする。

【0 1 6 0】

50

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下のように定義されるか、  
【化 3 3】



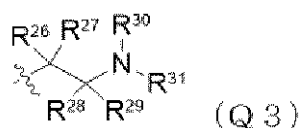
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであり、  
式中、

10

$R^1$  は、H であり、

Q は、Q 3 :

【化 3 4】



であり、結合上の

20

【化 3 5】

~~~~~

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は、独立して選択される H、D、及び F であり、

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 は、独立して選択される H、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} フルオロアルコキシ、及び C_{1-4} デューテロアルコキシであるか、又は

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの 2 つの隣接するものが一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} アルコキシから選択され、

30

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が独立して、H、ハロ、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{30} 及び R^{31} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び $C(O)C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

R^{30} 及び R^{31} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、及び NR^{58} から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3 ~ 6 員の複素環を形成し、

R^{58} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が全て、H であり、 R^{30} 及び R^{31} が、H 又は CH_3 であり、かつ

40

R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であるか、

R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^4 が、 OCH_3 であるか、又は

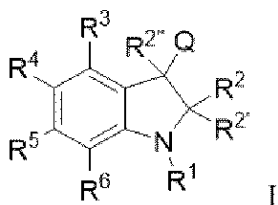
R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^5 が、 OCH_3 である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R) - 又は (S) - エナンチオマーであることを条件とする。

【0161】

50

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下のように定義されるか、
【化 3 6】



I

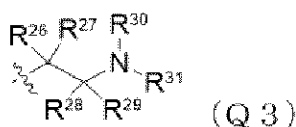
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであり、
式中、

10

R^1 が、 $C(O)R^7$ 、 CO_2R^7 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 C_{1-6} アルキレン R^7 、及び R^7 から選択され、

Q は、Q3 :

【化 3 7】



(Q3)

20

であり、結合上の

【化 3 8】



が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{2a})(R^{2b})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、

R^{2a} 及び R^{2b} は独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^3 及び R^6 は独立して、H、ハロ、 $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、後者4つの基が、OH及び C_{1-6} アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されており、

30

R^4 及び R^5 は独立して、H、ハロ、 $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、後者4つの基が、OH及び C_{1-6} アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

R^4 及び R^5 が一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成するか、あるいは

R^4 及び R^5 のうちの一方が、A、O-A、及び C_{1-4} アルキレンAから選択され、 R^4 及び R^5 のうちの他方が、H又はハロであり、

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、Aが、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、及び NR^{54} から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリアルから選択され、フェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリアルが、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 OC_{1-4} アルキル、 $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、 C_{1-4} アルキレン $N(R^{54a})(R^{54b})$ 、及び SC_{1-4} アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

R^7 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、O、S、N、及び $NR^{7'}$ から独立して選択される1~4つのヘ

50

テロ部分を含む 3～6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、N、及び $\text{NR}^{7'}$ から独立して選択される 1～4 つのヘテロ部分を含む 5～6 員ヘテロアリールから選択され、後者 5 つの基が、ハロ、 OR^{55} 、 $\text{N}(\text{R}^{55})(\text{R}^{56})$ 、及び SR^{55} から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は C_{1-6} アルキルが、O、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CO_2 、及び NR^{57} から独立して選択される 1～3 つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

$\text{R}^{7'}$ は、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

$\text{R}^{7'}$ は、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} は独立して、H、ハロ、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{30} 及び R^{31} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

R^{30} 及び R^{31} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、N、及び NR^{58} から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3～6 員の複素環を形成し、

R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、及び R^{58} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{54a} 及び R^{54b} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が全て、H であり、 R^{30} 及び R^{31} が、H 又は CH_3 であり、かつ

R^1 が、 R^7 であり、 R^7 が、H であり、 R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であるか、

R^1 が、 R^7 であり、 R^7 が、H であり、 R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^4 が、 OCH_3 であるか、又は

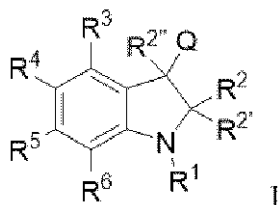
R^1 が、 R^7 であり、 R^7 が、H であり、 R^2 、 $\text{R}^{2'}$ 、 $\text{R}^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^5 が、 OCH_3 である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R)－又は (S)－エナンチオマーであることを条件とする。

【0162】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下のように定義されるか、

【化 39】



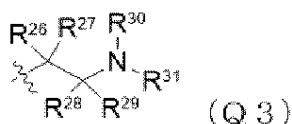
I

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであり、式中、

R^1 は、H であり、

Q は、Q3：

【化 40】



(Q3)

であり、結合上の

【化 4 1】

$\sim$
 $\sim$
 $\sim$

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

R^2 、 $R^{2'}$ 、及び $R^{2''}$ は独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{2a})(R^{2b})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、

R^{2a} 及び R^{2b} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が独立して、H、ハロ、 $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、後者 2 つの基が、OH 及び C_{1-6} アルコキシから選択される 1 つ又は 2 つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 の隣接する 2 つが一緒に連結されて、 $O-(CH_2)_{1-2}O$ を形成し、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 のうちの残りが独立して、H、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、 C_{1-6} アルキレン $N(R^{5'}) (R^{6'})$ 、及び SC_{1-6} アルキルから選択され、

$R^{5'}$ 及び $R^{6'}$ は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} は独立して、H、ハロ、及び C_{1-6} アルキルから選択され、

R^{30} 及び R^{31} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び $C(O)C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

R^{30} 及び R^{31} が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、N、及び NR^{58} から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3 ～ 6 員の複素環を形成し、

R^{58} は、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、ただし、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が全て、H であり、 R^{30} 及び R^{31} が、H 又は CH_3 であり、かつ

R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であるか、

R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^4 が、 OCH_3 であるか、又は

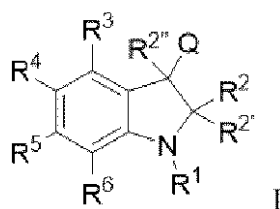
R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、及び R^6 が全て、H であり、 R^5 が、 OCH_3 である場合、

式 I の化合物が、Q が接続している炭素の (R) - 又は (S) - エナンチオマーであることを条件とする。

【0163】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下のように定義されるか、

【化 4 2】

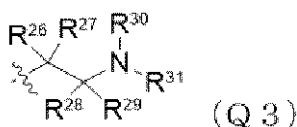


又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであり、式中、

R^1 は、 $C(O)R^7$ 、 CO_2R^7 、 $C(O)N(R^7)(R^{7'})$ 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 C_{1-6} アルキレン R^7 、及び R^7 から選択され、

Q は、Q3：

【化 4 3】



であり、結合上の

【化 4 4】

~~~~~

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

10

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、及び  $R^{2''}$  は独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキレン N ( $R^{2a}$ ) ( $R^{2b}$ )、及び  $SC_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{2a}$  及び  $R^{2b}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの 1 つは、A、O-A、及び  $C_{1-4}$  アルキレン A から選択され、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちの残りは独立して、H 又はハロであり、

A は、フェニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、O、S、S(O)、 $SO_2$ 、N、及び  $NR^{54}$  から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 3~6 員ヘテロシクロアルキル、

並びに O、S、S(O)、 $SO_2$ 、N、及び  $NR^{54}$  から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 5~6 員ヘテロアリールから選択され、フェニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、

20

3~6 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_{1-4}$  アルキル、 $OC_{1-4}$  アルキル、N ( $R^{54a}$ ) ( $R^{54b}$ )、 $C_{1-4}$  アルキレン N ( $R^{54a}$ ) ( $R^{54b}$ )、及び  $SC_{1-4}$  アルキルから独立して選択される 1 つ以上の置換

基で任意選択的に置換されており、

$R^7$  が、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、フェニル、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、O、S、N、及び  $NR^{7'}$  から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 3~6 員ヘテロシクロアルキル、並びに O、S、N、及び  $NR^{7'}$  から独立して選択される 1~4 つのヘテロ部分を含む 5~6 員ヘテロアリールから選択され、後

者 5 つの基が、ハロ、 $OR^{55}$ 、N ( $R^{55}$ ) ( $R^{56}$ )、及び  $SR^{55}$  から独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ／又は  $C_{1-6}$  アルキルが

30

O、C(O)、 $CO_2$ 、及び  $NR^{57}$  から独立して選択される 1~3 つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

$R^{7'}$  が、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{7''}$  が、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  は独立して、H、ハロ、及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  は独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、及び C(O)  $C_{1-6}$  アルキルから選択されるか、あるいは

$R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、それらが結合している N 原子と一緒にあって、O、S、S(O)、 $SO_2$ 、N、及び  $NR^{58}$  から独立して選択される 1 つ又は 2 つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む 3~6 員の複素環を形成し、

40

$R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$ 、及び  $R^{58}$  は独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

$R^{54a}$  及び  $R^{54b}$  が独立して、H 及び  $C_{1-6}$  アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換されており、全ての利用可能な原子は、その代替同位体で任意選択的に置換されており、

ただし、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、及び  $R^{29}$  が全て、H であり、 $R^{30}$  及び  $R^{31}$  が、H 又は  $CH_3$  であり、かつ

$R^1$  が、 $R^7$  であり、 $R^7$  が、H であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全て、H であるか、

$R^1$  が、 $R^7$  であり、 $R^7$  が、H であり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  が全

50

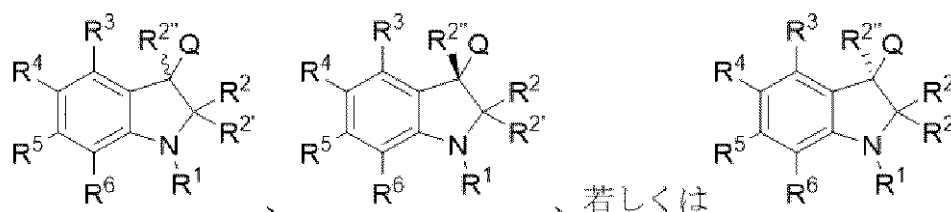
て、Hであり、 $R^4$ が、 $OCH_3$ であるか、又は  
 $R^1$ が、 $R^7$ であり、 $R^7$ が、Hであり、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、及び $R^6$ が全て、Hであり、 $R^5$ が、 $OCH_3$ である場合、  
 式Iの化合物が、Qが接続している炭素の(R)－又は(S)－エナンチオマーであることを条件とする。

【0164】

当業者であれば、Qが結合している炭素が、キラルであることを理解するであろう。したがって、いくつかの実施形態では、Qが結合している炭素は、ラセミである。いくつかの実施形態では、Qが結合している炭素での立体化学は、Rである。いくつかの実施形態では、Qが結合している炭素での立体化学は、Sである。したがって、いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、以下の構造：

10

【化45】



のうちの1つ、

又はその混合物を有することができる。

20

【0165】

当業者であれば、 $R^2$ 及び $R^{2'}$ が異なる場合、 $R^2$ 及び $R^{2'}$ が結合している炭素も、キラルであることを更に理解するであろう。したがって、本出願はまた、この炭素中心での全ての立体異性体及びそれらの混合物を含む。

【0166】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、以下の表Aに列挙される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグから選択される。

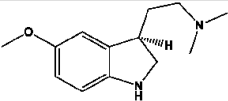
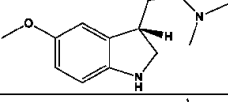
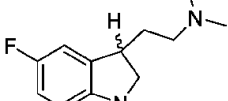
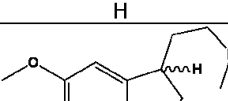
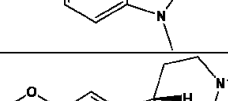
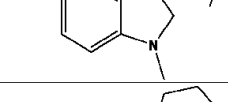
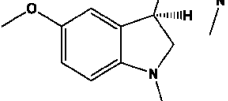
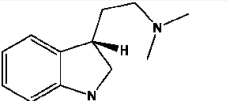
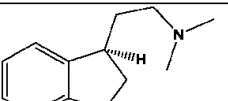
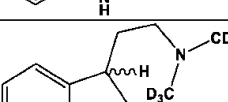
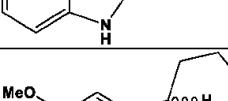
表A

30

40

50

【表 1】

| 化合物 I. D. | 構造                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (R)-I-1   |    |
| (S)-I-1   |    |
| I-2       |    |
| I-3       |    |
| (S)-I-3   |    |
| (R)-I-3   |    |
| (S)-I-4   |   |
| (R)-I-4   |  |
| I-6       |  |
| I-7       |  |
| I-9       |  |

10

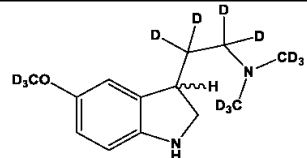
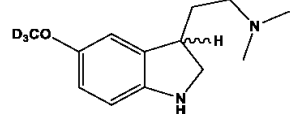
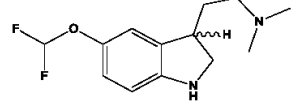
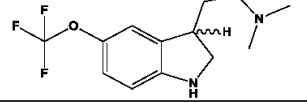
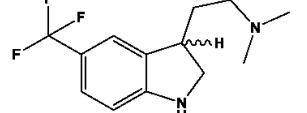
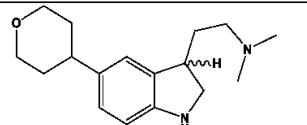
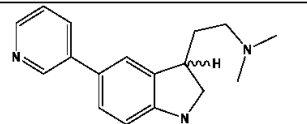
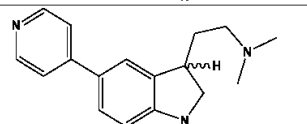
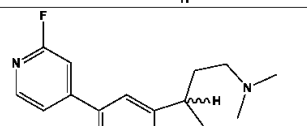
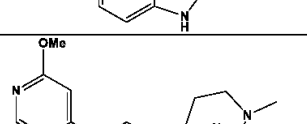
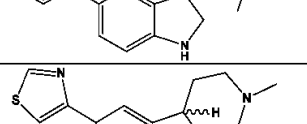
20

30

40

50

【表 2】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-10 |    |
| I-11 |    |
| I-12 |    |
| I-13 |    |
| I-14 |    |
| I-15 |    |
| I-16 |   |
| I-17 |  |
| I-18 |  |
| I-19 |  |
| I-20 |  |

10

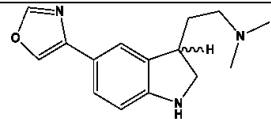
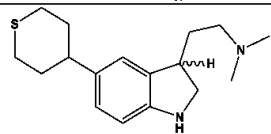
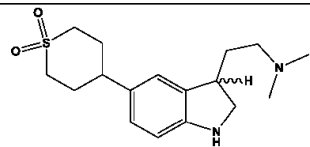
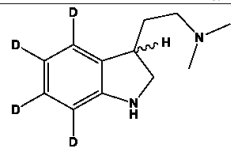
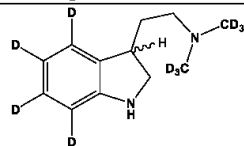
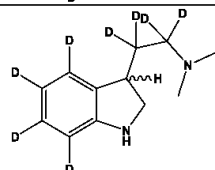
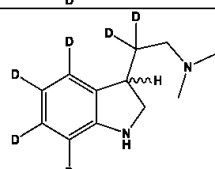
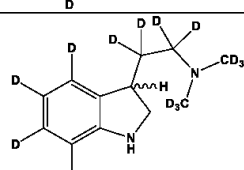
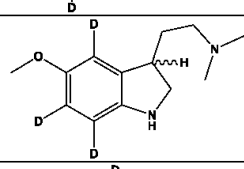
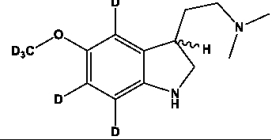
20

30

40

50

【表 3】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-21 |    |
| I-22 |    |
| I-23 |    |
| I-24 |    |
| I-25 |    |
| I-26 |   |
| I-27 |  |
| I-28 |  |
| I-30 |  |
| I-31 |  |

10

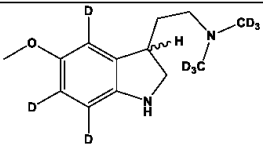
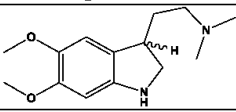
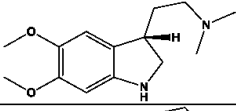
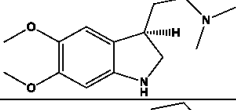
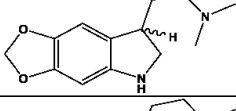
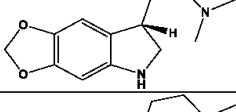
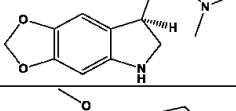
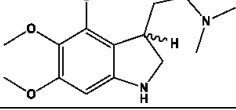
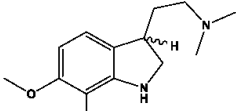
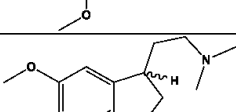
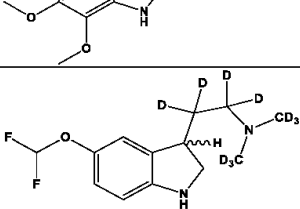
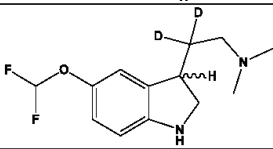
20

30

40

50

【表 4】

|          |                                                                                     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-32     |    |
| I-33     |    |
| (S)-I-33 |    |
| (R)-I-33 |    |
| I-36     |    |
| (S)-I-36 |    |
| (R)-I-36 |   |
| I-39     |  |
| I-40     |  |
| I-41     |  |
| I-43     |  |
| I-44     |  |

10

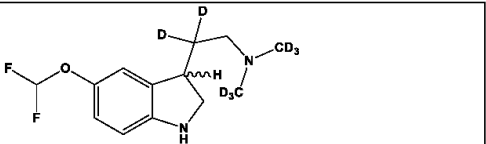
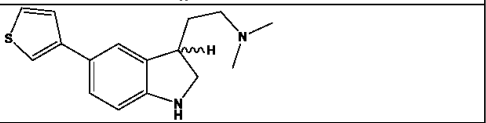
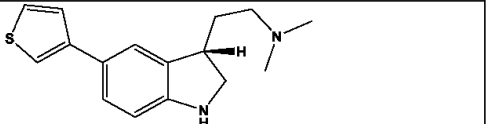
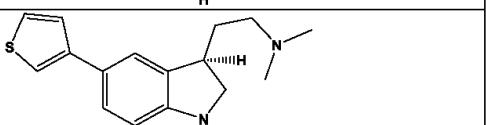
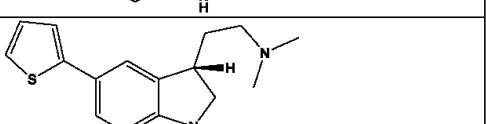
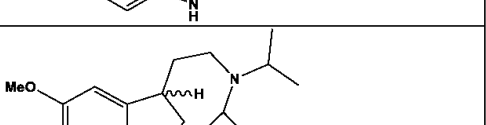
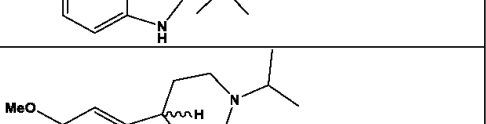
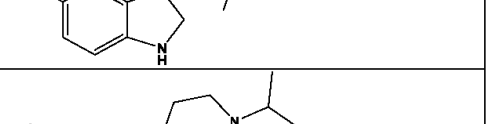
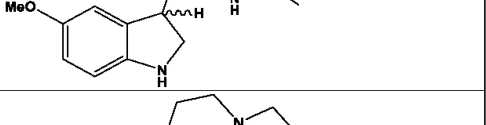
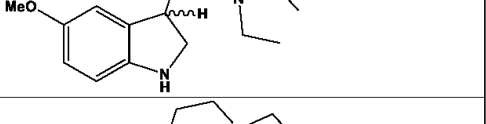
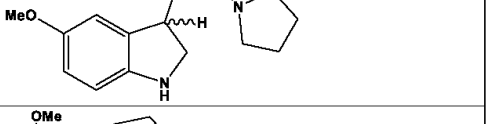
20

30

40

50

【表 5】

|           |                                                                                      |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| I-45      |    |
| I-107     |    |
| (S)-I-107 |    |
| (R)-I-107 |    |
| (S)-I-108 |    |
| I-109     |    |
| I-110     |   |
| I-111     |  |
| I-112     |  |
| I-113     |  |
| I-114     |  |

10

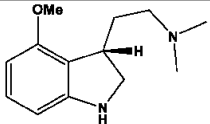
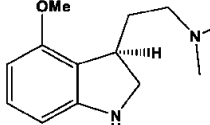
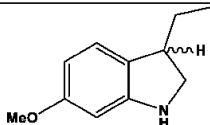
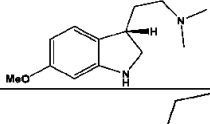
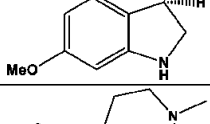
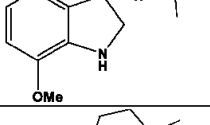
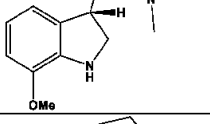
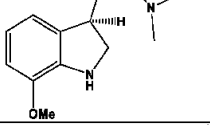
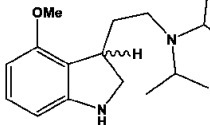
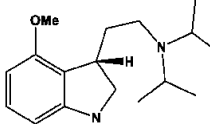
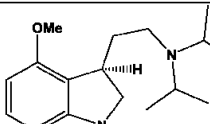
20

30

40

50

【表 6】

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (S)-I-114 |    |
| (R)-I-114 |    |
| I-115     |    |
| (S)-I-115 |    |
| (R)-I-115 |    |
| I-116     |   |
| (S)-I-116 |  |
| (R)-I-116 |  |
| I-117     |  |
| (S)-I-117 |  |
| (R)-I-117 |  |

10

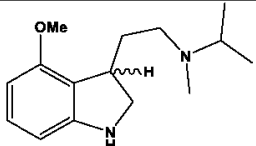
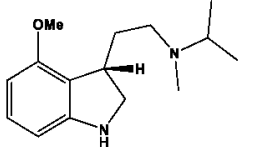
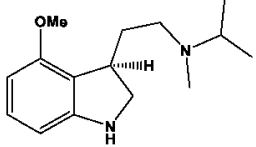
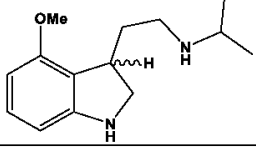
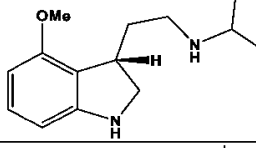
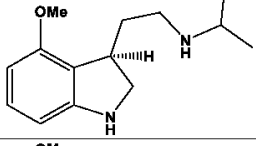
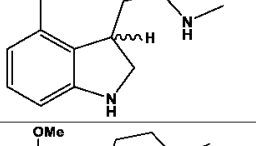
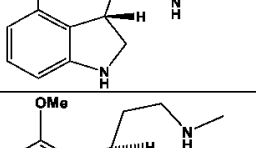
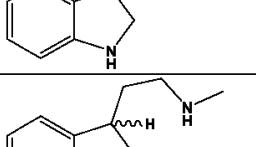
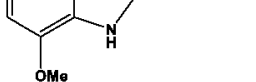
20

30

40

50

【表 7】

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-118     |    |
| (S)-I-118 |    |
| (R)-I-118 |    |
| I-119     |    |
| (S)-I-119 |    |
| (R)-I-119 |   |
| I-120     |  |
| (S)-I-120 |  |
| (R)-I-120 |  |
| I-121     |  |

10

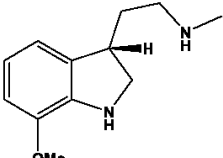
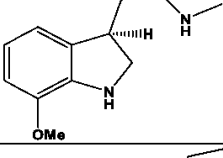
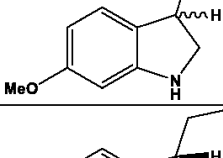
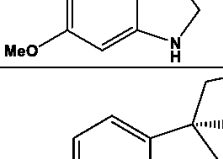
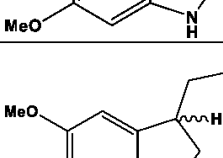
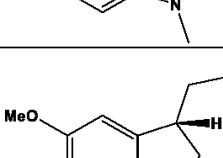
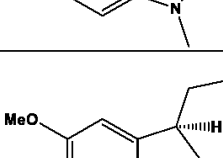
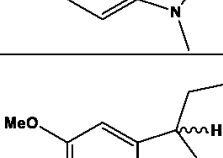
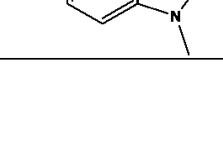
20

30

40

50

【表 8】

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (S)-I-121 |    |
| (R)-I-121 |    |
| I-122     |    |
| (S)-I-122 |    |
| (R)-I-122 |   |
| I-123     |  |
| (S)-I-123 |  |
| (R)-I-123 |  |
| I-124     |  |

10

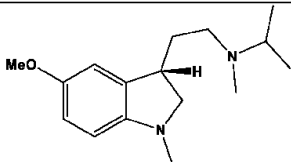
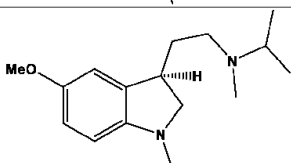
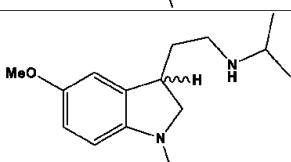
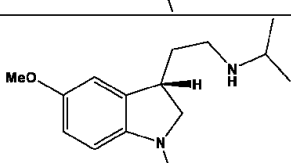
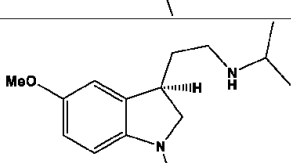
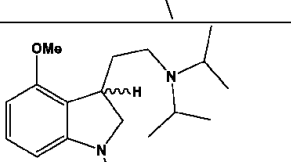
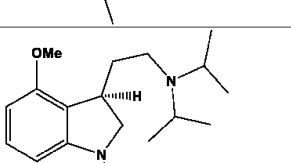
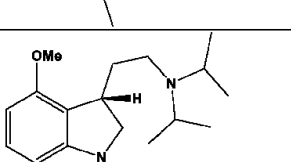
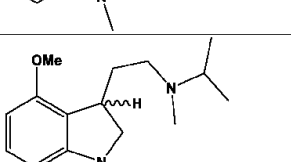
20

30

40

50

【表 9】

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (S)-I-124 |    |
| (R)-I-124 |    |
| I-125     |    |
| (S)-I-125 |    |
| (R)-I-125 |   |
| I-126     |  |
| (R)-I-126 |  |
| (S)-I-126 |  |
| I-127     |  |

10

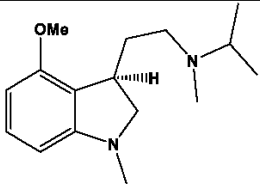
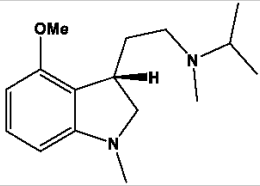
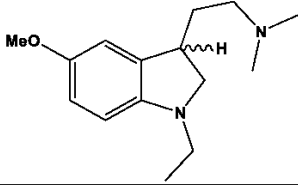
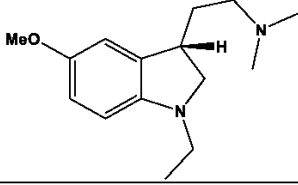
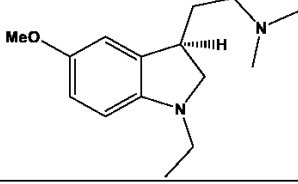
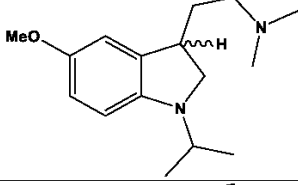
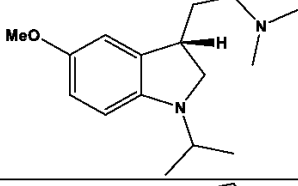
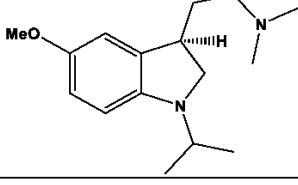
20

30

40

50

【表 10】

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (R)-I-127 |    |
| (S)-I-127 |    |
| I-128     |    |
| (S)-I-128 |    |
| (R)-I-128 |   |
| I-129     |  |
| (S)-I-129 |  |
| (R)-I-129 |  |

10

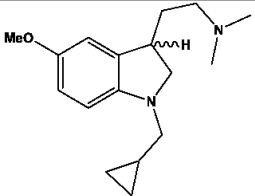
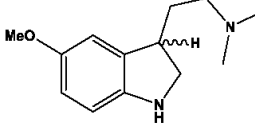
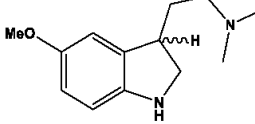
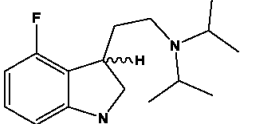
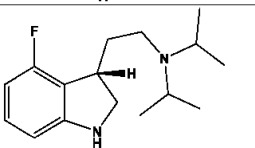
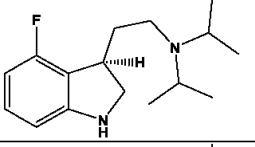
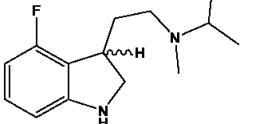
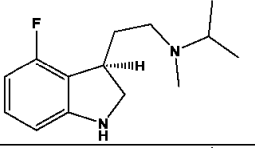
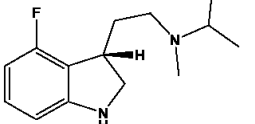
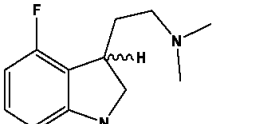
20

30

40

50

【表 1 1】

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-130     |    |
| I-131     |    |
| I-132     |    |
| I-133     |    |
| (S)-I-133 |    |
| (R)-I-133 |   |
| I-134     |  |
| (R)-I-134 |  |
| (S)-I-134 |  |
| I-135     |  |

10

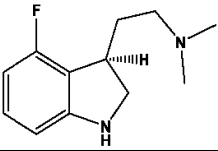
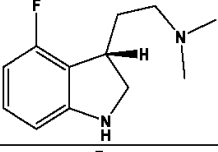
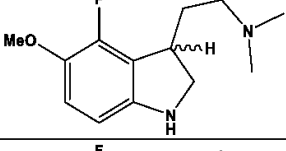
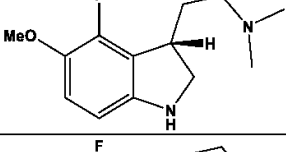
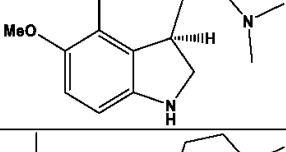
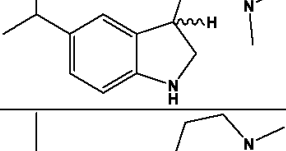
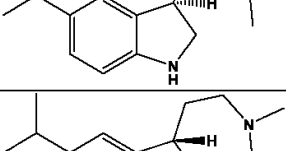
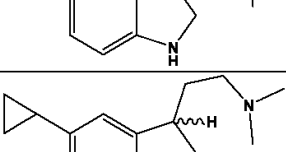
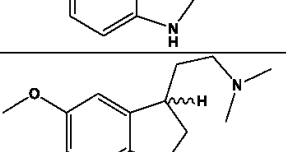
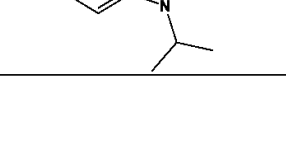
20

30

40

50

【表 1 2】

|           |                                                                                     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (R)-I-135 |    |
| (S)-I-135 |    |
| I-136     |    |
| (S)-I-136 |    |
| (R)-I-136 |    |
| I-137     |  |
| (R)-I-137 |  |
| (S)-I-137 |  |
| I-138     |  |
| I-139     |  |

10

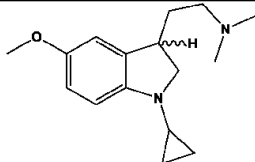
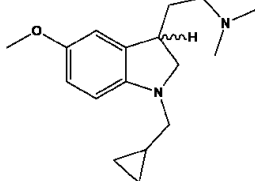
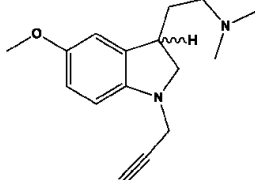
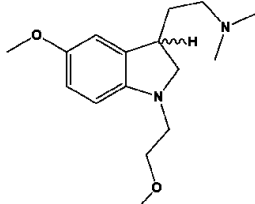
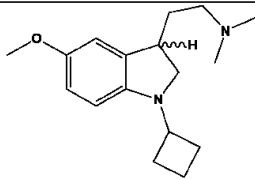
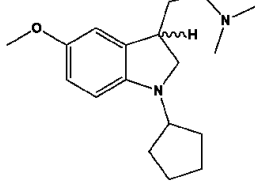
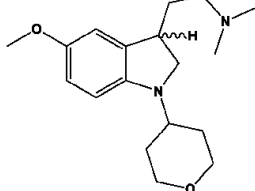
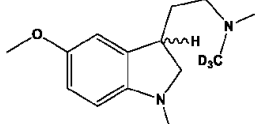
20

30

40

50

【表 1 3】

|       |                                                                                     |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-140 |    |
| I-141 |    |
| I-142 |    |
| I-143 |    |
| I-144 |   |
| I-145 |  |
| I-146 |  |
| I-147 |  |

10

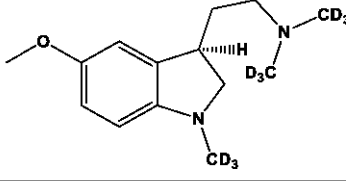
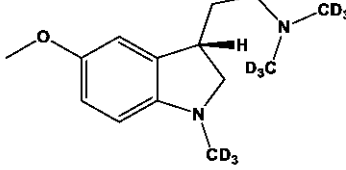
20

30

40

50

【表 1 4】

|           |                                                                                    |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| (R)-I-147 |  |
| (S)-I-147 |  |

及び

10

## 【0167】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、以下に列挙される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグから選択される。

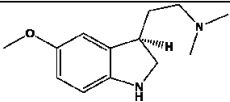
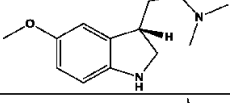
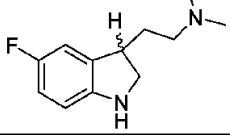
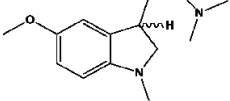
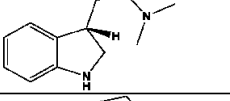
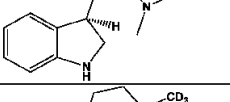
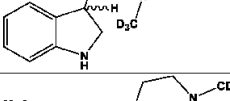
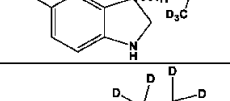
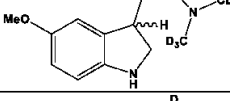
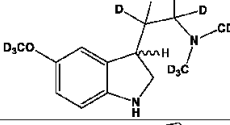
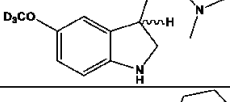
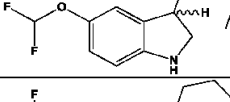
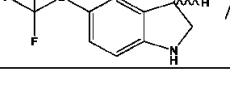
20

30

40

50

【表 1 5】

| 化合物 I. D. | 構造                                                                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| (R)-I-1   |    |
| (S)-I-1   |    |
| I-2       |    |
| I-3       |    |
| (S)-I-4   |    |
| (R)-I-4   |    |
| I-6       |   |
| I-7       |  |
| I-9       |  |
| I-10      |  |
| I-11      |  |
| I-12      |  |
| I-13      |  |

10

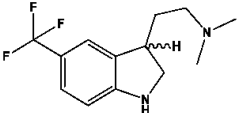
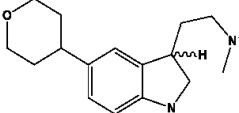
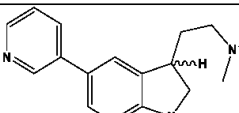
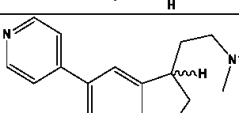
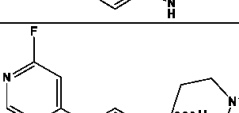
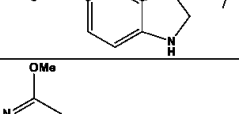
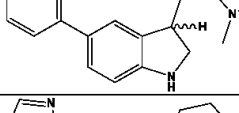
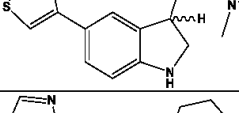
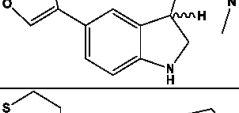
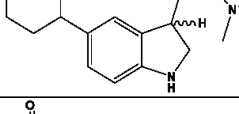
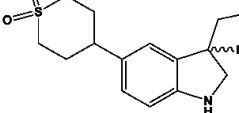
20

30

40

50

【表 1 6】

|      |                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-14 |    |
| I-15 |    |
| I-16 |    |
| I-17 |    |
| I-18 |    |
| I-19 |    |
| I-20 |   |
| I-21 |  |
| I-22 |  |
| I-23 |  |
| I-24 |  |

10

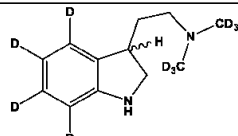
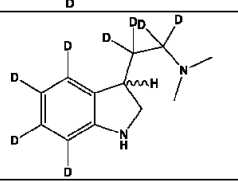
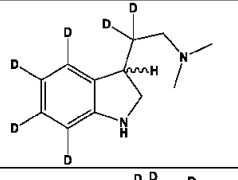
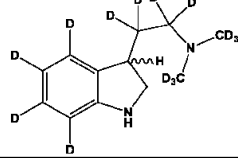
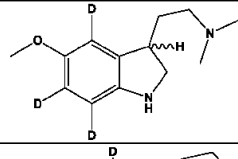
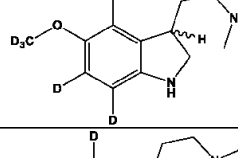
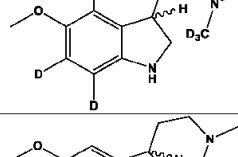
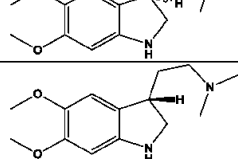
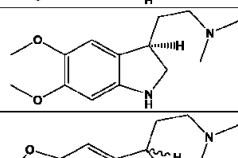
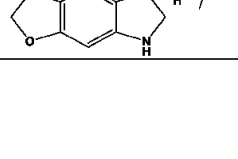
20

30

40

50

【表 1 7】

|          |                                                                                     |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| I-25     |    |
| I-26     |    |
| I-27     |    |
| I-28     |    |
| I-30     |   |
| I-31     |  |
| I-32     |  |
| I-33     |  |
| (S)-I-33 |  |
| (R)-I-33 |  |
| I-36     |  |

10

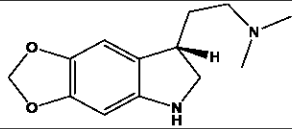
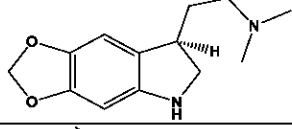
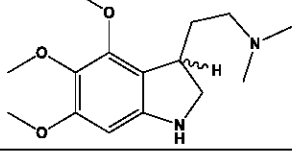
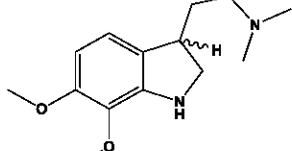
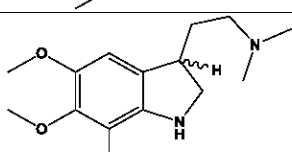
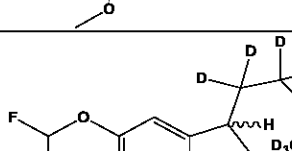
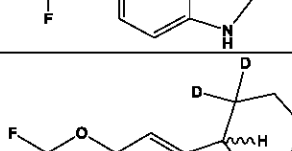
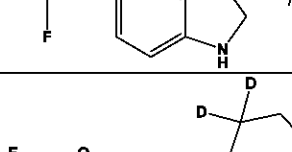
20

30

40

50

【表 18】

|          |                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| (S)-I-36 |    |
| (R)-I-36 |    |
| I-39     |    |
| I-40     |    |
| I-41     |    |
| I-43     |   |
| I-44     |  |
| I-45     |  |

10

20

30

## 【0168】

いくつかの実施形態では、式Ⅰの化合物は、双性イオンであり、本出願は、式Ⅰの化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、双性イオン、及び／又はプロドラッグを含む。

40

## 【0169】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、酸付加塩又は塩基付加塩である。好適な塩の選択は、当業者によって行われ得る。好適な塩としては、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、又は安息香酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。更に、塩基性医薬化合物からの薬学的に有用な塩の形成に一般的に好適とみなされる酸は、例えば、P. Stahl et al, Camille G. (eds.) and Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley VCH、S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Scie

50

nces 1977 66 (1) 1-19、P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217、Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York、及び The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. のウェブサイト) によって考察されている。

【0170】

対象の治療に好適な、又はそれに適合する酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の非毒性の有機又は無機酸付加塩である。酸付加塩を形成する塩基性化合物としては、例えば、アミン基を含む化合物が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの酸性金属塩が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機酸としては、モノ、ジ、及びトリカルボン酸が挙げられる。そのような有機酸を例示するものは、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、並びにメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、及び2-ヒドロキシエタンスルホン酸などの他のスルホン酸である。いくつかの実施形態では、例示的な酸付加塩としてまた、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩（「メシル酸塩」）、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸としても知られている）などが挙げられる。いくつかの実施形態では、一酸塩又は二酸塩が形成され、そのような塩は、水和形態、溶媒和形態、又は実質的に無水の形態のいずれかで存在する。概して、酸付加塩は、水及び様々な親水性有機溶媒中でより可溶性であり、概して、それらの遊離塩基形態と比較してより高い融点を示す。適切な塩の選択基準は、当業者に既知であろう。シュウ酸塩などであるがこれに限定されない他の非薬学的に許容される塩は、例えば、実験室使用のための、又は薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のための本出願の化合物の単離で使用され得る。

【0171】

対象の治療に好適な、又はそれに適合する塩基付加塩は、任意の酸性化合物の任意の非毒性の有機又は無機塩基付加塩である。塩基性付加塩を形成する酸性化合物としては、例えば、カルボン酸基を含む化合物が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な無機塩基としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、又は水酸化バリウム、並びにアンモニアが挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機塩基としては、イソプロピルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン、ピコリン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの脂肪族、脂環式、又は芳香族の有機アミンが挙げられる。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。適切な塩の選択は、例えば、化合物中の他の場所でエステル官能性がある場合、加水分解されないように有用であり得る。適切な塩の選択基準は、当業者に既知であろう。いくつかの実施形態では、例示的な塩基性塩としてはまた、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、n-ブチルアミン、コリンなどの有機

塩基（例えば、有機アミン）を有する塩、並びにアルギニン、リジンなどのアミノ酸を有する塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、メチル、エチル、及びブチルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、及び硫酸ジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、及びステアリルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物）、ハロゲン化アラルキル（例えば、ベンジル及びフェネチルの臭化物）などの薬剤で四級化されてもよい。酸性部分を担持する化合物は、好適な薬学的に許容される塩と混合されて、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）、及び四級アンモニウム塩などの好適な有機配位子で形成された塩を提供することができる。また、酸（ $-COOH$ ）又はアルコール基が存在する場合、薬学的に許容されるエステルを用いて、化合物の溶解性又は加水分解特性を修飾することができる。

10

#### 【0172】

全てのそのような酸性塩及び塩基塩は、本出願の範囲内の薬学的に許容される塩であることが意図され、全ての酸塩及び塩基塩は、本出願の目的のために対応する化合物の遊離形態と同等であるとみなされる。更に、本出願の化合物が、脂肪族の一級、二級、三級、若しくは環状アミン、芳香族若しくはヘテロアリールアミン、ピリジン、又はイミダゾールなどであるがこれらに限定されない塩基性部分、及びテトラゾール又はカルボン酸などであるがこれらに限定されない酸性部分の両方を含有する場合、双性イオン（「内塩」）が形成され得、本明細書で使用される場合、「塩」という用語に含まれる。本出願のある特定の化合物は、同じ化合物内にアニオン中心及びカチオン中心の両方、及び正味の中性電荷を有する、双性イオン形態で存在し得ることが理解される。そのような双性イオンは、本出願内に含まれる。

20

#### 【0173】

本出願の化合物の溶媒和物としては、例えば、薬学的に許容される溶媒で作製されたものが挙げられる。そのような溶媒の例としては、水（結果として生じる溶媒和物は、水和物と呼ばれる）及びエタノールなどが挙げられる。好適な溶媒は、投与される投与量で生理学的に耐容性である。

#### 【0174】

本出願の化合物のプロドラッグとしては、例えば、利用可能なヒドロキシ基、チオール基、アミノ基、又はカルボキシル基で形成された従来のエステルが挙げられる。プロドラッグとして利用されているいくつかの一般的なエステルは、フェニルエステル、脂肪族（ $C_1 \sim C_{24}$ ）エステル、アシルオキシメチルエステル、カルバメート、及びアミノ酸エステルである。

30

#### 【0175】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、少なくとも1つのキラル中心を有してもよく、したがって、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーとして存在することができることが理解及び認識される。任意の割合での全てのそのような異性体及びそれらの混合物は、本出願の範囲内に包含されることが理解されるべきである。化合物の立体化学は、本明細書に列挙される任意の所与の化合物に示されるとおりであってもよいが、そのような化合物はまた、代替の立体化学を有する本出願の化合物のある特定の量（例えば、20%未満、好適には10%未満、より好適には5%未満）を含有してもよいことが更に理解されるべきである。分離された、純粋な、又は部分的に精製された光学異性体又はそのラセミ混合物としての任意の光学異性体が、本出願の範囲内に含まれることが意図される。

40

#### 【0176】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物はまた、ケト-エノール互変異性体などの互変異性形態を含むことができる。互変異性形態は、平衡状態にあり得るか、又は適切な置換によって1つの形態に立体的にロックされ得る。化合物が形成する任意の互変異性形態、並びにそれらの混合物が、本出願の範囲内に含まれることが意図される。

50

## 【0177】

本出願の化合物は、様々な非晶質形態及び多形形態で更に存在してもよく、形成される任意の非晶質形態、多形体、又はそれらの混合物は、本出願の範囲内に含まれることが企図される。

## 【0178】

本出願の化合物は、更に放射標識されてもよく、したがって、本出願の化合物の全ての放射標識された型は、本出願の範囲内に含まれる。したがって、本出願の化合物はまた、1つ以上の放射性原子がその構造内に組み込まれているものを含む。

## 【0179】

## III. 組成物

本出願の化合物は、1つ以上の担体を使用して組成物に従来の様式で好適に製剤化される。したがって、本出願はまた、本出願の1つ以上の化合物と、担体と、を含む組成物を含む。本出願の化合物は、インビボでの投与に好適な生物学的に適合する形態で、対象への投与のための医薬組成物に好適に製剤化される。したがって、本出願は、本出願の1つ以上の化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む医薬組成物を更に含む。本出願の実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される疾患、障害、又は病態のうちのいずれかの治療で使用される。

## 【0180】

本出願の化合物は、当業者によって理解されるように、選択された投与経路に応じて様々な形態で対象に投与される。例えば、本出願の化合物は、経口、吸入、非経口、頬側、舌下、送気、硬膜外、鼻、直腸、膣、パッチ、ポンプ、ミニポンプ、局所、又は経皮投与、及びそれに応じて製剤化された医薬組成物によって投与される。いくつかの実施形態では、投与は、周期的又は連続的な送達のためのポンプによるものである。好適な組成物の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2000-20th edition) 及び1999年に公開されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19) に記載されている。

## 【0181】

非経口投与としては、胃腸(GI)管以外の全身送達経路を含み、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻、肺内(例えば、エアロゾルの使用による)、髄腔内、直腸、及び局所(パッチ又は他の経皮送達デバイスの使用を含む)の投与方法を含む。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであってもよい。

## 【0182】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、例えば、不活性希釈剤と、若しくは同化可能な食用担体と経口投与されるか、又は硬質若しくは軟質シェルゼラチンカプセルに封入されるか、又は錠剤に圧縮されるか、又は規定食の食品と直接組み込まれる。いくつかの実施形態では、化合物は、賦形剤と組み込まれ、摂取可能な錠剤、頬側錠剤、トローチ、カプセル、カプレット、ペレット、顆粒、ロゼンジ、チューインガム、粉末、シロップ、エリキシル、ウエハース、水溶液、及び懸濁液などの形態で使用される。錠剤の場合、使用される担体としては、ラクトース、コーンスターチ、クエン酸ナトリウム、及びリン酸の塩が挙げられる。薬学的に許容される賦形剤としては、結合剤(例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロース、若しくはリン酸カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、若しくはシリカ)、崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプン若しくはデンプングリコール酸ナトリウム)、又は湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)、又は溶媒(例えば、中鎖トリグリセリド、エタノール、水)が挙げられる。実施形態では、錠剤は、当該技術分野で周知の方法によってコーティングされる。経口投与のための錠剤、カプセル、カプレット、ペレット、又は顆粒の場合、活性成分の放出を制御するように設計されたEudragits(商標)などのp

10

20

30

40

50

H感受性腸溶コーティングが、任意選択的に使用される。経口剤形はまた、調節放出、例えば、即時放出及び時限放出の製剤を含む。調節放出製剤の例としては、例えば、コーティングされた錠剤、浸透圧送達デバイス、コーティングされたカプセル、マイクロカプセル化ミクロスフェア、凝集粒子の形態で、例えば、分子ふるい分けタイプの粒子、又は微細中空透過性繊維束、又は繊維状パケット内に凝集若しくは保持されたチョップドの中空透過性繊維として用いられる、例えば、持続放出（SR）、延長放出（ER、XR、若しくはXL）、時間放出若しくは時限放出、制御放出（CR）、又は連続放出（CR若しくはContin）が挙げられる。時限放出組成物は、例えば、リポソームとして、又は活性化合物が、マイクロカプセル化、複数のコーティングなどによって、差次的に分解可能なコーティングで保護されているものとして製剤化される。リポソーム送達システムとしては、例えば、小さい単ラメラ小胞、大きい単ラメラ小胞、及び多重ラメラ小胞が挙げられる。いくつかの実施形態では、リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成される。カプセル形態での経口投与について、有用な担体、溶媒、又は希釈剤としては、ラクトース、中鎖トリグリセリド、エタノール、及び乾燥コーンスターチが挙げられる。

10

#### 【0183】

いくつかの実施形態では、経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液、シロップ、若しくは懸濁液の形態をとるか、又は使用前に水若しくは他の好適なビヒクルを用いた構成のための乾燥生成物として好適に提示される。水性懸濁液及び／又はエマルションが経口投与される場合、本出願の化合物は、乳化剤及び／又は懸濁剤と組み合わせられる油相に好適に懸濁又は溶解される。必要に応じて、ある特定の甘味剤及び／又は香味剤及び／又は着色剤が、添加される。経口投与のためのそのような液体調製物は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、又は水素化食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）、非水性ビヒクル（例えば、中鎖トリグリセリド、アーモンド油、油性エステル、又はエチルアルコール）、及び防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル、又はソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤を用いた従来の手段によって調製される。有用な希釈剤としては、ラクトース及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

20

#### 【0184】

また、本出願の化合物を凍結乾燥させ、例えば、注射用生成物の調製のために得られた凍結乾燥物を使用することも可能である。

30

#### 【0185】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、非経口投与される。例えば、本出願の化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合された水中で調製される。いくつかの実施形態では、分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSO、及びアルコールあり又はなしのそれらの混合物中で、及び油中で調製される。通常の保管及び使用条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有する。当業者であれば、好適な製剤を調製する方法を知っているであろう。非経口投与について、本出願の化合物の滅菌溶液が、通常調製され、溶液のpHは、好適に調整及び緩衝される。静脈内使用について、溶質の総濃度を制御して、調製物を等張の状態にするべきである。眼投与について、軟膏又は点滴可能な液体が、例えば、アプリケータ又は点眼器などの当該技術分野で既知の眼送達システムによって送達される。いくつかの実施形態では、そのような組成物としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はポリビニルアルコールなどの粘性模倣物、ソルビン酸、EDTA、又は塩化ベンジルクロムなどの防腐剤、及び通常の量の希釈剤又は担体が挙げられる。肺投与について、希釈剤又は担体は、エアロゾルの形成を可能にするのに適切であるように選択される。

40

#### 【0186】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、従来のカテーテル挿入技術又は注入の使用を含む、注射による非経口投与のために製剤化される。注射のための製剤は、例えば、

50

単位剤形で、例えば、アンプル中又は複数回投与容器中で、添加された防腐剤を伴って提示される。いくつかの実施形態では、組成物は、油性又は水性ビヒクル中の滅菌懸濁液、溶液、又はエマルジョンなどの形態をとり、懸濁剤、安定化剤、及び／又は分散剤などの製剤化剤を含有する。いずれの場合も、形態は、滅菌されなければならない、容易な注射可能性が存在する程度まで流動性でなければならない。代替的に、本出願の化合物は好適には、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌の発熱物質を含まない水を用いた再構成のための滅菌粉末形態にある。

【0187】

いくつかの実施形態では、鼻投与のための組成物は、エアロゾル、点滴剤、ゲル、及び粉末として便利に製剤化される。鼻腔内投与又は吸入による投与について、本出願の化合物は、患者によって圧迫若しくはポンプ注入されるポンプ噴霧容器からの溶液、乾燥粉末製剤、若しくは懸濁液の形態で、又は加圧容器若しくはネブライザーからのエアロゾル噴霧提示として、便利に送達される。エアロゾル製剤は典型的には、生理学的に許容される水性又は非水性溶媒中の活性物質の溶液又は微細懸濁液を含み、通常、密封容器内に滅菌形態で単回又は複数回投与量で提示され、これは例えば、霧化デバイスで使用するためのカートリッジ又はレフィルの形態をとる。代替的に、密封容器は、単回用量の鼻吸入器、又は使用後の廃棄が意図される計量弁を備えたエアロゾルディスペンサーなどの単位分注デバイスである。剤形が、エアロゾルディスペンサーを含む場合、それは、例えば、圧縮空気などの圧縮ガス又はフルオロクロロ炭化水素などの有機噴射剤である噴射剤を含有する。好適な噴射剤としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン、二酸化炭素、又は別の好適なガスが挙げられるが、これらに限定されない。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって好適に決定される。いくつかの実施形態では、加圧容器又はネブライザーは、活性化合物の溶液又は懸濁液を含有する。吸入器又は送気装置で使用するためのカプセル及びカートリッジ（例えば、ゼラチンから作製される）は、例えば、本出願の化合物及びラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤と粉末ミックスを含有して製剤化される。エアロゾル剤形はまた、ポンプアトマイザーの形態をとることができる。

【0188】

頬側又は舌下投与に好適な組成物としては、錠剤、ロゼンジ、及びパステルが挙げられ、本出願の化合物は、糖、アカシア、トラガカント、又はゼラチン及びグリセリンなどの担体と製剤化される。直腸投与のための組成物は、便利に、ココアバターなどの従来の坐薬基剤を含有する坐薬の形態にある。

【0189】

本出願の化合物の坐薬形態は、膣、尿道、及び直腸投与に有用である。そのような坐薬は概して、室温で固体であるが、体温で融解する物質の混合物から構築される。そのようなビヒクルを生成するために一般的に使用される物質としては、テオブロマ油（ココアバターとしても知られている）、グリセリン化ゼラチン、他のグリセリド、水素化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、坐薬剤形の更なる考察について、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533を参照されたい。

【0190】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、標的化可能な薬物担体として可溶性ポリマーとカップリングされる。そのようなポリマーとしては、例えば、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシ-エチルアスパルタミド-フェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンが挙げられる。更に、いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポ

リ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸及びポリグリコール酸のコポリマー、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、並びにハイドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーにカップリングされる。

【0191】

本出願の化合物は、リポソーム、ミセル、ナノ粒子、ナノエマルジョン、脂質ナノ系などのナノ担体系の空気を用いた投与に特に適している（例えば、Bhat, M. et al. Chem. and Phys. of Lipids, 2021, 236, 105053を参照されたい）。したがって、本出願は、本出願の1つ以上の化合物と、ナノ担体系の1つ以上の構成要素と、を含む組成物を含む。

10

【0192】

本出願の化合物（その薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物を含む）は、それ自体で好適に使用されるが、概して、本出願の1つ以上の化合物（活性成分）が薬学的に許容される担体と関連している医薬組成物の形態で投与される。投与方法に応じて、医薬組成物は、約0.05重量%～約99重量%又は約0.10重量%～約70重量%の活性成分と、約1重量%～約99.95重量%又は約30重量%～約99.90重量%の薬学的に許容される担体とを含み、全ての重量パーセントは、総組成物に基づく。

【0193】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物（その薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物を含む）は、追加の治療剤を含む組成物で投与される。したがって、本出願はまた、本出願の1つ以上の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩及び／若しくは溶媒和物と、追加の治療剤と、任意選択的に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤であり、例えば、以下の方法及び使用のセクションに列挙される薬剤である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、向精神薬である。

20

【0194】

上記では、「化合物」という用語はまた、1つ以上の化合物が参照される実施形態を含む。

【0195】

IV. 本出願の化合物の方法及び使用

本出願の化合物は、5-HT<sub>2A</sub>を含むセロトニン受容体においてアゴニスト、部分的アゴニスト、又は正のアロステリック調節因子として作用するセロトニン作動性結合剤である。

30

【0196】

したがって、本出願は、生体試料又は対象のいずれかにおける、細胞内のセロトニン受容体を活性化するための方法であって、有効量の本出願の1つ以上の化合物を細胞に投与することを含む、方法を含む。

【0197】

本出願はまた、細胞内のセロトニン受容体を活性化するための本出願の使用、並びに細胞内のセロトニン受容体を活性化するための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、細胞内のセロトニン受容体の活性化で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。いくつかの実施形態では、方法又は使用は、生体試料又は患者のいずれかにおける、細胞内及び／又は細胞上のセロトニン受容体を活性化するためのものである。

40

【0198】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は例えば、サイロシビン、DMT、若しくは5-MeO-DMTなどの等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化は、対象におい

50

て幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシピンの投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。

【0199】

本出願の化合物は、セロトニン受容体を活性化することによって疾患、障害、又は病態を治療するのに有用である。したがって、本出願の化合物は、薬剤として有用である。したがって、本出願はまた、薬剤として使用するための本出願の化合物を含む。

【0200】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。

10

【0201】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

【0202】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

20

【0203】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT<sub>2A</sub>である。したがって、本出願は、生体試料又は患者のいずれかにおける、細胞内の5-HT<sub>2A</sub>を活性化するための方法であって、有効量の本出願の1つ以上の化合物を細胞に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、細胞内の5-HT<sub>2A</sub>を活性化するための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びに細胞内の5-HT<sub>2A</sub>を活性化するための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、細胞内の5-HT<sub>2A</sub>の活性化で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。いくつかの実施形態では、方法又は使用は、生体試料又は患者のいずれかにおける、細胞内及び／又は細胞上の5-HT<sub>2</sub>を活性化するためのものである。

30

【0204】

本出願はまた、5-HT<sub>2A</sub>の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。

【0205】

本出願はまた、5-HT<sub>2A</sub>の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、5-HT<sub>2A</sub>の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びに5-HT<sub>2A</sub>の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、5-HT<sub>2A</sub>の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

40

【0206】

本出願はまた、5-HT<sub>2A</sub>の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与するこ

50

とを含む、方法を含む。本出願はまた、5-HT<sub>2A</sub>の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びに5-HT<sub>2A</sub>の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、5-HT<sub>2A</sub>の活性化による疾患、障害、又は病態の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

【0207】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は例えば、サイロシビン、DMT、若しくは5-MeO-DMTなどの等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビンである。いくつかの実施形態では、5-HT<sub>2A</sub>を含むセロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。

10

【0208】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、対象における精神疾患、障害、及び／又は病態を予防する、治療する、及び／又はその重症度を低減するのに有用である。したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神疾患である。したがって、本出願はまた、精神疾患を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、精神疾患を治療するための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びに精神疾患の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、精神疾患の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

20

【0209】

いくつかの実施形態では、精神疾患は、全般性不安障害、パニック障害、社交不安障害、及び限局性恐怖症などの不安障害；絶望、喜びの喪失、疲労感、及び自殺念慮などのうつ病；うつ病、双極性障害、がん関連うつ病、不安、及び気分循環性障害などの気分障害；幻覚、妄想、統合失調症などの精神病性障害；パイロマニア（放火症）、クレプトマニア（窃盗症）、及び強迫性賭博などの衝動制御及び依存症障害；アルコール依存症；オピオイド依存症などの薬物依存症；反社会性パーソナリティ障害、強迫性パーソナリティ障害、及び妄想性パーソナリティ障害などのパーソナリティ障害；対象にある特定の儀式又はルーティンを実施させる考え又は恐怖などの強迫性障害（OCD）；心的外傷後ストレス障害（PTSD）；ストレス応答症候群（以前は適応障害と呼ばれた）；以前は多重人格障害又は「スプリットパーソナリティ」と呼ばれた解離性障害、及び離人症性障害；虚偽性障害；性機能障害、性同一性障害、及び性的倒錯などの性的障害及びジェンダー障害；以前は心身症又は身体表現性障害として知られていた身体症状症；並びにそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、精神疾患は、産後うつ病である。

30

【0210】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は例えば、サイロシビン、DMT、若しくは5-MeO-DMTなどの等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビンである。いくつかの実施形態では、精神疾患の治療は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。

40

【0211】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知障害：脳卒中を含む虚血；神経変性；難治性物質使用障害；睡眠障害；社会的痛み、急性疼痛、がん性疼痛、慢性疼痛、突出痛、骨痛、軟部組織痛、神経痛、関

50

連痛、幻肢痛、神経障害痛、群発性頭痛、及び片頭痛などの痛み；肥満及び摂食障害；てんかん及び発作障害；神経細胞死；興奮毒性細胞死；又はそれらの組み合わせを含む。

【0212】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、神経変性である。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、低減された脳由来神経栄養因子（BDNF）、ラパマイシンの哺乳動物標的（mTOR）活性化、及び／又は炎症である。

【0213】

いくつかの実施形態では、精神疾患は、幻覚及び妄想、並びにそれらの組み合わせから選択される。

【0214】

いくつかの実施形態では、幻覚は、幻視、幻聴、幻嗅、幻味、幻触、自己受容性感覚の幻覚、平衡感覚の幻覚、侵害受容性感覚の幻覚、温度感覚の幻覚、時間感覚の幻覚、並びにそれらの組み合わせから選択される。

【0215】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神病又は精神病症状である。したがって、本出願はまた、精神病又は精神病症状を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、精神病又は精神病症状の治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びに精神病又は精神病症状の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、精神病又は精神病症状の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

【0216】

いくつかの実施形態では、治療有効量の本出願の化合物を、それを必要とする当該対象に投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されない精神病又は精神病症状の悪化をもたらさない。いくつかの実施形態では、治療有効量の本出願の化合物を、それを必要とする当該対象に投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されない精神病又は精神病症状の改善をもたらす。いくつかの実施形態では、治療有効量の本出願の化合物を、それを必要とする当該対象に投与することは、精神病又は精神病症状の改善をもたらす。

【0217】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、療法を必要とする対象における中枢神経系（CNS）障害の治療に有用であり、治療有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

【0218】

したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、中枢神経系（CNS）疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態である。したがって、本出願はまた、CNS疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、CNS疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態の治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びにCNS疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、CNS疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

【0219】

いくつかの実施形態では、CNS疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経疾患、障害、若しくは病態は、神経発達疾患及び神経変性疾患、例えば、アルツハイマー病；初老期認知症；老年期認知症；血管性認知症；レビー小体型認知症；認知障害、パーキンソン

10

20

30

40

50

病、及びパーキンソン病関連障害、例えば、パーキンソン認知症、大脳皮質基底核変性症、及び進行性核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染症；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化症；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆弱X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調症；神経耳科学的障害及び眼球運動障害；網膜の神経変性疾患、筋萎縮性側索硬化症；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠如多動性障害及び注意欠如障害；下肢静止不能症候群；トゥレット障害；統合失調症；自閉スペクトラム症；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；摂食障害を含む報酬系の障害、例えば、神経性食欲不振症（「AN」）及び神経性過食症（「BN」）；及び過食性障害（「BED」）、抜毛症、自傷性皮膚症、咬爪症；片頭痛；線維筋痛症；及び任意の病因の末梢性ニューロパチー、を含む神経疾患、並びにそれらの組み合わせから選択される。

10

#### 【0220】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、療法を必要とする対象における様々な神経精神障害及びCNS障害にわたるエンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターの治療に有用であり、治療有効量の一般式（I-A）の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。

#### 【0221】

したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、疾患、障害、又は病態に関連するエンドフェノタイプ又は症状クラスターである。したがって、本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態に関連するエンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターを治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。。本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態に関連するエンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターの治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びにセロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態に関連するエンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターの治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、若しくは病態に関連するエンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターの治療に使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

20

#### 【0222】

いくつかの実施形態では、エンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターは、神経精神疾患、障害、若しくは病態、及び／又は神経系疾患、障害、若しくは病態から選択される疾患、障害、又は病態に関連している。いくつかの実施形態では、神経系疾患は、CNS疾患、障害、又は病態である。

30

#### 【0223】

いくつかの実施形態では、エンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターは、関連する神経発達疾患及び神経変性疾患、例えば、アパシー、無快感症、注意障害、記憶障害、負の感情バイアス、軽躁病、遂行機能障害、衝動性、気分減少、性欲減少、感覚ゲーティング、プレパルス抑制障害、攻撃行動、自殺念慮、肥満、覚醒増加、覚醒減少、異常性欲、探求減少、多動性、活動低下、睡眠障害、失禁、社会的知覚障害、反芻思考、及びそれらの組み合わせである。

40

#### 【0224】

いくつかの実施形態では、エンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターは、アパシー、無快感症、注意障害、記憶障害、負の感情バイアス、軽躁病、遂行機能障害、衝動性、気分減少、性欲減少、感覚ゲーティング、プレパルス抑制障害、攻撃行動、自殺念慮、肥満、覚醒増加、覚醒減少、異常性欲、探求減少、多動性、活動低下、睡眠障害、失禁、社会的知覚障害、及び反芻思考から選択される。

#### 【0225】

いくつかの実施形態では、対象は、哺乳動物である。別の実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、非ヒト動物である。いくつかの実施形態では

50

、対象は、イヌである。いくつかの実施形態では、対象は、ネコである。したがって、本出願の化合物、方法、及び使用は、ヒト及び獣医学の両方の疾患、障害、及び病態を対象とする。

【0226】

いくつかの実施形態では、「治療を必要とする対象」は、治療される疾患、障害、又は病態を有する対象である。

【0227】

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

【0228】

したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、ネコ又はイヌである対象における行動問題である。したがって、本出願はまた、行動問題を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、それを必要とする非ヒト対象に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、非ヒト対象における行動問題の治療のための本出願の1つ以上の化合物の使用、並びに非ヒト対象における行動問題の治療のための薬剤の調製のための本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、非ヒト対象における行動問題の治療で使用するための本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

【0229】

いくつかの実施形態では、行動問題は、不安、恐怖、ストレス、睡眠障害、認知機能障害、攻撃行動、過剰な騒ぎ立て、引っ掻くこと、噛むこと、及びそれらの組み合わせから選択されるが、これらに限定されない。

【0230】

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

【0231】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の本出願の1つ以上の化合物を、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含む、方法を含む。本出願はまた、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、本出願の1つ以上の化合物の使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、本出願の1つ以上の化合物の使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療で使用するための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、本出願の1つ以上の化合物を更に含む。

【0232】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神疾患である。いくつかの実施形態では、精神疾患は、幻覚及び妄想、並びにそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、中枢神経系（CNS）障害である。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神病又は精神病的症状である。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、非ヒト対象における行動問題である。

【0233】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神疾患であり、本出願の1つ以上の化合物は、精神疾患のための1つ以上

10

20

30

40

50

の追加の治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、精神疾患のための追加の治療は、定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬を含む抗精神病薬；選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及び選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤（SNRI）、三環系抗うつ剤及びモノアミンオキシダーゼ阻害剤（MAOI）（例えば、ブプロピオン）を含む抗うつ剤；アルプラゾラムなどのベンゾジアゼピンを含む抗不安薬；リチウムなどの気分安定剤、並びにカルバマゼピン、ジバルプロエクス（バルプロ酸）、ラモトリギン、ガバペンチン、及びトピラメートなどの抗痙攣剤から選択される。いくつかの実施形態では、抗痙攣剤は、レビテラセタム（leviteracetam）又はブリバラセタムである。

【0234】

10

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、注意欠如多動性障害及び注意欠如障害、並びにそれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、注意欠如多動性障害及び／又は注意欠如障害、並びにそれらの組み合わせであり、本出願の1つ以上の化合物は、注意欠如多動性障害及び／又は注意欠如障害、並びにそれらの組み合わせのための1つ以上の追加の治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、注意欠如多動性障害及び／又は注意欠如障害、並びにそれらの組み合わせのための追加の治療は、メチルフェニデート、アトモキセチン、及びアンフェタミン、並びにそれらの組み合わせから選択される。

【0235】

20

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、認知症又はアルツハイマー病であり、本出願の1つ以上の化合物は、認知症又はアルツハイマー病のための1つ以上の追加の治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、認知症及びアルツハイマー病のための追加の治療は、選択されたアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDAアンタゴニスト、及びムスカリンアゴニスト及びアンタゴニスト、並びにニコチンアゴニストである。

【0236】

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

30

【0237】

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

【0238】

いくつかの実施形態では、ニコチンアゴニストは、ニコチン、ニコチン酸、ニコチンアルファ7アゴニスト若しくはアルファ2ベータ4アゴニスト、又はそれらの組み合わせである。

【0239】

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

40

【0240】

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

【0241】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神病又は精神病症状であり、本出願の1つ以上の化合物は、精神病又は精神病症状のための1つ以上の追加の治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、精神病又は精神病症状のための追加の治療は、選択された定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬である。

【0242】

50

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

10

#### 【0243】

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

20

#### 【0244】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神疾患であり、本出願の1つ以上の化合物は、精神疾患のための1つ以上の追加の治療と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、精神疾患のための追加の治療は、選択された定型抗精神病薬及び非定型抗精神病薬である。

#### 【0245】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、双性イオンであり、本出願の方法及び使用は、式Iの化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、双性イオン、及び／又はプロドラッグの使用の投与を含む。

#### 【0246】

いくつかの実施形態では、「治療を必要とする対象」は、治療される疾患、障害、又は病態を有する対象である。

30

#### 【0247】

いくつかの実施形態では、「治療を必要とする対象」は、治療されるエンドフェノタイプ及び／又は症状クラスターを発現する対象である。

#### 【0248】

いくつかの実施形態では、有効量は、対象又は種の病状、年齢、性別、及び／又は体重などの要因に応じて変化する。いくつかの実施形態では、有効量に対応する所与の化合物の量は、所与の薬物又は化合物、医薬製剤、投与経路、病態、疾患、又は障害のタイプ、治療される対象の同一性などの要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。

40

#### 【0249】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、年に1、2、3、又は4回投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、少なくとも週1回投与される。しかしながら、別の実施形態では、化合物は、2週間、3週間、又は1か月毎に約1回対象に投与される。別の実施形態では、化合物は、週毎に約1回～1日約1回投与される。別の実施形態では、化合物は、1日1、2、3、4、5、又は6回投与される。治療期間の長さは、疾患、障害、若しくは病態の重症度、対象の年齢、本出願の化合物の濃度及び／若しくは活性、並びに／又はそれらの組み合わせなどの様々な要因に依存する。また、治療に使用される化合物の有効投与量は、特定の治療レジメンの過程にわたって増加又は減少し得ることが理解される。投与量の変化は、当該技術分野で既知の標準的な診断アッセイによっ

50

て結果的に生じ、かつ明らかとなり得る。場合によっては、長期投与が必要とされる。例えば、化合物は、対象を治療するのに十分な量及び継続時間で対象に投与される。

【0250】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、幻覚誘発性又は精神異常発現性である用量で投与され、心理療法又は療法と併せて投与され、年に1、2、3、又は4回起こり得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、化合物は、幻覚誘発性又は精神異常発現性ではない用量で、1日1回、2日毎に1回、3日毎に1回、週1回、2週間毎に1回、月1回、2か月毎に1回、又は3か月毎に1回、対象に投与される。

【0251】

本出願の化合物は、単独で、又は本出願の化合物などのセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、若しくは病態の治療に有用な他の既知の薬剤と組み合わせて使用される。セロトニン受容体の活性化による疾患、障害の治療に有用な他の既知の薬剤と組み合わせて使用される場合、それは、本出願の化合物がそれらの薬剤と同時に投与される実施形態である。本明細書で使用される場合、2つの物質の対象への「同時投与」は、2つの物質の両方とも、個体内で同時に活性となるように、それらの各々を提供することを意味する。投与の正確な詳細は、互いの存在下での2つの物質の薬物動態に依存し、薬物動態が好適である場合、2つの物質を互いの数時間以内に投与すること、又は一方の物質を他方の投与の24時間以内に投与することさえ含み得る。好適な投与レジメンの設計は、当業者にとって日常的である。特定の実施形態では、2つの物質は、実質的に同時に、すなわち、互いの数分以内に、又は両方の物質を含有する単一の組成物中で投与される。薬剤の組み合わせが同時ではない方法で対象に投与されることが、本出願の更なる実施形態である。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、別個の単位剤形で、又は単一単位剤形で一緒に、別の治療剤と同時に又は逐次的に投与される。したがって、本出願は、本出願の1つ以上の化合物と、追加の治療剤と、薬学的に許容される担体と、を含む単一単位剤形を提供する。

【0252】

本出願の化合物の投与量は、化合物の薬力学的特性、投与方法、レシピエントの年齢、健康、及び体重、症状の性質及び程度、治療の頻度、及び存在する場合には同時治療のタイプ、並びに治療される対象における化合物のクリアランス速度などの多くの要因に応じて変化する。当業者であれば、上記の要因に基づいて適切な投与量を決定することができる。いくつかの実施形態では、本出願の1つ以上の化合物は、臨床応答に応じて、必要に応じて調整される好適な投与量で最初に投与される。投与量は概して、約 $0.01 \mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $1000 \mu\text{g}/\text{cc}$ 、又は約 $0.1 \mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{cc}$ の本出願の1つ以上の化合物の血清レベルを維持するように選択される。代表的な例として、本出願の1つ以上の化合物の経口投与量は、成人に対して1日当たり約 $10 \mu\text{g}$ ～1日当たり約 $1000 \text{mg}$ 、好適には1日当たり約 $10 \mu\text{g}$ ～1日当たり約 $1000 \text{mg}$ 、より好適には1日当たり約 $10 \mu\text{g}$ ～1日当たり約 $500 \text{mg}$ の範囲である。非経口投与について、代表的な量は、約 $0.0001 \text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10 \text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.001 \text{mg}/\text{kg}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1000 \text{mg}/\text{kg}$ 、又は約 $1 \text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10000 \text{mg}/\text{kg}$ が投与される。経口投与について、代表的な量は、約 $0.001 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $10 \text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1000 \text{mg}/\text{kg}$ 、又は約 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $10000 \text{mg}/\text{kg}$ である。坐薬形態での投与について、代表的な量は、約 $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10 \text{mg}/\text{kg}$ 又は約 $0.1 \text{mg}/\text{kg}$ ～約 $100 \text{mg}/\text{kg}$ である。

【0253】

いくつかの実施形態では、投与量は概して、約 $0.01 \mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $1000 \mu\text{g}/\text{cc}$ 、又は約 $0.1 \mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $100 \mu\text{g}/\text{cc}$ の本出願の1つ以上の化合物の血清レベルを維持するように選択される。代表的な例として、本出願の1つ以上の化合物の経口投与量は、成人に対して1日当たり約 $10 \mu\text{g}$ ～1日当たり約 $1000 \text{mg}$ 、好適には1日当たり約 $10 \mu\text{g}$ ～1日当たり約 $500 \text{mg}$ 、より好適には1日当たり約 $10 \mu\text{g}$ ～

1日当たり約200mgの範囲である。非経口投与について、代表的な量は、約0.0001mg/kg～約10mg/kg、約0.0001mg/kg～約1mg/kg、約0.01mg/kg～約0.1mg/kg、又は約0.0001mg/kg～約0.01mg/kgが投与される。経口投与について、代表的な量は、約0.001μg/kg～約10mg/kg、約0.1μg/kg～約10mg/kg、約0.01μg/kg～約1mg/kg、又は約0.1μg/kg～約1mg/kgである。坐薬形態での投与について、代表的な量は、約0.1mg/kg～約10mg/kg又は約0.1mg/kg～約1mg/kgである。

#### 【0254】

本出願のいくつかの実施形態では、組成物は、経口投与のために製剤化され、1つ以上の化合物は、好適には、1錠剤当たり0.1、0.25、0.5、0.75、1.0、5.0、10.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、75.0、80.0、90.0、100.0、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、850、900、950、又は1000mgの活性成分（本出願の1つ以上の化合物）を含有する錠剤の形態にある。本出願のいくつかの実施形態では、本出願の1つ以上の化合物は、単回の毎日、毎週、若しくは毎月の用量で投与されるか、又は1日の総用量は、2、3、若しくは4回の用量に分割される。

#### 【0255】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、臨床的に意義のある精神展開／精神異常発現作用を欠く用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、4ng/mL以下のヒト血漿サイロシンC<sub>max</sub>、及び／若しくは40%以下のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるもの、又は1ng/mL以下のヒト血漿サイロシンC<sub>max</sub>及び／若しくは30%以下のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるものと同様の臨床効果を提供する用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、4ng/mL以上のヒト血漿サイロシンC<sub>max</sub>、及び／若しくは40%以上のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるもの、又は10ng/mL以上のヒト血漿サイロシンC<sub>max</sub>及び／若しくは60%以上のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるものと同様の臨床効果を提供する用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。

#### 【0256】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、60分超、120分超、又は180分超でのヒト血漿サイロシンT<sub>max</sub>によって示されるものと同様の臨床効果を提供する用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。

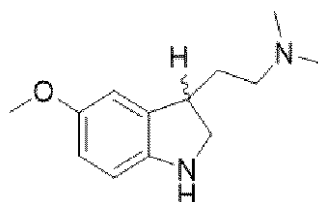
#### 【0257】

明確にするために、上記では、「化合物」という用語はまた、1つ以上の化合物が参照される実施形態を含む。同様に、「本出願の化合物」という用語はまた、1つの化合物のみが参照される実施形態を含む。

#### 【0258】

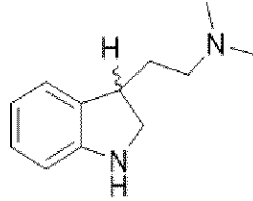
いくつかの実施形態では、上記の方法及び使用は、有効量の2-（5-メトキシインドリン-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（II-1）の化合物：

#### 【化46】



又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、並びに／あるいは 2-（インドリン-3-イル）-N，N-ジメチルエタン-1-アミン（II-2）：

【化 47】



10

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの、それら自体、あるいはより多くの式 I の化合物のうちの 1 つ、及び／又はその塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、並びに／又は 1 つ以上の他の治療剤との組み合わせのいずれかでの投与又は使用を含む。

【0259】

V. 式 II の化合物の方法及び使用

式 II の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、5-HT<sub>2A</sub> を含むセロトニン受容体においてアゴニスト、部分的アゴニスト、又は正のアロステリック調節因子として作用するセロトニン作動性結合剤である。

20

【0260】

したがって、本出願は、生体試料又は対象のいずれかにおける、細胞内及び／又は細胞上のセロトニン受容体を活性化するための方法であって、有効量の式 II の 1 つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを細胞に投与することを含む、方法を含む。

【0261】

本出願はまた、細胞内及び／又は細胞上のセロトニン受容体を活性化するための、式 II の 1 つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用、並びに細胞内及び／又は細胞上のセロトニン受容体を活性化するための薬剤の調製のための、式 II の 1 つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用を含む。本出願は、細胞内及び／又は細胞上のセロトニン受容体の活性化に使用するための、式 II の 1 つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを更に含む。

30

【0262】

式 II の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグはまた、サイロシビンなどの他の精神展開性 5-HT<sub>2A</sub> アゴニストとは異なり、幻覚誘発効果を引き起こすそれらのリスクの有意な低減を示す。したがって、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は例えば、サイロシビン、DMT、若しくは 5-MeO-DMT などの等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビンである。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。

40

【0263】

本出願はまた、細胞内及び／又は細胞上のセロトニン受容体を活性化するための、式 II の 1 つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用、並びに細胞内及び／又は細胞上のセロトニン受容体を活性化するための薬剤の調製のための、式 II の 1 つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用を含む。本出願は、細胞内及び／又は細胞上の

50

セロトニン受容体の活性化に使用するための、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを更に含む。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は例えば、サイロシビン、DMT、若しくは5-MeO-DMTなどの等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビンである。いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化は、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する。

【0264】

10

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与することを含み、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療が、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する、方法を含む。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビン、DMT、又は5-MeO-DMTから選択される。したがって、本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを、それを必要とする対象に投与することを含み、セロトニン受容体の活性化によって治療可能である疾患、障害、又は病態の治療が、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する、方法を含む。

20

【0265】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に使用するための、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであって、使用が、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤と比較して低減された幻覚誘発効果を有する、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを更に含む。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビン、DMT、又は5-MeO-DMTから選択される。したがって、本出願はまた、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの使用からの幻覚誘発効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの使用からの幻覚誘発効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に使用するための、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを更に含む、使用は、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの使用からの幻覚誘発効果と比較

30

40

50

して低減された幻覚誘発効果を有する。

【0266】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT<sub>2A</sub>である。

【0267】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含み、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療が、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤の投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する、方法を含む。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビン、DMT、又は5-MeO-DMTから選択される。したがって、本出願はまた、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療する方法であって、治療有効量の式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせて、それを必要とする対象に投与することを含み、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療が、対象において幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの投与からの幻覚誘発効果と比較して、対象において低減された幻覚誘発効果を有する、方法を含む。

【0268】

本出願はまた、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤の使用からの幻覚誘発効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤の使用からの幻覚誘発効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に使用するための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、使用が、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量の幻覚誘発剤の使用からの幻覚誘発剤効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを更に含む。いくつかの実施形態では、幻覚誘発剤は、サイロシビン、DMT、又は5-MeO-DMTから選択される。したがって、本出願はまた、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの使用からの幻覚誘発効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用、並びにセロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療のための薬剤の調製のための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの使用であって、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシビンの使用からの幻覚誘発効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する使用を含む。本出願は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又

は病態の治療に使用するための、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤と組み合わせた、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグであって、使用が、幻覚誘発効果を有しないか、又は等価用量のサイロシピンの使用からの幻覚誘発効果と比較して低減された幻覚誘発効果を有する、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを更に含む。

【0269】

セロトニン受容体の活性化によって治療可能な疾患、障害、又は病態についての実施形態は、本発明の1つ以上の化合物、すなわち、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグに関して上述したセロトニン受容体の活性化によって治療可能な疾患、障害、又は病態についての実施形態と同じである。

10

【0270】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、本発明の1つ以上の化合物、すなわち、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグに関して上述した疾患、障害、又は病態に関連するエンドフェノタイプ又は症状クラスターである。

【0271】

「セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な既知の薬剤」についての実施形態は、本発明の1つ以上の化合物、すなわち、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグに関して上述した「セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な既知の薬剤」についての実施形態と同じである。

20

【0272】

いくつかの実施形態では、「治療を必要とする対象」は、治療される疾患、障害、又は病態を有する対象である。

【0273】

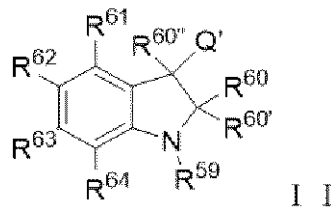
「対象」についての実施形態は、本発明の1つ以上の化合物を用いた投与又は使用について上述した「対象」についての実施形態と同じである。

【0274】

式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、

30

【化48】



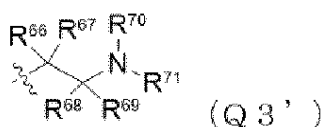
であり、式中、

40

$R^{59}$  は、 $C(O)R^{65}$ 、 $CO_2R^{65}$ 、 $C(O)N(R^{65})(R^{65'})$ 、 $S(O)R^{65}$ 、 $SO_2R^{65}$ 、 $C_{1-6}$ アルキレン $R^{65}$ 、及び $R^{65}$ から選択され、

$Q'$  は、 $Q3'$ ：

【化49】



であり、結合上の

50

## 【化50】

$\sim$   
 $\sim$   
 $\sim$

が、結合が、化合物の残りの部分に接続していることを意味し、

$R^{60}$ 、 $R^{60'}$ 、及び $R^{60''}$ は独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレンN( $R^{60a}$ )( $R^{60b}$ )、及びSC $_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{60a}$ 及び $R^{60b}$ は独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び $R^{64}$ は独立して、H、ハロ、N( $R^{63'}$ )( $R^{64'}$ )、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキレンN( $R^{63'}$ )( $R^{64'}$ )、及びSC $_{1-6}$ アルキルから選択され、後者4つの基が、OH及び $C_{1-6}$ アルコキシから選択される1つ又は2つの置換基で任意選択的に置換されているか、あるいは

$R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び $R^{64}$ のうちの2つの隣接するものが一緒に連結されて、O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>Oを形成し、 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び $R^{64}$ のうちの残りが独立して、H、ハロ、 $C_{1-6}$ アルキル及び $C_{1-6}$ アルコキシ、N( $R^{63'}$ )( $R^{64'}$ )、 $C_{1-6}$ アルキレンN( $R^{63'}$ )( $R^{64'}$ )、並びにSC $_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

$R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び $R^{64}$ のうちの1つは、A'、O-A'、及びC $_{1-4}$ アルキレンA'から選択され、 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、及び $R^{64}$ のうちの残りが独立して、H又はハロであり、

$R^{63'}$ 及び $R^{64'}$ は独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

Aは、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及びNR<sup>7</sup><sub>2</sub>から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及びNR<sup>7</sup><sub>2</sub>から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリールから選択され、フェニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールが、ハロ、 $C_{1-4}$ アルキル、OC $_{1-4}$ アルキル、N( $R^{63'}$ )( $R^{64'}$ )、 $C_{1-6}$ アルキレンN( $R^{63'}$ )( $R^{64'}$ )、及びSC $_{1-6}$ アルキルから独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、

$R^{65}$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、フェニル、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、O、S、N、及びNR<sup>65</sup>から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む3~6員ヘテロシクロアルキル、並びにO、S、N、及びNR<sup>65</sup>から独立して選択される1~4つのヘテロ部分を含む5~6員ヘテロアリールから選択され、後者5つの基が、ハロ、OR<sup>73</sup>、N( $R^{73}$ )( $R^{74}$ )、及びSR<sup>73</sup>から独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択的に置換されており、かつ/又は $C_{1-6}$ アルキルが、O、C(O)、CO<sub>2</sub>、及びNR<sup>75</sup>から独立して選択される1~3つのヘテロ部分によって任意選択的に割り込まれており、

$R^{65'}$ は、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{65''}$ は、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{66}$ 、 $R^{67}$ 、 $R^{68}$ 、及び $R^{69}$ は独立して、H、ハロ、及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{70}$ 及び $R^{71}$ は独立して、H、 $C_{1-6}$ アルキル、及びC(O) $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、あるいは

$R^{70}$ 及び $R^{71}$ が、それらが結合しているN原子と一緒にあって、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、N、及びNR<sup>76</sup>から独立して選択される1つ又は2つの追加のヘテロ部分を任意選択的に含む3~6員の複素環を形成し、

$R^{72}$ 、 $R^{73}$ 、 $R^{74}$ 、 $R^{75}$ 、及び $R^{76}$ は独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

$R^{72a}$ 及び $R^{72b}$ は独立して、H及び $C_{1-6}$ アルキルから選択され、

全ての利用可能な水素原子が、フッ素原子又は塩素原子で任意選択的にかつ独立して置換

10

20

30

40

50

されており、全ての利用可能な原子が、その代替同位体で任意選択的に置換されている。

【0275】

式IIの化合物中の $R^{59}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{60'}$ 、 $R^{60''}$ 、 $R^{60a}$ 、 $R^{60b}$ 、 $R^{61}$ 、 $R^{62}$ 、 $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{63'}$ 及び $R^{64'}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{65'}$ 、 $R^{65''}$ 、 $R^{66}$ 、 $R^{67}$ 、 $R^{68}$ 、 $R^{69}$ 、 $R^{70}$ 、 $R^{71}$ 、 $R^{72}$ 、 $R^{72a}$ 、 $R^{72b}$ 、 $R^{73}$ 、 $R^{74}$ 、 $R^{75}$ 、 $R^{76}$ 、 $Q'$ 、並びに $A'$ についての実施形態は、式Iにおける条件が式IIに適用されないことを除いて、上記の式Iについての $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^{2''}$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^7$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{7''}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{54}$ 、 $R^{54a}$ 、 $R^{54b}$ 、 $R^{55}$ 、 $R^{56}$ 、 $R^{57}$ 、 $R^{58}$ 、 $Q$ 、及び $A$ のそれぞれについての実施形態と同じである。更に、式IIのいくつかの実施形態では、式IIの化合物は、2-(5-メトキシインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(II-1)及び2-(インドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(II-2)、並びにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／又はプロドラッグから選択される。

10

【0276】

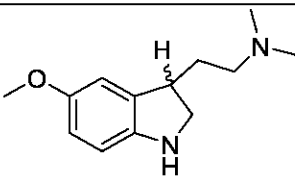
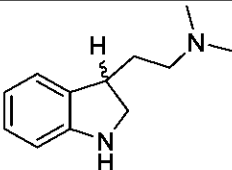
いくつかの実施形態では、式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグである。いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、表Aに列挙される式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグから選択される。

20

【0277】

更に、いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、以下に列挙される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグから選択される。

【表19】

| 化合物 I.D. | 化学名                                    | 構造                                                                                      |
|----------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| II-1     | 2-(5-メトキシインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン |  及び |
| II-2     | 2-(インドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(II-2) |     |

30

【0278】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、双性イオンであり、本出願は、式IIの化合物、並びにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、双性イオン、及び／又はプロドラッグを含む。

40

【0279】

いくつかの実施形態では、薬学的に許容される塩は、酸付加塩又は塩基付加塩である。好適な塩の選択は、当業者によって行われ得る。好適な塩としては、例えば、化合物の溶液を、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、又は安息香酸などの薬学的に許容される酸の溶液と混合することによって形成され得る酸付加塩が挙げられる。更に、塩基性医薬化合物からの薬学的に有用な塩の形成に一般的に好適とみなされる酸は、例えば、P. Stahl et al, Camille G. (eds.) and Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley VCH, S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Scie

50

nces 1977 66 (1) 1-19、P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217、Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York、及び The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D. C. のウェブサイト) によって考察されている。

【0280】

対象の治療に好適な、又はそれに適合する酸付加塩は、任意の塩基性化合物の任意の非毒性の有機又は無機酸付加塩である。酸付加塩を形成する塩基性化合物としては、例えば、アミン基を含む化合物が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、及びリン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの酸性金属塩が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機酸としては、モノ、ジ、及びトリカルボン酸が挙げられる。そのような有機酸を例示するものは、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、ケイ皮酸、マンデル酸、サリチル酸、2-フェノキシ安息香酸、p-トルエンスルホン酸、並びにメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、及び2-ヒドロキシエタンスルホン酸などの他のスルホン酸である。いくつかの実施形態では、例示的な酸付加塩としてまた、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩（「メシル酸塩」）、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシル酸としても知られている）などが挙げられる。いくつかの実施形態では、一酸塩又は二酸塩が形成され、そのような塩は、水和形態、溶媒和形態、又は実質的に無水の形態のいずれかで存在する。概して、酸付加塩は、水及び様々な親水性有機溶媒中でより可溶性であり、概して、それらの遊離塩基形態と比較してより高い融点を示す。適切な塩の選択基準は、当業者に既知であろう。シュウ酸塩などであるがこれに限定されない他の非薬学的に許容される塩は、例えば、実験室使用のための、又は薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のための式ⅠⅠの化合物の単離で使用され得る。

【0281】

対象の治療に好適な、又はそれに適合する塩基付加塩は、任意の酸性化合物の任意の非毒性の有機又は無機塩基付加塩である。塩基性付加塩を形成する酸性化合物としては、例えば、カルボン酸基を含む化合物が挙げられる。好適な塩を形成する例示的な無機塩基としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、又は水酸化バリウム、並びにアンモニアが挙げられる。好適な塩を形成する例示的な有機塩基としては、イソプロピルアミン、メチルアミン、トリメチルアミン、ピコリン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの脂肪族、脂環式、又は芳香族の有機アミンが挙げられる。例示的な有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。適切な塩の選択は、例えば、化合物中の他の場所でエステル官能性がある場合、加水分解されないように有用であり得る。適切な塩の選択基準は、当業者に既知であろう。いくつかの実施形態では、例示的な塩基性塩としてはまた、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、n-ブチルアミン、コリンなどの有機

塩基（例えば、有機アミン）を有する塩、並びにアルギニン、リジンなどのアミノ酸を有する塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、メチル、エチル、及びブチルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、及び硫酸ジブチル）、長鎖ハロゲン化物（例えば、デシル、ラウリル、及びステアリルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物）、ハロゲン化アラルキル（例えば、ベンジル及びフェネチルの臭化物）などの薬剤で四級化されてもよい。酸性部分を担持する化合物は、好適な薬学的に許容される塩と混合されて、例えば、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）、及び四級アンモニウム塩などの好適な有機配位子で形成された塩を提供することができる。また、酸（ $-COOH$ ）又はアルコール基が存在する場合、薬学的に許容されるエステルを用いて、化合物の溶解性又は加水分解特性を修飾することができる。

10

#### 【0282】

全てのそのような酸性塩及び塩基塩は、本出願の範囲内の式ⅠⅠの化合物の薬学的に許容される塩であることが意図され、全ての酸塩及び塩基塩は、本出願の目的のために対応する化合物の遊離形態と同等であるとみなされる。更に、式ⅠⅠの化合物が、脂肪族の一级、二级、三级、若しくは環状アミン、芳香族若しくはヘテロアリールアミン、ピリジン、又はイミダゾールなどであるがこれらに限定されない塩基性部分、及びテトラゾール又はカルボン酸などであるがこれらに限定されない酸性部分の両方を含有する場合、双性イオン（「内塩」）が形成され得、本出願の範囲内に含まれる。式ⅠⅠのある特定の化合物は、同じ化合物内にアニオン中心及びカチオン中心の両方、及び正味の中性電荷を有する、双性イオン形態で存在し得ることが理解される。そのような双性イオンは、本出願内に含まれる。

20

#### 【0283】

式ⅠⅠの化合物の溶媒和物、又はその塩及び／若しくはプロドラッグとしては、例えば、薬学的に許容される溶媒で作製されたものが挙げられる。そのような溶媒の例としては、水（結果として生じる溶媒和物は、水和物と呼ばれる）及びエタノールなどが挙げられる。好適な溶媒は、投与される投与量で生理学的に耐容性である。

#### 【0284】

式ⅠⅠの化合物のプロドラッグ、又はその塩及び／若しくは溶媒和物としては、例えば、利用可能なヒドロキシ基、チオール基、アミノ基、又はカルボキシル基で形成された従来のエステルが挙げられる。プロドラッグとして利用されているいくつかの一般的なエステルは、フェニルエステル、脂肪族（ $C_1 \sim C_{24}$ ）エステル、アシルオキシメチルエステル、カルバメート、及びアミノ酸エステルである。

30

#### 【0285】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、少なくとも1つのキラル中心を有してもよく、したがって、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーとして存在することができることが理解及び認識される。任意の割合での全てのそのような異性体及びそれらの混合物は、本出願の範囲内に包含されることが理解されるべきである。化合物の立体化学は、本明細書に列挙される任意の所与の化合物に示されるとおりであってもよいが、そのような化合物はまた、代替の立体化学を有する式ⅠⅠの化合物のある特定の量（例えば、20%未満、好適には10%未満、より好適には5%未満）を含有してもよいことが更に理解されるべきである。分離された、純粋な、又は部分的に精製された光学異性体又はそのラセミ混合物としての任意の光学異性体が、本出願の範囲内に含まれることが意図される。

40

#### 【0286】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物はまた、ケト-エノール互変異性体などの互変異性形態を含むことができる。互変異性形態は、平衡状態にあり得るか、又は適切な置換によって1つの形態に立体的にロックされ得る。化合物が形成する任意の互変異性形態、並びにそれらの混合物が、本出願の範囲内に含まれることが意図される。

50

## 【0287】

式ⅠⅠの化合物、又はその塩及び／若しくは溶媒和物は、様々な非晶質形態及び多形形態で更に存在してもよく、形成される任意の非晶質形態、多形体、又はそれらの混合物は、本出願の範囲内に含まれることが企図される。

## 【0288】

式ⅠⅠの化合物、又はその塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、更に放射標識されてもよく、したがって、本出願の化合物の全ての放射標識された型は、本出願の範囲内に含まれる。したがって、式ⅠⅠの化合物はまた、1つ以上の放射性原子がその構造内に組み込まれているものを含む。

## 【0289】

式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、1つ以上の担体を使用して組成物に従来の様式で好適に製剤化される。式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、インビボでの投与に好適な生物学的に適合する形態で、対象への投与のための医薬組成物に好適に製剤化される。したがって、本出願は、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体と、を含む、医薬組成物であって、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグが、本明細書に記載される疾患、障害、又は病態のうちのいずれかを治療するのに有効な量で存在する、医薬組成物を更に含む。

## 【0290】

式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、当業者によって理解されるように、選択された投与経路に応じて様々な形態で対象に投与される。例えば、式ⅠⅠの化合物は、経口、吸入、非経口、頬側、舌下、送気、硬膜外、鼻、直腸、膣、パッチ、ポンプ、ミニポンプ、局所、又は経皮投与、及びそれに応じて製剤化された医薬組成物によって投与される。いくつかの実施形態では、投与は、周期的又は連続的な送達のためのポンプによるものである。好適な組成物の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (2000-20<sup>th</sup> edition) 及び1999年に公開されたThe United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19)に記載されている。

## 【0291】

非経口投与としては、胃腸(GI)管以外の全身送達経路を含み、例えば、静脈内、動脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経上皮、鼻、肺内(例えば、エアロゾルの使用による)、髄腔内、直腸、及び局所(パッチ又は他の経皮送達デバイスの使用を含む)の投与方法を含む。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであってもよい。

## 【0292】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、例えば、不活性希釈剤と、若しくは同化可能な食用担体と経口投与されるか、又は硬質若しくは軟質シェルゼラチンカプセルに封入されるか、又は錠剤に圧縮されるか、又は規定食の食品と直接組み込まれる。いくつかの実施形態では、化合物は、賦形剤と組み込まれ、摂取可能な錠剤、頬側錠剤、トローチ、カプセル、カプレット、ペレット、顆粒、ロゼンジ、チューインガム、粉末、シロップ、エリキシル、ウエハース、水溶液、及び懸濁液などの形態で使用される。錠剤の場合、使用される担体としては、ラクトース、コーンスターチ、クエン酸ナトリウム、及びリン酸の塩が挙げられる。薬学的に許容される賦形剤としては、結合剤(例えば、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース)、充填剤(例えば、ラクトース、微結晶セルロース、若しくはリン酸カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、若しくはシリカ)、崩壊剤(例えば、ジャガイモデンプン若しくはデンプングリコール酸ナトリウム)、又は湿潤剤(例えば、ラウリル硫酸ナトリウム)、又は溶媒(例えば、中鎖トリグリセリド、エタノール、水)が挙

10

20

30

40

50

げられる。実施形態では、錠剤は、当該技術分野で周知の方法によってコーティングされる。経口投与のための錠剤、カプセル、カプレット、ペレット、又は顆粒の場合、活性成分の放出を制御するように設計された E u d r a g i t s (商標) などの pH 感受性腸溶コーティングが、任意選択的に使用される。経口剤形はまた、調節放出、例えば、即時放出及び時限放出の製剤を含む。調節放出製剤の例としては、例えば、コーティングされた錠剤、浸透圧送達デバイス、コーティングされたカプセル、マイクロカプセル化ミクロスフェア、凝集粒子の形態で、例えば、分子ふるい分けタイプの粒子、又は微細中空透過性繊維束、又は繊維状パケット内に凝集若しくは保持されたチョップドの中空透過性繊維として用いられる、例えば、持続放出 (S R)、延長放出 (E R、X R、若しくは X L)、時間放出若しくは時限放出、制御放出 (C R)、又は連続放出 (C R 若しくは C o n t i n) が挙げられる。時限放出組成物は、例えば、リポソームとして、又は活性化合物が、マイクロカプセル化、複数のコーティングなどによって、差次的に分解可能なコーティングで保護されているものとして製剤化される。リポソーム送達システムとしては、例えば、小さい単ラメラ小胞、大きい単ラメラ小胞、及び多重ラメラ小胞が挙げられる。いくつかの実施形態では、リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成される。カプセル形態での経口投与について、有用な担体、溶媒、又は希釈剤としては、ラクトース、中鎖トリグリセリド、エタノール、及び乾燥コーンスターチが挙げられる。

10

#### 【0293】

いくつかの実施形態では、経口投与のための液体調製物は、例えば、溶液、シロップ、若しくは懸濁液の形態をとるか、又は使用前に水若しくは他の好適なビヒクルを用いた構成のための乾燥生成物として好適に提示される。水性懸濁液及び／又はエマルジョンが経口投与される場合、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、乳化剤及び／又は懸濁剤と組み合わせられる油相に好適に懸濁又は溶解される。必要に応じて、ある特定の甘味剤及び／又は香味剤及び／又は着色剤が、添加される。経口投与のためのそのような液体調製物は、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロース、又は水素化食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチン又はアカシア）、非水性ビヒクル（例えば、中鎖トリグリセリド、アーモンド油、油性エステル、又はエチルアルコール）、及び防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル、又はソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤を用いた従来の手段によって調製される。有用な希釈剤としては、ラクトース及び高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

20

30

#### 【0294】

また、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを凍結乾燥させ、例えば、注射用生成物の調製のために得られた凍結乾燥物を使用することも可能である。

#### 【0295】

いくつかの実施形態では、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、非経口投与される。例えば、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合された水中で調製される。いくつかの実施形態では、分散液は、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、DMSO、及びアルコールあり又はなしのそれらの混合物中で、及び油中で調製される。通常の保管及び使用条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための防腐剤を含有する。当業者であれば、好適な製剤を調製する方法を知っているであろう。非経口投与について、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの滅菌溶液が、通常調製され、溶液の pH は、好適に調整及び緩衝される。静脈内使用について、溶質の総濃度を制御して、調製物を等張の状態にするべきである。眼投与について、軟膏又は点滴可能な液体が、例えば、アプリケータ又は点眼器などの当該技術分野で既知の眼送達システムによって送達される。いくつかの実施形態では、そのような組成

40

50

物としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はポリビニルアルコールなどの粘性模倣物、ソルビン酸、EDTA、又は塩化ベンジクロムなどの防腐剤、及び通常の量の希釈剤又は担体が挙げられる。肺投与について、希釈剤又は担体は、エアロゾルの形成を可能にするのに適切であるように選択される。

#### 【0296】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、従来のカテーテル挿入技術又は注入の使用を含む、注射による非経口投与のために製剤化される。注射のための製剤は、例えば、単位剤形で、例えば、アンプル中又は複数回投与容器中で、添加された防腐剤を伴って提示される。いくつかの実施形態では、組成物は、油性又は水性ビヒクル中の滅菌懸濁液、溶液、又はエマルションなどの形態を取り、懸濁剤、安定化剤、及び／又は分散剤などの製剤化剤を含有する。いずれの場合も、形態は、滅菌されるべきであり、容易な注射可能性が存在する程度まで流動性でなければならない。代替的に、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは好適には、使用前に、好適なビヒクル、例えば、滅菌の発熱物質を含まない水を用いた再構成のための滅菌粉末形態にある。

#### 【0297】

いくつかの実施形態では、鼻投与のための組成物は、エアロゾル、点滴剤、ゲル、及び粉末として便利に製剤化される。鼻腔内投与又は吸入による投与について、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、患者によって圧迫若しくはポンプ注入されるポンプ噴霧容器からの溶液、乾燥粉末製剤、若しくは懸濁液の形態で、又は加圧容器若しくはネブライザーからのエアロゾル噴霧提示として、便利に送達される。エアロゾル製剤は典型的には、生理学的に許容される水性又は非水性溶媒中の活性物質の溶液又は微細懸濁液を含み、通常、密封容器内に滅菌形態で単回又は複数回投与量で提示され、これは例えば、霧化デバイスで使用するためのカートリッジ又はレフィルの形態をとる。代替的に、密封容器は、単回用量の鼻吸入器、又は使用後の廃棄が意図される計量弁を備えたエアロゾルディスペンサーなどの単位分注デバイスである。剤形が、エアロゾルディスペンサーを含む場合、それは、例えば、圧縮空気などの圧縮ガス又はフルオロクロロ炭化水素などの有機噴射剤である噴射剤を含有する。好適な噴射剤としては、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヘプタフルオロアルカン、二酸化炭素、又は別の好適なガスが挙げられるが、これらに限定されない。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を送達するための弁を提供することによって好適に決定される。いくつかの実施形態では、加圧容器又はネブライザーは、活性化化合物の溶液又は懸濁液を含有する。吸入器又は送気装置で使用するためのカプセル及びカートリッジ（例えば、ゼラチンから作製される）は、例えば、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ、及びラクトース又はデンプンなどの好適な粉末基剤の粉末ミックスを含有して製剤化される。エアロゾル剤形はまた、ポンプアトマイザーの形態をとることができる。

#### 【0298】

頬側又は舌下投与に好適な組成物としては、錠剤、ロゼンジ、及びパステルが挙げられ、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、糖、アカシア、トラガカント、又はゼラチン及びグリセリンなどの担体と製剤化される。直腸投与のための組成物は、便利に、ココアバターなどの従来の坐薬基剤を含有する坐薬の形態にある。

#### 【0299】

式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの坐薬形態は、膣、尿道、及び直腸投与に有用である。そのような坐薬は概して、室温で固体であるが、体温で融解する物質の混合物から構築される。そのようなビヒクルを生成するために一般的に使用される物質としては、テオブロマ油（ココアバターとしても知られている）、グリセリン化ゼラチン、他のグリセリド、水素化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、及びポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが挙

げられるが、これらに限定されない。例えば、坐薬剤形の更なる考察について、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16<sup>th</sup> Ed., Mack Publishing, Easton, PA, 1980, pp. 1530-1533を参照されたい。

#### 【0300】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、標的化可能な薬物担体として可溶性ポリマーとカップリングされる。そのようなポリマーとしては、例えば、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルタミドフェノール、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。更に、いくつかの実施形態では、式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、薬物の制御放出を達成するのに有用な生分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸及びポリグリコール酸のコポリマー、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、並びにハイドロゲルの架橋又は両親媒性ブロックコポリマーにカップリングされる。

10

#### 【0301】

式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、リポソーム、ミセル、ナノ粒子、ナノエマルジョン、脂質ナノ系などのナノ担体系の空気を用いた投与に特に適している（例えば、Bhat, M. et al. Chem. And Phys. Of Lipids, 2021, 236, 105053を参照されたい）。したがって、本出願は、式IIの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグと、ナノ担体系の1つ以上の構成要素と、を含む組成物を含む。

20

#### 【0302】

式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、それ自体で好適に使用されるが、概して、1つ以上の化合物（活性成分）が薬学的に許容される担体と関連している医薬組成物の形態で投与される。投与方法に応じて、医薬組成物は、約0.05重量%～約99重量%又は約0.10重量%～約70重量%の活性成分と、約1重量%～約99.95重量%又は約30重量%～約99.90重量%の薬学的に許容される担体とを含み、全ての重量パーセントは、総組成物に基づく。

30

#### 【0303】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、追加の治療剤を含む組成物で投与される。したがって、本出願はまた、式IIの1つ以上の化合物、又はそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、任意選択的に1つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物を含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、セロトニン受容体の活性化による疾患、障害、又は病態の治療に有用な別の既知の薬剤であり、例えば、本出願の化合物についての上記の方法及び使用のセクションに列挙される薬剤である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、向精神薬である。

40

#### 【0304】

いくつかの実施形態では、式IIの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの有効量は、対象又は種の病態、年齢、性別、及び／又は体重などの要因に応じて変化する。いくつかの実施形態では、有効量に対応する所与の化合物の量は、所与の薬物又は化合物、医薬製剤、投与経路、病態、疾患、又は障害のタイプ、治療される対象の同一性などの要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。

#### 【0305】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物

50

、及び／若しくはプロドラッグは、年1、2、3、又は4回投与される。いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、少なくとも週1回投与される。しかしながら、別の実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、2週間、3週間、又は1か月毎に約1回対象に投与される。別の実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、週毎に約1回～1日約1回投与される。別の実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、1日1、2、3、4、5、又は6回投与される。治療期間の長さは、疾患、障害、若しくは病態の重症度、対象の年齢、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの濃度及び／若しくは活性、並びに／又はそれらの組み合わせなどの様々な要因に依存する。また、治療に使用される式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの有効投与量は、特定の治療レジメンの過程にわたって増加又は減少し得ることが理解される。投与量の変化は、当該技術分野で既知の標準的な診断アッセイによって結果的に生じ、かつ明らかとなり得る。場合によっては、長期投与が必要とされる。例えば、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、対象を治療するのに十分な量及び継続期間で対象に投与される。

10

#### 【0306】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、非幻覚誘発性又は非精神異常発現性である用量で投与され、心理療法又は療法と併せて投与され、年に1、2、3、又は4回起こり得る。しかしながら、いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、幻覚誘発性ではないか、又は精神異常発現性ではない用量で、1日1回、2日毎に1回、3日毎に1回、週1回、2週間毎に1回、月1回、2か月毎に1回、又は3か月毎に1回、対象に投与される。

20

#### 【0307】

式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、単独で、又はセロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、若しくは病態を治療するのに有用な他の既知の薬剤と組み合わせてのいずれかで使用される。セロトニン受容体の活性化による疾患、障害の治療に有用な他の既知の薬剤と組み合わせて使用される場合、それは、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグが、それらの薬剤と同時に投与される実施形態である。本明細書で使用される場合、2つの物質の対象への「同時投与」は、2つの物質の両方とも、個体内で同時に活性となるように、それらの各々を提供することを意味する。投与の正確な詳細は、互いの存在下での2つの物質の薬物動態に依存し、薬物動態が好適である場合、2つの物質を互いの数時間以内に投与すること、又は一方の物質を他方の投与の24時間以内に投与することさえ含み得る。好適な投与レジメンの設計は、当業者にとって日常的である。特定の実施形態では、2つの物質は、実質的に同時に、すなわち、互いの数分以内に、又は両方の物質を含有する単一の組成物中で投与される。薬剤の組み合わせが同時ではない方法で対象に投与されることが、本出願の更なる実施形態である。いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、別個の単位剤形で、又は単一単位剤形で一緒に、別の治療剤と同時又は逐次的に投与される。したがって、本出願は、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、薬学的に許容される担体と、を含む単一単位剤形を提供する。

30

40

#### 【0308】

式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの投与量は、化合物の薬力学的特性、投与方法、レシピエントの年齢、健康、及び体重、症状の性質及び程度、治療の頻度、及び存在する場合には同時治療のタイプ、並びに

50

治療される対象における化合物のクリアランス速度などの多くの要因に応じて変化する。当業者であれば、上記の要因に基づいて適切な投与量を決定することができる。いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、臨床応答に応じて、必要に応じて調整される好適な投与量で最初に投与される。

#### 【0309】

いくつかの実施形態では、投与量は概して、約 $0.01\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $1000\mu\text{g}/\text{cc}$ 、又は約 $0.1\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{cc}$ の本出願の1つ以上の化合物の血清レベルを維持するように選択される。代表的な例として、式ⅠⅠの1つ以上の化合物の経口投与量は、成人に対して1日当たり約 $10\mu\text{g}$ ～1日当たり約 $1000\text{mg}$ 、好適には1日当たり約 $10\mu\text{g}$ ～1日当たり約 $500\text{mg}$ 、より好適には1日当たり約 $10\mu\text{g}$ ～1日当たり約 $500\text{mg}$ の範囲である。非経口投与について、代表的な量は、約 $0.0001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1000\text{mg}/\text{kg}$ 、又は約 $1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10000\text{mg}/\text{kg}$ が投与される。経口投与について、代表的な量は、約 $0.001\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $100\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1000\text{mg}/\text{kg}$ 、又は約 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $10000\text{mg}/\text{kg}$ である。坐薬形態での投与について、代表的な量は、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 又は約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $100\text{mg}/\text{kg}$ である。

#### 【0310】

いくつかの実施形態では、投与量は概して、約 $0.01\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $1000\mu\text{g}/\text{cc}$ 、又は約 $0.1\mu\text{g}/\text{cc}$ ～約 $100\mu\text{g}/\text{cc}$ の式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの血清レベルを維持するように選択される。代表的な例として、式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグの経口投与量は、成人に対して1日当たり約 $10\mu\text{g}$ ～1日当たり約 $1000\text{mg}$ 、好適には1日当たり約 $10\mu\text{g}$ ～1日当たり約 $500\text{mg}$ 、より好適には1日当たり約 $10\mu\text{g}$ ～1日当たり約 $200\text{mg}$ の範囲である。非経口投与について、代表的な量は、約 $0.0001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.0001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 、又は約 $0.0001\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ が投与される。経口投与について、代表的な量は、約 $0.001\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 、約 $0.01\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ 、又は約 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ である。坐薬形態での投与について、代表的な量は、約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $10\text{mg}/\text{kg}$ 又は約 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ ～約 $1\text{mg}/\text{kg}$ である。本出願のいくつかの実施形態では、組成物は、経口投与のために製剤化され、1つ以上の化合物は、好適には、1錠剤当たり $0.1$ 、 $0.25$ 、 $0.5$ 、 $0.75$ 、 $1.0$ 、 $5.0$ 、 $10.0$ 、 $20.0$ 、 $25.0$ 、 $30.0$ 、 $40.0$ 、 $50.0$ 、 $60.0$ 、 $70.0$ 、 $75.0$ 、 $80.0$ 、 $90.0$ 、 $100.0$ 、 $150$ 、 $200$ 、 $250$ 、 $300$ 、 $350$ 、 $400$ 、 $450$ 、 $500$ 、 $550$ 、 $600$ 、 $650$ 、 $700$ 、 $750$ 、 $800$ 、 $850$ 、 $900$ 、 $950$ 、又は $1000\text{mg}$ の活性成分（式ⅠⅠの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグ）を含有する錠剤の形態にある。本出願のいくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、単回の毎日、毎週、若しくは毎月の用量で投与されるか、又は1日の総用量は、2、3、若しくは4回の用量に分割される。

#### 【0311】

いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、臨床的に意義のある精神展開／精神異常発現作用を欠く用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、式ⅠⅠの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、 $4\text{ng}/\text{mL}$ 以下のヒト血漿サイロシン $\text{C}_{\text{max}}$ 、及び／若しくは40%以

下のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるもの、又は1 ng/mL以下のヒト血漿サイロシンC<sub>max</sub>及び／若しくは30%以下のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるものと同様の臨床効果を提供する用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。

【0312】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物は、4 ng/mL以上のヒト血漿サイロシンC<sub>max</sub>、及び／若しくは40%以上のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるもの、又は10 ng/mL以上のヒト血漿サイロシンC<sub>max</sub>及び／若しくは60%以上のヒト5-HT<sub>2A</sub>ヒトCNS受容体占有率によって示されるものと同様の臨床効果を提供する用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。

10

【0313】

いくつかの実施形態では、式IIの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、60分超、120分超、又は180分超でのヒト血漿サイロシンT<sub>max</sub>によって示されるものと同様の臨床効果を提供する用量の投与又は投与レジメンを含む有効量で使用又は投与される。

【0314】

明確にするために、上記では、「化合物」という用語はまた、式IIの1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグが参照される実施形態を含む。同様に、「化合物」という用語はまた、式IIの1つの化合物のみ、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグが参照される実施形態を含む。

20

【0315】

VI. 化合物の調製

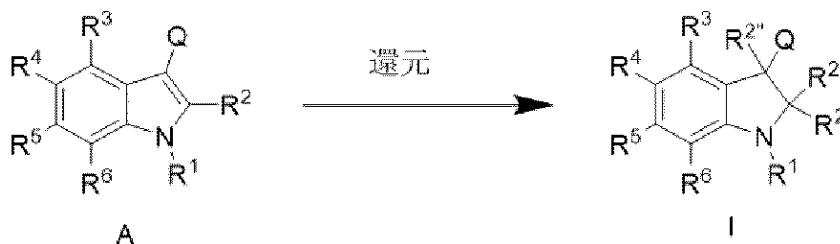
本出願の化合物は、様々な合成プロセスによって調製され得る。特定の構造的特徴及び／又は置換基の選択はまた、1つのプロセスを別のプロセスに対して選択することに影響を及ぼし得る。本出願の所与の化合物を調製するための特定のプロセスの選択は、当業者の権限内である。本出願の化合物を調製するためのいくつかの出発材料は、市販の化学的供給源から入手可能であるか、又は細胞、植物、動物、若しくは真菌から抽出され得る。他の出発材料は、例えば以下に記載されるように、当該技術分野で周知である単純な変換を使用して、利用可能な前駆体から容易に調製される。本出願の化合物の調製方法のいくつかの実施形態を示す以下のスキームでは、全ての変数は、別段の記載がない限り、式Iに定義されるとおりである。

30

【0316】

いくつかの実施形態では、R<sup>2</sup>及びR<sup>2'</sup>がH又はDである式Iの化合物は、対応するインドール化合物Aの還元によって調製され、式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>は、スキーム1に示されるように、式Iに定義されるとおりである。

【化51】



40

スキーム1

【0317】

いくつかの実施形態では、還元は、トリフルオロ酢酸などの酸中のトリエチルシランなどのシラン還元剤、又はその重水素化型を使用して実施される。いくつかの実施形態では、反応は、キラル還元剤又はキラル補助剤の使用を介してエナンチオ選択性又はジアステ

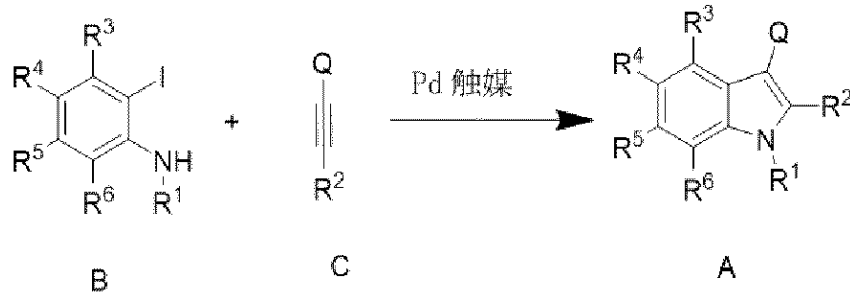
50

レオ選択性にされる。いくつかの実施形態では、還元は、例えば、He, Yi; et al: Tetrahedron Letters (2014), 55 (29), 3938-3941、及びSomei, Masanori; et al: Heterocycles (1995), 40 (1), 119-22に記載されている還元条件などの、当該技術分野で既知の任意の好適な還元条件を使用して実施される

【0318】

いくつかの実施形態では、式Aの化合物は、スキーム2に示されるように利用可能である。

【化52】



スキーム2

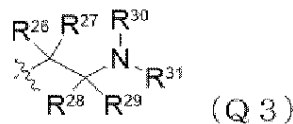
【0319】

したがって、いくつかの実施形態では、式Bのオルト-ヨードアニリン化合物（式中、 $R^1$ 及び $R^3 \sim R^6$ は、式Iに定義されるとおりである）は、式Cのアルキン（式中、 $R^2$ 及びQは、式Iに定義されるとおりである）と、パラジウム触媒の存在下で、例えば、Fricke et al., Chem. Eur. J., 2019, 25 (4): 897-903に記載される条件を使用して反応して、式Aの化合物を得る。当業者であれば、スキーム2に示される反応を使用して、式Bの化合物（式中、 $R^1$ は、好適な保護基である）を使用し、保護基を除去して式Aの化合物を得ることによって、式Aの化合物を得ることができることを理解するであろう。

【0320】

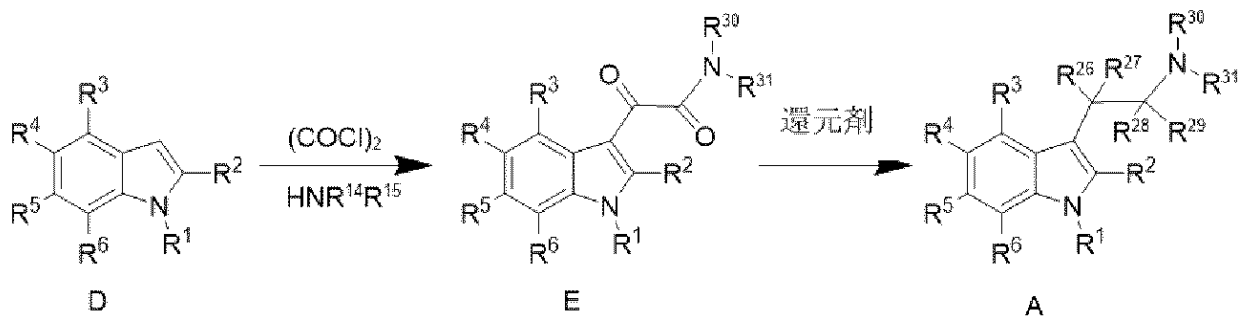
いくつかの実施形態では、Qが

【化53】



であり、 $R^{26} \sim R^{31}$ がH又はDのいずれかである場合、式Aの化合物は、スキーム3に示されるように調製される。

【化54】

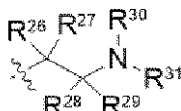


スキーム3

## 【0321】

したがって、いくつかの実施形態では、式Dの化合物（式中、 $R^1 \sim R^6$ は、式Iに定義されるとおりである）は、塩化オキサリル、続いてアミン $NHR^{30}R^{31}$ （式中、 $R^{30}$ 及び $R^{31}$ は、式Iに定義されるとおりである）と反応して、式Eの化合物を得る。例えば、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、又は重水素化リチウムアルミニウムの存在下での式Eの化合物の後続のAしベースの還元は、式Aの化合物（式中、Qは、

## 【化55】



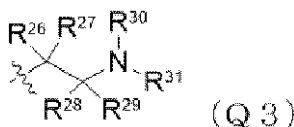
10

であり、 $R^{26} \sim R^{27}$ は、H又はDのいずれかであり、 $R^1 \sim R^6$ 及び $R^{30} \sim R^{31}$ は、式Iに定義されるとおりである）を得る。

## 【0322】

いくつかの実施形態では、Qが

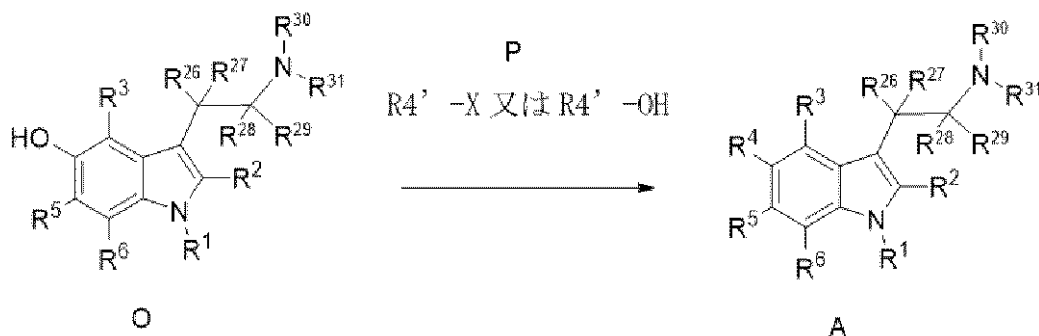
## 【化56】



20

である場合、 $R^4$ は、アルコキシ（例えば、 $C_{1-6}$ アルコキシ又はO-Aを含む）であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^{26} \sim R^{31}$ は、式Iに定義されるとおりであり、式Aの化合物は、スキーム4に示されるように調製される。

## 【化57】



30

## 【0323】

したがって、いくつかの実施形態では、式Oの化合物（式中、 $R^4$ は、OH及びAであり、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^{26} \sim R^{31}$ は、式Iに定義されるとおりである）は、式Pの化合物（式中、Xは、I又はBrなどの好適な脱離基であり、 $R^{4'}$ は、式Iに定義されるとおりアルキル又はAである）と、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、及びアセトンなどの好適な溶媒中などの好適な条件下で反応して、式Aの化合物を得る。いくつかの実施形態では、式Oの化合物（式中、 $R^4$ は、OH及びAであり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、及び $R^{26} \sim R^{31}$ は、式Iに定義されるとおりである）は、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）及びトリフェニルホスフィンの存在下などの好適な光延反応条件下で、好適なアルコールと反応する。いくつかの実施形態では、好適な条件は、例えば、WO2005/009958（A1）及びUS6133287に記載されているカップリング条件など、当該技術分野で既知の任意の好適な条件である。

40

## 【0324】

50

当業者であれば、スキーム 8 に記載される同様のプロセスを使用して、式 I の化合物（式中、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^5$ 、及び  $R^6$  のうちのいずれか 1 つは、アルコキシである）を得ることを理解するであろう。

【0325】

式 D 又は A の化合物（式中、 $R^2$ 、 $R^3 \sim R^6$  のうちの 1 つ以上は、重水素である）は、例えば、好適な出発基質上の水素－重水素交換反応（この交換反応は、Esaki, H. et al. Tetrahedron, 2006, 62:10954-10961 に記載されているように  $D_2O$  中の  $Pd/C$  によって触媒される）、及び当業者に既知のその修正形を使用して入手可能である。

【0326】

式 A の化合物（式中、 $R^4$  は、 $OC D_3$  である）は、例えば、Xu, Y-Z and Chen, C. J. Label Compd. Radiopharm. (2006) 49:897-902 に記載されている方法、及びその修正形、及び当業者に既知のその修正形を使用して入手可能である。

【0327】

式 B、C、D、及び F の化合物、並びに上記のスキームで使用される他の試薬は、市販の供給源から入手可能であるか、又は当該技術分野で既知の方法を使用して容易に調製され得る。

【0328】

当業者であれば、既知の化学を使用した置換基の更なる操作が、上記のスキームの中間体及び最終化合物に対して実施されて、本出願の代替化合物を得ることができることを理解するであろう。

【0329】

求核置換反応条件は、求核剤の反応が脱離基を移動させて、上記のスキームに示される中間体及び生成物と適合するか、又は式 I 及び II の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、双性イオン、及び／若しくはプロドラッグを調製するために使用され得る結合を形成するための任意の既知の方法を含む。いくつかの実施形態では、そのような条件は、好適な溶媒中の塩基の存在下で反応物質を組み合わせることを含む。

【0330】

本出願の化合物の塩は、当業者に既知の方法によって、例えば、塩が沈殿する媒体などの媒体中、又は水性媒体で、例えば等量などの酸又は塩基の量と本出願の化合物を反応させ、その後凍結乾燥させることによって形成され得る。

【0331】

溶媒和物の形成は、化合物及び溶媒和物に応じて変化する。概して、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却すること、又は貧溶媒を使用することによって、溶媒和物を単離することによって形成される。溶媒和物は典型的には、周囲条件下で乾燥又は共沸する。特定の溶媒和物を形成するための好適な条件の選択は、当業者によって行われ得る。好適な溶媒の例は、エタノール、水などである。水が溶媒である場合、分子は、「水和物」と称される。本出願の化合物の溶媒和物の形成は、化合物及び溶媒和物に応じて変化する。概して、溶媒和物は、化合物を適切な溶媒に溶解し、冷却すること、又は貧溶媒を使用することによって、溶媒和物を単離することによって形成される。溶媒和物は典型的には、周囲条件下で乾燥又は共沸する。特定の溶媒和物を形成するための好適な条件の選択は、当業者によって行われ得る。

【0332】

本出願の化合物のプロドラッグは、例えば、利用可能なヒドロキシ基、チオール基、アミノ基、又はカルボキシル基で形成された従来のエステルであってもよい。例えば、利用可能なヒドロキシ基又はアミノ基は、塩基の存在下で、及び任意選択的に不活性溶媒（例えば、ピリジン中の酸塩化物）中で、活性化酸を使用してアシル化されてもよい。

【0333】

本出願の同位体濃縮化合物並びにその薬学的に許容される塩及び／又は溶媒和物は、当

10

20

30

40

50

業者に周知の従来の技術によって、又は好適な同位体濃縮試薬及び／若しくは中間体を使用する本明細書のスキーム及び実施例に記載されるものと類似のプロセスによって、過度の実験なしに調製され得る。

【0334】

本明細書に記載されるプロセス全体を通して、適切な場合、好適な保護基が、当業者によって容易に理解されるであろう方法で、様々な反応物質及び中間体に添加され、その後それらから除去されることが理解されるべきである。そのような保護基を使用するための従来の手順、並びに好適な保護基の例は、例えば、“Protective Groups in Organic Synthesis”, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999)に記載されている。また、ある基又は置換基の、化学操作による別の基又は置換基への変換は、合成経路上の任意の中間体又は最終生成物上で、最終生成物に向かって実施され得、可能性のある変換のタイプは、その段階で分子によって運ばれる他の官能基の、変換で用いられる条件又は試薬への固有の不適合性によってのみ制限されることも理解されるべきである。そのような固有の不適合性、並びに適切な変換及び合成ステップを好適な順序で実施することによってそれらを回避する方法は、当業者には容易に理解されるであろう。変換の例が本明細書に与えられ、記載される変換は、変換が例示される一般的な基又は置換基にのみ限定されないことが理解されるべきである。他の好適な変換の参照及び説明は、“Comprehensive Organic Transformations—A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)に記載されている。他の好適な反応の参照及び説明は、有機化学のテキスト、例えば、“Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992)又は“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994)に記載されている。中間体及び最終生成物の精製のための技術としては、例えば、カラム又は回転プレート上のストレート及び逆相クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、並びに液体—液体又は固体—液体抽出が挙げられ、これらは、当業者によって容易に理解されるであろう。

10

20

【0335】

また、ある基又は置換基の、化学操作による別の基又は置換基への変換は、合成経路上の任意の中間体又は最終生成物上で、最終生成物に向かって実施され得、可能性のある変換のタイプは、その段階で分子によって運ばれる他の官能基の、変換で用いられる条件又は試薬への固有の不適合性によってのみ制限されることも理解されるべきである。そのような固有の不適合性、並びに適切な変換及び合成ステップを好適な順序で実施することによってそれらを回避する方法は、当業者には容易に理解されるであろう。変換の例が本明細書に与えられ、記載される変換は、変換が例示される一般的な基又は置換基にのみ限定されないことが理解されるべきである。他の好適な変換の参照及び説明は、“Comprehensive Organic Transformations—A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989)に記載されている。他の好適な反応の参照及び説明は、有機化学のテキスト、例えば、“Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992)又は“Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994)に記載されている。

30

40

【0336】

中間体及び最終生成物の精製のための技術としては、例えば、カラム又は回転プレート上のストレート及び逆相クロマトグラフィー、再結晶、蒸留、並びに液体—液体又は固体—液体抽出が挙げられ、これらは、当業者によって容易に理解されるであろう。

【0337】

本出願のプロセスの生成物は、既知の方法に従って単離されてもよく、例えば、化合物

50

は、溶媒の蒸発によって、濾過、遠心分離、クロマトグラフィー、又は他の好適な方法によって単離されてもよい。

【0338】

当業者であれば、本出願の反応ステップが様々な溶媒又は溶媒系中で実施される場合、当該反応ステップが、好適な溶媒又は溶媒系の混合物中でも実施され得ることを認識するであろう。

【0339】

当業者であれば、本出願の化合物について上述したのと同じ調製方法を使用して、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグを調製することができることを理解するであろう。

10

【実施例】

【0340】

A. 化学合成

一般的な方法

本明細書で使用される全ての出発材料は、市販されていたか、又は文献に前述されていた。<sup>1</sup>H及び<sup>13</sup>C NMRスペクトルを、別段の指示がない限り、重水素化クロロホルム中、TMS又は残留溶媒シグナルを内部標準として使用して、<sup>1</sup>H NMRについてそれぞれ300、400、及び400 MHzで動作するBruker 300、Bruker DPX 400、又はVarian + 400分光計のいずれかで記録した。報告された全ての化学シフトは、デルタスケール上のppm単位であり、記録に現れるシグナルの細かい分割は概して、例えば、s：シングレット、br s：ブロードシングレット、d：ダブルット、t：トリプレット、q：カルテット、m：マルチプレックスとして示される。別段の示唆がない限り、以下の表では、CDCl<sub>3</sub>を溶媒として使用して、<sup>1</sup>H NMRデータを400 MHzで得た。

20

【0341】

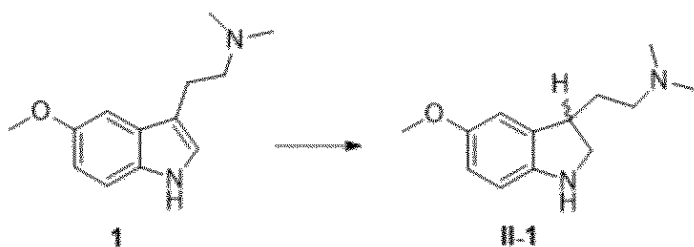
生成物の精製を、Chem Elut Extraction Columns (Varian、カタログ番号1219-8002)、Mega BE-SI (Bond Elut Silica) SPE Columns (Varian、カタログ番号12256018; 12256026; 12256034)を使用して、又はシリカ充填ガラスカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって実施した。

30

【0342】

実施例1：2-(5-メトキシインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(ⅠⅠ-1)

【化58】



40

2-(5-メトキシインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(2)の合成：トリフルオロ酢酸(30 mL)中の2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(0.4 g、1.832 mmol)の溶液を、トリエチルシラン(0.58 mL、3.664 mmol)で処理し、得られた溶液を50℃で一晩(16時間)攪拌した。反応物を室温にし、溶媒を蒸発させた。粗製物を4N NaOH溶液で塩基性化し、生成物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×50 mL)中に抽出した。合わせたCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>層を乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、溶媒を蒸発させて、粗生成物を茶色液体として得た。粗製物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー(MeO

50

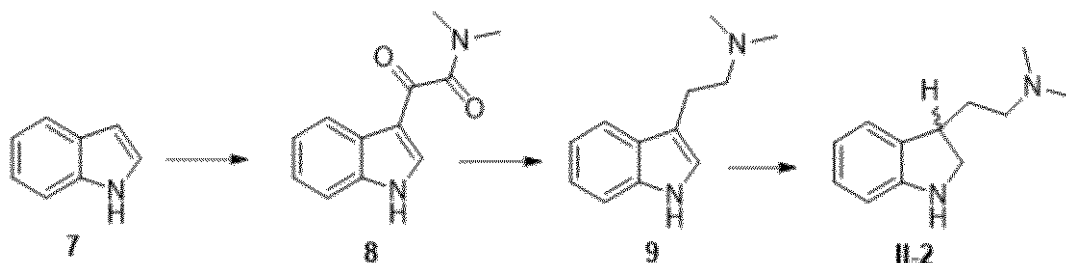
H 中 2 M  $\text{NH}_3 : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、5 : 95) によって精製して、表題化合物 II-1 (0.31 g、77.5%) を薄茶色油として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  6.76 (s, 1H), 6.65–6.60 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (t, 1H,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 3.35–3.20 (m, 2H), 2.43–2.32 (m, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.05–1.99 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 221 ( $\text{MH}^+$ , 100).

【0343】

実施例 2 : 2-(インドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (II-2) ]

10

【化59】



2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (8) の合成 : 乾燥 THF (50 mL) 中の 1H-インドール (5.0 g、42.698 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (3.61 mL、42.698 mmol) で、5 分間にわたって 0°C で処理した。反応物を室温にし、3 時間攪拌した。反応物をジメチルアミン (85 mL、170.0 mmol、THF 中 2 M 溶液) で 15 分間にわたって処理し、一晚 (16 時間) 攪拌した。反応物を水 (100 mL) でクエンチし、生成物を酢酸エチル (2 × 100 mL) 中に抽出した。合わせた酢酸エチル層をブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させた ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。溶媒を蒸発させ、粗製物を、酢酸エチル : ヘキサン (1 : 1) からの結晶化によって精製して、表題化合物 8 (7.88 g、85.4%) をベージュ色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  12.28 (br s, 1H), 8.11–8.09 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ ), 7.30–7.23 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 238 ( $\text{M} + \text{Na}$ , 100).

20

30

【0344】

2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (9) の合成 : 乾燥 THF (25 mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (2.80 g、74.0 mmol) の懸濁液を、乾燥 THF (25 mL) 中の 2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (2.0 g、9.248 mmol) で、0°C において 10 分間にわたって処理した。反応物を室温にし、次いで更に 16 時間還流させた。反応物を、化合物 5 について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物 9 (1.7 g、定量的) をオフホワイト色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.76 (s, 1H), 7.50 (d, 1H,  $J = 3.0 \text{ Hz}$ ), 7.32 (d, 1H,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ ), 7.13 (s, 1H), 7.07–7.03 (m, 1H), 6.98–6.95 (m, 1H), 2.82–2.79 (m, 2H), 2.52–2.49 (m, 2H), 2.21 (s, 6H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 189 ( $\text{MH}^+$ , 100).

40

【0345】

2-(インドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (II-2) の合成 : トリフルオロ酢酸 (60 mL) 中の 2-(1H-インドール-3-イル)-N,N-

50

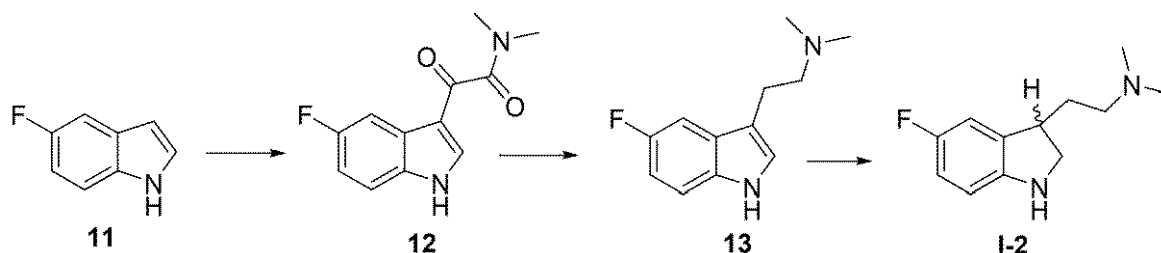
ージメチルエタン-1-アミン (1.47 g、7.807 mmol) の溶液を、トリエチルシラン (2.49 mL、15.615 mmol) で処理し、得られた溶液を 50℃で一晩 (16 時間) 攪拌した。反応物を、化合物 I I-1 について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物 I I-2 (1.1 g、74.3%) を淡黄色油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.01 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.90 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 6.54 (dd, 1H, J = 1.5, 6.0 Hz), 6.48 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 5.41 (s, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.59-1.50 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 191 (MH<sup>+</sup>, 100).

10

【0346】

実施例 3: 2-(5-フルオロインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (I-2)]

【化60】



20

2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (12) の合成: 乾燥 THF (50 mL) 中の 5-フルオロ-1H-インドール (5.0 g、36.999 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (3.11 mL、36.999 mmol) で、5 分間にわたって 0℃で処理した。反応物を室温にし、3 時間攪拌した。反応物をジメチルアミン (74 mL、147.996 mmol、THF 中 2 M 溶液) で 15 分間にわたって処理し、一晩 (16 時間) 攪拌した。反応物を、化合物 8 について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物 12 (7.12 g、82.2%) を薄黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.40 (br s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H, J = 3.0, 4.5 Hz), 7.55 (dd, 1H, J = 3.0, 6.0 Hz), 7.16-7.12 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); ESI-MS (m/z, %): 256 (M+Na, 100).

30

【0347】

2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (13) の合成: 乾燥 THF (25 mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (2.59 g、68.308 mmol) の懸濁液を、乾燥 THF (25 mL) 中の 2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (2.0 g、8.538 mmol) で、0℃において 10 分間にわたって処理した。反応物を室温にし、次いで更に 16 時間還流させた。反応物を、化合物 5 について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物 13 (1.7 g、定量的) を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.87 (s, 1H), 7.30 (dd, 1H, J = 3.0, 6.0 Hz), 7.24 (dd, 1H, J = 3.0, 6.0 Hz), 7.21 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.90-6.86 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.20 (s, 6H); ESI-MS (m/z, %): 207 (MH<sup>+</sup>, 100).

40

50

## 【0348】

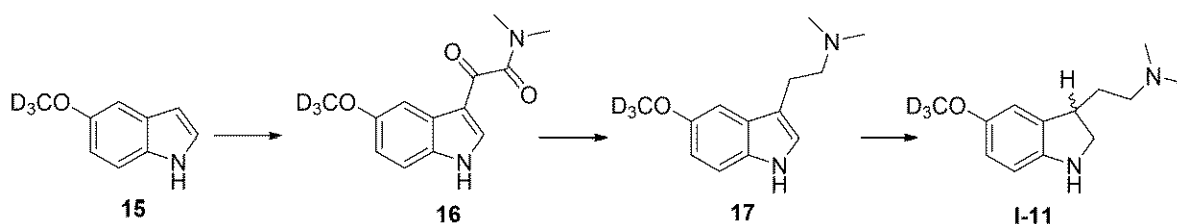
2-(5-フルオロインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(I-2)の合成: トリフルオロ酢酸(60 mL)中の2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(1.51 g、7.320 mmol)の溶液を、トリエチルシラン(2.33 mL、14.641 mmol)で処理し、得られた溶液を50℃で一晩(16時間)撹拌した。反応物を、化合物I-1について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物I-2(0.8 g、52.6%)を薄茶色油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.90-6.87 (m, 1H), 6.74-6.69 (m, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.92-1.86 (m, 1H), 1.58-1.51 (m, 1H); ESI-MS (m/z, %): 209 (MH<sup>+</sup>, 100).

10

## 【0349】

実施例4: 2-(5-(メトキシ-d<sub>3</sub>)インドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(I-11)]

## 【化61】



20

2-(5-(メトキシ-d<sub>3</sub>)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(16)の合成: 乾燥THF(25 mL)中の5-(メトキシ-d<sub>3</sub>)-1H-インドール(2.5 g、16.646 mmol)の溶液を、塩化オキサリル(1.40 mL、16.646 mmol)で、5分間にわたって0℃で処理した。反応物を室温にし、3時間撹拌した。反応物をジメチルアミン(33.3 mL、66.584 mmol、THF中2 M溶液)で15分間にわたって処理し、一晩(16時間)撹拌した。反応物を、化合物8について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物I-1(3.44 g、82.9%)をオフホワイト色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 6.90 (dd, 1H, J = 3.0, 4.5 Hz), 2.98 (s, 3H), 2.91 (s, 3H); ESI-MS (m/z, %): 272 (M+Na), 250 (MH<sup>+</sup>).

30

## 【0350】

2-(5-(メトキシ-d<sub>3</sub>)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(17)の合成: 乾燥THF(25 mL)中の水素化リチウムアルミニウム(2.43 g、64.185 mmol)の懸濁液を、乾燥THF(25 mL)中の2-(5-(メトキシ-d<sub>3</sub>)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(2.0 g、8.023 mmol)で、0℃において10分間にわたって処理した。反応物を室温にし、次いで更に16時間還流させた。反応物を、化合物5について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物17(1.7 g、定量的)を褐色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.58 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 7.08 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 6.70 (dd, 1H, J = 3.0, 4.5 Hz), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 2H), 2.21 (s, 6H);

40

50

ESI-MS ( $m/z$ , %): 222 ( $MH^+$ , 100).

[0351]

2-(5-(メトキシ- $d_3$ )インドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(I-11)の合成:トリフルオロ酢酸(60 mL)中の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(1.34 g、6.054 mmol)の溶液を、トリエチルシラン(1.93 mL、12.109 mmol)で処理し、得られた溶液を50℃で一晩(16時間)撹拌した。反応物を、化合物II-1について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物I-11(1.1 g、81.5%)を薄茶色油として得た。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.68 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 6.53-6.50 (m, 1H), 6.42 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 5.02 (brs, 1H), 3.49 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 3.17-3.00 (m, 2H), 2.29-2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 224 ( $MH^+$ , 100).

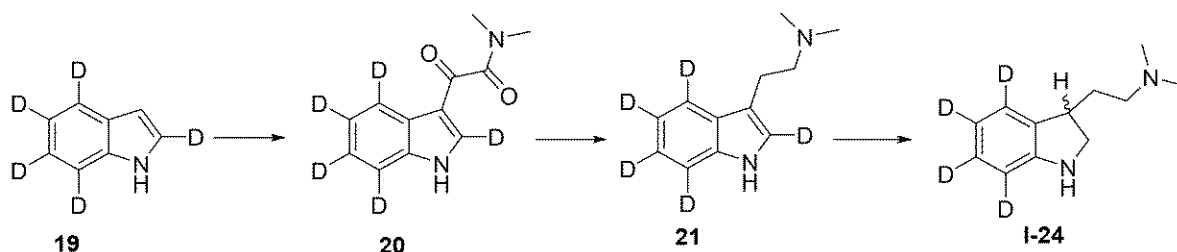
10

[0352]

実施例5:2-(インドリン-3-イル-4,5,6,7- $d_4$ )-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(I-24)

[化62]

20



2-(1H-インドール-3-イル-2,4,5,6,7- $d_5$ )-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(20)の合成:乾燥THF(25 mL)中の1H-インドール-2,3,4,5,6,7- $d_6$ (2.0 g、16.236 mmol)の溶液を、塩化オキサリル(1.37 mL、16.236 mmol)で、5分間にわたって0℃で処理した。反応物を室温にし、3時間撹拌した。反応物をジメチルアミン(32.4 mL、64.944 mmol、THF中2 M溶液)で15分間にわたって処理し、一晩(16時間)撹拌した。反応物を、化合物8について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物20(3.0 g、83.6%)を薄茶色固体として得た。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.30 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 0.43 H), 7.55-7.53 (m, 0.09 H), 7.30-7.25 (m, 1.43 H), 3.00 (s, 3H), 2.92 (s, 3H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 244 ( $M+Na$ ), 242 (100).

30

[0353]

40

2-(1H-インドール-3-イル-2,4,5,6,7- $d_5$ )-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(21)の合成:乾燥THF(25 mL)中の水素化リチウムアルミニウム(2.74 g、72.310 mmol)の懸濁液を、乾燥THF(25 mL)中の2-(1H-インドール-3-イル-2,4,5,6,7- $d_5$ )-N,N-ジメチル-2-オキソアセトアミド(2.0 g、9.039 mmol)で、0℃において10分間にわたって処理した。反応物を室温にし、次いで更に16時間還流させた。反応物を、化合物5について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物21(1.74 g、定量的)を褐色固体として得た。 $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.77 (s, 1H), 7.51-7.50 (m, 0.18 H), 7.33 (s, 0.04 H), 7.14 (d, 0.05 H,  $J = 1.5$  Hz), 7.06 (

50

t, 0.27 H, J = 3.0 Hz), 6.99–6.96 (m, 0.35 H), 2.84–2.80 (m, 2 H), 2.54–2.50 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H); ESI-MS (m/z, %): 194 (MH<sup>+</sup>), 193 (100).

【0354】

2-(インドリン-3-イル-4, 5, 6, 7-d<sub>4</sub>)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (I-24) の合成: トリフルオロ酢酸 (60 mL) 中の 2-(1H-インドール-3-イル-2, 4, 5, 6, 7-d<sub>5</sub>)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (1.2 g、6.207 mmol) の溶液を、トリエチルシラン (1.98 mL、12.415 mmol) で処理し、得られた溶液を 50 °C で一晚 (16 時間) 攪拌した。反応物を、化合物 I-1 について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物 I-24 (1.0 g、82.6%) を薄茶色油として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.00 (d, 0.32 H, J = 6.0 Hz), 6.90–6.88 (m, 0.41 H), 6.53–6.46 (m, 0.88 H), 5.38 (s, 1 H), 3.53–3.50 (m, 1 H), 3.17–3.13 (m, 1 H), 3.07–3.03 (m, 1 H), 2.31–2.20 (m, 2 H), 2.14 (s, 6 H), 1.88–1.83 (m, 1 H), 1.57–1.51 (m, 1 H); ESI-MS (m/z, %): 196 (MH<sup>+</sup>), 193 (100).

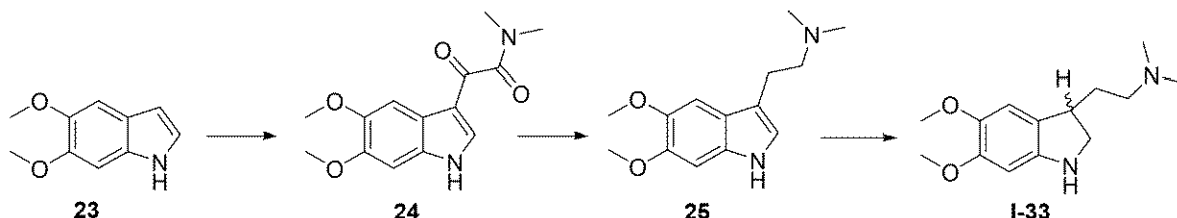
10

【0355】

実施例 6: 2-(5, 6-ジメトキシインドリン-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (I-33)

20

【化 63】



30

2-(5, 6-ジメトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (24) の合成: 乾燥 THF (25 mL) 中の 5, 6-ジメトキシ-1H-インドール (2.0 g、11.287 mmol) の溶液を、塩化オキサリル (0.95 mL、11.287 mmol) で、5 分間にわたって 0 °C で処理した。反応物を室温にし、3 時間攪拌した。反応物をジメチルアミン (22.6 mL、45.148 mmol、THF 中 2 M 溶液) で 15 分間にわたって処理し、一晚 (16 時間) 攪拌した。反応物を、化合物 8 について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物 24 (2.1 g、67.5%) を薄茶色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.02 (s, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 3.81 (s, 6 H), 2.99 (s, 3 H), 2.92 (s, 3 H); ESI-MS (m/z, %): 299 (M+Na, 100), 277 (MH<sup>+</sup>).

40

【0356】

2-(5, 6-ジメトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチルエタン-1-アミン (25) の合成: 乾燥 THF (25 mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (2.2 g、57.910 mmol) の懸濁液を、乾燥 THF (25 mL) 中の 2-(5, 6-ジメトキシ-1H-インドール-3-イル)-N, N-ジメチル-2-オキソアセトアミド (2.0 g、7.239 mmol) で、0 °C において 10 分間にわたって処理した。反応物を室温にし、次いで更に 16 時間還流させた。反応物を、化合物 5 について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物 25 (1.78 g、99%) を褐色固体

50

として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.44 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.76 (s, 6H), 2.77–2.74 (m, 2H), 2.52–2.48 (m, 2H), 2.22 (s, 6H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 249 ( $\text{MH}^+$ , 100).

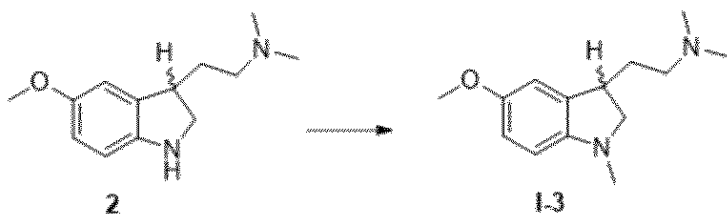
【0357】

2-(5,6-ジメトキシインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(I-33)の合成: トリフルオロ酢酸(60 mL)中の2-(5,6-ジメトキシ-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(1.41 g、5.678 mmol)の溶液を、トリエチルシラン(1.81 mL、11.356 mmol)で処理し、得られた溶液を50℃で一晩(16時間)撹拌した。反応物を、化合物I-I-1について記載されるように後処理し、精製して、表題化合物I-33(0.95 g、67%)を薄茶色油として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.72 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.52–3.46 (m, 1H), 3.12–2.99 (m, 2H), 2.28–2.17 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.88–1.81 (m, 1H), 1.52–1.45 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 251 ( $\text{MH}^+$ , 100).

【0358】

実施例7: 2-(5-メトキシ-1-メチルインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(I-3)

【化64】



【0359】

2-(5-メトキシ-1-メチルインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(48)の合成: 乾燥 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50 mL)中の2-(5-メトキシインドリン-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(1.2 g、5.447 mmol)の溶液を、酢酸(0.93 mL、16.341 mmol)、続いてホルムアルデヒド(1.21 mL、16.341 mmol、水中37%)で0℃において処理した。反応物を室温にし、更に6時間撹拌した。反応物を0℃に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.46 g、16.341 mmol)で処理した。反応物を室温にし、一晩(16時間)撹拌した。反応物を4N NaOH溶液でクエンチし、生成物をジクロロメタン( $2 \times 100$  mL)中に抽出した。合わせたジクロロメタン層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、溶媒を蒸発させて、粗生成物を得た。粗製物を、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー( $\text{MeOH}$ 中2M  $\text{NH}_3$ :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3:97)によって精製して、表題化合物I-3(0.9 g、70.8%)を茶色液体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  6.70 (d, 1H,  $J = 3.0$  Hz), 6.60 (dd, 1H,  $J = 3.0, 6.0$  Hz), 6.41 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 3.65 (s, 3H), 3.10–3.04 (m, 1H), 2.78–2.74 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.31–2.21 (m, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.93–1.87 (m, 1H), 1.58–1.48 (m, 1H); ESI-MS ( $m/z$ , %): 235 ( $\text{MH}^+$ , 100).

【0360】

**B．生物学的試験****実施例 B 1：FLIPR アッセイ：ヒト 5-HT<sub>2A</sub>**

**I．アゴニストモード下のヒト 5-HT<sub>2A</sub> (h 5-HT<sub>2A</sub>) 受容体を標的とする式 I の例示的な化合物の効果の評価：**

**化合物の調製及びアッセイ対照**

**I．a．試薬及び材料：****【表 2 0】**

| 試薬                        | ベンダー             | カタログ番号     |
|---------------------------|------------------|------------|
| DMEM                      | Gibco            | 10569010   |
| FBS                       | Hyclone          | SH30406    |
| ペニシリン-ストレプトマイシン           | Invitrogen       | 15140      |
| ハイグロマイシン B                | Invivogen        | Ant-hg-5   |
| G418                      | Invitrogen       | 11811031   |
| テトラサイクリン塩酸塩               | Abcam            | ab141223   |
| DPBS                      | Gibco            | 14190250   |
| DMSO                      | Millipore        | 1029312500 |
| プロベネシド                    | Sigma            | P8761      |
| FLIPR Calcium 6 Assay Kit | Molecular Device | R8191      |
| HEPES                     | Invitrogen       | 15630      |
| ハanks 緩衝生理食塩水             | Invitrogen       | 14025      |
| セロトニン HCl                 | Selleck          | S4244      |

10

20

30

40

50

**【 0 3 6 1 】****I．b．器具及び消耗品：**

【表 2 1】

| 製品                                                 | サプライヤー           | カタログ番号      |
|----------------------------------------------------|------------------|-------------|
| Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR)          | Molecular Device | Tetra       |
| Countess Automated Cell Counter                    | Invitrogen       | Countess    |
| Cell Counting Chamber Slides                       | Invitrogen       | C10312      |
| STERI-CYCLE CO <sub>2</sub> Incubator              | Thermo           | 371         |
| 1300 Series Class II Biological Safety Cabinet     | Thermo           | 1389        |
| Table-type Large Capacity Low Speed Centrifuge     | Cence            | L550        |
| Centrifuge                                         | Eppendorf        | 5702        |
| Echo                                               | Labcyte          | 550         |
| Echo                                               | Labcyte          | 655         |
| 電熱インキュベーター                                         | Shanghai Yiheng  | DHP-9031    |
| プレートシェーカー                                          | IKA              | MS3 digital |
| Water Purification System                          | ULUPURE          | UPH-III-20T |
| Versatile and Universal pH and Conductivity Meters | Mettler Toledo   | S220        |
| 384-Well プレート                                      | Corning          | 356663      |
| 384-Well LDV Clear マイクロプレート                        | LABCYTE          | LP-0200     |
| 384-Well Polypropylene マイクロプレート                    | LABCYTE          | PP-0200     |
| 384 ウェル化合物プレート                                     | Corning          | 3657        |
| T25 細胞培養フラスコ                                       | Corning          | 430639      |
| 50mL Polypropylene Centrifuge Tube                 | JET              | CFT011500   |
| 15mL Polypropylene Centrifuge Tube                 | JET              | CFT011150   |

## 【0362】

## I. c. 実験方法及び手順：

1. 細胞を、37℃、5% (v/v) CO<sub>2</sub>で細胞培養培地（10% FBS、1×ペニシリン-ストレプトマイシン、300 μg/mlのG418、及び100 μg/mlのハイグロマイシンBを含有するDMEM）中で培養した。

## 【0363】

2. アッセイの1日前に、TrypLE（商標）Expressを使用して細胞を分離し、細胞カウンターを使用して細胞を計数した。アッセイには、85%超の生存率を有する細胞のみを使用した。

## 【0364】

3. 20000細胞/ウェルを、384ウェル細胞プレートに30 μl/ウェル培養培地で播種し、細胞を37℃、5% (v/v) CO<sub>2</sub>で一晩インキュベートした。

## 【0365】

4. アッセイ日に、FLIPR（登録商標）Calcium 6 Assay Kitのマニュアルに従って、2×染料溶液を調製した：i. 染料をアッセイ緩衝液（1×HBSS中20mMのHEPES、pH7.4）で希釈した；ii. プロベネシドを5mMの最終濃度になるまで添加した；iii. 1～2分間激しくボルテックスする。

## 【0366】

5. 細胞プレートをタオルペーパー上で軽く叩くことによって、細胞プレートから培地を除去した。

【0367】

6. 10  $\mu$ l のアッセイ緩衝液及び 10  $\mu$ l の 2  $\times$  染料溶液を、細胞プレートの各ウェルに添加した。

【0368】

7. 細胞プレートをプレートシェーカー上に置き、プレートを 600 rpm で 2 分間攪拌した。プレートを 37  $^{\circ}$ C で 2 時間、続いて 25  $^{\circ}$ C で更に 15 分間インキュベートした。

【0369】

8. アッセイ緩衝液中の 3  $\times$  化合物を調製した：a. 参照化合物を DMSO で必要な濃度に希釈した。化合物を 384 ウェル化合物プレートに添加した；b. 連続希釈を実施した；c. 10 mM の試験化合物を化合物プレートに添加し、3 倍連続希釈を実施した。d. Echo を使用することによって、60 nl / ウェルの化合物をソースプレートから 384 ウェル化合物プレート（Corning、3657）に移す；e. 20  $\mu$ l / ウェルのアッセイ緩衝液を化合物プレートに添加する；f. プレートシェーカー上でプレートを 2 分間混合する。

10

【0370】

9. 細胞プレート、化合物プレート、及び先端を FLIPR に入れ、FLIPR で 1 ウェル当たり 10  $\mu$ l の 3  $\times$  化合物を細胞プレートに移した。

【0371】

データ分析

i. 正規化蛍光読み取り値（RFU）を、以下に示されるように計算し、Fmax 及び Fmin は、定義された時間枠中のカルシウムシグナルの最大及び最小を表す。RFU = Fmax - Fmin。

20

【0372】

ii. 以下の方程式を使用して活性化率を計算する。

【数 1】

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

【0373】

iii. XLfit を使用して、ヒル方程式で、化合物濃度の対数に対して活性化% をフィッティングすることによって、EC50 を計算する。

30

【0374】

結果及び考察

式 I の例示的な化合物を、アゴニストモード下、h5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対するその効果について、FLIPR アッセイを使用して機能的に評価した。表 2 は、本出願の例示的な化合物についての EC50（nM）及び RFU データを示す。

40

50

【表 2 2】

|           |                               |                   |
|-----------|-------------------------------|-------------------|
| 表 2       |                               |                   |
| 化合物 ID 番号 | 5-HT <sub>2A</sub><br>(FLIPR) |                   |
|           | EC <sub>50</sub> (nM)         | 10 $\mu$ M での RFU |
| 5-MeO-DMT | 88                            | 2081              |
| DMT       | 364                           | 381               |
| サイロシン     | 70/75                         | 416/308           |
|           |                               |                   |
| II-1      | 202/274                       | 1813/1180         |
| II-2      | 1225                          | 544               |
| I-2       | 107                           | 622               |
| I-11      | 19                            | 980               |
| I-33      | ND                            | 286               |
| I-3       | 404                           | 1014              |

ND：検出せず

## 【0375】

## 結果及び考察

式 I 及び式 II の例示的な化合物を、アゴニストモード下、h 5-HT<sub>2A</sub> 受容体に対するその効果について、FLIPR アッセイを使用して機能的に評価した。EC<sub>50</sub> (nM) 濃度及び 10  $\mu$  M でのそれぞれの RFU が、表 2 に示される。このアッセイは、本出願の化合物が、標的ヒト 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の有効なアゴニストであることを確認する。

## 【0376】

II. ヒト 5-HT<sub>2A</sub>：放射性配位子結合アッセイ：

II. 1. 材料及び機器：

【表 2 3】

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

## 【0377】

II. 2. 器具及び消耗品：

10

20

30

40

50

【表 2 4】

| 製品                                        | サプライヤー          | カタログ番号      |
|-------------------------------------------|-----------------|-------------|
| Microbeta <sup>2</sup> Microplate Counter | PerkinElmer     | 2450-0060   |
| UniFilter-96 GF/B                         | PerkinElmer     | 6005177     |
| TopSeal                                   | Biotss          | SF-800      |
| MicroBeta Filtermate-96                   | PerkinElmer     | D961962     |
| Seven Compact pH メーター                     | Mettler Toledo  | S220        |
| Ultrapure Water Meter                     | Sichuan Ulupure | UPH-III-20T |
| Benchtop Centrifuge                       | Hunan Xiangyi   | L550        |
| Microplate Shaker                         | Allsheng        | MX100-4A    |
| 384-Well Polypropylene Microplate         | Labcyte         | PP-0200     |
| 96 Round Well Plate                       | Corning         | 3799        |
| 96 Round Deep Well Plate                  | Axygen          | P-DW-11-C   |
| Echo                                      | LABCYTE         | 550         |

10

## 【0 3 7 8】

## I I . 3 実験手順：

以下の表に従ってアッセイ緩衝液を調製する。

20

【表 2 5】

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

## 【0 3 7 9】

i i . 1 0 0 % の 5 倍連続希釈による、1 0 m M のストック溶液から開始する 8 用量の参照化合物及び試験化合物の調製。

30

## 【0 3 8 0】

i i i . ( v / v ) D M S O を調製する：a . 5 0 μ l / ウェルの 0 . 5 % ( v / v ) P E I を、U n i F i l t e r - 9 6 G F / B プレートに添加する。プレートを密封し、4 ° C で 3 時間インキュベートする；b . インキュベーション後、プレートを氷冷洗浄緩衝液（5 0 m M の T r i s 、p H 7 . 4 ）で 3 回洗浄する。

## 【0 3 8 1】

i v . アッセイプレートの調製：a . 細胞膜をアッセイ緩衝液で希釈し、3 3 0 μ l / ウェルを 9 6 丸型ディープウェルプレートに添加して、2 0 μ g / ウェルの濃度に達する；b . 8 つの濃度の参照化合物又は試験化合物を調製し、1 1 0 μ l / ウェルを 9 6 丸型ディープウェルプレートに添加する；c . [ 3 H ] - ケタンセリンを、アッセイ緩衝液で 5 n M ( 5 × 最終濃度 ) に希釈し、1 1 0 μ l / ウェルを 9 6 丸型ディープウェルプレートに添加する。

40

## 【0 3 8 2】

v . プレートを 1 0 0 0 r p m で 3 0 秒間遠心分離し、次いで 6 0 0 r p m 、室温で 5 分間攪拌する。

## 【0 3 8 3】

v i . プレートを密封し、2 7 ° C で 9 0 分間インキュベートする。

## 【0 3 8 4】

v i i . インキュベーションを、G F / B フィルタープレート上への真空濾過によって

50

停止させ、続いて氷冷洗浄緩衝液（50 mMのTris、pH 7.4）で4回洗浄する。

【0385】

v i i i . プレートを37℃で45分間乾燥させる。

【0386】

i x . フィルタープレートを密封し、40  $\mu$  L / ウェルのシンチレーションカクテルを添加する。

【0387】

x . プレートを、Microbeta 2 マイクロプレートカウンターを使用して読み取る。

【0388】

データ分析：

参照化合物及び試験化合物について、正規化方程式を使用して、結果を阻害%として表す。 $N = 100 - 100 \times (U - C2) / (C1 - C2)$  であり、式中、Uは、未知の値であり、C1は、高対照の平均であり、C2は、低対照の平均である。X L f i t eを使用して、ヒル方程式で、化合物濃度の関数としての阻害率をフィッティングすることによって、I C 50を決定する。

【0389】

実施例B2：ヒト、ラット、及びマウスの肝ミクロソーム安定性

目的

本研究の目的は、プールしたヒト及び雄のマウスの肝ミクロソームにおける本出願の代表的な化合物のインビトロ代謝安定性を推定することであった。反応系中の親化合物の濃度を、プールしたヒト及び雄のマウスの肝ミクロソームにおける安定性を推定するために、LC-MS / MSによって評価した。試験化合物のインビトロ固有クリアランスも決定した。

【0390】

プロトコル

リン酸緩衝液、超高純度H<sub>2</sub>O、MgCl<sub>2</sub>溶液、及び肝ミクロソームを含有する「インキュベーションプレート」中のマスター溶液を、表3に従って作製した。混合物を37℃の水浴で5分間予め加温した。

【表26】

表3：マスター溶液の調製

| 試薬                   | ストック濃度  | 体積          | 最終濃度     |
|----------------------|---------|-------------|----------|
| リン酸緩衝液               | 200mM   | 200 $\mu$ L | 100mM    |
| 超高純度H <sub>2</sub> O | -       | 106 $\mu$ L | -        |
| MgCl <sub>2</sub> 溶液 | 50mM    | 40 $\mu$ L  | 5mM      |
| ミクロソーム               | 20mg/mL | 10 $\mu$ L  | 0.5mg/mL |

【0391】

40  $\mu$  Lの10 mM NADPH溶液を各ウェルに添加した。NADPHの最終濃度は、1 mMであった。NADPHを40  $\mu$  Lの超高純度H<sub>2</sub>Oで置き換えることによって、陰性対照試料を調製した。試料を二連で調製した。陰性対照をシングレットで調製した。

【0392】

4  $\mu$  Lの200  $\mu$  M試験化合物又は対照化合物を各マスター溶液に添加して開始して反応を開始し、2  $\mu$  Mの最終濃度を得た。この研究を二連で実施した。

【0393】

50  $\mu$  Lのアリコートを、0、15、30、45、及び60分で反応溶液から採取した。IS（100 nMのアルプラザラム、200 nMのイミプラミン、200 nMのラベタロール、及び2  $\mu$  Mのケトプロフェン）を含む4体積の冷メタノールの添加によって、反応溶液を停止した。試料を3, 220 gで40分間遠心分離した。90  $\mu$  Lの上清のアリコートを、90  $\mu$  Lの超高純度H<sub>2</sub>Oと混合し、次いでLC-MS / MS分析に使用した

10

20

30

40

50

。

## 【0394】

LC/MS分析を、脱気器装置DGU-20A5R、溶媒送達ユニットLC-30AD、システム制御装置SIL-30AC、カラムオープンCTO-30A、CTC Analytics HTC PAL Systemを備えたShimadzu液体クロマトグラフ分離システムを使用して、本研究からの全ての試料に対して実施した。Triple Quad（商標）5500機器を使用して、質量分光分析を実施した。

## 【0395】

Microsoft Excelを使用して、全ての計算を実施した。試験化合物対内部標準（以下の表に列挙される）のピーク面積比を、抽出イオンクロマトグラムから決定した。

10

## 【0396】

Microsoft Excelを使用して、全ての計算を実施した。ピーク面積を抽出イオンクロマトグラムから決定した。傾き値kを、親薬物の残りの割合の自然対数対インキュベーション時間曲線の線形回帰によって決定した。

## 【0397】

インビトロ半減期（インビトロ $t_{1/2}$ ）を、傾き値から決定した。

## 【数2】

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

20

## 【0398】

インビトロ $t_{1/2}$ （分）の、インビトロ固有クリアランス（ $\mu\text{L}/\text{分}/\text{mg}$ タンパク質でのインビトロ $\text{CL}_{\text{int}}$ ）への変換を、以下の方程式（重複決定の平均）を使用して実施した。

## 【数3】

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

30

## 【0399】

初期の急速な消失、続いて遅い消失を示した化合物又は対照化合物について、初期の速度内にあった時点のみを計算に含んだ。

## 【0400】

## 結果及び考察

ヒト、ラット、及びマウスの肝ミクロソームは、多種多様な薬物代謝酵素を含有し、インビトロADME（吸収、分布、代謝、及び排泄）研究を支持するために一般的に使用される。これらのミクロソームを使用して、経口投与された薬物の潜在的な初回通過代謝副産物を調べた。本出願の代表的な化合物を、ヒト、ラット、及びマウスの肝ミクロソームにおけるそれらの安定性について評価した。表4及び表5は、安定性研究の結果を示す。

40

【表 2 7】

| 表 4             |     |               |                                      |                                     |                            |
|-----------------|-----|---------------|--------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| 化合物 I. D.       | 種   | $T_{1/2}$ (分) | $CL_{int}$ ( $\mu$ L/分<br>/mg タンパク質) | スケールアップ<br>$CL_{int}$ (mL/分<br>/Kg) | 予測肝臓<br>$CL$ (mL/分<br>/kg) |
| ジクロフェ<br>ナク     | ヒト  | 10. 35        | 133. 94                              | 167. 98                             | 18. 43                     |
|                 | ラット | 14. 62        | 94. 80                               | 169. 89                             | 41. 66                     |
|                 | マウス | 43. 85        | 31. 61                               | 138. 28                             | 54. 52                     |
| II-1<br>(実施例 1) | ヒト  | 39. 04        | 35. 50                               | 44. 53                              | 14. 13                     |
|                 | ラット | 14. 77        | 93. 82                               | 168. 12                             | 41. 56                     |
|                 | マウス | 16. 46        | 84. 19                               | 368. 33                             | 72. 33                     |
| II-2<br>(実施例 3) | ヒト  | 107. 20       | 12. 93                               | 16. 22                              | 9. 09                      |
|                 | ラット | 18. 28        | 75. 81                               | 135. 86                             | 39. 25                     |
|                 | マウス | 36. 72        | 37. 74                               | 165. 12                             | 58. 25                     |
| I-2             | ヒト  | 921. 04       | 1. 50                                | 1. 89                               | 1. 73                      |
|                 | ラット | 12. 57        | 110. 26                              | 197. 58                             | 43. 15                     |
|                 | マウス | 37. 19        | 37. 27                               | 163. 05                             | 57. 99                     |
| I-11            | ヒト  | 53. 38        | 25. 97                               | 32. 57                              | 12. 66                     |
|                 | ラット | 15. 29        | 90. 65                               | 162. 44                             | 41. 20                     |
|                 | マウス | 18. 17        | 76. 29                               | 333. 77                             | 70. 89                     |

10

20

30

40

50

【表 2 8】

| 表 5             |     |          |           |        |        |
|-----------------|-----|----------|-----------|--------|--------|
| 化合物 ID          | 種   | アッセイ形式   | 残りの割合 (%) |        |        |
|                 |     |          | 0 分       | 30 分   | 60 分   |
| ジクロフェ<br>ナク     | ヒト  | NADPH あり | 100.00    | 4.80   | 1.80   |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 91.86  | 91.86  |
|                 | ラット | NADPH あり | 100.00    | 10.72  | 5.82   |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 100.00 | 96.90  |
|                 | マウス | NADPH あり | 100.00    | 51.50  | 38.74  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 105.81 | 102.49 |
| II-1<br>(実施例 1) | ヒト  | NADPH あり | 100.00    | 65.37  | 34.47  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 89.91  | 83.49  |
|                 | ラット | NADPH あり | 100.00    | 20.42  | 5.99   |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 86.92  | 87.15  |
|                 | マウス | NADPH あり | 100.00    | 31.98  | 8.00   |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 117.83 | 113.85 |
| II-2<br>(実施例 3) | ヒト  | NADPH あり | 100.00    | 87.48  | 67.85  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 100.69 | 86.47  |
|                 | ラット | NADPH あり | 100.00    | 26.32  | 10.29  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 92.41  | 83.54  |
|                 | マウス | NADPH あり | 100.00    | 57.37  | 32.23  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 99.08  | 86.24  |
| I-2             | ヒト  | NADPH あり | 100.00    | 111.62 | 95.59  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 115.22 | 108.70 |
|                 | ラット | NADPH あり | 100.00    | 14.82  | 3.66   |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 106.67 | 104.17 |
|                 | マウス | NADPH あり | 100.00    | 56.32  | 32.69  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 108.70 | 97.83  |
| I-11            | ヒト  | NADPH あり | 100.00    | 72.72  | 45.89  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 97.58  | 92.20  |
|                 | ラット | NADPH あり | 100.00    | 22.43  | 6.59   |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 102.53 | 85.67  |
|                 | マウス | NADPH あり | 100.00    | 31.50  | 10.14  |
|                 |     | NADPH なし | 100.00    | 94.39  | 80.37  |

## 【0401】

表 4 及び 5 中のデータは、本出願の化合物が、ヒト、ラット、及びマウスを含む異なる種にわたる肝ミクロソームにおける安定性プロファイルのスペクトルを示すことを示す。

実施例 B 3：式 I の化合物の精神展開性の効果

## 【0402】

異なる用量の式 I の代表的な化合物の効果を、精神展開活性の挙動ベースのモデルとして、頭部痙攣応答（HTR）及び他の挙動応答に対して評価した。

## 【0403】

プロトコル

マウス頭部痙攣

雄の C57BL/6J マウス（体重範囲 20～30 g）に、適切な用量の試験物質を投与し、1 分間の前処理時間後に、個々の観察チャンバに入れた。動物を、1 時間にわたって連続的に頭部痙攣の発生率について視覚的に評価した。頭部痙攣は、外部の触覚刺激に

よって誘発されなかった頭部の急速な引き付けとして定義された (C o r n e a n d P i c k e r i n g , P s y c h o p h a r m a c o l o g i a , 1 9 6 7 , 1 1 ( 1 ) : 6 5 - 7 8 ) 。各頭部痙攣を、訓練された観察者によって個々に計数し、データを、1 群当たり 6 ～ 1 0 匹のマウスの平均  $\pm$  S E M として表した。マウスを単一の実験でのみ使用した。

#### 【 0 4 0 4 】

##### 結果及び考察

例示的な化合物 I I - 1 ( 1 ～ 3 0 m g / k g S C ) の頭部痙攣応答を、5 - M e O D M T 及びサイロシビンと比較した ( 図 1 、表 6 ) 。

#### 【表 2 9 】

| 表 6        |        |      |           |
|------------|--------|------|-----------|
|            | サイロシビン | II-1 | 5-MeO DMT |
| ビヒクル (Veh) | 0.3    | 0.7  | 0.3       |
| 0.1        | 4.8    |      |           |
| 0.3        | 6.3    | 3.2  |           |
| 1          | 16.3   | 3.8  | 3.0       |
| 3          | 7.8    | 3.6  | 4.2       |
| 10         | 5.5    | 2.3  | 7.8       |
| 30         |        | 4.2  | 12.3      |
|            |        |      |           |
| ビヒクル       | 0.3    | 0.3  |           |
| 0.1        | 1.4    |      |           |
| 0.3        | 1.4    | 0.8  |           |
| 1          | 1.2    | 1.1  | 0.8       |
| 3          | 0.9    | 0.8  | 1.1       |
| 10         | 1.4    | 0.6  | 2.6       |
| 30         |        | 0.7  | 4.6       |

#### 【 0 4 0 5 】

表 6 中のデータは、サイロシビン ( 0 . 1 ～ 1 0 m g / k g S C ) が、雄の C 5 7 B L / 6 マウスにおいて、頭部痙攣応答の発生率の用量関連増加をもたらし、これが、1 m g / k g 用量でピークに達したことを示す。3 m g / k g 及び 1 0 m g / k g S C 用量では、サイロシビン後の頭部痙攣の発生率は減少し、逆 U 字形の用量応答をもたらした。これらのより高い用量での頭部痙攣の減少は、減少した自発運動及び減少した深部体温を伴った。

#### 【 0 4 0 6 】

5 - M e O D M T ( 1 ～ 3 0 m g / k g S C ) は、頭部痙攣の単調な増加をもたらしたが、3 ～ 3 0 m g / k g の用量にわたって、5 - H T 症候群に関連する他の行動兆候 ( 前足足踏み、挙尾、身体痙攣、後ろ向き歩行 ) が現れ、これらの用量にわたって発生率が増加した。結果として、3 0 m g / k g での頭部痙攣は、応答競合、及び一部の試験対象における頭部痙攣の発現を損なう顕著な 5 - H T 症候群兆候により、いくらか可変になった。

#### 【 0 4 0 7 】

サイロシビン及び 5 - M e O D M T とは対照的に、例示的な化合物 I I - 1 ( 0 . 3 ～ 3 0 m g / k g S C ) は、3 0 m g / k g で  $4 . 2 \pm 0 . 7$  の痙攣のピーク応答を有する適度な頭部痙攣応答のみを誘発したが、より低い用量はまた、頭部痙攣の発生率に関連していた。3 0 m g / k g の用量で前処置した 2 / 5 ( 4 0 % ) のマウスを除いて、この用量範囲にわたって、自発運動の抑制又は 5 - H T 症候群の明白な兆候は記録されなかったが、一部の 5 - H T 症候群に関連する挙動が確認された。したがって、少なくとも 0

．3～10 mg/kgの用量範囲にわたる頭部痙攣の低い発現は、代替の競合挙動の結果ではないと思われた。

【0408】

#### ラット挙動試験

雄のSprague-Dawleyラット（体重範囲250～400 g）に、適切な用量の試験物質を投与し、1分間の前処理時間後に、自発運動活性箱（寸法17" W×17" L×12" H）に入れ、1時間連続的に監視し、データを10分間の時間ビンに収集する。動物を、5-HT<sub>2A</sub>受容体活性化（身震い、背筋収縮）、5-HT<sub>2A</sub>受容体活性化（あくび、陰茎のグルーミング）、及び5-HT<sub>1A</sub>挙動（前足足踏み、後肢外転）に特徴的な挙動を含む、明白な挙動兆候について視覚的に評価する（Halberzettel et al., Behav Brain Res. 256:328-345, 2013）。5-HT症候群（例えば、振戦、唾液分泌、平坦な体の姿勢、深部体温変化）に特徴的な追加の挙動及び身体兆候も測定する。同時に、ラットの自発活動を、自動追跡システム（Med Associates, VT, USA）を使用して測定する。収集された活動データは、移動した総距離、飼育数、及び歩行エピソードを含んだ。全てのデータを、1群当たり6～10匹のラットの平均±SEMとして表す。

10

【0409】

#### ラットにおける薬物弁別

雄のSprague-Dawleyラットは初期に、18～20 gの食物を1日の終わりに提示することによって食物が制限される（単一収容）。食物制限手順に7日間順応させた後、1週間にわたって、Med-PCソフトウェア（Med. Associates Ins., St. Albans, VT）によって制御された、標準的な2レバーオペラント条件付けチャンバ内で、食物（45 mgのBioserveペレット）のためにレバーを押すように、マウスを毎日訓練する。FR10値まで食物のためにレバーを押すように、ラットを訓練する（すなわち、単一の食物報酬のために10回レバーを押す）。両方の応答レバーに対して安定した食物応答が得られると、識別訓練を開始する。20～50回の訓練セッションの期間にわたって、1つのレバーを1 mg/kg SCのサイシロピン訓練用量に、第2のレバーを中性刺激（生理食塩水、SC）に関連付けるようにラットを訓練する（Winter et al., Pharmacol Biochem Behav. 87(4):472-480, 2007）。訓練セッションは、30分間、又は50ペレットの送達まで続き、動物が適切な刺激制御（動物が最初の報酬の送達前に16回以下レバーを押す6回の連続セッション、及び適切なレバー上での少なくとも95%の総応答として定義される）を達成するまで継続した。ラットは、1日の終わり時にホームケージで毎日の食物供給を受け続ける。

20

30

【0410】

訓練されると、置換の試験が実施される。試験日には、両方のレバーをアクティブに指定し、すなわち、いずれかのレバー上での10回目の応答毎に、食物ペレットの送達もたらされる。試験セッションは、50個のペレットが得られるまで、又は30分が経過するまで継続する。これらのセッション中、応答率も測定する。

【0411】

40

本出願は、実施例を参照して説明されてきたが、特許請求の範囲は、実施例に記載される実施形態によって限定されるべきではなく、全体として説明と一致する最も広い解釈を与えられるべきであることが理解されるべきである。

【0412】

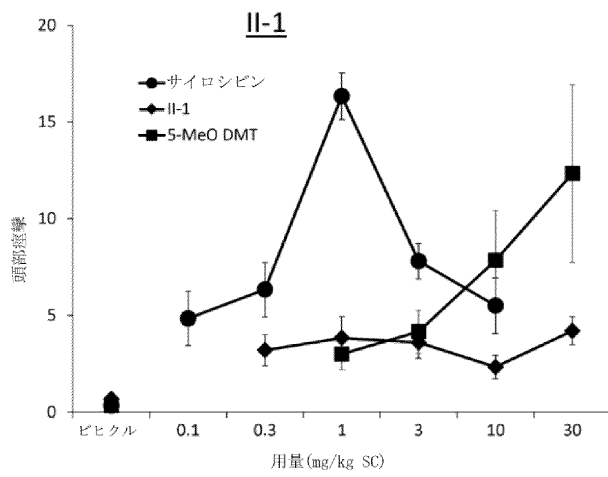
本明細書に引用される全ての特許、特許出願、及び刊行物は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。これらの刊行物の開示はそれらの全体が、本明細書に記載及び特許請求される出願の日付において当業者に既知の最先端技術をより完全に説明するために、参照により本出願に組み込まれる。

50

【図面】

【図 1】

図 1



## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | International application No.<br><b>PCT/CA2023/050521</b>                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC: <b>C07D 209/16</b> (2006.01), <b>A61K 9/00</b> (2006.01), <b>A61K 31/422</b> (2006.01), <b>A61K 31/427</b> (2006.01),<br><b>A61K 31/4045</b> (2006.01), <b>A61K 31/4439</b> (2006.01) (more IPCs on the last page)<br>CPC: <b>C07D 209/16</b> (2020.01), <b>A61K 9/00</b> (2021.05), <b>A61K 31/422</b> (2020.01), <b>A61K 31/427</b> (2020.01),<br><b>A61K 31/4045</b> (2020.01), <b>A61K 31/4439</b> (2020.01) (more CPCs on the last page)<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br><b>C07D 209/16</b> (2006.01), <b>A61K 9/00</b> (2006.01), <b>A61K 31/422</b> (2006.01), <b>A61K 31/427</b> (2006.01), <b>A61K 31/4045</b> (2006.01), <b>A61K 31/4439</b> (2006.01), <b>A61P 25/00</b> (2006.01), <b>C07D 401/04</b> (2006.01), <b>C07D 405/04</b> (2006.01), <b>C07D 409/04</b> (2006.01),<br><b>C07D 413/04</b> (2006.01), <b>C07D 417/04</b> (2006.01), <b>C07D 491/056</b> (2006.01)                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)<br>Databases: Canadian Patent Database, STN Express<br>Keywords: indoline, indol-3-yl, dihydro tryptamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Relevant to claim No.                                                           |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | N-Arylsulfonylindole Derivatives as Serotonin 5-HT <sub>2</sub> Receptor Ligands; (Russell et al.); <i>J. Med. Chem.</i> 2001, Vol. 44, pages 3881-3895<br>Compounds 5 and 39<br>Table 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1-6, 9-11, 19-25, 28-31, 33-35,<br>53-58, 60-78 and 80                          |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | US 8,053,462 B2 (Somei et al.) 08 November, 2011 (08-11-2011)<br>Examples 10, 11 and 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 1-3, 9, 11-27, 53-58 and 60                                                     |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | US 6,004,991A (Fourtillan et al.) 21 December, 1999 (21-12-1999)<br>Compounds 16, 17, 18, 19 and 22<br>Abstract                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1-4, 9-28, 53-58 and 60-61                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                 |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                 |
| Date of the actual completion of the international search<br>01 June 2023 (01-06-2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Date of mailing of the international search report<br>20 June 2023 (20-06-2023) |
| Name and mailing address of the ISA/CA<br>Canadian Intellectual Property Office<br>Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT<br>50 Victoria Street<br>Gatineau, Quebec K1A 0C9<br>Facsimile No.: 819-953-2476                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Authorized officer<br><br>Pierre Tessier (819) 639-9392                         |

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
**PCT/CA2023/050521**

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                      | Relevant to claim No.                                  |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| X         | WO 03/102097 A1 (Bang-Andersen et al.) 11 December 2003 (11-12-2003)<br>Formula I, Page 2<br>Page 2, lines 4-5                                                          | 1-3, 7, 8-11, 19-27, 29-31, 36, 44,<br>53-58 and 60-63 |
| X         | WO 99/05140A1 (Moltzen et al.) 04 February 1999 (04-02-1999)<br>Abstract<br>Page 5, line 1<br>Page 5, line 27<br>Page 5, line 34<br>Page 5, line 39                     | 1-4, 7-12, 14-27, 29-36, 44, 53-<br>57, 60-78 and 80   |
| X         | Design and Synthesis of New N-OMe Fluoro-Indole Melatoninergics; (Tsotinis et al.);<br><i>Medicinal Chemistry</i> , <b>2007</b> , Vol. 3, pages 561-571<br>Compounds 14 | 1-4, 9, 11, 12, 14-27, 29-32, 35,<br>44 and 53-57      |

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

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT<br>Information on patent family members |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | International application No.<br><b>PCT/CA2023/050521</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Patent Document<br>Cited in Search Report                           | Publication<br>Date           | Patent Family<br>Member(s)                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Publication<br>Date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| US8053462B2                                                         | 08 November 2011 (08-11-2011) | US2007197629A1<br>US8053462B2<br>JP2005289985A<br>JP4014052B2<br>WO2005084664A1                                                                                                                                                                                                                                | 23 August 2007 (23-08-2007)<br>08 November 2011 (08-11-2011)<br>20 October 2005 (20-10-2005)<br>28 November 2007 (28-11-2007)<br>15 September 2005 (15-09-2005)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| US6004991A                                                          | 21 December 1999 (21-12-1999) | US6004991A<br>AR003220A1<br>AT218547T<br>AU6823696A<br>CN1196049A<br>CN1118451C<br>DE69621626D1<br>DE69621626T2<br>DK0851855T3<br>EP0851855A1<br>EP0851855B1<br>EP0851855B9<br>ES2176480T3<br>FR2737725A1<br>FR2737725B1<br>JPH1151080A4<br>JP4061658B2<br>PT851855E<br>US6140372A<br>WO9706140A1<br>ZA966751B | 21 December 1999 (21-12-1999)<br>08 July 1998 (08-07-1998)<br>15 June 2002 (15-06-2002)<br>05 March 1997 (05-03-1997)<br>14 October 1998 (14-10-1998)<br>20 August 2003 (20-08-2003)<br>11 July 2002 (11-07-2002)<br>06 February 2003 (06-02-2003)<br>23 September 2002 (23-09-2002)<br>08 July 1998 (08-07-1998)<br>05 June 2002 (05-06-2002)<br>21 May 2003 (21-05-2003)<br>01 December 2002 (01-12-2002)<br>14 February 1997 (14-02-1997)<br>31 October 1997 (31-10-1997)<br>21 September 1999 (21-09-1999)<br>19 March 2008 (19-03-2008)<br>31 October 2002 (31-10-2002)<br>31 October 2000 (31-10-2000)<br>20 February 1997 (20-02-1997)<br>03 November 1997 (03-11-1997) |
| WO03102097A1                                                        | 11 December 2003 (11-12-2003) | WO03102097A1<br>WO03102097A8<br>AR040122A1<br>AU2003236207A1<br>AU2003236207A8<br>PE20040527A1<br>TW200400959A<br>UY27828A1                                                                                                                                                                                    | 11 December 2003 (11-12-2003)<br>29 December 2004 (29-12-2004)<br>16 March 2005 (16-03-2005)<br>19 December 2003 (19-12-2003)<br>19 December 2003 (19-12-2003)<br>30 August 2004 (30-08-2004)<br>16 January 2004 (16-01-2004)<br>31 December 2003 (31-12-2003)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| WO9905140A1                                                         | 04 February 1999 (04-02-1999) | WO9905140A1<br>AR013206A1<br>AT252575T<br>AU8534098A<br>AU736596B2<br>BG104148A<br>BG64904B1<br>BR9810790A<br>CA2297825A1<br>CA2297825C<br>CN1265107A<br>CN1127501C<br>CN1515568A<br>CN1286833C<br>CN1515569A<br>CN1293075C                                                                                    | 04 February 1999 (04-02-1999)<br>13 December 2000 (13-12-2000)<br>15 November 2003 (15-11-2003)<br>16 February 1999 (16-02-1999)<br>02 August 2001 (02-08-2001)<br>31 May 2001 (31-05-2001)<br>31 August 2006 (31-08-2006)<br>25 July 2000 (25-07-2000)<br>04 February 1999 (04-02-1999)<br>14 March 2006 (14-03-2006)<br>30 August 2000 (30-08-2000)<br>12 November 2003 (12-11-2003)<br>28 July 2004 (28-07-2004)<br>29 November 2006 (29-11-2006)<br>28 July 2004 (28-07-2004)<br>03 January 2007 (03-01-2007)                                                                                                                                                              |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex ) (July 2022)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
**PCT/CA2023/050521**

| Patent Document<br>Cited in Search Report | Publication<br>Date           | Patent Family<br>Member(s) | Publication<br>Date            |
|-------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------------|
| WO9905140A1                               | 04 February 1999 (04-02-1999) | CZ2000285A3                | 14 June 2000 (14-06-2000)      |
|                                           |                               | CZ295937B6                 | 14 December 2005 (14-12-2005)  |
|                                           |                               | DE69819173D1               | 27 November 2003 (27-11-2003)  |
|                                           |                               | DE69819173T2               | 15 April 2004 (15-04-2004)     |
|                                           |                               | DK1007523T3                | 16 February 2004 (16-02-2004)  |
|                                           |                               | EA200000162A1              | 30 October 2000 (30-10-2000)   |
|                                           |                               | EA001890B1                 | 22 October 2001 (22-10-2001)   |
|                                           |                               | EP1007523A1                | 14 June 2000 (14-06-2000)      |
|                                           |                               | EP1007523B1                | 22 October 2003 (22-10-2003)   |
|                                           |                               | EP1007523B9                | 08 September 2004 (08-09-2004) |
|                                           |                               | ES2206963T3                | 16 May 2004 (16-05-2004)       |
|                                           |                               | HK1030220A1                | 27 April 2001 (27-04-2001)     |
|                                           |                               | HK1066806A1                | 01 April 2005 (01-04-2005)     |
|                                           |                               | HK1066807A1                | 01 April 2005 (01-04-2005)     |
|                                           |                               | HU0002830A2                | 28 September 2001 (28-09-2001) |
|                                           |                               | HU0002830A3                | 29 October 2001 (29-10-2001)   |
|                                           |                               | IU225101B1                 | 28 June 2006 (28-06-2006)      |
|                                           |                               | IL133990A                  | 17 September 2003 (17-09-2003) |
|                                           |                               | IS5334A                    | 11 January 2000 (11-01-2000)   |
|                                           |                               | IS2024B                    | 15 August 2005 (15-08-2005)    |
|                                           |                               | JP2003524571A              | 19 August 2003 (19-08-2003)    |
|                                           |                               | KR20010022229A             | 15 March 2001 (15-03-2001)     |
|                                           |                               | KR100545329B1              | 24 January 2006 (24-01-2006)   |
|                                           |                               | NO20000372D0               | 25 January 2000 (25-01-2000)   |
|                                           |                               | NO20000372L                | 21 March 2000 (21-03-2000)     |
|                                           |                               | NO318610B1                 | 18 April 2005 (18-04-2005)     |
|                                           |                               | NZ502252A                  | 28 September 2001 (28-09-2001) |
|                                           |                               | PL338194A1                 | 09 October 2000 (09-10-2000)   |
|                                           |                               | PL190924B1                 | 28 February 2006 (28-02-2006)  |
|                                           |                               | PT1007523E                 | 27 February 2004 (27-02-2004)  |
|                                           |                               | SI1007523T1                | 29 February 2004 (29-02-2004)  |
|                                           |                               | SK952000A3                 | 12 March 2001 (12-03-2001)     |
|                                           |                               | SK284866B6                 | 05 January 2006 (05-01-2006)   |
|                                           |                               | TR200000231T2              | 21 July 2000 (21-07-2000)      |
|                                           |                               | UA59408C2                  | 15 September 2003 (15-09-2003) |
|                                           |                               | US6476035B1                | 05 November 2002 (05-11-2002)  |
|                                           |                               | US2003018050A1             | 23 January 2003 (23-01-2003)   |
|                                           |                               | US6727263B2                | 27 April 2004 (27-04-2004)     |
|                                           |                               | ZA986237B                  | 31 March 1999 (31-03-1999)     |

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
**PCT/CA2023/050521**

IPC:

*A61P 25/00* (2006.01), *C07D 401/04* (2006.01), *C07D 405/04* (2006.01), *C07D 409/04* (2006.01),  
*C07D 413/04* (2006.01), *C07D 417/04* (2006.01), *C07D 491/056* (2006.01)

10

CPC:

*A61P 25/00* (2020.01), *C07D 401/04* (2020.01), *C07D 405/04* (2020.01), *C07D 409/04* (2020.01),  
*C07D 413/04* (2020.01), *C07D 417/04* (2020.01), *C07D 491/056* (2020.01)

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

|                           |                 |       |
|---------------------------|-----------------|-------|
| C 0 7 D 409/04 (2006.01)  | C 0 7 D 409/04  |       |
| C 0 7 D 491/056 (2006.01) | C 0 7 D 491/056 |       |
| C 0 7 D 403/06 (2006.01)  | C 0 7 D 403/06  |       |
| A 6 1 K 31/4045(2006.01)  | A 6 1 K 31/4045 |       |
| A 6 1 K 31/4439(2006.01)  | A 6 1 K 31/4439 |       |
| A 6 1 K 31/427(2006.01)   | A 6 1 K 31/427  |       |
| A 6 1 K 31/422(2006.01)   | A 6 1 K 31/422  |       |
| A 6 1 K 31/407(2006.01)   | A 6 1 K 31/407  |       |
| A 6 1 K 45/06 (2006.01)   | A 6 1 K 45/06   |       |
| A 6 1 P 3/04 (2006.01)    | A 6 1 P 3/04    |       |
| A 6 1 P 15/00 (2006.01)   | A 6 1 P 15/00   |       |
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)   | A 6 1 P 25/00   |       |
| A 6 1 P 25/06 (2006.01)   | A 6 1 P 25/06   |       |
| A 6 1 P 25/08 (2006.01)   | A 6 1 P 25/08   |       |
| A 6 1 P 25/14 (2006.01)   | A 6 1 P 25/14   |       |
| A 6 1 P 25/16 (2006.01)   | A 6 1 P 25/16   |       |
| A 6 1 P 25/22 (2006.01)   | A 6 1 P 25/22   |       |
| A 6 1 P 25/24 (2006.01)   | A 6 1 P 25/24   |       |
| A 6 1 P 25/20 (2006.01)   | A 6 1 P 25/20   |       |
| A 6 1 P 25/30 (2006.01)   | A 6 1 P 25/30   |       |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)   | A 6 1 P 43/00   | 1 1 1 |
|                           | A 6 1 P 43/00   | 1 2 1 |
|                           | A 6 1 P 43/00   | 1 7 1 |

,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,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,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

カナダ、エル5エム・7ジェイ7、オンタリオ、ミシソーガ、フルウェル・ロード4780

## (72)発明者 アラウホ、ジョセフ エイ

カナダ、エル3エム・5エル6、オンタリオ、グリムスビー、ソフィー・コート20

Fターム (参考) 4C084 AA19 MA22 MA24 NA05 NA14 ZA021 ZA022 ZA061 ZA062 ZA081  
 ZA082 ZA121 ZA122 ZA151 ZA152 ZA161 ZA162 ZA221 ZA222 ZC391 ZC392  
 ZC412 ZC611 ZC751 ZC752  
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC17 CB22 GA02 GA04 GA07 GA08  
 GA09 GA10 GA16 MA01 MA04 MA22 MA24 NA05 NA14 ZA02 ZA06  
 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA70 ZC39 ZC41 ZC61 ZC75