



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년01월13일  
(11) 등록번호 10-2488927  
(24) 등록일자 2023년01월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01) C07C 57/10 (2006.01)  
C07C 63/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/145 (2013.01)  
A61K 31/192 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7037292(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년06월13일  
심사청구일자 2021년11월25일
- (85) 번역문제출일자 2021년11월15일
- (65) 공개번호 10-2021-0142769
- (43) 공개일자 2021년11월25일
- (62) 원출원 특허 10-2019-7000865  
원출원일자(국제) 2017년06월13일  
심사청구일자 2020년06월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2017/088044
- (87) 국제공개번호 WO 2017/215592  
국제공개일자 2017년12월21일
- (30) 우선권주장  
62/349,582 2016년06월13일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌  
Adam J. Smith et al., Improving lithium therapeutics by crystal engineering of novel ionic cocrystals, Mol Pharm, 2013, 10, 4728-4738. (2013.11.05.)  
Christian Butterhof et al., Influence of cation size on the co-crystallisation of benzoic acid with different benzoates, Z Anorg Allg Chem, 2013, 639(2), 308-311. (2013.01.04.)

- (73) 특허권자  
신유알엑스 인터내셔널 (타이완) 코퍼레이션  
대만 221 뉴 타이페이 시지 디스트릭트 신타이 피프쓰 로드 섹션 1 넘버 99 20에프-10
- (72) 발명자  
차이, 귀추안 에밀  
미국 91106 캘리포니아주 파사데나 사우스 마렝고 애비뉴 1380  
왕, 칭-첵  
중국 221 타이완 뉴 타이페이 시지 디스트릭트 신타이 피프쓰 로드 섹션 1 넘버 99 20에프-10 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 11 항

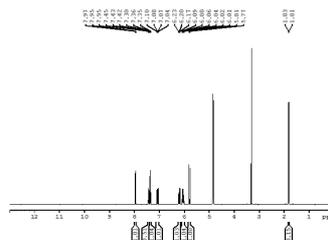
심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 벤조산리튬의 공-결정 및 그의 용도

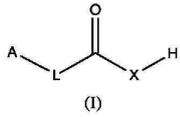
(57) 요약

본 개시내용은 벤조산리튬 화합물 및 화학식 (I)의 공-형성체 화합물의 공-결정을 제공한다. 또한, 공-결정의 (뒷면에 계속)

대표도



제조 방법 및 신경정신 장애 (예를 들어, 정신분열증, 정신병적 장애, 우울 장애, 양극성 장애 또는 신경변성 장애)를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 있어서의 그의 용도가 본원에 제공된다.



(52) CPC특허분류

*A61P 25/00* (2018.01)

*C07C 57/10* (2013.01)

*C07C 63/08* (2013.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

(72) 발명자

시에, 티엔-란

중국 221 타이완 뉴 타이페이 시티 시지 디스트릭트  
트 신타이 피프쓰 로드 섹션 1 넘버 99 20에프-10

로, 유안-첸

중국 221 타이완 뉴 타이페이 시티 시지 디스트릭트  
트 신타이 피프쓰 로드 섹션 1 넘버 99 20에프-10

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

벤조산리튬 및 공-형성체의 공-결정이며, 여기서 공-형성체는 니코틴산이고, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:5 내지 5:1 범위의 분자 비로 공-결정에 존재하는 것인 공-결정.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 벤조산리튬 및 공-형성체가 1:1의 분자 비로 공-결정에 존재하는 것인 공-결정.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 6.5, 11.1, 13.1, 15.5, 16.7, 17.5, 18.4, 19.7, 20.3, 20.7, 21.2, 21.6, 22.3, 22.8, 24.4, 24.8, 25.9, 26.9, 28.0, 28.7, 29.2, 30.0, 30.6, 31.6, 32.3, 33.6, 34.1, 35.8, 36.3, 37.2, 38.3, 39.1, 39.9, 41.2, 41.8 및 42.8의 반사각 2 $\theta$ 에서 특징적인 피크를 포함하는 분말 X선 회절 패턴 및 161°C의 용점에 상응하는 흡열 피크를 갖는 공-결정.

#### 청구항 4

유효량의 제1항의 공-결정 및 담체를 포함하는 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 조성물이 제약 조성물, 기능식품 조성물, 건강 식품 또는 의료용 식품인 것인 조성물.

#### 청구항 6

치료 유효량의 제1항의 공-결정을 포함하는, 대상체에서 신경정신 장애를 치료하거나 그의 위험을 감소시키기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 신경정신 장애는 정신분열증, 정신병적 장애, 알츠하이머병, 치매, 경도 인지 장애, 양성 건망, 폐쇄성 두부 손상, 자폐 스펙트럼 장애, 아스퍼거 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 강박 장애, 틱 장애, 소아기 학습 장애, 월경전 증후군, 우울증, 양극성 장애, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 만성 통증, 섭식 장애, 중독 장애, 인격 장애, 파킨슨 장애, 헌팅톤 장애 및 근위축성 측삭 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

(i) 벤조산리튬 및 공-형성체를 40-110°C의 온도에서 용매 중에 혼합하여 포화 용액을 형성하고, 여기서 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:5 내지 5:1의 몰비로 존재하는 것인 단계;

(ii) 용액을 70-150°C의 온도에서 가열 및 교반하여 공-결정이 형성되도록 하는 단계; 및

(iii) 상기 (ii)에서 형성된 공-결정을 수집하는 단계

를 포함하는, 제1항의 공-결정을 제조하는 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 단계 (i)이 용매를 벤조산리튬 및 공-형성체 내로 적가 방식으로 첨가하고 이에 따라 형성된 혼합물을 교반하여 벤조산리튬 및 공-형성체가 용매 중에 용해되도록 함으로써 수행되는 것인 방법.

#### 청구항 10

(i) 제1항의 공-결정을 제공하는 단계;

(ii) 공-결정을 35-110℃ 범위의 온도에서 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 단계;

(iii) 용액을 제1 기간 동안 40-110℃의 온도에서 교반하여 공-결정이 형성되도록 하며, 여기서 제1 기간은 1-10일인 단계; 및

(iv) 공-결정을 수집하는 단계

를 포함하는, 공-결정을 제조하는 방법.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 단계 (iii) 후에, 용액을 제2 기간 동안 40-110℃의 온도에서 교반하며, 여기서 제2 기간은 1-10일인 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 12**

삭제

**청구항 13**

삭제

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**청구항 16**

삭제

**청구항 17**

삭제

**청구항 18**

삭제

**청구항 19**

삭제

**청구항 20**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

관련 출원

본 출원은 2016년 6월 13일에 출원된 미국 가출원 U.S.S.N. 62/349,582를 우선권 주장하며, 상기 가출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

**배경 기술**

공-결정은 초분자 합성단위체에 의해 함께 유지되는 적어도 1종의 약물 물질 (즉, 활성 성분) 및 적어도 1종의 공-형성제를 포함하는 균질한 다성분 시스템이다. 제약 공-결정은 공-결정이 약물 물질의 잠재적인 유리한 물리화학적 특성, 예를 들어 개선된 용해도, 용해 속도, 생체이용률, 물리적 및/또는 화학적 안정성, 유효성, 흡

[0001]

[0002]

[0003]

습성, 가공성 등에 기여하기 때문에 상당한 관심을 끌었다.

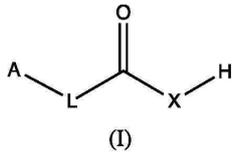
[0004] 공-결정 개발에서, 특정한 약물 물질의 제약 공-결정을 제조하는데 적합한 공-형성제는 전형적으로 시행 착오에 기초한 접근법에 의해 확인된다. 따라서, 약물 물질에 대한 적합한 공-형성제의 선택 및 바람직한 제약 공-결정을 제조하기 위한 약물 물질과 공-형성제 사이의 비, 뿐만 아니라 그의 제조 방법은 특정한 약물 물질에 대한 제약 공-결정을 제조하기 위한 주요 과제이다.

**발명의 내용**

[0005] 본 개시내용은, 적어도 부분적으로, 벤조산리튬의 바람직한 공-결정을 제조하기 위한 적합한 공-형성제 (예를 들어, 소르브산, 트랜스-신남산 및 니코틴산)의 확인, 공-형성제와 벤조산리튬 사이의 적합한 비, 및 본원에 기재된 바람직한 공-결정을 제조하기 위한 적합한 방법의 개발에 기초한다. 이러한 벤조산리튬 공-결정은 개선된 특성, 예컨대 생체이용률 및 흡습성을 포함한 유리한 특성을 나타낼 것으로 예상된다.

[0006] 따라서, 벤조산리튬 화합물 및 공-형성제의 공-결정이며, 여기서 공-형성제는 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물인 공-결정, 그를 포함하는 조성물 및 키트, 그의 제조 방법, 및 신경정신 장애 (예를 들어, 정신분열증, 정신병적 장애, 우울증, 통증 또는 알츠하이머병)를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키기 위한 공-결정의 용도가 본원에 제공된다.

[0007] 한 측면에서, 본 개시내용은 벤조산리튬 화합물 (예를 들어, 벤조산리튬) 및 공-형성제의 공-결정이며, 여기서 공-형성제는 화학식 (I)의 화합물인 공-결정을 제공한다:



[0008]

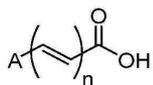
[0009] 여기서

[0010] L은 알킬, 카르보시클릴, C=C, C=C-C=C, C≡C이거나, 또는 부재하고;

[0011] A는 알킬, 카르보시클릴, 아틸 또는 헤테로아틸이고;

[0012] X=O 또는 N-B이고, B는 H, 알킬, 카르보시클릴, 아틸 또는 헤테로아틸이다.

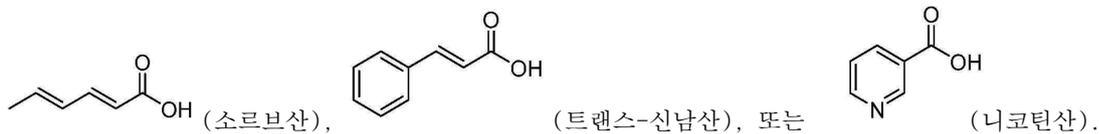
[0013] 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 공-형성제 화합물은 하기 화학식을 갖는다:



[0014]

[0015] 여기서 A는 본원에 기재되어 있고, n은 0, 1 또는 2이다.

[0016] 화학식 (I)의 예시적인 공-형성제 화합물은 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:



[0017]

[0018] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 공-결정 중 1종 이상 및 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 제약 조성물이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 기능식품 조성물이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 건강 식품이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 의료용 식품이다. 본원에 기재된 임의의 조성물은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 공-결정을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 유효량은 치료 유효량 또는 예방 유효량일 수 있다.

[0019] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 신경정신 장애 (예를 들어, 정신분열증, 정신병적 장애, 우울증, 통증, 알츠하이머병 또는 치매)의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 임의의 공-결정 또는 그를 포함하는 임의의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는

방법을 제공한다.

- [0020] 표적 신경정신 장애는 정신분열증, 정신병적 장애, 알츠하이머병, 치매, 경도 인지 장애, 양성 건망, 폐쇄성 두부 손상, 자폐 스펙트럼 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 강박 장애, 틱 장애, 소아기 학습 장애, 월경전 증후군, 우울증, 양극성 장애, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 만성 통증, 섭식 장애, 중독 장애, 인격 장애, 파킨슨 장애, 헌팅톤 장애 또는 근위축성 측삭 경화증을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0021] 본원에 기재된 바와 같은 임의의 치료 방법에서, 치료될 대상체는 포유동물 (예를 들어, 인간 또는 비-인간 포유동물)일 수 있다. 예를 들어, 대상체는 본원에 기재된 바와 같은 표적 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 인간 환자일 수 있다.
- [0022] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 바와 같은 공-결정 또는 그의 조성물이 배치된 용기를 포함하는 키트에 관한 것이다. 본원에 기재된 키트는 공-결정 또는 조성물의 단일 용량 또는 다중 용량을 포함할 수 있다. 키트는 본 개시내용의 방법에 유용할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트는 공-결정 또는 조성물을 사용하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 본원에 기재된 바와 같은 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 사용하기 위한, 및/또는 표적 질환을 치료하는데 사용하기 위한 의약을 제조하기 위한 본원에 기재된 공-결정 및 조성물을 제공한다.
- [0024] 본 개시내용의 1개 이상의 실시양태의 세부사항이 본원에 제시된다. 본 개시내용의 다른 특색, 목적 및 이점은 상세한 설명, 실시예 및 청구범위로부터 분명해질 것이다.
- [0025] 정의
- [0026] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세하게 기재된다. 화학 원소는 원소 주기율표, CAS 버전, 문헌 [Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed.] (표지 안면)에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로 그에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이더 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다. 본 개시내용은 본원에 기재된 치환기의 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로 제한되도록 의도되지 않는다.
- [0027] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한 입체이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 개시내용은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서, 및 대안적으로, 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.
- [0028] 값의 범위가 열거되는 경우에, 범위 내의 각각의 값 및 하위-범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1-6</sub>"은 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, 및 C<sub>5-6</sub>을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0029] 용어 "지방족"은 1개 이상의 관능기로 임의로 치환된 포화 및 불포화 둘 다의 직쇄 (즉, 비분지형), 분지형, 비-시클릭, 시클릭 또는 폴리시클릭 지방족 탄화수소를 포함한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, "지방족"은 본원에서 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐 모이더를

포함하나 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 따라서, 용어 "알킬"은 직쇄형, 분지형 및 시클릭 알킬 기를 포함한다. 유사 규정이 다른 일반적 용어, 예컨대 "알케닐", "알키닐" 등에 적용된다. 추가로, 용어 "알킬", "알케닐", "알키닐" 등은 치환 및 비치환된 기 둘 다를 포괄한다. 특정 실시양태에서, "저급 알킬"은 1-6개의 탄소 원자를 갖는 그러한 알킬 기 (시클릭, 비-시클릭, 치환된, 비치환된, 분지형 또는 비분지형)를 나타내기 위해 사용된다.

[0030] 특정 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-20개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 특정의 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-10개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-8개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-6개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또 다른 실시양태에서, 본 개시내용에 사용된 알킬, 알케닐 및 알키닐 기는 1-4개의 탄소 원자를 함유한다. 따라서, 예시적인 지방족 기는, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, -CH<sub>2</sub>-시클로프로필, 비닐, 알릴, n-부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 시클로부틸, -CH<sub>2</sub>-시클로부틸, n-펜틸, sec-펜틸, 이소펜틸, tert-펜틸, 시클로펜틸, -CH<sub>2</sub>-시클로펜틸, n-헥실, sec-헥실, 시클로헥실, -CH<sub>2</sub>-시클로헥실 모이어티 등을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 이는 다시 1개 이상의 치환기를 보유할 수 있다. 알케닐 기는, 예를 들어 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 1-메틸-2-부텐-1-일 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 대표적인 알키닐 기는 에티닐, 2-프로피닐 (프로파르길), 1-프로피닐 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0031] 용어 "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>1-10</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-9</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-8</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-7</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-6</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-5</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-4</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-3</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1-2</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>1</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-6</sub> 알킬"). C<sub>1-6</sub> 알킬 기의 예는 메틸 (C<sub>1</sub>), 에틸 (C<sub>2</sub>), 프로필 (C<sub>3</sub>) (예를 들어, n-프로필, 이소프로필), 부틸 (C<sub>4</sub>) (예를 들어, n-부틸, tert-부틸, sec-부틸, 이소-부틸), 펜틸 (C<sub>5</sub>) (예를 들어, n-펜틸, 3-펜타닐, 아밀, 네오펜틸, 3-메틸-2-부타닐, 3급 아밀), 및 헥실 (C<sub>6</sub>) (예를 들어, n-헥실)을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 (C<sub>7</sub>), n-옥틸 (C<sub>8</sub>) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 1개 이상의 치환기 (예를 들어, 할로젠, 예컨대 F)로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬 (예컨대 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예를 들어 -CH<sub>3</sub>)이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된 C<sub>1-10</sub> 알킬 (예컨대 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 예를 들어 -CF<sub>3</sub>)이다.

[0032] "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 삼중 결합은 갖지 않는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>2-20</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-10</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-9</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-8</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-7</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-6</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-5</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-4</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-3</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2</sub> 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (예컨대 2-부테닐 내)

또는 말단 (예컨대 1-부테닐 내)일 수 있다. C<sub>2-4</sub> 알케닐 기의 예는 에테닐 (C<sub>2</sub>), 1-프로페닐 (C<sub>3</sub>), 2-프로페닐 (C<sub>3</sub>), 1-부테닐 (C<sub>4</sub>), 2-부테닐 (C<sub>4</sub>), 부타디에닐 (C<sub>4</sub>) 등을 포함한다. C<sub>2-6</sub> 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C<sub>2-4</sub> 알케닐 기 뿐만 아니라 펜테닐 (C<sub>5</sub>), 펜타디에닐 (C<sub>5</sub>), 헥세닐 (C<sub>6</sub>) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵테닐 (C<sub>7</sub>), 옥테닐 (C<sub>8</sub>), 옥타트리에닐 (C<sub>8</sub>) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C<sub>2-10</sub> 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C<sub>2-10</sub> 알케닐이다. 알케닐 기에서, 입체화학이 명시되지 않은 C=C 이중 결합 (예를 들어, -CH=CHCH<sub>3</sub> 또는 )은 (E)- 또는 (Z)-이중 결합일 수 있다.

[0033] "알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 및 임의로 1개 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>2-20</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-10</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-9</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-8</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-7</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-6</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-5</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-4</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-3</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2</sub> 알킬닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (예컨대 2-부티닐 내) 또는 말단 (예컨대 1-부티닐 내)일 수 있다. C<sub>2-4</sub> 알킬닐 기의 예는 비제한적으로 에티닐 (C<sub>2</sub>), 1-프로피닐 (C<sub>3</sub>), 2-프로피닐 (C<sub>3</sub>), 1-부티닐 (C<sub>4</sub>), 2-부티닐 (C<sub>4</sub>) 등을 포함한다. C<sub>2-6</sub> 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C<sub>2-4</sub> 알킬닐 기 뿐만 아니라 펜티닐 (C<sub>5</sub>), 헥시닐 (C<sub>6</sub>) 등을 포함한다. 알킬닐의 추가의 예는 헵티닐 (C<sub>7</sub>), 옥티닐 (C<sub>8</sub>) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬닐 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 비치환된 C<sub>2-10</sub> 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 치환된 C<sub>2-10</sub> 알킬닐이다.

[0034] "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>5-10</sub> 카르보시클릴"). 예시적인 C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 시클로프로필 (C<sub>3</sub>), 시클로프로페닐 (C<sub>3</sub>), 시클로부틸 (C<sub>4</sub>), 시클로부테닐 (C<sub>4</sub>), 시클로펜틸 (C<sub>5</sub>), 시클로헵테닐 (C<sub>5</sub>), 시클로헥실 (C<sub>6</sub>), 시클로헥세닐 (C<sub>6</sub>), 시클로헥사디에닐 (C<sub>6</sub>) 등을 포함한다. 예시적인 C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 상기 언급된 C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C<sub>7</sub>), 시클로헵테닐 (C<sub>7</sub>), 시클로헵타디에닐 (C<sub>7</sub>), 시클로헵타트리에닐 (C<sub>7</sub>), 시클로옥틸 (C<sub>8</sub>), 시클로옥테닐 (C<sub>8</sub>), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C<sub>7</sub>), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C<sub>8</sub>) 등을 포함한다. 예시적인 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴 기는, 비제한적으로, 상기 언급된 C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴 기 뿐만 아니라 시클로노닐 (C<sub>9</sub>), 시클로노네닐 (C<sub>9</sub>), 시클로데실 (C<sub>10</sub>), 시클로데세닐 (C<sub>10</sub>), 옥타히드로-1H-인덴일 (C<sub>9</sub>), 데카히드로나프탈레닐 (C<sub>10</sub>), 스피로[4.5]데카닐 (C<sub>10</sub>) 등을 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나, 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 카르보시클릴")를 함유하고, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. "카르보시클릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 것인 고리계 (여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 있음)

를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릭 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릭") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릭"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릭 기는 비치환된 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릭이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릭 기는 치환된 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릭이다.

[0035] 일부 실시양태에서, "카르보시클릭"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 카르보시클릭 기이다 ("C<sub>3-10</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-8</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-6</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>5-6</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>5-10</sub> 시클로알킬"). C<sub>5-6</sub> 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C<sub>5</sub>) 및 시클로헥실 (C<sub>6</sub>)을 포함한다. C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C<sub>5-6</sub> 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로프로필 (C<sub>3</sub>) 및 시클로부틸 (C<sub>4</sub>)을 포함한다. C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 기 뿐만 아니라 시클로헵틸 (C<sub>7</sub>) 및 시클로옥틸 (C<sub>8</sub>)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로알킬이다.

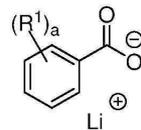
[0036] "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10원 헤테로시클릭"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릭 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릭 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릭") 또는 융합, 가교 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 헤테로시클릭")일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 부분 불포화될 수 있다. 헤테로시클릭 비시클릭 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릭"은 또한 상기에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 카르보시클릭 기와 융합된 것인 고리계 (여기서 부착 지점은 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리 상에 있음) 또는 상기에 정의된 바와 같은 헤테로시클릭 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합된 것인 고리계 (여기서 부착 지점은 헤테로시클릭 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로시클릭 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릭은 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릭") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릭"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 비치환된 3-10원 헤테로시클릭이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 치환된 3-10원 헤테로시클릭이다.

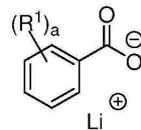
[0037] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릭"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 비-방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로시클릭"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릭 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 비-방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로시클릭"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릭은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릭은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릭은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

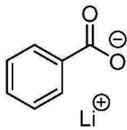
[0038] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릭 기는, 비제한적으로, 아지리디닐, 옥시라닐, 티아라닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릭 기는, 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릭 기는, 비제한적으로, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜일, 디히드로티오펜일, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릭 기는, 비제한적으로, 디옥솔라닐, 옥사솔푸라닐, 디솔푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릭 기는, 비제한적으로, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을

포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐 및 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C<sub>6</sub> 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 5,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 6,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0039] "아릴"은 방향족 고리계에 제공된 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들어, 비시클릭 또는 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 파이 전자들을 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>6-14</sub> 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>6</sub> 아릴"; 예를 들어, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>10</sub> 아릴"; 예를 들어, 나프틸, 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>14</sub> 아릴"; 예를 들어, 안트라실). "아릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 것인 고리계 (여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C<sub>6-14</sub> 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C<sub>6-14</sub> 아릴이다.



[0040] "벤조산리튬 화합물"은 하기 화학식의 화합물을 지칭하며: , 여기서 R<sup>1</sup>은 수소, C<sub>1-3</sub> 알킬, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알킬닐, -OR, -NH<sub>2</sub> 또는 -SR이고, R은 수소, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, 아실, C<sub>1-3</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>2-4</sub> 알킬닐이고; a는 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 화합



물은 (벤조산리튬)이다.

[0041] "아르알킬"은 알킬 및 아릴의 하위세트이고, 임의로 치환된 아릴 기에 의해 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 벤질이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 임의로 치환된 페네틸이다. 특정 실시양태에서, 아르알킬은 페네틸이다.

[0042] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-10원 모노시클릭 또는 비시클릭 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6 또는 10개의 파이 전자들을 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-10원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 하나 또는 둘 다의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합된 것인 고리계 (여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합된 것인 고리계 (여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 있음)를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를

들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 있을 수 있다.

[0043] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-10원 방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-8원 방향족 고리계이다 ("5-8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 것인 5-6원 방향족 고리계이다 ("5-6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1-2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로아릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0044] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜일을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜일, 이소벤조티오펜일, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐 및 퓨리닐을 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐 및 퀴나졸리닐을 포함한다.

[0045] "불포화" 또는 "부분 불포화"는 적어도 1개의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 기를 지칭한다. "부분 불포화" 고리계는 추가로, 다중 부위의 불포화를 갖는 고리를 포괄하는 것으로 의도되나, 방향족 기 (예를 들어, 아릴 또는 헤테로아릴 기)를 포함하는 것으로 의도되지는 않는다. 마찬가지로, "포화"는 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는, 즉 모두 단일 결합을 함유하는 기를 지칭한다.

[0046] 2가 가교 기인 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 추가로 접미어 -엔을 사용하여, 예를 들어 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 카르보시클릴렌, 헤테로시클릴렌, 아릴렌 및 헤테로아릴렌으로 지칭된다.

[0047] 달리 명백하게 제공되지 않는 한, 본원에 기재된 원자, 모이어티 또는 기는 원자가가 허용하는 바에 따라 비치환 또는 치환될 수 있다. 용어 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 것을 지칭한다.

[0048] 달리 명백하게 제공되지 않는 한, 기는 임의로 치환된다. 용어 "임의로 치환된"은 치환 또는 비치환된 것을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다 (예를 들어, "치환된" 또는 "비치환된" 알킬, "치환된" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환된" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환된" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환된" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환된" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 선행하지 않든지 간에, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용가능한 치환기, 예를 들어 치환 시에 안정한 화합물, 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의해서와 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성시키는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 갖고, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 치환된 경우에, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물의 형성을 가져오는 본원에 기재된 임의의 치환기로의 치

환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 개시내용은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 이러한 조합을 고려한다. 본 개시내용의 목적상, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 가져오는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다. 특정 실시양태에서, 치환기는 탄소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 질소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 산소 원자 치환기이다. 특정 실시양태에서, 치환기는 황 원자 치환기이다.

[0049] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub>X<sup>+ -</sup>, -N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>, -SH, -SR<sup>aa</sup>, -SSR<sup>cc</sup>, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -OC(=O)R<sup>aa</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -S(=O)R<sup>aa</sup>, -OS(=O)R<sup>aa</sup>, -Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>aa</sup>, -C(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=S)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)SR<sup>aa</sup>, -OC(=O)SR<sup>aa</sup>, -SC(=O)OR<sup>aa</sup>, -SC(=O)R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>bb</sup>P(=O)(N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>X<sup>+ -</sup>, -P(OR<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>X<sup>+ -</sup>, -P(R<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>, -P(OR<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>X<sup>+ -</sup>, -OP(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -OP(OR<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>X<sup>+ -</sup>, -OP(OR<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>, -OP(OR<sup>cc</sup>)<sub>4</sub>, -B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>), C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고; 여기서 X<sup>-</sup>는 반대이온이거나;

[0050] 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 =O, =S, =NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, =NR<sup>bb</sup>, 또는 =NOR<sup>cc</sup>로 대체되고;

[0051] 각 경우의 R<sup>aa</sup>는 독립적으로 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>aa</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고;

[0052] 각 경우의 R<sup>bb</sup>는 독립적으로 수소, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>bb</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고; 여기서 X<sup>-</sup>는 반대이온이고;

[0053] 각 경우의 R<sup>cc</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>cc</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클

릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고;

[0054]

각 경우의 R<sup>dd</sup>는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>ee</sup>, -ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>, -SH, -SR<sup>ee</sup>, -SSR<sup>ee</sup>, -C(=O)R<sup>ee</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -OC(=O)R<sup>ee</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -S(=O)R<sup>ee</sup>, -Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>ee</sup>, -C(=S)SR<sup>ee</sup>, -SC(=S)SR<sup>ee</sup>, -P(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>gg</sup> 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R<sup>dd</sup> 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X<sup>-</sup>는 반대이온이고;

[0055]

각 경우의 R<sup>ee</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>gg</sup> 기로 치환되고;

[0056]

각 경우의 R<sup>ff</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>ff</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>gg</sup> 기로 치환되고;

[0057]

각 경우의 R<sup>gg</sup>는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -ON(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OC<sub>1-6</sub> 알킬)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -N(OH)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NH(OH), -SH, -SC<sub>1-6</sub> 알킬, -SS(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)C(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)O(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=NH)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=NH)OC<sub>1-6</sub> 알킬, -C(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, -SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub> 알킬, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, -SOC<sub>1-6</sub> 알킬, -Si(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>, -OSi(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>, -C(=S)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(=S)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)S(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=S)SC<sub>1-6</sub> 알킬, -SC(=S)SC<sub>1-6</sub> 알킬, -P(=O)(OC<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -P(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OP(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OC<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R<sup>gg</sup> 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X<sup>-</sup>는 반대이온이다.

[0058]

각 경우의 R<sup>gg</sup>는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -ON(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OC<sub>1-6</sub> 알킬)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -N(OH)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NH(OH), -SH, -SC<sub>1-6</sub> 알킬, -SS(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -N(C<sub>1-6</sub>

알킬)C(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)O(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=NH)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=NH)OC<sub>1-6</sub> 알킬, -C(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, -SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub> 알킬, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, -SOC<sub>1-6</sub> 알킬, -Si(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>, -OSi(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub> -C(=S)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(=S)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)S(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=S)SC<sub>1-6</sub> 알킬, -SC(=S)SC<sub>1-6</sub> 알킬, -P(=O)(OC<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -P(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OP(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OC<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 3-10 원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R<sup>gg</sup> 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X<sup>-</sup>는 반대이온이다.

[0059] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양으로 하전된 기와 회합된 음으로 하전된 기이다. 음이온성 반대이온은 1가 (즉, 1개의 형식 음전하 포함)일 수 있다. 음이온성 반대이온은 또한 다가 (즉, 1개 초과와 형식 음전하 포함), 예컨대 2가 또는 3가일 수 있다. 예시적인 반대이온은 할라이드 이온 (예를 들어, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등), 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트, 글루코네이트 등), BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>4</sub><sup>-</sup>, PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, AsF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, B[3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub><sup>-</sup>, BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>, Al(OC(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>, 및 카르보란 음이온 (예를 들어, CB<sub>11</sub>H<sub>12</sub><sup>-</sup> 또는 (HCB<sub>11</sub>Me<sub>5</sub>Br<sub>6</sub>)<sup>-</sup>)을 포함한다. 다가일 수 있는 예시적인 반대이온은 CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, B<sub>4</sub>O<sub>7</sub><sup>2-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, S<sub>2</sub>O<sub>3</sub><sup>2-</sup>, 카르복실레이트 음이온 (예를 들어, 타르트레이트, 시트레이트, 푸마레이트, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 글루코네이트, 숙시네이트, 글루타레이트, 아디페이트, 피멜레이트, 수베레이트, 아젤레이트, 세바케이트, 살리실레이트, 프탈레이트, 아스파르테이트, 글루타메이트 등), 및 카르보란을 포함한다.

[0060] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br), 또는 아이오딘 (아이오도, -I)을 지칭한다.

[0061] "아실"은 -C(=O)R<sup>aa</sup>, -CHO, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>aa</sup>, 또는 -C(=S)SR<sup>aa</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 R<sup>aa</sup> 및 R<sup>bb</sup>는 본원에 정의된 바와 같은 것인 모이어티를 지칭한다.

[0062] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있고, 1급, 2급, 3급 및 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 퍼할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>cc</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고, 여기서 R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup>, 및 R<sup>dd</sup>는 상기에 정의된 바와 같다.

[0063] 특정 실시양태에서, 질소 원자 상에 존재하는 치환기는 질소 보호기 (또한 아미노 보호기로 지칭됨)이다. 질소 보호기는 -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, C<sub>1-10</sub> 알킬 (예

를 들어, 아르알킬), C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알킬닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴 기를 포함하나 이에 제한되지는 않고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알킬닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아르알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고, 여기서 R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup> 및 R<sup>dd</sup>는 본원에 정의된 바와 같다. 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다.

[0064] 예를 들어, 질소 보호기, 예컨대 아미드 기 (예를 들어, -C(=O)R<sup>aa</sup>)는 폼아미드, 아세트아미드, 클로로아세트아미드, 트리클로로아세트아미드, 트리플루오로아세트아미드, 페닐아세트아미드, 3-페닐프로판아미드, 피롤린아미드, 3-피리딜카르복스아미드, N-벤조일페닐알라닐 유도체, 벤즈아미드, p-페닐벤즈아미드, o-니트로페닐아세트아미드, o-니트로페녹시아세트아미드, 아세토아세트아미드, (N'-디티오벤질옥시아실아미도)아세트아미드, 3-(p-히드록시페닐)프로판아미드, 3-(o-니트로페닐)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-니트로페녹시)프로판아미드, 2-메틸-2-(o-페닐아조페녹시)프로판아미드, 4-클로로부탄아미드, 3-메틸-3-니트로부탄아미드, o-니트로신나미드, N-아세틸메티오닌 유도체, o-니트로벤즈아미드, 및 o-(벤조일옥시메틸)벤즈아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0065] 질소 보호기, 예컨대 카르바메이트 기 (예를 들어, -C(=O)OR<sup>aa</sup>)는 메틸 카르바메이트, 에틸카르바메이트, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트 (Fmoc), 9-(2-술포)플루오레닐메틸 카르바메이트, 9-(2,7-디브로모)플루오레닐메틸 카르바메이트, 2,7-디-t-부틸-[9-(10,10-디옥소-10,10,10,10-테트라히드로티오키산틸)]메틸 카르바메이트 (DBD-Tmoc), 4-메톡시페나실 카르바메이트 (Phenoc), 2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카르바메이트 (Teoc), 2-페닐에틸 카르바메이트 (hZ), 1-(1-아다만틸)-1-메틸에틸 카르바메이트 (Adpoc), 1,1-디메틸-2-할로에틸 카르바메이트, 1,1-디메틸-2,2-디브로모에틸 카르바메이트 (DB-t-BOC), 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카르바메이트 (TCBOC), 1-메틸-1-(4-비페닐)에틸 카르바메이트 (Bpoc), 1-(3,5-디-t-부틸페닐)-1-메틸에틸 카르바메이트 (t-Bumeoc), 2-(2'- 및 4'-피리딜)에틸 카르바메이트 (Pyoc), 2-(N,N-디시클로헥실카르복스아미도)에틸 카르바메이트, t-부틸 카르바메이트 (BOC 또는 Boc), 1-아다만틸 카르바메이트 (Adoc), 비닐 카르바메이트 (Voc), 알릴 카르바메이트 (Alloc), 1-이소프로필알릴 카르바메이트 (Ipaoc), 신나미드 카르바메이트 (Coc), 4-니트로신나미드 카르바메이트 (Noc), 8-퀴놀릴 카르바메이트, N-히드록시피페리딘 카르바메이트, 알킬디티오 카르바메이트, 벤질 카르바메이트 (Cbz), p-메톡시벤질 카르바메이트 (Moz), p-니트로벤질 카르바메이트, p-브로모벤질 카르바메이트, p-클로로벤질 카르바메이트, 2,4-디클로로벤질 카르바메이트, 4-메틸술포닐벤질 카르바메이트 (MsZ), 9-안트릴메틸 카르바메이트, 디페닐메틸 카르바메이트, 2-메틸티오에틸 카르바메이트, 2-메틸술포닐에틸 카르바메이트, 2-(p-톨루엔술포닐)에틸 카르바메이트, [2-(1,3-디티아닐)]메틸 카르바메이트 (Dmoc), 4-메틸티오페닐 카르바메이트 (Mtpc), 2,4-디메틸티오페닐 카르바메이트 (Bmpc), 2-포스포니오에틸 카르바메이트 (Peoc), 2-트리페닐포스포니오이소프로필 카르바메이트 (Ppoc), 1,1-디메틸-2-시아노에틸 카르바메이트, m-클로로-p-아실옥시벤질 카르바메이트, p-(디히드록시보릴)벤질 카르바메이트, 5-벤즈이속사졸릴메틸 카르바메이트, 2-(트리플루오로메틸)-6-크로모닐메틸 카르바메이트 (Tcroc), m-니트로페닐 카르바메이트, 3,5-디메톡시벤질 카르바메이트, o-니트로벤질 카르바메이트, 3,4-디메톡시-6-니트로벤질 카르바메이트, 페닐(o-니트로페닐)메틸 카르바메이트, t-아밀 카르바메이트, S-벤질 티오카르바메이트, p-시아노벤질 카르바메이트, 시클로부틸 카르바메이트, 시클로헥실 카르바메이트, 시클로헥틸 카르바메이트, 시클로프로필메틸 카르바메이트, p-데실옥시벤질 카르바메이트, 2,2-디메톡시아실비닐 카르바메이트, o-(N,N-디메틸카르복스아미도)벤질 카르바메이트, 1,1-디메틸-3-(N,N-디메틸카르복스아미도)프로필 카르바메이트, 1,1-디메틸프로피닐 카르바메이트, 디(2-피리딜)메틸 카르바메이트, 2-푸라닐메틸 카르바메이트, 2-아이오도에틸 카르바메이트, 이소보르닐 카르바메이트, 이소부틸 카르바메이트, 이소니코틸 카르바메이트, p-(p'-메톡시페닐아조)벤질 카르바메이트, 1-메틸시클로부틸 카르바메이트, 1-메틸시클로헥실 카르바메이트, 1-메틸-1-시클로프로필메틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(3,5-디메톡시페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(p-페닐아조페닐)에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-페닐에틸 카르바메이트, 1-메틸-1-(4-피리딜)에틸 카르바메이트, 페닐 카르바메이트, p-(페닐아조)벤질 카르바메이트, 2,4,6-트리-t-부틸페닐 카르바메이트, 4-(트리메틸암모늄)벤질 카르바메이트, 및 2,4,6-트리메틸벤질 카르바메이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0066] 질소 보호기, 예컨대 술포아미드 기 (예를 들어, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>)는 p-톨루엔술포아미드 (Ts), 벤젠술포아미드, 2,3,6-트리메틸-4-메톡시벤젠술포아미드 (Mtr), 2,4,6-트리메톡시벤젠술포아미드 (Mtb), 2,6-디메틸-4-메톡시벤

셀술폰아미드 (Pme), 2,3,5,6-테트라메틸-4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mte), 4-메톡시벤젠술폰아미드 (Mbs), 2,4,6-트리메틸벤젠술폰아미드 (Mts), 2,6-디메톡시-4-메틸벤젠술폰아미드 (iMds), 2,2,5,7,8-펜타메틸크로만-6-술폰아미드 (Pmc), 메탄술폰아미드 (Ms), β-트리메틸실릴에탄술폰아미드 (SES), 9-안트라셀술폰아미드, 4-(4',8'-디메톡시나프틸메틸)벤젠술폰아미드 (DNMBS), 벤질술폰아미드, 트리플루오로메틸술폰아미드, 및 페나실술폰아미드를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0067] 다른 질소 보호기는 페노티아지닐-(10)-아실 유도체, N'-p-톨루엔술폰포닐아미노아실 유도체, N'-페닐아미노티오아실 유도체, N-벤조일페닐알라닐 유도체, N-아세틸메티오닌 유도체, 4,5-디페닐-3-옥사졸린-2-온, N-프탈이미드, N-디티아숙신아미드 (Dts), N-2,3-디페닐말레이미드, N-2,5-디메틸피롤, N-1,1,4,4-테트라메틸디실릴아자시클로펜탄 부가물 (STABASE), 5-치환된 1,3-디메틸-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 5-치환된 1,3-디벤질-1,3,5-트리아자시클로헥산-2-온, 1-치환된 3,5-디니트로-4-피리돈, N-메틸아민, N-알릴아민, N-[2-(트리메틸실릴)에톡시]메틸아민 (SEM), N-3-아세톡시프로필아민, N-(1-이소프로필-4-니트로-2-옥소-3-프롤린-3-일)아민, 4급 암모늄 염, N-벤질아민, N-디(4-메톡시페닐)메틸아민, N-5-디벤조수베릴아민, N-트리페닐메틸아민 (Tr), N-[(4-메톡시페닐)디페닐메틸]아민 (MMTr), N-9-페닐플루오레닐아민 (PhF), N-2,7-디클로로-9-플루오레닐메틸렌아민, N-페로세닐메틸아미노 (Fcm), N-2-피콜릴아미노 N'-옥시드, N-1,1-디메틸티오메틸렌아민, N-벤질리덴아민, N-p-메톡시벤질리덴아민, N-디페닐메틸렌아민, N-[(2-피리딜)메시틸]메틸렌아민, N-(N',N'-디메틸아미노메틸렌)아민, N,N'-이소프로필리덴디아민, N-p-니트로벤질리덴아민, N-살리실리덴아민, N-5-클로로살리실리덴아민, N-(5-클로로-2-히드록시페닐)페닐메틸렌아민, N-시클로헥실리덴아민, N-(5,5-디메틸-3-옥소-1-시클로헥세닐)아민, N-보란 유도체, N-디페닐보란산 유도체, N-[페닐(펜타아실크로뮴- 또는 텅스텐)아실]아민, N-구리킬레이트, N-아연 킬레이트, N-니트로아민, N-니트로소아민, 아민 N-옥시드, 디페닐포스핀아미드 (Dpp), 디메틸티오포스핀아미드 (Mpt), 디페닐티오포스핀아미드 (Ppt), 디알킬 포스포르아미데이트, 디벤질 포스포르아미데이트, 디페닐 포스포르아미데이트, 벤젠술펴아미드, o-니트로벤젠술펴아미드 (Nps), 2,4-디니트로벤젠술펴아미드, 펜타클로로벤젠술펴아미드, 2-니트로-4-메톡시벤젠술펴아미드, 트리페닐메틸술펴아미드, 및 3-니트로피리딘술펴아미드 (Npys)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0068] 예시적인 산소 원자 치환기는  $-R^{aa}$ ,  $-C(=O)SR^{aa}$ ,  $-C(=O)R^{aa}$ ,  $-CO_2R^{aa}$ ,  $-C(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-S(=O)R^{aa}$ ,  $-SO_2R^{aa}$ ,  $-Si(R^{aa})_3$ ,  $-P(R^{cc})_2$ ,  $-P(R^{cc})_3X^+$ ,  $-P(OR^{cc})_2$ ,  $-P(OR^{cc})_3X^+$ ,  $-P(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-P(=O)(OR^{cc})_2$ , 및  $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서  $X^+$ ,  $R^{aa}$ ,  $R^{bb}$ , 및  $R^{cc}$ 는 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 산소 원자 상에 존재하는 산소 원자 치환기는 산소 보호기 (또한 히드록실 보호기로 지칭됨)이다. 산소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 본원에 참조로 포함된 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세하게 기재된 것을 포함한다. 예시적인 산소 보호기는 메틸, t-부틸옥시카르보닐 (BOC 또는 Boc), 메톡실메틸 (MOM), 메틸티오메틸 (MTM), t-부틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸 (SMOM), 벤질옥시메틸 (BOM), p-메톡시벤질옥시메틸 (PMBM), (4-메톡시페녹시)메틸 (p-AOM), 구아이어아콜메틸 (GUM), t-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸 (POM), 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸 (MEM), 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 (SEMO), 테트라히드로피라닐 (THP), 3-브로모테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라히드로피라닐 (MTHP), 4-메톡시테트라히드로티오피라닐, 4-메톡시테트라히드로티오피라닐 S,S-디옥시드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 (CTMP), 1,4-디옥산-2-일, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오푸라닐, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(페닐셀레닐)에틸, t-부틸, 알릴, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질 (Bn), p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, o-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, p-페닐벤질, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 N-옥시드, 디페닐메틸, p,p'-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, α-나프틸디페닐메틸, p-메톡시페닐디페닐메틸, 디(p-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(p-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페나실옥시페닐)디페닐메틸, 4,4',4"-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(레볼리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4"-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 3-(이미다졸-1-일)비스(4',4"-디메톡시페닐)메틸, 1,1-비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 9-안트라닐, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-(9-페닐-10-옥소)안트라닐, 1,3-벤조디술폰푸란-2-일, 벤즈이소티아졸릴 S,S-디옥시드, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트라이소프로필실릴 (TIPS), 디메틸이소프로필실릴 (IPDMS), 디에틸이소프로필실릴 (DEIPS), 디메틸텍실실릴, t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-

부틸디페닐실릴 (TBDS), 트리벤질실릴, 트리-p-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴 (DPMS), t-부틸메톡시페닐실릴 (TBMS), 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트 (레블리네이트), 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트 (레블리노일디티오아세탈), 피발로에이트, 아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트 (메시토에이트), 알킬 메틸 카르보네이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트 (Fmoc), 알킬 에틸 카르보네이트, 알킬 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 (Troc), 2-(트리메틸실릴)에틸 카르보네이트 (TMSEC), 2-(페닐술폴닐) 에틸 카르보네이트 (Psec), 2-(트리페닐포스포니오) 에틸 카르보네이트 (Peoc), 알킬 이소부틸 카르보네이트, 알킬 비닐 카르보네이트, 알킬 알릴 카르보네이트, 알킬 p-니트로페닐 카르보네이트, 알킬 벤질 카르보네이트, 알킬 p-메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 3,4-디메톡시벤질 카르보네이트, 알킬 o-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 p-니트로벤질 카르보네이트, 알킬 S-벤질 티오카르보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카르보네이트, 메틸 디티오카르보네이트, 2-아이오도벤조에이트, 4-아지도부티레이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, o-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠술폴네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (E)-2-메틸-2-부텐노에이트, o-(메톡시아실)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 N,N,N',N'-테트라메틸포스포디아미데이트, 알킬 N-페닐카르바메이트, 보레이트, 디메틸포스포노티오일, 알킬 2,4-디니트로페닐술폴네이트, 술폴레이트, 메탄술폴네이트 (메실레이트), 벤질술폴네이트, 및 토실레이트 (Ts)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0069] 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 그러한 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 버지 등(Berge et al.)은 본원에 참조로 포함된 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 제약상 허용되는 염을 상세하게 기재한다.

[0070] 본원에 기재된 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산, 또는 유기 산, 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산으로 형성되거나 또는 관련 기술분야에 공지된 다른 방법, 예컨대 이온 교환을 사용하여 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술폴네이트, 벤조에이트, 비술폴레이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술폴네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술폴레이트, 에탄술폴네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술폴레이트, 헬타노에이트, 핵사노에이트, 히드رو아이오다이드, 2-히드록시-에탄술폴네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술폴레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술폴네이트, 2-나프탈렌술폴네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 피술레이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폴레이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술폴네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및  $N^+(C_{1-4} \text{알킬})_4^-$  염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은, 적절한 경우에, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 반대이온, 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카르복실레이트, 술폴레이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술폴네이트 및 아릴 술폴네이트를 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다.

[0071] 용어 "용매화물"은 통상적으로 가용매분해 반응에 의해 용매와 회합된 화합물의 형태를 지칭한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함할 수 있다. 통상적인 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, 디메틸 술폴록시드 (DMSO), 테트라히드로푸란 (THF), 디에틸 에테르 등을 포함한다. 본원에 기재된 화합물은, 예를 들어 결정질 형태로 제조될 수 있고, 용매화될 수 있다. 적합한 용매화물은 제약상 허용되는 용매화물을 포함하고, 추가로 화학량론적 용매화물 및 비-화학량론적 용매화물 둘 다를 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1종 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액상 및 단리가 가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 대표적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 및 메탄올레이트를

포함한다.

- [0072] 용어 "결정질" 또는 "결정질 형태"는 실질적으로 3차원 순서를 나타내는 고체 형태를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 고체의 결정질 형태는 실질적으로 무정형이 아닌 고체 형태이다. 특정 실시양태에서, 결정질 형태의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 1개 이상의 뚜렷하게 정의된 피크를 포함한다.
- [0073] 용어 "무정형" 또는 "무정형 형태"는 실질적으로 3차원 순서가 결여되어 있는 고체의 형태 ("고체 형태")를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 고체의 무정형 형태는 실질적으로 결정질이 아닌 고체 형태이다. 특정 실시양태에서, 무정형 형태의 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴은 CuK $\alpha$  방사선을 사용하여, 예를 들어 20 내지 70°의 2 $\theta$ 에서 피크를 갖는 넓은 산란 대역을 포함한다. 특정 실시양태에서, 무정형 형태의 XRPD 패턴은 결정질 구조에 기인한 1개 이상의 피크를 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 20 내지 70°의 2 $\theta$ 에서 관찰된 결정질 구조에 기인한 1개 이상의 피크 중 어느 1개의 최대 강도는 넓은 산란 대역의 최대 강도의 300배 이하, 100배 이하, 30배 이하, 10배 이하, 또는 3배 이하이다. 특정 실시양태에서, 무정형 형태의 XRPD 패턴은 결정질 구조에 기인한 피크를 포함하지 않는다.
- [0074] 용어 "공-결정"은 적어도 2종의 상이한 성분 (예를 들어, 벤조산리튬 및 공-형성제)을 포함하며, 여기서 각각의 성분은 독립적으로 원자, 이온 또는 분자인 결정질 구조를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 성분 중 어느 것도 용매가 아니다. 특정 실시양태에서, 성분 중 적어도 1종은 용매이다. 벤조산리튬 및 공-형성제의 공-결정은 벤조산리튬 및 공-형성제로부터 형성된 염과 상이하다. 염에서는, 공-형성제로부터 벤조산리튬으로의 양성자 전달 (예를 들어, 완전한 양성자 전달)이 실온에서 용이하게 일어나는 방식으로 벤조산리튬이 공-형성제와 복합체화된다. 그러나, 공-결정에서는, 공-형성제로부터 벤조산리튬으로의 양성자 전달이 실온에서 용이하게 일어나지 않는 방식으로 벤조산리튬이 공-형성제와 복합체화된다. 특정 실시양태에서, 공-결정에서는, 공-형성제로부터 벤조산리튬으로의 어떤 양성자 전달도 존재하지 않는다. 특정 실시양태에서, 공-결정에서는, 공-형성제로부터 벤조산리튬으로의 부분 양성자 전달이 존재한다. 공-결정은 벤조산리튬의 특성 (예를 들어, 용해도, 안정성, 체제화의 용이성 또는 생체이용률)을 개선시키는데 유용할 수 있다.
- [0075] 용어 "호변이성질체들" 또는 "호변이성질체"는 수소 원자의 적어도 1회의 형식적 이동 및 원자가에서의 적어도 1회의 변화 (예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합으로, 삼중 결합에서 단일 결합으로, 또는 그 반대의 경우)로부터 생성된 2종 이상의 상호전환가능 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 인자에 좌우된다. 호변이성질체화 (즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있다. 예시적인 호변이성질체화는 케토에서 엔올로, 아미드에서 이미드로, 락탐에서 락탐으로, 엔아민에서 이민으로, 및 엔아민에서 (상이한 엔아민)으로의 호변이성질체화를 포함한다.
- [0076] 또한, 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서 또는 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 화합물은 "이성질체"로 지칭되는 것으로 이해되어야 한다. 공간에서의 그의 원자의 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다.
- [0077] 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 지칭되고, 서로 비-중첩가능한 거울상인 것은 "거울상이성질체"로 지칭된다. 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 예를 들어 4개의 상이한 기에 결합된 경우에, 한 쌍의 거울상이성질체가 가능하다. 거울상이성질체는 그의 비대칭 중심의 절대 배위를 특징으로 할 수 있고, 칸 및 프렐로그의 R- 및 S-순서 규칙에 의해, 또는 분자가 편광면을 회전시키는 방식에 의해 기재되고, 우선성 또는 좌선성으로서 (즉, 각각 (+) 또는 (-)-이성질체로서) 지정된다. 키랄 화합물은 개별 거울상이성질체로서 또는 그의 혼합물로서 존재할 수 있다. 동등한 비율의 거울상이성질체를 함유하는 혼합물은 "라세미 혼합물"로 불린다.
- [0078] 용어 "다형체"는 특정한 결정 충전 배열에서의 화합물 (또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물)의 결정질 형태를 지칭한다. 모든 다형체는 동일한 원소 조성을 갖는다. 상이한 결정질 형태는 통상적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 융점, 밀도, 경도, 결정 형상, 광학적 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정화 용매, 결정화 속도, 저장 온도 및 다른 인자는 1종의 결정 형태를 우세하게 할 수 있다. 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건 하의 결정화에 의해 제조될 수 있다.
- [0079] 용어 "전구약물"은 절단가능한 기를 가지며 가용매분해에 의해 또는 생리학적 조건 하에 생체내에서 제약 활성인 본원에 기재된 화합물이 되는 화합물을 지칭한다. 이러한 예는 콜린 에스테르 유도체 등, N-알킬도르폴린 에스테르 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 본원에 기재된 화합물의 다른 유도체는 그의 산 및 산 유도체 형태 둘 다로 활성을 갖지만, 산 감수성 형태로 종종 포유동물 유기체에 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방

출의 이점을 제공한다 (문헌 [Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985] 참조). 전구약물은 관련 기술분야의 진료의에게 널리 공지된 산 유도체, 예컨대, 예를 들어 모 산과 적합한 알콜과의 반응에 의해 제조된 에스테르, 또는 모 산 화합물과 치환 또는 비치환된 아민과의 반응에 의해 제조된 아미드, 또는 산 무수물, 또는 혼합 무수물을 포함한다. 본원에 기재된 화합물 상에 달린 산성 기로부터 유래된 단순 지방족 또는 방향족 에스테르, 아미드 및 무수물은 특정한 전구약물이다. 일부 경우에 이중 에스테르 유형 전구약물, 예컨대 (아실옥시)알킬 에스테르 또는 ((알콕시카르보닐)옥시)알킬에스테르를 제조하는 것이 바람직하다. 본원에 기재된 화합물의 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐, 아릴, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 치환된 아릴 및 C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> 아릴알킬 에스테르가 바람직할 수 있다.

- [0080] 용어 "억제", "억제하는", "억제하다", 또는 "억제제"는 공-결정이 비히클에 비해 세포 내의 특정한 생물학적 과정의 활성을 감소, 둔화, 중지 또는 방지하는 능력을 지칭한다.
- [0081] 공-결정, 제약 조성물, 방법, 용도 또는 키트가 제1 단백질에 "선택적으로", "특이적으로" 또는 "경쟁적으로" 결합하는 것으로 지칭되는 경우에, 공-결정은 제1 단백질과 상이한 제2 단백질에 결합하는 것보다 더 높은 결합 친화도 (예를 들어, 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 30배 이상, 약 100배 이상, 약 1,000배 이상 또는 약 10,000배 이상)로 제1 단백질에 결합한다. 공-결정이 단백질의 활성을 "선택적으로", "특이적으로" 또는 "경쟁적으로" 조정 (예를 들어, 증가 또는 억제)하는 것으로 지칭되는 경우에, 공-결정은 처음 단백질과 상이한 적어도 1종의 단백질의 활성보다 더 큰 정도 (예를 들어, 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 30배 이상, 약 100배 이상, 약 1,000배 이상 또는 약 10,000배 이상)로 그 단백질의 활성을 조정한다.
- [0082] 용어 "이상 활성"은 정상 활성에서 벗어나는 활성을 지칭한다. 용어 "증가된 활성"은 정상 활성보다 더 높은 활성을 지칭한다.
- [0083] 용어 "조성물" 및 "제제"는 상호교환가능하게 사용된다.
- [0084] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 영아, 유아 또는 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 또는 비-인간 동물을 지칭한다. "환자"는 질환의 치료를 필요로 하는 인간 대상체를 지칭한다.
- [0085] 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 본원에 기재된 공-결정 또는 그의 조성물을 대상체 내에 또는 대상체 상에 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.
- [0086] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 질환을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환의 1종 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 (예를 들어, 증상의 병력을 고려하여 및/또는 병원체에 대한 노출을 고려하여) 증상의 발병 전에 감수성 대상체에게 투여되어 질환 발생을 지연 또는 예방할 수 있다. 또한, 예를 들어 증상이 해소된 후에 치료를 계속하여 재발을 지연 또는 예방할 수 있다.
- [0087] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 상호교환가능하게 사용된다.
- [0088] 본원에 기재된 공-결정의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에, 즉, 상태를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지될 바와 같이, 본원에 기재된 공-결정의 유효량은 목적하는 생물학적 중점, 공-결정의 약동학, 치료될 상태, 투여 방식, 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방적 치료이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 단일 용량으로의 본원에 기재된 공-결정의 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 다중 용량으로의 본원에 기재된 공-결정의 합한 양이다.
- [0089] 본원에 기재된 공-결정의 "치료 유효량"은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 공-결정의 치료 유효량은 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키고/거나, 상태의 증상, 징후 또는 원인을 감소 또는 피하고/거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.
- [0090] 본원에 기재된 공-결정의 "예방 유효량"은 상태 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나 또는 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 공-결정의 예방 유효량은 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또는 또

다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

[0091]

용어 "신경계 질환"은 중추 신경계 (뇌, 뇌간, 척수 및 소뇌), 말초 신경계 (두개 신경을 포함함) 및 자율 신경계 (이의 부분은 중추 및 말초 신경계 둘 다에 위치함)에 관련된 질환을 포함한, 신경계의 임의의 질환을 지칭한다. 신경변성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 타우병증 (전두측두엽 치매를 포함함), 다계통 위축 및 헌팅톤병을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 신경 세포의 상실을 특징으로 하는 신경계 질환의 유형을 지칭한다. 신경계 질환의 예는 두통, 혼미 및 혼수, 치매, 발작, 수면 장애, 외상, 감염, 신생물, 신경-안병증, 운동 장애, 탈수초성 질환, 척수 장애, 및 말초 신경, 근육 및 신경근 접합부의 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 중독, 및 양극성 장애 및 정신분열증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 정신병이 또한 신경계 질환의 정의에 포함된다. 신경계 질환의 추가의 예는 후천성 간질양 실어증; 급성 파종성 뇌척수염; 부신백질이영양증; 뇌량의 무발생증; 실인증; 에카르디 증후군; 알렉산더병; 알파병; 교대 편마비; 알츠하이머병; 근위축성 측삭 경화증; 무뇌증; 안젤만 증후군; 혈관종증; 무산소증; 실어증; 실행증; 거미막 낭; 지주막염; 아놀드-키아리 기형; 동정맥 기형; 아스퍼거 증후군; 모세혈관확장성 운동실조; 주의력 결핍 과잉행동 장애; 자폐증; 자율신경성 기능장애; 요통; 배튼병; 베체트병; 벨 마비; 양성 본태성 안검연축; 양성 초점성 근위축; 양성 두개내 고혈압; 빈스방거병; 안검연축; 블로흐 슐츠베르거 증후군; 상완 신경총 손상; 뇌 농양; 뇌 손상; 뇌 종양 (다형성 교모세포종을 포함함); 척수 종양; 브라운-세카르 증후군; 카나반병; 손목 터널 증후군 (CTS); 작열통; 중추성 통증 증후군; 중심 뇌교 수초용해; 두부 장애; 뇌 동맥류; 뇌 동맥경화증; 뇌 위축; 뇌 거대증; 뇌성 마비; 샤르코-마리-투스병; 화학요법-유발 신경병증 및 신경병증성 통증; 키아리 기형; 무도병; 만성 염증성 탈수초성 다발신경병증 (CIDP); 만성 통증; 만성 부위 통증 증후군; 코핀 로우리 증후군; 지속성 식물 상태를 포함한 혼수; 선천성 안면 양측마비; 피질기저 변성; 두개 동맥염; 두개골융합증; 크로이츠펠트-야콥병; 누적 외상 장애; 쿠싱 증후군; 거대세포 붕입체 질환 (CIBD); 시토크갈로바이러스 감염; 춤추는 눈-춤추는 발 증후군; 덴디-위커 증후군; 도슨병; 드 모르시어 증후군; 데제린-클롭프케 마비; 치매; 피부근염; 당뇨병성 신경병증; 미만성 경화증; 자율신경실조증; 쓰기장애; 난독증; 이상긴장증; 조기 영아 간질성 뇌병증; 빈 안장 증후군; 뇌염; 뇌탈출증; 뇌삼차신경 혈관종증; 간질; 에르브 마비; 본태성 진전; 파브리병; 파르 증후군; 기절; 가족성 경직성 마비; 열성 발작; 피셔 증후군; 프리드라이히 운동실조; 전두측두엽 치매 및 다른 "타우병증"; 고서병; 게르스트만 증후군; 거대 세포 동맥염; 거대 세포 함유물 질환; 구상 세포 백질이영양증; 길랑-바레 증후군; HTLV-1 연관 척수병증; 할러보르텐-스파츠병; 두부 손상; 두통; 편측안면 연축; 유전성 경직성 하반신마비; 유전성 다발신경염성 실조; 이성 대상 포진; 대상 포진; 히라야마 증후군; HIV-연관 치매 및 신경병증 (또한 AIDS의 신경계 징후 참조); 완전전뇌증; 헌팅톤병 및 다른 폴리글루타민 반복 질환; 무뇌수두증; 수두증; 고코르티솔증; 저산소증; 번역-매개 뇌척수염; 붕입체 근염; 색소실조증; 영아 피탄산 축적 질환; 영아 레프슈병; 영아 연축; 염증성 근병증; 두개내 낭; 두개내 고혈압; 주버트 증후군; 킨스-세이어 증후군; 케네디 병; 킨스번 증후군; 클리펠 파일 증후군; 크라베병; 쿠겔베르그-벨란더 질환; 쿠루병; 라포라병; 램버트-이튼 근무력 증후군; 란다우-클레프너 증후군; 외측 연수 (발렌버그) 증후군; 학습 불능; 라이병; 레눅스-가스타우트 증후군; 레쉬-니한 증후군; 백질이영양증; 루이 소체 치매; 활택뇌증; 잠금 증후군; 루게릭병 (일명 운동 뉴런 질환 또는 근위축성 측삭 경화증); 요추 디스크 질환; 라임병-신경계 후유증; 마차도-요셉병; 대뇌증; 거대뇌증; 벨커슨-로젠탈 증후군; 메니에르병; 수막염; 텐케스병; 이염성 백질이영양증; 소두증; 편두통; 밀러 피셔 증후군; 미니-졸증; 미토콘드리아 심근병증; 피비우스 증후군; 단일사지 근위축; 운동 뉴런 질환; 모야모야병; 뮤코폴리사카라이드증; 다발경색 치매; 다초점성 운동 신경병증; 다발성 경화증 및 다른 탈수초성 장애; 체위성 저혈압을 동반한 다계통 위축; 근육 이영양증; 중증 근무력증; 수초탈락성 미만성 경화증; 영아의 근간대성 뇌병증; 근간대성경련; 근병증; 선천성 근긴장증; 기면증; 신경섬유종증; 신경이완제 약성 증후군; AIDS의 신경계 징후; 루푸스의 신경계 후유증; 신경근긴장증; 신경 세로이드 리포푸신증; 뉴런 이동 장애; 니만-픽병; 오설리번-맥레오드 증후군; 후두 신경통; 잠재성 척수 유합부전 순서; 오타하라 증후군; 올리브교뇌소뇌 위축; 안진전 근간대성경련; 시신경염; 기립성 저혈압; 파사용 증후군; 감각이상; 파킨슨병; 선천성 이상근긴장증; 부신생물성 질환; 발작성 공격; 패리 롬버그 증후군; 펠리제우스-메르츠바허병; 주기성 마비; 말초 신경병증; 통증성 신경병증 및 신경병증성 통증; 지속성 식물 상태; 전반적 발달 장애; 광 체재기 반사; 피탄산 축적 질환; 픽병; 신경 조임; 뇌하수체 종양; 다발근염; 공뇌증; 소아마비후 증후군; 포진후 신경통 (PHN); 감염후 뇌척수염; 체위성 저혈압; 프라더-윌리 증후군; 원발성 측삭 경화증; 프리온 질환; 진행성 편측안면 위축; 진행성 다초점성 백질뇌병증; 진행성 경화성 회백질위축증; 진행성 핵상 마비; 가성 뇌종양; 람세이-헌트 증후군 (제I형 및 제II형); 라스무센 뇌염; 반사 교감신경 이영양증 증후군; 레프슈병; 반복 운동 장애; 반복 스트레스 손상; 하지 불안 증후군; 레트로바이러스-연관 척수병증; 레트 증후군; 라이 증후군; 세인트 비투스 댄스; 샌드호프병; 실더병; 분열뇌증; 중격-시신경 이형성증; 흔들린 아기 증후군; 대상포진; 샤이-드래거 증후군; 쇼

그랜 증후군; 수면 무호흡; 소토스 증후군; 경직; 이분 척추; 척수 손상; 척수 종양; 척수성 근육 위축; 장직-인간 증후군; 졸중; 스티지-웨버 증후군; 아급성 경화성 범뇌염; 지주막하 출혈; 피질하 동맥경화성 뇌병증; 시테남 무도병; 실신; 척수공동증; 지연성 이상운동증; 테이-삭스병; 측두 동맥염; 테더링 척수 증후군; 톱센병; 흉곽 출구 증후군; 동통성 틱; 토드 마비; 투렛 증후군; 일과성 허혈 발작; 전염성 해면상 뇌병증; 횡단성 척수염; 외상성 뇌 손상; 진전; 삼차 신경통; 열대성 경직성 하반신부전마비; 결절성 경화증; 혈관성 치매 (다발경색 치매); 측두 동맥염을 포함한 혈관염; 폰 히켈-린다우병 (VHL); 발렌버그 증후군; 베르드니히-호프만병; 웨스트 증후군; 편타증; 윌리엄스 증후군; 윌슨병; 및 켈베거 증후군을 포함한다.

[0092] 용어 "정신 장애"는 정신 장애를 지칭하고, 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition and Fifth Edition (DSM-IV, DSM-V), published by the American Psychiatric Association, Washington D. C. (1994, 2015)]에 열거된 질환 및 장애를 포함한다. 정신 장애는 불안 장애 (예를 들어, 급성 스트레스 장애, 광장공포증, 범불안 장애, 강박 장애, 공황 장애, 외상후 스트레스 장애, 분리 불안 장애, 사회 공포증, 및 특정 공포증), 소아기 장애 (예를 들어, 주의력-결핍/과잉행동 장애, 행동 장애, 및 적대적 반항 장애), 섭식 장애 (예를 들어, 신경성 식욕부진 및 신경성 폭식증), 기분 장애 (예를 들어, 우울증, 제I형 및 제II형 양극성 장애, 순환기질성 장애, 기분저하 장애, 및 주요 우울 장애), 인격 장애 (예를 들어, 반사회적 인격 장애, 회피성 인격 장애, 경계성 인격 장애, 의존성 인격 장애, 히스테리성 인격 장애, 자기애성 인격 장애, 강박 인격 장애, 편집성 인격 장애, 분열성 인격 장애, 및 분열형 인격 장애), 정신병적 장애 (예를 들어, 단기 정신병적 장애, 망상 장애, 분열정동 장애, 정신분열형 장애, 정신분열증, 및 공유 정신병적 장애), 물질-관련 장애 (예를 들어, 알콜 의존 또는 남용, 암페타민 의존 또는 남용, 칸나비스 의존 또는 남용, 코카인 의존 또는 남용, 환각제 의존 또는 남용, 흡입제 의존 또는 남용, 니코틴 의존 또는 남용, 오피오이드 의존 또는 남용, 펜실클리딘 의존 또는 남용, 및 진정제 의존 또는 남용), 적응 장애, 자폐증, 아스퍼거 장애, 섬망, 치매, 다발경색 치매, 학습 및 기억 장애 (예를 들어, 기억상실 및 연령-관련 기억 상실), 및 투렛 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0093] 신경계 질환 또는 정신 장애를 포함한 용어 "신경정신 장애"는 기질적 뇌 장애에 의해 유발된 정신 증상 또는 증후군을 수반하는 장애를 지칭한다. 신경정신 증상의 주요 특징은 다양한 정신 증상, 인지 장애, 신경계 증상의 발생 또는 초기 뇌 발달 증상의 가능성을 포함한다.

[0094] 용어 "건강 식품" 또는 "건강 식제품"은 인간 및 동물에게 영양을 공급하거나, 기초 행동 기능, 과잉행동, 불안, 우울증, 감각운동 게이팅, 통증 역치, 기억 및/또는 인지 기능, 체중을 개선시키거나, 또는 본원에 언급된 임의의 표적 질환의 치료를 용이하게 하기 위해 사용되는 임의의 종류의 액체 및 고체/반-고체 물질을 지칭한다. 용어 "기능식품 조성물"은 식품 공급원으로부터의 성분을 함유하고 식품에서 발견된 기초 영양가 이외에 추가의 건강 이익을 부여하는 조성물을 지칭한다.

[0095] 용어 "의료용 식제품"은 본원에 기재된 것과 같은 표적 질환의 특정 식이 관리를 위해 의사의 감독 하에 통상적으로 사용되는 식제품을 포함한, 경장으로 소모 또는 투여되도록 제제화되는 식제품을 지칭한다. "의료용 식제품" 조성물은 치료를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 질병을 앓고 있거나 또는 특정 식이 관리를 통해 질환 또는 상태를 완화시키기 위해 주요 활성제로서 그러한 제품의 사용이 요구되는 인간 환자)를 위해 (자연 상태로 사용되는 자연 발생 식품과 대조적으로) 특별히 제제화되고 가공되는 조성물을 지칭할 수 있다. 용어 "기능식품 조성물"은 식품 공급원으로부터의 성분을 함유하고 식품에서 발견된 기초 영양가 이외에 추가의 건강 이익을 부여하는 조성물을 지칭한다.

**도면의 간단한 설명**

[0096] 도 1은 실시예 1로부터의 벤조산리튬: 소르브산 (1:2 공-결정)의 <sup>1</sup>H-NMR을 보여준다.  
 도 2는 6.0; 6.7; 11.0; 11.4; 13.0; 13.3; 16.1; 16.7; 17.5; 18.2; 18.5; 20.5; 21.2; 22.4; 22.8; 23.5; 24.2; 24.8; 25.2; 26.8; 27.8의 피크 (°)를 갖는, 실시예 1로부터의 벤조산리튬: 소르브산 (1:2 공-결정)의 X선 분말 회절 (XRPD)을 보여준다.  
 도 3은 실시예 1로부터의 벤조산리튬: 소르브산 (1:2 공-결정)의 열중량측정 분석 (TGA)을 보여준다.  
 도 4는 실시예 1로부터의 벤조산리튬: 소르브산 (1:2 공-결정) (상단 자취) 대 벤조산리튬 (중간 자취) 및 소르브산 (하단 자취)의 IR을 보여준다.

도 5는 실시예 2로부터의 벤조산리튬: 트랜스-신남산 (1:1 공-결정)의 <sup>1</sup>H-NMR을 보여준다.

도 6은 5.2; 7.1; 7.5; 8.0; 10.2; 12.8; 13.9; 14.5; 16.2; 17.2; 17.6; 18.5; 20.7; 21.2; 22.1; 23.0; 23.8; 24.7; 25.4; 25.8; 26.6; 27.2; 27.8; 29.1; 30.1; 30.9; 31.3; 33.6의 피크 (°)를 갖는, 실시예 2로부터의 벤조산리튬: 트랜스-신남산 (1:1 공-결정)의 XRPD를 보여준다.

도 7은 실시예 2로부터의 벤조산리튬: 트랜스-신남산 (1:1 공-결정)의 TGA를 보여준다.

도 8은 실시예 2로부터의 벤조산리튬: 트랜스-신남산 (1:1 공-결정)의, 시차 주사 열량계 (DSC) 방법을 사용하여 결정된 용점을 보여준다.

도 9는 실시예 2로부터의 벤조산리튬: 트랜스-신남산 (1:1 공-결정 I) (상단 자취) 대 벤조산리튬 (중간 자취) 및 트랜스-신남산 (하단 자취)의 IR을 보여준다.

도 10은 실시예 3으로부터의 벤조산리튬: 니코틴산 (1:1 공-결정)의 <sup>1</sup>H-NMR을 보여준다.

도 11은 6.5; 11.1; 13.1; 15.5; 16.7; 17.5; 18.4; 19.7; 20.3; 20.7; 21.2; 21.6; 22.3; 22.8; 24.4; 24.8; 25.9; 26.9; 28.0; 28.7; 29.2; 30.0; 30.6; 31.6; 32.3; 33.6; 34.1; 35.8; 36.3; 37.2; 38.3; 39.1; 39.9; 41.2; 41.8; 42.8의 피크 (°)를 갖는, 실시예 3으로부터의 벤조산리튬: 니코틴산 (1:1 공-결정)의 XRPD를 보여준다.

도 12는 실시예 3으로부터의 벤조산리튬: 니코틴산 (1:1 공-결정)의 TGA를 보여준다.

도 13은 실시예 3으로부터의 벤조산리튬: 니코틴산 (1:1 공-결정) (상단 자취) 대 벤조산리튬 (중간 자취) 및 니코틴산 (하단 자취)의 IR을 보여준다.

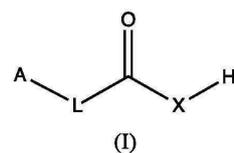
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0097] 본 개시내용은 벤조산리튬 화합물, 예컨대 벤조산리튬 및 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물인 공-형성체의 공-결정을 제공한다. 이러한 공-결정은 비-공-결정 형태 또는 상이한 공-결정 형태의 벤조산리튬 화합물에 비해 유리한 물리적, 화학적, 생리학적 및/또는 치료적 특색을 보유할 것으로 예상된다. 예를 들어, 벤조산리튬 공-결정은 개선된 용해도, 용해 속도, 물리적 안정성, 화학적 안정성, 가공성, 생체이용률, 및 우수한 약동학적 또는 치료적 특성을 포함한 유리한 특성을 나타낼 것으로 예상된다. 공-결정은 대상체에서 신경정신 장애를 포함한 다양한 질환 및 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 유용하다. 따라서, 또한 공-결정을 제조하는 방법, 조성물, 키트, 및 본원에 기재된 임의의 표적 질환을 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키기 위해 본원에 기재된 공-결정을 사용하는 방법이 본원에 제공된다.

[0098] 벤조산리튬 및 공-형성체의 공-결정

[0099] 본 개시내용의 한 측면은 본원에 기재된 바와 같은 벤조산리튬 화합물 및 공-형성체의 공-결정, 뿐만 아니라 그의 수화물, 다형체, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물에 관한 것이다. 이들 공-결정은 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 유용하다.

[0100] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 공-결정은 벤조산리튬 화합물, 예컨대 벤조산리튬 및 공-형성체의 공-결정이며, 여기서 공-형성체는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 용매화물, 수화물, 다형체, 호변이성질체, 입체이성질체, 동위원소 표지된 유도체 또는 전구약물이다:



[0101] 여기서 A, L 및 X는 본원에 기재된 바와 같다.

[0102]

[0103] 화학식 (I)에서, 일부 실시양태에서, A는 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 에틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는

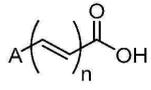
비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 아릴 (예를 들어, 페닐 또는 벤질)일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 치환 또는 비치환된 페닐일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 페닐일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 헤테로아릴 고리계 내 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴일 수 있다. 일부 실시양태에서, A는 피리딘일 수 있다.

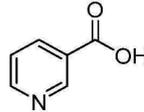
[0104] 화학식 (I)에서, 일부 실시양태에서, L은 알킬일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 메틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 에틸일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 프로필일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 치환 또는 비치환된 카르보시클릴 (예를 들어, 카르보시클릭 고리계에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴)일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C-C=C일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C≡C일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 부재할 수 있다.

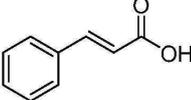
[0105] 일부 실시양태에서, X는 0일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 B가 H, 알킬, 카르보시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴인 -N(B)일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -NH일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(알킬) (예를 들어, -N(치환 또는 비치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬))일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(메틸)일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(에틸)일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(카르보시클릴) (예를 들어, -N(카르보시클릭 고리계에 0, 1 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 치환 또는 비치환된 3- 내지 7-원 모노시클릭 카르보시클릴))일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(아릴) (예를 들어, -N(치환 또는 비치환된 아릴))일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(페닐)일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(벤질)일 수 있다. 일부 실시양태에서, X는 -N(헤테로아릴) (예를 들어, -N(헤테로아릴 고리계 내 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴))일 수 있다.

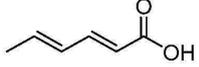
[0106] 일부 실시양태에서, L은 C=C일 수 있고, A는 C<sub>1-6</sub> 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C 일 수 있고, A는 아릴일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C 일 수 있고, A는 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴)일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C-C=C일 수 있고, A는 C<sub>1-6</sub> 알킬 (예를 들어, 메틸, 에틸, 또는 프로필)일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C-C=C일 수 있고, A는 아릴일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C-C=C일 수 있고, A는 헤테로아릴 (예를 들어, 헤테로아릴 고리계 내 1, 2, 3 또는 4개의 원자가 독립적으로 질소, 산소 또는 황인, 치환 또는 비치환된 5- 내지 7-원 모노시클릭 헤테로아릴)일 수 있다.

[0107] 일부 실시양태에서, L은 C=C-C=C일 수 있고, A는 메틸일 수 있고, X는 0일 수 있다. 일부 실시양태에서, L은 C=C일 수 있고, A는 페닐일 수 있고, X는 0일 수 있다. L은 부재할 수 있고, A는 피리딘일 수 있고, X는 0일 수 있다.

[0108] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 공-형성체 화합물은 하기 화학식을 가지며: , 여기서 A는 본원에 기재되고, n은 0, 1 또는 2이다. 일부 실시양태에서, n은 0이다. 일부 실시양태에서, 공-형성체 화합물은

하기 화학식을 갖는다:  (예를 들어, 니코틴산). 일부 실시양태에서, n은 1이다. 일부 실시양태

에서, 공-형성체 화합물은 하기 화학식을 갖는다:  (예를 들어, 트랜스-신남산). 일부 실시양

태에서, n은 2이다. 일부 실시양태에서, 공-형성체 화합물은 하기 화학식을 갖는다:  (예를

들어, 소르브산).

- [0109] 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:10 내지 10:1 범위의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:5 내지 5:1 범위의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:3 내지 3:1 범위의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:2 내지 2:1 범위의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:2의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 소르브산 공-형성체는 1:1의 분자 비로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 소르브산 공-형성체는 1:2의 분자 비로 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 트랜스-신남산 공-형성체는 1:2의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 니코틴산 공-형성체는 1:2의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:1의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 트랜스-신남산 공-형성체는 1:1의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 니코틴산 공-형성체는 1:1의 분자 비로 공-결정에 존재할 수 있다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 소르브산 공-형성체는 1:1의 분자 비로 존재할 수 있다.
- [0110] 일부 실시양태에서, 공-결정은 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 분말 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 분말 X선 회절 패턴 및 약 188°C의 용점에 상응하는 흡열 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 흡열 피크는 약 180°C의 용점에 상응한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 분말 X선 회절 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 분말 X선 회절 패턴 및 약 161°C의 용점에 상응하는 흡열 피크를 갖는다. 일부 실시양태에서, 흡열 피크는 약 160°C의 용점에 상응한다. 일부 실시양태에서, 공-결정은 실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 분말 X선 회절 패턴을 갖는다.
- [0111] 합성 방법
- [0112] 본원에 기재된 공-결정은 본원에 기재된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 예가 하기에 있다.
- [0113] 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체 화합물의 공-결정의 합성은 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체를 혼합하는 제1 단계, 이어서 용액을 가열 및 교반하는 단계, 및 형성된 공-결정을 수집하는 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체 화합물의 공-결정의 합성에서의 제1 단계는 벤조산리튬 및 공-형성체를 약 40-110°C의 온도에서 혼합하여 포화 용액을 형성하며, 여기서 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:10 내지 10:1의 몰비로 존재하는 것인 단계이다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 40-50°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 40-60°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 40-80°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 40-100°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 50-110°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 50-100°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 60-110°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 80-110°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 100-110°C의 온도에서 혼합되어 포화 용액을 형성한다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:5 내지 5:1 범위의 분자 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:3 내지 3:1 범위의 분자 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:2 내지 2:1 범위의 분자 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:2의 분자 비로 존재한다. 일부 실시양태에서, 벤조산리튬 및 공-형성체는 1:1의 분자 비로 존재한다.
- [0114] 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체 화합물의 공-결정의 합성에서의 제2 단계는 용액을 약 70-150°C의 온도에서 가열 및 교반하여 공-결정이 형성되도록 하는 단계이다. 특정 실시양태에서, 공-결정의 합성의 제2 단계에서, 용액은 약 70-125°C의 온도에서 가열 및 교반된다. 특정 실시양태에서, 공-결정의 합성의 제2 단계에서, 용액은 약 70-100°C의 온도에서 가열 및 교반된다. 특정 실시양태에서, 공-결정의 합성의 제2 단계에서, 용액은 약 80-150°C의 온도에서 가열 및 교반된다. 특정 실시양태에서, 공-결정의 합성의 제2 단계에서, 용액은 약 100-150°C의 온도에서 가열 및 교반된다. 특정 실시양태에서, 공-결정의 합성의 제2 단계에서, 용액은 약 125-150°C의 온도에서 가열 및 교반된다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체 화합물의 공-결정의 합성에서의 제3 단계는 제2 단계에서 형성된 공-결정을 수집하는 단계이다. 특정 실시양태에서, 제1 단계는 용매를 벤조산리튬 및 공-형성체 내로 적가 방식으로 첨가하고 이에 따라 형성된 혼

합물을 교반하여 벤조산리튬 및 공-형성체가 용매 중에 용해되도록 함으로써 수행된다.

- [0115] 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체 화합물의 공-결정의 합성은 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체의 공-결정을 제공하는 제1 단계, 이어서 공-결정을 약 35-110℃ 범위의 온도에서 용매 중에 용해시켜 용액을 형성하는 제2 단계, 이어서 용액을 제1 기간 동안 약 40-110℃의 온도에서 교반하여 공-결정이 형성되도록 하며, 여기서 제1 기간은 약 1-10일인 제3 단계, 및 형성된 공-결정을 수집하는 최종 단계를 포함한다. 특정 실시양태에서, 공-결정을 용해시키는 제2 단계는 약 40-110℃ 범위의 온도에서 용매 중에서 수행되어 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 공-결정을 용해시키는 제2 단계는 약 60-110℃ 범위의 온도에서 용매 중에서 수행되어 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 공-결정을 용해시키는 제2 단계는 약 80-110℃ 범위의 온도에서 용매 중에서 수행되어 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 공-결정을 용해시키는 제2 단계는 약 35-50℃ 범위의 온도에서 용매 중에서 수행되어 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 공-결정을 용해시키는 제2 단계는 약 35-60℃ 범위의 온도에서 용매 중에서 수행되어 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 공-결정을 용해시키는 제2 단계는 약 35-80℃ 범위의 온도에서 용매 중에서 수행되어 용액을 형성한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 제1 기간 동안 약 40-110℃의 온도에서 수행되어 공-결정이 형성되도록 한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 제1 기간 동안 약 40-60℃의 온도에서 수행되어 공-결정이 형성되도록 한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 제1 기간 동안 약 40-80℃의 온도에서 수행되어 공-결정이 형성되도록 한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 제1 기간 동안 약 40-100℃의 온도에서 수행되어 공-결정이 형성되도록 한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 제1 기간 동안 약 50-110℃의 온도에서 수행되어 공-결정이 형성되도록 한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 제1 기간 동안 약 70-110℃의 온도에서 수행되어 공-결정이 형성되도록 한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 제1 기간 동안 약 90-110℃의 온도에서 수행되어 공-결정이 형성되도록 한다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 제3 단계는 1-10일 (예를 들어, 1-4일, 1-6일, 1-8일, 3-10일, 4-10일, 6-10일, 또는 8-10일)의 제1 기간 동안 수행된다. 특정 실시양태에서, 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체 화합물의 공-결정의 4-단계 합성에서, 마지막 단계 후 제2 기간 동안 약 40-110℃의 온도에서 용액을 교반하며, 여기서 제2 기간은 약 1-10일인 단계가 이어진다.
- [0116] 특정 실시양태에서, 제2 기간 동안 용액을 교반하는 단계는 약 40-110℃ (예를 들어, 40-60℃, 40-80℃, 40-100℃, 50-100℃, 70-100℃, 또는 90-100℃)의 온도에서 수행된다. 특정 실시양태에서, 용액을 교반하는 단계는 약 1-10일 (예를 들어, 1-4일, 1-6일, 1-8일, 3-10일, 4-10일, 6-10일, 또는 8-10일)의 제2 기간 동안이다.
- [0117] 본원에 기재된 공-결정을 제조하기 위한 예시적인 방법은 하기에 제공된다:
- [0118] 방법 1: 포화 용액에서의 가열을 통한 결정화.
- [0119] 일부 실시양태에서, 결정화는 포화 용액에서 가열에 의해 수행될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 벤조산리튬 및 공-형성체를 1:10 내지 10:1 범위의 몰비로 혼합하고, 실온 또는 승온 (예를 들어, 60-65℃)에서 수조 내 둥근 바닥 플라스크에 배치할 수 있다. 이어서, 용매 (예를 들어, 메탄올, 에탄올 등)를 첨가 깔때기를 통해 플라스크 내로 적가할 수 있고, 생성된 용액을 모든 분말이 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 이에 따라 형성된 혼합물을 약 70-75℃에서 가열 및 교반할 수 있으며, 공-결정이 형성되기 시작하였다. 공-결정의 형성이 중지되는 경우에 가열 및 교반을 중단할 수 있다. 용액을 실온에서 냉각되도록 할 수 있고, 공-결정을 흡인 여과에 의해 수집하고, 필요한 경우 모액으로 세척한 후에 밤새 오븐 내 실온 또는 승온에서 건조시킬 수 있다.
- [0120] 방법 2: 포화 용액에서의 재용해 및 가열을 통한 결정화
- [0121] 일부 실시양태에서, 결정화는 포화 용액에서 재용해 및 가열에 의해 수행될 수 있다. 본원에 기재된 임의의 방법, 예를 들어 상기 방법 1에 의해 수득된 벤조산리튬의 공-결정, 및 벤조산리튬 또는 공-결정 형성체를 1:10 내지 10:1 범위의 몰비로 혼합하고, 실온 또는 승온 (예를 들어, 40-65℃)에서 적합한 용매 중에 재용해시킬 수 있다. 이에 따라 형성된 혼합물을 승온에서 특정 기간 (예를 들어, 1-7일) 동안 교반할 수 있고, 메탄올의 부피를 증발에 의해 감소시킨 후 또 다른 특정 기간 (예를 들어, 1-3일) 동안 추가로 교반하였다. 용액을 실온에서 냉각되도록 할 수 있고, 형성된 공-결정을 흡인 여과에 의해 수집하고, 필요한 경우 모액으로 세척한 후에 밤새 오븐 내 실온 또는 승온에서 건조시킬 수 있다.
- [0122] 조성물
- [0123] 본 개시내용은 본원에 기재된 공-결정 및 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 담체는 제약상 허용되는 부형제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 본원에 기재된 공-결정 및 담체를 포

함한다. 본원에 기재된 조성물은 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 유용하다.

- [0124] 특정 실시양태에서, 조성물은 제약 조성물이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 기능식품 조성물이다. 특정 실시양태에서, 조성물은 건강 식품이다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 인간 및 동물에게 영양을 공급하거나, 기초 행동 기능, 과잉행동, 불안, 우울증, 감각운동 게이팅, 통증 역치, 기억 및/또는 인지 기능을 개선시키거나, 또는 본원에 언급된 임의의 표적 질환 (예를 들어, 본원에 기재된 것을 포함한 신경정신 장애)의 치료를 용이하게 하기 위해 사용되는 임의의 종류의 액체 및 고체/반-고체 물질일 수 있는 건강 식품 또는 건강 식제품일 수 있다. 건강 식제품은 식제품 (예를 들어, 차-기반 음료, 주스, 청량 음료, 커피, 우유, 젤리, 쿠키, 시리얼, 초콜릿, 스낵 바, 허브 추출물, 유제품 (예를 들어, 아이스크림 및 요구르트)), 식품/식이성 보충제, 또는 기능식품 제제일 수 있다.
- [0125] 본원에 기재된 건강 식제품은 본원에 기재된 바와 같은 제품에 대해 1종 이상의 이익을 부여하는 1종 이상의 식용 담체를 포함할 수 있다. 식용 담체의 예는 전분, 시클로덱스트린, 말토덱스트린, 메틸셀룰로스, 카르보메톡시 셀룰로스, 크산탄 검, 및 그의 수용액을 포함한다. 다른 예는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 용매, 분산 매질, 코팅, 계면활성제, 향산화제, 보존제 (예를 들어, 항박테리아제, 항진균제), 등장화제, 흡수 지연제, 안정화제, 겔, 결합제, 부형제, 붕해제, 유허제, 감미제, 향미제, 염료, 이와 유사한 물질 및 그의 조합을 포함한다. 일부 예에서, 본원에 기재된 건강 식제품은 추가로 신정보호 식품, 예컨대 어유, 아마씨 오일 및/또는 벤조에이트를 포함할 수 있다.
- [0126] 일부 예에서, 건강 식제품은 식품 공급원으로부터의 성분을 함유하고 식품에서 발견된 기초 영양가 이외에 추가의 건강 이익을 부여하는 조성물을 지칭하는 기능식품 조성물이다. 본원에 기재된 바와 같은 기능식품 조성물은 본원에 기재된 공-결정 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 벤조산리튬 화합물 및 공-결정), 및 우수한 건강을 촉진하고/거나 공-결정의 안정성 및 생물활성을 증진시키는 추가의 성분 및 보충제를 포함한다.
- [0127] 기능식품 조성물의 작용은 신속 또는/및 단기일 수 있거나, 또는 본원에 기재된 바와 같은 장기 건강 목적을 달성하는 것을 도울 수 있으며, 예를 들어 신경정신 장애를 갖거나 그의 위험이 있는 인간 대상체에서, 예를 들어 기초 행동 기능, 과잉행동, 불안, 우울증, 감각운동 게이팅, 통증 역치, 기억 및/또는 인지 기능을 개선시킬 수 있다. 기능식품 조성물은 식용 물질에, 예를 들어 식이성 보충제 또는 제약 제제로서 함유될 수 있다. 식이성 보충제로서, 추가의 영양소, 예컨대 비타민, 미네랄 또는 아미노산이 포함될 수 있다. 조성물은 또한 음료 또는 식제품, 예를 들어 차, 청량 음료, 주스, 우유, 커피, 쿠키, 시리얼, 초콜릿 및 스낵 바일 수 있다. 원하는 경우에, 조성물은 감미제, 예컨대 소르비톨, 말티톨, 수소화된 글루코스 시럽 및 수소화된 전분 가수분해물, 고과당 옥수수 시럽, 사탕수수 당, 사탕무 당, 펙틴 또는 수크랄로스를 첨가하는 것에 의해 감미될 수 있다.
- [0128] 본원에 개시된 기능식품 조성물은 용액 형태일 수 있다. 예를 들어, 기능식품 제제는 매질, 예컨대 완충제, 용매, 희석제, 불활성 담체, 오일 또는 크림 중에 제공될 수 있다. 일부 예에서, 제제는 비-수성 공-용매, 예컨대 알콜을 임의로 함유하는 수용액 중에 존재한다. 기능식품 조성물은 또한 분말, 페이스트, 젤리, 캡슐 또는 정제 형태일 수 있다. 락토스 및 옥수수 전분은 통상적으로 캡슐용 희석제 및 정제용 담체로서 사용된다. 유허제, 예컨대 스테아르산마그네슘은 정제를 형성하기 위해 전형적으로 첨가된다.
- [0129] 건강 식제품은 적합한 투여 경로, 예를 들어 경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 경구 투여를 위해, 조성물은, 예를 들어 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있고, 이는 허용되는 부형제, 예컨대 결합제 (예를 들어, 예비젤라틴화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 히드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제 (예를 들어, 락토스, 미세결정질 셀룰로스 또는 인산수소칼슘); 유허제 (예를 들어, 스테아르산마그네슘, 활석 또는 실리카); 붕해제 (예를 들어, 감자 전분 또는 소듐 스타치 글리콜레이트); 또는 습윤제 (예를 들어, 소듐 라우릴 술페이트)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조된다. 정제는 관련 기술분야에 널리 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 또한, 바 및 다른 저작성 제제가 포함된다.
- [0130] 일부 예에서, 건강 식제품은 액체 형태일 수 있고, 1종 이상의 식용 담체는 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜), 지질 (예를 들어, 트리글리세리드, 식물성 오일, 리포솜) 또는 그의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유허성은, 예를 들어 코팅, 예컨대 레시틴의 사용에 의해; 담체, 예컨대, 예를 들어 액체 폴리올 또는 지질 중 분산에 의한 요구되는 입자 크기의 유지에 의해; 계면활성제, 예컨대, 예를 들어 히드록시프로필셀룰로스의 사용에 의해; 또는 그의 조합에 의해 유지될 수 있다. 다수의 경우에서, 등장화제, 예컨대, 예를 들어 당, 염화나트륨 또는 그의 조합을 포함하는 것이 권고될 수 있을 것이다.

- [0131] 경구 투여를 위한 액체 제제는, 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 또는 이들은 사용 전 물 또는 다른 적합한 비히클에 의한 구성을 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 한 실시양태에서, 액체 제제는 과일 주스에 의한 투여를 위해 제제화될 수 있다. 이러한 액체 제제는 제약상 허용되는 첨가제, 예컨대 현탁화제 (예를 들어, 소르비톨 시럽, 셀룰로스 유도체 또는 수소화된 식용 지방); 유화제 (예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비-수성 비히클 (예를 들어, 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알콜 또는 분별화 식물성 오일); 및 보존제 (예를 들어, 메틸 또는 프로필-p-히드록시벤조에이트, 벤조에이트 또는 소르베이트)를 사용하여 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다. 특정 실시양태에서, 조성물은 의료용 식품이다. 의료용 식품은 경장으로 소모 또는 투여되도록 제제화되는 식제품이다. 이러한 식제품은 본원에 기재된 것과 같은 표적 질환의 특정 식이 관리를 위해 의사의 감독 하에 통상적으로 사용된다. 일부 경우에, 이러한 의료용 식품 조성물은 치료를 필요로 하는 환자 (예를 들어, 질병을 앓고 있거나 또는 특정 식이 관리를 통해 질환 또는 상태를 완화시키기 위해 주요 활성제로서 그러한 제품의 사용이 요구되는 인간 환자)를 위해 (자연 상태로 사용되는 자연 발생 식품과 대조적으로) 특별히 제제화되고 가공된다. 일부 예에서, 본원에 기재된 의료용 식품 조성물은 단순히 증상을 관리하거나 질환 또는 상태의 위험을 감소시키기 위해 전체 식이의 일부로서 의사에 의해 권장될 것들 중 하나는 아니다.
- [0132] 벤조산리튬 및 화학식 (I)의 공-형성체 및 적어도 1종의 담체 (예를 들어, 본원에 기재된 것)를 포함하는 본원에 기재된 임의의 의료용 식품 조성물은 하기 상술된 바와 같이, 액체 용액; 분말, 바, 웨이퍼, 적절한 액체 중 현탁액 또는 적합한 에멀전의 형태일 수 있다. 자연-발생 또는 합성 (비-자연 발생)일 수 있는 적어도 1종의 담체는 조성물 중 벤조산리튬 및 공-형성체에 대해 1종 이상의 이익, 예를 들어 안정성, 생체이용률 및/또는 생물활성을 부여할 것이다. 본원에 기재된 임의의 담체는 의료용 식품 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 의료용 식품 조성물은 천연 향미제, 인공 향미제, 주요 미량 미네랄 및 초-미량 미네랄, 미네랄, 비타민, 귀리, 너트, 향신료, 우유, 계란, 엽, 가루, 레시틴, 크산탄 검 및/또는 감미제를 포함하나 이에 제한되지는 않는 균으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 의료용 식품 조성물은 적합한 용기 내에 배치될 수 있으며, 이는 적어도 본원에 기재된 것과 같은 추가의 치료제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0133] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 공-결정은 제약 조성물 중에 유효량으로 제공된다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료 유효량 (예를 들어, 신경정신 장애의 치료 및/또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 효과적인 양)이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 신경계 장애, 예를 들어 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방 유효량 (예를 들어, 신경정신 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에서 신경정신 장애를 예방하는데 효과적인 양)이다.
- [0134] 본원에 기재된 제약 조성물은 약리학 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 제조 방법은 본원에 기재된 공-결정 (즉, "활성 성분")을 담체 또는 부형제, 및/또는 1종 이상의 다른 보조 성분과 회합하도록 한 다음, 필요한 경우에 및/또는 바람직한 경우에, 생성물을 목적하는 단일- 또는 다중-용량 단위로 성형 및/또는 포장하는 것을 포함한다.
- [0135] 제약 조성물은 단일 단위 용량으로서 및/또는 복수의 단위 단위 용량으로서 벌크로 제조, 포장 및/또는 판매될 수 있다. "단위 용량"은 활성 성분의 미리 결정된 양을 포함하는 제약 조성물의 개별적 양이다. 활성 성분의 양은 일반적으로 대상체에게 투여될 활성 성분의 투여량 및/또는 이러한 투여량의 편리한 분획, 예컨대 이러한 투여량의 1/2 또는 1/3과 동일하다.
- [0136] 본원에 기재된 제약 조성물 내 활성 성분, 제약상 허용되는 부형제 및/또는 임의의 추가의 성분의 상대량은 치료되는 대상체의 정체, 크기 및/또는 상태에 따라 및 추가로 조성물이 투여되는 경로에 따라 달라질 것이다. 조성물은 0.1% 내지 100% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다.
- [0137] 제공된 제약 조성물의 제조에 사용되는 제약상 허용되는 부형제는 불활성 희석제, 분산제 및/또는 과립화제, 표면 활성제 및/또는 유화제, 봉해제, 결합제, 보존제, 완충제, 윤활제, 및/또는 오일을 포함한다. 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스, 착색제, 코팅제, 감미제, 향미제, 및 피프제가 또한 조성물에 존재할 수 있다.
- [0138] 경구 및 비경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에도, 액체 투여 형태는 관련 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (예를 들어, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 피마자, 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트

라히드르푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 이외에도, 경구 조성물은 아주반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 향미제, 및 퍼폼제를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 대한 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 접합체는 가용화제, 예컨대 크레모포르(Cremophor)®, 알콜, 오일, 변형된 오일, 글리콜, 폴리소르베이트, 시클로텍스트린, 중합체, 및 그의 혼합물과 혼합된다.

[0139] 주사가능한 제제, 예를 들어 멸균 주사가능한 수성 또는 유질 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 제제화될 수 있다. 멸균 주사가능한 제제는 비독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액, 현탁액 또는 에멀전, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 물, 링거액, U.S.P., 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 멸균 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0140] 주사가능한 제제는, 예를 들어 박테리아-체류 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전 멸균수 또는 다른 멸균 주사가능한 매질 중에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.

[0141] 약물의 효과를 연장시키기 위해, 피하 또는 근육내 주사로부터 약물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 불량한 수용해도를 갖는 결정질 또는 무정형 물질의 액체 현탁액의 사용에 의해 달성될 수 있다. 이때 약물의 흡수 속도는 그의 용해 속도에 좌우되며, 이는 다시 결정 크기 및 결정질 형태에 좌우될 수 있다. 대안적으로, 비경구로 투여되는 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 비히클 중에 약물을 용해 또는 현탁시킴으로써 달성될 수 있다.

[0142] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에서, 활성 성분은 적어도 1종의 불활성, 제약상 허용되는 부형제 또는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼슘 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및 규산, (b) 결합제, 예컨대, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리디논, 수크로스 및 아카시아, (c) 합습제, 예컨대 글리세롤, (d) 붕해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이이트 및 탄산나트륨, (e) 용해 지연제, 예컨대 파라핀, (f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물, (g) 습윤제, 예컨대, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, (h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (i) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 술페이트, 및 그의 혼합물과 혼합된다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다.

[0143] 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅 및 약리학 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고, 이들이 활성 성분(들)을 단지 또는 우선적으로 장관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 부형제, 예컨대 락토스 또는 유당 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-충진 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.

[0144] 활성 성분은 상기 기재된 바와 같은 1종 이상의 부형제를 갖는 마이크로캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 코팅 및 셸, 예컨대 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 제약 제제화 기술분야에 널리 공지된 다른 코팅을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에서 활성 성분은 적어도 1종의 불활성 희석제, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 전분과 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는, 통상적인 실시에서와 같이, 불활성 희석제 이외의 다른 추가의 물질, 예를 들어 타정 윤활제 및 다른 타정 보조제, 예컨대 스테아르산마그네슘 및 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 투여 형태는 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 불투명화제를 임의로 포함할 수 있고, 이들이 활성 성분(들)을 단지 또는 우선적으로 소화관의 특정 부분에서 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성을 가질 수 있다. 사용될 수 있는 캡슐화제의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0145] 본원에 제공된 제약 조성물의 설명은 주로 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 모든 종류의 동물에 대한 투여에 적합하다. 인간에 대한 투여에 적합한 제약 조성물을 변형

시켜 조성물을 다양한 동물에 대한 투여에 적합하게 하는 것은 잘 이해되어 있고, 통상의 숙련된 수의학 약리학자는 이러한 변형을 통상의 실험으로 설계 및/또는 수행할 수 있다.

- [0146] 본원에 제공된 공-결정체는 전형적으로 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 그러나, 본원에 기재된 조성물의 총 1일 용법은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 의사에 의해 결정될 것임이 이해될 것이다. 임의의 특정한 대상체 또는 유기체에 대한 구체적인 치료상 유효한 용량 수준은 치료되는 질환 및 장애의 중증도; 사용되는 특정 활성 성분의 활성; 사용되는 특정 조성물; 대상체의 연령, 체중, 전반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간, 투여 경로, 및 사용되는 특정 활성 성분의 배출 속도; 치료의 지속기간; 사용되는 특정 활성 성분과 조합되어 또는 동시에 사용되는 약물; 및 의학 기술분야에 널리 공지된 기타 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.
- [0147] 또한, 본 개시내용은 키트 (예를 들어, 제약 팩)를 포괄한다. 제공된 키트는 본원에 기재된 제약 조성물 또는 공-결정 및 용기 (예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 시린지 및/또는 분배기 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제공된 키트는 임의로 본원에 기재된 제약 조성물 또는 공-결정체의 희석 또는 현탁을 위한 제약 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1 용기 및 제2 용기에 제공된 본원에 기재된 제약 조성물 또는 공-결정체는 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.
- [0148] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 공-결정 또는 조성물을 포함하는 제1 용기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 신경정신 장애의 치료 및/또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 유용하다.
- [0149] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 키트는 키트에 포함된 공-결정 또는 조성물을 사용하는 것에 대한 지침서를 추가로 포함한다. 본원에 기재된 키트는 또한 규제 기관, 예컨대 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 요구되는 바와 같은 정보를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 키트에 포함된 정보는 처방 정보이다. 특정 실시양태에서, 키트 및 지침서는 신경정신 장애의 치료 및/또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는 것을 제공한다. 본원에 기재된 키트는 본원에 기재된 1종 이상의 추가의 제약 작용제를 개별 조성물로서 포함할 수 있다.
- [0150] 치료 방법
- [0151] 본 개시내용은 신경정신 장애의 치료 및/또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에게 유효량 (예를 들어, 치료 유효량)의 본원에 기재된 공-결정 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0152] 본 개시내용의 또 다른 측면은 신경정신 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량 (예를 들어, 예방 유효량)의 본원에 기재된 공-결정 또는 그의 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 신경정신 장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.
- [0153] 본원에 기재된 공-결정 및 조성물은 신경정신 장애를 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 정신분열증이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 정신병적 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 알츠하이머병이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 치매이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 경도 인지 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 양성 건망이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 폐쇄성 두부 손상이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 아스퍼거 장애를 포함한 자폐 스펙트럼 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 주의력 결핍 과잉행동 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 강박 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 틱 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 소아기 학습 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 월경전 증후군이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 기분저하증 및 애도를 포함한 우울증이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 제I형 및 제II형 양극성 장애를 포함한 양극성 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 공황 및 공포증 장애를 포함한 불안 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 외상후 스트레스 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 만성 통증이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 폭식증 및 식욕부진을 포함한 섭식 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 물질 의존 또는 오용을 포함한 중독 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 인격 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 파킨슨 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 헌팅톤 장애이다. 특정 실시양태에서, 신경정신 장애는 근위축성 측삭 경화증이다.
- [0154] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상체에게 추가의 제약 작용제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 생물학적 샘플을 추가의 제약 작용제와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 조직을 추가의 제약 작용제와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 세포를 추가의 제약 작용제와 접촉시키는 것을 추가로 포함한다.

[0155] 본원에 제공된 공-결정 및 조성물은 경장 (예를 들어, 경구), 비경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 수질내, 척수강내, 피하, 뇌실내, 경피, 피내, 피하, 피내, 직장, 질내, 복강내, 국소 (분말, 연고, 크림 및/또는 점적제에 의해서와 같이)를 포함한 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 구체적으로 고려되는 경로는 경구 투여, 정맥내 투여 (예를 들어, 전신 정맥내 주사), 혈액 및/또는 림프 공급을 통한 국부 투여, 및/또는 이환 부위로의 직접 투여이다. 일반적으로, 가장 적절한 투여 경로는 작용제의 성질 (예를 들어, 위장관 환경에서의 그의 안정성) 및/또는 대상체의 상태 (예를 들어, 대상체가 경구 투여를 용인할 수 있는지 여부)를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0156] 유효량을 달성하기 위해 요구되는 공-결정의 정확한 양은, 예를 들어 대상체의 중, 연령 및 일반적 상태, 부작용 또는 장애의 중증도, 특정한 공-결정의 정제, 투여 방식 등에 따라 대상체마다 달라질 것이다. 유효량은 단일 용량 (예를 들어, 단일 경구 용량) 또는 다중 용량 (예를 들어, 다중 경구 용량)에 포함될 수 있다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량 중 임의의 2회 용량은 본원에 기재된 공-결정의 상이한 양 또는 실질적으로 동일한 양을 포함한다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일 3회 용량, 1일 2회 용량, 1일 1회 용량, 격일 1회 용량, 3일마다 1회 용량, 매주 1회 용량, 격주 1회 용량, 매월 1회 용량 또는 격월 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일에 1회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량을 대상체에게 투여하거나 다중 용량을 조직 또는 세포에 적용하는 빈도는 1일에 2회 용량이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량이 대상체에게 투여되거나 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에 적용되는 경우에, 다중 용량의 제1 용량과 마지막 용량 사이의 지속기간은 1일, 2일, 4일, 1주, 2주, 3주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 6개월, 9개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 7년, 10년, 15년, 20년, 또는 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 제1 용량과 마지막 용량 사이의 지속기간은 3개월, 6개월 또는 1년이다. 특정 실시양태에서, 다중 용량의 제1 용량과 마지막 용량 사이의 지속기간은 대상체, 생물학적 샘플, 조직, 또는 세포의 수명이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량 (예를 들어, 단일 용량, 또는 다중 용량 중 임의의 용량)은 독립적으로 본원에 기재된 공-결정 1 mg 내지 3 mg, 3 mg 내지 10 mg, 10 mg 내지 30 mg, 30 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 1,000 mg, 또는 1 g 내지 10 g을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 공-결정 3 mg 내지 10 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 공-결정 10 mg 내지 30 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 공-결정 30 mg 내지 100 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 바와 같은 공-결정 100 mg 내지 300 mg을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 용량은 독립적으로 본원에 기재된 공-결정 300 mg 내지 1000 mg을 포함한다.

[0157] 본원에 기재된 바와 같은 용량 범위는 성인에 대한 제공되는 제약 조성물의 투여 지침을 제공한다. 예를 들어, 유아 또는 청소년에게 투여되는 양은 의료 진료의 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있고, 성인에게 투여되는 것보다 더 적거나 그와 동일할 수 있다.

[0158] 본원에 기재된 바와 같은 공-결정 또는 조성물은 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 유용한 1종 이상의 추가의 제약 작용제 (예를 들어, 치료 및/또는 예방 활성제)와 조합되어 투여될 수 있다. 공-결정 또는 조성물은 그의 활성 (예를 들어, 신경정신 장애의 치료 및/또는 그의 위험의 감소를 필요로 하는 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 있어서의 활성 (예를 들어, 효력 및/또는 효능))을 개선시키고/거나, 생체이용률을 개선시키고/거나, 안전성을 개선시키고/거나, 약물 내성을 감소시키고/거나, 대사를 감소 및/또는 변형시키고/거나, 배출을 억제하고/거나, 대상체, 생물학적 샘플, 조직 또는 세포에서의 분포를 변형시키는 추가의 제약 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 또한, 사용된 요법이 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/거나, 상이한 효과를 달성할 수 있는 것으로 인지될 것이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 공-결정 및 추가의 제약 작용제를 포함한 본원에 기재된 제약 조성물은, 공-결정 및 추가의 제약 작용제 중 하나를 포함하나 둘 다를 포함하는 것은 아닌 제약 조성물에서 부재하는 상승작용적 효과를 나타낸다.

- [0159] 공-결정 또는 조성물은 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데, 예를 들어 조합 요법으로서 유용할 수 있는 1종 이상의 추가의 제약 작용제와 공동으로, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 제약 작용제는 치료 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 또한 예방 활성제를 포함한다. 제약 작용제는 유기 소분자, 예컨대 약물 화합물 (예를 들어, 미국 연방 규정집 (CFR)에 제공된 바와 같이 미국 식품 의약품국에 의해 인간 또는 수의학적 사용을 위해 승인된 화합물), 펩티드, 단백질, 탄수화물, 모노사카라이드, 올리고사카라이드, 폴리사카라이드, 핵단백질, 뮤코단백질, 지단백질, 합성 폴리펩티드 또는 단백질, 항체, 항체와 같은 단백질에 연결된 소분자, 당단백질, 스테로이드, 핵산, DNA, RNA, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 올리고뉴클레오티드, 안티센스 올리고뉴클레오티드, 지질, 호르몬, 비타민 및 세포를 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키는데 유용한 제약 작용제이다. 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 대상체에서 신경정신 장애를 치료하고/거나 그의 위험을 감소시키기 위한 것으로 규제 기관 (예를 들어, 미국 FDA)에 의해 승인된 제약 작용제이다. 각각의 추가의 제약 작용제는 그 제약 작용제에 대해 결정된 용량 및/또는 시간 스케줄로 투여될 수 있다. 추가의 제약 작용제는 또한 서로 함께 및/또는 본원에 기재된 공-결정 또는 조성물과 함께 단일 용량으로 투여될 수 있거나 또는 개별적으로 상이한 용량으로 투여될 수 있다. 요법에 사용하기 위한 특정한 조합은 본원에 기재된 공-결정과 추가의 제약 작용제(들)와의 상용성 및/또는 달성하려는 목적하는 치료 및/또는 예방 효과를 고려할 것이다. 일반적으로, 추가의 제약 작용제(들)는 이들이 개별적으로 이용되는 경우의 수준을 초과하지 않는 수준에서 조합되어 이용될 것으로 예상된다. 일부 실시양태에서, 조합되어 이용되는 수준은 개별적으로 이용되는 경우보다 더 낮을 것이다.
- [0160] 특정 실시양태에서, 추가의 제약 작용제는 신경정신 장애를 치료하기 위한 작용제이다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 공-결정 또는 제약 조성물은 신경정신 장애를 치료하기 위한 요법과 조합되어 투여될 수 있다.
- [0161] 추가의 상술 없이도, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상기 설명에 기초하여 본 발명을 그의 최대 범위까지 이용할 수 있을 것으로 여겨진다. 따라서, 하기 구체적 실시양태는 단지 예시적이며 어떠한 방식으로든 나머지의 본 개시내용을 제한하지 않는 것으로 해석되어야 한다. 본원에 인용된 모든 공개물은 본원에 언급된 목적 또는 주제를 위하여 참조로 포함된다.
- [0162] 실시예
- [0163] 본 개시내용이 보다 완전히 이해될 수 있도록 하기 위해, 하기 실시예를 제시한다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 공-결정, 화합물, 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0164] 하기는 본원에 기재된 공-결정을 제조하는 예시적인 방법이다.
- [0165] 실시예 1: 포화 용액에서의 가열을 통한 벤조산리튬: 소르브산 (1:2 공-결정)의 제조
- [0166] 둥근 바닥 플라스크에 벤조산리튬 (5.0 g, 39.1 mmol) 및 소르브산 (4.4 g, 39.1 mmol)을 첨가하고, 이어서 메탄올 (80 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 모든 고체가 완전히 용해될 때까지 65°C에서 교반하였다. 온도를 75°C로 상승시키고, 메탄올을 천천히 증류해내어 벤조산리튬: 소르브산 1:2 공-결정이 형성되도록 하였다. 플라스크에 메탄올 25 ml가 남을 때까지 증류를 계속하였다. 이어서, 형성된 공-결정을 여과하고, 밤새 실온에서 진공 하에 건조시켜 목적하는 공-결정 3.0 g을 수득하였다.
- [0167] 실시예 1로부터 수득된 공-결정을 본원에 기재된 바와 같이 <sup>1</sup>H-NMR, 분말 X선 회절, 열분석 및 IR 분석에 의해 분석하였다.
- [0168] 열중량측정 분석 (TGA): TGA 데이터를 백금 도가니가 구비된 피리스 1 TGA (피킨 엘머)에 의해 50°C-700°C에서 10°C/분의 가열 속도로 측정하였다.
- [0169] 시차 주사 열량측정: 공-결정의 용점을 시차 주사 열량계 (DSC) 방법을 사용하여 결정하였다. DSC 데이터를 T-제로 알루미늄 저-질량 팬이 구비된 DSC 8000 (피킨 엘머)에 의해 10°C/분의 가열 속도 및 50°C-450°C의 가열 범위에서 측정하였다.
- [0170] X선 분말 회절측정법: X선 회절 패턴을 D8 ADVANCE (브루커 AXS 게엠베하, 독일) 상에서 수득하였다. 샘플을 Cu K $\alpha$  방사선을 사용하여 40 kV 및 40 mA에서의 방사 단계에서 0.02°의 스텝 크기로 0-45° (2 $\theta$ )에서 연속 모드로 스캐닝하였다. 입사 빔 경로에 0.2 mm 발산 슬릿 및 0.02 mm 공기 산란 스크린을 장착하였다. 회절된

빔에 Ni-필터를 장착하였다. 검출을 링스아이 검출기 (브루커 AXS)로 수행하였다.

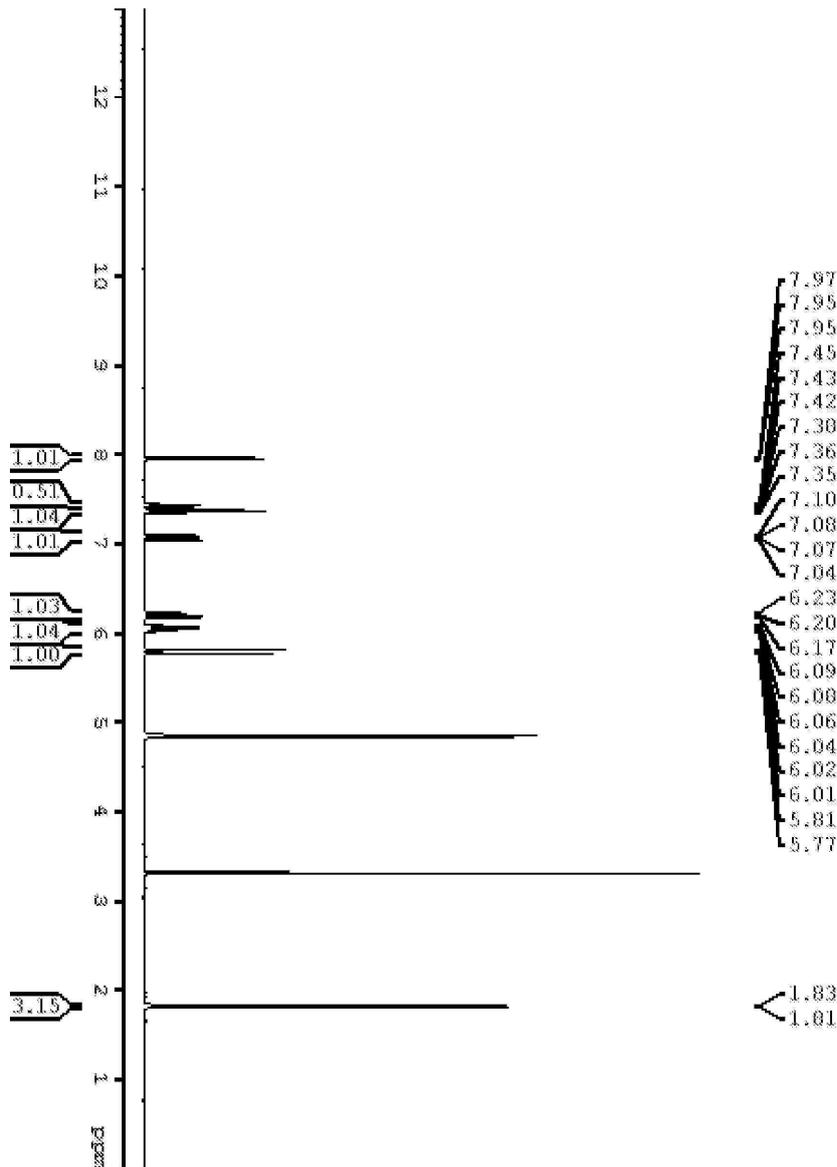
- [0171]  $^1\text{H-NMR}$ :  $^1\text{H}$  핵 자기 공명 (NMR) 분석을 브루커 푸리에 400 (브루커) 상에서 25°C에서 중수소화 용매, 예컨대 d-메탄올 중에서 수행하였다. 도 1, 5 및 10에 대한 NMR을 25°C에서 d-메탄올 중에서 수행하였다.
- [0172] IR: 적외선 (IR) 분석을 스펙트럼 100 FT-IR 분광계 (퍼킨 엘머) 상에서 KBr 펠릿 방법에 의해 수행하였다.
- [0173] 실시예 1에 기재된 방법에 의해 수득된 공-결정의  $^1\text{H-NMR}$ , 분말 X선 회절, 열분석 및 IR 분석 결과는 각각 도 1-4에 제시된다.
- [0174] 실시예 2: 포화 용액에서의 가열을 통한 벤조산리튬: 트랜스-신남산 (1:1 공-결정)의 제조
- [0175] 둥근 바닥 플라스크 내 벤조산리튬 (5.0 g, 39.1 mmol) 및 트랜스-신남산 (5.8 g, 39.1 mmol)의 혼합물에 메탄올 180 mL를 첨가하였다. 슬러리를 모든 고체가 용해될 때까지 65°C에서 교반하였다. 혼합물을 75°C로 가열하여 느린 증발에 의해 메탄올 부피를 약 125 ml로 감소시킴으로써 벤조산리튬: 트랜스-신남산 공-결정을 용액 중에 생성시켰다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 목적하는 공-결정 4.1 g을 수득하였다. 실시예 1에 기재된 방법에 의해 수득된 공-결정의  $^1\text{H-NMR}$ , 분말 X선 회절, 열분석 및 IR 분석 결과는 각각 도 5-9에 제시된다.
- [0176] 실시예 3: 포화 용액에서의 가열을 통한 벤조산리튬: 니코틴산 (1:1 공-결정)의 제조
- [0177] 벤조산리튬 (5.0 g, 39.1 mmol) 및 니코틴산 (4.8 g, 39.1 mmol)의 혼합물에 메탄올 170 mL를 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 교반하여 모든 고체 분말을 용해시켰다. 온도를 75°C로 상승시켜 메탄올을 천천히 증발시킴으로써 공-결정이 용액 중에서 형성되기 시작하였다. 메탄올 120 mL가 남았을 때 증발을 중지하였다. 형성된 결정을 여과하고, 밤새 실온에서 진공 하에 건조시켜 공-결정 3.6 g을 수득하였다. 실시예 1에 기재된 방법에 의해 수득된 공-결정의  $^1\text{H-NMR}$ , 분말 X선 회절, 열분석 및 IR 분석 결과는 각각 도 10-14에 제시된다.
- [0178] 등가물 및 범주
- [0179] 청구범위에서, 단수 용어는 달리 나타내지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 1개 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구범위 또는 설명은 달리 나타내지 않거나 또는 문맥으로부터 달리 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 그와 달리 관련되어 있는 실시양태를 포함한다.
- [0180] 추가로, 본 발명은 열거된 청구항 중 1개 이상으로부터의 1개 이상의 제한, 요소, 항목 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 1개 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷의 목록으로서 제시되는 경우에, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)는 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 지칭되는 경우에, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어지는 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 이들 실시양태는 본원에 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이고 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용하는 것으로 의도됨을 주목한다. 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 추가로, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위-범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한 범위의 하한치 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.
- [0181] 본 출원은 다양한 허여 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문 및 다른 공개물을 참조하며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 포함된 참고문헌 중 어느 것과 본 명세서 사이에 충돌이 존재하는 경우에, 본 명세서가 우선할 것이다. 추가로, 선행 기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 1개 이상으로부터 명시적으로 제외될 수 있다. 이러한 실시양태는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 여겨지

기 때문에, 이들은 제외가 본원에 명시적으로 제시되지 않더라도 제외될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 선행 기술의 존재와 관련이 있든 없든, 임의의 이유로, 임의의 청구항으로부터 제외될 수 있다.

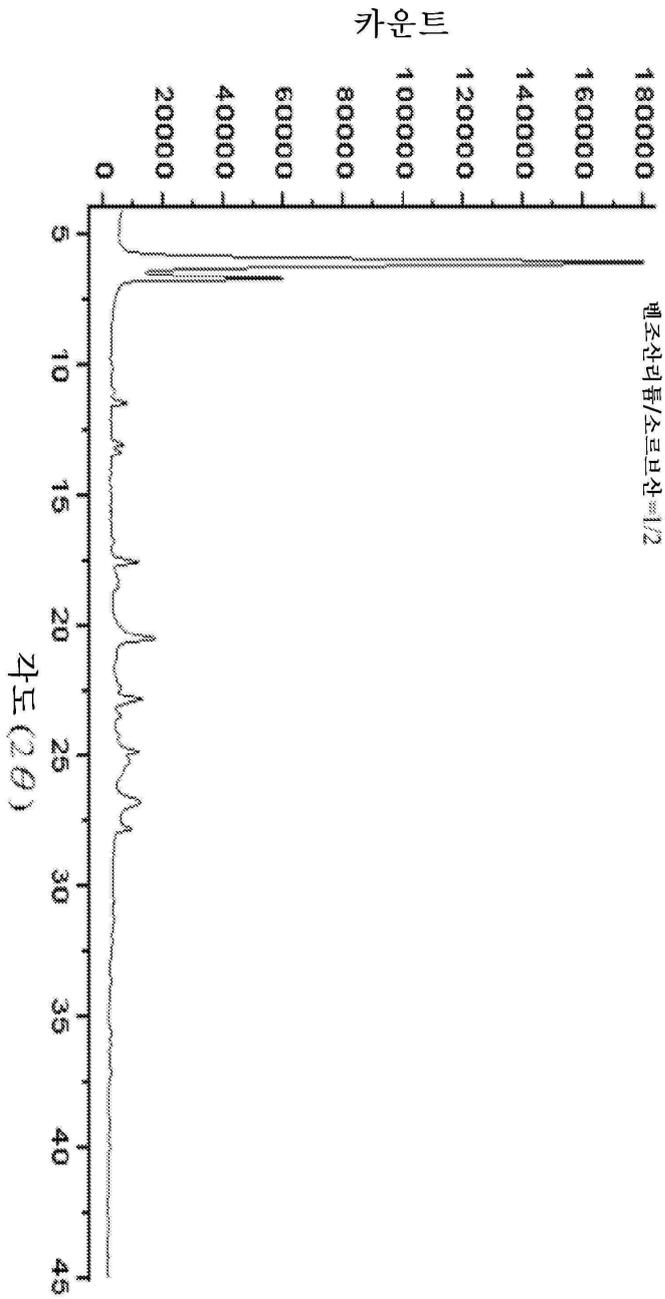
[0182] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 단지 상용 실험을 사용하여, 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않으며, 오히려 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 이 설명에 대한 다양한 변화 및 변형이 하기 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 인지할 것이다.

도면

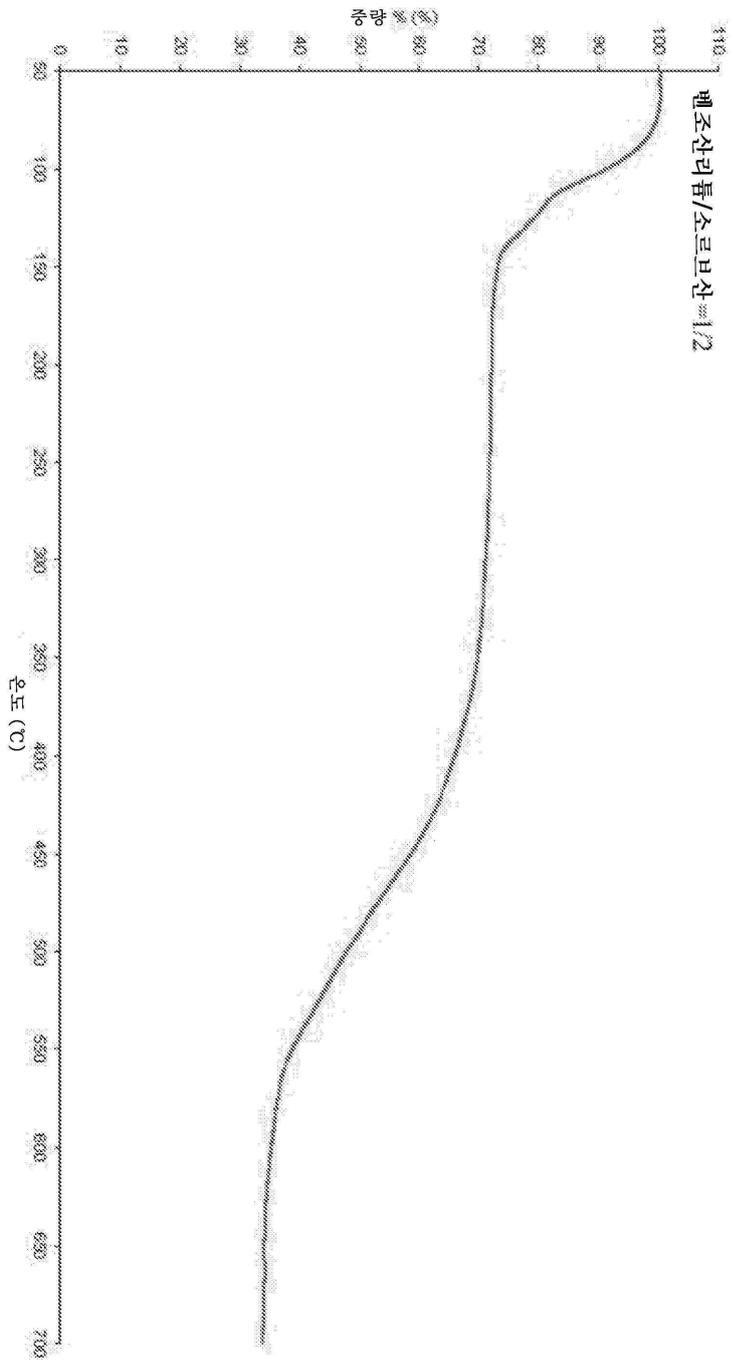
도면1



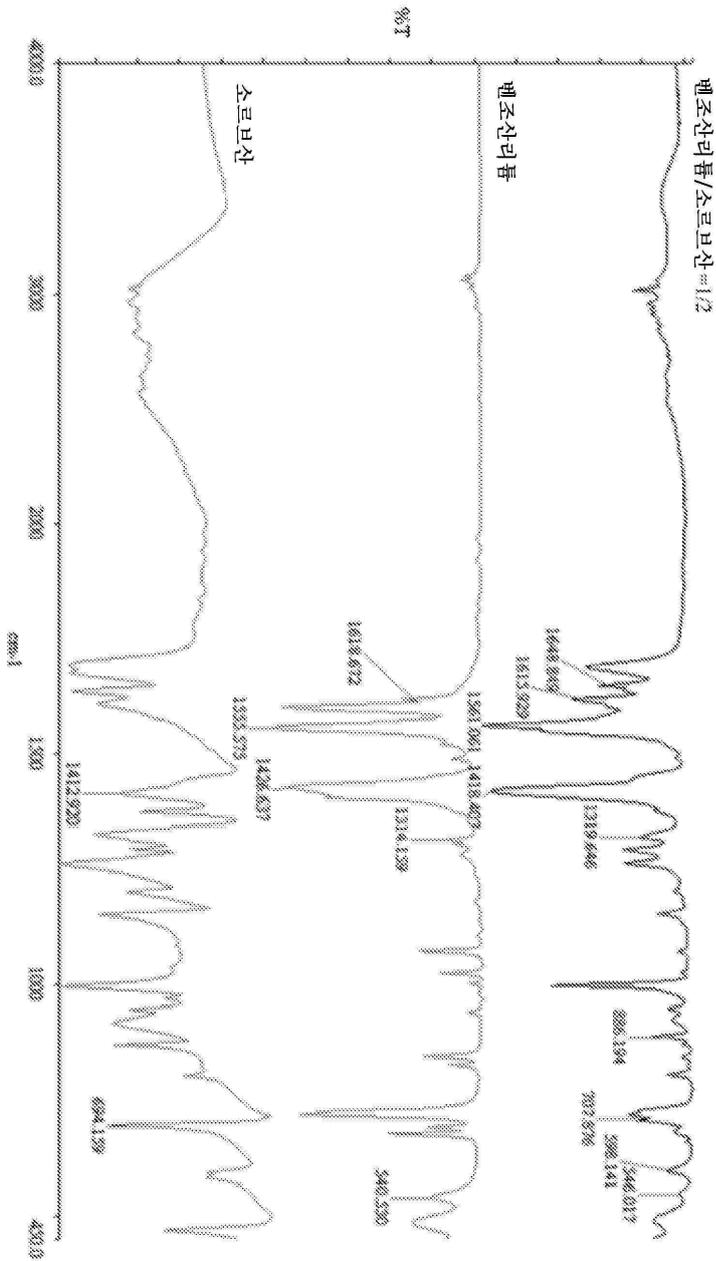
도면2



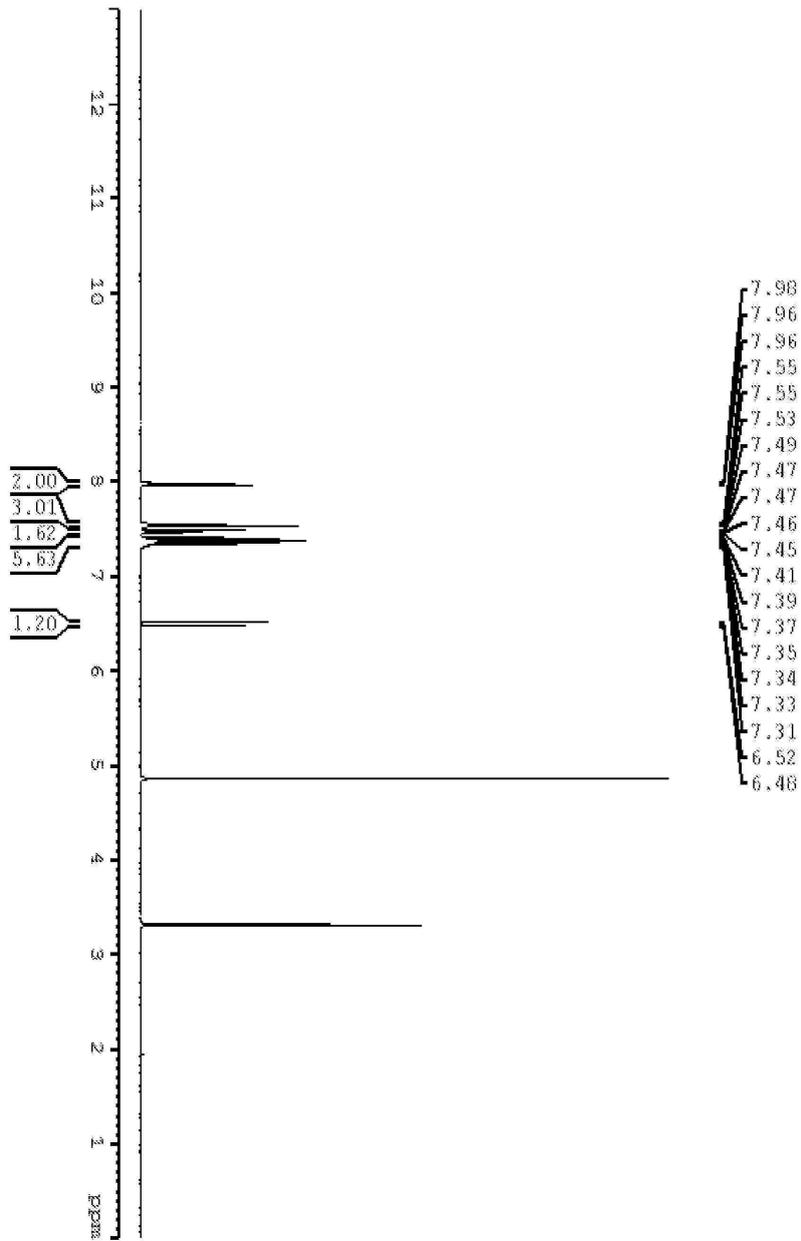
도면3



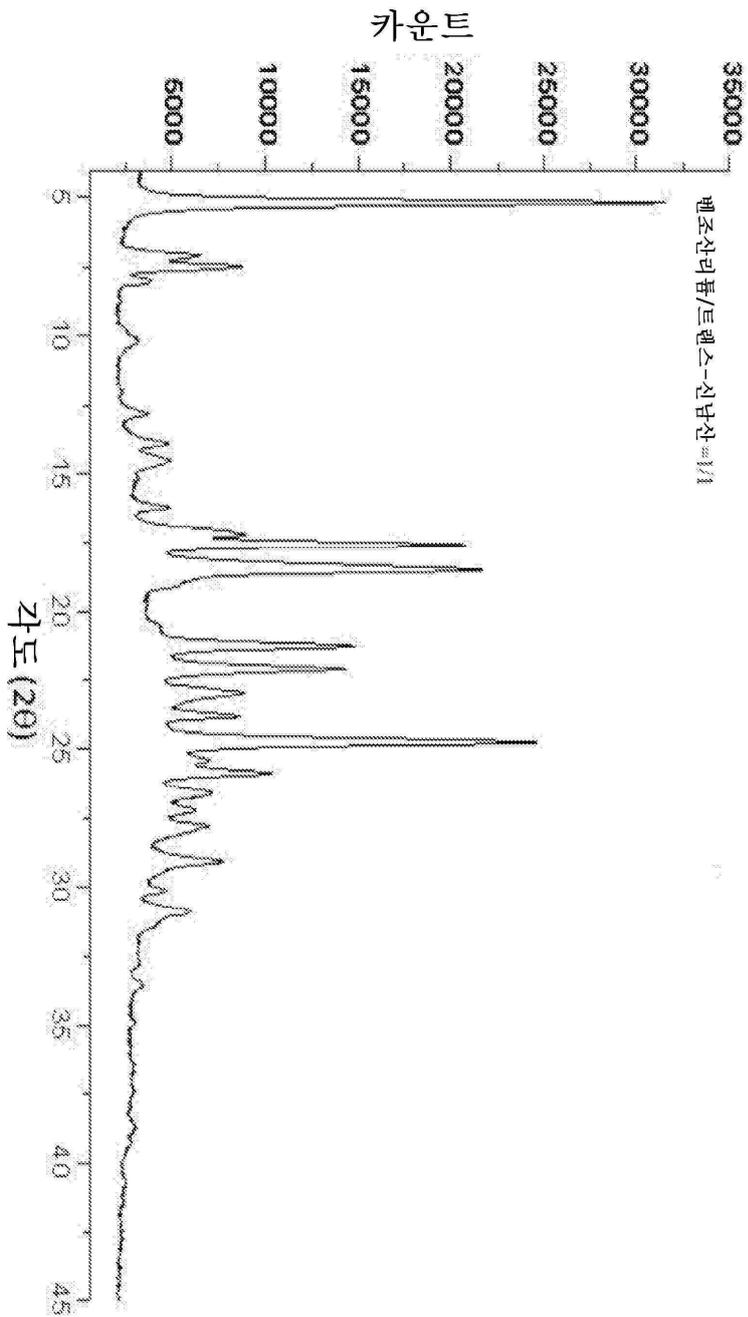
도면4



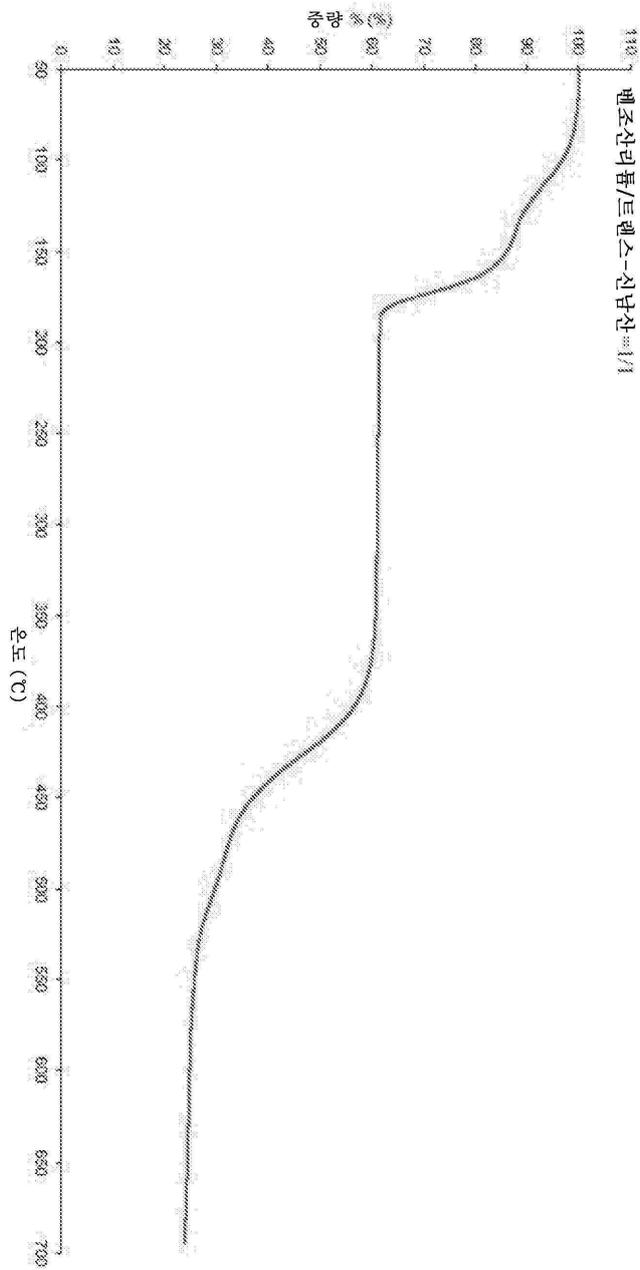
도면5



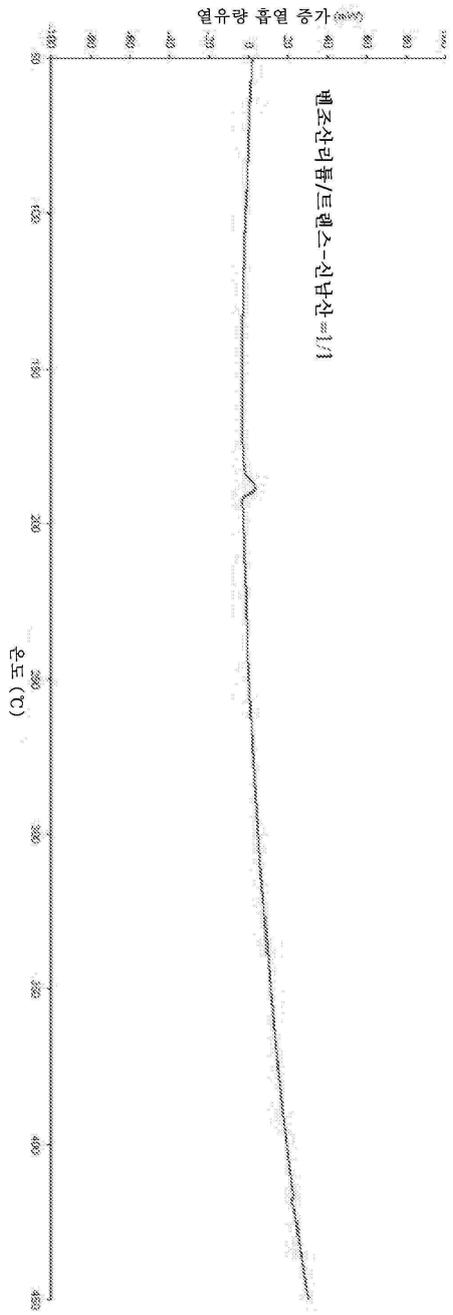
도면6



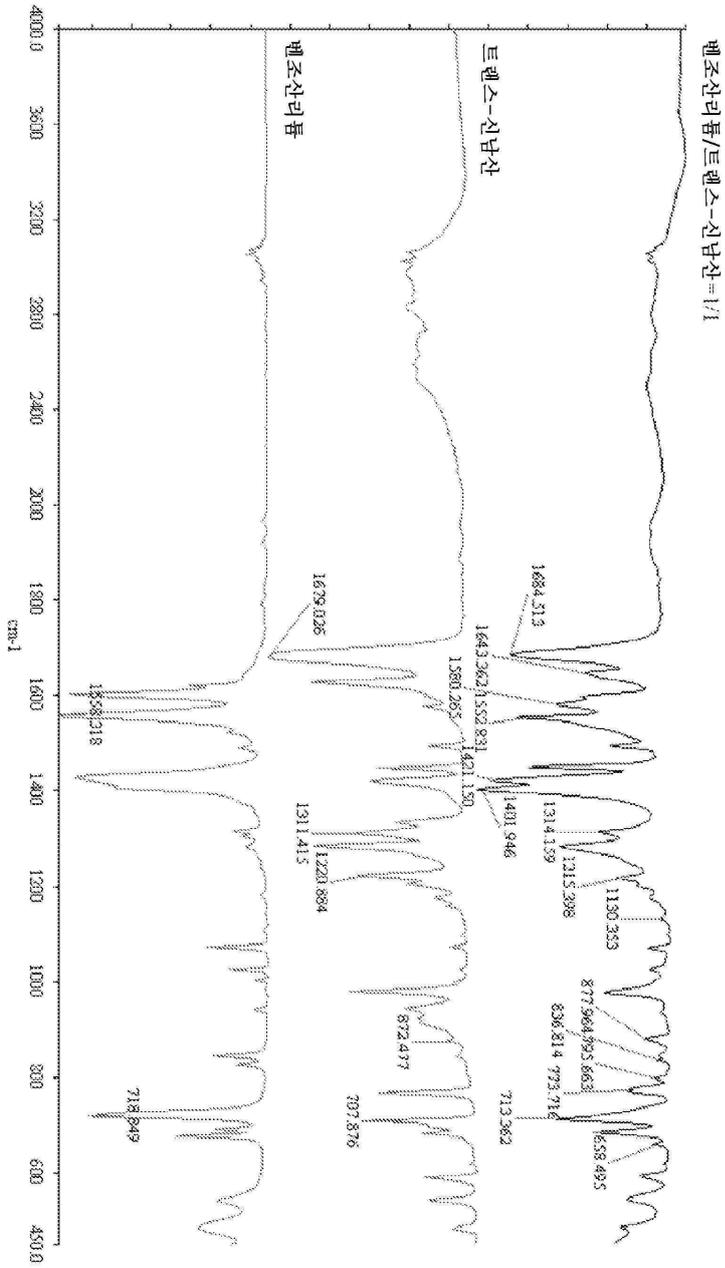
도면7



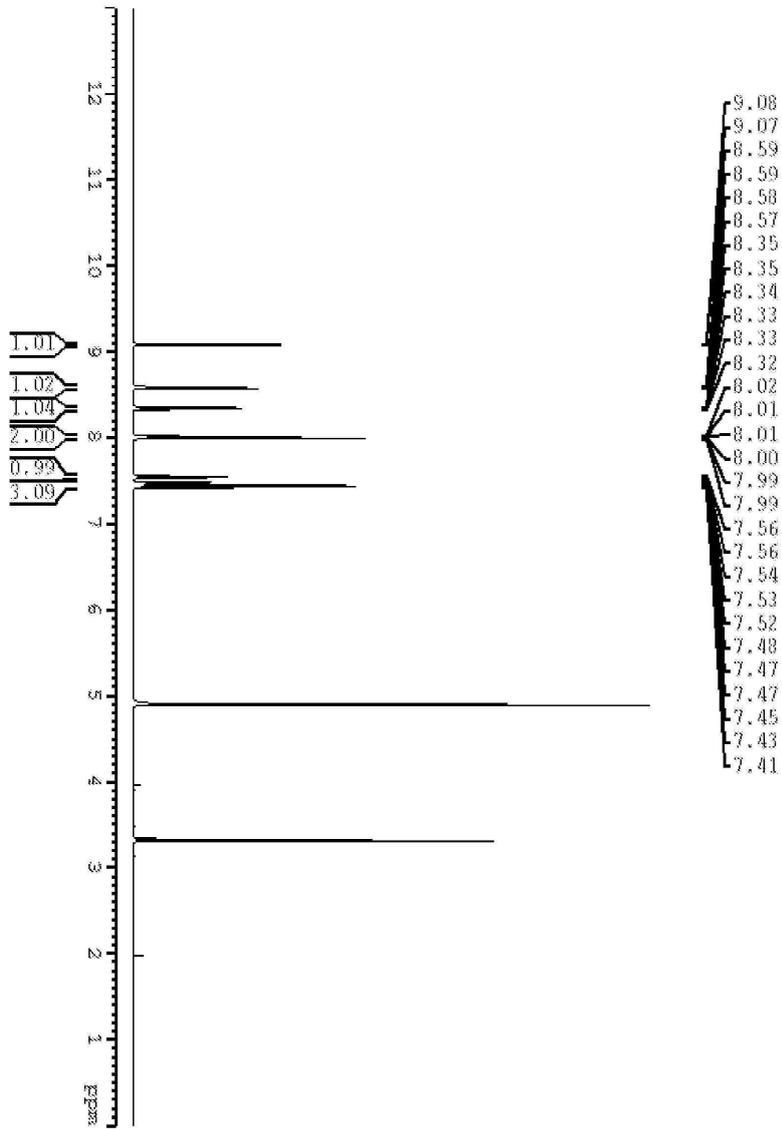
도면8



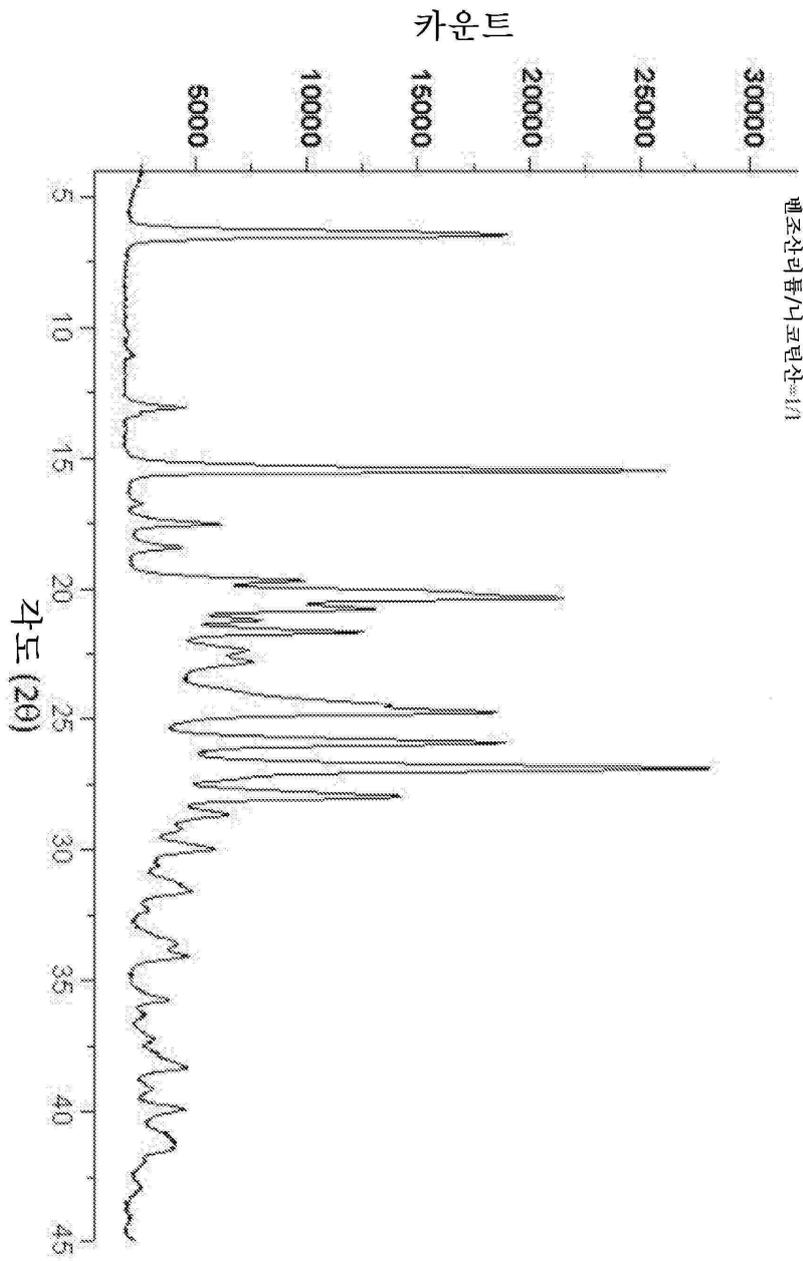
도면9



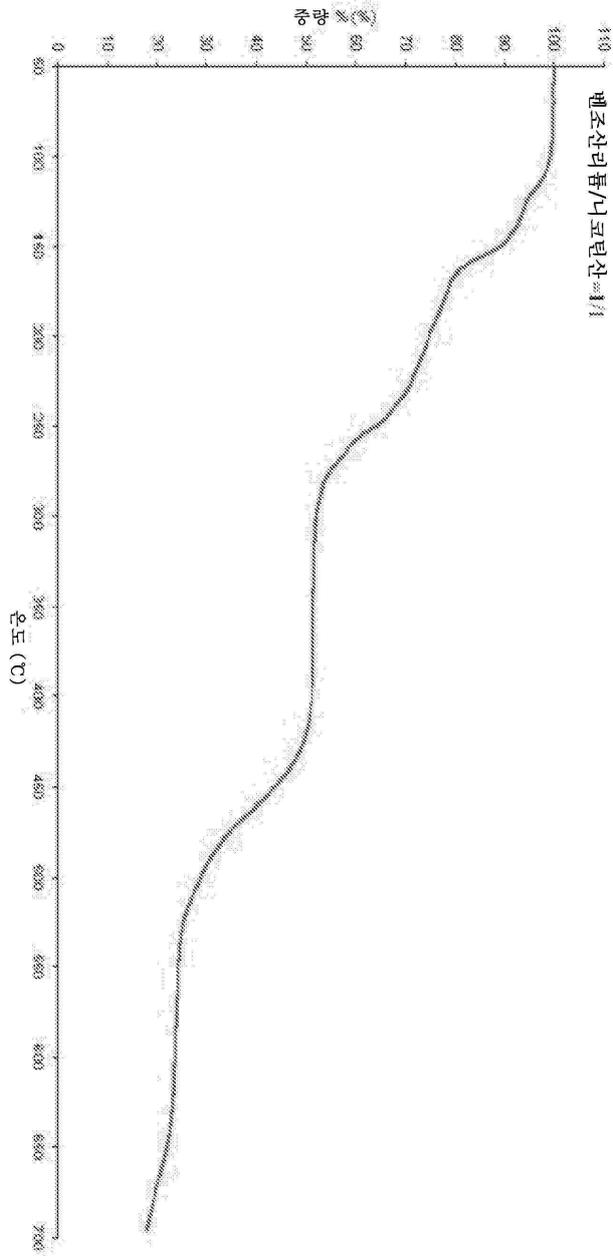
도면10



도면11



도면12



도면13

