



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0168342
(43) 공개일자 2024년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4045 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01) A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4045 (2013.01)
A61K 9/0078 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7032719
(22) 출원일자(국제) 2023년03월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년09월30일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/057939
(87) 국제공개번호 WO 2023/186867
국제공개일자 2023년10월05일
(30) 우선권주장
63/362,238 2022년03월31일 미국(US)

(71) 출원인
사이빈 아이알엘 리미티드
아일랜드 아이이 디01엑스9알7 더블린 1 노스 월
콰이 원 스펜서 덕
(72) 발명자
팔프리먼, 마이클
미국 33701 플로리다, 세인트 피터스버그 14 애비
뉴 206
니보로스킨, 알렉스
미국 02132 매사추세츠, 웨스트 록스버리 덴트 스
트리트 118
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
파도특허법인유한회사

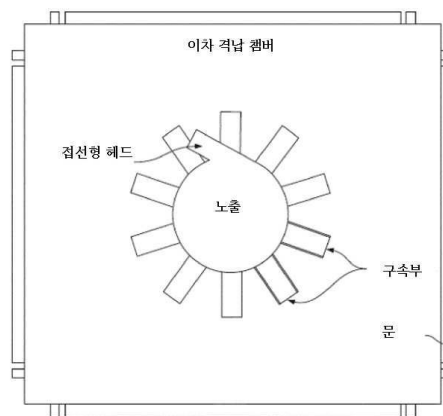
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 흡입에 의한 정신자극제 약물의 전달을 위한 방법 및 이 방법을 수행하기 위한 시스템

(57) 요약

트립타민 정신자극제와 같은 정신자극 약물을 흡입을 통해 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법이 제공된다. 정신자극제 약물은 미스트 또는 건조 분말과 같은 에어로졸의 형태로 전달된다. 흡입 경로를 통해 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 치료하는 방법이 제공된다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/008 (2013.01)
A61K 9/12 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/18 (2018.01)
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 25/30 (2018.01)
A61P 25/32 (2018.01)

(72) 발명자

그린, 브렛 제이.

미국 01420 매사추세츠 피츠버그 메인 스트리트 에
이피티.320 1428

미노, 로버트

미국 33458 플로리다, 주피터 레이크쇼어 드라이브
1072

명세서

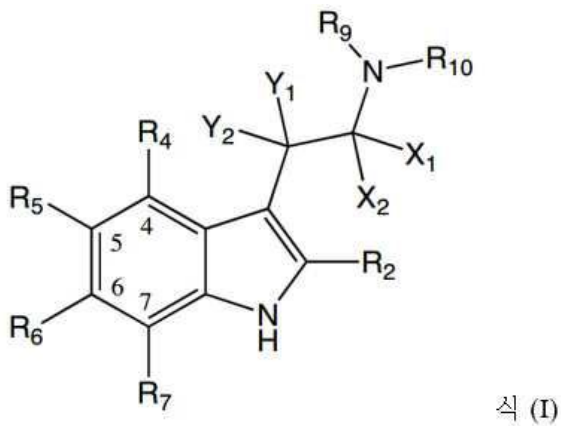
청구범위

청구항 1

정신자극제 약물을 필요로 하는 환자에게 이를 전달하는 방법으로서:

흡입에 의해 에어로졸을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,

상기 에어로졸은 담체 중에 상기 정신자극제 약물을 포함하고, 상기 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며,



식 중:

X_1 및 X_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 및 치환되지 않았거나 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 및 R_7 는 수소, 중수소, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나는 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, X_1 , X_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, X_1 , X_2 , 및 R_5 는 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_5 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

청구항 8

제1항에 있어서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 푸마레이트 염, 벤조에이트 염, 살리실레이트 염, 또는 숙시네이트 염인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 .

청구항 9

제1항에 있어서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 적어도 2개의 화합물의 정신자극제 약물 혼합물이며, 상기 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 임의로, (iii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 정신자극제 약물 혼합물은 (i) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합; 및 (iii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만의, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을 포함하는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 담체는 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 담체는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물은 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열되는, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 헬륨은 부피 기준 약 50 내지 90%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하고, 산소는 부피 기준 약 10% 내지 50%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하는, 방법.

청구항 15

제1항에 있어서, 정신자극제 약물 및 담체를 포함하는 에어로졸의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 전치료 흡입 요법은 약 90℃ 내지 약 120℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 심리치료제 약물은 환자의 중추 신경계에 전달되고, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 약물 생체이용률 개선, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 C_{max} 증가, 및 경구 전달과 비교하여 적어도 50%만큼의 T_{max} 감소, 또는 이의 조합을 제공하는, 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 에어로졸은 미스트인, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 에어로졸은 정신자극제 약물의 분무에 의해 제조되는, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 분무화는 제트 네블라이저, 초음파 네블라이저, 호흡 작동식 네블라이저, 및 진동 메시 네블라이저로 이루어진 군으로부터 선택된 장치를 이용해 수행되는, 방법.

청구항 21

제19항에 있어서, 분무화는 아산화질소를 분무화 형태의 정신자극제 약물의 연행을 위한 구동 가스로서 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 아산화질소는 사용되는 가스 부피의 15 내지 25%의 농도로 존재하는, 방법.

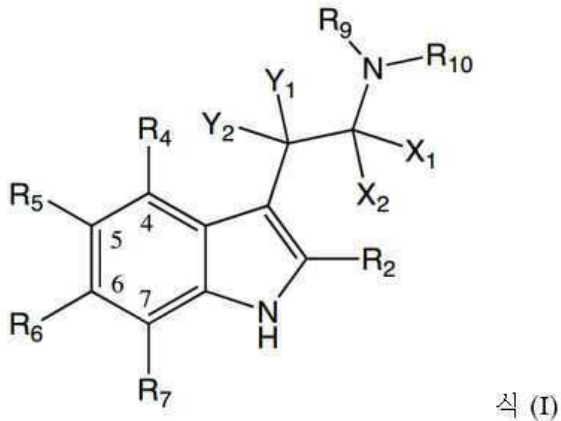
청구항 23

제1항에 있어서, 에어로졸은 20 내지 60분 동안 투여되는, 방법.

청구항 24

중추신경계(CNS) 장애 또는 정신과 질환을 가진 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

흡입을 통해, 담체 중의 정신자극제 약물을 포함하는 에어로졸을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며,



식 중:

X_1 및 X_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 및 치환되지 않았거나 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 및 R_7 는 수소, 중수소, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나는 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, X_1 , X_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, X_1 , X_2 , 및 R_5 는 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 29

제24항에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_5 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

청구항 30

제24항에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

청구항 31

제24항에 있어서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 푸마레이트 염, 벤조에이트 염, 살리실레이트 염, 또는 숙시네이트 염인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 .

청구항 32

제24항에 있어서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 적어도 2개의 화합물의 정신자극제 약물 혼합물이며, 상기 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 임의로, (iii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 정신자극제 약물 혼합물은 (i) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합; 및 (iii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만의, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을 포함하는, 방법.

청구항 34

제24항에 있어서, 담체는 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 담체는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물은 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열되는, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 헬륨은 부피 기준 약 50 내지 90%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하고, 산소는 부피 기준 약 10% 내지 50%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하는, 방법.

청구항 38

제24항에 있어서, 정신자극제 약물 및 담체를 포함하는 에어로졸의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 전치료 흡입 요법은 약 90℃ 내지 약 120℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 40

제24항에 있어서, 정신자극제 약물은 환자의 중추 신경계에 전달되고, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 약물 생체이용률 개선, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 C_{max} 증가, 및 경구 전달과 비교하여 적어도 50%만큼의 T_{max} 감소, 또는 이의 조합을 제공하는, 방법.

청구항 41

제24항에 있어서, 에어로졸은 미스트인, 방법.

청구항 42

제24항에 있어서, 에어로졸은 정신자극제 약물의 분무에 의해 제조되는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 분무화는 제트 네블라이저, 초음파 네블라이저, 호흡 작동식 네블라이저, 및 진동 메시 네블라이저로 이루어진 군으로부터 선택된 장치를 이용해 수행되는, 방법.

청구항 44

제42항에 있어서, 분무화는 아산화질소를 분무화 형태의 정신자극제 약물의 연행을 위한 구동 가스로서 사용하여 수행되는, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 아산화질소는 사용되는 가스 부피의 15 내지 25%의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 46

제24항에 있어서, 에어로졸은 20 내지 60분 동안 투여되는, 방법.

청구항 47

제24항에 있어서, CNS 장애 또는 심리적 장애는, 우울증, 비정형 우울증, 기분 부전증, 불안 장애, 강박 장애, 중독 장애, 알코올 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 코카인 사용 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 생각과 자살 시도, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환기질 장애, 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 알츠하이머병, 군집성 두통, 편두통, 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 실어증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 도박 장애, 섭식 장애, 신경성 거식증, 신경성 폭식증, 폭식 장애, 성도착 장애, 소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 페티시 장애, 성적 피확성 장

에, 성적 가학성 장애, 및 복장 도착 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법.

청구항 48

제24항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 주요 우울 장애(MDD)인, 방법.

청구항 49

제24항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 치료 저항성 우울증(TRD)인, 방법.

청구항 50

제24항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 범불안 장애(GAD)인, 방법.

청구항 51

제24항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 우울증을 동반하는 범불안 장애(GAD)인, 방법.

청구항 52

제24항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 사회적 불안 장애인, 방법.

청구항 53

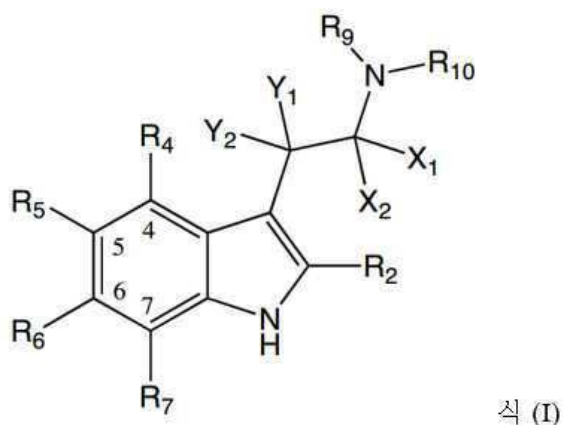
제24항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 알코올 사용 장애인, 방법.

청구항 54

정신자극제 약물을 필요로 하는 환자에게 이를 전달하는 방법으로서:

건조 분말 흡입기를 통한 흡입에 의해 건조 분말을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되,

상기 건조 분말은 상기 정신자극제 약물을 포함하고, 상기 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학 적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며,



식 중:

X_1 및 X_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 및 치환되지 않았거나 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 및 R_7 는 수소, 중수소, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_9 및 R_{10} 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 적어도 2개의 화합물의 정신자극제 약물 혼합물이며, 상기 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 임의로, (iii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 정신자극제 약물 혼합물은 (i) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합; 및 (iii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만의, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을 포함하는, 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 건조 분말은 이의 표면 상에 정신자극제 약물을 갖는 미립자 담체를 포함하는, 방법.

청구항 58

제54항에 있어서, 정신자극제 약물은, 환자가 흡입할 때 정신자극제 약물이 환자 내에서 미립자 담체로부터 방출되도록, 상기 미립자 담체의 표면 상으로 방출 가능하게 흡수되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은, 그 전체가 참조로서 본원에 통합되는, 2022년 3월 31일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/362,238호의 우선권을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 흡입에 의한 정신자극제 약물의 전달 방법 및 이 방법을 수행하기 위한 시스템 및 장치가 제공된다.

배경 기술

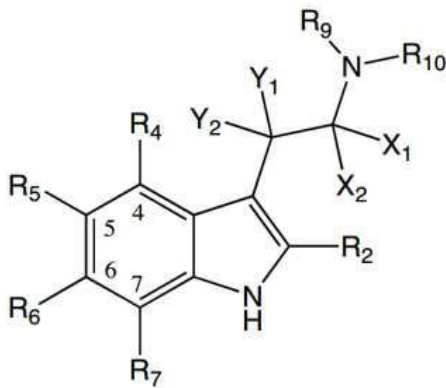
[0005] 관련 기술의 설명

- [0006] 트립타민, 펜에틸아민, 에르골린 및 다른 유도체와 같은, 천연 및 합성 정신자극제 화합물 둘 모두는 치료에 유용할 수 있는 다양한 가치있는 치료 특성을 갖는다.
- [0007] 정신자극제는 사용자에게 대한 실험적 효과에 기인하여 명명된다. 대부분의 경우, 정신자극제 경험은 사용 시 사용자의 기분을 향상시키는 역할을 한다. 그러나, 치료제로서 정신자극제의 투여로 인해 초래되는 한 가지 잠재적 심리학적 장애는, 환자가 후회 또는 고통의 느낌을 경험하는 "나쁜 여행(bad trip)"으로 구어적으로 알려진 급성 심리학적 위기와 같은 환자에게 부정적인 경험의 위험이다.
- [0008] 다수의 정신자극제의 치료 지수는 상대적으로 협소하다. 따라서, 잠재적 약물 후보 분자의 치료적 이점을 최대화하려면, 부작용을 감소시키고 안전성을 개선하도록, 투여량 적정과 함께 투여량 및 투여 경로의 미세 조정을 필요로 한다.
- [0009] 대부분의 경우, 표준 투여 경로는 경구 전달이며, 이는 종종 대사 변환으로 인해 효능 감소 및 독성 증가 둘 모두로 복잡해진다. 일부 화합물의 경우, 경구 경로는 완전히 비효과적이다. 예를 들어, 자연 발생 디메틸트립타민(DMT)은 민간 요법인 아야와스카(ayahuasca)에서와 같이 MAO 억제제와 조합되지 않는 한 경구 비활성이다.
- [0010] 약물 투여의 흡입 방법은 일반적으로 천식, 통증 조절 또는 당뇨병 치료를 포함하는 비교적 흔한 의학적 상황에 맞춰져 있다. 폐 전달은 폐포 영역의 거대한 표면적, 풍부한 혈관구조 및 얇은 공기-혈액 장벽에 의한 빠른 흡수, 및 첫 번째 통과 대사의 회피로 인해 전신 투여 경로로서 매력적이다. 에어로졸 요법의 효과는 약물의 양의 의도된 침착 부위에 도달할 것인의 여부에 따라 크게 좌우된다. 투여된 에어로졸의 침착 패턴은 주로 제형 및 전달 장치에 의해 결정된다. 따라서, 흡입에 의해 정신자극제 약물을 전달하는 방법 및 장치에 대한, 투여량이 조절되는 동시에 약물이 폐 계를 통해 전신으로 전달되어어 한다는, 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.

발명의 내용

- [0011] 따라서, 일 목적은 이를 필요로 하는 환자의 흡입을 통해 정신자극제 의약 또는 약물(의약 또는 약물의 조합을 포함함)의 전달을 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0012] 또 다른 목적은, 일차 통과 대사를 우회하여, 정신자극제 약물을 혈류에 신속하게 전달하기 위해, 흡입을 통해 정신자극제 의약 또는 약물(의약 또는 약물의 조합을 포함함)을 전달하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0013] 또 다른 목적은 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스)와 산소(또는 공기)의 혼합물을 투여함으로써 중추 신경계 장애 또는 심리적 장애의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0014] 또 다른 목적은, 아산화질소(또는 불활성 가스)가 정신자극제 약물의 분무를 위한 구동 가스에 작용하는 흡입에 의한 정신자극제 약물 및 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스)의 공동 투여에 의한 정신자극제 약물의 전달을 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0015] 또 다른 목적은 정신자극제 약물 및 아산화질소(또는 불활성 가스)의 흡입에 의한 병용 투여를 위한 의료 장치를 제공하는 것이다.
- [0016] 또 다른 목적은, 투여량 및 치료 기간을 조절하기 위해 원격으로 활성화되고 조절될 수 있는 아산화질소(또는 불활성 가스) 및 정신자극제 약물 전달 장치를 제공하여, 원격 보건을 통하여 치료사/정신과 의사의 감독 하에 가정에서 치료를 제공함으로써, 약물 투여 시 환자의 순응도를 지원하고 과다복용을 방지하는 데 도움을 주는 것이다.
- [0017] 이들 및 다른 목적은, 단독으로 또는 조합하여, 에어로졸 형태의 정신자극제 약물을 흡입을 통해 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 환자에게 정신자극제 약물을 전달하는 방법. 에어로졸 형태의 정신자극제 약물 흡입을 통해 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 치료하는 방법, 원격 활성화 및 제어를 포함하여 흡입을 통해 정신자극제 약물 및 아산화질소(또는 불활성 가스) 혼합물을 전달하는 장치. 및 예를 들어, 총 기체 부피의 15 내지 25%인 아산화질소(또는 불활성 가스)의 양을 갖는, 아산화질소(또는 불활성 가스)/산소 혼합물의 흡입을 통해 중추 신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 치료하는 방법의 발견에 의해 만족되었다.
- [0018] 이에 따라, 본 개시를 제한하고자 하는 의도가 아닌, 다음의 구현예가 개시된다.

[0019] 구현예 1. 정신자극제 약물을 필요로 하는 환자에게 정신자극제 약물을 전달하는 방법으로서, 상기 방법은 흡입에 의해 상기 환자에게 에어로졸을 투여하는 단계를 포함하되, 상기 에어로졸은 담체 내에 상기 정신자극제 약물을 포함하고, 상기 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며,



식 (I)

[0020]

[0021] 식 중:

[0022] X_1 및 X_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0023] Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0024] R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0025] R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 및 치환되지 않았거나 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0026] R_6 및 R_7 는 수소, 중수소, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0027] R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

[0028] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나는 중수소를 포함하는, 방법.

[0029] 구현예 3. 구현예 1 또는 2에 있어서, X_1 , X_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

[0030] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

[0031] 구현예 5. 구현예 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, X_1 , X_2 , 및 R_5 는 중수소를 포함하는, 방법.

[0032] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_5 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

[0033] 구현예 7. 구현예 1 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-

d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

[0034] 구현예 8. 구현예 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 푸마레이트 염, 벤조에이트 염, 살리실레이트 염, 또는 숙시네이트 염인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 .

[0035] 구현예 9. 구현예 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 적어도 2개의 화합물의 정신자극제 약물 혼합물이며, 상기 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 임의로, (iii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

[0036] 구현예 10. 구현예 9에 있어서, 정신자극제 약물 혼합물은 (i) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합; 및 (iii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만의, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을 포함하는, 방법.

[0037] 구현예 11. 구현예 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 담체는 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.

[0038] 구현예 12. 구현예 11에 있어서, 담체는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.

[0039] 구현예 13. 구현예 12에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물은 약 50°C 내지 약 60°C로 가열되는, 방법.

[0040] 구현예 14. 구현예 12 또는 13에 있어서, 헬륨은 부피 기준 약 50% 내지 90%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하고, 산소는 부피 기준 약 10% 내지 50%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하는, 방법.

[0041] 구현예 15. 구현예 1 내지 14 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물 및 담체를 포함하는 에어로졸의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0042] 구현예 16. 구현예 15에 있어서, 전치료 흡입 요법은 약 90°C 내지 약 120°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[0043] 구현예 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물은 환자의 중추 신경계에 전달되고, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 약물 생체이용률 개선, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 C_{max} 증가, 및 경구 전달과 비교하여 적어도 50%만큼의 T_{max} 감소, 또는 이의 조합을 제공하는, 방법.

[0044] 구현예 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, 에어로졸은 미스트인, 방법.

[0045] 구현예 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, 에어로졸은 정신자극제 약물의 분무에 의해 제조되는, 방법.

[0046] 구현예 20. 구현예 19에 있어서, 분무화는 제트 네블라이저, 초음파 네블라이저, 호흡 작동식 네블라이저, 및

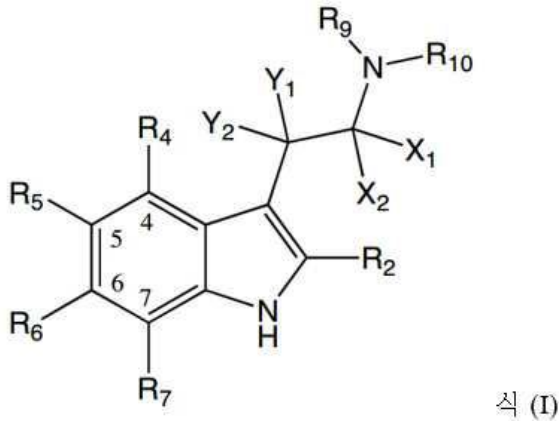
진동 메시 네블라이저로 이루어진 군으로부터 선택된 장치를 이용해 수행되는, 방법.

[0047] 구현예 21. 구현예 19 또는 20에 있어서, 분무화는 아산화질소를 분무화된 형태의 정신자극제 약물의 연행을 위한 구동 가스로서 사용하여 수행되는, 방법.

[0048] 구현예 22. 구현예 21에 있어서, 아산화질소는 사용되는 가스 부피의 15 내지 25%의 농도로 존재하는, 방법.

[0049] 구현예 23. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, 에어로졸은 20 내지 60분 동안 투여되는, 방법.

[0050] 구현예 24. 중추 신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 가진 환자를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은, 담체 중 정신자극제 약물을 포함하는 에어로졸을 흡입을 통해 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물 또는 전구약물이며,



[0051]

[0052] 식 중:

[0053] X_1 및 X_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0054] Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0055] R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0056] R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 및 치환되지 않았거나 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0057] R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0058] R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

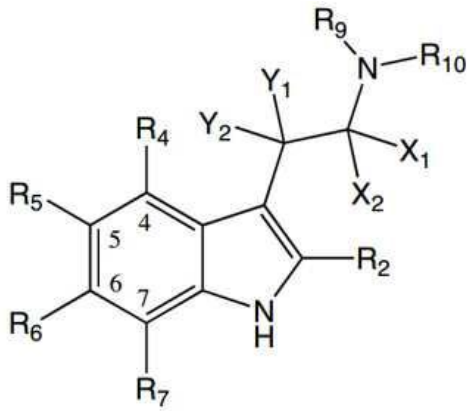
[0059] 구현예 25. 구현예 24에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나는 중수소를 포함하는, 방법.

[0060] 구현예 26. 구현예 24 또는 25에 있어서, X_1 , X_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

[0061] 구현예 27. 구현예 24 내지 26 중 어느 하나에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.

- [0062] 구현예 28. 구현예 24 내지 27 중 어느 하나에 있어서, X_1 , X_2 , 및 R_5 는 중수소를 포함하는, 방법.
- [0063] 구현예 29. 구현예 24 내지 28 중 어느 하나에 있어서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_5 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함하는, 방법.
- [0064] 구현예 30. 구현예 24 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 식 (I)의 화합물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.
- [0065] 구현예 31. 구현예 24 내지 30 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 푸마레이트 염, 벤조에이트 염, 살리실레이트 염, 또는 숙시네이트 염인, 방법: 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 ; 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 ; 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 .
- [0066] 구현예 32. 구현예 24 내지 31 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 적어도 2개의 화합물의 정신자극제 약물 혼합물이며, 상기 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 임의로, (iii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상을 포함하는, 방법.
- [0067] 구현예 33. 구현예 32에 있어서, 정신자극제 약물 혼합물은 (i) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합; 및 (iii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만의, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을 포함하는, 방법.
- [0068] 구현예 34. 구현예 24 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 담체는 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.
- [0069] 구현예 35. 구현예 34에 있어서, 담체는 헬륨과 산소의 혼합물인, 방법.
- [0070] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 헬륨과 산소의 혼합물은 약 50℃ 내지 약 60℃로 가열되는, 방법.
- [0071] 구현예 37. 구현예 35 또는 36에 있어서, 헬륨은 부피 기준 약 50% 내지 90%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하고, 산소는 부피 기준 약 10% 내지 50%로 헬륨과 산소의 혼합물 중 존재하는, 방법.
- [0072] 구현예 38. 구현예 24 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물 및 담체를 포함하는 에어로졸의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.
- [0073] 구현예 39. 구현예 38에 있어서, 전치료 흡입 요법은 약 90℃ 내지 약 120℃로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

- [0074] 구현예 40. 구현예 24 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 심리치료제 약물은 환자의 중추 신경계에 전달되고, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 약물 생체이용률 개선, 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼의 C_{max} 증가, 및 경구 전달과 비교하여 적어도 50%만큼의 T_{max} 감소, 또는 이의 조합을 제공하는, 방법.
- [0075] 구현예 41. 구현예 24 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 에어로졸은 미스트인, 방법.
- [0076] 구현예 42. 구현예 24 내지 41 중 어느 하나에 있어서, 에어로졸은 정신자극제 약물의 분무에 의해 제조되는, 방법.
- [0077] 구현예 43. 구현예 42에 있어서, 분무화는 제트 네블라이저, 초음파 네블라이저, 호흡 작동식 네블라이저, 및 진동 메시 네블라이저로 이루어진 군으로부터 선택된 장치를 이용해 수행되는, 방법.
- [0078] 구현예 44. 구현예 42 또는 43에 있어서, 분무화는 아산화질소를 분무화된 형태의 정신자극제 약물의 연행을 위한 구동 가스로서 사용하여 수행되는, 방법.
- [0079] 구현예 45. 구현예 44에 있어서, 아산화질소는 사용되는 가스 부피의 15 내지 25%의 농도로 존재하는, 방법.
- [0080] 구현예 46. 구현예 24 내지 45 중 어느 하나에 있어서, 에어로졸은 20 내지 60분 동안 투여되는, 방법.
- [0081] 구현예 47. 구현예 24 내지 46 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애 또는 심리적 장애는, 우울증, 비정형 우울증, 기분 부전증, 불안 장애, 강박 장애, 중독 장애, 알코올 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 코카인 사용 장애, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 생각과 자살 시도, 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환기질 장애, 강박 장애(OCD), 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애, 알츠하이머병, 군집성 두통, 편두통, 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 실어증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 도박 장애, 섭식 장애, 신경성 거식증, 신경성 폭식증, 폭식 장애, 성도착 장애, 소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 페티시 장애, 성적 피확성 장애, 성적 가확성 장애, 및 복장 도착 장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나인, 방법.
- [0082] 구현예 48. 구현예 24 내지 47 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 주요 우울 장애(MDD)인, 방법.
- [0083] 구현예 49. 구현예 24 내지 47 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 치료 저항성 우울증(TRD)인, 방법.
- [0084] 구현예 50. 구현예 24 내지 47 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 범불안 장애(GAD)인, 방법.
- [0085] 구현예 51. 구현예 24 내지 47 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 우울증을 동반하는 범불안 장애(GAD)인, 방법.
- [0086] 구현예 52. 구현예 24 내지 47 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 사회적 불안 장애인, 방법.
- [0087] 구현예 53. 구현예 24 내지 47 중 어느 하나에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 알코올 사용 장애인, 방법.
- [0088] 구현예 54. 정신자극제 약물을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법으로서, 상기 방법은 건조 분말 흡입기를 통한 흡입에 의해 상기 환자에게 건조 분말을 투여하는, 방법을 포함하되.
- [0089] 상기 건조 분말은 상기 정신자극제 약물을 포함하고, 상기 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며,



식 (I)

[0090]

[0091]

[0092]

[0093]

[0094]

[0095]

[0096]

[0097]

[0098]

[0099]

식 중:

X_1 및 X_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 및 치환되지 않았거나 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 방법.

구현예 55. 구현예 54에 있어서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 적어도 2개의 화합물의 정신자극제 약물 혼합물이며, 상기 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 임의로, (iii) 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상을 포함하는, 방법.

구현예 56. 구현예 55에 있어서, 정신자극제 약물 혼합물은 (i) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%의 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합; 및 (iii) 상기 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만의, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-

1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을 포함하는, 방법.

[0100] 구현예 57. 구현예 54 내지 56 중 어느 하나에 있어서, 건조 분말은 그의 표면 상에 정신자극제 약물을 갖는 미립자 담체를 포함하는, 방법.

[0101] 구현예 58. 구현예 54 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 정신자극제 약물은, 환자가 흡입할 때 정신자극제 약물이 환자 내에서 미립자 담체로부터 방출되도록, 미립자 담체의 표면 상으로 방출 가능하게 흡수되는, 방법.

[0102] 구현예 59. 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애가 있는 환자를 치료하기 위한, 정신자극제 약물, 예컨대 식(1)의 화합물의, 용도.

도면의 간단한 설명

[0103] 아래의 단락은 대체적인 소개를 위해 제공되며, 이에 이어지는 청구범위의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 기술된 구현예는, 추가의 이점과 함께, 첨부 도면과 함께 고려될 때 다음의 상세한 설명을 참조하여 가장 잘 이해될 것이다.

도 1a~1b는 2차 격납 챔버 내에 수용된 유도식 흐름 노출 챔버(상면도; 도 1a); 및 구속 튜브(restraining tube)의 단부로부터 노출 챔버 내로 코를 돌출시킨 상태로 구속 튜브 내에 갇힌 랫트(도 1b)를 나타낸다.

도 2는 i.v. 투여(1 mg/kg) 후 랫트에서 DMT 및 DMT- d_{10} 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 3은 흡입 투여(각각 14.7 mg/kg 및 15.3 mg/kg) 후 랫트에서의 DMT 및 DMT- d_{10} 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 4는 PO(경구 위관 영양 급여; OG) 투여(10 mg/kg) 후 랫트에서의 DMT 및 DMT- d_{10} 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 5는 1 mg/kg으로 정규화된 투여량을 i.v., 흡입, 및 PO(OG)로 투여한 후 DMT 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

도 6은 1 mg/kg으로 정규화된 투여량을 i.v., 흡입, 및 PO(OG)로 투여한 후 DMT- d_{10} 혈장 농도-시간 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0104] 다음의 상세한 설명은 본질적으로 단지 예시적인 것이며, 기술된 조성물 또는 방법을 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0105] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자가 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0106] "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5개, 또는 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어, 메틸 (CH_3 -), 에틸 (CH_3CH_2 -), n-프로필 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 이소프로필 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ -), n-부틸 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 이소부틸 ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ -), 세크-부틸 ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}$ -), t-부틸 (t-Bu)($(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -), n-펜틸 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -), 및 네오펀틸 ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2$ -)과 같은 선형 및 분지형 하이드로카르빌 기를 포함한다.

[0107] 용어 "치환된 알킬"은 알킬 사슬 중 하나 이상의 탄소 원자가 -O-, -N-, -S-, -S(O)_n-(식 중 n은 0 내지 2임), -NR-(식 중 R은 수소 또는 알킬임)과 같은 헤테로 원자로 임의 치환되고, 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아닐, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 테오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 -NR R'로 이루어

진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기를 지칭하며, 식 중 R' 및 R"은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭으로부터 선택된다.

- [0108] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지쇄형인 1 내지 6개(예를 들어 1 내지 3개)의 탄소 원자를 갖되, 이들 탄소 원자는 -O-, -NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰- 등으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 중단되는, 2가 지방족 하이드로 카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는 예를 들어 메틸렌 (-CH₂-), 에틸렌 (-CH₂CH₂-), n-프로필렌 (-CH₂CH₂CH₂-), 이소-프로필렌 (-CH₂CH(CH₃)-), (-C(CH₃)₂CH₂CH₂-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)NH-), (-CH(CH₃)CH₂-), 등을 포함한다.
- [0109] "치환된 알킬렌"은 아래의 "치환된"의 정의에서 탄소에 대해 기술한 것과 같은 치환기로 치환된 1 내지 3개의 수소를 갖는 알킬렌기를 지칭한다.
- [0110] 용어 "알칸"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기 및 알킬렌기를 지칭한다.
- [0111] 용어 "알킬아미노알킬", "알킬아미노알케닐", 및 "알킬아미노알키닐"은 기 R'NHR"을 지칭하며, 식 중 R'은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기이고, R"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌기이다.
- [0112] 용어 "알카릴" 또는 "아랄킬"은 -알킬렌-아릴 및 -치환된 알킬렌-아릴 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌, 치환된 알킬렌, 및 아릴은 본원에서 정의된 것이다.
- [0113] "알콕시"는 -O-알킬 기를 지칭하며, 식 중 알킬은 본원에서 정의된 것과 같다. 알콕시는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로톡시, 이소프로톡시, n-부톡시, t-부톡시, 세크-부톡시, n-펜톡시 등을 포함한다. 용어 "알콕시"는 또한 알케닐-O-, 시클로알킬-O-, 시클로알케닐-O-, 및 알키닐-O- 기를 지칭하며, 식 중 알케닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 및 알키닐은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0114] 용어 "치환된 알콕시"는 치환된 알킬-O-, 치환된 알케닐-O-, 치환된 시클로알킬-O-, 치환된 시클로알케닐-O-, 및 치환된 알키닐-O-를 지칭하며, 식 중 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 및 치환된 알키닐은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0115] 용어 "알콕시아미노"는 -NH-알콕시 기를 지칭하며, 식 중 알콕시는 본원에서 정의된 것이다.
- [0116] 용어 "할로알콕시"는 알킬-O- 기를 지칭하며, 식 중 알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로기로 치환되었고, 예를 들어 트리플루오로메톡시 등과 같은 기를 포함한다.
- [0117] 용어 "할로알킬"은 전술한 것과 같은 치환된 알킬기를 지칭하며, 식 중 알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로기로 치환된 것이다. 이러한 기의 예는 플루오로알킬기, 예컨대 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0118] 용어 "알킬알콕시"는 -알킬렌-O-알킬, 알킬렌-O-치환된 알킬, 치환된 알킬렌-O-알킬, 및 치환된 알킬렌-O-치환된 알킬을 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알킬렌, 및 치환된 알킬렌은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0119] 용어 "알킬티오알콕시"는 -알킬렌-S-알킬, 알킬렌-S-치환된 알킬, 치환된 알킬렌-S-알킬, 및 치환된 알킬렌-S-치환된 알킬을 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알킬렌, 및 치환된 알킬렌은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0120] "알케닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어 2개 내지 4개의 탄소 원자를 갖고 적어도 1개, 예를 들어 1개 내지 2개의 이중 결합 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분지형 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어 바이-비닐, 알릴, 및 부트-3-엔-1-일을 포함한다. 이 용어 내에는 시스 및 트랜스 이성질체 또는 이들 이성질체의 혼합물이 포함된다.
- [0121] 용어 "치환된 알케닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기, 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알케닐기를 지칭한다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아

릴.

- [0122] "알킬닐"은 2개 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어 2개 내지 3개의 탄소 원자를 갖고 적어도 1개의, 예를 들어 1개 내지 2개의 삼중 결합 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분지형 1가 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이러한 알킬닐기의 예는 아세틸레닐($-C\equiv CH$) 및 프로파르길($-CH_2C\equiv CH$)을 포함한다.
- [0123] 용어 "치환된 알킬닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알킬닐 기를 지칭한다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로겐, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, $-SO-$ 알킬, $-SO-$ 치환된 알킬, $-SO-$ 아릴, $-SO-$ 헤테로아릴, $-SO_2-$ 알킬, $-SO_2-$ 치환된 알킬, $-SO_2-$ 아릴, 및 $-SO_2-$ 헤테로아릴.
- [0124] "알킬닐옥시"는 $-O-$ 알킬닐기를 지칭하며, 식 중 알킬닐은 본원에서 정의된 것과 같다. 알킬닐옥시는, 예를 들어 에틸닐옥시, 프로피닐옥시 등을 포함한다.
- [0125] "아실"은 $H-C(O)-$, 알킬- $C(O)-$, 치환된 알킬- $C(O)-$, 알케닐- $C(O)-$, 치환된 알케닐- $C(O)-$, 알킬닐- $C(O)-$, 치환된 알킬닐- $C(O)-$, 시클로알킬- $C(O)-$, 치환된 시클로알킬- $C(O)-$, 시클로알케닐- $C(O)-$, 치환된 시클로알케닐- $C(O)-$, 아릴- $C(O)-$, 치환된 아릴- $C(O)-$, 헤테로아릴- $C(O)-$, 치환된 헤테로아릴- $C(O)-$, 헤테로시클릴- $C(O)-$, 및 치환된 헤테로시클릴- $C(O)-$ 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다. 예를 들어, 아실은 "아세틸"기 $CH_3C(O)$ 를 포함한다.
- [0126] "아실아미노"는 $-NR^{20}C(O)$ 알킬, $-NR^{20}C(O)$ 치환된 알킬, $N R^{20}C(O)$ 시클로알킬, $-NR^{20}C(O)$ 치환된 시클로알킬, $-NR^{20}C(O)$ 시클로알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 치환된 시클로알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 치환된 알케닐, $-NR^{20}C(O)$ 알킬닐, $-NR^{20}C(O)$ 치환된 알킬닐, $-NR^{20}C(O)$ 아릴, $-NR^{20}C(O)$ 치환된 아릴, $-NR^{20}C(O)$ 헤테로아릴, $-NR^{20}C(O)$ 치환된 헤테로아릴, $-NR^{20}C(O)$ 헤테로시클릭, 및 $-NR^{20}C(O)$ 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 R^{20} 은 수소 또는 알킬이고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0127] "아미노카르보닐" 또는 용어 "아미노아실"은 $-C(O)NR^{21}R^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 질소와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0128] "아미노카르보닐아미노"는 $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} , R^{22} , 및 R^{23} 은 수소, 알킬, 아릴, 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R 기가 합쳐져 헤테로시클릴기를 형성한다.
- [0129] 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 $-NRC(O)OR$ 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0130] 용어 "아실옥시"는 알킬- $C(O)O-$, 치환된 알킬- $C(O)O-$, 시클로알킬- $C(O)O-$, 치환된 시클로알킬- $C(O)O-$, 아릴- $C(O)O-$, 헤테로아릴- $C(O)O-$, 및 헤테로시클릴- $C(O)O-$ 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 것과 같다.

- [0131] "아미노설폰"은 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 질소와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0132] "설폰아미노"는 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 원자와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0133] "아릴" 또는 "Ar"은 6 내지 18개의 탄소 원자로 이루어지고 다수의 축합된 고리를 갖는 (페닐기에 존재하는 것과 같은) 단일 고리 또는 고리 시스템을 갖는 1가 방향족 카르보시클릭 기를 지칭하며(이러한 방향족 고리 시스템의 예는 나프틸, 안트릴, 및 인다닐을 포함함), 부착 지점이 방향족 고리의 원자를 통과하는 경우 축합된 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다. 이 용어는, 예를 들어 페닐 및 나프틸을 포함한다. 아릴 치환기에 대한 정에 의해 달리 구속되지 않는 한, 이러한 아릴 기는 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다: 아실옥시, 하이드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알카릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 카르복실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릭, 헤테로시클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오헤테로아릴옥시, $-\text{SO}-$ 알킬, $-\text{SO}-$ 치환된 알킬, $-\text{SO}-$ 아릴, $-\text{SO}-$ 헤테로아릴, $-\text{SO}_2-$ 알킬, $-\text{SO}_2-$ 치환된 알킬, $-\text{SO}_2-$ 아릴, $-\text{SO}_2-$ 헤테로아릴, 및 트리할로메틸.
- [0134] "아릴옥시"는 $-\text{O}-$ 아릴 기를 지칭하며, 식 중 아릴은, 예를 들어 본원에서 정의된 것과 같은 선택적으로 치환된 아릴을 포함하여 페녹시, 나프톡시 등을 포함한다.
- [0135] "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 기를 지칭한다.
- [0136] 용어 "치환된 아미노"는 $-\text{NRR}$ 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은, 적어도 하나의 R이 수소가 아닌 경우, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 적어도 하나의 R이 수소가 아닌 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0137] 용어 "아지도"는 군 $-\text{N}_3$ 기를 지칭한다.
- [0138] "카르복실", "카르복시", 또는 "카르복실레이트"는 $-\text{CO}_2\text{H}$ 또는 이의 염을 지칭한다.
- [0139] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르" 또는 용어 "카르복시알킬" 또는 "카르복실알킬"은 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 알케닐, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환 알케닐, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 알키닐, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 알키닐, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 아릴, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 아릴, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 시클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 시클로알킬, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 시클로알케닐, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 시클로알케닐, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 헤테로아릴, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 헤테로아릴, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 헤테로시클릭, 및 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0140] "(카르복실 에스테르)옥시" 또는 "카르보네이트"는 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 알킬, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 알킬, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 알케닐, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 알케닐, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 알키닐, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 알키닐, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 아릴, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 치환된 아릴,

-O-C(O)O-시클로알킬, -O-C(O)O-치환된 시클로알킬, -O-C(O)O-시클로알케닐, -O-C(O)O-치환된 시클로알케닐, -O-C(O)O-헤테로아릴, -O-C(O)O-치환된 헤테로아릴, -O-C(O)O-헤테로시클릭, 및 -O-C(O)O-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

[0141] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 기를 지칭한다.

[0142] "시클로알킬"은 3 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 축합된 고리 시스템, 가교된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하여 1개 또는 여러 개의 환형 고리를 갖는 환형 알킬 기를 지칭한다. 적절한 시클로알킬 기의 예는, 예를 들어 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로옥틸 등을 포함한다. 이러한 시클로알킬 기는, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로옥틸 등과 같은 단일 고리 구조, 또는 아다만타닐 등과 같은 다수의 고리 구조를 포함한다.

[0143] 용어 "치환된 시클로알킬"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다: 중수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.

[0144] "시클로알케닐"은 3 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 1개 또는 여러 개의 고리를 가지며 적어도 하나의 이중 결합, 예를 들어 1 내지 2개의 이중 결합을 갖는 비-방향족 환형 알킬 기를 지칭한다.

[0145] 용어 "치환된 시클로알케닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알케닐 기를 지칭한다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.

[0146] "시클로알키닐"은 5 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 1개 또는 여러 개의 고리를 갖고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 비-방향족 시클로알킬 기를 지칭한다.

[0147] "시클로알콕시"는 -O-시클로알킬을 지칭한다.

[0148] "시클로알케닐옥시"는 -O-시클로알케닐을 지칭한다.

[0149] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 지칭한다.

[0150] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0151] "헤테로아릴"은 1 내지 15개의 탄소 원자(예를 들어 1 내지 10개의 탄소 원자); 및 고리 내의 산소, 질소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자로 이루어진 방향족 기를 지칭한다. 이러한 헤테로아릴 기는 (예를 들어 인돌리디닐, 퀴놀리닐, 벤조푸란, 벤조이미다졸릴, 또는 벤조티에닐과 같은 기의 경우에서처럼) 하나의 고리(예를 들어 피리디닐, 이미다졸릴, 또는 푸릴) 또는 여러 개의 축합된 고리를 고리 시스템에 가질 수 있으며, 부착 부위가 방향족 고리의 원자를 통과하는 경우, 고리 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고 고리 시스템의 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 임의로 산화되어 N-산화물(N*설피닐, 또는 설포닐 모이어티를 제공한다. 이 용어는, 예를 들어 피리디닐, 피롤릴, 인돌릴, 티오펜릴, 및 푸라닐을 포함한다. 헤테로아릴 치환기에 대한 정에 의해 달리 구속되지 않는 한, 이러한 헤테로아릴 기는 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환될 수 있다: 아실옥시, 하이드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알카릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 카르복

실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오헤테로아릴옥시, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴, 및 트리할로메틸.

[0152] 용어 "헤테로아랄킬"은 -알킬렌-헤테로아릴 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌 및 헤테로아릴은 본원에서 정의된 것이다. 이 용어는, 예를 들어 피리딜메틸, 피리딜에틸, 인돌릴메틸 등을 포함한다.

[0153] "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴을 지칭한다.

[0154] "헤테로고리", "헤테로시클릭", "헤테로시클로알킬", 및 "헤테로시클릴"은 융합된 고리 시스템, 가교된 고리 시스템, 및 스피로 고리 시스템을 포함하여 하나의 고리 또는 여러 개의 축합된 고리를 갖고, 1 내지 10개의 헤테로 원자를 포함하여 3 내지 20개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 불포화 기를 지칭한다. 이들 고리 원자는 질소, 황, 또는 산소로 이루어진 군으로부터 선택되고, 융합된 고리 시스템에서, 부착 부위가 비-방향족 고리를 통과하는 경우, 고리 중 하나 이상은 시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로시클릭 기의 질소 및/또는 황 원자(들)는 임의로 산화되어 N-산화물, -S(O)-, 또는 -SO₂- 모이어티를 제공한다.

[0155] 헤테로고리 및 헤테로아릴의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이소옥사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐(티아모르폴리닐로도 지칭됨), 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리딘, 테트라하이드로푸라닐, 벤조[d][1,3]옥사티올, 벤조[d][1,3]디옥솔, 등.

[0156] 헤테로시클릭 치환기에 대한 정의에 의해 달리 구속되지 않는 한, 이러한 헤테로시클릭 기는 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기로 임의 치환될 수 있다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 융합된 헤테로사이클.

[0157] "헤테로시클릴옥시"는 -O-헤테로시클릴 기를 지칭한다.

[0158] 용어 "헤테로시클릴티오"는 헤테로시클릭-S- 기를 지칭한다.

[0159] 용어 "헤테로시클렌"은 본원에서 정의된 바와 같이, 헤테로고리로 형성된 디라디칼 기를 지칭한다.

[0160] 용어 "하이드록시아미노"는 -NHOH 기를 지칭한다.

[0161] "니트로"는 -NO₂ 기를 지칭한다.

[0162] "옥소"는 원자(=O)를 지칭한다.

[0163] "설폰닐"은 SO₂-알킬, SO₂-치환된 알킬, SO₂-알케닐, SO₂-치환된 알케닐, SO₂-시클로알킬, SO₂-치환된 시클로알킬, SO₂-시클로알케닐, SO₂-치환된 시클로알케닐, SO₂-아릴, SO₂-치환된 아릴, SO₂-헤테로아릴, SO₂-치환된 헤테로아릴, SO₂-헤테로시클릭, 및 SO₂-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다. 설폰닐은, 예를 들어 메틸-SO₂-, 페닐-SO₂-, 및 4-메톡시페닐-SO₂-를 포함한다.

[0164] "설폰닐옥시"는 -OSO₂-알킬, OSO₂-치환된 알킬, OSO₂-알케닐, OSO₂-치환된 알케닐, OSO₂-시클로알킬, OSO₂-치환된 시클로알킬, OSO₂-시클로알케닐, OSO₂-치환된 시클로알케닐, OSO₂-아릴, OSO₂-치환된 아릴, OSO₂-헤테로아릴,

OSO₂-치환된 헤테로아릴, OSO₂-헤테로시클릭, 및 OSO₂ 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

[0165] 용어 "아미노카르보닐옥시"는 -OC(O)NRR 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭이고, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

[0166] "티올"은 -SH 기를 지칭한다.

[0167] "티옥소" 또는 용어 "티오케토"는 원자(=S)를 지칭한다.

[0168] "알킬티오" 또는 용어 "티오알콕시"는 -S-알킬기를 지칭하며, 식 중 알킬은 본원에서 정의된 것과 같다. 일부 구현예에서, 황은 -S(O)-로 산화될 수 있다. 설폭시드는 하나 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다.

[0169] 용어 "치환된 티오알콕시"는 -S-치환된 알킬 기를 지칭한다.

[0170] 용어 "티오아릴옥시"는 아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 아릴기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 선택적으로 치환된 아릴 기를 포함한다.

[0171] 용어 "티오헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로아릴기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 선택적으로 치환된 아릴 기를 포함한다.

[0172] 용어 "티오헤테로시클로옥시"는 헤테로시클릭-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로시클릭기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 선택적으로 치환된 헤테로시클릭 기를 포함한다.

[0173] 본원의 개시에 추가하여, 특정 기 또는 라디칼을 수식하는 데 사용될 때의 용어 "치환된"은 특정 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각 서로 독립적으로, 아래에 정의된 것과 같은 동일하거나 상이한 치환기로 치환되는 것을 의미할 수도 있다.

[0174] 본원의 개별 용어와 관련하여 개시된 기에 더하여, 특정 기 또는 라디칼의 포화된 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소에 대한 치환(단일 탄소 상의 임의의 2개의 수소는 =O, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂ 또는 =S로 치환될 수 있음)을 위한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, 중수소, -R⁶⁰, 할로, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR^{80,80}R⁸⁰, 트리할로메틸, -CN, -OCN, SCN, NO, NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, OSO₂O⁻M⁺, OSO₂OR⁷⁰, P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR^{80,80}R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR^{80,80}R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OM⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR^{80,80}R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ 및 -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR^{80,80}R⁸⁰이며, 식 중 R⁶⁰은 선택적으로 치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R⁷⁰은 독립적으로 수소 또는 R⁶⁰이고; 각각의 R⁸⁰은 독립적으로 R⁷⁰이거나, 대안적으로, 2개의 R⁸⁰은 이들이 결합되는 질소 원자와 합쳐져, O, N, 및 S(이 중 N은 -H 또는 C₁-C₃ 알킬 치환기를 가질 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가 헤테로원자를 선택적으로 포함할 수 있는 5원, 6원, 또는 7원 헤테로시클로알킬을 형성하고; 각각의 M⁺는 순 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M⁺는 독립적으로, 예를 들어 K⁺, Na⁺, Li⁺와 같은 알칼리 이온; N(R⁶⁰)₄⁺와 같은 암모늄 이온; [Ca²⁺]_{0.5}, [Mg²⁺]_{0.5}, 또는 [Ba²⁺]_{0.5}와 같은 알칼리 토류 이온일 수 있다("아래 첨자 0.5는 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온 중 하나가 본 개시의 화합물의 이온화된 형태이고 다른 하나는 염화물과 같은 일반적인 반대 이온이거나; 2개의 이온화된 본 개시의 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온의 역할을 하거나; 이중으로 이온화된 본 개시의 화합물이 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온의 역할을 할 수 있음을 의미한다). 특정 예로서, -NR^{80,80}R⁸⁰은 -NH₂, -NH-알킬, *N*-피롤리디닐, *N*-피페라

지닐, 4*N*-메틸-피페라진-1-일, 및 *N*-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0175] 본원의 개시에 더하여, "치환된" 알켄, 알킨, 아릴 및 헤테로아릴기의 불포화 탄소 원자 상의 수소에 대한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, 중수소, R^{60} , 할로, $-O^{-}M^{+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{-}M^{+}$, $-NR^{80,80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, OCN , SCN , NO , NO_2 , N_3 , SO_2R^{70} , $SO_3^{-}M^{+}$, SO_3R^{70} , OSO_2R^{70} , $OSO_3^{-}M^{+}$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^2(M^{+})_2$, $P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^{-}M^{+}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80,80}$, $-C(NR^{70})NR^{80,80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^{-}M^{+}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $NR^{70}C(O)R^{70}$, $NR^{70}C(S)R^{70}$, $NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80,80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80,80}$ 이고, 식 중 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^{+} 는 위에서 정의된 바와 같으며, 단, 치환된 알켄 또는 알킨의 경우, 치환기는 $-O^{-}M^{+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, 또는 $-S^{-}M^{+}$ 가 아니다.

[0176] 본원의 개별 용어와 관련하여 개시된 기에 더하여, "치환된" 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬의 질소 원자 상의 수소에 대한 치환기는, 달리 명시되지 않는 한, $-R^{60}$, $-O^{-}M^{+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{-}M^{+}$, $-NR^{80,80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^{-}M^{+}$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^{-}M^{+}$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O)_2(M^{+})_2$, $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80,80}$, $-C(NR^{70})NR^{80,80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80,80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80,80}$ 이며, 식 중 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^{+} 는 위에서 정의된 바와 같다.

[0177] 본원의 개시에 추가하여, 일부 구현예에서, 치환되는 기는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, 1, 2, 또는 3개의 치환기, 1 또는 2개의 치환기, 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0178] 위에서 정의된 모든 치환기에서, 치환기를 자신에 대한 추가의 치환기를 이용해 정의함으로써 도달한 중합체는 (예를 들어 치환된 아릴이 치환된 아릴기를 치환기로서 갖고, 상기 치환기 자체가 치환된 아릴기로 치환된 것이고, 상기 치환된 아릴기가 치환된 아릴기로 추가로 치환되는 경우 등), 달리 명시되지 않는 한, 본원에 포함되도록 의도되지는 않는다. 이러한 경우, 이러한 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 본원에서 특이적으로 고려되는 치환된 아릴기의 연속 치환은 치환된 아릴-(치환된 아릴)-치환된 아릴로 제한된다. 그러나, 예를 들어, 폴리에테르로서 정의된 치환 기는 3개를 초과하는 연속 치환, 예를 들어, $-O-(CH_2CH_2O)_n-H$ 를 함유할 수 있으며, 여기서 n 은 1, 2, 3 또는 그 이상일 수 있다.

[0179] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 명시적으로 정의되지 않은 치환기의 명명법은 작용기의 말단 부분을 명명하고, 이어서 부착 지점 방향의 인접 작용기를 명명함으로써 도달된다. 예를 들어, 치환기 "아릴알킬옥시카르보닐"은 (아릴)-(알킬)-O-C(O)- 기를 지칭한다.

[0180] 하나 이상의 치환기를 함유하는 본원에 개시된 임의의 기와 관련하여, 당연히 이러한 기는 입체적으로 비현실적인 및/또는 합성적으로 구현 불가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것으로 이해된다. 또한, 대상 화합물은 이들 화합물의 치환으로부터 발생하는 모든 입체화학적 이성질체를 포함한다.

[0181] 치환기 또는 기가 "중수소(들)를 포함한다"라고 언급될 경우, 해당 치환기 또는 기 자체가 중수소일 수 있거나, 해당 치환기 또는 기가 이의 화학적 구조 내에 적어도 하나의 중수소 치환을 함유할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 치환기 "-R"이 "중수소를 포함하는" 것으로 정의될 경우, -R은 -D(-중수소)일 수 있거나, -R로 제시된 다른 조건과 일치하는 $-CD_3$ 과 같은 기일 수 있음을 이해해야 한다.

[0182] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "지방"은 수소로 이루어진 장쇄(선형) 소수성 부분을 갖는 화합물 및 완전히 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있는 4 내지 26개의 탄소 원자 중 어느 것을 포함하는 화합물을 기술한다.

[0183] "약학적으로 허용가능한", "생리학적으로 허용가능한" 등과 같은 문구는, 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하여, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증이 없는 인간의 조직에 접촉하는 용도에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 사용된다. 염을 지칭할 경우, 문구 "약학적으로 허용 가능한 염", "생리학적으로 허용 가능한 염" 등은 포유동물

과 같은, 환자에게 투여하기 위한 허용 가능한 염(주어진 투여 요법에 대해 허용 가능한 포유류 안전성을 갖는 반대 이온을 갖는 염)을 의미한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 이러한 염은, 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 테트라알킬암모늄 염 등, 그리고 해당 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무기산을 갖는 부가염, 예컨대, 염산염, 브롬화수소산염, 설페이트, 설파메이트, 포스페이트, 니트레이트, 퍼클로레이트 염, 등, 유기산을 갖는 부가염, 예컨대, 포르메이트, 타르trate이트, 베실레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레이트, 옥살레이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 옥살레이트, 글리콜레이트, 헤미-옥살레이트, 헤미-푸마레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 락테이트, 시트레이트, 아스코르베이트, 파모에이트, 하이드록시말레이트, 페닐아세테이트, 글루타메이트, 2-아세톡시벤조에이트, 토실레이트, 에탄디설포네이트, 이세티오네이트 염, 등과 같은 약학적으로 허용가능한 무기 염기 또는 유기 염기로부터 유래될 수 있다.

[0184] 용어 "이의 염"은 산의 양성자가 금속 양이온 또는 유기 양이온 등과 같은 양이온으로 치환될 때 형성되는 화합물을 의미한다. 사용되는 경우, 환자에게 투여하도록 의도된 것이 아닌 중간체 화합물의 염의 경우에는 요구되지 않을지라도, 해당 염은 약학적으로 허용가능한 염이다. 예로서, 본 화합물의 염은, 화합물이 무기 또는 유기산에 의해 양성자화되어 염의 음이온성 성분으로서의 무기산 또는 유기산의 접합체 염기와 양이온을 형성하는 것들을 포함한다.

[0185] "용매화물"은 본 개시의 화합물 또는 염과 하나 이상의 용매 분자의 물리적 연관을 지칭하며, 유기, 무기, 또는 둘 모두의 혼합물을 포함한다. 이러한 물리적 연관은 수소 결합을 포함한다. 소정의 경우, 용매화물은, 예를 들어 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고형분의 결정 격자에 혼입될 때, 단리될 수 있을 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적인 배열 및/또는 비-규칙적인 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 용매 분자의 화학량론적 또는 비화학량론적 양 중 하나를 포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 용매화물 및 단리가능한 용매화물 둘 모두를 포함한다. 용매의 일부 예는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, *N,N*-디메틸포름아미드, 테트라히드로퓨란, 디메틸설포라이드, 및 물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물(예를 들어, 단수화물, 이수화물 등)이다. 따라서, 예시적인 용매화물은 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 이소프로판올레이트 등을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 용매화 방법은 대체로 당업계에 공지되어 있다.

[0186] "입체이성질체(들)"는 동일한 원자 연결성을 갖지만 공간에서 상이한 원자 배열을 갖는 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 시스-트랜스 이성질체, E 및 Z 이성질체, 거울상이성질체, 및 부분 입체이성질체를 포함한다. 화합물의 라세미체 및 광학적으로 순수한 입체이성질체와 같은 모든 형태가 본원에서 고려된다. 적어도 하나의 입체형성 중심을 갖지만 입체화학을 참조하지 않고 그려지는 화학식 및 화합물은, 라세미 화합물뿐만 아니라 별도의 입체이성질체, 예를 들어, R- 및/또는 S-입체이성질체 둘 다를 포함하도록 의도되며, 이들 부분 입체이성질체가 기하학적으로 실현 가능한 한, 부분 입체이성질체의 각각의 순열(permutation) 등을 포함한다.

[0187] "결정질" 고체는, 이의 기본적인 3차원 구조가 결정 격자를 형성하는 원자 또는 분자의 매우 규칙적인 패턴(장거리 질서(long range order)를 가짐)을 함유하며, 이에 따라 이의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴에서 선명한 특징적인 결정질 피크(들)를 나타내는 고체 유형이다. 일부 경우, 결정질 고체는 동일한 화학적 조성을 갖지만, 해당 결정질 고체 상태의 패킹, 기하학적 배열, 및 다른 기술적 특성이 상이한, "다형체"로 알려진 상이한 결정질 형태로 존재할 수 있다. 이와 같이, 다형체는, 예를 들어 화합물의 용해도, 용해 속도, 생체이용률, 화학적 및 물리적 안정성, 유동성, 및 압축성 등 뿐만 아니라 해당 화합물에 기초한 의약품의 안전성 및 효능에 영향을 미치는 상이한 고상 물리적 특성을 가질 수 있다. 다형체를 제조하는 프로세스에서, 총 물리적 순도 또는 광학적 순도의 관점에서, 추가적인 정제가 또한 달성될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비정질"은 이의 분자의 위치에서 실질적으로 장거리 질서(no long range order)를 갖지 않는 고체 물질을 지칭하며, 여기에서 분자는 효과적으로 잘 정의된 배열, 예를 들어 분자 패킹이 없고 장거리 질서가 없도록 무작위 방식으로 배열된다. 비정질 고체는 일반적으로 등방성이다; 즉, 모든 방향으로 유사한 특성을 나타내며, 명확한 융점을 갖지 않는다. 예를 들어, 비정질 물질은 이의 X-선 회절(XRPD) 패턴에서 실질적으로 예리한 특징적인 결정질 피크(들)를 갖지 않는(즉, 이는 XRPD로 결정 시 결정질이 아닌) 고형 물질이다. 그 대신, 하나 또는 여러 개의 넓은 피크(예를 들어, 할로)가 이의 XRPD 패턴으로 나타난다. 넓은 피크는 비정질 고체의 특징이다. 따라서, "비정질" 대상 화합물/물질은, 실질적으로 결정화도를 갖지 않는 것, 즉 10% 결정화도 미만, 8% 결정화도 미만, 6% 결정화도 미만, 4% 결정화도 미만, 2% 결정화도 미만, 1% 결정화도 미만, 또는 0% 결정화도를 갖는 것, 예를 들어 XRPD로 결정 시, 적어도 90%, 적어도 92%, 적어도 94%, 적어도 96%, 적어도 98%, 또는 100%의 비정질인 것을 특징으로 하는 것이다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 결정화도(%)는 공지된 표준 또는 내부 표준의 참조 피크일 수 있는 참조 피크와 비교하여 XRPD 회절도에서 하나 이상의 피크의 강도를 측정함으로써 결정될 수 있

다. 전술한 백분율을 중량%로 제공하는 정량적 방법을 포함하여, 시차 주사 열량 측정계(DSC) 분석, 푸리에 변환 적외선 분광법(FTIR), 및 다른 정량적 방법과 같은, 다른 특성화 기술 또한 대상 화합물/물질의 비정질 또는 결정질 백분율을 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0188] 본 개시의 물질의 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 참조하는 경우, 문구 "~로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는"은, 인용된 특징적인 XRPD 회절 피크의 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15개 이상(모두를 포함함)을 갖는 것을 특징으로 하는 물질을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 이러한 문구는 언급되지 않은 다른 XRPD 회절 피크의 포함에 대해 개방되는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는 한, XRPD 분석은 CuK α 방사선 소스(파장 = 1.54060 Å)을 사용하는 X-선 분말 회절계를 이용하여 수행되었다.

[0189] "호변이성질체"는 에놀-케토 호변이성질체 및 이민-엔아민 호변이성질체와 같이 원자의 전자적 결합 및/또는 양성자 위치만이 상이한 대안적인 분자 형태를 지칭하거나, 피라졸, 이미다졸, 벤즈아미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸과 같이 $-N=C(H)-NH-$ 고리 원자 배열을 함유하는 헤테로아릴 기의 호변이성 형태를 지칭한다. 당업자는 다른 호변이성질체 고리 원자 배열이 가능하다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 중성 형태로 도식된 동일한 분자 내에 산 및 염기기를 함유하는 화합물은 또한, 아미노산/암모늄 카르복실레이트 호변이성질체의 경우와 같이, 쌍성이온 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 중성 형태의 아미노 및 이수소화 인산염 작용기 둘 모두를 함유하는 것으로 도식된 본 개시의 화합물은 또한 암모늄 이수소화 인산염 쌍성이온으로서 쌍성이온 형태로 존재할 수 있다.

[0190] "전구약물"은 생리학적 조건 하에서 또는 용매 용해에 의해 본원에 기술된 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약학적으로 허용가능한 생물학적 활성 화합물의 전구체를 지칭한다. 전구약물은 대상체에게 투여될 때 비활성일 수 있으며, 예를 들어, 에스테르, 인산염 에스테르 등일 수 있지만, 예를 들어, 가수분해에 의해 생체 내에서 활성 화합물로 전환되어 유리 카르복시산 또는 유리 히드록실기로 전환된다. 전구약물 화합물은 종종 포유류 유기체에서 용해도, 조직 호환성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(예를 들어, Bundgard, H.의 문헌[Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 전구약물에 대한 논의는 Higuchi, T. 등의 문헌["Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14], 및 Edward B(편집)의 문헌[Bioreversible Carriers in Drug Design, Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공되어 있으며, 이들 둘 모두는 본원에 참조로서 통합된다. 용어 "전구약물"은 또한 해당 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 때 생체 내에서 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하는 것을 의미한다. 본원에 기술된 활성 화합물의 전구약물은, 통상적인 조작으로 또는 생체 내에서 활성 화합물 중 존재하는 작용기가 부모 활성 화합물로 절단되는 변형 방식으로, 활성 화합물 중 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은, 활성 화합물의 전구약물이 포유류 대상체에게 투여될 때, 유리 하이드록실기, 유리 아미노기 또는 유리 메르캅토기를 각각 형성도록 절단되는, 임의의 기에 하이드록시기, 아미노기 또는 메르캅토기가 결합된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는 에스테르(예를 들어, 아세테이트, 포름산염, 벤조에이트 등), 알코올의 카르보네이트, 카르바메이트, 및 이수소화 인산염 유도체, 또는 아마이드(예를 들어, 아세트아미드, 포름아미드, 벤즈아미드 등), 카르바메이트 등, 활성 화합물 중 아민 작용기의 유도체 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0191] 본원의 화합물은 상이한 염, 및 입체이성질체 중 존재할 수 있으며, 본 개시는 대상 화합물의 입체이성질체의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물과 같은 염, 용매화물, 및 입체이성질체의 모든 순열을 포함하는 것으로 의도된다는 것을 이해할 것이다.

[0192] "증기"는 임계 온도보다 낮은 온도에서 기체 상태에 있는 고체 물질이며, 이는 해당 증기가 온도를 감소시키지 않고 그에 대한 압력을 증가시킴으로써 액체로 응축될 수 있음을 의미한다.

[0193] 본원에서 사용되는 "에어로졸"은 기상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 아산화질소, 크세논, 아르곤, 및 다른 가스뿐만 아니라 이들의 혼합물)으로 이루어진 미세한 고형 입자 또는 액적의 현탁액이다. 본원에서 사용되는 "미스트"는 증기와 상이한 에어로졸의 하위유형이며, 기상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 및 이들의 혼합물)에 현탁된 액체 액적(액상)의 분산액이다. 에어로졸 또는 미스트의 액적은 수성 액체, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물에 용해된 약물 모이어티를 포함할 수 있다. 에어로졸 또는 미스트의 기상은 공기, 산소, 헬륨, 또는 다른 가스, 예컨대 아산화질소, 크세논, 및/또는 아르곤을 포함할 수 있으며, 여기에는 이들의 혼합물이 포함된다. 미스트는 고형분 미립자를 포함하지 않는다. 본 개시의 에어로졸 및 미스트는 임의의 적절한 방법 및 장치에 의해 생성될 수 있으며, 이의 예는 본원에 제시되어 있다(예를 들어, 흡입기 또는 네블라이저(네블라이저)의 사용을

통해 생성됨).

- [0194] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 용어 "제형"과 동등하다.
- [0195] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "흡입 세션"은, 주어진 투여량을 흡입하는 데 필요한 호흡 수에 관계없이, 대상체가 주어진 약물 투여량을 흡입하는 투여 이벤트를 기술한다. 예를 들어, 10 mg의 약물을 1일 2회 복용하도록 처방된 대상체는 2회의 흡입 세션을 수행하게 되며, 각각의 흡입 세션을 통해 10 mg의 약물을 제공받는다. 각 흡입 세션에 맞는 시간의 길이 및 호흡 수는 사용된 흡입 장치, 호흡 당 흡입되는 약물의 양, 투여 형태 중 약물의 농도, 대상체의 호흡 패턴 등과 같은 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0196] 본원에서 사용되는 용어 "치료(treating 또는 treatment)"는 포유동물(특히 인간)과 같은 환자에서 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 것을 의미하며, 다음을 포함한다: 환자에서 질환 또는 의학적 병태를 개선하는 것, 예컨대 질환 또는 의학적 병태를 제거하거나 퇴행을 유도하는 것; 예를 들어 환자의 질환 또는 의학적 병태의 발생을 늦추거나 정지시킴으로써, 질환 또는 의학적 병태를 억제하는 것; 또는 환자에서 질환 또는 의학적 병태의 증상을 완화시키는 것. 치료는, 환자가 여전히 병태에 의해 영향을 받을 수 있다는 사실에도 불구하고, 환자에서 개선이 관찰되도록, 기저 병태, 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 또는 심리적 증상의 제거 또는 완화와 같은 치료적 이점을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 치료는 예방(prophylaxis), 즉 질환 또는 의학적 병태의 발생을 예방하거나 달리 환자에게서 질환 또는 의학적 병태의 발병을 지연시키는 것을 지칭할 수 있다.
- [0197] 본원에서 상호 교환적으로 사용되는 "환자" 또는 "대상체"는, 예를 들어 인간을 포함하는 임의의 포유동물일 수 있다. 환자 또는 대상체는 치료 대상 병태를 가졌거나 이에 걸리기 쉬울 수 있다.
- [0198] 용어 "투여 일정"은 약물 치료에 있어서 해당 약물의 유형, 양, 기간, ·절차 등을 시간 프레임으로 표시하는 계획으로서, 각각의 약물의 투여량, 투여 방법, ·투여 순서, ·투여 일자, 등이 표시된다. 투여되도록 지정된 날짜는 약물 투여의 시작 전에 결정된다. 투여는 일련의 투여 일정을 "과정"으로 하여, 해당 과정을 반복함으로써 지속된다. "지속적인" 투여 일정은 치료 과정 동안 중단 없이 매일 투여하는 것을 의미한다. 투여 일정이 "간헐적" 투여 일정을 따르는 경우, 해당 과정 내에서, 투여 일자에 이어서 "휴약 일수" 또는 약물의 비투여 일수가 이어질 수 있다. "약물 휴약기"는 해당 약물이 사전에 결정된 투여 일정으로 투여되지 않음을 나타낸다. 예를 들어, 여러 치료 과정을 거친 후, 대상체는 투여 일정의 일부로서, 예를 들어, 활성 치료를 재-재개하기 전, 조절된 약물 휴약기를 처방받을 수 있다.
- [0199] 본원에 열거된 모든 질환 및 장애는 미국 정신과 협회(American Psychiatric Association)에 의해 공개된 정신 장애의 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5) 또는 세계 보건 기구(World Health Organization)에 의해 공개된 국제 질환 분류(International Classification of Diseases, ICD)에 기술된 바와 같이 정의될 수 있다.
- [0200] 일부 구현예에서 본 개시는, 흡입을 통해 미스트와 같은 에어로졸에 용해된 정신자극제 약물을 투여하는 단계를 포함하는, 이의 필요로 하는 환자에게 정신자극제 약물을 전달하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 에어로졸은 외부에서 부가된 열 없이 발생된다(이는 진동하는 메시 또는 다른 네블라이저와 같은, 에어로졸 자체의 형성에 의해 야기되는 경미한 온도 증가를 배제하지 않는다. 그러나, 이러한 경미한 온도 증가는 종종 조성물의 냉각을 초래하는 약물의 증발에 의해 상쇄될 수 있다).
- [0201] 정신자극제 약물은 부분적 및 전체 작용제 둘 모두를 포함하는, 5-HT_{2A} 수용체 작용제일 수 있다. 정신자극제 약물은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는, 정신자극제 효과를 제공하는 임의의 바람직한 약물을 수 있다: i) 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 펜에틸아민 유도체: 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민(MDMA); 2C-X 펜에틸아민, 예컨대 2,5-디메톡시-4-브로모펜에틸아민 (2C-B), (4-클로로-2,5-디메톡시펜에틸)아민 (2C-C), 2,5-디메톡시-4-메틸펜에틸아민 (2C-D); 3,4-메틸렌디옥시-N-에틸암페타민 (MDEA); 1,3-벤조디옥솔릴-N-메틸부탄아민 (MBDB); 트리메톡시암페타민 (TMA), 예컨대 3,4,5-트리메톡시암페타민 (TMA), 2,4,5-트리메톡시-암페타민 (TMA-2), 2,3,4-트리메톡시암페타민 (TMA-3), 2,3,5-트리메톡시암페타민 (TMA-4), 2,3,6-트리메톡시암페타민 (TMA-5), 및 2,4,6-트리메톡시암페타민 (TMA-6); 트리메톡시펜에틸아민, 예컨대 3,4,5-트리메톡시펜에틸아민 (메스칼린) 및 이소메스칼린 (2,3,4-트리메톡시펜에틸아민); 2,5-디메톡시-4-메틸암페타민 (DOM); 2,5-디메톡시-4-에틸암페타민 (DOET); 1-(2,5-디메톡시페닐)-2-아미노프로판; (R)-DOI를 포함하는 2,5-디메톡시-4-요오드암페타민 (DOI); 4-클로로-2,5-디메톡시-암페타민 (DOC); 4-브로모-2,5-디메톡시-암페타민 (DOB); 4-브로모-2,5-디메톡시-메탐페타민 (MDOB); 및 4-브로모-3,6-디메톡시벤조시클로부텐-1-일) 메틸아민 (2C-BCB); 또는 이들의 중수소

화된 유사체; 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물; (ii) 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 트립타민 유도체: 실로시빈 (3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염) 및 이의 유도체, 예를 들어, 실로신 (4-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민), *N*-데스메틸-실로시빈 (3-[2-(메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염), 4-HO-NMT (4-하이드록시-*N*-메틸트립타민), 노르바에오시스틴 ([3-(2-아미노에틸)-1H-인돌-4-일] 이수소화 인산염, 4-하이드록시트립타민, 3-[2-(*N,N,N*-트리메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염 염, 및 4-하이드록시 TMT 염(4-하이드록시-*N,N,N*-트리메틸트립타민의 염); *N,N*-디메틸트립타민(DMT, 본원에서 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민으로도 지칭됨); 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민(5-OH-DMT); 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT); 이보게인(복합체 트립타민); 또는 이의 중수소화된 유사체, 예를 들어, 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (DMT- d_{10}), 2-(1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 (DMT- d_8), 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (5-MeO-DMT- d_{10}), 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 (5-MeO-DMT- d_8), 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (5-MeO-DMT- d_{13}), 실로신- d_{10} (3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-1,1,2,2- d_4)-1H-인돌-4-올), *N,N*-비스(메틸- d_3)-2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , *N,N*-비스(메틸- d_3)-2-(5-(메틸- d_3)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 등, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물; (iii) 리세르그아미드, 예컨대, 리세르그산 디메틸아미드(LSD) 및 이의 유도체, 예를 들어, LA-SS-Az ("LSZ" 또는 (2*S*,4*S*)-1-[[(8β) -9,10-디데하이드로-6-(메틸)에르골린-8-일]카르보닐]-2,4-디메틸아제티딘); 또는 이들의 중수소화된 유사체; 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체; 이들의 임의의 조합.

[0202] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 본원에 기술된 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 식 (II-d), 식 (III), 식 (III-a), 식 (IV), 식 (IV-a), 식 (IV-b), 식 (V), 식 (V-a), 식 (V-b), 식 (VI), 식 (VI-a), 및 식 (VI-b)의 화합물, 본원에 기술된 임의의 예시적인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물과 같은 담체와 함께 미스트와 같은 에어로졸로서 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 담체는 약 50°C 내지 약60°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물일 수 있다.

[0203] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 다음 중 하나 이상을 포함한다: *N,N*-디메틸트립타민(DMT), 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민(5-OH-DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 4-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민(실로신), DMT- d_{10} (2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4), 5-MeO-DMT- d_{10} (2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4), 및 3-(2-(비스(메틸- d_3)아미노)에틸-1,1,2,2- d_4)-1H-인돌-4-올(실로신- d_{10}), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

[0204] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 *N,N*-디메틸트립타민(DMT), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0205] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민(5-OH-DMT), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0206] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0207] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 중수소화된 트립타민을 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (DMT- d_{10}), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 (DMT- d_8), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (5-MeO-DMT- d_{10}), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 (5-MeO-DMT- d_8), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (5-MeO-DMT- d_{13}), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 3-(2-(비

스(메틸- d_3)아미노)에틸-1,1,2,2- d_4)-1H-인돌-4-올(실로신- d_{10}), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 N,N -비스(메틸- d_3)-2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 N,N -비스(메틸- d_3)-2-(5-(메틸- d_3)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0208] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 실로시빈 또는 이의 유도체이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 실로신, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0209] 추가적으로, 흡입을 통한 투여에 의해, 정신자극제 약물은 환자의 중추 신경계에 전신으로 전달될 수 있다. 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물은 약 55°C 내지 약 56°C로 가열될 수 있다. 헬륨과 산소의 혼합물이 담체로서 사용되는 경우, 헬륨은 약 50 부피%, 60 부피%, 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%로 헬륨과 산소의 혼합물 중에 존재할 수 있으며, 산소는 약 50 부피%, 40 부피%, 30 부피%, 20 부피%, 또는 10 부피%로 혼합물 중에 존재할 수 있다.

[0210] 방법은 정신자극제 약물을 포함하는 에어로졸의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 전치료는 약 90°C 내지 약 120°C(예를 들어, 약 90, 100, 110, 또는 120°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0211] 방법은, (i) 약 90°C 내지 약 120°C(예를 들어, 약 90, 100, 110, 또는 120°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 환자에게 흡입을 통해 투여하는 단계, 이에 이어지는 (ii) 약 50°C 내지 약 60°C(예를 들어, 약 50, 52, 53, 56, 58, 또는 60°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 정신자극제 약물을 환자에게 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함할 수 있고, 이에 이어서 단계 (i) 및 단계 (ii)를 반복하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (i) 및 (ii)는 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상 반복될 수 있다.

[0212] 일부 구현예에서, 본 개시는 중추 신경계(CNS) 장애 또는 정신 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 흡입을 통해, 미스트와 같은 에어로졸의 형태의 정신자극제 약물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0213] 정신자극제 약물은 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스)와 산소 또는 공기의 혼합물, 또는 다른 가스 또는 가스 혼합물과 같은 담체와 함께 에어로졸로서 전달될 수 있다. 헬륨과 산소의 혼합물은, 환자에게 정신자극제 약물을 포함하는 에어로졸을 투여하기 전에 약 50°C 내지 약 60°C(예를 들어, 약 50, 52, 53, 56, 58, 또는 60°C)까지 가열될 수 있다.

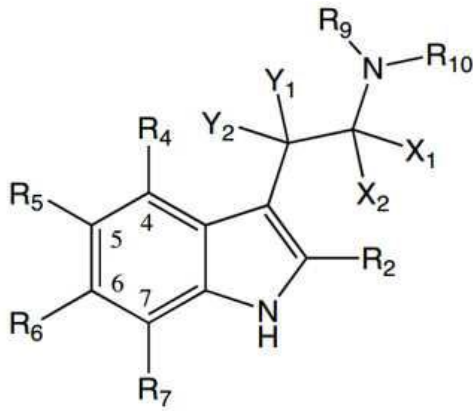
[0214] 중추 신경계 또는 심리학적 장애는, 예를 들어, 우울증, 비정형 우울증, 기분 부전증, 불안 장애, 강박 장애, 중독(마약 중독, 담배 중독, 오피오이드 중독), 알코올 중독, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 생각과 자살 시도, 양극성 및 관련 장애, 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 신경성 거식증, 신경성 폭식증, 알츠하이머병, 군집성 두통 및 편두통, 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 실어증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 성기능 장애, 도박 장애, 신경성 거식증, 신경성 폭식증, 폭식 장애와 같은 섭식 장애, 및 예를 들어 소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 페티시 장애, 성적 피학성 장애, 성적 가학성 장애, 및 복장 도착 장애 등과 같은 성도착 장애 등, 또는 본원에 제시된 다른 장애일 수 있다.

[0215] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 흡입에 의해 환자의 중추 신경계에 전달되어, 경구 전달에 비해 약물 생체 이용률을 적어도 25%(예를 들어, 적어도 약 25, 30, 35, 40, 45, 50% 이상)만큼 개선시키고, 경구 전달에 비해 C_{max} 를 적어도 25%(예를 들어, 적어도 약 25, 30, 35, 40, 45, 50% 이상)만큼 증가시키고, 경구 전달 또는 이의 조합에 비해 T_{max} 를 적어도 50%만큼 감소시키고(예를 들어, 적어도 50, 60, 70, 80% 이상 감소시킴)만큼 감소시킨다.

[0216] 예를 들어, (염 형태의) DMT를 포함하는 대부분의 정신자극제의 양호한 수성 용해도는 미스트와 같은 에어로졸의 가능한 투여 경로인 흡입을 가능하게 한다. 그러나, 미스트의 흡입은 전신 약물 전달보다는 국소적인 전달에 주로 사용되며, 이는 일관되지 않고 불완전한 투여량 전달, 호흡 패턴의 가변성, 상기도에서의 투여량의 침착 등과 관련된 다수의 어려움에 직면한다. 정신자극제 약물의 미스트 흡입 투여에 대한 방법이 본원에서 제공된다.

[0217] 정신자극제 약물

- [0218] 본 개시의 치료제는 임의의 원하는 정신자극제 약물을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "심리치료제", "심리치료제 화합물", "심리치료제 제제", 또는 "심리치료제 약물"은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체 작용제(예를 들어, 리세르그산 디에틸아미드(LSD)), 신경안정제(즉, 세로토닌(5-HT) 방출제, 예를 들어 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민(MDMA)), 및 해리제(즉, N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 작용제; 예를 들어, 아산화질소, 크세논, 아르곤, 케타민 및 텍스트로메트르판)를 포함하는 다수의 화합물(이의 약학적으로 허용 가능한 입체 이성질체, 염, 및 용매화물을 포함함); 및 이들의 조합을 포함한다. 대부분의 정신자극제 약물은 다음의 군에 속한다: 트립타민(본원에서 트립타민 유도체로도 지칭됨), 펜에틸아민(본원에서 펜에틸아민 유도체로도 지칭됨), 또는 리세르그아미드. 이들 약물은 모두, 감각 지각 및 인지와 관련된 뇌의 주요 회로의 활성을 조절하는 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체를 활성화한다. 트립타민 유도체는, 본원에 제시된 것들, 예를 들어, 5-메톡시-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 5-히드록시-디메틸트립타민(5-OH-DMT), 디메틸트립타민(DMT), 또는 이의 유도체, 예컨대 중수소화된 유사체를 포함한다. 5-OH-DMT는 부포테닌으로도 알려져 있다. 5-MeO-DMT는 탈메틸화를 통한 부포테닌에 대한 전구약물이다. DMT는 N,N-디메틸트립타민으로도 알려져 있으며 이는 아야와스카의 일차 활성 성분이다. 다른 정신자극제 약물은 아래에 기술되어 있다.
- [0219] 유도체는 본원에 기술된 정신자극제 약물 중 하나와 같은 정신자극제 약물로부터, 예를 들어, 정신자극제 약물 중 하나의 원자를 또 다른 원자 또는 원자의 군으로 치환하고, 정신자극제 약물에서 2개 이상의 원자를 재배치하고, 정신자극제 약물을 이온화하거나, 정신자극제 약물 중 하나의 염을 생성함으로써 제조되는 임의의 화합물을 포함한다.
- [0220] 달리 명확하게 표시되지 않는 한, 용어 "유도체"는 유도체가 모화합물을 출발 물질로서 또는 중간체로서 사용하여 합성된다는 것을 반드시 의미하지는 않지만, 일부 경우, 유도체는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물의 유도체는 치료 활성을 갖는다.
- [0221] 본원에서 사용되는 바와 같이, "5-HT_{2A} 수용체 작용제"는 세로토닌 수용체 계열에 속하는 5-HT₂ 수용체의 아형인 5-하이드록시트립타민 2A 수용체의 활성을 증가시키는 화합물을 지칭한다. 이러한 작용제의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 본원에 제시된 펜에틸아민 유도체, 트립타민 유도체, 및/또는 리세르그아미드, 예를 들어, 실로시빈 및 이의 유도체(예를 들어, 실로신, N-테스메틸-실로시빈, 4-HO-NMT, 노르바에오시스틴, 3-[2-(N,N,N-트리메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 이수소화 인산염 염, 및 4-하이드록시 TMT 염), DOI (±)-1-(2,5-디메톡시페닐)-2-아미노프로판 염산염; (R)-DOI ((R)-1-(2,5-디메톡시-4-요오드페닐)-2-아미노프로판) (95% 이상 R 거울상 이성질체) (치환된 암페타민); LA-SS-Az("LSZ" 또는 (2S,4S)-1-[(8β)-9,10-디테하이드로-6-(메틸)에르골린-8-일]카르보닐]-2,4-디메틸아제티딘)(복합체 트립타민); 2C-BCB (4-브로모-3,6-디메톡시벤조시클로부텐-1-일) 메틸아민; 3,4,5-트리메톡시펜에틸아민(메스칼린); 이보게인; N,N-디메틸트립타민(DMT); 5-하이드록시-N,N-디메틸트립타민(5-OH-DMT); 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT); 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄(DMT-d₁₀); 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1-d₂(DMT-d₈); 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₀); 2-(5-(메톡시-d₃)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1-d₂(5-MeO-DMT-d₅); 2-(5-(메톡시-d₃)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄(5-MeO-DMT-d₁₃); 실로신-d₁₀ (3-(2-(비스(메틸-d₃)아미노)에틸-1,1,2,2-d₄)-1H-인돌-4-올); N,N-비스(메틸-d₃)-2-(5-메틸-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄, N,N-비스(메틸-d₃)-2-(5-(메틸-d₃)-1H-인돌-3-일)에탄-1-아민-1,1,2,2-d₄; 본원에 기술된 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 식 (II-d), 식 (III), 식 (III-a), 식 (IV), 식 (IV-a), 식 (IV-b), 식 (V), 식 (V-a), 식 (V-b), 식 (VI), 식 (VI-a), 및 식 (VI-b)의 화합물; 본원에 기술된 임의의 예시적인 화합물; 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 또는 전구약물; 또는 이들의 조합.
- [0222] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (I)

[0223]

[0224]

식 중:

[0225]

X_1 및 X_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0226]

Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0227]

R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0228]

R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 및 치환되지 않았거나 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0229]

R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0230]

R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0231]

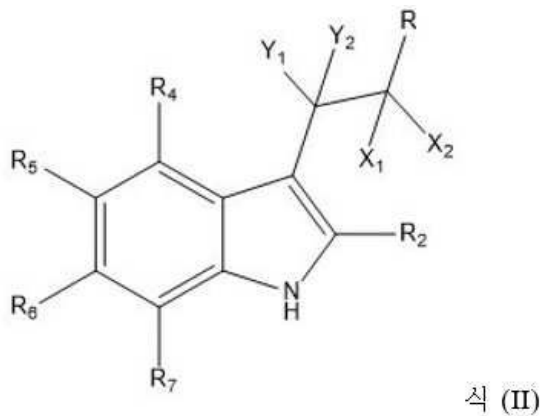
X_1 및 X_2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, X_1 과 X_2 는 상이하다. 일부 구현예에서, X_1 은 수소 또는 중수소이고, X_2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, X_2 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n -프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, X_2 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 중 하나 이상은 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 중 하나 이상은 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, X_1 및 X_2 중 하나 이상은 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, X_1 및/또는 X_2 는 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.

- [0232] Y_1 및 Y_2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 상이하다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0233] 일부 구현예에서, R_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R_2 가 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.
- [0234] R_4 및 R_5 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R_4 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_4 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_4 는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환되지 않은 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥소키를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환된 알콕시이다. R_4 가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알콕시기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알콕시기가 C_1 알콕시기(즉, 메톡시기)인 경우, 치환된 C_1 알콕시기는 $-OCDH_2$, $-OCD_2H$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCF_2H$, $-OCF_3$ 등일 수 있다.
- [0235] 일부 구현예에서, R_5 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_5 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_5 는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환되지 않은 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥소키를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환된 알콕시이다. R_5 가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알콕시기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알콕시기가 C_1 알콕시기(즉, 메톡시기)인 경우, 치환된 C_1 알콕시기는 $-OCDH_2$, $-OCD_2H$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCF_2H$, $-OCF_3$, 등일 수 있다.
- [0236] R_6 및 R_7 는 동일하거나 상이할 수 있다. R_6 및 R_7 는 독립적으로 수소, 중수소, 또는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 일 수 있다.

[0237] R_9 및 R_{10} 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R_9 및 R_{10} 은 동일하다. 일부 구현예에서, R_9 및 R_{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_9 및 R_{10} 은 상이하다. 일부 구현예에서, R_9 는 수소이고 R_{10} 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.

[0238] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며, 여기에서 X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 중 어느 하나 이상은 선택적으로 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_5 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , 및 R_5 는 중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_5 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함한다.

[0239] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



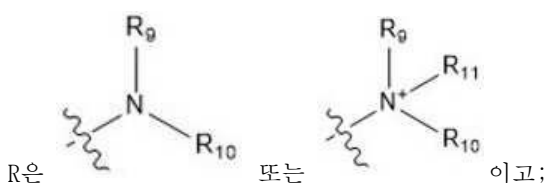
[0240]

[0241] 식 중:

[0242] X_1 및 X_2 는 중수소이고;

[0243] Y_1 및 Y_2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0244]



- [0245] R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0246] R_4 및 R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 포스포릴옥시로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0247] R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0248] R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0249] Y_1 및 Y_2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 는 상이하다. 일부 구현예에서, Y_1 및 Y_2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0250] 일부 구현예에서, R_2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_2 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R_2 가 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되지 않은 C_3 - C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환된 C_3 - C_{10} 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R_2 는 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.
- [0251] R_4 및 R_5 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R_4 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_4 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_4 는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환되지 않은 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥소키스를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환된 알콕시이다. R_4 가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알콕시기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알콕시기가 C_1 알콕시기(즉, 메톡시기)인 경우, 치환된 C_1 알콕시기는 $-OCDH_2$, $-OCD_2H$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCF_2H$, $-OCF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_4 는 치환되지 않은 포스포릴옥시기(즉, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 이의 탈양성자화 형태)이다. 일부 구현예에서, R_4 는 $-OP(O)(OH)_2$ 내의 하나 이상의 수소 원자가 다음과 같은 치환기로 치환된, 치환된 포스포릴옥시기이다: 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴,

치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴, 또는 본원에 제시된 것과 같은 다른 치환기. $-OP(O)(OH)_2$ 내의 두 수소 원자 모두가 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0252]

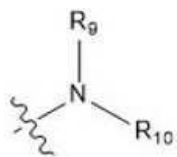
일부 구현예에서, R_5 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R_5 는 수소이다. 일부 구현예에서, R_5 는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환되지 않은 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥소키스를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환된 알콕시이다. R_5 가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알콕시기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알콕시기가 C_1 알콕시기(즉, 메톡시기)인 경우, 치환된 C_1 알콕시기는

[0253]

$-OCDH_2$, $-OCD_2H$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCF_2H$, $-OCF_3$, 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_5 는 치환되지 않은 포스포릴옥시기(즉, $-OP(O)(OH)_2$ 또는 이의 탈양성자화 형태)이다. 일부 구현예에서, R_5 는 $-OP(O)(OH)_2$ 내의 하나 이상의 수소 원자가 다음과 같은 치환기로 치환된, 치환된 포스포릴옥시기이다: 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알킬닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴, 또는 본원에 제시된 것과 같은 다른 치환기. $-OP(O)(OH)_2$ 내의 두 수소 원자 모두가 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0254]

R_6 및 R_7 는 동일하거나 상이할 수 있다. R_6 및 R_7 는 독립적으로 수소, 중수소, 또는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 일 수 있다.

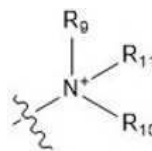


[0255]

일부 구현예에서, R 은 R_9 및 R_{10} 이다. R_9 및 R_{10} 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R_9 및 R_{10} 은 동일하다. 일부 구현예에서, R_9 및 R_{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R_9 및 R_{10} 은 상이하다. 일부 구현예에서, R_9 는 수소이고 R_{10} 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH$

[0256]

2, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되었거나 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되지 않은 C_3-C_{10} 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환된 C_3-C_{10} 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R_9 및/또는 R_{10} 은 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.

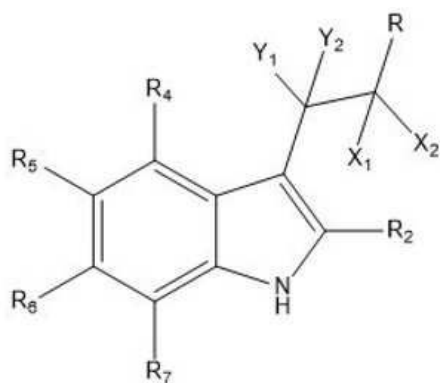


[0257]

일부 구현예에서, R은 다음으로 표시되는 암모늄 양이온이다: . R₉ 및 R₁₀은 전술한 것과 같다. R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 동일하다. 일부 구현예에서, R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 각각 상이하다. 일부 구현예에서, R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 중 2개는 동일하다. 일부 구현예에서, R₁₁은 수소이다. 일부 구현예에서, R₁₁은 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R₁₁은 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R₁₁은 치환되었거나 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R₁₁은 치환되지 않은 C₃-C₁₀ 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R₁₁은 치환된 C₃-C₁₀ 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 시클로알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, R₁₁은 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다. 일부 구현예에서, R은 4차 암모늄 양이온이다(여기서 R₉, R₁₀, 및 R₁₁은 각각 수소가 아님). 일부 구현예에서, R은 양성자화된 암모늄 양이온이고, 여기서 R₉, R₁₀, 및 R₁₁ 중 1, 2, 또는 3개는 수소이다. R이 4차 암모늄 양이온 또는 양성자화된 암모늄 양이온을 나타내는 경우, R은 적절한 접합 염기쌍을 동반할 수 있고, 이의 예는 다음을 포함하되 이에 한정되지는 않는다: 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 페닐아세트산, 아실화된 아미노산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 설펡산(예를 들어, 벤젠설펡산, 캄포르설펡산, (+)-(1S)-캄포르-10-설펡산, 에탄-1,2-디설펡산, 에탄설펡산, 2-하이드록시-에탄설펡산, 메탄설펡산, 나프탈렌-2-설펡산, 나프탈렌-1,5-디설펡산, p-톨루엔설펡산, 에탄디설펡산, 등), 벤조산(예를 들어, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 2-아세톡시벤조산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 겐티스산, 등), 붕산, (+)-캄포르산, 신남산, 구연산, 시클람산, 시클로헥산설펡산, 도데실설펡산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 히드로브롬산, 히드로클로르산, 히드로요오드산, (+)-L-락트산, (-)-D-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, (+)-D-말산, 하이드록시말레산, 말론산, (±)-DL-만델산, 이세티온산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 니트릭산, 오르토산, 옥살산, 파모산, 퍼클로르산, 포스포르산, L-피로글루탐산, 사카린산, 숙신산, 설펡산, 설펡산, 탄닌산, 타르타르산(예를 들어, DL-타르타르산, (+)-L-타르타르산, (-)-D-타르타르산), 티오시안산, 프로피온산, 발레르산, 또는 지방산(지방 일산 및 이산, 예를 들어, 아디프(헥산디오익)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카노)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산, 팔미트(헥사데세노)산, 세바산, 운데실렌산, 카프로산, 등) 중 어느 하나의 접합 염기.

[0258]

일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (II-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



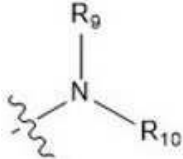
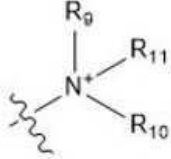
식 (II-a)

[0259]

[0260] 식 중:

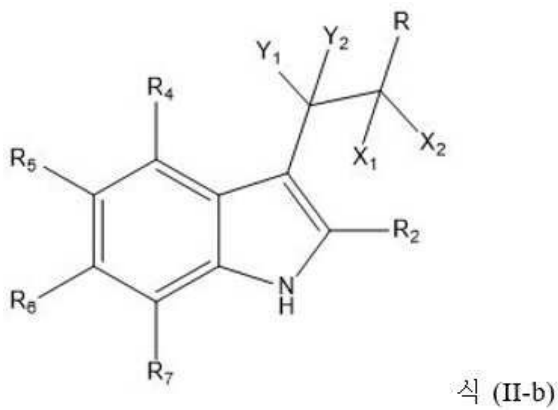
[0261] X_1 및 X_2 는 중수소이고;

[0262] Y_1 및 Y_2 는 수소이고;

[0263] R 은  또는  이고;

[0264] R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

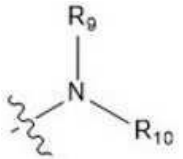
[0265] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (II-b)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0266] 식 중:

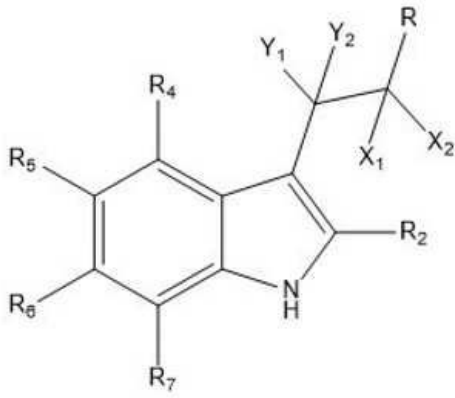
[0268] X_1 및 X_2 는 중수소이고;

[0269] Y_1 및 Y_2 는 수소이고;

[0270] R 은  이고;

[0271] R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 은 식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

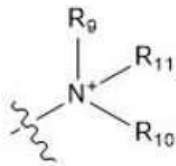
[0272] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (II-c)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (II-c)

식 중:

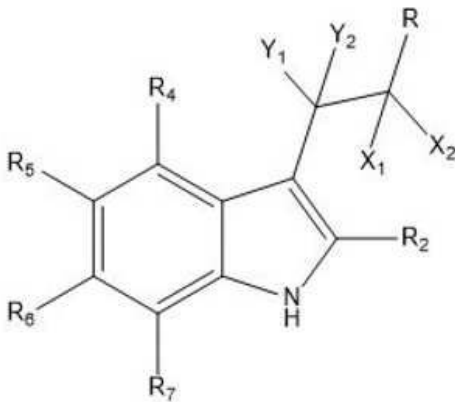
X_1 및 X_2 는 중수소이고; Y_1 및 Y_2 는 수소이고;



R은 이고;

R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , 및 R_{11} 은 식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (II-d)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며

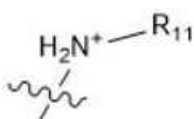


식 (II-d)

식 중:

X_1 및 X_2 는 중수소이고;

Y_1 및 Y_2 는 수소이고;

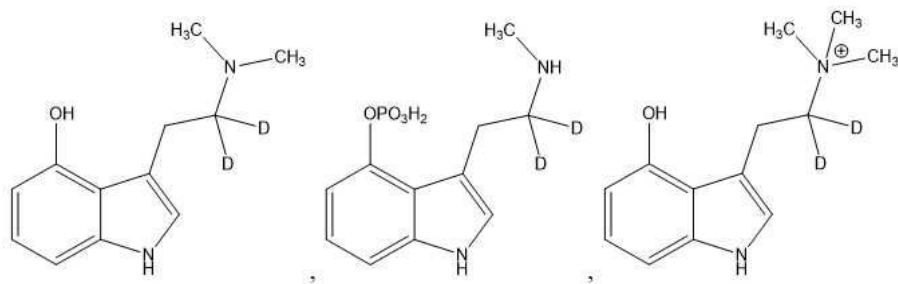


R은 이고;

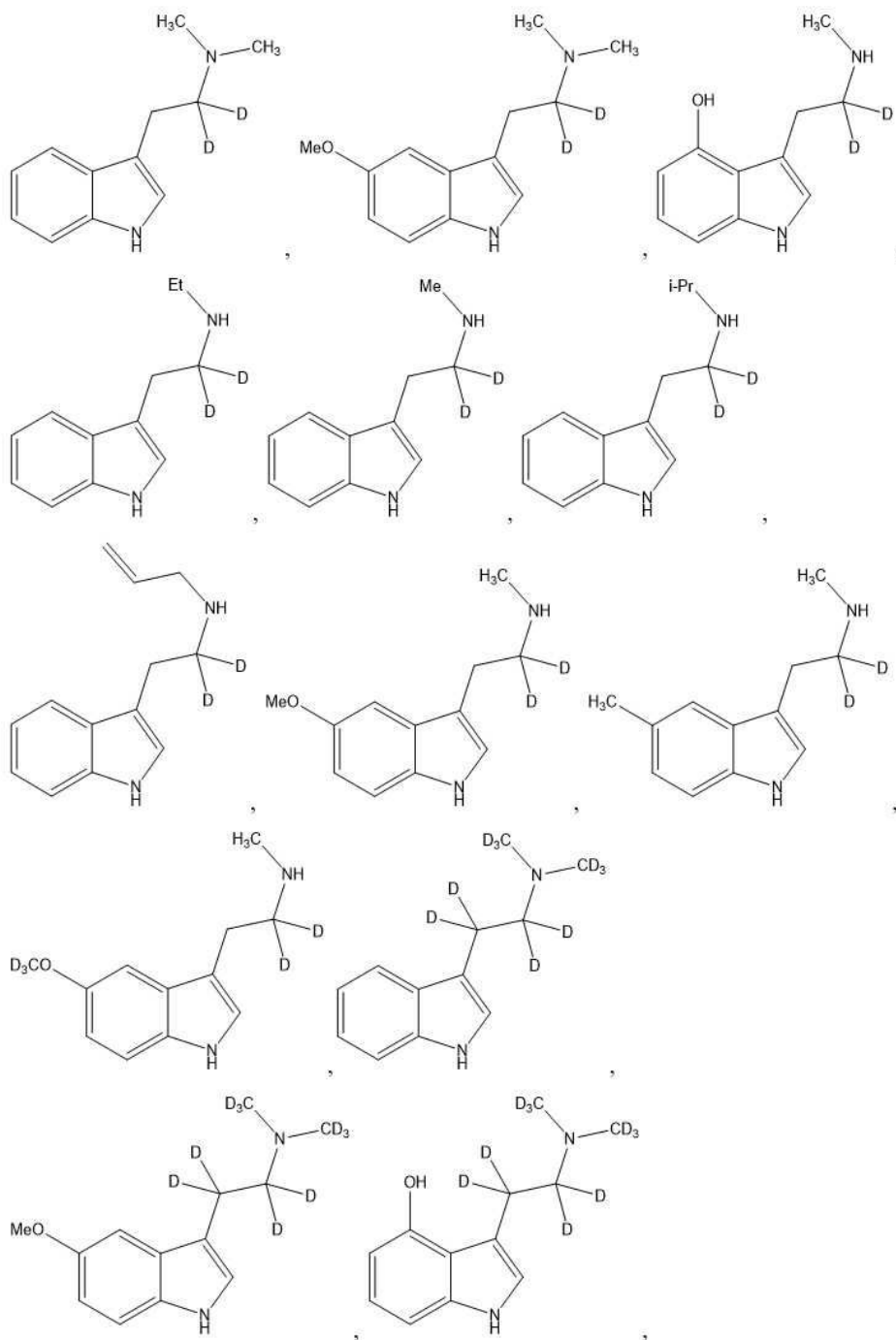
R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , 및 R_{11} 은 식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0285]

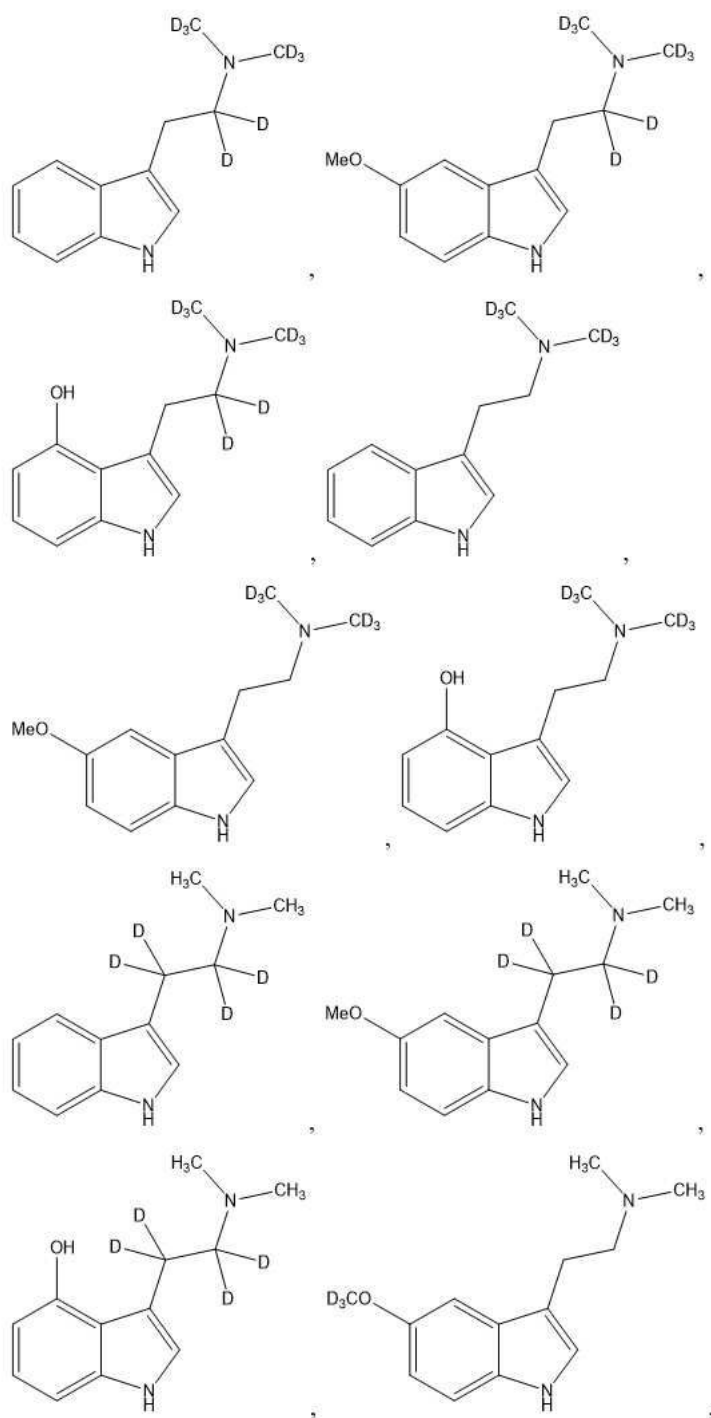
일부 구현예의 경우, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물이다:



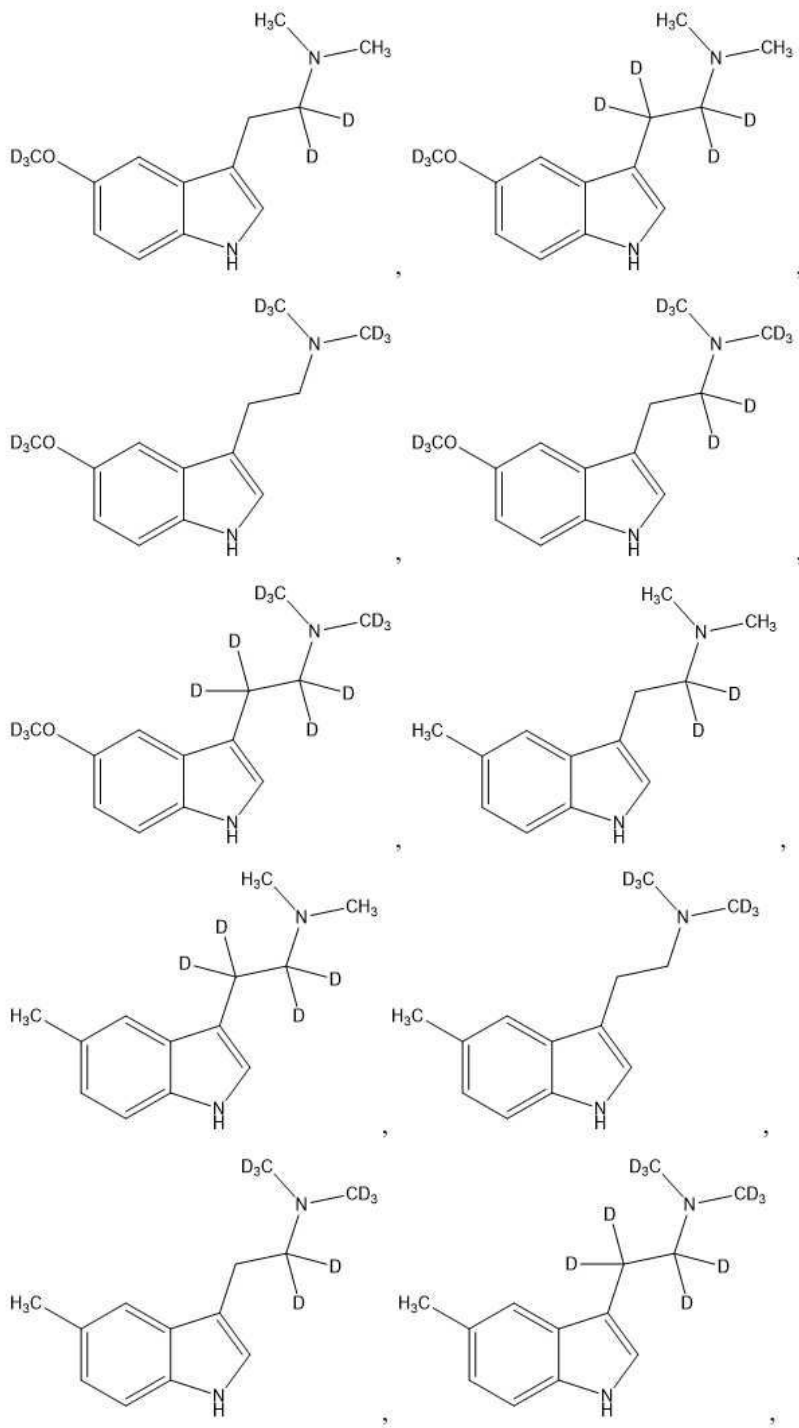
[0286]



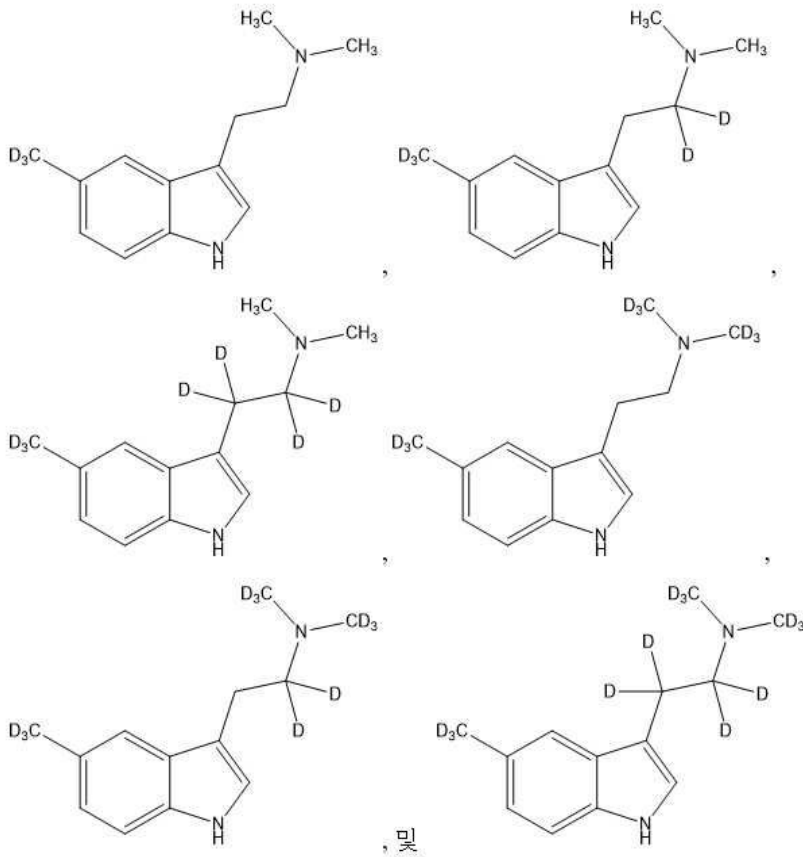
[0287]



[0288]

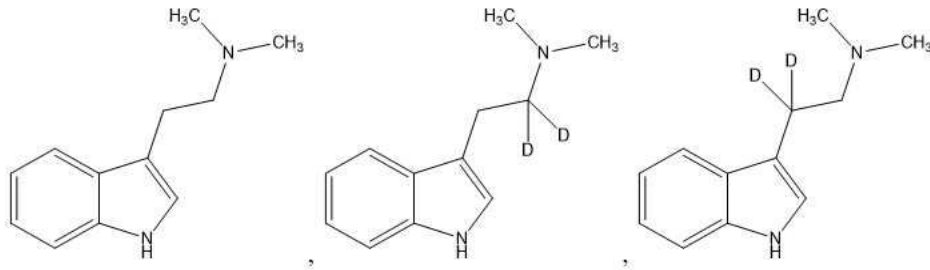


[0289]

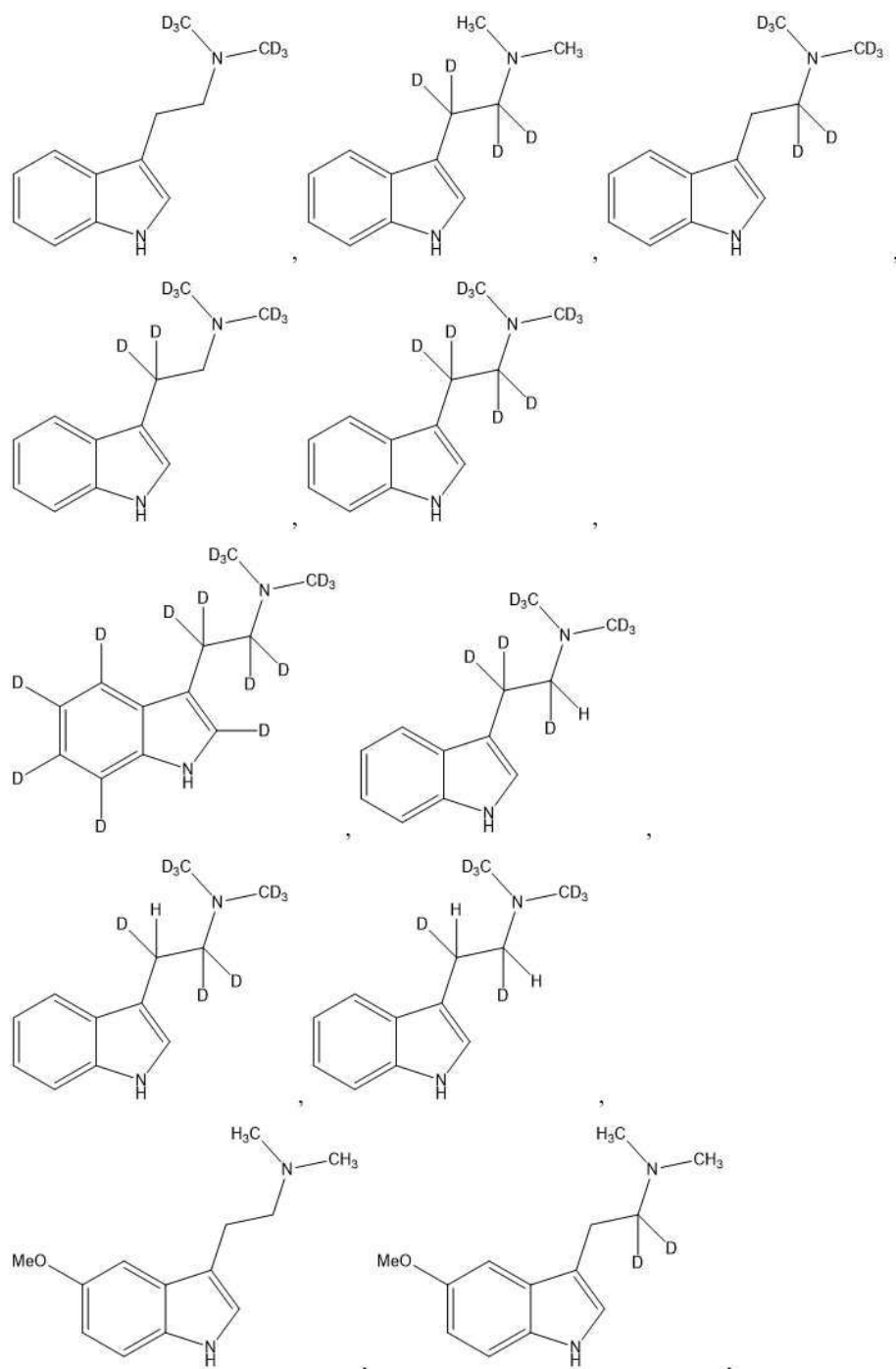


[0290] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

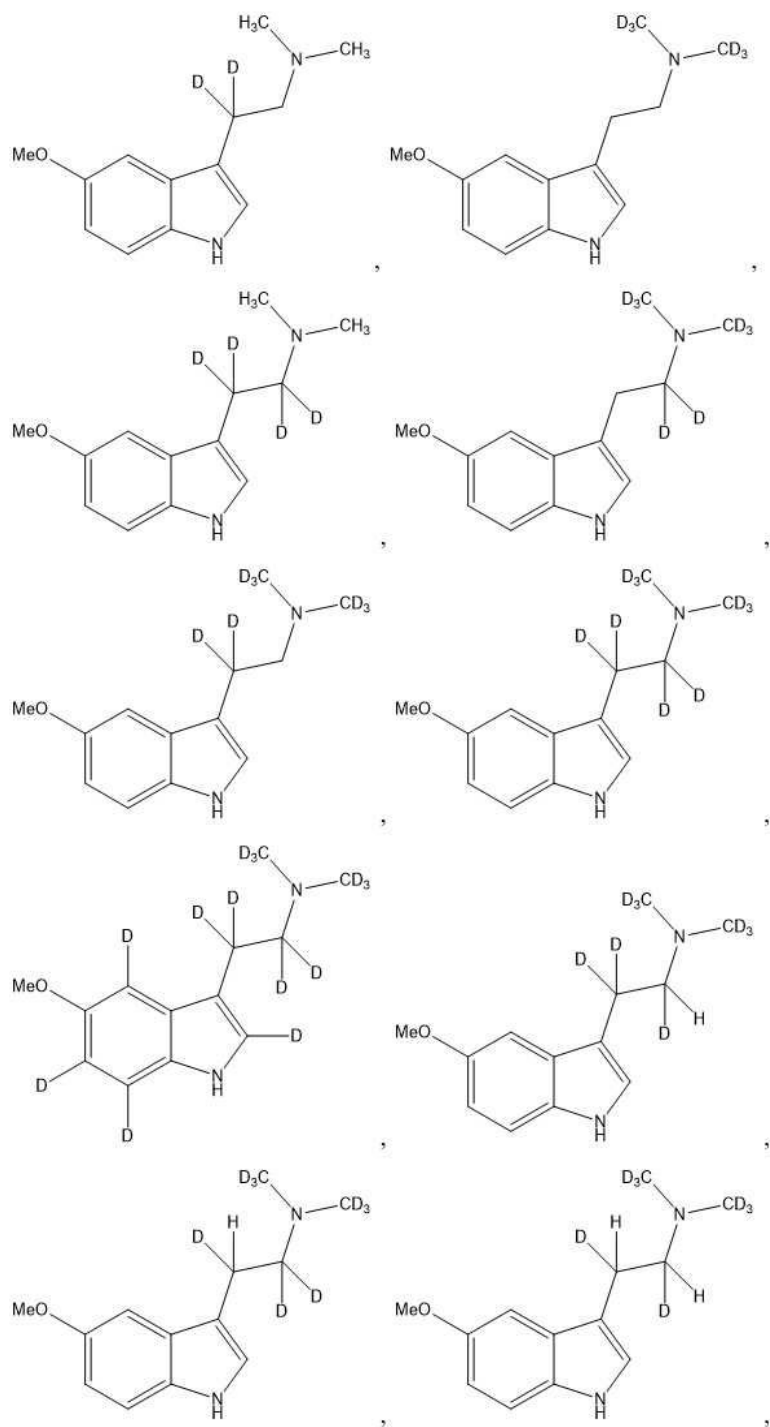
[0291] 일부 구현예의 경우, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물이다:



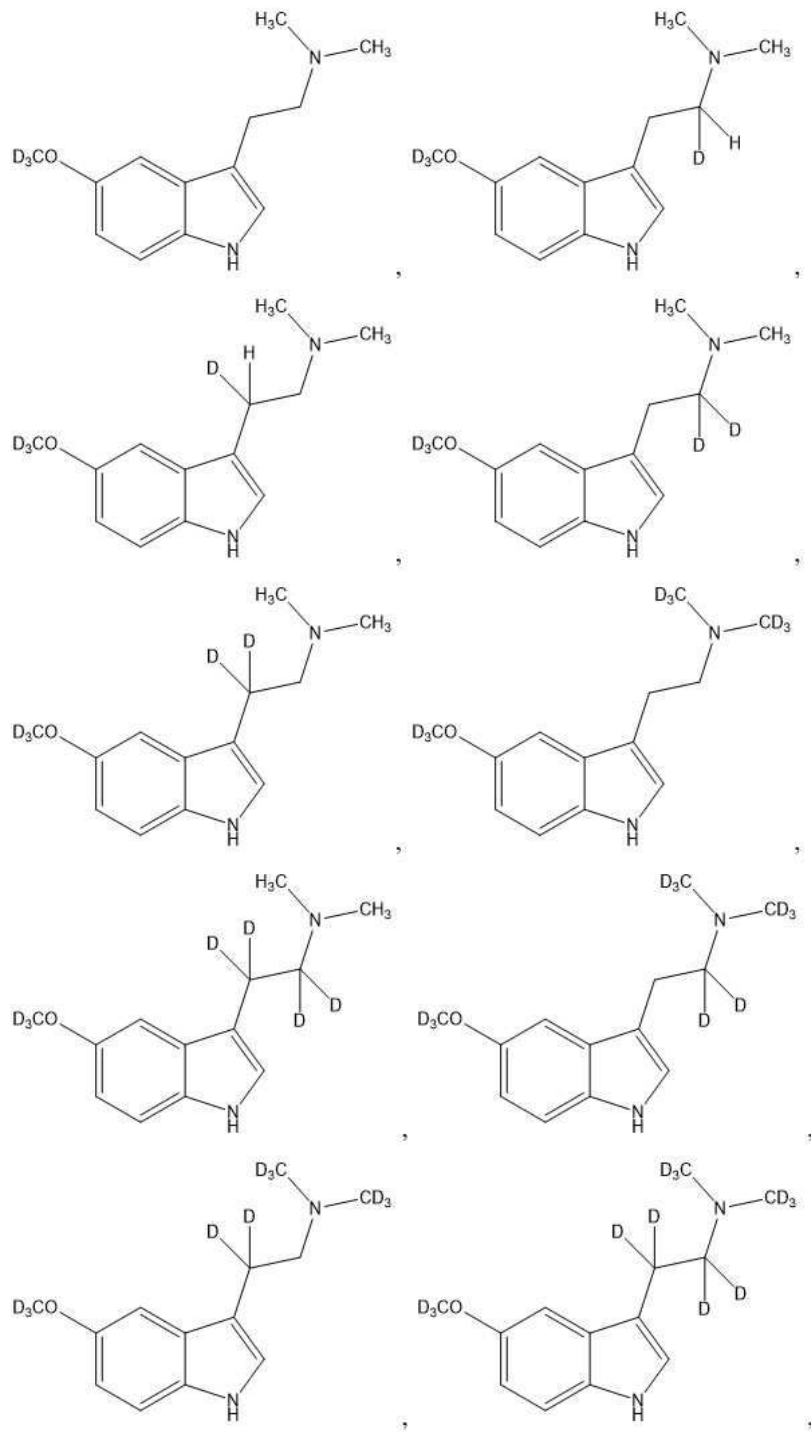
[0292]



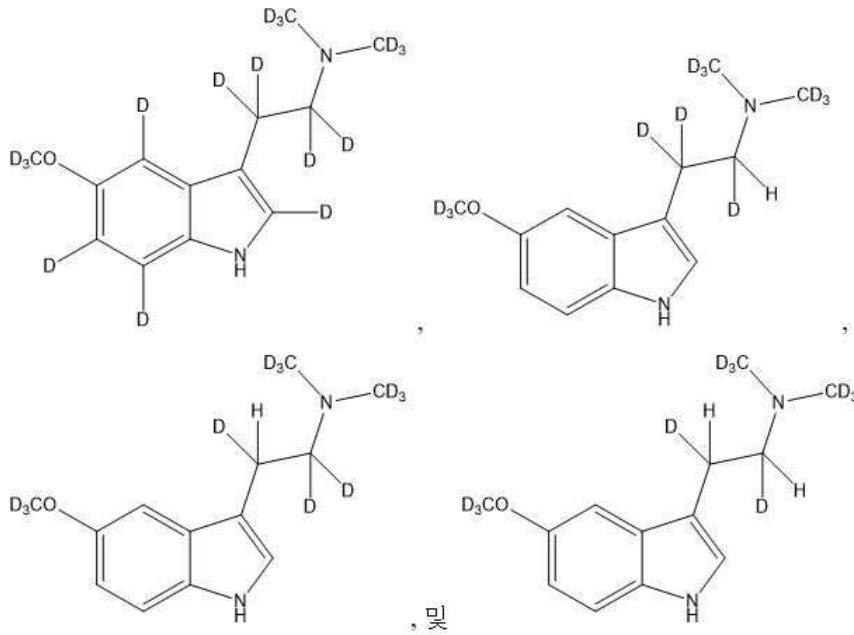
[0293]



[0294]



[0295]



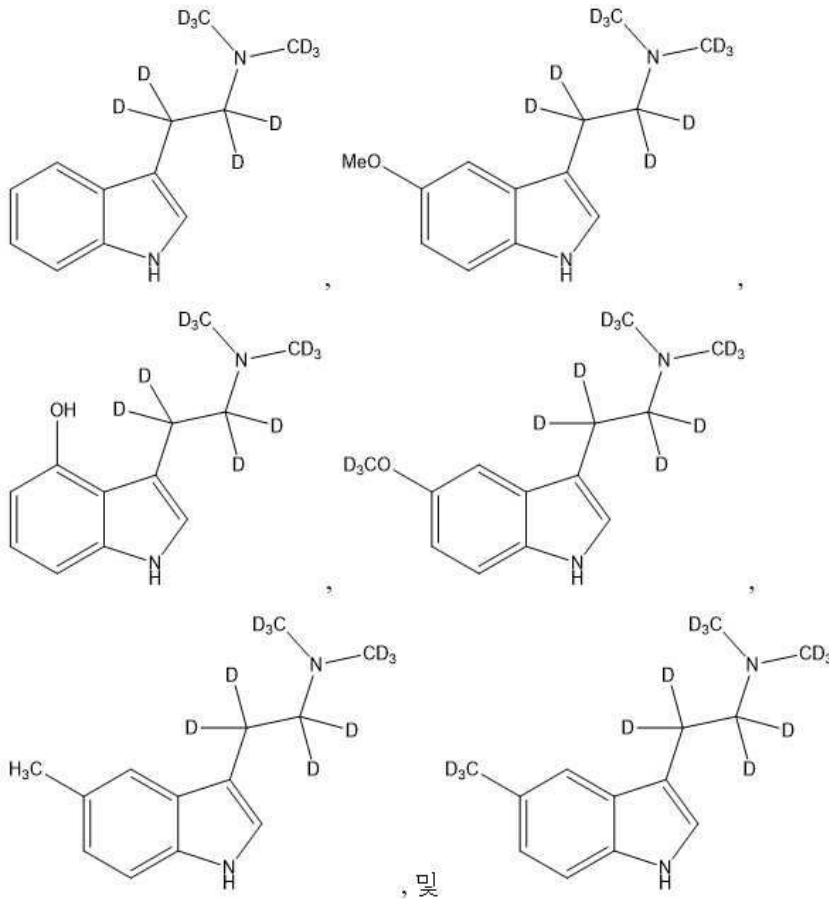
[0296] , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

[0297] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 및/또는 식 (II-d)의 화합물이며, 식 중 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 및 R_7 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0298] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 및 식 (II-d)의 화합물의 R_6 및/또는 R_7 은 할로젠이다.

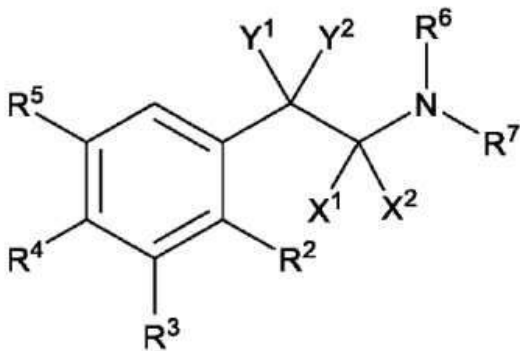
[0299] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 및 식 (II-d)의 화합물의 R_4 및/또는 R_5 는 중수소를 포함한다.

[0300] 일부 구현예에서, X_1 , X_2 , Y_1 , Y_2 , R_9 , 및 R_{10} 은 중수소를 포함한다. 일부 구현예의 경우, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물이다:



[0301] , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물.

[0302] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (III)

[0303]

[0304] 식 중:

[0305] X^1 및 X^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1 - C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0306] Y^1 및 Y^2 는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0307] R^2 및 R^3 은 수소, 중수소, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1 - C_6 알킬, 및 $-OR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0308] R^4 및 R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R^4 및 R^5 는 이들이 부착되는 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알

킬 또는 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아틸을 형성하고;

[0309] R^6 및 R^7 은 수소 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0310] 각각의 R^a 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0311] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, X^1 과 X^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, X^1 은 수소 또는 중수소이고, X^2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, X^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, X^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0312] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, X^1 과 X^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0313] 일부 구현예에서, R^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^2 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^2 는 $-OR^a$ 이다.

[0314] 일부 구현예에서, R^3 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^3 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^3 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R^3 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^3 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^3 은 $-OR^a$ 이다.

[0315] 일부 구현예에서, R^4 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^4 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^4 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부

구현예에서, R^4 는 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SEt$, $-SnPr$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, 또는 $-Br$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0316] 일부 구현예에서, R^5 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R^5 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^5 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R^5 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^5 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^5 는 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 는 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 는 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^5 는 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^5 는 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-Br$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, 또는 $-SCH_2CH_2CH_3$ 이고/이거나, R^5 는 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다.

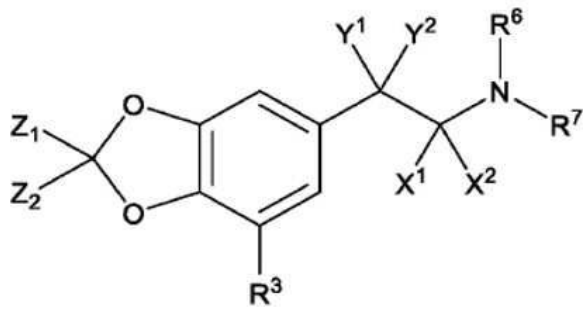
[0317] 일부 구현예에서, R^4 및 R^5 는 이들에게 부착된 원자와 함께 결합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하는데, 이는 벤조[d][1,3]옥사티올기 또는 벤조[d][1,3]디옥솔기로서 특이적으로 언급된다. R^4 및 R^5 가 이들에게 부착된 원자와 함께 결합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴(예를 들어, 벤조[d][1,3]옥사티올기, 벤조[d][1,3]디옥솔기 등)을 형성하는 구현예에서, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 고리(예를 들어, 옥사티올 고리, 디옥솔 고리 등)는 본원에서 정의된 바와 같은 치환기, 예를 들어 하나 이상의 할로젠(예를 들어, 불소) 또는 중수소 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0318] R^6 및 R^7 는 동일하거나 상이할 수 있다. R^6 및 R^7 는 독립적으로 수소, 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, 및 헥실), 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$)일 수 있다.

[0319] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실), 또는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기(예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 바람직한 치환기로 치환된 C_1-C_6 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^a 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 C_1-C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 R^a 가 존재한다. 이러한 경우에, 각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다. 전술한 내용과 일관적으로, $-OR^a$ 또는 $-SR^a$ 의 예는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SEt$, $-SnPr$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, 및 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0320] 일부 구현예에서, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , 및 R^7 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0321] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (III-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (III-a)

[0322]

[0323] 식 중:

[0324] Z^1 및 Z^2 는 수소, 중수소, 또는 불소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

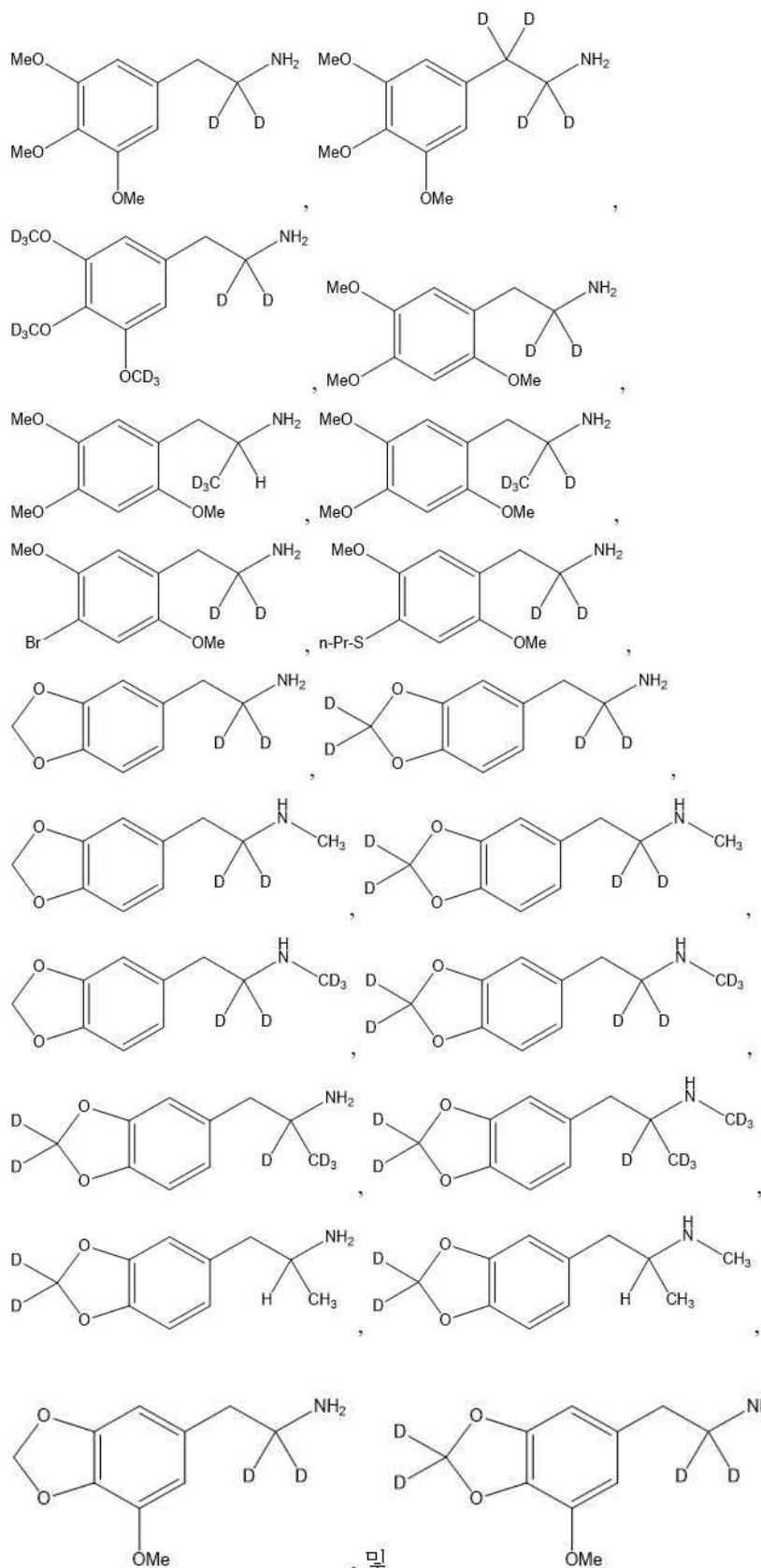
[0325] X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^6 , R^7 , 및 R^8 는 식 (III)에 대해 정의된 바와 같다.

[0326] Z^1 및 Z^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Z^1 및 Z^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Z^1 및 Z^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Z^1 및 Z^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, Z^1 및 Z^2 는 불소이다. 일부 구현예에서, Z^1 및 Z^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, Z^1 및 Z^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0327] 일부 구현예에서, Z^1 , Z^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^6 , 및 R^7 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0328] 일부 구현예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, $-CH_3$, 또는 $-OCD_3$ 이다.

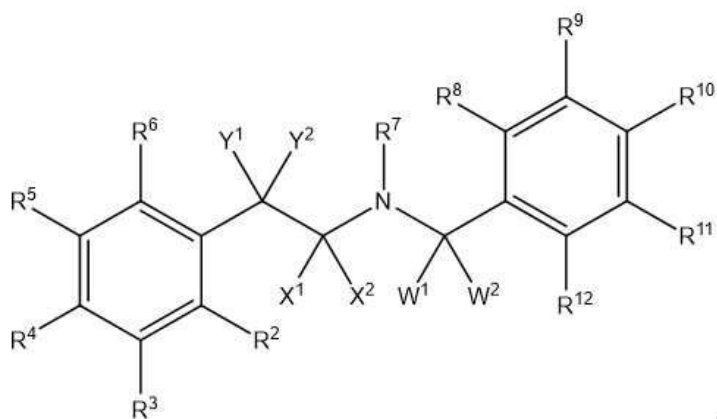
[0329] 바람직한 구현예에서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 펜에틸아민 유도체이다:



COc1ccc(cc1)C(=O)O, COc1ccc(cc1)C(=O)O, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물.

정신자극제 약물은 또한 *N*-치환된 펜에틸아민(NSP) 및 *이*의 유도체를 포함할 수 있다.

일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (IV)

식 중:

R^2 및 R^3 은 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로 R^2 및 R^3 은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

R^4 는 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로 R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

W^1 및 W^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X^1 및 X^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 임의로 X^2 및 W^1 은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고;

Y^1 및 Y^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^7 은 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로 R^{11} 및 R^{12} 은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

각각의 R^a 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

일부 구현예에서, R^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^2 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^2 는 시아노이다. 일부 구현예에서, R^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^2 가 치환된

C₁-C₆ 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R²는 -OR^a이다. 일부 구현예에서, R²는 -SR^a이다.

[0347]

일부 구현예에서, R³은 중수소이다. 일부 구현예에서, R³은 수소이다. 일부 구현예에서, R³은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R³은 시아노이다. 일부 구현예에서, R³은 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R³은 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. R³이 치환된 C₁-C₆ 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R³은 -OR^a이다. 일부 구현예에서, R³은 -SR^a이다.

[0348]

일부 구현예에서, R² 및 R³은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0349]

일부 구현예에서, R⁴는 중수소이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소이다. 일부 구현예에서, R⁴는 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R⁴는 시아노이다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁴는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. R⁴가 치환된 C₁-C₆ 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R⁴는 -OR^a이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -SR^a이다. 일부 구현예에서, R⁴는 -SMe, -SCD₃, -SCF₃, -SEt, -SnPr, -SCH₂CH₂CF₃, -SCH₂CH₂CF₂H, -SCH₂CH₂CFH₂, -Me, -CD₃, -CF₃, -OMe, -OCD₃, -OCF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₂H, -OCH₂CH₂CFH₂, 또는 -Br이다. 일부 구현예에서, R⁴는 수소, 중수소, 할로젠, -OR^a, 또는 -SR^a이고, R^a는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0350]

일부 구현예에서, R⁵는 중수소이다. 일부 구현예에서, R⁵는 수소이다. 일부 구현예에서, R⁵는 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R⁵는 시아노이다. 일부 구현예에서, R⁵는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁵는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. R⁵가 치환된 C₁-C₆ 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R⁵는 -OR^a이다. 일부 구현예에서, R⁵는 -SR^a이다. 일부 구현예에서, R⁵는 수소, -OMe, 또는 -OCD₃이다. 일부 구현예에서, R⁵는 수소이다. 일부 구현예에서, R⁵는 -OMe이다. 일부 구현예에서, R⁵는 -OCD₃이다. 일부 구현예에서, R⁵는 수소, 중수소, 할로젠, -OR^a, 또는 -SR^a이고, R^a는 치

환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0351] 일부 구현예에서, R⁶은 중수소이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이다. 일부 구현예에서, R⁶은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R⁶은 시아노이다. 일부 구현예에서, R⁶은 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R⁶은 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. R⁶이 치환된 C₁-C₆ 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R⁶은 -OR^a이다. 일부 구현예에서, R⁶은 -SR^a이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소, -OMe, 또는 -OCD₃이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소이다. 일부 구현예에서, R⁶은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R⁶은 -OCD₃이다. 일부 구현예에서, R⁶은 수소, 중수소, 할로젠, -OR^a, 또는 -SR^a이고, R^a는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C₁-C₆ 알킬이다.

[0352] 일부 구현예에서, 임의로 R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0353] W¹ 및 W²는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, W¹ 및 W²는 동일하다. 일부 구현예에서, W¹ 및 W²는 수소이다. 일부 구현예에서, W¹ 및 W²는 중수소이다. 일부 구현예에서, W¹ 및 W²는 상이하다. 일부 구현예에서, W¹은 수소 또는 중수소이고, W²는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, W²는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, W²는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, W¹ 및 W² 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0354] X¹ 및 X²는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X¹ 및 X²는 동일하다. 일부 구현예에서, X¹ 및 X²는 수소이다. 일부 구현예에서, X¹ 및 X²는 중수소이다. 일부 구현예에서, X¹과 X²는 상이하다. 일부 구현예에서, X¹은 수소 또는 중수소이고, X²는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, X²는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, X²는 치환된 C₁-C₆ 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C₁ 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C₁ 알킬기는 -CDH₂, -CD₂H, -CD₃, -CFH₂, -CF₂H, -CF₃ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, X¹ 및 X² 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0355] 일부 구현예에서, X² 및 W¹은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 예를 들어 피페리딘 또는 피롤리딘을 형성하며, 이들은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0356] Y¹ 및 Y²는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 동일하다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 수소이다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y¹ 및 Y²는 상이하다. 일부 구현예에서, Y¹은 수소 또는 중수소이고, Y²는 치환되었거나 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이다. 일부 구현예에서, Y²는 치환되지 않은 C₁-C₆ 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸

을 포함한다. 일부 구현예에서, Y^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0357] 일부 구현예에서, R^7 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^7 은 중수소이다. 일부 구현예에서 R^7 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, 및 헥실) 또는 하나 이상의 치환기로, 예컨대 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$)이다.

[0358] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 동일하다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 상이하다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 중 2개는 동일하다.

[0359] 일부 구현예에서, R^8 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^8 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^8 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^8 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^8 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0360] 일부 구현예에서, R^9 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^9 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^9 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^9 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^9 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0361] 일부 구현예에서, R^{10} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 시아노이다.

일부 구현예에서, R^{10} 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^{10} 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0362]

R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^{11} 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0363]

일부 구현예에서, R^{12} 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 는 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{12} 는 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{12} 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{12} 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^{12} 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

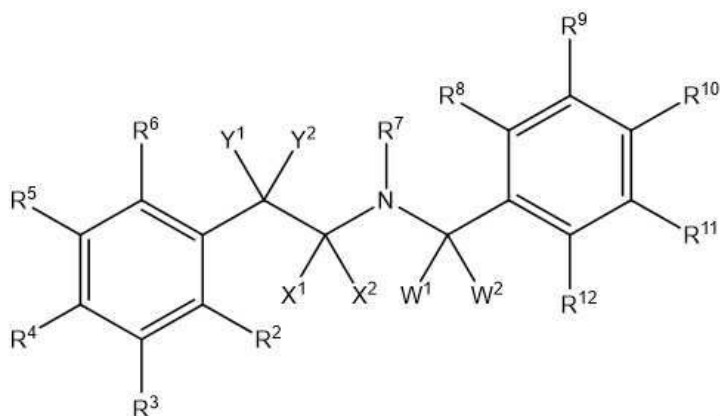
[0364]

일부 구현예에서, R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로 시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0365] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실), 또는 중수소, 할로겐(예를 들어, 불소), 극성 치환기(예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 바람직한 치환기로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^a 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 R^a 가 존재한다. 이러한 경우에, 각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다. 전술한 내용과 일관적으로, $-OR^a$ 또는 $-SR^a$ 의 예는 $-SMe$, SCD_3 , SCF_3 , SEt , $SnPr$, $SCH_2CH_2CF_3$, $SCH_2CH_2CF_2H$, $SCH_2CH_2CFH_2$, OMe , OCD_3 , OCF_3 , $OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, 및 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0366] 일부 구현예에서, W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0367] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (IV-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (IV-a)

[0368]

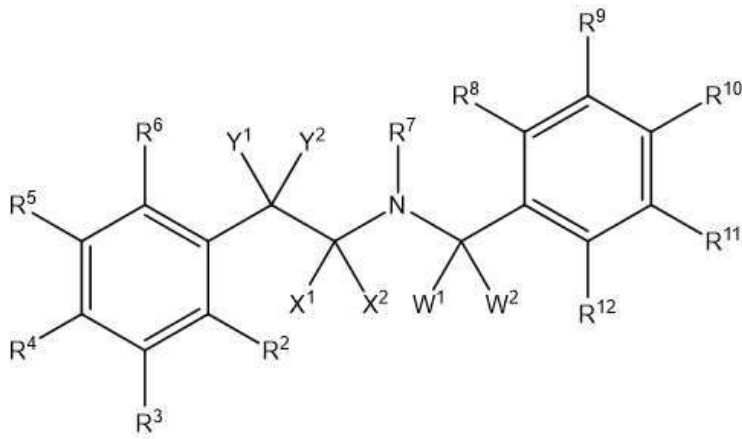
[0369] 식 중:

[0370] X^1 및 X^2 는 중수소이고;

[0371] W^1 , W^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^a 는 식 (IV)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0372] 일부 구현예에서, W^1 , W^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0373] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (IV-b)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (IV-b)

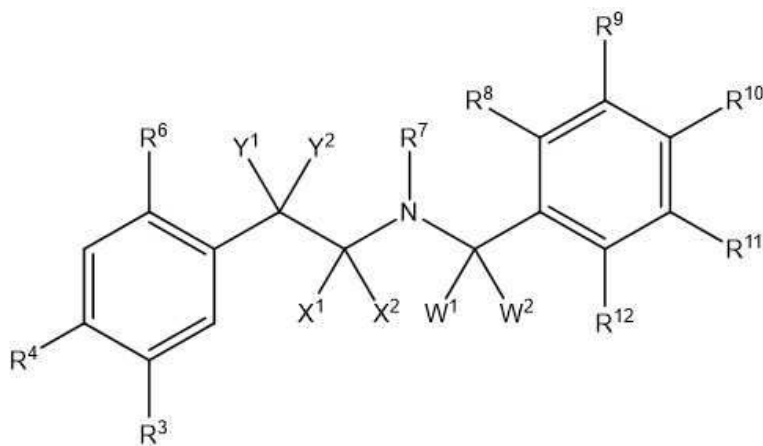
식 중:

W^1 및 W^2 는 중수소이고;

X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , 및 R^a 는 식 (IV)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

일부 구현예에서, X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (V)

식 중:

R^3 및 R^6 은 $-OR^a$ 이고;

R^4 는 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W^1 및 W^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X^1 및 X^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y^1 및 Y^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^7 은 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0388] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0389] R^{11} 및 R^{12} 는 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0390] 각각의 R^a 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0391] 일부 구현예에서, R^4 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^4 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 시아노이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n -프로필, 이소프로필, n -부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t -부틸, n -펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^4 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SEt$, $-SnPr$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, 또는 $-Br$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0392] W^1 및 W^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, W^1 은 수소 또는 중수소이고, W^2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, W^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n -프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, W^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0393] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, X^1 과 X^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, X^1 은 수소 또는 중수소이고, X^2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, X^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n -프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, X^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0394] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, Y^1

은 수소 또는 중수소이고, Y^2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, Y^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, Y^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0395] 일부 구현예에서, R^7 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^7 은 중수소이다. 일부 구현예에서 R^7 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, 및 헥실) 또는 하나 이상의 치환기로, 예컨대 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$)이다.

[0396] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 동일하다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 상이하다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 중 2개는 동일하다.

[0397] 일부 구현예에서, R^8 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^8 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^8 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^8 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^8 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0398] 일부 구현예에서, R^9 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^9 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^9 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^9 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^9 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0399] 일부 구현예에서, R^{10} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R^{10} 이 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소, -OMe, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0400] R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R^{11} 이 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소, -OMe, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0401] 일부 구현예에서, R^{12} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R^{12} 이 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소, -OMe, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

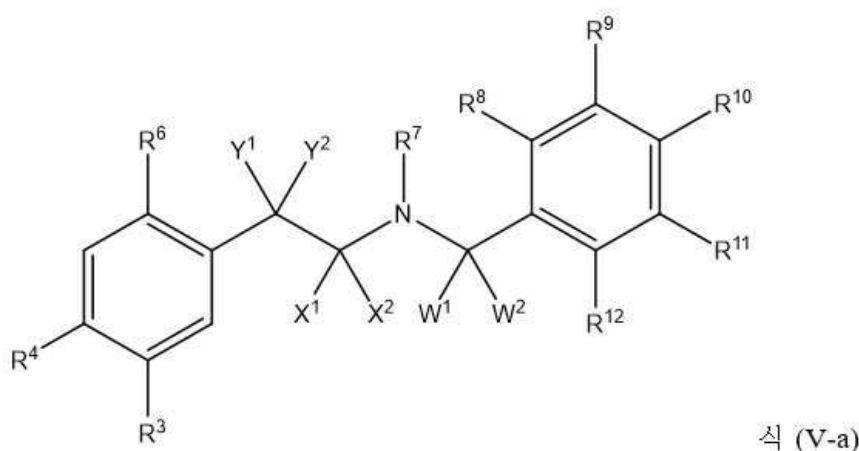
알킬이다.

[0402] 일부 구현예에서, R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로 시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0403] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실), 또는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기(예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 바람직한 치환기로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^a 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 R^a 가 존재한다. 이러한 경우에, 각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다. 전술한 내용과 일관적으로, $-OR^a$ 또는 $-SR^a$ 의 예는 $-SMe$, SCD_3 , SCF_3 , SEt , $SnPr$, $SCH_2CH_2CF_3$, $SCH_2CH_2CF_2H$, $SCH_2CH_2CFH_2$, OMe , OCD_3 , OCF_3 , $OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, 및 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0404] 일부 구현예에서, W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0405] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (V-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0406]

[0407] 식 중:

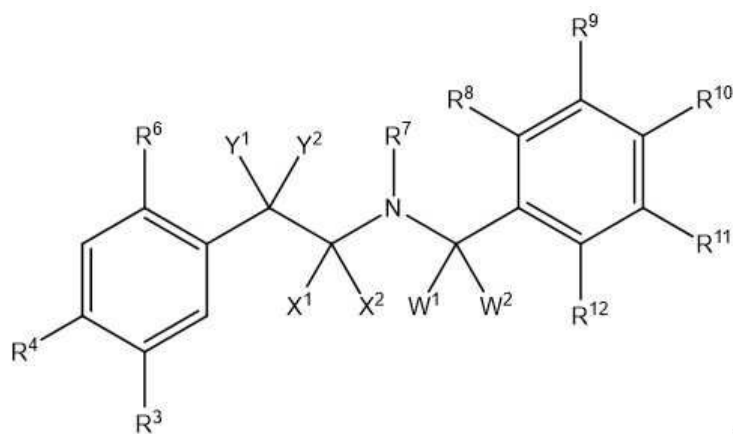
[0408] R^8 , R^9 , R^{10} , 및 R^{11} 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0409] R^{12} 는 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1 - C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0410] W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 는 식 (V)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0411] 일부 구현예에서, W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0412] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (V-b)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (V-b)

식 중:

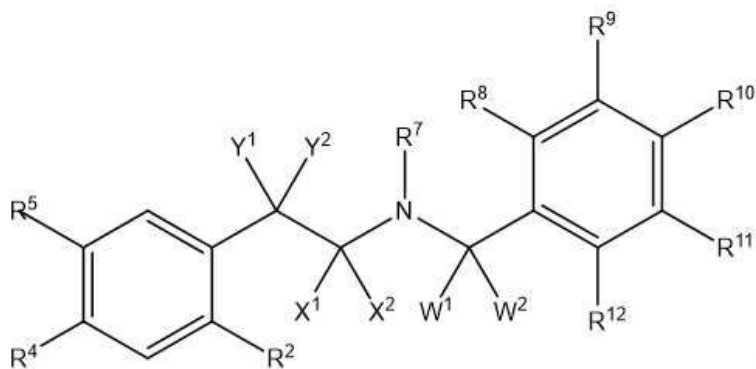
R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , 및 R^a 는 식 (V)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

일부 구현예에서, W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (VI)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (VI)

식 중:

R^2 및 R^5 는 $-OR^a$ 이고;

R^4 는 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

W^1 및 W^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X^1 및 X^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

Y^1 및 Y^2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^7 은 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

- [0428] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0429] R^{11} 및 R^{12} 는 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로 R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;
- [0430] 각각의 R^a 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0431] 일부 구현예에서, R^4 는 중수소이다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소이다. 일부 구현예에서, R^4 는 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 시아노이다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^4 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^4 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 $-SMe$, $-SCD_3$, $-SCF_3$, $-SEt$, $-SnPr$, $-SCH_2CH_2CF_3$, $-SCH_2CH_2CF_2H$, $-SCH_2CH_2CFH_2$, $-Me$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-OMe$, $-OCD_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, $-OCH_2CH_2CFH_2$, 또는 $-Br$ 이다. 일부 구현예에서, R^4 는 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.
- [0432] W^1 및 W^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, W^1 은 수소 또는 중수소이고, W^2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, W^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, W^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, W^1 및 W^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0433] X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, X^1 과 X^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, X^1 은 수소 또는 중수소이고, X^2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, X^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, X^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, X^1 및 X^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0434] Y^1 및 Y^2 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 동일하다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 는 상이하다. 일부 구현예에서, Y^1

은 수소 또는 중수소이고, Y^2 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이다. 일부 구현예에서, Y^2 는 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, Y^2 는 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, Y^1 및 Y^2 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0435] 일부 구현예에서, R^7 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^7 은 중수소이다. 일부 구현예에서 R^7 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, 및 헥실) 또는 하나 이상의 치환기로, 예컨대 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬(예를 들어, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$)이다.

[0436] R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 동일하다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 각각 상이하다. 일부 구현예에서, R^8 , R^9 , 및 R^{10} 중 2개는 동일하다.

[0437] 일부 구현예에서, R^8 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^8 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^8 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^8 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^8 이 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^8 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0438] 일부 구현예에서, R^9 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 할로젠, 예를 들어 $-Br$, $-F$, $-Cl$, 또는 $-I$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^9 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^9 은 치환되지 않은 C_1-C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^9 은 치환된 C_1-C_6 알킬이다. R^9 가 치환된 C_1-C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소, $-OMe$, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^9 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1-C_6 알킬이다.

[0439] 일부 구현예에서, R^{10} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R^{10} 이 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소, -OMe, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{10} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0440] R^{11} 및 R^{12} 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R^{11} 이 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소, -OMe, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{11} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

[0441] 일부 구현예에서, R^{12} 은 중수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 시아노이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 치환된 C_1 - C_6 알킬이다. R^{12} 이 치환된 C_1 - C_6 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C_1 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C_1 알킬기는 $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소, -OMe, 또는 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서, R^{12} 은 수소, 중수소, 할로젠, $-OR^a$, 또는 $-SR^a$ 이고, R^a 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C_1 - C_6 알킬이다.

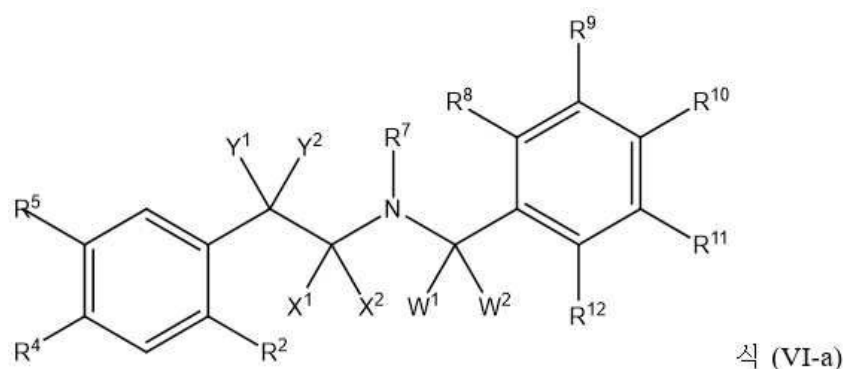
알킬이다.

[0442] 일부 구현예에서, R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로 시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0443] 각각의 R^a 는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실), 또는 중수소, 할로젠(예를 들어, 불소), 극성 치환기(예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 바람직한 치환기로 치환된 C_1 - C_6 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R^a 는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 - C_6 알킬, 바람직하게는 C_1 - C_3 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C_1 알킬이며, 이의 예는 $-CH_3$, $-CDH_2$, $-CD_2H$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CF_2H$, $-CF_3$ 을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 $-CD_3$ 이다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 R^a 가 존재한다. 이러한 경우에, 각각의 R^a 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 동일하다. 일부 구현예에서, 각각의 R^a 는 상이하며, 예를 들어 하나의 R^a 는 $-CH_3$ 이고, 다른 하나는 $-CD_3$ 이다. 전술한 내용과 일관적으로, $-OR^a$ 또는 $-SR^a$ 의 예는 $-SMe$, $-SCD_3$, SCF_3 , SEt , $SnPr$, $SCH_2CH_2CF_3$, $SCH_2CH_2CF_2H$, $SCH_2CH_2CFH_2$, OMe , OCD_3 , OCF_3 , $OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_2H$, 및 $-OCH_2CH_2CFH_2$ 를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.

[0444] 일부 구현예에서, W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0445] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (VI-a)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0446]

[0447] 식 중:

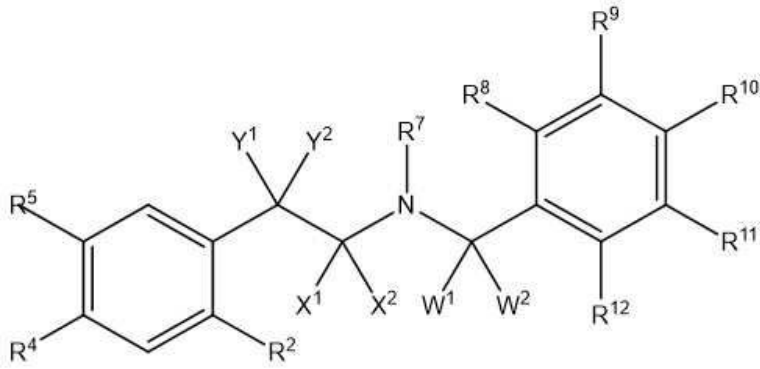
[0448] R^8 , R^9 , R^{10} , 및 R^{11} 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0449] R^{12} 는 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C_1 - C_6 알킬, $-OR^a$, 및 $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0450] W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , 및 R^a 는 식 (VI)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0451] 일부 구현예에서, W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0452] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 식 (VI-b)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (VI-b)

식 중:

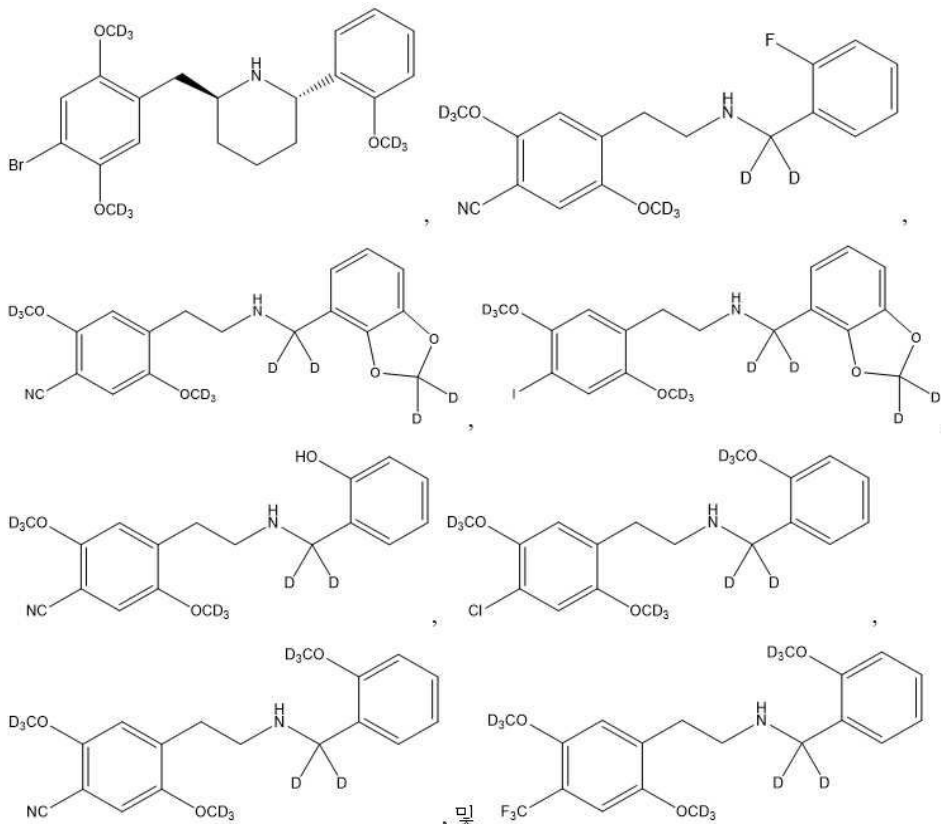
R^8 , R^9 , 및 R^{10} 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{11} 및 R^{12} 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , 및 R^9 는 식 (VI)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

일부 구현예에서, W^1 , W^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , 및 R^{12} 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 펜에틸아민 유도체이다:



, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물.

일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 다음과 같다: MDMA, MDEA, MBDB, TMA, DOM, DOET, DOI, DOC를 포함하나 이에 한정되지 않는 펜에틸아민 유도체; DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 실로신을 포함하나 이에 한정되지 않는 트립타민 유도체; 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 식 (II-d), 식 III, 식 (III-a), 식

(IV), 식 (IV-a), 식 (IV-b), 식 (V), 식 (V-a), 식 (V-b), 식 (VI), 식 (VI-a), 식 (VI-b)의 화합물, 및 본원에 기술된 임의의 예시적인 화합물; 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 및 용매화물.

[0462] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나이다: *N,N*-디메틸트립타민(DMT), 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민(5-OH-DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), DMT-*d*₁₀(2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄), 5-MeO-DMT-*d*₁₀ (2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄), 및 실로신-*d*₁₀ (3-(2-(비스(메틸-*d*₃)아미노)에틸-1,1,2,2-*d*₄)-1*H*-인돌-4-올), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물.

[0463] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 *N,N*-디메틸트립타민(DMT), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0464] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민(5-OH-DMT), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0465] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0466] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 중수소화된 트립타민을 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄ (DMT-*d*₁₀), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0467] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄(5-MeO-DMT-*d*₁₀), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0468] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1-*d*₂(DMT-*d*₈), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0469] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(5-(메톡시-*d*₃)-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민-1,1-*d*₂(5-MeO-DMT-*d*₅), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

[0470] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 2-(5-(메톡시-*d*₃)-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄(5-MeO-DMT-*d*₁₃), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이다.

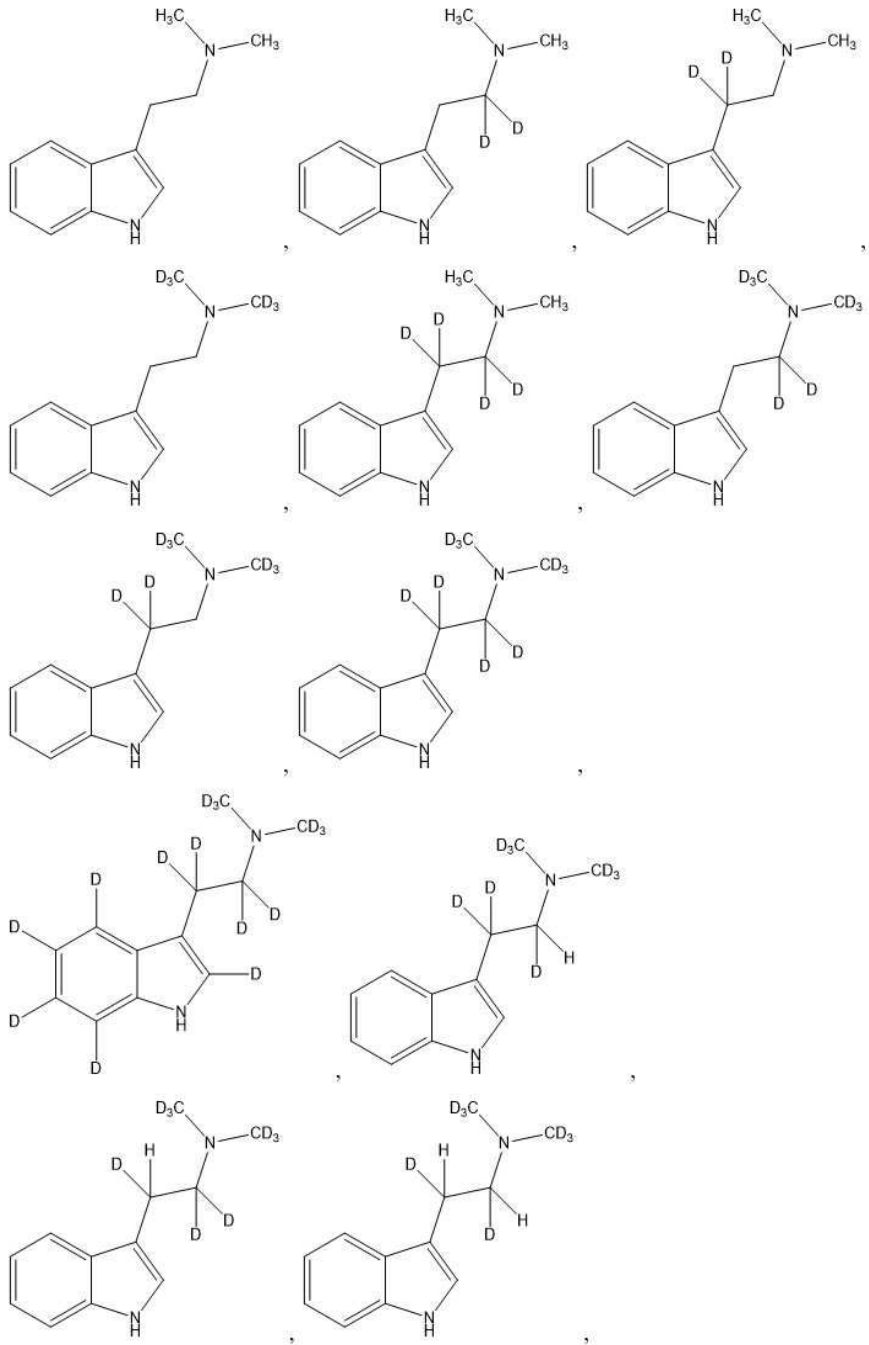
[0471] 또한, 정신자극제 약물로서 본원에 개시된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태가 본원에 개시된다. 약학적으로 허용가능한 염 형태를 형성하기 위해 사용되는 산은, 1산, 2산, 3산, 4산이거나, 더 많은 수의 산 기를 함유할 수 있다. 산 기는, 예를 들어, 카복시산, 설폰산, 포스포산, 또는 적어도 하나의 교체 가능한 수소 원자를 함유하는 다른 산성 모이어티일 수 있다. 본원에 개시된 약학적으로 허용가능한 (산 부가) 염의 제조에 사용하기 위한 산의 예는, 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 페닐아세트산, 아실화된 아미노산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 설폰산(예를 들어, 벤젠설폰산, 캄포르설폰산, (+)-(1*S*)-캄포르-10-설폰산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시-에탄설폰산, 메탄설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, p-톨루엔설폰산, 에탄디설폰산, 등), 벤조산 (예를 들어, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 2-아세톡시벤조산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 겐티스산, 등), 붕산, (+)-캄포르산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 시클로헥산설폰산, 도데실설폰산, 포름산, 푸마르산, 갈락타르산, 글루코헵톤산, D-글루콘산, D-글루쿠론산, L-글루탐산, α-옥소-글루타르산, 글리콜산, 히푸르산, 하이드로브롬산, 하이드로클로르산, 하이드로요오드산, (+)-L-락트산, (-)-D-락트산, (±)-DL-락트산, 락토비온산, 말레산, 말산, (-)-L-말산, (+)-D-말산, 하이드록시말레산, 말론산, (±)-DL-만델산, 이세티온산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 니트릭산, 오로트산, 옥살산, 파모산, 퍼클로르산, 포스포르산, L-피로글루탐산, 사카린산, 숙신산, 설퍼산, 설파산, 탄닌산, 타르타르산(예를 들어, DL-타르타르산, (+)-L-타르타르산, (-)-D-타르타르산), 티오시안산, 프로피온산, 발레르산, 및 지방산(지방 모노-산 및 디-산, 예를 들어, 아디프(헥산디옥)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카노)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산, 팔미트(헥사데세노)산, 세바산, 운데실렌산, 카프로산, 등).

[0472]

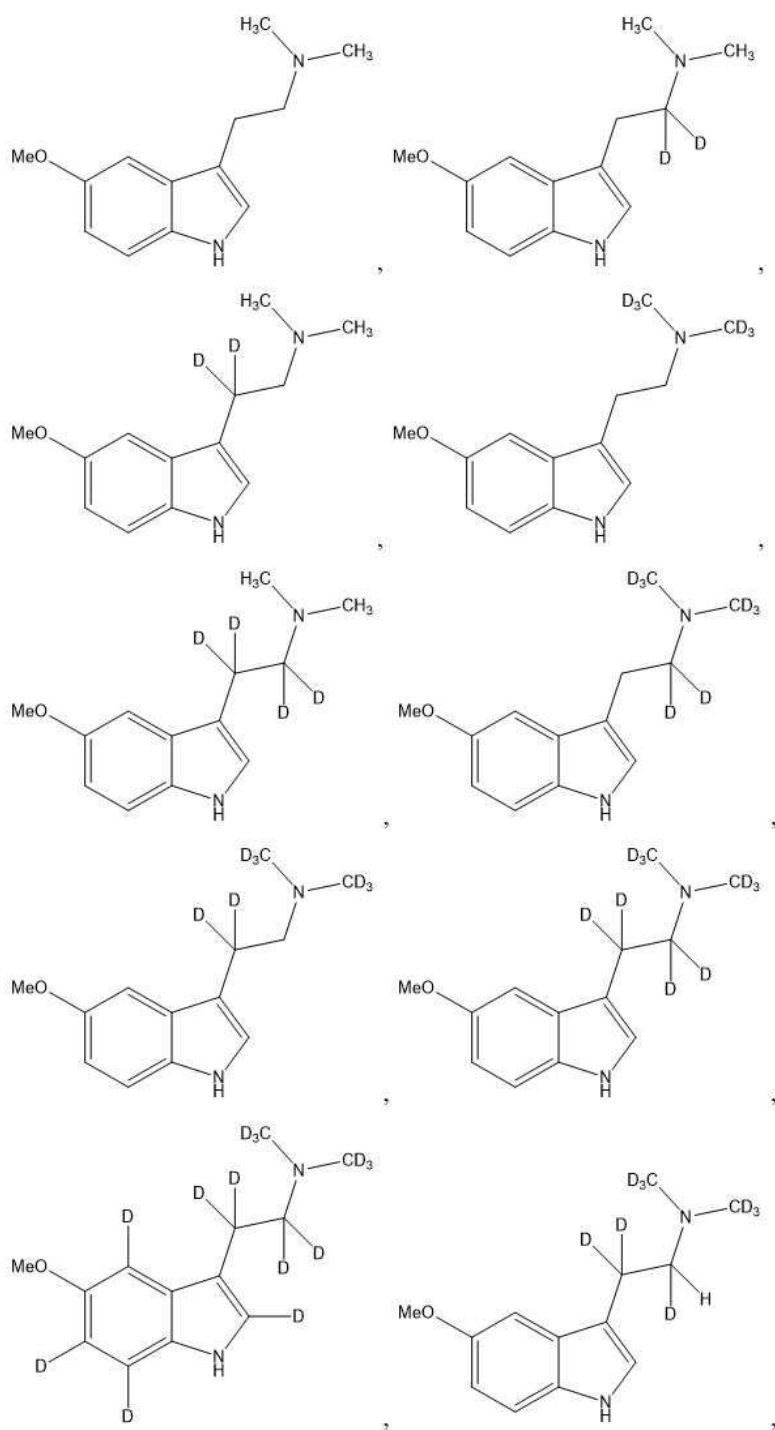
일부 구현예에서, 염은 다음으로 형성된다: *N,N*-디메틸트립타민(DMT), 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민(5-OH-DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (DMT- d_{10}), 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 (DMT- d_8), 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (5-MeO-DMT- d_{10}), 2-(5-(메톡시- d_3)-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 (5-MeO-DMT- d_8), 또는 2-(5-(메톡시- d_3)-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (5-MeO-DMT- d_{13}).

[0473]

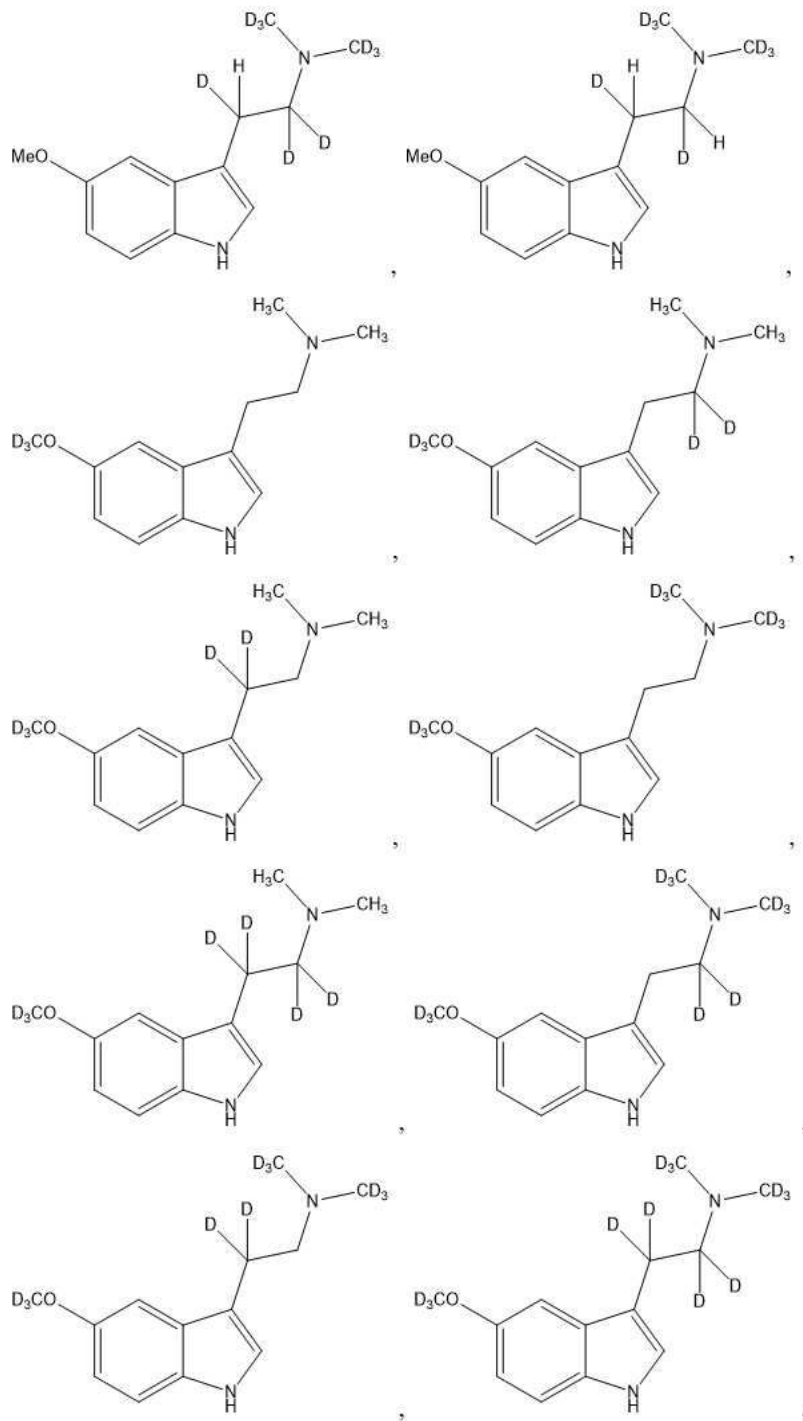
일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염이다:



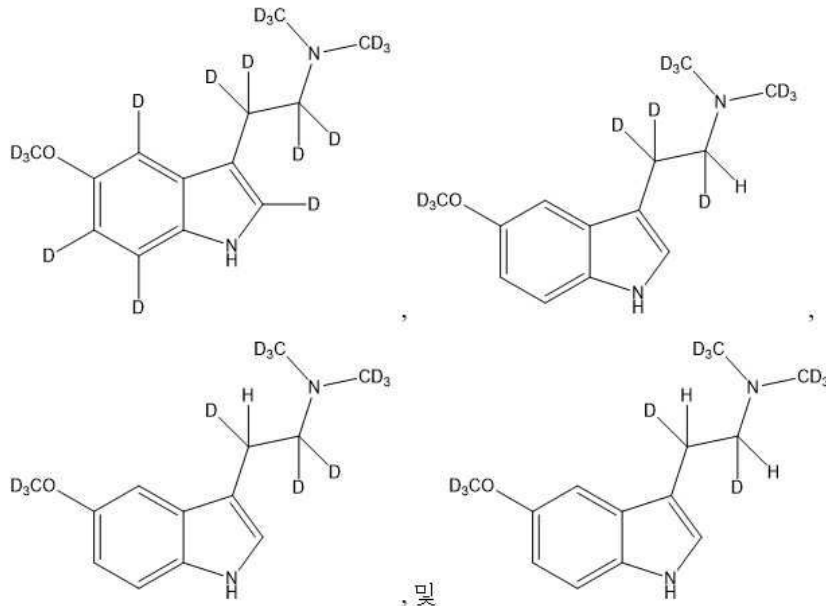
[0474]



[0475]



[0476]



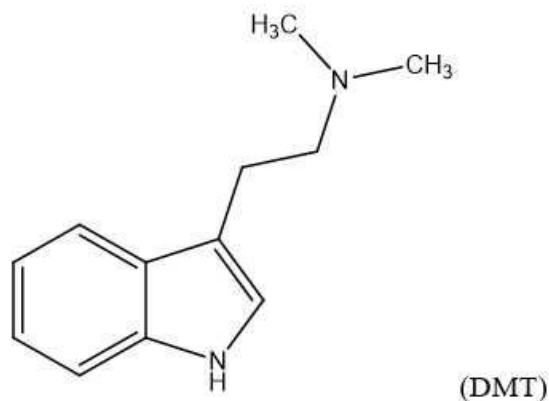
[0477] 용매화물, 또는 전구약물.

[0478] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 전술한 것과 같은 바람직한 물리적 및 약학적 특성을 제공한다. 관점에서, 바람직한 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 개시된 화합물, 예를 들어, 정신자극제 약물의 푸마레이트의 염, 벤조에이트의 염, 살리실산염, 숙신산염의 염이며, 푸마레이트, 벤조에이트, 및 살리실산염의 염이 특히 바람직하다.

[0479] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-OH-DMT)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄ (DMT-*d*₁₀)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1-*d*₂ (DMT-*d*₅)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄ (5-MeO-DMT-*d*₁₀)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 2-(5-(메톡시-*d*₃)-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민-1,1-*d*₂ (5-MeO-DMT-*d*₅)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 2-(5-(메톡시-*d*₃)-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄ (5-MeO-DMT-*d*₁₃)의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다.

[0480] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 DMT 또는 중수소화된 DMT의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 그 전체 내용이 본원에 참조로서 통합되는 PCT/EP2023/050702에 개시된 바와 같은 결정질 고형분이다.

[0481] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민(DMT, 아래에 도시됨)의 푸마르산염의 염이다. 일부 구현예에서, DMT의 푸마르산염은, CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 7.8° , 10.3° , 10.9° , 13.6° , 15.8° , 16.1° , 17.0° , 18.4° , 19.7° , 19.9° , 20.6° , 21.3° , 21.7° , 22.5° , 23.9° , 24.1° , 25.1° , 26.2° , 33.6° , 및 34.9° 로부터 선택되는 회절 각도(2 θ $\pm$ 0.2°)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.



[0482]

[0483]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT의 벤조에이트 염이다. 일부 구현예에서, DMT의 벤조에이트 염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.6°, 11.1°, 12.6°, 13.5°, 15.8°, 16.1°, 17.1°, 17.9°, 19.8°, 20.1°, 20.8°, 21.2°, 22.7°, 23.8°, 24.6°, 26.9°, 29.2°, 32.3°, 35.1°, 및 36.1°로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

[0484]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT의 살리실산염이다. 일부 구현예에서, DMT의 살리실산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.6°, 10.5°, 14.9°, 17.1°, 18.1°, 19.1°, 20.1°, 20.7°, 21.0°, 21.3°, 24.6°, 25.6°, 28.5°, 28.8°, 29.4°, 30.3°, 31.3°, 32.1°, 33.5°, 및 34.4°로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

[0485]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT의 숙신산염이다. 일부 구현예에서, DMT의 숙신산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.8°, 11.7°, 14.3°, 14.7°, 17.0°, 17.4°, 19.6°, 20.6°, 22.3°, 22.6°, 22.9°, 23.1°, 23.4°, 24.9°, 25.2°, 26.3°, 26.8°, 27.3°, 27.7°, 28.8°, 29.1°, 30.9°, 31.5°, 33.8°, 34.5°, 36.5°, 및 39.2°로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

[0486]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT의 옥살산염이다. 일부 구현예에서, DMT의 옥살산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 11.3°, 12.3°, 15.6°, 17.7°, 19.5°, 20.0°, 20.8°, 21.4°, 22.3°, 22.7°, 24.8°, 25.7°, 26.7°, 27.9°, 28.7°, 29.5°, 31.4°, 33.0°, 35.4°, 36.5°, 및 38.6°로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

[0487]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT의 글리콜산염이다. 일부 구현예에서, DMT의 글리콜산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 8.2°, 12.2°, 12.9°, 15.8°, 16.3°, 17.8°, 19.2°, 20.1°, 21.7°, 23.6°, 24.4°, 24.6°, 24.9°, 26.0°, 26.6°, 27.8°, 29.6°, 30.2°, 32.0°, 32.3°, 33.0°, 33.9°, 및 34.6°로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

[0488]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT의 헤미-옥살산염이다. 일부 구현예에서, DMT의 헤미-옥살산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 8.7°, 11.5°, 13.6°, 14.2°, 15.2°, 17.4°, 17.6°, 18.0°, 19.3°, 19.6°, 20.1°, 20.6°, 21.9°, 22.1°, 22.9°, 23.2°, 23.5°, 24.5°, 25.0°, 25.5°, 26.1°, 26.4°, 27.1°, 28.4°, 28.7°, 29.8°, 30.4°, 30.7°, 31.4°, 31.8°, 33.4°, 및 33.9°로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

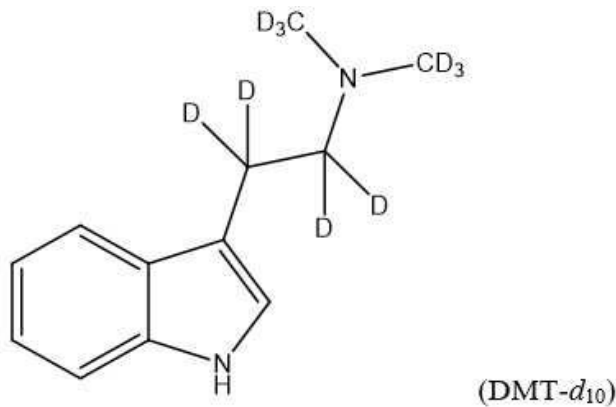
[0489]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT의 헤미-푸마르산염이다. 일부 구현예에서, DMT의 헤미-푸마르산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 8.1°, 11.3°, 12.2°, 13.3°, 14.2°, 16.2°, 17.6°, 18.3°, 18.6°, 19.5°, 19.8°, 20.0°, 20.2°, 20.9°, 21.4°, 21.9°, 22.3°, 22.7°, 22.9°, 23.8°, 24.5°, 25.0°, 25.2°, 26.1°, 26.4°, 26.9°, 28.4°, 28.8°, 29.5°, 29.8°, 30.9°, 및 32.7°로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴

을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

[0490]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*₃)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*₄(DMT-*d*₁₀, 아래에 도시됨)의 푸마르산염이다. 일부 구현예에서, DMT-*d*₁₀의 푸마르산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 7.8° , 10.3° , 10.9° , 12.5° , 13.6° , 14.6° , 15.2° , 15.5° , 15.8° , 16.1° , 16.6° , 17.0° , 18.4° , 19.0° , 19.7° , 19.9° , 20.6° , 21.3° , 21.8° , 22.5° , 23.3° , 23.8° , 24.1° , 25.1° , 26.2° , 26.8° , 27.3° , 27.9° , 28.3° , 28.9° , 29.3° , 29.6° , 29.9° , 30.6° , 31.0° , 31.3° , 32.4° , 32.9° , 33.3° , 33.6° , 34.3° , 34.9° , 35.7° , 36.1° , 37.4° , 38.0° , 및 38.5° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다. 일부 구현예에서, DMT-*d*₁₀의 푸마르산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 7.8° , 10.3° , 10.9° , 13.6° , 15.8° , 16.1° , 17.0° , 18.4° , 19.7° , 19.9° , 20.6° , 21.3° , 21.8° , 22.5° , 23.8° , 24.1° , 25.1° , 26.2° , 33.6° , 및 34.9° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다. 일부 구현예에서, DMT-*d*₁₀의 푸마르산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 10.9° , 13.6° , 15.8° , 16.1° , 17.0° , 18.4° , 19.7° , 19.9° , 20.6° , 23.8° , 24.1° , 및 25.1° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.



[0491]

[0492]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT-*d*₁₀의 벤조에이트 염이다. 일부 구현예에서, DMT-*d*₁₀의 벤조에이트 염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.6° , 11.1° , 12.7° , 13.5° , 15.8° , 16.1° , 17.2° , 17.9° , 19.8° , 20.1° , 20.8° , 21.2° , 22.8° , 23.8° , 24.3° , 24.6° , 25.1° , 25.3° , 25.5° , 26.9° , 28.3° , 28.9° , 29.3° , 31.4° , 31.6° , 32.0° , 32.3° , 32.8° , 35.1° , 및 36.1° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다. 일부 구현예에서, DMT-*d*₁₀의 벤조에이트 염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.6° , 11.1° , 12.7° , 13.5° , 15.8° , 16.1° , 17.2° , 17.9° , 19.8° , 20.1° , 20.8° , 21.2° , 22.8° , 23.8° , 24.6° , 26.9° , 29.3° , 32.3° , 35.1° , 및 36.1° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다. 일부 구현예에서, DMT-*d*₁₀의 벤조에이트 염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 12.7° , 13.5° , 15.8° , 16.1° , 17.2° , 17.9° , 19.8° , 20.1° , 20.8° , 23.8° , 24.6° , 26.9° , 29.3° , 및 35.1° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

[0493]

일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 DMT-*d*₁₀의 살리실산염이다. 일부 구현예에서, DMT-*d*₁₀의 살리실산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.6° , 10.5° , 11.4° , 12.3° , 13.4° , 14.2° , 14.9° , 15.6° , 16.1° , 17.1° , 18.1° , 18.7° , 19.1° , 20.1° , 20.8° , 21.1° , 21.3° , 22.2° , 22.6° , 23.7° , 24.6° , 25.2° , 25.6° , 26.1° , 26.4° , 27.4° , 27.5° , 27.8° , 28.5° , 28.8° , 29.4° , 29.7° , 30.3° , 31.0° , 31.3° , 32.1° , 32.7° , 33.1° , 33.5° , 34.4° , 및 35.0° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

태이다. 일부 구현예에서, DMT- d_{10} 의 살리실산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.6° , 10.5° , 14.9° , 17.1° , 18.1° , 19.1° , 20.1° , 20.8° , 21.1° , 21.3° , 24.6° , 25.6° , 28.5° , 28.8° , 29.4° , 30.3° , 31.3° , 32.1° , 33.5° , 및 34.4° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다. 일부 구현예에서, DMT- d_{10} 의 살리실산염은 CuK α 방사선 소스를 사용하는 XRPD로 측정 시, 9.6° , 14.9° , 17.1° , 18.1° , 19.1° , 20.1° , 20.8° , 21.3° , 24.6° , 25.6° , 28.5° , 및 32.1° 로부터 선택되는 회절 각도($2\theta \pm 0.2^\circ$)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형분 형태이다.

- [0494] 부가 염 형성을 위한 다양한 방법 및 절차가 당업자에게 공지되어 있으며, 이들 중 임의의 것이 본 개시에서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 방법은:
- [0495] (a) 정신자극제 약물의 유리 염기를 용매 또는 용매의 혼합물에 현탁시키는 단계;
- [0496] (b) 혼합물을 제공하기 위해 산을 정신자극제 약물과 접촉시키는 단계;
- [0497] (c) 선택적으로, 혼합물을 가열하는 단계;
- [0498] (d) 선택적으로, 혼합물을 냉각시키는 단계; 및
- [0499] (e) 염을 단리하는 단계를 포함한다.
- [0500] 하나 이상의 프로톤 용매, 하나 이상의 비프로톤 용매, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 다양한 용매가 개시된 방법에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 염을 제조하는 방법에 사용된 용매(들)는 프로톤 용매(들)이다. 일부 구현예에서, 염을 제조하는 방법에 사용된 용매는, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 2-부탄올, 아세톤, 부탄온, 디옥산(1,4-디옥산), 물, 테트라하이드로퓨란(THF), 아세토니트릴(MeCN), 에테르 용매(예를 들어, t-부틸메틸 에테르(TBME)), 헥산, 헵탄, 및 옥탄, 그리고 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 용매는 에탄올이다.
- [0501] 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 제조에 사용하기에 적합한 산은 본원에 기술된 것들을 포함할 수 있다. 산은 무기산, 또는 유기산일 수 있으며, 여기에서 유기산이 바람직하다. 일부 구현예에서, 산은 푸마르산, 벤조산, 살리실산, 숙신산, 옥살산, 및 글리콜산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기산이다. 일부 구현예에서, 산은 푸마르산, 벤조산, 살리실산, 및 숙신산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기산이며, 여기에서 푸마르산, 벤조산, 및 살리실산이 바람직하다.
- [0502] 일부 구현예에서, 산의 화학량론적(또는 화학량론적 초과) 양이 정신자극제 약물의 유리 염기와 접촉된다. 일부 구현예에서, 산의 화학량론적 미만의 양(예를 들어, 0.5 몰 당량)이 정신자극제 약물의 유리 염기와 접촉된다. 예를 들어, 산이 적어도 2개의 산성 프로톤(예를 들어, 2개 이상의 카르복시산 기)을 함유하고, 표적 염이 헤미-산 염인 경우, 해당 산의 화학량론 이하의 양을 사용하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0503] 일부 구현예에서, 혼합물은 냉각 전, 가열, 예를 들어, 환류된다.
- [0504] 일부 구현예에서, 혼합물은 냉각되고 염은 용액으로부터 침전된다. 일부 구현예에서, 염은 결정질 형태로 용액으로부터 침전된다. 일부 구현예에서, 염은 비정질 형태로 용액으로부터 침전된다.
- [0505] 염의 단리는 여과, 데칸화 등과 같은 다양한 공지된 단리 기술로 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 단리 단계는 혼합물을 필터링하는 단계를 포함한다.
- [0506] 단리 후, 추가적인 결정화 및/또는 재결정화 단계 또한, 원하는 경우, 예를 들어 순도, 결정도 등을 증가시키기 위해 선택적으로 수행될 수 있다.
- [0507] 일부 구현예에서, 본 개시의 정신자극제 약물 또는 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 전구약물은 용매화물의 형태이다. 용매화물 형태의 예는 수화물, 메탄올레이트, 에탄올레이트, 이소프로판올레이트 등을 포함하나 이에 한정되지 않으며, 여기에서 수화물 및 에탄올레이트가 바람직하다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자로부터 형성될 수 있다. 비제한적인 일례에서, 수화물로서, 정신자극제 약물은 일수화물, 이수화물 등일 수 있다. 본원의 화합물의 용매화물은 또한 용액상 형태를 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시는 본 개시의 정신자극제 약물, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 또는 전구약물의 액상 조성물로서, 용매화된 형태, 바람직하게는 완전히 용매화된 형태의 조성물을 제공한다. 예를 들어, 정신자극제 약물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태는 액상으로 제조될 수 있으며, 여기

에서 해당 염은 고형분으로서 사전에 형성된 다음 용매(예를 들어, 물)에 용해된다. 대안적으로, 정신자극제 약물의 약학적으로 허용 가능한 염 형태는 용매(예를 들어, 물) 중에서 정신자극제 약물(유리 염기)을 적절한 산과 혼합하여 용매화된 염 형태를 인 시츄(in-situ)로 형성함으로써 액상으로 제조될 수 있다. 원하는 경우, 이들 제제는 상당한 분해 또는 용액의 오일링(oiling out of solution)과 같은 물리적 변화 없이 용액으로서, 예컨대 수용액, 유기 용매 용액, 또는 혼합된 수성-유기 용매 용액의 형태로서 장기간 저장될 수 있다. 액상 조성물을 형성하기 위해 사용될 수 있는 용매는 본원에 제시된 임의의 하나 이상의 용매, 예를 들어, 물, 에탄올 등일 수 있다. 일부 구현예에서, 액상 조성물은 물로 용매화된 정신자극제 약물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 전구약물을 포함하는 수성 액상 조성물이다.

[0508] 정신자극제 약물은 입체형성 중심을 함유할 수 있다. 이러한 경우, 화학식/화학명이 입체화학을 언급하지 않고 그려지거나 기술되더라도, 화합물은 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 개시는 모든 가능한 입체이성질체를 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개별 거울상이성질체(거울상이성질적인 순수 화합물), 개별 부분입체이성질체(부분입체이성질적인 순수 화합물), 및 이들의 비-라세미 혼합물을 포함한다. 화합물이 단일 거울상 이성질체로서 바람직한 경우, 이러한 화합물은 입체 특이적 합성에 의해, 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분해에 의해, 또는 키랄 크로마토그래피 방법에 의해 수득될 수 있으며, 이들 방법 각각은 당업계에 알려져 있다. 최종 생성물, 중간체, 또는 출발 물질의 분해는 당업계에 알려진 임의의 적절한 방법에 의해 수행될 수 있다.

[0509] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 정신자극제 약물은 비입체원성(non-stereogenic)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 정신자극제 약물은 라세미 화합물이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 정신자극제 약물은 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 포함하여, 거울상이성질체적으로 풍부한(하나의 거울상이성질체가 더 높은 백분율로 존재하는) 화합물이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 정신자극제 약물은 단일 부분입체이성질체로서 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 정신자극제 약물은 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공된다. 부분입체이성질체의 혼합물로서 제공되는 경우, 해당 혼합물은 동일한 혼합물, 또는 특정 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물(하나의 부분입체이성질체가 다른 것보다 보다 높은 백분율로 존재함)을 포함할 수 있다.

[0510] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 화학적으로 순수하며, 예를 들어 UPLC 또는 HPLC 측정 시 90%, 92%, 94%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과 화학적 순도를 갖는다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 UPLC 또는 HPLC로 측정 시, 1% 초과, 0.5% 초과, 0.4% 초과, 0.3% 초과, 또는 0.2% 초과 단일 불순물을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 UPLC 또는 HPLC로 측정 시, 97 면적% 초과, 98 면적% 초과, 또는 99 면적% 초과 화학적 순도를 갖는다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 UPLC 또는 HPLC로 측정 시, 1 면적% 초과, 0.5 면적% 초과, 0.4 면적% 초과, 0.3 면적% 초과, 또는 0.2 면적% 초과 단일 불순물을 갖지 않는다.

[0511] 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 조합하여 사용되며, 일부 경우 단일 약학적 조성물 중에 조합된다. 놀랍게도, 5-HT_{2A} 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 케타민, 아산화질소, 메만틴, 아만타딘, 텍스트로메토르판(DXM), 펜시클리딘(PCP), 메톡세타민(MXE), 디조실핀(MK-801), 에스메타돈, 크세논(Xe) 및/또는 아르곤(Ar)과 같은 NMDA 수용체 길항제 활성을 갖는 불활성 가스)는 환자 경험을 개선하는 동시에 향상된 치료 효능을 제공한다는 것이 밝혀졌다. 예를 들어, 5-HT_{2A} 수용체 작용제는 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 크세논 및/또는 아르곤)와 함께 사용되어, 급성 환각 위기(배드 트립)와 같은 심리적 장애, 및 정신적인 심리치료 세션에 수반될 수 있는 비발화적 생리학적 및 심리학적인 부작용 또는 다른 이상반응을 감소시키거나 제거할 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT_{2A} 수용체 작용제는 아산화질소와 조합하여 사용된다. 일부 구현예에서, 불활성 가스(예를 들어, 크세논 및/또는 아르곤)는 아산화질소와 함께 사용되거나 아산화질소에 대한 대체물로서 사용된다. 따라서, 본원에서 아산화질소로 기술된 임의의 구현예는 크세논, 아르곤, 또는 둘 모두와 같은 불활성 가스로 대체될 수 있다.

[0512] 정신자극제 약물의 투여량은 다양할 수 있다. 약학적 조성물은 정신자극제 약물이 치료적 유효량으로 함유된 조성물을 포함할 수 있다. "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 병태, 장애 또는 질환을 치료하거나 완화시키기에 충분한 양의 약물이다. 특정 응용에 유효한 실제 양은, 특히, 치료되는 병태, 사용되는 정신자극제 약물 등에 따라 달라질 수 있다. 투여되는 정신자극제 약물의 투여량 및 빈도(1회 투여 또는 여러 번 투여)는 다음을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다: 투여 경로; 피투여자의 신장, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 식단; 치료 중인 질환의 증상의 성질 및 정도; 다른 질환 또는 기타 건강 관련 문제의 존재; 병용 치료의 유형; 및 임의의 질환 또는 치료 요법으로 인한 합병증. 다른 치료 요법 또는 치료제가 본원에 개시된 방법 및 화

합물과 함께 사용될 수 있다.

- [0513] 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 (예를 들어, 동물 모델로부터) 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 투여량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 치료에 대한 인간의 반응을 모니터링하고 투여량을 상향 또는 하향 조정함으로써 조정될 수 있다. 투여된 정신자극제 약물의 투여량 및 빈도의 결정은 위에서 언급된 다양한 인자를 고려하여, 의료 분야에서 당업자의 능력 내에 용이하게 포함된다.
- [0514] 투여량은 대상체의 요건 및 사용되는 정신자극제 약물에 따라 달라질 수 있다. 본원에 제시된 정신자극제 약물의 맥락에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 시간 경과에 따라 대상체에서 유익한 치료 반응을 발휘하기에 충분해야 한다. 투여량의 크기는 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해서도 결정될 것이다. 치료는 더 적은 투여량에서 개시되며, 이는 정신자극제 약물의 최적 투여량 미만이다. 그 후, 투여량은 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 작은 증분만큼씩 증가될 수 있다.
- [0515] 투여량 및 투여 간격은 치료 중인 특정 임상 적응증에 효과적인 수준의 화합물이 투여되도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.
- [0516] 투여는 연속 투여 일정 또는 간헐적 투여 일정을 따를 수 있다. 투여 일정은 사용되는 정신자극제 약물(들), 치료 중인 병태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 정신자극제 약물의 투여는 1일 1회(QD), 또는 1일 2회(BID), 1일 3회(TID), 1일 4회(QID) 또는 그 이상으로 하루에 걸쳐 나누어 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 야간(QHS)에 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 필요에 따라(PRN) 수행된다. 투여는 또한 주 단위로, 예를 들어 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 격주, 2주마다 등으로 수행될 수 있다. 투여 일정은 또한, 치료 과정 당 정의된 수의 치료를 지정할 수 있으며, 예를 들어 정신자극제 약물은 치료 과정 당 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 투여될 수 있다. 건전한 의학적 판단을 사용하여, 다른 투여 일정 또한 적절한 것으로 간주될 수 있다.
- [0517] 투여는, 예를 들어, 약동학 및 특정 대상체의 정신자극제 약물(들) 제거/축적에 따라, 연속적(주 7일의 투여) 또는 간헐적일 수 있다. 간헐적 투여의 경우, 해당 일정은, 예를 들어 1주일 동안 4일의 투여 및 3일의 휴약(휴약일)일 수 있거나, 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 간주되는 임의의 다른 간헐적 투여 일정일 수 있다. 연속적이든 간헐적이든, 투여는, 특정 치료 과정, 일반적으로 적어도 28일 사이클(1개월) 동안 계속되며, 이는 휴약일을 동반하거나 동반하지 않고 반복될 수 있다. 또한, 보다 길거나 보다 짧은 과정, 예컨대 14일, 18일, 21일, 24일, 35일, 42일, 48일 또는 그 이상, 또는 이들 사이의 임의의 범위와 같은 과정이 사용될 수 있다. 과정은 대상체에 따라 휴약일 없이 또는 휴약일을 가지며 반복될 수 있다. 부작용의 존재 여부, 치료에 대한 반응, 환자 편의성 등에 따라 다른 일정이 가능하다.
- [0518] 실질적인 독성을 유발하지 않고, 특정 환자에 의해 나타난 임상 증상을 치료하는 데 효과적인, 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 요법을 계획할 수 있다. 이러한 계획은 화합물 효능, 상대 생체이용률, 환자의 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 투여 방식, 및 선택된 정신자극제 약물의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 정신자극제 약물을 선택하는 것을 포함해야 한다.
- [0519] 본원에서의 치료적 또는 예방적으로 유효한 고정 투여량은 전술한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으나, 통상적으로, 예를 들어, 에어로졸 흡입을 통한, 흡입 세션 당, 약 1 μ g 내지 약 1000 mg 이상(또는 약 1 μ g 내지 약 1000 mg 사이의 임의의 범위), 예를 들어, 약 1 μ g, 약 2 μ g, 약 5 μ g, 약 6 μ g, 약 10 μ g, 약 13 μ g, 약 15 μ g, 약 20 μ g, 약 30 μ g, 약 40 μ g, 약 50 μ g, 약 60 μ g, 약 70 μ g, 약 80 μ g, 약 90 μ g, 약 100 μ g, 약 110 μ g, 약 120 μ g, 약 130 μ g, 약 140 μ g, 약 150 μ g, 약 160 μ g, 약 170 μ g, 약 180 μ g, 약 190 μ g, 약 200 μ g, 약 210 μ g, 약 220 μ g, 약 230 μ g, 약 240 μ g, 약 250 μ g, 약 260 μ g, 약 270 μ g, 약 280 μ g, 약 290 μ g, 약 300 μ g, 약 400 μ g, 약 500 μ g, 약 1.0 mg, 약 2.0 mg, 약 3.0 mg, 약 4.0 mg, 약 5.0 mg, 약 6.0 mg, 약 7.0 mg, 약 8.0 mg, 약 9.0 mg, 약 10.0 mg, 약 20.0 mg, 약 30.0 mg, 약 40.0 mg, 약 50.0 mg, 약 60.0 mg, 약 70.0 mg, 약 80.0 mg, 약 90.0 mg, 약 100.0 mg, 약 200.0 mg, 약 300.0 mg, 약 400.0 mg, 약 500.0 mg, 약 600.0 mg, 약 700.0 mg, 약 800.0 mg, 약 900.0 mg, 약 1000.0 mg, 또는 그 이상의 양이다. 일부 구현예에서, 대상체는 매일 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 2일마다, 주 2회, 또는 주 3회 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 2개월마다, 월 2회, 월 3회, 또는 월 4회 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료 과정 당, 예컨대 28일의 기간 이내에 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다.

- [0520] 본원의 치료적 또는 예방적 유효 중량 기준 투여량은 전술한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으나, 통상적으로, 수용자의 체중 1 킬로그램 당 약 0.00001 mg 내지 약 10 mg의 양, 또는 이들 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 0.00001 mg/kg, 약 0.00005 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.1 mg/kg, 약 0.12 mg/kg, 약 0.15 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 2.0 mg/kg, 약 3.0 mg/kg, 약 4.0 mg/kg, 약 5.0 mg/kg, 약 6.0 mg/kg, 약 7.0 mg/kg, 약 8.0 mg/kg, 약 9.0 mg/kg, 약 10.0 mg/kg의 양으로 정신자극제 약물을 제공하는 양이다.
- [0521] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 정신자극 투여량으로, 예를 들어, 약 0.1 mg/kg, 약 0.15 mg/kg, 약 0.2 mg/kg, 약 0.25 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.35 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.45 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지, 약 5 mg/kg, 약 4 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 1 mg/kg, 약 0.95 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 0.85 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.75 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.65 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.55 mg/kg의 범위 초과 투여량으로 투여될 수 있다. 전술한 정신자극 투여량은 통상적으로 임의의 하나의 치료 과정에서 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 투여된다. 과정은 필요에 따라 휴약일의 유무와 상관없이 반복될 수 있다. 이러한 치료 요법은 심리치료를 동반할 수 있고, 심리치료 전, 심리치료 중, 및/또는 심리치료 후에 이루어질 수 있다. 이러한 치료는 본원에 개시된 다양한 정신 건강 장애에 적합할 수 있으며, 이의 예는, 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 불안 장애, 및 물질 사용 장애(예를 들어, 알코올 사용 장애, 아편 유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 흡연, 및 코카인 사용 장애)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0522] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은, 세로토닌성이지만 정신자극 투여량 미만으로, 예를 들어 약 0.00001 mg/kg, 약 0.00005 mg/kg, 약 0.0001 mg/kg, 약 0.0005 mg/kg, 약 0.001 mg/kg, 약 0.005 mg/kg, 약 0.006 mg/kg, 약 0.008 mg/kg, 약 0.009 mg/kg, 약 0.01 mg/kg, 및 최대 약 0.1 mg/kg, 약 0.09 mg/kg, 약 0.083 mg/kg, 약 0.08 mg/kg, 약 0.075 mg/kg, 약 0.07 mg/kg, 약 0.06 mg/kg, 약 0.05 mg/kg, 약 0.04 mg/kg, 약 0.03 mg/kg, 약 0.02 mg/kg 범위의 활성 성분(들)의 투여량으로 투여될 수 있다. 일반적으로, 정신자극 미만 투여량은 치료 과정(예를 들어 1개월) 동안 매일 투여된다. 그러나, 정신자극 미만 투여에서의 투여 횟수에는 제한이 없으며, 적절하다고 여겨지는 경우 투여는 덜 빈번하거나 더 빈번하게 이루어질 수 있다. 여기에서, 투여량은 정신자극제 약물의 정신자극 미만 혈액 수준을 제공하도록 조정될 것이다. 과정은 필요에 따라 휴약일의 유무와 상관없이 반복될 수 있다.
- [0523] 또한, 정신자극제 약물 및 임의로 다른 활성 성분(예를 들어, NMDA 수용체 길항제)을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 일반적으로, 약학적 조성물은 또한, 약학적으로 허용 가능한 부형제와 같은 다른 화학적 성분과 함께 제형화된다. 약학적 조성물의 하나의 목적은 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 활성 성분(들)을 이의 구현예 중 어느 하나의 형태로 투여하는 것을 용이하게 하는 것이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 약학적 조성물 중에 존재하는 유일한 활성 성분이다.
- [0524] 약학적 조성물은 약학적 조성물의 총 중량 대비 적어도 0.0001 중량%, 적어도 0.001 중량%, 적어도 0.01 중량%, 적어도 0.05 중량%, 적어도 0.1 중량%, 적어도 0.5 중량%, 적어도 5 중량%, 적어도 10 중량%, 적어도 15 중량%, 적어도 20 중량%, 적어도 25 중량%, 적어도 30 중량%, 적어도 35 중량%, 적어도 40 중량%, 적어도 45 중량%, 적어도 50 중량%, 적어도 55 중량%, 적어도 60 중량%, 적어도 65 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 75 중량%, 적어도 80 중량%, 적어도 85 중량%, 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 99 중량%, 또는 적어도 99.9 중량%의 정신자극제 약물을 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약학적 조성물의 총 중량 대비, 최대 99 중량%, 최대 98 중량%, 최대 97 중량%, 최대 95 중량%, 최대 90 중량%, 최대 85 중량%, 최대 80 중량%, 최대 75 중량%, 최대 70 중량%, 최대 65 중량%, 최대 60 중량%, 최대 55 중량%, 최대 50 중량%, 최대 45 중량%, 최대 40 중량%, 최대 35 중량%, 최대 30 중량%, 최대 25 중량%, 최대 20 중량%, 최대 15 중량%, 최대 10 중량%, 최대 5 중량%의 정신자극제 약물을 포함한다. 이들 인용된 범위의 종점 중 임의의 것들 사이의 임의의 범위가 사용될 수 있다.
- [0525] 약학적 조성물은 다양한 투여량 제형으로 제조되고 투여될 수 있는 정신자극제 약물을 포함한다. 액상 형태 제제는 흡입 전 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 용액, 현탁액, 유화액, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템, 및 고형분 형태를 포함한다. 건조 분말과 같은, 흡입 투여에 적합한 고형분 형태 제제 또한 본원에 개시된다. 이러한 투여 형태는 제약 과학 분야의 숙련자에게 공지된 종래의 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0526] 약학적 조성물이 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c),

식 (II-d), 식 (III), 식 (III-a), 식 (IV), 식 (IV-a), 식 (IV-b), 식 (V), 식 (V-a), 식 (V-b), 식 (VI), 식 (VI-a), 또는 식 (VI-b)의 화합물과 같은 중수소화된 정신자극제 약물과 함께 제형화되는 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물의 단일 동위원소 또는 동위원소 혼합물, 또는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 식 (II-d), 식 (III), 식 (III-a), 식 (IV), 식 (IV-a), 식 (IV-b), 식 (V), 식 (V-a), 식 (V-b), 식 (VI), 식 (VI-a), 또는 식 (VI-b)의 대상 화합물은 약학적 조성물에 존재하는 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 식 (II-d), 식 (III), 식 (III-a), 식 (IV), 식 (IV-a), 식 (IV-b), 식 (V), 식 (V-a), 식 (V-b), 식 (VI), 식 (VI-a), 또는 식 (VI-b)의 화합물의 동위이성질체(isotopologue)의 총 중량을 기준으로 적어도 50 중량%, 적어도 60 중량%, 적어도 70 중량%, 적어도 80 중량%, 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 99 중량%의 순도로 약학적 조성물에 존재할 수 있다. 예를 들어, 대상 화합물로서 DMT- d_{10} 과 함께 제형화된 약학적 조성물은 대상 화합물의 동위이성질체, 예를 들어 DMT- d_9 , DMT- d_8 등을 유리 염기 또는 염 형태, 입체이성질체, 용매화물, 또는 이들의 혼합물로서 추가로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물은 유리 염기 또는 염 형태인, 화합물의 다른 동위이성질체를 실질적으로 갖지 않는다: 예를 들어, 조성물은 해당 화합물의 다른 동위이성질체를 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1, 또는 0.5 몰% 미만으로 갖는다.

[0527] 일부 구현예에서, 중수소를 갖는 것으로 표시된 화합물 내의 임의의 위치는 수소에서 자연적으로 발생하는 것으로 발견되는 것보다 더 큰 최소 중수소 혼입을 갖는다(자연적 존재비는 약 0.016 원자% 중수소임). 일부 구현예에서, 중수소를 갖는 것으로 표시된 화합물 내의 임의의 위치는, 해당 중수소의 부위에서 적어도 10 원자%, 적어도 20 원자%, 적어도 25 원자%, 적어도 30 원자%, 적어도 40 원자%, 적어도 45 원자%, 적어도 50 원자%, 적어도 60 원자%, 적어도 70 원자%, 적어도 80 원자%, 적어도 90 원자%, 적어도 95 원자%, 적어도 99 원자%의 최소 중수소 혼입을 갖는다.

[0528] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 적어도 2개의 정신자극제 약물을 포함한다(본원에서 "정신자극제 약물 혼합물"로 지칭됨). 이러한 약학적 조성물은, 두 유형의 활성 성분이 동일한 투여 형태로 투여되는 것이 바람직한 경우, 선택적으로 하나 이상의 NMDA 수용체 길항제를 추가로 포함할 수 있다.

[0529] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함하는 정신자극제 약물 혼합물을 포함한다: (i) DMT- d_{10} , 즉, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) DMT- d_9 , 즉, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 선택적으로, (iii) DMT- d_8 , 즉, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (i) DMT- d_{10} , 즉, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 65 중량% 내지 97 중량%, 70 중량% 내지 96 중량%, 75 중량% 내지 95 중량%, 80 중량% 내지 94 중량%, 85 중량% 내지 93 중량%, 90 중량% 내지 92 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (ii) DMT- d_9 , 즉 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%, 2 중량% 내지 40 중량%, 3 중량% 내지 35 중량%, 4 중량% 내지 30 중량%, 5 중량% 내지 25 중량%, 6 중량% 내지 20 중량%, 7 중량% 내지 15 중량%, 8 중량% 내지 10 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (iii) DMT- d_8 , 즉 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만, 0.5 중량% 미만, 0.25 중량% 미만, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물

혼합물은 다음으로 이루어지거나 본질적으로 다음으로 이루어진다: (i) DMT- d_{10} , 즉, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; 및 (ii) DMT- d_9 , 즉, 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상.

[0530]

일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함하는 정신자극제 약물 혼합물을 포함한다: (i) 5-MeO-DMT- d_{10} , 즉, 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 5-MeO-DMT- d_9 , 즉, 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 선택적으로, (iii) 5-MeO-DMT- d_8 , 즉, 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 5-MeO-DMT- d_{10} , 즉, 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 65 중량% 내지 97 중량%, 70 중량% 내지 96 중량%, 75 중량% 내지 95 중량%, 80 중량% 내지 94 중량%, 85 중량% 내지 93 중량%, 90 중량% 내지 92 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (ii) 5-MeO-DMT- d_9 , 즉 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 함을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%, 2 중량% 내지 40 중량%, 3 중량% 내지 35 중량%, 4 중량% 내지 30 중량%, 5 중량% 내지 25 중량%, 6 중량% 내지 20 중량%, 7 중량% 내지 15 중량%, 8 중량% 내지 10 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (iii) 5-MeO-DMT- d_8 , 즉 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 함을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만, 0.5 중량% 미만, 0.25 중량% 미만, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은 다음으로 이루어지거나 본질적으로 다음으로 이루어진다: (i) 5-MeO-DMT- d_{10} , 즉, 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; 및 (ii) 5-MeO-DMT- d_9 , 즉, 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상.

[0531]

일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함하는 정신자극제 약물 혼합물을 포함한다: (i) 5-MeO-DMT- d_{13} , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; (ii) 5-MeO-DMT- d_{12} , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 선택적으로, (iii) 5-MeO-DMT- d_{11} , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 5-MeO-DMT- d_{13} , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-

N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 65 중량% 내지 97 중량%, 70 중량% 내지 96 중량%, 75 중량% 내지 95 중량%, 80 중량% 내지 94 중량%, 85 중량% 내지 93 중량%, 90 중량% 내지 92 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (ii) 5-MeO-DMT- d_{12} , 즉 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%, 2 중량% 내지 40 중량%, 3 중량% 내지 35 중량%, 4 중량% 내지 30 중량%, 5 중량% 내지 25 중량%, 6 중량% 내지 20 중량%, 7 중량% 내지 15 중량%, 8 중량% 내지 10 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (iii) 5-MeO-DMT- d_{11} , 즉 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1- d_2 , 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-2,2- d_2 , 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만, 0.5 중량% 미만, 0.25 중량% 미만, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은 다음으로 이루어지거나 본질적으로 다음으로 이루어진다: (i) 5-MeO-DMT- d_{13} , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 , 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물; 및 (ii) 5-MeO-DMT- d_{12} , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,2,2- d_3 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸- d_3)에탄-1-아민-1,1,2- d_3 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상.

[0532]

일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함하는 정신자극제 약물 혼합물을 포함한다: (i) 5-MeO-DMT- d_5 , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-2,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; (ii) 5-MeO-DMT- d_4 , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1- d 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-2- d , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상; 및 선택적으로, (iii) 5-MeO-DMT- d_3 , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (i) 5-MeO-DMT- d_5 , 즉 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸렌에탄-1-아민-1,1- d_2 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸렌에탄-1-아민-2,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 60 중량% 내지 99 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 65 중량% 내지 97 중량%, 70 중량% 내지 96 중량%, 75 중량% 내지 95 중량%, 80 중량% 내지 94 중량%, 85 중량% 내지 93 중량%, 90 중량% 내지 92 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (ii) 5-MeO-DMT- d_4 , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1- d 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-2- d , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상의 합을, 해당 정신자극제 약물의 총 중량을 기준으로, 1 중량% 내지 40 중량%, 2 중량% 내지 40 중량%, 3 중량% 내지 35 중량%, 4 중량% 내지 30 중량%, 5 중량% 내지 25 중량%, 6 중량% 내지 20 중량%, 7 중량% 내지 15 중량%, 8 중량% 내지 10 중량%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물은, (iii) 5-MeO-DMT- d_3 , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물을, 해당 정신자극제 약물 혼합물의 총 중량을 기준으로, 0 중량% 내지 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만, 0.5 중량% 미만, 0.25 중량% 미만, 그 사이의 임의의 범위로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음으로 이루어지거나 본질적으로 다음으로 이루어진다: (i) 5-MeO-DMT- d_5 , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1,1- d_2 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-2,2- d_2 , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상.

나 이상; 및 (ii) 5-MeO-DMT- d_4 , 즉, 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-1- d 및 2-(5-(메톡시- d_3)-1H-인돌-3-일)-N,N-디메틸에탄-1-아민-2- d , 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물 중 하나 이상.

[0533] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물을 구성하는 2개 이상의 정신자극제 약물 각각은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물을 구성하는 2개 이상의 정신자극제 약물 각각은 푸마르산염의 형태이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물을 구성하는 2개 이상의 정신자극제 약물 각각은 벤조에이트 염의 형태이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물을 구성하는 2개 이상의 정신자극제 약물 각각은 살리실산염의 형태이다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물 혼합물을 구성하는 2개 이상의 정신자극제 약물 각각은 숙신산염의 형태이다.

[0534] 정신자극제 약물은 약학적 조성물 중, 거울상 이성질체적인 순수한 형태로, 또는 라세미 혼합물로서 존재할 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 라세미 활성 성분은 이성질체 중 하나의 몰비(약 48 내지 약 52 몰%, 또는 약 1:1 비율)에 기초하여 약 50%의 R- 및 S-입체이성질체를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 R- 및 S-입체이성질체의 별도로 생산된 화합물을 대략 동일한 몰비(예를 들어, 약 48 내지 52%)로 조합함으로써 제공될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 R- 및 S-입체이성질체의 별도의 화합물의 혼합물을 상이한 비율로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 과량의 (50% 초과) R-거울상이성질체를 함유한다. R/S의 적절한 몰비는 약 1.5:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 10:1, 또는 그 이상일 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 과량의 S-거울상이성질체를 함유할 수 있고, 여기에서 R/S에 대해 제공된 비율은 역전될 수 있다. 다른 적절한 양의 R/S가 선택될 수 있다. 예를 들어, R-거울상이성질체는, 예를 들어, 적어도 약 55% 내지 100%, 또는 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 100%의 양으로 풍부하게 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, S-거울상이성질체는, 예를 들어, 적어도 약 55% 내지 100%, 또는 적어도 65%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 약 95%, 약 98%, 또는 100%의 양으로 풍부할 수 있다. 이들 모든 예시적인 구현예 사이의 비율 뿐만 아니라 이들보다 크고 작은 비율 모두가 포함되며, 이는 본 개시의 범위 내에 여전히 있다.

[0535] 약학적 조성물은 하나 이상의 결정질 다형체를 포함하는 정신자극제 약물의 하나 이상의 결정질 형태와 함께 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 다형체의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 단결정 다형체를 포함한다. 약학적 조성물은 하나 이상의 비결정질 다형체를 포함하는 정신자극제 약물의 하나 이상의 비결정질 형태와 함께 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 비결정질 다형체의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 단일 비결정질 다형체를 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 결정질 및 비결정질 다형체의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 정신자극제 약물의 고순도 결정질 형태를 유리 염기로서 포함한다. 예를 들어, 약학적 조성물은 정신자극제 약물을 포함할 수 있으며, 여기에서 약학적 조성물 중 존재하는 정신자극제 약물의 적어도 90 중량%, 적어도 95 중량%, 적어도 99 중량%, 또는 적어도 99.5 중량%는, 예를 들어, X-선 분말 회절 및/또는 DSC로 측정 시, 결정질 형태이다.

[0536] "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 인간과 같은 포유동물에 대한 사용이 미국 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 미국 약전 또는 일반적으로 인정되는 다른 약전에 열거된 부형제일 수 있다. 본원에서의 용어 "부형제"는 포유동물에 대한 투여를 위해 본 개시의 정신자극제 약물과 함께 제형화되는 비히클, 희석제, 보조제, 담체, 또는 임의의 다른 보조 성분 또는 지원 성분을 지칭한다. 이러한 약학적으로 허용 가능한 부형제는 물 또는 오일과 같은 액체일 수 있으며, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 물, 식염수, 아미노산 또는 펩티드(예를 들어, 류신), 당류(예를 들어, 락토오스, 트레할로오스, 폴루란), 당 알코올(예를 들어, 만니톨), 지질(예를 들어, 인지질), 마그네슘 스테아레이트, 생분해성 중합체(예를 들어, 폴리락트-코-글리콜산, 키토산 등) 등일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 예를 들어 흡입을 통한 투여를 위한 담체로서 작용하기 위한 하나 이상의 가스를 포함할 수 있다. 추가적으로, 본 개시된 조성물에는, 예를 들어 후술되는, 보조제, 안정화제, 증점제 또는 점도 증강제, 윤활제, 향미제 또는 맛 마스킹제(taste masking), 착색제, 및 다른 약학적 첨가제가 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 흡입을 통한 투여에 유용한 담체이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 본원에 기술된 에어로졸 담체이다.

[0537] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 약학적 조성물의 총 중량 대비 0.1 내지 99.9999 중량%, 바람직하게는 1 내지 99.999 중량%, 바람직하게는 5 내지 99.99 중량%, 바람직하게는 10 내지 99.9 중량%, 바람직하게는 15 내지 99 중량%, 바람직하게는 20 내지 90 중량%, 바람직하게는 30 내지 85 중량%, 바람직하게는 40 내지 80 중량%,

바람직하게는 50 내지 75 중량%, 바람직하게는 60 내지 70 중량%의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유한다.

- [0538] 흡입 투여를 위한 약학적 조성물은, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 계면활성제 및 공용매를 포함하는 용해도 증강제, 등장성 제제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 동결보호제 또는 극저온보호제, 증점제 또는 점도 증강제, pH 조절제, 및 불활성 가스를 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0539] 적절한 수성 비히클은, 물, 식염수, 생리식염수 또는 인산염 완충 식염수(PBS), 염화나트륨, 링거 용액, 등장성 텍스트로스 용액, 멸균수, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 비-수성 비히클은, 식물 유래 고정유, 캐스터 오일, 옥수수유, 목화씨유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유, 및 코코넛 오일의 중간-사슬 트리글리세리드, 및 야자수 오일을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 수-혼화성 비히클은, 에탄올, 1,3-부탄디올, 액상 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리딘, 디메틸아세트아미드, 및 디메틸설폭시드를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0540] 적절한 항균제 또는 보존제는, 페놀, 크레졸, 수은류, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤제이트, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 등장성 제제는 염화나트륨, 글리세린, 및 텍스트로스를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 완충제는 아세테이트, 인산염, 및 시트레이트 완충제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 항산화제는 중아황산염 및 메타중아황산나트륨을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 국소 마취제는, 프로카인 하이드로클로라이드를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 현탁제 및 분산제는 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 유화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80, 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 pH 조절제는, 히드록사이드 나트륨, 하이드로클로르산, 시트르산, 및 락트산을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 적절한 착화제는, α -시클로텍스트린, β -시클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -시클로텍스트린, 설포부틸에테르- β -시클로텍스트린, 및 설포부틸에테르 7-0-시클로텍스트린 (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, Kans.)를 포함하는 시클로텍스트린을 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0541] 적절한 안정화제는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 유기산(예를 들어, 시트르산), 지방산, 지방 알코올, 알코올, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알코올, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수 중합체, 글리세롤, 메티오닌, 모노티오글리세롤, 아스코르브산, 폴리소르베이트, 아르기닌, 시클로텍스트린, 미정질 셀룰로오스, 변형된 셀룰로오스(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨염), 소르비톨, 및 셀룰로오스 겔.
- [0542] 적절한 윤활제는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 칼슘 스테아레이트; 마그네슘 스테아레이트; 미네랄 오일; 경질 미네랄 오일; 글리세린; 소르비톨; 만니톨; 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 글리콜; 스테아르산; 나트륨 라우릴 설페이트; 탈크; 땅콩유, 목화씨유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유를 포함하는 수소화 식물성 오일; 징크 스테아레이트; 에틸 올레이트; 에틸 라우레이트; 한천; 진분; 리코포디움; AEROSIL® 200(W.R. Grace Co., Baltimore, Md.) 및 CAB-O-SIL®(Cabot Co. Boston, Mass.)과 같은 실리카 또는 실리카 겔; 및 이들의 혼합물.
- [0543] 적절한 향미제 또는 맛 마스킹제는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은 기분 좋은 맛 감각을 생성하는 화합물의 합성 배합물, 및 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 인공 감미제, 예컨대 사카린 및 아스파르탐과 같은 감미제.
- [0544] 적절한 착색제는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 승인 및 인증된, 수용성 FD&C 염료, 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 컬러 레이크 및 이들의 혼합물. 컬러 레이크는 수용성 염료를 중금속의 수산화물에 흡착함으로써 생성된 해당 염료의 불용성 형태의 조합이다.
- [0545] 적절한 동결보호제 또는 극저온보호제는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 수크로오스 및 트레할로스와 같은 이당류, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 및 글리콜과 같은 글리콜, 설포부틸에테르- β -시클로텍스트린 (SBECD) 및 히알루론산과 같은 음이온성 중합체, 및 하이드록실화 시클로텍스트린.
- [0546] 흡입 투여를 위해 의도된 약학적 조성물은 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 또는 아산화질소, 크세논, 및/또

는 아르곤을 함유하는 것들을 포함하는 다른 가스 및 가스 혼합물과 같은 담체 가스의 유무와 상관없이, 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서 전달될 수 있다.

[0547] 약학적 조성물은 또한 주입을 위한 건조 분말로서 단독으로, 또는 아미노산 또는 펩티드(예를 들어, 류신), 당류(예를 들어, 락토오스, 트레할로오스, 폴루란), 당 알코올(예를 들어, 만니톨), 지질(예를 들어, 인지질), 마그네슘 스테아레이트, 및 생분해성 중합체(예를 들어, 폴리락트-코-글리콜산, 키토산 등)와 같은 불활성 담체와 조합하여 제형화될 수 있다.

[0548] 본원에 개시된 약학적 조성물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 투여용으로 제형화될 수 있다. 단일 투여량 제형은 앰플, 바이알, 용기 또는 캐니스터 내에 포장된다. 다회 투여량 비경구 제형은 정균 농도 또는 정진균 농도의 항균제를 함유한다.

[0549] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 비히클과 재구성되는, 동결 건조 분말 및 피하 정제를 포함하는 멸균 건조 가용성 생성물로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 현탁액으로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 사용 전에 비히클과 재구성되는, 멸균 건조 불용성 생성물로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 유화액으로서 개시된다.

[0550] 약학적 조성물은 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저(atomizer), 예컨대 미세한 연무를 생성하기 위한 전기 수력학을 사용하는 아토마이저, 또는 네블라이저를 단독으로 사용하거나, 적절한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 하이드로플루오알칸(예를 들어, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA 134A) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (HFA 227)), 이산화탄소, 퍼플루브론과 같은 과불화 탄소수소, 및 다른 적절한 가스와 함께 사용하여 전달하기 위한 에어로졸 또는 용액의 형태일 수 있다.

[0551] 흡입용으로 적절한 수용액은 활성 정신자극제 약물을 물에 용해시키고, 선택적으로 다른 수성 상용성 부형제/공용매, 예를 들어, 시트르산 완충액을 함께 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 적절한 안정화제 및 증점제가 첨가될 수도 있다. 흡입 용도에 적절한 수성 유화제는 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 및 다른 현탁제와 같은 점성 물질이 있는 물에 액체 정신자극제 약물을 분산시켜 제조할 수 있다.

[0552] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저, 또는 네블라이저에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은 본원에 개시된 활성 성분(들)의 분산시키거나, 가용화시키거나, 또는 방출을 연장하기 위한 계면활성제 또는 다른 적절한 공용매, 또는 적절한 대체제를 함유하고, 임의로 추진제를 함유하도록 제형화될 수 있다. 이러한 계면활성제 또는 공용매는 다음을 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다: 폴리소르베이트 20, 60 및 80; 플루로닉 F-68, F-84, 및 P-103; 시클로텍스트린; 폴리옥실 35 피마자유; 소르비탄 트리올레에이트; 올레산; 및 올리고락트산. 계면활성제 및 공용매는 일반적으로 약학적 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준에서 사용된다. 일부 경우에, 제형을 분배함에 있어서의 변동성을 감소시키고, 제형의 유화액의 성분이 물리적으로 분리되는 것을 감소시키고/감소시키거나, 달리 제형을 개선하기 위해 단순한 수용액의 점도보다 큰 점도가 바람직할 수 있다. 이러한 증점제 또는 점도 증강제는, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 전술한 것들의 조합을 포함한다. 이러한 제제가 바람직한 경우, 이들은 일반적으로 약학적 조성물의 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준에서 사용된다.

[0553] 정신자극제 약물은 유기 용매 또는 유기 용매의 수성 혼합물에 용해될 수도 있다. 유기 용매는, 예를 들어 아세토니트릴, 클로로벤젠, 클로로포름, 시클로헥산, 1,2-디클로로메탄, 디클로로메탄, 1,2-디메톡시에탄, *N,N*-디메틸아세트아미드, *N,N*-디메틸포름아미드, 1,4-디옥산, 2-에톡시에탄올, 에틸렌 글리콜, 포름아미드, 헥산, 메탄올, 2-메톡시에탄올, 메틸부틸케톤, 메틸시클로헥산, *N*-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 설포란, 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에틸렌, 또는 크실렌 등일 수 있고, 이들의 조합을 포함할 수 있다. 유기 용매는 에스테르 용매, 케톤 용매, 알코올 용매, 아미드 용매, 에테르 용매, 탄화수소 용매 등과 같은 작용기 카테고리에 속할 수 있고, 이들 각각이 사용될 수 있다.

[0554] 약학적 조성물은, 예를 들어 건조 분말 흡입기(DPI)를 통해 흡입 투여하기 위한 건조 분말로서 제형화될 수도 있다. 여기에서, 정신자극제 약물(들) 자체가 분말을 형성할 수 있거나, 분말은 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체로부터 형성될 수 있고, 정신자극제 약물(들)은 담체 분말의 표면에 방출 가능하게 결합되어, 흡입 시

폐의 수분이 표면으로부터 활성 성분(들)을 방출하여 약물을 전신 흡수에 사용할 수 있게 한다. 담체 입자의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 아미노산 또는 펩티드(예를 들어, 류신), 당류(예를 들어, 락토오스, 트레할로오스, 폴루란), 당 알코올(예를 들어, 만니톨), 지질(예를 들어, 인지질), 마그네슘 스테아레이트, 생분해성 중합체(예를 들어, 폴리락트-코-글리콜산, 키토산 등). α -락토오스 일수화물이 특히 언급된다.

[0555] 에어로졸

[0556] 본원에 기술된 바와 같은 치료제를 에어로졸로서 전달하는 데 사용되는 장치는, 예를 들어 네블라이저, 가압 계량 흡입기(pMDI), 및 건조 분말 흡입기(DPI)에 기초할 수 있다. 폐 약물 전달은 국소 작용 약물의 경우 폐에서의 작용 부위, 또는 전신 작용 약물의 경우 흡수 부위에 대한 약물 표적화의 한 형태이다. 전자의 경우, 폐 전달의 장점은 상대적으로 낮은 투여량을 사용할 가능성, 전신 부작용의 낮은 발생률, 및 일부 약물의 경우 신속한 작용 개시를 포함한다. 전신 작용 약물의 경우, 폐 전달은 보다 유리한 약동학적 프로파일의 가능성과 함께, GI 관 내에서의 경구 투여 및 유해한 반응성을 피하거나, GI 관을 통해 잘 흡수되지 않는 약물에 대한 주사를 피할 수 있는 기회를 제공한다. $> 100 \text{ m}^2$ 의 면적으로 이루어지고 두께가 $< 1 \text{ }\mu\text{m}$ 인 상피 세포층을 갖는 폐 상피는 전신 작용 약물의 매력적인 표적 부위이다.

[0557] 그러나, 흡입에 의한 약물 전달은 2가지 주요 이유 때문에 비교적 복잡할 수 있다. 첫째, 호흡기는 흡입된 물질을 폐의 바깥으로 내보내고 일단 축적된 물질을 제거하거나 비활성화하는 방어 메커니즘을 진화시켜 왔다. 둘째, 환자는 흡입기 장치를 사용해야 할 필요가 있으며, 이를 올바르게 사용해야 한다. 흡입 치료 요법을 준수하지 않거나 전달 장치를 오용하는 것은 흔한 문제이다. 이러한 이슈는 제약 산업과 의료 전문가에게 주요한 도전장을 제기한다. 약물을 전달하기 위해 흡입을 사용할 때의 주요 문제는 구강인두 영역 및 상기도에 에어로졸화된 입자의 침착 및 환자의 훈련 부족으로 인한 장치 활성화와 흡입 사이의 조정 결여이다.

[0558] 흡입 약물 전달 장치는 두 가지 기본 기능, 즉 에어로졸 형성 및 폐로의 에어로졸 수송 촉진을 가진다. 수동형 장치와 능동형 장치가 구분된다. 수동형 장치는 흡입된 공기 흐름, 즉 환자로부터 에어로졸 형성에 필요한 에너지를 유도하는 반면, 능동형 장치는 환자의 흡입과 독립적으로 에어로졸을 생성한다. 흡입 장치는 단일 투여량 대 다중 투여량, 또는 일회용 대 재사용식과 같은 다양한 방식으로 추가로 분류될 수 있다. 다중 투여량 장치는 비용 절감, 휴대성, 사용 용이성 및 편의성과 같은 만성 요법에 대한 이점을 제공할 수 있다. 불규칙적인 투여 및 1회 적용의 경우, 일회용 장치가 보다 적합할 수 있다. 또한, 미생물 증식을 위한 저장고 역할을 하는 장치 오염의 위험과 항생제 내성 발생과 같은 측면은 다중 또는 단일 용량 장치의 선택에 영향을 미칠 수 있다.

[0559] 세 가지 주요 유형의 흡입 장치를 폐 전달에 사용할 수 있다: 가압 정량 흡입기(pMDI), 네블라이저, 미스트 흡입기, 및 건조 분말 흡입기(DPI).

[0560] 일반적으로, pMDI는 환자가 흡입할 수 있는 것보다 더 빠르게 에어로졸을 생성한다. 장치 작동과 환자 흡입 간의 조정은 어린이와 노인에게 특히 어렵다. 일부 DPI의 경우, 환자가 최대 힘으로 흡입하여 분산시킨 다음 분말을 흡입해야 하는데, 적절히 훈련되지 않는 한, 이는 거의 달성되지 않는다. 이러한 시나리오에서, 대부분의 에어로졸은 상기도에 침착된다. pMDI의 경우, 이러한 문제는 스페이서를 제공하거나 호흡 조정 장치를 대신하여 호흡 활성화 흡입기를 설계함으로써 해결될 수 있다.

[0561] 폐 전달의 효과는 또한 환자의 호흡 패턴에 따라 달라진다. pMDI 및 네블라이저를 사용할 경우 빠른 흡기가 권장되지 않는데, 이는 상기도에 대해 충격에 의한 침착을 증가시키는 난류 공기 흐름과 빠른 속도를 생성하기 때문이다. 그러나, DPI 장치에서 흡입하기 위해 약물 입자를 분해하려면 신속한 흡기 공기 흐름이 요구된다.

[0562] 각각의 액체로부터 에어로졸을 발생시키는 데 사용되는 힘에 있어서 상이한 두 가지 주요 유형의 네블라이저, 즉 제트형과 초음파형이 있다. 해당 유형에 따라, 네블라이저는 1 내지 $5 \text{ }\mu\text{m}$ 의 액적을 생성할 수 있다. 네블라이저는 흡입과 작동 사이의 환자 조정을 필요로 하지 않기 때문에, 이는 소아 환자, 노인 환자, 인공호흡 환자, 무의식 환자, 또는 pMDI 또는 DPI를 사용할 수 없는 환자에게 유용하다. 네블라이저는 다른 에어로졸 장치에 비해 보다 많은 투여량을 전달할 수 있지만, 이는 보다 긴 투여 시간을 요구한다.

[0563] 네블라이저 장치는 호흡 강화, 호흡 작동 및 진동 메시 네블라이저일 수 있다. 호흡 강화 제트 네블라이저의 설계는 흡기 동안 공기 혼입을 허용하고 호기된 공기를 장치 외부로 환기시키도록 변형된다. 이러한 접근법의 주요 장점은 출력 속도를 증가시키는 것이며, 이는 결과적으로 투여 시간을 감소시킬 것이다.

[0564] 호흡 작동 네블라이저는 환자가 흡입할 때에만 에어로졸화된 액적을 방출한다. 따라서 일반 제트 네블라이저의

경우와 같이 호기 중에 약물이 낭비되지 않으며 고가의 약물 또는 독성 약물이 주변 환경에 퍼지는 것을 방지한다.

[0565] 진동 메시 네블라이저는, 압전 소자의 작용을 통해 진동할 경우 액체를 매우 미세한 액적으로 분해하여 폐포에 침착되는 에어로졸의 부피를 증가시키는 메시 플레이트를 갖는다. 진동 메시 네블라이저는, 환자가 적절하게 호흡하고 있을 때를 나타내는 전자 표시기를 가질 수 있으며, 그 후에야 질량 중앙값 공기역학적 직경 $4\ \mu\text{m}$ 의 액적 크기를 갖는 투여량을 최소 약물 손실($\sim 1\%$)로 방출한다. 스마트 장치는 환자의 호흡 패턴에 기초하여 에어로졸 방출을 조절하는 적응형 에어로졸 전달 소프트웨어와 결합된 진동 메시 네블라이저를 포함할 수 있으며, 이는 약물 손실을 감소시키고 흡입 질량을 증가시킨다. 이러한 장치는 환자의 마지막 3회 호흡에 기초하여 투여량 전달을 조정하고, 투여량 전달 후 피드백을 제공할 수 있다.

[0566] Soft Mist Inhaler(SMI) 흡입 장치가 본원에 기술된 조성물을 전달하는 데 사용될 수 있다. SMI는 활성제의 용액을 미세한 액적으로 분산시키므로 네블라이저라고 할 수 있다. 이는 외부 전원을 필요로 하지 않지만 기계식 스프링에 의해 작동되는 휴대용 장치라는 점에서 전통적인 네블라이저와 상이하다. 에어로졸의 순간 형성은 pMDI와 동등하며; 따라서, 적절한 작동-흡입 조정이 필요하다. 대체적으로, 전체 에어로졸이 생성되고(HFA-pMDI의 경우 1.5초 대 0.21 내지 0.36초) 에어로졸이 느리게 움직이는 미스트로서 방출되기까지 더 오래 걸리지만, 이는 상대적으로 높은 폐 침착을 허용한다.

[0567] 일부 구현예에서, 에어로졸 흡입에 의해 정신자극제 약물을 전달하는 방법이 제공된다. 미스트와 같은 에어로졸은 공기, 산소 및/또는 산소와 헬륨의 혼합물을 담체 가스로서 사용하여 전달될 수 있다. 공기, 산소 및/또는 산소와 헬륨의 혼합물은 실온에서 전달되거나 가열될 수 있다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물을 포함하는 미스트와 같은 에어로졸은 가열된 헬륨-산소(heliox) 혼합물을 사용하여 흡입을 통해 전달된다. 헬륨의 점도는 매우 낮기 때문에, 헬륨-산소 혼합물이 폐 영역에 깊숙히 도달하고 흡입을 통한 투여량 전달의 주요 장애물 중 하나인 호흡기 내에서의 약물의 침착을 감소시키는 데 매우 바람직한 특징인 층류를 특징으로 하는 기체 스트림을 생성한다. 환자는 환자의 폐의 폐포 영역 내로 미스트로서의 정신자극제 약물의 용해된 유리 염기 또는 염 제형을 흡입할 수 있다. 정신자극제 약물 또는 유도체는 폐의 폐포 영역의 유체 내층으로 전달될 수 있고, 환자 혈액 순환 내로 전신 흡수될 수 있다. 유리하게는, 이들 제형은 폐의 폐포 영역으로 흡입 시 혈류에 효과적으로 전달될 수 있다.

[0568] 가열되거나 가열되지 않은 공기, 산소, 또는 헬륨-산소 혼합물의 전달에 적절한 장치는, 예를 들어, 연속 모드 네블라이저인 Flo-Mist(Phillips) 및 Hope(B&B Medical Technologies) 및 조절 장치와 같은 부속품, 예를 들어 Medipure™ Heliox-LCQ 시스템(PraxAir) 및 제어 박스, 예를 들어 Precision Control Flow(PraxAir)를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 전체 전달 설정은, 예를 들어, 러시아 특허 RU199823U1에 기술된 바와 같은 장치일 수 있다.

[0569] 본원에서 사용되는 용어 "heliox"는 헬륨 가스(He) 및 산소 가스(O_2)의 호흡 가스 혼합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, heliox 혼합물은 헬륨과 산소의 혼합물 중 약 50 부피%, 60 부피%, 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%의 헬륨을 함유할 수 있고, 헬륨과 산소의 혼합물 중 약 50 부피%, 40 부피%, 30 부피%, 20 부피%, 또는 10 부피%의 산소를 함유할 수 있다. 따라서, heliox 혼합물은 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10의 비율로 헬륨과 산소를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, heliox는 층류에 대한 증가된 경향 및 난류에서의 감소된 저항을 통해 보다 적은 기도 저항을 생성할 수 있다.

[0570] Heliox 혼합물에서 열을 사용하면 약물 흡수를 위한 주요 물리적 장벽의 투과성을 증가시킴으로써 약물 전달을 더욱 향상시킬 수 있다. 점막 표면의 가열은 말초 혈액 순환을 향상시키고 간질 접합부뿐만 아니라 다른 메커니즘을 이완시킴으로써 투과성을 증가시킬 수 있다. 헬륨은 산소 및 질소보다 열 전도성이 거의 10배 더 높으며 열 전달을 보다 효율적으로 촉진시킬 수 있다. 건조 heliox 혼합물은 110°C 까지 가열될 경우(예를 들어, 약 70, 80, 90, 100, 또는 110°C 로 가열될 때) 전치료 단계로서 안전하게 사용될 수 있으며, 이는 건조 heliox 혼합물이 폐 및 호흡기의 점막 표면을 더욱 효율적으로 가열할 수 있게 한다.

[0571] 다양한 유형의 당업계에 공지된 개인용 기화기가 본원에 기술된 치료 조성물을 전달하는 데 사용될 수 있다. 대체적으로, 개인용 기화기는 고형 약물 또는 화합물을 가열하는 것을 특징으로 한다. 기화기는 고형 약물 또는 화합물을 연기가 발생하는 지점까지 직접 가열함으로써 작용할 수 있다. 고형분 또는 고형 농축물의 기화는 전도 대류에 의해 수행될 수 있다. 고체 농축물의 대류 가열은, 가열 요소가 물 또는 다른 액체와 접촉하여 기화하는 것을 포함한다. 이어서, 고온 증기는 다시 고체 또는 고체 농축물을 연기가 발생하는 지점까지 직접 가열

함으로써, 사용자가 흡입할 수 있는 증기가 방출된다. 전도 가열은 고체 또는 고체 농축물과 가열 요소 간의 직접 접촉을 포함하며, 이는 고체를 연기가 발생하는 지점에 전달함으로써 사용자가 흡입할 증기를 방출한다. 기화기는 폐 손상의 관점에서 흡연에 비해 이점을 제공하지만, 기화되는 약물/활성제는 기화 열에 의해 실질적으로 열화될 수 있다.

[0572] 증기는 임계 온도보다 낮은 온도에서 기체 상태에 있는 고체 물질이며, 이는 해당 증기가 온도를 감소시키지 않고 그에 대한 압력을 증가시킴으로써 액체로 응축될 수 있음을 의미한다.

[0573] 본원에서 사용되는 에어로졸은 기상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 아산화질소, 크세논, 아르곤, 및 다른 가스 뿐만 아니라 이들의 혼합물)으로 이루어진 미세한 고형 입자 또는 액적의 현탁액이다. 본원에서 사용되는 미스트는 증기와 상이한 에어로졸의 하위유형이며, 기체상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 및 이들의 혼합물)에 현탁된 액체 액적(액체상)의 분산액이다. 미스트의 액적은 수성 액체 또는 유기 용매에 용해된 정신자극제 약물을 포함할 수 있다. 미스트 액적의 액체상은 수천 또는 수백만 개의 분자를 함유할 수 있다. 미스트의 기체상은 공기, 산소, 헬륨, 다른 가스, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 미스트는 고형분 미립자를 포함하지 않는다. 미스트는, 예를 들어 흡입기 또는 네블라이저의 사용을 포함하는 임의의 적절한 방법에 의해 생성될 수 있다.

[0574] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 네블라이저를 통해 전달되며, 이는 정신자극제 약물을 함유하는 미스트와 같은 수성 액적 에어로졸을 생성하며, 이는 선택적으로 가열된 헬륨-산소 혼합물과 조합된다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 네블라이저를 통해 전달되며, 이는 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스) 또는 아산화질소(또는 불활성 가스)-공기 또는 아산화질소(또는 불활성 가스)-산소 혼합물과 같은 아산화질소(또는 불활성 가스)를 함유하는 가스 혼합물과 조합된 정신자극제 약물을 함유하는, 미스트와 같은 수성-액적 에어로졸을 생성한다. 아산화질소, 크세논, 및/또는 아르곤(NMDA 수용체 길항제임)은 정신자극제 약물의 효과를 증가시키고, 유사한 수준의 효과를 얻기 위해 정신자극제 약물을 적게 사용하는 능력을 제공할 수 있다.

[0575] 예를 들어, 정신자극제 약물의 제제는 액체 매질 내에 배치될 수 있고 네블라이저와 같은 장치에 의해 에어로졸 내에 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 네블라이저는, 예를 들어 공압 압축기 네블라이저, 초음파 네블라이저, 진동 메시 또는 혼 네블라이저, 또는 마이크로프로세서로 제어식 호흡 작동식 네블라이저일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 네블라이저 장치는, 예를 들어, 러시아 특허 RU199823U1에 기술된 바와 같은 장치일 수 있다.

[0576] 네블라이저는, 용액 또는 현탁액 중의 정신자극제 약물과 같은 약물을 폐로 전달하기 위해 이를 미스트와 같은 미세한 에어로졸로 전환하는 장치이다. 네블라이저는 또한 아토마이저로 지칭될 수 있다. 분무화(atomizing)는 용해 또는 분산된 약물을 미스트와 같은 에어로졸 형태로 만드는 것이다. 분무화에 의해 약물을 전달하기 위해, 약물은 임의의 부형제와 함께, 액체 매질, 예를 들어, 물, 에탄올, 또는 프로필렌 글리콜 중에 분산될 수 있다. 또한, 정신자극제 약물은, 예를 들어, 리포솜, 중합체, 유화액, 미셀, 나노입자, 또는 폴리에틸렌이민(PEI)과 같은 비히클 중에 운반될 수 있다. 네블라이저를 위한 액체 약물 제형은, 예를 들어 수용액 또는 점성 용액일 수 있다. 분산 강제기(예를 들어, 가스 제트, 초음파, 또는 메시의 진동)를 적용한 후, 용해된 정신자극제 약물은 액체 액적 내에 함유되고, 이어서 흡입된다. 미스트는 공기 중의 약물 또는 다른 기체 혼합물(예를 들어, 헬륨과 산소의 혼합물)을 함유하는 액체 액적을 포함할 수 있다.

[0577] 제트 네블라이저(공압 네블라이저 또는 압축 네블라이저라고도 함)는 압축 가스를 사용하여 미스트를 만든다. 일부 구현예에서, 제트 네블라이저는 마이크로프로세서로 제어되는 호흡 작동식 네블라이저이며, 호흡 작동식 네블라이저로도 지칭된다. 호흡 작동식 네블라이저는 지속적으로 미스트를 생성하지 않고, 환자가 흡입하는 경우에만 미스트를 생성한다. 미스트는, 예를 들어 네블라이저 용기 또는 컵에서 벤투리(Venturi)를 통해 공기 흐름을 통과시킴으로써 생성될 수 있다. 벤투리는 원뿔 형상의 튜브에서 유체를 수축시킴으로써 유체의 흐름을 가속하기 위한 시스템이다. 이러한 설계에서, 유체는 그 속도를 증가시켜야 하기 때문에 압력이 감소하고 부분 진공이 생성된다. 유체가 수축점을 빠져나갈 때, 유체의 압력은 주변 또는 파이프 레벨 압력까지 다시 증가한다. 이는 네블라이저 용기 내의 약물 용액으로부터 공급 튜브를 통해 액적을 끌어 올리는 저압 구역을 형성할 수 있고, 결과적으로 이는 마우스피스로 흐르는 분무된 액적의 스트림을 생성한다. 공기 흐름이 빠를수록 입자 크기가 감소하고 출력이 증가한다. 배출 가스를 포화시키는 액적 및 용매로 인해, 제트 네블라이저는 네블라이저 내의 약물 용액을 냉각시키고 잔류 부피 내의 용질 농도를 증가시킬 수 있다. 네블라이저 용기 또는 컵의 배출은 보다 큰 입자에 의해 영향을 받을 수 있으며, 재분무화될 네블라이저 용기 또는 컵의 용액으로 입자를 유지하고 되돌려 놓을 수 있다. 대상체가 흡입함에 따라 네블라이저 용기를 통한 공기의 유입은 흡기 동안 미스트 출력을 증가시킬 수 있다. 미스트 생성은 보다 작은 입자 크기 분포로 발생할 수 있지만, 입자 크기를 더 적게 사용하면 분무 시간이 증가될 수 있다.

- [0578] 액적 크기에 일반적으로 사용되는 측정 단위는 질량 중앙 직경(MMD)이며, 이는 질량 기준 평균 액적 직경으로서 정의된다. 이 단위는 또한 질량 평균 공기역학적 직경, 또는 MMAD로 지칭될 수 있다. 제트 네블라이저용 MMD 액적 크기는 약 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 μm 이상(또는 약 1.0에서 10.0 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있으며, 이는 초음파 네블라이저에서의 크기보다 작을 수 있다.
- [0579] 초음파 네블라이저는 교류를 고주파(약 1 내지 3 MHz) 음향 에너지로 변환하는 압전 소자의 진동을 사용하여 미스트를 생성한다. 용액은 표면에서 작은 액적으로 분해되고, 생성된 미스트는 환자의 흡입에 의해 장치 밖으로 배출되거나 작은 압축기에 의해 생성된 장치를 통한 가스 흐름에 의해 밀려나간다. 초음파 네블라이저는 대용량 초음파 네블라이저 및 소용량 초음파 네블라이저를 포함할 수 있다. 액적 크기는 제트 네블라이저에서보다 초음파 네블라이저를 사용할 때 더 큰 경향이 있다. 초음파 네블라이저용 MMD 액적 크기는 약 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 9.0, 10.0 μm 이상(또는 약 2.0 내지 10.0 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있다. 초음파 네블라이저는 약 100, 150, 200, 250, 300 $\mu\text{m/L}$ 이상의 액적을 갖는 밀집된 미스트를 생성할 수 있다.
- [0580] 메시 네블라이저 장치는 압전 소자의 진동을 사용하여 간접적으로 미스트를 생성한다. 메시 네블라이저는, 예를 들어, 능동형 메시 네블라이저 및 수동형 메시 네블라이저를 포함한다. 능동형 메시 네블라이저는 전류의 인가 시 수축하고 확장되는 압전 소자를 사용하며, 약물 용액과 접촉하는 정밀하게 드릴링된 메시지를 진동시켜 미스트를 생성한다. 압전 소자의 진동은 수천 개의 구멍에 의해 천공된 얇은 금속판을 진동시키는 데 사용될 수 있다. 금속판의 일 면은 분무될 액체와 접촉하고, 진동은 이 액체를 구멍을 통해 강제하여 작은 액적의 미스트를 생성한다. 수동형 메시 네블라이저는 미스트를 생성하기 위해 천공된 플레이트에서 테이퍼 구멍을 갖는 수동 진동을 유도하는 변환기 혼을 사용한다. 능동형 메시 네블라이저의 예는 Aeroneb®(Aerogen, Galway, Ireland) 및 eFlow®(PARI, Starnberg, Germany)를 포함하고, 수동형 메시 네블라이저는 Microair NE-U22®(Omron, Bannockburn, IL)를 포함한다. 메시 네블라이저는 정확하고 맞춤 설정이 가능하다. 메시의 기공 크기를 변경함으로써, 장치는 상이한 점도의 약물 용액과 함께 사용하도록 맞춤화될 수 있고, 출력 속도가 변경될 수 있다. 이러한 분무 방법의 사용은 여러 이점을 제공할 수 있다. 액적의 크기는 메시의 구멍 크기에 따라 결정될 수 있기 때문에, 매우 정확할 수 있다(용도에 맞게 맞춤 제조될 수 있음). 네블라이저 메시는, 호흡 가능한 범위의 가스에서 액체 입자를 생성하도록 전기 부착, 전기 도금, 및 레이저 절단과 같은 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 메시는 금속 합금으로 제조될 수 있다. 메시 제조에 사용되는 금속은 백금, 팔라듐, 니켈 및 스테인리스 스틸을 포함할 수 있다. 액적의 크기는 메시 구멍의 크기의 약 2배이다. 따라서, 메시 구멍은 약 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0 μm 이상(또는 약 0.1에서 5.0 μm 사이의 임의의 값)일 수 있다. 메시 네블라이저에서의 미스트 생성은 메시의 형상, 메시가 만들어지는 물질, 및 메시가 생성되는 방법에 기초하여 달라질 수 있다. 즉, 상이한 메시는 기체 내에 현탁된 상이한 크기의 액체 입자를 생성할 수 있다. 일반적으로, 메시 네블라이저용 MMD 액적 크기는 약 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0 μm 이상(또는 약 1.0 내지 7.0 μm 사이의 임의의 값)일 수 있다.
- [0581] 또한, 액적 크기는 프로그래밍될 수 있다. 특히, 네블라이저에 기하학적 변화를 주어 특정 원하는 액적 크기를 제공할 수 있다. 또한, 액적 크기는 액적 속도에 대해 독립적으로 제어될 수 있다. 분무된 액체의 부피 및 액적 속도는 또한 메시 진동의 주파수 및 진폭을 조정함으로써 정밀하게 제어될 수 있다. 또한, 메시 내의 구멍의 수 및 메시 상의 이들의 레이아웃은 맞춤화될 수 있다. 메시 네블라이저는 전기 또는 배터리로 구동될 수 있다.
- [0582] (본원에 기술된 임의의 분무화 방법의 경우) 정체 클라우드(standing cloud) mL/분 단위의 미스트 출력 속도는, 예를 들어 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 mL/분 이상의 범위(또는 약 0.1에서 0.9 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있으며 임의의 유형의 네블라이저 저장조 내의 잔류 부피는 약 0.01, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2.0 mL 이상의 범위(또는 약 0.01에서 2.0 μm 사이의 임의의 범위)일 수 있다. 액적 크기는 동역학 약물 방출(KDR)과 직접적으로 상관될 수 있으므로, 정확한 액적 크기 제어가 유리할 수 있다. KDR의 정확한 제어는 액적 크기의 정확한 제어로 달성될 수 있다. 정신자극제 약물은 약 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 μm 이상(또는 약 0.5 내지 10.0 μm 사이의 임의의 범위)의 MMD 액적 크기를 사용하는 임의의 방법론을 사용하여 미스트를 통해 전달될 수 있다.
- [0583] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 연속 기도 양압(CPAP) 또는 다른 압력 보조 호흡 장치를 통해 전달될 수 있다. 압력 보조 호흡 장치는 마스크 또는 비강 캡을 착용하고 있는 환자의 안면 및 코에 대해 고정된 지정된 압력으로 압축 공기 또는 다른 가스의 연속 컬럼을 강제로 밀어낸다. 환자의 성문(glottis)이 흡입을 위해 열리

면 기도 전체에 압력이 전달되어 기도를 여는 데 도움이 된다. 환자가 숨을 내쉴 때 수축하는 폐와 흉벽의 압력은 두 압력이 동일할 때까지 연속적인 압력에 맞서 공기를 밀어낸다. 호기 종료 시 기도의 기압은 장치의 외부 기압과 동일하며, 이는 "부목(splint)"이 기도를 개방하는 것을 도움으로써, 보다 나은 산소 공급과 기도 동원을 가능하게 한다. 압력 보조 호흡 장치는, 호흡기 회로 내의 가스 흐름 내로 미스트 입자를 도입하기 위한 수단 및/또는 환자가 호기할 때 호흡기 회로 내로의 미스트 입자의 도입을 중단하기 위한 수단과 결합될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제7,267,121호를 참조한다.

[0584] 또 다른 구현예에서, 미스트는 계량된 투여량 흡입기(MDI)(가압 계량 흡입기 또는 pMDI로도 지칭됨)와 같은 장치에 의해 전달될 수 있으며, 이는 가온된 헬륨-산소 혼합물과 선택적으로 조합되는 정신자극제 약물을 함유하는 유기 용매-액적 미스트를 생성한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 계량된 투여량 흡입기, MDI를 통해 전달될 수 있다. MDI 장치는 정신자극제 약물을 함유하는 캐니스터, 추진제, 캐니스터로부터 약물을 분배하는 계량 밸브, 캐니스터를 수용하고 경구 흡입을 위한 개구부를 형성하는 작동기 본체, 및 캐니스터로부터 약물을 수용하여 작동기 본체의 개구부 밖으로 이를 유도하는 작동기 시스템을 포함할 수 있다. 약물 캐니스터를 작동기 본체 및 작동기 시스템에 대해 이동시키면 계량 밸브가 사전에 결정된 양의 약물을 방출시킨다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 MDI의 가압 용기에 저장된 액체 추진제 혼합물(때때로 소량의 휘발성 유기 용매를 포함함)에 용해될 수 있다. "계량된 투여량"은 단일 투여량 흡입기에 사전에 포장되어 있거나, 다회 용량 흡입기에서 흡입의 준비를 위해 저장소에서 자동으로 측정되는 투여량이다. MDI 장치는 스페이서에 의해 보조될 수 있다. MDI 스페이서는 MDI와 MDI 사용자의 입 사이에 있는 스페이서이다. MDI 스페이서는 분무된 투여량의 액적을 다소 안정화시키고, 공기 또는 다른 가스와 혼합하여 흡입 시 사용자의 폐에 계량된 투여량을 보다 효과적으로 전달할 수 있게 한다. MDI 스페이서는, 투여량이 너무 빨리 이동하여 MDI로부터의 분무화된 스프레이의 액적이, 정량 용량의 약물이 전달되도록 설계된 사용자의 폐로 흡입되지 않고 사용자의 목 뒤에 부딪혀 달라붙는 문제를 발생시키는, 사용자가 MDI로부터 직접적으로 계량된 투여량을 흡입하는 것을 방지하는 데 도움이 된다. MDI 장치는 약물의 제조에서 제어될 수 있는 규칙적인 투여의 이점을 제공한다.

[0585] 약물은 또한 건조 분말 흡입기(DPI)에 의해 전달될 수 있다. 이러한 DPI 장치에서, 약물 자체는 분말을 형성할 수 있거나, 분말은 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체로부터 형성될 수 있고, 약물은 담체 분말의 표면에 방출 가능하게 결합되어, 흡입 시 폐의 수분이 표면으로부터 약물을 방출하여 약물을 전신 흡수에 사용할 수 있게 한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 건조 분말 흡입기(DPI)의 사용에 의해 전달된다. 사용되는 정신자극제 약물에 따라, 약물은 필요한 분말 자체로 형성될 수 있거나, 담체 분말의 표면에 분리 가능하게 결합될 수 있다. 이러한 담체 분말은 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, H. Hamishechkar 등, "The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler", DOI:10.5772/51209 (2012) 참조).

[0586] DPI는 대체적으로 거친 담체 입자 및 공기역학적 입자 직경이 1 내지 5 μm 로 미분화된 약물 입자의 분말 혼합물로서 제형화된다(Iida 등, "Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles." Chem Pharm Bull, 511150009-2363 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12520118/ 2003 참조). 담체 입자는 종종 약물 입자 유동성을 개선하는 데 사용되며, 약물 제형 단독에서 관찰되는 투여 정확도를 개선하고 투여 변동성을 최소화하면서 제조 작업 동안의 취급을 용이하게 한다. 담체 입자는, 약물 물질과 호환 가능한, 물리화학적 안정성, 생체적합성 및 생분해성 같은 여러 특성을 가져야 하며, 불활성이고, 이용 가능하고, 경제적이어야 한다. 담체 입자의 선택(함량 및 크기 둘 모두)은 당업자의 범위 내에 있다. 가장 통상적인 담체 입자는 락토오스 또는 다른 당으로 제조되며, α -락토오스 입수화물은 이러한 미립자 담체에 대한 흡입 분야에서 사용되는 가장 통상적인 락토오스 등급이다. 건조 분말 흡입 투여에 적합한 고형분 투여 형태는 혼합, 공동 제트 밀링, 리포솜 공정, 동결건조, 및 분무 건조를 포함하나 이에 한정되지 않는 당업계에 공지된 공정에 따라 제조될 수 있다.

[0587] 일부 구현예에서, 진술한 전달 장치 중 어느 하나는 약물 전달의 원격 활성화를 가능하게 하는 스마트 기술로 제조될 수 있다. 원격 활성화는 컴퓨터 또는 모바일 앱을 통해 수행될 수 있다. 보안을 보장하기 위해 암호를 사용하여 원격 활성화 장치를 암호화할 수 있다. 이러한 기술은 의료제공자가 환자와의 원격의료 세션을 수행할 수 있게 하며, 이 동안 의료제공자는 원격 방문에서 환자를 감독하면서 원하는 전달 장치를 통해 정신자극제 약물을 원격으로 활성화하고 투여할 수 있다.

[0588] 일부 구현예에서, 전달 장치는, 이를 필요로 하는 환자에 의한 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스)와 정신자극제 약물의 조합을 전달하기 위한 흡입 전달 장치이고, 이는 다음을 포함한다: 아산화질소(또는 불활성 가스)와 정신자극제 약물의 조합을 환자에게 투여하기 위한 흡입 유출구 포털; 아산화질소(또는 불활성 가스) 가스를 상기 흡입 유출구 포털에 전달하도록 구성된 용기; 및 정신자극제 약물을 포함하는 에어로

졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치를 포함한다. 일부 구현예에서, 흡입 유출구는 마우스 피스, 또는 환자의 코와 입을 덮는 마스크로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치는 네블라이저이다. 일부 구현예에서, 네블라이저는 제트 네블라이저이고, 아산화질소(또는 불활성 가스) 가스는 제트 네블라이저를 위한 구동 가스로서 작용한다. 일부 구현예에서, 장치는 전술한 바와 같은 흡입 전달 장치의 원격 활성화 및 작동 제어를 제공하도록 구성되는 전자 기기를 추가로 포함한다.

[0589] 일부 구현예에서, 장치는, 예컨대 에어로졸의 형태로, 정신자극제 약물을 투여하고, 제어된 양의 아산화질소, 크세논, 및/또는 아르곤을 동시에 투여하도록 구성된 이중 전달 장치이다. 전술한 에어로졸 전달 장치 중 어느 하나는, 에어로졸 전달 장치와 동일한 투여량 유출구를 통해 아산화질소, 크세논, 및/또는 아르곤의 계량되고 제어된 투여량/유량을 제공하도록 구성된 아산화질소, 크세논, 및/또는 아르곤 공급원을 갖는 장치에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물의 분무화를 위한 구동 가스는 아산화질소 자체, 또는 크세논 가스 자체, 또는 아르곤 가스 자체이다.

[0590] 정신자극제 약물을 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스)와 공동 투여할 경우, 아산화질소(또는 불활성 가스)는 다음과 같은 혼합물의 형태일 수 있다: 아산화질소(또는 불활성 가스)와 산소(또는 공기), 예를 들어 N_2O (또는 불활성 가스) 및 O_2 ; N_2O (또는 불활성 가스) 및 공기; N_2O (또는 불활성 가스) 및 의료용 공기(의료용 공기는 78% 질소, 21% 산소, 1% 기타 가스임); N_2O (또는 불활성 가스) 및 N_2/O_2 혼합물; N_2O (또는 불활성 가스) 및 O_2 농축 의료용 공기; N_2O (또는 불활성 가스) 및 He/O_2 혼합물 등. 따라서, 아산화질소(또는 불활성 가스) 및 산소에 추가하여, 해당 가스 혼합물은 N_2 , Ar, CO_2 , Ne, CH_4 , He, Kr, H_2 , Xe, H_2O (예를 들어, 증기) 등 중 하나 이상과 같은 다른 가스를 추가로 포함할 수 있다. 아산화질소(또는 불활성 가스)는, 별도의 압축 가스 실린더로부터 N_2O (또는 불활성 가스), O_2 및 임의로 다른 가스를 흡입을 통해 전달되는 가스 혼합물로 조합하는 배합 시스템을 사용해 투여될 수 있다. 대안적으로, 아산화질소(또는 불활성 가스)를 함유하는 가스 혼합물은, 예를 들어 가압 탱크에 포장되거나 사용하기 쉽고/쉽거나 휴대용인 소형 가압 캐니스터, 또는 핸드헬드 장치에 포장될 수 있다. 배합 시스템, 핸드헬드 장치, 및/또는 가압 탱크/캐니스터는 정신자극제 약물의 에어로졸을 발생시킬 수 있는 장치와 같은 흡입 장치에 유체 연결되도록 구성될 수 있다. 아산화질소(또는 불활성 가스) 자체, 또는 아산화질소(또는 불활성 가스)를 포함하는 가스 혼합물은 (에어로졸의 기상 성분으로서) 에어로졸의 생성을 위해 사용되거나, 생성된 에어로졸이 환자의 폐로 전달되는 것을 용이하게 하기 위한 담체 가스로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, N_2O (또는 불활성 가스, 예를 들어, 크세논 또는 아르곤)는 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 부피%, 10 부피%, 15 부피%, 20 부피%, 25 부피%, 30 부피%, 35 부피%, 40 부피%, 45 부피%, 및 최대 75 부피%, 최대 70 부피%, 최대 65 부피%, 최대 60 부피%, 최대 55 부피%, 최대 50 부피% 범위의 농도로 가스 혼합물에 존재한다. 예를 들어, 아산화질소(또는 불활성 가스)의 양은 15 내지 25 부피%의 아산화질소(또는 불활성 가스)/산소(또는 공기) 혼합물, 예를 들어 약 15 내지 20 부피%의 아산화질소(또는 불활성 가스)/산소(또는 공기) 혼합물일 수 있다.

[0591] 유리하게는, 예를 들어 부피 기준 약 15 내지 25%(예를 들어, 약 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15 이하), 예를 들어 부피 기준 약 15 내지 20%의 수준의 낮은 수준의 아산화질소, 크세논, 및/또는 아르곤은, 약 90, 60, 45, 30, 15분 이하 동안, 양호한 효능 및 상당히 감소된 부작용 프로파일을 제공할 수 있다. 예를 들어, 낮은 수준의 아산화질소, 크세논, 및/또는 아르곤(예를 들어, 약 15 내지 25% 수준)가 사용될 경우, 메스꺼움, 두통, 불안, 정서적 불편함, 혼란, 어지러움 및 진정 작용의 양 및/또는 중증도가 감소될 수 있다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물의 투여 없이, 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스)와 산소(또는 공기)의 혼합물이 투여된다. 이러한 구현예에서, 아산화질소(또는 불활성 가스)와 산소(또는 공기)의 혼합물은 총 가스의 부피 기준 15 내지 25%, 예를 들어 총 가스의 부피 기준 15 내지 20%의 양으로 아산화질소(또는 불활성 가스)를 함유한다. 아산화질소(또는 불활성 가스)를 함유하는 가스 혼합물, 예를 들어, 아산화질소(또는 불활성 가스)/산소(또는 공기) 혼합물의 투여 시간은 임의의 원하는 지속 시간, 예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 40분, 45분, 50분, 60분, 90분, 120분, 150분, 180분, 또는 이들 사이의 임의의 범위일 수 있다.

[0592] 일부 구현예에서, 아산화질소(또는 불활성 가스)를 함유하는 가스 혼합물(예를 들어, 아산화질소(또는 불활성 가스)/산소(또는 공기) 혼합물)의 형태의 아산화질소(또는 크세논 및/또는 아르곤과 같은 불활성 가스)와 정신자극제 약물의 공동 투여는 본원에 기술된 바와 같은 아산화질소(또는 불활성 가스)와 함께 전달되지 않은 투여와 비교 시, 전달될 정신자극제 약물의 양을 약 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70% 이상만큼 감소시킬 수 있

다. 보다 적은 양의 정신자극제 약물은 급성 환각 위기(배드 트립)와 같은 심리적 장애, 불쾌한 생리학적 및 심리적 부작용, 메스꺼움, 두통, 불안, 정서적 불편함, 혼란, 어지러움 및 진정 작용과 같은 중증 부작용을 줄이거나 더 적게 할 수 있다.

[0593] 정신자극제 약물 및 헬륨 산소 혼합물의 전달

[0594] 본원에 개시된 방법은 정신자극제 약물의 전신 전달을 제공한다. 특히, 정신자극제 약물은 환자의 CNS에 전달될 수 있다. 투여량은 개별 환자의 대사 및 치료 요구에 대해 최적화될 수 있다. 소량의 투여량을 사용함으로써 유해하거나 바람직하지 않은 부작용을 동반하는 보다 많은 투여량을 회피할 수 있다. 다양한 중추신경계(CNS) 질환 및 다른 병태를 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 방법은, 약물 및 공기, 산소, 헬륨, 또는 헬륨과 산소의 혼합물(즉, heliox 혼합물)과 같은 가스를 포함하는 에어로졸의 흡입을 통해, 이를 필요로 하는 환자에게 정신자극제 약물을 전달하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 공기, 산소, 헬륨, 또는 헬륨과 산소의 혼합물은 가열될 수 있다. 방법은, 가스 혼합물을 120℃까지 가열할 수 있는 추가 가열 요소를 함유하는, 가스 또는 공기 연결 튜브로 서로 연결된 감속기와 마스크가 장착된 산소-헬륨 혼합물을 갖는 풍선, 진동하는 다공성 판 또는 메쉬가 구비된 네블라이저로서, 이를 통해 5 마이크로미터 이하의 크기를 갖는 액적의 통과를 보장하는 네블라이저, 및 소독 유닛을 포함하는 장치를 사용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0595] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 하기도, 예를 들어, 폐포, 폐포관 및/또는 세기관지와 같은 폐 구획에 전달된다. 이로부터, 약물은 혈류로 진입하여 중추 신경계로 이동할 수 있다. 일부 구현예에서, 미스트의 흡입을 통해 이를 필요로 하는 환자에게 정신자극제 약물을 전달하는 단계는 간을 통과하지 않고 환자의 CNS에 정신자극제 약물을 전달할 수 있다. 흡입을 통한 투여는, 기체 약물 또는 액체 또는 미스트에 분산된 약물이, 일차 통과 대사를 우회하여, 정신자극제 약물을 혈류에 신속하게 전달하게 할 수 있다. "일차-통과 효과" 또는 "전신성 대사"로도 알려진 일차 통과 대사는 간으로 진입하여 광범위한 생체내변환을 거치는 약물을 기술한다.

[0596] 일부 구현예에서 약 50℃, 51℃, 52℃, 53℃, 54℃, 55℃, 56℃, 57℃, 58℃, 59℃, 60℃ 이상(또는 50℃에서 60℃사이의 임의의 범위)으로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 분무화된 정신자극제 약물을 흡입을 통해 투여함으로써 이를 필요로 하는 환자에게 정신자극제 약물을 투여할 수 있는 치료 단계를 제공한다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물의 미스트 또는 증기는 약 0.1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터(예를 들어, 약 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1 마이크로미터 이하)의 입자 크기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 네블라이저를 통해 분무화되어, 용해된 정신자극제 약물과 함께 미스트인 흡입제를 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, 분무화된 정신자극제 약물은 환자의 흡입에 의해 환자 전달 라인 아래로 유도된다. 또 다른 구현예에서, 분무화된 정신자극제 약물은 담체 가스를 사용하여 환자의 흡입에 의해 환자 전달 라인 아래로 유도된다. 담체 가스는 공기, 산소, 산소와 헬륨의 혼합물, 가열된 공기, 가열된 산소, 또는 가열된 헬륨과 산소 혼합물일 수 있다.

[0597] 본 개시의 다른 구현예에서, 치료 단계에 앞서 전치료 단계가 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 전치료 단계는, 정신자극제 약물의 미스트의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 먼저 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 전치료 흡입 단계는 (i) 정신자극제 약물 없이, 약 90℃, 91℃, 92℃, 93℃, 94℃, 95℃, 96℃, 97℃, 98℃, 99℃, 100℃, 101℃, 102℃, 103℃, 104℃, 105℃, 106℃, 107℃, 108℃, 109℃, 110℃, 111℃, 112℃, 113℃, 114℃, 115℃, 116℃, 117℃, 118℃, 119℃, 120℃, 또는 그 이상(또는 약 90℃내지 120℃사이의 임의의 범위)으로 가열된 흡입 공기, 산소, 또는 헬륨과 산소의 혼합물을 투여하는 단계, 및 (ii) 흡입 공기, 산소, 산소와 헬륨의 혼합물, 가열된 공기, 가열된 산소, 또는 가열된 헬륨과 산소 혼합물의 처리 단계를 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 가열된 공기, 가열된 산소 또는 가열된 헬륨과 산소의 혼합물은 분무화된 정신자극제 약물과 함께 약 50℃, 51℃, 52℃, 53℃, 54℃, 55℃, 56℃, 57℃, 58℃, 59℃, 60℃ 이상(또는 약 50℃에서 60℃사이의 임의의 범위)으로 가열될 수 있다.

[0598] 본 개시의 일부 구현예에서, 전치료 단계 (i) 및 치료 단계 (ii)는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있다. 본 개시의 일부 구현예에서, 단계 (i) 및 (ii)는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있고, 이에 이어서 치료 단계는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있다. 본 개시의 일부 구현예에서, 치료 단계는 전치료 단계 없이 0, 1, 2, 3, 4, 5회 이상 반복될 수 있다.

[0599] 치료는, 선택적인 전치료와 함께, 주 1회, 주 2회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 이상, 또는 본원에 제시된 다른 치료 일정으로 투여될 수 있다. 각각의 치료는 약 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90분 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위 동안 이루어질 수 있다.

[0600] 약물 전달 절차는, 점막층을 효과적으로 예열하기 위한 흡입 프레이밍 무약물 고온 heliox 혼합물에 이어서, 가

열된 heliox에 의해 다시 구동되지만, 습식 흡입 대 건조 흡입 가스 스트림에 대한 낮은 열 내성에 의해 결정되는 보다 낮은 온도에서 분무화된 환각제를 흡입하는 단계를 포함할 수 있다. 결과적으로, 이 절차는 다중 반복 사이클로 수행될 수 있으며, 여기에서 표적 약동학(PK) 및 약물 노출은 약물 농도, 온도, 헬륨 산소 혼합물의 유속, 혼합물의 조성, 사이클의 수 및 지속 시간, 시간 및 이들의 조합에 의해 제어된다.

[0601] 본원에 기술된 전달 방법은 특정 질환 및 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 치료 및 치유는 병태, 장애, 질환, 그리고 병태, 장애, 또는 질환의 하나 이상의 증상, 또는 이들의 조합을 완화시키거나 제거하는 방법을 지칭한다. 치료 또는 치유는 병태, 장애, 질환, 또는 병태, 장애, 질환의 부분적 또는 완전한 역전의 진행의 부분적 또는 완전한 중단을 포함할 수 있다. 치료는, 환자가 여전히 병태에 의해 영향을 받을 수 있다는 사실에도 불구하고, 환자에서 개선이 관찰되도록, 기저 병태, 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 생리학적 또는 심리적 증상의 제거 또는 완화와 같은 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[0602] 이에 따라, 중추 신경계(CNS) 장애 또는 정신 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본 개시의 정신 자극제 약물, 예를 들어 헬륨과 산소의 혼합물 및 분무화된 정신자극제 약물의 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함한다. 치료는 장애의 하나 이상의 증상을 완화시킬 수 있다.

[0603] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 CNS 질환 또는 다른 장애의 치료를 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 정신자극제 약물은 주요 우울증, 우울증, 비정형 우울증, 또는 기분 부전증을 포함하나 이에 한정되지 않는 우울증을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 정신자극제는 불안 장애, 강박 장애, 중독(마약 중독, 담배 중독, 아편유사제 중독), 알코올 중독, 우울증 및 불안(만성 또는 생명을 위협하는 또는 말기 질환의 진단과 관련됨), 강박 행동, 또는 관련 증상을 포함하는 심리적 장애를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0604] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 중추 신경계(CNS) 장애 및/또는 심리적 장애를 포함할 수 있으며, 이는 예를 들어 다음을 포함한다: 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울증 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 생각과 자살 시도, 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 순환성 장애를 포함하나 이에 제한되지 않음), 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 급성 환각 위기, 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애 및 코카인 사용 장애를 포함하되 이에 국한되지 않음), 알츠하이머병, 군집성 두통 및 편두통, 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 실어증, 소아기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 도박 장애, 신경성 거식증, 신경성 폭식증, 폭식 장애 등과 같은 섭식 장애, 및 소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 페티시 장애, 성적 피해성 장애, 성적 가해성 장애, 및 복장 도착 장애 등과 같은 성도착 장애, 성기능 장애, 및 비만. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 폐 장애(예를 들어, 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD))를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애(예를 들어, 동맥경화증)를 포함할 수 있다.

[0605] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 우울 장애를 가진 대상체를 치료하는 데 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "우울 장애" 또는 "우울증"은 사람의 생각, 행동, 감정 및 안녕감에 영향을 미칠 수 있는, 일정 기간 동안 지속되는 낮은 기분을 특징으로 하는 장애의 군을 지칭한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 사람의 신체적 및 심리적 기능을 파괴한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 체중 감소, 아픔 또는 통증, 두통, 경련, 또는 소화 문제와 같은 신체적 증상을 야기한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 지속적인 슬픔, 불안, 절망감 및 짜증의 느낌, 죄책감, 무가치함, 또는 무력감, 취미 및 활동에 대한 관심 또는 즐거움의 상실, 집중, 기억 또는 결정의 어려움과 같은 심리적 증상을 야기한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 주요 우울 장애(MDD), 비정형 우울증, 양극성 장애, 긴장성 우울증, 의학적 병태로 인한 우울 장애, 산후 우울증, 월경 전 불쾌 장애, 계절성 감성 장애, 또는 치료 저항성 우울증(TRD)이다.

[0606] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주요 우울 장애(MDD)이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "주요 우울 장애"는 대부분의 상황에 걸쳐 존재하는 낮은 기분의 기간을 특징으로 하는 병태를 지칭한다. 주요 우울 장애는 종종 명백한 원인 없이 낮은 자존감, 정상적인 즐거운 활동에 대한 관심 상실, 낮은 에너지 및 통증을 동반한다. 일부 경우, 주요 우울 장애는 적어도 2주 동안 지속되는 우울증의 증상을 특징으로 한다. 일부 경우, 개인은 수년에 걸쳐 나뉘어진 우울증을 겪는 기간을 경험한다. 일부 경우, 개인은 거의 항상 존재하는 우울증의 증상을 경험한다. 주요 우울 장애는 수면, 식습관 및 전반적인 건강뿐만 아니라 개인의 개인 생활, 직장 생활 또는 학교 생활에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 주요 우울 장애를 가진 성인의 약 2-7%는 자살을 하고, 자살을 하는 사람의 최대 60%는 주요 우울 장애 또는 다른 관련 기분 장애를 가졌다. 기분 부전증은 주요 우울 장애

와 동일한 인지 및 신체적 문제로 이루어진 주요 우울 장애의 아형이며, 이는 덜 심각하지만 보다 오래 지속되는 증상을 동반한다. 주요 우울 장애의 예시적인 증상은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 슬픔, 눈물 흘림, 공허함 또는 절망감의 느낌, 분노 폭발, 심지어 작은 문제에 대해서도 짜증 또는 좌절감, 대부분 또는 모든 정상적인 활동에 대한 관심 또는 즐거움 상실, 불면증 또는 너무 긴 수면을 포함하는 수면 장애, 피로감 및 에너지 부족, 식욕 저하, 체중 감소 또는 증가, 불안, 초조 또는 안절부절함, 사고, 말, 또는 신체 움직임의 느려짐, 무가치감 또는 죄책감, 과거의 실패에 대한 집착 또는 자책, 생각, 집중, 결정, 및 사물의 기억에 대한 어려움, 죽음에 대한 잦은 생각, 자살 생각, 자살 시도, 또는 자살, 설명할 수 없는 신체적 문제, 예를 들어, 요통 또는 두통.

[0607] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비정형 우울증"은 개인이 기분 반응(즉, 실제 또는 잠재적인 긍정적 사건에 반응하여 기분이 밝아짐)의 징후, 심각한 체중 증가, 식욕 증가, 과다수면, 팔 또는 다리의 무겁고 눌리는 느낌, 및/또는 심각한 사회적 또는 직업적 장애를 야기하는 대인관계 거부 반응 민감도의 오랜 패턴을 나타내는 병태를 지칭한다. 비정형 우울증의 예시적인 증상은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 매일 슬프거나 우울한 기분, 한때 즐거웠던 일에서의 즐거움 상실, 체중(증가 또는 감소) 또는 식욕의 주요 변화, 거의 매일 불면증 또는 과도한 수면, 다른 사람들이 알아차릴 수 있는 신체적 안절부절 상태 또는 탈진 상태, 매일의 피로 또는 에너지 상실, 거의 매일 절망감, 무가치함, 또는 과도한 죄책감의 느낌, 거의 매일 집중 또는 결정에서의 문제, 죽음 또는 자살에 대한 반복된 생각, 자살 계획, 또는 자살 시도.

[0608] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "양극성 장애"는 개인이 기분, 에너지, 활동 수준, 및 일상적인 작업을 수행하는 능력의 비정상적인 변화를 경험하게 하는 병태를 지칭한다. 양극성 장애 환자는 비정상적으로 강렬한 감정, 수면 패턴 및 활동 수준의 변화, 및 비정상적인 행동을 경험한다. 이러한 구별되는 기간을 "기분 병력(mood episodes)"이라고 한다. 기분 병력은 해당 사람의 일반적인 기분 및 행동과 크게 상이하다. 조증의 예시적인 증상인 과도한 행동은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 비정상적으로 낙관적이거나 불안하거나 조작된 행동: 활동, 에너지 또는 초조감 증가, 과장된 안녕감 및 자신감, 수면 필요성 감소, 특이한 대화, 경쟁 생각, 주의 산만성 및 잘못된 의사결정. 예를 들어, 무절제한 구매, 성적 위험 감수, 어리석은 투자. 우울 에피소드 또는 낮은 기분의 예시적인 증상은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 슬픔, 공허감, 절망감, 또는 눈물을 흘릴 것 같은 기분; 모든 활동 또는 거의 모든 활동에서의 현저한 관심 상실 또는 즐거움 상실, 심각한 체중 감소, 체중 증가, 또는 식욕 감소 또는 증가, 불면증 또는 과수면증(과잉 수면 또는 과도한 졸려움), 안절부절감 또는 느린 행동, 피로 또는 에너지 상실, 무가치한 느낌 또는 과도하거나 부적절한 죄책감, 사고 또는 집중 능력 감소, 또는 결단력 감소, 자살에 대한 생각, 계획 또는 시도. 양극성 장애는 양극성 I 장애, 양극성 II 장애, 및 순환기분 장애를 포함한다. 양극성 I 장애는 적어도 7일 동안 지속되는 조증 에피소드 또는 입원이 필요한 중증 조증 증상으로 정의된다. 양극성 I 장애를 가진 대상체는 또한 대체적으로 적어도 2주 동안 지속되는 우울증 에피소드를 경험할 수 있다. 혼합된 특징, 즉 우울증 및 조증 증상을 동시에 갖는 우울증의 에피소드 또한 가능하다. 양극성 II 장애는 우울증 및 경조증 에피소드의 패턴을 특징으로 하지만, 양극성 I 장애의 전형적인 중증 조증 에피소드는 특징으로 하지 않는다. 순환기분 장애(순환기분증으로도 지칭됨)는 경조증 증상(고양된 기분 및 다행감) 및 적어도 2년의 기간에 걸쳐 지속되는 우울 증상의 기간을 특징으로 한다. 기분 변동은 경조증 또는 우울증 에피소드에 대한 전체 기준을 충족하기에는 회수, 중증도 또는 지속 시간이 충분하지 않다.

[0609] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "긴장성 우울증"은 개인이 지속적인 기간 동안 말을 하지 않거나 및 움직이지 않는 상태로 유지되는 병태를 지칭한다. 긴장성 우울증의 예시적인 증상은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 매일 발생할 수 있는 슬픔, 대부분의 활동에 대한 관심 상실, 갑작스러운 체중 증가 또는 감소, 식욕 변화, 잠들기 어려움, 잠자리에서 일어나기 어려움, 불안감, 짜증, 무가치한 느낌, 죄책감, 피로, 집중하기 어려움, 사고 곤란, 결정을 내리기 어려움, 자살 또는 죽음에 대한 생각, 및/또는 자살 시도.

[0610] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "의학적 병태로 인한 우울 장애"는 개체가 다른 질환에 의해 야기된 우울 증상을 경험하는 병태를 지칭한다. 우울 장애를 유발하는 것으로 알려진 의학적 병태의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: HIV/AIDS, 당뇨병, 관절염, 뇌졸중, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 및 알츠하이머병과 같은 뇌 장애, 대사 병태(예를 들어, 비타민 B12 결핍증), 자가면역 병태(예를 들어, 루푸스 및 류마티스 관절염), 바이러스 또는 다른 감염(간염, 단핵구증, 헤르페스), 요통, 및 암(예를 들어, 췌장암). 일부 구현 예에서, 질환 또는 장애는 암 관련 우울증 및 불안증이다.

[0611] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "산후 우울증"은 출산 및 호르몬 변화, 부모가 된다는 것에 대한 심리적 조정, 및/또는 피로의 결과로서의 병태를 지칭한다. 산후 우울증은 종종 여성과 연관되지만, 남성 또한 산후 우울증을 앓을 수 있다. 산후 우울증의 예시적인 증상은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 슬픔, 절망감,

공허감, 또는 압도감; 평소보다 더 자주 또는 명백한 이유 없는 눈물; 지나친 걱정감 및 불안감; 고양되거나, 짜증나거나, 안절부절함 느낌; 과수면, 또는 아기가 수면 중일 때에도 잠을 잘 수 없음; 집중, 세부 사항의 기억, 및 결정을 내리는 데 어려움; 분노 또는 화의 경험; 일반적으로 즐거울 수 있는 활동에 대한 흥미 상실; 빈번한 두통, 위 문제, 및 근육 통증을 포함하는 신체적 아픔 및 통증; 지나친 과식 또는 소식; 친구 및 가족과의 단절 또는 회피; 아기와 유대감을 형성하거나 정서적 부착을 형성하는 데의 어려움; 아기를 돌보는 능력에 대한 지속적인 의심; 자신들 또는 아기에 대해 해를 끼치는 것에 대한 생각.

[0612] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "월경전 불쾌 장애"는 개인이 월경전 단계의 주기 동안 반복적으로 발생하고 월경의 개시 전후 또는 그 직후에 사라지는 기분 불안정성, 과민성, 불쾌감 및 불안 증상을 발현하는 병태를 지칭한다. 월경 전 불쾌 장애의 예시적인 증상은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 불안정성(예를 들어, 기분 변화), 짜증 또는 분노, 우울한 기분, 불안감 및 긴장감, 일상 활동에 대한 관심 감소, 집중의 어려움, 무기력 및 에너지 부족, 식욕 변화(예를 들어, 과식 또는 특정 음식 갈망), 과수면 또는 불면증, 압도당하거나 통제할 수 없는 느낌, 신체적 증상(예를 들어, 유방 압통 또는 부종, 관절 또는 근육 통증, '팽만감' 및 체중 증가의 느낌), 자기 비하적 사고, 위기 또는 긴장 상태에 있는 느낌, 일상 활동(예를 들어, 일, 학교, 친구, 취미)에 대한 관심 감소, 주관적 집중 장애, 쉽게 피로해짐.

[0613] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "계절성 감성 장애"는 개인이 연중 기간에 기초하여 기분 변화를 경험하는 병태를 지칭한다. 일부 경우, 개인은 가을 및/또는 겨울철 동안 낮은 기분, 낮은 에너지, 또는 다른 우울 증상을 경험한다. 일부 경우, 개인은 봄 및/또는 여름철 동안 낮은 기분, 낮은 에너지, 또는 다른 우울 증상을 경험한다. 계절성 정동 장애의 예시적인 증상은 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 하루 중 대부분 또는 거의 매일 우울함을 느낌, 일단 즐거워지면 해당 활동에 대한 흥미 상실, 낮은 에너지, 수면 문제, 식욕 또는 체중 변화 경험, 나른하거나 초조한 느낌, 집중하기 어려움, 절망감, 무가치감, 또는 죄책감, 및 죽음 또는 자살에 대한 빈번한 생각을 갖는 것.

[0614] 일부 구현예에서, 우울 장애는 정신 장애의 진단 및 통계 편람, 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)의 기준 및 분류에 기초한 의학적 진단을 포함한다. 일부 구현예에서, 우울 장애는 독립적인 의학적 평가에 기초한 의학적 진단을 포함한다.

[0615] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 치료 저항성 우울증을 가진 대상체에게 제공된다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료 저항성 우울증(TRD)으로 진단받았다. 용어 "치료 저항성 우울증"은 적절한 투여량 및 지속시간의 적어도 하나 이상의 치료 시도에 반응하지 않거나 내성이 있는 일종의 우울증을 지칭한다. 일부 구현예에서, 치료 저항성 우울증을 가진 대상체는, 예를 들어 기존의 항우울제를 사용한 경우, 1회의 치료 시도, 2회의 치료 시도, 3회의 치료 시도, 4회의 치료 시도, 5회의 치료 시도, 또는 그 이상에 반응하지 않았다. 일부 구현예에서, 치료 저항성 우울증을 가진 대상체는 주요 우울 장애로 진단받았으며, 3회 이상의 치료 시도에 반응하지 않았다. 일부 구현예에서, 치료 저항성 우울증을 가진 대상체는 양극성 장애로 진단받았으며, 1회의 치료 시도에 반응하지 않았다. 일부 구현예에서, 치료 저항성 우울증을 가진 대상체는 양극성 장애로 진단받았으며, 2회의 치료 시도에 반응하지 않았다.

[0616] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 우울 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은, 치료 전과 비교 시, 우울 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 약 5% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100% 이상만큼 감소시킨다.

[0617] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 불안 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "불안 장애"는 사건 및/또는 상황의 예상으로부터의 불안, 불확실성 및/또는 공포의 상태를 지칭한다. 불안 장애는 생리학적 및 심리적 징후 또는 증상을 야기한다. 생리학적 증상의 비제한적인 예는 근육 긴장, 심장 두근거림, 발한, 어지러움, 호흡 곤란, 마비, 진전(tremor), 피로, 걱정, 짜증, 및 수면 장애를 포함한다. 심리적 증상의 비제한적인 예는 죽음에 대한 두려움, 당혹감 또는 굴욕감에 대한 두려움, 사건 발생에 대한 두려움 등을 포함한다. 불안 장애는 또한 대상체의 인지, 정보 처리, 스트레스 수준, 및 면역 반응을 손상시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 만성 불안 장애를 치료한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "만성" 불안 장애는 재발성이다. 불안 장애의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 범불안 장애(GAD), 사회 불안 장애, 공황 장애, 공황 발작, 공포증 관련 장애(예를 들어, 비행, 고소, 거미/개/뱀과 같은 특정 동물, 주사 맞기, 혈액, 등과 관련된 공포증, 광장공포증), 분리 불안 장애, 선택적 돌연변이, 의학적 병태로 인한 불안, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 강박 장애(OCD), 물질 유도 불안 장애, 등.

- [0618] 일부 구현예에서, 이의 치료를 필요로 하는 대상체는 질환의 영향을 경험한 후 불안 장애를 나타낸다. 질환의 영향은 전술한 질환을 가진 개인의 진단, 전술한 질환을 가진 개인의 소중한 사람의 진단, 전술한 질환으로 인한 사회적 고립, 전술한 질환으로부터의 격리, 또는 전술한 질환의 결과로서의 사회적 거리 두기를 포함한다. 일부 구현예에서, 개체는 질환의 확산을 방지하기 위해 격리된다. 일부 구현예에서, 질환은 COVID-19, SARS, 또는 MERS이다. 일부 구현예에서, 대상체는 실직, 주거 상실, 또는 직장을 찾을 수 없는 두려움 후 불안 장애를 나타낸다.
- [0619] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 범불안 장애(GAD)이다. 범불안 장애는 과도한 불안 및 걱정, 피로, 안절부절함, 근육 통증 또는 쓰림 증가, 집중 장애, 짜증 및/또는 수면 곤란을 특징으로 한다. 일부 구현예에서, 범불안 장애를 가진 대상체는 연관 공황 발작을 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 우울증의 증상을 또한 동반하는 범불안 장애를 가진 대상체에게 제공된다. 일부 구현예에서, 치료 후 증상(들)은 치료 전과 비교 시, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.
- [0620] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 사회적 불안 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "사회적 불안 장애"는 개인이 타인에 의한 가능한 조사에 노출되는 하나 이상의 사회적 상황에 대한 특징적인 두려움 또는 불안이다. 사회적 불안을 유도하는 상황의 비제한적인 예는 사회적 상호작용(예를 들어, 대화하기, 익숙하지 않은 사람들과의 만남), 관찰되는 상황(예를 들어, 먹기 또는 마시기), 및 타인 앞에서의 수행(예를 들어, 연설)을 포함한다. 일부 구현예에서, 사회적 불안 장애는 대중 앞에서의 말하기 또는 수행으로 제한된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는 사회적 불안 장애의 증상을 감소시키거나 완화시킨다. 일부 구현예에서, 치료 후 증상은 치료 전과 비교 시, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.
- [0621] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 강박적 장애, 예컨대 강박 장애(OCD), 신체 중심 반복 행동, 저장 장애, 도박 장애, 강박적 구매, 강박적 인터넷 사용, 강박적 비디오 게임, 강박적 성적 행동, 강박적 식사, 강박적 운동, 신체 이형 장애, 저장 장애, 피부 뜯기 장애(dermatillomania), 발모벽(trichotillomania), 관찰상, 물질 유도 강박 장애 및 관련 장애, 또는 다른 의학적 병태로 인한 강박 장애, 등, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 강박 장애(OCD)이다.
- [0622] 일부 구현예에서, 불안 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 본원에 개시된 치료 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 불안 장애의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상적 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도에 따라 측정된다. 일부 구현예에서, 치료는 다음 중 하나 이상에서 입증된 개선을 야기한다: 상태 특성 불안 척도(State-Trait Anxiety Inventory, STAI), 벡 불안 척도(Beck Anxiety Inventory, BAI), 병원 불안 및 우울증 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), 범불안장애 설문지-IV(Generalized Anxiety Disorder questionnaire-IV, GADQ- IV), 해밀턴 불안 평가 척도(Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), 라이보비츠 사회적 불안 척도(Leibowitz Social Anxiety Scale, LSAS), 전반적 불안 중증도 및 손상도 척도(Overall Anxiety Severity and Impairment Scale, OASIS), 병원 불안 및 우울증 척도(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), 환자 건강 설문지 4(Patient Health Questionnaire 4, PHQ- 4), 사회적 공포증 척도(Social Phobia Inventory, SPIN), 간략한 외상 설문지(Brief Trauma Questionnaire, BTQ), 전투 노출 척도(Combat Exposure Scale, CES), 전투 관련 PTSD에 대한 미시시피 척도(Mississippi Scale for Combat-Related PTSD, M-PTSD), 외상후 부적응 신념 척도(Posttraumatic Maladaptive Beliefs Scale, PMBS), 인지된 위협 척도(Perceived Threat Scale(DRRI-2 섹션: G), DSM-5에 대한 PTSD 증상 척도 인터뷰(Symptom Scale-Interview for DSM-5(PSS-I-5)), PTSD에 대한 구조화된 인터뷰(Structured Interview for PTSD, SI- PTSD), 데이비슨 외상 척도(Davidson Trauma Scale, DTS), 사건 충격 척도-개정판(Impact of Event Scale-Revised, IES-R), 외상후 진단 척도(Posttraumatic Diagnostic Scale, PDS-5), 잠재적 스트레스 이벤트 인터뷰(Potential Stressful Events Interview, PSEI), 스트레스 생활 이벤트 스크리닝 설문지(Stressful Life Events Screening Questionnaire, SLESQ), 스피얼버그 특성 및 불안(Spielberger's Trait and Anxiety), 범불안 장애-7항목 척도(Generalized Anxiety Disorder 7-Item Scale), 정신과 연구소 발모벽 척도(The Psychiatric Institute Trichotillomania Scale, PITS), MGH 모발 당기기 척도(The MGH Hairpulling Scale, MGH-HPS), NIMH 발모벽 중증도 척도(The NIMH Trichotillomania Severity Scale, NIMH-TSS), NIMH 발모벽 장애 척도(The NIMH Trichotillomania Impairment Scale, NIMH- TIS), 임상적 전반적 인상(The Clinical Global Impression, CGI), 간략한 사회적 공포증 척도(The Brief Social Phobia Scale, BSPS), 공황 발작 설문지(The Panic Attack Questionnaire, PAQ),

공황 장애 중증도 척도(Panic Disorder Severity Scale), 플로리다 강박증 척도(Florida Obsessive-Compulsive Inventory, FOCI), 레이튼 강박증 척도 조사 양식(The Leyton Obsessional Inventory Survey Form), 밴쿠버 강박증 척도(The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory, VOCI), 강박관념, 강박사고, 병리적 충동의 일정(The Schedule of Compulsions, Obsessions, and Pathological Impulses, SCOPI), 파두아 척도 - 개정판(Padua Inventory-Revised, PI-R), 삶의 질(Quality of Life, QoL), 임상적 전반 개선 척도(The Clinical Global Improvement(CGI) scale), 예일-브라운 강박증 척도(The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS), 예일 브라운 강박증 척도 제2판(The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Second Edition, Y-BOCS-II), 다차원 예일-브라운 강박증 척도(The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, DY-BOCS), 국립 정신 건강 연구소 전반적 강박증 척도(The National Institute of Mental Health- Global Obsessive-Compulsive Scale, NIMH-GOCS), 예일-브라운 강박증 척도 자체-보고서(The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Self-Report, Y-BOCS-SR), 강박증 척도-개정판(The Obsessive-Compulsive Inventory-Revised, OCI-R), 및 다차원 강박증 척도(The Dimensional Obsessive-Compulsive Scale, DOCS), 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하여, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상적 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 불안 장애 개선을 초래한다.

[0623] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주의력 결핍 장애(ADD)이다. ADD는 16세 미만의 어린이에서 가장 흔히 진단되며, 해당 어린이는 6가지 이상의 부주의 증상(10대 청소년의 경우 5가지 이상)이 최소 6개월 연속으로 나타나지만, 과잉행동/충동성의 징후는 나타나지 않는다. 부주의 증상은 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 주의를 기울이는 데 있어서의 어려움, 숙제와 같은 장기적인 정신적 과제 회피, 일을 계속하기 어려움, 앞뒤가 맞지 않거나 건망증을 가짐, 대화 시 경청하는 것으로 보이지 않음, 세부 사항에 주의를 기울이지 않음. 이러한 경우 물건을 자주 분실하고, 부주의한 실수를 저지르며, 지침을 따르는 데 어려움을 겪는다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)이다. ADHD는 지속적인 부주의 및/또는 과잉행동-충동성 패턴으로 나타난다. 과잉행동-충동성 증상은 종종 다음을 포함할 수 있으나 이에 한정되지는 않는다: 앉은 상태에서 몸을 숨기거나 꼼터거림, 앉아 있어야 하는 상황에서 자리에 앉지 않음, 부적절한 시점에 달리거나, 질주하거나, 기어오름, 취미 활동에 조용히 참여할 수 없음, 끊임없이 움직임, 과도하게 말함, 질문이 완전히 끝나기 전에 질문에 답변함, 차례를 기다리는 데 어려움을 겪음, 및 대화 또는 활동 중 다른 사람을 방해하거나 개입함.

[0624] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 두통 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "두통 장애"는 재발성 두통을 특징으로 하는 장애를 지칭한다. 두통 장애는 편두통, 긴장형 두통, 군발성 두통, 및 만성 일일 두통 증후군을 포함한다.

[0625] 일부 구현예에서, 군발성 두통의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 군발성 두통의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 치료 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 군발성 두통의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상적에 의한 신체 또는 심리적 평가, 영상 검사, 또는 신경학적 검사에 따라 측정된다. 군발성 두통은 원발성 두통 장애이며 삼차 자율신경 두통에 속한다. 군발성 두통의 정의는 두통에 대해 동측인 적어도 하나의 자율신경계 증상을 동반하는 일측성 두통이다. 발작은 주로 삼차 신경-제5 뇌신경(이의 일차 기능은 얼굴에 대한 감각 및 운동 신경 분포를 제공함)의 제1 분기점에서의 중증 편측성 통증을 특징으로 한다. 발작은 또한 현저한 일측성 두개 자율신경 증상과 관련이 있으며, 대상체는 종종 발작 동안 초조 및 안절부절을 경험한다. 일부 구현예에서, 군발성 두통을 앓고 있는 대상체는 또한 메스꺼움 및/또는 구토를 경험한다. 일부 구현예에서, 군발성 두통을 앓고 있는 대상체는 편측성 통증, 과도한 눈물흘림, 안면 홍조, 처진 눈꺼풀, 수축된 동공, 눈 충혈, 한쪽 또는 양쪽 눈 아래 또는 주변의 부종, 빛에 대한 민감성, 메스꺼움, 초조, 및 안절부절을 경험한다.

[0626] 일부 구현예에서, 편두통의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 편두통은 머리의 한쪽 또는 양쪽에 영향을 미치며, 맥박이 뛰는 성격을 가지며, 2 내지 72시간 동안 지속되는 중등증 내지 중증 두통이다. 편두통의 증상은 두통, 메스꺼움, 빛에 대한 민감성, 소리에 대한 민감성, 냄새에 대한 민감성, 어지러움, 말하기 어려움, 현기증, 구토, 발작, 왜곡된 시력, 피로 또는 식욕 상실을 포함한다. 일부 대상체는 또한, 두통이 발생하기 수시간 또는 수일 전의 전구 단계, 및/또는 두통 해소 후의 전후 단계를 경험한다. 전구 증상 및 전후 증상은 과잉행동, 활동저하, 우울증, 특정 음식에 대한 갈망, 반복적인 하품, 피로 및 목 경직 및/또는 통증을 포함한다. 일부 구현예에서, 편두통은 조짐이 없는 편두통, 조짐을 동반하는 편두통, 만성

편두통, 복부 편두통, 기저 편두통, 월경 편두통, 안근마비 편두통, 안구 편두통, 눈 편두통, 또는 반신마비 편두통이다. 일부 구현예에서, 편두통은 조짐이 없는 편두통이다. 조짐이 없는 편두통은 두통을 동반하지 않는 편두통을 포함한다. 일부 구현예에서, 편두통은 조짐을 동반하는 편두통이다. 조짐을 동반하는 편두통은 주로 해당 두통에 대체적으로 선행하거나 때때로 동반되는 일시적인 국소 신경 증상을 특징으로 한다. 덜 흔하게는, 조짐은 두통 없이, 또는 비-편두통과 함께 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 편두통은 반신마비 편두통이다. 반신마비 편두통은 조짐 및 동반하는 운동 약화를 동반하는 편두통이다. 일부 구현예에서, 반신마비 편두통은 가족성 반신마비 편두통 또는 산발성 반신마비 편두통이다. 일부 구현예에서, 편두통은 기저 편두통이다. 기저 편두통을 앓고 있는 대상체는 편두통 및 말하기 어려움, 세계가 빙빙 도는 느낌, 귀 울림, 또는 운동 약화를 포함하지 않는 다수의 다른 뇌간 관련 증상을 동반하는 조짐을 갖는다. 일부 구현예에서, 편두통은 월경 편두통이다. 월경 편두통은 월경 직전 및 월경 중 발생한다. 일부 구현예에서, 대상체는 복부 편두통을 갖는다. 복부 편두통은 종종 아동이 경험한다. 복부 편두통은 두통이 아니라 위통이다. 일부 구현예에서, 복부 편두통을 앓고 있는 대상체는 편두통을 나타낸다. 일부 구현예에서, 대상체는 "눈 편두통"으로도 불리는 안구 편두통을 갖는다. 안구 편두통을 앓고 있는 대상체는 편두통과 함께, 또는 편두통 이후 단시간 동안 한쪽 눈에서의 시력 상실 또는 실명을 경험한다. 일부 구현예에서, 대상체는 안근마비 편두통을 갖는다. 안근마비 편두통은 하나 이상의 안구 뇌신경 마비와 연관된 편두통의 재발성 발작이다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 만성 편두통을 경험한다. 본원에서 정의된 바와 같이, 만성 편두통을 앓고 있는 대상체는 매월 15일간을 초과하여 두통을 앓는다. 일부 구현예에서, 치료를 필요로 하는 대상체는 간헐적 편두통을 경험한다. 본원에서 정의된 바와 같이, 간헐적 편두통을 가진 대상체는 매월 15일간 미만으로 두통을 앓는다.

[0627] 일부 구현예에서, 만성 일일 두통 증후군(CDHS)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. CDHS를 앓는 대상체는 매월 15일을 초과하여 4시간을 초과하는 시간 동안 두통을 앓는다. 일부 대상체는 6개월 이상의 기간 동안 이러한 두통을 경험한다. CHDS는 전체 모집단의 4%에 영향을 미친다. 만성 편두통, 만성 긴장성 두통, 매일 새로 발생하는 지속성 두통, 및 약물 과용 두통은 만성 일일 두통의 대부분을 차지한다.

[0628] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 치료 후, 두통의 빈도 및/또는 관련 증상은 전술한 치료 전과 비교 시, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0629] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 치료 후, 두통 발작의 기간은 전술한 치료 전과 비교 시, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%만큼 감소된다.

[0630] 일부 구현예에서, 두통 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 본원에 개시된 화합물의 투여 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 두통 장애의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상적 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도에 따라 측정된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 치료는 다음 중 하나 이상에서 입증된 개선을 야기한다: 시각적 아날로그 척도(Visual Analog Scale), 점수 평가 척도(Numeric Rating Scale), 약식 건강 설문(Short Form Health Survey), 기분 상태 프로파일(Profile of Mood States), 피츠버그 수면 질 지수(Pittsburgh Sleep Quality Index), 주요 우울증 척도(Major Depression Inventory), 인지된 스트레스 척도(Perceived Stress Scale), 5-레벨 EuroQoL-5D, 두통 영향 테스트(Headache Impact Test); ID-편두통; 3-항목 스크리너; 미네소타 다단계 성격 척도(Minnesota Multiphasic Personality Inventory); 병원 불안 및 우울증 척도(The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), 50 백 우울증 척도(The 50 Beck Depression Inventory, BDI; 기존의 BD151 및 제2판 BDI-1152 둘 모두), 9-항목 환자 건강 설문지(The 9-item Patient Health Questionnaire, PHQ-9), the Migraine Disability Assessment Questionnaire (MI- DAS), 편두통 관련 삶의 질 설문지 버전 2.1(The Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1, MSQ v2.1), 유럽 삶의 질 - 5단계(The European Quality of Life-5 Dimensions, EQ-5D), 약식 36(The Short-form 36, SF-36), 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하여, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상적 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 두통 장애 개선을 초래한다. 일부 구현예에서, 군발성 두통의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상적 또는 간병인에 의한 신체 또는 심리적 평가, 영상 검사, 뇌파 검사, 혈액 검사, 신경학적 검사, 또는 이들의 조합에 따라 측정된다. 일부 구현예에서, 혈액 검사는 혈액 화학성분 및/또는 비타민을 평가한다.

[0631] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 물질 사용 장애이다. 본원의 방법을 사용하여 치료될 수 있는 물질 중독은

오락용 약물 및 중독성 약물과 같은 중독성 물질/제제에 대한 중독을 포함한다. 중독성 물질/제제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 알코올, 예를 들어, 에틸 알코올, 감마 하이드록시부티레이트(GHB), 카페인, 니코틴, 대마(마리화나) 및 대마 유도체, 아편제 및 헤로인과 같은 다른 모르핀-유사 오피오이드 작용제, 펜시클리딘 및 펜시클리딘-유사 화합물, 벤조디아제핀과 같은 진정 수면제, 메타쿠알론, 메클로쿠알론, 에타쿠알론 및 바르비투레이트 및 코카인과 같은 정신자극제, 암페타민 및 암페타민 관련 약물, 예컨대 텍스트로암페타민 및 메틸암페타민. 중독성 약물의 예는 다음을 포함한다: 예를 들어, 벤조디아제핀, 바르비투레이트, 및 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘 벤질모르핀, 베지트라미드, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로니타젠, 코데인, 시클라조신, 데소모르핀, 텍스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디하이드로코데인, 디하이드로 모르핀, 디메녹사돌, 디메펩탄올, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헤타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토니타젠 펜타닐, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 하이드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레발로판, 레보르파놀, 레보페나실모르판, 로페니타닐, 메페리딘, 랩타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토폰, 모르핀, 마이로핀, 날부핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로핀, 노르모르핀, 노르피파논, 아편, 옥시코돈, OXYCONTIN®, 옥시모르폰, 파파베레툼, 펜타조신, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피니노딘, 피리트라미드, 프로캅타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로피람, 프로폭시펜 수펜타닐, 트라마돌, 및 티리딘을 포함하는 진통제. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장애(AUD)이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 니코틴 사용(예를 들어, 흡연) 장애이며, 예를 들어, 금연을 위한 요법이 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 아편유사제 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암페타민 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 코카인 사용 장애이다.

[0632] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 섭식 장애이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "섭식 장애"는 비정상적이거나 교란된 식습관을 특징으로 하는 다양한 심리적 장애 중 어느 하나를 지칭한다. 섭식 장애의 비제한적인 예는 이식증, 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 반주 장애, 회피/제한적 음식 섭취 장애, 폭식 장애, 다른 명시된 섭식 또는 섭식 장애, 불특정 식사 또는 섭식 장애, 또는 이들의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 섭식 장애는 이식증, 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 반주 장애, 회피/제한적 음식 섭취 장애, 폭식 장애, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 만성 섭식 장애를 치료한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "만성" 섭식 장애는 재발성이다. 일부 구현예에서, 섭식 장애의 적어도 하나의 징후 또는 증상은 본원에 개시된 화합물의 투여 후에 개선된다. 일부 구현예에서, 섭식 장애의 징후 또는 증상은 일지 평가, 임상 의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도에 따라 측정된다. 임상 척도, 일지 평가, 및 임상 의 또는 간병인에 의한 평가의 비제한적인 예는 다음을 포함한다: 미니 국제 신경정신과 인터뷰(the Mini International Neuropsychiatric Interview, MINI), 경계선 성격 장애에 대한 맥라렌 스크리닝 도구(the McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder, MSI-BPD), 섭식 장애 조사(the Eating Disorder Examination, EDE), 섭식 장애 설문지(the Eating Disorder Questionnaire, EDE-Q), 섭식 장애 약식 조사 설문지(the Eating Disorder Examination Questionnaire Short Form, EDE-QS), 신체 외양 상태 및 특성 불안 척도-상태 및 특성 버전(the Physical Appearance State and Trait Anxiety Scale-State and Trait version, PASTAS), 스피버그 상태-특성 불안 척도(Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, STAI), 섭식 장애 취약 척도(Eating Disorder Readiness Ruler, ED-RR), 시각적 아날로그 평가 척도(Visual Analogue Rating Scales, VAS), 몽고메리-아스버그 우울증 평가 척도(the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), 예일-브라운 코넬 섭식 장애 척도(Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale, YBC-EDS), 예일-브라운 코넬 섭식 장애 척도 자가 보고서(Yale-Brown Cornell Eating Disorder Scale Self Report, YBC-EDS-SRQ), 신체 이미지 상태 척도(the Body Image State Scale, BISS), 임상 장애 평가 설문지(Clinical impairment assessment(CIA) questionnaire), 섭식 장애 척도(the Eating Disorder Inventory, EDI)(예를 들어, 버전 3: EDI-3), 5단계 변경 의식 상태 설문지(the Five Dimension Altered States of Consciousness Questionnaire, 5D-ASC), 컬럼비아-자살 중증도 평가 척도(the Columbia-Suicide Severity Rating Scale, C-SSRS), 생활 변화 척도(the Life Changes Inventory, LCI), 및 이들의 조합. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하여, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상 의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 섭식 장애 개선을 초래한다.

[0633] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 다발성 경화증(MS)이다. MS는 병인이 알려지지 않은 만성 염증성 질환으로, 중추신경계에 대한 면역 매개 발작을 수반한다. 축삭 자체 또한 손상되지만, 수초 및 수초를 형성하는 희소돌기 아교세포가 염증성 공격의 주요 표적인 것으로 보인다. MS 질병 활성은 뇌 자기 공명 영상 촬영(MRI)을 포함하는 뇌 스캔, 장애의 축적, 및 재발 비율 및 중증도에 의해 모니터링될 수 있다. Poser 기준으로 결정 시, 임상

적으로 명확한 MS의 진단은 시간적 및 위치적으로 분리된 CNS에서의 탈수초화를 시사하는 적어도 2개의 신경학적 이벤트를 필요로 한다. 다양한 MS 질환 단계 및/또는 유형은 문헌, 다발성 경화증 치료(Multiple Sclerosis Therapeutics, London: Martin Dunitz; 1999:349-370)에 기술되어 있다. 이들 중, 재발-완화성 다발성 경화증(RRMS)은 초기 진단 시점에서 가장 흔한 형태이다. RRMS를 앓고 있는 다수의 대상체는 5~15년 동안 초기 재발-완화 과정을 가지며, 이는 이어서 이차 진행성 MS(SPMS) 질환 과정으로 진행된다. 재발은 염증 및 탈수초화로 인해 발생하지만, 신경 전도 및 관해의 회복은 염증의 해소, 탈수초 축삭 상의 나트륨 채널의 재분포 및 재수초화를 동반한다. 일부 구현예에서, 다발성 경화증은 재발성 다발성 경화증이다. 일부 구현예에서, 재발성 다발성 경화증은 재발-완화성 다발성 경화증이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 대상체에서 다발성 경화증의 증상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 해당 증상은 다음과 같다: MRI로 모니터링된 다발성 경화증 질병 활성, 재발률, 신체적 장애의 축적, 재발 빈도, 확인된 질병 진행에 대한 조정 감소, 확인된 재발까지의 시간 감소, 임상적 악화 빈도, 뇌 위축, 신경 기능장애, 신경 손상, 신경 변성, 신경 세포사멸, 확인된 진행에 대한 위험, 시각 기능의 저하, 피로, 이동성 손상, 인지 장애, 뇌 부피의 감소, 전뇌 MTR 히스토그램에서 관찰된 이상, 전반적인 건강 상태, 기능 상태, 삶의 질의 저하, 및/또는 일할 때의 증상 중증도. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 뇌 부피의 감소를 감소시키거나 억제한다. 일부 구현예에서, 뇌 부피는 뇌 부피 변화율(PBVC)에 의해 측정된다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 확인된 질환 진행까지의 시간을 증가시킨다. 일부 구현예에서, 확인된 질환 진행까지의 시간은 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 예를 들어 적어도 20~60%만큼 증가된다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 전뇌 MTR 히스토그램에서 관찰된 이상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 신체 장애의 축적은 Kurtzke 확장 장애 상태 척도(Expanded Disability Status Scale, EDSS) 점수로 측정된다. 일부 구현예에서, 신체 장애의 축적은 Kurtzke 확장 장애 상태 척도(EDSS) 점수로 측정 시의 확인된 질환 진행까지의 시간에 의해 평가된다.

[0634] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경염증을 특징으로 하거나, 그렇지 않으면 이와 연관된 질환 또는 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경가소성 감소를 특징으로 하거나, 그렇지 않으면 이와 연관된 질환 또는 장애이다. 본원의 치료는 알츠하이머병 및 다른 치매 아형, 파킨슨병, 근위축성 측색 경화증(ALS), 및 신경염증이 질병의 병태생리학 및 진행의 특징인 다른 질환과 같은 신경 및 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에게 인지 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, 새로운 정신의학 연구/임상 증거는, 정신자극제가 알츠하이머병 및 다른 형태의 치매와 같은 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에서의 질환 조절 치료제로서 유용할 수 있음을 나타낸다. Vann Jones, S.A. 및 O'Kelly, A.의 문헌["Psychedelics as a Treatment for Alzheimer's Disease Dementia" *Front. Synaptic Neurosci.*, 2020년 8월 21일]; Kozłowska, U., Nichols, C., Wiatr, K., 및 Figiel, M.의 문헌[(2021) "From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders" *Journal of Neurochemistry*, 00, 1-20]; Garcia-Romeu, A., Darcy, S., Jackson, H., White, T., Rosenberg, P.의 문헌[(2021), "Psychedelics as Novel Therapeutics in Alzheimer's Disease: Rationale and Potential Mechanisms" In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. Springer, Berlin, Heidelberg]을 참조한다. 예를 들어, 정신자극제는 신경발생을 자극하고, 신경형성 변화를 유발하고, 신경염증을 감소시키는 것으로 여겨진다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 신경염증이 질환 발병과 연관되는 신경 및 신경퇴행성 장애, 예컨대 알츠하이머병, 치매 아형, 파킨슨병, 및 근위축성 측색 경화증(ALS)의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 알츠하이머병의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 치매의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 파킨슨병의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법은 근위축성 측색 경화증(ALS)의 치료에 사용된다. 전술한 바와 같이, 이러한 치료는 신경발생을 자극하고, 신경형성 변화를 유발하고/하거나, 신경염증성 이점(예를 들어, 치료 시작 전과 비교하여 신경염증 감소)을 제공할 수 있으며, 결과적으로 질환 진행을 늦추거나 예방하고, 뇌 위축을 늦추거나 역전시키고, 이와 관련된 증상(예를 들어, 알츠하이머병 및 관련 치매 장애의 경우 기억 상실)을 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 방법에 따른 치료는, 치료 전과 비교하여, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상의 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 신경 또는 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 대상체에서 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%의 인지 개선을 초래한다.

[0635] 또한, 알츠하이머병과 같은 신경퇴행성 장애를 포함하여, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환과 관련된 많은 행동 문제는 본원에 개시된 치료로부터 이익을 얻을 수 있다. 실제로, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환, 예컨대 알츠하이머병, 자가면역 질환(예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 류머티스성 관절염, 및 건선), 암, 관상동맥 심장 질환, 당뇨병, 간질, HIV/AIDS, 갑상선 기능저하증, 다발성 경화증, 파킨슨병, 및 뇌졸중 등을 가진 환자

들 간에는 우울증, 불안, 또는 스트레스가 혼한 것일 수 있다. 예를 들어, 우울증은 질환의 결과로서 알츠하이머병에서 혼한 뿐만 아니라, 질환 자체의 위험 인자이다. 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 질환 또는 질병으로 진단된 후에 발생할 수 있다. 또 다른 의학적 질환 또는 질병을 동반하는 우울증, 불안, 또는 스트레스를 가진 환자는 두 질환 모두의 더 심각한 증상을 가질 수 있고, 심지어 환자의 신체적 건강이 개선되더라도 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 지속될 수 있다. 본원에 기술된 방법은 만성 질환 또는 생명을 위협하는 질환 또는 질병과 연관된 우울증, 불안, 및/또는 스트레스를 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0636] 따라서, 일부 구현예에서, 본원의 방법은 신경 또는 신경퇴행성 질환을 포함하는, 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환 또는 장애와 연관된 증상, 예를 들어 우울증, 불안, 및/또는 스트레스를 치료하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은 신경 및/또는 신경퇴행성 질환의 적어도 하나의 징후 또는 증상을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 방법은, 치료 전과 비교하여, 예를 들어, 본원에 기술되거나 당업계에 공지된 일지 평가, 임상적 또는 간병인에 의한 평가, 또는 임상 척도 중 어느 하나에 따라, 신경 및/또는 신경퇴행성 질환(예를 들어, 우울증, 불안, 및/또는 스트레스)의 하나 이상의 증상 또는 징후를 약 5% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 또는 약 100%, 또는 그 이상만큼 감소시킨다.

[0637] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알츠하이머병이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 알츠하이머병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 파킨슨병이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 파킨슨병과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 근위축성 측색 경화증(ALS)이다. 일부 구현예에서, 본원의 방법은 근위축성 측색 경화증(ALS)과 연관된 우울증, 불안 및/또는 스트레스의 치료에 사용된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암 관련 우울증 및 불안증이다. 일부 구현예에서, 활성 성분(예를 들어, 5-HT_{2A} 수용체 작용제)의 혈액 농도는 정신 자극 임계값 미만으로 유지된다.

[0638] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 방법은 외상성 뇌 손상(TBI)을 포함하는 뇌 손상의 치료에 사용된다. TBI는 외력에 의해 야기되는 뇌의 손상이며, 이는 경미한 외상성 뇌 손상(mTBI/뇌진탕)으로부터 중증 외상성 뇌 손상에 이르기까지의 중증도에 따라 분류될 수 있다. TBI는 또한 폐쇄형 또는 관통형 두부 손상, 또는 특정 위치에서 또는 광범위한 영역에 걸쳐 발생하는지의 여부와 같은 다른 특징과 같은 메커니즘에 의해 카테고리화될 수 있다. TBI는 신체적, 인지적, 사회적, 정서적 및 행동적 증상을 야기할 수 있으며, 이는 본원에서 따라 치료될 수 있다. 진단 및 회복 마커에 사용되는 영상 기법 중 일부는 컴퓨터 단층촬영(CT) 및 자기 공명 영상(MRI)을 포함한다.

[0639] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 아스퍼거(Asperger) 증후군을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애와 같은 신경 및 발달 장애이다. 예를 들어, 아스퍼거 증후군은 불안증 약물로 치료 가능한 자폐 스펙트럼 장애의 아형이다. 자폐 스펙트럼 장애를 가진 대상체는 비-사회적 자극에 대한 선호도, 비정상적인 비-언어적 사회적 행동, 사회적 자극에 대한 관심 감소, 짜증, 불안(예를 들어, 특히 범불안 및 사회적 불안), 및 우울증을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 징후 및 증상을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 자폐 스펙트럼 장애는 정신 장애의 진단 및 통계 편람, 제5판(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5)의 기준 및 분류에 기초한 의학적 진단을 포함한다. 현재의 증거는 사회적 행동 감소, 불안증, 및 우울증을 포함하는 자폐 스펙트럼 장애의 행동 비정형성을 완화하기 위한 정신자극제의 사용을 지지한다(Markopoulos A, Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G.의 문헌[Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022;12:749068]) 참조). 자폐 스펙트럼 장애의 징후 및 증상은 본원의 방법으로 치료될 수 있다.

[0640] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 학습 장애 및 인지 장애를 유발하는 유전적 병태이다. 이러한 유전적 병태의 예는, 취약한 X 메신저 리보핵단백질 1(FMR1) 유전자의 변화로 인해 발생하는 취약 X 증후군이며, 이는 대부분의 남성 및 영향을 받은 여성의 약 1/3에서 경증 내지 중등증의 지적 장애를 야기할 수 있다. 취약 X 증후군과 자폐 스펙트럼 장애는 FMR1 유전자가 자폐 스펙트럼 장애의 주요 유전적 원인이기 때문에 서로 밀접하게 연관된다(Markopoulos A, Inserra A, De Gregorio D, Gobbi G.의 문헌[Evaluating the Potential Use of Serotonergic Psychedelics in Autism Spectrum Disorder. Front Pharmacol. 2022;12:749068]) 참조). 취약 X 증후군을 가진 대상체는 불안, 과잉행동(예를 들어, 낙담 및 충동적 행동), 주의력 결핍 장애, 기분 및 공격성 이상, 인식 기억력 저하, 및/또는 자폐 스펙트럼 장애의 특징을 나타낼 수 있으며, 해당 징후 및 증상은 본원의 방법으로 치료될 수 있다. 취약 X 증후군 및 자폐 스펙트럼 장애의 치료를 위한 정신과 임상시험이 현재 진행

중이다(ClinicalTrials.gov, 번호 NCT04869930).

[0641] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 정신적 고통, 예를 들어, 일선 의료 종사자의 정신적 고통이다.

[0642] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물 및 조성물은, 투렛(Tourette) 증후군, 투렛 장애, 질 드 라 투렛(Gilles de la Tourette) 증후군(GTS), 또는 단순히 투렛 또는 TS로도 다양하게 지칭되는, 투렛 증후군을 포함하는 틱(tic) 장애의 치료에 사용된다. 틱 장애는 또한 연쇄상구균 감염(PANDAS)과 연관된 소아 자가면역 장애, 일시적 틱 장애, 만성 틱 장애, 또는 달리 명시되지 않은 틱 장애(NOS)일 수 있다. 틱 장애는 정신 질환 진단 및 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)에서는 틱의 유형(운동성 또는 청각성) 및 틱의 지속 기간(갑작스러움, 신속함, 리듬이 없는 움직임)에 따라 정의되며, 세계보건 기구(World Health Organization)(ICD-10 코드)에서도 이와 유사하게 정의된다. 틱은 단순성 또는 복합성으로 분류되는 비자발적 또는 반자발적, 갑작스러움, 단기적, 간헐적, 반복적인 움직임(운동성) 또는 음성(청각성)이다. 단순성 틱, 예를 들어, 눈 깜박임 또는 얼굴 찡그림은 비교적 용이하게 숨겨질 수 있으며, 대부분 눈에 띄지 않을 수 있다. 복합성 틱, 예컨대 신체 왜곡, 자해 행동, 음란한 몸짓, 또는 사회적으로 부적절한 단어 또는 문구의 음성은 의도적인 행동으로 보일 수 있으며 특히 고통스럽다. 일시적 틱 장애는 대체적으로 적어도 4주 내지 12개월 미만 동안 발생하는 다수의 운동성 및/또는 청각성 틱을 특징으로 한다. 만성 틱 장애는 대체적으로 단일 또는 다중 운동성 또는 청각성 틱을 특징으로 하지만, 둘 모두는 아니며, 이는 1년을 넘어 존재한다. 투렛 증후군은 운동성 및 청각성 틱 둘 모두가 1년 초과 동안 (반드시 동시에 존재하는 것은 아니지만) 존재할 때 진단된다. 따라서, 투렛 증후군(TS)은 변동성인 운동성 및 청각성 틱의 존재를 특징으로 하는 만성 신경정신 장애이다. 전형적인 발병 연령은 5세 내지 7세이다. 이의 영향 하에 있는 아동은 동료에 의한 놀림의 표적이 될 수 있으며, 이는 결국 낮은 자존감, 사회적 고립, 낮은 학교 성적, 우울증 및 불안을 야기할 수 있다. 사회적 당혹감을 유발하는 것 외에도, 갑작스럽고 강력한 틱은 고통스러울 수 있으며, 폭력적인 두정부 틱은 압박성 경부 척수증과 같은 이차 신경 결함을 유발하는 것으로 보고된 바 있다. 투렛 증후군 환자는 강박 장애(OCD), 우울증 및 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD)에 대한 높은 위험도를 갖는다. 틱 장애 NOS는 틱이 존재하지만 특정 틱 장애의 기준을 충족시키지 못하는 경우 진단된다. 본 개시의 방법은 또한 다음의 치료에 사용될 수 있다: 약물의 부작용으로서 유도된 틱; 자폐증 연관 틱; 및 투렛증(투렛 증후군으로 진단되지는 않았지만 (예를 들어, 산발성, 유전성 또는 신경퇴행성 장애와 같은 다른 질환 또는 병태의 결과로서의) 투렛-유사 증상을 가짐).

[0643] 본원에 기술된 치료의 효능은, 일부 경우에, 환자가 일련의 설문지에 답변하는 임상 인터뷰를 통해 평가될 수 있으며, 이는 환각-유도성 주관적 효과의 상이한 양태를 정량화할 수 있게 한다. 이러한 평가는 신비 체험 설문지-30 항목(Mystical Experience Questionnaire-30 Item, MEQ-30) (Maclean, K. A.의 문헌[Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R. Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *J Sci Study Relig* **51**, 721-737 (2012)] 참조), 5차원 변형 의식 상태 평가 척도(5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale, 5D-ASC) (Dittrich, A.의 문헌[The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. *Pharmacopsychiatry* **31**, 80-84 (1998)] 참조), 및 환각제 평가 척도(the Hallucinogen Rating Scale, HRS) (Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R.의 문헌[Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: II. Subjective Effects and Preliminary Results of a New Rating Scale. *Archives of General Psychiatry* **51**, 98-108 (1994)] 참조)를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.

[0644] (예를 들어, 가열된 헬륨-산소 혼합물을 사용하는 단계를 포함하는) 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 통해 흡입하는 것과 같은, 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법(전신 약물 전달)은 다른 절단 경로, 예컨대 경구 및 정맥내 전달과 비교하여 다수의 PK 파라미터에서 유리한 개선을 초래할 수 있다. 흡입 전달로부터의 이러한 효과는, 정신자극제 약물이 디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 중수소화된 유사체인 경우에 특히 두드러질 수 있다. 특히, 정신자극제 약물은, 본원에 기술된 흡입 투여를 통해 혈액 뇌 장벽을 보다 효과적으로 통과하여 뇌로 전달될 수 있다. 경구 전달과 비교하여, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여, 선택적으로 가열된 heliox 혼합물을 사용하여 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법은, 해당 정신자극제 약물의 경구 전달과 비교하여 적어도 25%만큼 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법은, 해당 정신자극제 약물의 경구 전달과 비교하여, 생체이용률을 약 10%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1,000%, 1,500%, 2,000%, 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위만큼 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서,

흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법은, 경구 전달과 비교하여, T_{max} 를 적어도 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위만큼 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법은, 해당 정신자극제 약물의 경구 전달과 비교하여, C_{max} 를 약 10%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1,000%, 1,500%, 2,000%, 2,200%, 2,400%, 2,600%, 2,800%, 3,000%, 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위만큼 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법은, 해당 정신자극제 약물의 정맥내(볼루스) 전달과 비교하여, 노출 기간($MRT_{0-100\%}$)을 약 10%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1,000%, 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위만큼 증가시킬 수 있다. 또한, 본원에 기술된 바와 같은 네블라이저 또는 다른 장치를 통한 흡입을 통해 CNS에 심리치료제 약물을 전달하는 방법은, 용량 적정 및 보다 제어된 노출을 가능하게 하는 임상 프로토콜을 가능하게 할 수 있다. 제어된 노출은 환자 경험을 조정하고 전반적으로 개선된 치료 결과를 제공할 수 있게 한다. 위에서 언급한 흡입 전달을 위한 스마트 기술 가능 장치를 사용하면, 의료 종사자가 원격으로 투여량 적정 및 제어된 전달을 수행하여, 환자가 자신의 집에서 편안함을 느낄 수 있도록 함으로써, 환자의 경험 및 결과를 개선할 수 있다.

[0645] 중수소화는 또한 동일한 방법에 의해 투여된 이들의 비-중수소 풍부 대응체(즉, 수소에서 발견되는 자연 존재비 수준의 중수소 수준)와 비교하여 정신자극제 약물의 흡입 전달을 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 일부 구현예에서, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여 중수소화된 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법은, 이에 상응하는 비-중수소화 농축 정신자극제 약물의 동일한 방법에 의한 전달과 비교하여, 생체이용율을 약 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위만큼 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여 중수소화된 정신자극제 약물을 CNS에 전달하는 방법은, 이에 상응하는 비-중수소화 농축 정신자극제 약물의 동일한 방법에 의한 전달과 비교하여, 노출 기간($MRT_{0-100\%}$)을 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 또는 그 이상, 또는 그 사이의 임의의 범위만큼 증가시킬 수 있다.

[0646] 일부 구현예에서, 정신자극제 약물(이의 염을 포함함)을 투여하기 위한 시스템이 제공되며, 시스템은 정신자극제 약물 제형의 용액 및 용기와 물리적으로 결합되거나 공동 포장된, 약 0.1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터의 입자 크기(예를 들어, 약 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1 마이크로미터 이하)를 갖는 용액의 미스트와 같은 에어로졸을 생산하기에 적합한 네블라이저를 포함한다.

[0647] 환자 또는 대상체는, 예를 들어, 인간을 포함하는 임의의 포유동물일 수 있다. 환자 또는 대상체는 치료 대상 병태를 가졌거나 이에 걸리기 쉬울 수 있다.

[0648] 일부 구현예에서, 본 개시의 정신자극제 약물을 사용하는 치료는 독립형 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 정신자극제 약물을 사용하는 치료는 다른 치료 방법론 및/또는 제제와의 보조/병용 요법으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 정신자극제 약물을 사용하는 치료는 심리치료, 심리-사회치료(예를 들어, 인지행동 치료), 및/또는 항불안제 또는 (통상적인) 항우울제와 같은 다른 제제를 이용한 치료와 함께 수행될 수 있다. 항불안제/항우울제의 예는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는다: 바르비튜레이트; 알프라졸람, 브로마제팜, 클로르디아제폭시드, 클로나제팜, 디아제팜, 로라제팜, 옥사제팜, 테마제팜, 및 트리아졸람과 같은 벤조디아제핀; 시탈로프람, 에스시탈로프람, 플루옥세틴, 플루복사민, 파록세틴, 및 세르트랄린과 같은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI); 벤라팜신, 돌록세틴, 아토목세틴, 데스벤라팜신, 레보밀나시프란, 밀나시프란, 시부트라민, 및 트라마돌과 같은 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제(SNRI); 보티옥세틴 및 빌라조돈과 같은 세로토닌 조절제 및 자극제(SMS); 트라조돈 및 네파조돈과 같은 세로토닌 길항제 겸 재흡수 억제제(SARI); 아토목세틴, 리복세틴, 및 빌록사진과 같은 노르에피네프린 재흡수 억제제(NRI 또는 NERI); 부프로피온과 같은 노르에피네프린-도파민 재흡수 억제제; 이미프라민, 독세핀, 아미트립틸린, 노르트립틸린 및 데시프라민과 같은 삼환계 항우울제(TCA); 미르타자핀과 같은 사환계 항우울제; 페넨진, 이소카르복사지드, 트라닐시프로민, 및 피라지돌과 같은 모노아민 산화효소 억제제(MAOI); 프로프라놀롤, 옥스프레놀롤, 메토프롤롤, 프라조신, 클로니딘, 및 구안파신과 같은 교감 신경 차단제; 및 부스피론, 프레가발린, 및 하이드록시진과 같은 다른 것들.

[0649] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "및/또는"은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상으로 이루어진 임의의 모든

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

[0650] 본원의 모든 곳에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 및 기타 과학적 또는 기술적 저술은 그 전체가 본원에 참조로서 통합된다. 본원에 예시적으로 설명된 구현에는 본원에 구체적으로 개시되었거나 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 요소들, 제한 또는 제한들이 없이도 적절히 실시될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에서의 각각의 경우에, 용어 "포함하는", "본질적으로 구성되는", 및 "구성되는" 중 어느 하나는 이들의 통상적인 의미를 유지하면서 다른 두 용어 중 어느 하나로 대체될 수 있다. 사용된 용어 및 표현은 한정이 아닌 기술하는 용어로서 사용되었으며, 이러한 용어 및 표현의 사용에 있어서, 도시되고 기술된 특징 또는 그 일부의 임의의 균등물을 배제하려는 의도는 없지만, 청구범위의 범주 내에서 다양한 변형이 가능한 것으로 인식된다. 따라서, 본 방법 및 조성물이 구현에 및 임의의 특징에 의해 구체적으로 개시되었지만, 본원에 개시된 개념을 변형 및 변경하는 것이 당업자에게 도움이 될 수 있고, 이러한 변형 및 변경은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 첨부된 청구범위에 의해 정의된 것과 같은 조성물 및 방법의 범주 내에 속하는 것으로 간주된다는 것을 이해해야 한다.

[0651] 본원에 기술된 임의의 단일 용어, 단일 요소, 단일 문구, 용어 군, 문구 군, 또는 요소 군은 각각 청구범위로부터 구체적으로 배제될 수 있다.

[0652] 본 명세서에서 온도 범위, 시간 범위, 조성물, 또는 농도 범위와 같은 범위가 주어질 때마다, 모든 중간 범위 및 하위 범위뿐만 아니라 주어진 범위에 포함된 모든 개별 값도 본 개시에 포함되도록 의도된다. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 포함된 범위 또는 하위 범위 내의 임의의 하위 범위 또는 개별 값은 본원의 양태로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다. 본원의 설명에 포함되는 임의의 요소 또는 단계는 청구된 조성물 또는 방법으로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다.

[0653] 또한, 조성물 및 방법의 특징 또는 양태가 마쿠쉬 그룹 또는 다른 대안적인 그룹화의 관점에서 기술되는 경우, 당업자는 조성물 및 방법이 또한 이에 따라 마쿠쉬 그룹 또는 다른 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위 그룹의 관점에서 기술된다는 것을 인지할 것이다.

[0654] 다음의 실시예는 단지 예시를 위한 목적으로 제공되며, 전술한 넓은 용어로 기술된 구현예의 범위를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0655] 실시예

[0656] I. DMT 및 DMT- d_{10} : 수컷 랫트에게 정맥내(볼루스), 경구 위관영양, 및 흡입 투여에 의한 약동학(PK) 연구

[0657] 랫트를 대상으로 N,N -디메틸트립타민 (DMT) 및 2-(1 H -인돌-3-일)- N,N -비스(메틸- d_5)에탄-1-아민-1,1,2,2- d_4 (DMT- d_{10})을 공동으로 투여한 후, 정맥내(볼루스), 경구 위관 영양(OG), 및 흡입 후의 약동학 및 생체이용률을 조사하였다. 실험 조건 및 결과가 아래에 제시되어 있다.

[0658] 동물. 투여 시점에 7~10주령이고 체중이 210~290 g인 29마리의 수컷 스프래그 다울리 랫트를 사용하였다. 동물은 공인된 실험실 동물 공급업체로부터 공급받았다.

[0659] 동물 수용. 생체 실험 절차는 1986년 동물에 대한 과학적 실험에 관한 법안(the United Kingdom Animals (Scientific Procedures) Act 1986)의 2012년 개정 규칙(상기 법안)의 조항의 적용을 받았다. 사용된 동물의 수는 과학적 무결성 및 규제 적합도와 일치하는 최소 수준이었으며, 각 동물에 대해 수행될 절차의 수 및 정도의 측면에서 개별 동물의 복지를 고려하였다.

[0660] 동물은 문신 또는 마이크로칩에 의해 고유하게 식별하였다. 시험 전 유지 기간 동안, 동물을 해당 종에 적절한 케이지에 수용시켰다. 랫트는 케이지 당 3마리씩 수용하였고, 사료(Teklad 2014C, 펠릿식 식단)와 양질의 수돗물을 자유롭게 이용할 수 있게 하였다. 연구 기간에 걸쳐, 동물을 정기적으로 검사하였다. 모든 임상 징후를 면밀히 모니터링하고 기록하였다. 생물학적 체제 및 화학적 체제에 대한 외부 노출의 영향을 최소화하기 위해 동물 시설에 대한 접근을 제한하였다. 공기 공급부를 여과하였고, 재순환시키지 않았다. 온도 및 습도는 각각 20~24°C 및 40~70%의 범위 내에 있었다. 조명은 12시간 동안 밝히고; 12시간 어둡게 하였다.

[0661] 시험 항목. DMT(푸마르산염) 및 DMT- d_{10} . 두 시험 항목을 비히클 중 용액으로서 제형화하였다. 사용된 비히클은

구연산염(0.1 M) 완충액, pH 6.0이었다. 비히클을 제조하기 위해, 구연산 일수화물 + 구연산 삼나트륨 이수화물을 적절한 크기의 용기 내로 칭량하고, 주사용수(WFI)의 최종 부피의 약 90%에 용해시키고, 자기 교반하여 혼합하였다. pH를 확인하고 NaOH 또는 HCl을 사용하여 6.0 ± 0.1 로 조정하고, 강도 및 부피를 기록하였다. WFI로 최종 부피를 만들고, 자기 교반하여 혼합하였다. 그런 다음, 비히클을 $0.22 \mu\text{m}$ PVDF 필터를 통해 여과하였다. 시험 제형을 시작하기 전에 일부 비히클을 대조군에 적합한 용기에 분배하고, 필요한 경우, 이 시점에 샘플링을 수행하였다. 시험 물품을 사용 전에 실온에 적응시키고 필요한 양만큼 칭량하였다(칭량은 미리 수행될 수 있음). 비히클의 최종 부피의 약 50%를 시험 물질에 첨가하여 용액을 수득하고, 칭량된 두 시험 물품이 담긴 용기를 세척하였다. 초기 혼합물은 주걱을 사용해 임의의 큰 입자를 분쇄하면서 손으로 제조될 수 있다. 필요한 경우, 혼합물을 더 큰 용기로 옮겼다. 자기 교반기를 사용하여 용해 및 혼합을 수행하고, 시작 및 종료 시간을 기록하였다. 필요한 경우 초음파처리를 사용하여 용해를 도왔다. pH를 확인하고 NaOH 또는 HCl로 6.0 ± 0.1 로 조정하였다. 강도 및 부피를 기록하였다. 시험 물품 용액을 측정 실린더로 옮기고, 남아 있는 비히클로 최종 부피를 만들고, 자기 교반기를 사용하여 최소 20분 동안 교반하였다. 최종 pH를 확인하고, 오소몰농도와 마찬가지로 기록하였다(필요한 경우 조정함). 필요한 경우, 이 시점에 자기 교반하면서 샘플링을 수행하였다. 용액을 자기 교반하면서 주사기를 통해 최종 용기로 옮겼다.

[0662] 다음의 보정 인자를 사용하였다:

[0663] i. DMT(푸마르산염)의 경우 1.62

[0664] ii. DMT- d_{10} (유리 염기)의 경우 1.05

[0665] 공칭 공동 투여 투여량 수준.

[0666] IV 및 경구: DMT+ DMT- d_{10} : 1.62 mg/mL+1.05 mg/mL

[0667] 흡입: DMT+ DMT- d_{10} : 81.0 mg/mL+83.5 mg/mL

[0668] 실험 설계. 본 설계는 표 1에 개략된 바와 같이 4개의 치료군을 이용한 일회용 연구였다.

[표 1] 치료군 - DMT 및 DMT- d_{10} 의 공동 투여

군 #	수 및 성별	투여 경로	치료제	투여량 (mg/kg) ^{b)}	동물 수
1 ^{a)}	3M	정맥내 (볼루스)	DMT + DMT- d_{10}	1 + 1	1-3
2	3M	경구 위관급여	DMT + DMT- d_{10}	10 + 10	4-6
4	12M	정맥내 (볼루스)	DMT + DMT- d_{10}	1 + 1	14-25
6	3M	흡입	DMT + DMT- d_{10}	14.3 + 15.5	28-30

^{a)} 1군에게 IV 투여한 후, 채혈에 기술적인 어려움이 있어서, PK 파라미터를 결정하기 위한 샘플의 수가 부족하였음. 이러한 이유로, 1군에 대한 PK 파라미터는 보고되지 않음.

^{b)} DMT 및 DMT- d_{10} 의 공동 투여; 유리 염기 투여량 수준

[0669]

[0670] 동물에게 측면 꼬리 정맥을 통해 1회 IV 볼루스를 투여하거나, 가요성 위관 튜브를 통해 경구 투여량을 투여하였다. 흡입 투여의 경우, 동물을 흡입 챔버에 넣고 20분 동안 에어로졸에 노출시켰다. 투여 전, 각 동물에 대해 체중을 기록하였다.

[0671] 흡입 절차.

[0672] 연구 전 특성 분석. 치료를 개시하기 전에, 만족스러운 입자 크기, 노출 시스템의 만족스러운 작동, 및 시험 물질 농도의 재현성을 입증하기 위해 동물이 없는 상태에서 목표 에어로졸 농도에서 시스템의 특성을 분석하였다.

[0673] 시험 대기 생성. 적절한 네블라이저(또는 다수의 네블라이저)를 사용하여 흡입 투여량을 전달하였다. 시험 물질 액체 제형을 네블라이저의 저장조에 벌크로 첨가하거나 주사기를 이용해 조절된 속도로 저장조에 첨가하였다. 작동 조건의 정확한 세부 사항은 목표 액적 에어로졸 농도를 달성하도록 결정되었다.

[0674] 시험 대기 투여. 흡입 투여량은 코에만 노출시켜 투여하였다. 장비는 베이스 유닛, 각각 8개의 노출 포트를 갖

는 가변 수의 섹션, 및 접선 공기 유입구를 갖는 중앙 에어로졸 유입구가 포함된 상단 섹션을 포함하는 알루미늄 합금의 모듈형 구성을 갖는 유도식 흐름 노출 챔버였다. 노출 동안, 랫트를 구속 튜브의 단부로부터 노출 챔버 내로 코를 돌출시킨 상태로 튜브 내에 가두었다. 사용되지 않는 동물 노출 포트를 블랭킹 플러그로 폐쇄하였다. 노출 시스템을 추출 캐비닛/2차 격납 챔버에 수용하였다. 연구 중인 동물을 투여 전 적어도 3일의 기간에 걸쳐 구속 방법에 순응시켰다. 노출 지속 시간은 20분으로 결정하였다. 유도식 흐름 노출 챔버의 외관은 도 1a~1b에 도시되어 있다.

[0675] 시험 대기 분석. DMT 및 DMT- d_{10} 의 흡입량은 중량 분석에 의해 필터 상에서 수집된 샘플 및 계산된 농도로부터 결정하였다. DMT의 입자 크기는 유리 섬유 필터로부터의 수집한 것을 이용해 결정하였다. 이들 데이터로부터, 에어로졸의 질량 매질 공기역학적 직경(MMAD) 및 기하학적 표준 편차(σ_g)는 입자 크기의 로그-정규 분포를 가정하여 계산하였다.

[0676] mg/kg 단위의 흡입 투여량은 등식 (1)에 따라 결정하였다:

$$(1) \text{ 투여량(mg/kg)} = \frac{C (\mu\text{g/L}) \times \text{RMV (L/분)} \times D (\text{분})}{\text{BW (kg)} \times 1000}$$

[0677]

[0678] 식 중:

[0679] C = 에어로졸 농도($\mu\text{g/L}$)

[0680] RMV = 호흡기 분당 부피 = $0.608 \times \text{BW}^{0.852}$

[0681] D = 노출 지속 시간(20분)

[0682] BW = 체중(kg).

[0683] 샘플링 채취. PK 샘플(약 0.3 mL)을 다음 샘플링 시점에 K₂EDTA 항응혈제가 포함된 튜브 내로의 정맥 천자에 의해 경정맥으로부터 채취하였다: 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 3, 8, 및 24시간 차에 1군 (IV) 및 2군 (경구)의 연속 혈장 채취; 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 및 1시간차에 4군 (IV) 복합 혈장 및 뇌 채취; 흡입 시작 후 0.333, 0.533, 0.833, 1.333, 3.333, 8.333, 및 24.333시간차에 6군(흡입)의 연속 혈장 채취.

[0684] 혈장 샘플: 채취 직후, 샘플을 뒤집어서 항응고제와 혼합하고 젖은 얼음 위에 두었다. 혈장은 채취 후 60분 이내에 원심분리(2000 g, 10분, 4°C)에 의해 생성하였다. 90 μL 의 혈장을 90 μL (1:1(v/v))의 200 mM 아스코르브산이 담긴 튜브 내로 옮겼다. 3개의 50 μL 의 안정화된 혈장 샘플을 폴리프로필렌 튜브에 분취하고, 드라이아이스 상에서 냉동시키고, 분석 시까지 $-70^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.

[0685] 뇌 샘플: 두개골로부터 전뇌를 추출한 후, 뇌를 행구고, 두드려 건조시키고, 칭량하고, 튜브에 넣고 드라이아이스 상에서 동결시켰다. 그 후, 분석을 기다리는 동안 $-70(\pm 10)^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.

[0686] 생물분석. 확립된 LC-MS/MS 검정을 사용하여 혈장 및 뇌 균질물을 DMT 및 DMT- d_{10} 에 대해 분석하였다.) 약동학 파라미터는 상업적으로 이용 가능한 소프트웨어(Phoenix® WinNonlin®)를 사용하여 DMT 및 DMT- d_{10} 혈장 및 뇌 농도-시간 프로파일로부터 결정하였다.

[0687] 결과.

[0688] 1군에게 IV 투여량 투여 후, 샘플링에 있어서 기술적 어려움이 있었고, 이로 인해 신뢰성 있는 농도-시간 프로파일을 구성하기 위한 적절한 수의 샘플을 채취할 수 없었다. 이러한 이유로, 1군에 대한 PK 파라미터는 제시되지 않는다.

[0689] 1군을 4군으로 대체하고, DMT 및 DMT- d_{10} 의 IV 공동 투여 후 혈장 및 뇌의 동시 수집으로 확장시켰다. 평균 혈장 및 뇌 PK 파라미터는 표 2 및 표 3에 각각 요약되어 있다. 2군(경구) 및 6군(흡입) PK 파라미터는 표 2에 요약되어 있다. DMT 및 DMT- d_{10} 의 경구 및 흡입 투여 후 뇌 대 혈장 비율 및 생체이용률(%F)을 계산하는 데 사용된 PK 파라미터는 표 4에 나타나 있다. IV, 흡입, 및 경구 투여 후 DMT 및 DMT- d_{10} 혈장 농도-시간 프로파일은 도 2, 3, 및 4에 각각 도시되어 있다. 도 5 및 6은 각각 1 mg/kg 투여량으로 정규화한 DMT 및 DMT- d_{10} 혈장 농도-시간 프로파일을 각각 나타낸다.

- [0690] DMT 및 DMT- d_{10} 의 공동 투여된 투여량은 IV의 경우 각각 1 + 1 mg/kg이었고; 경구의 경우 각각 10 + 10 mg/kg이었고, 흡입의 경우 각각 14.3 + 15.5 mg/kg이었다. 혈장 농도-시간 DMT 및 DMT- d_{10} 프로파일의 조사는, 흡입 후 혈장 노출이 IV 볼루스만큼 빠르다는 것을 보여주며, 가장 높은 농도는 각각 0.333 및 0.083시간의 첫 번째 시점에 관찰되었다. DMT 및 DMT- d_{10} 의 상응하는 C_{max} 값은 IV 후 각각 303 및 148 ng/mL였고 흡입 후 각각 598 및 538 ng/mL였다. 대조적으로, 경구 투여 후 피크 혈장 농도는 투여 후 1시간차에 달성되었으며, DMT 및 DMT- d_{10} 의 C_{max} 값은 각각 28.0 및 20.8 ng/mL였다. 일치시키고 투여량으로 정규화한 통합 노출(AUC_{0-1} /투여량)을 사용하여 DMT 및 DMT- d_{10} 의 다음의 생체이용률(%F)을 계산하였다: 흡입 후 각각 16.3 및 22.6% 및 경구 노출 후 각각 1.36 및 1.16%. 평균 체류 시간(MRT)은 IV 투여와 비교하여 흡입 후에 약 5배 더 길었다.
- [0691] DMT 및 DMT- d_{10} 의 뇌 내로의 분포는 높았다. 뇌 C_{max} 값은 이들의 일치하는 혈장 농도 각각 303 및 148 ng/mL와 비교하여 각각 3430 및 1490 ng/g이었다.
- [0692] 중수소화는 뇌 대 혈장(B/P) 비율을 약 30%(각각 12.3 대 9.5; DMT- d_{10} 대 DMT)만큼 개선시켰고; 흡입 및 IV 후 노출 지속 시간(MRT_{최종})을 24.6에서 54.5%만큼 개선시켰고; 흡입 생체이용률을 약 40%(각각 22.6% 대 16.3%, DMT- d_{10} 대 DMT)만큼 증가시켰으며, 이는 경구 생체이용률보다 약 20배 더 높았다.

[표 2] 혈장 약동학 파라미터

분석물	투여량 군 ^{a)}	투여량 (mg/kg)	성별	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (시간)	AUC _{0-t} (시간*ng/mL)	AUC _{0-무한} (시간*ng/mL)	AUC ₀₋₁ (시간*ng/mL)	t _{1/2} ^{b)} (시간)	F ^{c)} (%)
DMT	2 (OG)	10	수컷	28.0	1.00	109	NR	15.2	NR	1.36
DMT	4 (IV)	1	수컷	303	NA	112	114	112	0.172	NA
DMT	6 (흡입)	14.3	수컷	598	0.333	308	NR	260	NR	16.3
DMT-d ₁₀	2 (OG)	10	수컷	20.8	1.00	80.2	NR	8.78	NR	1.16
DMT-d ₁₀	4 (IV)	1	수컷	148	NA	75.4	92.6	75.4	0.446	NA
DMT-d ₁₀	6 (흡입)	15.5	수컷	538	0.333	383	384	264	5.42	22.6

a) 1군의 경우 샘플링에 있어서 기술적 어려움이 있었으며, 이로 인해 신뢰성 있는 농도-시간 프로파일을 구성하기 위한 적절한 수의 샘플을 채취할 수 없었음. 이러한 이유로, 1군에 대한 PK 파라미터는 제시되지 않음.
b) 계산된 혈장 t_{1/2} 값: 4군 (IV), 0.083 내지 1.0시간; 6군 (흡입), 0.333 내지 3.333시간.
c) 투여량으로 정규화한 AUC₀₋₁ 평균 값으로부터 계산함; 4군 IV; 2군 경구; 6군 흡입
NA = 해당 없음. NR = 혈장 농도-시간 프로파일을 작성할 수 없거나 제거 단계를 특성화할 수 없었기 때문에 보고 불가.

[표 3] 뇌 약동학 파라미터.

분석물	투여량 군	투여량 (mg/kg/일)	성별	C _{max} (ng/g)	T _{max} (시간)	AUC _{0-t} (시간*ng/g)	AUC _{0-무한} (시간*ng/g)	t _{1/2} ^{a)} (시간)
DMT	4 (IV)	1	수컷	3430	0.0833	1060	1070	0.155
DMT-d ₁₀	4 (IV)	1	수컷	1490	0.0833	931	NR	NR

a) 계산된 뇌 t_{1/2} 값: 4군 (IV), 0.25 내지 1 시간.

NR = 혈장 농도-시간 프로파일을 작성할 수 없거나 제거 단계를 특성화할 수 없었기 때문에 보고 불가.

[표 4] 약동학 파라미터 요약

경로	투여량 (mg/kg)		AUC ₀₋₁ (시간*ng/mL)		AUC ₀₋₁ /투여량		t _{1/2} (시간) ^{a)}		MRT _{최종} (시간)		B/P (AUC ₀₋₁)	
	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀	DMT	DMT-d ₁₀
정맥내	1	1	112	75.4	112	75.4	0.172	0.446	0.211	0.326	9.5	12.3
흡입	14.3	15.5	260	264	18.2	17.0	NR	5.42	1.18	1.47		
경구	10	10	15.2	8.78	1.52	0.878	NR	NR	2.87	3.69		
흡입 F(%)					16.3%	22.6%						
경구 F(%)					1.36%	1.16%						

a) 계산된 혈장 t_{1/2} 값: 4군 (IV), 0.083 내지 1.0시간, 6군 (흡입), 0.333 내지 3.333시간.

NR = 혈장 농도-시간 프로파일을 작제할 수 없거나 제거 단계를 특성화할 수 없었기 때문에 보고 불가.

II. 분무에 의한 DMT의 흡입 전달

DMT 염산염은 5 mg/ml의 농도로 물(이소성 인산염 완충액에 의해 pH 7로 완충됨)에 용해시켜 네블라이저용으로 제형화된다. 새롭게 준비된 용액(5 ml)은 팔라듐 메시를 갖는 Aerogen Solo(Aerogen Corp., Dangan, Ireland) 메시 네블라이저에 로딩되고, 연속 분무 튜브 세트에 연결된다. 적정에 의한 치료 투여량 전달을 가능하게 하기 위해, 네블라이저 구획부로의 용액 전달 속도는 0.2 내지 1 ml/분으로 설정된다. 분무된 에어로졸은 5 내지 20 분의 기간 동안 안면 마스크를 통해 환자에게 전달된다. 제1 투여의 경우, 환자의 리포팅 및 EEG 실시간 관독에 의해 결정되는 정신자극제 효과의 개시를 환자가 달성하는 즉시 시술은 종료된다.

III. 정량 흡입기에 의한 DMT의 흡입 전달

HFA 분사제 227(20 mg/ml) 중 DMT 유리 염기를 용해시키고, 표준 약물 투여량으로서 0.1 ml를 전달하도록 선택된 Reciphaem의 Bespak BK357 밸브 및 액추에이터(오리피스 d = 0.22 mm)가 구비된 계량된 투여량 흡입기의 가

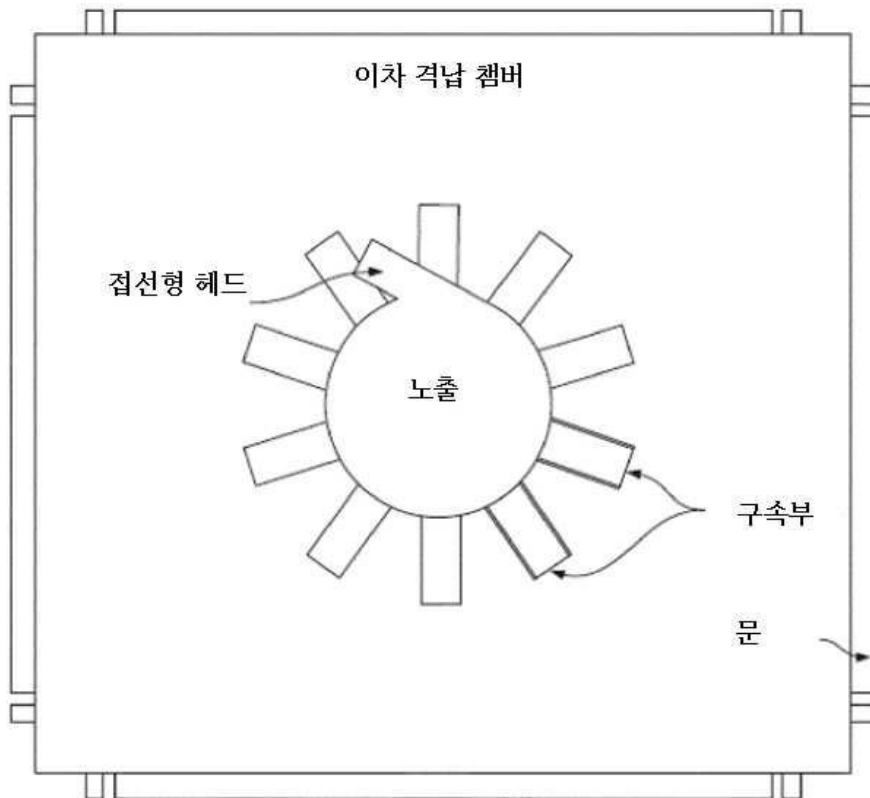
압 스테인리스 스틸 캐니스터($V = 14 \text{ ml}$)에 로딩한다. 투여량 적정을 달성하기 위해, 환자에게는 20분의 기간에 걸쳐 2분마다 최대 10회 약물 투여량이 투여된다. 제1 투여의 경우, 환자의 리포팅 및 EEG 실시간 관독에 의해 결정되는 정신자극제 효과의 개시를 환자가 달성하는 즉시 시술은 종료된다.

[0699]

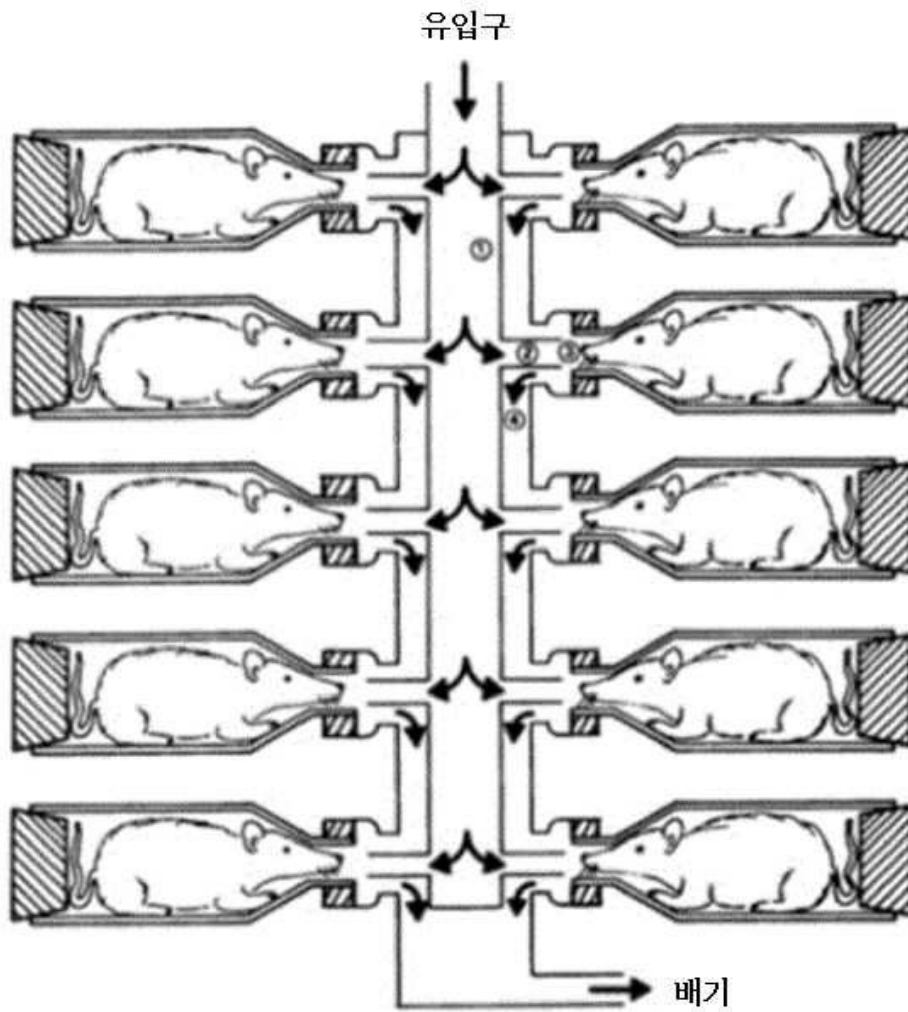
명백하게는, 전술한 교시에 비추어 개시된 방법 및 조성물의 수많은 변형 및 변경이 가능하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 범주 내에서, 조성물 및 방법은 본원에서 구체적으로 기술된 바와 달리 실시될 수 있음을 이해해야 한다.

도면

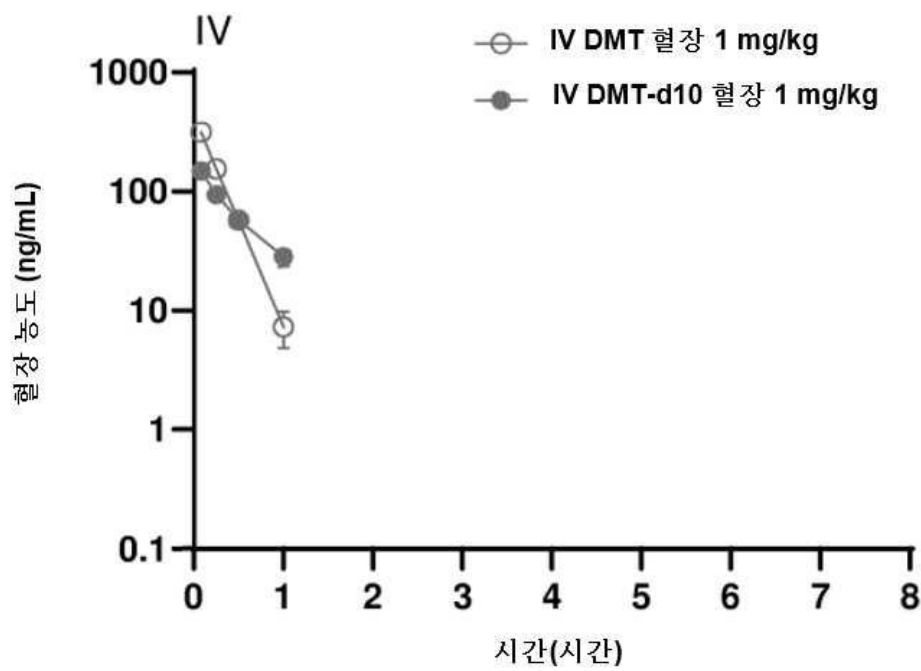
도면1a



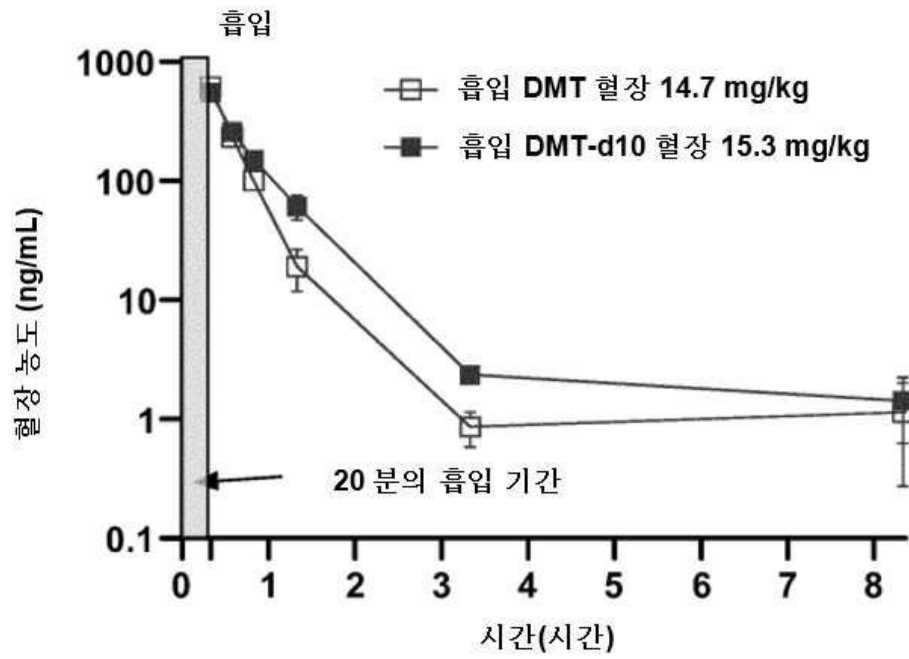
도면1b



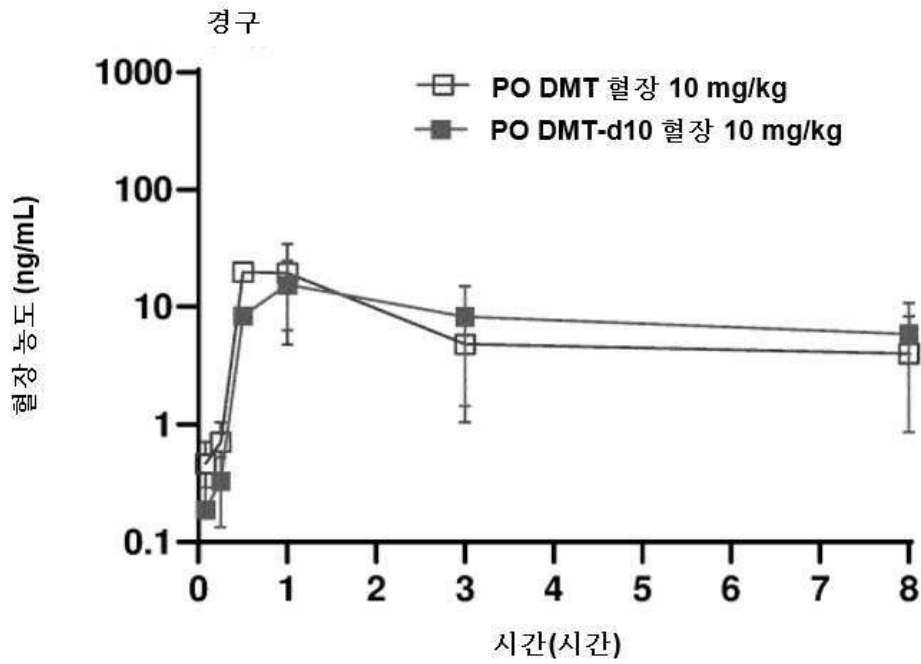
도면2



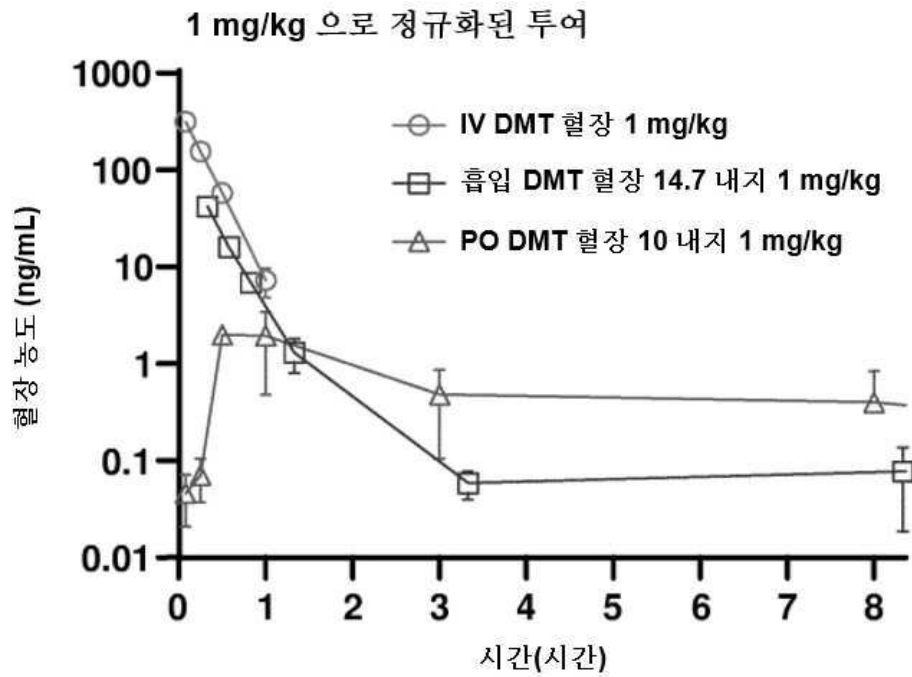
도면3



도면4



도면5



도면6

