

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-501630
(P2025-501630A)

(43)公表日 令和7年1月22日(2025.1.22)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	209/14 (2006.01)	C 0 7 D	209/14	C S P	4 C 0 8 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 3	
A 6 1 P	25/22 (2006.01)	A 6 1 P	25/00		
A 6 1 P	25/24 (2006.01)	A 6 1 P	25/22		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全144頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-538682(P2024-538682)			(71)出願人	524238741
(86)(22)出願日	令和4年12月23日(2022.12.23)				サイロ プロプライエタリ リミテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年8月22日(2024.8.22)				オーストラリア連邦 2 0 0 0 ニューサ
(86)国際出願番号	PCT/AU2022/051593				ウスウェールズ、シドニー、ヨーク ス
(87)国際公開番号	WO2023/115167				トリート 1 1 - 3 1、レベル 2
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)			(74)代理人	110000855
(31)優先権主張番号	2021904274				弁理士法人浅村特許事務所
(32)優先日	令和3年12月24日(2021.12.24)			(72)発明者	バニスター、サミュエル
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)				オーストラリア連邦 2 0 0 0 ニューサ
(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			(72)発明者	ヨルゲンセン、ウィリアム
		最終頁に続く			オーストラリア連邦 2 0 0 0 ニューサ
					ウスウェールズ、シドニー、ヨーク ス
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 化合物

(57)【要約】

本開示は、概して、化合物、それらの合成方法、及び精神病又は中枢神経系障害の治療におけるそれらの使用に関する。

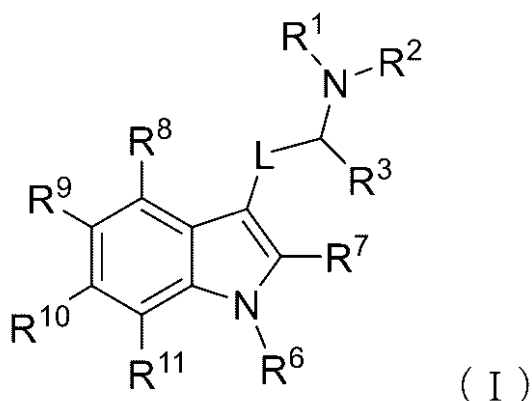
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグであって、
式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

20

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

30

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

40

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から选择される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから选择される置換基で更に任意

50

選択的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

L が、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン P(O)(OR¹²)₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O)R¹² 及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

10

20

30

40

50

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(B) 及び (C) :

(B)

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、

あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

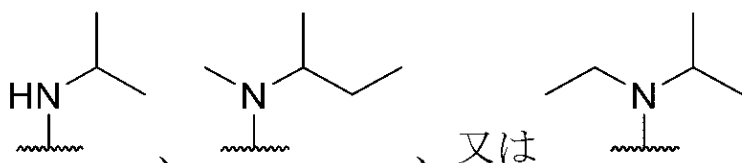
R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH又はOCH₃ではなく、 R^9 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は(sec)ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

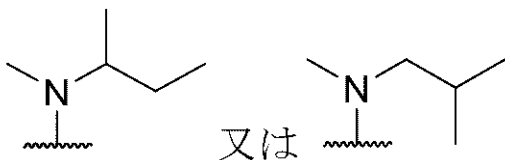
【化2】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OCH₃ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化3】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化4】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^9 が、CH₃又はOCH₃ではなく、 R^{10} が、OCH₃ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

10

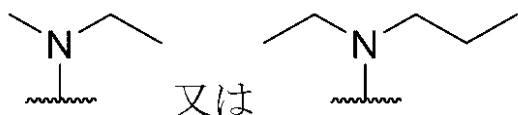
20

30

40

50

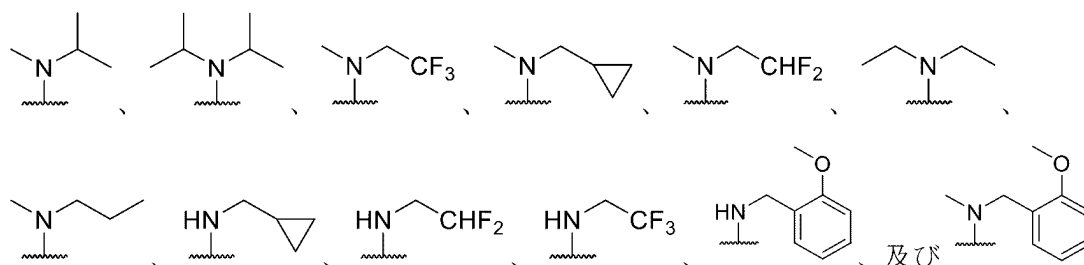
【化5】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、 OH 、 OCH_3 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 NH_2 、ハロゲン、 CH_3 、 CN 、及び CF_3 からは選択されず、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化6】

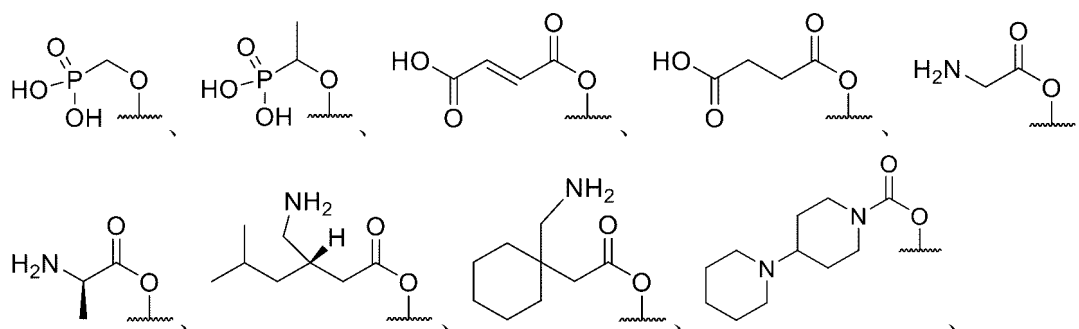


のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 が、 OH 又は OBn ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 が、 OH 又は OBn ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

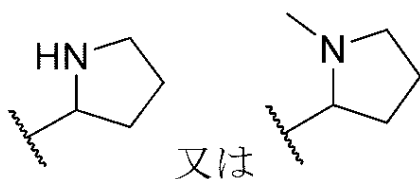
【化7】



及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

【化8】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

10

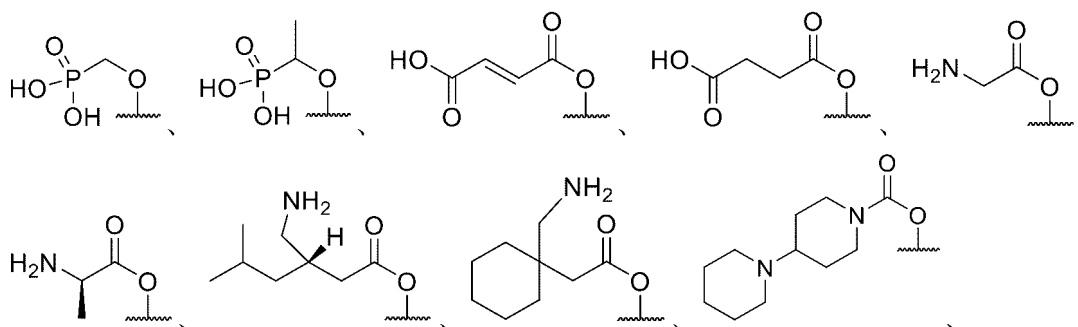
20

30

40

50

【化 9】



10

及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されない、

(C) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、各々水素であり、

R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 が、各々メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、又は

【化 10】



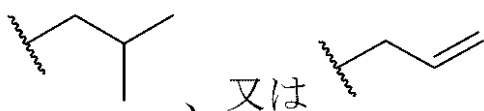
ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジル、ペリリジル、又は 2, 5-ジメチルピロリルを形成せず、

20

R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 が、各々水素ではなく

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、メチルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 11】

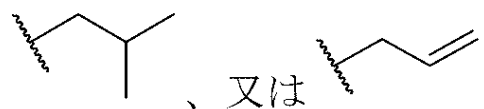


30

ではなく、

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、エチル又はプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 12】

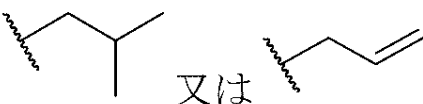


40

ではなく、

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、イソプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、プロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 13】



ではない、のうちの一方が適用される、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される

50

塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグ。

【請求項2】

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹が、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、C₄~16アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹³が、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

10

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

20

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

30

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも 2 つ以上が、水素ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、又は R^{11} のうちの 1 つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、又は R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及び OBn からは選択されず、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} が、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及び OBn からは選択されない、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、CN、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシク

50

ロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 NO_2 、 $NHCH_3$ 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、及び $SOCH_3$ から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 、及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

R^{13} が、請求項2に定義されている通りであり、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上が、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択される場合、並びに R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 が、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、又は OBn からは選択されず、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} が、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、及び OBn からは選択されない、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】

R^8 が、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び OR^{13} から選択され、 R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハ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^9 が、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び OR^{13} から選択され、 R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハ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7】

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、

S (O) R¹³、S (O) N (R¹³)₂、SO₂ R¹³、N (R¹³)₂、N (R¹³) C (O) R¹³、N (R¹³) C (O) OR¹³、N (R¹³) C (O) N (R¹³)₂、NO₂、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、C₄~16アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~6アルキルアミン、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂ R¹³、C (O) N (R¹³)₂、OR¹³、N (R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂ R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記C₃~8シクロアルキル、C₃~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₄~16アルキレンヘテロアリールが、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S (O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR¹³が、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₄~16アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂ H、CO₂ CH₃、C (O) NH₂、C (O) N (CH₃)₂、C (O) NHCH₃、OH、NH₂、N (CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂ CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S (O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(i i) R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの他のものが、各々水素であり、

あるいは、R⁶及びR⁷が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、C₄~10ヘテロシクロアルキル又はC₅~10ヘテロアリールを形成し、

前記C₄~10ヘテロシクロアルキル及びC₅~10ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂ R¹⁴、C (O) N (R¹⁴)₂、OR¹⁴、N (R¹⁴)₂、NO₂、SR¹⁴、SO₂ R¹⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S (O)、SO₂及びNR¹⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に

10

20

30

40

50

に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つが、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクリアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $CO_2 R^{14}$ 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 $SO_2 R^{14}$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、
各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

10

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $CO_2 H$ 、 $CO_2 CH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 $SO_2 CH_3$ 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

20

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH 又は OCH_3 ではなく、 R^9 が、OH ではなく、

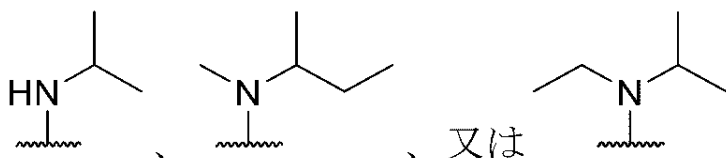
R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は (sec) ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OH ではなく、

30

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

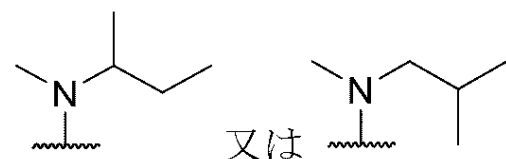
【化 1 4】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OCH_3 ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 1 5】



40

を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 1 6】

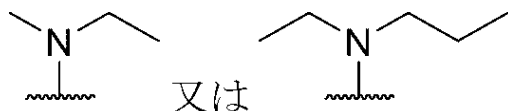


50

を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^9 が、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} が、 OCH_3 ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化17】

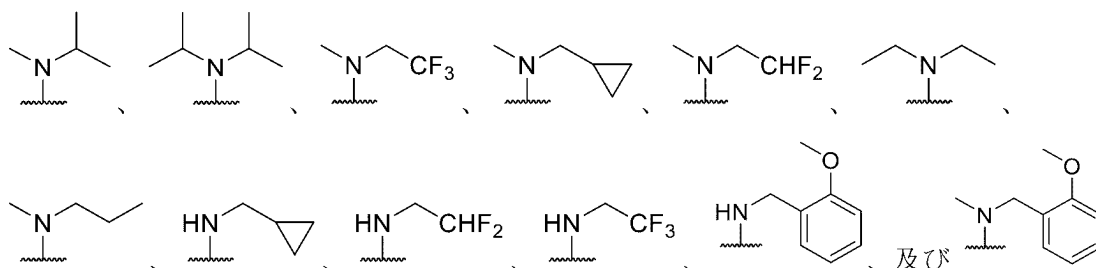


を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、OH、 OCH_3 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 NH_2 、ハロゲン、 CH_3 、 CN 、及び CF_3 からは選択されず、

10

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化18】



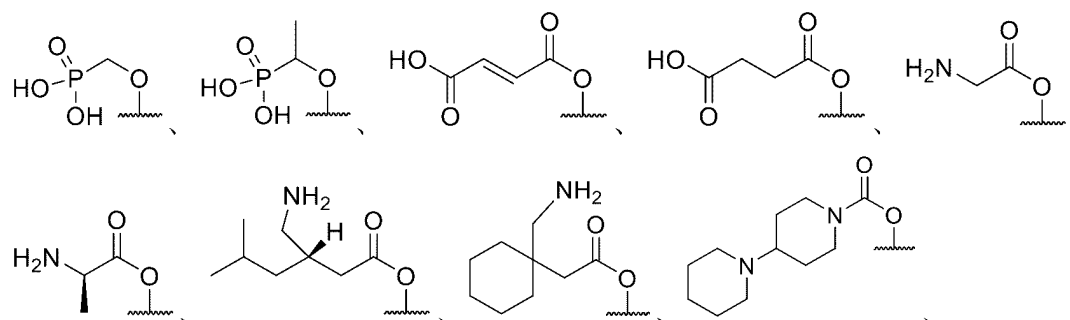
20

のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 が、OH又は OBn ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 が、OH又は OBn ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

【化19】



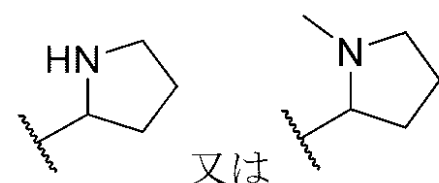
30

及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、

40

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

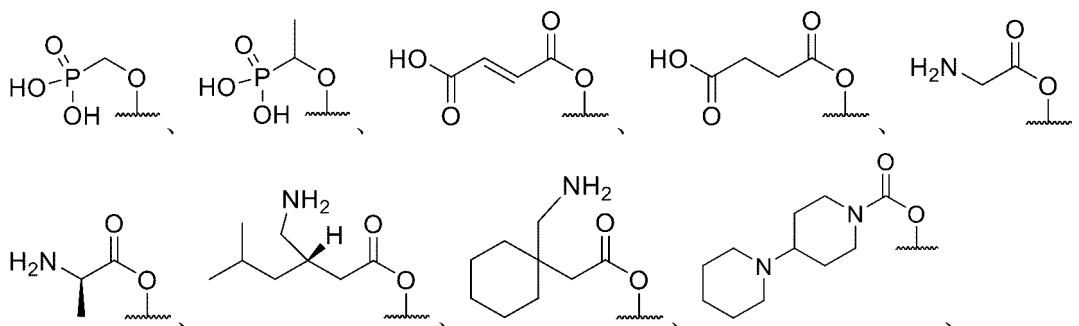
【化20】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

50

【化 2 1】



10

及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{OC}_1\sim 6$ アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 NO_2 、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

20

前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1\sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

前記 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

各々の R^{13} が、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロ

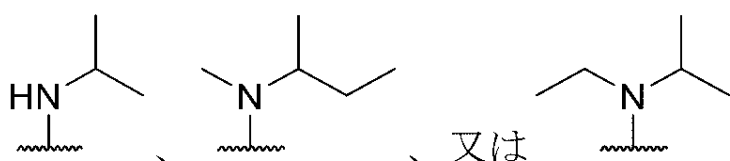
50

シクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

10

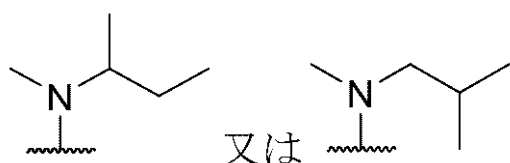
(i i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH又はOCH₃ではなく、 R^9 が、OHではなく、 R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は(sec)ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OHではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

20



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OCH₃ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

30



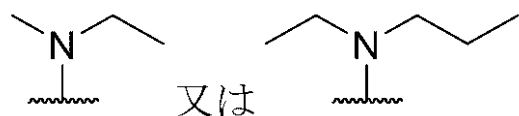
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

40



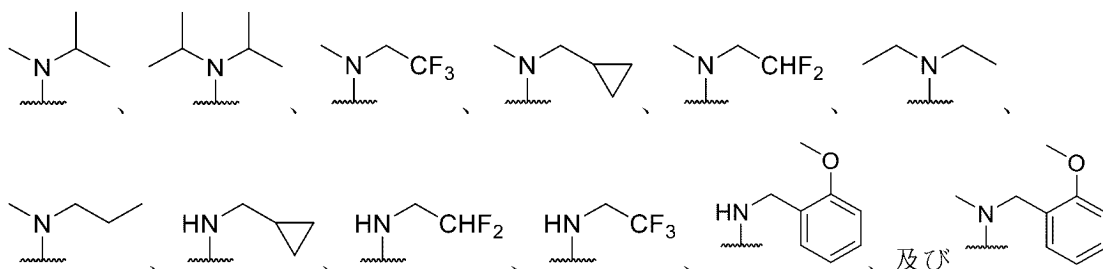
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^9 が、CH₃又はOCH₃ではなく、 R^{10} が、OCH₃ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

50

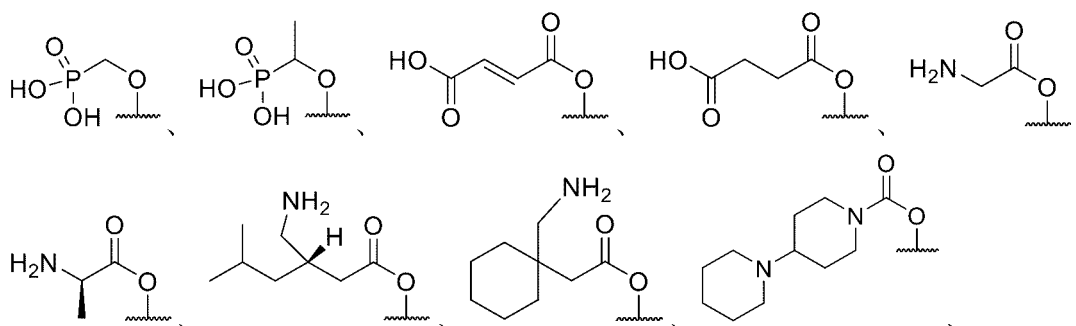


を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、OH、OCH₃、OC(O)CH₃、OP(O)(OH)₂、NH₂、ハロゲン

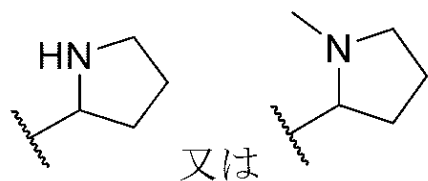
10



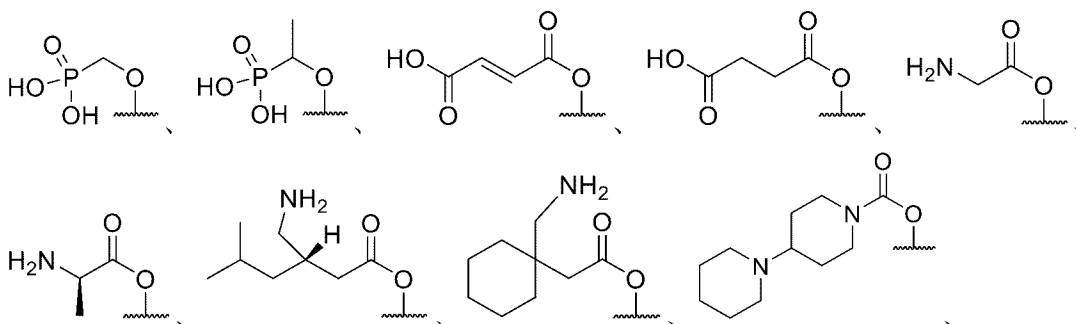
R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、
 【化 27】



R¹、R²、及びR³が、これらが結合している原子と一緒に、
【化28】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、
【化 29】



及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されない、請求項 7 に記載の化合物。

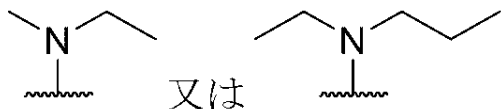
【請求項 9】

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキル及び $\text{OC}_{1\sim 6}$ ハロアルキルから選択され、

前記 $\text{C}_{1\sim 6}$ ハロアルキルは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にな

って、

【化 30】



10

を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 CF_3 ではなく、

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、各々水素であり、

R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 が、各々メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、又は

【化 31】

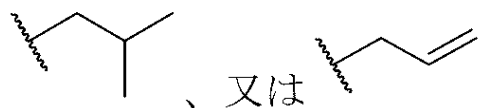


20

ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒になって、ピロリジル、ペリリジル、又は 2, 5-ジメチルピロリルを形成せず、

R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 が、各々水素ではなく、 R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、メチルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 32】



30

ではなく、

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、エチル又はプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 33】



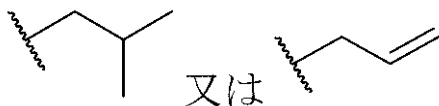
40

ではなく、

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、イソプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、プロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

50

【化 3 4】



ではない、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

10

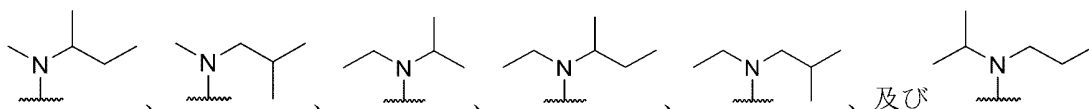
【請求項 1 2】

R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される、請求項 1 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

【化 3 5】



20

のうちのいずれか 1 つを形成する、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R^3 が水素である、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

L が $C_1 \sim 4$ アルキレンである、請求項 1 ～ 1 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

L がメチレンである、請求項 1 5 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

R^6 が、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 1 8】

R^6 が水素である、請求項 1 7 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

表 1 の化合物のうちのいずれか 1 つ、

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬品。

40

【請求項 2 1】

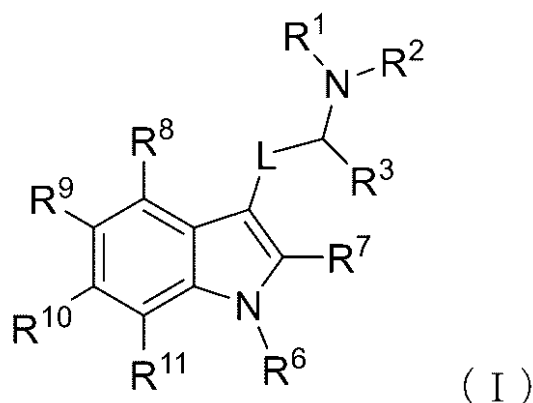
請求項 1 ～ 1 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

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、前記方法が、それを必要としている対象に、式 (I)：

50

【化 3 6】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、
式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

20

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される1個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

30

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^4 から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

40

前記 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意选择的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

50

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR¹²)₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O)R¹²及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 $SCCH_3$ 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(B) 及び (C) :

(B)

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(i i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、

あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

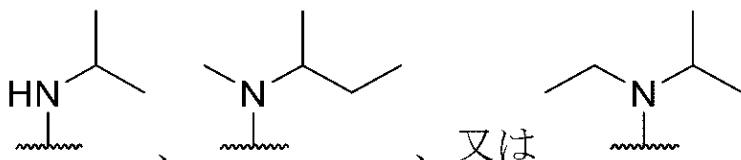
R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH 又は OCH_3 ではなく、 R^9 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は (sec) ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

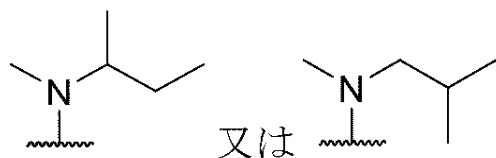
【化 37】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OCH_3 ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 38】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 39】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH ではなく、 R^9 が、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} が、 OCH_3 ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

10

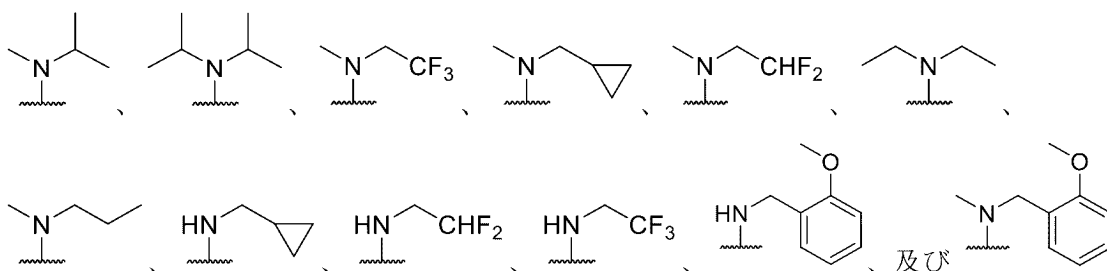
20

30

40

50

【化 4 0】



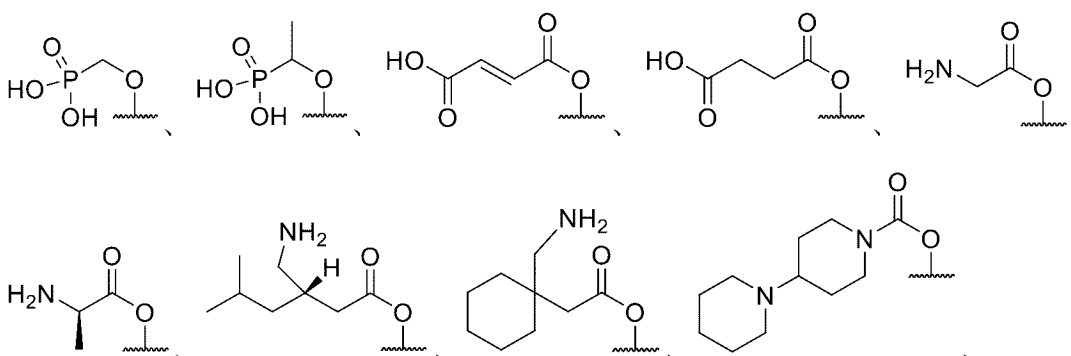
のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 が、OHではなく、

10

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $\text{CH}_2\text{P(O)(OH)}_2$ である場合、 R^8 が、

【化 4 1】



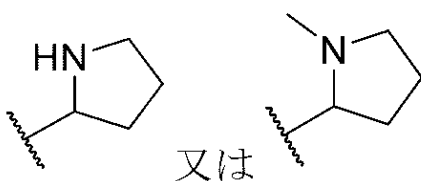
20

及び $\text{OC(O)N(CH}_3)_2$ からは選択されず、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒に、

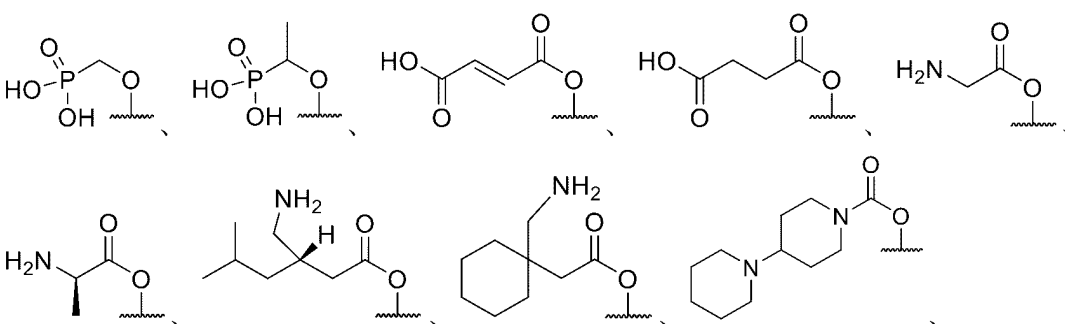
30

【化 4 2】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $\text{CH}_2\text{P(O)(OH)}_2$ である場合、 R^8 が、

【化 4 3】



40

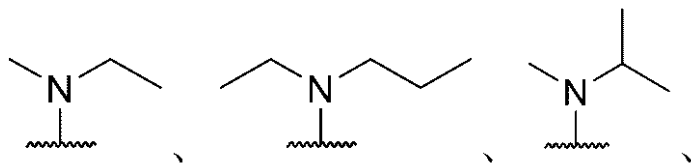
及び $\text{OC(O)N(CH}_3)_2$ からは選択されない、

50

(C) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、各々水素であり、

R^6 及び R^3 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 が、各々メチルではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化44】



10

ピロリジル、ピペリジル、又は2,5-ジメチルピロリルを形成せず、

R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 が、各々水素ではない、のうちの一方が適用される、方法。

【請求項23】

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

20

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

30

前記 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

40

各々の R^{13} が、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_4\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアル

50

キル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

10

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わされて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

前記 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

20

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

前記 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

30

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

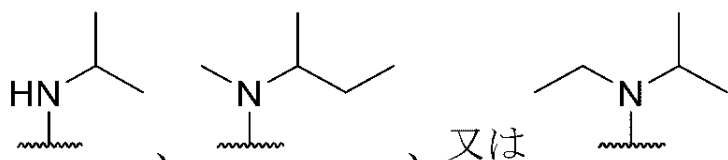
R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH又はOCH₃ではなく、 R^9 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は(sec)ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、

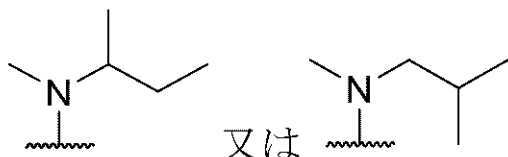
R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合

50

、 R^9 が、OHではなく、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
 【化45】



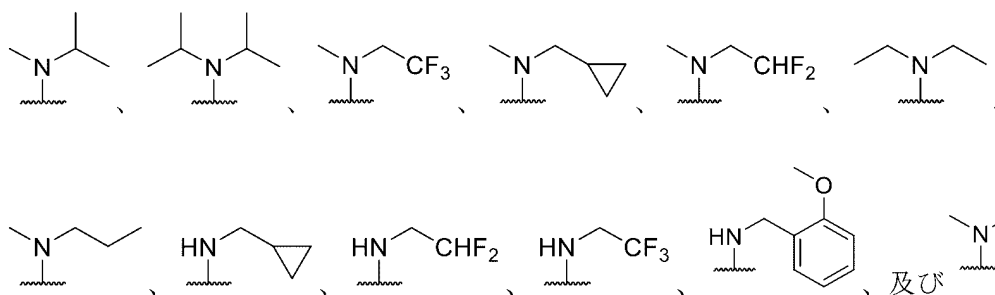
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OCH_3 ではなく、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
 【化46】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
 【化47】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^9 が、
 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} が、 OCH_3 ではなく、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
 【化48】



のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、
 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2CHF_2 、
 プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピ
 ル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 が、OHでは
 なく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

10

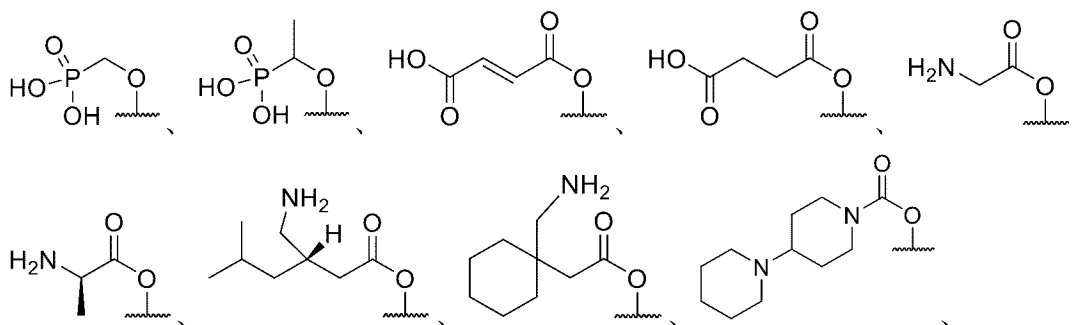
20

30

40

50

【化 4 9】

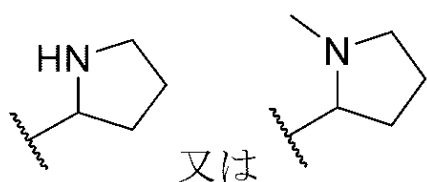


10

及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されず、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒に、

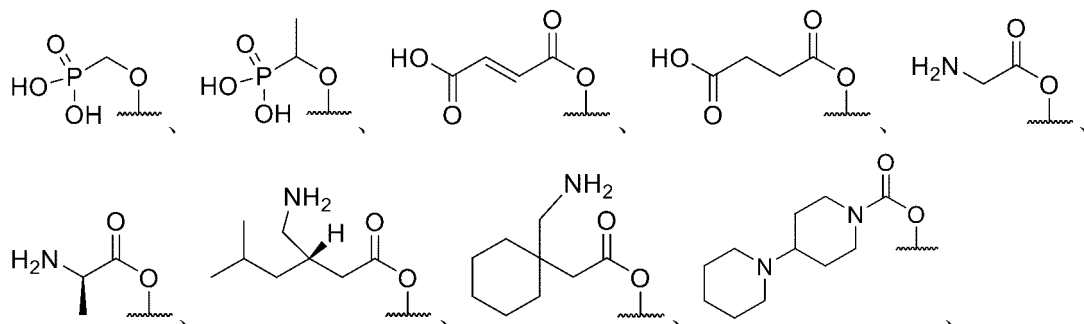
【化 5 0】



20

を形成し、かつ R^6 が、水素又は $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ である場合、 R^8 が、

【化 5 1】



30

及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されない、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 2 4】

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{OC}_1\sim 6$ アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 NO_2 、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

40

前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキ

50

レンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

前記 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

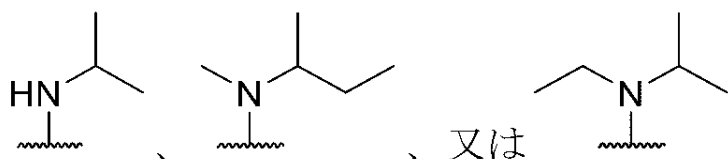
(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH 又は OCH_3 ではなく、 R^9 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は(*sec*)ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化52】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OCH_3 ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

10

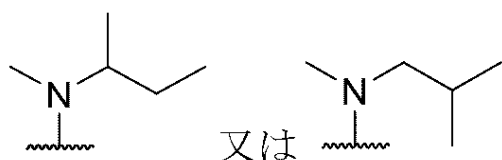
20

30

40

50

【化 5 3】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

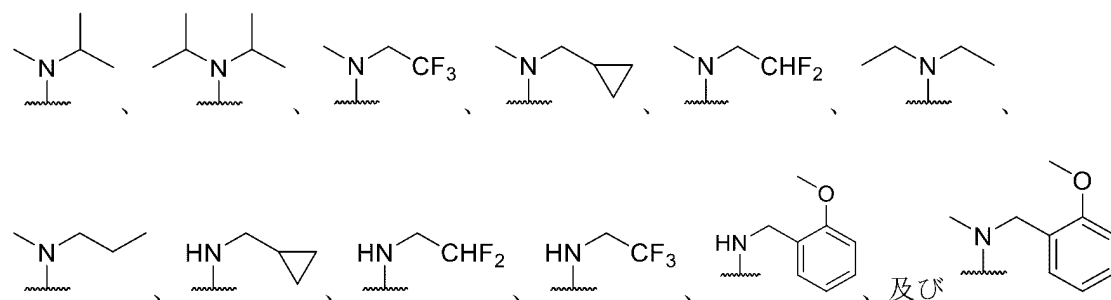
【化 5 4】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^9 が、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} が、 OCH_3 ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 5 5】

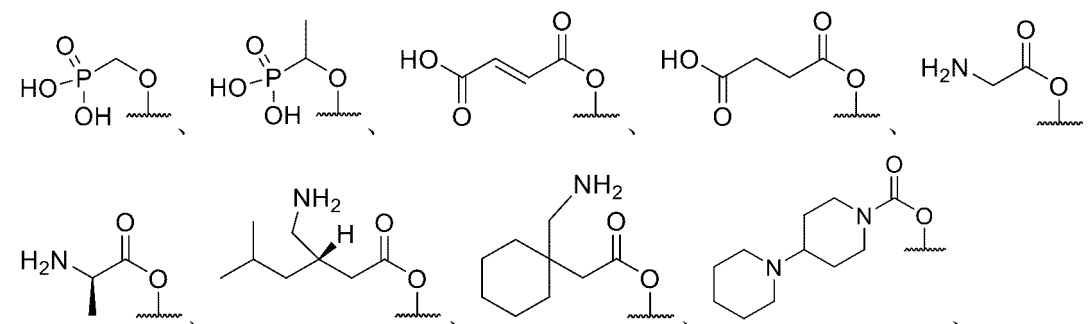


のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

【化 5 6】



及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

10

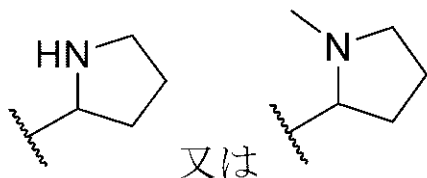
20

30

40

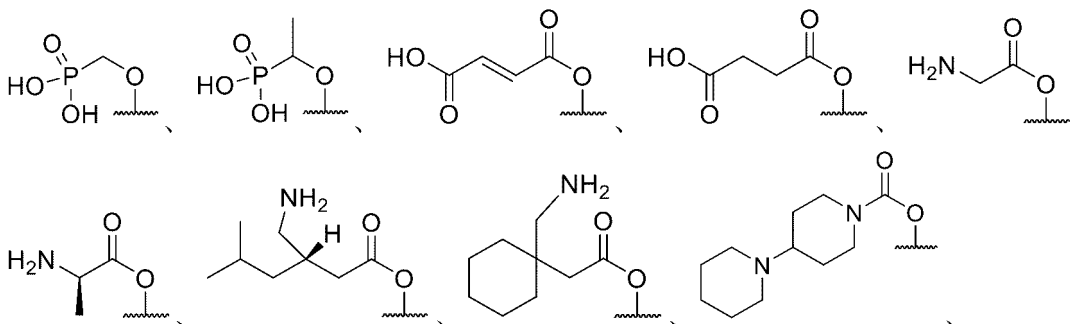
50

【化 5 7】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

【化 5 8】



10

及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されない、請求項 23 に記載の方法。

20

【請求項 25】

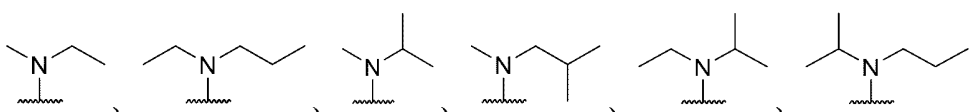
(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル及び $OC_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、各々水素であり、 R^6 及び R^3 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 が、各々メチルではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 5 9】



30

ピロリジル、ピペリジル、又は 2,5-ジメチルピロリルを形成せず、かつ R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 が、各々水素ではない、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 27】

R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される、請求項 22 ～ 26 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 28】

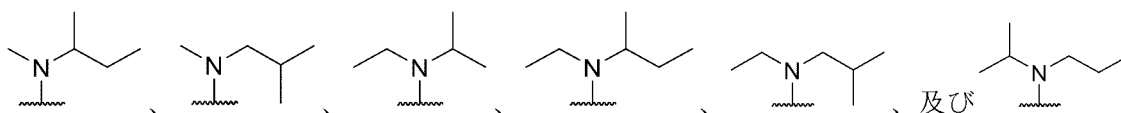
R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

50

【化 6 0】



のうちのいずれか 1 つを形成する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

R^3 が水素である、請求項 22 ～ 29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

L が $C_{1} \sim 4$ アルキレンである、請求項 22 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 32】

L がメチレンである、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

R^6 が、水素及び $C_{1} \sim 6$ アルキルから選択される、請求項 22 ～ 32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

R^6 が水素である、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記式 (I) の化合物が、化合物 4 ～ 5、15 ～ 61、及び 119 ～ 164 のうちのいずれか 1 つ、

20

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 36】

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、前記方法が、それを必要としている対象に、請求項 22 ～ 36 のいずれか一項に定義されている式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、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って疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項 37】

30

精神病を治療する方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、請求項 22 ～ 36 のいずれか一項に定義されている式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項 38】

前記精神病が、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；虚偽性障害；性的及び性別障害；身体症状障害；幻覚；妄想；精神異常；及びそれらの組み合わせから選択される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

40

中枢神経系（CNS）の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、前記方法が、それを必要としている対象に、請求項 22 ～ 36 のいずれか一項に定義されている式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法。

【請求項 40】

前記 CNS 疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態が、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS 外

50

傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

神経可塑性を増加させるための及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、前記方法が、神経細胞を、請求項22～36のいずれか一項に定義されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、前記神経細胞の神経可塑性を増加させるのに及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、オーストラリア仮出願第2021／904274号（2021年12月24日に出願）の優先権を主張するものであり、これは、全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、概して、新規の化合物、それらの合成方法、及び精神病又は中枢神経系障害の治療におけるそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

精神病は、それらの罹患者の生活に多大な負担をかける多くの神経精神障害を包含する。治療抵抗性うつ病、大うつ病性障害、摂食障害、物質乱用障害、心的外傷後ストレス障害、強迫性障害、注意欠陥障害、統合失調症などの診断は、多くの罹患者が通常の生活を送る能力を失うような壊滅的な症状を引き起こす可能性がある。

【0004】

抗うつ剤、セロトニン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤などの様々なセロトニン作動性薬物は、精神病を治療するために市販されている。残念なことに、多くの適応症において、これらの治療薬は、プラセボと比較して、限られた利益しかもたらさない。追加的に、これらの治療薬は、リビドーの喪失、不眠症、疲労、体重増加などを含む幅広い副作用をもたらす可能性がある。それらの有効性が限られているにもかかわらず、これらの薬物は、神経精神病態、及び広範囲の補助的な医学的適応症を治療するために使用され続けている。これらの薬物の多くが発売されて以来、新たな治療選択肢の進歩は限られており、製薬業界は、神経科学プログラムを完全に強調しないようにするための財政的圧力が高まっている。より効果的な精神的健康治療に対する満たされていないニーズが高まっており、世界的なCOVID-19パンデミックは、世界中の疾患負担を増加させる可能性がある。

【0005】

1950年代から1960年代に、様々な精神病を治療するためのサイケデリック薬の使用が広く研究され、これらの物質は、中枢神経系(CNS)の多くの疾患の治療として有望性を示した。数十年の禁止の後に、精神病のための治療としてのサイケデリックスの応用に関する科学研究が勢いを増している。セロトニン作動性サイケデリック剤シロシピンは、大うつ病性障害(2019)及び治療抵抗性うつ病(2018)の治療のためにFDAによって画期的な治療に指定されている。シロシピンは、シロシピンマッシュルーム又は「マジックマッシュルーム」として集合的に知られているより多くの種類のキノコ

によって産生されるプロドラッグ化合物である。シロシピンは、知覚の変化、視覚的幻覚、並びに空間、時間及び自己の歪んだ感覚を含む変化した意識の状態をもたらす生体活性化化合物サイロシンに急速に代謝される。多くの患者は、患者の気分及び挙動に深刻かつ永続的な影響を与える精神的又は「神秘的な」経験を報告している。シロシピンは、数多くの不安障害、強迫性障害、神経性無食欲症、アルコール依存症、及びタバコ依存症を含む、神経精神的適応症の50超の臨床試験で有望性を示している。シロシピン、並びにN, N-ジメチルトリプタミン (DMT) 及び5-メトキシ-N, N-ジメチルトリプタミン (5-MeO-DMT) などの他のサイケデリック化合物は、精神状態に対する即時的かつ持続的な効果の両方を有し、後者は、おそらく、脳内で神経可塑性の増加を誘発し、神経増殖を促進し、かつシナプスニューロンの脊椎密度を増加させるそれらの能力の結果として、作用の持続時間をはるかに超えて継続する。

10

【0006】

今日まで、シロシピンは、国の薬物法の下で、ほとんどの国において規制物質及び／又は乱用薬物として分類されている。しかしながら、最近では、臨床研究は、巨大な満たされていない医療ニーズのCNS疾患を治療するための画期的な治療としてのサイケデリック薬物の可能性の意識を高めることにつながっている。

【0007】

その治療上の可能性にもかかわらず、シロシピン及び他のサイケデリックスは、ほとんどの国で乱用薬物と予定されたままであり、薬としてのこれらの薬物の市場への商業的な経路は不確実である。心理療法の補助として、シロシピン及びLSDの作用の持続時間が長いことから、治療セッションが高費用になり、幅広い実装にとっては実用的ではない。安全なヒト使用の長い歴史にもかかわらず、いくつかの有害事象が臨床試験で報告されており、これらは、5-HT_{2A} (主要標的) におけるシグナル伝達バイアスに、又は例えば、5-HT_{2B}受容体 (心臓責任抗標的 (cardiac liability anti-target)) 若しくは5-HT_{1A} (抗不安標的) 若しくは5-HT_{2C}受容体 (例えば、肥満及びいくつかの遺伝性てんかんの疾患関連標的) におけるオフ標的活性に起因し得る。自然発生性のサイケデリックスは、新規の作用機序及び／又は現在入手可能な神経精神薬品よりも優れた臨床有効性を有する新世代の神経治療薬にとって重要なリード構造を提供する。

20

【0008】

前述のことを考慮すると、精神病又は中枢神経系障害の治療に有用であり得る新たな化合物を開発する必要性が継続的にある。

30

【0009】

本明細書における任意の先行技術への言及は、この先行技術が任意の法域において共通の一般知識の一部を形成すること、又はこの先行技術が、当業者によって理解される、関連すると考えられる、及び／若しくは先行技術の他の部分と組み合わせられると合理的に予想され得ることを承認又は提示するものではない。

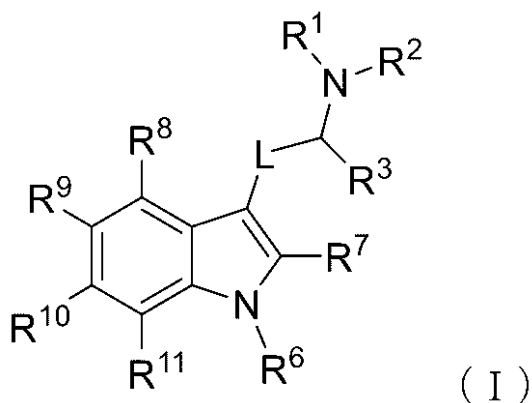
【発明の概要】

【0010】

一態様では、本開示は、式 (I) :

40

【化 1】



10

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、及び／若しくはプロドラッグであって、
式中、

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

20

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される 1 個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

30

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的选择される置換基で各々更に任意选择的に置換されており、

あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

40

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意选择的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

50

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N及び NR^5 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

Lが、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレンP(O)(OR¹²)₂、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、S(O)R¹²及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(B) 及び (C) :

(B)

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

10

20

30

40

50

各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

10

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH 又は OCH_3 ではなく、 R^9 が、 OH ではなく、

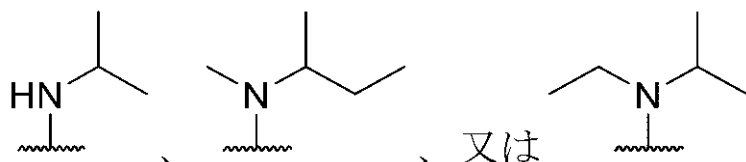
R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は (sec) ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OH ではなく、

20

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

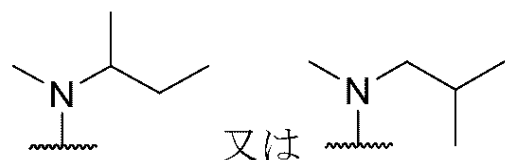
【化 2】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

30

【化 3】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

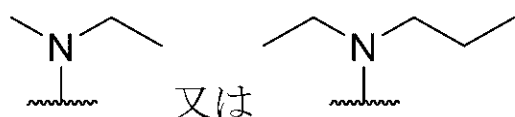
【化 4】



40

を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、 OH ではなく、 R^9 が、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} が、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

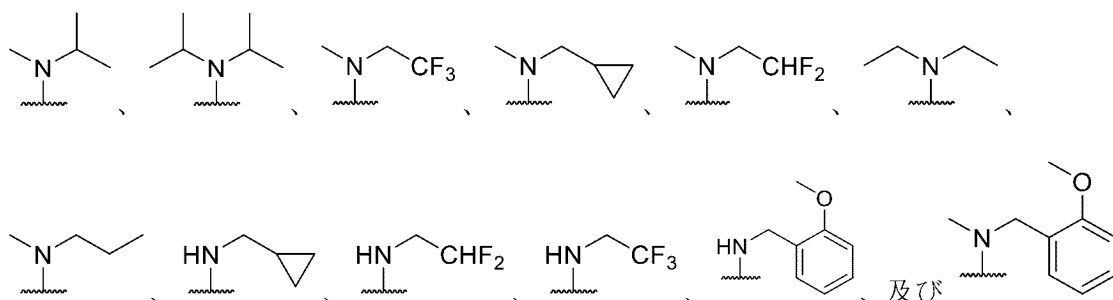
【化 5】



50

を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、 OH 、 OCH_3 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 NH_2 、ハロゲン、 CH_3 、 CN 、及び CF_3 からは選択されず、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 6】

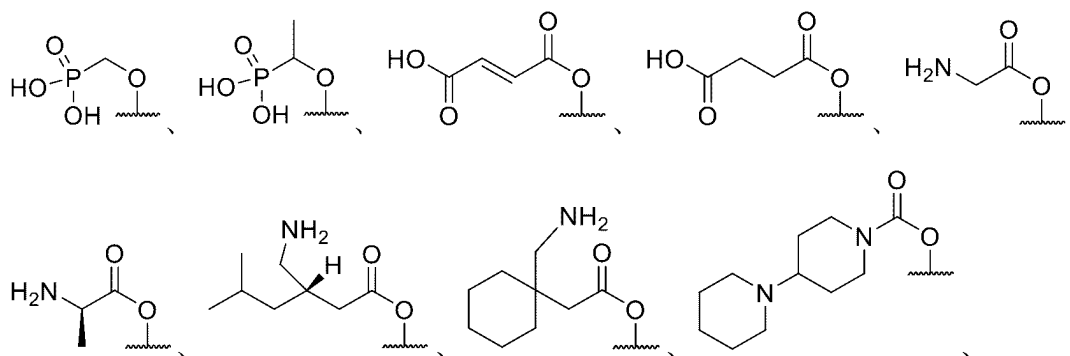


10

のうちのいずれか 1 つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、
 R^8 が、 OH 又は OBn ではなく、
 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 $CH_2CH_2CH_2$ 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及び プテニルから選択される場合、 R^8 が、 OH 又は OBn ではなく、
 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

20

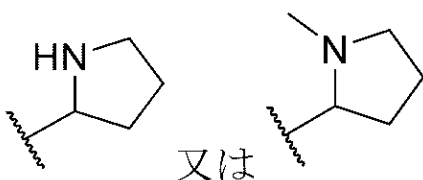
【化 7】



30

及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

【化 8】

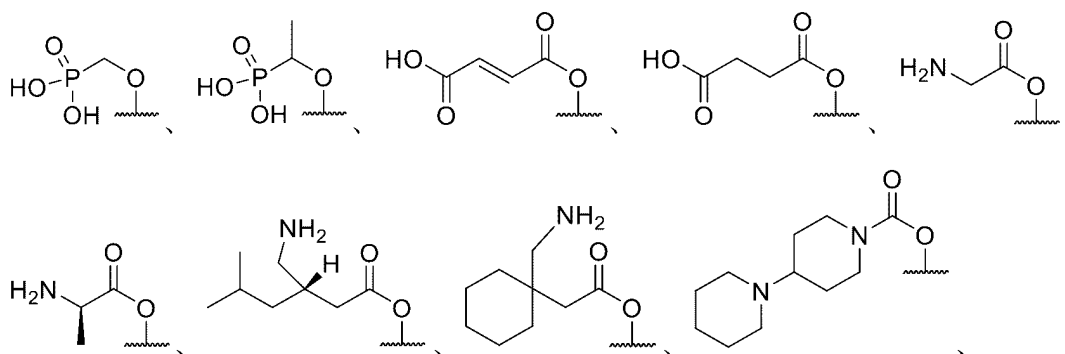


40

を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

50

【化 9】



10

及び $\text{OC(O)N(CH}_3)_2$ からは選択されない、

(C) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、各々水素であり、

R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 が、各々メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、又は

【化 10】



ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジル、ピペリジル、又は 2, 5-ジメチルピロリルを形成せず、

20

R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 が、各々水素ではなく、

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、メチルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 11】



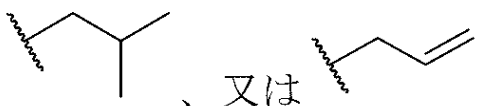
、又は

ではなく、

30

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、エチル又はプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 12】



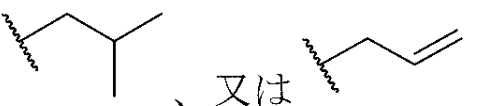
、又は

ではなく、

40

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうち的一方が、イソプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうち他方が、プロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化 13】



、又は

ではない、のうち的一方が適用される、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、及び／若しくはプロドラッグを提供する。

50

【0011】

本発明の第1の態様のディスクレーマ、及びこれらのディスクレーマの任意の選択又は組み合わせは、他の実施形態にも適用され得る。

【0012】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬品が提供される。

【0013】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

10

【0014】

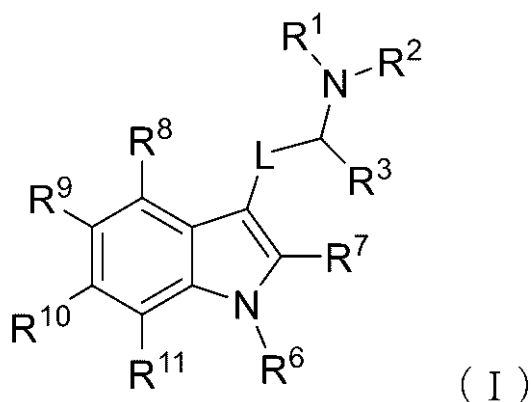
別の態様では、本開示は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

【0015】

本開示の別の態様では、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、方法が、それを必要としている対象に、式(I)：

20

【化14】



30

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、

式中、

R¹及びR²が、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

40

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₄~C₁₄アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、C₇~18アルキレンアリール、C₅~10ヘテロアリール、及びC₆~16アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、及びSO₂R⁴から独立的

50

に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
 当該C₃~8シクロアルキル、C₄~14アルキレンシクロアルキル、C₃~C₈ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリアル、C₇~18アルキレンアリアル、C₅~10ヘテロアリアル、及びC₆~16アルキレンヘテロアリアルが、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R¹及びR²が、これらが結合している原子と組み合わせられて、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNR⁴から選択される1又は2個の追加の環ヘテロ部分を含むC₃~8ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₃~8ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R³が、水素、C₁~6アルキル、C₃~8シクロアルキル、又はC₄~14アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、R³、並びにR¹及びR²のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₃~12ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₃~12ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁴、C(O)N(R⁴)₂、OR⁴、N(R⁴)₂、NO₂、SR⁴、SO₂R⁴、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR⁴から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁴が、水素、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~7ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~7シクロアルキル、及びC₃~7ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R⁵、C(O)N(R⁵)₂、OR⁵、N(R⁵)₂、NO₂、SR⁵、及びSO₂R⁵から独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該C₃~C₇シクロアルキル及びC₃~7ヘテロシクロアルキルが、(O)、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N及びNR⁵から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々のR⁵が、水素、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、C₃~8シクロアルキル、C₅~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリアル、及びC₅~10ヘテロアリアルから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル

、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び
 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルア
 ミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)$
 $N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、
 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアル
 キル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハ
 ロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及
 び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキ
 ルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
 L が、 $C_1 \sim 4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから
 選択され、

10

R^6 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ア
 ルキレン $P(O)(OR^{12})_2$ 、 $C(O)R^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})$
 $_2$ 、 $S(O)R^{12}$ 及び SO_2R^{12} 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシク
 ロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim$
 7 ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 C
 $7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテ
 ロアリールから選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキ
 ル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘ
 テロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアル
 キル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、
 及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 C_1
 ~ 8 アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $C(O)N(R^{12})$
 $_2$ 、 OR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択さ
 れる1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

20

当該 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリ
 ル、 $C_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $C_7 \sim 10$ アル
 キレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 C_5
 ~ 10 ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ ア
 ルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$
 アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 S
 (O) 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘ
 テロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されてお
 り、

30

各々の R^{12} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 C
 $1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 C
 $3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$
 アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ ア
 ルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

40

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル
 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシク
 ロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 1$
 8 アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリ
 ールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキ
 ルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 C
 $(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3
 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケ
 ニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$
 シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択され

50

る1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(B) 及び (C) :

(B)

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

10

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

20

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

30

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され

40

50

る 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(i i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つが、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O、S、S(O)、 SO_2 、N、NH 及び NCH₃ から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

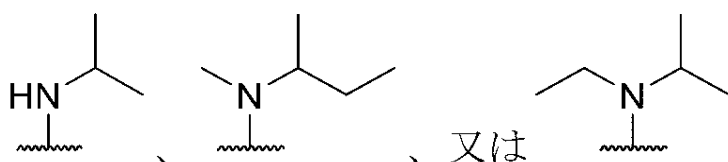
R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH 又は OCH₃ ではなく、 R^9 が、OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は (sec) ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OH ではなく、

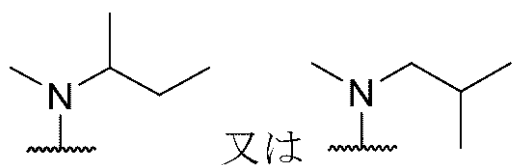
R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 15】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OCH₃ ではなく、

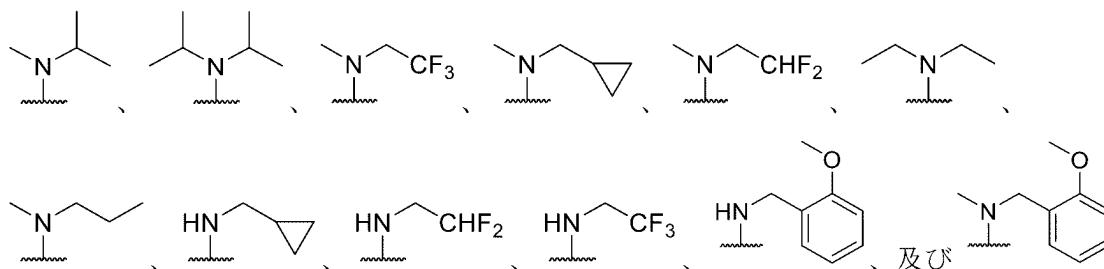
R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 16】



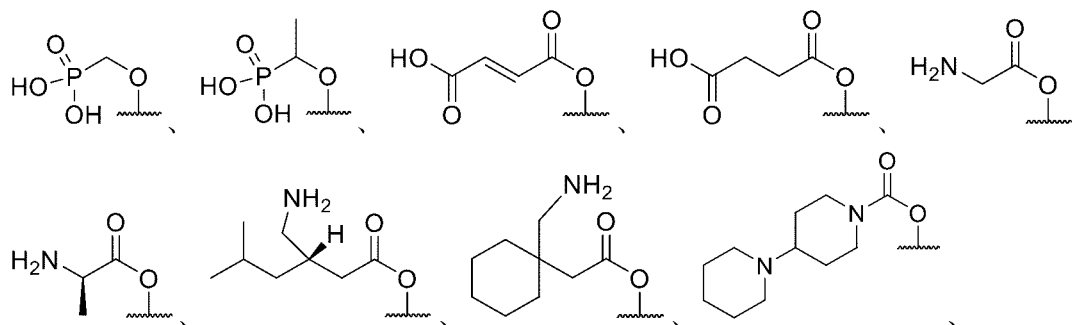
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 17】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^9 が、
 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} が、 OCH_3 ではなく、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 18】



のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、
 R^8 が、OHではなく、
 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2
 CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル
、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 が、OHではなく、
 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は CH_2
 $P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、
【化 19】



及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

10

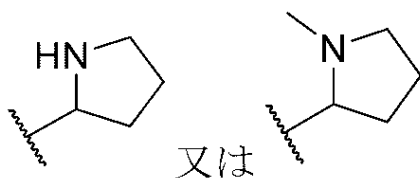
20

30

40

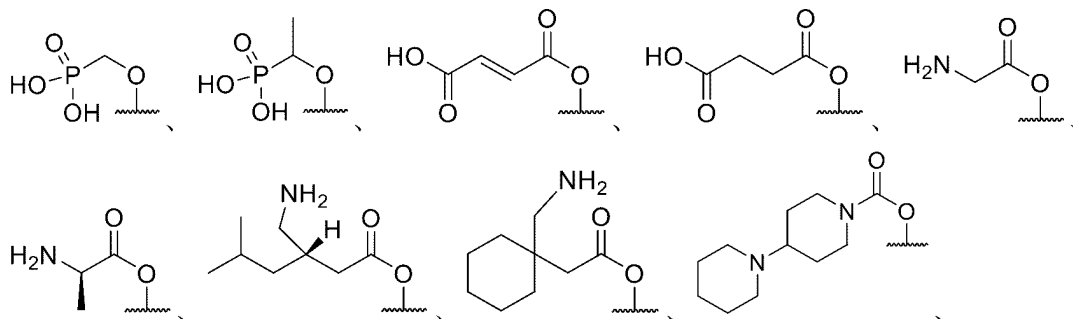
50

【化 20】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

【化 21】



10

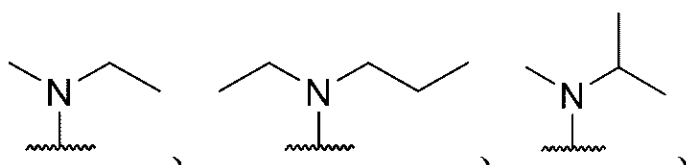
及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されない、

20

$(C)R^7$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} が、各々水素であり、

R^6 及び R^3 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 が、各々メチルではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒に、

【化 22】



30

ピロリジル、ピペリジル、又は 2, 5-ジメチルピロリルを形成せず、

R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 が、各々水素ではない、
のうちの一方が適用される、方法が提供される。

【0016】

本発明の更なる態様及び前の段落に記載されている態様の更なる実施形態は、以下の記載から明らかになり、例として、かつ添付の図面を参照して与えられる。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本明細書に開示及び定義されている本発明は、本文又は図面から言及又は明らかにされた個別の特徴のうちの 2 つ以上の全ての代替的な組み合わせに及ぶと理解されるであろう。これらの異なる組み合わせは全て、本発明の様々な代替的な態様を構成する。

40

【0018】

第 1 の態様では、本開示は、上記の式 (I) の化合物を提供する。

【0019】

いくつかの実施形態では、

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つは、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR$

50

^{13} 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_{1\sim6}$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim6$ アルキルアミン、 $C_1\sim6$ アルコキシ、 $C_1\sim6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim8$ アルコキシ、 $C_1\sim8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_3\sim14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_4\sim14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim8$ シクロアルキル、 $C_4\sim14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim12$ アリール、 $C_7\sim18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim10$ ヘテロアリール、及び $C_6\sim16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim8$ アルコキシ、 $C_1\sim8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

$(ii) R^7$ 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものは、各々水素であり、あるいは、 R^6 及び R^7 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4\sim10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5\sim10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4\sim10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5\sim10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1\sim8$ アルコキシ、 $C_1\sim8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_2\sim6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、

並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR^{1 4}から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、R⁷、及びR¹、R²又はR³のうちの1つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、C₅~8ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該C₅~8ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂R^{1 4}、C(O)N(R^{1 4})₂、OR^{1 4}、N(R^{1 4})₂、NO₂、SR^{1 4}、SO₂R^{1 4}、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、SO₂及びNR^{1 4}から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々のR^{1 4}は、水素、C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該C₁~6アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₁~C₆ハロアルキル、C₃~C₇シクロアルキル、C₃~10ヘテロシクロアルキル、C₆~12アリール、及びC₅~10ヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8アルコキシ、C₁~8アルキルアミノ、C₁~8アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NHCH₃、NO₂、SH、SCH₃、SO₂CH₃、SOCH₃、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6ハロアルケニル、C₂~6アルキニル、C₂~6ハロアルキニル、C₃~6シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃~6ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

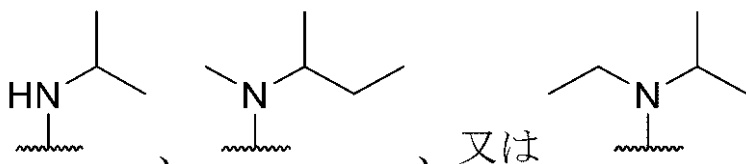
R¹及びR²が、各々メチルであり、かつR³及びR⁶が、各々水素である場合、R⁸は、OH又はOCH₃ではなく、R⁹は、OHではなく、

R¹及びR²が、各々エチル、イソブチル、又は(sec)ブチルであり、かつR³及びR⁶が、各々水素である場合、R⁸は、OHではなく、

R¹及びR²が、各々イソプロピルであり、かつR³及びR⁶が、各々水素である場合、R⁹は、OHではなく、

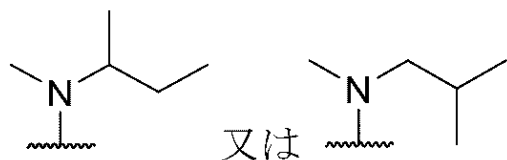
R¹及びR²が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化23】



を形成し、かつR³及びR⁶が、各々水素である場合、R⁹は、OCH₃ではなく、R¹及びR²が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化24】

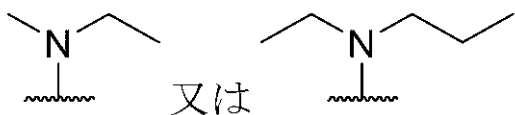


を形成し、かつR³及びR⁶が、各々水素である場合、R⁸は、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 25】

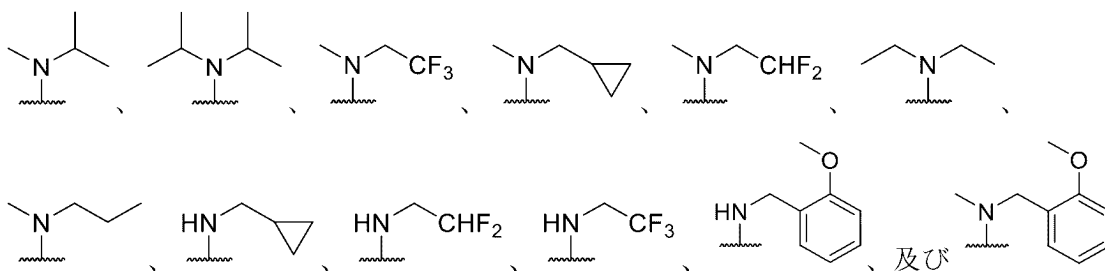


を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、OH ではなく、 R^9 は、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} は、 OCH_3 ではなく、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 26】



10

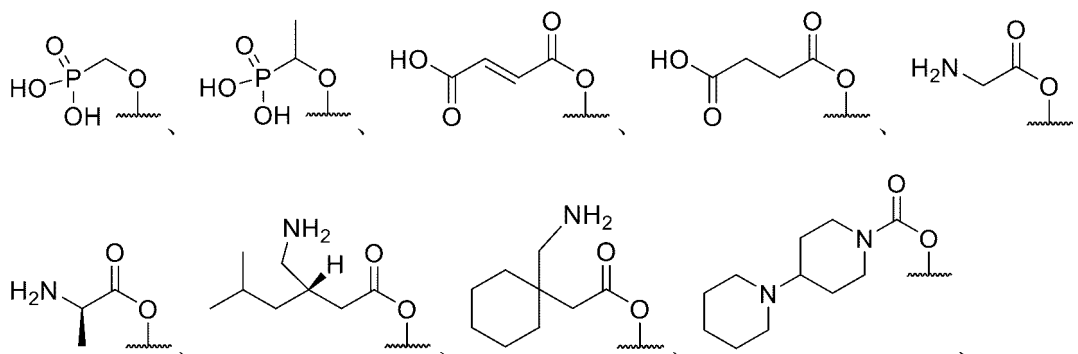
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、OH、 OCH_3 、 $OC(O)CH_3$ 、 $OP(O)(OH)_2$ 、 NH_2 、ハロゲン、 CH_3 、CN、及び CF_3 からは選択されず、
 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 27】



20

のうちのいずれか 1 つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、
 R^8 は、OH 又は OBn ではなく、
 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2 、 CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、
シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 は、OH 又は OBn ではなく、
 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は CH_2 、
 $P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 は、
【化 28】

30

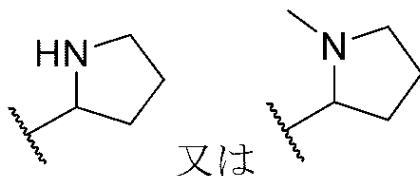


40

及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、
 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

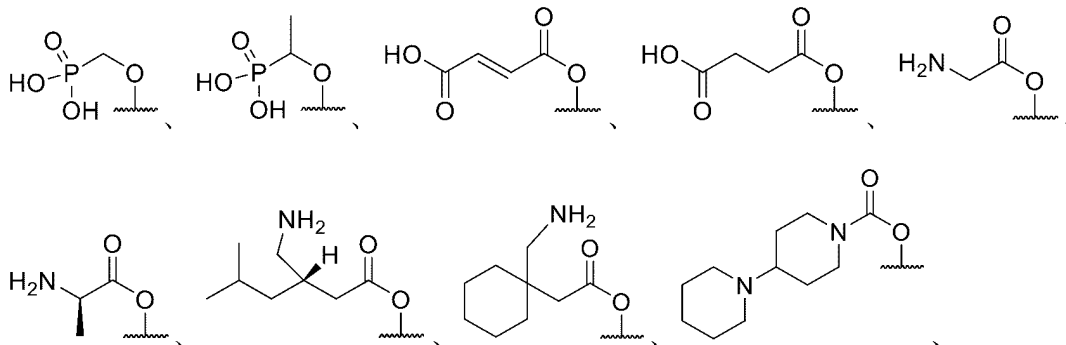
50

【化 2 9】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 は、

【化 3 0】



10

及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されない。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つは、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1\sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

30

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミン、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

40

当該 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、 $C_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5\sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される 1 又は 2 個の

50

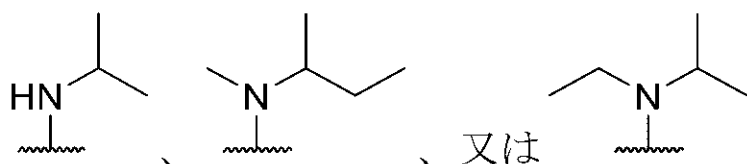
環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

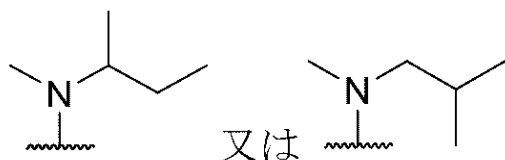
(i i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものは、各々水素であり、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH 又は OCH_3 ではなく、 R^9 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は (sec) ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 3 1】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 は、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 3 2】



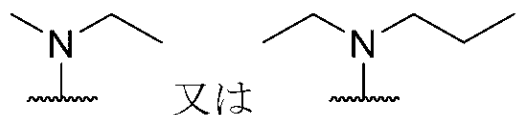
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 3 3】

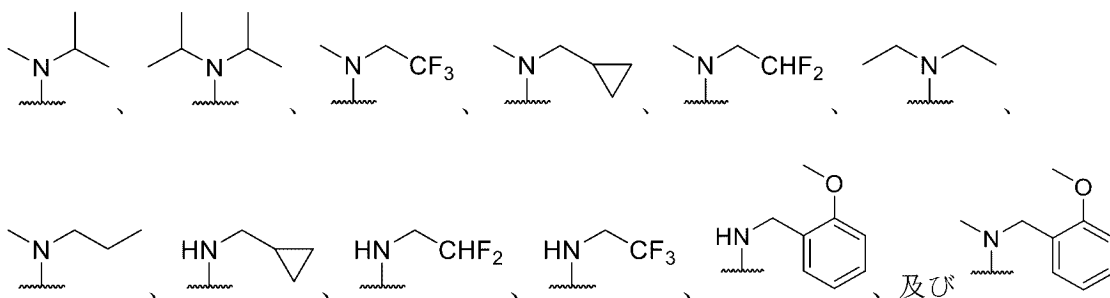


を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^9 は、

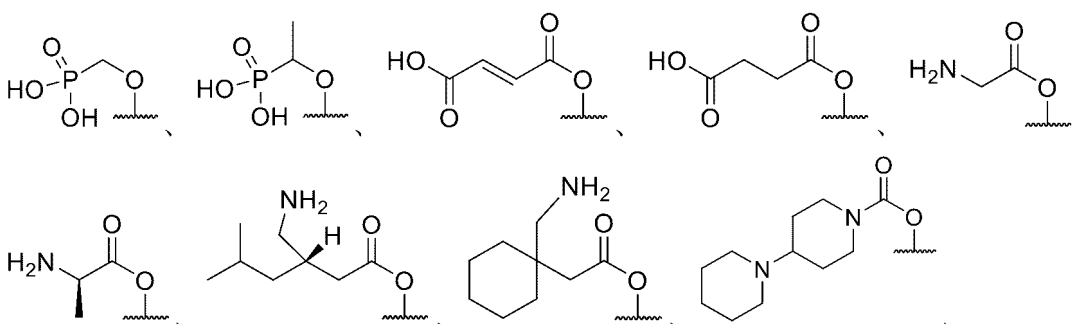
CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} は、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 3 4】



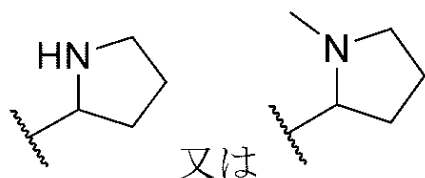
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、 OH 、 OCH_3 、 $\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 NH_2 、ハロゲン、 CH_3 、 CN 、及び CF_3 からは選択されず、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化 3 5】



のうちのいずれか 1 つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 は、 OH 又は OBn ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 は、 OH 又は OBn ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ である場合、 R^8 は、
【化 3 6】



及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されず、 R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、
【化 3 7】



10

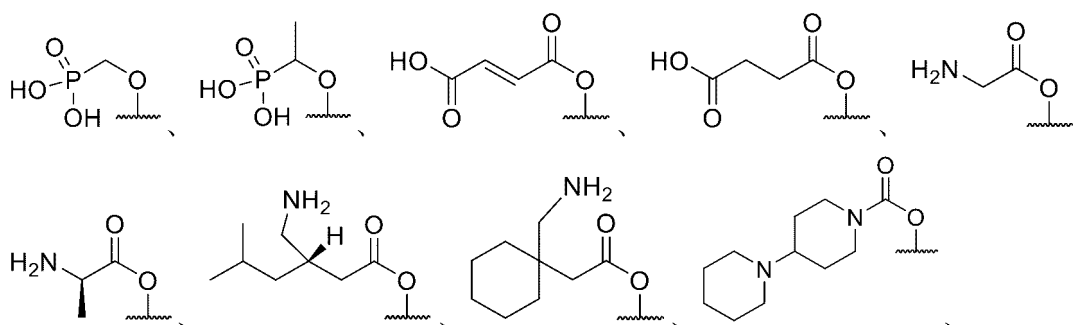
20

30

40

50

を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 は、
【化38】



10

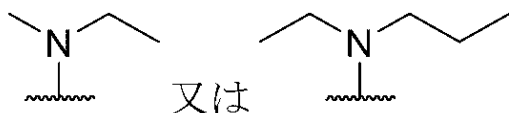
及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されない。

【0021】

いくつかの実施形態では、

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つは、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル及び $OC_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、

$C_1 \sim 6$ ハロアルキルは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、
【化39】



20

を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 CF_3 ではなく、

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものは、各々水素である。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、

30

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 は、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及び $OCH_2CH_2CH_3$ からは選択されず、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} は、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及び $OCH_2CH_2CH_3$ からは選択されない。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び OR^{13} から各々独立的に選択され、 R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、

40

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの少なくとも2つ以上は、水素ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、かつ R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つが、フルオロであり、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが水素である場合、 R^8 は、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及び $OCH_2CH_2CH_3$ からは選択されず、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、 R^6 が、水素、メチル、エチル、及びプロピルから選択され、 R^9 が、フルオロであり、かつ R^{11} が水素である場合、 R^{10} は、 OH 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、及び $OCH_2CH_2CH_3$ からは選択され

50

ない。

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、各々水素である。

【0025】

いくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、各々水素であり、 R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 は、各々メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、又は

【化40】



10

ではなく、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、ピロリジル、ペリジル、又は2,5-ジメチルピロリルを形成せず、

R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 は、各々水素ではなく、 R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうちの一方が、メチルである場合、 R^1 及び R^2 のうちの他方は、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化41】

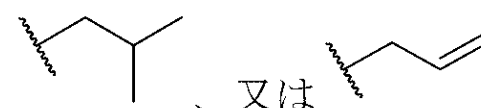


20

ではなく、

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうちの一方が、エチル又はプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうちの他方は、イソプロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化42】

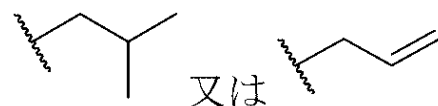


30

ではなく、

R^3 及び R^6 が、各々水素であり、かつ R^1 及び R^2 のうちの一方が、イソプロピルである場合、 R^1 及び R^2 のうちの他方は、プロピル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、

【化43】



ではない。

40

【0026】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的选择される。

【0027】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキルから各々独立的选择される。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的选择される。

【0028】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、同じである。

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、異なる。

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうち的一方又は両方は、分岐状 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方は、メチルである。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方は、エチルである。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方は、プロピル、好ましくはイソプロピルである。

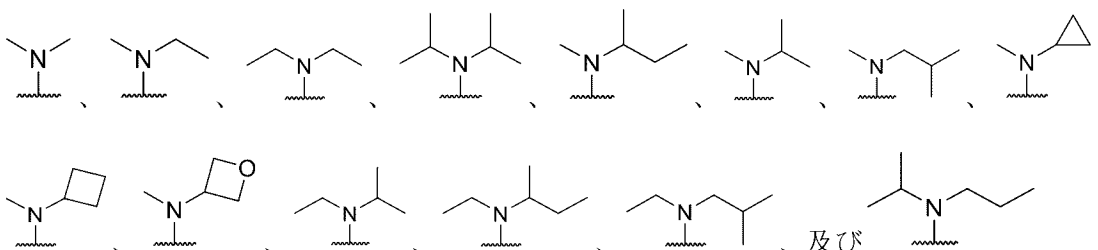
【0034】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方は、ブチルである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

【化44】



20

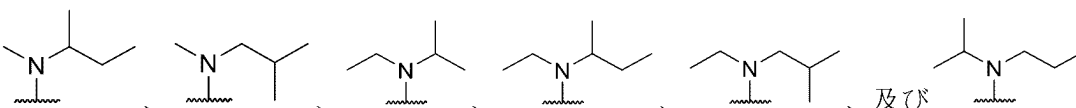
のうちのいずれか1つを形成する。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒に、以下：

30

【化45】



のうちのいずれか1つを形成する。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、 R^4 は、前述の段落のいずれか1つに定義されている通りである。

40

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

50

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、 R^4 は、前述の段落のいずれか1つに定義されている通りである。

10

【0040】

いくつかの実施形態では、Lは、 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。

【0041】

いくつかの実施形態では、Lは、メチレンである。

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、水素である。

【0044】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、表1の化合物、例えば、化合物P4～P5、P15～P61、及びP119～P164のいずれか1つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物P4～P5、P15～P19、P23～P61、及びP119～P164のいずれか1つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物P20～P22のいずれか1つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、化合物P136、P137、P162、及びP163のいずれか1つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。

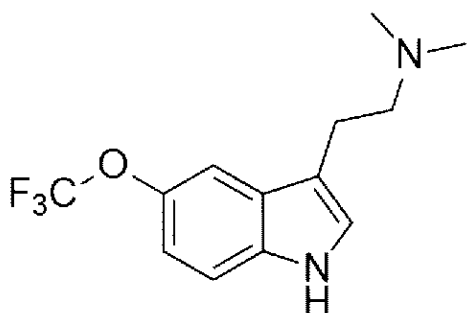
20

30

【0045】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下の化合物：

【化46】



40

ではない。

【0046】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを含む、医薬品が提供され

50

る。

【0047】

本開示の別の態様では、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0048】

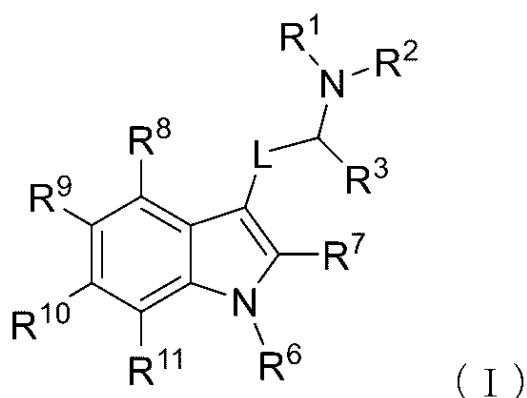
別の態様では、本開示は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載されている化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物を提供する。

10

【0049】

本開示の別の態様では、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、方法が、それを必要としている対象に、式(I)：

【化47】



20

の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含み、式中、

30

R^1 及び R^2 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim C_{14}$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、及び SO_2R^4 から独立的选择される1個以上の置換基で各々任意选择的に置換されており、

40

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、(O)、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^4 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキ

50

ルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、
あるいは、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の追加の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

R^3 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、又は $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから選択され、

あるいは、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうち的一方が、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_3 \sim 12$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^4 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^5 、 $C(O)N(R^5)_2$ 、 OR^5 、 $N(R^5)_2$ 、 NO_2 、 SR^5 、及び SO_2R^5 から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル及び $C_3 \sim 7$ ヘテロシクロアルキルが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 及び NR^5 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^5 が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及

び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、
 L が、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルキレン、 $\text{C}_2 \sim 4$ アルケニレン、及び $\text{C}_2 \sim 4$ アルキニレンから選択され、

R^6 が、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{12})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 CO_2R^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ 及び SO_2R^{12} 、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 12$ アリール、 $\text{C}_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

当該 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 12$ アリール、 $\text{C}_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{12} 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 OR^{12} 、 $\text{N}(\text{R}^{12})_2$ 、 NO_2 、 SR^{12} 、及び SO_2R^{12} から独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

当該 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 9$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_6 \sim 9$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim 7$ ヘテロシクリル、 $\text{C}_7 \sim 10$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 12$ アリール、 $\text{C}_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 及び NR^{12} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{12} が、水素、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 12$ アリール、 $\text{C}_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 \sim 12$ アリール、 $\text{C}_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $\text{C}_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルコキシ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NHCH_3 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 SOCH_3 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $\text{C}_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(B) 及び (C) :

(B)

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つが、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキルアミン

、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 $C(O)C(O)N(R^{13})_2$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)N(R^{13})_2$ 、 $OS(O)R^{13}$ 、 $OS(O)N(R^{13})_2$ 、 OSO_2R^{13} 、 $OP(O)(OR^{13})_2$ 、 $OC_1 \sim 6$ アルキレン $P(O)(OR^{13})_2$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)N(R^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 $N(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)OR^{13}$ 、 $N(R^{13})C(O)N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

10

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

20

各々の R^{13} が、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

30

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールが、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

40

(i i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものが、各々水素であり、あるいは、 R^6 及び R^7 が、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 S

50

O_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの1つが、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5\sim 8$ ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、(O)、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、N、S(O)、 SO_2 及び NR^{14} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される1個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} が、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 12$ アリール、及び $C_5\sim 10$ ヘテロアリールが、ハロゲン、CN、 $C_1\sim 8$ アルコキシ、 $C_1\sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1\sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、OH、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、SH、SCH₃、 SO_2CH_3 、SOCH₃、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、 SO_2 、N、NH及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3\sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

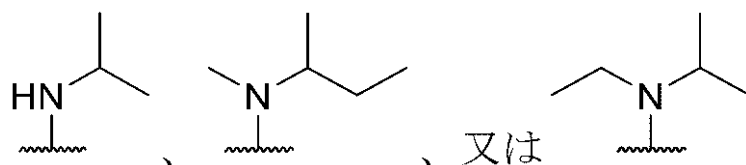
R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OH又はOCH₃ではなく、 R^9 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は(sec)ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OHではなく、

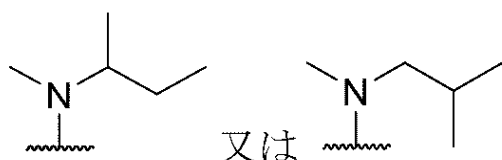
R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化48】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 が、OCH₃ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化49】



10

20

30

40

50

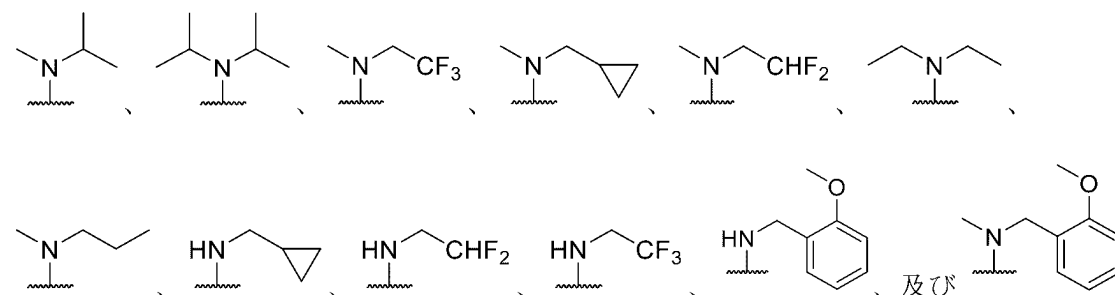
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化50】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 が、OHではなく、 R^9 が、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} が、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化51】



10

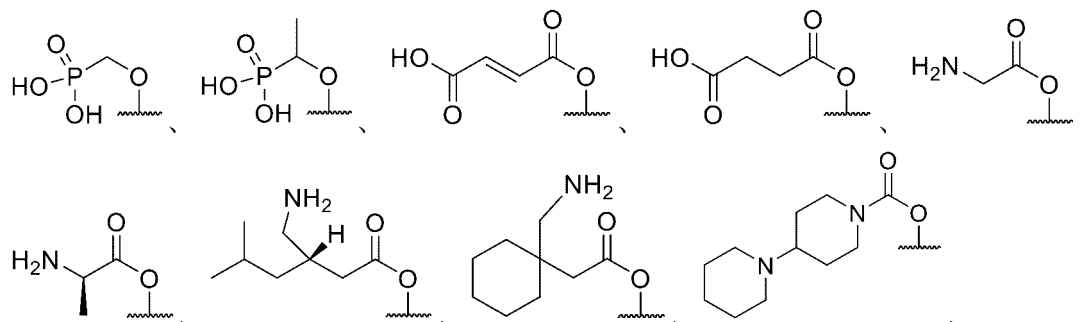
のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 が、OHではなく、

20

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 $CH_2CH_2CH_2$ 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 が、OHではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

【化52】

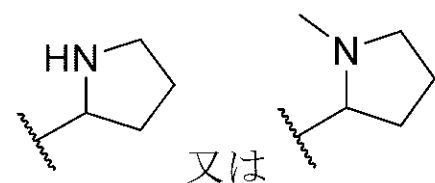


30

及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

【化53】

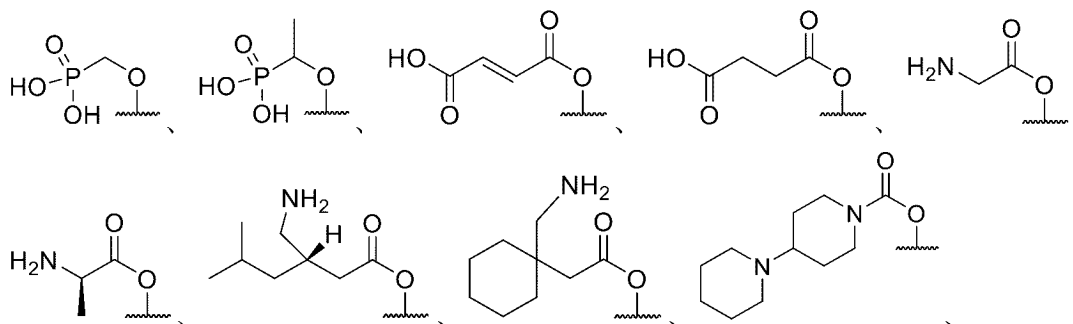


40

を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 が、

50

【化 5 4】



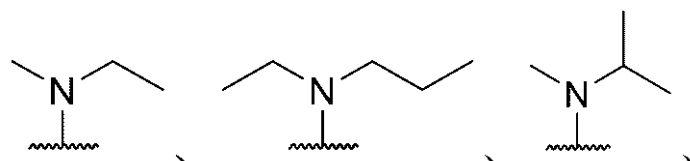
10

及び OC(O)N(CH₃)₂ からは選択されない、

(C) R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及び R¹¹ が、各々水素であり、

R⁶ 及び R³ が、各々水素である場合、R¹ 及び R² が、各々メチルではなく、R¹ 及び R² が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 5 5】



20

ピロリジル、ピペリジル、又は 2, 5-ジメチルピロリルを形成せず、

R⁶ が水素であり、かつ R³ がメチルである場合、R¹ 及び R² が、各々水素ではない、
 のうち的一方が適用される、方法が提供される。

【0050】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁷、R¹⁰、及び R¹¹ は、水素、ハロゲン、CN、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₁~6 アルキルアミン、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁~6 アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、NO₂、C₃~8 シクロアルキル、C₃~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、C₄~16 アルキレンヘテロアリールから各々独立的选择され、

30

当該 C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 ハロアルケニル、C₂~6 アルキニル、C₂~6 ハロアルキニル、C₁~6 アルキルアミン、C₁~6 アルコキシ、C₁~6 ハロアルコキシ、C₃~8 シクロアルキル、C₃~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₄~16 アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁~8 アルコキシ、C₁~8 アルキルアミノ、C₁~8 アルキルスルホニル、CO₂H、CO₂CH₃、C(O)NH₂、C(O)N(CH₃)₂、C(O)NHCH₃、OH、NH₂、N(CH₃)₂、NO₂、NHCH₃、SH、SCH₃、SO₂CH₃、及び SOCH₃ から独立的选择される 1 個以上の置換基で任意选择的に置換されており、

40

当該 C₃~8 シクロアルキル、C₃~14 アルキレンシクロアルキル、C₃~10 ヘテロシクロアルキル、C₄~16 アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆~12 アリール、C₇~18 アルキレンアリール、C₅~10 ヘテロアリール、及び C₄~16 アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₂~6 アルケニル、C₂

50

～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、NH、及びNCH₃から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

式中、R¹³は、前述の段落のいずれか1つに定義されている通りである。

【0051】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁷、R¹⁰、及びR¹¹は、水素、ハロゲン、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、及びOR¹³から各々独立的に選択され、R¹³は、水素、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択される。

【0052】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁷、R¹⁰、及びR¹¹は、各々水素である。

【0053】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁸は、ハロゲン、C₁～₆アルキル、及びOR¹³から選択され、R¹³は、水素、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択される。

【0054】

この方法のいくつかの実施形態では、R⁹は、ハロゲン、C₁～₆アルキル、及びOR¹³から選択され、R¹³は、水素、C₁～₆アルキル、及びC₁～₆ハロアルキルから選択される。

【0055】

この方法のいくつかの実施形態では、

(i) R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、及びR¹¹のうちの1つは、OR¹³、N(R¹³)₂、SR¹³、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、CO₂R¹³、C(O)R¹³、C(O)N(R¹³)₂、C(O)C(O)N(R¹³)₂、OC(O)R¹³、OC(O)OR¹³、OC(O)N(R¹³)₂、OS(O)R¹³、OS(O)N(R¹³)₂、OSO₂R¹³、OP(O)(OR¹³)₂、OC₁～₆アルキレンP(O)(OR¹³)₂、S(O)R¹³、S(O)N(R¹³)₂、SO₂R¹³、N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、N(R¹³)C(O)OR¹³、N(R¹³)C(O)N(R¹³)₂、N

O₂、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、C₄～₁₆アルキレンヘテロアリールから選択され、
当該C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₁～₆アルキルアミン、C₁～₆アルコキシ、C₁～₆ハロアルコキシ、C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、CN、C₁～₈アルコキシ、C₁～₈アルキルアミノ、C₁～₈アルキルスルホニル、CO₂R¹³、C(O)N(R¹³)₂、OR¹³、N(R¹³)₂、NO₂、SR¹³、及びSO₂R¹³から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

当該C₃～₈シクロアルキル、C₃～₁₄アルキレンシクロアルキル、C₃～₁₀ヘテロシクロアルキル、C₄～₁₆アルキレンヘテロシクロアルキル、C₆～₁₂アリール、C₇～₁₈アルキレンアリール、C₅～₁₀ヘテロアリール、及びC₄～₁₆アルキレンヘテロアリールは、(O)、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₂～₆アルケニル、C₂～₆ハロアルケニル、C₂～₆アルキニル、C₂～₆ハロアルキニル、C₃～₆シクロアルキル、並びにO、S、S(O)、SO₂、N、及びNR¹³から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含むC₃～₆ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意

10

20

30

40

50

選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

(i i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものは、各々水素であり、あるいは、 R^6 及び R^7 は、これらが各々結合している原子と組み合わせられて、 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル又は $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールを形成し、

当該 $C_4 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

あるいは、 R^7 、及び R^1 、 R^2 又は R^3 のうちの 1 つは、これらが結合している原子と組み合わせられて、 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、

当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{14} 、 $C(O)N(R^{14})_2$ 、 OR^{14} 、 $N(R^{14})_2$ 、 NO_2 、 SR^{14} 、 SO_2R^{14} 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^{14} から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される 1 個以上の置換基で更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{14} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、及び $C_5 \sim 10$ ヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH 又は OCH_3 ではなく、 R^9 は、 OH ではなく、

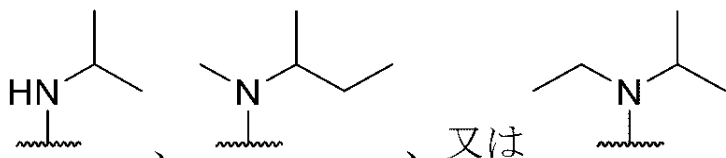
R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は (sec) ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 は、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 5 6】

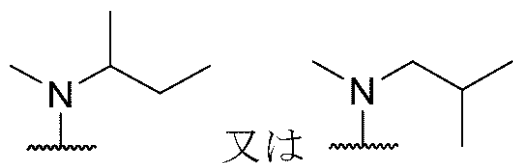
10



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 は、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 5 7】

20



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

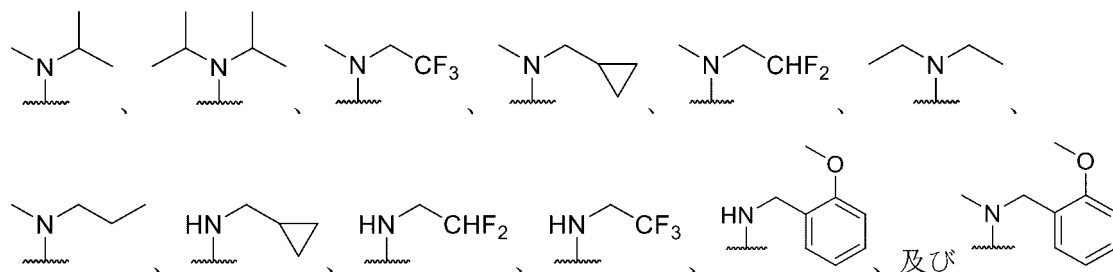
【化 5 8】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^9 は、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} は、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 5 9】

30



40

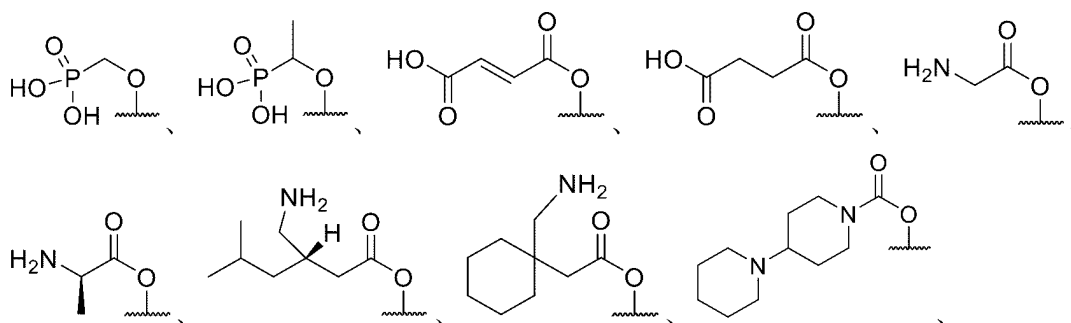
のうちのいずれか 1 つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 は、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 は、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 は、

50

【化 6 0】

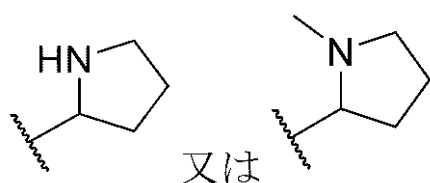


10

及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されず、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒に、

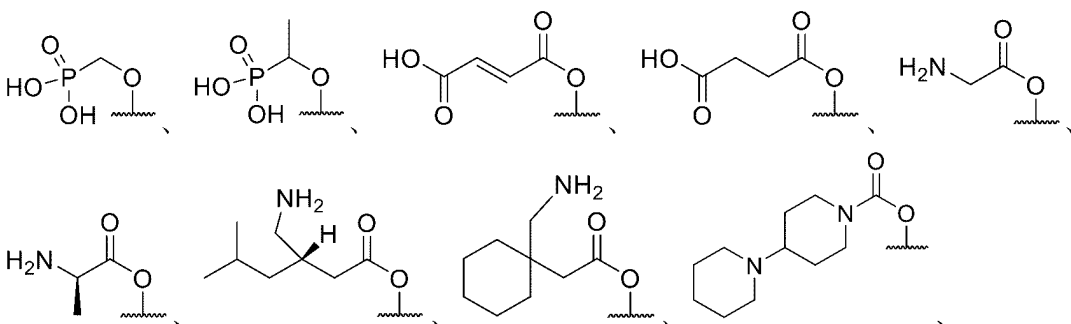
【化 6 1】



20

を形成し、かつ R^6 が、水素又は $\text{CH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ である場合、 R^8 は、

【化 6 2】



30

及び $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ からは選択されない。

【0056】

この方法のいくつかの実施形態では、

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの1つは、 OR^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SR^{13} 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 CO_2R^{13} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{OS}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{OSO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{OC}_1\sim 6$ アルキレン $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{13})_2$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 SO_2R^{13} 、 $\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 NO_2 、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 12$ アリール、 $\text{C}_7\sim 18$ アルキレンアリール、 $\text{C}_5\sim 10$ ヘテロアリール、 $\text{C}_4\sim 16$ アルキレンヘテロアリールから選択され、

40

当該 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_2\sim 6$ ハロアルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミン、 $\text{C}_1\sim$

50

6 アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^{13} 、 $C(O)N(R^{13})_2$ 、 OR^{13} 、 $N(R^{13})_2$ 、 NO_2 、 SR^{13} 、及び SO_2R^{13} から独立的に選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されており、

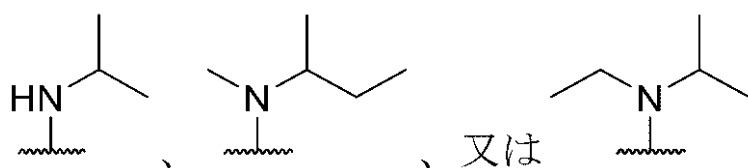
当該 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、及び NR^{13} から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で各々更に任意選択的に置換されており、

各々の R^{13} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールから独立的に選択され、

当該 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、 $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ ヘテロシクロアルキル、 $C_4 \sim 16$ アルキレンヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 12$ アリール、 $C_7 \sim 18$ アルキレンアリール、 $C_5 \sim 10$ ヘテロアリール、及び $C_6 \sim 16$ アルキレンヘテロアリールは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2H 、 CO_2CH_3 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 OH 、 NH_2 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHCH_3$ 、 NO_2 、 SH 、 SCH_3 、 SO_2CH_3 、 $SOCH_3$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 N 、 NH 及び NCH_3 から選択される1又は2個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される1個以上の置換基で各々任意選択的に置換されており、

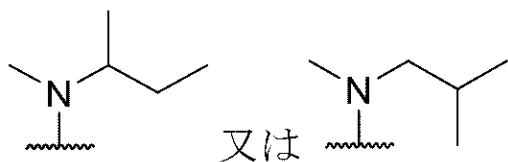
(i i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものは、各々水素であり、 R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH 又は OCH_3 ではなく、 R^9 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々エチル、イソブチル、又は (sec) ブチルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、各々イソプロピルであり、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化63】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^9 は、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 6 4】



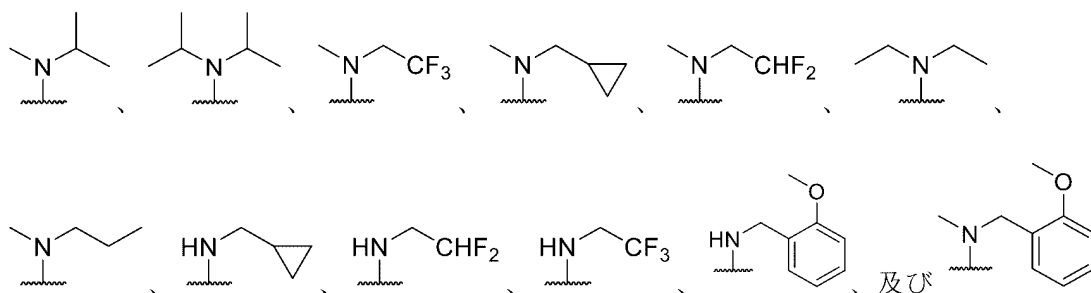
を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 6 5】



を形成し、かつ R^3 及び R^6 が、各々水素である場合、 R^8 は、 OH ではなく、 R^9 は、 CH_3 又は OCH_3 ではなく、 R^{10} は、 OCH_3 ではなく、 R^1 及び R^2 が、これらが結合している窒素と一緒にあって、

【化 6 6】

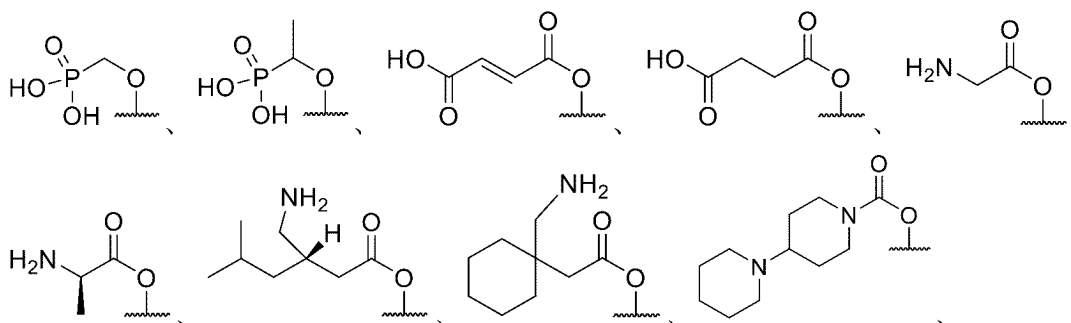


のうちのいずれか1つを形成し、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、メチルである場合、 R^8 は、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、エチル、 CH_2 、 CHF_2 、プロピル、イソプロピル、ブチル、シクロプロピル、メチレンシクロプロピル、シクロブチル、オキセタニル、及びブテニルから選択される場合、 R^8 は、 OH ではなく、

R^1 及び R^2 が、各々メチルであり、 R^3 が、水素であり、かつ R^6 が、水素又は CH_2 、 $P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 は、

【化 6 7】



及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されず、

R^1 、 R^2 、及び R^3 が、これらが結合している原子と一緒にあって、

10

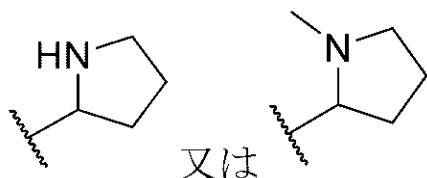
20

30

40

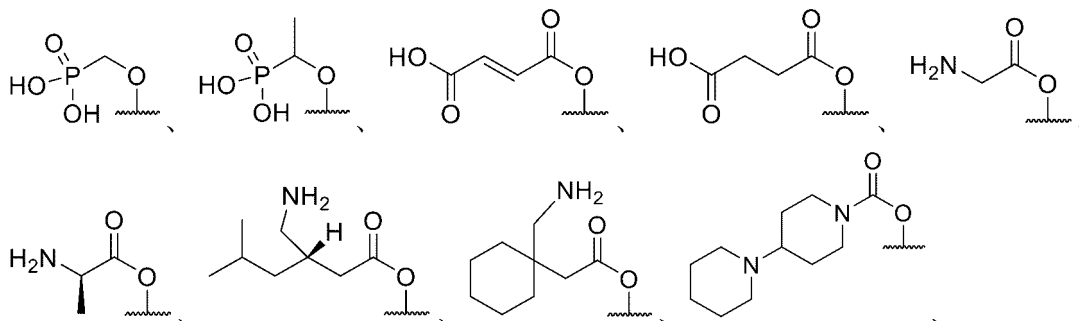
50

【化 6 8】



を形成し、かつ R^6 が、水素又は $CH_2P(O)(OH)_2$ である場合、 R^8 は、

【化 6 9】



10

及び $OC(O)N(CH_3)_2$ からは選択されない。

20

【0057】

この方法のいくつかの実施形態では、

(i) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの 1 つは、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル及び $OC_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、

(ii) R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} のうちの他のものは、各々水素である。

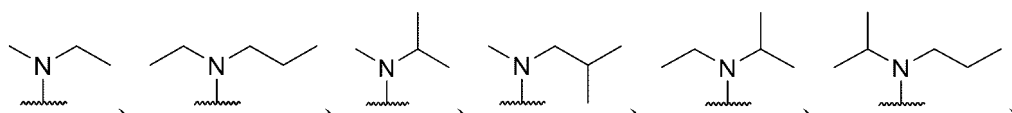
【0058】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{11} は、各々水素であり、

R^6 及び R^3 が、各々水素である場合、 R^1 及び R^2 は、各々メチルではなく、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、

30

【化 7 0】



ピロリジル、ピペリジル、又は 2,5-ジメチルピロリルを形成せず、かつ

R^6 が水素であり、かつ R^3 がメチルである場合、 R^1 及び R^2 は、各々水素ではない。

【0059】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル、及び $C_4 \sim 14$ アルキレンシクロアルキルから各々独立的に選択される。

40

【0060】

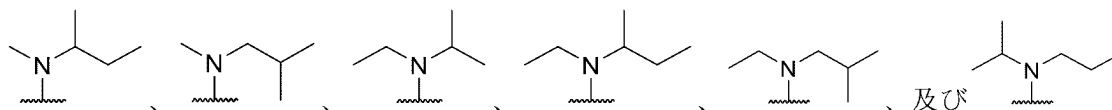
この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、 $C_1 \sim 4$ アルキルから各々独立的に選択される。

【0061】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している窒素と一緒にあって、以下：

50

【化 7 1】



のうちのいずれか 1 つを形成する。

【0062】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 及び SO_2R^4 、 (O) 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから独立的に選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されており、 R^4 は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

10

【0063】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^3 は、水素である。

【0064】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^3 、並びに R^1 及び R^2 のうちの一方は、これらが結合している原子と組み合わされて、 $C_3 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルを形成し、当該 $C_5 \sim 8$ ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、 (O) 、 CN 、 $C_1 \sim 8$ アルコキシ、 $C_1 \sim 8$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim 8$ アルキルスルホニル、 CO_2R^4 、 $C(O)N(R^4)_2$ 、 OR^4 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、 SR^4 、 SO_2R^4 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_2 \sim 6$ ハロアルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、並びに O 、 S 、 N 、 $S(O)$ 、 SO_2 及び NR^4 から選択される 1 又は 2 個の環ヘテロ部分を含む $C_3 \sim 6$ ヘテロシクロアルキルから選択される置換基で更に任意選択的に置換されており、 R^4 は、前述の段落のいずれか 1 つに定義されている通りである。

20

30

【0065】

この方法のいくつかの実施形態では、 L は、 $C_1 \sim 4$ アルキレンである。

【0066】

この方法のいくつかの実施形態では、 L は、メチレンである。

【0067】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0068】

この方法のいくつかの実施形態では、 R^6 は、水素である。

【0069】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、表 1 の化合物のいずれか 1 つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、 N -酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。

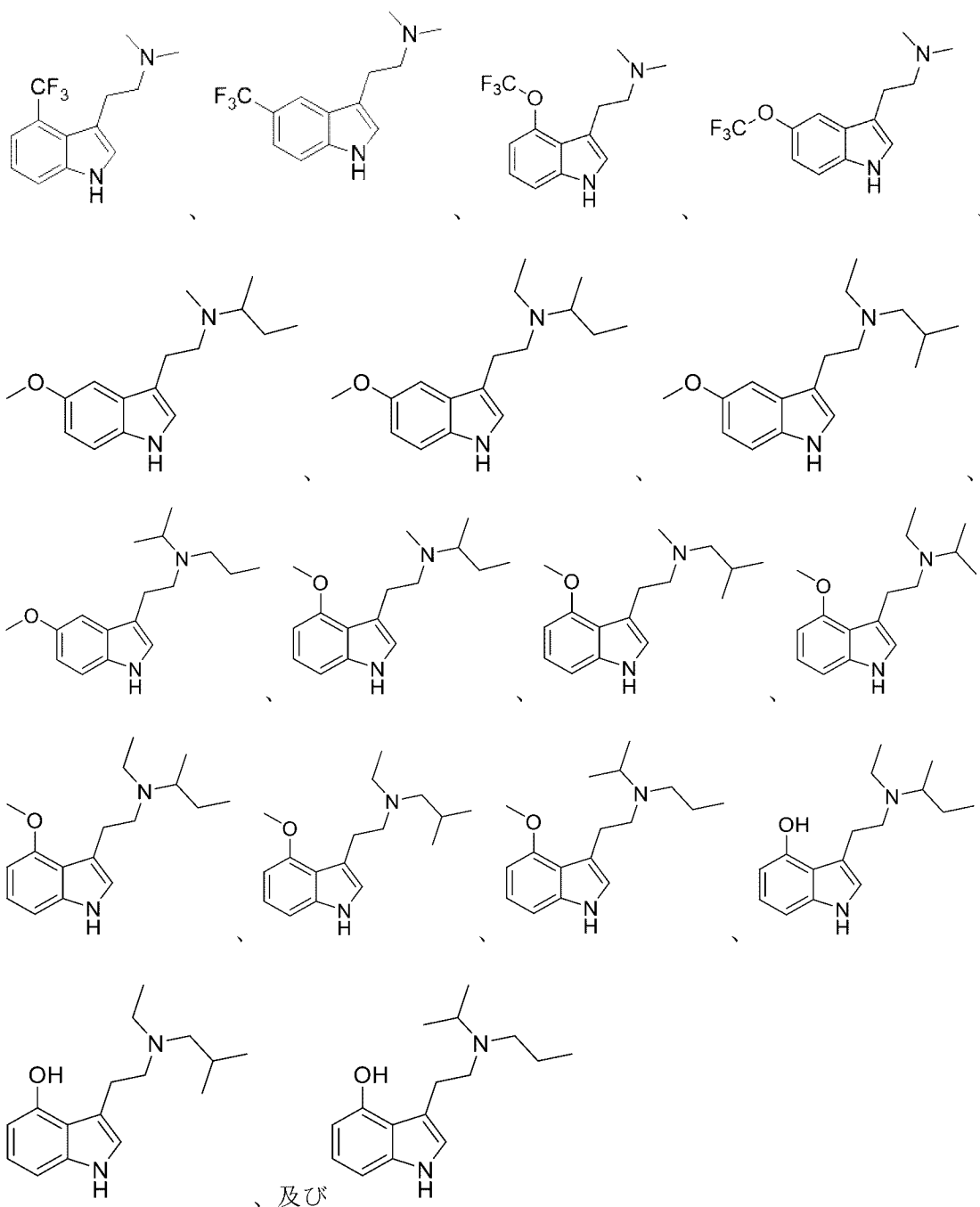
40

【0070】

この方法のいくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、以下：

50

【化 7 2】



10

20

30

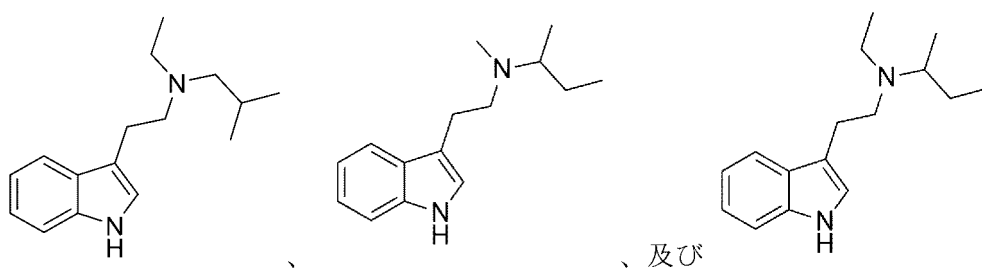
のうちのいずれか1つ、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。

40

【0071】

この方法のいくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、以下：

【化 7 3】



50

のうちのいずれか1つ又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグから選択される。

【0072】

本開示の別の態様では、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、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、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って疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む、方法が提供される。

【0073】

本開示の別の態様では、精神病を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

【0074】

実施形態では、精神病は、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；虚偽性障害；性的及び性別障害；身体症状障害；幻覚；妄想；精神異常；及びそれらの組み合わせから選択される。

【0075】

本開示の別の態様では、中枢神経系(CNS)の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグを投与することを含む、方法が提供される。

【0076】

実施形態では、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態は、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される。

【0077】

本開示の別の態様では、神経可塑性を増加させるための及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、神経細胞の神経可塑性を増加させるのに及び／又は樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法が提供される。

【0078】

別の態様では、本開示は、体重を治療する方法であって、有効量の本発明の化合物をそれを必要としている対象に投与することを含む、方法を提供する。体重の治療は、体重増加；体重減少；代謝障害；医薬的介入に関連する体重増加；精神病(本明細書に記載されているものを含む)に関連する体重増加；拒食症、過食症、悪液質などの摂食障害；摂食

10

20

30

40

50

行動；肥満；糖尿病；インスリン抵抗性；前糖尿病；グルコース非忍容性；高脂血症；及び心血管疾患の治療を含み得る。

【0079】

別の態様では、本開示は、生体サンプル又は患者のいずれかの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、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに定義されている式(I)の化合物を細胞に投与することを含む、方法を提供する。

【0080】

本明細書における任意の実施形態は、特に明記されない限り、その他の実施形態において準用されるべきである。

【0081】

本開示は、例示のみを意図する本明細書に記載されている特定の実施形態によって範囲が限定されるべきではない。機能的に等価な生成物、組成物、及び方法は、本明細書に記載されているように、明らかに本発明の範囲内である。

【0082】

定義

本明細書を解釈する目的で、単数形で使用される用語は、複数形も含み、その逆も同様である。

【0083】

本明細書で使用される場合、文脈から別途必要とされる場合を除いて、「含む (comprise)」という用語、並びに「含む (comprising)」、「含む (comprises)」及び「含まれる (comprised)」などの変形形態の用語は、更なる添加剤、成分、整数、又はステップを除外することを意図していない。

【0084】

対象の「治療 (treatment)」又は「治療すること (treating)」という用語は、疾患若しくは病態、疾患若しくは病態の徴候若しくは症状、又は疾患若しくは病態のリスク (若しくは感受性) を遅延すること、減速すること、安定化すること、治すこと、治療すること、軽減すること、緩和すること、変更すること、修復すること、それほど悪くなくすること、向上させること、改善すること、又はそれに影響を及ぼすことを含む。「治療すること」という用語は、減退；寛解；悪化速度の低下；疾患の重症度の低下；安定化；徴候又は症状の低減又は傷害を個体にとってより忍容性の高いものにする；変性又は低下の速度の減速；変性の最終点をより衰弱しないものにする；などの任意の客観的又は主観的パラメータを含む、傷害、病状、又は病態の治療又は向上における成功の任意の兆候を指す。

【0085】

特に好ましい実施形態では、本発明の方法は、本明細書に記載されている疾患又は病態の徴候又は症状の重症度を予防若しくは軽減すること、又はその進行を阻害すること若しくは最小限に抑えることであり得る。したがって、本発明の方法は、治療及び予防としての有用性を有する。

【0086】

本明細書で使用される場合、「予防すること」又は「予防」は、疾患又は障害を獲得するリスク (又はその感受性) の可能性の低減 (すなわち、疾患の臨床徴候又は症状のうちの少なくとも1つを、疾患に曝露される可能性又はそれにかかりやすい可能性があり得るが疾患の徴候又は症状をまだ経験していない若しくは示していない個体において発症しないようにすること) を少なくとも指すことを意図している。そのような患者を識別するための生物学的及び生理学的パラメータが本明細書で提供されており、医師にも周知である。

【0087】

本明細書では、「対象」又は「患者」という用語は、互換的に使用することができる。「個体」又は「患者」という用語は、それぞれ、例えば、イヌ、ネコ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ウシなど、並びにヒト、非ヒト霊長類を含むがこれらに限定されることはない、化合

10

20

30

40

50

物及び／又は方法によって治療可能な動物を指す。特に指定されていない限り、「対象」又は「患者」は、男性及び女性の両方の性別を含み得る。更に、これは、本発明の医薬組成物及び／又は方法による治療を受けるのに好適な対象又は患者、好ましくはヒトも含む。

【0088】

「選択的」という用語は、第2の標的（例えば、第2の5-HT受容体サブタイプ）に比べて、第1の標的（例えば、5-HT受容体サブタイプ）に対するより高い活性を意味する。いくつかの実施形態では、化合物は、第2の標的に比べて、第1の標的に対して、少なくとも1.25倍、少なくとも1.5倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも10倍、又は少なくとも100倍高い選択率を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、5-HT_{2B}及び／又は5-HT_{2C}、好ましくは5-HT_{2B}などの1つ以上の他の5-HT受容体サブタイプに比べて、5-HT_{2A}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、5-HT_{2A}及び／又は5-HT_{2B}、好ましくは5-HT_{2B}などの1つ以上の他の5-HT受容体サブタイプに比べて、5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。

10

【0089】

量、時間的な持続性などの測定可能な値を参照するときに本明細書で使用される場合、「約」は、指定された値からの±20%又は±10%、いくつかの例では±5%、いくつかの例では±1%、いくつかの例では±0.1%の変動を包含することを意味し、そのような変動は、開示されている方法を実施するのに適切である。

20

【0090】

範囲：本開示全体を通して、本発明の様々な態様は、範囲形式で提示することができる。範囲形式での説明は単に便宜上及び簡潔にするためのものであり、本発明の範囲に対する柔軟性のない制限として解釈されるべきではないことを理解されたい。したがって、範囲の記載は、その範囲内の全ての可能性のある部分範囲及び個々の数値を具体的に開示していると考慮されるべきである。例えば、1～6などの範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6などの具体的に開示されている部分範囲、並びにその範囲内の個々の数、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、及び6を有すると考慮されるべきである。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

30

【0091】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、1～12個、又はその間の任意の範囲の炭素原子を有する直鎖状又は分岐状鎖炭化水素ラジカルを指し、すなわち、これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12個の炭素原子を含有する。アルキル基は、置換基で任意選択的に置換されている。本明細書で使用される場合、「アルキル」の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0092】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₂アルキル」、「C₁～C₃アルキル」、及び「C₁～C₆アルキル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキル基も、C₁～C₆の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキル基を指す。

40

【0093】

「アルキレン」という用語は、示される炭素原子の数を有し、かつ少なくとも2個の他の基、すなわち、二価炭化水素ラジカルを連結する直鎖状又は分岐状飽和脂肪族ラジカルを指す。アルキレンに連結している2つの部分は、アルキレン基の同じ原子に連結していても異なる原子に結合していてもよい。例えば、直鎖状アルキレンは、-(CH₂)_n-の二価ラジカルであり得、式中、nは、1、2、3、4、5、又は6である。代表的なア

50

ルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、sec-ブチレン、ペンチレン、及びヘキシレンが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0094】

「アルケニル」という用語は、これが単独で使用されるか又は別の基の一部として使用されるかにかかわらず、直鎖状又は分岐鎖状の飽和アルキレン基、すなわち、その末端の2つに置換基を含有する飽和炭素鎖を意味する。参照されるアルキレン基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_2 \sim 6$ アルキレンという用語は、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルキレン基を意味する。アルケニル基の例としては、ビニル（エテニル）、プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、イソブテニル、ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、イソペンテニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、1,3-ヘキサジエニル、1,4-ヘキサジエニル、1,5-ヘキサジエニル、2,4-ヘキサジエニル、又は1,3,5-ヘキサトリエニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

10

【0095】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、これが単独で使用されるか又は別の基の一部として使用されるかにかかわらず、少なくとも1つの三重結合を含有する直鎖状又は分岐鎖状不飽和アルキニル基を意味する。参照されるアルキニル基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_2 \sim 6$ アルキニルという用語は、2、3、4、5、又は6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基の例としては、アセチレニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、ブタジニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、イソペンチニル、1,3-ペンタジイニル、1,4-ペンタジイニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、1,3-ヘキサジイニル、1,4-ヘキサジイニル、1,5-ヘキサジイニル、2,4-ヘキサジイニル、又は1,3,5-ヘキサトリイニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

【0096】

「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式、又は三環式アルキル基を含むことを意図する。参照されるシクロアルキル基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n1} \sim n2$ 」で示される。例えば、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルという用語は、3、4、5、6、7、又は8個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、環において3～12個、3～10個、3～8個、3～6個、3～5個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、5又は6個の環炭素原子を有する。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～8個、3～7個、3～6個、4～6個、3～5個、又は4～5個の環炭素原子を有する。二環式及び三環式環系は、架橋、スピロ、及び縮合シクロアルキル環系を含む。二環式及び三環式シクロアルキル系の例としては、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンチル、及びデカリニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

40

【0097】

「アルキレンシクロアルキル」という用語は、アルキル成分及びシクロアルキル成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、シクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、シクロアルキル成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。

50

シクロアルキル成分は、本明細書に定義されている通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンシクロアルキル」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びシクロアルキル環原子の総数に関係する。例示的なアルキレンシクロアルキル基としては、メチレンシクロプロピル、メチレンシクロブチル、メチレンシクロペンチル、及びメチレンシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0098】

「アリール」という用語は、任意の好適な数の環原子及び任意の好適な数の環を有する芳香族環系を指す。参照されるアリール基において可能な炭素原子の数は、接頭辞「 $C_{n_1 \sim n_2}$ 」で示される。例えば、 $C_{6 \sim 12}$ アリールという用語は、6、7、8、9、10、11、又は12個の炭素原子を有するアリール基を意味する。アリール基は、任意の好適な数の環原子、例えば、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、又は16個の環原子、並びに6～10個、6～12個、又は6～14個の環メンバーを含み得る。アリール基は、単環式であり得、縮合して、二環式又は三環式基を形成し得るか、又は結合によって連結して、ビアリール基を形成し得る。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、及びビフェニルが挙げられる。他のアリール基としては、メチレン連結基を有するベンジルが挙げられる。いくつかのアリール基は、フェニル、ナフチル、又はビフェニルなどの6～12個の環メンバーを有する。他のアリール基は、フェニル又はナフチルなどの6～10個の環メンバーを有する。いくつかの他のアリール基は、フェニルなどの6個の環メンバーを有する。

10

【0099】

「アルキレンアリール」という用語は、アルキル成分がアリール成分を結合点に連結している、アルキル成分及びアリール成分を有するラジカルを指す。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、アリール成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。アルキル成分は、 $C_{1 \sim 6}$ 、 $C_{1 \sim 2}$ 、 $C_{1 \sim 3}$ 、 $C_{1 \sim 4}$ 、 $C_{1 \sim 5}$ 、 $C_{1 \sim 6}$ 、 $C_{2 \sim 3}$ 、 $C_{2 \sim 4}$ 、 $C_{2 \sim 5}$ 、 $C_{2 \sim 6}$ 、 $C_{3 \sim 4}$ 、 $C_{3 \sim 5}$ 、 $C_{3 \sim 6}$ 、 $C_{4 \sim 5}$ 、 $C_{4 \sim 6}$ 、及び $C_{5 \sim 6}$ などの任意の数の炭素を含み得る。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アリール成分は、先に定義した通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンアリール」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びアリール環原子の総数に関係する。アルキレンアリール基の例としては、ベンジル及びエチレンフェニルが挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

30

【0100】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、O連結部を介して共有結合している本明細書に定義されているアルキル基を指す。アルコキシ基は、置換基で任意選択的に置換されている。本明細書で使用される場合、「アルコキシ」の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、及びペントキシが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0101】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ」、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ」、及び「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルコキシ基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルコキシ基を指す。

40

【0102】

本明細書で使用される場合、「アルキルアミン」という用語は、1個以上のアミノ基を有する本明細書に定義されているアルキル基を指す。アミノ基は、一級、二級、又は三級であり得る。アルキルアミンは、ヒドロキシ基で更に置換されて、アミノ-ヒドロキシ基を形成することができる。アルキルアミンの例としては、エチルアミン、プロピルアミン、イソプロピルアミン、エチレンジアミン、及びエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されることはない。アミノ基は、アルキルアミンを化合物の残りとの結合点に連結していても、アルキル基のオメガ位にあってもよいか、又はアルキル基の少なくとも2

50

個の炭素原子を1つに連結していてもよい。

【0103】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₂アルキルアミン」、「C₁～C₃アルキルアミン」、及び「C₁～C₆アルキルアミン」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキルアミン基も、C₁～C₆の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキルアミン基を指す。

【0104】

本明細書で使用される場合、「アルキルスルホニル」という用語は、1個以上のスルホニル基を有する本明細書に定義されているアルキル基を指す。スルホニル基は、アルキルスルホニルを化合物の残りとの結合点に連結していても、アルキル基のオメガ位にあってもよい、又はアルキル基の少なくとも2個の炭素原子を1つに連結していてもよい。

10

【0105】

本明細書で使用される場合、「C₁～C₂アルキルスルホニル」、「C₁～C₃アルキルスルホニル」、及び「C₁～C₆アルキルスルホニル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキルスルホニル基も、C₁～C₆の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているアルキルスルホニル基を指す。

【0106】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、炭素又は水素以外の任意の元素の原子を意味する。ヘテロ原子の例としては、窒素、酸素、硫黄、及びリンが挙げられる。好ましいヘテロ原子としては、N、O、及びS、好ましくは、N及びOが挙げられる。

20

【0107】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ部分」という用語は、ヘテロ原子を含む化学基を意味する。ヘテロ部分の例としては、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNHが挙げられる。

【0108】

本明細書で使用される場合、「置換基」は、目的の分子内の原子に共有結合されている分子部分を指す。例えば、「環置換基」は、ハロゲン、アルキル基、又は環メンバーである原子、好ましくは炭素原子又は窒素原子に共有結合している本明細書に記載されている他の置換基などの部分であり得る。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、指定された原子の通常の原子価を上回らないことを条件として、指定された原子上の任意の1個以上の水素が、指定された置換基からの選択で置き換えられること、及び置換が、安定した化合物、すなわち、生物学的活性について単離、特徴付け、及び試験することが可能な化合物をもたらすことを意味する。

30

【0109】

「任意選択的に置換された」又は「置換され得る」などの用語は、本明細書全体を通して使用されるように、基が、（多環式系を形成するように）1個以上の非水素置換基で更に置換又は縮合されていても又はそうでなくてもよいことを示す。特定の官能基の好適な化学的に実行可能な置換基は、当業者に明らかであろう。

40

【0110】

置換基の例としては、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₃～C₇ヘテロシクリル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルスルファニル、C₁～C₆アルキルスルフェニル、C₁～C₆アルキルスルホニル、C₁～C₆アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホノアミノ（arylsulfonamino）、アルキルカルボキシ、アルキルカルボキシアミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アシル、カルボキシ、カルバモイル、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、アミノスルホニル、アロイル、アロイルアミノ、ヘテロアロイル、アシルオキシ、アロイルオキシ、ヘ

50

テロアロイルオキシ、アルコキシカルボニル、ニトロ、シアノ、ハロ、ウレイド、 $C_1 \sim C_6$ ペルフルオロアルキルが挙げられるが、これらに限定されることはない。好ましくは、置換基は、アミノ、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミド、ヒドロキシルを含む。

【0111】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素 (F)、塩素 (Cl)、臭素 (Br)、又はヨウ素 (I) を指し、「ハロ」という用語は、ハロゲンラジカルであるフルオロ ($-F$)、クロロ ($-Cl$)、ブromo ($-Br$)、及びヨウ素 ($-I$) を指す。好ましくは、「ハロ」は、フルオロ又はクロロである。

【0112】

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個以上（最大全て）がハロゲンで置き換えられている、本明細書に定義されているアルキル基を指す。いくつかの事例では、「ペルフルオロ」という用語は、全ての水素がフッ素に置き換えられている化合物又はラジカルを定義するために使用され得る。例えば、ペルフルオロメチルは、1, 1, 1-トリフルオロメチルを指す。

10

【0113】

本明細書で使用される場合、「 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル」、「 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル」、及び「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル」という用語は、少なくとも1個かつ最大2、3若しくは6個、又はその間の任意の範囲（例えば、2～5個の炭素原子を含有するハロアルキル基も、 $C_1 \sim C_6$ の範囲内である）の炭素原子をそれぞれ含有する、本明細書に定義されているハロアルキル基を指す。

20

【0114】

例えば、 C_1 ハロアルキル基は、フルオロメチル、又はジフルオロメチル、又はトリフルオロメチルであり得るが、これらに限定されることはない。

【0115】

本明細書で使用される場合、「ハロアルケニル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、先に定義されているアルケニル基を指す。したがって、例えば、「 $C_1 \sim 6$ ハロアルケニル」（又は「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルケニル」）は、1個以上のハロゲン置換基を有する先に定義されている $C_1 \sim C_6$ 線状又は分岐状アルケニル基を指す。

【0116】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキニル」という用語は、利用可能な水素原子のうちの1個以上がハロゲンで置き換えられている、先に定義されているアルキニル基を指す。したがって、例えば、「 $C_1 \sim 6$ ハロアルキニル」（又は「 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキニル」）は、1個以上のハロゲン置換基を有する先に定義されている $C_1 \sim C_6$ 線状又は分岐状アルキニル基を指す。

30

【0117】

本明細書で使用される場合、ハロアルコキシという用語は、少なくとも1個のハロゲンで置換された本明細書に定義されているアルコキシ基を指す。

【0118】

「アミノ」又は「アミン」という用語は、基 $-NH_2$ を指す。

40

【0119】

「置換アミノ」又は「二級アミノ」という用語は、水素が、例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ」）、アリール又はアラルキル基（「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」）などで置換された、アミノ基を指す。例えば、メチルアミノ ($NHMe$)、エチルアミノ ($NHEt$)、及びプロピルアミノ ($NHPr$) などの $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ基が好ましい。

【0120】

「二置換アミノ」又は「三級アミノ」という用語は、2個の水素が、例えば、同じであり得る又は異なり得る $C_1 \sim C_6$ アルキル基（「ジアルキルアミノ」）、アリール及びアルキル基（「アリール（アルキル）アミノ」）などで置換された、アミノ基を指す。例え

50

ば、ジメチルアミノ (NMe_2)、ジエチルアミノ (NEt_2)、ジプロピルアミノ (NPr_2)、及びそれらの変形形態 (例えば、 $\text{N}(\text{Me})(\text{Et})$ など) などのジ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) アミノ基が好ましい。

【0121】

「ニトロ」という用語は、基 $-\text{NO}_2$ を指す。

【0122】

「シアノ」及び「ニトリル」という用語は、基 $-\text{CN}$ を指す。

【0123】

「アミド (amido)」又は「アミド (amide)」という用語は、基 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ を指す。

10

【0124】

「置換アミド (substituted amido)」又は「置換アミド (substituted amide)」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基 ($-\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミド) 又は ($\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミド)、アリール ($-\text{アリールアミド}$)、アラルキル基 ($-\text{アラルキルアミド}$) など置換された、アミド基を指す。例えば、メチルアミド ($-\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$)、エチルアミド ($-\text{C}(\text{O})\text{NHEt}$)、及びプロピルアミド ($-\text{C}(\text{O})\text{NHPr}$) などの $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルアミド基が好ましく、それらの逆アミド (例えば、 $\text{NHMeC}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHEtC}(\text{O})-$ 、及び $-\text{NHPrC}(\text{O})-$) を含む。

【0125】

「二置換アミド ($\text{disubstituted amido}$)」又は「二置換アミド ($\text{disubstituted amide}$)」という用語は、2 個の水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基 ($-\text{ジ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}) \text{アミド}$) 又は ($\text{ジ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}) \text{アミド}$)、アラルキル及びアルキル基 ($-\text{アルキル}(\text{アラルキル}) \text{アミド}$) など置き換えられた、アミド基を指す。例えば、ジメチルアミド ($-\text{C}(\text{O})\text{NMe}_2$)、ジエチルアミド ($-\text{C}(\text{O})\text{NEt}_2$) 及びジプロピルアミド ($-\text{C}(\text{O})\text{NPr}_2$)、並びにそれらの変形形態 (例えば、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{Me})\text{Et}$ など) などのジ ($\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル) アミド基が好ましく、それらの逆アミドを含む。

20

【0126】

「スルホニル」という用語は、基 $-\text{SO}_2\text{H}$ を指す。

30

【0127】

「置換スルホニル」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基 ($-\text{スルホニルC}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$)、アリール ($-\text{アリールスルホニル}$)、アラルキル ($-\text{アラルキルスルホニル}$) など置換された、スルホニル基を指す。例えば、 $-\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Et}$ 、及び $-\text{SO}_2\text{Pr}$ などのスルホニル $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基が好ましい。

【0128】

「スルホニルアミド (sulfonylamido)」又は「スルホンアミド (sulfonamide)」という用語は、基 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ を指す。

【0129】

「置換スルホンアミド」又は「置換スルホンアミド」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基 ($-\text{スルホニルアミドC}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル}$)、アリール ($-\text{アリールスルホンアミド}$)、アラルキル ($-\text{アラルキルスルホンアミド}$) など置換された、スルホニルアミド基を指す。例えば、 SO_2NHMe 、 SO_2NHEt 、及び SO_2NHPr などのスルホニルアミド $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基が好ましく、それらの逆スルホンアミド (例えば、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{Me}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{Et}$ 、及び $-\text{NH}\text{SO}_2\text{Pr}$) を含む。

40

【0130】

「二置換スルホンアミド ($\text{disubstituted sulfonamido}$)」又は「二置換スルホンアミド ($\text{disubstituted sulphonamide}$)」という用語は、2 個の水素が、例えば、同じであり得る又は異なり得る $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基 ($-\text{スルホニルアミドジ}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6 \text{ アルキル})$)、アラルキル、及びアルキル

50

基（「スルホンアミド（アラルキル）アルキル」）などで置換された、スルホニルアミド基を指す。例えば、 $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$ 及び $-\text{SO}_2\text{NPr}_2$ 、並びにそれらの変形形態（例えば、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{Me})\text{Et}$ など）などのスルホニルアミドジ（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル）基が好ましく、それらの逆スルホンアミド（例えば、 $-\text{N}(\text{Me})\text{SO}_2\text{Me}$ など）を含む。

【0131】

「スルフェート」という用語は、基 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ を指し、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基（「アルキルスルフェート」）、アリール（「アリールスルフェート」）、アラルキル（「アラルキルスルフェート」）などで置き換えられた、基を含む。例えば、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OMe}$ 、 $\text{OS}(\text{O})_2\text{OEt}$ 、及び $\text{OS}(\text{O})_2\text{OPr}$ などの $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルスルフェートが好ましい。

10

【0132】

「スルホネート」という用語は、基 SO_3H を指し、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基（「アルキルスルホネート」）、アリール（「アリールスルホネート」）、アラルキル（「アラルキルスルホネート」）などで置き換えられた、基を含む。例えば、 SO_3Me 、 SO_3Et 、及び SO_3Pr などの $\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキルスルホネートが好ましい。

【0133】

本明細書に定義されている「アミノ酸」という用語は、少なくとも1個の炭素によって連結されたアミノ基及びカルボキシル基を含有する部分を指す。アミノ酸は、天然又は非天然アミノ酸、好ましくは、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリンなどの天然アミノ酸を指し得、好ましくは、アミノ酸は、アルギニン、リシン、又はヒスチジン、最も好ましくは、リシンである。

20

【0134】

「カルボキシレート」又は「カルボキシル」という用語は、基 $-\text{COO}-$ 又は $-\text{COOH}$ を指す。

【0135】

「カルバメート」又は「カルボミル」という用語は、基 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$ を指す。カルバメートは、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルなどのアルキル基であるがこれに限定されることはないもので置換され得るか、又は二置換され得る。

30

【0136】

「カーボネート」という用語は、基 $-\text{OC}(\text{O})\text{O}-$ 又は $-\text{OC}(\text{O})\text{OH}$ を指す。

【0137】

本明細書に定義されている「アルキルカーボネート」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基、アリール又はアラルキル基（「アリールカーボネート」又は「アラルキルカーボネート」）などで置き換えられた、カーボネート基を指す。例えば、メチルカーボネート（ CO_3Me ）、エチルカーボネート（ CO_3Et ）、及びプロピルカーボネート（ CO_3Pr ）などの $\text{CO}_3\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基が好ましい。

【0138】

「エステル」という用語は、水素が、例えば、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル基（「カルボキシル $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル」又は「アルキルエステル」）、アリール又はアラルキル基（「アリールエステル」又は「アラルキルエステル」）などで置き換えられた、カルボキシル基を指す。例えば、メチルエステル（ CO_2Me ）、エチルエステル（ CO_2Et ）、及びプロピルエステル（ CO_2Pr ）などの $\text{CO}_2\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル基が好ましく、それらの逆エステル（例えば、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{Et}$ 、及び $-\text{OC}(\text{O})\text{Pr}$ ）を含む。

40

【0139】

「ヘテロシクリル」という用語は、（特に指定されていない限り）部分が3～12個の環原子（そのうちの1、2、3、4個以上は、例えば、O、S、及びNから独立的に選択

50

される環ヘテロ原子、又は例えば、O、S、S(O)、SO₂、N、及びNHから独立的に選択される環ヘテロ部分から選択される環ヘテロ原子である)を有する複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる部分を指す。ヘテロシクリル基が接頭辞C_{n1~n2}又は「n1~n2」を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子又はヘテロ部分で置き換えられている。

【0140】

この文脈では、接頭辞3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、及び10-は、炭素原子又はヘテロ原子にかかわらず、環原子の数、又は環原子の範囲を示す。例えば、本明細書で使用される場合、「C_{3~10}ヘテロシクリル」又は「3~10員ヘテロシクリル」という用語は、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の環原子を有するヘテロシクリル基に関する。ヘテロシクリル基の例としては、5~6員単環式ヘテロシクリル及び9~10員縮合二環式ヘテロシクリルが挙げられる。

10

【0141】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、アジリジン(3員環)、アゼチジン(4員環)、ピロリジン(テトラヒドロピロール)、ピロリン(例えば、3-ピロリン、2、5-ジヒドロピロール)、2Hピロール又は3H-ピロール(イソピロール、イソアゾール)又はピロリジノン(5員環)、ペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン(6員環)、及びアゼピン(7員環)などの1個の窒素原子を含有するもの；イミダゾリン、ピラゾリジン(ジアゾリジン)、イミダゾリン、ピラゾリン(ジヒドロピラゾール)(5員環)、ペラジン(6員環)などの2個の窒素原子を含有するもの；オキシラン(3員環)、オキセタン(4員環)、オキソラン(テトラヒドロフラン)、オキソール(ジヒドロフラン)(5員環)、オキサン(テトラヒドロピラン)、ジヒドロピラン、ピラン(6員環)、オキセピン(7員環)などの1個の酸素原子を含有するもの；ジオキソラン(5員環)、ジオキサン(6員環)、及びジオキセパン(7員環)などの2個の酸素原子を含有するもの；トリオキサン(6員環)などの3個の酸素原子を含有するもの；チイラン(3員環)、チエタン(4員環)、チオラン(テトラヒドロチオフェン)(5員環)、チアン(テトラヒドロチオピラン)(6員環)、チエパン(7員環)などの1個の硫黄を含有するもの；テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール(5員環)、モルホリン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジン、オキサジン(6員環)などの1個の窒素及び1個の酸素原子を含有するもの；チアゾリン、チアゾリジン(5員環)、チオモルホリン(6員環)などの1個の窒素及び1個の硫黄原子を含有するもの；オキサジアジン(6員環)などの2個の窒素及び1個の酸素原子を含有するもの；オキサチオール(5員環)及びオキサチアン(チオキサン)(6員環)などの1個の酸素及び1個の硫黄を含有するもの；並びにオキサチアジン(6員環)などの1個の窒素、1個の酸素及び1個の硫黄原子を含有するものが挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

30

【0142】

ヘテロシクリルは、ヘテロアリール(芳香族ヘテロシクリル)及びヘテロシクロアルキル(非芳香族ヘテロシクリル)も包含する。そのような基は、置換されていてもよい、又は置換されていなくてもよい。

40

【0143】

「芳香族ヘテロシクリル」という用語は、「ヘテロ芳香族」という用語、又は「ヘテロアリール」若しくは「ヘタリール」という用語と互換的に使用することができる。芳香族ヘテロシクリル基におけるヘテロ原子は、N、S、及びOから独立的に選択され得る。芳香族ヘテロシクリル基は、1、2、3、4個以上の環ヘテロ原子を含み得る。ヘテロアリール基が接頭辞C_{n1~n2}又は「n1~n2」を含む場合、この接頭辞は、対応するアリール基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子で置き換えられている。縮合芳香族ヘテロシクリル基の場合、環のうちの1個のみがヘテロ原子を含有していてもよく、全ての環が芳香族である必要は

50

ない。

【0144】

本明細書では、「ヘテロアリアル」は、芳香族特性を有する複素環を示すように使用され、芳香族単環式環系、及び1個以上の芳香族環を含有する多環式（例えば、二環式）環系を包含する。芳香族ヘテロシクリルという用語は、擬芳香族ヘテロシクリルも包含する。「擬芳香族」という用語は、厳密には芳香族ではないが、電子の脱局在化によって安定化しており、芳香族環と同様の形式で作用する、環系を指す。したがって、芳香族ヘテロシクリルという用語は、少なくとも1個の環が芳香族であることを条件として、縮合環の全てが芳香族である多環式環系、並びに1個以上の環が非芳香族である環系を包含する。一緒に縮合した芳香族及び非芳香族環の両方を含有する多環系において、基は、芳香族環によって、又は非芳香族環によって、別の部分に結合されていてもよい。

10

【0145】

ヘテロアリアル基の例は、5～10個の環メンバーを含有する単環式及び二環式基である。ヘテロアリアル基は、例えば、5員若しくは6員単環式環であり得るか、又は縮合5員及び6員環、若しくは2個の縮合6員環、若しくは2個の縮合5員環から形成された二環式構造であり得る。各々の環は、典型的には窒素、硫黄、及び酸素から選択される最大約4個のヘテロ原子を含有し得る。ヘテロアリアル環は、最大4個のヘテロ原子、より典型的には最大3個のヘテロ原子、より通常は最大2個のヘテロ原子、例えば、単一のヘテロ原子を含有する。一実施形態では、ヘテロアリアル環は、少なくとも1個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリアル環における窒素原子は、イミダゾール又はピリジンの場合のように塩基性であり得るか、又はインドール若しくはピロール窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリアル基に存在する塩基性窒素原子の数は、5個未満である。

20

【0146】

芳香族ヘテロシクリル基は、5員又は6員単環式芳香族環系であり得る。

【0147】

5員単環式ヘテロアリアル基の例としては、フラニル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル（1, 2, 3及び1, 2, 4オキサジアゾリル及びフラザニル、すなわち、1, 2, 5-オキサジアゾリルを含む）、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル（1, 2, 3、1, 2, 4、及び1, 3, 4トリアゾリルを含む）、オキサトリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル（1, 2, 3及び1, 3, 4チアジアゾリルを含む）などが挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0148】

6員単環式ヘテロアリアル基の例としては、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ピラニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、チアジニルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。窒素を含有する6員芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピリジル（1個の窒素）、ピラジニル、ピリミジニル、及びピリダジニル（2個の窒素）が挙げられる。

【0149】

芳香族ヘテロシクリル基はまた、二環式又は多環式ヘテロ芳香族環系、例えば、縮合環系（プリン、プテリジニル、ナフチリジニル、1Hチエノ[2, 3-c]ピラゾリル、チエノ[2, 3-b]フリルなどを含む）又は連結環系（オリゴチオフエン、ポリピロールなど）であり得る。縮合環系は、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香族環に縮合した5員又は6員ヘテロシクリル、例えば、フェニル環に縮合した窒素を含有する5員芳香族ヘテロシクリル、フェニル環に縮合した1若しくは2個の窒素を含有する5員芳香族ヘテロシクリルも含み得る。

40

【0150】

二環式ヘテロアリアル基は、例えば、a) 1, 2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したベンゼン環、b) 1, 2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する

50

5員又は6員環に縮合したピリジン環、c) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したピリミジン環、d) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したピロール環、e) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したピラゾール環、f) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したイミダゾール環、g) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したオキサゾール環、h) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したイソオキサゾール環、i) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したチアゾール環、j) 1又は2個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したイソチアゾール環、k) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したチオフエン環、l) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したフラン環、m) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したシクロヘキシル環、及びn) 1、2、又は3個の環ヘテロ原子を含有する5員又は6員環に縮合したシクロペンチル環であり得る。

10

【0151】

別の5員環に縮合した5員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、イミダゾチアゾール（例えば、イミダゾ[2, 1-b]チアゾール）及びイミダゾイミダゾール（例えば、イミダゾ[1, 2-a]イミダゾール）が挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0152】

5員環に縮合した6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、イソベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、イソベンゾフラン、インドール、イソインドール、インドリジン、インドリン、イソインドリン、プリン（例えば、アデニン、グアニン）、インダゾール、ピラゾロピリミジン（例えば、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン）、ベンゾジオキサソール、及びピラゾロピリジン（例えば、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン）基が挙げられるが、これらに限定されることはない。5員環に縮合した6員環の更なる例は、ピロロ[2, 3-b]ピリジン基などのピロロピリジン基である。

20

【0153】

2個の縮合6員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、キノリン、イソキノリン、クロマン、チオクロマン、クロメン、イソクロメン、イソクロマン、ベンゾジオキササン、キノリジン、ベンゾオキサジン、ベンゾジアジン、ピリドピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、フタラジン、ナフチリジン、及びプテリジン基が挙げられるが、これらに限定されることはない。

30

【0154】

芳香族環及び非芳香族環を含有するヘテロアリール基の例としては、テトラヒドロナフタレン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、ジヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロベンゾフラン、2, 3-ジヒドロ-ベンゾ[1, 4]ジオキシン、ベンゾ[1, 3]ジオキサソール、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾフラン、インドリン(indoline)、イソインドリン、及びインダン基が挙げられる。

40

【0155】

したがって、炭素環式芳香族環に縮合した芳香族複素環の例としては、ベンゾチオフエニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、イソベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ベンゾトリアジニル、フタラジニル、カルボリニルなどが挙げられるが、これらに限定されることはない。

【0156】

「ヘテロシクロアルキル」又は「非芳香族ヘテロシクリル」という用語は、N、S、及びOなどの少なくとも1個のヘテロ原子、又はO、S、S(O)、SO₂、N、及びNH

50

などのヘテロ部分を含有する、任意選択的に置換された飽和及び不飽和環を包含する。環は、1、2、3、4個以上のヘテロ原子又はヘテロ部分を含有し得る。ヘテロシクロアルキル基が接頭辞 $C_{n1} \sim n2$ 又は「 $n1 \sim n2$ 」を含む場合、この接頭辞は、対応する炭素環式基における炭素原子の数を示し、環原子のうちの1個以上、好適には、1、2、3、4個以上は、ヘテロ原子又はヘテロ部分で置き換えられている。環は、単環式環であり得るか、又は多環式環系の一部であり得る。多環式環系は、縮合環及びスピロ環を含む。非芳香族複素環式多環系における全ての環がヘテロ原子を含有しなければならないわけではないが、ただし、少なくとも1個の環が1個以上のヘテロ原子を含有する。

【0157】

非芳香族ヘテロシクリルは、3～8員単環式環であり得る。

10

【0158】

5員非芳香族ヘテロシクリル環の例としては、2H-ピロリル、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、ピロリジニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピラゾリニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、3-ジオキサラニル、チアゾリジニル、イソキサゾリジニル、2-イミダゾリニルなどが挙げられる。

【0159】

6員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、ピペリジニル、ピペリジノニル、ピラニル、ジヒルドピラニル、テトラヒドロピラニル、2Hピラニル、4Hピラニル、チアニル、チアニルオキシド、チアニルジオキシド、ピペラジニル、ジオザニル、1,4-ジオキシニル、1,4-ジチアニル、1,3,5-トリオザラニル、1,3,5-トリチアニル、1,4-モルホリニル、チオモルホリニル、1,4-オキサチアニル、トリアジニル、1,4-チアジニルなどが挙げられる。

20

【0160】

7員非芳香族ヘテロシクリルの例としては、アゼパニル、オキセパニル、チエパニルなどが挙げられる。

【0161】

非芳香族ヘテロシクリル環はまた、連結環系（例えば、ウリジニルなど）又は縮合環系などの二環式ヘテロシクリル環であり得る。縮合環系としては、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、フルオレニル、アントラセニルなどの炭素環式芳香環に縮合した非芳香族の5員、6員、又は7員ヘテロシクリルが挙げられる。炭素環式芳香環に縮合した非芳香族の5員、6員、又は7員ヘテロシクリルの例としては、インドリニル、ベンゾジアゼピニル、ベンズアゼピニル、ジヒドロベンゾフラニルなどが挙げられる。

30

【0162】

「アルキレンヘテロアリール」という用語は、アルキル成分及びヘテロアリール成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、ヘテロアリール成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、ヘテロアリール成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されている通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、 $C_{1 \sim 6}$ 、 $C_{1 \sim 2}$ 、 $C_{1 \sim 3}$ 、 $C_{1 \sim 4}$ 、 $C_{1 \sim 5}$ 、 $C_{2 \sim 3}$ 、 $C_{2 \sim 4}$ 、 $C_{2 \sim 5}$ 、 $C_{2 \sim 6}$ 、 $C_{3 \sim 4}$ 、 $C_{3 \sim 5}$ 、 $C_{3 \sim 6}$ 、 $C_{4 \sim 5}$ 、 $C_{4 \sim 6}$ 、及び $C_{5 \sim 6}$ などの任意の数の炭素を含み得る。ヘテロアリール成分は、本明細書に定義されている通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンヘテロアリール」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びヘテロアリール環原子（炭素及びヘテロ原子が一緒になったもの）の総数に関係する。

40

【0163】

「アルキレンヘテロシクロアルキル」という用語は、アルキル成分及びヘテロシクロアルキル成分を有するラジカルを指し、アルキル成分は、ヘテロシクロアルキル成分を結合点に連結している。アルキル成分は、アルキル成分が、少なくとも二価のアルキレンであり、ヘテロシクロアルキル成分及び結合点に連結していることを除いて、先に定義されて

50

いる通りである。いくつかの事例では、アルキル成分が存在しない場合がある。アルキル成分は、 $C_1 \sim 6$ 、 $C_1 \sim 2$ 、 $C_1 \sim 3$ 、 $C_1 \sim 4$ 、 $C_1 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 3$ 、 $C_2 \sim 4$ 、 $C_2 \sim 5$ 、 $C_2 \sim 6$ 、 $C_3 \sim 4$ 、 $C_3 \sim 5$ 、 $C_3 \sim 6$ 、 $C_4 \sim 5$ 、 $C_4 \sim 6$ 、及び $C_5 \sim 6$ などの任意の数の炭素を含み得る。ヘテロシクロアルキル成分は、本明細書に定義されている通りである。「 $C_x \sim y$ アルキレンヘテロシクロアルキル」の $x \sim y$ の数値範囲は、アルキル炭素及びヘテロシクロアルキル環原子（炭素及びヘテロ原子が一緒になったもの）の総数に関係する。

【0164】

本明細書で使用される場合、溶媒和物という用語は、化合物と化学量論的又は非化学量論的のいずれかの量の溶媒との複合体を指す。溶媒和物は、多くの場合、水、エタノールなどの医薬的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成される。水和物は、溶媒が水であるときに形成されるか、又はアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。

10

【0165】

本明細書で使用される場合、多型体という用語は、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を指す。多型体は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、並びに溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化の速度、及び保管温度などの様々な要因によって、単結晶形態が支配的になり得る。

【0166】

本明細書で使用される場合、「代謝物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の誘導体を指す。「活性代謝物」という用語は、化合物が代謝されるときに形成される化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書で使用される場合、「代謝される」という用語は、特定の物質が生物によって変化するプロセス（加水分解反応及び酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されることはない）の合計を指す。したがって、酵素は、化合物に対して特定の構造変化をもたらす得る。本明細書に開示されている化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び宿主からの組織サンプルの分析、又はインビトロでの肝細胞を用いた化合物のインキュベーション及び得られる化合物の分析のいずれかによって任意選択的に同定される。

20

【0167】

本明細書で使用される立体化学の定義及び慣例は、概して、S. P. Parker, E. d., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York、及びElieil, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本発明の化合物は、非対称又はキラル中心を含み得、したがって、異なる立体異性体形態で存在する。「立体異性体」という用語は、同一の化学組成を有するが空間内の原子又は基の配置に関して異なる化合物を指す。本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、ジアステレオマー、鏡像異性体、及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むが、これらに限定されることはない。

30

40

【0168】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしでヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合った、塩を指す。医薬的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences 1977, 66, 1-19に、医薬的に許容される塩を詳細に記載している。この発明の化合物の医薬的に許容される塩としては、好適な無機及び有機の酸及び塩基に由来するものが挙げられる。医薬的に許容される非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸

50

、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸を用いて、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸若しくはマロン酸などの有機酸を用いて、又はイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の医薬的に許容される塩としては、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビスルフェート、ボレート、ブチレート、カンフォレート、カンフォルスルホネート、シトレート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプトネート、グリセロホスフェート、グルコネート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホネート、ラクチオネート、ラクテート、ラウレート、ラウリルスルフェート、マレート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、3-フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピバレート、プロピオネート、ステアレート、スクシネート、スルフェート、タルトレート、チオシアネート、p-トルエンスルホネート、ウンデカノエート、バレエート塩などが挙げられる。

10

【0169】

化合物の形態

固体である化合物の場合、本発明の化合物、薬剤、及び塩は、異なる結晶又は多型形態で存在し得、それらの全てが、本発明及び指定された式の範囲内であることを意図すると当業者によって理解されるであろう。

20

【0170】

本発明は、無水結晶形態、水和物、溶媒和物、及び混合溶媒和物を含む、式(I)の化合物の全ての結晶形態を含む。これらの結晶形態のいずれかが多型を示す場合、全ての多型体がこの発明の範囲内である。

【0171】

式(I)は、該当する場合、化合物の溶媒和形態及び非溶媒和形態を包含することを意図する。したがって、式(I)は、水和形態又は溶媒和形態、並びに非水和形態及び非溶媒和形態を含む、示された構造を有する化合物を含む。

【0172】

式(I)の化合物、又はその塩、互変異性体、N-酸化物、多型体、若しくはプロドラッグは、溶媒和物の形態で提供され得る。溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的のいずれかの量の溶媒を含有し、水、メタノール、エタノール又はイソプロピルアルコールなどのアルコール、DMSO、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、酢酸などの医薬的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成されてよく、溶媒和物は、非共有結合によって又は結晶格子の穴の占有によってのいずれかで、結晶格子の一部を形成する。水和物は、溶媒が水であるときに形成され、アルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。本発明の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されているプロセス中に調製又は形成されることが都合が良いであろう。一般に、溶媒和形態は、本発明の目的について、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

30

【0173】

塩基性窒素含有基は、メチル、エチル、プロピル、及びブチルの塩化物、臭化物、及びヨウ化物などのC₁~₆アルキルハロゲン化物；ジメチル及びジエチルスルフェートのようなジアルキルスルフェートなどの薬剤で四級化され得る。

40

【0174】

窒素含有基も酸化されて、N-酸化物を形成し得る。

【0175】

結晶性固体を形成する式(I)の化合物、又はその塩、互変異性体、N-酸化物、溶媒和物、及び／若しくはプロドラッグは、多型を示し得る。化合物、塩、互変異性体、N-酸化物、溶媒和物、及び／又はプロドラッグの全ての多型形態は、本発明の範囲内である。

50

【0176】

式（I）の化合物は、互変異性を示し得る。互変異性体は、典型的には平衡内で存在する分子の2つの交換可能な形態である。式（I）の化合物の任意の互変異性体は、本発明の範囲内であると理解されるべきである。

【0177】

式（I）の化合物は、1つ以上の立体中心を含有し得る。式（I）の化合物の全ての立体異性体は、本発明の範囲内である。立体異性体としては、鏡像異性体、ジアステレオマー、幾何異性体（E及びZオレフィン形態、並びにシス及びトランス置換パターン）、及びアトロプ異性体が挙げられる。いくつかの実施形態では、化合物は、任意の立体中心における式（I）の化合物の立体異性体的に濃縮された形態である。化合物は、ある立体異性体において、別の立体異性体よりも、少なくとも約60、70、80、90、95、98、又は99%濃縮されていてもよい。

10

【0178】

式（I）の化合物、又はその塩、互変異性体、溶媒和物、N-酸化物、及び／若しくは立体異性体は、化合物に存在する原子の同位体のうちの1つ以上で同位体的に濃縮されていてもよい。例えば、化合物は、以下のマイナー同位体のうちの1つ以上で濃縮されていてもよい： ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、及び／又は ^{17}O 、好ましくは ^2H 。同位体は、その存在度がその自然な存在度よりも大きい場合、濃縮されていると考慮することができる。

【0179】

「プロドラッグ」は、本明細書で提供される化合物の構造的要件を完全には満たさない場合があるが、対象又は患者への投与後にインビボで修飾されて、本明細書で提供される式（I）の化合物を生成する、化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書で提供される化合物のアシル化誘導体であり得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン、又はスルフヒドリル基が、哺乳動物対象に投与されたときに開裂して遊離ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基をそれぞれ形成する任意の基に結合された、化合物を含む。プロドラッグの例としては、本明細書で提供される化合物内のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート、ホスフェート、及びベンゾエート誘導体が挙げられるが、これらに限定されることはない。本明細書で提供される化合物のプロドラッグは、修飾がインビボで開裂されて親化合物を生成するような手法で、化合物に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。

20

30

【0180】

プロドラッグは、アミノ酸残基、又は2個以上（例えば、2個、3個、若しくは4個）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、遊離アミノ、及び式（I）の化合物のアミド基に共有結合している、化合物を含む。アミノ酸残基は、3つの文字記号によって一般に指定される20種の天然に存在するアミノ酸を含み、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルブリン、ベーターアラニン、ガンマーアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、及びメチオニンスルホンも含む。プロドラッグは、カーボネート、カルバメート、アミド、及びアルキルエステルが、カルボニルカーボンプロドラッグ側鎖を介して式（I）の先の置換基に共有結合している、化合物も含む。

40

【0181】

組成物、製剤、及び投与モード

式（I）の化合物は、単独で、又は医薬組成物の形態で投与され得る。実際には、式（I）の化合物は、通常、医薬組成物の形態で、すなわち、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と混合して投与される。任意の医薬的に許容される賦形剤の割合及び性質は、発明の選択された化合物の特性、選択された投与経路、及び標準的な医薬的実践によって決定される。

【0182】

別の実施形態では、式（I）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、立体異性体、

50

溶媒和物、代謝物、若しくは多型体と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物が提供される。

【0183】

本開示の医薬組成物は、典型的には、治療有効量の1つ以上の有効成分を1つ以上の医薬的及び生理学的に許容される製剤材料と混合して含む。好適な製剤材料としては、酸化防止剤、保存剤、着色剤、香味剤及び希釈剤、乳化剤、懸濁剤、溶媒、充填剤、増量剤、緩衝剤、送達ビヒクル、希釈液、賦形剤、及び／又は医薬アジュバントが挙げられるが、これらに限定されることはない。例えば、好適なビヒクルは、非経口投与のための組成物に共通する他の材料で場合によって補充された、注射用水、生理学的生理食塩水溶液、又は人工ペリリンフであり得る。中性緩衝生理食塩水、又は血清アルブミンと混合された生理食塩水が更なる例示的なビヒクルである。

10

【0184】

本開示の医薬組成物は、所望の特定の剤形に適した、あらゆる溶媒、希釈液、又は他の液体ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などを本明細書で使用されるように含む、医薬的に許容される担体を更に含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) には、医薬組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための既知の技術が開示されている。任意の従来の担体媒体が、任意の不所望な生物学的効果をもたらすこと又はそうでなければ医薬組成物のその他の成分と有害な形で相互作用することなどによって、本発明の化合物と不適合である場合を除いて、その使用は、本開示の範囲内であると想定される。医薬的に許容される担体として機能することができる材料のいくつかの例としては、糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン；セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバター及び坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、及びダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、エチルオレエート及びエチルラウレート；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー溶液；エチルアルコール、及びホスフェート緩衝液、並びに他の非毒性適合性潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び賦香剤が挙げられるが、これらに限定されることはなく、保存剤及び酸化防止剤も、調合者の判断に従って、組成物に存在し得る。

20

30

【0185】

様々な投薬単位は、好ましくは、別個の投薬錠剤、カプセル、トローチ、糖衣錠、ガム、又は他のタイプの固体製剤として各々提供される。カプセルは、粉末、液体、又はゲルをカプセル化し得る。固体製剤は、嚥下されてもよいか、又は吸引可能若しくは咀嚼可能なタイプ（脆い又はガム状のいずれか）であり得る。本発明は、ブリストアパック以外の投薬単位保持デバイス、例えば、ボトル、チューブ、キャニスター、パッケージなどのパッケージを想定している。投薬単位は、医薬製剤の実践において周知の従来の賦形剤、例えば、結合剤、ゲル化剤、充填剤、錠剤化潤滑剤、崩壊剤、界面活性剤、及び着色剤、並びに吸引可能又は咀嚼可能な製剤を更に含み得る。

40

【0186】

式(I)の化合物は、化合物を生物学的に利用可能にする任意の形態及び経路で投与され得る。

【0187】

本明細書に開示されている組成物は、病態又は疾患の部位に全身的に又は直接的に投与され得る。

50

【0188】

本明細書に記載されている組成物は、例えば、経口、直腸、経鼻、経膈、局所（経皮、経頬、経眼、及び舌下を含む）、非経口（皮下、腹腔内、皮内、血管内（例えば、静脈内）、筋肉内、脊髄、頭蓋内、髄腔内、眼内、眼周囲、眼窩内、滑膜内、及び腹腔内注射、槽内注射、並びにその他の同様の注射、又は注入技術）、吸入、送気、注入、又は移植技術（例えば、無菌の注射可能な水性又は非水性の溶液又は懸濁液として）を含む任意の適切な投与経路のために、式（I）による化合物から製剤化され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、経口、経鼻、静脈内、筋肉内、局所、皮下、直腸的、経膈的に、又は尿道的適用によって投与され得る。

【0189】

経口使用を意図した組成物は、魅力的かつ口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び／又は保存剤などの1つ以上の成分を更に含み得る。錠剤は、錠剤の製造に好適な生理学的に許容される賦形剤との混合で、活性成分を含有する。そのような賦形剤としては、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈液、トウモロコシデンプン又はアルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤、デンプン、ゼラチン又はアカシアなどの結合剤、並びにステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの潤滑剤が挙げられる。錠剤は、コーティングされていなくてもよいが、又は消化管における崩壊及び吸収を遅らせ、それによって、より長い期間にわたって持続的な作用を提供するための既知の技術によってコーティングされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられ得る。

【0190】

経口使用のための製剤は、有効成分が、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、若しくはカオリンなどの不活性固体希釈液と混合される、硬質ゼラチンカプセルとして、又は有効成分が、水と、又はピーナッツ油、液体パラフィン若しくはオリーブ油などの油媒体と混合される、軟質ゼラチンカプセルとしても提示され得る。

【0191】

油性懸濁液は、アラキス油、オリーブ油、ゴマ油若しくはココナッツ油などの植物油、又は液体パラフィンなどの鉱物油中に有効成分を懸濁することによって製剤化され得る。油性懸濁液は、蜜蝋、硬質パラフィン、又はセチルアルコールなどの増粘剤を含有し得る。先に記載されているものなどの甘味剤、及び／又は香味剤を添加して、口当たりの良い経口調製物を提供してもよい。そのような懸濁液は、アスコルビン酸などの酸化防止剤の添加によって保存することができる。

【0192】

水の添加によって水性懸濁液を調製するのに好適な分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存剤との混合で、活性成分を提供する。好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、先にすでに言及されたものによって例示される。甘味剤、香味剤、及び着色剤などの追加の賦形剤も存在し得る。

【0193】

医薬組成物は、水中油型エマルションの形態でもあり得る。油相は、オリーブ油又はアラキス油などの植物油、液体パラフィンなどの鉱物油、又はそれらの混合物であり得る。好適な乳化剤としては、アカシアガム又はトラガカントガムなどの天然に存在するガム、大豆レシチンなどの天然に存在するホスファチド、並びに脂肪酸及びヘキシトールに由来するエステル又は部分エステル、ソルビタンモノオレエートなどの無水物、並びに脂肪酸及びヘキシトールに由来する部分エステルとポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどのエチレンオキシドとの縮合生成物が挙げられる。エマルションは、1つ以上の甘味剤及び／又は香味剤も含み得る。

【0194】

シロップ及びエリキシル剤は、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、又はスクロースなどの甘味剤と一緒に製剤化され得る。そのような製剤は、1つ以上の鎮

10

20

30

40

50

痛剤、保存剤、香味剤、及び／又は着色剤も含み得る。

【0195】

組成物は、安定剤、懸濁剤、乳化剤、粘度調整剤、ゲル化剤、保存剤、酸化防止剤、皮膚浸透促進剤、保湿剤、及び徐放性材料などの、適用される製剤の安定性又は有効性を改善するように適合された1つ以上の成分を更に含む得る。そのような成分の例は、Martindale-The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) and Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。製剤は、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル、リポソーム、アルブミン微粒子、マイクロエマルジョン、ナノ粒子、又はナノカプセルなどのマイクロカプセルを含む得る。

10

【0196】

保存剤としては、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、安息香酸、及びホルムアルデヒドなどの抗菌剤、並びにビタミンE、アスコルビン酸ナトリウム／アスコルビン酸及び没食子酸プロピルなどの物理的安定剤及び酸化防止剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。好適な保湿剤としては、乳酸及び他のヒドロキシ酸、並びにそれらの塩、グリセリン、プロピレングリコール、並びにブチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されることはない。好適な皮膚軟化剤としては、ラノリンアルコール、ラノリン、ラノリン誘導体、コレステロール、ワセリン、ネオペンタン酸イソステアリル、及び鉱油が挙げられる。好適なフレグランス及び色としては、FD & C Red No. 40及びFD & C Yellow No. 5が挙げられるが、これらに限定されることはない。局所製剤に含まれ得る他の好適な追加の成分としては、研磨剤、吸収剤、凝固防止剤、消泡剤、帯電防止剤、収斂剤（ウィッチヘーゼルなど）、アルコール及びハーブ抽出物、例えば、カモミール抽出物、結合剤／賦形剤、緩衝剤、キレート剤、フィルム形成剤、コンディショニング剤、推進剤、不透明化剤、pH調整剤、及び保護剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。

20

【0197】

経口投与のための液体剤形としては、医薬的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されることはない。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般に使用される不活性希釈液、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤、及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、エチルカーボネート、エチルアセテート、ベンジルアルコール、ベンジルベンゾエート、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（具体的には、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有し得る。不活性希釈液に加えて、経口組成物は、アジュバント、例えば、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、並びに賦香剤も含み得る。

30

【0198】

注射可能な調製物、例えば、無菌の注射可能な水性又は油性の懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術によって製剤化され得る。無菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての、非毒性の非経口的に許容される希釈液又は溶媒中の無菌の注射可能な溶液、懸濁液、又はエマルジョンであり得る。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒には、水、リンガー溶液、U.S.P.、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌固定油は、従来的には、溶媒又は懸濁培地として用いられている。この目的のために、合成モノ又はジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

40

【0199】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通じた濾過によって、又は使用前に

50

無菌水若しくは他の無菌の注射可能な媒体に溶解又は分散され得る無菌固体組成物の形態で殺菌剤を組み込むことによって殺菌され得る。

【0200】

医薬組成物は、スプレー、ミスト、又はエアロゾルを含む吸入製剤として製剤化され得る。吸入製剤の場合、本明細書に提供される組成物又は組み合わせは、当業者に既知の任意の吸入方法を介して送達され得る。そのような吸入方法及びデバイスとしては、CFC若しくはHFAなどの推進剤又は生理学的及び環境的に許容される推進剤を有する定量用量吸入器が挙げられるが、これらに限定されることはない。他の好適なデバイスは、呼吸作動吸入器、複数回用量乾燥粉末吸入器、及びエアロゾルネブライザーである。主題の方法における使用のためのエアロゾル製剤は、典型的には、推進剤、界面活性剤、及び共溶媒を含み、好適な計量バルブによって閉じられる従来のエアロゾル容器に充填され得る。

10

【0201】

吸入剤組成物は、噴霧及び気管支内使用に好適な活性成分を含有する液体若しくは粉末組成物、又は定量用量を分配するエアロゾルユニットを介して投与されるエアロゾル組成物を含み得る。好適な液体組成物は、等張生理食塩水又は静菌水などの水性の医薬的に許容される吸入剤溶媒中に活性成分を含む。溶液は、ポンプ若しくは押し込み作動式噴霧スプレーディスペンサーによって、又は液体組成物の必要な投薬量を患者の肺に吸入させることをもたらす若しくは可能にするためのその他の従来の手段によって投与される。例えば、経鼻スプレー又は経鼻滴剤としての投与のための、担体が液体である好適な製剤は、活性成分の水性又は油性溶液を含む。

20

【0202】

直腸投与に好適な組成物は、好ましくは、単位用量坐薬として提示されている。これらは、活性物を1つ以上の親油性塩基中に少なくとも部分的に分散させ、次いで、混合物を形成することによって調製され得る。

【0203】

医薬組成物は、投与後に活性物の徐放を創出するカプセルなどの徐放性製剤として製剤化され得る。そのような製剤は、概して、周知の技術を使用して調製することができ、例えば、経口、直腸、若しくは皮下移植によって、又は所望の標的部位における移植によって投与され得る。そのような製剤内での使用のための担体は、生体適合性であり、また、生分解性であり得る。好ましくは、製剤は、比較的一定レベルの活性物放出を提供する。徐放性製剤内に含有される活性物の量は、例えば、移植部位、放出の速度及び予想される持続時間、並びに治療すべき病態の性質に応じる。

30

【0204】

当業者であれば、選択される化合物の特定の特徴、治療すべき疾患又は病態、疾患又は病態の段階、及び他の関連する状況に応じて、適切な投与形態及び投与経路を容易に選択することができる。

【0205】

任意の特定の患者についての特定の用量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、用量回数、及び排泄速度、薬物併用（すなわち、患者を治療するために使用される他の薬物）、並びに治療を受ける特定の障害の重症度を含む様々な要因に応じると理解されるであろう。

40

【0206】

「治療有効量」という語句は、概して、(i) 特定の疾患、病態、若しくは障害を治療する、(ii) 特定の疾患、病態、若しくは障害のうちの1つ以上の徴候若しくは症状を減弱、改善、若しくは排除する、又は(iii) 本明細書に記載されている特定の疾患、病態、若しくは障害のうちの1つ以上の徴候若しくは症状の発症を遅延させる、本発明の1つ以上の活性成分の量を指す。

【0207】

典型的には、治療有効投薬は、少なくとも約0.1%～最大約50%以上の濃度（重量）、並びにその中の範囲の全ての組み合わせ及び部分組み合わせを含むように製剤化され

50

る。組成物は、約 0.1～約 50%未満、例えば、約 49、48、47、46、45、44、43、42、41又は40%の濃度で本明細書に記載されている1つ以上の活性物を含有するように製剤化され得、濃度は、約 0.1%超、例えば、約 0.2、0.3、0.4又は0.5%～約 40%未満、例えば、約 39、38、37、36、35、34、33、32、31又は30%である。例示的な組成物は、約 0.5%～約 30%未満、例えば、約 29、28、27、26、25、25、24、23、22、21又は20%を含み得、濃度は、約 0.5%超、例えば、約 0.6、0.7、0.8、0.9又は1%～約 20%未満、例えば、約 19、18、17、16、15、14、13、12、11又は10%である。組成物は、約 1%超、例えば、約 2%～約 10%未満、例えば、約 9又は8%を含み得、これは、約 2%超、例えば、約 3又は4%～約 8%未満、例えば、約 7又は6%の濃度を含む。活性剤は、例えば、約 5%の濃度で存在し得る。全ての場合において、量は、治療された細胞又は組織に実際に送達される活性成分の量における差を補償するように調整され得る。

10

【0208】

投与の頻度は、1日1回、1日2、3、又は4回であり得る。治療期間は、検出可能な疾患の持続時間中であり得る。

【0209】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、本明細書に開示されている実施形態のいずれか1つに記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、N-酸化物、立体異性体、代謝物、多型体、若しくはプロドラッグと、追加の治療剤と、医薬的に許容される賦形剤と、を含む。

20

【0210】

追加の薬剤は、本明細書に記載されている任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、精神活性薬である。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、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である。いくつかの実施形態では、追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、以下のうちのいずれか1つから選択される：精神病及び／又は神経精神病態のための薬剤；精神異常及び／又は精神病症状のための薬剤；注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害のための薬剤；認知症及び／又はアルツハイマー病のための薬剤；並びに依存症障害のための薬剤。

30

【0211】

用途

本開示は、前述の段落のいずれか1つに記載されている式(I)の化合物及び組成物を使用する方法を提供する。本開示は、送達することを必要としている対象に、本開示の式(I)の化合物又は組成物(例えば、有効量の化合物又は組成物)を送達する方法も提供する。

【0212】

別の態様では、本開示は、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量(例えば、治療有効量)の本開示の化合物又は組成物(例えば、医薬組成物)を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0213】

別の態様では、本開示は、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量(例えば、治療有効量)の本開示の式(I)の化合物又は組成物(例えば、医薬組成物)を投与することを含む、方法を提供する。

【0214】

本明細書において、別の態様では、本開示の方法(例えば、活性剤を送達することを必要としている対象に活性剤を送達する方法、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予

50

防する方法)における使用のための医薬品の製造における、本開示の式(I)の化合物又は組成物の使用が提供される。

【0215】

本明細書において、別の態様では、本開示の方法(例えば、活性剤を送達することを必要としている対象に活性剤を送達する方法、疾患を治療することを必要としている対象において疾患を治療する方法、疾患を予防することを必要としている対象において疾患を予防する方法)における、本開示の式(I)の化合物又は組成物の使用が提供される。

【0216】

ある特定の実施形態では、有効量は、疾患の治療において有効である。ある特定の実施形態では、有効量は、疾患の予防において有効である。

10

【0217】

別の態様では、本開示は、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、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0218】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0219】

別の態様では、本開示は、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、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を治療することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む。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有用な他の既知の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。

20

【0220】

別の態様では、本開示は、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式(I)の化合物又は医薬組成物を、セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害、又は病態を予防することに有用な別の既知の薬剤と組み合わせて投与することを含む。

30

【0221】

ある特定の実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2A}である。

【0222】

ある特定の実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}のうちの一方又は両方である。追加的に又は代替的には、いくつかの実施形態では、セロトニン受容体は、5-HT_{2B}ではない。

【0223】

いくつかの実施形態では、本開示の式(I)の化合物は、5-HT_{2C}受容体及び5-HT_{2B}受容体のうちの一方又は両方に比べて、好ましくは5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2A}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{2B}受容体のうちの一方又は両方に比べて、好ましくは5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、5-HT_{2B}受容体に比べて、5-HT_{2A}受容体及び5-HT_{2C}受容体に対して選択的である。

40

【0224】

いくつかの実施形態では、本開示の式(I)の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約1mM未満、約100μM未満、約10μM未満、約1μM未満、又は約100nM未満、又は約10nM未満の5-HT_{2A}受容体に

50

ついでに EC₅₀ 値を呈する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、カルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約 1 mM 未満、約 900 μM 未満、約 800 μM 未満、約 700 μM 未満、約 600 μM 未満、約 500 μM 未満、約 400 μM 未満、約 300 μM 未満、約 200 μM 未満、約 100 μM 未満、約 90 μM 未満、約 80 μM 未満、約 70 μM 未満、約 60 μM 未満、約 50 μM 未満、約 40 μM 未満、約 30 μM 未満、約 20 μM 未満、約 10 μM 未満、約 9 μM 未満、約 8 μM 未満、約 7 μM 未満、約 6 μM 未満、約 5 μM 未満、約 4 μM 未満、約 3 μM 未満、約 2 μM 未満、約 1 μM 未満、約 900 nM 未満、約 800 nM 未満、約 700 nM、約 600 nM 未満、約 500 nM 未満、約 400 nM 未満、約 300 nM 未満、約 200 nM 未満、若しくは約 100 nM 未満、又は任意の等価測定単位 (例えば、mol/L) の 5-HT_{2A} 受容体についての EC₅₀ を呈する。

10

【0225】

いくつかの実施形態では、本開示の式 (I) の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約 1 mM 未満、約 100 μM 未満、約 10 μM 未満、約 1 μM 未満、又は約 100 nM 未満、又は約 10 nM 未満の 5-HT_{2c} 受容体についての EC₅₀ 値を呈する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、カルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約 1 mM 未満、約 900 μM 未満、約 800 μM 未満、約 700 μM 未満、約 600 μM 未満、約 500 μM 未満、約 400 μM 未満、約 300 μM 未満、約 200 μM 未満、約 100 μM 未満、約 90 μM 未満、約 80 μM 未満、約 70 μM 未満、約 60 μM 未満、約 50 μM 未満、約 40 μM 未満、約 30 μM 未満、約 20 μM 未満、約 10 μM 未満、約 9 μM 未満、約 8 μM 未満、約 7 μM 未満、約 6 μM 未満、約 5 μM 未満、約 4 μM 未満、約 3 μM 未満、約 2 μM 未満、約 1 μM 未満、約 900 nM 未満、約 800 nM 未満、約 700 nM、約 600 nM 未満、約 500 nM 未満、約 400 nM 未満、約 300 nM 未満、約 200 nM 未満、若しくは約 100 nM 未満、又は任意の等価測定単位 (例えば、mol/L) の 5-HT_{2c} 受容体についての EC₅₀ を呈する。

20

【0226】

いくつかの実施形態では、本開示の式 (I) の化合物は、本明細書に記載されているアッセイ、例えば、細胞内カルシウムにおける変化を測定することなどのカルシウムフラックス活性のアッセイによって決定して、約 1 μM 超、約 10 μM 超、又は約 100 μM 超の 5-HT_{2B} 受容体についての EC₅₀ 値を呈する。

30

【0227】

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、精神病又は神経精神病態である。したがって、本出願は、精神病又は神経精神病態を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、精神病又は神経精神病態を治療するための本開示の式 (I) の化合物の使用、及び精神病又は神経精神病態を治療するための医薬品の調製のための本開示の式 (I) の化合物の使用も含む。本出願は、精神病又は神経精神病態の治療における使用のための本開示の式 (I) の化合物を更に含む。

40

【0228】

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、精神病又は神経精神病態であり、本開示の式 (I) の化合物は、精神病又は神経精神病態のための 1 つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。精神病又は神経精神病態のための 1 つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、精神病又は神経精神病態のための追加の薬剤は、典型的な抗精神病薬及び非定型的な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) を含む抗うつ剤、三環系抗うつ剤及びモノアミンオキシダ

50

ーゼ阻害剤（MAOI）（例えば、ブプロピオン）；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品；アルコール依存症（例えば、ジスルフィラム）、ニコチン依存症（例えば、バレニクリン）及びオピオイド使用障害（例えば、メタドン、ブプレノルフィン、ブプレノルフィンナロキソン、及びブプレノルフィン長時間作用注射）などの依存症障害のための薬剤；気分安定薬、例えば、リチウム及び鎮痙薬、例えば、カルバマゼピン、ジバルプロエクス（バルプロ酸）、ラモトリギン、ガバペンチン、及びトピラマートなどから選択される。

【0229】

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。したがって、本出願は、神経変性を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、神経変性を治療するための本開示の式（I）の化合物の使用、及び神経変性を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（I）の化合物の使用も含む。本出願は、神経変性の治療における使用のための本開示の式（I）の化合物を更に含む。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される疾患、障害、又は病態は、脳由来神経栄養因子（BDNF）、ラパマイシン（mTOR）活性化の哺乳動物標的、及び／又は炎症の軽減である。

10

【0230】

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；疼痛、例えば、社会性疼痛、急性疼痛、がん疼痛、慢性疼痛、ブレイクスルー疼痛、骨痛、軟組織痛、神経痛、関連疼痛、幻覚痛、神経因性疼痛、クラスター性頭痛及び片頭痛；肥満及び摂食障害；てんかん及び発作障害、神経細胞死；興奮性毒性細胞死；又はそれらの組み合わせを含む。

20

【0231】

いくつかの実施形態では、セロトニン受容体の活性化によって治療される疾患、障害、又は病態は、精神異常又は精神病症状である。したがって、本出願は、精神異常又は精神病症状を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、精神異常又は精神病症状を治療するための本開示の式（I）の化合物の使用、及び精神異常又は精神病症状を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（I）の化合物の使用も含む。本出願は、精神異常又は精神病症状の治療における使用のための本開示の式（I）の化合物を更に含む。

30

【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、精神異常又は精神病症状であり、本開示の式（I）の化合物は、精神異常又は精神病症状のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。精神異常又は精神病症状のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、精神異常又は精神病症状のための追加の薬剤は、典型的な抗精神病薬及び非定型抗精神病薬から選択される。典型的な抗精神病薬は、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、クロベンチキソール、シアメマジン、ジキシラジン、ドロペリドール、フルアニゾン、フルベンチキソール、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、オキシベルチン、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、プロチベンジル、スピペロン、スルホリダジン、チオプロバゼート、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、及びズクロベンチキソ

40

50

ール、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。非定型的な抗精神病薬は、アモキサピン、アミスルプリド、アリピプラゾール、アセナピン、ブロナンセリン、ブレックスピプラゾール、カリブラジン、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、ネモナブリド、オランザピン、パリペリドン、ペロスピロン、クエチアピン、レモキシプリド、レセルピン、リスペリドン、セルチンドール、スルピリド、スルトプリド、チアプリド、ベラリプリド、ジブラシドン、及びゾテピン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。

【0233】

いくつかの実施形態では、当該それを必要としている対象に、治療有効量の本開示の式（I）の化合物を投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されることはない精神異常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、当該それを必要としている対象に、治療有効量の式（I）の化合物を投与することは、幻覚及び妄想などであるがこれらに限定されることはない精神異常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、当該それを必要としている対象に、治療有効量の式（I）の化合物を投与することは、精神異常又は精神病症状の改善をもたらす。

【0234】

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／又は神経系の疾患、障害若しくは病態である。したがって、本出願は、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療する方法であって、本開示の治療有効量の式（I）の化合物又は組成物を、それを必要としている対象に投与することを含む、方法も含む。本出願は、CNS疾患、障害若しくは病態及び／若しくは神経系の疾患、障害若しくは病態の治療のための本開示の式（I）の化合物の使用、並びにCNS疾患、障害若しくは病態及び／若しくは神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（I）の化合物の使用も含む。本出願は、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態の治療における使用のための本出願の本開示の式（I）の化合物を更に含む。

【0235】

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／又は神経系の疾患、障害若しくは病態であり、本開示の式（I）の化合物は、中枢神経系（CNS）疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。中枢神経系（CNS）疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、中枢神経系（CNS）の疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態のための追加の薬剤は、リチウム、オランザピン、クエチアピン、リスペリドン、アリプラゾール、ジブラシドン、クロザピン、ジバルプロエクスナトリウム、ラモトリジン、バルプロ酸、カルバマゼピン、トピラマート、レボミルナシプラン、デュロキセチン、ベンラファキシン、シタロプラム、フルボキサミン、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、セルトラリン、クロミプラミン、アミトリプチリン、デシプラミン、イミプラミン、ノルトリプチリン、フェネルジン、トラニルシプロミン、ジアゼパム、アルプラゾラム、クロナゼパム、又はそれらの任意の組み合わせから選択される。うつ病の標準的なケア療法の非限定的な例は、セルトラリン、フルオキセチン、エスシタロプラム、ベンラファキシン、又はアリピプラゾールである。うつ病の標準的なケア療法の非限定的な例は、シトラロプラム（c i t r a l o p r a m）、エスシタロプラム、フルオキセチン、パロキセチン、ジアゼパム、又はセルトラリンである。

【0236】

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、注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害、並びにそれらの組み合わせから選択される。したがって、本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、並びに注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。

【0237】

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、注意欠陥多動障害及び／又は注意欠陥障害、並びにそれらの組み合わせであり、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、注意欠陥多動障害及び／又は注意欠陥障害、並びにそれらの組み合わせのための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野において既知の任意の好適な薬剤であり得る。いくつかの実施形態では、注意欠陥性多動性障害及び／又は注意欠陥性障害、並びにそれらの組み合わせのための追加の薬剤は、メチルフェニデート、デキサンフェタミン、リスデキサンフェチン、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。

【0238】

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、認知症及びアルツハイマー病、並びにそれらの組み合わせから選択される。したがって、本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病を治療する方法であって、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は組成物を投与することを含む、方法も含む。本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病を治療するための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用、並びに認知症及び／又はアルツハイマー病を治療するための医薬品の調製のための本開示の式（Ⅰ）の化合物の使用も含む。本出願は、認知症及び／又はアルツハイマー病の治療における使用のための本開示の式（Ⅰ）の化合物を更に含む。

【0239】

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、本開示の式（Ⅰ）の化合物は、認知症又はアルツハイマー病のための1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて投与される。認知症又はアルツハイマー病のための1つ以上の追加の薬剤は、本明細書に記載されているものを含む、当技術分野で既知の任意の好適な薬剤であり得る。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薬剤は、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、NMDAアンタゴニスト、及びニコチン性アゴニストから選択される。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得る。NMDAアンタゴニストは、MK-801、ケタミン、フェンシクリジン、及びメマンチン、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。ニコチン性アゴニストは、ニコチン、ニコチン酸、ニコチン性アルファ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から選択され得る。

【0240】

別の態様では、本開示は、精神病を治療する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。別の態様では、本開示は、精神病を予防する方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（Ⅰ）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。精神病は、神経精神病態であり得る。

【0241】

ある特定の実施形態では、精神病は、全般性不安障害、パニック障害、社会不安障害、及び特定の恐怖症などの不安障害；絶望、快楽の喪失、疲労、及び自殺念慮などのうつ病；うつ病、双極性障害、がん関連のうつ病、不安、及び気分循環性障害などの気分障害；幻覚、妄想、躁病、統合失調症、統合失調感情障害、統合失調症型障害などの精神病性障害；放火症（放火癖）、クレプトマニア（窃盗症）及び強迫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／依存などの薬物依存症、ニコチン依存、コカイン依存、マリファナ乱用など；禁煙；反社会的パーソナリティ障害、攻撃性、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；対象に特定の慣習的行為又はルーチンを実施させる思考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、適応障害と呼ばれていた）；以前は多重人格障害、又は「分割性パーソナリティ」と呼ばれていた解離性障害、及び離人症；虚偽性障害；性機能障害、性同一性障害、及びパラフィリアなどの性的及び性別障害；以前は心身障害又は身体表現性障害として知られていた身体症状障害から選択される。

10

【0242】

ある特定の実施形態では、精神病は、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。これらの実施形態では、幻覚は、視覚幻覚、聴覚幻覚、嗅覚幻覚、味覚幻覚、触覚幻覚、固有受容性幻覚、平衡受容性幻覚（*equilibrioceptive hallucinations*）、侵害受容性幻覚（*nociceptive hallucinations*）、熱受容性幻覚、及び時間受容性幻覚、並びにそれらの組み合わせから選択され得る。

20

【0243】

別の態様では、本開示は、中枢神経系（CNS）疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を治療するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0244】

別の態様では、本開示は、中枢神経系（CNS）疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態を予防するための方法であって、方法が、それを必要としている対象に、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0245】

いくつかの実施形態では、CNS疾患、障害若しくは病態及び／又は神経系の疾患、障害若しくは病態は、神経発達性疾患及びアルツハイマー病などの神経変性疾患；初老性痴呆；老年性認知症；血管性痴呆；レビー体痴呆、認知障害、パーキンソン病、及びパーキンソン病関連疾患、例えば、パーキンソン痴呆、大脳皮質基底核変性症、及び核上性麻痺；てんかん；CNS外傷；CNS感染；CNS炎症；脳卒中；多発性硬化；ハンチントン病；ミトコンドリア障害；脆性X症候群；アンジェルマン症候群；遺伝性運動失調；神経耳科性及び眼球運動障害；網膜筋萎縮性側索硬化症の神経変性疾患；遅発性ジスキネジア；多動性障害；注意欠陥性多動性障害及び注意欠陥性障害；レストレスレッグ症候群；トゥレット症候群；チック障害；統合失調症；自閉症スペクトラム障害；結節性硬化症；レット症候群；脳性麻痺；神経性無食欲症及び神経性過食症などの摂食障害を含む報酬系の障害；過食性障害、抜毛癖、皮膚むしり症、爪噛み；片頭痛；線維筋痛症；及びあらゆる病因の末梢神経障害、並びにそれらの組み合わせを含む神経系の疾患から選択される。

40

【0246】

別の態様では、本開示は、神経可塑性を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に記載されている式（I）の化合物又は医薬組成物と、神経細胞の神経可塑性を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法を提供する。「神経可塑性」は、被験者の生涯を通してその構造及び／又は機能を継続的に変化させる脳の能力を指す。脳への変化の例としては、損傷などを理由とする内部及び／又は外部刺激に適応又

50

は応答する能力、並びに新しい神経突起、樹状突起スパイン、及びシナプスを産生する能力が挙げられるが、これらに限定されることはない。神経可塑性の増加としては、神経成長の促進、神経突起形成の促進、シナプス形成の促進、樹状突起形成の促進、樹状突起分枝の複雑性 (dendritic arbor complexity) の増加、樹状突起スパイン密度の増加、及び脳における興奮性シナプスの増加が挙げられるが、これらに限定されることはない。いくつかの実施形態では、神経可塑性の増加は、神経成長の促進、神経突起形成の促進、シナプス形成の促進、樹状突起形成の促進、樹状突起分枝の複雑性の増加、及び樹状突起スパイン密度の増加を含む。

【0247】

いくつかの実施形態では、神経可塑性を増加させることによって、神経変性障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、心理的障害、うつ病、依存症、不安、心的外傷後ストレス障害、治療抵抗性うつ病、自殺念慮、大うつ病障害、双極性障害、統合失調症、脳卒中、外傷性脳損傷、又は物質使用障害を治療することができる。

【0248】

別の態様では、本開示は、体重を治療する方法であって、有効量の本発明の化合物を、それを必要としている対象に投与することを含む、方法を提供する。体重の治療は、体重増加；体重減少；代謝障害；医薬的介入に関連する体重増加；精神病（本明細書に記載されているものを含む）に関連する体重増加；拒食症、過食症、悪液質などの摂食障害；摂食行動；肥満；糖尿病；インスリン抵抗性；前糖尿病；グルコース非忍容性；高脂血症；及び心血管疾患の治療を含み得る。

【0249】

別の態様では、本開示は、樹状突起スパイン密度を増加させるための方法であって、方法が、神経細胞を、本明細書に記載されている式 (I) の化合物又は医薬組成物と、神経細胞の樹状突起スパイン密度を増加させるのに十分な量で接触させることを含む、方法を提供する。

【0250】

ある特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、シオール分析によって 1.0 倍超の増加を伴う樹状交差の最大数を生成する。

【0251】

別の態様では、本開示は、生体サンプル又は患者のいずれかの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、本明細書に開示されている実施形態のいずれか 1 つに定義されている式 (I) の化合物を細胞に投与することを含む、方法を提供する。セロトニン受容体は、5-HT 受容体サブタイプであってもよく、好ましくは、5-HT_{2A} 及び 5-HT_{2C} のうち的一方又は両方であってもよい。

【0252】

いくつかの実施形態では、有効量は、対象又は種の疾患状態、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 1 つ以上の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。

【0253】

いくつかの実施形態では、本開示の式 (I) 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、本開示の化合物は、週に少なくとも 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 ヶ月に約 1 回、対象に投与される。別の実施形態では、化合物は、1 週間に約 1 回～1 日に約 1 回投与される。別の実施形態では、化合物は、1 日に 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、濃度、及び／若しくは本出願の化合物の活性、並びに／又はそれらの組み合わせなどの様々な要因に応じる。治療に使用される化合物の有効投薬は、特定の治療レジームの経過にわたって増加又は減少し得るとも理解されるであろう。投薬における変化は、当技術分野で既知の標準的な

10

20

30

40

50

診断アッセイによって生じ、明らかになり得る。いくつかの事例では、慢性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持続時間で対象に投与される。

【0254】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、幻覚性のある又は精神異常をもたらす用量で投与され、心理療法又は治療と併用され、年に1回、2回、3回、又は4回生じ得る。しかし、いくつかの実施形態では、化合物は、幻覚性のない又は精神異常をもたらさない用量で、対象に、1日1回、2日に1回、3日に1回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、又は3ヶ月に1回投与される。

【0255】

本開示の式(I)の化合物は、単独、又は本開示の化合物などの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の組み合わせのいずれかで使用され得る。セロトニン受容体の活性化によって疾患、障害を治療するの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、これは、式(I)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、対象への2種の物質の「同時投与」は、2種の物質の両方が個体において同時に活性であるようにこれらを各々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種の物質の薬物動態に応じ、薬物動態が好適である場合、2種の物質を互いに数時間以内に投与することを含み得るか、又は一方の物質を他方の投与から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種の物質は、実質的に同時に、すなわち、互いに数分以内に、又は両方の物質を含有する単一の組成物中に投与される。本出願の更なる実施形態は、薬剤の組み合わせが、非同時的に対象に投与されることである。いくつかの実施形態では、本開示の式(I)の化合物は、別個の単位剤形で同時若しくは連続的に、又は単一の単位剤形で一緒に、別の治療剤と一緒に投与される。したがって、本出願は、本明細書に記載されている1つ以上の式(I)の化合物と、追加の治療剤と、薬的に許容される担体と、を含む、単一の単位剤形を提供する。

【0256】

いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、臨床的に意味のあるサイケデリック／精神異常をもたらす作用のない用量又は投薬レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、4 ng/mL以下のヒト血漿サイロシンC_{max}及び／若しくは40%以下のヒト5-HT_{2A}ヒトCNS受容体占有率によって呈されるもの、又は1 ng/mL以下のヒト血漿サイロシンC_{max}及び／若しくは30%以下のヒト5-HT_{2A}ヒトCNS受容体占有率によって呈されるものに類似した臨床効果をもたらす用量又は用量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。いくつかの実施形態では、本出願の化合物は、ヒト血漿サイロシンT_{max}によって呈されるものに類似した臨床効果を、60分過剰に、120分過剰に、又は180分過剰に提供する用量又は用量レジメンの投与を含む有効量で使用又は投与される。

【0257】

キット

別の実施形態では、上記のような1つ以上の化合物、医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、若しくは多型体、及び／若しくは医薬組成物を含む、キット又は製造物品が提供される。

【0258】

他の実施形態では、上述の治療用途における使用のためのキットであって、キットが、
－本明細書に記載されている、1つ以上の化合物、医薬的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、代謝物、又は多型体、及び／又は医薬組成物を保持する容器、
－使用説明書付きのラベル又は添付文書、を含む、キットが提供される。

【0259】

本明細書に開示及び定義されている本発明は、本文又は図面から言及又は明らかにされ

10

20

30

40

50

た個別の特徴のうちの2つ以上の全ての代替的な組み合わせに及ぶと理解されるであろう。これらの異なる組み合わせは全て、本発明の様々な代替的な態様を構成する。

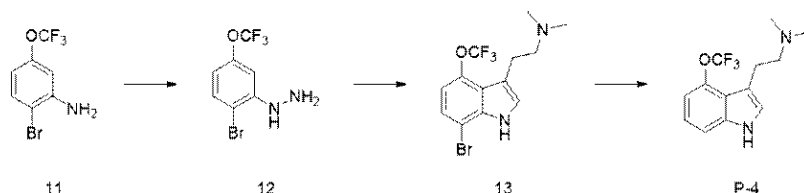
【実施例】

【0260】

スキーム1：一般式(I)の化合物は、スキーム1における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたアニリンから合成され得る。ヒドラジン形成によって、フィッシャーインドール合成を受けて、置換されたインドール中間体を生成するための、好適な中間体が提供された。脱ハロゲン化によって、一般式(I)の化合物(P-4によって例示される)の入手手段が提供された。当業者であれば、差次的に置換されたアミンをフィッシャーインドール合成中に利用することによって、本明細書に開示されている一般式(I)の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

10

【化74】

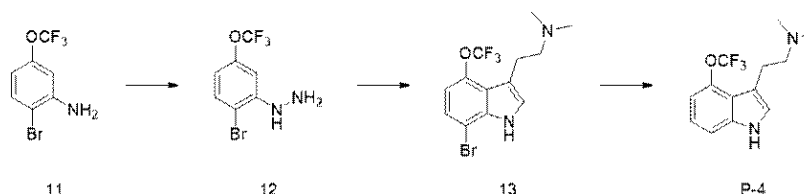


【0261】

実施例1：N,N-ジメチル-2-(4-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(P-4)

20

【化75】



ステップ1：(2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ヒドラジン(12)

30

濃HCl(90mL)及び水(31.5mL)中の2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリン(9.0g、35.2mmol)の冷却した(0℃)溶液に、H₂O(31.5mL)中のNaNO₂(2.7g、38.7mmol)の溶液を20分間の期間にわたって添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、続いて、濃HCl(90mL)中のSnCl₂(23.8g、106mmol、3.0当量)の溶液を、0℃で、1時間の期間で滴加した。TLC分析によって示されるように、2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)アニリンが消費された後に、反応物を、pH 14まで、0℃の50%の水溶性NaOH(約250mL)で塩基性化した。混合物をCH₂Cl₂(200mL×3)で抽出し、組み合わせた有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー(EtOAc/ヘキサン、1:10)によって精製して、黄色の油としての(2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ヒドラジン(7.4g、78%)を提供した。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 7.38(d, J=8.7Hz, 1H), 7.04(s, 1H), 6.52(d, J=8.4Hz, 1H), 5.80(br s, 1H), 3.62(br s, 2H)。

40

【0262】

ステップ2：2-(7-ブロモ-4-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン(13)

トルエン(90mL)中の(2-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ヒ

50

ドラジン（6.0 g、22.1 mmol、1.0 当量）及び 4,4-ジメトキシ-N,N-ジメチルブタン-1-アミン（3.9 g、24.4 mmol、1.1 当量）の溶液を 60℃で 30 分間攪拌した。リン酸（90 mL、85%）を、60℃で混合物に添加し、1 時間攪拌した。混合物を、周囲温度に冷却し、氷水（450 mL）に注いだ。混合物を、50%（w/v）の水性 NaOH 溶液（130 mL）で pH 13 に塩基性化し、続いて、EtOAc（300 mL×2）で抽出した。組み合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、CH₂Cl₂/MeOH、100:1~30:1）によって精製して、オフホワイトの固体としての 2-（7-ブロモ-4-（トリフルオロメトキシ）-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン（680 mg、8.7%）を得た。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 11.6（br s, 1H），7.46–7.36（m, 2H），6.96–6.93（m, 1H），3.18–2.95（m, 4H），2.46（s, 6H）。

10

【0263】

ステップ 3：N,N-ジメチル-2-（4-（トリフルオロメトキシ）-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（P-4）

MeOH（15 mL）中の 2-（7-ブロモ-4-（トリフルオロメトキシ）-1H-インドール-3-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン（680 mg、1.51 mmol、1.0 当量）、K₂CO₃（418 mg、3.03 mmol、2.0 当量）、及び 10% の Pd/C（80 mg）の攪拌混合物を、40℃で 3 時間、0.5 MPa の H₂ 下で水素化し、次いで、セライトのパッドに通して濾過した。濾過ケーキを EtOAc（10 mL×3）で洗浄し、組み合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣を、EtOAc（500 mL）に溶解させ、H₂O（200 mL×2）で洗浄した。有機層を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発させて、黄色の油を得た。分取 HPLC による精製によって、固体（170 mg、32%）としての N,N-ジメチル-2-（4-（トリフルオロメトキシ）-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミンが提供された。¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）：δ 11.61（br s, 1H），7.36–7.42（m, 2H），6.94（d, J=8.3 Hz, 1H），2.87–3.07（m, 4H），2.52（s, 6H）。LCMS（ESI⁺）：m/z 273.0 [M+H]⁺。HPLC 純度（220 nm）：97.8%

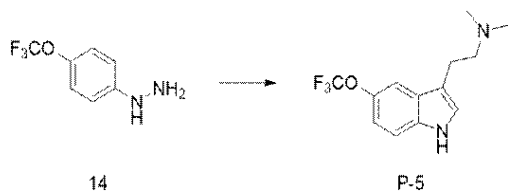
20

30

【0264】

スキーム 2：一般式（I）の化合物は、スキーム 2 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたヒドラジンから合成され得る。フィッシャーインドール合成によって、一般式（I）の化合物（P-5 によって例示される）の入手手段を提供する適切に置換されたインドールの入手手段が可能になる。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式（I）の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化 76】



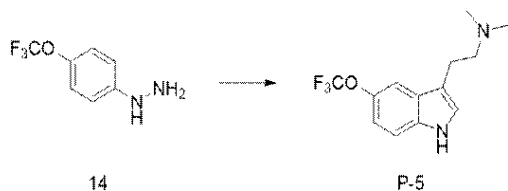
40

【0265】

実施例 7：N,N-ジメチル-2-（5-（トリフルオロメトキシ）-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（P-5）

50

【化 7 7】



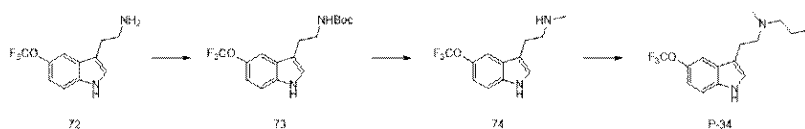
ステップ 1：N，N－ジメチル－2－（5－（トリフルオロメトキシ）－1H－インドール－3－イル）エタン－1－アミン（P－5）

4 重量%の水性 H_2SO_4 溶液（12 mL）中の（4－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ヒドラジン塩酸塩（458 mg、2.0 mmol）の溶液に、周囲温度で、4，4－ジメトキシ－N，N－ジメチルブタン－1－アミン（387 mg、2.4 mmol）を一度に添加した。反応物を還流下で4時間攪拌した。冷却した反応混合物を、 NH_4OH （12 g、87 mmol）で pH 8 に塩基性化し、 EtOAc （25 mL $\times$ 3）で抽出した。組み合わせた有機相を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製して、急速に炭酸塩を形成した油としての N，N－ジメチル－2－（5－（トリフルオロメトキシ）－1H－インドール－3－イル）エタン－1－アミン（186 mg）を得た。固体を、メタノール（2 mL）に溶解させ、 Et_2O 中の 2 M の HCl の溶液で処理して、その HCl 塩を得た。真空中で濃縮し、 Et_2O で粉砕した後に、N，N－ジメチル－2－（5－（トリフルオロメトキシ）－1H－インドール－3－イル）エタン－1－アミン塩酸塩（140 mg）が淡褐色の固体として得られた。 ^1H NMR（300 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 11.31（s，1H），10.24－10.51（br，1H），7.64（s，1H），7.39－7.47（m，2H），7.07（d， $J=8.7\text{ Hz}$ ，1H），3.27－3.33（m，2H），3.10－3.15（m，2H），2.82（s，6H）。LCMS（ESI+）： m/z 273.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度（220 nm）：99.3%。

【0266】

スキーム 3：一般式（I）の化合物は、スキーム 3 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたトリプタミンから合成され得る。トリプタミン骨格内のペンダントアミンの Boc 保護、続いて、還元によって、様々なアルデヒド及びケトンによる後続の還元アルキル化を受けて一般式（I）の化合物（P-34 によって例示される）を生成することができるメチルトリプタミン中間体の入手手段が可能になる。当業者であれば、還元アルキル化変換中に交互のアルデヒド及びケトンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式（I）の交互の化合物が生成されることを認識するであろう。

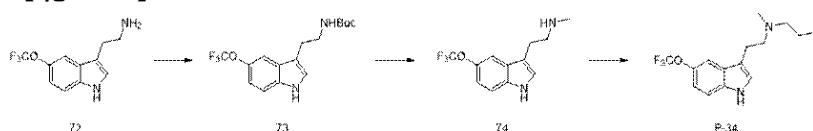
【化 7 8】



【0267】

実施例 10：N－メチル－N－（2－（5－（トリフルオロメトキシ）－1H－インドール－3－イル）エチル）プロパン－1－アミン（P－34）

【化 7 9】



ステップ 1：tert－ブチル（2－（5－（トリフルオロメトキシ）－1H－インドール－3－イル）エチル）カルバメート（73）

THF (45 mL) 中の 5-(トリフルオロメトキシ)トリプタミン塩酸塩 (1.40 g、5 mmol、1.0 当量) 及びトリエチルアミン (2.1 mL、15 mmol、3.0 当量) の氷冷 (0℃) 溶液に、THF (5 mL) 中の Boc₂O (1.31 g、6 mmol、1.2 当量) の溶液を添加し、反応物を 2 時間攪拌した。反応物を、氷水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Mg₂SO₄)、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン/EtOAc、v/v、1/1) によって精製して、淡褐色の固体 (1.72 g、100%) としての tert-ブチル (2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメートを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.10 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.02 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 6.88 (t, J=5.8 Hz, 1H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.78 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。

10

【0268】

ステップ2: N-メチル-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (74)

THF (50 mL) 中の tert-ブチル (2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート (1.5 g、4.36 mmol) の氷冷 (0℃) 溶液に、N₂ 下で、LiAlH₄ (496 mg、13.1 mmol) を添加し、混合物を加熱して、1 時間還流させた。次いで、混合物を、0℃に冷却し、冷たい水 (0.5 mL)、3.75 M の水性 NaOH (0.5 mL)、及び水 (1.5 mL) の連続滴加によってクエンチした。次いで、懸濁液を、約 1 g の無水 Na₂SO₄ とともに 15 分間攪拌し、それから、セライトのパッドに通して濾過した。セライトプラグを熱い THF (20 mL×2) で洗浄し、組み合わせた濾液を濃縮して、オフホワイトの固体 (1.05 g、93%) としての N-メチル-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.30 (s, 3H)。¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆): δ 141.3, 134.6, 127.4, 125.1, 114.4, 113.5, 112.3, 110.7, 52.3, 36.1, 25.0 (OCF₃ 炭素ピーク未説明)。

20

30

【0269】

ステップ3: N-メチル-N-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (P-34)

1,2-ジクロロエタン (5 mL) 中の N-メチル-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (0.2 g、0.77 mmol) 及びプロパナール (66.6 µL、1.2 当量、0.93 mmol) の溶液に、NaBH(OAc)₃ (246 mg、1.5 当量、1.16 mmol) を周囲温度で添加した。混合物を、16 時間攪拌し、次いで、1 M の水性 NaOH (5 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、CH₂Cl₂ 中の 0.1%~6% の MeOH/NH₃ (水性)) によって精製して、黄色の油としての N-エチル-N-メチル-2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (114 mg) を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

40

【0270】

ステップ3a: N-メチル-N-(2-(5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミンフマレート (P-34・フマレート)

50

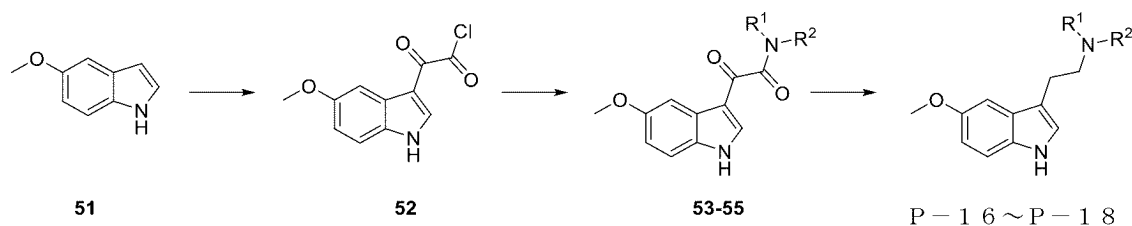
メチル-2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(54mg、24%)を得た。HPLC純度：96.6%(220nm)；LCMS(ESI+) m/z 257.1 $[M+H]^+$ ； ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$)： δ 8.23(br. s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.42(s, 2H), 7.18-7.12(m, 1H), 3.01-2.93(m, 2H), 2.70-2.62(m, 2H), 2.36(s, 6H)。

【0273】

スキーム13：一般式(I)の化合物は、スキーム13における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。適切に置換されたインドールを塩化オキサリルでグリオキシル化し、続いて、適切に置換されたアミンで処理して、グリオキサミド中間体を得ることができた。次いで、そのような中間体を還元条件に供して、一般式(I)の化合物(P-16、P-17、及びP-18によって例示される)の入手手段を提供することができた。

10

【化82】

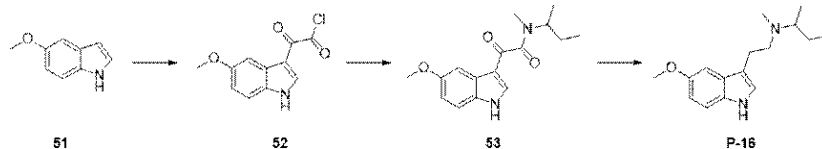


20

【0274】

実施例19：N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルブタン-2-アミン(P-16)

【化83】



30

ステップ1：2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(52)

Et_2O (36mL)中の $(COCl)_2$ (2g、15.7mmol)の溶液に、0℃で、最小限の Et_2O 中の5-メトキシ-1H-インドール(2g、13.6mmol)の溶液を滴加した。反応物を0℃で30分間攪拌し、得られた沈殿物を濾過によって回収した。粗固体を真空下で乾燥させて、2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(2.9g、78%)を提供した。 ^1H NMR(300MHz, $CDCl_3$)： δ 8.88(s, 1H), 8.26(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.36(d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.00(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.91(s, 3H)。

40

【0275】

ステップ2：N-(sec-ブチル)-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド(53)

CH_2Cl_2 (10mL)中の2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド(300mg、1.26mmol)の溶液に、N-メチルブタン-2-アミン(331mg、3.79mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を H_2O (20mL)でクエンチした。層を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2×20mL)で抽出した。組み合わせた有機物を、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、黄色の固体としてのN-(sec-ブチル)-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソ

50

アセトアミド (300 mg、81%) を提供した。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12.17 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (dd, $J=8.9, 5.9$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J=8.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.12–2.96 (m, 1H), 1.81–1.32 (m, 2H), 1.16 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

【0276】

ステップ3: N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルブタン-2-アミン (P-16)

THF (10 mL) 中の LiAlH₄ (395 mg、10.4 mmol) の溶液に、還流下で、THF (10 mL) 中の N-(sec-ブチル)-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチル-2-オキソアセトアミド (300 mg、1.04 mmol) を添加した。反応混合物を還流下で1時間攪拌した。得られた混合物を、H₂O (0.4 mL)、15%の NaOH 水溶液 (0.4 mL)、及び H₂O (1.2 mL) でクエンチし、次いで、MgSO₄ 及び EtOAc を添加した。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得た。得られた残渣を、CH₂Cl₂ (95%) 及び MeOH (5%) のイソクラティック溶出でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、オフホワイトの固体としての N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルブタン-2-アミン (120 mg、44%) を提供した。 ^1H NMR (300 MHz, MeOH- d_4): δ 7.28 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=2.4, 9.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.60–3.33 (m, 3H), 3.20–3.18 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.88–1.74 (m, 2H), 1.31 (brs, 3H), 0.99 (brs, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 261.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm): 97.1%

10

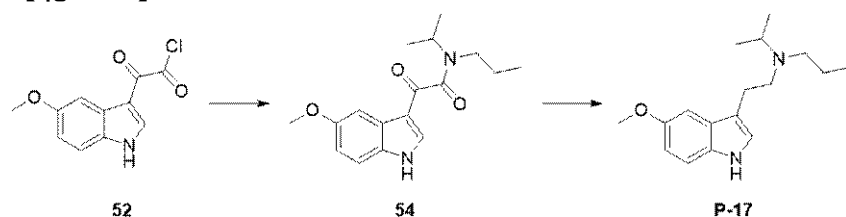
20

【0277】

実施例20: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (P-17)

【化84】

30



ステップ1: N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (54)

CH₂Cl₂ (12 mL) 中の 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (300 mg、1.27 mmol) の溶液に、N-イソプロピルプロパン-1-アミン (639 mg、6.33 mmol) を添加した。反応物を 0°C で1時間攪拌した。得られた混合物を、H₂O (15 mL) でクエンチし、CH₂Cl₂ (3×15 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、白色固体としての粗 N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (387 mg) を提供した。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (brs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78–7.73 (m, 1H), 7.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.10–4.04 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43–3.12 (m, 2H), 1.85–1.67 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.19 (d, J

40

50

= 6.6 Hz, 4H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H) [回転異性体の混合物]。

【0278】

ステップ2: N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (P-17)

THF (10 mL) 中の LiAlH₄ (289 mg, 7.62 mmol) の還流溶液に、THF (10 mL) 中の N-イソプロピル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソ-N-プロピルアセトアミド (230 mg, 0.762 mmol) の溶液を N₂ 下で滴加した。反応混合物を還流下で30分間攪拌した。0℃への冷却後に、反応混合物を、H₂O (0.29 mL)、続いて、15%の水性 NaOH 溶液 (0.29 mL) 及び H₂O (0.87 mL) の添加によってクエンチした。混合物を、無水 MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた混合物をイソクラティック溶出 (EtOAc) でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の油としての N-イソプロピル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (145 mg, 70%) を提供した。¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): δ 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 3.23-3.10 (m, 4H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.38-1.34 (m, 6H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。LCMS (ESI⁺): m/z 275.3 [M+H]⁺。HPLC 純度 (200 nm): 97.7%

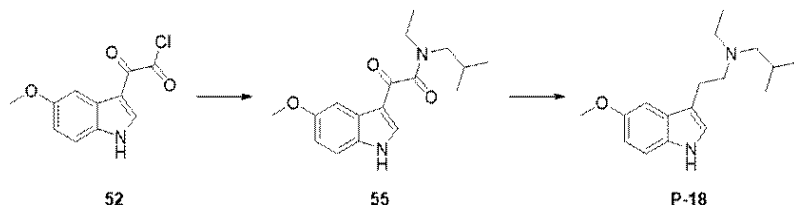
10

20

【0279】

実施例21: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミン (P-18)

【化85】



30

ステップ1: N-エチル-N-イソブチル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (55)

CH₂Cl₂ (10 mL) 中の 2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセチルクロリド (300 mg, 1.26 mmol) の溶液に、N-エチル-2-メチルプロパン-1-アミン塩酸塩 (520 mg, 3.79 mmol) 及びトリエチルアミン (1.92 g, 18.99 mmol) を周囲温度で添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を H₂O (20 mL) でクエンチした。層を分離し、水相を CH₂Cl₂ (2×20 mL) で抽出した。組み合わせた有機物を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、黄色の固体としての N-エチル-N-イソブチル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (200 mg, 52%) を提供し、これを更なる精製なしで次のステップにおいて直ちに使用した。

40

【0280】

ステップ2: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミン (P-18)

THF (10 mL) 中の LiAlH₄ (250 mg, 6.6 mmol) の溶液に、還流下で、THF (10 mL) 中の N-エチル-N-イソブチル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-2-オキソアセトアミド (200 mg, 0.66 mmol) を添加した。反応混合物を還流下で1時間攪拌した。得られた混合物を、H₂O (0.3

50

mL)、15%のNaOH水溶液(0.3mL)、及びH₂O(0.9mL)でクエンチし、次いで、MgSO₄及びEtOAcを添加した。混合物を周囲温度で30分間撹拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過した。濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを、CH₂Cl₂:MeOH(19:1v/v)のイソクラティック溶出でのフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、黄色の油としてのN-エチル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミン(45mg、11%)を提供した。¹H NMR(300MHz, MeOD-d₄): δ 7.26(d, J=9.0Hz, 1H), 7.19(s, 1H), 7.06(d, J=2.1Hz, 1H), 6.81(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 3.84(s, 3H), 3.48-3.36(m, 4H), 3.22-3.16(m, 2H), 3.11-3.04(m, 2H), 2.18-2.10(m, 1H) 1.36(t, J=7.2Hz, 3H), 1.03(t, J=6.3Hz, 6H)。LCMS(ESI+): m/z 275.4 [M+H]⁺。HPLC純度(220nm): 95.9%。

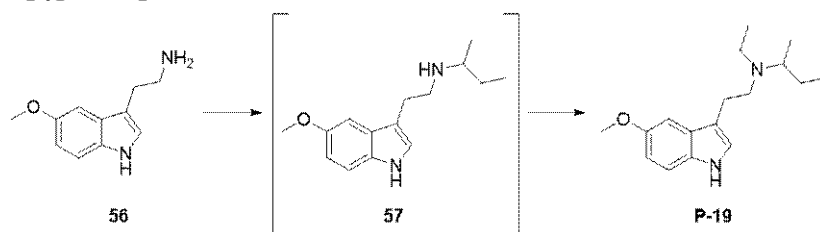
10

【0281】

スキーム14: 一般式(I)の化合物は、スキーム14における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたトリプタミンから合成され得る。適切に置換されたトリプタミンは、連続的なワンポット還元アルキル化を受けて、一般式(I)の化合物(P-19によって例示される)を利用可能にすることができる。

20

【化86】

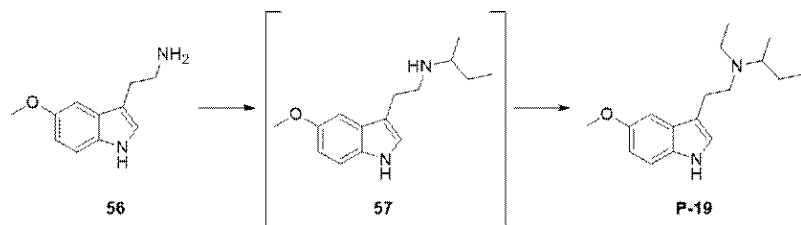


【0282】

実施例22: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(P-19)

30

【化87】



ステップ1: N-エチル-N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(P-19)

40

MeOH(10mL)中の2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(500mg、2.63mmol)の溶液に、ブタン-2-オン(576mg、7.89mmol)、NaBH₃CN(663mg、10.52mmol)、及びAcOH(80mg、1.33mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間撹拌した。次いで、アセトアルデヒド(463mg、10.52mmol)及びNaBH₃CN(663mg、10.52mmol)を添加した。反応混合物を45℃で2時間撹拌した。反応物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, v/v, 91/9)によって精製して、粗生成物(400mg)を提供し、これを、メタノール(1mL)に溶解させ、Et₂O(8mL、1M)中のHClで処理した。反応物を、周囲温度で10分間撹拌し、

50

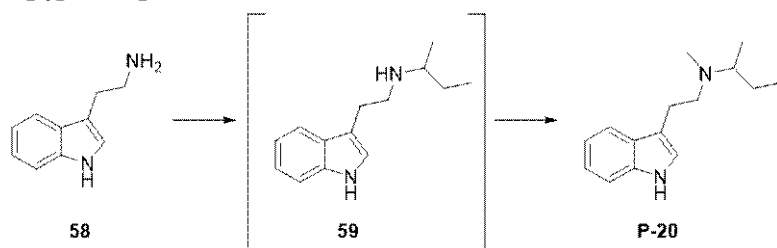
次いで、真空中で濃縮した。得られた固体を Et_2O ($3 \times 3 \text{ mL}$) で洗浄して、淡黄色の固体であった塩酸塩 (50.2 mg 、 6%) としての N -(2-(5-メトキシ-1*H*-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミンを得た。 ^1H NMR (300 MHz , $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.27 (d, $J=9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08–7.04 (m, 1H), 6.82–6.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.50–3.34 (m, 5H), 3.24–3.19 (m, 2H), 1.94–1.74 (m, 1H), 1.68–1.55 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.36–1.31 (m, 3H), 1.05–0.94 (m, 3H)。LCMS (ESI $^+$): m/z 275.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度 (254 nm): 99.6% 。

10

【0283】

スキーム15：一般式(I)の化合物は、スキーム15における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたトリプタミンから合成され得る。適切に置換されたトリプタミンは、連続的なワンポット還元アルキル化を受けて、一般式(I)の化合物(P-20及びP-21によって例示される)を利用可能にすることができる。

【化88】

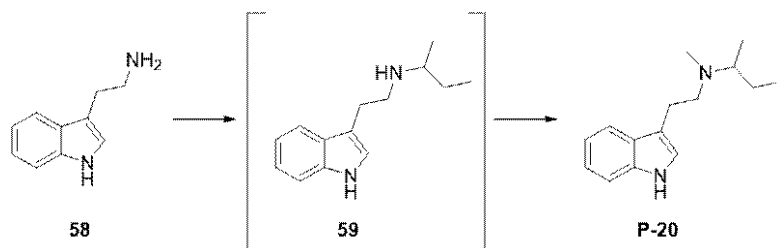


20

【0284】

実施例23： N -(2-(1*H*-インドール-3-イル)エチル)- N -メチルブタン-2-アミン(P-20)

【化89】



30

ステップ1： N -(2-(1*H*-インドール-3-イル)エチル)- N -メチルブタン-2-アミン(P-20)

MeOH (12 mL) 中のトリプタミン (200 mg 、 1.25 mmol) の溶液に、ブタン-2-オン (270 mg 、 3.75 mmol)、 NaBH_3CN (315 mg 、 5.00 mmol)、 AcOH (23 mg 、 0.38 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で3時間攪拌した。次いで、水性ホルムアルデヒド溶液 (0.37 mL 、 5.00 mmol 、 $37\sim40\%$) 及び NaBH_3CN (315 mg 、 5.00 mmol) を反応物に添加した。混合物を、周囲温度で1時間攪拌し、次いで、 H_2O (30 mL) でクエンチし、 EtOAc ($30 \text{ mL} \times 2$) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 (15 g) 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 - MeOH 、 $30:1\sim20:1$) によって精製して、粗生成物を得、これを、 CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解させ、 Et_2O (4 mL 、 1N) 中の HCl で2分にわたって滴下処理し、周囲温度で30分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮し、得られた固体を分取HPLCによって精製して、オフホワイトの固体であった塩酸塩 (89 mg 、 27%) としての N -(2-(1*H*-インド

40

50

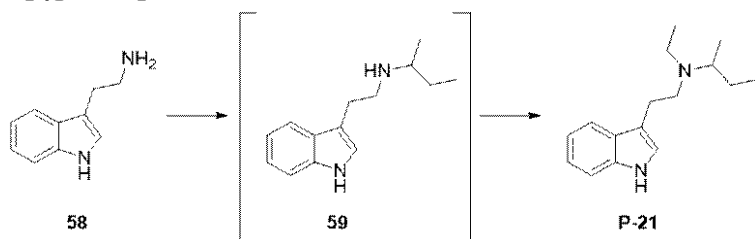
ール-3-イル)エチル)-N-メチルブタン-2-アミンを得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.03 (br s, 1H), 10.05 (br s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.36 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 3.41-3.18 (m, 5H), 2.78-2.70 (m, 3H), 2.04-1.82 (m, 1H), 1.58-1.39 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 3H), 1.00-0.85 (m, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 231.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (220 nm): 99.9%。

【0285】

実施例24: N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-N-エチルブタン-2-アミン (P-21)

10

【化90】



ステップ1: N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-N-エチルブタン-2-アミン (P-21)

20

MeOH (12 mL) 中のトリプタミン (250 mg、1.56 mmol) の溶液に、ブタン-2-オン (337 mg、4.68 mmol)、 NaBH_3CN (393 mg、6.24 mmol)、及び AcOH (28 mg、0.47 mmol) を添加した。反応物を、周囲温度で3時間攪拌し、次いで、アセトアルデヒド (274 mg、6.24 mmol)、 NaBH_3CN (393 mg、6.24 mmol)、及び AcOH (28 mg、0.47 mmol) を反応物に添加した。混合物を、周囲温度で1時間攪拌し、 H_2O (30 mL) でクエンチし、 EtOAc (30 mL $\times$ 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 (15 g) 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (CH_2Cl_2 -MeOH、30:1~20:1) によって精製して、粗生成物 (126 mg) を得、これを、DCM (5 mL) に溶解させ、 Et_2O (4 mL、1 N) 中の HCl で2分にわたって滴下処理し、周囲温度で30分間攪拌した。次いで、沈殿物を濾過によって回収して、オフホワイトの固体であった塩酸塩 (126 mg、29%) としての N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-N-エチルブタン-2-アミンを得た。 ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 7.61 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 3.51-3.12 (m, 7H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.61-1.48 (m, 1H), 1.38-1.20 (m, 6H), 1.00-0.89 (m, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 245.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度 (220 nm): 99.8%。

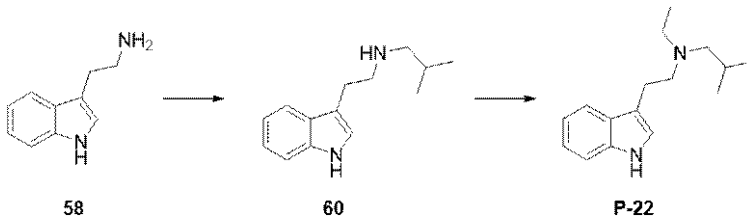
30

40

【0286】

スキーム16: 一般式(I)の化合物は、スキーム16における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたトリプタミンから合成され得る。適切に置換されたトリプタミンは、連続的な還元アルキル化を受けて、一般式(I)の化合物 (P-22によって例示される) を利用可能にすることができる。

【化 9 1】

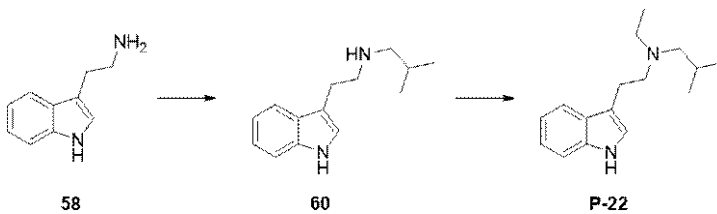


【0287】

実施例 25：N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-N-エチル-2-メチルプロパン-1-アミン (P-22)

10

【化 9 2】



ステップ 1：N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミン (60)

20

MeOH (10 mL) 中の 2-(1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (600 mg、3.74 mmol) の溶液に、イソブチルアルデヒド (283 mg、3.93 mmol)、NaBH₃CN (232 mg、6.48 mmol)、触媒量の AcOH (3 滴) を添加した。反応物を、周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (50 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機相を、飽和水性 NaHCO₃ 溶液 (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ (15 g) 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH 30:1~20:1) によって精製して、N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミン (350 mg、収率 43%) を得た。LCMS (ESI⁺): m/z 217.4 [M+H]⁺。

30

【0288】

ステップ 2：N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-N-エチル-2-メチルプロパン-1-アミン (P-22)

MeOH (10 mL) 中の N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミン (350 mg、1.62 mmol) の溶液に、アセトアルデヒド (285 mg、6.48 mmol)、NaBH₃CN (408 mg、6.48 mmol)、及び AcOH (29 mg、0.48 mmol) を添加した。反応物を周囲温度で 2 時間攪拌した。TLC によって示されるように、反応が完了した後に、混合物を、水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (30 mL × 2) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム (15 g) 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残渣をフラッシュシリカクロマトグラフィー (CH₂Cl₂-MeOH、30:1~20:1) によって精製して、粗生成物 (170 mg) を得、これを、DCM (3 mL) に溶解させ、Et₂O (4 mL、1 N) 中の HCl で 2 分にわたって滴下処理し、周囲温度で 30 分間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、残渣を分取 HPLC によって精製して、オフホワイトの固体であった塩酸塩 (87 mg、10%) としての N-(2-(1H-インドール-3-イル)エチル)-N-エチル-2-メチルプロパン-1-アミンを得た。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.01 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 7.65 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.15-6.97 (m, 2H), 3.32-3.12 (m, 6H), 3.09-2.92 (m, 2H),

40

50

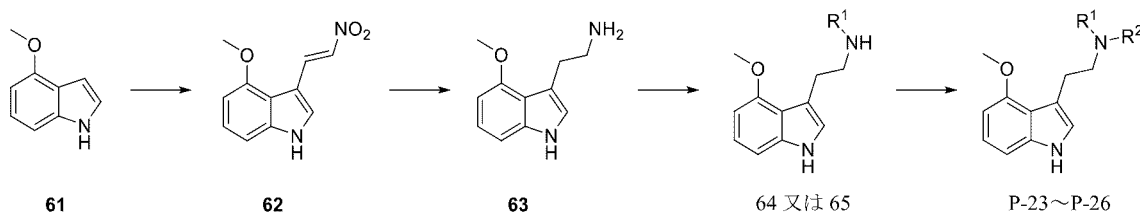
2.12 (m, 1H), 1.31–1.20 (m, 3H), 1.08–0.98 (m, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 245.2 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 98.7%。

【0289】

スキーム17：一般式(I)の化合物は、スキーム17における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。置換されたインドールコアをジメチルアミノ-2-ニトロエチレンと縮合して、ニトロビニルインドールを得ることができた。そのようなインドールの還元によって、非置換のエチルアミン類似体を利用可能にすることが実行可能であり、これが、連続的な還元アルキル化反応を後に受けて、一般式(I)の化合物(P-23、P-24、P-25、及びP-26によって例示される)を利用可能にすることができると証明された。

10

【化93】

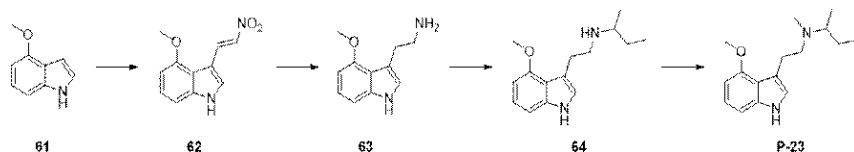


20

【0290】

実施例26：N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルブタン-2-アミン(P-23)

【化94】



ステップ1：(E)-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール(62)

30

TFA (105 mL) 中の4-メトキシ-1H-インドール(15.0 g、102 mmol)、N,N-ジメチル-2-ニトロエチレン-1-アミン(11.8 g、102 mmol)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、混合物を、25℃で1時間、N₂雰囲気下で攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液(105 mL×5)の急速攪拌溶液に添加することによってクエンチし、得られたスラリーを、EtOAc(105 mL×5)で抽出し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、赤色の固体としての(E)-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール(16.0 g、収率72%)を得た。¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72–8.81 (m, 1H), 8.44–8.54 (m, 1H), 7.93–8.00 (m, 1H), 7.51–7.61 (m, 1H), 7.20–7.26 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.64–6.73 (m, 1H), 4.01–4.03 (m, 3H)。

40

【0291】

ステップ2：2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(63)

THF (47.0 mL) 中のLiAlH₄ (25.8 g、680 mmol)の混合物を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、THF (47.0 mL) 中の(E)-4-メトキシ-3-(2-ニトロビニル)-1H-インドール(13.5 g、61.8 mmol)の溶液を滴加した。攪拌を0℃で1時間維持した。次いで、反応物を、25℃に温め、8

50

0℃に2時間加熱した。反応混合物を、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ によってクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して、粗2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(8.00g、収率68%)を得、これを更なる精製なしで使用した。

【0292】

ステップ3：N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(64)

DCE(25mL)中の2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(0.50g、2.63mmol)、ブタン-2-オン(284mg、3.94mmol、352uL)、及び NEt_3 (1.33g、13.1mmol、1.83mL)の溶液を、0℃で、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.79g、13.1mmol)で処理した。混合物を25℃で12時間撹拌した。残渣を、 H_2O (20mL)で希釈し、 EtOAc (10mL×3)で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、褐色の固体としてのN-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(600mg、93%)を得、これを更なる精製なしでその後の反応において使用した。

10

【0293】

ステップ3：N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルブタン-2-アミン(P-23)

DCE(20mL)中のN-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(500mg、2.03mmol)、ホルムアルデヒド(91.4mg、3.04mmol、83.8uL)、及び NEt_3 (1.03g、10.1mmol、1.41mL)の溶液を、0℃で、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.15g、10.1mmol)で処理した。混合物を25℃で12時間撹拌した。残渣を、 H_2O (30mL)で希釈し、 EtOAc (20mL×3)で抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC(カラム：C18-1 150×30mm、5uM)；移動相：[水(TFA)-ACN]；B%：5%~50%、8分)によって精製して、黄色の固体としてのN-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルブタン-2-アミン(50.0mg、収率9.5%)を得た。 $^1\text{H NMR}$ ：(400MHz, CDCl_3) δ 11.42-11.50(br.s, 1H), 8.26-8.32(br.s, 1H), 7.12(t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.00(m, 2H), 6.51(d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.94(s, 3H) 3.28-3.45(m, 4H), 3.15-3.25(m, 1H), 2.68-2.87(m, 3H), 1.91-2.10(m, 1H), 1.40-1.57(m, 1H), 1.24-1.37(m, 3H), 0.95-1.06(m, 3H)。LCMS(ESI+)：m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC純度(220nm)：95.5%

20

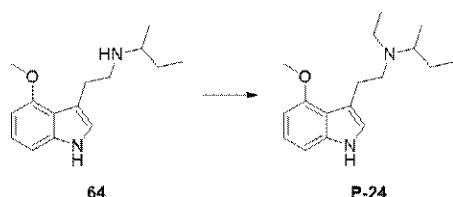
30

【0294】

実施例27：N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(P-24)

【化95】

40



ステップ1：N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(P-24)

DCE(40mL)中のN-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン(1.00g、4.06mmol)、アセトアルデヒド(26

50

8 mg、6.09 mmol、341 μ L)、及びNEt₃ (2.05 g、20.3 mmol、2.83 mL) の溶液を、0℃で、NaBH(OAc)₃ (4.30 g、20.3 mmol) で処理した。混合物を25℃で12時間攪拌した。残渣を、H₂O (15 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL×3) で抽出し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLC (カラム：Phenomenex luna C18 250×50 mm、10 μ m; 移動相：[水 (TFA) - ACN] ; B% : 10%~40%、10分) によって精製して、黄色の固体であったトリフルオロ酢酸塩としてのN-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (0.33 g、収率30%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 10.39–10.74 (br., 1H), 8.34 (br. s, 1H), 7.11 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.29–3.55 (m, 4H), 3.11–3.28 (m, 3H), 1.92–2.09 (m, 1H), 1.48–1.57 (m, 1H), 1.41–1.47 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.31–1.39 (m, 3H), 0.96–1.06 (m, 3H)。LCMS (ESI+) : m/z 274.1 [M+H]⁺。HPLC純度 (220 nm) : 95.5%。

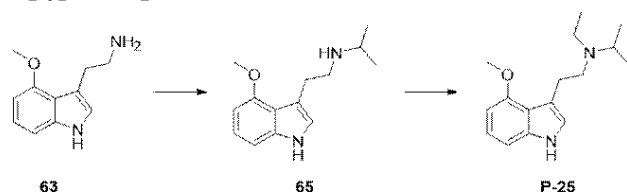
10

【0295】

実施例28：N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-25)

20

【化96】



ステップ1：N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (65)

NEt₃ (2.66 g、26.3 mmol、3.66 mL) 中の2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (1.00 g、5.26 mmol) の溶液に、アセトン (458 mg、7.88 mmol、580 μ L) を添加し、冷却した (0℃) 溶液をNaBH(OAc)₃ (5.57 g、26.3 mmol) で処理した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (10 mL) で希釈し、EtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、褐色の油としてのN-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (980 mg、収率80%) を得た。

30

【0296】

ステップ2：N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (P-25)

NEt₃ (1.70 g、16.8 mmol、2.34 mL) 中のN-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (780 mg、3.36 mmol) の溶液に、アセトアルデヒド (222 mg、5.04 mmol、283 μ L) を添加し、冷却した (0℃) 溶液をNaBH(OAc)₃ (3.56 g、16.8 mmol) で処理した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (30 mL) で希釈し、EtOAc (30 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を分取HPLC (カラム：Phenomenex luna C18 250×50 mm×10 μ m; 移動相：[水 (TFA) - ACN] ; B : 10~40%、10分) によって精製して、黄色の油であったトリフルオロ酢酸塩としてのN-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (40.0 mg、2つのステップにわたって4%) を得た。¹H NMR (400 MHz

40

50

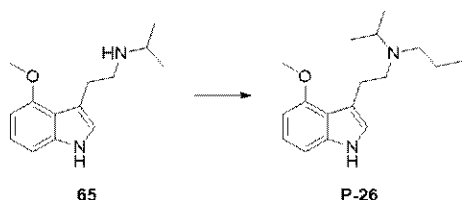
z, CDCl_3) δ 11.20–11.36 (m, 1H), 8.01–8.20 (m, 1H), 7.09–7.16 (m, 1H), 6.99–7.05 (m, 2H), 6.47–6.58 (m, 1H), 3.89–4.02 (m, 3H), 3.73–3.85 (m, 1H), 3.14–3.41 (m, 6H), 1.44–1.48 (m, 3H), 1.41–1.44 (m, 3H), 1.36–1.39 (m, 3H) LCMS (ESI⁺): m/z 261.1 [M+H]⁺. HPLC 純度 (220 nm): 98.6%。

【0297】

実施例 29: N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (P-26)

【化 97】

10



ステップ 1: N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (P-26)

NEt₃ (2.03 g、20.0 mmol、2.79 mL) 中の N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (930 mg、4.00 mmol) の溶液に、プロパナール (349 mg、6.00 mmol、437 μ L) を添加し、冷却した (0°C) 溶液を NaBH(OAc)₃ (4.24 g、20.0 mmol) で処理した。混合物を 25°C で 12 時間攪拌した。反応混合物を、H₂O (30.0 mL) で希釈し、EtOAc (30.0 mL) で抽出した。有機層を減圧下で濃縮して、分取 HPLC (カラム: Phenomenex Luna C18 250×50 mm×10 μ m; 移動相: [水 (TFA)–ACN]; B: 10~40%、10 分) によって精製された残渣を得、黄色の油であったトリフルオロ酢酸塩としての N-イソプロピル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-1-アミン (70.0 mg、収率 5.8%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 11.20–11.10 (m, 1H), 8.87–8.80 (m, 1H), 7.12–7.06 (m, 1H), 7.04–6.99 (m, 1H), 6.97–6.93 (m, 1H), 6.54–6.44 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75–3.72 (m, 1H), 3.35–3.14 (m, 4H), 3.00–2.95 (m, 2H), 1.95–1.81 (m, 2H), 1.40–1.01 (m, 6H), 0.94–1.06 (m, 3H)。LCMS (ESI⁺): m/z 275.1 [M+H]⁺. HPLC 純度 (220 nm): 99.5%。

20

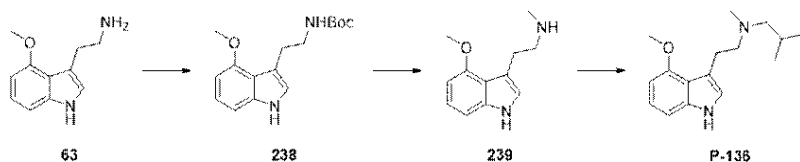
30

【0298】

スキーム 18: 一般式 (I) の化合物は、スキーム 18 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたトリプタミンから合成され得る。置換されたトリプタミン 63 は、tert-ブチルカルバメート 238 に誘導体化することができ、これを化学選択的に還元して、N-メチル化トリプタミン 239 の入手手段を提供することができる。その後の還元アルキル化によって、一般式 (I) の化合物 (P-136 によって例示される) の入手手段が提供される。

40

【化 98】

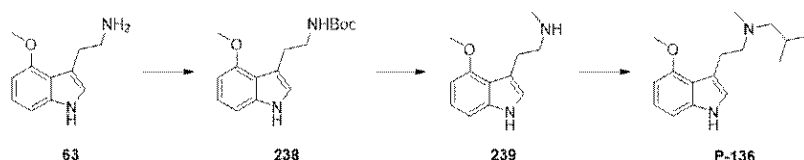


【0299】

50

実施例 30：N-（2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N，2-ジメチルプロパン-1-アミン（P-136）

【化 99】



ステップ 1：tert-ブチル（2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（238）

THF（14 mL）中の2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（2.00 g、10.5 mmol）及びBoc₂O（2.41 g、11.0 mmol）の溶液を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、周囲温度で2時間、N₂下で撹拌した。完了したら、反応混合物を、H₂O（25 mL）で希釈し、EtOAc（15 mL×3）で抽出した。有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、褐色の油としての粗tert-ブチル（2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（3.00 g）を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

【0300】

ステップ 2：2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（239）

THF（3.50 mL）中のtert-ブチル（2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（1.00 g、3.44 mmol）の溶液を、THF（3.50 mL）中のLiAlH₄（653 mg、17.2 mmol）の撹拌混合物に添加し、これを、脱気し、0℃で、N₂で3回パージした。得られた混合物を70℃で3時間加熱した。完了したら、反応物を、Na₂SO₄・10H₂Oの添加によってクエンチし、次いで、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、褐色の油としての粗2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（700 mg）を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

【0301】

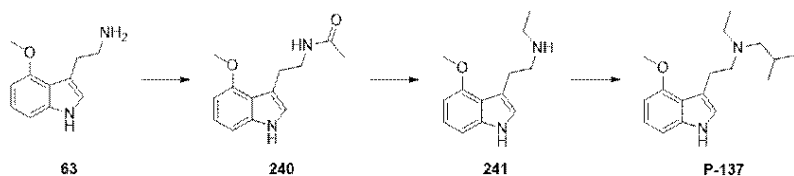
ステップ 3：N-（2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N，2-ジメチルプロパン-1-アミン（P-136）

Et₃N（1.49 g、14.7 mmol）中の2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルエタン-1-アミン（600 mg）及び3-メチルブタナール（379 mg、4.41 mmol）の溶液を、0℃で、NaBH（OAc）₃（3.11 g、14.7 mmol）で処理した。反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。完了したら、反応混合物を、H₂O（10 mL）で希釈し、EtOAc（15 mL×3）で抽出した。有機層を、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム：C18-1（150×30 mm×5 μm）；移動相：[水（TFA）-ACN]；B：10～55%、8分）によって精製して、黄色の固体としてのN-（2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N，2-ジメチルプロパン-1-アミントリフルオロ酢酸塩（56.0 mg、3つのステップにわたって1%）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 11.35-11.75（br.，1H），8.28（br s，1H），7.12（t，J=8.0 Hz，1H），7.00（d，J=8.0 Hz，1H），6.97（s，1H），6.52（d，J=7.6 Hz，1H），3.94（s，3H），3.37-3.50（m，1H），3.23-3.36（m，3H），2.97-3.05（m，1H），2.77-2.96（m，4H），2.04-2.22（m，1H），1.08（d，J=6.8 Hz，6H）。LCMS（ESI⁺）：m/z 261.1 [M+H]⁺。HPLC純度（220 nm）：100%

【0302】

スキーム 19：一般式 (I) の化合物は、スキーム 19 における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたトリプタミンから合成され得る。置換されたトリプタミン 63 をアセチル化して、化学選択的還元前に 240 を得て、N-エチル化トリプタミン 241 の入手手段を提供することができる。その後の還元アルキル化によって、一般式 (I) の化合物 (P-137 によって例示される) の入手手段が提供される。

【化 100】

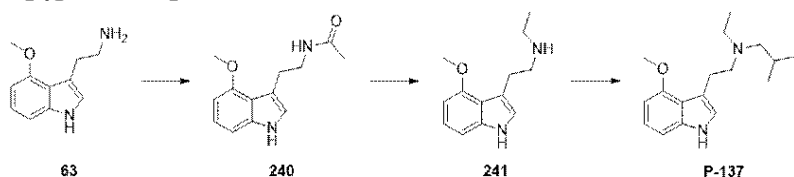


10

【0303】

実施例 31：N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N,2-ジメチルプロパン-1-アミン (P-137)

【化 101】



20

ステップ 1：N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)アセトアミド (240)

ピリジン (9.30 mL) 中の 2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (2.00 g、10.5 mmol) の溶液を Ac₂O (4.60 mL) で処理し、反応物を周囲温度で 12 時間攪拌した。次いで、反応物を真空中で濃縮して、褐色の固体としての粗 N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)アセトアミド (2.44 g) を得、更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

【0304】

ステップ 2：N-エチル-2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (241)

THF (16.1 mL) 中の粗 N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)アセトアミド (2.30 g) 及び LiAlH₄ (1.88 g、49.5 mmol) の溶液を、脱気し、0℃で、N₂で 3 回パージし、0℃で 10 分間攪拌した。次いで、反応物を、周囲温度に温め、それから、50℃で 5 時間、N₂下で加熱した。反応物を、Na₂SO₄・10H₂O (2.00 g) の添加によってクエンチし、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、褐色の固体としての粗 N-エチル-2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (2.16 g) を得た。

【0305】

ステップ 3：N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミン (P-137)

Et₃N (4.77 g、47.2 mmol) 中の粗 N-エチル-2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン (2.06 g) 及びイソブチルアルデヒド (1.02 g、14.2 mmol) の溶液を、0℃で、NaBH(OAc)₃ (10.0 g、47.2 mmol) で処理した。次いで、反応物を周囲温度で 12 時間攪拌した。反応物を、水 (30 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製して、黄色の油としての N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-2-メチルプロパン-1-アミントリフルオロ酢酸塩 (2.00 g、3 つのステップにわたって 49%) を得た。¹H NMR (400 M

30

40

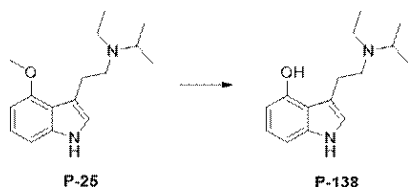
50

H z, C D C l₃) : δ 11.10 (br. s, 1H), 8.30 (br. s, 1H), 7.12 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.52 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.38–3.25 (m, 6H), 2.93 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 6H)。LCMS (ESI+) : m/z 275.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 98.8%。

【0306】

実施例 32 : 3-(2-(エチル(イソプロピル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール (P-138)

【化102】



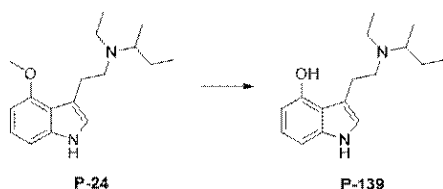
ステップ 1 : 3-(2-(エチル(イソプロピル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール (P-138)

CH₂Cl₂ (2.80 mL) 中の N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン (400 mg、1.54 mmol) の溶液を、0℃で、AlCl₃ (1.23 g、9.22 mmol) 及び EtSH (1.72 g、27.7 mmol) で処理した。得られた混合物を周囲温度で 1 時間攪拌した。完了したら、反応物を、0℃に冷却し、飽和水性 NaHCO₃ 溶液 (15 mL) の添加によってクエンチし、CH₂Cl₂ (10 mL×3) で抽出した。組み合わせた有機物を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム : C18-1 (150×30 mm×5 μm) ; 移動相 : [水 (TFA) - ACN] ; B : 1~25%、8 分) によって精製して、褐色の油としての 3-(2-(エチル(イソプロピル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オールトリフルオロ酢酸塩 (16.9 mg、3%) を得た。¹H NMR (400 MHz, MeOD₄) δ 7.03 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.24–3.37 (m, 5H), 1.36 (m, 9H)。LCMS (ESI+) : m/z 247.1 [M+H]⁺。HPLC 純度 (220 nm) : 100%

【0307】

実施例 33 : 3-(2-(sec-ブチル(エチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール (P-139)

【化103】



ステップ 1 : 3-(2-(sec-ブチル(エチル)アミノ)エチル)-1H-インドール-4-オール (P-139)

CH₂Cl₂ (4.2 mL) 中の N-エチル-N-(2-(4-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)ブタン-2-アミン (875 mg、2.25 mmol) の溶液を、0℃で、AlCl₃ (2.7 g、9 当量、20.3 mmol) 及び EtSH (2.52 g、18 当量、40.5 mmol) で処理した。得られた混合物を、N₂ で 3 回パージし、周囲温度で 1 時間攪拌した。反応物を、0℃に冷却し、飽和水性 NaHCO₃ 溶液

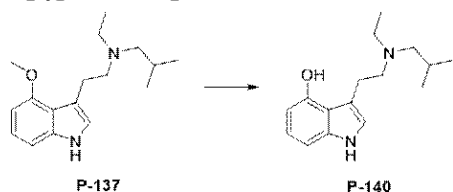
(15 mL) の添加によってクエンチし、次いで、 CH_2Cl_2 (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: C18-1、150 × 30 mm × 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 5% ~ 50%、8 分) によって精製して、黄色の油であったトリフルオロ酢酸塩 (9.4 mg、1%) としての 3- (2- (sec-ブチル (エチル) アミノ) エチル) -1H-インドール-4-オールを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.03 (s, 1H), 6.83-6.93 (m, 2H), 6.37 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.31-3.48 (m, 4H), 3.24-3.30 (m, 3H), 1.75-1.83 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.24-1.42 (m, 6H), 0.93-1.05 (m, 3H)。LCMS (ESI+): m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 96.7%。

10

【0308】

実施例 34: 3- (2- (エチル (イソブチル) アミノ) エチル) -1H-インドール-4-オール (P-140)

【化 104】



20

ステップ 1: 3- (2- (エチル (イソブチル) アミノ) エチル) -1H-インドール-4-オール (P-140)

CH_2Cl_2 (5 mL) 中の N-エチル-N- (2- (4-メトキシ-1H-インドール-3-イル) エチル) -2-メチルプロパン-1-アミン (0.8 g、2.92 mmol) の溶液を、0℃で、 AlCl_3 (3.5 g、9 当量、26.2 mmol) 及び EtSH (3.26 g、18 当量、52.5 mmol) で処理した。得られた混合物を、 N_2 で 3 回パージし、周囲温度で 1 時間攪拌した。反応物を、0℃に冷却し、飽和水性 NaHCO_3 溶液 (15 mL) の添加によってクエンチし、次いで、 CH_2Cl_2 (10 mL × 3) で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC (カラム: C18-1 150 × 30 mm × 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 1% ~ 45%、8 分) によって精製して、黄色の油であったトリフルオロ酢酸塩 (38.2 mg、4%) としての 3- (2- (エチル (イソブチル) アミノ) エチル) -1H-インドール-4-オールを得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): δ 7.03 (s, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.38 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.64-3.41 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.38 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.05-1.00 (m, 6H)。LCMS (ESI+): m/z 261.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。HPLC 純度 (220 nm): 97.7%。

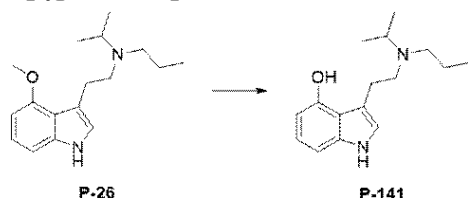
30

40

【0309】

実施例 35: 3- (2- (イソプロピル (プロピル) アミノ) エチル) -1H-インドール-4-オール (P-141)

【化 105】



50

ステップ1：3-（2-（イソプロピル（プロピル）アミノ）エチル）-1H-インドール-4-オール（P-141）

CH₂Cl₂（3.5 mL）中のN-イソプロピル-N-（2-（4-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）プロパン-1-アミン（0.5 g、1.82 mmol）の溶液を、0℃で、AlCl₃（1.46 g、6当量、10.9 mmol）及びEtSH（2.04 g、18当量、32.8 mmol）で処理した。得られた混合物を、N₂で3回パージし、周囲温度で1時間攪拌した。反応物を、0℃に冷却し、飽和水性NaHCO₃溶液（20 mL）の添加によってクエンチし、次いで、CH₂Cl₂（20 mL×3）で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を分取HPLC（カラム：C18-1 150×30 mm×5 μm；移動相：[水（TFA）-ACN]；B%：5%～50%、8分）によって精製して、褐色の油であったトリフルオロ酢酸塩（230 mg、34%）としての3-（2-（イソプロピル（プロピル）アミノ）エチル）-1H-インドール-4-オールを得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 7.04（s, 1H）, 6.85-6.94（m, 2H）, 6.38（dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H）, 3.71-3.81（m, 1H）, 3.56-3.65（m, 1H）, 3.35-3.40（m, 1H）, 3.24-3.29（m, 2H）, 3.08-3.20（m, 2H）, 1.72-1.90（m, 2H）, 1.36（d, J=6.4 Hz, 6H）, 1.02（t, J=7.2 Hz, 3H）。LCMS（ESI⁺）：m/z 261.1 [M+H]⁺。HPLC純度（220 nm）：100%。

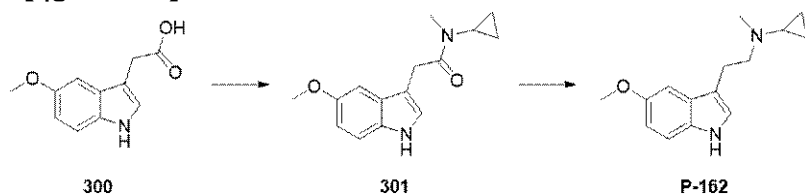
10

20

【0310】

スキーム20：一般式（I）の化合物は、スキーム20における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたインドールから合成され得る。適切に置換された二級アミンでのペンダント酢酸のアミド化によって、還元条件に供されたときにP-137によって例示される一般式（I）の所望の化合物の入手手段を可能にした301などの中間体の入手手段が提供された。当業者であれば、差次的に置換されたアミンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式（I）の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

【化106】

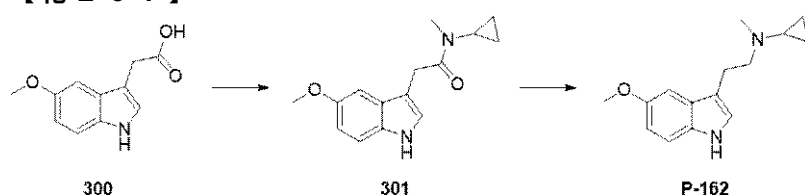


30

【0311】

実施例36：N-（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルシクロプロパンアミン（P-162）

【化107】



40

ステップ1：N-シクロプロピル-2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルアセトアミド（301）

CH₂Cl₂（5 mL）中の2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）酢酸（500 mg、2.44 mmol、1.0当量）の溶液に、Et₃N（370 mg、3.65 mmol、509 μL、1.5当量）、HATU（1.39 g、3.65 mmol、

50

1.5当量)、及びN-メチルシクロプロパンアミン(173mg、2.44mmol、1.0当量)を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、H₂O(10mL)で希釈し、EtOAc(15mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(10mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の油としての粗N-シクロプロピル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルアセトアミド(500mg)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+):m/z 259.0[M+H]⁺。

【0312】

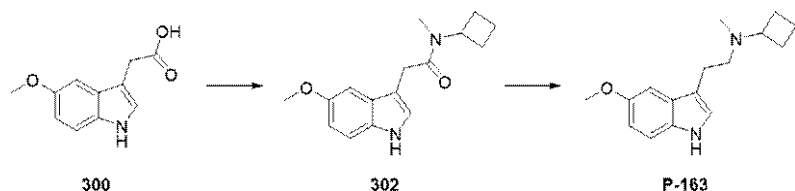
ステップ2:N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルシクロプロパンアミン(P-162)

THF(3.00mL)中の粗N-シクロプロピル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルアセトアミド(300mg)の冷却した(0℃)溶液を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、THF(2.50M、2.32mL)中のLiAlH₄の溶液で滴下処理した。混合物を、25℃で3時間、N₂下で攪拌し、次いで、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O(3.00g)の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc(15mL×3)で洗浄し、組み合わせた有機相を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC(中性条件:カラム:Waters Xbridge 150×25mm×5µm;移動相:[水(NH₄HCO₃)-ACN];勾配:35%~65%B、9分)によって精製して、黄色の固体としてのN-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルシクロプロパンアミン(25.0mg、2つのステップにわたって4%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ 7.86(br s, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 7.07(d, J=2.4Hz, 1H), 7.01(d, J=2.0Hz, 1H), 6.87(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.01-2.85(m, 4H), 2.49(s, 3H), 1.74-1.73(m, 1H), 0.56-0.52(m, 4H);LCMS(ESI+):m/z 245.0[M+H]⁺;HPLC純度(220nm):99.6%。

【0313】

実施例37:N-(2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)エチル)-N-メチルシクロブタンアミン(P-163)

【化108】



ステップ1:N-シクロブチル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルアセトアミド(302)

CH₂Cl₂(10mL)中の2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)酢酸(0.50g、2.44mmol、1.0当量)及びN-メチルシクロブタンアミン(249mg、2.92mmol、1.2当量)の溶液に、Et₃N(370mg、3.65mmol、509µL、1.5当量)及びHATU(1.39g、3.65mmol、1.5当量)を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、H₂O(10mL×2)、ブライン(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、真空中で濃縮して、淡褐色の油としての粗N-シクロブチル-2-(5-メトキシ-1H-インドール-3-イル)-N-メチルアセトアミド(0.70g)を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS(ESI+):m/z 273.0[M+H]⁺。

【0314】

ステップ2：N-（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルシクロブタンアミン（P-163）

THF（7 mL）中の粗N-シクロブチル-2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチルアセトアミド（700 mg）の冷却した（0℃）溶液を、脱気し、N₂で3回パージし、次いで、THF（2.50 M、5.14 mL）中のLiAlH₄の溶液で滴下処理し、25℃で3時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・H₂O（7.50 g）の添加によってクエンチした。混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc（30 mL×3）で洗浄し、組み合わせた有機相を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLC [カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40 mm×10 μm；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；勾配：15分にわたって20%～50%B]によって精製して、黄色の固体としてのN-（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルシクロブタンアミン（259 mg、2つのステップにわたって41%）を得た。¹H NMR（400 MHz, MeOD-d₄）：δ 7.22（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.03-6.98（m, 2H）, 6.75（dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H）, 3.82（s, 3H）, 3.06-2.95（m, 1H）, 2.94-2.87（m, 2H）, 2.69-2.61（m, 2H）, 2.30（s, 3H）, 2.16-2.07（m, 2H）, 2.03-1.91（m, 2H）, 1.78-1.64（m, 2H）；LCMS（ESI⁺）：m/z 259.0 [M+H]⁺；HPLC純度（254 nm）：98.4%。

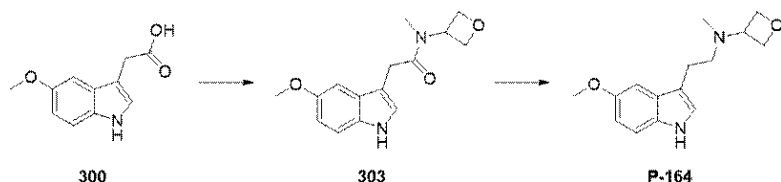
10

20

【0315】

実施例38：N-（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルオキシタン-3-アミン（P-164）

【化109】



ステップ1：2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-N-（オキシタン-3-イル）アセトアミド（303）

CH₂Cl₂（10 mL）中の2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）酢酸（500 mg、2.44 mmol、1.0当量）及びN-メチルオキシタン-3-アミン（254 mg、2.92 mmol、1.2当量）の溶液に、Et₃N（370 mg、3.65 mmol、509 μL、1.5当量）、HATU（1.39 g、3.65 mmol、1.5当量）を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を、H₂O（10 mL×2）、ブライン（10 mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮して、褐色の油として得られた粗2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-N-（オキシタン-3-イル）アセトアミド（0.70 g）を得、これを更なる精製なしでその後のステップにおいて使用した。LCMS（ESI⁺）：m/z 275.2 [M+H]⁺。

30

40

【0316】

ステップ2：N-（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルオキシタン-3-アミン（P-164）

THF（10 mL）中の粗2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）-N-メチル-N-（オキシタン-3-イル）アセトアミド（0.70 g）の冷却した（0℃）溶液を、N₂下で、THF（2.50 M、5.10 mL）中のLiAlH₄の溶液で滴下処理し、混合物を25℃で5時間攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、Na₂SO₄・10H₂O（10.0 g）でクエンチし、30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをEtOAc（20 mL×5）で洗浄し、組み合わせた有機層を真空中で濃縮した。

50

残渣を分取HPLC（カラム：Waters Xbridge Prep OBD C18 150×40mm×10μm；移動相：[水（NH₄HCO₃）-ACN]；勾配：15分間で15～45%B）によって精製して、黄色の固体としてのN-（2-（5-メトキシ-1H-インドール-3-イル）エチル）-N-メチルオキセタン-3-アミン（20.0mg、2つのステップにわたって3%）を得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 7.96（br s, 1H）, 7.29（s, 1H）, 7.06-7.04（m, 2H）, 6.90（dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H）, 4.68（d, J=6.8Hz, 4H）, 3.90（s, 3H）, 3.72-3.63（m, 1H）, 2.95-2.85（m, 2H）, 2.63-2.53（m, 2H）, 2.31（s, 3H）；LCMS（ESI+）：m/z 261.0 [M+H]⁺；HPLC純度（220nm）：99.5%。

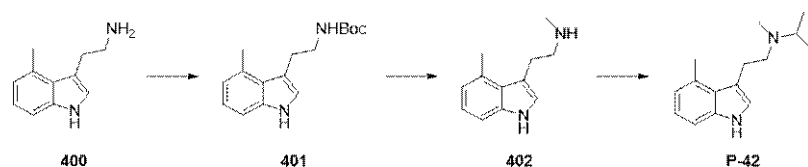
10

【0317】

スキーム21：一般式（I）の化合物は、スキーム21における又は当業者が考慮し得るものに類似したステップの概説されている順序に従って、適切に置換されたトリプタミンから合成され得る。カルバメートをペンダントアミン上に取り付け、続いて、還元することによって、モノメチル類似体402が生成される。この中間体を、還元アルキル化条件下で様々なアルデヒド又はケトンと縮合して、化合物P-42によって例示される一般式（I）の化合物を生成することができる。当業者であれば、交互にアルデヒド及びケトンを利用することによって、本明細書に開示されている一般式（I）の交互の化合物の入手手段が可能になることを認識するであろう。

20

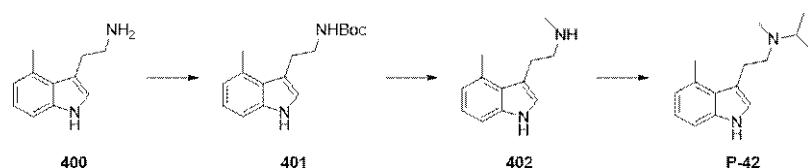
【化110】



【0318】

実施例39：N-メチル-N-（2-（4-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）プロパン-2-アミン（P-42）

【化111】



30

ステップ1：tert-ブチル（2-（4-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメート（401）

THF（100mL、1.23mol）中の2-（4-メチル-1H-インドール-3-イル）エタン-1-アミン（2.0g、11.5mmol）の氷冷溶液に、20mLのTHFに予め溶解したトリエチルアミン（2.4mL、1.5当量、17.2mmol）及びBoc₂O（3.01g、1.2当量、13.8mmol）を添加した。反応物を、周囲温度で16時間攪拌し、次いで、冷たい水（50mL）で希釈した。溶媒体積は、N₂ガスの流れの下で半減した。次いで、得られた溶液を、Et₂O（50mL×3）で抽出し、組み合わせた有機層を0.1Mの水性HCl（50mL×3）及びブライン（100mL×1）で洗浄した。有機層を真空中で濃縮して、固体を得、次いで、これをヘキサンで粉砕し、濾過した。回収した固体を追加のヘキサン（10mL×1）で洗浄して、乾燥後に、赤色の固体（2.9g、92%）としてのtert-ブチル（2-（4-メチル-1H-インドール-3-イル）エチル）カルバメートを得た。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 10.77（s, 1H）, 7.14（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.06（s, 1H）, 6.95-6.86（m, 2H）, 6.68（d, J

40

50

= 7.0 Hz, 1H), 3.25–3.14 (m, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0319】

ステップ2: N-メチル-2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(402)

無水THF(100mL)の氷冷溶液に、LiAlH₄(1.16g、3当量、30.6mmol)をN₂下で少量ずつ添加し、続いて、穏やかな還流を維持した速度で、最小限の無水THFに予め溶解したtert-ブチル(2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)カルバメート(2.8g、10.2mmol)を添加した。添加後に、反応物を加熱して、1時間還流させた。完成した反応物を、氷浴中で冷却し、冷たい水(1.2mL)、3.75Mの水性NaOH(1.2mL)、及び水(3.6mL)でクエンチした。得られた懸濁液を、15分間低温で攪拌し、次いで、約1gの無水Na₂SO₄で乾燥させ、セライトのパッドに通して濾過し、濾過ケーキをいくつかの体積の熱いTHF(50mL×2)で洗浄した。組み合わせた濾液を真空中で濃縮して、オフホワイトの固体としてのN-メチル-2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(1.59g、83%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.75 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97–6.84 (m, 1H), 6.68 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆): δ 136.7, 129.5, 125.6, 122.6, 120.7, 119.8, 113.4, 109.3, 53.9, 36.2, 27.1, 20.0。

10

20

【0320】

ステップ3: N-メチル-N-(2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(P-162)

1,2-ジクロロエタン(5mL)中のN-メチル-2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エタン-1-アミン(250mg、1.33mmol)及びアセトン(84.8mg、1.1当量、1.46mmol)の溶液に、NaBH(OAc)₃(422mg、1.5当量、1.99mmol)を周囲温度で添加した。反応物を、周囲温度で16時間攪拌し、次いで、1Mの水性NaOH(5mL)で抽出し、CH₂Cl₂(10mL×3)で抽出した。組み合わせた有機層を、ブライン(20mL)で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中の0.1%~6%のMeOH/NH₃(水性))によって精製して、黄色の油としてのN-メチル-N-(2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(190mg)を得、これを更なる精製なしで次のステップにおいて使用した。

30

【0321】

ステップ3a: N-メチル-N-(2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンフマレート(P-162・フマレート)

最小限の還流アセトン中のフマル酸(96mg、0.83mmol)の溶液に、最小限の温かいアセトン中のN-メチル-N-(2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミン(190mg)の溶液を添加した。得られた溶液を、周囲温度に冷却し、4℃で一晩静置して、無色の結晶であったフマル酸塩(48mg、2つのステップにわたって12%)としてのN-メチル-N-(2-(4-メチル-1H-インドール-3-イル)エチル)プロパン-2-アミンを得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.83 (s, 1H), 7.20–7.05 (m, 2H), 7.01–6.84 (m, 1H), 6.69 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.23–2.95 (m, 3H), 2.89–2.68 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.07 (d, J = 6.8 Hz, 6H)。¹³C NMR(101MHz, DMSO-d₆): δ 167.6, 136.6, 1

40

50

35.0, 129.3, 125.5, 122.9, 120.8, 119.9, 112.3, 109.4, 54.9, 53.9, 35.7, 24.2, 19.8, 17.0。q NMR純度 (E R E T I C) : 95.5%。

【0322】

機能アッセイ5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び5-HT_{2C}受容体

5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、及び5-HT_{2C}受容体における活性を、WuXi AppTec Co. Ltd. (Hong Kong) Discovery Biology UnitのFLIPR Ca²⁺フラックスアッセイを使用して、それらの標準的なプロトコルに従って決定した。簡潔に言うなら、目的の受容体を発現する安定してトランスフェクトされた細胞 (5-HT_{2A}及び5-HT_{2C}の場合はHEK293、5-HT_{2B}の場合はCHO-K1) を増殖させ、384ウェルプレート中に配置し、37℃及び5%のCO₂で一晩インキュベートした。FLIPRカルシウムアッセイ緩衝液 (10 mL) 中のプロベネシドの250 mMストック溶液を、新たに調製し、蛍光色素 (Fluo-4 Direct) と組み合わせて、2.5 mMの最終アッセイ濃度を得た。参照化合物を4倍連続希釈し、スクリーニング化合物を、Agilent Bravoを使用して10点のために100%のDMSO中で3倍連続希釈し、750 nLを、30 µLのアッセイ緩衝液とともにEchoを使用して384ウェル化合物プレートに添加した。次いで、蛍光色素をアッセイ緩衝液とともにアッセイプレートに添加し、最終体積を40 µLにした。細胞プレートを、37℃及び5%のCO₂で50分間インキュベートし、化合物プレートとともにFLIPR Tetra内に配置した。次いで、10 µLの参照物及び化合物を化合物プレートから細胞プレートに移し、蛍光シグナルを読み取った。

10

20

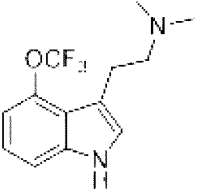
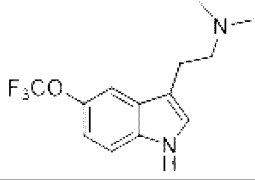
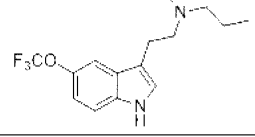
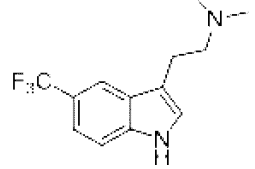
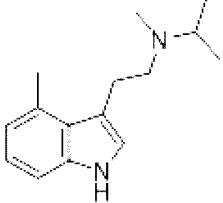
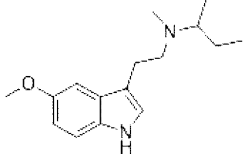
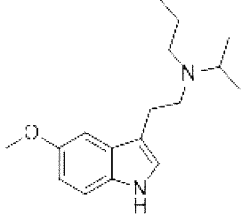
30

40

50

【表 1 - 1】

表 1 : Ca^{2+} フラックス機能アッセイにおける選択されたセロトニン(5-HT)受容体における例示的な化合物のアゴニスト活性。

化合物	構造	5-HT _{2A}		5-HT _{2B}		5-HT _{2C}	
		EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)	EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
P-4		52.83	34.57	>10000	-0.97	15.87	66.60
P-5		171.1	40.54	>10000	-0.27	520.4	55.10
P-34		665.2	53.70	>10000	18.89	329.1	81.70
P-15		185.7	28.69	>10000	7.41	89.68	88.76
P-42		39.65	94.71	814.2	41.36	48.64	91.17
P-16		36.92	58.48	>10000	-1.20	553.2	59.52
P-17		13.82	89.04	137.9	69.19	184.9	82.14

10

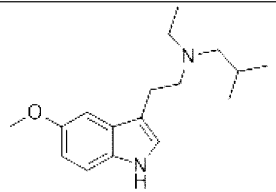
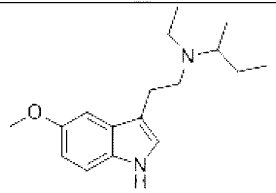
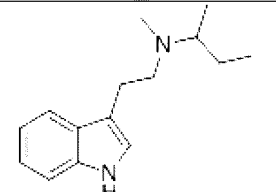
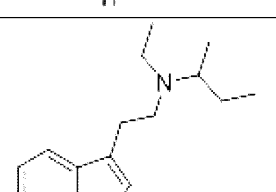
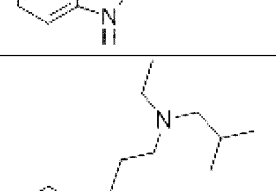
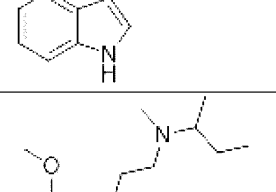
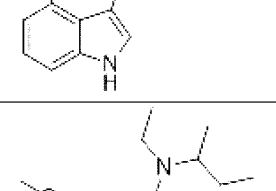
20

30

40

50

【表 1 - 2】

P-18		47.93	79.45	867.2	51.79	1127	68.86
P-19		33.31	70.27	1398	44.46	933.4	76.78
P-20		91.17	16.10	>10000	0.83	645.8	58.77
P-21		147.9	71.46	>10000	37.20	973.5	61.49
P-22		389.1	52.76	1135	28.04	959.7	58.43
P-23		123.8	50.27	>10000	-0.21	464.7	21.66
P-24		70.15	77.71	444.1	52.58	964.1	68.61

10

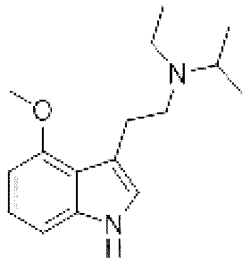
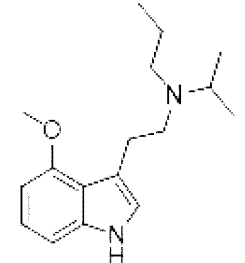
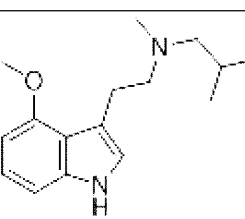
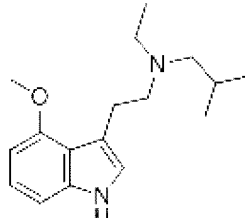
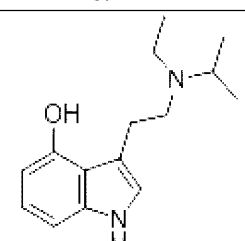
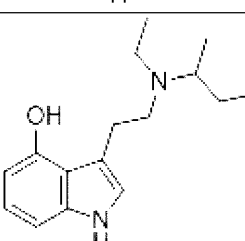
20

30

40

50

【表 1 - 3】

P-25		121.4	85.89	459.4	61.40	676.1	77.81
P-26		36.53	81.60	102.9	95.98	105.9	87.09
P-136		91.52	100.46	>10000	-1.63	261.10	78.53
P-137		85.61	95.80	>10000	19.40	137.9	96.25
P-138		19.91	105.48	322.30	53.55	861.60	83.32
P-139		53.98	107.47	>10000	15.73	1902.00	55.16

10

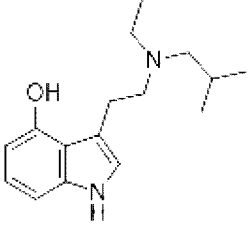
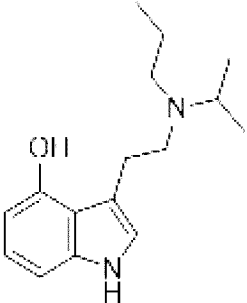
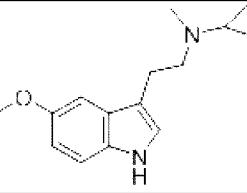
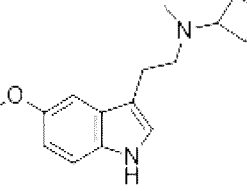
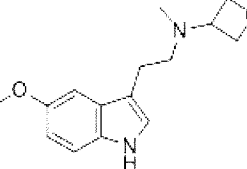
20

30

40

50

【表 1 - 4】

P-140		27.70	97.47	>10000	17.54	991.9	95.41
P-141		13.80	104.84	330.00	62.17	421.50	92.01
P-162		4.827	95.61	10000	12.01	10.64	89.20
P-163		25.4	90.45	10000	2.29	127.5	75.92
P-164		671.2	57.50	10000	1.26	6281	59.94

10

20

30

【0323】

インビボ薬物動態実験

インビボ薬物動態についての予測調査は、the Australian Code of Practice for the Care and Use of Animals for Scientific Purposesに従って確立された手順を使用し、試験プロトコルは、Monash Institute of Pharmaceutical Sciences Animal Ethics Committeeによって審査及び承認する。以前に使用した標準的な方法の簡単な概要を以下に説明する：

40

選択した実施例の全身曝露を、18.9～25.5 gの間の重量の非絶食雄C57BL/6マウスで調査する。マウスは、投与前及び投与後のサンプリング期間を通して、自由に食物及び水を摂取するであろう。

【0324】

投与日に、各々化合物の配合物を、ボルテックスを使用して固体化合物を適切な溶媒に溶解させることによって調製する。

【0325】

化合物をIP注射によってマウスに投与し（27G針を介して10mL/kgの投与体積；化合物1つ当たりn=9匹のマウス）、血液サンプルを様々な時点で収集する（例え

50

ば、5 及び 30 分、投与後 1、2、及び 4 時間（各々の化合物について時点当たり $n = 3$ 匹のマウス）。最大 3 つの血液サンプルを各々のマウスから得、血漿サンプルを、顎下出血（約 $120 \mu\text{L}$ ）を介して採取する。収集したら、血液サンプルを、標準的な方法によって処理し、LCMS によって分析する。加えて、血液回収後すぐに、全脳サンプルを、死骸から迅速に除去することによって採取する。全脳をプロットして、余分な血液を除去し、予め計量されたポリプロピレンバイアルに入れ、計量する。脳を、ドライアイス中でスナップ凍結し、その後、分析まで凍結（ -80°C ）保存する。

【0326】

生体分析方法の概要：

血漿及び組織サンプル中の試験化合物の濃度を、直線性、精度、正確性、マトリックス因子、及び回収率について検証した LCMS / MS 法を使用して決定する。試験化合物標準溶液を、 H_2O 中の 50 % の ACN（ v/v ）を使用して、濃縮ストック溶液（ H_2O 中で 32 mM ）から希釈し、校正曲線を、試験サンプルに適合したマトリックスにおいて調製する。

【0327】

血漿：血漿校正曲線は、ブランクマウス血漿のアリコート（ $25 \mu\text{L}$ ）を試験化合物標準溶液（ $5 \mu\text{L}$ ）及び内部標準溶液（ $5 \mu\text{L}$ のジアゼパム、水中の 50 % のアセトニトリル中で $5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ）でスパイクすることによって調製する。試験血漿サンプル（ $25 \mu\text{L}$ ）を、解凍し、混合し、次いで、内部標準溶液（ $5 \mu\text{L}$ ）でスパイクする。血漿タンパク質沈殿は、アセトニトリル（3 倍の体積比）を添加し、入念なボルテックス混合によって実施することができる。サンプルを 3 分間遠心分離し（ $\text{RCF} = 9391 \times g$ ）、上清（ $90 \mu\text{L}$ ）を分析のために回収する。

【0328】

組織：予め計量した組織サンプル（脳）を、一般的な方法に従って調製し、例えば、安定化カクテルとしての EDTA / フッ化カリウム溶液（ $0.1 \text{ M} / 4 \text{ mg}/\text{mL}$ ）を含有する緩衝液中のガラスロッドを使用して均質化して、エクスピボ分解についての可能性を最小限に抑える（ 3 mL カクテル / g 組織）。組織ホモジネートを 10 秒間手短に遠心分離して（ $\text{RCF} = 79 \times g$ ）、発泡体層を分離し、それから、組織ホモジネートのアリコート（ $200 \mu\text{L}$ ）をサンプル抽出のために新鮮なエッペンドルフチューブに移す。ブランク脳ホモジネート（ $200 \mu\text{L}$ ）を溶液標準（ $10 \mu\text{L}$ ）及び内部標準（ $10 \mu\text{L}$ ）でスパイクすることによって、校正標準を調製する。同じ体積を維持するために溶液標準の代わりにアセトニトリル（ $10 \mu\text{L}$ ）を添加したことを除いて、調査サンプルを類似的に調製することができる。タンパク質沈殿を 3 倍の体積のアセトニトリルの添加によって行い、続いて、ボルテックス混合及び遠心分離（ $\text{RCF} = 9391 \times g$ ）を 3 分間行い、上清を分析のために回収することができる。

【0329】

複製の分析：3 つの濃度（50、500、及び 2,000 ng/mL ）の各々のサンプルタイプの標準と同様に、三重分析複製（*Triplicate analytical replicate*）（AR）サンプルを調製し、これらの AR の繰り返し注射を分析ラン全体で含めて、アッセイ性能を評価する。標準及び AR からの試験化合物の抽出は、上記のように行う。

【0330】

全ての試験サンプルをアッセイの校正範囲内で定量し、各々の試験化合物の安定性は、サンプル処理の期間中（15 分；15 % 未満の損失）、ホモジネートにおいて確認する。

【0331】

バイオテレメトリー及びヘッドツイッチ応答（HTR）実験

サイケデリック電位は、マウス（C57BL / 6 J 雄）における業界標準のヘッドツイッチ応答を介して評価する。調査は、以下に要約される標準的な手段を介して行う。マウスを、5 ~ 6 週齢で Jackson Laboratory（Bar Harbor, ME, USA）から購入し、少なくとも 1 ~ 2 週間、動物研究施設に順応させる。マウスを

10

20

30

40

50

、順応中に、ケージ当たり3～5匹ずつグループ化し、試験を通して、12時間の明暗サイクルで収容し、0700hに点灯させる。試験中を除いて、食物及び水は自由に摂取可能であるだろう。各々の試験薬物について、20～24匹のマウスのコホートを使用する。マウスを、2～3ヶ月間にわたって、1～2週間に1回、実験的試験に供して、用量－効果曲線及びアンタゴニスト実験を完了する。繰り返し薬物投与の効果に対する忍容性を避けるために、治療間に最低7日を利用する。全ての薬物用量は、0.9%の生理食塩水ビヒクルに溶解した塩の重量を表す。マウスを用量－応答試験で最初に試験して、0.03～30mg/kg皮下の用量で各々の化合物の効果を評価し、その後、M100907及びWAY100635による前処理を利用するアンタゴニスト反転試験 (antagonist reversal studies) において試験する。全ての実験は、他のトリプタミンサイケデリックスに対するげっ歯類の感受性が昼行性であり、明期の中間に最大HTRが観察されるため、明期中の現地時間0900～1700で行う。実験は、メラトニン及び関連アゴニストがラットにおいてDOIによって誘導されるHTRを低減することが知られているため、HTRに対するメラトニン受容体活性の潜在的な影響を避けるために、明期中でも実施する。各々の実験について、マウスを、実験セッションの前に少なくとも1時間、それらのホームケージ内の試験室に順応させる。挙動試験セッションは、マウスHTRの検出に有用な円筒形インサート及び透明な床で修正した、フォトビームアレイ (Coulbourn Instruments, Holliston, MA, USA) を備えたTru Scanマウス自発運動場内で行う。

10

20

30

40

50

【0332】

皮下温度トランスポンダー移植。実験開始の少なくとも1週間前に、マウスは、短時間のイソフルラン麻酔下で、皮下移植温度トランスポンダー (14×2mm、モデルIPTT-300、Bio Medic Data Systems, Inc., Seaford, DE, USA) を受ける。マウスは、トランスポンダーをケージの仲間による除去から保護するために、調査の残りにわたって、移植後、単一収容した。移植されたトランスポンダーから放出される信号に感受性のあるハンドヘルドレシーバーを使用して、温度を非侵襲的に決定する。

【0333】

各々の実験前に、マウスの体重及び体温を記録する。次いで、マウスを順応のために試験室に入れる。用量－応答調査では、手短な5分間の順応後に、マウスの体温をベースライン測定のために記録し、マウスは、試験物質又はビヒクルの皮下注射を受け、動物は、30分間試験場に戻す。セッション中に、水平面内の動きのフォトビーム追跡を介して自発運動活動を監視し、センチメートルでの移動距離を得る。Clever Sys Inc. (Reston, VA, USA) からの市販のソフトウェアパッケージを使用して、GoPro Hero Black 7ビデオ録画 (120フレーム/秒及び960p解像度) の分析によって、HTRを監視する。82の治療後の体温値も記録し、温度データは、前治療のベースラインからの変化として表される。

【0334】

アンタゴニスト反転実験では、マウスは、受容体アンタゴニスト又はビヒクルのいずれかの皮下注射を受け、30分間にわたって試験室に戻した。この期間中に、一般的な挙動又は動きに対するアンタゴニスト治療の潜在的な効果を調べるために、自発運動活動を監視する。アンタゴニスト投与の30分後に、マウスに試験薬物又はビヒクルを与え、分析に使用される更に30分間のビデオ記録のために、チャンバに戻す。

【0335】

全ての統計分析は、GraphPad Prism 9 (La Jolla, CA, USA) を使用して行う。マウス実験からの用量－応答データを、非線形回帰を使用して分析し、効力値を、HTR測定のための曲線の上昇期から決定する。マウス調査のために、ダネットの事後試験を伴う一元配置分散分析を使用して、用量－応答及びアンタゴニスト実験において、全ての条件をビヒクル対照 (0又は0.0) と比較する。各々の条件についての平均HTRカウント、移動距離、及び温度変化を統計的比較のために使用する。全

ての分析について、アルファを0.05に設定する。

【0336】

マウスにおける急性拘束ストレス因子（ASR）尾懸垂試験（TST）

化合物は、大手契約研究機関であるEurophins Panlabsが行ったうつ病の検証済みモデルで評価する。評価は、標準的な条件に従って実施され、ここで簡単に概説されている：雄ICRマウス（ 23 ± 3 g）を、4～5週齢でBioLASCO（Taipei, Taiwan）から購入し、5～7日間、Pharmacology Discovery Services（Taipei, Taiwan）の動物研究施設に順応させる。マウスは、12時間の光サイクル（点灯：0700）で、大きなケージ（ $47 \times 25 \times 15$ cm）内に10匹のグループで収容し、急性拘束ストレス及び尾懸垂試験中を除いて、自由に食物及び水を与える。温度を $20 \sim 24^\circ\text{C}$ に維持し、全ての部屋（コロニー及び試験室）が、類似した照明強度を有していた。ハウス、実験、及び動物の処分を含むこの作業の全ての態様は、“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition”（The National Academies Press, Washington, DC, 2011）に従って、the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Careによって認定された施設内で実施した。全ての実験は、明期中、現地時間0900～1700の間に行う。各々のマウスは、単回挙動実験を受け、ここでは、マウスは、ビヒクル（50 mMのリン酸緩衝生理食塩水、 $\text{pH} = 6.5$ ）、陽性対照としてのケタミン（ 10 mg/kg 、 50 mg/mL ストックからの0.9%の生理食塩水で希釈）、又は1用量の試験薬物（試験薬物1用量当たり $n = 10$ 、ビヒクルの場合、 $n = 12$ 、ケタミンの場合、 $n = 12$ ）による単回治療を受けるように無作為に割り当てられた。全ての薬物用量は、ビヒクルに溶解した塩形態の遊離塩基用量を表す。全ての溶液を腹腔内注射を介して 5 mL/kg で送達する。

10

20

30

【0337】

急性拘束ストレス（ARS）手順：コロニー室から、ARSを実施する処置室にマウスを移動させる。マウスは、脱水を避けるために、水（ 10 mL/kg ）の経口強制飼養を受け、次いで、尿を吸収するようにベンチタオルを有するベンチ上に水平に配置された透明なプラスチックシリンダー（換気のために穿孔された空気孔を有する50 mLの遠心分離管）内で5時間個別に拘束した。この拘束は、疼痛を引き起こすことなく、身体的な動きを妨げる。拘束器をマウス間において獣医用消毒剤で洗浄する。

【0338】

薬物投与：5時間のARS手順の直後に、マウスを拘束器から取り出し、それらのホームケージに入れ、尾部懸濁試験を実施する部屋に移す。次いで、マウスは、ビヒクル、ケタミン（ 10 mg/kg ）、試験化合物（一定範囲の用量にわたる）による腹腔内注射を受け、それらのホームケージに戻される。次いで、治療の10分後に、動物は、尾懸垂試験を受ける。

【0339】

尾懸垂試験（TST）手順：合計7分の持続時間にわたって、尾の先端から約1 cmに配置した粘着テープを使用して、テーブル表面上の58 cmの棚の端部にマウスを個別に懸垂させる。ストップウォッチを使用して、治療群に盲検化された実験者は、2～7分にわたって、5分の間の不動の持続時間（受動的にぶら下がって動かないと定義される）を記録する。0～2分のデータは記録されない。TSTを受けているマウスは、決して他のマウスの見えるところにいない。TST後に、マウスを二酸化炭素吸入によって安楽死させる。

40

【0340】

統計分析：一元配置分散分析内の先験的な単純効果比較を使用して、Graph Pad Prism 9（La Jolla, CA, USA）を使用して統計分析を行って、不動で費やした時間（秒）について、試験化合物をビヒクル条件と比較する。

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2022/051593			
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)					
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC					
B. FIELDS SEARCHED					
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)					
STN REGISTRY, CAPLUS: Structure search based on compounds of formula (I) with the CAS role of PREP and THU and the examples.					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
Documents are listed in the continuation of Box C					
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex					
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 33%; vertical-align: top;"> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> <td style="width: 33%;"></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family	
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 27 March 2023		Date of mailing of the international search report 27 March 2023			
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au		Authorised officer Keith Wagg AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6285 0733			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2022/051593
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SARD, H. "SAR of psilocybin analogs: Discovery of a selective 5-HT _{2c} agonist" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 15 (2005) 4555-4559. See whole document, specifically compounds 1, 45, 10-12.	1, 7-8, 11-12, 14-18, 20-24, 27-28, 30-34, 36-41
X	WO 1999/011619 A1 (MERCK SHARP & DOHME LIMITED) 11 March 1999 See whole document and compounds in table beginning on page 32	1, 7-8, 11-12, 14-18, 20-24, 27-28, 30-34, 36-41
X	WO 2011/127833 A1 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES ET AL.) 20 October 2011 see abstract and compounds beginning on page 6.	1, 7-8, 11-12, 14-18, 20-21
X	WO 2021/168082 A1 (GILGAMESH PHARMACEUTICALS INC.) 26 August 2021 see compounds from page 13-18, functional assays and whole document.	1-18, 20-34, 36-41
X	WO 2021/179091 A1 (BRIGHT MINDS BIOSCIENCES INC. ET AL.) 16 September 2021 See whole document	1-18, 20-34, 36-41
A	WO 2021/234608 A1 (CYBIN IRL LIMITED) 25 November 2021	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2022/051593

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
the subject matter listed in Rule 39 on which, under Article 17(2)(a)(i), an international search is not required to be carried out, including
2. ☒ Claims Nos.: 19, 35
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
See Supplemental Box
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	International application No. PCT/AU2022/051593
Supplemental Box	
Continuation of Box II The claim/s do/does not comply with Rule 6.2(a) because it/they rely on references to the description and/or drawings. Form PCT/ISA/210 (Supplemental Box) (July 2019)	

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.			
Information on patent family members		PCT/AU2022/051593			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.					
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s			
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date		
WO 1999/011619 A1	11 March 1999	WO 9911619 A1	11 Mar 1999		
		AU 8876698 A	22 Mar 1999		
		US 6486153 B1	26 Nov 2002		
WO 2011/127833 A1	20 October 2011	WO 2011127833 A1	20 Oct 2011		
		CN 102219725 A	19 Oct 2011		
		CN 102219725 B	09 Oct 2013		
		CN 103601683 A	26 Feb 2014		
		CN 103601683 B	30 Mar 2016		
WO 2021/168082 A1	26 August 2021	WO 2021168082 A1	26 Aug 2021		
		AU 2021224899 A1	25 Aug 2022		
		BR 112022016382 A2	25 Oct 2022		
		CA 3172046 A1	26 Aug 2021		
		CN 115135320 A	30 Sep 2022		
		EP 4084791 A1	09 Nov 2022		
		IL 295536 A	01 Oct 2022		
		JP 2023504308 A	02 Feb 2023		
		KR 20220129054 A	22 Sep 2022		
		US 2022041551 A1	10 Feb 2022		
		US 11440879 B2	13 Sep 2022		
		US 2022241243 A1	04 Aug 2022		
		WO 2021/179091 A1	16 September 2021	WO 2021179091 A1	16 Sep 2021
				EP 4118071 A1	18 Jan 2023
WO 2021/234608 A1	25 November 2021	WO 2021234608 A1	25 Nov 2021		
		AU 2021276656 A1	24 Nov 2022		
		CA 3177454 A1	25 Nov 2021		
		CN 115667217 A	31 Jan 2023		
		CO 2022016662 A2	29 Nov 2022		
		IL 297492 A	01 Dec 2022		
		KR 20230012501 A	26 Jan 2023		
		US 2021363104 A1	25 Nov 2021		
		US 11242318 B2	08 Feb 2022		
		US 2022119346 A1	21 Apr 2022		
US 2023066286 A1	02 Mar 2023				
End of Annex					
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)					

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2022/051593	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	25/30	(2006.01)	A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/30	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 K	31/4045	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
C 0 7 D	405/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
			A 6 1 K	45/00	
			C 0 7 D	405/12	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,C O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,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
 トリート 11-31、レベル 2、サイロ プロプライエタリ リミテッド 気付

(72)発明者

タン、ジンロン

オーストラリア連邦 2000 ニューサウスウェールズ、シドニー、ヨーク ストリート 11-31、レベル 2、サイロ プロプライエタリ リミテッド 気付

F ターム (参考)

4C084 AA19 MA02 MA13 MA16 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37
 MA43 MA47 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05
 ZA011 ZA021 ZA051 ZA061 ZA081 ZA121 ZA151 ZA161 ZA181 ZA201 ZA211
 ZA361 ZC411 ZC412 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 GA02 GA07 MA01 MA02 MA04 MA13
 MA16 MA17 MA22 MA23 MA28 MA35 MA37 MA43 MA47 MA52 MA55
 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14 NA15 ZA01 ZA02
 ZA05 ZA06 ZA08 ZA15 ZA16 ZA18 ZA20 ZA21 ZA36 ZC39 ZC41
 ZC75