



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0153566
(43) 공개일자 2024년10월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 323/32 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01) C07C 217/60 (2006.01)
C07C 391/02 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 323/32 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7028837
- (22) 출원일자(국제) 2023년02월15일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년08월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/053744
- (87) 국제공개번호 WO 2023/156450
국제공개일자 2023년08월24일
- (30) 우선권주장
63/268,019 2022년02월15일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
사이빈 아이알엘 리미티드
아일랜드 아이이 디01엑스9알7 더블린 1 노스 윌
콰이 윌 스펜서 덕
- (72) 발명자
니보로즈킨, 알렉스
미국 02132 매사추세츠, 웨스트 록스버리 텐트 스트리트 118
할트셀, 조슈아 에이.
미국 92630 캘리포니아, 레이크 포레스트 105-650
트라부코 로드 25422
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
파도특허법인유한회사

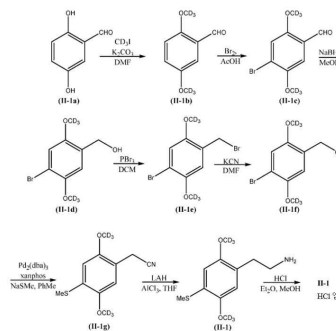
전체 청구항 수 : 총 104 항

(54) 발명의 명칭 치료적 펜에틸아민 조성물, 및 사용 방법

(57) 요약

펜에틸아민 화합물, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환의 치료에 있어서의 상기 화합물의 용도, 정제 조성물과 같은 약학적 조성물, 및 상기 화합물을 함유하는 키트, 미스트 중 화합물을 흡입을 통해 전달하는 방법, 및 본 개시된 화합물을 사용하여 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애, 예컨대 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 치료하는 방법이 개시된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 9/0073 (2013.01)
A61K 9/205 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
C07B 59/001 (2013.01)
C07C 217/60 (2013.01)
C07C 391/02 (2013.01)

(30) 우선권주장

63/268,022 2022년02월15일 미국(US)
63/386,375 2022년12월07일 미국(US)

(72) 발명자

카날, 클린턴 이.

미국 30360 조지아, 아틀란타 락릿지 드라이브
6698

살리투로, 프란체스코 쥐.

미국 01752-1374 매사추세츠, 말버러 베이커 드라이브
25

필러, 티나 에이.

미국 33412 플로리다, 웨스트 팜 비치, 95 라인 엔
14577

그린, 브렛 제이.

미국 01420 매사추세츠, 피츠버그 에이피티.2 매디
슨 스트리트 184

벨서, 알렉스

미국 11207 뉴욕, 브룩클린 에버그린 애비뉴 #2
740

애버리, 케네스 엘.

미국 03054 뉴 햄프셔, 메리맥 화이트우드 라인 11

라이셴트, 에이미 클레어

캐나다 엠6케이 3알8 온타리오, 토론토 웨스턴 배
터리 로드 1514-125

발티, 조프리 비.

미국 08801 뉴저지, 아난대일 화이트 테일 웨이 17

팔프리먼, 마이클

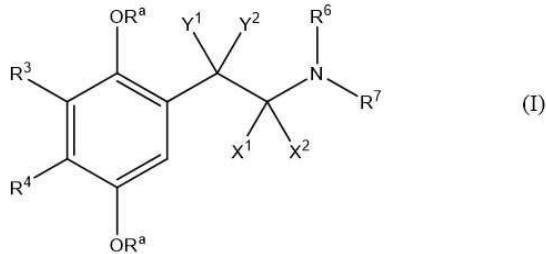
미국 33701 플로리다, 세인트 피터스버그 14 애비
뉴 206

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

식 중:

X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

R^3 은 수소 또는 중수소이고;

R^4 는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나; 대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이되;

단, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고/하거나 R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, -시클로펜틸($-C_5H_9$), 및 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ (식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 임)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

청구항 2

제1항에 있어서, Y^1 및 Y^2 는 수소인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R³은 수소인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X¹ 및 X²는 수소인, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X¹ 및 X²는 중수소인, 화합물.

청구항 6

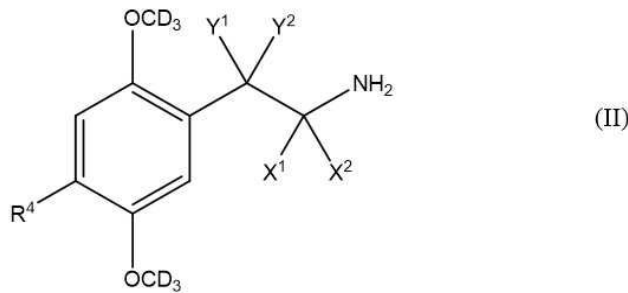
제1항에 있어서, 각각의 R³는 -CH₃, 또는 -CD₃인, 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, R⁴는 -SMe, -SCD₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂CC≡CH, -SC≡CH, -SCF₂CC≡CH, -SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -SEt, -Sn-Pr, -Me, -CD₃, -CF₃, -t-Bu, -C(CD₃)₃, -시클로펜틸, -OMe, -OCD₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -Cl, -I, 또는 -Br 인, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, 식 (II)의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

식 중:

X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

R⁴는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알킬닐, -OR^b, 또는 -SR^b이고;

R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알킬닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

청구항 9

제8항에 있어서, X¹ 및 X²는 수소인, 화합물.

청구항 10

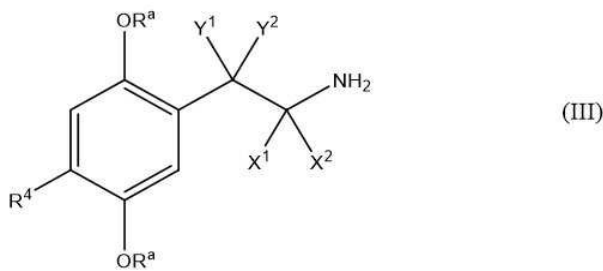
제8항에 있어서, R⁴는 -SMe, -SCD₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂C≡CH, -SC≡CH, -SCF₂C≡CH, -SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -SEt, -Sn-Pr, -Me, -CD₃, -CF₃, -*t*-Bu, -C(CD₃)₃, -시클로펜틸, -OMe, -OCD₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -Cl, -I, 또는 -Br인, 화합물.

청구항 11

제8항에 있어서, R⁴는 -SMe, -SCF₃, -SCF₂H, -Me, -OCD₃, -CF₃, -*t*-Bu, 또는 -시클로펜틸인, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, 식 (III)의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

식 중:

X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

R⁴는 하나 이상의 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 중수소로 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬, -OR^b, 또는 -SR^b이고;

각각의 R^a는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이고;

R^b는 하나 이상의 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬인, 화합물.

청구항 13

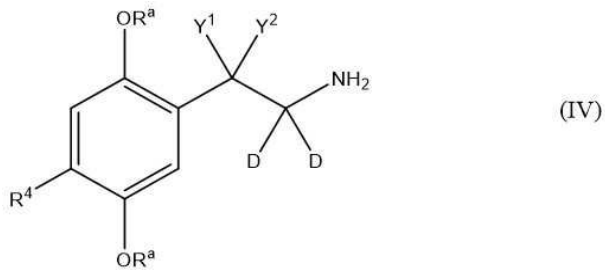
제12항에 있어서, X¹ 및 X²는 수소이고, 각각의 R^a는 -CH₃인, 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서, R⁴는 -SCD₃, -CD₃, -C(CD₃)₃, 또는 -OCD₃인, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 식 (IV)의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

식 중:

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

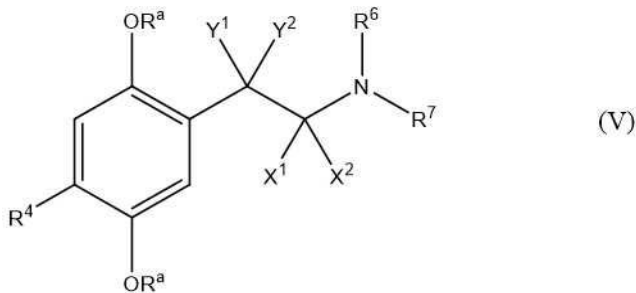
R^4 는 할로겐, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

청구항 16

제1항에 있어서, 식 (V)의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

식 중:

X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

R^4 는 할로겐, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

R^6 은 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환

되었거나 치환되지 않은 아틸, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아틸이거나;

R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아틸, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아틸이거나;

대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고; 및

R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이되;

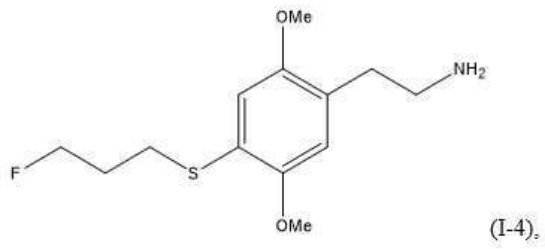
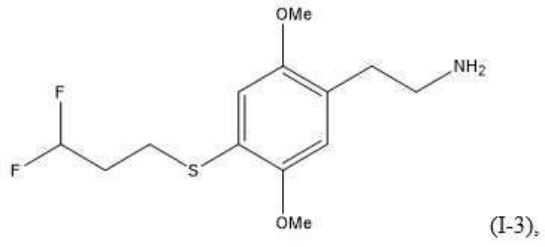
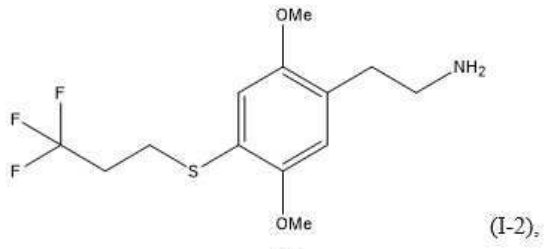
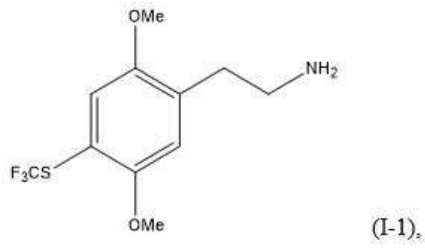
단, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고/하거나 R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, -시클로펜틸($-C_5H_9$), 및 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ (식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 임)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

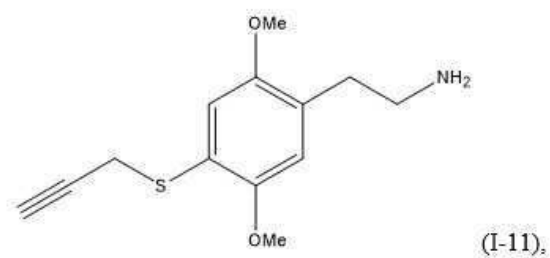
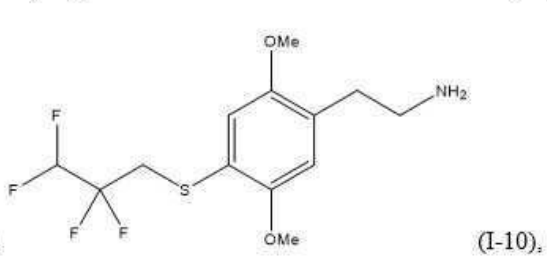
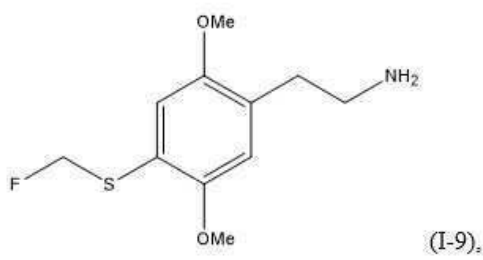
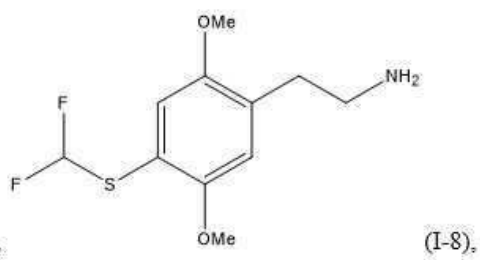
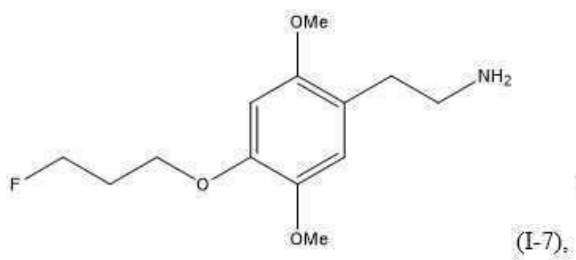
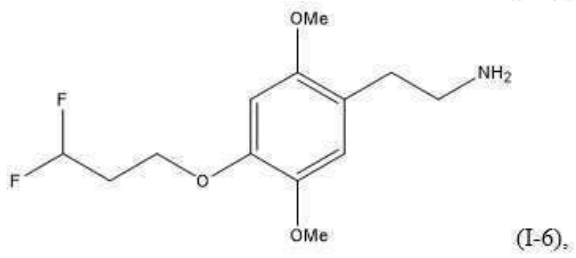
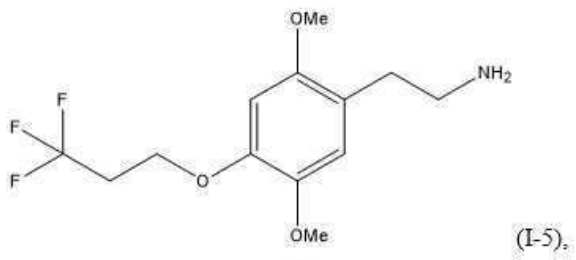
청구항 17

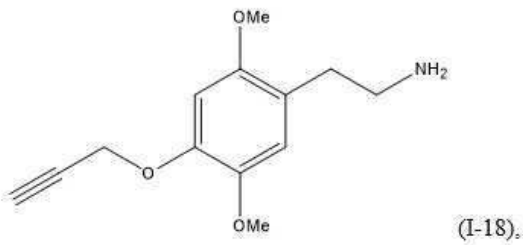
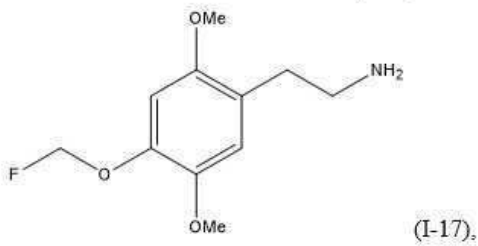
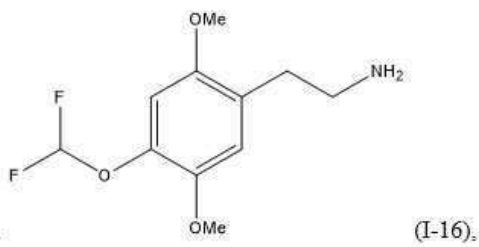
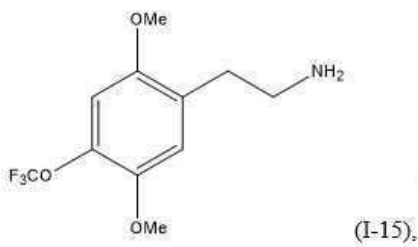
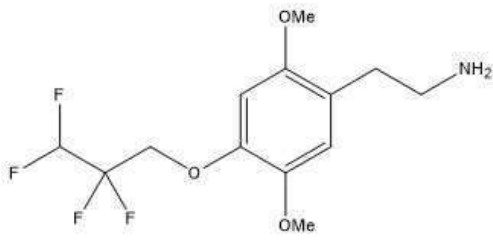
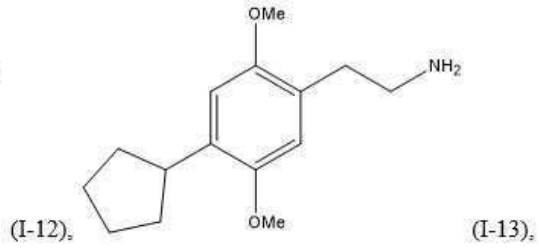
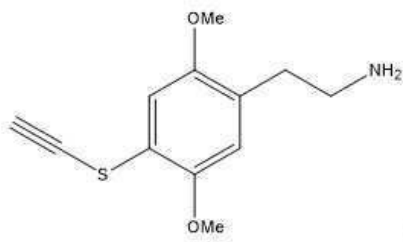
제16항에 있어서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬인, 화합물.

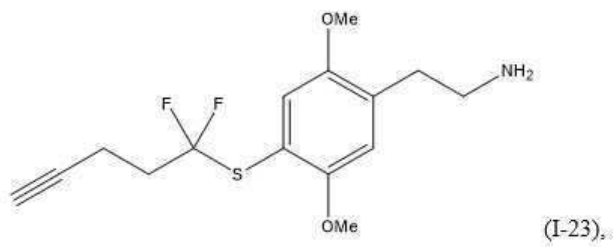
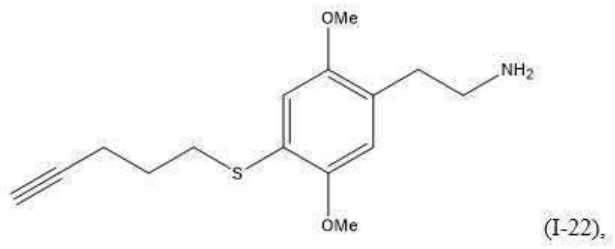
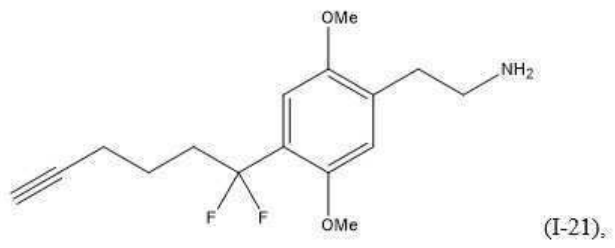
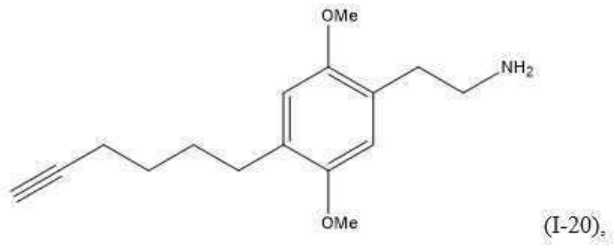
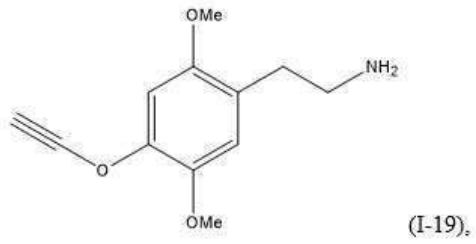
청구항 18

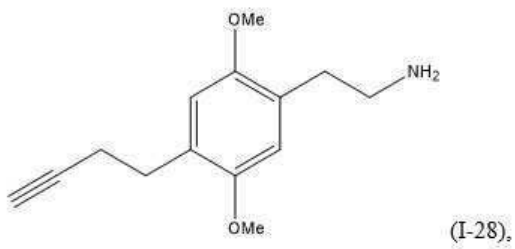
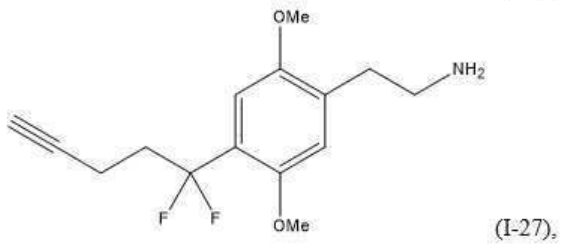
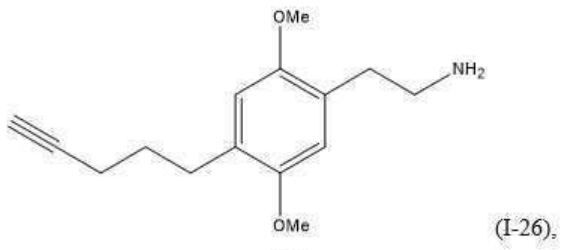
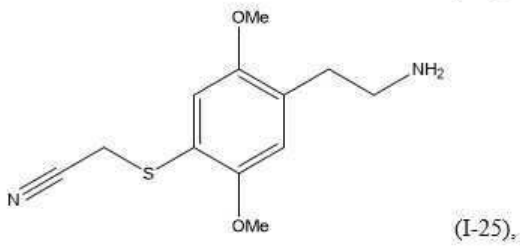
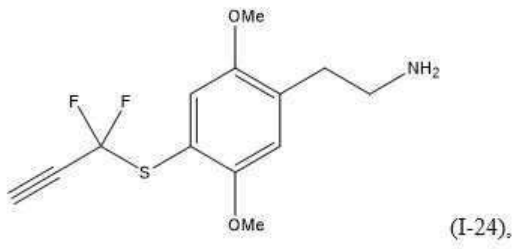
제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

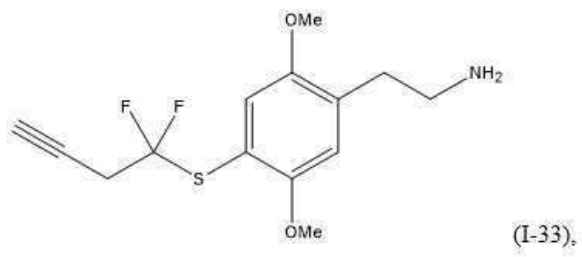
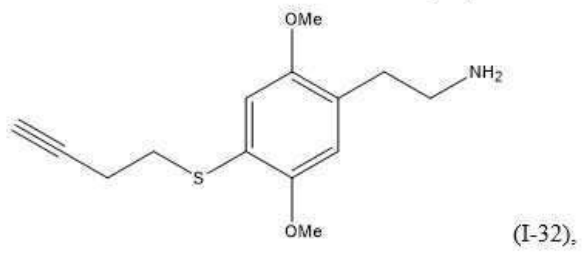
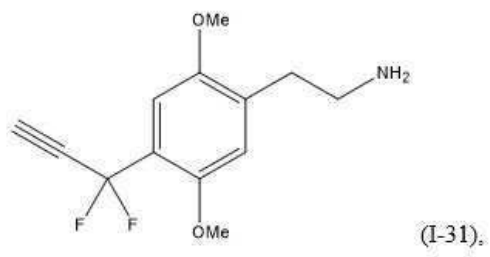
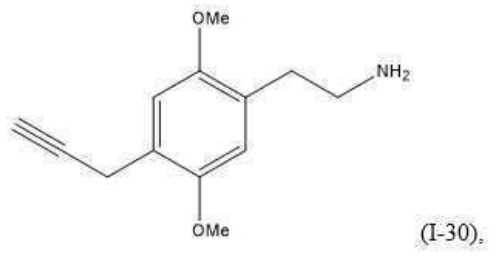
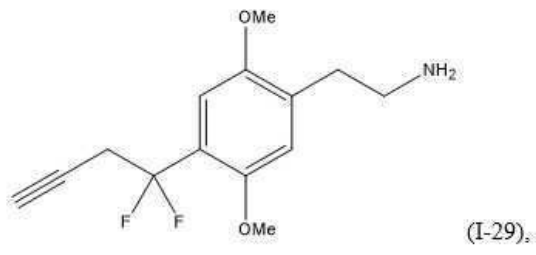


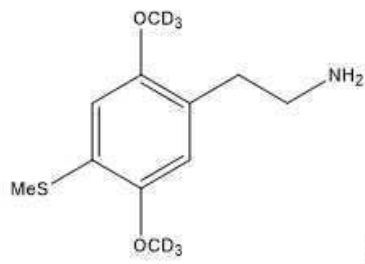




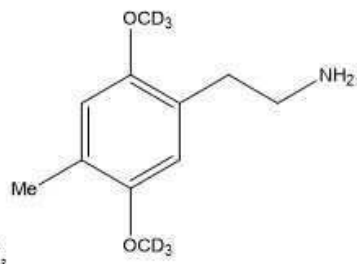




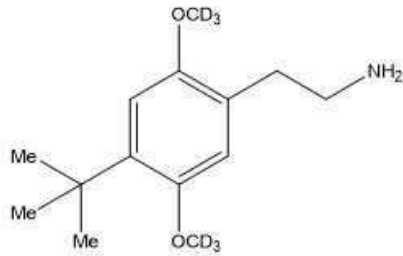




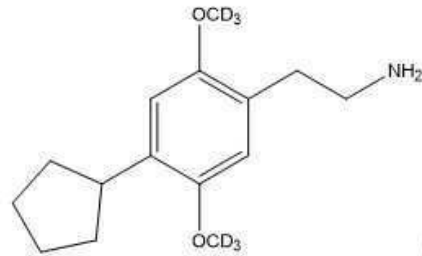
(II-1),



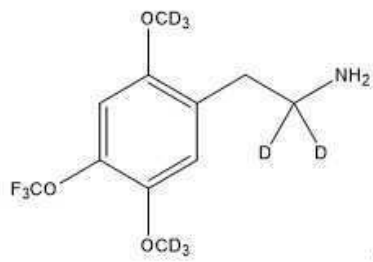
(II-2),



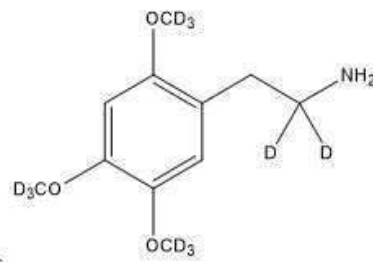
(II-3),



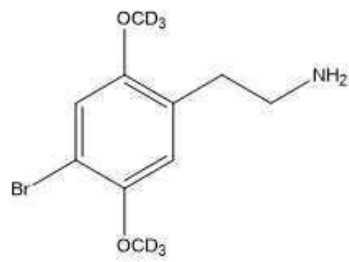
(II-4),



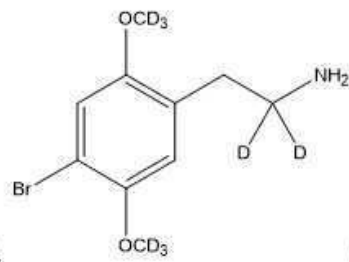
(II-5),



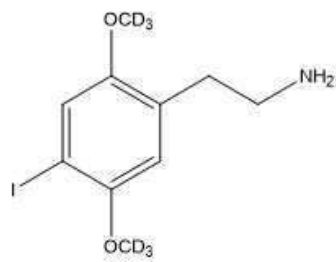
(II-6),



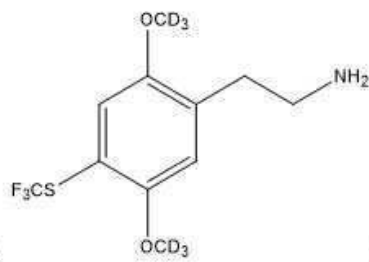
(II-7),



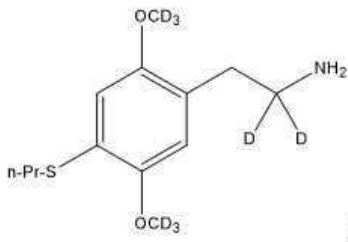
(II-8),



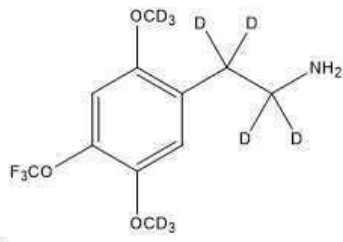
(II-9),



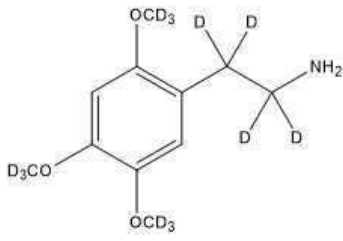
(II-10),



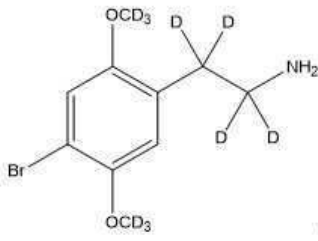
(II-11),



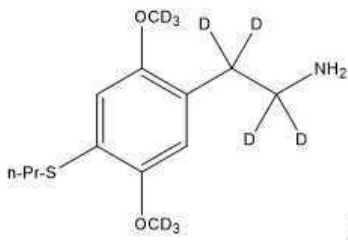
(II-12),



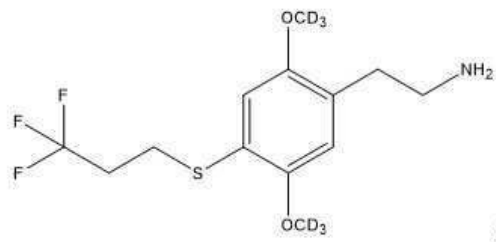
(II-13),



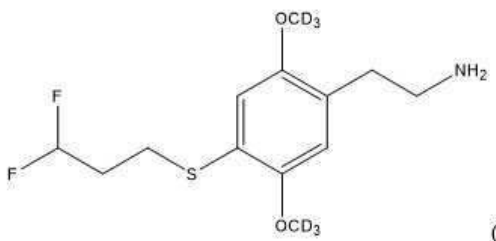
(II-14),



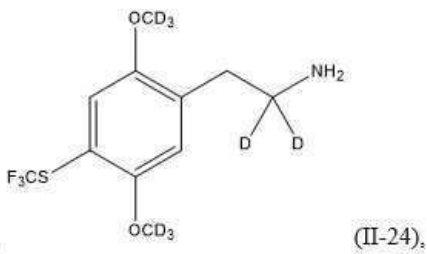
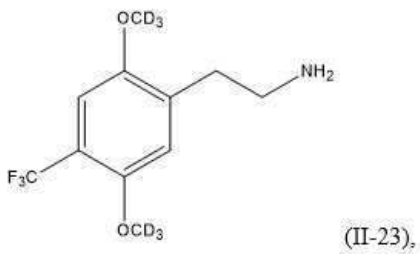
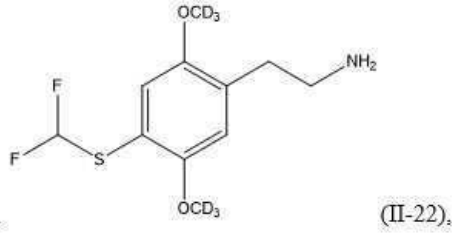
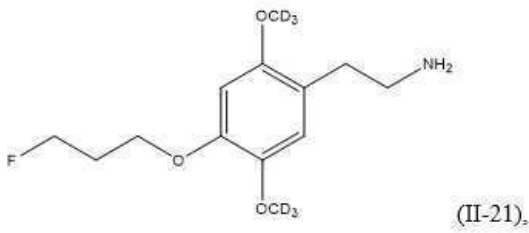
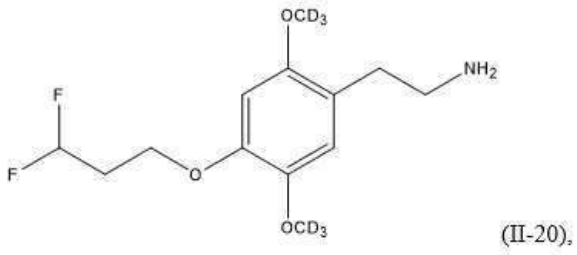
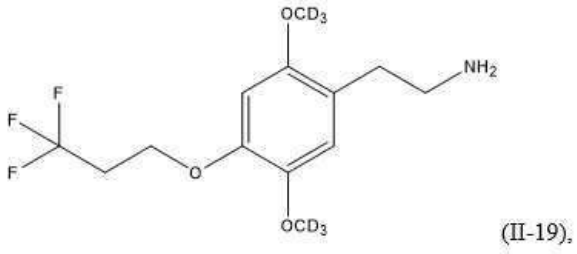
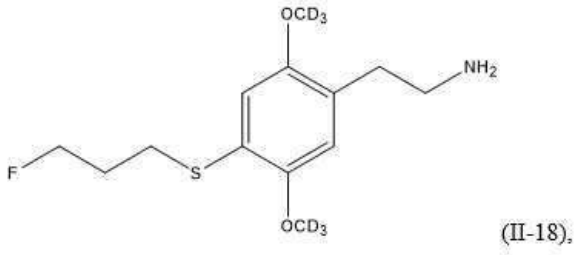
(II-15),

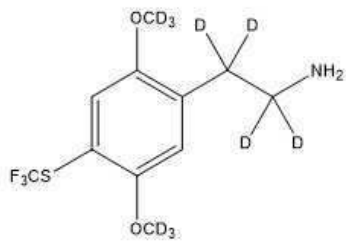


(II-16),

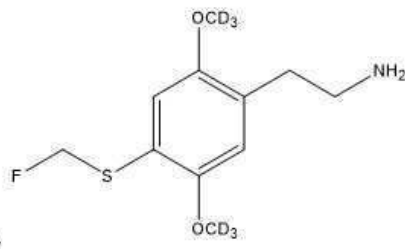


(II-17),

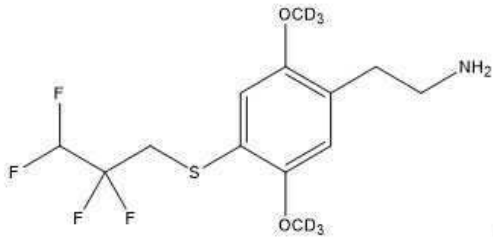




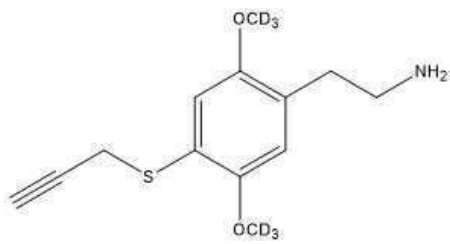
(II-25),



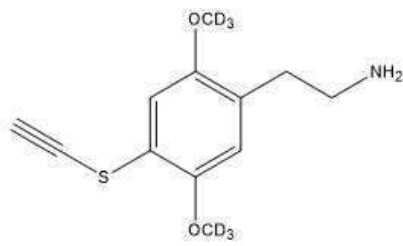
(II-26),



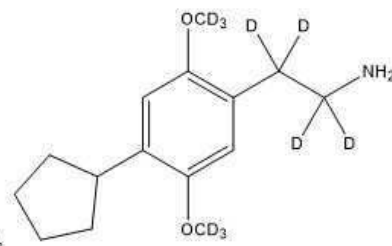
(II-27),



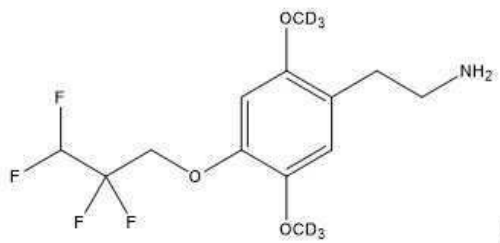
(II-28),



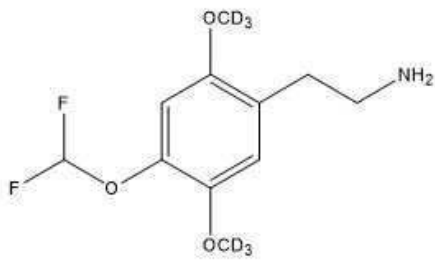
(II-29),



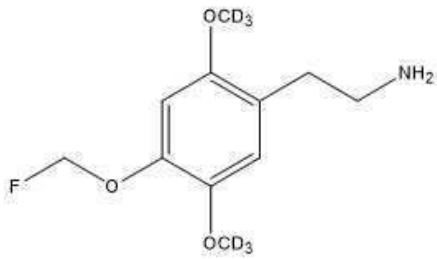
(II-30),



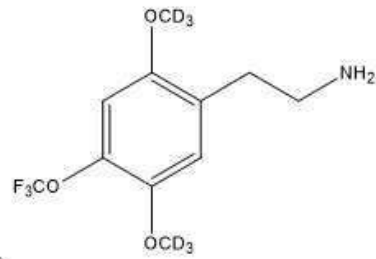
(II-31),



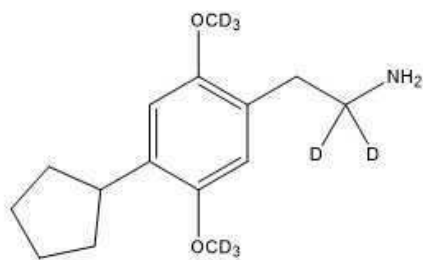
(II-32),



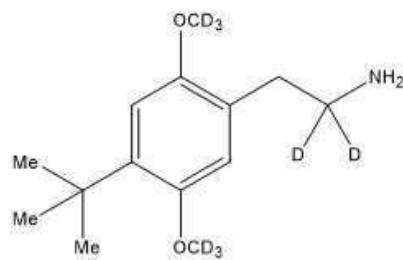
(II-33),



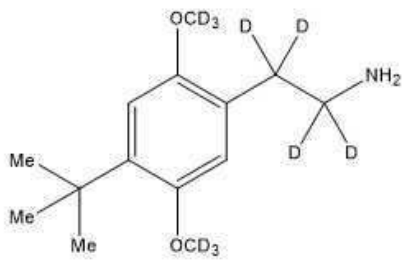
(II-34),



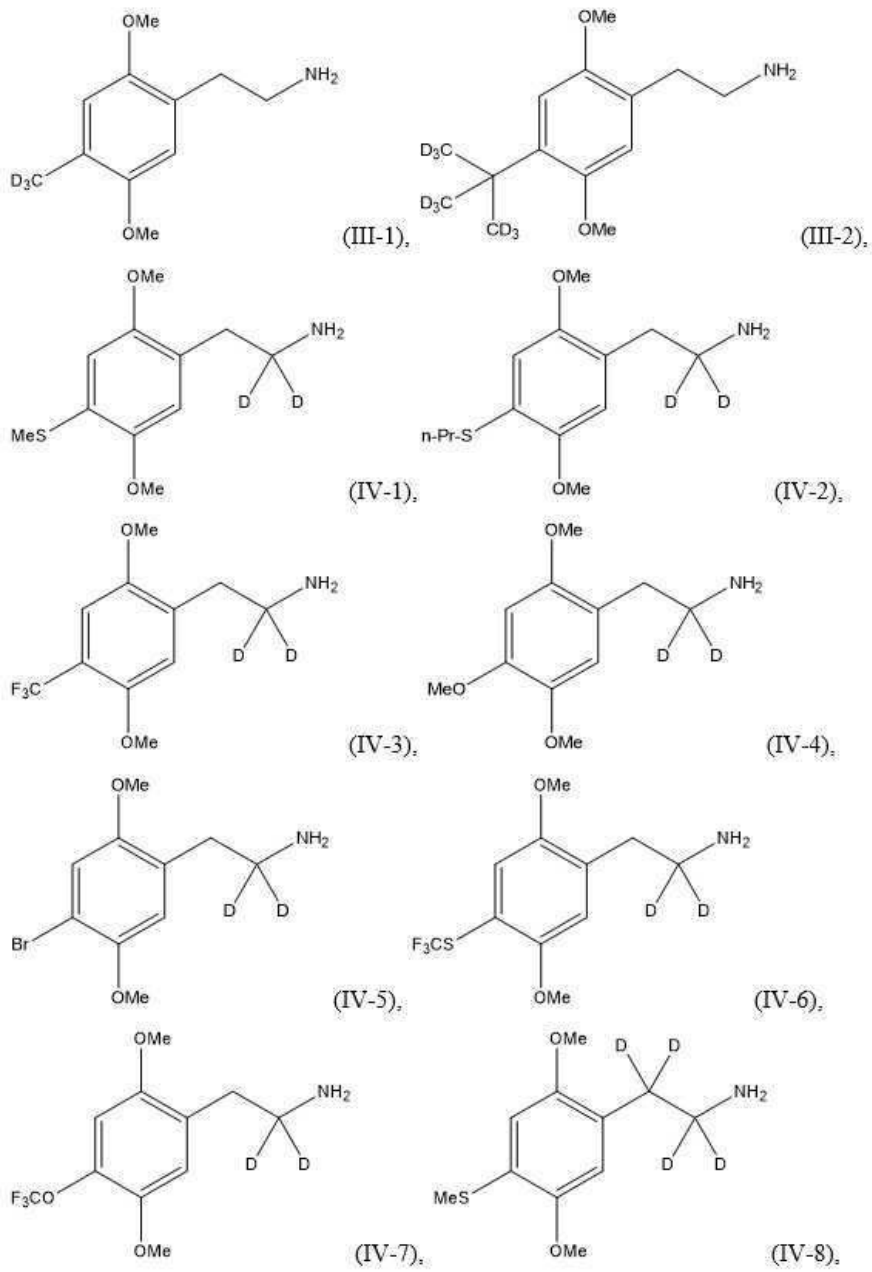
(II-35),

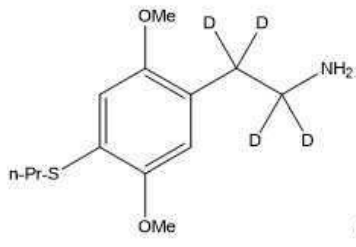


(II-36),

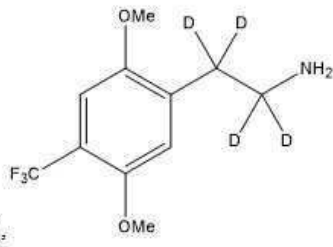


(II-37),

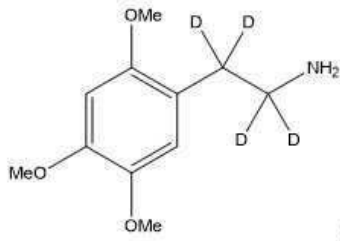




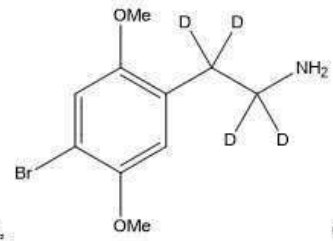
(IV-9),



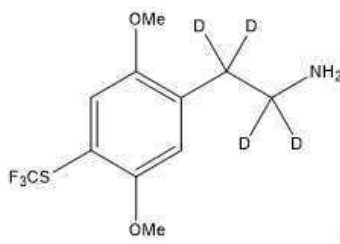
(IV-10),



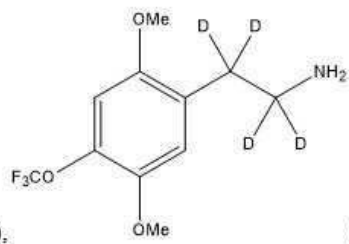
(IV-11),



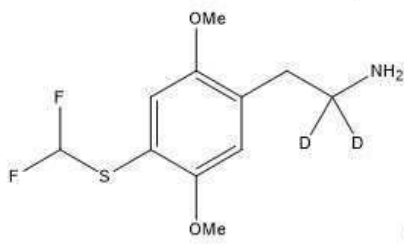
(IV-12),



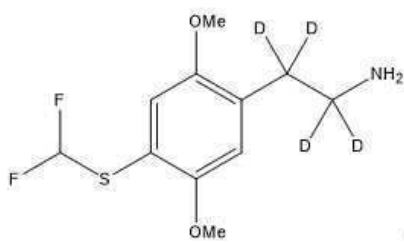
(IV-13),



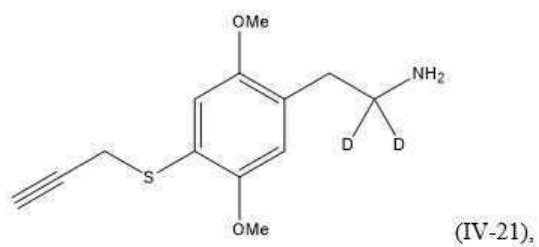
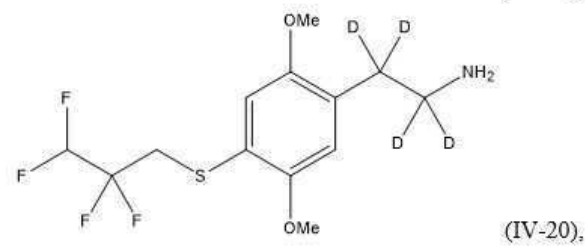
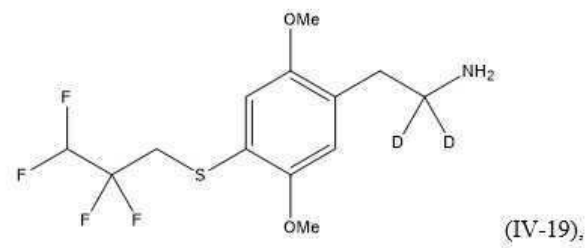
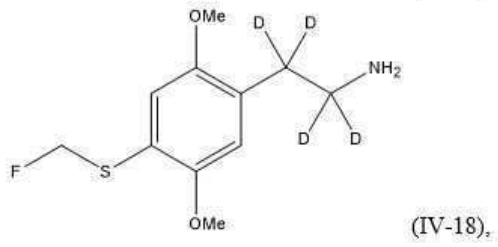
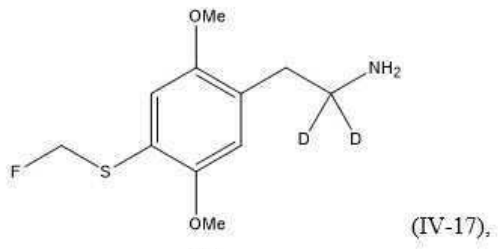
(IV-14),

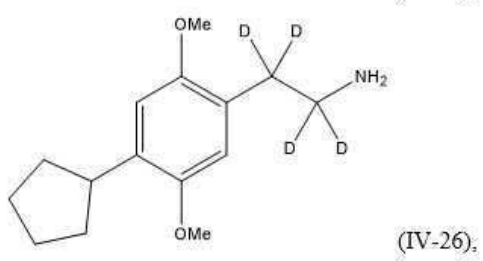
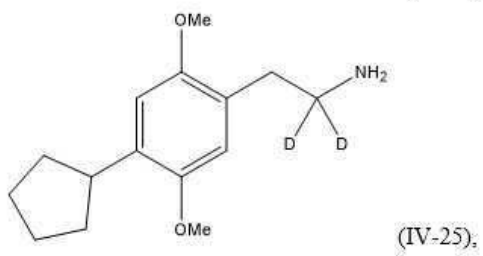
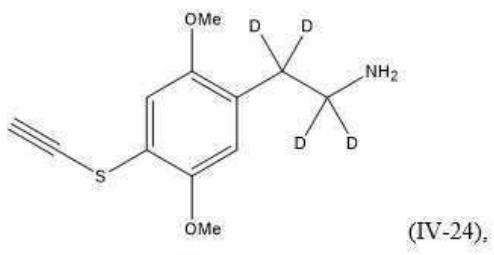
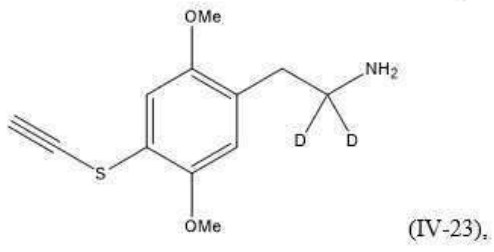
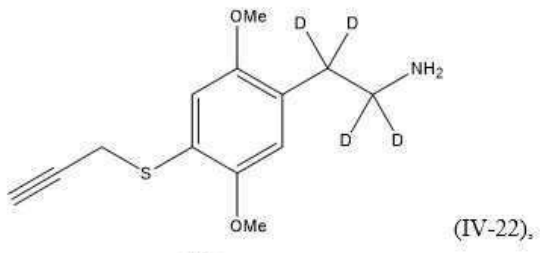


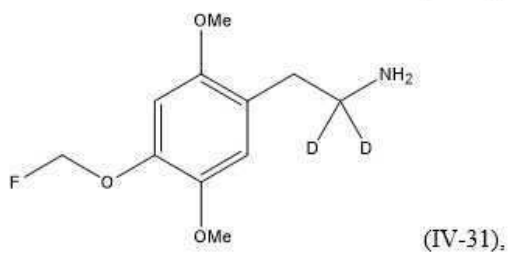
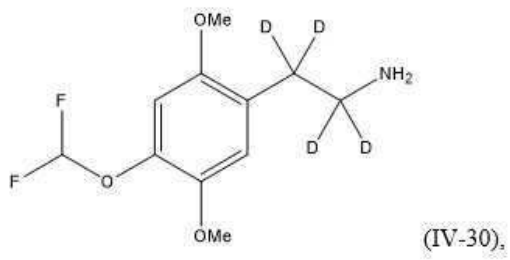
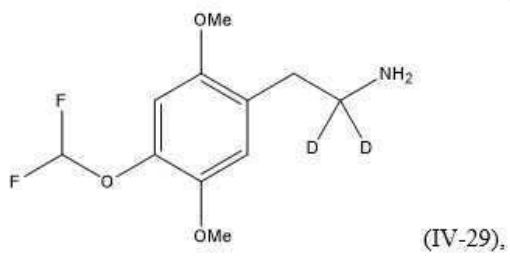
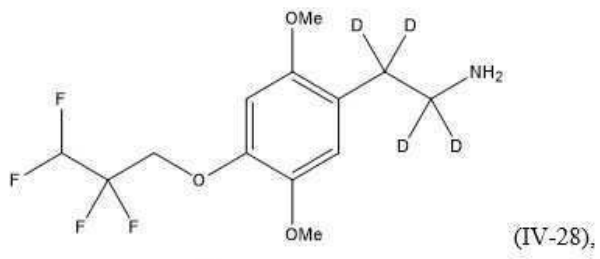
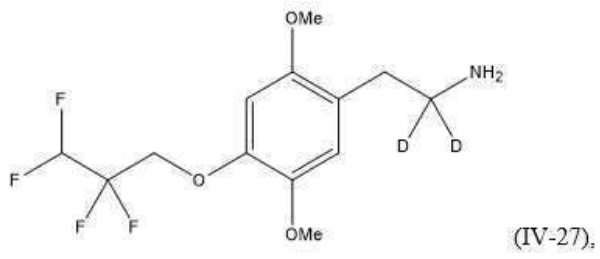
(IV-15),

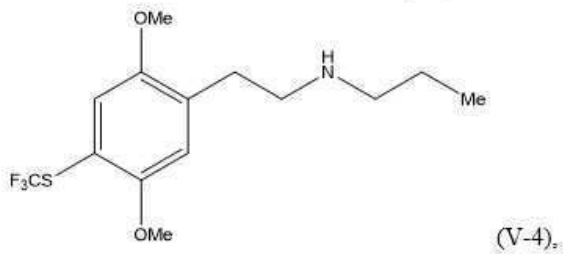
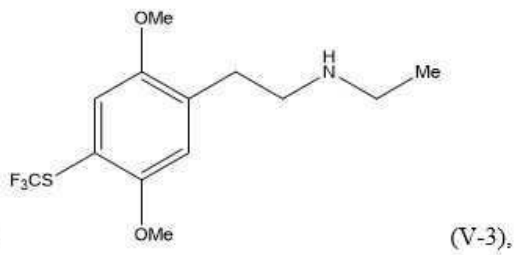
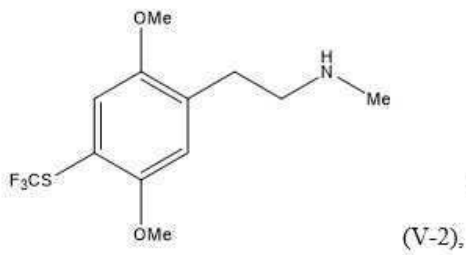
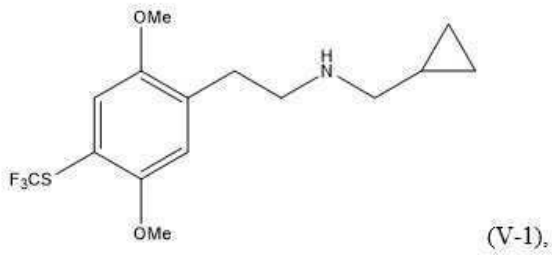
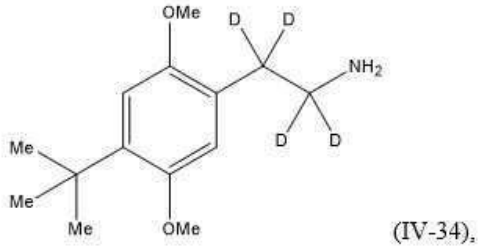
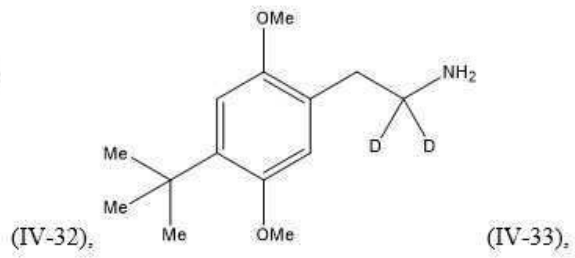
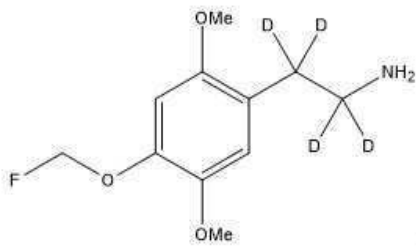


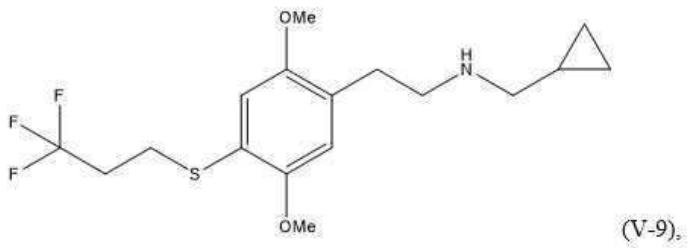
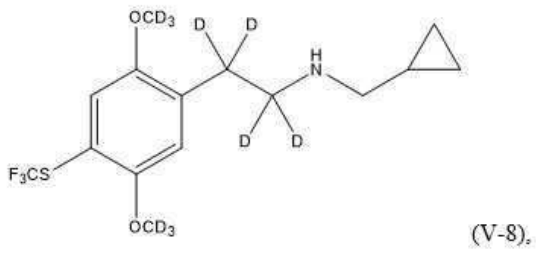
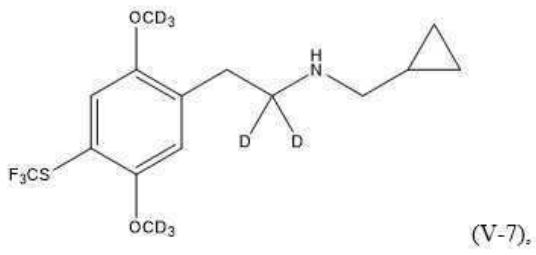
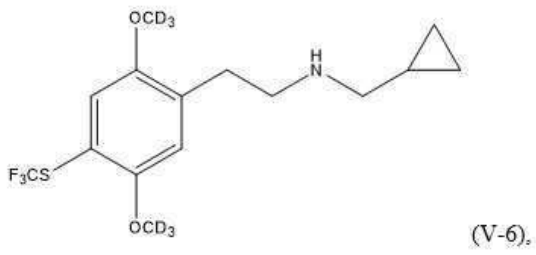
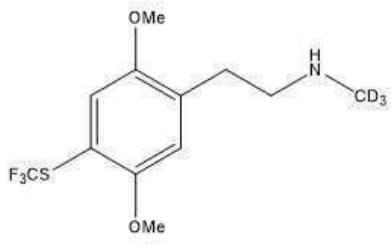
(IV-16),

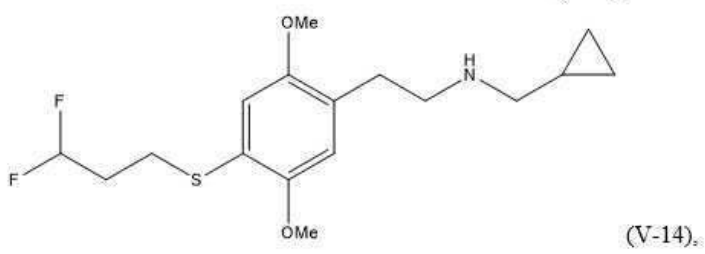
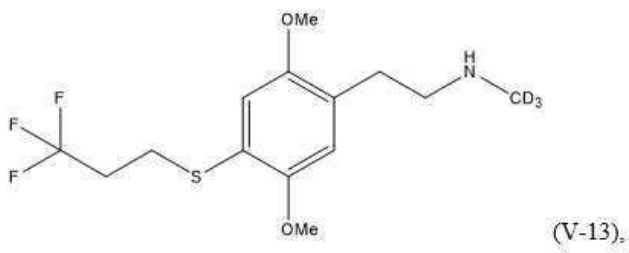
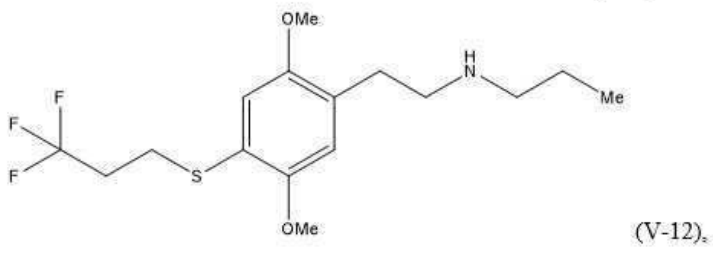
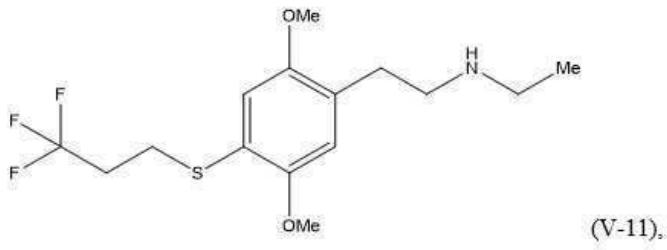
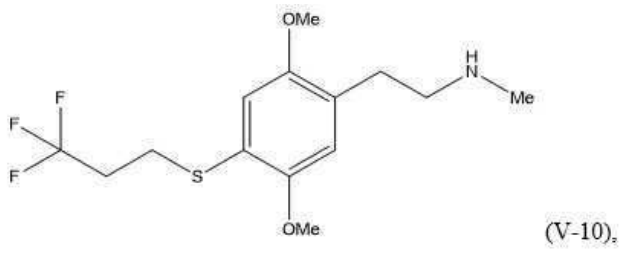


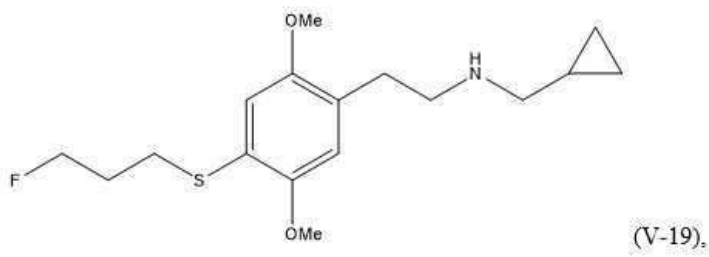
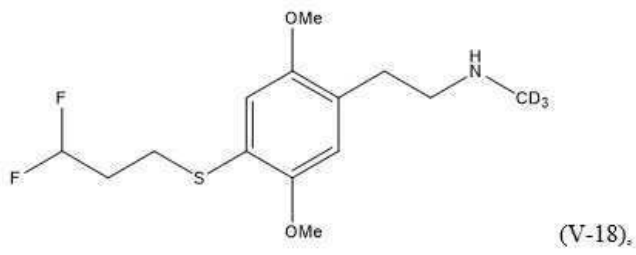
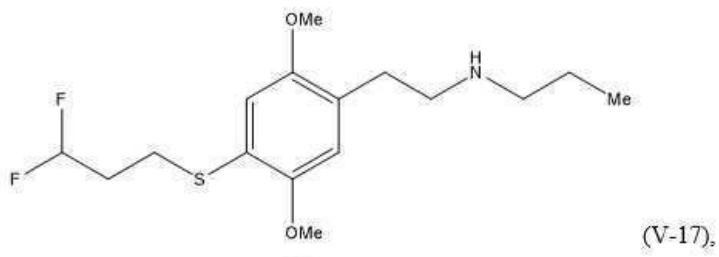
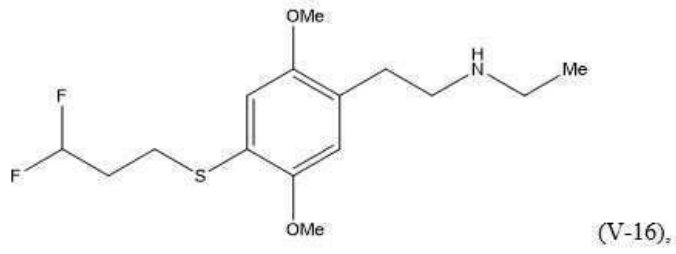
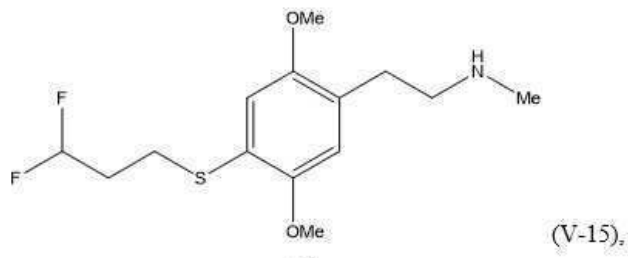


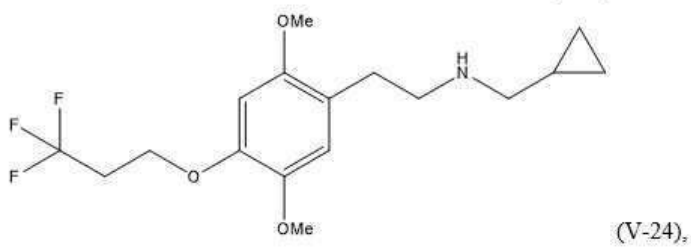
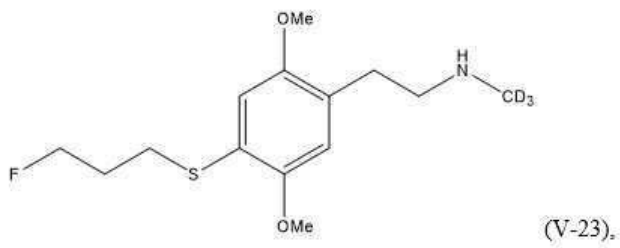
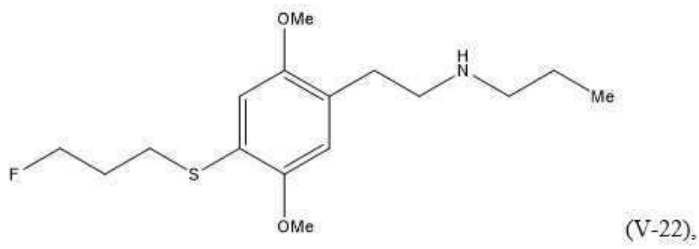
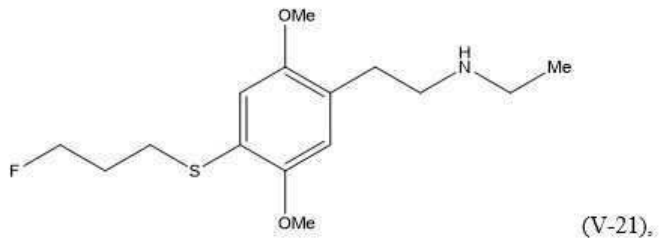
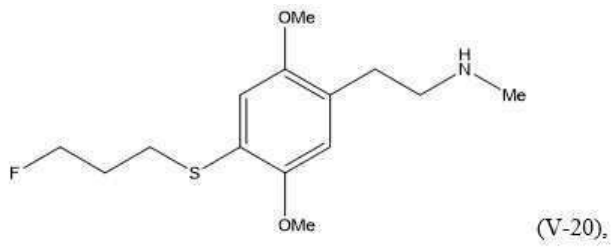


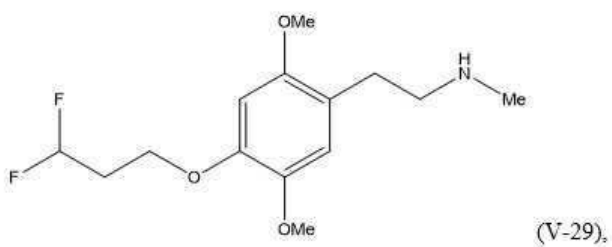
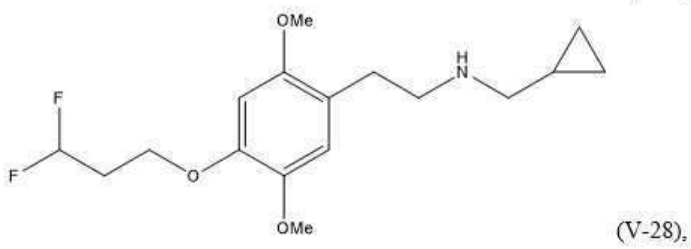
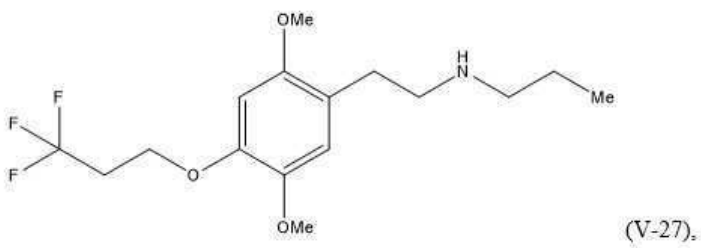
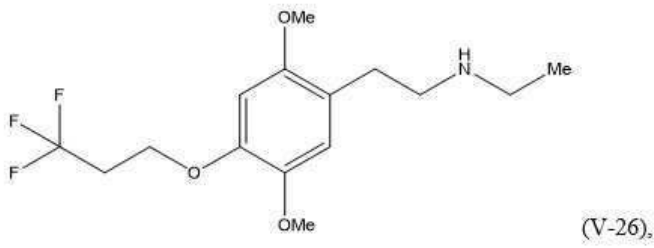
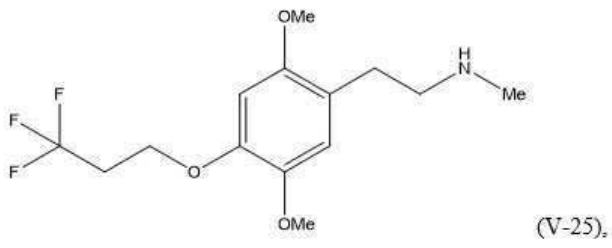


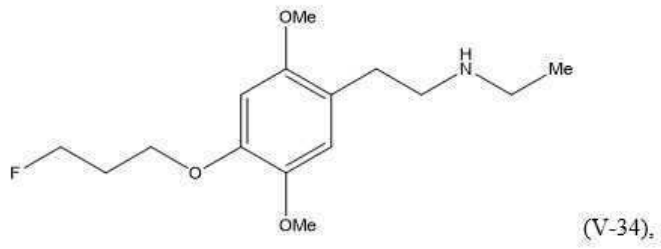
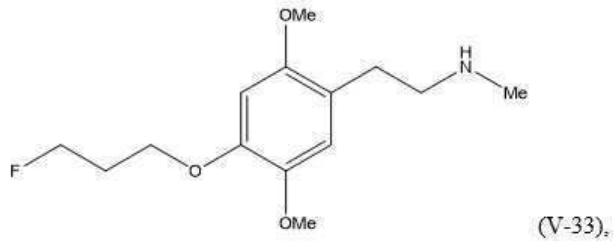
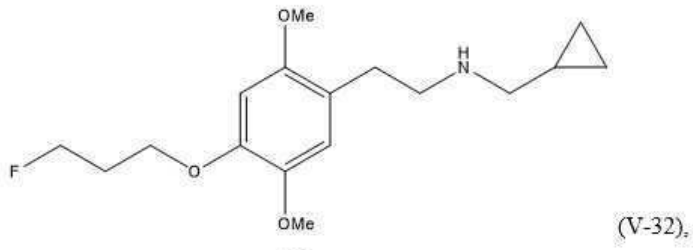
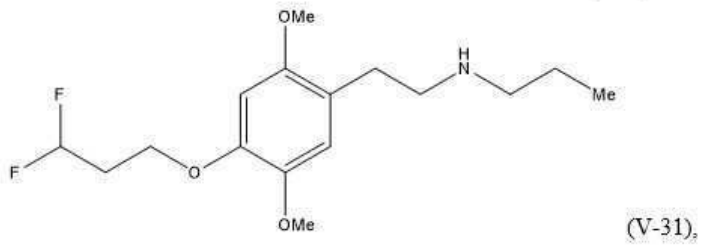
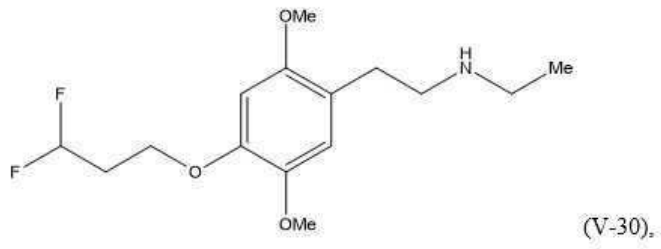


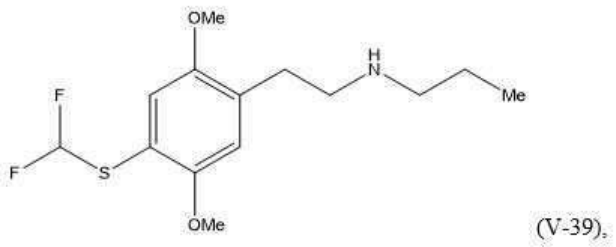
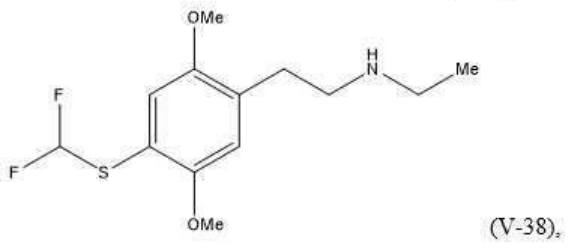
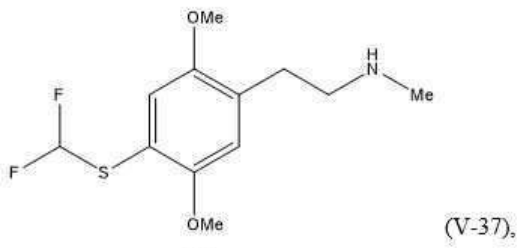
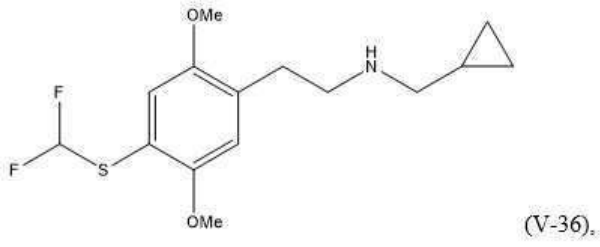
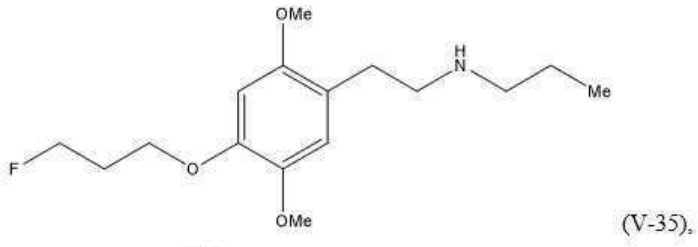


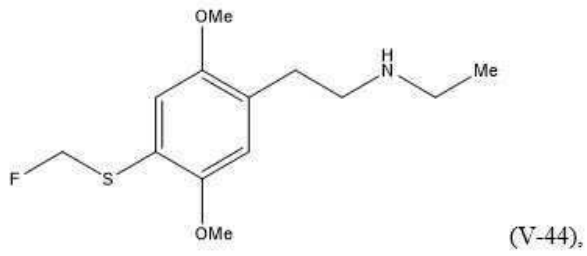
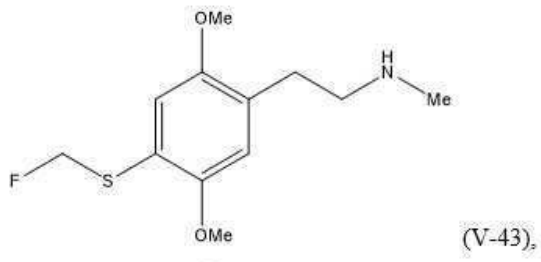
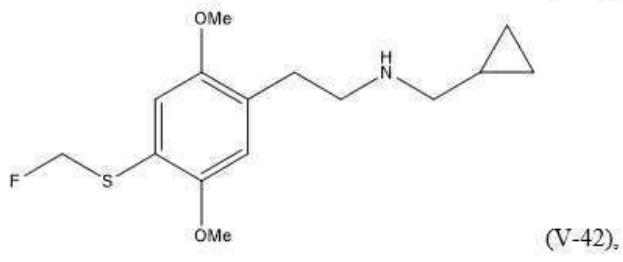
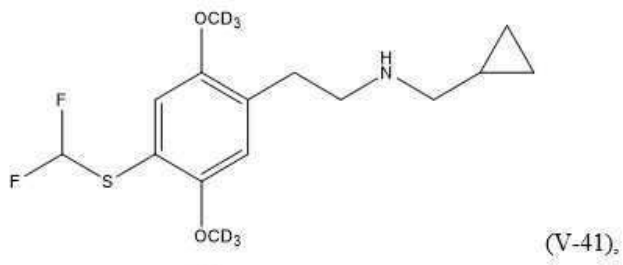
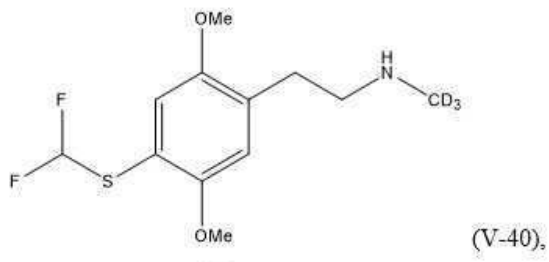


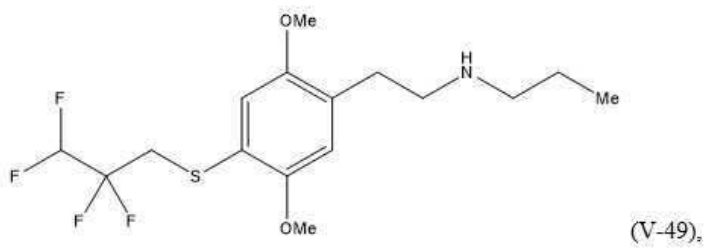
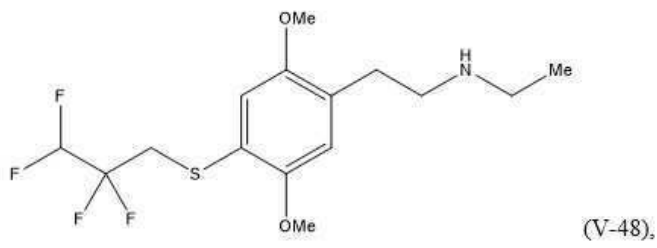
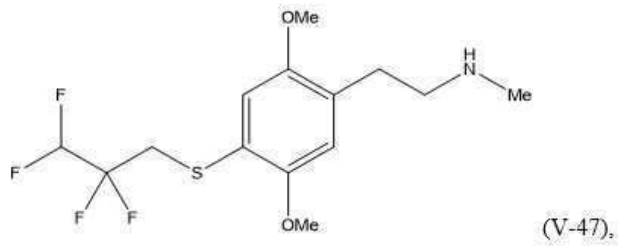
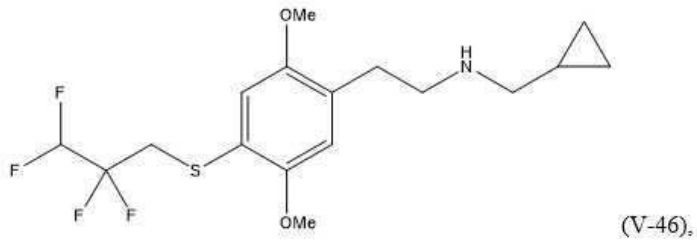
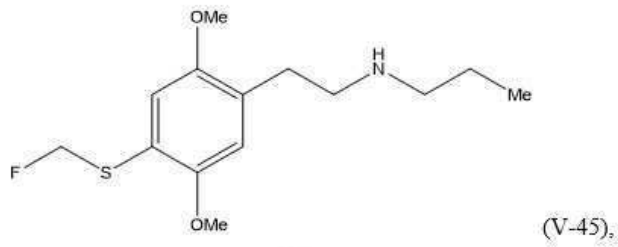


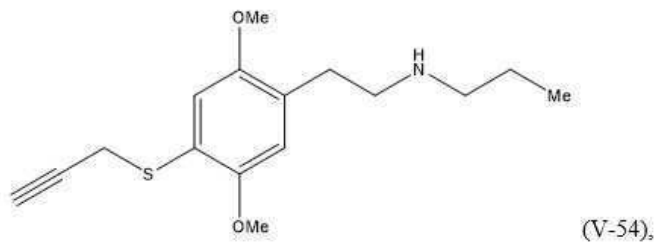
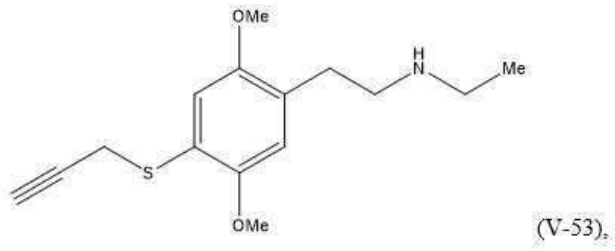
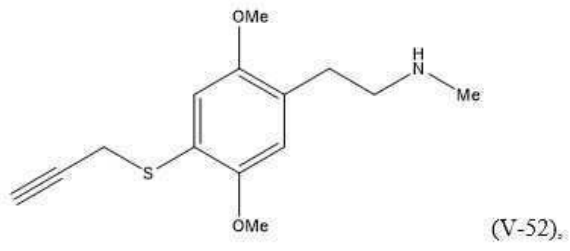
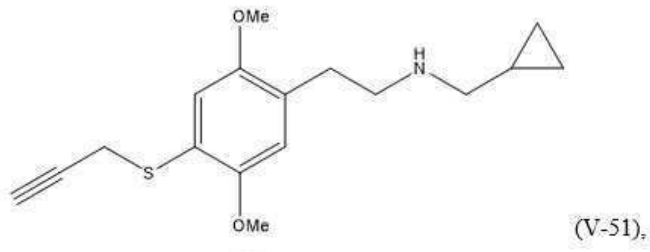
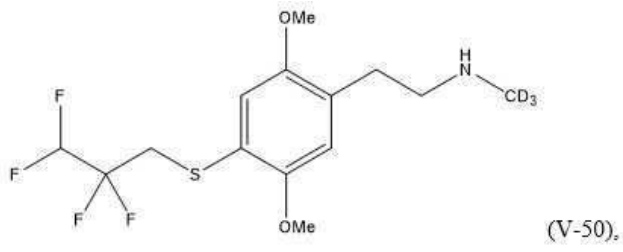


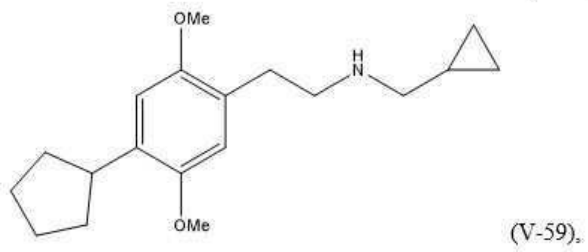
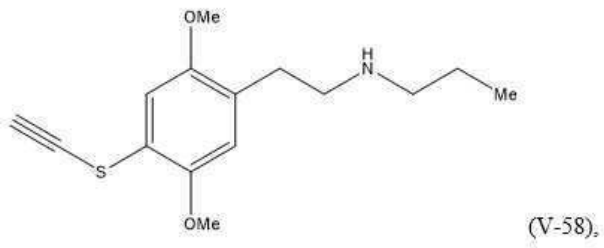
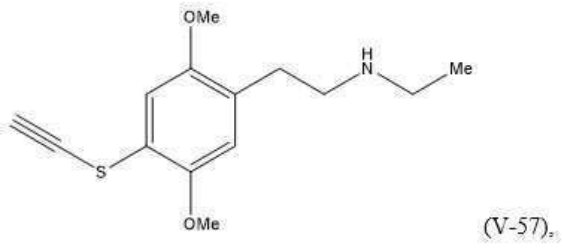
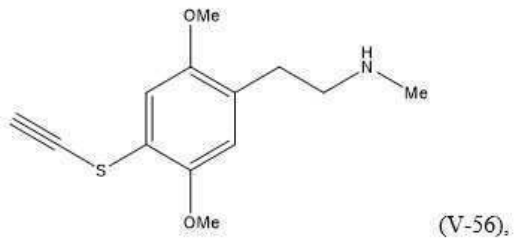
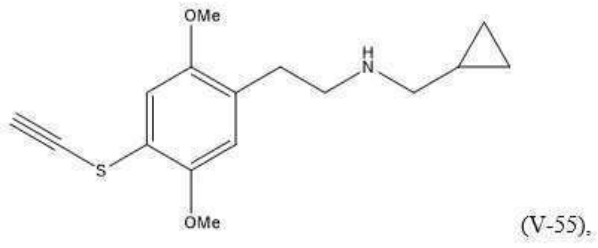


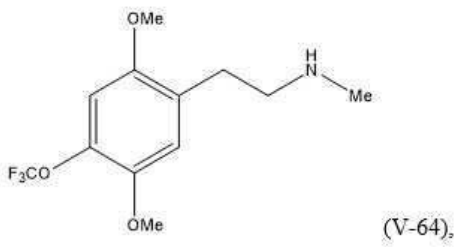
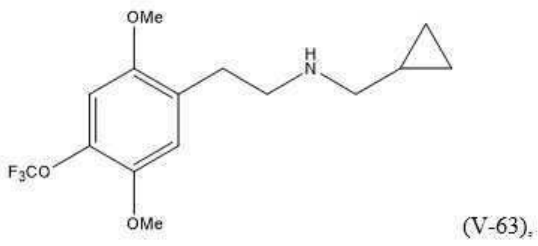
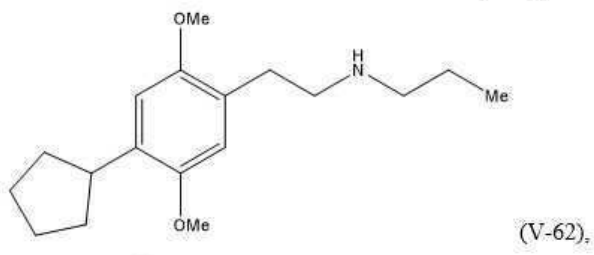
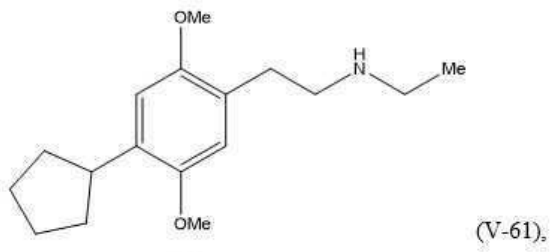
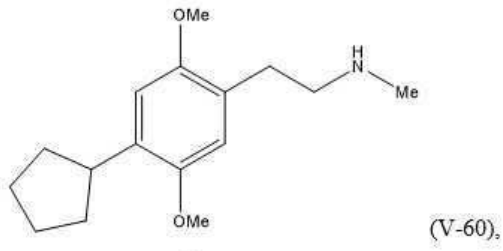


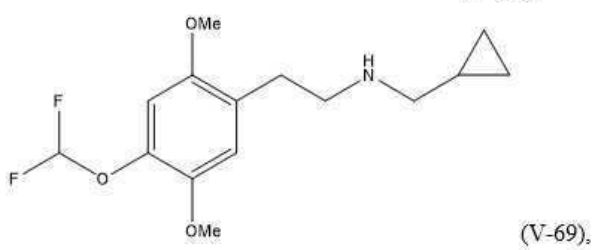
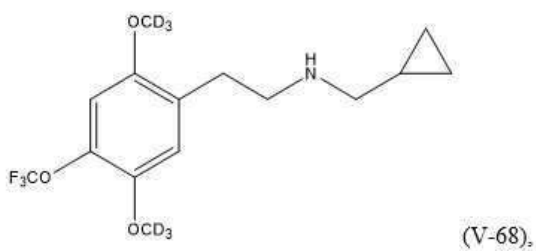
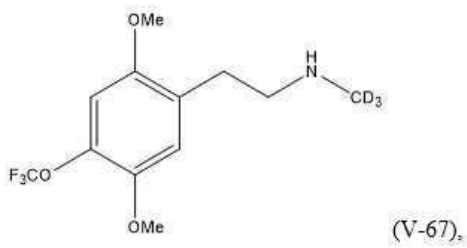
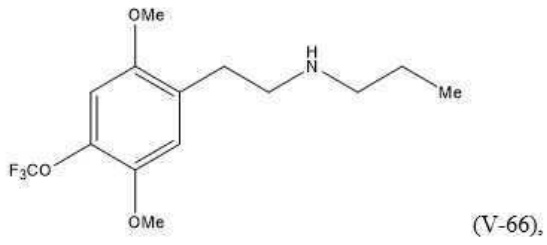
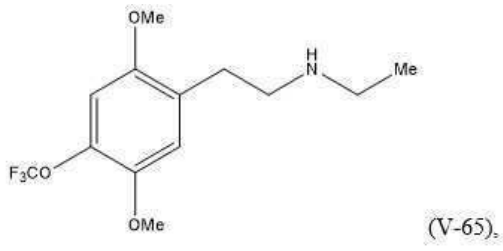


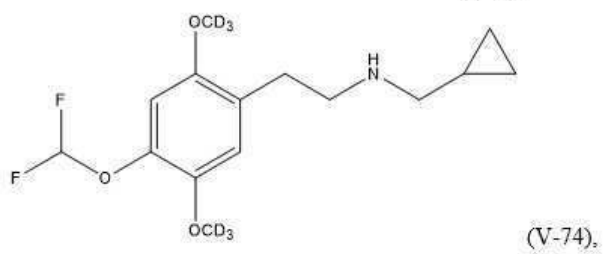
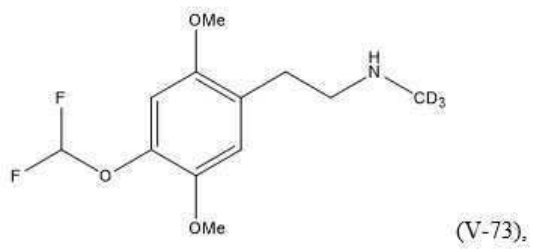
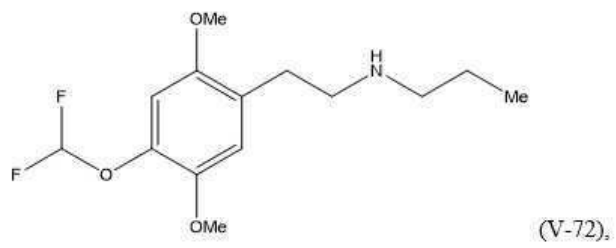
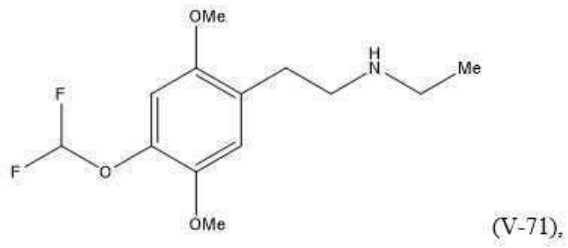
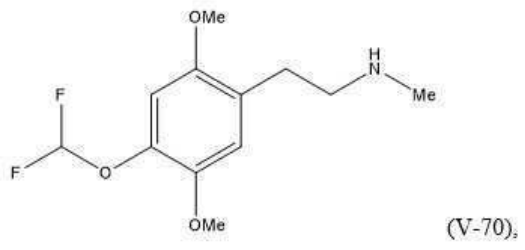


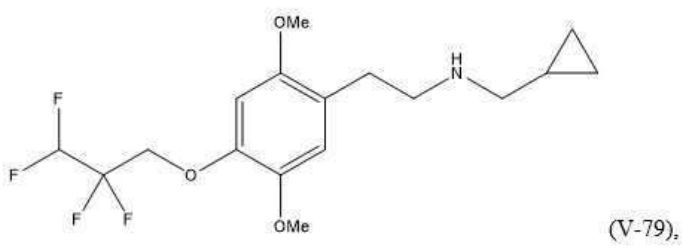
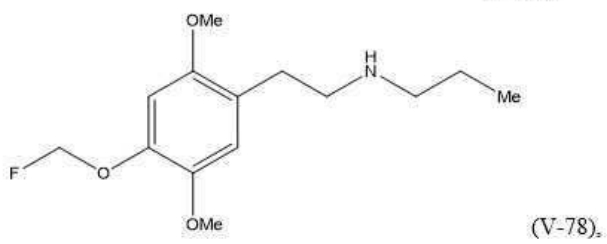
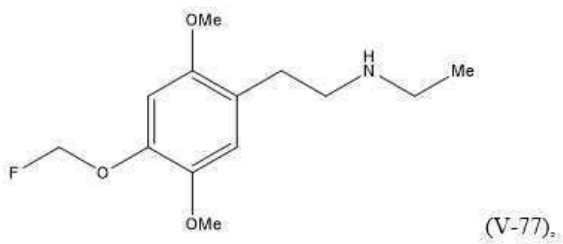
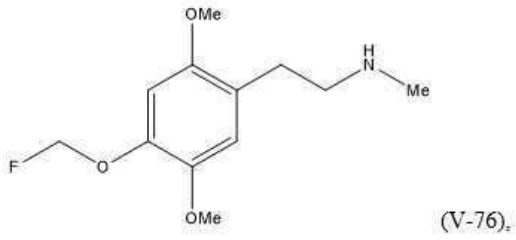
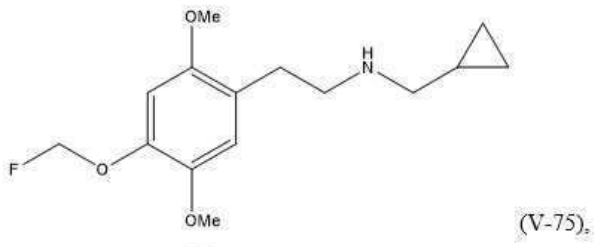


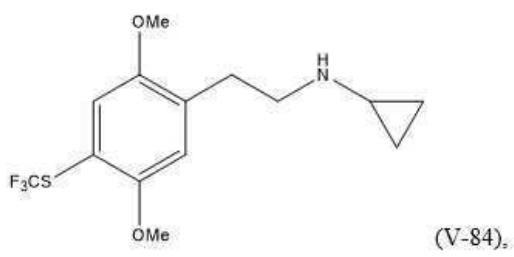
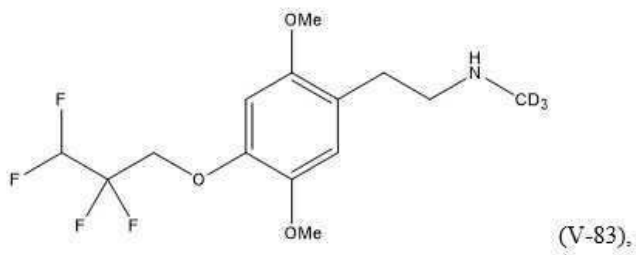
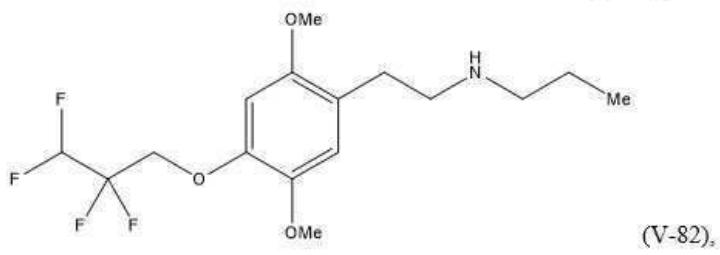
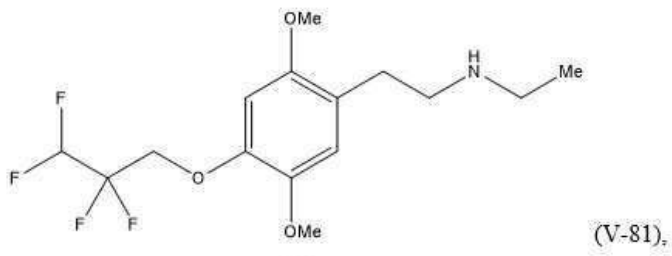
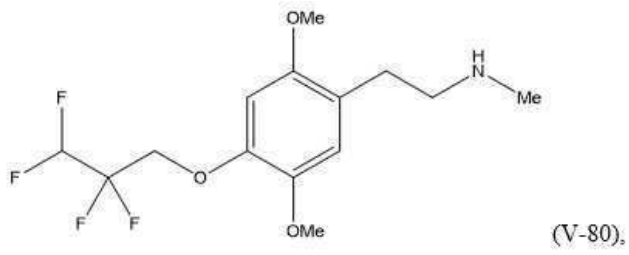


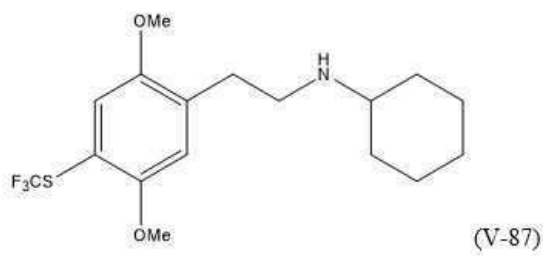
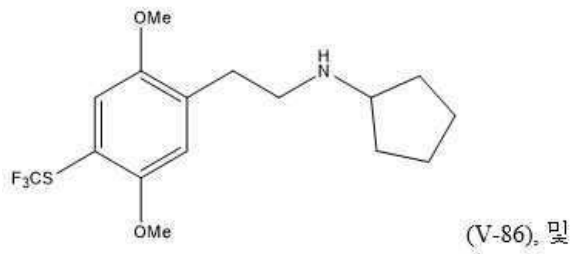
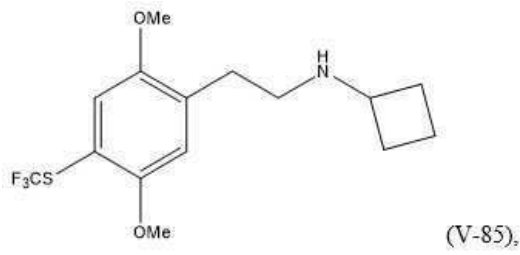












, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

청구항 19

제1항에 있어서, 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제인, 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제인, 화합물.

청구항 21

제1항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 화합물은 약학적 조성물 중 존재하는 상기 화합물의 동위 이성질체의 총 중량을 기준으로 적어도 50%의 순도로 상기 약학적 조성물 중 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 중수소를 갖는 화합물에서의 임의의 위치는 해당 중수소화 부위에서 적어도 50 원자%의 최소 중수소 혼입을 갖는, 약학적 조성물.

청구항 24

제21항에 있어서, 화합물의 다른 동위 이성질체가 실질적으로 없는, 약학적 조성물.

청구항 25

제21항에 있어서, 경구 투여용으로 제형화되는, 약학적 조성물.

청구항 26

제21항에 있어서, 흡입을 통해 투여되도록 제형화되는 약학적 조성물.

청구항 27

세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은: 제1항의 화합물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애, 또는 염증성 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 중추신경계(CNS) 장애인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애, 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애, 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임(Lyme)병 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 31

제29항에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는 통증인, 방법.

청구항 32

제29항에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는 성기능 장애인, 방법.

청구항 33

제27항에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 자율신경계(CNS) 장애인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 자율신경계(ANS) 장애는 폐 장애 또는 심혈관 장애인, 방법.

청구항 35

제27항에 있어서, 화합물은 경구, 설하, 구강, 국소, 주사를 통해, 또는 흡입을 통해 투여되는, 방법.

청구항 36

제1항의 화합물, 및 중합체를 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 조성물은 최대 서방형에 맞게 구성되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 38

제36항에 있어서, 정제 조성물은 다음의 조합을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물: (i) 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스; (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체; 및 (iii) 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서, 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스는 단독 셀룰로오스계 중합체 또는 다음으로 이

루어진 균으로부터 선택되는 성분과의 혼합에 의해 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물: 전분; 왁스; 중성 검; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 배합물; 및 이들의 혼합물.

청구항 40

제39항에 있어서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 폴리아크릴산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리메타크릴레이트 카르복실레이트, 양이온-교환 수지, 점토, 제올라이트, 히알루론산, 음이온성 검, 이들의 염, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 음이온성 검은 자연 발생 물질, 반합성 물질로 이루어진 균으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 자연 발생 물질은 알긴산, 펙틴, 잔탄 검, 카라기난, 로커스트 빈 검, 검 아라빅, 검 카라야, 구아 검, 검 트라가칸트로 이루어진 균으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 44

제42항에 있어서, 반합성 물질은 카르복시메틸-키틴 및 셀룰로오스 검으로 이루어진 균으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 45

제36항에 있어서, 통증의 치료를 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 46

제36항에 있어서, 뇌 손상의 치료를 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 47

제36항에 있어서, 우울증의 치료를 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 48

제36항에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 49

제48항에 있어서, 질환 또는 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 및 비만으로 이루어진 균으로부터 선택되는 중추신경계(CNS) 장애인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 50

제48항에 있어서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 51

제48항에 있어서, 질환 또는 장애는 폐 장애인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 52

제48항에 있어서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 53

제48항에 있어서, 조성물은 혈장 중 화합물의 조합된 농도를 10-500 ng/ml 범위에서 달성하고, 해당 농도를 방출 동안 유지하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 54

제36항에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

청구항 55

제1항의 화합물, 및 중합체를 포함하는, 경구 투여용으로 제형화된 정제 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 정제 조성물.

청구항 57

제55항에 있어서, 중합체는 하나 이상의 산성 기를 포함하는, 정제 조성물.

청구항 58

제55항에 있어서, 중합체는 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스를 포함하는, 정제 조성물.

청구항 59

제58항에 있어서, 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스는 단독 셀룰로오스계 중합체 또는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분과의 혼합에 의해 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택되는, 정제 조성물: 전분; 왁스; 중성 겔; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 배합물; 및 이들의 혼합물.

청구항 60

제59항에 있어서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)인, 정제 조성물.

청구항 61

대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) 제36항의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 통증의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.

청구항 62

제61항에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.

청구항 63

대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) 제36항의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 뇌 손상의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.

청구항 64

제63항에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.

청구항 65

대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) 제36항의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 우울증의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.

청구항 66

제65항에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.

청구항 67

대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) 제36항의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.

청구항 68

제67항에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.

청구항 69

제1항의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법으로서, 미스트의 액상 중에 용해된 상기 화합물을 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 화합물은 대상체의 중추신경계에 전달되는, 방법.

청구항 71

제69항에 있어서, 화합물은 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되는, 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 화합물은 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되는, 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물은 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열되는, 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, 헬륨은 약 50% 내지 90%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하고, 산소는 약 10% 내지 50%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하는, 방법.

청구항 75

제72항에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물 및 화합물의 투여 전 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 76

제75항에 있어서, 전치료는 약 90℃ 내지 약 120℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 77

제69항에 있어서, (i) 약 90℃ 내지 약 120℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 대상체에게 투여하는 단계, 및 (ii) 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 화합물을 포함하는 미스트를 흡입을 통해 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 단계 (i) 및 단계 (ii)를 적어도 1회 반복하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 79

제69항에 있어서, 화합물은, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 약물 생체이용률 개선, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 C_{max} 증가, 및 경구 전달과 비교하여 적어도 50%만큼의 T_{max} 감소, 또는 이의 조합으로 대상체의 중추신경계에 전달되는, 방법.

청구항 80

중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 미스트 중에 용해된 제1항의 화합물을, 흡입을 통해, 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 화합물은 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되는, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 화합물은 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되며, 상기 헬륨과 산소의 혼합물은 화합물을 대상체에게 투여하기 전 약 50°C 내지 약 60°C로 가열되는, 방법.

청구항 83

제80항에 있어서, CNS 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(ODC), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 또는 비만인, 방법.

청구항 84

제1항의 화합물을 포함하는 경피 패치.

청구항 85

제84항에 있어서, 감압 접착층, 배킹, 및 이형 라이너(release liner)를 추가로 포함하는, 경피 패치.

청구항 86

제85항에 있어서, 화합물은 감압 접착층 전체에 걸쳐 균일하게 분포되는, 경피 패치.

청구항 87

제84항에 있어서, 5 mg 내지 25 mg의 화합물을 포함하는, 경피 패치.

청구항 88

세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은: 화합물의 치료적 유효량을, 제84항의 경피 패치를 통해 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애, 또는 염증성 질환 또는 장애인, 방법.

청구항 90

제88항에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 중추신경계(CNS) 장애인, 방법.

청구항 91

제90항에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애, 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애, 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임(Lyme)병 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 92

제88항에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 자율신경계(CNS) 장애인, 방법.

청구항 93

제92항에 있어서, 자율신경계(ANS) 장애는 폐 장애 또는 심혈관 장애인, 방법.

청구항 94

제88항에 있어서, 5 mg 내지 25 mg의 화합물이 4 내지 72시간에 걸쳐 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 95

제88항에 있어서, 세로토닌성이지만, 정신자극 미만의 농도의 화합물이 투여되는, 방법.

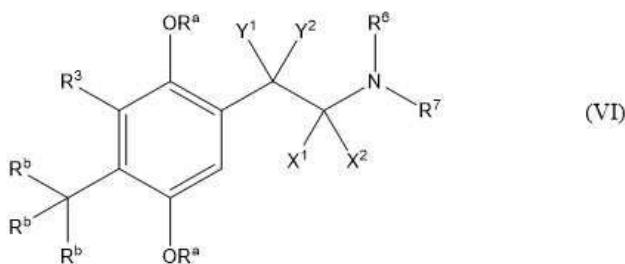
청구항 96

세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

제1항의 화합물의 치료적 유효량을, 자동 주사 장치를 통해 대상체에게 경피, 피하, 또는 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

식 (VI)의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

식 중:

X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

R³은 수소 또는 중수소이고;

R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환

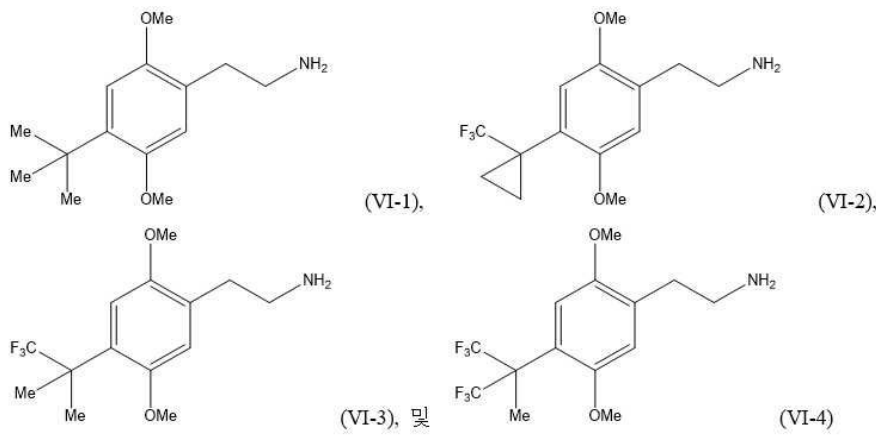
되었거나 치환되지 않은 알킬닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나; 대안적으로, R⁶ 및 R⁷은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

각각의 R^a는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이고;

각각의 R^b는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₂ 알킬이고; 대안적으로, 2개의 R^b는 선택적으로 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

청구항 98

제97항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

청구항 99

제97항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

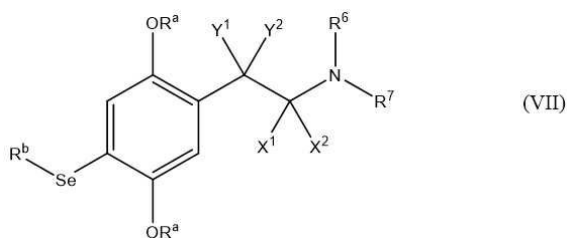
청구항 100

세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

제97항의 화합물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 101

식 (VII)의 구조를 갖는 화합물:



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

식 중:

X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

R^6 은 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

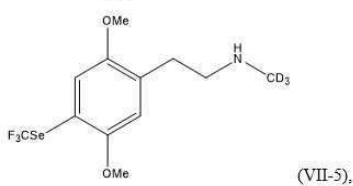
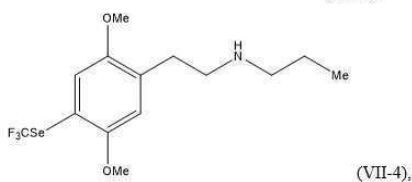
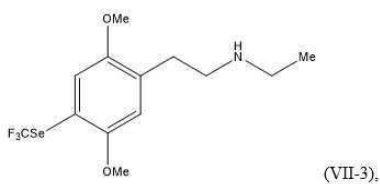
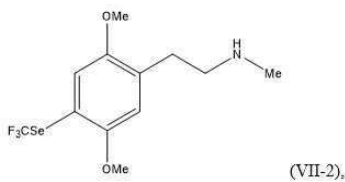
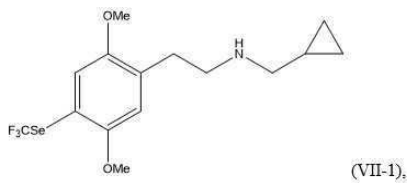
대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

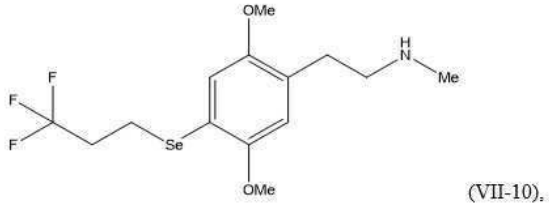
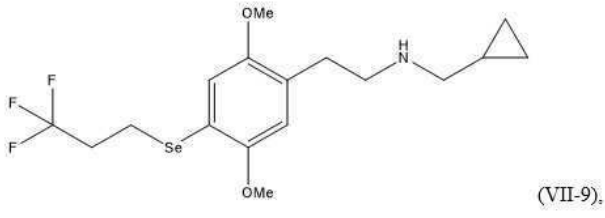
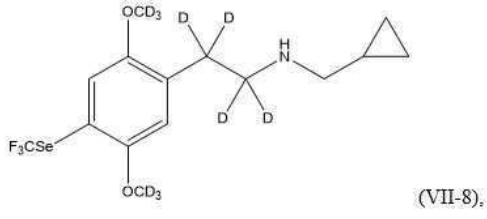
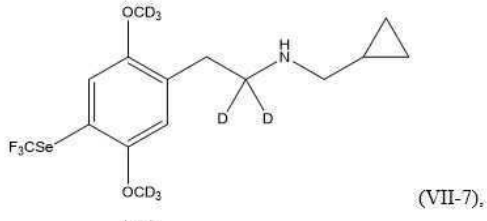
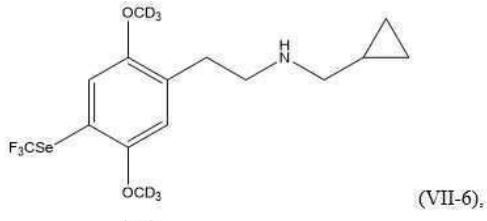
각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

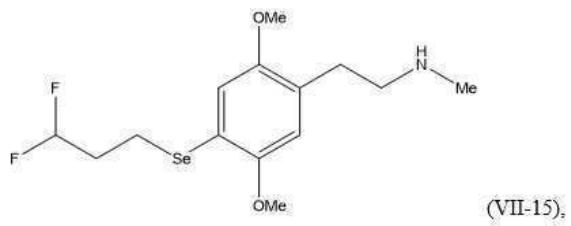
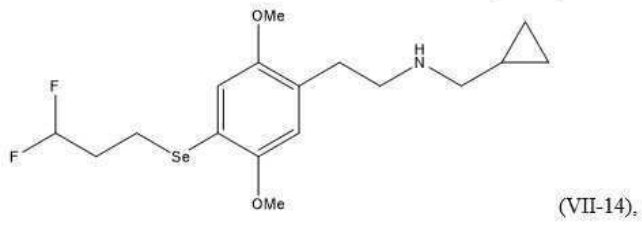
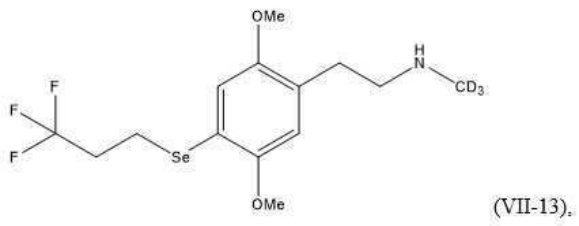
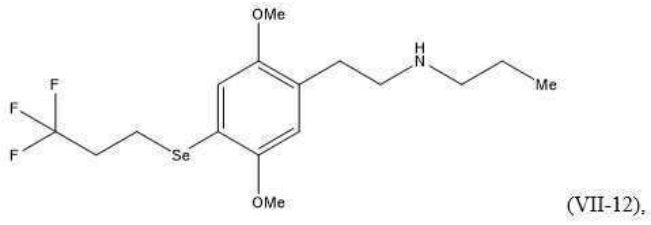
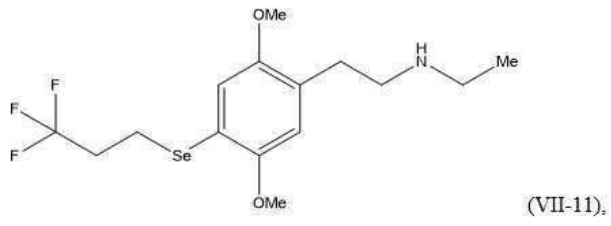
R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

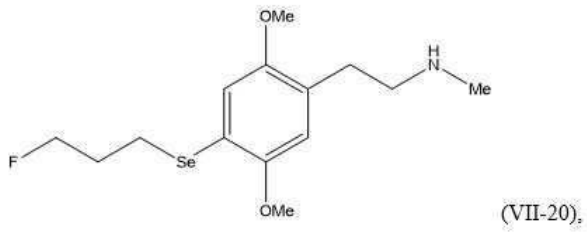
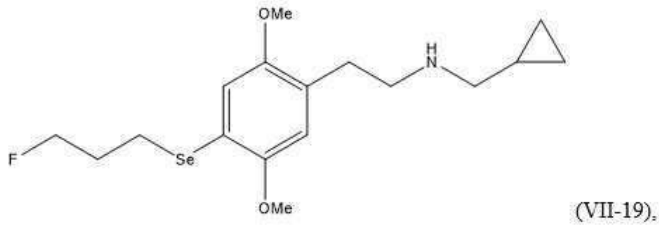
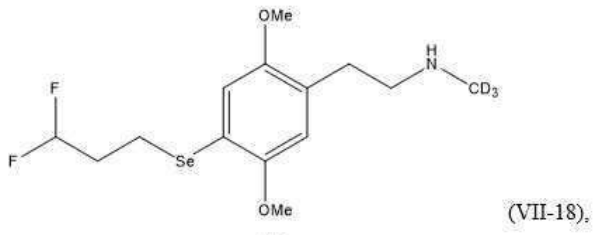
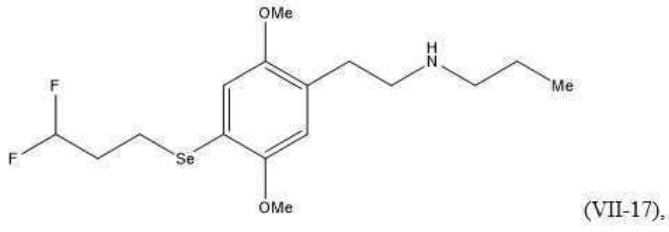
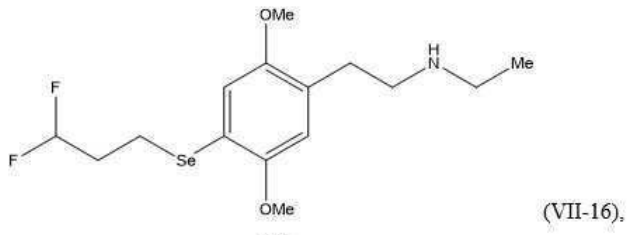
청구항 102

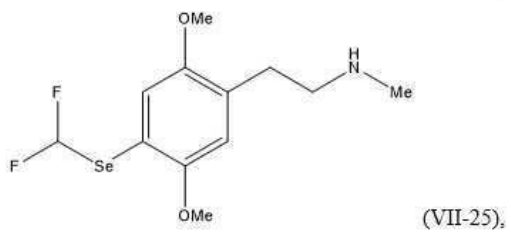
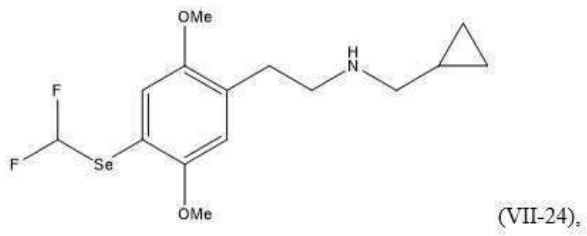
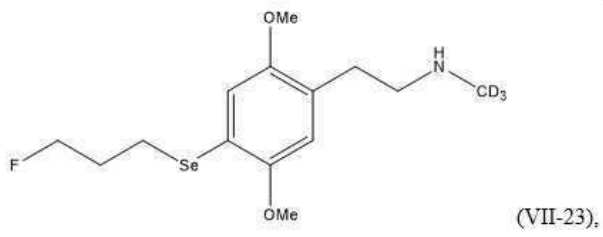
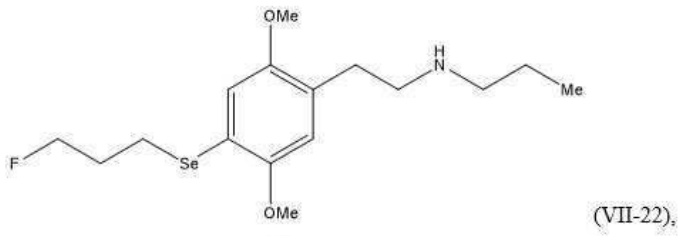
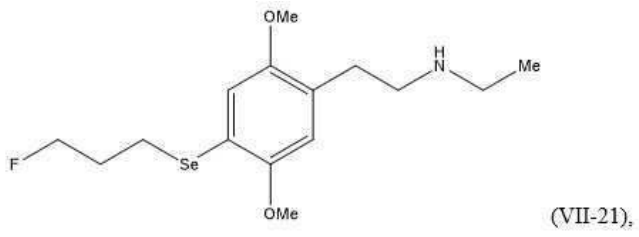
제101항에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:

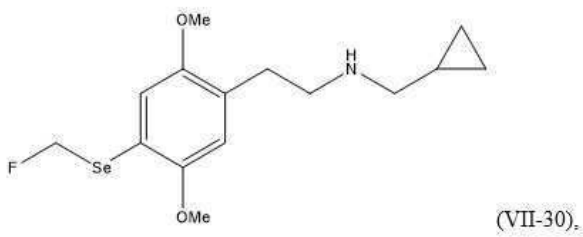
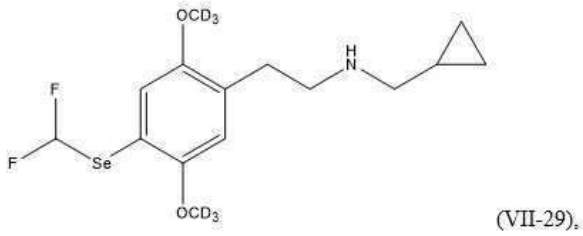
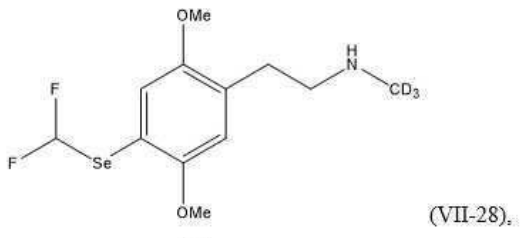
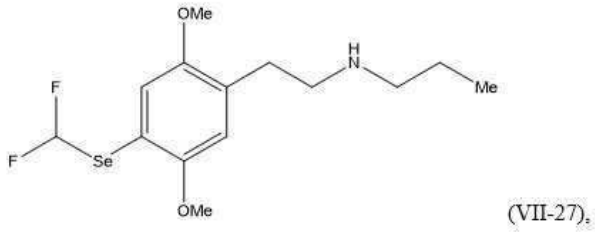
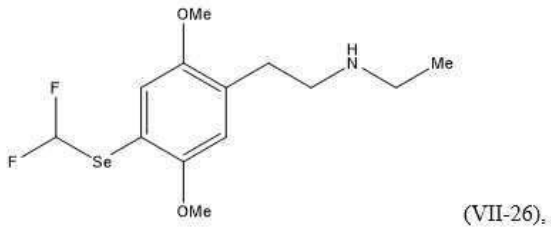


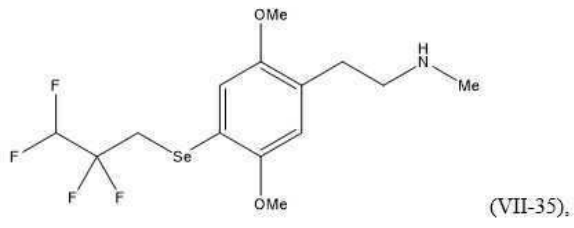
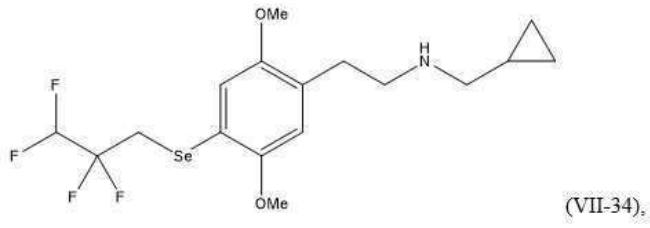
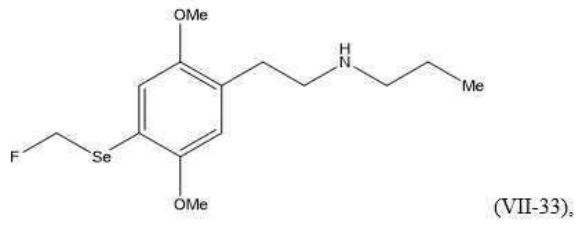
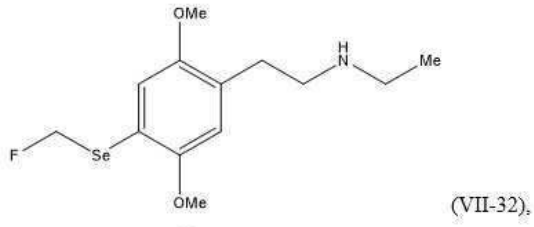
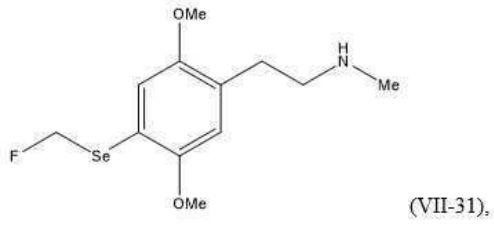


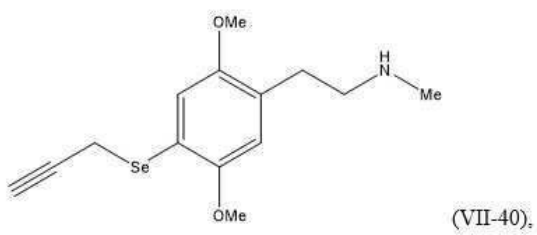
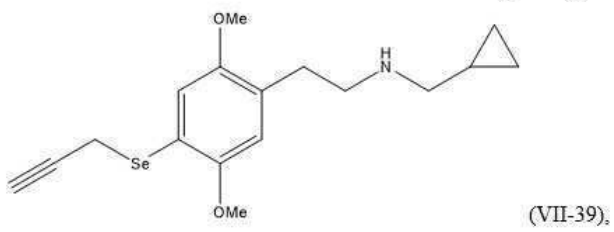
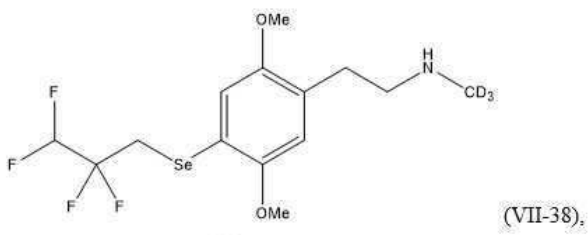
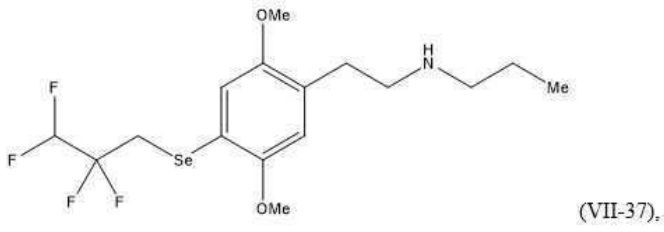
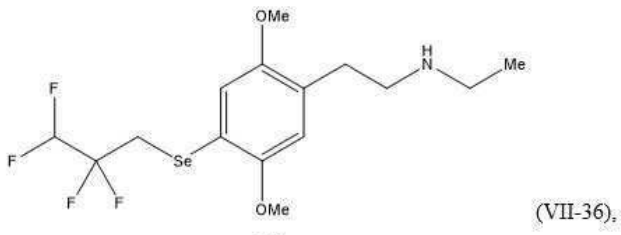


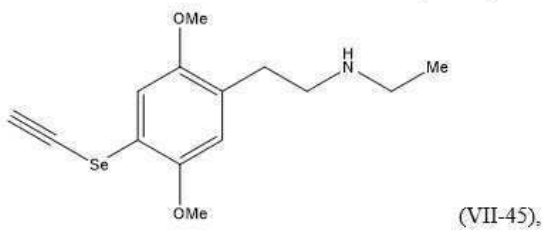
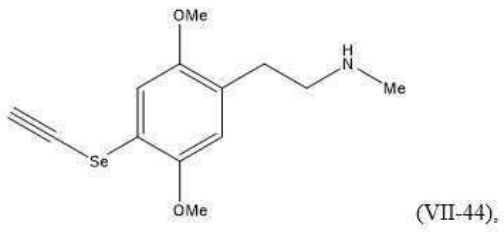
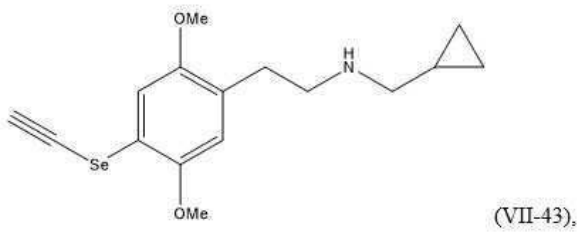
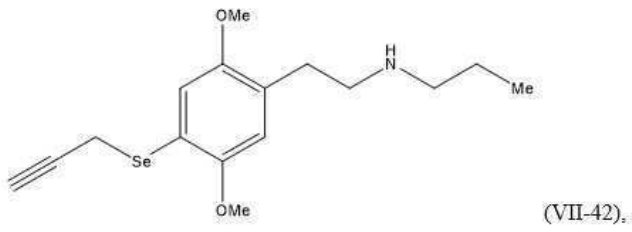
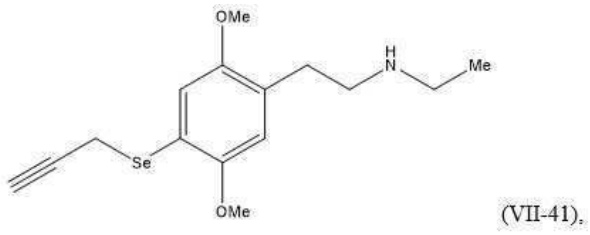


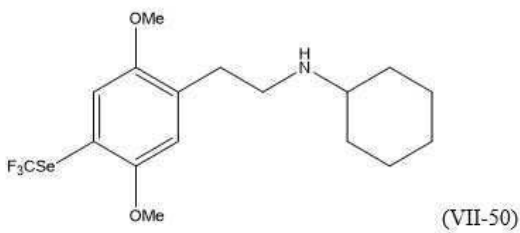
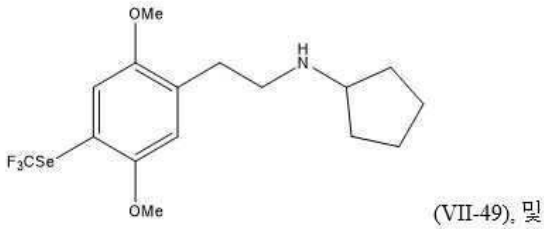
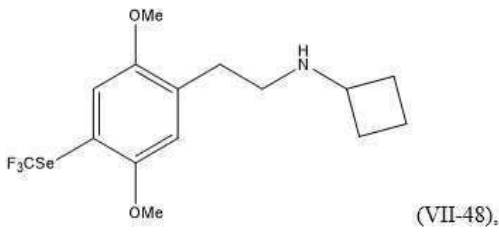
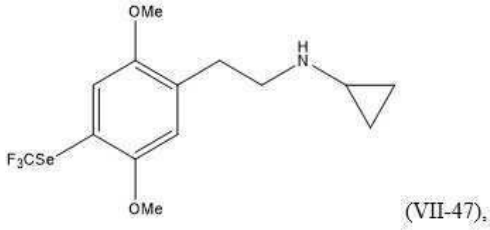
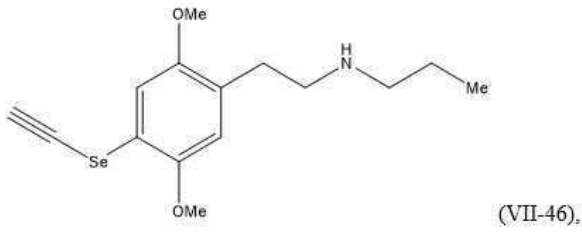












, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는
 전구약물.

청구항 103

제101항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 104

세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

제101항의 화합물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

발명의 설명

기술분야

상호 참조

본 출원은 2022년 2월 15일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/268,019호, 2022년 2월 15일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/268,022호, 및 2022년 12월 7일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/386,375호에 대한 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003]

기술 분야

[0004]

본 개시는 대체적으로 펜에틸아민 화합물에 관한 것으로, 일부 구현예에서는, 세로토닌 5-HT₂ 수용체 작용제 및 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

본원에 제공된 "배경기술"에 대한 설명은 본 개시의 맥락을 대체적으로 제시하기 위한 것이다. 본 발명에 명명된 발명자의 작업물을, 본 배경기술 섹션에서 기술된 정도까지, 본 발명에 대한 종래 기술로서 명시적으로 또는 암묵적으로 인정하는 것이 아니며, 본 발명의 출원 시점까지 달리 종래 기술로서 인정되지 않을 수 있는 이들 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 중의 양태 또한 본 개시에 대한 종래 기술로서 명시적으로 또는 암묵적으로 인정하는 것은 아니다.

[0006]

세로토닌 5-HT₂ 수용체(5-HT_{2R})의 밀접하게 연관된 3개의 하위 유형(5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 및 5-HT_{2C})이 존재하며, 이들은 리세르그산 디에틸아미드(LSD), 실로시빈, 및 2,5-디메톡시-4-브로모암페타민(DOB)과 같은 고전적인 세로토닌계 작용성 정신자극제의 일차 표적이다. 고전적인 세로토닌성 정신자극제 및 엔타토겐은 연구 및 의료계에서 다음과 같은 다양한 중추신경계(CNS) 장애를 완화시키기 위해 활발히 연구되어 왔다(Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., 및 McDonald, W. M.의 문헌(2020)[Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy, *Am J Psychiatry* 177, 391-410]): (i) 외상 후 스트레스 장애(PTSD)(Jerome, L., Feduccia, A. A., Wang, J. B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., 및 Doblin, R.의 문헌(2020)[Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials, *Psychopharmacology (Berl)* 237, 2485-2497]), (ii) 주요 우울 장애(MDD), (iii) 치료 저항성 우울증(TRD)(Goldberg, S. B., Pace, B. T., Nicholas, C. R., Raison, C. L., 및 Hutson, P. R.의 문헌(2020)[The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis, *Psychiatry Res* 284, 112749]), (iv) 강박 장애(OCD)(Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., 및 Delgado, P. L.의 문헌(2006)[Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder, *J Clin Psychiatry* 67, 1735-1740]), (v) 사회 불안 장애(ClinicalTrials.gov, 번호 NCT02008396), (vi) 알코올 사용 장애, 오피오이드(아편유사제) 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애 및 코카인 사용 장애를 포함하되 이에 국한되지 않는 물질 사용 장애, (vii) 신경성 식욕 부진증, (viii) 신경성 과식증(ClinicalTrials.gov, 번호 NCT04454684 및 NCT04052568), (ix) 알츠하이머병(ClinicalTrials.gov, 번호 NCT04123314), 및 (x) 군발성 두통 및 편두통(Nichols, D. E.의 문헌(2016)[Psychedelics, *Pharmacol Rev* 68, 264-355]; Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., 및 Griffiths, R. R.의 문헌(2019)[Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function, *Pharmacol Ther* 197, 83-102]; Sewell, R. A., Halpern, J. H., 및 Pope, H. G., Jr.의 문헌(2006)[Response of cluster headache to psilocybin and LSD, *Neurology* 66, 1920-1922; ClinicalTrials.gov, number NCT04218539]).

[0007]

이러한 약물은 또한, 다른 것들 중에서도, 폐 질환(예를 들어, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 심혈관 질환(예를 들어, 죽상경화증)을 포함하는, 자율신경계(ANS)의 병태 완화에 대해 연구되어 왔다((Nichols, D. E., Johnson, M. W., 및 Nichols, C. D.의 문헌(2017)[Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm, *Clin Pharmacol Ther* 101, 209-219]; Flanagan, T. W., Sebastian, M. N., Battaglia, D. M., Foster, T. P., Cormier, S. A., 및 Nichols, C. D.의 문헌(2019)[5-HT₂ receptor activation alleviates airway inflammation and structural remodeling in a chronic mouse asthma model, *Life Sci* 236, 116790]; Flanagan, T. W., Sebastian, M. N., Battaglia, D. M., Foster, T. P., Maillet, E. L., 및 Nichols, C. D.의 문헌(2019)[Activation of 5-HT₂ Receptors Reduces Inflammation in Vascular Tissue and Cholesterol Levels in High-Fat Diet-Fed Apolipoprotein E Knockout Mice, *Sci Rep* 9, 13444]; Sexton, J. D., Nichols, C. D., 및 Hendricks, P. S.의 문헌(2019)[Population Survey Data Informing the Therapeutic Potential of Classic and Novel Phenethylamine, Tryptamine, and Lysergamide Psychedelics, *Front Psychiatry* 10, 896]).

[0008]

몇몇 연구, 예를 들어, PTSD의 치료에 대한 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민(MDMA)의 용도에 관한 연구(Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., 및 Doblin, R.의 문헌

(2019)[Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline, *Front Psychiatry* 10, 650]는 III상 임상연구까지 진행되었으며, 3,4,5-트리메톡시펜에틸아민(메스칼린(mescaline))에 대한 1상 임상연구가 시작되었다(ClinicalTrials.gov, 번호 NCT04227756).

[0009] 기전적으로, 정신자극 펜에틸아민의 치료 효과는 세로토닌(5-HT) 수용체, 특히 5-HT_{2A} 수용체와의 상호작용에 의해 매개되는 것으로 여겨지지만, 5-HT_{1A} 수용체를 포함하는 다른 표적 또한 이에 영향을 미칠 수 있다(Nichols, D. E.의 문헌(2016)[Psychedelics, *Pharmacol Rev* 68, 264-355]; Canal, C. E.의 문헌(2018)[Serotonergic Psychedelics: Experimental Approaches for Assessing Mechanisms of Action, *Handb Exp Pharmacol* 252, 227-260]). 5-HT_{2C} 수용체의 개입은 고전적인 정신자극제에 대해 보고된 항-중독 특성의 원인이 될 수 있다(Canal, C. E., 및 Murnane, K. S.의 문헌(2017)[The serotonin 5-HT_{2C} receptor and the non-addictive nature of classic Hallucinogens, *J Psychopharmacol* 31, 127-143]). 엔타кто젠 펜에틸아민의 효과는 주로 모노아민 수송체, 특히 세로토닌(SERT) 및 도파민(DAT) 수송체와의 상호작용에 의해 매개된다(Jayanthi, L. D., 및 Ramamoorthy, S.의 문헌(2005)[Regulation of monoamine transporters: influence of psychostimulants and therapeutic antidepressants, *AAPS J* 7, E728-738]).

[0010] 정신자극제 및 엔타кто젠의 안전성 양태는 임상 응용 분야에서 여전히 주요 과제이다(Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., 및 Vollenweider, F. X.의 문헌(2004)[Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study, *Psychopharmacology (Berl)* 172, 145-156]; Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., 및 Griffiths, R. R.의 문헌(2016)[Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences, *J Psychopharmacol* 30, 1268-1278]; Garcia-Romeu, A., Kersgaard, B., 및 Addy, P. H.의 문헌(2016)[Clinical applications of hallucinogens: A review, *Exp Clin Psychopharmacol* 24, 229-268]; Morgan, L.의 문헌(2020)[MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't, *Ann Gen Psychiatry* 19, 33]; Schenk, S., 및 Newcombe, D.의 문헌(2018)[Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in Psychiatry: Pros, Cons, and Suggestions, *J Clin Psychopharmacol* 38, 632-638]).

[0011] 분명히, 장기간의 세로토닌 방출 증가 및 5-HT_{2B} 자극과 연관된 심혈관 합병증(Huang, X.-P., Setola, V., Yadav, P. N., Allen, J. A., Rogan, S. C., Hanson, B. J., Revankar, C., Robers, M., Doucette, C., 및 Roth, B. L.의 문헌(2009)[Parallel Functional Activity Profiling Reveals Valvulopathogens Are Potent 5-Hydroxytryptamine(2B) Receptor Agonists: Implications for Drug Safety Assessment, *Molecular Pharmacology* 76, 710-722]; Rothman, R. B., 및 Baumann, M. H.의 문헌(2009)[Serotonergic drugs and valvular heart disease, *Expert Opin Drug Saf* 8, 317-329]), 중추 세로토닌 수준의 고갈과 연관된 작용 후 우울증(Parrott, A. C.의 문헌(2014)[The potential dangers of using MDMA for psychotherapy, *J Psychoactive Drugs* 46, 37-43]), 및 불안, 두려움, 빈맥, 고혈압, 체온 상승, 메스꺼움 및 구토를 포함하는 다수의 다른 급성 부작용으로 인해, 이러한 부류의 약물에 대한 안전한 치료 윈도우는 매우 협소하며, 다수의 급성 부작용은 경구 투여 직후 혈액 중 높은 약물 농도("스파이크")에 기인한다(Meyer, J. S.의 문헌(2013)[3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA): current perspectives, *Subst Abuse Rehabil* 4, 83-99]; Baylen, C. A., 및 Rosenberg, H.의 문헌(2006)[A review of the acute subjective effects of MDMA/ecstasy, *Addiction* 101, 933-947]; Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]; Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J. S., Johnson, M. W., 및 Griffiths, R. R.의 문헌(2016)[The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms, *J Psychopharmacol* 30, 1279-1295]). 많은 정신자극제 및 엔타кто젠은 또한 장기적으로 작용하므로, 치료 윈도우가 협소하다는 점을 고려하여 종일간의 감독이 필요하며, 이는 이들의 임상적 사용에 큰 장애물이 된다.

[0012] 일 부류의 정신자극성 펜에틸아민은 펜에틸아민의 2C-X 패밀리(페닐기의 2 및 5 위치에 메톡시기를 갖는, 2,4,5 치환을 함유하는 펜에틸아민)이다. 이러한 부류의 구성원, 예컨대 2,5-디메톡시-4-브로모펜에틸아민(2C-B)는, 성적 기능 장애의 치료(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA])뿐만 아니라 신경 정신적 질환의 치료에 사용될 수 있으며, 보고된 신경정신치료적 혜택

의 근거가 될 수 있는 지각, 인지, 감정 및 기분의 변화를 유도한다(Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., 및 Griffiths, R. R.의 문헌(2019)[Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function, *Pharmacol Ther* 197, 83-102]).

[0013] 그러나, 2C-X 화합물에 대한 광범위한 임상 시험 및 실질적인 치료 프로토콜에서의 발견은 다음 인자의 해결을 필요로 한다: 1) 불량한 경구 생체이용률; 2) 낮은 뇌 침투율; 3) 경구 투여로 인한 지연 효과; 4) 고 투여량을 필요로 하는 치료 효과; 5) 두려움, 불안 및 편집증과 같은 급성 정신과적 이상반응(AE), 마비 및 고혈압을 포함하는 심혈관 이상반응, 및 메스꺼움을 포함하는 위장 효과; 및 6) 독성. 이러한 특성은 모노아민 산화효소(MAO), MAO-A 및 MAO-B에 의한 탈아민화/산화 및 CYP2D6과 같은 사이토크롬 P450 효소에 의한 O-탈알킬화를 통한 신속한 일차-통과 대사, 그리고 뇌로의 분포를 제한하는 이들의 비교적 친수성인 특성(예를 들어, 2,4,5-트리메톡스벤에틸아민(2C-0)의 logP 값이 0.98임; ChemDraw)에 기인하는 것으로 여겨진다(Suzuki, O., Katsumata, Y., 및 Oya, M.의 문헌(1981)[Oxidation of beta-phenylethylamine by both types of monoamine oxidase: examination of enzymes in brain and liver mitochondria of eight species, *J Neurochem* 36, 1298-1301]; Monte, A. P., Marona-Lewicka, D., Parker, M. A., Wainscott, D. B., Nelson, D. L., 및 Nichols, D. E.의 문헌(1996)[Dihydrobenzofuran analogues of hallucinogens. 3. Models of 4-substituted (2,5-dimethoxyphenyl)alkylamine derivatives with rigidified methoxy groups, *J Med Chem* 39, 2953-2961]; Monte, A. P., Waldman, S. R., Marona-Lewicka, D., Wainscott, D. B., Nelson, D. L., Sanders-Bush, E., 및 Nichols, D. E.의 문헌(1997)[Dihydrobenzofuran analogues of hallucinogens. 4. Mescaline derivatives, *J Med Chem* 40, 2997-3008]). 예를 들어, 2,4,5-트리메톡시벤에틸아민(2C-0)은 경구 투여 후 비활성이다(Shulgin, A. T.의 문헌(1978)[Psychotomimetic Drugs: Structure-activity relationships. Chapter 6, In *Handbook of psychopharmacology, V.11-Stimulants*, pp 243-333, Plenum Press, New York]).

[0014] 현재의 2C-X 화합물 및 이의 제형, 및 다른 정신자극제 및 엔락토겐 벤에틸아민의 한계는 명백하며, 약물 노출을 조절하고 약물 농도를 안전하고 효과적인 범위로 유지하는 것이 어려운 것으로 입증되었다.

발명의 내용

[0015] 진술한 내용을 고려하여, 예를 들어, 개선된 약동학적 특성을 갖는, 생체이용성, 뇌 침투성, 신속한 개시, 및 단기 작용성인, 그리고 정신과적 이상반응 및 독성을 최소화하면서 향상된 활성을 나타내는, 신규 벤에틸아민 화합물, 예를 들어 2C-X계 화합물에 대한 니즈가 존재한다. 추가로, 신경 독성(예를 들어, 정신병 유발 독성)을 유발하지 않는 혈장 농도를 제공하는, 효율적이고, 보다 편리하고, 조절 가능한 벤에틸아민 제형이 필요하다.

[0016] 따라서, 본 발명의 하나의 목적은 이러한 기준을 충족시키는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[0017] 본 개시의 또 다른 목적은 이러한 화합물을 함유하는 신규 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0018] 본 개시의 또 다른 목적은 질환 또는 장애, 예를 들어 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 이러한 화합물로 치료하는 신규 방법을 제공하는 것이다.

[0019] 본 개시의 또 다른 목적은 이러한 화합물을 함유하는 신규 정제 조성물, 예컨대 단층 경구 투여 정제 조성물을 제공하는 것이다.

[0020] 본 개시의 또 다른 목적은 치료에 사용하기 위한 화합물의 제형을 함유하는 신규 키트를 제공하는 것이다.

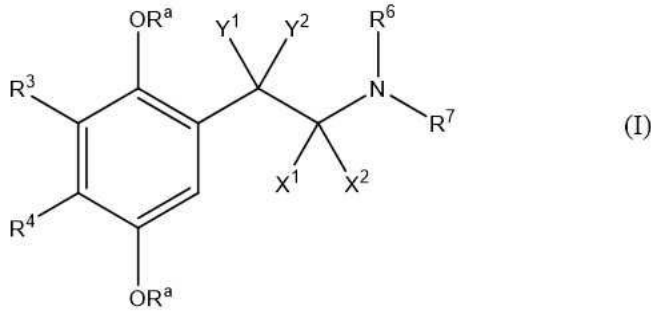
[0021] 본 개시의 또 다른 목적은, 예를 들어 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애의 치료를 위한, 에어로졸, 바람직하게는 미스트 형태로 흡입을 통해 해당 화합물을 전달하는 신규 방법을 제공하는 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 목적은 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애와 같은, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 갖는 대상체를 치료하기 위한 해당 화합물의 신규 용도를 제공하는 것이다.

[0023] 다음의 상세한 설명에서 명백해지는 진술한 목적 및 다른 목적은, G-단백질 결합 수용체(GPCR), 예를 들어, 5-HT₂ 수용체에 대한 우선적 결합을 유지하고, 개선된 노출(예를 들어, 투여 직후 관찰되는 높은 약물 농도(스파이크)의 예방)을 나타내고, 개선된 생체이용률, 뇌 침투, 독성 대사산물 형성 방지/감소를 위한 유리한 효소 분해 프로파일을 보유하는 부위 특이적 변형(예를 들어, 중수소화/불소화)을 갖는 화합물을 포함하는, 신규 2C-X형 벤에틸아민 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물)에 대한 본 발명자들의 발견에 의해 달성되었다.

[0024] 따라서, 본 발명은 다음을 제공한다:

[0025] (1) 식 (I)의 구조를 갖는 화합물:



[0026] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

[0028] 식 중:

[0029] X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0030] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0031] R^3 은 수소 또는 중수소이고;

[0032] R^4 는 할로겐, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

[0033] R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나; 대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0034] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

[0035] R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이되;

[0036] 단, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고/하거나 R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, -시클로펜틸($-C_5H_9$), 및 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ (식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 임)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

[0037] (2) (1)에 있어서, Y^1 및 Y^2 는 수소인, 화합물.

[0038] (3) (1) 또는 (2)에 있어서, R^3 은 수소인, 화합물.

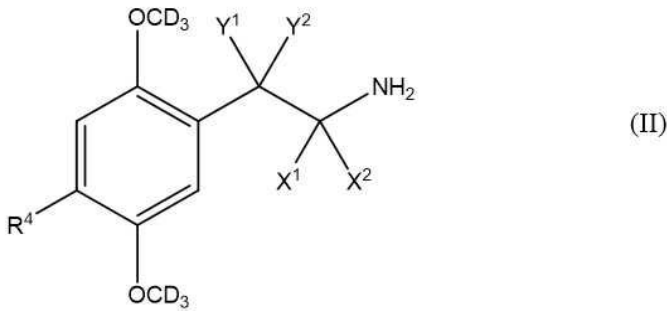
[0039] (4) (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, X^1 및 X^2 는 수소인, 화합물.

[0040] (5) (1) 내지 (3) 중 어느 하나에 있어서, X^1 및 X^2 는 중수소인, 화합물.

[0041] (6) (1) 내지 (5) 중 어느 하나에 있어서, 각각의 R³는 -CH₃ 또는 -CD₃인, 화합물.

[0042] (7) (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, R⁴는 -SMe, -SCD₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂C≡CH, -SC≡CH, -SCF₂C≡CH, SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -SEt, -Sn-Pr, -Me, -CD₃, -CF₃, -t-Bu, -C(CD₃)₃, -시클로펜틸, -OMe, -OCD₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -Cl, -I, 또는 -Br인, 화합물.

[0043] (8) (1)에 있어서, 식 (II)의 구조를 갖는 화합물:



[0044] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,
 [0045] 식 중:

[0046]

[0047] X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0048] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0049] R⁴는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, -OR^b, 또는 -SR^b이고;

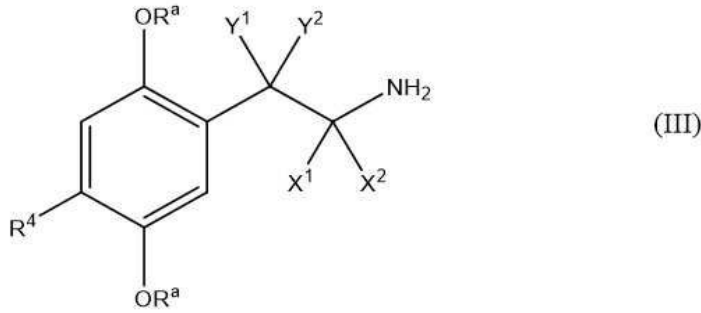
[0050] R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

[0051] (9) (8)에 있어서, X¹ 및 X²는 수소인, 화합물.

[0052] (10) (8) 또는 (9)에 있어서, R⁴는 -SMe, -SCD₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂C≡CH, -SC≡CH, -SCF₂C≡CH, -SCH₂CH₂CH₂CC≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -SEt, -Sn-Pr, -Me, -CD₃, -CF₃, -t-Bu, -C(CD₃)₃, -시클로펜틸, -OMe, -OCD₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -Cl, -I, 또는 -Br인, 화합물.

[0053] (11) (8) 내지 (10) 중 어느 하나에 있어서, R⁴는 -SMe, -SCF₃, -SCF₂H, -Me, -OCD₃, -CF₃, -t-Bu, 또는 -시클로펜틸인, 화합물.

[0054] (12) (1)에 있어서, 식 (III)의 구조를 갖는 화합물:



[0055] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,
 [0056] 식 중:

[0058] X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0059] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0060] R^4 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

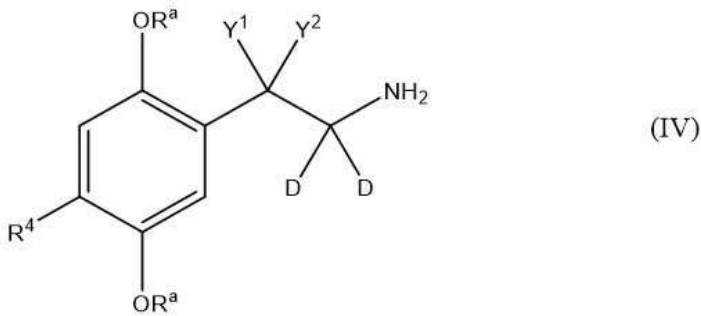
[0061] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

[0062] R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬인, 화합물.

[0063] (13) (12)에 있어서, X^1 및 X^2 는 수소이고, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 인, 화합물.

[0064] (14) (12) 또는 (13)에 있어서, R^4 는 $-SCD_3$, $-CD_3$, $-C(CD_3)_3$, 또는 $-OCD_3$ 인, 화합물.

[0065] (15) (1)에 있어서, 식 (IV)의 구조를 갖는 화합물:



[0066] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,
 [0067] 식 중:

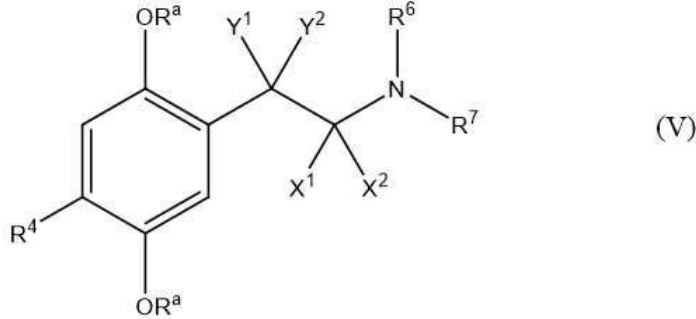
[0069] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0070] R^4 는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

[0071] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

[0072] R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

[0073] (16) (1)에 있어서, 식 (V)의 구조를 갖는 화합물:



[0074] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

[0075] 식 중:

[0076] X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0077] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0078] R^4 는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

[0079] R^6 은 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

[0080] R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

[0081] 대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0082] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

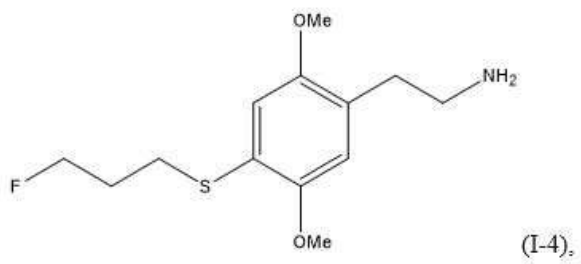
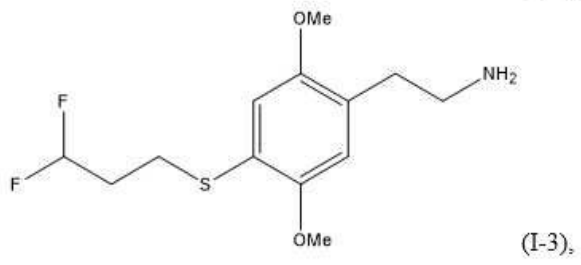
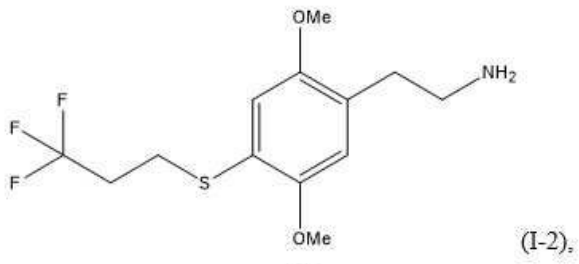
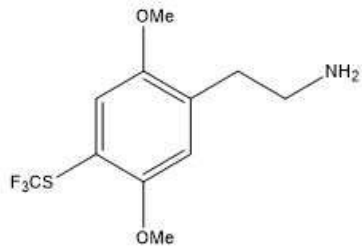
[0083] R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이되;

[0084] 단, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고/하거나 R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, -시클로펜틸($-C_5H_9$), 및 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ (식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 임)로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

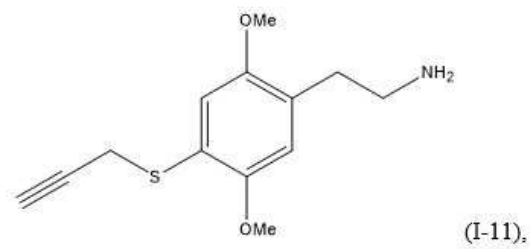
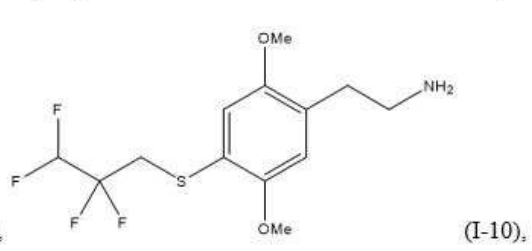
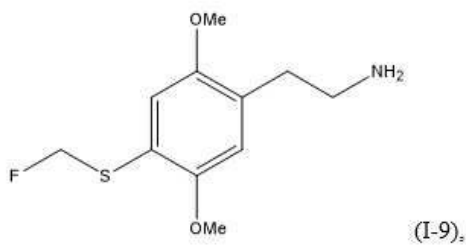
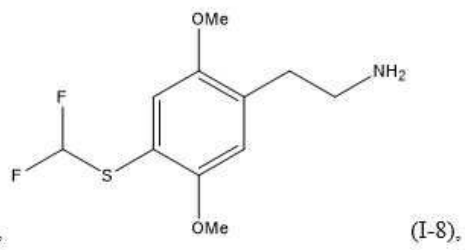
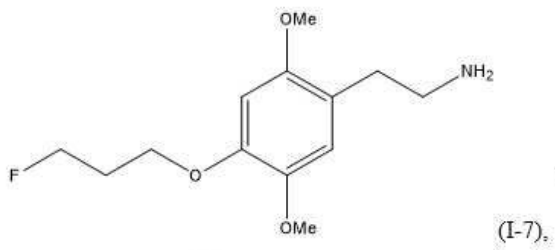
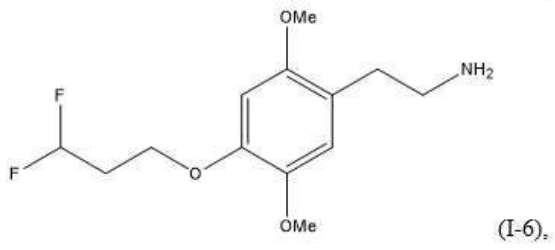
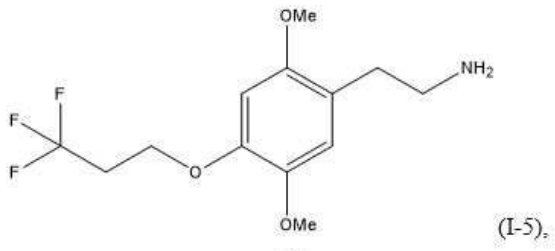
[0085] (17) (16)에 있어서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1-C_6

알킬인, 화합물.

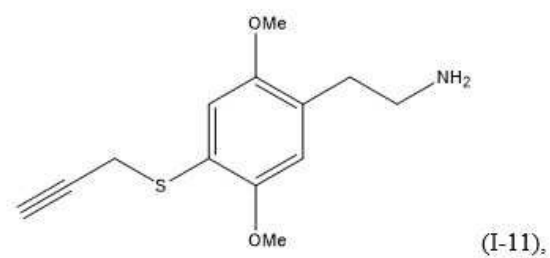
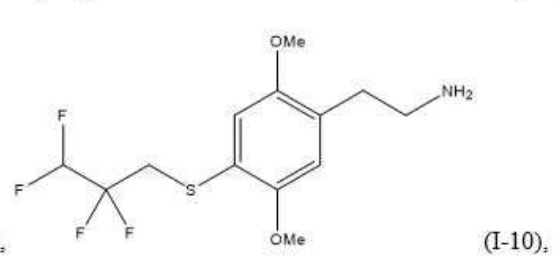
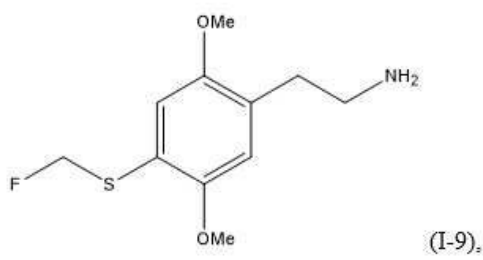
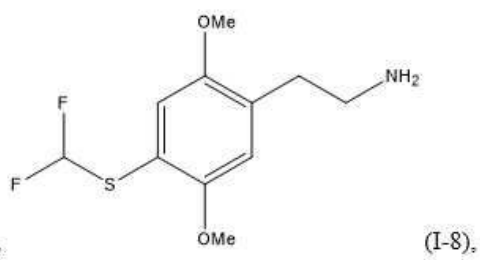
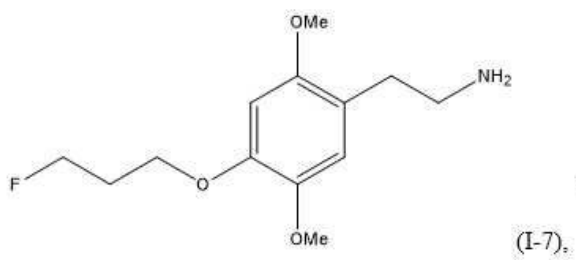
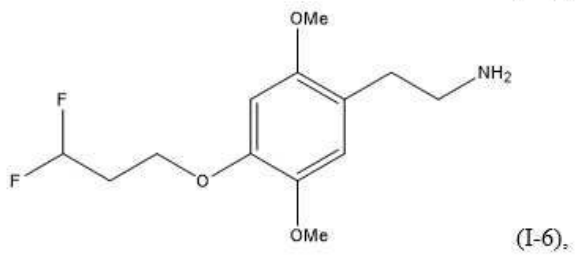
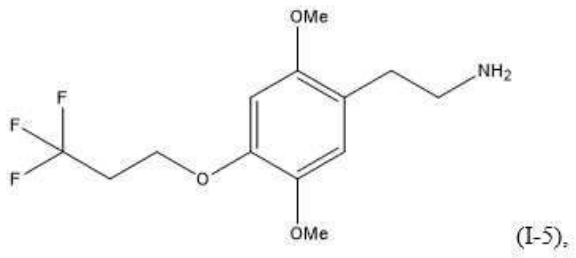
[0087] (18) (1) 내지 (17) 중 어느 하나에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



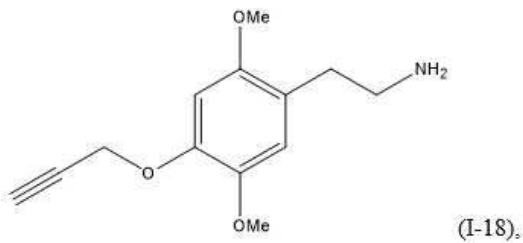
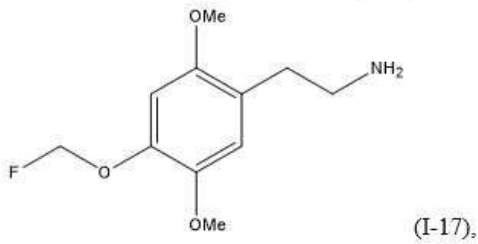
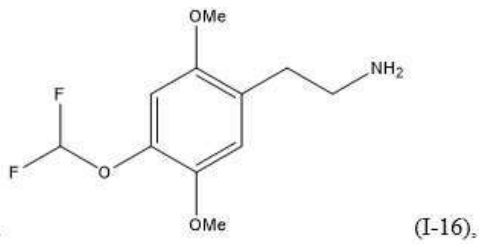
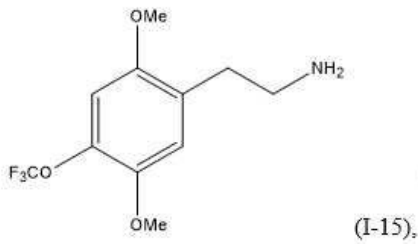
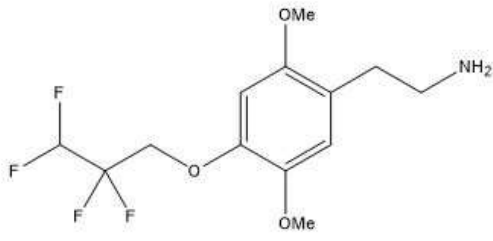
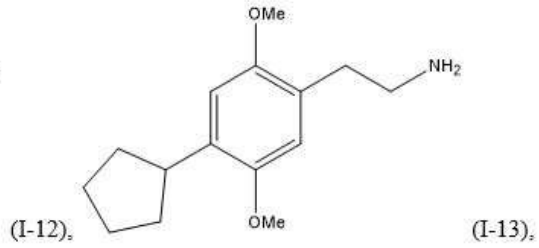
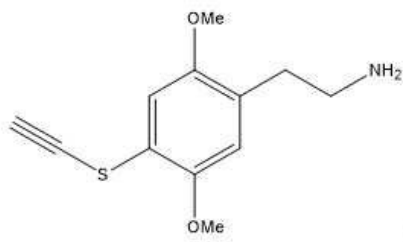
[0088]



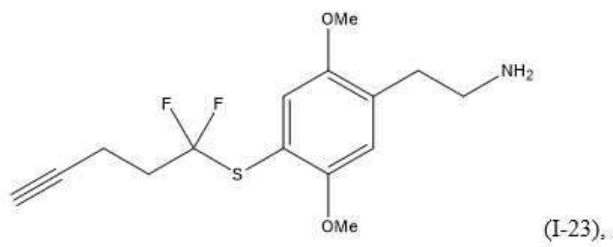
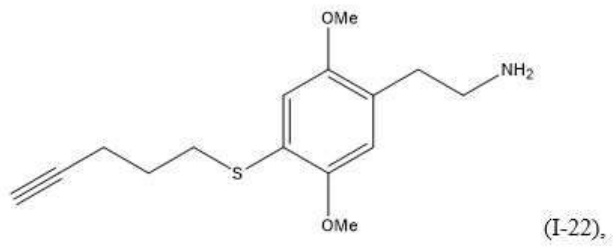
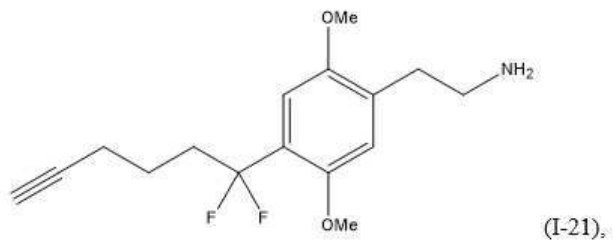
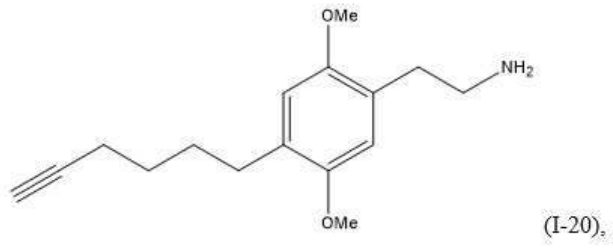
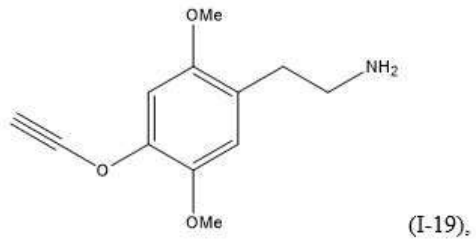
[0089]



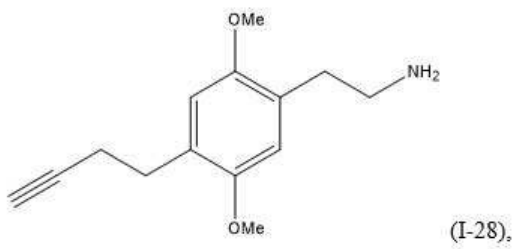
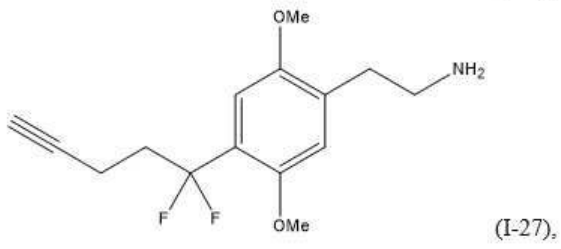
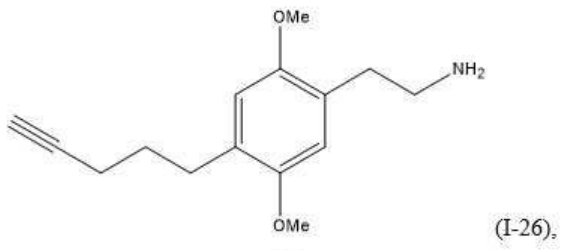
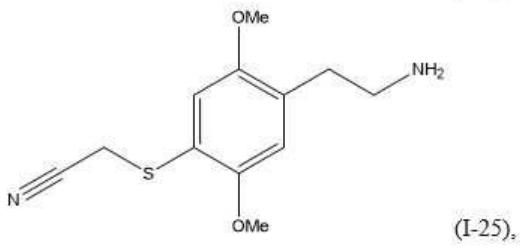
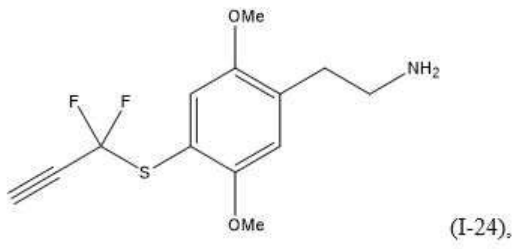
[0090]



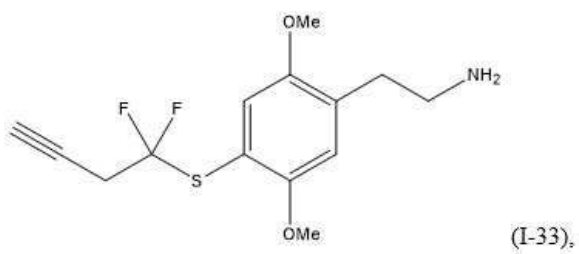
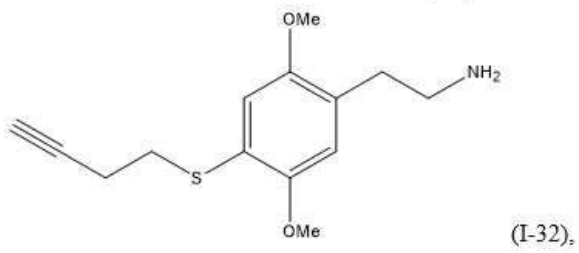
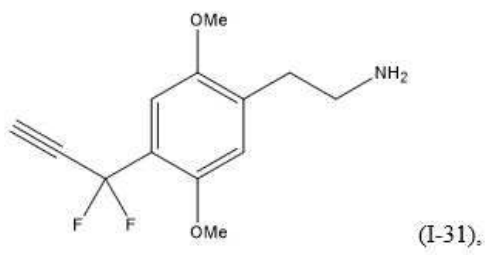
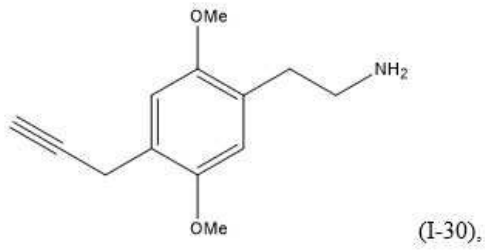
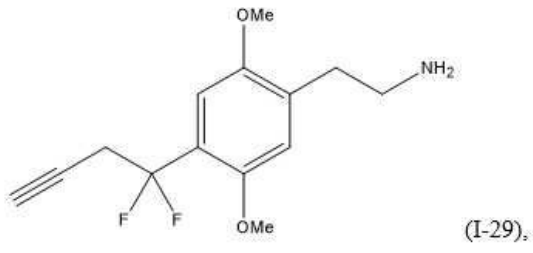
[0091]



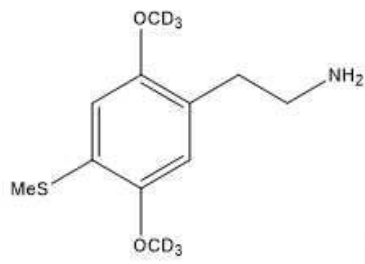
[0092]



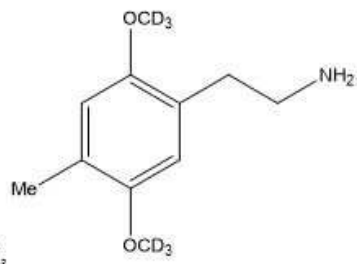
[0093]



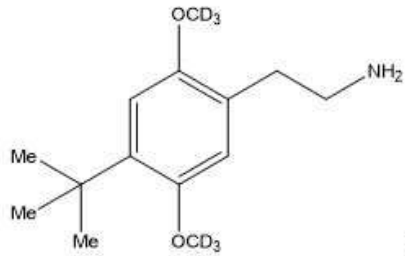
[0094]



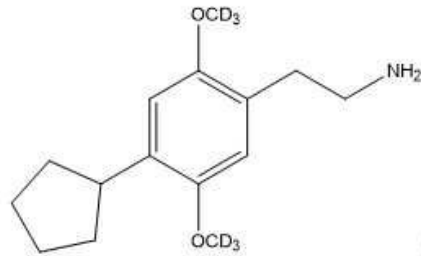
(II-1),



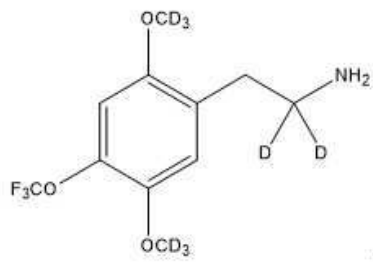
(II-2),



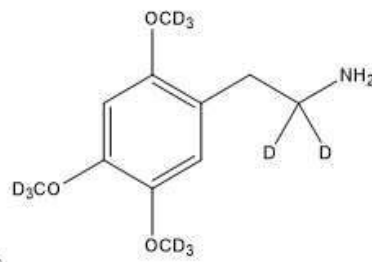
(II-3),



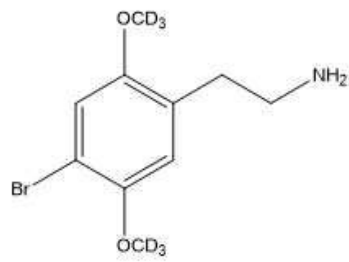
(II-4),



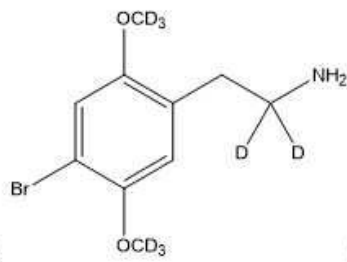
(II-5),



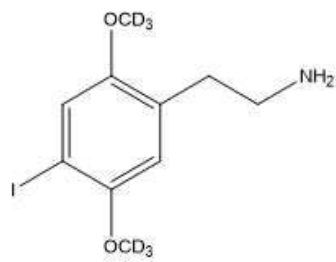
(II-6),



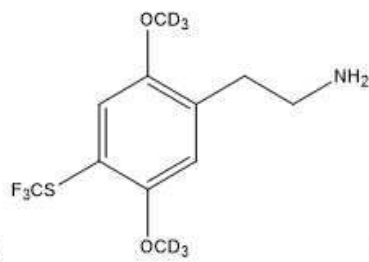
(II-7),



(II-8),

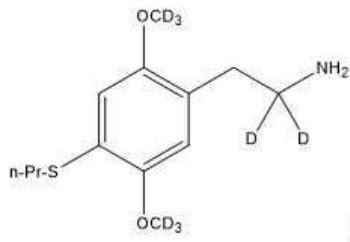


(II-9),

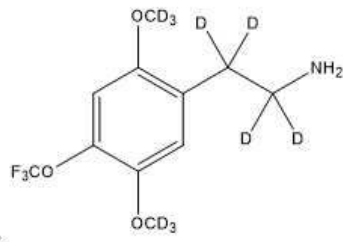


(II-10),

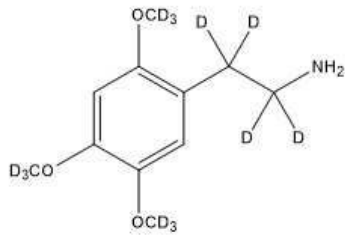
[0095]



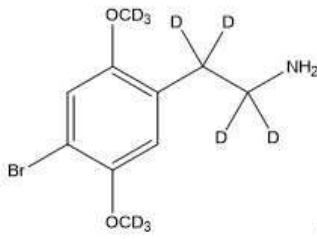
(II-11),



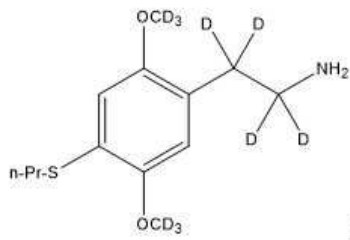
(II-12),



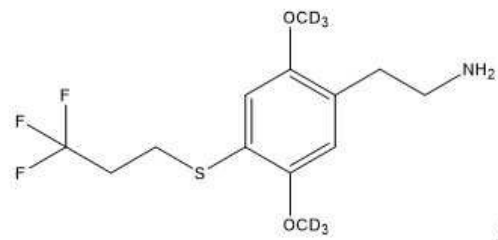
(II-13),



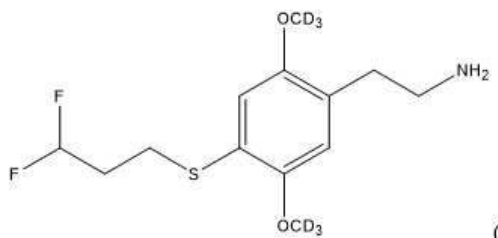
(II-14),



(II-15),

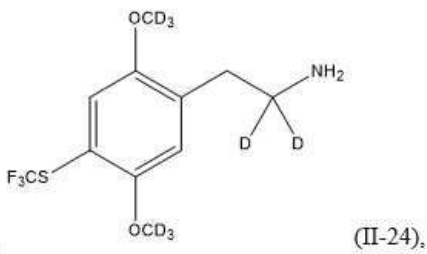
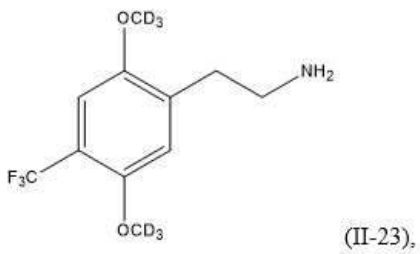
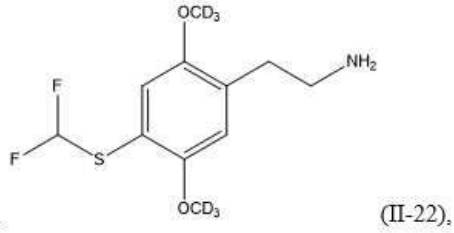
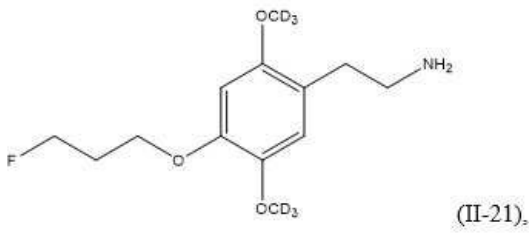
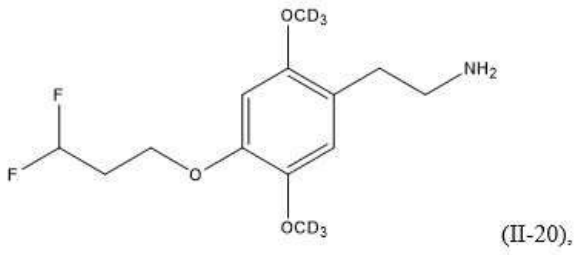
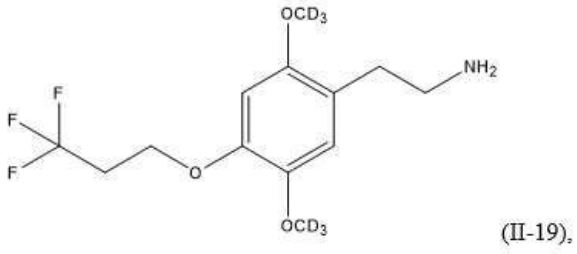
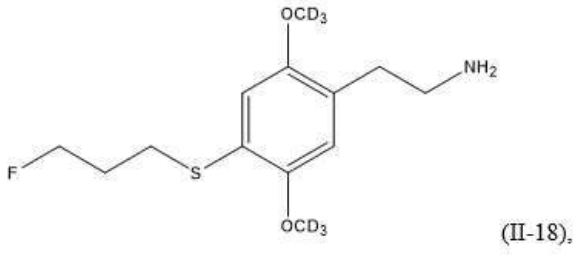


(II-16),

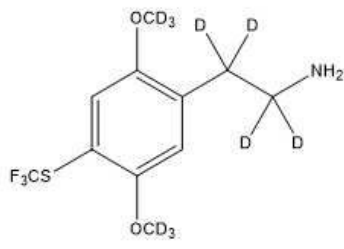


(II-17),

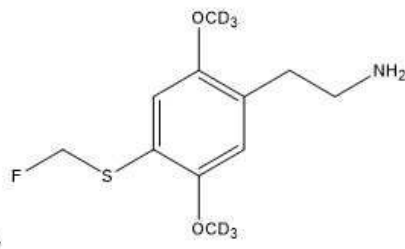
[0096]



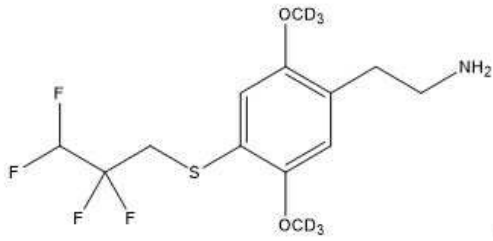
[0097]



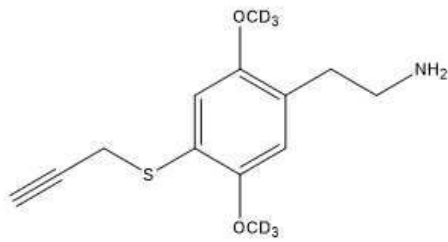
(II-25),



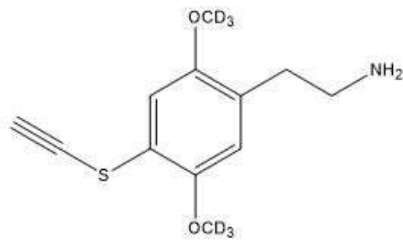
(II-26),



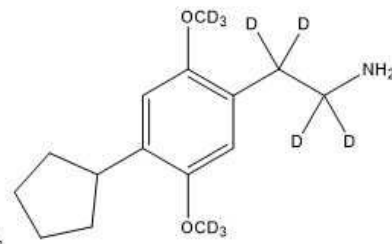
(II-27),



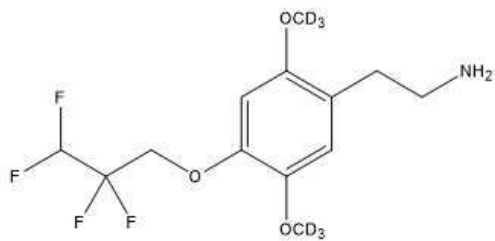
(II-28),



(II-29),

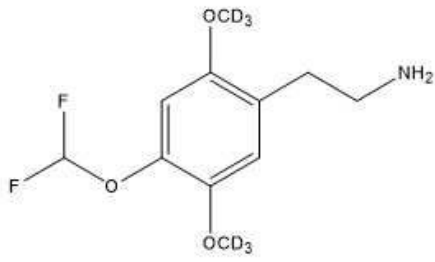


(II-30),

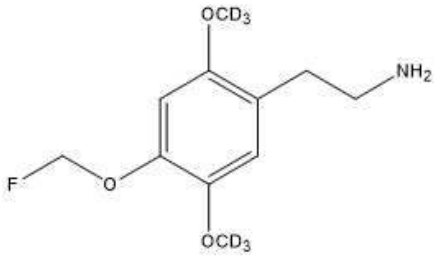


(II-31),

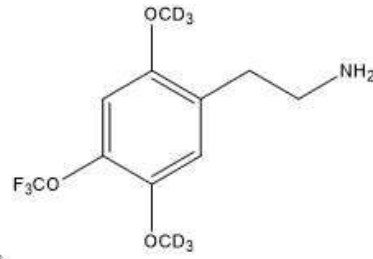
[0098]



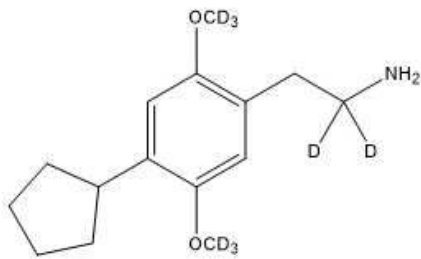
(II-32),



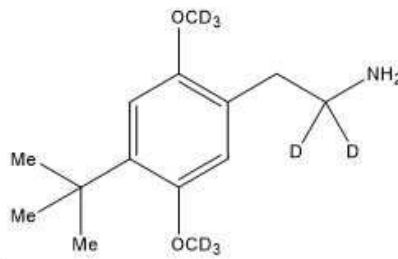
(II-33),



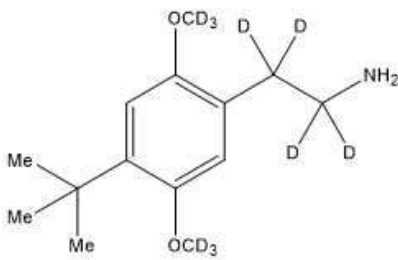
(II-34),



(II-35),

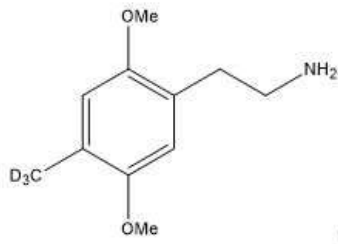


(II-36),

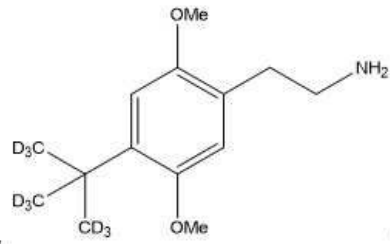


(II-37),

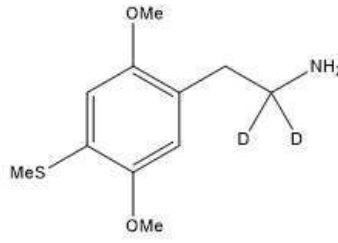
[0099]



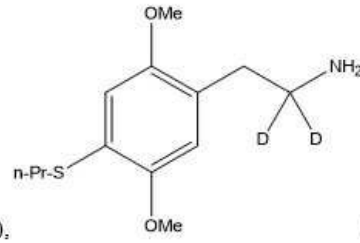
(III-1),



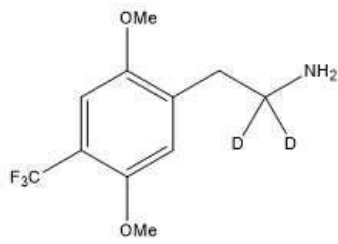
(III-2),



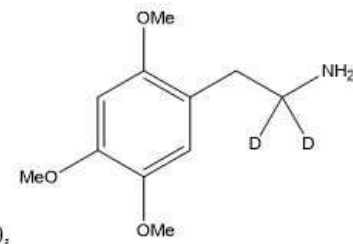
(IV-1),



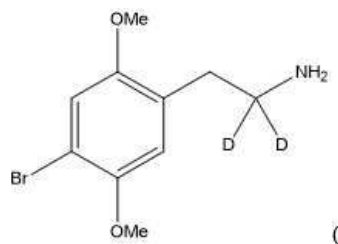
(IV-2),



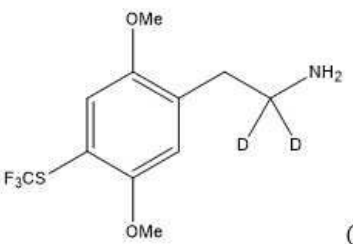
(IV-3),



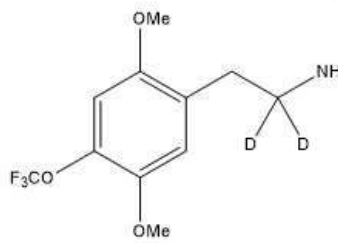
(IV-4),



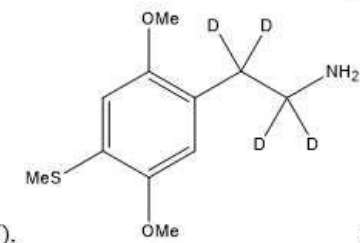
(IV-5),



(IV-6),

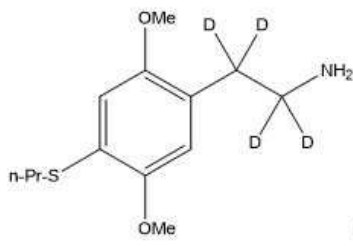


(IV-7),

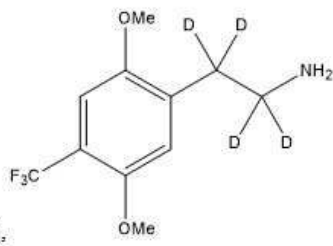


(IV-8),

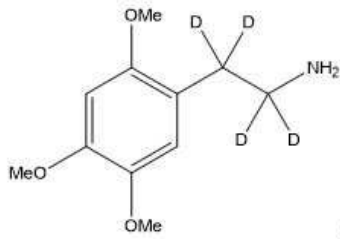
[0100]



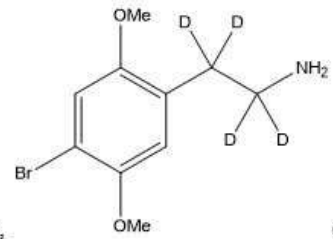
(IV-9),



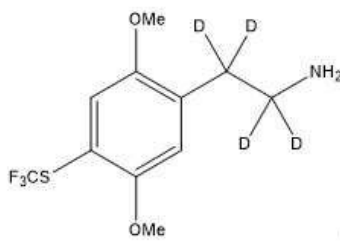
(IV-10),



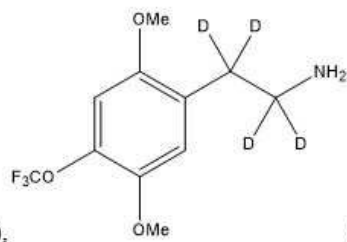
(IV-11),



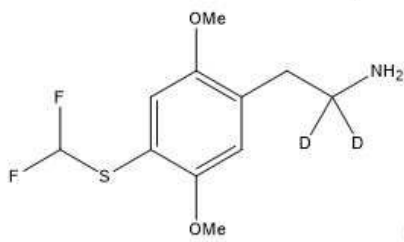
(IV-12),



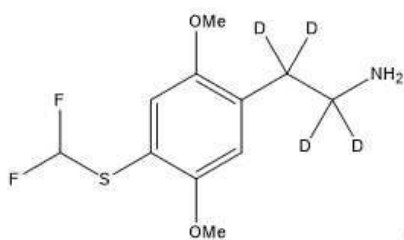
(IV-13),



(IV-14),

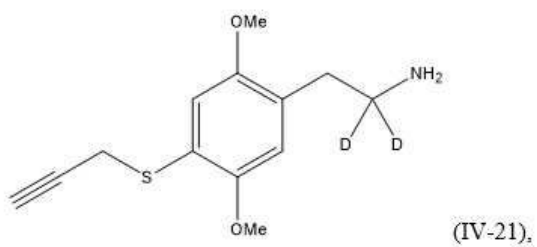
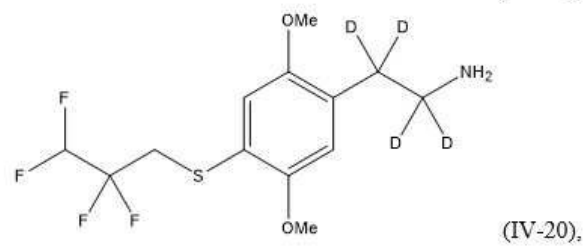
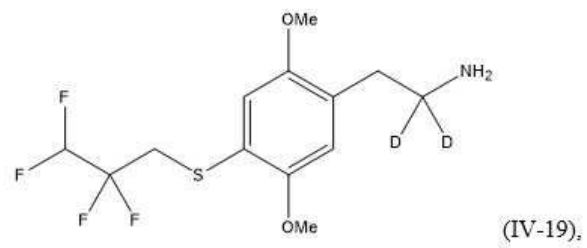
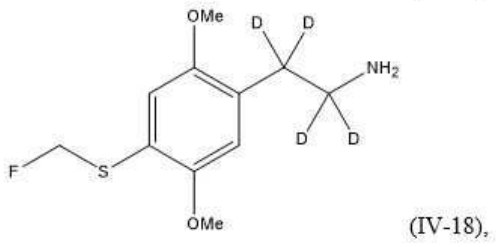
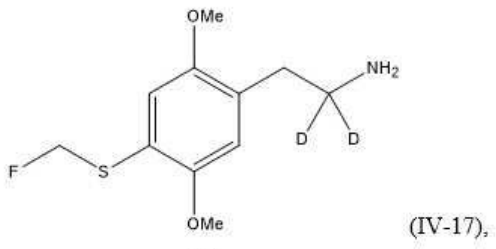


(IV-15),

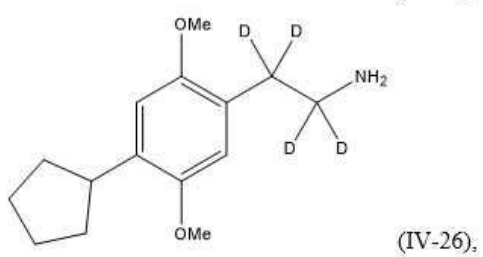
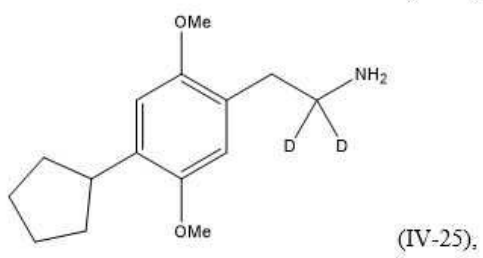
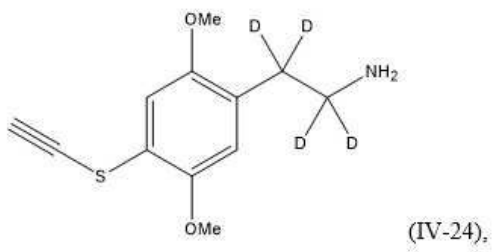
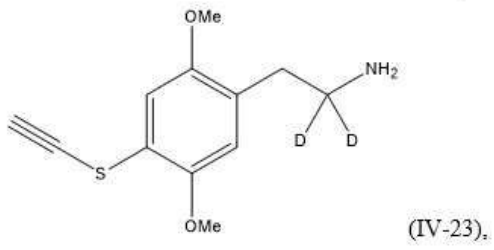
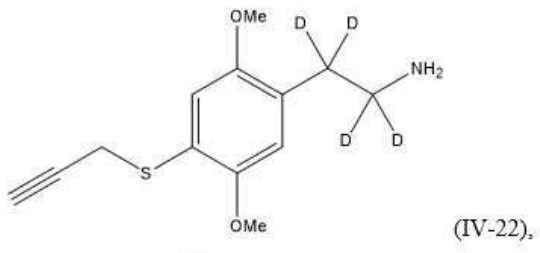


(IV-16),

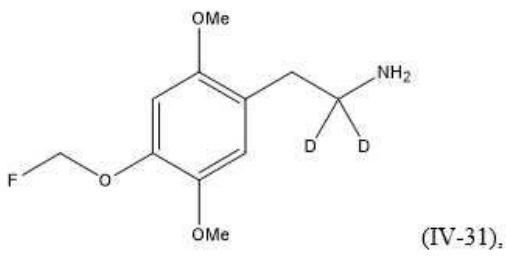
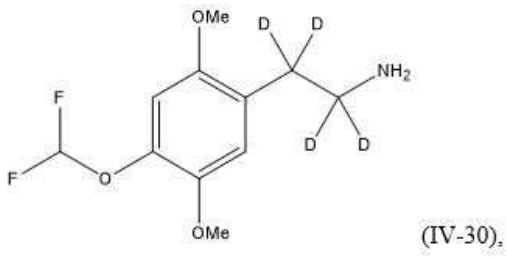
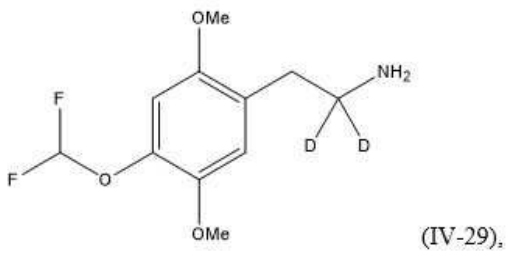
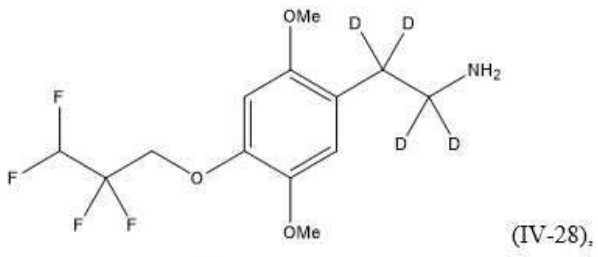
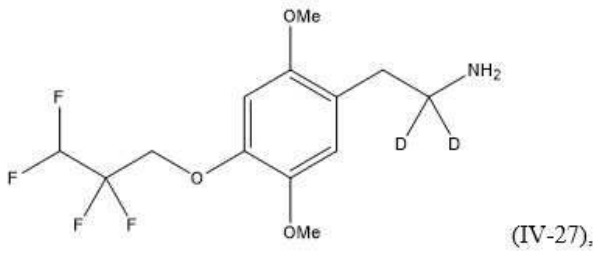
[0101]



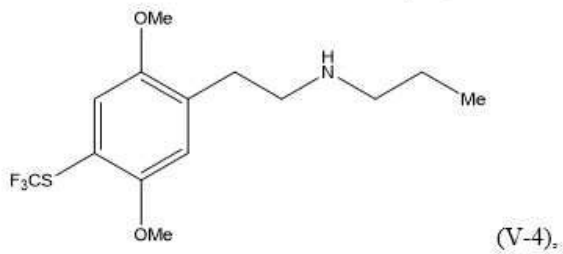
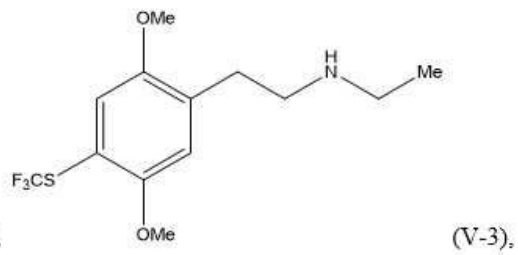
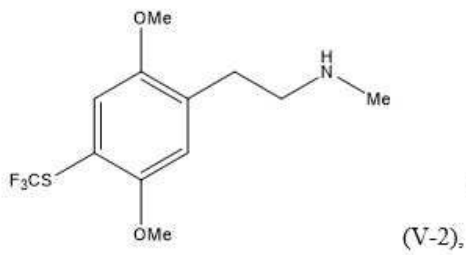
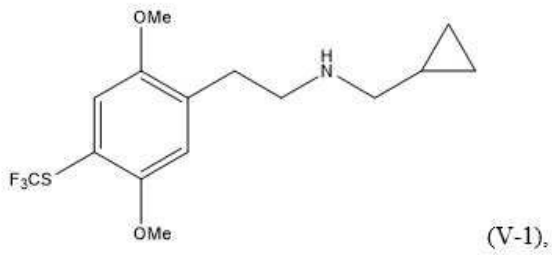
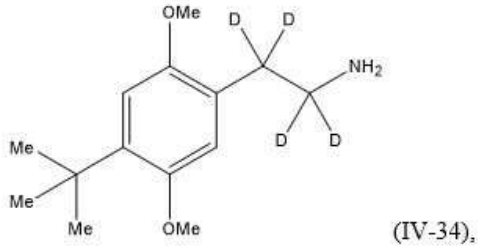
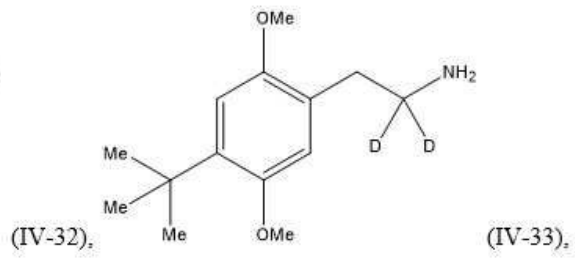
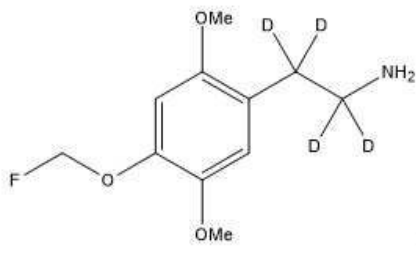
[0102]



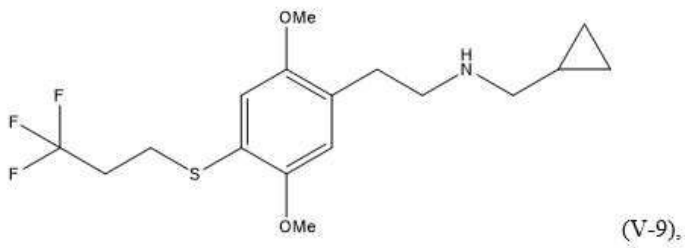
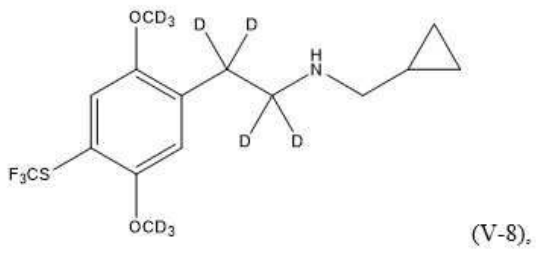
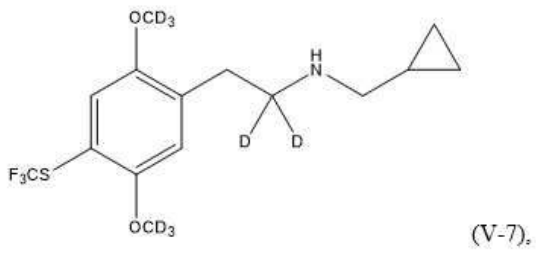
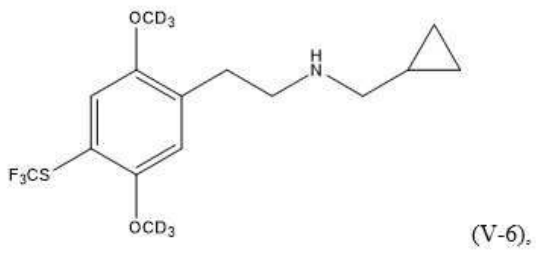
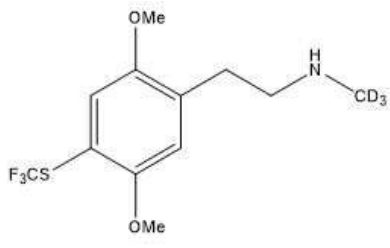
[0103]



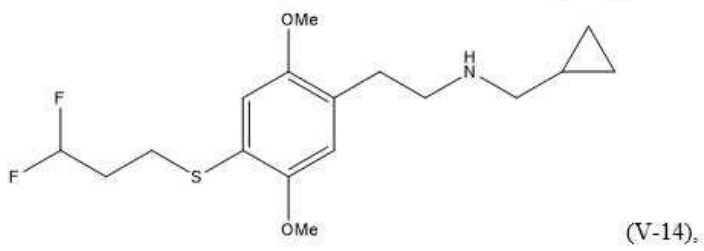
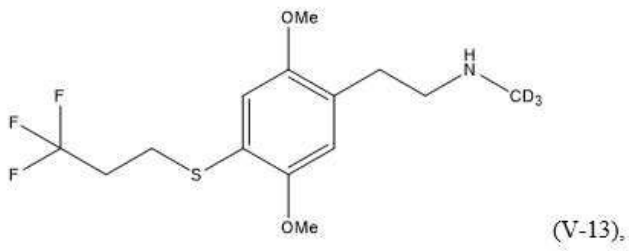
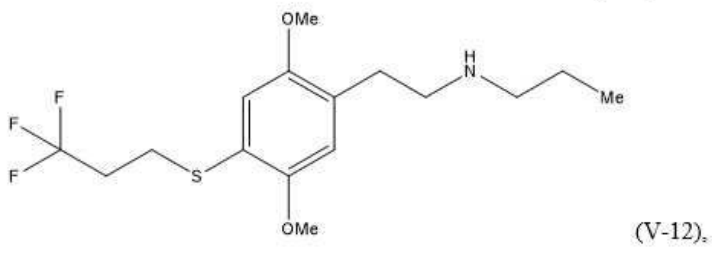
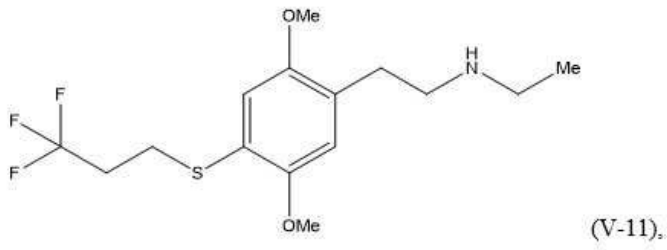
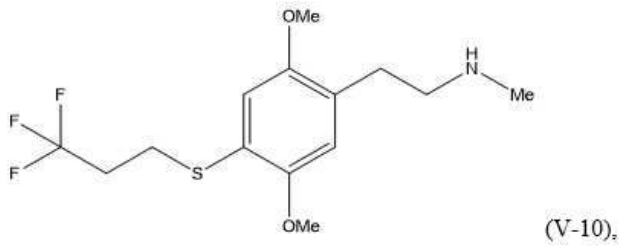
[0104]



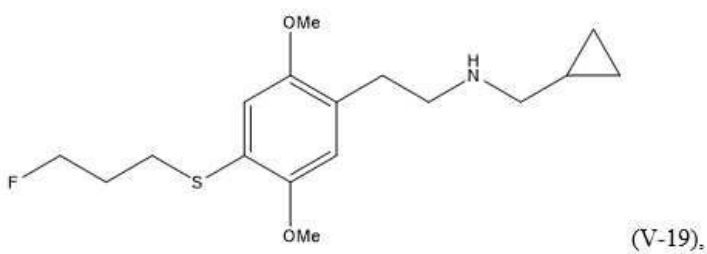
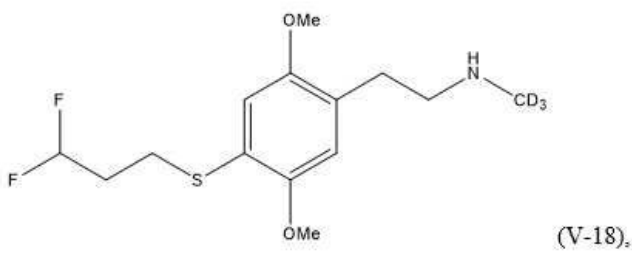
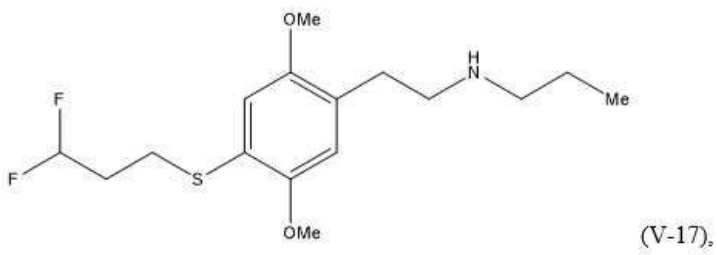
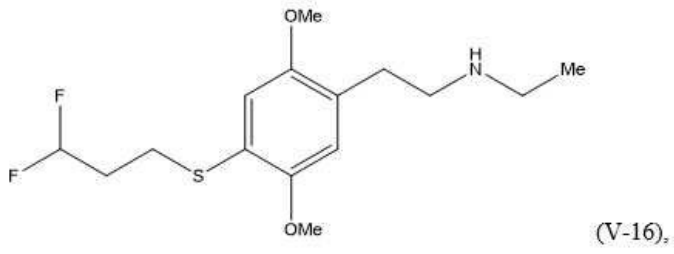
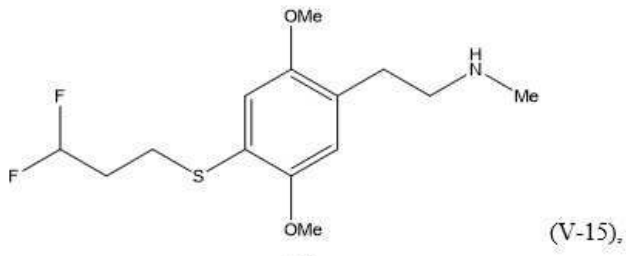
[0105]



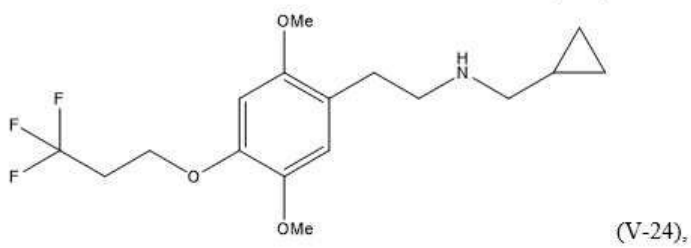
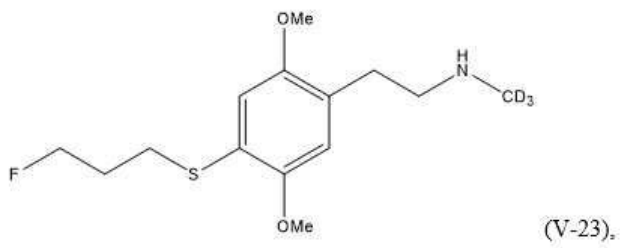
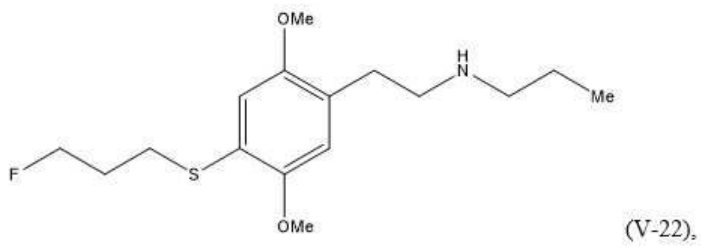
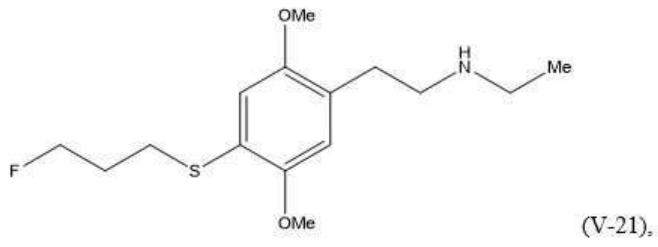
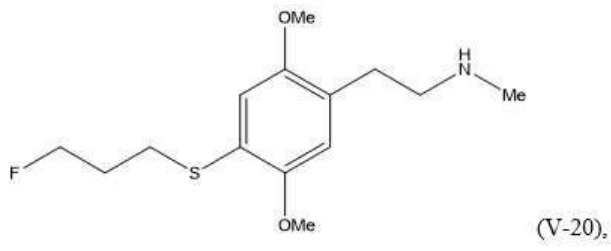
[0106]



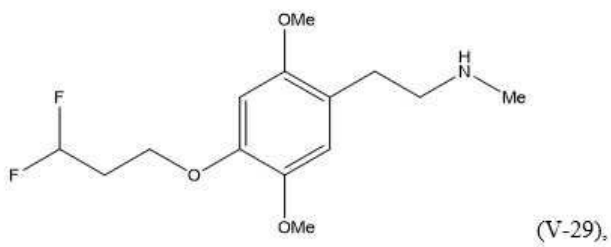
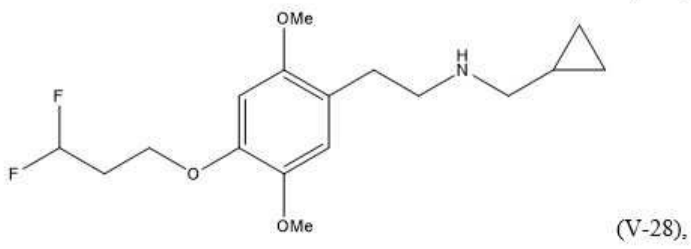
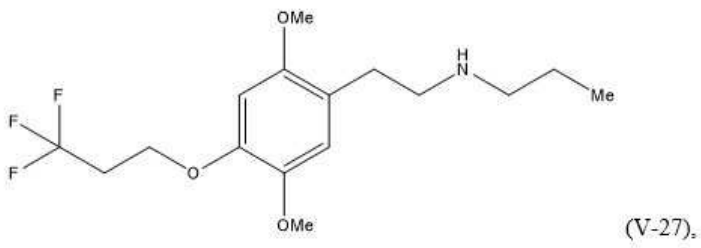
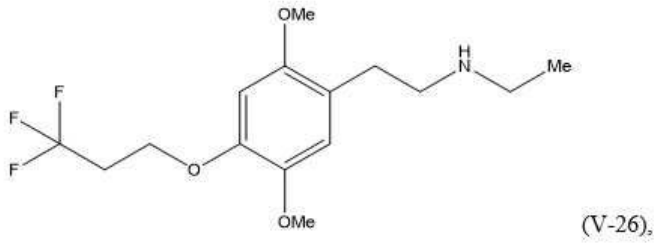
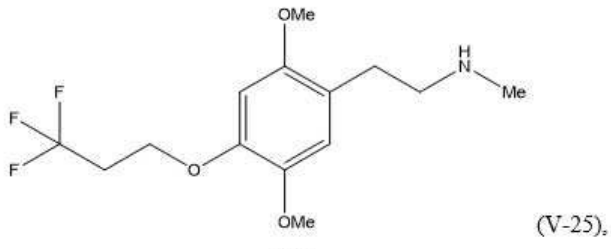
[0107]



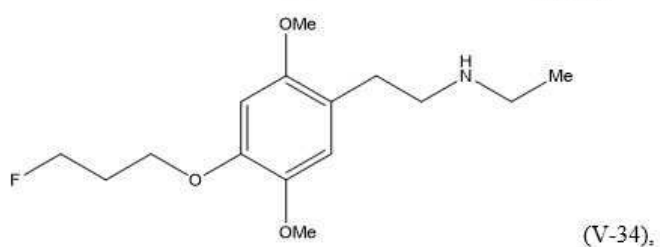
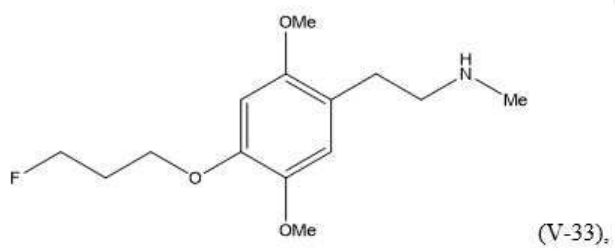
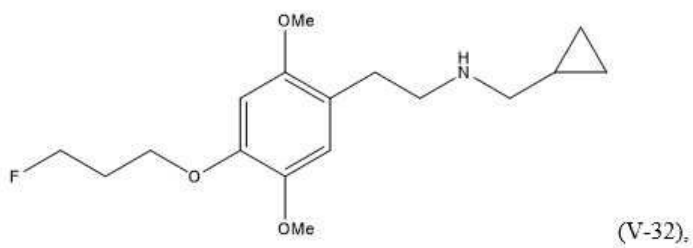
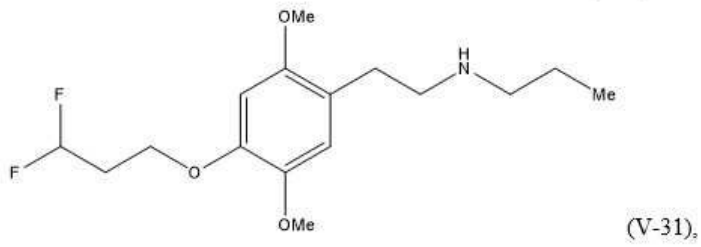
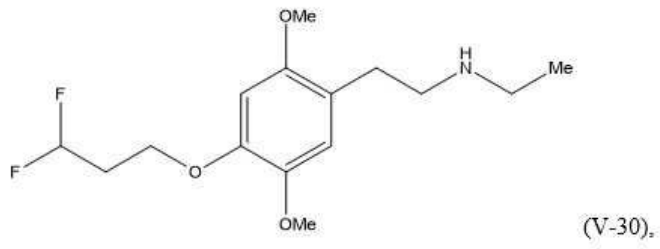
[0108]



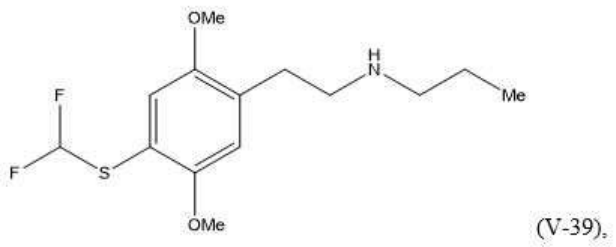
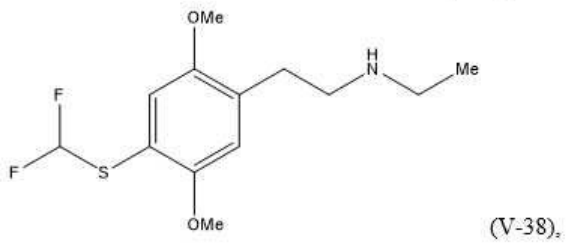
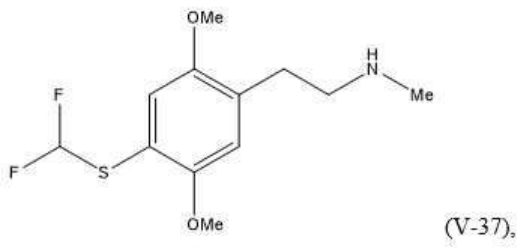
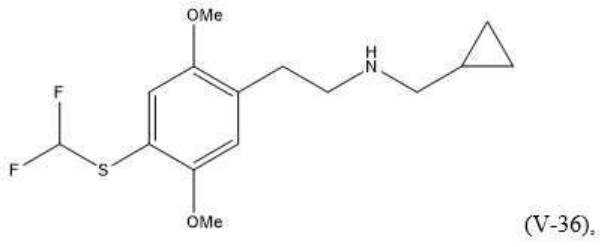
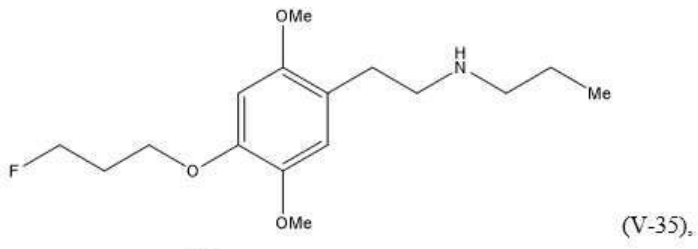
[0109]



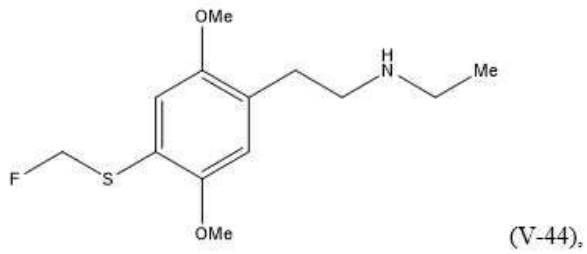
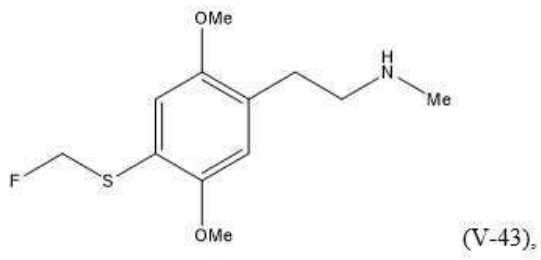
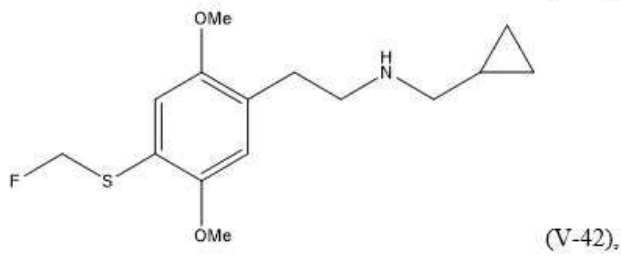
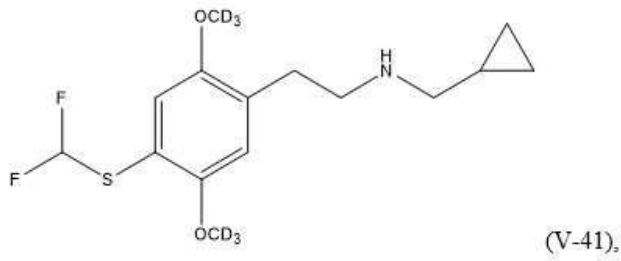
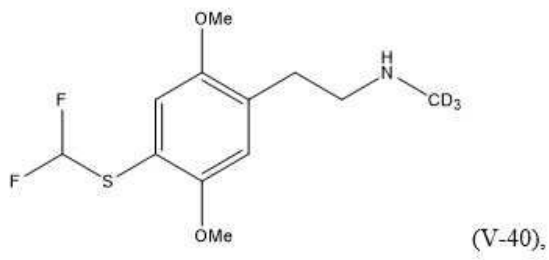
[0110]



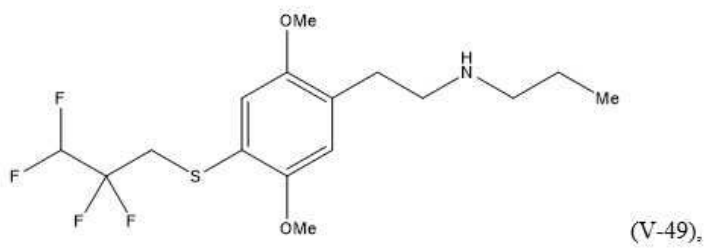
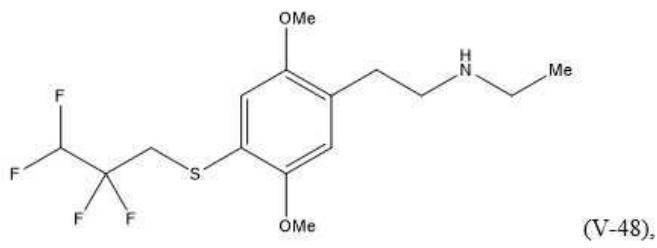
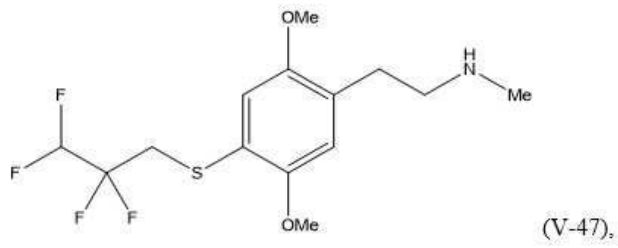
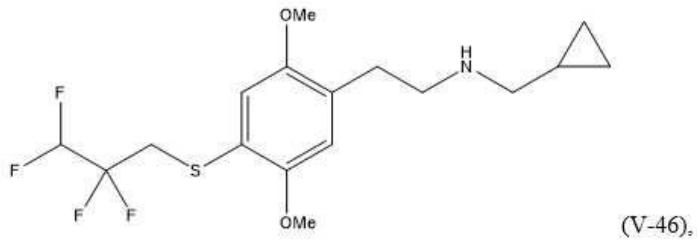
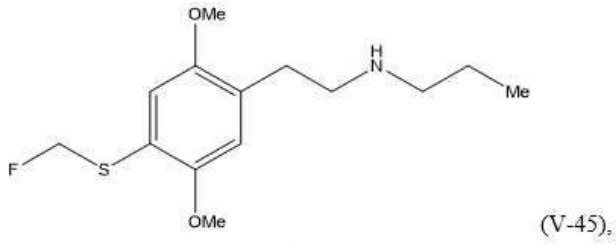
[0111]



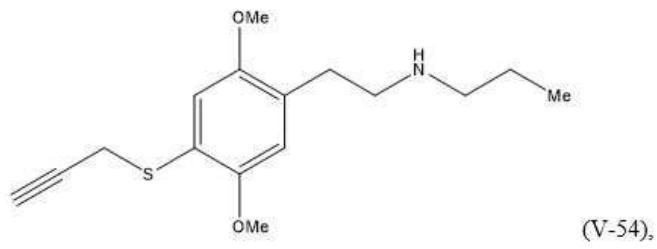
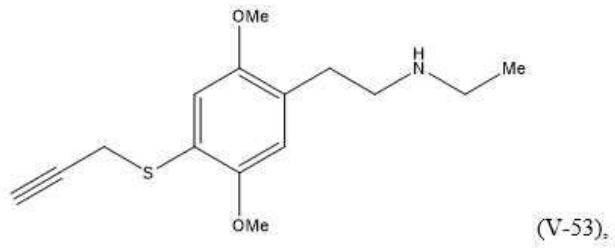
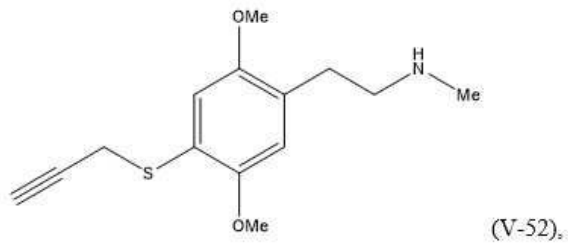
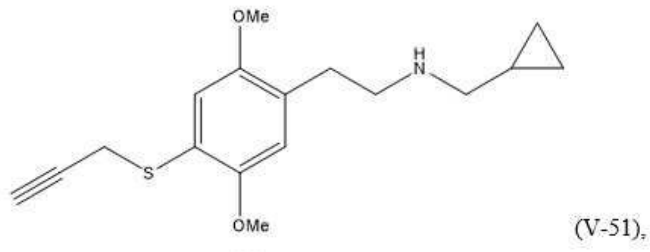
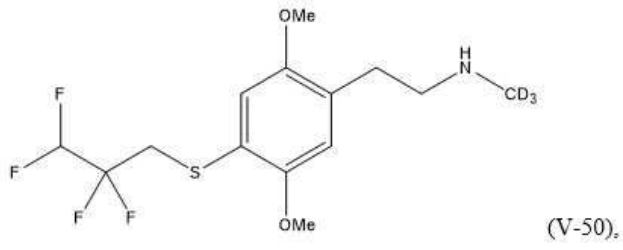
[0112]



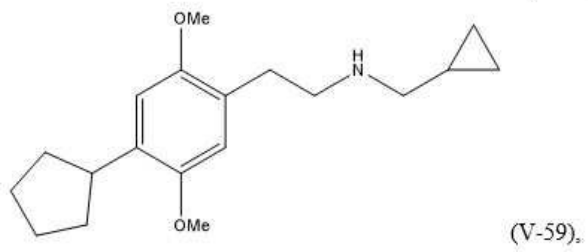
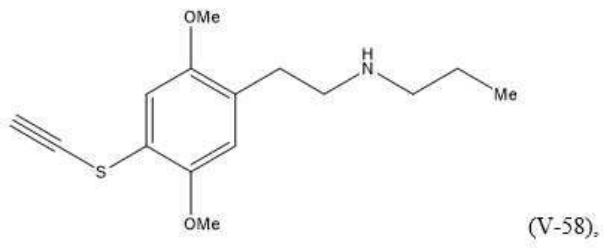
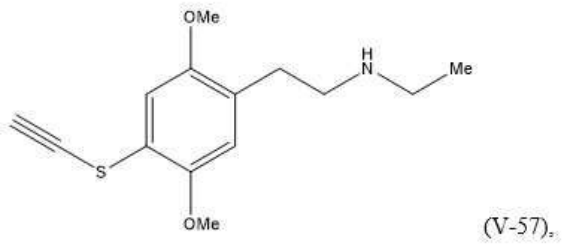
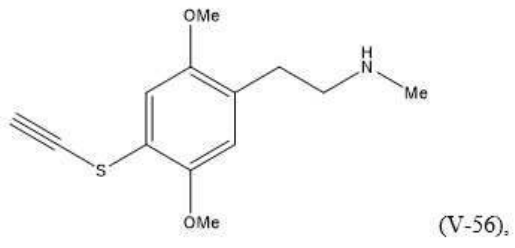
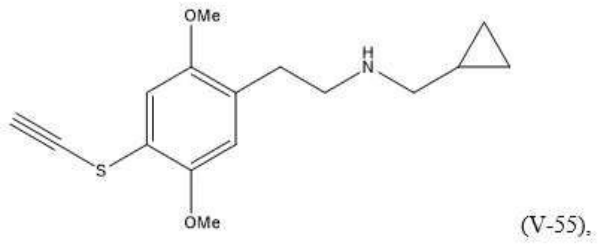
[0113]



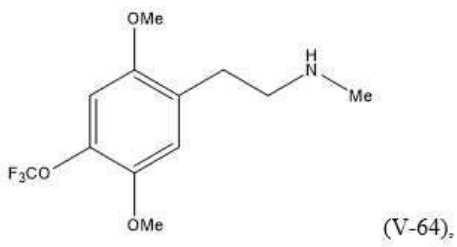
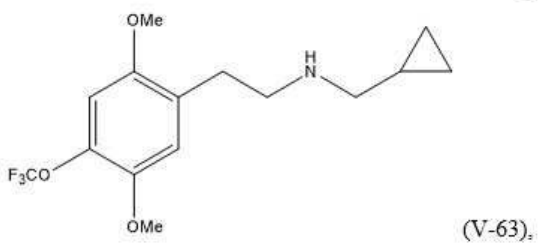
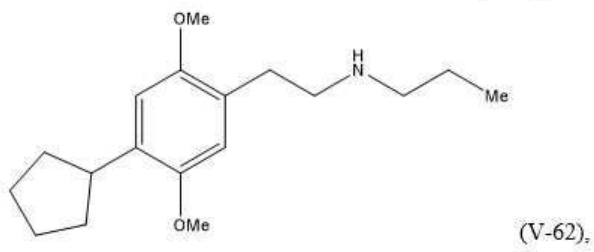
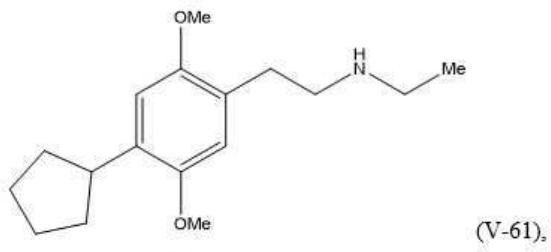
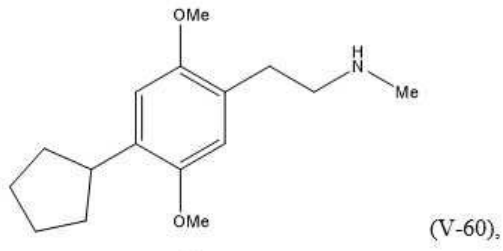
[0114]



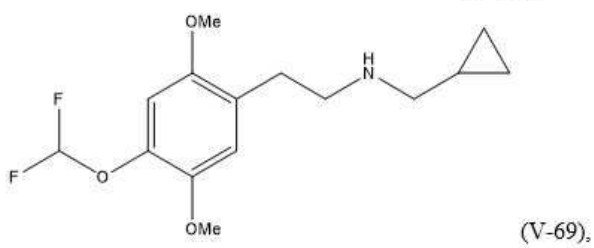
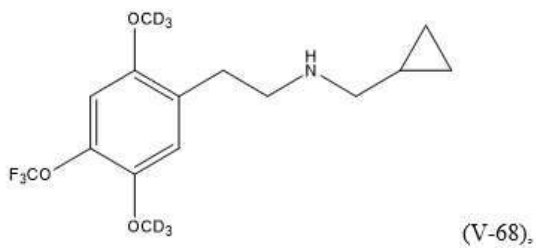
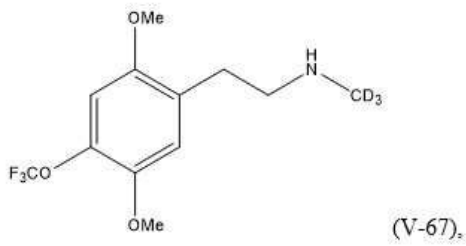
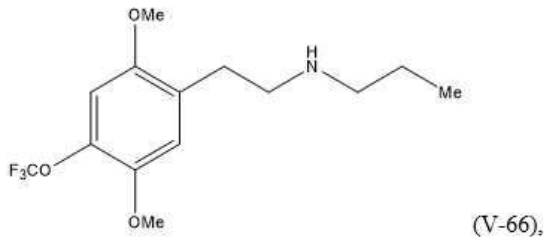
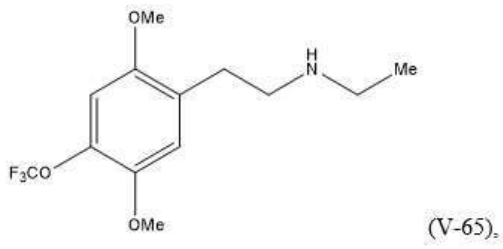
[0115]



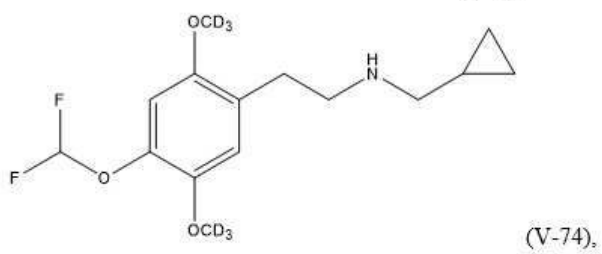
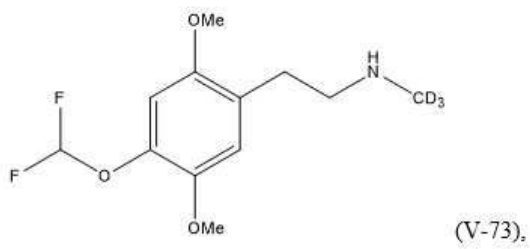
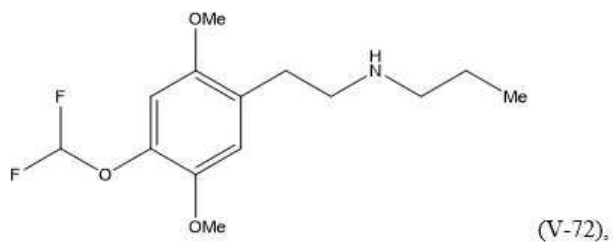
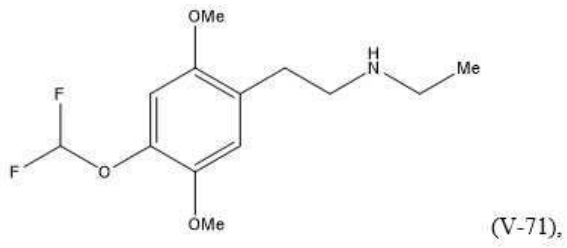
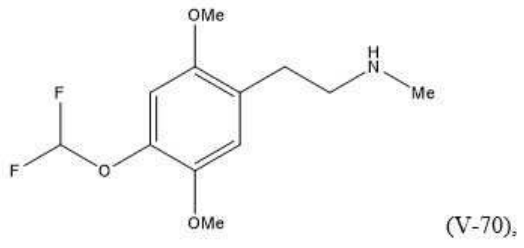
[0116]



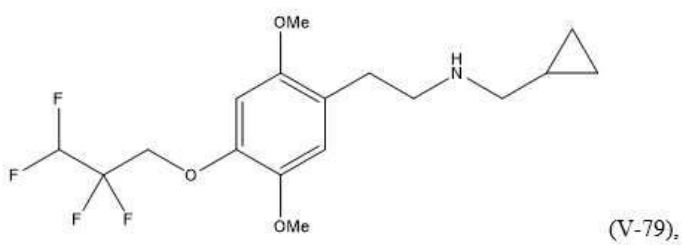
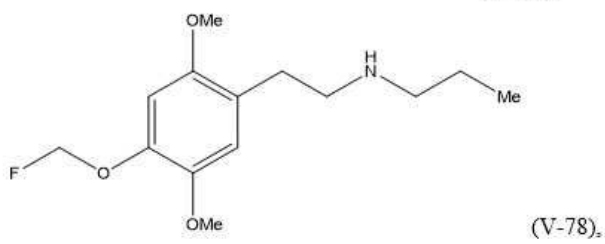
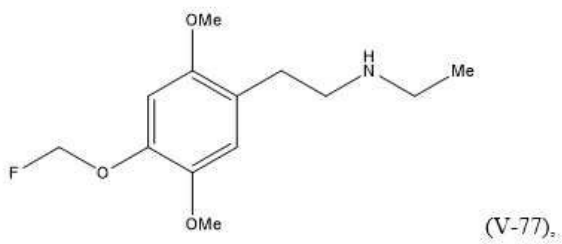
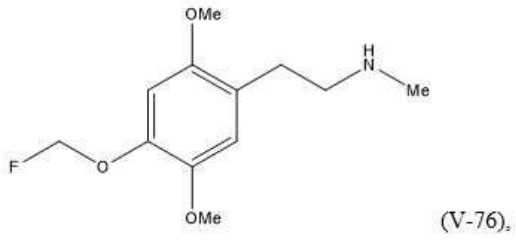
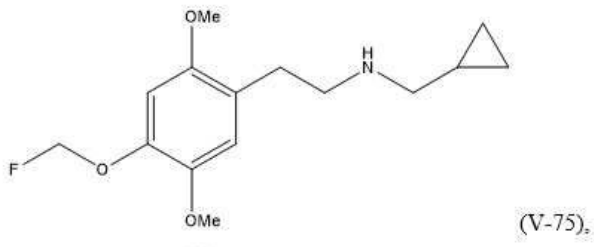
[0117]



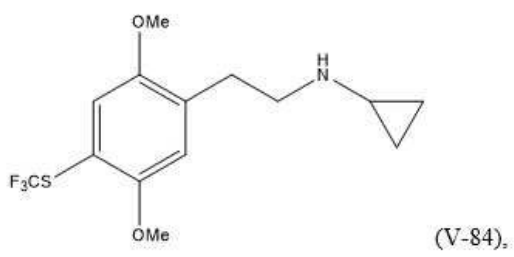
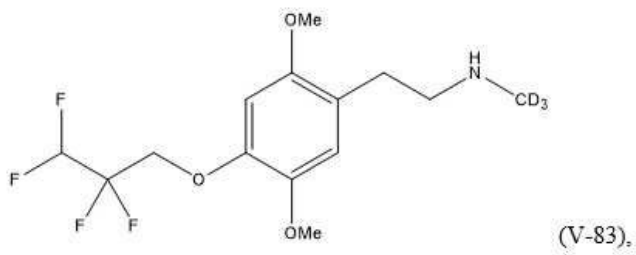
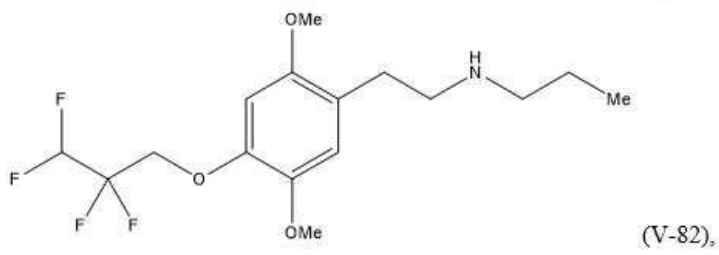
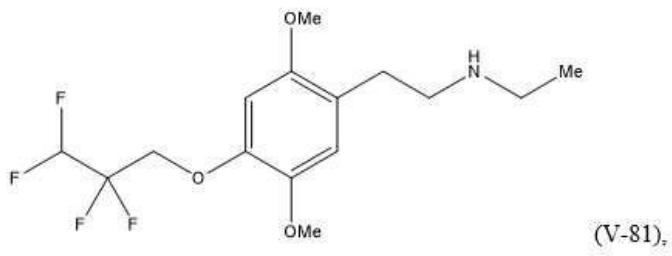
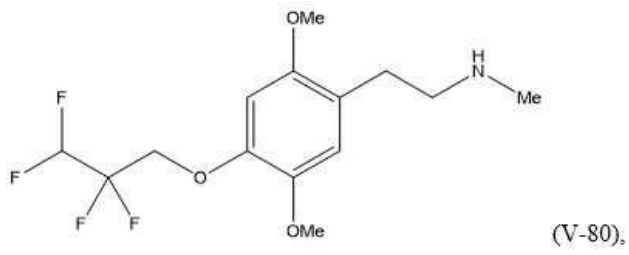
[0118]



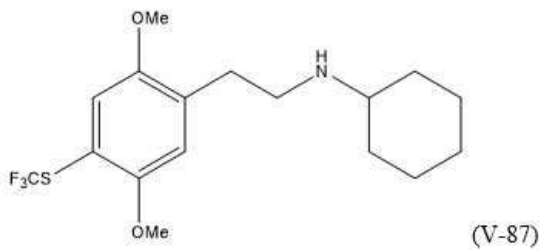
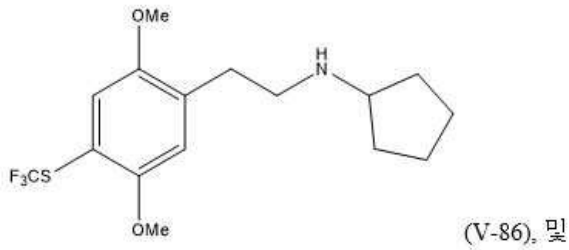
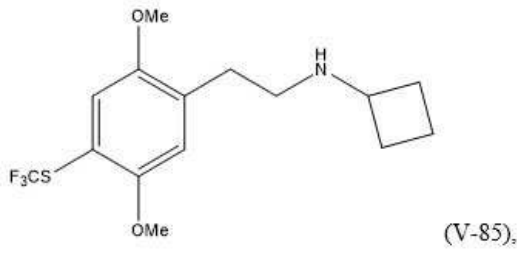
[0119]



[0120]



[0121]



[0122] 구약물. , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전

[0123] (19) (1) 내지 (18) 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제인, 화합물.

[0124] (20) (1) 내지 (19) 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제인, 화합물.

[0125] (21) (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

[0126] (22) (21)에 있어서, 화합물은 약학적 조성물 중 존재하는 상기 화합물의 동위 이성질체의 총 중량을 기준으로 적어도 50%의 순도로 상기 약학적 조성물 중 존재하는, 약학적 조성물.

[0127] (23) (21) 또는 (22)에 있어서, 중수소를 갖는 화합물에서의 임의의 위치는 해당 중수소화 부위에서 적어도 50 원자%의 최소 중수소 혼입을 갖는, 약학적 조성물.

[0128] (24) (21) 내지 (23) 중 어느 하나 에 있어서, 화합물의 다른 동위 이성질체가 실질적으로 없는, 약학적 조성물.

[0129] (25) (21) 내지 (24) 중 어느 하나에 있어서, 경구 투여용으로 제형화되는, 약학적 조성물.

[0130] (26) (21) 내지 (24) 중 어느 하나에 있어서, 흡입을 통해 투여되도록 제형화되는 약학적 조성물.

[0131] (27) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

[0132] (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0133] (28) (27)에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애, 또는 염증성 질환 또는 장애인, 방법.

[0134] (29) (27)에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 중추신경계(CNS) 장애인, 방법.

[0135] (30) (29)에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애, 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 알코올 사용 장애를 포함하는 물질 사용 장애, 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임(Lyme)병 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

- [0136] (31) (29)에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는 통증인, 방법.
- [0137] (32) (29)에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는 성기능 장애인, 방법.
- [0138] (33) (27)에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 자율신경계(CNS) 장애인, 방법.
- [0139] (34) (33)에 있어서, 자율신경계(ANS) 장애는 폐 장애 또는 심혈관 장애인, 방법.
- [0140] (35) (27) 내지 (34) 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 경구, 설하, 구강, 국소, 주사를 통해, 또는 흡입을 통해 투여되는, 방법.
- [0141] (36) (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물, 및 중합체를 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0142] (37) (36)에 있어서, 조성물은 최대 서방형에 맞게 구성되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0143] (38) (36) 또는 (37)항에 있어서, 정제 조성물은 다음의 조합을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물: (i) 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스; (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체; 및 (iii) 화합물.
- [0144] (39) (38)에 있어서, 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스는 단독 셀룰로오스계 중합체 또는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분과의 혼합에 의해 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물: 전분; 왁스; 중성 겔; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 배합물; 및 이들의 혼합물.
- [0145] (40) (39)에 있어서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0146] (41) (38)에 있어서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 폴리아크릴산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리메타크릴레이트 카르복실레이트, 양이온-교환 수지, 점토, 제올라이트, 히알루론산, 음이온성 겔, 이들의 염, 또는 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0147] (42) (41)에 있어서, 음이온성 겔은 자연 발생 물질, 반합성 물질로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0148] (43) (42)에 있어서, 자연 발생 물질은 알긴산, 펙틴, 잔탄 겔, 카라기난, 로커스트 빈 겔, 겔 아라빅, 겔 카라야, 구아 겔, 겔 트라가칸트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0149] (44) (42) 또는 (43)에 있어서, 반합성 물질은 카르복시메틸-키틴 및 셀룰로오스 겔으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0150] (45) (36) 내지 (44) 중 어느 하나에 있어서, 통증의 치료를 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0151] (46) (36) 내지 (44) 중 어느 하나에 있어서, 뇌 손상의 치료를 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0152] (47) (36) 내지 (44) 중 어느 하나에 있어서, 우울증의 치료를 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0153] (48) (36) 내지 (44) 중 어느 하나에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 화합물의 치료적 유효량을 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0154] (49) (48)에 있어서, 질환 또는 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중추신경계(CNS) 장애인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0155] (50) (48)에 있어서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.

- [0156] (51) (48)에 있어서, 질환 또는 장애는 폐 장애인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0157] (52) (48)에 있어서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애인, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0158] (53) (36) 내지 (52) 중 어느 하나에 있어서, 조성물은 혈장 중 화합물의 조합된 농도를 10~500 ng/ml 범위에서 달성하고, 해당 농도를 방출 동안 유지하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0159] (54) (36) 내지 (53) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 단일층 경구 투여식 정제 조성물.
- [0160] (55) (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물, 및 중합체를 포함하는, 경구 투여용으로 제형화된 정제 조성물.
- [0161] (56) (55)에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 정제 조성물.
- [0162] (57) (55)에 있어서, 중합체는 하나 이상의 산성 기를 포함하는, 정제 조성물.
- [0163] (58) (55) 내지 (57) 중 어느 하나에 있어서, 중합체는 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스를 포함하는, 정제 조성물.
- [0164] (59) (58)에 있어서, 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스는 단독 셀룰로오스계 중합체 또는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분과의 혼합에 의해 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택되는, 정제 조성물: 전분; 왁스; 중성 겜; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 배합물; 및 이들의 혼합물.
- [0165] (60) (59)에 있어서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)인, 정제 조성물.
- [0166] (61) 대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) (36) 내지 (54) 중 어느 하나의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 통증의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.
- [0167] (62) (61)에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.
- [0168] (63) 대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) (36) 내지 (54) 중 어느 하나의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 뇌 손상의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.
- [0169] (64) (63)에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.
- [0170] (65) 대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) (36) 내지 (54) 중 어느 하나의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 우울증의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.
- [0171] (66) (65)에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.
- [0172] (67) 대상체의 치료를 위한 키트로서, 1) (36) 내지 (54) 중 어느 하나의 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함하는, 키트.
- [0173] (68) (67)에 있어서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함하는, 키트.
- [0174] (69) (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법으로서, 미스트의 액상 중에 용해된 화합물을 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0175] (70) (69)에 있어서, 화합물은 대상체의 중추신경계에 전달되는, 방법.
- [0176] (71) (69) 또는 (70)에 있어서, 화합물은 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되는, 방법.
- [0177] (72) (69) 내지 (71) 중 어느 하나에 있어서, 화합물은 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되는, 방법.
- [0178] (73) (72)에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물은 약 50°C 내지 약 60°C로 가열되는, 방법.
- [0179] (74) (72) 또는 (73)에 있어서, 헬륨은 약 50% 내지 90%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하고, 산소는 약 10% 내지 50%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하는, 방법.
- [0180] (75) (72) 내지 (74) 중 어느 하나에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물 및 화합물의 투여 전 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0181] (76) (75)에 있어서, 전치료는 약 90°C 내지 약 120°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

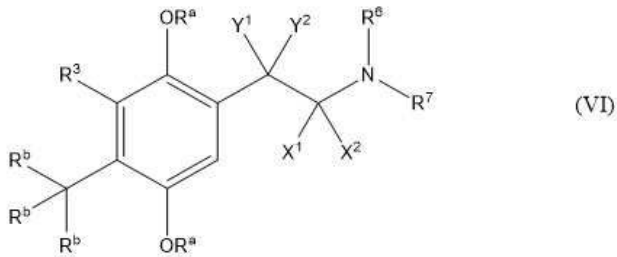
- [0182] (77) (69) 내지 (76)에 있어서, (i) 약 90℃ 내지 약 120℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 대상체에게 투여하는 단계, 및 (ii) 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 화합물을 포함하는 미스트를 흡입을 통해 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0183] (78) (77)에 있어서, 단계 (i) 및 단계 (ii)를 적어도 1회 반복하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0184] (79) (69) 내지 (78) 중 어느 하나에 있어서, 화합물은, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 약물 생체이용률 개선, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 C_{max} 증가, 및 경구 전달과 비교하여 적어도 50%만큼의 T_{max} 감소, 또는 이의 조합으로 대상체의 중추신경계에 전달되는, 방법.
- [0185] (80) 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 미스트 중에 용해된 (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물을 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0186] (81) (80)에 있어서, 화합물은 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되는, 방법.
- [0187] (82) (80) 또는 (81)에 있어서, 화합물은 헬륨과 산소의 혼합물과 함께 전달되며, 상기 헬륨과 산소의 혼합물은 화합물을 대상체에게 투여하기 전 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열되는, 방법.
- [0188] (83) (80) 내지 (82) 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 또는 비만인, 방법.
- [0189] (84) (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물을 포함하는, 경피 패치.
- [0190] (85) (84)에 있어서, 감압 접착층, 배킹, 및 이형 라이너(release liner)를 추가로 포함하는, 경피 패치.
- [0191] (86) (85)에 있어서, 화합물은 감압 접착층 전체에 걸쳐 균일하게 분포되는, 경피 패치.
- [0192] (87) (84) 내지 (86) 중 어느 하나에 있어서, 5 mg 내지 25 mg의 화합물을 포함하는, 경피 패치.
- [0193] (88) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은: 화합물의 치료적 유효량을, (84) 내지 (87) 중 어느 하나의 경피 패치를 통해 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0194] (89) (88)에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애, 또는 염증성 질환 또는 장애인, 방법.
- [0195] (90) (88)에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 중추신경계(CNS) 장애인, 방법.
- [0196] (91) (90)에 있어서, 중추신경계(CNS) 장애는, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애, 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애, 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임(Lyme)병 및 비만으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.
- [0197] (92) (88)에 있어서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애는 자율신경계(CNS) 장애인, 방법.
- [0198] (93) (92)에 있어서, 자율신경계(ANS) 장애는 폐 장애 또는 심혈관 장애인, 방법.
- [0199] (94) (88) 내지 (93) 중 어느 하나에 있어서, 5 mg 내지 25 mg의 화합물이 4 내지 72시간에 걸쳐 대상체에게 투여되는, 방법.

[0201] (95) (88) 내지 (94) 중 어느 하나에 있어서, 세로토닌성이지만, 정신자극 미만의 농도의 화합물이 투여되는, 방법.

[0202] (96) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

[0203] (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물의 치료적 유효량을, 자동 주사 장치를 통해 대상체에게 경피, 피하, 또는 근육내 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0204] (97) 식 (VI)의 구조를 갖는 화합물:



[0205] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

[0207] 식 중:

[0208] X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0209] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

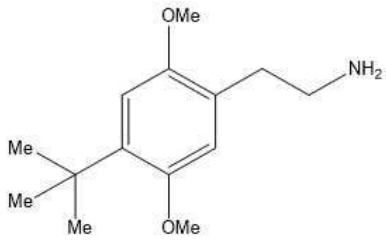
[0210] R³은 수소 또는 중수소이고;

[0211] R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나; 대안적으로, R⁶ 및 R⁷은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

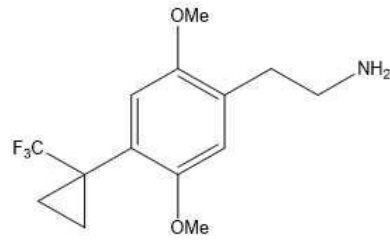
[0212] 각각의 R^a는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이고;

[0213] 각각의 R^b는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₂ 알킬이고; 대안적으로, 2개의 R^b는 선택적으로 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬을 형성하는, 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

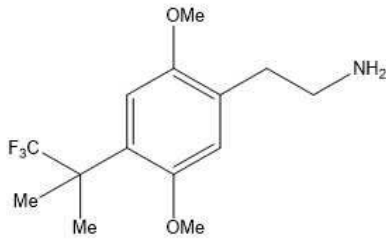
[0214] (98) (97)에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



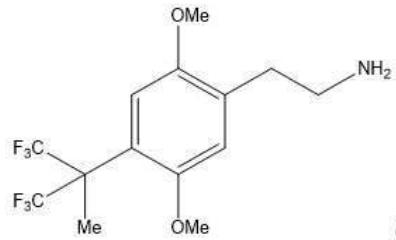
(VI-1),



(VI-2),



(VI-3), 및



(VI-4)

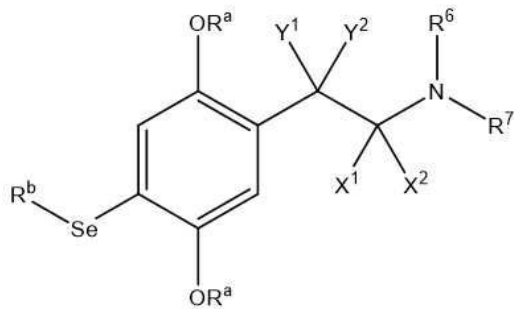
[0215] , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

[0216] (99) (97) 또는 (98)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

[0217] (100) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

[0218] (97) 또는 (98)의 화합물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0219] (101) 식 (VII)의 구조를 갖는 화합물:



(VII)

[0220] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

[0221] 식 중:

[0222] X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0223] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0224] R⁶은 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

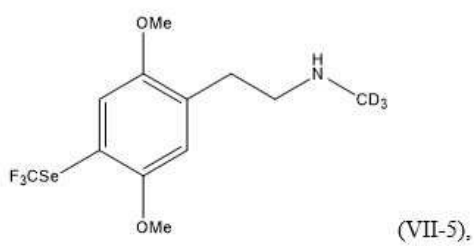
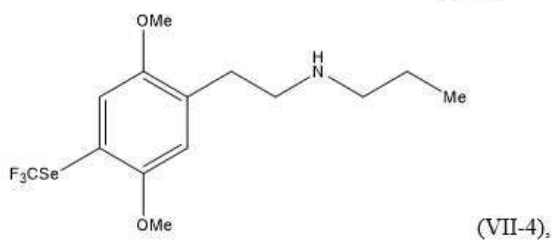
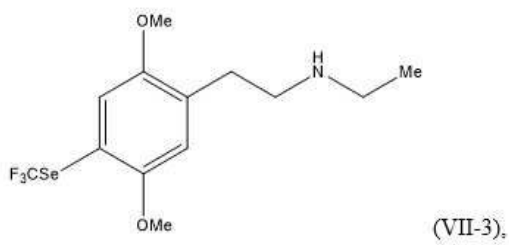
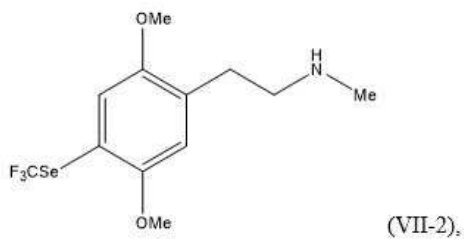
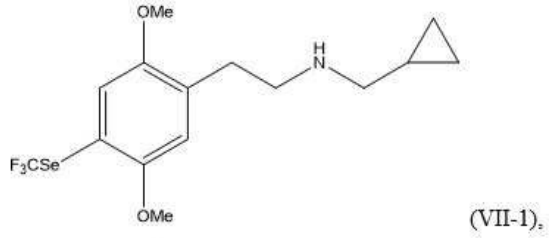
[0225] R⁷은 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

[0226] 대안적으로, R⁶ 및 R⁷은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

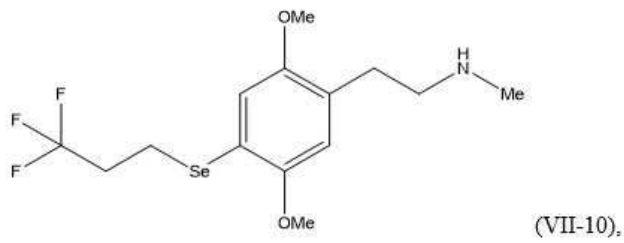
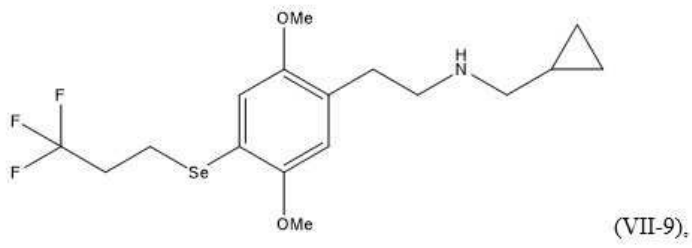
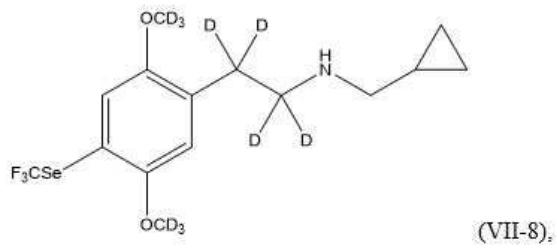
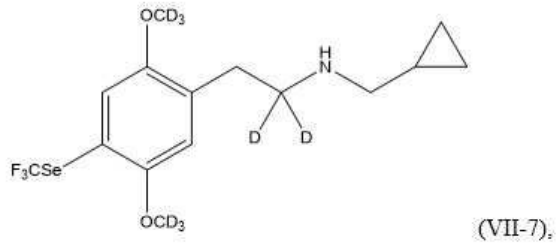
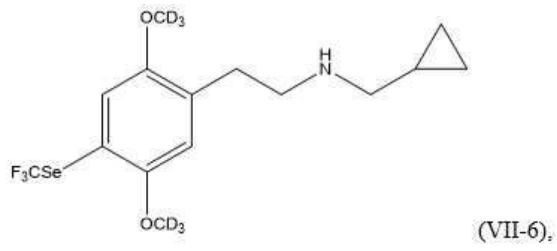
[0227] 각각의 R^a는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이고;

[0229] R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬인, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물.

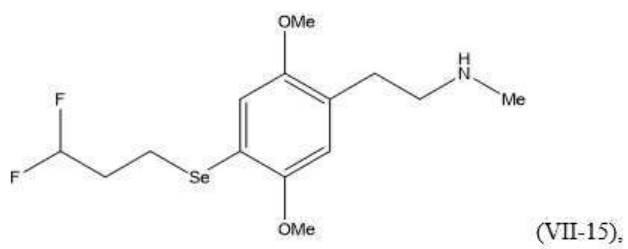
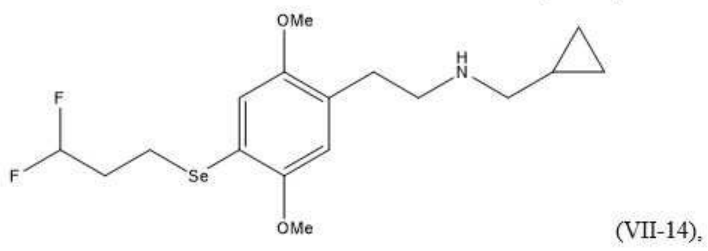
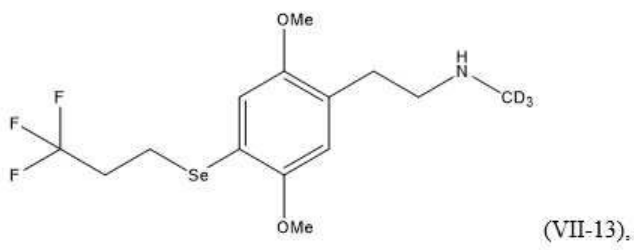
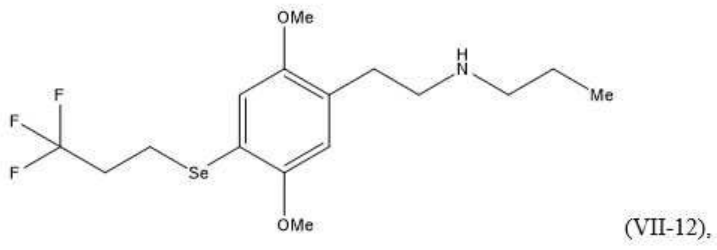
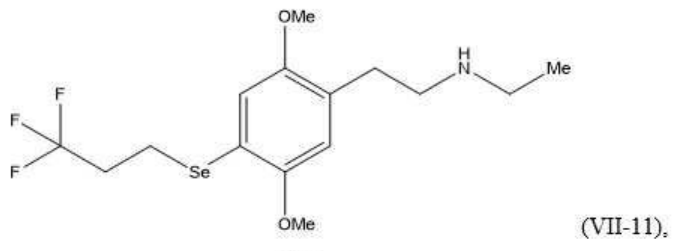
[0230] (102) (101)에 있어서, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물:



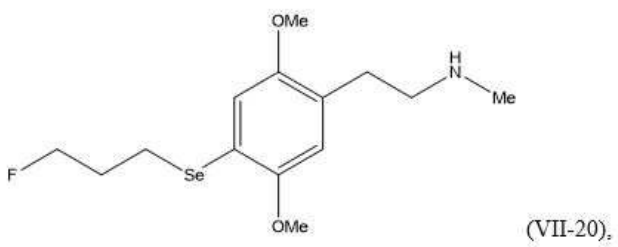
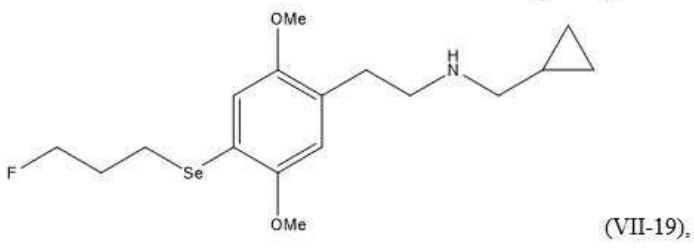
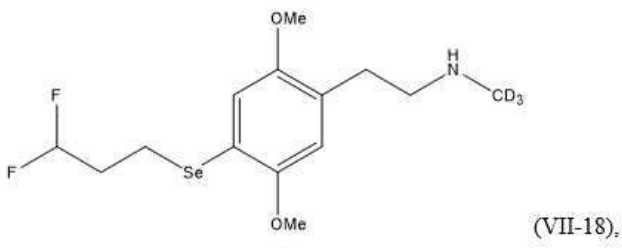
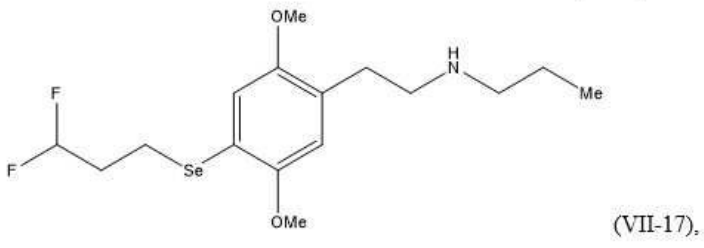
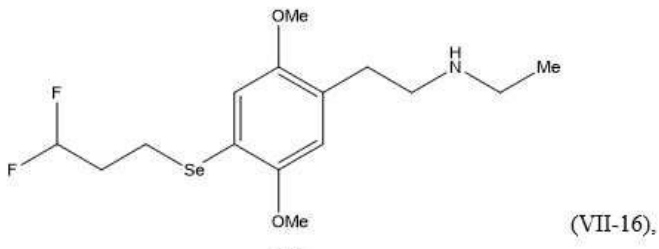
[0231]



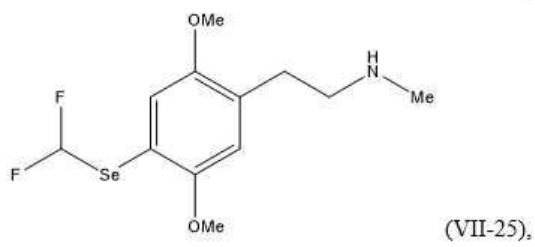
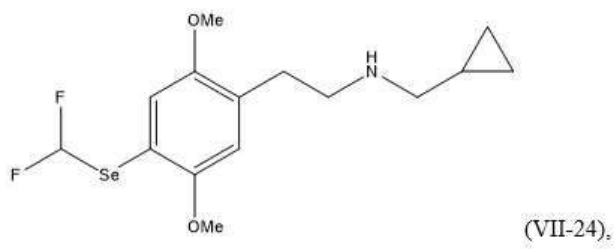
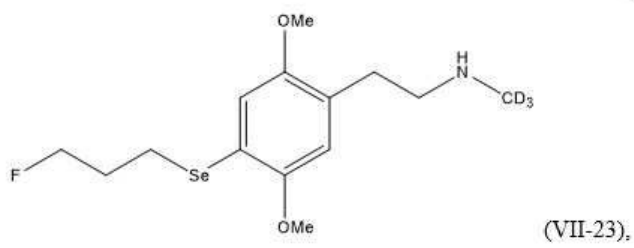
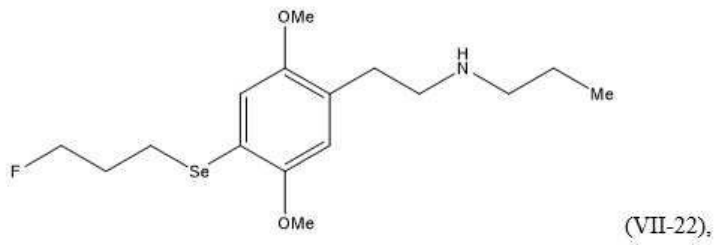
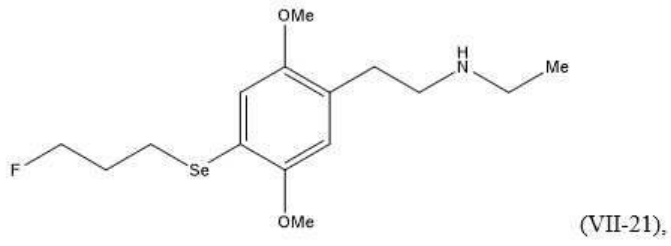
[0232]



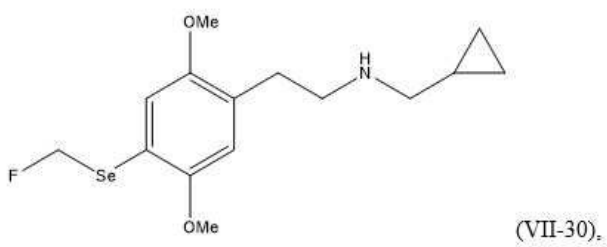
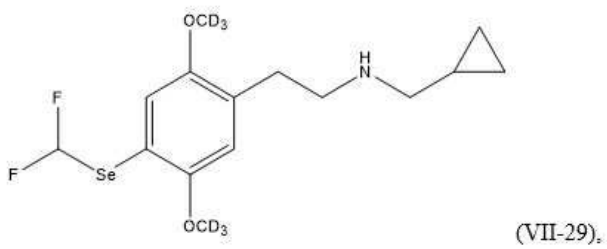
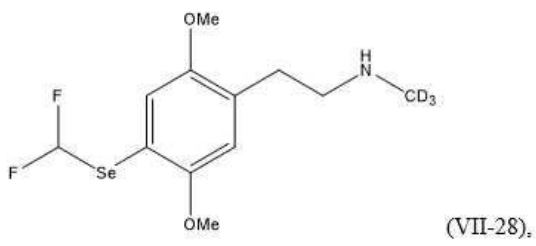
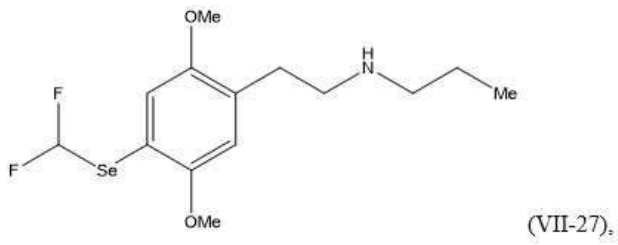
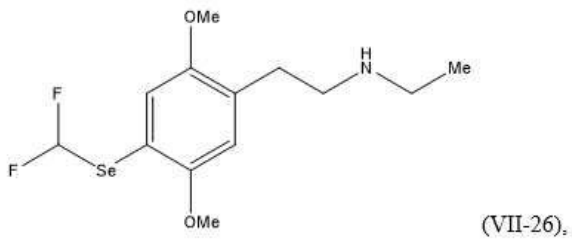
[0233]



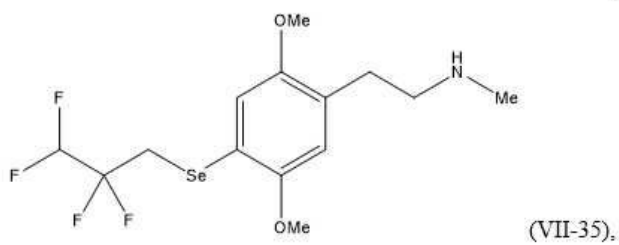
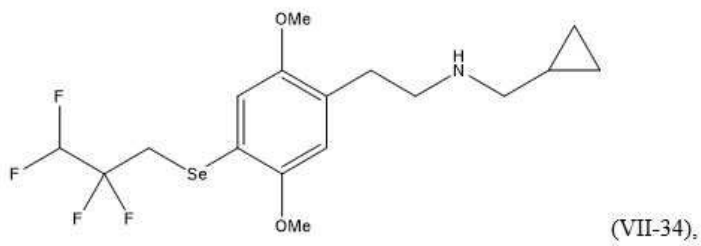
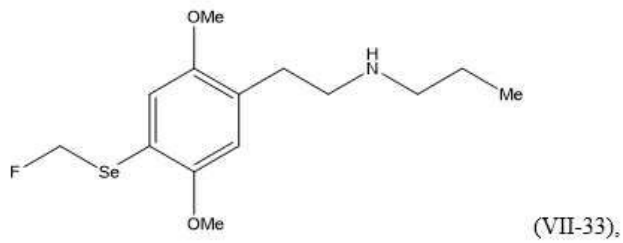
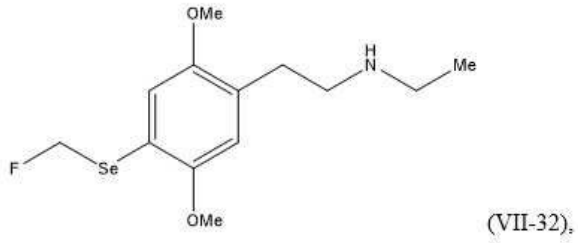
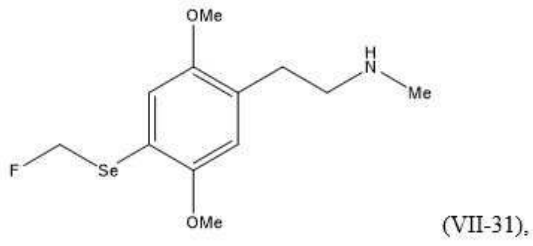
[0234]



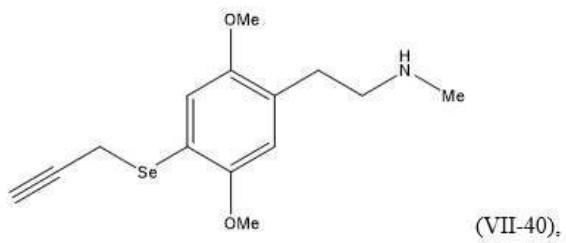
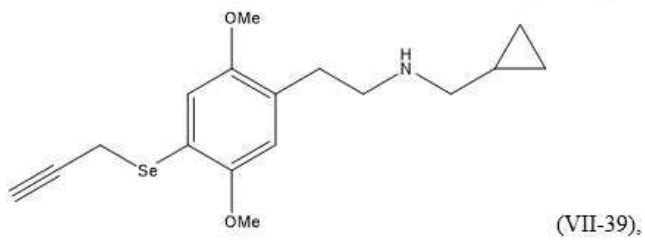
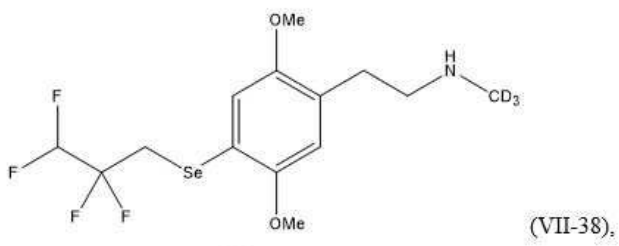
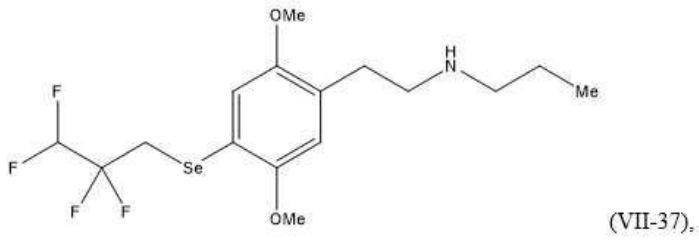
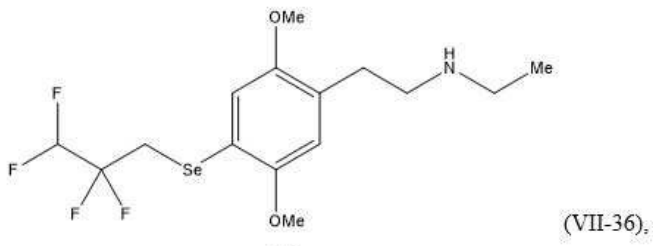
[0235]



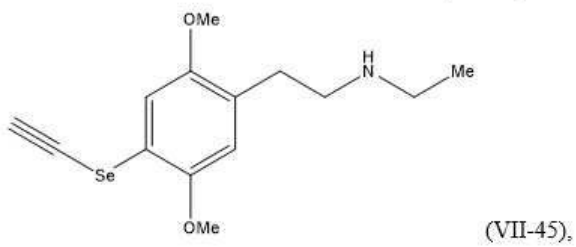
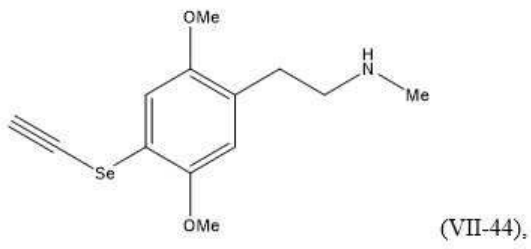
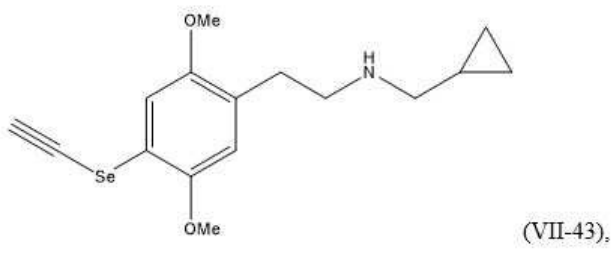
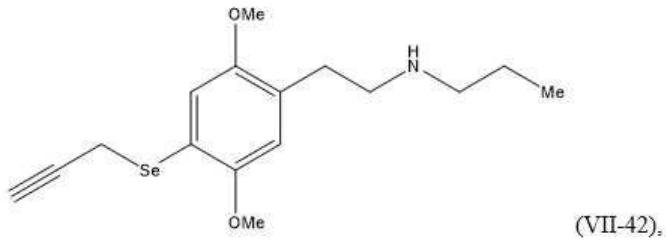
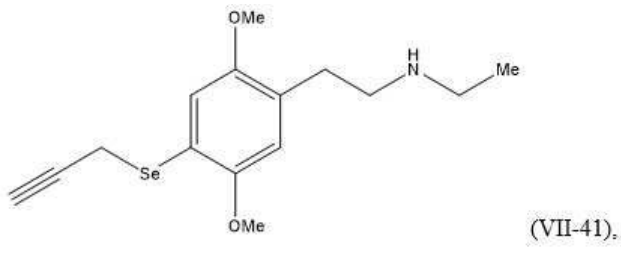
[0236]



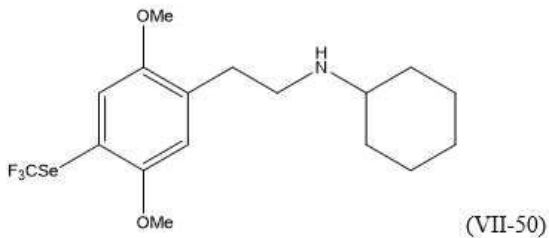
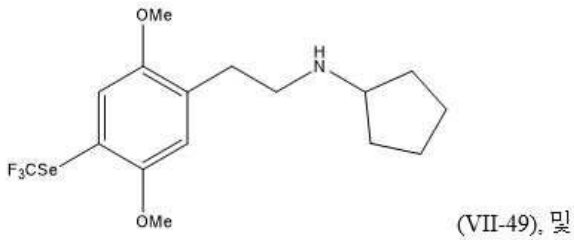
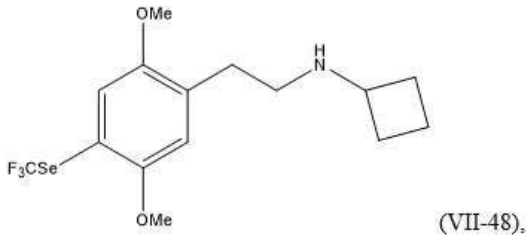
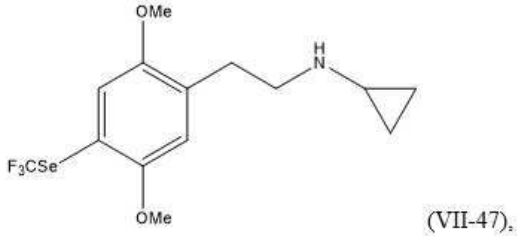
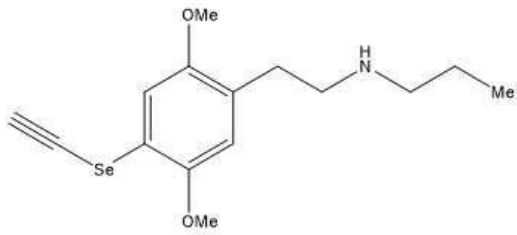
[0237]



[0238]



[0239]



[0240] 는 전구약물. , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또

[0241] (103) (101) 또는 (102)의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물.

[0242] (104) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

[0243] (101) 또는 (102)의 화합물의 치료적 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0244] (105) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 포함하는 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하기 위한, (1) 내지 (20) 중 어느 하나의 화합물의 용도.

[0245] (106) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 포함하는 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하기 위한, (97) 또는 (98)의 화합물의 용도.

[0246] (107) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 포함하는 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하기 위한, (101) 또는 (102)의 화합물의 용도.

도면의 간단한 설명

[0247] 아래의 단락은 대체적인 소개를 위해 제공되며, 이에 이어지는 청구범위의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 기술된 구현에는, 추가의 이점과 함께, 첨부 도면과 함께 고려될 때 다음의 상세한 설명을 참조하여 가

장 잘 이해될 것이다.

도 1은 화합물 II-1을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 2는 화합물 II-2를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 3은 화합물 II-3을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 4는 화합물 II-4를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 5는 화합물 II-14를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 6은 화합물 III-1을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 7은 화합물 III-2를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 8은 화합물 IV-1을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 9는 화합물 IV-2를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 10은 화합물 IV-3을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 11은 화합물 IV-5를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 12는 화합물 IV-12를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 13은 화합물 I-1을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 14는 화합물 I-2를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 15는 화합물 I-3을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 16은 화합물 I-4를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 17은 화합물 I-5를 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 18은 화합물 I-6을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 19는 화합물 I-7을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 20은 R⁴로서 플루오로프로폭시 또는 플루오로티오프로폭시 치환기를 갖는 식 (I)의 화합물, 예를 들어 화합물 II-16, II-17, II-18, II-19, II-20 및 II-21을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 21은 화합물 I-8을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 22는 화합물 I-10을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 23은 화합물 I-11을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 24는 화합물 I-13을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 25는 화합물 II-10을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 26은 화합물 II-23을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 27은 화합물 V-1을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 28은 화합물 VI-1을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 29는 화합물 IV-33을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 30은 기준 화합물 1을 제조하기 위한 합성 경로를 도시한다.

도 31은 화합물 II-1 및 IV-1을 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H]케타세린) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 화합물을 사용하여 최소 3번의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]케타세린에 대한 K_d를 1.57 nM로 설정하고, 1-사이트, Ki 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합

물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 32는 화합물 **II-23** 및 **IV-3**을 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H)케타세린) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 화합물을 사용하여 최소 3번의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]케타세린에 대한 K_d를 1.57 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 33은 화합물 **I-1** 및 **II-10**, 그리고 양성 대조군으로서 5-HT를 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H)케타세린) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 나타난 데이터는 합쳐진 2 내지 6개의 실험의 평균 결과임(농도 당 N=6 내지 12회 반복); [³H]케타세린에 대한 K_d를 1.57 nM로 설정하고, 2-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 34는 화합물 **I-13** 및 **II-4**를 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H)LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중(5-HT, 대조군) 또는 삼중(**I-13**, **II-4**)으로 시험된 화합물을 사용하여 3회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨(농도 당 N=6 내지 12회 반복); [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 35는 화합물 **VI-1**, **II-3**, 및 **III-2**를 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H)LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 5-HT 및 삼중으로 시험된 화합물 **II-3**, **III-2**, **VI-1**을 사용하여 최대 11회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨(N= 최대 33회 반복); [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 36은 화합물 **I-4** 및 **I-7**을 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H)LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 5-HT(N=8회 반복) 및 삼중으로 시험된 화합물 **I-4** 및 **I-7**(N=12)을 사용하여 4회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 37은 화합물 **I-3**을 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H)LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 5-HT(N=8회 반복) 및 삼중으로 시험된 화합물 **I-3**(N=12)을 사용하여 4회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 38은 화합물 **I-2**를 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H)LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 5-HT(N=8회 반복) 및 삼중으로 시험된 화합물 **I-2**(N=12)를 사용하여 4회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하

고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 39는 화합물 **I-5** 및 **I-6**을 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H]LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 5-HT(N=14회 반복) 및 삼중으로 시험된 화합물 **I-5** 및 **I-6**(N=21)을 사용하여 7회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 40은 화합물 **I-8**을 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H]LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 5-HT(N=6회 반복) 및 삼중으로 시험된 화합물 **I-8**(N=9)을 사용하여 3회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석하였으며, 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 41은 화합물 **V-1**을 사용한 작용제-표지된 5-HT_{2A} 방사성리간드(³H]LSD) 경쟁 결합을 도시하는 도표이다; 이중으로 시험된 5-HT(N=4회 반복) 및 삼중으로 시험된 화합물 **V-1**(N=6)을 사용하여 2회의 독립적인 실험을 수행하였으며, 데이터는 모든 합쳐진 실험으로부터의 평균 결과로서 제시됨; [³H]LSD에 대한 K_d를 0.78 nM로 설정하고, 1-사이트, K_i 모델 피팅(GraphPad Prism 9)을 사용하여 데이터를 분석함; 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 전체, 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였음.

도 42는 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2A} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 **I-1**을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 43은 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2A} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 **I-3**, **I-8**, 및 **VI-1**을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 44는 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2A} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 **I-10**을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 45는 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2A} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 **V-1**을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 46은 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2A} 기능 검정(TRUPATH)의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 **V-1**을 표시된 농도에서 11회 시험하고, Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 47은 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2B} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 **I-1**을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hill 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 48은 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2B} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 I-3, I-8, 및 VI-1을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hi11 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 49는 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2B} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 I-10을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hi11 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 50은 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2B} 기능 검정의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 V-1을 표시된 농도에서 2회 시험하고, Hi11 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 51은 대조군 작용제 반응(5-HT)의 백분율로서 5-HT_{2C} 기능 검정(TRUPATH)의 투여량 반응을 나타내는 도표이다. 화합물 V-1을 표시된 농도에서 9회 시험하고, Hi11 방정식 곡선 피팅을 사용하여 평균 복제 값으로 생성된 농도-반응 곡선의 비선형 회귀 분석으로 EC₅₀ 및 E_{max} 값을 결정하였다.

도 52는 화합물 I-1의 0.1, 0.3, 1, 및 3 mg/kg s.c. 투여 후, 표시된 시점에서 관찰된, 성체, 수컷 C57BL/6J 마우스에서의 머리-경련 반응을 나타내는 도표이다; 양성 대조군으로서 DOI, 음성 대조군으로서 비히클을 사용함;

도 53a 및 도 53b는 C57BL/6 마우스에서 HTR을 유도한 I-1의 경구 투여(1~10 mg/kg, p.o.)를 나타내는 도표이다; 1, 3 및 10 mg/kg p.o. 투여량의 I-1은 I-1 3 mg/kg s.c.(군당 n=10) 및 DOI 1 mg/kg i.p.(n=4)과 유사한 HTR의 투여량 의존적 증가를 나타냈음; 투여 후 1-30분(도 53a) 및 120~150분(도 53b)에 걸쳐 HTR을 식염수 비히클(n=4)과 비교하였으며, 이는 1-30분 및 120~150분에서의 모든 시험 화합물 군에서 상당한 머리 경련 횟수가 나타남을 보여줌; *p<0.05; **비히클 대비 p<0.01;

도 54a 및 54b는 3 mg/kg으로 경구(도 54a) 또는 피하(도 54b) 투여된 C57BL/6J 마우스(n=3)에서의 시간 경과에 따른 마우스 혈장 및 뇌 샘플 중 평균 I-1 농도 ± SD를 나타내는 도표임(혈장 및 뇌 샘플은 표시된 시점에 채취됨);

도 55a 및 55b는 수컷 위스타 랫트(n=3)에 대한 1 mg/kg의 정맥내 투여(도 55a) 및 5 mg/kg의 경구 투여(도 55b) 후 시간 경과에 따른 랫트 혈장 샘플 및 뇌 샘플 중 I-1의 평균 농도 ± SD를 선형 척도로 나타내는 도표이다.

도 56a 및 56b는 수컷 스프래그-다울리 랫트(시점 당 n=4)에 대한 정맥내 투여(1 mg/kg, s.c.) 후 시간 경과에 따른 랫트 혈장, 뇌, 및 CSF 샘플 중 I-1의 평균 농도 ± SD를 선형 척도(도 56a) 및 로그 척도(도 56b)로 나타내는 도표이다.

도 57a 내지 도 57j는 치료군 A, B, C 및 D의 치료 후 급성기(2시간)에서의 수컷 C57BL/6J 마우스의 전두엽 피질의 전사 변화를 다음과 같은 신경가소성의 뇌 마커로 나타내는 도표이다; bdnf(도 57a), psd-95(도 57b), homer1(도 57c), Egr2(도 57d), cFos(도 57e), mTOR(도 57f), Creb1(도 57g), Syn1(도 57h), Nptn(도 57j), 및 Igf1(도 57j); 일원 ANOVA에 의한 통계 분석에 이어서, 로그 변환 데이터에 대한 비히클 군과의 다중 비교, 역변환 데이터가 제시됨, * = p<0.05, ** = p<0.01, ****=p<0.001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0248] 본 개시의 구현예에 대한 다음의 상세한 설명에서, 개시된 구현예의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부 사항이 제시된다. 그러나, 본 개시의 구현예가 이들 특정 세부 사항 없이도 실시될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다른 경우, 본 개시의 구현예의 양태를 불필요하게 모호하게 하지 않도록, 공지된 방법, 절차, 구성요소, 및 회로 등은 상세히 기술하지 않았다.

[0249] 정의

[0250] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자가 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

- [0251] "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5개, 또는 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어, 메틸 (CH_3-), 에틸 (CH_3CH_2-), n-프로필 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 이소프로필 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$), n-부틸 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 이소부틸 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$), 세크-부틸 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$), t-부틸 ($t\text{-Bu}((\text{CH}_3)_3\text{C}-)$), n-펜틸 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 및 네오펜틸 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$)과 같은 선형 및 분지형 하이드로카르빌 기를 포함한다.
- [0252] 용어 "치환된 알킬"은 알킬 사슬 중 하나 이상의 탄소 원자가 -O-, -N-, -S-, -S(O)_n- (식 중 n은 0 내지 2임), -NR- (식 중 R은 수소 또는 알킬임)과 같은 헤테로 원자로 선택적으로 치환되고, 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아닐, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 테오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 -NR'R"로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기를 지칭하며, 식 중 R' 및 R"은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭으로부터 선택된다.
- [0253] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지쇄형인 1 내지 6개(예를 들어 1 내지 3개)의 탄소 원자를 갖되, 이들 탄소 원자는 -O-, -NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰- 등으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 중단되는, 2가 지방족 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예로서, 메틸렌($-\text{CH}_2-$), 에틸렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), n-프로필렌($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 이소-프로필렌($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$), $(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2)$, $(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O}))$, $(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH})$, $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-)$ 등을 포함한다.
- [0254] "치환된 알킬렌"은 아래의 "치환된"의 정의에서 탄소에 대해 기술한 것과 같은 치환기로 치환된 1 내지 3개의 수소를 갖는 알킬렌기를 지칭한다.
- [0255] 용어 "알칸"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기 및 알킬렌기를 지칭한다.
- [0256] 용어 "알킬아미노알킬", "알킬아미노알케닐", 및 "알킬아미노알키닐"은 기 R'NHR"을 지칭하며, 식 중 R'은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기이고, R"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌기이다.
- [0257] 용어 "알카릴" 또는 "아랄킬"은 -알킬렌-아릴 및 -치환된 알킬렌-아릴 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌, 치환된 알킬렌, 및 아릴은 본원에서 정의된 것이다.
- [0258] "알콕시"는 -O-알킬 기를 지칭하며, 식 중 알킬은 본원에서 정의된 것과 같다. 알콕시는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시 등을 포함한다. 용어 "알콕시"는 또한 알케닐-O-, 시클로알킬-O-, 시클로알케닐-O-, 및 알키닐-O- 기를 지칭하며, 식 중 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 및 알키닐은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0259] 용어 "치환된 알콕시"는 치환된 알킬-O-, 치환된 알케닐-O-, 치환된 시클로알킬-O-, 치환된 시클로알케닐-O-, 및 치환된 알키닐-O-를 지칭하며, 여기에서 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 및 치환된 알키닐은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0260] 용어 "알콕시아미노"는 -NH-알콕시 기를 지칭하며, 식 중 알콕시는 본원에서 정의된 것이다.
- [0261] 용어 "할로알콕시"는 알킬-O- 기를 지칭하며, 식 중 알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로기로 치환되었고, 예를 들어 트리플루오로메톡시 등과 같은 기를 포함한다.
- [0262] 용어 "할로알킬"은 전술한 것과 같은 치환된 알킬기를 지칭하며, 식 중 알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로기로 치환된 것이다. 이러한 기의 예는 플루오로알킬기, 예컨대 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0263] 용어 "알킬알콕시"는 -알킬렌-O-알킬, 알킬렌-O-치환된 알킬, 치환된 알킬렌-O-알킬, 및 치환된 알킬렌-O-치환된 알킬을 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알킬렌, 및 치환된 알킬렌은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0264] 용어 "알킬티오알콕시"는 -알킬렌-S-알킬, 알킬렌-S-치환된 알킬, 치환된 알킬렌-S-알킬, 및 치환된 알킬렌-

S-치환된 알킬을 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알킬렌, 및 치환된 알킬렌은 본원에서 정의된 것과 같다.

- [0265] "알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖고 적어도 1개, 예를 들어 1개 내지 2개의 이중 결합 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분지형 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어 바이-비닐, 알릴, 및 부트-3-엔-1-일을 포함한다. 이 용어 내에는 시스 및 트랜스 이성질체 또는 이들 이성질체의 혼합물이 포함된다.
- [0266] 용어 "치환된 알케닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기, 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알케닐기를 지칭한다: 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.
- [0267] "알키닐"은 2개 내지 10개의 탄소 원자, 예를 들어 2개 내지 3개의 탄소 원자, 3개 내지 6개의 탄소 원자를 갖고 적어도 1개의, 예를 들어 1개 내지 2개의 삼중 결합 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분지형 1가 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이러한 알키닐기의 예는 아세틸레닐 (-C≡CH 및 프로파르길(-CH₂C≡CH)을 포함한다.
- [0268] 용어 "치환된 알키닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알키닐 기를 지칭한다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.
- [0269] "알키닐옥시"는 -O-알키닐기를 지칭하며, 식 중 알키닐은 본원에서 정의된 것과 같다. 알키닐옥시는, 예를 들어 에틸닐옥시, 프로피닐옥시 등을 포함한다.
- [0270] "아실"은 H-C(O)-, 알킬-C(O)-, 치환된 알킬-C(O)-, 알케닐-C(O)-, 치환된 알케닐-C(O)-, 알키닐-C(O)-, 치환된 알키닐-C(O)-, 시클로알킬-C(O)-, 치환된 시클로알킬-C(O)-, 시클로알케닐-C(O)-, 치환된 시클로알케닐-C(O)-, 아릴-C(O)-, 치환된 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 치환된 헤테로아릴-C(O)-, 헤테로시클릴-C(O)-, 및 치환된 헤테로시클릴-C(O)- 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다. 예를 들어, 아실은 "아세틸"기 CH₃C(O)를 포함한다.
- [0271] "아실아미노"는 -NR²⁰C(O)알킬, -NR²⁰C(O)치환된 알킬, -NR²⁰C(O)시클로알킬, -NR²⁰C(O)치환된 시클로알킬, -NR²⁰C(O)시클로알케닐, -NR²⁰C(O)치환된 시클로알케닐, -NR²⁰C(O)알케닐, -NR²⁰C(O)치환된 알케닐, -NR²⁰C(O)알키닐, -NR²⁰C(O)치환된 알키닐, -NR²⁰C(O)아릴, -NR²⁰C(O)치환된 아릴, -NR²⁰C(O)헤테로아릴, -NR²⁰C(O)치환된 헤테로아릴, -NR²⁰C(O)헤테로시클릭, 및 -NR²⁰C(O)치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 R²⁰은 수소 또는 알킬이고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0272] "아미노카르보닐" 또는 용어 "아미노아실"은 -C(O)NR²¹R²² 기를 지칭하며, 식 중 R²¹ 및 R²²는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R²¹ 및 R²²는 이들에게 결합된 질소와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또

는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

- [0273] "아미노카르보닐아미노"는 $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} , R^{22} , 및 R^{23} 은 수소, 알킬, 아릴, 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R 기가 합쳐져 헤테로시클릭기를 형성한다.
- [0274] 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 $-NRC(O)OR$ 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭이고, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0275] 용어 "아실옥시"는 알킬-C(O)O-, 치환된 알킬-C(O)O-, 시클로알킬-C(O)O-, 치환된 시클로알킬-C(O)O-, 아릴-C(O)O-, 헤테로아릴-C(O)O-, 및 헤테로시클릭-C(O)O- 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0276] "아미노설포닐"은 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 질소와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0277] "설포닐아미노"는 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 원자와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0278] "아릴" 또는 "Ar"은 6 내지 18개의 탄소 원자로 이루어지고 다수의 축합된 고리를 갖는 (페닐기에 존재하는 것과 같은) 단일 고리 또는 고리 시스템을 갖는 1가 방향족 카르보시클릭 기를 지칭하며(이러한 방향족 고리 시스템의 예는 나프틸, 안트릴, 및 인다닐을 포함함), 부착 지점이 방향족 고리의 원자를 통과하는 경우 축합된 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다. 이 용어는, 예를 들어 페닐 및 나프틸을 포함한다. 아릴 치환기에 대한 정에 의해 달리 구속되지 않는 한, 이러한 아릴 기는 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다: 아실옥시, 하이드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알카릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 카르복실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릭, 헤테로시클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오헤테로아릴옥시, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 트리할로메틸.
- [0279] "아릴옥시"는 -O-아릴 기를 지칭하며, 식 중 아릴은, 예를 들어 본원에서 정의된 것과 같은 선택적으로 치환된 아릴을 포함하여 페녹시, 나프톡시 등을 포함한다.
- [0280] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.
- [0281] 용어 "치환된 아미노"는 $-NRR$ 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은, 적어도 하나의 R이 수소가 아닌 경우, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 적어도 하나의 R이 수소가 아닌 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

- [0282] 용어 "아지도"는 군 -N₃ 기를 지칭한다.
- [0283] "카르복실", "카르복시", 또는 "카르복실레이트"는 -CO₂H 또는 이의 염을 지칭한다.
- [0284] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르" 또는 용어 "카르복시알킬" 또는 "카르복실알킬"은 -C(O)O-알킬, -C(O)O-치환된 알킬, -C(O)O-알케닐, -C(O)O-치환된 알케닐, -C(O)O-알키닐, -C(O)O-치환된 알키닐, -C(O)O-아릴, -C(O)O-치환된 아릴, -C(O)O-시클로알킬, -C(O)O-치환된 시클로알킬, -C(O)O-시클로알케닐, -C(O)O-치환된 시클로알케닐, -C(O)O-헤테로아릴, -C(O)O-치환된 헤테로아릴, -C(O)O-헤테로시클릭, 및 -C(O)O-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0285] "(카르복실 에스테르)옥시" 또는 "카르보네이트"는 -O-C(O)O-알킬, -O-C(O)O-치환된 알킬, -O-C(O)O-알케닐, -O-C(O)O-치환된 알케닐, -O-C(O)O-알키닐, -O-C(O)O-치환된 알키닐, -O-C(O)O-아릴, -O-C(O)O-치환된 아릴, -O-C(O)O-시클로알킬, -O-C(O)O-치환된 시클로알킬, -O-C(O)O-시클로알케닐, -O-C(O)O-치환된 시클로알케닐, -O-C(O)O-헤테로아릴, -O-C(O)O-치환된 헤테로아릴, -O-C(O)O-헤테로시클릭, 및 -O-C(O)O-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0286] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 기를 지칭한다.
- [0287] "시클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 축합된 고리 시스템, 가교된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하여 1개 또는 여러 개의 환형 고리를 갖는 환형 알킬 기를 지칭한다. 적절한 시클로알킬 기의 예는, 예를 들어 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로옥틸 등을 포함한다. 이러한 시클로알킬 기는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만타닐 등과 같은 다수의 고리 구조를 포함한다.
- [0288] 용어 "치환된 시클로알킬"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다: 중수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릭, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.
- [0289] "시클로알케닐"은 3 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 1개 또는 여러 개의 고리를 가지며 적어도 하나의 이중 결합, 예를 들어 1 내지 2개의 이중 결합을 갖는 비-방향족 환형 알킬 기를 지칭한다.
- [0290] 용어 "치환된 시클로알케닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알케닐 기를 지칭한다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릭, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.
- [0291] "시클로알키닐"은 5 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 1개 또는 여러 개의 고리를 갖고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 비-방향족 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0292] "시클로알콕시"는 -O-시클로알킬을 지칭한다.
- [0293] "시클로알케닐옥시"는 -O-시클로알케닐을 지칭한다.
- [0294] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 지칭한다.

- [0295] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.
- [0296] "헤테로아틸"은 1 내지 15개의 탄소 원자(예를 들어 1 내지 10개의 탄소 원자); 및 고리 내의 산소, 질소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자로 이루어진 방향족 기를 지칭한다. 이러한 헤테로아틸 기는 (예를 들어 인돌리지닐, 퀴놀리닐, 벤조푸란, 벤조이미다졸릴, 또는 벤조티에닐과 같은 기의 경우 예서처럼) 하나의 고리(예를 들어 피리디닐, 이미다졸릴, 또는 푸릴) 또는 여러 개의 축합된 고리를 고리 시스템에 가질 수 있으며, 부착 부위가 방향족 고리의 원자를 통과하는 경우, 고리 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고 고리 시스템의 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 일부 구현예에서, 헤테로아틸기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 임의로 산화되어 N-산화물(N→O), 설퍼닐, 또는 설폰일 모이어티를 제공한다. 이 용어는, 예를 들어 피리디닐, 피롤릴, 인돌릴, 티오펜닐, 및 푸라닐을 포함한다. 헤테로아틸 치환기에 대한 정의에 의해 달리 구속되지 않는 한, 이러한 헤테로아틸 기는 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다: 아실옥시, 하이드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알케닐, 치환된 알킬닐, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알카릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 카르복실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아틸, 헤테로아틸옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오헤테로아틸옥시, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아틸, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아틸, 및 트리할로메틸.
- [0297] 용어 "헤테로아탈킬"은 -알킬렌-헤테로아틸 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌 및 헤테로아틸은 본원에서 정의된 것이다. 이 용어는, 예를 들어 피리딜메틸, 피리딜에틸, 인돌릴메틸 등을 포함한다.
- [0298] "헤테로아틸옥시"는 -O-헤테로아틸을 지칭한다.
- [0299] "헤테로고리", "헤테로시클릭", "헤테로시클로알킬", 및 "헤테로시클릴"은 융합된 고리 시스템, 가교된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하여 하나의 고리 또는 여러 개의 축합된 고리를 갖고, 1 내지 10개의 헤테로 원자를 포함하여 3 내지 20개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 불포화 기를 지칭한다. 이들 고리 원자는 질소, 황, 또는 산소로 이루어진 군으로부터 선택되고, 융합된 고리 시스템에서, 부착 부위가 비-방향족 고리를 통과하는 경우, 고리 중 하나 이상은 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아틸일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릭 기의 질소 및/또는 황 원자(들)는 임의로 산화되어 N-산화물, -S(O)-, 또는 -SO₂- 모이어티를 제공한다.
- [0300] 헤테로고리 및 헤테로아틸의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이소옥사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐(티아모르폴리닐로도 지칭됨), 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 벤조[d][1,3]옥사티올, 벤조[d][1,3]디옥솔, 등.
- [0301] 헤테로시클릭 치환기에 대한 정의에 의해 달리 구속되지 않는 한, 이러한 헤테로시클릭 기는 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환될 수 있다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오펜, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아틸, 헤테로아틸옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아틸, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아틸, 및 융합된 헤테로사이클.
- [0302] "헤테로시클릴옥시"는 -O-헤테로시클릴 기를 지칭한다.
- [0303] 용어 "헤테로시클릴티오"는 헤테로시클릭-S- 기를 지칭한다.
- [0304] 용어 "헤테로시클렌"은 본원에서 정의된 바와 같이, 헤테로고리로 형성된 디라디칼 기를 지칭한다.

- [0305] 용어 "하이드록시아미노"는 -NHOH 기를 지칭한다.
- [0306] "니트로"는 -NO₂ 기를 지칭한다.
- [0307] "옥소"는 원자(=O)를 지칭한다.
- [0308] "설폰닐"은 SO₂-알킬, SO₂-치환된 알킬, SO₂-알케닐, SO₂-치환된 알케닐, SO₂-시클로알킬, SO₂-치환된 시클로알킬, SO₂-시클로알케닐, SO₂-치환된 시클로알케닐, SO₂-아릴, SO₂-치환된 아릴, SO₂-헤테로아릴, SO₂-치환된 헤테로아릴, SO₂-헤테로시클릭, 및 SO₂-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다. 설폰닐은, 예를 들어 메틸-SO₂-, 페닐-SO₂-, 및 4-메톡시페닐-SO₂-를 포함한다.
- [0309] "설폰닐옥시"는 -OSO₂-알킬, -OSO₂-치환된 알킬, -OSO₂-알케닐, -OSO₂-치환 알케닐, -OSO₂-시클로알킬, -OSO₂-치환된 시클로알킬, -OSO₂-시클로알케닐, -OSO₂-치환된 시클로알케닐, -OSO₂-아릴, -OSO₂-치환된 아릴, -OSO₂-헤테로아릴, -OSO₂-치환된 헤테로아릴, -OSO₂-헤테로시클릭, 및 -OSO₂ 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0310] 용어 "아미노카르보닐옥시"는 -OC(O)NRR 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭이고, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0311] "티올"은 -SH 기를 지칭한다.
- [0312] "티옥소" 또는 용어 "티오케토"는 원자(=S)를 지칭한다.
- [0313] "알킬티오" 또는 용어 "티오알콕시"는 -S-알킬기를 지칭하며, 식 중 알킬은 본원에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 황은 -S(O)-로 산화될 수 있다. 설폭시드는 하나 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다.
- [0314] 용어 "치환된 티오알콕시"는 -S-치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0315] 용어 "티오아릴옥시"는 아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 아릴기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 선택적으로 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0316] 용어 "티오헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로아릴기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 선택적으로 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0317] 용어 "티오헤테로시클로옥시"는 헤테로시클릭-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로시클릭기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 선택적으로 치환된 헤테로시클릭 기를 포함한다.
- [0318] 본원의 개시에 추가하여, 특정 기 또는 라디칼을 수식하는 데 사용될 때의 용어 "치환된"은 특정 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각 서로 독립적으로, 아래에 정의된 것과 같은 동일하거나 상이한 치환기로 치환되는 것을 의미할 수도 있다.
- [0319] 본원의 개별 용어와 관련하여 개시된 기에 더하여, 특정 기 또는 라디칼의 포화된 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소에 대한 치환을 위한 치환기(단일 탄소 상의 임의의 2개의 수소는 =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ 또는 =S로 치환될 수 있음)는, 달리 명시되지 않는 한, 중수소, -R⁶⁰, 할로, =O, OR⁷⁰, SR⁷⁰, NR⁸⁰R⁸⁰, trihalomethyl, CN, OCN, SCN, NO, NO₂, =N₂, N₃, SO₂R⁷⁰, SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰,
- [0320] -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OM⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰

및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 이며, 식 중 R^{60} 은 선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{70} 은 독립적으로 수소 또는 R^{60} 이고; 각각의 R^{80} 은 독립적으로 R^{70} 이거나, 대안적으로, 2개의 R^{80} 은 이들이 결합되는 질소 원자와 합쳐져, O, N, 및 S(이 중 N은 -H 또는 C_1-C_3 알킬 치환기를 가질 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가 헤테로원자를 선택적으로 포함할 수 있는 5원, 6원, 또는 7원 헤테로시클로알킬을 형성하고; 각각의 M^+ 는 순 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M^+ 는 독립적으로, 예를 들어 K^+ , Na^+ , Li^+ 와 같은 알칼리 이온; $N(R^{60})_4$ 와 같은 암모늄 이온; $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$, 또는 $[Ba^{2+}]_{0.5}$ 와 같은 알칼리 토류 이온일 수 있다("아래 첨자 0.5는 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온 중 하나가 본 개시의 화합물의 이온화된 형태이고 다른 하나는 염화물과 같은 일반적인 반대 이온이거나; 2개의 이온화된 본 개시의 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온의 역할을 하거나; 이중으로 이온화된 본 개시의 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온의 역할을 할 수 있음을 의미한다). 특정 예로서, $-NR^{80}R^{80}$ 은 $-NH_2$, $-NH$ -알킬, *N*-피롤리디닐, *N*-피페라지닐, 4*N*-메틸-피페라진-1-일, 및 *N*-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0321] 본원의 개시에 더하여, "치환된" 알켄, 알킨, 아릴 및 헤테로아릴기 내의 불포화 탄소 원자 상의 수소에 대한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, 중수소, $-R^{60}$, 할로, $-OM^+$, OR^{70} , SR^{70} , SM^+ , $NR^{80}R^{80}$, trihalomethyl, CF_3 , CN, OCN, SCN, NO, NO_2 , N_3 , SO_2R^{70} , $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})OM^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 이고, 식 중 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 위에서 정의된 것과 같으며, 단, 치환된 알켄 또는 알킨의 경우, 치환기는 $-OM^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, 또는 $-SM^+$ 이 아니다.

[0322] 본원의 개별 용어와 관련하여 개시된 기에 더하여, "치환된" 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬의 질소 원자 상의 수소에 대한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, $-R^{60}$, OM^+ , OR^{70} , SR^{70} , SM^+ , $-NR^{80}R^{80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2OM^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2OM^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})OM^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 이며, 식 중 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^+ 는 위에서 정의된 것과 같다.

[0323] 본원의 개시에 추가하여, 소정의 구현예에서, 치환되는 기는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, 1, 2, 또는 3개의 치환기, 1 또는 2개의 치환기, 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0324] 위에서 정의된 모든 치환기에서, 치환기를 자신에 대한 추가의 치환기를 이용해 정의함으로써 도달한 중합체는 (예를 들어 치환된 아릴이 치환된 아릴기를 치환기로서 갖고, 상기 치환기 자체가 치환된 아릴기로 치환된 것이고, 상기 치환된 아릴기가 치환된 아릴기로 추가로 치환되는 경우 등), 달리 명시되지 않는 한, 본원에 포함되도록 의도되지는 않는다. 이러한 경우, 이러한 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 본원에서 특이적으로 고려되는 치환된 아릴기의 연속 치환은 치환된 아릴-(치환된 아릴)-치환된 아릴로 제한된다. 그러나, 예를 들어, 폴리에테르로서 정의된 치환 기는 3개를 초과하는 연속 치환, 예를 들어, $-O-(CH_2CH_2O)_n-H$ 를 함유할 수 있으며, 여기서 n 은 1, 2, 3 또는 그 이상일 수 있다.

[0325] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 명시적으로 정의되지 않은 치환기의 명명법은 작용기의 말단 부분을 명명하고, 이어서 부착 지점 방향의 인접 작용기를 명명함으로써 도달된다. 예를 들어, 치환기 "아릴알킬옥시카르보닐"은 (아릴)-(알킬)-O-C(O)- 기를 지칭한다.

- [0326] 하나 이상의 치환기를 함유하는 본원에 개시된 임의의 기와 관련하여, 당연히 이러한 기는 입체적으로 비현실적인 및/또는 합성적으로 구현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 대상 화합물은 이들 화합물의 치환으로부터 발생하는 모든 입체화학적 이성질체를 포함한다.
- [0327] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "지방"은 수소로 이루어진 장쇄(선형) 소수성 부분을 갖는 화합물 및 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는 4 내지 26개의 탄소 원자 중 어느 것을 포함하는 화합물을 기술한다.
- [0328] 치환기 또는 기가 "중수소(들)를 포함한다" 또는 "중수소를 포함한다"로 정의될 경우, 해당 치환기 또는 기 자체가 중수소일 수 있거나, 해당 치환기 또는 기가 이의 화학적 구조 내에 적어도 하나의 중수소 치환을 함유할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 치환기 "-R"이 중수소를 포함하는 것으로 정의될 경우, -R은 -D(-중수소)일 수 있거나, -R로 제시된 다른 요건과 일치하는 -CD₃과 같은 기일 수 있음을 이해해야 한다.
- [0329] "약학적으로 허용가능한", "생리학적으로 허용가능한" 등과 같은 문구는, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없는 인간의 조직에 접촉하는 용도에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 염을 지칭할 경우, 문구 "약학적으로 허용가능한 염", "생리학적으로 허용가능한 염" 등은 포유동물과 같은, 환자에게 투여하기 위한 허용 가능한 염(주어진 투여 요법에 대해 허용 가능한 포유류 안전성을 갖는 반대 이온을 갖는 염)을 의미한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 이러한 염은, 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 리튬, 알루미늄, 아연, 및 암모늄, 및 테트라알킬암모늄 염(예를 들어, 암모니아, 알킬아민, 하이드록시알킬아민, 리신, 아르기닌, N-메틸글루카민, 프로카인 등과 같은 약학적으로 허용가능한 아민으로 형성된 염) 등, 그리고 해당 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무기산을 갖는 부가염, 예컨대, 염산염, 브롬화수소산염, 설페이트, 설파메이트, 포스페이트, 니트레이트, 퍼클로레이트 염, 등, 유기산을 갖는 부가염, 예컨대, 포르메이트, 타르트레이트, 베실레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 글리콜레이트, 헤미-옥살레이트, 헤미-푸마레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 락테이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 파모에이트, 히드록시말레이트, 페닐아세테이트, 글루타메이트, 2-아세톡시벤조에이트, 토실레이트, 에탄디설포네이트, 이세티오네이트 염, 등과 같은 약학적으로 허용가능한 무기 염기 또는 유기 염기로부터 유래될 수 있다. 용어 "이의 염"은 산의 양성자가 금속 양이온 또는 유기 양이온 등과 같은 양이온으로 치환될 때 형성되는 화합물을 의미한다. 사용되는 경우, 환자에게 투여하도록 의도된 것이 아닌 중간체 화합물의 염의 경우에는 요구되지 않을지라도, 해당 염은 약학적으로 허용가능한 염이다. 예로서, 본 화합물의 염은, 화합물이 무기 또는 유기산에 의해 양성자화되어 염의 음이온성 성분으로서의 무기산 또는 유기산의 접합체 염기와 양이온을 형성하는 것들을 포함한다.
- [0330] "용매화물"은 본 개시의 화합물 또는 염과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 연관을 지칭하며, 유기, 무기, 또는 둘 모두의 혼합물을 포함한다. 이러한 물리적 연관은 수소 결합을 포함한다. 소정의 경우, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고형분의 결정 격자에 혼입될 때, 단리될 수 있을 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적인 배열 및/또는 비-규칙적인 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 용매 분자의 화학량론적 또는 비화학량론적 양 중 하나를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 용매화물 및 단리가 가능한 용매화물 둘 모두를 포함한다. 용매의 일부 예는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 디메틸설폭시드, 및 물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물(예를 들어, 단수화물, 이수화물 등)이다. 따라서, 예시적인 용매화물은 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 이소프로판올레이트 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 용매화 방법은 대체로 당업계에 공지되어 있다.
- [0331] "입체이성질체(들)"는 동일한 원자 연결성을 갖지만 공간에서 상이한 원자 배열을 갖는 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 시스-트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 거울상이성질체, 및 부분 입체이성질체를 포함한다. 화합물의 라세미체 및 광학적으로 순수한 입체이성질체와 같은 모든 형태가 본원에서 고려된다. 적어도 하나의 입체형성 중심을 갖지만 입체화학을 참조하지 않고 그려지는 화학식 및 화합물은, 라세미 화합물뿐만 아니라 별도의 입체이성질체, 예를 들어, R- 및/또는 S-입체이성질체 둘 다를 포함하도록 의도되며, 이들 부분 입체이성질체가 기하학적으로 실현 가능한 한, 부분 입체이성질체의 각각의 순열(permutation) 등을 포함한다.
- [0332] "호변이성질체"는 에놀-케토, 이민-엔아민, 및 중성/쌍성이온성 호변이성질체와 같이 원자의 전자적 결합 및/또는 양성자 위치만이 상이한 대안적인 분자 형태를 지칭하거나, 피라졸, 이미다졸, 벤즈아미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸과 같이 -N=C(H)-NH- 고리 원자 배열을 함유하는 헤테로아릴 기의 호변이성 형태를 지칭한다. 다른 호

변이성질체 고리 원자 배열 또한 가능하다. 예를 들어, 중성 형태로 도시된 동일한 분자 내에 산 및 염기기를 함유하는 화합물은 또한, 아미노산/아미노 카르복실레이트 호변이성질체의 경우와 같이, 쌍성이온 형태로 존재할 수 있다. 주어진 식 또는 명칭은 존재하는 한, 이의 모든 호변이성질체 형태를 포함해야 한다.

[0333] "전구약물"은 생리학적 조건 하에서 또는 용매 용해에 의해 본원에 기술된 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체를 지칭한다. 전구약물은 대상체에게 투여될 때 비활성일 수 있으며, 예를 들어, 에스테르, 인산염 에스테르 등일 수 있지만, 예를 들어, 가수분해에 의해 생체 내에서 활성 화합물로 전환되어 유리 카르복시산 또는 유리 히드록실기로 전환된다. 전구약물 화합물은 종종 포유류 유기체에서 용해도, 조직 호환성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(예를 들어, Bundgard, H.의 문헌[Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 전구약물에 대한 논의는 Higuchi, T. 등의 문헌["Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14], 및 Edward B.(편집)의 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있으며, 이들 둘 모두는 본원에 참조로서 통합된다. 용어 "전구약물"은 또한 해당 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본원에 기술된 활성 화합물의 전구약물은, 통상적인 조작으로 또는 생체 내에서 활성 화합물 중 존재하는 작용기가 부모 활성 화합물로 절단되는 변형 방식으로, 활성 화합물 중 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은, 활성 화합물의 전구약물이 포유류 대상체에게 투여될 때, 유리 하이드록실기, 유리 아미노기 또는 유리 메르캡토기를 각각 형성도록 절단되는, 임의의 기에 하이드록시기, 아미노기 또는 메르캡토기가 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 에스테르(예를 들어, 아세테이트, 포름산염, 벤조에이트 등), 알코올의 카르보네이트, 카르바메이트, 및 인산이수소 유도체, 또는 아미드(예를 들어, 아세트아미드, 포름아미드, 벤즈아미드 등), 카르바메이트 등, 활성 화합물 중 아민 작용기의 유도체 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0334] 본 개시의 화합물은 일부 경우 결정질 고체(고형분) 형태 또는 비정질 고체 형태로 존재할 수 있으며, 이와 같이, 이들 고체 형태 또한 본원에서 고려된다. "결정질" 고체는, 이의 기본적인 3차원 구조가 결정 격자를 형성하는 원자 또는 분자의 매우 규칙적인 패턴(장거리 질서(long range order)를 가짐)을 함유하며, 이에 따라 이의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 선명한 특징적인 결정질 피크(들)를 나타내는 고체 유형이다. 일부 경우, 결정질 고체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 해당 결정질 고체 상태의 패킹, 기하학적 배열, 및 다른 기술적 특성이 상이한, "다형체"로 알려진 상이한 결정질 형태로 존재할 수 있다. 이와 같이, 다형체는, 예를 들어 화합물의 용해도, 용해 속도, 생체이용률, 화학적 및 물리적 안정성, 유동성, 및 압축성 등 뿐만 아니라 해당 화합물에 기초한 의약 제품의 안전성 및 효능에 영향을 미치는 상이한 고상 물리적 특성을 가질 수 있다. 다형체를 제조하는 프로세스에서, 총 물리적 순도 또는 광학적 순도의 관점에서, 추가적인 정제가 또한 달성될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비정질"은 이의 분자의 위치에서 실질적으로 장거리 질서(no long range order)를 갖지 않는 고체 물질을 지칭하며, 여기에서 분자는 효과적으로 잘 정의된 배열, 예를 들어 분자 패킹이 없고 장거리 질서가 없도록 무작위 방식으로 배열된다. 비정질 고체는 일반적으로 등방성이다; 즉, 모든 방향으로 유사한 특성을 나타내며, 명확한 융점을 갖지 않는다. 예를 들어, 비정질 물질은 이의 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 실질적으로 예리한 특징적인 결정질 피크(들)를 갖지 않는다(즉, 이는 XRPD로 결정 시 결정질이 아닌) 고형 물질이다. 그 대신, 하나 또는 여러 개의 넓은 피크(예를 들어, 할로)가 이의 XRPD 패턴으로 나타난다. 넓은 피크는 비정질 고체의 특징이다. 따라서, "비정질" 대상 화합물/물질은, 실질적으로 결정화도를 갖지 않는 것, 즉 10% 결정화도 미만, 8% 결정화도 미만, 6% 결정화도 미만, 4% 결정화도 미만, 2% 결정화도 미만, 1% 결정화도 미만, 또는 0% 결정화도를 갖는 것, 예를 들어 XRPD로 결정 시, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 100%의 비정질인 것을 특징으로 하는 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결정화도(%)는 내부 표준의 참조 피크일 수 있는 참조 피크와 비교하여 XRPD 회절도에서 하나 이상의 피크의 강도를 측정함으로써 결정될 수 있다. 전술한 백분율을 중량%로 제공하는 정량적 방법을 포함하여, 조절된 시차 주사 열량 측정계(mDSC) 분석, 푸리에 변환 적외선 분광법(FTIR), 및 다른 정량적 방법과 같은, 다른 특성화 기술 또한 대상 화합물/물질의 비정질 또는 결정질 백분율을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0335] 본원의 화합물은 상이한 염, 용매화물, 입체이성질체, 호변이성질체, 결정질/비정질(다형체 포함) 형태로 존재할 수 있으며, 본 개시는 대상 화합물의 입체이성질체의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물과 같은, 이의 모든 조합을 포함하는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0336] "증기"는 임계 온도보다 낮은 온도에서 기체 상태에 있는 고체 물질이며, 이는 해당 증기가 온도를 감소시키지 않고 그에 대한 압력을 증가시킴으로써 액체로 응축될 수 있음을 의미한다.

- [0337] 본원에서 사용되는 "에어로졸"은 기상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 아산화질소, 및 다른 가스뿐만 아니라 이들의 혼합물)으로 이루어진 미세한 고형 입자 또는 액적의 현탁액이다. 본원에서 사용되는 "미스트"는 증기와 상이한 에어로졸의 하위유형이며, 기상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 및 이들의 혼합물)에 현탁된 액체 액적(액상)의 분산액이다. 에어로졸 또는 미스트의 액적은 수성 액체, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물에 용해된 약물 모이어티를 포함할 수 있다. 에어로졸 또는 미스트의 기상은 공기, 산소, 헬륨, 또는 다른 가스를 포함할 수 있으며, 여기에는 이들의 혼합물이 포함된다. 미스트는 고형분 미립자를 포함하지 않는다. 본 개시의 에어로졸 및 미스트는 임의의 적절한 방법 및 장치에 의해 생성될 수 있으며, 이의 예는 본원에 제시되어 있다(예를 들어, 흡입기 또는 네블라이저의 사용을 통해 생성됨).
- [0338] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "흡입 세션"은, 주어진 투여량을 흡입하는 데 필요한 호흡 수에 관계없이, 대상체가 주어진 약물 투여량을 흡입하는 투여 이벤트를 기술한다. 예를 들어, 10 mg의 약물을 1일 2회 복용하도록 처방된 대상체는 2회의 흡입 세션을 수행하게 되며, 각각의 흡입 세션을 통해 10 mg의 약물을 제공받는다. 각 흡입 세션에 맞는 시간의 길이 및 호흡 수는 사용된 흡입 장치, 호흡 당 흡인되는 약물의 양, 투여 형태 중 약물의 농도, 대상체의 호흡 패턴 등과 같은 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0339] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방출 기간"은 본원에 기술된 임의의 화합물이 투여 형태(예를 들어, 매트릭스)로부터 방출되어 본원에 기술된 화합물의 혈장 농도를 수득하는 기간을 기술한다. 방출 기간의 시작 시간은 대상체에게 투여하는 시점부터 정의되며, 경구 투여의 경우, 위 내로 진입하여 위 효소와 위산에 의해 처음 용해되는 시작 시간과 거의 동등한 것으로 간주된다.
- [0340] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "최대 서방출"은 방출 기간을 최대 값까지 증가시키도록 제형화된 본 개시의 특정 제형에 대한 방출 윈도우를 기술하며, 장 경로의 경우, 최대 값은 궁극적으로는 위장관이 모든 약물을 음식과 함께 자연적으로 배설하는 시점까지로 제한된다.
- [0341] 용어 "변조 저항성(tamper resistance)"은 정맥내 사용을 목적으로 추출하거나 유리염기 사용을 목적으로 분쇄하는 데 제형을 사용하는 것을 더 어렵게 만들어 제형의 약물 모이어티가 남용되지 않게 함으로써; 약물 남용의 위험을 감소시키는 약물 제형의 양태를 기술하는 것으로 당업계에서 인식된다.
- [0342] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항정(steady)"은 안정한(stable) 수준 또는 정태(steady-state) 수준의 분자 농도, 예를 들어 본원에 기술된 임의의 화합물의 농도를 기술한다.
- [0343] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 용어 "제형"과 동등하다.
- [0344] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여 이벤트"는 주어진 투여량을 짧은 시간 윈도우(예를 들어 10분 미만) 이내에 대상체에게 투여하는 것을 기술한다. 경구 투여 이벤트는, 예를 들어 짧은 시간 윈도우 내에 하나 이상의 알약의 투여하는 형태일 수 있다.
- [0345] 본원에서 사용되는 용어 "치료(treating 또는 treatment)"는 포유동물(특히 인간)과 같은 환자에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 것을 의미하며, 다음을 포함한다: 환자에서 질환 또는 의학적 병태를 개선하는 것, 예컨대 질환 또는 의학적 병태를 제거하거나 퇴행을 유도하는 것; 예를 들어 환자의 질환 또는 의학적 병태의 발생을 늦추거나 정지시킴으로써, 질환 또는 의학적 병태를 억제하는 것; 또는 환자에서 질환 또는 의학적 병태의 증상을 완화시키는 것. 일부 구현예에서, 예방적 치료는 대상체에서의 질환 또는 의학적 병태의 발생을 예방할 수 있다.
- [0346] 본원에서 상호 교환적으로 사용되는 "환자" 또는 "대상체"는, 예를 들어, 인간 또는 비인간 대상체를 포함하는 임의의 포유동물일 수 있다. 환자 또는 대상체는 치료될 병태를 가질 수 있거나 치료될 병태에 민감할 수 있다.
- [0347] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발병, 재발, 또는 확산의 예방을 지칭한다. 해당 용어는 특정 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 억제 또는 감소를 포함한다. 특히 질환, 장애, 또는 병태의 가족력이 있는 대상체는 일부 구현예에서 예방 요법의 후보이다. 또한, 증상이 재발한 이력이 있는 대상체도 예방의 잠재 후보이다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 용어 "예방적 치료"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0348] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는", 및 "관리"는 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상의 진행, 확산, 또는 악화를 예방하거나 늦추는 것을 지칭한다. 종종, 대상체가 예방적 제제 및/또는 치료제로부터 유도하는 유익한 효과가 질환, 장애, 또는 병태를 치유하지는 않는다. 이와 관련하여, 용어 "관리(managing)"는 질환, 장애, 또는 병태의 재발을 예방하거나 최소화

하기 위한 시도의 일환으로 특정 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이들의 하나 이상의 증상을 앓아 온 대상체를 치료하는 것을 포함한다.

[0349] "치료적 유효량"은 특정 장애 또는 질환 또는 이의 증상 중 하나 이상을 치료하고/하거나 질환 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 양(예방적 유효량)을 지칭한다.

[0350] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 활성제의 "예방적 유효량"은 질환, 장애, 또는 병태를 예방하거나 이의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 용어 "예방적 유효량"은 전반적으로 예방을 개선하거나 또 다른 예방적 제제의 예방적 효능을 강화하는 양을 포함할 수 있다.

[0351] 용어 "투여 일정"은 약물 치료에 있어서 해당 약물의 유형, 양, 기간, ·절차 등을 시간 프레임으로 표시하는 계획으로서, 각각의 약물의 투여량, 투여 방법, ·투여 순서, ·투여 일자, 등이 표시된다. 투여되도록 지정된 날짜는 약물 투여의 시작 전에 결정된다. 투여는 일련의 투여 일정을 "과정"으로 하여, 해당 과정을 반복함으로써 지속된다. "지속적인" 투여 일정은 치료 과정 동안 중단 없이 매일 투여하는 것을 의미한다. 투여 일정이 "간헐적" 투여 일정을 따르는 경우, 해당 과정 내에서, 투여 일자에 이어서 "휴약 일수" 또는 약물의 비투여 일수가 이어질 수 있다. "약물 휴약기"는 해당 약물이 사전에 결정된 투여 일정으로 투여되지 않음을 나타낸다. 예를 들어, 여러 치료 과정을 거친 후, 대상체는 투여 일정의 일부로서, 예를 들어, 활성 치료를 재-재개하기 전, 조절된 약물 휴약기를 처방받을 수 있다.

[0352] 용어 "독성 스파이크"는 진정 효과 또는 정신분열 효과(예를 들어, 환각, 어지러움, 및 메스꺼움), 또는 개체에 게 의약을 투여함으로써 야기되는 임의의 원하지 않고/않거나 의도되지 않은 이차 효과의 신경 부작용을 생성함으로써, 해당 주관적 경험이 일반적인 의식의 경험과 정성적으로 상이하게 하는, 본원에 기술된 임의의 화합물의 농도의 스파이크를 기술하는 데 사용된다. 이러한 경험은, 현실감 상실, 이인화, 환각, 및/또는 시각, 청각, 후각, 촉각, 고유 감각 및/또는 내부 감각 영역의 감각 왜곡 및/또는 다른 지각 변형, 및/또는 인지, 기억, 감정 및 의식의 다른 실질적인 주관적 변화를 포함할 수 있다. 이러한 부작용은, 원하지 않고/않거나, 의도되지 않고/않거나 중증인 경우, 즉각적인 영향을 미칠 뿐만 아니라, 치료 준수에도 영향을 미칠 수 있다. 특히, 부작용은 약 250, 300, 400, 500 ng/L 또는 그 이상의 혈중 농도 레벨에서 더 두드러질 수 있다.

[0353] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "신경정신 질환 또는 장애"는 알려진 신경학적 조건과 연관된 행동 또는 심리학적 문제이며, 일반적으로 공존하는 증상군(cluster of symptoms)으로서 정의된다. 신경정신 장애의 예는 조현병, 조현병에서의 인지 결핍, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 양극성 및 조증 장애, 우울증, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0354] 본원에서 사용되는 바와 같은 "염증성 병태" 또는 "염증성 질환"은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는, 광범위한 만성 또는 급성 염증성 질환을 지칭한다: 류마티스성 질환(예를 들어 류마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염), 척추관절염(예를 들어 강직성 척추염, 반응성 관절염, 라이터(Reiter) 증후군), 결정 관절염(예를 들어 통풍, 유사통풍, 칼슘 피로포스페이트 침착 질환), 다발성 경화증, 라임(Lyme)병, 류마티스성 다발근통; 결합 조직 질환(예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 다발근육염, 피부근육염, 쇼그렌(Sjogren) 증후군); 혈관염(예를 들어 결절성 다발동맥염, 베게너(Wegener) 육아종증, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군); 외상이나 허혈, 유육종증의 결과를 포함하는 염증성 병태; 죽상경화성 혈관 질환, 동맥경화증, 및 혈관 폐색성 질환(예를 들어 동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 심근경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환), 및 혈관 스텐트 재협착을 포함하는 혈관 질환; 포도막염, 각막 질환, 홍채염, 홍채섬모체염, 녹내장, 및 백내장을 포함하는 안구 질환.

[0355] 본원에 열거된 모든 질환 및 장애는 미국 정신과 협회(American Psychiatric Association)에 의해 공개된 정신 장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 또는 세계 보건 기구(World Health Organization)에 의해 공개된 국제 질환 분류(International Classification of Diseases, ICD)에 기술된 바와 같이 정의될 수 있다.

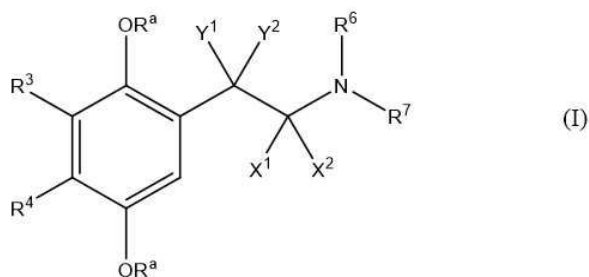
[0356] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "및/또는"은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상으로 이루어진 임의의 모든 조합을 포함한다. 본원의 설명에서 및 이어지는 청구범위 전체에 걸쳐 사용되는 바와 같이, "단수 표현"의 의미는 문맥이 달리 명확하게 언급하지 않는 한 단수의 지시 대상을 비롯하여 복수의 지시 대상을 또한 포함한다. 숫자 값과 연관된 용어 "약"은 해당 값이 5%만큼 위 또는 아래로 변한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 약 100의 값의 경우, 95 내지 105(또는 95와 105 사이의 임의의 값)를 의미한다.

[0357] 화합물

[0358] 본 발명자들은, 생체이용 가능하고(예를 들어, 경구 생체이용 가능하고), 뇌에 분포되고, 개선된 노출(즉, 투여 직후 관찰되는 높은 약물 농도(스파이크)의 예방)를 가지며, 유리한 효소 분해 프로파일 및 제거율을 보유하는, G-단백질 결합 수용체(GPCR), 예를 들어, 5-HT₂ 수용체에 대한 우선적 결합을 나타내는 것들을 포함하는 신규 2C-X형 펜에틸아민 화합물을 식별하였다. 결과적으로, 본 개시된 화합물은 감소된 부작용 및/또는 독성, 감소된 환자간 변동성, 신속한 개시를 나타낼 수 있으며, 상대적으로 짧은 작용 시간을 나타낼 수 있음으로써, 임상 환경에서의 실제 사용이 가능하다. 경구 투여 경로에 더하여, 이들 신규 화합물은 또한 바람직한 친유성과 같은 특성을 가질 수 있으며, 이는 흡입을 통해, 또는 경피 경로를 통해, 예를 들어 경피 패치의 형태로 투여될 수 있게 한다. 본 신규 2C-X 화합물은, 상당한 연구를 거친 후에야 확인된, 예를 들어, 특정 부위에서의 효소 분해를 늦추거나 차단하기 위한 중수소화 및/또는 불소화, 및 다수의 경우, 다른 부위에서 대사 연점(soft spot)을 도입/유지하는 변형과 관련된 특정 분자 변형에 기초한다.

[0359] 식 (I)

[0360] 식 (I)에 따른 화합물:



[0361]

[0362] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물이 본원에 개시되며,

[0363] 식 중:

[0364] X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0365] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0366] R³은 수소 또는 중수소이고;

[0367] R⁴는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, -OR^b, 또는 -SR^b이고;

[0368] R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나; 대안적으로, R⁶ 및 R⁷은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0369] 각각의 R^a는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이고;

[0370] R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이되;

[0371] 단, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁴, R⁶, R⁷, 및 R^a 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고/하거나 R⁴는 -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, -SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -시클로펜틸(-C₅H₉), 및 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ(식 중 A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N임)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0372] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다.
- [0373] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다.
- [0374] 일부 구현예에서, R^3 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^3 은 수소이다.
- [0375] 일부 구현예에서, R^4 는 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다.
- [0376] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 치환되지 않은 알킬기는 메틸 및 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C_1 - C_6 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_1 알킬기(즉, 치환된 메틸기)이며, 이의 예는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 및 $-CH_2C\equiv N$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_2 알킬기이며, 이의 예는 $-CDHCDH_2$, $-CDHCD_2H$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_3$, 및 $-CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 C_2 알킬기, 예컨대 C_2 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, 또는 $-CH_2CF_3$ 이 아니다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_3 알킬기이며, 이의 예는 $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2H$, $-CH_2CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2CF_2H$, 및 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2CFH_2$ 가 아니다.
- [0377] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.
- [0378] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.
- [0379] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 아세틸레닐($-C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 프로파르길(예를 들어, $-CF_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CF_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$

이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다.

[0380] 일부 구현예에서, R⁴는 -OR^b 또는 SR^b이고, 식 중 R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -OR^b이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -SR^b이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 예컨대 위에서 정의되고 예시된 치환된 C₁-C₆ 알킬기, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬기, 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬기, 또는 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬기이다.

[0381] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C₁-C₆ 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₁ 알킬기이며, 이의 예는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃, 및 -CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₂ 알킬기이며, 이의 예는, -CDHCDH₂, -CDHCD₂H, -CD₂CD₃, -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, -CH₂CF₃, 및 -CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 C₂ 알킬기, 예컨대 C₂ 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R⁴가 -OR^b 또는 -SR^b인 경우, R^b는 -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, 또는 -CH₂CF₃가 아니다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₃ 알킬기이며, 이의 예는 -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂H, -CH₂CH₂CFH₂, -CH₂CF₂CF₂H, 및 -CH₂CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CFH₂가 아니다.

[0382] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0383] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 아세틸레닐(-C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 프로파르길(-CH₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 프로파르길(예를 들어, -CF₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다.

[0384] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₄-C₈ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₅-C₆ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는

중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0385] 일부 구현예에서, R^4 는 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ 이며, 식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 이다. 일부 구현예에서, A는 S이다. 일부 구현예에서, A는 O이다. 일부 구현예에서, A는 CH_2 (메틸렌)이다. 일부 구현예에서, A는 CF_2 (디플루오로메틸렌)이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다. 일부 구현예에서, n은 0이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다. 일부 구현예에서, n은 4이다. 일부 구현예에서, n은 5이다. 일부 구현예에서, n은 6이다. 일부 구현예에서, A가 S 또는 O인 경우, m + n의 합은 6 이하, 또는 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, A가 CH_2 또는 CF_2 인 경우, m + n의 합은 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, Q는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, Q는 $-C\equiv N$ 이다. $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ 기의 대표적인 예는 $-SC\equiv CH$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CF_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, 및 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0386] 일부 구현예에서, R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SEt$, $-Sn-Pr$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-t-Bu$, $-C(CD_3)_3$, $-시클로펜틸$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-Cl$, $-I$, 또는 $-Br$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SMe$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-Me$, $-OCD_3$, $-CF_3$, $-t-Bu$, 또는 $-시클로펜틸$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 및 $-시클로펜틸$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. R^4 가 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 및 $-시클로펜틸(-C_5H_9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. R^4 가 $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 또는 $-시클로펜틸(-C_5H_9)$ 인 경우, 다른 치환기(즉, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^6 , R^7 , 및 R^a)는 중수소를 포함할 수 있거나, 포함하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 및 $-시클로펜틸(-C_5H_9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. R^4 가 $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 또는 $-시클로펜틸(-C_5H_9)$ 인 경우, 다른 치환기(즉, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^6 , R^7 , 및 R^a)는 중수소를 포함할 수 있거나, 포함하지 않을 수 있다.

[0387] R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 동일하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 둘 모두는 수소이다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 상이하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은

알킬닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0388] 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 예를 들어 치환되지 않은 C₁ 알킬, 치환되지 않은 C₂ 알킬, 치환되지 않은 C₃ 알킬, 치환되지 않은 C₄ 알킬, 치환되지 않은 C₅ 알킬, 또는 치환되지 않은 C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되지 않은 선형 C₂-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되지 않은 분지형 C₃-C₁₀ 알킬이다. 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 및 이소헥실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0389] 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환된 C₁-C₆ 알킬, 예를 들어 치환된 C₁ 알킬, 치환된 C₂ 알킬, 치환된 C₃ 알킬, 치환된 C₄ 알킬, 치환된 C₅ 알킬, 또는 치환된 C₆ 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알킬닐, 치환된 알킬닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 -CD₂H, -CD₃, -CD₂CD₃, 및 -CD₂CD₂CD₃를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 즉 플루오로알킬기이다. 플루오로알킬기의 예는, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CH₂F, -CH₂CH₂CH₂CHF₂, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CF₂CHF₂, -CH₂CF₂CF₃, -CH(CF₃)₂, 및 -CH(CH₃)CF₃를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0390] 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 하나 이상의 중수소 원자 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 -CD₂CH₂F, -CD₂CHF₂, -CD₂CF₃, -CD₂CH₂CH₂F, -CD₂CH₂CHF₂, -CD₂CH₂CF₃, -CD₂CD₂CH₂, -CD₂CD₂CHF₂, -CD₂CD₂CF₃, -CD₂CH₂CH₂CH₂F, -CD₂CH₂CH₂CHF₂, -CD₂CH₂CH₂CF₃, -CD₂CD₂CH₂CH₂F, -CD₂CD₂CH₂CHF₂, -CD₂CD₂CH₂CF₃, -CD₂CD₂CD₂CH₂F, -CD₂CD₂CD₂CHF₂, 및 -CD₂CD₂CD₂CF₃를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0391] 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. C₁-C₆ 알킬은, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₄-C₈ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₅-C₆ 시클로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, C₁-C₆ 알킬은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬)로 치환되며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, C₁-C₆ 알킬은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬)로 치환된다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 하이드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C₁ 알킬이며, 특히 시클로프로필메틸(-CH₂C₃H₅)에 대해 언급된다.

[0392] 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0393] 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 프로파르길이다.

[0394] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0395] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 또는 8-원 고리일 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 예컨대 본원에 제시된 것들이며, 이의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 및 1,3-디옥솔란을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로시클로알킬이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 옥소, 및 히드록실을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0396] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 아릴이며, 이의 예는 페닐 및 나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

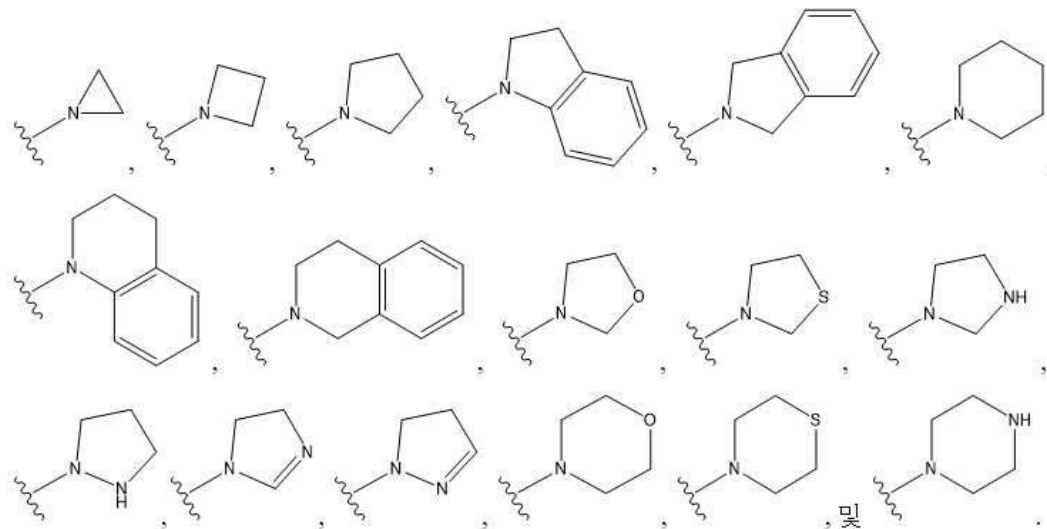
[0397] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로아릴이며, 이의 예는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 티오펜, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 및 피라졸릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0398] 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이

고, R⁷은 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 메틸, 에틸, 프로필, -CD₃, 또는 시클로프로필메틸(-CH₂C₃H₅)이다.

[0399]

일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R⁶ 및 R⁷에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 하나 이상의 질소, 황 또는 산소일 수 있는 적어도 하나의 추가 헤테로-고리 원자를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). R⁶ 및 R⁷이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



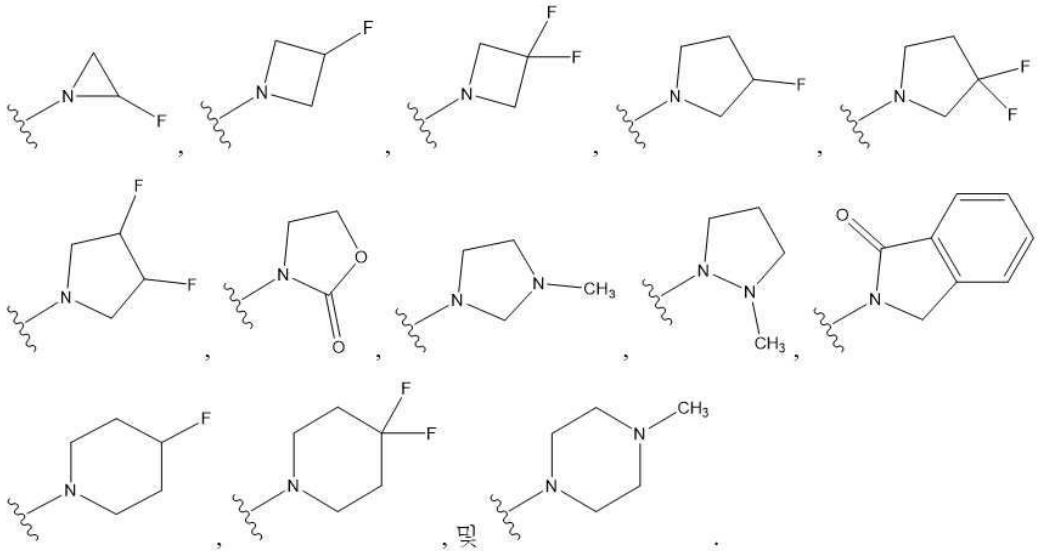
[0400]

[0401]

일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환된 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환된 헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R⁶ 및 R⁷에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 추가 헤테로-고리 원자(예를 들어, 질소, 황 또는 산소)를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 또는 티오모르폴린을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 이는 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 치환기(들)은 본원에 인용된 것 중 하나일 수 있으며, 이는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알킬닐, 치환된 알킬닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. R⁶ 및 R⁷이 이에 부착된 질소 원자와 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬기를 함유한다. 치환기는 탄소 고리 원자 또는 헤테로-고리 원자 상에 위치될 수 있다.

[0402]

R⁶ 및 R⁷이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



[0403]

[0404]

각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 각각의 R^a 는 독립적으로, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다.

[0405]

일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 수소이거나 각각 중수소이다. R^3 은 수소이고; X^1 및 X^2 는 각각 수소 또는 각각 중수소이고; 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$ 이고; R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SEt$, $-Sn-Pr$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-t-Bu$, $-C(CD_3)_3$, $-시클로펜틸$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-Cl$, $-I$, or $-Br$, 바람직하게는, R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 및 $-시클로펜틸$ 이고; R^6 은 수소이고; R^7 은 수소 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다.

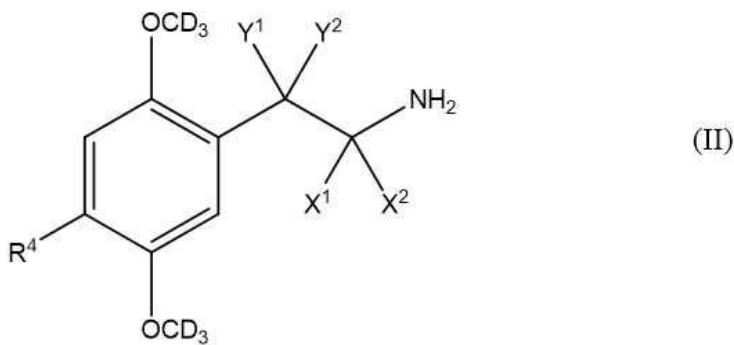
[0406]

전술한 바와 같이, (i) X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나가 중수소를 포함하고/하거나 (ii) R^4 가 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-시클로펜틸(-C_5H_9)$, 및 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ (식 중, A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고 m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 한, 식 (I)의 화합물의 전술한 구현예 중 어느 하나가 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 조건 (ii)에 있어서, R^4 는 $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 및 $-시클로펜틸(-C_5H_9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. "및/또는"으로 기술된 전술한 조건은, 조건 (i) 또는 (ii) 중 하나가 충족될 경우, 또는 조건 (i) 및 (ii) 둘 모두가 충족될 경우, 화합물이 해당 범위 내에 속한다는 것을 의미한다. 명확성을 위해, 조건 (i), 즉 X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 어느 하나가 중수소를 포함한다는 조건을 충족시키는 화합물은, 조건 (ii)를 충족시킬 필요가 없다: 예를 들어, R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$,

-SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -시클로펜틸(-C₅H₉), 및 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ(식 중, A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N임)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있거나 이로부터 선택되지 않을 수 있다. 마찬가지로, 조건 (ii)를 충족시키는 화합물, 예를 들어, R⁴가 -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -시클로펜틸(-C₅H₉), 또는 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ(식 중, A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우의 화합물은, 조건 (i)을 충족시킬 필요가 없다: 즉, 다른 치환기 X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, R⁷, 및 R^a는 중수소를 포함할 수 있거나, 포함하지 않을 수 있다.

[0407] 식 (II)

[0408] 일부 구현예에서, 화합물은 식 (II)의 구조:



[0409]

[0410] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

[0411] 식 중:

[0412] X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0413] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0414] R⁴는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알킬닐, -OR^b, 또는 -SR^b이고;

[0415] R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알킬닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다.

[0416] X¹ 및 X²는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X¹ 및 X²는 동일하다. 일부 구현예에서, X¹ 및 X²는 수소이다. 일부 구현예에서, X¹ 및 X²는 중수소이다.

[0417] Y¹ 및 Y²는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 동일하다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 수소이다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 중수소이다.

[0418] 일부 구현예에서, R⁴는 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다.

[0419] 일부 구현예에서, R⁴는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 치환되지 않은 알킬기는 메틸 및 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 시아노, 극

성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C₁-C₆ 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₁ 알킬기(즉, 치환된 메틸기)이며, 이의 예는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃, 및 -CH₂C≡N을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₂ 알킬기이며, 이의 예는 -CDHCDH₂, -CDHCD₂H, -CD₂CD₃, -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, -CH₂CF₃, 및 -CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 C₂ 알킬기, 예컨대 C₂ 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R⁴는 -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, 또는 -CH₂CF₃이 아니다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₃ 알킬기이며, 이의 예는 CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂H, -CH₂CH₂CFH₂, -CH₂CF₂CF₂H, 및 -CH₂CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CH₂CH₂CFH₂가 아니다.

[0420] 일부 구현예에서, R⁴는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0421] 일부 구현예에서, R⁴는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0422] 일부 구현예에서, R⁴는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 아세틸레닐(-C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 프로파르길(-CH₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 프로파르길(예를 들어, -CF₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CF₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CF₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다.

[0423] 일부 구현예에서, R⁴는 -OR^b 또는 SR^b이고, 식 중 R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -OR^b이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -SR^b이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 예컨대 위에서 정의되고 예시된 치환된 C₁-C₆ 알킬기, 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬기, 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬기, 또는 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬기이다.

[0424] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 치

환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C₁-C₆ 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₁ 알킬기이며, 이의 예는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃, 및 -CH₂C≡N을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₂ 알킬기이며, 이의 예는 -CDHCDH₂, -CDHCD₂H, -CD₂CD₃, -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, -CH₂CF₃, 및 -CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 C₂ 알킬기, 예컨대 C₂ 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^b가 -OR^b 또는 -SR^b인 경우, R^b는 -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, 또는 -CH₂CF₃가 아니다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₃ 알킬기이며, 이의 예는 -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂H, -CH₂CH₂CFH₂, -CH₂CF₂CF₂H, 및 -CH₂CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CFH₂가 아니다.

[0425] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0426] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 아세틸레닐(-C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 프로파르길(-CH₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 프로파르길(예를 들어, -CF₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다.

[0427] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₄-C₈ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₅-C₆ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0428] 일부 구현예에서, R⁴는 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ이며, 식 중 A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N이다. 일부 구현예에서, A는 S이다. 일부 구현예에서, A는 O이다. 일부 구현예에서, A는 CH₂(메틸렌)이다. 일부 구현예에서, A는 CF₂(디플루오로메틸렌)이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다. 일부 구현예에서, n은 0이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다. 일부 구현예에서, n은 4이다. 일부 구현예에서, n은 5이다. 일부 구현예에서, n은 6이다. 일부 구현예에서, A가 S 또는 O인 경우, m + n의 합은 6 이하, 또는 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, A가 CH₂ 또는 CF₂인 경우, m + n의 합은 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, Q는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, Q는 -C≡N이다. -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ

기의 대표적인 예는 $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, 및 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

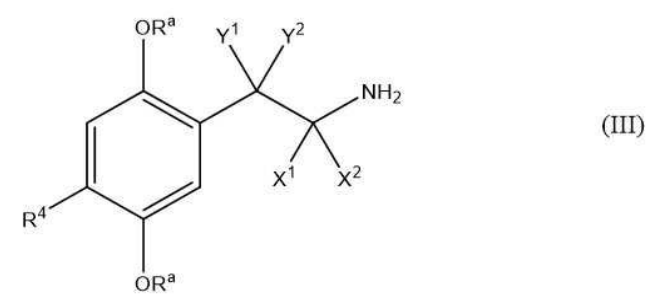
[0429] 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{SMe}$, $-\text{SCD}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{SCFH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SEt}$, $-\text{Sn-Pr}$, $-\text{Me}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-t\text{-Bu}$, $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$, $-\text{시클로헥틸}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, 또는 $-\text{Br}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{SMe}$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{Me}$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-t\text{-Bu}$, 또는 $-\text{시클로헥틸}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{SCF}_3$, $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{SCFH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 및 $-\text{시클로헥틸}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{SCFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 및 $-\text{시클로헥틸}(-\text{C}_6\text{H}_9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0430] 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 수소이거나 각각 중수소이고, X^1 및 X^2 는 각각 수소이거나 각각 중수소이고, R^4 는 $-\text{SMe}$, $-\text{SCD}_3$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{SCFH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SEt}$, $-\text{Sn-Pr}$, $-\text{Me}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CF}_3$, $-t\text{-Bu}$, $-\text{C}(\text{CD}_3)_3$, $-\text{시클로헥틸}$, $-\text{OMe}$, $-\text{OCD}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{I}$, 또는 $-\text{Br}$ 이거나, 바람직하게는, R^4 는 $-\text{SCF}_3$, $-\text{SCF}_2\text{H}$, $-\text{SCFH}_2$, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{SCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{SCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{SC}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCF}_2\text{H}$, $-\text{OCFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OC}\equiv\text{CH}$, 및 $-\text{시클로헥틸}$ 이다.

[0431] 중수소화를 페닐 고리의 2- 및 5- 위치에서 $-\text{OCD}_3$ 기의 형태로 함유하는 식 (II)의 화합물은, 이들 위치에서 0-탈메틸화(주로 CYP2D6 효소에 의해 매개됨)를 늦추거나 차단함으로써, 약동학, 특히 생체이용률 및 잠재적으로 독성인 대사산물에 대한 낮은 노출의 결과로서의 안전성을 개선하는 유익한 효과를 가질 수 있다.

[0432] 식 (III)

[0433] 일부 구현예에서, 화합물은 식 (III)의 구조:



[0434] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,
 [0435] 식 중:

[0437] X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

- [0438] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;
- [0439] R^4 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;
- [0440] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;
- [0441] R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이다.
- [0442] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다.
- [0443] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다.
- [0444] 일부 구현예에서, R^4 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 하나 이상의 중수소 치환을 함유하는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실기를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 알킬기는 하나, 또는 둘 이상의 중수소 치환기, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 중수소 치환기를 함유할 수 있다. 하나 이상의 중수소로 치환된 예시적인 C_1-C_6 알킬기는 $-CD_3$ 및 $-C(CD_3)_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0445] 일부 구현예에서, R^4 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 예를 들어, 하나 이상의 중수소로 치환된 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로옥틸 기이다. 시클로알킬기는 하나, 또는 둘 이상의 치환기, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 9개의 중수소 치환기를 함유할 수 있다.
- [0446] 일부 구현예에서, R^4 는 $-OR^b$ 이고, 식 중 R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 예컨대 위에서 정의되고 예시된 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬기 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기이다. 일부 구현예에서, R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 알킬기, 예를 들어, $-CDH_2$, $-CD_2H$, 및 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_2 알킬기이며, 이의 예는 $CDHCDH_2$, $-CDHCD_2H$, $-CD_2CD_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3 알킬기이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-OCD_3$ 이다.
- [0447] 일부 구현예에서, R^4 는 $-SR^b$ 이고, 식 중 R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬, 예컨대 위에서 정의되고 예시된 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬기 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기이다. 일부 구현예에서, R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 알킬기, 예를 들어, $-CDH_2$, $-CD_2H$, 및 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_2 알킬기이며, 이의 예는 $CDHCDH_2$, $-CDHCD_2H$, $-CD_2CD_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_3 알킬기이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SCD_3$ 이다.
- [0448] 일부 구현예에서, R^4 는, R^4 가 $-SCD_3$, $-CD_3$, $-C(CD_3)_3$, 및 $-OCD_3$ 인 군으로부터 선택된다.
- [0449] 각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 각각의 R^a 는 독립적으로, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게는 치환

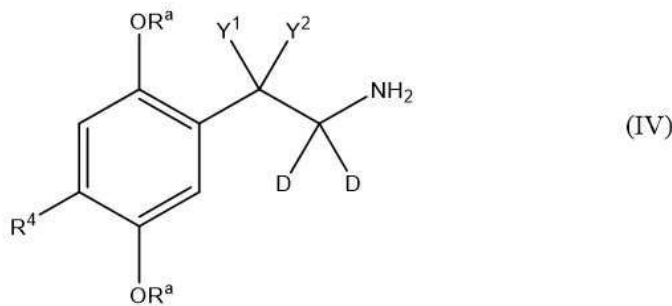
되었거나 치환되지 않은 C₁ 알킬이며, 이의 예는 -CH₃, -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a는 -CH₃이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a는 -CD₃이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a는 -CH₃이고, 다른 하나는 -CD₃이다.

[0450] 일부 구현예에서, X¹ 및 X²는 각각 수소이거나 각각 중수소이고, Y¹ 및 Y²는 각각 수소이거나 각각 중수소이고, 각각의 R^a는 -CH₃이고, R⁴는 -SCD₃, -CD₃, -C(CD₃)₃, 또는 -OCD₃이다.

[0451] 페닐 고리의 R⁴ 위치에서 중수소화된 치환기(예를 들어, 중수소화된 알킬/시클로알킬기)를 함유하는 식 (III)의 화합물은, 개선된 뇌 침투성을 위한 친유성 기를 혼입시킬 수 있게 하는 동시에, 개선된 약동학, 특히 생체이용률을 위해, 해당 위치에서 대사를 늦추거나 차단함으로써 유의한 효과를 가질 수 있다.

[0452] 식 (IV)

[0453] 일부 구현예에서, 화합물은 식 (IV)의 구조:



[0454]

[0455] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

[0456] 식 중:

[0457] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0458] R⁴는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, -OR^b, 또는 -SR^b이고;

[0459] 각각의 R^a는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이고;

[0460] R^b는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다.

[0461] Y¹ 및 Y²는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 동일하다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 수소이다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 중수소이다.

[0462] 일부 구현예에서, R⁴는 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다.

[0463] 일부 구현예에서, R⁴는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 치환되지 않은 알킬기는 메틸 및 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C₁-C₆ 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₁ 알킬기(즉, 치환된

메틸기)이며, 이의 예는 $-\text{CDH}_2$, $-\text{CD}_2\text{H}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_2 알킬기이며, 이의 예는 $-\text{CDHCDH}_2$, $-\text{CDHCD}_2\text{H}$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ 을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 C_2 알킬기, 예컨대 C_2 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 이 아니다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_3 알킬기이며, 이의 예는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$, 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CFH}_2$ 가 아니다.

[0464] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0465] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0466] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 아세틸레닐($-\text{C}\equiv\text{CH}$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 프로파르길($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 프로파르길(예를 들어, $-\text{CF}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 이다.

[0467] 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{OR}^b$ 또는 SR^b 이고, 식 중 R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{OR}^b$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-\text{SR}^b$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 예컨대 위에서 정의되고 예시된 치환된 C_1 - C_6 알킬기, 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬기, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬기, 또는 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬기이다.

[0468] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C_1 - C_6 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_1 알킬기이며, 이의 예는 $-\text{CDH}_2$, $-\text{CD}_2\text{H}$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CFH}_2$, $-\text{CF}_2\text{H}$, $-\text{CF}_3$, 및 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{N}$

을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_2 알킬기이며, 이의 예는 $-CDHCDH_2$, $-CDHCD_2H$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_3$, 및 $-CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 C_2 알킬기, 예컨대 C_2 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^4 가 $-OR^b$ 또는 $-SR^b$ 인 경우, R^b 는 $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, 또는 $-CH_2CF_3$ 가 아니다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_3 알킬기이며, 이의 예는 $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2H$, $-CH_2CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2CF_2H$, 및 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2CFH_2$ 가 아니다.

[0469] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0470] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 아세틸레닐($-C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 프로파르길(예를 들어, $-CF_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CF_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다.

[0471] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0472] 일부 구현예에서, R^4 는 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ 이며, 식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 이다. 일부 구현예에서, A는 S이다. 일부 구현예에서, A는 O이다. 일부 구현예에서, A는 CH_2 (메틸렌)이다. 일부 구현예에서, A는 CF_2 (디플루오로메틸렌)이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다. 일부 구현예에서, n은 0이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다. 일부 구현예에서, n은 4이다. 일부 구현예에서, n은 5이다. 일부 구현예에서, n은 6이다. 일부 구현예에서, A가 S 또는 O인 경우, m + n의 합은 6 이하, 또는 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, A가 CH_2 또는 CF_2 인 경우, m + n의 합은 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, Q는 $-C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, Q는 $-C\equiv N$ 이다. $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ 기의 대표적인 예는 $-SC\equiv CH$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CF_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, 및 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0473] 일부 구현예에서, R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SEt$, $-Sn-Pr$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-t-Bu$, $-C(CD_3)_3$, $-시클로펜틸$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-Cl$, $-I$, 또는 $-Br$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SMe$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-Me$, $-OCD_3$, $-CF_3$, $-t-Bu$, 또는 $-시클로펜틸$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, 및 $-시클로펜틸$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 및 $-시클로펜틸(-C_5H_9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

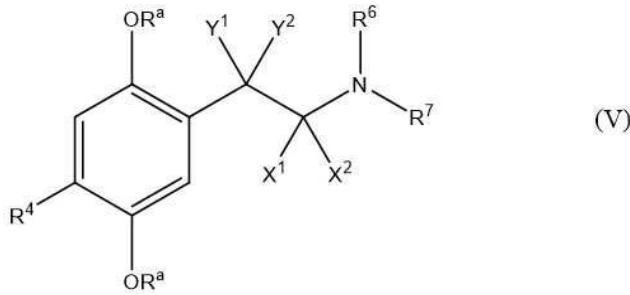
[0474] 각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 각각의 R^a 는 독립적으로, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다.

[0475] 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 수소이거나 각각 중수소이고, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$ 이고; R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SEt$, $-Sn-Pr$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-t-Bu$, $-C(CD_3)_3$, $-시클로펜틸$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-Cl$, $-I$, 또는 $-Br$ 이며, 바람직하게는, R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, 및 $-시클로펜틸$ 이다.

[0476] 펜에틸아민에서 아미노기를 벤젠 고리와 연결하는 에틸렌 단편에서의 중수소화, 예를 들어 α -탄소 중수소화를 함유하는 식 (I)의 화합물은, 치료적 투여량을 효과적으로 감소시키고 투여 후 급성적으로 관찰되는 높은 약물 농도("스파이킹")를 방지하는 목적과 함께, 달리 MAO 매개 탈아민화/산화 프로세스에 민감할 수 있는 화합물과 비교하여 효소 분해를 유리하게 지연시킴으로써, 효소 분해를 늦출 수 있으며, 이를 통해 생체이용률을 개선할 뿐만 아니라 활성 화합물의 뇌 수치를 증가시킬 수 있다. 결과적으로, 이러한 화합물은, 부작용, 예컨대 불안, 두려움, 마비, 고혈압, 체온 증가, 메스꺼움 및 구토를 포함하는 급성 부작용뿐만 아니라, 판막성 심장 질환과 연관된 5-HT_{2B} 수용체의 활성화에 의해 야기되는 독성을 감소시킬 수 있다.

[0477] 식 (V)

[0478] 일부 구현예에서, 화합물은 식 (V)의 구조:



[0479]

[0480] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로서,

[0481] 식 중:

[0482] X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0483] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0484] R^4 는 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, $-OR^b$, 또는 $-SR^b$ 이고;

[0485] R^6 은 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

[0486] R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

[0487] 대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0488] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이고;

[0489] R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이다.

[0490] 일부 구현예에서, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고/하거나 R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, -시클로펜틸 ($-C_5H_9$), 및 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ (식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 임)로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0491] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다.

[0492] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다.

[0493] 일부 구현예에서, R^4 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다.

[0494] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 바람직한 치환되지 않은 알킬기는 메틸 및 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C_1-C_6 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_1 알킬기(즉, 치환된 메틸기)이며, 이의 예는 $-CD_2H$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 및 $-CH_2C\equiv N$ 을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_2 알킬기이며, 이의 예는 $-CDHCDH_2$, $-CDHCD_2H$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_3$, 및 $-CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_2 알킬기, 예컨대 C_2 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, 또는 $-CH_2CF_3$ 이 아니다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_3 알킬기이며, 이의 예는 $CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2H$, $-CH_2CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2CF_2H$, 및 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2CFH_2$ 가 아니다.

[0495] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0496] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0497] 일부 구현예에서, R^4 는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 아세틸레닐($-C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 프로파르길(예를 들어, $-CF_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CF_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다.

[0498] 일부 구현예에서, R^4 는 $-OR^b$ 또는 SR^b 이고, 식 중 R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-OR^b$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SR^b$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬, 예컨대 위에서 정의되고 예시된 치환된 C_1-C_6 알킬기, 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬기, 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬기, 또는 치환되지

않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬기이다.

[0499] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C₁-C₆ 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₁ 알킬기이며, 이의 예는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃, 및 -CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₂ 알킬기이며, 이의 예는 -CDHCDH₂, -CDHCD₂H, -CD₂CD₃, -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, -CH₂CF₃, 및 -CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 C₂ 알킬기, 예컨대 C₂ 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R⁴가 -OR^b 또는 -SR^b인 경우, R^b는 -CH₂CFH₂, -CH₂CF₂H, 또는 -CH₂CF₃가 아니다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 C₃ 알킬기이며, 이의 예는 CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CF₂H, -CH₂CH₂CFH₂, -CH₂CF₂CF₂H, 및 -CH₂CH₂CH₂C≡N을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CFH₂이 아니다.

[0500] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0501] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 아세틸레닐(-C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 프로파르길(-CH₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 프로파르길(예를 들어, -CF₂C≡CH)이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂CH₂C≡CH이다. 일부 구현예에서, R^b는 -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH이다.

[0502] 일부 구현예에서, R^b는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₄-C₈ 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C₅-C₆ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^b는 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b는 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0503] 일부 구현예에서, R⁴는 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ이며, 식 중 A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N이다. 일부 구현예에서, A는 S이다. 일부 구현예에서, A는 O이다. 일부 구현예에서, A는 CH₂(메틸렌)이다. 일부 구현예에서, A는 CF₂(디플루오로메틸렌)이다. 일부 구현예에서, m은 0이다. 일부 구현예에서, m은 1이다. 일부 구현예에서, m은 2이다. 일부 구현예에서, m은 3이다. 일부 구현예에서, n은 0

이다. 일부 구현예에서, n은 1이다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, n은 3이다. 일부 구현예에서, n은 4이다. 일부 구현예에서, n은 5이다. 일부 구현예에서, n은 6이다. 일부 구현예에서, A가 S 또는 O인 경우, m + n의 합은 6 이하, 또는 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, A가 CH₂ 또는 CF₂인 경우, m + n의 합은 5 이하, 또는 4 이하, 또는 3 이하, 또는 2 이하, 또는 1 이하, 또는 0이다. 일부 구현예에서, Q는 -C≡CH이다. 일부 구현예에서, Q는 -C≡N이다. -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ 기의 대표적인 예는 -SC≡CH, -SCH₂C≡CH, -SCF₂C≡CH, -SCH₂C≡CH, -SCH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂C≡CH, -SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂C≡CH, -CF₂C≡CH, -CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂C≡CH, -CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂C≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, 및 -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0504] 일부 구현예에서, R⁴는 -SMe, -SCD₃, -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂C≡CH, -SC≡CH, -SCF₂C≡CH, -SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -SEt, -Sn-Pr, -Me, -CD₃, -CF₃, -t-Bu, -C(CD₃)₃, -시클로펜틸, -OMe, -OCD₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -Cl, -I, 또는 -Br로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁴는 -SMe, -SCF₃, -SCF₂H, -Me, -OCD₃, -CF₃, -t-Bu, 또는 -시클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R⁴는 -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂C≡CH, -SC≡CH, -SCF₂C≡CH, -SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, 및 -시클로펜틸로 이루어진 군으로부터 선택된다. R⁴가 -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, 또는 -시클로펜틸(-C₅H₉), 또는 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ(식 중, A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N임), 다른 치환기(즉, X¹, X², Y¹, Y², R⁶, R⁷, 및 R⁸)는 중수소를 포함할 수 있거나, 포함하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, R⁴는 -SCF₂H, -SCFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂C≡CH, -SC≡CH, -SCF₂C≡CH, -SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, 및 -시클로펜틸(-C₅H₉)로 이루어진 군으로부터 선택된다. R⁴가 -SCF₂H, -SCFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -SCH₂C≡CH, -SC≡CH, -SCF₂C≡CH, -SCH₂CH₂CH₂C≡CH, -SCF₂CH₂CH₂C≡CH, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -OCH₂C≡CH, -OC≡CH, -CH₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, -CF₂CH₂CH₂CH₂C≡CH, 또는 -시클로펜틸(-C₅H₉)인 구현예에서, 다른 치환기(즉, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, R⁷, 및 R⁸)는 중수소를 포함할 수 있거나, 포함하지 않을 수 있다.

[0505] R⁶ 및 R⁷은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 동일하다. 일부 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 상이하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R⁶은 수소이고, R⁷은 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0506] 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 예를 들어 치환되지 않은 C₁ 알킬, 치환되지 않은 C₂ 알킬, 치환되지 않은 C₃ 알킬, 치환되지 않은 C₄ 알킬, 치환되지 않은 C₅ 알킬, 또는 치환되지 않은 C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되지 않은 선형 C₂-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, R⁶ 및/또는 R⁷은 치환되지 않은 분지형 C₃-C₁₀ 알킬이다. 치환되지 않은 C₁-C₁₀ 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 및 이소헥실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0507] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 C_1 - C_6 알킬, 예를 들어 치환된 C_1 알킬, 치환된 C_2 알킬, 치환된 C_3 알킬, 치환된 C_4 알킬, 치환된 C_5 알킬, 또는 치환된 C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알키닐, 치환된 알키닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, 및 $-CD_2CD_2CD_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 즉 플루오로알킬기이다. 플루오로알킬기의 예는 $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CHF_2$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, 및 $-CH(CH_3)CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0508] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 중수소 원자 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 $-CD_2CH_2F$, $-CD_2CHF_2$, $-CD_2CF_3$, $-CD_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CHF_2$, $-CD_2CD_2CF_3$, $-CD_2CH_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CH_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CH_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CD_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CD_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CD_2CHF_2$, 및 $-CD_2CD_2CD_2CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0509] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. C_1 - C_6 알킬은, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, C_1 - C_6 알킬은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)로 치환되며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, C_1 - C_6 알킬은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)로 치환된다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 하이드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1 알킬이며, 특히 시클로프로필메틸($-CH_2C_3H_5$)에 대해 언급된다.
- [0510] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.
- [0511] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 프로파르길이다.
- [0512] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된

알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0513] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 또는 8-원 고리일 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 예컨대 본원에 제시된 것들이며, 이의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 및 1,3-디옥솔란을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로시클로알킬이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 옥소, 및 히드록실을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

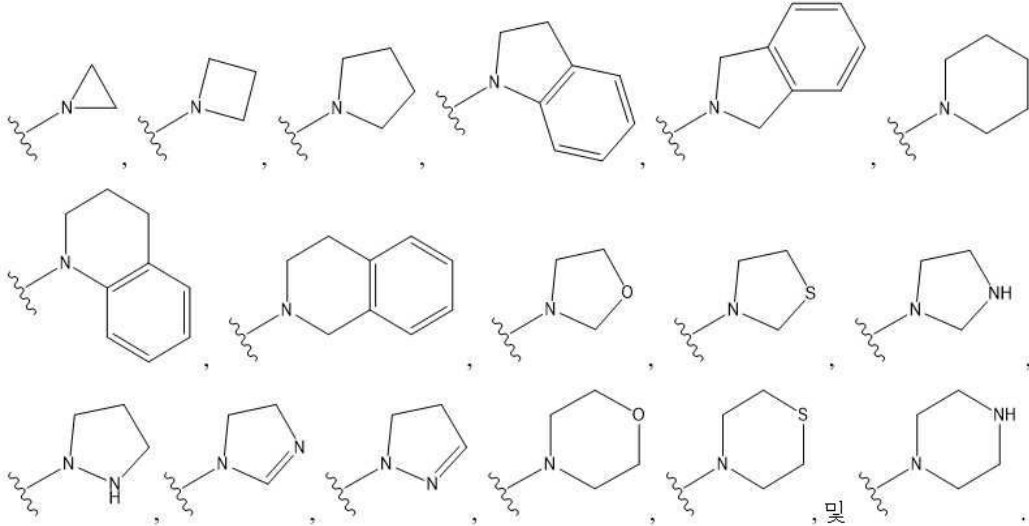
[0514] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 아릴이며, 이의 예는 페닐 및 나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0515] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로아릴이며, 이의 예는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 티오펜, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 및 피라졸릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0516] 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, $-CD_3$, 또는 시클로프로필메틸($-CH_2C_3H_5$)이다.

[0517] 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환되지 않은

헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R^6 및 R^7 에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 하나 이상의 질소, 황 또는 산소일 수 있는 적어도 하나의 추가 헤테로-고리 원자를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



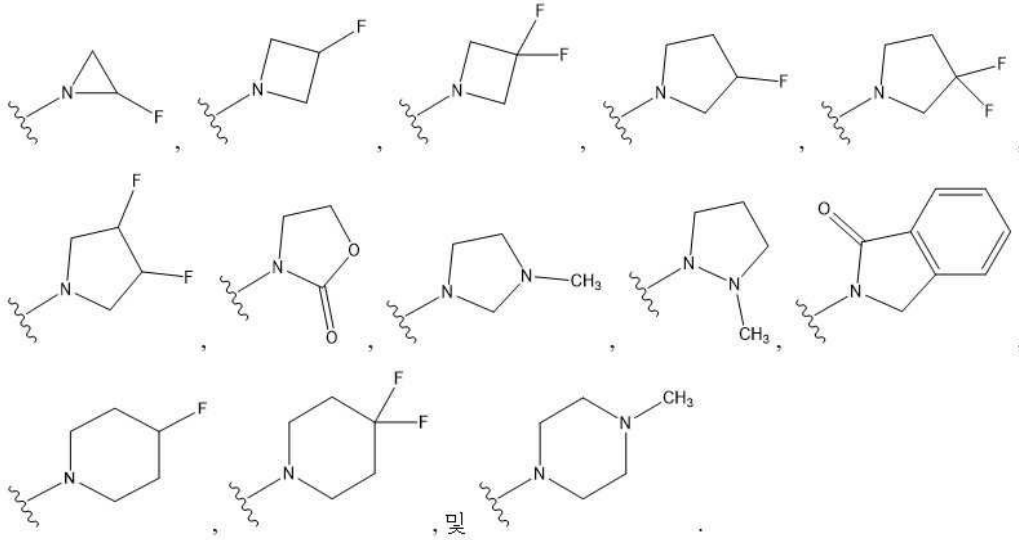
[0518]

[0519]

일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환된 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등 일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환된 헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R^6 및 R^7 에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 추가 헤테로-고리 원자(예를 들어, 질소, 황 또는 산소)를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 또는 티오모르폴린을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 이는 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 치환기(들)은 본원에 인용된 것 중 하나일 수 있으며, 이는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알키닐, 치환된 알키닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬기를 함유한다. 치환기는 탄소 고리 원자 또는 헤테로-고리 원자 상에 위치될 수 있다.

[0520]

R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



[0521]

[0522]

각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 각각의 R^a 는 독립적으로, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다.

[0523]

일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 수소이거나 각각 중수소이다. X^1 및 X^2 는 각각 수소 또는 각각 중수소이고; 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 또는 $-CD_3$ 이고; R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SEt$, $-Sn-Pr$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-t-Bu$, $-C(CD_3)_3$, $-시클로펜틸$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-Cl$, $-I$, 또는 $-Br$ 이고, 바람직하게는, R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, 및 $-시클로펜틸$ 이고; R^6 은 수소이고; R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다.

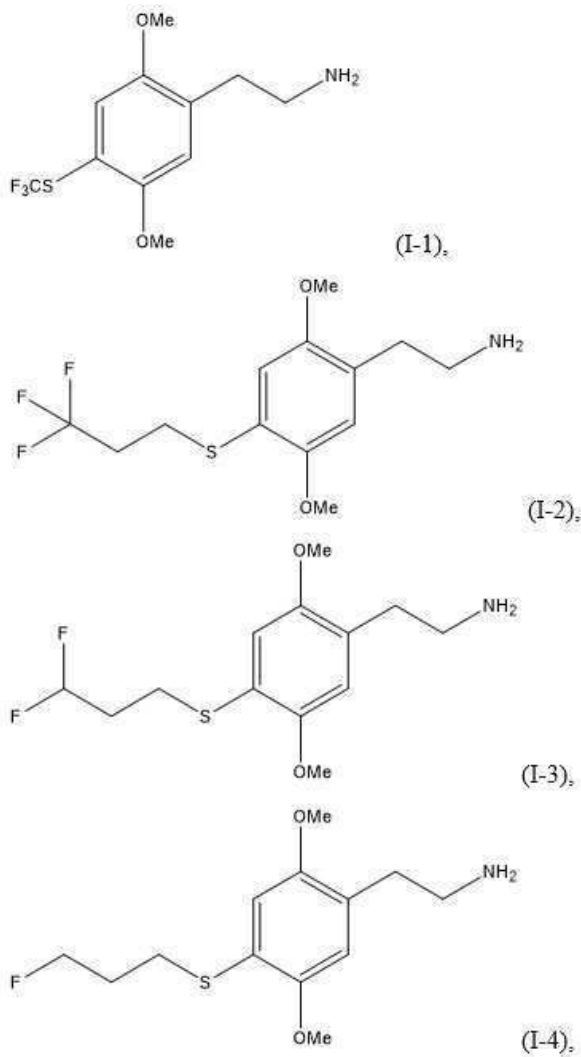
[0524]

일부 구현예에서, 식 (V)의 화합물은 다음 조건 하에서 제공될 수 있다: (i) X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나는 중수소를 포함하고/하거나 (ii) R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-시클로펜틸(-C_5H_9)$, 및 $-A(CF_2)_m(CH_2)_nQ$ (식 중 A는 S, O, CH_2 , 또는 CF_2 이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 $-C\equiv CH$ 또는 $-C\equiv N$ 임)로 이루어진 군으로부터 선택됨. 일부 구현예에서, 조건 (ii)에 있어서, R^4 는 $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $-SCH_2CF_2CF_2H$, $-SCH_2C\equiv CH$, $-SC\equiv CH$, $-SCF_2C\equiv CH$, $-SCH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-SCF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$, $-OCFH_2$, $-OCH_2CF_2CF_2H$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OC\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, 및 $-시클로펜틸(-C_5H_9)$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. "및/또는"으로 기술된 전술한 조건은, 조건 (i) 또는 (ii) 중 하나가 충족될 경우, 또는 조건 (i) 및 (ii) 둘 모두가 충족될 경우, 화합물이 해당 범위 내에 속한다는 것을 의미한다. 명확성을 위해, 조건 (i), 즉 X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 중 적어도 하나가 중수소를 포함한다는 조건을 충족시키는 화합물은, 조건 (ii)를 충족시킬 필요가 없다: 예를 들어, R^4 는 $-SCF_3$, $-SCF_2H$, $-SCFH_2$, $SCH_2CH_2CF_3$,

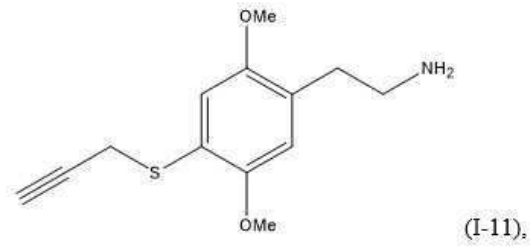
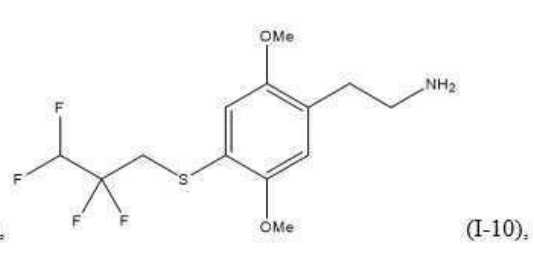
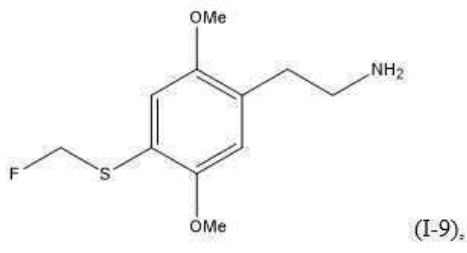
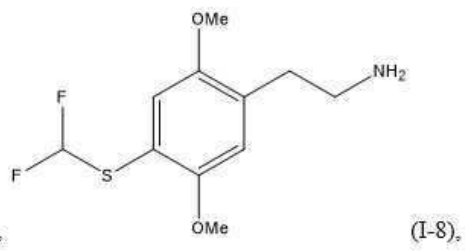
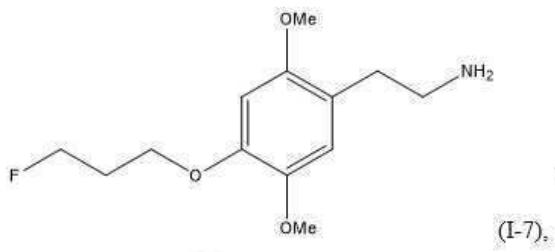
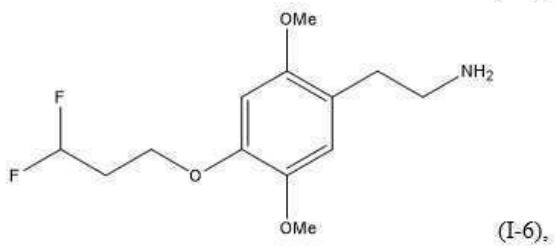
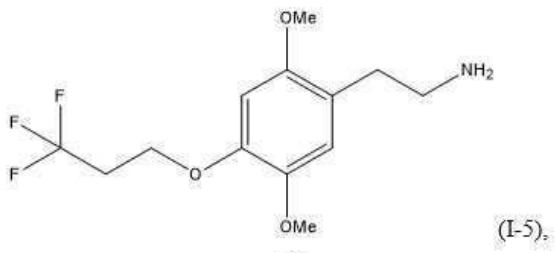
-SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -시클로헥틸(-C₆H₉), 및 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ(식 중, A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N임)로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있거나 이로부터 선택되지 않을 수 있다. 마찬가지로, 조건 (ii)를 충족시키는 화합물, 예를 들어, R⁴가 -SCF₃, -SCF₂H, -SCFH₂, SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂CF₂CF₂H, -OCF₃, -OCF₂H, -OCFH₂, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, -OCH₂CF₂CF₂H, -시클로헥틸(-C₆H₉), 또는 -A(CF₂)_m(CH₂)_nQ(식 중, A는 S, O, CH₂, 또는 CF₂이고, m은 0 내지 3이고, n은 0 내지 6이고, Q는 -C≡CH 또는 -C≡N임)로 이루어진 군으로부터 선택되는 경우의 화합물은, 조건 (i)을 충족시킬 필요가 없다: 즉, 다른 치환기 X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, R⁷ 및 R^a는 중수소를 포함할 수 있거나, 포함하지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (V)의 화합물은 전술한 조건 없이 제공된다.

[0525]

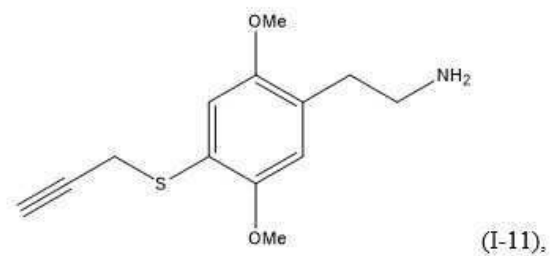
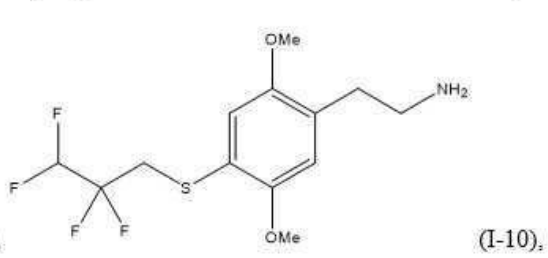
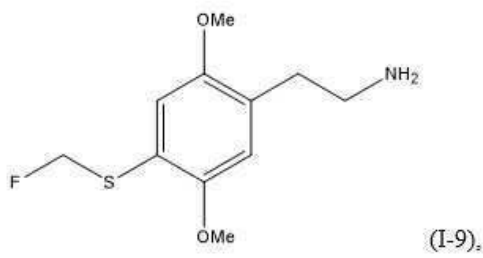
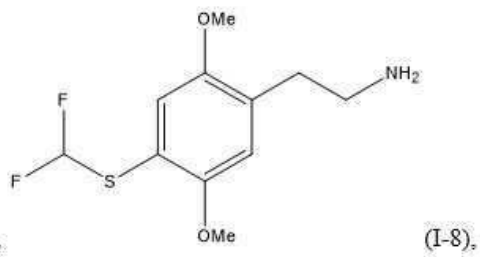
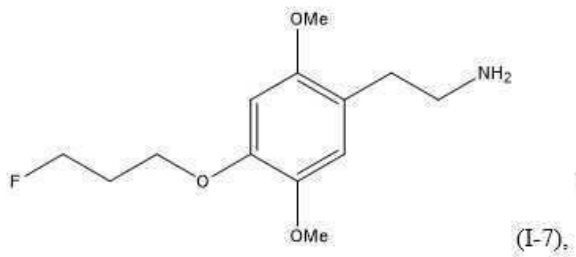
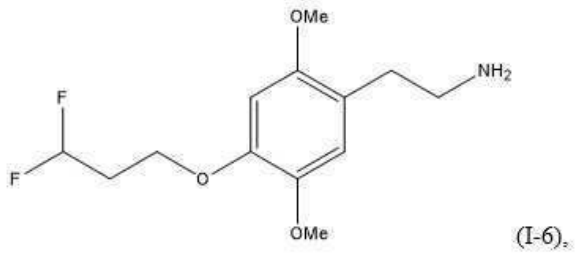
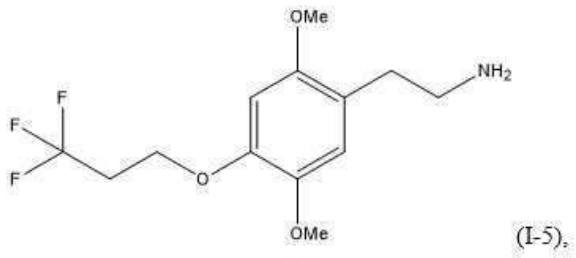
일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (V)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



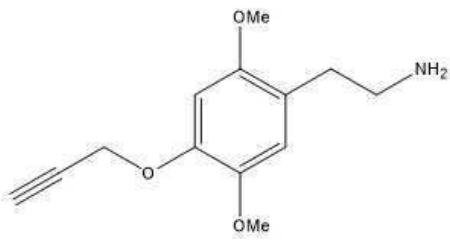
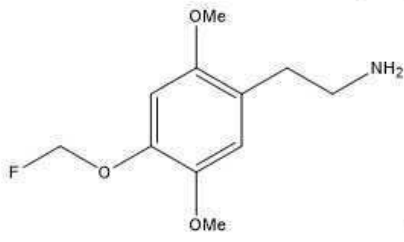
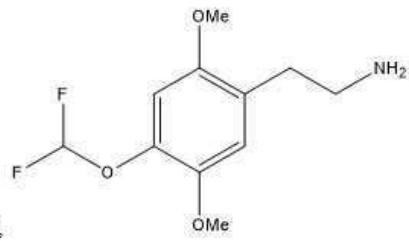
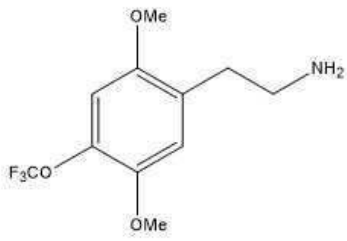
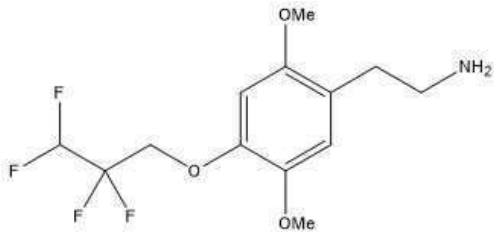
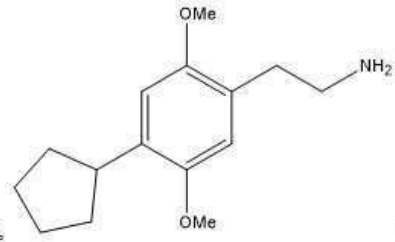
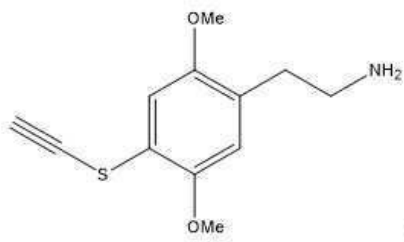
[0526]



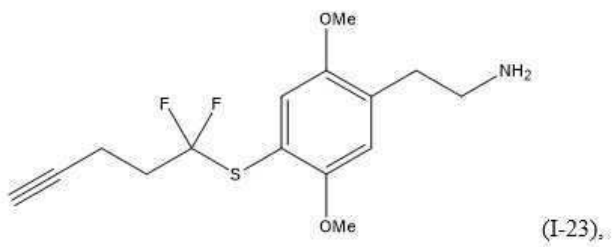
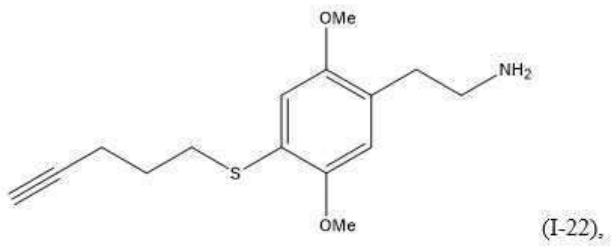
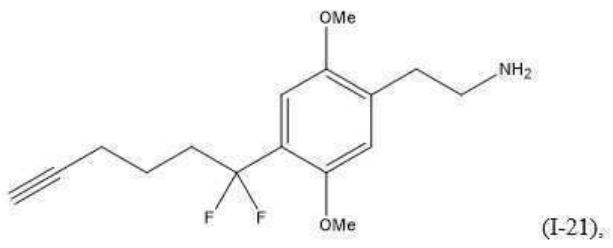
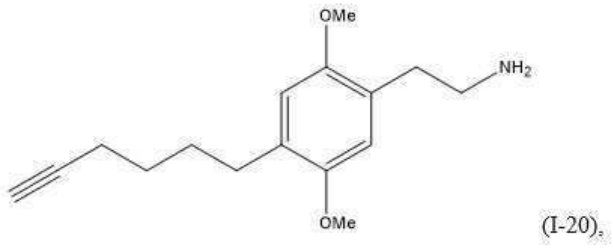
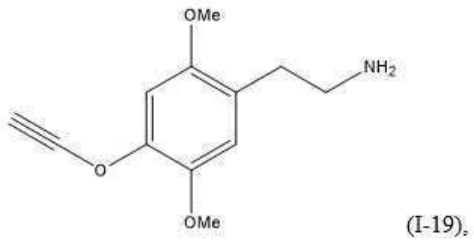
[0527]



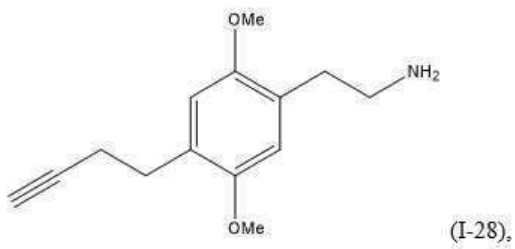
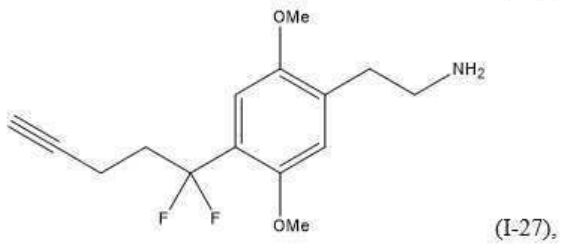
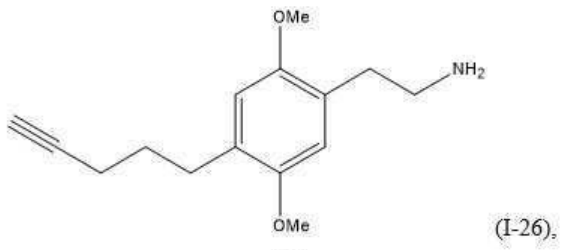
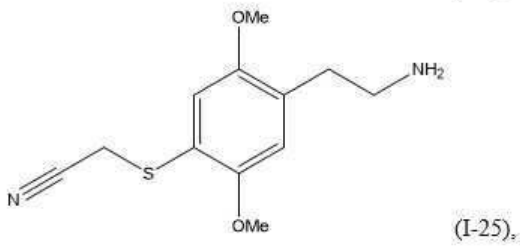
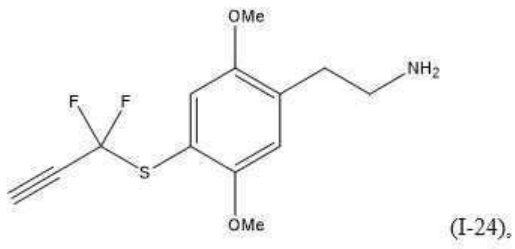
[0528]



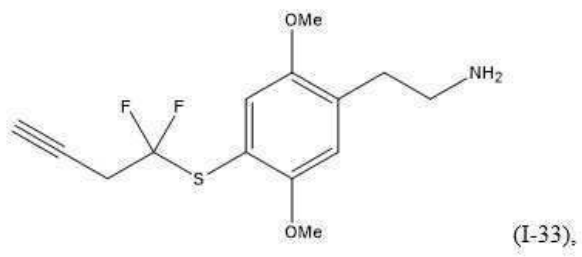
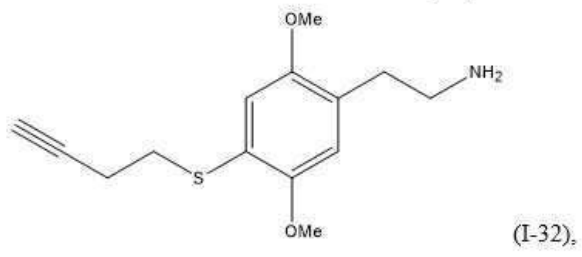
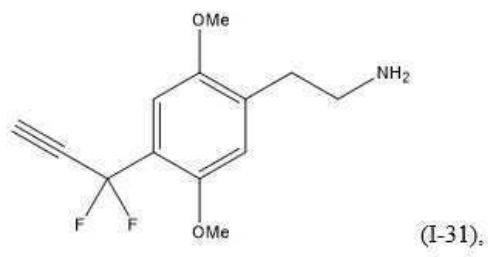
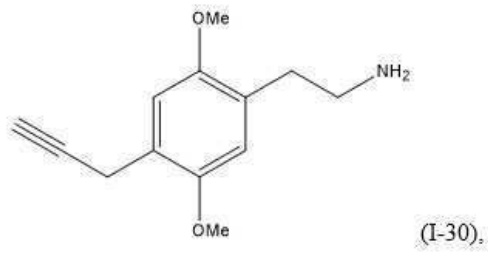
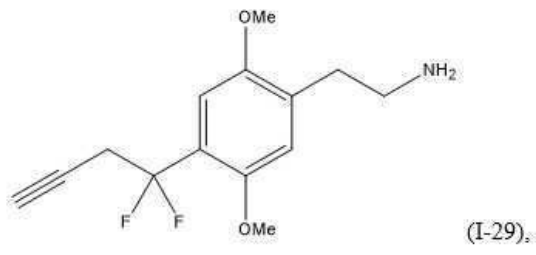
[0529]



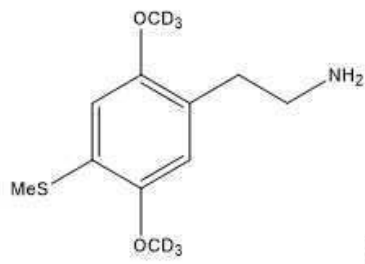
[0530]



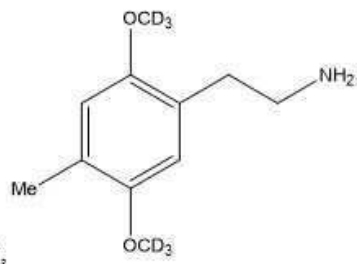
[0531]



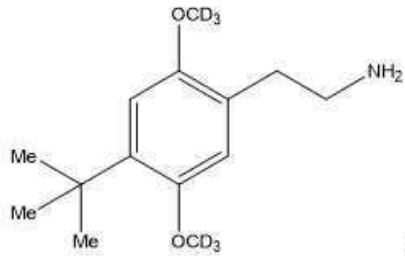
[0532]



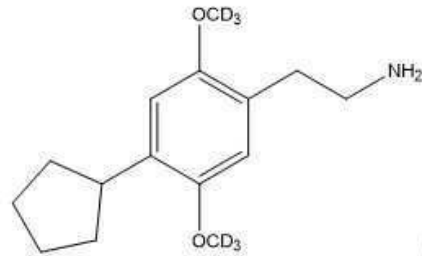
(II-1),



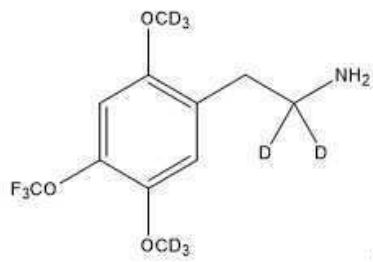
(II-2),



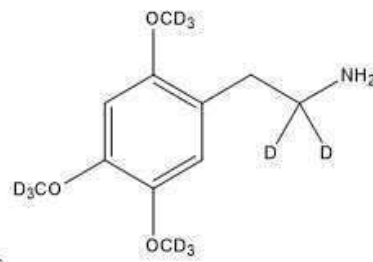
(II-3),



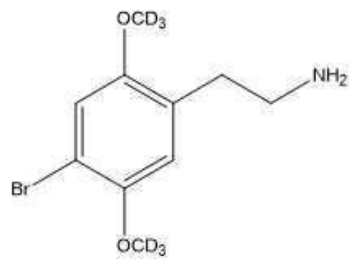
(II-4),



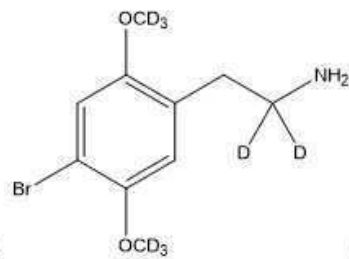
(II-5),



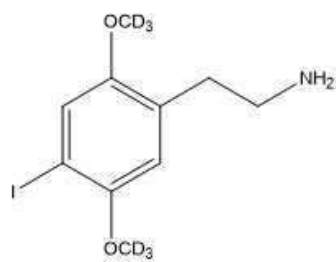
(II-6),



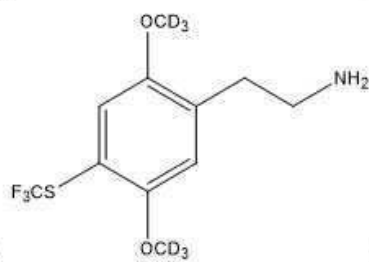
(II-7),



(II-8),

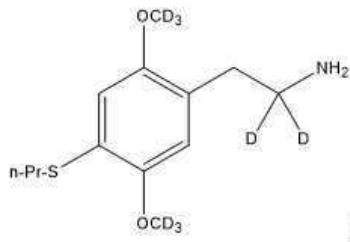


(II-9),

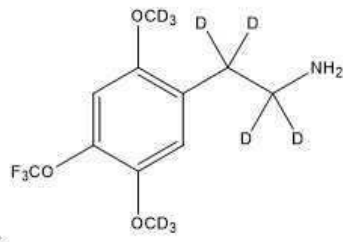


(II-10),

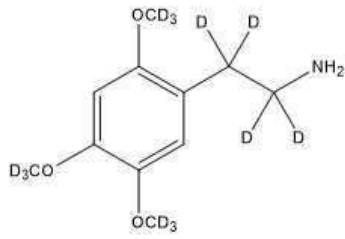
[0533]



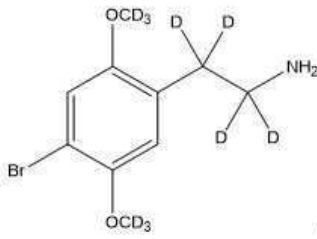
(II-11),



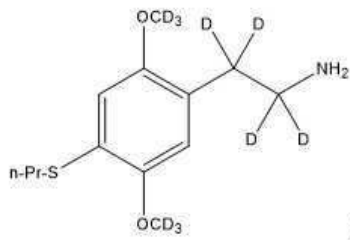
(II-12),



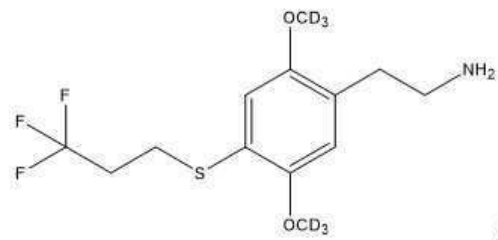
(II-13),



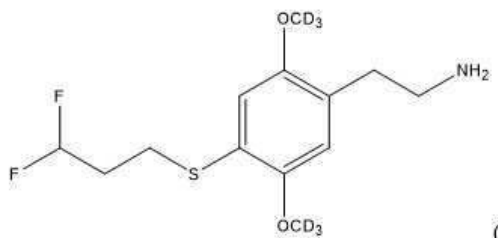
(II-14),



(II-15),

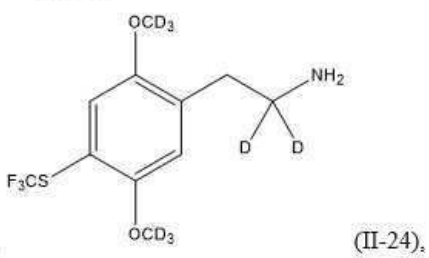
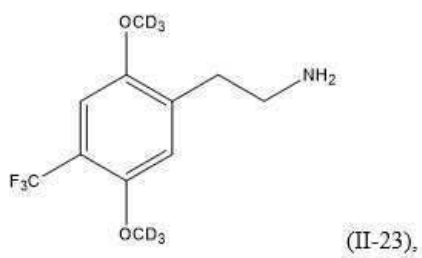
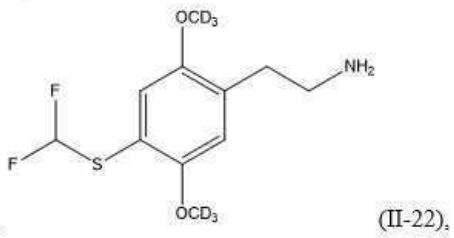
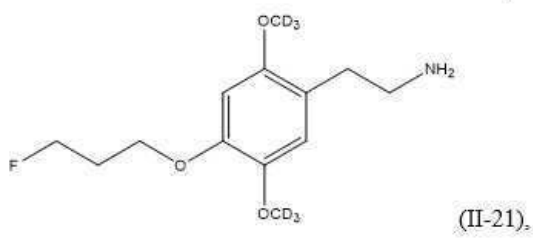
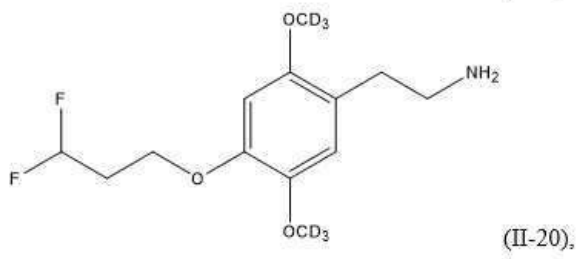
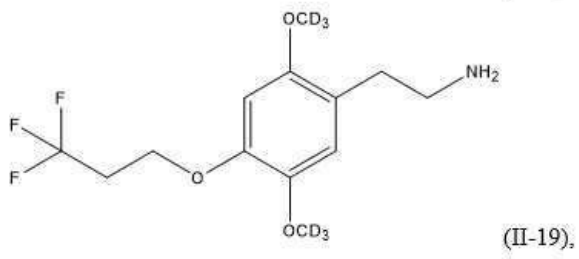
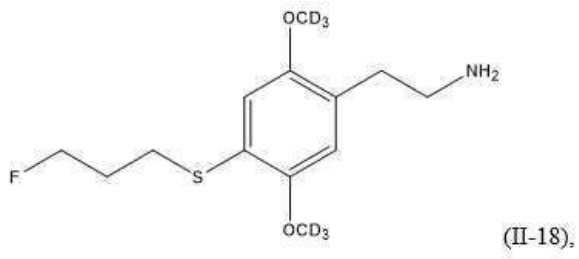


(II-16),

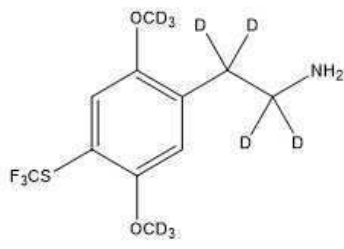


(II-17),

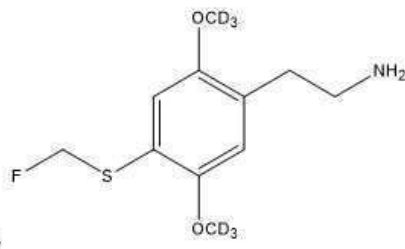
[0534]



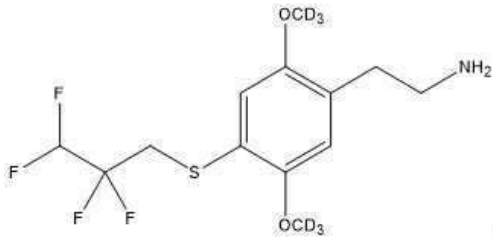
[0535]



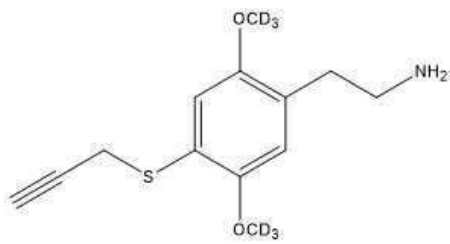
(II-25),



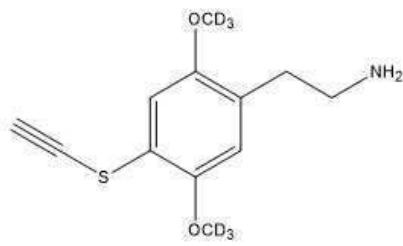
(II-26),



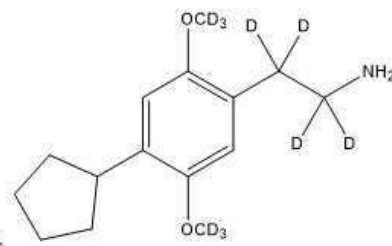
(II-27),



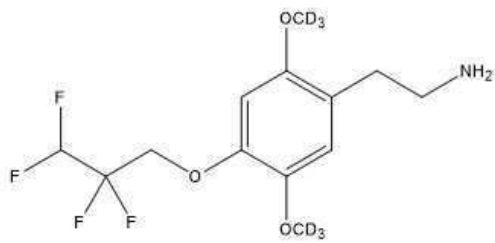
(II-28),



(II-29),

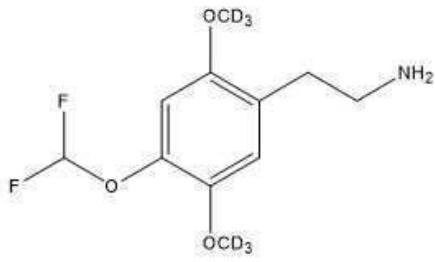


(II-30),

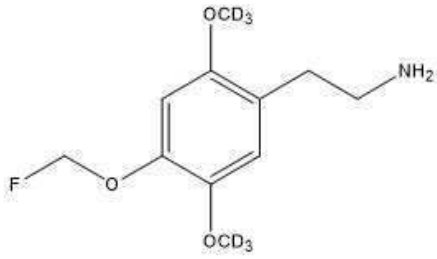


(II-31),

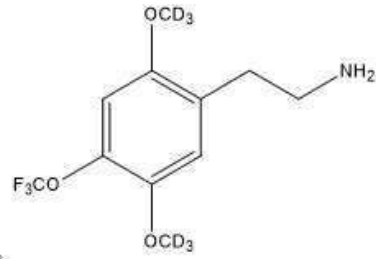
[0536]



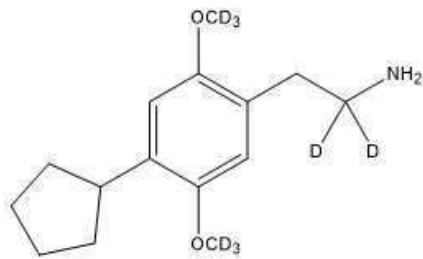
(II-32),



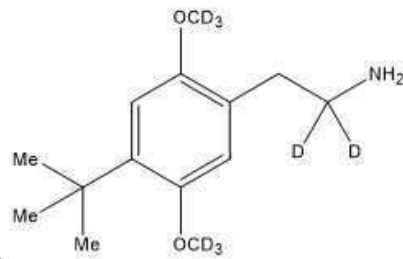
(II-33),



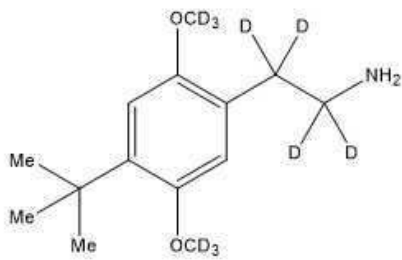
(II-34),



(II-35),

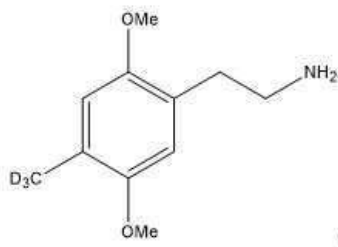


(II-36),

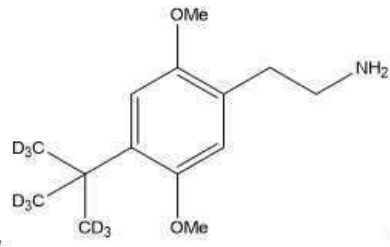


(II-37),

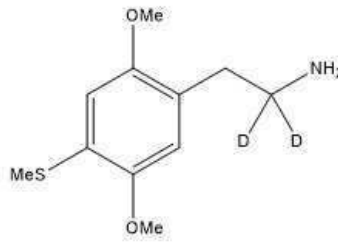
[0537]



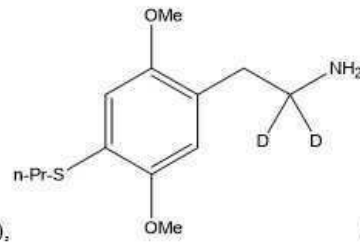
(III-1),



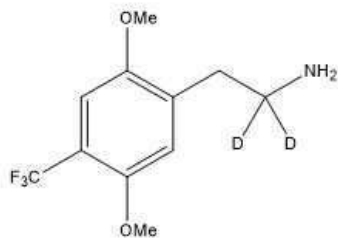
(III-2),



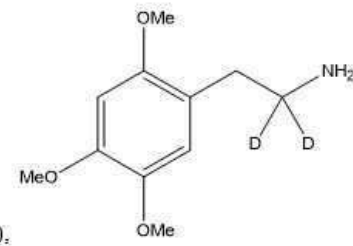
(IV-1),



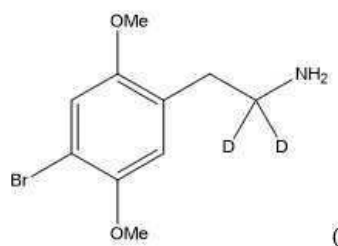
(IV-2),



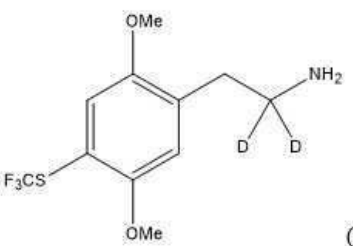
(IV-3),



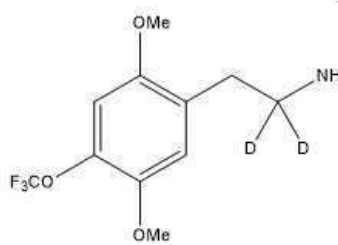
(IV-4),



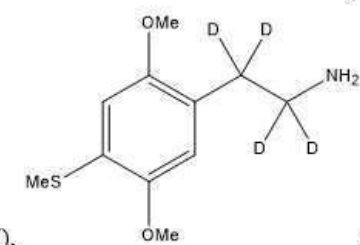
(IV-5),



(IV-6),

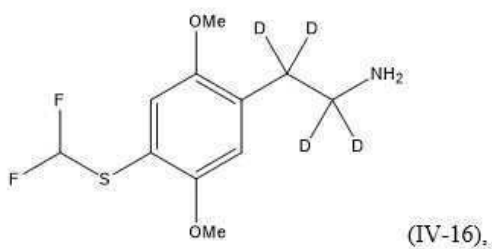
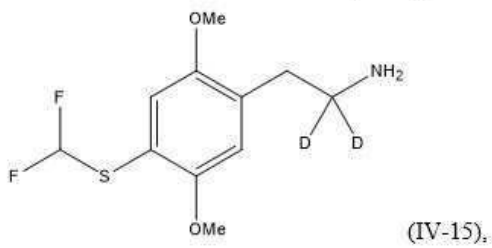
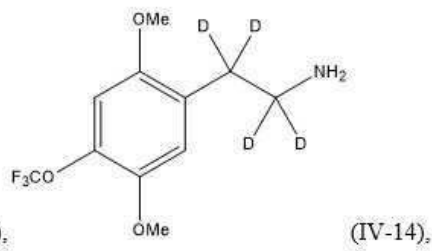
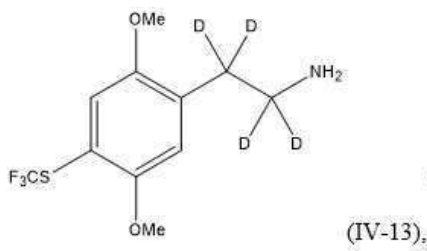
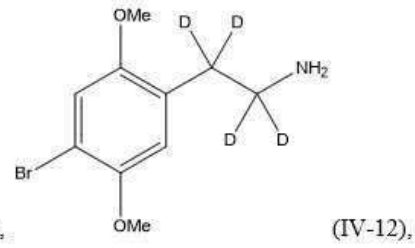
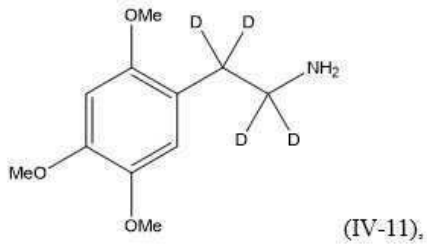
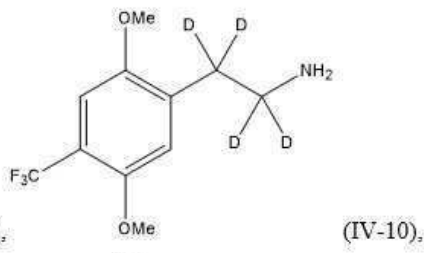
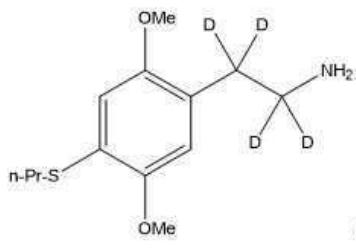


(IV-7),

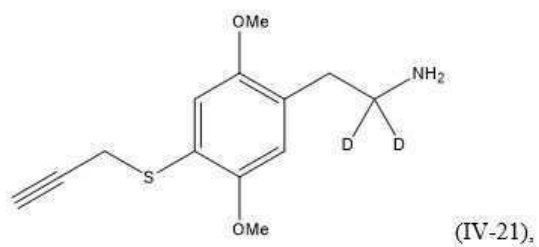
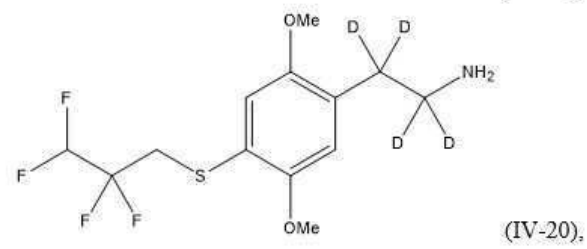
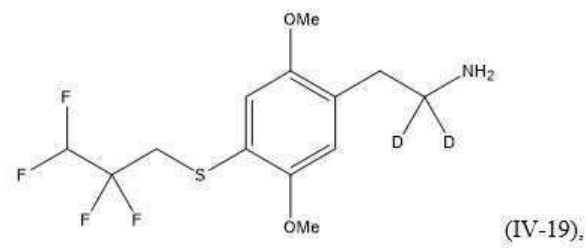
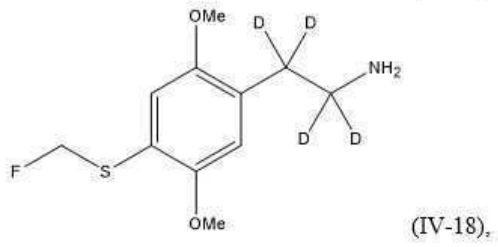
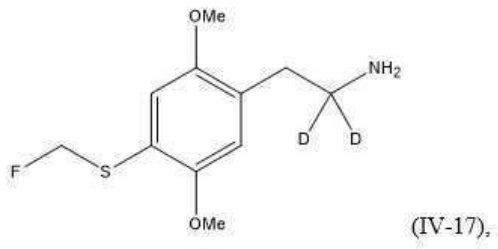


(IV-8),

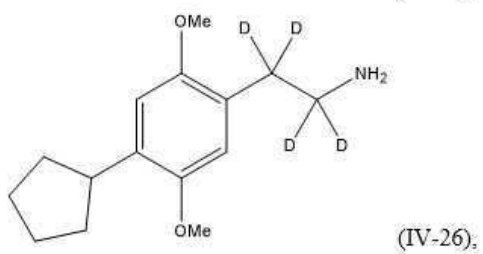
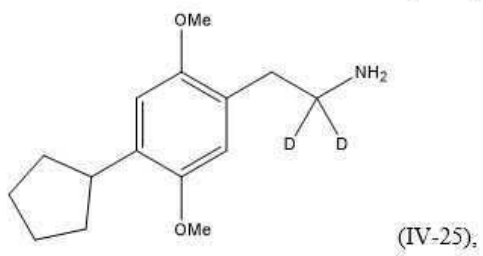
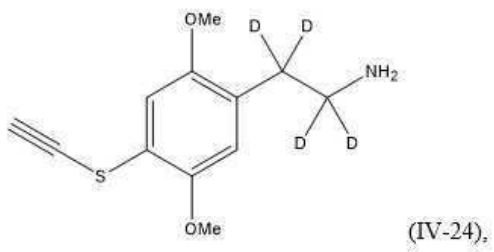
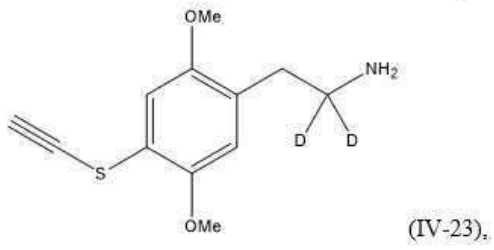
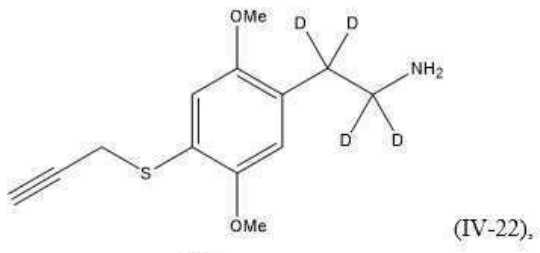
[0538]



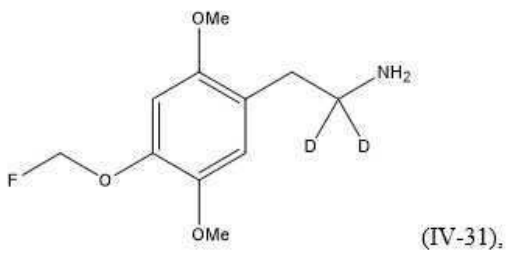
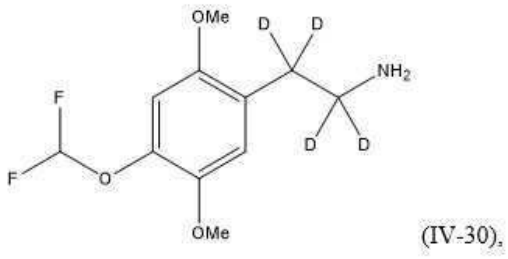
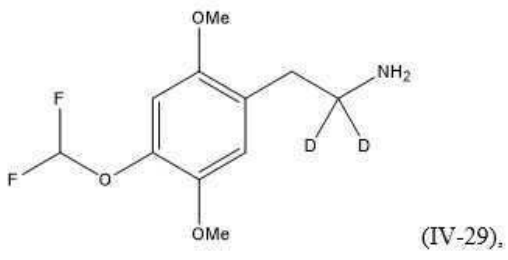
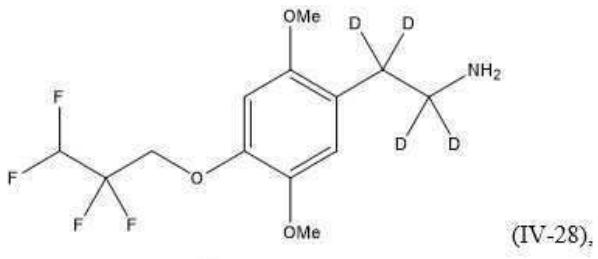
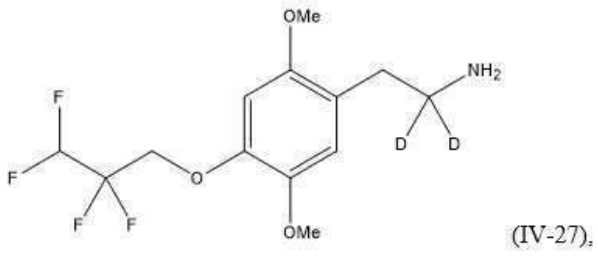
[0539]



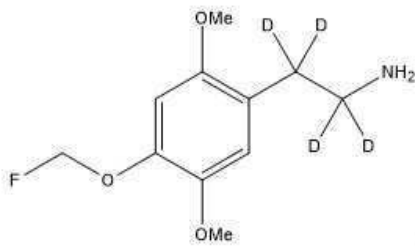
[0540]



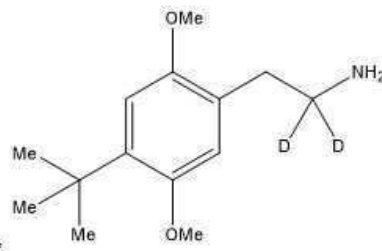
[0541]



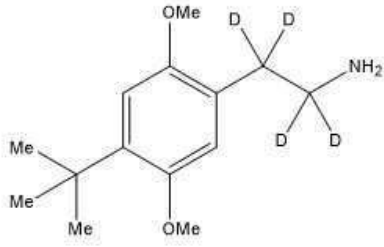
[0542]



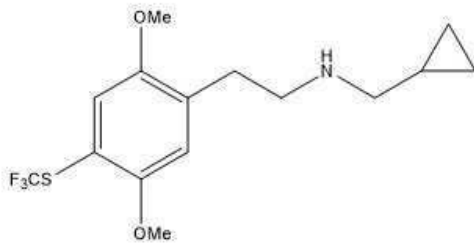
(IV-32),



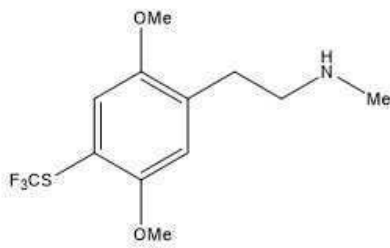
(IV-33),



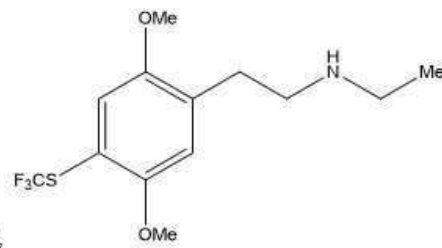
(IV-34),



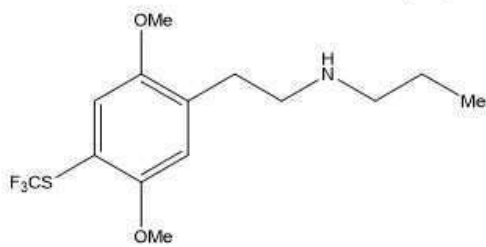
(V-1),



(V-2),

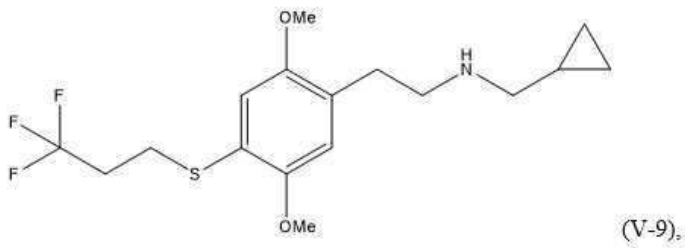
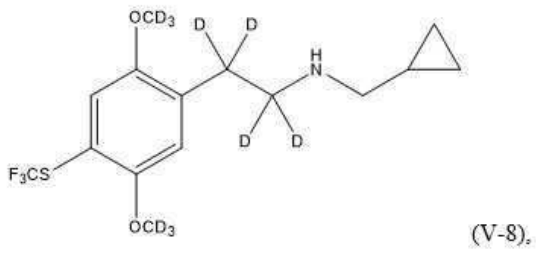
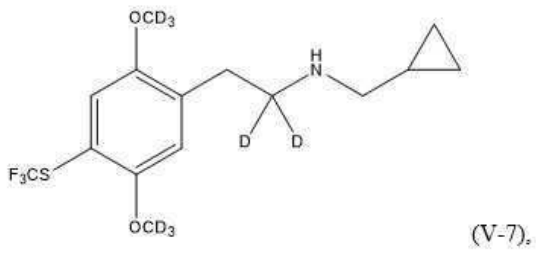
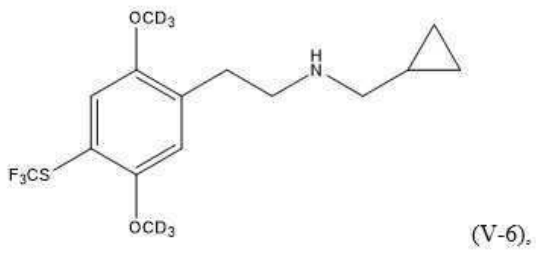
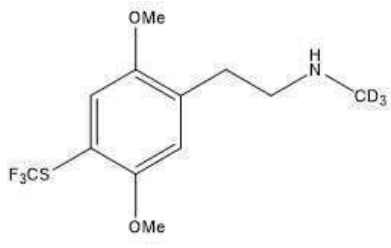


(V-3),

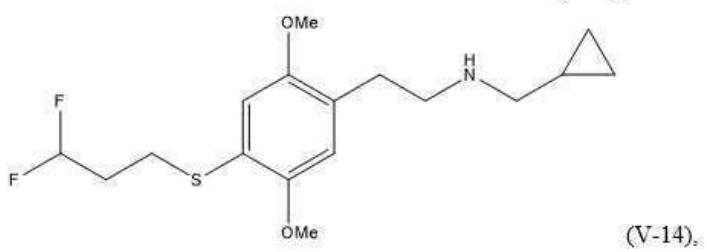
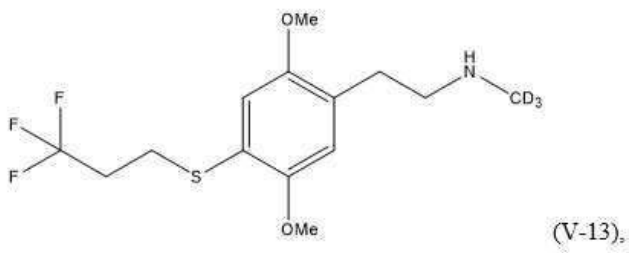
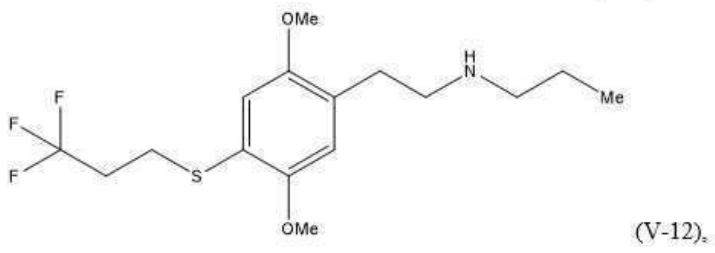
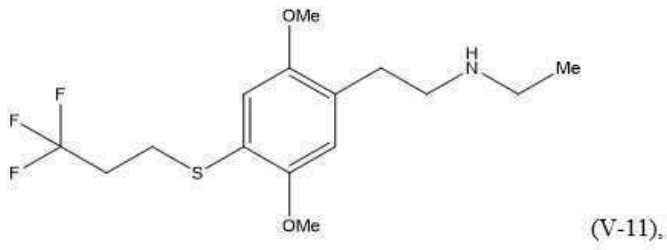
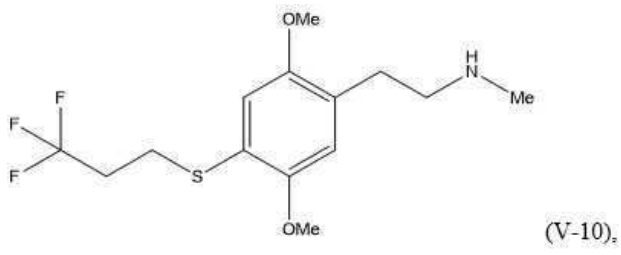


(V-4),

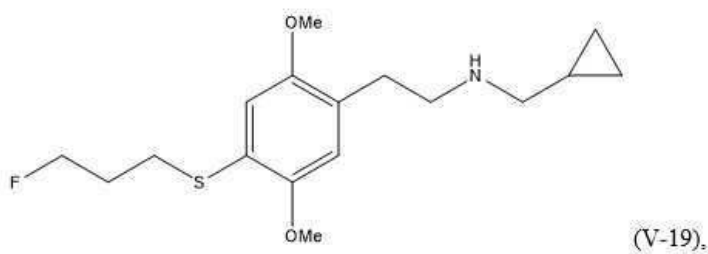
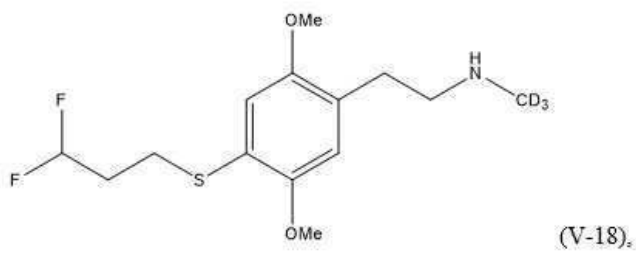
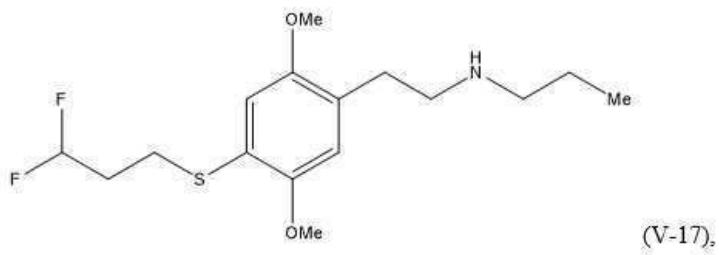
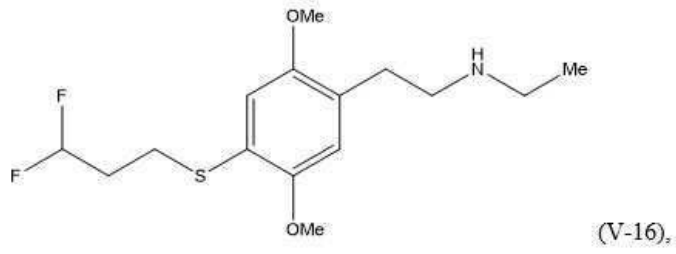
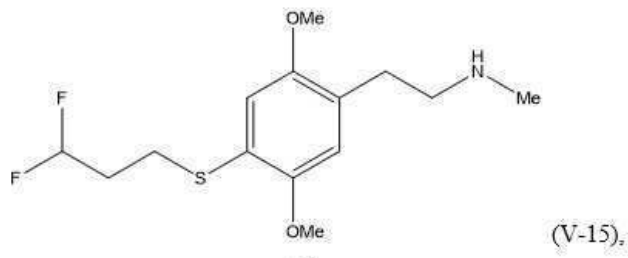
[0543]



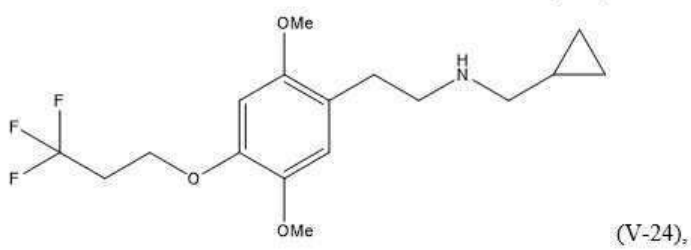
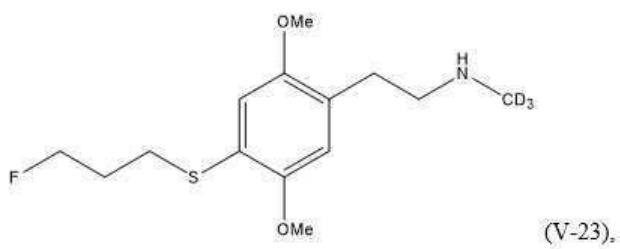
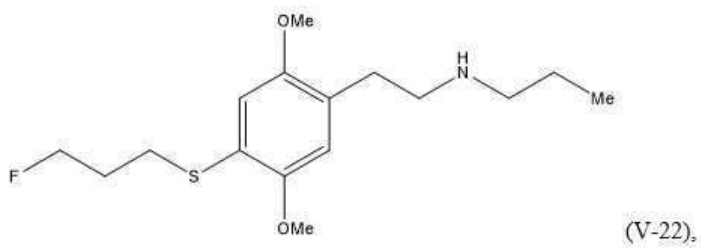
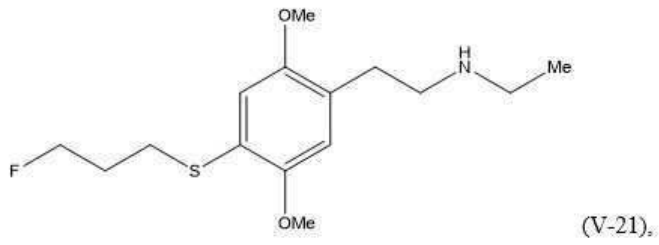
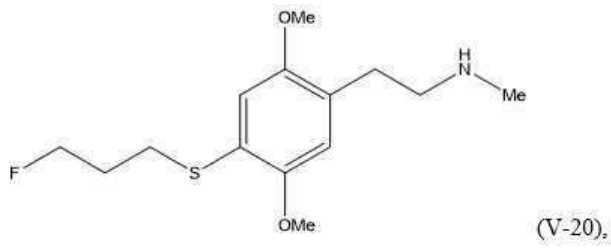
[0544]



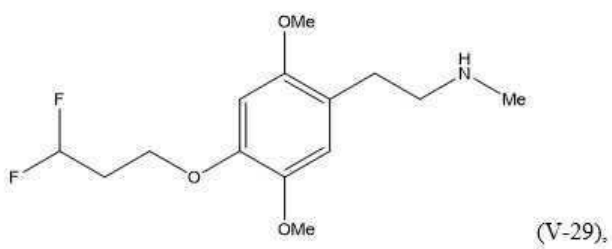
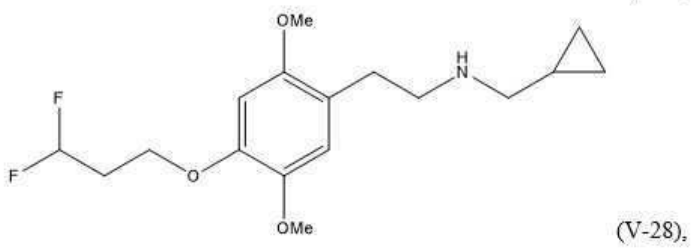
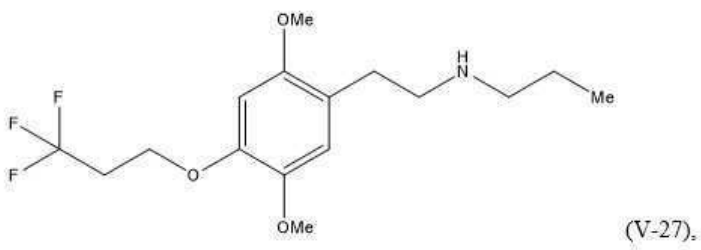
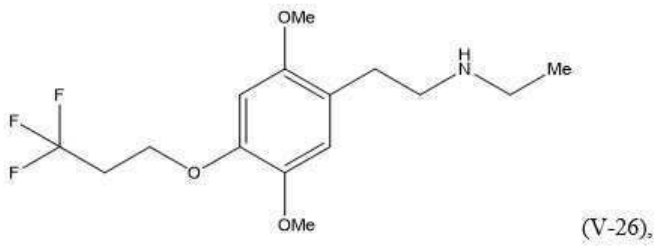
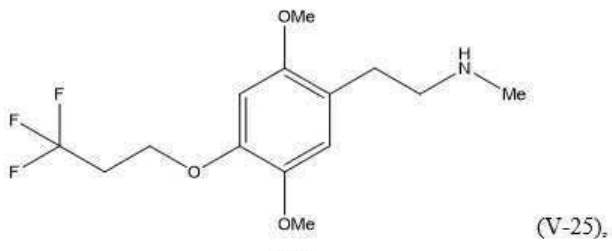
[0545]



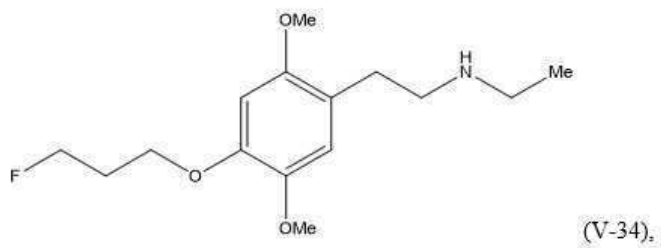
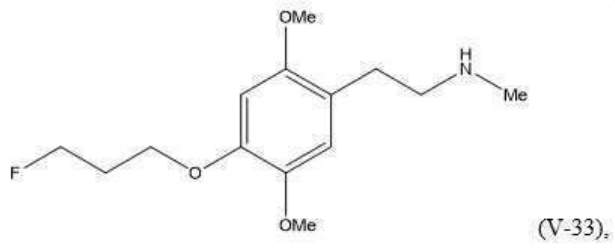
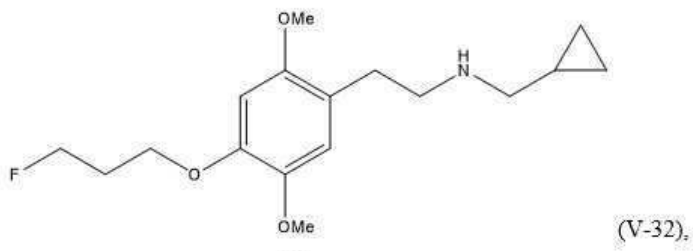
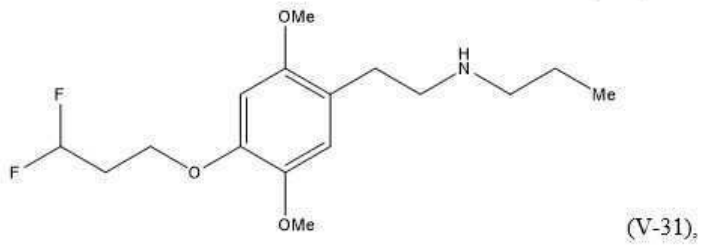
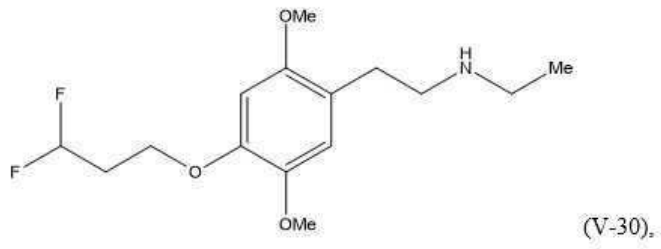
[0546]



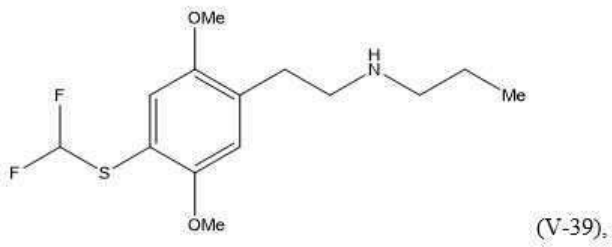
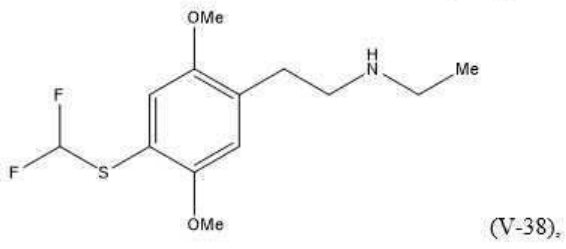
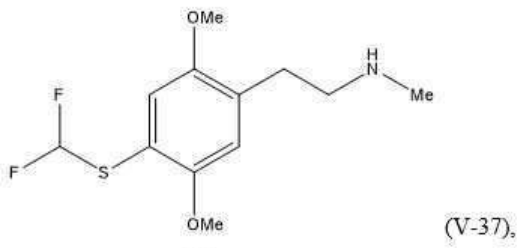
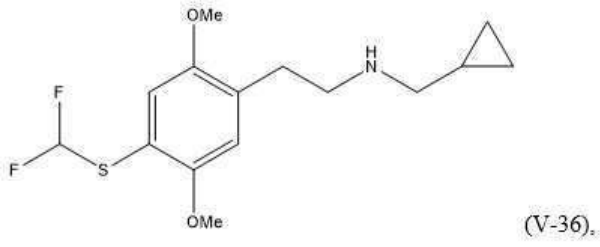
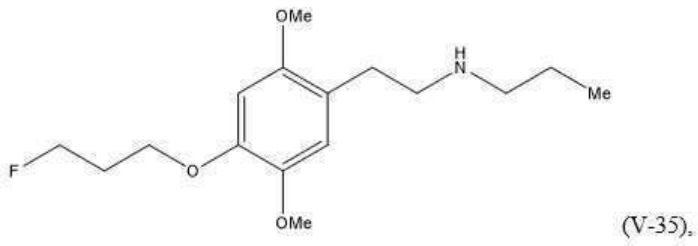
[0547]



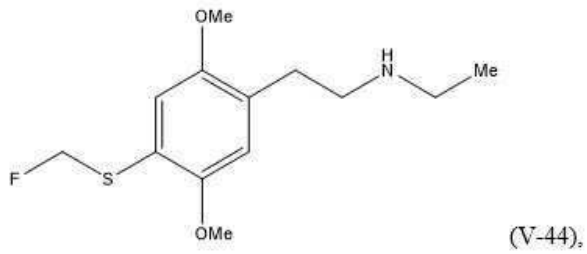
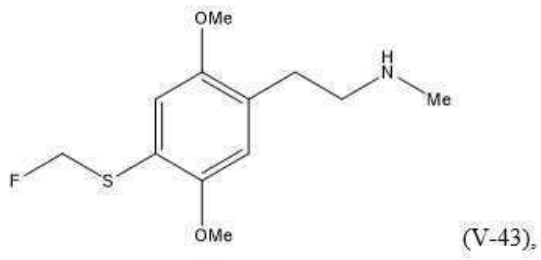
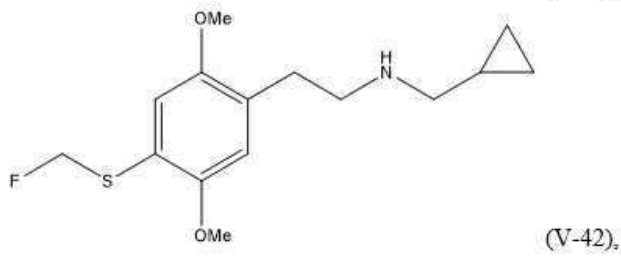
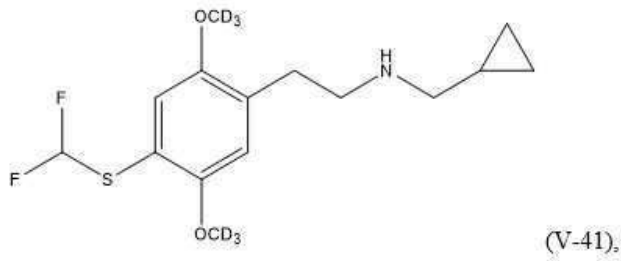
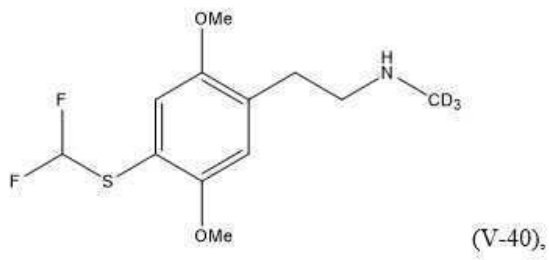
[0548]



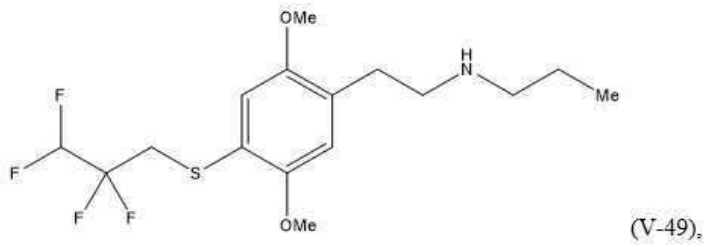
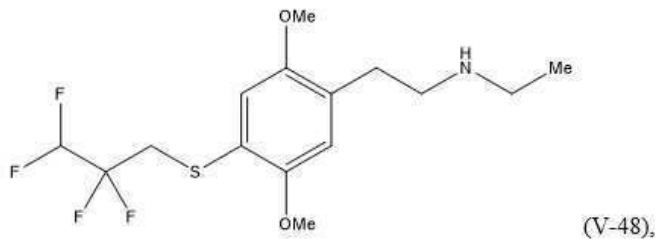
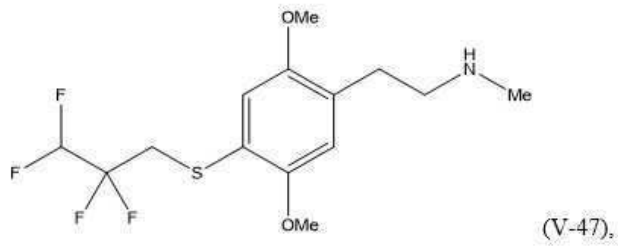
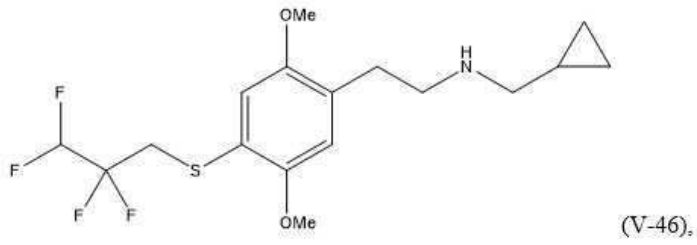
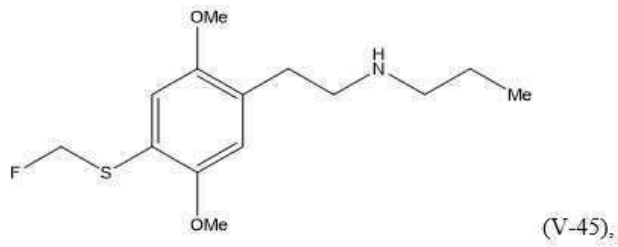
[0549]



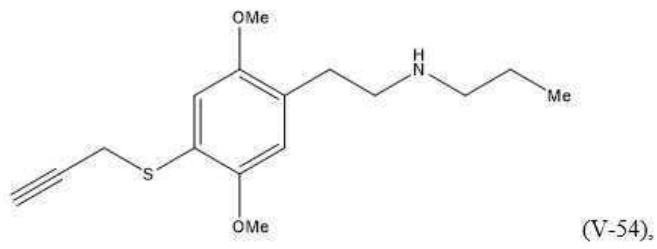
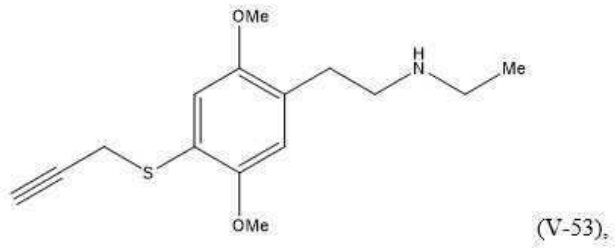
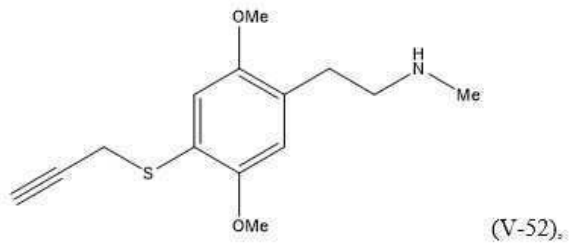
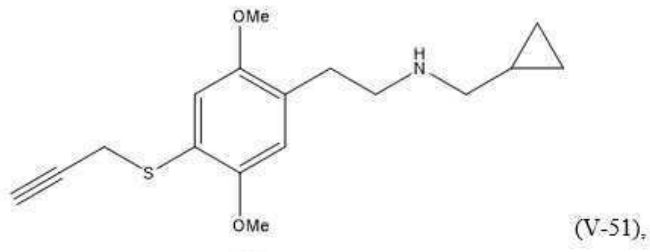
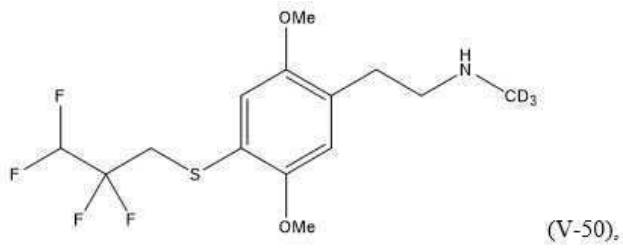
[0550]



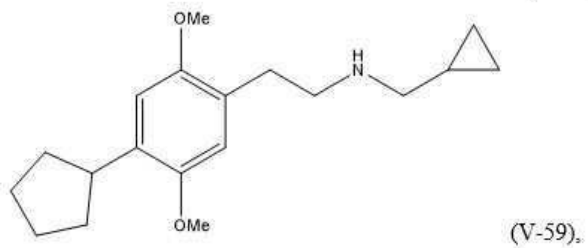
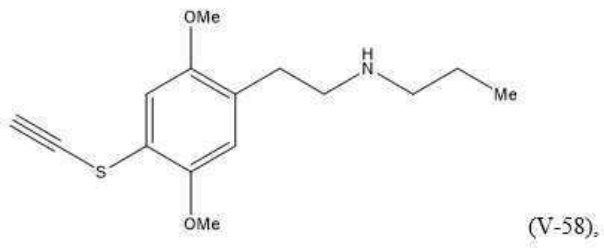
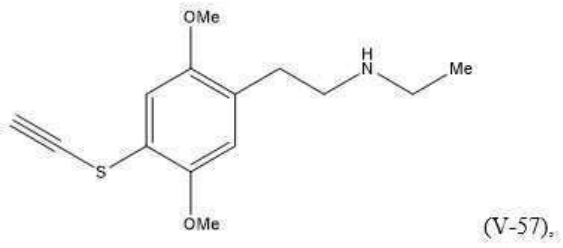
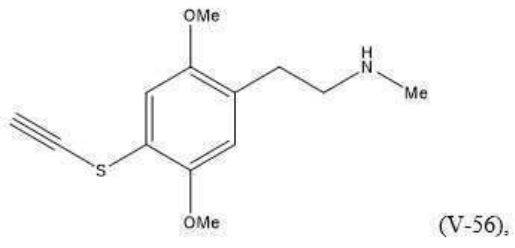
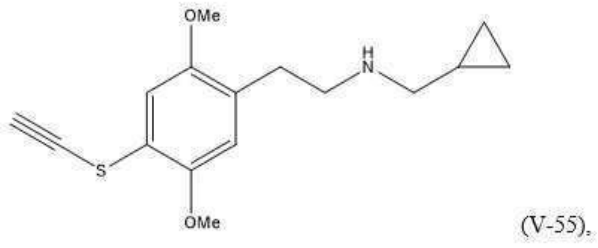
[0551]



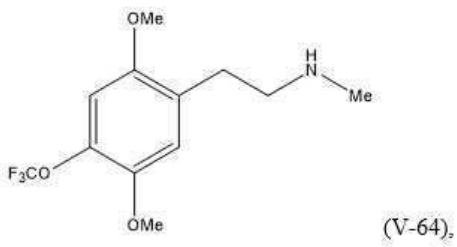
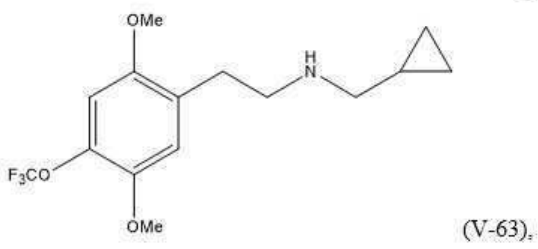
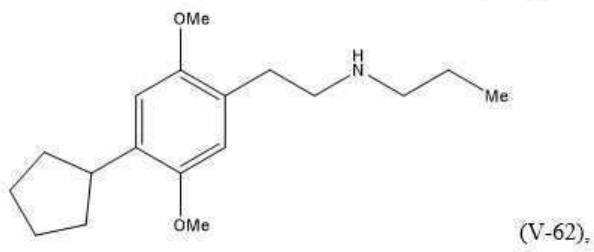
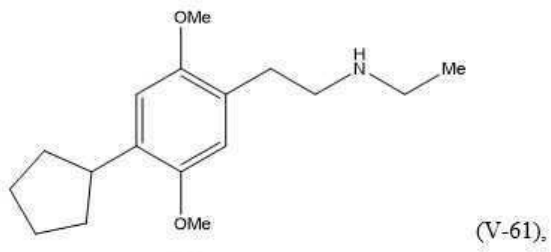
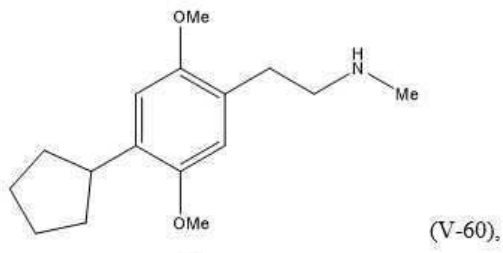
[0552]



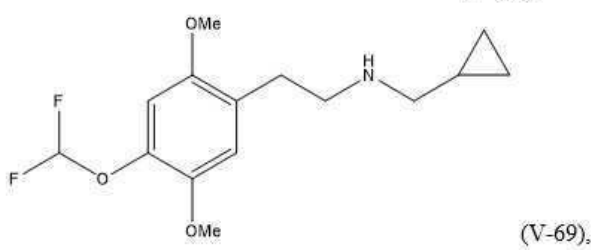
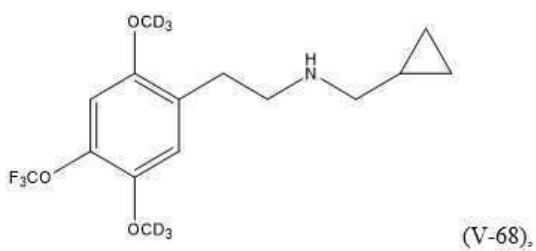
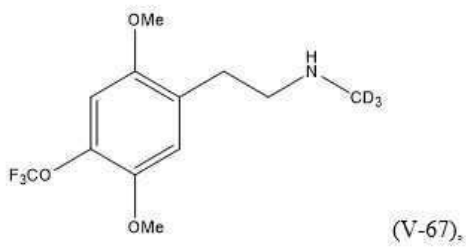
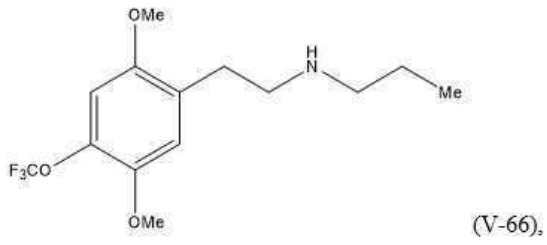
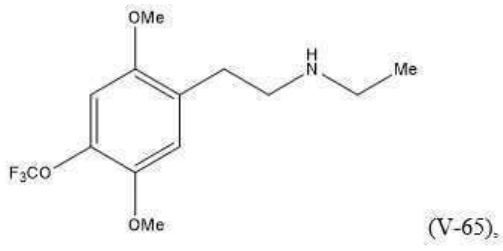
[0553]



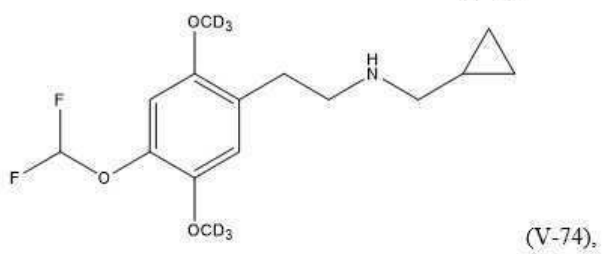
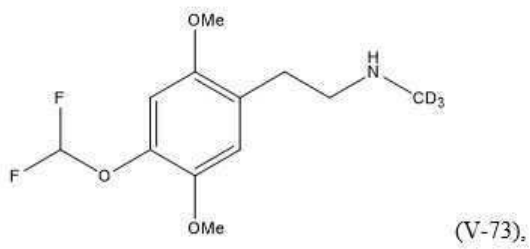
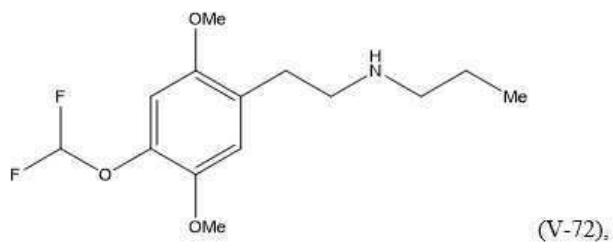
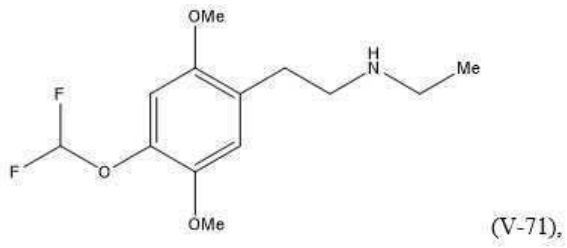
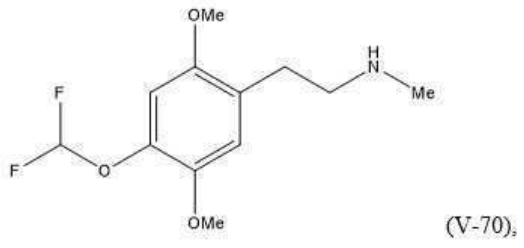
[0554]



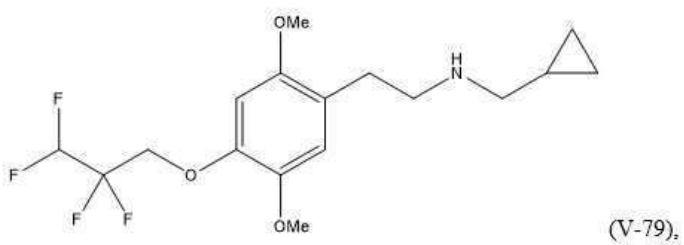
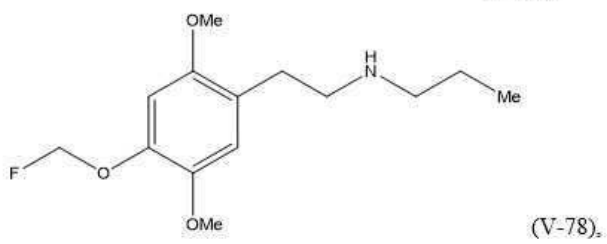
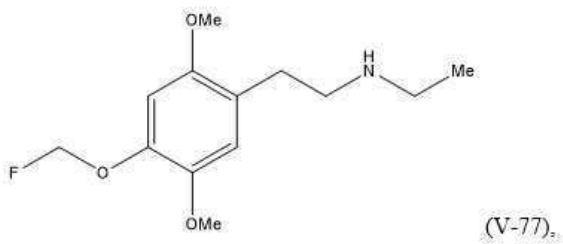
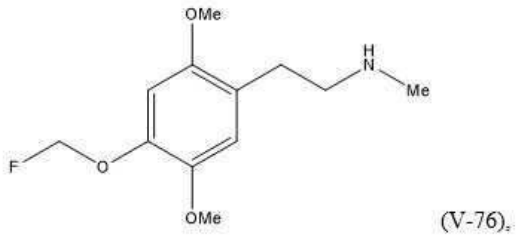
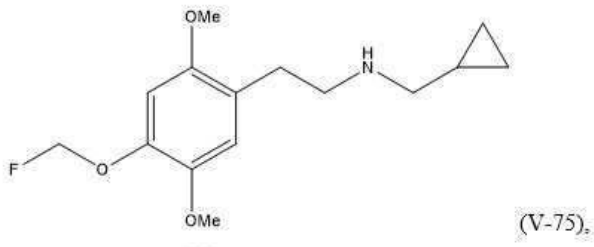
[0555]



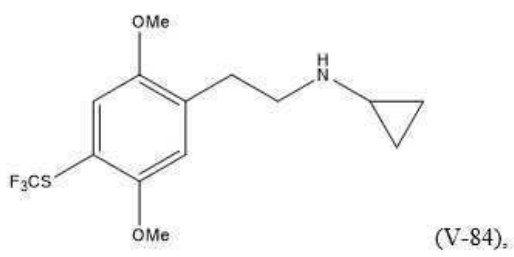
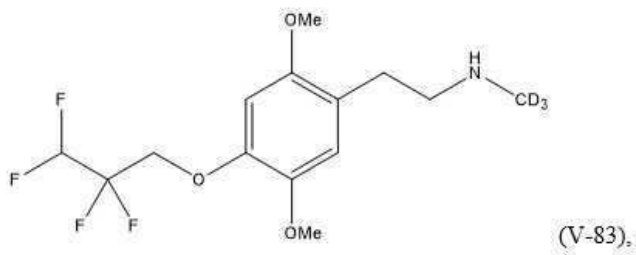
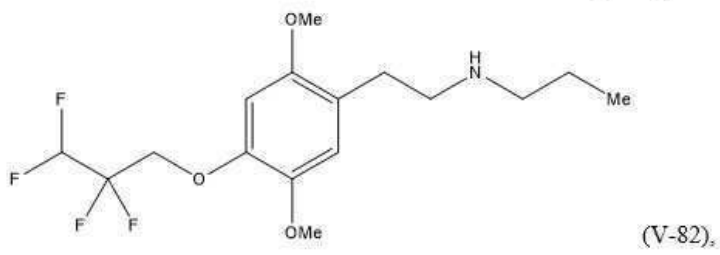
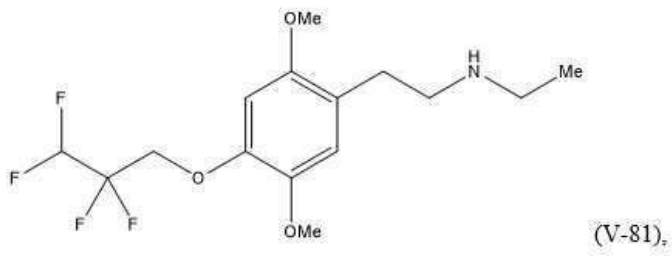
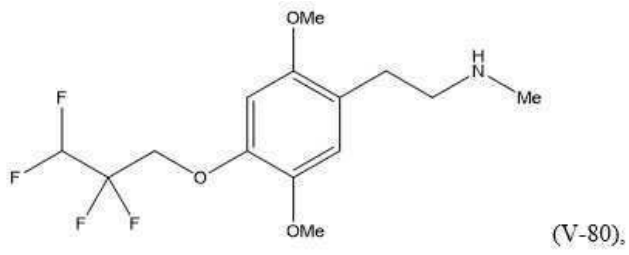
[0556]



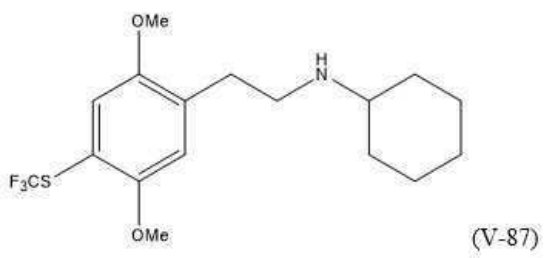
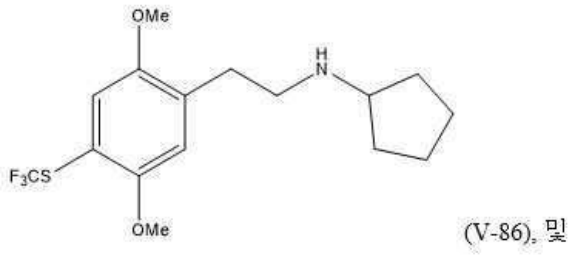
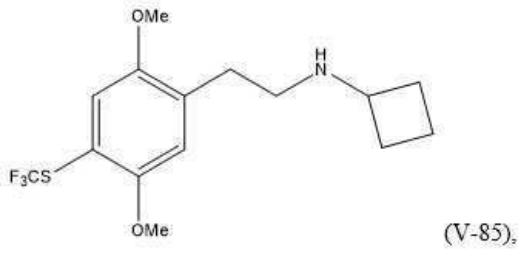
[0557]



[0558]



[0559]



[0560]

구약물. , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전

[0561] 표 1은 전술한 식별된 여러 화합물에 대한 화합물 번호, IUPAC 명칭, 및 치환기 목록을 제공한다.

[표 1] 식 (I)의 예시적인 화합물

화합물 번호 및 명칭		식 (I)					
		X ¹ ,X ²	Y ¹ ,Y ²	R ³	R ⁴	R ⁵ ,R ⁶	R ⁶ ,R ⁷
I-1	2-(2,5-디메톡시-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-Me, -Me	H,H
I-2	2-(2,5-디메톡시-4-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ CH ₂ CF ₃	-Me, -Me	H,H
I-3	2-(4-((3,3-디플루오로프로필)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	-Me, -Me	H,H
I-4	2-(4-((3-플루오로프로필)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ CH ₂ CFH ₂	-Me, -Me	H,H
I-5	2-(2,5-디메톡시-4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-OCH ₂ CH ₂ CF ₃	-Me, -Me	H,H
I-6	2-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	-Me, -Me	H,H
I-7	2-(4-(3-플루오로프로폭시)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-OCH ₂ CH ₂ CFH ₂	-Me, -Me	H,H
I-8	2-(4-((디플루오로메틸)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₂ H	-Me, -Me	H,H
I-9	2-(4-((플루오로메틸)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCFH ₂	-Me, -Me	H,H
I-10	2-(2,5-디메톡시-4-((2,2,3,3-테트라플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ CF ₂ CF ₂ H	-Me, -Me	H,H
I-11	2-(2,5-디메톡시-4-(프로프-2-인-1-일티오)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ C=CH	-Me, -Me	H,H
I-12	2-(4-(에틸닐티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SC≡CH	-Me, -Me	H,H
I-13	2-(4-시클로펜틸-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-C ₅ H ₉	-Me, -Me	H,H
II-1	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-(메틸티오)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SMe	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-2	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-메틸티오페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-Me	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-3	2-(4-(삼차-부틸)-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	- <i>t</i> -Bu	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-4	2-(4-시클로펜틸-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-C ₅ H ₉	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-5	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1,1- <i>d</i> 2-1-아민	D,D	H,H	H	-OCF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-6	2-(2,4,5-트리스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1,1- <i>d</i> 2-1-아민	D,D	H,H	H	-OCD ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H

[0562]

[표 1] (계속)

화합물 번호 및 명칭	식 (I)						
	X ¹ ,X ²	Y ¹ ,Y ²	R ³	R ⁴	R ⁵ ,R ⁶	R ⁶ ,R ⁷	
II-7	2-(4-브로모-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-Br	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-8	2-(4-브로모-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1,1- <i>d</i> 2-1-아민	D,D	H,H	H	-Br	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-9	2-(4-요오드-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-I	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-10	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-11	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-(프로필티오)페닐)에탄-1,1- <i>d</i> 2-1-아민	D,D	H,H	H	-S- <i>n</i> -Pr	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-12	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d</i> 4-1-아민	D,D	D,D	H	-OCF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-13	2-(2,4,5-트리스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d</i> 4-1-아민	D,D	D,D	H	-OCD ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-14	2-(4-브로모-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d</i> 4-1-아민	D,D	D,D	H	-Br	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-15	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-(프로필티오)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d</i> 4-1-아민	D,D	D,D	H	-S- <i>n</i> -Pr	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-16	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-(3,3,3-트리플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ CH ₂ CF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-17	2-(4-((3,3-디플루오로프로필)티오)-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-18	2-(4-((3-플루오로프로필)티오)-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCH ₂ CH ₂ CFH ₂	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-19	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)-4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-OCH ₂ CH ₂ CF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-20	2-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ H	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-21	2-(4-(3-플루오로프로폭시)-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-OCH ₂ CH ₂ CFH ₂	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
II-22	2-(4-((디플루오로메틸)티오)-2,5-비스(메톡시- <i>d</i> 3)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₂ H	-CD ₃ , -CD ₃	H,H

[0563]

[표 1] (계속)

화합물 번호 및 명칭		식 (I)					
		X ¹ ,X ²	Y ¹ ,Y ²	R ³	R ⁴	R ⁶ ,R ⁶	R ⁶ ,R ⁷
II-23	2-(2,5-비스(메톡시- <i>d3</i>)-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-CF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	H,H
III-1	2-(2,5-디메톡시-4-(메틸- <i>d3</i>)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-CD ₃	-Me,-Me	H,H
III-2	2-(2,5-디메톡시-4-(2-(메틸- <i>d3</i>)프로판-2-일-1,1,1,3,3,3- <i>d6</i>)페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-C(CD ₃) ₂	-Me,-Me	H,H
IV-1	2-(2,5-디메톡시-4-(메틸티오)페닐)에탄-1,1- <i>d2</i> -1-아민	D,D	H,H	H	-SMe	-Me,-Me	H,H
IV-2	2-(2,5-디메톡시-4-(프로필티오)페닐)에탄-1,1- <i>d2</i> -1-아민	D,D	H,H	H	-S- <i>n</i> -Pr	-Me,-Me	H,H
IV-3	2-(2,5-디메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1,1- <i>d2</i> -1-아민	D,D	H,H	H	-CF ₃	-Me,-Me	H,H
IV-4	2-(2,4,5-트리메톡시페닐)에탄-1,1- <i>d2</i> -1-아민	D,D	H,H	H	-OMe	-Me,-Me	H,H
IV-5	2-(4-브로모-2,5-디메톡시페닐)에탄-1,1- <i>d2</i> -1-아민	D,D	H,H	H	-Br	-Me,-Me	H,H
IV-6	2-(2,5-디메톡시-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1,1- <i>d2</i> -1-아민	D,D	H,H	H	-SCF ₃	-Me,-Me	H,H
IV-7	2-(2,5-디메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에탄-1,1- <i>d2</i> -1-아민	D,D	H,H	H	-OCF ₃	-Me,-Me	H,H
IV-8	2-(2,5-디메톡시-4-(메틸티오)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d4</i> -1-아민	D,D	D,D	H	-SMe	-Me,-Me	H,H
IV-9	2-(2,5-디메톡시-4-(프로필티오)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d4</i> -1-아민	D,D	D,D	H	-S- <i>n</i> -Pr	-Me,-Me	H,H
IV-10	2-(2,5-디메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d4</i> -1-아민	D,D	D,D	H	-CF ₃	-Me,-Me	H,H
IV-11	2-(2,4,5-트리메톡시페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d4</i> -1-아민	D,D	D,D	H	-OMe	-Me,-Me	H,H
IV-12	2-(4-브로모-2,5-디메톡시페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d4</i> -1-아민	D,D	D,D	H	-Br	-Me,-Me	H,H
IV-13	2-(2,5-디메톡시-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1,1,2,2- <i>d4</i> -1-아민	D,D	D,D	H	-SCF ₃	-Me,-Me	H,H

[0564]

[표 1](계속)

화합물 번호 및 명칭		식 (I)					
		X ¹ ,X ²	Y ¹ ,Y ²	R ³	R ⁴	R ⁶ ,R ⁴	R ⁶ ,R ⁷
IV-14	2-(2,5-디메톡시-4- (트리플루오로메틸)페닐)에탄- 1,1,2,2-d4-1-아민	D,D	D,D	H	-OCF ₃	-Me, -Me	H,H
IV-15	2-(4-((디플루오로메틸)티오)-2,5- 디메톡시페닐)에탄-1,1-d2-1-아민	D,D	H,H	H	-SCF ₂ H	-Me, -Me	H,H
IV-16	2-(4-((디플루오로메틸)티오)-2,5- 디메톡시페닐)에탄-1,1,2,2-d4-1-아민	D,D	D,D	H	-SCF ₂ H	-Me, -Me	H,H
V-1	N-(시클로프로필메틸)-2-(2,5-디메톡시- 4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄- 1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-Me, -Me	-H, -CH ₂ C ₃ H ₅
V-2	2-(2,5-디메톡시-4- (트리플루오로메틸)티오)페닐)-N- 메틸에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-Me, -Me	-H,-Me
V-3	2-(2,5-디메톡시-4- (트리플루오로메틸)티오)페닐)-N- 에틸에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-Me, -Me	-H,-Et
V-4	N-(2,5-디메톡시-4- (트리플루오로메틸)티오)페닐)프로판- 1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-Me, -Me	-H, -n-Pr
V-5	2-(2,5-디메톡시-4- (트리플루오로메틸)티오)페닐)-N- (메틸-d3)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-Me, -Me	-H,-CD ₃
V-6	2-(2,5-비스(메톡시-d3)-4- (트리플루오로메틸)티오)페닐)-N- (시클로프로필메틸)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	-H, -CH ₂ C ₃ H ₅
V-7	2-(2,5-비스(메톡시-d3)-4- (트리플루오로메틸)티오)페닐)-N- (시클로프로필메틸)에탄-1,1-d2-1-아민	D,D	H,H	H	-SCF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	-H, -CH ₂ C ₃ H ₅
V-8	2-(2,5-비스(메톡시-d3)-4- (트리플루오로메틸)티오)페닐)-N- (시클로프로필메틸)에탄-1,1,2,2-d4-1- 아민	D,D	D,D	H	-SCF ₃	-CD ₃ , -CD ₃	-H, -CH ₂ C ₃ H ₅
V-36	N-(시클로프로필메틸)-2-(4- (디플루오로메틸)티오)-2,5- 디메톡시페닐)에탄-1-아민	H,H	H,H	H	-SCF ₂ H	-Me, -Me	-H, -CH ₂ C ₃ H ₅

[0565]

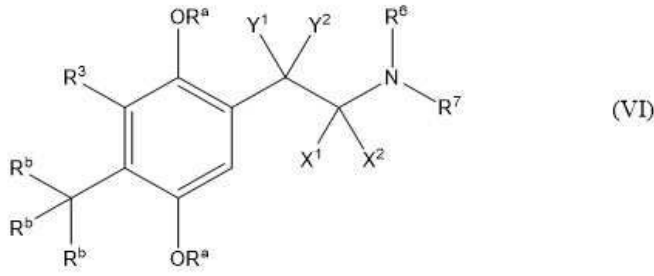
[0566]

R⁴가 -OR^b 또는 -SR^b인 일부 구현예의 경우, R^b는 치환된 C₂ 알킬기, 예를 들어 C₂ 플루오로알킬기가 아니다. 일부 구현예에서, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, 및 R⁷이 각각 수소이고 각각의 R^a가 메틸인 경우, R⁴는 -SCH₂CH₂CFH₂, -SCH₂C≡CH, -SCFH₂, -SCF₂H, 또는 -SCF₃이 아니다. 일부 구현예에서, 예를 들어, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, 및 R⁷이 각각 수소이고 각각의 R^a가 메틸인 경우(예를 들어, 화합물이 화합물 I-4가 아닌 구현예에서), R⁴는 -SCH₂CH₂CFH₂가 아니다. 일부 구현예에서, 예를 들어, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, 및 R⁷이 각각 수소이고 각각의 R^a가 메틸인 경우(예를 들어, 화합물이 화합물 I-11이 아닌 구현예에서), R⁴는 -SCH₂C≡CH가 아니다. 일부 구현예에서, 예를 들어, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, 및 R⁷이 각각 수소이고 각각의 R^a가 메틸인 경우(예를 들어, 화합물이 화합물 I-9가 아닌 구현예에서), R⁴는 -SCFH₂가 아니다. 일부 구현예에서, 예를 들어, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, 및 R⁷이 각각 수소이고 각각의 R^a가 메틸인 경우(예를 들어, 화합물이 화합물 I-8이 아닌 구현예에서), R⁴는 -SCF₂H가 아니다. 일부 구현예에서, 예를 들어, X¹, X², Y¹, Y², R³, R⁶, 및 R⁷이 각각 수소이고 각각의 R^a가 메틸인 경우(예를 들어, 화합물이 화합물 I-1이 아닌 구현예에서), R⁴는 -SCF₃이 아니다.

[0567]

식 (VI)

[0568] 식 (VI)에 따른 화합물:



[0569]

[0570] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물이 본원에 개시되며,

[0571] 식 중:

[0572] X^1 및 X^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0573] Y^1 및 Y^2 는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0574] R^3 은 수소 또는 중수소이고;

[0575] R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나; 대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;

[0576] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이고;

[0577] 각각의 R^b 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_2 알킬이고; 대안적으로, 2개의 R^b 는 선택적으로 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬을 형성한다.

[0578] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다.

[0579] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다.

[0580] 일부 구현예에서, R^3 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^3 은 수소이다.

[0581] R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 동일하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 둘 모두는 수소이다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 상이하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0582] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 예를 들어 치환되지 않은 C_1 알킬, 치환되지 않은 C_2 알킬, 치환되지 않은 C_3 알킬, 치환되지 않은 C_4 알킬, 치환되지 않은 C_5 알킬, 또는 치환되지 않은 C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 선형 C_2 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 분지형 C_3 - C_{10} 알킬이다. 치환되지 않은 C_1 - C_{10} 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필,

부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 및 이소헥실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0583] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 C_1 - C_6 알킬, 예를 들어 치환된 C_1 알킬, 치환된 C_2 알킬, 치환된 C_3 알킬, 치환된 C_4 알킬, 치환된 C_5 알킬, 또는 치환된 C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알키닐, 치환된 알키닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, 및 $-CD_2CD_2CD_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 즉 플루오로알킬기이다. 플루오로알킬기의 예는, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CHF_2$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, 및 $-CH(CH_3)CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0584] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 중수소 원자 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 $-CD_2CH_2F$, $-CD_2CHF_2$, $-CD_2CF_3$, $-CD_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CH_2$, $-CD_2CD_2CHF_2$, $-CD_2CD_2CF_3$, $-CD_2CH_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CH_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CH_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CD_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CD_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CD_2CHF_2$, 및 $-CD_2CD_2CD_2CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0585] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. C_1 - C_6 알킬은, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, C_1 - C_6 알킬은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)로 치환되며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, C_1 - C_6 알킬은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)로 치환된다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 하이드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1 알킬이며, 특히 시클로프로필메틸($-CH_2C_3H_5$)에 대해 언급된다.

[0586] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.

[0587] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 프로파르길이다.

[0588] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치

환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0589] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 또는 8-원 고리일 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 예컨대 본원에 제시된 것들이며, 이의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 및 1,3-디옥솔란을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로시클로알킬이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 옥소, 및 히드록실을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

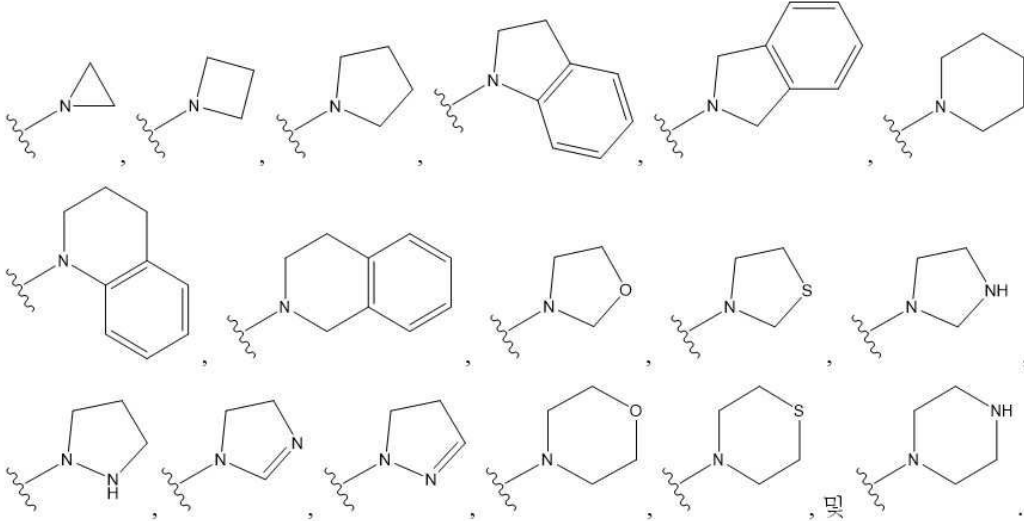
[0590] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 아릴이며, 이의 예는 페닐 및 나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0591] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로아릴이며, 이의 예는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 티오페닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 및 피라졸릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0592] 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, $-CD_3$, 또는 시클로프로필메틸($-CH_2C_3H_5$)이다.

[0593] 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원

고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R^6 및 R^7 에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 하나 이상의 질소, 황 또는 산소일 수 있는 적어도 하나의 추가 헤테로-고리 원자를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



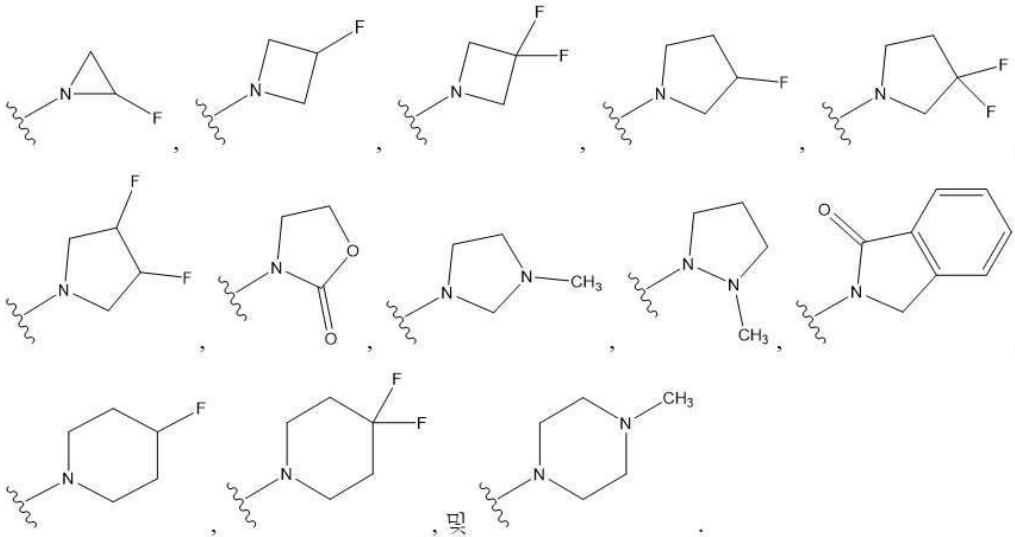
[0594]

[0595]

일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환된 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환된 헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R^6 및 R^7 에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 추가 헤테로-고리 원자(예를 들어, 질소, 황 또는 산소)를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 또는 티오모르폴린을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 이는 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 치환기(들)은 본원에 인용된 것 중 하나일 수 있으며, 이는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알키닐, 치환된 알키닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬기를 함유한다. 치환기는 탄소 고리 원자 또는 헤테로-고리 원자 상에 위치될 수 있다.

[0596]

R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



[0597]

[0598]

각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 각각의 R^a 는 독립적으로, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다.

[0599]

각각의 R^b 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 동일하다. 각각의 R^b 는 독립적으로, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_2 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬일 수 있으며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, 및 $-CH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^b 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R^b 는 다른 것과 상이하며, 예를 들어, 하나의 R^b 는 $-CH_2CH_3$ 인 한편, 다른 2개는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 하나의 R^b 는 $-CF_3$ 인 한편, 다른 2개는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 하나의 R^b 는 $-CH_3$ 인 한편, 다른 2개는 $-CF_3$ 이다.

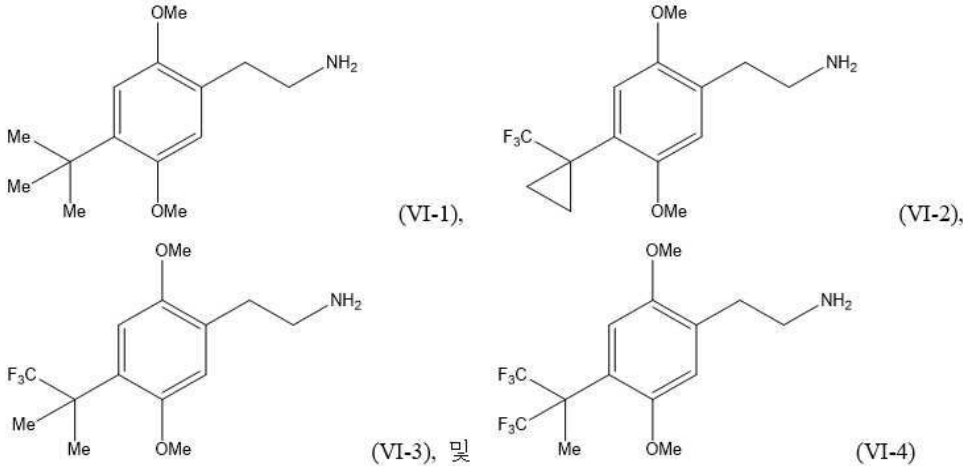
[0600]

일부 구현예에서, 2개의 R^b 는 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, 2개의 R^b 가 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 형성된 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬기는, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, 2개의 R^b 는 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)을 형성하며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 2개의 R^b 는 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)을 형성한다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 2개의 R^b 가 이에 부착된 탄소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지

않은 시클로알킬기를 형성할 경우, 나머지 R^b는 위에 제시된 바와 같이, 예를 들어 -CH₃, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, 또는 -CF₃으로부터 선택된다.

[0601] 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 각각 수소이거나 각각 중수소이다. R³은 수소이고; X¹ 및 X²는 각각 수소 또는 각각 중수소이고; 각각의 R^a는 -CH₃ 또는 -CD₃이고; 각각의 R^b는 -CD₃, 또는 -CH₃이다.

[0602] 일부 구현예에서, 식 (VI)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:

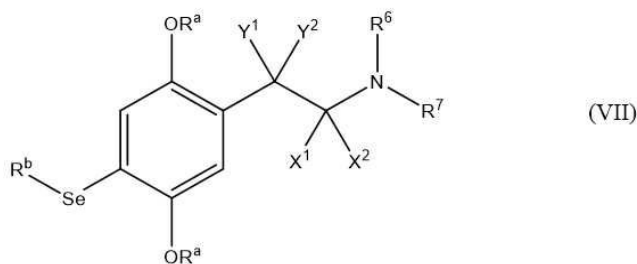


[0603] , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

[0604] 페닐 고리의 4-위치에 부착된 4차 탄소 원자, 특히 페닐 고리의 4-위치에 있는 친유성 3차 알킬기(예를 들어, *t*-부틸기)를 함유하는 식 (VI)의 화합물은, 특히 시클로펜틸기의 경우에서와 같이 동일한 위치에서 4차 탄소가 결합된 화합물과 비교 시, 5-HT₂ 수용체, 예컨대 5-HT_{2A}에 대해 놀랍게도 강력한 결합 친화도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들의 우수한 약력학적 특성에 더하여, 페닐 고리의 4-위치에 부착된 4차 탄소 원자를 보유하는 식 (VI)의 화합물은 또한 개선된 생체이용률, 노출, 및 뇌 침투성을 위해, 해당 위치에서 대사를 늦추거나 차단함으로써 유리한 약동학을 제공할 수 있다.

[0605] 식 (VII)

[0606] 식 (VII)에 따른 화합물:



[0607] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물이 본원에 제공되며,
 [0608] 식 중:

[0610] X¹ 및 X²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0611] Y¹ 및 Y²는 독립적으로 수소 또는 중수소이고;

[0612] R⁶은 수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;

- [0613] R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이거나;
- [0614] 대안적으로, R^6 및 R^7 은 선택적으로 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성하고;
- [0615] 각각의 R^a 는 독립적으로 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이고;
- [0616] R^b 는 수소, 중수소, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다.
- [0617] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다.
- [0618] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다.
- [0619] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 시아노, 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. C_1 - C_6 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_1 알킬기이며, 이의 예는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$, 및 $-CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_2 알킬기이며, 이의 예는 $-CDHCDH_2$, $-CDHCD_2H$, $-CD_2CD_3$, $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, $-CH_2CF_3$, 및 $-CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 C_2 알킬기, 예컨대 C_2 플루오로알킬기가 아니다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^4 가 $-OR^b$ 또는 $-SR^b$ 인 경우, R^b 는 $-CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2H$, 또는 $-CH_2CF_3$ 가 아니다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 C_3 알킬기이며, 이의 예는 $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_2H$, $-CH_2CH_2CFH_2$, $-CH_2CF_2CF_2H$, 및 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv N$ 을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2CFH_2$ 가 아니다.
- [0620] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.
- [0621] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 아세틸레닐, 프로파르길, 호모프로파르길 등이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 아세틸레닐($-C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 알키닐이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 프로파르길(예를 들어, $-CF_2C\equiv CH$)이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CF_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다. 일부 구현예에서, R^b 는 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다.

[0622] 일부 구현예에서, R^b 는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^b 는 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로겐(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0623] 일부 구현예에서, R^b 는 $-C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CF_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CF_2CH_2CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$, 및 $-CF_2CH_2CH_2CH_2C\equiv CH$ 이다.

[0624] R^6 및 R^7 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 동일하다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 상이하다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다.

[0625] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 예를 들어 치환되지 않은 C_1 알킬, 치환되지 않은 C_2 알킬, 치환되지 않은 C_3 알킬, 치환되지 않은 C_4 알킬, 치환되지 않은 C_5 알킬, 또는 치환되지 않은 C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 선형 C_2 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 분지형 C_3 - C_{10} 알킬이다. 치환되지 않은 C_1 - C_{10} 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, n-헥실, 및 이소헥실을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0626] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 C_1 - C_6 알킬, 예를 들어 치환된 C_1 알킬, 치환된 C_2 알킬, 치환된 C_3 알킬, 치환된 C_4 알킬, 치환된 C_5 알킬, 또는 치환된 C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알키닐, 치환된 알키닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, 및 $-CD_2CD_2CD_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬, 즉 플루오로알킬기이다. 플루오로알킬기의 예는, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CF_2CHF_2$, $-CH_2CF_2CF_3$, $-CH(CF_3)_2$, 및 $-CH(CH_3)CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0627] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 하나 이상의 중수소 원자 및 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 $-CD_2CH_2F$, $-CD_2CHF_2$, $-CD_2CF_3$, $-CD_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CHF_2$, $-CD_2CD_2CF_3$, $-CD_2CH_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CH_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CH_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CH_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CH_2CHF_2$, $-CD_2CD_2CH_2CF_3$, $-CD_2CD_2CD_2CH_2F$, $-CD_2CD_2CD_2CHF_2$, 및 $-CD_2CD_2CD_2CF_3$ 을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

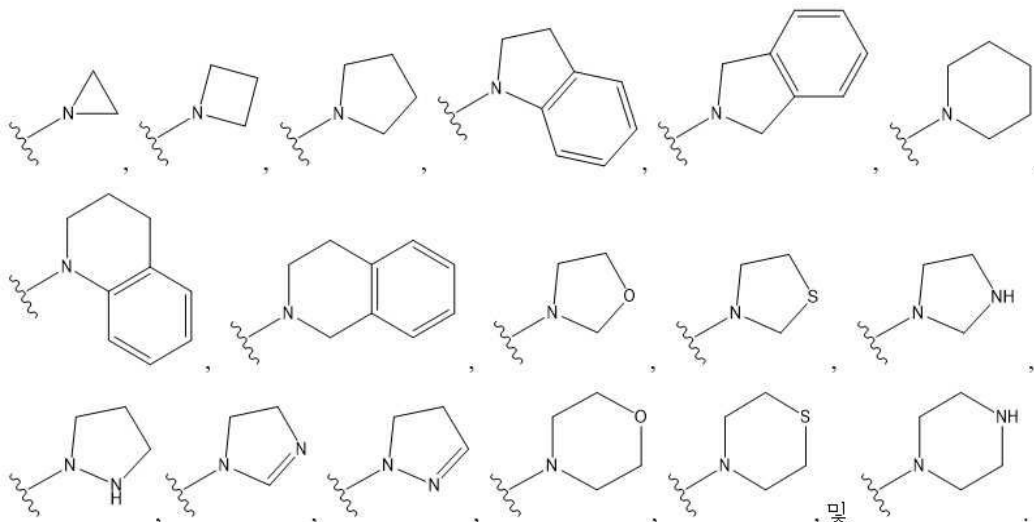
- [0628] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. C_1 - C_6 알킬은, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, C_1 - C_6 알킬은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)로 치환되며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, C_1 - C_6 알킬은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)로 치환된다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1 알킬이며, 특히 시클로프로필메틸($-\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$)에 대해 언급된다.
- [0629] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 알릴, 부테닐, 크로틸 등이다.
- [0630] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 프로파르길이다.
- [0631] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 예를 들어 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_4 - C_8 시클로알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 C_5 - C_6 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 시클로알킬(예를 들어, 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 시클로알킬(예를 들어, 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬)이다. 시클로알킬기는 본원에 인용된 임의의 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있으며, 이들 치환기의 예는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 옥소, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.
- [0632] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬이다. 일부 구현예에서, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 또는 8-원 고리일 수 있다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 예컨대 본원에 제시된 것들이며, 이의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 및 1,3-디옥솔란을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로시클로알킬이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 옥소, 및 하이드록실을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.
- [0633] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 아릴이며, 이의 예는 페닐 및 나프틸을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치

환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0634] 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환되지 않은 헤테로아릴이며, 이의 예는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오펜닐, 티오펜닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 및 피라졸릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^6 및/또는 R^7 은 치환된 헤테로아릴이다. 치환기(들)는 중수소, 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 할로젠(예를 들어, 불소), 히드록실, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는, 본원에 인용된 것 중 어느 하나일 수 있다. 헤테로아릴기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0635] 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 알케닐, 치환되었거나 치환되지 않은 알키닐, 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환되었거나 치환되지 않은 아릴, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로아릴이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고 R^7 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 중수소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 불소 원자로 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는 치환되었거나 치환되지 않은 시클로알킬로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, R^6 은 수소이고, R^7 은 메틸, 에틸, 프로필, $-CD_3$, 또는 시클로프로필메틸($-CH_2C_3H_5$)이다.

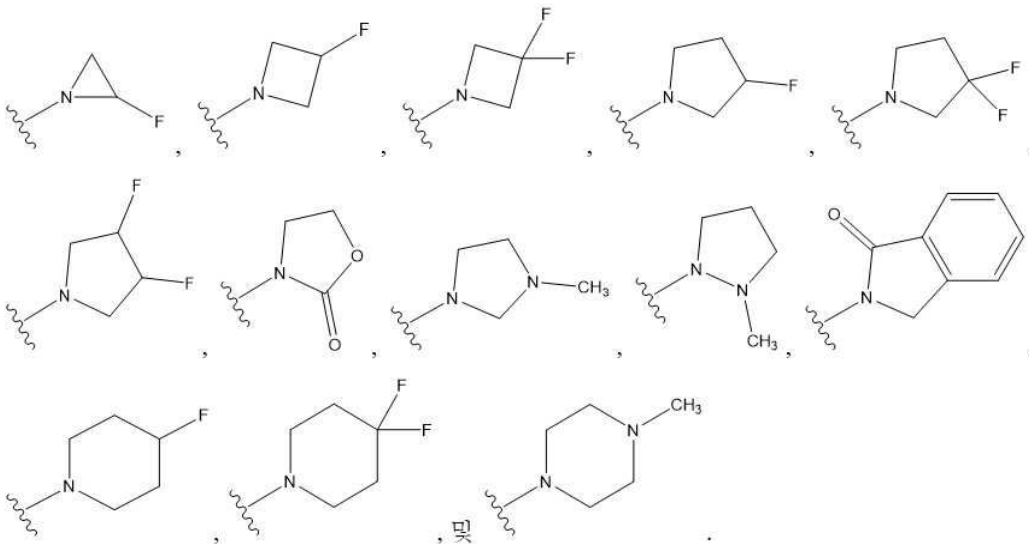
[0636] 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되었거나 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환되지 않은 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R^6 및 R^7 에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 하나 이상의 질소, 황 또는 산소일 수 있는 적어도 하나의 추가 헤테로-고리 원자를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환되지 않은 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



[0637]

[0638] 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합되어 치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 치환된 헤테로시클로알킬기는, 예를 들어 3-원 고리, 4-원 고리, 5-원 고리, 6-원 고리, 7-원 고리, 8-원 고리 등 일 수 있으며, 이는 선택적으로 다른 고리(들)에 융합될 수 있다. 치환된 헤테로시클로알킬기는 최소 하나의 질소 고리 원자(R^6 및 R^7 에 개재되는 질소 원자)를 함유하며, 선택적으로 총 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로고리 원자에 대해, 추가 헤테로-고리 원자(예를 들어, 질소, 황 또는 산소)를 함유할 수 있다(이 중 적어도 하나는 질소 고리 원자임). 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 아지리딘, 아제티딘, 피롤리딘, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 퓨린, 카르바졸, 카르보린, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 티아졸리딘, 모르폴린, 또는 티오모르폴린을 포함하지만, 이에 한정되지 않으며, 이는 적어도 하나의 치환기로 치환된다. 치환기(들)은 본원에 인용된 것 중 하나일 수 있으며, 이는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 하이드록실과 같은 극성 치환기, 옥소, 치환되지 않은 알콕시, 치환된 알콕시(예를 들어, 폴리에테르기), 치환되지 않은 알킬, 치환된 알킬, 치환되지 않은 알케닐, 치환된 알케닐, 치환되지 않은 알키닐, 치환된 알키닐, 치환되지 않은 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 치환되지 않은 헤테로시클로알킬, 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않은 아릴, 치환된 아릴, 치환되지 않은 헤테로아릴, 및 치환된 헤테로아릴을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬은 1개, 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 치환기로 치환된 헤테로시클로알킬기를 함유한다. 치환기는 탄소 고리 원자 또는 헤테로-고리 원자 상에 위치될 수 있다.

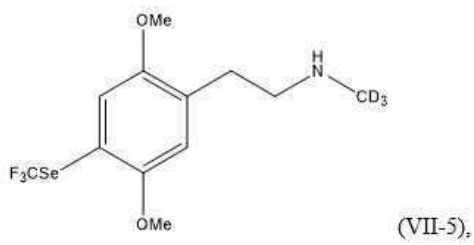
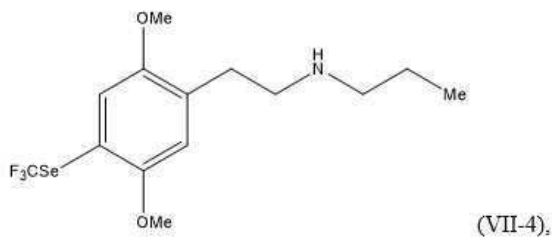
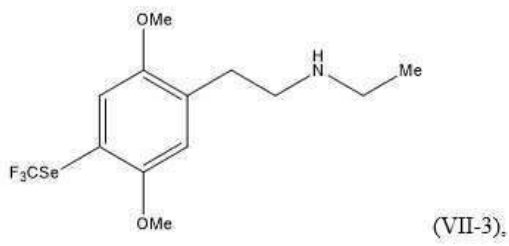
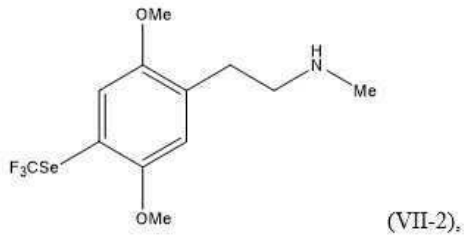
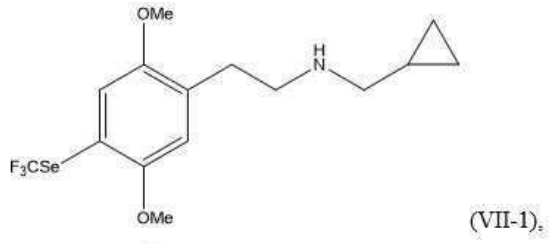
[0639] R^6 및 R^7 이 이에 부착된 질소 원자와 함께 결합함으로써 형성된 치환된 헤테로시클로알킬기의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다:



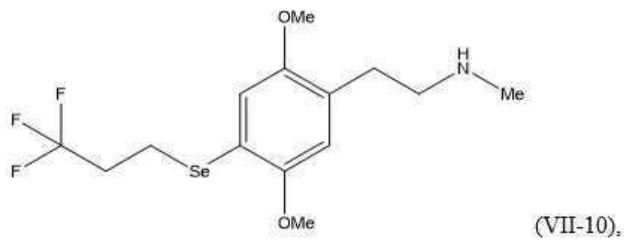
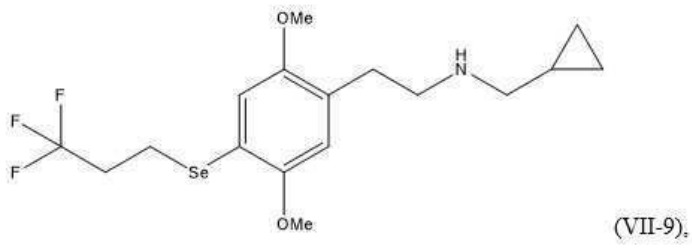
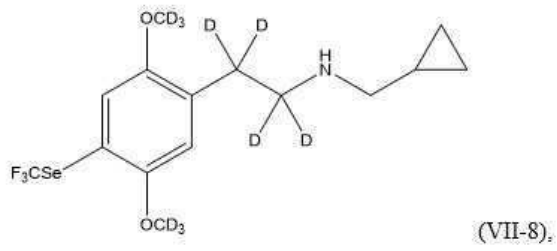
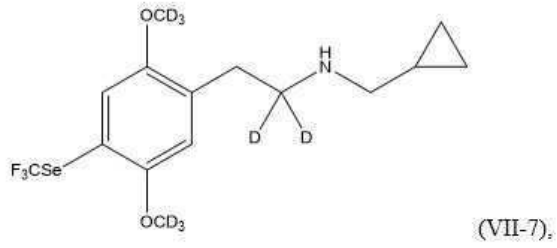
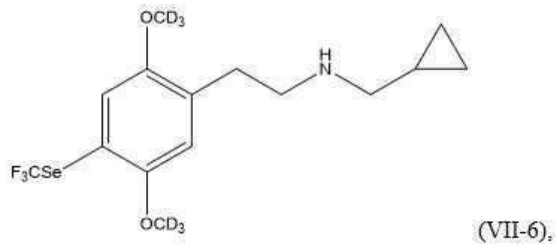
[0640]

[0641] 각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 각각의 R^a 는 독립적으로, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다.

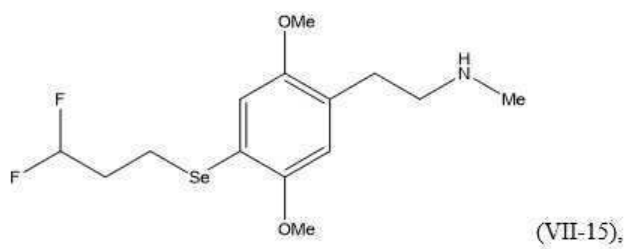
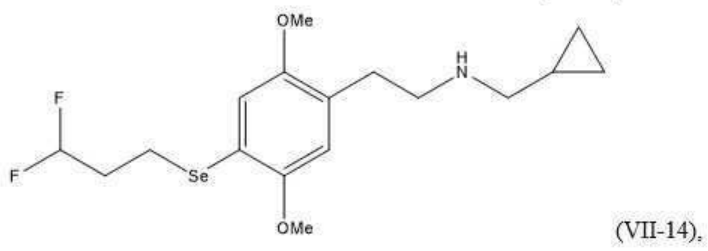
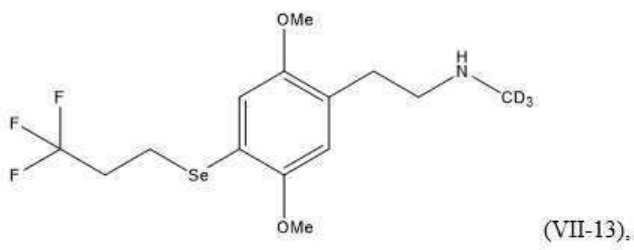
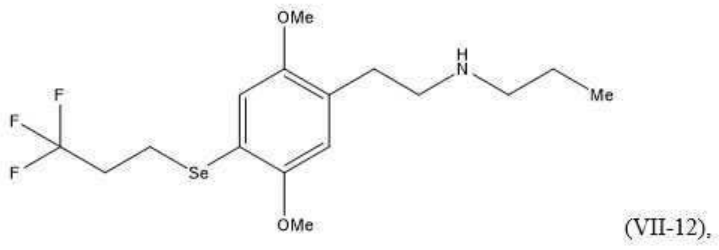
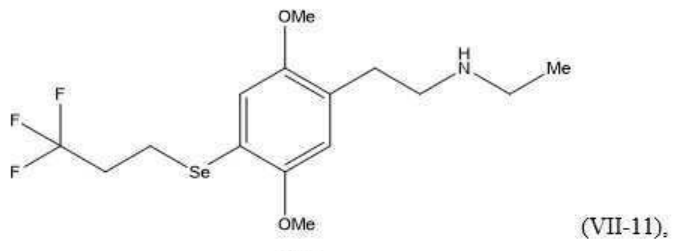
[0642] 일부 구현예에서, 식 (VII)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



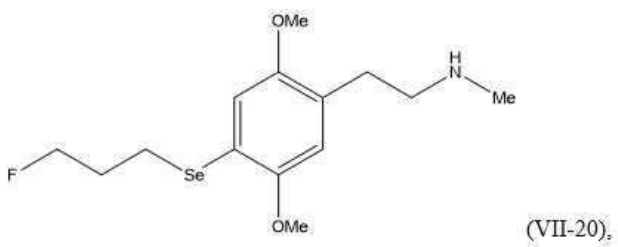
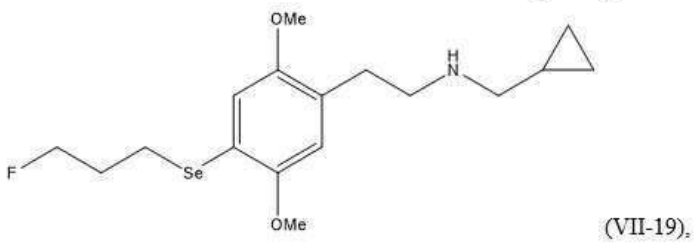
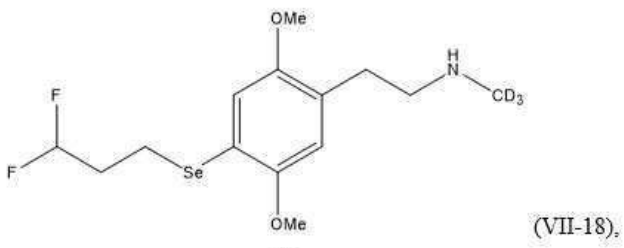
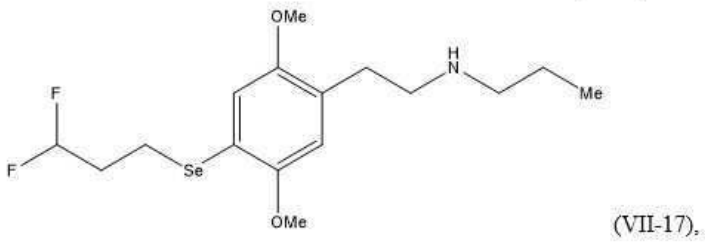
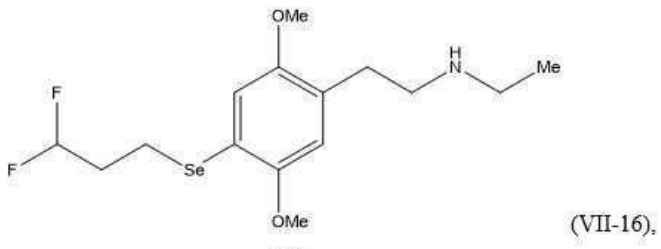
[0643]



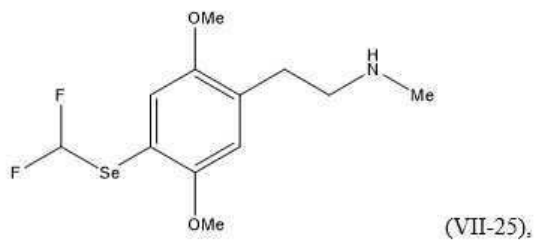
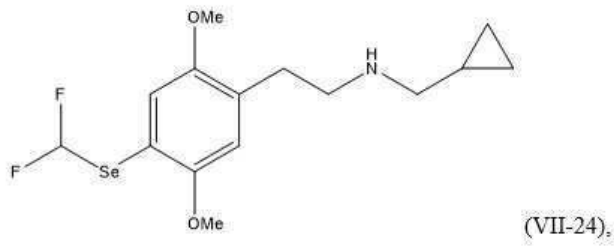
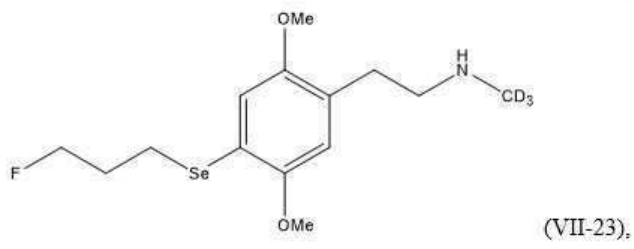
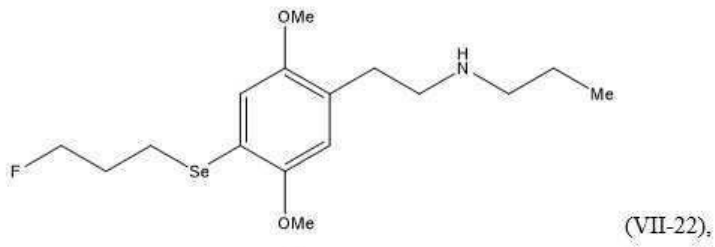
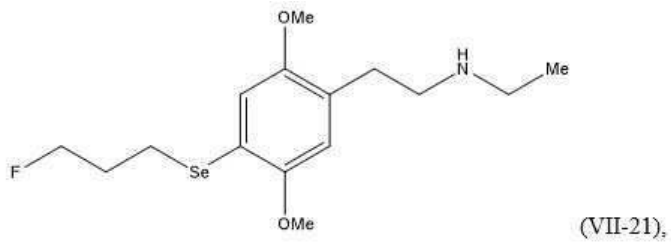
[0644]



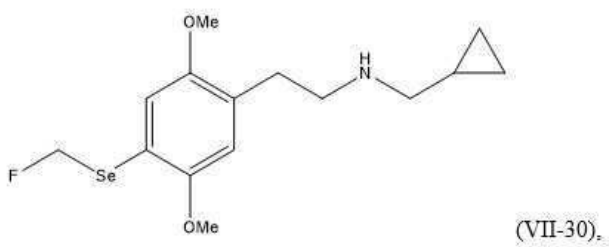
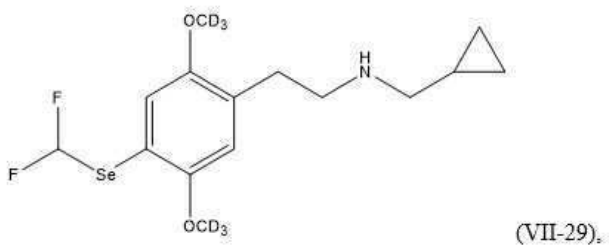
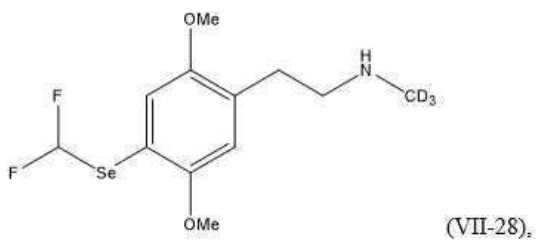
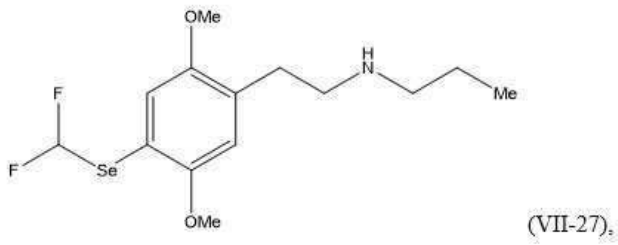
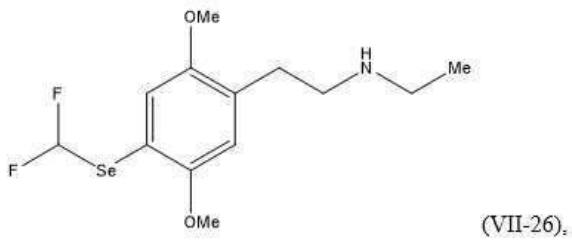
[0645]



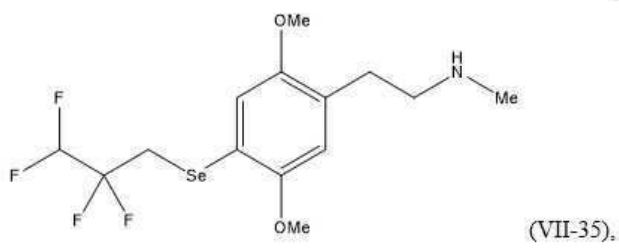
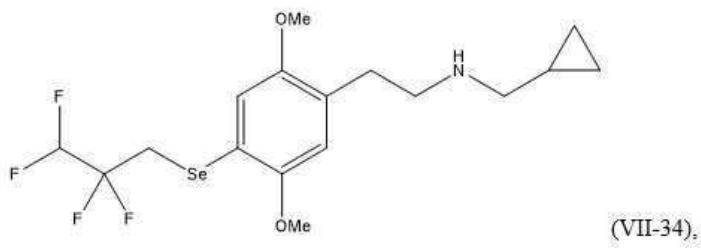
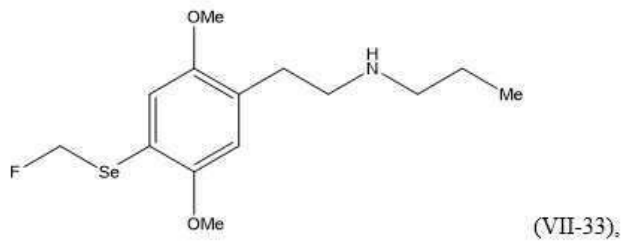
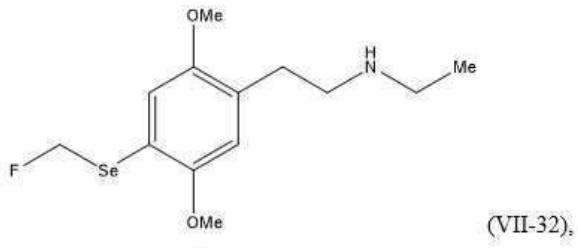
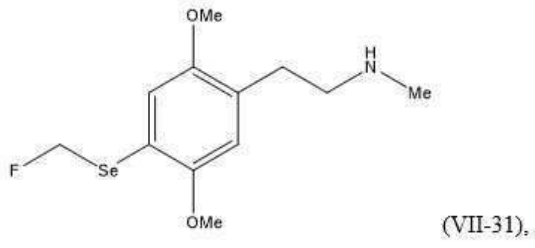
[0646]



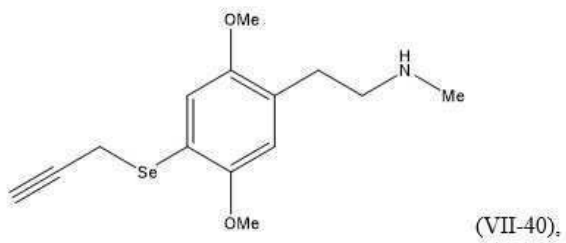
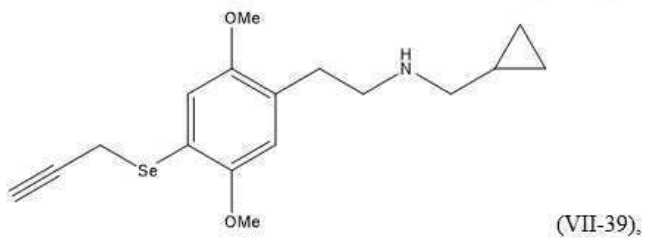
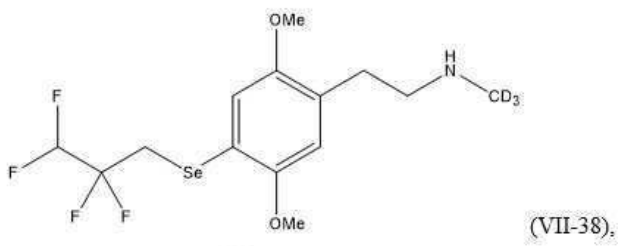
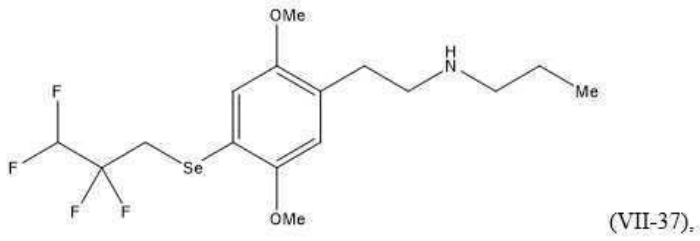
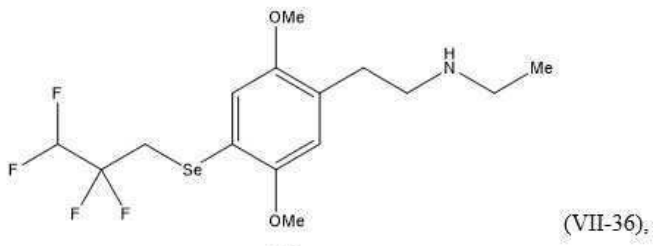
[0647]



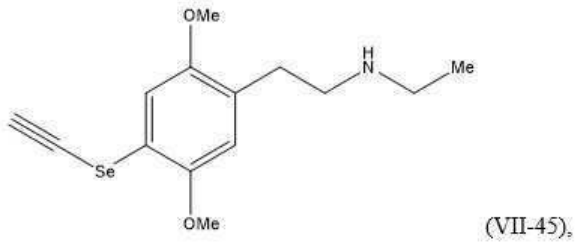
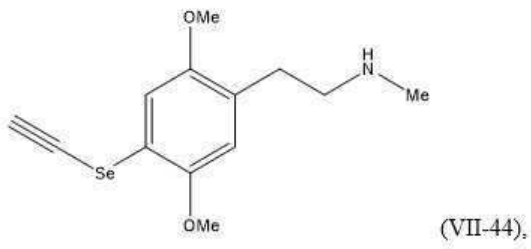
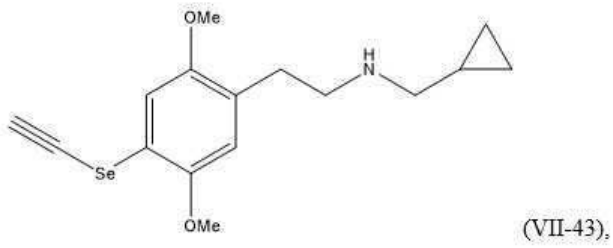
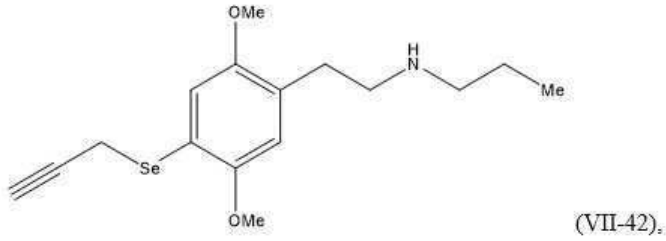
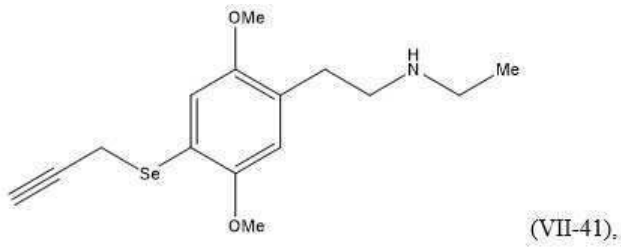
[0648]



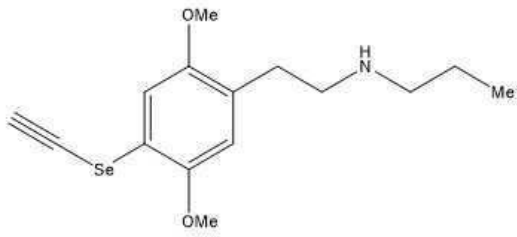
[0649]



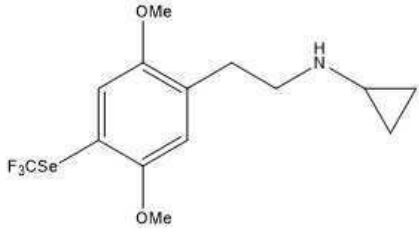
[0650]



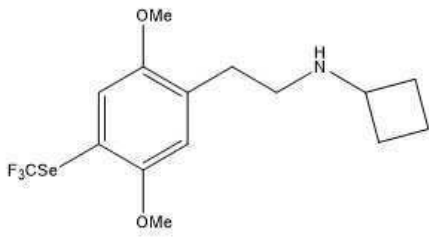
[0651]



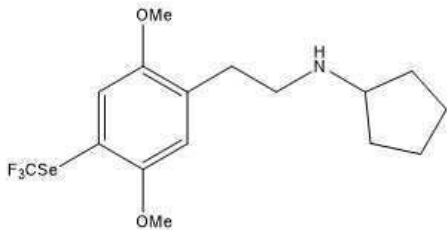
(VII-46),



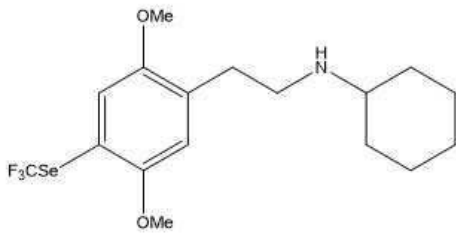
(VII-47),



(VII-48),



(VII-49), 및



(VII-50)

[0652] , 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

[0653] 식 (I) 내지 (VII)의 화합물은 입체 중심을 함유할 수 있다. 이러한 경우, 식 (I) 내지 (VII)이 입체화학을 참조하지 않고 도시될지라도, 해당 화합물은 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 개시는 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개별 거울상이성질체(거울상이성질적인 순수 화합물), 및 이들의 비-라세미 혼합물을 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체로서 요구될 경우, 해당 화합물은 입체 특이적 합성에 의해, 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해, 또는 키랄 크로마토그래피 방법에 의해 수득될 수 있으며, 이들 방법 각각은 당업계에 알려져 있다. 최종 생성물, 중간체, 또는 출발 물질의 분해는 당업계에 알려진 임의의 적절한 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0654] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물은 라세미 화합물이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물은 거울상이성질적으로 순수하다.

[0655] 일부 구현예에서, 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 화합물은 세로토닌 5-HT_{1A} 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 화합물은 세로토닌 5-HT_{2C} 수용체의 작용제이다. 일부 구현예에서, 화합물의 투여는 정신자극 효과를 유도한다. 일부 구현예에서, 화합물의 투여는 (예를 들어, 일반적으로 정신자극 효과를 생성할 투여량에서) 정신자극 효과를 유도하지 않는다.

[0656] 또한, 본 개시의 화합물, 예를 들어 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 개시된다. 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 형성하기 위해 사용되는 산은, 1산, 2산, 3산, 4산일 수 있거나, 더 많은 수의 산 기를 함유할 수 있다. 산 기는, 예를 들어, 카르복시산, 설펜산, 포스폰산, 또는 적어도 하나의 교체 가능한 수소 원자를 함유하는 다른 산성 모이어티일 수 있다. 본원에 개시된 약학적으로 허용가능한 (산 부가) 염의 제조에 사용하기 위한 산의 예는, 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 페닐아세트산, 아실화된 아미노산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 설펜산(예를 들어, 벤젠설펜산, 캄포르설펜산, (+)-(1S)-캄포르-10-설펜산, 에탄-1,2-디설펜산, 에탄설펜산, 2-하이드록시-에탄설펜산, 메탄설펜산, 나프탈렌-2-설펜산, 나프탈렌-1,5-디설펜산, p-톨루엔설펜산, 에탄디설펜산, 등), 벤조산 (예를 들어, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 2-아세트옥시벤조산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 겐티스산, 등), 붕산, (+)-캄포르산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 시클로헥산설팜산, 도데실설펜산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 하이드로클로르산, 하이드로요오드산, (+)-L-락트산, (-)-D-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, (+)-D-말산, 하이드록시말레산, 말론산, (±)-DL-만델산, 이세티온산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 니트릭산, 오르트산, 옥살산, 파모산, 피클로르산, 포스포르산, L-피로글루탐산, 사카린산, 숙신산, 설펜산, 설팜산, 탄닌산, 타르타르산(예를 들어, DL-타르타르산, (+)-L-타르타르산, (-)-D-타르타르산), 티오시안산, 프로피온산, 발레르산, 및 지방산(지방 모노-산 및 디-산, 예를 들어, 아디프(헥사디오익)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카논)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산, 팔미트(헥사데세논)산, 세바산, 운데실렌산, 카프로산, 등).

[0657] 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 벤젠설펜포네이트 염, 타르트레이트 염, 헤미-푸마레이트 염, 아세테이트 염, 시트레이트 염, 말로네이트 염, 푸마레이트 염, 숙시네이트 염, 옥살레이트 염, 벤조에이트 염, 살리실레이트 염, 아스코르베이트 염, 염산염, 말레에이트 염, 말레이트 염, 메탄설펜포네이트 염, 톨루엔설펜포네이트 염, 글루쿠로네이트 염, 또는 글루타레이트 염이다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 설펜산(예를 들어, 벤젠설펜산, 캄포르설펜산, (+)-(1S)-캄포르-10-설펜산, 에탄-1,2-디설펜산, 에탄설펜산, 2-히드록시-에탄설펜산, 메탄설펜산, 나프탈렌-2-설펜산, 나프탈렌-1,5-디설펜산, p-톨루엔설펜산, 에탄디설펜산 등)으로부터 형성된 염이다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 벤조산(예를 들어, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 2-아세트옥시벤조산, 살리실산, 4-아미노-살리실산 등)으로부터 형성된 염이다.

[0658] 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 지방산 염이다. 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 지방산 염을 제조하는 데 사용되는 지방산은 지방 1산 또는 지방 2산일 수 있으며, 수소 및 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16개 내지 26, 24, 22, 20, 18개 까지의 임의의 탄소 원자로 이루어진 지방 탄화수소 부분을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 아디페이트 염, 라우레이트 염, 리놀레이트 염, 미리스테이트 염, 카프레이트 염, 스테아레이트 염, 올레에이트 염, 카프릴레이트 염, 팔미테이트 염, 세바케이트 염, 운데실레네이트 염, 또는 카프로에이트 염이다.

[0659] 약학적 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 형태를 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 방법은:

- [0660] (a) 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 용매 또는 용매의 혼합물에 현탁시키는 단계;
- [0661] (b) 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 산과 접촉시켜 혼합물을 제공하는 단계;
- [0662] (c) 선택적으로, 혼합물을 가열하는 단계;
- [0663] (d) 선택적으로, 혼합물을 냉각시키는 단계; 및
- [0664] (e) 염을 단리하는 단계를 포함한다.

[0665] 하나 이상의 프로톤 용매, 하나 이상의 비프로톤 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 다양한 용매가 개시된 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 염을 제조하는 방법에 사용된 용매(들)는 프로톤 용매(들)이다. 일부 구현예에서, 염을 제조하는 방법에 사용된 용매는, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올(IPA), 부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 부탄올, 디옥산(1,4-디옥산), 물, 테트라하이드로푸란(THF), 아세토니트릴(MeCN), 에테르 용매(예를 들어, t-부틸메틸 에테르(TBME)), 헥산, 헵탄, 옥탄 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 용매는 에탄올이다. 일부 구현예에서, 용매는 1,4-디옥산이다. 일부 구현예에서, 용매는 아세

토니트릴이다. 일부 구현예에서, 용매는 테트라하이드로푸란이다.

- [0666] 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 제조에 사용하기에 적합한 산은 본원에 기술된 것들을 포함할 수 있다. 산은 하이드로클로르산과 같은 무기산, 또는 유기산일 수 있으며, 여기에서 유기산이 바람직하다. 일부 구현예에서, 산은, 아스코르브산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 말론산, (-)-L-말산, (+)-L-타르타르산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 벤조산, 살리실산, 숙신산, 옥살산, D-글루쿠론산, 글루타르산, 및 아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기산이다. 일부 구현예에서, 산은, 벤젠설폰산, (+)-L-타르타르산, 푸마르산, 아세트산, 시트르산, 말론산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 및 살리실산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기산이다. 일부 구현예에서, 산은 지방산, 예컨대 아디프(헥산디옥)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카노)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산, 팔미트(헥사데세논)산, 세바산, 운데실렌산, 카프로산 등이며, 여기에서 아디프(헥산디옥)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카노)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산에 대해 특별히 언급된다.
- [0667] 일부 구현예에서, 산의 화학량론적(또는 과화학량론적) 양은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물과 접촉된다. 일부 구현예에서, 산의 화학량론적 이하의 양(예를 들어, 0.5 몰 당량)은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물과 접촉된다. 예를 들어, 산이 적어도 2개의 산성 프로톤(예를 들어, 2개 이상의 카르복시산 기)를 함유하고, 표적 염이 헤미-산 염인 경우, 해당 산의 화학량론 이하의 양을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0668] 일부 구현예에서, 혼합물은 냉각 전, 가열, 예를 들어, 환류된다.
- [0669] 일부 구현예에서, 혼합물은 냉각되고 염은 용액으로부터 침전된다. 일부 구현예에서, 염은 결정질 형태로 용액으로부터 침전된다. 일부 구현예에서, 염은 비정질 형태로 용액으로부터 침전된다.
- [0670] 염의 단리는 여과, 데칸화 등과 같은 다양한 공지된 단리 기술로 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 단리 단계는 혼합물을 필터링하는 단계를 포함한다.
- [0671] 단리 후, 추가적인 결정화 및/또는 재결정화 단계 또한, 원하는 경우, 예를 들어 순도, 결정도 등을 증가시키기 위해 선택적으로 수행될 수 있다.
- [0672] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 예를 들어 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 전구약물은 용매화물의 형태이다. 용매화물 형태의 예는 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 이소프로판올레이트 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기에서 수화물 및 에탄올레이트가 바람직하다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자로부터 형성될 수 있다. 본원의 화합물의 용매화물은 단리 가능한 용매화물의 형태일 수 있다. 비제한적인 일례에서, 수화물로서, 화합물은 일수화물, 이수화물 등일 수 있다. 본원의 화합물의 용매화물은 또한 용액상 형태를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시는 본 개시의 화합물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염의 용액상 조성물을 제공하며, 이는 용매화물 형태, 바람직하게는 완전히 용매화물 형태이다.
- [0673] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 예를 들어 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 결정질 형태(예를 들어, XRPD로 결정됨)로 제공된다. 따라서, 약학적 조성물은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물로부터, 하나 이상의 다형체 형태를 포함하는 결정질 형태로 제조될 수 있으며, 본원에 제시된 바와 같은 치료에 사용될 수 있다. 결정질 형태는 안정성의 관점에서 유리하고, 양호하게 정의된 물리적 특성을 제공할 수 있으며, 이는 약학적 제조 및 투여에 바람직하다.
- [0674] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물, 예를 들어 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 비정질 형태(예를 들어, XRPD로 결정됨)로 제공된다. 따라서, 약학적 조성물은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물로부터, 하나 이상의 비정질 형태로 제조될 수 있으며, 본원에 제시된 바와 같은 치료에 사용될 수 있다. 비정질 형태는 일반적으로 결정질 상대체에 비해 보다 높은 수용해도 및 용해 속도를 가지며, 따라서, 활성제를 신속하게 방출하도록 적용되는 속효성 투여 형태, 예를 들어, 구강분산성 투여 형태(ODx), 속방형(IR) 투여 형태 등에 매우 적합할 수 있다.
- [0675] 본 개시의 화합물, 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 대체적으로, 본원에 예시된 합성 경로에 따라 제조되거나 이와 유사한 방식으로 제조될 수 있다. 다른 합성 경로 또한 당업자에게 공지된 기술 및 절차에 따라 사용될 수 있다.
- [0676] 치료적 적용 및 방법

- [0677] 또한, 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 방법은 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된다.
- [0678] 투여되는 본원의 화합물의 투여량 및 빈도(단일 또는 다회 투여)는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다: 투여되는 화합물; 치료 중인 질환/병태; 투여 경로; 대상체의 신장, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 식단; 치료 중인 질환의 증상의 성질 및 정도; 다른 질환 또는 기타 건강 관련 문제의 존재; 병용 치료의 유형; 및 임의의 질환 또는 치료 요법으로 인한 합병증. 다른 치료 요법 또는 치료제가 본원에 개시된 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다.
- [0679] 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 동물 모델로부터 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 투여량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 해당 치료에 대한 반응을 모니터링하고 투여량을 상향 조정(예를 들어, 상향 적정) 또는 하향 조정(예를 들어, 하향 적정)함으로써 조정될 수 있다.
- [0680] 투여량은 대상체의 요건 및 사용되는 활성 성분(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)에 따라 달라질 수 있다. 본원에 제시된 약학적 조성물의 맥락에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 시간 경과에 따라 대상체에서 유의한 치료 반응을 발휘하기에 충분해야 한다. 투여량의 크기는 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해서도 결정될 것이다. 일반적으로, 치료는 더 적은 투여량에서 개시되는데, 이는 활성 성분의 최적 투여량 미만이다. 그 후, 투여량은 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 작은 증분만큼씩 증가된다.
- [0681] 투여량 및 투여 간격은 치료 중인 특정 임상 적응증에 효과적인 레벨의 화합물이 투여되도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.
- [0682] 투여 경로는, 경구 경로(예를 들어, 장/위 전달, 구강내 투여, 예컨대, 혀측, 설측 및 설하 경로), 비경구 경로(예를 들어, 정맥내, 피내, 동맥내, 복강내, 경막내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 심내막내, 및 피하 투여), 국소 경로(예를 들어, 결막내, 각막내, 안구내, 눈, 귀, 경피, 비강(예를 들어, 비강내), 질, 요도, 호흡기, 및 직장 투여), 흡입, 또는 유의한 치료 반응에 영향을 미치기에 충분한 다른 경로를 포함할 수 있다.
- [0683] 투여는 연속 투여 일정 또는 간헐적 투여 일정을 따를 수 있다. 투여 일정은 사용되는 활성 성분(들), 치료 중인 병태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 투여는 1일 1회(QD), 또는 1일 2회(BID), 1일 3회(TID), 1일 4회(QID) 또는 그 이상과 같이, 하루에 분할된 투여량으로 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 야간(QHS)에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 필요에 따라(PRN) 수행된다. 투여는 또한 주 단위로, 예를 들어 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 격주, 2주마다, 또는 그 미만 등으로 수행될 수 있다. 투여 일정은 또한 치료 과정 당 정의된 회수의 치료를 지정할 수 있으며, 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 치료 과정 당 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 투여될 수 있다. 건전한 의학적 판단을 사용하여, 다른 투여 일정 또한 적절한 것으로 간주될 수 있다.
- [0684] 투여는, 예를 들어, 약동학 및 특정 대상체의 약물 제거/축적율에 따라, 연속적(주 7일의 투여) 또는 간헐적일 수 있다. 간헐적인 경우, 일정은, 예를 들어, 1주일 동안 4일의 투여 및 3일의 휴약(휴약일)일 수 있거나, 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 간주되는 임의의 다른 간헐적 투여 일정일 수 있다. 예를 들어, 간헐적 투여는 치료 과정 내에서 단일 투여량의 투여를 포함할 수 있다. 연속적이든 간헐적이든, 투여는, 특정 치료 과정, 일반적으로 적어도 28일 사이클(1개월) 동안 계속되며, 이는 휴약일을 동반하거나 동반하지 않고 반복될 수 있다. 또한, 보다 길거나 보다 짧은 과정, 예컨대 14일, 18일, 21일, 24일, 35일, 42일, 48일 또는 그 이상, 또는 이들 사이의 임의의 범위와 같은 과정이 사용될 수 있다. 과정은 대상체에 따라 휴약일 없이 또는 휴약일을 가지며 반복될 수 있다. 부작용의 존재 여부, 치료에 대한 반응, 환자 편의성 등에 따라 다른 일정이 가능하다.
- [0685] 본원에 제공된 교시를 활용하여, 실질적인 독성 또는 불리한 부작용(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 중 어느 하나의 혈장 농도 중 진정제 또는 정신분열제 독성 스파이크로 인해 발생함)을 유발하지 않고, 특정 환자에 의해 나타난 임상 증상을 치료하는 데 전적으로 효과적인, 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 요법을 계획할

수 있다. 이러한 계획은 화합물 효능, 상대 생체이용률, 환자의 체중, 유해한 부작용의 존재 및 증정도, 바람직한 투여 방식, 및 선택된 제제의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 활성 성분을 신중하게 선택하는 것을 포함해야 한다.

[0686] 본 개시의 화합물의 치료적 유효 투여량은 전술한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으나, 이는 일반적으로, 대상체의 체중 킬로그램 당, 약 0.00001 mg 내지 약 10 mg, 또는 그 사이의 임의의 범위, 예를 들어, 약 0.00001 mg/kg, 약 0.00005 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg의 식 (I) 내지 (VII)의 화합물(활성 기준)의 양으로 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 제공하는 양이다.

[0687] 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물)은 정신자극 투여량으로 투여될 수 있다. 정신자극 투여량은, 구강내로, 또는 달리, 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물(활성 기준)의 약 0.3 mg/kg, 약 0.35 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.45 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지, 최대 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 0.95 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 0.85 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.65 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.55 mg/kg의 범위일 수 있다. 전술한 바와 같이, 일부 구현예에서는 더 높은 투여량이 사용될 수도 있다. 일부 구현예에서, 정신자극 투여량은 경구로 1회 투여되며, 그렇지 않을 경우 이는 적어도 1주 간격의 반복 투여의 가능성을 갖는다. 일부 경우, 임의의 치료 과정에서 5회 이하의 투여량이 투여된다. 과정은 필요에 따라 휴약일의 유무와 상관없이 반복될 수 있다. 이러한 급성 치료 요법은, 정신자극제 투여 전, 정신자극제 투여 중, 및/또는 정신자극제 투여 후 심리치료를 동반할 수 있다. 이러한 치료는 본원에 개시된 다양한 정신 건강 장애에 적합하며, 이의 예는, 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 불안 장애, 및 물질 사용 장애(예를 들어, 알코올 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 흡연, 및 코카인 사용 장애)를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0688] 본 개시의 화합물(식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)은, 독성을 감소시키면서, 지속적인 치료 이점을 달성하기 위해, 정신자극 미만 농도(그러나, 여전히 잠재적 세로토닌성 농도임)로 투여될 수 있으며, 따라서 미세투여에 적합할 수 있다. 경구 또는 다른 경우에서의 정신자극 미만 투여량은, 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물(활성 기준)의 약 0.00001 mg/kg, 약 0.00005 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지, 최대 약 0.3 mg/kg, 약 0.25 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.15 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.083 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.075 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.02 mg/kg의 범위일 수 있다. 일반적으로, 정신자극 미만 투여량은 치료 과정(예를 들어, 1개월) 동안 매일 경구 투여된다. 그러나, 정신자극 미만 투여에서의 투여 횟수에는 제한이 없으며, 적절하다고 여겨지는 경우 투여는 덜 빈번하거나 더 빈번할 수 있다. 과정은 필요에 따라 휴약일의 유무와 상관없이 반복될 수 있다.

[0689] 또한, 정신자극 미만 투여는, 예를 들어, 선택적으로 원격 조절될 수 있는, 데포 투여 형태, 임플란트, 패치 및 펌프를 포함하나 이에 한정되지 않는, 변형되거나, 조절되거나, 느리거나, 연장된 방출 투여 형태를 통하는, 경피 전달, 피하 투여 등에 의해 수행될 수 있다. 여기에서, 투여량은 낮은 경구 투여량과 유사한 혈액 레벨을 달성하게 되지만, 그럼에도 불구하고 정신자극 미만이 될 것이다.

[0690] 예를 들어, 본원에 개시된 다양한 질환 또는 장애(이의 예는 우울증(예를 들어, MDD), 염증, 통증 및 신경염증을 포함하지만, 이에 한정되지는 않음)의 만성적 치료 또는 유지를 위해, 정신자극 미만 투여량이 사용될 수 있다.

[0691] 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물)은 유지 요법을 위해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "유지 요법"은 대체적으로 목표 투여량의 달성 후의, 예를 들어 상향 적정 요법의 완료 후, 및/또는 양성 임상 반응, 예를 들어, 동일한 약물 또는 상이한 약물에 대한 환자의 병태의 개선 후의, 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)의 투여를 지칭한다. 일부 구현예에서, 환자는 치료 요법을 위한 제1 약물을 투여받고 유지 요법을 위한 제2 약물을 투여받으며, 여기에서 제1 및 제2 약물은 상이하다. 예를 들어, 환자는 본 개시의 화합물이 아닌 제1 약물(예를 들어,

제1 약물은 LSD, 실로시빈, MDMA, 디메틸트립타민 등과 같은 세로토닌성 정신자극제, 또는 비-정신자극 약물(임)의 치료 요법을 투여받은 다음, 유지 요법에서 (제2 약물로서) 본 개시의 화합물을 투여받을 수 있다. 다른 예에서, 본 개시의 상이한 화합물은 유지 요법(제2 약물)에 사용되는 것과 다른 치료 요법(제1 약물)에 사용된다. 일부 구현예에서, 환자는 치료 요법 및 유지 요법 둘 모두에 대해 본 개시의 동일한 화합물을 투여받는다. 임의의 경우, 본 개시의 화합물의 유지 투여량은 치료 반응을 '유지'하고/하거나 재발의 발생을 방지하는 데 사용될 수 있다. 본 개시의 동일한 화합물이 원래의 치료 요법 및 유지 요법 둘 모두에 사용될 경우, 화합물의 유지 투여량은 치료 투여량 이하일 수 있다. 일부 구현예에서, 유지 투여량은 정신자극 투여량이다. 일부 구현예에서, 유지 투여량은 정신자극 미만 투여량이다. 일반적으로, 투여는 유지 요법을 위해 매일 또는 간헐적으로 수행되지만, 유지 요법은 또한, 예를 들어 수 일, 수 주, 수 개월 또는 수년에 걸쳐 지속적으로 수행될 수 있다. 또한, 유지 투여량은 장기간에 걸쳐, 심지어 만성적으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0692] 본원에서 치료되는 대상체는 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가질 수 있다.

[0693] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애이거나 염증성 질환 또는 장애이다. 일부 구현예에서, 신경정신 질환 또는 장애는 정신분열증 또는 정신분열증의 인지 결핍이 아니다.

[0694] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는, 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 양극성 장애 및 관련 장애(I형 양극성 장애, II형 양극성 장애, 순환기분 장애를 포함하나 이에 한정되지는 않음), 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 흡연, 및 코카인 사용 장애를 포함하나 이에 한정되지는 않음), 섭식 장애(신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 폭식 장애 등을 포함하나 이에 한정되지 않음), 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 환상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적, 비전형 우울증, 비전형 우울증, 기분 부전증, 비-자살 자해 장애(NSSID), 만성 피로 증후군, 라임병, 도박 장애, 성도착 장애(소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 페티시 장애, 성적 피학증 또는 가학증 장애, 및 변태성욕 장애 등을 포함하나 이에 한정되지는 않음), 성기능 장애(예를 들어, 성욕 저하, 저활동성 성욕장애(HSDD) 등), 말초 신경증, 및 비만을 포함하나 이에 한정되는 않는 중추 신경계(CNS) 장애이다.

[0695] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 우울 장애를 가진 대상체를 치료하는 데 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "우울 장애" 또는 "우울증"은 사람의 생각, 행동, 감정 및 안녕감에 영향을 미칠 수 있는, 일정 기간 동안 지속되는 낮은 기분을 특징으로 하는 장애의 군을 지칭한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 사람의 신체적 및 심리적 기능을 파괴한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 체중 감소, 아픔 또는 통증, 두통, 경련, 또는 소화 문제와 같은 신체적 증상을 야기한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 지속적인 슬픔, 불안, 절망감 및 짜증의 느낌, 죄책감, 무가치함, 또는 무력감, 취미 및 활동에 대한 관심 또는 즐거움의 상실, 집중, 기억 또는 결정의 어려움과 같은 심리적 증상을 야기한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 주요 우울 장애(MDD), 비전형 우울증, 양극성 장애, 긴장성 우울증, 의학적 병태로 인한 우울 장애, 산후 우울증, 월경 전 불쾌 장애, 계절성 감성 장애, 또는 치료 저항성 우울증(TRD)이다.

[0696] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주요 우울 장애(MDD)이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "주요 우울 장애"는 대부분의 상황에 걸쳐 존재하는 낮은 기분의 기간을 특징으로 하는 병태를 지칭한다. 주요 우울 장애는 종종 명백한 원인 없이 낮은 자존감, 정상적인 즐거운 활동에 대한 관심 상실, 낮은 에너지 및 통증을 동반한다. 일부 경우, 주요 우울 장애는 적어도 2주 동안 지속되는 우울증의 증상을 특징으로 한다. 일부 경우, 개인은 수년에 걸쳐 나뉘어진 우울증을 겪는 기간을 경험한다. 일부 경우, 개인은 거의 항상 존재하는 우울증의 증상을 경험한다. 주요 우울 장애는 수면, 식습관 및 전반적인 건강뿐만 아니라 개인의 개인 생활, 직장 생활 또는 학교 생활에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 주요 우울 장애를 가진 성인의 약 2-7%는 자살을 하고, 자살을 하는 사람의 최대 60%는 주요 우울 장애 또는 다른 관련 기분 장애를 가졌다. 기분 부전증은 주요 우울 장애와 동일한 인지 및 신체적 문제로 이루어진 주요 우울 장애의 아형이며, 이는 덜 심각하지만 보다 오래 지속되는 증상을 동반한다. 주요 우울 장애의 예시적인 증상은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 슬픔, 눈물 흘림, 공허함 또는 절망감의 느낌, 분노 폭발, 심지어 작은 문제에 대해서도 짜증 또는 좌절감, 대부분 또는 모든 정상적인 활동에 대한 관심 또는 즐거움 상실, 불면증 또는 너무 긴 수면을 포함하는 수면 장애, 피로감 및 에너지 부족, 식욕 저하, 체중 감소 또는 증가, 불안, 초조 또는 안절부절함, 사고, 말, 또는 신체 움직임의 느려짐, 무가치감 또는 죄책감, 과거의 실패에 대한 집착 또는 자책, 생각, 집중, 결정, 및 사물의 기억에 대한

어려움, 죽음에 대한 잦은 생각, 자살 생각, 자살 시도, 또는 자살, 설명할 수 없는 신체적 문제, 예를 들어, 요통 또는 두통.

[0697] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비정형 우울증"은 개인이 기분 반응(즉, 실제 또는 잠재적인 긍정적 사건에 반응하여 기분이 밝아짐)의 징후, 심각한 체중 증가, 식욕 증가, 과다수면, 팔 또는 다리의 무겁고 눌리는 느낌, 및/또는 심각한 사회적 또는 직업적 장애를 야기하는 대인관계 거부 반응 민감도의 오랜 패턴을 나타내는 병태를 지칭한다. 비정형 우울증의 예시적인 증상은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 매일 슬프거나 우울한 기분, 한때 즐거웠던 일에서의 즐거움 상실, 체중(증가 또는 감소) 또는 식욕의 주요 변화, 거의 매일 불면증 또는 과도한 수면, 다른 사람들이 알아차릴 수 있는 신체적 안절부절 상태 또는 탈진 상태, 매일의 피로 또는 에너지 상실, 거의 매일 절망감, 무가치함, 또는 과도한 죄책감의 느낌, 거의 매일 집중 또는 결정에서의 문제, 죽음 또는 자살에 대한 반복된 생각, 자살 계획, 또는 자살 시도.

[0698] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "양극성 장애"는 개인이 기분, 에너지, 활동 수준, 및 일상적인 작업을 수행하는 능력의 비정상적인 변화를 경험하게 하는 병태를 지칭한다. 양극성 장애 환자는 비정상적으로 강렬한 감정, 수면 패턴 및 활동 수준의 변화, 및 비정상적인 행동을 경험한다. 이러한 구별되는 기간을 "기분 병력(mood episodes)"이라고 한다. 기분 병력은 해당 사람의 일반적인 기분 및 행동과 크게 상이하다. 조증의 예시적인 증상인 과도한 행동은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 비정상적으로 낙관적이거나 불안하거나 조작된 행동; 활동, 에너지 또는 초조감 증가, 과장된 안녕감 및 자신감, 수면 필요성 감소, 특이한 대화, 경쟁 생각, 주의 산만성 및 잘못된 의사결정. 예를 들어, 무절제한 구매, 성적 위험 감수, 어리석은 투자. 우울 에피소드 또는 낮은 기분의 예시적인 증상은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 슬픔, 공허감, 절망감, 또는 눈물을 흘릴 것 같은 기분; 모든 활동 또는 거의 모든 활동에서의 현저한 관심 상실 또는 즐거움 상실, 심각한 체중 감소, 체중 증가, 또는 식욕 감소 또는 증가, 불면증 또는 과수면증(과잉 수면 또는 과도한 졸려움), 안절부절감 또는 느린 행동, 피로 또는 에너지 상실, 무가치한 느낌 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 사고 또는 집중 능력 감소, 또는 결단력 감소, 자살에 대한 생각, 계획 또는 시도. 양극성 장애는 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 및 순환기분 장애를 포함한다. 양극성 I 장애는 적어도 7일 동안 지속되는 조증 에피소드 또는 입원이 필요한 중증 조증 증상으로 정의된다. 양극성 I 장애를 가진 대상체는 또한 대체적으로 적어도 2주 동안 지속되는 우울증 에피소드를 경험할 수 있다. 혼합된 특징, 즉 우울증 및 조증 증상을 동시에 갖는 우울증의 에피소드 또한 가능하다. 양극성 II 장애는 우울증 및 경조증 에피소드의 패턴을 특징으로 하지만, 양극성 I 장애의 전형적인 중증 조증 에피소드는 특징으로 하지 않는다. 순환기분 장애(순환기분증으로도 지칭됨)는 경조증 증상(고양된 기분 및 다행감) 및 적어도 2년의 기간에 걸쳐 지속되는 우울 증상의 기간을 특징으로 한다. 기분 변동은 경조증 또는 우울증 에피소드에 대한 전체 기준을 충족하기에는 회수, 중증도 또는 지속 시간이 충분하지 않다.

[0699] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "긴장성 우울증"은 개인이 지속적인 기간 동안 말을 하지 않거나 및 움직이지 않는 상태로 유지되는 병태를 지칭한다. 긴장성 우울증의 예시적인 증상은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 매일 발생할 수 있는 슬픔, 대부분의 활동에 대한 관심 상실, 갑작스러운 체중 증가 또는 감소, 식욕 변화, 잠들기 어려움, 잠자리에서 일어나기 어려움, 불안감, 짜증, 무가치한 느낌, 죄책감, 피로, 집중하기 어려움, 사고 곤란, 결정을 내리기 어려움, 자살 또는 죽음에 대한 생각, 및/또는 자살 시도.

[0700] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "의학적 병태로 인한 우울 장애"는 개체가 다른 질환에 의해 야기된 우울 증상을 경험하는 병태를 지칭한다. 우울 장애를 유발하는 것으로 알려진 의학적 병태의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: HIV/AIDS, 당뇨병, 관절염, 뇌졸중, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 및 알츠하이머병과 같은 뇌 장애, 대사 병태(예를 들어, 비타민 B12 결핍증), 자가면역 병태(예를 들어, 루푸스 및 류마티스 관절염), 바이러스 또는 다른 감염(간염, 단핵구증, 헤르페스), 요통, 및 암(예를 들어, 췌장암).

[0701] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "산후 우울증"은 출산 및 호르몬 변화, 부모가 된다는 것에 대한 심리적 조정, 및/또는 피로의 결과로서의 병태를 지칭한다. 산후 우울증은 종종 여성과 연관되지만, 남성 또한 산후 우울증을 앓을 수 있다. 산후 우울증의 예시적인 증상은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 슬픔, 절망감, 공허감, 또는 압도감; 평소보다 더 자주 또는 명백한 이유 없는 눈물; 지나친 걱정감 및 불안감; 고양되거나, 짜증나거나, 안절부절할 느낌; 과수면, 또는 아기가 수면 중일 때에도 잠을 잘 수 없음; 집중, 세부 사항의 기억, 및 결정을 내리는 데 어려움; 분노 또는 화의 경험; 일반적으로 즐거울 수 있는 활동에 대한 흥미 상실; 빈번한 두통, 위 문제, 및 근육 통증을 포함하는 신체적 아픔 및 통증; 지나친 과식 또는 소식; 친구 및 가족과의 단절 또는 회피; 아기와 유대감을 형성하거나 정서적 부착을 형성하는 데의 어려움; 아기를 돌보는 능

력에 대한 지속적인 의심; 자신들 또는 아기에 대해 해를 끼치는 것에 대한 생각.

[0702] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "월경전 불쾌 장애"는 개인이 월경전 단계의 주기 동안 반복적으로 발생하고 월경의 개시 전후 또는 그 직후에 사라지는 기분 불안정성, 과민성, 불쾌감 및 불안 증상을 발현하는 병태를 지칭한다. 월경 전 불쾌 장애의 예시적인 증상은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 불안정성(예를 들어, 기분 변화), 짜증 또는 분노, 우울한 기분, 불안감 및 긴장감, 일상 활동에 대한 관심 감소, 집중의 어려움, 무기력 및 에너지 부족, 식욕 변화(예를 들어, 과식 또는 특정 음식 갈망), 과수면 또는 불면증, 압도당하거나 통제할 수 없는 느낌, 신체적 증상(예를 들어, 유방 압통 또는 부종, 관절 또는 근육 통증, '팽만감' 및 체중 증가의 느낌), 자기 비하적 사고, 위기 또는 긴장 상태에 있는 느낌, 일상 활동(예를 들어, 일, 학교, 친구, 취미)에 대한 관심 감소, 주관적 집중 장애, 쉽게 피로해짐.

[0703] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "계절성 감성 장애"는 개인이 연중 기간에 기초하여 기분 변화를 경험하는 병태를 지칭한다. 일부 경우, 개인은 가을 및/또는 겨울철 동안 낮은 기분, 낮은 에너지, 또는 다른 우울 증상을 경험한다. 일부 경우, 개인은 봄 및/또는 여름철 동안 낮은 기분, 낮은 에너지, 또는 다른 우울 증상을 경험한다. 계절성 정동 장애의 예시적인 증상은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 하루 중 대부분 또는 거의 매일 우울함을 느낌, 일단 즐거워지면 해당 활동에 대한 흥미 상실, 낮은 에너지, 수면 문제, 식욕 또는 체중 변화 경험, 나른하거나 초조한 느낌, 집중하기 어려움, 절망감, 무가치감, 또는 죄책감, 및 죽음 또는 자살에 대한 빈번한 생각을 갖는 것.

[0704] 일부 구현예에서, 우울 장애는 정신 장애의 진단 및 통계 편람, 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)의 기준 및 분류에 기초한 의학적 진단을 포함한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 독립적인 의학적 평가에 기초한 의학적 진단을 포함한다.

[0705] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 치료 저항성 우울증을 가진 대상체에게 제공된다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료 저항성 우울증(TRD)으로 진단받았다. 용어 "치료 저항성 우울증"은 적절한 투여량 및 지속시간의 적어도 하나 이상의 치료 시도에 반응하지 않거나 내성이 있는 일종의 우울증을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료 저항성 우울증을 가진 대상체는 1회의 치료 시도, 2회의 치료 시도, 3회의 치료 시도, 4회의 치료 시도, 5회의 치료 시도, 또는 그 이상에 반응하지 않았다. 일부 구현예에서, 치료 저항성 우울증을 가진 대상체는 주요 우울 장애로 진단받았으며, 3회 이상의 치료 시도에 반응하지 않았다. 일부 구현예에서, 치료 저항성 우울증을 가진 대상체는 양극성 장애로 진단받았으며, 1회의 치료 시도에 반응하지 않았다.

[0706] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 우울 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은, 치료 전과 비교 시, 우울 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 약 5% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 이상만큼 감소시킨다.

[0707] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 불안 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불안 장애"는 사건 및/또는 상황의 예상으로부터의 불안, 불확실성 및/또는 공포의 상태를 지칭한다. 불안 장애는 생리학적 및 심리적 징후 또는 증상을 야기한다. 생리학적 증상의 비제한적인 예는 근육 긴장, 심장 두근거림, 발한, 어지러움, 호흡 곤란, 마비, 진전(tremor), 피로, 걱정, 짜증, 및 수면 장애를 포함한다. 심리적 증상의 비제한적인 예는 죽음에 대한 두려움, 당혹감 또는 굴욕감에 대한 두려움, 사건 발생에 대한 두려움 등을 포함한다. 불안 장애는 또한 대상체의 인지, 정보 처리, 스트레스 수준, 및 면역 반응을 손상시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 만성 불안 장애를 치료한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "만성" 불안 장애는 재발성이다. 불안 장애의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포증 관련 장애(예를 들어, 비행, 고소, 거미/개/뱀과 같은 특정 동물, 주사 맞기, 혈액, 등과 관련된 공포증, 광장공포증), 분리 불안 장애, 선택적 돌연변이, 의학적 병태로 인한 불안, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 강박 장애(OCD), 물질 유도 불안 장애, 등.

[0708] 일부 구현예에서, 이의 치료를 필요로 하는 대상체는 질환의 영향을 경험한 후 불안 장애를 나타낸다. 질환의 영향은 전술한 질환을 가진 개인의 진단, 전술한 질환을 가진 개인의 소중한 사람의 진단, 전술한 질환으로 인한 사회적 고립, 전술한 질환으로부터의 격리, 또는 전술한 질환의 결과로서의 사회적 거리 두기를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 질환의 확산을 방지하기 위해 격리된다. 일부 구현예에서, 질환은 COVID-19, SARS, 또는 MERS이다. 일부 구현예에서, 대상체는 실직, 주거 상실, 또는 직장을 찾을 수 없는 두려움 후 불안 장애를 나타낸다.

- [0709] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 범불안 장애(GAD)이다. 범불안 장애는 과도한 불안 및 걱정, 피로, 안절부절함, 근육 통증 또는 쓰림 증가, 집중 장애, 짜증 및/또는 수면 곤란을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 범불안 장애를 가진 대상체는 연관 공황 발작을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 대상체는 우울증을 동반한 범불안 장애를 갖는다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 우울증의 증상을 또한 동반하는 범불안 장애를 가진 대상체에게 제공된다. 일부 구현예에서, 치료 후 증상은 치료 전과 비교 시, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.
- [0710] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 사회적 불안 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "사회적 불안 장애"는 개인이 타인에 의한 가능한 조사에 노출되는 하나 이상의 사회적 상황에 대한 특징적인 두려움 또는 불안이다. 사회적 불안을 유도하는 상황의 비제한적인 예는 사회적 상호작용(예를 들어, 대화하기, 익숙하지 않은 사람들과의 만남), 관찰되는 상황(예를 들어, 먹기 또는 마시기), 및 타인 앞에서의 수행(예를 들어, 연설)을 포함한다. 일부 구현예에서, 사회적 불안 장애는 대중 앞에서의 말하기 또는 수행으로 제한된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는 사회적 불안 장애의 증상을 감소시키거나 완화시킨다. 일부 구현예에서, 치료 후 증상은 치료 전과 비교 시, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.
- [0711] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 강박적 장애, 예컨대 강박 장애(OCD), 신체 중심 반복 행동, 저장 장애, 도박 장애, 강박적 구매, 강박적 인터넷 사용, 강박적 비디오 게임, 강박적 성적 행동, 강박적 식사, 강박적 운동, 신체 이형 장애, 저장 장애, 피부 뜯기 장애(dermatillomania), 발모벽(trichotillomania), 찰과상, 물질 유도 강박 장애 및 관련 장애, 또는 다른 의학적 병태로 인한 강박 장애, 등, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 강박 장애(OCD)이다.
- [0712] 일부 구현예에서, 불안 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 본원에 개시된 바와 같은 화합물의 투여 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 불안 장애의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상 의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도에 따라 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 다음 중 하나 이상에서 입증된 개선을 야기한다: 상태 특성 불안 척도(State-Trait Anxiety Inventory, STAI), 벡 불안 척도(Beck Anxiety Inventory, BAI), 병원 불안 및 우울증 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), 범불안장애 설문지-IV(Generalized Anxiety Disorder questionnaire-IV, GADQ- IV), 해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), 라이보비츠 사회적 불안 척도(Leibowitz Social Anxiety Scale, LSAS), 전반적 불안 중증도 및 손상도 척도(Overall Anxiety Severity and Impairment Scale, OASIS), 병원 불안 및 우울증 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), 환자 건강 설문지 4(Patient Health Questionnaire 4, PHQ- 4), 사회적 공포증 척도(Social Phobia Inventory, SPIN), 간략한 외상 설문지(Brief Trauma Questionnaire, BTQ), 전투 노출 척도(Combat Exposure Scale, CES), 전투 관련 PTSD에 대한 미시시피 척도(Mississippi Scale for Combat-Related PTSD, M-PTSD), 외상후 부적응 신념 척도(Posttraumatic Maladaptive Beliefs Scale, PMBS), 인지된 위협 척도(Perceived Threat Scale(DRRI-2 섹션: G), DSM-5에 대한 PTSD 증상 척도 인터뷰(Symptom Scale-Interview for DSM-5(PSS-I-5)), PTSD에 대한 구조화된 인터뷰(Structured Interview for PTSD, SI- PTSD), 데이비슨 외상 척도(Davidson Trauma Scale, DTS), 사건 충격 척도-개정판(Impact of Event Scale-Revised, IES-R), 외상후 진단 척도(Posttraumatic Diagnostic Scale, PDS-5), 잠재적 스트레스 이벤트 인터뷰(Potential Stressful Events Interview, PSEI), 스트레스 생활 이벤트 스크리닝 설문지(Stressful Life Events Screening Questionnaire, SLESQ), 스피이버그 특성 및 불안(Spielberger's Trait and Anxiety), 범불안 장애-7항목 척도(Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale), 정신과 연구소 발모벽 척도(The Psychiatric Institute Trichotillomania Scale, PITS), MGH 모발 당기기 척도(The MGH Hairpulling Scale, MGH-HPS), NIMH 발모벽 중증도 척도(The NIMH Trichotillomania Severity Scale, NIMH-TSS), NIMH 발모벽 장애 척도(The NIMH Trichotillomania Impairment Scale, NIMH- TIS), 임상적 전반적 인상(The Clinical Global Impression, CGI), 간략한 사회적 공포증 척도(The Brief Social Phobia Scale, BSPS), 공황 발작 설문지(The Panic Attack Questionnaire, PAQ), 공황 장애 중증도 척도(Panic Disorder Severity Scale), 플로리다 강박증 척도(Florida Obsessive-Compulsive Inventory, FOCI), 레이튼 강박증 척도 조사 양식(The Leyton Obsessional Inventory Survey Form), 밴쿠버 강박증 척도(The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory, VOCI), 강박관념, 강박 사고, 병리적 충동의 일정(The Schedule of Compulsions, Obsessions, and Pathological Impulses, SCOPI), 파두아 척도 - 개정판(Padua Inventory-Revised, PI-R), 삶의 질(Quality of Life, QoL), 임상적 전반 개선 척도

(The Clinical Global Improvement(CGI) scale), 예일-브라운 강박증 척도(The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS), 예일 브라운 강박증 척도 제2판(The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Second Edition, Y-BOCS-II), 다차원 예일-브라운 강박증 척도(The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, DY-BOCS), 국립 정신 건강 연구소 전반적 강박증 척도(The National Institute of Mental Health- Global Obsessive-Compulsive Scale, NIMH-GOCS), 예일-브라운 강박증 척도 자체-보고서(The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Self-Report, Y-BOCS-SR), 강박증 척도-개정판(The Obsessive-Compulsive Inventory-Revised, OCI-R), 및 다차원 강박증 척도(The Dimensional Obsessive-Compulsive Scale, DOCS), 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하여, 본원에 기술되거나 당 업계에 공지된 일지 평가, 임상 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 불안 장애 개선을 초래한다.

[0713] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주의력 결핍 장애(ADD)이다. ADD는 16세 미만의 어린이에서 가장 흔히 진단되며, 해당 어린이는 6가지 이상의 부주의 증상(10대 청소년의 경우 5가지 이상)이 최소 6개월 연속으로 나타나지만, 과잉행동/충동성의 징후는 나타나지 않는다. 부주의 증상은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 주의를 기울이는 데 있어서의 어려움, 숙제와 같은 장기적인 정신적 과제 회피, 일을 계속하기 어려움, 앞뒤가 맞지 않거나 건망증을 가짐, 대화 시 경청하는 것으로 보이지 않음, 세부 사항에 주의를 기울이지 않음. 이러한 경우 물건을 자주 분실하고, 부주의한 실수를 저지르며, 지침을 따르는 데 어려움을 겪는다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)이다. ADHD는 지속적인 부주의 및/또는 과잉행동-충동성 패턴으로 나타난다. 과잉행동-충동성 증상은 종종 다음을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다: 앉은 상태에서 몸을 숨기거나 꼼꼼거림, 앉아 있어야 하는 상황에서 자리에 앉지 않음, 부적절한 시점에 달리거나, 질주하거나, 기어오름, 취미 활동에 조용히 참여할 수 없음, 끊임없이 움직임, 과도하게 말함, 질문이 완전히 끝나기 전에 질문에 답변함, 차례를 기다리는 데 어려움을 겪음, 및 대화 또는 활동 중 다른 사람을 방해하거나 개입함.

[0714] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 두통 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "두통 장애"는 재발성 두통을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 두통 장애는 편두통, 긴장형 두통, 군발성 두통, 및 만성 일일 두통 중 후군을 포함한다.

[0715] 일부 구현예에서, 군발성 두통의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 군발성 두통의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 치료 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 군발성 두통의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상 의에 의한 신체 또는 심리적 평가, 영상 검사, 또는 신경학적 검사에 따라 측정된다. 군발성 두통은 원발성 두통 장애이며 삼차 자율신경 두통에 속한다. 군발성 두통의 정의는 두통에 대해 동측인 적어도 하나의 자율신경계 증상을 동반하는 일측성 두통이다. 발작은 주로 삼차 신경-제5 뇌신경(이의 일차 기능은 얼굴에 대한 감각 및 운동 신경 분포를 제공함)의 제1 분기점에서의 중증 편측성 통증을 특징으로 한다. 발작은 또한 현저한 일측성 두개 자율신경 증상과 관련이 있으며, 대상체는 종종 발작 동안 초조 및 안절부절을 경험한다. 일부 구현예에서, 군발성 두통을 앓고 있는 대상체는 또한 메스꺼움 및/또는 구토를 경험한다. 일부 구현예에서, 군발성 두통을 앓고 있는 대상체는 편측성 통증, 과도한 눈물흘림, 안면 홍조, 처진 눈꺼풀, 수축된 동공, 눈 충혈, 한쪽 또는 양쪽 눈 아래 또는 주변의 부종, 빛에 대한 민감성, 메스꺼움, 초조, 및 안절부절을 경험한다.

[0716] 일부 구현예에서, 편두통의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 편두통은 머리의 한쪽 또는 양쪽에 영향을 미치며, 맥박이 뛰는 성격을 가지며, 2 내지 72시간 동안 지속되는 중등증 내지 중증 두통이다. 편두통의 증상은 두통, 메스꺼움, 빛에 대한 민감성, 소리에 대한 민감성, 냄새에 대한 민감성, 어지러움, 말하기 어려움, 현기증, 구토, 발작, 왜곡된 시력, 피로 또는 식욕 상실을 포함한다. 일부 대상체는 또한, 두통이 발생하기 수시간 또는 수일 전의 전구 단계, 및/또는 두통 해소 후의 전후 단계를 경험한다. 전구 증상 및 전후 증상은 과잉행동, 활동저하, 우울증, 특정 음식에 대한 갈망, 반복적인 하품, 피로 및 목 경직 및/또는 통증을 포함한다. 일부 구현예에서, 편두통은 조짐이 없는 편두통, 조짐을 동반하는 편두통, 만성 편두통, 복부 편두통, 기저 편두통, 월경 편두통, 안근마비 편두통, 안구 편두통, 눈 편두통, 또는 반신마비 편두통이다. 일부 구현예에서, 편두통은 조짐이 없는 편두통이다. 조짐이 없는 편두통은 두통을 동반하지 않는 편두통을 포함한다. 일부 구현예에서, 편두통은 조짐을 동반하는 편두통이다. 조짐을 동반하는 편두통은 주로 해당 두통에 대체적으로 선행하거나 때때로 동반되는 일시적인 국소 신경 증상을 특징으로 한다. 덜 흔하게는, 조짐은 두통 없이, 또는 비-편두통과 함께 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 편두통은 반신마비 편두통이다. 반

신마비 편두통은 조짐 및 동반하는 운동 약화를 동반하는 편두통이다. 일부 구현예에서, 반신마비 편두통은 가족성 반신마비 편두통 또는 산발성 반신마비 편두통이다. 일부 구현예에서, 편두통은 기저 편두통이다. 기저 편두통을 앓고 있는 대상체는 편두통 및 말하기 어려움, 세계가 빙빙 도는 느낌, 귀 울림, 또는 운동 약화를 포함하지 않는 다수의 다른 뇌간 관련 증상을 동반하는 조짐을 갖는다. 일부 구현예에서, 편두통은 월경 편두통이다. 월경 편두통은 월경 직전 및 월경 중 발생한다. 일부 구현예에서, 대상체는 복부 편두통을 갖는다. 복부 편두통은 종종 아동이 경험한다. 복부 편두통은 두통이 아니라 위통이다. 일부 구현예에서, 복부 편두통을 앓고 있는 대상체는 편두통을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 "눈 편두통"으로도 불리는 안구 편두통을 갖는다. 안구 편두통을 앓고 있는 대상체는 편두통과 함께, 또는 편두통 이후 단시간 동안 한쪽 눈에서의 시력 상실 또는 실명을 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 안근마비 편두통을 갖는다. 안근마비 편두통은 하나 이상의 안구 뇌신경 마비와 연관된 편두통의 재발성 발작이다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 만성 편두통을 경험한다. 본원에서 정의된 바와 같이, 만성 편두통을 앓고 있는 대상체는 매월 15일간을 초과하여 두통을 앓는다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 간헐적 편두통을 경험한다. 본원에서 정의된 바와 같이, 간헐적 편두통을 가진 대상체는 매월 15일간 미만으로 두통을 앓는다.

[0717] 일부 구현예에서, 만성 일일 두통 증후군(CDHS)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. CDHS를 앓는 대상체는 매월 15일을 초과하여 4시간을 초과하는 시간 동안 두통을 앓는다. 일부 대상체는 6개월 이상의 기간 동안 이러한 두통을 경험한다. CHDS는 전체 모집단의 4%에 영향을 미친다. 만성 편두통, 만성 긴장성 두통, 매일 새로 발생하는 지속성 두통, 및 약물 과용 두통은 만성 일일 두통의 대부분을 차지한다.

[0718] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 치료 후, 두통의 빈도 및/또는 관련 증상은 전술한 치료 전과 비교 시, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0719] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 치료 후, 두통 발작의 기간은 전술한 치료 전과 비교 시, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0720] 일부 구현예에서, 두통 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 본원에 개시된 화합물의 투여 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 두통 장애의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상 의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도에 따라 측정된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 치료는 다음 중 하나 이상에서 입증된 개선을 야기한다: 시각적 아날로그 척도(Visual Analog Scale), 점수 평가 척도(Numeric Rating Scale), 약식 건강 설문(Short Form Health Survey), 기분 상태 프로파일(Profile of Mood States), 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index), 주요 우울증 척도(Major Depression Inventory), 인지된 스트레스 척도(Perceived Stress Scale), 5-레벨 EuroQoL-5D, 두통 영향 테스트(Headache Impact Test); ID-편두통; 3-항목 스크리너; 미네소타 다단계 성격 척도(Minnesota Multiphasic Personality Inventory); 병원 불안 및 우울증 척도(The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), 50 백 우울증 척도(The 50 Beck Depression Inventory, BDI; 기존의 BDI-15 및 제2판 BDI-1152 둘 모두), 9-항목 환자 건강 설문지(The 9-item Patient Health Questionnaire, PHQ-9), the Migraine Disability Assessment Questionnaire (MI- DAS), 편두통 관련 삶의 질 설문지 버전 2.1(The Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1, MSQ v2.1), 유럽 삶의 질 - 5단계(The European Quality of Life-5 Dimensions, EQ-5D), 약식 36(The Short-form 36, SF-36), 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하여, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상 의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 두통 장애 개선을 초래한다. 일부 구현예에서, 군발성 두통의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상 의에 의한 신체 또는 심리적 평가, 영상 검사, 뇌파 검사, 혈액 검사, 신경학적 검사, 또는 이들의 조합에 따라 측정된다. 일부 구현예에서, 혈액 검사는 혈액 화학성분 및/또는 비타민을 평가한다.

[0721] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 물질 사용 장애이다. 본원의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 물질 중독은 오락용 약물 및 중독성 약물과 같은 중독성 물질/제제에 대한 중독을 포함한다. 중독성 물질/제제의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 알코올, 예를 들어, 에틸 알코올, 감마 하이드록시부티레이트(GHB), 카페인, 니코틴, 대마(마리화나) 및 대마 유도체, 아편제 및 헤로인과 같은 다른 모르핀-유사 오피오이드 작용제, 펜시클리딘 및 펜시클리딘-유사 화합물, 벤조디아제핀과 같은 진정 수면제, 메타쿠알론, 메클로쿠알론, 에타쿠알론 및 바르비투레이트 및 코카인과 같은 정신자극제, 암페타민 및 암페타민 관련 약물, 예컨대 텍스트로

암페타민 및 메틸암페타민. 중독성 약물의 예는 다음을 포함한다: 예를 들어, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 및 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로 니타젠, 코데인, 시클라조신, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디하이드로코데인, 디하이 드로모르핀, 디메녹사돌, 디메렘탄올, 디메틸티아부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헤타 진, 에틸메틸티아부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 하이드록시페 티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레발로판, 레보르파놀, 레보페나실모르판, 로페니타닐, 메페리딘, 맵타지놀, 메 타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 마이로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로 핀, 노르모르핀, 노르피파논, 아편, 옥시코돈, OXYCONTIN®, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페 노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피니노딘, 피리트라미드, 프로렘타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로 폭시펜 수펜타닐, 트라마돌, 및 틸리딘을 포함하는 진통제. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장 애(AUD)이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 니코틴 사용(예를 들어, 흡연) 장애이며, 예를 들어, 금연을 위한 요법이 사용된다.

[0722] 일부 구현예에서, 본 개시는 성 기능장애의 관리를 제공하며, 상기 장애는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 성욕 장애, 예를 들어 성욕 저하; 성적 흥분 장애, 예를 들어 욕구 부족, 흥분 부족, 성교 중 통증, 및 성불감증과 같은 오르가즘 장애를 유발하는 장애; 및 발기 장애; 특히 심리적 요인으로 인한 성 기능 장애.

[0723] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 섭식 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "섭식 장애"는 비정상 적이거나 교란된 식습관을 특징으로 하는 다양한 심리적 장애 중 어느 하나를 지칭한다. 섭식 장애의 비제한적 인 예는 이식증, 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 반추 장애, 회피/제한적 음식 섭취 장애, 폭식 장애, 다른 명시된 섭식 또는 섭식 장애, 불특정 식사 또는 섭식 장애, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 섭 식 장애는 이식증, 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 반추 장애, 회피/제한적 음식 섭취 장애, 폭식 장애, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 만성 섭식 장애를 치료한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "만성" 섭식 장애는 재발성이다. 일부 구현예에서, 섭식 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 본원에 개시된 화합물의 투여 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 섭식 장애의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상 의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도에 따라 측정된다. 임상 척도, 일지 평가, 및 임상 의 또는 간병인에 의한 평가의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 미니 국제 신경정신과 인터뷰(the Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI), 경계선 성격 장애에 대한 맥라렌 스크리닝 도구(the McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder, MSI-BPD), 섭식 장애 조사(the Eating Disorder Examination, EDE), 섭식 장애 설문지(the Eating Disorder Questionnaire, EDE-Q), 섭식 장애 약식 조사 설문 지(the Eating Disorder Examination Questionnaire Short Form, EDE-QS), 신체 외양 상태 및 특성 불안 척도-상태 및 특성 버전(the Physical Appearance State and Trait Anxiety Scale-State and Trait version, PASTAS), 스피클버그 상태-특성 불안 척도(Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, STAI), 섭식 장애 취약 척도(Eating Disorder Readiness Ruler, ED-RR), 시각적 아날로그 평가 척도(Visual Analogue Rating Scales, VAS), 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), 예일-브 라운 코넬 섭식 장애 척도(Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale, YBC-EDS), 예일-브라운 코넬 섭식 장애 척도 자가 보고서(Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale Self Report, YBC-EDS-SRQ), 신체 이미지 상태 척도(the Body Image State Scale, BISS), 임상 장애 평가 설문지(Clinical impairment assessment(CIA) questionnaire), 섭식 장애 척도(the Eating Disorder Inventory, EDI)(예를 들어, 버전 3: EDI-3), 5단계 변 경 의식 상태 설문지(the Five Dimension Altered States of Consciousness Questionnaire, 5D-ASC), 컬럼비아-자살 중증도 평가 척도(the Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS), 생활 변화 척도(the Life Changes Inventory, LCI), 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하 여, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상 의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 섭식 장애 개선을 초래한다.

[0724] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 다발성 경화증(MS)이다. MS는 병인이 알려지지 않은 만성 염증성 질환으로, 중추신경계에 대한 면역 매개 발작을 수반한다. 축삭 자체 또한 손상되지만, 수초 및 수초를 형성하는 희소돌기 아교세포가 염증성 공격의 주요 표적인 것으로 보인다. MS 질병 활성은 뇌 자기 공명 영상 촬영(MRI)을 포함하 는 뇌 스캔, 장애의 축적, 및 재발 비율 및 중증도에 의해 모니터링될 수 있다. Poser 기준으로 결정 시, 임상 적으로 명확한 MS의 진단은 시간적 및 위치적으로 분리된 CNS에서의 탈수초화를 시사하는 적어도 2개의 신경학 적 이벤트를 필요로 한다. 다양한 MS 질환 단계 및/또는 유형은 다발성 경화증 치료(Multiple Sclerosis Therapeutics)(Duntiz, 1999)에 기술되어 있다. 이들 중, 재발-완화성 다발성 경화증(RRMS)은 초기 진단 시점

에서 가장 흔한 형태이다. RRMS를 앓고 있는 다수의 대상체는 5~15년 동안 초기 재발-완화 과정을 가지며, 이는 이어서 이차 진행성 MS(SPMS) 질환 과정으로 진행된다. 재발은 염증 및 탈수초화로 인해 발생하지만, 신경 전도 및 관해의 회복은 염증의 해소, 탈수초 축삭 상의 나트륨 채널의 재분포 및 재수초화를 동반한다. 일부 구현예에서, 다발성 경화증은 재발성 다발성 경화증이다. 일부 구현예에서, 재발성 다발성 경화증은 재발-완화성 다발성 경화증이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 대상체에서 다발성 경화증의 증상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 해당 증상은 다음과 같다: MRI로 모니터링된 다발성 경화증 질환 활성화, 재발률, 신체적 장애의 축적, 재발 빈도, 확인된 질환 진행에 대한 조정 감소, 확인된 재발까지의 시간 감소, 임상적 악화 빈도, 뇌 위축, 신경 기능장애, 신경 손상, 신경 변성, 신경 세포사멸, 확인된 진행에 대한 위험, 시각 기능의 저하, 피로, 이동성 손상, 인지 장애, 뇌 부피의 감소, 전뇌 MTR 히스토그램에서 관찰된 이상, 전반적인 건강 상태, 기능 상태, 삶의 질의 저하, 및/또는 일할 때의 증상 중증도. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 뇌 부피의 감소를 감소시키거나 억제한다. 일부 구현예에서, 뇌 부피는 뇌 부피 변화율(PBVC)에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 확인된 질환 진행까지의 시간을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 확인된 질환 진행까지의 시간은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 예를 들어 적어도 20~60%만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 전뇌 MTR 히스토그램에서 관찰된 이상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 신체 장애의 축적은 Kurtzke 확장 장애 상태 척도(Expanded Disability Status Scale, EDSS) 점수로 측정된다. 일부 구현예에서, 신체 장애의 축적은 Kurtzke 확장 장애 상태 척도(EDSS) 점수로 측정 시의 확인된 질환 진행까지의 시간에 의해 평가된다.

[0725] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경염증을 특징으로 하거나, 그렇지 않으면 이와 연관된 질환 또는 장애이다. 본 개시의 화합물 및 조성물은 알츠하이머병 및 다른 치매 아형, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 및 신경염증이 질환의 병태생리학 및 진행의 특징인 다른 질환과 같은 신경 및 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에게 인지 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 새로운 정신의학 연구/임상 증거는, 정신자극제가 알츠하이머병 및 다른 형태의 치매와 같은 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에서의 질환 조절 치료제로서 유용할 수 있음을 나타낸다. Vann Jones, S.A. 및 O'Kelly, A.의 문헌["Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia" *Front. Synaptic Neurosci.*, 2020년 8월 21일]; Kozłowska, U., Nichols, C., Wiatr, K., 및 Figiel, M.의 문헌[(2021) "From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders" *Journal of Neurochemistry*, 00, 1-20]; Garcia-Romeu, A., Darcy, S., Jackson, H., White, T., Rosenberg, P.의 문헌[(2021), "Psychedelics as Novel Therapeutics in Alzheimer's Disease: Rationale and Potential Mechanisms" In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer, Berlin, Heidelberg]을 참조한다. 예를 들어, 정신자극제는 신경발생을 자극하고, 신경형성 변화를 유발하고, 신경염증을 감소시키는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물)은 신경염증이 질환 발병과 연관되는 신경 및 신경퇴행성 장애, 예컨대 알츠하이머병, 치매 아형, 파킨슨병, 및 근위축성 측색 경화증(ALS)의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 알츠하이머병의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 치매의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 파킨슨병의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 근위축성 측색 경화증(ALS)의 치료에 사용된다. 전술한 바와 같이, 이러한 치료는 신경발생을 자극하고, 신경형성 변화를 유발하고/하거나, 신경염증성 이점(예를 들어, 치료 시작 전과 비교하여 신경염증 감소)을 제공할 수 있으며, 결과적으로 질환 진행을 늦추거나 예방하고, 뇌 위축을 늦추거나 역전시키고, 이와 관련된 증상(예를 들어, 알츠하이머병 및 관련 치매 장애의 경우 기억 상실)을 감소시킬 수 있다. 이에 한정되지는 않지만, 경구 및/또는 서방형 투여에 적합한 약학적 조성물은 이러한 치료 방법에 적절하며, 여기에서 정신자극 미량 투여가 바람직하다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하여, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 신경 또는 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에서 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 인지 개선을 초래한다.

[0726] 또한, 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 장애를 포함하여, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환과 관련된 많은 행동 문제는 본원에 개시된 화합물을 사용한 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 실제로, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환, 예컨대 알츠하이머병, 자가면역 질환(예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 류머티스성 관절염, 및 건선), 암, 관상동맥 심장 질환, 당뇨병, 간질, HIV/AIDS, 갑상선 기능저하증, 다발성 경화증, 파킨슨병, 및 뇌졸중 등을 가진 환자들 간에는 우울증, 불안, 또는 스트레스가 흔한 것일 수 있다. 예를 들어, 우울증은 질환의 결과로서 알츠하이머병에서 흔할 뿐만 아니라, 질환 자체의 위험 인자이다. 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 질환

환 또는 질병으로 진단된 후에 발생할 수 있다. 또 다른 의학적 질환 또는 질병을 동반하는 우울증, 불안, 또는 스트레스를 가진 환자는 두 질환 모두의 더 심각한 증상을 가질 수 있고, 심지어 환자의 신체적 건강이 개선되더라도 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 지속될 수 있다. 본원에 기술된 화합물은 만성 질환 또는 생명을 위협하는 질환 또는 질병과 연관된 우울증, 불안, 및/또는 스트레스를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0727] 따라서, 일부 구현예에서, 본원의 방법은 신경 또는 신경퇴행성 질환을 포함하는, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환 또는 장애와 연관된 증상, 예를 들어 우울증, 불안, 및/또는 스트레스를 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 신경 및/또는 신경퇴행성 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은, 치료 전과 비교하여, 예를 들어, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 신경 및/또는 신경퇴행성 질환(예를 들어, 우울증, 불안, 및/또는 스트레스)의 하나 이상의 증상 또는 징후를 약 5% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%, 또는 그 이상만큼 감소시킨다.

[0728] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 알츠하이머병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 파킨슨병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 근위축성 측색 경화증(ALS)이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 근위축성 측색 경화증(ALS)과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암 관련 우울증 및 불안증이다. 전술한 바와 같이, 경구 및/또는 서방형 투여는, 이러한 응용, 특히 활성 성분(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물)의 혈중 농도가 정신자극 임계값 미만으로 유지되는 경우에 적합하다.

[0729] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은 외상성 뇌 손상(TBI)을 포함하는 뇌 손상의 치료에 사용된다. TBI는 외력에 의해 야기되는 뇌의 손상이며, 이는 경미한 외상성 뇌 손상(mTBI/뇌진탕)으로부터 중증 외상성 뇌 손상에 이르기까지의 중증도에 따라 분류될 수 있다. TBI는 또한 폐쇄형 또는 관통형 두부 손상, 또는 특정 위치에서 또는 광범위한 영역에 걸쳐 발생하는지의 여부와 같은 다른 특징과 같은 메커니즘에 의해 카테고리화될 수 있다. TBI는 신체적, 인지적, 사회적, 정서적 및 행동적 증상을 야기할 수 있으며, 이는 본원에서 따라 치료될 수 있다. 진단 및 회복 마커에 사용되는 영상 기법 중 일부는 컴퓨터 단층촬영(CT) 및 자기 공명 영상(MRI)을 포함한다.

[0730] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 아스퍼거(Asperger) 증후군을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애와 같은 신경 및 발달 장애이다. 예를 들어, 아스퍼거 증후군은 불안증 약물로 치료 가능한 자폐 스펙트럼 장애의 아형이다. 자폐 스펙트럼 장애를 가진 대상체는 비-사회적 자극에 대한 선호도, 비정상적인 비-언어적 사회적 행동, 사회적 자극에 대한 관심 감소, 짜증, 불안(예를 들어, 특히 범불안 및 사회적 불안), 및 우울증을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 징후 및 증상을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 자폐 스펙트럼 장애는 정신 장애의 진단 및 통계 편람, 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)의 기준 및 분류에 기초한 의학적 진단을 포함한다. 현재의 증거는 사회적 행동 감소, 불안증, 및 우울증을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애의 행동 비정상성을 완화하기 위한 정신자극제의 사용을 지지한다(Markopoulos A, Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G.의 문헌[Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022;12:749068]) 참조). 자폐 스펙트럼 장애의 징후 및 증상은 본원의 방법으로 치료될 수 있다.

[0731] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 학습 장애 및 인지 장애를 유발하는 유전적 병태이다. 이러한 유전적 병태의 예는, 취약한 X 메신저 리보핵단백질 1(FMR1) 유전자의 변화로 인해 발생하는 취약 X 증후군이며, 이는 대부분의 남성 및 영향을 받은 여성의 약 1/3에서 경증 내지 중등증의 지적 장애를 야기할 수 있다. 취약 X 증후군과 자폐 스펙트럼 장애는 FMR1 유전자가 자폐 스펙트럼 장애의 주요 유전적 원인이기 때문에 서로 밀접하게 연관된다(Markopoulos A, Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G.의 문헌[Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022;12:749068]) 참조). 취약 X 증후군을 가진 대상체는 불안, 과잉행동(예를 들어, 낙담 및 충동적 행동), 주의력 결핍 장애, 기분 및 공격성 이상, 인식 기억력 저하, 및/또는 자폐 스펙트럼 장애의 특징을 나타낼 수 있으며, 해당 징후 및 증상은 본원의 방법으로 치료될 수 있다. 취약 X 증후군 및 자폐 스펙트럼 장애의 치료를 위한 정신과 임상시험이 현재 진행 중이다(ClinicalTrials.gov, 번호 NCT04869930).

[0732] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 정신적 고통, 예를 들어, 일선 의료 종사자의 정신적 고통이다.

[0733] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은, 투렛(Tourette) 증후군, 투렛 장애, 질 드 라 투렛 (Gilles de la Tourette) 증후군(GTS), 또는 단순히 투렛 또는 TS로도 다양하게 지칭되는, 투렛 증후군을 포함하는 틱(tic) 장애의 치료에 사용된다. 틱 장애는 또한 연쇄상구균 감염(PANDAS)과 연관된 소아 자가면역 장애, 일시적 틱 장애, 만성 틱 장애, 또는 달리 명칭되지 않은 틱 장애(NOS)일 수 있다. 틱 장애는 정신 질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)에서는 틱의 유형(운동성 또는 청각성) 및 틱의 지속 기간(갑작스러움, 신속함, 리듬이 없는 움직임)에 따라 정의되며, 세계보건 기구(World Health Organization)(ICD-10 코드)에서도 이와 유사하게 정의된다. 틱은 단순성 또는 복합성으로 분류되는 비자발적 또는 반자발적, 갑작스러움, 단기적, 간헐적, 반복적인 움직임(운동성) 또는 음성(청각성)이다. 단순성 틱, 예를 들어, 눈 깜박임 또는 얼굴 찡그림은 비교적 용이하게 숨겨질 수 있으며, 대부분 눈에 띄지 않을 수 있다. 복합성 틱, 예컨대 신체 왜곡, 자해 행동, 음란한 몸짓, 또는 사회적으로 부적절한 단어 또는 문구의 음성은 의도적인 행동으로 보일 수 있으며 특히 고통스럽다. 일시적 틱 장애는 대체적으로 적어도 4주 내지 12개월 미만 동안 발생하는 다수의 운동성 및/또는 청각성 틱을 특징으로 한다. 만성 틱 장애는 대체적으로 단일 또는 다중 운동성 또는 청각성 틱을 특징으로 하지만, 둘 모두는 아니며, 이는 1년을 넘어 존재한다. 투렛 증후군은 운동성 및 청각성 틱 둘 모두가 1년 초과 동안 (반드시 동시에 존재하는 것은 아니지만) 존재할 때 진단되는 신경발달 장애이다. 따라서, 투렛 증후군(TS)은 변동성인 운동성 및 청각성 틱의 존재를 특징으로 하는 만성 신경정신 장애이다. 전형적인 발병 연령은 5세 내지 7세이다. 이의 영향 하에 있는 아동은 동료에 의한 놀림의 표적이 될 수 있으며, 이는 결국 낮은 자존감, 사회적 고립, 낮은 학교 성적, 우울증 및 불안을 야기할 수 있다. 사회적 당혹감을 유발하는 것 외에도, 갑작스럽고 강력한 틱은 고통스러울 수 있으며, 폭력적인 두정부 틱은 압박성 경부 척수증과 같은 이차 신경 결함을 유발하는 것으로 보고된 바 있다. 투렛 증후군 환자는 강박 장애(OCD), 우울증 및 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)에 대한 높은 위험도를 갖는다. 틱 장애 NOS는 틱이 존재하지만 특정 틱 장애의 기준을 충족시키지 못하는 경우 진단된다. 본 화합물 및 조성물은 또한 다음의 치료를 위해 투여될 수 있다: 약물의 부작용으로서 유도된 틱; 자폐증 연관 틱; 및 투렛증(투렛 증후군으로 진단되지는 않았지만 (예를 들어, 산발성, 유전성 또는 신경퇴행성 장애와 같은 다른 질환 또는 병태의 결과로서의) 투렛-유사 증상을 가짐).

[0734] 일부 구현예에서, 본 개시는 예를 들어 다음을 포함하되 이에 한정되지 않는 상이한 종류의 통증의 관리를 가능하게 한다: 암 통증, 예를 들어 불응성 암 통증; 신경병성 통증; 수술 후 통증; 오피오이드 유도성 통각과민 및 오피오이드 관련 내성; 신경학적 통증; 수술 후/외과 수술 후 통증; 복합 국소 통증 증후군(CRPS); 쇼크; 사지 절단; 심각한 화학적 또는 열 화상; 염좌, 인대 파열, 골절, 상처, 및 기타 조직 손상; 치과 수술, 시술, 및 치과 질환; 진통 및 분만; 물리 치료 중; 방사선 중독; 후천성 면역결핍 증후군(AIDS); 경막외 (또는 경막주위) 섬유증; 정형외과 통증; 요통; 허리 수술 실패 및 추궁절제술 실패; 좌골 신경통; 고통스러운 검상 세포 위기; 관절염; 자가면역 질환; 난치성 방광 통증; 특정 바이러스와 연관된 통증(예를 들어 대상포진 통증 또는 포진 통증); 급성 오심, 예를 들어 오심을 유발할 수 있는 통증 또는 중증 오심을 빈번하게 동반하는 복통; 편두통 (예를 들어 전조 동반); 및 우울증(예를 들어 급성 우울증 또는 만성 우울증), 통증으로 인한 우울증, 알코올 의존증, 급성 초조, 불응성 천식, 급성 천식(예를 들어 무관한 통증 병태가 천식을 유도할 수 있음), 간질, 급성 뇌 손상 및 뇌졸중, 알츠하이머병, 및 기타 장애를 포함하는 다른 병태. 통증은 수주 내지 수년 동안 지속되는 지속성 또는 만성 통증일 수 있으며, 일부 통증을 유발한 손상 또는 질병이 치유되거나 사라진 경우에도 지속되기도 하고, 일부 이전 약물 및/또는 치료에도 불구하고 지속되기도 한다. 또한, 본 개시는 이들 유형의 통증 또는 병태의 임의의 조합을 치료/관리하는 것을 포함한다.

[0735] 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 급성 돌발 동통, 또는 만성 동통 상태에서 발생할 수 있는 권취 관련 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 암성동통, 예를 들어 불응성 암성동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 수술 후 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 정형외과 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 요통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 신경병성 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 치통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 병태는 우울증이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 오피오이드 내성 환자에서의 만성 동통이다.

[0736] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 관절염이다. 관절염의 유형은 골관절염, 류마티스 관절염, 아동 관절염, 섬유근육통, 통풍, 및 루푸스를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 골관절염이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 류마티스 관절염이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 아동 관절염이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 통풍이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 루푸스이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 섬유근육통이다. 섬유근육통은 피로, 수면, 기억력 및 기분 문제를 동반하는 광범위한 근골격

통증을 특징으로 하는 장애이다. 섬유근육통은 통증성 및 비통증성 신호전달을 포함하는 뇌 및 척수 프로세스에 영향을 미침으로써 통증성 감각을 증폭시키는 것으로 여겨진다. 증상은 종종 신체적 외상, 수술, 감염 또는 상당한 심리적 스트레스와 같은 이벤트 후에 시작된다. 다른 경우, 증상은 단일 유발 이벤트 없이 시간이 지남에 따라 점진적으로 축적된다. 여성은 남성보다 섬유근통이 발생할 가능성이 더 높다. 섬유근육통을 앓고 있는 다수의 사람들은 긴장성 두통, 측두하악 관절(TMJ) 장애, 과민성 장 증후군, 불안 및 우울증 또한 앓고 있다.

[0737] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 염증성 장 질환(IBD)이다. IBD는 위장관(GI)의 만성 염증을 특징으로 하는 2가지 병태, 즉 크론병 및 궤양성 대장염에 대한 용어이며, 이러한 지속적인 염증은 위장관을 손상시킨다. IBD를 앓고 있는 대상체는 지속적인 설사, 복통, 직장 출혈/혈변, 체중 감소, 및 피로를 경험할 수 있다. IBD는 당업자에 의해 공지된 내시경, 대장 내시경, 조영 방사선 촬영, MRI, 컴퓨터 단층촬영(CT), 대변 샘플, 및 혈액 검사 중 하나 이상을 사용하여 진단될 수 있으며, 치료는 이러한 방식으로 모니터링될 수 있다.

[0738] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다. 이들 구현예에서, 말초-제한인 본 개시의 화합물을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.

[0739] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다.

[0740] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다.

[0741] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 수면 장애, 예컨대 발작수면, 불면증, 악몽 장애, 수면 무호흡증, 중추성 수면 무호흡증, 폐쇄성 수면 무호흡증, 저호흡증, 수면 관련 저환기, 안절부절 증후군, 및 시차증이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 기면증이다.

[0742] 일부 구현예에서, 본 개시는 N-메틸-D-아스파르트산(NMDA) 활성을 조절함으로써 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 방법은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예를 들어, 본원에 기술된 화합물(식 (I) 내지 (VII)의 화합물), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물 중 어느 하나)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 다음으로부터 선택된다: 레보도파-유도 운동이상증; 치매(예를 들어, 알츠하이머 치매), 이명, 치료 내성 우울증(TRD), 주요 우울 장애, 신경병성 동통, 알츠하이머병으로 인한 또는 이와 연관된 초조, 감정실금(pseudobulbar), 자폐증, 연수근 기능, 범불안 장애, 알츠하이머병, 정신분열병, 당뇨병성 신경병증, 급성 동통, 우울증, 양극성 우울증, 자살 경향성, 신경병성 동통, 또는 외상 후 스트레스 장애(PTSD). 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 정신과 또는 정신 장애(예를 들어, 정신분열증, 기분 장애, 물질 유발성 정신병, 주요 우울 장애(MDD), 양극성 장애, 양극성 우울증(BDep), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자살 의도, 불안, 강박 장애(OCD), 및 치료 내성 우울증(TRD))이다. 다른 구현예에서, 질환 또는 병태는 신경학적 장애(예를 들어, 헌팅턴 병(HD), 알츠하이머병(AD), 또는 전신 홍반성 루푸스(SLE))이다.

[0743] 일부 구현예에서, 본 개시는, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물) 중 어느 하나)의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 안구적으로 투여하는 단계에 의해 포도막염, 각막 질환, 홍채염, 홍채섬모체염, 녹내장, 및 백내장과 같은 안구 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 개시된 화합물은, 용액, 현탁액, 연고, 유화액, 겔 형성 용액, 용액용 분말, 겔, 안구 삽입물, 및 임플란트의 형태로 안구 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 점안액 제형의 형태로 투여된다.

[0744] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나로 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은, 대상체가 치료되도록, 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 이의 전구약물) 중 어느 하나를 포함하는, 경구 투여되는 본 개시의 정제 조성물, 예를 들어 매트릭스 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0745] 투여 전문의는, 치료 중인 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 관찰에 기초하여, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나의 양 및 투여 시기를 조정함으로써 예방적 또는 치료적 치료 방법을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 포유동물은 인간이다.

[0746] 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나의 연속적인 경구 투여 방법을 제공한다. 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 이의 전구약물)는, 신경 독성 스파이크, 예를 들어, 본원에 기술된

화합물 중 어느 하나(예를 들어, 식 (I) 내지 (V)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 이의 전구약물) 중 어느 하나의 혈장 농도 중 진정제성 또는 정신자극모방성 독성 스파이크 없이 완전한 방출 기간에 걸쳐 화합물의 치료적 유효 농도의 안정적인 방출을 제공하는, 정제 조성물과 같은 투여 형태, 예를 들어, 단일층 정제로 제형화될 수 있다.

[0747] 본 개시의 화합물은, 일부 구현예에서 치료적 투여량이 감소될 수 있도록, 활성 화합물의 뇌 수준을 또한 향상시키는 동시에, 투여 후 급성으로 관찰된 높은 약물 농도를 방지하는 유리한 대사 분해 프로파일을 보유한다. 결과적으로, 본 화합물은 독성(예를 들어, 판막 심장 질환과 연관된 5-HT_{2B} 수용체의 활성화와 연관된 독성)을 감소시키면서 지속적인 치료 이점을 달성하기 위한, 미세 투여에 적합할 수 있다(Rothman, R. B. 및 Baumann, M. H.의 문헌(2009)[Serotonergic drugs and valvular heart disease, *Expert Opin Drug Saf* 8, 317-329]).

[0748] 본 개시의 화합물의 투여를 포함하는 치료 방법은, 예를 들어, 유의한 임상 효과의 근원인 전두엽 피질에서의 전사 변화를 유도할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 치료 전 발현 수준과 비교 시, 대상체의 뇌, 예를 들어 전두엽 피질에서의 뇌 유래 신경영양 인자(bdnf), 호머 단백질 상동체 1(homer1), 조기 성장 반응 단백질 2(Egr2 또는 krox20), 및 cFos mRNA 중 하나 이상의 발현을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 치료 전 발현 수준과 비교 시, 대상체의 뇌, 예를 들어 전두엽 피질에서의 bdnf mRNA의 발현을 증가시킨다. 신경영양 bdnf는 뉴런의 생존 및 성장을 조절하며, 이에 따라, 일부 구현예에서, 본 개시의 치료 방법은 bdnf의 수준을 증가시킴으로써, 대상체의 시냅스 효율 및 가소성을 긍정적으로 변화시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 치료 전 발현 수준과 비교 시, 대상체의 뇌, 예를 들어 전두엽 피질에서의 homer1 mRNA의 발현을 증가시킨다. 증가된 homer1 발현은 NMDAR 및 mGluR을 클러스터링하고 공동 국소화하는 시냅스 후 스캐폴드의 형성과 연관되며, 이에 따라, 일부 구현예에서, 본 개시의 치료 방법은 homer1의 수준을 증가시킴으로써, 글루타메이트성 시냅스 및 척추 형태형성의 조절을 통해 신경가소성을 개선시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 치료 전 발현 수준과 비교 시, 대상체의 뇌, 예를 들어 전두엽 피질에서의 Egr2 mRNA의 발현을 증가시킨다. Egr2는 5-HT_{2A} 수용체의 정신자극 활성화에 대한 마커로 제안된 성장 인자이며(Gonzalez-Maeso 등의 문헌[Transcriptome fingerprints distinguish hallucinogenic and nonhallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. *J Neurosci*. 2003; 23(26), 8836-43]), 이에 따라, 일부 구현예에서, 본 개시의 치료 방법은 Egr2의 수준을 증가시킴으로써, 신경형성 및 신경보호적 결과를 야기한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 치료 전 발현 수준과 비교 시, 대상체의 뇌, 예를 들어 전두엽 피질에서의 cFos mRNA의 발현을 증가시킨다. cFos는 뉴런 활성화와 연관된 즉각적인 초기 유전자이며, 이에 따라, 일부 구현예에서, 본 개시의 치료 방법은 cFos의 수준을 증가시킴으로써 뉴런 흥분을 증가시킨다.

[0749] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물/조성물의 사용은 독립형 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물/조성물의 사용은 보조제/병용 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 장애를 가진 대상체에게는 본 개시의 화합물/조성물 및 적어도 하나의 추가 요법 및/또는 치료제가 투여된다. 일부 구현예에서, 추가 요법 및/또는 치료제의 투여는 본 개시의 화합물/조성물의 투여 전에 이루어진다. 일부 구현예에서, 추가 요법 및/또는 치료제의 투여는 본 개시의 화합물/조성물의 투여 후에 이루어진다. 일부 구현예에서, 추가 요법 및/또는 치료제의 투여는 본 개시의 화합물/조성물의 투여와 동시에 이루어진다. 일부 구현예에서, 추가 요법은 항우울제, 항경련제, 리스텍스캅페타딘 디메실레이트, 항정신병제, 항불안제, 항염증제, 벤조디아제핀, 진통제, 심혈관 약물, 오피오이드 길항제, 또는 이들의 조합이다.

[0750] 일부 구현예에서, 추가 요법은 벤조디아제핀이다. 일부 구현예에서, 벤조디아제핀은 디아제팜 또는 알프라졸람이다.

[0751] 일부 구현예에서, 추가 요법은 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 케타민이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소이다.

[0752] 일부 구현예에서, 추가 요법은 항우울제이다. 일부 구현예에서, 항우울제는, 예를 들어, 신경전달물질 수용체에서 다른 분자의 반응성에 영향을 미치는 상호작용을 통해, 신경전달물질 수용체에 간접적으로 영향을 미친다. 일부 구현예에서, 항우울제는 작용제이다. 일부 구현예에서, 항우울제는 길항제이다. 일부 구현예에서, 항우울제는 둘 이상의 유형의 신경전달물질 수용체에서 (직접 또는 간접적으로) 작용한다. 일부 구현예에서, 항우울제는 부프로프리온, 시탈로프람, 돌록세틴, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 밀나시프란, 미르타자핀, 파록세틴, 리복세틴, 세르트랄린, 및 벤라팍신으로부터 선택된다.

- [0753] 일부 구현예에서, 항우울제는 삼환계 항우울제("TCA"), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제("SSRI"), 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제("SNRI"), 도파민 재흡수 억제제("DRI"), 억제제("NRU"), 도파민, 세로토닌 및 노르아드레날린 재흡수 억제제("DSNRI"), 모노아민 산화효소 A형(RIMA)의 가역적 억제제, 또는 이들의 조합을 포함하는 노르아드레날린 재흡수 모노아민 산화효소 억제제("MAOI")이다. 일부 구현예에서, 항우울제는 TCA이다. 일부 구현예에서, TCA는 이미프라민 또는 클로미프라민이다. 일부 구현예에서, 항우울제는 SRI이다. 일부 구현예에서, SSRI는 에시탈로프람, 파록세틴, 세르트랄린, 플루복사민, 플루옥세틴, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, SNRI는 벤라팍신이다. 일부 구현예에서, 추가 요법은 프레가발린이다.
- [0754] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항경련제이다. 일부 구현예에서, 항경련제는 가바펜틴, 카르바마제핀, 에토숙시미드, 라모트리진, 펠바메이트, 토피라메이트, 조니사미드, 티아가빈, 옥스카르바제핀, 레벤티라세탐, 디발프로엑스 나트륨, 페니토인, 포스페니토인이다. 일부 구현예에서, 항경련제는 토피라메이트이다.
- [0755] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항정신병제이다. 일부 구현예에서, 항정신병제는 페노티아진, 부트리오페논, 티옥산텐, 클로자핀, 리스페리돈, 올란자핀, 또는 세르틴돌, 쿨티아핀, 아리피프라졸, 조테핀, 페로스피론, 뉴로키닌-3 길항제, 예컨대 오사네타트 및 탈네타트, 리모나반트, 또는 이들의 조합이다.
- [0756] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항염증제이다. 일부 구현예에서, 항염증제는 비스테로이드성 항염증제(NSAIDs), 스테로이드, 아세트아미노펜(COX-3 억제제), 5-리폭시게나아제 억제제, 류코트리엔 수용체 길항제, 류코트리엔 A4 가수분해효소 억제제, 안지오텐신 전환 효소 길항제, 베타 차단제, 항히스타민제, 히스타민 2 수용체 길항제, 포스포디에스테라아제-4 길항제, 사이토카인 길항제, CD44 길항제, 항종양제, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 보조효소 A 억제제(스타틴), 에스트로겐, 안드로겐, 항혈소판제, 항우울제, 헬리코박터 파일로리(*Helicobacter pylori*) 억제제, 양성자 펌프 억제제, 티아졸리딘디온, 이중 작용 화합물, 또는 이들의 조합이다.
- [0757] 일부 구현예에서, 추가 치료제는 항불안제이다. 일부 구현예에서, 항불안제는 알프라졸람, 알파 차단제, 항히스타민제, 바르비투레이트, 베타 차단제, 브로마제팜, 카르바메이트, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 클로라제페이트, 디아제팜, 플루라제팜, 로라제팜, 오피오이드, 옥사제팜, 데마제팜, 또는 트리아졸람으로부터 선택된다.
- [0758] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은, 예를 들어 통증을 감소시키기 위해 사용될 수 있는 오피오이드와 조합하여 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은 오피오이드 절감 의약의 목적을 수행한다: 즉 환자를 치료하는 데 필요한 오피오이드의 양을 감소시킨다.
- [0759] 일부 구현예에서, 추가 요법은 오피오이드 길항제이다. 오피오이드 길항제의 비제한적인 예는 날록손, 날트렉손, 날메펜, 날로르핀, 날르핀 디니코티네이트, 레발르판, 사미도판, 날로딘, 알비모판, 메틸날트렉손, 날록세골, 6-날트렉솔, 악셀로프란, 베노프란, 메틸사미도르판, 날데메딘, 부프레노르핀, 데코진, 부토르파놀, 레보르파놀, 날부핀, 펜타조신, 및 페나조신을 포함한다.
- [0760] 일부 구현예에서, 추가 요법은 심혈관 약물이다. 심혈관 약물의 비제한적인 예는 디곡신 또는 (3β,5β,12β)-3-[(O-2,6-디데옥시-β-D-리보-헥소피라노실-(1→4)-O-2,6-디데옥시-β-D-리보-헥소피라노실-(1→4)-2,6-디데옥시-β-D-리보-헥소피라노실)옥시]-12,14-디하이드록시-카드-20(22)-에놀라이드, 리시노프릴, 캅토프릴, 라미프릴, 트란돌라프릴, 벤나제프릴, 실라자프릴, 에날라프릴, 모엑시프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 플루드로코르티손, 에날라프릴레이트, 퀴나프릴, 페린도프릴, 아픽사반, 다비가트란, 에독사반, 헤파린, 리바록사반, 바르파린, 아스피린, 클로피도그렐, 디피리다몰, 프라스구렐, 티카그렐러, 아질사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄, 이베사르탄, 로사르탄, 올메사르탄, 텔미사르탄, 발사르탄스코비트릴, 아세부톨롤, 아테놀롤, 베타솔롤, 비소프롤롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 프로프라놀롤, 소탈롤, 암로디핀, 딜티아젠펜, 펠로디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔리디핀, 베라파밀, 스타틴, 니코틴산, 이노제, 혈관확장제, 및 이들의 조합을 포함한다.
- [0761] 일부 구현예에서, 대상체에게는 적어도 하나의 요법이 투여된다. 요법의 비제한적인 예는 경두개 자기 자극, 인지 행동 요법, 대인관계 심리치료, 대소변 행동 요법, 마음 챙김 기술, 또는 수용, 약속 요법, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0762] 약학적 조성물
- [0763] 또한, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물), 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물이 본원에

개시된다. 약학적 조성물은 본 개시의 화합물 하나, 또는 둘 이상을 함유할 수 있다.

[0764] 약학적 조성물은 식 (I) 내지 (VII)의 단일 화합물 또는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다. 약학적 조성물은 개시된 화합물의 동위원소 혼합물로부터 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 대상 화합물은, 약학적 조성물 중 존재하는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 동위원소의 총 중량을 기준으로, 적어도 20 중량%, 적어도 30 중량%, 적어도 40 중량%, 적어도 50 중량%, 적어도 60 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 80 중량%, 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 99 중량%의 순도로 해당 약학적 조성물 중 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 식 (I) 내지 (VII)의 대상 화합물을 포함하며, 유리 염기 또는 염 형태의 대상 화합물의 다른 동위 이성질체를 실질적으로 갖지 않는다: 예를 들어, 조성물은 대상 화합물의 다른 동위 이성질체를 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1, 또는 0.5 몰% 미만으로 갖는다.

[0765] 일부 구현예에서, 화합물 내의 중수소를 갖는 임의의 위치는 수소에서 자연적으로 발생하는 것으로 발견되는 것보다 더 큰 최소 중수소 혼입을 갖는다(약 0.016 원자%). 일부 구현예에서, 중수소를 갖는 화합물 내의 임의의 위치는, 해당 중수소의 부위에서 적어도 10 원자%, 적어도 20 원자%, 적어도 25 원자%, 적어도 30 원자%, 적어도 40 원자%, 적어도 45 원자%, 적어도 50 원자%, 적어도 60 원자%, 적어도 70 원자%, 적어도 80 원자%, 적어도 90 원자%, 적어도 95 원자%, 적어도 99 원자%의 최소 중수소 혼입을 갖는다. 바람직한 구현예에서, 조성물은 화합물의 다른 동위 이성질체를 실질적으로 갖지 않는다: 예를 들어, 조성물은 해당 화합물의 다른 동위 이성질체를 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 or 1 or 0.5 몰% 미만으로 갖는다.

[0766] 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 화학적으로 순수하며, 예를 들어 액상 크로마토그래피(예를 들어, UPLC 또는 HPLC)로 측정 시 90%, 92%, 94%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과 화학적 순도를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 액상 크로마토그래피(예를 들어, UPLC 또는 HPLC)로 측정 시, 1% 초과, 0.5% 초과, 0.4% 초과, 0.3% 초과, 또는 0.2% 초과 단일 불순물을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 액상 크로마토그래피(예를 들어, UPLC 또는 HPLC)로 측정 시, 97 면적% 초과, 98 면적% 초과, 또는 99 면적% 초과 화학적 순도를 갖는다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 액상 크로마토그래피(예를 들어, UPLC 또는 HPLC)로 측정 시, 1 면적% 초과, 0.5 면적% 초과, 0.4 면적% 초과, 0.3 면적% 초과, 또는 0.2 면적% 초과 단일 불순물을 갖지 않는다.

[0767] 약학적 조성물은 본 개시의 거울상이성질적 순수 화합물, 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 화합물의 라세미 혼합물과 함께 제형화될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 식 (I) 내지 (VII)의 라세미 화합물은 이성질체 중 하나의 몰비(약 48 내지 약 52 몰%, 또는 약 1:1 비율)에 기초하여 약 50%의 R- 및 S-입체이성질체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물, 의약 또는 치료 방법은, R- 및 S-입체이성질체의 별도로 생산된 화합물을 대략 동일한 몰비(약 48 내지 52%)로 조합하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약물 또는 약학적 조성물은 R- 및 S-입체이성질체의 별도의 화합물의 혼합물을 상이한 비율로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 과량의 (50% 초과) R-거울상이성질체를 함유한다. R/S의 적절한 몰비는 약 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 또는 그 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 과량의 S-거울상이성질체를 함유할 수 있고, 여기에서 R/S에 대해 제공된 비율은 역전될 수 있다. 다른 적절한 양의 R/S가 선택될 수 있다. 예를 들어, R-거울상이성질체는 적어도 약 55% 내지 100%, 또는 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 100%의 양으로 존재할 수 있다. 다른 구현예에서, S-거울상이성질체는, 예를 들어, 적어도 약 55% 내지 100%, 또는 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 100%의 양의 높은 백분율로 존재할 수 있다. 이들 모든 예시적인 구현예 사이의 비율 뿐만 아니라 이들보다 크고 작은 비율 모두가 포함되며, 이는 본 개시의 범위 내에 여전히 있다. 조성물은 라세미체 및 식 (I) 내지 식 (VII)의 별도의 화합물의 혼합물을 유리 염기 및/또는 염 형태로 함유할 수 있다.

[0768] 약학적 조성물은, 화합물 또는 이의 염의 결정질 및/또는 비결정 다형체를 포함하는, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 하나 이상의 다형체로 제형화될 수 있다.

[0769] 약학적 조성물은 단위 투여 형태일 수 있다. 이러한 형태에서, 약학적 조성물은 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 더 분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있으며, 패키지는 패키징된 정제, 캡슐, 및 분말과 같은 제제의 이산된 수량을 바이알 또는 앰플에 함유할 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐,

정제, 봉지, 또는 캔디 그 자체이거나, 이들 중 어느 하나의 적절한 수가 패키징된 형태일 수 있다. (활성 기준으로) 약 0.001 내지 약 1000 mg, 약 1 내지 약 500 mg, 약 2 내지 약 100 mg, 약 0.001 mg, 약 0.01 mg, 약 0.1 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 20 mg, 약 30 mg, 약 40 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 300 mg, 약 400 mg, 약 500 mg의 본원에 기술된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 대체적으로 본원에 제공될 수 있다. 단위 투여량 제제 중 화합물(들)(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물(들))의 양(활성 기준)은 특정 적용, 투여 경로, 활성 성분의 효능 등에 따라, 적절한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 여겨지는 전술한 범위 내에서 변경되거나 조정될 수 있다. 필요한 경우, 조성물은 또한 병용이 가능한 다른 치료제/활성 성분을 함유할 수 있다.

[0770] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 약학적 조성물의 총 중량을 기준으로, 적어도 0.1 중량%, 적어도 0.5 중량%, 적어도 1 중량%, 적어도 5 중량%, 적어도 10 중량%, 적어도 15 중량%, 적어도 20 중량%, 적어도 25 중량%, 적어도 30 중량%, 적어도 35 중량%, 적어도 40 중량%, 적어도 45 중량%, 적어도 50 중량%, 및 최대 99.9 중량%, 최대 99.5 중량%, 최대 99 중량%, 최대 98 중량%, 최대 97 중량%, 최대 95 중량%, 최대 90 중량%, 최대 85 중량%, 최대 80 중량%, 최대 75 중량%, 최대 70 중량%, 최대 65 중량%, 최대 60 중량%, 최대 55 중량%의 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 포함한다.

[0771] 용어 "부형제"는 포유동물에게 투여되도록 본 개시의 화합물과 함께 제형화되는 희석제, 보조제, 비히클, 또는 담체를 지칭한다. "약학적으로 허용가능한 부형제"는 인간과 같은 포유동물에 대한 사용이 미국 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 미국 약전(U.S. Pharmacopeia) 또는 일반적으로 인정되는 다른 약전에 열거된, 희석제, 보조제, 비히클, 또는 담체일 수 있다. 이러한 약학적으로 허용가능한 부형제는 고형, 반-고형, 또는 액상일 수 있다. 고형 또는 반-고형의 약학적으로 허용가능한 부형제의 예는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 케라틴, 당, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 프룩토오스, 전분, 전분 페이스트, 검 아카시아, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 저 융점 왁스, 코코아 버터, 콜로이드 실리카, 우레아 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 액상의 약학적으로 허용가능한 부형제의 예는 물, 식염수, 또는 오일(땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은, 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 오일)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 또한, 보조제, 안정화제, 용해화제, 봉해제, 증점제, 윤활제, 향미제, 완충제, 착색제, 감미제, 및 다른 약학적 첨가제가, 예를 들어 이하에 기재된 조성물에 포함될 수 있다.

[0772] 본원에 개시된 약학적 조성물은 한 번에 투여되거나, 일정 간격으로 여러 번 투여될 수 있다. 치료의 정확한 투여량 및 기간은 치료 중인 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라 달라질 수 있고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하여, 또는 생체 내 또는 시험관 내 시험 또는 진단 데이터로부터 외삽하여 경험적으로 결정될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 임의의 특정 개체에 대해, 특정 투여량 처방은 제형의 투여량을 투여하거나 감독하는 사람의 개별적인 필요성 및 전문적인 판단에 따라 시간 경과에 따라 조정되어야 하는 것으로 이해되어야 한다.

[0773] 환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량에 따라, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선시키거나 그렇지 않으면 이를 조절하거나 제한하기 위해, 장기간 동안, 즉, 환자의 수명 기간 전체에 걸쳐 투여하는 것을 포함하여, 해당 화합물을 만성적으로 투여할 수 있다.

[0774] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 재량에 따라, 화합물은 일정 기간 동안 연속적으로 또는 일시적으로 투여되지 않을 수 있다(즉, "휴약기").

[0775] 환자의 상태가 개선되면, 원하는 경우 또는 필요한 경우, 유지 투여량을 투여한다. 후속하여, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서, 해당 장애의 개선이 유지되는 레벨까지 감소될 수 있다. 그러나, 환자는, 증상의 재발 시 장기적인 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.

[0776] 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 펠릿, 캔디, 분말, 과립, 시럽, 엘릭서, 용액, 현탁액, 유화액, 좌제, 또는 이들의 서방형 제형의 형태를 취하거나, 포유동물에게 투여하기에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 대상 화합물의 투여는 전신 투여이거나 국소 투여일 수 있다. 일부 경우, 약학적 조성물은 인간에게 경구, 정맥내, 피내, 경피, 또는 흡입 투여, 또는 본원에 제시된 바와 같은 다른 투여 경로에 적합한 약학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 투여되도록 제형화된다. 적절한 약학적 부형제 및 이의 제형화 방법의 예는 Alfonso R. Gennaro(ed.)의 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. Easton, Pa., 제19판, 1995, Chapters 86, 87, 88, 91, 및 92]에 기술되어 있으며, 본 문헌은 참조로서 본원에 통합된다. 부형제의 선택은 특정 화합물에 의해서 부분적으로 결정될 뿐만 아니라 조성물을 투여하는 데 사용되는 특정 방법에 의해서도 부분적으로 결정될 것이다. 따라서, 대상 약학적 조성물의 매우 다양한 적절한 제형이 존재한다. 고형 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 봉지, 좌제, 분산성 과립 등을 포함한다. 고형 부형제는 희석제,

항미제, 결합제, 보존제, 붕해제, 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수도 있다. 제제는 담체로서의 캡슐화 물질로 활성 성분을 제형화하여, 활성 성분이 다른 담체의 유무와 상관없이 담체에 의해 둘러싸여 서로 연관되는 캡슐을 제공하는 것을 포함한다. 분말에서, 부형제는 미세하게 분할된 활성 성분과 함께 혼합물 중 미세하게 분할된 고형분일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 부형제(들)과 적절한 비율로 혼합되고 원하는 형상 및 크기로 압축될 수 있다. 액체 형태 제제는 용액 및 유화제, 예를 들어 물, 물/프로필렌 글리콜 용액, 또는 유기 용매를 포함한다. 비경구 주입의 경우, 액상 제제가 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중 용액으로 제형화될 수 있다. 포유동물에게 투여될 때, 본 개시의 화합물 및 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제는 멸균 상태일 수 있다. 일부 경우, 예를 들어 대상 화합물이 정맥내, 피내로 투여되거나 흡입에 의해 투여될 때, 물, 식염수 용액, 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액과 같은 수성 매질이 비히클로서 사용된다.

[0777] 일부 구현예에서, 포유동물에 대한 투여는 본 개시의 화합물의 전신 방출(예를 들어 혈류 내로의 방출)을 야기한다. 투여 경로는 다음을 포함할 수 있다: 경구 경로(예를 들어, 장관/위관 전달, 구강내 투여, 예컨대 구강내, 설측 및 설하 경로); 국소 투여(예를 들어, 결막, 각막내, 안구내, 눈 내, 귀, 경피, 비강(예를 들어, 비강내), 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여); 예를 들어 네블라이저 또는 흡입기를 통한, 흡입에 의한 투여; 및 비경구 경로(정맥내, 피내, 동맥내, 복강 내, 척수내, 뇌실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내 및 피하 투여(자동 주사 장치를 사용하는 경로를 포함함)). 일부 구현예에서, 본원의 약학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 흡입을 통해 투여되도록 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원의 약학적 조성물은 주사를 통해, 예를 들어 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내 투여되도록 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원의 약학적 조성물은 국소 투여용으로, 예를 들어, 크림으로서 또는 경피 투여용 피부 패치의 형태로 제형화된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 자동 주사 장치를 통해 투여될 수 있다.

[0778] 후술하는 바와 같이, 본 개시의 약학적 조성물은 다음에 적합한 것들을 포함하여, 고형분, 반-고형분, 또는 액체 형태로 투여되도록 특별히 제형화될 수 있다:

[0779] A. 경구 투여, 예를 들어 구강, 설하, 및 전신 흡수를 목표로 하는 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 알약, 봉지, 캔디, 필름, 또는 캡슐, 볼루스, 분말, 과립, 시럽, 혀에 도포하기 위한 페이스트;

[0780] B. 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 서방성 제형으로서 피하, 피내, 근육내, 정맥내, 또는 경막의 주사에 의한 비경구 투여;

[0781] C. 예를 들어 페서리, 크림, 또는 발포체로서 질내 또는 직장내 투여하는 것과 같이 피부, 또는 오리피스 및/또는 점막 표면에 도포되는 크림, 연고, 또는 서방형 패치 또는 스프레이로서의 국소 도포/경피 투여;

[0782] D. 지연 방출형, 연장 방출형, 장기 방출형, 지속 방출형, 박동 방출형, 조절 방출형, 가속 방출형, 속방형, 표적화 방출형, 예정 방출형, 및 위 머무름 투여 형태를 포함하는 변형 방출형 투여 형태로서, 당업자에게 알려진 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있는 변형 방출형 투여 형태(전술한 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*; Rathbone (Eds.) 등의 문헌[*Modified-Release Drug Delivery Technology, Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126] 참조); 및

[0783] E. 예를 들어 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서의 흡입 투여.

[0784] 개시된 약학적 조성물 중 어느 하나의 변형 방지 투여 형태/포장이 고려된다.

[0785] A. 경구 투여

[0786] 본원에 개시된 약학적 조성물은 경구 투여용 고상, 반고상 또는 액상 투여 형태로 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 경구 투여는 위(장관) 전달을 포함하며, 예를 들어, 약물을 경구 및 삼키는 것뿐만 아니라 구강의 점막 내벽을 통해, 예를 들어 구강 내, 설하 및 설하 투여를 통해 경구 투여하는 것을 포함한다. 적절한 경구 투여 형태는, 정제, 캡슐, 알약, 트로슈, 캔디, 파스티유, 봉지, 젤라틴 캡슐, 캡, 펠릿, 구강분산성 형태(예를 들어, 구강 분해형 정제), 설하 정제, 구강 정제, 의료용 추잉 껌, 과립, 벌크 분말, 발포성 또는 비-발포성 분말 또는 과립, 용액, 볼루스, 유화액, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 필름, 스프링클, 엘릭서 및 시럽을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 활성 성분(들) 이외에, 약학적 조성물은, 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 억제제, 감미제, 보존제, 항산화제, 동결방지제, 안정화제, 가용화제, 착화제, 및 향미제를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(예를 들어, 담체 또는 비히클)를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 1 중량% 내지 약 95 중량%, 5 중량

% 내지 약 70 중량%, 또는 약 10 중량% 내지 약 60 중량%, 또는 약 20 중량% 내지 약 50 중량%, 또는 약 30 중량% 내지 약 40 중량%의 활성 성분(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물)을 함유한다.

[0787] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은 경구 봉해정(ODT)(때때로 속봉해성 정제, 구강분산성 정제, 또는 속분산성 정제로도 지칭됨), 또는 구강분산성 필름(ODF)(또는 웨이퍼)을 포함하는, 구강분산성 투여 형태(ODx)일 수 있다. 이러한 투여 형태는, 예를 들어, 위장관을 통한 경구 투여와 비교 시, 증가된 생체이용률 및 보다 신속한 개시에 있어서, 예를 들어, 구강의 점막 내층을 통해 구강내 투여, 예를 들어 흡착, 설측 및 설하 투여 시, 본원의 화합물의 전-위 흡수를 허용한다.

[0788] 구강분산성 투여 형태는 냉동 건조(동결건조), 몰딩, 분무 건조, 대량 압출 또는 압축과 같은 상이한 기술에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 구강분산성 투여 형태는 동결건조에 의해 제조된다. 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태는 구강 내에 수용된 후 약 90초 미만, 약 60초 미만, 약 30초 미만, 약 20초 미만, 약 10초 미만, 약 5초 미만, 또는 약 2초 미만에 봉해되는 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태는 구강 내에 수용된 후 약 90초 미만, 약 60초 미만, 또는 약 30초 미만에 봉해된다. 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태는 구강 내에 수용된 후 약 90초 미만, 약 60초 미만, 약 30초 미만, 약 20초 미만, 약 10초 미만, 약 5초 미만, 또는 약 2초 미만에 분산되는 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 약 30초 이하, 약 20초 이하, 약 10초 이하, 약 5초 이하, 약 2초 이하의 미국 파마코페이아(United States Pharmacopeia(USP)) 봉해 시험 <701>에 따른 봉해 시간을 갖는, 구강 봉해정(ODT)과 같은, 구강분산성 투여 형태의 형태이다. 예컨대, 서방형으로 적용될 경우, 예를 들어, 2분 이상, 3분 이상, 4분 이상, 5분 이상, 10분 이상, 15분 이상, 20분 이상, 25분 이상, 30분 이상, 45분 이상, 60분 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위 이상으로, 미국 파마코페이아(USP) 봉해 시험 <701>(United States Pharmacopeia (USP) disintegration test <701>)에 따른 보다 긴 봉해 시간을 갖는, 구강분산성 투여 형태가 또한 고려된다.

[0789] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조된 구강분산성 투여 형태, 예컨대 동결건조된 ODT의 형태이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 구강분산성 투여 형태(예를 들어, 동결건조된 ODT)는, 매트릭스-형성제 및 본원에 제시된 것과 같은 다른 부형제, 예를 들어 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등 중 하나 이상을 함유하는 약물의 동결-전 수성 제형으로부터의 물의 승화에 의해 다공성 매트릭스를 생성함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태는 성공적인 제형의 개발을 보장하기 위해 함께 작용하는 동결건조된 매트릭스 시스템의 2개의 성분 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 성분은 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, 텍스트란, 알기네이트 및 말토덱스트린이다. 이러한 성분은 형상을 유지하고 투여 형태에 기계적 강도를 제공한다(결합체). 일부 구현예에서, 제2 성분은 매트릭스-지지/봉해-향상제, 예컨대 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미정질 셀룰로오스, 디포스페이트 칼슘, 및/또는 전분이며, 이는 수용성 중합체에 의해 제공된 다공성 프레임워크를 시멘트화함으로써 작용하고, 구강분산성 투여 형태의 봉해를 가속시킨다. 일부 구현예에서, 동결건조된 구강분산성 투여 형태(예를 들어, 동결건조된 ODT)는 젤라틴 및 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 구강분산성 투여 형태(예를 들어, 동결건조된 ODT)는 젤라틴, 만니톨, 및 하나 이상의 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등을 포함하며, 여기에서 특히 시트르산이 언급된다. ODT 제형의 비제한적인 예는 Zydys® 경구 분산성 정제(Catalent로부터 입수 가능함)이다. 일부 구현예에서, ODT 제형(예를 들어, Zydys® 경구 분산 정제)은 하나 이상의 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, 하나 이상의 매트릭스 물질, 충전제, 또는 희석제, 예컨대 만니톨, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물, 및 선택적으로 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 및/또는 향미제를 포함한다. 일부 구현예에서, ODT 제형(예를 들어, Zydys® 경구 분산 정제)은 젤라틴, 만니톨, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물, 및 유기산(이의 비제한적인 예는 시트르산 및/또는 타르타르산 또는 본원에 제시된 임의의 적합한 유기산임)을 포함한다.

[0790] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조된 구강분산성 필름(ODF)(또는 웨이퍼)의 형태이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 수분, 산소 및 광을 배제하는 특수 포장에 의해 장기 보관용으로 보호되는 동결건조된 ODF의 형태이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODF는, 매트릭스-형성제 및 본원에 제시된 것과 같은 다른 부형제, 예를 들어, 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등 중 하나 이상을 함유하는 약물의 동결-전 수성 제형으로부터의 물의 승화에 의해 다공성 매트릭스를 생성함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODF는 얇은 수용성 필름 매트릭스를 포함한다. 일부 구현예에서, ODF는 성공적인 제형의 개발을 보장하기 위해 함께 작용하는 동결건조된 매트릭스 시스템의 2개의 성분 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 성분은 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, 텍스트란, 알기네이트 및 말토덱스트린이다. 이러한 성분은 형상을

유지하고 필름/웨이퍼에 기계적 강도를 제공한다(결합제). 일부 구현예에서, 제2 성분은 매트릭스-지지/봉해-향상제, 예컨대 수크로오스 및 만니톨이며, 이는 수용성 중합체에 의해 제공된 다공성 프레임워크를 시멘트화함으로써 작용하고, 웨이퍼의 봉해를 가속시킨다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODF는 젤라틴 및 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODT는 젤라틴, 만니톨, 및 하나 이상의 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등을 포함하며, 여기에서 특히 시트르산이 언급된다.

[0791] 일부 구현예에서, ODF(또는 웨이퍼)는 단층, 이중층 또는 삼중층을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단층 ODF는 활성제 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(예를 들어, 담체 또는 부형제)를 함유한다. 일부 구현예에서, 이중층 ODF는 하나 이상의 부형제, 예컨대 제1 층 내의 가용화제, 및 제2 층 내의 활성제를 함유한다. 이러한 구성은 활성제가 부형제와 별개로 저장될 수 있게 하고, 부형제와 활성제가 단일 층에 함유된 경우와 비교 시, 활성제의 안정성을 증가시키고, 선택적으로 조성물의 보관 수명을 증가시킬 수 있다. 삼중층 ODF의 경우, 각각의 층은 상이할 수 있거나, 층 중 2개의 층, 예컨대 상부층 및 하부층은 실질적으로 동일한 조성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 하부층 및 상부층은 활성제를 함유하는 코어층을 둘러싼다. 일부 구현예에서, 하부층 및 상부층은 가용화제와 같은 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 하부층과 상부층은 동일한 조성을 갖는다. 대안적으로, 하부층 및 상부층은 상이한 부형제 또는 상이한 양의 동일한 부형제를 함유할 수 있다. 코어층은 일반적으로, 선택적으로 하나 이상의 부형제와 함께, 활성제를 함유한다.

[0792] 일부 구현예에서, 활성 성분(들)에 추가하여, 구강분산성 투여 형태의 약학적 조성물(ODx)은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(예를 들어, 담체 또는 비히클)를 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등 중 하나 이상을 포함한다.

[0793] 약학적으로 허용가능한 동결보호제의 예는, 수크로오스 및 트레할로스와 같은 이당류, 셀포부틸에테르-β-시클로덱스트린(SBEC) 및 히알루론산과 같은 음이온성 중합체, 및 하드록실화 시클로덱스트린을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0794] 약학적으로 허용가능한 보존제의 예는, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조에이트 나트륨 및 알코올을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0795] 조성물의 안정성을 추가로 향상시키기 위해 작용할 수 있는 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는: (1) 아스코르브산, 시스테인 또는 이의 염(시스테인 하이드로클로라이드), 비셀페이트 나트륨, 메타비셀프이트 나트륨, 셀파이드 나트륨 등과 같은, 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 포스포르산 등과 같은 금속 킬레이트제.

[0796] 약학적으로 허용가능한 안정화제의 예는: 지방산, 지방 알코올, 알코올, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알코올, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수 중합체, 글리세롤, 메티오닌, 모노티오글리세롤, 아스코르브산, 시트르산, 폴리소르베이트, 아르기닌, 시클로덱스트린, 미정질 셀룰로오스, 변형된 셀룰로오스(예를 들어, 카복시메틸셀룰로오스, 나트륨염), 소르비톨, 및 셀룰로오스 겔을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0797] 약학적으로 허용가능한 가용화제(또는 용해 보조제)의 예는: 시트르산, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 메타크릴산 공중합체 LD, 메틸셀룰로오스, 라우릴 설페이트 나트륨, 폴리옥실 40 스테아레이트, 정제된 셀락, 데하이드로아세테이트 나트륨, 푸마르산, DL-말산, L-아스코르빌 스테아레이트, L-아스파라긴산, 아디프산, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 카세인, 카세인 나트륨, 카복시비닐 중합체, 카복시메틸에틸셀룰로오스, 분말 한천, 구아 검, 숙신산, 코폴리비돈, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 타르타르산, 디옥틸나트륨 셀포숙시네이트, 제인(zein), 분말 탈지유, 소르비탄 트리올레에이트, 락트산, 알루미늄 락테이트, 아스코르빌 팔미테이트, 하이드록시에틸메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트 숙시네이트, 폴리옥시에틸렌(105) 폴리옥시프로필렌(5) 글리콜, 폴리옥시에틸렌 수산화 캐스터 오일 60, 폴리옥실 35 캐스터 오일, 폴리(나트륨 4-스티렌설포네이트), 폴리비닐아세탈디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 말레산, 메타크릴산 공중합체 S, 라우로마크로골, 설퍼산, 알루미늄 설페이트, 포스포산, 칼슘 다하이드로젠 포스페이트, 도데실벤젠설포네이트 나트륨, 비닐 피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 라우로일 사르코시네이트 나트륨, 아세틸 트립토판, 메틸 설페이트 나트륨, 에틸 설페이트 나트륨, 부틸 설페이트 나트륨, 옥틸 설페이트 나트륨, 데실 설페이트 나트륨, 테트라데실 설페이트 나트륨, 헥사데실 설페이트 나트륨, 및 옥타데실 설페이트 나트륨을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

않는다. ODT 제형에서와 같이 일부 구형예에서, 이들 중 시트르산이 바람직하다.

- [0798] 향미제는, 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 기본 좋은 맛 감각 또는 맛 마스킹 효과를 생성하는 화합물의 합성 배합물을 포함한다. 향미제의 예는: 아스파르탐, (나트륨, 칼륨 또는 칼슘 사카린과 같은) 사카린, (나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염과 같은) 시클라메이트, 수크랄로스, 아세설팜-K, 타우마틴, 네오히스페리딘, 디하이드로칼콘, 암모니아화 글리시리진, 텍스트로스, 말토덱스트린, 프룩토오스, 레볼로오스, 수크로오스, 글루코오스, 야생 오렌지 껍질, 시트르산, 타르타르산, 동록유, 페퍼민트 오일, 메틸 살리실레이트, 스피어민트 오일, 사사프라 오일, 정향 오일, 시나몬, 아네톨, 멘톨, 티몰, 유제놀, 유칼립톨, 레몬, 라임, 및 레몬-라임을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.
- [0799] α -시클로덱스트린, β -시클로덱스트린, γ -시클로덱스트린, 메틸- β -시클로덱스트린, 히드록시에틸 β -시클로덱스트린, 히드록시프로필- β -시클로덱스트린, 히드록시프로필 γ -시클로덱스트린, 황산화 β -시클로덱스트린, 황산화 α -시클로덱스트린, 설포부틸 β -시클로덱스트린과같은 시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체 또한 본원에 기술된 조성물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.
- [0800] 경구 투여, 예를 들어, 단일층 정제, 압축된 정제, 코팅된 정제 등을 포함하는 일반적인 정제에 적합한 약학적 조성물은 본원에 제시된 것들과 같은 다양한 부형제와 함께 제형화될 수 있다. 적합한 부형제의 예는, 결합제, 충전제, 희석제, 봉해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 억제제, 감미제, 보존제, 황산화제, 안정화제, 가용화제, 및 향미제를 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.
- [0801] 결합제 또는 과립화제는 타정 후 정제가 온전한 상태를 유지하도록 정제에 응집성을 부여한다. 적절한 결합제 또는 과립화제는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 옥수수 전분, 감자 전분, 및 사전-젤라틴화된 전분(예를 들어, STARCH 1500)과 같은 전분; 젤라틴; 수크로오스, 글루코오스, 텍스트로스, 당밀 및 락토오스와 같은 당류; 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리시 모스 추출물, 판와르(Panwar) 검, 가티 검, 이사골(isabgol) 껍질의 점액, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검(Veegum), 라호아라보갈락탄, 분말 트라카간스, 및 구아 검과 같은 천연 및 합성 검; 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스; AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, Pa.)와 같은 미정질 셀룰로오스; 및 이들의 혼합물. 적절한 충전제는: 탈크, 칼슘 카르보네이트, 미정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 실리산, 소르비톨, 전분, 전-젤라틴화 전분, 및 이들의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 결합제 또는 필러는 본원에 개시된 약학적 조성물의 중량 기준, 약 10 중량%, 약 20 중량%, 약 30 중량%, 약 40 중량%, 약 50 중량%, 약 60 중량%, 약 70 중량%, 약 80 중량%, 약 90 중량%, 약 99 중량%, 또는 이들 사이의 임의의 범위로 존재할 수 있다.
- [0802] 적절한 희석제는: 디칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 이노시톨, 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 클로라이드 나트륨, 건조 전분, 및 분말 설탕을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 만니톨, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스 및 이노시톨과 같은 특정 희석제는, 충분한 양으로 존재할 경우, 일부 압축된 정제에 씹음에 의한 입안에서의 봉해를 허용하는 특성을 부여할 수 있다. 이러한 압축된 정제는 츄어블 정제로서 사용될 수 있다.
- [0803] 적절한 봉해제는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 한천; 벤토나이트; 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 목재 생성물; 천연 스폰지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 구아 검 및 Veegum HV와 같은 검; 시트러스 펄프; 크로스카멜로오스와 같은 가교 결합된 셀룰로오스; 크로스포비돈과 같은 가교 결합된 중합체; 가교 결합된 전분; 칼슘 카르보네이트; 전분 글리코레이트 나트륨과 같은 미정질 셀룰로오스; 폴라크틸린 칼슘; 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 및 사전-젤라틴화 전분과 같은 전분; 점토; 알긴(algin); 및 이들의 혼합물. 본원에 개시된 약학적 조성물 중 봉해제의 양은 제형의 유형에 따라 상이하며, 당업자가 용이하게 식별할 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물은, 예를 들어 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.
- [0804] 적절한 윤활제는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 칼슘 스테아레이트; 마그네슘 스테아레이트; 미네랄 오일; 경질 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 글리콜; 스테아르산; 나트륨 라우릴 설페이트; 나트륨 스테아릴 푸마레이트; 탈크; 땅콩유, 목화씨유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유를 포함하는 수소화 식물성 오일; 징크 스테아레이트; 에틸올레에이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 리코포디움; AEROSIL® 200(W.R. Grace Co., Baltimore, Md.) 및

CAB-O-SIL®(Cabot Co. Boston, Mass.)과 같은 실리카 또는 실리카 겔; 및 이들의 혼합물. 본원에 개시된 약학적 조성물은 예를 들어 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.

- [0805] 적합한 활택제는, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, CAB-O-SIL®(Cabot Co. Boston, Mass.), 및 무석면 탈크를 포함한다.
- [0806] 착색제는, 승인된, 인증된, 수용성 FD&C 염료, 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 컬러 레이크 및 이들의 혼합물을 포함한다. 컬러 레이크는 수용성 염료를 중금속의 수산화물에 흡착함으로써 생성된 해당 염료의 불용성 형태의 조합이다.
- [0807] 감미제는, 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 사카린 및 아스파탐과 같은 인공 감미료를 포함한다.
- [0808] 적절한 유화제는, 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(TWEEN® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80(TWEEN® 80), 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함한다.
- [0809] 현탁제 및 분산제는, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 펙틴, 트라가칸트, 비검(Veegum), 아카시아, 카르보메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다.
- [0810] 보존제는, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산 첨가물, 벤조에이트 나트륨 및 알코올을 포함한다.
- [0811] 습윤제는, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다.
- [0812] 용매는, 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올, 및 시럽을 포함한다. 유화액에 사용되는 비-수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 목화씨 오일을 포함한다. 유기산은 시트르산 및 타르타르산을 포함한다. 이산화탄소의 공급원은 비카르보네이트 나트륨 및 카르보네이트 나트륨을 포함한다.
- [0813] 다수의 부형제(담체, 비히클 등)가 동일한 제형 내에서도 다양한 기능을 수행할 수 있음을 이해해야 한다. 특히, 신속한 개시 등, 특히 신속한 개시 및 보다 짧은 약물 작용 지속 기간을 위해 적용되는 투여 형태, 예컨대, 구강분산성 투여 형태(예를 들어, ODT 및 ODF)를 위한 활성제의 신속한 용해를 제공하기 위한 가용화제로서, 안정화제로서 다중적인 역할을 할 수 있는, 시트르산을 함유하는 본원에서의 약학적 조성물에 대해 구체적으로 언급한다.
- [0814] 정제 투여 형태는 분말화, 결정질, 또는 과립 형태의 활성 성분으로부터 단독으로 제조되거나, 결합제, 붕해제, 방출 조절 중합체, 윤활제, 희석제, 및/또는 착색제를 포함하는, 본원에 기술된 하나 이상의 부형제와 함께 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 chewable 정제 및 로렌지의 제형에 특히 유용하다.
- [0815] 본원의 약학적 조성물은 압축된 정제, 정제 분쇄물, chewable 로렌지, 신속하게 용해되는 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용 코팅 정제, 당-코팅 또는 필름-코팅 정제의 형태일 수 있다. 장용 코팅 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장에서 용해되거나 분해되는 물질로 코팅된 압축 정제이며, 따라서, 활성 성분을 위의 산성 환경으로부터 보호한다. 장용 코팅은, 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 장용 코팅은 위의 산성 환경으로부터 투여 형태를 보호하고 연장 방출 프로파일을 유지한다. 당-코팅 정제는 당 코팅으로 둘러싸인 압축된 정제이며, 이는 불쾌한 맛 또는 냄새를 커버하고 정제를 산화로부터 보호하는 데 도움이 될 수 있다. 필름-코팅 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 필름으로 덮인 압축된 정제이다. 필름 코팅제는, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 다중 압축 정제는, 층상 정제, 및 프레스-코팅 또는 건식-코팅 정제를 포함하는, 하나 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제이다. 일부 구현예에서, 고품 경구 투여 형태(예를 들어, 단일층 정제 또는 당의정(caplet))은, 예를 들어 매트릭스로부터 활성 성분의 항정 방출을 보장하고 초기 방출 시점에서의 농도 급등을 피하기 위해, 비활성인 약학적으로 허용가능한 부형제의 하나 이상의 보호층으로 코팅되어 변형 방출형 제형을 형성한다.
- [0816] 약학적 조성물은 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나의 연속적인 치료적 유효 농도가 대상체에게 제공되도록, 대상체에게 경구 투여될 수 있다. 이와 관련하여, 본 개시는 예를 들어 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 장기 항정 방출용으로 발견된

최적의 매트릭스를 포함하고, 진정제성 및 정신자극모방성 부작용이 감소된, 경구 투여용 신규 발명적인 제형을 제공한다.

- [0817] 일부 구현예에서, 약학적 조성물(예를 들어 단일층 정제 조성물과 같은 경구 투여용으로 제형화된 정제 조성물)은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물), 및 중합체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (i) 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스; 및 (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체.
- [0818] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 서방형, 및 바람직하게는 최대 서방형에 맞게 구성된 변형 방출형 정제이다. 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 중, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물) 중 어느 하나의 방출 기간은, 4시간 초과, 6시간 초과, 8시간 초과, 10시간 초과, 12시간 초과, 16시간 초과, 20시간 초과, 24시간 초과, 28시간 초과, 32시간 초과, 36시간 초과, 48시간 초과이다.
- [0819] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 변조 저항성에 적합하다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 예를 들어 MW 약 2,000 내지 약 7,000 KDa를, 선택적으로 HPMC와 함께 포함한다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들어 PEG 8K를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체, 예를 들어 폴리아크릴산을 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, PEO를 포함하는 정제 조성물은 가열/어닐링, 예를 들어, 압출 조건을 추가로 거친다.
- [0820] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음의 조합을 포함한다: (i) 수 불용성 중성으로 하전된 비-이온성 매트릭스; (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체; 및 (iii) 본원에 기술된 화합물(식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물) 중 어느 하나.
- [0821] 일부 구현예에서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 폴리아크릴산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리메타크릴레이트 카르복실레이트, 양이온-교환 수지, 점토, 제올라이트, 히알루론산, 음이온성 검, 이들의 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 음이온성 검은 천연 발생 물질 및 반합성 물질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 천연 발생 물질은 알긴산, 펙틴, 잔탄 검, 카라기난, 로커스트콩 검, 아라비아 검, 카라야 검, 구아 검, 및 트라가칸트 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 반합성 물질은 카르복시메틸-키틴 및 셀룰로오스 검으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0822] 또한, 이론에 구속되지 않고, 일부 구현예에서, 하나 이상의 음으로 하전된 기(예를 들어 본원에 기술된 산성 중합체의 것들에서와 같은 산성 성질의 모이어티)를 가진 중합체의 역할은 놀랍게도, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나를 매트릭스에 중에 유의하게 보유할 수 있도록 한다. 일부 구현예에서, 이러한 음전하는, 예를 들어 pKa로 인한 양성자의 방출에 기초하여 특정 pH 조건 하에서 또는 음전하의 정전기적 상호작용/생성을 통해 제자리에서(in situ) 생성될 수 있다. 산성 중합체가 위에서 관련된 양성자화된 산이 될 상응하는 약산의 염일 수 있다는 것을 추가로 감안하면; 이론에 구속되지 않고, 이는 전하를 중화시키고 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나와 매트릭스와의 상호작용을 감소시킬 수 있다. 또한, 방출 매트릭스는 필터, 봉해제, 유동 개선제, 윤활제, 착색제, 미각 차단제와 같은 적절한 고형 투여 형태의 제조에 도움이 되는 다른 비활성 약학적 성분에 의해 추가로 보완될 수 있다.
- [0823] 일부 구현예에서, 수용성 중성 비-이온성 매트릭스는 HPMC와 같은 셀룰로오스계 중합체 단독으로부터 선택되거나, 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분과 혼합되어 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택된다: 전분; 왁스; 중성 검; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 배합물; 및 이들의 혼합물.
- [0824] 일부 구현예에서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)이다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 약 10 내지 70 중량%, 20 내지 60 중량%, 또는 30 내지 50 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 약 10 내지 30 중량%, 또는 약 15 내지 20 중량%의 전분, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.
- [0825] 일부 구현예에서, 본 개시는, 화합물 중 어느 하나의 혈장 농도에서, 신경 독성 스파이크, 예를 들어 진정제성 또는 정신자극모방성 독성 스파이크 없이 경구 정제로부터 화합물 중 어느 하나의 치료적 유효 농도의 항정 방출을 보장하기 위해, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나를 제형화하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 (i) 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스; (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가

진 중합체; 및 (iii) 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물) 중 어느 하나를 조합하여 경구 투여되는 정제 조성물(예를 들어, 단일층 정제 조성물)을 제조하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 (i) 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 예를 들어 MW 약 2,000 내지 약 7,000 KDa와 HPMC, 및 (ii) 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물) 중 어느 하나를 조합하여 경구 투여되는 정제 조성물(예를 들어, 단일층 정제 조성물)을 제조하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)와 HPMC, 및 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물) 중 어느 하나를 조합하는 단계를 포함하며, 정제 조성물은 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체(예를 들어, 폴리아크릴산)를 추가로 포함할 수 있고/있거나 추가로 가열/어닐링(예를 들어 압출 조건)을 거칠 수 있다.

[0826] 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및 본원에 기술된 바와 같은 하나 이상의 방출 조절 부형제 또는 담체를 포함하는, 변형된 방출 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 적절한 변형 방출 투여 부형제는 친수성 또는 소수성 매트릭스 장치, 수용성 분리층 코팅, 장용 코팅, 삼투압 장치, 다입자 장치, 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0827] 일부 구현예에서, 변형 방출형 경구 제형이 제공된다. 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물은 본원에 기술된 펜에틸아민-유형 화합물의 음이온성 중합체와 결합하는 능력을 활용하는, 본원에 기술된 화합물을 사용하여 작제될 수 있는 저 투여량 유지 요법을 위한 것이다.

[0828] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 폐 장애(예를 들어, 천식) 및 심혈관 장애(예를 들어, 죽상경화증)를 포함하는, 자율신경계 장애의 치료를 위한, 경구 활성, 말초 제한, 5-HT₂ 작용제인 본 개시의 화합물을 함유한다.

[0829] 또한, 본원에 개시된 화합물 및 장용 코팅 투여 형태로 사용하기 위한 하나 이상의 방출 조절 부형제 또는 담체를 포함하는 장용 코팅 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0830] 또한, 본원에 개시된 화합물 및 발포성 투여 형태로 사용하기 위한 하나 이상의 방출 조절 부형제 또는 담체를 포함하는 발포성 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다. 발포성은, 해당 투여 형태가 물, 주스, 타액 등을 포함하는 액체와 혼합될 때 가스를 생성한다는 것을 의미한다. 대체적으로, 본 개시의 발포성 투여 형태는 유기산 및 본원에서 "발포성 커플"로서 지칭되는 이산화탄소 공급원을 포함한다. 이러한 발포성 투여 형태는 유기산과 이산화탄소 공급원 사이의 화학 반응을 통해 발포성(가스를 발생시킴)을 형성하며, 해당 발포성은 물, 주스 또는 다른 마실 수 있는 액체에 넣을 때와 같은 수성 환경에 노출되거나 입 안의 타액과 같은 구강 내 수성 환경에 노출될 때 발생한다. 구체적으로, 유기산과 이산화탄소 공급원 사이의 반응은 물, 주스 또는 타액과 같은 수성 매질과 접촉 시 이산화탄소 가스를 생성한다. 한편, 발포성 투여 형태는 실시간 가스 발생으로 봉해 프로세스를 촉진시키기 때문에 봉해제를 필요로 하지 않으며, 이에 따라 봉해제의 사용은 선택적이다.

[0831] 명확성을 위해, "발포성 커플"은 조립에 관계없이, 적어도 하나의 유기산 및 적어도 하나의 이산화탄소 공급원이 투여 형태에 함유되는 것을 지칭하며, 예를 들어, 해당 유기산 및 해당 이산화탄소 공급원은 (분말로서) 혼합되거나, 서로에 대해 위에 적층되거나, 과립 형태로 함께 응집되거나, 그렇지 않으면 "접착되거나", 투여 형태 내의 별도의 층에 유지되는 것과 같이 서로 별도로 유지될 수 있다. 또한, 이러한 맥락에서, 용어 "커플"은 유기산 및 이산화탄소의 공급원에만 한정되는 것으로 의도하지 않으며, 달리 명시되지 않는 한, 다른 물질의 포함에 대해 개방되며; 예를 들어, 유기산 및 이산화탄소 공급원을 함께 모으는 것(또는 "접착하는 것")으로부터 제조된 발포성 응집체/과립은 결합체("접착체")를 포함하는 다른 비히클을 포함할 수 있으며, 발포성 응집체/과립은 그럼에도 불구하고 발포성 커플로서 지칭될 수 있다.

[0832] 유기산은 일산, 이산, 삼산, 사산일 수 있거나, 더 많은 수의 산기를 함유할 수 있다. 하나의 유기산 또는 유기산의 혼합물이 사용될 수 있다. 산기(들)(예를 들어, 하나 이상의 카르복시산 모이어티)에 더하여, 유기산은 또한 이의 구조의 일부로서 하나 이상의 하이드록실 작용기를 함유할 수 있다(즉, 유기산은 하이드록시산일 수 있음). 일부 구현예에서, 유기산은 α -하이드록시산이다. 일부 구현예에서, 유기산은 β -하이드록시산이다. 일부 구현예에서, 유기산은 γ -하이드록시산이다. 하이드록시산의 예는 글리콜산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 및 말산을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 유기산은 시트르산 및/또는 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 유기산은 시트르산이다. 일부 구현예에서, 유기산은 타르타르산이다. 일부 구현예에서, 유기산은 엔디오익산이며, 이의 예는 푸마르산 및 말레산을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예

에서, 유기산은 푸마르산이다. 일부 구현예에서, 유기산은 말레산이다. 본 개시된 유기산의 혼합물 및/또는 수화물은 또한 개시된 약학적 조성물에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 유기산은 설펜산(예를 들어, 벤젠설펜산, 캄포르설펜산, (+)-(1S)-캄포르-10-설펜산, 에탄-1,2-디설펜산, 에탄설펜산, 2-하이드록시-에탄설펜산, 메탄설펜산, 나프탈렌-2-설펜산, 나프탈렌-1,5-디설펜산, p-톨루엔설펜산, 에탄디설펜산 등)이 아니다. 일부 구현예에서, 유기산은 벤조산(예를 들어, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 2-아세톡시벤조산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 겐티스산 등)이 아니다.

[0833] 이산화탄소 공급원은 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 및 세스퀴카보네이트를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 이산화탄소 공급원은 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이산화탄소 공급원은 중탄산나트륨이다. 일부 구현예에서, 이산화탄소 공급원은 탄산나트륨이다. 일부 구현예에서, 이산화탄소 공급원은 탄산칼륨이다. 일부 구현예에서, 이산화탄소의 공급원은 중탄산칼륨이다. 그러나, 이산화탄소 공급원에 더하여 또는 그 대신에, 이산화탄소 이외에 산소 또는 다른 가스를 방출하고, 인간이 섭취하기에 안전한 반응물이 또한 본 개시된 발포성 투여 형태로 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 이론에 구속되지 않고, 발포성은 제형을 신속하게 분해하는 데 도움이 될 수 있으며, 구강 내 경로와 같은 일부 투여 경로에서는 발포로 인한 감각 경험의 분산을 제공함으로써 곁끄러운 느낌을 줄이는 데 도움이 될 수 있을 것으로 여겨진다.

[0834] 일부 구현예에서, 발포성 투여 형태는 물 또는 주스와 같은 마실 수 있는 유체 중에서 재구성됨으로써, 섭취 전 경구 액체 투여 형태(예를 들어, 용액)를 형성한다. 일부 구현예에서, 발포성 투여 형태는, 수성 환경(타액)과의 접촉이 발포와 함께 투여 형태의 붕해/용해를 유발하는, 구강 내에 배치되어야 한다. 여기에서, 발포성 투여 형태의 내용물은 타액과 혼합될 때 용액, 시럽 또는 페이스트와 같은 액체 또는 반고체 투여 형태로 변환될 수 있으며, 이어서 삼켜질 수 있게 된다. 대안적으로, 발포성 투여 형태는 구강내 투여 형태, 예를 들어 구강, 설측 또는 설하 투여 형태일 수 있으며, 이에 의해 구강의 수성 환경(타액)에서의 배치는 발포와 함께 투여 형태의 붕해/용해, 및 구강 점막을 통한 내용물의 위 전(pre-gastric) 흡수를 야기한다. 이러한 위 전 흡수는 위장관을 통한 경구 투여와 비교하여 증가된 생체이용률 및 보다 신속한 개시를 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 발포성 투여 형태는 혀 아래에서 붕해/용해됨으로써, 이에 의해 해당 내용물(예를 들어, 본 개시의 화합물)이 혀 아래의 점막을 통해 흡수되어 정맥 순환계로 진입하는 설하 투여 형태이다. 일부 구현예에서, 발포성 투여 형태는 구강 내에서 붕해/용해됨으로써, 이에 의해 해당 내용물(예를 들어, 본 개시의 화합물)이 입 안의 구강 점막을 통해 흡수되어 정맥 순환계로 진입하는 구강 투여 형태이다. 발포성 투여 형태는 액체 또는 반고체 투여 형태를 삼키기 쉽도록 재구성되거나 경구 투여될 수 있기 때문에, 발포성 투여 형태는 소아/청소년 환자 또는 일반적인 정제 또는 캡슐과 같은 전통적인 투여 형태를 삼키는 데 대체적으로 어려움을 겪는 환자의 치료에 유리할 수 있다.

[0835] 구강내 투여에 적용되는 경우, 발포성 커플에 더하여, 생체접착제와 함께 발포성 투여 형태를 제형화하는 것이 유리할 수 있다. "생체접착제"는 점막과 같은 생물학적 표면에 대한 접촉 또는 유착을 촉진하는 물질이다. 예를 들어, 생체접착제는 해당 표면(예를 들어, 점막)과 접촉하여 배치될 때 그 자체가 생물학적 표면에 접촉될 수 있으며, 이에 따라 본 개시의 조성물이 해당 표면에 접촉될 수 있게 하고, 이는 해당 투여 형태로부터 생물학적 표면으로의 내용물의 보다 효율적인 전달을 촉진한다. 당업계에 공지된 다양한 중합체, 예를 들어, 바람직하게는 5,000 g/mol 초과와 평균(중량 평균) 분자량을 갖는 중합체 물질이, 생체접착제로서 사용될 수 있다. 이러한 중합체 물질은 물 또는 타액과 같은 수성 매질과 접촉하여 배치될 때 신속하게 팽윤될 수 있고/있거나 실온 및 대기압에서의 물 중에서는 실질적으로 불용성인 것이 바람직하다. 적합한 생체접착제의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 시클로덱스트린, 셀룰로오스 유도체, 예컨대 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 메틸 셀룰로오스, 에틸 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 변형된 셀룰로오스 겜 및 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스(NaCMC); 전분 유도체, 예컨대 적절히 가교결합된 전분, 변형된 전분 및 나트륨 전분 글리콜레이트; 아크릴 중합체, 예컨대 카르보머 및 이의 유도체(폴리카르보필, Carbopol® 등); 폴리비닐피롤리돈(PVP); 폴리에틸렌 옥사이드(PEO); 키토산(폴리-(D-글루코사민)); 천연 중합체, 예컨대 젤라틴, 나트륨 알기네이트, 펙틴; 스크레로글루칸; 잔탄 겜; 구아 겜; 폴리 공-(메틸비닐 에테르/말레산 무수물); 및 크로스카멜로오스(예를 들어, 크로스카멜로오스 나트륨). 이러한 중합체는 가교결합될 수 있다. 2개 이상의 생체접착제의 조합이 또한 사용될 수 있다.

[0836] 발포성 커플은, 예를 들어 결합제, 용매 보호 코팅과 같은 보호 코팅, 장용 코팅, 항-케이징제, 및/또는 pH 조절제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 부형제로 코팅되어, 예를 들어, 약학적 조성물에 함유된 공기, 수분,

및/또는 다른 성분과의 조기 반응을 방지할 수 있다. 발포성 커플의 각각의 성분, 예를 들어, 유기산 및/또는 이산화탄소 공급원은 또한, 예를 들어 결합제, 용매 보호 코팅과 같은 보호 코팅, 장용 코팅, 항-케이킹제, 및/또는 pH 조절제를 포함하는 약학적으로 허용가능한 부형제로 개별적으로 코팅되어, 예를 들어, 약학적 조성물에 함유된 공기, 수분, 및/또는 다른 성분과의 조기 반응을 방지할 수 있다. 발포성 커플은 또한, 이전에 동결건조된 입자, 예컨대 용매 보호 또는 장용 코팅으로 코팅된 하나 이상의 약학적 활성 성분과 혼합될 수 있다.

[0837] 발포성 투여 형태는 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있으며, 여기에는 슬러깅, 직접 압축, 롤러 압축, 건식 또는 습식 과립화, 융합 과립화, 용융 과립화, 진공 과립화, 및 유동층 분무 과립화가 포함되지만 이에 한정되지 않으며, 이들 중 어느 하나에는 선택적으로 압축/정제화가 뒤따를 수 있다.

[0838] 본원에 개시된 약학적 조성물은 비-발포성 또는 발포성 과립 및 분말로서 제형화될 수 있다. 비-발포성 또는 발포성 과립 및 분말은 액체 투여 형태로 재구성되거나, 대안적으로는 압축되어 각각 비-발포성 또는 발포성인 정제 투여 형태를 형성할 수 있다. 비-발포성 또는 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는, 결합제, 과립화제, 필러, 희석제, 감미제, 습윤제, 안정화제, 가용화제, 항-케이킹제, pH 조절제, 또는 본원에 기술된 다른 약학적 비히클 중 어느 하나를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 유기산, 예컨대 글리콜산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 말산, 푸마르산, 및/또는 말레산을 포함한다.

[0839] 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 발포성 커플, 즉 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함한다. 발포성 분말은 유기산 및 이산화탄소 공급원(발포성 커플) 및 선택적으로 임의의 다른 원하는 약학적으로 허용가능한 부형제를 배합하거나 혼합함으로써 생성될 수 있다. 발포성 과립은, 섭취 가능하거나, 약학적으로 허용가능한 결합제, 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 알코올, L-류신, 폴리에틸렌 글리콜, 아라비아 검 등, 또는 이들의 조합을 사용하여, 발포성 커플(유기산 및 이산화탄소 공급원)을 함께 물리적으로 부착 또는 "접착"함으로써 제조될 수 있다. 이들 유형의 과립은 일반적으로 "습식 과립화"로 알려진 프로세스에 의해 제조된다. 이러한 유형의 과립화 공정을 보조하기 위해, 에탄올 및/또는 이소프로필 알코올과 같은 과립화 용매가 종종 사용된다. 발포성 결합체는 과립 중 함께 물리적으로 결합되기 때문에, 가스 발생 반응은 일반적으로 매우 격렬하며, 이는 신속한 용해 시간으로 이어진다. 발포성 생성물에 특이적인 다른 유형의 "습식 과립화" 생성물은 "융합" 유형 과립으로 알려져 있다. 이들 과립은 유기산 및 이산화탄소 공급원을 고도로 제어된 방식으로 소량의 물(또는 때때로 다양한 상업적 등급의 에탄올 또는 이소프로필 알코올과 같은 수증 알코올 과립화 용매)과 반응시킴으로써 형성된다. 발포성 반응은 이산화탄소를 발생시키기 때문에, 융합 과립은 상당히 다공성인 경향이 있으며, 이는 이들의 밀도 및 용해 시간도 감소시킨다. 따라서, 습식 과립화 또는 융합 유형 공정에 의해 제조된 발포성 과립은, 신속한 용해/붕해 특성이 요구되는 구강분산성 투여 형태(ODx) 또는 다른 투여 형태를 제조하는 데 바람직할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말의 정제화, 예를 들어 압축을 통해 제조된 발포성 정제 투여 형태 또한 본 개시에 포함된다.

[0840] 추가적으로, 순간 방출 성분 및 적어도 하나의 지연 방출 성분을 가지며, 약 0.1 내지 약 24시간(예를 들어, 약 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 또는 24시간)의 시간적으로 분리된 적어도 2개의 연속 펄스 형태로 화합물의 불연속 방출을 제공할 수 있는 투여 형태의 약학적 조성물이 개시된다. 약학적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 및 파괴 가능한 반투과성 막에 적합한 부형제 또는 담체와 같은 하나 이상의 방출 조절 및 비-방출 조절 부형제 또는 담체를 팽윤성 물질로서 포함한다.

[0841] 또한, 대상체에게 경구 투여하기 위한 투여 형태의, 본원에 개시된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물), 및 알칼리로 부분적으로 중화되고 양이온 교환 용량 및 위액-저항성 외층을 갖는 위액-저항성 중합체 층 물질을 포함하는 중간 반응성 층 내에 포함된 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약학적 조성물이 본원에 개시된다.

[0842] 투여 형태는 속방형(IR) 투여 형태일 수 있으며, 이의 예는 속방형(IR) 정제 또는 속방형(IR) 캡슐을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 활성 성분(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물)에 더하여, 속방형으로 구성된 투여 형태는 또한, 활성 성분(들)의 용해/흡수를 지연시키거나 연장시키지 않도록, 위장 내 환경에서 용이하게 분산, 용해, 그렇지 않으면 파괴되는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함할 수 있다. 속방형 투여 형태를 위한 약학적으로 허용가능한 부형제의 예는, 결합제/과립화제, 매트릭스 물질, 충전제, 희석제, 붕해제, 분산제, 가용화제, 윤활제, 및/또는 성능 조절제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 속방형(IR) 투여 형태는 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 크로스포비돈 및 스테아릴 푸마레이트 나트륨 중 하나 이상을 포함하는 속방형(IR) 정제이다. 일부 구현예에서,

속방형(IR) 투여 형태는 미정질 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 속방형(IR) 투여 형태는 만니톨, 크로스포비돈, 및 스테아릴 푸마레이트 나트륨을 포함한다.

- [0843] 본원에 개시된 약학적 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 전분, 또는 칼슘 알기네이트로부터 제조될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 개시될 수 있다. 건식 충전 캡슐(DFC) 또는 캡슐 내 분말(PIC)로도 알려진 경질 젤라틴 캡슐은 2개의 섹션으로 구성되며, 이 중 하나는 다른 하나 위로 슬라이딩함으로써, 활성 성분을 완전히 둘러싼다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은, 글리세린, 소르비톨, 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 젤라틴 셸과 같은 연질의 구형 셸이다. 연질 젤라틴 셸은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적절한 보존제는 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 것들이다. 본원에 개시된 액상, 반고형분, 및 고형분 투여 형태는 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적절한 액상 및 반고형분 투여 형태는 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일, 또는 중성지방 중의 용액 및 현탁액을 포함한다. 캡슐은 또한 활성 성분의 용해를 변형시키거나 유지하기 위해 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.
- [0844] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 속방형 캡슐의 형태이며, 셀룰로오스, 산화철, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트, 및 전분 글리콜레이트 나트륨을 추가로 포함할 수 있다.
- [0845] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 서방형 캡슐의 형태이며, 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 젤라틴, 히프로멜로오스, 산화철, 및 이산화티타늄을 추가로 포함할 수 있다.
- [0846] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 장용 코팅 서방형 정제의 형태이며, 카르나우바 왁스, 크로스포비돈, 디아세틸화 노노글리세리드, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 히프로멜로오스 프탈레이트, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 히도록사이드 나트륨, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 탈크, 이산화티타늄, 및 황색 페릭 옥사이드를 추가로 포함할 수 있다.
- [0847] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 장용 코팅 서방형 정제의 형태이며, 칼슘 스테아레이트, 크로스포비돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 산화철, 만니톨, 메타크릴산 공중합체, 폴리소르베이트 80, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 카르보네이트 나트륨, 라우릴 설페이트 나트륨, 이산화티타늄, 및 트리에틸 시트레이트를 추가로 포함할 수 있다.
- [0848] 본 개시의 제형은 정제, 캡슐, 당의정, 젤라틴 캡슐, 및 캡슐 조성물과 같은 경구 투여식 약학적 조성물을 포함하며, 코팅되지 않은 정제 또는 코팅된 정제, 당의정 및 캡슐(필름 코팅된 정제, 당 코팅된 정제, 및 위-저항성/장용 코팅 정제를 포함함)을 포함할 수 있다. 경구 사용을 위한 경구 약학적 조성물은 희석제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 분말 유동 개선제, 습윤제, 감미제, 향미제, 착색제, 및 보존제와 같은 약학적으로 허용 가능한 비활성 부형제와 혼합된 활성 성분, 예를 들어, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물) 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 또한, 본 개시의 경구 약학적 조성물은 경구 투여용으로 의도된 고형 투여 형태이며, 예를 들어 분말 또는 과립의 단일 또는 다중 압축을 이용한 건식 과립화에 의해 수득된다. 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물은 습식 과립화 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물은 몰딩, 가열/어닐링, 또는 압출 기술에 의해 수득될 수 있다.
- [0849] 일부 구현예에서, 경구 정제는 정원형 고체 원통형으로서, 이의 단부면은 평평하거나 볼록하고, 이의 모서리는 사면일 수 있다. 일부 구현예에서, 표면은 볼록하다. 또한, 이들은 라인이나 파단 마크(절단선), 기호, 또는 다른 표시를 가질 수 있다.
- [0850] 일부 구현예에서, 파단 마크(들)는 1정 미만의 투여량을 제공하기 위해 정제를 정확하게 나눌 수 있도록 의도된다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 하나 이상의 부형제, 예컨대 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 윤활제, 위 장관에서 투여 형태 및 활성 성분(들)의 거동을 변형시킬 수 있는 물질, 적절한 국가 또는 지역 당국에 의해 허가된 착색 물질, 및 향미제를 포함한다. 이러한 부형제가 사용되는 경우, 이들이 활성 성분(들)의 안정성, 용해 속도, 생체이용률, 안전성, 또는 효능에 부정적인 영향을 미치지 않도록 보장하는 것이 필요하고; 투여 형태의 모든 성분들 간에 상반성(incompatibility)이 없어야 한다.
- [0851] 코팅된 정제는 천연 또는 합성 수지, 중합체, 검, 필러, 당류, 가소제, 폴리올, 왁스, 적절한 국가 또는 지역 당국에 의해 허가된 착색 물질, 및 향미 물질과 같은 물질의 혼합물로 이루어진 하나 이상의 층으로 덮인 정제이다. 이러한 코팅 물질은 임의의 활성 성분, 예를 들어 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)을 함유하지 않는다. 정제는 다양한 이유로, 예컨대 매트릭스로부터 방출 급등, 공기, 수분, 또는 빛으로부터 활성 성분을 보호하기 위

해서, 불쾌한 맛과 냄새를 마스킹하기 위해서, 또는 외관을 개선하기 위해서 코팅될 수 있다. 코팅에 사용되는 물질은 용액 또는 현탁액으로서 도포될 수 있다.

[0852] 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물(예를 들어 정제)에 대한 제조 공정은 우수 제조 관리기준(GMP)의 요건을 충족한다. 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물의 제조에 있어서 다음으로부터 선택된 하나 이상의 조치가 취해진다: 부형제와의 혼합이 균질성을 보장하는 방식으로 수행될 것; 경구 약학적 조성물이 후속 공정(예를 들어 코팅, 보관, 및 유통)에서 부스러지거나 파손되는 것을 피하기에 적합한 기계적 강도를 가질 것; 활성 성분의 분해를 최소화할 것; 미생물 오염의 위험을 최소화할 것; 교차 오염의 위험을 최소화할 것. 또한, 1정 미만의 투여량을 제공하기 위해 분할하도록 의도된 절단선이 새겨진 정제(파단 마크 또는 마크가 있는 정제)의 제조에서, 환자가 의도된 투여량을 투여받도록, 분할된 부분들의 질량 또는 함량의 균일성에 대한 파단 마크의 효과를 보장하기 위한 조치가 적절하게 취해진다.

[0853] 일일 투여에 사용될 경우, 적절한 치료적 유효 투여량은 대체적으로 대상체의 체중 1 킬로그램 당 일일 약 0.00001 내지 약 10 mg, 또는 대상체의 체중 1 킬로그램 당 일일 약 0.01 내지 약 10 mg의 범위, 또는 대상체의 체중 1 킬로그램 당 일일 약 0.1 내지 약 5 mg의 범위, 또는 대상체의 체중 1 킬로그램 당 일일 약 0.5 내지 약 3 mg의 범위, 또는 대상체의 체중 1 킬로그램 당 일일 약 1 내지 약 2 mg의 범위일 것이다. 제형화 및 투여를 위한 기술에 대한 추가적인 세부 사항은 과학 문헌 및 특허 문헌에 잘 기술되어 있으며, 예를 들어 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa.("Remington's")]의 최근 개정판을 참조한다. 약학적 조성물이 허용 가능한 부형제로 제형화된 후, 이는 적절한 용기에 삽입되어 지시된 병태의 치료를 위해 표지될 수 있다. 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체 또는 전구약물) 중 어느 하나를 포함하는 제형의 투여를 위해, 이러한 표지는, 예를 들어 양, 빈도, 투여 방법, 치료 요법, 및 적응증에 관한 지침을 포함하게 된다.

[0854] 본원에 개시된 약학적 조성물은 유화액, 용액, 현탁액, 엘릭서 및 시럽을 포함하는 액상 및 반고형분 투여 형태로 개시될 수 있다. 유화액은 2상 시스템이며, 여기에서 하나의 액상은 다른 액상 전체에 걸쳐 작은 소구체의 형태로 분산되고, 이는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 유화액은 약학적으로 허용가능한 비수성 액체 또는 용매, 유화제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용가능한 현탁제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올성 용액은, 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세탈, 예를 들어, 아세트알데히드 디에틸 아세탈과 같은, 약학적으로 허용 가능한 아세탈(용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함); 및 프로필렌 글리콜 및 에탄올과 같은 하나 이상의 하이드록실기를 갖는 수-혼화성 용매를 포함한다. 엘릭서는 투명하고, 감미료가 첨가된, 하이드로알코올 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로오스의 농축된 수용액이며, 보존제를 함유할 수도 있다. 액상 투여 형태의 경우, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위해 편리하게 측정될 수 있도록, 충분한 양의 약학적으로 허용가능한 액체 담체, 예를 들어 물로 희석될 수 있다.

[0855] 다른 유용한 액상 및 반고형분 투여 형태는, 본원에 개시된 활성 성분(들)(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물)을 함유하는 것, 및 1,2-디메톡시메탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 포함하는, 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다(여기에서 350, 550, 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭함). 이들 제형은, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 포스포산, 메타비설파이트 나트륨, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오 카르바메이트와 같은 하나 이상의 항산화제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 아스코르브산, 시스테인 염산염, 비설파이트 나트륨, 메타비설파이트 나트륨, 설파이드 나트륨 등과 같은, 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 항산화제; 및 (3) 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 포스포르산 등과 같은 금속 킬레이트제.

[0856] α-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린, γ-시클로덱스트린, 메틸-β-시클로덱스트린, 히드록시에틸 β-시클로덱스트린, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 히드록시프로필 γ-시클로덱스트린, 황산화 β-시클로덱스트린, 황산화 α-시클로덱스트린, 설포부틸 β-시클로덱스트린과같은 시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체 또한 본원에 기술된 조성물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

- [0857] 경구 투여용으로 본원에 개시된 약학적 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 미소구체, 또는 나노시스템의 형태로 개시될 수 있다.
- [0858] 경구 사용에 적합한 수용액과 같은 액체 투여 형태는 활성 성분(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)을 물에 용해시키고, 필요에 따라 착색제, 향미제, 안정화제, 및 증점제와 같은 적절한 부형제(들)를 첨가함으로써 제조될 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미세하게 분할된 활성 성분을 점성 물질(예를 들어, 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 다른 잘 알려진 현탁제)이 포함된 물에 분산시켜 제조할 수 있다.
- [0859] 경구 투여에 의도된 것들을 포함하는, 사용 직전에 액상 투여 형태로 변환되도록 의도된 고형 제제 또한 포함된다. 이러한 액상 투여 형태는 용액, 현탁액, 및 유화액을 포함한다. 이들 제제는 활성 성분에 더하여, 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예컨대 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제(완충액), 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 사용 전 액상 투여 형태로 재구성되는, 비-발포성 또는 발포성, 과립, 정제 및 분말로서 개시될 수 있다. 예를 들어, 경구 액체 투여 형태는 사용 전 본원에 개시된 고형분 투여 형태를 물, 주스, 또는 다른 마실 수 있는 유체와 같은 약학적으로 허용가능한 수성 매질 내에서 재구성함으로써 제조될 수 있다.
- [0860] 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제는 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함할 수 있다.
- [0861] 착색제 및 향미제가 본 개시된 투여 형태 중 어느 하나에 사용될 수 있다.
- [0862] 본원에 개시된 약학적 조성물은 원하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분, 또는 원하는 작용을 보충하는 물질, 예컨대 하이드로코르티손과 함께 공동으로 제형화될 수 있다.
- [0863] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 통증을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 암 통증, 예를 들어 불응성 암 통증이다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 수술 후 통증이다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 정형외과 통증이다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 요통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 신경병성 통증이다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 치통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 만성 통증이다. 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 오피오이드 내성 환자에서의 만성 통증이다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 급성 통증(예를 들어, 급성 외상성 통증)을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0864] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 우울증을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0865] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 뇌 손상을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0866] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 뇌졸중을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0867] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 편두통(예를 들어, 전조 동반)을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0868] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 불응성 천식의 치료에 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0869] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 알코올 의존증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0870] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 외상 후 스트레스 장애(PTSD)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0871] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 우울증을 치료하는 데 (예를 들어 치료 내성 우울증(TRD) 또는 양극성 우울증을 치료하는 데) 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포

함한다.

- [0872] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0873] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 불안(예를 들어 범불안장애)을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 우울증을 수반하는 범불안 장애와 같은 동반질환을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0874] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 조현병을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0875] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 양극성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0876] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 자살경향성 또는 자살 의도를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0877] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 자폐증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0878] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 당뇨병성 신경병증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0879] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 신경병성 통증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0880] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 레보도파-유도 운동이상증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0881] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 감정실금, 연수근 기능을 치료하거나 조절하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0882] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 알츠하이머병 또는 알츠하이머병과 관련된 병태(예를 들어 알츠하이머 치매 또는 알츠하이머 초조)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0883] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 이명을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0884] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0885] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 및 비만.
- [0886] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다.
- [0887] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다.
- [0888] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다.
- [0889] 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 1일 2회(BID), 1일 3회(TID) 또는 1일 4회(QID) 도포로 사용된다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 1일 1회(QD) 도포로 사용된다.

일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 야간(QHS) 도포로 사용된다. 일부 구현예에서, 경구 투여 형태(예를 들어, 정제 조성물)는 필요시(PRN) 도포로 사용된다.

[0890] 일부 구현예에서, 단위 투여 형태로 투여될 경우, 경구 투여 이벤트는 하나의 단일 단위 투여량(예를 들어, 알약) 또는 다수의 단위 투여량(예를 들어, 다수의 알약)을 포함할 수 있으며, 이는 원하는 투여량으로 합산된다.

[0891] B. 비경구 투여

[0892] 본원에 개시된 약학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입, 관류, 또는 이식에 의해 비경구 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 비경구 투여는 정맥 내, 피내, 동맥 내, 복강 내, 척수 내, 뇌실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내, 활액 내 및 피하 투여를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0893] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 주사 전, 용액, 현탁액, 유화액, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템, 및 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고형분 형태를 포함하는, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 제약 과학 분야의 숙련자에게 공지된 종래의 방법에 따라 제조될 수 있다(전술한 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 참조).

[0894] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 주사식(액상) 투여 형태(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하 등을 통한 투여 등)의 형태이다. 일부 구현예에서, 주사식(액상) 투여 형태(예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하 등을 통한 투여를 위한 투여 형태)는, 사용 전, 본원에 개시된 고형분 투여 형태를 물, 식염수 용액, 점성 수용액/현탁액, 수산화성 비히클(예를 들어, N-메틸-2-피롤리딘과 같은 유기 용매) 등과 같은 약학적으로 허용가능한 액상 매질로 재구성함으로써 제조된다.

[0895] 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성 제제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 극저온보호제, 동결보호제, 증점제, pH 조절제, 및 불활성 가스를 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0896] 적절한 수성 비히클은, 물, 식염수, 생리식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS), 클로라이드 나트륨 주사제, 링거 주사제, 등장성 텍스트로스 주사제, 멸균수 주사제, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사액을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 비-수성 비히클은, 식물 유래 고정유, 캐스터 오일, 옥수수유, 목화씨유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유, 및 코코넛 오일의 중간-사슬 트리글리세리드, 및 야자수 오일을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 수-혼화성 비히클은, 에탄올, 1,3-부탄디올, 액상 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리딘, 디메틸아세트아미드, 및 디메틸설폭시드를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0897] 적절한 항균제 또는 보존제는, 페놀, 크레졸, 수은류, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤제이트, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 등장성 제제는, 클로라이드 나트륨, 글리세린, 및 텍스트로스를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 완충제는, 포스페이트, 보레이트, 설페이트, 및 시트레이트 완충제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 항산화제는, 비셀파이트 및 메타비셀파이트 나트륨을 포함하는, 본원에 기술된 것들이다. 적절한 국소 마취제는, 프로카인 하이드로클로라이드를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 현탁제 및 분산제는, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 것들이다. 적절한 유화제는, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80, 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함하는, 본원에 기술된 것들을 포함한다. 적절한 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 pH 조절제는, 히드록사이드 나트륨, 하이드로클로르산, 시트르산, 및 락트산을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적합한 착화제는, α-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, 메틸-β-시클로텍스트린, 히드록시프로필-3-시클로텍스트린/히드록시프로필-β-시클로텍스트린, 설포부틸에테르-β-시클로텍스트린, 및 설포부틸에테르 7-0-시클로텍스트린(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, Kans.)을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 증점제 또는 점도 구축제는, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스(예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 전술한 것들 중 어느 하나의 가교된 변이체 및 전술한 것들의 조합을 포함한다.

- [0898] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 주사식(액상) 투여 형태이다. 일부 구현예에서, 주사식(액상) 투여 형태는 본 개시의 화합물, 수성 비히클(예를 들어, 등장성 식염수), 완충제(예를 들어, 시트르산 완충액), 선택적으로 pH 조절제(예를 들어, 수산화나트륨), 및 선택적으로 등장제를 포함한다. 일부 구현예에서, 주사식(액상) 투여 형태는 본 개시의 화합물, 수성 비히클(예를 들어, 등장성 식염수), 및 pH 조절제(예를 들어, 수산화나트륨)를 포함하되, 주사식(액상) 투여 형태는 완충제(예를 들어, 시트르산 완충액) 없이 제형화된다. 일부 구현예에서, 주사식(액상) 투여 형태는 본 개시의 화합물을 포함하는 고형분 투여 형태를, 등장성 식염수와 같은 수성 비히클 내에서 재구성함으로써 제조된다. 본 개시의 화합물의 고형분 투여 형태, 예를 들어 결정질 형태의 재구성은 사용 직전에 수행될 수 있다.
- [0899] 본원에 개시된 약학적 조성물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 투여용으로 제형화될 수 있다. 단일 투여량 제형은 앰플, 바이알 또는 주사기로 포장된다. 다중 투여량 비경구 제형은 정균 또는 정진균 농도의 항균제를 함유해야 한다. 모든 비경구 제형은 당업계에 공지되어 실시는 바와 같이 멸균 상태여야 한다. 약학적 조성물은 정맥 내 사용을 위해 의도된 것일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는 정맥 내 사용에 바람직한 범위로 pH를 조절하기 위한 완충제를 포함할 수 있다. 인산염, 붕산염, 및 황산염과 같은 무기산의 염을 포함하는 많은 완충제가 알려져 있다.
- [0900] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 부형제(예를 들어, 비히클)와 재구성되는, 동결 건조 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 생성물로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 현탁액으로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 부형제(예를 들어, 비히클)와 재구성되는, 멸균 건조 불용성 생성물로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 유화액으로서 개시된다.
- [0901] 약학적 조성물은, 이식된 데포로서 투여하기 위한, 또는 데포-유사 효과를 생성하기 위한, 현탁액, 고형분, 반-고형분, 또는 요변성 액체로서 제형화될 수 있다.
- [0902] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은, 체액에 불용성인 외부 중합체 막에 의해 둘러싸이지만 약학적 조성물 중의 활성 성분은 이를 통해 확산될 수 있는, 고상 내부 매트릭스 중에 분산된다. 식 (I) 내지 (VI)의 화합물의 지방산 염은 이러한 투여 형태에 매우 적합할 수 있다. 적절한 내부 매트릭스는, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 에컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교 결합된 폴리비닐알코올, 및 가교 결합된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트를 포함한다. 적절한 외부 중합체 막은, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 클로린화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리텐 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 테르폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체를 포함한다.
- [0903] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 느린/지속적인 흡수 또는 데포 유사 효과를 제공하기 위한 주사용 점성 수용액/현탁액의 형태이다. 본원에서, 점도를 높이는 약학적 부형제, 에컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스(예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 전술한 것들의 조합을 포함하나 이에 한정되지는 않는 증점제 또는 점도 구축제가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 히알루론산 및 이의 염, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이러한 점성 수용액/현탁액 투여 형태는 피하 또는 근육내 투여에 특히 적합할 수 있으며, 여기에서 활성 성분은 주사 부위로부터 서서히 방출되고 지속적인 기간에 걸쳐 흡수되어 데포-유사 방출 효과를 생성할 수 있다. 또한, 전술한 것 중 어느 하나의 가교 결합된 버전이 사용될 수 있다. 활성 성분의 방출 속도는 본원에 기술된 증점제 또는 점도 구축제 중 어느 하나의 가교 결합 정도를 통해, 또는 사용된 가교제의 사용, 양 또는 유형을 통해 전술한 것 중 어느 하나가 가교 결합되는 속도를 제어함으로써 제어될 수 있다. 예를 들어, 느린/지속적인 흡수 또는 데포 유사 효과는 주사 부위에서의 가교 결합된 히알루론산의 사용 또는 형성을 통해 달성될 수 있다. 일부 구현예에서, 점성 수용액/현탁액 투여 형태의, 예를 들어 피하 또는 근육내 주사를 통한 투여는, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7

시간, 약 8시간, 또는 이들 사이의 임의의 범위, 또는 그 이상의 방출 기간을 제공한다.

[0904] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 수용해도가 불량한 (예를 들어, 22°C에서 5 mg/mL 미만, 4 mg/mL 미만, 3 mg/mL 미만, 2 mg/mL 미만, 1 mg/mL 미만, 0.5 mg/mL 미만, 0.1 mg/mL 미만의 수용해도인) 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 지방산 염과 함께 제형화된다. 지방산 염 형태의 예는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 아디프산(헥산디온산), 라우르산(도데칸산), 리놀레산, 미리스트산(테트라데칸산), 카프르산(데칸산), 스테아르산(옥타데칸산), 올레산, 카프릴산(옥탄산), 팔미트산(헥사데칸산), 세바스산, 운데실렌산, 또는 카프로산과 접촉시킴으로써 형성된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 이러한 약학적 조성물은 피하 또는 근육내 투여에 특히 적합할 수 있으며, 여기에서 활성 성분은 주사 부위로부터 서서히 용해되고 서서히 방출되며 지속적인 기간에 걸쳐 흡수되어 데포-유사 방출 효과를 생성할 수 있다. 이들 "서방형" 염은 선택적으로, 예를 들어 점성 수용액/현탁액 제형으로, 증점제 또는 점도 구축제와 함께 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 불량한 수용해도를 갖는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 제형화된 약학적 조성물의, 예를 들어 피하 또는 근육내 주사를 통한 투여는, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 또는 이들 사이의 임의의 범위, 또는 그 이상의 방출 기간을 제공한다.

[0905] C. 국소 투여

[0906] 본원에 개시된 약학적 조성물은 피부, 오리피스, 또는 점막으로 국소 투여될 수 있다. 효과는 국소 또는 전신일 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 국소 투여는, 결막, 각막내, 안구내, 눈 내, 귀, 경피, 비강(예를 들어, 비강내), 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0907] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 유화액, 용액, 현탁액, 크림, 젤, 하이드로겔, 연고, 분말 또는 분무 분말, 드레싱, 엘릭서, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트, 발포제, 필름, 에어로졸, 관류제, 분무제, 좌제, 반창고, 피부 패치, 및 흡입제를 포함하는, 국소 또는 전신 효과를 위한 국소 투여에 적합한 임의의 투약 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 국소 제형은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합될 수 있으며, 예를 들어, 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충액, 흡수 강화제, 추진제와 혼합될 수 있는 활성 성분(들)을 함유할 수 있다. 리포솜, 미셀, 미소구체, 나노시스템, 및 이들의 혼합물이 사용될 수도 있다.

[0908] 본원에 개시된 국소 제형에 사용하기에 적절한 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성 제제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 침투 증강제, 극저온보호제, 동결보호제, 증점제, 및 불활성 가스를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0909] 연고, 페이스트, 크림 및 젤은, 활성 성분(들)에 더하여, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.

[0910] 분말 및 분무제는, 활성 성분(들)에 더하여, 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분무제, 예컨대 비강(내) 투여를 위해 사용되는 분무제는 플루오로하이드로카본, 클로로플루오로하이드로카본과 같은 통상적인 추진제 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 미치환 탄화수소를 추가로 함유할 수 있다.

[0911] 약학적 조성물은 지속적인 방출을 제공하고/하거나 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 점액 모방성 중합체(mucomimetic polymer), 젤화 다당류, 및 미세하게 분할된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에서 보다 상세히 논의되며, 이들 특허의 전체 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0912] 경피 전달 장치(예를 들어, 패치)가 사용될 수 있다. 이러한 투여 형태는 활성 성분(들)을 신체에 조절된 방식으로 전달하는 부가적인 이점을 갖는다. 즉, 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)은, 정상 상태 농도로 경피 패치를 통해 투여될 수 있으며, 이에 의해 활성 성분(들)은 시간 경과에 따라 점진적으로 투여되어, 약물 스파이크 및 이와 연관된 이상반응/독성을 피하게 된다.

[0913] 본원의 경피 패치 투여 형태는 치료 중인 질환/병태, 사용되는 활성 성분(들), 경피 전달 장치의 투과성 및 크기, 방출 기간 등에 따라 다양한 양의 활성 성분(들)과 함께 제형화될 수 있다. 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 포함하여 제형화될 경우, 단위 투여량 제제는, 예를 들어, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30

mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, to 200 mg, 175 mg, 150 mg, 125 mg, 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg의 식 (I) 내지 (VII)의 화합물(활성 기준)로 다변화되거나 조정될 수 있거나, 그렇지 않으면 특정 적용 및 화합물의 효능에 따라 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 여겨지는 바와 같이 다변화되거나 조정될 수 있다.

[0914] 개시된 화합물로 제형화된 경피 패치는 독성을 감소시키면서 지속적인 치료 이점을 달성하도록, 미세 투여 또는 (본원에서 정신자극 미만으로도 지칭되는) 정신자극 미만의 투여에 적합할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 경피 패치를 통해 정신자극 미만의 농도로 투여되며(그러나 여전히 잠재적으로 세로토닌성 농도임), 예를 들어, 8, 24, 48, 72, 84, 96, 또는 168시간의 기간과 같은 연장된 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0915] 활성 성분(들), 및 임의의 선택적인 약학적으로 허용가능한 부형제(들)에 더하여, 경피 패치는 당업자에게 공지된 바와 같은 감압 접착제 층, 배킹, 및 방출 라이너 중 하나 이상을 포함할 수도 있다.

[0916] 경피 패치 투여 형태는 본원의 화합물을 적절한 배지에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 감압 접착제 층을 형성하는 중합체 매트릭스 내로 직접 용해/분산된다. 이러한 경피 패치를 접착제-내-약물(drug-in-adhesive(DIA)) 패치라고 한다. 바람직한 DIA 패치 형태는 활성 성분(들)이 감압 접착제 중합체 매트릭스 전체에 걸쳐 균일하게 분포되는 것이다. 일부 구현예에서, 활성 성분(들)은 감압 접착제 층과 별개인, 활성 성분(들) + 중합체 매트릭스를 함유하는 층으로 제공될 수 있다. 임의의 경우에, 본 개시의 화합물은, 피부를 통한 흡수를 증가시키기 위해, 선택적으로 담체 제제, 투과제/흡수 증강제, 습윤제/결정화 억제제 등과 같은 적절한 부형제(들)와 함께 제형화될 수 있다.

[0917] 담체 제제의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 올레산, 운데칸산, 발레르산, 헵탄산, 펠라곤산, 카프르산, 라우르산, 및 에이코사헵타엔산과 같은 C₈-C₂₂ 지방산; 옥탄올, 노난올, 올레일 알코올, 데실 알코올 및 라우릴 알코올과 같은 C₈-C₂₂ 지방 알코올; 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 부틸 스테아레이트, 및 메틸 라우레이트와 같은 C₈-C₂₂ 지방산의 저급 알킬 에스테르; 디이소프로필 아디페이트와 같은 C₆-C₂₂ 2산의 디(저급)알킬 에스테르; 글리세릴 모노라우레이트와 같은 C₈-C₂₂ 지방산의 모노글리세리드; 테트라하이드로푸루릴 알코올 폴리메틸렌 글리콜 에테르; 폴리메틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜; 2-(2-에톡시에톡시)에탄올; 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 폴리메틸렌 산화물의 알킬아릴 에테르; 폴리메틸렌 산화물 모노메틸 에테르; 폴리메틸렌 산화물 디메틸 에테르; 글리세롤; 에틸 아세테이트; 아세토아세트 에스테르; N-알킬피롤리돈; α-시클로헥스트린, β-시클로헥스트린, γ-시클로헥스트린, 또는 2-하이드록시프로필-β-시클로헥스트린과 같은 유도체와 같은 시클로헥스트린; 및 리모넨, 리날로올, 미르센, 피넨, 예컨대 α-피넨, 카리오필렌, 시트랄, 유칼립톨 등과 같은 테르펜/테르페노이드; 및 이들의 혼합물.

[0918] 투과제/흡수 증강제의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 도데실메틸설폭시드, 옥틸 메틸 설폭시드, 노닐 메틸 설폭시드, 데실 메틸 설폭시드, 운데실 메틸 설폭시드, 2-하이드록시데실 메틸 설폭시드, 2-하이드록시-운데실 메틸 설폭시드, 2-하이드록시도데실 메틸 설폭시드 등과 같은 설폭시드; 폴록사머, CARBOPOL 및 PEMULEN 중 하나 이상을 갖는 수성상, 이소프로필 팔미테이트 및 PPG-2 미리스틸 에테르 프로피오네이트, 및 레시틴 중 하나 이상으로 형성된 지질상으로부터 형성된 것들과 같은 계면활성제-레시틴 유기겔(PLO); 올레일올레에이트 및 올레일 알코올과 같은 지방산, 에스테르, 및 알코올; 레볼린산과 같은 케토산; 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르와 같은 글리콜 및 글리콜 에테르; 및 이들의 혼합물.

[0919] 습윤제/결정화 억제제의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 폴리비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트, HPMC, 폴리메타크릴레이트, 및 이들의 혼합물.

[0920] 감압 접착제 층은 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 중합체로부터 형성될 수 있다: 아크릴(알킬 아크릴을 포함하는 폴리아크릴레이트), 폴리비닐 아세테이트, 천연 및 합성 고무(예를 들어, 폴리이소부틸렌), 에틸렌비닐아세테이트 공중합체, 폴리실록산, 폴리우레탄, 가소화된 폴리메테르 블록 아미드 공중합체, 가소화된 스티렌-부타디엔 고무 블록 공중합체, 및 이들의 혼합물. 본 발명의 경피 패치에 사용되는 감압 접착제 층은 아크릴 중합체 감압 접착제, 바람직하게는 아크릴 공중합체 감압 접착제로 형성될 수 있다. 아크릴 공중합체 감압 접착제는 선택적으로 하나 이상의 알킬 (메타)아크릴레이트(예를 들어, 2-에틸헥실 아크릴레이트); 아릴 (메트)아크릴레이트; 아릴알킬 (메트)아크릴레이트; 및 하이드록시알킬 (메트)아크릴레이트(예를 들어, 하이드록시에틸 아크릴레이트, 2-하이드록시프로필 아크릴레이트, 3-하이드록시프로필 아크릴레이트, 4-하이드록시부틸 아크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필 메타크릴레이트

이트, 및 4-하이드록시부틸 메타크릴레이트), (메트)아크릴레이트(예를 들어, 아크릴산)를 함유하는 카르복시산, 및 알콕시 (메트)아크릴레이트(예를 들어, 메톡시에틸 아크릴레이트)와 같은 작용기를 갖는 (메트)아크릴레이트를 하나 이상의 공중합체화가 가능한 단량체(예를 들어, 비닐 피롤리돈, 비닐 아세테이트 등)와 공중합화함으로써 수득될 수 있다. 아크릴 감압 접착제의 특정 예는 DURO-TAK 제품(Henkel), 예컨대 DURO-TAK 87-900A, DURO-TAK 87-9301, DURO-TAK 87-4098, DURO-TAK 87-2074, DURO-TAK 87-235A, DURO-TAK 87-2510, DURO-TAK 87-2287, DURO-TAK 87-4287, DURO-TAK 87-2516, DURO-TAK 387-2052, 및 DURO-TAK 87-2677을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다.

[0921] 본 발명의 경피 패치에 사용되는 배킹은 필름, 부직포, 일본 종이, 면 직물, 편직 직물, 직조 직물, 및 부직포 직물과 필름의 적층된 복합체와 같은 가요성 배킹을 포함할 수 있다. 이러한 배킹은 바람직하게는 피부와 밀접하게 접촉할 수 있고 피부의 움직임에 따를 수 있는 부드러운 물질 및 패치의 장기간 사용 후 피부 발진 및 다른 불편함을 억제할 수 있는 물질로 구성된다. 배킹 재료의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다: 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리스티렌, 나일론, 면, 아세테이트 레이온, 레이온, 레이온/폴리에틸렌 테레프탈레이트 복합체, 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 알코올, 아크릴 폴리우레탄, 에스테르 폴리우레탄, 에테르 폴리우레탄, 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체, 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔 고무, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 또는 셀로판. 바람직한 배킹은 활성 성분(들)을 흡착하거나 방출하지 않는다. 활성 성분(들)의 흡착 및 방출을 억제하고, 활성 성분(들)의 경피 흡수성을 개선하고, 피부 발진 및 다른 불편함을 억제하기 위해, 배킹은 바람직하게는 전술한 물질로 구성된 하나 이상의 층을 포함하고 수증기 투과성을 갖는다. 배킹의 특정 예는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막 필름 9702, 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막 필름 9716, 3M COTRAN 폴리에틸렌 막 필름 9720, 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막필름 9728 등과 같은 3M COTRAN 제품.

[0922] 본 발명의 경피 패치에 사용되는 방출 라이너는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 방출 코팅으로 처리된 일측 또는 양측을 갖는 폴리에스테르 필름, 방출 코팅으로 처리된 폴리에틸렌 적층된 고품질 종이, 및 방출 코팅으로 처리된 글라신 종이. 방출 코팅은 플루오로중합체, 실리콘, 플루오로실리콘, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방출 코팅일 수 있다. 방출 라이너는 패키지로부터 경피 패치를 쉽게 꺼내기 위해 불균일한 표면을 가질 수 있다. 방출 라이너의 예는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 3M SCOTCHPAK 9744, 3M SCOTCHPAK 9755, 3M SCOTCHPAK 9709, 및 3M SCOTCHPAK 1022와 같은 3M으로부터의 SCOTCHPAK 제품.

[0923] 하나 이상의 자극제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨, 폴록사머, 소르비탄 모노에스테르, 글리세릴 모노올레에이트, 향신료 등)와 함께 제형화된 남용 억제층과 같은 다른 층이 또한 사용될 수 있다.

[0924] 경피 패치 투여 형태를 사용하여 본원에 개시된 방법은, 바람직하게는 최대 168시간의 기간, 예를 들어 2 내지 96시간, 또는 4 내지 72시간, 또는 8 내지 24시간, 또는 10 내지 18시간, 또는 12 내지 14시간과 같은 연장된 기간에 걸쳐 소량의 활성 성분(들)의 전신 전달을 제공한다. 특히, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물은 유해하거나 바람직하지 않은 부작용이 회피될 수 있도록 작고, 안정적이고, 일관된 투여량으로 전달될 수 있다. 일부 구현 예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물은 정신자극 미만의 농도로(그러나 여전히 잠재적으로 세로토닌성 농도임) 경피 투여된다.

[0925] 예시적인 접착제-내 약물(DIA) 패치 제형은, 각각 DIA 패치 제형의 총 중량에 기초하여, 5 내지 30 중량%의 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물, 30 내지 70 중량%의 감압 접착제(예를 들어, DURO-TAK 387-2052, DURO-TAK 87-2677, 및 DURO-TAK 87-4098), 1 내지 10 중량%의 투과제/흡수 증강제(예를 들어, 올레일올레에이트, 올레일 알코올, 레볼린산, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 등), 5 내지 35 중량%의 결정화 억제제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈-코-비닐 아세테이트, HPMC, 폴리메타크릴레이트, 등)을 포함할 수 있지만, 본원의 교시를 고려하여 다양한 변형이 가능하다는 것을 이해해야 한다.

[0926] 따라서, 중추신경계(CNS) 장애, 심리학적 장애, 또는 자율신경계(ANS)와 같은 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 포함하는, 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이는 경피 패치를 통해 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)을 투여하는 단계를 포함한다. 여기에서, 본 개시의 화합물은 경피 패치의 매트릭스로부터(예를 들어, 감압 접착제 층으로부터) 대상체의 피부를 가로질러 대상체의 혈류 내로 확산될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 CNS 질환 또는 다른 장애의 치료를 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 주

요 우울증, 우울증, 비정형 우울증, 또는 기분 부전증을 포함하나 이에 한정되지 않는 우울증을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 불안 장애, 강박 장애, 중독(마약 중독, 담배 중독, 오피오이드 중독), 알코올 중독, 우울증 및 불안(만성 또는 생명을 위협하는 또는 말기 질환의 진단과 관련됨), 강박 행동, 또는 관련 증상을 포함하는 심리적 장애를 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 및 비만. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 폐 장애(예를 들어, 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD))를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애(예를 들어, 동맥경화증)를 포함할 수 있다.

[0927] 자동 주사 장치는 본원에 개시된 조성물을 환자에게 전달하기 위한 방법을 제공한다. 본원에 개시된 조성물은 다수의 공지된 장치를 통해 자동 주사 장치를 사용하여 환자에게 투여될 수 있으며, 이의 비제한적인 목록은 경피, 피하 및 근육내 전달을 포함한다.

[0928] 일부 경피, 피하 또는 근육내 적용에서, 본원에 개시된 조성물은 피부를 통해 흡수된다. 수동 경피 패치 장치는 종종 피부의 외부층에 배치되는 흡수층 또는 막을 포함한다. 막은 일반적으로 조성물을 환자에게 전달하기 위해 피부를 통해 흡수될 수 있게 하는 물질의 투여량을 함유한다. 통상적으로, 피부의 외부층을 통해 쉽게 흡수되는 물질만이 이러한 경피 패치 장치로 전달될 수 있다.

[0929] 본원에 개시된 다른 자동 주입 장치는 개시된 조성물의 전달을 개선하기 위해 증가된 피부 투과성을 제공하도록 구성된다. 피부 내로, 피부를 가로질러, 또는 근육내로 조성물의 전달을 개선하기 위해 투과성을 증가시키는 데 사용되는 구조의 비제한적인 예는, 일부 실시예에서 본원에 개시된 조성물로 코팅될 수 있는 하나 이상의 마이크로니들의 사용을 포함한다. 대안적으로, 중공형 마이크로니들은 피부의 외부층 아래로 개시된 조성물을 전달하기 위한 유체 채널을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 개시된 다른 장치는, 이온토포레시스, 초음파포레시스, 역 이온토포레시스, 또는 이들의 조합에 의한 경피 전달, 및 약물 전달을 용이하게 하기 위해 피부 투과성을 증가시키는 당업계에서 공지된 다른 기술을 포함한다.

[0930] 약학적 조성물은 또한, 전기천공, 이온삼투요법, 음파요법, 초음파영동, 및 마이크로니들 또는 바늘 없는 주사, 예컨대 POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, Calif.), 및 BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, Oreg.)에 의해 국소 투여될 수 있다.

[0931] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 연고, 크림, 및 겔의 형태로 개시될 수 있다. 적절한 연고 부형제는, 예를 들어 라드, 벤조인화 라드, 올리브 오일, 목화씨 오일, 및 다른 오일, 백색 바셀린을 포함하는, 유성 또는 탄화수소 비히클; 친수성 바셀린, 하이드록시스테아린 설페이트, 및 무수 라놀린과 같은 유화성 또는 흡수 비히클; 친수성 연고와 같은 물-제거식 비히클; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수용성 연고 비히클; 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린, 및 스테아린산을 포함하는, 유화액 비히클, 유중수(W/O) 유화액 또는 유중수(O/W) 유화액을 포함한다(전술한 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 참조). 이들 비히클은 연화제이지만 대체적으로 향산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.

[0932] 적절한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 크림 비히클은 물-세척가능할 수 있고, 유상, 유화제, 및 수성상을 함유한다. 유상은 "내부" 상이라고도 불리며, 이는 대체적으로 바셀린 및 세틸 또는 스테아릴 알코올과 같은 지방 알코올로 구성된다. 수성상은, 일반적으로, 반드시 그런 것은 아니지만, 부피에서 유성상을 초과하고, 대체적으로 습윤제를 함유한다. 크림 제형의 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.

[0933] 겔은 반고형분, 현탁-유형 시스템이다. 단일-상 겔은 액상 담체 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유한다. 적합한 겔화제는, 카르보머, 카르복시폴리알킬렌, Carbopol®과 같은 가교 결합된 아크릴산 중합체; 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 및 폴리비닐알코올과 같은 친수성 중합체; 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 및 메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 중합체; 트라가칸트 및 잔탄

검과 같은 검; 알기네이트 나트륨; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 겔을 제조하기 위해, 알코올 또는 글리세린과 같은 분산제가 첨가될 수 있거나, 겔화제는 분쇄, 기계적 혼합, 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.

[0934] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 좌제, 페사리, 부기(bougy), 찹질제 또는 습포제, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 반창고, 피임제, 연고, 용액, 유화액, 현탁액, 탐폰, 겔, 발포제, 분무제, 또는 관장제의 형태로, 직장 내, 요도 내, 질 내, 또는 질 주위에 투여될 수 있다. 이들 투여 형태는 전술한 Remington의 문헌[The Science and Practice of Pharmacy]에 기술된 바와 같은 종래의 공정을 사용하여 제조될 수 있다.

[0935] 직장, 요도 및 질 좌제는 신체 오리피스 내로 삽입하기 위한 고형체이며, 이는 정상적인 온도에서는 고형이지만, 오리피스 내부에서 활성 성분(들)을 방출하도록 신체 온도에서는 용융되거나 연화된다. 직장 및 질 좌제에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체는, 본원에 개시된 약학적 조성물과 함께 제형화될 경우, 체온에 근접한 용점을 생성하는, 강화제와 같은 베이스 또는 비히클; 비설파이트 및 메타비설파이트 나트륨을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 항산화제를 포함한다. 적절한 비히클은, 코코아 버터(테오브로마(*theobroma*) 오일), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍연고, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드, 하이드로겔, 예컨대 폴리비닐 알코올, 히드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴산의 적절한 혼합물; 글리세린화 젤라틴을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 다양한 비히클의 조합이 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 방법 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터, 또는 약학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물과 같은 저용점 왁스를 먼저 용융시키고, 교반에 의해 활성 성분을 그 안에서 균질하게 분산시킨다. 그런 다음, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 몰드에 붓고, 냉각시켜 고형화시킨다. 직장 및 질 좌제의 일반적인 중량은 약 2 내지 약 3 g이다.

[0936] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 용액, 현탁액, 연고, 유화액, 겔 형성 용액, 용액용 분말, 겔, 안구 삽입물, 및 임플란트의 형태로 안과 투여될 수 있다.

[0937] 본원에 개시된 약학적 조성물은 비강내 투여될 수 있다. 용어 "비강", "비강내" 등은 투여 경로, 또는 투여 경로에 적합한 투여 형태를 지칭하며, 여기에서 약학적 투여 형태는 코(예를 들어, 비강)에 투여되거나 이를 통해 투여된다. 유사하게, "비강 전달 장치" 또는 "비강내 전달 장치"는 활성 성분을 비강 내로 투여하는 장치를 의미하는 것으로 의도된다. 일부 구현예에서, 비강내 투여 형태는 수성 또는 비수성 용액, 현탁액, 리포솜 분산액, 유화액, 마이크로유화액 또는 졸-겔의 형태일 수 있다. 비강내 투여의 비제한적인 예는 비강 분무 또는 점적(직접 점적주입) 또는 겔, 유화액 또는 연고의 비강내 도포의 형태의 용액 또는 현탁액의 도입을 포함한다. 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여 형태에 비해, 비강내 전달은 신속한 흡수, 보다 신속한 치료 작용 개시 및 1차 통과 대사의 회피를 제공한다. 흡수된 활성 성분의 양은 다수의 인자에 따라 달라진다. 이들 인자는, 약물 농도, 약물 전달 비히클, 점막 접촉 시간, 점막 조직의 정맥 배수, 해당 흡수 부위의 pH에서 약물이 이온화되는 정도, 약물 분자의 크기, 및 이의 상대적 지질 용해도를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0938] 비강 투여를 위한 본 개시의 약학적 조성물은 본 개시의 화합물, 및 선택적으로 다음을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다: 비강 투여 후 활성 성분의 비강 흡수를 촉진하는 투과제/흡수 증강제 및 비강 투여 후 약물의 너 침투를 개선하는 제제, 희석제, 결합제, 윤활제, 활택제, 봉해제, 탈감작제, 유화제, 생체접착제, 가용화제, 현탁제 및 분산제, 증점제 또는 점도 구축제, 등장화제, pH 조절제, 완충제, 담체, 향미제, 감미제, 및 이들의 혼합물. 일부 구현예에서, 활성 성분은 약학적 조성물 중에 미립자 형태로 존재한다. 일부 구현예에서, 활성 성분의 입자 크기는 약 60 μm 이하이며, 이는 입자와 다른 성분의 입자의 배합의 균일성을 보장하거나 액체 비히클 중 적절한 분산액을 제공하는 것을 도울 수 있다.

[0939] 정상 점막 표면(예컨대, 비강 점막)을 가로지르는 활성 성분의 수송은 선택적으로 이를 투과제/흡수 증강제와 조합함으로써 향상될 수 있다. 이들 투과제/흡수 증강제의 예는, 양이온성 중합체, 표면 활성제, 킬레이트제, 점액 용해제, 시클로텍스트린, 중합체 하이드로겔, 이들의 조합, 및 당업자에게 공지된 임의의 다른 유사한 흡수 촉진제를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 투과제/흡수 증강제의 대표적인 예는, 인지질, 예컨대 포스파티딜글리세롤 또는 포스파티딜콜린, 리소포스파티딜 유도체, 예컨대 리소포스파티딜에탄올아민, 리소포스파티딜콜린, 리소포스파티딜글리세롤, 리소포스파티딜세린, 또는 리소포스파티드산, 폴리올, 예컨대 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜, 글리세리드와 같은 이의 지방산 에스테르, 아미노산, 및 이의 에스테르, 시클로텍스트린, 또는 본원에서 제시된 다른 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 겔화 부형제 또는 점도 증가 부형제가 또한 사용될 수 있다.

[0940] 정상 점막 표면에 걸친 활성 성분의 수송은 또한 제형이 점막 표면에 부착되는 시간이 증가시킴으로써 향상될 수 있다. 생체접착제, 예를 들어 하이드로겔을 형성하는 것들은 점막-접착 및 조절된 약물 방출 특성을 나타내

며, 본원에 기술된 비강내 조성물 중 포함될 수 있다. 비강 점막에 결합할 수 있는 대표적인 생체접착제는, 폴리카르보필, 폴리리신, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 펙틴, Carbopol 934P, 폴리에틸렌 산화물 600K, 하나 이상의 폴록소머, 예컨대 Pluronic F127 및/또는 Pluronic F-68, 폴리이소부틸렌(PIB), 폴리이소프렌(PIP), 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 폴리비닐 알코올(PVA), 잔탄 검, 구아 검, 및 로커스트콩 검을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 다른 비강 전달 조성물은 키토산계이며, 이들은 점막 표면 상의 활성 성분의 체류 시간을 증가시키기에 적합하며, 이는 이의 생체이용률을 증가시킨다. 점액 막의 시스테인-풍부 서브도메인과 공유 결합을 형성하는 티올화 중합체 비히클은 또한 점막접착을 제공할 수 있으며, 이는 활성 성분과 막 사이의 접촉 시간을 연장시킨다.

[0941] 비강내 조성물은 또한 하나 이상의 보존제를 포함할 수 있다. 대표적인 보존제는 다음을 포함한다: 4차 암모늄 염, 예컨대 염화라우랄코늄, 염화벤즈알코늄, 염화벤조도데시늄, 염화 세틸피리듐, 세트리미드, 도미펜 브로마이드; 알코올, 예컨대 벤질 알코올, 클로로부탄올, o-크레졸, 페닐 에틸 알코올; 유기산 또는 이의 염, 예컨대 벤조산, 벤조에이트 나트륨, 소르베이트 칼륨, 파라벤; 또는 EDTA와 같은 복합체 형성제.

[0942] 비강내 투여 형태는 또한, 카르복시산 잔기, 카르복시메틸기, 설포프로필기 및 메틸설포네이트기와 같은 적절한 음이온성 기를 운반하는 이온-교환 수지, 예를 들어 미소구체를 포함할 수 있다. 양이온 교환기와 같은 이온 교환 수지가 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은, 부분적으로 탈아세틸화된 키틴인 키토산, 또는 폴리-N-아세틸-D-글루코사민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 염산염, 락테이트, 글루타메이트, 말레에이트, 아세테이트, 포르메이트, 프로피오네이트, 말레이트, 말로네이트, 아디페이트, 또는 숙시네이트와 함께 제형화될 수 있다. 사용될 수 있는 비-이온 교환 수지(예를 들어, 미소구체)의 예는 전분, 젤라틴, 콜라겐 및 알부민을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0943] 약학적 조성물은 또한 수산화나트륨, 염산, 시트르산, 락트산, 글루탐산, 말레산, 아세트산, 포름산, 프로피온산, 말산, 말론산, 아디프산, 및 숙신산을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 적절한 pH 조절제를 포함할 수 있다.

[0944] 희석제와 같은 다른 성분은, 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 전분, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 인산이칼슘, 황산칼슘, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 이노시톨, 카올린, 만니톨, 염화나트륨, 및 분말 당 등이다.

[0945] 조성물의 등장성을 조정하기 위한 등장제가 포함될 수 있으며, 이는 염화나트륨, 글루코오스, 텍스트로스, 만니톨, 소르비톨, 락토오스 등을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0946] 또한, pH를 조절을 위해, 인산염 완충제, 아세테이트 완충제, 및 시트레이트 완충제를 포함하나 이에 한정되지 않는 산성, 중성 또는 염기성 완충제가 비강내 조성물에 첨가될 수 있다.

[0947] 점막을 통한 활성 성분의 수송을 증가시키는 투과제/흡수 증강제, 및 점막을 따르는 활성제의 접촉 시간을 연장시키는 생체접착제의 사용에 더하여, 활성 성분의 투여는 제어 방출 제형을 사용함으로써 제어될 수 있다. 활성 성분을 포함하고 이를 제어된 방식으로 전달할 수 있는, 당업자에게 공지된 다수의 미립자 약물 전달 비히클이 존재한다. 이의 예는 미립자 중합체 약물 전달 비히클, 예를 들어 생분해성 중합체, 및 비중합체성 성분으로 형성된 입자를 포함한다. 이들 미립자 약물 전달 비히클은 분말, 미세입자, 나노입자, 마이크로캡슐, 리포솜 등의 형태일 수 있다. 통상적으로, 활성 성분이 다른 성분이 첨가하지 않은 미립자 형태인 경우, 이의 방출 속도는 활성 성분 자체의 방출에 의존한다. 통상적으로, 흡수율은 해당 약물을 미세화된 형태로 제시함으로써 향상되며, 여기에서 입자의 직경은 20 마이크로미터 미만이다. 대조적으로, 활성 성분이 활성제와 중합체의 배합물로서의 미립자 형태인 경우, 활성제의 방출은 중합체의 제거에 의해, 통상적으로 중합체 매트릭스로부터의 용해, 생분해, 또는 확산에 의해 적어도 부분적으로 제어된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 느린/지속적인 방출 및 흡수를 제공하기 위한 비강내 투여용 점성 수용액/현탁액의 형태이다. 본원에서, 점도를 높이는 약학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스(예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨), 하이드록시프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 전술한 것 중 어느 하나의 가교결합된 변이체, 및 전술한 것들의 조합을 포함하나 이에 한정되지는 않는 중합체 또는 점도 구축제가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 히알루론산 및 이의 염, 또는 이들의 조합을 포함한다. 이러한 점성 수용액/현탁액 투여 형태는 특히, 활성 성분이 상대적으로 단기간 작용하고/하거나, 활성 성분이 투여 부위로부터 서서히 방출되어 지속적인 기간 동안 흡수될 수 있다는 점에서, 보다 장기간 작용하는 제제가 바람직한 비강내 투여 형태에 매우 적합할 수 있다.

- [0948] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 수용해도가 불량한 (예를 들어, 22°C에서 5 mg/mL 미만, 4 mg/mL 미만, 3 mg/mL 미만, 2 mg/mL 미만, 1 mg/mL 미만, 0.5 mg/mL 미만, 0.1 mg/mL 미만의 수용해도인) 식 (I) 내지 (VII) 의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 지방산 염과 함께 제형화된다. 지방산 염 형태의 예는 식 (I)의 화합물을 아디프산(핵산디온산), 라우르산(도데칸산), 리놀레산, 미리스트산(테트라데칸산), 카프로산(데칸산), 스테아르산(옥타데칸산), 올레산, 카프릴산(옥탄산), 팔미트산(헥사데칸산), 세바스산, 운데실렌산, 또는 카프로산과 접촉시킴으로써 형성된 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 이러한 약학적 조성물은 특히, 활성 성분이 상대적으로 단기간 작용하고/하거나, 활성 성분이 투여 부위로부터 서서히 방출되어 지속적인 기간 동안 흡수될 수 있다는 점에서, 보다 장기간 작용하는 제제가 바람직한 비강내 투여 형태에 매우 적합할 수 있다.
- [0949] 본원에서 고려되는 다른 비강내 투여 형태 및 방법은, 그 전체 내용이 본원에 참조로서 통합되는 van Woensel M 등의 문헌[Formulations for Intranasal Delivery of Pharmacological Agents to Combat Brain Disease: A New Opportunity to Tackle GBM? Cancers (Basel). 2013 Aug 14;5(3):1020-48]에 개시되어 있다.
- [0950] 비강내 전달 장치는 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 비강 점막으로의 약물 전달에 적합한 임의의 장치가 사용될 수 있다. 액상 투여 형태의 투여에 유용한 장치의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 증기 장치(예를 들어, 증기 흡입기), 점적 장치(예를 들어, 카테터, 1회 투여 점적기, 다회 투여 점적기, 및 단위-투여 피펫), 기계식 스프레이 펌프 장치(예를 들어, 스킨즈 보틀, 다중 투여 계량-투여량 분무 펌프, 및 1회/2회 투여 분무 펌프), 양방향 스프레이 펌프(예를 들어, 호흡 작동 비강 전달 장치), 가스 구동식 분무 시스템/아토마이저(예를 들어, 1회 투여 또는 다회 투여 HFA 또는 질소 추진제-구동 계량 흡입기, 전통적인 흡입기 및 원주 속도 흡입기 포함), 및 전통식 구동 네블라이저/아토마이저(예를 들어, 맥동 막 네블라이저, 진동 기계식 네블라이저, 및 핸드 헬드 기계식 네블라이저)를 포함한다. 분말 조성물(예를 들어, 동결건조되거나 달리 건조된 폴링된 조성물)의 투여에 유용한 장치는 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 기계식 분말 분무기(예를 들어, 수동 작동식 캡슐 기반 분말 분무 장치 및 수동 작동식 분말 분무 장치, 수동 작동식 껍 전달 장치), 호흡 작동식 흡입기(예를 들어, 1회 투여 또는 다회 투여 비강 흡입기 및 캡슐 기반 1회 투여 또는 다회 투여 비강 흡입기), 및 취입기(예를 들어, 호흡 작동 비강 전달 장치).
- [0951] 비강내 전달을 위한 계량된 분무의 사용은 또한 분무로서 투여될 수 있는 적절한 매질 중의 용액 또는 분산액 중에 활성 성분을 포함시킴으로써 달성될 수 있다. 이러한 유형의 대표적인 장치는 다음의 특허, 특허 출원, 및 간행물: WO2003026559, WO2002011800, WO200051672, WO2002068029, WO2002068030, WO2002068031, WO2002068032, WO2003000310, WO2003020350, WO2003082393, WO2003084591, WO2003090812, WO200041755, 그리고 약학적 문헌(예를 들어, Bell, A.의 문헌[Intranasal Delivery Devices, in Drug Delivery Devices Fundamentals and Applications, Tyle P.(편), Dekker, New York, 1988] 참조), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., 1975에 개시되어 있으며, 이들 모두는 본원에 참조로서 통합된다.
- [0952] 약학적 조성물은, 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 예컨대, 미세한 연무를 생성하기 위한 전기수력학을 사용하는 분무기, 또는 네블라이저를 단독으로 사용하거나, 플루오로로하이드로카본, 클로로플루오로하이드로카본, 및 휘발성 비치환 탄화수소, 예컨대 부탄, 프로판, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 및/또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판을 포함하나 이에 한정되지 않는 적절한 추진제와 조합하여 전달하기 위한 에어로졸 또는 용액의 형태로 개시될 수 있다. 약학적 조성물은 또한, 단독으로 또는 락토오스 또는 인지질과 같은 불활성 담체와 조합된 취입용 건조 분말; 및 점비액으로 개시될 수도 있다. 비강 내 사용을 위해, 분말은 키토산 또는 시클로텍 스트린을 포함하는 생체접착제를 포함할 수 있다.
- [0953] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 분무기, 또는 네블라이저에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 본원에 개시된 활성 성분의 분산, 가용화 또는 방출 연장을 위한 적절한 대체제, 용매로서의 추진제; 및/또는 소르비탄 트리올레에이트, 올레산, 또는 올리고락트산과 같은 계면활성제를 용매로서 함유하도록 제제화될 수 있다.
- [0954] 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 50 마이크로미터 이하, 또는 약 10 마이크로미터 이하와 같이, 전달에 적절한 크기로 미분화될 수 있다. 이러한 크기의 입자는, 나선형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화, 또는 분무 건조와 같은, 당업자에게 공지된 분쇄 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0955] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 개시된 약학적 조성물의 분말 혼합물; 락토오스 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스; 및 1-류신, 만니톨, 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은

성능 조절제를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토오스는 무수물이거나 일수화물의 형태일 수 있다. 다른 적절한 부형제 또는 담체는, 텍스트란, 글루코오스, 말토오스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토오스, 수크로오스, 및 트레할로스를 포함한다. 흡입/비강 내 투여를 위해 본원에 개시된 약학적 조성물은, 멘톨 및 레보멘톨과 같은 적절한 향미제, 또는 사카린 또는 사카린 나트륨과 같은 감미제를 추가로 포함할 수 있다.

[0956] 국소 투여를 위해 본원에 개시된 약학적 조성물은, 즉방형, 또는 지연, 지속, 펄스, 조절, 표적화 및 프로그램된 방출을 포함하는 변형 방출형이 되도록 제형화될 수 있다.

[0957] D, 변형 방출

[0958] 본원에 개시된 약학적 조성물은 변형 방출 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변형 방출"은 활성 성분(들)의 방출 속도 또는 방출 위치가 동일한 경로로 투여될 때 속방형 투여 형태의 것과 상이한 투여 형태를 지칭한다. 이러한 변형된 방출 제형은 임의의 화합물의 혈장 농도에서 진정제성 또는 정신 자극모방상 독성 스파이크 없이, 해당 투여 형태로부터 본 개시의 화합물 중 어느 하나의 치료적 유효 농도의 항정 방출을 제공할 수 있다. 변형 방출 투여 형태의 약학적 조성물은, 매트릭스 조절 방출 장치, 삼투압 조절 방출 장치, 다중입자 조절 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용 코팅, 다층 코팅, 미소구체, 리포솜 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 당업자에게 공지된 다양한 변형된 방출 장치 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형성을 변화시킴으로써 변형될 수 있다.

[0959] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 및 이를 12~24시간(예를 들어 24시간)에 걸쳐 0.05~2 mg/kg/시간의 방출 속도로 제공하는 매트릭스를 포함한다.

[0960] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약 10~500 ng/ml, 또는 약 10~300 ng/ml, 또는 약 10~100 ng/ml, 또는 약 10~20 ng/ml, 또는 약 20~500 ng/ml, 또는 약 30~400 ng/ml, 또는 약 40~300 ng/ml, 또는 약 50~100 ng/ml 범위의 혈장 중 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물)의 조합된 농도를 달성하며, 방출 기간 동안 해당 농도를 유지한다.

[0961] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 서방형, 및 바람직하게는 최대 서방형에 맞게 구성된 변형 방출형 정제이다. 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 중, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물) 중 어느 하나의 방출 기간은, 4시간 초과, 6시간 초과, 8시간 초과, 10시간 초과, 12시간 초과, 16시간 초과, 20시간 초과, 24시간 초과, 28시간 초과, 32시간 초과, 36시간 초과, 48시간 초과이다.

[0962] 1. 매트릭스 조절 방출 장치

[0963] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 매트릭스 조절 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다(Takada 등, "Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz 편집, Wiley, 1999 참조).

[0964] 일부 구현예에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 합성 중합체, 및 다당류 및 단백질과 같은 자연 발생 중합체 및 유도체를 포함하는, 수-팽윤성, 침식성, 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치를 사용하여 제형화된다.

[0965] 침식성 매트릭스를 형성하는 데 유용한 물질은, 키틴, 키토산, 텍스트란 및 폴루란; 검 한천, 검 아라빅, 검 카라야, 로커스트 빈 검, 검 트라가칸트, 카라기난, 검 가티, 구아 검, 잔탄 검, 및 스크레로글루칸; 텍스트린 및 말토텍스트린과 같은 전분; 펙틴과 같은 친수성 콜로이드; 레시틴과 같은 포스파티드; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로오스, 예컨대 에틸 셀룰로오스(EC), 메틸에틸 셀룰로오스(MEC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC), CMEC, 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 프로피오네이트(CP), 셀룰로오스 부티레이트(CB), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(HPMCAT), 및 에틸하이드록시 에틸셀룰로오스(EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, N.J.); 폴리(2-하이드록시에틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산; 및 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단

일중합체 및 공중합체와 같은 다른 아크릴산 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0966] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 비-침식성 매트릭스 장치와 함께 제형화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스에 용해되거나 분산되고, 일단 투여되면 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 주로 방출된다. 비-침식성 매트릭스 장치로서 사용하기에 적합한 물질은, 불용성 플라스틱, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소계 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리텐 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 테르폴리머, 및 에틸렌/비닐 옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 및; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 크로스포비돈, 및 가교 결합된 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 및 카나우바 왁스, 미정질 왁스, 및 트리글리세리드와 같은 지방 화합물을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0967] 매트릭스 조절 방출 시스템에서, 원하는 방출 동역학은, 예를 들어, 사용된 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 대 중합체의 비율, 및 조성물 중의 다른 부형제 또는 담체를 통해 조절될 수 있다.

[0968] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 후의 압축, 용융 과립화 후의 압축을 포함하는, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0969] 2. 삼투압 조절식 방출 장치

[0970] 본원에 개시된 약학적 조성물은 삼투압 조절식 방출 장치를 사용하여 변형된 방출 투여 형태로 제조될 수 있으며, 삼투압 조절식 방출 장치는 제1 챔버 시스템, 제2 챔버 시스템, 비대칭 막 기술(AMT)(예를 들어, 단일층 정제, 불용성 물질로 코팅된 캐플릿 또는 과립, 제어된 상 분리에 의해 생성된 비대칭 마이크로기공 막에 관한 기술), 압출 코어 시스템(ECS), 원소 삼투 펌프(EOP), 및 다공성 삼투 제어 펌프(CPOP)를 포함한다. 삼투압 조절식 방출 제어 장치는, 예를 들어 정제, 캐플릿 또는 과립의 형태일 수 있다. 일반적으로, 이러한 장치는 다음과 같은 적어도 2개의 구성요소를 갖는다: (a) 활성 성분(들)을 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 캡슐화하는, 적어도 하나의 전달 포트를 갖는 반투과성 막. 단일층 또는 다중층 방출 시스템이 사용될 수 있다. 반투과성 막은, 전달 포트(들)를 통한 압출에 의해 약물 방출을 야기하도록, 사용되는 수성 환경으로부터 코어로의 물 유입을 조절한다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 이들 시스템은 활성 성분의 전달 조절을 위해 물 삼투압을 사용하기 때문에, 전달 속도는 위장 상태와 무관할 것으로 예상된다.

[0971] 활성 성분(들)에 추가하여, 삼투압 장치의 코어는 선택적으로 삼투압제를 포함하며, 이는 사용 환경으로부터 장치의 코어 내로 물을 운반하기 위한 추진력을 생성한다. "삼투압중합체" 및 "하이드로겔"로도 지칭되는, 일 부류의 삼투제 수-팽윤성 친수성 중합체는, 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 다당류, 예컨대 갈슘 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)(또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-히드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교 결합된 PVP, 폴리비닐 알코올(PVA), PVA/PVP 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와 같은 소수성 단량체를 갖는 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 크로스카멜로오스 나트륨, 카라기난, 히드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC) 및 카르복시에틸, 셀룰로오스(CEC), 알기네이트 나트륨, 폴리카르보필, 젤라틴, 잔탄 검, 전분 글리콜레이트 나트륨을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0972] 다른 부류의 삼투압제는 오스모젠(osmogen)이며, 이는 주변 코팅의 장벽에 걸쳐 삼투압 구배에 영향을 미치도록 물을 침윤시킬 수 있다. 적절한 오스모젠은 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는다: 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 아황산리튬, 염화칼륨, 및 황산나트륨과 같은 무기 염; 텍스트로스, 프룩토오스, 글루코스, 이노시톨, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로오스, 트레할로스, 및 자일리톨과 같은 당류, 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 시트르산, 말레산, 세바산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔설푼산, 숙신산, 및 타르타르산과 같은 유기 산; 우레아; 및 이들의 혼합물.

[0973] 상이한 용해율의 삼투압제의 사용은 활성 성분(들)이 해당 투여 형태로부터 초기에 얼마나 신속하게 전달되는지

에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, Mannogeme EZ(SPI Pharma, Lewes, Del.)와 같은 비정질 당류는, 원하는 치료 효과를 신속하게 생성하기 위해 초기 2시간 동안 보다 신속한 전달을 제공하고, 장기간에 걸쳐 원하는 수준의 치료 효과 또는 예방 효과를 유지하기 위해 나머지 양을 점진적으로 그리고 연속적으로 방출하는 데 사용될 수 있다. 이 경우, 활성 성분(들)은 대사되고 배설되는 활성 성분의 양을 대체하도록, 이러한 비율로 방출된다.

- [0974] 코어는 또한, 투여 형태의 성능을 향상시키거나 안정성 또는 가공을 촉진하기 위해, 본원에 기술된 바와 같은 매우 다양한 다른 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.
- [0975] 반투과성 막을 형성하는 데 유용한 물질은, 생리학적으로 관련된 pH에서 수-투과성이고 수불용성이거나, 가교 결합과 같은 화학적 변경에 의해 수불용성으로 되기 쉬운 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 및 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는 데 유용한 적절한 중합체의 예는, 가소화, 비가소화, 및 강화 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로오스 니트레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카르바메이트, CAP, CA 메틸 카르바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트(CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 콩 검의 트리아세테이트, 하이드록실화 에틸렌-비닐 아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산 및 에스테르 및 폴리-(메타크릴)산 및 에스테르 및 이의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리설포, 폴리에테르설포, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스를 포함한다.
- [0976] 반투과성 막은 또한, 미국 특허 제5,798,119호에 개시된 바와 같은, 소수성 미세기공 막일 수 있으며, 여기에서 기공은 실질적으로 가스로 충전되고 수성 매질에 의해 습윤되지 않지만 물 증기에 대해 투과성이다. 이러한 소수성이지만 물-증기 투과성 막은 통상적으로, 소수성 중합체, 예컨대 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리설포, 폴리에테르설포, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스로 이루어진다.
- [0977] 반투과성 막 상의 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 천공에 의해 코팅 후 형성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해 또는 코어 내의 압입부 위의 막의 보다 얇은 부분의 파열에 의해 실시간으로 형성될 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,612,059호 및 제5,698,220호에 기술된 유형의 비대칭 막인 코팅의 경우에서와 같이, 전달 포트는 코팅 공정 중 형성될 수 있다.
- [0978] 방출된 활성 성분(들)의 총량 및 방출 속도는, 반투과성 막의 두께 및 다공성, 코어의 조성, 및 전달 포트의 수, 크기 및 위치를 통해 실질적으로 조절될 수 있다.
- [0979] 삼투압 조절 방출 투여 형태의 약학적 조성물은, 조성물의 성능 또는 가공을 촉진하기 위해 본원에 기술된 바와 같은 추가적인 종래의 부형제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0980] 삼투압 조절 방출식 투여 형태는 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다(전술한 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Santus 및 Baker의 문헌[J. Controlled Release 1995, 35, 1-21]; Verma 등의 문헌[Drug Development and Industrial Pharmacy 2000, 26, 695-708]; Verma 등의 문헌[J. Controlled Release 2002, 79, 7-27] 참조).
- [0981] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 AMT 조절 방출형 투여 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들) 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투압 막을 포함한다. AMT 조절 방출 투여 형태는, 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화, 및 침지 코팅 방법을 포함하는, 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.
- [0982] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 ESC 조절 방출형 투여 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들), 하이드록시 셀룰로오스, 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투압 막을 포함한다.
- [0983] 일부 구현예에서, 본 개시는, 화합물 중 어느 하나의 혈장 농도에서, 진정제성 또는 정신자극모방성 독성 스파이크 없이 변형된 방출 투여 형태로부터 화합물 중 어느 하나의 치료적 유효 농도의 항정 방출을 보장하기 위해, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염,

용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나를 제형화하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나의 제형을 삼투압 조절식 방출 정제 형태로 포함한다. 이러한 제형에서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나를 함유하는 단일 코어층은 약물 전달 오리피스에 있거나 없는 반투과성 막으로 둘러싸인다. 일부 구현예에서, 본 개시에서의, 본원에 기술된 화합물(식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물) 중 어느 하나를 함유하는 신규하고 발명적인 약학적 조성물, 및 삼투압 비대칭 막 기술 또는 AMT(예를 들어 조절된 상 분리에 의해 생성된 불용성 비대칭 미공성 막으로 코팅된 단일층 정제에 관한 기술)의 조합은 본원에 기술된 방법 및 키트에 유용한 제형의 제조에 사용될 수 있다.

[0984] 3. 다중입자 조절 방출 장치

[0985] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 직경이 약 10 μm 내지 약 3 mm, 약 50 m 내지 약 2.5 mm, 또는 약 100 m 내지 약 1 mm인 다수의 입자, 과립, 또는 펠릿을 포함하는, 다중입자 조절 방출 장치로 제조될 수 있다. 이러한 다중입자는 습식 및 건식 과립화, 압출/구형화, 롤러-압축, 용융-조성, 및 분무-코팅 시드 코어를 포함하는, 당업자에게 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; 및 *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989를 참조한다.

[0986] 본원에 기술된 다른 부형제 또는 담체는 다중입자의 가공 및 형성을 돕기 위해 약학적 조성물과 배합될 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다중입자 장치를 구성할 수 있거나, 장용 중합체, 수-팽윤성 및 수용성 중합체와 같은 다양한 필름-형성 물질에 의해 코팅될 수 있다. 다중입자는 캡슐 또는 정제로서 추가로 가공될 수 있다.

[0987] 4. 표적화된 전달

[0988] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 리포솜-, 제밀봉된 적혈구-, 및 항체-기반 전달 시스템을 포함하여, 치료될 대상체의 신체의 특정 조직, 수용체, 또는 다른 영역에 대해 표적화되도록 제형화될 수도 있다.

[0989] E. 흡입 투여

[0990] 본원에 개시된 약학적 조성물은 흡입 투여용으로, 예를 들어 폐 흡수용으로 제형화될 수 있다. 흡입 투여에 사용될 수 있는, 정신자극 약물을 포함하는 약물은 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)을 포함한다. 적절한 제제는 전술한 것들과 같은 액체 형태 제제, 예를 들어 용액 및 유화액을 포함할 수 있고, 여기서 용액 또는 담체는, 예를 들어 물, 물/프로필렌 글리콜 용액과 같은 물/수혼화성 비히클, 또는 유기 용매(임의로, 완충제를 포함함)이며, 상기 제제는 에어로졸로서, 바람직하게는 미스트로서 전달될 수 있고, 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 또는 다른 가스 및 가스 혼합물과 같은 담체 가스와 함께 전달될 수 있다. 약학적 조성물은 취입용 건조 분말로서 단독으로 제형화되거나 락토오스 또는 인지질과 같은 불활성 담체와 함께 제형화될 수도 있다.

[0991] 약학적 조성물은 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저(atomizer), 예컨대 미세한 연무를 생성하기 위한 전기 수력학을 사용하는 아토마이저, 또는 네블라이저를 단독으로 사용하거나, 적절한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 하이드로플루오알칸(예를 들어, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA 134A) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (HFA 227)), 이산화탄소, 퍼플루브론과 같은 과불화 탄소수소, 및 다른 적절한 가스와 함께 사용하여 전달하기 위한 에어로졸 또는 용액의 형태일 수 있다.

[0992] 흡입 사용에 적합한 수용액은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 물 또는 다른 수계 매질에 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 적절한 안정화제 및 증점제가 첨가될 수도 있다. 흡입에 적합한 유화제는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 수성 매질에 용해시키고, 이로부터의 가용화된 형태를 소수성 매질에, 선택적으로 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 다른 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0993] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저, 또는 네블라이저에 사용하기 위한 것을 포함하는 용액 또는 현탁액은 본원에 개시된 활성 성분의 분산시키거나, 가용화시키거나, 또는 방출을 연장하기 위한 계면활성제 또는 다른

적절한 공용매, 또는 적절한 대체제를 함유하고, 임의로 추진제를 함유하도록 제형화될 수 있다. 이러한 계면활성제 또는 공용매는 폴리소르베이트 20, 60 및 80; 플루로닉 F-68, F-84, 및 P-103; 시클로텍스트린; 및 폴리옥실 35 피마자유; 소르비탄 트리올레에이트, 올레산, 또는 올리고락트산을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 계면활성제 및 공용매는 약학적 조성물의 총량 기준, 약 0.001 중량%, 약 0.01 중량%, 약 0.1 중량%, 약 1 중량%, 및 약 5 중량%, 약 4 중량%, 약 3 중량%, 약 2 중량%의 수준(또는 이들 사이의 임의의 범위)으로 선택적으로 사용될 수 있다. 일부 경우, 제형을 분배함에 있어서의 변동성을 감소시키고, 제형의 유효액의 성분이 물리적으로 분리되는 것을 감소시키고/감소시키거나, 달리 제형을 개선하기 위해 단순한 수용액의 점도보다 큰 점도가 바람직할 수 있다. 이러한 점도 구축제는, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 전술한 것들의 조합을 포함한다. 이러한 점도 구축제는, 필요 시 통상적으로, 약학적 조성물의 총량 기준, 약 0.001 중량%, 약 0.01 중량%, 약 0.1 중량%, 약 1 중량%, 및 약 5 중량%, 약 4 중량%, 약 3 중량%, 약 2 중량%의 수준(또는 이들 사이의 임의의 범위)으로 선택적으로 사용될 수 있다.

[0994] 본 개시의 화합물은 또한 유기 용매 또는 유기 용매의 수성 혼합물에 용해될 수 있다. 유기 용매는, 예를 들어 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로에탄(DCE), 디클로로메탄(DCM), 1,2-디메톡시에탄, N,N-디메틸아세트아미드, N,N-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메티부틸케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 설포란, 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에틸렌, 또는 크실렌 등일 수 있고, 이들의 조합을 포함할 수 있다. 유기 용매는 에스테르 용매, 케톤 용매, 알코올 용매, 아미드 용매, 에테르 용매, 탄화수소 용매 등과 같은 작용기 카테고리에 속할 수 있고, 이들 각각이 사용될 수 있다.

[0995] 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)은 환자의 중추신경계의 전신 투여를 위해, 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서 흡입을 통해 전달될 수 있다. 바람직하게는, 에어로졸은 외부에서 부가된 열 없이 발생된다(이는 진동하는 메시 또는 다른 네블라이저와 같은, 에어로졸 자체의 형성에 의해 야기되는 경미한 온도 증가를 배제하지 않는다. 그러나, 이러한 경미한 온도 증가는 종종 조성물의 냉각을 초래하는 약물의 증발에 의해 상쇄될 수 있다). 본 개시의 화합물은 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물과 같은 담체, 또는 치료적 가스 혼합물을 포함하는 다른 가스 혼합물과 함께 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서 전달될 수 있다. 담체 가스, 예를 들어 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 또는 다른 가스 및 가스 혼합물은 약 50°C 내지 약 60°C 또는 약 55°C 내지 약 56°C로 가열될 수 있다. 헬륨과 산소의 혼합물이 담체로서 사용되는 경우, 헬륨은 약 50 부피%, 60 부피%, 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%로 헬륨과 산소의 혼합물에 존재할 수 있고, 산소는 약 50 부피%, 40 부피%, 30 부피%, 또는 10 부피%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 혼합물에 존재할 수 있다.

[0996] 흡입 전달은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 포함하는 에어로졸의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 전치료는 약 90°C, 약 92°C, 약 94°C, 약 96°C, 약 98°C, 약 100°C, 약 105°C, 약 110°C, 약 115°C, 약 120°C, 또는 이들 사이의 임의의 범위로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 흡입 절차는, (i) 약 90°C 내지 약 120°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계, 이에 이어서 (ii) 약 50°C 내지 약 60°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 포함하는 에어로졸을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계, 및 이에 이어서 단계 (i) 및 (ii)를 반복하는 단계를 포함한다. 단계 (i) 및 (ii)는 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상 반복될 수 있다.

[0997] 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 식 (VII)의 화합물)은, 일부 구현예에서, 흡입 세션 당 약 1 µg 내지 약 200 mg 이상(또는 약 1 µg 내지 약 200 mg의 임의의 범위), 예를 들어 약 1 µg, 2 µg, 5 µg, 6 µg, 10 µg, 13 µg, 15 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg, 100 µg, 110 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg, 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 7.0 mg, 8.0 mg, 9.0 mg, 10.0 mg, 20.0 mg, 30.0 mg, 40.0 mg, 50.0 mg, 60.0 mg, 70.0 mg, 80.0 mg, 90.0 mg, 100.0 mg, 150.0 mg, 200.0 mg 또는 그 이상의 투여량으로 에어로졸 흡입을 통해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 매일 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 2일마다, 주 1회, 주 2회, 또는 주 3회 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상

의 흡입 세션을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 2개월마다, 월 2회, 월 3회, 또는 월 4회마다 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료 과정 당, 예컨대 28일의 기간 이내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다.

[0998] 에어로졸

[0999] 에어로졸, 바람직하게는 미스트는, 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 또는 다른 가스 및 가스 혼합물을 담체 가스로서 사용하여 전달될 수 있다. 담체 가스는 실온으로 또는 가열되어 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 에어로졸, 바람직하게는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 포함하는 미스트는 가열된 헬륨-산소(HELIOX) 혼합물을 사용하는 흡입을 통해 전달된다. 헬륨의 점도는 매우 낮기 때문에, 헬륨-산소 혼합물이 폐 영역에 깊숙히 도달하고 흡입을 통한 투여량 전달의 주요 장애물 중 하나인 호흡기 내에서의 약물의 침착을 감소시키는 데 매우 바람직한 특징인 층류를 특징으로 하는 기체 스트림을 생성한다. 환자는 미스트로서 본원에 개시된 용해된 화합물을 환자의 폐의 폐포 영역 내로 흡입할 수 있다. 그런 다음, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물은 폐의 폐포 영역의 유체 내층으로 전달될 수 있고, 환자 혈액 순환 내로 전신 흡수될 수 있다. 유리하게는, 이들 제형은 폐의 폐포 영역으로 흡입 시 혈류에 효과적으로 전달될 수 있다.

[1000] 가열되거나 가열되지 않은 담체 가스(예를 들어, 공기, 산소, 또는 헬륨-산소 혼합물)의 전달에 적합한 장치는, 예를 들어, 연속 모드 네블라이저인 Flo-Mist(Phillips) 및 Hope(B&B Medical Technologies) 및 조절 장치와 같은 액세서리, 예를 들어 Medipure™ Heliox-LCQ 시스템(PraxAir) 및 제어 박스, 예를 들어 Precision Control Flow(PraxAir)를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 전달 설정은, 예를 들어, 러시아 특허 RU199823U1에 기술된 바와 같은 장치일 수 있다.

[1001] 본원에서 사용되는 용어 "heliox"는 헬륨 가스(He) 및 산소 가스(O₂)의 호흡 가스 혼합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, heliox 혼합물은 헬륨과 산소의 혼합물 중 약 50 부피%, 60 부피%, 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%의 헬륨을 함유할 수 있고, 헬륨과 산소의 혼합물 중 약 50 부피%, 40 부피%, 30 부피%, 또는 10 부피% 또는 이들 사이의 임의의 범위의 산소를 함유할 수 있다. 따라서, heliox 혼합물은 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 또는 이들 사이의 임의의 범위의 부피 비율로 헬륨과 산소를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, heliox 는 층류에 대한 증가된 경향 및 난류에서의 감소된 저항을 통해 보다 적은 기도 저항을 생성할 수 있다.

[1002] Heliox 혼합물에서 열을 사용하면 약물 흡수를 위한 주요 물리적 장벽의 투과성을 증가시킴으로써 약물 전달을 더욱 향상시킬 수 있다. 점막 표면의 가열은 말초 혈액 순환을 향상시키고 간질 접합부뿐만 아니라 다른 메커니즘을 이완시킴으로써 투과성을 증가시킬 수 있다. 헬륨은 산소 및 질소보다 열 전도성이 거의 10배 더 높으며 열 전달을 보다 효율적으로 촉진시킬 수 있다. 건조 heliox 혼합물은 높게는 최대 110°C로 가열될 때 전치료 단계로서 안전하게 사용될 수 있으며, 이는 건조 heliox 혼합물이 폐 및 호흡기의 점막 표면을 더욱 효율적으로 가열할 수 있게 한다.

[1003] 다양한 유형의 개인용 기화기가 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 개인용 기화기는 고형 약물 또는 화합물을 가열하는 것을 특징으로 한다. 기화기는 고형 약물 또는 화합물을 연기가 발생하는 지점까지 직접 가열함으로써 작용할 수 있다. 고형분 또는 고상 농축물의 기화는 전도 또는 대류에 의해 수행될 수 있다. 고상 농축물의 대류 가열은, 가열 요소가 물 또는 다른 액체와 접촉하여 기화하는 것을 포함한다. 이어서, 고온 증기는 다시 고체 또는 고체 농축물을 연기가 발생하는 지점까지 직접 가열함으로써, 사용자가 흡입할 수 있는 증기가 방출된다. 전도 가열은 고체 또는 고체 농축물과 가열 요소 간의 직접 접촉을 포함하며, 이는 고체를 연기가 발생하는 지점에 전달함으로써 사용자가 흡입할 증기를 방출한다. 기화기는 폐 손상의 관점에서 흡연에 비해 이점을 제공하지만, 기화되는 약물/활성 성분은 기화 열에 의해 실질적으로 열화될 수 있다.

[1004] 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 네블라이저를 통해 전달되며, 이는 가열된 헬륨-산소 혼합물과 선택적으로 조합된, 화합물을 함유하는 수성-액적 에어로졸, 바람직하게는 미스트를 생성한다. 일부 구현예에서, 본 개시된 화합물은 네블라이저를 통해 전달되며, 이는 아산화질소를 포함하는 구동 가스와 조합된, 화합물을 함유하는 수성 액적 에어로졸, 바람직하게는 미스트를 생성한다. 아산화질소를 포함하는 구동 가스는 아산화질소 가스 자체이거나, N₂O-O₂ 혼합물 또는 N₂O-공기 혼합물과 같은 치료 가스 혼합물일 수 있다. 치료 가스 혼합물은 N₂, Ar, CO₂, Ne, CH₄, He, Kr, H₂, Xe, H₂O (예를 들어, 증기) 등 중 하나 이상과 같은 다른 가스를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구

현예에서, 구동 가스는 N_2O 를 포함하는 치료 가스 혼합물이고, 이는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 부피%, 10 부피%, 15 부피%, 20 부피%, 25 부피%, 30 부피%, 35 부피%, 40 부피%, 45 부피%, 및 최대 75 부피%, 최대 70 부피%, 최대 65 부피%, 최대 60 부피%, 최대 55 부피%, 최대 50 부피%, 또는 이들 사이의 임의의 범위의 농도로 존재한다. 구동 가스 중 (또는 구동 가스로서의) 아산화질소의 존재는 본 개시된 화합물의 효과를 증강시킬 수 있고, 유사한 수준의 효과를 얻기 위해 이의 보다 낮은 투여량을 사용할 수 있는 능력을 제공할 수 있다.

[1005] 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 제제는 액체 매질 내에 배치될 수 있고 네블라이저와 같은 장치에 의해 에어로졸 내에 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 네블라이저는, 예를 들어 공압 압축기 네블라이저, 초음파 네블라이저, 진동 메시 또는 혼 네블라이저, 또는 마이크로프로세서로 제어식 호흡 작동식 네블라이저일 수 있다. 일부 구현예에서, 네블라이저 장치는, 예를 들어, 러시아 특허 RU199823U1에 기술된 바와 같은 장치일 수 있다.

[1006] 네블라이저는, 용액 또는 현탁액 중의 식 (I) 내지 (VII)의 화합물과 같은 약물을 폐로 전달하기 위해, 이를 미스트와 같은 미세한 에어로졸로 전환하는 장치이다. 네블라이저는 또한 아토마이저로 지칭될 수 있다. 분무화는 용해된 약물을 미스트와 같은 에어로졸 형태로 만드는 것이다. 분무화에 의해 약물을 전달하기 위해, 약물은 액체 매질, 예를 들어, 물, 에탄올, 또는 프로필렌 글리콜 중에 분산될 수 있다. 또한, 개시된 화합물은, 예를 들어 리포솜, 중합체, 유화액, 미셀, 나노입자, 또는 폴리에틸렌이민(PEI)과 같은 부형제로 운반될 수 있다. 네블라이저용 액체 약물 제형은, 예를 들어 수용액 또는 점성 용액일 수 있다. 분산 강제기(예를 들어, 가스 제트, 초음파, 또는 메시의 진동)를 적용한 후, 용해된 약물은 액체 액적 내에 함유되고, 이어서 흡입된다. 미스트는 공기 중의 약물 또는 다른 기체 혼합물(예를 들어, 헬륨과 산소의 혼합물)을 함유하는 액체 액적을 함유할 수 있다.

[1007] 제트 네블라이저(공압 네블라이저 또는 압축 네블라이저라고도 함)는 압축 가스를 사용하여 미스트를 만든다. 일부 구현예에서, 제트 네블라이저는 마이크로프로세서로 제어되는 호흡 작동식 네블라이저이며, 호흡 작동식 네블라이저로도 지칭된다. 호흡 작동식 네블라이저는 지속적으로 미스트를 생성하지 않고, 환자가 흡입하는 경우에만 미스트를 생성한다. 미스트는, 예를 들어 네블라이저 용기 또는 컵에서 벤투리(Venturi)를 통해 공기 흐름을 통과시킴으로써 생성될 수 있다. 벤투리는 원뿔 형상의 튜브에서 유체를 수축시킴으로써 유체의 흐름을 가속하기 위한 시스템이다. 이러한 설계에서, 유체는 그 속도를 증가시켜야 하기 때문에 압력이 감소하고 부분 진공이 생성된다. 유체가 수축점을 빠져나갈 때, 유체의 압력은 주변 또는 파이프 레벨 압력까지 다시 증가한다. 이는 네블라이저 용기 내의 약물 용액으로부터 공급 튜브를 통해 액적을 끌어 올리는 저압 구역을 형성할 수 있고, 결과적으로 이는 마우스피스로 흐르는 분무된 액적의 스트림을 생성한다. 공기 흐름이 빠를수록 입자 크기가 감소하고 출력이 증가한다. 배출 가스를 포화시키는 액적 및 용매로 인해, 제트 네블라이저는 네블라이저 내의 약물 용액을 냉각시키고 잔류 부피 내의 용질 농도를 증가시킬 수 있다. 보다 큰 입자는 네블라이저 용기 또는 컵 내의 칸막이에 부딪힌 다음, 칸막이 내에 유지되었다가 네블라이저 용기 또는 컵의 용액으로 반환되어 재분무화될 수 있다. 대상체가 흡입함에 따라 네블라이저 용기를 통한 공기의 유입은 흡기 동안 미스트 출력을 증가시킬 수 있다. 미스트 생성은 보다 작은 입자 크기 분포로 발생할 수 있지만, 입자 크기를 더 적게 사용하면 분무 시간이 증가될 수 있다.

[1008] 액적 크기에 일반적으로 사용되는 측정 단위는 질량 중앙 직경(MMD)이며, 이는 질량 기준 평균 액적 직경으로서 정의된다. 이 단위는 또한 질량 평균 공기역학적 직경, 또는 MMAD로 지칭될 수 있다. 제트 네블라이저용 MMD 액적 크기는 약 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 μm 이상(또는 약 1.0에서 10.0 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있으며, 이는 초음파 네블라이저에서의 크기보다 작을 수 있다.

[1009] 초음파 네블라이저는 교류를 고주파(약 1 내지 3 MHz) 음향 에너지로 변환하는 압전 소자의 진동을 사용하여 미스트를 생성한다. 용액은 표면에서 작은 액적으로 분해되고, 생성된 미스트는 환자의 흡입에 의해 장치 밖으로 배출되거나 작은 압축기에 의해 생성된 장치를 통한 가스 흐름에 의해 밀려나간다. 초음파 네블라이저는 대용량 초음파 네블라이저 및 소용량 초음파 네블라이저를 포함할 수 있다. 액적 크기는 제트 네블라이저에서보다 초음파 네블라이저를 사용할 때 더 큰 경향이 있다. 초음파 네블라이저용 MMD 액적 크기는 약 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0 μm 이상(또는 약 2.0 내지 10.0 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있다. 초음파 네블라이저는 약 100, 150, 200, 250, 300 $\mu m/L$ 이상의 액적을 갖는 밀집된 미스트를 생성할 수 있다.

[1010] 메시 네블라이저 장치는 압전 소자의 진동을 사용하여 간접적으로 미스트를 생성한다. 메시 네블라이저는, 예를 들어, 능동형 메시 네블라이저 및 수동형 메시 네블라이저를 포함한다. 능동형 메시 네블라이저는 전류의 인가

시 수축하고 확장되는 압전 소자를 사용하며, 약물 용액과 접촉하는 정밀하게 드릴링된 메시를 진동시켜 미스트를 생성한다. 압전 소자의 진동은 수천 개의 구멍에 의해 친공된 얇은 금속판을 진동시키는 데 사용될 수 있다. 금속판의 일 면은 분무될 액체와 접촉하고, 진동은 이 액체를 구멍을 통해 강제하여 작은 액적의 미스트를 생성한다. 수동형 메시 네블라이저는 미스트를 생성하기 위해 친공된 플레이트에서 테이퍼 구멍을 갖는 수동 진동을 유도하는 변환기 혼을 사용한다. 능동형 메시 네블라이저의 예는 Aeroneb®(Aerogen, Galway, Ireland) 및 eFlow®(PARI, Starnberg, Germany)를 포함하고, 수동형 메시 네블라이저는 Microair NE-U22®(Omron, Bannockburn, IL)를 포함한다. 메시 네블라이저는 정확하고 맞춤 설정이 가능하다. 메시의 기공 크기를 변경함으로써, 장치는 상이한 점도의 약물 용액과 함께 사용하도록 맞춤화될 수 있고, 출력 속도가 변경될 수 있다. 이러한 분무 방법의 사용은 여러 이점을 제공할 수 있다. 액적의 크기는 메시의 구멍 크기에 따라 결정될 수 있기 때문에, 매우 정확할 수 있다(용도에 맞게 맞춤 제조될 수 있음). 네블라이저 메시는, 호흡 가능한 범위의 가스에서 액체 입자를 생성하도록 전기 부착, 전기 도금, 및 레이저 절단과 같은 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 메시는 금속 합금으로 제조될 수 있다. 메시 제조에 사용되는 금속은 백금, 팔라듐, 니켈 및 스테인리스 스틸을 포함할 수 있다. 액적의 크기는 메시 구멍의 크기의 약 2배이다. 따라서, 메시 구멍은 약 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 μm 이상(또는 약 0.1 내지 5.0 μm 사이의 임의의 값)일 수 있다. 메시 네블라이저에서의 미스트 생성은 메시의 형상, 메시가 형성하는 물질 뿐만 아니라 메시가 생성되는 방법에 기초하여 달라질 수 있다. 즉, 상이한 메시는 기체 내에 현탁된 상이한 크기의 액체 입자를 생성할 수 있다. 일반적으로, 메시 네블라이저용 MMD 액적 크기는 약 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5., 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0 μm 이상(또는 약 1.0 내지 7.0 μm 사이의 임의의 값)일 수 있다.

[1011] 또한, 액적 크기는 프로그래밍될 수 있다. 특히, 네블라이저에 기하학적 변화를 주어 특정 원하는 액적 크기를 제공할 수 있다. 또한, 액적 크기는 액적 속도에 대해 독립적으로 제어될 수 있다. 분무된 액체의 부피 및 액적 속도는 또한 메시 진동의 주파수 및 진폭을 조정함으로써 정밀하게 제어될 수 있다. 또한, 메시 내의 구멍의 수 및 메시 상의 이들의 레이아웃은 맞춤화될 수 있다. 메시 네블라이저는 전기 또는 배터리로 구동될 수 있다.

[1012] (본원에 기술된 임의의 분무화 방법의 경우) 분당 정제 클라우드 mL 단위의 미스트 출력 속도는, 예를 들어 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 mL/분 이상의 범위(또는 약 0.1 내지 0.9 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있으며 임의의 유형의 분무기 저장소의 잔류 부피는 약 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0 mL 이상의 범위(또는 약 0.01 내지 2.0 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있다. 액적 크기는 동역학 약물 방출(KDR)과 직접적으로 상관될 수 있으므로, 정확한 액적 크기 제어가 유리할 수 있다. KDR의 정확한 제어는 액적 크기의 정확한 제어로 달성될 수 있다. 본원의 화합물은 약 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 μm 이상(또는 약 0.5 내지 10.0 μm 사이의 임의의 범위)의 MMD 액적 크기를 사용하는 임의의 방법론을 사용하여 미스트를 통해 전달될 수 있다.

[1013] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)은 연속 기도 양압(CPAP) 또는 다른 압력 보조 호흡 장치를 통해 전달될 수 있다. 압력 보조 호흡 장치는 마스크 또는 비강 캡을 착용하고 있는 환자의 안면 및 코에 대해 고정된 지정된 압력으로 압축 공기 또는 다른 가스의 연속 컬럼을 강제로 밀어낸다. 환자의 성문(glottis)이 흡입을 위해 열리면 기도 전체에 압력이 전달되어 기도를 여는 데 도움이 된다. 환자가 숨을 내쉴 때 수축하는 폐와 흉벽의 압력은 두 압력이 동일할 때까지 연속적인 압력에 맞서 공기를 밀어낸다. 호기 종료 시 기도의 기압은 장치의 외부 기압과 동일하며, 이는 "부목(splint)"이 기도를 개방하는 것을 도움으로써, 보다 나은 산소 공급과 기도 동원을 가능하게 한다. 압력 보조 호흡 장치는, 호흡기 회로 내의 가스 흐름 내로 미스트 입자를 도입하기 위한 수단 및/또는 환자가 호기할 때 호흡기 회로 내로의 미스트 입자의 도입을 중단하기 위한 수단과 결합될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제7,267,121호를 참조한다.

[1014] 일부 구현예에서, 미스트는 계량된 투여량 흡입기(MDI)(가압 계량 흡입기 또는 pMDI로도 지칭됨)와 같은 장치에 의해 전달될 수 있으며, 이는 가열된 헬륨-산소 혼합물과 선택적으로 조합된, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 함유하는 유기 용매-액적 미스트를 생성한다. 일부 구현예에서, 화합물은 계량된 투여량 흡입기, MDI를 통해 전달될 수 있다. MDI 장치는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물을 함유하는 캐니스터, 캐니스터로부터 의약을 분배하는 계량 밸브, 캐니스터를 수용하고 경구 흡입을 위한 개구부를 형성하는 작동기 본체, 및 캐니스터로부터 약물을 수용하여 작동기 본체의 개구부 밖으로 이를 유도하는 작동기 스템을 포함할 수 있다. 계량 밸브 및 작동기의 비제한적인 예는 Recipharm의 Bepak's BK357 밸브 및 액추에이터(오리피스 d=0.22 mm)이다. 약물 캐니스터를 작

동기 본체 및 작동기 스템에 대해 이동시키면 계량 밸브가 사전에 결정된 양의 약물을 방출시킨다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 MDI의 가압 용기에 저장된 액체 추진제 혼합물(때때로 소량의 휘발성 유기 용매를 포함함)에 용해될 수 있다. "계량된 투여량"은 단일 투여량 흡입기에 사전에 포장되어 있거나, 다회 용량 흡입기에서 흡입의 준비를 위해 저장소에서 자동으로 측정되는 투여량이다. MDI 장치는 스페이서에 의해 보조될 수 있다. MDI 스페이서는 MDI와 MDI 사용자의 입 사이에 있는 스페이서이다. MDI 스페이서는 분무된 투여량의 액적을 다소 안정화시키고, 공기 또는 다른 가스와 혼합하여 흡입 시 사용자의 폐에 계량된 투여량을 보다 효과적으로 전달할 수 있게 한다. MDI 스페이서는, 투여량이 너무 빨리 이동하여 MDI로부터의 분무화된 스프레이의 액적이, 정량 용량의 약물이 전달되도록 설계된 사용자의 폐로 흡입되지 않고 사용자의 목 뒤에 부딪혀 달라붙는 문제를 발생시키는, 사용자가 MDI로부터 직접적으로 계량된 투여량을 흡입하는 것을 방지하는 데 도움이 된다. MDI 장치는 약물의 제조에서 제어될 수 있는 규칙적인 투여의 이점을 제공한다.

[1015] 약물은 또한 건조 분말 흡입기(DPI)에 의해 전달될 수 있다. 이러한 DPI 장치에서, 약물 자체는 분말을 형성할 수 있거나, 분말은 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체로부터 형성될 수 있고, 약물은 담체 분말의 표면에 방출 가능하게 결합되어, 흡입 시 폐의 수분이 표면으로부터 약물을 방출하여 약물을 전신 흡수에 사용할 수 있게 한다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 건조 분말 흡입기(DPI)를 사용하여 전달된다. 사용되는 화합물 및 형태에 따라, 약물은 필요한 분말 자체로 형성될 수 있거나, 담체 분말의 표면에 분리 가능하게 결합될 수 있다. 이러한 담체 분말은 당업계에 알려져 있다(예를 들어 H. Hamishehkar 등의 문헌["The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler", Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems, 2012, pp.39-66] 참조).

[1016] DPI는 대체적으로 거친 담체 입자 및 공기역학적 입자 직경이 1 내지 5 μm 로 미분화된 약물 입자의 분말 혼합물로서 제형화된다(Iida, Kotaro, 등의 문헌["Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles" *Chemical and pharmaceutical bulletin* 51.1 (2003): 1-5] 참조). 담체 입자는 종종 약물 입자 유동성을 개선하는 데 사용되며, 약물 제형 단독에서 관찰되는 투여 정확도를 개선하고 투여 변동성을 최소화하면서 제조 작업 동안의 취급을 용이하게 한다. 담체 입자는, 약물 물질과 호환 가능한, 물리화학적 안정성, 생체적합성 및 생분해성 같은 여러 특성을 가져야 하며, 불활성이고, 이용 가능하고, 경제적이어야 한다. 담체 입자의 선택(함량 및 크기 둘 모두)은 당업자의 범위 내에 있다. 가장 통상적인 담체 입자는 락토오스 또는 다른 당으로 제조되며, α -락토오스 일수화물은 이러한 미립자 담체에 대한 흡입 분야에서 사용되는 가장 통상적인 락토오스 등급이다.

[1017] 헬륨 산소 혼합물을 이용한 전달

[1018] 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)의 전신 전달은 화합물 및 공기, 산소, 헬륨, 헬륨과 산소의 혼합물(즉, heliox 혼합물), 다른 가스 또는 다른 가스 혼합물과 같은 담체 가스를 포함하는 에어로졸의 흡입을 통해 수행될 수 있다. 특히, 본 개시의 화합물은 환자의 CNS에 전달될 수 있다. 따라서, 다양한 중추신경계(CNS) 질환 및 다른 병태를 치료하는 방법이 본원에 기술되며, 여기에서 투여량은 개별 환자의 대사 및 치료 요구에 대해 최적화될 수 있다. 일부 구현예에서, 담체 가스는 가열될 수 있다. 상기 방법은, 가스 혼합물을 120°C까지 가열할 수 있는 추가 가열 요소를 함유하는, 가스 또는 공기 연결 튜브로 서로 연결된 감속기와 마스크가 장착된 산소-헬륨 혼합물을 갖는 풍선, 진동하는 다공성 판 또는 메쉬가 구비된 분무기로서, 이를 통해 5 마이크로 미만의 크기를 갖는 액적의 통과를 보장하는 분무기, 및 소독 유닛을 포함하는 장치를 사용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[1019] 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 하기도, 예를 들어, 폐포, 폐포관 및/또는 세기관지와 같은 폐 구획에 전달된다. 이로부터, 약물은 혈류로 진입하여 중추신경계로 이동할 수 있다. 일부 구현예에서, 미스트의 흡입은 식 (I)의 화합물 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 간 통과 없이 환자의 CNS에 전달할 수 있다. 흡입을 통한 투여는 기상 약물 또는 액체 또는 미스트에 분산된 약물이, 일차-통과 대사를 우회하여, 혈류에 신속하게 도달할 수 있게 한다. "일차-통과 효과" 또는 "전신성 대사"로도 알려진 일차 통과 대사는 간으로 진입하여 광범위한 생체내변환을 거치는 약물을 기술한다.

[1020] 일부 구현예에서, 본 개시는 약 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C 이상(또는 50°C 내지 60°C 사이의 임의의 범위)으로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 분무화된 화합물을 흡입을 통해

투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에게 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물이 투여될 수 있는 치료 단계를 제공한다. 일부 구현예에서, 화합물의 미스트 또는 증기는 약 0.1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터(예를 들어, 약 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1 마이크로미터 이하)의 입자 크기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 분무화는 미스트인 흡입제를 생성하는 네블라이저를 통해 수행된다. 일부 구현예에서, 분무화된 화합물은 환자의 흡입에 의해 환자 전달 라인을 따라 유도된다. 일부 구현예에서, 분무화된 화합물은 담체 가스를 사용하여 환자의 흡입에 의해 환자 전달 라인을 따라 유도된다. 담체 가스는 공기, 산소, 산소와 헬륨의 혼합물, 가열된 공기, 가열된 산소, 특히 가열된 헬륨과 산소 혼합물일 수 있다.

[1021] 일부 구현예에서, 전치료 단계가 치료 단계에 선행할 수 있다. 일부 구현예에서, 전치료 단계는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 미스트의 투여 전 전치료 흡입 요법을 먼저 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 전치료 흡입 단계는 (i) 약물 없이, 약 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C, 101°C, 102°C, 103°C, 104°C, 105°C, 106°C, 107°C, 108°C, 109°C, 110°C, 111°C, 112°C, 113°C, 114°C, 115°C, 116°C, 117°C, 118°C, 119°C, 120°C, 또는 그 이상(또는 약 90°C 내지 120°C의 임의의 범위)으로 가열된 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 투여하는 단계, 및 이어서 (ii) 공기, 산소, 산소와 헬륨의 혼합물, 가열된 공기, 가열된 산소, 또는 가열된 헬륨 및 산소 혼합물을, 분무화된 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 이의 전구약물과 함께 흡입 치료 단계로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 가열된 공기, 가열된 산소, 또는 가열된 헬륨과 산소의 혼합물은 분무화된 본 개시의 화합물과 함께, 약 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C 또는 그 이상으로 (또는 약 50°C와 60°C 사이의 임의의 범위로) 가열될 수 있다.

[1022] 본 개시의 일부 구현예에서, 전치료 단계 (i) 및 치료 단계 (ii)는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있다. 본 개시의 일부 구현예에서, 단계 (i) 및 (ii)는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있고, 이에 이어서 치료 단계는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있다. 본 개시의 일부 구현예에서, 치료 단계는 전치료 단계 없이 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있다.

[1023] 선택적인 전치료를 동반하는 치료는, 주 1회, 주 2회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 이상, 및 치료 과정 당 정해진 횟수(예를 들어, 치료 과정 당 1, 2, 3, 또는 4회), 또는 본원에 제시된 다른 치료 일정으로 투여될 수 있다.

[1024] 약물 전달 절차는, 점막층을 효과적으로 예열하기 위한 흡입 프라임링 무약물 고온 heliox 혼합물에 이어서, 가열된 heliox에 의해 다시 구동되지만, 습식 흡입 대 건조 흡입 가스 스트림에 대한 낮은 열 내성에 의해 결정되는 보다 낮은 온도에서 분무화된 본 개시의 화합물을 흡입하는 단계를 포함할 수 있다. 결과적으로, 이 절차는 다중 반복 사이클로 수행될 수 있으며, 여기에서 표적 PK 및 약물 노출은 약물 농도, 온도, 헬륨 산소 혼합물의 유속, 혼합물의 조성, 사이클의 수 및 지속 시간, 시간 및 이들의 조합에 의해 제어된다.

[1025] 일부 구현예에서, 본 개시는 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 헬륨 및 산소의 가열된 혼합물 및 분무화된 식 (I) 내지 식 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함한다. 치료는 장애의 하나 이상의 증상을 완화시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 CNS 질환 또는 다른 장애의 치료를 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 주요 우울증, 우울증, 비정형 우울증, 또는 기분 부전증을 포함하나 이에 한정되지 않는 우울증을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물은 불안 장애, 강박 장애, 중독(마약 중독, 담배 중독, 오피오이드 중독), 알코올 중독, 우울증 및 불안(만성 또는 생명을 위협하는 또는 말기 질환의 진단과 관련됨), 강박 행동, 또는 관련 증상을 포함하는 심리적 장애를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[1026] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경

증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 및 비만. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율 신경계(ANS)의 병태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 폐 장애(예를 들어, 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD))를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애(예를 들어, 동맥경화증)를 포함할 수 있다.

[1027] (예를 들어, 가열된 헬륨-산소 혼합물을 사용하는 단계를 포함하는) 본 개시의 화합물을 네블라이저를 통해 CNS에 전달하는 방법(전신 약물 전달)은 경구 전달과 비교하여 다수의 PK 파라미터에서 유리한 개선을 초래할 수 있다. 특히, 화합물은 혈액 뇌 장벽을 통과하여 뇌에 전달될 수 있다. 경구 전달과 비교하여, 선택적으로 가열된 heliox 혼합물과 함께 본 개시의 화합물을 네블라이저를 통해 CNS에 전달하는 방법은, 경구 전달과 비교하여 생체이용률을 적어도 약 10%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 또는 그 이상 증가시킬 수 있다. 본원에 기술된 바와 같은 네블라이저를 통해 본 개시의 화합물을 CNS에 전달하는 방법은 경구 전달과 비교하여 T_{max} 를 적어도 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, ,99.9, 또는 그 이상 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 네블라이저를 통해 본 개시의 화합물을 CNS에 전달하는 방법은 경구 전달과 비교하여 C_{max} 를 적어도 10%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 또는 그 이상 증가시킬 수 있다. 또한, 본원에 기술된 바와 같은 네블라이저를 통해 본 개시의 화합물을 CNS에 전달하는 방법은, 투여량 적정 및 보다 제어된 노출이 가능한 임상 프로토콜을 가능하게 할 수 있다. 제어된 노출은 환자 경험을 조정하고 전반적으로 개선된 치료 결과를 제공할 수 있게 한다.

[1028] 일부 구현예에서, 본 개시의 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)을 투여하기 위한 시스템이 제공되며, 시스템은 해당 화합물의 용액을 포함하는 용기 및 해당 용기와 물리적으로 결합되거나 공동 포장된, 약 0.1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터의 입자 크기(예를 들어, 약 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1 마이크로미터 이하)를 갖는 해당 용액의 미스트를 생성하기에 적합한 네블라이저를 포함한다.

[1029] NMDA 수용체 길항제와의 병용 요법

[1030] 또한, (5-HT_{2A} 수용체 작용제로서의) 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물, 및 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제 둘 모두의 투여에 기초한 병용 약물 요법이 개시된다. 병용 약물 요법은, 5-HT_{2A} 및/또는 NMDA 수용체와 연관된 질환 또는 장애(예를 들어, 신경정신 질환 또는 장애, 중추신경계(CNS) 장애, 정신과적 장애 등)를 치료할 경우, 예를 들어, 급성 환각성 위기(나쁜 여행) 및 환각으로부터의 해리 효과(신체 유탈 경험)와 같은 정신과적 부작용을 감소시키거나 제거하는 동시에 치료 효능을 제공함으로써 활성을 향상시키고 환자 경험을 개선시킬 수 있다.

[1031] NMDA 수용체 길항제의 비제한적인 예는 케타민, 아산화질소, 메만틴, 아만타딘, 텍스트로메토르판(DXM), 펜시클리딘(PCP), 메톡세타민(MXE), 디조실핀(MK-801), 에스메타돈, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 특히, 통상적으로 웃음 가스로 알려진 아산화질소(N₂O)는, 신속하게 개시되고, 적절한 의학적 감독 하에 투여될 경우 부작용을 거의 생성하지 않는, 신속하고 효과적인 진통제 가스이다. 아산화질소는 또한 흡입 동안 다행감을 유발하는 것으로 알려진 해리성 흡입제이다. 아산화질소의 주 효과는 다행감 증가, 통증 임계값의 증가, 및 비자발적 웃음이다. 이에 더하여, 케타민과 달리, 아산화질소는 중독성이 없다. 이러한 이유로, NMDA 수용체 길항제로서 아산화질소의 사용이 바람직하다.

[1032] 일부 구현예에서, 병용 약물 요법은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물, 및 NMDA 수용체 길항제를 환자에게 투여하기 위한 단일 투여 형태로서 제공하는 단계를 포함한다(예를 들어, 이들 각각은 환자에 의해 흡입되는 단일 에어로졸을 제공하도록 조합되거나; 각각은 단일 경피 패치로 조합되어 환자에게 경피 전달되거나 피하 전달됨). 예를 들어, NMDA 수용체 길항제가 아산화질소인 경우, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 에어로졸의 액상에 존재할 수 있는 한편, 아산화질소는 에어로졸의 기상에 존재할 수 있다. 아산화질소(또는 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물)는 에어로졸을 생성하는 데 사용되거나 생성된 에어로졸을 환자에게 전달하는 데 사용되는 담체 가스로서 사용될 수 있다. 생성된 에어로졸이 담체 가스와 조합될 때, 담체 가스는 에어로졸의 기상의 일부가 되고, 즉 에어로졸의 액상은 담체 가스에 비발동반되거나 담체 가스에 의해 희석된다. 일부 구현예에서, 병용 약물 요법은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물, 및 NMDA 수용체 길항제를 별도의 투여 형태로 제공하

는 단계를 포함한다. 예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서 제공될 수 있는 한편, NMDA 수용체 길항제는 치료 가스 혼합물로서 별도로 제공된다. 대안적으로, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 주사식(예를 들어, 정맥내, 피내 등), 볼루스, 주입, 관류 등으로 제공될 수 있는 한편, NMDA 수용체 길항제는 흡입 전달을 위한 치료 가스 혼합물로서 제공된다.

[1033] (5-HT_{2A} 수용체 작용제로서의) 식 (I) 내지 (VII)의 화합물과 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 케타민 등)의 공동 작용은 다수의 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, NMDA 수용체 길항제는 5-HT_{2R}의 활성화 효과를 조절 및/또는 감소시켜, 과자극 및 급성 환각성 위기와 같은 정신과적 부작용의 발생 위험을 감소시킬 수 있다. 또한, NMDA 수용체 길항제의 투여는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 치료 투여량의 사용을 감소시킬 수 있으므로, 부정적인 환자 경험 또는 투여량 의존적 부작용의 가능성을 감소시킬 수 있다. 유사하게, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물의 투여는 치료 효과에 필요한 NMDA 수용체 길항제의 양을 감소시킬 수 있으며, 이는 아산화질소와 같은 NMDA 수용체 길항제의 경우, 유도된 비자발적 웃음 및 이와 연관된 일반적인 불안감과 같은 특정 부작용을 완화시킬 수 있다. 따라서, 공동 투여는 환각제 투여로 인한 부정적인 경험의 가능성을 감소시킬 것으로 여겨지는데, 이는 더 적은 환각제가 투여되기 때문이거나, NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 케타민 등)로 인해 환각제가 보다 효율적으로 작용하는 것이 가능하기 때문일 것이다. 유사하게, 이러한 공동 투여는 치료 효과에 필요한 시간 또는 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 케타민 등)의 양을 감소시킬 것이다.

[1034] NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소) 및 5-HT_{2A} 수용체 작용제는 상이한 약리학적 경로를 통해 기능한다. 그러나, 두 경로는 궁극적으로 mTOR(라파마이신의 포유류 표적, 또는 라파마이신의 기계론적 표적)에서 캐스케이드에 수렴하는 것으로 보인다. 따라서, NMDA 수용체 길항제와 5-HT_{2A} 수용체 작용제 사이에 공유된 작용 메커니즘이 존재하는 것으로 보인다. 구체적으로, mTOR의 신호 전달 경로는 5-HT_{2A} 수용체 활성화와 NMDA 길항작용에 의해 조절될 수 있다. 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 이러한 mTOR 경로의 조절은 두 제제의 병용 투여의 즉각적이고 오래 지속되는 치료적 이점 및 상승적 이점을 뒷받침할 수 있다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 환각성 또는 준-환각성 투여량으로 두 제제를 투여하면 정신과적 부작용 없이 또는 정신과적 부작용을 최소화하면서 치료 효능을 발휘할 수 있다.

[1035] 또한, 전전두엽 피질(PFC)에서 뉴런의 위축은 우울증 및 관련 장애의 병태생리학에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. PFC에서 구조적 및 기능적 가소성을 모두 촉진하는 능력은 해리성 마취제인 케타민의 속효성 항우울제 특성뿐만 아니라 1회 투여 후 장기간 지속되는 효과의 근간이 되는 것으로 가정되어 왔다. 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 본원에 개시된 병용 약물 요법은 수치상 척추의 밀도 증가를 포함하여, 신경발생 및 척추발생을 상승적으로 증가시킴으로써 기능하여 장기간 지속되는 치료 이점을 제공하거나 이에 기여할 수 있는 것으로 여겨진다.

[1036] 병용 약물 요법으로 투여되는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 및 NMDA 수용체 길항제의 비율은 환자(즉, 대상체), 조합의 활성 성분(들) 선택의 동일성, 투여 형태(들), 및 치료 중인 특정 질환 또는 병태에 따라 달라질 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 조합의 특정 비율은 사용된 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 성별, 전반적인 건강, 투여 시간, 배설 속도, 및 치료 중인 특정 질환 또는 병태의 중증도와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것임을 이해해야 한다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 및 NMDA 수용체 길항제의 중량비는 약 1:100 내지 약 100:1, 또는 그 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1:75, 약 1:50, 약 1:40, 약 1:30, 약 1:20, 약 1:10, 약 1:8, 약 1:6, 약 1:5, 약 1:4, 약 1:3, 약 1:2, 약 2:3, 약 1:1, 및 최대 약 100:1, 최대 약 75:1, 최대 약 50:1, 최대 약 40:1, 최대 약 30:1, 최대 약 20:1, 최대 약 10:1, 최대 약 8:1, 최대 약 6:1, 최대 약 5:1, 최대 약 4:1, 최대 약 3:1, 최대 약 2:1일 수 있다. 특정 상황에서는 이 범위를 벗어난 비율이 사용될 수도 있다.

[1037] 병용 약물 요법은 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소)를 순차적인 방식으로 투여하는 단계, 즉 각각의 활성 성분은 상이한 시간에 투여하는 단계 뿐만 아니라, 이들 활성 성분 또는 활성 성분 중 적어도 2개를 동시에 투여하는 단계도 포함한다. 동시 투여는, 예를 들어 각각의 활성 성분의 비율이 고정된 단일 투여 형태 또는 각각의 활성 성분별로 다회의 단일 투여 형태를 대상체에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물 및 NMDA 수용체 길항제

(예를 들어, 아산화질소)의 투여는, 단일 투여 형태 또는 별도의 투여 형태의 여부와 관계없이, 본원에 제시된 임의의 투여 경로에 의해 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물 및 NMDA 수용체 길항제 둘 모두는 흡입을 통해, 바람직하게는 에어로졸(예를 들어, 미스트) 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 정맥내(IV) 투여되고, NMDA 수용체 길항제는 흡입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물은 경구로 투여되고, NMDA 수용체 길항제는 흡입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물 및 NMDA 수용체 길항제 둘 모두는 경피 또는 피하 투여된다. 단일 투여 형태 또는 별도의 투여 형태를 위한 흡입용 조성물, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 부형제 등이 본원에 제시되어 있다.

[1038] 일부 구현예에서, 병용 약물 요법에 사용되는 NMDA 수용체 길항제는 아산화질소이다. 아산화질소는 단독으로 투여되거나, 치료 가스 혼합물, 예를 들어 N₂O 및 O₂; N₂O 및 공기; N₂O 및 의료용 공기(의료용 공기는 78% 질소, 21% 산소, 1% 기타 가스임); N₂O 및 N₂/O₂ 혼합물; N₂O 및 O₂ 농축 의료용 공기; N₂O 및 He/O₂ 혼합물 등으로서 투여될 수 있다. 따라서, 아산화질소 및 산소에 추가하여, 치료 가스 혼합물은 N₂, Ar, CO₂, Ne, CH₄, He, Kr, H₂, Xe, H₂O(예, 증기) 등 중 하나 이상과 같은 다른 가스를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 아산화질소는, 별도의 압축 가스 실린더로부터 N₂O, O₂ 및 임의로 다른 가스를 흡입을 통해 전달되는 치료 가스 혼합물로 조합하는 배합 시스템을 사용해 투여될 수 있다. 대안적으로, 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물은, 예를 들어 가압 탱크에 포장되거나 사용하기 쉽고/쉽거나 휴대용인 소형 가압 캐니스터에 포장될 수 있다. 배합 시스템 및/또는 가압 탱크/캐니스터는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 에어로졸을 발생시킬 수 있는 장치와 같은 흡입 장치에 유체 연결되도록 구성될 수 있다. 아산화질소 자체, 또는 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물(에어로졸의 기상 성분으로서)에 에어로졸의 생성을 위해 사용되거나, 생성된 에어로졸이 환자의 폐로 전달되는 것을 용이하게 하기 위한 담체 가스로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, N₂O는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 부피%, 10 부피%, 15 부피%, 20 부피%, 25 부피%, 30 부피%, 35 부피%, 40 부피%, 45 부피%, 및 최대 75 부피%, 최대 70 부피%, 최대 65 부피%, 최대 60 부피%, 최대 55 부피%, 최대 50 부피% 범위의 농도로 치료 가스 혼합물에 존재한다. 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물은 임의의 원하는 지속 시간에 걸쳐, 예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 40분, 45분, 50분, 60분, 90분, 120분, 150분, 180분, 또는 이들 사이의 임의의 범위에 걸쳐 투여될 수 있다.

[1039] 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소)는 에어로졸 흡입에 의해, 단일 투여 형태로서 또는 별도의 투여 형태로 각각 전달된다. 에어로졸, 바람직하게는 미스트는 추진제의 사용 여부에 관계없이, 본원에 개시된 장치와 같은 임의의 가능한 장치(예를 들어, 가압 용기, 펌프, 분무기, 아토마이저, 또는 네블라이저)에 의해 생성될 수 있다. 아산화질소가 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물과 동시에 투여될 경우, 아산화질소는 에어로졸 발생을 위한 담체 가스 또는 추진제 및 치료제(NMSDA 수용체 길항제)로서 이중으로 작용할 수 있다.

[1040] 일부 구현예에서, 전달 장치는, 이를 필요로 하는 환자에 대해 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물 및 아산화질소의 조합을 전달하기 위한 흡입 전달 장치이며, 이는 다음을 포함한다: 해당 조합을 환자에게 투여하기 위한 흡입 유출구 포털; 아산화질소 가스를 예를 들어 치료 가스 혼합물로 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 용기; 및 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 포함하는 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구 포털에 전달하도록 구성된 장치. 일부 구현예에서, 흡입 유출구는 마우스 피스, 또는 환자의 코와 입을 덮는 마스크로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치는 네블라이저이다. 일부 구현예에서, 네블라이저는 제트 네블라이저이고, 아산화질소 가스는, 단독으로 또는 다른 가스(산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물)와 함께 제트 네블라이저를 위한 구동 가스로서 작용한다. 따라서, 네블라이저(예를 들어, 제트 네블라이저)를 사용하여 전달되는 아산화질소는 치료제로서, 그리고 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 분무화된 형태를 비말동반하는 구동 가스로서 이중으로 작용할 수 있다.

[1041] 일부 구현예에서, 장치는 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을, 바람직하게는 에어로졸의 형태로 투여하고, 조절된 양의 아산화질소를 단독으로 또는

치료 가스 혼합물로서 동시에 투여하도록 구성된 이중 전달 장치이다. 전술한 에어로졸 전달 장치 중 어느 하나는, 에어로졸 전달 장치와 동일한 투여 유출구를 통해 아산화질소의 계량되고 제어된 투여량/유량을 제공하도록 구성된 아산화질소 공급원(또는 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물의 공급원)을 추가하여, 이러한 장치에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I) 내지 식 (VII)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매 화물, 입체이성질체, 또는 전구약물의 분무를 위한 구동 가스는 아산화질소 또는 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물이다.

[1042] 전술한 전달 장치, 예를 들어, 조절 방출 장치, 임플란트, 패치, 펌프, 데포, 흡입기, 흡입 전달 장치 등은, 선택적으로 약물 전달의 원격 활성화 및 작동 제어를 제공하도록 구성된 스마트 기술, 예를 들어 전자장치로 제조될 수 있다. 원격 활성화는 컴퓨터 또는 모바일 앱을 통해 수행될 수 있다. 보안을 보장하기 위해 암호를 사용하여 원격 활성화 장치를 암호화할 수 있다. 이러한 기술은 의료제공자가 환자와의 원격의료 세션을 수행할 수 있게 하며, 이 동안 의료제공자는 원격 방문에서 환자를 감독하면서 원하는 전달 장치를 통해 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물을 원격으로 활성화하고 투여할 수 있다.

[1043] 키트

[1044] 일부 구현예에서, 키트는 대상체의 치료를 위해 제공되며, 이는 다음을 포함한다: 1) 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 이의 전구약물), 예컨대 경구 투여 형태(예를 들어, 알약 또는 단일층 경구 투여 정제), 비경구 투여 형태(예를 들어, 주사식), 국소/경피 투여 형태, 변형 방출형 투여 형태, 또는 흡입을 통해 전달될 투여 형태, 및 (2) 해당 치료, 질환의 예방 또는 관리, 본원에 기술된 장애 또는 병태에 대한 사용 지침.

[1045] 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 통증이며, 이의 예는 암 통증(예를 들어 불응성 암 통증), 수술 후 통증, 정형외과적 통증, 요통, 신경병성 통증, 치통, 만성 통증, 및 오피오이드 내성 환자에서의 만성 통증을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된다. 일부 구현예의 경우, 질환, 장애 또는 병태는 다음을 포함하는 중추신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 의도, 자살 행동, 자살 의도 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비-자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형 포함), 순환성 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애 포함), 신경성 식욕부진증, 신경성 과식증, 폭식 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 상상불능증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 및 비만. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 뇌 손상이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 우울증이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는, 예를 들어 조짐을 동반하는 편두통이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 내성 천식이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 뇌졸중이다. 일부 구현예에서, 질환, 장애 또는 병태는 알코올 의존증이다.

[1046] 일부 구현예에서, 사용 지침은 약학적 조성물, 예를 들어, 단일층 경구 투여 정제 조성물을 위한 패키징의 통합된 구성요소를 형성한다.

[1047] 일부 구현예에서, 본 개시는 질환, 장애, 또는 병태, 예컨대 펜에틸아민 치료가 지시, 고려, 또는 권장될 수 있는 질환, 장애, 또는 병태로 진단되었나, 이를 앓고 있거나, 이에 걸리기 쉬운 대상체를 치료하기 위해 대상체에게 경구 투여하기 위한 경구 변형 방출형 약학적 조성물을 포함하며, 여기서 대상체는 상기 경구 변형 방출형 약학적 조성물에 의한 치료를 필요로 하며, 상기 경구 변형 방출형 약학적 조성물은:

[1048] (a) 대상체에서 질환, 장애 또는 병태를 치료, 예방 및/또는 관리하기 위한, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I) 내지 (VII)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물)의 유효량; 및

[1049] (b) 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하며;

[1050] 이에 의해, 변형 방출형 약학적 조성물이 대상체에게 경구 투여된 후 변형 방출형 약학적 조성물로부터의 상기

화합물의 항정 방출이 유지됨으로써, 상기 약학적 조성물로부터 상기 약물이 방출되는 기간 동안 대상체의 혈장에서는 신경학적 독성 스파이크가 발생하지 않게 된다.

- [1051] 모노그래프의 준수(Compliance with Monographs)
- [1052] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은 연방 식품 의약품 및 화장품법(Federal Food Drug and Cosmetic Act)을 준수하기 위해 산업계에서 허용되는 특정 모노그래프를 따른다. 특히, 본 개시의 약학적 조성물은 각각이 관련 모노그래프에 의해 확립된 육안 검사, 질량 균일성 분석, 함량 균일성 분석, 및/또는 용해/붕해 분석을 준수하고 이에 따라 허용 가능한 것으로 간주된다.
- [1053] 일부 구현예에서, 제조 전반에 걸쳐, 적절한 공정-중 제어를 수행함으로써 특정 절차를 검증하고 모니터링한다. 이들은 각 생산 단계의 효과를 보장하도록 설계된다. 정제를 생산하는 동안의 공정 중 제어는 최종 유회된 배합물의 수분 함량, 과립의 크기, 최종 혼합물의 흐름, 및 적절한 경우 코팅 전 정제 코어의 질량 균일성을 포함할 수 있다. 정제를 생산하는 동안의 공정 중 제어는 완성된 투여 형태의 치수(두께, 직경), 질량 균일성, 경도 및/또는 파단력, 마손도, 붕해 또는 용해 속도(예를 들어 변형 방출형 정제의 경우)를 포함할 수도 있다. 이들 속성 중 어느 하나를 입증하는 데 사용될 수 있는 적절한 시험 방법은 당업계에 알려져 있다.
- [1054] 일부 구현예에서, 패키징은 빛, 습도, 및 운송 도중의 손상으로부터 약학적 조성물(정제 포함)을 보호하기에 충분할 수 있거나 충분해야 한다.
- [1055] 일부 구현예에서, 상업적으로 이용 가능한 제형(예를 들어, 키트)은 우수 제조 관리기준(GMP)에 따라 확립된 표지화 요건을 준수한다. 이러한 표지는 다음을 포함한다:
- [1056] (1) 약학적 생성물의 명칭;
- [1057] (2) 활성 성분(들)의 명칭(들); 가능한 모든 곳에 국제 일반명(INN)이 사용되어야 함;
- [1058] (3) 각 정제 내 활성 성분(들)의 양 및 용기 내 정제의 수;
- [1059] (4) 제조자가 할당한 회분(로트) 번호;
- [1060] (5) 유효기간 및 필요에 따라 제조일;
- [1061] (6) 필요할 수 있는 특별 보관 조건 또는 취급 주의사항;
- [1062] (7) 필요할 수 있는 사용 지침, 경고, 및 주의 사항;
- [1063] (8) 제조사 또는 제품의 출시 담당자의 이름과 주소;
- [1064] (9) 사용 지침이 1정 미만의 투여량을 제공하기 위한 분할할 것을 포함하는, 절단선이 새겨진 정제의 경우, 표지는 다음을 또한 포함해야 함: 즉시 복용하거나 투여하지 않은 분할된 부분(들)의 보관 조건 및 사용 기간.
- [1065] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물(예를 들어 정제)은 이들의 무결성을 잃지 않으면서 포장 및 운송을 포함하는 취급 조건을 견딜 수 있다.
- [1066] 실시예
- [1067] I. 합성 경로
- [1068] 본 개시의 화합물 및 기준 화합물은 일반적으로 도 1 내지 도 30에 도시된, 다음의 합성 절차, 또는 이와 유사한 절차를 따라 제조될 수 있다.
- [1069] **실시예 1**
- [1070] 2-(2,5-비스(메톡시-*d*3)-4-(메틸티오)페닐)에탄-1-아민(II-1)
- [1071] 2-(2,5-비스(메톡시-*d*3)-4-(메틸티오)페닐)에탄-1-아민(II-1)의 합성은 도 1에 따라 수행되었다.
- [1072] 무수 DMF(15 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디하이드록시벤즈알데히드(II-1a)(2.00 g, 14.5 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(8.01 g, 57.9 mmol, 4 당량) 및 요오드메탄-*d*₃(2.7 mL, 43.4 mmol, 3 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 물(3 x 100 mL)로 세척한 다음 염수(50 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 II-1b(2.13 g, 85% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃

중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

- [1073] 빙초산 AcOH(25 mL) 중 **II-1b**(2.13 g, 12.4 mmol, 1 당량)의 용액에 브롬(0.70 mL, 13.6 mmol, 1.1 당량)을 실온에서 서서히 첨가하였다. 3일 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 얼음물(100 mL)을 서서히 첨가하였다. 여과로 침전물을 수집하고 물로 세척하였다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-1c**(1.15 g, 37% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1074] 무수 MeOH(15 mL) 중 **II-1c**(1.15 g, 4.58 mmol, 1 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨(173 mg, 4.58 mol, 1 당량)을 N_2 하 0°C에서 5분에 걸쳐 나누어 첨가한 후 실온으로 가온시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 1 M HCl(25 mL)에 서서히 붓고 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 **II-1d**(1.06 g, 92% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1075] 무수 DCM(28 mL) 중 PBr_3 (0.40 mL, 4.15 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 DCM(17 mL) 중 **II-1d**(1.05 g, 4.15 mmol, 1 당량)를 N_2 하 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반한 후, 0°C로 냉각시키고 물(25 mL)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 **II-1e**(1.24 g, 94% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1076] 무수 DMF(8 mL) 중 **II-1e**(1.24 g, 3.92 mmol, 1 당량)의 용액에 시안화칼륨(0.51 g, 7.83 mmol, 2 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 반응물을 3일 동안 80°C에서 가열한 후, 반응 혼합물을 DCM(25 mL)으로 희석하고, 물(4 x 25 mL)로 세척한 다음 염수(25 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-1f**(0.33 g, 32% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1077] 건조된 압력 용기에 **II-1f**(330 mg, 1.26 mmol, 1 당량), Xantphos(80 mg, 0.14 mmol, 0.11 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (115 mg, 0.13 mmol, 0.10 당량)을 첨가하고, N_2 로 용기를 퍼징한 다음, 무수 PhMe(N_2 로 스파징됨, 25 mL)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, NaSMe(177 mg, 2.52 mmol, 2 당량)를 첨가하고, 용기를 N_2 로 퍼징하고, 밀봉하였다. 120°C에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 DCM으로 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-1g**(0.13 g, 44% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1078] 무수 Et_2O (5.5 mL) 중 AlCl_3 (145 mg, 1.09 mmol, 2 당량)의 용액에 LiAlH_4 (62 mg, 1.64 mmol, 3 당량)를 N_2 하 0°C에서 첨가하였다. 10분 후, 무수 THF(5.5 mL) 중 **II-1g**(125 mg, 0.55 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 3시간 후, 반응물을 물(0.6 mL), 2 M NaOH(1.2 mL), 및 물(1.8 mL)로 조심스럽게 퀴칭시켰다. 혼합물을 물(25 mL)에 붓고, DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH) 상에서 정제하여 **II-1**(96 mg, 75% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1079] 무수 MeOH(4.1 mL) 및 무수 Et_2O (4.1 mL)의 혼합물 중 **II-1**(96 mg, 0.41 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et_2O 중 2 M, 0.23 mL, 0.45 mmol, 1.1 당량)을 N_2 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 **II-1**을 HCl 염(105 mg, 95% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; $\text{DMSO}-d_6$ 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1080] 실시예 2

- [1081] 2-(2,5-비스(메톡시-*d3*)-4-메틸페닐)에탄-1-아민(II-2)
- [1082] 2-(2,5-비스(메톡시-*d3*)-4-메틸페닐)에탄-1-아민(II-2)의 합성은 Shulgin의 문헌(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]) 및, Meresh에 의해 이후 수정된 문헌(Marsh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., 및 Krzeszowiec, M.의 문헌(2014)[Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, *Synlett* 25, 2891-2894])에 보고된 바와 같은 일반 절차를 변형시킨 절차를 사용하여, 도 2에 따라 수행된다. CD₃I를 사용한 2,5-디하이드록시-4-메틸벤즈알데히드(II-2a)의 비스-알킬화는 중간체 II-2b를 제공하며, 이어서, 이에 대해 완충 산성 조건에서 니트로메탄과의 니트로알돌 응축을 수행하여 β-니트로스티렌(II-2c)을 수득한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기 및 알켄의 후속적인 비스-환원은 최종 생성물(II-2)을 HCl 염으로서 제공한다. 생성물의 구조는 ¹H NMR로 확인된다.
- [1083] **실시예 3**
- [1084] 2-(4-(삼차-부틸)-2,5-비스(메톡시-*d3*)페닐)에탄-1-아민(II-3)
- [1085] 2-(4-(삼차-부틸)-2,5-비스(메톡시-*d3*)페닐)에탄-1-아민(II-3)의 합성은 도 3에 따라 수행되었다.
- [1086] 무수 DMF(18 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 삼차-부틸하이드로퀴논(II-3a)(3.0 g, 18.0 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(10.0 g, 72.2 mmol, 4 당량) 및 요오드메탄-*d*₃(2.8 mL, 45.1 mmol, 2.5 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 3일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 물(3 x 100 mL)로 세척한 다음 염수(50 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 II-3b(2.8 g, 78% 수율)를 황갈색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1087] POCl₃(5.6 mL, 60.2 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(6.4 mL, 51.8 mmol, 3.7 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, II-3b(2.80 g, 14.0 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)에 조심스럽게 붓고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 II-3c(2.02 g, 63% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1088] II-3c(2.02 g, 8.85 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(680 mg, 8.85 mmol, 1 당량), 니트로에탄(2.4 mL, 44.24 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 7.1 mL, 123.9 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(4.3 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(50 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(50 mL)로 세척한 다음, 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 II-3d(1.73 g, 72% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1089] 무수 EtOH(90 mL) 중 II-3d(1.73 g, 6.38 mmol, 1 당량) 및 탄소 상 팔라듐(5 중량%)(1.36 g, 0.64 mmol, 0.10 당량)의 혼합물에 농축 HCl(12.1 M, 1.05 mL, 12.76 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 수소 풍선을 첨가하기 전에 N₂ 로 시스템을 탈기하였다. 실온에서의 4시간 후, 수소를 질소 분위기로 교체하고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 MeOH로 여과하였다. 반응 혼합물을 MeOH/NH₄OH 용액으로 염기화하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM 으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 II-3(498 mg, 32% 수율)을 무색 왁스로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1090] 무수 MeOH(20 mL) 및 무수 Et₂O(20 mL)의 혼합물 중 II-3(498 mg, 2.05 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 1.13 mL, 2.25 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고

형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **II-3**을 HCl 염(512 mg, 89% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1091] **실시예 4**

[1092] 2-(4-시클로펜틸-2,5-비스(메톡시-*d3*)페닐)에탄-1-아민(**II-4**)

[1093] 2-(4-시클로펜틸-2,5-비스(메톡시-*d3*)페닐)에탄-1-아민(**II-4**)의 합성은 도 4에 따라 수행되었다.

[1094] 무수 MeOH(203 mL) 중 **II-1b**(5.24 g, 30.4 mmol, 1 당량)의 용액에 AgNO₃(5.17 g, 30.4 mmol, 1 당량) 및 요오드(8.50 g, 33.5 mmol, 1.1 당량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 1일 후, 침전물을 여과로 제거하고, 여액을 Na₂S₂O₅ 수용액(1 M, 250 mL)에 붓고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 **II-4a**(7.27 g, 80% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1095] 압력 용기에 **II-4a**(2.00 g, 6.71 mmol, 1 당량), SPhos(303 mg, 0.74 mmol, 0.11 당량), 및 Pd(OAc)₂(151 mg, 0.67 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 무수 1,4-디옥산(67 mL), 2 M K₃PO₄ 수용액(13.4 mL, 26.8 mmol, 4 당량), 및 시클로펜텐-1-보론산, 피나콜 에스테르(**II-4b**, 2.60 g, 13.42 mmol, 2 당량)를 첨가하기 전, 용기를 N₂로 퍼징하고, 실온에서 혼합물에 N₂를 스파징하였다. 용기를 밀봉한 후, 반응물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 DCM으로 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 5% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-4c**(1.24 g, 78% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1096] **II-4c**(1.24 g, 5.20 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(401 mg, 5.20 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.41 mL, 26.02 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 4.2 mL, 72.8 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(2.5 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(30 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(30 mL)로 세척한 다음, 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 5% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-4d**(231 mg, 16% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1097] 무수 EtOH(12 mL) 중 **II-4d**(231 mg, 0.82 mmol, 1 당량) 및 탄소 상 팔라듐(5 중량%)(262 mg, 0.12 mmol, 0.15 당량)의 혼합물에 농축 HCl(12.1 M, 0.14 mL, 1.64 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 수소 풍선을 첨가하기 전에 N₂로 시스템을 탈기하였다. 실온에서의 4시간 후, 수소를 질소 분위기로 교체하고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 MeOH로 여과하였다. 반응 혼합물을 MeOH/NH₄OH 용액으로 염기화하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **II-4**(109 mg, 52% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1098] 무수 MeOH(4 mL) 및 무수 Et₂O(4 mL)의 혼합물 중 **II-4**(109 mg, 0.43 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.23 mL, 0.47 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **II-4**를 HCl 염(123 mg, 99% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1099] **실시예 5**

[1100] 2-(4-브로모-2,5-비스(메톡시-*d3*)페닐)에탄-1,1,2,2-*d4*-1-아민(**II-14**)

[1101] 2-(4-브로모-2,5-비스(메톡시-*d3*)페닐)에탄-1,1,2,2-*d4*-1-아민(**II-14**)의 합성은 Shulgin의 문헌(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]) 및,

Meresh에 의해 이후 수정된 문헌(Maresh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., 및 Krzeszowiec, M.의 문헌(2014)[Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, *Synlett* 25, 2891-2894])에 보고된 바와 같은 일반 절차를 변형시킨 절차를 사용하여, 도 5에 따라 수행된다. CD_3I 를 사용하는 2,5-디하이드록시벤조니트릴(II-14a)의 비스-알킬화는 중간체 II-14b를 형성하고, 이에 이어서 이는 Cha에 의해 개발된 방법(Cha, J. S., Lee, S. E., 및 Lee, H. S.의 문헌(1992)[Selective Conversion of Aromatic Nitriles to Aldehydes by Lithium Tris(Dihexylamino)Aluminum Hydride, *Org Prep Proced Int* 24, 331-334])을 사용하여, 리튬 트리스(디헥실아미노)알루미늄 중수소화물($Li(hex-N)_3AlD$)을 사용하는 환원에 의해 중수소화된 벤즈알데히드(II-14c)로 중수소화된다. β -니트로스티렌(II-14d)은 완충된 산성 조건에서 니트로메탄과의 니트로알돌 축합을 사용하여 형성된다. 중수소화 붕소나트륨 및 이산화규소를 이용하는 후속 처리로 알켄을 선택적으로 환원시켜 중간체 II-14e를 수득한 다음(Sinhababu, A. K., 및 Borchardt, R. T.의 문헌(1983)[Silica Gel-Assisted Reduction of Nitrostyrenes to 2-Aryl-1-Nitroalkanes with Sodium-Borohydride, *Tetrahedron Letters* 24, 227-230]), Yamada가 개발한 염기성 수지 WA30 및 중수(Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., 및 Sawama, Y.의 문헌(2018)[Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, *Adv Synth Catal* 360, 637-641])를 사용하는, α -위치에서의 중수소 교환 수행은 중간체 II-14f를 제공한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기의 환원은 중간체 II-14g를 제공한다. 이어서, 선택적 브롬화로 최종 생성물(II-14)을 수득한다. 생성물의 구조는 1H NMR로 확인된다.

[1102] 실시예 6

[1103] 2-(2,5-디메톡시-4-(메틸-d3)페닐)에탄-1-아민(III-1)

[1104] 2-(2,5-디메톡시-4-(메틸-d3)페닐)에탄-1-아민(III-1)의 합성은 Shulgin의 문헌(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]) 및 Meresh에 의해 이후 수정된 문헌(Maresh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., 및 Krzeszowiec, M.의 문헌(2014)[Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, *Synlett* 25, 2891-2894])에 보고된 바와 같은 일반 절차를 변형시킨 절차를 사용하여, 도 6에 따라 수행된다. 리튬 알루미늄 중수소화물(LAD)을 사용하는 메틸 2,5-디메톡시벤조에이트(III-1a)의 환원은 벤질 알코올 중간체 III-1b를 제공하며, 이에 후속하여, 이는 PBr_3 과 반응 시 벤질 브로마이드 중간체 III-1c로 전환된다. LAD와의 추가 반응은 중간체 III-1d를 제공하며, 이는 N-메틸포름아닐리드 및 $POCl_3$ 으로 선택적으로 포름화된다. 생성된 벤즈알데히드(III-1e)는 완충 산성 조건에서 니트로메탄과 니트로알돌 축합되어 β -니트로스티렌(III-1f)을 형성한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기 및 알켄의 후속적인 비스-환원은 최종 생성물(III-1)을 HCl 염으로서 제공한다. 생성물의 구조는 1H NMR로 확인된다.

[1105] 실시예 7

[1106] 2-(2,5-디메톡시-4-(2-(메틸-d3)프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)페닐)에탄-1-아민(III-2)

[1107] 2-(2,5-디메톡시-4-(2-(메틸-d3)프로판-2-일-1,1,1,3,3,3-d6)페닐)에탄-1-아민(III-2)의 합성은 도 7에 따라 수행되었다.

[1108] 상업적으로 이용 가능한 1-브로모-2,5-디메톡시벤젠(III-2a)(1.50 mL, 9.84 mmol, 1 당량) 및 삼차-부틸염화물-d₉(5.0 g, 49.2 mmol, 5 당량)의 용액에 $AlCl_3$ (0.53 g, 3.94 mmol, 0.4 당량)을 N_2 하 0°C에서 5분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 4시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)에 조심스럽게 붓고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 5% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 III-2b(1.06 g, 38% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; $CDCl_3$ 중 1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1109] 무수 THF (12 mL) 중 III-2b(1.05 g, 3.72 mmol, 1 당량)의 용액에 *n*-BuLi(헥산 중 1.6 M, 3.5 mL, 5.58 mmol, 1.5 당량)를 N_2 하 78°C에서 적가하였다. 30분 후, 무수 DMF(2.9 mL, 37.2 mmol, 10 당량)를 적가하고, 반응물

을 실온으로 가온시켰다. 3시간 후, 반응물을 포화 NH_4Cl 수용액(20 mL)으로 퀴칭시키고 DCM(150 mL)으로 희석하였다. 유기상을 물(25 mL)로 세척한 다음, 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **III-2c**(0.44 g, 51% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1110] **III-2c**(0.44 g, 1.90 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(150 mg, 1.90 mmol, 1 당량), 니트로에탄(0.51 mL, 9.5 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 1.53 mL, 26.6 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(0.93 g 습식 중량)를 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(20 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(20 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **III-2d**(0.40 g, 76% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1111] 무수 EtOH(21 mL) 중 **III-2d**(397 mg, 1.45 mmol, 1 당량) 및 탄소 상 팔라듐(5 중량%)(468 mg, 0.22 mmol, 0.15 당량)의 혼합물에 농축 HCl(12.1 M, 0.24 mL, 2.90 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 수소 풍선을 첨가하기 전에 N_2 로 시스템을 탈기하였다. 실온에서의 4시간 후, 수소를 질소 분위기로 교체하고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 MeOH로 여과하였다. 반응 혼합물을 MeOH/ NH_4OH 용액으로 염기화하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH) 상에서 정제하여 **III-2**(199 mg, 56% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1112] 무수 MeOH(8 mL) 및 무수 Et_2O (8 mL)의 혼합물 중 **III-2**(199 mg, 0.808 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et_2O 중 2 M, 0.44 mL, 0.889 mmol, 1.1 당량)을 N_2 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 **III-2**를 HCl 염(212 mg, 93% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d_6 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1113] **실시예 8**

[1114] 2-(2,5-디메톡시-4-(메틸티오)페닐)에탄-1,1-*d*₂-1-아민(**IV-1**)

[1115] 2-(2,5-디메톡시-4-(메틸티오)페닐)에탄-1,1-*d*₂-1-아민(**IV-1**)의 합성은 도 8에 따라 수행되었다.

[1116] 무수 MeOH(68 mL) 중 4-브로모-2,5-디하이드록시벤즈알데히드(**IV-1a**)(5.00 g, 20.4 mmol, 1 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨(0.77 g, 20.4 mol, 1 당량)을 N_2 하 0°C에서 5분에 걸쳐 나누어 첨가한 후 실온으로 가온시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 1 M HCl(100 mL)에 서서히 붓고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 **IV-1b**(4.78 g, 95% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1117] 무수 DCM(130 mL) 중 PBr_3 (1.84 mL, 19.4 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 DCM(75 mL) 중 **IV-1b**(4.78 g, 19.4 mmol, 1 당량)를 N_2 하 0°C에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반한 후, 0°C로 냉각시키고 물(100 mL)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 **IV-1c**(5.76 g, 96% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1118] 무수 DMF(19 mL) 중 **IV-1c**(5.76 g, 18.6 mmol, 1 당량)의 용액에 시안화칼륨(2.42 g, 37.2 mmol, 2 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 반응물을 2일 동안 70°C에서 가열한 후, 반응 혼합물을 DCM(200 mL)으로 희석하고, 물(4 x 100 mL)로 세척한 다음 염수(100 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **IV-1d**(0.67 g, 14% 수율)를 백색 고형분으로서

수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1119] 건조된 압력 용기에 **IV-1d**(460 mg, 1.80 mmol, 1 당량), Xantphos(115 mg, 0.20 mmol, 0.11 당량) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (165 mg, 0.18 mmol, 0.10 당량)을 첨가하고, N_2 로 용기를 퍼징한 다음, 무수 $\text{PhMe}(\text{N}_2)$ 로 스파징됨, 18 mL)를 첨가하였다. 실온에서 20분 동안 교반한 후, NaMe (189 mg, 2.70 mmol, 1.5 당량)를 첨가하고, 용기를 N_2 로 퍼징하고, 밀봉하였다. 130°C 에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 DCM으로 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **IV-1e**(0.18 g, 44% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1120] 무수 Et_2O (7.9 mL) 중 AlCl_3 (211 mg, 1.59 mmol, 2 당량)의 용액에 LiAlH_4 (100 mg, 2.38 mmol, 3 당량)를 N_2 하에 0°C 에서 첨가하였다. 10분 후, 무수 THF(7.9 mL) 중 **IV-1e**(177 mg, 0.79 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 3시간 후, 반응물을 물(1 mL), 2 M NaOH (2 mL), 및 물(3 mL)로 조심스럽게 퀴칭시켰다. 혼합물을 물(25 mL)에 붓고, DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH) 상에서 정제하여 **IV-1**(49 mg, 27% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1121] 무수 MeOH (3 mL) 및 무수 Et_2O (3 mL)의 혼합물 중 **IV-1**(68 mg, 0.30 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl (Et_2O 중 2 M, 0.16 mL, 0.33 mmol, 1.1 당량)을 N_2 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 **IV-1**을 HCl 염(75 mg, 95% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; $\text{DMSO}-d_6$ 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1122] 실시예 9

[1123] 2-(2,5-디메톡시-4-(프로필티오)페닐)에탄-1,1-*d*2-1-아민(**IV-2**)

[1124] 2-(2,5-디메톡시-4-(프로필티오)페닐)에탄-1,1-*d*2-1-아민(**IV-2**)의 합성은 Shulgin의 문헌(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]) 및, Meresh에 의해 이후 수정된 문헌(Marsh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., 및 Krzeszowiec, M.의 문헌(2014)[Chemoselective Zinc/ HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, *Synlett* 25, 2891-2894])에 보고된 바와 같은 일반 절차를 변형시킨 절차를 사용하여, 도 9에 따라 수행된다. 4-메르캅토-2,5-디메톡시벤즈알데히드(**IV-2a**)는 먼저 THF 중 칼륨 *삼차*-부톡시드를 사용하여 티올을 탈양성자화한 다음, *n*-프로필 브롬화물의 첨가에 의해 알킬화된다. 생성된 벤즈알데히드(**IV-2b**)는 완충 산성 조건에서 니트로메탄과 니트로알돌 축합되어 β -니트로스티렌(**IV-2c**)을 형성한다. 수소화붕소나트륨 및 이산화규소를 사용하는 후속 처리로 알켄을 선택적으로 환원시켜 중간체 **IV-2d**를 형성한 다음, Yamada(Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., 및 Sawama, Y.의 문헌(2018)[Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, *Adv Synth Catal* 360, 637-641])에 의해 개발된 염기성 수지 WA30 및 중수소화 물을 사용하여 α 위치에서의 중수소 교환으로 중간체 **IV-2e**를 형성한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기의 환원은 최종 생성물(**IV-2**)을 HCl 염으로서 제공한다. 생성물의 구조는 ^1H NMR로 확인된다.

[1125] 실시예 10

[1126] 2-(2,5-디메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1,1-*d*2-1-아민(**IV-3**)

[1127] 2-(2,5-디메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1,1-*d*2-1-아민(**IV-3**)의 합성은 도 10에 따라 수행되었다.

[1128] 무수 MeOH (200 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시벤즈알데히드 **IV-3a**(5.00 g, 30.1 mmol, 1 당량)의 용액에 AgNO_3 (5.11 g, 30.1 mmol, 1 당량) 및 요오드(8.40 g, 33.1 mmol, 1.1 당량)를 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 2일 후, 침전물을 여과로 제거하고, 여액을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 수용액(1 M, 250 mL)에 부었다. 생성된 침전물을 여과하여 수집하고, 물로 세척한 다음 헥산으로 세척하고 건조시켜 **IV-3b**(7.80 g, 89% 수율)를 베이지색 고형분으로서

수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1129] 무수 DMF(14 mL) 중 **IV-3b**(2.00 g, 6.85 mmol, 1 당량) 및 CuI(196 mg, 1.03 mmol, 0.15 당량)의 혼합물에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(1.75 mL, 13.70 mmol, 2 당량)를 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 70°C 에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 DCM으로 여과하고, 유기상을 물(3 x 50 mL)로 세척한 다음 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **IV-3c**(1.41 g, 88% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1130] 무수 MeOH(20 mL) 중 **IV-3c**(1.41 g, 6.02 mmol, 1 당량)의 용액에 수소화붕소나트륨(0.23 g, 6.02 mmol, 1 당량)을 N_2 하 0°C 에서 5분에 걸쳐 나누어 첨가한 후 실온으로 가온시켰다. 1시간 후, 반응 혼합물을 1 M HCl(50 mL)에 서서히 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 **IV-3d**(1.38 g, 97% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1131] 무수 DCM(39 mL) 중 PBr_3 (0.55 mL, 5.84 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 DCM(24 mL) 중 **IV-3d**(1.38 g, 5.84 mmol, 1 당량)를 N_2 하 0°C 에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 1시간 동안 교반한 후, 0°C 로 냉각시키고 물(25 mL)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 **IV-3e**(1.09 g, 62% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1132] 무수 DMF(7.3 mL) 중 **IV-3e**(1.09 g, 3.64 mmol, 1 당량)의 용액에 시안화칼륨(475 mg, 7.29 mmol, 2 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 반응물을 밤새 100°C 에서 가열한 후, 반응 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석하고, 물(4 x 20 mL)로 세척한 다음 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **IV-3f**(113 mg, 13% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1133] 무수 Et_2O (4.6 mL) 중 AlCl_3 (123 mg, 0.992 mmol, 2 당량)의 용액에 LiAlH_4 (58 mg, 1.383 mmol, 3 당량)를 N_2 하에 0°C 에서 첨가하였다. 10분 후, 무수 THF(4.6 mL) 중 **IV-3f**(113 mg, 0.461 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온시켰다. 3시간 후, 반응물을 물(1 mL), 2 M NaOH(2 mL), 및 물(3 mL)로 조심스럽게 퀴칭시켰다. 혼합물을 물(25 mL)에 붓고, DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH) 상에서 정제하여 **IV-3**(66 mg, 60% 수율)을 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1134] 무수 MeOH(3 mL) 및 무수 Et_2O (3 mL)의 혼합물 중 **IV-3**(66 mg, 0.263 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et_2O 중 2 M, 0.15 mL, 0.289 mmol, 1.1 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 **IV-3**을 HCl 염(86 mg, 100% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d_6 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1135] **실시예 11**

[1136] 2-(4-브로모-2,5-디메톡시페닐)에탄-1,1- d_2 -1-아민(**IV-5**)

[1137] 2-(4-브로모-2,5-디메톡시페닐)에탄-1,1- d_2 -1-아민(**IV-5**)의 합성은 Shulgin의 문헌(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]) 및, Meresh에 의해 이후 수정된 문헌(Meresh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., 및 Krzeszowiec, M.의 문헌(2014)[Chemoselective Zinc/HCl

Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, *Synlett* 25, 2891-2894])에 보고된 바와 같은 일반 절차를 변형시킨 절차를 사용하여, 도 11에 따라 수행된다. 2,5-디메톡시벤즈알데히드(IV-5a)는 완충 산성 조건에서 니트로메탄을 사용하는 니트로알돌 축합을 거쳐 β-니트로스티렌(IV-5b)을 형성한다. 수소화붕소나트륨 및 이산화규소를 사용하는 후속 처리로 알켄을 선택적으로 환원시켜 중간체 IV-5c를 형성한 다음, Yamada(Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., 및 Sawama, Y.의 문헌(2018)[Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, *Adv Synth Catal* 360, 637-641])에 의해 개발된 염기성 수지 WA30 및 중수소화 물을 사용하여 α 위치에서의 중수소 교환으로 중간체 IV-5d를 형성한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기의 환원은 중간체 IV-5e를 제공한다. 이어서, 선택적 브롬화로 최종 생성물(IV-5)을 수득한다. 생성물의 구조는 ¹H NMR로 확인된다.

[1138] 실시예 12

[1139] 2-(4-브로모-2,5-디메톡시페닐)에탄-1,1,2,2-*d*4-1-아민(IV-12)

[1140] 2-(4-브로모-2,5-디메톡시페닐)에탄-1,1,2,2-*d*4-1-아민(IV-12)의 합성은 Shulgin의 문헌(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]) 및, Meresh에 의해 이후 수정된 문헌(Maresh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., 및 Krzeszowiec, M.의 문헌(2014)[Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, *Synlett* 25, 2891-2894])에 보고된 바와 같은 일반 절차를 변형시킨 절차를 사용하여, 도 12에 따라 수행된다. 출발 물질 IV-12a는 Cha에 의해 개발된 방법(Cha, J. S., Lee, S. E., 및 Lee, H. S.의 문헌(1992)[Selective Conversion of Aromatic Nitriles to Aldehydes by Lithium Tris(Dihexylamino)Aluminum Hydride, *Org Prep Proced Int* 24, 331-334])을 사용하여, 리튬 트리스(디헥실아미노)알루미늄 중수소화물(Li(hex₂N)₃AlD)을 사용하는 환원에 의해, 중수소화 벤즈알데히드 IV-12b로 중수소화된다. β-니트로스티렌(IV-12c)은 완충된 산성 조건에서 니트로메탄과의 니트로알돌 축합을 사용하여 형성된다. 중수소화 붕소나트륨 및 이산화규소를 이용하는 후속 처리로 알켄을 선택적으로 환원시켜 중간체 IV-12d를 수득한 다음(Sinhababu, A. K., 및 Borchardt, R. T.의 문헌(1983)[Silica Gel-Assisted Reduction of Nitrostyrenes to 2-Aryl-1-Nitroalkanes with Sodium-Borohydride, *Tetrahedron Letters* 24, 227-230]), Yamada가 개발한 염기성 수지 WA30 및 중수(Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., 및 Sawama, Y.의 문헌(2018)[Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, *Adv Synth Catal* 360, 637-641])를 사용하여, α-위치에서의 중수소 교환 수행으로 중간체 IV-12e를 형성한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기의 환원은 중간체 IV-12f를 제공한다. 이어서, 선택적 브롬화로 최종 생성물(IV-12)을 수득한다. 생성물의 구조는 ¹H NMR로 확인된다.

[1141] 실시예 13

[1142] 2-(2,5-디메톡시-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민(I-1)

[1143] 2-(2,5-디메톡시-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민(I-1)의 합성은 도 13에 따라 수행되었다.

[1144] 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시벤즈알데히드(IV-3a)(10.0 g, 60.2 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(4.64 g, 60.2 mmol, 1 당량), 니트로에탄(16.3 mL, 301 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 48 mL, 843 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(27 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(200 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(100 mL)로 세척한 다음 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 I-1a(12.0 g, 95% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1145] IPA(250 mL) 및 물(125 mL)의 혼합물에 I-1a(12.0 g, 57.2 mmol, 1 당량)를 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가열하였다. 이어서, NaBH₄(16.2 g, 429 mmol, 7.5 당량) 및 CuCl₂의 수용액(2 M, 2.86 mL, 5.72 mmol, 0.10 당량)을 나누어 첨가한 다음, 80°C로 점진적으로 가열하고 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 NaOH 수용액(2 M, 300 mL)에 붓고 DCM(3 x 500 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정

제하여 **I-1b**(4.65 g, 45% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

- [1146] DCM(51 mL) 중 **I-1b**(4.65 g, 25.7 mmol, 1 당량) 및 Et_3N (10.7 mL, 77.0 mmol, 3 당량)의 용액에 DCM(26 mL) 중 Boc_2O (11.2 g, 51.3 mmol, 2 당량)를 N_2 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 밤새(O/N) 교반한 후, 반응 혼합물을 염수(100 mL)에 붓고, DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 30% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-1c**(5.46 g, 76% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1147] 빙초산 AcOH(140 mL) 중 **I-1c**(5.06 g, 18.0 mmol, 1 당량)의 용액에 N-요오드숙신이미드(5.06 g, 22.5 mmol, 1.25 당량)를 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 수용액(1 M, 200 mL)에 붓고 DCM(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-1d**(6.10 g, 88% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1148] 건조된 압력 용기에 **I-1d**(2.00 g, 4.91 mmol, 1 당량), XPhos(396 mg, 0.83 mmol, 0.17 당량) 및 $[(\text{cod})\text{Pd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2]$ (288 mg, 0.74 mmol, 0.15 당량)를 첨가하고, N_2 로 용기를 퍼징한 다음, 무수 PhMe(N_2 로 스파징됨, 25 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 110°C 에서 1분 동안 가열한 후, AgSCF_3 (1.33 g, 6.38 mmol, 1.3 당량) 및 $\text{Ph}(\text{Et})_3\text{Ni}$ (1.95 g, 6.38 mmol, 1.3 당량)를 첨가하고, N_2 로 퍼징하고, 압력 용기를 밀봉하였다. 110°C 에서 2일 동안 가열한 후, 반응 혼합물을 실리카를 통해 DCM/EtOAc로 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-1e**(0.84 g, 74% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1149] 무수 MeOH(6.6 mL) 및 무수 Et_2O (6.6 mL)의 혼합물 중 **I-1e**(500 mg, 1.31 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et_2O 중 2 M, 3.3 mL, 6.55 mmol, 5 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, Et_2O 로 고형분을 세척하고, 건조시켜 **I-1**을 HCl 염(410 mg, 98% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; $\text{DMSO}-d_6$ 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1150] **실시예 14**
- [1151] 2-(2,5-디메톡시-4-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민(**I-2**)
- [1152] 2-(2,5-디메톡시-4-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민(**I-2**)의 합성은 도 14에 따라 수행되었다.
- [1153] 무수 DMF(2.5 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시티오페놀(**I-2a**)(0.38 mL, 2.51 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(520 mg, 3.76 mmol, 1.5 당량) 및 3-브로모-1,1,1-트리플루오로프로판(0.40 mL, 3.76 mmol, 1.5 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(2 x 30 mL)로 세척한 다음, 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-2b**(0.658 g, 98% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1154] POCl_3 (0.98 mL, 10.50 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(1.11 mL, 9.03 mmol, 3.7 당량)를 N_2 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, **I-2b**(0.65 g, 2.44 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C 로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(20 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-2c**(0.64 g, 89% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

- [1155] **I-2c**(0.64 g, 2.16 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(166 mg, 2.16 mmol, 1 당량), 니트로에탄(0.58 mL, 10.8 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 1.75 mL, 30.2 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(1.2 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(20 mL)에 붓고, DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL)로 세척한 다음, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-2d**(0.63 g, 86% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1156] IPA(6 mL) 및 물(3 mL)의 혼합물에 **I-2d**(0.63 g, 1.87 mmol, 1 당량)를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가열하였다. 이어서, NaBH₄(0.53 g, 14.0 mmol, 7.5 당량) 및 CuCl₂의 수용액(2 M, 0.10 mL, 0.187 mmol, 0.10 당량)을 서서히 나누어 첨가한 다음, 80°C로 점진적으로 가열하고 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 NaOH 수용액(2 M, 30 mL)에 붓고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **I-2**(50 mg, 9% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H로 해당 구조를 확인함.
- [1157] 무수 MeOH(2.4 mL) 및 무수 Et₂O(2.4 mL)의 혼합물 중 **I-2**(73 mg, 0.236 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.13 mL, 0.260 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **I-2**을 HCl 염(79 mg, 97% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1158] **실시예 15**
- [1159] 2-(4-((3,3-디플루오로프로필)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-3**)
- [1160] 2-(4-((3,3-디플루오로프로필)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-3**)의 합성은 도 15에 따라 수행되었다.
- [1161] 무수 DCM(6.7 mL) 중 3,3-디플루오로프로판올(0.64 g, 6.66 mmol, 1 당량)의 용액에 4-톨루엔설포닐 염화물(1.90 g, 9.99 mmol, 1.5 당량)을 N₂ 하 0°C에서 첨가한 다음, 피리딘(1.2 mL, 14.65 mmol, 2.2 당량)을 서서히 첨가하였다. 5시간 후, 반응 혼합물을 Et₂O(100 mL)로 희석하고, 물(40 mL), 1 M HCl 수용액(40 mL), NaHCO₃ 포화 수용액(40 mL), 및 염수(40 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 DCM) 상에서 정제하여 3,3-디플루오로프로필-4-메틸벤젠설포네이트(1.33 g, 80% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함. 무수 DMF(4.8 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시티오펜올(**I-2a**)(0.73 mL, 4.83 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(0.73 g, 5.31 mmol, 1.1 당량) 및 3,3-디플루오로프로필-4-메틸벤젠설포네이트(1.33 g, 5.31 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 2일 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(2 x 30 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-3a**(1.14 g, 95% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1162] POCl₃(2.39 mL, 25.63 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(2.72 mL, 22.05 mmol, 3.7 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, **I-3a**(1.48 g, 5.96 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(50 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하였다. 합쳐진 분획 중 불순물을 EtOAc/Hex로 분쇄하여 제거하여, **I-3b**(1.25 g, 76% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1163] **I-3b**(1.25 g, 4.52 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(0.35 g, 4.52 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.2 mL, 22.6 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 3.6 mL, 63.3 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(2.5 g 습식

중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(30 mL)에 붓고, DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL)로 세척한 다음, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-3c**(1.02 g, 71% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1164] 무수 THF(75 mL) 중 LiAlH₄(0.708 g, 18.65 mmol, 6.5 당량)의 현탁액에 무수 THF(15 mL) 중 **I-3c**(0.916 g, 2.87 mmol, 1 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하고, 반응물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물(0.7 mL), 2 M NaOH 수용액(1.4 mL), 이어서 물(2.1 mL)로 조심스럽게 퀴칭시키고, 이를 물(100 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **I-3**(0.376 g, 45% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1165] 무수 MeOH(14 mL) 및 무수 Et₂O(14 mL)의 혼합물 중 **I-3**(415 mg, 1.42 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.79 mL, 1.57 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **I-3**을 HCl 염(446 mg, 96% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR 및 ¹⁹F NMR로 해당 구조를 확인함.

[1166] **실시예 16**

[1167] 2-(4-((3-플루오로프로필)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-4**)

[1168] 2-(4-((3-플루오로프로필)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-4**)의 합성은 도 16에 따라 수행되었다.

[1169] 무수 DMF(5.8 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시티오페놀(**I-2a**)(0.87 mL, 5.82 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(1.21 g, 8.73 mmol, 1.5 당량) 및 1-브로모-3-플루오로프로판(0.80 mL, 8.73 mmol, 1.5 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(2 x 30 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-4a**(1.28 g, 95% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1170] POCl₃(2.23 mL, 23.9 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(2.54 mL, 20.6 mmol, 3.7 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, **I-4a**(1.28 g, 5.56 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(30 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하였다. 합쳐진 분획 중 불순물을 EtOAc/Hex로 분쇄하여 제거하여, **I-4b**(1.11 g, 77% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1171] **I-4b**(1.11 g, 4.30 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(331 mg, 4.30 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.2 mL, 21.5 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 3.5 mL, 60.2 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(2.3 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(40 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(20 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-4c**(1.00 g, 77% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1172] IPA(9 mL) 및 물(4.5 mL)의 혼합물에 **I-4c**(0.80 g, 2.65 mmol, 1 당량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가열하였다. 이어서, NaBH₄(0.75 g, 19.9 mmol, 7.5 당량) 및 CuCl₂의 수용액(2 M, 0.13 mL, 0.265

mmol, 0.10 당량)을 서서히 나누어 첨가한 다음, 80℃로 점진적으로 가열하고 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 NaOH 수용액(2 M, 30 mL)에 붓고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **I-4**(0.35 g, 48% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1173] 무수 MeOH(15 mL) 및 무수 Et₂O(15 mL)의 혼합물 중 **I-4**(435 mg, 1.59 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.88 mL, 1.75 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **I-4**를 HCl 염(416 mg, 84% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1174] **실시예 17**

[1175] 2-(2,5-디메톡시-4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)에탄-1-아민(**I-5**)

[1176] 2-(2,5-디메톡시-4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)에탄-1-아민(**I-5**)의 합성은 도 17에 따라 수행되었다.

[1177] 무수 DCM(12 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시페놀(**I-5a**)(0.60 g, 3.89 mmol, 1 당량) 및 3,3,3-트리플루오로-1-프로판올(0.41 mL, 4.67 mmol, 1.2 당량)의 용액에, 무수 DCM(5 mL) 중 PPh₃(1.22 g, 4.67 mmol, 1.2 당량)에 이어서 무수 DCM(4 mL) 중 DIAD(0.84 mL, 4.28 mmol, 1.1 당량)를 N₂ 하 0℃에서 적가하였다. 30분 후, 반응물을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카(Hex로부터 30% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-5b**(0.34 g, 35% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1178] POCl₃(0.85 mL, 9.11 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(0.97 mL, 7.84 mmol, 3.7 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, **I-5b**(0.53 g, 2.12 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70℃로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(50 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 30% EtOAc/Hex) 상에서 정제하였다. 합쳐진 분획 중 불순물을 EtOAc/Hex로 분쇄하여 제거하여, **I-5c**(0.49 g, 83% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1179] **I-5c**(0.68 g, 2.44 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(0.19 g, 2.44 mmol, 1 당량), 니트로에탄(0.66 mL, 12.2 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 2.0 mL, 34.2 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(1.4 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(30 mL)에 붓고, DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL)로 세척한 다음, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-5d**(0.49 g, 62% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1180] 무수 THF(40 mL) 중 LiAlH₄(299 mg, 7.89 mmol, 6.5 당량)의 현탁액에 무수 THF(6 mL) 중 **I-5d**(390 mg, 1.21 mmol, 1 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하고, 반응물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물(0.3 mL), 2 M NaOH 수용액(0.6 mL), 이어서 물(0.9 mL)로 조심스럽게 퀴칭시키고, 이를 물(50 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **I-5**(85 mg, 24% 수율)을 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1181] 무수 MeOH(3.7 mL) 및 무수 Et₂O(3.7 mL)의 혼합물 중 **I-5**(107 mg, 0.365 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.20 mL, 0.40 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축

시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **I-5**를 HCl 염(127 mg, 100% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR 및 ¹⁹F NMR로 해당 구조를 확인함.

[1182]

[1183] **실시예 18**

[1184] 2-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-6**)

[1185] 2-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-6**)의 합성은 도 18에 따라 수행되었다.

[1186] 무수 DCM(7.6 mL) 중 PPh₃(2.00 g, 7.63 mmol, 1.4 당량)의 용액에, N₂ 하 0°C에서, 무수 DCM(5.9 mL) 중 DIAD(1.4 mL, 7.09 mmol, 1.3 당량)를 적가한 다음, 무수 DCM(7.6 mL) 중 3,3-디플루오로-1-프로판올(0.73 g, 7.63 mmol, 1.4 당량)을 적가하고, 이어서 마지막으로 무수 DCM(11 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시페놀(**I-5a**)(0.84 g, 5.45 mmol, 1 당량)를 적가하였다. 30분 후, 반응물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-6a**(0.91 g, 72% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1187] POCl₃(1.95 mL, 20.9 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(2.22 mL, 18.0 mmol, 3.7 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, **I-6a**(1.13 g, 4.87 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(50 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하였다. 합쳐진 분획 중 불순물을 EtOAc/Hex로 분쇄하여 제거하여, **I-6b**(1.01 g, 80% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1188] **I-6b**(1.01 g, 3.88 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(0.30 g, 3.88 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.10 mL, 19.4 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 3.1 mL, 54.3 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(2.2 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(30 mL)에 붓고, DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL)로 세척한 다음, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-6c**(0.66 g, 57% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1189] 무수 THF(60 mL) 중 LiAlH₄(456 mg, 12.0 mmol, 6.5 당량)의 현탁액에 무수 THF(9 mL) 중 **I-6c**(560 mg, 1.85 mmol, 1 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하고, 반응물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물(0.5 mL), 2 M NaOH 수용액(1 mL), 이어서 물(1.5 mL)로 조심스럽게 퀴칭시키고, 이를 물(50 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **I-6**(295 mg, 58% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1190] 무수 MeOH(12 mL) 및 무수 Et₂O(12 mL)의 혼합물 중 **I-6**(340 mg, 1.24 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.68 mL, 1.36 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **I-6**를 HCl 염(375 mg, 97% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR 및 ¹⁹F NMR로 해당 구조를 확인함.

[1191] **실시예 19**

[1192] 2-(4-(3-플루오로프로폭시)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-7**)

[1193] 2-(4-(3-플루오로프로폭시)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-7**)의 합성은 도 19에 따라 수행되었다.

- [1194] 무수 DMF(5.2 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시페놀(**I-5a**)(0.80 mL, 5.19 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(1.08 g, 7.79 mmol, 1.5 당량) 및 1-브로모-3-플루오로프로판(0.71 mL, 7.79 mmol, 1.5 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 2일 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(2 x 30 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-7a**(0.93 g, 84% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1195] POCl₃(2.21 mL, 23.7 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(2.52 mL, 20.4 mmol, 3.7 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, **I-7a**(1.18 g, 5.51 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(30 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-7b**(1.18 g, 88% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1196] **I-7b**(1.18 g, 4.87 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(375 mg, 4.87 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.32 mL, 24.4 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 3.91 mL, 68.2 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(2.7 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(40 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 40 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(20 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-7c**(1.07 g, 77% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1197] IPA(13 mL) 및 물(6.5 mL)의 혼합물에 **I-7c**(1.07 g, 3.75 mmol, 1 당량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하고, 혼합물을 50°C로 가열하였다. 이어서, NaBH₄(1.06 g, 28.1 mmol, 7.5 당량) 및 CuCl₂의 수용액(2 M, 0.19 mL, 0.375 mmol, 0.10 당량)을 서서히 나누어 첨가한 다음, 80°C로 점진적으로 가열하고 1시간 동안 유지하였다. 이어서, 반응 혼합물을 NaOH 수용액(2 M, 50 mL)에 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **I-7**(535 mg, 55% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1198] 무수 MeOH(20 mL) 및 무수 Et₂O(20 mL)의 혼합물 중 **I-7**(535 mg, 2.08 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 1.14 mL, 2.29 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **I-7**을 HCl 염(579 mg, 95% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1199] **실시예 20 내지 25**

[1200] 실시예 20 내지 25를 수행하기 위해 사용될 수 있는 일반 절차는 Shulgin의 문헌(Shulgin, A., 및 Shulgin, Ann.의 문헌(1991)[*Pihkal: a chemical love story*, Transform Press, Berkeley, CA]) 및, Meresh에 의해 이후 수정된 문헌(Marsh, J. J., Ralko, A. A., Speltz, T. E., Burke, J. L., Murphy, C. M., Gaskell, Z., Girel, J. K., Terranova, E., Richtscheidt, C., 및 Krzeszowiec, M.의 문헌(2014)[Chemoselective Zinc/HCl Reduction of Halogenated beta-Nitrostyrenes: Synthesis of Halogenated Dopamine Analogues, *Synlett* 25, 2891-2894])에 보고된 바와 같은 일반 절차를 변형시킨 절차를 사용하는, 일반 반응도 20에 따라 수행된다. 적절한 출발 물질(**A**)은, 적절한 플루오로알킬 할라이드 또는 토실레이트(R^bZ, 식 중 Z는 Br, I, Cl, OT 등임)로 (예를 들어, THF 중 칼륨 삼차-부톡시드, DMF 중 탄산칼륨 등을 사용하여) 알킬화되거나, 대안적으로 적절한 플루오로알코올(R^bZ, 식 중 Z는 -OH임)을 사용하는 미츠노부 조건(예를 들어, DIAD, PPh₃, 톨루엔)을 거쳐 알킬화

된다. 이어서, POCl_3 및 N-메틸포름아닐리드를 이용하는 선택적 포르밀화로 중간체 **B**를 수득한다. 중간체 **B**는 완충 산성 조건에서 니트로메탄과 니트로알돌 축합되어 β -니트로스티렌(**C**)을 형성한다. 적절한 환원 조건(예를 들어, 염산 함유 메탄올 중 아연 분말, 수소화붕소나트륨/ CuCl_2 , 수소화리튬 알루미늄 등) 하에서의 니트로기 및 알켄의 후속적인 비스-환원은, 최종 생성물(**D**)을 선택적으로 유리 염기 또는 적절한 염(예를 들어, HCl 염)으로서 제공한다.

- [1201] 실시예 20:
- [1202] 2-(2,5-비스(메톡시- d_3)-4-((3,3,3-트리플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민(**II-16**). 생성물의 구조는 ^1H NMR로 확인된다.
- [1203] 실시예 21:
- [1204] 2-(4-((3,3-디플루오로프로필)티오)-2,5-비스(메톡시- d_3)페닐)에탄-1-아민(**II-17**). 생성물의 구조는 ^1H NMR로 확인된다.
- [1205] 실시예 22:
- [1206] 2-(4-((3-플루오로프로필)티오)-2,5-비스(메톡시- d_3)페닐)에탄-1-아민(**II-18**). 생성물의 구조는 ^1H NMR로 확인된다.
- [1207] 실시예 23:
- [1208] 2-(2,5-비스(메톡시- d_3)-4-(3,3,3-트리플루오로프로폭시)페닐)에탄-1-아민(**II-19**). 생성물의 구조는 ^1H NMR로 확인된다.
- [1209] 실시예 24:
- [1210] 2-(4-(3,3-디플루오로프로폭시)-2,5-비스(메톡시- d_3)페닐)에탄-1-아민(**II-20**). 생성물의 구조는 ^1H NMR로 확인된다.
- [1211] 실시예 25:
- [1212] 2-(4-(3-플루오로프로폭시)-2,5-비스(메톡시- d_3)페닐)에탄-1-아민(**II-21**). 생성물의 구조는 ^1H NMR로 확인된다.
- [1213] **실시예 26**
- [1214] 2-(4-((디플루오로메틸)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-8**)
- [1215] 2-(4-((디플루오로메틸)티오)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-8**)의 합성은 도 21에 따라 수행되었다.
- [1216] 무수 DMF(130 mL) 중 탄산칼륨(6.91 g, 50.0 mmol, 1.5 당량) 및 클로로디플루오로아세테이트 나트륨(10.15 g, 66.6 mmol, 2 당량)의 용액에 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시티로페놀(**1-2a**)(5.0 mL, 33.3 mmol, 1 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 반응물을 95°C 에서 30분 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 헥산(200 mL) 및 물(200 mL)과 함께 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 헥산(100 mL)으로 희석하고, 물(4 x 100 mL)로 세척한 다음 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-8a**(5.29 g, 72% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1217] POCl_3 (10.7 mL, 115.2 mmol, 6 당량)에 N-메틸포름아닐리드(14.2 mL, 115.2 mmol, 6 당량)를 N_2 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 15분 후, **I-8a**(4.23 g, 19.2 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C 로 가열하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 얼음물(100 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 10% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-8b**(2.38 g, 50% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

- [1218] **I-8b**(2.73 g, 11.0 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(0.85 g, 11.0 mmol, 1 당량), 니트로에탄(3.0 mL, 55.0 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 8.8 mL, 154.0 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(4.9 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(50 mL)에 붓고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(20 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-8c**(2.82 g, 88% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1219] 무수 MeOH(100 mL)에 **I-8c**(2.52 g, 8.65 mmol, 1 당량), 아연(6.80 g, 103.8 mmol, 12 당량), 및 농축 HCl(12.1 M, 17.2 mL, 207.6 mmol, 24 당량)을 N₂ 하 0°C에서 1시간에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 4시간 동안 교반한 후, 0°C로 냉각시키고, 추가의 아연(6.80 g, 103.8 mmol, 12 당량) 및 농축 HCl(12.1 M, 17.2 mL, 207.6 mmol, 24 당량)을 30분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 실온으로 가온시키고 밤새 교반한 후, 과량의 아연을 제거하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 20% NH₄OH/MeOH로 염기화하고, 부분적으로 농축시켰다. 혼합물을 물(200 mL)에 붓고 DCM(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **I-8**(0.71 g, 31% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1220] 무수 MeOH(2.7 mL) 및 무수 Et₂O(2.7 mL)의 혼합물 중 **I-8**(70 mg, 0.266 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.15 mL, 0.292 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **I-8**을 HCl 염(86 mg, 100% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR 및 ¹⁹F NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1221] **실시예 27**
- [1222] 2-(2,5-디메톡시-4-((2,2,3,3-테트라플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민(**I-10**)
- [1223] 2-(2,5-디메톡시-4-((2,2,3,3-테트라플루오로프로필)티오)페닐)에탄-1-아민(**I-10**)의 합성은 도 22에 따라 수행되었다.
- [1224] 무수 DCM(9 mL) 중 2,2,3,3-테트라플루오로-1-프로판올(0.73 g, 8.22 mmol, 1 당량)의 용액에 4-톨루엔설포닐 염화물(2.35 g, 12.33 mmol, 1.5 당량)을 N₂ 하 0°C에서 첨가한 다음, 피리딘(1.46 mL, 18.08 mmol, 2.2 당량)을 서서히 첨가하였다. 밤새 실온으로 가온시킨 후, 반응 혼합물을 Et₂O(100 mL)로 희석하고, 물(40 mL), 1 M HCl 수용액(40 mL), NaHCO₃ 포화 수용액(40 mL), 및 염수(40 mL)로 연속적으로 세척하였다. 유기상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 DCM) 상에서 정제하여 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 4-메틸벤젠설포네이트(1.86 g, 79% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함. 무수 DMF(6 mL) 중 상업적으로 이용 가능한 2,5-디메톡시티오페놀(**I-2a**)(0.88 mL, 5.87 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(0.89 g, 6.46 mmol, 1.1 당량) 및 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 4-메틸벤젠설포네이트(1.85 g, 6.46 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 1일 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(2 x 30 mL)로 세척한 다음, 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-10a**(1.43 g, 86% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.
- [1225] POCl₃(2.0 mL, 21.6 mmol, 4.3 당량)에 N-메틸포름아닐리드(2.3 mL, 18.6 mmol, 3.7 당량)를 N₂ 하 실온에서 서서히 첨가하였다. 1시간 후, **I-10a**(1.43 g, 5.03 mmol, 1 당량)를 서서히 첨가하고, 반응물을 70°C로 가열하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 얼음물(50 mL)에 조심스럽게 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20%

EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-10b**(1.66 g, 100% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1226] **I-10b**(1.66 g, 5.32 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(0.41 g, 5.32 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.5 mL, 26.6 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 4.3 mL, 74.5 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(2.9 g 습식 중량)를 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(30 mL)에 붓고, DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL)로 세척한 다음, 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-10c**(1.14 g, 60% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1227] 무수 MeOH(27 mL)에 **I-10c**(0.57 g, 1.60 mmol, 1 당량), 아연(1.23 g, 19.3 mmol, 12 당량), 및 농축 HCl(12.1 M, 3.20 mL, 38.5 mmol, 24 당량)을 N_2 하 0°C에서 20분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 2시간 동안 교반한 후, 추가의 아연 분말(1.23 g, 19.3 mmol, 12 당량) 및 농축 HCl(12.1 M, 3.20 mL, 38.5 mmol, 24 당량)을 20분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 2시간 후, 과량의 아연을 제거하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 20% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ 로 염기화하고, 부분적으로 농축시켰다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH) 상에서 정제하여 **I-10**(0.36 g, 69% 수율)을 베이지색 오일로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1228] 무수 MeOH(2.5 mL) 및 무수 Et_2O (2.5 mL)의 혼합물 중 **I-10**(165 mg, 0.50 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et_2O 중 2 M, 0.28 mL, 0.55 mmol, 1.1 당량)을 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 **I-10**를 HCl 염(168 mg, 92% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; $\text{DMSO}-d_6$ 중 ^1H NMR 및 ^{19}F NMR로 해당 구조를 확인함.

[1229] **실시예 28**

[1230] 2-(2,5-디메톡시-4-(프로프-2-인-1-일티오)페닐)에탄-1-아민(**I-11**)

[1231] 2-(2,5-디메톡시-4-(프로프-2-인-1-일티오)페닐)에탄-1-아민(**I-11**)의 합성은 도 23에 따라 수행되었다.

[1232] 건조된 압력 용기에 **I-1d**(200 mg, 0.491 mmol, 1 당량), 황(63 mg, 0.246 mmol, 0.5 당량), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (9 mg, 0.049 mmol, 0.10 당량), 및 불화칼륨(29 mg, 0.491 mmol, 1 당량)을 첨가하고, N_2 로 용기를 퍼징한 다음, 무수 1,4-디옥산(N_2 로 스파징됨, 1 mL) 및 트리에틸아민(0.14 mL, 0.982 mmol, 2 당량)을 실온에서 첨가하였다. 압력 용기를 밀봉하고 반응물을 110°C에서 가열하였다. 2일 후, 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 50% EtOAc/Hex)에 통과시켜 미정제 중간체(110 mg)를 갈색 오일로서 수득하고, 이를 무수 THF(1 mL) 중 NaBH_4 (27 mg, 0.70 mmol, 4 당량)와 N_2 하에 합치고 가열하여 환류시킨 후 무수 MeOH(0.10 mL)를 30분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키며 유지한 다음, NH_4Cl 포화 수용액(20 mL) 및 물(20 mL)에 부었다. 혼합물을 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하고, 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 **I-11a**(112 mg, 2-단계에 걸쳐 71% 수율)를 황갈색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 즉각 사용하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1233] 무수 DMF(0.32 mL) 중 **I-11a**(100 mg, 0.32 mmol, 1 당량)의 용액에 탄산칼륨(88 mg, 0.64 mmol, 2 당량) 및 프 로파르길 브롬화물(80 중량%)(54 μL , 0.48 mmol, 1.5 당량)를 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 DCM(3 x 10 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 30% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-**

11b(57 mg, 51% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1234] 무수 MeOH(0.8 mL) 및 무수 Et_2O (0.8 mL)의 혼합물 중 **I-11b**(57 mg, 0.162 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et_2O 중 1 M, 0.65 mL, 0.649 mmol, 4 당량)을 N_2 하 실온에서 적가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, Et_2O 로 고형분을 세척하고, 건조시켜 **I-11**을 HCl 염(41 mg, 88% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d_6 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1235] **실시예 29**

[1236] 2-(4-시클로펜틸-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-13**)

[1237] 2-(4-시클로펜틸-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**I-13**)의 합성은 도 24에 따라 수행되었다.

[1238] 압력 용기에 **IV-3b**(2.00 g, 6.71 mmol, 1 당량), SPhos(303 mg, 0.74 mmol, 0.11 당량), 및 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (151 mg, 0.67 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 무수 1,4-디옥산(67 mL), 2 M K_3PO_4 수용액(13.4 mL, 26.8 mmol, 4 당량), 및 시클로펜텐-1-보론산, 피나콜 에스테르(**II-4b**, 2.60 g, 13.42 mmol, 2 당량)를 첨가하기 전, 용기를 N_2 로 퍼징하고, 실온에서 혼합물에 N_2 를 스파징하였다. 용기를 밀봉한 후, 반응물을 100°C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 DCM으로 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 5% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-13a**(1.24 g, 78% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1239] **I-13a**(1.24 g, 5.20 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(401 mg, 5.20 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.41 mL, 26.02 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 4.2 mL, 72.8 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(2.5 g 습식 중량)를 N_2 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(30 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(30 mL)로 세척한 다음, 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 5% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **I-13b**(231 mg, 16% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1240] 무수 EtOH(12 mL) 중 **I-13b**(231 mg, 0.82 mmol, 1 당량) 및 탄소 상 팔라듐(5 중량%)(262 mg, 0.12 mmol, 0.15 당량)의 혼합물에 농축 HCl(12.1 M, 0.14 mL, 1.64 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 수소 풍선을 첨가하기 전에 N_2 로 시스템을 탈기하였다. 실온에서의 4시간 후, 수소를 질소 분위기로 교체하고, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 MeOH로 여과하였다. 반응 혼합물을 MeOH/ NH_4OH 용액으로 염기화하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/ NH_4OH) 상에서 정제하여 **I-13**(109 mg, 52% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl_3 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1241] 무수 MeOH(4 mL) 및 무수 Et_2O (4 mL)의 혼합물 중 **I-13**(109 mg, 0.43 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et_2O 중 2 M, 0.23 mL, 0.47 mmol, 1.1 당량)을 N_2 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et_2O 로 세척하고, 건조시켜 **I-13**을 HCl 염(123 mg, 99% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d_6 중 ^1H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1242] **실시예 30**

[1243] 2-(2,5-비스(메톡시-d3)-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민(**II-10**)

[1244] 2-(2,5-비스(메톡시-d3)-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민의 합성은 도 25에 따라 수행되었다.

[1245] 건조된 압력 용기에 **II-4a**(0.94 g, 3.14 mmol, 1 당량), XPhos(164 mg, 0.35 mmol, 0.11 당량) 및 $[(\text{cod})\text{Pd}(\text{CH}_2\text{TMS})_2]$ (122 mg, 0.31 mmol, 0.10 당량)를 첨가하고, N_2 로 용기를 퍼징한 다음, 무수 PhMe(N_2 로 스파

징됨, 6.3 mL)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 110°C에서 1분 동안 가열한 후, AgSCF₃(0.85 g, 4.08 mmol, 1.3 당량) 및 Ph(Et)₃Ni(1.25 g, 4.08 mmol, 1.3 당량)를 첨가하고, N₂로 퍼징하고, 압력 용기를 밀봉하였다. 80°C에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 실리카를 통해 DCM/EtOAc로 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 5% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-10a**(0.21 g, 25% 수율)를 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1246] **II-10a**(0.55 g, 2.02 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(156 mg, 2.02 mmol, 1 당량), 니트로에탄(0.55 mL, 10.10 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 1.62 mL, 28.28 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(0.9 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(20 mL)에 붓고, DCM(3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(10 mL)로 세척한 다음, 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 5% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-10b**(0.29 g, 45% 수율)를 황색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1247] 무수 MeOH(3.7 mL)에 **II-10b**(0.29 g, 0.91 mmol, 1 당량), 아연(0.72 g, 10.96 mmol, 12 당량), 및 농축 HCl(12.1 M, 1.81 mL, 21.92 mmol, 24 당량)을 N₂ 하 10°C에서 20분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 4시간 동안 교반하였다. 과량의 아연을 제거하고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시킨 후, 포화 메탄올 NaOH로 염기화시켰다. 혼합물을 DCM으로 희석하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **II-10**(93 mg, 35% 수율)을 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1248] 무수 MeOH(3.2 mL) 및 무수 Et₂O(3.2 mL)의 혼합물 중 **II-10**(93 mg, 0.324 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.18 mL, 0.356 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **II-10**을 HCl 염(104 mg, 99% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1249] **실시예 31**

[1250] 2-(2,5-비스(메톡시-*d*3)-4-((트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민(**II-23**)

[1251] 2-(2,5-비스(메톡시-*d*3)-4-((트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민의 합성은 도 26에 따라 수행되었다.

[1252] 무수 DMF(10 mL) 중 **II-4a**(1.50 g, 5.03 mmol, 1 당량) 및 CuI(145 mg, 0.76 mmol, 0.15 당량)의 혼합물에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세테이트(1.3 mL, 10.06 mmol, 2 당량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 70°C에서 밤새 가열한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 DCM으로 여과하고, 유기상을 물(3 x 50 mL)로 세척한 다음 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(Hex로부터 20% EtOAc/Hex) 상에서 정제하여 **II-23a**(1.14 g, 94% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1253] **II-23a**(1.14 g, 4.75 mmol, 1 당량)에, 무수 암모늄 아세테이트(366 mg, 4.75 mmol, 1 당량), 니트로에탄(1.29 mL, 23.73 mmol, 5 당량), 아세트산(빙초산, 3.81 mL, 66.5 mmol, 14 당량) 및 활성화된 3Å 분자체(1.8 g 습식 중량)를 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 95°C에서 1시간 동안 가열하였다. 분자체를 제거하고, 반응 혼합물을 염수(30 mL)에 붓고, EtOAc(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물(30 mL)로 세척한 다음 염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 농축시켜 **II-23b**(1.18 g, 88% 수율)를 주황색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1254] 무수 MeOH(4.2 mL)에 **II-23b**(600 mg, 2.12 mmol, 1 당량), 아연(2.08 g, 31.8 mmol, 15 당량), 및 농축 HCl(12.1 M, 5.25 mL, 63.6 mmol, 30 당량)을 N₂ 하 10°C에서 30분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 0

℃에서 3시간 동안 교반한 다음, 밤새 실온에 놔두었다. 과량의 아연을 제거하고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후, 2 M NaOH 수용액으로 염기화시켰다. 혼합물을 물(100 mL)에 붓고 EtOAc(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **II-23**(76 mg, 14% 수율)을 베이지색 고형분으로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1255] 무수 MeOH(3 mL) 및 무수 Et₂O(3 mL)의 혼합물 중 **II-23**(70 mg, 0.27 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 0.15 mL, 0.30 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **II-23**를 HCl 염(83 mg, 100% 수율)으로서의 베이지색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1256] 실시예 32

[1257] N-(시클로프로필메틸)-2-(2,5-디메톡시-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민(**V-1**)

[1258] N-(시클로프로필메틸)-2-(2,5-디메톡시-4-((트리플루오로메틸)티오)페닐)에탄-1-아민(**V-1**)의 합성은 도 27에 따라 수행되었다.

[1259] 무수 MeOH(3.7 mL) 및 무수 Et₂O(3.7 mL)의 혼합물 중 **I-1e**(284 mg, 0.745 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 1.86 mL, 3.723 mmol, 5 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시키고, Et₂O로 고형분을 세척하고, 건조시켰다. 이어서, 단리된 HCl 염을 NaHCO₃ 포화 수용액(25 mL)으로 염기화하고 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 **I-1**(189 mg, 90% 수율)를 백색 고형분으로서 수득하였다. 미정제 물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1260] 무수 DCM(0.78 mL) 중 **I-1**(55 mg, 0.196 mmol, 1 당량)의 용액에 시클로프로판카복스알데히드(15 μL, 0.196 mmol, 1 당량), 빙초산 AcOH(23 μL, 0.392 mmol, 2 당량), 및 트리아세톡시보로하이드라이드 나트륨(80 중량%)(78 mg, 0.294 mmol, 1.5 당량)을 N₂ 하 실온에서 첨가하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 NaHCO₃ 포화 수용액(25 mL)에 붓고 DCM(3 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 물질을 실리카(DCM으로부터 90:10:1 DCM/MeOH/NH₄OH) 상에서 정제하여 **V-1**(8 mg, 12% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다; CDCl₃ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1261] 무수 MeOH(0.25 mL) 및 무수 Et₂O(0.25 mL)의 혼합물 중 **I-1**(8 mg, 0.024 mmol, 1 당량)의 용액에 무수 HCl(Et₂O 중 2 M, 13 μL, 0.026 mmol, 1.1 당량)을 N₂ 하 실온에서 적가하였다. 10분 후, 반응 혼합물을 농축시키고, 고형분을 Et₂O로 세척하고, 건조시켜 **V-1**를 HCl 염(9.5 mg, 100% 수율)으로서의 백색 고형분으로서 수득하였다; DMSO-d₆ 중 ¹H NMR로 해당 구조를 확인함.

[1262] 실시예 34

[1263] 2-(4-(삼차-부틸)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민(**VI-1**)의 합성은 도 28에 따라 수행되었다.

[1264] 2-(삼차-부틸)벤젠-1,4-디올(**VI-1a**)을 CH₃I로 비스-알킬화하여 중간체 **VI-1b**(35% 수율)를 수득하였다. 이어서, POCl₃ 및 N-메틸포름아닐리드를 이용하는 선택적 포르밀화로 벤즈알데히드 중간체 **VI-1c**(79% 수율)를 수득한다. 생성된 벤즈알데히드(**VI-1c**)는 완충 산성 조건에서 니트로메탄과 니트로알돌 축합되어 β-니트로스티렌(**VI-1d**)(69% 수율)을 형성한다. Pd/C, H₂, 염산을 함유하는 에탄올에 의한 니트로기 및 알켄의 후속적인 비스-환원 은 최종 생성물(**VI-1**, 37% 수율)을 HCl 염으로서 제공한다. 생성물의 구조를 ¹H NMR로 확인하였다.

[1265] 실시예 33

- [1266] 2-(4-(삼차-부틸)-2,5-디메톡시페닐)에탄-1,1-d₂-1-아민(IV-33)의 합성은 도 29에 따라 수행되었다. 출발 물질(VI-1d)로부터 시작하는, 수소화 붕소나트륨 및 이산화규소를 사용하는 처리는 알켄을 선택적으로 환원시켜 중간체 IV-33a를 제공한다(Sinhababu, A. K., 및 Borchardt, R. T.의 문헌(1983)[Silica Gel-Assisted Reduction of Nitrostyrenes to 2-Aryl-1-Nitroalkanes with Sodium-Borohydride, *Tetrahedron Letters* 24, 227-230]). Yamada가 개발한 염기성 수지 WA30 및 중수(Yamada, T., Kuwata, M., Takakura, R., Monguchi, Y., Sajiki, H., 및 Sawama, Y.의 문헌(2018)[Organocatalytic Nitroaldol Reaction Associated with Deuterium-Labeling, *Adv Synth Catal* 360, 637-641])를 사용하여, 이어 이어지는 α-위치에서의 중수소 교환 수행으로 중간체 IV-33b를 형성한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기의 환원은 최종 생성물(IV-33)을 제공한다. 생성물의 구조는 ¹H NMR로 확인된다.
- [1267] **기준 화합물 1**
- [1268] 2-(2,5-디메톡시-4-메틸페닐)에탄-1-아민 (기준 화합물 1) ("2C-D")의 합성.
- [1269] 2-(2,5-디메톡시-4-메틸페닐)에탄-1-아민 (기준 화합물 1)의 합성은 도 30에 따라 수행되었다. 2,5-디메톡시-4-메틸벤즈알데히드(E)를 완충 산성 조건에서 니트로메탄과 니트로알돌 축합시켜 β-니트로스티렌(F)을 형성한다. 염산을 함유한 메탄올 중 아연 분말에 의한 니트로기 및 알켄의 후속적인 비스-환원은 최종 생성물(기준 화합물 1)을 HCL 염으로서 제공하였다. 생성물의 구조는 ¹H NMR로 확인된다.
- [1270] **기준 화합물 2**
- [1271] 2-(4-브로모-2,5-디메톡시페닐)에탄-1-아민 (기준 화합물 2) ("2C-B")은 상업적으로 이용 가능하며, Cayman Chemical Co.로부터 구매하였다.
- [1272] **기준 화합물 3**
- [1273] 2-(2,5-디메톡시-4-(메틸티오)페닐)에탄-1-아민 (기준 화합물 3) ("2C-T"), HCl 염은 상업적으로 이용 가능하며, Cayman Chemical Co.로부터 구매하였다.
- [1274] **기준 화합물 4**
- [1275] 2-(2,5-디메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐)에탄-1-아민 (기준 화합물 4) ("2C-TFM"), HCl 염은 상업적으로 이용 가능하며, Cayman Chemical Co.로부터 구매하였다.
- [1276] II. 제형
- [1277] 이온-교환 수지 복합체의 제조
- [1278] 화합물의 유리염기는 강한 양이온-교환 수지(나트륨 형태, Amberlite IRP69, Rohm & Haas, 나트륨 폴리스티렌 설포네이트, 약학적 등급 USP, 입자 크기 75 내지 150 마이크로미터)로 복합체화된다. 전술한 수지의 최대 하중은 약 5 meqv/g인 것으로 공지되어 있다. 통상적인 절차에서, 화합물 유리 염기(10 mmol)를 20 ml의 에탄올에 용해시킨다. 이 용액에, 2 g의 IRP69 수지(3 x 50 ml의 에탄올로 세척됨)를 실온에서 첨가하고 자기 교반기를 사용하여 2시간 동안 계속 교반하였다. 이어서, 수지를 여과하고 에탄올(2 x 20 ml)로 세척한다. 수지 복합체로부터의 화합물 방출은 pH 1(0.1 M HCl) 및 7.4(0.1 M 인산염 완충액)에서 I형(바스켓) 용해 장치를 사용하여 조사된다. 화합물 농도는 Agilux 1100 설정 및 UV 검출을 사용하는 HPLC로 측정된다.
- [1279] 산성 환경에서, 화합물 방출은 신속한 프로세스로 보이며, 여기에서 약물의 >90%는 30분 이내에 침출된다. 중성 pH에서, 방출은 실질적으로 더 느린 것으로 보이며, 예를 들어, 약물의 약 50%는 1시간 내에 방출되고 약 80%는 2시간 후에 방출된다.
- [1280] 장용 코팅에 의해 코팅된 이온 교환 수지 복합체의 비드의 제조
- [1281] 밀봉 코팅
- [1282] 화합물-이온-교환 수지 복합체 비드를 Wurster 코팅 모듈(하부 공급)이 구비된 Niro-Aeromatic STREA 1 유동층 기계 상의 하이드로-알코올 용매 시스템(88:12, 이소프로판올:물)에서 Opadry 03K19229 코팅(하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 트리아세틴 및 탈크 함유; Colorcon, NJ, USA, 6% 고형분으로 재구성됨)을 사용하여 2% 중량 증가로 밀봉 코팅한다.

- [1283] 장용 코팅
- [1284] 후속하여, 생성된 비드는 Opadry Enteric 940 백색 코팅(폴리[메타크릴산, 메틸 메타크릴레이트(1:1) A형; Colorcon, NJ, USA)을 사용하여 코팅된다. 코팅 분산액을 하이드로-알코올성 용매 시스템(88:12, 이소프로판올:물) 중 10% 고형분에서 재구성하고, 5 또는 12% 중량 증가로 도포한다. 위약 정제의 장용 코팅은 전술한 밀봉 코팅 단계 없이 수행된다. 샘플은 5, 6, 7, 8, 10 및 12% 중량 증가로 제조된다.
- [1285] 약물 방출 시험
- [1286] 낮은 pH에서의 약물 방출은 I형 장치 1(바스켓)을 사용하여, 100 rpm에서 측정된다. 제1 단계에서, 용해 배지는 37°C(±0.5°C)의 0.1 N HCl 1000 ml이고, 비드 하중은 2 g이다. 이 배지에서의 1시간 작동 후, 분취액을 인출하고, HPLC로 약물 함량을 총 1% 미만으로 측정함으로써, 도포된 장용 코팅의 무결성을 확인한다. 중성 pH에서의 약물 방출은 I형 장치 1(바스켓)을 사용하여, 100 rpm에서 측정된다. 제2 단계에서, 용해 배지는 37°C(±0.5°C), pH 7.4의 0.1 M 인산염 완충액 1000 ml이고, 비드 하중은 2 g이다. 배지 분취액을 15, 30, 60, 90, 및 120분에 인출하고, Agilux 1100 설정 및 UV 검출을 사용하는 HPLC로 약물 함량을 측정한다. 약물의 방출은 1시간차에 약 50%, 2시간차에 약 80%인 것으로 추정되었으며, 이는 시간 경과에 따른 방출 프로파일은 코팅되지 않은 수지 비드와 유사하다.
- [1287] 경구 봉해 정제의 제조
- [1288] 경구로 봉해되는 정제는 연장 방출 특성을 갖는 약물-이온 교환 수지 복합체의 마이크로 비드를 신속 경구 봉해 성분의 매트릭스에 혼입시킴으로써 설계되며, 이는 후속하여 활성 물질을 구강 내에 분산시키는 것을 돕고 약물의 보다 편리한 투여를 위해 물을 사용하지 않고 삼키는 것을 용이하게 한다.
- [1289] 화합물은 당 기반, 신속 봉해 매트릭스 Pharmaburst 500(SPI, PA, USA)을 사용하는 건식 과립화에 의해 경구 봉해 방출형 정제 형태, 조성물 PI-ODT-1로 제형화된다. 100 g의 Pharmaburst 500을 20 g의 장용 코팅 화합물-이온-교환 수지 복합체 비드와 혼합하고 40 메쉬 체를 통해 체질하여 응집체를 파괴한 다음, 혼합물을 400 ml 튜브 블렌더에서 200 rev/분으로 15분 동안 배합한다. 배합 후, 마그네슘 스테아레이트(200 mg)를 첨가하고 추가로 3분 동안 배합한다. TDP 정제 프레스 및 9 mm 염료를 사용하여, 약 20 mg의 활성 화합물을 함유하는 250 mg의 블록한 형상의 정제를 압축한다. 8 kN의 압축력을 인가함으로써, 10 내지 15 kP 범위 정도의 정제가 생성된다. 정제 봉해 시간은 60~75초로 측정된다. 정제 용해는 침지 배지로서 1x PBS 완충액, pH=6.8을 사용하여, 100 rpm, 37°C에서 II형 용해 장치(패들)(Distek Premiere 5100 Dissolution System, Distek Inc., North Brunswick, USA)에서 수행된다. 소정의 시간 간격으로, 1 ml 샘플을 인출(교체되지 않음)하고, 여과하고, 분석한다. 방출된 화합물의 양은 Agilent 1100 설정을 사용하는 HPLC에 의해 측정된다(Nagy, J., 및 Veress, T.의 문헌(2016)[HPLC Analysis of Hallucinogenic Mushroom Alkaloids (Psilocin and Psilocybin) Applying Hydrophilic Interaction Chromatography (HILIC), *J Forensic Res* 7, 356]). 공지된 농도의 화합물 용액을 사용하여 방출된 약물의 양을 계산한다.
- [1290] 화합물의 지방산 염
- [1291] 화합물 유리 염기(10 mmol)를 30 ml의 아세톤에 용해시키고, 10 mmol의 데칸산을 첨가하고 5분 동안 혼합한다. 혼합물을 냉장고에서 밤새 냉각시키면 1:1 염의 백색 결정질 침전물이 형성된다. 염 조성물은 원소 분석에 의해 확인된다.
- [1292] 경피 피부 패치의 제조 및 시험관 내 투과 연구
- [1293] 화합물 I-1은 장기간에 걸쳐 약물을 정신자극 미만 투여량으로 안정적으로 전달할 수 있도록 DIA(drug-in-adhesive(접착제 내 약물)) 패치로 제형화된다. 제형은 1일 1회 도포(24시간 약물 방출)에 최적화된다. DIA 패치는 약물, 감압성 아크릴계 접착제, 배킹 필름, 및 이형 라이너를 포함한다. 제조에서, 1.5 g의 화합물 I-1 및 6.0 g의 DURO-TAK 87-900A(아크릴레이트 공중합체 감압 접착제; Henkel)를 30 ml의 메탄올에 용해시키고, 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 마이크로미터 조정 가능 필름 애플리케이터로 실리콘-코팅된 이형 라이너(SCOTCHPAK; 3M, St. Paul, USA) 상에 스프레드시켜 300 마이크론의 습윤 필름 두께를 수득한다. 이를 실온에서 5분 동안 유지시킨 다음, 75°C의 오븐에서 30분 동안 유지시켜 임의의 잔류 용매를 제거한다. 이어서, 패치를 백킹 멤브레인(COTRAN; 3M, St. Paul, USA)으로 적층하고, 적절한 크기로 절단하고, 알루미늄 포일로 포장하고, 실온에서 보관한다. DIA 매트릭스의 최종 건조 두께는 90 mm이다.
- [1294] 인간 사체 피부(Biopredic, USA)를 통과하는 해당 약물 패치의 시험관 내 투과는 Franz 확산 셀을 사용하여 평

가된다. 원형 경피 패치는 각질층을 향하는 접촉면으로 피부에 가압된다. 수용체 셀을 6%(w/v) Brij 98을 함유하는 PBS로 충전한다. 모든 시험관 내 연구에 대한 확산 셀 면적은 1.77 cm^2 이다. 확산 셀을 32°C 로 유지하고, 수용체 셀의 용액을 600 rpm에서 연속적으로 교반한다. 지정된 시점(2, 4, 6, 8, 10, 12, 및 24시간)에, 수용체 셀 중 0.5 ml의 용액을 인출하고 동일한 부피의 신선한 수용체 배지로 대체한다. 샘플 내 농도는 LC-MS/MS 분석으로 결정된다. 20 내지 $25 \mu\text{g}/\text{시간}/\text{cm}^2$ 범위의 플럭스는 인간 대상체에서의 치료적 관련 노출로 해석되어야 한다.

[1295] III. 화합물 시험

[1296] 방사성리간드 경쟁 결합

[1297] 세로토닌(5-HT₂) 친화도는 약간의 변형을 거쳐, 이전에 기술된 것과 같은 (5-HT_{1(A,B,D,E,F)}) 및 5-HT_{2(A,B,C)} 수용체 친화도에 대한 방사성리간드 경쟁 결합(Canal, C. E., Cordova-Sintjago, T., Liu, Y., Kim, M. S., Morgan, D., 및 Booth, R. G.의 문헌(2013)[Molecular pharmacology and ligand docking studies reveal a single amino acid difference between mouse and human serotonin 5-HT_{2A} receptors that impacts behavioral translation of novel 4-phenyl-2-dimethylaminotetralin ligands, *J Pharmacol Exp Ther* 347, 705-716]; Armstrong, J. L., Casey, A. B., Saraf, T. S., Mukherjee, M., Booth, R. G., 및 Canal, C. E.의 문헌(2020)[(S)-5-(2'-Fluorophenyl)-N,N-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-amine, a Serotonin Receptor Modulator, Possesses Anticonvulsant, Prosocial, and Anxiolytic-like Properties in an Fmr1 Knockout Mouse Model of Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorder, *ACS Pharmacol Transl Sci* 3, 509-523]; Saraf, T. S., Felsing, D. E., Armstrong, J. L., Booth, R. G., 및 Canal, C. E.의 문헌(2021)[Evaluation of lorcaseerin as an anticonvulsant in juvenile Fmr1 knockout mice, *Epilepsy Res* 175, 106677] 참조)으로 결정되었다.

[1298] 인간 5-HT₂를 암호화하는 cDNA 플라스미드를 cDNA 리소스 센터(cDNA Resource Center)로부터 조달하였다. 인간 배아 신장 세포(HEK293, ATCC CRL-1573)를 10% 소태아 혈청을 함유하는 무항생제 Dulbecco 변형 이글 배지와 함께 100 mm 접시의 세포 인큐베이터에서 성장시켰다. 세포를 다양한 형질감염 시약(예를 들어, TransIT-2020 시약, Mirus Bio, Madison, Wisconsin) 중 하나를 사용하여 5-15 μg cDNA로 약 85% 컨플루언스로 형질감염시켰다. 약 48시간 후, 세포막을 50 mM 트리스 완충액 중에서의 균질화 및 원심분리 단계를 통해 수집하였다. 모든 실험에 대해, 세로토닌(5-HT) 염산염을 양성 대조군으로서 사용하였고, 적절한 고친화도의 차가운 리간드(예를 들어, 5-HT_{2R}의 경우, 미안세린 염산염, 10 μM)를 사용하여 비특이적 결합을 정의하였다. 5-HT₂를 발현하는 각각의 세포막 균질물을, 완충액 중 시험 물품의 부재 또는 존재(예를 들어, 절반-로그 단위로 0.3 nM 내지 10 μM 의 10개의 농도) 하 실온에서, [³H]리세르그산 디에틸아미드([³H]LSD) 또는 0.5 내지 1 nM의 [³H]케탄세린 또는 5-HT_{2R}을 표지하기 위한 약 3 nM의 [³H]메슬레진, 또는 5-HT_{1A,1B,1D}R을 표지하기 위한 0.2 내지 1 nM의 [³H]5-카르복사미도트립틴(5-CT)과 함께, 96-웰 플레이트에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 평형화 후, 각각의 샘플을 완충액 중 사전침지된 유리섬유 필터를 통해 진공 하에서 신속하게 여과하고, 얼음 냉각 완충액으로 진공으로 여러 번 세척하였다. 필터를 섬광 유체로 침지시키고, 광검출기(Microbeta Scintillation Counter)를 사용하여 분당 계수를 검출하였다.

[1299] [³H]LSD에 대한 K_d는 (표지된 5-HT_{2R} 아형에 따라) 0.7~1.0 nM로 설정하였고, [³H]케탄세린에 대한 K_d는 5-HT_{2A}에 대해 1.6 nM로 설정하였고, [³H]메슬레진에 대한 K_d는 5-HT_{2C}에 대해 2.92 nM로 설정하였고, [³H]5-CT에 대한 K_d는 (표지된 5-HT_{1R} 아형에 따라) 0.2~2.0 nM로 설정하였으며, 비선형, 최소 제곱 회귀 분석을 사용하여 IC₅₀ 값을 연산한 다음, Cheng-Prusoff 방정식을 사용하여 이를 결합 친화도(K_i) 값으로 변환하였다(GraphPad Prism 9.0, San Diego, California). 나타낸 데이터는 모든 실험의 결과를 합친 것이다. 공지된 바와 같이, 5-HT_{2A}R을 포함하는, G 단백질 결합 수용체(GPCR)는 다수의 형태로 존재할 수 있고, 리간드, 통상적으로 작용제 리간드는 이러한 수용체의 형태들에 대해 고유한 친화도를 갖는다(Kenakin, T.의 문헌(2017)[Theoretical Aspects of GPCR-Ligand Complex Pharmacology, *Chem Rev* 117, 1, 4-20]). 시험된 화합물 중 일부로부터의 경쟁 결합 데이터는 2-부위 피팅 K_i 모델에 가장 양호하게 피팅된다. 샘플-10개에 대한 데이터 포인트는 총 특이적 결합(화합물이 존재하지 않음)이고, 샘플-4를 보간하여 0개의 특이적 결합에 대한 결합 곡선을 완료하였다.

[1300] 또 다른 일련의 5-HT_{1A,2A,2B} 방사성리간드 경쟁 결합 검정에서의 조건은 다음과 같았다: 5-HT_{1A} 검정의 경우, 인간 5-HT_{1AR}을 발현하는 HEK-293 세포로부터 유래된 세포막 균질물(약 30 μg 단백질)을, 시험 물품의 존재 또는 부재 하 실온에서, 0.5 nM [³H]8-하이드록시-2-(디-n-프로필아미노)테트라린([³H]8-OH-DPAT)과 함께, 60분 동안 인큐베이션하였다. 10 μM 8-OH-DPAT의 존재 하에 비특이적 결합을 측정하였다. 이어서, 샘플을 (무시할 수 있는 배경만을 적용하여) 전술한 바와 같이 분석하였다. 5-HT_{2A} 방사성리간드 결합 검정의 경우, 인간 5-HT_{2AR}을 발현하는 HEK-293 세포로부터 유래된 세포막 균질물(30 μg 단백질)을, 시험 물품의 존재 또는 부재 하 실온에서, 0.1 nM [¹²⁵I](±)2,5-디메톡시-4-요오드암페타민([¹²⁵I](±)DOI)과 함께, 60분 동안 인큐베이션하였다 (Mulheron, J.G., Casanas, S.J., Arthur, J.M., Garnovskaya, M.N., Gettys, T.W. 및 Raymond, J.R.의 문헌 (1994)[Human 5-HT1A receptor expressed in insect cells activates endogenous G₀-like G protein, J Biol Chem 269, 12954] 참조). 1 μM (±)DOI의 존재 하에 비특이적 결합을 측정하였다. 이어서, 전술한 바와 같이 샘플을 분석하였다. 5-HT_{2B} 방사성리간드 결합 검정의 경우, 인간 5-HT_{2BR}을 발현하는 중국 햄스터 난소(CHO) 세포로부터 유래된 세포막 균질물(10 μg 단백질)을, 시험 물질의 존재 또는 부재 하 실온에서, 0.2 nM [¹²⁵I](±)DOI와 함께, 60분 동안 인큐베이션하였다(Bryant, H.U., Nelson, D.L., Button, D., Cole, H.W., Baez, M.B., Lucaites, V.L., Wainscott, D.B., Whitesitt, C., Reel, J., Simon, R. 및 Koppel, G.A.의 문헌 (1996)[A novel class of 5-HT₂ Receptor antagonist: aryl aminoguanidines, Life Sci 15, 1259] 참조). 1 μM (±)DOI의 존재 하에 비특이적 결합을 측정하였다. 이어서, 전술한 바와 같이 샘플을 분석하였다(Choi, D.S., Birraux, G., Launay, J.M. 및 Maroteaux, L.의 문헌(1994)[The human serotonin 5-HT_{2B} receptor: pharmacological link between 5-HT₂ and 5-HT_{1D} receptors, FEBS Lett 352, 393]).

[1301] 수용체 기능 검정

[1302] 5-HT_{2A,2B,2C} 수용체-매개 Gq 활성화 - 표준 신호전달 경로 - [이노시톨 인산염 1의 생산으로 이어지는 포스포이노시티드 가수분해(IP1, IPOne, Cisbio 검정) 또는 TRUPATH 기술을 사용하는 직접적인 G-단백질 활성화]는, FRET(형광 공명 에너지 전달) 기술을 사용하여 IP1 생산을 측정하거나 BRET(생물발광 공명 에너지 전달) 기술을 사용하여 G알파 및 G베타/감마 해리를 측정함으로써, 이전에 기술된 바와 같이 측정되었다(Porter, R.H.P., Benwell, K.R., Lamb, H., Malcolm, C.S., Allen, N.F., Revell, D.F., Adams, D.R. 및 Sheardown, M.J.의 문헌(1999)[Functional characterization of agonists at recombinant human 5-HT_{2a}, 5HT_{2b} and 5-HT_{2c} receptors in CHO-K1 cells, Brit J Pharmacol 128, 13]; Olsen, R.H.J., DiBerto, J.F., English, J.G. 등의 문헌[TRUPATH, an open-source biosensor platform for interrogating the GPCR transducerome. Nat Chem Biol 16, 841-849 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0535-8>]). 요약하면, 5-HT_{2AR}에 대해, CHO-K1 또는 HEK-293 세포를 LiCl을 함유하는 자극 완충액 중 시험 물질 및 5-HT(양성 대조군)와 함께 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 세포를 용해시키고 형광 수용체 및 공여자를 첨가하였다. 마이크로플레이트 판독기(Envision, Perkin Elmer)를 사용하여, 60분 후 실온에서 FRET를 측정하였다. TRUPATH 검정은, 상이한 시약을 사용하였고 샘플 중 LiCl이 포함되지 않았다는 점을 제외하고는, 유사한 워크플로우를 따랐다; 해당 프로토콜은 위에 인용된 Olsen, R.H.J. 등의 보고서에 기초하였다. 해당 결과는 10 μM 5-HT에 대한 대조군 반응의 백분율로서 표현되며, 데이터는 양성 대조군(예를 들어, 5-HT) 대비 효능(예를 들어, EC₅₀) 및 효과(예를 들어, E_{max})의 계산을 위해 비선형 곡선으로 피팅되었다.

[1303] 시험관 내 간 대사

[1304] 인간(HLM), 랫트(RLM), 마우스(MsLM), 및 개(DLM) 간 마이크로솜에서의 시험관 내 안정성을 결정하였다. 모든 간 마이크로솜은 상업적 공급업체(예를 들어, XenoTech)로부터 구입하였다. 반응 혼합물(NADPH 제외)를 아래에 기술된 바와 같이 제조하였다. 시험 화합물은 1 μM의 최종 농도로 반응 혼합물에 첨가되거나, 1 μM의 이의 중 수소화 유사체(들)로 각각 공동 투여되었다. 대조군 화합물인 테스토스테론을 별도의 반응으로 시험 화합물과 동시에 진행하였다. 반응 혼합물(보조인자 없음)을 37°C의 진탕 수조에서 5분 동안 평형화시켰다. 보조인자를 첨가하여 반응을 개시하고, 혼합물을 37°C의 진탕 수조에서 인큐베이션하였다. 분획(150 μL)을 0, 5, 10, 20, 30, 60분, 및 120분에 인출하였다. 시험 화합물 및 테스토스테론 샘플을 0.1% 포름산 및 자체 표준물질을 함유하는 150 μL의 얼음-냉각 아세토니트릴(ACN)과 즉시 합쳐 반응을 종료시켰다. 그런 다음, 샘플을 혼합하고 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 모든 샘플을 전기분무 이온화를 사용하여 LC-MS/MS로 분석하였다. 각 시점에서 자체 표준물질에 대한 분석물의 피크 영역 반응 비율(PARR)을 0시간 시점의 PARR과 비교하여 각 시점에서

의 잔여 백분율을 결정하였다. GraphPad 소프트웨어를 사용하여 반감기를 계산하고, 단상 지수 감소 방정식에 피팅하였다.

[1305]

반응 조성물:

[1306]

간 마이크로솜 0.5 mg/mL

[1307]

NADPH (보조인자) 1 mM

[1308]

인산칼륨, pH 7.4 100 mM

[1309]

염화마그네슘 5 mM

[1310]

시험 화합물(공동 투여되는 경우, 각각) 1 μ M

[1311]

제조합 인간 MAO-A 활성

[1312]

hrMAO-A 및 MAO 대조군은 XenoTech로부터 구입하였다. 반응 혼합물을 아래에 기술된 것과 같이 제조하였다. 시험 화합물은 1 μ M의 최종 농도로 반응 혼합물에 첨가되거나, 1 μ M의 이의 중수소화 유사체로 각각 공동 투여되었다. 양성 대조군인 키누라민(25 μ M)을 별도의 반응으로 시험 화합물과 동시에 진행하였다. 반응 혼합물(시험 화합물 또는 키누라민 없음)을 37°C의 진탕 수조에서 5분 동안 평형화시켰다. 시험 화합물 또는 키누라민을 첨가하여 반응을 개시하고, 혼합물을 37°C의 진탕 수조에서 인큐베이션하였다. 시험 화합물 반응 혼합물의 분획(150 μ L)을 0, 5, 10, 20, 30, 60, 및 120분에 인출하였다. 양성 대조군 반응 혼합물의 분획(150 μ L)을 0분 및 30분에 인출하였다. 시험 화합물(들) 및 키누라민 샘플을 0.1% 포름산 및 자체 표준물질(0.2 μ M 메토프로롤)을 함유하는 150 μ L의 얼음-냉각 100% 아세토니트릴과 즉시 합쳐 반응을 종료시켰다. 그런 다음, 샘플을 혼합하고 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 모든 샘플을 LC-MS/MS로 분석하였다. 각 시점에서의 자체 표준물질에 대한 분석물의 피크 영역 반응 비율(PARR)을 0시간 시점의 PARR과 비교하여 각 시점에서의 잔여 백분율을 결정하였다. GraphPad 소프트웨어를 사용하여 반감기를 계산하고, 단상 지수 감소 방정식에 피팅하였다.

[1313]

반응 조성물:

[1314]

hrMAO 0.02mg/mL

[1315]

인산칼륨, pH 7.4 100 mM

[1316]

염화마그네슘 5 mM

[1317]

시험 화합물(공동 투여되는 경우, 각각) 1 μ M

[1318]

생체 내 5-HT₂ 활성 및 약동학 스크리닝

[1319]

프로토콜은 다음을 따랐다: Canal CE, Morgan D.의 문헌[Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Test Anal.* 2012 Jul-Aug;4(7-8):556-76]; Saraf, T.S., Felsing, D.E., Armstrong, J.L., Booth, R.G., 및 Canal, C.E.의 문헌(2021)[Evaluation of lorcaserin as an anticonvulsant in juvenile Fmr1 knockout mice, *Epilepsy Res* 175, 106677]. 마우스를 음식 및 물에 자유롭게 접근할 수 있는 표준 실험실 케이지에 수용하고, 실험실에서의 시험 전 적어도 1주일 동안 동물 사육장에 순응시켰다. 일반적인 실험에서, 마우스에게 3 mg/kg의 시험 물품을 피하 주사하였다. 이어서, 마우스를 즉시 투명한 폴리카보네이트 박스(46 X 20 X 20 cm)에 넣고, 핸드헬드 계수기를 사용하여 투여 후 다양한 시점에서의 HTR을 계수하였다. 별도의 실험에서, 혈장 및 뇌 농도를 측정하기 위해 시험 화합물의 투여 후 15분 및 160분에 혈장 및 뇌 샘플을 채취하였다. LC-MS/MS 방법(LLoQ, 9 nM)을 사용하여 정량화를 수행하였다.

[1320]

시험관 내 및 생체 내 약력학 및 약동학 스크리닝 결과

[1321] 표 2 내지 표 5는 스크리닝 결과의 요약은 나타내며, 도 31 내지 도 51에 이를 도표로 나타낸다.

[표 2]

화합물	LogP	5-HT _{2A} , K _i (nM)	5-HT _{2B} , K _i (nM)***	5-HT _{2C} , K _i (nM)
기준 화합물 3	1.55	296**	-	-
기준 화합물 4	2.03	25**	-	35****
IV-1	1.55	357**	-	-
II-1	1.55	174**	-	-
IV-3	2.03	42 **	-	23****
II-23	2.03	55**	-	-
I-1	3.2	2.5 ^a (54 ^b)** 0.35****	6.7	0.55****
II-10	3.2	0.54 ^a (35 ^b)**	-	-
I-13	2.68	150*	-	-
II-4	2.68	202*	-	-
VI-1	2.81	9.9*	-	-
II-3	2.81	11*	-	-
III-2	2.81	10*	-	-
I-4	1.84	12*	-	-
I-3	2.15	0.4 ^a (44 ^b)*	-	-
I-2	3.53	8.5*	-	-
I-7	1.28	2601*	-	-
I-6	1.58	n.c.	-	-
I-5	3.24	n.c.	-	-
I-8	2.25	6.3*	-	-
V-1	4.44	10*	79*	0.98a(74.9b)*
I-11	1.76	1.3*	-	-

b K_i(nM), 고친화도 활성 상태

c K_i(nM), 저친화도 불활성 상태

n.c. = 계산되지 않음

*방사성리간드: [³H]LSD; **방사성리간드: [³H]케탄세린; ***방사성리간드: [¹²⁵I](±)DOI;

****방사성 리간드: [³H]메슬레진

[1322]

[표 3]

화합물	LogP	5-HT _{2A} EC ₅₀ (nM) ^a	5-HT _{2A} E _{max} ^a	5-HT _{2B} EC ₅₀ (nM) ^a	5-HT _{2B} E _{max} ^a	2A/2B EC ₅₀ 선택도	5-HT _{2C} EC ₅₀ (nM) ^a	5-HT _{2C} E _{max} ^a	5HT _{1A} 에서의 결합 억제*, 100 nM	5HT _{1A} 에서의 결합 억제*, 1 nM
I-1	3.2	4.1	86%	88	84%	21.5	7.3	99%	55%	90%
VI-1	2.81	4.2	87%	25	87%	6	-	-	-	-
I-3	2.15	10	93%	160	100% ^b	16	-	-	10%	63%
I-8	2.25	5.3	99%	67.9	87%	12.8	-	-	38%	84%
I-10	2.47	89	76%	240	84%	2.7	-	-	-	-
V-1	4.44	35.7	31%	>1000	100% ^b	n.c.	-	-	-	-

^aIP1 검정

^b 100%로 제한

n.c. = 계산되지 않음

* 방사성 리간드: [³H]8-OH-DPAT

[1323]

[표 4]

화합물	LogP	HTR 15~25 분	HTR 160~170 분	혈장, 15 분 (μM)	혈장, 160 분 (μM)	뇌 15 분 (μM)	뇌 160 분 (μM)	뇌/혈장 비율, 160 분
기준 화합물 3	1.55	19 ##	-	-	-	-	-	-
II-1	1.55	21 ##	-	-	-	-	-	-
I-1	3.2	27.4 #	30.4 ####	0.5 (10 분)	0.3	1.3 (10 분)	9.6	32.4
II-10	3.2	25.6 ##	-	0.5 (10 분)	0.36	1.3 (10 분)	8.8	24.4
I-13	2.68	2.7	-	-	-	-	-	-
VI-1	2.81	24.5	17.7	0.25	0.08	2.9	4.6	57.1
I-3	2.15	5	2.5	0.7	0.055	0.67	0.51	9.3
I-8	2.25	33.4	17.4	0.3	0.03	1.9	2.2	74
I-10	2.47	3.4	2.7	0.9	0.10	0.9	1.1	12.3
V-1	4.44	3 #####	4.42	-	-	-	-	-
I-11	1.76	24.5 #####	16.7	-	-	-	-	-

0~5 분으로 계산됨; ## 0~15 분에 측정됨; ### 3 분 시간 빈을 사용하여 계산됨; #### 0~30 분으로 계산됨

[1324]

[표 5]

화합물	LogP	RLM, $t_{1/2}$ (분)	HLM, $t_{1/2}$ (분)	MsLM, $t_{1/2}$ (분)	DLM, $t_{1/2}$ (분)	MAO-A, $t_{1/2}$ (분)
기준 화합물 3	1.55	5.2	-	-	-	>120
기준 화합물 4	2.03	7.7	-	-	-	87.7
IV-1	1.55	5.3	-	-	-	-
II-1	1.55	5.7	-	-	-	-
IV-3	2.03	11.1	-	-	-	102
II-23	2.03	21.4	-	-	-	>120
I-1	3.2	55.2	>120	>120	>120	>120
II-10	3.2	59.3	>120	>120	>120	>120
I-13	2.68	7.8	-	-	-	>120
II-4	2.68	7.5	-	-	-	>120
VI-1	2.81	2.4	-	-	-	-
II-3	2.81	2.4	-	-	-	-
III-2	2.81	2.5	-	-	-	-
I-4	1.84	11	-	-	-	45
I-3	2.15	111	-	-	-	-
I-2	3.53	24.8	-	-	-	30.9
I-7	1.28	>120	-	-	-	>120
I-6	1.58	>120	-	-	-	-
I-5	3.24	>120	-	-	-	-

[1325]

[1326]

표 2 내지 표 4 및 도 33에 나타난 바와 같이, 화합물 I-1 및 II-10은 기준 화합물과 비교 시 5-HT_{2A} 수용체에 서 우월한 친화도를 가지며 상당히 높은 LogP 값을 갖는 것으로 밝혀졌다. 후자는 3 mg/kg의 시스템 주사 후 160분에 뇌:혈장 비율이 24 내지 32배로 변화되는 것을 나타내며, 이는 두 화합물 모두가 뇌 수용체를 표적화하기 위한 높은 뇌 침투를 가지며, 말초 부담을 감소시킬 가능성이 있음을 나타낸다.

[1327]

플루오로-치환 티오알콕시 유사체 I-2, I-3, I-4, I-8, 및 I-10은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체에 대해 높은 친화도를 나타냈다(화합물 I-8과 관련된 경쟁 결합 그래프는 도 40를 또한 참조한다). 또한, 화합물 I-1 및 II-10 둘 모두는 세로토닌 5-HT_{2AR}의 현저한 작용제임이 발견되었으며(예를 들어, 도 42 참조), 중수소화 화합물과 중수소화되지 않은 화합물 간에 친화도에 있어서 유의한 차이가 없었고, 이는 중수소화가 약력을 변경시키지 않음을 시사한다.

[1328]

화합물 I-5, I-6, I-7, I-11, I-13, II-1, II-3, II-4, II-23, III-2, IV-1, IV-3, V-1, VI-1 또한 합성되었으며, 이에 대해 약력학 및 약동학적 활성을 시험하였다. 이들 화합물 대부분의 5-HT_{2AR} 활성은 I-1 과 유사하였으며, 여기에서 K_i 값은 150 nM 미만인 한편, I-5, I-6, I-7, II-1, II-4, 및 IV-1은 150 nM보다 높은 친화도를 나타냈다. 특히, I-13은 5-HT_{2AR}에서 주목할 만한 친화도를 가졌지만, 다른 화합물과 같은 HTR을 유도하지 않았다. 예상치 못한 발견은 V-1이 강력한 5-HT_{2AR} 작용제(K_i = 10 nM, EC₅₀ = 28(TRUPATH) 내지 35(IP1) nM, 및 E_{max}

= 31(IP1) 내지 75%(TRUPATH, 5-HT 대비)(도 45 및 도 46 참조)이고, 강력한 5-HT_{2C}R a작용제(EC₅₀ = 46 nM, E_{max} = 92%, 5-HT 대비)(TRUPATH)(도 51 참조)라는 것이었다. 강력한 5-HT_{2A/2C}R 작용제 활성화에도 불구하고, 3 mg/kg에서, V-1은 DOI(1 mg/kg) 및 해당 시리즈의 다른 화합물, 예를 들어 I-1보다 훨씬 낮은 정도로 HTR을 유도하였다. 이들 데이터는 V-1이 정신자극 효과를 유발하는 경향이 낮을 수 있는 5-HT_{2A}R 작용제라는 증거를 제공한다.

[1329] 또한, 알킨 유사체 I-22 및 니트릴 유사체 I-25를 합성하여 5-HT_{2C}R 작용제 활성화에 대해 시험하였으며, 두 화합물 모두는 각각 13.1 nM 및 35.6 nM의 EC₅₀ 값 및 거의 완전한 작용(5-HT 대비, 두 화합물에 대해 84%의 E_{max}, TRUPATH)을 갖는 5-HT_{2C}R 효능을 갖는 것으로 나타났다.

[1330] 화합물 I-1의 시험관 내 약리학

[1331] 이온 채널, G-단백질 결합 수용체(GPCR), 및 수송체를 포함하는 79개의 단백질에서의 표적 외 활성을 화합물 I-1에 대해 시험하였다. I-1의 단일 10 μM 시험 농도로부터의 '방사성리간드의 백분율 변위'(또는 오르토스테릭 결합 부위에 대한 '억제' 또는 '경쟁')가 표 6에 DOI와 비교하여 제시된다. I-1(10 μM)은 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 및 5-HT₇R 아형, 랫트 α₂-아드레날린성 수용체, 인간 아세틸콜린 무스카린(mACh) M1, M4, M5R 및 인간 L형 Ca²⁺ 채널(베라파밀 부위)에서 >80% 억제(본원에서 "상당한 친화도"로 정의됨)를 생성하였다. 10 μM에서, I-1은 랫트 알파2 수용체에 결합된 방사성리간드의 97%를 억제하였다. 따라서, 이의 친화도를 각각의 인간 알파2 수용체에서 시험하였다; 알파2A, 알파2B, 및 알파2C 수용체에서의 이의 K_i([³H]라우울신-표지됨)는 각각 66, 1024, 및 108 nM이었다. 추가 시험은 I-1이 인간 알파2A 수용체에서 165 nM의 EC₅₀을 갖는 부분 작용제임을 나타냈다.

[1332] 수용체 결합(표적에서의 화합물의 10 μM 친화도 스크리닝 또는 결합 효능 "K_i") 및 5-HT₂ 수용체 아형의 경우, 수용체 기능(EC₅₀ 및 E_{max})은 라세미 DOI((±)-DOI, 본원에서 "DOI"로도 지칭됨), 원형 펜에틸아민 세로토닌성 정신자극제, 및 I-1이 몇 가지 놀라운 주목할 만한 예외와 함께, 유사한 약력학적 특성을 가짐을 나타낸다(표 6).

[1333] 5-HT₂ 수용체 활성화. DOI 및 I-1은 각각의 인간 세로토닌 2(5-HT₂) 수용체 아형에 높은 효능, 즉 nM 농도로 결합하고 이를 활성화시켰다. DOI 데이터는 공개된 보고를 입증한다(Canal C. E.; Morgan, D.의 문헌[Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. Drug Test Anal 2012, 4 (7-8), 556-76]. Ray, T. S.의 문헌[Psychedelics and the human receptorome. PLoS One 2010, 5 (2), e9019]). I-1은 5-HT_{2B} 대비 5-HT_{2A} 및 5-HT_{2C}에 대한 측정 가능한 약리학적 선택성을 나타냈다. 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 및 5-HT_{2C}R에서의 이의 결합 효능(작용제([¹²⁵I]DOI) 방사성리간드 결합 검정을 통해 결정된 K_i)은 각각 0.35, 6.7, 및 0.55 nM이었으며, 이는 5-HT_{2B}R 대비 5-HT_{2A}의 경우 약 19배의 결합 선택성, 및 5-HT_{2B}R에 대해 5-HT_{2C}의 경우 약 12배의 결합 선택성을 갖는다는 것을 나타낸다. 유사하게, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 및 5-HT_{2C}R에서의 이의 활성화 효능(인산이노시톨 1(IP1) 생성/Gαq 신호 전달을 측정하는 기능적 검정에서 결정된 EC₅₀)은 4.1, 88, 및 7.3 nM이었으며, 이는 5-HT_{2B}R 대비 5-HT_{2A}의 경우 약 21배의 활성화 선택성, 및 5-HT_{2B}R 대비 5-HT_{2C}의 경우 약 12배의 활성화 선택성을 갖는다는 것을 나타낸다. 비교하면, DOI는 5-HT_{2B} 대비 5-HT_{2A}의 경우, 각각 5.4배 및 7.3배의 결합 및 활성화 선택도를 가졌으며, 5-HT_{2B} 대비 5-HT_{2C}의 경우, 각각 3.1배 및 2배의 결합 및 활성화 선택도를 가졌다. DOI 및 I-1은 5-HT_{2A}R에서 거의 완전 작용제(5-HT 대비, E_{max} 값 약 86%), 5-HT_{2B}R에서 거의 완전 작용제(5-HT 대비 E_{max} 값 각각 약 98% 및 약 84%), 및 5-HT_{2C}R에서 완전 작용제(5-HT 대비 E_{max} 값 각각 약 108% 및 약 99%)였다.

[1334] 10 μM에서의 표적 외 친화도 스크리닝. DOI 및 I-1의 단일 10 μM 시험 농도로부터 "방사성리간드의 백분율 변위"(또는 오르토스테릭 결합 부위에 대한 "억제" 또는 "경쟁") 시험을 시험된 모든 다른 단백질에서 수행하였다. 이들 10 μM 시험은 친화도 스크리닝이다. 10 μM 시험에서, 시험 화합물이 관련 수용체에 양호하게 결합하거나 결합하지 않는다는 것을 추론할 수 있지만, 해당 수용체에서 화합물의 정규 신호 전달 경로에서

의 실제 친화도(즉, K_i , K_d , 또는 K_b) 또는 기능(즉, EC_{50} , IC_{50} , E_{max} , 또는 I_{MAX})에 대한 특정 데이터는 제공하지 않는다. 예를 들어, 랫트 $\alpha 2$ -아드레날린성 수용체(랫트 대뇌 피질 조직, 미확인 아형을 사용함)의 경우, $10 \mu M$ 에서, **I-1**은 수용체에 결합된 길항제 방사성리간드의 97.3%를 억제하였고, DOI는 81.9%를 억제하였다. 따라서, **I-1** 및 DOI는 랫트 $\alpha 2$ -아드레날린성 수용체에 대한 친화도를 가지며, **I-1**은 이들에게서 DOI보다 더 높은 친화도를 갖는 것으로 결론을 내릴 수 있다. 그러나, 인간 카나비노이드 1(CB1) 수용체에서, DOI 및 **I-1**은 이들에 결합된 방사성리간드의 50% 미만을 억제하였으며, 이에 따라 이들은 CB1 수용체에서는 의미 있게 결합하지 않는 것으로("결합 없음", NB) 결론을 내릴 수 있다. 전체 투여량-반응 검정, 즉 전체 농도 세트(예를 들어, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1,000, 3,000, 및 10,000 nM 농도, 3회 시험됨)의 검정은 대체적으로 K_i (친화도) 및 $EC_{50} + E_{max}$ (기능) 특성을 결정하고 보고하기 위해 평가된다.

- [1335] DOI 및 **I-1**의 공유된 표적 외의 것들. 각각의 화합물이 $10 \mu M$ 스크리닝에서 $\geq 80\%$ 의 방사성리간드 결합을 억제하는 DOI 및 **I-1**에 의해 공유된 표적 외의 것은, 랫트 $\alpha 2$ -아드레날린성 수용체(아형 $\alpha 2A$, $\alpha 2B$, 및/또는 $\alpha 2C$ 는 식별되지 않음) 및 인간 세로토닌 $5-HT_{1A}$ 수용체였다. 정확한 억제 지표는 표 6을 참조한다.
- [1336] DOI 및 **I-1**의 분산된 표적 외의 것들은 **I-1**의 예상치 못한 효과를 나타낸다. DOI와 **I-1** 사이에는 비교적 적은 수의 다른 수용체에 대한 결합에서 상당한 차이가 있었다. DOI는 $10 \mu M$ 에서 인간 $\beta 2$ -아드레날린성 수용체에 대해 $\geq 80\%$ 의 방사성리간드 결합을 억제하였다. 명백하게, **I-1**은 인간 세로토닌 $5-HT_{1B}$, $5-HT_6$, $5-HT_7$, 무스카린 M1, M4, M5 수용체 및 L형 Ca^{2+} 채널(베라파밀 부위)에 대해 $\geq 80\%$ 의 방사성리간드 결합을 억제하였다.
- [1337] 문헌에 상세히 기술된 바와 같이, DOI는 매우 선택적이고 강력한 $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2B}$, 및 $5-HT_{2C}$ R 작용제였다. 심지어 $10 \mu M$ 에서도, 이는 "3개의" 다른 표적(인간 $5-HT_{1A}$ 및 $\beta 2$ 및 랫트 $\alpha 2$ (아형 미확인))에 대해 단지 약 82%의 방사성리간드 결합을 억제하였으며, 이는 이들에게서 μM 친화도를 가짐을 시사한다. 또한, **I-1**은 강력한 $5-HT_2$ 작용제였으나, $10 \mu M$ 에서, 9개의 다른 표적에 대해 $>80\%$ 의 방사성리간드 결합을 억제하였다(표 6 참조). **I-1**은 랫트 $\alpha 2$ -아드레날린성 수용체(아형 미확인)에 대해 97.3%의 방사성리간드 결합, 및 인간 세로토닌 $5-HT_{1A}$ 에 대해 98.1%의 방사성리간드 결합을 억제하였다. 실제로, **I-1**은 $5-HT_{1A}$ 수용체에서, 적어도 부분적인 작용제 활성을 나타내는, 88 nM의 EC_{50} 로 기능적 효능을 나타냈다. **I-1**은 다른 7개의 표적이 아닌 것에 대한 방사성리간드 결합의 $<90\%$ 를 억제하였다.
- [1338] $5-HT_{1A}$ 작용제는 항불안 특성 및 다른 유익한 특성을 가지며, $\alpha 2$ -아드레날린성 작용제는 오피오이드 금단, 통증, ADHD, 및 고혈압을 효과적으로 치료한다. 결론적으로, **I-1**은 고유한 약력학적 특성을 가지며, GPCR의 하위 집합에서 뚜렷한 선택성 및 활성을 갖는다.

[표 6]

수용체(종, h = 인간; r = 랫트; m = 마우스; gp = 기니피그)	DOI (HCl)	I-1 (HCl)
*5-HT _{2A} (h)	K _i = 0.28 nM ([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ = 2.2 nM E _{max} ~86%(상대치) 5-HT (IP1 검정)	K _i = 0.35 nM ([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ = 4.1 nM E _{max} ~86%(상대치) 5-HT (IP1 검정)
*5-HT _{2B} (h)	K _i = 1.5 nM ([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ = 16 nM E _{max} ~98%(상대치) 5-HT (IP1 검정)	K _i = 6.7 nM ([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ = 88 nM E _{max} ~84%(상대치) 5-HT (IP1 검정)
*5-HT _{2C} (h)	K _i = 0.48 nM ([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ = 8 nM E _{max} ~108%(상대치) 5-HT (IP1 검정)	K _i = 0.55 nM ([¹²⁵ I]DOI) EC ₅₀ = 7.3 nM E _{max} ~99%(상대치) 5-HT (IP1 검정)
*5-HT _{1A} (h)	10 μM에서 81.3% 억제 (작용제 방사성리간드)	10 μM 에서 98.1% 억제 (작용제 방사성리간드)
*아드레날린성 α ₂ (아형 미확인) (랫트 피질)	10 μM에서 81.9% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 97.3% 억제 (길항제 방사성리간드)
*5-HT ₆ (h)	10 μM에서 64.4% 억제 (작용제 방사성리간드)	10 μM 에서 89.8% 억제 (작용제 방사성리간드)
*무스카린 M1 (h)	10 μM에서 71.8% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 88.1% 억제 (길항제 방사성리간드)
*무스카린 M4 (h)	10 μM에서 75.7% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 86.3% 억제 (길항제 방사성리간드)
*5-HT ₇ (h) (아형 "a" 또는 "b"는 특정되지 않음)	10 μM에서 58.4% 억제 (작용제 방사성리간드)	10 μM 에서 86.2% 억제 (작용제 방사성리간드)
*칼슘 채널 L-형, 페닐알킬아민, 베라파밀 부위(랫트 피질)	10 μM에서 55.5% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 84.6% 억제 (길항제 방사성리간드)
*무스카린 M5 (h)	10 μM에서 62.6% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 83.6% 억제 (길항제 방사성리간드)

[1339]

[표 6] (계속)

*5-HT _{1B} (h)	10 μM에서 52.7% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 82.9% 억제 (길항제 방사성리간드)
*무스카린 M3 (h)	10 μM에서 60.4% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM에서 79% 억제 (길항제 방사성리간드)
*도파민 D3 (h)	NB	10 μM 에서 70.4% 억제 (길항제 방사성리간드)
*Na ⁺ 채널 (부위 2)(랫트 피질)	10 μM에서 53.5% 억제(길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 68.4% 억제 (길항제 방사성리간드)
*시그마 (비선택적) (h)	10 μM에서 61.7% 억제 (작용제 방사성리간드)	10 μM 에서 64.1% 억제 (작용제 방사성리간드)
*도파민 D1 (h)	NB	10 μM에서 57% 억제 (길항제 방사성리간드)
*아드레날린성 β2 (h)	10 μM에서 82.2% 억제 (길항제 방사성리간드)	10 μM 에서 52.2% 억제 (길항제 방사성리간드)
5-HT 수송체 (h)	10 μM에서 76.2% 억제 (길항제 방사성리간드)	NB
μ-오피오이드 (h)	10 μM에서 65% 억제 (작용제 방사성리간드)	NB
히스타민 H1 (h)	10 μM에서 64.6% 억제 (길항제 방사성리간드)	NB
5-HT _{1D}	NR	NR
5-HT _{1E}	NR	NR
5-HT _{1F}	NR	NR
5-HT ₃ (h)	NB (길항제)	NB (길항제)
5-HT ₄	NR	NR
5-HT _{5a} (h)	NB (작용제)	NB (작용제)
아데노신 A1 (h)	NB	NB
아데노신 A2A (h)	NB	NB
아데노신 A3 (h)	NB	NB
α1 (비선택적) (r)	NB	NB
아드레날린성 β1 (h)	NB	NB

[1340]

[표 6] (계속)

안지오텐신 AT1 (h)	NB	NB
안지오텐신 AT2 (h)	NB	NB
BZD (중추) (랫트 피질)	NB	NB
BZD (말초) (랫트 심장)	NB	NB
BB (비선택적) (랫트 피질)	NB	NB
B2 (h)	NB	NB
칼시토닌 유전자 관련 펩티드 CGRP1 (h)	NB	NB
카나비노이드 CB1 (h)	NB	NB
콜레스티스토키닌 CCK1 (CCKA) (h)	NB	NB
콜레스티스토키닌 CCK2 (CCKB) (h)	NB	NB
D2S (h)	NB	NB
D4.4 (h)	NB	NB
D5 (h)	NB	NB
엔도텔린 ETA (h)	NB	NB
엔도텔린 ETB (h)	NB	NB
GABA (비선택적) (랫트 피질)	NB	NB
갈라닌 GAL1 (h)	NB	NB
갈라닌 GAL2 (h)	NB	NB
혈소판 유래 성장 인자(PDGF) (m)	NB	NB
CXCR2 (인터류킨-8B) (h)	NB	NB
케모카인 CCR1 (h)	NB	NB
TNF- α (h)	NB	NB
히스타민 H2 (h)	NB	NB
멜라노코르틴 MC4 (h)	NB	NB
멜라토닌 MT1 (h)	NB	NB
무스카린 M2 (h)	NB	NB

[1341]

[표 6] (계속)

타키키닌 NK1 (h)	NB	NB
타키키닌 NK2 (h)	NB	NB
타키키닌 NK3 (h)	NB	NB
신경펩티드 Y Y1 (h)	NB	NB
신경펩티드 Y Y2 (h)	NB	NB
뉴로텐신 NT1 (h)	NB	NB
δ-오피오이드 (h)	NB	NB
κ-오피오이드 (h)	NB	NB
오르판닌 ORL1 (h)	NB	NB
PAC1 (뇌하수체 아데닐레이트 사이클라아제 활성화 폴리펩티드, PACAP) (h)	NB	NB
PPAR γ (h)	NB	NB
PCP (랫트 피질)	NB	NB
프로스타글란딘 EP2 (h)	NB	NB
프로스타글란딘 EP4 (h)	NB	NB
프로스타시클린 IP (PGI2) (h)	NB	NB
P2X (ATP) (랫트 방광)	NB	NB
P2Y (ATP) (랫트 피질)	NB	NB
소마토스타틴 SST (비선택적) (m)	NB	NB
글루코코르티코이드 GR (h)	NB	NB
VPAC1 (혈관활성 장 펩티드, VIP1) (h)		
바소프레신 V1a (h)	NB	NB
칼륨 KV 채널 (랫트 피질)	NB	NB
칼슘 SKCa 채널 (랫트 피질)	NB	NB
염화물 Cl- 채널 (GABA-관문) (랫트 피질)	~38% 결합 감소	~48% 결합 감소

[1342]

[표 6] (계속)

노르에피네프린 수송체 (h)	NB	NB
도파민 수송체 (h)	NB	NB

[1343]

[1344]

인간 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 및 5-HT_{2C} 수용체에서의 DOI 및 I-1의 친화도 프로파일 및 동일한 화합물의 수용체 기능 프로파일. DOI 및 I-1은 또한, 5-HT_{2R}를 제외하고, 10 μ M에서 표적에 대한 결합에 대해 시험되었으며, 여기에서 전체 투여량-반응 연구 및 전체 투여량-반응 기능적 검정(IP1)을 수행하여 K_i, EC₅₀, 및 E_{max} 값을 계산하였다. *는 방사성리간드 결합의 >50% 억제로 정의되는 유의한 시험 화합물 결합을 나타낸다.

[1345]

화합물 I-1의 생체 내 약력학

[1346]

수컷, 성체 C57BL/6J 마우스(Jackson Laboratories)에서의 HTR 검정을 사용하여, 시험 화합물의 생체 내 5-HT₂ 작용제 활성 및 상대 작용 지속시간을 평가하였다. 마우스를 음식 및 물에 자유롭게 접근할 수 있는 표준 실험실 케이지에 수용하고 실험실에서의 시험 전 적어도 1주일 동안 동물 사육장에 순응시켰다. 시험 당일, 시험 화합물의 투여 전 마우스를 \geq 60분 동안 홈 케이지 내의 실험실에 순응시켰다. 마우스에게 피하 주사하고, 그 직후 마우스를 투명 폴리카보네이트 박스(46 X 20 X 20 cm)에 넣고, 치료에 대해 맹검인 2명의 훈련된 관찰자에 의해, 핸드헬드 계수기를 사용하여 5, 10, 15, 40, 120, 160, 200, 240, 280, 320, 360, 및 1440분에 HTR을 계수

하였다.

- [1347] 또 다른 실험에서, C57BL/6J 마우스를 시험 화합물 투여 30분 전에 거동실로 옮겼다. 시험 화합물을, 시험 직전에 1 내지 10 mg/kg의 투여량으로 s.c. 또는 p.o.로 투여하고, 맹검 경험이 있는 시험자에 의해, HTR 활성을 1 내지 30분까지, 그리고 다시 120 내지 150분까지 실시간으로 평가하였다.
- [1348] 도 52에 도시된 바와 같이, 화합물 **I-1**은 강력한 투여량 의존적 HTR을 유도하였으며, 이는 피질 5-HT_{2R}의 생체 내 결합 및 활성화를 시사한다. 이의 HTR-유도 효과는 1 mg/kg으로 피하 투여된 5-HT₂ 작용제 정신자극성 펜에틸아민(±)-2,5-디메톡시-4-요오드암페타민(DOI)보다 더 오래 지속되었다. **I-1**은 마우스에서 HTR의 투여량 의존적 증가를 생성하였다.
- [1349] 또한, **I-1**은 경구 활성인 것으로 나타났다. 1, 3 및 10 mg/kg의 투여량의 **I-1**의 경구 투여는 C57BL/6J 마우스에서 HTR을 유도하였으며, 이는 s.c 투여 후 관찰된 효과를 반영하였다(도 53a 및 도 53b). 추가적으로, 경구 투여된 **I-1**은 DOI보다 더 긴 기간 동안 HTR을 유도하였다. 이들 데이터는 **I-1**이 경구 활성이고 투여량 의존적 방식의 지속적인 효과를 가지며 중추 5-HT_{2A}R과 결합한다는 추가 증거를 제공한다.
- [1350] *랫트 및 마우스에서의 I-1의 약동학(PK) 프로파일*
- [1351] 마우스에서의 PK 프로파일. 마우스에서 **I-1**에 대한 완전한 PK 프로파일을 평가하기 위해, 수컷 C57BL/6J 마우스에서 3 mg/kg의 피하(s.c.) 및 경구(p.o.) 투여 후 혈장 및 뇌 샘플을 측정하였다(표 7 및 도 54a 및 도 54b 참조). 일반적인 실험에서, 투여 후 최대 24시간까지 심장 천공을 통해 혈액을 채취하였다(시점당 N=3마리, 9개 시점). LC-MS/MS를 사용하여 혈장 및 뇌 농도를 결정하고, Phoenix WinNonlin Pro(v8.3.1, Pharsight, Inc, USA) 소프트웨어를 사용하여, 비구획 분석(NCA)으로 PK 파라미터를 결정하였다.
- [1352] 마우스에서, 투여 경로와 무관하게, **I-1**은, 취해진 제1 시점(0.083시간차)에 **I-1** 수준이 관찰되면서, 전신 순환계 내로 신속하게 흡수되었다. 중추 신경계 내로의 **I-1** 분포는 신속하였으며, 취해진 제1 시점에서의 뇌 조직에서 이의 수준이 관찰되었다. 3 mg/kg의 p.o. 및 s.c. 투여 후 **I-1**의 최대 평균 혈장 농도(C_{max})는 각각, 1시간차에 175 ng/mL 및 0.08시간차에 188 ng/mL였다. p.o. 및 s.c. 투여 후 평균 최종 반감기는 각각 3.30시간 및 3.92시간이었으며, 각각 784 및 1002 시간*ng/mL의 상승하는 곡선하 면적(AUC_{무한}) 값을 가졌다.
- [1353] 이에 비해, p.o. 및 s.c. 투여 후 최대 평균 뇌 농도는 1시간 및 2시간차에 발생하였으며, 피크 뇌 **I-1** 값은 각각 2366 ng/g 및 3165 ng/g이었다. p.o. 및 s.c. 투여 후 평균 최종 반감기는 각각 2.73시간 및 3.15시간이었다. p.o. 및 s.c. 투여 후 평균 AUC_{무한} 값은 각각 16171 시간*ng/g 및 22487 시간*ng/g이었다.
- [1354] 요약하면, 3 mg/kg의 투여량에서, **I-1**은 s.c. 투여 후 0.08시간차에서의 피크 혈장 농도를 나타내며 마우스 전신 순환계로 신속하게 흡수되었다. 대조적으로, 피크 혈장 농도는 p.o. 투여 후 1시간차에 발생하였다. 피하와 비교한 상대 혈장 경구 생체이용률은 78.3%였다. 투여 경로와 무관하게, 뇌 피크 수준은 1 내지 2시간 사이에 발생하였다. **I-1** 농도는 혈장 대비 뇌에서 25.8 내지 30.7배(AUC_{무한}) 더 높았다. 혈장 및 뇌로부터의 화합물 **I-1**의 제거율을 유사하였다. 투여 경로 및 조직에 걸쳐, 제거 T_{1/2}는 2.73 내지 3.92시간 범위였다.

[표 7] C57BL/6J 마우스에서 화합물 I-1의 경구 및 피하 투여(3 mg/kg) 후 평균 약동학 파라미터

매트릭스	화합물 I-1			
	혈장		뇌	
파라미터/경로	p.o.	s.c.	p.o.	s.c.
투여량 (mg/kg)	3	3	3	3
C _{max} (ng/mL)	175	188	2366	3165
T _{max} (시간)	1	0.08	1	2
T _{1/2} (시간)	3.30	3.92	2.73	3.15
AUC 최종(시간*ng/mL)	625	731	16133	22454
AUC 무한_관찰(시간*ng/mL)	784	1002	16171	22487
MRT 최종(시간)	3.01	2.96	5.35	4.89
%F 상대 po(AUC 무한)	78.3	NA	NA	NA
뇌/혈장 비율(AUC 무한)	NA	NA	25.8	30.7

[1355]

[1356]

랫트에서의 PK 프로파일. 랫트에서 I-1에 대한 완전한 PK 프로파일을 평가하기 위해, 1 mg/kg의 IV 투여량 및 5 mg/kg의 경구(p.o.) 투여량 투여 후 수컷 위스타 랫트에서 I-1의 혈장 및 뇌 약동학 및 소변 배설을 측정하였다. 혈장, 뇌 및 소변 샘플을 I-1의 단일 투여량 투여 후 특정 시점에 채취하고, LC-MS/MS를 사용하여 해당 샘플 중의 I-1을 정량화하였다. 전술한 바와 같이 약동학 파라미터를 결정하였다.

[1357]

표 8, 그리고 도 55a 및 도 55b는 해당 결과를 제시한다. 수컷 랫트는 IV 투여 직후 그리고 경구 투여 후 1.5시간차에 경증 내지 중등도 등급 머리 경련을 갖는 것으로 관찰되었다. p.o. 투여 후, I-1은 제1 시점(0.083시간차)에서 혈장 및 뇌 농도가 관찰되며 신속하게 흡수되었고, 단일 제거 단계가 이어졌다. p.o. 투여 후, I-1 평균 최대 혈장 농도(C_{max})는 0.5시간차에 18.6 ng/mL였다. IV 투여 후 0시간차에서의 외삽 농도(C₀)는 67.2 ng/mL였다. 상응하는 평균 곡선하 면적(AUC_{무한}) 값은 IV 및 p.o.에 대해 각각 50.7 및 49.7 시간*ng/mL였다. 평균 최종 반감기(T_{1/2})는 IV 및 p.o. 후 각각 0.78 및 3.53시간이었다. IV 투여 후 4시간차 시점은 정량 한계(5.02 ng/mL) 미만이었기 때문에 양호하게 정의된 최종 단계를 측정할 수 없었으며, 이는 정맥 내 반감기의 해석에 영향을 미칠 수 있다. IV 투여 후 관찰된 전신 제거율(CI) 및 분포 용적(V_z)은 각각 19.7 L/시간/kg 및 22.2 L/kg이었으며, 절대 경구 생체이용률은 19.1%였다.

[1358]

IV 및 p.o. 투여 후, I-1 뇌 농도에 대한 C_{max}는 0.5시간차에 890 ng/g, 2.0시간차에 402였고; AUC_{무한}은 3259 및 2880 시간*ng/g이었고; 평균 최종 반감기는 2.44 및 4.71시간이었다. 뇌 대 혈장 AUC_{무한} 비율은 투여 경로 및 투여량에 걸쳐 57.9 내지 64.3의 범위였다.

[1359]

IV 투여 후 소변에서 회수된 I-1의 평균 총량은 718 ng(n=2)이었으며, 이는 I-1의 낮은 회수율, 0.07%과 같은 값이다. 신장 제거율은 0.0682 L/시간/kg으로 계산되었다.

[1360]

요약하면, 수컷 랫트에 대한 I-1의 투여는 투여 후 1.5시간차에 경구 투여 후 C_{max} 값을 나타냈다. 총 전신 제거율은 총 간 혈류(3.3 L/시간/kg; Davies B, Morris T.의 문헌[Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993, 10(7), 1093-5])보다 약 6배 더 높았으며, 혈장 및 뇌로부터의 제거율은 유사하였다. I-1의 신장 배설은 총 제거율의 1% 미만이었다. 분포 용적은 총 체액(0.7 L/kg)보다 약 32배 더 높았다. 절대 경구 생체이용률은 19.1%로 중간 정도였다. I-1 농도는 혈장 대비 뇌에서 57.9 내지 64.3배(AUC_{무한}) 더 높았다. 마지막으로, 경구 투여 후 제거 T_{1/2}는 혈장 및 뇌에 대해 각각 3.53 및 4.71시간이었다.

[표 8] 위스타 랫트에서 I-1의 정맥내 및 경구 투여(각각 1 및 5 mg/kg) 후 평균 약동학 파라미터

매트릭스	I-1			
	혈장		뇌	
경로	IV	p.o.	IV	p.o.
투여량 (mg/kg)	1	5	1	5
C ₀ (ng/mL)	67.2	NA	NA	NA
C _{max} (ng/mL)	54.1	18.6	890	402
T _{max} (시간)	0.083	0.5	0.5	2
T _{1/2} (시간)	0.78	3.53	2.44	4.71
AUC _{최종} (시간*ng/mL)	42.2	40.3	2914	1856
AUC _{무한} (시간*ng/mL)	50.7	49.7	3259	2880
V _z (L/kg)	22.2	NA	NA	NA
Cl (L/시간/kg)	19.7	NA	NA	NA
MRT _{최종} (시간)	0.62	2.25	2.54	3.3
F (AUC _{무한}) (%)	NA	19.1	NA	NA
뇌/혈장(AUC _{무한})	NA	NA	64.3	57.9

[1361]

[1362]

또 다른 랫트 PK 연구에서, 1 mg/kg의 정맥내(IV) 투여 후 스프래그-다울리 수컷 랫트에서 I-1의 혈장, 뇌 및 뇌척수액(CSF) 분포를 평가하였다. I-1의 단일 투여량 투여 후 최대 8시간 투여후 특정 시점에서 혈장, 뇌, 및 CSF 샘플을 채취하였다. 심장 천공을 통해 혈액 샘플을 채취하고, 혈액 샘플 채취 후 CO₂ 흡입을 통해 동물을 안락사시켰다. 대수조(cisterna magna) 천공을 통해 CSF 샘플을 채취하고 두부제거 후 뇌 조직을 추출하였다(시점 당 N=4마리 동물). 혈장(K₂EDTA를 항응혈제로서 포함함), 뇌 조직, 및 CSF 중 화합물 I-1의 농도를 LC-MS/MS(LLOQ, 0.3 ng/mL)로 결정하였다. 전술한 바와 같이 혈장, CSF, 및 뇌 조직에 대한 PK 파라미터를 계산하였다.

[1363]

표 9, 그리고 도 56a 및 도 56b는 해당 결과를 제시한다. 수컷 스프래그 다울리 랫트에 대한 I-1의 투여는 혈장, 뇌, 및 CSF에 대해 각각 250, 1490, 및 48.7 ng/mL의 C_{max}를 나타냈다. CNS 내로의 분포는 뇌 및 CSF에 대해 각각 0.25 및 0.083시간의 T_{max} 값으로 신속하게 이루어졌다.

[1364]

총 전신 제거율은 총 간 혈류(3.31 L/시간/kg; Davies B, Morris T.의 문헌[Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993, 10(7), 1093-5])보다 약 1.4배 더 높았다. 뇌 및 CSF로부터의 제거율은 혈장의 제거와 유사하고 이와 평행하였으며, 이는 CNS로부터 전신 순환계로의 I-1의 수동적 확산을 시사한다. 분포 용적은 총 체액(0.7 L/kg, Davies B, Morris T.의 문헌[Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993, 10(7), 1093-5])보다 약 8.1배 더 높았다 I-1 농도는 혈장 대비 뇌에서 15.6배(AUC_{무한}) 더 높았다. CSF 농도는 혈장에서 발견된 농도의 20%에 불과했다. 부수적으로, CSF 농도는 뇌 농도의 1.6%였다. CSF/뇌 비율은 희석 뇌 균질물 중 화합물 I-1의 유리 분획이 1.4%인 뇌 단백질 결합 실험을 확증한다.

[표 9] 수컷 스프래그 다울리 랫트에서 I-1의 IV 투여(1 mg/kg) 후 평균 약동학 파라미터

매트릭스	화합물 I-1		
	혈장	뇌	CSF
파라미터/경로	IV	IV	IV
투여량(mg/kg)	1	1	1
T _{1/2} (시간)	1.53	1.34	1.26
T _{max} (시간)	0.083	0.25	0.083
C _{max} (ng/mL)	250	1490	48.7
C ₀ (ng/mL)	330	NA	NA
T _{최종} (시간)	8	8	6
AUC _{최종} (시간*ng/mL)	207	3220	49.9
AUC _{무한} (시간*ng/mL)	210	3280	51.4
CL(L/시간/kg)	4.77	NA	NA
MRT _{무한} (시간)	1.19	1.98	1.51
V _{ss} (L/kg)	5.67	NA	NA
뇌/혈장(AUC 무한)	NA	15.6	NA
CSF/혈장(AUC 무한)	NA	NA	0.2
CSF/뇌(AUC 무한)	NA	NA	0.016

[1365]

[1366]

마우스에서 신경가소성의 뇌 마커의 변화에 대한 I-1의 효과

[1367]

신경가소성의 뇌 마커에 대한 I-1의 효과를 평가하기 위해, 수컷 C57BL/6J 마우스에 대해 표 10에 기술된 바와 같이 투여하였다.

[표 10] 마우스에서 신경가소성의 뇌 마커 평가를 위한 실험군

군	치료 1~3 일차	치료 4 일차	n
A	비히클(식염수) s.c.	비히클(식염수) s.c.	10
B	비히클(식염수) s.c.	I-1 (3 mg/kg) s.c.	10
C	I-1 (0.3 mg/kg) s.c.	I-1 (0.3 mg/kg) s.c.	10
D	비히클(식염수) s.c.	케타민(10 mg/kg) i.p.	10

[1368]

[1369]

4일차에, 투여 후 2시간차에 동물을 안락사시켰다. 좌측 전두엽 피질을 절개하고 RNAlater에 보관하였다. 이들 샘플에 대해 3개의 하우스키핑 유전자(Hprt, B2m 및 Actb) + 10개의 관심 유전자(문헌에서 세로토닌성 환각제 및/또는 케타민을 사용하는 급성 또는 만성 치료에 의해 상향조절되는 것으로 나타난 관심 유전자: 뇌 유래 신경영양 인자(bdnf), Dlg4(psd-95), 시냅신 1(Syn1), homer1, Creb1, 인슐린 성장 인자 1(Igf1), mTOR, cFos, 조기 성장 반응 2(Egr2) 및 뉴로플라스틴(Nptn))에 대한 유전자 발현 분석을 수행하였다.

[1370]

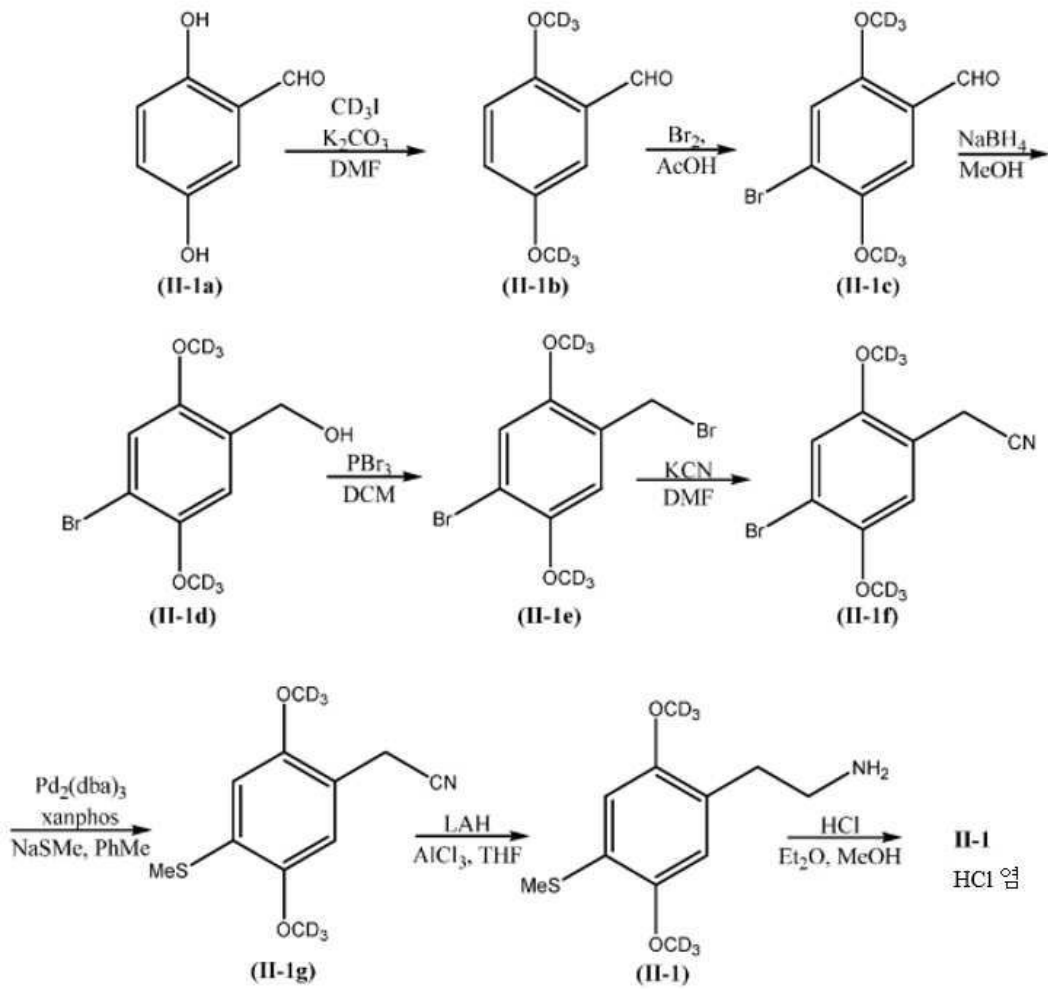
데이터를 로그 변환하고 일원 분산 분석으로 분석하였다. 각각의 치료를 다수의 비교 방법으로 비히클과 비교하였다. 도 57a 내지 도 57j는 해당 결과를 나타낸다. 3 mg/kg I-1로 1회 치료한 군(군 B)에서 bdnf, homer1, Egr2(krox20) 및 cFos mRNA의 증가된 발현이 관찰되었으며, 이는 I-1을 사용한 급성 치료가 치료 후 급성기(2시간)에 전두엽 피질에서 신속한 전사 변화를 유도하였음을 나타낸다. 특히, 뉴런 활성화와 연관된 즉각적인 초기

유전자인 cFos의 증가된 발현이 관찰되었으며, 이는 3 mg/kg I-1을 사용한 급성 치료가 전두엽 피질에서 뉴런 흥분을 증가시켰음을 나타낸다(도 57e). 또한, NMDAR 및 mGluR을 클러스터링하고 공동 국소화하는 시냅스후 스캐폴드의 형성과 연관된 증가된 homer1 발현이 관찰되었고(도 57c); 5-HT_{2A} 수용체의 정신자극 활성화에 대한 마커인 것으로 제안된 성장 인자인 Egr2(Gonzalez-Maeso 등의 문헌[Transcriptome fingerprints distinguish hallucinogenic and nonhallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. J Neurosci. 2003; 23(26), 8836-43])의 증가된 발현이 관찰되었다(도 57d). 뉴런의 생존 및 성장을 조절하고 시냅스 효율 및 가소성에 영향을 미치는 뉴로트로핀인 bdnf의 상향조절 또한 관찰되었다(도 57a).

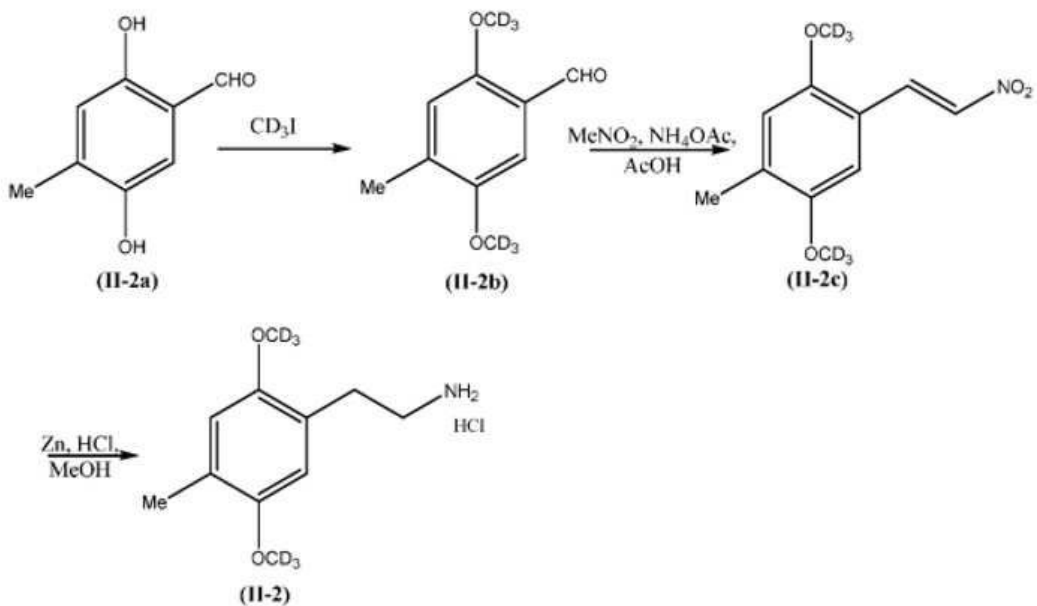
- [1371] 정신자극성 미만의 0.3 mg/kg I-1으로 4회 치료된 군(군 C)에서 homer1 및 Egr2 mRNA의 증가된 발현이 관찰되었으며(도 57c 및 도 57d), 이는 I-1을 사용한 준만성 치료가 치료 후 급성기(2시간)에 측정 가능한 시냅스후 글루타메이트 수용체 형성에 관여하는 유전자(homer1)에 대한 전사 변화를 유도함을 나타낸다.
- [1372] 본원의 모든 곳에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 및 기타 과학적 또는 기술적 저술은 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다. 본원에 예시적으로 설명된 구현에는 본원에 구체적으로 개시되었거나 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들이 없이도 적절히 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에서의 각각의 경우에, 용어 "포함하는", "본질적으로 구성되는", 및 "구성되는" 중 어느 하나는 이들의 통상적인 의미를 유지하면서 다른 두 용어 중 어느 하나로 대체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 한정이 아닌 기술하는 용어로서 사용되었으며, 이러한 용어 및 표현의 사용에 있어서, 도시되고 기술된 특징 또는 그 일부의 임의의 균등물을 배제하려는 의도는 없지만, 청구범위의 범주 내에서 다양한 변형이 가능한 것으로 인식된다. 따라서, 본 방법 및 조성물이 구현에 및 임의의 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 개념을 변형 및 변경하는 것이 당업자에게 도움이 될 수 있고, 이러한 변형 및 변경은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 첨부된 청구범위에 의해 정의된 것과 같은 조성물 및 방법의 범주 내에 속하는 것으로 간주된다는 것을 이해해야 한다.
- [1373] 본원에 기술된 임의의 단일 용어, 단일 요소, 단일 문구, 용어 군, 문구 군, 또는 요소 군은 각각 청구범위로부터 구체적으로 배제될 수 있다.
- [1374] 본 명세서에서 온도 범위, 시간 범위, 조성물, 또는 농도 범위와 같은 범위가 주어질 때마다, 모든 중간 범위 및 하위 범위뿐만 아니라 주어진 범위에 포함된 모든 개별 값도 본 개시에 포함되도록 의도된다. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 포함된 범위 또는 하위 범위 내의 임의의 하위 범위 또는 개별 값은 본원의 양태로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다. 본원의 설명에 포함되는 임의의 요소 또는 단계는 청구된 조성물 또는 방법으로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다.
- [1375] 또한, 조성물 및 방법의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹 또는 다른 대안적인 그룹화의 관점에서 기술되는 경우, 당업자는 조성물 및 방법이 또한 이에 따라 마쿠쉬 그룹 또는 다른 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위 그룹의 관점에서 기술된다는 것을 인지할 것이다.
- [1376] 따라서, 전술한 내용은 단지 방법 및 조성물의 원리만을 예시한 것이다. 당업자는, 본원에서 명시적으로 설명되거나 도시되지는 않았지만, 본 개시의 원리를 구현하고 본 개시의 사상 및 범주 내에 포함되는 다양한 배열을 고안할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 본원에 인용된 모든 실시예 및 조건부 언어는 원칙적으로 독자가 본 개시의 원리 및 발명자가 기여한 개념을 이해하여 당해 기술을 발전시키는 데 도움을 주도록 의도된 것이며, 구체적으로 인용된 이러한 실시예 및 조건에 한정되지 않는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 본 개시의 원리, 양태, 및 구현예를 언급하는 본 개시의 모든 진술을 비롯하여 본 개시의 특정 실시예는 이의 구조적 및 기능적 등가물 모두를 포함하도록 의도된다. 또한, 이러한 등가물은 현재 알려진 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조에 관계없이 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 요소 둘 다를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 개시의 범주는 본원에서 도시되고 기술된 예시적인 구현예에 한정되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 개시의 범주 및 사상은 다음 청구범위에 의해 구현된다.

도면

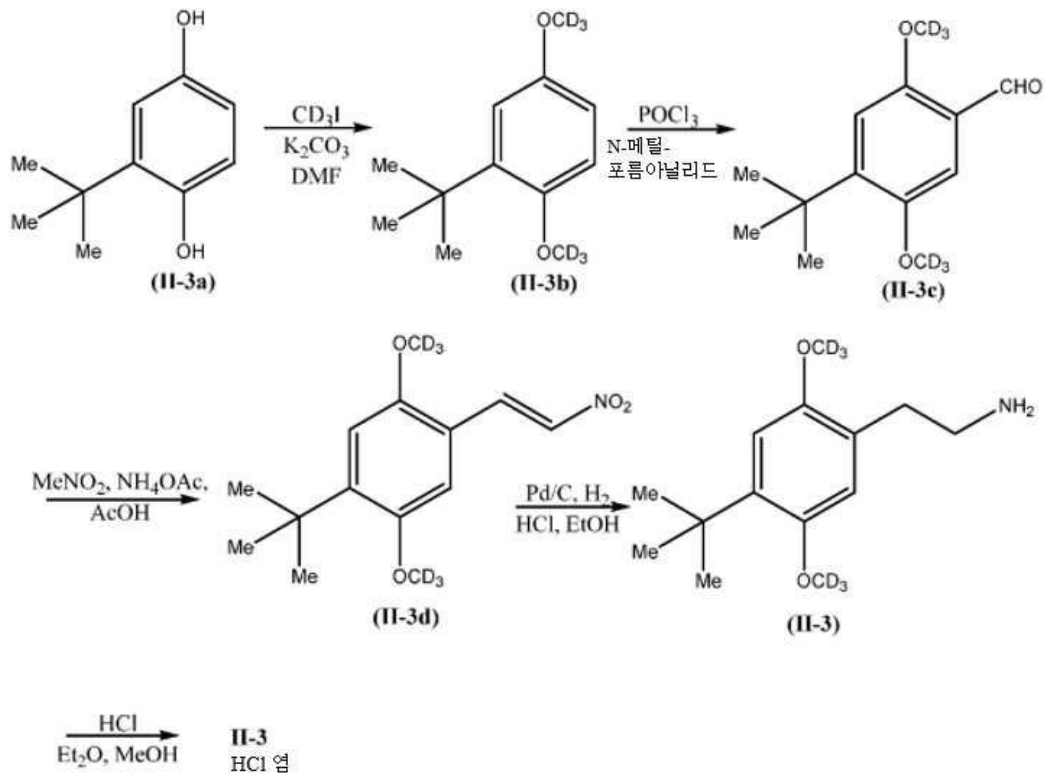
도면1



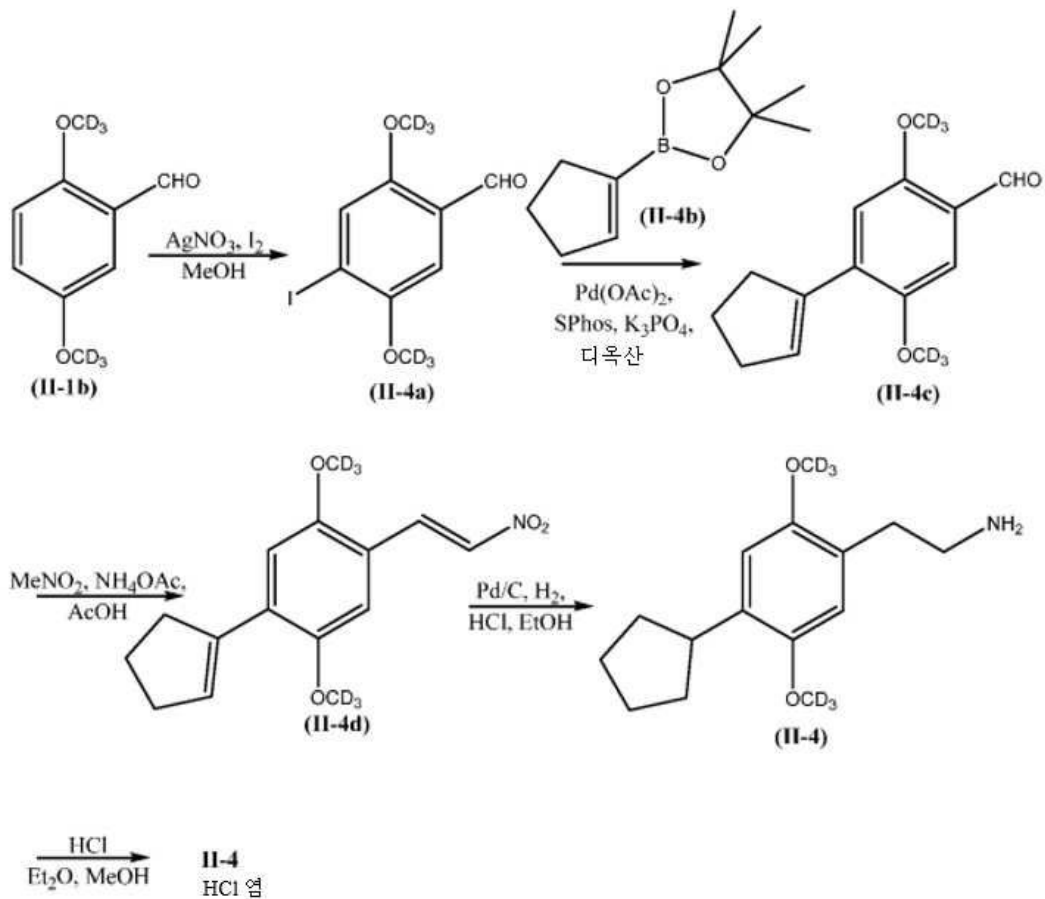
도면2



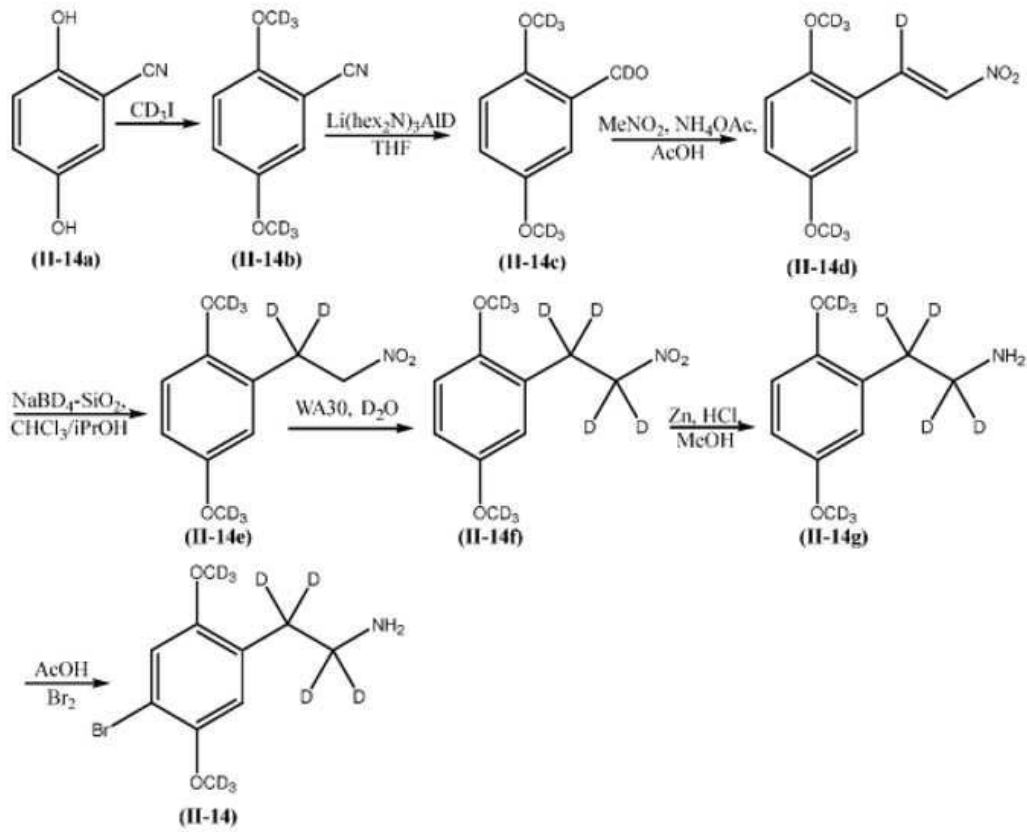
도면3



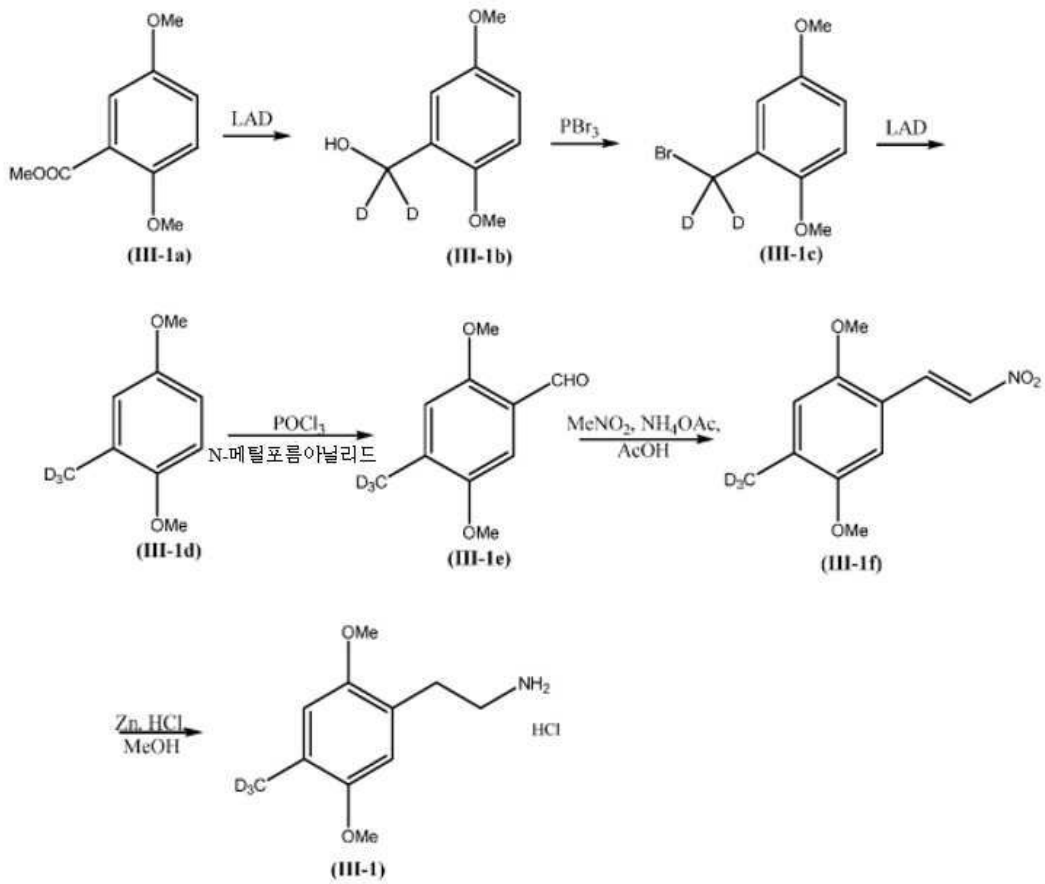
도면4



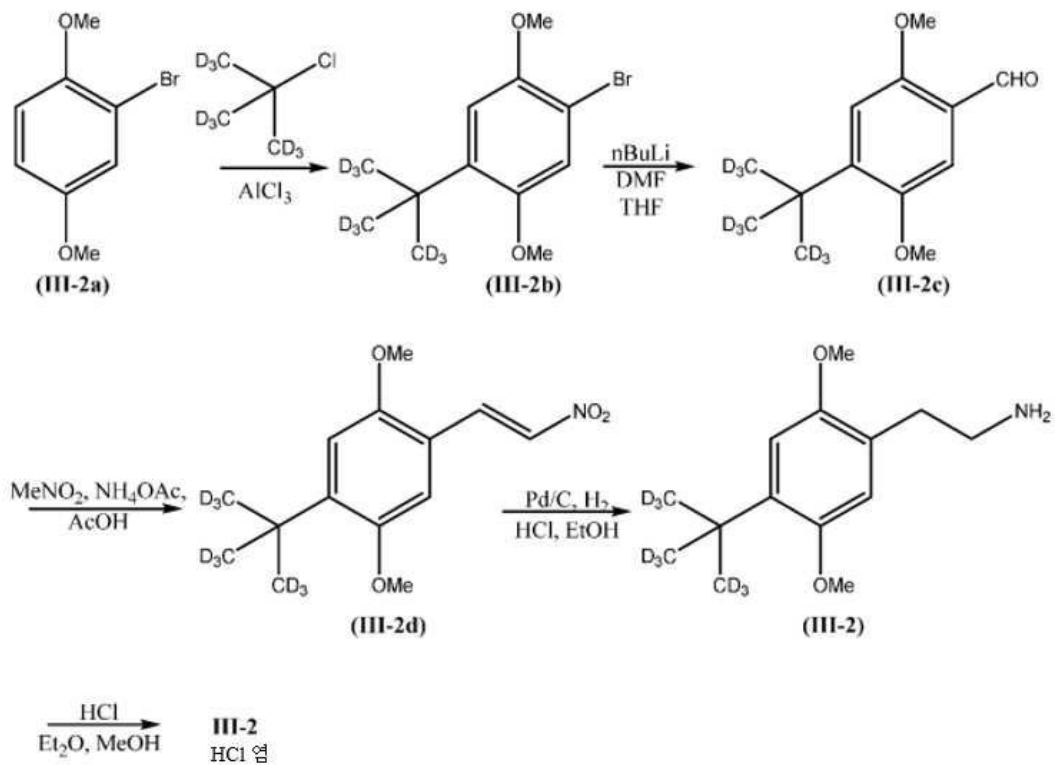
도면5



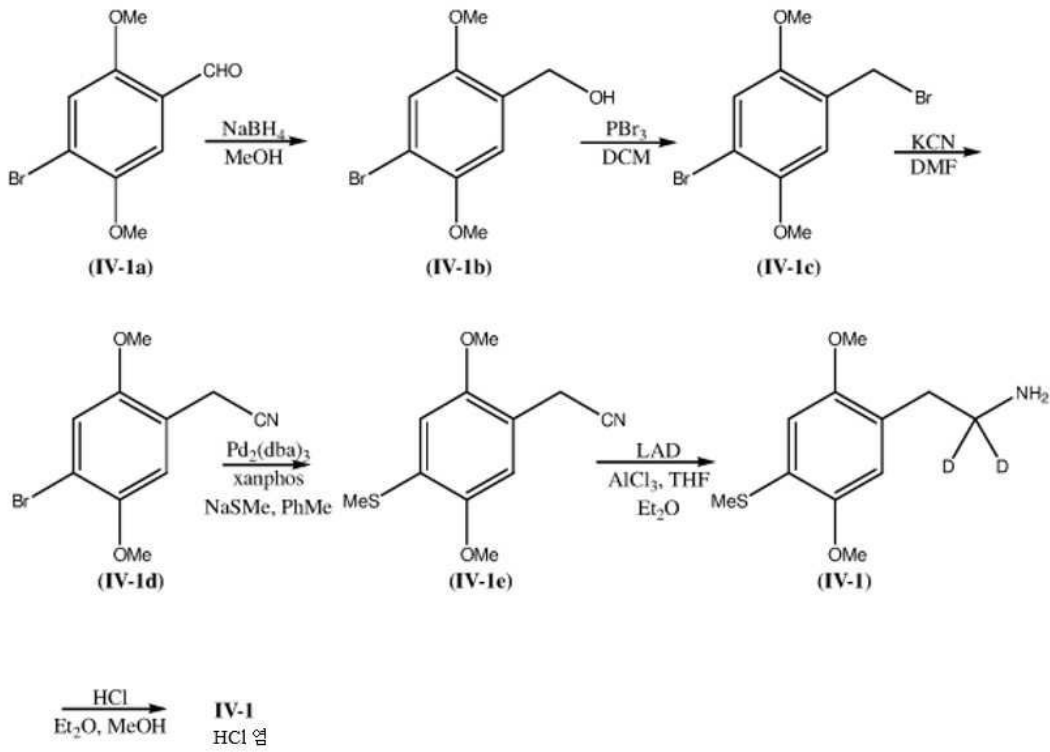
도면6



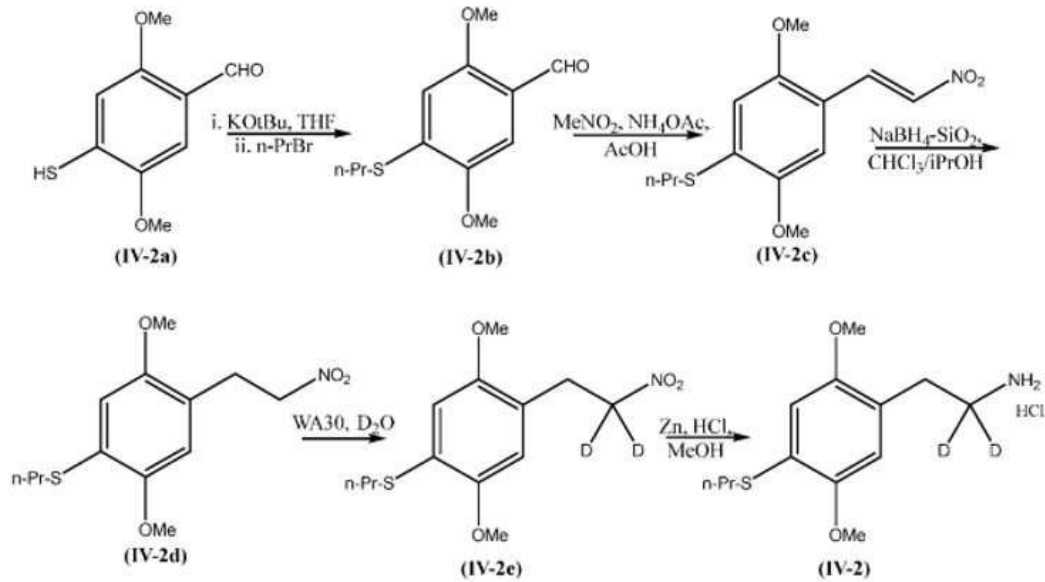
도면7



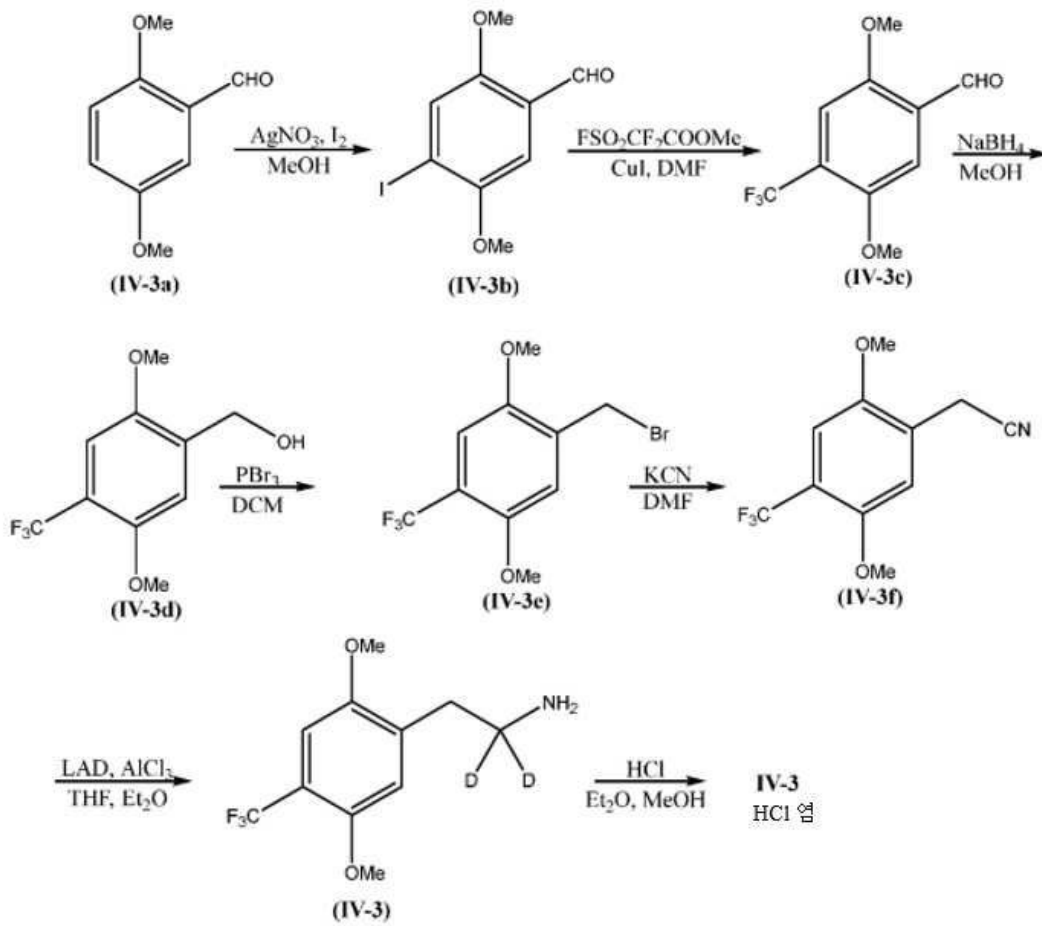
도면8



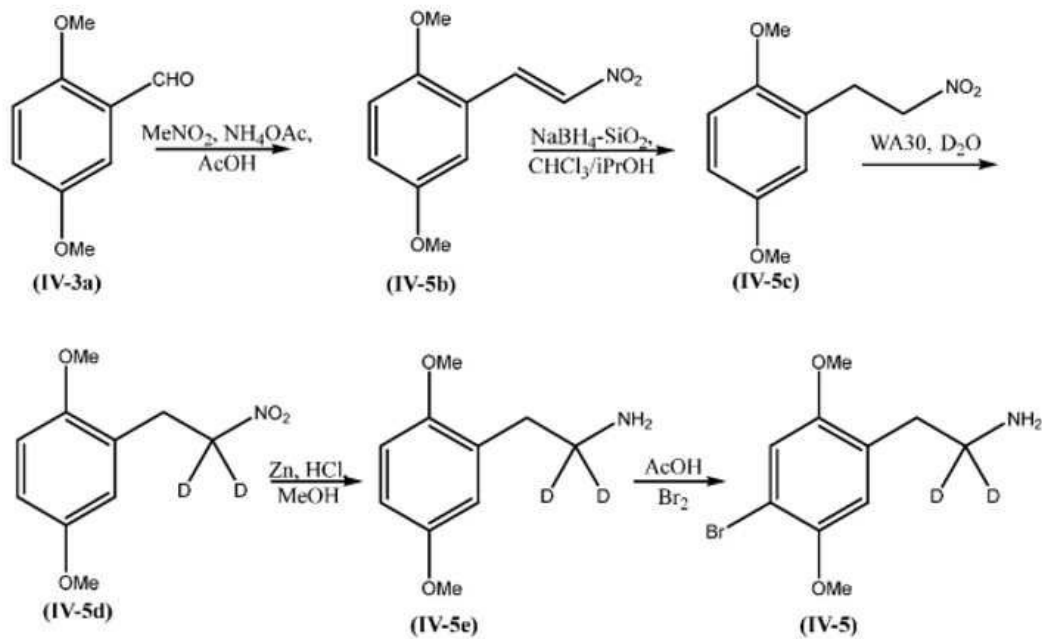
도면9



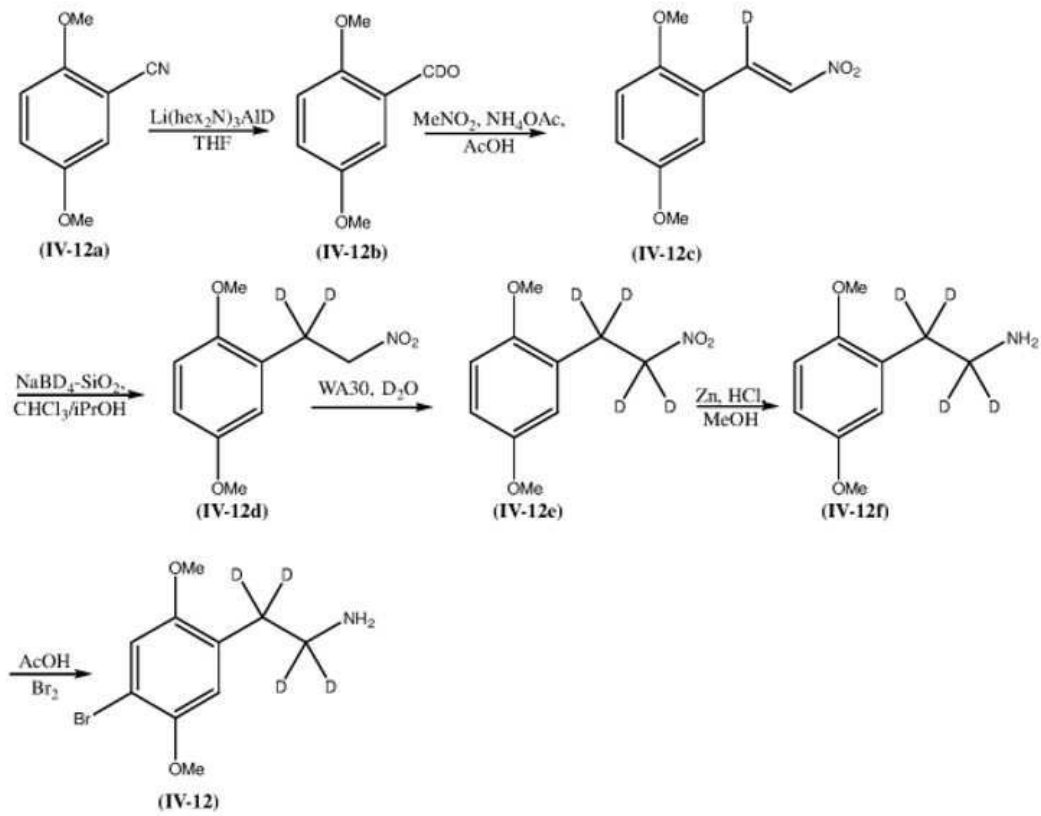
도면10



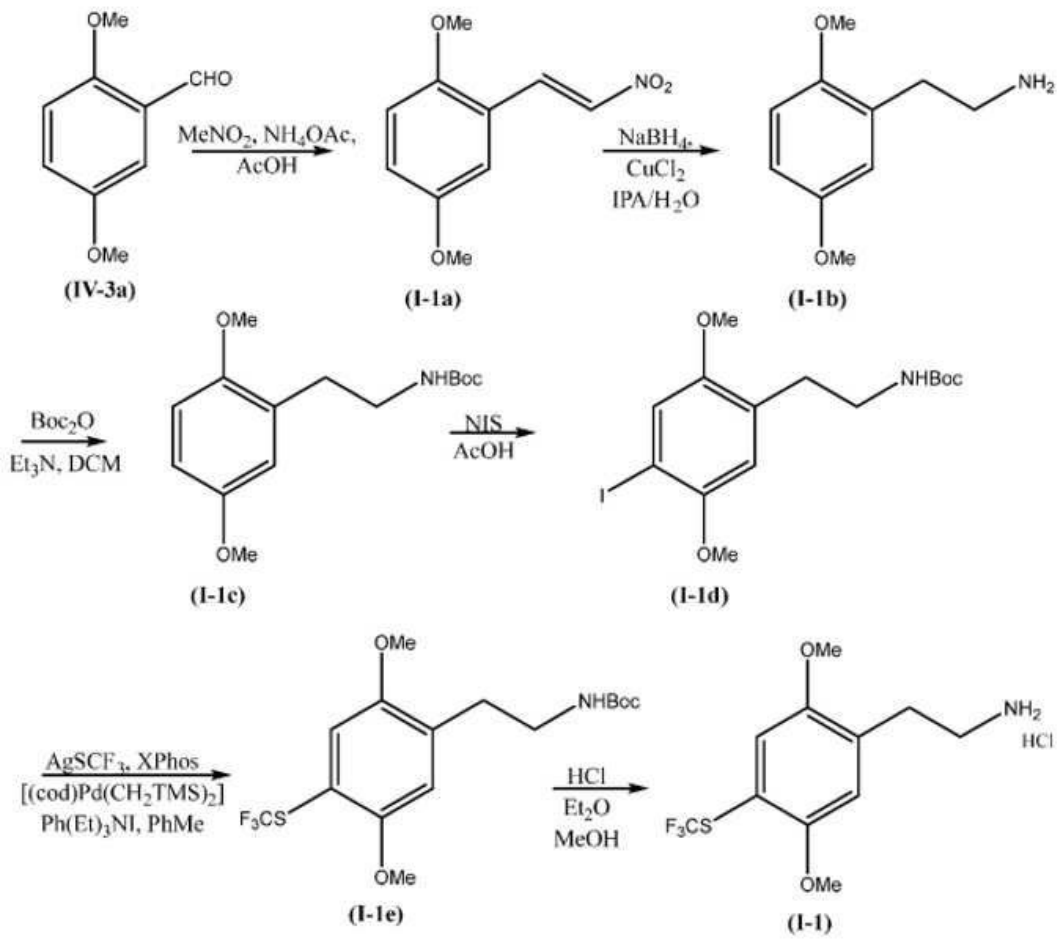
도면11



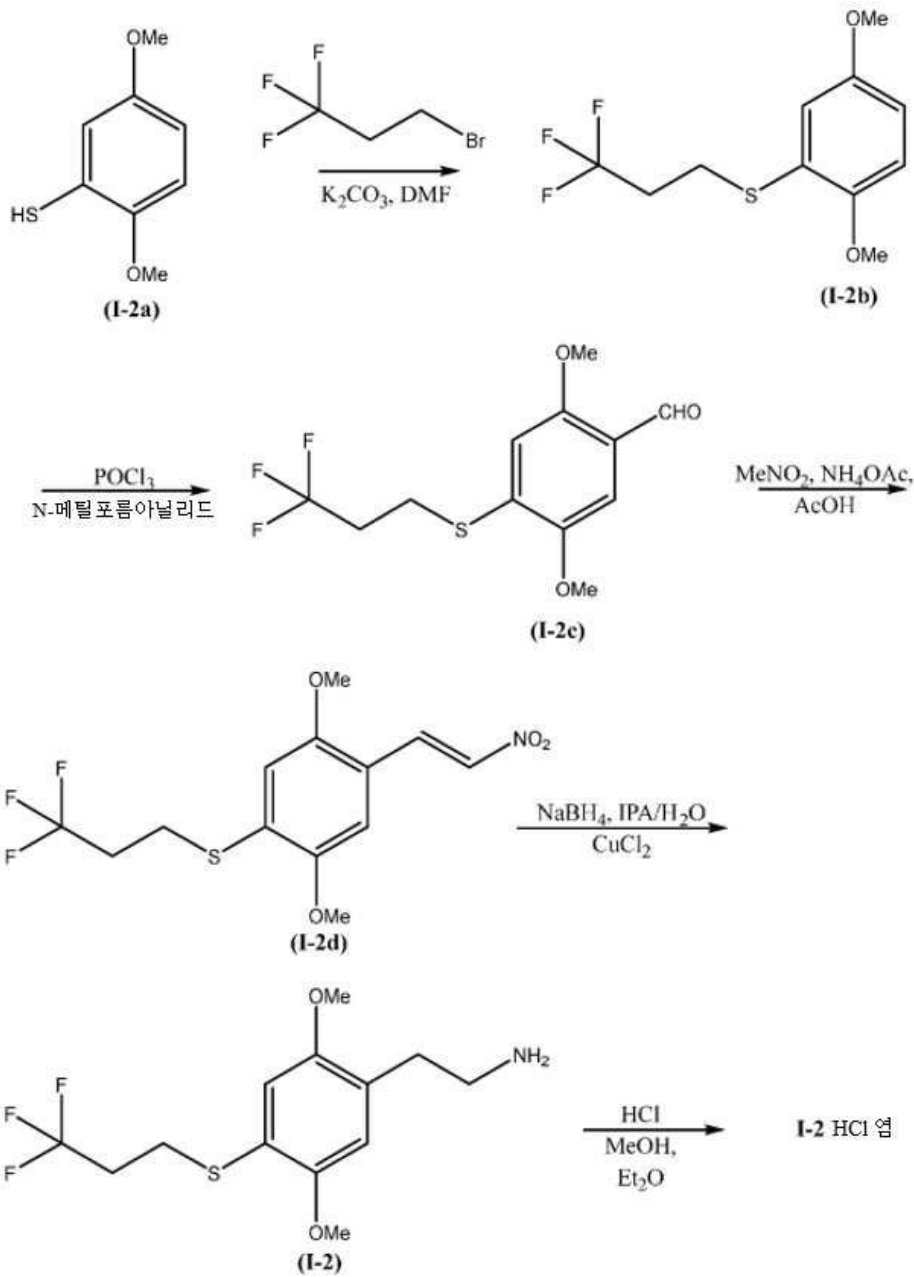
도면12



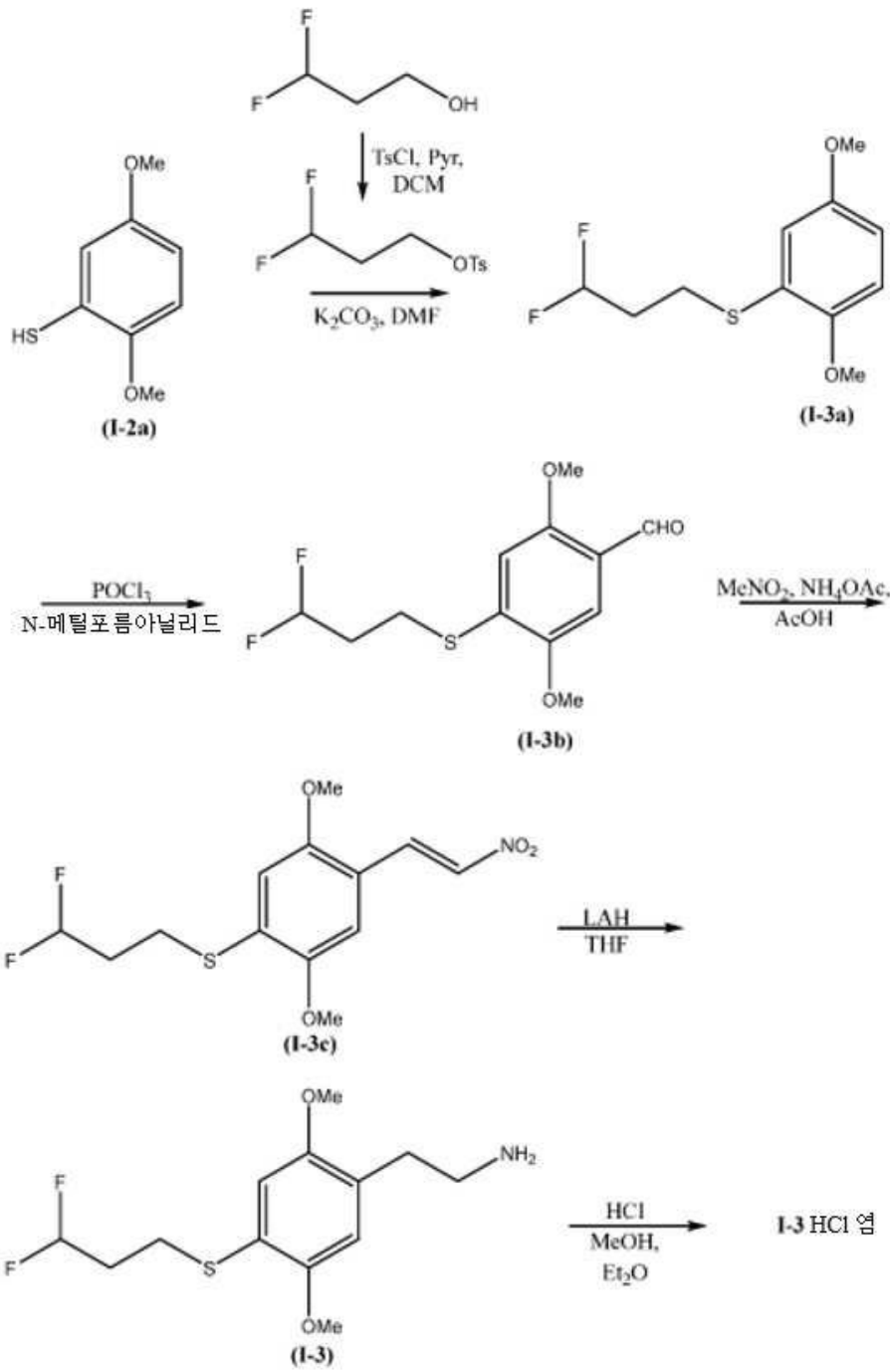
도면13



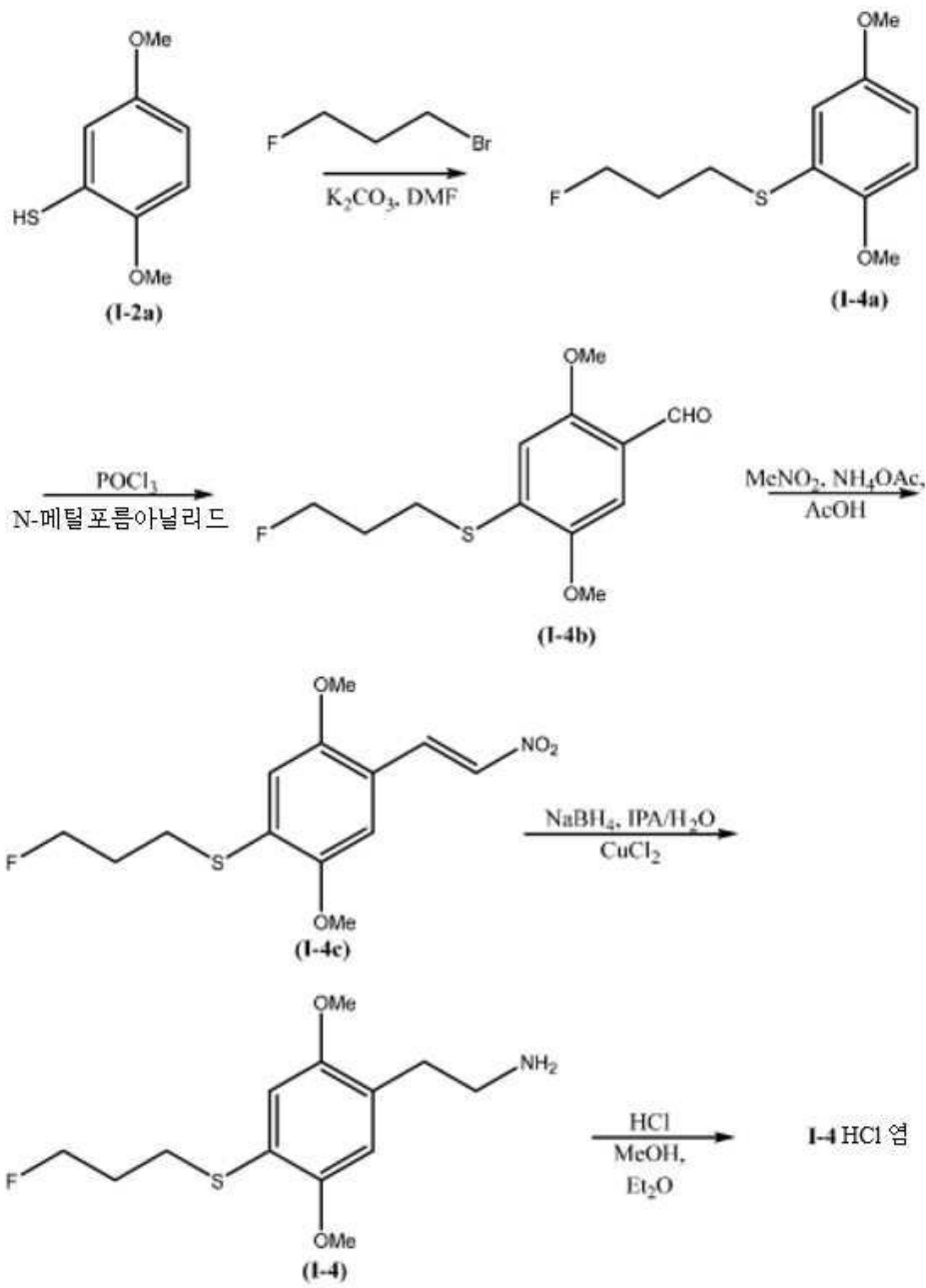
도면14



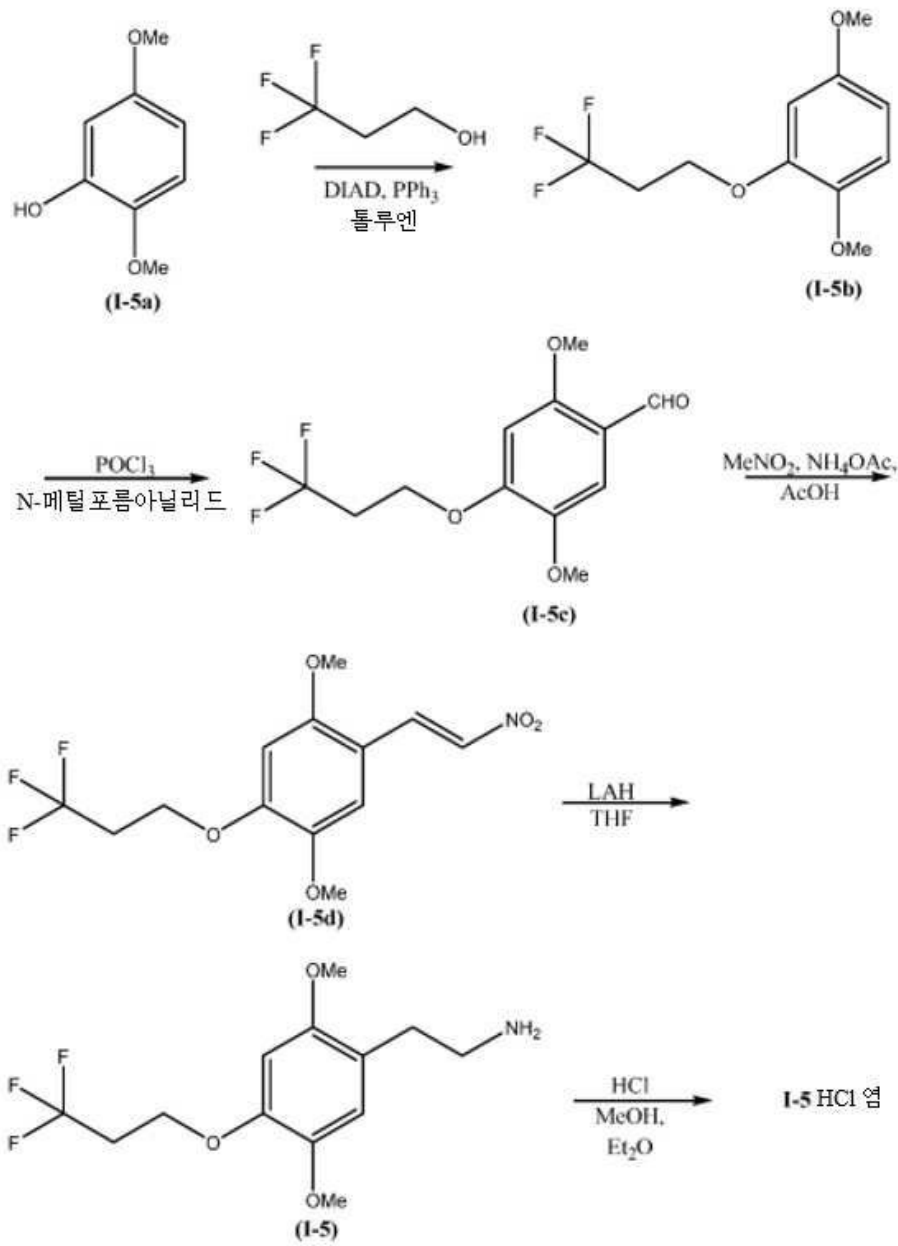
도면15



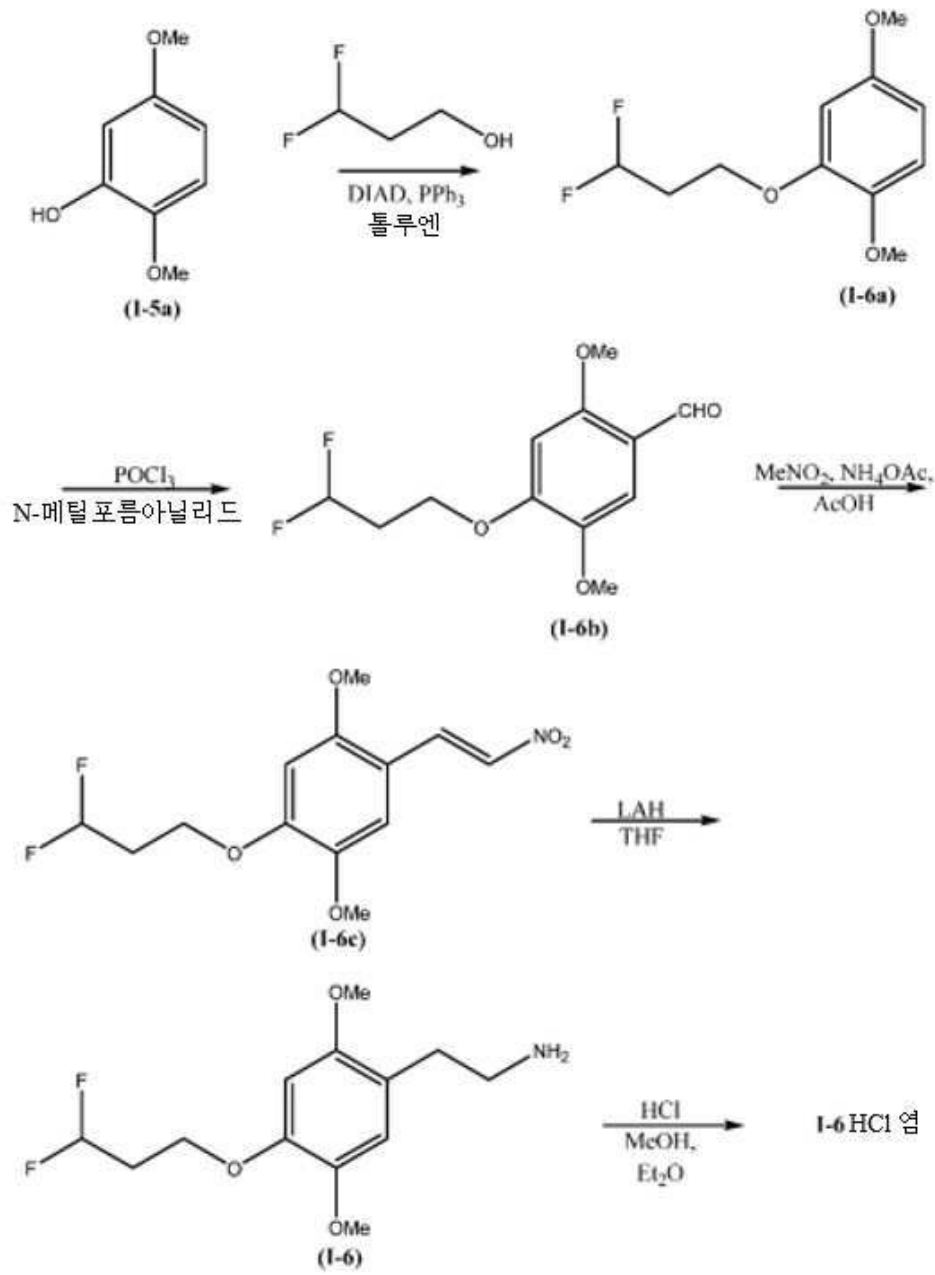
도면16



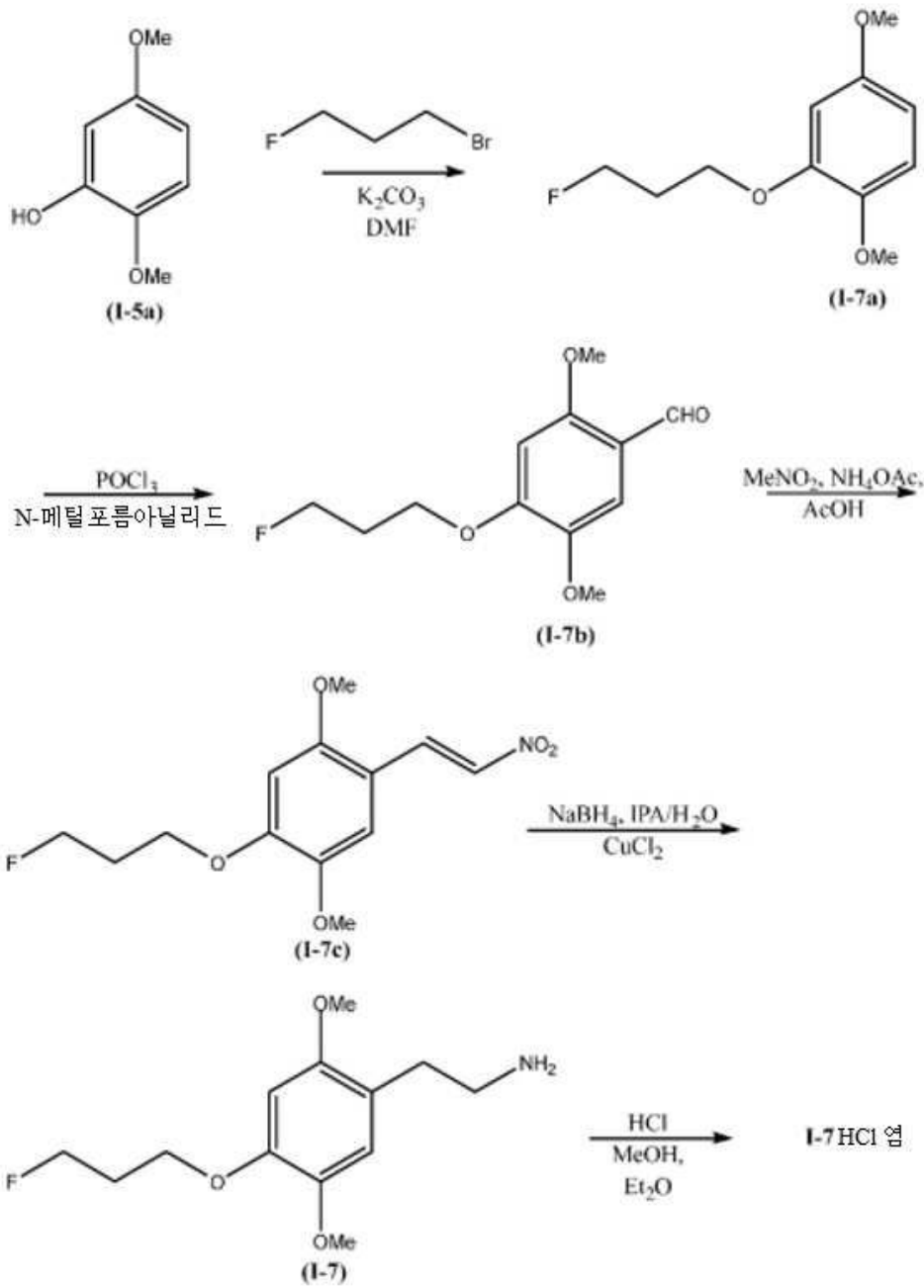
도면17



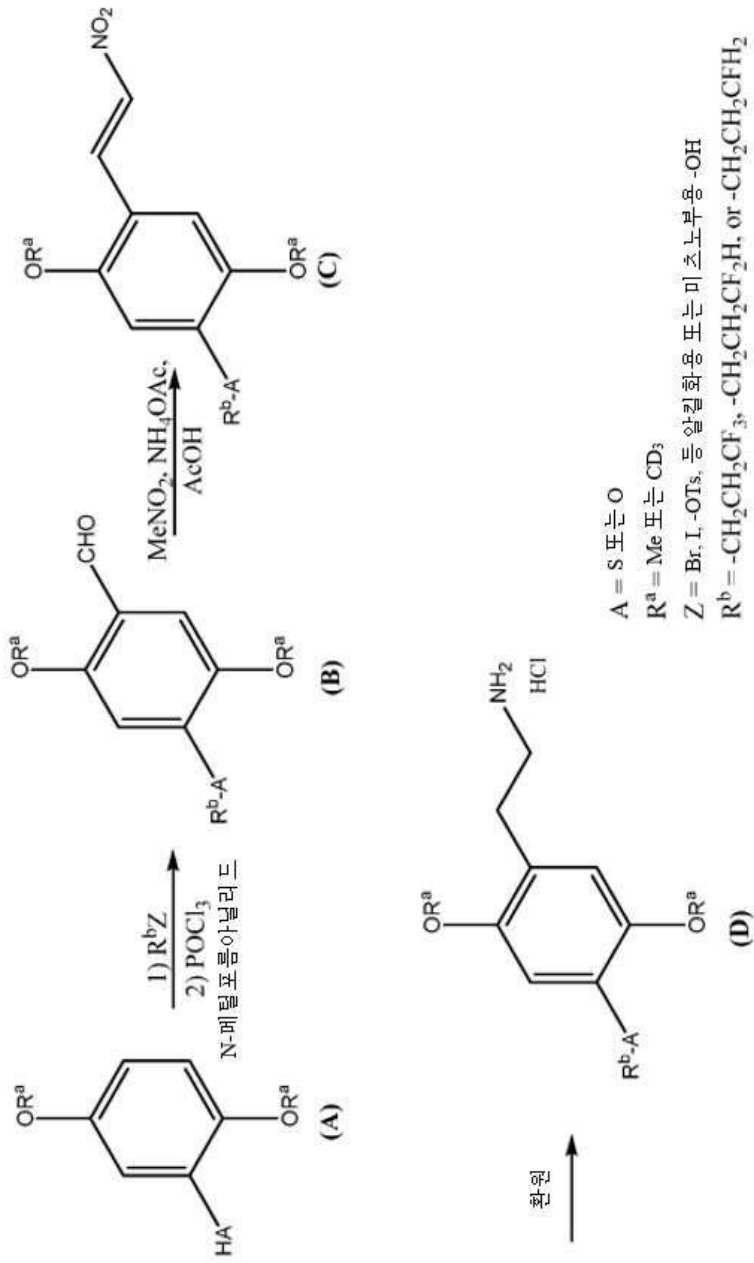
도면18



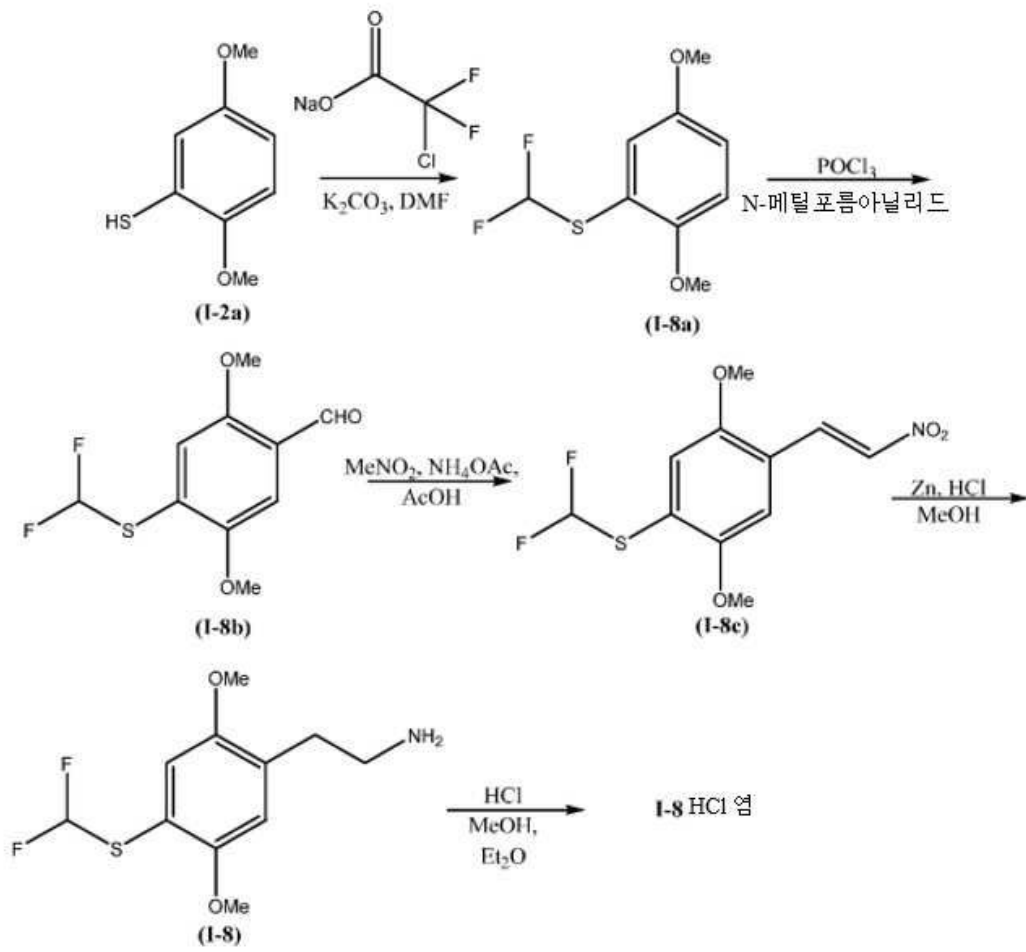
도면19



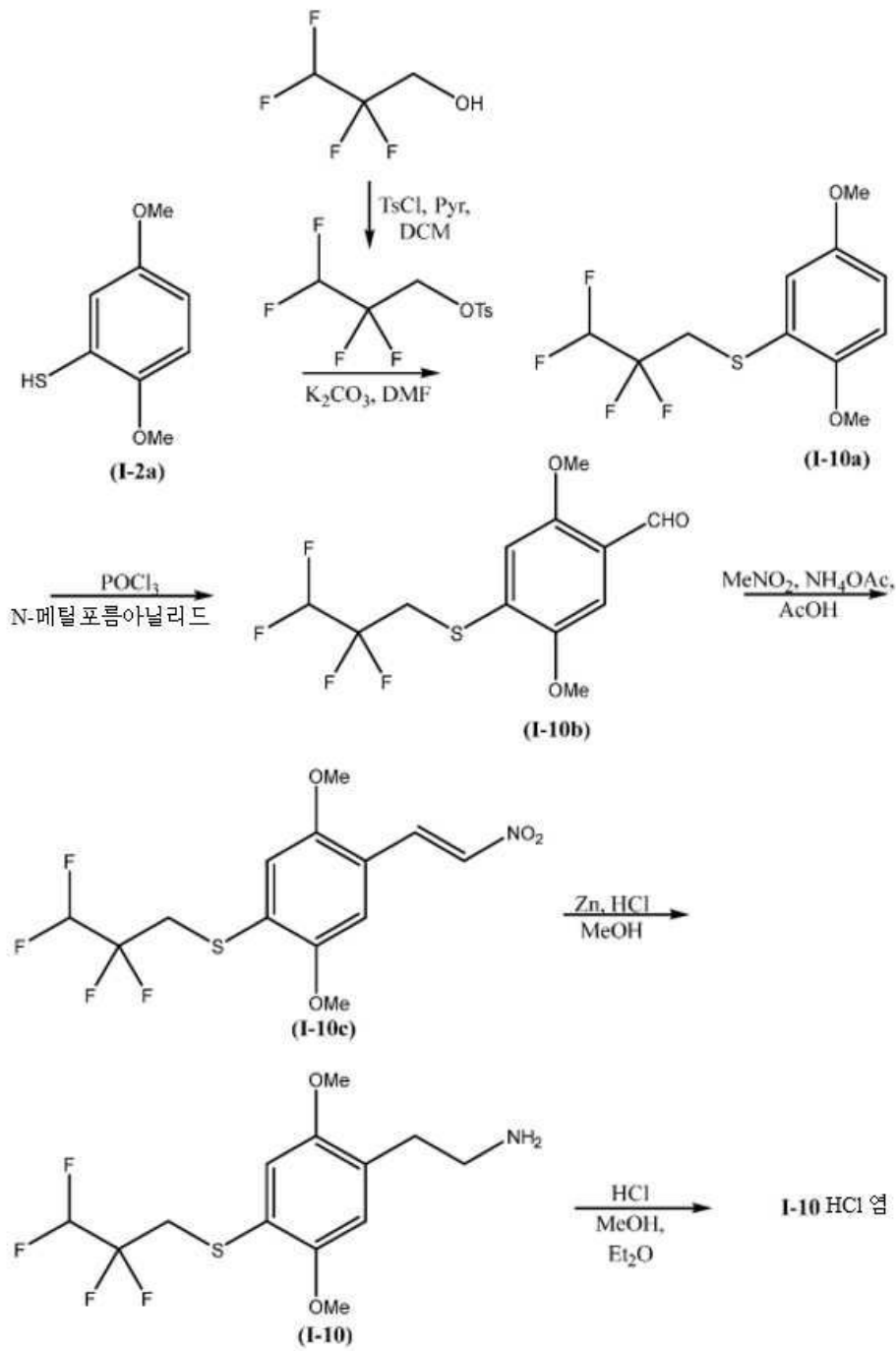
도면20



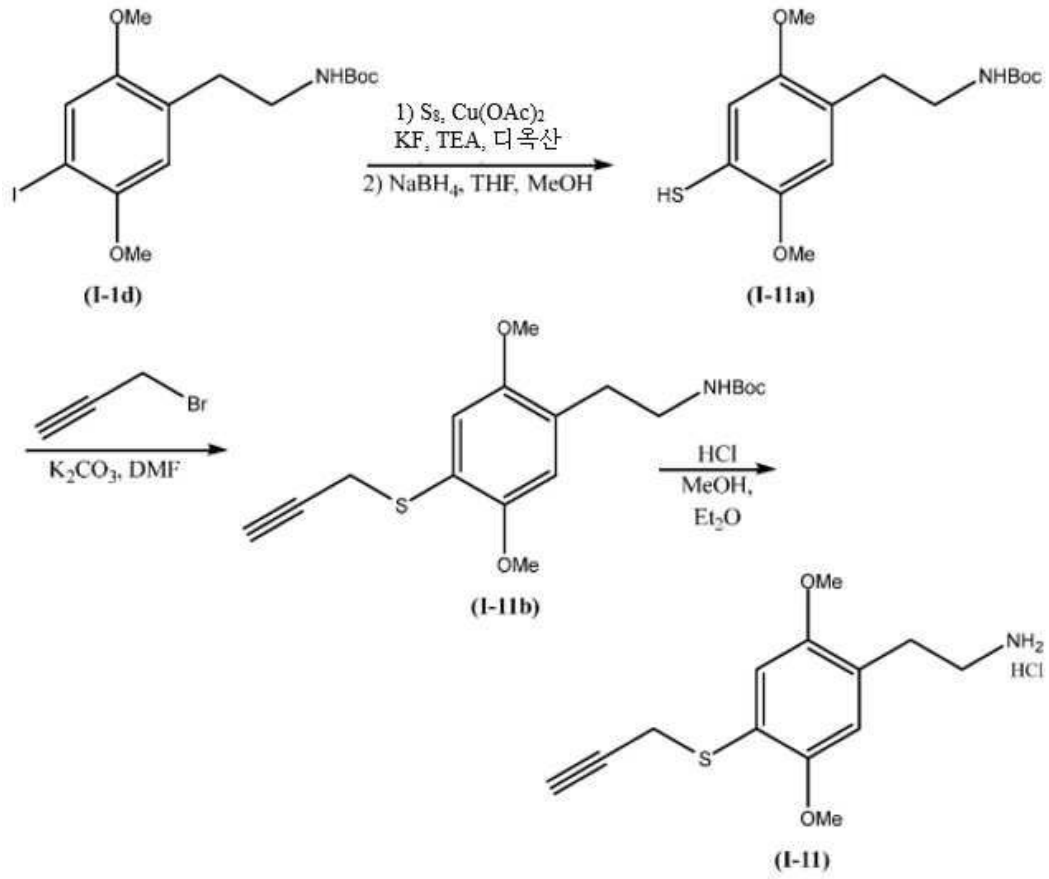
도면21



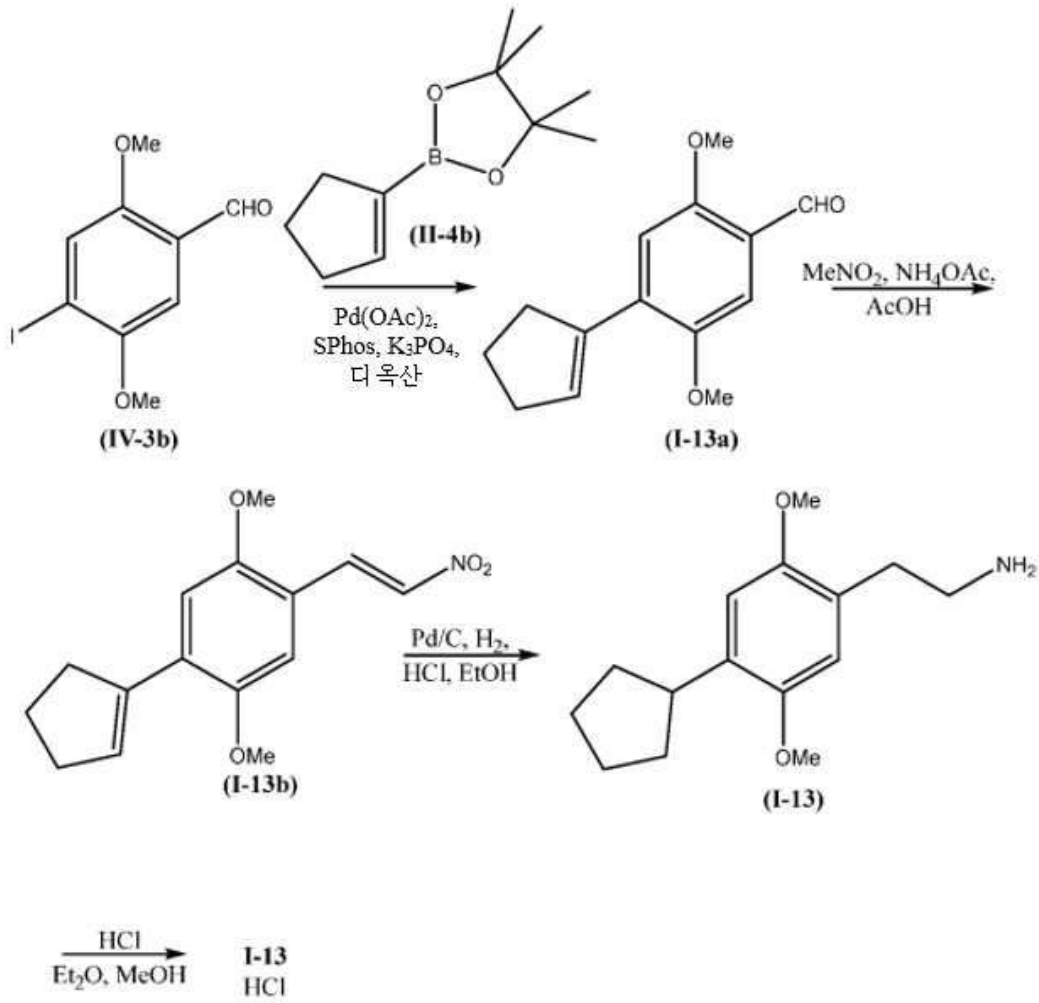
도면22



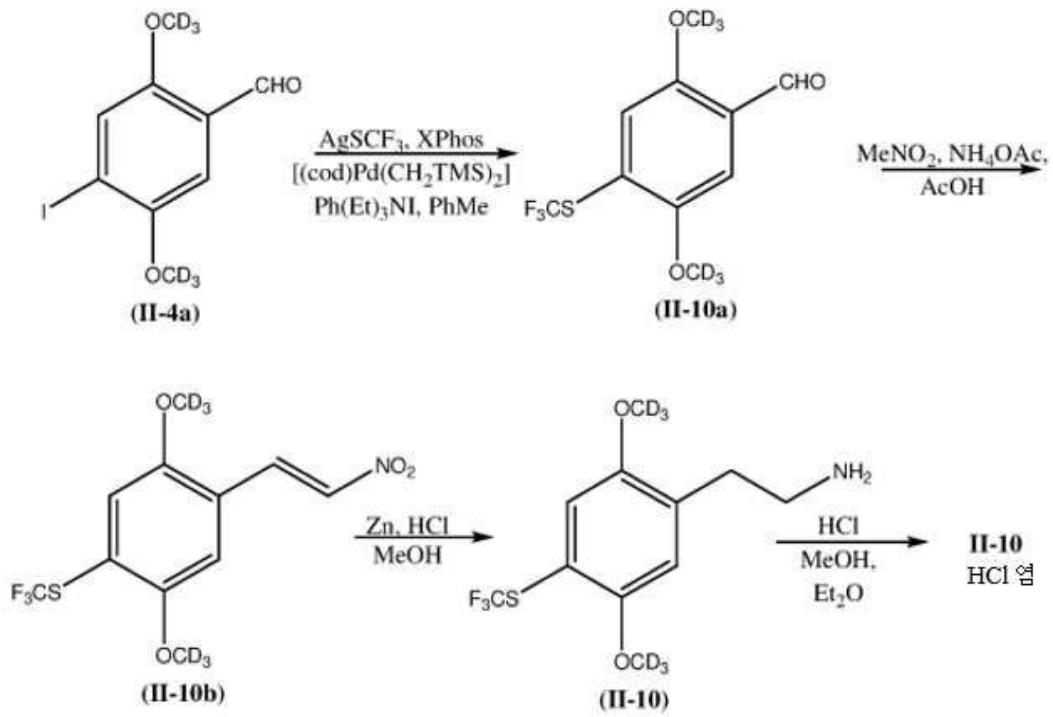
도면23



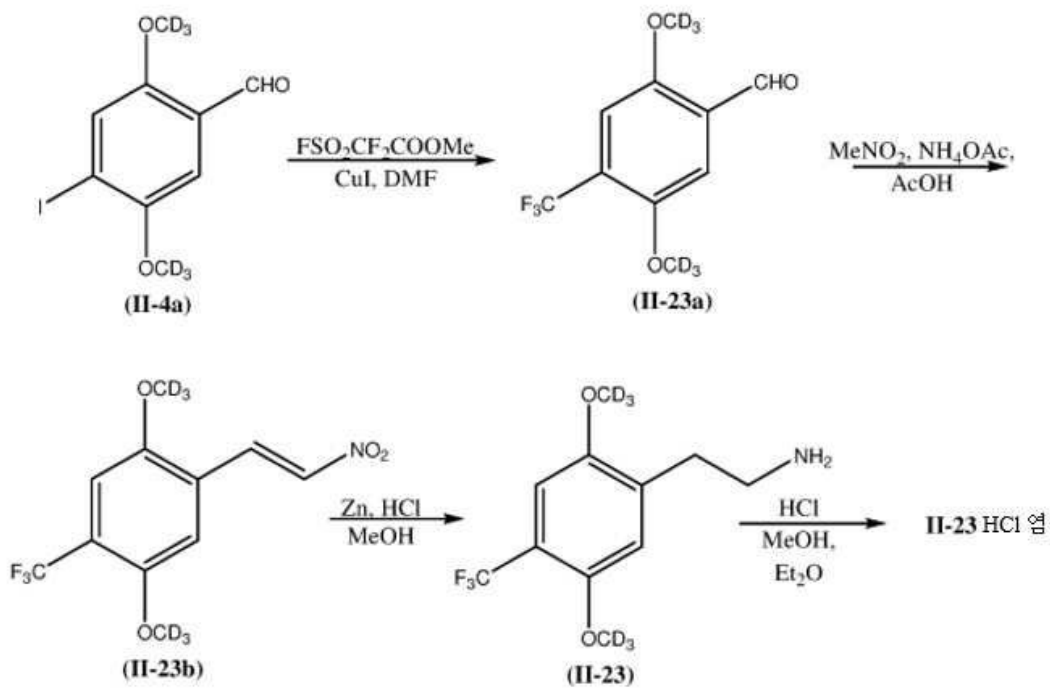
도면24



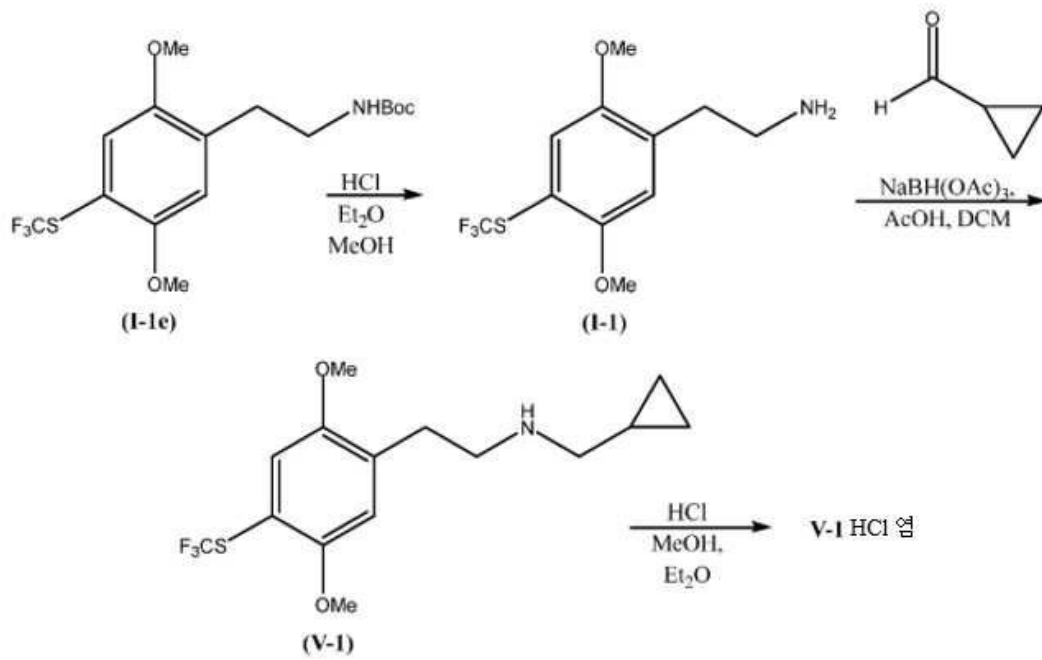
도면25



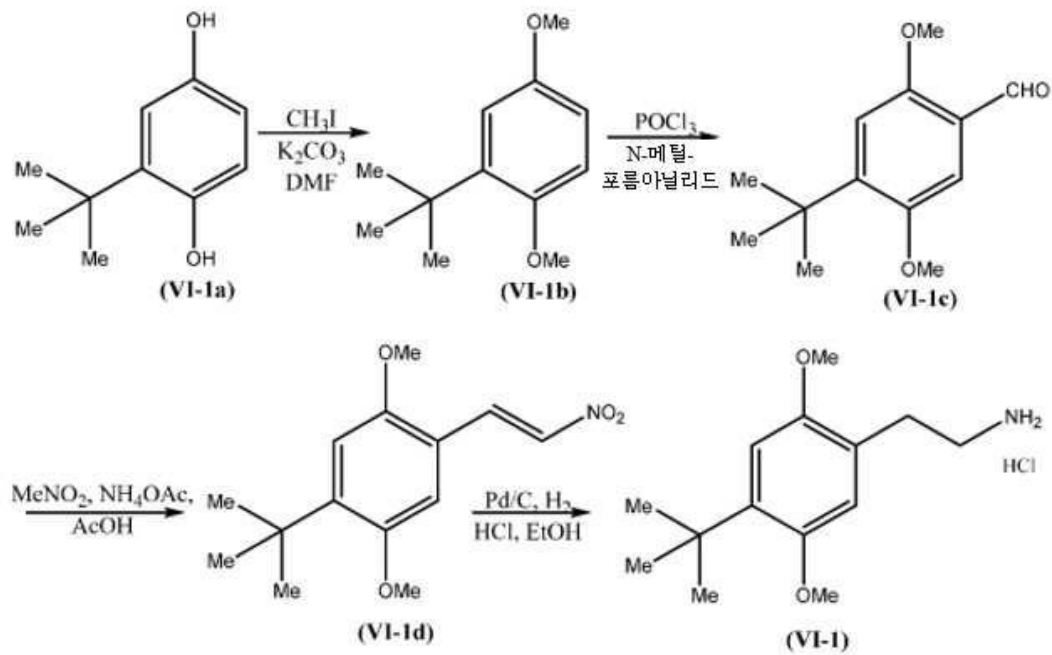
도면26



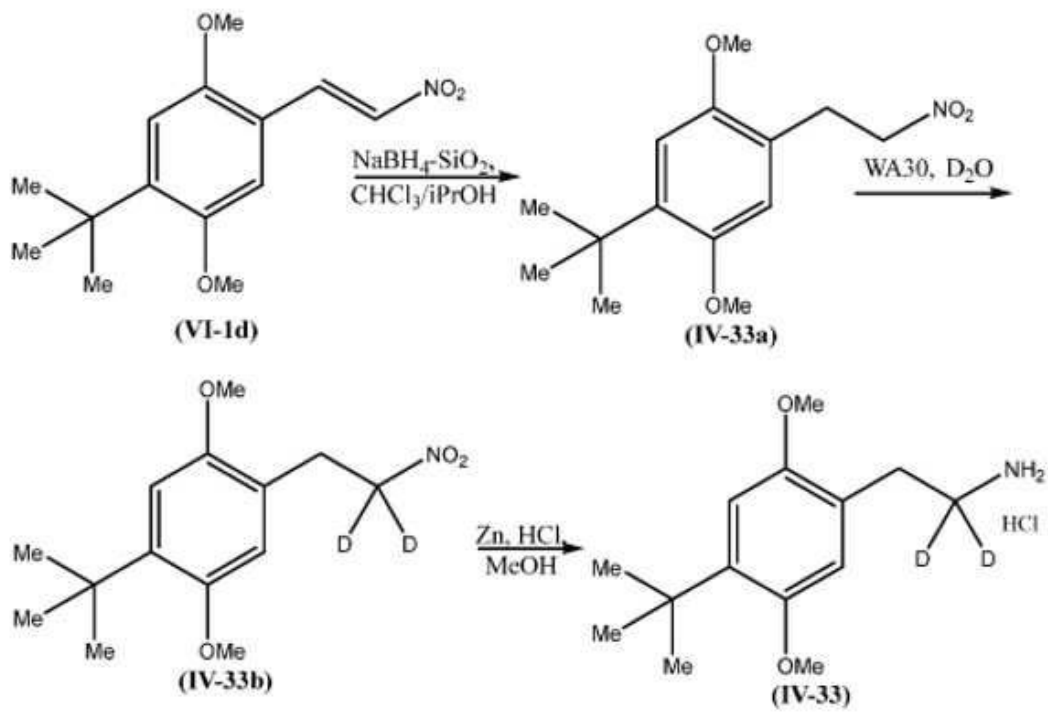
도면27



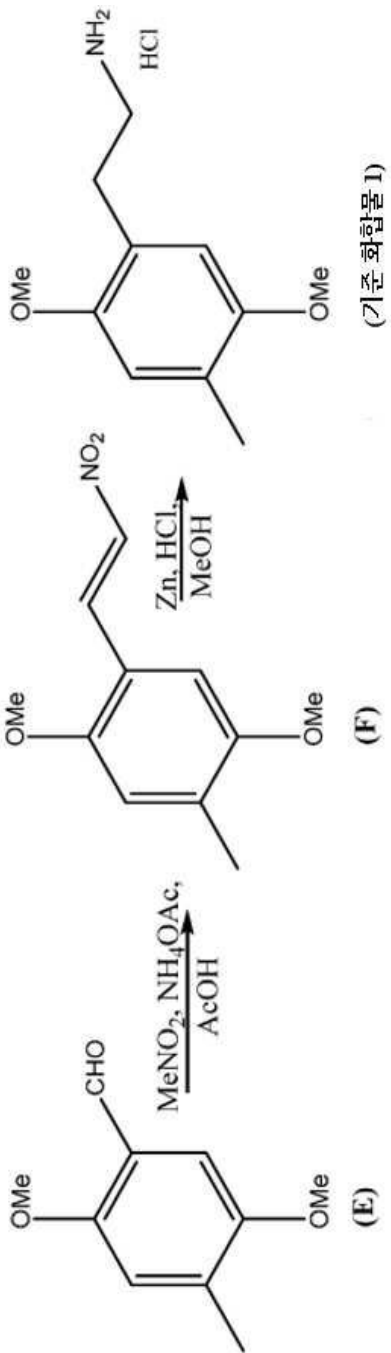
도면28



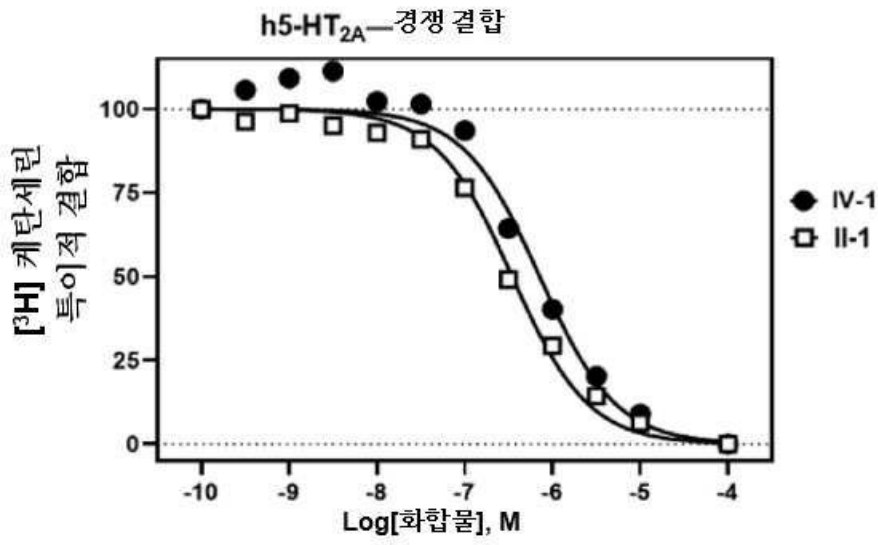
도면29



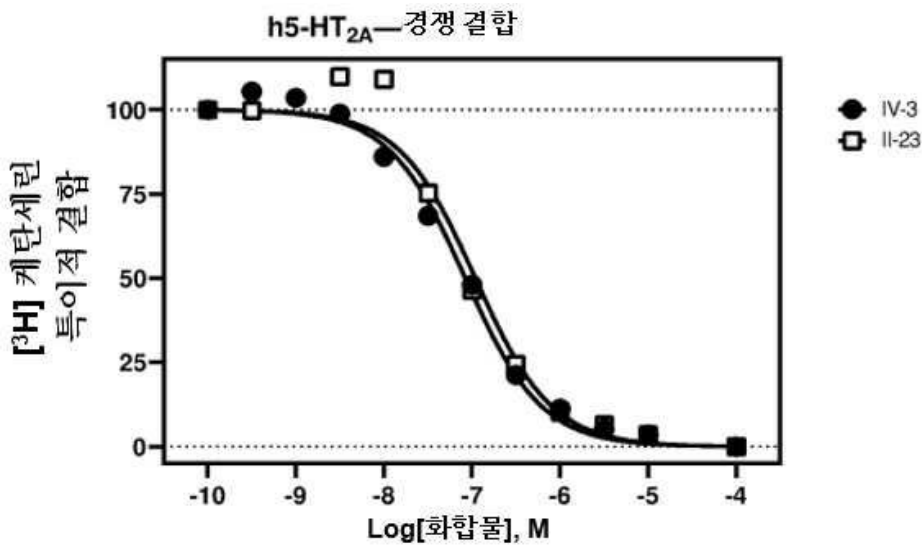
도면30



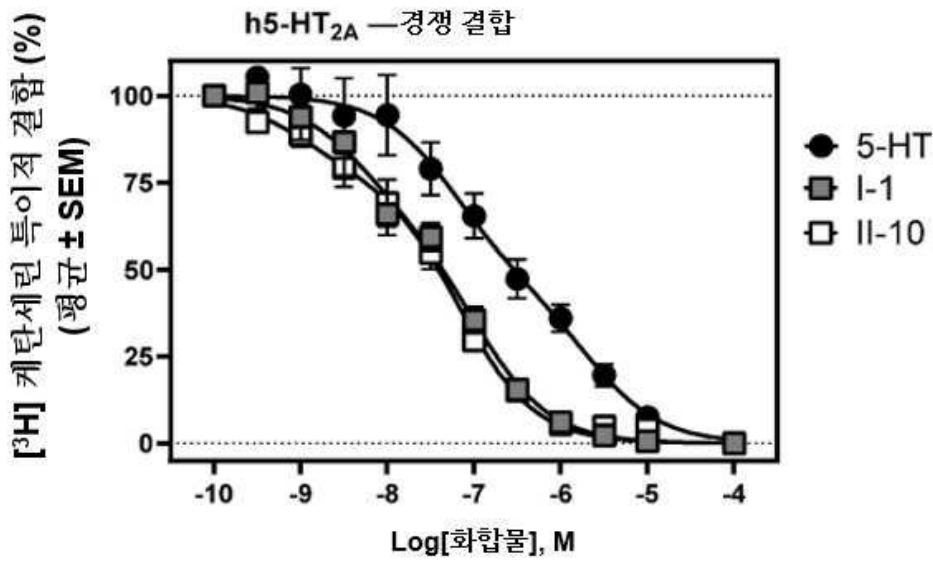
도면31



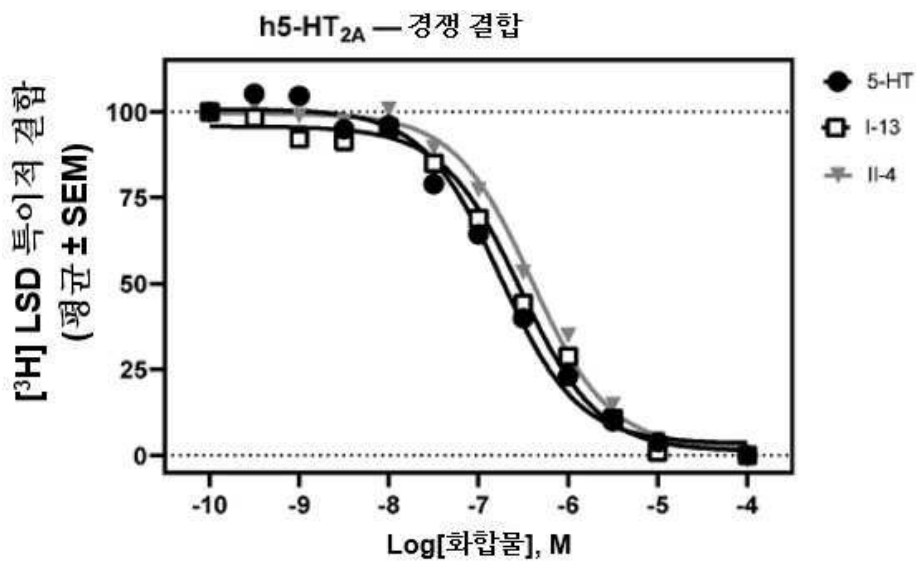
도면32



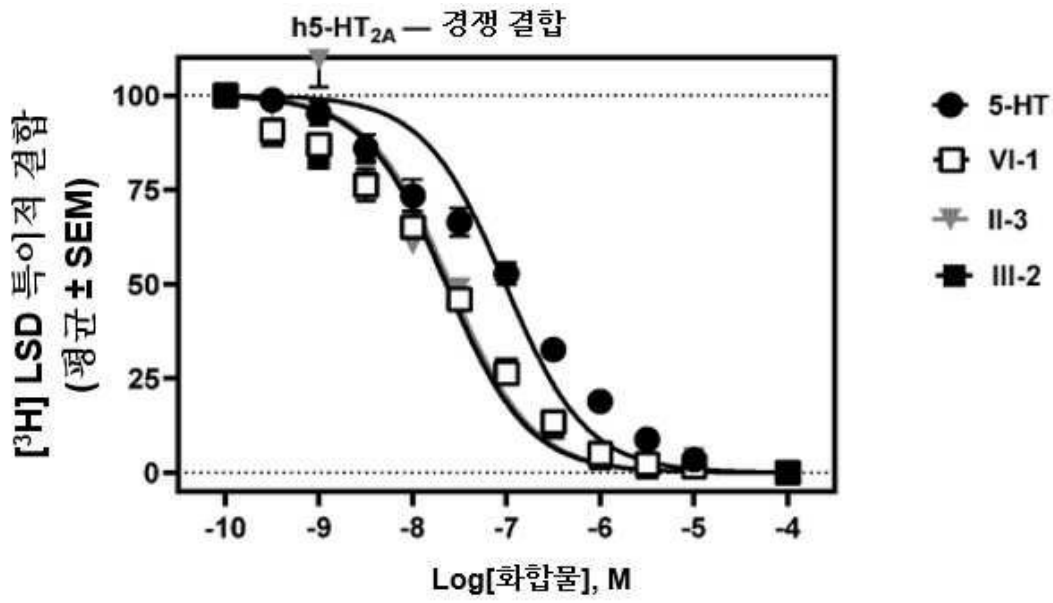
도면33



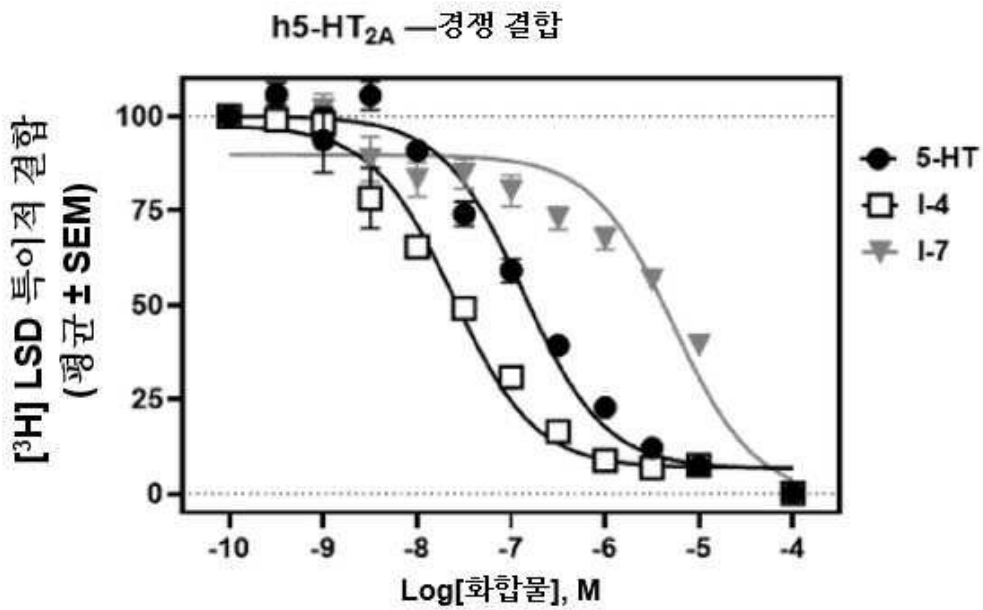
도면34



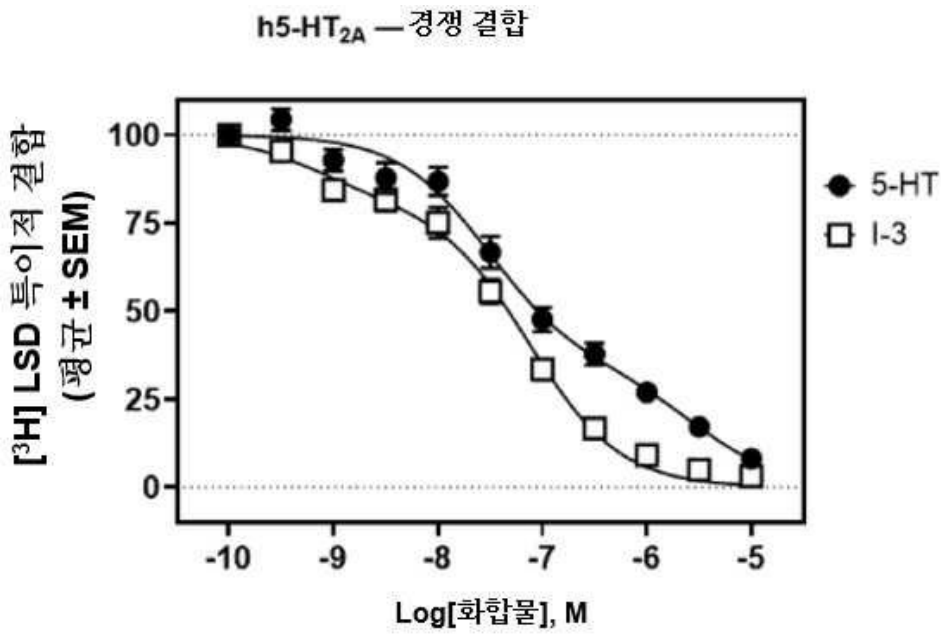
도면35



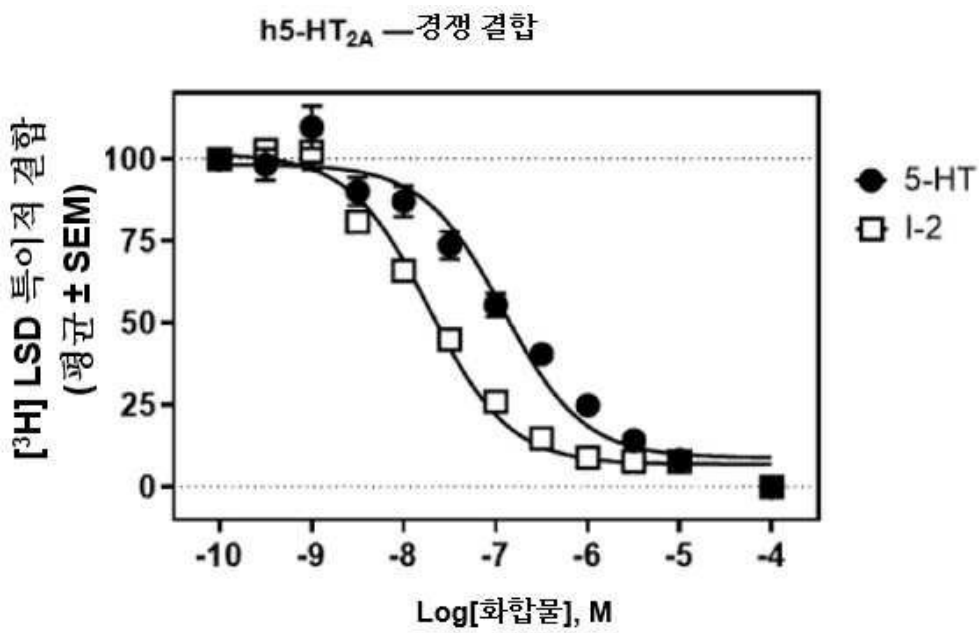
도면36



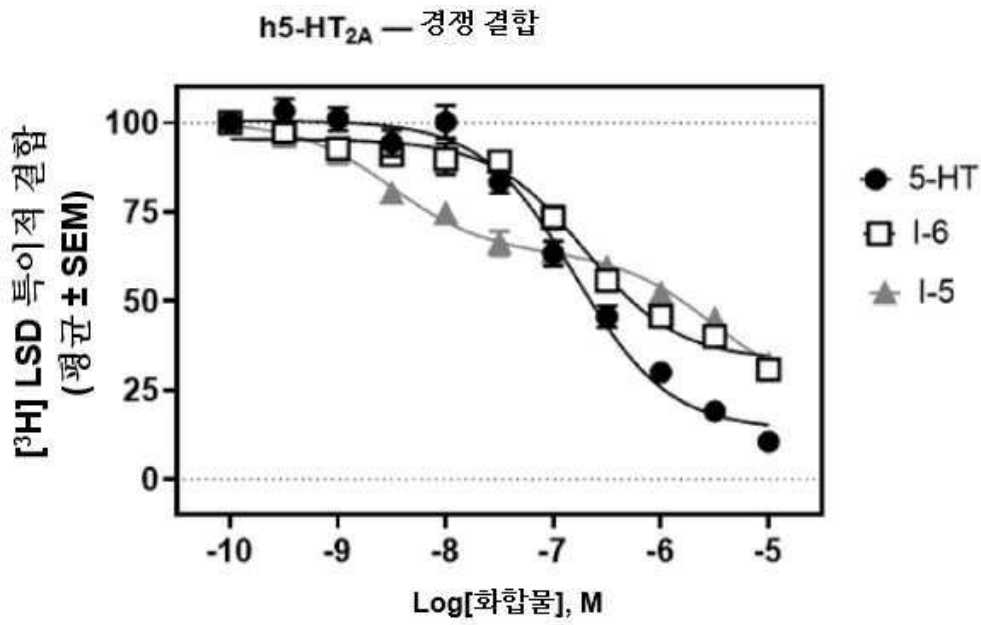
도면37



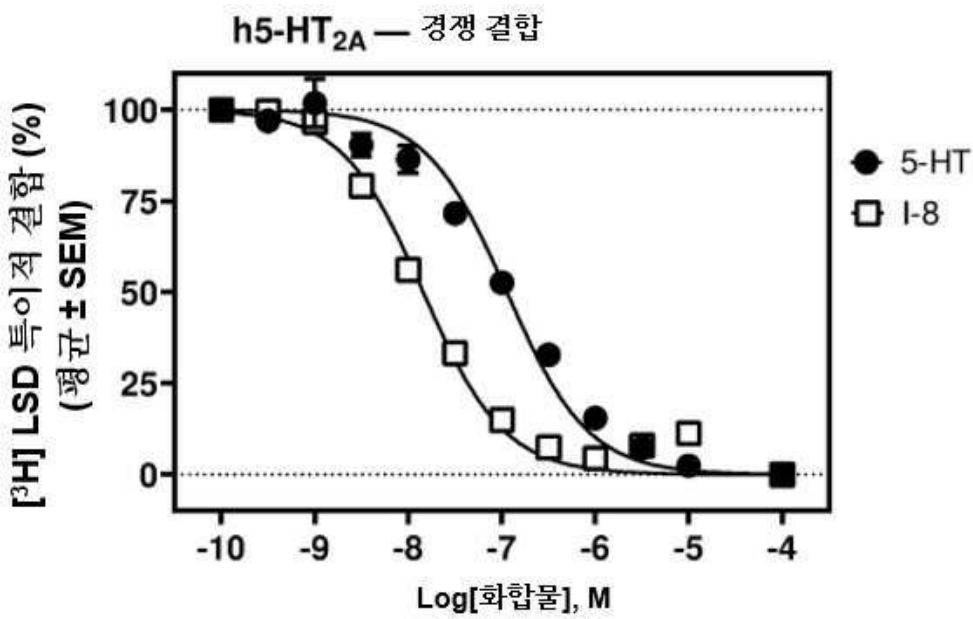
도면38



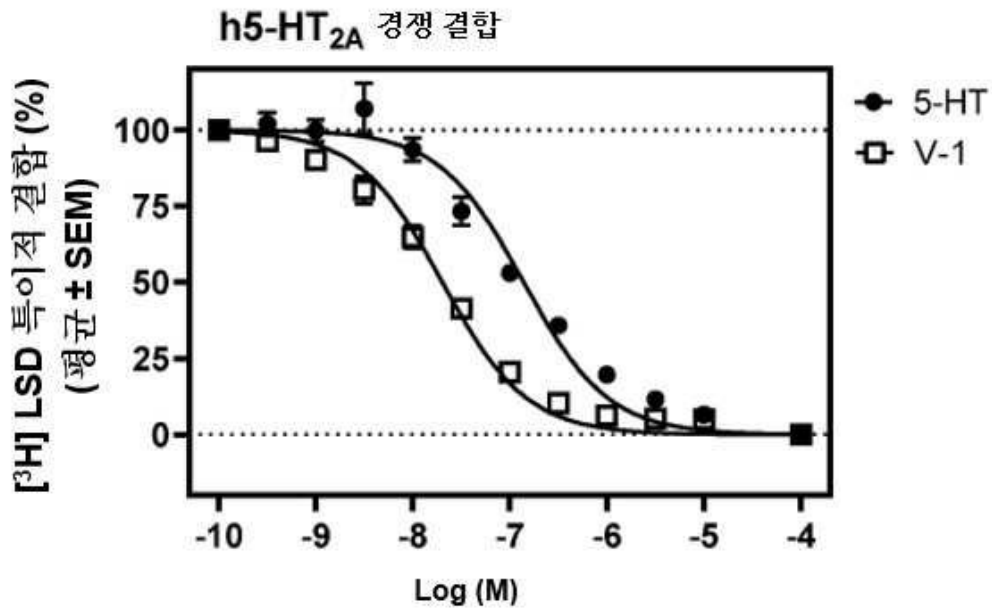
도면39



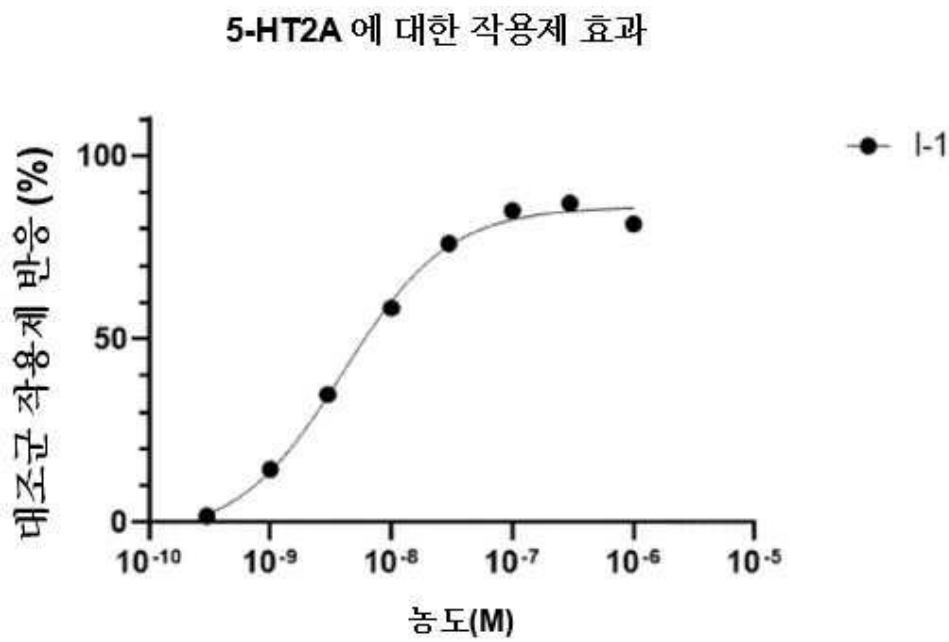
도면40



도면41

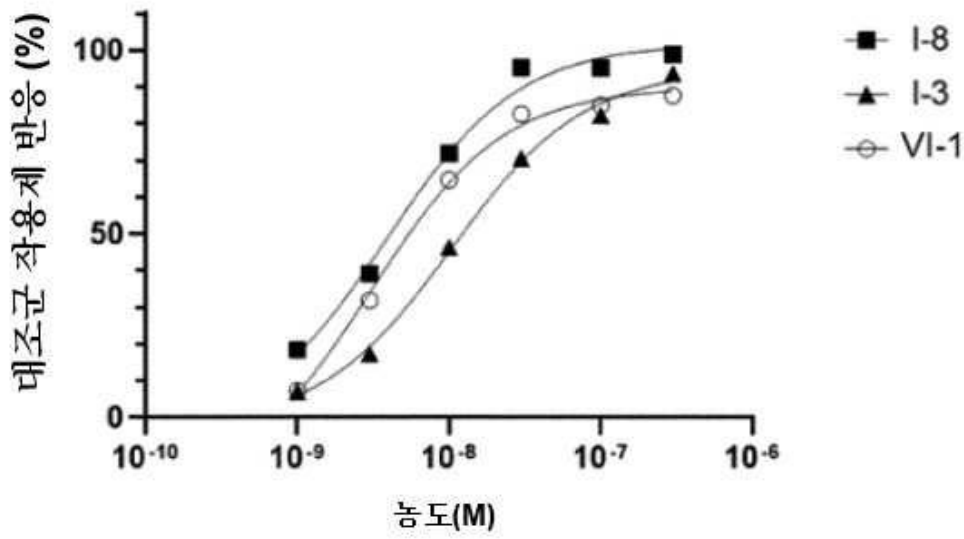


도면42



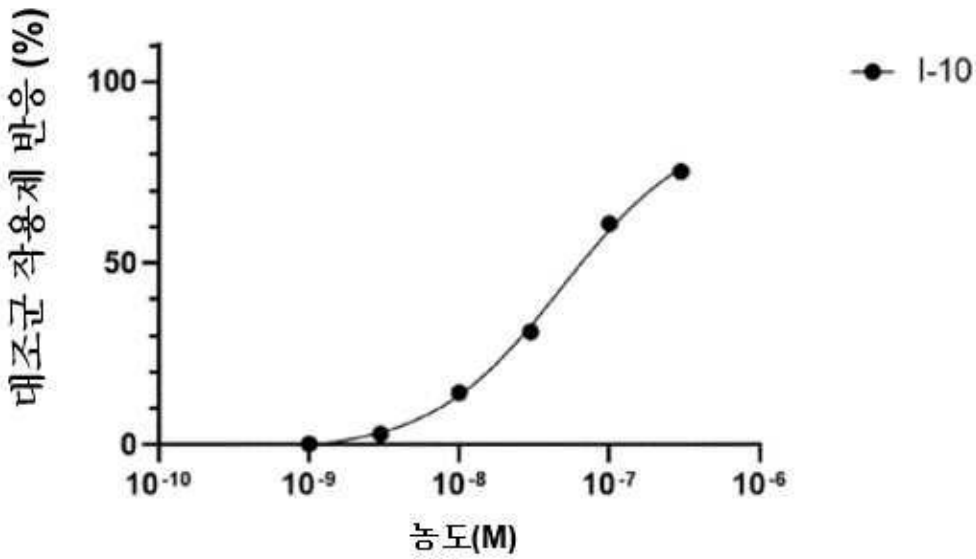
도면43

5-HT2A 에 대한 작용제 효과



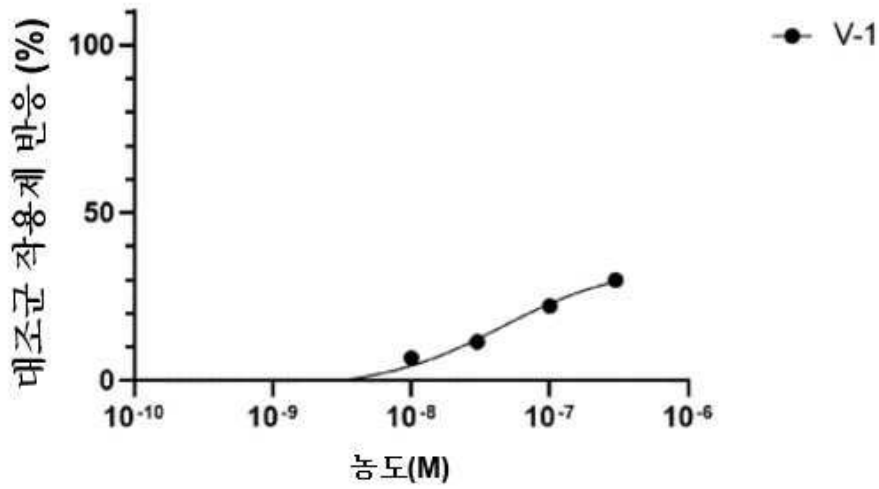
도면44

기능적 검정 - 5-HT2A 에 대한 작용제 효과

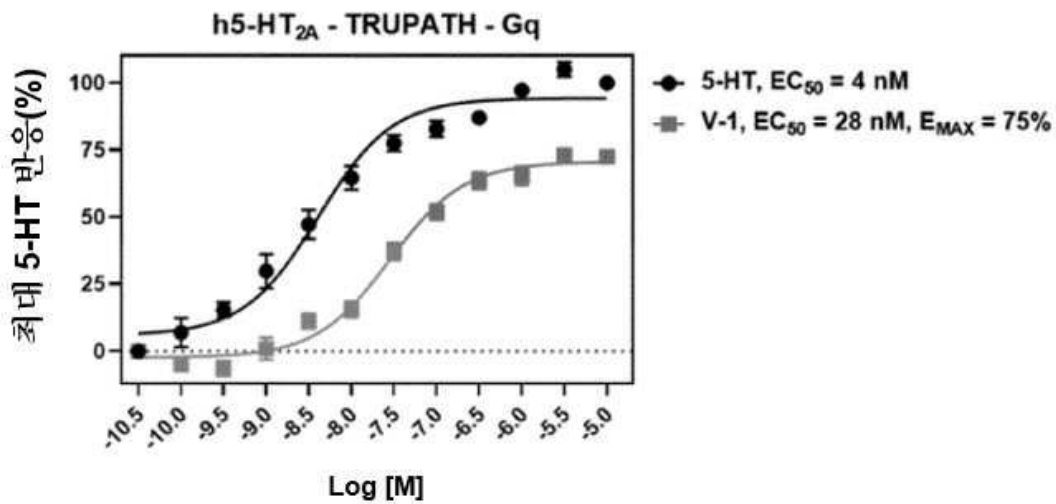


도면45

기능적 검정 - 5-HT_{2A} 에 대한 작용제 효과

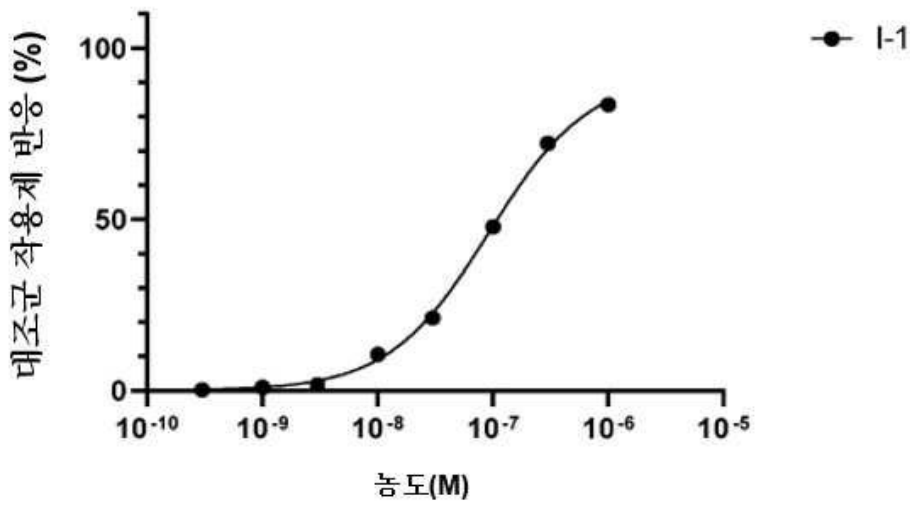


도면46



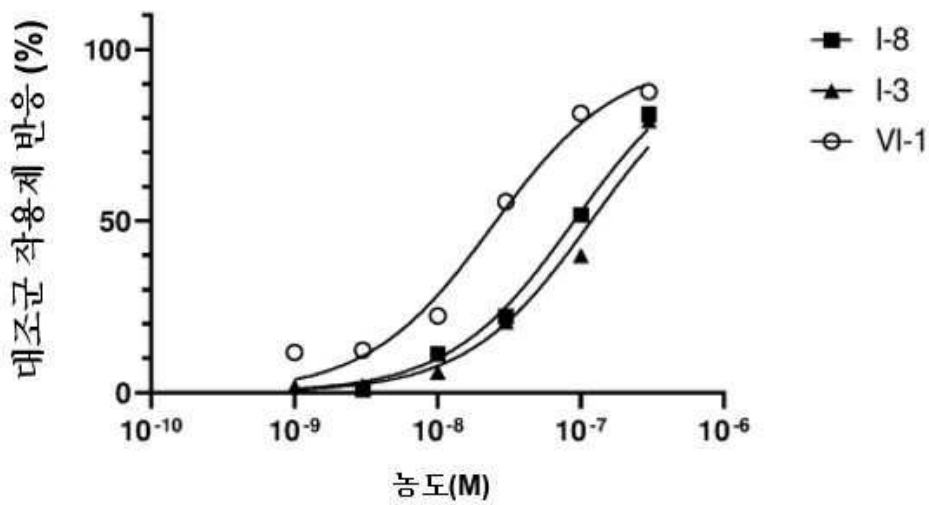
도면47

기능적 검정 - 5-HT_{2B} 에 대한 작용제 효과



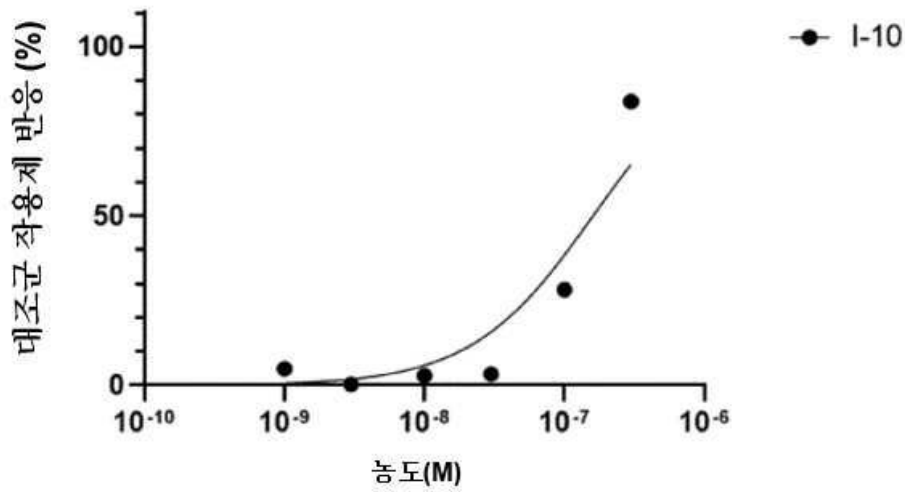
도면48

기능적 검정 - 5-HT_{2B} 에 대한 작용제 효과



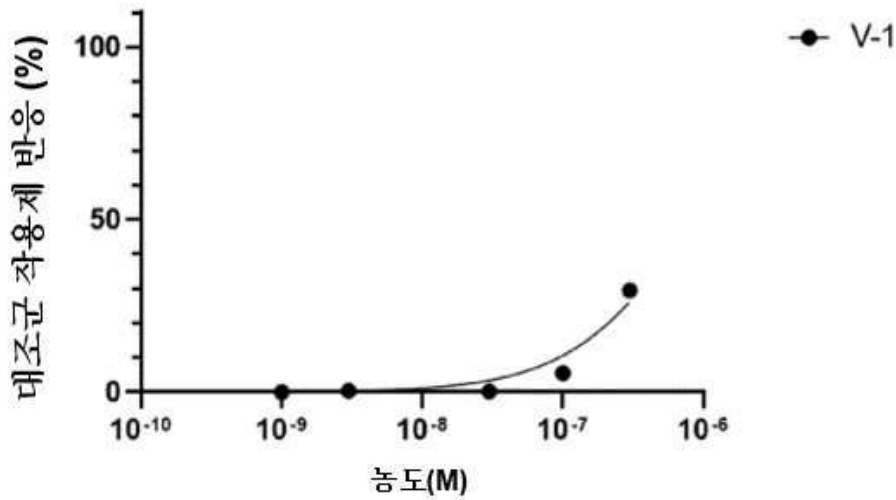
도면49

기능적 검정 - 5-HT_{2B} 에 대한 작용제 효과

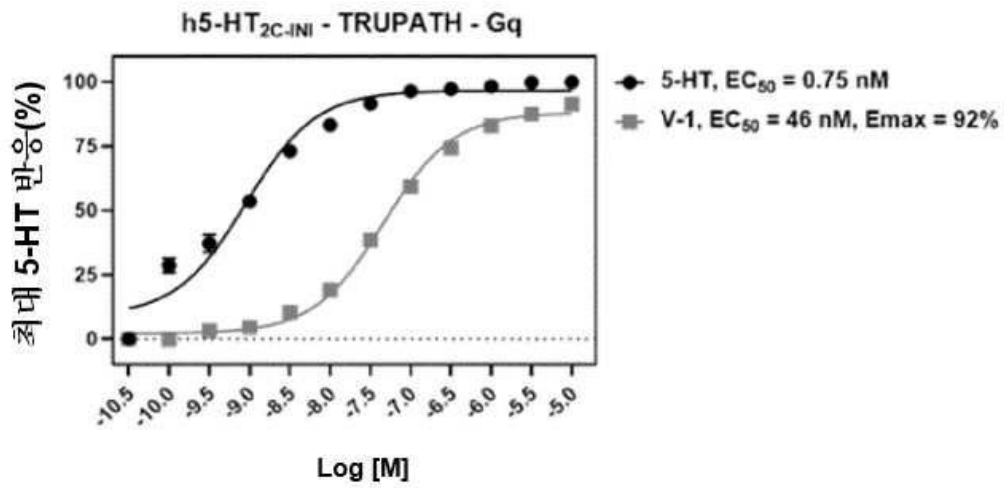


도면50

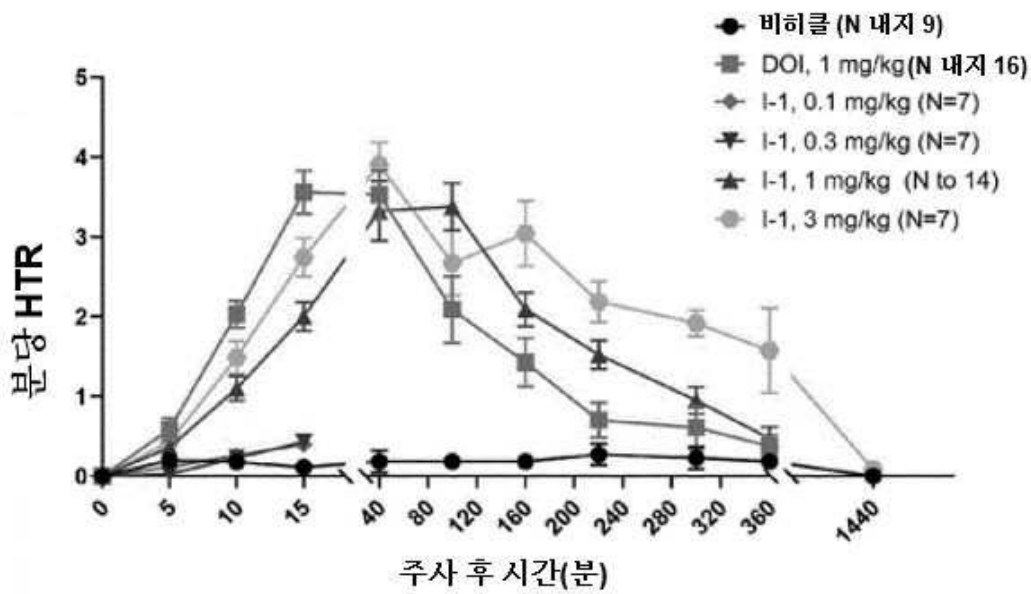
기능적 검정 - 5-HT_{2B} 에 대한 작용제 효과



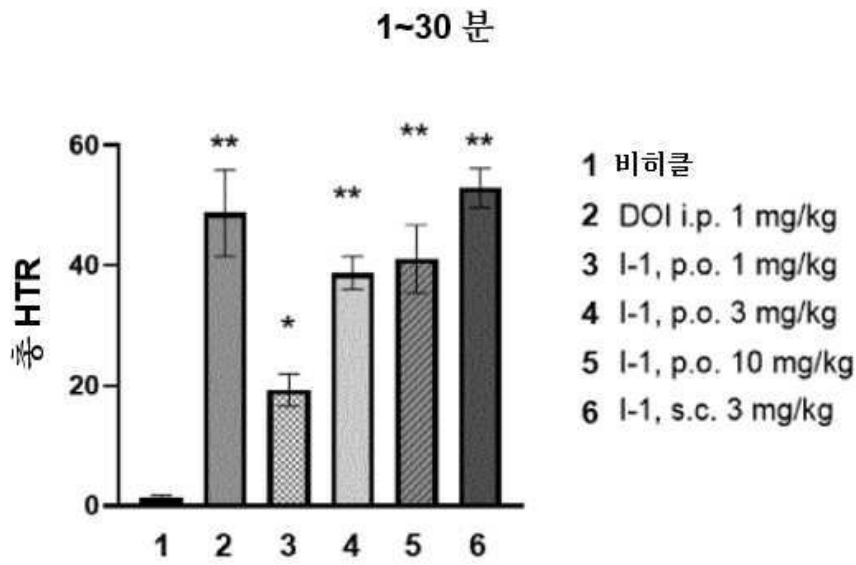
도면51



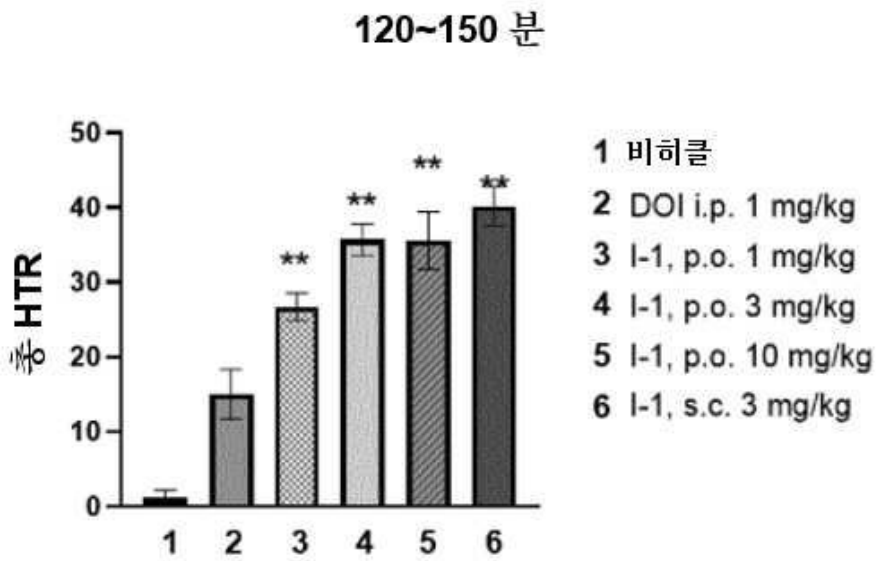
도면52



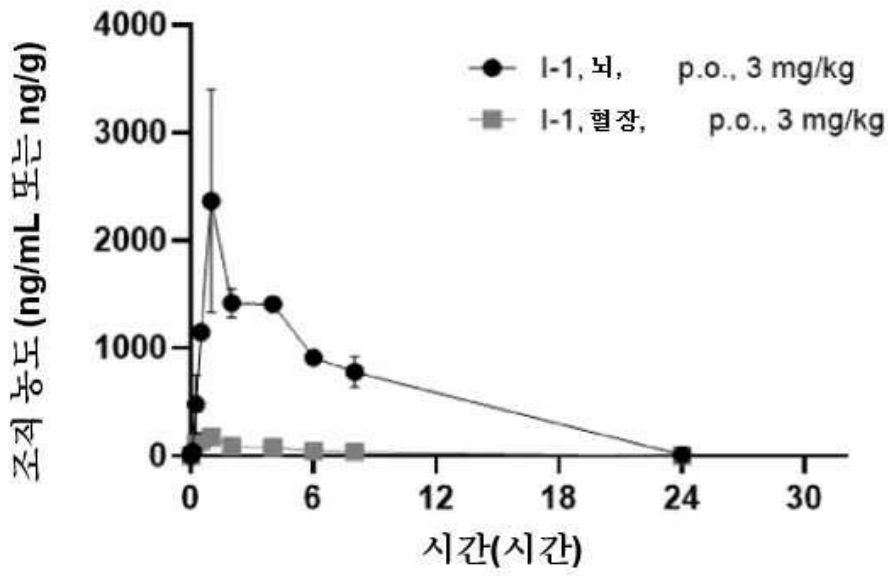
도면53a



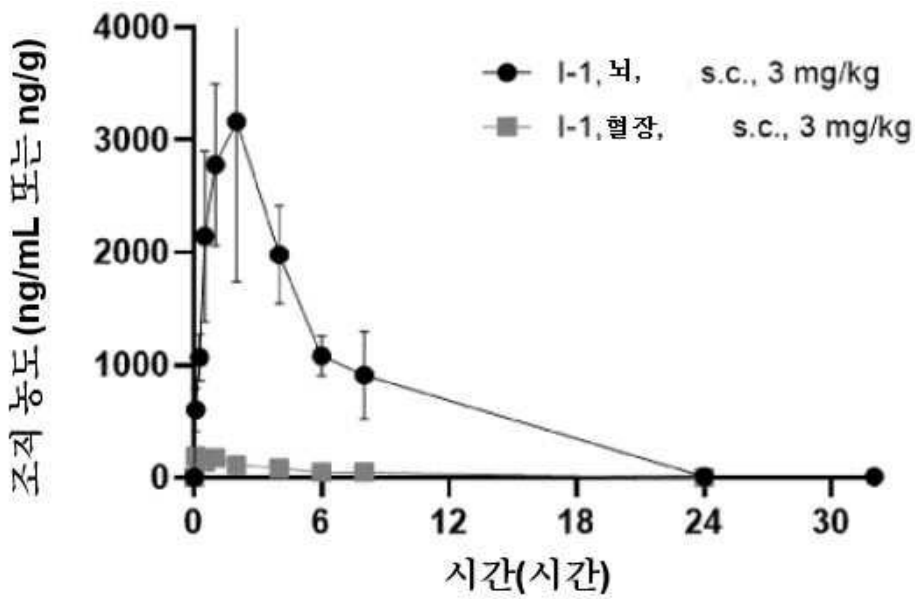
도면53b



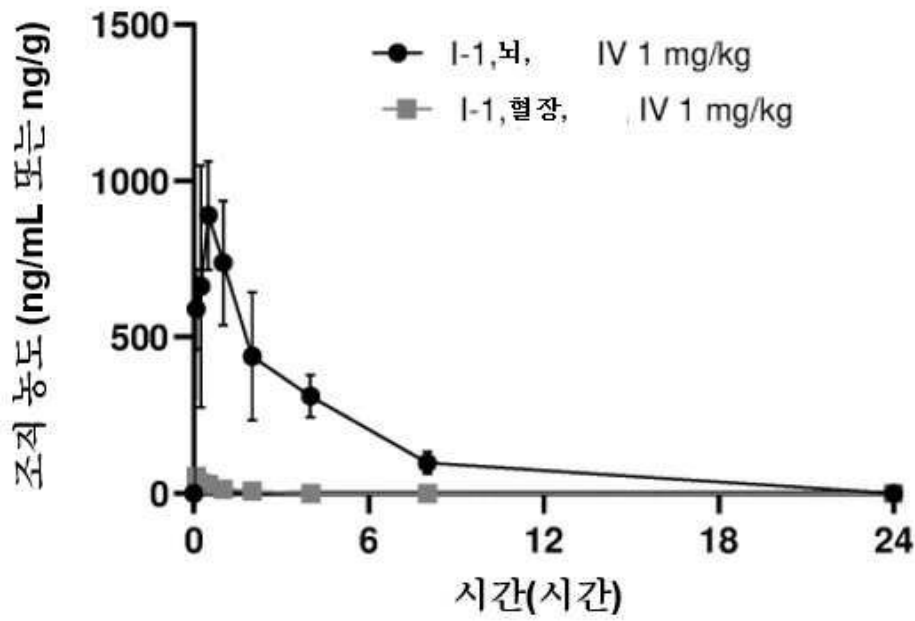
도면54a



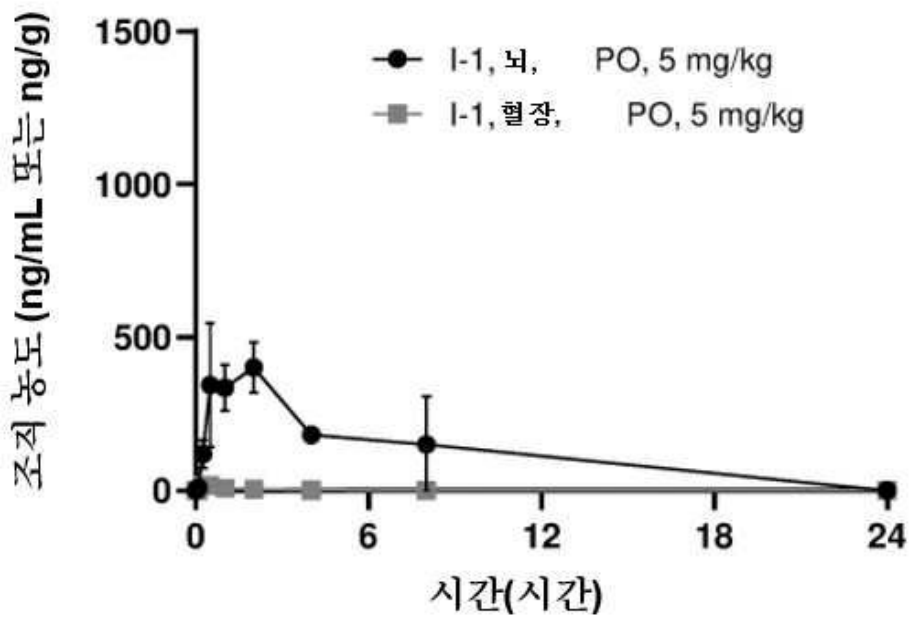
도면54b



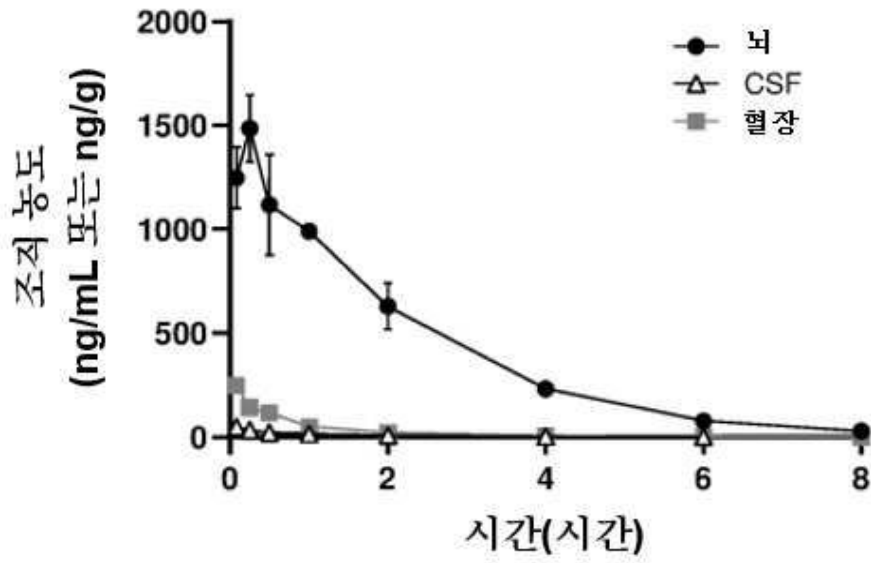
도면55a



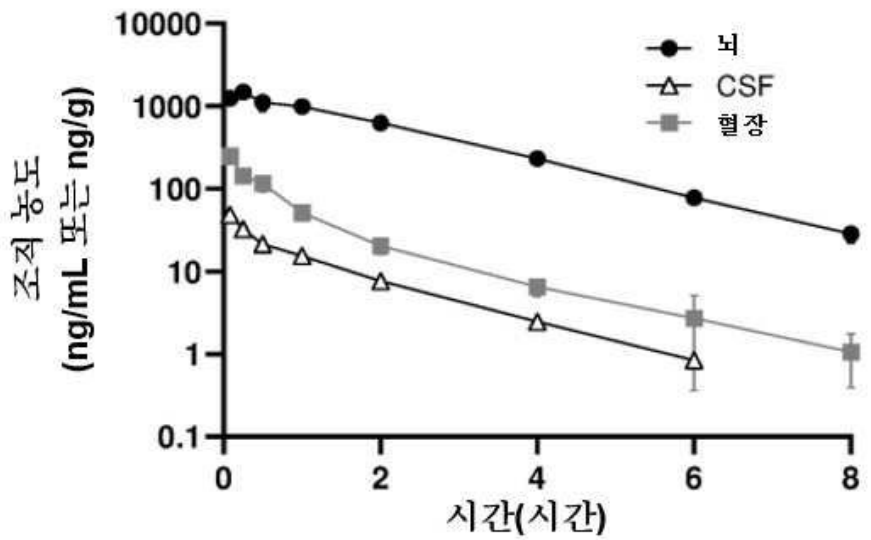
도면55b



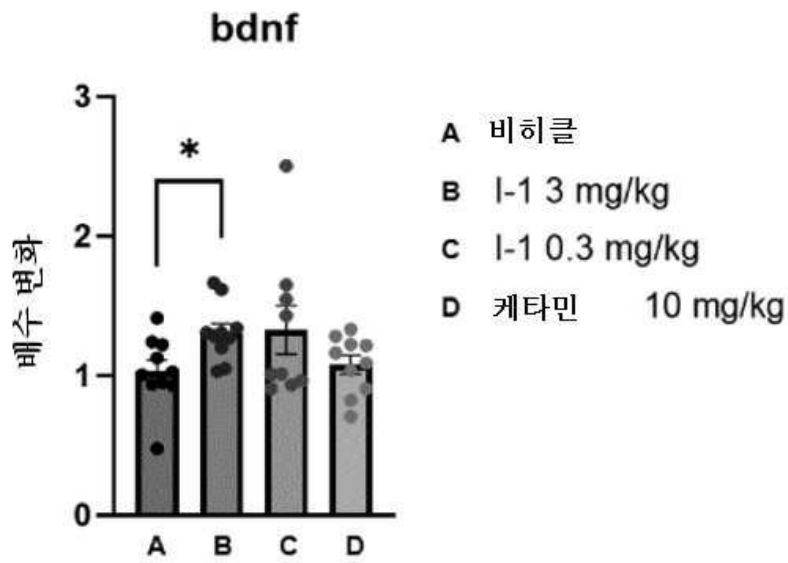
도면56a



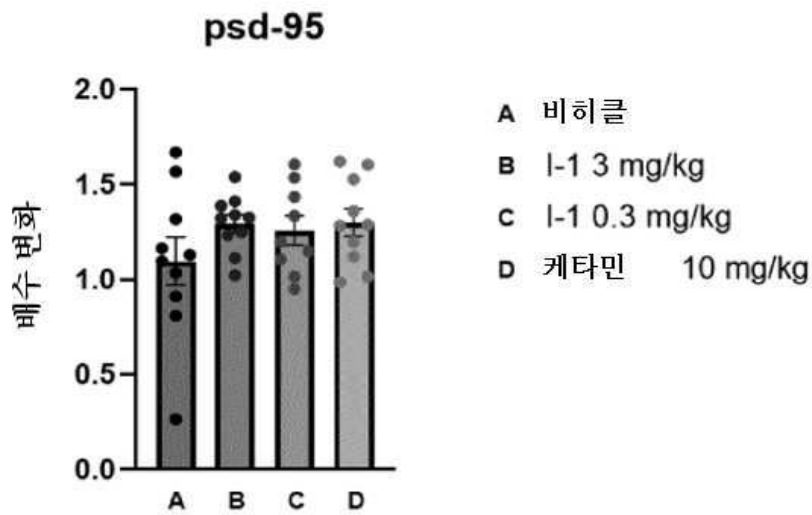
도면56b



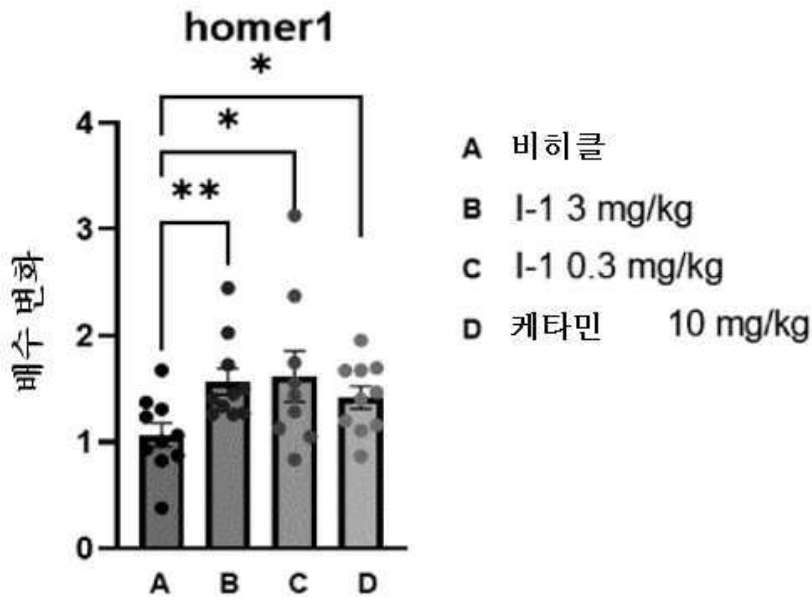
도면57a



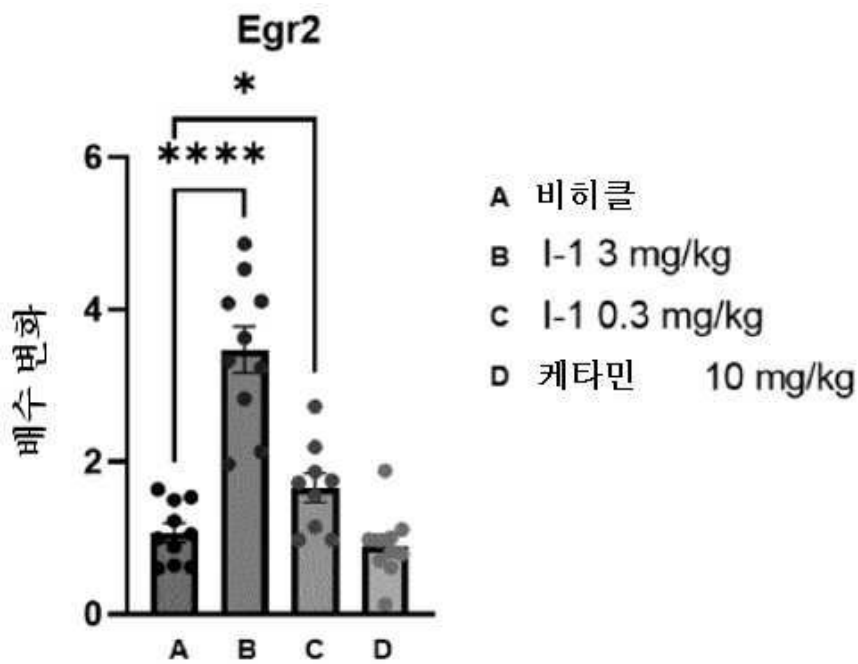
도면57b



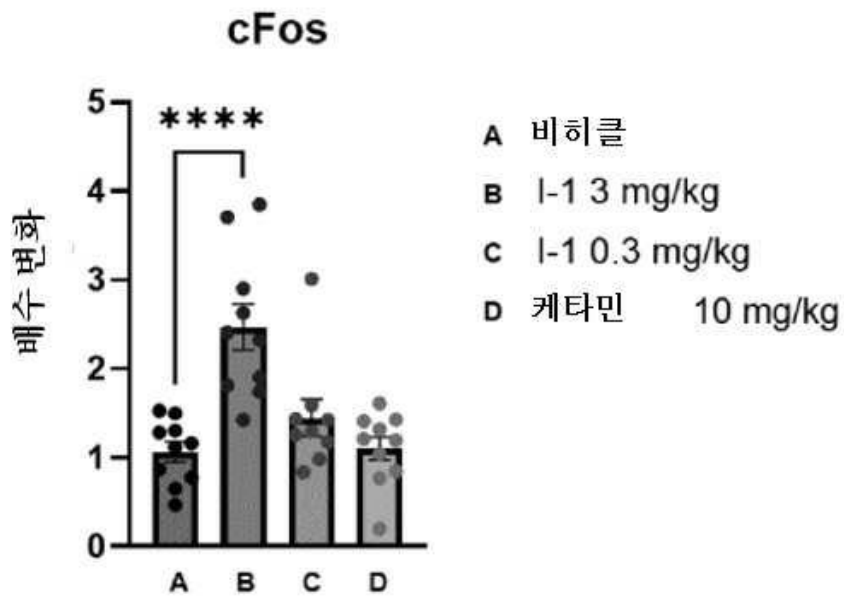
도면57c



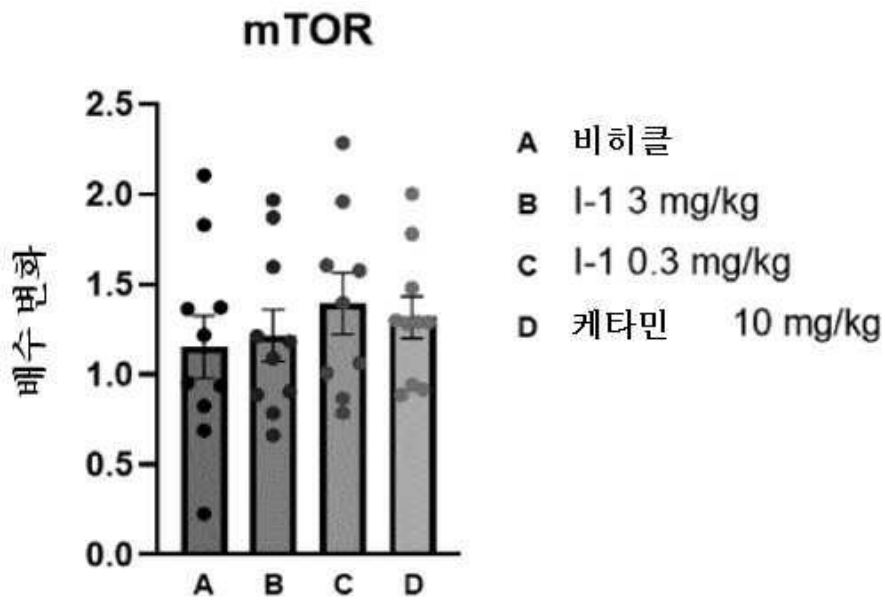
도면57d



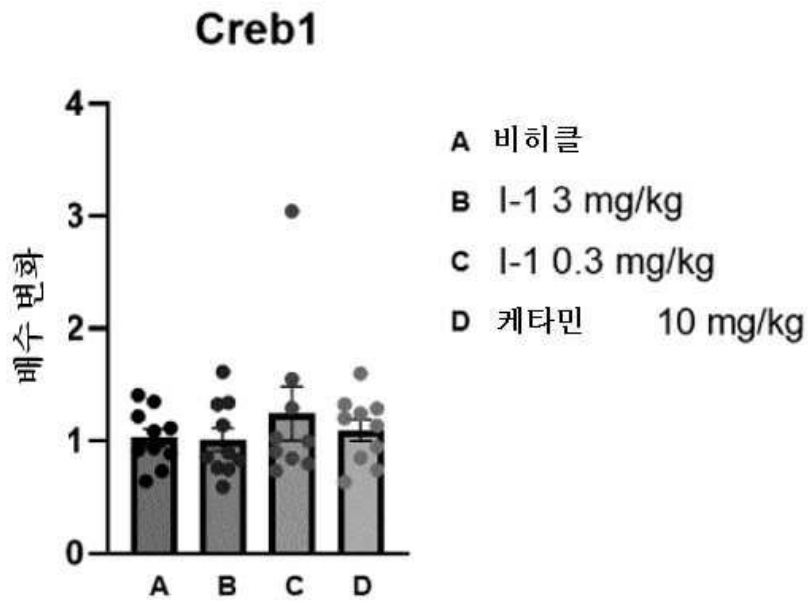
도면57e



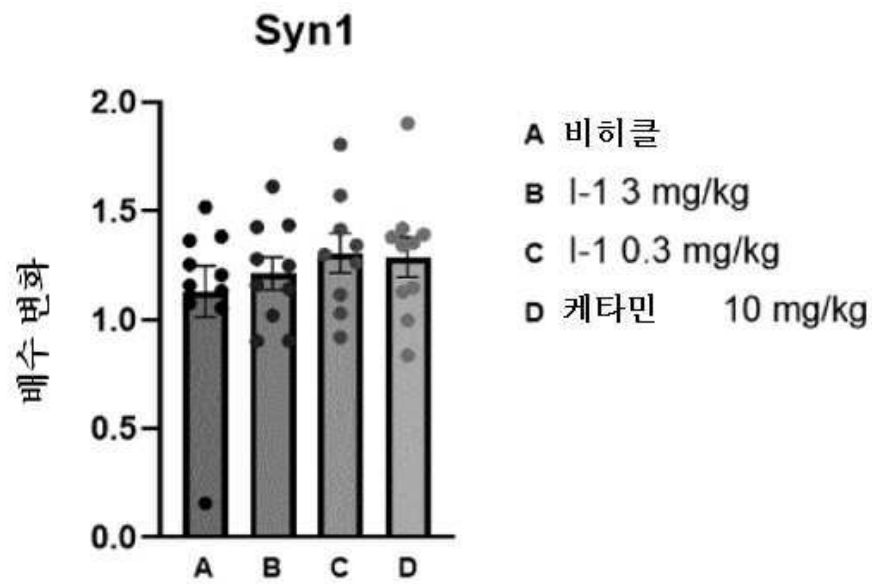
도면57f



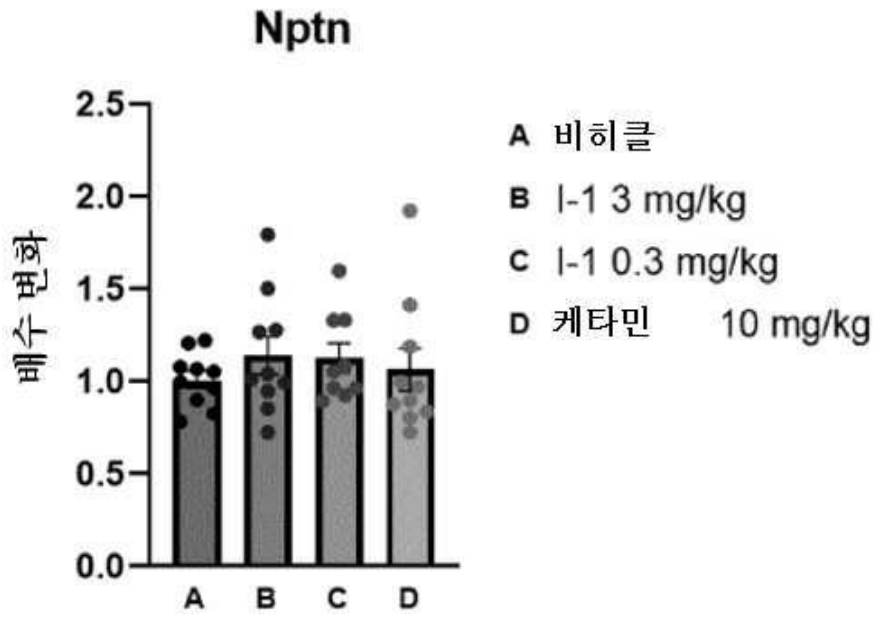
도면57g



도면57h



도면57i



도면57j

