



등록특허 10-2829078



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월04일

(11) 등록번호 10-2829078

(24) 등록일자 2025년06월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7003292

(22) 출원일자(국제) 2021년06월30일

심사청구일자 2024년06월28일

(85) 번역문제출일자 2023년01월27일

(65) 공개번호 10-2023-0028543

(43) 공개일자 2023년02월28일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2021/050907

(87) 국제공개번호 WO 2022/000091

국제공개일자 2022년01월06일

(30) 우선권주장

63/045,901 2020년06월30일 미국(US)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020230124974 A

Meyer, M. R. 등, Analytical and bioanalytical chemistry, 2014년, 제406권, 페이지 225-237

US20180021326 A1

(73) 특허권자

리유니온 뉴로사이언스 인코포레이티드

미국 뉴저지 07960 모리스타운 하이 스트리트 코트 1

(72) 발명자

브라이슨 나단

캐나다 온타리오 엠5브이 2썬3 토론토 스위트 401 던컨 스트리트 30

(74) 대리인

특허법인태평양

전체 청구항 수 : 총 3 항

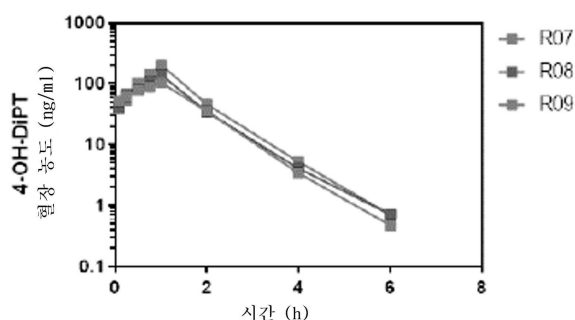
심사관 : 김윤정

(54) 발명의 명칭 트립타민 전구약물

(57) 요약

본 발명은 트립타민 전구약물 화합물을 제공한다. 식 (I)로 표시되는 화합물(여기서 각 기호는 명세서에 기재된 바와 같음), 또는 이의 염 또는 양쪽성 이온은 5HT2A 수용체 작용제 활성을 갖는 활성물질로 전환되고, 우울증 치료제로서 유용하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61P 25/24 (2018.01)

(30) 우선권주장

63/109,095 2020년11월03일 미국(US)

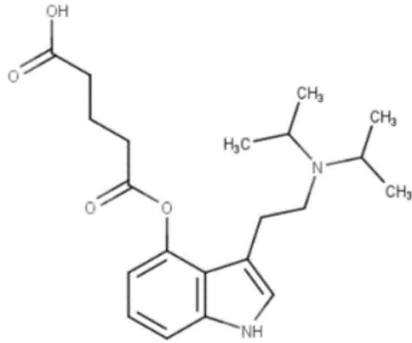
17/364,047 2021년06월30일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

N,N-디이소프로필트립타민-4-글루타레이트인 화합물



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성 이온.

청구항 2

청구항 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성 이온을 포함하는 정신 장애의 치료용 약학적 조성물.

청구항 3

청구항 2에 있어서,

상기 정신 장애는 우울증인 약학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

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

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 "트립타민 전구약물"이라는 제목으로 2020년 6월 30일에 출원된 미국 가출원 번호 63/045,901, "트립타민 전구약물"이라는 제목으로 2020년 11월 3일에 출원된 미국 가출원 번호 63/109,095, 및 "트립타민 전구약물"이라는 제목으로 2021년 6월 30일에 출원된 미국 출원 번호 17/364,047에 대한 우선권을 주장한다. 미국 가출원 번호 63/045,901, 미국 가출원 번호 63/109,095, 및 미국 출원 번호 17/364,047의 전문은, 허용되는 경우, 본 출원에 참조로서 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 신규 트립타민 화합물, 이러한 화합물의 제조 및 사용 방법, 이러한 화합물을 포함하는 조성물, 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

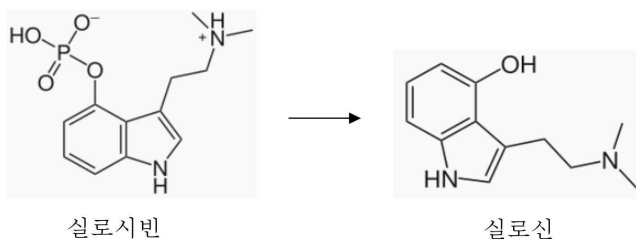
[0005] 트립타민은 세로토닌 수용체(5HT 수용체라고도 함)에 결합하고 이를 활성화시키는 3-아미노에틸-인돌 부류이다. 환각 상태는 5HT_{2A} 수용체 작용제 화합물에 의해 세로토닌 수용체의 2A 형태가 활성화됨으로써 달성될 수 있다. 이 수용체의 내인성 물질은 5-히드록시-트립타민(세로토닌)이다. 트립타민 3-(2-아미노에틸)-인돌도 내인성 신경전달 물질이다.

[0006] 세로토닌 수용체 시스템은 일반적으로 5HT_{1A} 길항제로 치료되는 우울증 및 우울 상태에 연루되어 있다(Affective Disorders: Depression in Neuropsychopharmacology and Therapeutics, Chapter 6, First Edition. Ivor S. Ebenezzer, 2015). 보다 최근에는 5HT_{2A} 작용제가 우울증을 위한 약물로서의 가능성을 보여주었다(Carhart-Harris 2018 Psychopharmacology).

[0007] 전통 의학에서 사용되어 온 환각 상태를 생성하는 트립타민 분자는 기분 장애, 고통, 우울증 등의 치료를 위한 치료 가능성을 가질 수 있다. 예를 들어, 아야와스카(ayahuasca)는 디메틸트립타민(DMT)의 천연 형태로, DMT는 모노아민 옥시다제 억제제와 결합되면 섭취될 수 있으며 6 내지 15시간 동안 지속될 수 있는 장시간의 다양한 환각 상태를 생성할 수 있다. DMT는 또한 자연적으로 뇌에서 소량 발생하는 것으로 밝혀졌으며 신경전달 물질로서 작용할 수 있다.

[0008] 리세르그산 디에틸아미드(LSD)는 호밀 곡물에서 발견되는 균류로부터 자연적으로 발생하는 물질의 디에틸아미드 유도체이며, 이것 또한 최대 8 내지 12시간 동안의 장시간의 환각 상태를 만들어낸다.

[0009] 실로시빈은 환각버섯속(*Psilocybe*) 버섯에서 발견되는 자연 발생 식물 기반 트립타민이며, 약 6 내지 8시간의 장시간의 환각 상태를 생성한다. 실로시빈은 1958년에 처음 합성되었고 현재 우울증 치료제로서 연구되고 있다. 실로시빈은 전구약물이며, 실로신은 생체내 활성 종이다. 실로시빈은 실로신의 4-히드록시 기에 결합된 인산염을 함유하고 있으며, 이것은 환각버섯속 버섯 또는 약물 물질을 경구로 섭취할 때 소화관에서 절단된다:



[0010] 실로신의 단순한 일관능성 유기 에스테르가 보고되었다. 저급 알콕시 라디칼 변형 실로신도 기재되어 있다. 황산염 결합된 실로신이 생성되었으며 다른 일염기성 및 이염기성 무기산 변형 실로신이 기재되어 있다. 실로신 아세테이트는 알려져 있으며 음지 환각 하위문화에서 사용되었다.

[0012] 환각 물질은 우울증 치료에 효과적이며 심리요법과 결부될 때 우울증 치료에 훨씬 더 효과적인 것으로 나타났다(Watts 2020 J Contextual Behavioral Science).

[0013] 아마도 앨버트 호프만의 초기 기록 작업 이후 제한된 수의 합성 트립타민 물질이 제조되었다. 다양한 트립타민 물질에 대해 구조-활성 관계가 설명되었다(Claire 1988).

[0014] 숙시네이트 및 기타 이산 작용기는 테스트스테론, 할로페리돌, 클로람페니콜 또는 에스트라디올과 같은 소수성 또는 난수용성 약물 물질의 수용성, 주사가 가능한 형태에 대한 전구약물 전달 시스템의 구성요소로서 연구되었다(Silverman and Holladay, Chapter 9.2: Prodrugs and Drug Delivery Systems in The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action (3rd Ed), 2014). 숙신산의 테트라히드로칸나비놀 에스테르는 녹내장 치료에 대한 특허를 받았다. 그러나, 에스테르 절단은 지속적으로 신속하지 않고 예측할 수 없으며 약물에 부착된 모이어티의 구조에 따라 달라질 수 있으므로 연구되어야 한다(Anderson 1984 JPharmaSci). 에스테라제 효소는 생체내 전구약물 에스테르 기의 활성 절단을 담당하는데 다양한 조직에서 에스테라제 양 및 특이도의 종 차이로 인해 연구 및 최적화가 복잡해진다(Bahar 2012 JPharmSci).

[0015] 이러한 배경 정보는 본 발명의 기본적인 이해와 관련된 것으로 여겨진다. 임의의 전술한 것이 청구된 발명의 임의의 측면에 대한 선행 기술임을 인정하는 것은 아니다.

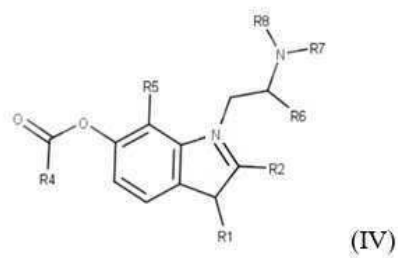
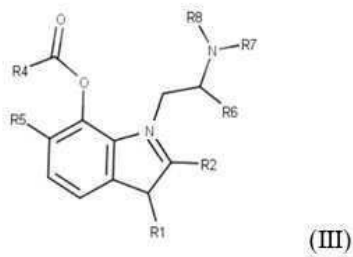
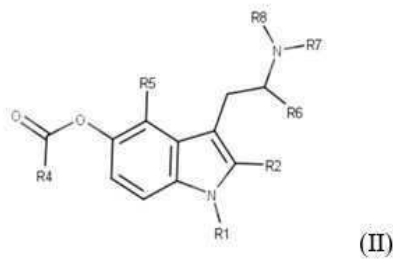
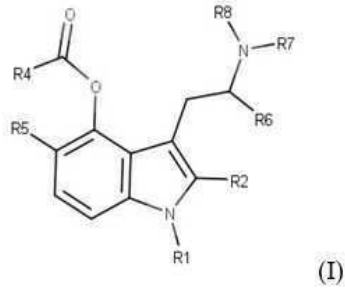
발명의 내용

[0016] 본 발명은 투여 시 생체내에서 활성 형태로 전환되고 5HT_{2A} 작용제로서 작용하는, 신규 트립타민 화합물에 관한

것이다. 본 명세서에 기재된 화합물은 비제한적으로 우울증, 범불안으로 인한 우울증, 주요 우울증, 치료 내성 우울증 및 산후 우울증과 같은, 단극성 및 양극성 우울 상태를 포함하는, 우울 상태와 같은, 정신 장애를 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0017]

한 측면에서, 본 발명은 식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 트립타민 또는 이소트립타민 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성 이온에 관한 것이다:



[0018]

여기서:

[0019]

(1) R1, R2, 및 R6은 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 알킬, 바람직하게는 C₁₋₅ 알킬, 또는 아릴알킬로부터 선택되고;

[0021]

(2) R4는

[0022]

a. -X-CO₂H, 여기서 X는 -OH 또는 -CO₂H로 선택적으로 치환된 선형, 환형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄소 사슬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬)이거나, 또는 알킬 또는 CO₂H로 선택적으로 치환된 방향족 고리임; 또는

[0023]

b. (R₉)(R₁₀)N-이고, 여기서 R₉는 X-CO₂H이고, 여기서 X는 상기 정의된 바와 같고, R₁₀은 수소, -OH 또는

-CO₂H에 의해 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬) 또는 아릴알킬임;

[0024] (3) R₅는 수소, 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬), 아릴알킬, 또는 O-R_{5'}이고, 여기서 R_{5'}은 수소, 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬)이고; 및

[0025] (4) R₇ 및 R₈은:

[0026] a. 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬), 또는 아릴알킬로부터 선택되거나, 또는

[0027] b. 알킬로 선택적으로 치환된 비방향족 N-함유 헤테로고리를 함께 형성하고, 바람직하게는 여기서 헤테로고리 구조 전체는 12개 초과 원자를 함유하지 않는다.

[0028] 또 다른 측면에서, 본 발명은 4-히드록시 및 5-히드록시 트립타민 및 6-히드록시 및 7-히드록시 이소트립타민과 같은 히드록시 트립타민의 이산 에스테르, 및 환각성 트립타민의 다른 구조적 또는 기능적 유사체를 포함한다.

[0029] 일부 구현예에서, R₇ 및 R₈은 동일하거나 상이하고, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬이거나; 또는 동일하거나 상이하고, 메틸 또는 이소프로필이고; 예컨대 R₇ 및 R₈은 둘 다 메틸이거나, R₇ 및 R₈은 둘 다 이소프로필이거나, 또는 R₇ 및 R₈ 중 하나는 메틸이고 다른 하나는 이소프로필이다.

[0030] 일부 구현예에서, X는 OH 또는 -CO₂H로 선택적으로 치환된 선형 C₁-C₃ 사슬이고, 예컨대 X는 비치환된 선형 C₃ 사슬이다.

[0031] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 조성물은 경구 투여 제형물 또는 주사가능한 제형물을 포함한다.

[0032] 또 다른 측면에서, 본 발명은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 정신 장애를 치료하는 방법을 포함한다. 일부 구현예에서, 정신 장애는 비제한적으로 우울증, 범불안으로 인한 우울증, 주요 우울증, 치료 내성 우울증 및 산후 우울증과 같은, 단극성 및 양극성 우울 상태를 포함하는, 우울 상태이다.

[0033] 또 다른 측면에서, 본 발명은 정신 장애를 치료하기 위한, 또는 우울증과 같은 정신 장애를 치료하기 위한 약제의 제조에서의 본 명세서에 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0034] 또 다른 측면에서, 본 발명은 히드록시 트립타민 또는 히드록시 이소트립타민을 포함하는 트립타민을 적합한 무수 용매 중의 고리형 무수물과 반응시키는 것을 포함하는, 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 용매는 4 초과 9 미만의 pKa를 갖는 염기를 함유하고, 생성된 화합물은 양쪽성 이온으로서 단리된다. 일부 구현예에서, 트립타민은 4-히드록시 또는 5-히드록시 트립타민 또는 6-히드록시 또는 7-히드록시 이소트립타민을 포함한다. 일부 구현예에서, 용매는 피리딘이다.

도면의 간단한 설명

[0035] 도 1은 N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트를 2 mg/kg의 속도로 피하 투여한 후 시간에 따른 4-HO-DiPT(ng/ml)의 혈장 농도를 나타내는 그래프이다.

도 2는 N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트를 1.4 mg/kg의 속도로 피하 투여한 후 4-HO-DiPT(ng/ml)의 혈장 농도를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 본 발명의 구현예는 신규한 합성 트립타민 전구약물을 포함한다. 전구약물은 비제한적으로 주요 우울증, 치료 내성 우울증 및 산후 우울증을 포함하는 우울증과 같은 정신 장애의 치료에 유용할 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, 용어 "정신 장애"는 정신 장애의 진단 및 통계 편람(DSM-5)을 참조하여 진단될 수 있는 것을 포함하여, 정신 건강 전문가에 의해 심리적 또는 정신과적 장애로 진단될 수 있는 장애를 포함한다.

[0037] 본 명세서에서 사용될 때 용어 "치료하는", "치료하다" 또는 "치료"는 예방적 치료, 즉 예방하는 것, 및 완화적 치료, 즉 환자의 질환, 장애 또는 병태의 진행을 경감시키거나, 완화하거나, 늦추는 것을 모두 포함한다.

[0038] 본 명세서에서 사용될 때, "환각 상태"는 강화된 감각 지각, 지각 왜곡 또는 환영, 및/또는 행복감 또는 절망감을 포함할 수 있는, 사람이 경험하는 변경된 의식 상태이다. 환각 상태는 DMT(디메틸트립타민), LSD, 메스칼린

또는 실로시빈과 같은 환각제의 결과로 설명되었다. 다른 알려진 환각제는 N-메틸-N-이소프로필트립타민(MiPT) 및 N,N-다이소프로필트립타민(DiPT)의 4-히드록시 유사체를 포함한다.

[0039] 본 발명은 환각 상태를 유도하거나 환각 상태와 연관되지 않으면서 유익한 치료 효과를 여전히 제공하는 히드록시-인돌 5HT_{2A} 작용제의 전구약물을 포함한다. 전구약물은 정신 장애의 치료에 효과적이라고 알려진 다른 치료법, 예컨대 심리치료, 전기경련 요법 및/또는 다른 약학적 화합물, 예를 들어, 3환계 항우울제(TCA), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI), 선택적 노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI), 모노아민 옥시다제 억제제(MOAI) 또는 기타 항우울제와 조합하여 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 치료는 예를 들어 단일 치료 후 1개월 이상, 바람직하게는 3개월 이상, 더 바람직하게는 6개월 이상 지속되는 효과를 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, 추가적인 요법은 필요하지 않을 수 있다.

[0040] **화합물**

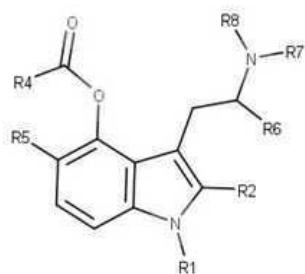
[0041] 본 명세서에서 사용될 때 "화합물"은 입체형태 이성질체(예를 들어, 시스 및 트랜스 이성질체) 및 모든 광학 이성질체(예를 들어, 거울상이성질체 및 부분입체이성질체), 라세미체, 부분입체이성질체 및 이러한 이성질체의 다른 혼합물, 뿐만 아니라 용매화물, 수화물, 동형체, 다형체, 토포머, 에스테르, 염 형태, 및 전구약물을 포함하는 임의의 약학적으로 허용가능한 유도체 또는 변형을 포함한다. 표현 "전구약물"은 투여 후 일부 화학적 또는 생리학적 과정(예로, 가수분해, 효소 절단 또는 가수분해, 또는 원하는 약물 형태로 대사 전환됨)을 통해 생체내에서 약물(또는 "활성")을 방출하는 약물 전구체인 화합물을 지칭한다. 본 발명은 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염을 그의 범위 내에 포함한다. 따라서, 구절 "또는 이의 약학적으로 허용가능한 염"은 달리 명시적으로 나타내지 않는 한 본 명세서에 기재된 모든 화합물의 설명에 내포되어 있다.

[0042] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 용이하게 정제되고, 제형화되고 안정한 전구약물 화합물을 포함하고, 바람직하게는 임상 환경에서의 편리한 사용을 위해 빠른 개시 및 제거를 갖는 매우 가용성의 약물 물질을 제공하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 화합물은 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있는 양쪽성 이온으로서 생성될 수 있다.

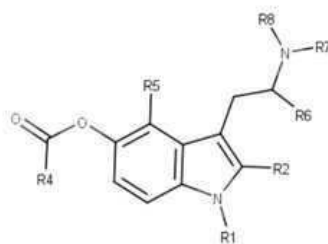
[0043] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 전구약물 모이어티의 생체내 빠른 절단을 허용하여 활성 약물분자구조를 제공하며, 예를 들어, 90% 전환율이 4시간 미만, 바람직하게는 2시간 미만, 더 바람직하게는 1시간 미만 내에 발생할 수 있다. 전구약물은 그 자체로 약리학적 활성이 더 적거나 거의 또는 전혀 없을 수 있지만, 환자에게 투여될 때 예를 들어 가수분해 절단에 의해 활성 화합물로 전환될 수 있다.

[0044] 실로신 또는 다른 히드록시트립타민 또는 이소트립타민과 같은 트립타민의 이산 헤미에스테르는 이전에 기술된 바 없다. 약물이 이미 가용성인 경우에는 전구약물 전략이 일반적으로 필요하지 않기 때문에 이산과 4-히드록시-트립타민 또는 5-히드록시-트립타민을 조합하여 구현되는 전구약물 전략은 제안되지 않았을 것이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 이 이산 헤미에스테르 전구약물 전략의 측면은 신규하고 독창적인 것으로 여겨진다.

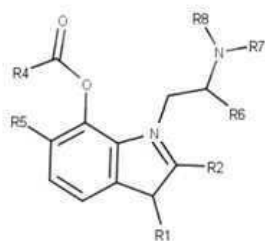
[0045] 한 측면에서, 본 발명은 식 (I), (II), (III) 또는 (IV)의 트립타민 또는 이소트립타민 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 양쪽성 이온을 포함한다:



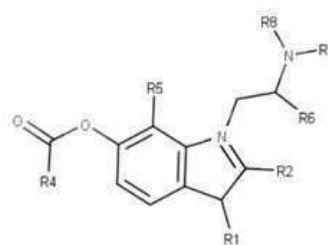
(I)



(II)



(III)



(IV)

[0046]

[0047]

여기서:

[0048]

(1) R1, R2, 및 R6은 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 알킬, 바람직하게는 C₁₋₅ 알킬, 또는 아릴알킬로부터 선택되고;

[0049]

(2) R4는

[0050]

a. -X-CO₂H, 여기서 X는 -OH 또는 -CO₂H로 선택적으로 치환된 선형, 환형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄소 사슬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬)이거나, 또는 알킬 또는 CO₂H로 선택적으로 치환된 방향족 고리임; 또는

[0051]

b.  이고, 여기서 R9는 X-CO₂H이고, 여기서 X는 상기 (2)(a)에서 정의된 바와 같고, R10은 수소, -OH 또는 -CO₂H에 의해 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬) 또는 아릴알킬이고;

[0052]

(3) R5는 수소, 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C₁₋₅ 알킬), 아릴알킬, 또는 O-R5'이고, 여기서 R5'은

수소, 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C_{1-5} 알킬)이고; 및

(4) R7 및 R8은:

a. 각각 독립적으로 수소, 선형 또는 분지형 알킬(바람직하게는 C_{1-5} 알킬), 또는 아릴알킬로부터 선택되거나, 또는

b. 알킬로 선택적으로 치환된 비방향족 N-함유 헤테로고리를 함께 형성하고, 바람직하게는 여기서 전체 헤테로고리 구조는 12개 초과인 원자를 함유하지 않고, 예를 들어, 피롤리딘(NC_4 고리), 피페리딘(NC_5 고리), 또는 모르폴린(NC_4O 고리)이다.

그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서 "알킬"은 모 알칸의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유래된 포화 분지형, 직쇄형 또는 고리형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 용어 "알킬"은 시클로알킬을 포함한다. 전형적인 알킬기는 비제한적으로 메틸; 에틸; 프로필 예컨대 프로판-1-일, 프로판-2-일(이소프로필), 시클로프로판-1-일 등; 부탄일 예컨대 부탄-1-일, 부탄-2-일(sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일(이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일(t-부틸), 시클로부탄-1-일 등; 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자(C_1-C_{20} 알킬)를 포함한다. 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자(C_1-C_{10} 알킬)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자(C_1-C_6 알킬) 또는 1 내지 4개의 탄소 원자(C_1-C_4)를 포함한다. C_1-C_6 알킬은 "저급 알킬"로도 알려져 있다.

용어 "아릴알킬"은 본 기술분야의 용어이고 본 명세서에 사용된 바와 같이 아릴기로 치환된 알킬기, 예를 들어 C_{1-6} 알킬기를 지칭하고, 여기서 잔기는 알킬기를 통해 주요 분자에 연결된다. 아릴알킬의 예는 벤질기, 즉 페닐-메틸기이다.

특정 기 또는 라디칼을 변형시키는 데 사용될 때 "치환된"은 특정 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각, 서로 독립적으로, 동일하거나 상이한 치환기(들)로 대체됨을 의미한다. 용어 "치환된"은 구체적으로 본 기술분야에서 통상적인 하나 이상의 치환을 구상하고 허용한다. 그러나, 치환기는 화합물의 유용한 특성에 악영향을 미치거나 그 기능을 부정적으로 방해하지 않도록 선택되어야 한다는 것이 본 기술분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해된다.

용어 "선택적으로 치환된"은 치환기(들)의 존재 또는 부재를 나타낸다. 즉, 이것은 "치환된 또는 비치환된"을 의미한다. 예를 들어, 선택적으로 치환된 알킬은 비치환된 알킬 및 치환된 알킬을 모두 포함한다. 특정 기를 치환하는 데 사용되는 치환기는 전형적으로 상기 특정된 다양한 기로부터 선택되는 하나 이상의 동일하거나 상이한 기로 추가로 치환될 수 있다.

이들 전구약물 구조는 에스테르 작용기 R_4-CO- 의 대사과정 또는 가수분해 후에 활성 히드록시-인돌 5HT2A 작용제로 전환된다.

일부 비제한적 예에서, 화합물은 4-히드록시-N,N-디메틸트립타민(실로신 또는 4-HO-DMT), 4-히드록시-N,N-디에틸트립타민(4-HO-DET), 4-히드록시-N,N-디이소프로필트립타민(4-OH-DiPT), 4-히드록시-N-메틸-N-이소프로필트립타민(4-OH-MIPT), 5-히드록시-N,N-디메틸트립타민, 4-메틸-5-히드록시-N,N-디메틸트립타민 및 4-히드록시-5-메틸-N,N-디알킬트립타민과 같은 트립타민 구조의 이산 에스테르를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 N,N-디메틸트립타민(실로신), N,N-디이소프로필트립타민(4-HO-DiPT), 또는 N-메틸-N-이소프로필트립타민(4-HO-MIPT)의 4-히드록시 유도체의 4- 및 5-치환된 헤미숙시네이트, 헤미글루타레이트 및 시트레이트를 포함한다.

일부 구현예에서, 화합물은 식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 포함하고, 여기서 R1, R2, R5, R6은 각각 수소이고; X는 선형 C_{1-4} 알킬이고; R7 및 R8은 각각 메틸이다. 바람직한 구현예에서, 화합물은 식 I 또는 II의 화합물이고 X는 C_2 알킬이며, 따라서 실로신의 4- 또는 5-헤미숙시네이트를 형성한다.

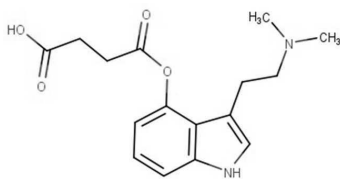
일부 구현예에서, 화합물은 식 I, II, III 또는 IV의 화합물을 포함하고, 여기서 R1, R2, R5, R6은 각각 수소이고; X는 선형 C_{1-4} 알킬 사슬이고; R7 및 R8은 각각 이소프로필이다. 일부 구현예에서, 화합물은 식 I 또는 II의 화합물이고, X는 C_2 알킬이며, 따라서 4- 또는 5-히드록시-디이소프로필트립타민의 헤미숙시네이트를 형성한다. 일부 구현예에서, 화합물은 식 I 또는 II의 화합물이고, X는 C_2 알켄이며, 따라서 4- 또는 5-히드록시-디이소프로필트립타민의 헤미푸마레이트를 형성한다. 일부 구현예에서, 화합물은 식 I 또는 II의 화합물이고 X는 C_3 알킬 사슬이며, 따라서 4- 또는 5-히드록시-디이소프로필트립타민의 헤미글루타레이트를 형성한다.

[0064] 일부 구현예에서, R7 및 R8은 환각 상태를 유도하는 화합물의 능력을 유지하거나 향상시키는 것에 기초하여 각각 선택된다. R7 또는 R8이 C₄보다 커지면 트립타민의 환각 활성이 감소하는 것으로 알려져 있다. 그러나, 환각 상태 없이 유익한 치료 효과를 생성할 수 있는 5HT_{2A} 작용제라면 이러한 화합물은 여전히 본 발명의 범위 내에 있다.

[0065] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 이산 양쪽성 이온이다. 따라서, X가 선형 포화 알킬인 경우, 이산은 비제한적으로 옥살산, 말론산, 숙신산, 글루타르산(펜탄디오산), 아디프산(헥산디오산), 피멜산(헵탄디오산) 및 수베르산(옥탄디오산)을 포함하는 일반적인 선형 알킬 α, ω-이산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, X가 선형 알켄인 경우, 이산은 말레산, 푸마르산, 또는 글루타콘산과 같은 산을 포함할 수 있다. 다른 구현예에서, 이산은 분지형 산 예컨대 시트라콘산, 메사콘산, 2,2-디메틸숙신산; 치환 산 예컨대 타르트론산, 2-(2-히드록시에틸)-말론산, α-히드록시글루타르산; 구연산; 또는 아릴 디오산 예컨대 프탈산, 이소프탈산 및 p-프탈산을 포함할 수 있으며, 선택적으로 방향족 고리에 유기 치환기를 갖는다.

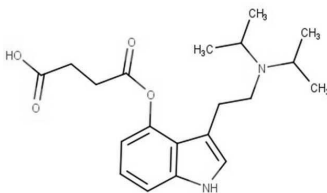
[0066] 일부 구현예에서, 화합물은 다음 중 하나일 수 있다:

[0067] (1) 실로신-4-숙시네이트



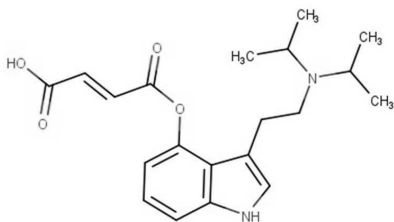
[0068]

[0069] (2) N,N 디이소프로필트립타민-4-숙시네이트



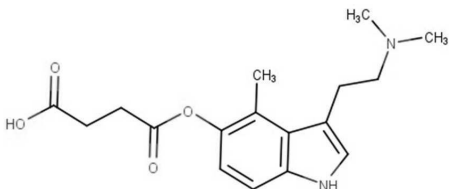
[0070]

[0071] (3) N,N 디이소프로필트립타민-4-푸마레이트



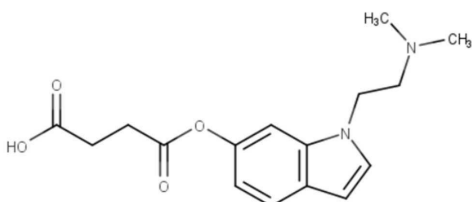
[0072]

[0073] (4) 실로신-4-메틸-5-숙시네이트



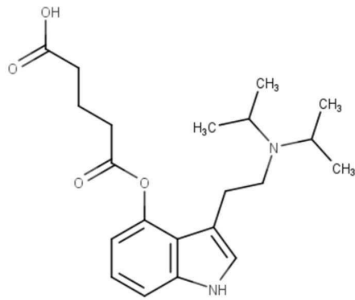
[0074]

[0075] (5) 이소-N,N 디메틸트립타민-6-숙시네이트



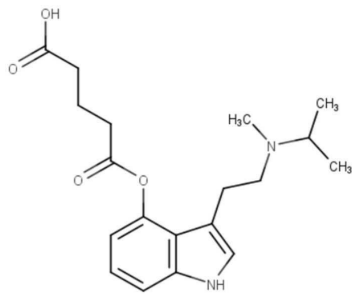
[0076]

[0077] (6) N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트



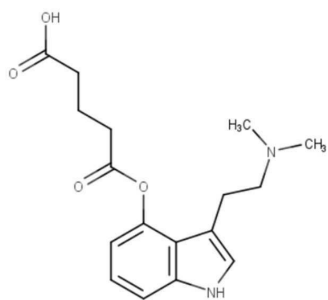
[0078]

[0079] (7) N-메틸 N-이소프로필트립타민-4-글루타레이트



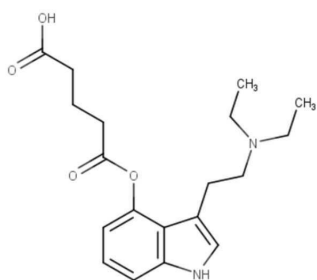
[0080]

[0081] (8) 실로신-4-글루타레이트



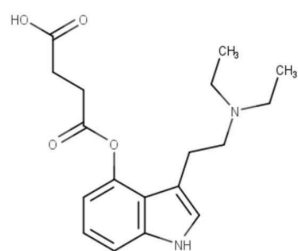
[0082]

[0083] (9) N,N 디에틸트립타민-4-글루타레이트



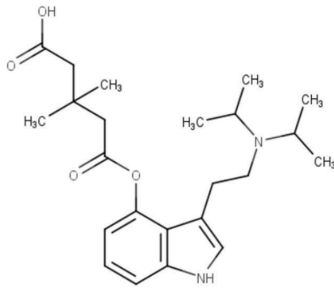
[0084]

[0085] (10) N,N 디에틸트립타민-4-숙시네이트



[0086]

[0087] (11) N,N 디이소프로필트립타민-4-(3,3-디메틸글루타레이트)



[0088]

[0089] 일부 구현예에서, 이산-변형된 트립타민 또는 이소트립타민은 생성물 안정성(산화 및 가수분해)을 나타내고 용이하게 합성 및 정제될 수 있다. 이산-변형된 트립타민 또는 이소트립타민은 바람직하게는 이산 변형이 없는 약물보다 더 높은 생물학적 매트릭스에서의 용해도를 나타내므로, 우수한 약물 후보가 된다. 또한, 이산-변형된 트립타민은 바람직하게는 생체내에서 상대적으로 빠른 가수분해 속도를 나타내므로, 전구약물을 약물의 활성 형태로 빠르게 전환시킨다. 이것은 전구약물이 보다 재현가능한 약동학적 프로필을 포함해, 개선되고 바람직한 약동학적 특성을 갖도록 할 수 있다. 이러한 특성은 인돌의 특성, 인돌에 부착된 다양한 치환기 및 이산 에스테르의 특성에 따라 달라질 수 있다. 안정성 및 가수분해 속도는 실험적으로 결정될 수 있다.

[0090]

일부 구현예에서, 화합물은 트립타민의 카바메이트 에스테르를 포함할 수 있고, 여기서 R4는 (R9)(R10)N-이고, 여기서 R9 및 R10은 카바메이트 잔기를 정의하며 상기 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, 카바메이트 작용기는 카바메이트를 통해 연결된 양쪽이온성 아미노-작용성 모노 또는 디카복실산을 포함하고, 비제한적으로 다음과 같은 양쪽이온성 화합물을 포함한다:

[0091]

· 천연 및 비천연 중성 또는 음이온성 아미노산, 예컨대 글리신, 알라닌, 류신, 이소류신, 세린, 테오닌, 글루탐산, 아스파르트산;

[0092]

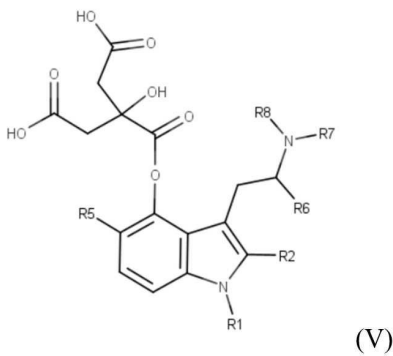
· 선형 알킬 α, ω-아미노산, 예컨대 3-아미노프로피온산, 4-아미노-부티르산;

[0093]

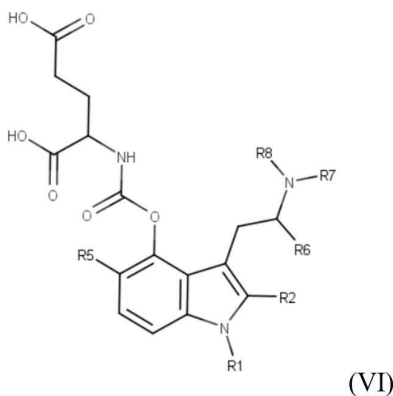
· 기타 분지형 아미노산 및 방향족 아미노산, 예컨대 4-아미노-벤조산.

[0094]

일부 구현예에서, 본 발명은 R4가 하나 초과인 비-에스테르 카복시 작용기를 포함하는 양쪽이온성 화합물, 예컨대 4-히드록시트립타민의 시트레이트 유도체(V) 또는 4-히드록시트립타민의 글루탐산 카바메이트(VI)를 포함할 수 있다:

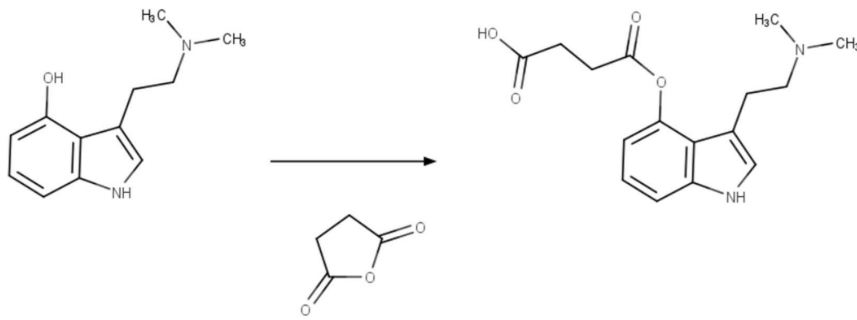


[0095]



[0096]

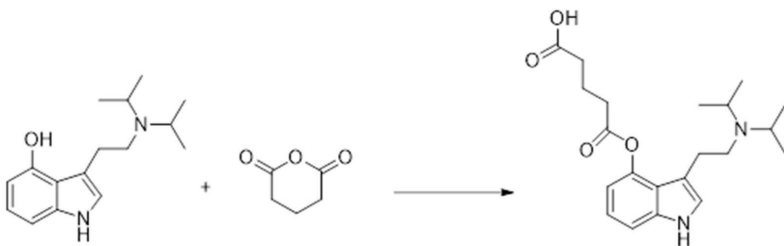
- [0097] 일부 구현예에서, 양쪽이온성 화합물은 바람직하게는 중성 또는 약산성 pH에서 안정하다. 인돌의 히드록시 작용기의 아실화는 치환된 페놀 화합물 및 특히 인돌의 전형적인 산화 반응을 방지할 수 있으면서(Manevski 2010 Drug Metabolism and Disposition and Napolitano 1989 Tetrahedron), 용해도도 허용한다. 일부 구현예에서, 양쪽성 이온은 필요한 능력/효능을 달성하기 위해 중성 및 약학적으로 허용가능한 pH 값(3-8)의 범위에서 충분한 용해도(>30 mg/mL)를 갖는다. 통상적으로, 비-전구약물 약물분자구조 트립타민은 우수한 용해도 및 안정성을 달성하기 위해 산성 매질에 배치 및 유지되어야 한다. 산성 매질은 주사가 가능한 제형물로서의 용도를 배제할 수 있으며 자극을 유발할 수 있다.
- [0098] 양쪽성 이온의 구현예는 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올 또는 아세톤, 또는 이들의 혼합물과 같은 일반적인 약학적 용매로부터의 재결정화에 의한 편리한 정제 및 단리를 제공할 수도 있다.
- [0099] 이산 모이어티는 생체내에서 대사적으로 절단되어 환각성-도움 심리요법과 같이, 우울 상태의 치료에 사용하기 위해 필요한 것으로 여겨지는 환각 상태를 달성하기에 충분한 용량 및 동역학을 갖는 활성 성분을 제공한다. 이것은 8시간 미만, 바람직하게는 6시간 미만, 더 바람직하게는 4시간 미만의 지속 시간으로 환각적 경험을 제공하는 편리한 약물을 설계하는 데 특히 유리하다. 이러한 의미에서, 가수분해의 요구사항은 추가적인 단계이므로 유리 약물(히드록시 작용기의 아실화 없음)의 주입과 비교할 때 항정신성 특성의 발병 속도를 감소시킬 수 있다. 특히 환각-나이트 환자의 경우 불안을 유발할 수 있는 갑작스러운 발병을 피하기 위해, 개시 속도가 약간 느린 것이 일부 경우에 바람직할 수 있다. 따라서, 바람직한 구현예에서, 개시 속도는 가수분해에 필요한 에스테르 및 표적 효소의 흡수될 수 있는 대사 속도에 의해 제어될 수 있다.
- [0100] 일부 구현예에서, 특정 전구약물 이산 모이어티, 예를 들어 숙시네이트는 흡입 또는 코에 의한 흡입에 의한 남용 가능성을 감소시킬 수 있다. 양쪽성 이온으로서, 에스테라제 활성이 전혀 없이 조직을 통해 빠르게 흡수될 가능성은 낮다. 게다가, 양쪽성 이온은 수동 메커니즘에 의해 뇌로 직접 흡수되지 않을 가능성이 높다. 비아실화 버전에 비해 소화관에서의 절단 속도가 더 느리고 흡수가 더 느릴 수 있으므로 남용하려는 의도가 있는 사람이 추구할만한 최고 속도 및 "급속한" 느낌을 지연시킬 수 있다.
- [0101] **제조 방법**
- [0102] 본 명세서에 기재된 화합물은 합성 유기 화학 분야에 공지된 합성 방법과 함께, 아래에 설명된 방법 또는 유사한 방법을 이용하여, 또는 본 기술분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같은 변형에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 아래에 설명된 방법을 비제한적으로 포함할 수 있다. 반응은 사용된 시약 및 물질에 적절하고 영향을 받는 변환에 적합한 용매 또는 용매 혼합물에서 수행된다. 유기 합성 분야의 숙련자는 분자에 존재하는 가능성이 제안된 변환과 일치해야 함을 이해할 것이다. 이것은 때때로 본 발명의 원하는 화합물을 얻기 위해 합성 단계의 순서를 수정하거나 다른 것 중에서 하나의 특정 공정 반응식을 선택하기 위해 숙련된 기술자의 기술 내에서 판단을 요구할 것이다.
- [0103] 하기 공정에서의 보호 및 탈보호는 본 기술분야에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행될 수 있다(예를 들어, Greene, T.W. et al, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley (1999) 참조). 유기 합성 및 작용기 변형의 일반적인 방법은 Trost, B.M. et al, eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, 1st Edition, Pergamon Press, New York, NY (1991); March, J., *Advanced Organic Chemistry*에서 발견할 수 있다.
- [0104] 4- 및 5-히드록시-트립타민은 Baumann et al. (Beilstein 2011, 7, 442) Shulgin (The Vaults of Erowid: TiHKAL: The Chemical Story, by Alexander and Ann Shulgin) 및 Fricke (Eur Chem J 2019, 25, 897), 뿐만 아니라 미국 특허 3075992 및 Chen (JOC 1994, 3738)에 의해 본 기술분야에서 설명된 방법을 채택함으로써 제조될 수 있다.
- [0105] 예를 들어, 본 명세서에 기재된 숙시네이트 전구약물 화합물은 상응하는 히드록시-인돌 및 이산 무수물로부터 시작하여 반응식 1에 요약된 바와 같은 합성 반응식을 이용하여 제조될 수 있다. 온도, 시간, 용매 선택 및 워크업 절차와 같은 반응 조건은 본 기술분야의 숙련자가 인식하는 실험 조건에 적합할 수 있는 것으로 선택된다. 반응 조건과 양립할 수 있는 치환기에 대한 제한은 본 기술분야의 숙련자에게 쉽게 명백할 것이며 대체 또는 유사한 방법이 사용되어야 한다.



반응식 1

다른 이산 전구약물은 다른 이산 무수물을 이용하여 제조될 수 있으며, 이는 본 기술분야의 숙련자에 의해 쉽게 시각화될 수 있는 바와 같다.

글루타레이트 전구약물 화합물은 하기 반응식 2를 이용하여 글루타르산 무수물을 이용하여 제조될 수 있다:



반응식 2

본 기술분야의 숙련자는 적합한 조건 및 용매를 쉽게 선택할 수 있다. 이산 무수물과의 반응은 디클로로메탄 및 트리에틸아민, 또는 피리딘에서 일어날 수 있다. 일부 구현예에서, 용매는 pKa가 4 초과 9 미만인 염기를 함유한다. 피리딘이 사용되는 경우, 생성물은 반응 혼합물로부터 양쪽성 이온으로서 순수한 형태로 직접 침전된다.

고체 양쪽성 이온은 적절한 용매 중의 무수 HCl(기체)을 첨가하거나 무수 에테르 HCl 또는 디옥산 HCl에서 연화 처리함으로써 적절한 염, 예를 들어, 염산염으로 전환될 수 있다.

이산 헤미에스테르 전구약물의 합성은 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려진 다양한 다른 방법 및 기술(Rautio, Nature Rev in Drug Discovery 2018, 17, 559)을 이용하고, 예를 들어, 이산의 무수물 또는 이중으로 활성화된 형태, 예컨대 디클로라이드, 디-N-히드록시숙신이미드(디시클로헥실카보디이미드(DCC) 또는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC), N-히드록시숙신이미드 및 DMAP 사용), 디이미자돌리드(카보닐디미디졸 사용), 또는 활성 헤테로고리형 중의 히드록시 형태를 갖는 이산의 다른 활성화된 형태를 이용하여 생성될 수도 있다. 이중활성화된 형태를 이용하는 경우, 2개의 트립타민이 이산에 공유 결합하는 것을 피하기 위해 이중으로 활성화된 이산은 2-25배 과량을 사용하는 것이 바람직하다.

유사하게, 본 기술분야의 숙련자는 이들 방법을 6- 또는 7-히드록시 이소트립타민에 적용할 수 있다.

제형물 및 조성물

본 발명은 또한 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체(첨가제) 및/또는 희석제, 및 선택적으로, 하나 이상의 추가 치료제와 함께 제형화된, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 하나 이상의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용가능한 조성물을 제공한다. 본 명세서에 기재된 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 약학적 조성물로서 투여하는 것이 바람직하다.

용어 "약학적 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 하나의 추가의 약학적으로 허용가능한 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다. "약학적으로 허용가능한 담체"는 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 본 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질을 지칭하며, 투여 방식 및 투여형의 특성에 따라, 예를 들어, 보조제, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 삼투성 보온제, 보존제, 충전제, 흐름 조절제, 봉해제, 습윤제, 유화제, 현탁제, 감미제, 향미제, 향료, 향균제, 항진균제, 윤활제, 중합체, 가용화제, 안정화제, 항산화제 및 분배제를 포함한다. 각각의 담체는 제형물의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서

"허용가능"해야 한다.

- [0117] 본 명세서에서 사용될 때, "경구" 투여는 위 또는 소화관에서의 섭취를 위해 삼키는 것을 포함하고, 추가로 설측, 설하, 협측 및 구강인두 투여를 포함한다. 본 발명의 화합물은 예를 들어, 경구적으로, 예컨대 정제, 캡슐(각각 지속 방출 또는 시한 방출 제형물을 포함할 수 있음), 알약, 분말, 과립, 엘릭시르, 현탁액(나노 현탁액, 마이크로 현탁액, 분무 건조 분산액을 포함함), 시럽, 및 에멀전; 설하로(예로, 얇은 필름, 발포성 정제 또는 혀 아래에서 자발적으로 용해되는 정제로서); 비경구적으로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 주사, 또는 주입 기술(예로, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액); 흡입 스프레이와 같은 비강 막으로의 투여를 포함하여, 비강으로; 또는 좌약의 형태와 같이 직장으로, 임의의 적합한 수단에 의해 본 명세서에 기재된 임의의 용도 또는 방법을 위해 투여될 수 있다.
- [0118] 본 명세서에 기재된 화합물에 대한 투여 요법은 공지된 요인, 예컨대 특정 제제의 약동학적 및 약력학적 특성 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태, 및 체중; 증상의 특성 및 정도; 병용 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능; 및 원하는 효과에 따라 물론 달라질 것이다. 선택되는 투여량 수준은 본 명세서에 기재된 특정 화합물 및 약학적 조성물의 활성, 화합물의 에스테르, 염 또는 아마이드 치환기가 사용되는지 여부, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배설 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 기간, 환자에게 투여될 수 있는 기타 약물, 사용되는 특정 화합물과 병용되는 화합물 및/또는 물질 및 의학 기술에 잘 알려진 유사 요인을 포함하는 추가 요인에 따라 달라질 수도 있다.
- [0119] 일반적으로, 지시된 효과를 위해 사용되는 경우 치료 세션을 위한 전구약물의 투여량은 용량 당 약 0.001 내지 약 500mg, 바람직하게는 용량 당 약 0.01 내지 약 200mg, 가장 바람직하게는 용량 당 약 0.1 내지 약 50mg, 예컨대 10, 20, 30, 40, 50, 100 또는 200mg 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정한 속도로 주입하는 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다.
- [0120] 본 발명의 화합물은 1일 1회 용량으로 투여될 수 있거나, 1일 총 투여량은 1일 2회, 3회, 또는 4회와 같은 다중 분할 용량으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 용량은 매주, 격주, 또는 매월 단위로 제공될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 1, 2, 3 또는 6개월 또는 그 이상 동안 연장될 수 있는 항우울증 효과를 위해 오직 1회 또는 2회 용량이 요구된다.
- [0121] 정제 투여형의 경우, 용량에 따라, 약물은 투여형의 1중량% 내지 80중량%, 더 전형적으로는 투여형의 5중량% 내지 60중량%를 차지할 수 있다. 약물 외에도, 정제는 일반적으로 붕해제를 함유한다. 붕해제의 예는 나트륨 전분 글리콜레이트, 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 칼슘 카복시메틸 셀룰로오스, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 저급 알킬 치환된 히드록시프로필 셀룰로오스, 전분, 전호화 전분 및 나트륨 알지네이트를 포함한다. 일반적으로, 붕해제는 투여형의 1중량% 내지 25중량%, 바람직하게는 5중량% 내지 20중량%를 차지할 것이다.
- [0122] 바인더는 일반적으로 정제 제형물에 응집력을 부여하는 데 사용된다. 적합한 바인더는 미정질 셀룰로오스, 젤라틴, 설탕, 폴리에틸렌 글리콜, 천연 및 합성 검, 폴리비닐피롤리돈, 전호화 전분, 히드록시프로필 셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함한다. 정제는 락토스(일수화물, 분무 건조된 일수화물, 무수물 등), 만니톨, 자일리톨, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 미정질 셀룰로오스, 전분 및 이염기성 인산칼슘 이수화물과 같은 희석제를 함유할 수도 있다.
- [0123] 정제는 선택적으로 라우릴 황산나트륨 및 폴리소르베이트 80과 같은 표면 활성화제, 및 이산화규소 및 탈크와 같은 유동화제를 포함할 수도 있다. 존재하는 경우, 표면 활성화제는 전형적으로 정제의 0.2중량% 내지 5중량%의 양이고, 유동화제는 전형적으로 정제의 0.2중량% 내지 1중량%의 양이다.
- [0124] 정제는 일반적으로 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 라우릴 황산나트륨과 마그네슘 스테아레이트의 혼합물과 같은 윤활제도 함유한다. 윤활제는 일반적으로 정제의 0.25중량% 내지 10중량%, 바람직하게는 0.5중량% 내지 3중량%의 양으로 존재한다.
- [0125] 다른 통상적인 성분은 향산화제, 착색제, 향미제, 보존제 및 맛 차폐제를 포함한다.
- [0126] 예시적인 정제는 최대 약 80중량%의 약물, 약 10중량% 내지 약 90중량% 바인더, 약 0중량% 내지 약 85중량% 희석제, 약 2중량% 내지 약 10중량% 붕해제, 및 약 0.25중량% 내지 약 10중량% 윤활제를 함유한다.
- [0127] 정제 블렌드는 직접 또는 롤러에 의해 압축되어 정제를 형성할 수 있다. 정제 블렌드 또는 블렌드의 일부는 타정 전에 대안적으로 습식, 건조, 또는 용융 과립화, 용융 응고, 또는 압출될 수 있다. 최종 제형물은 하나 이상

의 층을 포함할 수 있고 코팅되거나 코팅되지 않거나; 또는 캡슐화될 수 있다.

- [0128] 정제의 제형물은 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0 8247 6918 X)에서 상세히 논의되며, 그 전문은 본 명세서에 참조로서 포함된다.
- [0129] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 본 발명의 화합물(예로, 25mg), 락토스(예로, 75mg), 및 마그네슘 스테아레이트(예로, 15mg) 중 적어도 하나를 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고 1호 젤라틴 캡슐에 채워넣는다.
- [0130] 액체 제형물은 현탁액, 용액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 이러한 제형물은 연질 또는 경질 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있고 전형적으로 담체, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 메틸셀룰로오스, 또는 적합한 오일, 및 하나 이상의 유효제 및/또는 현탁제를 포함한다. 액체 제형물은 예를 들어 사쉴로부터 고체의 재구성에 의해 제조될 수도 있다.
- [0131] 본 발명의 화합물은 혈류로, 근육으로, 또는 내부 기관으로 직접 투여될 수도 있다. 비경구 투여에 적합한 수단은 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내 및 피하를 포함한다. 비경구 투여에 적합한 장치는 바늘(마이크로 바늘을 포함함) 주입기, 바늘 없는 주입기 및 주입 기술을 포함한다.
- [0132] 비경구 제형물은 전형적으로 염, 탄수화물 및 pH 조절제 또는 완충제(바람직하게는 3.0 내지 7.0, 바람직하게는 4.0 내지 6.0, 더 바람직하게는 4.5 내지 5.5의 pH)와 같은 부형제를 함유할 수 있는 수용액이지만, 일부 적용의 경우, 멸균 비수성 용액으로서 또는 멸균, 무 발열원 물 또는 미리 제조된 즉시 혼합할 수 있는 수성 완충제와 같은 적합한 비히클과 함께 사용되는 건조 형태로서 더 적합하게 제형화될 수 있다. 긴장성(tonicity)을 조절하기 위해 삼투제가 포함될 수 있다.
- [0133] 예를 들어, 동결건조에 의해 멸균 상태 하에서 의료진단 현장에서 재구성하기 위한 비경구 키트의 제조는 본 기술분야의 숙련자에게 잘 알려진 표준 약학 기술을 이용하여 용이하게 달성될 수 있다.
- [0134] 전형적인 주사가 가능한 제조물은 본 발명의 화합물 중 적어도 하나(예로, 25mg)를 멸균 여과 용액으로서 바이알에 무균적으로 넣고, 무균 동결 건조 및 밀봉하여 제조된다. 사용하는 경우, 선택적으로 약산성 내지 중성 pH(예로, pH 4-7)를 달성하기 위한 적절한 양의 삼투성 보완제 및 pH 조절제와 함께, 주사용 생리식염수 2ml와 바이알의 내용물을 혼합하여, 자극은 적지만 전구약물의 용해도 및/또는 안정성을 유지하는 주사가 가능한 제형물을 생성한다.
- [0135] 본 발명의 화합물은 전술한 임의의 투여 방식에서 사용하기 위해 용해도, 용해 속도, 맛 차폐, 생체이용률 및/또는 안정성을 개선하기 위해, 시클로텍스트린 및 이의 적합한 유도체 또는 폴리에틸렌 글리콜 함유 중합체와 같은 가용성 거대분자 엔티티와 조합될 수 있다.
- [0136] 예를 들어, 약물 시클로텍스트린 복합체는 일반적으로 대부분의 투여형 및 투여 경로에 유용한 것으로 밝혀졌다. 내포 및 비내포 복합체 모두 사용될 수 있다. 약물과의 직접 복합체화에 대한 대안으로서, 시클로텍스트린을 보조 첨가제, 즉 담체, 희석제, 또는 가용화제로서 사용할 수 있다. 이러한 목적을 위해 가장 일반적으로 사용되는 것은 알파, 베타 및 감마 시클로텍스트린이며, 그 예는 PCT 공개 번호 WO 91/11172, WO 94/02518 및 WO 98/55148에서 발견할 수 있으며, 그 전문은 본 명세서에 참조로서 포함된다.
- [0137] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화된 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물, 및/또는 본 발명의 약학적 조성물은 본 기술분야의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 약학적으로 허용가능한 투여형으로 제형화된다. 본 발명의 약학적 조성물에서 활성 성분의 실제 투여 수준은 특정 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 상이할 수 있다.
- [0138] 본 기술분야의 숙련된 의사 또는 수의사는 필요한 약학적 조성물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 낮은 수준에서 약학 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0139] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는 데 효과적인 가장 낮은 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 위에서 설명한 요인에 따라 달라질 것이다.
- [0140] 본 명세서에 사용될 때 "치료적으로 유효량"은 치료되는 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키는 투여

되는 화합물의 양을 지칭한다. 우울증의 치료와 관련하여, 치료적 유효량은 우울증의 중증도를 감소시키는 효과가 있는 양을 지칭한다. 우울증 중증도는 DSM-5(SCID-5) 및 GRID-해밀턴 우울증 평가 척도(GRID-HAMD)에 대한 구조화된 임상 인터뷰와 같은 잘 알려진 구조화된 평가 도구를 이용하여 평가될 수 있다. 치료적으로 유효량은 환각 상태에 필요한 것보다 적을 수 있다.

[0141] 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 약물, 화합물, 또는 약학적 조성물의 유효 투여량은 직접적 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 치료를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물의 유효 투여량은 또 다른 요법, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물과 함께 달성되거나 달성되지 않을 수 있다.

[0142] 치료 방법 및 용도

[0143] 본 발명의 신규 전구약물을 이용한 치료는 임상적 또는 아임상적 우울증을 실질적으로 완화시킬 수 있고, 특히 우울증 치료를 위한 심리요법과 병용하는 경우 재발을 피할 수 있다. 유효 용량의 실로시빈을 투여하면 우울 증상이 빠르고 크게 감소했으며, 많은 대상체는 4주간의 추적 관찰을 통해 병이 소멸되었음이 알려져 있다(Davis et. al.). 이론에 제한되지 않고, 환각 상태는 유익한 효과와 관련이 있는 것으로 여겨지지만, 5HT_{2A} 작용제인 일부 화합물은 환각 상태 없이 원하는 치료 효과를 제공할 수 있다. 본 발명의 한 측면은 유익한 치료 상태를 제공하는 5HT_{2A} 작용제의 전구약물을 포함한다.

[0144] 일반적으로, 본 발명은 5HT_{2A} 작용제에 의해 완화될 수 있는 임의의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도, 또는 5HT_{2A} 작용제에 의해 완화될 수 있는 임의의 질환 또는 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 명세서의 본 발명의 화합물의 용도, 또는 5HT_{2A} 작용제에 의해 완화될 수 있는 임의의 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0145] 일부 구현예에서, 본 발명은 정신 장애를 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명은 우울증, 특히 약물 내성 우울증을 치료하기 위한 본 발명의 화합물의 용도를 포함할 수 있다. 치료할 수 있는 기타 병태는 다음을 포함한다: 암 뿐만 아니라 범불안 장애, 주요 우울 장애, 산후 우울증을 포함한 우울증, 군집성 두통, 강박 장애, 행동 장애를 포함한 성격 장애, 알코올 의존, 니코틴 의존, 오피오이드 의존, 코카인 의존을 포함한 약물 장애 및 도박 중독, 섭식 장애 및 신체 이형 장애를 포함한 기타 중독, 만성 통증, 또는 만성 피로.

[0146] 일부 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 정신 장애를 치료하는 방법을 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 치료적 유효량의 본 발명의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 우울증 치료 방법이 제공된다. 우울증은 약물 내성 우울증 또는 주요 우울 장애일 수 있다.

[0147] 예를 들어, 우울증 진단을 받은 환자는 치료 전에 선별 검사를 받은 후 훈련된 심리 치료사에 의해 투약 세션을 준비할 수 있다. 투약 세션 내에서, 본 발명의 화합물은 환자에게 0.01-0.3 mg/kg의 속도로 멸균 용액을 주사함으로써 투여될 수 있다. 환자는 바람직하게는 눈을 가린 상태로 세션 기간 동안 앉아 있다. 안전을 위해, 훈련된 의료 전문가가 최대 12시간 동안 지속될 수 있는 투약 세션 내내 환자를 모니터링할 수 있다. 일부 경우에, 환자를 위해 음악이 재생될 수 있다. 의료 전문가가 약물 물질이 제거되었다고 판단할 수 있을 때, 심리 치료사는 환각 경험과 관련된 임의의 질문을 이용해 환자를 도울 수 있으며, 그런 다음 환자는 퇴원할 수 있다.

[0148] 요법과 관련하여 발생할 수 있는 임의의 불안을 추가로 완화하기 위해, 의사는 전체 효과를 달성하기 위한 투여량의 전체 함량을 적용하기 전에 치료 용량을 분할함으로써 정신 작용의 초기 개시를 감소시키는 것을 선호할 수 있다.

[0149] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물을 이용한 치료는 동시에 또는 연속적으로 다른 항우울제를 이용한 병용 치료와 조합될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물을 이용한 치료는 치료 전 또는 후에 적용될 수 있는 심리요법과 조합된다. 그 이전인 경우, 세션에서 환자가 치료 의도에 집중할 수 있다. 그 이후인 경우, 심리요법은 환자가 세션 중에 발생할 수 있는 임의의 느낌, 감정, 비전 또는 생각을 통합하도록 돕고, 항우울증 결과를 개선하기 위한 사고 또는 행동 패턴을 변화시킬 최선의 방법에 대해 심리 치료사가 조언을 제공할 수 있도록 투약 세션 후 48시간 이내에 수행하는 것이 바람직하다. 투약 세션 후 필요에 따라 심리 치료를 계속하여 (예로, 최대 추가 3개월), 투약 세션 동안 환자에게 발생한 모든 경험이나 학습을 환자가 통합하도록 도울 수 있다.

[0150] 실시예

[0151] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 설명될 수 있다. 이러한 실시예는 예시의 목적으로만 제공된다. 모든 용어, 명칭, 약어 또는 두문자어는 본 기술분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것이다. 양쪽 이온성 형태로 나타낸 화합물은 본 기술분야의 숙련자에 의해 중성 형태로 쉽게 시각화될 수 있으며, 그 반대도 마찬가지이다.

[0152] 화합물이 글루타로일 또는 숙시노일, 또는 헤미글루타레이트 또는 헤미숙시네이트로 지칭되는 경우, 이는 숙시네이트 또는 글루타레이트와 동일한 것으로 이해된다. 예를 들어, 실로신의 4-헤미글루타레이트는 실로신-4-글루타레이트 또는 N,N-디메틸트립타민-4-글루타레이트와 동일하다. 유사하게, 4-OH-DiPT의 4-헤미글루타레이트는 N,N-디이소프로필트립타민-4-글루타레이트와 동일하다.

[0153] 실시예 1. 실로신의 4-헤미숙시네이트

[0154] 4-히드록시인들은 Kargbo 2020 ACS Omega와 같은 문헌에 기재된 방법 또는 방법으로부터 적절히 채택된 것을 이용하여 제조되었다: 따라서, 4-아세톡시인들을 메틸-t-부틸 에테르(MTBE) 중의 옥살릴 클로라이드와 반응시키고 생성된 중간체를 디메틸아민으로 퀀칭하였다. 인돌-옥살릴-디메틸아미드를 테트라히드로푸란(THF) 중의 수소화알루미늄리튬(LAH)으로 환원시켜 4-아세톡시-3-(N,N-디메틸아미노에틸)인들을 제공했고, 수성 염기를 이용하여 이를 탈보호하여 4-히드록시-디메틸트립타민(실로신)을 제공했다.

[0155] 4-히드록시트립타민을 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄(DCM) 중의 과량의 숙신산 무수물과 반응시키고, N,N-디메틸아미노피리딘에 의해 촉매화하여 실로신-4-숙시네이트를 제공했다. 형성된 침전물은 경사분리 및 DCM을 이용한 연화처리 후 회수하였다. 고체를 수성 HCl에서 산성화하고, 크로마토그래피로 정제하고, 용매 증발 후 회수하였다. 구조는 NMR에 의해 확인되었다. 순도는 HPLC로 측정되었다.

[0156] 실시예 2. 4-히드록시-디이소프로필트립타민의 4-헤미숙시네이트(4-OH-DiPT)

[0157] 4-아세톡시인들을 MTBE 중의 옥살릴 클로라이드와 반응시키고 생성된 중간체를 디이소프로필아민으로 퀀칭하였다. 생성된 옥살릴-아미드를 THF 중의 수소화알루미늄리튬(LAH)으로 환원시켜 4-아세톡시-3-(N,N-디이소프로필아미노에틸)인들을 제공했고, 다시 수성 염기로 탈보호하여 4-히드록시-3-(N,N-디이소프로필아미노에틸)인들을 제공했다. 교반 막대를 포함하는 250ml 둥근 바닥 플라스크에, 4-OH-DiPT(5.8g, 22.3mmol, 1당량)를 넣고, 디클로로메탄(28ml, 5x V)에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 이후 숙신산 무수물(1.3당량)을 교반 용액에 서서히 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응에서 형성된 침전물을 경사분리 및 DCM을 이용한 연화처리에 의해 회수하였다. 고체를 수성 HCl에서 산성화하고, 크로마토그래피로 정제하고, 용매 증발 후 회수하였다. 구조는 NMR에 의해 확인되었다. 순도는 HPLC로 측정되었다.

[0158] 실시예 3. 4-OH-DiPT의 4-헤미푸마레이트

[0159] 4-벤질옥시인들을 프리델-크래프트(Friedel-Craft) 촉매의 존재 하에 디에틸에테르 중의 옥살릴 클로라이드와 반응시키고 생성된 중간체는 디-이소프로필아민으로 퀀칭했다. 생성된 옥살릴-아미드를 THF 중의 수소화알루미늄리튬(LAH)으로 환원시켜 4-벤질옥시-3-(N,N-디이소프로필아미노에틸)인들을 제공했고, 이는 다시 H₂ 및 Pd/C를 사용하여 탈보호하여 4-히드록시-3-(N,N-디이소프로필아미노에틸)인들을 제공했다. 이 물질을 디클로로메탄 중의 과량의 이중 활성화된 푸마르산(N-히드록시숙신이미드)과 반응시킨 후 임의의 미반응 N-히드록시숙신이미드 에스테르를 수성 산으로 퀀칭하여, 4-푸마로일-3-(N,N-디이소프로필아미노에틸)인들을 남겼다.

[0160] 실시예 4. 5-히드록시-4-메틸-디메틸트립타민의 5-헤미숙시네이트

[0161] 4-메틸-5-히드록시인들(1)을 ACN 중의 K₂CO₃의 존재 하에 벤질 클로라이드와 반응시켜 5-벤질옥시-4-메틸-인들을 제공했고, 이것은 프리델-크래프트 촉매의 존재 하에 디에틸에테르 중의 옥살릴 클로라이드와 반응시켰고 생성된 중간체는 디메틸아민으로 퀀칭했다. 생성된 옥살릴-아미드를 THF 중의 수소화알루미늄리튬(LAH)으로 환원시켜 4-메틸-5-벤질옥시-3-(N,N-디메틸아미노에틸)인들을 제공했고, 이는 다시 H₂ 및 Pd/C를 사용하여 탈보호하여 4-메틸-5-히드록시-3-(N,N-디메틸아미노에틸)인들을 제공했다. 이 물질을 디클로로메탄 중의 숙신산 무수물과 반응시키고, N,N-디메틸아미노-피리딘에 의해 촉매화하여 4-메틸-5-숙시노일-3-(N,N-디메틸아미노에틸)인들을 제공했다.

[0162] 실시예 5. N,N-디메틸이소트립타민-6-숙시네이트

[0163] Glennon (JMedChem 1984)에 요약된 다음 방법에 따라, 6-O-벤질-디메틸이소트립타민은 NaH를 이용한 5-BzO-인들의 N-알킬화에 의해 제조하였다. Pd/C/H₂를 이용한 촉매적 수소화에 의해 벤질기를 제거하여 HO-작용기를 제

공하고 이것은 후속 단계에서 숙신산 무수물을 사용하여 숙시닐화되어 상기 명명된 종을 생성했다.

[0164] 실시예 6. N,N-디이소프로필트립타민-4-글루타레이트

[0165] 1.2ml의 무수 DCM을 함유하는 오븐 건조된 50ml 둥근 바닥 플라스크에 글루타르산 무수물(0.205g, 1.8mmol, 1.8당량)을 넣고 현탁액을 Ar 하에서 교반하였다. 1.5ml 무수 DCM 중 4-OH-DiPT(0.26g, 1mmol, 1당량)의 용액을 첨가한 후, 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(37mg, 0.3mmol, 0.3당량) 및 트리메틸아민(0.18ml, 1.3당량)을 첨가하였고 생성된 현탁액을 Ar 하에 실온에서 밤새 교반하였다.

[0166] 혼합물을 경사분리하고, 고체를 무수 MeCN 몇 방울과 함께 무수 DCM(3ml)으로 연화처리하였다. 현탁액을 1M HCl(~1.1당량)로 산성화하고 농축 건조시켰다. 조 생성물을 C18 역상 컬럼 크로마토그래피(40g, A: H₂O 중 0.05% HCl, B: MeCN 중 0.05% HCl)로 정제하였다.

[0167] 구조는 NMR에 의해 확인되었다. 순도는 HPLC(>97%)로 측정되었다. 고체를 1M HCl-디옥산에 재현탁하여 HCl 염을 형성하고 이를 여과하고, 에테르로 세척하고 건조시켰다. 수율(>95%, 순도 >95%; DSC 흡열성 174°C). 고체는 최대 50 mg/ml의 물에 용해될 수 있으며 동결건조되어 백색 "케이크"를 형성할 수 있다.

[0168] 실시예 7. 3,3-디메틸글루타르산 및 4-히드록시디이소프로필트립타민의 헤미에스테르

[0169] 4-히드록시-3-(N,N-디이소프로필아미노에틸)인들을 피리딘 중의 3,3-디메틸 글루타르산 무수물과 반응시켜 실시예 6에서 언급된 화학량론 및 파라미터의 4-숙시노일-3-(N,N-디이소프로필아미노에틸)인들을 제공했다. 반응에서 형성된 침전물을 경사분리 및 THF를 이용한 연화처리에 의해 회수하였다. 고체를 DCM으로 세척하고 건조시켰다. 구조는 NMR에 의해 확인되었다.

[0170] 실시예 8. 실로신-4-글루타레이트

[0171] 4-히드록시디메틸트립타민(실로신)을 트리에틸아민을 함유하는 디클로로메탄(DCM) 중의 과량의 글루타르산 무수물과 반응시켜 실로신-4-글루타레이트를 제공했다. 또 다른 실시예에서, 피리딘에서 반응을 수행했다. 두 경우 모두, 침전물이 형성되었고, 이것을 경사분리 및 THF를 이용한 연화처리 후 회수하였다. 고체를 DCM으로 세척한 후 건조시켰다. 구조는 NMR에 의해 확인되었다.

[0172] 반응 생성물을 1M HCl-에테르에 현탁시켜 생성물의 상응하는 HCl 염 형태를 생성하고 여과에 의해 높은 수율 및 순도로 이를 회수하였다.

[0173] 실시예 9. N,N-디이소프로필트립타민-4-글루타레이트의 HCl 염

[0174] 아르곤 하에 3목 1L 둥근 바닥 플라스크에 4-OH-DiPT(31.8g, 0.122mol, 1당량)를 넣고, 160ml의 무수 피리딘(160ml)에 용해시켰다. 15분 동안 교반한 후, 글루타르산 무수물(18.1g, 0.158mol, 1.3당량)을 조금씩 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다.

[0175] 무수 DCM(160ml)을 현탁액에 첨가하고 2시간 동안 0°C로 냉각시켰다. 고체를 여과하고 60ml의 차가운 무수 DCM으로 세척하고 밤새 건조시켰다.

[0176] 건조된 고체를 무수 DCM 160ml, 이어서 무수 THF 160ml, 이어서 무수 DCM 160ml로 0°C에서 연화처리하였다. 건조 후, HPLC에 의해 72% 수율 및 98.1% 순도로 33.0g을 수득하였다. 양쪽성 이온의 구조는 ¹H-NMR(DMSO-d₆) 및 MS [M+H]⁺ = 375.2에 의해 확인되었다.

[0177] 100ml 둥근 바닥 플라스크에 무수 디에틸 에테르 HCl 용액(디옥산 중 4M, 2.4ml, 9.6mmol, 1.2당량) 18ml를 서서히 충전하고 서서히 첨가하고 실온에서 10분 동안 교반했다. 상기 양쪽성 이온(3.0g, 8.0mmol)을 조금씩 첨가하고 생성된 현탁액을 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과 제거하고 6ml의 Et₂O로 세척하였다. 고체를 건조시켜 3.16g의 상응하는 헤미에스테르 트립타민 HCl 염(수율 96%, HPLC에 의한 순도 99.0%, [M + H]⁺ = 375.1)을 생성했다.

[0178] 실시예 10. 실로신의 헤미글루타레이트

[0179] 실로신을 따뜻한 THF 중의 1.2당량의 글루타르산 무수물과 반응시켜 상기 방법에 따라 반응 혼합물로부터 침전되는 실로신-4-글루타레이트를 제공했다. 여과에 의해 침전물을 회수하고, 차가운 1:1 DCM/THF로 세척하고 건조시켰다.

[0180] 실시예 11. 4-OH-DiPT의 4-헤미말로네이트

[0181] 4-OH-DiPT를 피리딘에 용해시키고 실온에서 18시간 동안 과량의 말론산 및 1.2당량의 DCC와 커플링시켰다. 반응 혼합물을 플래쉬 컬럼(5부의 구조토)에 통과시키고, 전구약물 화합물을 함유하는 제1 분획을 침전 및 세척에 의해 분리하였다. 수율 약 50%. HPLC에 의한 순도 >95%.

[0182] 실시예 12. 혈청 중 전구약물 가수분해 속도의 비교

[0183] 풀링된 혼합 성별 인간 혈장(2ml), 마우스 혈장, 랫드 혈장 및 개 혈장을 37℃에서 평형화하였다. 실시예 9의 화합물을 1.0 µg/ml의 농도가 되도록 첨가하였다. 혼합물의 분취량(50µl)을 시간 간격(0, 0.004, 0.5, 1, 2 및 4시간)으로 회수하고 200µl의 메탄올/아세트니트릴(1:1)로 토크했다. 샘플을 볼텍싱하고 분석할 때까지 -80℃에서 보관했다. 검정은 3회 수행하였다. 대조군 샘플은 인산염 완충 식염수(PBS, pH 7.4) 및 모의 위액(SGF, pH 2)으로 수행되었다. 시험된 각 샘플에서 전구약물 및 약물의 양을 결정하기 위해 HPLC-MS에 의해 샘플 분석을 수행하였다. 표 1은 실험의 상이한 시점에 남아 있는 전구약물의 평균 농도를 제공한다. 이 실험은 관련 생물학적 매질에서의 느린 비효소적 가수분해 대비 혈장에서의 전구약물의 신속한 효소적 절단을 입증한다.

표 1

[0184] 잔류 전구약물, N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트의 백분율

시간(h)	마우스	랫드	개	인간	SGF (pH2)	PBS (pH7)
0	100	100	100	100	100	100
0.004	0	0	100	100	100	-
0.5	0	0	87	3.0	100	-
1	0	0	79	0.23	100	-
2	0	0	64	0	-	-
4	0	0	39	0	101	93

[0185] 실시예 13. 랫드에서의 약동학

[0186] 실시예 9의 화합물을 1.4-2 mg/kg의 비율로 멸균 용액(2 mg/ml)과 함께 주사(정맥내 및 피하)하여 랫드에게 투여하였다. 혈액 샘플을 15, 30, 45, 60, 120, 240분 및 360분에 채취하고 약물 및 전구약물에 대해 LCMS로 분석했다. 전구약물 및 활성 종에 대한 PK 프로필을 획득하였고 각 투여 경로에 대해 상대적인 생체이용률을 결정했다.

[0187] 약물의 활성을 입증하기 위해 PK-PD 유형 곡선을 생성하였다(도 1 및 2). 설치류에서는 전구약물이 빠르게 활성 형태로 전환되었기 때문에 관찰되지 않았다. i.v. 및 s.c 투여 4-HO-DiPT에 대한 관련 PK 매개변수를 결정하였고 표 2에 나타낸다:

표 2

[0188] N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트(2 mg/kg)의 피하 투여 후 4-HO-DiPT에 대한 PK 매개변수(괄호 안의 변동 계수 %).

투여 경로	Cmax(ng/ml)	Tmax(h)	t1/2(h)	AUC h*ng/ml	생체이용률(%)
i.v.	305 (9.8)	해당없음	0.601 (3.3)	146 (3.1)	97 (3.1)*
s.c.	150 (30)	1.0 (0)	0.67 (0.1)	203 (21)	해당없음

· 4-HO-DIPT의 i.v. 투여로부터의 PK 매개변수를 기반으로 함

[0189] 일부 경우에, 머리 경련 반응(Head Twitch Response, HTR) 또는 젖은 개 흔들림(Wet Dog Shakes, WDS)은 육안 관찰 및 관련 근육 경련의 계수에 의해 기록되었다. 일반적으로, HTR의 강도는 4-HO-DIPT의 혈장 농도에 비례했으며 PK 프로필의 Tmax에서 가장 높은 강도의 머리 경련이 발생했다.

[0190] 도 1은 N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트를 2 mg/kg의 비율로 피하 투여한 후 시간 대비 4-HO-DIPT의 혈장 농도(ng/ml)를 보여준다.

[0191] 정맥내 또는 피하 주사에 의해 투여된 1.34 mg/ml 4-HO-DiPT HCl의 약동학을 상기와 동일한 조건 하에서 동시에 수행하였다. 도 2는 상이한 투여에 대한 시간 대비 4-HO-DIPT의 혈장 농도(ng/ml)를 보여준다. 피하 및 정맥내

투여시 활성 종의 가변성이 증가한다는 것은 즉각적으로 명백하다. PK 매개변수를 표 3에 나타낸다.

표 3

N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트(2 mg/kg)의 피하 투여 후 4-HO-DiPT에 대한 PK 매개변수(괄호 안의 변동 계수 %).

투여 경로	C _{max} , ng/ml	T _{max} , h	t _{1/2} , h	AUC, h*ng/ml	생체이용률, %
i.v.	458 (12)	해당없음	0.74 (22)	152 (22)	100%
s.c.	103 (21)	0.61 (77)	0.67 (15)	134 (48)	89%

실시예 17. 인간 지원자에서의 약동학

실시예 6의 화합물(N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트)을 0.1-0.6 mg/kg의 투여량으로 멸균 용액(1 mg/ml)의 피하 주사에 의해 지원자에게 투여했다. 5, 15, 30, 45, 60, 120, 240 및 480분 및 24시간에 혈액 샘플을 채취했다. 샘플은 약물 및 전구약물에 대해 LCMS에 의해 분석했다. 주관적 효과는 표준화된 설문지를 이용하여 측정했다. PK 분석은 주입 후 약 45분에 최대 혈장 농도(C_{max})를 나타냈다. 주관적 효과는 혈액 수준과 상관관계가 있는 정신 작용의 강도를 보여준다.

실시예 2의 화합물(4-OH-DiPT의 4-해미숙시네이트)을 전구약물 50 mg을 함유한 정제의 경구 섭취에 의해 지원자에게 투여했다. 5, 15, 30, 45, 60, 120, 240 및 480분 및 24시간에 혈액 샘플을 채취했다. 샘플은 약물 및 전구약물에 대해 LCMS에 의해 분석되었다. 주관적 효과는 표준화된 설문지를 이용하여 측정했다. PK 분석은 주입 후 약 90분에 C_{max}를 나타냈다. 주관적 효과는 혈액 수준과 상관관계가 있는 정신 작용의 강도를 보여준다.

실시예 18. 치료에서의 용도

실시예 6의 화합물(N,N 디이소프로필트립타민-4-글루타레이트)은 우울증을 앓고 있는 인간 환자에게 i.m. 또는 s.c. 주사(약 25mg; 0.4-0.5 mg/kg)에 의해 투여하거나, 정제로 경구 투여(약 50-200mg; 0.8-3.2 mg/kg) 하였다. 용도의 또 다른 예에서, 실시예 6의 화합물(4-OH-DiPT의 4-해미글루타레이트)을 유사하게 투여했다. 투약 세션 전에, 환자는 우울증 점수를 측정하여 경험에 대해 적격화하고, 제외 대상여부(예로, 정신병 이력, 불리한 심장 상태, 임신)를 선별하고, 마지막으로 환자는 투약 세션에 대한 의도를 공식화하도록 권장된다. 투약은 기 울어졌지만, 낙상을 피하기 위해, 제지되지 않은 자세로 편안하게 쉬고 있는 환자와 함께 조용한 진료 환경에서 수행하였다. 환자의 눈을 가리고 음악을 재생하였다. 약물을 투여하였다. 4시간 후, 환자는 약물의 효과를 더 이상 느끼지 않는다고 보고하였고 감독하에 앉도록 요청받았다. 정상적인 느낌이 들면 환자는 일어선도록 하였고(감독을 받으며) 통제할 수 있다고 느끼면 움직이도록 하였다. 1시간 후 환자는 퇴원하였다. 24시간이 지난 뒤, 환자는 세션에 대해 설명하기 위해 심리 치료사를 만나기 위해 진료실로 돌아왔다. 환자는 설문지를 통해 우울증 점수를 기록하고 다시 퇴원했다. 정기적으로 환자는 우울증 증상의 재발에 대해 상담을 받았다.

실시예 19. 주사가 가능한 제형물 키트

염산염(멸균 분말 또는 동결건조물)으로서 실시예 6의 화합물 25mg을 이용해 바이알을 준비했다. 별도의 바이알에 70mM Na₂HPO₄가 포함된 멸균 여과 용액 1ml를 넣었다. 용액의 최종 pH는 4.0-5.0이었다. 이 2개의 구성요소는 의료진단 현장에서 피하 주사를 위한 약물 제품의 재구성을 위한 키트를 구성하였다.

참조문헌

상기 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 등은 다음을 포함하여 그 전문이 참조로서 본 명세서에 포함된다:

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th Ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
2. Anderson, W. K., & Mulumba, B. (1984). Synthesis of Methyl 2,3-bis(hydroxymethyl)-5-phenyl-7-oxabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene- 6-carboxylate bis(N-methylcarbamate) derivatives as potential antitumor agents. *Journal of pharmaceutical sciences*, 73(8), 1182-1183. <https://doi.org/10.1002/jps.2600730844>
3. Anderson, B. D., Conradi, R. A., & Lambert, W. J. (1984). Carboxyl group catalysis of acyl transfer

reactions in corticosteroid 17- and 21-monoesters. *Journal of pharmaceutical sciences*, 73(5), 604-611. <https://doi.org/10.1002/jps.2600730507>

- [0205] 4. Bahar, F. G., Ohura, K., Ogihara, T., & Imai, T. (2012). Species Difference of Esterase Expression and Hydrolase Activity in Plasma. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(10), 3979-3988. <https://doi.org/10.1002/jps.23258>
- [0206] 5. Baumann, M., Baxendale, I. R., Ley, S. V., & Nikbin, N. (2011). An overview of the key routes to the best selling 5-membered ring heterocyclic pharmaceuticals. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7, 442-495. <https://doi.org/10.3762/bjoc.7.57>
- [0207] 6. Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Haijen, E., Erritzoe, D., Watts, R., Branchi, I., & Kaelen, M. (2018). Psychedelics and the essential importance of context. *Journal of Psychopharmacology*, 32(7), 725-731. <https://doi.org/10.1177/0269881118754710>
- [0208] 7. Chen, C.-yi, Senanayake, C. H., Bill, T. J., Larsen, R. D., Verhoeven, T. R., & Reider, P. J.(1994). Improved Fischer Indole Reaction for the Preparation of N,N-Dimethyltryptamines: Synthesis of L-695,894, a Potent 5-HT1D Receptor Agonist. *The Journal of Organic Chemistry*, 59(13), 3738-3741. <https://doi.org/10.1021/jo00092a046>
- [0209] 8. Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021; 78(5):481-489. [doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285)
- [0210] 9. Ebenezer, I. S. (2015). Affective Disorders: Depression in Neuropsychopharmacology and Therapeutics, Chapter 6 *Neuropsychopharmacology and therapeutics*. John Wiley & Sons Inc.
- [0211] 10. First, M. B., W., W. J. B., Karg, R. S., & Spitzer, R. L. (2016). *Scid-5-Cv: structured clinical interview for Dsm-5 disorders, clinician version*. American Psychiatric Association Publishing.
- [0212] 11. Fricke, J., Lenz, C., Wick, J., Blei, F., & Hoffmeister, D. (2018). Production Options for Psilocybin: Making of the Magic. *Chemistry - A European Journal*, 25(4), 897-903. <https://doi.org/10.1002/chem.201802758>
- [0213] 12. Glennon, R. A., Jacyno, J. M., Young, R., Mckenney, J. D., & Nelson, D. (1984). Synthesis and Evaluation of a Novel Series of N,N-Dimethylisotryptamines. *Chemischer Informationsdienst*, 15(24). <https://doi.org/10.1002/chin.198424187>
- [0214] 13. Hofmann A, Troxler F. *Esters of indoles*. US Patent No. 3075992 and *Process for the production of new esters of the indole series* Swiss Patent No. 386422.
- [0215] 14. International Society for CNS Drug Development. (2003). *GRID-HAMD-17 Structured Interview Guide*. ISCDD.
- [0216] 15. Kargbo, R. B., Sherwood, A., Walker, A., Cozzi, N. V., Dagger, R. E., Sable, J., O'Hern, K., Kaylo, K., Patterson, T., Tarpley, G., & Meisenheimer, P. (2020). Direct Phosphorylation of Psilocin Enables Optimized cGMP Kilogram-Scale Manufacture of Psilocybin. *ACS Omega*, 5(27), 16959-16966. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c02387>
- [0217] 16. Lieberman, H. A., & Lachman, L. (1980). *Pharmaceutical dosage forms--tablets, vol. 1*. Marcel Dekker.
- [0218] 17. Luethi, D., & Liechti, M. E. (2018). Monoamine Transporter and Receptor Interaction Profiles in Vitro Predict Reported Human Doses of Novel Psychoactive Stimulants and Psychedelics. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(10), 926-931. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy047>
- [0219] 18. Manevski, N., Kurkela, M., Hoglund, C., Mauriala, T., Court, M. H., Yli-Kauhaluoma, J., & Finel, M. (2010). Glucuronidation of psilocin and 4-hydroxyindole by the human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 38(3), 386-395.

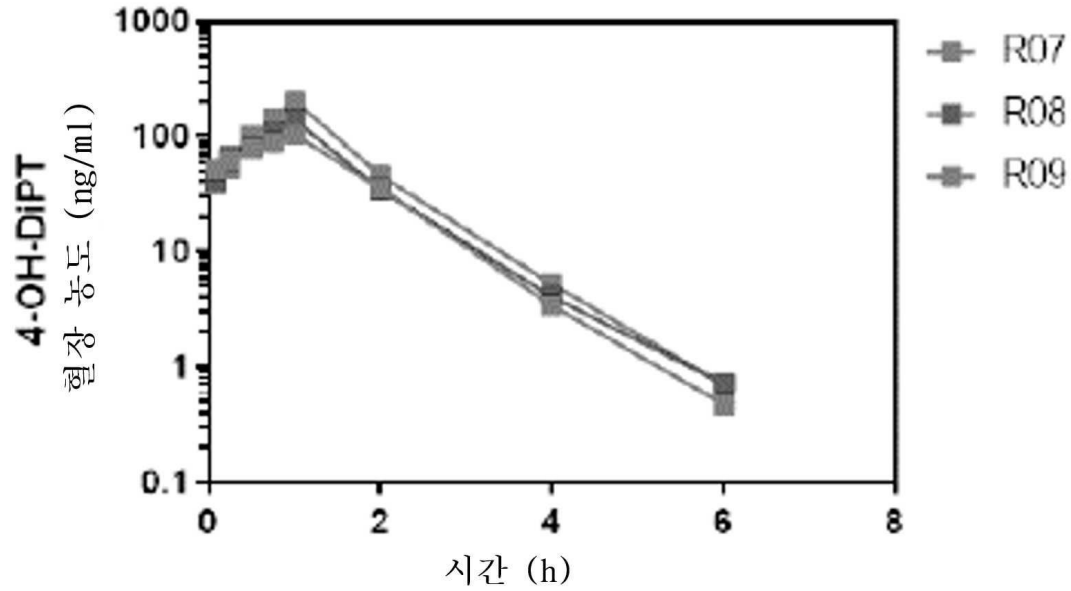
<https://doi.org/10.1124/dmd.109.031138>

- [0220] 19. Napolitano, A., d'Ischia, M., Prota, G., Schultz, T., & Wolfram, L. (1989). Oxidation of 4,6- and 7-hydroxyindoles. *Tetrahedron*, 45, 6749-6760.
- [0221] 20. Rautio, J., Meanwell, N. A., Di, L., & Hageman, M. J. (2018). The expanding role of prodrugs in contemporary drug design and development. *Nature reviews. Drug discovery*, 17(8), 559-587. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.46>
- [0222] 21. Shulgin, A. T., & Shulgin, A. (2017). *Tihkal: the continuation*. Transform Press.
- [0223] 22. Silverman, R. B., & Holladay, M. W. (2014). Prodrugs and Drug Delivery Systems. *The organic chemistry of drug design and drug action*. Elsevier Academic Press.
- [0224] 23. Watts, R., & Luoma, J. B. (2020). The use of the psychological flexibility model to support psychedelic assisted therapy. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 15, 92-102.
- [0225] 24. Patent Nos. GB942548, GB912714 and US 9630941
- [0226] **정의 및 해석**
- [0227] 본 발명의 설명은 예시 및 설명의 목적으로 제공되었지만, 본 발명을 개시된 형태로 제한하거나 총망라하려는 의도는 아니다. 본 발명의 범위 및 정신을 벗어나지 않고 많은 수정 및 변형이 본 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 구현에는 본 발명의 원리 및 실제 적용을 가장 잘 설명하고, 본 기술분야의 통상의 기술자가 고려되는 특정 용도에 적합한 다양한 수정을 갖는 다양한 구현예에 대해 본 발명을 이해할 수 있도록 하기 위해 선택되고 설명되었다. 다음 설명이 본 발명의 특정 구현예 또는 특정 용도에 관한 것인 한, 이는 단지 예시를 위한 것이며 청구된 발명을 제한하지 않는다.
- [0228] 본 명세서에 첨부된 청구항의 기능 요소를 더한 모든 수단 또는 단계의 상응하는 구조, 재료, 동작, 및 등가물은 구체적으로 청구된 바와 같은 다른 청구된 요소와 조합하여 기능을 수행하기 위한 임의의 구조, 재료, 또는 동작을 포함하도록 의도된다.
- [0229] 명세서에서 "일 구현예", "한 구현예" 등에 대한 언급은 설명된 구현예가 특정 측면, 특징, 구조, 또는 특성을 포함할 수 있지만 모든 구현예가 반드시 그 측면, 특징, 구조, 또는 특성을 포함해야 하는 것은 아님을 나타낸다. 또한, 그러한 구절은 반드시 그런 것은 아니지만 명세서의 다른 부분에서 언급된 동일한 구현예를 지칭할 수 있다. 또한, 특정 측면, 특징, 구조, 또는 특성이 구현예와 관련하여 설명될 때, 그러한 연결 또는 조합이 명시적으로 기술되는지 여부와 관계없이, 이러한 측면, 특징, 구조, 또는 특성을 다른 구현예와 조합하거나, 그것에 영향을 미치거나 또는 연결하는 것은 본 기술분야의 숙련자의 지식 내에 있다. 다시 말해, 둘 사이에 명백하거나 본질적인 비호환성이 있거나, 또는 특별히 배제되지 않는 한, 임의의 요소 또는 특징은 상이한 구현예에서 임의의 다른 요소 또는 특징과 조합될 수 있다.
- [0230] 청구범위는 임의의 선택적 요소를 배제하도록 작성될 수 있음을 추가로 주목한다. 이와 같이, 이 진술은 청구항 요소의 인용 또는 "부정적인" 제한의 사용과 관련하여 "오로지", "오직" 등과 같은 배타적 용어 사용에 대한 선행 근거로서 작용하기 위한 것이다. 용어 "바람직하게", "선호되는", "선호하다", "선택적으로", "할 수 있다" 및 이와 유사한 용어는 참조되는 요소, 항목, 조건 또는 단계가 발명의 선택적(필수적이지 않은) 특징인 것을 나타내기 위해 사용된다.
- [0231] 단수 형태 "한", "하나" 및 "그"는 문맥이 달리 명시하지 않는 한 복수 참조를 포함한다. 용어 "및/또는"은 이 용어와 관련된 항목 중 어느 하나, 항목의 임의의 조합, 또는 모든 항목을 의미한다.
- [0232] 본 기술분야의 숙련자에 의해 이해되는 바와 같이, 임의의 및 모든 목적을 위해, 특히 서면 설명을 제공하는 측면에서, 본 명세서에 인용된 모든 범위는 임의의 및 모든 가능한 하위 범위 및 그의 하위 범위의 조합, 뿐만 아니라 범위를 구성하는 개별 값, 특히 정수 값도 포함한다. 인용된 범위(예로, 중량 퍼센트 또는 탄소 그룹)는 범위 내의 각각의 특정 값, 정수, 소수, 또는 항목을 포함한다. 나열된 모든 범위는 적어도 동일한 절반, 3분의 1, 4분의 1, 5분의 1, 또는 10분의 1로 나누어지는 동일한 범위를 충분히 설명하고 가능하게 하는 것으로서 쉽게 인식될 수 있다. 비제한적인 예로서, 본 명세서에서 논의된 각각의 범위는 하위 3분의 1, 중간 3분의 1 및 상위 3분의 1 등으로 쉽게 나누어질 수 있다.
- [0233] 또한 본 기술분야의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 명세서에 기재된 모든 범위, 및 "사이", "최대", "

적어도", "보다 큰", "미만", "초과", "그 이상" 등과 같은 모든 언어는 인용된 숫자(들)를 포함하고 이러한 용어는 위에서 논의된 바와 같이 후속적으로 하위 범위로 나누어질 수 있는 범위를 지칭한다.

도면

도면1



도면2

