



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0096817
(43) 공개일자 2024년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/16 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61P 25/32 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 209/16 (2013.01)
A61K 31/4045 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7019118(분할)
(22) 출원일자(국제) 2021년05월19일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2022-7040243
원출원일자(국제) 2021년05월19일
심사청구일자 2024년03월28일
(85) 번역문제출일자 2024년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/054340
(87) 국제공개번호 WO 2021/234608
국제공개일자 2021년11월25일
(30) 우선권주장
63/026,939 2020년05월19일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
사이빈 아이알엘 리미티드
아일랜드 아이이 디01엑스9알7 더블린 1 노스 월
콰이 원 스펜서 덕
(72) 발명자
니보로즈킨, 알렉스
미국 매사추세츠 02132 웨스트 록스베리 텐트 스트리트 118
팔프레이맨, 마이클
미국 플로리다 33701 에스티. 피터스버그 14티에
이치 애비뉴 206
(74) 대리인
특허법인 광장리앤고

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 중수소화된 트립타민 유도체 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시는 화학적 화합물 및 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환의 치료에 있어서 이러한 화합물의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/2054 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 25/24 (2018.01)

A61P 25/32 (2018.01)

(30) 우선권주장

63/114,738 2020년11월17일 미국(US)

63/157,118 2021년03월05일 미국(US)

명세서

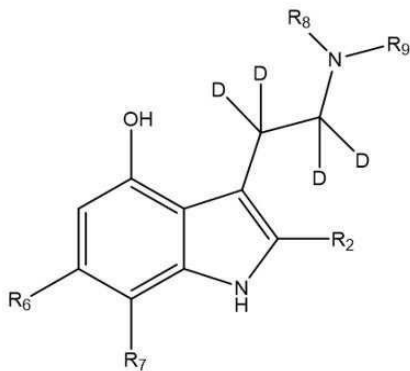
청구범위

청구항 1

식 (III-d)에 따른 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 과염소산, 황산 및 인산으로부터 선택된 무기산을 갖는 염; 또는 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 옥살산, 말레산, 구연산, 숙신산 및 타르타르산으로부터 선택된 유기산을 갖는 염

인 약학적으로 허용 가능한 염:



식 (III-d)

식 중

R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택되고;

R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택되고;

R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이고;

R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 염산염, 브롬화수소산염, 타르타르산염, 베실산염, 메실산염, 말레산염 및 옥살산염으로부터 선택되는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R_2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택되는, 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R_2 는 H 또는 D인, 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R_9 는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸인, 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R_9 는 중수소인, 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R_9 는 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸인, 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R_8 및 R_9 둘 다는, 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 에틸이 아닌, 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 경구 투여용으로 제형화되는 약학적 조성물.

청구항 11

제9항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 12

제9항에 있어서, 중추 신경계 장애의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 중추 신경계 장애는 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 내성 우울증(TRD), 자살 관념, 자살 행동, 자살 관념 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형, 순환성 기분 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 알츠하이머병, 군발 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 무상상(aphantasia), 아동기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 성기능 장애 및 비만으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제9항에 있어서,

- (i) 주요 우울 장애;
- (ii) 치료 내성 우울증;
- (iii) 알코올 사용 장애;
- (iv) 범불안장애; 또는
- (v) 사회 불안 장애

의 치료에서 사용하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 15

제9항에 있어서, 알코올 사용 장애의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 16

제9항에 있어서, 우울증의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

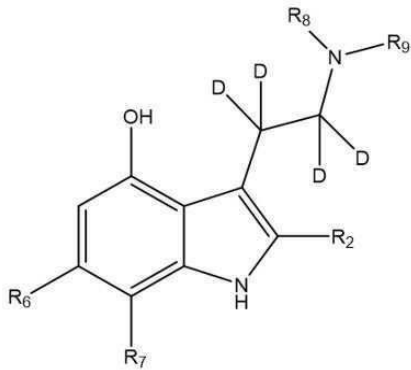
청구항 17

(i) 수불용성 중성으로 하전된 비-이온성 매트릭스;

(ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체; 및

(iii) 식 (III-d)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매 화물, 또는 전구약물

의 조합을 포함하는 약학적 조성물:



식 (III-d)

식 중

R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택되고;

R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택되고;

R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이고;

R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

청구항 18

제17항에 있어서, R_2 는 수소, 중수소, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 19

제17항에 있어서, R_2 는 H 또는 D인, 약학적 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, R_9 는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸인, 약학적 조성물.

청구항 21

제17항에 있어서, R_9 는 중수소인, 약학적 조성물.

청구항 22

제17항에 있어서, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸인, 약학적 조성물.

청구항 23

제17항에 있어서, R_8 및 R_9 둘 다는, 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 에틸이 아닌, 약학적 조성물.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태인, 약학적 조성물.

청구항 25

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 폴리아크릴산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리메타크릴레이트 카르복실레이트, 양이온-교환 수지, 점토, 제올라이트, 히알루론산, 음이온성 겔, 이들의 염, 또는 이들의 혼합물인, 약학적 조성물.

청구항 26

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 음이온성 겔인, 약학적 조성물.

청구항 27

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 수불용성 중성으로 하전된 비-이온성 매트릭스는 셀룰로오스계 중합체인, 약학적 조성물.

청구항 28

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여용으로 제형화되는 약학적 조성물.

청구항 29

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 30

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 중추 신경계 장애의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서, 중추 신경계 장애는 외상 후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 내성 우울증(TRD), 자살 관념, 자살 행동, 자살 관념 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형, 순환성 기분 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편 유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애를 포함하지만 이에 한정되지는 않음), 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 알츠하이머병, 군발 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 무상상, 아동기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 성기능 장애 및 비만으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 32

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

- (i) 주요 우울 장애;
- (ii) 치료 내성 우울증;
- (iii) 알코올 사용 장애;
- (iv) 범불안장애; 또는

(v) 사회 불안 장애

의 치료에서 사용하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 33

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 알코올 사용 장애의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

청구항 34

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 우울증의 치료에서 사용하기 위한 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 일반적으로 화학 화합물에 관한 것으로, 일부 구현예에서는, 세로토닌 5-HT₂ 수용체 작용제 및 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환의 치료에 있어서 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 세로토닌 5-HT₂ 수용체(5-HT_{2R})의 밀접하게 연관된 3개의 하위 유형(5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 및 5-HT_{2C})이 있는데, 이들은 리세르그산 디에틸아미드(LSD), 실로시빈, 및 2,5-디메톡시-4-브로모아페타민(DOB)과 같은 고전적인 세로토닌 작용성 환각물질의 일차 표적이다. 이들은 약 60%의 막관통 아미노산 상동성을 공유하는데, 이는 다른 하위 유형에 비해 하나의 하위 유형에 대해 선택성을 갖는 분자를 설계하는 데 어려움을 제기한다. 각각의 하위 유형은 포유동물에서 (말초 조직 및 중추 신경계 모두에서) 고유한 패턴으로 발현되고, 자극될 때, 고유한 생화학적, 생리학, 및 거동적 효과를 생성한다. 예를 들어, 5-HT_{2A}R의 활성화는 주로 환각 효과를 매개하고 항염증 효과를 유도하는 반면, 5-HT_{2C}R의 활성화는 섭식 거동을 감소시킨다. 그러나, 5-HT_{2B}R의 만성적 활성화는 생명을 위협하는 이상반응(AE)인 판막 심장 질환(VHD)과 연결되곤 했다. 또한, 5-HT_{2A}R 약물치료로 혜택을 볼 수 있는 환자가 환각 효과를 경험하는데 내성을 가질 수 있다는 우려가 있다.

[0003] 트립타민은 세로토닌 작용성 환각제의 한 부류이며, 세로토닌 5-HT_{2R}에서 매우 높은 효능을 (일부 경우에는 나노몰 이하의 친화도를) 갖는다. 특정 트립타민은 5-HT_{2BR} 및 5-HT_{2CR}에 비해 5-HT_{2AR}에 대해 (일부 경우에 100배의) 선택성을 가짐으로써 고전적인 환각제 및 다른 세로토닌 작용성 환각제와 구분된다.

[0004] 트립타민 및 다른 세로토닌 작용성 환각제에 의해 야기되는 AE는 비교적 높은 투여량을 섭취하는 것과 연관되어 있다. 5-HT_{2AR} 및 5-HT_{2CR}에서 트립타민의 효능이 매우 높을 것이기 때문에, 트립타민의 활성 경구 투여량은 극히 낮다. 예를 들어, 2C-C-NBOMe(2-(4-클로로-2,5-디메톡시페닐)-N-[(2-메톡시페닐)메틸]에탄-1-아민)는 낮게는 25 µg의 투여량에서 경구적으로 활성이며, 매우 강한 환각제의 투여량은 500-700 µg의 범위이다. 따라서, 이러한 투여량 또는 이를 초과하는 투여량에서의 오용 또는 남용은 시각적 및 청각적 환각, 조조, 공격성, 정신병을 야기할 수 있고, 독성(예를 들어 횡문근융해) 및 사망과 연관된 중독을 야기할 수 있다. 또한, 트립타민은 광범위한 처음 통과 대사(first-pass metabolism)를 거침으로써, 경구적으로 불활성화될 수 있다.

[0005] 5-HT_{2BR} 문제와 환각 효과 문제를 극복하는 세로토닌 5-HT_{2AR} 작용제가 필요할 뿐 아니라 이들 작용제의 생체이용률을 개선하고 경구 활성을 강화하는 것도 필요하다. 추가로, 신경학적으로 독성인(예: 정신병 모사 독성) 혈장 농도를 유발하지 않는 효율적이고, 보다 편리하고, 조절 가능한 트립타민 제형이 필요하다.

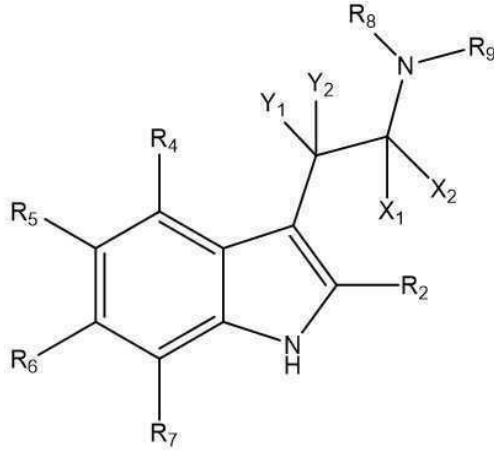
발명의 내용

[0006] 본 개시는 세로토닌 5-HT₂ 수용체를 조절하는 화합물 및 이를 사용하여 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환을 치료하는 방법을 식별하는 것에 적어도 부분적으로 기초한다. 보다 구체적으로, 본 개시는, 예를 들어 매일 1회 투여로, 환각 효과를 생성하지 않고 5-HT_{2AR}에 선택적으로 결합하여 염증과 관련된 신경정신 장애 및 기타 장애를 치료할 수 있는 신규한 화합물을 제공한다.

[0007] 임의의 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 환외 모이어티에서와 같이 선택적 중수소화를 갖는 본원에

기술된 신규 화합물은 노출을 개선(즉, 투여 후 급성으로 관찰되는 높은 약물 농도(스파이킹)의 예방)하고 혈액-대뇌 비율을 증가시키면서 효소 분해를 상당히 둔화시켜 경구 생체이용률을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 본원에 기술된 일부 화합물은 페닐 고리의 선택적 중수소화에 의해 유사한 이점을 제공한다.

[0008] 식 (III)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.

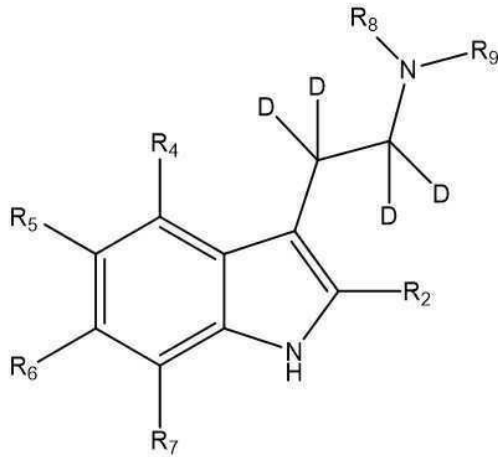


식 (III)

- [0009] 일부 구현예의 경우, X_1 및 X_2 는 중수소이다.
- [0010] 일부 구현예의 경우, Y_1 및 Y_2 는 수소 또는 중수소이다.
- [0011] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.
- [0012] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포틸옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0013] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포틸옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0014] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.
- [0015] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0016] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0017] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다 $-CD_3$ 은 아니며, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.
- [0018] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실인 경우, R_9 는 수소이다.
- [0019] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실인 경우, R_9 는 중수소이다.
- [0020] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0021] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0023] 일부 구현예에서, 식 (III)의 화합물은 아래에 기술된 식 (III-a), 식 (III-b), 식 (III-c), 식 (III-d), 식 (III-e), 식 (III-f), 식 (III-g), 식 (III-h), 식 (III-i), 식 (III-j), 식 (III-k), 식 (III-l), 식 (III-m), 식 (III-n), 식 (III-o), 식 (III-p), 식 (III-q), 식 (III-r), 식 (III-s), 식 (III-t), 식 (III-u), 또는 식 (III-v)에 따른 화합물이다.

[0024] 식 (III-a)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-a)

[0025]

[0026] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0027] 일부 구현예의 경우, R₄는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0028] 일부 구현예의 경우, R₅는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0029] 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0030] 일부 구현예의 경우, R₈은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0031] 일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

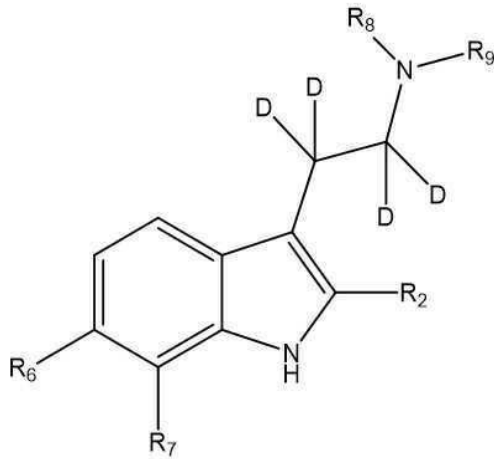
[0032] 일부 구현예의 경우, R₄가 하이드록실이고 R₂, R₅, R₆, 및 R₇이 모두 수소인 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다 -CD₃은 아니며, R₂, R₄, R₅, R₆, 및 R₇이 모두 수소인 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

[0033] 일부 구현예의 경우, R₄가 하이드록실인 경우, R₉는 수소 또는 중수소이다.

[0034] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0035] 일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0036] 식 (III-b)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-b)

[0037]

[0038]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0039]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0040]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0041]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0042]

일부 구현예의 경우, R_2 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

[0043]

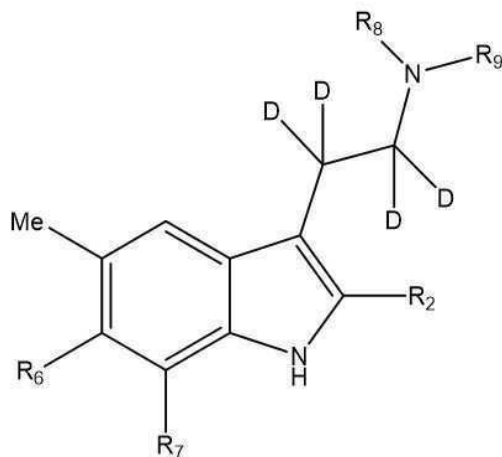
일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0044]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0045]

식 (III-c)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-c)

[0046]

[0047]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로

아틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0048] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

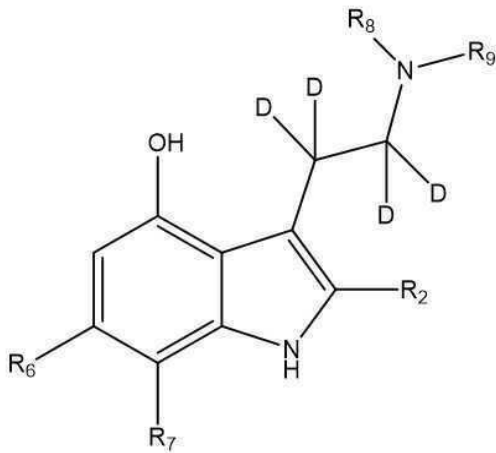
[0049] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0050] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0051] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0052] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0053] 식 (III-d)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-d)

[0054]

[0055] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0056] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

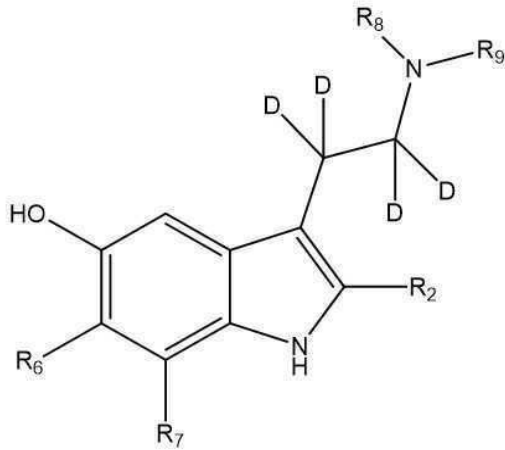
[0057] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0058] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0059] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0060] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0061] 식 (III-f)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-e)

[0062]

[0063]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0064]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0065]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0066]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0067]

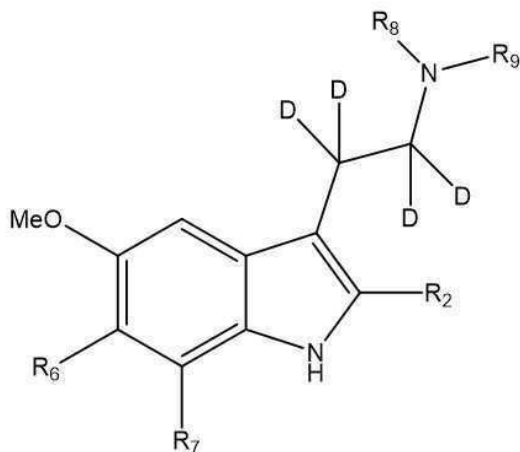
일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0068]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0069]

식 (III-f)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-f)

[0070]

[0071]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0072] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

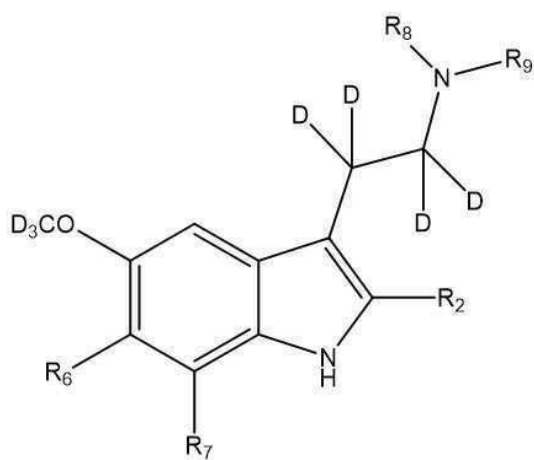
[0073] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0074] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0075] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0076] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0077] 식 (III-g)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-g)

[0078]

[0079] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0080] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

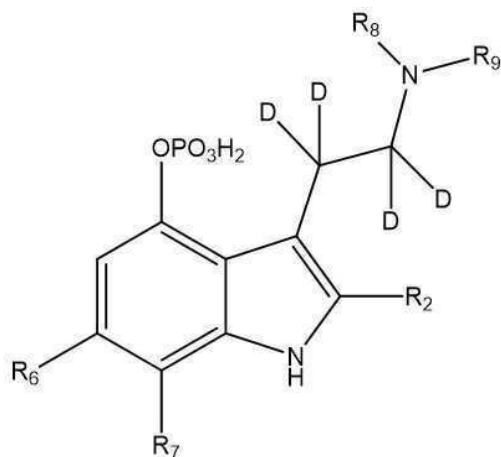
[0081] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0082] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0083] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0084] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0085] 식 (III-h)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-h)

[0086]

[0087]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0088]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0089]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0090]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0091]

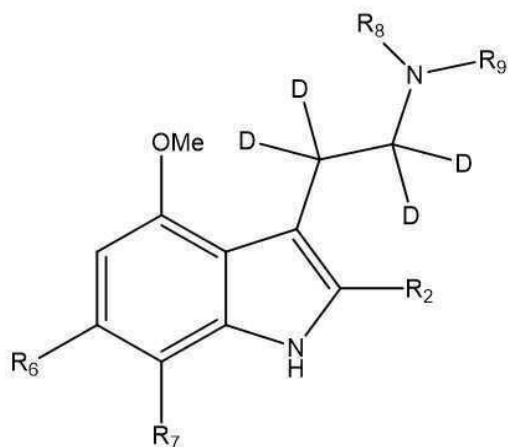
일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0092]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0093]

식 (III-i)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-i)

[0094]

[0095]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0096] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

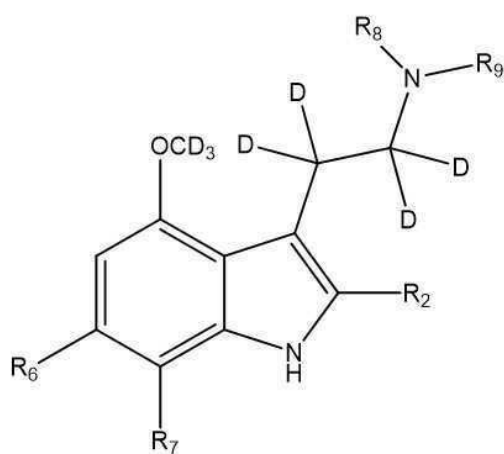
[0097] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0098] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0099] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0100] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0101] 식 (III-j)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-j)

[0102]

[0103] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0104] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

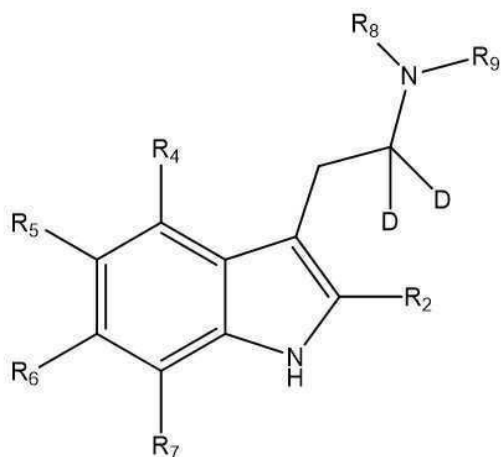
[0105] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0106] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0107] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0108] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0109] 식 (III-k)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-k)

[0110]

[0111]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0112]

일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포틸옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0113]

일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포틸옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0114]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0115]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0116]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0117]

일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다 $-CD_3$ 은 아니며, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

[0118]

일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실인 경우, R_9 는 수소 또는 중수소이다.

[0119]

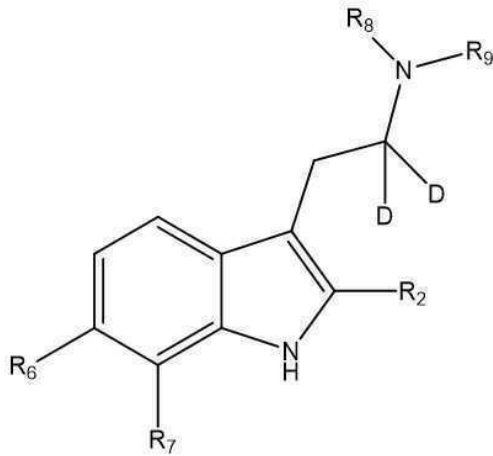
일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0120]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0121]

식 (III-1)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-1)

[0122]

[0123]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0124]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0125]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0126]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0127]

일부 구현예의 경우, R_2 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

[0128]

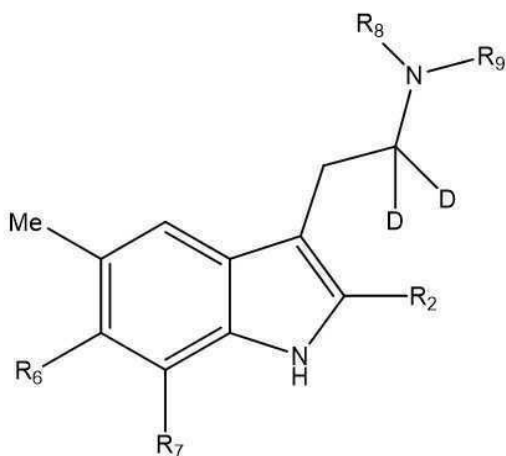
일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0129]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0130]

식 (III-m)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-m)

[0131]

[0132]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환

되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0133] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

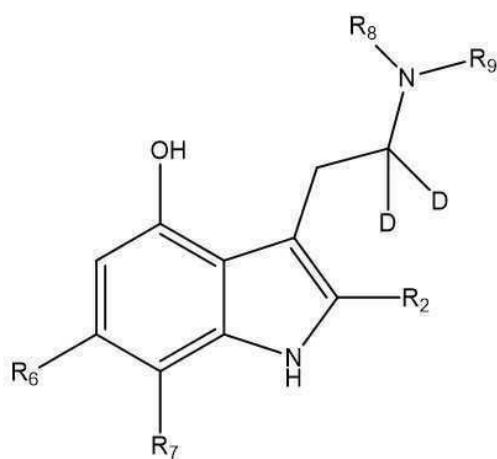
[0134] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0135] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0136] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0137] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0138] 식 (III-n)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-n)

[0139]

[0140] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0141] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0142] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0143] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0144] 일부 구현예의 경우, R_2 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 $-CD_3$ 이 아니다.

[0145] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소이다.

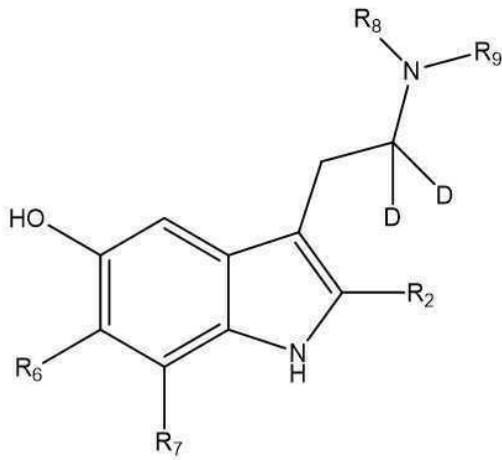
[0146] 일부 구현예의 경우, R_9 는 중수소이다.

[0147] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0148] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이

아니다.

[0149] 식 (III-o)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-o)

[0150]

[0151] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0152] 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

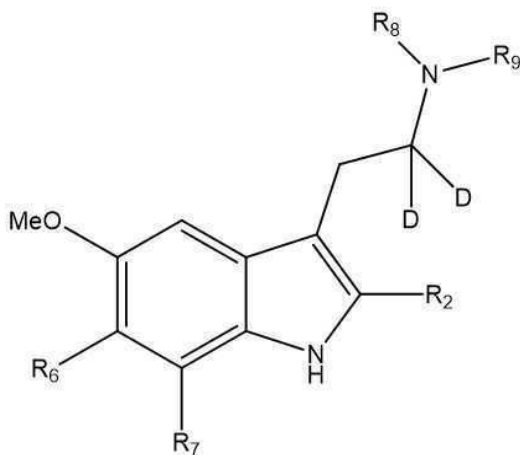
[0153] 일부 구현예의 경우, R₈은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0154] 일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0155] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0156] 일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

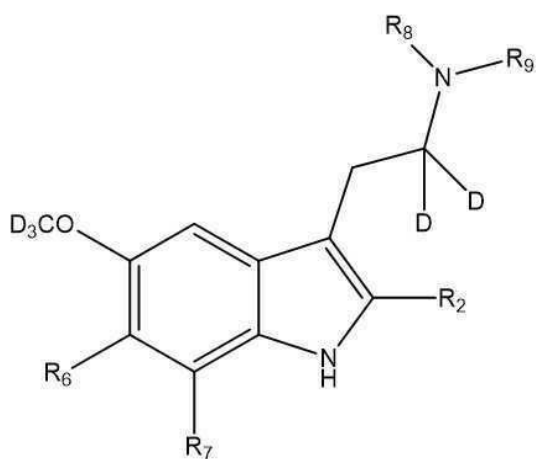
[0157] 식 (III-p)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-p)

[0158]

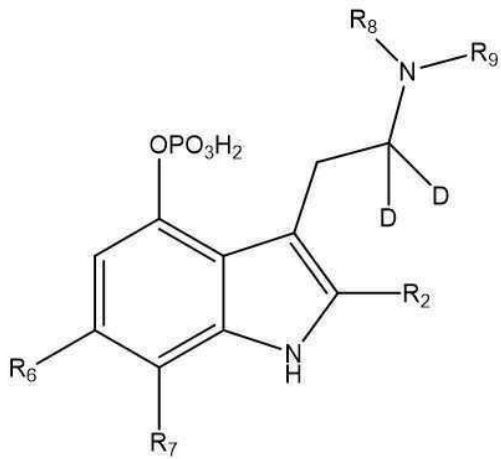
- [0159] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0160] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.
- [0161] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0162] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0163] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0164] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.
- [0165] 식 (III-q)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-q)

- [0166] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.
- [0168] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.
- [0169] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0170] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0171] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0172] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.
- [0173] 식 (III-r)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물,

또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-r)

[0174]

[0175]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0176]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0177]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0178]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0179]

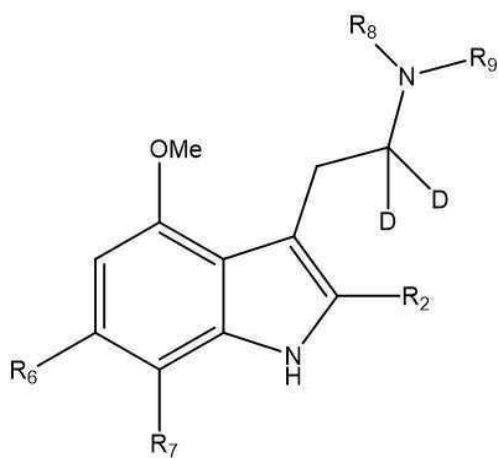
일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0180]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0181]

식 (III-s)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-s)

[0182]

[0183]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환

되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0184] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

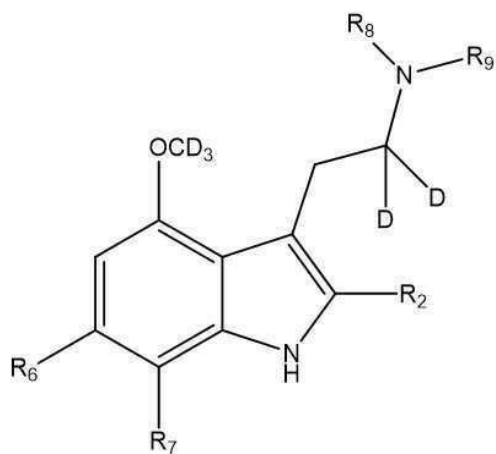
[0185] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0186] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0187] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0188] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0189] 식 (III-t)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-t)

[0190]

[0191] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0192] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

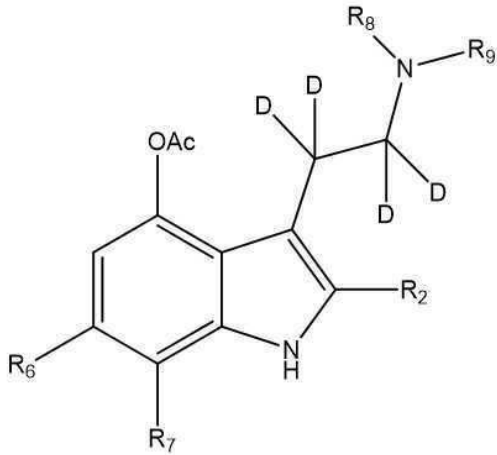
[0193] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0194] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0195] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0196] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0197] 식 (III-u)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-u)

[0198]

[0199]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0200]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0201]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0202]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0203]

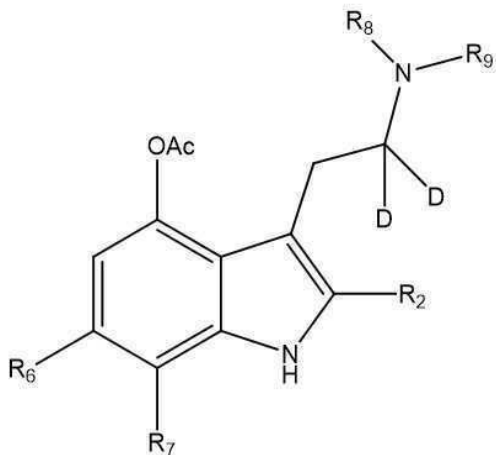
일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0204]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0205]

식 (III-v)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-v)

[0206]

[0207]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로

아틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0208] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

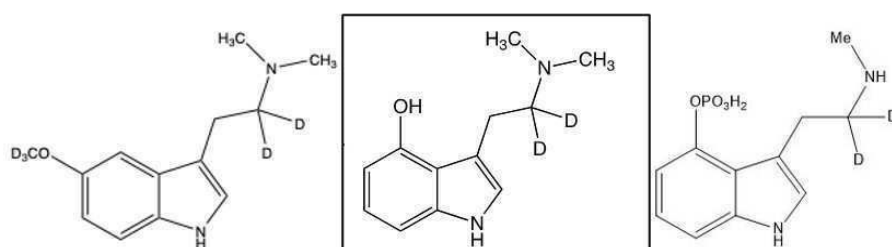
[0209] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0210] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

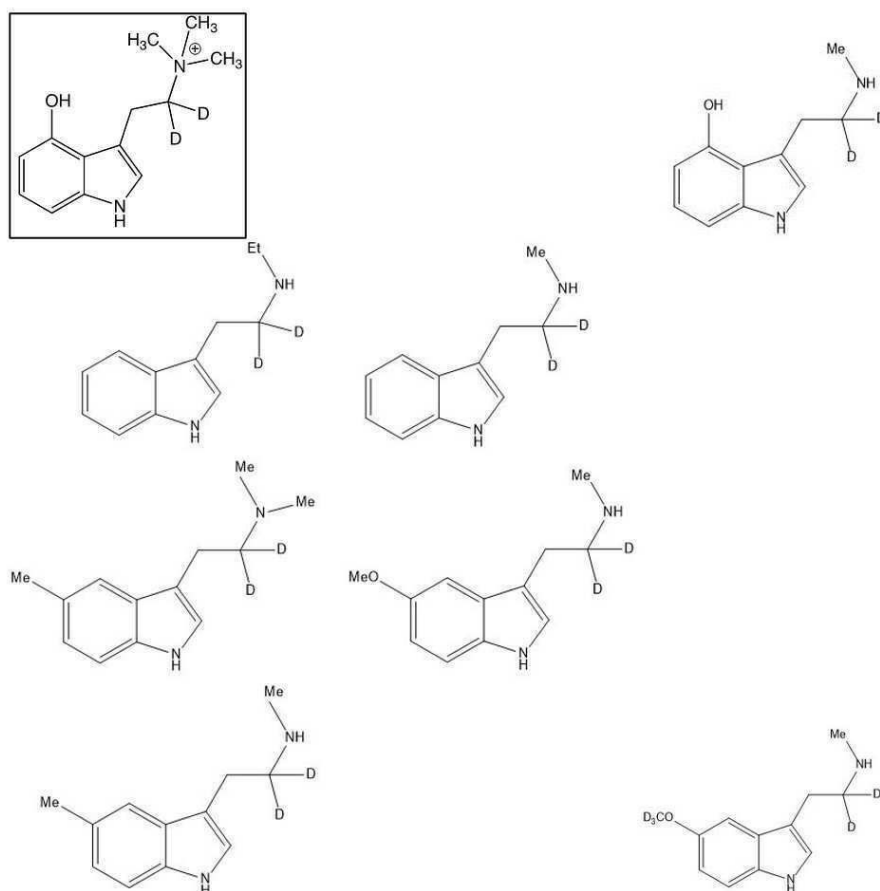
[0211] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0212] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

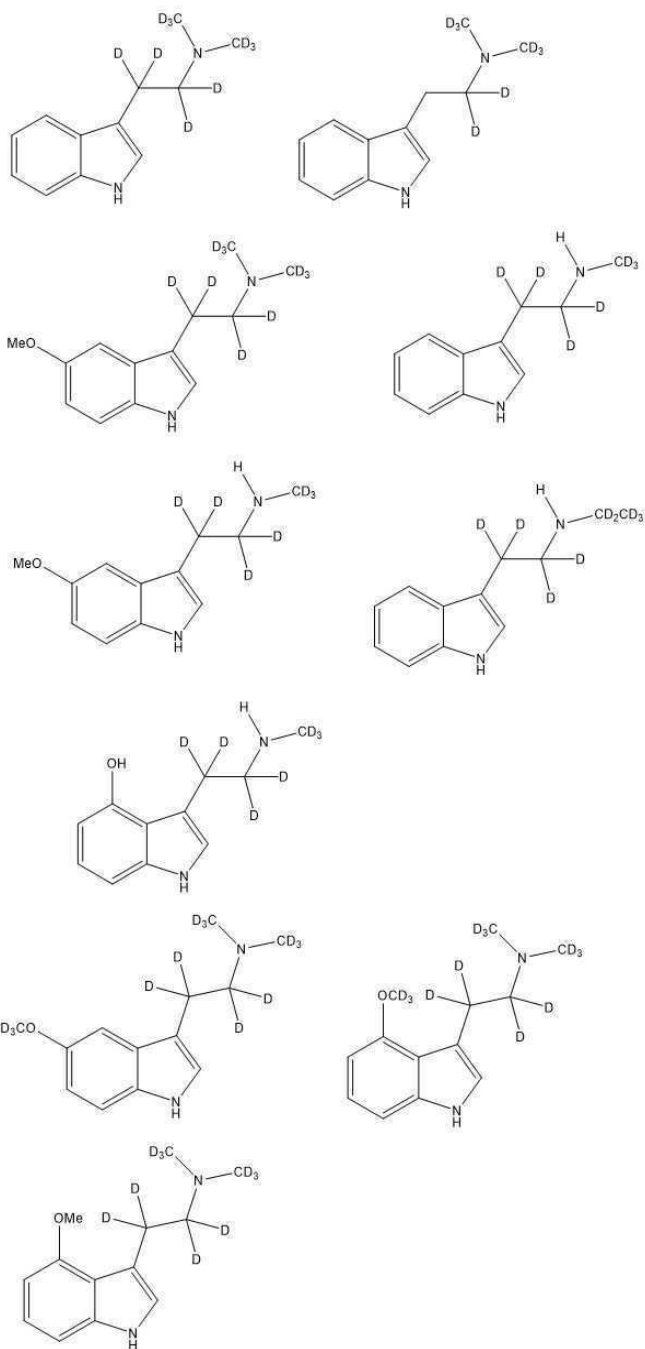
[0213] 일부 구현예의 경우, 화합물은 다음과 같다:



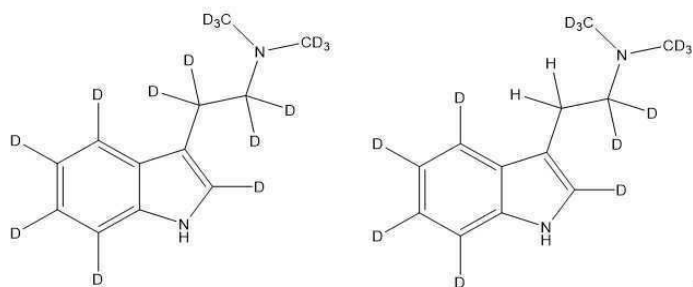
[0214]



[0215]

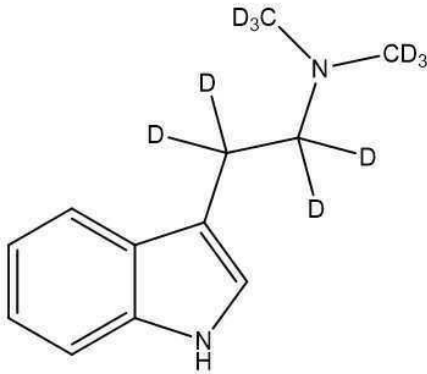


[0216]



[0217]

[0218] 일부 구현예의 경우, 화합물은 다음 구조를 갖는다:



[0219]

[0220] 일부 구현예의 경우, 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제이다.

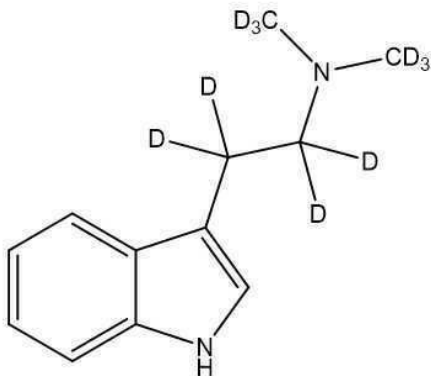
[0221] 일부 구현예의 경우, 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제일 수 있다.

[0222] 또한, 본원에 개시된 것과 같은 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다.

[0223] 또한, 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0224] 또한, 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

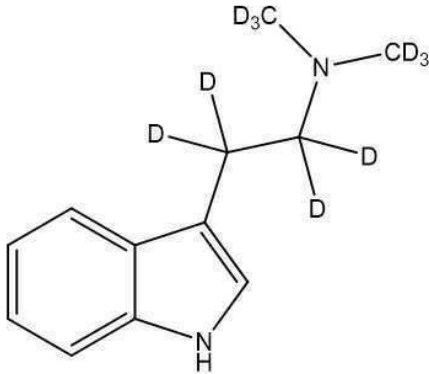
[0225] 또한, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 다음 구조를 갖는다:



[0226]

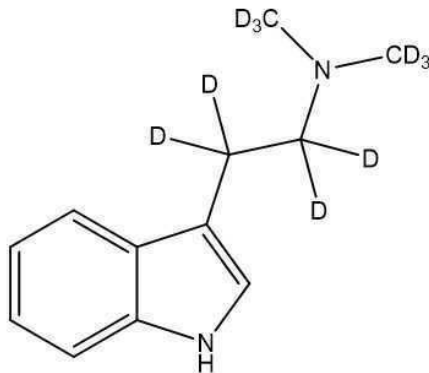
[0227] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 중추 신경계(CNS) 장애, 예를 들어 외상후 스트레스 장애(PTSD), 주요 우울 장애(MDD), 치료 내성 우울증(TRD), 자살 관념, 자살 행동, 자살 관념 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애, 비자살성 자해 장애(NSSID), 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형, 순환성 기분 장애), 강박 장애(OCD), 범불안장애(GAD), 사회 불안 장애, 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애를 포함하되 이에 한정되지는 않음), 신경성 식욕부진, 신경성 폭식증, 알츠하이머병, 군발 두통 및 편두통, 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 통증 및 신경병성 통증, 무상상, 아동기 발병 유창성 장애, 주요 신경인지 장애, 경미한 신경인지 장애, 성기능 장애, 및 비만을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장애이다. 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.

[0228] 또한, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 알코올 사용 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 다음 구조를 갖는 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



[0229]

[0230] 또한, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈(psilocybin), 및 실로신(psilocin)과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 중합체를 포함하는 단일층 경구 투여식 정제 조성물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물은 다음 구조를 갖는다:



[0231]

[0232] 일부 구현예에서, 조성물은 최대 서방형에 맞게 구성된다.

[0233] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 다음의 조합을 포함한다: (i) 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스; (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체; 및 (iii) DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0234] 일부 구현예에서, 비-이온성 매트릭스는 셀룰로오스계 중합체 단독으로부터 선택되거나 다음과 같은 성분과 혼합되어 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택된다: 전분; 왁스; 중성 검; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 블렌드; 또는 이들의 혼합물.

[0235] 일부 구현예에서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)이다.

[0236] 일부 구현예에서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 폴리아크릴산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리메타크릴레이트 카르복실레이트, 양이온-교환 수지, 점토, 제올라이트, 히알루론산, 음이온성 검, 이들의 염, 또는 이들의 혼합물이다.

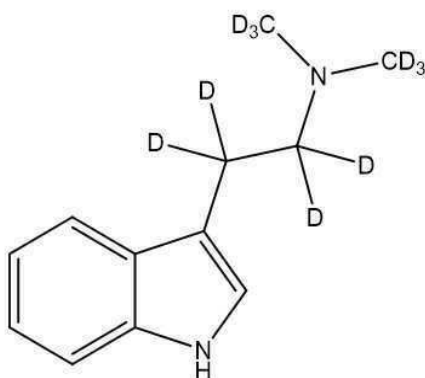
[0237] 일부 구현예에서, 음이온성 검은 자연 발생 물질, 반합성 물질, 또는 이들의 조합이다.

[0238] 일부 구현예에서, 자연 발생 물질은 알긴산, 펙틴, 잔탄 검, 카라기난, 로커스트콩 검, 아라비아 검, 카라야 검, 구아 검, 트라가칸트 검, 또는 이들의 조합이다.

[0239] 일부 구현예에서, 반합성 물질은 카르복시메틸-키틴, 셀룰로오스 검, 또는 이들의 조합이다.

[0240] 일부 구현예에서, 통증을 치료하기 위한 정제 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다.

- [0241] 일부 구현예에서, 뇌 손상을 치료하기 위한 정제 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0242] 일부 구현예에서, 우울증을 치료하기 위한 정제 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0243] 일부 구현예에서, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 정제 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0244] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추 신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 주요 우울 장애(MDD); 자살 관념 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애(MDD); 비자살성 자해 장애(NSSID); 치료 내성 우울증(TRD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형, 순환성 기분 장애를 포함함); 강박 장애(OCD); 범불안장애(GAD); 사회 불안 장애; 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애를 포함함); 신경성 식욕부진; 신경성 폭식증; 알츠하이머병; 군발 두통 및 편두통; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 통증 및 신경병성 통증; 무상상; 아동기 발병 유창성 장애; 주요 신경인지 장애; 경미한 신경인지 장애; 성기능 장애; 만성 피로 증후군; 라임병; 및 비만, 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장애이다.
- [0245] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다.
- [0246] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다.
- [0247] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다.
- [0248] 일부 구현예에서, 상기 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 중 조합 농도를 10~500 ng/ml 범위에서 (예를 들어, 약 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 ng/ml 또는 그 이상에서)(또는 약 10 내지 약 500 ng/ml의 임의의 범위, 예를 들어 약 100 내지 약 300 ng/ml, 약 250 내지 약 450 ng/ml, 또는 약 50 내지 약 400 ng/ml의 범위에서) 달성하고, 이 농도를 방출 기간 동안 유지한다.
- [0249] 일부 구현예에서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함한다.
- [0250] 또한, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 중합체를 포함하는 경구 투여용으로 제형화된 정제 조성물이 본원에 개시된다. 일부 구현예에서, 화합물은 다음 구조를 갖는다:



- [0251] 일부 구현예에서, 중합체는 하나 이상의 음으로 하전된 기를 포함한다.
- [0252] 일부 구현예에서, 중합체는 하나 이상의 산성 기를 포함한다.
- [0253] 일부 구현예에서, 중합체는 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스를 포함한다.
- [0254] 일부 구현예에서, 중합체는 수불용성 중성으로 하전된 비이온성 매트릭스를 포함한다.
- [0255] 일부 구현예에서, 비-이온성 매트릭스는 셀룰로오스계 중합체 단독으로부터 선택되거나 다음과 같은 성분과 혼

합되어 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택된다: 전분; 왁스; 중성 검; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 블렌드; 또는 이들의 혼합물.

[0256] 일부 구현예에서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)이다.

[0257] 또한, 대상체의 치료를 위한 키트가 본원에 기술되며, 상기 키트는 1) 본원에 개시된 것과 같은 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 통증의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함한다.

[0258] 또한, 대상체의 치료를 위한 키트가 본원에 기술되며, 상기 키트는 1) 본원에 개시된 것과 같은 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 뇌 손상의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함한다.

[0259] 또한, 대상체의 치료를 위한 키트가 본원에 기술되며, 상기 키트는 1) 본원에 개시된 것과 같은 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 우울증의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함한다.

[0260] 또한, 대상체의 치료를 위한 키트가 본원에 기술되며, 상기 키트는 1) 본원에 개시된 것과 같은 단일층 경구 투여식 정제 조성물, 및 2) 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 지침을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0261] 본 개시의 구현예에 대한 다음의 상세한 설명에서, 개시된 구현예의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부 사항이 제시된다. 그러나, 본 개시의 구현예가 이들 특정 세부 사항 없이도 실시될 수 있다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 다른 경우에, 본 개시의 구현예의 양태를 불필요하게 모호하게 하지 않도록, 잘 알려진 방법, 절차, 구성요소, 및 회로 등은 상세히 기술하지 않았다.

[0262] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 당업자가 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0263] "알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5개, 또는 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 1가 포화 지방족 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예를 들어, 메틸(CH₃-), 에틸(CH₃CH₂-), n-프로필(CH₃CH₂CH₂-), 이소프로필((CH₃)₂CH-), n-부틸(CH₃CH₂CH₂CH₂-), 이소부틸((CH₃)₂CHCH₂-), 세크-부틸((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-부틸((CH₃)₃C-), n-펜틸(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), 및 네오펜틸((CH₃)₃CCH₂-)과 같은 선형 및 분지형 하이드로카르빌 기를 포함한다.

[0264] 용어 "치환된 알킬"은 알킬 사슬 중 하나 이상의 탄소 원자가 -O-, -N-, -S-, -S(O)_n- (식 중 n은 0 내지 2임), -NR- (식 중 R은 수소 또는 알킬임)과 같은 헤테로 원자로 임의 치환되고, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아닐, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 테오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기를 지칭하며, 식 중 R' 및 R"은 동일하거나 상이할 수 있고 수소, 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릭으로부터 선택된다.

[0265] "알킬렌"은 직쇄형 또는 분지쇄형인 1 내지 6개(예를 들어 1 내지 3개)의 탄소 원자를 갖되, 이들 탄소 원자는 -O-, -NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰- 등으로부터 선택된 하나 이상의 기로 임의로 중단되는, 2가 지방족 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는 예를 들어 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), n-프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 이소-프로필렌(-CH₂CH(CH₃)-), (-C(CH₃)₂CH₂CH₂-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)NH-), (-CH(CH₃)CH₂-), 등을 포함한다.

[0266] "치환된 알킬렌"은 아래의 "치환된"의 정의에서 탄소에 대해 기술한 것과 같은 치환기로 치환된 1 내지 3개의 수소를 갖는 알킬렌기를 지칭한다.

[0267] 용어 "알칸"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기 및 알킬렌기를 지칭한다.

- [0268] 용어 "알킬아미노알킬", "알킬아미노알케닐", 및 "알킬아미노알키닐"은 기 R'NHR"을 지칭하며, 식 중 R'은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬기이고, R"은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌기이다.
- [0269] 용어 "알카릴" 또는 "아랄킬"은 -알킬렌-아릴 및 -치환된 알킬렌-아릴 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌, 치환된 알킬렌, 및 아릴은 본원에서 정의된 것이다.
- [0270] "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.
- [0271] 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.
- [0272] 용어 "알콕시아미노"는 -NH-알콕시 기를 지칭하며, 식 중 알콕시는 본원에서 정의된 것이다.
- [0273] 용어 "할로알콕시"는 알킬-O- 기를 지칭하며, 식 중 알킬기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로기로 치환되었고, 예를 들어 트리플루오로메톡시 등과 같은 기를 포함한다.
- [0274] 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.
- [0275] 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.
- [0276] 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.
- [0277] "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.
- [0278] 용어 "치환된 알케닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기, 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알케닐기를 지칭한다: 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.
- [0279] "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(-CH₂C≡CH)을 포함한다.
- [0280] 용어 "치환된 알키닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 본원에서 정의된 것과 같은 알키닐 기를 지칭한다: 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.

- [0281] "알킬닐옥시"는 -O-알킬닐기를 지칭하며, 식 중 알킬닐은 본원에서 정의된 것과 같다. 알킬닐옥시는, 예를 들어 에틸닐옥시, 프로피닐옥시 등을 포함한다.
- [0282] "아실"은 H-C(O)-, 알킬-C(O)-, 치환된 알킬-C(O)-, 알케닐-C(O)-, 치환된 알케닐-C(O)-, 알킬닐-C(O)-, 치환된 알킬닐-C(O)-, 시클로알킬-C(O)-, 치환된 시클로알킬-C(O)-, 시클로알케닐-C(O)-, 치환된 시클로알케닐-C(O)-, 아릴-C(O)-, 치환된 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 치환된 헤테로아릴-C(O)-, 헤테로시클릴-C(O)-, 및 치환된 헤테로시클릴-C(O)- 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다. 예를 들어, 아실은 "아세틸"기 $\text{CH}_3\text{C(O)}$ 를 포함한다.
- [0283] "아실아미노"는 $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 알킬, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 알킬, $\text{N} \text{R}^{20}\text{C(O)}$ 시클로알킬, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 시클로알킬, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 시클로알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 시클로알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 알케닐, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 알킬닐, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 알킬닐, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 헤테로아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 헤테로아릴, $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 헤테로시클릭, 및 $-\text{NR}^{20}\text{C(O)}$ 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 R^{20} 은 수소 또는 알킬이고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0284] "아미노카르보닐" 또는 용어 "아미노아실"은 $-\text{C(O)}\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 질소와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0285] "아미노카르보닐아미노"는 $-\text{NR}^{21}\text{C(O)}\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} , R^{22} , 및 R^{23} 은 수소, 알킬, 아릴, 또는 시클로알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R 기가 합쳐져 헤테로시클릴기를 형성한다.
- [0286] 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 $-\text{NRC(O)OR}$ 기를 지칭하며, 식 중 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이고, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0287] 용어 "아실옥시"는 알킬-C(O)O-, 치환된 알킬-C(O)O-, 시클로알킬-C(O)O-, 치환된 시클로알킬-C(O)O-, 아릴-C(O)O-, 헤테로아릴-C(O)O-, 및 헤테로시클릴-C(O)O- 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로시클릴은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0288] "아미노설포닐"은 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 질소와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0289] "설포닐아미노"는 $-\text{NR}^{21}\text{SO}_2\text{R}^{22}$ 기를 지칭하며, 식 중 R^{21} 및 R^{22} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에게 결합된 원자와 임의로 합쳐져 헤테로시클릭 또는 치환된 헤테로시클릭

기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.

[0290] "아릴" 또는 "Ar"은 6 내지 18개의 탄소 원자로 이루어지고 다수의 축합된 고리를 갖는 (페닐기에 존재하는 것과 같은) 단일 고리 또는 고리 시스템을 갖는 1가 방향족 카르보시클릭 기를 지칭하며(이러한 방향족 고리 시스템의 예는 나프틸, 안트릴, 및 인다닐을 포함함), 부착 지점이 방향족 고리의 원자를 통과하는 경우 축합된 고리는 방향족이거나 방향족이 아닐 수 있다. 이 용어는, 예를 들어 페닐 및 나프틸을 포함한다. 아릴 치환기에 대한 정에 의해 달리 구속되지 않는 한, 이러한 아릴 기는 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기로 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, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 트리할로메틸.

[0291] "아릴옥시"는 -O-아릴 기를 지칭하며, 식 중 아릴은, 예를 들어 본원에서 정의된 것과 같은 임의 치환된 아릴을 포함하여 페녹시, 나프톡시 등을 포함한다.

[0292] "아미노"는 -NH₂ 기를 지칭한다.

[0293] 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.

[0294] 용어 "아지도"는 군 -N₃ 기를 지칭한다.

[0295] "카르복실", "카르복시", 또는 "카르복실레이트"는 -CO₂H 또는 이의 염을 지칭한다.

[0296] "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.

[0297] "(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.

[0298] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 기를 지칭한다.

[0299] "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, 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.

[0300] 용어 "치환된 시클로알킬"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알킬 기를 지칭한다: 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알

케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.

[0301] "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.

[0302] 용어 "치환된 시클로알케닐"은 다음으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기 또는 1 내지 3개의 치환기를 갖는 시클로알케닐 기를 지칭한다: 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴.

[0303] "시클로알킬"은 5 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지고 1개 또는 여러 개의 고리를 갖고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 비-방향족 시클로알킬 기를 지칭한다.

[0304] "시클로알콕시"는 -O-시클로알킬을 지칭한다.

[0305] "시클로알케닐옥시"는 -O-시클로알케닐을 지칭한다.

[0306] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오드를 지칭한다.

[0307] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0308] "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 인돌리딘, 퀴놀리딘, 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 모이어터를 제공한다. 이 용어는, 예를 들어 피리디닐, 피롤릴, 인돌릴, 티오펜릴, 및 푸라닐을 포함한다. 헤테로아릴 치환기에 대한 정의에 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, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴, 및 트리할로메틸.

[0309] 용어 "헤테로아릴알킬"은 -알킬렌-헤테로아릴 기를 지칭하며, 식 중 알킬렌 및 헤테로아릴은 본원에서 정의된 것이다. 이 용어는, 예를 들어 피리딜메틸, 피리딜에틸, 인돌릴메틸 등을 포함한다.

[0310] "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴을 지칭한다.

[0311] "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 -SO₂- 모이어터를 제공한다.

다.

- [0312] 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이소옥사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐(티아모르폴리닐로도 지칭됨), 1,1-디옥소티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리딘, 테트라하이드로퓨라닐, 등.
- [0313] 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: 알콕시, 치환된 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오펜, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로시클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로시클릴, 헤테로시클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 융합된 헤테로사이클.
- [0314] "헤테로시클릴옥시"는 -O-헤테로시클릴 기를 지칭한다.
- [0315] 용어 "헤테로시클릴티오"는 헤테로시클릭-S- 기를 지칭한다.
- [0316] 용어 "헤테로시클렌"은 본원에서 정의된 바와 같이, 헤테로사이클로 형성된 디라디칼 기를 지칭한다.
- [0317] 용어 "하이드록시아미노"는 -NHOH 기를 지칭한다.
- [0318] "니트로"는 -NO₂ 기를 지칭한다.
- [0319] "옥소"는 원자(=O)를 지칭한다.
- [0320] "설폰닐"은 SO₂-알킬, SO₂-치환된 알킬, SO₂-알케닐, SO₂-치환된 알케닐, SO₂-시클로알킬, SO₂-치환된 시클로알킬, SO₂-시클로알케닐, SO₂-치환된 시클로알케닐, SO₂-아릴, SO₂-치환된 아릴, SO₂-헤테로아릴, SO₂-치환된 헤테로아릴, SO₂-헤테로시클릭, 및 SO₂-치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다. 설폰닐은, 예를 들어 메틸-SO₂-, 페닐-SO₂-, 및 4-메톡시페닐-SO₂-를 포함한다.
- [0321] "설폰닐옥시"는 -OSO₂-알킬, OSO₂-치환된 알킬, OSO₂-알케닐, OSO₂-치환된 알케닐, OSO₂-시클로알킬, OSO₂-치환된 시클로알킬, OSO₂-시클로알케닐, OSO₂-치환된 시클로알케닐, OSO₂-아릴, OSO₂-치환된 아릴, OSO₂-헤테로아릴, OSO₂-치환된 헤테로아릴, OSO₂-헤테로시클릭, 및 OSO₂ 치환된 헤테로시클릭 기를 지칭하며, 식 중 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로알케닐, 치환된 시클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로시클릭, 및 치환된 헤테로시클릭은 본원에서 정의된 것과 같다.
- [0322] 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.
- [0323] "티올"은 -SH 기를 지칭한다.
- [0324] "티옥소" 또는 용어 "티오펜"은 원자(=S)를 지칭한다.
- [0325] "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.

- [0326] 용어 "치환된 티오알콕시"는 -S-치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0327] 용어 "티오아릴옥시"는 아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 아릴기는 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 임의 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0328] 용어 "티오헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로아릴기는 본원에서 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 임의 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0329] 용어 "티오헤테로시클로옥시"는 헤테로시클릴-S- 기를 지칭하며, 식 중 헤테로시클릴기는 본원에서 본원에서 정의된 것과 같고, 본원에서 정의된 것과 같은 임의 치환된 헤테로시클릴 기를 포함한다.
- [0330] 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.
- [0331] 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, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, =N₂, 또는 =S로 치환될 수 있음)는 달리 명시되지 않는 한 -R⁶⁰, 할로, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -NR^{80,80}R⁸⁰, 트리할로메틸, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR^{80,80}R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR^{80,80}R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR^{80,80}R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰, 및 -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR^{80,80}R⁸⁰이며, 식 중 R⁶⁰은 임의 치환된 알킬, 시클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R⁷⁰은 독립적으로 수소 또는 R⁶⁰이고; 각각의 R⁸⁰은 독립적으로 R⁷⁰이거나, 대안적으로, 2개의 R^{80'}이 이들이 결합되는 질소 원자와 합쳐져, O, N, 및 S(이 중 N은 -H 또는 C₁-C₃ 알킬 치환기를 가질 수 있음)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 4개의 동일하거나 상이한 추가 헤테로원자를 임의로 포함할 수 있는 5원, 6원, 또는 7원 헤테로시클로알킬을 형성하고; 각각의 M⁺는 순 단일 양전하를 갖는 반대 이온이다. 각각의 M⁺는 독립적으로, 예를 들어 K⁺, Na⁺, Li⁺와 같은 알칼리 이온; ⁺N(R⁶⁰)₄와 같은 암모늄 이온; [Ca²⁺]_{0.5}, [Mg²⁺]_{0.5}, 또는 [Ba²⁺]_{0.5}와 같은 알칼리 토류 이온일 수 있다("아래 첨자 0.5는 이러한 2가 알칼리 토류 이온에 대한 반대 이온 중 하나가 본 개시의 화합물의 이온화된 형태이고 다른 하나는 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^{80,80}R⁸⁰은 -NH₂, -NH-알킬, *N*-피롤리디닐, *N*-피페라지닐, 4*N*-메틸-피페라진-1-일, 및 *N*-모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.
- [0332] 본원의 개시에 추가하여, "치환된" 알켄, 알킨, 아릴, 및 헤테로아릴 내 불포화 탄소 원자 상의 수소에 대한 치환기는 달리 명시되지 않는 한 -R⁶⁰, 할로, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁻M⁺, -NR^{80,80}R⁸⁰, 트리할로메틸, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃⁻M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃⁻M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂⁻M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR^{80,80}R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR^{80,80}R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂⁻M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂⁻M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR^{80,80}R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰, 및 -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR^{80,80}R⁸⁰이며, 치환된 알켄 또는 알킨의 경우, 치환기가 -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, 또는 -S⁻M⁺이 아니면, 식 중 R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰, 및 M⁺는 앞에서 정의된 것과 같다.
- [0333] 본원에서 개별 용어와 관련하여 개시된 기에 추가하여, "치환된" 헤테로알킬 및 시클로헤테로알킬 기 내 질소

원자 상의 수소에 대한 치환기는 달리 명시되지 않는 한 $-R^{60}$, $-O-M^{+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S-M^{+}$, $-NR^{80}R^{80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O-M^{+}$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O-M^{+}$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O-)_2(M^{+})_2$, $-P(O)(OR^{70})O-M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$, 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.

[0334] 본원의 개시에 추가하여, 소정의 구현예에서, 치환되는 기는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기, 1, 2, 또는 3개의 치환기, 1 또는 2개의 치환기, 또는 1개의 치환기를 갖는다.

[0335] 위에서 정의된 모든 치환기에서, 치환기를 자신에 대한 추가의 치환기를 이용해 정의함으로써 도달한 중합체는 (예를 들어 치환된 아틸이 치환된 아틸기를 치환기로서 갖고, 상기 치환기 자체가 치환된 아틸기로 치환된 것이고, 상기 치환된 아틸기가 치환된 아틸기로 추가로 치환되는 경우 등) 본원에 포함되도록 의도된 것은 않는다. 이러한 경우, 이러한 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 본원에서 특이적으로 고려되는 치환된 아틸기의 연속 치환은 치환된 아틸-(치환된 아틸)-치환된 아틸로 제한된다.

[0336] 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 "아틸알킬옥시카르보닐"은 (아틸)-(알킬)-O-C(O)- 기를 지칭한다.

[0337] 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.

[0338] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 포유동물과 같은, 환자에게 투여하도록 허용 가능한 염(주어진 투여 요법에 대해 허용 가능한 포유류 안전성을 갖는 반대 이온을 갖는 염)을 의미한다. 이러한 염은 약학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염기 및 약학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다. "약학적으로 허용 가능한 염"은 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 지칭하며, 상기 염은 당업계에 잘 알려진 다양한 유기 및 무기 반대 이온으로부터 유래되며, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하고; 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 염산염, 브롬화수소산염, 포름산염, 타르타르산염, 베실산염, 메실산염, 아세트산염, 말레산염, 옥살산염 등을 포함한다.

[0339] 용어 "이의 염(salt thereof)"은 산의 양성자가 금속 양이온 또는 유기 양이온 등과 같은 양이온으로 치환될 때 형성되는 화합물을 의미한다. 해당되는 경우, 염은 약학적으로 허용 가능한 염이지만, 환자에게 투여하도록 의도된 것이 아닌 중간체 화합물의 염의 경우에는 요구되지 않는다. 예로서, 본 화합물의 염은, 화합물이 무기 또는 유기산에 의해 양성자화되어 염의 음이온성 성분으로서의 무기산 또는 유기산의 접합체 염기와 양이온을 형성하는 것들을 포함한다.

[0340] "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온이 합쳐져 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물, 또는 이 둘의 혼합물일 수 있다. 용매의 일부 예는 메탄올, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로퓨란, 디메틸설폭사이드, 및 물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.

[0341] "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.

[0342] "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.

[0343] 용어 "이의 염 또는 용매화물 또는 입체이성질체"는 대상 화합물의 입체이성질체의 약학적으로 허용 가능한 염의 용매화물과 같은 염, 용매화물, 및 입체이성질체의 모든 순열을 포함하도록 의도된다는 것을 이해할 것이다.

- [0344] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "최대 서방출"은 방출 기간을 최대 값까지 증가시키도록 제형화된 본 개시의 특정 제형에 대한 방출 윈도우를 기술하며, 최대 값은 궁극적으로는 위장관이 모든 약물을 음식과 함께 자연적으로 배설하는 시점까지로 제한된다.
- [0345] 용어 "변조 저항성(tamper resistance)"은 정맥내 사용을 목적으로 추출하거나 유리염기 사용을 목적으로 분쇄하는 데 제형을 사용하는 것을 더 어렵게 만들어 제형의 약물 모이어티가 남용되지 않게 함으로써; 약물 남용의 위험을 감소시키는 약물 제형의 양태를 기술하는 것으로 당업계에서 인식된다.
- [0346] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항정(steady)"은 안정한(stable) 수준 또는 정태(steady-state) 수준의 본자 농도, 예를 들어 본원에 기술된 임의의 화합물의 농도를 기술한다.
- [0347] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조성물"은 용어 "제형"과 동등하다.
- [0348] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여 이벤트"는 주어진 투여량을 짧은 기간 (예를 들어 10분 미만) 이내에 하나 이상의 알약의 형태로 대상체에게 투여하는 것을 기술한다.
- [0349] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방출 기간"은 본원에 기술된 임의의 화합물이 매트릭스로부터 방출되어 본원에 기술된 화합물의 혈장 농도를 획득하는 기간을 기술한다. 방출 기간의 시작 시간은 대상체에게 경구 투여하는 시점부터 정의되며, 이는 위 내로 진입하여 위 효소와 위산에 의해 처음 용해되는 것과 거의 동등한 것으로 간주된다. 방출 기간의 종료 시간은 로딩된 전체 약물이 방출되는 시점으로서 정의된다. 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.
- [0350] 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. 일 구현예에서, 예방적 치료는 대상체에서 질환 또는 의학적 병태가 발생하는 것을 예방할 수 있다.
- [0351] "환자"는 인간 및 비인간 대상체, 특히 포유류 대상체를 지칭한다.
- [0352] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "예방(prevent, preventing, 및 prevention)"은 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 하나 이상의 증상의 발병, 재발, 또는 확산의 예방을 지칭한다. 상기 용어는 특정 질환, 장애, 또는 병태의 증상의 억제 또는 감소를 포함한다. 특히 질환, 장애, 또는 병태의 가족력이 있는 대상체는 소정의 구현예에서 예방 요법의 후보이다. 또한, 증상이 재발한 이력이 있는 대상체도 예방의 잠재 후보이다. 이와 관련하여, 용어 "예방(prevention)"은 용어 "예방적 치료(prophylactic treatment)"와 상호 교환적으로 사용될 수 있다.
- [0353] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "관리(manage, managing, 및 management)"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 유의한 효과가 질환, 장애, 또는 병태를 치유하지는 않는다. 이와 관련하여, 용어 "관리"는 질환, 장애, 또는 병태의 재발을 예방하거나 최소화하기 위한 시도의 일환으로 특정 질환, 장애, 또는 병태를 앓아 온 대상체를 치료하는 것을 포함한다.
- [0354] "약학적 유효량" 및 "치료적 유효량"은 특정 장애 또는 질환 또는 이의 증상 중 하나 이상을 치료하고/하거나 질환 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.
- [0355] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 활성제의 "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.
- [0356] "신경학적 독성 스파이크(neurologically 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 사용되는데; 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.

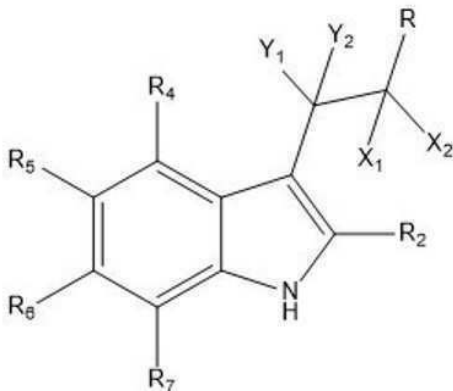
[0357] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, "신경정신 질환 또는 장애"는 알려진 신경학적 조건과 연관된 행동 또는 심리학적 문제이며, 일반적으로 공존하는 증상군(cluster of symptoms)으로서 정의된다. 신경정신 장애의 예는 조현병, 조현병에서의 인지 결핍, 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 양극성 및 조증 장애, 우울증, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0358] 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), 결장 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 육아종증, 처그-스트라우스 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.

[0359] 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 대상도 포함한다. 숫자 값과 연관된 용어 "약"은 값이 5%만큼 위 또는 아래로 변한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 약 100의 값의 경우, 95 내지 105(또는 95와 105 사이의 임의의 값)를 의미한다.

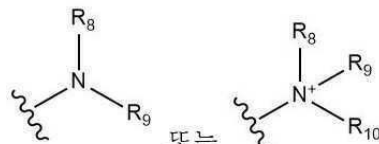
[0360] 화합물

[0361] 식 (I)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시되며, 식 중 X_1 및 X_2 는 중수소이고, Y_1 및 Y_2 는 중수소이다.



식 (I)

[0362]



[0363] 일부 구현예의 경우, R은 또는 이다.

[0364] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0365] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0366] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터

독립적으로 선택된다.

[0367] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0368] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0369] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_8 및 R_9 가 둘 다 $-CD_3$ 이 아닌 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

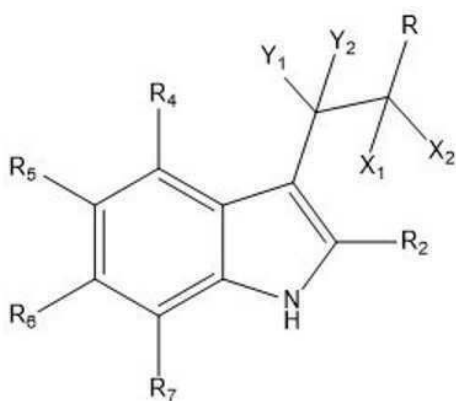
[0370] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_9 가 수소 또는 중수소인 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0371] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_9 가 치환되지 않았거나 치환된 알킬이 아닌 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

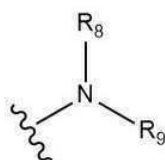
[0372] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0373] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0374] 식 (I-a)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시되며, 식 중 X_1 및 X_2 는 중수소이고, Y_1 및 Y_2 는 중수소이다.



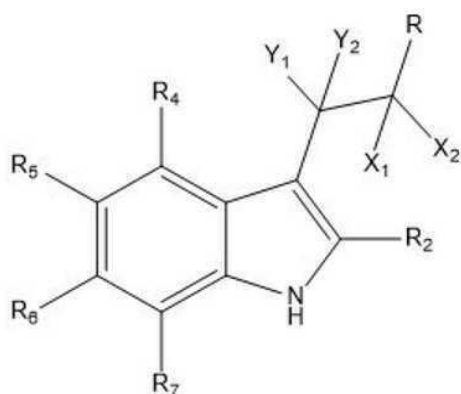
[0375]



[0376] 일부 구현예에서, R은 이다.

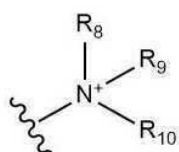
[0377] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

- [0378] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0379] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0380] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.
- [0381] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0382] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_8 및 R_9 가 둘 다 $-CD_3$ 이 아닌 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.
- [0383] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_9 가 수소 또는 중수소인 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.
- [0384] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_9 가 치환되지 않았거나 치환된 알킬이 아닌 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.
- [0385] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0386] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.
- [0387] 식 (I-b)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시되며, 식 중 X_1 및 X_2 는 중수소이고, Y_1 및 Y_2 는 중수소이다.



식 (I-b)

[0388]



[0389] 일부 구현예에서, R은 이다.

[0390] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환

되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0391] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0392] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0393] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0394] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0395] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_8 및 R_9 가 둘 다 $-CD_3$ 이 아닌 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

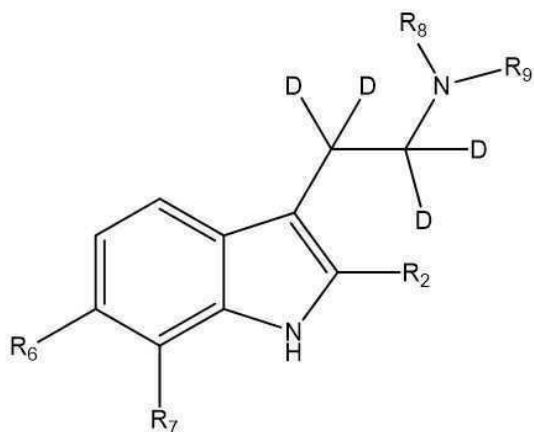
[0396] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_9 가 수소 또는 중수소인 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0397] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_9 가 치환되지 않았거나 치환된 알킬이 아닌 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0398] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0399] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0400] 식 (I-c)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-c)

[0401]

[0402] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환

되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0403] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

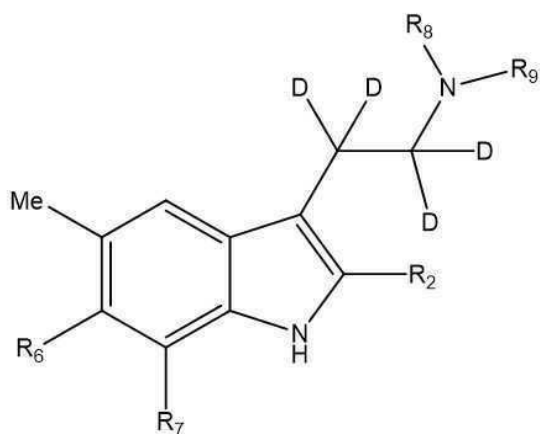
[0404] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0405] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0406] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0407] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0408] 식 (I-d)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-d)

[0409]

[0410] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0411] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

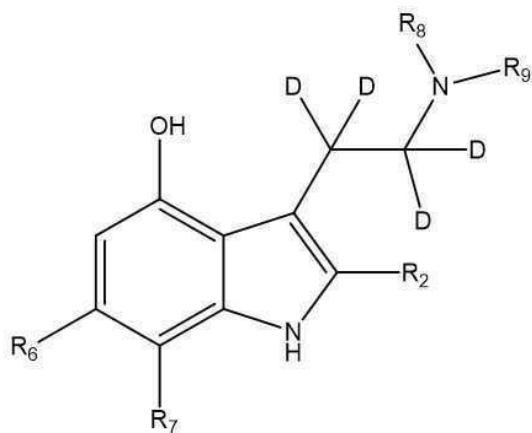
[0412] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0413] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0414] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0415] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0416] 식 (I-e)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-e)

[0417]

[0418] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0419] 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

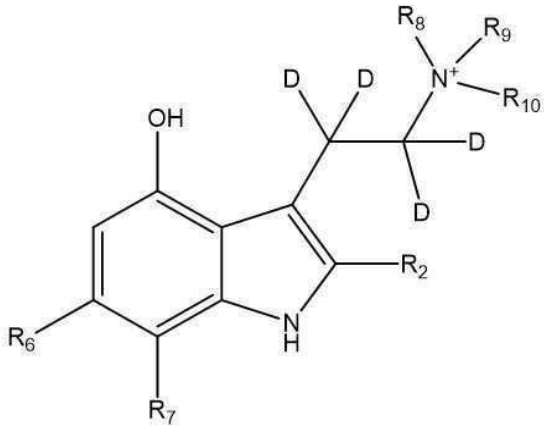
[0420] 일부 구현예의 경우, R₈은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R₈은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0421] 일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉가 둘 다 -CD₃이 아닌 경우, R₉는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0422] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0423] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0424] 식 (I-f)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-f)

[0425]

[0426]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0427]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0428]

일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0429]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 가 둘 다 $-CD_3$ 이 아닌 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0430]

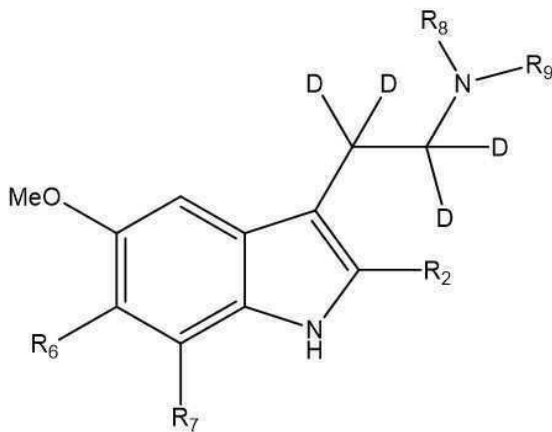
일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0431]

일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0432]

식 (I-g)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-g)

[0433]

[0434]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0435] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

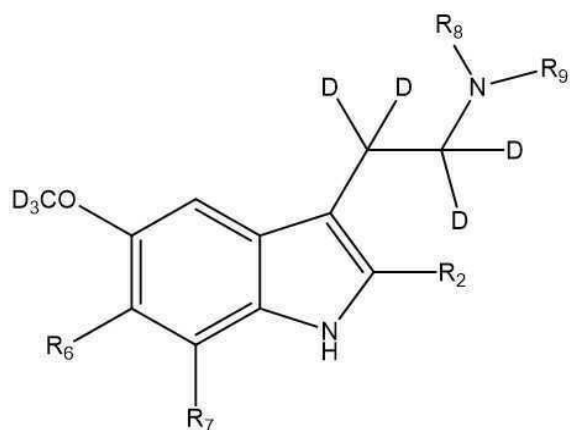
[0436] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0437] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0438] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0439] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0440] 식 (I-h)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-h)

[0441]

[0442] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0443] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

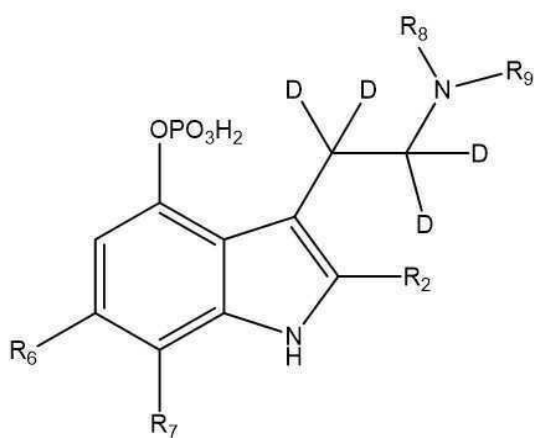
[0444] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0445] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0446] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0447] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0448] 식 (I-i)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-i)

[0449]

[0450] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0451] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

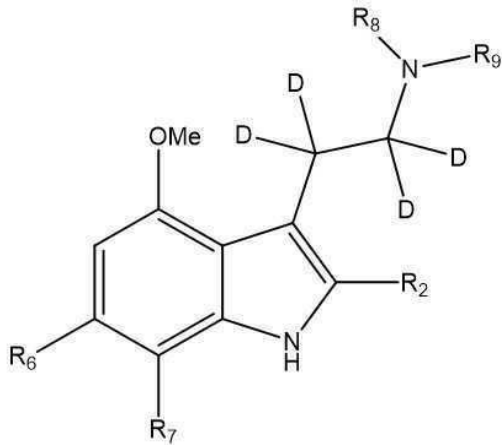
[0452] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0453] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0454] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0455] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0456] 식 (I-j)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-j)

[0457]

[0458]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0459]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0460]

일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0461]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0462]

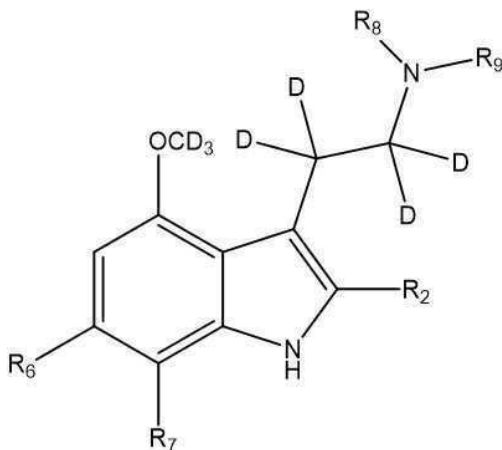
일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0463]

일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0464]

식 (I-k)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (I-k)

[0465]

[0466]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환

되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0467] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

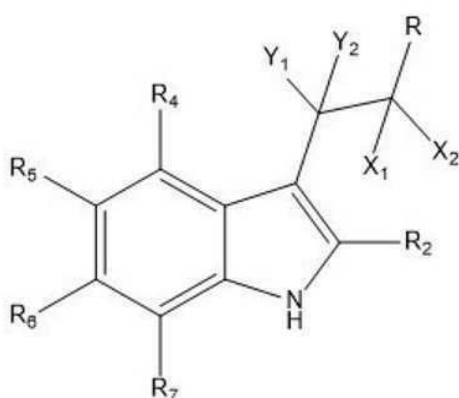
[0468] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0469] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0470] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

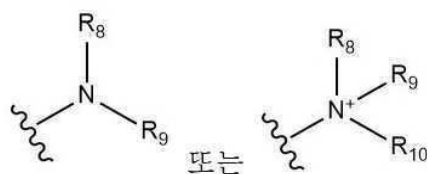
[0471] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0472] 식 (II)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시되며, 식 중 X_1 및 X_2 는 중수소이고, Y_1 및 Y_2 는 수소이다.



식 (II)

[0473]



[0474] 일부 구현예의 경우, R은 이다.

[0475] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0476] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0477] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터

독립적으로 선택된다.

[0478] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

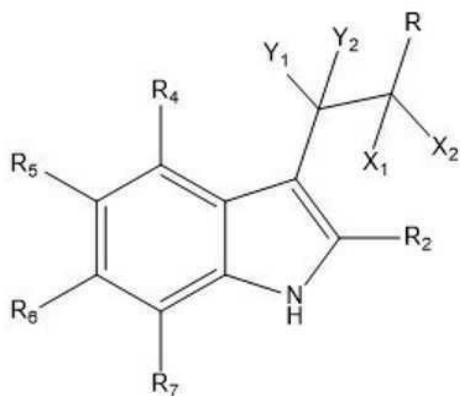
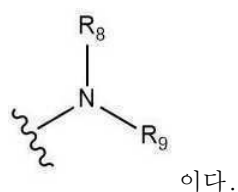
[0479] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0480] 일부 구현예의 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0481] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0482] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0483] 식 (II-a)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시되며, 식 중 X_1 및 X_2 는 중수소이고, Y_1 및 Y_2 는 수소이고, R 은



식 (II-a)

[0484]

[0485] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0486] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0487] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0488] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

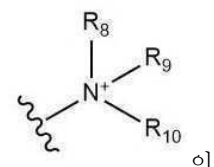
[0489] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0490] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

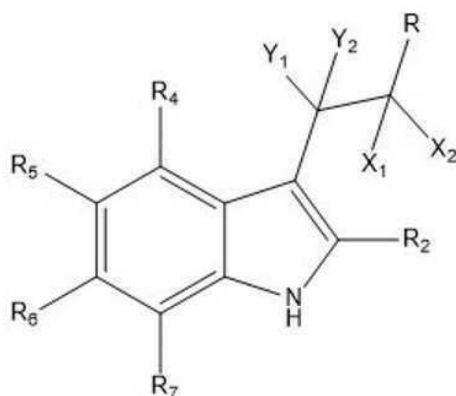
[0491] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0492] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0493] 식 (II-b)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물,



또는 전구약물이 본원에 개시되며, 식 중 X_1 및 X_2 는 중수소이고, Y_1 및 Y_2 는 수소이고, R 은 이다.



식 (II-b)

[0494]

[0495] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0496] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0497] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0498] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0499] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

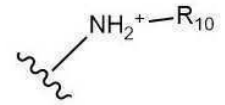
[0500] 일부 구현예의 경우, R_9 및 R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0501] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된

메틸 또는 에틸이다.

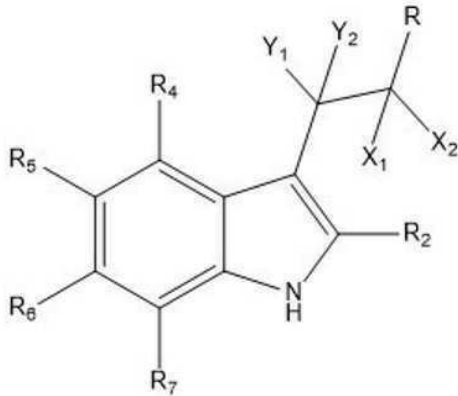
[0502] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0503] 식 (II-c)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물,



또는 전구약물이 본원에 개시되며, 식 중 X_1 및 X_2 는 중수소이고, Y_1 및 Y_2 는 수소이고, R은

이다.



식 (II-c)

[0504]

[0505] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0506] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0507] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

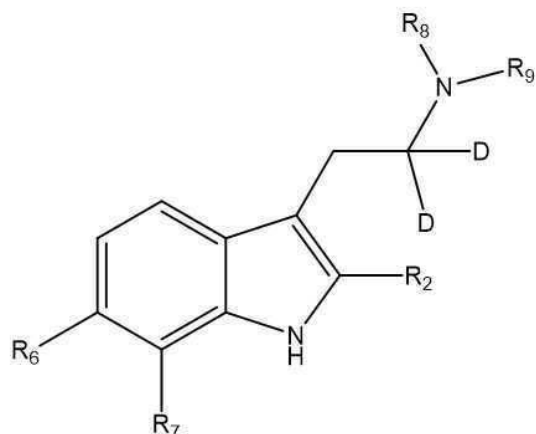
[0508] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0509] 일부 구현예의 경우, R_{10} 은 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_{10} 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0510] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0511] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0512] 식 (II-d)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (II-d)

[0513]

[0514]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0515]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0516]

일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0517]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0518]

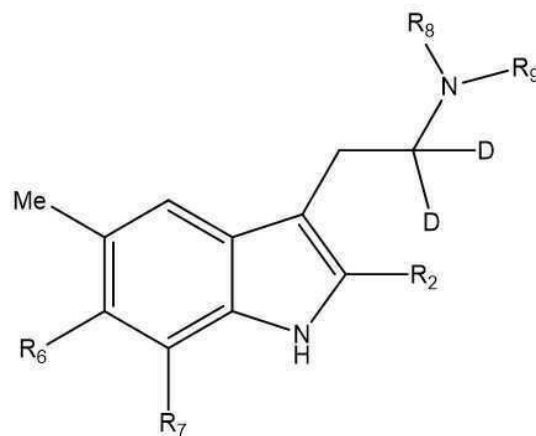
일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0519]

일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0520]

식 (II-e)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (II-e)

[0521]

[0522]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0523] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

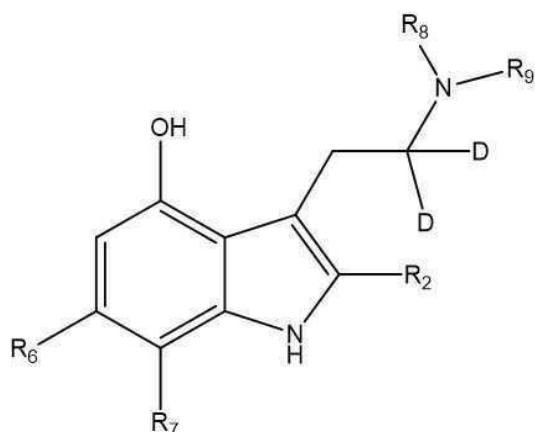
[0524] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0525] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0526] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0527] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0528] 식 (II-f)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (II-f)

[0529]

[0530] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0531] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

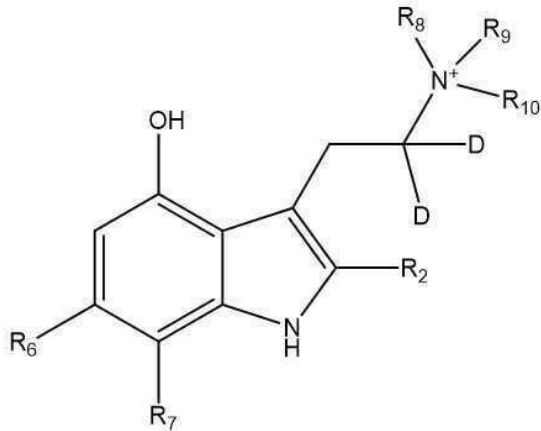
[0532] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0533] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0534] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0535] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0536] 식 (II-g)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (II-g)

[0537]

[0538] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

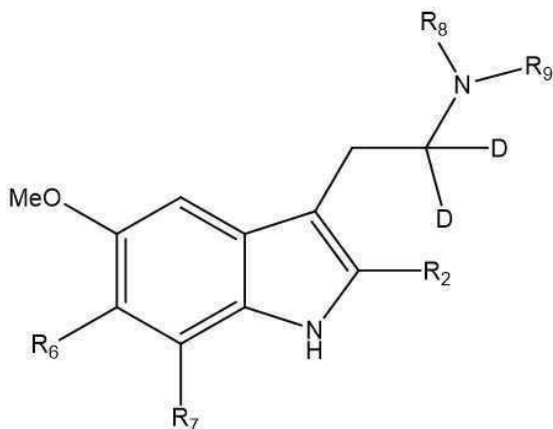
[0539] 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0540] 일부 구현예의 경우, R₈은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R₈은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0541] 일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0542] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

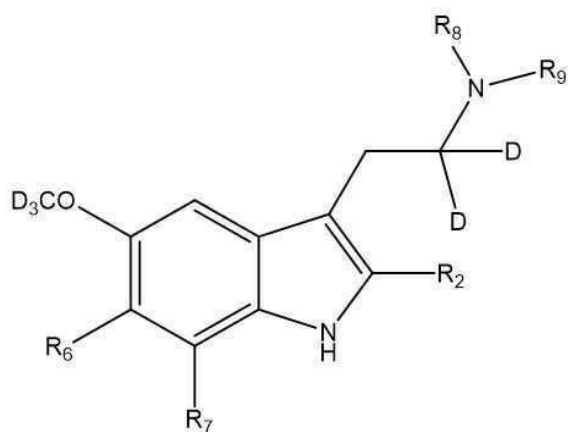
[0543] 식 (II-h)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (II-h)

[0544]

- [0545] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0546] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.
- [0547] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0548] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.
- [0549] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0550] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.
- [0551] 식 (II-i)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



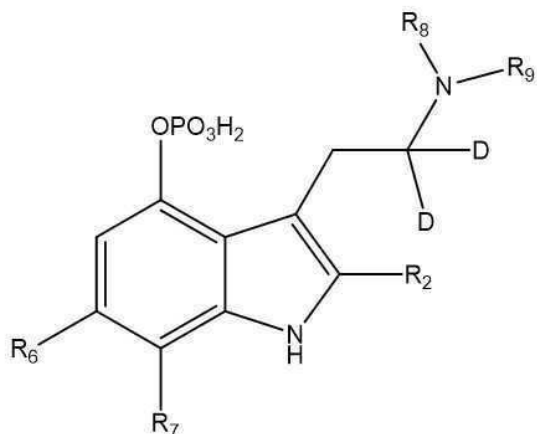
식 (II-i)

- [0552]
- [0553] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0554] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.
- [0555] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0556] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.
- [0557] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된

메틸 또는 에틸이다.

[0558] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0559] 식 (II-j)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (II-j)

[0560]

[0561] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0562] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

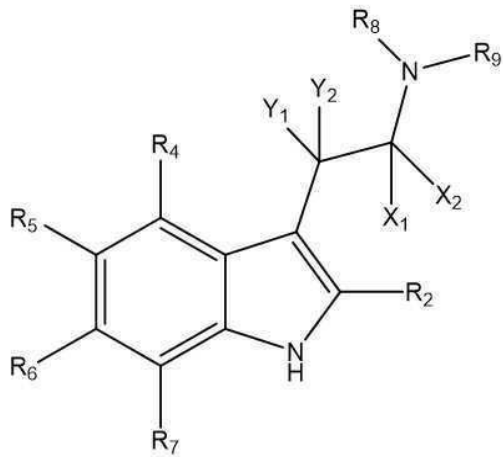
[0563] 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0564] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 선택된다.

[0565] 일부 구현예의 경우, 치환되지 않았거나 치환된 알킬은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0566] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0567] 식 (III)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III)

[0568]

[0569]

[0570]

[0571]

일부 구현예의 경우, X_1 및 X_2 는 중수소이다.

일부 구현예의 경우, Y_1 및 Y_2 는 수소 또는 중수소이다.

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0572]

일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0573]

일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0574]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0575]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다. 일부 구현예의 경우, R_8 은 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0576]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0577]

일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다 $-CD_3$ 은 아니며, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

[0578]

일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실인 경우, R_9 는 수소이다.

[0579]

일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실인 경우, R_9 는 중수소이다.

[0580]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0581]

일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0582]

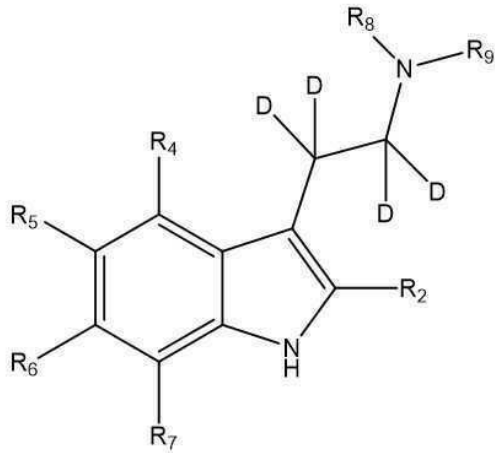
일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0583]

일부 구현예에서, 식 (III)의 화합물은 아래에 기술된 식 (III-a), 식 (III-b), 식 (III-c), 식 (III-d), 식

(III-e), 식 (III-f), 식 (III-g), 식 (III-h), 식 (III-i), 식 (III-j), 식 (III-k), 식 (III-l), 식 (III-m), 식 (III-n), 식 (III-o), 식 (III-p), 식 (III-q), 식 (III-r), 식 (III-s), 식 (III-t), 식 (III-u), 또는 식 (III-v)에 따른 화합물이다.

[0584] 식 (III-a)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-a)

[0585]

[0586] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0587] 일부 구현예의 경우, R₄는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포틸옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0588] 일부 구현예의 경우, R₅는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포틸옥시로부터 독립적으로 선택된다.

[0589] 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0590] 일부 구현예의 경우, R₈은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0591] 일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0592] 일부 구현예의 경우, R₄가 하이드록실이고 R₂, R₅, R₆, 및 R₇이 모두 수소인 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다 -CD₃은 아니며, R₂, R₄, R₅, R₆, 및 R₇이 모두 수소인 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

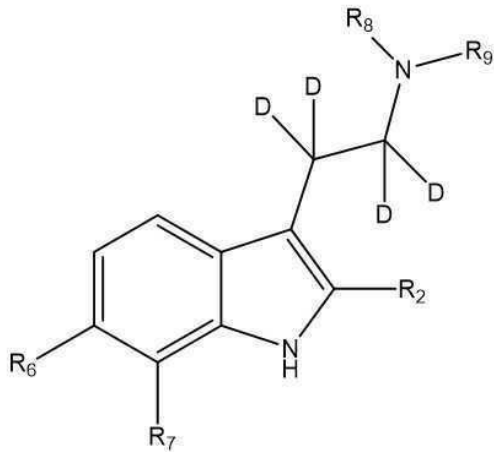
[0593] 일부 구현예의 경우, R₄가 하이드록실인 경우, R₉는 수소 또는 중수소이다.

[0594] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0595] 일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0596] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0597] 식 (III-b)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-b)

[0598]

[0599]

일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0600]

일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0601]

일부 구현예의 경우, R₈은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0602]

일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0603]

일부 구현예의 경우, R₂, R₆, 및 R₇이 모두 수소인 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

[0604]

일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0605]

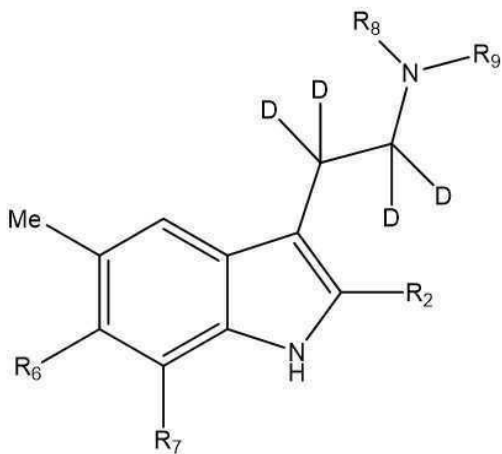
일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0606]

일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0607]

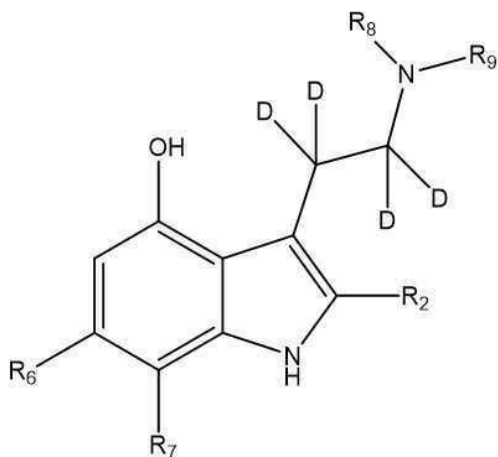
식 (III-c)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-c)

[0608]

- [0609] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.
- [0610] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.
- [0611] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0612] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0613] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0614] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.
- [0615] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.
- [0616] 식 (III-d)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-d)

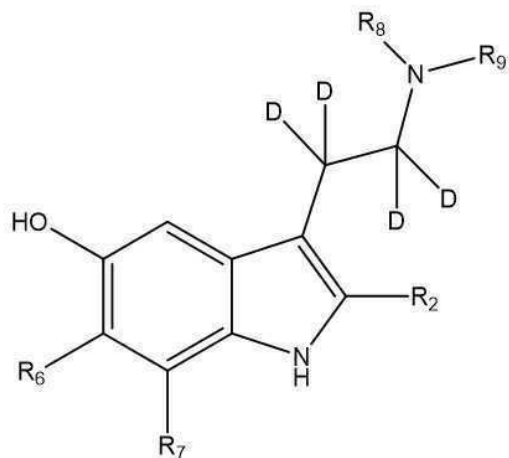
- [0617]
- [0618] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0619] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.
- [0620] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0621] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0622] 일부 구현예의 경우, R_2 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 $-CD_3$ 이 아니다.
- [0623] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소이다.
- [0624] 일부 구현예의 경우, R_9 는 중수소이다.

[0625] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0626] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0627] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0628] 식 (III-e)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-e)

[0629]

[0630] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0631] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0632] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

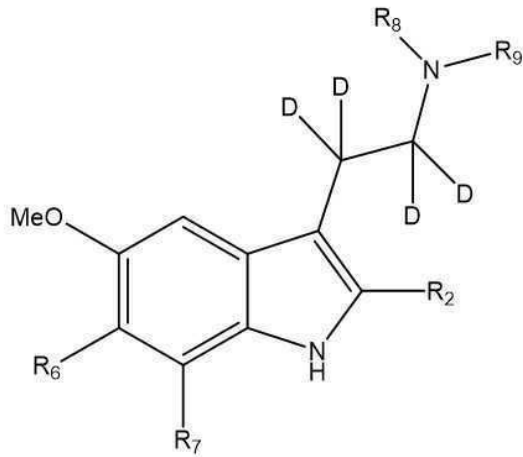
[0633] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0634] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0635] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0636] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0637] 식 (III-f)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-f)

[0638]

[0639]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0640]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0641]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0642]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0643]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0644]

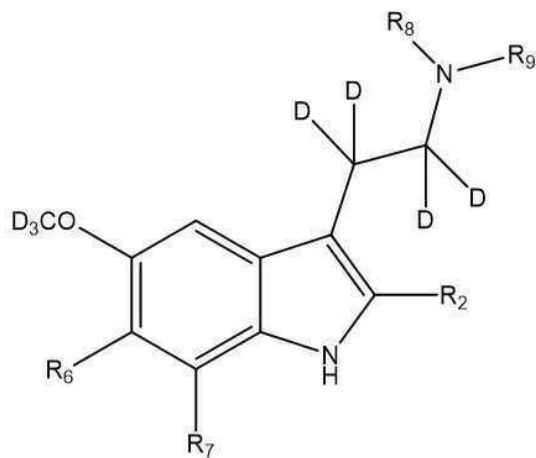
일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0645]

일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0646]

식 (III-g)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-g)

[0647]

[0648]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환

되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0649] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0650] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

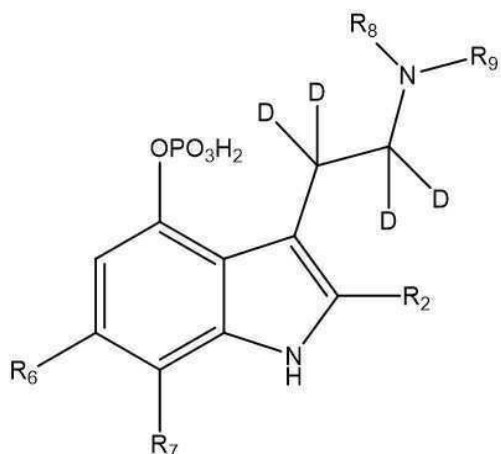
[0651] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0652] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0653] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0654] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0655] 식 (III-h)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-h)

[0656]

[0657] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0658] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0659] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

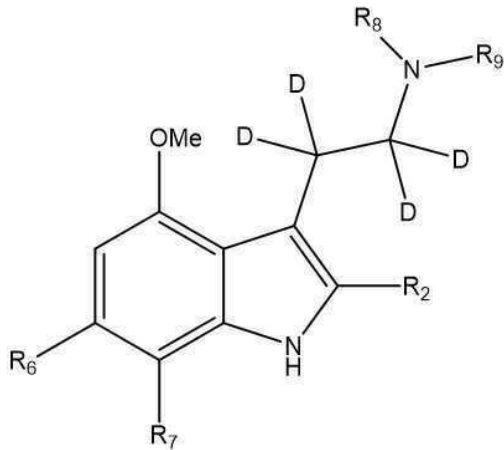
[0660] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0661] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0662] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0663] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0664] 식 (III-i)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-i)

[0665]

[0666] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0667] 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0668] 일부 구현예의 경우, R₈은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

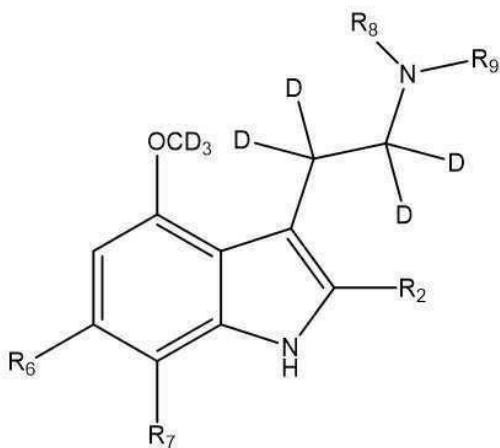
[0669] 일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0670] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0671] 일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0672] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

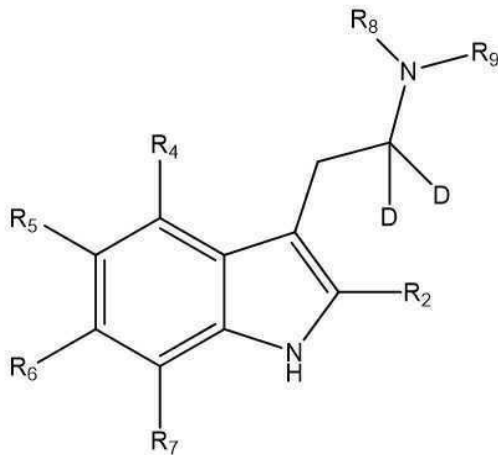
[0673] 식 (III-j)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-j)

[0674]

- [0675] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.
- [0676] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.
- [0677] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0678] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0679] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0680] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.
- [0681] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.
- [0682] 식 (III-k)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-k)

- [0683]
- [0684] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.
- [0685] 일부 구현예의 경우, R_4 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 치환되지 않았거나 치환된 아세톡시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0686] 일부 구현예의 경우, R_5 는 수소, 중수소, 하이드록실, 치환되지 않았거나 치환된 알콕시, 및 포스포릴옥시로부터 독립적으로 선택된다.
- [0687] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.
- [0688] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0689] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0690] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실이고 R_2 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다가 $-CD_3$ 은 아니며, R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

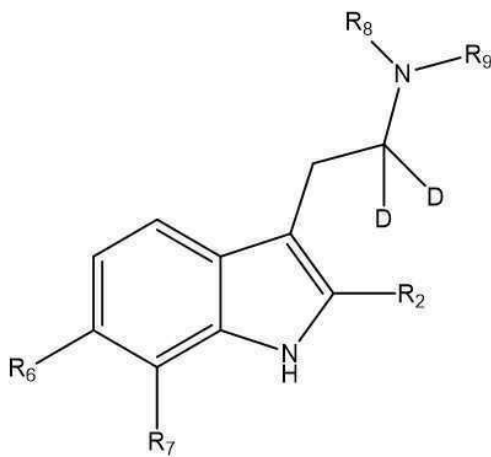
[0691] 일부 구현예의 경우, R_4 가 하이드록실인 경우, R_9 는 수소 또는 중수소이다.

[0692] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0693] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0694] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다. 일부 구현예의 경우, 알콕시는 메톡시 또는 에톡시이다.

[0695] 식 (III-1)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-1)

[0696]

[0697] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0698] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0699] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0700] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

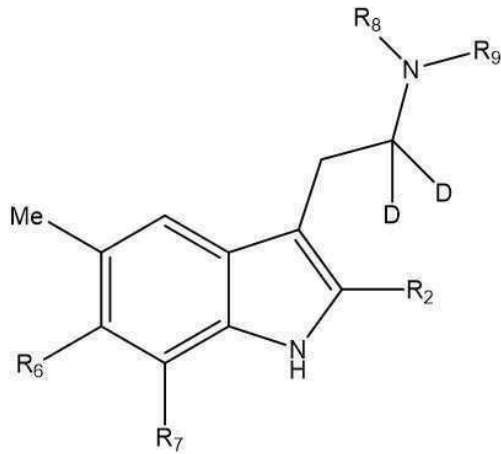
[0701] 일부 구현예의 경우, R_2 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않은 메틸이 아니다.

[0702] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0703] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0704] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0705] 식 (III-m)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-m)

[0706]

[0707]

일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다. 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0708]

일부 구현예의 경우, R₈은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0709]

일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0710]

일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0711]

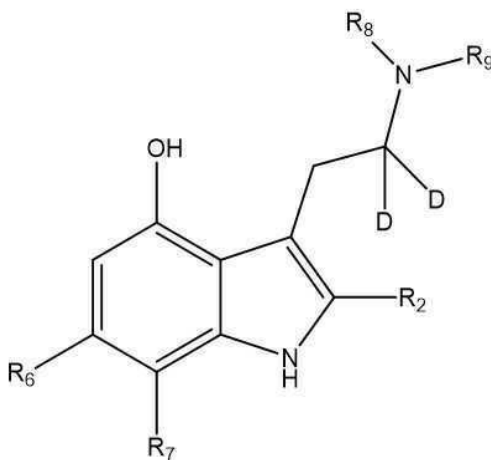
일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0712]

일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0713]

식 (III-n)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-n)

[0714]

[0715]

일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로

아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0716] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0717] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0718] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0719] 일부 구현예의 경우, R_2 , R_6 , 및 R_7 이 모두 수소인 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 $-CD_3$ 이 아니다.

[0720] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소이다.

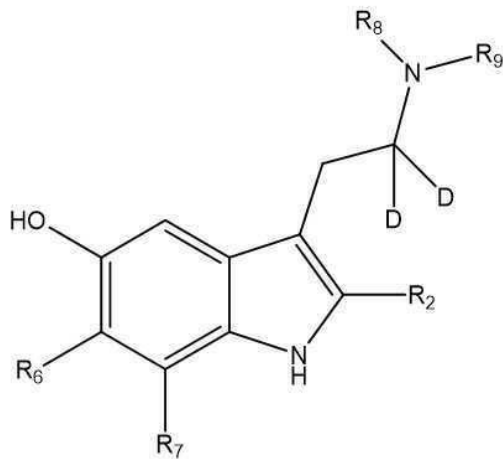
[0721] 일부 구현예의 경우, R_9 는 중수소이다.

[0722] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0723] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0724] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0725] 식 (III-o)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-o)

[0726]

[0727] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0728] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0729] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0730] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

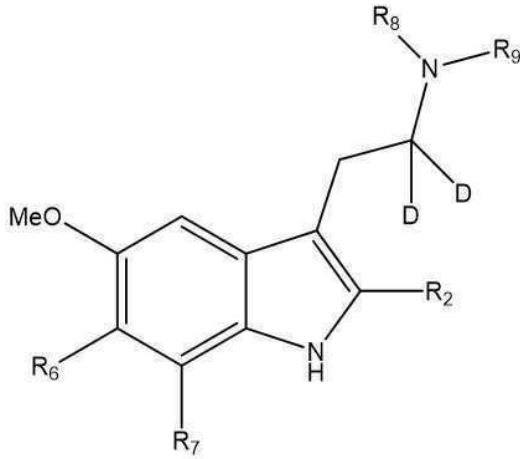
[0731] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0732] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이

아니다.

[0733] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0734] 식 (III-p)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-p)

[0735]

[0736] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0737] 일부 구현예의 경우, R₆ 및 R₇은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0738] 일부 구현예의 경우, R₈은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

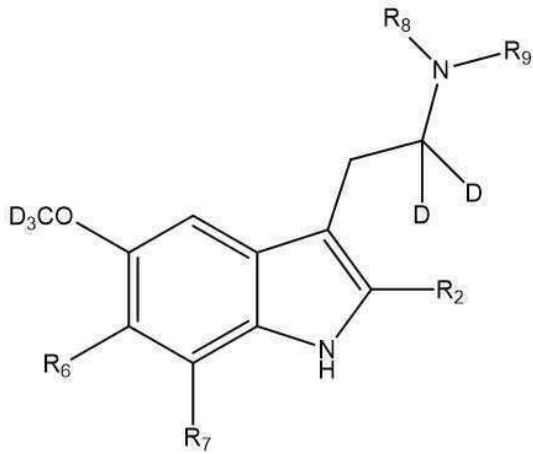
[0739] 일부 구현예의 경우, R₉는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0740] 일부 구현예의 경우, R₂는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0741] 일부 구현예의 경우, R₈ 및 R₉ 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0742] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0743] 식 (III-q)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 이의 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-q)

[0744]

[0745]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0746]

일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0747]

일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0748]

일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0749]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0750]

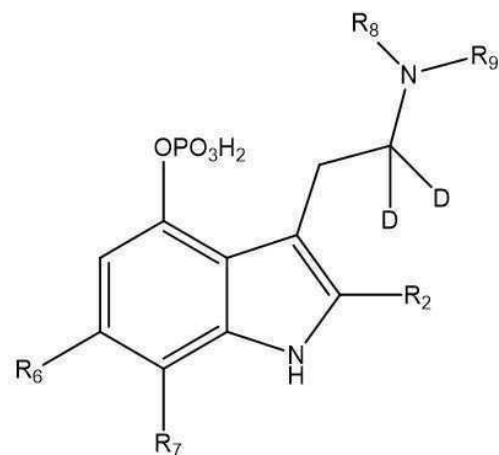
일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0751]

일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0752]

식 (III-r)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-r)

[0753]

[0754]

일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환

되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0755] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0756] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

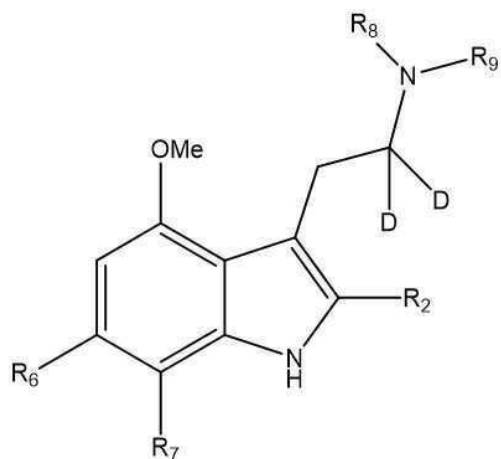
[0757] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0758] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0759] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0760] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0761] 식 (III-s)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-s)

[0762]

[0763] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0764] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로젠으로부터 선택된다.

[0765] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

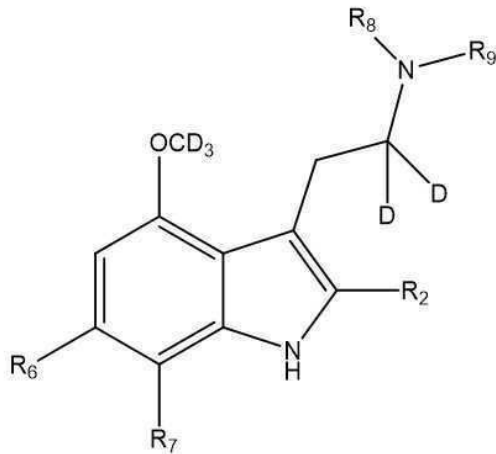
[0766] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0767] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로젠, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0768] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0769] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

[0770] 식 (III-t)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-t)

[0771]

[0772] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.

[0773] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0774] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

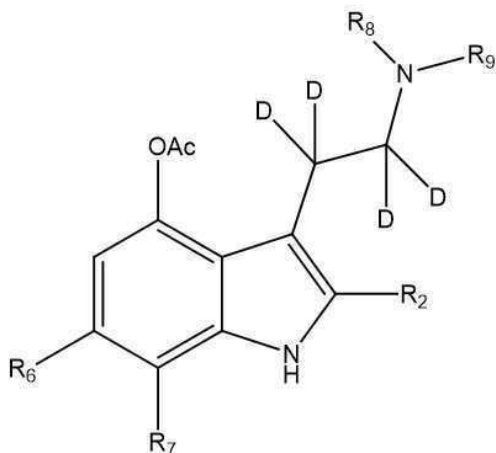
[0775] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.

[0776] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.

[0777] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0778] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

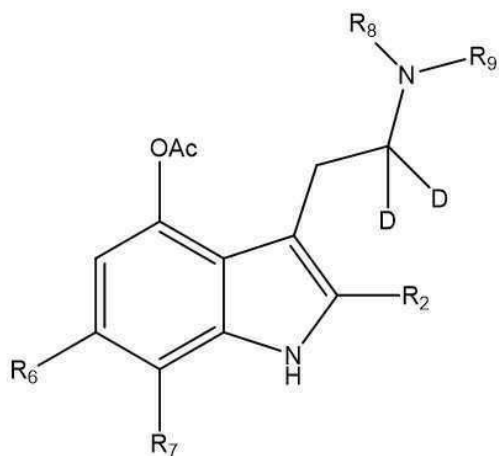
[0779] 식 (III-u)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.



식 (III-u)

[0780]

- [0781] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 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 독립적으로 선택된다.
- [0782] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.
- [0783] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0784] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0785] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0786] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.
- [0787] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.
- [0788] 식 (III-v)에 따른 화합물 또는 이의 광학적으로 순수한 입체 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 또는 전구약물이 본원에 개시된다.

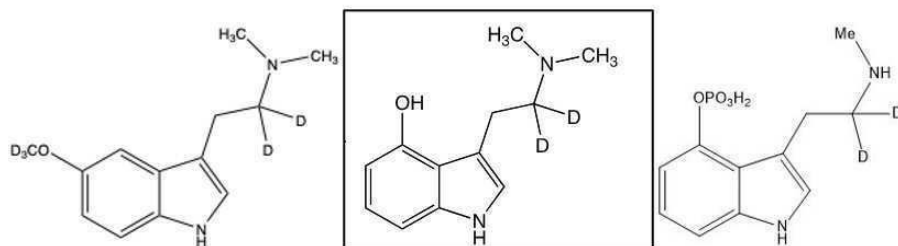


식 (III-v)

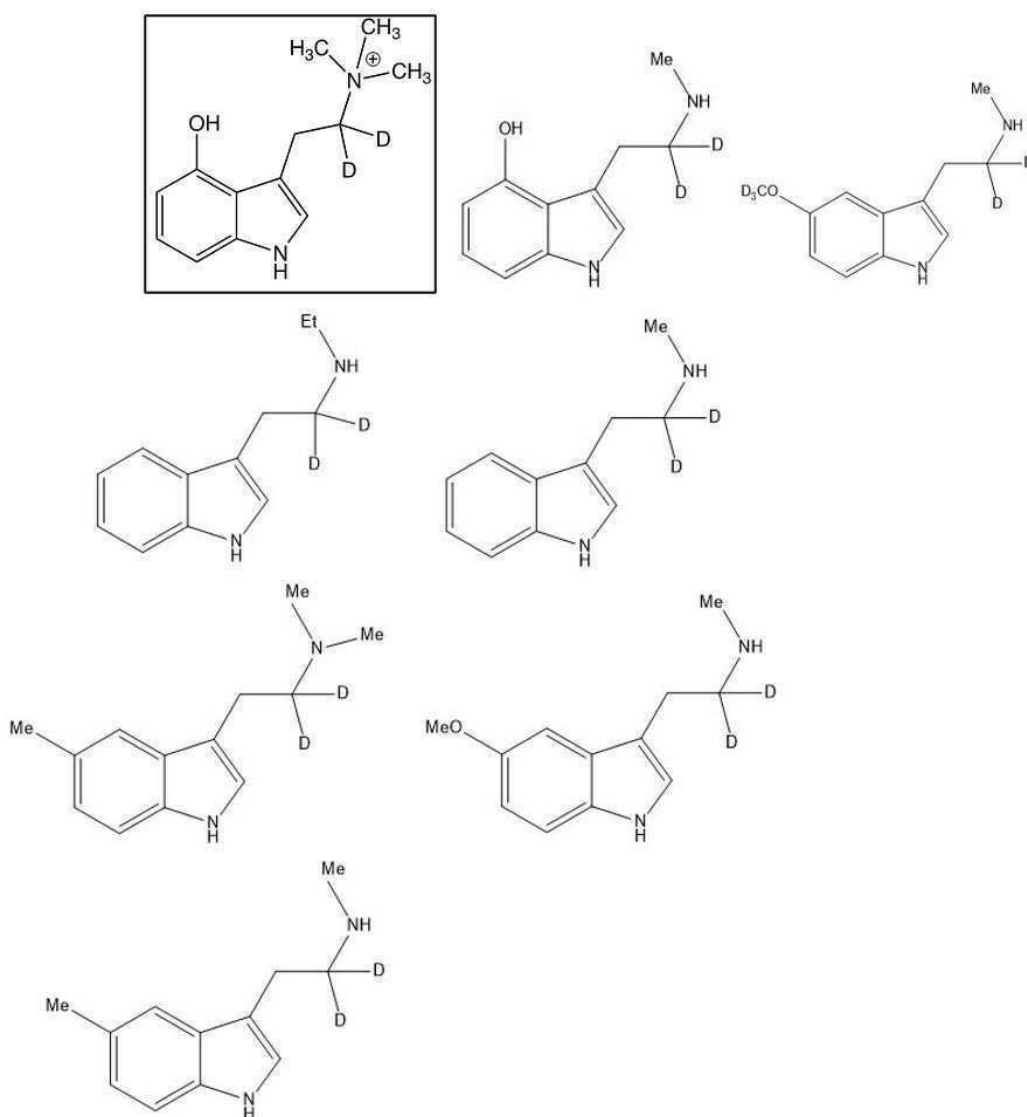
- [0789]
- [0790] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 치환되지 않았거나 치환된 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 알릴, 치환되지 않았거나 치환된 알케닐, 치환되지 않았거나 치환된 알키닐, 치환되지 않았거나 치환된 시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 헤테로시클로알킬, 치환되지 않았거나 치환된 아릴, 및 치환되지 않았거나 치환된 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0791] 일부 구현예의 경우, R_6 및 R_7 은 수소, 중수소, 및 할로겐으로부터 선택된다.
- [0792] 일부 구현예의 경우, R_8 은 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0793] 일부 구현예의 경우, R_9 는 수소, 중수소, 또는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이다.
- [0794] 일부 구현예의 경우, R_2 는 수소, 중수소, 할로겐, 및 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸로부터 독립적으로 선택된다.
- [0795] 일부 구현예의 경우, R_8 및 R_9 둘 다는 치환되지 않았거나 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 메틸 또는 에틸이 아니다.

[0796] 일부 구현예의 경우, "치환된"은 중수소로 부분적으로 또는 완전히 치환됨, 예를 들어 치환된 알킬이 부분적으로 또는 완전히 중수소화된 알킬임을 의미한다.

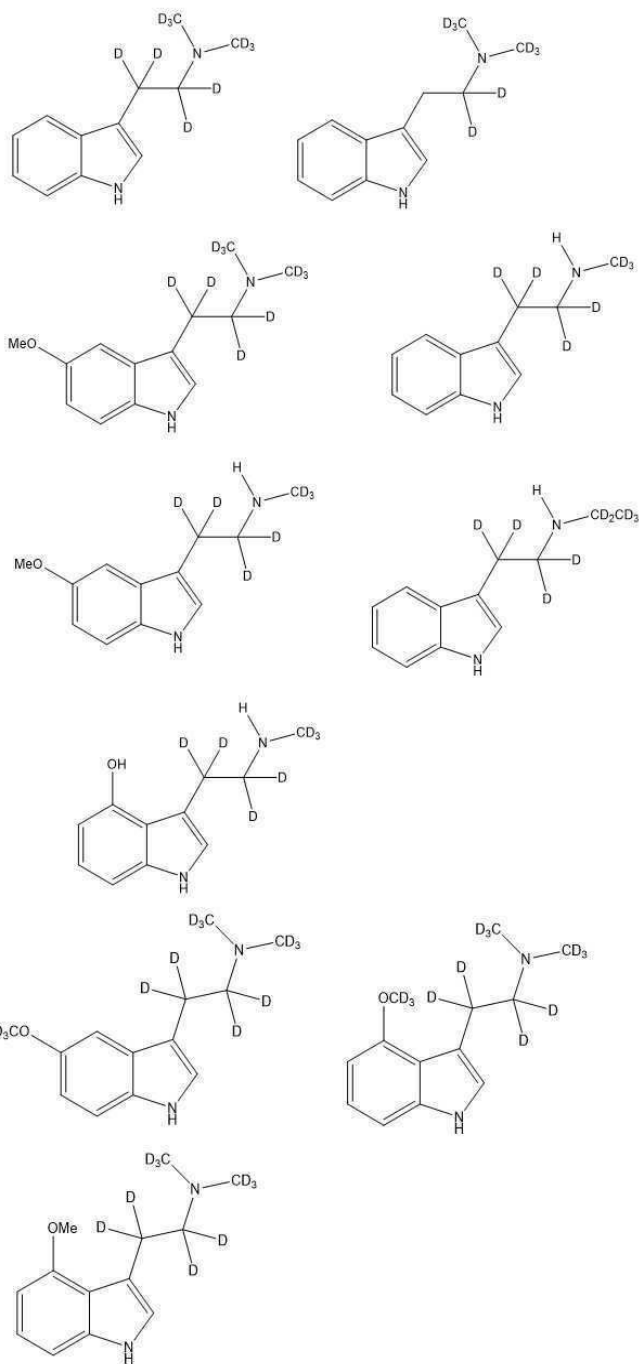
[0797] 일부 구현예의 경우, 화합물은 다음으로부터 선택된다:



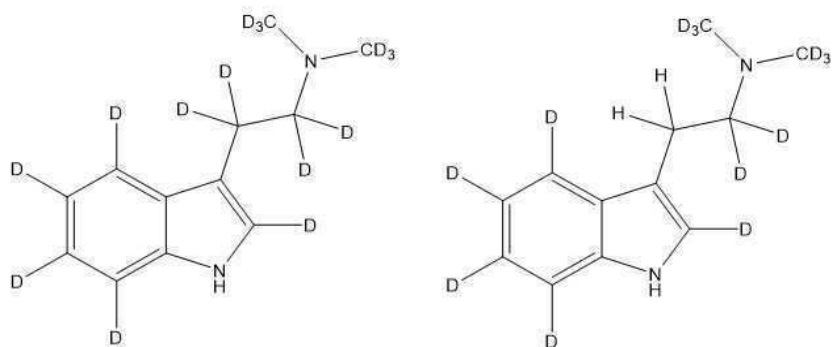
[0798]



[0799]

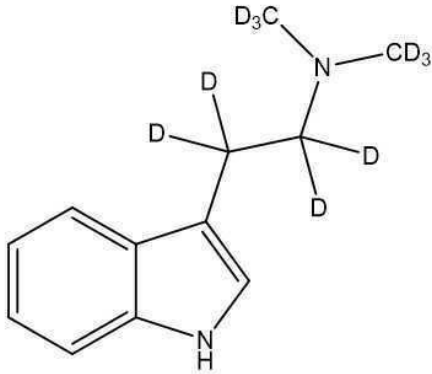


[0800]



[0801]

[0802] 일부 구현예의 경우, 화합물은 다음 구조를 갖는다:



[0803]

[0804] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물은 중수소이거나 중수소로 치환된 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , 및 R_{10} 중 적어도 하나를 갖는다.

[0805] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물은 중수소이거나 중수소로 치환된 R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , 및 R_7 중 적어도 하나를 갖는다.

[0806] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_2 는 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0807] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_4 는 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0808] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_5 는 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0809] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_6 는 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0810] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_7 는 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0811] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_9 는 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0812] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_{10} 은 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0813] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_6 및/또는 R_7 은 할로젠이다.

[0814] 일부 구현예의 경우, 본원에 기술된 화합물의 R_4 및/또는 R_5 는 중수소이거나 중수소로 치환된 것이다.

[0815] 일부 구현예의 경우, 화합물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체의 작용제이다.

[0816] 일부 구현예의 경우, 화합물은 세로토닌 5-HT_{2A} 수용체의 작용제일 수 있다.

[0817] 임의의 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 환외 모이어티에서와 같이 선택적 중수소화를 갖는 본원에 기술된 신규 화합물은 노출을 개선(즉, 투여 후 급성으로 관찰되는 높은 약물 농도(스파이킹)의 예방)하고 혈액-대-뇌 비율을 증가시키면서 효소 분해를 상당히 둔화시켜 경구 생체이용률을 향상시킬 수 있는 것으로 여겨진다. 본원에 기술된 일부 화합물은 페닐 고리의 선택적 중수소화에 의해 유사한 이점을 제공한다.

[0818] 또한, 본원에 개시된 것과 같은 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 비히클을 포함하는 약학적 조성물이 본원에 개시된다.

[0819] "약학적으로 허용 가능한 비히클"은 인간과 같은 포유동물에 대한 사용이 미국 연방 또는 주 정부의 규제 기관에 의해 승인되었거나, 미국 약전 또는 일반적으로 인정되는 다른 약전에 열거된 비히클일 수 있다. 용어 "비히클"은 포유동물에게 투여되도록 본 개시의 화합물과 함께 제형화되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 담체를 지칭한다. 이러한 약학적 비히클은 물 또는 오일과 같은 액체일 수 있으며, 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름 등과 같은 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 것들을 포함한다. 약학적 비히클은 식염수, 검 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 우레아 등일 수 있다. 추가로, 보조제, 안정화제, 증점제, 윤활제, 및 착색제가 사용될 수 있다.

- [0820] 포유동물에게 투여될 때, 본 개시의 화합물 및 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 비히클, 부형제, 또는 희석제는 멸균될 수 있다. 일부 경우에, 대상 화합물이 정맥내 투여될 때 물, 식염수, 및 수성 텍스트로스와 글리세롤 용액과 같은 수성 매질이 비히클로서 사용된다.
- [0821] 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 경우에, 약학적 조성물은 인간에게 경구 또는 정맥내 투여하기에 적합한 약학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 투여되도록 제형화된다. 적절한 약학적 비히클 및 이의 제형화 방법의 예는 Alfonso R. Gennaro(ed.)의 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co. Easton, Pa., 19th ed., 1995, Chapters 86, 87, 88, 91, 및 92]에 기술되어 있으며, 본 문헌은 참조로서 본원에 통합된다. 부형제의 선택은 특정 화합물에 의해서 부분적으로 결정될 뿐만 아니라 조성물을 투여하는 데 사용되는 특정 방법에 의해서도 부분적으로 결정될 것이다. 따라서, 대상 약학적 조성물의 매우 다양한 적절한 제형이 존재한다.
- [0822] 대상 화합물의 투여는 전신 투여이거나 국소 투여일 수 있다. 소정의 구현예에서, 포유동물에 대한 투여는 본 개시의 화합물의 전신 방출(예를 들어 혈류 내로의 방출)을 조래하게 된다. 투여 방법은 다음을 포함할 수 있다: 경구, 구강, 설하, 및 직장과 같은 장내 경로; 경피 및 피내와 같은 국소 투여; 예를 들어 네블라이저 또는 흡입기를 통한 흡입에 의한 투여, 및 비경구 투여.
- [0823] 일부 구현예에서, 조성물은 본원에 개시된 것과 같은 화합물을, 존재하는 식의 위상이성질체(isotopologue) 총량의 적어도 50 중량%의 순도로 포함한다. 일부 구현예에서, 중수소를 갖는 화합물 내의 임의의 위치는 중수소에서 적어도 45%의 최소 중수소 혼입을 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 화합물의 다른 위상이성질체가 실질적으로 없다.
- [0824] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음을 포함한다: (i) 수불용성 중성으로 하전된 비-이온성 매트릭스; 및 (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체.
- [0825] 일부 구현예에서, 비-이온성 매트릭스는 HPMC와 같은 셀룰로오스계 중합체 단독으로부터 선택되거나 다음과 같은 성분과 혼합되어 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택된다: 전분; 왁스; 중성 검; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 블렌드; 또는 이들의 혼합물. 일부 구현예에서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)이다.
- [0826] 일부 구현예에서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 폴리아크릴산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리메타크릴레이트 카르복실레이트, 양이온-교환 수지, 점토, 제올라이트, 히알루론산, 음이온성 검, 이들의 염, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0827] 일부 구현예에서, 음이온성 검은 자연 발생 물질 또는 반합성 물질이다. 일부 구현예에서, 자연 발생 물질은 알긴산, 펙틴, 잔탄 검, 카라기난, 로커스트콩 검, 아라비아 검, 카라야 검, 구아 검, 트라가칸트 검, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 반합성 물질은 카르복시메틸-키티, 셀룰로오스 검, 또는 이들의 혼합물이다.
- [0828] 일부 구현예에서, 변형 방출형 경구 제형이 제공된다. 일부 구현예에서, 경구 제형은 트립타민이 음이온성 중합체와 결합하는 능력을 이용하여, 중수소화된 또는 중수소화되지 않은 트립타민을 사용하여 구성할 수 있는 저투여량 유지 요법을 위한 것이다.
- [0829] 약학적 조성물은 매우 다양한 투여량 제형으로 제조되고 투여될 수 있다. 기술된 화합물은 경구, 직장, 흡입에 의해, 또는 주사에 의해 (예를 들어 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 십이지장내, 또는 복강내) 투여될 수 있다.
- [0830] 본원에 기술된 화합물로부터 약학적 조성물을 제조하기 위해, 약학적으로 허용 가능한 담체는 고형 또는 액상일 수 있다. 고형 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 봉지, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 고형 담체는 희석제, 향미제, 결합제, 보존제, 정제 봉해제, 또는 캡슐화 물질로도 작용할 수 있는 하나 이상의 물질일 수도 있다.
- [0831] 분말에서, 담체는 미세하게 분할된 활성 성분과의 혼합물 중 미세하게 분할된 고형분일 수 있다. 정제에서, 활성 성분은 필요한 결합 특성을 갖는 담체와 적절한 비율로 혼합되고 원하는 형상 및 크기로 압축될 수 있다.
- [0832] 분말 및 정제는 활성 화합물의 약 5% 내지 약 70%를 함유할 수 있다. 적절한 담체는 탄산마그네슘, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 당류, 락토오스, 펙틴, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 저융점 왁스, 코코아 버터 등이다. 용어 "제조"는 담체로서의 캡슐화 물질로 활성 성분을 제형화하여, 활성 성분이 다른 담체의 유무와 상관없이 담체에 의해 둘러싸여 서로 연관되는 캡슐을 제공하는 것을 포함하도록 의도된다. 마찬가지로, 봉지 및 캔디가 포함된다. 정제, 분말, 캡슐, 알약, 봉지, 및 캔디는 경

구 투여에 적합한 고형 투여 형태로서 사용될 수 있다.

- [0833] 좌제를 제조하기 위해, 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물과 같은 저융점 왁스를 먼저 용융시키고, 교반에 의해 활성 성분을 그 안에서 균질하게 분산시킨다. 그런 다음, 용융된 균질 혼합물을 편리한 크기의 물드에 붓고, 냉각시켜 고형화시킨다.
- [0834] 액체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 유화액(예를 들어 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액)을 포함한다. 비경구 주입의 경우, 액상 제제가 수성 폴리에틸렌 글리콜 용액 중 용액으로 제형화될 수 있다.
- [0835] 경구 사용에 적합한 수용액은, 활성 성분을 물에 용해시키고, 원하는 대로 적절한 착색제, 향미제, 안정화제, 및 증점제를 첨가하여 제조할 수 있다. 경구 사용에 적합한 수성 현탁액은 미세하게 분할된 활성 성분을 점성 물질(예: 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 및 다른 잘 알려진 현탁제)이 포함된 물에 분산시켜 제조할 수 있다.
- [0836] 고형 제제도 포함되는데, 이는 사용 직전에 경구 투여용 액상 형태 제제로 변환되도록 의도된다. 이러한 액상 형태는 용액, 현탁액, 및 유화액을 포함한다. 이들 제제는 활성 성분 이외에 착색제, 향미제, 안정화제, 완충제, 인공 및 천연 감미제, 분산제, 증점제, 가용화제 등을 함유할 수 있다.
- [0837] 약학적 제제는 단위 투여 형태일 수 있다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 더 분할된다. 단위 투여 형태는 패키징된 제제일 수 있으며, 패키지는 패키징된 정제, 캡슐, 및 분말과 같은 제제의 이산된 수량을 바이알 또는 앰플에 함유할 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐, 정제, 봉지, 또는 캔디 그 자체이거나, 이들 중 어느 하나의 적절한 수가 패키징된 형태일 수 있다.
- [0838] 단위 투여 제제 중 활성 성분의 양은 특정 응용분야 및 활성 성분의 효능에 따라 약 0.001 mg 내지 약 10 mg(예를 들어 약 0.001, 0.005, 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0 mg 또는 그 이상); 또는 약 0.001 mg과 약 10.0 mg 사이의 임의의 범위(예를 들어 약 0.0001 내지 약 0.1, 약 0.1 내지 1.0, 약 0.0005 내지 0.5, 또는 약 0.01 내지 2.0 mg)에서 달라지거나 조정될 수 있다. 원하는 경우, 조성물은 양립 가능한 다른 치료제를 함유할 수도 있다.
- [0839] 일부 화합물은 제한된 수 용해도를 가질 수 있으므로, 계면활성제 또는 다른 적절한 공용매가 조성물에 필요할 수 있다. 이러한 공용매는: 폴리소르베이트 20, 60, 및 80; 플루로닉 F-68, F-84, 및 P-103; 시클로텍스트란; 및 폴리옥실 35 피마자유를 포함한다. 이러한 공용매는 일반적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준에서 사용된다. 제형을 분배하는 데 있어서의 변동성을 감소시키고, 제형 현탁액 또는 유화액의 성분이 물리적으로 분리되는 것을 감소시키고/감소시키거나, 다리 제형을 개선하기 위해 단순한 수용액의 점도보다 큰 점도가 바람직할 수 있다. 이러한 점도 구축제는, 예를 들어 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 콘드로이틴 황산염 및 이의 염, 히알루론산 및 이의 염, 및 전술한 것들의 조합을 포함한다. 이러한 제제는 일반적으로 약 0.01 중량% 내지 약 2 중량%의 수준에서 사용된다.
- [0840] 약학적 조성물은 지속적인 방출을 제공하고/하거나 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 점액 모방성 중합체(mucomimetic polymer), 겔화 다당류, 및 미세하게 분할된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 제5,403,841호; 제5,212,162호; 및 제4,861,760호에서 보다 상세하게 논의되어 있다. 이들 특허의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.
- [0841] 약학적 조성물은 정맥 내 사용을 위해 의도된 것일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는 정맥 내 사용에 바람직한 범위로 pH를 조절하기 위한 완충제를 포함할 수 있다. 인산염, 붕산염, 및 황산염과 같은 무기산의 염을 포함하는 많은 완충제가 알려져 있다.
- [0842] 약학적 조성물은 활성 성분이 치료적 유효량, 즉 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 함유된 조성물을 포함할 수 있다. 특정 응용에 유효한 실제 양은, 치료되는 병태에 따라 특히 달라질 것이다.
- [0843] 투여되는 화합물의 투여량 및 빈도(1회 투여 또는 여러 번 투여)는 다음을 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다: 투여 경로; 피투여자의 신장, 연령, 성별, 건강, 체중, 체질량 지수, 및 식단; 치료 중인 질환의 증상의 성질 및 정도; 다른 질환 또는 기타 건강 관련 문제의 존재; 병용 치료의 유형; 및 임의의 질환 또는 치료 요법으로 인한 합병증. 다른 치료 요법 또는 치료제가 본원에 개시된 방법 및 화합물과 함께 사용될 수 있다.
- [0844] 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 전술한 것과 같이, 치료에 대한 변비 또는 건성안의 반응을 모니터링하고 투여량을 상향 또는 하향 조정함으로써 조정될 수 있다.

[0845] 투여량은 대상체의 요건 및 사용되는 화합물에 따라 달라질 수 있다. 본원에 제시된 약학적 조성물의 맥락에서, 대상체에게 투여되는 투여량은 시간 경과에 따라 대상체에서 유익한 치료 반응을 발휘하기에 충분해야 한다. 투여량의 크기는 임의의 유해한 부작용의 존재, 성질, 및 정도에 의해서도 결정될 것이다. 일반적으로, 치료는 더 적은 투여량에서 개시되는데, 이는 화합물의 최적 투여량 미만이다. 그 후, 투여량은 상황에 따라 최적의 효과에 도달할 때까지 작은 증분만큼씩 증가된다.

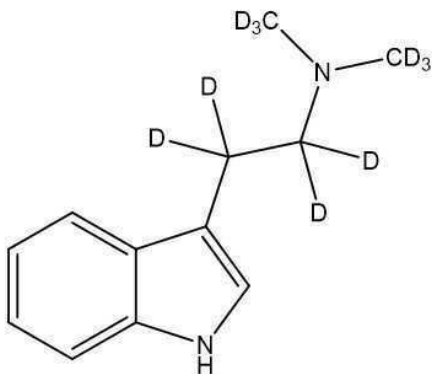
[0846] 투여량 및 투여 간격은 치료 중인 특정 임상 적응증에 효과적인 수준의 화합물이 투여되도록 개별적으로 조정될 수 있다. 이는 개체의 질환 상태의 중증도에 상응하는 치료 요법을 제공할 것이다.

[0847] 본원에 제공된 교시를 활용하여, 실질적인 독성을 유발하지 않고, 특정 환자에 의해 나타난 임상 증상을 치료하는 데 전적으로 효과적인, 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 요법을 계획할 수 있다. 이러한 계획은 화합물 효능, 상대 생체이용률, 환자의 체중, 유해한 부작용의 존재 및 중증도, 바람직한 투여 방식, 및 선택된 제제의 독성 프로파일과 같은 인자를 고려함으로써 활성 화합물을 신중하게 선택하는 것을 포함해야 한다.

[0848] 또한, 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0849] 또한, 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0850] 또한, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본원에 개시되며, 상기 방법은 본원에 개시된 것과 같은 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 다음 구조를 갖는다:



[0851]

[0852] 일부 구현예의 경우, 개시된 방법의 투여는 경구, 설하, 구강, 비경구, 국소, 비강, 흡입, 또는 주사 가능한 경로에 의해 이루어진다.

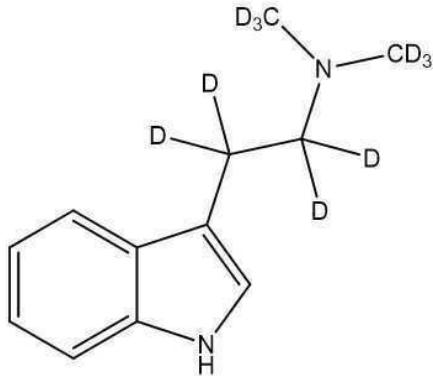
[0853] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추 신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 주요 우울 장애(MDD); 자살 관념 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애(MDD); 비자살성 자해 장애(NSSID); 치료 내성 우울증(TRD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형, 순환성 기분 장애를 포함함); 강박 장애(OCD); 범불안장애(GAD); 사회 불안 장애; 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애를 포함함); 신경성 식욕부진; 신경성 폭식증; 알츠하이머병; 군발 두통 및 편두통; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 통증 및 신경병성 통증; 무상상; 아동기 발병 유창성 장애; 주요 신경인지 장애; 경미한 신경인지 장애; 성기능 장애; 만성 피로 증후군; 라임병; 및 비만, 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장애이다.

[0854] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다.

[0855] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다.

[0856] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다.

[0857] 또한, 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 알코올 사용 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 다음 구조를 갖는 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:

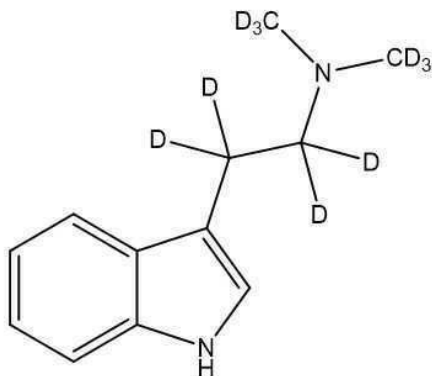


[0858]

[0859] 제형

[0860] 또한, 경구 투여용으로 제형화된 약학적 조성물, 예를 들어 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 단일층 정제 조성물, 예를 들어 알약(예: 정제, 캡슐, 당의정, 트로키, 캔디, 봉지, 젤라틴 캡슐, 캡, 펠릿, 볼루스, 패시틸(pastilles), 경구 봉해정, 설하정, 및 구강내 정제)과 같은 경구 투여용으로 제형화된 약학적 조성물로서, 기존의 경구 제형에 비해 신경학적 부작용이 감소된 약학적 조성물이 본원에 개시된다. 약학적 조성물은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예: DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염)의 혈장 농도에서 진정제 투여 또는 정신병 모사 독성 스파이크 없이, 경구 약학적 조성물로부터 본원에 기술된 트립타민 유도체의 치료적 유효 농도의 항정 방출을 보장하도록 제형화된다. 혈장 농도에서 이러한 스파이크는 환각, 어지럼증, 및 오심을 포함하되 이에 한정되지 않는 중대한 정신병 모사 지향성 부작용을 갖는 것으로 잘 문서화되어 있는데; 이는 즉각적인 영향을 미칠 수 있을 뿐 아니라 치료 순응도에도 악영향을 미칠 수 있다. 이와 관련하여, 본 개시는 예를 들어 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 장기 항정 방출용으로 발견된 최적의 매트릭스를 포함하고, 진정제 투여 및 정신병 모사 부작용이 감소된 경구 투여용 신규하고 발명적인 제형을 제공한다.

[0861] 일부 구현예에서, 약학적 조성물(예를 들어 단일층 정제 조성물과 같은 경구 투여용으로 제형화된 정제 조성물)은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예를 들어 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나) 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 화합물은 다음 구조를 갖는다:



[0862]

[0863] 본 개시의 일부 구현예에서, 정제 조성물은 서방형, 예를 들어 최대 서방형에 맞게 구성된 변형 방출형 정제이다.

[0864] 본 개시의 일부 구현예에서, 정제 조성물은 변조 저항성에 적합하다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 HPMC와 함께 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 예를 들어 MW 약 2,000 내지 약 7,000 KDa를 포함한다. 일부 구현예에서, 정제

조성물은 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 예를 들어 PEG 8K를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체, 예를 들어 폴리아크릴산을 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, PEO를 포함하는 정제 조성물은 가열/어닐링, 예를 들어, 압출 조건을 추가로 거친다.

[0865] 본 개시의 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 다음의 조합을 포함한다: (i) 수 불용성 중성으로 하전된 비-이온성 매트릭스; (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체; 및 (iii) DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0866] 본 개시의 일부 구현예에서, 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체는 폴리아크릴산, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리메타크릴레이트 카르복실레이트, 양이온-교환 수지, 점토, 제올라이트, 히알루론산, 음이온성 검, 이들의 염, 또는 이들의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 음이온성 검은 자연 발생 물질, 반합성 물질, 또는 이들의 조합이다. 일부 구현예에서, 자연 발생 물질은 알긴산, 펙틴, 잔탄 검, 카라기난, 로커스트콩 검, 아라비아 검, 카라야 검, 구아 검, 트라가칸트 검, 또는 이들의 조합이다. 또 다른 구현예에서, 반합성 물질은 카르복시메틸-키틴, 셀룰로오스 검, 또는 이들의 조합이다.

[0867] 또한, 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 일부 구현예에서, 하나 이상의 음으로 하전된 기(예를 들어 본원에 기술된 산성 중합체의 것들에서와 같은 산성 성질의 모이어티)를 가진 중합체의 역할은 놀랍게도, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 매트릭스에 유의하게 유보시킨다. 일부 구현예에서, 이러한 음전하는, 예를 들어 pKa로 인한 양성자의 방출에 기초하여 특정 pH 조건 하에서 또는 음전하의 정전기적 상호작용/생성을 통해 제자리에서(in situ) 생성될 수 있다. 산성 중합체가 위에서 관련된 양성자화된 산이 될 상응하는 약산의 염일 수 있다는 것을 추가로 감안하면; 이는, 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 전하를 중화시키고, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염과 매트릭스와의 상호작용을 감소시킬 수 있다. 또한, 방출 매트릭스는 필터, 봉해제, 유동 개선제, 윤활제, 착색제, 및 미각 차단제와 같은 적절한 고형 투여 형태의 제조에 도움이 되는 다른 비활성 약학적 성분에 의해 추가로 보완될 수 있다.

[0868] 본 개시의 일부 구현예에서, 정제 조성물은 변조 저항성에 적합하다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 예를 들어 MW 약 2,000 내지 약 7,000 KDa를 포함한다. 특정 구현예에서, PEO를 포함하는 정제 조성물은 가열/어닐링, 예를 들어 압출을 추가로 거친다.

[0869] 본 개시의 일부 구현예에서, 비-이온성 매트릭스는 HPMC와 같은 셀룰로오스계 중합체 단독으로부터 선택되거나, 다음과 같은 성분과의 혼합에 의해 강화된 셀룰로오스계 중합체로부터 선택된다: 전분; 왁스; 중성 검; 폴리메타크릴레이트; PVA; PVA/PVP 블렌드; 또는 이들의 혼합물.

[0870] 본 개시의 일부 구현예에서, 셀룰로오스계 중합체는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC)이다. 일부 구현예에서, 정제 조성물은 약 20~60 중량%의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 약 10~30 중량%의 전분, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0871] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 동통을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다. 일부 구현예에서, 치료되는 동통은 암성동통, 예를 들어 불응성 암성동통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 동통은 수술 후 동통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 동통은 정형외과 동통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 동통은 요통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 동통은 신경병성 동통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 동통은 치통이다. 일부 구현예에서, 치료되는 동증은 아편유사제 내성 환자에서의 만성 동통이다.

[0872] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 우울증을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.

[0873] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 뇌 손상을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.

[0874] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 뇌졸중을 치료하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.

[0875] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 예를 들어 전조를 동반하는 편두통에 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.

- [0876] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 불응성 천식에 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0877] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 알코올 의존증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0878] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 외상 후 스트레스 장애(PTSD)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0879] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 우울증을 치료하는 데 (예를 들어 치료 내성 우울증(TRD) 또는 양극성 우울증을 치료하는 데) 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0880] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 주요 우울 장애(MDD)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0881] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 불안(예를 들어 범불안장애)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0882] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 조현병을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0883] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 양극성 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0884] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 자살경향성 또는 자살 관념을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0885] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 자폐증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0886] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 당뇨병성 신경병증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0887] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 신경병성 동통을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0888] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 급성 동통(예: 급성 외상성 동통)을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0889] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 만성 동통을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0890] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 레보도파-유도 운동이상증을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0891] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 감정실금, 연수근 기능을 치료하거나 조절하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0892] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 알츠하이머병 또는 알츠하이머병과 관련된 병태(예를 들어 알츠하이머 치매 또는 알츠하이머 초조)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0893] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 이명을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0894] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기술된 임의의 화합물의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0895] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추 신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 주요 우울 장애(MDD); 자살 관념 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애(MDD); 비자살성 자해 장애(NSSID); 치료 내성 우울증(TRD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형, 순환성 기분 장애를 포함함); 강박 장애(OCD); 범불안장애(GAD); 사회 불안 장애; 물질 사용

장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애를 포함함); 신경성 식욕부진; 신경성 폭식증; 알츠하이머병; 군발 두통 및 편두통; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 통증 및 신경병성 통증; 무상상; 아동기 발병 유창성 장애; 주요 신경인지 장애; 경미한 신경인지 장애; 성기능 장애; 만성 피로 증후군; 라임병; 및 비만, 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 알코올 사용 장애이다.

[0896] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다.

[0897] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다.

[0898] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다.

[0899] 만성 및/또는 생명을 위협하는 질환, 예컨대 알츠하이머병, 자가면역 질환(예를 들어 전신 홍반성 루푸스, 류머티스성 관절염, 및 건선), 암, 관상동맥 심장 질환, 당뇨병, 간질, HIV/AIDS, 갑상선 기능저하증, 다발성 경화증, 파킨슨병, 및 뇌졸중 등을 가진 환자들 간에는 우울증, 불안, 또는 스트레스가 흔한 것일 수 있다. 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 질환 또는 질병으로 진단된 후에 발생할 수 있다. 또 다른 의학적 질환 또는 질병을 동반하는 우울증, 불안, 또는 스트레스를 가진 환자는 두 질환 모두의 더 심각한 증상을 가질 수 있고, 심지어 환자의 신체적 건강이 개선되더라도 우울증, 불안, 또는 스트레스의 증상은 계속될 수 있다. 본원에 기술된 화합물 및 제형은 만성 질환 또는 생명을 위협하는 질환 또는 질병과 연관된 우울증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0900] 일부 구현예에서, 정제 조성물은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나를 12~24시간(예를 들어 24시간)에 걸쳐 0.05~2 mg/kg/시간의 속도로 매트릭스로부터 방출되는 양으로 포함한다.

[0901] 본 개시의 일부 구현예에서, 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 중 조합 농도를 약 10~500 ng/ml 범위에서 (예를 들어, 약 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500 ng/ml 또는 그 이상에서)(또는 약 10 내지 약 500 ng/ml의 임의의 범위, 예를 들어 약 100 내지 약 300 ng/ml, 약 250 내지 약 450 ng/ml, 또는 약 50 내지 약 400 ng/ml의 범위에서) 달성하고, 이 농도를 방출 기간 동안 유지한다. 일부 구현예에서, 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 중 조합 농도를 약 10~300 ng/ml 범위에서 달성하고, 이 농도를 방출 기간 동안 유지한다. 일부 구현예에서, 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 중 조합 농도를 약 10~100 ng/ml 또는 약 50~100 ng/ml 범위에서 달성하고, 이 농도를 방출 기간 동안 유지한다. 일부 구현예에서, 조성물은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 중 조합 농도를 약 10~20 ng/ml 범위에서 달성하고, 이 농도를 방출 기간 동안 유지한다.

[0902] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 4시간 이하, 3시간 이하, 2시간 이하, 또는 1시간 이하이다.

[0903] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 4시간 초과이다.

[0904] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 8시간 초과이다.

[0905] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 12시간 초과이다.

[0906] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 16시간 초과이다.

- [0907] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 20시간 초과이다.
- [0908] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 24시간 이상이다.
- [0909] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 28시간 이상이다.
- [0910] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 32시간 이상이다.
- [0911] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 36시간 이상이다.
- [0912] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 48시간 미만이다.
- [0913] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 제형 내 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 방출 기간은 약 36시간 미만이다.
- [0914] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 정제 조성물은 1일 2회(BID), 1일 3회(TID) 또는 1일 4회(QID) 도포로서 사용된다.
- [0915] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 정제 조성물은 1일 1회(QD) 도포로서 사용된다.
- [0916] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 정제 조성물은 야간(QHS) 도포로서 사용된다.
- [0917] 본 개시의 일부 구현예에서, 본 개시의 정제 조성물은 필요시(QHS) 도포로서 사용된다.
- [0918] 본 개시의 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물은 강화된다. 일부 구현예에서, 투여의 효율로 인해, 제형은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체의 더 적은 양을 사용해 본 개시에 의해 기술되지 않은 비교 경구 정제와 동일한 효과를 달성할 수 있다.
- [0919] 본 개시의 일부 구현예에서, 적절한 단일 단위 투여량을 제공하는 경구 투여 이벤트는 한 번에 하나의 알약 또는 다수의 알약을 투여하는 것을 포함할 수 있다.
- [0920] 또한, 위에서의 산성 환경으로부터 정제를 보호하고 장기 방출을 유지하기 위해, 일부 구현예에서 다양한 유형의 장용 코팅이 사용될 수 있다.
- [0921] 본 개시의 일부 구현예에서, 단일층 정제(tablet) 또는 당의정(caplet)은, 예를 들어 매트릭스로부터 약물의 항정 방출을 보장하고 초기 방출 시점에 농도 급등을 피하기 위해, 비활성 약학적 성분의 보호 층으로 코팅되어 변형 방출형 제형을 형성한다.
- [0922] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 제형을 변형 방출형 제형으로서 제공하며, 상기 제형은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예를 들어 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염)의 혈장 농도에서 진정제 투여 또는 정신병 모사 독성 스파이크 없이 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효 농도의 항정 방출을 보장한다. 이러한 제형은 정제, 당의정, 과립과 같이 삼투성 방출 조절식 약학적 조성물로 제형화된 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는

이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 이들 제형에서, (예를 들어 본원에 기술된 다른 정제 제형에 의해 정의된 것과 같은) DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 단일 코어층은 약물 전달 구멍이 있거나 없는 반투과성 막에 의해 둘러싸인다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 이들 시스템은 활성 물질의 전달 조절을 위해 물 삼투압을 사용하기 때문에, 전달 속도는 위장 상태와 무관할 것으로 예상된다. 본 개시의 신규하고 발명적인 양태와 조합하여, 삼투압 비대칭 막 기술 또는 AMT(예를 들어 조절된 상 분리에 의해 생성된 불용성 비대칭 미공성 막으로 코팅된 단일층 정제, 당의정, 또는 과립에 관한 기술)가 본원에 기술된 치료 방법 및 키트에 유용한 제형을 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0923] 본 개시의 일부 구현예에서, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염은 반대 이온이 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염에 대해 본원에 기술된 것과 같은 제형에 유의한 영향을 미치지 않도록 염산염, 아스파르트산염, 숙신산염 등과 같은 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로서 제형화되어, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 농도에서 진정제 투여 또는 정신병 모사 독성 스파이크 없이 정제, 당의정, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 캡슐, 또는 과립과 같은 경구 약학적 조성물로부터 (예를 들어 적응적 기준)로 치료적 유효 농도를 유사하게 항정 방출하면서, 본원에 기술된 바람직한 치료 효과를 달성할 수 있다. 이러한 범주에 속하는 예시적인 염은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 과염소산, 황산, 또는 인산과 같은 무기산을 갖는 염; 및 메탄설폰산, 트리플루오로메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 푸마르산, 옥살산, 말레산, 구연산, 숙신산, 타르타르산과 같은 유기산을 갖는 염; 및 당업자에게 잘 알려진 다른 미네랄 및 카르복시산. 추가적인 예는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 리튬, 알루미늄, 아연 등과 같은 무기 양이온을 갖는 염; 및 암모니아, 알킬아민, 하이드록시알킬아민, 리신, 아르기닌, N-메틸글루카민, 프로카인 등과 같은 약학적으로 허용 가능한 아민으로 형성된 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 염은 염산염이다.

[0924] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본원에 기술된 제형 중 어느 하나의 약학적 조성물(예를 들어 알약과 같은 경구 투여식 약학적 조성물); 및 예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 질환, 장애, 또는 병태(예: 통증)의 치료, 예방, 또는 관리에 사용하기 위한 지침을 포함한다.

[0925] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 암성통(cancer pain), 예를 들어 불응성 암성통이다.

[0926] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 수술 후 동통이다.

[0927] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 정형외과 동통이다.

[0928] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 요통이다.

[0929] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 신경성 동통이다.

[0930] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 치통이다.

[0931] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료되는 통증은 아편유사제 내성 환자에서의 만성 통증이다.

[0932] 일부 구현예에서, 질환 또는 장애는 세로토닌 5-HT₂ 수용체와 연관된 질환 또는 장애이다.

[0933] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 다음을 포함하는 중추 신경계(CNS) 장애로 이루어진 군으로부터 선택된다: 주요 우울 장애(MDD); 자살 관념 또는 자살 행동을 동반하는 주요 우울 장애(MDD); 비자살성 자해 장애(NSSID); 치료 내성 우울증(TRD); 외상 후 스트레스 장애(PTSD); 양극성 장애 및 관련 장애(양극성 장애 1형, 양극성 장애 2형, 순환성 기분 장애를 포함함); 강박 장애(OC); 범불안장애(GAD); 사회 불안 장애; 물질 사용 장애(알코올 사용 장애, 아편유사제 사용 장애, 암페타민 사용 장애, 니코틴 사용 장애, 및 코카인 사용 장애를 포함함); 신경성 식욕부진; 신경성 폭식증; 알츠하이머병; 군발 두통 및 편두통; 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD); 통증 및 신경병성 통증; 무상상; 아동기 발병 유창성 장애; 주요 신경인지 장애; 경미한 신경인지 장애; 성기능 장애; 만성 피로 증후군; 라임병; 및 비만, 또는 이들의 조합. 일부 구현예에서, 질환 또는 장애

는 알코올 사용 장애이다.

- [0934] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 자율신경계(ANS)의 병태를 포함한다.
- [0935] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 천식 및 만성 폐색성 폐 장애(COPD)를 포함하는 폐 장애를 포함한다.
- [0936] 일부 구현예의 경우, 질환 또는 장애는 죽상경화증을 포함하는 심혈관 장애를 포함한다.
- [0937] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 개시의 제형 중 어느 하나의 약학적 조성물(예를 들어 알약과 같은 경구 투여식 약학적 조성물); 및 뇌 손상의 치료, 예방, 또는 관리에 사용하기 위한 지침을 포함한다.
- [0938] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 식, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 개시의 제형 중 어느 하나의 약학적 조성물(예를 들어 알약과 같은 경구 투여식 약학적 조성물); 및 우울증의 치료, 예방, 또는 관리에 사용하기 위한 지침을 포함한다.
- [0939] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본원에 개시된 제형의 약학적 조성물(예를 들어 알약과 같은 경구 투여식 약학적 조성물); 및 예를 들어 전조(aura)를 동반한 편두통의 치료, 예방, 또는 관리에 사용하기 위한 지침을 포함한다.
- [0940] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 개시의 제형의 약학적 조성물(예를 들어 알약과 같은 경구 투여식 약학적 조성물); 및 불응성 천식의 치료, 예방, 또는 관리에 사용하기 위한 지침을 포함한다.
- [0941] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 개시의 제형 중 어느 하나의 약학적 조성물(예를 들어 알약과 같은 경구 투여식 약학적 조성물); 및 뇌 손상의 치료, 예방, 또는 관리에 사용하기 위한 지침을 포함한다.
- [0942] 본 개시의 일부 구현예는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하기 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 개시의 제형 중 어느 하나의 약학적 조성물(예를 들어 알약과 같은 경구 투여식 약학적 조성물); 및 알코올 의존증의 치료, 예방, 또는 관리에 사용하기 위한 지침을 포함한다.
- [0943] 일부 구현예에서, 사용 지침은 정제 조성물을 위한 패키징의 통합된 구성요소를 형성한다.
- [0944] 구현예에서, 본 개시는 질환, 장애, 또는 병태, 예컨대 트립타민 치료가 지시, 고려, 또는 권장될 수 있는 질환, 장애, 또는 병태로 진단되었나, 이를 앓고 있거나, 이에 걸리기 쉬운 대상체를 치료하기 위해 대상체에게 경구 투여하기 위한 경구 변형 방출형 약학적 조성물을 포함하며, 여기서 대상체는 상기 경구 변형 방출형 약학적 조성물에 의한 치료를 필요로 하고, 상기 경구 변형 방출형 약학적 조성물은 다음을 포함하고:
- [0945] (a) DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나,

또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 대상체에서 질환, 장애, 또는 병태를 치료, 예방, 및/또는 관리하기에 효과적인 양으로 포함하는 약물; 및

[0946] (b) 약학적으로 허용 가능한 부형제;

[0947] 이에 의해, 변형 방출형 약학적 조성물이 대상체에게 경구 투여된 후 변형 방출형 약학적 조성물로부터 상기 약물의 항정 방출이 유지되어, 상기 약학적 조성물로부터 상기 약물이 방출되는 기간 동안 대상체의 혈장에서 신경학적 독성 스파이크가 발생하지 않는다.

[0948] 일반 정제 제형

[0949] 본 개시의 제형은 정제, 캡슐, 당의정, 젤라틴 캡슐, 및 캡슐 조성물과 같은 경구 투여식 약학적 조성물을 포함하며, 코팅되지 않은 정제 또는 코팅된 정제, 당의정 및 캡슐(필름 코팅된 정제, 당 코팅된 정제, 및 위-저항성/장용 코팅 정제를 포함함)을 포함할 수 있다. 경구 사용을 위한 경구 약학적 조성물은 회석제, 봉해제, 결합제, 윤활제, 분말 유동 개선제, 습윤제, 감미제, 향미제, 착색제, 및 보존제와 같은 약학적으로 허용 가능한 비활성 부형제와 혼합된 활성 성분(예를 들어 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나)을 포함할 수 있다. 또한, 본 개시의 경구 약학적 조성물은 경구 투여용으로 의도된 고형 투여 형태이며, 예를 들어 분말 또는 과립의 단일 또는 다중 압축을 이용한 건식 과립화에 의해 수득된다. 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물은 습식 과립화 기술을 사용하여 수득될 수 있다. 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물은 몰당, 가열/어닐링, 또는 압출 기술에 의해 수득될 수 있다.

[0950] 일부 구현예에서, 경구 정제는 우측 원형 고형 원통으로서, 이의 단부면은 평평하거나 볼록하고, 이의 예지는 사면일 수 있다. 일부 구현예에서, 표면은 볼록하다. 또한, 이들은 라인이나 파단 마크(절단선), 기호, 또는 다른 표시를 가질 수 있다.

[0951] 일부 구현예에서, 파단 마크(들)는 1정 미만의 투여량을 제공하기 위해 정제를 정확하게 나눌 수 있도록 의도된다. 본 개시의 일부 구현예에서, 정제 조성물은 하나 이상의 부형제, 예컨대 회석제, 결합제, 봉해제, 활택제, 윤활제, 위장관에서 투여 형태 및 활성 성분(들)의 거동을 변형시킬 수 있는 물질, 적절한 국가 또는 지역 당국에 의해 허가된 착색 물질, 및 향미제를 포함한다. 이러한 부형제가 사용되는 경우, 이들이 활성 성분(들)의 안정성, 용해 속도, 생체이용률, 안전성, 또는 효능에 부정적인 영향을 미치지 않도록 보장하는 것이 필요하고; 투여 형태의 모든 성분들 간에 상반성(incompatibility)이 없어야 한다.

[0952] 코팅된 정제는 천연 또는 합성 수지, 중합체, 검, 필러, 당류, 가소제, 폴리올, 왁스, 적절한 국가 또는 지역 당국에 의해 허가된 착색 물질, 및 향미 물질과 같은 물질의 혼합물로 이루어진 하나 이상의 층으로 덮인 정제이다. 이러한 코팅 물질은 임의의 활성 성분, 예를 들어 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하지 않는다. 정제는 다양한 이유로, 예컨대 매트릭스로부터 방출 급등, 공기, 수분, 또는 빛으로부터 활성 성분을 보호하기 위해서, 불쾌한 맛과 냄새를 마스킹하기 위해서, 또는 외관을 개선하기 위해서 코팅될 수 있다. 코팅에 사용되는 물질은 용액 또는 현탁액으로서 도포될 수 있다.

[0953] 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물(예를 들어 정제)에 대한 제조 공정은 우수 제조 관리기준(GMP)의 요건을 충족한다. 일부 구현예에서, 경구 약학적 조성물의 제조에 있어서 다음으로부터 선택된 하나 이상의 조치가 취해진다: 부형제와의 혼합이 균질성을 보장하는 방식으로 수행될 것; 경구 약학적 조성물이 후속 공정(예를 들어 코팅, 보관, 및 유통)에서 부스러지거나 파손되는 것을 피하기에 적합한 기계적 강도를 가질 것; 활성 성분의 분해를 최소화할 것; 미생물 오염의 위험을 최소화할 것; 교차 오염의 위험을 최소화할 것. 또한, 1정 미만의 투여량을 제공하기 위해 분할하도록 의도된 절단선이 새겨진 정제(파단 마크 또는 마크가 있는 정제)의 제조에서, 환자가 의도된 투여량을 투여받도록, 분할된 부분들의 질량 또는 함량의 균일성에 대한 파단 마크의 효과를 보장하기 위한 조치가 적절하게 취해진다.

[0954] 일반적으로, 적절한 투여량은 1일 당 수용자의 체중 1킬로그램 당 약 0.01 내지 약 10 mg의 범위, 예를 들어 1일 당 체중 1킬로그램 당 약 0.1 내지 약 5 mg의 범위일 것이다. 제형화 및 투여를 위한 기술에 대한 추가적인 세부 사항은 과학 문헌 및 특허 문헌에 잘 기술되어 있으며, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa.("Remington's")]의 최근 개정판을 참조한다. 약학적 조성물이 허용 가능한 담체로 제형화된 후, 이는 적절한 용기에 삽입되어 지시된 병태의 치료를 위해 표지될 수 있다. 본원에 기술된 화합물(예: DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체) 중 어느 하나, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제형의 투여를 위해, 이러한 표지는, 예를 들어 양, 빈도, 투여 방법,

치료 요법, 및 적응증에 관한 지침을 포함하게 된다.

- [0955] 모노그래프의 준수(Compliance with Monographs)
- [0956] 일부 구현예에서, 본 개시의 제형은 연방 식품 의약품 및 화장품법을 준수하기 위해 산업계에서 허용되는 특정 모노그래프를 따른다. 특히, 본 개시의 제형은 각각이 관련 모노그래프에 의해 확립된 육안 검사, 질량 균일성 분석, 함량 균일성 분석, 및/또는 용해/붕해 분석을 준수하고 이에 따라 허용 가능한 것으로 간주된다.
- [0957] 일부 구현예에서, 제조 전반에 걸쳐, 적절한 공정-중 제어를 수행함으로써 특정 절차를 검증하고 모니터링한다. 이들은 각 생산 단계의 효과를 보장하도록 설계된다. 정제를 생산하는 동안의 공정 중 제어는 최종 유통된 배합물의 수분 함량, 과립의 크기, 최종 혼합물의 흐름, 및 적절한 경우 코팅 전 정제 코어의 질량 균일성을 포함할 수 있다. 정제를 생산하는 동안의 공정 중 제어는 완성된 투여 형태의 치수(두께, 직경), 질량 균일성, 경도 및/또는 파단력, 마손도, 붕해 또는 용해 속도(예를 들어 변형 방출형 정제의 경우)를 포함할 수도 있다. 이들 속성 중 어느 하나를 입증하는 데 사용될 수 있는 적절한 시험 방법은 당업계에 알려져 있다.
- [0958] 일부 구현예에서, 패키징은 빛, 습도, 및 운송 도중의 손상으로부터 약학적 조성물(정제 포함)을 보호하기에 충분할 수 있거나 충분해야 한다.
- [0959] 추가의 구현예에서, 상업적으로 이용 가능한 제형(예: 키트)은 우수 제조 관리기준(GMP)에 따라 확립된 표시화 요건을 준수한다. 이러한 표시는 다음을 포함한다:
- [0960] (1) 약학적 생성물의 명칭;
- [0961] (2) 활성 성분(들)의 명칭(들); 가능한 모든 곳에 국제 일반명(INN)이 사용되어야 함;
- [0962] (3) 각 정제 내 활성 성분(들)의 양 및 용기 내 정제의 수;
- [0963] (4) 제조자가 할당한 회분(로트) 번호;
- [0964] (5) 유효기간 및 필요에 따라 제조일;
- [0965] (6) 필요할 수 있는 특별 보관 조건 또는 취급 주의사항;
- [0966] (7) 필요할 수 있는 사용 지침, 경고, 및 주의 사항;
- [0967] (8) 제조사 또는 제품의 출시 담당자의 이름과 주소;
- [0968] (9) 사용 지침이 1정 미만의 투여량을 제공하기 위한 분할할 것을 포함하는, 절단선이 새겨진 정제의 경우, 표지는 다음을 또한 포함해야 함: 즉시 복용하거나 투여하지 않은 분할된 부분(들)의 보관 조건 및 사용 기간.
- [0969] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물(예를 들어 정제)은 이들의 무결성을 잃지 않으면서 포장 및 운송을 포함하는 취급 조건을 견딜 수 있다.
- [0970] 본 개시의 제형은 본 개시의 방법, 예를 들어 본 개시의 치료 방법에 사용될 수 있다. 이와 같이, 본 개시는 동통의 치료를 위해, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 예를 들어 통증의 치료를 위한 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 본 개시의 제형 또는 조성물(예를 들어 약학적 조성물)을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이와 같이, 일부 구현예에서, 본 개시는 다음을 포함하지만 이에 한정되지 않는 상이한 종류의 동통의 관리를 가능하게 하며, 이는 본원에 기술된 본 개시의 조성물을 경구 투여하는 것을 포함한다: 신경학적 동통; 수술 후 동통; 복합 국소 동통 증후군(CRPS); 편두통(예를 들어 전조를 수반하는); 및 우울증, 알코올 의존증, 불응성 천식, 간질, 급성 뇌 손상 및 뇌졸중, 알츠하이머병, 및 기타 장애를 포함하는 기타 병태. 일부 구현예에서, 본 개시의 제형의 사용은 독립형 요법으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 제형의 사용은 보조제/병용 요법으로서 사용될 수 있다.
- [0971] 일부 구현예에서, 본 개시는 다음을 포함하되 이에 한정되지 않는 상이한 종류의 동통의 관리를 가능하게 한다: 암성동통, 예를 들어 불응성 암성동통; 신경병성 동통; 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 겸상 세포 위기; 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. 또한, 본 개시는 이들 유형의 동통 또는 병태의 임의의 조합을 치료/관리하는 것을 포함한다.

- [0972] 일부 구현예에서, 치료/관리되는 동통은 급성 돌발 동통, 또는 만성 동통 상태에서 발생할 수 있는 권취 관련 동통이다.
- [0973] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 통증은 암성동통, 예를 들어 불응성 암성동통이다.
- [0974] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 통증은 수술 후 동통이다.
- [0975] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 통증은 정형외과 동통이다.
- [0976] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 통증은 요통이다.
- [0977] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 통증은 신경병성 동통이다.
- [0978] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 통증은 치통이다.
- [0979] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 병태는 우울증이다.
- [0980] 본 개시의 일부 구현예에서, 치료/관리되는 통증은 아편유사제 내성 환자에서의 만성 동통이다.
- [0981] 구현예에서, 본 개시는 NMDA 활성을 조절함으로써 질환 또는 병태를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나(예: DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나)의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 구현예에서, 질환 또는 병태는 다음으로부터 선택된다: 레보도파-유도 운동 장애; 치매(예: 알츠하이머 치매), 이명, 치료 내성 우울증(TRD), 주요 우울 장애, 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, 또는 외상 후 스트레스 장애(PTSD). 구현예에서, 질환 또는 병태는 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. 다른 구현예에서, 질환 또는 병태는 신경학적 장애(예: 헌팅톤병(HD), 알츠하이머병(AD), 또는 전신 홍반성 루푸스(SLE))이다.
- [0982] 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 개시는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 대상체가 치료되도록 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 본 개시의 정제 조성물(예를 들어 매트릭스 조성물)을 대상체에게 경구 투여하는 단계를 포함한다.
- [0983] 투여 전문의는, 치료 중인 장애 또는 병태의 하나 이상의 증상의 관찰에 기초하여 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 양 및 투여 시기를 조정함으로써 예방적 또는 치료적 치료 방법을 제공할 수 있다.
- [0984] 일부 구현예에서, 본 개시는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 연속 경구 투여하는 방법을 제공하며, 상기 방법은: 정제 조성물, 예를 들어 단일층 정제 조성물을 생산하기 위해 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 정제(예를 들어 단일층 정제) 내에 삽입하되, 상기 정제는 전체 방출 기간에 걸쳐 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 농도에서 신경학적 독성 스파이크 없이(예를 들어 진정제 투여 또는 신경병 모사 독성 스파이크 없이) 경구 정제로부터 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효 농도를 항정 방출하는 단계; 및 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 연속적인 치료적 유효 농도가 대상체에게 제공되도록, 정제 조성물을 대상

체에게 경구 투여하는 단계를 포함한다.

[0985] 본 개시의 일부 구현예에서, 대상체는 포유동물이다.

[0986] 본 개시의 일부 구현예에서, 포유동물은 인간이다.

[0987] 일부 구현예에서, 본 개시는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염이 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 농도에서 신경학적 독성 스파이크(예를 들어 진정제 투여 또는 정신병 모사 독성 스파이크) 없이 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효 농도의 항정 방출을 보장하도록 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 제형화하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (i) 수불용성 중성으로 하전된 비-이온성 매트릭스; (ii) 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체; 및 (iii) DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 조합하여 경구 투여식 정제 조성물(예: 단일층)을 생산하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 (i) 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), 예를 들어 MW 약 2,000 내지 약 7,000 KDa와 HPMC, 및 (ii) DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 조합하여 경구 투여식 정제 조성물(예: 단일층)을 생산하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 방법은 폴리에틸렌 옥사이드(PEO)와 HPMC, 및 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 조합하는 단계를 포함하며, 정제 조성물은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)(예: PEG 8K), 하나 이상의 음으로 하전된 기를 가진 중합체(예: 폴리아크릴산)를 추가로 포함할 수 있고/있거나 추가로 가열/어닐링(예를 들어 압출 조건)을 거칠 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 제형은 다른 활성 치료제, 예를 들어 동통을 줄이기 위한 아편유사제와 병용으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시의 제형은 환자를 치료하는 데 필요한 아편유사제의 양을 감소시키는 역할을 한다.

[0988] 일부 구현예에서, 본 개시의 제형은 다른 활성 치료제와 병용으로 투여되지 않는다.

[0989] 일부 구현예에서, 본 개시의 제형은 트립타민 또는 이의 유도체의 또 다른 제형, 예를 들어 속방성 제형 트립타민 또는 이의 유도체와 병용으로 투여될 수 있다.

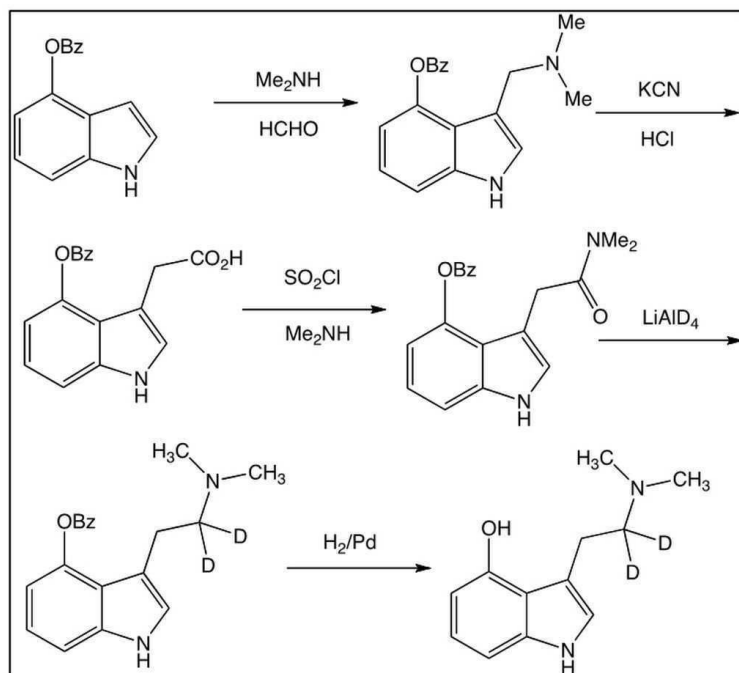
[0990] 일부 구현예에서, 본 개시는 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염이 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염의 혈장 농도에서 진정제 투여 또는 정신병 모사 독성 스파이크 없이 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효 농도의 항정 방출을 보장하도록 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 제형화하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 삼투성 방출 조절식 정제로 제형화하는 단계를 포함한다. 이들 제형에서, DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 단일 코어층은 약물 전달 구멍이 있거나 없는 반투과성 막에 의해 둘러싸인다. 일부 구현예에서, 본 개시의 신규하고 발명적인 약학적 조성물(예: DMT, 5-MeO-DMT, 실로시빈, 및 실로신과 같은 트립타민 유도체, 또는 본원에 기술된 화합물 중 어느 하나, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염), 및 삼투압 비대칭 막 기술 또는 AMT(예를 들어 조절된 상 분리에 의해 생성된 불용성 비대칭 미공성 막으로 코팅된 단일층 정제에 관한 기술)의 조합을 사용하여 본원에 기술된 방법 및 키트에 유용한 제형을 제조할 수 있다.

[0991] 실시예

[0992] 실시예 1. PI- α , α - δ_2 의 합성

[0993] 포르말데히드/디메틸아민에 의해 이미노포밀화된 4-옥시벤질인들로 PI- α , α - δ_2 의 합성을 시작한 다음 산성 조건에서 시안화칼륨을 사용하여 이를 3-아세트산 유도체로 변환하였다. 염화 티오닐 및 디메틸아민으로 후속 처리

하여 LiAlD_4 에 의해 환원되는 관련 아마이드를 생성하고, 이는 α -위치에 중수소에틸렌기를 삽입한다. 최종 단계에서, 팔라듐 촉매 상의 수소 가스에 의해 $-\text{OBz}$ 보호기를 제거하여 최종 화합물을 생성한다. 생성물의 구조는 ^1H NMR 및 LC-MS에 의해 확인하였다.



반응식 1. PI- α,α - d_2 의 합성.

실시예 2. DMT- d_{10} 의 합성

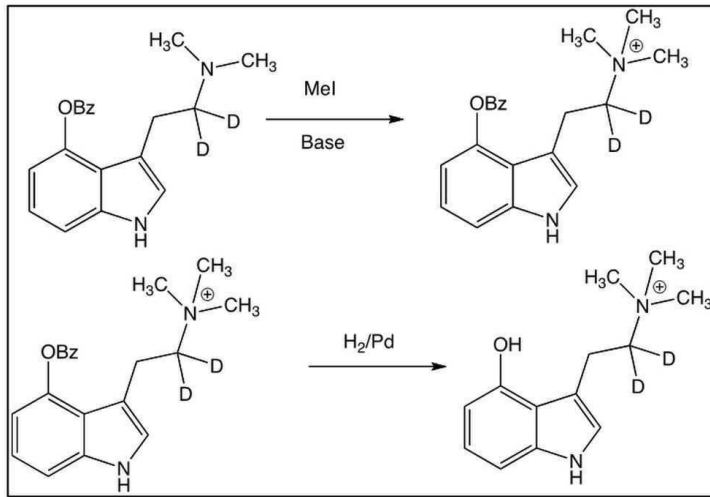
염화 옥살릴에 의해 아실화된 인돌로 DMT- d_{10} 의 합성을 먼저 시작한 다음, 디메틸 아민- d_6 으로 처리하여 관련 아마이드로 변환하였다. 이어서 LiAlD_4 로 환원시켜 최종 생성물을 수득한다. 물질의 구조는 ^1H NMR 및 LC-MS에 의해 확인하였다.

실시예 3. 5- CD_3O -DMP- α,α , 5,5,5- δ_5 의 합성

5- CD_3O -DMP- α,α , 5,5,5- δ_5 의 합성은, 요오드화 중수소메틸을 사용해 5-하이드록시인돌을 메틸화하여 제조한 5-중수소메톡시 인돌에서 시작하여 실시예 2에 기술된 DMT- α,α - d_2 와 유사하게 수행하였다. 생성물의 구조는 ^1H NMR 및 LC-MS에 의해 확인하였다.

실시예 4. Aer- α,α , $-\text{d}_2$ 의 합성

Aer- α,α , $-\text{d}_2$ 의 합성은 실시예 1에서 기술된 것과 같이 수득한 $-\text{OBz}$ 비스-중수소화된 트립타민 중간체를 사용해 수행하였다. 해당 물질을 메틸아민으로 알킬화한 다음, 팔라듐 상의 수소에 의해 환원시켜 최종 생성물을 요오드화 염으로서 수득하였다(반응식 2). 생성물의 구조는 ^1H NMR 및 LC-MS에 의해 확인하였다.



반응식 2. $5-HT_{1A}$ - α, α - d_2 의 합성

실시예 5. 5-HT 수용체의 약리학

PI 및 PI- α, α - d_2 의 결합 친화도(K_i) 및 기능적 효능(EC_{50}) 값은 표 1에 요약되어 있다. 중수소화는 주요 수용체 표적에서의 친화도 및 기능에 거의 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다.

수용체 친화도 검증: 5-HT_{1A}, 5-HT_{2(A,B,C)} 수용체 친화도를 방사성 리간드 경쟁 결합에 의해 결정하였다. 세로토닌 작용성 수용체를 발현하는 CHO-K1 또는 HEK293 세포로부터 막을 수집하고, 수용체 결합 부위에 대해 경쟁하는 방사성 리간드와 시험 화합물의 K_d 농도를 가진 검증 완충액에서 인큐베이션하였다. 평형화 후, 리간드-수용체-막 복합체(Microbeta, PerkinElmer)를 수집하여 반응을 종료시키고, 섬광 계수기(Microbeta2, PerkinElmer)에 의해 방사능을 측정하였다. 데이터를 비선형 곡선에 피팅시키고, K_i 값을 Cheng-Prusoff 방정식에 따라 계산하였다.

수용체 기능 검증: 예를 들어 형광 공명 에너지 전달(FRET) 기술(예: LANCE Ultra cAMP TR-FRET(PerkinElmer) 및 IP-One HTRF(Cisbio) 키트)을 사용하는 상업적으로 이용 가능한 키트를 사용해 균질한 시간-분해 형광(HTRF)이 가능한 마이크로플레이트 판독기(예: Mithras LB 940, Berthold)로 5-HT_{1A} 수용체 매개 Gi 자극(시클릭 아데노신 일인산(cAMP) 수준의 감소) 및 5-HT_{2(A,B,C)} 수용체 매개 Gq 자극(인산 이노시톨 1(IP1)의 생성을 유도하는 포스포이노시티드 가수분해) - 표준 신호전달 경로 -을 전술한 것과 같이 측정하였다(Canal 등의 2013 문헌). 간략하게, 세로토닌 작용성 수용체를 발현하는 CHO-K1 또는 HEK293 세포를 자극 완충액에서 시험 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 평형화 후, 용해 완충액에서 공여자 및 수용자 형광 접합체로 반응을 종료시키고, FRET를 측정하였다. 데이터를 비선형 곡선에 피팅시켜 양성 대조군(예: 세로토닌) 대비 강도(예: EC_{50}) 및 효능(예: E_{MAX})을 계산하였다.

표 1

표적 세로토닌 수용체에서 PI 및 PI- α, α - d_2 의 친화도 및 기능

	5-HT _{1A}		5-HT _{2A}		5-HT _{2B}		5-HT _{2C}	
PI	567 ^a	N.R.	107 ^b	45	5 ^a	>20,000	140 ^b	N.R.
PI- α, α - d_2	510 ^a	200	100 ^b	40	6 ^a	>20,000	130 ^b	115

표적 세로토닌 수용체에서 실로신 및 중수소화실로신의 약력학은 리간드-수용체 상호작용에 있어서 유의한 변화가 없음을 시사한다. 각각의 수용체 아래의 하위 컬럼은 인간 수용체에서의 평가에 기초한 K_i (작용제 ^a 또는 길항제 ^b-표지됨) 및 EC_{50} (표준 신호전달 경로) 값을 nM 단위로 각각 보고한다. PI 데이터는 PDSP 인증되었거나, Blough 등의 2014 문헌, Rickli 등의 2016 문헌, 또는 Almaula 등의 1996 문헌에 있는 것이다. N.R. = 보고되지 않음.

[1007] 실시예 6. 시험관 내 간 대사 및 동역학 중수소 동위원소 효과

[1008] 100 mg의 랫트 간 마이크로솜, NADPH 재생 시스템(1 mM NADP, 1 유닛/ml의 이소시트르산 탈수소효소, 5 mM 이소시트르산, 5 mM 염화마그네슘), 및 25 mM의 인산염 완충액(pH 7.4)로 이루어진 200 μ l의 배지에서 5-MeO-DMT 및 5-MeO-DMT- α , α -d₂(10 μ l의 2 μ M 용액)를 인큐베이션하였다. 300 μ l의 아세토니트릴을 첨가하여 상이한 시점(0 내지 60분)에 반응을 종료시켰다. 생성물 분석을 위해, 침전된 염과 단백질을 원심분리를 이용해 걸러내고, 잔류 용액을 300 μ l의 물로 희석하고, LC/MS(ABS Sciex 4000 QTRAP LC/MS/MS 질량 분광계와 인터페이스된 Agilent 1200 시스템) 내에 주입하였다. 대사 안정성은 주요 부모 피크의 소실 속도를 평가하여 추정하였다. 관찰된 집합적 동적 중수소 동위원소 효과(중수소화되지 않은 분자 대비 중수소화된 분자의 반응 속도 감소)는 실질적으로 150~200%였다. DMT 대 DMT- α , α -d₂ 및 DMT- α , α , β , β -d₄에 대한 이 검정에서 유사한 효과가 관찰되었다. MAO-A 효소 검정에서도 우월성을 보인 DMT-d₁₀에 대해 대사 안정성의 추가적인 강화가 검출되었는데, 이는 -N(CD₃)₂ 치환기의 추가적인 중수소화 효과를 강조하는 것이다.

표 2

RLM 이 존재할 때 4 개의 시험 물품의 대사 안정성 결정 결과

시험 물품	초기 대비 잔여량 (%)							반감기 (분)	CL _{int} (mL/분/ mg (단백질)) ^a
	0 분	5 분	10 분	20 분	30 분	60 분	120 분		
DMT	100	65.2	52.2	41.0	33.2	17.4	4.07	18.2	0.0762
DMT-d ₂	100	67.5	56.6	48.8	43.3	32.0	21.5	37.0	0.0374
DMT-d ₄	100	70.7	59.6	51.8	46.3	34.2	23.7	42.1	0.0329
DMT-d ₁₀	100	72.5	62.2	55.2	50.9	39.6	29.4	55.6	0.0249

^a 고유 제거율(CL_{int})은 CL_{int}=k/P 에 기초하여 계산하였는데, 식 중 k는 제거 속도 상수이고, P는 배양물 중 단백질 농도이다.

[1009]

표 3

hrMAO-A 가 존재할 때 4 개의 시험 물품의 대사 안정성 결정 결과

시험 물품	초기 대비 잔여량 (%)							반감기 (분)	CL _{int} (mL/분/ mg (단백질)) ^a
	0 분	5 분	10 분	20 분	30 분	60 분	120 분		
DMT	100	96.3	90.7	64.8	49.4	18.1	3.95	27.2	0.638
DMT-d ₂	100	106	111	101	97.5	76.0	59.1	>120 (137)	0.126
DMT-d ₄	100	106	111	102	98.2	77.4	61.4	>120 (145)	0.119
DMT-d ₁₀	100	107	112	103	101	82.2	68.6	>120 (180)	0.0953

[1010]

표 4

RLM 이 존재할 때 DMT 의 d₈ 및 d₁₀ 유사체의 대사 안정성 결정 결과

시험 물품	초기 대비 잔여량 (%)							반감기 (분)	CL _{int} (mL/분/ mg (단백질)) ^a
	0 분	5 분	10 분	20 분	30 분	60 분	120 분		
DMT-d ₈	100	69.8	55.9	44.0	39.2	29.7	22.7	30.5	0.0454
DMT-d ₁₀	100	69.3	56.0	44.9	39.3	30.5	23.6	32.2	0.0430
[d ₁₀]/[d ₈] 의 백분율 비율	100	99.3	100.2	101.9	100.2	102.6	103.8	NA	NA

[1011]

표 5

hrMAO-A 가 존재할 때 DMT 의 d₈ 및 d₁₀ 유사체의 대사 안정성 결정 결과

시험 물품	초기 대비 잔여량 (%)							반감기 (분)	CL _{int} (mL/분/ mg (단백질)) ^a
	0 분	5 분	10 분	20 분	30 분	60 분	120 분		
DMT-d ₈	100.0	99.1	94.9	95.1	91.2	80.3	63.9	>120 (196)	0.177
DMT-d ₁₀	100.0	99.0	94.9	95.4	91.4	81.5	65.8	>120 (210)	0.165
[d ₁₀]/[d ₈] 의 백분율 비율	100.0	99.9	100.0	100.4	100.2	101.6	102.9	NA	NA

[1012]

[1013] 실시예 7. 랫트 및 마우스에서의 PK 연구

[1014]

주요 PK 파라미터(중수소화되지 않은 물질 대비 변화율(%)로서 제시됨)는 반감기(T_{1/2}), 곡선 아래 면적(AUC), 생체이용률(F), 및 혈액 대 혈장 비율(BPR)이 포함된 표 3에 제시되어 있다. 중수소화된 트립타민의 약동학을 랫트를 대상으로 연구하였다. 카세트 투여로서 실시한 일반적인 실험에서, 경정맥 카테터를 외과적으로 삽입한 5마리의 Wistar 암컷 랫트(200~250 g)(Charles River, Andover, MA)로 이루어진 2개의 군을 12시간 굶긴 다음, 각 군별로 5 mg/kg의 중수소화된 유사체 및 5 mg/kg의 중수소화되지 않은 관련 유사체를 경구 섭식에 의해 또는 카테터를 통해 투여하였다. 0, 15, 30, 60분, 및 2, 4, 8, 및 24시간 시점에, 생성된 혈장을 LC/MS 분광법을 사용하여 부모분자에 대해 분석하였다. 5마리로 이루어진 2개의 별도 군을 사용해 혈액 대 혈장 비율(BPR)을 결정하였다. 각각의 군을 15분 및 30분 시점에 각각 희생시키고, LC/MS 분광법에 의해 뇌와 혈장에서 부모 약물의 농도를 결정하였다.

표 6

주요 PK 파라미터에 대한 중수소 동위원소 효과(변화율(%)).

화합물	T _{1/2}	AUC	F	BPR, 15 분	BPR, 30 분
PI-α-d ₂	50	75	45	100	150
5-MeO-DMT-α,α-d ₂	30	60	200	120	180

[1015]

[1016] 실시예 8. 시험관 내 효소 검정

[1017]

트립타민계 화합물의 선택적 중수소화의 대사 결과를 2개의 시험관내 검정, 즉 모노아민 산화효소 A(MAO-A) 및 랫트 간 마이크로솜(RLM)에서 확인하였다. 랫트 간 마이크로솜 검정은 트립타민의 대사 운명을 조절하는 생체

내 간 대사의 양호한 대리 검정으로서 간주된다. 인간 간 마이크로솜을 포함하는 다양한 동물 종의 시험관 내 검정에서 유사한 중수소화 결과가 검출되었다.

[1018] 임의의 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 트립타민, 특히 트립타민의 고리와 측쇄를 포함하는 주요 대사 분해 경로는 MAO-A 효소에 의해 조절되는 것으로 가정한다. 결과적으로, 특정 분자의 경우, (N-CH₂ 단편과 같이) 트립타민의 고리의 모이어티에서의 특이적 중수소화는 전체 대사 동역학에 상당한 영향을 미쳐, 본원에서 논의된 트립타민 유도체의 효소 분해를 상당히 둔화시킬 수 있다. 이들 경우에, 중수소화되지 않은 염기 화합물에 비해 MAO-A 및 RLM 검정 모두에서 대사 안정성이 증가한 것으로 관찰되었다. MAO-A 대사가 없는 경우, N-CH₂ 기의 중수소화는 RLM 분해 동역학에 영향을 미치지 않았다. MAO-B 효소에 의해서는 트립타민의 대사가 관찰되지 않았다.

[1019] N-CH₂ 단편의 선택적 중수소화에 적합한 예시적인 화합물 세트를 확립하고 분자의 다른 부분에서의 선택적 중수소화에 관한 추가 정보도 제공하는 시험 결과가 표 7에 요약되어 있다. 최적 피팅 곡선을 사용해 화합물들을 비교하여 반감기, 즉 검정에서 화합물의 50%가 분해되는 시점을 계산하였다.

[1020] hrMAO-A(로트# 8213001) 및 hrMAO 대조군(로트# 1067001)은 XenoTech로부터 구입하였다. 반응 혼합물을 아래에 기술된 것과 같이 제조하였다. 함께 투여된 TA를 각각 1 μM의 최종 농도로 반응 혼합물에 첨가하였다. 양성 대조군인 키누라민(kynuramine)(25 μM)을 TA와 동시에 별도의 반응에서 수행하였다. 반응 혼합물(TA 또는 키누라민 없음)을 37°C의 진탕 수조에서 5분 동안 평형화시켰다. TA 또는 키누라민을 첨가하여 반응을 개시하고, 혼합물을 37°C의 진탕 수조에서 인큐베이션하였다. TA 반응 혼합물의 분획(100 μL)을 0, 5, 10, 20, 30, 60, 및 120분에 꺼냈다. 양성 대조군 반응 혼합물의 분획(100 μL)을 0분 및 30분에 꺼냈다. TA 및 키누라민 샘플을 0.1% 포름산을 함유하는 100 μL의 얼음처럼 차가운 100% MeCN 및 IS와 즉시 합쳐서 반응을 종료시켰다. 그런 다음, 샘플을 혼합하고 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. 모든 TA 샘플을 LC-HRAMS로 검정하였다. 각 시점에서의 PARR(분석물 대 IS)을 0시간 시점의 PARR과 비교하여 각 시점의 잔여 백분율을 결정하였다. 반응 조성물: hrMAO 0.02 mg/mL; 인산칼륨, pH 7.4 100 mM; 염화마그네슘 5 mM; 시험 물질 (각각) 1 μM.

[1021] 100 mg의 랫트 간 마이크로솜, NADPH 재생 시스템(1 mM NADP, 1 유닛/ml의 이소시트르산 탈수소효소, 5 mM 이소시트르산, 5 mM 염화마그네슘), 및 25 mM의 인산염 완충액(pH 7.4)로 이루어진 200 μl의 배지에서 기질을 인큐베이션하였다. 300 μl의 아세트니트릴을 첨가하여 상이한 시점(0, 5, 10, 20, 30, 60, 및 120분)에 반응을 종료시켰다. 생성물 분석을 위해, 침전된 염과 단백질을 원심분리를 이용해 걸러내고, 잔류 용액을 300 μl의 물로 희석하고, LC/MS(ABS Sciex 4000 QTRAP LC/MS/MS 질량 분광계와 인터페이스된 Agilent 1200 시스템) 내에 주입하였다. 대사 안정성은 주요 부모 피크의 소실 속도를 평가하여 추정하였다.

표 7

시험관 내 MAO-A 및 RLM 검정의 결과

R ₈	R ₉	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	X _{1,2}	Y _{1,2}	MAO (%)	RLM (%)
노르-트립타민										
CH ₃	H	H	H	H	H	H	H,H	H,H	R	R
CH ₃	H	H	H	H	H	H	D,D	D,D	622	189
CH ₃	H	H	H	H	H	H	D,D	H,H	578	182
CD ₃	H	H	H	H	H	H	D,D	D,D	711	214
CD ₃	H	H	H	H	H	H	D,D	H,H	744	207
C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	H,H	H,H	R	R
C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	D,D	D,D	140	142
C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	D,D	H,H	145	138
C ₂ D ₅	H	H	H	H	H	H	D,D	D,D	166	159
C ₂ D ₅	H	H	H	H	H	H	D,D	H,H	170	151
i-C ₃ H ₇	H	H	H	H	H	H	H,H	H,H	NR	R
i-C ₃ H ₇	H	H	H	H	H	H	D,D	D,D	NR	[106]
i-C ₃ H ₇	D	D	D	D	D	D	H,H	H,H	NR	145
알릴	H	H	H	H	H	H	H,H	H,H	NR	R
4-OH-노르-트립타민										
CH ₃	H	H	OH	H	H	H	H,H	H,H	R	R
CH ₃	H	H	OH	H	H	H	D,D	D,D	396	160
CH ₃	H	H	OH	H	H	H	D,D	H,H	395	154
CD ₃	H	H	OH	H	H	H	D,D	D,D	459	173
CD ₃	H	H	OH	H	H	H	D,D	H,H	466	163
C ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	H	H,H	H,H	NR	R
C ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	H	D,D	D,D	NR	[94]
C ₂ D ₅	H	H	OH	H	H	H	D,D	D,D	NR	[93]
C ₂ H ₅	D	D	OH	D	H	H	H,H	H,H	NR	R
i-C ₃ H ₇	H	H	OH	H	H	H	H,H	H,H	NR	R
i-C ₃ H ₇	H	H	OH	H	H	H	D,D	D,D	NR	[108]
i-C ₃ H ₇	D	D	OH	D	D	D	H,H	H,H	NR	131
N,N-디알킬 트립타민										
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H,H	H,H	R	R
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	D,D	D,D	162	131
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	D,D	H,H	168	121
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H,H	H,H	NR	R
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H	D,D	D,D	NR	[105]
알릴	알릴	H	H	H	H	H	H,H	H,H	NR	R
알릴	알릴	H	H	H	H	H	D,D	D,D	NR	[106]
i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	H	H,H	H,H	NR	R
i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	H	D,D	D,D	NR	[97]
i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	D	OH	D	D	D	H,H	H,H	NR	167

[1022]

4-OMe 트립타민

CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H,H	R	R
CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	D,D	D,D	325 190
CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	D,D	H,H	335 185
CH ₃	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	H	H	H,H	H,H	R R
CH ₃	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	H	H	D,D	H,H	281 163
CH ₃	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	H	H	D,D	D,D	291 161
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	OCH ₃	H	H	H	H,H	H,H	NR R

5-OH 트립타민

CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H	H	H,H	H,H	R R
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H	H	D,D	D,D	418 136
CH ₃	CH ₃	H	H	OH	H	H	D,D	H,H	415 133
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	H,H	H,H	R R
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	D,D	H,H	173 132
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	D,D	D,D	179 144
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	H,H	H,H	NR R
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	OH	H	H	D,D	D,D	NR [106]

5-OMe 트립타민

CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H,H	H,H	R R
CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	D,D	H,H	227 185
CH ₃	CH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	D,D	D,D	229 184
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	H	H,H	H,H	R R
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	H	D,D	D,D	132 115
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	H	D,D	H,H	126 117
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	H	H,H	H,H	NR R
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	OCH ₃	H	H	D,D	D,D	NR [95]
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	D	D	OCH ₃	D	D	H,H	H,H	NR 172
CD ₃	CD ₃	H	H	OCD ₃	H	H	D,D	D,D	372 299
CD ₃	CD ₃	H	H	OCD ₃	H	H	D,D	H,H	366 288
CH ₃	CH ₃	H	H	OCD ₃	H	H	H,H	H,H	[109] 151

DMT

CH ₃	CH ₃	D	D	D	D	D	H,H	H,H	[103] [106]
CH ₃	CH ₃	D	D	D	D	D	D,D	D,D	551 243
CD ₃	CD ₃	D	D	D	D	D	D,D	D,D	643 325

- 대사 검정에서의 반감기 구별은 중수소화되지 않은 관련 화합물 대비 백분율(%)로서 제시함
 - R은 실질적으로 대사되었음을 의미함
 - NR은 마지막 검정 시점(120 분)에 대사되지 않았음을 의미함
 - 대괄호 안의 값은 10% 차이 이내이며(검정 정확도), 이는 중수소화가 대사에 영향을 미치지 않는다는 것을 나타냄

[1023]

[1024]

표 7에서 알 수 있듯이, N-Me 및 N-Et 치환기를 갖는 트립타민계 기질뿐만 아니라 N,N-Me,Et 치환기와 같이 비대칭적으로 치환된 기질의 경우 MAO-A 대사 활성이 있는 반면, N,N-Et 모이어티를 갖는 트립타민계 기질의 경우 MAO-A 대사 활성이 관찰되지 않았다. 결과적으로, -N-CH₂-CH₂ 및 N-R₈,R₉ 단편에서 N,N-Et 및 더 높은 알킬 사슬, 예를 들어 i-Pr 및 알릴 중수소화를 갖는 트립타민계 기질은 MAO-A 및 RLM 검정 모두에서 대사 결과가 관찰되지 않았다. 중수소화되지 않은 염기성 기질에 대한 대사 활성과 비교하여, 에틸렌 브리지의 4-중수소화 또는 알파 탄소에서의 선택적 2-중수소화는 MAO-A 작용에 대해 기질을 안정화시켰고, 효소 분해를 둔화시켰다. N-R₈,R₉ 단편에서의 중수소화는 표 7에서 보이는 것과 같이 MAO-A 작용에 대해 기질을 추가로 안정화시켰다. 페닐 고리에서의 추가적인 중수소화로 과-중수소화된 DMT-d₁₅는, RLM 검정에서 관찰된 고리와 모이어티에서 선택적으로 중수소화된 DMT-d₁₀과 비교해 반감기를 개선하기 않았다. 그러나, 페닐 고리 중수소화는 MAO-A 대사가 없는 트립타민의 RLM 대사를 둔화시키는 역할을 하는 것으로 관찰된다. 임의의 특정 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, CYP 이소형과 같은 MAO 이외의 효소가 트립타민계 기질의 대사에 기여하여 고리-하이드록실화된 대사산물을 생성하는 것으로 여겨진다. CYP 효소의 관여는, 중수소화되지 않은 5-OMe 치환된 트립토판 대비 둔화된 -OMe 중수소화된 트립토판의 RLM 대사에도 관여하는 것으로 여겨진다.

- [1025] 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 구성물이 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 구성물 및 방법의 범주 내에 속하는 것으로 간주된다는 것을 이해해야 한다.
- [1026] 본원에 기술된 임의의 단일 용어, 단일 요소, 단일 문구, 용어 군, 문구 군, 또는 요소 군은 각각 청구범위로부터 구체적으로 배제될 수 있다.
- [1027] 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.
- [1028] 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.
- [1029] 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.