



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0052775  
(43) 공개일자 2024년04월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)  
 A61K 31/36 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)  
 A61K 33/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
 A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/107 (2006.01)  
 A61M 11/00 (2006.01) A61M 11/06 (2006.01)  
 A61P 25/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
 A61K 9/0073 (2013.01)  
 A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7008355
- (22) 출원일자(국제) 2022년03월31일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년03월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2022/058574
- (87) 국제공개번호 WO 2023/036473  
 국제공개일자 2023년03월16일
- (30) 우선권주장  
 63/241,891 2021년09월08일 미국(US)
- (71) 출원인  
 사이빈 아이알엘 리미티드  
 아일랜드 아이이 디01엑스9알7 더블린 1 노스 윌  
 콰이 윌 스펜서 덕
- (72) 발명자  
 팔프리먼, 마이클  
 미국 33701 플로리다, 세인트 피터스버그 14 애비  
 뉴 206  
 니보로스킨, 알렉스  
 미국 02132 매사추세츠, 웨스트 록스베리 덴트 스  
 트리트 118  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 파도특허법인유한회사

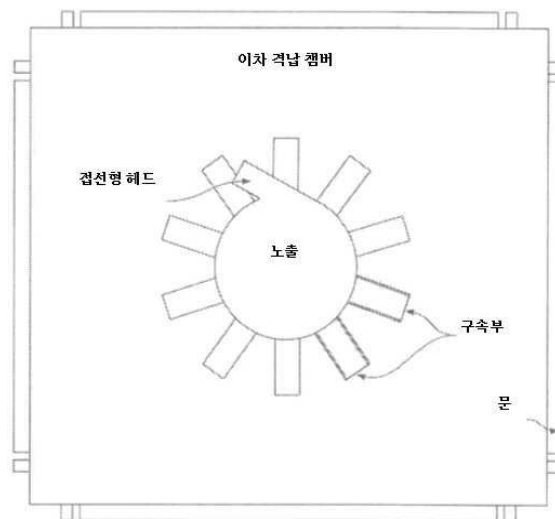
전체 청구항 수 : 총 93 항

(54) 발명의 명칭 **병용 약물 요법**

(57) 요약

5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 길항제(예: 아산화질소, 케타민 등)를 포함하는 병용 약물 요법이 제공된다. 또한, 병용 약물 요법을 예를 들어 에어로졸 흡입을 통해 사용하여 중추신경계(CNS) 장애 또는 정신 질환을 치료하는 약학적 조성물 및 방법이 기술된다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61K 31/36* (2013.01)  
*A61K 31/4045* (2013.01)  
*A61K 33/00* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 9/0019* (2013.01)  
*A61K 9/08* (2013.01)  
*A61K 9/107* (2013.01)  
*A61M 11/005* (2013.01)  
*A61P 25/00* (2018.01)

(72) 발명자

**그린, 브렛 제이.**

미국 01420 매사추세츠, 피치버그 에이피티. 2, 매  
디슨 스트리트 184

**미노, 로버트**

미국 33458 플로리다, 주피터 레이크쇼어 드라이브  
1072

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다음을 포함하는 병용 약물 요법:

5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제; 및

*N,N*-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 트립타민 유도체인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 트립타민 유도체는 실로시빈, 실로신, *N,N*-디메틸트립타민 (DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT), 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>), 및 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 트립타민 유도체는 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT), 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>), 및 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 펜에틸아민 유도체인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 펜에틸아민 유도체는 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민 (MDMA) 및 2,5-디메톡시-4-브로모펜에틸아민 (2C-B), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 트립타민 유도체 또는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 펜에틸아민 유도체인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 케타민, 아산화질소, 메만틴, 및 텍스트로메토르판, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.

**청구항 13**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.

**청구항 14**

제1항에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 단일 약학적 조성물로 조합되는, 병용 약물 요법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 흡입을 통한 투여를 위해 에어로졸로 조합되는, 병용 약물 요법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 에어로졸은 미스트의 형태인, 병용 약물 요법.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 에어로졸은 용해된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 에어로졸의 액상으로 포함하는, 병용 약물 요법.

**청구항 23**

제20항에 있어서, 에어로졸은 NMDA 수용체 길항제를 에어로졸의 기상으로 포함하는, 병용 약물 요법.

**청구항 24**

제19항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 경피 패치로 조합되는, 병용 약물 요법.

**청구항 25**

제1항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로서 제공되는, 병용 약물 요법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 정맥내 주사로서 제공되고, NMDA 수용체 길항제는 치료 가스 혼합물로서 제공되는, 병용 약물 요법.

**청구항 27**

제25항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 에어로졸로서 제공되고, NMDA 수용체 길항제는 치료 가스 혼합물로서 제공되는, 병용 약물 요법.

**청구항 28**

제25항에 있어서, 별도의 약학적 조성물은 순차적으로 투여되는, 병용 약물 요법.

**청구항 29**

제25항에 있어서, 별도의 약학적 조성물은 동시에 투여되는, 병용 약물 요법.

**청구항 30**

제1항의 병용 약물 요법 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 흡입을 통해 투여되도록 제형화되는 약학적 조성물.

**청구항 32**

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

5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 33**

제32항에 있어서, CNS 장애 또는 정신과 질환은 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 관념, 자살 거동, 자살 관념과 자살 거동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적 우울증, 기분

저하증, 비자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 장애 및 관련 장애, 강박 장애(OCD), 강박 거동 및 기타 관련 증상, 범불안장애(GAD), 급성 환각성 위기, 사회 불안 장애, 알코올 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 코카인 사용 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통과 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 동통 및 신경성 동통, 무상상(aphantasia), 아동기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 만성 피로 증후군, 라임 병, 도박장애, 신경성 식욕부진증, 신경성 폭식증, 폭식 장애, 소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 물품 음란 장애(fetishistic disorder), 성적 피학 장애 또는 성적 가학 장애, 복장 도착 장애(transvestic disorder), 성기능 장애, 말초 신경증, 및 비만증으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 방법.

**청구항 34**

제32항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 주요 우울 장애(MDD)인, 방법.

**청구항 35**

제32항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 치료 저항성 우울증(TRD)인, 방법.

**청구항 36**

제32항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 범불안 장애(GAD)인, 방법.

**청구항 37**

제32항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 사회적 불안 장애인, 방법.

**청구항 38**

제32항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 강박 장애(OCD)인, 방법.

**청구항 39**

제32항에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 알코올 사용 장애인, 방법.

**청구항 40**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법.

**청구항 41**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 치료 과정에 걸쳐 1 내지 8회 투여되는, 방법.

**청구항 42**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 단일 약학적 조성물로서 동시에 투여되는, 방법.

**청구항 43**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 에어로졸로서 흡입에 의해 환자에게 투여되는, 방법.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 에어로졸은 미스트의 형태인, 방법.

**청구항 45**

제43항에 있어서, 에어로졸은 용해된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 에어로졸의 액상으로 포함하는, 방법.

**청구항 46**

제43항에 있어서, 에어로졸은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 분무화에 의해 제조되는, 방법.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 분무화는 제트 분무기, 초음파 분무기, 호흡 작동식 분무기, 및 진동 메시 분무기로 이루어진 군으로부터 선택된 장치를 이용해 수행되는, 방법.

**청구항 48**

제43항에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 에어로졸은 아산화질소를 에어로졸의 기상으로 포함하는, 방법.

**청구항 50**

제49항에 있어서, 에어로졸의 기상은 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물인, 방법.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 치료 가스 혼합물은 아산화질소와 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 의료 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 O<sub>2</sub>가 풍부한 의료 공기의 혼합물, 또는 N<sub>2</sub>O, He, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물인, 방법.

**청구항 52**

제50항에 있어서, 아산화질소는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 내지 50부피%의 농도로 치료 가스 혼합물에 존재하는, 방법.

**청구항 53**

제50항에 있어서, 치료 가스 혼합물은 에어로졸을 발생시키기 위한 구동 가스로서 작용하는, 방법.

**청구항 54**

제50항에 있어서, 치료 가스 혼합물은 에어로졸을 발생시키기 위한 담체 가스로서 작용하는, 방법.

**청구항 55**

제43항에 있어서, 에어로졸은 20 내지 60분 동안 투여되는, 방법.

**청구항 56**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.

**청구항 57**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.

**청구항 58**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.

**청구항 59**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인,

방법.

**청구항 60**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 경피 패치를 통해 대상체에게 경피 투여되는, 방법.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 62**

제60항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 63**

제60항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 64**

제60항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 65**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로서 순차적으로 투여되는, 방법.

**청구항 66**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로서 동시에 투여되는, 방법.

**청구항 67**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 정맥내 투여되고 NMDA 수용체 길항제는 흡입을 통해 투여되는, 방법.

**청구항 68**

제67항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 단일 볼루스로서 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 69**

제68항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법.

**청구항 70**

제67항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 관류(perfusion)로서 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 71**

제70항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법.

**청구항 72**

제70항에 있어서, 관류는 약 5분 내지 약 1시간의 지속 시간에 걸쳐 투여되는, 방법.

**청구항 73**

제67항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 볼루스에 이어서 관류로서 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.

**청구항 74**

제73항에 있어서, 볼루스 및 관류를 통해 투여되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 투여량은 각각 독립적으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg의 범위인, 방법.

**청구항 75**

제67항에 있어서, NMDA 길항제는 아산화질소이고, 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물로서 흡입을 통해 투여되는, 방법.

**청구항 76**

제75항에 있어서, 치료 가스 혼합물은 아산화질소와 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 의료 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 O<sub>2</sub>가 풍부한 의료 공기의 혼합물, 또는 N<sub>2</sub>O, He, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물인, 방법.

**청구항 77**

제75항에 있어서, 아산화질소는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 내지 50부피%의 농도로 치료 가스 혼합물에 존재하는, 방법.

**청구항 78**

제75항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 79**

제75항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 80**

제75항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 81**

제75항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

**청구항 82**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 급성 환각성 위기를 감소시키거나 억제하는 데 효과적인 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 83**

제32항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 해리 효과를 감소시키거나 억제하는 데 효과적인 양으로 투여되는, 방법.

**청구항 84**

아산화질소 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 필요로 하는 환자에게 이를 흡입에 의해 전달하기 위한 흡입 전달 장치로서,

아산화질소 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 조합을 환자에게 투여하기 위한 흡입 유출구;

아산화질소를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 용기; 및

5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치를 포함하는, 흡입 전달 장치.

**청구항 85**

제84항에 있어서, 흡입 유출구는 마우스피스이거나 환자의 코와 입을 덮는 마스크인, 흡입 전달 장치.

**청구항 86**

제84항에 있어서, 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치는 분무기인, 흡입 전달 장치.

**청구항 87**

제86항에 있어서, 분무기는 제트 분무기이고, 아산화질소는 제트 분무기를 위한 구동 가스로서 작용하는, 흡입 전달 장치.

**청구항 88**

제87항에 있어서, 흡입 전달 장치를 원격으로 활성화하고 작동을 제어하도록 구성된 전자기기를 추가로 포함하는, 흡입 전달 장치.

**청구항 89**

다음을 포함하는 속효성 치료 조합:

최대 2시간의 제거 반감기를 갖는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제; 및

아산화질소.

**청구항 90**

제89항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 제거 반감기는 30분 미만인, 속효성 치료 조합.

**청구항 91**

제89항에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT), 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>), 또는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>)인, 속효성 치료 조합.

**청구항 92**

제89항의 속효성 치료 조합을 개별적으로 포장되거나 함께 포장된 하나 이상의 용기에 포함하는 구제 의약 키트.

**청구항 93**

급성 정신과 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 제거 반감기 이하의 기간 동안 제89항의 속효성 치료 조합의 치료적 유효량을 대상체에 게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 9월 8일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/241,891호의 이익을 주장하고, 상기 가출원은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 개시는 병용 약물 요법, 구체적으로 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 *N,N*-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제를 포함하는 병용 약물 요법, 병용 약물 요법을 함유하는 약학적 조성물, 및 이를 이용해 중추신경계(CNS) 장애 또는 정신 장애를 포함하는 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] 본원에 제공된 "배경기술"에 대한 설명은 본 개시의 맥락을 일반적으로 제시하기 위한 것이다. 본 발명에 명명된 발명자의 작업물을, 본 배경기술 섹션에서 기술된 정도까지, 본 개시에 대한 종래 기술로서 명시적으로 또는 암묵적으로 인정하는 것이 아닐 뿐만 아니라, 본 발명의 출원 시점까지 달리 종래 기술로서 인정되지 않을 수 있는 이들의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 중의 양태들도 본 개시에 대한 종래 기술로서 명시적으로 또는 암묵적으로 인정하는 것은 아니다.

[0006] 우울증과 같은 기분 장애는 흔한 정신 질환이다. 모노아민 산화효소 억제제와 같은 1세대 약물을 포함하여, 이러한 장애에 대한 요법은 1940년대에 처음 발견되었다. 이들 약물에 이어서 삼환계 항우울제가 나왔고, 나중에는 2세대 항우울제인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 및 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제의 개발이 이어졌다. 후자는 우울증의 치료에 혁명을 일으켰고, 오늘날까지 요법의 핵심으로 남아 있다. 그러나, 현재 요법은 치료 개시 후 완전한 효과에 도달하는 데 몇 주 또는 몇 달이 걸릴 수 있고, 이러한 약물에 대한 반응을 나타내는 환자는 50% 미만이다.

[0007] 중추신경계(CNS) 질환의 치료를 위한 떠오르는 전략은 실로시빈(psilocybin), 실로신(psilocin), *N,N*-디메틸트립타민(DMT), 펜에틸아민, 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 리세르그산 디에틸아미드(LSD), 및 케타민과 같은 환각성 화합물의 작용을 통한 세로토닌(5-HT) 수용체 아파 5-HT<sub>2</sub> 수용체 작용제뿐만 아니라 글루타메이트 *N*-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제에 초점을 맞추어 왔다. 세로토닌 및 글루타메이트 경로 각각에 영향을 미치는 데 사용되는 이러한 세로토닌 5-HT<sub>2</sub> 수용체 작용제 및 글루타메이트 *N*-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제는 초기 임상 시험 및 임상 환경에서 유망한 결과를 나타냈다. 이들 수용체는 우울증, 정신분열증, 불안, 및 다수의 다른 정신 장애의 치료 및 병리에 중요한 것으로 여겨진다. 예를 들어, (S)-케타민(Spravato®)은 자살 관념 치료용으로 및 (기존의) 경구 항우울제와 함께 복용했을 때 치료 저항성 우울증(TRD) 치료용으로 최근에 승인되었다. 실로시빈은 현재 TRD 및 주요 우울 장애(MDD)에 대한 제2상 임상시험 중에 있다.

[0008] 환각제(psychedelics)는 사용자에게 미치는 이들의 실험적 효과에 기인하여 이렇게 명명된다. 대부분의 경우, 환각제의 경험은 이를 사용한 사용자의 기분을 복돋우는 역할을 한다. 그러나, 환각제의 투여는 환자에게 부정적인 경험을 유발할 수 있는데, 이는 환자가 회환이나 고통의 느낌을 느끼는 "나쁜 환각 체험(bad trip)"으로서 흔히 알려진 급성 환각성 위기로 나타나는, 일시적이거나 사실상 연속적일 수 있는 초조, 혼동, 강한 불안, 및 정신병적 에피소드와 같은 다른 증상으로서 나타난다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체의 과도한 자극은 나쁜 환각 체험을 경험할 위험을 증가시키는 것으로 여겨진다. 나쁜 환각 체험은 요법의 일시 중단, 요법의 중단, 또는 심지어 요법의 부작용 사례를 야기할 수 있다.

[0009] 임상 환경에서, 감독 하의 환각 경험에 대한 의료 전문가, 치료 모니터링 요원, 또는 다른 세션 참가자는 환자가 긍정적인 사고를 하게 하거나, 환자를 안심시켜 불안을 낮춤으로써, 또는 다른 전문적인 심리적 수단을 통해

급성 환각성 위기 이벤트를 감소시키려는 시도를 할 수 있다. 급성 환각성 위기가 유의한 수준으로 상승하는 경우, 환각 경험을 감독하는 의료 전문가가 벤조디아제핀 또는 다른 항불안제를 투여할 수 있다. 안타깝게도, 이러한 투여는 환각제 투여를 통해 얻고자 하는 치료 결과와 반대로 작용할 수 있다. 이러한 어려움은 범 불안 장애, 사회 불안 장애, 여러 형태의 우울증, 또는 알코올 사용 장애나 다른 중독 장애로 치료 중인 모집단에서는 악화되는데, 이는 이러한 병태가 심리적 스트레스 인자의 증가와 관련이 있고, 따라서 급성 환각 위기의 위험을 증가시키기 때문이다.

[0010] 또한, NMDA 수용체 길항제는 인간에게 광범위한 영향을 미치는 해리성 마취제이다. 고 투여량(예: 마취 투여량 및 준-마취 투여량)에서, 상당한 수의 환자가 유체이탈(out of body experience), 정신과 육체의 분리, 왜곡된 시각, 및 환각과 같은 해리 효과를 포함하는 나쁜 정신과적 증상을 경험한다.

**발명의 내용**

[0011] 전문한 내용을 고려하면, 정신과적 부작용을 최소화하는, 강력한 치료 효능을 갖는 새로운 환각 요법이 필요하다.

[0012] 따라서, 본 개시의 하나의 목적은 이러한 기준을 충족시키는 신규한 병용 약물 요법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 개시의 또 다른 목적은 본 개시의 병용 약물 요법을 전달하기 위한 신규한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0014] 본 개시의 또 다른 목적은 중추신경계(CNS) 장애 또는 정신 질환을 본 개시의 병용 약물 요법으로 치료하는 신규한 방법을 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 것이다.

[0015] 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용을 통해서 명백해질 이들 및 다른 목적은, 5-HT<sub>2A</sub>(세로토닌) 수용체 작용제와 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제의 조합이 예를 들어 안전성 증가 및/또는 급성 환각 위기의 감소를 통해 환자 경험을 개선하면서 세로토닌 및 글루타메이트 둘 다의 흡수를 조절함으로써 유의한 치료 활성을 나타내는 병용 약물 요법을 예기치 않게 수득한다는 본 발명자의 발견에 의해 달성되었다. 특히, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 NMDA 수용체 길항제의 조합은, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 또는 NMDA 수용체 길항제를 단독으로 복용함으로써 야기될 수 있는 급성 환각성 위기 및 해리 효과와 같은 환각성 부작용을 감소시키거나 제거하면서 치료 이점을 제공함으로써 환자 경험을 촉진한다.

[0016] 따라서, 본 개시는 다음을 제공한다:

[0017] (1) 다음을 포함하는 병용 약물 요법:

[0018] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제; 및

[0019] N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제.

[0020] (2) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 트립타민 유도체인, 병용 약물 요법.

[0021] (3) (2)에 있어서, 트립타민 유도체는 실로시빈, 실로신, N,N-디메틸트립타민(DMT), 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-d<sub>4</sub>(DMT-d<sub>10</sub>), 및 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-d<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-d<sub>10</sub>), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.

[0022] (4) (2) 또는 (3)에 있어서, 트립타민 유도체는 N,N-디메틸트립타민(DMT), 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 2-(1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-d<sub>4</sub>(DMT-d<sub>10</sub>), 및 2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-N,N-비스(메틸-d<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-d<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-d<sub>10</sub>), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.

[0023] (5) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 펜에틸아민 유도체인, 병용 약물 요법.

[0024] (6) (5)에 있어서, 펜에틸아민 유도체는 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민(MDMA) 및 2,5-디메톡시-4-브로모펜에틸아민(2C-B), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.

- [0025] (7) (1) 내지 (6) 중 어느 하나에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 트립타민 유도체 또는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 펜에틸아민 유도체인, 병용 약물 요법.
- [0026] (8) (1) 내지 (7) 중 어느 하나에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 케타민, 아산화질소, 메만틴, 및 텍스트로메토르판, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 병용 약물 요법.
- [0027] (9) (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.
- [0028] (10) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.
- [0029] (11) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.
- [0030] (12) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.
- [0031] (13) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 병용 약물 요법.
- [0032] (14) (1) 내지 (8) 중 어느 하나에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.
- [0033] (15) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.
- [0034] (16) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.
- [0035] (17) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.
- [0036] (18) (1)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 병용 약물 요법.
- [0037] (19) (1) 내지 (18) 중 어느 하나에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 단일 약학적 조성물로 조합되는, 병용 약물 요법.
- [0038] (20) (19)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 흡입을 통한 투여를 위해 에어로졸로 조합되는, 병용 약물 요법.
- [0039] (21) (20)에 있어서, 에어로졸은 미스트의 형태인, 병용 약물 요법.
- [0040] (22) (20) 또는 (21)에 있어서, 에어로졸은 용해된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 에어로졸의 액상으로 포함하는, 병용 약물 요법.
- [0041] (23) (20) 내지 (22) 중 어느 하나에 있어서, 에어로졸은 NMDA 수용체 길항제를 에어로졸의 기상으로 포함하는, 병용 약물 요법.

- [0042] (24) (19)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 경피 패치로 조합되는, 병용 약물 요법.
- [0043] (25) (1) 내지 (18) 중 어느 하나에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로서 제공되는, 병용 약물 요법.
- [0044] (26) (25)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 정맥내 주사로서 제공되고, NMDA 수용체 길항제는 치료 가스 혼합물로서 제공되는, 병용 약물 요법.
- [0045] (27) (25)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 에어로졸로서 제공되고, NMDA 수용체 길항제는 치료 가스 혼합물로서 제공되는, 병용 약물 요법.
- [0046] (28) (25) 내지 (27) 중 어느 하나에 있어서, 별도의 약학적 조성물은 순차적으로 투여되는, 병용 약물 요법.
- [0047] (29) (25) 내지 (27) 중 어느 하나에 있어서, 별도의 약학적 조성물은 동시에 투여되는, 병용 약물 요법.
- [0048] (30) (1) 내지 (24) 중 어느 하나의 병용 약물 요법 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.
- [0049] (31) (30)에 있어서, 흡입을 통해 투여되도록 제형화되는 약학적 조성물.
- [0050] (32) 중추신경계(CNS) 장애 또는 정신과 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0051] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0052] (33) (32)에 있어서, CNS 장애 또는 정신과 질환은 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 관념, 자살 거동, 자살 관념과 자살 거동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적 우울증, 기분저하증, 비자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 장애 및 관련 장애, 강박 장애(OCD), 강박 거동 및 기타 관련 증상, 범불안장애(GAD), 급성 환각성 위기, 사회 불안 장애, 알코올 사용 장애, 오피오이드 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 코카인 사용 장애, 알츠하이머병, 군발성 두통과 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 동통 및 신경성 동통, 무상상(aphantasia), 아동기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 만성 피로 증후군, 라임 병, 도박장애, 신경성 식욕부진증, 신경성 폭식증, 폭식 장애, 소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 물품 음란 장애(fetishistic disorder), 성적 피학 장애 또는 성적 가학 장애, 복장 도착 장애(transvestic disorder), 성기능 장애, 말초 신경증, 및 비만증으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나인, 방법.
- [0053] (34) (32) 또는 (33)에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 주요 우울 장애(MDD)인, 방법.
- [0054] (35) (32) 또는 (33)에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 치료 저항성 우울증(TRD)인, 방법.
- [0055] (36) (32) 또는 (33)에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 범불안 장애(GAD)인, 방법.
- [0056] (37) (32) 또는 (33)에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 사회적 불안 장애인, 방법.
- [0057] (38) (32) 또는 (33)에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 강박 장애(OCD)인, 방법.
- [0058] (39) (32) 또는 (33)에 있어서, CNS 장애 또는 정신 질환은 알코올 사용 장애인, 방법.
- [0059] (40) (32) 내지 (39) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 약 0.01 mg/kg 내지 약 3 mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법.
- [0060] (41) (32) 내지 (40) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 치료 과정에 걸쳐 1 내지 8회 투여되는, 방법.
- [0061] (42) (32) 내지 (41) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 단일 약학적 조성물로서 동시에 투여되는, 방법.
- [0062] (43) (32) 내지 (42) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 에어로졸로서 흡입에 의해 환자에게 투여되는, 방법.

- [0063] (44) (43)에 있어서, 에어로졸은 미스트의 형태인, 방법.
- [0064] (45) (43) 또는 (44)에 있어서, 에어로졸은 용해된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 에어로졸의 액상으로 포함하는, 방법.
- [0065] (46) (43) 내지 (45) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 에어로졸은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 분무화에 의해 제조되는, 방법.
- [0066] (47) (46)에 있어서, 분무화는 제트 네블라이저, 초음파 네블라이저, 호흡 작동식 네블라이저, 및 진동 메시 네블라이저로 이루어진 군으로부터 선택된 장치를 이용해 수행되는, 방법.
- [0067] (48) (32) 내지 (47) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.
- [0068] (49) (48)에 있어서, 에어로졸은 아산화질소를 에어로졸의 기상으로 포함하는, 방법.
- [0069] (50) (49)에 있어서, 에어로졸의 기상은 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물인, 방법.
- [0070] (51) (50)에 있어서, 치료 가스 혼합물은 아산화질소와 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 의료 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 O<sub>2</sub>가 풍부한 의료 공기의 혼합물, 또는 N<sub>2</sub>O, He, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물인, 방법.
- [0071] (52) (50) 또는 (51)에 있어서, 아산화질소는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 내지 50부피%의 농도로 치료 가스 혼합물에 존재하는, 방법.
- [0072] (53) (50) 내지 (52) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 치료 가스 혼합물은 에어로졸을 발생시키기 위한 구동 가스로서 작용하는, 방법.
- [0073] (54) (50) 내지 (53) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 치료 가스 혼합물은 에어로졸을 발생시키기 위한 담체 가스로서 작용하는, 방법.
- [0074] (55) (43) 내지 (54) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 에어로졸은 20 내지 60분 동안 투여되는, 방법.
- [0075] (56) (32) 내지 (55) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.
- [0076] (57) (32) 내지 (55) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.
- [0077] (58) (32) 내지 (55) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.
- [0078] (59) (32) 내지 (55) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소인, 방법.
- [0079] (60) (32) 내지 (42) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 경피 패치를 통해 환자에게 경피 투여되는, 방법.
- [0080] (61) (60)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.
- [0081] (62) (60)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.

- [0082] (63) (60)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.
- [0083] (64) (60)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물이고, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물인, 방법.
- [0084] (65) (32) 내지 (41) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로서 순차적으로 투여되는, 방법.
- [0085] (66) (32) 내지 (41) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로서 동시에 투여되는, 방법.
- [0086] (67) (32) 내지 (41) 또는 (65) 또는 (66) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 정맥내 투여되고 NMDA 수용체 길항제는 흡입을 통해 투여되는, 방법.
- [0087] (68) (67)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 단일 볼루스로서 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.
- [0088] (69) (68)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법.
- [0089] (70) (67)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 관류(perfusion)로서 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.
- [0090] (71) (70)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg의 투여량으로 투여되는, 방법.
- [0091] (72) (70) 또는 (71)에 있어서, 관류는 약 5분 내지 약 1시간의 지속 시간에 걸쳐 투여되는, 방법.
- [0092] (73) (67) 내지 (72) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 볼루스에 이어서 관류로서 대상체에게 정맥내 투여되는, 방법.
- [0093] (74) (73)에 있어서, 볼루스 및 관류를 통해 투여되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 투여량은 각각 독립적으로 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg의 범위인, 방법.
- [0094] (75) (32) 내지 (41) 또는 (65) 내지 (74) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, NMDA 길항제는 아산화질소이고, 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물로서 흡입을 통해 투여되는, 방법.
- [0095] (76) (75)에 있어서, 치료 가스 혼합물은 아산화질소와 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 의료 공기의 혼합물, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물, N<sub>2</sub>O와 O<sub>2</sub>가 풍부한 의료 공기의 혼합물, 또는 N<sub>2</sub>O, He, 및 O<sub>2</sub>의 혼합물인, 방법.
- [0096] (77) (75) 또는 (76)에 있어서, 아산화질소는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 내지 50부피%의 농도로 치료 가스 혼합물에 존재하는, 방법.
- [0097] (78) (32) 내지 (55), (60), 또는 (65) 내지 (77) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.
- [0098] (79) (32) 내지 (55), (60), 또는 (65) 내지 (77) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.
- [0099] (80) (32) 내지 (55), (60), 또는 (65) 내지 (77) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.
- [0100] (81) (32) 내지 (55), (60), 또는 (65) 내지 (77) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 또는 이의 약학적으로

허용 가능한 염 또는 용매화물인, 방법.

- [0101] (82) (32) 내지 (81) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 급성 환각성 위기를 감소시키거나 억제하는 데 효과적인 양으로 투여되는, 방법.
- [0102] (83) (32) 내지 (82) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 해리 효과를 감소시키거나 억제하는 데 효과적인 양으로 투여되는, 방법.
- [0103] (84) 아산화질소 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 필요로 하는 환자에게 이를 흡입에 의해 전달하기 위한 흡입 전달 장치로서,
- [0104] 아산화질소 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 조합을 환자에게 투여하기 위한 흡입 유출구;
- [0105] 아산화질소를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 용기; 및
- [0106] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치를 포함하는, 흡입 전달 장치.
- [0107] (85) (84)에 있어서, 흡입 유출구는 마우스피스이거나 환자의 코와 입을 덮는 마스크인, 흡입 전달 장치.
- [0108] (86) (84) 또는 (85)에 있어서, 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치는 네블라이저인, 흡입 전달 장치.
- [0109] (87) (86)에 있어서, 분무기는 제트 네블라이저이고, 아산화질소 가스는 제트 네블라이저를 위한 구동 가스로서 작용하는, 흡입 전달 장치.
- [0110] (88) (84) 내지 (87) 중 어느 하나 또는 그 이상에 있어서, 흡입 전달 장치를 원격에서 활성화하고 작동을 제어하도록 구성된 전자기기를 추가로 포함하는, 흡입 전달 장치.
- [0111] (89) 속효성 치료 조합으로서,
- [0112] 최대 2시간의 제거 반감기를 갖는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제; 및
- [0113] 아산화질소를 포함하는, 속효성 치료 조합.
- [0114] (90) (89)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 제거 반감기는 30분 미만인, 속효성 치료 조합.
- [0115] (91) (89) 또는 (90)에 있어서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민(DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민(5-MeO-DMT), 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(DMT-*d*<sub>10</sub>), 또는 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>(5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>)인, 속효성 치료 조합.
- [0116] (92) (89) 내지 (91) 중 어느 하나 또는 그 이상의 속효성 치료 조합을 개별적으로 포장되거나 함께 포장된 하나 이상의 용기에 포함하는 구제 의약 키트.
- [0117] (93) 급성 정신과 질환을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0118] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 제거 반감기 이하의 기간 동안 (89) 내지 (91) 중 어느 하나 또는 그 이상의 속효성 치료 조합의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**도면의 간단한 설명**

[0119] 아래의 단락은 대체적인 소개를 위해 제공되며, 이에 이어지는 청구범위의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 기술된 구현에는, 추가의 이점과 함께, 첨부 도면과 함께 고려될 때 다음의 상세한 설명을 참조하여 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 랫트를 보여주고(도 1b);

도 2는 IV 투여(1 mg/kg) 후 랫트에서 DMT 및 DMT-*d*<sub>10</sub> 혈장 농도-시간 프로파일을 보여주고;

도 3은 흡입 투여(각각 14.7 mg/kg 및 15.3 mg/kg) 후 랫트에서 DMT 및 DMT- $d_{10}$  혈장 농도-시간 프로파일을 보여주고;

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

도 5는 1 mg/kg으로 정규화된 투여량을 IV, 흡입, 및 PO(OG) 투여 후 DMT 혈장 농도-시간 프로파일을 보여주고;

도 6은 1 mg/kg으로 정규화된 투여량을 IV, 흡입, 및 PO(OG) 투여 후 DMT- $d_{10}$  혈장 농도-시간 프로파일을 보여주고;

도 7은 전임상 설치류 연구를 위한 투명한 기밀 플렉시글라스 마취 유도 챔버 설정을 도시하고; 및

도 8은 DMT와 아산화질소( $N_2O$ )의 상승적 상호작용을 탐색하는 인간 연구를 위한 일반적인 실험 설계를 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0120] 다음의 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에서, 본원에 개시된 본 발명의 구현예의 범주를 벗어나지 않고도 다른 구현예가 사용될 수 있고 구조적 및 작동적 변화가 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

[0121] 정의

[0122] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자가 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0123] "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 ( $CH_3CH_2CH_2-$ ), 이소프로필 ( $(CH_3)_2CH-$ ), n-부틸 ( $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ ), 이소부틸 ( $(CH_3)_2CHCH_2-$ ), 세크-부틸 ( $(CH_3)(CH_3CH_2)CH-$ ), t-부틸 (t-Bu)( $(CH_3)_3C-$ ), n-펜틸 ( $CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), 및 네오펜틸 ( $(CH_3)_3CCH_2-$ )과 같은 선형 및 분지형 하이드로카르빌 기를 포함한다.

[0124] 용어 "치환된 알킬"은 알킬 사슬 중 하나 이상의 탄소 원자가 -O-, -N-, -S-, -S(O)<sub>n</sub>- (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, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 및 -NR R 로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기를 지칭하며, 식 중 R' 및 R"은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭으로부터 선택된다.

[0125] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지쇄형인 1 내지 6개(예를 들어 1 내지 3개)의 탄소 원자를 갖되, 이들 탄소 원자는 -O-, -NR<sup>10</sup>-, -NR<sup>10</sup>C(O), -C(O)NR<sup>10</sup>- 등으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 중단되는, 2가 지방족 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는 예를 들어 메틸렌 ( $-CH_2-$ ), 에틸렌 ( $-CH_2CH_2-$ ), n-프로필렌 ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 이소-프로필렌 ( $-CH_2CH(CH_3)-$ ), ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ ), ( $-C(CH_3)_2CH_2C(O)-$ ), ( $-C(CH_3)_2CH_2C(O)NH-$ ), ( $-CH(CH_3)CH_2-$ ), 등을 포함한다.

[0126] "치환된 알킬렌"은 아래의 "치환된"의 정의에서 탄소에 대해 기술한 것과 같은 치환기로 치환된 1 내지 3개의 수소를 갖는 알킬렌기를 지칭한다.

[0127] 용어 "알칸"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기 및 알킬렌기를 지칭한다.

[0128] 용어 "알킬아미노알킬", "알킬아미노알케닐", 및 "알킬아미노알킬닐"은 기 R'NHR"을 지칭하며, 식 중 R'은 본원

에서 정의된 것과 같은 알킬기이고, R"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌기이다.

- [0129] 용어 "알카릴" 또는 "아랄킬"은 -알킬렌-아릴 및 -치환된 알킬렌-아릴 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌, 치환된 알킬렌, 및 아릴은 본원에서 정의된 것이다.
- [0130] "알콕시"는 -O-알킬 기를 지칭하며, 식 중 알킬은 본원에서 정의된 것과 같다. 알콕시는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, 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.
- [0131] 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.
- [0132] 용어 "알콕시아미노"는 -NH-알콕시 기를 지칭하며, 식 중 알콕시는 본원에서 정의된 것이다.
- [0133] 용어 "할로알콕시"는 알킬-O- 기를 지칭하며, 식 중 알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로기로 치환되었고, 예를 들어 트리플루오로메톡시 등과 같은 기를 포함한다.
- [0134] 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.
- [0135] 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.
- [0136] 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.
- [0137] "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.
- [0138] 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, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴.
- [0139] "알키닐"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 알키닐기의 예는 아세틸레닐 (-C≡CH) 및 프로파르길 (-CH<sub>2</sub>C≡CH)을 포함한다.
- [0140] 용어 "치환된 알키닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알키닐 기를 지칭한다: 중수소, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴.
- [0141] "알키닐옥시"는 -O-알키닐기를 지칭하며, 식 중 알키닐은 본원에서 정의된 것과 같다. 알키닐옥시는, 예를 들어

에티닐옥시, 프로피닐옥시 등을 포함한다.

[0142] "아실"은 H-C(O)-, 알킬-C(O)-, 치환된 알킬-C(O)-, 알케닐-C(O)-, 치환된 알케닐-C(O)-, 알키닐-C(O)-, 치환된 알키닐-C(O)-, 시클로알킬-C(O)-, 치환된 시클로알킬-C(O)-, 시클로알케닐-C(O)-, 치환된 시클로알케닐-C(O)-, 아릴-C(O)-, 치환된 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 치환된 헤테로아릴-C(O)-, 헤테로시클릴-C(O)-, 및 치환된 헤테로시클릴-C(O)- 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다. 예를 들어, 아실은 "아세틸"기  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ 를 포함한다.

[0143] "아실아미노"는  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 알킬,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 알킬,  $\text{N} \text{R}^{20}\text{C}(\text{O})$ 시클로알킬,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 시클로알킬,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 시클로알케닐,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 시클로알케닐,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 알케닐,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 알케닐,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 알키닐,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 알키닐,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 아릴,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 아릴,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 헤테로아릴,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 헤테로아릴,  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 헤테로시클릭, 및  $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중  $\text{R}^{20}$ 은 수소 또는 알킬이고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

[0144] "아미노카르보닐" 또는 용어 "아미노아실"은  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$  기를 지칭하며, 식 중  $\text{R}^{21}$  및  $\text{R}^{22}$ 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,  $\text{R}^{21}$  및  $\text{R}^{22}$ 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.

[0145] "아미노카르보닐아미노"는  $-\text{NR}^{21}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$  기를 지칭하며, 식 중  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ , 및  $\text{R}^{23}$ 은 수소, 알킬, 아릴, 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R 기가 합쳐져 헤테로시클릭기를 형성한다.

[0146] 용어 "알콕시카르보닐아미노"는  $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$  기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭이고, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

[0147] 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 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

[0148] "아미노설포닐"은  $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$  기를 지칭하며, 식 중  $\text{R}^{21}$  및  $\text{R}^{22}$ 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,  $\text{R}^{21}$  및  $\text{R}^{22}$ 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.

[0149] "설포닐아미노"는  $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$  기를 지칭하며, 식 중  $\text{R}^{21}$  및  $\text{R}^{22}$ 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,  $\text{R}^{21}$  및  $\text{R}^{22}$ 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

릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

- [0150] "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, 안트라닐, 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 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, 카르복실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릭, 헤테로시클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오헤테로아릴옥시, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 및 트리할로메틸.
- [0151] "아릴옥시"는 -O-아릴 기를 지칭하며, 식 중 아릴은, 예를 들어 본원에서 정의된 것과 같은 임의 치환된 아릴을 포함하여 페녹시, 나프톡시 등을 포함한다.
- [0152] "아미노"는 -NH<sub>2</sub> 기를 지칭한다.
- [0153] 용어 "치환된 아미노"는 -NRR 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은, 적어도 하나의 R이 수소가 아닌 경우, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 적어도 하나의 R이 수소가 아닌 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0154] 용어 "아지도"는 군 -N<sub>3</sub> 기를 지칭한다.
- [0155] "카르복실", "카르복시", 또는 "카르복실레이트"는 -CO<sub>2</sub>H 또는 이의 염을 지칭한다.
- [0156] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르" 또는 용어 "카르복시알킬" 또는 "카르복실알킬"은 -C(O)O-알킬, -C(O)O-치환된 알킬, -C(O)O-알케닐, -C(O)O-치환 알케닐, -C(O)O-알키닐, -C(O)O-치환된 알키닐, -C(O)O-아릴, -C(O)O-치환된 아릴, -C(O)O-시클로알킬, -C(O)O-치환된 시클로알킬, -C(O)O-시클로알케닐, -C(O)O-치환된 시클로알케닐, -C(O)O-헤테로아릴, -C(O)O-치환된 헤테로아릴, -C(O)O-헤테로시클릭, 및 -C(O)O-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0157] "(카르복실 에스테르)옥시" 또는 "카르보네이트"는 -O-C(O)O-알킬, -O-C(O)O-치환된 알킬, -O-C(O)O-알케닐, -O-C(O)O-치환된 알케닐, -O-C(O)O-알키닐, -O-C(O)O-치환된 알키닐, -O-C(O)O-아릴, -O-C(O)O-치환된 아릴, -O-C(O)O-시클로알킬, -O-C(O)O-치환된 시클로알킬, -O-C(O)O-시클로알케닐, -O-C(O)O-치환된 시클로알케닐, -O-C(O)O-헤테로아릴, -O-C(O)O-치환된 헤테로아릴, -O-C(O)O-헤테로시클릭, 및 -O-C(O)O-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0158] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 기를 지칭한다.
- [0159] "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.
- [0160] 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, 티

오아릴옥시, 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<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴.

- [0161] "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.
- [0162] 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, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴.
- [0163] "시클로알킬닐"은 5 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 1개 또는 여러 개의 고리를 갖고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 비-방향족 시클로알킬 기를 지칭한다.
- [0164] "시클로알콕시"는 -O-시클로알킬을 지칭한다.
- [0165] "시클로알케닐옥시"는 -O-시클로알케닐을 지칭한다.
- [0166] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 지칭한다.
- [0167] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.
- [0168] "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 인돌리지닐, 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. 소정의 구현예에서, 헤테로아릴기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 임의로 산화되어 N-산화물(N→O), 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, 알킬닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알케닐, 치환된 알킬닐, 치환된 시클로알킬, 치환된 시클로알케닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알카릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 카르복실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오헤테로아릴옥시, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, 및 -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 및 트리할로메틸.
- [0169] 용어 "헤테로아릴알킬"은 -알킬렌-헤테로아릴 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌 및 헤테로아릴은 본원에서 정의된 것이다. 이 용어는, 예를 들어 피리딜메틸, 피리딜에틸, 인돌릴메틸 등을 포함한다.
- [0170] "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴을 지칭한다.
- [0171] "헤테로사이클", "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. 소정의 구현예에서, 헤테로시클릭 기의 질소 및/또는 황 원자(들)는 임의로 산화되어 N-산화물, -S(O)-, 또는 -SO<sub>2</sub>- 모이어티를 제공한다.
- [0172] 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피

라졸, 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, 테트라하이드로퓨라닐, 벤조[d][1,3]옥사티올, 벤조[d][1,3]디옥솔, 등.

- [0173] 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, -SO<sub>2</sub>-알킬, -SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, -SO<sub>2</sub>-아릴, -SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, 및 융합된 헤테로사이클.
- [0174] "헤테로시클릴옥시"는 -O-헤테로시클릴 기를 지칭한다.
- [0175] 용어 "헤테로시클릴티오"는 헤테로시클릭-S- 기를 지칭한다.
- [0176] 용어 "헤테로시클렌"은 본원에서 정의된 바와 같이, 헤테로사이클로 형성된 디라디칼 기를 지칭한다.
- [0177] 용어 "하이드록시아미노"는 -NHOH 기를 지칭한다.
- [0178] "니트로"는 -NO<sub>2</sub> 기를 지칭한다.
- [0179] "옥소"는 원자(=O)를 지칭한다.
- [0180] "설폰닐"은 SO<sub>2</sub>-알킬, SO<sub>2</sub>-치환된 알킬, SO<sub>2</sub>-알케닐, SO<sub>2</sub>-치환된 알케닐, SO<sub>2</sub>-시클로알킬, SO<sub>2</sub>-치환된 시클로알킬, SO<sub>2</sub>-시클로알케닐, SO<sub>2</sub>-치환된 시클로알케닐, SO<sub>2</sub>-아릴, SO<sub>2</sub>-치환된 아릴, SO<sub>2</sub>-헤테로아릴, SO<sub>2</sub>-치환된 헤테로아릴, SO<sub>2</sub>-헤테로시클릭, 및 SO<sub>2</sub>-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-SO<sub>2</sub>-, 페닐-SO<sub>2</sub>-, 및 4-메톡시페닐-SO<sub>2</sub>-를 포함한다.
- [0181] "설폰닐옥시"는 -OSO<sub>2</sub>-알킬, OSO<sub>2</sub>-치환된 알킬, OSO<sub>2</sub>-알케닐, OSO<sub>2</sub>-치환 알케닐, OSO<sub>2</sub>-시클로알킬, OSO<sub>2</sub>-치환된 시클로알킬, OSO<sub>2</sub>-시클로알케닐, OSO<sub>2</sub>-치환된 시클로알케닐, OSO<sub>2</sub>-아릴, OSO<sub>2</sub>-치환된 아릴, OSO<sub>2</sub>-헤테로아릴, OSO<sub>2</sub>-치환된 헤테로아릴, OSO<sub>2</sub>-헤테로시클릭, 및 OSO<sub>2</sub> 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.
- [0182] 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.
- [0183] "티올"은 -SH 기를 지칭한다.
- [0184] "티옥소" 또는 용어 "티오케토"는 원자(=S)를 지칭한다.
- [0185] "알킬티오" 또는 용어 "티오알콕시"는 -S-알킬기를 지칭하며, 식 중 알킬은 본원에서 정의된 것과 같다. 소정의 구현예에서, 황은 -S(O)-로 산화될 수 있다. 설폭시드는 하나 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다.
- [0186] 용어 "치환된 티오알콕시"는 -S-치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0187] 용어 "티오아릴옥시"는 아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 아릴기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된

임의 치환된 아릴 기를 포함한다.

- [0188] 용어 "티오헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로아릴기는 본원에서 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 임의 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0189] 용어 "티오헤테로시클로옥시"는 헤테로시클릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로시클릴기는 본원에서 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 임의 치환된 헤테로시클릴 기를 포함한다.
- [0190] 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.
- [0191] 본원의 개별 용어와 관련하여 개시된 기에 추가하여, 명시된 기 또는 라디칼 내의 포화된 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소를 치환하기 위한 치환기(하나의 탄소 상의 임의의 2개의 수소가 =O, =NR<sup>70</sup>, =N-OR<sup>70</sup>, =N<sub>2</sub>, 또는 =S로 치환될 수 있음)는 달리 명시되지 않는 한 중수소, -R<sup>60</sup>, 할로, =O, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, 트리할로메틸, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>70</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -C(O)OR<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OC(O)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OC(O)OR<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>이며, 식 중 R<sup>60</sup>은 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R<sup>70</sup>은 독립적으로 수소 또는 R<sup>60</sup>이고; 각각의 R<sup>80</sup>은 독립적으로 R<sup>70</sup>이거나, 대안적으로, 2개의 R<sup>80</sup>이 이들이 결합되는 질소 원자와 합쳐져, O, N, 및 S(이 중 N은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 치환기를 가질 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 5원, 6원, 또는 7원 헤테로시클로알킬을 형성하고; 각각의 M<sup>+</sup>는 순 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M<sup>+</sup>는 독립적으로, 예를 들어 K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>와 같은 알칼리 이온; <sup>+</sup>N(R<sup>60</sup>)<sub>4</sub>와 같은 암모늄 이온; [Ca<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, [Mg<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>, 또는 [Ba<sup>2+</sup>]<sub>0.5</sub>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 염 화물과 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). 특이적 예로서, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>은 -NH<sub>2</sub>, -NH-알킬, *N*-피롤리디닐, *N*-피페라지닐, 4*N*-메틸-피페라진-1-일, 및 *N*-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.
- [0192] 본원의 개시에 추가하여, "치환된" 알켄, 알킨, 아릴, 및 헤테로아릴 내 불포화 탄소 원자 상의 수소에 대한 치환기는 달리 명시되지 않는 한 중수소, -R<sup>60</sup>, 할로, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, 트리할로메틸, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -SO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OSO<sub>3</sub>R<sup>70</sup>, -PO<sub>3</sub><sup>-2</sup>(M<sup>+</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -P(O)(OR<sup>70</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>70</sup>, -C(S)R<sup>70</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, -CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -C(S)OR<sup>70</sup>, -C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -OC(O)R<sup>70</sup>, -OC(S)R<sup>70</sup>, -OCO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -OC(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub><sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>70</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(S)OR<sup>70</sup>, -NR<sup>70</sup>C(O)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)R<sup>70</sup>, 및 -NR<sup>70</sup>C(NR<sup>70</sup>)NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>이며, 치환된 알켄 또는 알킨의 경우, 치환기가 -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, 또는 -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>이 아니면, 식 중 R<sup>60</sup>, R<sup>70</sup>, R<sup>80</sup>, 및 M<sup>+</sup>는 앞에서 정의된 것과 같다.
- [0193] 본원에서 개별 용어와 관련하여 개시된 기에 추가하여, "치환된" 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬 기 내 질소 원자 상의 수소에 대한 치환기는 달리 명시되지 않는 한 -R<sup>60</sup>, -O<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -OR<sup>70</sup>, -SR<sup>70</sup>, -S<sup>-</sup>M<sup>+</sup>, -NR<sup>80</sup>R<sup>80</sup>, 트리할로메

틸,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{70}$ ,  $-S(O)_2O-M^+$ ,  $-S(O)_2OR^{70}$ ,  $-OS(O)_2R^{70}$ ,  $-OS(O)_2O-M^+$ ,  $-OS(O)_2OR^{70}$ ,  $-P(O)(O-)_2(M^+)_2$ ,  $-P(O)(OR^{70})O-M^+$ ,  $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ ,  $-C(O)R^{70}$ ,  $-C(S)R^{70}$ ,  $-C(NR^{70})R^{70}$ ,  $-C(O)OR^{70}$ ,  $-C(S)OR^{70}$ ,  $-C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ ,  $-OC(O)R^{70}$ ,  $-OC(S)R^{70}$ ,  $-OC(O)OR^{70}$ ,  $-OC(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)R^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ ,  $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ ,  $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ , 및  $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 이며 식 중  $R^{60}$ ,  $R^{70}$ ,  $R^{80}$ , 및  $M^+$ 은 앞에서 정의된 것과 같다.

[0194] 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.

[0195] 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.

[0196] 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.

[0197] 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.

[0198] 치환기 또는 기가 "중수소를 포함하는" 것으로 정의되는 경우, 해당 치환기 또는 기 자체가 중수소일 수 있거나, 해당 치환기 또는 기가 이의 화학적 구조 내에 적어도 하나의 중수소 치환을 함유할 수 있음을 이해해야 한다. 예를 들어, 치환기 "-R"이 "중수소를 포함하는" 것으로 정의될 경우, -R은 -D(-중수소)일 수 있거나, -R로 제시된 다른 요건과 일치하는  $-CD_3$ 과 같은 기일 수 있음을 이해해야 한다.

[0199] "약학적으로 허용 가능한", "생리학적으로 허용 가능한" 등과 같은 문구는, 건전한 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 포유동물과 같은, 환자에게 투여하기 위한 허용 가능한 염(주어진 투여 요법에 대해 허용 가능한 포유류 안전성을 갖는 반대 이온을 갖는 염)을 의미한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 이러한 염은, 예로서, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 및 테트라알킬암모늄 염 등, 그리고 해당 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 무기산을 갖는 부가염, 예컨대, 염산염, 브롬화수소산염, 설페이트, 설페메이트, 포스페이트, 니트레이트, 퍼클로레이트 염, 등, 유기산을 갖는 부가염, 예컨대, 포르메이트, 타르trate이트, 베실레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 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.

[0200] 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.

[0201] "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 들

어 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, 디메틸설포사이드, 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.

[0202] "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.

[0203] "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.

[0204] 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.

[0205] "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.

[0206] 본원에서 사용되는 "에어로졸"은 기상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 아산화질소, 및 다른 가스뿐만 아니라 이들의 혼합물)으로 이루어진 미세한 고형 입자 또는 액적의 현탁액이다. 본원에서 사용되는 "미스트"는 증기와 상이한 에어로졸의 하위유형이며, 기상(예를 들어, 공기, 산소, 헬륨, 및 이들의 혼합물)에 현탁된 액체 액적(액상)의 분산액이다. 에어로졸 또는 미스트의 액적은 수성 액체, 유기 용매, 또는 이들의 혼합물에 용해된 약물 모이어티를 포함할 수 있다. 에어로졸 또는 미스트의 기상은 공기, 산소, 헬륨, 또는 다른 가스, 예컨대 아산화질소를 포함할 수 있으며, 여기에는 이들의 혼합물이 포함된다. 미스트는 고형 미립자를 포함하지 않는다. 본 개시의 에어로졸 및 미스트는 임의의 적절한 방법 및 장치에 의해 생성될 수 있으며, 이의 예는 본원에 제시되어 있다(예: 흡입기 또는 네블라이저의 사용을 통해 생성됨).

[0207] 본원에서 사용되는 바와 같이, "서방형" 또는 "조절 방출형"이란 말은 방출 기간을 예를 들어 최대 값까지 증가시키도록 제형화된 본 개시의 특정 제형에 대한 방출 기간을 기술하며, 여기서 최대 값은 위장관이 모든 약물을 음식과 함께 자연적으로 배설하는 시간에 의해 궁극적으로 제한된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방출 기간"은 본원에 기술된 임의의 활성 성분이 부형제(예: 매트릭스)로부터 방출되어 본원에 기술된 활성 성분(들)의 혈장 농도를 수득하는 기간을 기술한다. 방출 기간의 시작 시간은 대상체에게 경구 투여하는 시점부터 정의되며, 경구 섭취되는 시점은 위 내로 진입하여 위 효소와 위산에 의해 처음 용해되는 것과 거의 동등한 시점으로 간주된다. 방출 기간의 종료 시간은 로딩된 전체 약물이 방출되는 시점으로서 정의된다. 일부 구현예에서, 방출 기간은 약 4시간, 8시간, 12시간, 16시간, 또는 20시간 초과, 약 24시간, 28시간, 32시간, 36시간, 또는 48시간 이상, 또는 약 48시간, 36시간 미만, 4시간 이하, 3시간 이하, 2시간 이하, 또는 1시간 이하일 수 있다.

[0208] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정한", "안정성" 등은 화학적 안정성 및 고상(물리적) 안정성을 포함한다. 용어 "화학적 안정성"은 해당 화합물이, 화학적 분해 또는 분해가 거의 또는 전혀 없이, 정상적인 보관 조건 하에서, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 에쥘벤트와 혼합되어 제공되는, 단리된 형태, 또는 제형의 형태로 보관될 수 있음을 의미한다. "고상 안정성"은, 해당 화합물이 단리된 고형분 형태로 보관되거나, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 에쥘벤트와 혼합되어 제공되는 고형분 제형의 형태로, 고형분 상태 변환(예를 들어, 수화, 탈수, 용매화, 탈용매화, 결정화, 재결정화 또는 고체 상태 전환)이 거의 없거나 전혀 없이, 정상적인 보관 조건 하에서 보관될 수 있음을 의미한다.

- [0209] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 용어 "제형"과 동등하다.
- [0210] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여(administer, administering, administration 등)"는 활성 성분(들) 및/또는 조성물을 원하는 생물학적 작용 부위에 전달할 수 있게 하는 데 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 투여 경로 또는 방식은 본원에 제시된 바와 같다.
- [0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, "동시" 투여 또는 "동시에" 수행되는 투여는 2개 이상의 활성 성분을 같은 시간에(예를 들어 동일한 투여 형태로 투여될 때와 같이 동시에, 일제히) 투여하는 것; 중첩되는 시간에 투여하는 것(예를 들어, 제1 활성 성분이 일정 기간에 걸쳐 연속으로 (예컨대 20분 동안 연속으로) 투여되고, 제2 활성 성분이 제1 활성 성분의 투여 기간 내의 어느 시점에 투여되거나 제1 활성 성분의 투여 기간과 중첩되어 투여되는 경우); 또는 중첩되지는 않지만 근접한 시간에, 즉 30초를 초과하지 않는 시간만큼 간격을 두고 투여하는 것, 즉, 제1 활성 성분의 투여 시작과 제2 활성 성분의 투여 종료 간에 (또는 반대의 경우에) 30초를 초과하지 않는 시간만큼 간격을 두는 것을 지칭한다. 예를 들어, 하나를 투여한 직후 30초 이내에 다른 하나를 투여하는 방식으로 2회의 주사를 투여하는 것은 본원에서 동시 투여로서 간주된다. "순차적" 투여 또는 "순차적으로" 수행되는 투여는 2개 이상의 활성 성분을 이들의 중첩되지 않는 투여 종료 시점 사이에 30초를 초과하는 간격을 두고 투여하는 것을 지칭한다(즉, 제1 활성 성분의 투여 시작과 제2 활성 성분의 투여 종료 간에 (또는 반대의 경우에) 30초를 초과하는 시간만큼 간격을 둠).
- [0212] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "흡입 세션"은, 주어진 투여량을 흡입하는 데 필요한 호흡 수에 관계없이, 대상체가 주어진 약물 투여량을 흡입하는 투여 이벤트를 기술한다. 예를 들어, 10 mg의 약물을 1일 2회 복용하도록 처방된 대상체는 2회의 흡입 세션을 수행하게 되며, 각각의 흡입 세션을 통해 10 mg의 약물을 제공받는다. 각 흡입 세션에 맞는 시간의 길이 및 호흡 수는 사용된 흡입 장치, 호흡 당 흡인되는 약물의 양, 투여 형태 중 약물의 농도, 대상체의 호흡 패턴 등과 같은 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0213] 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.
- [0214] 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.
- [0215] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "억제(inhibit 및 inhibiting)"는 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발병, 재발, 또는 확산을 억제하는 것을 지칭한다. 상기 용어는 특정 질환, 장애, 또는 병태의 증상을 예방하거나 감소시키는 것을 포함한다. 특히 질환, 장애, 또는 병태의 가축력이 있는 대상체는 일부 구현예에서 예방 요법의 후보이다. 또한, 증상이 재발한 이력이 있는 대상체도 예방의 잠재 후보이다. 이와 관련하여, 용어 "예방"은 용어 "예방적 치료"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0216] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "관리하다", "관리하는", 및 "관리"는 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상의 진행, 확산, 또는 악화를 예방하거나 늦추는 것을 지칭한다. 종종, 대상체가 예방적 제제 및/또는 치료제로부터 유도하는 유익한 효과가 질환, 장애, 또는 병태를 치유하지는 않는다. 이와 관련하여, 용어 "관리(managing)"는 질환, 장애, 또는 병태의 재발을 예방하거나 최소화하기 위한 시도의 일환으로 특정 질환, 장애, 또는 병태를 앓아 온 대상체를 치료하는 것을 포함한다.
- [0217] "치료적 유효량"은 특정 장애 또는 질환 또는 이의 증상 중 하나 이상을 치료하고/하거나 질환 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 화합물(들)의 양(예방적 유효량)을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 활성 성분(들)의 "예방적 유효량"은 질환, 장애, 또는 병태를 예방하거나 이의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 용어 "예방적 유효량"은 전반적으로 예방을 개선하거나 또 다른 예방적 제제의 예방적 효능을 강화하는 양을 포함할 수 있다.
- [0218] 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.

[0219] "독성 스파이크(toxic spikes)"라는 용어는 본원에 기술된 임의의 화합물이 진정제 투여 효과 또는 정신병 모사 효과(예를 들어 환각, 어지러움, 및 메스꺼움)의 부작용을 생성하게 되는 농도에서의 스파이크를 기술하도록 본원에서 사용되며; 이는 즉각적인 영향을 미칠 수 있을 뿐 아니라 치료 순응도에도 영향을 미칠 수 있다. 특히, 부작용은 약 300 ng/L를 초과하는(예를 들어, 약 300, 400, 500, 600 ng/L 또는 그 이상의) 혈중 농도 수준에서 더 두드러질 수 있다.

[0220] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "신경정신 질환 또는 장애"는 알려진 신경학적 조건과 연관된 행동 또는 심리학적 문제이며, 일반적으로 공존하는 증상군(cluster of symptoms)으로서 정의된다. 신경정신 장애의 예는 조현병, 조현병에서의 인지 결핍, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 양극성 및 조증 장애, 우울증, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0221] 본원에서 사용되는 바와 같이, "염증성 병태" 또는 "염증성 질환"은 만성 또는 급성 염증성 질환을 광범위하게 지칭한다. 염증성 병태 및 염증성 질환은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 류마티스성 질환(예를 들어 류마티스 관절염, 골관절염, 건선성 관절염), 척추관절병(예를 들어 강직성 척추염, 반응성 관절염, 라이터 증후군), 결절 관절병(예를 들어 통풍, 거짓통풍, 칼슘 피로인산염 침착 질환), 다발성 경화증, 라임병, 류마티스성 다발근통; 결합 조직 질환(예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 전신 경화증, 다발근육염, 피부근육염, 쇼그렌 증후군); 혈관염(예를 들어 결절성 다발동맥염, 베게너(Wegener) 육아종증, 처그-스트라우스(Churg-Strauss) 증후군); 외상이나 허혈, 유육종증의 결과를 포함하는 염증성 병태; 죽상경화성 혈관 질환, 동맥경화증, 및 혈관 폐색성 질환(예를 들어 동맥경화증, 허혈성 심장 질환, 심근경색, 뇌졸중, 말초 혈관 질환), 및 혈관 스텐트 재협착을 포함하는 혈관 질환; 포도막염, 각막 질환, 홍채염, 홍채섬모체염, 및 백내장을 포함하는 안구 질환.

[0222] 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 변할 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 약 100의 값의 경우, 95 내지 105(또는 95와 105 사이의 임의의 값)를 의미한다.

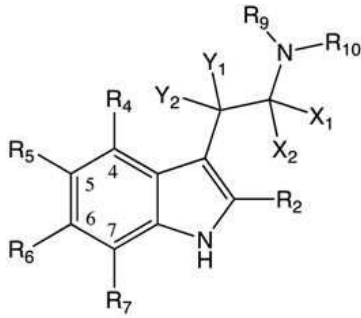
[0223] 병용 약물 요법

[0224] 본 개시는 활성 성분으로서 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체 길항제 둘 다를 투여하는 것을 기준으로 한 병용 약물 요법에 관한 것이다. 이러한 조합의 공동 작용은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는 많은 이점을 제공할 수 있다: 1) 효능 및 반응 지속기간 개선, 2) 더 빠른 작용 개시, 3) 전신 독성 감소, 4) 신경독성 감소, 및 5) 행복한 환각성 이벤트를 유도하여, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 또는 NMDA 수용체 길항제를 단독으로 복용할 때 규칙적으로 관찰되는 급성 정신과적 위기(나쁜 여행) 및 환각제로 인한 해리 효과(유체 이탈 경험)와 같은 환각성 부작용을 감소시키거나 제거함으로써 환자 경험의 향상.

[0225] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제

[0226] 본원에서 사용되는 바와 같이, "5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제"는 세로토닌 수용체 계열에 속하는 5-HT<sub>2</sub> 수용체의 아형인 5-HT<sub>2A</sub> 수용체의 활성을 증가시키는 화합물을 지칭하며, 부분 작용제와 전체 작용제 둘 다를 포함한다. 이러한 작용제의 비제한적인 예는 트립타민 유도체 및 펜에틸아민 유도체를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 병용 약물 요법에 사용되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 단일 화합물이거나 화합물의 혼합물, 예를 들어 트립타민 유도체의 혼합물, 펜에틸아민 유도체의 혼합물, 또는 하나 이상의 트립타민 유도체와 하나 이상의 펜에틸아민 유도체의 혼합물일 수 있으며, 여기에는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 이의 전구 약물이 포함된다.

- [0227] 트립타민 유도체의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 실로시빈 (3-[2-(디메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 인산이수소) 및 이의 유도체, 예를 들어, 실로신 (4-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민), *N*-데스메틸-실로시빈 (3-[2-(메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 인산이수소), 4-HO-NMT (4-하이드록시-*N*-메틸트립타민), 노르바에오시스테인 ([3-(2-아미노에틸)-1H-인돌-4-일] 인산이수소, 4-하이드록시트립타민, 3-[2-(*N,N,N*-트리메틸아미노)에틸]-1H-인돌-4-일 인산이수소 염, 및 4-하이드록시 TMT 염 (4-하이드록시-*N,N,N*-트리메틸트립타민의 염); *N,N*-디메틸트립타민 (DMT); 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-OH-DMT); 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT); 리세르그산 디에틸아미드 (LSD)(복합 트립타민) 및 이의 유도체, 예를 들어 LA-SS-Az("LSZ" 또는 (2*S*,4*S*)-1-[[ $(8\beta)$ -9,10-디데하이드로-6-(메틸)에프콜린-8-일]카르보닐]-2,4-디메틸아제티딘); 이보가인 (복합 트립타민); 또는 이들의 중수소화된 유사체, 예를 들어 DMT- $d_{10}$  (2-(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-1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- $d_3$ )에탄-1-아민-1,1,2,2- $d_4$ ) 등뿐만 아니라; 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체.
- [0228] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 후술하게 될 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 또는 식 (II-d)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체, 또는 이들의 조합인 트립타민 유도체이다.
- [0229] 바람직한 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 실로신, 실로시빈, *N,N*-디메틸트립타민 (DMT), 5-하이드록시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-OH-DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT), DMT- $d_{10}$  (2-(1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸- $d_3$ )에탄-1-아민-1,1,2,2- $d_4$ ), 및 5-MeO-DMT- $d_{10}$  (2-(5-메톡시-1H-인돌-3-일)-*N,N*-비스(1-메틸- $d_3$ )에탄-1-아민-1,1,2,2- $d_4$ ), 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 트립타민 유도체이다.
- [0230] 펜에틸아민 유도체의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 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 중수소화된 유사체뿐만 아니라; 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체.
- [0231] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 후술하게 될 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, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체, 또는 이들의 조합인 펜에틸아민 유도체이다.
- [0232] 바람직한 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 3,4-메틸렌디옥시메탐페타민 (MDMA) 및 2,5-디메톡시-4-브로모펜에틸아민 (2C-B), 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 입체이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 펜에틸아민 유도체이다.
- [0233] 본원에서 사용되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 적어도 하나의 중수소 원자를 갖는 화합물일 수 있다. 예를 들어, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 다음 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 식 (II-d)의 트립타민 유도체, 또는 이들의 조합일 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 다음 식 (III), 또는 식 (III-a)의 펜에틸아민 유도체, 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 하기 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 *N*-치환된 펜에틸아민(NSP), 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0234] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (I)

[0235]

[0236]

[0237]

[0238]

[0239]

[0240]

[0241]

[0242]

[0243]

[0244]

식 중:

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>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<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>2</sub>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<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 중수소, 하이드록실, 및 치환되지 않았거나 치환된 알콕시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 수소, 중수소, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및

R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>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.

X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 동일하다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 수소이다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 중수소이다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub>과 X<sub>2</sub>는 상이하다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub>은 수소 또는 중수소이고, X<sub>2</sub>는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서, X<sub>2</sub>는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, X<sub>2</sub>는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나 이상은 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나 이상은 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub> 중 하나 이상은 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 및/또는 X<sub>2</sub>는 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.

Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 동일하다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 수소이다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 상이하다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub>

및  $Y_2$  중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

[0245] 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(예: 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(예: 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.

[0246]  $R_4$  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 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥스옥시를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서,  $R_4$ 는 치환된 알콕시이다.  $R_4$ 가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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.

[0247] 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 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥스옥시를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서,  $R_5$ 는 치환된 알콕시이다.  $R_5$ 가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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.

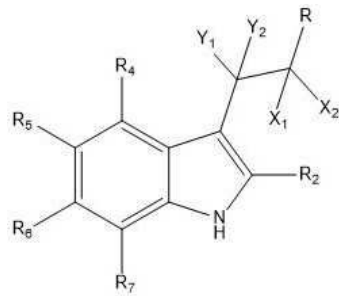
[0248]  $R_6$  및  $R_7$ 는 동일하거나 상이할 수 있다.  $R_6$  및  $R_7$ 는 독립적으로 수소, 중수소, 또는 할로젠, 예를 들어  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ , 또는  $-I$ 일 수 있다.

[0249]  $R_9$  및  $R_{10}$ 는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서,  $R_9$  및  $R_{10}$ 는 동일하다. 일부 구현예에서,  $R_9$  및  $R_{10}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R_9$  및  $R_{10}$ 는 상이하다. 일부 구현예에서,  $R_9$ 는 수소이고  $R_{10}$ 는 치환되었거나 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬이다. 일부 구현예에서,  $R_{10}$ 는 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서,  $R_{10}$ 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,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 하나 이상은 치환되었거나 치환되지 않은  $C_3-C_{10}$  시클로알킬이다. 일부 구현예에서,  $R_9$  및  $R_{10}$  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,  $R_9$  및  $R_{10}$  중 하나

이상은 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로겐(예: 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<sub>9</sub> 및/또는 R<sub>10</sub>은 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.

[0250] 일부 구현예에서, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, 및 R<sub>10</sub> 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0251] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며

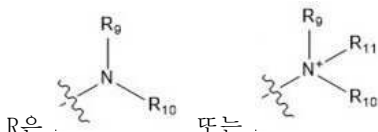


[0252] 식 (II)

[0253] 식 중:

[0254] X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 중수소이고;

[0255] Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;



[0256] R은 이고:

[0257] R<sub>2</sub>는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알킬닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0258] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 포스포릴옥시로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0259] R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>은 수소, 중수소, 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0260] R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub>은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알킬닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0261] Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 동일하다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 수소이다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 중수소이다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 상이하다. 일부 구현예에서, Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub> 중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.

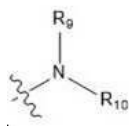
[0262] 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 섹스-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. R<sub>2</sub>가 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 불소), 극성 치환기, 예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함

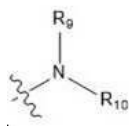
유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sub>2</sub>는 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로겐(예: 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<sub>2</sub>는 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알릴이다.

[0263] R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub>는 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub>는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub>는 치환되지 않은 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥스옥시를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub>는 치환된 알콕시이다. R<sub>4</sub>가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 알콕시기(즉, 메톡시기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알콕시기는 -OCDH<sub>2</sub>, -OCD<sub>2</sub>H, -OCD<sub>3</sub>, -OCFH<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub>는 치환되지 않은 포스포릴옥시기(즉, -OP(O)(OH)<sub>2</sub> 또는 이의 탈양성자화 형태)이다. 일부 구현예에서, R<sub>4</sub>는 -OP(O)(OH)<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub> 내의 두 수소 원자 모두가 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

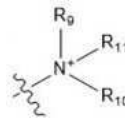
[0264] 일부 구현예에서, R<sub>5</sub>는 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>5</sub>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>5</sub>는 하이드록시이다. 일부 구현예에서, R<sub>5</sub>는 치환되지 않은 알콕시기이며, 이의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 세크-부톡시, t-부톡시, n-펜톡시, 네오펜톡시, 및 헥스옥시를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sub>5</sub>는 치환된 알콕시이다. R<sub>5</sub>가 치환된 알콕시인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 알콕시기(즉, 메톡시기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알콕시기는 -OCDH<sub>2</sub>, -OCD<sub>2</sub>H, -OCD<sub>3</sub>, -OCFH<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>H, -OCF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>5</sub>는 치환되지 않은 포스포릴옥시기(즉, -OP(O)(OH)<sub>2</sub> 또는 이의 탈양성자화 형태)이다. 일부 구현예에서, R<sub>5</sub>는 -OP(O)(OH)<sub>2</sub> 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)<sub>2</sub> 내의 두 수소 원자 모두가 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 서로 동일하거나 상이할 수 있다.

[0265] R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>는 동일하거나 상이할 수 있다. R<sub>6</sub> 및 R<sub>7</sub>는 독립적으로 수소, 중수소, 또는 할로겐, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I일 수 있다.



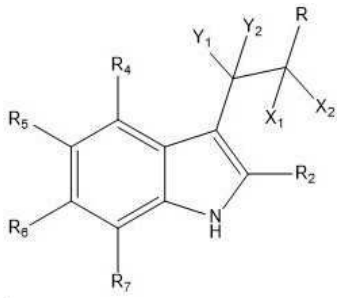
[0266] 일부 구현예에서, R은 이다. R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 동일하다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 상이하다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub>

는 수소이고 R<sub>10</sub>은 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서, R<sub>10</sub>은 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R<sub>10</sub>은 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 하나 이상은 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 하나 이상은 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중 하나 이상은 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로젠(예: 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<sub>9</sub> 및/또는 R<sub>10</sub>은 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알틸이다.



[0267] 일부 구현예에서, R은 다음으로 표시되는 암모늄 양이온이다:  $\text{N}^+(\text{R}_9)(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})$ . R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>은 전술한 것과 같다. R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub>은 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub>은 동일하다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub>은 각각 상이하다. 일부 구현예에서, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub> 중 2개는 동일하다. 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 수소이다. 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 치환되지 않은 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이며, 이의 예는 아다만틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로옥틸을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sub>11</sub>은 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬이다. 바람직한 치환기는 알킬, 중수소, 할로젠(예: 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<sub>11</sub>은 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 예를 들어 치환되지 않았거나 치환된 알틸이다. 일부 구현예에서, R은 4차 암모늄 양이온이다(여기서 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub>은 각각 수소가 아님). 일부 구현예에서, R은 양성자화된 암모늄 양이온이고, 여기서 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub> 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, 설펜산(예를 들어, 벤젠설펜산, 캄포르설펜산, (+)-(1S)-캄포르-10-설펜산, 에탄-1,2-디설펜산, 에탄설펜산, 2-하이드록시-에탄설펜산, 메탄설펜산, 나프탈렌-2-설펜산, 나프탈렌-1,5-디설펜산, p-톨루엔설펜산, 에탄디설펜산, 등), 벤조산(예를 들어, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 2-아세톡시벤조산, 살리실산, 4-아미노-살리실산, 겐티스산, 등), 붕산, (+)-캄포르산, 신남산, 구연산, 시클람산, 시클로헥산설펜산, 도데실설펜산, 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, 오로트산, 옥살산, 파모산, 퍼클로르산, 포스포르산, L-피로글루탐산, 사카린산, 숙신산, 설펜산, 설펜산, 탄닌산, 타르타르산(예를 들어, DL-타르타르산, (+)-L-타르타르산, (-)-D-타르타르산), 티오시안산, 프로피온산, 발레르산, 또는 지방산(지방 일산 및 이산, 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) 중 어느 하나의 접합 염기.

[0268] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (II-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며

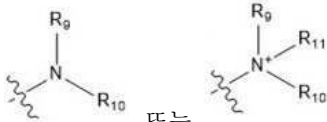


[0269] 식 (II-a)

[0270] 식 중:

[0271] X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 중수소이고;

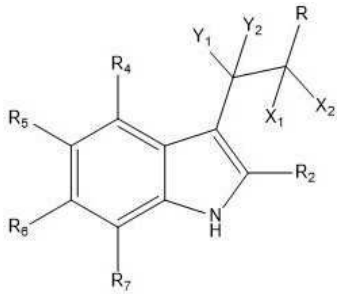
[0272] Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 수소이고;



[0273] R은 . 또는 . 이고:

[0274] R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, 및 R<sub>11</sub>은 화학식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0275] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (II-b)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며

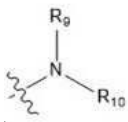


[0276] 식 (II-b)

[0277] 식 중:

[0278] X<sub>1</sub> 및 X<sub>2</sub>는 중수소이고;

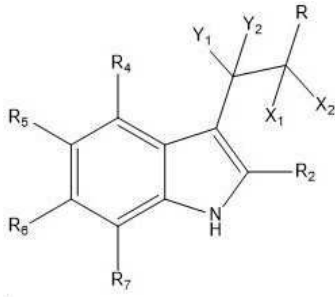
[0279] Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub>는 수소이고;



[0280] R은 . 이고;

[0281] R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, 및 R<sub>10</sub>은 화학식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

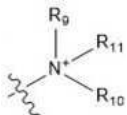
[0282] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (II-c)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0283] 식 (II-c)

[0284] 식 중:

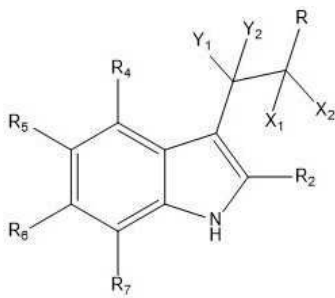
[0285]  $X_1$  및  $X_2$ 는 중수소이고;  $Y_1$  및  $Y_2$ 는 수소이고;



[0286] R은 이고;

[0287]  $R_2, R_4, R_5, R_6, R_7, R_9, R_{10}$ , 및  $R_{11}$ 은 화학식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0288] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (II-d)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며

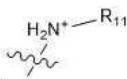


[0289] 식 (II-d)

[0290] 식 중:

[0291]  $X_1$  및  $X_2$ 는 중수소이고;

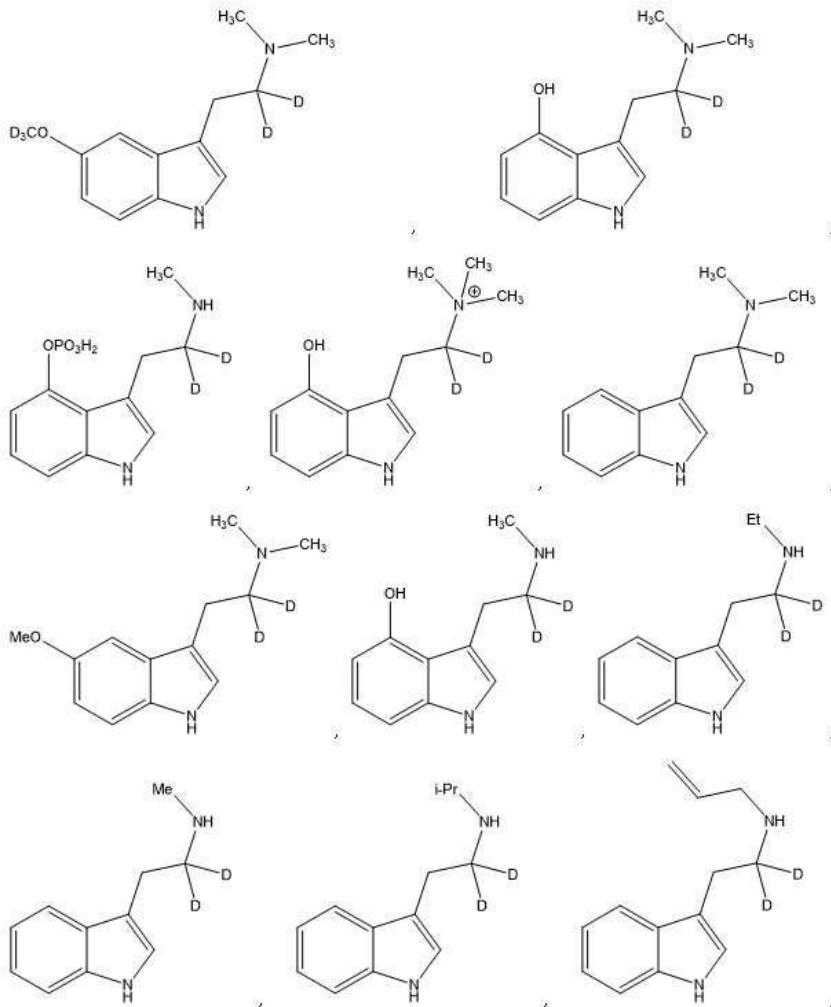
[0292]  $Y_1$  및  $Y_2$ 는 수소이고;



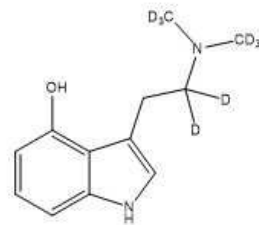
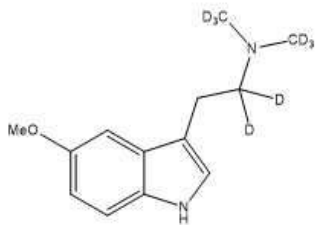
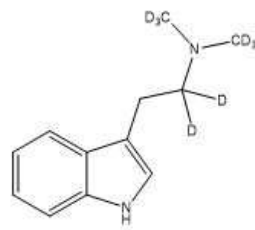
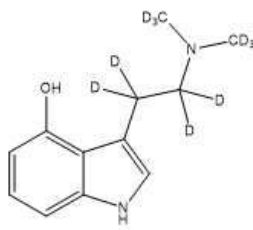
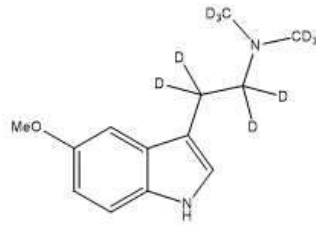
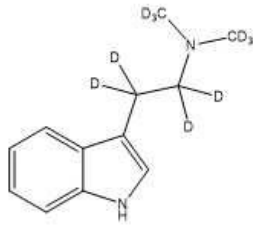
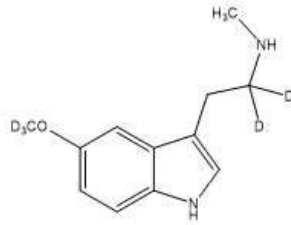
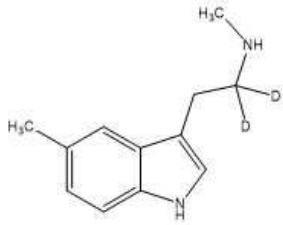
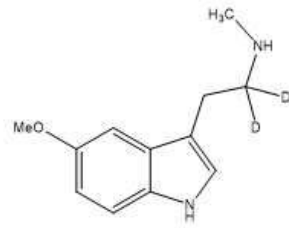
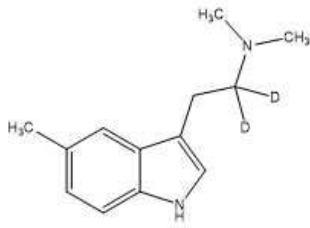
[0293] R은 이고;

[0294]  $R_2, R_4, R_5, R_6, R_7$ , 및  $R_{11}$ 은 화학식 (II)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

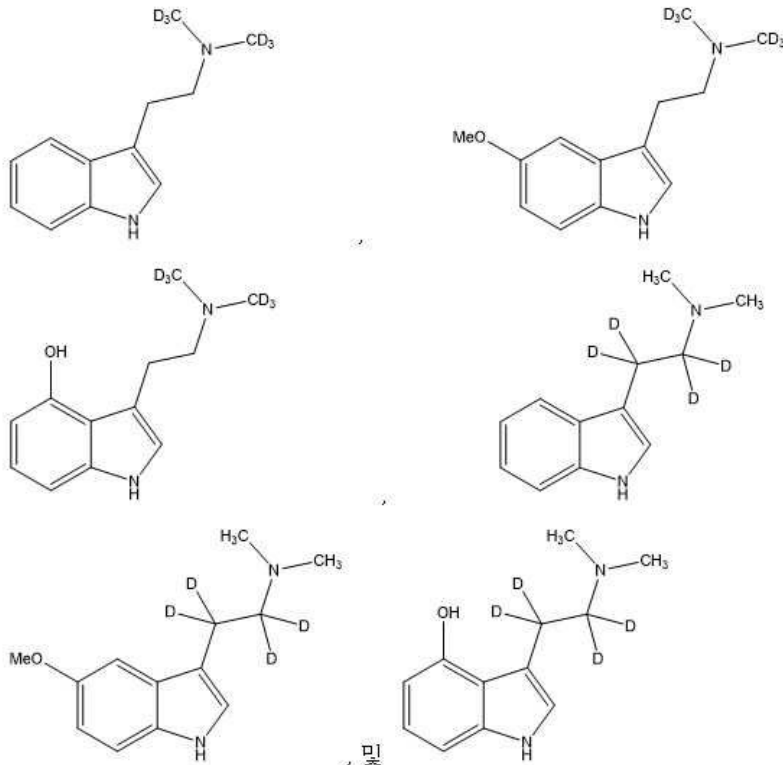
[0295] 바람직한 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 트립타민 유도체이다:



[0296]



[0297]



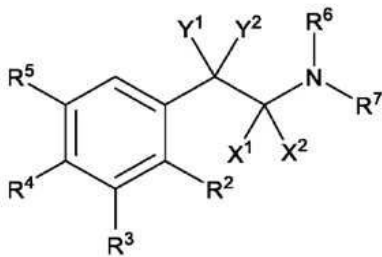
[0298]

염, 용매화물, 또는 전구약물.

또는 이들의 약학적으로 허용 가능한

[0299]

일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (III)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0300]

식 (III)

[0301]

식 중:

[0302]

X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0303]

Y<sup>1</sup> 및 Y<sup>2</sup>는 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0304]

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 및 -OR<sup>a</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0305]

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 할로젠, 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OR<sup>a</sup>, 및 -SR<sup>a</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되는 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬 또는 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아틸을 형성하고;

[0306]

R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 수소 및 치환되지 않았거나 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0307]

각각의 R<sup>a</sup>는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬로부터 독립적으로 선택된다.

- [0308]  $X^1$  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.
- [0309]  $Y^1$  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.
- [0310] 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(예: 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.
- [0311] 일부 구현예에서,  $R^3$ 는 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^3$ 는 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(예: 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.
- [0312] 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(예: 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  $-SMe$ ,  $-SCD_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SEt$ ,  $-Sn-Pr$ ,  $-SCH_2CH_2CF_3$ ,  $-SCH_2CH_2CF_2H$ ,  $-SCH_2CH_2CFH_2$ ,  $-Me$ ,  $-CD_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OCD_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_2H$ ,  $-OCH_2CH_2CFH_2$ , 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0313] 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 할로겐, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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<sup>5</sup>는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. R<sup>5</sup>가 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -OMe이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 할로겐, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서, R<sup>4</sup>는 -OCH<sub>3</sub>, -OCD<sub>3</sub>, -Br, -SCH<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 또는 -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고/이거나, R<sup>5</sup>는 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다.

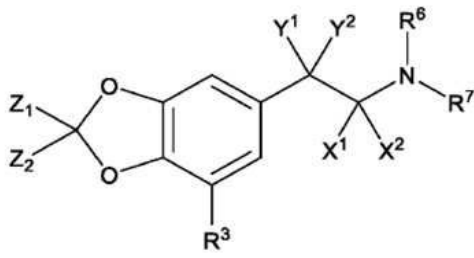
[0314] 일부 구현예에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들에게 부착된 원자와 함께 결합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴을 형성하는데, 이는 벤조[d][1,3]옥사티올기 또는 벤조[d][1,3]디옥솔기로서 특이적으로 언급된다. R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>가 이들에게 부착된 원자와 함께 결합되어 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴(예를 들어, 벤조[d][1,3]옥사티올기, 벤조[d][1,3]디옥솔기 등)을 형성하는 구현예에서, 헤테로시클로알킬 또는 헤테로아릴 고리(예를 들어, 옥사티올 고리, 디옥솔 고리 등)는 본원에서 정의된 바와 같은 치환기, 예를 들어 하나 이상의 할로겐(예: 불소) 또는 중수소 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0315] R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 동일하거나 상이할 수 있다. R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소, 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, 및 헥실), 또는 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예: -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>)일 수 있다.

[0316] 각각의 R<sup>a</sup>는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실), 또는 중수소, 할로겐(예: 불소), 극성 치환기(예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 바람직한 치환기로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup>는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub> 알킬이며, 이의 예는 -CH<sub>3</sub>, -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub>을 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 -CD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 R<sup>a</sup>가 존재한다. 이러한 경우에, 각각의 R<sup>a</sup>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 동일하다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 상이하며, 예를 들어 하나의 R<sup>a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이고, 다른 하나는 -CD<sub>3</sub>이다. 상기와 일관되게, -OR<sup>a</sup> 또는 -SR<sup>a</sup>의 예는 -SMe, -SCD<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -SEt, -Sn-Pr, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, -OMe, -OCD<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, 및 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.

[0317] 일부 구현예에서, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, 및 R<sup>7</sup> 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0318] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (III-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (III-a)

[0319]

[0320]

[0321]

[0322]

[0323]

[0324]

[0325]

[0326]

식 중:

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

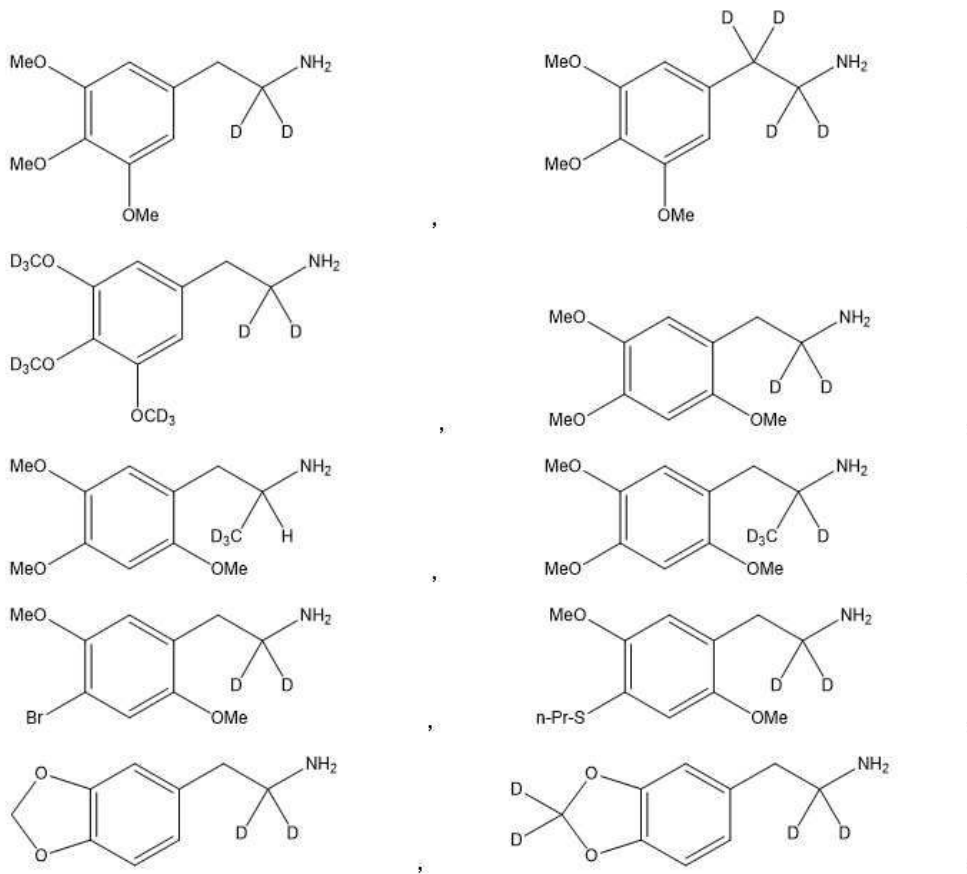
$X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^8$ 는 식 (III)에 대해 정의된 것과 같다.

$Z^1$  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.

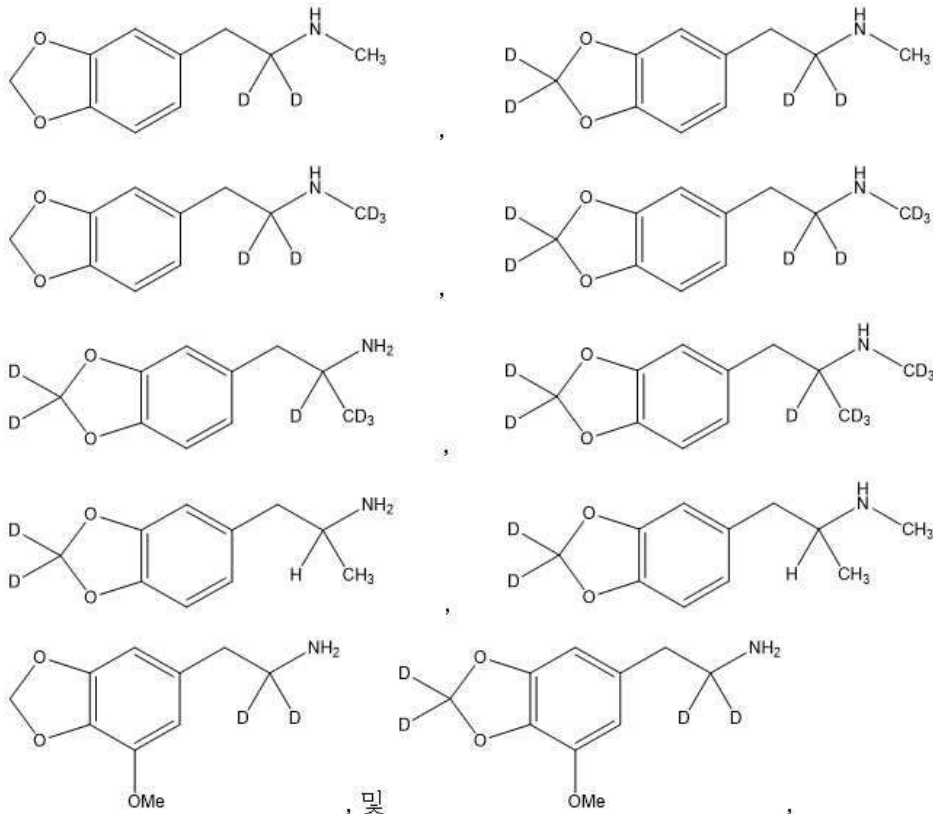
일부 구현예에서,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ , 및  $R^7$  중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

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

바람직한 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 펜에틸아민 유도체이다:



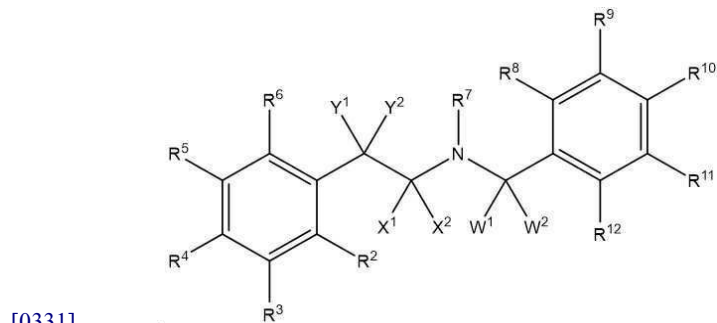
[0327]



[0328] ... 또는 이들의 약학적 으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물.

[0329] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N*-치환된 펜에틸아민(NSP)이다.

[0330] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0331] 식 (IV)

[0332] 식 중:

[0333] R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OR<sup>a</sup>, 및 -SR<sup>a</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0334] R<sup>4</sup>는 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OR<sup>a</sup>, 및 -SR<sup>a</sup>로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0335] R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않거나 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -OR<sup>a</sup>, 및 -SR<sup>a</sup>로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 임의로 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

- [0336]  $W^1$  및  $W^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0337]  $X^1$  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;
- [0338]  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0339]  $R^7$ 은 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0340]  $R^8$ ,  $R^9$ , 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;
- [0341]  $R^{11}$  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;
- [0342] 각각의  $R^a$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0343] 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  $C_1-C_6$  알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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. 일부 구현예에서,  $R^2$ 는  $-SR^a$ 이다.
- [0344] 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 시아노이다. 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, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 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(예: 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. 일부 구현예에서,  $R^3$ 은  $-SR^a$ 이다.
- [0345] 일부 구현예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.
- [0346] 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>4</sup>는 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>4</sup>는 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>4</sup>는 -SMe, -SCD<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -SEt, -Sn-Pr, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, -Me, -CD<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OMe, -OCD<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, 또는 -Br이다. 일부 구현예에서, R<sup>4</sup>는 수소, 중수소, 할로젠, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0347] 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 시아노이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. R<sup>5</sup>가 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -OMe이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>5</sup>는 수소, 중수소, 할로젠, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0348] 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 시아노이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펀틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. R<sup>6</sup>이 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>6</sup>은 수소, 중수소, 할로젠, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0349] 일부 구현예에서, 임의로 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0350] W<sup>1</sup> 및 W<sup>2</sup>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, W<sup>1</sup> 및 W<sup>2</sup>는 동일하다. 일부 구현예에서, W<sup>1</sup> 및 W<sup>2</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, W<sup>1</sup> 및 W<sup>2</sup>는 중수소이다. 일부 구현예에서, W<sup>1</sup> 및 W<sup>2</sup>는 상이하다. 일부 구현예에서, W<sup>1</sup>은 수소 또는 중수소이고, W<sup>2</sup>는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서, W<sup>2</sup>는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸

을 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.

[0351]  $X^1$  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.

[0352] 일부 구현예에서,  $X^2$  및  $W^1$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 예를 들어 피페리딘 또는 피롤리딘을 형성하며, 이들은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0353]  $Y^1$  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.

[0354] 일부 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^7$ 은 중수소이다. 일부 구현예에서  $R^7$ 은 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬(예: 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(예:  $-CDH_2$ ,  $-CD_2H$ ,  $-CD_3$ )이다.

[0355]  $R^8$ ,  $R^9$ , 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.

[0356] 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(예: 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.

[0357] 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 할로젠, 예를 들어  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ , 또는  $-I$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 하이드록실이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 시아노이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 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,  $R^9$ 는 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.  $R^9$ 가 치환된  $C_1-C_6$  알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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,  $R^9$ 는  $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는  $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소,  $-OMe$ , 또는  $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는  $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는  $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소, 중수소, 할로젠,  $-OR^a$ , 또는  $-SR^a$ 이고,  $R^a$ 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0358] 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(예: 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.

[0359]  $R^{11}$  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(예: 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 않았

거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

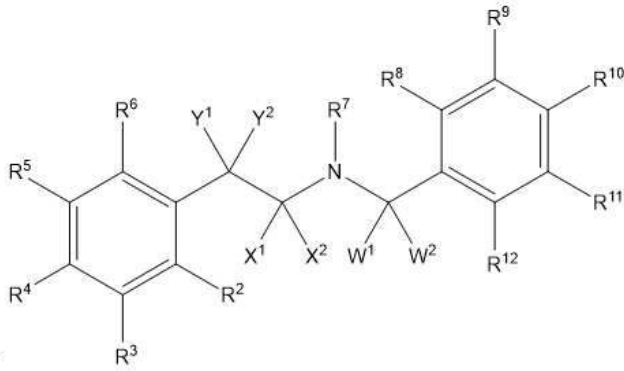
[0360] 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 시아노이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 섹스-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 핵실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. R<sup>12</sup>가 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -OMe이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소, 중수소, 할로젠, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0361] 일부 구현예에서, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로 시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0362] 각각의 R<sup>a</sup>는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 섹스-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 핵실), 또는 중수소, 할로젠(예: 불소), 극성 치환기(예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 바람직한 치환기로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup>는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub> 알킬이며, 이의 예는 -CH<sub>3</sub>, -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub>를 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 -CD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 R<sup>a</sup>가 존재한다. 이러한 경우에, 각각의 R<sup>a</sup>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 동일하다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 상이하며, 예를 들어 하나의 R<sup>a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이고, 다른 하나는 -CD<sub>3</sub>이다. 상기와 일관되게, -OR<sup>a</sup> 또는 -SR<sup>a</sup>의 예는 -SMe, -SCD<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -SEt, -Sn-Pr, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, -OMe, -OCD<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, 및 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.

[0363] 일부 구현예에서, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0364] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (IV-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0365] 식 (IV-a)

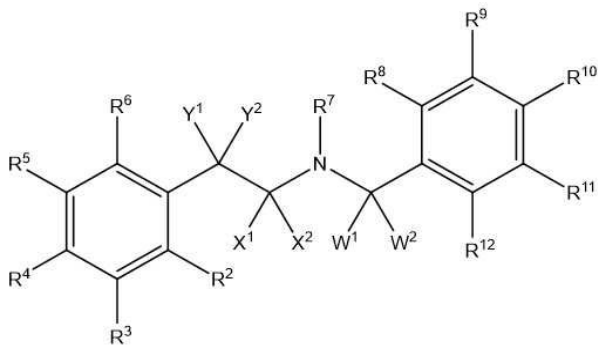
[0366] 식 중:

[0367]  $X^1$  및  $X^2$ 는 중수소이고;

[0368]  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , 및  $R^a$ 는 식 (IV)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0369] 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.

[0370] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (IV-b)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0371] 식 (IV-b)

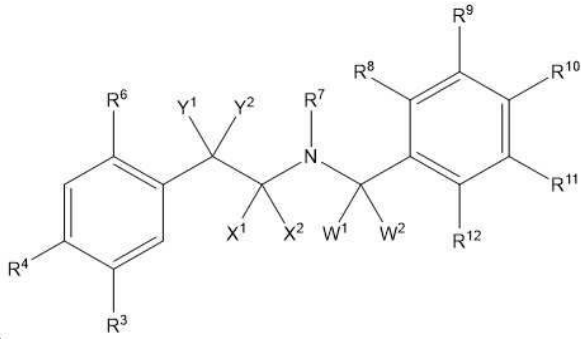
[0372] 식 중:

[0373]  $W^1$  및  $W^2$ 는 중수소이고;

[0374]  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , 및  $R^a$ 는 식 (IV)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0375] 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.

[0376] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (V)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (V)

- [0377]
- [0378] 식 중:
- [0379]  $R^3$  및  $R^6$ 은  $-OR^a$ 이고;
- [0380]  $R^4$ 는 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $-OR^a$ , 및  $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0381]  $W^1$  및  $W^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0382]  $X^1$  및  $X^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0383]  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0384]  $R^7$ 은 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0385]  $R^8$ ,  $R^9$ , 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;
- [0386]  $R^{11}$  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;
- [0387] 각각의  $R^a$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0388] 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, 네오펜틸, 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(예: 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  $-SMe$ ,  $-SCD_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SEt$ ,  $-Sn-Pr$ ,  $-SCH_2CH_2CF_3$ ,  $-SCH_2CH_2CF_2H$ ,  $-SCH_2CH_2CFH_2$ ,  $-Me$ ,  $-CD_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OCD_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_2H$ ,  $-OCH_2CH_2CFH_2$ , 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.

- [0389]  $W^1$  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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서,  $W^2$ 는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서,  $W^2$ 는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서,  $W^1$  및  $W^2$  중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0390]  $X^1$  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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서,  $X^2$ 는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서,  $X^2$ 는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서,  $X^1$  및  $X^2$  중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0391]  $Y^1$  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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 구현예에서,  $Y^2$ 는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, 및 n-프로필을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 바람직하게는 메틸을 포함한다. 일부 구현예에서,  $Y^2$ 는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 알킬기는 하나 또는 둘 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 예를 들어, 알킬기가 C<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서,  $Y^1$  및  $Y^2$  중 하나는 중수소이고 다른 하나는 수소이다.
- [0392] 일부 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^7$ 은 중수소이다. 일부 구현예에서  $R^7$ 은 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, 및 헥실) 또는 하나 이상의 치환기로, 예컨대 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예: -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>)이다.
- [0393]  $R^8$ ,  $R^9$ , 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.
- [0394] 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 할로젠, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 하이드록실이다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 시아노이다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.  $R^8$ 이 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로젠(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예

에서,  $R^8$ 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, 할로겐,  $-OR^a$ , 또는  $-SR^a$ 이고,  $R^a$ 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0395] 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 할로겐, 예를 들어  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ , 또는  $-I$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 하이드록실이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 시아노이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 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,  $R^9$ 는 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.  $R^9$ 가 치환된  $C_1-C_6$  알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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,  $R^9$ 는  $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는  $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소,  $-OMe$ , 또는  $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는  $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는  $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소, 중수소, 할로겐,  $-OR^a$ , 또는  $-SR^a$ 이고,  $R^a$ 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0396] 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 할로겐, 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, 할로겐(예: 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, 할로겐,  $-OR^a$ , 또는  $-SR^a$ 이고,  $R^a$ 는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0397]  $R^{11}$  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 할로겐, 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, 할로겐(예: 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<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>11</sup>은 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>11</sup>은 -OMe이다. 일부 구현예에서, R<sup>11</sup>은 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>11</sup>은 수소, 중수소, 할로겐, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

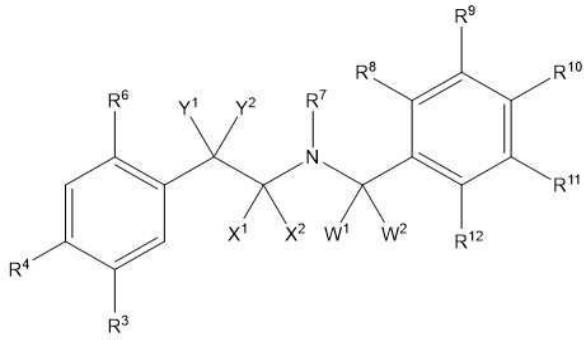
[0398] 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 중수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 할로겐, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 하이드록실이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 시아노이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. R<sup>12</sup>가 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -OMe이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, R<sup>12</sup>는 수소, 중수소, 할로겐, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0399] 일부 구현예에서, R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로 시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0400] 각각의 R<sup>a</sup>는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 헥실), 또는 중수소, 할로겐(예: 불소), 극성 치환기(예컨대 하이드록실 또는 폴리에테르 치환기) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 바람직한 치환기로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬일 수 있다. 일부 구현예에서, R<sup>a</sup>는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬, 바람직하게는 치환되었거나 치환되지 않은 C<sub>1</sub> 알킬이며, 이의 예는 -CH<sub>3</sub>, -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub>를 포함하되 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 -CD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서, 둘 이상의 R<sup>a</sup>가 존재한다. 이러한 경우에, 각각의 R<sup>a</sup>는 동일하거나 상이할 수 있다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 동일하다. 일부 구현예에서, 각각의 R<sup>a</sup>는 상이하며, 예를 들어 하나의 R<sup>a</sup>는 -CH<sub>3</sub>이고, 다른 하나는 -CD<sub>3</sub>이다. 상기와 일관되게, -OR<sup>a</sup> 또는 -SR<sup>a</sup>의 예는 -SMe, -SCD<sub>3</sub>, -SCF<sub>3</sub>, -SEt, -Sn-Pr, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>, -OMe, -OCD<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, 및 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CFH<sub>2</sub>를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.

[0401] 일부 구현예에서, W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, 및 R<sup>12</sup> 중 적어도 하나는 중수소를 포함한다.

[0402] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (V-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0403] 식 (V-a)

[0404] 식 중:

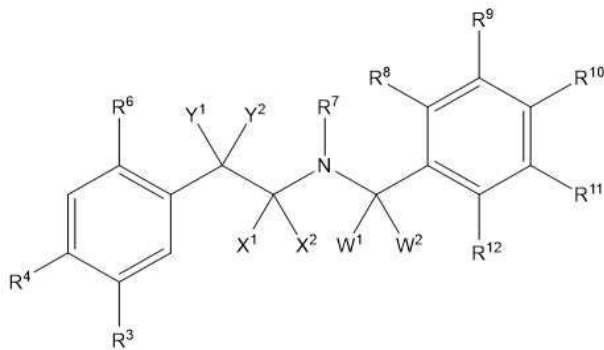
[0405]  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{11}$ 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0406]  $R^{12}$ 는 수소, 중수소, 하이드록실, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $-OR^a$ , 및  $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0407]  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^a$ 는 식 (V)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0408] 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.

[0409] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (V-b)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



[0410] 식 (V-b)

[0411] 식 중:

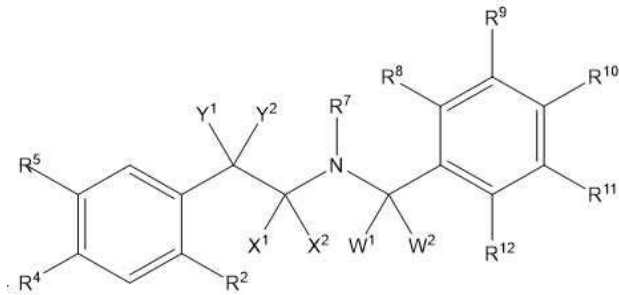
[0412]  $R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0413]  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성하고;

[0414]  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , 및  $R^a$ 는 식 (V)에 대해 위에서 정의된 것과 같다.

[0415] 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.

[0416] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (VI)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (VI)

- [0417]
- [0418] 식 중:
- [0419]  $R^2$  및  $R^5$ 는  $-OR^a$ 이고;
- [0420]  $R^4$ 는 수소, 중수소, 시아노, 할로젠, 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬,  $-OR^a$ , 및  $-SR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0421]  $W^1$  및  $W^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0422]  $X^1$  및  $X^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0423]  $Y^1$  및  $Y^2$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;
- [0424]  $R^7$ 은 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0425]  $R^8$ ,  $R^9$ , 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;
- [0426]  $R^{11}$  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;
- [0427] 각각의  $R^a$ 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 치환된  $C_1-C_6$  알킬로부터 독립적으로 선택된다.
- [0428] 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, 네오펜틸, 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(예: 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  $-SMe$ ,  $-SCD_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SEt$ ,  $-Sn-Pr$ ,  $-SCH_2CH_2CF_3$ ,  $-SCH_2CH_2CF_2H$ ,  $-SCH_2CH_2CFH_2$ ,  $-Me$ ,  $-CD_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OMe$ ,  $-OCD_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_2H$ ,  $-OCH_2CH_2CFH_2$ , 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.
- [0429]  $W^1$  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 수

소이다. 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.

[0430]  $X^1$  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.

[0431]  $Y^1$  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.

[0432] 일부 구현예에서,  $R^7$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^7$ 은 중수소이다. 일부 구현예에서  $R^7$ 은 치환되지 않은  $C_1$ - $C_6$  알킬(예: 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(예:  $-CDH_2$ ,  $-CD_2H$ ,  $-CD_3$ )이다.

[0433]  $R^8$ ,  $R^9$ , 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.

[0434] 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(예: 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. 일

부 구현예에서,  $R^8$ 은 -OMe이다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서,  $R^8$ 은 수소, 중수소, 할로겐, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0435]

일부 구현예에서,  $R^9$ 는 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 할로겐, 예를 들어 -Br, -F, -Cl, 또는 -I이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 하이드록실이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 시아노이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 치환되지 않은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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,  $R^9$ 는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.  $R^9$ 가 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 -OMe이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서,  $R^9$ 는 수소, 중수소, 할로겐, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0436]

일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 할로겐, 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.  $R^{10}$ 이 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 -OMe이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서,  $R^{10}$ 은 수소, 중수소, 할로겐, -OR<sup>a</sup>, 또는 -SR<sup>a</sup>이고, R<sup>a</sup>는 치환되지 않았거나 하나 이상의 중수소로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0437]

$R^{11}$  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 할로겐, 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.  $R^{11}$ 이 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 경우, 바람직한 치환기는 중수소, 할로겐(예: 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<sub>1</sub> 알킬기(즉, 메틸기)인 경우, 치환된 C<sub>1</sub> 알킬기는 -CDH<sub>2</sub>, -CD<sub>2</sub>H, -CD<sub>3</sub>, -CFH<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>H, -CF<sub>3</sub> 등일 수 있다. 일부 구현예에서,  $R^{11}$ 은 -OR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서,  $R^{11}$ 은 -SR<sup>a</sup>이다. 일부 구현예에서,  $R^{11}$ 은 수소, -OMe, 또는 -OCD<sub>3</sub>이다. 일부 구현예에서,  $R^{11}$ 은 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{11}$ 은 -OMe이다. 일부 구현예

에서,  $R^{11}$ 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.

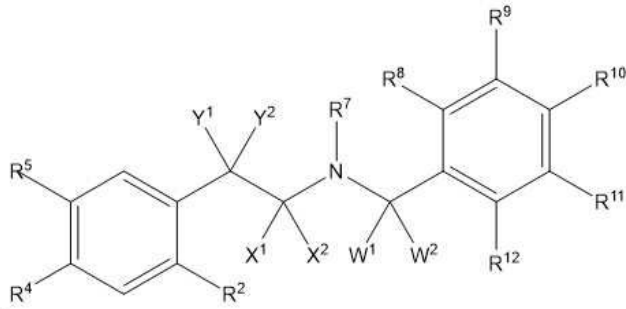
[0438] 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 중수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 할로젠, 예를 들어  $-Br$ ,  $-F$ ,  $-Cl$ , 또는  $-I$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 하이드록실이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 시아노이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬이며, 이의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 핵실을 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(예: 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,  $R^{12}$ 는  $-OR^a$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는  $-SR^a$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 수소,  $-OMe$ , 또는  $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 수소이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는  $-OMe$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는  $-OCD_3$ 이다. 일부 구현예에서,  $R^{12}$ 는 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,  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 이들이 부착된 원자와 함께 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로 시클로알킬, 또는 헤테로아릴을 형성한다.

[0440] 각각의  $R^a$ 는 독립적으로 수소, 중수소, 치환되지 않은  $C_1-C_6$  알킬(예: 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 세크-부틸, t-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, 및 핵실), 또는 중수소, 할로젠(예: 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. 상기와 일관되게,  $-OR^a$  또는  $-SR^a$ 의 예는  $-SMe$ ,  $-SCD_3$ ,  $-SCF_3$ ,  $-SEt$ ,  $-Sn-Pr$ ,  $-SCH_2CH_2CF_3$ ,  $-SCH_2CH_2CF_2H$ ,  $-SCH_2CH_2CFH_2$ ,  $-OMe$ ,  $-OCD_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_3$ ,  $-OCH_2CH_2CF_2H$ , 및  $-OCH_2CH_2CFH_2$ 를 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다.

[0441] 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.

[0442] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (VI-a)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (VI-a)

식 중:

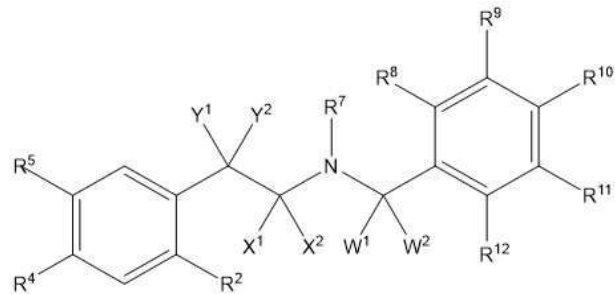
$R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , 및  $R^{11}$ 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

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

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

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, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 식 (VI-b)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이며



식 (VI-b)

식 중:

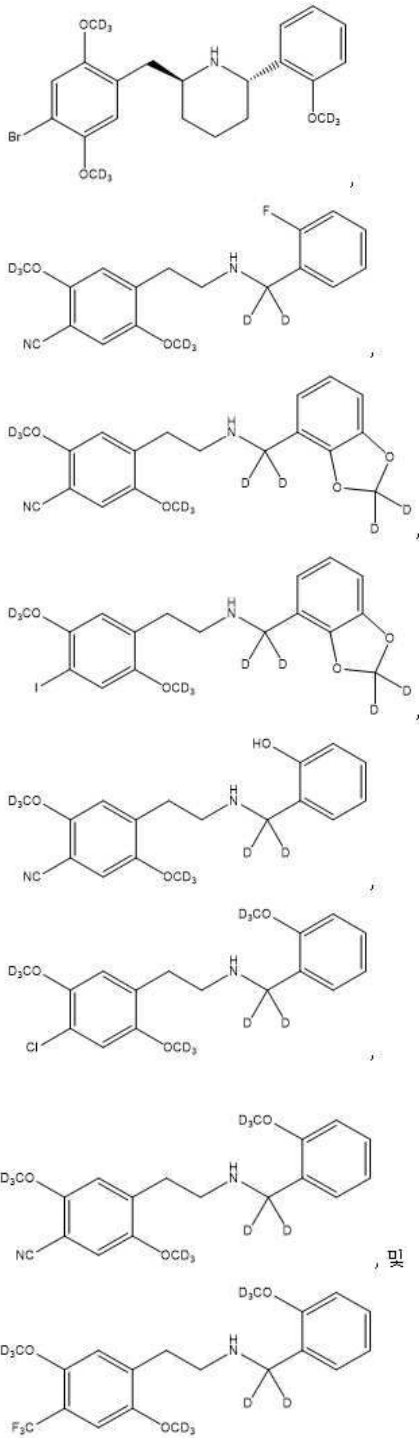
$R^8$ ,  $R^9$ , 및  $R^{10}$ 은 수소 및 중수소로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

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

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

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.

바람직한 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 적어도 하나의 중수소 원자를 갖는 적어도 하나의 *N*-치환된 펜에틸아민(NSP)이며, 이는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0457]

[0458]

[0459]

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

또한, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제로서 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 산기를 함유할 수 있다. 산 기는, 예를 들어, 카르복시산, 설펡산, 포스폰산, 또는 적어도 하나의 교체 가능한 수소 원자를 함유하는 다른 산성 모이어티일 수 있다. 본원에 개시된 약학적으로 허용가능한 (산 부가) 염의 제조에 사용하기 위한 산의 예는, 다음을 포함하나 이에 한정되지는 않는다: 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 페닐아세트산, 아실화된 아미노산, 알긴산, 아스코르브산, L-아스파르트산, 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-아세트옥시벤조산, 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, 오로트산, 옥살산, 파모산, 피클로르산, 포스포르산, L-피로글루탐산, 사카린산, 숙신산, 설페산, 설팜산, 탄닌산, 타르타르산(예를 들어, DL-타르타르산, (+)-L-타르타르산, (-)-D-타르타르산), 티오시안산, 프로피온산, 발레르산, 및 지방산(지방 모노-산 및 디-산, 예를 들어, 아디프(헥사디오익)산, 라우르(도데카노)산, 리놀레산, 미리스트(테트라데카논)산, 카프릭(데칸)산, 스테아르(옥타데카노)산, 올레산, 카프릴(옥탄)산, 팔미트(헥사데세논)산, 세바산, 운데실렌산, 카프로산, 등).

[0460] 일부 구현예에서, 염은 *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- $d_4$ ), 또는 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- $d_4$ )으로 형성된다.

[0461] 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 제공하는 관점에서, 바람직한 약학적으로 허용 가능한 염은 본원에 개시된 화합물, 예를 들어, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 푸마르산염의 염, 벤조에이트의 염, 살리실산염, 숙신산염의 염이며, 푸마르산염, 벤조에이트, 및 살리실산염의 염이 특히 바람직하다.

[0462] 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 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- $d_4$ )의 푸마르산염, 벤조에이트, 살리실산염, 숙신산염, 옥살산염, 글리콜산염, 헤미-옥살산염, 또는 헤미-푸마르산염이다.

[0463] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민 (DMT)의 푸마르산염의 염이다. 일부 구현예에서, 염은 CuKα 방사선 공급원을 사용해 XRPD에 의해 결정했을 때 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° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절 각도(2θ ± 0.2°)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형 형태이다.

[0464] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민 (DMT)의 벤조에이트의 염이다. 일부 구현예에서, 염은 CuKα 방사선 공급원을 사용해 XRPD에 의해 결정했을 때 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° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절 각도(2θ ± 0.2°)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형 형태이다.

[0465] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 염은 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-디메틸에탄-1-아민 (DMT)의 살리실산염의 염이다. 일부 구현예에서, 염은 CuKα 방사선 공급원을 사용해 XRPD에 의해 결정했을 때 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° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절 각도(2θ ± 0.2°)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형 형태이다.

[0466] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 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 푸마르산염의 염이다. 일부 구현예에서, 염은 CuKα 방사선 공급원을 사용해 XRPD에 의해 결정했을 때 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° 로 이루어진 군으로부터 선택된 회절 각도(2θ ± 0.2°)에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형 형태이다.

$\theta \pm 0.2^\circ$ )에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형 형태이다.

[0467] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 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 벤조에이트의 염이다. 일부 구현예에서, 염은 CuK $\alpha$  방사선 공급원을 사용해 XRPD에 의해 결정했을 때  $9.6^\circ$ ,  $11.1^\circ$ ,  $12.6^\circ$ ,  $13.5^\circ$ ,  $15.8^\circ$ ,  $16.1^\circ$ ,  $17.1^\circ$ ,  $17.9^\circ$ ,  $19.8^\circ$ ,  $20.1^\circ$ ,  $20.8^\circ$ ,  $21.2^\circ$ ,  $22.7^\circ$ ,  $23.8^\circ$ ,  $24.6^\circ$ ,  $26.9^\circ$ ,  $29.2^\circ$ ,  $32.3^\circ$ ,  $35.1^\circ$ , 및  $36.1^\circ$  로 이루어진 군으로부터 선택된 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형 형태이다.

[0468] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 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 살리실산염의 염이다. 일부 구현예에서, 염은 CuK $\alpha$  방사선 공급원을 사용해 XRPD에 의해 결정했을 때  $9.6^\circ$ ,  $10.5^\circ$ ,  $14.9^\circ$ ,  $17.1^\circ$ ,  $18.1^\circ$ ,  $19.1^\circ$ ,  $20.1^\circ$ ,  $20.7^\circ$ ,  $21.0^\circ$ ,  $21.3^\circ$ ,  $24.6^\circ$ ,  $25.6^\circ$ ,  $28.5^\circ$ ,  $28.8^\circ$ ,  $29.4^\circ$ ,  $30.3^\circ$ ,  $31.3^\circ$ ,  $32.1^\circ$ ,  $33.5^\circ$ , 및  $34.4^\circ$  로 이루어진 군으로부터 선택된 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )에서 적어도 3개의 특징적인 피크를 함유하는 X-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 결정질 고형 형태이다.

[0469] 일부 구현예에서, 본 개시의 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제, 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 일 예에서, 수화물로서의 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제는 일수화물, 이수화물 등일 수 있다. 본원의 화합물의 용매화물은 액상 형태도 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시는 본 개시의 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 또는 전구약물의 액상 조성물로서, 용매화된 형태, 바람직하게는 완전히 용매화된 형태의 조성물을 제공한다. 예를 들어, 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제의 약학적으로 허용 가능한 염 형태는 액상으로 제조될 수 있는데, 여기서 염은 고형분으로서 미리 형성된 다음 용매(예: 물)에 용해된다. 대안적으로, 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제의 약학적으로 허용 가능한 염 형태는 용매(예: 물) 중에서 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제(유리 염기)를 적절한 산과 혼합하여 용매화된 염 형태를 제자리에서(in-situ) 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 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 전구약물을 포함하는 수성 액상 조성물이다.

[0470] 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제는 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.

[0471] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제는 비입체원성(non-stereogenic)이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제는 라세미 화합물이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제는 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 포함하여, 거울상이성질체적으로 풍부한(하나의 거울상이성질체가 더 높은 백분율로 존재하는) 화합물이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제는 단일 부분입체이성질체로서 제공된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 예를 들어, 5-HT $_{2A}$  수용체 작용제는 부

분입체이성질체의 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.

[0472] NMDA 수용체 길항제

[0473] 본원에서 사용되는 바와 같이, "NMDA 수용체 길항제"는 *N*-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체의 작용을 감소시키거나 억제하는 화합물을 지칭한다. 본 개시에서 사용하기에 적합한 NMDA 수용체 길항제의 비제한적인 예는 케타민, 아산화질소, 메만틴, 아만타딘, 텍스트로메토르판 (DXM), 펜시클리딘 (PCP), 메톡세타민 (MXE), 디조실핀 (MK-801), 또는 이들의 조합을 포함하되 이에 한정되지는 않으며, 여기에는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물이 포함된다. 일부 구현예에서, 병용 약물 요법의 NMDA 수용체 길항제는 케타민, 아산화질소, 메만틴, 및 텍스트로메토르판, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다.

[0474] 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 용매화물, 또는 전구약물(예: (S)-케타민)이다.

[0475] NMDA 수용체 길항제의 약학적으로 허용 가능한 염이 본원에서 고려된다. 약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는데 사용되는 산은 본원에 제시된 것들이다.

[0476] 일부 구현예에서, 본 개시의 NMDA 수용체 길항제 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 일 예에서, 수화물로서의 NMDA 수용체 길항제는 일수화물, 이수화물 동일 수 있다. 본원의 화합물의 용매화물은 액상 형태도 포함한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시는 본 개시의 NMDA 수용체 길항제, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 또는 전구약물의 액상 조성물로서, 용매화된 형태, 바람직하게는 완전히 용매화된 형태의 조성물을 제공한다. 예를 들어, NMDA 수용체 길항제는 용매(예: 물)에서 용해되어 액상으로 제조될 수 있다. 액상 조성물을 형성하기 위해 사용될 수 있는 용매는 본원에 제시된 임의의 하나 이상의 용매, 예를 들어, 물, 에탄올 등을 들 수 있다. 일부 구현예에서, 액상 조성물은 물로 용매화된 NMDA 수용체 길항제, 또는 이의 임의의 염, 입체이성질체, 또는 전구약물을 포함하는 수성 액상 조성물이다.

[0477] NMDA 수용체 길항제는, 예를 들어 케타민의 경우와 같이, 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(거울상이성질체적인 순수 화합물), 개별 부분입체이성질체(부분입체이성질체적인 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.

[0478] 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 비입체원성 화합물이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 라세미 라세미 화합물이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 거울상 거울상이성질체적으로 순수한 화합물을 포함하여, 거울상이성질체적으로 풍부한(하나의 거울상이성질체가 더 높은 백분율로 존재하는) 화합물이다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 단일 부분입체이성질체로서 제공된다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 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.

[0479] 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소 및/또는 메만틴이고, 바람직하게는 아산화질소이다. 바람직한 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소이다.

[0480] 일반적으로 웃음 가스(laughing gas)로서 알려진 아산화질소는 다수의 의료 및 치과 응용 분야에서, 수술 절차 도중에 통증을 줄이기 위해 주로 사용되는 NMDA 수용체 길항제이다. 아산화질소는 효과가 빨리 나타나는 신속하고 효과적인 진통 가스로서 사용된다. 아산화질소는 또한 행복감(feeling of euphoria) 증가, 통증 임계값 상승, 및 비자발적 웃음을 유발하는 것으로 알려진 해리성 흡입제이다. 또한, 케타민과 달리, 아산화질소는 중독

성이 없다. 이러한 이유로, NMDA 수용체 길항제로서 아산화질소의 사용이 바람직하다.

[0481] 일부 구현예에서, 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제를 환자에게 투여하기 위한 단일 투여 형태로서 제공하는 것을 포함한다(예를 들어, 각각은 환자에 의해 흡입되는 단일 에어로졸을 제공하도록 조합되거나; 각각은 단일 경피 패치로 조합되어 환자에게 경피 전달되거나 피하 전달됨). 예를 들어, NMDA 수용체 길항제가 아산화질소인 경우, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 에어로졸의 액상에 존재할 수 있는 반면, 아산화질소는 에어로졸의 기상에 존재할 수 있다. 아산화질소(또는 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물)는 에어로졸을 생성하는 데 사용되거나 생성된 에어로졸을 환자에게 전달하는 데 사용되는 담체 가스로서 사용될 수 있다. 생성된 에어로졸이 담체 가스와 조합될 때, 담체 가스는 에어로졸의 기상의 일부가 되고, 즉 에어로졸의 액상은 담체 가스에 비말동반되거나 담체 가스에 의해 희석된다. 일부 구현예에서, 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제를 별도의 투여 형태로서 제공하는 것을 포함한다. 예를 들어, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 에어로졸로서, 바람직하게는 미스트로서 제공될 수 있고, NMDA 수용체 길항제는 치료 가스 혼합물로서 별도로 제공된다. 대안적으로, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 주사식(예: 정맥내), 볼루스, 주입, 관류 등으로 제공될 수 있고, NMDA 수용체 길항제는 흡입 전달용 치료 가스 혼합물로서 제공된다.

[0482] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 케타민 등)의 공동 작용은 다수의 이점을 제공할 수 있다. 예를 들어, NMDA 수용체 길항제는 5-HT<sub>2R</sub>의 활성화 효과를 조절 및/또는 감소시켜, 과자극 및 급성 환각성 위기와 같은 정신과적 부작용의 발생 위험을 감소시킬 수 있다. 또한, NMDA 수용체 길항제의 투여는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 감소된 치료 투여량의 사용을 가능하게 하여, 부정적인 환자 경험 또는 투여량 의존적 부작용의 가능성을 감소시킬 수 있다. 유사하게, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 투여는 치료 효과에 필요한 NMDA 수용체 길항제의 양을 감소시킬 수 있으며, 이는 아산화질소와 같은 NMDA 수용체 길항제의 경우, 유도된 비자발적 웃음 및 이와 연관된 일반적인 불안감과 같은 특정 부작용을 완화시킬 수 있다. 따라서, 공동 투여는 환각제 투여로 인한 부정적인 경험의 가능성을 감소시킬 것으로 여겨지는데, 이는 더 적은 환각제가 투여되기 때문이거나, NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 케타민 등)로 인해 환각제가 보다 효율적으로 작용하는 것이 가능하기 때문일 것이다. 유사하게, 이러한 공동 투여는 치료 효과에 필요한 시간 또는 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 케타민 등)의 양을 감소시킬 것이다.

[0483] NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소) 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 상이한 약리학적 경로를 통해 기능한다. 그러나, 두 경로는 궁극적으로 mTOR(라파마이신의 포유류 표적, 또는 라파마이신의 기계론적 표적)에서 캐스케이드에 수렴하는 것으로 보인다. 따라서, NMDA 수용체 길항제와 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 사이에 공유된 작용 메커니즘이 존재하는 것으로 보인다. 구체적으로, mTOR의 신호 전달 경로는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 활성화와 NMDA 길항작용에 의해 조절될 수 있다. 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 이러한 mTOR 경로의 조절은 두 제제의 병용 투여의 즉각적이고 오래 지속되는 치료적 이점 및 상승적 이점을 뒷받침할 수 있다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 환각성 또는 준-환각성 투여량으로 두 제제를 투여하면 정신과적 부작용 없이 또는 정신과적 부작용을 최소화하면서 치료 효능을 발휘할 수 있다.

[0484] 또한, 전전두엽 피질(PFC)에서 뉴런의 위축은 우울증 및 관련 장애의 병태생리학에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. PFC에서 구조적 및 기능적 가소성을 모두 촉진하는 능력은 해리성 마취제인 케타민의 속효성 항우울제 특성뿐만 아니라 1회 투여 후 장기간 지속되는 효과의 근간이 되는 것으로 가정되어 왔다. 이론에 얽매이는 것은 아니지만, 본원에 개시된 병용 약물 요법은 수치상 척추의 밀도 증가를 포함하여, 신경발생 및 척추발생을 상승적으로 증가시킴으로써 기능하여 장기간 지속되는 치료 이점을 제공하거나 이에 기여할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0485] 병용 약물 요법으로 투여되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제의 비율은 환자(즉, 대상체), 조합의 활성 성분(들) 선택의 동일성, 투여 형태(들), 및 치료 중인 특정 질환 또는 병태에 따라 달라질 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 조합의 특정 비율은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제에 사용된 특정 화합물의 활성, 환자의 연령, 성별, 전반적인 건강, 투여 시간, 배설 속도, 및 치료 중인 특정 질환 또는 병태의 중증도와 같은 다양한 인자에 따라 달라질 것임을 이해해야 한다. 일부 구현예에서, 환자에게 투여되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제의 중량비는 약 1:100 내지 약 100:1, 또는 그 사이의 임의의 범위, 예를 들어 약 1:75, 약 1:50, 약 1:40, 약 1:30, 약 1:20, 약 1:10, 약 1:8, 약 1:6, 약 1:5, 약 1:4, 약 1:3, 약 1:2, 약

2:3, 약 1:1, 및 최대 약 100:1, 최대 약 75:1, 최대 약 50:1, 최대 약 40:1, 최대 약 30:1, 최대 약 20:1, 최대 약 10:1, 최대 약 8:1, 최대 약 6:1, 최대 약 5:1, 최대 약 4:1, 최대 약 3:1, 최대 약 2:1일 수 있다. 특정 상황에서는 이 범위를 벗어난 비율이 사용될 수도 있다.

[0486] 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소)를 순차적인 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 활성 성분은 상이한 시간에 투여하는 것 뿐만 아니라, 이들 활성 성분 또는 활성 성분 중 적어도 2개를 동시에 투여하는 것도 포함한다. 동시 투여는, 예를 들어 각각의 활성 성분의 비율이 고정된 단일 투여 형태 또는 각각의 활성 성분별로 다회의 단일 투여 형태를 대상체에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소)의 투여는, 단일 투여 형태인지 또는 별도의 투여 형태인지 여부에 관계없이, 본원에 제시된 임의의 투여 경로에 의해 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 둘 다는 흡입을 통해, 바람직하게는 에어로졸(예를 들어, 미스트) 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 정맥내(IV) 투여되고, NMDA 수용체 길항제는 흡입을 통해 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 둘 다는 경피 또는 피하 투여된다. 단일 투여 형태 또는 별도의 투여 형태를 위한 흡입용 조성물, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 부형제 등이 본원에 제시되어 있다.

[0487] 본 개시는 본원에 개시된 NMDA 수용체 길항제 중 임의의 하나 이상과 조합하여 본원에 개시된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 중 임의의 하나 이상을 사용하는 병용 약물 요법을 제공한다. 병용 약물 요법의 예는 다음을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다: 식 (I)의 화합물 및 아산화질소, 식 (II)의 화합물 및 아산화질소, 식 (II-a)의 화합물 및 아산화질소, 식 (II-b)의 화합물 및 아산화질소, 식 (II-c)의 화합물 및 아산화질소, 식 (II-d)의 화합물 및 아산화질소, 식 (III)의 화합물 및 아산화질소, 식 (III-a)의 화합물 및 아산화질소, 식 (IV)의 화합물 및 아산화질소, 식 (IV-a)의 화합물 및 아산화질소, 식 (IV-b)의 화합물 및 아산화질소, 식 (V)의 화합물 및 아산화질소, 식 (V-a)의 화합물 및 아산화질소, 식 (V-b)의 화합물 및 아산화질소, 식 (VI)의 화합물 및 아산화질소, 식 (VI-a)의 화합물 및 아산화질소, 식 (VI-b)의 화합물 및 아산화질소, 식 (I)의 화합물 및 케타민, 식 (II)의 화합물 및 케타민, 식 (II-a)의 화합물 및 케타민, 식 (II-b)의 화합물 및 케타민, 식 (II-c)의 화합물 및 케타민, 식 (II-d)의 화합물 및 케타민, 식 (III)의 화합물 및 케타민, 식 (III-a)의 화합물 및 케타민, 식 (IV)의 화합물 및 케타민, 식 (IV-a)의 화합물 및 케타민, 식 (IV-b)의 화합물 및 케타민, 식 (V)의 화합물 및 케타민, 식 (V-a)의 화합물 및 케타민, 식 (V-b)의 화합물 및 케타민, 식 (VI)의 화합물 및 케타민, 식 (VI-a)의 화합물 및 케타민, 식 (VI-b)의 화합물 및 케타민 (조합 내의 임의의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물을 포함함).

[0488] 병용 약물 요법의 특정 예는 다음을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다: 실로시빈 및 아산화질소, 실로신 및 아산화질소, *N,N*-디메틸트립타민 (DMT) 및 아산화질소, 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 및 아산화질소, 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>) 및 아산화질소, 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 및 아산화질소, 실로시빈 및 케타민, 실로신 및 케타민, *N,N*-디메틸트립타민 (DMT) 및 케타민, 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT) 및 케타민, 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (DMT-*d*<sub>10</sub>) 및 케타민, 및 2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub> (5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub>) 및 케타민 (조합 내의 임의의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 입체이성질체, 또는 용매화물을 포함함).

[0489] 본원에 개시된 병용 약물 요법에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 단일 분자 내에서 조합될 수 있다. 바람직하게는, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 적어도 하나의 연결체를 통해 조합된다. 이러한 단일 분자를 사용해 치료하는 동안, 분자의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 부분은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에 결합하고, 분자의 NMDA 수용체 길항제 부분은 NMDA 수용체에 결합하거나, 모두가 결합하여, 치료가 이루어진다.

[0490] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 약학적으로 허용 가능한 전구약물로서 조합된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 전구약물"은 숙주 내에서 대사되어, 예를 들어 가수분해되거나 산화되어, 본 개시의 병용 약물 요법을 형성하는 화합물을 지칭한다. 전구약물의 전형적인 예는 활성 화합물(들)(예를 들어 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제)의 기능적 모이어티 상에서 생물학적으로 불안정한 보호기를 갖는 화합물을 포함한다. 전구약물은 산화되고, 환원되고, 아미노화되고,

탈아미노화되고, 하이드록실화되고, 탈하이드록실화되고, 가수분해되고, 탈가수분해되고, 알킬화되고, 탈알킬화되고, 아실화되고, 탈아실화되고, 인산화되고, 탈인산화되어 활성 화합물(들)을 생산할 수 있는 화합물을 포함한다. 전구약물의 비 제한적인 예는 에스테르, 인산염, 아마이드, 카르바메이트, 또는 우레아와 같은 화학 결합을 통해 조합된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제를 함유하는 화합물 또는 제형일 것이다.

[0491] 약학적 조성물

[0492] 또한, 병용 약물 요법에 사용하기 위한 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 둘 다를 단일 투여 형태로 함유할 수 있거나, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로 제공될 수 있다. 일반적으로, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 부형제와도 함께 제형화된다.

[0493] "약학적 조성물"은 활성 성분(들)과 약학적으로 허용 가능한 부형제와 같은 다른 화학적 성분의 혼합물을 지칭한다. 조성물의 하나의 목적은 병용 약물 요법을 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 활성 성분(들)을 이의 구현예 중 어느 하나의 형태로 투여하는 것을 용이하게 하는 것이다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 약학적 조성물에 존재하는 유일한 활성 성분(들)이다.

[0494] 본원에서 사용되는 용어 "활성 성분"은 약학적 조성물 내의 생물학적으로 활성인 성분, 예를 들어 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제로서 위에서 기술된 화합물 중 하나 이상, NMDA 수용체 길항제로서 위에서 기술된 화합물 중 하나 이상, 및 이들의 임의의 혼합물을 지칭한다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 그 자체로서 투여되거나, 활성 성분(들)을 약학적으로 허용 가능한 부형제와 조합하여 함유하는 약학적 조성물로서 투여될 수 있다. 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 본원에 개시된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 함유할 수 있다.

[0495] 단위 투여량 제제 중 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제의 양은 활성 성분(들)의 특정 적용분야, 투여 경로, 투여 형태, 효능 등에 따라 달라질 수 있거나, 예를 들어 0.001 mg, 0.01 mg, 0.1 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg에서 최대 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg, 50 mg, 45 mg, 40 mg, 35 mg, 30 mg의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 제공하도록 조정되거나, 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 여겨지는 경우 이와 달리 조정될 수 있다. 필요한 경우, 조성물은 양립할 수 있는 다른 활성 성분을 함유할 수도 있다.

[0496] 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 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 함께 제형화되는 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물의 단일 동위원소 또는 동위원소 혼합물, 또는 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 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<sub>10</sub>과 함께 제형화된 약학적 조성물은 대상 화합물의 동위이성질체, 예를 들어 DMT-d<sub>9</sub>, DMT-d<sub>8</sub> 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.

[0497] 일부 구현예에서, 중수소를 갖는 화합물 내의 임의의 위치는, 해당 중수소의 부위에서 적어도 10 원자%, 적어도

20 원자%, 적어도 25 원자%, 적어도 30 원자%, 적어도 40 원자%, 적어도 45 원자%, 적어도 50 원자%, 적어도 60 원자%, 적어도 70 원자%, 적어도 80 원자%, 적어도 90 원자%, 적어도 95 원자%, 적어도 99 원자%의 최소 중수소 혼입을 갖는다.

[0498] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제, 및 마찬가지로 NMDA 수용체 길항제는, 거울상 이성질체적으로 순수한 형태로, 또는 라세미 혼합물로서 약학적 조성물에 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.

[0499] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 단일 약학적 조성물로 조합될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소) 둘 다는 흡입에 적합한 단일 약학적 조성물로, 바람직하게는 에어로졸(예: 미스트) 형태로 함께 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 케타민) 둘 다는 경피 또는 피하 투여에 적합한 단일 약학적 조성물로, 예를 들어 경피 패치로 함께 투여된다.

[0500] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도의 약학적 조성물로서 투여된다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 제1 약학적으로 허용 가능한 부형제와 제형화되어 제1 약학적 조성물을 형성할 수 있고, NMDA 수용체 길항제는 제2 약학적으로 허용 가능한 부형제와 제형화되어 제2 약학적 조성물을 형성할 수 있다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 제1 조성물 및 NMDA 수용체 길항제를 포함하는 제2 조성물은 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제(예: DMT, 5-MeO-DMT, DMT-d<sub>10</sub>, 5-MeO-DMT-d<sub>10</sub> 등)를 함유하는 제1 약학적 조성물은 정맥내 투여와 같은 비경구 전달에 적합하고, NMDA 수용체 길항제(예: 아산화질소)를 함유하는 제2 약학적 조성물은 치료 가스 혼합물과 같은 흡입 투여에 적합하다.

[0501] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 별도로 제형화되지만, 투여 직전에 단일 약학적 조성물로 조합된다. 하나의 비제한적인 예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 용액으로서 제형화될 수 있고, NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소)는 치료 가스 혼합물로 제형화될 수 있다. 그런 다음, 용액으로 용해된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 액적을 함유하는 에어로졸, 바람직하게는 미스트가 생성될 수 있으며, 액적은 NMDA 수용체 길항제를 함유하는 치료 가스 혼합물의 기상 내에 분산된다. 그런 다음, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 모두가 조합된 에어로졸이 흡입을 통해 환자에게 투여될 수 있다. 또 다른 비제한적인 예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 용액으로서 제형화될 수 있고, NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소)는 치료 가스 혼합물로 제형화될 수 있다. 그런 다음, 용액으로 용해된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 액적을 함유하는 에어로졸, 바람직하게는 미스트가 생성될 수 있으며, 액적은 예를 들어 가열된 헬륨-산소(heliox) 혼합물의 기상 내에 분산된다. 그런 다음, 가열된 헬륨-산소 혼합물의 기상 내에 분산된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 함유하는 에어로졸은 흡입을 통해 환자에게 투여하기 위해 NMDA 수용체 길항제를 함유하는 치료 가스 혼합물과 조합될 수 있다.

[0502] "약학적으로 허용가능한 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 투여용으로 본 개시의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제와 함께 제형화되는 비히클, 희석제, 보조제, 담체, 또는 임의의 다른 보조 성분 또는 지지 성분을 지칭한다. 이러한 약학적 부형제는 물 또는 오일과 같은 액체일 수 있으며, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 석유, 동물,

식물, 또는 합성 기원의 것들을 포함한다. 약학적 부형제는 물, 식염수, 검 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 우레아 등일 수 있다. 약학적 부형제는, 예를 들어 흡입을 통한 투여를 위한 담체로서 작용하기 위한 하나 이상의 가스를 포함할 수 있다. 추가로, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 맛 차폐제(taste masking), 착색제, 및 다른 약학적 첨가제가 개시된 조성물에, 예를 들어 후술되는 것들에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 흡입을 통해 투여하는 데 유용한 담체이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 에어로졸 담체이며, 이는 이하에서 더 상세히 설명될 것이다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 비경구 투여, 예컨대 정맥내 투여에 유용하다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 경피 또는 피하 투여에 유용하다.

[0503] 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.

[0504] 약학적 조성물은 캡슐, 정제, 알약, 펠릿, 캔디, 분말, 과립, 시럽, 엘릭서, 용액, 현탁액, 유화액, 좌제, 또는 이들의 서방형 제형의 형태를 취하거나, 포유동물에게 투여하기에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 일부 경우, 약학적 조성물은 인간에게 경구 또는 정맥 내 투여하기에 적합한 약학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 투여되도록 제형화된다. 적절한 약학적 부형제 및 이의 제형화 방법의 예는 Alfonso R. Gennaro(ed.)의 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. Easton, Pa., 제19판, 1995, Chapters 86, 87, 88, 91, 및 92]에 기술되어 있으며, 본 문헌은 참조로서 본원에 통합된다. 부형제의 선택은 부분적으로 특정 활성 성분(들) 뿐만 아니라 조성물을 투여하는 데 사용되는 특정 방법에 의해서도 결정될 것이다. 따라서, 약학적 조성물의 매우 다양한 적절한 제형이 존재한다. 액체 형태 제제는 용액 및 유화제, 예를 들어 물, 물/프로필렌 글리콜 용액, 또는 유기 용매를 포함한다. 포유동물에게 투여될 때, 본 개시의 화합물 및 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제는 멸균 상태일 수 있다. 일부 경우에, 예를 들어 대상 화합물이 정맥 내 투여되거나 흡입에 의해 투여될 때, 물, 식염수 용액, 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액과 같은 수성 매질이 비히클로서 사용된다.

[0505] 후술하는 바와 같이, 본 개시의 약학적 조성물은 다음에 적합한 것들을 포함하여, 고형분, 반-고형분, 또는 액체 형태로 투여되도록 특별히 제형화될 수 있다:

[0506] A. 경구 투여, 예를 들어 구강, 설하, 및 전신 흡수를 목표로 하는 드렌치(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 필름, 또는 캡슐, 볼루스, 분말, 과립, 시럽, 혀에 도포하기 위한 페이스트;

[0507] B. 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 서방형 제형으로서 피하, 근육내, 정맥내, 또는 경막의 주사에 의한 비경구 투여;

[0508] C. 예를 들어 페서리, 크림, 또는 발포체로서 질내 또는 직장내 투여하는 것과 같이 피부, 또는 오리피스 및/또는 점막 표면에 도포되는 크림, 연고, 또는 서방형 패치 또는 스프레이로서의 국소 도포/경피 투여;

[0509] D. 지연 방출형, 연장 방출형, 장기 방출형, 지속 방출형, 박동 방출형, 조절 방출형, 가속 방출형, 속방형, 표적화 방출형, 예정 방출형, 및 위 머무름 투여 형태를 포함하는 변형 방출형 투여 형태로서, 당업자에게 알려진 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있는 변형 방출형 투여 형태(진술한 Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Rathbone (Eds.) 등의 문헌[Modified-Release Drug Delivery Technology, Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: New York, N.Y., 2002; Vol. 126] 참조); 및

[0510] E. 예를 들어 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서의 흡입 투여.

[0511] 개시된 약학적 조성물 중 어느 하나의 변형 방지 투여 형태/포장이 고려된다.

[0512] A. 경구 투여

[0513] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 장/위 전달 경로뿐만 아니라 구강내 경로, 예컨대 구강내, 설측, 및 설하 투여 모두를 포함하여, 경구 투여를 위한 고형분, 반고형분, 또는 액체 투여 형태로 제공될 수 있다. 적절한 경구 투여 형태는, 정제, 캡슐, 알약, 트로슈, 로젠, 파스티유, 카세트, 펠릿, 의료용 추잉 검, 과립, 벌크 분말, 발포성 또는 비-발포성 분말 또는 과립, 용액, 유화액, 현탁액, 용액, 웨이퍼, 스프링클, 엘릭서 및 시럽을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 활성 성분(들)에 추가하여, 약학적 조성물은, 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 윤활제, 활택제, 착색제, 염료-이동 억제제, 감미제, 및 향미제를 포함하나 이에 한정되지 않는 하나

이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다.

- [0514] 결합제 또는 과립화제는 타정 후 정제가 온전한 상태를 유지하도록 정제에 응집성을 부여한다. 적절한 결합제 또는 과립화제는: 옥수수 전분, 감자 전분, 및 사전-젤라틴화된 전분(예를 들어, STARCH 1500)과 같은 전분; 젤라틴; 수크로오스, 글루코오스, 텍스트로스, 당밀 및 락토오스와 같은 당류; 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리시 모스 추출물, 판와르(Panwar) 검, 가티 검, 이사골(isabgol) 껍질의 점액, 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검(Veegum), 라흐 아라보갈락탄, 분말 트라가칸스, 및 구아 검과 같은 천연 및 합성 검; 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스 나트륨, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC)와 같은 셀룰로오스; AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, Pa.)와 같은 미정질 셀룰로오스; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0515] 적절한 충전제는: 탈크, 칼슘 카르보네이트, 미정질 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 텍스트레이트, 카올린, 만니톨, 실리산, 소르비톨, 전분, 전-젤라틴화 전분, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 결합제 또는 충전제는 본원에 개시된 약학적 조성물 중 50 내지 약 99 중량%로 존재할 수 있다.
- [0516] 적절한 희석제는: 디칼슘 포스페이트, 칼슘 설페이트, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스, 이노시톨, 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 클로라이드 나트륨, 건조 전분, 및 분말 설탕을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 만니톨, 락토오스, 소르비톨, 수크로오스 및 이노시톨과 같은 특정 희석제는, 충분한 양으로 존재할 경우, 일부 압축된 정제에 씌움에 의한 입안에서의 봉해를 허용하는 특성을 부여할 수 있다. 이러한 압축된 정제는 chewable 정제로서 사용될 수 있다.
- [0517] 적절한 봉해제는: 한천; 벤토나이트; 메틸셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스; 목재 생성물; 천연 스펀지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 구아 검 및 Veegum HV와 같은 검; 시트러스 펄프; 크로스카멜로오스와 같은 가교 결합된 셀룰로오스; 크로스포비돈과 같은 가교 결합된 중합체; 가교 결합된 전분; 칼슘 카르보네이트; 전분 글리코레이트 나트륨과 같은 미정질 셀룰로오스; 폴라크틸린 칼륨; 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 및 사전-젤라틴화 전분과 같은 전분; 점토; 알긴(algin); 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 본원에 개시된 약학적 조성물 중 봉해제의 양은 제형의 유형에 따라 상이하며, 당업자가 쉽게 식별할 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물은, 예를 들어 약 0.5 내지 약 15 중량% 또는 약 1 내지 약 5 중량%의 봉해제를 함유할 수 있다.
- [0518] 적절한 윤활제는: 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; 팜콩유, 목화씨유, 해바라기유, 참기름, 올리브유, 옥수수유, 및 대두유를 포함하는 수소화 식물성 오일; 징크 스테아레이트; 에틸 올레에이트; 에틸 라우레이트; 한천; 전분; 리코포디움; AEROSIL® 200(W.R. Grace Co., Baltimore, Md.) 및 CAB-O-SIL®(Cabot Co. Boston, Mass.)과 같은 실리카 또는 실리카 겔; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 본원에 개시된 약학적 조성물은 예를 들어 약 0.1 내지 약 5 중량%의 윤활제를 함유할 수 있다.
- [0519] 적합한 활택제는, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, CAB-O-SIL®(Cabot Co. Boston, Mass.), 및 무석면 탈크를 포함한다. 착색제는, 승인된, 인증된, 수용성 FD&C 염료, 및 알루미늄 수화물에 현탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 컬러 레이크 및 이들의 혼합물을 포함한다. 컬러 레이크는 수용성 염료를 중금속의 수산화물에 흡착함으로써 생성된 해당 염료의 불용성 형태의 조합이다. 향미제는, 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 페퍼민트 및 메틸 살리실레이트와 같은 기분 좋은 맛 감각을 생성하는 화합물의 합성 배합물을 포함한다. 감미제는, 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 사카린 및 아스파탐과 같은 인공 감미료를 포함한다. 적절한 유화제는, 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트(TWEEN® 20), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트 80(TWEEN® 80), 및 트리에탄올아민 올레에이트를 포함한다. 현탁제 및 분산제는, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 펙틴, 트라가칸트, 비검(Veegum), 아카시아, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 보존제는, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산 첨가물, 벤조에이트 나트륨 및 알코올을 포함한다. 습윤제는, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올레에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르를 포함한다. 용매는, 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올, 및 시럽을 포함한다. 유화액에 사용되는 비-수성 액체의 예는 미네랄 오일 및 목화씨 오일을 포함한다. 유기산은 구연산 및 타르타르산을 포함한다.

다. 이산화탄소의 공급원은 비카르보네이트 나트륨 및 카르보네이트 나트륨을 포함한다.

- [0520] 다수의 부형제가 동일한 제형 내에서도 다양한 기능을 수행할 수 있음을 이해해야 한다.
- [0521] 본원에 개시된 약학적 조성물은 압축된 정제, 정제 분쇄물, 추어블 로렌지, 신속하게 용해되는 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용 코팅 정제, 당-코팅 또는 필름-코팅 정제로서 제형화될 수 있다. 장용 코팅 정제는 위산의 작용에 저항하지만 장에서 용해되거나 분해되는 물질로 코팅된 압축 정제이며, 따라서, 활성 성분(들)을 위의 산성 환경으로부터 보호한다. 장용 코팅은, 지방산, 지방, 페닐살리실레이트, 왁스, 셀락, 암모니아화 셀락, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 당-코팅 정제는 당 코팅으로 둘러싸인 압축된 정제이며, 이는 불쾌한 맛 또는 냄새를 커버하고 정제를 산화로부터 보호하는 데 도움이 될 수 있다. 필름-코팅 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 필름으로 덮인 압축된 정제이다. 필름 코팅제는, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 필름 코팅은 당 코팅과 동일한 일반적인 특성을 부여한다. 다중 압축 정제는, 층상 정제, 및 프레스-코팅 또는 건식-코팅 정제를 포함하는, 하나 이상의 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제이다.
- [0522] 정제 투여 형태는 분말화, 결정질, 또는 과립 형태의 활성 성분(들)로부터 단독으로 제조되거나, 결합제, 붕해제, 방출 조절 중합체, 윤활제, 희석제, 및/또는 착색제를 포함하는, 본원에 기술된 하나 이상의 부형제와 함께 제조될 수 있다. 향미제 및 감미제는 추어블 정제 및 로렌지의 제형에 특히 유용하다.
- [0523] 본원에 개시된 약학적 조성물은 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 전분, 또는 갈습 알기네이트로부터 제조될 수 있는 연질 또는 경질 캡슐로서 제형화될 수 있다. 건식 충전 캡슐(DFC)로도 알려진 경질 젤라틴 캡슐은 2개의 섹션으로 구성되는데, 이 중 하나가 다른 하나 위로 미끄러져 들어가면서 활성 성분(들)을 완전히 둘러싼다. 연질 탄성 캡슐(SEC)은, 글리세린, 소르비톨, 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화되는 젤라틴 셸과 같은 연질의 구형 셸이다. 연질 젤라틴 셸은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적절한 보존제는 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 것들이다. 본원에 개시된 액상, 반고형분, 및 고형분 투여 형태는 캡슐 내에 캡슐화될 수 있다. 적절한 액상 및 반고형분 투여 형태는 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일, 또는 중성지방 중의 용액 및 현탁액을 포함한다. 캡슐은 또한 활성 성분(들)의 용해를 변형시키거나 유지하기 위해 당업자에게 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.
- [0524] 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은 경구 붕해정(ODT)(때때로 속붕해성 정제, 구강분산성 정제, 또는 속분산성 정제로도 지칭됨), 또는 구강분산성 필름(ODF)(또는 웨이퍼)을 포함하는, 구강분산성 투여 형태(ODx)일 수 있다. 이러한 투여 형태는, 위장관을 통해 경구 투여하는 것과 비교하여 생체이용률을 증가시키고 더 신속하게 작용을 개시하기 위해 구강내 투여되거나, 구강의 점막 내층을 통해 경점막 투여될 때(예를 들어 혀측, 설측, 및 설하 투여될 때), 활성 성분(들)이 위에 도달하기 전에 흡수될 수 있게 한다.
- [0525] 구강 붕해정은 동결 건조(동결 건조), 몰딩, 분무 건조, 대량 압출 또는 압출과 같은 상이한 기술에 의해 제조될 수 있다. 바람직하게는, 경구 붕해정은 동결건조로 제조된다. 일부 구현예에서, 경구 붕해정은 구강 내에 수용된 후 약 90초 미만, 약 60초 미만, 약 30초 미만, 약 20초 미만, 약 10초 미만, 약 5초 미만, 또는 약 2초 미만에 붕해되는 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 경구 붕해정은 구강 내에 수용된 후 약 90초 미만, 약 60초 미만, 또는 약 30초 미만에 붕해되는 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 경구 붕해정은 구강 내에 수용된 후 약 90초 미만, 약 60초 미만, 약 30초 미만, 약 20초 미만, 약 10초 미만, 약 5초 미만, 또는 약 2초 미만에 분산되는 형태를 지칭한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은, 약 30초 이하, 약 20초 이하, 약 10초 이하, 약 5초 이하, 약 2초 이하의 미국 파마코페이아(United States Pharmacopeia(USP)) 붕해 시험 <701>에 따른 붕해 시간을 갖는, 구강 붕해정(ODT)과 같은, 구강분산성 투여 형태의 형태이다. 예컨대, 서방형으로 적용될 경우, 예를 들어, 30분 이하, 20분 이하, 10분 이하, 5분 이하, 4분 이하, 3분 이하, 2분 이하의 정도로, 미국 파마코페이아(USP) 붕해 시험 <701>에 따른 보다 긴 붕해 시간을 갖는, 구강분산성 투여 형태가 또한 고려된다.
- [0526] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조된 구강분산성 투여 형태, 예컨대 동결건조된 ODT의 형태이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 구강분산성 투여 형태(예를 들어, 동결건조된 ODT)는, 매트릭스-형성제 및 본원에 제시된 것과 같은 다른 부형제, 예를 들어 동결보호제, 보존제, 향산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등 중 하나 이상을 함유하는 약물의 동결-전 수성 제형으로부터의 물의 승화에 의해 다공성 매트릭스를 생성함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태는 성공적인 제형의 개발을 보장하기 위해 함께 작용하는 동결건조된 매트릭스 시스템의 2개의 성분 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 성분은 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, 텍스트란, 알기네이트 및 말토텍스트린이다. 이러한 성분은 형상을 유지하고 투여 형태에 기계적 강

도를 제공한다(결합제). 일부 구현예에서, 제2 성분은 매트릭스-지지/붕해-항상제, 예컨대 수크로오스, 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미정질 셀룰로오스, 디포스페이트 칼슘, 및/또는 전분이며, 이는 수용성 중합체에 의해 제공된 다공성 프레임워크를 시멘트화함으로써 작용하고, 구강분산성 투여 형태의 붕해를 가속시킨다. 일부 구현예에서, 동결건조된 구강분산성 투여 형태(예를 들어, 동결건조된 ODT)는 젤라틴 및 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 구강분산성 투여 형태(예를 들어, 동결건조된 ODT)는 젤라틴, 만니톨, 및 하나 이상의 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등을 포함하며, 여기에서 특히 시트르산이 언급된다. ODT 제형의 비제한적인 예는 Zydys® 경구 분산성 정제(Catalent로부터 입수 가능함)이다. 일부 구현예에서, ODT 제형(예: Zydys® 경구 분산성 정제)은 젤라틴과 같은 하나 이상의 수용성 중합체, 하나 이상의 매트릭스 물질, 충전제, 또는 만니톨과 같은 희석제, 활성 성분(들), 및 임의로 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 및/또는 향미제를 포함한다. 일부 구현예에서, ODT 제형(예: Zydys® 경구 분산성 정제)은 젤라틴, 만니톨, 활성 성분(들), 및 구연산 및/또는 타르타르산을 포함한다.

[0527] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 동결건조된 구강분산성 필름(ODF)(또는 웨이퍼)의 형태이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 수분, 산소 및 광을 배제하는 특수 포장에 의해 장기 보관용으로 보호되는 동결건조된 ODF의 형태이다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODF는, 매트릭스-형성제 및 본원에 제시된 것과 같은 다른 비히클, 예를 들어, 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등 중 하나 이상을 함유하는 약물의 동결-건 수성 제형으로부터의 물의 승화에 의해 다공성 매트릭스를 생성함으로써 생성된다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODF는 얇은 수용성 필름 매트릭스를 포함한다. 일부 구현예에서, ODF는 성공적인 제형의 개발을 보장하기 위해 함께 작용하는 동결건조된 매트릭스 시스템의 2개의 성분 프레임워크를 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 성분은, 수용성 중합체, 예컨대 젤라틴, 텍스트란, 알기네이트 및 말토덱스트린이다. 이러한 성분은 형상을 유지하고 필름/웨이퍼에 기계적 강도를 제공한다(결합제). 일부 구현예에서, 제2 성분은 매트릭스-지지/붕해-항상제, 예컨대 수크로오스 및 만니톨이며, 이는 수용성 중합체에 의해 제공된 다공성 프레임워크를 시멘트화함으로써 작용하고, 웨이퍼의 붕해를 가속시킨다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODF는 젤라틴 및 만니톨을 포함한다. 일부 구현예에서, 동결건조된 ODT는 젤라틴, 만니톨, 및 하나 이상의 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등을 포함하며, 여기에서 특히 시트르산이 언급된다.

[0528] 일부 구현예에서, ODF(또는 웨이퍼)는 단층, 이중층, 또는 삼중층을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단층 ODF는 활성 성분(들) 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유한다. 일부 구현예에서, 이중층 ODF는 가용화제와 같은 하나 이상의 부형제를 제1 층에 함유하고, 활성 성분(들)을 제2 층에 함유한다. 이러한 구성은 활성 성분(들)이 부형제와 별개로 저장될 수 있게 하고, 부형제와 활성 성분(들)이 단일 층에 함유되는 경우와 비교하여, 활성 성분(들)의 안정성을 증가시키고, 임의로 조성물의 보관 수명을 증가시킬 수 있다. 삼중층 ODF의 경우, 각각의 층이 상이할 수 있거나, 2개의 층, 예컨대 상부층과 하부층이 실질적으로 동일한 조성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 하부층 및 상부층은 활성 성분(들)을 함유하는 코어층을 둘러싼다. 일부 구현예에서, 하부층 및 상부층은 가용화제와 같은 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 하부층과 상부층은 동일한 조성을 갖는다. 대안적으로, 하부층 및 상부층은 상이한 부형제 또는 상이한 양의 동일한 부형제를 함유할 수 있다. 코어층은 일반적으로 활성 성분(들)을 임의로 하나 이상의 부형제와 함께 함유한다.

[0529] 일부 구현예에서, 활성 성분(들)에 추가하여, 구강분산성 투여 형태(ODx)인 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 구강분산성 투여 형태의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 동결보호제, 보존제, 항산화제, 안정화제, 가용화제, 향미제 등 중 하나 이상을 포함한다.

[0530] 약학적으로 허용가능한 동결보호제의 예는, 수크로오스 및 트레할로스와 같은 이당류, 설포부틸에테르-β-시클로덱스트린(SBEC) 및 히알루론산과 같은 음이온성 중합체, 및 하드록실화 시클로덱스트린을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0531] 약학적으로 허용가능한 보존제의 예는, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조에이트 나트륨 및 알코올을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0532] 조성물의 안정성을 추가로 향상시키기 위해 작용할 수 있는 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는: (1) 아스코르브산, 시스테인 또는 이의 염(시스테인 히드로클로라이드), 비셀페이트 나트륨, 메타비셀페이트 나트륨, 셀파이드 나트륨 등과 같은, 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 수용성 항산화제; 및 (3) 구연산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 포스포르산 등과 같은 금속 킬레이트제.

- [0533] 약학적으로 허용가능한 안정화제의 예는: 지방산, 지방 알코올, 알코올, 장쇄 지방산 에스테르, 장쇄 에테르, 지방산의 친수성 유도체, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 알코올, 탄화수소, 소수성 중합체, 수분 흡수 중합체, 글리세롤, 메티오닌, 모노티오글리세롤, 아스코르브산, 시트르산, 폴리소르베이트, 아르기닌, 시클로덱스트린, 미정질 셀룰로오스, 변형된 셀룰로오스(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스, 나트륨염), 소르비톨, 및 셀룰로오스 겔을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0534] 약학적으로 허용가능한 가용화제(또는 용해 보조제)의 예는: 시트르산, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 메타크릴산 공중합체 LD, 메틸셀룰로오스, 라우릴 설페이트 나트륨, 폴리옥실 40 스테아레이트, 정제된 셀락, 데히드로아세테이트 나트륨, 푸마르산, DL-말산, L-아스코빌 스테아레이트, L-아스파라긴산, 아디프산, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 카세인, 카세인 나트륨, 카르복시비닐 중합체, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 분말 한천, 구아 검, 숙신산, 코폴리비돈, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 타르타르산, 디옥틸나트륨 설포숙시네이트, 제인(zein), 분말 탈지유, 소르비탄 트리올레에이트, 락트산, 알루미늄 락테이트, 아스코르빌 팔미테이트, 하이드록시에틸메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트 숙시네이트, 폴리옥시에틸렌(105) 폴리옥시프로필렌(5) 글리콜, 폴리옥시에틸렌 수산화 캐스터 오일 60, 폴리옥실 35 캐스터 오일, 폴리(나트륨 4-스티렌설포네이트), 폴리비닐아세탈디에틸아미노 아세테이트, 폴리비닐 알코올, 말레산, 메타크릴산 공중합체 S, 라우로마크로골, 설퍼산, 알루미늄 설페이트, 포스포산, 칼슘 다하이드로젠 포스페이트, 도데실벤젠설포네이트 나트륨, 비닐 피롤리돈-비닐 아세테이트 공중합체, 라우로일 사르코시네이트 나트륨, 아세틸 트립토판, 메틸 설페이트 나트륨, 에틸 설페이트 나트륨, 부틸 설페이트 나트륨, 옥틸 설페이트 나트륨, 데실 설페이트 나트륨, 테트라데실 설페이트 나트륨, 헥사데실 설페이트 나트륨, 및 옥타데실 설페이트 나트륨을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. ODT 제형에서와 같이 일부 구현예에서, 이들 중 시트르산이 바람직하다.
- [0535] 향미제는, 과일과 같은 식물로부터 추출된 천연 향미제, 및 기분 좋은 맛 감각 또는 맛 마스킹 효과를 생성하는 화합물의 합성 배합물을 포함한다. 향미제의 예는: 아스파르탐, (나트륨, 칼륨 또는 칼슘 사카린과 같은) 사카린, (나트륨, 칼륨 또는 칼슘 염과 같은) 시클라메이트, 수크랄로스, 아세설팜-K, 타우마틴, 네오히스페리딘, 디히드로칼콘, 암모니아화 글리시리진, 텍스트로스, 말토덱스트린, 프룩토오스, 레볼로오스, 수크로오스, 글루코오스, 야생 오렌지 껍질, 시트르산, 타르타르산, 동록유, 페퍼민트 오일, 메틸 살리실레이트, 스피어민트 오일, 사사프라 오일, 정향 오일, 시나몬, 아네톨, 멘톨, 티몰, 유제놀, 유칼립톨, 레몬, 라임, 및 레몬-라임을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0536]  $\alpha$ -시클로덱스트린,  $\beta$ -시클로덱스트린,  $\gamma$ -시클로덱스트린, 메틸- $\beta$ -시클로덱스트린, 하이드록시에틸  $\beta$ -시클로덱스트린, 하이드록시프로필- $\beta$ -시클로덱스트린, 하이드록시프로필  $\gamma$ -시클로덱스트린, 황산화  $\beta$ -시클로덱스트린, 황산화  $\alpha$ -시클로덱스트린, 설포부틸  $\beta$ -시클로덱스트린과같은 시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체 또한 본원에 기술된 조성물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.
- [0537] 본원에 개시된 것과 같은 활성 성분(들) 및 본원에 기술된 것과 같은 하나 이상의 방출 조절 부형제 또는 담체를 포함하는, 변형된 방출 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 적절한 변형 방출 투여 부형제는 친수성 또는 소수성 매트릭스 장치, 수용성 분리층 코팅, 장용 코팅, 삼투압 장치, 다입자 장치, 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.
- [0538] 또한, 본원에 개시된 화합물 및 장용 코팅 투여 형태로 사용하기 위한 하나 이상의 방출 조절 부형제 또는 담체를 포함하는 장용 코팅 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.
- [0539] 발포성 투여 형태로 사용하기 위한 본원에 개시된 것과 같은 활성 성분(들) 및 하나 이상의 방출 조절 부형제 또는 담체를 포함하는, 발포성 투여 형태의 약학적 조성물이 추가로 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 또한 비-방출 조절 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.
- [0540] 추가적으로, 즉시 방출 성분 및 적어도 하나의 지연 방출 성분을 가지며, 약 0.1 내지 약 24시간(예를 들어, 약 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 10, 22, 또는 24시간)의 시간적으로 분리된 적어도 2개의 연속 펄스 형태로 활성 성분(들)의 불연속 방출을 제공할 수 있는 투여 형태의 약학적 조성물이 개시된다. 약학적 조성물은 본원에 개시된 것과 같은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제; 및 하나 이상의 방출 조절 및 비-방출 조절 부형제 또는 담체, 예컨대 파괴 가능한 반투과성 멤브레인에 적합하고 팽윤성 물질로서 적합한

부형제 또는 담체들을 포함한다.

- [0541] 또한, 대상체에게 경구 투여하기 위한 투여 형태의 약학적 조성물이 본원에 개시되며, 상기 조성물은 본원에 개시된 것과 같은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 중간 반응성 층에 둘러싸인 상태로 포함하며, 상기 중간 반응성 층은 알칼리로 부분적으로 중화되고 양이온 교환 능력을 가진 위액-저항성 중합체 적층 물질 및 위액-저항성 외층을 포함한다.
- [0542] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 속방형 캡슐의 형태이며, 셀룰로오스, 산화철, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트, 및 전분 글리콜레이트 나트륨을 추가로 포함할 수 있다.
- [0543] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 서방형 캡슐의 형태이며, 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 젤라틴, 히프로멜로오스, 산화철, 및 이산화티타늄을 추가로 포함할 수 있다.
- [0544] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 장용 코팅 서방형 정제의 형태이며, 카르나우바 왁스, 크로스포비돈, 디아세틸화 모노글리세리드, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 히프로멜로오스 프탈레이트, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 히도록사이드 나트륨, 스테아릴 푸마레이트 나트륨, 탈크, 이산화티타늄, 및 황색 페릭 옥사이드를 추가로 포함할 수 있다.
- [0545] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구 투여용 장용 코팅 서방형 정제의 형태이며, 칼슘 스테아레이트, 크로스포비돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 산화철, 만니톨, 메타크릴산 공중합체, 폴리소르베이트 80, 포비돈, 프로필렌 글리콜, 카르보네이트 나트륨, 라우릴 설페이트 나트륨, 이산화티타늄, 및 트리에틸 시트레이트를 추가로 포함할 수 있다.
- [0546] 본원에 개시된 약학적 조성물은 유화액, 용액, 현탁액, 엘릭서, 및 시럽을 포함하는 액상 및 반고형분 투여 형태로서 제형화될 수 있다. 유화액은 2상 시스템이며, 여기에서 하나의 액상은 다른 액상 전체에 걸쳐 작은 소구체의 형태로 분산되고, 이는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 유화액은 약학적으로 허용가능한 비수성 액체 또는 용매, 유화제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용가능한 현탁제 및 임의로 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올 용액은 약학적으로 허용 가능한 아세트알, 에컨대 저급 알킬 알데히드의 디(저급 알킬) 아세트알(용어 "저급"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 의미함), 예를 들어 아세트알데히드 디에틸 아세트알; 및 프로필렌 글리콜 및 에탄올과 같은 하나 이상의 하이드록실기를 갖는 수-혼화성 용매를 포함한다. 엘릭서는 투명하고, 감미료가 첨가된, 히드로알코올 용액이다. 시럽은 당, 예를 들어, 수크로오스의 농축된 수용액이며, 보존제를 함유할 수도 있다. 액상 투여 형태의 경우, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액은 투여를 위해 편리하게 측정될 수 있도록, 충분한 양의 약학적으로 허용가능한 액체 담체, 예를 들어 물로 희석될 수 있다.
- [0547] 다른 유용한 액상 및 반고형분 투여 형태는, 본원에 개시된 활성 성분(들)을 함유하는 것, 및 1,2-디메톡시메탄, 디글라임, 트리글라임, 테트라글라임, 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르를 포함하는, 디알킬화 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다(여기에서 350, 550, 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 대략적인 평균 분자량을 지칭함). 이들 제형은, 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 히드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린, 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 포스포산, 메타비설파이트 나트륨, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오카르바메이트와 같은 하나 이상의 항산화제를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약학적으로 허용가능한 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 비설파이트 나트륨, 메타비설파이트 나트륨, 설파이드 나트륨 등과 같은, 수용성 항산화제; (2) 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤 등과 같은 유용성 항산화제; 및 (3) 구연산, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 포스포산 등과 같은 금속 킬레이트제.
- [0548] α-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, γ-시클로텍스트린, 하이드록시에틸 β-시클로텍스트린, 하이드록시프로필 γ-시클로텍스트린, 황산화 β-시클로텍스트린, 황산화 α-시클로텍스트린, 설포부틸 β-시클로텍스트린과 같은 시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체 또한 본원에 기술된 조성물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.
- [0549] 경구 투여용으로 본원에 개시된 약학적 조성물은 또한 리포솜, 미셀, 미소구체, 또는 나노시스템의 형태로 개시될 수 있다.

- [0550] 본원에 개시된 약학적 조성물은 액상 투여 형태로 재구성되는, 비-발포성 또는 발포성, 과립 및 분말로서 개시될 수 있다. 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 유기산 및 이산화탄소의 공급원을 포함할 수 있다.
- [0551] 착색제 및 향미제는 전술한 투여 형태 모두에 사용될 수 있다.
- [0552] 본원에 개시된 약학적 조성물은 원하는 치료 작용을 손상시키지 않는 다른 활성 성분, 또는 원하는 작용을 보충하는 물질과 함께 공동으로 제형화될 수 있다.
- [0553] B. 비경구 투여
- [0554] 본원에 개시된 약학적 조성물은 국소 또는 전신 투여를 위해 주사, 주입, 관류, 또는 이식에 의해 비경구 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 비경구 투여는 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 척수 내, 뇌실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내, 활액 내 및 피하 투여를 포함한다.
- [0555] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 주사 전, 용액, 현탁액, 유화액, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템, 및 액체 중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고형분 형태를 포함하는, 비경구 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 투여 형태는 제약 과학 분야의 숙련자에게 공지된 종래의 방법에 따라 제조될 수 있다(전술한 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 참조).
- [0556] 비경구 투여를 위한 약학적 조성물은, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성 제제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 극저온보호제, 동결보호제, 증점제, pH 조절제, 및 불활성 가스를 포함하나 이에 한정되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.
- [0557] 적절한 수성 비히클은, 물, 식염수, 생리식염수 또는 포스페이트 완충 식염수(PBS), 클로라이드 나트륨 주사제, 링거 주사제, 등장성 텍스트로스 주사제, 멸균수 주사제, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사액을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 비-수성 비히클은, 식물 유래 고정유, 캐스터 오일, 옥수수유, 목화씨유, 올리브유, 땅콩유, 페퍼민트유, 홍화유, 참기름, 대두유, 수소화 식물성 오일, 수소화 대두유, 및 코코넛 오일의 중간-사슬 트리글리세리드, 및 야자수 오일을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 수-혼화성 비히클은, 에탄올, 1,3-부탄디올, 액상 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리딘, 디메틸아세트아미드, 및 디메틸설폭시드를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0558] 적절한 항균제 또는 보존제는, 페놀, 크레졸, 수은류, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤제이트, 티메로살, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 메틸- 및 프로필-과라벤, 및 소르브산을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 등장성 제제는, 클로라이드 나트륨, 글리세린, 및 텍스트로스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 완충제는, 포스페이트 및 시트레이트를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 항산화제는, 비셀과이트 및 메타비셀과이트 나트륨을 포함하는, 본원에 기술된 것들이다. 적절한 국소 마취제는, 프로카인 히드로클로라이드를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 현탁제 및 분산제는, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 것들이다. 적절한 유화제는, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80, 및 트리에탄올아민 올레이트를 포함하는, 본원에 기술된 것들을 포함한다. 적절한 격리제 또는 킬레이트제는 EDTA를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 pH 조절제는, 히드록사이드 나트륨, 히드로클로르산, 시트르산, 및 락트산을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 적합한 착화제는, ca-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, 하이드록시프로필-3-시클로텍스트린, 설포부틸에테르-β-시클로텍스트린, 및 설포부틸에테르 7-0-시클로텍스트린(CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, Kans.)를 포함하는 시클로텍스트린을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0559] 본원에 개시된 약학적 조성물은 단일 투여량 또는 다중 투여량 투여용으로 제형화될 수 있다. 단일 투여량 제형은 앰플, 바이알, 또는 주사기에 포장된다. 다회 투여량 비경구 제형은 정균 농도 또는 정진균 농도의 항균제를 함유한다. 모든 비경구 제형은 당업계에 알려진 것과 같이 및 당업계에서 실시되는 것과 같이 멸균 상태여야 한다.
- [0560] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 즉시 사용 가능한 멸균 용액으로서 개시된다. 일부 구현예에서, 약학적 조성

물은 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.

[0561] 약학적 조성물은 이식형 데포로서 투여하기 위한, 현탁액, 고형분, 반-고형분, 또는 요변성 액체로서 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 외부 중합체 멤브레인에 의해 둘러싸인 고상 내부 매트릭스 중에 분산되는데, 외부 중합체 멤브레인은 체액에 불용성이지만 약학적 조성물 중의 활성 성분(들)은 이를 통과하여 확산될 수 있다.

[0562] 적절한 내부 매트릭스는, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 가소화 또는 비가소화 폴리비닐클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 히드로겔, 콜라겐, 가교 결합된 폴리비닐알코올, 및 가교 결합된 부분 가수분해 폴리비닐 아세테이트 등을 포함한다.

[0563] 적절한 외부 중합체 멤브레인은, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 클로린화 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 테르폴리머, 및 에틸렌/비닐옥시에탄올 공중합체 등을 포함한다.

[0564] C. 국소 투여

[0565] 본원에 개시된 약학적 조성물은 피부, 오리피스, 또는 점막으로 국소 투여될 수 있다. 본원에 기술된 바와 같이, 국소 투여는, (내)진피, 결막, 각막 내, 안구 내, 눈 내, 귀, 경피, 비강, 질, 요도, 호흡기 및 직장 투여를 포함한다.

[0566] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 유화액, 용액, 현탁액, 크림, 겔, 히드로겔, 연고, 분무 분말, 드레싱, 엘릭서, 로션, 현탁액, 팅크제, 페이스트, 발포제, 필름, 에어로졸, 관류제, 분무제, 좌제, 반창고, 피부 패치를 포함하는, 국소 또는 전신 효과를 위한 국소 투여에 적합한 임의의 투약 형태로 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 약학적 조성물의 국소 제형은 멸균 조건 하에서 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합될 수 있고, 필요할 수 있는 임의의 보존제, 완충액, 흡수 강화제, 추진제와 혼합될 수 있는 활성 성분(들)을 함유할 수 있다. 리포솜, 미셀, 미소구체, 나노시스템, 및 이들의 혼합물이 사용될 수도 있다.

[0567] 본원에 개시된 국소 제형에 사용하기에 적절한 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 수성 비히클, 수-혼화성 비히클, 비수성 비히클, 미생물의 성장에 대한 항균제 또는 보존제, 안정화제, 용해도 증강제, 등장성 제제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁제 및 분산제, 습윤제 또는 유화제, 착화제, 격리제 또는 킬레이트제, 침투 증강제, 극저온보호제, 동결보호제, 증점제, 및 불활성 가스를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0568] 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, 활성 성분(들)에 더하여, 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸스, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화아연, 또는 이들의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다.

[0569] 분말 및 분무제는, 활성 성분(들)에 더하여, 락토오스, 탈크, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물과 같은 부형제를 함유할 수 있다. 분무제는 클로로플루오로히드록카본과 같은 통상적인 추진제 및 부탄 및 프로판과 같은 휘발성 미치환 탄화수소를 추가로 함유할 수 있다.

[0570] 경피 전달 장치(예를 들어, 패치)는 활성 성분(들)을 신체에 조절된 방식으로 전달하는 부가적인 이점을 갖는다. 즉, 본 개시의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 정태 농도로 경피 패치를 통해 투여될 수 있고, 이에 의해 활성 성분(들)은 시간 경과에 따라 점진적으로 투여되어, 약물 스파이크 및 이와 연관된 이상반응/독성을 회피한다.

[0571] 본원의 경피 패치 투여 형태는 치료 중인 질환/병태, 사용되는 활성 성분(들), 경피 전달 장치의 투과성 및 크기, 방출 기간 등에 따라 다양한 양의 활성 성분(들)과 함께 제형화될 수 있다. 예를 들어, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 함께 제형화될 때, 단위 투여량 제제는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 특정 적용분야 및 효능에 따라 달라질 수

있거나, 예를 들어 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg에서 100 mg, 95 mg, 90 mg, 85 mg, 80 mg, 75 mg, 70 mg, 65 mg, 60 mg, 55 mg까지 조정되거나, 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절한 것으로 여겨지는 경우 이와 달리 조정될 수 있다. 또 다른 예에서, NMDA 수용체 길항제(예: 케타민)과 함께 제형화될 때, 단위 투여량 제제는 NMDA 수용체 길항제의 특정 적용분야 및 효능에 따라 달라질 수 있거나, 예를 들어 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 70 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg에서 5,000 mg, 4,000 mg, 3,000 mg, 2,000 mg, 1,000 mg, 900 mg, 800 mg, 700 mg, 600 mg, 500 mg, 400 mg, 300 mg, 200 mg까지 조정되거나, 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절한 것으로 여겨지는 경우 이와 달리 조정될 수 있다.

[0572] 개시된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제와 함께 제형화된 경피 패치는 독성을 감소시키면서 지속적인 치료 이점을 달성하기 위해 미세 투여하는 데 적합할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 세로토닌성이지만, 준-정신활성 농도인 경피 패치를 통해, 예를 들어 연장된 기간에 걸쳐, 예컨대 8, 24, 48, 72, 84, 96, 또는 168시간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0573] 활성 성분(들)(즉, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제) 및 임의로 임의의 약학적으로 허용 가능한 부형제(들) 외에도, 경피 패치는 당업자에게 알려진 것과 같은 감압 접착제 층, 배킹, 및 방출 라이너 중 하나 이상을 포함할 수도 있다.

[0574] 경피 패치 투여 형태는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 적절한 배지에 용해시키거나 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 감압 접착제 층을 형성하는 중합체 매트릭스 내에 직접 용해/분산될 수 있다. 이러한 경피 패치를 접착제-내-약물(drug-in-adhesive(DIA)) 패치라고 한다. 바람직한 DIA 패치 형태는 활성 성분(들)이 감압 접착제 중합체 매트릭스 전체에 걸쳐 균일하게 분포되는 것이다. 일부 구현예에서, 활성 성분(들)은 감압 접착제 층과 별개인, 활성 성분(들) + 중합체 매트릭스를 함유하는 층으로 제공될 수 있다. 임의의 경우에, 본 개시의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 피부를 통과하여 유효를 증가시키기 위해 임의로 담체, 투과제/흡수 증강제, 습윤제 등과 같은 적절한 부형제(들)와 함께 제형화될 수 있다.

[0575] 담체 제제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 올레산, 운데칸산, 발레르산, 헵탄산, 펠라곤산, 카프르산, 라우르산, 및 에이코사펜타엔산과 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> 지방산; 옥탄올, 노난올, 올레일 알코올, 데실 알코올 및 라우릴 알코올과 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> 지방 알코올; 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 부틸 스테아레이트, 및 메틸 라우레이트와 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> 지방산의 저급 알킬 에스테르; 디이소프로필 아디페이트와 같은 C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> 산의 디(저급)알킬 에스테르; 글리세릴 모노라우레이트와 같은 C<sub>8</sub>-C<sub>22</sub> 지방산의 모노글리세리드; 테트라히드로푸루릴 알코올 폴리에틸렌 글리콜 에테르; 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜; 2-(2-에톡시에톡시)에탄올; 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르; 폴리에틸렌 산화물의 알킬아릴 에테르; 폴리에틸렌 산화물 모노메틸 에테르; 폴리에틸렌 산화물 디메틸 에테르; 글리세롤; 에틸 아세테이트; 아세토아세트 에스테르; N-알킬피롤리돈; α-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, γ-시클로텍스트린, 또는 2-하이드록시프로필-β-시클로텍스트린과 같은 유도체와 같은 시클로텍스트린; 및 리모넨, 리날올, 미르센, 피넨, 예컨대 α-피넨, 카리오필렌, 시트랄, 유칼립톨 등과 같은 테르펜/테르페노이드; 및 이들의 혼합물.

[0576] 투과제/흡수 증강제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 도데실메틸설폭시드, 옥틸 메틸 설폭시드, 노닐 메틸 설폭시드, 데실 메틸 설폭시드, 운데실 메틸 설폭시드, 2-하이드록시데실 메틸 설폭시드, 2-하이드록시-운데실 메틸 설폭시드, 2-하이드록시도데실 메틸 설폭시드 등과 같은 설폭시드; 폴록사머, CARBOPOL 및 PEMULEN 중 하나 이상을 갖는 수성상, 이소프로필 팔미테이트 및 PPG-2 미리스틸 에테르 프로피오네이트, 및 레시틴 중 하나 이상으로 형성된 지질상으로부터 형성된 것들과 같은 계면활성제-레시틴 유기겔(PLO); 올레일올레에이트 및 올레일 알코올과 같은 지방산, 에스테르, 및 알코올; 레볼린산과 같은 케토산; 디에틸렌 글리콜 모노 에틸 에테르와 같은 글리콜 및 글리콜 에테르; 및 이들의 혼합물.

[0577] 습윤제/결정화 억제제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 폴리비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트, 및 이들의 혼합물.

[0578] 감압 접착제 층은 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 중합체로부터 형성될 수 있다: 아크릴(알킬 아크릴을 포함하는 폴리아크릴레이트), 폴리비닐 아세테이트, 천연 및 합성 고무(예를 들어, 폴리이소부틸렌), 에틸렌비닐

아세테이트 공중합체, 폴리실록산, 폴리우레탄, 가소화된 폴리에테르 블록 아미드 공중합체, 가소화된 스티렌-부타디엔 고무 블록 공중합체, 및 이들의 혼합물. 본 발명의 경피 패치에 사용되는 감압 접착제 층은 아크릴 중합체 감압 접착제, 바람직하게는 아크릴 공중합체 감압 접착제로 형성될 수 있다. 아크릴 공중합체 감압 접착제는 임의로 하나 이상의 알킬 (메타)아크릴레이트(예를 들어, 2-에틸헥실 아크릴레이트); 아릴 (메트)아크릴레이트; 아릴알킬 (메트)아크릴레이트; 및 하이드록시알킬 (메트)아크릴레이트(예를 들어, 하이드록시에틸 아크릴레이트, 2-하이드록시프로필 아크릴레이트, 3-하이드록시프로필 아크릴레이트, 4-하이드록시부틸 아크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 및 4-하이드록시부틸 메타크릴레이트), (메트)아크릴레이트(예를 들어, 아크릴산)를 함유하는 카르복시산, 및 알콕시 (메트)아크릴레이트(예를 들어, 메톡시에틸 아크릴레이트)와 같은 작용기를 갖는 (메트)아크릴레이트를 하나 이상의 공중합체화가 가능한 단량체(예: 비닐 피롤리돈, 비닐 아세테이트 등)와 공중합화함으로써 수득될 수 있다. 아크릴 감압 접착제의 특정 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: DURO-TAK 87-900A, DURO-TAK 87-9301, DURO-TAK 87-4098, DURO-TAK 87-2074, DURO-TAK 87-235A, DURO-TAK 87-2510, DURO-TAK 87-2287, DURO-TAK 87-4287, DURO-TAK 87-2516, DURO-TAK 387-2052, 및 DURO-TAK 87-2677과 같은 DURO-TAK 제품(Henkel).

[0579] 본 발명의 경피 패치에 사용되는 배킹은 필름, 부직포, 일본 종이, 면 식물, 편직 식물, 직조 식물, 및 부직포 식물과 필름의 적층된 복합체와 같은 가요성 배킹을 포함할 수 있다. 이러한 배킹은 바람직하게는 피부와 밀접하게 접촉할 수 있고 피부의 움직임에 따라 움직일 수 있는 부드러운 물질 및 패치의 장기간 사용 후 피부 발진 및 다른 불편함을 억제할 수 있는 물질로 구성된다. 배킹 재료의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다: 예를 들어, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌 나프탈레이트, 폴리스티렌, 나일론, 면, 아세테이트 레이온, 레이온, 레이온/폴리에틸렌 테레프탈레이트 복합체 몸체, 폴리아크릴로니트릴, 폴리비닐 알코올, 아크릴 폴리우레탄, 에스테르 폴리우레탄, 에테르 폴리우레탄, 스티렌-이소프렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔-스티렌 공중합체, 스티렌-에틸렌-프로필렌-스티렌 공중합체, 스티렌-부타디엔 고무, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 또는 셀로판. 바람직한 배킹은 활성 성분(들)을 흡착하거나 방출하지 않는다. 활성 성분(들)의 흡착 및 방출을 억제하고, 활성 성분(들)의 경피 흡수성을 개선하고, 피부 발진 및 다른 불편함을 억제하기 위해, 배킹은 바람직하게는 전술한 물질로 구성된 하나 이상의 층을 포함하고 수증기 투과성을 갖는다. 배킹의 특정 예는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막 필름 9702, 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막 필름 9716, 3M COTRAN 폴리에틸렌 막 필름 9720, 3M COTRAN 에틸렌 비닐 아세테이트 막필름 9728 등과 같은 3M COTRAN 제품.

[0580] 본 발명의 경피 패치에 사용되는 방출 라이너는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 방출 코팅으로 처리된 일측 또는 양측을 갖는 폴리에스테르 필름, 방출 코팅으로 처리된 폴리에틸렌 적층된 고품질 종이, 및 방출 코팅으로 처리된 글라신 종이. 방출 코팅은 플루오로중합체, 실리콘, 플루오로실리콘, 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 방출 코팅일 수 있다. 방출 라이너는 패키지로부터 경피 패치를 쉽게 꺼내기 위해 불균일한 표면을 가질 수 있다. 방출 라이너의 예는 다음을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다: 3M SCOTCHPAK 9744, 3M SCOTCHPAK 9755, 3M SCOTCHPAK 9709, 및 3M SCOTCHPAK 1022와 같은 3M으로부터의 SCOTCHPAK 제품.

[0581] 하나 이상의 자극제(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨, 폴록사머, 소르비탄 모노에스테르, 글리세릴 모노올레이트, 향신료 등)와 함께 제형화된 남용 억제층과 같은 다른 층이 또한 사용될 수 있다.

[0582] 경피 패치 투여 형태를 사용하여 본원에 개시된 방법은, 바람직하게는 최대 168시간의 기간, 예를 들어 2 내지 96시간, 또는 4 내지 72시간, 또는 8 내지 24시간, 또는 10 내지 18시간, 또는 12 내지 14시간과 같은 연장된 기간에 걸쳐 소량의 활성 성분(들)의 전신 전달을 제공한다. 특히, 본 개시의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 유해하거나 바람직하지 않은 부작용이 회피될 수 있도록 작고, 안정적이고, 일관된 투여량으로 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 세로토닌성이지만, 준-정신활성 농도로 경피 투여된다.

[0583] 따라서, 중추신경계(CNS) 장애, 심리학적 장애, 또는 자율신경계(ANS) 장애와 같은 세로토닌 5-HT<sub>2A</sub> 수용체와 연관된 질환 또는 장애, 또는 N-메틸-D-아스파르트산(NMDA) 활성화에 의해 조절되는 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 경피 패치를 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 투여하는 단계를 포함한다. 여기서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 경피 패치의 기질로부터(예를 들어, 감압 접착제 층으로부터) 대상체의 피부를 통과하여 대상체의 혈류 내로 확산될 수 있다.

- [0584] 예시적인 접착제-내-약물(DIA) 패치 제형은, 각각 DIA 패치 제형의 총 중량을 기준으로, 5 내지 30 중량%의 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 케타민), 5 내지 30 중량%의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제(DMT, DMT-d<sub>10</sub> 등), 30 내지 70 중량%의 감압 접착제(예: DURO-TAK 387-2052, DURO-TAK 87-2677, 및 DURO-TAK 87-4098), 1 내지 10 중량%의 투과제/흡수 증강제(예: 올레일레이트, 올레일 알코올, 레블린산, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 등), 및 5 내지 25 중량%의 결정화 억제제(예: 폴리비닐 피롤리돈-코-비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 등)을 포함할 수 있지만, 본원의 교시를 고려하여 많은 변형이 가능하다는 것을 이해해야 한다.
- [0585] 자동 주사 장치는 본원에 개시된 조성물을 환자에게 전달하기 위한 방법을 제공한다. 본원에 개시된 조성물은 다수의 공지된 장치를 통해 자동 주사 장치를 사용하여 환자에게 투여될 수 있으며, 이의 비제한적인 목록은 경피, 피하 및 근육내 전달을 포함한다.
- [0586] 일부 경피, 피하 또는 근육내 적용에서, 본원에 개시된 조성물은 피부를 통해 흡수된다. 수동 경피 패치 장치는 종종 피부의 외부층에 배치되는 흡수층 또는 막을 포함한다. 막은 일반적으로 조성물을 환자에게 전달하기 위해 피부를 통해 흡수될 수 있게 하는 물질의 투여량을 함유한다. 통상적으로, 피부의 외부층을 통해 쉽게 흡수되는 물질만이 이러한 경피 패치 장치로 전달될 수 있다.
- [0587] 본원에 개시된 다른 자동 주입 장치는 개시된 조성물의 전달을 개선하기 위해 증가된 피부 투과성을 제공하도록 구성된다. 피부 내로, 피부를 가로질러, 또는 근육내로 조성물의 전달을 개선하기 위해 투과성을 증가시키는 데 사용되는 구조의 비제한적인 예는, 일부 실시예에서 본원에 개시된 조성물로 코팅될 수 있는 하나 이상의 마이크로니들의 사용을 포함한다. 대안적으로, 중공형 마이크로니들은 피부의 외부층 아래로 개시된 조성물을 전달하기 위한 유체 채널을 제공하는 데 사용될 수 있다. 본원에 개시된 다른 장치는, 이온토포레시스, 초음파포레시스, 역 이온토포레시스, 또는 이들의 조합에 의한 경피 전달, 및 약물 전달을 용이하게 하기 위해 피부 투과성을 증가시키는 당업계에 공지된 다른 기술을 포함한다.
- [0588] 약학적 조성물은 또한, 전기천공, 이온삼투요법, 음파요법, 초음파영동, 및 마이크로니들 또는 바늘 없는 주사, 예컨대 POWDERJECT™(Chiron Corp., Emeryville, Calif.), 및 BIOJECT™(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, Oreg.)에 의해 국소 투여될 수 있다.
- [0589] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 연고, 크림, 및 겔의 형태로 개시될 수 있다. 적절한 연고 부형제는, 예를 들어 라드, 벤조인화 라드, 올리브 오일, 목화씨 오일, 및 다른 오일, 백색 바셀린을 포함하는, 유성 또는 탄화수소 비히클; 친수성 바셀린, 하이드록시스테아린 설페이트, 및 무수 라놀린과 같은 유화성 또는 흡수 비히클; 친수성 연고와 같은 물-제거식 비히클; 다양한 분자량의 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 수용성 연고 비히클; 세틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 라놀린, 및 스테아린산을 포함하는, 유화액 비히클, 유중수(W/O) 유화액 또는 유중수(O/W) 유화액을 포함한다(전술한 Remington: The Science and Practice of Pharmacy 참조). 이들 비히클은 연화제이지만 대체적으로 향산화제 및 보존제의 첨가를 필요로 한다.
- [0590] 적절한 크림 베이스는 수중유 또는 유중수일 수 있다. 크림 부형제는 물로 세척할 수 있고, 유성상, 유화제, 및 수성상을 함유한다. 유성상은 "내부" 상이라고도 불리며, 이는 대체적으로 바셀린 및 세틸 또는 스테아릴 알코올과 같은 지방 알코올로 구성된다. 수성상은, 일반적으로, 반드시 그런 것은 아니지만, 부피에서 유성상을 초과하고, 대체적으로 습윤제를 함유한다. 크림 제형의 유화제는 비이온성, 음이온성, 양이온성, 또는 양쪽성 계면활성제일 수 있다.
- [0591] 겔은 반고형분, 현탁-유형 시스템이다. 단일-상 겔은 액상 담체 전체에 걸쳐 실질적으로 균일하게 분포된 유기 거대분자를 함유한다. 적합한 겔화제는, 카르보머, 카르복시폴리아킬렌, Carbopol®과 같은 가교 결합된 아크릴산 중합체; 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 및 폴리비닐알코올과 같은 친수성 중합체; 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 및 메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 중합체; 트라가칸트 및 잔탄 검과 같은 검; 알기네이트 나트륨; 및 젤라틴을 포함한다. 균일한 겔을 제조하기 위해, 알코올 또는 글리세린과 같은 분산제가 첨가될 수 있거나, 겔화제는 분쇄, 기계적 혼합, 및/또는 교반에 의해 분산될 수 있다.
- [0592] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 좌제, 페사리, 부기(bougy), 찜질제 또는 습포제, 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 반창고, 피임제, 연고, 용액, 유화액, 현탁액, 탐폰, 겔, 발포체, 분무제, 또는 관장제의 형태로, 직장 내, 요도 내, 질 내, 또는 질 주위에 투여될 수 있다. 이들 투여 형태는 전술한 Remington의 문헌[The Science and Practice of Pharmacy]에 기술된 바와 같은 종래의 공정을 사용하여 제조될 수 있다.

- [0593] 직장, 요도 및 질 좌제는 신체 오리피스 내로 삽입하기 위한 고형체이며, 이는 정상적인 온도에서는 고형이지만, 오리피스 내부에서 활성 성분(들)을 방출하도록 신체 온도에서는 용융되거나 연화된다. 직장 및 질 좌제에 사용되는 약학적으로 허용가능한 부형제는, 본원에 개시된 약학적 조성물과 함께 제형화될 경우, 체온에 근접한 용점을 생성하는, 강화제와 같은 베이스; 바이셀과이트 및 메타바이셀과이트 나트륨을 포함하는, 본원에 기술된 바와 같은 항산화제를 포함한다. 적절한 부형제는, 코코아 버터(테오브로마 오일(*theobroma oil*)), 글리세린-젤라틴, 카르보왁스(폴리옥시에틸렌 글리콜), 경랍연고, 파라핀, 백색 및 황색 왁스, 및 지방산의 모노-, 디- 및 트리글리세리드, 히드로겔, 예컨대 폴리비닐 알코올, 하이드록시에틸 메타크릴레이트, 폴리아크릴산의 적절한 혼합물; 글리세린화된 젤라틴을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 다양한 부형제의 조합이 사용될 수 있다. 직장 및 질 좌제는 압축 방법 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 직장 및 질 좌제의 일반적인 중량은 약 2 내지 약 3 g이다.
- [0594] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 용액, 현탁액, 연고, 유화액, 겔 형성 용액, 용액용 분말, 겔, 안구 삽입물, 및 임플란트의 형태로 안과 투여될 수 있다.
- [0595] 본원에 개시된 약학적 조성물은 비강 내 투여될 수 있다. 약학적 조성물은 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마 이저(atomizer), 예컨대 미세한 연무를 생성하기 위한 전기수력학을 사용하는 아토마 이저, 또는 네블라이저를 단독으로 사용하거나, 적절한 추진제, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 하이드로플루오알칸(예: 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. 약학적 조성물은 또한, 단독으로 또는 락토오스 또는 인지질과 같은 불활성 담체와 조합된 취입용 건조 분말; 및 점비액으로 개시될 수도 있다. 비강 내 사용을 위해, 분말은 키토산 또는 시클로덱스트린을 포함하는 생체접착제를 포함할 수 있다.
- [0596] 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마 이저, 또는 네블라이저에 사용하기 위한 용액 또는 현탁액은, 에탄올, 수성 에탄올, 또는 본원에 개시된 활성 성분(들)의 분산, 가용화 또는 방출 연장을 위한 적절한 대체제, 용매로서의 추진제; 및/또는 소르비탄 트리올레에이트, 올레산, 또는 올리고락트산과 같은 계면활성제를 용매로서 함유하도록 제형화될 수 있다.
- [0597] 본원에 개시된 약학적 조성물은 약 50 마이크로미터 이하, 또는 약 10 마이크로미터 이하와 같이, 전달에 적절한 크기로 미분화될 수 있다. 이러한 크기의 입자는, 나선형 제트 밀링, 유동층 제트 밀링, 나노입자를 형성하기 위한 초임계 유체 가공, 고압 균질화, 또는 분무 건조와 같은, 당업자에게 공지된 분쇄 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0598] 흡입기 또는 취입기에 사용하기 위한 캡슐, 블리스터 및 카트리지는 본원에 개시된 약학적 조성물의 분말 혼합물; 락토오스 또는 전분과 같은 적절한 분말 베이스; 및 1-류신, 만니톨, 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 성능 조절제를 함유하도록 제형화될 수 있다. 락토오스는 무수물이거나 일수화물의 형태일 수 있다. 다른 적절한 부형제 또는 담체는, 텍스트란, 글루코오스, 말토오스, 소르비톨, 자일리톨, 프룩토오스, 수크로오스, 및 트레할로스를 포함한다. 흡입/비강 내 투여를 위해 본원에 개시된 약학적 조성물은, 멘톨 및 레보멘톨과 같은 적절한 향미제, 또는 사카린 또는 사카린 나트륨과 같은 감미제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0599] 국소 투여를 위해 본원에 개시된 약학적 조성물은, 즉방형, 또는 지연, 지속, 펄스, 조절, 표적화 및 프로그램된 방출을 포함하는 변형 방출형이 되도록 제형화될 수 있다.
- [0600] D. 변형 방출형 투여 형태
- [0601] 본원에 개시된 약학적 조성물은 변형 방출형 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "변형 방출형"은 활성 성분(들)의 방출 속도 또는 방출 위치가 동일한 경로로 투여될 때 속방형 투여 형태의 것과 상이한 투여 형태를 지칭한다. 변형 방출 투여 형태의 약학적 조성물은, 매트릭스 조절식 방출 장치, 삼투압 조절식 방출 장치, 다중입자 조절식 방출 장치, 이온 교환 수지, 장용 코팅, 다층 코팅, 미소구체, 리포솜 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는, 당업자에게 공지된 다양한 변형된 방출 장치 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 활성 성분(들)의 방출 속도는 또한 활성 성분(들)의 입자 크기 및 다형성을 변화시킴으로써 변형될 수 있다.
- [0602] 본원에서 사용되는 바와 같이, 즉시 방출은 활성 성분(들)이 실질적으로 투여 직후에 방출되는 것을 지칭한다. 일부 구현예에서, 즉시 방출은 투여 후 1~20분 이내에 활성 성분(들)이 용해될 때 발생한다. 용해는 활성 성분(들)의 전부 또는 전부 미만(예를 들어, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%,

약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.5%, 99.9%, 또는 99.99%)의 용해일 수 있다. 일부 구현예에서, 즉시 방출은 투여 후 약 1시간 이내에 완전한 용해 또는 완전한 용해 미만으로 초래한다. 용해는 대상체의 위 및/또는 장에서 이루어질 수 있다. 일부 구현예에서, 즉시 방출은 위에 진입한 후 1~20분 이내에 활성 성분(들)의 용해를 초래한다. 예를 들어, 활성 성분(들)의 100%의 용해는 소정의 시간 내에 발생할 수 있다. 일부 구현예에서, 즉시 방출은 용해가 대상체의 폐에서 발생하도록, 흡입을 통해 이루어진다.

[0603] 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 치료 작용 개시는 60, 50, 40, 30, 20, 10, 또는 5분 또는 그 이내에 이루어진다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물의 치료 효과의 지속 시간은 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5분 또는 그 이하이다.

[0604] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물은 조절 방출형 조성물이다. 일부 구현예에서, 조절 방출은 위에 진입한 후 20~180분 이내에 활성 성분(들)의 용해를 초래한다. 일부 구현예에서, 조절 방출은 삼켜진 후 20~180분 이내에 활성 성분(들)이 용해될 때 발생한다. 일부 구현예에서, 조절 방출은 장에 진입한 후 20~180분 이내에 활성 성분(들)이 용해될 때 발생한다. 일부 구현예에서, 조절 방출은 투여 후 1시간 또는 그 이후에 실질적으로 완전한 용해를 초래하며, 예를 들어 방출 기간은 약 4시간, 8시간, 12시간, 16시간, 또는 20시간을 초과할 수 있다. 일부 구현예에서, 조절 방출은 경구 투여 후 1시간 또는 그 이후에 실질적으로 완전한 용해를 초래한다.

[0605] 1. 매트릭스-조절식 방출 장치

[0606] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은 당업자에게 공지된 매트릭스-조절식 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다(Takada 등의 문헌["Encyclopedia of Controlled Drug Delivery," Vol. 2, Mathiowitz ed., Wiley, 1999] 참조).

[0607] 일부 구현예에서, 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 합성 중합체, 및 다당류 및 단백질과 같은 자연 발생 중합체 및 유도체를 포함하는, 수-팽윤성, 침식성, 또는 가용성 중합체인 침식성 매트릭스 장치를 사용하여 제형화된다.

[0608] 침식성 매트릭스를 형성하는 데 유용한 물질은, 키틴, 키토산, 텍스트란 및 폴루란; 검 한천, 검 아라빅, 검 카라야, 로커스트 빈 검, 검 트라가칸트, 카라기난, 검 가티, 구아 검, 잔탄 검, 및 스크레로글루칸; 텍스트린 및 말토텍스트린과 같은 전분; 펙틴과 같은 친수성 콜로이드; 레시틴과 같은 포스파티드; 알기네이트; 프로필렌 글리콜 알기네이트; 젤라틴; 콜라겐; 및 셀룰로오스, 예컨대 에틸 셀룰로오스(EC), 메틸에틸 셀룰로오스(MEC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC), CMEC, 하이드록시메틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 프로피오네이트(CP), 셀룰로오스 부티레이트(CB), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CAP, CAT, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), HPMCP, HPMCAS, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(HPMCAT), 및 에틸하이드록시 에틸셀룰로오스(EHEC); 폴리비닐 피롤리돈; 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 아세테이트; 글리세롤 지방산 에스테르; 폴리아크릴아미드; 폴리아크릴산; 에타크릴산 또는 메타크릴산의 공중합체(EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, N.J.); 폴리(2-하이드록시메틸-메타크릴레이트); 폴리락티드; L-글루탐산 및 에틸-L-글루타메이트의 공중합체; 분해성 락트산-글리콜산 공중합체; 폴리-D-(-)-3-하이드록시부티르산; 및 부틸메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트, 및 (트리메틸아미노에틸)메타크릴레이트 클로라이드의 단일중합체 및 공중합체와 같은 다른 아크릴산 유도체를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0609] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 비-침식성 매트릭스 장치와 함께 제형화된다. 활성 성분(들)은 불활성 매트릭스에 용해되거나 분산되고, 일단 투여되면 불활성 매트릭스를 통한 확산에 의해 주로 방출된다. 비-침식성 매트릭스 장치로서 사용하기에 적합한 물질은, 불용성 플라스틱, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸메타크릴레이트, 염소계 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 메틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에틸렌-비닐아세테이트 공중합체, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트와의 비닐클로라이드 공중합체, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로히드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 테르폴리머, 및 에틸렌/비닐 옥시에탄올 공중합체, 폴리비닐 클로라이드, 가소화 나일론, 가소화 폴리에틸렌테레프탈레이트, 천연 고무, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카르보네이트 공중합체, 및; 친수성 중합체, 예컨대 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 크로스포비돈, 및 가교 결합된 부분 가수분해된 폴리비닐 아세테이트, 및 카나우바 왁스, 미정질 왁스, 및 트리글리세리드와 같은 지방 화합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

- [0610] 매트릭스-조절식 방출 시스템에서, 원하는 방출 동역학은, 예를 들어, 사용된 중합체 유형, 중합체 점도, 중합체 및/또는 활성 성분(들)의 입자 크기, 활성 성분(들) 대 중합체의 비율, 및 조성물 중의 다른 부형제 또는 담체를 통해 조절될 수 있다.
- [0611] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 직접 압축, 건식 또는 습식 과립화 후의 압축, 용융 과립화 후의 압축을 포함하는, 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0612] 2. 삼투압 조절식 방출 장치
- [0613] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 1-챔버 시스템, 2-챔버 시스템, 비대칭 멤브레인 기술 (AMT), 및 압출 코어 시스템(ECS)을 포함하는, 삼투압 조절식 방출 장치를 사용하여 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 장치는 다음과 같은 적어도 2개의 구성요소를 갖는다: (a) 활성 성분(들)을 함유하는 코어; 및 (b) 코어를 캡슐화하는, 적어도 하나의 전달 포트를 갖는 반투과성 멤브레인. 반투과성 멤브레인은, 전달 포트(들)를 통한 압출에 의해 약물 방출을 야기하도록, 사용되는 수성 환경으로부터 코어로의 물 유입을 조절한다.
- [0614] 활성 성분(들)에 추가하여, 삼투압 장치의 코어는 선택적으로 삼투압제를 포함하며, 이는 사용 환경으로부터 장치의 코어 내로 물을 운반하기 위한 추진력을 생성한다. 일 부류의 삼투제는 "삼투압중합체" 및 "하이드로겔"로도 지칭되는 수-팽윤성 친수성 중합체이며, 이는 다음을 포함하되 이에 한정되지는 않는다: 친수성 비닐 및 아크릴 중합체, 다당류, 예컨대 갈습 알기네이트, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리프로필렌 글리콜(PPG), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(아크릴)산, 폴리(메타크릴)산, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 가교 결합된 PVP, 폴리비닐 알코올(PVA), PVA/PVP 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 및 비닐 아세테이트와 같은 소수성 단량체를 갖는 PVA/PVP 공중합체, 큰 PEO 블록을 함유하는 친수성 폴리우레탄, 크로스카멜로오스 나트륨, 카라기난, 하이드록시에틸 셀룰로오스(HEC), 하이드록시프로필 셀룰로오스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(HPMC), 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC) 및 카르복시에틸, 셀룰로오스(CEC), 알기네이트 나트륨, 폴리카르보닐, 젤라틴, 잔탄 검, 전분 글리콜레이트 나트륨.
- [0615] 다른 부류의 삼투압제는 오스모젠(osmogen)이며, 이는 물을 흡수함으로써 주변 코팅의 장벽을 통과하여 삼투압 구배에 영향을 미칠 수 있다. 적절한 오스모젠은 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 인산칼륨, 탄산나트륨, 아황산나트륨, 아황산리튬, 염화칼륨, 및 황산나트륨과 같은 무기염; 텍스트로스, 프룩토오스, 글루코스, 이노시톨, 락토오스, 말토오스, 만니톨, 라피노오스, 소르비톨, 수크로오스, 트레할로스, 및 자일리톨과 같은 당류, 아스코르브산, 벤조산, 푸마르산, 구연산, 말레산, 세바산, 소르브산, 아디프산, 에데트산, 글루탐산, p-톨루엔설폰산, 숙신산, 및 타르타르산과 같은 유기산; 우레아; 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0616] 상이한 용해율의 삼투압제의 사용은 활성 성분(들)이 해당 투여 형태로부터 초기에 얼마나 신속하게 전달되는지에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, Mannogeme EZ(SPI Pharma, Lewes, Del.)와 같은 비정질 당류는, 원하는 치료 효과를 신속하게 생성하기 위해 초기 2시간 동안 보다 신속한 전달을 제공하고, 장기간에 걸쳐 원하는 수준의 치료 효과 또는 예방 효과를 유지하기 위해 나머지 양을 점진적으로 그리고 연속적으로 방출하는 데 사용될 수 있다. 이 경우, 활성 성분(들)은 대사되고 배설되는 활성 성분(들)의 양을 대체하도록, 이러한 비율로 방출된다.
- [0617] 코어는 또한, 투여 형태의 성능을 향상시키거나 안정성 또는 가공을 촉진하기 위해, 본원에 기술된 바와 같은 매우 다양한 다른 부형제 및 담체를 포함할 수 있다.
- [0618] 반투과성 멤브레인을 형성하는 데 유용한 물질은, 생리학적으로 관련된 pH에서 수-투과성이고 수-불용성이거나, 가교 결합과 같은 화학적 변경에 의해 수-불용성으로 되기 쉬운 다양한 등급의 아크릴, 비닐, 에테르, 폴리아미드, 폴리에스테르, 및 셀룰로오스 유도체를 포함한다. 코팅을 형성하는 데 유용한 적절한 중합체의 예는, 가스화, 비가스화, 및 강화 셀룰로오스 아세테이트(CA), 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, CA 프로피오네이트, 셀룰로오스 니트레이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(CAB), CA 에틸 카르바메이트, CAP, CA 메틸 카르바메이트, CA 숙시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜레이트(CAT), CA 디메틸아미노아세테이트, CA 에틸 카르보네이트, CA 클로로아세테이트, CA 에틸 옥살레이트, CA 메틸 설포네이트, CA 부틸 설포네이트, CA p-톨루엔 설포네이트, 한천 아세테이트, 아밀로스 트리아세테이트, 베타 글루칸 아세테이트, 베타 글루칸 트리아세테이트, 아세트알데히드 디메틸 아세테이트, 로커스트 콩 검의 트리아세테이트, 하이드록실화 에틸렌-비닐아세테이트, EC, PEG, PPG, PEG/PPG 공중합체, PVP, HEC, HPC, CMC, CMEC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, HPMCAT, 폴리(아크릴)산 및 에스테르 및 폴리-(메타크릴)산 및 에스테르 및 이의 공중합체, 전분, 텍스트란, 텍스트린, 키

토산, 콜라겐, 젤라틴, 폴리알켄, 폴리에테르, 폴리설펜, 폴리에테르설펜, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스를 포함한다.

- [0619] 반투과성 멤브레인은 또한, 미국 특허 제5,798,119호에 개시된 바와 같은, 소수성 미세기공 멤브레인일 수 있으며, 여기에서 기공은 실질적으로 가스로 충전되고 수성 매질에 의해 습윤되지 않지만 물 증기에 대해 투과성이다. 이러한 소수성이지만 물-증기 투과성 멤브레인은 통상적으로, 소수성 중합체, 예컨대 폴리알켄, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리아크릴산 유도체, 폴리에테르, 폴리설펜, 폴리에테르설펜, 폴리스티렌, 폴리비닐 할라이드, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리비닐 에스테르 및 에테르, 천연 왁스, 및 합성 왁스로 이루어진다.
- [0620] 반투과성 멤브레인 상의 전달 포트(들)는 기계적 또는 레이저 천공에 의해 코팅 후 형성될 수 있다. 전달 포트(들)는 또한 수용성 물질의 플러그의 침식에 의해 또는 코어 내의 압입부 위의 멤브레인의 보다 얇은 부분의 파열에 의해 실시간으로 형성될 수 있다. 또한, 미국 특허 제5,612,059호 및 제5,698,220호에 기술된 유형의 비대칭 멤브레인 코팅의 경우에서와 같이, 전달 포트는 코팅 공정 중 형성될 수 있다.
- [0621] 방출된 활성 성분(들)의 총량 및 방출 속도는, 반투과성 멤브레인의 두께 및 다공성, 코어의 조성, 및 전달 포트의 수, 크기 및 위치를 통해 실질적으로 조절될 수 있다.
- [0622] 삼투압 조절 방출식 투여 형태의 약학적 조성물은, 제형의 성능 또는 가공을 촉진하기 위해 본원에 기술된 바와 같은 추가적인 종래의 부형제 또는 담체를 추가로 포함할 수 있다.
- [0623] 삼투압 조절 방출식 투여 형태는 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다(전술한 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*; Santus 및 Baker의 문헌[*J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21]; Verma 등의 문헌[*Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708]; Verma 등의 문헌[*J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27] 참조).
- [0624] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 AMT 조절 방출형 투여 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들) 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 비대칭 삼투압 멤브레인을 포함한다. AMT 조절 방출 투여 형태는, 직접 압축, 건식 과립화, 습식 과립화, 및 침지 코팅 방법을 포함하는, 당업자에게 공지된 종래의 방법 및 기술에 따라 제조될 수 있다.
- [0625] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 약학적 조성물은 ESC 조절 방출형 투여 형태로 제형화되며, 이는 활성 성분(들), 하이드록시 셀룰로오스, 및 다른 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 코어를 코팅하는 삼투압 멤브레인을 포함한다.
- [0626] 3. 다중입자 조절 방출 장치
- [0627] 변형 방출 투여 형태로 본원에 개시된 약학적 조성물은, 직경이 약 10  $\mu\text{m}$  내지 약 3 mm, 약 50 m 내지 약 2.5 mm, 또는 약 100 m 내지 약 1 mm인 다수의 입자, 과립, 또는 펠릿을 포함하는, 다중입자 조절 방출 장치로 제조될 수 있다. 이러한 다중입자는 습식 및 건식 과립화, 압출/구형화, 롤러-압축, 용융-조성, 및 분무-코팅 시드 코어를 포함하는, 당업자에게 공지된 공정에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; 및 *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989를 참조한다.
- [0628] 본원에 기술된 다른 부형제는 다중입자의 가공 및 형성을 돕기 위해 약학적 조성물과 배합될 수 있다. 생성된 입자는 그 자체가 다중입자 장치를 구성할 수 있거나, 장용 중합체, 수-팽윤성 및 수용성 중합체와 같은 다양한 필름-형성 물질에 의해 코팅될 수 있다. 다중입자는 캡슐 또는 정제로서 추가로 가공될 수 있다.
- [0629] 4. 표적화된 전달
- [0630] 본원에 개시된 약학적 조성물은, 리포솜-, 재밀봉된 적혈구-, 및 항체-기반 전달 시스템을 포함하여, 치료될 대상체의 신체의 특정 조직, 수용체, 또는 다른 영역에 대해 표적화되도록 제형화될 수도 있다.
- [0631] E. 흡입 투여
- [0632] 본원에 개시된 약학적 조성물은 흡입 투여용으로, 예를 들어 폐 흡수용으로 제형화될 수 있다. 적절한 제제는 전술한 것들과 같은 액체 형태 제제, 예를 들어 용액 및 유화액을 포함할 수 있고, 여기서 용액 또는 담체는, 예를 들어 물, 물/프로필렌 글리콜 용액과 같은 물/수혼화성 비히클, 또는 유기 용매(임의로, 완충체를 포함함)이며, 상기 제제는 에어로졸로서, 바람직하게는 미스트로서 전달될 수 있고, 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합

합물, 또는 다른 가스 및 치료 가스 혼합물을 포함하는 가스 혼합물과 같은 담체 가스와 함께와 함께 전달되거나 담체 가스 없이 전달될 수 있다. 약학적 조성물은 취입용 건조 분말로서 단독으로 제형화되거나 락토오스 또는 인지질과 같은 불활성 담체와 함께 제형화될 수도 있다.

[0633] 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(예: 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. 이러한 추진제는 단독으로 사용되거나 아산화질소에 추가로 사용될 수 있다(아산화질소는, 사용될 때 활성 성분으로서 및 추진제/구동 가스로서의 이중 역할을 할 수 있음). 에어로졸에 존재하는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 대 추진제의 중량비는 통상적으로 0.01:100 내지 0.1:100, 0.025:75 내지 0.1:75, 또는 예를 들어 0.05:75의 범위이며, 다른 비율이 사용될 수도 있다.

[0634] 흡입용으로 적합한 수용액은 활성 성분(들)을 물에 용해시키고, 임의로 다른 수성 상용성 부형제/공용매를 함께 용해시킴으로써 제조될 수 있다. 적절한 안정화제 및 증점제가 첨가될 수도 있다. 흡입용으로 적합한 유화제는 활성 성분(들)을 수성 매질에 용해시키고 가용화된 형태를 소수성 매질에 임의로 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 다른 현탁제와 같은 점성 물질과 함께 분산시킴으로써 제조될 수 있다.

[0635] 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 폴리스orbey트 20, 60 및 80; 플루로닉 F-68, F-84, 및 P-103; 시클로텍스트린; 및 폴리옥실 35 피마자유; 소르비탄 트리올레에이트, 올레산, 또는 올리고락트산을 포함할 수 있지만 이에 한정되지는 않는다. 계면활성제 및 공용매는 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 점도 구축제는, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스, 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.

[0636] 활성 성분(들)은 유기 용매 또는 유기 용매의 수성 혼합물에 용해될 수도 있다. 유기 용매는, 예를 들어 아세트니트릴, 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, 메티부틸케톤, 메틸시클로헥산, N-메틸피롤리돈, 니트로메탄, 피리딘, 설포란, 테트라린, 톨루엔, 1,1,2-트리클로로에틸렌, 또는 크실렌 등일 수 있고, 이들의 조합을 포함할 수 있다. 유기 용매는 에스테르 용매, 케톤 용매, 알코올 용매, 아미드 용매, 에테르 용매, 탄화수소 용매 등과 같은 작용기 카테고리에 속할 수 있고, 이들 각각이 사용될 수 있다.

[0637] 약학적 조성물은, 예를 들어 건조 분말 흡입기(DPI)를 통해 흡입 투여하기 위한 건조 분말로서 제형화될 수도 있다. 여기서, 활성 성분(들) 자체가 분말을 형성할 수 있거나, 분말은 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체로부터 형성될 수 있고, 활성 성분(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 락토오스 또는 다른 당류로 만들어진 것들을 포함하지만, 이에 한정되지는 않으며, 이는 α-락토오스 일수화물로 언급된다.

[0638] 흡입에 적합한 약학적 조성물 및 흡입 투여 방법에 관한 추가 설명이 아래에 제공된다.

[0639] 치료적 적용 및 방법

[0640] 본 개시는 또한, 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하기 위한 병용 약물 요법 및 방법에 관한 것으로서, 상기 병용 약물 요법 및 방법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 질환 또는 장애는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체, NMDA 수용체, 또는 둘 다와 연관된 질환 또는 장애, 예

를 들어 신경정신 질환 또는 장애, 중추신경계(CNS) 장애, 및/또는 심리적 장애일 수 있다. 병용 약물 요법은, 예를 들어 약간의 행복감을 동반한 치료 효능을 제공하여 급성 환각성 위기(나쁜 여행)뿐만 아니라 환각제로 인한 해리 효과(유체 이탈 경험)와 같은 정신과적 부작용을 감소시키거나 제거함으로써, 이러한 질환 또는 장애를 치료할 때 향상된 활성 및 개선된 환자 경험을 나타낼 수 있다.

- [0641] 본원에서 치료되는 대상체는 세로토닌 5-HT<sub>2</sub> 수용체(예: 5-HT<sub>2A</sub> 수용체) 및/또는 NMDA 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가질 수 있다.
- [0642] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경정신 질환 또는 장애이다.
- [0643] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 염증성 질환 또는 장애이다.
- [0644] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 다음을 포함하되 이에 한정되지 않는 중추 신경계(CNS) 장애 및/또는 정신과 질환/심리적 장애이다: 외상후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 관념, 자살 거동, 자살 관념 및 자살 거동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적 우울증, 비전형 우울증, 기분저하증, 비자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 장애 및 관련 장애(I형 양극성 장애, II형 양극성 장애, 순환기분 장애를 포함하나 이에 한정되지는 않음), 강박 장애(OCD), 강박 거동 및 기타 관련 증상, 범불안장애(GAD), 급성 환각성 위기, 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 코카인 사용 장애, 및 기타 중독성 장애를 포함하나 이에 한정되지는 않음), 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD), 동통 및 신경병성 동통, 무상상, 아동기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 도박 장애, 섭식 장애(신경성 식용부진증, 신경성 폭식증, 폭식 장애 등을 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 성도착 장애(소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 물품 음란 장애, 성적 피학 장애 또는 성적 가학 장애, 및 복장 도착 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 성기능 장애(예: 성욕 저하), 말초 신경증, 및 비만증.
- [0645] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 주요 우울 장애(MDD)이다.
- [0646] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 치료 저항성 우울증(TRD)이다. TRD는 적어도 2개의 상이한 종래의 항우울제에 대한 부적절한 반응을 갖는 MDD로서 본원에서 정의된다.
- [0647] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 불안증, 예를 들어 범불안 장애(GAD)이다.
- [0648] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 사회 불안 장애이다.
- [0649] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 강박 장애(OCD)이다.
- [0650] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암 관련 우울증 및 불안증이다.
- [0651] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 두통(예를 들어, 군발 두통, 편두통 등)이다.
- [0652] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 아편유사제 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 암페타민 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 코카인 사용 장애이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 니코틴 사용(예: 흡연) 장애이며, 금연을 위한 요법이 사용된다.
- [0653] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 우울증이다. 본 개시의 병용 약물 요법으로 치료될 수 있는 우울증의 유형은 주요 우울 장애(MDD), 전형적 우울증, 비전형 우울증, 및 기분저하증을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0654] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함할 수 있다.
- [0655] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 폐 장애(예: 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD))를 포함할 수 있다.
- [0656] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애(예: 죽상경화증)를 포함할 수 있다.
- [0657] 일부 구현예에서, 본 개시는 예를 들어 다음을 포함하되 이에 한정되지 않는 상이한 종류의 동통의 관리를 가능하게 한다: 암성 동통, 예를 들어 불응성 암성 동통; 신경병성 동통; 수술 후 통증; 아편유사제 유도성 통각과민 및 아편유사제 관련 내성; 신경학적 동통; 수술 후/외과 수술 후 동통; 복합 국소 동통 증후군(CRPS); 쇼크; 사지 절단; 심각한 화학적 또는 열 화상; 염좌, 인대 파열, 골절, 상처, 및 기타 조직 손상; 치과 수술, 시술, 및 치과 질환; 진통 및 분만; 물리 치료 중; 방사선 중독; 후천성 면역결핍 증후군(AIDS); 경막외 (또는 경막주위) 섬유증; 정형외과 동통; 요통; 허리 수술 실패 및 추궁절제술 실패; 좌골 신경통; 고통스러운 겹상 세포 위

기; 관절염; 자가면역 질환; 난치성 방광 동통; 특정 바이러스와 연관된 동통증(예를 들어 대상포진 동통 또는 포진 동통); 급성 오심, 예를 들어 오심을 유발할 수 있는 동통 또는 중증 오심을 빈번하게 동반하는 복통; 편두통(예를 들어 전조 동반); 및 우울증(예를 들어 급성 우울증 또는 만성 우울증), 동통으로 인한 우울증, 알코올 의존증, 급성 초조, 불응성 천식, 급성 천식(예를 들어 무관한 동통 병태가 천식을 유도할 수 있음), 간질, 급성 뇌 손상 및 뇌졸중, 알츠하이머병, 및 기타 장애를 포함하는 다른 병태. 동통은 수주 내지 수년 동안 지속되는 지속적이거나 만성적인 통증일 수 있으며, 일부 동통을 유발한 손상 또는 질병이 치유되거나 사라진 경우에도 지속되기도 하고, 일부 이전 약물 및/또는 치료에도 불구하고 지속되기도 한다. 또한, 본 개시는 이들 유형의 동통 또는 병태의 임의의 조합을 치료/관리하는 것을 포함한다.

[0658] 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 급성 돌발 동통, 또는 만성 동통 상태에서 발생할 수 있는 권취 관련 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 암성동통, 예를 들어 불응성 암성동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 수술 후 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 정형외과 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 요통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 신경병성 동통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 치통이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 병태는 우울증이다. 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 아편유사제 내성 환자에서의 만성 동통이다.

[0659] 일부 구현예에서, 본 개시는 성 기능장애의 관리를 제공하며, 상기 장애는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 성욕 장애, 예를 들어 성욕 저하; 성적 흥분 장애, 예를 들어 욕구 부족, 흥분 부족, 성교 중 통증, 및 성불감증과 같은 오르가즘 장애를 유발하는 장애; 및 발기 장애; 특히 심리적 요인으로 인한 성 기능 장애.

[0660] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 NMDA 수용체와 연관이 있다. N-메틸-D-아스파르트산 (NMDA) 활성의 조절을 통해 치료될 수 있고, 따라서 개시된 방법으로 치료될 수 있는 질환 또는 장애는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 레보도파-유도성 운동이상증; 치매(예: 알츠하이머 치매), 이명, 치료 내성 우울증(TRD), 주요 우울 장애, 전형적 우울증, 비전형 우울증, 기분저하정, 신경병성 동통, 알츠하이머병으로 인한 또는 이와 연관된 초조, 감정실금(pseudobulbar), 자폐증, 연수근 기능, 범불안 장애, 알츠하이머병, 정신분열병, 당뇨병성 신경병증, 급성 동통, 우울증, 양극성 우울증, 자살 경향성, 신경병성 동통, 및 외상 후 스트레스 장애(PTSD).

[0661] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 정신과 또는 정신 장애(예: 정신분열증, 기분 장애, 물질 유발성 정신병, 주요 우울 장애(MDD), 양극성 장애, 양극성 우울증(BDep), 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 자살 관념, 불안, 강박 장애(OCD), 및 치료 내성 우울증(TRD))이다.

[0662] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 신경학적 장애(예: 헌팅턴병(HD), 알츠하이머병(AD), 또는 전신 홍반성 루푸스(SLE))이다.

[0663] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제의 투여량 및 빈도(일회 또는 다회 투여)는 다음을 포함하나 이에 한정되지 않는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다: 투여될 활성 성분(들)의 유형 및 활성; 치료 중인 질환/병태; 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 화합물과 함께 사용될 수 있다.

[0664] 인간에서 사용하기 위한 치료적 유효량은 동물 모델로부터 결정할 수 있다. 예를 들어, 인간을 위한 투여량은 동물에서 효과적인 것으로 밝혀진 농도를 달성하도록 제형화될 수 있다. 인간에서의 투여량은 해당 치료에 대한 반응을 모니터링하고 투여량을 상향 또는 하향 조정함으로써 조정될 수 있다.

[0665] 투여량은 대상체의 요건 및 사용되는 활성 성분(들)에 따라 달라질 수 있다. 본원에 제시된 약학적 조성물의 맥락에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 시간 경과에 따라 대상체에서 유의한 치료 반응을 발휘하기에 충분해야 한다. 투여량의 크기는 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해서도 결정될 것이다. 일반적으로, 치료는 더 적은 투여량으로 개시되는데, 이는 최적 투여량 미만이다. 그 후, 투여량은 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 작은 증분만큼씩 증가된다.

[0666] 투여량 및 투여 간격은 치료 중인 특정 임상 적응증에 효과적인 수준의 활성 성분이 투여되도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0667] 병용 약물 요법의 투여는 전신 투여이거나 국소 투여일 수 있다. 일부 구현예에서, 포유동물에 대한 투여는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제, NMDA 수용체 길항제, 또는 둘 다의 (예를 들어, 혈류 내로의) 전신 방출을 초래하게 된다. 투여 경로는, 경구 경로(예를 들어, 장/위 전달, 구강 내 투여, 예컨대, 혀측, 설측 및 설하 경로), 비경구 경

로(예를 들어, 정맥 내, 동맥 내, 복강 내, 경막 내, 심실 내, 요도 내, 흉골 내, 두개 내, 근육 내, 심내막 내, 및 피하 투여), 국소 경로(예를 들어, 피부(피내), 결막 내, 각막 내, 안구 내, 눈, 귀, 경피, 비강, 질, 요도, 호흡기, 및 직장 투여), 및 호흡 경로, 또는 또는 유익한 치료 반응에 영향을 미치기에 충분한 다른 경로를 포함할 수 있다.

[0668] 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소, 케타민 등)를 순차적인 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 활성 성분은 상이한 시간에 투여하는 것 뿐만 아니라, 이들 활성 성분 또는 활성 성분 중 적어도 2개를 동시에 투여하는 것도 포함한다. 동시 투여는, 예를 들어 각각의 활성 성분의 비율이 고정된 단일 투여 형태 또는 각각의 활성 성분별로 다회의 단일 투여 형태를 대상체에게 투여함으로써 달성될 수 있다. 별도의 약학적 조성물의 순차적 투여 또는 동시 투여 여부와 무관하게, 활성 성분은 동일한 경로 또는 상이한 경로로 투여될 수 있다. 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 투여 전 시점에, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 함께, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 치료와 관련된 기간 동안, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 치료와 관련된 기간 직후의 기간 동안, 또는 이의 임의의 조합으로 NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 비제한적인 예로서, NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 투여 개시 전에 투여될 수 있고, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 투여 지속 기간 전체에 걸쳐 계속 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 순차적으로 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 동시에 투여되지만 별도로 (예를 들어 별도의 조성물, 투여 형태, 또는 투여 경로로) 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 동일한 투여 형태로 동시에 투여된다.

[0669] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 각각 흡입을 통해, 동일한 투여 형태 또는 별도의 투여 형태로 투여된다. 바람직한 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 아산화질소이며, 이는 에어로졸화된 형태로 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 동시에 투여된다. 예를 들어, 아산화질소는 에어로졸을 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 함께 (예를 들어 동시에) 투여될 수 있고, 이에 의해 아산화질소는 에어로졸 발생을 위한 추진제 또는 담체 가스로서 및 에어로졸 조성물의 활성 성분으로서 이중으로 작용할 수 있다. 흡입 투여는 연속적으로, 예를 들어 임의의 원하는 지속 시간에 걸쳐, 예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 40분, 45분, 50분, 60분, 90분, 120분, 150분, 180분, 또는 이들 사이의 임의의 범위에 걸쳐 수행될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 각각 흡입을 통해 별도의 투여 형태로 투여된다. 일부 구현예에서, NMDA 수용체 길항제는 치료 가스 혼합물로서 투여되는 아산화질소이고, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서 투여된다.

[0670] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예: 케타민)는 바람직하게는 동일한 투여 형태, 예를 들어 동일한 경피 패치로부터 각각 경피 투여되거나 피하 투여된다.

[0671] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 비경구 주사를 통해 (예를 들어, 정맥내) 투여되고, NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)는 흡입을 통해, 예컨대 치료 가스 혼합물로 투여된다. 비경구로 투여될 때, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 볼루스 형태로, 관류로서, 또는 볼루스 및 관류 둘 다로서 투여될 수 있다.

[0672] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 경구 투여되고, NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)는 흡입을 통해, 예컨대 치료 가스 혼합물로 투여된다.

[0673] 일부 구현예에서, 모든 활성 성분은 경구 또는 비강내 투여된다.

[0674] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제가 동시에 투여될 때, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 (예를 들어 아산화질소)는 동시에(예를 들어 동일한 투여 형태로, 예컨대 동일한 에어로졸 내에서 또는 동일한 경피 패치 내에서 투여되는 경우), 중첩 시간에(예를 들어 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제가 NMDA 수용체 길항제의 투여 도중 일정 시점에, 예컨대 아산화질소를 이용한 흡입 세션 동안 투여되는 경우), 또는 중첩되지 않지만 30초 이하로 간격을 두고 투여될 수 있다(즉 제1 활성 성분(예를 들어 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제)의 투여 개시가 제2 활성 성분(예를 들어 NMDA 수용체 길항제)의 투여 종료로부터(반대의 경우도 가능함) 30초 이하의 간격을 이루어질 수 있음). 중첩되지 않는 투여 사이의 간격은 30초 이하, 20초 이하, 15초 이하, 10초 이하, 5초 이하, 4초 이

하, 3초 이하, 2초 이하, 1초 이하일 수 있다.

[0675] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)가 순차적으로(즉, 별도로) 투여되는 경우, 이들의 중첩되지 않는 투여 간의, 즉 이들의 투여 시작/종료점의 시간 간격은 30초, 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 8시간, 10시간, 12시간, 18시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주일 초과, 또는 그 이상(예: 2주, 3주, 4주, 5주, 6주, 7주, 8주, 9주, 10주, 15주, 20주, 26주, 52주, 11~15주, 15~20주, 20~30주, 30~40주, 40~50주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 1년, 2년)이거나, 그 사이의 임의의 기간의 범위일 수 있다. 순차적 투여의 경우, 5-HT<sub>2A</sub> 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 바람직하게는 30초 초과 내지 1분 미만, 2분 미만, 2분 미만, 3분 미만, 4분 미만, 5분 미만, 10분 미만, 15분 미만, 30분 미만, 45분 미만, 1시간 미만, 2시간 미만, 또는 4시간 미만의 간격을 두고 투여된다.

[0676] 투여는 연속 투여 일정 또는 간헐적 투여 일정을 따를 수 있다. 투여 일정은 사용되는 활성 성분, 치료 중인 병태, 투여 경로 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 중 하나 또는 둘 다의 투여는 1일 1회(QD), 또는 1일중 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 있는데, 예를 들어 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제는 치료 과정 당 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 또는 8회 함께 또는 별도로 공동 투여될 수 있다. 건전한 의학적 판단을 사용한 다른 투여 일정도 적절한 것으로 간주될 수 있다.

[0677] 투여는, 예를 들어, 약동학 및 특정 대상체의 활성 성분(들)의 제거/축적에 따라, 연속적(주 7일의 투여) 또는 간헐적 투여일 수 있다. 간헐적 투여의 경우, 일정은, 예를 들어 1주일 동안 4일의 투여 및 3일의 휴약(휴약일)일 수 있거나, 건전한 의학적 판단을 사용하여 적절하다고 간주되는 임의의 다른 간헐적 투여 일정일 수 있다. 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.

[0678] 일부 구현예에서, 본 개시의 병용 약물 요법은 독립형 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 병용 약물 요법은 다른 치료 방법론 및/또는 제제와의 보조/병용 요법으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제를 이용한 치료는 심리치료, 심리-사회치료(예: 인지 행동 치료), 및/또는 항불안제 또는 (통상적인) 항우울제와 같은 다른 제제를 이용한 치료와 함께 수행될 수 있다. 항불안제/항우울제의 예는 바르비투레이트; 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); 벤라팩신, 둘록세틴, 아토목세틴, 데스벤라팩신, 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 빌복사진과 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; 페넬진, 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 것들을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0679] 투여 전문의는, 치료 중인 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 관찰에 기초하여 본원에 기술된 활성 성분 중 어느 하나의 양 및 투여 시기를 조정함으로써 예방적 또는 치료적 치료 방법을 제공할 수 있다. 본원에 제공된 교시를 활용하여, 실질적인 독성 또는 불리한 부작용(예를 들어, 활성 성분(들) 중 어느 하나의 혈장 농도 증진정제 또는 정신분열제 독성 스파이크로 인해 발생함)을 유발하지 않고, 특정 환자에 의해 나타난 임상 증상을 치료하는 데 전적으로 효과적인, 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 요법을 계획할 수 있다. 이러한 계획은 화

합물 효능, 상대 생체이용률, 환자의 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식, 및 선택된 활성 성분의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 활성 성분을 신중하게 선택하는 것을 포함해야 한다. 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 포유동물은 인간이다.

[0680] 본원의 치료적 또는 예방적 유효 투여량은 전술한 다양한 인자에 따라 달라질 수 있으나, 이는 일반적으로, 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 0.2 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 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 제공하는 것이다.

[0681] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 환각성 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, 및 최대 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 투여량으로, 적절한 투여량의 NMDA 수용체 길항제와 함께 투여될 수 있다.

[0682] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제(예: DMT, DMT-d<sub>10</sub> 등)는 전술한 투여량 범위 내에서, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 또는 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 또는 약 0.3 mg/kg의 투여량으로 치료 세션 당 단일 볼루스로서 대상체에게 정맥내 투여된다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제(예: DMT, DMT-d<sub>10</sub> 등)는 전술한 투여량 범위 내에서, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 또는 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 또는 약 0.45 mg/kg의 투여량으로 치료 세션 동안 관류로서 대상체에게 투여된다. 관류는, 예를 들어 약 5분, 약 10분, 약 20분, 약 30분, 약 40분, 약 50분, 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간의 지속시간에 걸쳐 투여될 수 있다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 약 0.1 mg/분, 0.2 mg/분, 0.3 mg/분, 0.4 mg/분, 0.5 mg/분, 0.6 mg/분, 0.7 mg/분, 0.8 mg/분, 0.9 mg/분, 1 mg/분, 1.5 mg/분, 2 mg/분, 2.5 mg/분, 3 mg/분, 3.5 mg/분, 4 mg/분, 4.5 mg/분, 5 mg/분의 속도로 관류를 통해 투여되거나, 달리 의료 전문가가 적절하다고 간주하는 속도로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제(예를 들어, DMT, DMT-d<sub>10</sub> 등)는 전술한 투여량 범위 내에서, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 또는 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 또는 약 0.3 mg/kg의 투여량으로 볼루스로서 대상체에게 정맥내 투여되고, 이어서 전술한 투여량 범위 내에서, 예를 들어 약 0.1 mg/kg 내지 약 0.8 mg/kg, 또는 약 0.2 mg/kg 내지 약 0.5 mg/kg, 또는 약 0.45 mg/kg의 투여량으로 관류로서 투여된다. NMDA 수용체 길항제는, 예를 들어 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물의 흡입을 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 투여와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 병용 약물 요법이 동시에 투여되지 않는 경우(일제히 투여되지 않는 경우), NMDA 수용체 길항제의 투여는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 투여를 개시하기 전에 개시되는 것이 바람직하다.

[0683] 전술한 환각성 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, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 흡연, 및 코카인 사용 장애)를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0684] 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 세로토닌성이지만, 감소된 독성으로 지속적인 치료 이점을 달성하기 위한 준-환각성 농도로 투여될 수 있고, 따라서 미세 투여에 적합할 수 있다. 준-환각성 투여를 위한 투여 범위는 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/kg의 활성 성분(들)의 범위일 수 있다. 일반적으로, 준-환각성 투여량은 치료 과정(예를 들어 1개월) 동안 매일 투여된다. 그러나, 준-환각성 투여에서의 투여 횟수에는 제한이 없으며, 적절하다고 여겨지는 경우 투여는 덜 빈번하거나 더 빈번하게 이루어질 수 있다. 과정은 필요에

따라 휴약일의 유무와 상관없이 반복될 수 있다.

- [0685] 또한, 준-환각성 투여는, 예를 들어 임의로 원격 조절될 수 있는, 데포 투여 형태, 임플란트, 패치 및 펌프를 포함하나 이에 한정되지 않는 변형 방출형, 조절 방출형, 서방형, 또는 연장 방출형 투여형태를 통해 경피 전달, 피하 투여 등에 의해 수행될 수 있다. 여기서, 투여량은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 중 하나 또는 둘 모두의 준-환각성 혈액 수준을 제공하도록 조정될 것이다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제(예: DMT, DMT-d<sub>10</sub> 등) 및 NMDA 수용체 길항제(예: (S)-케타민)는 패치, 예컨대 접착제-내-약물(DIA) 경피 패치를 통해 경피 투여된다.
- [0686] 중수소화를 함유하는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제(예를 들어, DMT-d<sub>10</sub>, 5-MeO-DMT-d<sub>10</sub> 등)의 선택은, 준-환각성 투여에 특히 유리할 수 있는데, 이는 이들 화합물이 활성 화합물의 뇌 수준도 향상시키면서 투여 후 급성으로 관찰되는 높은 약물 농도를 방지하는 바람직한 대사 분해 프로파일을 갖고 있고, 이를 통해 치료 투여량을 감소시킬 수 있기 때문이다. 따라서, 이들 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 세로토닌성이지만, 판막성 심장 질환과 연관된 5-HT<sub>2B</sub> 수용체의 활성화와 연관된 독성과 같은 독성이 감소된 준-환각성 농도로 만성적으로 투여될 수 있다(Rothman, R. B., 및 Baumann, M. H.의 문헌[2009, Serotonergic drugs and valvular heart disease, *Expert Opin Drug Saf* 8, 317-329]).
- [0687] 예를 들어, 본원에 개시된 다양한 질환 또는 장애(이의 예는 염증, 통증 및 신경염증을 포함하나, 이에 한정되지는 않음)를 만성적으로 치료하기 위해, 서브-환각제 투여량이 사용될 수 있다.
- [0688] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소를 본원에 개시된 농도로 포함하는 치료 가스 혼합물 형태의 아산화질소)의 공동 투여는 본원에 기술된 NMDA 수용체 길항제와 함께 전달되지 않는 경우의 투여량과 비교했을 때, 전달될 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 유효량을 약 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70% 또는 그 이상만큼 감소시킬 수 있다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 양이 적을수록 환각성 위기(나쁜 여행)와 같은 심리적 장애, 불쾌한 생리학적 및 심리적 부작용, 오심, 두통, 불안, 정서적 불편함, 혼란, 어지러움, 및 진정 작용과 같은 중증 부작용이 줄어들거나 더 적어진다. 예를 들어, 낮은 수준의 아산화질소(예를 들어, 약 5~25% 수준)가 사용될 경우, 메스꺼움, 두통, 불안, 정서적 불편함, 혼란, 어지러움, 및 진정 작용의 양 및/또는 중증도가 감소될 수 있다.
- [0689] 병용 약물 요법의 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. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 또는 NMDA 수용체 길항제를 단독으로 투여했을 때 얻은 점수와 비교하여 MEQ-30, 5D-ASC, 및/또는 HRS 평가에서 더 높은 점수를 얻는다.
- [0690] 본 개시의 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 또는 NMDA 수용체 길항제를 단독으로 투여했을 때와 비교하여, 급성 환각성 위기 및/또는 환자가 경험하는 해리 효과와 같은 정신과적 부작용의 발생을 감소, 억제, 또는 제거할 수 있다. 부정적인 경험의 정량화는, 일부 경우에, 약식 정신과 평가 척도(The Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS), 부작용의 환자 평가 목록(the Patient Rating Inventory of Side Effects, PRISE), 어려운 경험 설문지(Challenging Experience Questionnaire, CEQ) (Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R.의 문헌[The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* 30, 1279-1295 (2016)] 참조), 및 임상 관리 해리 상태 척도(The Clinician-Administered

Dissociative State Scale, CADSS)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 평가를 통해 평가될 수 있으며, CADSS는 치료 동안 해리 효과를 측정하는 데 사용된다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 병용 약물 요법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 단독 투여해서 얻은 점수와 비교하여, CEQ 평가에서, 특히 두려움 및 신체적 고통의 평가에서 더 낮은 점수를 얻는다.

- [0691] 환자의 병태가 개선되지 않는 경우, 의사의 재량에 따라, 환자의 질환 또는 병태의 증상을 개선시키거나 달리 이를 조절하거나 제한하기 위해, 장기간 동안, 즉, 환자의 수명 기간 전체에 걸쳐 투여하는 것을 포함하여, 병용 약물 요법을 만성적으로 투여할 수 있다.
- [0692] 환자의 상태가 개선되는 경우, 의사의 재량에 따라, 병용 약물 요법은 일정 기간 동안 연속적으로 또는 일시적으로 투여되지 않을 수 있다(휴약기).
- [0693] 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우 유지 투여량을 투여할 수 있다. 후속하여, 투여량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서, 해당 장애의 개선이 유지되는 레벨까지 감소될 수 있다. 그러나, 환자는, 증상의 재발 시 장기적인 간헐적 치료를 필요로 할 수 있다.
- [0694] 일부 구현예에서, 병용 약물 요법에 사용되는 NMDA 수용체 길항제는 아산화질소이다. 아산화질소는 단독으로 투여되거나, 치료 가스 혼합물, 예를 들어 N<sub>2</sub>O 및 O<sub>2</sub>; N<sub>2</sub>O 및 공기; N<sub>2</sub>O 및 의료용 공기(의료용 공기는 78% 질소, 21% 산소, 1% 기타 가스임); N<sub>2</sub>O 및 N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 혼합물; N<sub>2</sub>O 및 O<sub>2</sub> 농축 의료용 공기; N<sub>2</sub>O 및 He/O<sub>2</sub> 혼합물 등으로서 투여될 수 있다. 따라서, 아산화질소 및 산소에 추가하여, 치료 가스 혼합물은 N<sub>2</sub>, Ar, CO<sub>2</sub>, Ne, CH<sub>4</sub>, He, Kr, H<sub>2</sub>, Xe, H<sub>2</sub>O(예, 증기) 등 중 하나 이상과 같은 다른 가스를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 아산화질소는, 별도의 압축 가스 실린더로부터 N<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub> 및 임의로 다른 가스를 흡입을 통해 전달되는 치료 가스 혼합물로 조합하는 배합 시스템을 사용해 투여될 수 있다. 대안적으로, 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물은, 예를 들어 가압 탱크에 포장되거나 사용하기 쉽고/쉽거나 휴대용인 소형 가압 캐니스터에 포장될 수 있다. 배합 시스템 및/또는 가압 탱크/캐니스터는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 에어로졸을 발생시킬 수 있는 장치와 같은 흡입 장치에 유체 연결되도록 구성될 수 있다. 아산화질소 자체, 또는 아산화질소를 포함하는 치료 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<sub>2</sub>O는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 부피%, 10 부피%, 15 부피%, 20 부피%, 25 부피%, 30 부피%, 35 부피%, 40 부피%, 45 부피%, 및 최대 75 부피%, 최대 70 부피%, 최대 65 부피%, 최대 60 부피%, 최대 55 부피%, 최대 50 부피% 범위의 농도로 치료 가스 혼합물에 존재한다.
- [0695] 이전에는, MDD 및 TRD를 치료하기 위해 아산화질소와 산소의 혼합물이 제안되었으며(예를 들어, Nagele, P. 등의 문헌[Biol. Psych. 2015] 및 Nagele, P. 등의 문헌[Science Transl. Med., 2021] 참조), 1시간 치료 요법일 경우 아산화질소/산소의 50/50 혼합물 및 25/75 혼합물이 효능을 나타냈다. 그러나, 본 발명자들은 동일한 기간 또는 더 짧은 기간 동안 더 낮은 수준의 아산화질소가 유사한 효능을 제공할 수 있지만 부작용 프로파일이 상당히 감소될 수 있음을 발견하였다. 따라서, 일부 구현예에서, N<sub>2</sub>O는, 치료 가스 혼합물의 총 부피에 대해 5부피%, 10부피%, 15부피%, 16부피%, 17부피%, 18부피%, 19부피%, 및 최대 25부피%, 최대 24부피%, 최대 23부피%, 최대 22부피%, 최대 21부피%, 최대 20부피% 범위의 농도로, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 동시에, 또는 일부 경우에 순차적으로 (별도로) 치료 가스 혼합물로 투여된다. 일부 구현예에서, 아산화질소는 환자를 잠들게 하지 않는 농도로 사용된다. 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물은 임의의 원하는 지속 시간에 걸쳐, 예를 들어, 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 40분, 45분, 50분, 60분, 90분, 120분, 150분, 180분, 또는 이들 사이의 임의의 범위에 걸쳐 투여될 수 있다.
- [0696] 병용 약물 요법을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 흡입을 통해 에어로졸, 바람직하게는 미스트로 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 전달은 세로토닌 5-HT<sub>2</sub> 수용체와 연관된 질환 또는 장애와 같은 질환 또는 장애, 예를 들어, 특히 본원에 기술된 것과 같은 중추신경계(CNS) 장애 및/또는 심리적 장애를 치료하는 데 유용할 수 있다. 바람직하게는, 에어로졸은 외부에서 부가된 열 없이 발생된다(이는 진동하는 메시 또는 다른 네블라이저와 같은, 에어로졸 자체의 형성에 의해 야기되는 경미한 온도 증가를 배제하지 않는다. 그러나, 이러한 경미한 온도 증가는 종종 조성물의

냉각을 초래하는 약물의 증발에 의해 상쇄될 수 있다). 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 에어로졸, 바람직하게는 미스트로서 전달될 수 있다. NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)는 에어로졸의 기상으로 존재하거나, 생성된 에어로졸을 환자의 폐에 전달하는 데 사용되는 담체 가스로 존재할 수 있다. 담체 가스는 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 또는 치료 가스 혼합물을 포함하는 다른 가스 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 경우에, 담체 가스는 약 50°C 내지 약 60°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물일 수 있다. 에어로졸은 추진 가스의 사용 여부에 관계없이 가압 용기, 펌프, 스프레이, 아토마이저, 또는 네블라이저로부터 생성될 수 있다. 바람직하게는, 에어로졸 조성물은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 용액 또는 현탁액을 임의로 추진 가스와 함께 포함하고, 이는 흡입 요법을 위해 에어로졸(예를 들어 미스트)로 분무될 수 있다. 에어로졸은 NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)를 포함하는 기상을 갖거나 갖지 않을 수 있다.

[0697] 추가로, 흡입을 통한 투여에 의해, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 환자의 중추신경계에 전신으로 전달될 수 있다. 담체 가스, 예를 들어 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 의료용 공기, N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 가스 혼합물, O<sub>2</sub> 농축 의료용 공기, 또는 다른 가스와 가스 혼합물은 약 50°C 내지 약 60°C 또는 약 55°C 내지 약 56°C로 가열될 수 있다. 헬륨과 산소의 혼합물이 담체로서 사용되는 경우, 헬륨은 약 50 부피%, 60 부피%, 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%로 헬륨과 산소의 혼합물에 존재할 수 있고, 산소는 약 50 부피%, 40 부피%, 30 부피%, 또는 10 부피%, 또는 그 사이의 임의의 범위로 혼합물에 존재할 수 있다.

[0698] 상기 방법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 포함하는 에어로졸의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 전처리는 약 90°C, 약 92°C, 약 94°C, 약 96°C, 약 98°C, 약 100°C, 약 105°C, 약 110°C, 약 115°C, 약 120°C, 또는 이들 사이의 임의의 범위로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0699] 상기 방법은 (i) 약 90°C 내지 약 120°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계, 이어서, (ii) 약 50°C 내지 약 60°C로 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 포함하는 에어로졸을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계, 그런 다음 단계 (i)과 (ii)를 반복하는 단계를 포함할 수 있다. 단계 (i) 및 (ii)는 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상 반복될 수 있다.

[0700] 일부 구현예에서, 본 개시는 중추신경계(CNS) 장애 및/또는 심리적 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 에어로졸, 바람직하게는 미스트의 형태로 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함한다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 에어로졸로서 담체 가스, 예를 들어 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 또는 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물을 포함하는 다른 가스 및 가스 혼합물과 함께 전달될 수 있다. 헬륨과 산소의 혼합물은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 에어로졸을 환자에게 투여하기 전에 약 50°C 내지 약 60°C로 가열될 수 있다.

[0701] 중추신경계 및/또는 심리적 장애는, 예를 들어 물질 사용 장애(예를 들어, 알코올 사용 장애), 범불안 장애(GAD), 사회불안 장애, 및 치료 저항성 우울증(TRD)으로 특히 언급되는, 본원에 개시된 것들 중 어느 하나일 수 있다.

[0702] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 흡입에 의해 환자의 중추 신경계에 전달되어, 경구 전달과 비교했을 때 약물 생체이용률을 적어도 25%만큼의 개선하고, 경구 전달과 비교했을 때 C<sub>max</sub>를 적어도 25%만큼 증가시키고, 경구 전달과 비교했을 때 T<sub>max</sub>를 적어도 50%만큼 감소시키거나, 이들의 조합이다.

[0703] 병용 약물 요법은 흡입을 통해, 바람직하게는 미스트로서, 약 1 µg 내지 약 100 mg 이상(또는 약 1 µg과 약 100 mg 사이의 임의의 범위)의 각 활성 성분으로, 예를 들어 흡입 세션 당 약 1 µg, 2 µg, 5 µg, 6 µg, 10 µg, 13 µg, 15 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg, 50 µg, 60 µg, 70 µg, 80 µg, 90 µg, 100 µg, 110 µg, 120 µg, 130 µg, 140 µg, 150 µg, 160 µg, 170 µg, 180 µg, 190 µg, 200 µg, 210 µg, 220 µg, 230 µg, 240 µg, 250 µg, 260 µg, 270 µg, 280 µg, 290 µg, 300 µg, 400 µg, 500 µg, 1.0 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 4.0 mg, 5.0 mg, 6.0 mg, 7.0 mg, 8.0 mg, 9.0 mg, 10.0 mg, 20.0 mg, 30.0 mg, 40.0 mg, 50.0 mg, 60.0 mg, 70.0 mg, 80.0 mg, 90.0 mg, 100.0 mg, 또는 그 이상의 각 활성 성분으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 매일 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상의 흡입 세션을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 2일마다, 주 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.

[0704] 에어로졸

[0705] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 에어로졸 흡입에 의해 전달하는 방법이 제공된다. 에어로졸, 바람직하게는 미스트는 기상으로서, 공기, 산소, 헬륨과 산소의 혼합물, 의료용 공기, N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 가스 혼합물, O<sub>2</sub> 농축 의료용 공기, 또는 다른 가스 및 치료 가스 혼합물을 포함하는 가스 혼합물로부터 형성될 수 있다. 담체 가스는 환자의 폐로 에어로졸의 전달을 용이하게 하는 데 사용될 수도 있다. 담체 가스는 실온으로 또는 가열되어 전달될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 에어로졸, 바람직하게는 미스트는 가열된 헬륨-산소(HELIOX) 혼합물을 사용하여 흡입을 통해 전달된다. 헬륨의 점도가 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 본원에 개시된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 미스트로서 환자의 폐의 폐포 영역 내로 흡입할 수 있다. 그런 다음, 활성 성분(들)은 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.

[0706] 가열되거나 가열되지 않은 기상 또는 담체 가스(예: 공기, 산소, 또는 헬륨-산소 혼합물)의 전달에 적합한 장치는, 예를 들어, 연속 모드 네블라이저인 Flo-Mist(Phillips) 및 Hope(B&B Medical Technologies) 및 조절 장치와 같은 액세서리, 예를 들어 Medipure™ Heliox-LCQ 시스템(PraxAir) 및 제어 박스, 예를 들어 Precision Control Flow(PraxAir)를 포함한다. 일부 구현예에서, 전체 전달 설정은, 예를 들어, 러시아 특허 RU199823U1에 기술된 바와 같은 장치일 수 있다.

[0707] 본원에서 사용되는 용어 "heliox"는 헬륨 가스(He) 및 산소 가스(O<sub>2</sub>)의 호흡 가스 혼합물을 지칭한다. 일부 구현예에서, heliox 혼합물은 헬륨과 산소의 혼합물 중 약 50 부피%, 60 부피%, 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피%의 헬륨을 함유할 수 있고, 헬륨과 산소의 혼합물 중 약 50 부피%, 40 부피%, 30 부피%, 또는 10 부피% 또는 이들 사이의 임의의 범위의 산소를 함유할 수 있다. 따라서, heliox 혼합물은 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 또는 이들 사이의 임의의 범위의 부피 비율로 헬륨과 산소를 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, heliox는 층류에 대한 증가된 경향 및 난류에서의 감소된 저항을 통해 보다 적은 기도 저항을 생성할 수 있다.

[0708] Heliox 혼합물에서 열을 사용하면 약물 흡수를 위한 주요 물리적 장벽의 투과성을 증가시킴으로써 약물 전달을 더욱 향상시킬 수 있다. 점막 표면의 가열은 말초 혈액 순환을 향상시키고 간질 접합부뿐만 아니라 다른 메커니즘을 이완시킴으로써 투과성을 증가시킬 수 있다. 헬륨은 산소 및 질소보다 열 전도성이 거의 10배 더 높으며 열 전달을 보다 효율적으로 촉진시킬 수 있다. 건조 heliox 혼합물은 높게는 최대 110°C로 가열될 때 전치료 단계로서 안전하게 사용될 수 있으며, 이는 건조 heliox 혼합물이 폐 및 호흡기의 점막 표면을 더욱 효율적으로 가열할 수 있게 한다.

[0709] 다양한 유형의 개인용 기화기가 당업계에 공지되어 있다. 일반적으로, 개인용 기화기는 고형 약물 또는 화합물을 가열하는 것을 특징으로 한다. 기화기는 고형 약물 또는 화합물을 연기가 발생하는 지점까지 직접 가열함으로써 작용할 수 있다. 고형분 또는 고형 농축물의 기화는 전도 대류에 의해 수행될 수 있다. 고형 농축물의 대류 가열은, 가열 요소가 물 또는 다른 액체와 접촉하여 기화하는 것을 포함한다. 이어서, 고온 증기는 다시 고체 또는 고체 농축물을 연기가 발생하는 지점까지 직접 가열함으로써, 사용자가 흡입하는 증기가 방출된다. 전도 가열은 고형분 또는 고형 농축물과 가열 요소 간의 직접 접촉을 포함하며, 이는 고형분을 연기가 발생하는 지점에 전달함으로써 사용자가 흡입할 증기를 방출한다. 기화기는 폐 손상의 관점에서 흡연에 비해 이점을 제공하지만, 기화되는 활성 성분(들)은 기화열에 의해 실질적으로 열화될 수 있다.

[0710] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 네블라이저를 통해 전달되는데, 네블라이저는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 함유하는 수성 액적 에어로졸, 바람직하게는 미스트를 생성하고, 이는 가열된 헬륨-산소 혼합물과 임의로 조합된다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 네블라이저를 통해 전달되는데, 네블라이저는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 함유하는 수성 액적 에어로졸, 바람직하게는 미스트를 생성하고, 이는 아산화질소를 포함하는 구동 가스와 조합된다. 아산화질소를 포함하는 구동 가스는 아산화질소 가스 자체이거나, 다음과 같은 치료 가스 혼합물

일 수 있다: N<sub>2</sub>O 및 O<sub>2</sub>; N<sub>2</sub>O 및 공기; N<sub>2</sub>O 및 의료용 공기; N<sub>2</sub>O 및 N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> 혼합물; N<sub>2</sub>O 및 O<sub>2</sub> 농축 의료용 공기; 등. 치료 가스 혼합물은 N<sub>2</sub>, Ar, CO<sub>2</sub>, Ne, CH<sub>4</sub>, He, Kr, H<sub>2</sub>, Xe, H<sub>2</sub>O (예: 증기) 등 중 하나 이상과 같은 다른 가스를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 구동 가스는 N<sub>2</sub>O를 포함하는 치료 가스 혼합물이고, 이는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 부피%, 10 부피%, 15 부피%, 20 부피%, 25 부피%, 30 부피%, 35 부피%, 40 부피%, 45 부피%, 및 최대 75 부피%, 최대 70 부피%, 최대 65 부피%, 최대 60 부피%, 최대 55 부피%, 최대 50 부피%, 또는 이들 사이의 임의의 범위의 농도로 존재한다. 구동 가스 중에 (또는 구동 가스로서) 아산화질소가 존재하는 것은 개시된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 효과를 증강시킬 수 있고, 유사한 수준의 효과를 얻기 위해 더 적은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 사용하는 능력을 제공할 수 있다. 따라서, 바람직한 구현예에서, 중추신경계(CNS) 장애 또는 정신과 질환을 치료하는 방법은 병용 약물 요법을 에어로졸(예: 미스트)로서 함유하는 약학적 조성물을 네블라이저를 사용해 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함한다. 치료는 장애 또는 질환의 하나 이상의 증상을 완화시킬 수 있다.

[0711] 예를 들어, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 제제는 액체 매질 내에 배치될 수 있고 네블라이저와 같은 장치에 의해 에어로졸 내에 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 네블라이저는, 예를 들어 공압 압축기 네블라이저, 초음파 네블라이저, 진동 메시 또는 혼 네블라이저, 또는 마이크로프로세서로 제어식 호흡 작동식 네블라이저일 수 있다. 일부 구현예에서, 네블라이저 장치는, 예를 들어, 러시아 특허 RU199823U1에 기술된 바와 같은 장치일 수 있다.

[0712] 네블라이저는, 용액 또는 현탁액 중의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 같은 활성 성분을 폐로 전달하기 위한 미세 에어로졸, 예컨대 미스트로 전환하는 장치이다. 네블라이저는 아토마이저(atomizer)로서 지칭될 수도 있다. 연무화(atomize)는 용해된 활성 성분(들)을 미스트와 같은 에어로졸 형태로 만드는 것이다. 분무화(nebulization)에 의한 전달을 위해, 활성 성분(들)은 액체 매질, 예를 들어 물, 에탄올, 또는 프로필렌 글리콜 중에 분산될 수 있다. 또한, 활성 성분(들)은, 예를 들어 리포솜, 중합체, 유화액, 미셀, 나노입자, 또는 폴리에틸렌아민(PEI)과 같은 부형제로 운반될 수 있다. 네블라이저용 액체 약물 제형은, 예를 들어 수용액 또는 점성 용액일 수 있다. 분산 강제기(예를 들어, 가스 제트, 초음파, 또는 메시의 진동)를 적용한 후, 용해된 활성 성분(들)은 액적 내에 함유된 다음 흡입된다. 미스트는 공기 또는 다른 기체 혼합물(예를 들어 헬륨과 산소의 혼합물, 아산화질소를 함유하는 치료 기체 혼합물 등)과 같은 기상으로 활성 성분(들)을 함유하는 액적을 함유할 수 있다.

[0713] 제트 네블라이저(공압 네블라이저 또는 압축 네블라이저라고도 함)는 압축 가스를 사용하여 미스트를 만든다. 일부 구현예에서, 제트 네블라이저는 마이크로프로세서로 제어되는 호흡 작동식 네블라이저이며, 호흡 작동식 네블라이저로도 지칭된다. 호흡 작동식 네블라이저는 지속적으로 미스트를 생성하지 않고, 환자가 흡입하는 경우에만 미스트를 생성한다. 미스트는, 예를 들어 네블라이저 용기 또는 컵에서 벤투리(Venturi)를 통해 공기 흐름을 통과시킴으로써 생성될 수 있다. 벤투리는 원뿔 형상의 튜브에서 유체를 수축시킴으로써 유체의 흐름을 가속하기 위한 시스템이다. 이러한 설계에서, 유체는 그 속도를 증가시켜야 하기 때문에 압력이 감소하고 부분 진공이 생성된다. 유체가 수축점을 빠져나갈 때, 유체의 압력은 주변 또는 파이프 레벨 압력까지 다시 증가한다. 이는 네블라이저 용기 내의 약물 용액으로부터 공급 튜브를 통해 액적을 끌어 올리는 저압 구역을 형성할 수 있고, 결과적으로 이는 마우스피스로 흐르는 분무된 액적의 스트림을 생성한다. 공기 흐름이 빠를수록 입자 크기가 감소하고 출력이 증가한다. 배출 가스를 포화시키는 액적 및 용매로 인해, 제트 네블라이저는 네블라이저 내의 약물 용액을 냉각시키고 잔류 부피 내의 용질 농도를 증가시킬 수 있다. 보다 큰 입자는 네블라이저 용기 또는 컵 내의 칸막이에 부딪힌 다음, 칸막이 내에 유지되었다가 네블라이저 용기 또는 컵의 용액으로 반환되어 재분무화될 수 있다. 대상체가 흡입함에 따라 네블라이저 용기를 통한 공기의 유입은 흡기 동안 미스트 출력을 증가시킬 수 있다. 미스트 생성은 보다 작은 입자 크기 분포로 발생할 수 있지만, 입자 크기를 더 적게 사용하면 분무 시간이 증가될 수 있다.

[0714] 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.

[0715] 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 초음

과 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  $\mu\text{m}$  이상(또는 약 2.0에서 10.0  $\mu\text{m}$  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.

[0716] 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  $\mu\text{m}$  이상(또는 약 0.1에서 5.0  $\mu\text{m}$  사이의 임의의 값)일 수 있다. 메시 네블라이저에서의 미스트 생성은 메시의 형상, 메시가 형성하는 물질 뿐만 아니라 메시가 생성되는 방법에 기초하여 달라질 수 있다. 즉, 상이한 메시는 기체 내에 현탁된 상이한 크기의 액체 입자를 생성할 수 있다. 일반적으로, 메시 네블라이저에 맞는 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  $\mu\text{m}$  이상(또는 약 1.0에서 7.0  $\mu\text{m}$  사이의 임의의 값)일 수 있다.

[0717] 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.

[0718] (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  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  사이의 임의의 범위)일 수 있다. 액적 크기는 동역학 약물 방출(KDR)과 직접적으로 상관될 수 있으므로, 정확한 액적 크기 제어가 유리할 수 있다. KDR의 정확한 제어는 액적 크기의 정확한 제어로 달성될 수 있다. 본원의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 임의의 방법을 사용해 미스트를 통해, 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  $\mu\text{m}$  이상(또는 약 0.5에서 10.0  $\mu\text{m}$  사이의 임의의 범위)의 MMD 액적 크기로 전달될 수 있다.

[0719] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 지속 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 호흡을 위해 열리면 기도 전체에 압력이 전달되어 기도를 여는 데 도움이 된다. 환자가 숨을 내쉴 때 수축하는 폐와 흉벽의 압력은 두 압력이 동일할 때까지 연속적인 압력에 맞서 공기를 밀어낸다. 호기 종료 시 기도의 기압은 장치의 외부 기압과 동일하며, 이는 "부목(splint)"이 기도를 개방하는 것을 도움으로써, 보다 나은 산소 공급과 기도 동원을 가능하게 한다. 압력 보조 호흡 장치는, 호흡기 회로 내의 가스 흐름 내로 미스트 입자를 도입하기 위한 수단 및/또는 환자가 호기할 때 호흡기 회로 내로의 미스트 입자의 도입을 중단하기 위한 수단과 결합될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제7,267,121호 참조.

[0720] 일부 구현예에서, 미스트는 계량된 투여량 흡입기(MDI)(가압 계량 흡입기 또는 pMDI로도 지칭됨)와 같은 장치에

의해 전달될 수 있으며, 이는 가온된 헬륨-산소 혼합물과 임의로 조합되는 활성 성분(들)을 함유하는 유기 용매-액적 미스트를 생성한다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 계량된 투여량 흡입기, MDI를 통해 전달될 수 있다. MDI 장치는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 추진제를 함유하는 캐니스터, 캐니스터로부터 의약을 분배하는 계량 밸브, 캐니스터를 수용하고 경구 흡입을 위한 개구부를 형성하는 작동기 본체, 및 캐니스터로부터 약물을 수용하여 작동기 본체의 개구부 밖으로 이를 유도하는 작동기 줄기를 포함할 수 있다. 계량 밸브 및 작동기의 비제한적인 예는 Recipharm의 Bepak's BK357 밸브 및 액추에이터(오리피스 d=0.22 mm)이다. 약물 캐니스터를 작동기 본체 및 작동기 스템에 대해 이동시키면 계량 밸브가 사전에 결정된 양의 약물을 방출시킨다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 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 제외될 수 있는 규칙적인 투여의 이점을 제공한다.

[0721] 활성 성분(들)은 또한 건조 분말 흡입기(DPI)에 의해 전달될 수 있다. 이러한 DPI 장치에서, 활성 성분(들) 자체가 분말을 형성할 수 있거나, 분말은 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체로부터 형성될 수 있고, 활성 성분(들)은 담체 분말의 표면에 방출 가능하게 결합되어, 흡입 시 폐의 수분이 표면으로부터 활성 성분(들)을 방출하여 전신 흡수에 사용할 수 있게 한다. 건조 분말은 활성 성분(들)의 미세하게 분할된 분말 및 약학적으로 허용 가능한 부형제의 미세하게 분할된 분말을 함유할 수 있다. 미세하게 분할된 입자는 당업자에게 알려진 종래의 방법, 예컨대 미분화 또는 분쇄에 의해 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 건조 분말 흡입기(DPI)의 사용에 의해 전달된다. 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 (고형 미립자 형태로) 필요한 분말 자체로 형성될 수 있거나, 담체 분말의 표면에 해체 가능하게 결합될 수 있다. 이러한 담체 분말은 당업계에 알려져 있다 (예를 들어 H. Hamishekar 등의 문헌["The Role of Carrier in Dry Powder Inhaler", *Recent Advances in Novel Drug Carrier Systems*, 2012, pp.39-66] 참조).

[0722] DPI는 대체적으로 거친 담체 입자 및 공기역학적 입자 직경이 1 내지 5 μm로 미분화된 약물 입자의 분말 혼합물로서 제형화된다(Iida, Kotaro, 등의 문헌["Preparation of dry powder inhalation by surface treatment of lactose carrier particles" *Chemical and pharmaceutical bulletin* 51.1 (2003): 1-5] 참조). 담체 입자는 종종 입자 유동성을 개선하는 데 사용되며, 활성 성분(들) 단독에서 관찰되는 투여 정확도를 개선하고 투여 변동성을 최소화하면서 제조 작업 동안의 취급을 용이하게 한다. 담체 입자는 불활성이고, 이용 가능하고, 경제적이면서도 바람직하게는 물리-화학적 안정성, 생체적합성 및 생분해성, 활성 성분(들)과의 호환성을 갖는다. 담체 입자의 선택(함량 및 크기 둘 모두)은 당업자의 범위 내에 있다. 가장 통상적인 담체 입자는 락토오스 또는 다른 당으로 제조되며, α-락토오스 일수화물은 이러한 미립자 담체에 대한 흡입 분야에서 사용되는 가장 통상적인 락토오스 등급이다.

[0723] 상기 전달 장치 중 어느 하나는 임의로 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 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제, NMDA 수용체 길항제, 또는 둘 다를 원격으로 활성화하고 투여할 수 있다.

[0724] 헬륨 산소 혼합물을 이용한 전달

[0725] 본원에 개시된 방법은 환자의 CNS에 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제의 전신 전달을 제공할 수 있다. 투여량은 개별 환자의 대사 및 치료 요구에 대해 최적화될 수 있다. 유해하거나 바람직하지 않은 부작용을 갖는 더 많은 투여량은 적은 투여량의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제를 사용함으로써 회피할 수 있다. 다양한 중추신경계(CNS) 질환 및 다른 병태를 치료하는 방법이 본원에 기술된다. 상기 방법은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 에어로졸, 바람직하게는 미스트를 흡입을 통해 전달하는 단계를 포함할 수 있다.

NMDA 수용체 길항제(예를 들어 아산화질소)는 에어로졸의 기상으로 존재하거나, 생성된 에어로졸을 환자의 폐에 전달하는 데 사용되는 담체 가스로 존재할 수 있다. 에어로졸의 기상 또는 담체 가스는 공기, 산소, 헬륨, 헬륨과 산소의 혼합물(즉, heliox 혼합물), 또는 다른 가스 또는 가스 혼합물(치료 가스 혼합물 포함)일 수 있다. 일부 구현예에서, 담체 가스는 가열될 수 있다. 상기 방법은, 가스 혼합물을 120°C까지 가열할 수 있는 추가 가열 요소를 함유하는, 가스 또는 공기 연결 튜브로 서로 연결된 감속기와 마스크가 장착된 산소-헬륨 혼합물을 갖는 풍선, 진동하는 다공성 판 또는 메쉬가 구비된 분무기로서, 이를 통해 5 마이크로미터 미만의 크기를 갖는 액적의 통과를 보장하는 분무기, 및 소독 유닛을 포함하는 장치를 사용하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0726] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및/또는 NMDA 수용체 길항제는 하기도, 예를 들어 폐포, 폐포관, 및/또는 세기관지와 같은 폐 구획에 전달된다. 거기서부터, 활성 성분(들)은 혈류로 진입하여 중추 신경계로 이동할 수 있다. 흡입을 통해, 예를 들어 미스트로 투여하면 활성 성분(들)을 간을 통과하지 않고 환자의 CNS에 전달할 수 있다. 흡입을 통한 투여는 아산화질소와 같은 기상 약물 또는 액체 또는 미스트에 분산된 약물이, 일차-통과 대사를 우회하여, 혈류에 신속하게 전달하게 할 수 있다. "일차-통과 효과" 또는 "전신성 대사"로도 알려진 일차 통과 대사는 간으로 진입하여 광범위한 생체내변환을 거치는 약물을 기술한다.

[0727] 일부 구현예에서, 본 개시는 치료 단계를 제공하며, 이 단계에서 치료를 필요로 하는 환자에게 약 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C 또는 그 이상으로 (또는 50°C와 60°C사이의 임의의 범위로) 가열된 기상, 예를 들어 헬륨과 산소의 혼합물 및 분무화된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 흡입을 통해 투여한다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 에어로졸(예: 미스트) 또는 증기는 약 0.1 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터(예를 들어, 약 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1 마이크로미터 또는 그 이하)의 입자 크기를 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 네블라이저를 통해 분무화되어 미스트인 흡입제를 생성할 수 있다. 일부 구현예에서, 분무화된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 환자의 흡입에 의해 환자 전달 라인을 따라 유도된다. 일부 구현예에서, 분무화된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 담체 가스를 사용하여 환자의 흡입에 의해 환자 전달 라인을 따라 유도된다. 담체 가스는 공기, 산소, 산소와 헬륨의 혼합물, 가열된 공기, 가열된 산소, 특히 가열된 헬륨과 산소 혼합물일 수 있다. 담체 가스는 예를 들어 NMDA 수용체 길항제로서 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물일 수도 있다.

[0728] 일부 구현예에서, 전치료 단계가 치료 단계에 선행할 수 있다. 일부 구현예에서, 전치료 단계는, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 미스트의 투여 전에 전치료 흡입 요법을 먼저 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 전치료 흡입 단계는 다음을 포함할 수 있다: (i) 활성 성분(들) 없이, 약 90°C, 91°C, 92°C, 93°C, 94°C, 95°C, 96°C, 97°C, 98°C, 99°C, 100°C, 101°C, 102°C, 103°C, 104°C, 105°C, 106°C, 107°C, 108°C, 109°C, 110°C, 111°C, 112°C, 113°C, 114°C, 115°C, 116°C, 117°C, 118°C, 119°C, 120°C 또는 그 이상으로 (또는 약 90°C와 120°C 사이의 임의의 범위로) 가열된 공기, 산소 또는 헬륨과 산소의 혼합물을 흡입을 통해 투여하는 단계, 그런 다음 (ii) 공기, 산소, 산소와 헬륨의 혼합물, 가열된 공기, 가열된 산소, 또는 가열된 헬륨과 산소의 혼합물 및 분무화된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 호흡에 의해 투여하는 치료 단계. 가열된 공기, 가열된 산소, 또는 가열된 헬륨과 산소의 혼합물은 분무화된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 함께 약 50°C, 51°C, 52°C, 53°C, 54°C, 55°C, 56°C, 57°C, 58°C, 59°C, 60°C 또는 그 이상으로 (또는 약 50°C와 60°C 사이의 임의의 범위로) 가열될 수 있다. 치료 단계 (ii)에서, NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 아산화질소)가 임의로 공기, 산소, 산소와 헬륨의 혼합물, 가열된 공기, 가열된 산소, 또는 가열된 헬륨과 산소 혼합물, 및 에어로졸의 기상에 존재할 수도 있거나, 에어로졸을 비말동반하여 환자에게 전달하는 데 사용되는 담체 가스에 존재할 수도 있다.

[0729] 일부 구현예에서, 전치료 단계 (i) 및 치료 단계 (ii)는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 단계 (i) 및 (ii)는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상 반복될 수 있고, 이에 이어서 치료 단계는 0, 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상 반복될 수 있다. 일부 구현예에서, 치료 단계는 전치료 단계 없이 0, 1, 2, 3, 4, 5회 또는 그 이상 반복될 수 있다.

[0730] 임의로 전치료를 동반하는 치료는 주 1회, 주 2회, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회 이상, 및 치료 과정 당 2 내지 8 회의 치료 세션과 같은 본원에 제시된 다른 치료 요법으로 투여될 수 있다. 각각의 치료(즉, 흡입 세션)는 약 1, 5, 10, 20, 30, 45, 60분 또는 그 이상 동안 이루어질 수 있다.

[0731] 약물 전달 절차는 흡입된 프라임링 무약물 고온 heliox 혼합물을 포함하여 점막층을 효과적으로 예열할 수 있고, 이어서 분무화된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용체를 흡입하고, 이는 아산화질소가 포함되거나 포함되지 않은 가열된

heliox에 의해 더 낮은 온도에서 다시 구동되는데, 여기서의 온도는 이제 습식 가스 스트림과 건식 가스 스트림 중 더 낮은 열 내성에 의해 결정된다. 결과적으로, 이 절차는 다중 반복 사이클로 수행될 수 있으며, 여기서 목표 PK 및 약물 노출은 활성 성분(들)의 농도, 온도, 헬륨 산소 혼합물의 유속, 혼합물의 조성, 사이클의 횟수 및 지속 시간, 시간, 및 이들의 조합에 의해 조절된다.

[0732] 본원에 기술된 전달 방법은 중추신경계(CNS) 장애 또는 심리적 장애를 포함하여, 본원에 제시된 것과 같은 특정 질환 및 장애를 치료하는 데 사용될 수 있으며, 상기 방법은 헬륨과 산소의 가열된 혼합물, 가열되고 분무화된 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를, 임의로 치료 가스 혼합물로서의 NMDA 수용체 길항제(예: 아산화질소)와 함께 흡입에 의해 투여하는 단계를 포함한다. 치료는 장애의 하나 이상의 증상을 완화시킬 수 있다.

[0733] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 CNS 질환 또는 다른 장애의 치료를 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 주요 우울증, 우울증, 비전형 우울증, 또는 기분저하증을 포함하나 이에 한정되지 않는 우울증을 치료하기 위해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 불안 장애, 강박 장애, 중독 및 물질 남용 장애(예: 마약 중독, 담배 중독, 아편유사제 중독, 알코올 중독), 우울증 및 불안(만성 불안, 또는 생명을 위협하는 불안, 또는 말기 질환의 진단과 관련된 불안), 강박 행동, 또는 관련 증상을 포함하는 심리적 장애를 치료하기 위해 투여될 수 있다.

[0734] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추 신경계(CNS) 장애 및/또는 심리적 장애를 포함할 수 있다: 예를 들어, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 저항성 우울증(TRD), 자살 관념, 자살 거동, 자살 관념 및 자살 거동을 동반한 주요 우울 장애, 전형적 우울증, 비전형 우울증, 기분저하증, 비자살성 자해장애(NSSID), 양극성 장애 및 관련 장애(I형 양극성 장애, II형 양극성 장애, 순환기분 장애를 포함하나 이에 한정되지 않는), 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 급성 환각성 위기, 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 흡연, 및 코카인 사용 장애를 포함하나 이에 한정되지 않는), 알츠하이머병, 군발성 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉 행동장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 환상불능증, 아동기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경증 신경인지 장애, 만성 피로 증후군, 라임병, 도박 장애, 섭식 장애(신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 폭식 장애 등을 포함하나 이에 한정되지 않음), 및 성도착 장애(소아성애 장애, 노출증 장애, 관음증 장애, 물질 음란 장애, 성적 피학 장애 또는 성적 가학 장애, 및 복장 도착 장애 등을 포함하나 이에 한정되지 않는), 성기능 장애(예를 들어, 성욕 저하), 및 비만증. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 폐 장애(예: 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD))를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 심혈관 장애(예: 동맥경화증)를 포함할 수 있다.

[0735] 흡입을 통해, 예컨대 (예를 들어, 가열된 헬륨-산소 혼합물을 사용하는 것을 포함하여) 본원에 기술된 것과 같은 네블라이저 또는 다른 장치를 통해, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 N-메틸-D-아스파르테이트 (NMDA) 수용체 길항제를 투여하는 방법은 경구 전달과 비교했을 때 다수의 PK 파라미터에서 유리한 개선을 초래할 수 있다. 특히, 흡입을 통해 전달되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 혈액 뇌 장벽을 통과하여 뇌에 전달될 수 있다. 경구 전달과 비교했을 때, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를, 임의로 가열된 heliox 혼합물과 함께 환자에게 전달하는 방법은 경구 전달과 비교했을 때 생체이용률을 적어도 25%만큼 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 흡입을 통해, 예컨대 본원에 기술된 네블라이저 또는 다른 장치를 사용하여, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 환자에게 전달하는 방법은 생체이용률을 약 10%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9% 또는 그 이상만큼 증가시킬 수 있다. 본원에 기술된 것과 같은 네블라이저를 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 환자에게 투여하는 방법은 경구 전달과 비교했을 때 T<sub>max</sub>를 적어도 50%만큼 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 네블라이저를 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 환자에게 투여하는 방법은 T<sub>max</sub>를 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9% 또는 그 이상만큼 감소시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 네블라이저 또는 다른 장치를 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 환자에게 투여하는 방법은 경구 전달과 비교했을 때 C<sub>max</sub>를 적어도 25%만큼 증가시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 네블라이저 또는 다른 장치를 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 환자에게 투여하는 방법은 C<sub>max</sub>를 약 10%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 99.9% 또는 그 이상만큼 증가시킬 수 있다. 또한, 본원에 기술된 것과 같은 네블라이저 또는 다

른 장치를 사용하여 흡입을 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 환자에게 투여하는 방법은 투여량 적정 및 보다 제어된 노출을 가능하게 하는 임상 프로토콜을 허용할 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.

[0736] 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 투여하기 위한 시스템이 제공되며, 상기 시스템은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 용액을 포함하는 용기; 및 용기와 물리적으로 결합되거나 공동 포장되고, 약 0.1 마이크론 내지 약 10 마이크론의 (예를 들어, 약 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0.1 마이크론 이하의) 입자 크기를 갖는 용액의 에어로졸, 바람직하게는 미스트를 생산하기에 적합한 네블라이저를 포함한다. 상기 시스템은 또한, NMDA 수용체 길항제(아산화질소)를 포함하는 치료 가스 혼합물의 배합 시스템 및/또는 가압 탱크/캐니스터를 포함할 수 있으며, 상기 치료 가스 혼합물은 에어로졸, 바람직하게는 미스트의 생성을 위해 분무기에 유체 연결될 수 있거나, 에어로졸의 전달을 돕기 위한 담체 가스로서 사용될 수 있다.

[0737] 흡입 경로를 통해 투여되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 NMDA 수용체 길항제의 조합은 독립적으로 사용되는 활성 성분의 부류 중 어느 하나의 최대 내성 투여량으로 달성 가능한 것보다 더 큰 치료 효능을 초래할 수 있다. 따라서, 이들 활성 성분은 더 적은 투여량으로 사용되어 개별 제제의 더 많은 투여량의 치료 효과와 동등한 치료 효과를 제공할 수 있다. 따라서, 흡입 경로를 통해 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 및 NMDA 수용체 길항제 둘 다를 조합함으로써, 바람직하지 않은 정신과적 부작용 및 잠재적 독성 없이 각 부류의 이점이 달성될 수 있다.

[0738] 일부 구현예에서, 전달 장치는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 아산화질소의 조합(예를 들어, DMT, 5-MeO-DMT, DMT-d<sub>10</sub>, 5-MeO-DMT -d<sub>10</sub> 등)을 이를 필요로 하는 환자에게 흡입에 의해 전달하기 위한 흡입 전달 장치이며, 상기 조합을 환자에게 투여하기 위한 흡입 유출구; 아산화질소 가스를 예를 들어 치료 가스 혼합물로 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 용기; 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 에어로졸을 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 가스는, 단독으로 또는 다른 가스(산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물)와 함께 제트 네블라이저를 위한 구동 가스로서 작용한다. 따라서, 네블라이저(예를 들어, 제트 네블라이저)를 사용하여 전달되는 아산화질소는 치료제로서 및 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 분무화된 형태를 비말동반하는 구동 가스로서 이중으로 작용할 수 있다. 일부 구현예에서, 장치는 전술한 바와 같은 흡입 전달 장치의 원격 활성화 및 작동 제어를 제공하도록 구성된 스마트 기술(예: 전자기기)을 추가 포함한다.

[0739] 일부 구현예에서, 장치는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 바람직하게는 에어로졸의 형태로 투여하고, 조절된 양의 아산화질소를 단독으로 또는 치료 가스 혼합물로서 동시에 투여하도록 구성된 이중 전달 장치이다. 전술한 에어로졸 전달 장치 중 어느 하나는, 에어로졸 전달 장치와 동일한 투여 유출구를 통해 아산화질소의 계량되고 제어된 투여량/유량을 제공하도록 구성된 아산화질소 공급원(또는 아산화질소를 포함하는 치료 가스 혼합물의 공급원)을 추가하여, 이러한 장치에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 분무화하기 위한 구동 가스는 아산화질소 또는 아산화질소를 함유하는 치료 가스 혼합물이다.

[0740] 속효성 병용 약물 요법은 제거 반감기(t<sub>1/2</sub>)가 짧은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 선택 및 아산화질소와 같은 속효성 NMDA 수용체 길항제의 선택을 통해 선택될 수도 있다. 일부 구현예에서, 제거 반감기(t<sub>1/2</sub>)가 2시간 미만, 예를 들어 0.1분 내지 120분, 0.5분 내지 110분, 1분 내지 100분, 2분 내지 80분, 3분 내지 70분, 4분 내지 60분, 5분 내지 50분, 6분 내지 40분, 7분 내지 35분, 8분 내지 30분, 9분 내지 25분, 10분 내지 20분, 12분 내지 18분, 14분 내지 16분, 또는 약 15분인 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제가 선택된다. 바람직하게는, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 제거 반감기가 90분 미만, 75분 미만, 60분 미만, 45분 미만, 30분 미만, 25분 미만, 또는 20분 미만인 단기 작용성 환각제이다.

[0741] 일부 구현예에서, 속효성 치료 조합에 사용되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 적어도 하나의 중수소 원자를 갖는 화합물, 예를 들어 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 식 (I), 식 (II), 식 (II-a), 식 (II-b), 식 (II-c), 식

(II-d)의 트립타민 유도체, 적어도 하나의 중수소 원자를 포함하는 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 펜에틸아민 유도체, 또는 이들의 조합이다. 바람직한 구현예에서, 속효성 치료 조합의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT), 5-메톡시-*N,N*-디메틸트립타민 (5-MeO-DMT), 및 이의 중수소화된 유사체, 예컨대 DMT-*d*<sub>10</sub> (2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>) 및 5-MeO-DMT-*d*<sub>10</sub> (2-(5-메톡시-1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-*d*<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-*d*<sub>4</sub>)으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나이다. 가장 바람직하게는, 속효성 치료 조합의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 DMT이다. DMT 및 5-MeO-DMT와 같은 속효성 환각제는 약 12 내지 19분의 제거 반감기를 갖는다.

[0742] 속효성 NMDA 수용체 길항제와 관련하여, 아산화질소는, 특히 신속한 효과의 발생을 제공하지만, 신체로부터 신속하게 제거되며, 제거 후에 (예를 들어 가스의 흐름이 정지될 때) 이의 효과는 거의 즉시 중단된다. 따라서, 아산화질소는 DMT, 5-MeO-DMT, 및 이의 중수소화된 유사체를 포함하여, 본원에 개시된 속효성 치료 조합 내의 전술한 속효성 5-HT<sub>2A</sub> 작용제와 함께 사용될 수 있다.

[0743] 전술한 속효성 치료 조합은, 예컨대 급성 정신과적 병태를 치료하기 위해, 예를 들어 누군가 자살할 때 구제 약 물로서, 급성 치료에 적용하는 데 유리할 수 있다. 치료적 조합은 효과의 신속한 발생, 짧은 작용 지속 시간, 및 최소한의 정신과적 부작용을 필요로 하는 급성 병태를 치료하는 데 특히 유용할 수 있다. 급성 정신과적 질환의 비제한적인 예는 자살 관념 및 자살 시도, 사회 불안 장애, 약물 금단, 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 및 공황 발작을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0744] 아산화질소 및 단기 작용성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제를 포함하는 속효성 치료 조합은 이전에 명시된 바와 같이 제형 화되고 투여될 수 있다. 예를 들어, 아산화질소는, 별도의 압축 가스 실린더로부터 N<sub>2</sub>O, 공기 또는 O<sub>2</sub>, 및 임의로 다른 가스를 흡입을 통해 전달되는 치료 가스 혼합물로 조합하는 배합 시스템을 사용해 투여될 수 있다. 대안적으로, N<sub>2</sub>O, 공기 또는 O<sub>2</sub>, 및 임의로 다른 가스를 함유하는 치료 가스 혼합물은, 예를 들어 가압 탱크 또는 소형 가압 캐니스터에 포장될 수 있다. N<sub>2</sub>O는 치료 가스 혼합물의 총 부피 대비 5 부피% 내지 75 부피%, 10 부피% 내지 50 부피%, 15 부피% 내지 40 부피% 범위의 농도로 치료 가스 혼합물에서 적정될 수 있다. 치료 가스 혼합물은 최대 3시간, 최대 2시간, 최대 90분, 최대 60분, 또는 최대 30분 동안, 예를 들어 적어도 1분, 적어도 2분, 적어도 5분, 적어도 10분, 적어도 15분, 적어도 25분 동안 투여될 수 있다. 또한, 단기 작용성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 임의의 적절한 약학적 조성물로서, 예를 들어 캡슐, 정제, 알약, 펠릿, 캔디, 분말, 과립, 시럽, 엘릭서, 용액, 현탁액, 유화액, 좌제, 또는 이의 서방형 제형으로서 투여될 수 있다. 단기 작용성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 적절한 투여량은 전술한 투여량 범위 이내에 있을 수 있지만, 일부 구현예에서, 단기 작용성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 적절한 투여량은 주어진 범위를 벗어날 수 있다. DMT가 단기 작용성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제로서 사용되는 경우, DMT의 유효량은 예를 들어 10 내지 100 mg의 범위일 수 있다.

[0745] 속효성 치료 조합 중의 아산화질소 및 속효성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제는 순차적으로, 동시에 그러나 별도로, 또는 동시에 단일 조성물로서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 속효성 치료 조합은 흡입을 위한 에어로졸 또는 건조 분말 분산액의 형태, 바람직하게는 흡입을 위한 에어로졸(예를 들어, 미스트)의 형태일 수 있다. 아산화질소는 에어로졸 흡입을 통해 속효성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제와 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 아산화질소는 에어로졸 생성을 위한 추진 가스로서 또는 생성된 에어로졸의 전달을 용이하게 하기 위한 담체 가스로서, 및 속효성 치료 조합의 활성 성분으로서 이중으로 작용할 수 있다.

[0746] 본 개시의 속효성 치료 조합은 급성 정신과적 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 데 사용될 수 있다. 이러한 치료 방법에서, 속효성 치료 조합은 일반적으로 조합의 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제의 제거 반감기 이하의 기간 동안 투여된다.

[0747] 본 개시는 또한, 속효성 치료 조합(예를 들어, 아산화질소 및 속효성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제)을 함유하는 구제 의 약 키트에 관한 것이다. 구제 의약 키트는 각각의 활성 성분의 단위 투여 형태 또는 다회 투여 형태의 용기를 포함할 수 있다. 단위 투여 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분(들)을 함유하는 단위 투여량으로 더 분할된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 패키지는 포장된 정제, 캡슐, 및 분말과 같은 제제의 이산된

수량을 바이알 또는 앰플에 함유할 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 1회 투여량 흡입기, 캡슐, 정제, 교갑(cachet), 또는 캔디, 또는 이들 중 어느 하나의 복수의 포장된 형태, 예를 들어 복수의 1회 투여량 흡입기일 수 있다. 다회 투여 형태는 흡입을 준비하는 동안 저장조로부터 자동으로 측정되는 계량된 다중 투여 흡입기를 포함한다. 일부 구현예에서, 구제 의약 키트는 다음을 포함하는 용기를 포함한다: 아산화질소, 단기 작용성 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용제 제형의 용액, 및 키트와 물리적으로 결합되거나 공동으로 포장되고 속효성 치료 조합의 에어로졸 미스트를 생산하도록 구성된 네블라이저. 이러한 단위 투여 형태는, 예를 들어 응급 반응자에 의해 환자에 대한 부작용을 최소화하면서 투여될 수 있다.

- [0748] 실시예
- [0749] I. DMT 및 DMT-d<sub>10</sub>: 수컷 랫트에게 정맥내(볼루스), 경구 위관영양, 및 흡입 투여에 의한 약동학 연구
- [0750] 랫트를 대상으로 *N,N*-디메틸트립타민 (DMT) 및 2-(1*H*-인돌-3-일)-*N,N*-비스(메틸-d<sub>3</sub>)에탄-1-아민-1,1,2,2-d<sub>4</sub> (DMT-d<sub>10</sub>)을 공동으로 투여한 후, 정맥내(볼루스), 경구 위관 영양(OG), 및 흡입 후의 약동학 및 생체이용률을 조사하였다. 실험 조건 및 결과가 아래에 제시되어 있다.
- [0751] 동물. 투여 시점에 7~10주령이고 체중이 210~290 g인 29마리의 수컷 스프래그 다울리 랫트를 사용하였다. 동물은 공인된 실험실 동물 공급업체로부터 공급받았다.
- [0752] 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.
- [0753] 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.
- [0754] 외부 생물학적 제제 및 화학적 제제의 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.
- [0755] 시험 항목. DMT(푸마르산염) 및 DMT-d<sub>10</sub>. 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±0.1로 조정하고, 강도 및 부피를 기록하였다. WFI로 최종 부피를 만들고, 자기 교반하여 혼합하였다. 그런 다음, 비히클을 0.22 µm 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±0.1로 조정하였다. 강도 및 부피를 기록하였다. 시험 물질 용액을 측정 실린더로 옮기고, 남아 있는 비히클로 최종 부피로 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.
- [0756] 다음의 염 보정 인자를 사용하였다:
- [0757] i. DMT(푸마르산염)의 경우 1.62
- [0758] ii. DMT-d<sub>10</sub>(유리 염기)의 경우 1.05
- [0759] iii. DMT-d<sub>10</sub>(푸마르산염)의 경우 1.67

[0760] 공칭 공동 투여 투여량 수준.

[0761] IV 및 경구: DMT+ DMT-d<sub>10</sub>: 1.62 mg/mL+1.05 mg/kg

[0762] 흡입: DMT+ DMT-d<sub>10</sub>: 81.0 mg/mL+83.5 mg/kg

[0763] 실험 설계. 본 설계는 표 1에 개략된 바와 같이 4개의 치료군을 이용한 일회용 연구였다.

**[표 1] 치료군 - DMT 및 DMT-d<sub>10</sub>의 공동 투여**

군 #	수 및 성별	투여 경로	치료제	투여량 (mg/kg) <sup>b)</sup>	동물 수
1 <sup>a)</sup>	3M	정맥내 (볼루스)	DMT + DMT-d <sub>10</sub>	1 + 1	1~3
2	3M	경구 위관급여	DMT + DMT-d <sub>10</sub>	10 + 10	4~6
4	12M	정맥내 (볼루스)	DMT + DMT-d <sub>10</sub>	1 + 1	14~25
6	3M	흡입	DMT + DMT-d <sub>10</sub>	15.3 + 14.7	28~30

a) 1군에게 IV 투여한 후, 채혈에 기술적인 어려움이 있어서, PK 파라미터를 결정하기 위한 샘플의 수가 부족하였다. 이러한 이유로, 1군에 대한 PK 파라미터는 보고되지 않는다.

b) DMT 및 DMT-d<sub>10</sub>의 공동 투여; 유리 염기 투여량 수준

[0764]

[0765] 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.

[0766] 흡입 절차.

[0767] 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.

[0768] 시험 대기 생성. 적절한 네블라이저(또는 다수의 네블라이저)를 사용하여 흡입 투여량을 전달하였다. 시험 물질 액체 제형을 네블라이저의 저장조에 별크로 첨가하거나 주사기를 이용해 의해 조절된 속도로 저장조에 첨가하였다. 작동 조건의 정확한 세부 사항은 목표 액적 에어로졸 농도를 달성하도록 결정되었다.

[0769] 시험 대기 투여. 흡입 투여량은 코에만 노출시켜 투여하였다. 장비는 베이스 유닛, 각각 8개의 노출 포트를 갖는 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.

[0770] 시험 대기 분석. DMT 및 DMT-d<sub>10</sub>의 흡입량은 증량 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<sub>g</sub>)는 입자 크기의 로그-정규 분포를 가정하여 계산하였다.

[0771] mg/kg 단위의 흡입 투여량은 등식 (1)에 따라 결정하였으며:

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

[0772]

[0773] 식 중:

[0774] C = 에어로졸 농도(μg/L)이고

- [0775]  $RMV = \text{호흡기 분당 부피} = 0.608 \times BW^{0.852}$  이고
- [0776]  $D = \text{노출 지속 시간(20분)}$ 이고
- [0777]  $BW = \text{체중(kg)}$ 이다.
- [0778] 샘플링 채취. PK 샘플(약 0.3 mL)을 다음 샘플링 시점에  $K_2EDTA$  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.
- [0779] 혈장 샘플: 채취 직후, 샘플을 뒤집어서 항응고제와 혼합하고 젖은 얼음 위에 두었다. 혈장은 채취 후 60분 이내에 원심분리(2000 g, 10분, 4°C에 의해 생성하였다. 90  $\mu\text{L}$ 의 혈장을 90  $\mu\text{L}$ (1:1(v/v))의 200 mM 아스코르브산이 담긴 튜브 내로 옮겼다. 3개의 50  $\mu\text{L}$ 의 안정화된 혈장 샘플을 폴리프로필렌 튜브에 분취하고, 드라이아이스 상에서 냉동시키고, 분석 시까지  $-70^\circ\text{C} \pm 10^\circ\text{C}$ 에서 보관하였다.
- [0780] 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.
- [0781] 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.
- [0782] 결과.
- [0783] 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.
- [0784] 1군을 4군으로 대체하고, DMT 및 DMT- $d_{10}$ 의 IV 공동 투여 후 혈장 및 뇌의 동시 수집하여 확장시켰었다. 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.
- [0785] 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 15.3 + 14.7 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  $C_{\text{max}}$  값은 IV 후 각각 314 및 148 ng/mL였고 흡입 후 각각 616 및 554 ng/mL였다. 대조적으로, 경구 투여 후 피크 혈장 농도는 투여 후 1시간차에 달성되었으며, DMT 및 DMT- $d_{10}$ 의  $C_{\text{max}}$  값은 각각 28.0 및 20.8 ng/mL였다. 일치시키고 투여량으로 정규화한 통합 노출( $AUC_{0-1}/\text{투여량}$ )을 사용하여 DMT 및 DMT- $d_{10}$ 의 다음의 생체이용률(%F)을 계산하였다: 흡입 후 각각 15.3 및 24.3% 및 경구 노출 후 각각 1.2 및 1.2%. 평균 체류 시간(MRT)은 IV 투여와 비교하여 흡입 후에 약 2배 더 길었다.
- [0786] DMT 및 DMT- $d_{10}$ 의 뇌 내로의 분포는 높았다. 뇌  $C_{\text{max}}$  값은 이들의 일치하는 혈장 농도 각각 314 및 148 ng/mL와 비교하여 각각 3430 및 1490 ng/g이었다.
- [0787] 중수소화는 뇌 대 혈장(B/P) 비율을 약 50%(각각 14 대 9; DMT- $d_{10}$  대 DMT)만큼 개선시켰고; 흡입 및 IV 후 노출 지속 시간( $MRT_{1\text{ast}}$ )을 29 내지 53%만큼 개선시켰고; 흡입 생체이용률을 약 60%(각각 24.3% 대 15.3%, DMT- $d_{10}$  대 DMT)만큼 증가시켰는데, 이는 경구 생체이용률보다 약 20배 더 높았다.

[표 2] 혈장 약동학 파라미터

분석물	투여량 군 <sup>a)</sup>	투여량 (mg/kg)	성별	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (시간)	AUC <sub>0-t</sub> (시간*ng/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (시간*ng/mL)	AUC <sub>0-1</sub> (시간*ng/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b)</sup> (시간)	F <sup>c)</sup> (%)
DMT	2 (OG)	10	수컷	28.0	1.00	65.0	NR	13.7	NR	1.2
DMT	4 (IV)	1	수컷	314	NA	113	115	113	0.169	NA
DMT	6 (흡입)	15.3	수컷	616	0.333	300	301	265	0.329	15.3
DMT-d <sub>10</sub>	2 (OG)	10	수컷	20.8	1.00	77.2	NR	8.78	NR	1.2
DMT-d <sub>10</sub>	4 (IV)	1	수컷	148	NA	74.6	92.6	74.6	0.441	NA
DMT-d <sub>10</sub>	6 (흡입)	14.7	수컷	554	0.333	361	363	267	0.395	24.3

a) 1군의 경우 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.

b) 계산된 혈장 t<sub>1/2</sub> 값: 4군 (IV), 0.083 내지 1.0시간; 6군 (흡입), 0.333 내지 3.333시간.

c) 투여량으로 정규화한 AUC<sub>0-1</sub> 평균 값으로부터 계산함: 4군 IV: 2군 경구; 6군 흡입

NA = 해당 없음. NR = 혈장 농도-시간 프로파일을 작성할 수 없거나 제거 단계를 특성화할 수 없기 때문에 보고할 수 없음.

[표 3] 뇌 약동학 파라미터

분석물	투여량 군	투여량 (mg/kg/일)	성별	C <sub>max</sub> (ng/g)	T <sub>max</sub> (시간)	AUC <sub>0-t</sub> (시간*ng/g)	AUC <sub>0-inf</sub> (시간*ng/g)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (시간)
DMT	4 (IV)	1	수컷	3430	0.0833	1060	1070	0.155
DMT-d <sub>10</sub>	4 (IV)	1	수컷	1490	0.0833	931	1290	0.565

a) 계산된 뇌 t<sub>1/2</sub> 값: 4군 (IV), 0.25 내지 1 시간.

[표 4] 약동학 파라미터 요약

경로	투여량 (mg/kg)		AUC <sub>0-1</sub> (시간*ng/mL)		AUC <sub>0-1</sub> /투여량		t <sub>1/2</sub> (시간) <sup>a)</sup>		MRT <sub>last</sub> (시간)		E/P (AUC <sub>0-1</sub> )	
	DMT	DMT-d <sub>10</sub>	DMT	DMT-d <sub>10</sub>	DMT	DMT-d <sub>10</sub>	DMT	DMT-d <sub>10</sub>	DMT	DMT-d <sub>10</sub>	DMT	DMT-d <sub>10</sub>
정맥내	1	1	113	74.6	113	74.6	0.169	0.441	0.227	0.348	9.0	14
흡입	15.3	14.7	265	267	17.3	18.2	0.329	0.395	0.534	0.688	UD	UD
경구	10	10	13.7	8.78	1.37	0.878	UD	UD	2.87	3.69	UD	UD
흡입 F(%)					15.3%	24.3%						
경구 F(%)					1.2%	1.2%						

<sup>a)</sup> 계산된 혈장 t<sub>1/2</sub> 값: 4군 (IV), 0.083 내지 1.0시간, 6군 (흡입), 0.333 내지 3.333시간.

[0789]

[0790] II. 전임상 설치류 연구

[0791] 일반적인 실험 설정. 성체 수컷 실험실 마우스(C57B16/J)에게 *N,N*-디메틸트립타민(DMT, 1, 3, 또는 10 mg/kg 피하, s.c.)의 볼루스를 푸마르산염으로서 전신 투여하거나, 비히클(식염수)을 대조군으로서 전신 투여한 후, 즉시 익숙한 투명 기밀 폴락시글라스 마취 유도 챔버 내에 배치하게 되는데, 상기 챔버는 예를 들어 도 7에 도시된 것과 같이, 의료 등급의 아산화질소, 실내 공기 또는 산소 중 N<sub>2</sub>O(50%), 또는 대조군 중 100% 실내 공기 또는 산소를 1시간의 지속 시간 동안 4-8 l/분의 유속으로 흡입 투여할 수 있게 하는 조절된 공기 흐름과 연결된다. 1시간 동안 치료한 후, 모든 마우스에게 다시 실내 공기를 공급하고, 1시간 후 분자 분석을 위해 뇌 조직과 혈액을 채취하게 된다.

[0792] 투여량 근거: 환각성 화합물은 세로토닌성 시스템에 비해 상당한 효과를 유도하는데, 이는 시냅스 세로토닌 가용성의 장기적인 증가로 해석될 수 있다(Inserra, A., De Gregorio, D. & Gobbi, G.의 문헌[Psychedelics in Psychiatry: Neuroplastic, Immunomodulatory, 및 Neurotransmitter Mechanisms. *Pharmacol Rev* **73**, 202-277 (2021)] 참조). DMT 및 다른 정신과 약물을 사용한 전임상 연구는 뇌에서 세로토닌 방출의 강력하고 영역 특이

적인 조절을 보여준다(Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C. & Kwan, A. C.의 문헌[Psychedelics. *Curr Biol* **32**, R63-R67 (2022)] 참조). 예를 들어, 랫트 뇌에서 모노아민자극성 변화를 정량화한 연구는 아야화스카 (ayahuasca) 형태의 DMT가 해마 및 편도체에서 세로토닌을 증가시킨다는 것을 발견하였다(de Castro-Neto, E. F. 등의 문헌[Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion. *World J Biol Chem* **4**, 141-147 (2013)] 참조). 유사하게, 아야화스카 투여의 효과를 조사한 연구는 아야화스카를 반복 투여 받은 암컷 랫트에서 전뇌 세로토닌 수준의 증가를 발견하였다(Colaco, C. S. 등의 문헌[Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. *Metab Brain Dis* **35**, 739-751 (2020)] 참조). 본원에 기술된 것과 같이, 투여된 약물의 투여량은 대상체의 요건 및 사용되는 환각성 약물에 따라 달라질 수 있다. 이러한 DMT 경우에, 대상체에게 투여되는 환각성 약물의 투여량은 시간 경과에 따라 대상체에서 유의한 치료 반응을 발휘하기에 충분해야 한다.

[0793] 랫트 및 마우스를 대상으로 한 실험은 1~10 mg/kg의 투여량 범위를 기술한다. 랫트 및 마우스를 대상으로 한 전임상 연구는 1 mg/kg 투여량의 DMT(복강내, i.p.)가 머리-경련 반응(HTR)에 의해 측정했을 때 준-환각효과를 생성함을 나타내고(Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O. & Olson, D. E.의 문헌[Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. *ACS Chem. Neurosci.* **10**, 3261-3270 (2019)]), 상기 연구는 또한, HTR이 투여량 의존적 방식으로 재현된다는 것을 보여준다(Halberstadt, A. L., Chatha, M., Klein, A. K., Wallach, J. & Brandt, S. D.의 문헌[Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. *Neuropharmacology* **167**, 107933 (2020)]; Carbonaro, T. M. 등의 문헌[The role of 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> and mGlu<sub>2</sub> receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N,N-dimethyltryptamine and N,N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology* **232**, 275-284 (2015)] 참조). 랫트에서, DMT는 복강내 주사 후 5~15분의 반감기를 가지며, 1시간 이내에 신속하게 대사되어 뇌, 간, 및 혈장으로부터 제거된다(Sitaram, B. R., Lockett, L., Talomsin, R., Blackman, G. L. & McLeod, W. R.의 문헌[In vivo metabolism of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine and N,N-dimethyltryptamine in the rat. *Biochemical Pharmacology* **36**, 1509-1512 (1987)] 참조).

[0794] 이들 연구는 각각의 분자에 대한 이전의 실험 연구에 기초하여 DMT 및 N<sub>2</sub>O의 개념 증명 상승적 상호작용을 개별적으로 정의하는 것을 목표로 한다. NMDA 수용체 길항제 효과를 발휘하는 N<sub>2</sub>O의 존재 또는 부재 하에 마우스를 3가지 상이한 투여량의 DMT에 노출시킴으로써, DMT와 N<sub>2</sub>O 사이에 상승적, 투여량-반응 상호작용이 있는지 여부를 결정할 것이다. 이와 같이, 마우스를 대상으로 한 전임상 실험에서, DMT는 피하(s.c.) 주사를 통해 전신적으로 투여되고, N<sub>2</sub>O는 연속 흡입을 통해 투여될 것이다.

[0795] 실험군(n=8/군)은 표 5에 기술된 바와 같을 것이다.

[표 5]

실내 공기	비히클	1 mg/kg DMT	3 mg/kg DMT	10 mg/kg DMT
N <sub>2</sub> O 50%	비히클	1 mg/kg DMT	3 mg/kg DMT	10 mg/kg DMT

[0796]

[0797] 실험 1 - DMT의 약리학 효과에 N<sub>2</sub>O가 미치는 효과. 마우스에서 DMT 유도 머리 경련 반응(HTR)에 대한 N<sub>2</sub>O의 투여량 의존적 행동 효과를 결정할 것이다.

[0798] 이론적 근거: 머리 경련 반응(HTR)은 세로토닌 5-HT<sub>2A</sub> 수용체가 활성화된 후 마우스 및 랫트에서 발생하는 신속한 부수적인 머리 운동이다. HTR은 5-HT<sub>2A</sub> 활성화에 대한 행동 검정으로서, 그리고 5-HT<sub>2A</sub> 수용체와 다른 송신 시스템 사이의 상호 작용을 위한 프로브로서 널리 사용된다(Halberstadt, A. L. & Geyer, M. A의 문헌[Characterization of the head-twitch response induced by hallucinogens in mice: detection of the behavior based on the dynamics of head movement. *Psychopharmacology (Berl)* **227**, 10.1007/s00213-013-3006-z (2013)]; Canal, C. E. & Morgan, D.의 문헌[Head-twitch response in rodents induced by the hallucinogen 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine: a comprehensive history, a re-evaluation of mechanisms, and its utility as a model. *Drug Test Anal* **4**, 556-576 (2012)] 참조). 랫트에서 N<sub>2</sub>O의 투여는 시상하부에서

의 세로토닌 전환을 증가시키고, 전두엽 피질에서의 전환을 감소시키지만 해마 또는 선조체에서의 변화를 야기하지 않는 것으로 나타났으며(Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagihara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M.의 문헌[A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **84**, 313-320 (2006)] 참조), 이는 N<sub>2</sub>O가 5-HT수용체에 직접 결합하지는 않지만, 각성 및 인지에 관여하는 주요 뇌 영역에서 세로토닌의 대사 및 방출을 변경시킬 수 있음을 나타낸다. N<sub>2</sub>O 자체가 마우스에서 HTR을 유발하는지의 여부에 대해서는 현재 검증되지 않았지만, N<sub>2</sub>O는 5-HT<sub>2A</sub>R에 대해 문서화된 친화도를 갖지 않으므로, 해당 가능성은 낮으며, 이는 N<sub>2</sub>O 비히클 군에서 시험된다. 그러나, MK-801과 같은 다른 NMDA 길항제 분자는 글루타메이트의 전전두엽 피질 수준을 증가시키고 5-HT<sub>2A</sub> 작용제 DOI의 효과를 향상시키는 것으로 나타났으며, 이는 DOI의 투여량(0.313 내지 1.25 mg/kg i.p.)에 의해 유도된 랫트에서 HTR 및 운동 활성의 증가로 나타났다(Zhang, C. & Marek, G. J.의 문헌[AMPA receptor involvement in 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor-mediated pre-frontal cortical excitatory synaptic currents and DOI-induced head shakes. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* **32**, 62-71 (2008)] 참조).

- [0799] 약한 NMDA 수용체 길항제인 N<sub>2</sub>O의 존재 또는 부재 하에 마우스를 5-HT<sub>2A</sub> 작용제 DMT의 3가지 상이한 투여량에 노출시킴으로써, 각 동물에 의해 유도된 HTR의 수를 통해 DMT와 N<sub>2</sub>O 사이에 상승적, 투여량-반응 상호작용이 있는지 여부를 결정하여, 각 물질 간의 약력학적 상호작용을 정의한다. 담체 가스(N<sub>2</sub>O/대조군) 및 DMT의 군 간의 인자를 조사하는 분석이 수행된다.
- [0800] 방법: 각각의 챔버는 60분 약물 세션을 기록하도록 설정된 고속 비디오 카메라를 가지며, 이를 통해 독립적인 관찰자가 각 약물 조건에서 마우스에 의해 수행된 HTR 행동의 수를 정량화할 수 있다.
- [0801] 5-HT<sub>2A</sub>R 활성화에 대한 N<sub>2</sub>O 및 DMT의 상승 효과는 N<sub>2</sub>O가 없는 상태에서 동일한 투여량의 DMT와 비교 시의 HTR의 증가에 의해 입증된다. N<sub>2</sub>O 중의 DMT 투여량에 의해 유발된 총 HTR을 N<sub>2</sub>O가 없는 경우와 비교하여 투여량-반응 곡선을 계산함으로써, 투여량-반응 곡선의 좌측 이동에 의해 입증된 바와 같이, DMT 효능이 N<sub>2</sub>O의 공동 투여에 의해 증가되는지의 여부를 확인한다. 각각의 약물 투여량 조건에서 1분당 HTR의 누적 수를 도표화함으로써, 곡선하 면적을 계산하여 투여량 의존적 변화를 확인한다.
- [0802] 임상적 영향. 좌측 이동된 투여량-반응 곡선 및/또는 증가된 HTR 반응은 N<sub>2</sub>O와 조합된 DMT의 증가된 효능을 입증하며, 이에 따르면 보다 낮은 치료 투여량이 임상 환경에서 효과적일 수 있다.
- [0803] 실험 2-뇌 및 혈액 신경가소성 바이오마커에 대한 N<sub>2</sub>O + DMT의 효과. 신경가소성과 연관된 혈액 및 뇌 바이오마커의 발현에 대한 DMT + N<sub>2</sub>O의 효과를 결정한다.
- [0804] 이론적 근거: 전임상 환경에서, DMT 및 N<sub>2</sub>O는 뇌에서 신경가소성의 분자 마커를 증가시키는 것으로 나타났다. Kohtala 등(2019)은 1시간 동안 마우스에게 N<sub>2</sub>O(50%)를 투여한 다음 1시간의 휴약기를 가진 후에서의, 내측 전전두엽 피질 중 arc, bdnf, 시냅신-1 homer-1, 및 cfos의 mRNA 수준의 유의한 증가를 입증했다(Kohtala, S.의 문헌[Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* **56**, 4163-4174 (2019)] 참조). 또한, N<sub>2</sub>O에 대한 반복 노출은 랫트의 뇌에서 새로운 뉴런의 형성(신경발생)(Chamaa, F.의 문헌[Nitrous Oxide Induces Prominent Cell Proliferation in Adult Rat Hippocampal Dentate Gyrus. *Frontiers in Cellular Neuroscience* **12**, 135 (2018)] 참조), BDNF에 의해 강화되는 것으로 보이는 신경 프로세스(Henry, R. A., Hughes, S. M. & Connor, B.의 문헌[AAV-mediated delivery of BDNF augments neurogenesis in the normal and quinolinic acid-lesioned adult rat brain. *European Journal of Neuroscience* **25**, 3513-3525 (2007)] 참조)을 촉진하였다. 5-HT<sub>2A</sub> 작용제 DOI는 VEGF의 방출을 통해 작동하며, VEGF 경로의 활성화를 통해 간의 유의한 재생을 유도하는 것으로 밝혀졌다(Furrer, K.등의 문헌[Serotonin reverts age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 2945-2950 (2011)] 참조). 유사하게, DMT 치료는 뇌졸중의 랫트 모델에서 피질 bdnf mRNA 및 혈청 BDNF 단백질을 증가시키고(Nardai, S. 등의 문헌[N,N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Experimental Neurology* **327**, 113245

(2020)), 랫트에서의 PFC 수지상 척수 밀도를 증가시키고(Ly, C. 등의 문헌[Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* **23**, 3170-3182 (2018)] 참조), 마우스에서 해마 신경생성을 증가시켰다(Morales-Garcia, J. A. 등의 문헌[N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Transl Psychiatry* **10**, 1-14 (2020)] 참조).

- [0805] 방법: 60분 DMT/N<sub>2</sub>O 치료 세션 후, 60분 휴약기 동안 마우스를 실내 공기의 지속적인 흐름을 갖는 플렉시글라스 챔버에 방치한다. 그런 다음, 마우스를 희생시키고, 심장 혈액 샘플을 채취하고, 뇌를 추출한다. 단백질 및 유전자 발현 분석이 가능하도록 전두엽 피질, 해마, 선조체 및 후각 다발을 뇌로부터 미세 절개하고 액체 질소에서 급속 동결한다. 분석을 위해 혈액을 원심분리하여 혈장을 수득한다. 이들의 상대적인 뇌 특이성 및 구별되는 신경생물학적 변화를 반영할 가능성에 기초하여 선택된 단백질체학 및 유전자 바이오마커 패널을 실행한다. 담체 가스(N<sub>2</sub>O/대조군) 및 DMT의 군 간의 인자를 조사하는 분석이 수행된다.
- [0806] 유전자 발현 분석 - 시냅스 가소성, 시냅스 생성 및 글루탐산염 신호전달의 조절에 관여하는 분자 표적의 mRNA를 실시간 PCR에 의해 정량화한다. 관심 유전자는 다음을 포함한다: *bdnf*, *vegf*, 시냅신-1, *Dlg4*(PSD-95), *mtorc1*, *creb1*, *Grm1*, *homer1*. 데이터는  $2^{-\Delta\Delta CT}$  방법을 사용하여 분석되며(Livak, K. J. & Schmittgen, T. D.의 문헌[Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and the  $2^{-\Delta\Delta CT}$  Method. *Methods* **25**, 402-408 (2001)] 참조), 대조군/비히클군의 정규화된 평균에 대해 배수-발현을 나타낸다.
- [0807] 인산화된 바이오마커: p-TrkB, p-MAPK/p-ERK, 및 글리코젠 합성효소 키나아제 3β(p-GSK3β)의 단백질 수준을 정량화하기 위해 단백질 분석 - 웨스턴 블롯을 수행한다. BDNF 및 VEGF 수준을 결정하기 위해 ELISA에 의해 혈장을 분석한다.
- [0808] 신경가소성에 대한 N<sub>2</sub>O 및 DMT의 상승 효과는 마우스가 N<sub>2</sub>O에 노출되지 않을 경우의 DMT의 동일한 투여량과 비교하여 특정 신경가소성 바이오마커의 수준의 유의한 증가에 의해 입증된다. N<sub>2</sub>O와 DMT 둘 모두 신경가소성 바이오마커 및 즉각적인 초기 유전자 관련 활성을 증가시키는 것으로 입증되었으므로(Kohtala, S. 등의 문헌[Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* **56**, 4163-4174 (2019)]; Nardai, S. 등의 문헌[N,N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Experimental Neurology* **327**, 113245 (2020)]; 및 Ly, C. 등의 문헌[Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep* **23**, 3170-3182 (2018)] 참조), N<sub>2</sub>O와 DMT에서 시너지 효과가 나타나거나 N<sub>2</sub>O가 존재할 경우 낮은 DMT 투여량에서 이러한 마커의 수준이 증가할 가능성이 높다.
- [0809] 임상적 영향: 해당 실험은 흡입 DMT를 위한 담체 가스로서 N<sub>2</sub>O의 첨가가 신경가소성 마커를 상승적으로 향상시킬 것인지의 여부를 입증할 것이며, 잠재적으로 보다 낮은 치료 투여량의 DMT가 임상에서 사용될 수 있게 할 것이다.
- [0810] 실험 3 - 스트레스 반응에 대한 N<sub>2</sub>O + DMT의 효과. 스트레스 및 HPA-축 활성화의 내분비 바이오마커의 발현에 대한 DMT + N<sub>2</sub>O의 효과를 결정한다.
- [0811] 이론적 근거: 환각제는 종종 "나쁜 여행"을 특징으로 하는 어려운 경험을 유발한다(Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R.의 문헌[The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* **30**, 1279-1295 (2016)]; Carbonaro, T. M. 등의 문헌[Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol* **30**, 1268-1278 (2016)] 참조). 나쁜 여행은 불쾌하지만, 기존 연구는 어려운 경험이 환각제 물질의 잠재적인 유익한 효과의 핵심일 수 있을 것으로 제시한다(Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R.의 문헌[The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* **30**, 1279-1295 (2016)]; Gashi, L., Sandberg, S. & Pedersen, W. Making의 문헌["bad trips" good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable

experiences. *International Journal of Drug Policy* **87**, 102997 (2021)]; 및 Carhart-Harris, R. L. 등의 문헌[Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* **3**, 619-627 (2016)] 참조). Griffiths 등(2006)은 연구 참가자의 30%에서 높은 용량의 실로시빈이 두려움을 야기했지만, 이들 중 80%가 편안함의 개선을 보고했음을 발견하였다(Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U. & Jesse, R.의 문헌[Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology* **187**, 268-283 (2006)] 참조). 환각제 약물에 대한 반응은 사용자의 사고방식, 기분 및 그들의 기대치에 크게 의존한다(Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Vollenweider, F. X.의 문헌[Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE* **7**, e30800 (2012)] 참조). 연구에 따르면, 물질 사용의 "설정 및 세팅"은 사람들이 기대치에 얼마나 반응하는지의 방식으로 개인의 반응에 영향을 미치며(Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Vollenweider, F. X.의 문헌[Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE* **7**, e30800 (2012)] 참조) 환각제 지원 심리 치료의 초석은 차분하고 안전한 환경과 심리적 지원을 촉진하는 것으로 밝혀졌다.

[0812] 임상 환경에서, N<sub>2</sub>O는 진정제로서 그리고 다른 마취제(예컨대 휘발성 마취제 할로탄, 이소플루란, 데스플루란, 및 세보플루란)에 대한 담체 가스로서 널리 사용되며, 인간 및 동물의 경우 낮은 투여량에서, N<sub>2</sub>O는 불안을 완화시킨다(Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagihara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M.의 문헌[A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **84**, 313-320 (2006)]; Sundin, R. H. 등의 문헌[Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. *South Med J* **74**, 1489-1492 (1981)]; Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J.의 문헌[Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. *J Am Dent Assoc* **133**, 82-88 (2002)]; 및 Li, L. 등의 문헌[Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. *Medicine* **98**, e18188 (2019)] 참조). 또한, N<sub>2</sub>O의 항불안 작용의 신속한 개시는 의학적 절차 전 불안을 완화시키는 데 유용하다. 전임상 연구는 N<sub>2</sub>O가 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축에 대한 내인성 억제 입력을 활성화시킬 수 있으며(Himukashi, S., Takeshima, H., Koyanagi, S., Shichino, T. & Fukuda, K.의 문헌[The Involvement of the Nociceptin Receptor in the Antinociceptive Action of Nitrous Oxide. *Anesthesia & Analgesia* **103**, 738-741 (2006)] 참조), N<sub>2</sub>O는 치과 시술을 받는 개인의 혈청 코르티솔 수치, 혈압 및 맥박수를 크게 감소시키며 이는 스트레스에 대한 주관적 보고 감소와 관련이 있었음을 나타냈다(Sandhu, G. 등의 문헌[Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. *J Indian Soc Periodontol* **21**, 21-26 (2017)] 참조). 아야화스카 및 5-MeO-DMT 형태의 DMT의 투여는 사람에서의 타액 코르티솔의 증가와 연관되고(Galvxo, A. C. de M. 등의 문헌[Cortisol Modulation by Ayahuasca in Patients With Treatment Resistant Depression and Healthy Controls. *Front Psychiatry* **9**, 185 (2018)]; Uthaug, M. V. 등의 문헌[Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology* **237**, 773-785 (2020)] 참조), 랫트에서의 불안 유사 행동과 연관된다(Cameron, L. P., Benson, C. J., Dunlap, L. E. & Olson, D. E.의 문헌[Effects of N,N-dimethyltryptamine (DMT) on rat behaviors relevant to anxiety and depression. *ACS chemical neuroscience* **9**, 1582 (2018)] 참조). 따라서, 혈액에서 스트레스 바이오마커의 감소가 있는지 여부를 결정하기 위해 DMT + N<sub>2</sub>O는 공동 투여된다.

[0813] 방법: 전술한 바와 같이, 60분 DMT/N<sub>2</sub>O 치료 세션 후 60분 휴약기 동안 마우스를 실내 공기의 지속적인 흐름을 갖는 플렉시글라스 챔버에 방치한다. 그런 다음, 마우스를 희생시키고, 심장 혈액 샘플을 채취하고, 뇌를 추출한다. 구별되는 생물학적 변형을 반영할 수 있는 가능성에 기초하여 선택된 단백질체학 바이오마커 패널을 실행한다.

[0814] 내분비 바이오마커 - 급성 스트레스는 뇌하수체 전엽으로부터 부신피질자극 호르몬(ACTH)의 방출을 자극하며, 이는 부신 피질에 작용함으로써 코르티코스테로이드 및 에피네프린을 포함하는 글루코코르티코이드의 방출을 유도한다. 시상하부에서, β-엔도르핀 뉴런은 피질트로핀 방출 호르몬(CRH) 뉴런을 내재화하고 CRH 방출을 억제한다. β-엔도르핀은 진통, 뇌하수체 호르몬의 조절 및 방출, 불안의 완화, 식욕 행동, 온도 조절, 및 다른 내장 기능에서 중요한 생리학적 역할을 한다. 각 실험군에서 스트레스 호르몬 반응의 차이를 조사하기 위해, 혈장

ACTH, 코르티코스테론,  $\beta$ -엔도르핀 및 에피네프린 농도가 상업적으로 이용 가능한 ELISA 키트를 사용하여 측정된다. 담체 가스( $N_2O$ /대조군) 및 DMT의 군 간의 인자를 조사하는 분석이 수행된다.

- [0815]  $N_2O$ 는 항불안제 특성을 갖기 때문에,  $N_2O$  군에서 DMT의 투여 후 스트레스 관련 바이오마커가 대조군과 비교하여 감소될 가능성이 있다.
- [0816] 임상적 영향: 해당 실험은 흡입 DMT를 위한 담체 가스로서의  $N_2O$ 의 첨가가 환자의 불안 및 걱정을 완화시켜 효과적인 환각제 보조 심리치료를 위한 우호적 환경을 생성하는지의 여부를 입증한다.
- [0817] 실험 4 -  $N_2O$  + DMT가 신경 진동에 미치는 효과의 조사. 신경 진동에 대한 DMT +  $N_2O$ 의 상승 효과는 깨어 있는 마우스에서의 국소 전위 기록을 사용하여 결정된다.
- [0818] 이론적 근거: 신경 진동은 상이한 의식 상태에서, 그리고 자극에 반응하여 자발적으로 생성된 신경 활성의 율동적 또는 반복적 패턴이다. 랫트에서, 5-MeO-DMT는 국소 전위 기록 사용 시 내측 전전두엽 피질에서 피라미드 흥분을 및 저주파 진동을 증가시켰다(Riga, M. S., Soria, G., Tudela, R., Artigas, F. & Celada, P.의 문헌[The natural hallucinogen 5-MeO-DMT, component of Ayahuasca, disrupts cortical function in rats: reversal by antipsychotic drugs. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **17**, 1269-1282 (2014)] 참조). 마우스에서,  $N_2O$  노출은  $N_2O$  중단 시(이는 신경가소성의 다면 발현 변화가 발생할 것으로 여겨질 때임) 피질 저주파 델타(1~4 Hz) 및 세타(4~7 Hz) 진동을 증가시켰다(Kohtala, S. & Rantamäki, T.의 문헌[Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling—Insights from ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **129**, 95-103 (2021)] 참조). 델타 진동의 반동 증가는 BDNF 수용체 TrkB 및 GSK3 $\beta$ (당질 합성효소 키나아제 3 $\beta$ )의 인산화를 포함하여, 신경가소성 바이오마커의 상향 조절과 일치하는  $N_2O$  치료의 중단 후에 관찰된다. 또한, 랫트에서 케타민을 사용한 NMDA 수용체 길항작용은 선조체 및 해마 둘 모두에서 조직 산소를 유의하게 증가시키는 것으로 나타냈으며, 해마에서는 세타 및 감마 출력의 증가와 함께 델타 및 알파 출력의 유의한 감소가 나타났다(Kealy, J., Commins, S. & Lowry, J. P.의 문헌[The effect of NMDA-R antagonism on simultaneously acquired local field potentials and tissue oxygen levels in the brains of freely-moving rats. *Neuropharmacology* **116**, 343-350 (2017)] 참조).
- [0819] 사람에서, 고 투여량의  $N_2O$ 는 잠재적으로 뇌간으로부터 시상 및 피질로의 NMDA 글루타메이트 투여 차단으로 인한 큰 진폭의 느린 델타 진동의 발생과 연관된다(Pavone, K. J. 등의 문헌[Nitrous oxide-induced slow and delta oscillations. *Clin Neurophysiol* **127**, 556-564 (2016)] 참조). 마찬가지로, DMT 투여는 설치류(Morley, B. & Bradley, R.의 문헌[Spectral analysis of mouse EEG after the administration of N,N-dimethyltryptamine. *Biological psychiatry* **12**, 757-69 (1978)] 참조)<sup>39</sup> 및 인간(Timmermann, C. 등의 의 문헌[Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* **9**, 16324 (2019); Tagliazucchi, E. 등의 의 문헌[Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* **12**, 1922 (2021)]; 및 Pallavicini, C. 등의 문헌[Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* **35**, 406-420 (2021)] 참조) 둘 모두에서 서로 다른 주파수 대역에 걸쳐 신경 진동을 변경하고, 일반적으로 알파 및 베타 주파수 대역에서 스펙트럼 출력을 감소시키는 것으로 나타났으며(Timmermann, C. 등의 문헌[Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* **9**, 16324 (2019)]; Tagliazucchi, E. 등의 문헌[Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* **12**, 1922 (2021)]; 및 Pallavicini, C. 등의 의 문헌[Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* **35**, 406-420 (2021)] 참조), 자발적인 신호 다양성 및 파크 효과 동안 델타 및 세타 진동의 출현을 증가시키는 것으로 보고되었다(Timmermann, C. 등의 문헌[Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* **9**, 16324 (2019)] 참조).
- [0820] 방법: 자유롭게 움직이는 마우스의 뇌에서 전기적 활성 및 조직 산소의 동시 측정이 가능하도록, 성체 수컷 마우스에게 내측 전전두엽 피질, 체성 감각 피질, 선조체 및 해마에 무선 전류계 센서를 수술로 이식한다. 회복 기간 후, 마우스를 마취실에 적응시키고 베이스라인 기록을 수행한다. 각 대역폭에서의 출력 스펙트럼 분석치 (델타 = 1~4 Hz; 세타 = 4~7 Hz; 알파 = 7~12 Hz; 베타 = 12~30 Hz; 낮은 감마 = 30~60 Hz; 높은 감마 =

60~100 Hz)가 연산된다. 총 기록 시간은 120분이며, 이는 60분의 N<sub>2</sub>O 치료 후 60분의 실내 공기 휴약기를 포함한다.

[0821] DMT 및 N<sub>2</sub>O의 별도의 효과를 상세히 설명하는 이전 데이터에 기초하여, 저주파 진동 및 고주파 진동 모두에서 LFP 출력 스펙트럼의 변경이 가능하다. 케타민을 이용한 NMDA 수용체 길항작용은 선조체 및 해마 모두에서 조직 산소 공급의 유의한 증가를 야기하였으며(Kealy, J., Commins, S. & Lowry, J. P.의 문헌[The effect of NMDA-R antagonism on simultaneously acquired local field potentials and tissue oxygen levels in the brains of freely-moving rats. *Neuropharmacology* **116**, 343-350 (2017)] 참조), 이는 N<sub>2</sub>O와 유사한 효과가 가능하기 때문이다. N<sub>2</sub>O를 제거하고 실내 공기로 복귀한 후, 해당 상태에서 60분의 휴약기에 걸쳐 저주파 진동(델타, 세타)의 불응성 증가가 나타나는지의 여부를 결정한다(Kohtala, S. 등의 문헌[Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* **56**, 4163-4174 (2019)] 참조); 그러나 이러한 증가는 DMT + 대조군 가스 조건에서 관찰되지 않을 것이다.

[0822] 임상적 영향: 해당 실험은 흡입 DMT를 위한 담체 가스로서 N<sub>2</sub>O의 첨가가 저주파 신경 진동의 스펙트럼을 변경시킬 것인지의 여부를 입증한다. N<sub>2</sub>O의 첨가는 증가된 델타 진동력과 상관되는 N<sub>2</sub>O의 중단 후 신경가소성 상향조절의 연장된 윈도우를 초래하도록 설정된다(Kohtala, S. 등의 문헌[Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* **56**, 4163-4174 (2019)]; Kohtala, S. & Rantamäki, T.의 문헌[Rapid-acting antidepressants and the regulation of TrkB neurotrophic signalling—Insights from ketamine, nitrous oxide, seizures and anaesthesia. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **129**, 95-103 (2021)] 참조). 이는 담체 가스로서의 N<sub>2</sub>O의 사용이 DMT의 치료 효능을 향상시킬 수 있는지의 여부를 입증한다.

[0823] III. 인간 연구

[0824] 일반적인 실험 설계. 제안된 연구는 흡입형 DMT 푸마르산염과 N<sub>2</sub>O, 또는 30초에 걸쳐 볼루스로 투여되는 IV DMT 푸마르산염의 개념-증명 상승적 상호작용을 정의하는 것을 목표로 한다. 건강한 성인 참가자는 담체 가스로서 산소 중 20~25% N<sub>2</sub>O의 흡입형 DMT, 또는 담체 가스로서 산소 단독의 흡입형 DMT, 또는 산소 또는 산소 중 20~25% N<sub>2</sub>O를 흡입하는 동안 IV DMT에 노출된다. 최근의 임상 연구는 60분에 걸쳐 흡입된 25% N<sub>2</sub>O는 내약성이 양호하고, 치료 저항성 우울증 환경에서 50% N<sub>2</sub>O의 치료 농도와 비교하여 원치 않는 효과의 개선된 안전성 프로파일과 관련이 있음을 입증하였다(Nagele, P. 등의 문헌[A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. *Science Translational Medicine* (2021)] 참조). N<sub>2</sub>O와 환각성 약물의 조합을 - 이러한 예시적인 DMT에서 - 인간에게 전달하기 위한 흡입 전달 장치가 본원에 기술된다. 간략하게, 흡입 전달 장치는 환자에게 N<sub>2</sub>O 및 환각성 약물의 조합을 투여하기 위한 흡입 유출구; N<sub>2</sub>O 가스를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 용기; 및 환각성 약물을 포함하는 에어로졸을 발생시키고 이를 흡입 유출구에 전달하도록 구성된 장치를 포함한다. DMT(푸마르산염)는 물 또는 완충액(예를 들어, 구연산 완충액)에서 용해를 통해 수용액으로서 제조되거나, 액체 환각성 약물(이 경우 DMT), 또는 이의 유도체를 점성 물질과 함께 물에 분산시킴으로써 수성 유화액으로서 제조될 것이다.

[0825] DMT의 투여량. 예를 들어, 0.01~10 mg/kg의 DMT 투여량이 주입 절차에 따라 사용될 것이다. 0.05~0.4 mg/kg의 투여량으로 (푸마르산염으로서) DMT의 IV 볼루스를 사용한 인간 참가자의 이전 문헌은, 정신-생물학적 효과가 투여 직후 120초에 피크로 발생하고 30분에 걸쳐 해제된다는 것을 입증하였다(Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H. & Kellner, R의 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)]; Strassman, R. J. & Qualls, C. R.의 문헌[Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. *Archives of General Psychiatry* **51**, 85-97 (1994)]; 및 Gallimore, A. R. & Strassman, R. J. A의 문헌[Model for the Application of Target-Controlled Intravenous Infusion for a Prolonged Immersive DMT Psychedelic Experience. *Frontiers in Pharmacology* **7**, (2016)] 참조). 정맥 내 투여 시, DMT는 약 2분 내에 피크 혈장 농도에 도달하고, DMT의 반감기는 약 15분이다(Carbonaro, T. M. & Gatch, M. B.의 문헌[Neuropharmacology of N,N-

Dimethyltryptamine. *Brain Res Bull* **126**, 74-88 (2016)] 참조). 기화되거나 흡입된 유리 염기 DMT에 대해 통상적으로 사용되는 투여량은 40~50 mg이다(70 kg 인간에서 0.57~0.71 mg/kg)(Barker, S. A.의 문헌[N,N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience* **12**, (2018)] 참조). 기화된 DMT의 개시는 IV 투여의 개시와 유사하지만, 30분 미만 동안 지속된다(Barker, S. A.의 문헌[N,N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Frontiers in Neuroscience* **12**, (2018)] 참조). 따라서, DMT + N<sub>2</sub>O에 노출되는 연구 세션의 전체 기간은 1시간이며, 투여 후 2시간 및 24시간차에 추가 평가를 받는다.

[0826] 실험 세션 시작 2주 전, 참가자들은 임상시험 완료 시까지 일체의 약물 또는 불법 약물을 삼가하도록 요청받는다. 또한, 실험일 24시간 전부터 알코올, 담배, 및 카페인 함유된 음료는 삼가도록 참가자에게 지시한다. 참가자는 공복 상태에서 아침에 실험실에 도착한다. 실험 세션은 조용하고 조명이 밝은 방에서 진행되며, 참가자들은 안락 의자 또는 침대에 앉게 된다. 참가자들은 안대를 착용하고 교육받은 두 명의 진행자가 세션 내내 동석한다.

[0827] 일반적인 실험 세션 일정은 다음과 같다:

[0828] 연구 전: 심박수, 체온 및 혈압의 베이스라인 측정을 실시한다. 혈액 샘플링을 위해 IV 캐놀라가 전완 정맥에 삽입되고 IV 조건의 볼루스로서 DMT를 투여하게 된다. 참가자는 약물 세션 전 30분 동안 휴식을 취할 수 있다.

[0829] 연구 세션: 참여자는 30초~1분에 걸친 고, 중간 또는 저 투여량의 흡입 또는 IV DMT(0.4, 0.2, 0.1 mg/kg)를 투여하기 전 10분 동안, 산소 중 20~25% N<sub>2</sub>O 또는 산소 단독을 투여받는다. 흡입을 통해 중추신경계에 환각제를 전달하는 방법은 생체 이용률을 증가시킬 수 있으므로 테스트된 DMT의 투여량 범위는 환각 미만(0.1 mg/kg)으로부터 추정 "고" 투여량(0.4 mg/kg)까지이며, 이러한 투여량은 이전 연구에서 건강한 지원자에게 대한 IV 투여를 통해 특성화된 바 있다(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)]; Strassman, R. J. & Qualls, C. R.의 문헌[Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. *Archives of General Psychiatry* **51**, 85-97 (1994)] 참조); 반면, 근육 주사를 통해서 DMT 0.7 mg/kg의 고 투여량이 투여되는 것으로 보고된 바 있다(Kaplan, J. 등의 문헌[Blood and urine levels of N,N-dimethyltryptamine following administration of psychoactive dosages to human subjects. *Psychopharmacologia* **38**, 239-245 (1974)] 참조).

[0830] 참가자는 DMT와 N<sub>2</sub>O 간의 상승적, 투여량-반응 상호작용을 입증하는 것을 목표로, 약한 NMDA 수용체 길항제인 N<sub>2</sub>O의 존재 또는 부재 하에 3가지 상이한 투여량의 흡입 DMT 또는 IV DMT 중 하나에 노출된다. 도 8은 해당 연구 설계를 도시한다. 해당 설계는 이월 효과를 배제하고, 가장 효과적인 투여량을 식별하기 위해, 평가될 투여량의 범위, 그리고 가장 큰 효능을 식별하기 위해, 평가될 1회 초과 투여를 허용할 수 있다.

[0831] N<sub>2</sub>O는 DMT 투여 전 10분 동안 투여된다. 인간과 동물에서의 저 투여량(예: < 50%)에서, N<sub>2</sub>O는 불안을 완화하고(Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagihara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M.의 문헌[A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **84**, 313-320 (2006)]; Sundin, R. H. 등의 문헌[Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. *South Med J* **74**, 1489-1492 (1981)]; Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J.의 문헌[Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. *J Am Dent Assoc* **133**, 82-88 (2002)]; Li, L. 등의 문헌[Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. *Medicine* **98**, e18188 (2019)]). 신속한 개시로 이완과 평온을 촉진한다(Sandhu, G. 등의 문헌[Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. *J Indian Soc Periodontol* **21**, 21-26 (2017)] 참조). 참가자는 총 60분 동안 흡입식 N<sub>2</sub>O 또는 산소를 투여받은 다음, 실내 공기로 복귀한다. 비침습성 혈압, 경피 동맥혈 산소 포화도(SpO<sub>2</sub>), 및 맥박수가 전체 연구 세션 동안 주기적으로 측정된다. 2명의 실험자가 전체 연구 세션 동안 참가한다.

- [0832] 실험 5 - 건강한 인간 참가자에서의 DMT + N<sub>2</sub>O의 약동학적 및 환각적 효과의 정량화. 건강한 인간 참가자에서 환각적 경험에 대한 DMT + N<sub>2</sub>O의 상승 효과는 주관적 효과의 보고에 의해 측정하여 결정된다.
- [0833] 이론적 근거: 이전 연구는 0.2 및 0.4 mg/kg DMT(IV)가 시각 환각 현상, 신체 해리, 및 기분의 극단적인 이동의 거의 즉각적인 개시를 유발하는 반면, 0.1 mg/kg은 환각성은 아니지만, 감정 및 심미적 효과를 초래한다는 것을 입증하였다(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).
- [0834] 인간 및 동물에서의 낮은 투여량에서, N<sub>2</sub>O는 불안을 완화시키고 다행감, 이완 및 평온감을 촉진할 수 있다 (Emmanouil, D. E., Papadopoulou-Daifoti, Z., Hagihara, P. T., Quock, D. G. & Quock, R. M.의 문헌[A study of the role of serotonin in the anxiolytic effect of nitrous oxide in rodents. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **84**, 313-320 (2006)]; Sundin, R. H. 등의 문헌[Anxiolytic effects of low dosage nitrous oxide-oxygen mixtures administered continuously in apprehensive subjects. *South Med J* **74**, 1489-1492 (1981)]; Zacny, J. P., Hurst, R. J., Graham, L. & Janiszewski, D. J.의 문헌[Preoperative dental anxiety and mood changes during nitrous oxide inhalation. *J Am Dent Assoc* **133**, 82-88 (2002)]; 및 Li, L. 등의 문헌[Comparison of analgesic and anxiolytic effects of nitrous oxide in burn wound treatment: A single-blind prospective randomized controlled trial. *Medicine* **98**, e18188 (2019)] 참조). 또한, N<sub>2</sub>O의 항불안 작용의 신속한 개시는 의학적 절차 전 불안 및 걱정을 완화시키는 데 적합하다(Sandhu, G. 등의 문헌[Comparative evaluation of stress levels before, during, and after periodontal surgical procedures with and without nitrous oxide-oxygen inhalation sedation. *J Indian Soc Periodontol* **21**, 21-26 (2017)] 참조). 환각제 약물에 대한 반응은 사용자의 사고방식, 기분 및 기대치에 크게 의존하기 때문에 (Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Vollenweider, F. X.의 문헌[Prediction of Psilocybin Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE* **7**, e30800 (2012)] 참조), DMT 투여 프로토콜에 대한 N<sub>2</sub>O의 첨가는 치료 전 불안을 완화하는 데 도움이 되며, "나쁜 트립"의 가능성을 감소시킬 수 있다.
- [0835] 방법: 혈액 DMT 농도를 측정하기 위한 베이스라인 혈액 샘플은 25% N<sub>2</sub>O 또는 산소 투여 30분 전, 및 DMT 투여 2, 5, 10, 15, 30 및 60분 후에 채취된다.
- [0836] N<sub>2</sub>O가 있거나 없는 DMT 투여 후, 참가자는 임상 면담을 받게 되며, 여기에서 참가자는 해당 유효성을 평가하기 위한 일련의 설문지에 답변하도록 요청받는다. 이러한 평가에는 환각 유발 주관적 효과의 다양한 측면을 정량화하기 위한, 신비로운 경험 설문지-30 항목(MEQ-30)(Maclean, K. A., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R.의 문헌[Factor Analysis of the Mystical Experience Questionnaire: A Study of Experiences Occasioned by the Hallucinogen Psilocybin. *J Sci Study Relig* **51**, 721-737 (2012)]), 5차원 변형 의식 상태 평가 척도(5D-ASC)(Dittrich, A.의 문헌[The Standardized Psychometric Assessment of Altered States of Consciousness (ASCs) in Humans. *Pharmacopsychiatry* **31**, 80-84 (1998)]), 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)])이 포함될 수 있다. 참가자는 또한 부정적인 경험을 측정하기 위한 어려운 경험 설문지(Challenging Experience Questionnaire, CEQ)(Barrett, F. S., Bradstreet, M. P., Leoutsakos, J.-M. S., Johnson, M. W. & Griffiths, R. R.의 문헌[The Challenging Experience Questionnaire: Characterization of challenging experiences with psilocybin mushrooms. *J Psychopharmacol* **30**, 1279-1295 (2016)] 참조) 및 일반적인 임상 의가 관리하는 시각적 아날로그 척도에 답변하게 된다. 담체 가스(N<sub>2</sub>O 또는 산소) 및 DMT의 균 간의 인자를 조사하는 분석이 수행된다.
- [0837] N<sub>2</sub>O가 DMT의 약동학을 변화시키는 경우, 혈액 내 보다 높은 농도의 DMT가 보다 신속하거나 지연된 제거에 도달하거나, 보다 낮은 투여량의 DMT로 기술된 피크 경험이 관찰될 수 있다.
- [0838] 더 높은 점수가 DMT + N<sub>2</sub>O 균의 MEQ-30, 5D-ASC 및 HRS에서, 특히 강도의 척도에서 관찰될 것이며, N<sub>2</sub>O균의 낮은 투여량 DMT(0.1 mg/kg)에서 환각의 "중단점"이 감소할 가능성이 있는 것으로 여겨진다. 특히 두려움 및 신체

적 고통의 평가에서 DMT + N<sub>2</sub>O 군의 CEQ에서 더 낮은 점수가 관찰될 것으로 여겨진다.

- [0839] 임상적 영향: 해당 실험은 N<sub>2</sub>O 투여가 DMT의 약동학적 효능을 변화시키고 보다 낮은 투여량에서 DMT의 주관적 효과를 증가시킬 것인지의 여부를 입증하며, 이는 임상 환경에서 보다 낮은 치료 투여량으로 이어질 수 있다. 또한, 부정적인 경험의 위험을 감소시키는 것은 환자를 반복 치료 세션에 보다 수용적으로 만들고, 해당 요법의 효능을 증가시킬 것이다.
- [0840] 실험 6 - 건강한 인간 참가자에서의 DMT + N<sub>2</sub>O가 혈액 바이오마커에 미치는 효과. 혈액 내 신경영양성 마커(BDNF, VEGF) 및 내분비 마커(코르티코트로핀, 베타-엔도르핀, 프로락틴, 성장 호르몬(GH), 및 코르티솔)의 발현에 대한 DMT + N<sub>2</sub>O의 상승 효과를 결정한다.
- [0841] 이론적 근거: 임상 환경에서, N<sub>2</sub>O를 사용하는 흡입 진정제는 환자의 심리적 스트레스 및 불안을 감소시킨다. 생리학적으로, 급성 스트레스는 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축을 활성화시킴으로써, 코르티코스테로이드, 에피네프린 및 코르티솔의 방출을 포함하는 교감신경계를 활성화시키는 일련의 호르몬 변화를 초래한다. 또한, IV DMT의 투여는 혈액에서 측정된 성장 호르몬(GH), 프로락틴, β-엔도르핀, 코르티코트로핀, 및 코르티솔 수준의 투여량 의존적 증가를 초래한다(Strassman, R. J. & Qualls, C. R.의 문헌[Dose-Response Study of N,N-Dimethyltryptamine in Humans: I. Neuroendocrine, Autonomic, and Cardiovascular Effects. *Archives of General Psychiatry* **51**, 85-97 (1994)] 참조).
- [0842] 내인성 신경영양성 분자는 뇌 가소성의 조절에 관여한다. 인간에서, 아야화스카 섭취는 건강한 자원자 및 치료 저항성 우울증을 가진 대상체에서 투여 후 48시간차에 측정했을 때 베이스라인 대비 혈청 BDNF의 수준을 증가시키는 것으로 나타났다(Almeida, R. N. de 등의 문헌[Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychology* **10**, 1234 (2019)] 참조). 전술한 바와 같이, DMT는 랫스에서 국소 뇌 허혈(뇌졸중) 후 피질 BDNF mRNA 발현 및 혈청 BDNF 단백질 농도의 상승을 유도하였으며(Nardai, S. 등의 문헌[N,N-dimethyltryptamine reduces infarct size and improves functional recovery following transient focal brain ischemia in rats. *Experimental Neurology* **327**, 113245 (2020)] 참조), 마우스에서 30분~2시간 동안의 N<sub>2</sub>O(50%) 노출은 전두엽 피질 샘플에서 BDNF/BDNF IV mRNA 발현을 증가시켰다. 혈관 내피 성장 인자(VEGF)는 혈관형성 및 신경형성 인자로서, 상이한 외부 자극에 반응하여 항우울제 유사 효과를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 5-HT<sub>2A</sub> 작용제 DOI는 또한 VEGF의 방출을 자극할 수 있고, VEGF 경로의 활성화는 DOI에 의해 유도된 간 세포 재생에 관여하므로(Furrer, K. 등의 문헌[Serotonin reverts age-related capillarization and failure of regeneration in the liver through a VEGF-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**, 2945-2950 (2011)]), 이에 따라 DMT 투여 후 혈액에서도 VEGF가 증가할 가능성이 높다.
- [0843] 방법: 상대적인 뇌 특이성 및 구별되는 신경생물학적 및 내분비적 변화를 반영하는 가능성에 기초하여 선택된 단백질체학 바이오마커 패널을 실행한다.
- [0844] HPA 축 활성화의 내분비 마커: 코르티코트로핀, β-엔도르핀, 프로락틴, GH 및 코르티솔 수준에 대해, N<sub>2</sub>O 또는 산소 투여 30분 전, 및 N<sub>2</sub>O 또는 산소 투여 8분 후 베이스라인 혈액 샘플을 채취한다. 추가 혈액 샘플을 채취하고, 활력 징후는 DMT 투여 후 2, 15, 60 및 120분차에 측정된다.
- [0845] 뇌 가소성의 혈액 바이오마커인 VEGF 및 BDNF에 대해, 약물 세션 30분 전, 및 약물 투여 후 60분, 120분 및 24시간차에 베이스라인 혈액 샘플을 채취한다.
- [0846] 베이스라인 대비 및 약물 투여 후 시점별 측정치를 대상으로 가스(N<sub>2</sub>O/산소) 및 DMT의 투여량의 구간 인자를 추가하여 조사하는 분석을 실시한다.
- [0847] DMT + N<sub>2</sub>O 군에서 스트레스 관련 내분비 마커의 상당히 낮은 수준뿐만 아니라 이들 내분비 마커의 투여량 의존적 증가가 관찰될 것으로 여겨진다. DMT 투여량 의존적으로 증가된 VEGF 및 BDNF의 수준 및 상승된 수준이, N<sub>2</sub>O가 산소 군 대비 담체 가스로서 사용되는 경우에 관찰될 것으로 여겨진다.
- [0848] 임상적 영향: 환각제 약물에 대한 반응은 사용자의 사고방식, 기분 및 그들의 기대치에 크게 의존한다(Studerus, E., Gamma, A., Kometer, M. & Vollenweider, F. X.의 문헌[Prediction of Psilocybin Response

in Healthy Volunteers. *PLOS ONE* **7**, e30800 (2012)] 참조). 기존 연구는 약물 사용의 "설정 및 세팅"은 개인의 반응 방식에 영향을 미치며, 환각제 보조 심리치료의 초석은 차분하고 안전한 환경 및 심리적 지원의 촉진이라는 것을 입증하였다.

[0849] 해당 실험은 흡입 DMT를 위한 담체 가스로서의 N<sub>2</sub>O의 첨가가 환자의 스트레스 및 HPA 축 활성화의 바이오마커를 감소시키는지의 여부를 입증함으로써, 효과적인 환각제 보조 심리치료를 위한 우호적 환경을 생성할 것이다. 또한, 해당 실험은 N<sub>2</sub>O의 첨가가 신경가소성의 혈액 바이오마커를 향상시킬 것인지의 여부를 입증할 것이며, 잠재적으로 보다 낮은 치료 투여량의 DMT가 임상에서 사용될 수 있게 할 것이다.

[0850] 실험 7 - N<sub>2</sub>O + DMT의 효과에 대한 토포그래피 약물-EEG 맵핑. 신경 진동에 대한 DMT + N<sub>2</sub>O의 상승 효과는 뇌 생체이용률 및 효과의 시간 경과에 대한 연구를 위한 토포그래피 정량적 뇌파검사(q-EEG) 기록을 사용하여 결정된다.

[0851] 이론적 근거: 실험 4에 기술된 바와 같이, 신경 진동은 신경 활성화의 율동적 또는 반복적인 패턴이다. 사람에서, 고 투여량의 N<sub>2</sub>O는 큰 진폭 저속 델타 진동의 발생과 연관된다(Pavone, K. J. 등의 문헌[Nitrous oxide-induced slow and delta oscillations. *Clin Neurophysiol* **127**, 556-564 (2016)] 참조). 또한, 건강한 참가자에서의 DMT(IV) 투여는 알파 및 베타 밴드에서 스펙트럼 출력을 감소시켰으며(Timmermann, C. 등의 문헌[Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* **9**, 16324 (2019)]; Tagliazucchi, E. 등의 문헌[Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* **12**, 1922 (2021)]; 및 Pallavicini, C. 등의 문헌[Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* **35**, 406-420 (2021)] 참조), 저주파 델타 및 세타 진동의 출현은 보고된 피크 효과와 일치하였다(Timmermann, C. 등의 문헌[Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* **9**, 16324 (2019)] 참조). 설치류에서의 신경가소성 바이오마커 증가와 일치하는 N<sub>2</sub>O 중단 후 저주파 진동의 증가는(Kohtala, S. 등의 문헌[Cortical Excitability and Activation of TrkB Signaling During Rebound Slow Oscillations Are Critical for Rapid Antidepressant Responses. *Mol Neurobiol* **56**, 4163-4174 (2019)] 참조), N<sub>2</sub>O의 첨가가 DMT 유도 신경가소성 바이오마커 증가와 시너지 효과를 발휘할 것임을 시사한다

[0852] 방법: 정량적 q-EEG 기록을 베이스라인에서, 그리고 치료 세션 전반에 걸쳐 2시간 동안 일정한 간격으로 수득한다. Q-EEG 기록은 평균화된 유양돌기를 기준으로 하는 다음의 위치: Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 및 O2에 대해, 국제 10/20 시스템에 따라 두피에 배치된 전극을 통해 수득한다. 인공물이 없는 모든 EEG 에포크에 대한 스펙트럼 밀도 곡선은 특정 실험 상황에 대해 평균화된다. 1.3 내지 30 Hz의 데이터를 포함하는 이들 평균 스펙트럼 곡선은 다음의 표적 변수로 정량화된다: 상이한 주파수 대역에 걸친 총 출력, 절대 및 상대 출력 델타 = 1~4 Hz; 세타 = 4~7 Hz; 알파 = 7~12 Hz; 베타 = 12~25 Hz; 감마 저 = 25~40 Hz; 조합된 델타-세타, 알파 및 베타), Hz 단위의 우세한 주파수, 우세한 주파수의 절대 및 상대 출력. 또한, 경계 알파/델타-세타 지수를 계산할 것이다.

[0853] DMT 투여 후 뇌 전기적 활성화의 유의하고 투여량 의존적인 변형이 관찰될 것이며, 이러한 변화는 DMT+N<sub>2</sub>O 조건에서 가장 두드러질 것으로 여겨진다. DMT 및 아야와스카(ayahuasca)를 이용한 이전 연구에서 나타난 것과 같이(Timmermann, C. 등의 문헌[Neural correlates of the DMT experience assessed with multivariate EEG. *Sci Rep* **9**, 16324 (2019)]; Tagliazucchi, E. 등의 문헌[Baseline Power of Theta Oscillations Predicts Mystical-Type Experiences Induced by DMT in a Natural Setting. *Frontiers in Psychiatry* **12**, 1922 (2021)]; Pallavicini, C. 등의 문헌[Neural and subjective effects of inhaled N,N-dimethyltryptamine in natural settings. *J Psychopharmacol* **35**, 406-420 (2021)]; 및 Riba, J. 등의 문헌[Topographic pharmac-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **53**, 613-628 (2002)] 참조), 모든 주파수 대역에서, 가장 두드러지게는 세타 대역에서 절대 출력의 감소가 관찰될 것이고, 알파/델타-세타 비율의 증가가 관찰될 것으로 여겨진다.

[0854] 임상적 영향: 이 실험은 흡입 DMT를 위한 담체 가스로서 N<sub>2</sub>O의 첨가, 또는 IV DMT와 조합된 N<sub>2</sub>O의 첨가가 신경 진동의 스펙트럼을 변경시켜, N<sub>2</sub>O의 중단 후 신경가소성 상향조절의 윈도우를 연장시켜 더 큰 임상적 효능을 유도할 것인지 여부를 입증할 것이다.

[0855] 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.

[0856] 본원에 기술된 임의의 단일 용어, 단일 요소, 단일 문구, 용어 군, 문구 군, 또는 요소 군은 각각 청구범위로부터 구체적으로 배제될 수 있다.

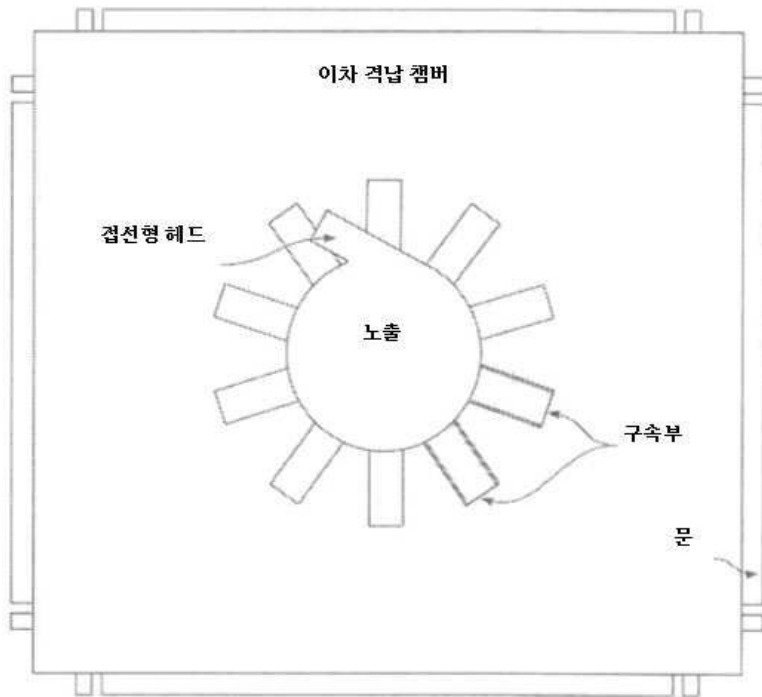
[0857] 본 명세서에서 온도 범위, 시간 범위, 조성물, 또는 농도 범위와 같은 범위가 주어질 때마다, 모든 중간 범위 및 하위 범위뿐만 아니라 주어진 범위에 포함된 모든 개별 값도 본 개시에 포함되도록 의도된다. 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용에 포함된 범위 또는 하위 범위 내의 임의의 하위 범위 또는 개별 값은 본원의 양태로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다. 본원의 설명에 포함되는 임의의 요소 또는 단계는 청구된 조성물 또는 방법으로부터 배제될 수 있음을 이해할 것이다.

[0858] 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.

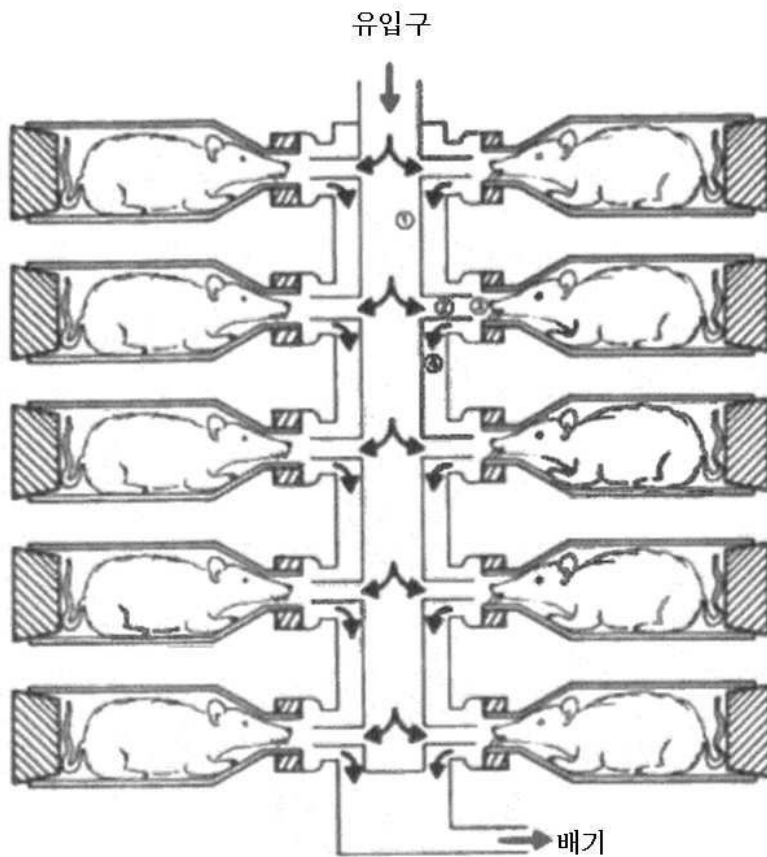
[0859] 따라서, 전술한 내용은 단지 방법 및 조성물의 원리만을 예시한 것이다. 당업자는, 본원에서 명시적으로 설명되거나 도시되지는 않았지만, 본 개시의 원리를 구현하고 본 개시의 사상 및 범주 내에 포함되는 다양한 배열을 고안할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 본원에 인용된 모든 실시예 및 조건부 언어는 원칙적으로 독자가 본 개시의 원리 및 발명자가 기여한 개념을 이해하여 당해 기술을 발전시키는 데 도움을 주도록 의도된 것이며, 구체적으로 인용된 이러한 실시예 및 조건에 한정되지 않는 것으로 해석되어야 한다. 또한, 본 개시의 원리, 양태, 및 구현예를 언급하는 본 개시의 모든 진술을 비롯하여 본 개시의 특정 실시예는 이의 구조적 및 기능적 등가물 모두를 포함하도록 의도된다. 또한, 이러한 등가물은 현재 알려진 등가물 및 미래에 개발될 등가물, 즉 구조에 관계없이 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 요소 둘 다를 포함하도록 의도된다. 따라서, 본 개시의 범주는 본원에서 도시되고 기술된 예시적인 구현예에 한정되도록 의도되지 않는다. 오히려, 본 개시의 범주 및 사상은 다음 청구범위에 의해 구현된다.

도면

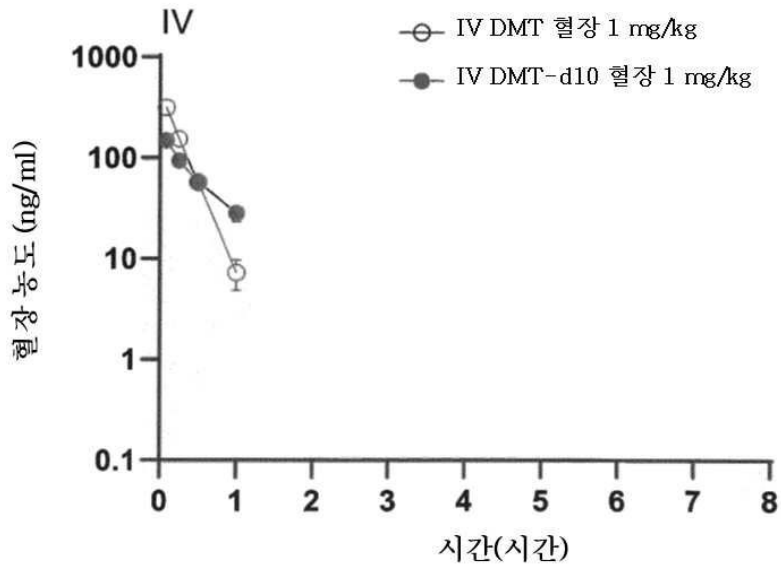
도면1a



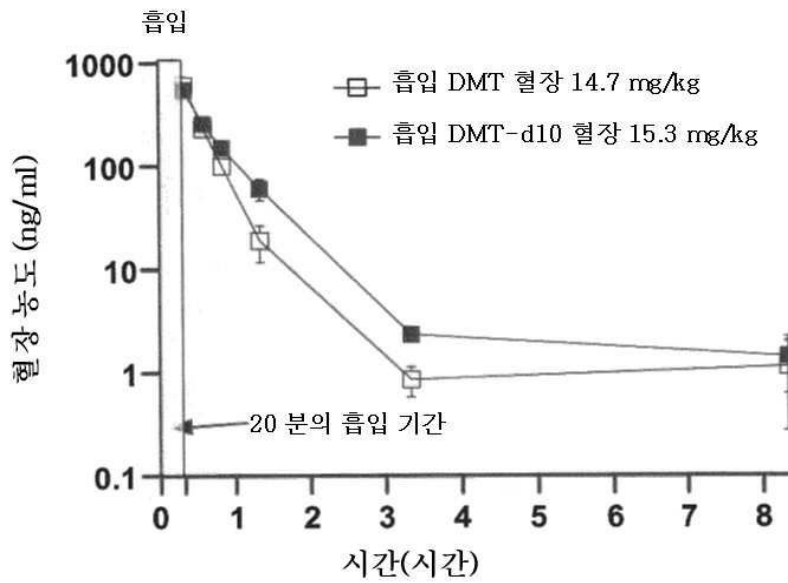
도면1b



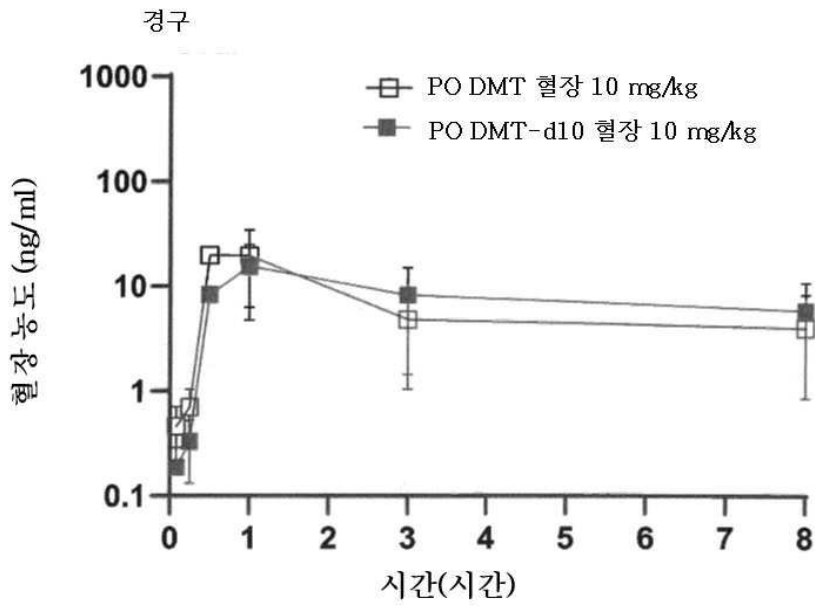
도면2



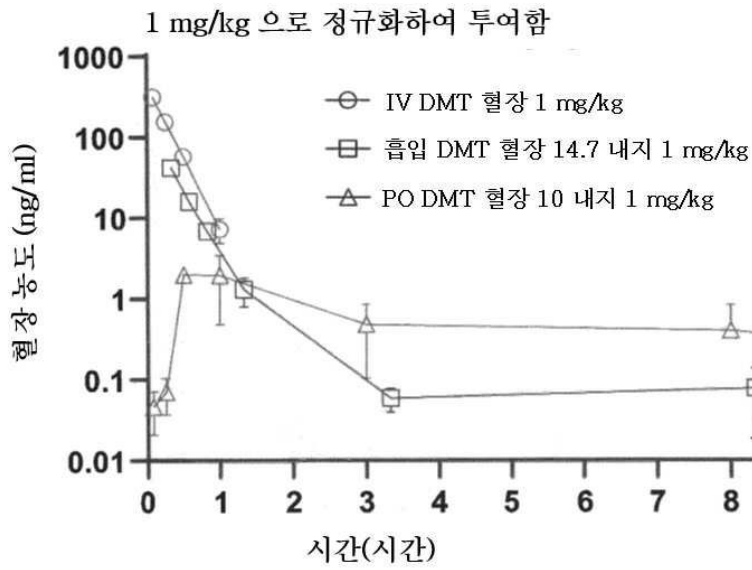
도면3



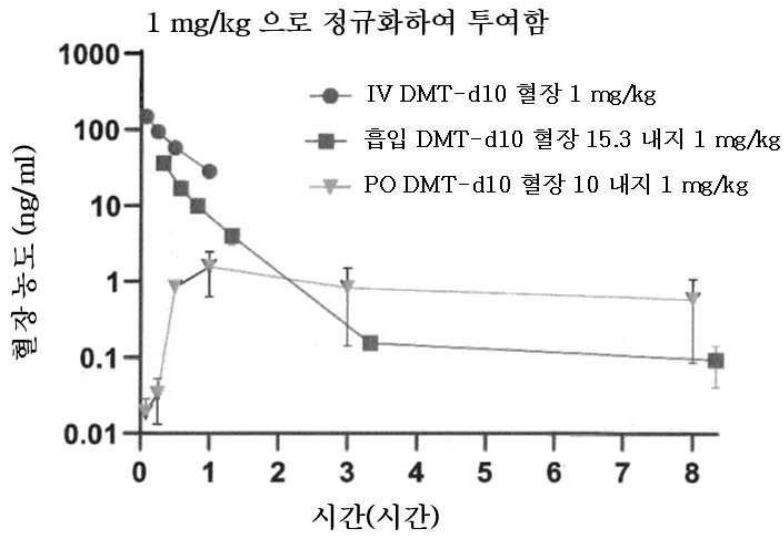
도면4



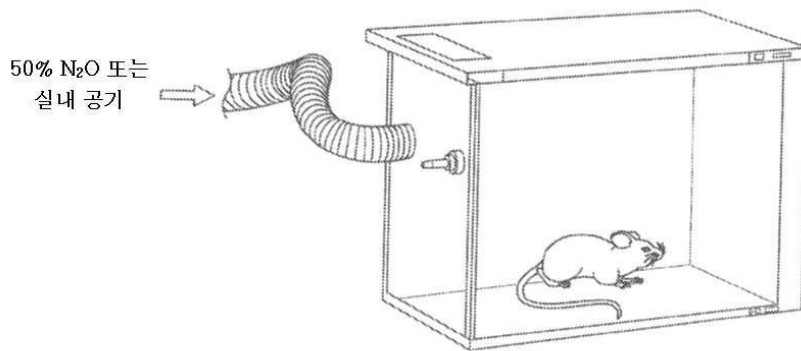
도면5



도면6



도면7



도면8

