(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0034061
(43) 공개일자 2022년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4045 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4045 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2021-7043410
(22) 출원일자(국제) 2020년06월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년12월31일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/065244
(87) 국제공개번호 WO 2020/245133
국제공개일자 2020년12월10일
(30) 우선권주장
1907871.6 2019년06월03일 영국(GB)

(71) 출원인
스몰 파마 엘티디
영국 런던 이씨2에이 4비엑스 본힐 스트리트 6-8
(72) 발명자
랜즈 피터
영국 이씨2에이 4비엑스 런던 본힐 스트리트 6-8 스몰 파마 엘티디 내
조엘 젤라
영국 이씨2에이 4비엑스 런던 본힐 스트리트 6-8 스몰 파마 엘티디 내
벤웨이 티파니
영국 이씨2에이 4비엑스 런던 본힐 스트리트 6-8 스몰 파마 엘티디 내
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **중수소화 또는 부분적 중수소화 N,N-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 치료 조성물**

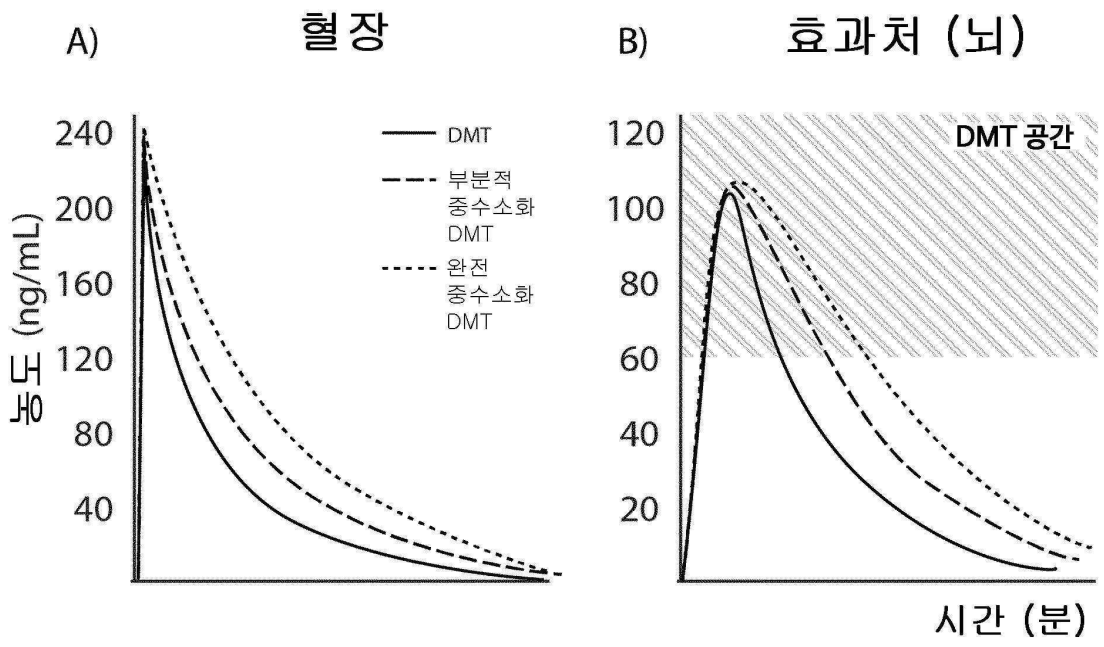
(57) 요 약

본 발명은 *N,N*-다이메틸트립타민, 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 및/또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 *N,N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 2 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 N,N-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 추가 및 대안의 조성물은 *N,N*-다이메틸트립타민과, α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 2 중량% 이상의 하나 이상의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함한다. 본 발명의 조성물의 합성 방법, 및 주요 우울 장애와 같은 정신 또는 정신인지 장애의 치료에 본 명세서에 기재된 조성물의 사용 방법이 또한 제공된다.

(52) CPC특허분류
A61P 25/24 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

N,*N*-다이메틸트립타민, α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물, α-프로티오, α-듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 2 이상의 화합물을 포함하는 원약(drug substance) 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, *N*,*N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물, α-프로티오, α-듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 2 중량% 이상의 하나 이상의 화합물의 조합을 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물은 α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민, α,α,β,β-테트라듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 2 중량% 이상의 α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, α,β,β-트라이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민, α-듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 α-듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, α-듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은, 전체 조성물을 기준으로 최대 50 중량%의, α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물, α-프로티오, α-듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함하는 것인 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 5 중량% 내지 95 중량%의 *N*,*N*-다이메틸트립타민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민, α,α,β,β-테트라듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된 α,α-다이듀테로-*N*,*N*-다이메틸트립타민 화합물을 5 중량% 내지 95 중량% 포함하는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 본질적으로 *N*,*N*-다이메틸트립타민과, α-듀테로-*N*,*N*-다이

메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 중 하나 또는 둘 모두의 혼합물로 구성되며, 조성물은 선택적으로 약제학적으로 허용되는 염의 형태이고, 여기서 조성물에 존재하는 *N,N*-다이메틸트립타민, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 평균 분자량은 188.28 내지 190.28인 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 조성물에 존재하는 *N,N*-다이메틸트립타민, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 평균 분자량은 188.9 내지 189.7인 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 2 중량% 이상의 α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, HPLC에 의한 순도가 99% 이상인 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, HPLC에 의한 순도가 99.9% 이상인 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염의 형태인 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 염은 퓨마레이트(fumarate) 염인 조성물.

청구항 17

2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸글리옥살아마이드를, 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 원약 조성물.

청구항 18

2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를, 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 환원제 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 : 리튬 알루미늄 듀테라이드의 비율은 1:2.5 내지 2.5:1인 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 조성물을 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 21

요법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 조성물.

청구항 22

환자에서 정신인지 장애의 치료 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 조성물.

청구항 23

제21항에 있어서, 정신인지 장애는 (i) 강박 장애, (ii) 우울 장애, (iii) 불안 장애, (iv) 물질 남용, 및 (v)

무의욕 장애로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 장애는 주요 우울 장애인 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 장애는 치료 저항성 우울증인 조성물.

청구항 26

정신인지 장애의 치료 방법으로서, 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 정의된 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 정의된 방법인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 정의된 조성물의 제조 방법으로서, 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸글리옥살아마이드 및/또는 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를, 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제와 접촉시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 조성물은 제1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 정의된 것이고, 방법은 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를 환원제와 접촉시키는 것을 포함하며, 여기서 리튬 알루미늄 하이드라이드 : 리튬 알루미늄 듀테라이드의 비율은 1:2.5 내지 2.5:1인 방법.

청구항 30

α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,α,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택되는 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 *N,N*-다이메틸트립타민(*N,N*-dimethyltryptamine), 중수소화(duterated) *N,N*-다이메틸트립타민, 및 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 2 이상의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0002] 특히, 본 발명은 *N,N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민(α,α-dideutero-*N,N*-dimethyltryptamine) 및 α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민(α,α,β,β-tetradeutero-*N,N*-dimethyltryptamine)으로부터 선택된 2 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 N,N-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 추가적인 및 택일적인 조성물은 *N,N*-다이메틸트립타민과, α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민(α,β,β-trideutero-*N,N*-dimethyltryptamine), α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민(α-deutero-*N,N*-dimethyltryptamine)으로부터 선택된 2 중량% 이상의 하나 이상의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함한다. 또한 본 발명의 조성물의 합성 방법, 및 주요 우울 장애와 같은 정신 또는 정신인지 장애의 치료에 이러한 조성물의 사용 방법이 제공된다.

배 경 기 술

[0003] 고전적인 환각제는 정신 장애의 치료에 있어 전임상 및 임상적 가능성을 보여주었다 (Carhart-Harris and Goodwin (2017), *The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present and Future*, Neuropsychopharmacology **42**, 2105-2113). 특히, 실로시빈(psilocybin)은 무작위 이중 맹검 연구에서 다양한 우울증 및 불안 등급에서 상당한 개선을 입증하였다 (Griffiths *et al.* (2016), *psilocybin produces*

substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomised double-blind trial, Journal of Psychopharmacology **30**(12), 1181-1197).

[0004] *N,N*-다이메틸트립타민(DMT)은 또한 속효성 환각제로서 치료적 가치를 가지는 것으로 이해되지만, 이의 작용 시간 (20 분 미만)은 너무 짧아 효과적인 치료를 제한한다. DMT의 몰입형 환각 경험을 확장하기 위해 투여 프로토콜이 개발되었다 (Gallimore and Strassman (2016), *A model for the application of target-controlled intravenous infusion for a prolonged immersive DMT psychedelic experience*, Frontiers in Pharmacology, **7**:211). 그러나, 이러한 프로토콜은 DMT의 대사가 느린(poor metaboliser) 환자에게 독성이 축적될 위험을 가져온다 (추가적인 논의는 문헌 [Strassman *et al* (1994), *Dose response study of N,N-dimethyltryptamine in humans*, Arch Gen Psychiatry **51**, 85]를 참조).

[0005] α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민(α,α,β,β-tetraduetero-*N,N*-dimethyltryptamine)은 *N,N*-다이메틸트립타민과 비교하여 생체 내 약동학적 프로파일에서 현저한 차이를 부여하는 반응역학적 동위원소 효과를 나타내는 것으로 공지되어 있다. sp^3 탄소 중심에서 수소를 중수소로 치환하면, CH와 CD 결합 사이의 결합 강도 차이로 인해 '반응역학적 동위원소 효과(kinetic isotope effect)'가 발생하는 것으로 공지되어 있다. 1982년에 문헌 [(Barker *et al.* (1982), *Comparison of the brain levels of N,N-dimethyltryptamine and α,α,β,β-tetradeutero-N,N-dimethyltryptamine following intraperitoneal injection*, Biochemical Pharmacology, **31**(15), 2513-2516)]에서 먼저 입증된, 설치류 뇌에서 α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 반감기는, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민을 단독 투여하면 치료적으로 필수적인 것보다 더 오랫 동안 환자를 DMT 공간(스페이스)에 유지시킬 것임을 시사한다.

발명의 내용

[0006] 본 발명은, 부분적으로, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민에 의해 나타나는 반응역학적 동위원소 효과의 지식을 적용하는 능력에 기초하여, *N,N*-다이메틸트립타민의 약동학적 프로파일을 제어가능하게 수정하여 치료적 적용을 보다 유연하게 허용한다. 특히, *N,N*-다이메틸트립타민과, 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 유사체, 특히 알파 위치에 (즉, 다이메틸아미노 모이어티가 부착된 탄소 원자에 부착된) 적어도 하나의 중수소 원자와, 특정 실시양태에 따라, 베타 위치에 1 또는 2 개의 중수소 원자를 포함하는 *N,N*-다이메틸트립타민의 혼합물을 포함하는 개별 약물 성분 조성물을 제공함으로써, 본 발명은 미세하게 조정된 단일 용량을 가능하게 하는 조성물 및 방법을 제공하여, 임상에서 주입 프로토콜 또는 모노아민 산화효소 억제제와의 병용 요법에 의존하지 않고, 치료적으로 최적화된 기간 동안 환자를 외부 세계와 완전한 분리된 상태(본 명세서에서 'DMT 공간(DMT space)'으로 지칭)를 유지하도록 한다. 본 발명은 임상적으로 적합한 해결책을 제공하여, DMT-보조 정신요법의 투여에 있어서 임상적 복잡성을 감소시키고 임상적 유연성을 증가시킨다.

[0007] 게다가, 중수소화 정도, 및 이를 대신하여 본 명세서에 개시된 합성 방법에서 투입 환원제의 H:D 비율과, 모체 화합물의 대사 반감기의 상승에 미치는 영향 사이에서 정량화가 가능한 관계성을 관찰하였다. 이러한 기술적 효과는 복수의 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물 (즉, *N,N*-다이메틸트립타민과 이의 중수소화 유사체, 특히 알파 및 선택적으로 베타 위치의 중수소화 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된 화합물 중 2 이상을 포함하는 화합물)을 포함하는 조성물이 제조될 수 있는 정밀도를 함께 정량적으로 증가시키는데 사용될 수 있다.

[0008] 그러므로, 제1 양태의 관점에서, 본 발명은 *N,N*-다이메틸트립타민, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물, α-프로티오,α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된 2 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0009] 제2 양태의 관점에서, 본 발명은 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸글리옥살아마이드를 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드(lithium aluminium hydride) 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드(lithium aluminium deuteride)로 구성된 환원제로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물을 제공한다.

[0010] 제3 양태의 관점에서, 본 발명은 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를 본질적으로 중량으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물을 제공한다.

[0011] 제4 양태의 관점에서, 본 발명은 제1 내지 제3 양태 중 어느 하나에 따라 정의된 조성물을 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0012] 제5 양태의 관점에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 제1 내지 제4 양태 중 어느 하나에 따라 정의된 조성물을 제공한다.

[0013] 제6 양태의 관점에서, 본 발명은 환자에서 정신인지 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 제1 내지 제4 양태 중 어느 하나에 따라 정의된 조성물을 제공한다.

[0014] 제7 양태의 관점에서, 본 발명은 정신인지 장애의 치료 방법을 제공하며, 상기 방법은 제1 내지 제4 양태 중 어느 하나에 따라 정의된 조성물을, 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0015] 제8 양태의 관점에서, 본 발명은 환자에서 정신인지 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 제1 내지 제4 양태 중 어느 하나에 정의된 조성물의 용도를 제공한다.

[0016] 제9 양태의 관점에서, 본 발명은 본 발명의 제1 내지 제3 양태 중 어느 하나에 따른 조성물의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸글리옥살아마이드 및/또는 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를, 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0017] 제10 양태의 관점에서, 본 발명은 α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,α,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 화합물을 제공한다.

[0018] 본 발명의 추가적인 양태 및 실시양태는 하기에 이어지는 논의로부터 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 DMT 및 완전 중수소화 DMT와 비교하여, 부분적 중수소화 DMT의 예측된 약동학적 프로파일을 도시한다. 예측된 A) 혈장 농도 및 B) 뇌 조직 농도는, 부분적 중수소화 DMT의 반감기가 연장된 것을 나타낸다. 해시 영역은 외부 세계와 완전한 분리된 상태 ('DMT 공간'으로 지칭)를 경험하는 효과처 농도 (>60 ng/mL)를 나타낸다.

도 2는 DMT 및 실시예 4에 기재된 6가지 중수소화-함유 조성물에 대하여 시험관 내 반감기를 계산한 플롯이다. A) 선형 회귀 분석. 반감기에 대한 r2 값은 0.754이고; 여기서 기울기는 0과는 상당히 상이한 것으로 나타남 (p=0.01). B) (중수소화되지 않은) DMT (점선)로부터 백분율 변화로 나타낸 중수소화 유사체의 반감기.

도 3 DMT 및 실시예 4에 기재된 6가지 중수소-함유 조성물에 대한 시험관 내 고유 청소율. A) 선형 회귀 분석. 고유 청소율에 대한 r^2 값은 0.7648이고; 여기서 기울기는 0과는 상당히 상이한 것으로 나타남 (p=0.01). B) (중수소화되지 않은) DMT (점선)로부터 백분율 변화로 나타낸 중수소화 유사체의 고유 청소율.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 본 명세서에 걸쳐, 본 발명의 하나 이상의 양태는 본 발명의 별개의 실시양태를 정의하기 위해 명세서에 기재된 하나 이상의 특징과 조합될 수 있다.

[0021] 본 명세서에서 명사의 단수에 대한 언급은 문맥이 달리 암시하지 않는 한 명사의 복수를 포함하며, 그 반대의 경우도 마찬가지이다.

[0022] 본 명세서에서, 단어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 명시된 하나의 요소, 정수 또는 단계, 또는 복수의 요소, 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함함을 의미하는 것으로 이해될 것이지만, 임의의 다른 하나의 요소, 정수 또는 단계, 또는 복수의 요소, 정수 또는 단계를 배제하는 것은 아니다.

[0023] 본 발명은 *N,N*-다이메틸트립타민, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물, α-프로티오, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된 2 이상의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다.

[0024] 중수소 원자는 추가적인 중성자를 가지는 수소 원자이다.

[0025] 빈번하게, 본 명세서에서 용어 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 α-프로티오, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 각각 중수소화 (또는 완전 중수소화) *N,N*-다이메틸트립타민 및 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민을 지칭한다. 이에 따라 중수소화 (또는 완전 중수소화) *N,N*-다이메틸트립타민은 엄격하게 α 위치의 두 양성자 모두 중수소 원자로 치환된 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 지칭한다. 용어 부분적 중수소

화 *N,N*-다이메틸트립타민은 엄격하게 α 위치의 두 양성자 중 하나가 중수소 원자로 치환된 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 지칭한다. 본 발명의 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 α 위치에 두 중수소 원자로 치환된 임의의 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 지칭하며, 본 발명의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 α 위치에 하나의 수소 원자 및 하나의 중수소 원자를 가지는 임의의 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 지칭한다.

[0026] 따라서, 본 발명은 *N,N*-다이메틸트립타민, 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민, 및 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 2 이상의 화합물을 포함하는 조성물, 즉, *N,N*-다이메틸트립타민 및 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함하는 조성물을 제공한다.

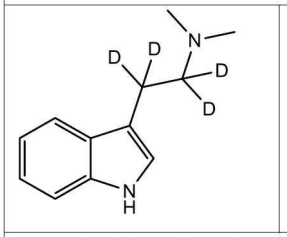
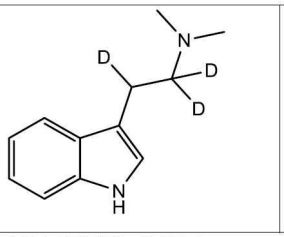
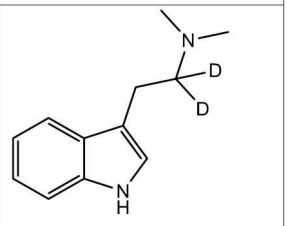
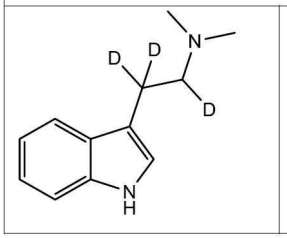
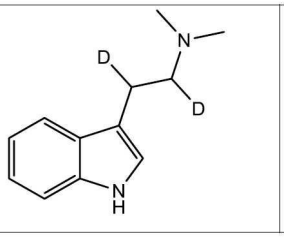
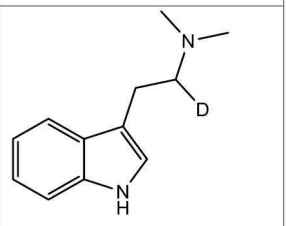
[0027] *N,N*-다이메틸트립타민 및 이의 모든 중수소화 유사체는 음이온성 반대이온과 함께 부가염을 자유롭게 형성한다. 본 명세서에 걸쳐, *N,N*-다이메틸트립타민 화합물 (특히 *N,N*-다이메틸트립타민, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 α-프로티오, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물)은 임의의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들어, 퓨마레이트(fumarate) 염을 동일하게 지칭한다.

[0028] 일반적으로, 산성 시약은 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 염, 특히 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있다. 적합한 산성 시약의 예는 퓨마르산, 염산, 타르타르산, 시트르산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 말레산, 락트산, 타르타르산 및 글루콘산으로 구성된 군으로부터 선택된다. 보통, 본 발명의 조성물 중 또는 본 발명의 다양한 양태 및 이의 실시양태에 본 발명의 화합물로서 사용되는 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은, 염의 형태인 경우 퓨마레이트, 하이드로클로라이드, 타트레이트 또는 시트레이트 염, 특히 퓨마레이트 염이다.

[0029] 본 발명의 제1 양태, 및 본 발명의 제2 및 제3 (및 적절한 기타) 양태의 조성물에 존재하는 화합물은, *N,N*-다이메틸트립타민 화합물, 특히 본 발명에 정의된 *N,N*-다이메틸트립타민 또는 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 유리 염기 또는 염 (예컨대 본 명세서에 기재된 염) 형태로, 선택적으로 이의 용매화물 (예를 들어, 수화물)로서 존재할 수 있다.

[0030] 본 발명의 특정 실시양태에 따르면, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 (완전 중수소화 화합물)은 β위치에 0, 1 또는 2 개의 중수소 원자를 포함하지만, 2, 3 또는 4 개의 중수소 원자의 존재 이외에는 화합물 *N,N*-다이메틸트립타민과 동일하다. 본 발명의 상기 특정 실시양태 및 다른 특정 실시양태에 따르면, α-프로티오, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 (부분적 중수소화 화합물)은 또한 β위치에 0, 1 또는 2 개의 중수소 원자를 포함할 수 있지만, 1, 2 또는 3 개의 중수소 원자의 존재 이외에는, 화합물 *N,N*-다이메틸트립타민과 동일하다. 본 발명의 상기 특정 실시양태에 따른 6 개의 완전 중수소화 및 부분적 중수소화 화합물이 다음의 표에 도시된다:

[0031]

중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물		
		
부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물		
		

[0032] 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 2 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 5 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 10 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 15 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수

소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 20 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 25 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 30 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 50 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 60 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 75 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 최대 90 중량%의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 최대 95 중량%의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 최대 96 중량%의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 최대 97 중량%의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다. 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 최대 98 중량%의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다.

[0033] 따라서, 전술한 내용으로부터, 본 발명의 제1 양태 중 특정 실시양태, 특히 하기 8 개의 단락에서 논의되는 실시양태에 따르면, 조성물은 2 중량% 내지 90 중량%, 2 중량% 내지 95 중량%, 2 중량% 내지 96 중량%, 2% 내지 97%, 2 중량% 내지 98 중량%, 예를 들어 5 중량% 내지 90 중량%, 5 중량% 내지 95 중량%, 5 중량% 내지 96 중량%, 5 중량% 내지 97 중량%, 5 중량% 내지 98 중량%; 10 중량% 내지 90 중량%, 10 중량% 내지 95 중량%, 10 중량% 내지 96 중량%, 10 중량% 내지 97 중량%, 10 중량% 내지 98 중량%; 15 중량% 내지 90 중량%, 15 중량% 내지 95 중량%, 15 중량% 내지 96 중량%, 15 중량% 내지 97 중량%, 15 중량% 내지 98 중량%; 20 중량% 내지 90 중량%, 20 중량% 내지 95 중량%, 20 중량% 내지 96 중량%, 20 중량% 내지 97 중량%, 20 중량% 내지 98 중량%; 25 중량% 내지 90 중량%, 25 중량% 내지 95 중량%, 25 중량% 내지 96 중량%, 25 중량% 내지 97 중량%, 25 중량% 내지 98 중량%; 30 중량% 내지 90 중량%, 30 중량% 내지 95 중량%, 30 중량% 내지 96 중량%, 30 중량% 내지 97 중량%, 30 중량% 내지 98 중량%; 50 중량% 내지 90 중량%, 50 중량% 내지 95 중량%, 50 중량% 내지 96 중량%, 50 중량% 내지 97 중량%, 50 중량% 내지 98 중량%; 60 중량% 내지 90 중량%, 60 중량% 내지 95 중량%, 60 중량% 내지 96 중량%, 60 중량% 내지 97 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%; 또는 75 중량% 내지 90 중량%, 75 중량% 내지 95 중량%, 75 중량% 내지 96 중량%, 75 중량% 내지 97 중량%, 75 중량% 내지 98 중량%의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0034] 제1 양태의 실시양태에서, 조성물은 *N,N*-다이메틸트립타민과 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,α,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 하나 이상의 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 조합, 예를 들어 *N,N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 조합, *N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 또는 *N,N*-다이메틸트립타민의 조합, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 조합을 포함한다.

[0035] 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 *N,N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 2 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 N,N-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함한다.

[0036] 제1 양태의 다른 구체예에서, 조성물은 *N,N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,α,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 2 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 N,N-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함한다.

[0037] 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 2 중량% 이상의 α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민을 포함한다.

[0038] 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 2 중량% 이상의 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민을 포함한다.

[0039] 제1 양태의 특정 실시양태에서, 조성물은 2 중량% 이상의 α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 2 중량% 이상의 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민을 포함한다.

[0040] 조성물이 2 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 경우, 이러한 조성물은 최대 95 중량%의 하나 이상의 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물, 또는 최대 96 중량%, 최대 97 중량% 또는 최대 98 중량%의 상기 화합물을 포함할 수 있는 것이 이해될 것이다.

[0041] 제1 양태의 바람직한 실시양태에서, 조성물은 α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민을 하나 이상의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물 을 포함 또는 추가적으로 포함, 예를 들어 추가적으로 포함한다. 바람직하게, 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민이다.

[0042] 바람직한 실시양태에서, 하나 이상의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 전체 조성물 중 최대 50 중량%를 구성한다.

[0043] 본 발명의 제1 양태의 다른 바람직한 실시양태에 따르면, 조성물은, 조성물의 전체 중량을 기준으로 최대 50 중량%의, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물, α-프로티오, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택된 하나 이상의 화합물을 포함한다. 이러한 실시양태에서, 상기 조성물은 전체 조성물 기준으로 2 중량% 이상, 예를 들어 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 15 중량% 이상, 20 중량% 이상, 25 중량% 이상 또는 30 중량% 이상의 상기 하나 이상의 화합물을 포함할 수 있는 것이 이해될 것이다.

[0044] 일반적으로, 본 발명의 조성물은 *N,N*-다이메틸트립타민을 포함한다.

[0045] 특정 실시양태에 따르면, *N,N*-다이메틸트립타민을 포함하는 실시양태를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본 명세서에 기재된 모든 실시양태를 비롯한 본 발명의 조성물은 본질적으로 2 이상의 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물(즉, *N,N*-다이메틸트립타민 및 이의 중수소화 유사체, 특히 알파 및 선택적으로 베타 위치의 중수소화 유사체, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물)로 구성된다. 본질적으로 2 이상의 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물 으로 구성된 조성물은, 조성물이 추가적인 성분 (*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 이외의) 추가적인 성분을 포함할 수도 있지만, 이러한 추가적인 성분의 존재가 조성물의 본질적인 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않을 것임을 의미한다. 특히, 본질적으로 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물로 구성된 조성물은 다른 약제학적으로 활성 물질의 물질량 (즉, 다른 원약(drug substance)의 물질량)을 포함하지 않을 것이다.

[0046] 보다 더 일반적으로, *N,N*-다이메틸트립타민을 포함하는 실시양태를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 본 명세서에 기재된 모든 실시양태를 비롯한 본 발명의 조성물은 2 이상의 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물로 구성된다.

[0047] 본 발명의 조성물은 2 중량% 내지 98 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민을 포함할 수 있고, 바람직하게는 5 중량% 내지 95 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민을 포함한다. 본 발명의 바람직한 조성물은 10 중량% 내지 90 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민, 또는 15 중량% 내지 85 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민, 또는 20 중량% 내지 80 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민, 또는 25 중량% 내지 75 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민, 또는 30 중량% 내지 70 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민, 또는 40 중량% 내지 60 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민을 포함한다.

[0048] 본 발명의 조성물은 바람직하게 5 중량% 내지 95 중량%의, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함한다.

[0049] 본 발명의 제2 양태는 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸글리옥살아마이드를 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제와 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물을 제공하며; 제3 양태는 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물을 제공한다. 두 양태 모두에서, 환원제는 액체 매질에 용해 또는 현택될 수 있다. 일반적으로, 물 및 보호 용매 예컨대 알코올와의 강한 반응성으로 인해, 리튬 알루미늄 하이드라이드 (또는 듀테라이드)는 고체 (분말) 형태로 입수할 수 있음에도 불구하고 종종 불활성 분위기 하에서 건조된 비양자성 용매 예컨대 에터에서 조작된다. 당업자는 이러한 예방 조치 및 적절한 프로토콜에 대해 잘 알고 있다.

[0050] 이에 따라 본 발명이 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸글리옥살아마이드 및 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드 중 하나 이상을 포함하는 조성물을 본질적으로 최대 90 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10 몰% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제 (선택적으로 액체 매질에 용해 또는 현탁)로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물을 제공함이 이해될 것이다. 본 발명은 또한 이러한 환원에 의해 수득되거나, 보다 일반적으로,

본 발명의 제2 또는 제3 양태에 따라 환원시킴으로써 수득된 조성물을 제공한다.

[0051] 또한, 본 발명의 제1 양태의 조성물에 구체적으로 관련하여, 본 명세서에 기재된 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 양은 본 발명의 제2 및 제3 양태의 조성물에 필요한 수정을 가하여 적용될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0052] 바람직하게, 본 명세서에 기재된, 예를 들어, 본 발명의 제2, 제3 및 제9 양태에 따르지만, 또한 바로 앞 문단에 기재된 바와 같은 환원제는, 본질적으로 85 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 15 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 80 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 20 몰%의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 25 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 75 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 30 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 70 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 65 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 35 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 60 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 40 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 55 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 45 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 50 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 50 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 45 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 55 몰%의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 중량으로 40 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 60 몰%의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 35 몰%의 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 65 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 30 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 70 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 25 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 75 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 20 몰% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 80 몰% 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성되거나, 또는 본질적으로 중량으로 15 몰% 리튬 알루미늄으로 구성된다.

[0053] 특정 실시양태에 따르면, 환원제가 본질적으로 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된다는 것은, 환원제가 추가적인 성분을 포함할 수 있지만, 이러한 성분의 존재가 환원제의 본질적인 특성(특히 안정성 및 환원성)에 실질적으로 영향을 미치지 않을 것임을 의미한다.

[0054] 본 발명의 제4 양태에 따르면, 본 발명의 제1 내지 제3 양태에 따라 정의된 조성물을 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0055] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 (제1 내지 제3 양태 중 어느 하나에 따른) 조성물을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제와 조합하여 포함한다. 적합한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제의 예와 함께 당업자에게 의해 제조될 수 있으며, 약제학적으로 허용되는 부형제의 예로는 [Gennaro *et. al.*, Remmington: *The Science and Practice of Pharmacy,* 20th Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, 2000 (구체적으로 part 5: pharmaceutical manufacturing)]에 기재된 부형제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 적합한 부형제는 또한 [Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2nd Edition; Editors A. Wade and P. J.Weller, American Pharmaceutical Association, Washington, The Pharmaceutical Press, London, 1994]에 기재되어 있다.

[0056] 본 발명의 약제학적 조성물, 정제와 같은 고체 투여 단위로 압축될 수 있거나, 또는 캡슐 또는 좌제로 가공될 수 있다. 약제학적으로 적합한 액체에 의해 화합물은 또한 용액, 현탁액, 에멀전의 형태로, 또는 스프레이 형태로 제조될 수 있다. 정제를 비롯한 투여 단위를 제조하기 위해, 종래의 첨가제, 예컨대 충전제, 착색제, 중합체 결합제 등의 사용이 고려된다. 일반적으로, 임의의 약제학적으로 허용되는 첨가제가 사용될 수 있다.

[0057] 약제학적 조성물과 함께 제조 및 투여될 수 있는 적합한 충전제로는 락토스, 전분, 셀룰로스 및 이의 유도체, 등, 또는 적합한 양으로 사용되는 이의 혼합물을 포함한다. 비경구 투여의 경우, 약제학적으로 허용되는 분산제 및/또는 습윤제, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 뷰틸렌 글리콜을 포함하는 수성 현탁액, 등장성 식염수 및 멸균 주사 용액이 사용될 수 있다.

[0058] 본 발명은 또한 본 발명의 약제학적 조성물을, 이러한 조성물에 적합한 포장재와 조합하여 제공하며, 상기 포장재는 약제학적 조성물의 사용 설명서를 포함한다.

[0059] 본 발명의 조성물은 요법에 유용하며, 이를 필요로 하는 환자에게 투여될 수 있다. 본 명세서에서 사용된, 용어 '환자'는 바람직하게 인간 환자를 지칭하지만, 또한 가축 포유동물을 지칭할 수 있다. 상기 용어는 실험실 포유동물을 포함하지 않는다.

[0060] 본 발명의 제6 양태에 따르면, 환자에서 정신인지 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한 제1 내지 제4 양태 중

어느 하나에 따라 정의된 조성물이 제공된다. 본 발명의 제7 양태는 제1 내지 제4 양태 중 어느 하나에 정의된 조성물을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 정신인지 장애의 치료 방법을 제공하고, 제8 양태는 환자에서 정신인지 장애의 치료 방법에 사용하기 위한 약제의 제조에서 제1 내지 제4 양태 중 어느 하나에 정의된 조성물의 용도를 제공한다.

[0061] 본 명세서에서 사용된, 용어 정신인지 장애(psychocognitive disorder)는 하나 이상의 인지 장애와 관련될 수 있는 정신 장애를 포함한다. 본 명세서에서 사용된, 용어 '정신 장애(psychiatric disorder)'는 개인에서 발생하며, 현재의 고통 (예를 들어, 고통스러운 증상) 또는 장애 (즉, 하나 이상의 중요한 기능 영역의 손상) 또는 사망, 통증, 장애, 또는 중요한 자유 상실의 위험의 상당한 증가와 관련이 있는, 임상적으로 유의미한 행동 또는 심리적 증후군 또는 패턴이다.

[0062] 본 명세서에서 언급되는 정신 및 정신인지 장애에 대한 진단 기준은 문헌 [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, (DSM-5)]에 제공되며, 상기 문헌의 내용은 본 명세서에 참조 문헌으로 포함된다.

[0063] 본 명세서에서 사용된, 용어 '강박 장애(obsessive-compulsive disorder)'는 강박사고(obsession) 또는 강박행동(compulsion)가 존재하며, 일반적으로 둘 모두 존재하는 것으로 정의된다. 증상은 심각한 기능적 장애 및/또는 고통을 유발할 수 있다. 강박사고는 반복적으로 사람의 마음에 떠오르는 원치않는 침투적 생각, 이미지, 또는 충동으로 정의된다. 강박행동은 수행해야 한다고 느끼는 반복적인 행동 또는 정신적 행위이다. 일반적으로 강박 장애 (OCD)는 하나 이상의 강박사고로서 나타나며, 이는 강박행동을 받아들이도록 유발한다. 예를 들어, 세균과 관련된 강박사고는 청결에 대한 강박행동을 유발할 수 있다. 강박행동 문이 잠겨 있는지 확인하는 것과 같이 명백하고 다른 사람들이 관찰할 수 있는 것일 수도 있거나, 또는 마음속으로 특정 구절을 반복하는 것과 같이 관찰할 수 없는 은밀한 정신적 행위일 수도 있다.

[0064] 본 명세서에서 사용된, 용어 '우울 장애(depressive disorder)'는 주요 우울 장애, 지속성 우울 장애, 양극성 장애, 양극성 우울증, 및 말기 환자의 우울증을 포함한다.

[0065] 본 명세서에서 사용된, 용어 '주요 우울 장애' (major depressive disorder, MDD, 또한 주요 우울 또는 임상적 우울로 지칭)는 2주 이상의 기간에 걸쳐 (또한 본 명세서에서 '주요 우울 삽화(major depressive episode)'로 지칭), 대부분의 기간, 거의 매일 다음의 증상 중 5 개 이상이 존재하는 것으로 정의된다:

[0066] • 우울한 기분, 예컨대 슬픔, 공허함 또는 울먹임을 느낌 (어린이와 10 대의 경우, 우울한 기분은 지속적인 과민반응으로서 나타날 수 있음);

[0067] • 모든 또는 대부분의 활동에서 흥미가 현저히 감소하거나, 또는 즐거움을 느끼지 못함;

[0068] • 식이 요법을 하지 않을 때 상당한 체중 감소, 체중 증가 또는 식욕 감소 또는 증가 (어린이의 경우, 예상대로 체중 증가 실패);

[0069] • 불면증 또는 수면 욕구 증가;

[0070] • 다른 사람들이 관찰할 수 있는 동요(restlessness) 또는 느린 행동;

[0071] • 피로 또는 에너지 상실;

[0072] • 무가치감(worthlessness), 또는 과도하거나 부적절한 죄책감;

[0073] • 결정을 내리는데 어려움이 있거나, 또는 생각하거나 집중하는데 어려움을 겪음

[0074] • 죽음이나 자살에 대한 반복적인 생각, 또는 자살 시도.

[0075] 증상 중 적어도 하나는 우울한 기분 또는 흥미 또는 즐거움의 상실이어야 한다.

[0076] 지속성 우울 장애는 기분부전(dysthymia)이라고도 알려져 있으며, 다음의 두 가지 특징을 나타내는 환자로 정의된다:

[0077] A. 적어도 2 년간 거의 매일 대부분의 시간 동안 우울한 기분을 느끼는 환자. 어린이와 청소년은 민감한 기분을 느낄 수 있으며, 기간은 적어도 1 년이다.

[0078] B. 우울할 때, 다음의 증상 중 적어도 두 가지를 경험하는 사람:

[0079] • 과식 또는 식욕 부족.

[0080] • 과다수면 또는 수면에 어려움을 겪음.

[0081] • 피로, 에너지 부족.

[0082] • 낮은 자존감.

[0083] • 집중 또는 결정 내리기에 어려움을 겪음.

[0084] 본 명세서에서 사용된, 용어 '치료 저항성 우울증(treatment resistant depression)'은 표준 치료 요법으로 적절한 치료에 대한 적절한 반응을 달성하지 못하는 MDD를 설명한다.

[0085] 본 명세서에서 사용된, '양극성 장애'는 또한 조울증(manic-depressive illness)로도 알려져 있으며, 기본, 에너지, 활동 수준, 및 일상 업무 수행 능력에 비정상적 변화를 일으키는 장애이다.

[0086] 두 가지로 정의된 양극성 장애의 하위 범주가 존재하며; 이러한 하위 범주 모두 기분, 에너지, 및 활동 수준의 명확한 변화를 포함한다. 이러한 기분은 극도로 “기쁘고(up)” 고조되고, 활력이 넘치는 행동의 기간 (조증 삽화(manic episode)로 공지되어 있으며, 아래에서 자세히 정의됨)에서 매우 슬프고, “침체되고(down)” 또는 절망적인 기간 (우울 삽화(depressive episode)로 공지되어 있음)까지 다양하다. 약한 중증의 조증 기간은 경조증 삽화(hypomanic episode)로 공지되어 있다.

[0087] 양극성 I 장애— 적어도 7 일 동안 지속되는 조증 삽화, 또는 즉각적인 병원 치료가 필요할 정도로 심각한 조증 증상으로 정의된다. 보통, 우울 삽화도 발생하며, 일반적으로 적어도 2 주 동안 지속된다. 복합적인 특징을 가지는 우울 삽화 (우울증 및 조증 증상을 동시에 가짐)가 또한 가능하다.

[0088] 양극성 II 장애— 우울 삽화 및 및 경조증 삽화의 패턴이지만, 상기 기재된 완전한 조증 삽화는 아닌 것으로 정의된다.

[0089] 본 명세서에서 사용된, '양극성 우울증'은 이전에 조증 증상의 삽화 또는 공존하는 우울 증상을 경험하지만, 양극성 장애에 대한 임상 기준에 맞지 않는 개인으로 정의된다.

[0090] 본 명세서에서 사용된, 용어 '불안 장애'는 범불안 장애, 공포증, 공황 장애, 사회 불안 장애, 및 외상 후 스트레스 장애를 포함한다.

[0091] 본 명세서에서 사용된 '범불안 장애' (generalised anxiety disorder, GAD)는 임의의 목적 또는 상황에 초점을 맞추지 않고 장기간 지속되는 불안을 특징으로 하는 만성 장애를 의미한다. GAD를 겪는 사람은 비특이적 지속적인 두려움과 걱정을 경험하고 일상적인 문제에 지나치게 관심을 가진다. GAD는 동요, 피로, 집중 문제, 과민성, 근육 긴장, 및 수면 방해의 증상 중 세 가지 이상에 의해 동반되는 만성 과도한 걱정을 특징으로 한다.

[0092] '공포증(Phobia)'은 영향을 받은 사람이 피하려고 많은 시간을 할애할 대상이나 상황에 대한 지속적인 두려움으로 정의되며, 일반적으로 실제 제기된 위험에 비례하지 않는다. 두려운 대상이나 상황을 완전히 피할 수 없는 경우, 영향을 받는 사람은 사회적 또는 직업적 활동에서 현저한 고통과 심각한 간섭을 견뎌야 한다.

[0093] '공황 장애(panic disorder)'를 겪는 환자는 종종 떨림(trembling, shaking), 혼란, 현기증, 오심, 및/또는 호흡 곤란을 특징으로 하는, 강렬한 공포 및 불안의 하나 이상의 짧은 발작 (또한 공황 발작으로서 지칭)을 경험하는 사람으로 정의된다. 공황발작은 갑자기 발생하여 10분 이내에 최고조에 달하는 두려움 또는 불편함으로 정의된다.

[0094] '사회 불안 장애'는 부정적인 대중 조사, 대중적 당혹감, 굴욕 또는 사회적 상호 작용에 대한 강렬한 두려움 및 회피로 정의된다. 사회 불안은 종종 홍조, 발한, 말하기 어려움을 포함한 특정 신체 증상을 나타낸다.

[0095] '외상 후 스트레스 장애' (PTSD)는 외상 경험으로 인한 불안 장애이다. 외상 후 스트레스는 전투, 자연 재해, 강간, 인질 상황, 아동 학대, 괴롭힘 또는 심각한 사고와 같은 극단적인 상황에서 발생할 수 있다. 일반적인 증상으로는 과잉 경계, 플래시백(flashback), 회피 행동, 불안, 분노 및 우울증을 포함한다.

[0096] 본 명세서에서 사용된, 용어 '물질 남용'은 사용자가 자신이나 다른 사람에게 해로운 양 또는 방법으로 물질을 소비하는 약물의 패턴화된 사용을 의미한다.

[0097] 본 명세서에서 사용된, 용어 '무의욕 장애'는 자기 주도적 목적이 있는 활동을 개시하고 수행하려는 동기가 감소하는 증상을 포함하는 장애를 지칭한다.

[0098] 본 발명의 제6 내지 제8 양태의 바람직한 실시양태에서, 정신인지 장애는 (i) 강박 장애, (ii) 우울 장애,

(iii) 불안 장애, (iv) 물질 남용, 및 (v) 무의욕 장애로부터 선택된다.

[0099] 본 발명의 제6 내지 제8 양태의 실시양태에 따르면, 우울 장애는 주요 우울 장애이다. 더욱 구체적인 실시양태에 따르면, 주요 우울 장애는 치료 저항성 주요 우울 장애이다.

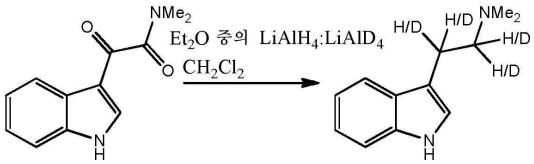
[0100] 본 발명의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 조성물은 하기 반응식 1 및 반응식 2에 제공된 반응식 (합성 반응식)에 따라 합성될 수 있다. 반응식에 묘사된 화학은 PE Morris 및 C Chiao에 의해 보고되었다 (*Journal of Labelled Compounds And Radiopharmaceuticals*, Vol. XXXIII, No. 6, 455-465 (1993)). 본 발명의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 조성물은 또한 하기 반응식 3 및 실시예 4에 도시된 합성 반응식에 따라 합성될 수 있다.

[0101] 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물에 대한 *N,N*-다이메틸트립타민의 상대적인 비율은 환원제에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 리튬 알루미늄 듀테라이드의 비율을 변화시킴으로써 제어될 수 있다. 상대적 비율은 *N,N*-다이메틸트립타민, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 중 하나 이상을 상기 기재된 조성물에 첨가함으로써 추가적으로 변경될 수 있다.

[0102] 특히 제2 및 제3 양태 및 제9 양태의 방법에 따라 수득할 수 있는 조성물에 제한되지 않는 본 발명의 구체적인 이점은, 본 발명의 상기 양태에 기재된 환원이 후속 크로마토그래피 정제 (예를 들어, 컬럼 크로마토그래피)에 대한 필요성 없이 높은 순도를 수득할 수 있게 하여, 본 발명의 조성물이 제조될 수 있는 효율성을 증가시킨다는 것이다. 더욱이, 고순도를 달성하기 위해 크로마토그래피의 사용을 피할 수 있는 능력은 규모 확대를 보다 효율적으로 만들며, 따라서 비용 효율적이다.

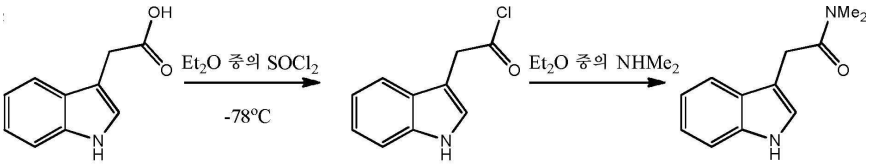
[0103] 반응식 1 및 2의 환원 단계로부터 생성된 조성물의 (본 발명의 제2 및 제3 양태의 특정 실시양태를 나타냄) 확인은 원하는 경우 분광 및/또는 질량 분광 분석과 조합하여 당업자의 처분에 따라 종래의 수단에 의해 혼합물의 성분을 크로마토그래피 분리하여 달성될 수 있다.

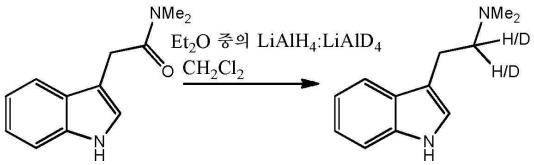




[0104]

[0105] 반응식 1





[0106]

[0107] 반응식 2

[0108] 본 발명의 택일적인 조성물은 환원제가 전적으로 리튬 알루미늄 하이드라이드인 경우 반응식 1 또는 반응식 2에 의해 수득할 수 있는 *N,N*-다이메틸트립타민을, 환원제가 전적으로 리튬 알루미늄 듀테라이드인 경우 반응식 1 또는 반응식 2로부터 수득할 수 있는 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물과 혼합함으로써 수득할 수 있다.

[0109] 상기 기재된 조성물은 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 첨가함으로써 추가적으로 변형될 수 있다. 이러한 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 스톡은, 예를 들어, 상기 기재된 크로마토그래피 분리로부터 수득할 수 있다. 이러한 방식으로, 예를 들어, 본 발명의 제10 양태의 화합물이 수득될 수 있다. 제10 양태의 구체적인 실시양태에 따르면, 화합물은 α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된다.

[0110] 본 명세서에 기재된 환원으로부터 생성된 조성물의 확인이 혼합물 성분의 크로마토그래피 분리와, 분광 및/또는 질량 분광 분석의 조합에 의해 달성될 수 있지만, 본 발명의 구체적인 이점은, 특정 실시양태에 따르면, 상기와 같이 수행할 필요가 없을 수 있다는 점이다. 이것은, 본 발명에 따라 달성할 수 있는 순도에 덧붙여, 상기 언급된 바와 같이 중수소화 정도 (또는 달리 말하여 본 발명의 조성물 내 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물 중 중수소의 양 또는 비율)와 생성된 조성물의 대사 반감기 사이에 정량화 가능한 관계가 있다는 것을 인식하였기 때문이다. 중수소화 정도는 본 발명의 방법에 사용되는 중수소-함유 환원제의 양을 통해 제어될 수 있고, 이를 통해 (특정 실시양태에 따라) 본 발명의 조성물이 수득될 수 있으며, 따라서 모체 화합물 (중수소화 되지 않은 *N,N*-다이메틸트립타민)의 대사 반감기의 강화에 대한 제어가 예측 가능한 방식으로 실행될 수 있다.

[0111] 특히, 실시예 4 및 관련된 도 2 및 3에 상세히 설명된 바와 같이, *N,N*-다이메틸트립타민의 α-탄소에 중수소 농축이 증가하면 대사 안정성이 증가하여, 제거율이 감소하고 반감기가 길어진다는 것을 입증하였다. 특히 본 발명의 중수소-농축 *N,N*-다이메틸트립타민-함유 조성물의 제조를 위한 투입 환원제가 $LiAlH_4$ 및 $LiAlD_4$를 약 1 : 2.5 내지 약 2.5 : 1의 비율로 포함하는 경우, 분자량과 반감기 사이의 선형 관계가 존재한다.

[0112] 이러한 유형의 조성물은 본 발명의 제1 양태의 특정 실시양태를 구성한다. 상기 특정 실시양태에 따르면, 조성물은 본질적으로 *N,N*-다이메틸트립타민과, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 중 하나 또는 둘 모두의 혼합물로 구성되며, 이러한 조성물은 선택적으로 약제학적으로 허용되는 염의 형태이고, 여기서 조성물에 존재하는 *N,N*-다이메틸트립타민, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 평균 분자량은 188.28 내지 190.28이다.

[0113] 본 명세서에서 사용된 평균 분자량은 *N,N*-다이메틸트립타민과, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 중 하나 또는 둘 모두의 분자량의 가중 평균을 의미하며, 이는 적절한 질량 분광 기법, 예를 들어 LC-MS SIM (선별-이온 모니터링)에 의해 측정되며, 해당되는 경우 약제학적으로 허용되는 염의 형성에 의한 임의의 중량 기여는 무시한다.

[0114] 이러한 특정 평균 분자량을 가지는 조성물의 제공은 본 발명의 교시를 통해, 특히 본 명세서에 기재된 환원 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 리튬 알루미늄 듀테라이드의 상대적 비율을 조정함으로써 당업자에 의해 달성될 수 있음이 이해될 것이다.

[0115] 이러한 맥락에서, 조성물이 본질적으로 *N,N*-다이메틸트립타민과, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 중 하나 또는 둘 모두의 혼합물로 구성된다는 것은, 조성물이 추가적인 성분을 포함할 수도 있지만, 이러한 추가적인 성분의 존재가 조성물의 본질적인 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않을 것임을 의미한다. 특히, 조성물은 다른 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 비롯한 다른 약제학적으로 활성 화합물의 물질량을 포함하지 않을 것이다. α 위치에 수소 원자를 대신하여 각각 1 또는 2 개의 중수소 원자를 가지는 다른 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물, 특히 β듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 β,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물, 예컨대 β-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 β,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 β-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물 및 β,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 양은 이러한 실시양태의 조성물에 존재하지 않는다.

[0116] 달리 말하면, 대안적으로, 상기 특정 실시양태에 따른 조성물은 본질적으로 *N,N*-다이메틸트립타민과, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 중 하나 이상으의 혼합물로 구성된 생물학적 활성 성분을 포함하는 원약을 구성하며, 여기서 생물학적 활성 성분은 평균 분자량이 188.28 내지 190.28이고, 상기 원약은 선택적으로 약제학적으로 허용되는 염의 형태이다.

[0117] 상기 특정 실시양태에 따른 조성물은 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타

민 중 하나 이상을, 동위원소 비농축된(isotopically unenriched) *N,N*-다이메틸트립타민에서 발견되는 것을 초과하는 양으로 포함하는 것이 이해될 것이다. 상기 특정 실시양태에서 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 비율이 더 클수록, 조성물의 평균 분자량이 더 높은 것 또한 이해될 것이다.

[0118] 보다 구체적인 실시양태에 따르면, 조성물에 존재하는 *N,N*-다이메틸트립타민, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 평균 분자량은 188.9 내지 189.7, 예를 들어 188.90 내지 189.70이다.

[0119] 조성물에 존재하는 *N,N*-다이메틸트립타민, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민의 평균 분자량이 188.9 내지 189.7, 예를 들어 188.90 내지 189.70인 조성물을 포함하는, 본 명세서에 기재된 특정 실시양태의 보다 구체적인 실시양태에 따르면, 상기 조성물은 선택적으로 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재하며, 이로써 조성물에 존재하는 *N,N*-다이메틸트립타민, α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민이 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재하는 것이 이해될 것이다. 이러한 염은 본 명세서의 다른 부분에 기재된 바와 같을 수 있으며, 보다 구체적인 실시양태에 따르면, 조성물은 퓨마레이트 염의 형태이다.

[0120] 본 명세서에 언급된 각각의 모든 특허 및 비특허 문헌은, 각 문헌의 전체 내용이 본 명세서에 전체적으로 설명된 것과 같이 그 전체가 참조 문헌으로 포함된다.

[0121] 본 발명은 다음의 비제한적인 조항 및 뒤따르는 실시예를 참조하여 더욱 상세히 이해될 수 있다:

[0122] 1. *N,N*-다이메틸트립타민, 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민, 및 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 2 이상의 화합물을 포함하는 조성물.

[0123] 2. 조항 1에 있어서, *N,N*-다이메틸트립타민과, 2 중량% 이상의 하나 이상의 중수소화 또는 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물의 조합을 포함하며, 여기서 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 α 위치에 두 개의 중수소 원자로 치환되고, 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 α 위치에 하나의 수소 원자 및 하나의 중수소 원자를 가지는 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물인 것인 조성물.

[0124] 3. 조항 1 또는 2에 있어서, 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택되는 것인 조성물.

[0125] 4. 조항 3에 있어서, 2 중량% 이상의 α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민을 포함하는 것인 조성물.

[0126] 5. 조항 3 또는 4에 있어서, 2 중량% 이상의 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민을 포함하는 것인 조성물.

[0127] 6. 조항 1 내지 5 중 어느 한 조항에 있어서, α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 하나 이상의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 것인 조성물.

[0128] 7. 조항 6에 있어서, 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민인 것인 조성물.

[0129] 8. 조항 1 내지 7 중 어느 한 조항에 있어서, 하나 이상의 부분적 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물은 전체 조성물 중 최대 50 중량%를 구성하는 것인 조성물.

[0130] 9. 조항 1 내지 8 중 어느 한 조항에 있어서, 5 중량% 내지 95 중량%의 *N,N*-다이메틸트립타민을 포함하는 것인 조성물.

[0131] 10. 조항 1 내지 9 중 어느 한 조항에 있어서, α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민과, α,α,β,β-테트라듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 5% 내지 95 중량%의 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물을 포함하는 것인 조성물.

[0132] 11. 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸글리옥살아마이드를 본질적으로 최대 90 중량% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물.

[0133] 12. 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를 본질적으로 최대 90 중량% 리튬 알루미늄 하이드라이드 및 10% 이상의 리튬 알루미늄 듀테라이드로 구성된 환원제로 환원시킴으로써 수득할 수 있는 조성물.

[0134] 13. 조항 1 내지 12 중 어느 한 조항에 있어서, 환자에서 정신 또는 정신인지 장애를 치료하는데 사용하기 위한

것인 조성물.

[0135] 14. 조항 13에 있어서, 정신 또는 정신인지 장애는 (i) 강박 장애, (ii) 우울 장애, (iii) 불안 장애, (iv) 물질 남용, 및 (v) 무의욕 장애로부터 선택되는 것인 조성물.

[0136] 15. α,β,β-트라이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, α,β-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민, 및 α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로부터 선택된 화합물.

[0137] 실시예

[0138] **실시예 1:**

[0139] 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드는 문헌 [Morris and Chiao (1993), Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals, Vol. XXXIII, No. 6]에 기재된 바와 같이 합성한다.

[0140] 0.063g $LiAlH_4$ 및 0.278g $LiAlD_4$ ($LiAlH_4$:$LiAlD_4$는 20:80의 몰비)를 자기 교반으로 25 ml 건조 Et_2O에 현탁시킨다. 0.785g의 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를 300mL에 용해시키고 교반되는 현탁액에 적가한다. 시약을 3 시간 동안 환류하에 가열한 후, 아이스 배스에서 냉각시키고 물을 적가하여 퀜칭한다. 생성된 혼합물을 여과하여, 건조하고, 진공하에서 용매를 제거하여, 3 몰% *N,N*-다이메틸트립타민, 28 몰% α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 69 몰%의 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로 이루어진 대략 0.5g의 조성물을 산출하였다.

[0141] **실시예 2:**

[0142] 0.173g $LiAlH_4$ 및 0.156g $LiAlD_4$ ($LiAlH_4$:$LiAlD_4$는 55:45의 몰비)를 자기 교반으로 25 ml 건조 Et_2O에 현탁시킨다. 0.785g의 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를 300mL에 용해시키고 교반되는 현탁액에 적가한다. 시약을 3 시간 동안 환류하에 가열한 후, 아이스 배스에서 냉각시키고 물을 적가하여 퀜칭한다. 생성된 혼합물을 여과하여, 건조하고, 진공하에서 용매를 제거하여, 24 몰% *N,N*-다이메틸트립타민, 50 몰% α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 26 몰%의 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로 이루어진 대략 0.5g의 조성물을 산출하였다.

[0143] **실시예 3:**

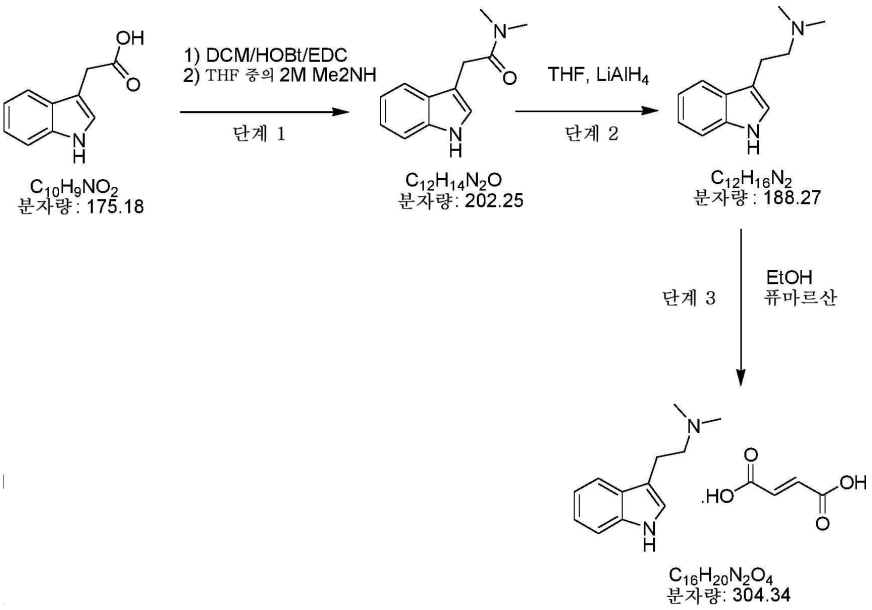
[0144] 0.293g $LiAlH_4$ 및 0.035g $LiAlD_4$ ($LiAlH_4$:$LiAlD_4$는 90:10의 몰비)를 자기 교반으로 25 ml 건조 Et_2O에 현탁시킨다. 0.785g의 2-(3-인돌릴)-*N,N*-다이메틸아세트아마이드를 300mL에 용해시키고 교반되는 현탁액에 적가한다. 시약을 3 시간 동안 환류하에 가열한 후, 아이스 배스에서 냉각시키고 물을 적가하여 퀜칭한다. 생성된 혼합물을 여과하여, 건조하고, 진공하에서 용매를 제거하여, 76 몰% *N,N*-다이메틸트립타민, 22 몰% α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 및 2 몰%의 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민으로 이루어진 대략 0.5g의 조성물을 산출하였다.

[0145] **실시예 4: DMT에 관하여 중수소화 DMT 유사체 블렌드의 시험관 내 고유 청소율을 평가하기 위한 인간 간세포의 사용**

[0146] 고유 청소율의 시험관 내 측정은 생체 내 간 청소율을 예측하기 위한 유용한 모델이다. 간은 신체에서 약물 대사의 주요 기관이며, 온전한 세포에 존재하는 1상 및 2상 약물 대사 효소를 모두 포함한다.

[0147] **샘플의 합성**

[0148] 반응식 3에 도시된 화학 반응을 사용하여 N,N-DMT 220.9 g (유리 염기)을 N,N-DMT 퓨마레이트로서 제조하였다. 변형된 조건을 사용하여 4-6 g의 추가적인 6가지 부분적 중수소화 혼합물을 또한 생성하였다.



[0149]

[0150] 반응식 3

[0151] **DMT의 합성**

[0152] 단계 1: 인돌-3-아세트산 및 다이메틸아민의 커플링

[0153] N_2 하에서 5 L 용기에 인돌-3-아세트산 (257.0 g, 1.467 mol), 하이드록시벤조트라이아졸 (HOBt, ~20% 습윤) (297.3 g, 1.760 mol) 및 다이클로로메탄 (2313mL)을 채워, 유백색의 현탁액을 제공하였다. 이어서, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필) 카보다이이미드 하이드로클로라이드 (EDC.HCl, 337.5 g, 1.760 mol)를 16-22 ℃에서 5 분에 걸쳐 조금씩 채웠다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2 시간 동안 교반한 후, 20-30 ℃에서 20 분에 걸쳐 THF 중의 2M 다이메틸아민 (1100 mL, 2.200 mol)을 적가하였다. 생성된 용액을 1 시간 동안 주위 온도에서 교반하였으며, 여기서 HPLC는 1.1% 인돌-3-아세트산 및 98.1% 표적 생성물 (단계 1로서 지칭)을 나타냈다. 반응 혼합물을 10% K_2CO_3 (1285 mL)으로 채우고 5 분간 교반하였다. 층을 분리하고, 상부 수성층을 다이클로로메탄 (643 mL x 2)으로 추출하였다. 유기 추출물을 조합하고 포화 염수 (643 mL)로 세척하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 45 ℃의 진공에서 농축시켰다. 이것으로 303.1 g의 회백색 점성 고체로서 미정제 단계 1을 제공하였다. 50 ℃에서 2 시간 동안 미정제 물질을 *tert*-뷰틸 메틸 에터 (TBME, 2570 mL) 중의 슬러리로 적용한 후, 주위 온도로 냉각시키고, 여과하고 TBME (514 mL x 2)로 세척하였다. 여과-케이크를 진공하의 50 ℃에서 건조시켜, HPLC에 의한 순도 98.5 % 및 NMR에 의한 순도 >95 %으로, 회백색 고체로서 단계 1 266.2 g (수율=90%)를 수득하였다.

[0154] 단계 2: DMT의 제조

[0155] N_2 하에서 5 L 용기에 단계 1 (272.5 g, 1.347 mol) 및 테트라하이드로퓨란 (THF, 1363mL)을 채워 회백색 현탁액을 제공하였다. 이어서, THF 중의 2.4 M $LiAlH_4$ (505.3 mL, 1.213mol)을 20-56 ℃에서 35 분에 걸쳐 적가하여 호박색 용액을 제공하였다. 용액을 2 시간 동안 60 ℃로 가열하였으며, 여기서 HPLC는 단계 1 ND, 표적 생성물 (단계 2로서 지칭, 92.5%), 불순물 1 (2.6%), 불순물 2 (1.9%)을 나타냈다. 완전한 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 20-30 ℃에서 30 분에 걸쳐 25% 로셸 염 (Rochelle's salt, 수용액) (2725 mL)에 적가하였다. 생성된 유백색 현탁액을 20-25 ℃에서 1 시간 동안 교반시키고, 이후 층을 분리하고, 상부 유기층을 포화 염수 (681 mL)로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 45 ℃의 진공에서 농축시켰다. 생성된 미정제 오일을 에탄올 (545mL x 2)로부터 공비 혼합물로 적용하였다. 이것으로, HPLC에 의한 순도 95.0 % 및 NMR에 의한 순도 >95 %로, 234.6g (수율=92%)의 단계 2를 제공하였다.

[0156] 단계 3a (i)-(iii): DMT 퓨마레이트의 시드 결정 제조

[0157] (i) 단계 2 (100 mg)를 8 부피의 아이소프로필 아세테이트에 용해시키고 50 ℃로 가온한 후, 에탄올 중의 용액으로서 퓨마르산 (1 당량)을 채웠다. 플라스크를 50 ℃에서 1 시간 동안 숙성시킨 후, 실온으로 냉각시키고 밤

새 교반하여, 백색 현탁액을 생성하였다. 여과에 의해 고체를 단리하고 50 ℃에서 4 시간 동안 건조시켜, 161 mg의 생성물을 제공하였다 (> 99% 수율). HPLC에 의한 순도는 99.5%인 것으로 측정되었고, NMR에 의한 순도는 > 95%인 것으로 측정되었다.

[0158] (ii) 방법 (i)에서 아이소프로필 아세테이트를 아이소프로필 알코올로 대체하여 밤새 교반한 후 백색 현탁액을 수득하였다. 여과에 의해 고체를 단리하고 50 ℃에서 4 시간 동안 건조시켜, 168 mg의 생성물을 제공하였다 (> 99% 수율). HPLC에 의한 순도는 99.8%인 것으로 측정되었고, NMR에 의한 순도는 > 95%인 것으로 측정되었다.

[0159] 방법 (i)에서 아이소프로필 아세테이트를 테트라하이드로퓨란으로 대체하여 밤새 교반한 후 백색 현탁액을 수득하였다. 여과에 의해 고체를 단리하고 50 ℃에서 4 시간 동안 건조시켜, 161 mg의 생성물을 제공하였다 (> 99% 수율). HPLC에 의한 순도는 99.4%인 것으로 측정되었고, NMR에 의한 순도는 > 95%인 것으로 측정되었다.

[0160] x-선 분말 회절에 의한 분석은, 방법 (i) 내지 (iii) 각각의 생성물이 동일한 것으로 나타났고, 상기 생성물을 패턴 A로 표시하였다.

[0161] 단계 3b: DMT 퓨마레이트의 제조

[0162] N_2 하에서 5 L 반응조 플라스크에 퓨마르산 (152.7 g, 1.315 mol) 및 단계 2 (248.2 g,1.315 mol)를 에탄올 중의 용액 (2928 mL)으로서 채웠다. 혼합물을 75 ℃로 가열하여 암갈색 용액을 제공하였다. 용액을 예열된 (80 ℃) 5 L 재킷형 용기로 폴리시 여과(polish filter)하였다. 용액을 70 ℃로 냉각시키고 패턴 A (0.1 중량%)로 시딩하고, 30 분 동안 시드를 성숙시킨 후 5 ℃/시간의 속도로 0 ℃까지 냉각시켰다. 0 ℃에서 추가적인 4 시간 동안 교반한 후, 배치를 여과하고 차가운 에탄올 (496 mL x 2)로 세척하고, 밤새50 ℃에서 건조하였다. 이것으로, HPLC에 의한 순도 99.9 % 및 NMR에 의한 순도 >95 %로, 312.4g (수율=78%)의 단계 3을 제공하였다. XRPD: 패턴 A.

[0163] **DMT 화합물의 중수소화 혼합물의 합성**

[0164] 고체 $LiAlH_4/LiAlD_4$ 혼합물을 사용하는 단계 2에서 수정된 합성을 채택하여, $LiAlH_4/LiAlD_4$ 중수소화되지 않은 DMT에 대해 상기 기재된 공정을 사용하는 0.9 당량에 대해 1.8 당량을 사용하였다.

[0165] 6 가지 중수수화 반응을 수행하였다.

[0166] DMT 화합물의 중수소화 혼합물 (1:1 $LiAlH_4$: $LiAlD_4$ 사용)의 대표적인 합성

[0167] N_2 하에서 250 mL 3-넥 플라스크에 $LiAlH_4$ (1.013 g, 26.7 mmol), $LiAlD_4$ (1.120 g, 26.7 mmol) 및 THF (100 mL)를 채웠다. 생성된 현탁액을 30 분간 교반한 후 20-40 ℃에서 15 분간 단계 1 (6 g, 29.666 mmol)을 조금씩 채웠다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 환류 가열하였고 (66 ℃), 여기서 HPLC는 단계 1 가 남아있지 않음을 나타냈다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 <30 ℃에서 30 분에 걸쳐 25% 로셸 염 (수용액) (120 mL)으로 퀜칭하였다. 생성된 유백색 현탁액을 1 시간 동안 가열한 다음 분리되도록 하였다. 하부 수성층을 제거하고 상부 유기층을 포화 염수 (30mL)로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 이것으로, 4.3 g의 미정제 물질을 제공하였다. 미정제물을 에탄올 (52 mL)에 용해시키고 퓨마르산 (2.66 g, 22.917 mmol)을 채운 다음, 75 ℃로 가열하였다. 생성된 용액을 밤새 주위 온도로 냉각시킨 다음, 1 시간 동안 0-5 ℃로 추가적으로 냉각시켰다. 여과에 의해 고체를 단리하고 차가운 에탄올 (6.5 mL x 2)로 세척하였다. 여과케이크를 밤새 50 ℃에서 건조하여, HPLC에 의한 순도 99.9 % 및 NMR에 의한 순도 >95 %로, 5.7 g (수율 =63%)의 생성물을 제공하였다.

[0168] 중수소화 정도의 평가

[0169] 이는 LCMS-SIM (SIM = 단일 이온 모니터링)에 의해 달성하였으며, 이러한 분석은 *N,N*-다이메틸트립타민에 대한 머무름 시간에서 3가지 중수소화 *N,N*-다이메틸트립타민 화합물 (*N,N*-다이메틸트립타민 (D0), α-듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 (D1) 및 α,α-다이듀테로-*N,N*-다이메틸트립타민 (D2))의 각 질량에 대한 별도의 이온 수를 제공한다. 상기 이온 수로부터 각 성분의 백분율을을 계산하였다.

[0170] 예를 들어, %D0 = [D0/(D0 + D1 + D2)] x 100.

[0171] HPLC 파라미터

[0172] 시스템: Agilent 1100/1200 시리즈 액체 크로마토그래피 또는 동급 제품

[0173] 컬럼: Triart Phenyl; 150 x 4.6 mm, 3.0㎛ 입자 크기 (Ex: YMC, 부품 번호: TPH12S03-1546PTH)

[0174] 이동상 A: 물 : 트라이플루오로아세트산 (100:0.05%)

[0175] 이동상 B: 아세토나이트릴 : 트라이플루오로아세트산 (100:0.05%)

[0176]

구배:	시간	%A	%B
	0	95	5
	13	62	38
	26	5	95
	30.5	5	95
	31	95	5

[0177] 유속: 1.0 mL/분

[0178] 정지 시간: 31 분 주입 후 런타임: 4 분

[0179] 주입 부피: 5 μL 세척 바이알: N/A

[0180] 컬럼 온도: 30 ℃ 조합

[0181] 파장: 200 nm, (4 nm) 기준: N/A

[0182] **질량 분광법 파라미터**

[0183] 시스템: Agilent 6100 시리즈 Quadrupole LC-MS 또는 동급 제품

[0184] 건조 가스 유량: 12.0 L/분 건조 가스 온도.: 350 ℃

[0185] 네뷸라이저 압력: 35 psig

[0186] 단편화: 110 강도(gain): 1.00

[0187]

Cpd	RT	RRT	농도	희석제	검출	질량
D0	10.64	1.00	0.30 mg/ml	$CH_3CN:H_2O$ (50:50)	(+) SIM	189.10 *m/z*
D1	10.64	1.00	0.30 mg/ml	$CH_3CN:H_2O$ (50:50)	(+) SIM	190.10 *m/z*
D2	10.64	1.00	0.30 mg/ml	$CH_3CN:H_2O$ (50:50)	(+) SIM	191.10 *m/z*

[0188] MS-SIM 범위는 표적 질량 ± 0.1 m/z

[0189] 6가지 중수소화 반응에 대한 데이터가 하기 표 1에 정리되어 있다:

[0190]

혼합물 번호 ($LiAlH_4$:$LiAlD_4$ 비율)	투입 (단계 1)	출력 단계 3 (수율)	HPLC 에 의한 순도	NMR 에 의한 순도	중수소화도 %		
					D_0	D_1	D_2
1 (SPL026) (0:1)	5g	5.3g (65%)	99.7%	>95%	0.7%	2.7%	96.6%
2 (1:1)	6g	5.699g (63%)	99.9%	>95%	30.0%	48.3%	21.7%
3 (1:2)	5g	4.206g (52%)	99.9%	>95%	16.5%	46.8%	36.8%
4 (1:3)	5g	5.558g (68%)	99.8%	>95%	9.3%	41.5%	49.2%
5 (2:1)	5g	4.218g (52%)	99.9%	>95%	47.5%	41.3%	11.2%
6 (3:1)	5g	5.0g (62%)	99.4%	>95%	57.5%	35.3%	7.4%

[0191] **DMT (SPL026) 및 6 가지 중수소화 화합물 블렌드의 시험관 내 고유 청소율**

[0192] 고유 청소율의 시험관 내 측정은 생체 내 간 청소율을 예측하기 위한 유용한 모델이다. 간은 신체에서 약물 대사의 주요 기관이며, 온전한 세포에 존재하는 1상 및 2상 약물 대사 효소를 모두 포함한다.

[0193] 목표

[0194] 인간 간세포를 사용하여 DMT와 비교하여 중수소화된 DMT 유사체 블렌드의 시험관 내 고유 청소율을 평가한다.

[0195] 실험의 설명

[0196] 10 명의 기증자(0.545 백만 세포/mL)에서 모은 인간(혼성) 간세포를 사용하여 DMT 및 6개의 중수소화 유사체의 시험관 내 고유 청소율을 조사하였다.

[0197] 모든 테스트 화합물, 뿐만 아니라 수마트립탄(sumatriptan), 세로토닌, 벤질아민 대조군에 대해 5 μM 농도를 사용하였다. 상기 농도는 모노아민 산화효소 (MAO)에 대한 마이클리스 상수 (Michaelis constant, Km) 미만으로 유지하면서 신호 대 잡음비를 최대화하기 위해 선택하였다. 딜티아젬(diltiazem) 및 디클로페낙(diclofenac) 대조군은 1 μM의 실험실에서 검증된 농도로 사용하였다.

[0198] 테스트 화합물을 96-웰 플레이트 내에서 간세포 현탁액과 혼합하고, 37 ℃에서 최대 60 분 동안 인큐베이션하였다. 현탁액을 지속적으로 교반하였다. 7개의 시점에서, 소량의 분취물을 회수하고, 그 안의 시험 화합물/블렌드 농도를 LC-MS/MS로 측정하였다. 측정된 시점은 2, 4, 8, 15, 30, 45 및 60 분이었다.

[0199] 다음의 LC-MS/MS 조건을 분석에 사용하였다:

[0200] 기구: Thermo Vanquish UPLC 시스템이 장착된 Thermo TSQ Quantiva

[0201] 컬럼: Luna Omega 2.1x50 mm 2.6 μm

[0202] 용매 A: H_2O + 0.1% 폼산

[0203] 용매 B: 아세토나이트릴 + 0.1% 폼산

[0204] 유속: 0.8 ml/분

[0205] 주입 부피: 1 μl

[0206] 컬럼 온도: 65 ℃

[0207] 구배:

[0208]

시간 (분)	% 용매 B
0.00	5.0
0.90	75.0
1.36	99.0
1.36	5.0
1.80	5.0

[0209] MS 파라미터:

[0210] 양성 이온 분사 전압: 4000 V

[0211] 기화기 온도: 450 ℃

[0212] 이온 전달 튜브 온도: 365 ℃

[0213] 보호 가스: 54

[0214] 보조 가스: 17

[0215] 흐름 가스: 1

[0216] 체류 시간 8 ms

[0217] MRM 전환:

[0218] • D0 = 질량 대 전하 비율 189.14 > 58.16.

[0219] • D1 = 질량 대 전하 비율 190.14 > 59.17.

[0220] • D2 = 질량 대 전하 비율 191.14 > 60.17.

[0221] MRM 전환은 중수소를 포함하지 않는 DMT 샘플 (D0 전환의 경우) 또는 높은 수준의 D1 또는 D2 중수소화를 포함하는 DMT 샘플 (각각 D1 및 D2 전환의 경우)의 예비 분석에서 결정하였다.

[0222] 생성된 농도-시간 프로파일을 사용하여 고유 청소율 (CLint) 및 반감기 (t½)를 계산하였다.이를 위해, 각 분석물질의 MS 피크 면적 또는 MS 피크 면적/IS 응답은 X축의 샘플링 시간 (분)에 대한 y축의 자연 로그 척도로 표시된다. 이러한 선의 기울기는 제거 속도 상수이다. 이는 -ln(2)/기울기에 의해 반감기로 전환된다. 고유 청소율은 기울기/제거 속도 상수에서 계산되며, 공식은 CLint = (-1000*기울기)/1E6 세포/ml의 세포 밀도로, 마이크로리터/분/백만 세포의 단위를 제공한다.

[0223] 결과

[0224] 고유 청소율 및 반감기 값은 상기 기재된 DMT 및 6 가지 중수소화 혼합물에 대해 계산하였다. 이러한 데이터는 D0, D1 및 D2의 비율에 따라 가중치를 부여하여, 각 화합물 블렌드에 대한 전체 고유 청소율 및 반감기 값을 제공하였다 (표 2).

[0225] **표 2** DMT 및 6 가지 중수소화 혼합물의 시험관 내 고유 청소율 및 계산된 반감기

화합물 명칭 또는 혼합물 번호 (표 1에 따라)	$LiAlH_4$:$LiAlD_4$ 투입 비율	D_0 : D_1 : D_2 출력 비율	분자량	고유 청소율 (μL/분/백만 세포)	반감기 (분)
DMT (SPL026)	1:0	100 : 0 : 0	188.269	13.77	92.39
1	0:1	0.7 : 2.7 : 96.6	190.240	7.15	178.79
2	1:1	30.0 : 48.3: 21.7	189.192	10.46	125.80
3	1:2	16.5 : 46.8 : 36.8	189.669	9.36	140.43
4	1:3	9.3 : 41.5 : 49.2	189.676	11.14	116.84
5	2:1	47.5 : 41.3 : 11.2	188.910	10.99	119.61
6	3:1	57.4 : 35.3 : 7.4	188.961	13.64	95.04

[0226]

[0227] 데이터는 회귀 분석을 사용하여 선형 모델에 조응시켰으며, 이는 DMT의 α-탄소에서 중수소 농축은 분자량 (MW)이 증가함에 따라 고유 청소율을 선형적으로 감소시키는 것을 나타냈고, 이에 따라 확인된 범위 낸에서 정확하게 예측될 수 있는 반감기를 가지는 DMT 원약의 제조가 가능하다는 것을 보여주었다.

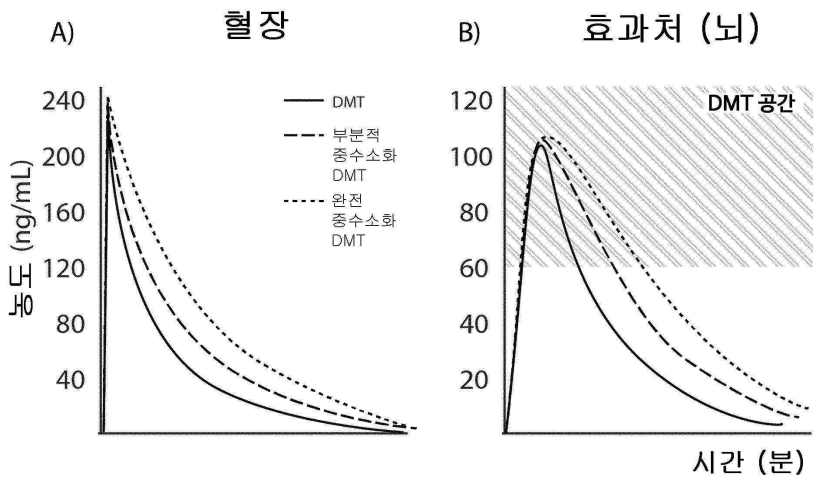
[0228] 96.6% D2-DMT를 포함하는 혼합물 1은 가장 큰 변화를 나타냈으며, 고유 청소율 속도가 중수소화되지 않은-DMT에 비해 거의 절반이고 (도 3), 반감기는 거의 2 배이다 (도 2). 중수소화물의 중간 블렌드 (혼합물 2 내지 5)는 분자량과 상관관계가 있는 방식으로 고유 청소율을 감소시켰다 (도 3).

[0229] *결론*

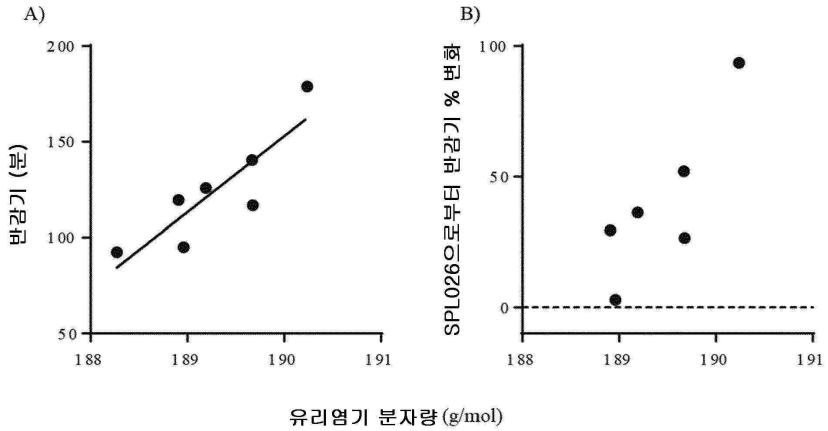
[0230] 이러한 데이터는 DMT의 α-탄소에 중수소 농축이 증가하면 대사 안정성이 증가하여, 제거율이 감소하고 반감기가 길어진다는 것을 입증한다. 특히 본 발명의 방법에 따른 중수소 농축 DMT-함유 원약의 제조를 위한 투입 환원제가 $LiAlH_4$ 및 $LiAlD_4$를 1 : 2.5 내지 2.5 : 1의 비율로 포함하는 경우, MW와 반감기 사이의 선형 관계가 존재한다.

도면

도면1



도면2



도면3

