



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2013-0081319  
 (43) 공개일자 2013년07월16일

- |   |  |
|---|--|
| (51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br>A61K 38/02 (2006.01) A61K 31/197 (2006.01)<br>A61K 31/198 (2006.01)<br>(21) 출원번호 10-2013-7015399(분할)<br>(22) 출원일자(국제) 2004년07월29일<br>심사청구일자 없음<br>(62) 원출원 특허 10-2012-7022817<br>원출원일자(국제) 2004년07월29일<br>심사청구일자 2012년08월31일<br>(85) 번역문제출일자 2013년06월14일<br>(86) 국제출원번호 PCT/US2004/024901<br>(87) 국제공개번호 WO 2005/046575<br>국제공개일자 2005년05월26일<br>(30) 우선권주장<br>60/491,331 2003년07월29일 미국(US) | (71) 출원인<br>시그너처 알 앤드 디 홀딩스, 엘엘씨<br>미국, 텍사스 75002, 알랜, 스티븐 로드 1415<br>(72) 발명자<br>챠드란, 브이., 라비<br>미국, 텍사스 75080, 리차드슨, 수트 1722, 더블<br>류. 리너 로드800<br>(74) 대리인<br>허용록 |
|---|--|

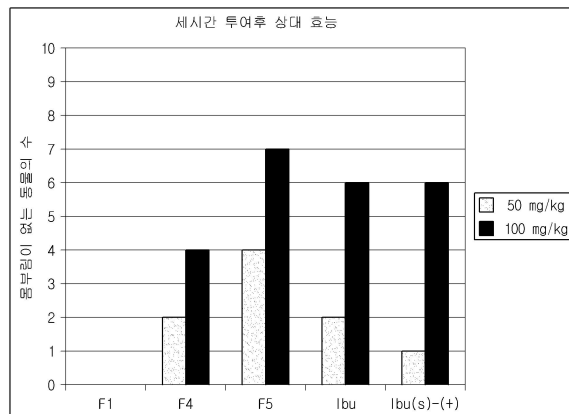
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **아미노산 프로드럭**

**(57) 요약**

본 발명은 하이드록시, 아미노, 카르복시 또는 아실화 유도체를 그 위에 갖는 약제 또는 의약품에 결합된 아미노산을 포함하는 프로드럭에 관한 것이다. 상기 프로드럭은 그 프로드럭이 만들어지게 된 약제로서 동일한 유용함을 가지나, 그것은 향상된 치료적 성질들을 갖는다. 사실은, 본 발명의 프로드럭은 본원에서 정의된 바와 같은 치료적 품질의 2개 이상을 향상시킨다. 본 발명은 또한 동일한 것을 함유하는 약학적 조성물들에 관한 것이다.

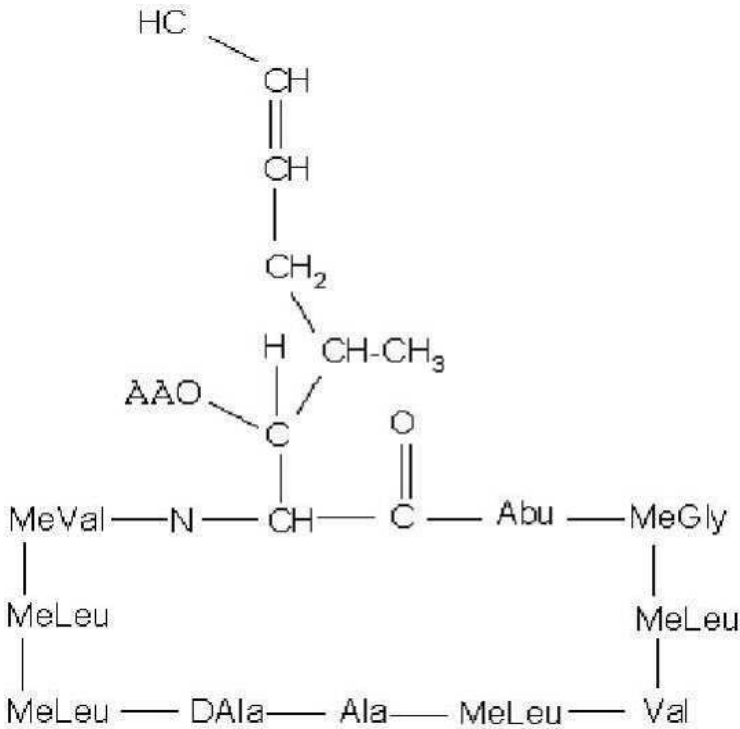
**대표도 - 도2**



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식의 치료적 유효량을 포함하는 약학 조성물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:



**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 약학적 화합물의 아미노산 유도체와, 이러한 약제와 이러한 약제를 함유하는 약학적 조성물의 투여에 의해 개선되는 특정한 질환을 치료하는 방법들에 관한 것이다. 본 발명은 이러한 약제에 대해 공유 결합(covalent bond)된 담체(carrier)와 같이 아미노산을 사용하는 다양한 약제에서의 많은 물리화학적, 생물약학적 및 임상적인 효능의 개선을 포함한다.

**배경기술**

[0002] 기능장애(disorder), 만성적 질병(malady), 특정 질환(disease)들을 치료하기 위한 화학적 화합물들의 개발이 더욱더 어려워지고 비용도 많이 들고 있다. 그러한 개발에 대한 성공의 확률이 종종 비관적으로 낮다. 게다가, 그 개발에 대한 시간이 10년에 다다르거나 또는 10년이 넘어설 수 있어서, 수많은 환자들을 더 연장된 기간 동안 아무 치료법이 없이 남겨두게 되었다.

[0003] 심지어 효과가 있는 약학적 화합물들이 개발된 경우에서도, 그 투여와 연관된 부작용들이 종종 있다. 이들 부작용들은 몇몇의 현존하는 약학적 화합물들의 효력에 영향을 미치는 심미적, 그리고 약동학적 방해자(baffler)들을 포함할 수 있는데, 예를 들어, 약학적 화합물 또는 조성물의 불쾌한 맛 또는 냄새가 투여 계획(administration regimen)에 대한 환자의 순응(patient compliance)에 중대한 장벽이 될 수 있다. 약학적 화합물의 원하지 않는 용해도 특성은 균질 조성물의 제형에 어려움을 야기할 수 있다. 공지된 약학적 화합물들과 연관된 다른 단점들은 다음을 포함한다: 경구적으로 투여되는 제형들의 낮은 흡수도; 경구용 제형들에서 그 약학

적 화합물들의 낮은 생체이용률(bioavailability); 투여량 비례성의 부족; 시험관 내(in vitro)와 생체내(in vivo)에서 약학적 화합물들의 낮은 안정성; 혈관/뇌 관문(blood/brain barrier)의 낮은 침투력; 약학적 화합물들이 간을 통과할 때 과도한 초회 통과 대사(first-pass metabolism); 과도한 장간 재순환(enterohepatic recirculation); 낮은 흡수율; 작용 위치에서 효과가 없는 화합물 방출; 과도한 자극, 예를 들어, 위-장관 자극(irritability) 그리고/또는 궤양화(ulceration); 비경구적으로 투여된 약학적 화합물들과 조성물들의 통증을 일으키는 주사제; 몇몇 약학적 화합물들과 조성물들에 요구되는 과도하게 높은 투여량과, 그리고 다른 원하지 않는 특징들. 몇몇 약학적 화합물들은 몸에 투여되어, 해로운 효과를 갖는 독성의 부산물(by-product)을 생산한다.

[0004] 이 기술에서 매우 다양한 질환들의 치료를 위한 새로운 화학적 화합물들을 계속해서 연구하고 있으며, 상기 언급된 공지된 약학적 화합물들의 단점들을 극복하기 위해 성질들을 개선시키고 있다.

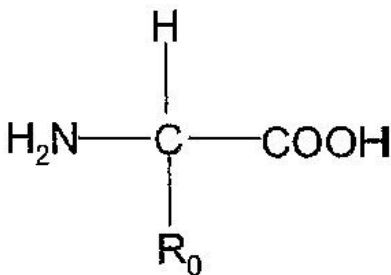
[0005] 본 발명은 프로드럭을 제조함에 의해서 현재 시판하고 있는 약제들과 연관된 많은 문제점들을 극복했다. 프로드럭의 개념은 잘 알려져 있고, 문헌에 그러한 프로드럭들의 많은 예들이 수재되어 있으며, 스타틴(statin)계 약제들, ACE 억제제(ACE inhibitors), 아시클로비르(Acyclovir)와 같은 항바이러스 약제들과 그 유사류와 같은 다양한 그룹들을 포함하며, 시판되어 구입가능한 많은 프로드럭들이 있다. 그러나 본 발명은 프로드럭을 제조하기 위해 일부분(moiety)으로 아미노산을 사용한다. 본 발명의 프로드럭들은 수많은 장점들을 갖는다. 예를 들어, 아미노산 프로드럭들이 경구, 정맥주입(IV), 직장 또는 다른 그런 방법들과 같은 수많은 경로들로 투여될 때, 이 프로드럭들은 활성 약제(active drug) 분자들로 전환된다. 아미노산 프로드럭의 중대한 장점은 그것이 무독성이며, 그에 의해 몸속으로 소화되거나 또는 안전하게 배설된다는 것이다. 이것은 프로모이어티(promoiety) 자체로서 독성인 스타틴계 약제들, 에날라프릴(Enalapril), 베나자프릴(Benazapril) 및 ACE 억제제의 유사 그룹과, 매우 독성이 높고, 그에 의해 활성 약제의 치료 지수(therapeutic index)가 감소되는 피복실(pivoxil), 이소프로필(isopropyl), 악세틸(Axetil), 실레섹틸(Cilexetil) 및 그 유사군들과 같은 수많은 항생제들과 같이 시판되어 구입가능한 많은 프로드럭들에 의해 나타나는 특징들과 꽤 다르다. 반면에, 본원의 하기에서 나타낸 바와 같이, 본 발명의 아미노산 프로드럭들은 또한 수많은 장점들을 제공한다.

**발명의 내용**

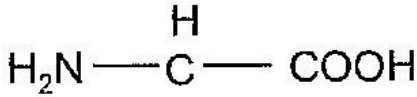
**과제의 해결 수단**

[0006] 본 발명은 약학적 화합물에 공유 결합된 아미노산을 갖는 약학적으로 활성의 프로드럭에 관한 것이며, 이는 상기 아미노산 프로드럭을 형성하며, 포유류와 같은 피검체에 이러한 형태로 투여된다.

[0007] 아미노산은 그 자체와 약제 사이에 다양한 유형의 결합(linkage)을 형성하는 것이 가능하기 때문에 프로드럭으로서 사용되는 이상적 모델이다. 정의에 의해, 아미노산은 그들 상에 2개 이상의 작용기(functional group)를 갖는데, 아미노기(NH<sub>2</sub>) 및 카르복시기(COOH)이다. 예를 들어, 알파-아미노산은 잘 공지된 구조를 갖는데,



[0008]  
 [0009] 여기서, R<sub>0</sub>는 아미노산 측면 그룹(side group) 또는 사슬(chain)이다. 본원에서 정의된



는 아미노산의 주 사슬이다. 그러므로, 예를 들어, 주 사슬에서 아미노기와 카르복실기 외에, 측쇄(side chain)가 그 위에 작용기들을 가질 수 있다. 아미노산과 약제 사이에서 일어나는 공유 결합을 가능하게 하게 하는 것이 아미노산 부분 상의 작용기이다.

[0010] 본 발명에서 유용한 약제 또는 의약품은 그 약제가 아미노산과 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있도록 하는 그 화합물 상의 작용기들을 함유한다. 약제들에 존재하는 작용기들의 예는 NH<sub>2</sub>, OH, COOH, 또는 에스테르, 아마이드 등과 같은 그의 산 유도체를 포함한다.

[0011] 약학적 화합물과 아미노산 사이의 결합 양식은 다음과 같을 수 있다:

[0012] 1) 카르복실산(carboxylic acid)과 알콜 또는 페놀릭 하이드록실(phenolic hydroxyl)기의 응축(condensation), 또는 에스테르 교환반응(transesterification)으로부터 일어난 에스테르 결합(-CO-O-), 예를 들어:

[0013] a) 약학적 화합물이 지방족(aliphatic) 또는 방향족(aromatic) 하이드록실기를 갖는 경우, 에스테르 결합은 에스테르 반응 조건 하에서 아미노산의 주사슬 카르복실산기로 형성될 수 있다; 또는

[0014] b) 약학적 화합물이 지방족 또는 방향족 하이드록실기를 갖고 있고 아미노산이 측쇄 카르복실산기를 갖는 경우, 에스테르 결합은 에스테르반응 조건 하에서 그 둘 사이에서 형성될 수 있다; 또는

[0015] c) 약학적 화합물이 카르복실산기를 갖고 있고 아미노산이 측쇄 지방족 또는 방향족 하이드록실기를 갖는 경우, 에스테르 결합은 에스테르반응 조건 하에서 그 둘 사이에서 형성될 수 있다; 또는

[0016] d) 약학적 화합물이 치환되었거나 또는 치환되지 않은 아실옥시(acyloxy) (예를 들어, 알콕시-(alkoxy-) 또는 아릴알콕시-(aryloxy-), 아릴옥시 카르보닐-(aryloxy carbonyl)) 치환체(substituent)(화합물-O-CO-치환체)를 갖는 에스테르기를 갖고, 아미노산이 주사슬 카르복실산기를 갖는 경우, 에스테르 결합은 에스테르 교환반응을 통하여 그 둘 사이에서 형성될 수 있다; 또는

[0017] e) 약학적 화합물이 치환되었거나 또는 치환되지 않은 아실옥시 (예를 들어, 알콕시- 또는 아릴알콕시-, 아릴옥시 카르보닐-) 치환체(화합물-O-CO-치환체)를 갖는 에스테르기를 갖고, 아미노산이 측쇄 카르복실산기를 갖는 경우, 에스테르 결합은 에스테르 교환반응을 통하여 그 둘 사이에서 형성될 수 있다; 또는

[0018] f) 약학적 화합물이 치환되었거나 또는 치환되지 않은 아실옥시 (예를 들어, 알콕시- 또는 아릴알콕시-, 아릴옥시 카르보닐-) 치환체(화합물-O-CO-치환체)를 갖는 에스테르기를 갖고, 아미노산이 측쇄 지방족 또는 방향족 하이드록실기를 갖는 경우, 에스테르 결합은 에스테르 교환반응을 통하여 그 둘 사이에서 형성될 수 있다; 또는

[0019] g) 알콜과 카르복실산 부분들은 동일한 분자 상에 있을 수 있으므로 그들은 내재성 에스테르를 형성할 수 있다. 예를 들어, 가바펜틴(Gabapentin)과 같은 어떤 화합물은 에스테르 형성 조건 하에서 내재성 에스테르를 형성할 수 있고, 또한 그것이 본 발명의 범위에 포함된다.

[0020] 2) 카르복실산과 아민(amine)의 응축을 통해 생겨난 아마이드 결합(amide bond (-CO-NH-)), 예를 들어:

[0021] a) 약학적 화합물이 아미노기를 갖고, 아미노산이 주사슬 카르복실산기를 갖는 경우, 아마이드는 아마이드 형성 조건 하에서 형성될 수 있다; 또는

[0022] b) 약학적 화합물이 아미노기를 갖고, 아미노산이 측쇄 카르복실산기를 갖는 경우, 아마이드 결합은 아마이드 형성 조건 하에서 그 둘 사이에서 형성될 수 있다; 또는

[0023] c) 약학적 화합물이 카르복실산기를 갖고, 아미노산이 주사슬 아미노기를 갖는 경우, 아마이드 결합은 아마이드 형성 조건 하에서 그 둘 사이에서 형성될 수 있다; 또는

[0024] d) 약학적 화합물이 카르복실산기를 갖고, 아미노산이 측쇄 아미노기를 갖는 경우, 아마이드 결합은 아마이드 형성 조건 하에서 그 둘 사이에서 형성될 수 있다.

[0025] 따라서, 본 발명은 이에 의해서 형성된 프로드럭들에 관한 것이다. 본원의 하기에서 나타낸 바와 같이, 형성된 프로드럭은 장점들을 갖는데, 그것에 결합된 아미노산이 없는 약제에 관련되어 인식되지 않는 것이다. 예를 들어, 그것은 생체이용률, 효능을 개선하고, 독성을 감소시키며, 물에서 더 큰 용해도를 나타내고, 그리고/또한 세포막 속으로 또는 혈관 뇌 관문을 통과하는 약제의 능력을 개선할 수 있고, 위장관 자극과 같은 부작용들을 덜 나타내면서, 치료 지수 등을 향상시킬 수 있다.

[0026] 따라서 본 발명은 약제의 치료 품질을 개선하는 방법에 관한 것으로, 치료 품질의 개선은 개선된 효능, 향상된 치료 지수, 포유류의 체액에서 증가된 용해도, 세포막으로의 개선된 통과, 혈관 뇌 관문으로의 개선된 통과, 현저히 감소된 자극 그리고/또는 궤양화, 감소된 독성, 그리고 비-프로드럭 형태로 환자에게 투여된 상응하는 약제에 관한 향상된 흡수율 등과 같은 감소된 부작용들로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 상기 방법은 이들 사이의 공유 결합을 형성하기 위해 아미노산과 그 약제를 반응시키는 것 및 환자에게 그 생성물( 여기서 "프로드럭" 이후에)을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 프로드럭들은 1개 이상의 개선된 품질을 갖는다. 사실은, 바람직하게는 상기 프로드럭들은 본원에서 언급된 개선된 품질 중에서 2개 이상을 나타낸다. 상기 프로드럭들의 다른 장점은 아미노산들의 광범위한 이용가능성 및 상기 반응들이 용이하게 일어나는 것을 포함한다. 아미드를 형성하는 반응은 일반적으로 효율적이고 그 수율은 매우 높으며, 가능하게 약 70% 이상, 더 바람직하게는 80% 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 90% 이상이다.

**도면의 간단한 설명**

[0027] 도 1은 (±)이부프로펜(ibuprofen)의 L-세린 에스테르(F1), (±)이부프로펜의 L-트레오닌 에스테르(F2) 그리고 (±)이부프로펜의 L-하이드록시프롤린 에스테르(F3), (±)이부프로펜(즉, 라세미 혼합물(racemic mixture)) 및 이부프로펜(S)(+)의 효능을 1시간의 투여 후에, 알비노 쥐(Albino mice)에서 아세틸콜린(Acetylcholine)으로 유도된 몸부림에 대한 길항적 성질에 근거하여 도식적으로 비교한 것이다.

도 2는 (±)이부프로펜의 L-세린 에스테르(F1), (±)이부프로펜의 L-트레오닌 에스테르(F2) 그리고 (±)이부프로펜의 L-하이드록시프롤린 에스테르(F3), (±)이부프로펜 및 (S)(+)이부프로펜의 효능을 3시간의 투여 후에, 알비노 쥐에서 아세틸콜린으로 유도된 몸부림에 대한 길항적 성질에 근거하여 도식적으로 비교한 것이다.

도 3은 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid)의 L-세린 에스테르에 대한 수 분내의 평균 응고 시간(mean clotting time(MCT))에 대한 투여량의 반응 관계성을 도식적으로 보여주고 있다 (제형 1).

도 4는 아세틸살리실산의 L-하이드록시프롤린 에스테르에 대한 수 분내의 평균 응고 시간에 대한 투여량의 반응 관계성을 도식적으로 보여주고 있다(제형 2).

도 5는 아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르에 대한 수 분내의 평균 응고 시간에 대한 투여량의 반응 관계성을 도식적으로 보여주고 있다(제형 3).

도 6은 대조군(아세틸살리실산)에 대한 수 분내의 평균 응고 시간에 대한 투여량의 반응 관계성을 도식적으로 보여주고 있다.

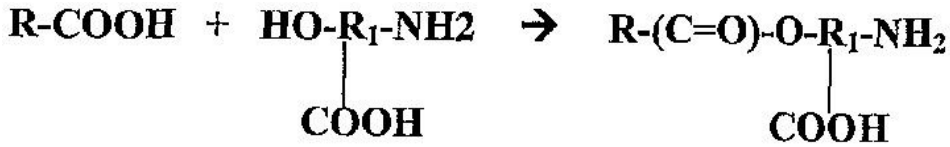
도 7은 L-세린 (아세틸살리실산의 에스테르)(F. 1), 아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르(F. 2), 아세틸살리실산의 L-하이드록시프롤린 에스테르(F. 3), 그리고 아세틸살리실산(PC)의 효능을 수 분내의 평균 응고 시간의 관계로서 도식적으로 비교하고 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0028] **본 발명의 상세한 설명**

[0029] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제(drug)", "의약품(medicament)", 그리고 "약학적(pharmaceutical)"은 상호 교환이 가능하도록 사용되고, 그것에 아미노산의 결합이 없이 환자에게 투여되는 활성 화합물을 말한다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 상기 약제는 NH<sub>2</sub>, OH, COOH 또는 그의 아실화 유도체들(acylating derivatives)(예를 들어, 에스테르, 안하이드라이드(anhydride), 아미드 및 기타 등등) 및 기타 등등과 같은 아

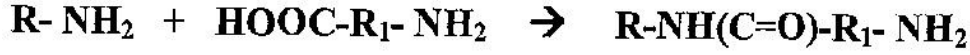




[0042]

[0043] 약제                    하이드록시 아미노산                    아미노산 에스테르 프로드럭

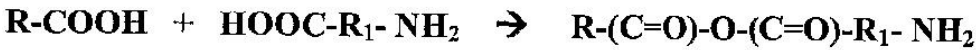
[0044] **반응 계획 C:** 약제의 아민 기는 아미드 프로드럭을 형성하기 위하여 아미노산의 카르복실기와 반응한다.



[0045]

[0046] 약제                                    아미노산                                    아미노산 아미드 프로드럭

[0047] **반응 계획D :** 약제의 카르복실기는 안하이드라이드 프로드럭을 형성하기 위하여 아미노산의 카르복실기와 반응한다.



[0048]

[0049] 약제                                    아미노산                                    아미노산 안하이드라이드 프로드럭

[0050] **반응 계획 E:** 약제의 아민 기는 아조(azo) 프로드럭 유도체를 형성하기 위하여 아미노산의 아민 기와 반응한다.



[0051]

[0052] 약제                                    아미노산                                    아미노산 아조 프로드럭

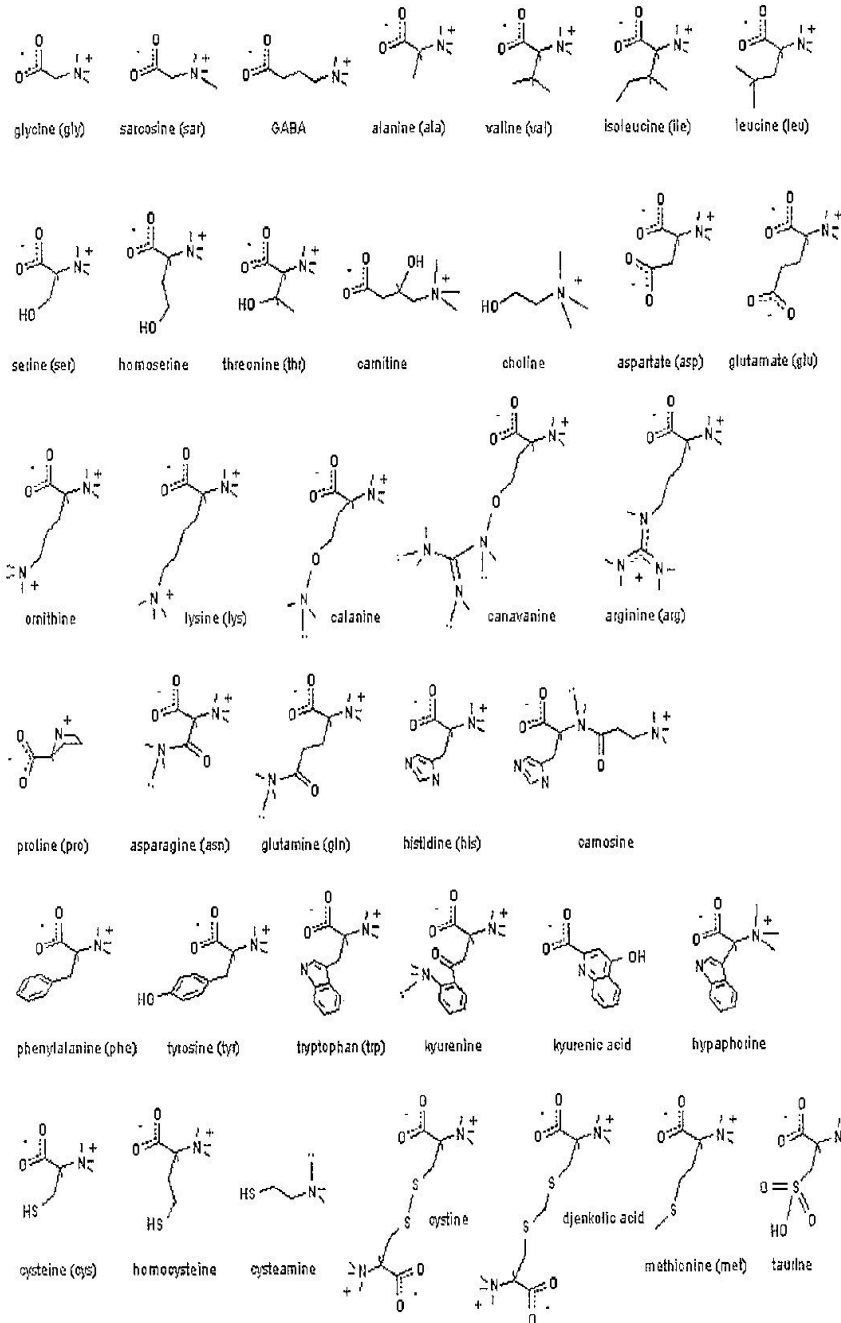
[0053] **반응 계획 F:** 약제의 카르복실기는 아미드 프로드럭을 형성하기 위하여 아미노산의 아민 기와 반응한다.



[0054]

[0055] 약제                                    아미노산                                    아미노산 아미드 프로드럭

[0056] 상기 계획 A-F에서, 사용된 바람직한 아미노산들은 아래에 도시된다:



[0057]

[0058] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "아미노산"은 그 안에 카르복실기(COOH) 및 아미노기(NH<sub>2</sub>) 또는 그의 들을 갖는 유기 화합물을 말한다. 용액에서, 이들 두 말단기들은 이온화하여 양성이온(zwitterion)으로 확인된 전체적으로 중성인 물질을 통해 이중으로 이온화된 물질을 형성한다. 아민은 카르복실기에 전자를 공여해주고 그 이온의 말단들은 극성의 물분자들에 의한 수용액에서 안정화된다.

[0059] 아미노산들을 서로 분별해낼 수 있는 것이 측기들이다. 리신 같은 몇몇 아미노산들은 측쇄 상에 아미노기들을 갖는다; 다른 아미노산들은 트레오닌, 세린, 하이드록시프롤린 및 티로신과 같이 하이드록시기들을 함유하는 측쇄들을 갖는다; 몇몇 아미노산들은 글루타민산 또는 아스파르트산과 같이 측쇄 상에 카르복시기들을 갖는다. 측쇄 상의 작용기들은 또한 에스테르, 아마이드 및 기타 등등과 같이 약제와 공유결합을 형성할 수 있다. 이 측기들이 하이드록시기와 같이 이들 결합에 관련되었을 때, 그 결합이 OAA로서 묘사될 것이고, AA는 하이드록시기를 갖는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기(residue)이나, 그 하이드록시기는 가지지 않는다. 이 정의에 의한 AA는 에스테르를 형성하는 반응에 참가하기 때문에 그 하이드록시 측기가 없는 아미노산을 일컫는 것이다. 게다가, 아미노

산의 하이드록시기와 그 약제의 OH기 사이에서 에스테르가 형성될 때. 카르복시기 상의 하이드록시기는 그 하이드록시기의 수소를 갖는 부산물을 형성하고, 따라서, 그 생성된 생성물은 카르복시기 상에 OH기를 갖지는 않지만, 그 아실(acyl) 부분은 갖는다. 그 결합이 C(=O)-NHAA으로 표현될 때, 이것은 아미노산이 그 약제의 카르복시기와 아미노산의 아미노기 사이에서 아미드 결합으로서 형성된다는 것을 의미한다. 그러나, 기술된 대로, 아미드 결합으로부터의 NH기는 그 아미노산으로부터 나온 것이므로, AA는 그 아미노기가 없는 아미노산인 것이다.

[0060] 바람직한 아미노산은 자연적으로 발생된 아미노산들이다. 더욱 바람직한 것은 아미노산들이 α-아미노산인 것이다. 또한 바람직한 것은 아미노산들이 L-배열(L-configuration)로 있는 것이다. 바람직한 아미노산들은 20가지 필수 아미노산들을 포함한다. 바람직한 아미노산들은 리신(Lysine)(Lys), 로이신(Leucine) (Leu), 이소로이신(Isoleucine)(Ile), 글리신(Glycine)(Gly), 아스파르트산(Aspartic Acid)(Asp), 글루탐산(Glutamic Acid)(Glu), 메티오닌(Methionine)(Met), 알라닌(Alanine)(Ala), 발린(Valine)(Val), 프롤린(Proline)(Pro), 히스티딘(Histidine)(His), 티로신(Tyrosine)(Tyr), 세린(Serine)(Ser), 노르로이신(Norleucine)(Nor), 아르기닌(Arginine)(Arg), 페닐알라닌(Phenylalanine)(Phe), 트립토판(Tryptophan)(Trp), 하이드록시프롤린(Hydroxyproline)(Hyp), 호모세린(Homoserine)(Hsr), 카르니틴(Carnitine)(Car), 오르니틴(Ornithine)(Ort), 카나바닌(Canavanine)(Cav), 아스파라긴(Asparagine)(Asn), 글루타민(Glutamine)(Gln), 카로신(Carnosine)(Can), 타우린(Taurine)(Tau), 드젠콜릭산(djenkolic Acid)(Djk), 감마-아미노부틸산(γ-aminobutyric Acid)(GABA), 시스테인(Cysteine) (Cys), 시스틴(Cystine)(Dcy), 사르코신(Sarcosine)(Sar), 트레오닌(Trenine)(Thr) 및 기타 등등이다. 더욱더 바람직한 아미노산들은 20가지 필수 아미노산들. Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 및 Ser이다.

[0061] 프로드럭들은 아미노산과 반응할 수 있는 그의 기를 갖는 약제로부터 제조된다.

[0062] 다양한 계획들에 따라서 아미노산들과 반응하는 바람직한 약제들은 다음과 같다:

[0063] 반응 계획들

[0064] 약제	A	B	C	D	E	F
[0065] 시클로스포린(Cyclosporins)	YES					
[0066] 로피나비르(Lopinavir)	YES	YES		YES		
[0067] 리토나비르(Ritonavir)	YES	YES		YES		
[0068] 세프디니르(Cefdinir)	YES	YES	YES	YES	YES	
[0069] 질루톤(Zileuton)	YES		YES		YES	
[0070] 넬피나비르(Nelfinavir)	YES	YES		YES		
[0071] 플라복세이트(Flavoxate)	YES		YES		YES	
[0072] 칸디사르텐(Candesarten)	YES	YES	YES	YES	YES	
[0073] 프로포폴(Propofol)	YES					
[0074] 니솔디핀(Nisoldipine)	YES	YES	YES	YES	YES	
[0075] 암로디핀(Amlodipine)	YES	YES	YES	YES	YES	
[0076] 시프로플록사신(Ciprofloxacin)	YES	YES		YES		
[0077] 오플록사신(Ofloxacin)	YES	YES	YES		YES	
[0078] 포시노프릴(Fosinopril)	YES		YES		YES	
[0079] 에날라프릴(Enalapril)	YES		YES		YES	
[0080] 라미프릴(Ramipril)	YES		YES		YES	
[0081] 베나제프릴(Benazepril)	YES		YES		YES	

[0082]	모엑시프릴(Moexipril)		YES		YES		YES
[0083]	트랜도라프릴(Trandolapril)		YES		YES		YES
[0084]	크로모린(Cromolyn)	YES	YES		YES		YES
[0085]	아목시실린(Amoxicillin)	YES	YES	YES	YES	YES	YES
[0086]	세푸록심(Cefuroxime)	YES	YES	YES	YES	YES	YES
[0087]	세프타지미드(Ceftazimide)	YES	YES	YES	YES	YES	YES
[0088]	세프포독심(Cefpodoxime)	YES	YES	YES	YES	YES	YES
[0089]	아토바쿠온(Atovaquone)	YES					
[0090]	간시클로비르(Gancyclovir)	YES		YES		YES	
[0091]	펜시클로비르(Penciclovir)	YES		YES		YES	
[0092]	팜시클로비르(Famciclovir)	YES		YES		YES	
[0093]	아실클로비르(Acyclovir)	YES		YES		YES	
[0094]	니아신(Niacin)		YES		YES		YES
[0095]	벡사로텐(Bexarotene)		YES		YES		YES
[0096]	프로폭시펜(Propoxyphene)	YES					
[0097]	살사레이트(Salsalate)	YES	YES		YES		YES
[0098]	아세트아미노펜(Acetaminophen)	YES					
[0099]	이부프로펜(Ibuprofen)		YES		YES		YES
[0100]	로바스타틴(Lovastatin)	YES	YES		YES		YES
[0101]	시마바스타틴(Simvastatin)	YES	YES		YES		YES
[0102]	아토르바스타틴(Atorvastatin)	YES	YES		YES		YES
[0103]	프라바스타틴(Pravastatin)	YES	YES		YES		YES
[0104]	플루바스타틴(Fluvastatin)	YES	YES		YES		YES
[0105]	나도롤(Nadolol)		YES				
[0106]	발사르탄(Valsartan)		YES		YES		YES
[0107]	메틸페니데이트(Methylphenidate)		YES	YES	YES		YES
[0108]	설파드럭(Sulfa Drugs)			YES		YES	
[0109]	설파살라진(Sulfasalazine)					YES	
[0110]	메틸프레드니솔론		YES				
[0111]	(Methylprednisolone)						
[0112]	메드록시프로게스테론	YES					
[0113]	(Medroxyprogesterone)						
[0114]	에스트라무스틴(Estramustine)	YES					
[0115]	미글리톨(Miglitol)	YES					
[0116]	메플로퀸(Mefloquine)	YES		YES			
[0117]	카파시타빈(Capacitabine)			YES			

[0118]	다나졸(Danazol)	YES				
[0119]	에프로사르탄(Eprosartan)	YES	YES	YES	YES	
[0120]	디발프로엑스(Divalproex)	YES	YES	YES	YES	
[0121]	페노피브레이트(Fenofibrate)	YES	YES	YES	YES	
[0122]	가바펜틴(Gabapentin*)	YES	YES	YES	YES	YES
[0123]	오메프라졸(Omeprazole)		YES			
[0124]	란소프라졸(Lansoprazole)		YES			
[0125]	메게스트롤(Megestrol)	YES				
[0126]	메트포민(Metformin)				YES	
[0127]	타조로텐(Tazorotene)	YES	YES	YES	YES	
[0128]	수미트립탄(Sumitriptan)		YES			
[0129]	나라트립탄(Naratriptan)		YES			
[0130]	졸미트립탄(Zolmitriptan)		YES			
[0131]	아스피린(Aspirin)	YES	YES	YES	YES	
[0132]	올메사르탄(Olmesartan)	YES	YES	YES	YES	
[0133]	시로리무스(Sirolimus)	YES				
[0134]	타크로리무스(Tacrolimus)	YES				
[0135]	클로피도그렐(Clopidogrel)	YES	YES	YES	YES	
[0136]	암포테리신(Amphotericin) B	YES	YES	YES	YES	
[0137]	테노포비르(Tenofovir)	YES				
[0138]	우노프로스톤(Unoprostone)	YES	YES	YES	YES	
[0139]	풀베스트란트(Fulvestrant)	YES				
[0140]	세프디토렌(Cefditoren)	YES	YES	YES	YES	
[0141]	에파비렌즈(Efavirenz)		YES			
[0142]	에프레레논(Eplerenone)	YES	YES	YES	YES	
[0143]	트레프로스티닐(Treprostinil)	YES	YES	YES	YES	
[0144]	아데포비르(Adefovir)	YES				
[0145]	<p>본 발명의 프로드럭은 아미노기들을 함유하고, 그것들은 자연에서 기본적인 것들이다. 그 아미노기들은 다양한 무기산들과 유기산들을 갖고 광범위한 다양성을 갖는 약학적으로 허용가능한 염들을 형성할 수 있다. 그런 기본적인 화합물들의 약학적으로 허용가능한 산 첨가 염들을 제조하는데 사용될 수 있는 이들 산들은 무독성 산 첨가 염들, 즉, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드(hydrobromide), 하이드로아이오다이드(hydroiodide), 나이트라이드(nitride), 설페이트(sulfate), 비설페이트(bisulfate), 포스페이트(phosphate), 포르메이트(formate), 아세테이트(acetate), 시트레이트(citrate), 타르테이트(tartate), 락테이트(lactate) 및 기타 등등과 같은 약학적으로 허용가능한 음이온들을 함유한 염들을 형성하는 것들이다.</p>					
[0146]	<p>본원에서 나타낸 바와 같이, 일 실시예에서, 본 발명은 프로드럭에 관한 것인데, 그 프로드럭은 시클로스포린(cyclosporine), 및 MeBmt (<math>x-y=CH=CH</math>) 또는 디하이드로(dihydro) MeBmt (<math>x-y=CH_2CH_2</math>) 부분에 에스테르화된 아미노산과 같은 약제를 포함한다. 아미노산은 공유 결합에 의해 시클로스포린 및 다른 약제들에 결합된다.</p>					

- [0147] 본 발명의 화합물들은 이미 이 기술에서 공지된 기술로 제조된다. 예를 들어, 그 약제가 OH기를 함유하고 있다면, 시클로스포린으로 언급되었는데, 산 할라이드(acid halide)와 같은 아미노산 또는 그의 아실화 유도체를, 예를 들어 아미노산 플루오라이드(amino acid fluoride), 아미노산 클로라이드(amino acid chloride), 또는 알킬기가 탄소를 1-6개 함유하는 아미노산 알킬 에스테르인데, 그것들은 약제의 카르복시기와 반응한다. 예를 들어, 에스테르반응 조건 하에서의 시클로스포린이 있다. 바람직하게는, 반응이 염산(hydrochloric acid), 브롬수소산(hydrobromic acid), 파라-톨루엔설폰산(p-toluenesulfonic acid) 및 기타 등등과 같은 산 존재 하에서 행해지는 것이다. 다르게는, 본원에서 설명된 바와 같이, 약제가 그 약제 상에 아미노기를 갖는다면, 그 다음 아미노산은 공유 결합으로서 아마이드를 형성하기 위해 아마이드 형성 조건 하에서 그 약제와 반응할 것이고, 또는 약제가 그 약제 상에 카르복시기 또는 아실화 유도체를 갖는다면, 그 아미노산과 그 약제 사이의 아마이드 결합을 형성하기 위해 아마이드 형성 조건 하에서 그 아미노산의 아미노기와 반응할 것이다. 추가적으로 약제가 그 약제 내에 카르복시기를 갖는다면, 아미노산의 측쇄의 하이드록시기는 카르복시기 또는 아실화 유도체와 반응할 것이고, 그 반응은 본원에서 설명된 바와 같이, 아미노산과 그 약제 사이의 에스테르 결합을 형성하기 위한 에스테르반응 조건 하에서 이루어진다.
- [0148] 아미노산이 반응 조건 하에서 반응성이 있는 그의 기를 갖는다면, 이 기술에서 잘 공지된 보호기(protecting group)에 의해 보호된다. 반응이 종료된 후, 그 보호기는 제거된다. 사용될 수 있는 보호기의 예들은 Theodora W. Greene, John Wiley & Sons(1981년)이 저술한 "유기 합성에서의 보호기(Protective Group in Organic Synthesis)"라는 이름의 서적에 기술되어 있고, 그 내용은 참고로 인용된다.
- [0149] 예를 들어, 아스파르트산과 글루타민산과 같이 그들 측쇄에 카르복실산기를 갖는 아미노산들이 앞서 언급된 합성에서 사용되면, 그것들은 일반적으로 측쇄 카르복실산의 보호를 필요로 할 것이다. 적절한 보호기들은 에스테르류(예를 들어, 시클로헥실 에스테르류, t-부틸 에스테르류, 벤질 에스테르류, 알릴 에스테르류) 또는 아다만틸기(adamantyl group)(예를 들어, 9-플루오로페닐-메틸기들 또는 에스테르반응이 종료된 후에 보호될 수 있는 1- 또는 2-아다만틸)들이 될 수 있고, 이 기술에서 통상의 지식을 갖는 자에게 공지된 기술을 사용한다.
- [0150] 측쇄에 하이드록실기들을 갖는 아미노산들, 예를 들어 세린, 트레오닌, 하이드록시프롤린 및 기타 등등 그리고 측쇄에 페놀릭기(phenolic group)들을 갖는 아미노산들, 예를 들어 티로신 및 기타 등등이 상기 언급한 에스테르 반응에 사용된다면, 그 아미노산들은 바람직하게 사슬 하이드록실 또는 페놀릭기의 보호를 필요로 할 것이다. 하이드록실 측쇄기를 위한 보호기로 적절한 것은 벤질 에테르 또는 t-부틸 에테르와 같은 에테르가 될 수 있다. 벤질 에테르의 제거는 액체 불화 수소(hydrogen fluoride)에 의해 영향을 받을 수 있고, 반면 t-부틸 에테르는 트리플루오로 아세트산(trifluoroacetic acid)으로 처리하여 제거할 수 있다. 페놀릭 측쇄기들을 위한 보호기로 적절한 것은 벤질 에테르 또는 t-부틸 에테르 2,6-디클로로벤질(2,6-dichlorobenzyl), 2-브로모벤질 옥시카르보닐(2-bromobenzylloxycarbonyl), 2,4-디니트로페닐(2,4-dinitrophenyl) 및 기타 등등을 포함하는 상기 언급된 에테르들이 될 수 있다.
- [0151] 게다가, 생성물은 고압 액체크로마토그래피 칼럼 (HPLC), 결정화 반응(crystallization) 및 기타 등등과 같은 크로마토그래피(chromatography)와 같이 이 기술에서 통상의 지식을 갖는 자에게 공지된 기술들에 의해 실제적으로 순수한 상태가 되기 위하여 정제될 수 있다. 실제적으로 "순수(pure)" 하다는 것은 생성물이 그들 속에 많어도 약 10%의 불순물만을 함유한다는 사실을 의미한다.
- [0152] 프로드럭들은 다음을 포함하는 약학적 조성물들로 만들어 질 수 있다. 프로드럭들, 또는 약학적으로 허용가능한 염들, 약학적으로 허용가능한 용매들, 에스테르류, 거울상이성질체들(enantiomers), 부분입체이성질체들(diastereomers), N-옥사이드류(N-Oxides), 동질이상체들(polymorphs), 그들 중에서, 본원에서 설명된 바와 같이, 약학적으로 허용가능한 담체와 함께, 그리고 다르게 그러나 바람직하게, 약학적으로 허용가능한 부형제(excipient)들과 함께인데. 이 기술에서 통상의 지식을 갖는 자에게 공지된 기술을 사용한다.
- [0153] 본 발명의 방법에서 사용되는 프로드럭들은 치료적 유효량으로 사용되었다.
- [0154] 의사는 가장 적절한 본 발명의 프로드럭들의 투약을 결정할 것이고, 그 투약은 투여 형태와 선택된 특정 화합물에 따라 변화될 것이고, 나아가, 치료 중인 환자나 환자의 연령, 치료가 되는 질병의 심각성 및 기타 등등을 포함하나 이에 제한되지 않는 다양한 인자 및 투여되는 프로드럭의 확인에 따라 변화할 것이다. 의사는 일반적으로 화합물의 적절한 투여량보다 실제적으로는 적은 투여량으로 치료를 시작하여, 그 상황에서 적절한 효과에 이를 때까지 작은 양에서부터 투여량을 증가시키기를 원한다. 일반적으로 조성물이 경구로 투여되었을 때, 활성

약제의 더 많은 양들이 비경구적으로 주어진 더 작은 양만큼의 동일한 효과를 내기 위하여 요구될 것이다. 그 화합물들은 비-지연 형태(non-prolong form)에 상응하는 약제와 동일한 방법에서 유용하고 그 투여 용량은 이들 다른 치료적 약제들로 일반적으로 사용될 때와 동일한 용량의 규칙에 의한다. 비경구적으로 투여될 때, 화합물들은 일반적으로 예를 들어, 약 0.001 내지 약 10,000 mg/kg/day의 용량으로 투여되고, 또한 그 호스트(host)와 치료받는 질병의 심각성, 그리고 사용되는 화합물에 따라 결정된다.

[0155] 하나의 바람직한 실시예에서 사용되는 화합물들은 하루에 체중 1 킬로그램 당 약 0.01 mg 내지 약 1000 mg의 범위 용량으로 투여되고, 치료되는 특정한 포유류 호스트 또는 그 질환에 따라 결정되며, 더 바람직하게는 하루에 체중 당 약 0.1 내지 500 mg/kg의 범위로 한다. 이 투약 계획은 최적의 치료 반응을 제공하기 위하여 의사에 의해 조절될 수 있다. 예를 들어, 몇 개로 분할된 투여량들이 매일 투여될 수도 있고, 또는 그 투여량이 치료 상황의 긴박한 필요성에 따라 지시되어 비율적으로 감소될 수도 있다.

[0156] 프로드럭은 경구적, 정맥 주입, 근육내 주입 또는 피하 주입 경로들과 같이 편리한 방법으로 투여될 것이다.

[0157] 프로드럭은 경구적으로 투여될 수 있는데, 예를 들어, 불활성의 희석제(diluent) 또는 소화될 수 있는 식용의 담체를 사용하여 투여하거나, 또는 경질 또는 연질 외피 젤라틴 캡슐들에 봉합하거나, 또는 정제 속으로 압착해 넣거나, 또는, 섭취하는 음식 속으로 직접 혼입하여 투여할 수 있다. 경구로의 치료적 투여를 위해, 프로드럭은 부형제들과 혼입될 수 있고 섭취 가능한 정제, 구강장(buccal tablets), 트로키(troches), 캡슐, 엘릭시르(elixirs), 현탁액(suspensions), 시럽, 봉합지(wafers), 및 기타 등등의 형태로 사용된다. 그러한 조성물들과 제형들은 프로드럭을 1% 이상 함유해야 한다. 조성물들과 제형들의 퍼센트는, 물론, 변화할 수 있는데 편리하게는 단위 중량의 약 5% 내지 약 80% 사이일 수 있다. 그런 치료용 조성물들에서 사용되는 프로드럭의 양이 그리하므로 적절한 투여량이 얻어질 수 있다. 본 발명에 의하면 바람직한 조성물들 또는 제형들은 프로드럭을 약 200 mg에서 약 4000 mg을 함유한다. 정제, 트로키, 환제, 캡슐 및 기타 등등은 또한 다음과 같이 함유한다: 트라가칸트 검(gum tragacanth), 아카시아, 옥수수전분 또는 젤라틴과 같은 결합제(binder); 디칼슘 포스페이트(dicalcium phosphate)와 같은 부형제; 옥수수전분, 감자전분, 알긴산(alginic acid) 및 기타 등등과 같은 분해제(disintegrating agent); 스테아르산 마그네슘(magnesium stearate)과 같은 윤활제(lubricant); 그리고 자당(sucrose), 유당(lactose) 또는 사카린(saccharin)과 같은 감미제가 첨가될 수 있고 또는 페퍼민트(peppermint), 윈터그린 오일(oil of wintergreen), 또는 체리 향미와 같은 향미제(flavoring agent)가 첨가될 수도 있다. 투여 단위 형태가 캡슐일 때, 그것은 상기 유형에 덧붙여, 액체 담체를 포함할 수 있다.

[0158] 다양한 다른 종류의 물질들이 코팅으로서 존재할 수 있고 또는 그와 달리 투여 단위의 물리적 형태를 변경할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐이 셀락(shellac), 당 또는 두 가지 모두로 코팅될 수 있다. 시럽제 또는 엘릭시르는 활성 화합물, 감미제로서의 당, 보존제로서 메틸 그리고 프로필 파라벤(methyl and propylparabens), 염료 그리고 체리향 또는 오렌지향과 같은 향미제를 함유할 수 있다. 물론, 투여 단위 형태를 제조하는데 사용되는 물질은 약학적으로 허용가능해야 하며 사용되는 용량에서 실제로서 무독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 지연된-방출 제형(sustained-release preparation)들과 제형(formulation)들 속으로 혼입될 것이다. 예를 들어, 활성 성분은 주형화되는데, 활성 성분은 이온 교환 수지에 결합되는데, 그 수지는 다르게는 수지의 방출 성질들을 변경하기 위하여 확산 장벽 코팅(diffusion barrier coating)으로 코팅될 수 있고, 또는 본 발명의 프로드럭이 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose) 및 기타 등등과 같은 이 기술에서 잘 공지된 지연된 방출 중합체(polymer)와 연관되어 있다.

[0159] 프로드럭은 또한 비경구적으로 또는 복강내로(intraperitoneally) 투여될 수 있다. 투여의 용이함과 투여량의 균일화를 위해 투여 단위에서 비경구적 조성물을 제형화하는 것이 특별히 유리하다. 분산액들은 또한 글리세롤(glycerol)(예를 들어 PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400 및 기타 등등과 같은 글리세롤), 액체 폴리에틸렌 글리콜(liquid polyethylene glycols) 및 그들의 혼합액에서 그리고 오일 상에서 제조될 수 있다. 평상시 보관과 사용의 조건 하에서, 이들 제형들은 미생물의 번식을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.

[0160] 주사제 사용에 적당한 약학적 형태는 살균 수성 용액들(물에 가용성인 경우) 또는 분산액, 그리고 살균 주사 용액 또는 분산액의 임시 제형을 위한 살균 산제들을 포함한다. 모든 경우에 제형은 보통 살균 상태이고 주사 가능성이 존재하는 정도까지 유동성이 있어야 한다. 제형은 생산과 보관의 상태에서 안정적이어야 하며 보통은 세균과 곰팡이와 같은 미생물의 오염 활동에 대항하여 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(polyol)(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 그리고 예를 들어 여기서 개시된 대로의 1개 이상의 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 기타 등등), 그들의 적절한 혼합물, 그리고 식물성 오일들을 함유하는 용매 또는 분산 매체일 수 있다. 적당한 유동성이 유지될 수 있는데, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해서, 분산액의

경우에는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해서, 그리고 계면활성제(surfactant)의 사용에 의해서 가능하다. 미생물 활동의 예방은 다양한 항균제와 항진균제, 예를 들어, 파라벤류( parabens), 클로로부탄올(chlorobutanol), 페놀(phenol), 소르브산(sorbic acid), 티메로살(thimerosal), 및 기타 등등에 의해 가능할 수 있다. 많은 경우들에서, 등장화제(isotonic agent), 예를 들어, 당류 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사가 가능한 조성물들의 지연된 흡수는 모노스테아린산 알루미늄(aluminum monostearate) 및 젤라틴과 같은 흡수를 지연시키는 제제들의 조성물에서의 사용에 의해 가능할 수 있다.

[0161] 살균 주사 가능 용액들은 상기 열거된 다른 내용물들과 적당한 용매에서 필요한 용량으로 프로드럭을 혼입시킴으로써 제조되는데, 필요에 따라서, 여과 살균과정이 이어진다. 일반적으로, 분산액들은 기본적 분산 매체와 상기 열거된 내용물들 중에서 필요한 다른 내용물들을 함유하는 살균 운송체(vehicle) 속으로 다양한 살균 활성 성분들을 혼입시킴으로써 제조된다. 살균 분말의 경우에, 상기 용액들은 필요에 따라서, 진공 건조되거나 또는 동결 건조된다.

[0162] 프로드럭은 또한 예를 들어 패치(patch)를 통한 방법과 같이 국소적으로 적용될 수 있는데, 이 기술에서 통상의 기술을 갖는 자에게 공지된 기술들을 사용한다. 프로드럭은 본 발명의 프로드럭의 적당한 제형을 제조하고 이 기술에서 통상의 기술을 갖는 자에게 잘 공지된 공정들을 사용함으로써 구강내로 투여될 수 있다. 이 제형들은 적당한 무독성의 약학적으로 허용가능한 성분들로 제조된다. 이 성분들은 구강 투여 제형의 제조 기술에서 통상의 지식을 갖는 자에게 공지된 것이다. 이들 성분들의 몇몇은 이 분야에서 표준 참고서라고 할 수 있는 Remington's Pharmaceutical Sciences, 17판, 1985에서 찾을 수 있다. 적절한 담체의 선택은 원하는 구강내 투여 제형의 정확한 성질에 많이 의존하는데, 예를 들어, 정제, 로젠지(lozenge), 젤, 패치, 및 기타 등등이 있다. 이들 구강내 투여 형태 모두는 본 발명의 범주 내에서 주형화되고 기존의 방법으로 제형화된다.

[0163] 약학적 조성물들의 제형은 1개 이상의 물리화학적으로 그리고/또는 약학적으로 허용가능한 담체들 또는 부형제들을 사용하는 기존의 방법들을 이용하여 제조될 것이다. 따라서, 그 화합물들과 그들의 약학적으로 허용가능한 염들과 용매화합물들은 흡입법(inhalation) 또는 통기법(insufflation)(입을 통하거나 또는 코를 통한) 또는 경구적, 구강내, 비경구적, 또는 직장 투여법에 의한 투여를 위해 제형화될 것이다. 경구 투여를 위해서, 약학적 조성물들은 결합제(예를 들어, 사전젤라틴화된 담황색 전분(pregelatinized maize starch), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(hydroxypropylmethyl cellulose); 충전제(fillers)(예를 들어, 유당(lactose), 미결정질 셀룰로오스(microcrystalline cellulose) 또는 인산 수소 칼슘(calcium hydrogen phosphate); 윤활제(예를 들어, 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 탈크(talc), 또는 실리카(silica); 붕해제(예를 들어, 감자 전분, 또는 소듐 전분 글리콜레이트(sodium starch glycolate); 또는 습윤제(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트(sodium lauryl sulfate))들과 같은 약학적으로 허용가능한 부형제들로 기존의 방법으로 제조된, 예를 들어, 정제 또는 캡슐과 같은 제형들을 취할 것이다. 정제는 이 기술에서 잘 공지된 방법으로 코팅될 것이다.

[0164] 경구 투여를 위한 액체 제형들은 예를 들어, 용액, 시럽, 또는 현탁액 같은 제형들을 취할 것이고, 또는 그 제형들은 사용 전에 물이나 또는 다른 적당한 운송체를 사용하는 체계를 위한 건조된 제품으로 제시될 수도 있다. 그러한 액체 제형들은 현탁화제(suspending agent)들(예를 들어, 솔비톨 시럽, 옥수수 시럽, 셀룰로오스 유도체들 또는 수소첨가 식용오일들 그리고 지방들; 유화제(emulsifying agent)들(예를 들어, 레시틴(lecithin) 또는 아카시아); 비-수성 운송체(예를 들어, 아몬드 오일(almond oil), 유성의 에스테르들, 에틸 알코올 또는 분별 증류된 식물 유지들; 그리고 보존제들(예를 들어, 메틸 또는 프로필 파라-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)과 같은 약학적으로 허용가능한 첨가제들로 기존의 방법으로 제조될 것이다. 그 제형들은 또한 적절한 경우에 완충염, 향미제, 착색제 그리고 감미제들을 함유할 것이다. 경구 투여를 위한 제형들은 유효한 프로드럭이 조절된 방출을 할 수 있도록 적절하게 제형화될 것이다.

[0165] 본 발명의 프로드럭은 주사에 의한 비경구적 투여를 위해 제형화될 것인데, 예를 들어, 일회 대량 주사(bolus injection) 또는 지속적 주입(continuous infusion)에 의한 것이다. 주사제로 사용하기 위한 제형들은 단위 투여 형태로 제시될 것인데, 예를 들어, 앰플(ampoule)로, 또는 다중투여 용기(multidose container)들로 첨가된 보존제가 함께 들어있는 것이다, 그 조성물들은 현탁액, 용액, 또는 유성 또는 수성 운송체에서의 에멀전과 같은 제형을 취할 것이고 현탁화제, 안정화제 그리고/또는 분산 제제들과 같은 제형화 제제들을 포함할 것이다. 다르게는, 프로드럭은 사용 전에 적당한 운송체, 예를 들어, 살균되고 피로젠(pyrogen)이 없는 물을 사용하는 체계를 위한 분말 형태로 있을 것이다.

[0166] 본 발명의 프로드럭은 또한 좌제 또는 저류 관장(retention enemas)과 같은 직장 주입 조성물들로 제형화될 것

인데, 예를 들어, 코코아 버터 또는 다른 글리세리드(glycerides)들과 같은 통상적인 좌제용 기지(base)를 함유하는 것이다.

[0167] 이전에 설명되었던 제형들에 추가적으로, 본 발명의 프로드럭은 또한 데포 제조(depot preparation)로서 제형화될 것이다. 그런 장시간 활성 제형들은 이식(implantation) (예를 들어, 피하적으로 또는 근육내로) 또는 근육내 주사에 의해 투여될 것이다. 따라서, 예를 들어, 프로드럭들은 적절한 중합체적 또는 소수성(hydrophobic) 물질들(예를 들어, 허용가능한 오일로 된 에멀전) 또는 이온 교환 수지들 또는 난용성 유도체로서, 예를 들어, 난용성 염들로 제형화될 것이다.

[0168] 본 발명의 프로드럭들을 함유하는 약학적 조성물들은, 원한다면, 활성 성분들을 함유하는 1개 이상의 단위 투여 형태들을 함유하는 팩(pack) 또는 분포 장치로 제시될 것이다. 그 팩은 예를 들어 투명 비닐팩과 같이 금속 또는 플라스틱 호일을 포함한다. 팩 또는 분포 장치는 투여를 위한 지시사항에 수반될 것이다.

[0169] 정제 형태에서, 투여 단위들을 제조하는 공정을 용이하게 해주는 윤활제를 포함하는 것이 바람직하다; 윤활제는 또한 침식 속도와 약제 용해를 적정화시킬 것이다. 윤활제가 존재한다면, 그것은 투여 단위의 0.01 wt% 내지 약 2 wt%, 바람직하게는 약 0.01 wt% 내지 0.5 wt%의 규정으로 존재할 것이다. 적절한 윤활제는, 그것에 제한되지는 않지만, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산, 소듐 스테아릴푸마레이트(sodium stearyl fumarate), 탈크(talc), 수소첨가 식물성 오일들 그리고 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 그러나, 이 기술에서 통상의 지식을 갖는 자들에 의해 고려된 것처럼, 투여 단위에서 성분들의 입자 크기 및 그 단위의 농도를 변경하는 것이 유사한 효과- 즉, 개선된 생산성, 및 윤활제의 첨가 없이 침식 속도 및 약제 플럭스(flux)의 최적화를 제공할 수 있다.

[0170] 다른 성분들도 또한 다르게는 투여 단위속으로 혼입될 수 있다. 그런 첨가되는 선택적 성분들은, 예를 들어, 1개 이상의 붕해제, 희석제, 결합제, 효력증강제(enhancers) 또는 그 유사류를 포함한다. 사용될 수 있는 붕해제의 예들은, 상호 교차된 폴리비닐피롤리돈들, 예를 들어 크로스포비돈(crospovidone) (예를 들어, 폴리프라스도넷®(Polyp lasdonet®) XL, GAF로부터 얻을 수 있다), 상호교차된 카르복실메틸셀룰로오스들, 예를 들어 아스크로스칸멜로스(ascroscanmelose) (예를 들어, Ac-di-sol®, FMC로부터 얻을 수 있다), 알긴산, 그리고 소듐 카르복시메틸(sodium carboxymethyl) 전분들(예를 들어, 엑스플로탭®, Edward Medell Co., Inc.에서 얻을 수 있다), 아가 벤토나이트(agar bentonite) 및 알긴산들을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적당한 희석제는 일반적으로 압착 기술을 사용하는 약학적 제형화에서 사용되는 것들인데, 예를 들어, 디칼슘 포스페이트 디하이드레이트(dicalcium phosphate dihydrate) (예를 들어, Di-Tabs®, Stauffer로부터 얻을 수 있다), 텍스트린으로 결정화되어 얻어진 당들(예를 들어, 공동-결정화 자당 및 Di-Pak®과 같은 텍스트린, 암스타르(Amstar)에서 얻을 수 있다), 인산 칼슘(calcium phosphate), 셀룰로오스, 카올린(kaolin), 마니톨(mannitol), 염화 나트륨, 건조 전분, 분말 당 및 기타 등등이 있다. 사용된다면, 결합제는 부착력을 향상시키는 것들이다. 그런 결합제의 예들은 전분, 젤라틴, 그리고 자당, 텍스트로오스, 당밀, 그리고 유당과 같은 당들을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 침투 증진제(Permeation enhancers)는 또한 구강 점막을 통과하는 유효한 제제의 통과 속도를 증가시키기 위하여 새로운 투여 단위들에 들어 있을 수 있다. 침투 증진제의 예들은, 디메틸설폭사이드 ("DMSO"), 디메틸포름알데히드("DMF"), N,N-디메틸아세트아미드 ("DMA"), 데실메틸설폭사이드(decylmethylsulfoxide)("C<sub>10</sub>MSO"), 폴리에틸렌 글리콜모노라우레이트(glycolmonolaurate) ("PEGML"), 글리세롤 모노라우레이트, 레시틴, 1-치환된 아자시클로헵탄-2-원스(1-substituted azacycloheptan-2-ones), 특히 1-n-도데실시클라자시클로헵탄-2-원(1-n-dodecylcyclazacycloheptan-2-one) (캘리포니아 이빈(Irvine)에 있는 Nelson Research & Development사의 상표 Azone.RTM.로 구입가능하다), 더 낮은 알칸올(예를 들어, 에탄올), SEPA (매사추세츠의 렉싱턴에 있는 Macrochem사로부터 구입가능하다), 담즙산(cholic acid), 타우로콜산(taurocholic acid), 담즙산 염 유형의 증진제들 및 계면활성제(예를 들어, Tergitol®, Nonoxynol-9® 및 TWEEN-80®)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0171] 향미제는 여러 약학적 제형들에서 다르게는 포함될 수 있다. 적당한 향미제가, 예를 들어, 마니톨, 유당 또는 아스파르탐과 같은 인공 감미료가 사용될 수 있다. 그런 제제들이 필요하지 않더라도, 착색제도 첨가될 수 있다. 착색제의 예들은 수용성 FD & C 염료들, 그와 동일한 것의 혼합물들, 또는 그들에 상응되는 안료들을 포함한다.

[0172] 추가적으로, 원한다면, 본 발명의 투여 단위들은 1개 이상의 보존제들 또는 정균 제제들(bacteriostatic agents), 예를 들어, 메틸 하이드록시벤조에이트(methyl hydroxybenzoate), 프로필 하이드록시벤조에이트, 클로로크레졸, 벤잘코늄 클로라이드(benzalkonium chloride) 등으로 제형화될 수 있다.

- [0173] 본원에서 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 임의의 모든 용매들, 분산 매체, 코팅제, 항균제 그리고 항진균제, 등장화제 그리고 이 기술에서 잘 공지된 약학적으로 유효한 물질을 위한 흡수 지연 제제들을 포함한다. 임의의 통상적인 매체 또는 제제가 그 프로드럭과 배합할 수 없는 경우를 제외한다. 치료용 조성물에서 그 담체 사용은 주형화된다. 보조적 활성 성분들은 또한 조성물 속에 혼입될 수 있다.
- [0174] 본원에서 사용된 투여 단위 형태는 치료 받는 피검체들에 대한 단위 투여로서 맞추어진 물리적으로 별개의 단위들을 말한다; 프로드럭의 기결정된 양을 함유하는 각각의 단위는 요구되는 약학적 담체와 연관되어 원하는 치료 효과를 거두기 위해 산출된다.
- [0175] 본원에서 설명된 바와 같이, 프로드럭은 투여 단위 형태에서 적절한 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 편리하고 효과적인 투여를 위해 합성된다. 단위 투여는, 예를 들어 인간에서 약 10 mg, 또는 1 mg 만큼 낮은 용량(작은 동물들에 대해) 내지 약 2000 mg 범위의 용량으로 주된 활성 화합물을 함유한다. 용액에 넣으면, 그 프로드럭의 농도는 바람직하게는 약 10 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 범위이다. 보조적 활성 성분들을 함유하는 조성물들의 경우에는, 투약은 이미 언급된 성분들의 사용량과 방법을 참고하여 결정된다. 구강내 투여의 경우에는, 바람직하게는 프로드럭들이 약 10 내지 약 50 mg 범위의 용량으로 존재하는 구강내 단위 투여 형태에 있을 것이다.
- [0176] 본 발명의 프로드럭들은 상응되는 약제(본 발명의 아미노산 프로드럭이 없이)가 정상적으로 사용되는 질환이나 질병을 치료할 때 효과적이다.
- [0177] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료(treating)"는 질환, 기능장애 또는 질병의 진전, 또는 그런 질환, 기능장애 또는 질병의 1개 이상의 증후들의 전개를 역전시키고, 완화시키거나 또는 저해하는 것을 말한다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 치료 받지 않은 대조군 인구(control population)와 비교하여, 또는 치료를 받기 전에 있는 동일한 포유류와 비교하여, 포유류에서 질환, 기능장애 또는 질병이 일어날 수 있는 확률 또는 경우를 감소시키는 것을 말할 수 있다. 예를 들어, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 질환, 기능장애 또는 질병을 예방하는 것을 일컫는 것이고, 질환, 기능장애 또는 질병의 개시를 지연시키거나 또는 예방하는 것, 또는 질환, 기능장애 또는 질병과 연관된 증후들을 지연시키거나 또는 예방하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 질환, 기능장애 또는 질병, 또는 포유류가 질환, 기능장애 또는 질병을 앓기 전에 보이는 질환, 기능장애 또는 질병과 연관된 증후들을 감소시키는 것에 관한 것일 수 있다. 그렇게 앓기 전에 질환, 기능장애 또는 질병의 심각성을 예방하거나 또는 감소시키는 것은 본원에서 설명된 바와 같이, 본 발명의 조성물을 투여하는 것에 관한 것인데, 투여하는 시기에는 질환, 기능장애 또는 질병으로 앓지 않는 피검체에 관한 것이다. 또한, 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료"는 질환, 기능장애 또는 질병의 재발 또는 1개 이상의 질환, 기능장애 또는 질병과 연관된 증후들의 재발을 예방하는 것에 관한 것일 수 있다. 용어 "치료(treatment)" 및 "치료적(therapeutically)"은 본원에서 사용된 바와 같이, 상기 정의된 "치료(treating)"의 행위를 말하는 것이다.
- [0178] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "환자(patient)" 또는 "피검체(subject)"는 온열동물을 말하고, 바람직하게는 포유류이고, 예를 들어, 인간을 포함하여 고양이, 개, 말, 소, 돼지, 쥐(mice), 쥐(rats) 그리고 영장류가 있다. 바람직한 환자는 인간이다.
- [0179] 본 발명의 프로드럭들은 아미노산 결합이 없는 그에 상응하는 약제로서 동일한 유용함을 보여준다. 그 프로드럭은 향상된 치료 품질을 나타낸다. 그것은 그 프로드럭들이 투여 이전에 본 발명의 프로드럭으로 변형되지 않은 약제와 비교하여 적어도 1개 이상, 바람직하게는 적어도 2개 이상의 향상된 치료 품질들을 나타낸다는 것이다. 이는
- [0180] a. 개선된 맛, 냄새
- [0181] b. 원하는 옥탄올/물 분배 계수(octanol/water partition coefficient) (즉, 물/지방에서의 용해도)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0182] 다양한 아미노산들은 수성 용액에서 각기 다른 용해도를 갖는다. 특정 아미노산을 선택함으로써, 옥탄올/물 분배 계수가 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 다음 목록의 많은 약제들은 매우 소수성을 띤다. 아미노산들은 매우 친수성을 띤다. 예를 들어, 프로포폴(Propofol)이 약제이고 리신이 아미노산이라고 가정하자. 프로포폴은 물에서 완전히 불용성이고, 반면 리신은 700mg/ml 용해도를 보일 만큼 가용성이다. 이 두 가지의 다른 분자들이

에스테르 결합을 통해 에스테르화될 때, 그 결과인 프로포폴의 리신 에스테르는 물에서 250 mg/ml가 넘는 용해도를 갖는다.

- [0183] 한편, 크로몰린 소듐(cromolyn sodium)은 매우 수용성이다. 모든 실용적 목적을 위해, 경구적으로 투여될 때 흡수되지 않는다. 그의 물에 대한 용해도에 영향을 줌으로써, 흡수도를 개선할 수 있다. 이 경우에, 프로포폴의 용해도에 반대되는 조건을 찾을 것인데, 다시 말해, 그 목적은 물에 대한 용해도를 감소시키는 것이다. 티로신과 같이 물에 대한 용해도가 적당히 낮은 아미노산을 선택함으로써, 적당한 친수성/소수성 균형을 얻어낼 수 있다.
- [0184] c. 시험관 내 및 생체내에서의 개선된 안정성
- [0185] d. 혈관-뇌 관문의 향상된 침투력
- [0186] e. 간에서 초회-통과 효과의 제거, 다시 말해, 약제는 간에서 대사되지 않고 따라서 체순환계에 더 많은 약제가 존재하게 됨
- [0187] f. 장간 재순환의 감소(이것은 생체이용률을 개선시킨다)
- [0188] g. 비경구적 제형으로 통증 없는 주사제
- [0189] h. 개선된 생체이용률
- [0190] i. 흡수율의 개선된 변화(흡수율에서 증가 vs 부족)
- [0191] j. 감소된 부작용들
- [0192] k. 투여량의 비례성
  
- [0193] 투여량의 비례성 요구는 약제가 투여량을 증가시키면서 투약될 때, 활성 약제의 비례적으로 상승하는 용량이 혈류 속으로 전달되는 것을 요구한다. 이것은 정맥 주사가 아닌 다른 경로로 약제를 투여하고, 혈장/혈액에서 동일하게 측정된 후에 얻어진 혈장 농도 vs 시간 곡선 아래에 면적을 결정함으로써 측정되는 것이다. 간단한 수학적 과정은 다음과 같다: 예를 들어, 약제가 3개의 다른 투여량, 10, 100 그리고 1000 mg을 환자에게 경구로 투여되고, 혈장 농도 시간 곡선(plasma concentration time curve (AUC)) 아래 면적이 측정된다. 그 다음 각각의 총 AUC가 투여량에 의해 나누어진다. 그리고 그 결과는 모든 세개의 투여량에 대해 동일해야만 한다. 만약 그 경우라면, 투여량 비례성이 있는 것이다. 투여량 비례성의 부재는 어느 1개 이상의 약동학적/약학적 기전들이 포화되었음을 지시하는 것이고, 흡수, 대사 또는 약리학적 반응이 가능한 수용체 위치(receptor site)의 숫자를 포함한다.
- [0194] 예를 들어, 상기 연구에서, 100, 1000 그리고 10,000의 AUC값들이 얻어졌다고 가정하자. 이 경우에 투여량 비례성은 비적절하다. 투여량 비례성이 없을 때, 혈장에서 약제는 더 많거나 또는 더 적은 양이고, 기전이 포화될 수 있는 것에 의존적이다. 그 다음에 이어지는 것이 그 가능성들이다: 포화 가능한 흡수. 이것이 그 경우라면, 투여량이 증가되면서, 비례적으로 약제가 점점 더 적게 흡수되고, 그리하여 전체적 AUC는 투여량이 증가됨에 따라 감소할 것이다.
- [0195] 제거의 포화 가능한 대사. 따라서 그 경우라면, 약제가 점점 더 많이 혈액에서 순환될 것이고, AUC는 증가된 투여량과 같이 증가하게 될 것이다.
- [0196] 포화 가능한 약리학적 수용체 위치들: 이 경우에, 모든 수용체 위치들이 언젠가는 그 약제에 의해 점령될 것이기 때문에, 어떤 추가적인 약제는 그 반응을 증가시키지 않을 것이다. 따라서 증가하는 투여량은 반응이 증가하는 결과를 낳지 않을 것이다.
- [0197] 투여량 비례성은 우수한 반응 프로파일이고, 그것은 누구나 정확하게 모든 투여량에서의 약리학적 반응과 치료적 효과를 예견할 수 있기 때문이다. 투여량 비례성은 모든 약제에 원하는 품질(quality)이다. 나아가, 투여량 비례성의 달성은 또한 그 제형, 그리고 섭취 후/공복시 차이점(fed/fasted differences)에 따라 결정된다.
- [0198] l. 작용 위치에서 프로드럭의 선택적 가수분해
- [0199] m. 조절된 방출 성질들
- [0200] n. 표적화된 약제 전달

- [0201] o. 독성 감소, 그에 의해, 개선된 치료 비율
- [0202] p. 감소된 투여량
- [0203] q. 작용 위치에서 더 많은 약제를 전달하기 위한 대사 경로의 변경
- [0204] r. 수성 용액에서 증가된 용해도
- [0205] s. 향상된 효능
- [0206] 따라서, 다양한 투여 제형들이 아미노산 프로드럭들로 가능해졌고 그들이 기존의 방법들에 의해 제조된다:
- [0207] i. 경구용 액체 투여 (당 그리고 당이 없는, 염료 그리고 염료가 없는, 알코올 그리고 알코올이 없는 제형들을 함유하는 조절된 방출과 순간 방출 액체들이고, 씹을 수 있는(chewable) 정제를 포함한다)
- [0208] ii. 경구용 고체 투여 (조절된 방출과 순간 방출 정제들, 캡슐들, 카플렛)
- [0209] iii. 정맥 (주사제, 사용할 수 있도록 준비된 그리고 냉동건조 분말들)
- [0210] iv. 근육내 (주사제, 사용할 수 있도록 준비된 그리고 냉동건조 분말들)
- [0211] v. 피하 (주사제, 사용할 수 있도록 준비된 그리고 냉동건조 분말들)
- [0212] vi. 경피적(Transdermal) (주로 패치)
- [0213] vii. 비강 (스프레이, 분무기를 이용한 치료들을 위한 제형들)
- [0214] viii. 국소적 (크림, 연고제)
- [0215] ix. 직장 (크림, 연고제, 좌제들)
- [0216] x. 질 내 (크림, 연고제, 그리고 페서리 장치(pessaries) )
- [0217] xi. 점안 (점안액과 점안 연고)
- [0218] xii. 구강내 (씹을 수 있는 및 현재 씹을 수 있는 정제들)
- [0219] 본원에서 논의된 많은 약제들은, 특별히 하기의 표에서, 특징적으로 매우 소수성이라서 심지어 아주 소량의 물이 있어도 쉽게 침강하는데, 예를 들어, 인체(예를 들어, 위액)와 접촉했을 때 그러하다. 따라서 그런 약제들은 제공하기가 극히 어려운데, 예를 들어, 형태와 맛 면에서 환자에게 허용가능한 경구 제형들이 있는데, 보관시에 안정적이고, 적절하고 조절된 환자 투약을 제공하기 위해 일상의 기본적인 행위로서 투여될 수 있는 약제들이다.
- [0220] 제시된 액체 제형들, 예를 들어, 여기 표에서 보여지는 많은 약제들의 경구 투여는 지금까지는 담체 매체로서 에탄올과 오일들 또는 유사한 부형제의 사용에 주로 근거하였다. 따라서, 많은 약제들의 현재 시판 중인 드링크-용액들은 예를 들어, 담체 매체로서 에탄올과 라브리필(LABRIFIL) 그리고 등가의 부형제를 포함하는 용매 시스템들과 연계하여 담체 매체로서 에탄올과 올리브유 또는 옥수수유를 사용한다. 예를 들어, 현재 시판 중인 시클로스포린 드링크 용액은 계면활성제로서의 라브로이드(Labroid)와 연계하여 담체 매체로서 에탄올과 올리브유 또는 옥수수유를 사용하고 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,388, 307호를 참조하라. 이 기술에서 제시된 드링크 용액과 유사한 조성물의 사용은 그러나 다양한 어려움이 수반된다.
- [0221] 나아가, 알려져 있는 오일을 기본으로 하는 시스템의 좋은 맛은 문제가 있는 것으로 판명되었다. 몇몇 약제들의 공지된 드링크-용액의 맛은 특히 불쾌하다. 적당히 향미가 된 드링크, 예를 들어, 초콜렛 드링크 제형으로 혼합하는 것이, 모두가 수용할 수 있을 정도에서 보통의 치료를 가능하게 하기 위해 일반적으로 복용에 앞서 높은 희석도로 행해진다. 오일-기본 시스템의 사용은 또한 자체 본질적으로 원하지 않는, 특히 소아 투여가 예측되는 곳에서, 높은 에탄올 농도의 사용을 요구하고 있다. 또한, 에탄올의 증발은 예를 들어, 캡슐로부터(많은 부분에서 사용되는 것으로, 좋은 맛의 문제를 해결하기 위한 것이며, 논의된 것 또는 다른 제형으로서이다(예를 들어, 개봉될 때)) 약제 침강의 진전을 가져온다. 그러한 조성물이 예를 들어, 연질 젤라틴 캡슐화 제형으로 제시된 경우, 이 특정한 어려움은 기밀 성분으로, 예를 들어, 기밀 투명 팩 또는 알루미늄 호일 블리스터 팩, 캡슐화된 상품의 패키징을 필요로 한다. 이것은 순차적으로 상품을 거대하게 하면서 생산 비용은 더 비싸게 제조한다. 상기 언급된 제형의 보관적 특징들은, 또한 아직 이상적인 것에서는 동떨어져 있다.

- [0222] 여기서 설명된 많은 약제들을 위한 현존하는 경구 투여 시스템을 사용하여 얻어진 생체이용률의 수준도 또한 낮고, 치료 과정 중에 개체들 사이, 개개 환자의 유형들에서, 그리고 심지어 단일 개체들에서 각기 다른 시간들의 광범위한 편차를 나타낸다. 문헌에 있는 보고서들에서 현재 시판 중인 약제 드링크 용액을 사용하는 현재 시행되고 있는 치료법은 단지 약 10-30%의 평균 절대 생체이용률(mean absolute bioavailability)을 제공하고 있음을 알 수 있는데, 개체 군들 사이에서의 두드러진 편차가 있다. 예를 들어, 간(상대적으로 낮은 생체이용률)과 골수(상대적으로 높은 생체이용률) 이식술을 받은 인간들 사이의 편차이다. 피검체들 사이의 보고된 생체이용률에서의 편차는 몇몇 환자들의 1 또는 몇 퍼센트에서 또 다른 환자들의 90%에 이르기까지 변화한다. 이미 명시된 대로, 시간과 함께 개개의 생체이용률에서의 두드러지는 변화가 빈번히 관찰된다. 따라서, 환자들에게서 여기서 보여진 많은 약제들의 일관되고 높은 생체이용률에 대한 필요성이 있게 된다.
- [0223] 또한 그런 투여 제형들의 사용은 필요한 환자의 투약에서의 극심한 편차에 의해 특정 지워진다. 효과적인 치료법을 수행하기 위해, 약제 혈액 농도 또는 약제 혈청 농도는 특정한 범위 이내에 유지되어야 한다. 이렇게 요구되는 범위는 순차적으로, 치료 중인 특정한 질병에 의존적으로 변화할 수 있는데, 예를 들어 치료법이 1개 이상의 특정 약제의 약리학적 활성을 예방할 수 있는지 여부와 대체적인 치료법이 원칙적 치료법에 부수적으로 사용될 때이다. 기존의 투여 제형으로 얻어진 생체이용률에서의 넓은 편차 때문에, 요구되는 혈청 농도를 얻는 데에 필요한 하루 투여량들은 개체와 개체 사이에서 그리고 심지어 단일 개체에 대해서도 상당히 변화가 클 것이다. 이러한 이유 때문에, 약제 치료를 받고 있는 환자의 혈액/혈청 농도를 주기적이고 빈번한 간격으로 모니터링하는 것이 필요할 것이다. 혈액/혈청 농도를 모니터링하는 것은 평상시에 정기적으로 수행되어야 한다. 이것은 불가피하게 시간 소모적이고 불편한 일이며 치료법의 전체적 비용에 실제적으로 추가된다.
- [0224] 또한 적용 가능한 투여 시스템들을 이용하여 얻어진 여기서 설명된 많은 약제들의 혈액/혈청 농도는 피크 농도와 트로프(trough) 농도들 사이에서 극심한 편차를 보이는 경우도 있다. 그것은 각 환자들에 대한 것이고, 개개인의 투약 중에 각 투여 사이에서 혈액 중 유효한 약제 농도는 광범위하게 변화한다.
- [0225] 또한 여기서 설명된 많은 약제들을 제공할 필요성이 있게 되는데, 특별히 베타 락탐계 항생제(beta-lactam antibiotics), 시클로스포린(Cyclosporin), 세팔로스포린(cephalosporins), 스테로이드(steroids), 퀴놀론계 항생제(quinolone antibiotics) 그리고 시클로스포린을 주사제로 사용하기 위한 수용성 제형으로 한다. 여기서 아래에 설명된 많은 약제들의 현재 제형들에서 사용되는 크레마포 엘(Cremaphore L)(CreL)은 카스터 오일(castor oil)의 폴리옥시에틸레이트화 유도체(polyoxyethylated derivative)이고 독성이 있는 운송체이다. 카스터 오일 성분 때문에 과민반응(anaphylaxis)의 많은 사례들이 있어 왔다. 현재, 약제의 물에 대한 용해도가 낮기 때문에 이들 약제들 중에서 다수가 수성 용액에서 요구되는 농도가 될 수 있도록 하는 제형은 없다.
- [0226] 모든 이와 같이 매우 명백한 실제적 어려움을 넘어서, 이미 언급된 원하지 않는 부가적 반응들의 발생이 있는데, 적용 가능한 경구 투여 제형들을 사용하면서 관찰된다.
- [0227] 이들 다양한 문제점들을 해결하기 위한 몇 가지 제안들이 이 기술에서 제시되어왔는데, 고체와 액체 양쪽 모두의 경구 투여 제형을 포함한다. 그러나 여전히 남아있는 우선되는 어려움은 여기서 아래의 표에서 보여지는 몇 가지 약제들이 본래 수성 매체에서 불용성인 것인데, 그 성질에 의하여 충분히 높은 농도로 약제들을 함유할 수 있는 투여 제형의 사용이 방지된다, 그 제형은 편리한 사용이 가능하지만 그러면서도 생체이용률의 측면에서 요구되는 기준치에 부합할 수 있도록, 예를 들어, 위장 또는 장관의 내강으로부터의 효과적 흡수와 일관되고 적절히 높은 혈액/혈청 농도의 획득이 가능하도록 하는 제형이다.
- [0228] 이들 약제들을 경구 투여하는 것과 관련하여 직면하는 특정한 어려움들은, 상대적으로 덜 심하거나 또는 위험하게 할 수 있는 질환의 상태를 치료하는 특정한 약제 요법의 사용에서 불가피하게 제한을 두게 한다는 것이다. 예를 들어, 시클로스포린을 실험 약제로 복용하는 경우, 이런 관점에서 어려움이 있는 특정한 부분은 자가면역 질환들과 피부에 영향을 미치는 다른 질병들의 치료에서 시클로스포린 요법의 도입이었다. 예를 들어 아토피성 피부염과 건선(psoriasis)의 치료 그리고, 이 기술에서 광범위하게 제시된 대로, 발모 자극 용도로서, 예를 들어, 고령 또는 질환이 원인인 원형탈모증(alopecia)의 치료에서 사용되는 것이다.
- [0229] 따라서 경구용 시클로스포린 요법은 그 약제가 예를 들어, 건선을 앓고 있는 환자들에게 상당한 잠재적 이익을 준다는 것을 보여주는 반면, 경구 요법에 따르는 부작용의 위험이 있어서 보편적 사용을 막게 된다. 다양한 제안들이 시클로스포린의 적용에 대해 이 기술에서 제시되어 왔는데, 예를 들어, 국소적 제형으로의 시클로스포린과 많은 국소적 전달 시스템들이 설명되어 왔다. 그러나, 국소적 적용에서 여러 시도들이 두드러진 효과적인 요법을 제공하는데 실패했다.

- [0230] 그러나, 본 발명은 여기서 상기 기술된 문제점들을 극복한다. 더 구체적으로, 본 발명의 프로드럭은 약학적으로 비-프로드럭인 제형에 비교할 때 현저하게 수성 용액들에서 그 용해도를 향상시키는데, 그에 의하여, 용액으로 투여될 때 에탄올 또는 카스터 오일과 같은 담체를 사용할 필요가 없어진다. 게다가, 이들 약제들의 프로드럭들은, 본 발명에 따라서, 선행하는 이 기술에서의 제형들이 갖는 부작용을 나타내지 않는다. 나아가, 여기서 아래 표에 있는 약제들 중 다수가 본 발명에 의하여 그들의 프로드럭 형태로 투여되어, 경구적 흡수가 향상되고, 그에 의해 그 생체이용률과 그 효능이 현저히 향상됨이 밝혀졌다.
- [0231] 아미노산들과 결합 되어 사용된 바람직한 약제들은 다음에 나오는 표에서 여기서 아래에 목록화된 프로드럭들을 형성하고, 그 발견된 장점들도 표의 마지막에서 두 번째의 열에 목록화되었다. 표에서, 그 중점 사항은 다음과 같다:
- [0232] a) 개선된 맛, 냄새
  - [0233] b) 원하는 옥탄올/물 분배 계수(즉, 물/지방에서의 용해도)
  - [0234] c) 시험관 내 및 생체내에서의 개선된 안정성
  - [0235] d) 혈관-뇌 관문의 향상된 침투력
  - [0236] e) 간에서 초회-통과 효과의 제거
  - [0237] f) 장간 재순환의 감소
  - [0238] g) 비경구적 제형으로 통증 없는 주사제
  - [0239] h) 개선된 생체이용률
  - [0240] i) 흡수율의 증가
  - [0241] j) 감소된 부작용
  - [0242] k) 투여량의 비례성
  - [0243] l) 작용 위치에서 프로드럭의 선택적 가수분해
  - [0244] m) 조절된 방출 성질
  - [0245] n) 표적화된 약제 전달
  - [0246] o) 독성 감소, 그에 의한 개선된 치료적 비율
  - [0247] p) 감소된 투여량
  - [0248] q) 작용 위치에 더 많은 약제를 전달하기 위한 대사 경로의 변경
- [0249] 게다가, 표는 프로드럭의 유용성을 지시해주고 있다. 프로드럭의 유용성은 그에 상응하는 약제(아미노산 부분은 결합되지 않고)와 동일하다. 그 유용성은 [Physicians Desk Reference, 2004 edition]과 같은 문헌에 기술되어 있고, 그 내용들은 참고로 인용된다.

아미노산 프로드럭들	적용가능한 투여량 범위	바람직한 투여량 범위	가장 바람직한 투여량 범위	프리드럭을 형성하기 위한 약물과 반응할 수 있는 아미노산들	바람직한 아미노산들	가장 바람직한 아미노산들	프리드럭들의 유용성 면적으로 개선된 사항들	유용성	
Cyclosporin 바람직한 제형들 경구용 경계/캡슐 경구용 액상제제 정맥주사	약물 기제로 표현되는 모든 투여량	5-1000 mg 1-25 mg/ml 10-250 mg/5ml	20-250 mg 5-15 mg/ml 25-100 mg/5ml	25-100 mg 10 mg/ml 50 mg/5ml	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar 또는 임의의 두 아미노산들, 특히 AA-Gly의 조합의 디펩티드, 여기서 Gly는 cyclosporin에 부착된 스페이서이고, AA는 상기한 아미노산들이다.	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar 또는 임의의 두 아미노산들, 특히 AA-Gly의 조합의 디펩티드, 여기서 Gly는 cyclosporin에 부착된 스페이서이고, AA는 상기한 아미노산들이다.	Lys, Pro & Gly 그리고 Lys-Gly, Pro-Gly, Gly-Gly의 디펩티드	b, e, f, g, h, k, l, o, p	장기 이식 거부반응의 예방법, 예로서, 신장, 간, 심장 동종이식법, 류마티스양 관절염과 건선의 치료
Lopinavir 바람직한 제형들 경구용 경계/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량	0.1-1 gm 0.1-1 mg/5ml	200-800 mg 0.2-0.8 mg/5ml	400-500 mg 400 mg/5ml	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Pro, Gly & Ala	b, h, j, k, o	HIV 감염, 예로서, AIDS의 치료

[0250]

Cefdinir 바람직한 제형들 경구용 경계/캡슐 경구용 액상제제 정맥주입	약물 기제로 표현되는 모든 투여량	0.1-1 gm 0.1-1 gm/5ml 0.1-1 gm/100ml	0.2-0.5 gm 0.2-0.5 gm/5ml 20-500 gm/100ml	200-400 mg 0.2-0.4 gm/5ml 50-150 mg/100ml	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Tyr, & Thr	a, b, e, f, h, i, o, & p	항생제, 헤모필루스 인플루엔자에 의한 질환들 치료, 베타-락탐효소 생산 가닥들, 예로서 헤모필루스 파라인플루엔자(베타-락토사메이즈 생산 가닥들을 포함)과 모라셀라 카타랄리스(베타-락탐효소 생산 가닥들을 포함), 그리고 연쇄상구균 (streptococcus pyogenes)을 포함한다. 페렴과 기관지염 그리고 부비동염, 입두염, 편도선염과 같은 질환들
Zileuton 바람직한 제형들 경구용 경계/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량	200-1200 mg 200-1200 mg/5ml	200-800 mg 200-800 mg/5ml	300-400 mg 200-400 mg/5ml	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Sar, Ala, Pro	b, h, i, j, k, o, p	천식의 치료
Nelfinavir 바람직한 제형들 경구용 경계/캡슐 경구용 분말 정맥 제형	약물 기제로 표현되는 모든 투여량	0.05-1 gm 10-250 mg/gm 10-150 mg/100ml	0.1-0.5 gm 20-200 mg/gm 20-200 mg/100ml	0.2-0.4 gm 40-100 mg/gm 40-100 mg/100ml	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Sar, Ala, Pro	b, h, i, j, k, o, p	HIV 감염 환자들, 예를 들어, AIDS의 치료

[0251]

Flavoxate 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Tyr, & Thr	b, h, i, j, k, l, o, &p	노관 경련(urinary spasms)의 치료
	10-1000 mg	20-500 mg	50-250mg					
Candesarten 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Tyr, & Thr	b, c, e, f, h, i, j, k, l, o, p, q	고혈압의 치료
	1-100 mg	2-75 mg	4-50mg					
Propofol 바람직한 제형들 IV 주입	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Ser, Pro, Ala, & Val	b, c, d, g, h, j, k, l, m, n, o, p, q	중추 신경계에 마취를 제공한다
	1-25 mg/5ml	2.0-20 mg/5ml	5-15 mg/5ml					
Nisoldipine 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Ser, & Hyp	b, e, h, i, j, o	칼슘 채널 블로커(calcium channel blocker), 고혈압의 치료
	2-100 mg	2.5-75 mg	5-50mg					

[0252]

Amlodipine 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제 IV 로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Ser, & Hyp	b, e, h, i, j, o	칼슘 채널 블로커, 고혈압의 치료
	0.1-20 mg	1-10 mg	2.5-5mg					
Ciprofloxacin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제 정맥 벌크(말균)	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Tyr, Gly, & Lys	a, b, c, g, h, i, j, k, l, o, p,	항생제, 다양한세균들 저해한다, 예로서 pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus 또는 proteus mirabilis, 각막 궤양, 결막염, 급성외이도염 치료
	0.1-1.5 gm	0.1-1.0 gm	0.2-0.8 gm					
Rampri 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Tyr, Gly, & Lys	j, o	고혈압의 치료
	0.1-20 mg	0.5-12 mg	1-10mg					
Trandolapril 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly, & Lys	j o	고혈압의 치료
	0.1-10mg	0.5-7.5 mg	1-4mg					

[0253]

[0254] 5.

Fosinopril 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly, & Lys	j, o	고혈압의 치료
	1-100 mg	2-75 mg	5-50mg					
	1-100 mg/5ml	2-75 mg/5ml	5-50 mg/5ml					
Enalapril 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly, & Lys	j, o	고혈압의 치료
	0.5-100 mg	1-50mg	2-25mg					
	0.5-100 mg/5ml	1-50 mg/5ml	2-25 mg/5ml					
Benazepril 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Tyr, Gly, & Lys	j, o	고혈압의 치료
	0.1-20 mg	0.5-12 mg	1-10mg					
	0.1-20 mg/5ml	0.5-12 mg/5ml	1-10 mg/5ml					
Perindopril 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Tyr, Gly, & Lys	j, o	고혈압의 치료
	0.1-20mg	0.5-15 mg	1-10mg					
	0.1-20 mg/5ml	0.5-15 mg/5ml	1-10 mg/5ml					

[0255]

Moexipril 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly, & Lys	j, o	고혈압의 치료
	1-30 mg	2-20 mg	5-15mg					
	1-30 mg/5ml	2-20 mg/5ml	5-15 mg/5ml					
Cromolyn 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, & Pro	b, c, h, j, k, l, n, o, p, q	비만세포로부터 히스타민과 루코트리엔의 방출을 저해한다, 유방선종, 천식의 치료
	10-200 gm	20-100mg	20-50 mg					
	10-200 mg/5ml	20-100 mg/5ml	20-50 mg/5ml					
Amoxicillin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐* 경구용 액상제제 경구용 산제 (* 또한 슈어블)	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly, & Lys	a, b, c, h, i, j, k, l, o, p	귀, 코, 목의 감염증을 일으키는 베타-락탐효소 음성 가닥들, 예로서, 연쇄상구균 streptococcus, 포도상구균 staphylococcus 또는 헤모필루스 인플루엔자 Hemophilus influenzae; 대장균, P. marubilis, E. faecalis 에 의한 비노생식기 감염과 연쇄상구균, 포도상구균 또는 대장균에 의한 피부감염, 연쇄상구균 streptococcus, 포도상구균, 또는 헤모필루스 인플루엔자, 임질균에 의한 하부 호흡계 감염의 치료에 대해 유효한 항생제
	0.1-1.5 gm	0.2-1.2 gm	0.25-1 gm					
	0.1-1.5 gm/5ml	0.2-1.2 gm/5ml	0.25-1 gm/5ml					
Cefuroxime 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Thr, Gly, &	b, c, e, f, h, i, j, k, o, p	항생제, 고혈압의 치료 연쇄상구균에 의한 인두염/ 편도선염의 치료, 또는 연쇄상구균, 헤모필루스 인플루엔자, moraxella catarrhalis 에 의한 급성 세균성 이염 매체, 대장균 또는 Klebsiella pneumonia, 임질균에 의한 비노계 감염, 포도상구균 또는 연쇄상구균에 의한 피부 감염의 치료
	10-1000mg	50-750 mg	100-600mg					
	10-1000 mg/5ml	50-750 mg/5ml	100-600 mg/5ml					

[0256]

Ceftazidime 바람직한 제형들 IV 경구 정제용 분말/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Thr, Gly, & Lys	a, b, c, g, h, i, j, k, l, o, p, q	항생제, pseudomonas, 헤모필루스 인플루엔자, 클렙시엘라, Enterbacter, 대장균, proteus mirabilis, 연쇄상구균, 포도상구균에 의한 폐렴(pneumonia)을 포함한 하부 호흡계 감염의 치료, pseudomonas aeruginosa, 클렙시엘라, 대장균, Proteus enterobacter, 연쇄상구균, 포도상구균에 의한 피부 구조 감염, 슈도모나스 아에루기노사, 엔테로박터, 프로테우스, 클렙시엘라, 대장균에 의한 비요생식계 감염, 슈도모나스, 에루기노사, 클렙시엘라, 엔테로박터, 또는 포도상구균에 의한 골과 관절의 감염, 대장균에 의한 여성 생식계 감염, 자궁내막증 endometritis, 골반 결합적염과를포함하는 산부인과적 감염증, 복강내 감염증과 수막염을 포함하는 중추신경계 감염증
	0.1-5 gm 0.1-1 gm 0.1-2.5 gm /5ml	0.25-4 gm 0.25-1 gm 0.25-2 gm/5ml	0.5-2 gm 0.5-1gm 0.5-1 gm/5ml					

[0257]

Cefepodoxime 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Tyr, Gly & Lys	a, b, c, g, h, i, j, k, l, o, p, q	항생제, 특별히 연쇄상구균과 헤모필루스 인플루엔자, 포라셀라 카타랄리스에 대한 것, 급성 이열 매체, 인두염, 편도선염, 폐렴, 기관지염, 임질, 여성의 직장 감염
	10-500 mg 10-500 mg/5ml	25-350 mg 25-350 mg/5ml	50-250mg 50-250 mg/5ml					
Atovaquone 바람직한 제형들 경구용 정제/소아용 캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Sar, Ala, Pro & Ser	a, b, h, i, j, k, l, o, p	Plasmodium 기생충에 의한 말라리아의 치료
	50-1000 mg 이상/5ml 10-150 mg/5ml	100-500 mg 이상/5ml 25-100 mg/5ml	200-300mg 이상/5ml 50-75 mg/5ml					
Acyclovir 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Sar, Hyp, Pro & Ser	b, c, h, i, j, k, o, p	사람 거대세포바이러스의 치료(HCMV)
	50-1000 mg 50-1000 mg/5ml	100-750 mg 100-750 mg/5ml	150-500 mg 150-500 mg/5ml					

[0258]

Gancyclovir 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상 IV 주입	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Thr, Gly & Lys	b, c, e, f, h, i, j, k, l, o, p	사람 거대세포바이러스의 치료(HCMV)
	0.1 gm 0.1-1 gm/5ml 10-200 mg/ml	0.2-0.8 gm 0.2-0.8 gm/5ml 25-100 mg/ml	0.2-0.6 gm 0.2-0.6 gm/5ml 30-60 mg/ml					
Penciclovir 바람직한 제형들 IV 용 분말 국소 크림 경구용 정제/캡슐	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Thr, Gly & Lys	b, c, e, f, h, i, j, k, o, p	사람 거대세포바이러스의 치료(HCMV)
	10-1000 mg 0.1-5% 10-500 mg	25-750 mg/ml 0.25-3% 20-300 mg	50-500 mg/ml 0.5-2.5% 25-250 mg					
Niacin ER 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Tyr, Gly & Lys	a, b, h, i, j, l, m, n, o, p, q	지질 지지(lipid maintenance)
	0.2-2 gm 0.2-2 gm/5ml	0.25-1.5 gm 0.25-1 gm/5ml	0.5-1 gm 0.5-1 gm/5ml					
Bezafotene 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제 국소 젤	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly & Lys	b, c, h, i, j, k, l, o, p	피부의 병적상태의 치료, 특별히, 레티노이드 엑스 수용체들을 활성화를 요구하는 것들
	10-500 mg 이상/5ml 0.1-5%	25-250 mg 이상/5ml 0.25-2.5%	50-100 mg 이상/5ml 0.5-1.5%					

[0259]

Propoxyphene 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly & Lys	a, b, c, h, i, j, k, l, o, p	통증 치료
	20-400 mg 20-400 mg/5ml	25-250 mg 25-250 mg/5ml	30-150 mg 30-150 mg/5ml					
Salsalate 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Thr, Gly & Lys	b, c, h, i, j, k, o, p	염증성 병적 상태 치료
	0.2-2 gm 0.2-2 gm/5ml	0.25-1.5 gm 0.25-1.5 gm/5ml	0.3-1 gm 0.3-1 gm/5ml					
Acetaminophen 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Sar, Gly & Lys	a, b, c, e, i, j, k, o, p	통증 또는 열 치료
	20-1000 mg 20-1000 mg/5ml	50-800 mg 50-800 mg/5ml	100-600 mg 100-600 mg/5ml					
Ibuprofen 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Tyr, Gly & Lys	a, b, h, i, j, l, m, n, o, p, q	통증 또는 열 염증 치료
	20-1000 mg 20-1000 mg/5ml	50-800 mg 50-800 mg/5ml	100-600 mg 100-600 mg/5ml					

[0260]

Lovastatin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly & Lys	b, c, e, f, h, i, j, k, l, o, p	콜레스테롤 농도를 저하, HMG- CoA 환원효소를 저해함
	1-100 mg 1-100 mg/5ml	2-80 mg 2-80 mg/5ml	5-50 mg 5-50 mg/5ml					
Simvastatin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly & Lys	b, c, e, f, h, i, j, k, l, o, p	콜레스테롤 농도를 저하, HMG- CoA 환원효소를 저해함
	1-200 mg 1-200 mg/5ml	2-150 mg 2-150 mg/5ml	2.5-100 mg 2.5-100 mg/5ml					
Atorvastatin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly & Lys	b, c, e, f, h, i, j, k, l, o, p	콜레스테롤 농도를 저하, HMG- CoA 환원효소를 저해함
	1-250 mg 1-250 mg/5ml	2-125 mg 2-125 mg/5ml	5-100 mg 5-100 mg/5ml					
Pravastatin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly & Lys	b, c, e, f, h, i, j, k, l, o, p	콜레스테롤 농도를 저하, HMG- CoA 환원효소를 저해함
	1-250 mg 1-250 mg/5ml	2-125 mg 2-125 mg/5ml	5-75 mg 5-75 mg/5ml					

[0261]

Fluvastatin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Tyr, Gly & Lys	b, c, e, f, h, i, j, k, l, o, p	플라스테를 농도를 저하, HMG-CoA 환원효소를 저해함
	1-250 mg 1-250 mg/5ml	2-125 mg 2-125 mg/5ml	5-75 mg 5-75 mg/5ml					
Nadolol 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Sar, Ser & Pro	b, h, i, j, k, l, o, p	협심증과 고혈압의 치료, 베타 아드레날린성 수용체 길항제
	1-250 mg 1-250 mg/5ml	5-225 mg 5-225 mg/5ml	10-200 mg 10-200 mg/5ml					
Valsartan 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Ser, Thr, Lys, Gly & Sar	b, f, i, j, k, l, o, p	고혈압 치료, 안지오텐신 II 길항제
	10-500 mg 10-500 mg/5ml	25-250 mg 25-250 mg/5ml	50-200 mg 50-200 mg/5ml					
Methyl phenidate 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Hyp, Sar & Ser	a, b, c, h, j, k, l, o, p	집중력 결핍 장애들과 기면발작증의 치료
	1-50 mg 1-50 mg/5ml	2-40 mg 2-40 mg/5ml	2.5-25 mg 2.5-25 mg/5ml					

[0262]

Trovafloxacin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Ser, Pro, Hyp & Thr	a, b, e, h, j, k, o, p	항생제, 대장균, 슈도모나스, 아에루기노사, 헤모필루스 인플루엔자, 연쇄상구균, 클렙시엘라, 연쇄상구균, 마이코플라스마 뉴모니아, 펠토스트렙토코쿠스 프리데펠라와 같은 세균을 저해, 폐렴, 수술후 감염의 치료, 심진내막증, 자궁주위조직염, 부패성 유산, 산후 감염증과 같은 부인과와 골반 감염증
	10-500 mg 10-500 mg/5ml	50-300 mg 50-300 mg/5ml	80-250 mg 80-250 mg/5ml					
5-AS* 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제 (*5-Amino-Salicylic acid)	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Glu, Gly, Tyr & Lys	b, c, i, j, l, m, n, o, p, q	결핵 치료
	1-200 mg 1-200 mg/5ml	5-150 mg 5-150 mg/5ml	10-125 mg 10-125 mg/5ml					

[0263]

Methyl prednisolone 바람직한 제형들 근육내 주사 국소 크림	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Pro, Sar & Ser	b, c, g, j, l, m, n, o, p, q	특히, 감염, 조직 손상, 알레르기 자가면역질환으로부터의 염증치료
	2-200 mg 0.001-5%	5-150 mg/ml 0.01-2.5%	10-100 mg/ml 0.1-2%					
Medroxy Progesterone 바람직한 제형들 근육내 주사	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Pro, Sar & Ser	b, c, g, j, l, m, n, o, p, q	피임 제공
	1 mg-4 gm/ml	10 mg - 2 gm/ml	40 mg - 1 gm/ml					
Estramustine 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Pro, Ala, Sar & Vai	b, c, h, i, j, k, l, o, p	암의 치료 특히 전립선의 전이성 또는 전개성 증양
	10-500 mg 10-500 mg/5ml	25-250 mg 25-250 mg/5ml	50-200 mg 50-200 mg/5ml					
Miglitol 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Sar, Pro & Ser	b, c, i, j, n, q	타입 II의 당뇨병 치료
	10-250 mg 1-250 mg/5ml	2-150 mg 2-150 mg/5ml	10-125 mg 10-125 mg/5ml					

[0264]

Mefloquine 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Sar, Pro, Val & Ala	a, b, c, h, I, j, k, l, o, p, q	말라리아 치료
	10-500 mg 10-500 mg/5ml	100-400 mg 25-400 mg/5ml	150-300 mg 150-300 mg/5ml					
Danazol 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Hyp, Pro, Ala, Val, Ser & Thr	a, b, c, e, f, g, h, i, j, k, l, n, o, p, q	자궁내막증과 Fibrostatic 유방 질환의 치료
	2-500 mg 2-500 mg/5ml	10-350 mg 10-350 mg/5ml	25-250 mg 25-250 mg/5ml					
Eprosartan 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Gly & Val	b, c, h, i, j, l, o, p	ACE 저해제로서 고혈압의 치료
	0.1-1 gm 0.1-1 gm/5ml	200-800 mg 200-800 mg/5ml	300-750 mg 300-750 mg/5ml					
Divalproex Na 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Gly & Val	a, b, c, f, h, i, j, k, l, o, q	간질 치료
	50-800 mg 50-800 mg/5ml	75-750 mg 75-750 mg/5ml	100-600 mg 100-600 mg/5ml					

[0265]

Fenofibrate 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Gly & Ala	b, c, h, i, j, k, l, o, p, q	고지혈증 치료
	10-800 mg 10-800 mg/5ml	20-750 mg 20-750 mg/5ml	100-600 mg 100-600 mg/5ml					
Gabapentin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	시클릭 유도체 & Tyr	b, c, d, e, f, h, i, j, k, l, n, o, p, q	경련 치료
	10-800 mg 10-800 mg/5ml	25-750 mg 25-750 mg/5ml	50-500 mg 50-500 mg/5ml					
Lansoprazole 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Pro, Sar, Ser & Val	b, e, f, h, i, j, k, l, o, p	위벽세포의 분비 표면에서(H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> )ATP-ase 효소 시스템 저해에 의한 위액 분비 억제, 위산 과다치료
	1-60 mg 1-6 mg/5ml	2-50 mg 2-50 mg/5ml	10-40 mg 10-40 mg/5ml					
Omeprazole 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Val, Pro & Sar	b, e, f, h, i, j, k, l, o, q	위벽세포의 분비 표면에서(H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> )ATP-ase 효소 시스템 저해에 의한 위액 분비 억제, 위산 과다치료
	1-200 mg 1-200 mg/5ml	2-100 mg 2-100 mg/5ml	5-60 mg 5-60 mg/5ml					

[0266]

Megestrol 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Sar, Pro, Ser & Ala	b, c, h, i, j, k, l, n, o, p	식욕부진 치료, 식욕부진에서 식욕개선 AIDS 환자에서 식욕부진
	2-100 mg 2-100 mg/5ml	4-80 mg 4-80 mg/5ml	20-60 mg 20-60 mg/5ml					
Metformin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Asp, Glu, Lys & Azoamer	o, p	고지혈증 치료, 포도당의 세포내 수송 개선을 위한 인슐린보조제
	0.2-3 gm 0.2-1 gm/5ml	0.25-1 gm 0.25-1.5 mg/5ml	0.5-1 gm 0.5-1 gm/5ml					
Tazarotene 바람직한 제형들 국소 젤	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys & Gly	B, c, h, l, j, k, l, o, p	건선 여드름 치료 특히 병인성 미생물들이 원인인 것들, 알레르기과 염증
	0.01-0.3 %	0.02-0.25 %	0.025-0.125 %					
Sumatriptan 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제 근육내 주사	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Ala, Pro, Sar & Val	b, e, d, g, h, i, j, k, l, n, o, p, q	5-HT 서브타입 수용체 친화제, 편두통 치료
	5-250 mg 5-250 mg/5ml 1-36 mg/ml	10-200 mg 10-200 mg/5ml 2-24 mg/ml	20-125 mg 20-125 mg/5ml 4-20 mg/ml					

[0267]

Naratriptan 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Sar, Val, Ala & Pro	b, h, i, j, k, l, o, p	5-HT 서브타입 수용체 친화제, 편두통 치료
	0.1-10 mg 0.1-10 mg/5ml	0.25-5 mg 0.25-5 mg/5ml	0.5-4 mg 0.5-4 mg/5ml					
Zolmitriptan 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Sar, Val, Ala & Pro	b, h, i, j, k, l, o, p	5-HT 서브타입 수용체 친화제, 편두통 치료
	0.1-12 mg 1-12 mg/5ml	0.5-10 mg 0.5-10 mg/5ml	1-7.5 mg 1-7.5 mg/5ml					
Aspirin 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Gly & Ala	a, b, c, e, f, g, h, j, k, l, m, n, o, p, q	해열, 항염증, 진정, 혈전 용해, 고혈혈증, 심근 경색과 혈전용해
	10-1000 mg 10-1000 mg/5ml	20-800 mg 20-800 mg/5ml	25-600 mg 25-600 mg/5ml					
Olmesartan 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 액상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Gly & Ala	b, h, i, j, k, l, o, p	ACE 저해제로서 고혈압의 치료
	1-100 mg 1-100 mg/5ml	2-80 mg 2-80 mg/5ml	4-50 mg 4-50 mg/5ml					

[0268]

Sirolimus 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제 근육내주사	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Gly & Ala	b, h, i, j, k, l, o, p	이식 수령자인 수술받은 사람 환자들에서 면역억제제, 백남증, 건선 여드름
	0.1-20 mg 0.1-20 mg/5ml	0.5-10 mg 0.5-10 mg/5ml	1-8 mg 1-8 mg/5ml					
Tacrolimus 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제 정맥주입	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Ala, Thr, Sar & Pro	b, c, g, h, i, j, k, l, o, p	이식 수령자인 수술받은 사람 환자들에서 면역억제제, 백남증, 건선 여드름
	0.1-20 mg 이상/5ml 1-20 mg/5ml	0.2-15 mg 이상/5ml 2-15 mg/ml	0.25-10 mg 이상/5ml 2.5-8 mg/ml					
Pimecrolimus 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제 연고크림	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Ala, Thr, Sar & Pro	b, c, g, h, I, j, k, l, o, p	이식 수령자인 수술받은 사람 환자들에서 면역억제제, 백남증, 건선 여드름
	0.1-20 mg 이상/5ml 0.01-10 %	0.2-15 mg 이상/5ml 0.1-5 %	0.25-10 mg 이상/5ml 0.5-2 %					
Clopidogrel 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			20-125 mg 20-125 mg/5ml	25-100 mg 25-100 mg/5ml	Ser, Hyp, Thr, Lys, Ala & Gly	b, c, h, i, j, k, l, m, o, p, q	심근경색 치료
	10-250 mg 10-250 mg/5ml	20-125 mg 20-125 mg/5ml	25-100 mg 25-100 mg/5ml					

[0269]

Amphotericin B 바람직한 제형들 정맥주입 경소 크림	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Ala & Gly	b, c, g, i, j, l, m, n, o, p, q	진균 치료, 특히 그 침투력을 변화시키는 세포막에서 작용하는 것들
	0.5-20 mg/kg/day 0.01-10 %	1-15 mg/kg/day 0.1-5 %	2-10 mg/kg/day 0.5-2 %					
Tenofovir 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Ala, Pro, Ser & Sar	b, c, h, i, j, k, l, o, p	HIV 바이러스의 저해제, AIDS 감염증 치료
	10-900 mg 10-900 mg/5ml	50-750 mg 50-750 mg/5ml	100-500 mg 100-500 mg/5ml					
Unoprostone 바람직한 제형들 점안약	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Tyr, Pro & Lys	b, c, h, i, j, k, l, n, o, p, q	녹내장 치료 특히 고령이 원인인 경우, 안압 저하
	0.01-1 %	0.05-0.5 %	0.01-0.25 %					
Fulvestrant 바람직한 제형들 근육내 주사	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Pro, Ala, Val & Sar	b, c, g, j, l, o, p	암 치료 특히 유방암
	2-1250 mg/5ml	10-1000 mg/5ml	20-500 mg/5ml					

[0270]

Cefidoren 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Gly, Lys & Ala	b, c, h, i, j, l, o, p	항생제, 특히 헤모필루스 인플루엔자를 저해, 헤모필루스 파라-인플루엔자, 연쇄상구균, 마라셀라 카타랄리스, 기관지염, 인두염, 편도선염, 피부감염증 치료
	20-50 mg 20-50 mg/5ml	100-400 mg 100-400 mg/5ml	150-300 mg 150-300 mg/5ml					
Efavirenz 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Pro, Ala, Sar & Val	b, c, h, i, j, k, l, o, p	HIV-1 specific, 비 뉴클레오시드, 역전사효소의 저해, AIDS 감염증 치료
	0.2-1.2 mg 0.2-1.2 mg/5ml	300-800 mg 300-800 mg/5ml	400-750 mg 400-750 mg/5ml					
Eplerenone 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Ser, Hyp, Thr, Lys, Gly & Val	b, c, h, i, j, k, l, o, p	고혈압 치료, 미세알-코르티코이드 수용체에 알도스테론의 결합을 방해함
	10-250 mg 10-250 mg/5ml	15-200 mg 15-200 mg/5ml	20-150 mg 20-150 mg/5ml					

[0271]

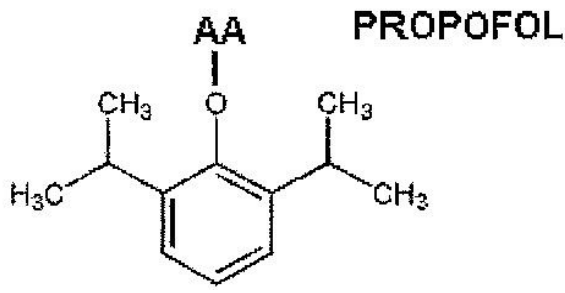
Trepstinil 바람직한 제형들 SC 주입 경구용 정제/캡슐	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Gly, Lys, Val, Hyp, Thr & Ser	b, c, g, h, i, j, k, l, o, p	혈소판응집 저해와 체순환계와 폐순환계의 혈관확장, 심혈관계 관련 질환들의 치료
	0.1-100 mg/ml	0.2-50 mg/ml 20-800 mg	0.5-20 mg/ml 25-500 mg					
	10-1000 mg							
Adefovir 바람직한 제형들 경구용 정제/캡슐 경구용 역상제제	약물 기제로 표현되는 모든 투여량			Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Ser, Nor, Arg, Phe, Trp, Hyp, Hsr, Car, Ort, Cav, Asn, Gln, Can, Tau, Djk, GABA, Cys, Dcy, Thr, 그리고 Sar	Lys, Leu, Ile, Gly, Asp, Glu, Met, Ala, Val, Pro, His, Tyr, Thr, Arg, Phe, Trp, Gln, Asn, Cys 그리고 Ser, Hyp, Sar	Lys, Gly, Val, Ser, Hyp & Pro	b, c, h, i, j, k, l, o, p	HIV 역전사효소의 저해제, HIV 감염증과 AIDS 감염증 치료
	1-100 mg	2-50 mg	5-20 mg					
	1-100 mg/5ml	2-50 mg/5ml	5-20 mg/5ml					

[0272] 다음에 나오는 제한이 없는 예들은 본 발명을 더 깊이 보여준다:  
 [0273] 선택된 약제들의 다양한 아미노산 유도체들의 합성

[0274] 선택된 약제들의 다양한 아미노산 유도체들의 합성

[0275] I. 프로포폴 유도체들

[0276] 프로포폴 (2,6-다이소프로필페놀은 중추 신경계 마취제로 광범위하게 사용되는 저분자량 페놀인데, 진정 효과와 최면 효과를 갖는다. 이 약제는 포유류에서 마취의 유도 그리고/또는 진정 효과의 유지를 위해 정맥으로 투여된다. 프로포폴의 주요한 장점들은 그 약제가 신속히 마취상태로 유도되고, 최소한의 부작용을 가지며, 약제를 중단했을 때, 환자가 더 연장된 진정 효과가 없이 빠르게 회복된다는 것이다.



[0277] 프로포폴은 페 변동이 많고 다소 놀라울 정도의 많은 치료적 적용들을 보여왔는데, 예를 들어, 그 약제는 효과적인 항산화제, 항-구토제, 항-소양증 약제, 항-간질약, 항-염증성 약제로서 보여져 왔고, 심지어는 항암 성질을 갖는 것으로 보여진다.

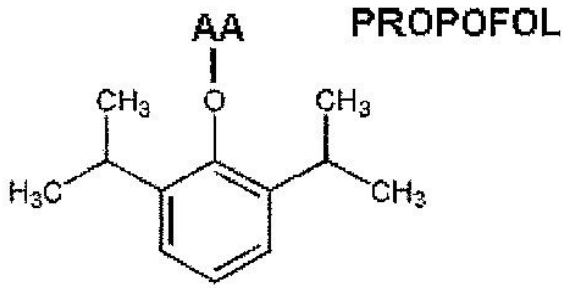
[0279] 작용 기전:

[0280] 프로포폴의 작용 기전은 광범위하게 연구되어 왔는데, 그 중추 신경계 마취 작용은 한 특정 아군(subclass)의 GABA 수용체에 그 약제의 높은 친화성에 관련된 것으로 보여져왔다(Collins G. G. S. , 1988, Br. J. Pharmacology. 542,225-232). 그러나, 프로포폴에 대한 기질들인 뇌의 수많은 다른 종류의 수용체들이 있으며, 그것들에 의하여 그 약제의 활성은 변화한다.

[0281] 프로포폴은 또한 항산화제로서 중요한 생물학적 효과를 갖는다. 프로포폴의 일반화되어 있는 이 작용 때문에, 그 약제는 이론적으로 산화(oxidation)가 중요한 인자인 수많은 염증 과정들의 치료에서 유용하다. 예를 들어, 염증을 유발시키는 시클로옥시게나아제 매개 프로스타글란딘(cyclooxygenase mediated prostaglandin)의 합성이 있다. 호흡 통로에서 산화를 저해함으로써 산흡인 증후군(acid aspiration), 성인/유아 호흡 장애 증후군(adult/infant respiratory distress syndrome), 기도폐쇄성 질환들, 천식, 암, 그리고 수많은 다른 유사한 병리적 상태의 치료에서 프로포폴을 사용할 수 있다.

[0282] 산화반응으로 조직 상해가 일어나는 것은 매우 흔한 일이므로, 프로포폴이 파킨슨씨 질환(Parkinson's disease), 알츠하이머 질환(Alzheimer disease), 프레드리히씨 질환(Fredrich's disease), 헌팅톤 무도병(Huntington's disease), 다발성경화증(multiple sclerosis), 근위축성 측방경화(amyotrophic lateral sclerosis), 척수 손상들, 그리고 다양한 다른 신경성 퇴행 질환들의 치료에 유용할 수 있다는 사실이 주장되어 왔다.

- [0283] 프로포폴은 미국에서 현재 디프리벤트(Diprivan)라는 브랜드명으로 Astra Zenaca에 의해 시판되고 있다. 그것은 현재 시판되는 단시간 작용 중추 신경계 마취제 중에서 가장 광범위하게 사용되는 것 중 하나이다. 프로포폴의 농도는 피어로젠이 없는 살균 에멀전에서 10 mg/mL이고 그 제형은 대두유, 글리세롤, 계란 레시틴, 디소듐 에테이트(disodium edetate) 그리고 수산화나트륨을 함유한다.
- [0284] 프로포폴의 중요한 단점은 그 약제가 물에서 완전히 불용성이라는 사실이다. 심지어는 10 mg/mL의 매우 낮은 농도에서도, 그 약제는 실온에서 수성 용액으로부터 침강한다. 그러므로, 이 제형의 생산자는 이 생산물을 물에서 아주 유별난 복합물제와 독성이 있는 유화제를 사용하여 유화시키는 대담한 방법들을 사용한다. 예를 들어, 그 약제의 정맥주사 제형들의 생산자들은 계란 레시틴, 크레마포 엘(Cremepore L®), 카스터 오일, 그리고 다른 유사한 유화제들을 사용한다.
- [0285] 그러나, 그러한 유화제들의 사용은 많은 문제점들과 연관되어 있다. 그것은 크레마포 엘 유화제들의 다양한 유형들은 알레르기 반응들을 재촉할 수 있다는 사실 때문이다. 계란 레시틴과 카스터 오일은 몇 환자들에서 과민성 쇼크(anaphylactic shock)를 일으킨다고 보여져왔다. 게다가, 프로포폴의 안정성을 이들 에멀전들에서 유지하는 짧게 이어지고 더 비용이 든다. 게다가, 계란 레시틴과 카스터 오일의 존재는 에멀전에서 미셀물 성장이 용이하게끔 제조한다. 프로포폴을 시클로덱스트린(cyclodextrin)과 복합해서 물에 프로포폴을 용해시키는 것이 아마도 가능할 것이지만, 그러나 시클로덱스트린은 정맥주사 요법에서의 사용이 FDA의 승인을 받지 못했다.
- [0286] 지금까지, 어느 누구도 안전한 프로포폴의 프로드럭을 만들지 못했다. 영국특허 제1,102,011호 및 제1,160,468호, 그리고 미국 특허 번호 제3,389,138호는 아미노산들의 다양한 페놀 에스테르들을 기재하고 있는데, 거기서 프로포폴은 인체로 방출되었을 때 독성 효과들을 내는 많은 측쇄들에 결합되어 있다.
- [0287] 미국 특허 번호 제6,451,854호는 프로포폴의 많은 치환된 알파 아미노 아세트산 에스테르들을 기재하고 있는데, 그곳에서 프로포폴과 측쇄는 많은 다른 종류의 화학기들로 치환되어 있었다. 프로포폴의 모든 N,N-2치환된(N,N-disubstituted)글리신 에스테르들은 독성이 없음이 보여졌고 그곳에 설명된 많은 화합물들이 프로포폴의 유도체들이다. 따라서 효소들에 의해 에스테르가 쪼개진 후에 몸속으로 방출될 때, 그 활성 약제들 중 다수가 프로포폴이 아니며, 그에 의하여 그 약제들은 아무 독성을 나타낸다는 자료를 갖고 있지 않고, 전체적으로 인간에게서 알려지지 않은 치료 효능을 갖는 새로운 분자들이다.
- [0288] 마취제인 프로포폴의 아미노산 에스테르들의 수용성 염들에 대한 또 다른 출판된 논문[Int. J. Pharmaceutics, 175 [2]: 195-204, 1998]에서, 저자들은 프로포폴의 많은 수용성 유도체를 합성했다. 그러나, 이들 프로드럭들은 에스테라제(esterase) 효소들에 의해 쪼개질 때, 알려지지 않은 독성 프로파일을 갖는 치환된 비자연적 아미노산이 인체 속으로 방출된다.
- [0289] 현재까지 프로포폴을 아무런 해로운 부작용들이 없이 전달할 수 있는 어떠한 약학적 제형도 시판되지 않았다. 그러나, 본 발명은, 수용성이고 무독성인 많은 프로포폴의 유도체들을 생산했는데, 그것들은 프로포폴을 아무런 해로운 부작용들이 없이, 그리고 독성이 있고 값비싼 첨가제들, 용해화제들(solubilizers) 그리고 유화제들에 대한 필요성이 없이 인체 속으로 전달하는데 적합하다.
- [0290] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 프로포폴의 프로드럭들의 군(class)에 관한 것이다. 그 프로드럭은 프로포폴 분자들 상에 존재하는 유리 하이드록실기에 에스테르화된 아미노산의 카르복실기로 구성된다.
- [0291] 보다 구체적으로, 본 발명의 일 양태는 다음의 화학식들을 갖는 화합물들 또는 약학적으로 허용가능한 그들의 염들에 관한 것으로서,



- [0292]
- [0293] 여기서, AA는 아미노산이고, AA의 카르복실기는 프로포폴의 카르복실기와 반응한다.
- [0294] 또 다른 양태에서, 본 발명은 또한 상기의 여러 가지 프로포폴 프로드럭들과 그들의 약학적 담체의 치료적으로 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0295] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 프로포폴 요법의 필요성이 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 그 방법은 프로포폴의 유효량을 상기의 환자에게 투여하는 것을 포함한다. .
- [0296] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 프로포폴의 하이드록실 작용기와 반응하여 그들의 생성물들을 분리시키는 것을 포함하는 수성 용액에서의 프로포폴의 용해도를 향상시키는 방법에 관한 것이다.
- [0297] 또 다른 실시예에서, 본 발명은, 환자에게 투여했을 때, 독성이 있는 부형제들을 함유하는 현재 제형들의 잠재적인 독성 부작용들을 감소시키거나 또는 제거하고, 프로포폴 분자의 각각 에스테르 공유 결합을 형성하기 위해 선별된 아미노산들의 카르복실 작용기와 하이드록실 작용기를 반응시키고 그들의 생성물들을 분리시켜서 그 환자에게 상기의 생성물을 투여하는 것을 포함하는 실질적으로 그리고 치료학적으로 효과적인 방법에 관한 것이다.
- [0298] 본 발명은 자연적으로 생겨난 치환되지 않은 아미노산들이 프로포폴에 에스테르화 될 때, 그 결과로 생성된 프로드럭들이 매우 수용성이고(물에서 > 200 mg/L), 인체에서 쪼개지면서 무독성 아미노산들을 방출하며 독성이 있는 유화제, 첨가제들 그리고 다른 부형제들 중 아무것도 요구하지 않는다는 사실을 보여준다.
- [0299] 나아가, 본 발명은 또한 약제들을 생산했는데, 그것들은 본 발명의 프로포폴의 프로드럭들이며, 매우 효과적인 중추 신경계 마취제들이다. 따라서, 본 발명의 아미노산 프로드럭들은 유효 모체 약제(parent drug)을 방출하거나 또는 방출하지 않는, 효과적인 중추신경계 마취약들이다.
- [0300] 본 발명의 아미노산 에스테르들은 실온에서 물에 녹인 프로포폴의 10배 이상 더 가용성이 있다. 특별히, 프로포폴의 글리신, 프롤린 그리고 리신 에스테르들은 100 mg/ml보다 더 높은 범위에서 가용성이고, 리신의 경우에는 250 mg/mL보다 더 높다.
- [0301] 본 발명의 프로드럭들은 다음과 같은 현상을 초래하는 페놀릭기의 방해 때문에 어떠한 항산화 작용도 갖는다고 기대되지 않는다; 그러나, 본 발명자는 프로포폴의 프로드럭들이 프로포폴을 방출하거나 또는 방출하지 않고도 효과적인 마취제라는 사실을 발견하였다. 상기된 프로포폴의 프로드럭들은 생체내 실험에서 투여될 때 프로포폴을 방출하며 그 결과적 생성 약제는 그 약리학적 그리고 항산화적 성질을 유지한다.
- [0302] 본 발명의 프로포폴의 프로드럭은 명확히 프로포폴에 대한 많은 장점들을 제공하는데, 예를 들어, 이들 프로드럭들에서 쪼개진 측쇄들 모두가 자연적으로 생겨난 필수 아미노산들이고 그 사실에 의해 무독성이다.
- [0303] 이 사실들은 높은 치료적 지수를 가져온다. 2차적으로 모든 프로드럭들은 프로포폴을 방출하기 위해 인체 속으로 용이하게 쪼개져 들어온다. 나아가, 그 프로드럭들의 높은 수용성 때문에, 그들은 용이하게 투여될 수 있는데, 냉동건조된 살균 분말을 이용한 정맥 주사로 투여하기 바로 전에 원위치(*in-situ*)에서 용액을 형성하거나, 또는 주입(*infusion*)을 위해 미리 채워진 주사기들 또는 병들에 용액을 제공함으로써 투여할 수 있다. 아미노산 에스테르들은 프로포폴에 있는 OH기가 산화반응에 방해되고 있기 때문에 프로포폴보다 더 안정하다. 따라서, 본 발명의 프로포폴의 프로드럭들은 독성이 없고 현재 시판되고 있는 제형들과 연관되어 있는 그 외의 약학적 문제점들도 없는 프로포폴 자체보다 더 효과적이다.
- [0304] 본 발명의 프로포폴의 프로드럭들은 항-염증성, 항-산화성, 항-암성, 항-경련성, 항-구토성, 그리고 항-소양증 성질들을 갖는다.
- [0305] 본 발명의 프로포폴의 프로드럭들은 프로포폴이 정상적으로 사용되고 있는 질환들 또는 질병들의 치료에 효과적

이다. 여기서 개시된 프로드럭들은 활성 화합물을 방출시키기 위하여 인체 내에서 변형되고 그 프로드럭들 개개와 연관되어 있는 생물약학적 그리고 약동학적 장벽들을 감소시키거나 또는 제거함으로써 프로포폴의 치료적인 장점들을 향상시킨다. 그러나, 이들 프로드럭들 자체는 포유류들에서 어떤 활성 약제를 방출시키지 않아서 충분한 활성도를 가질 것이라는 사실이 유념되어야 한다. 그 프로드럭들이 프로포폴 보다 물에서 더 가용성이므로, 아마도 독성을 띠거나 또는 원하지 않는 부가적 반응들이 생기게 할 수 있는 알코올 또는 카스터 오일과 같은 담체 운송체와 관련되어야 할 필요가 없다. 게다가, 프로포폴의 프로드럭들을 함유하는 경구용 제형들은 혈액 속으로 흡수되고 상당히 효과적이다.

[0306] 따라서, 본 발명의 프로드럭은 현존하는 약제들의 생물약학적 그리고 약동학적 장벽들을 제거함으로써 치료적인 장점들을 향상시킨다.

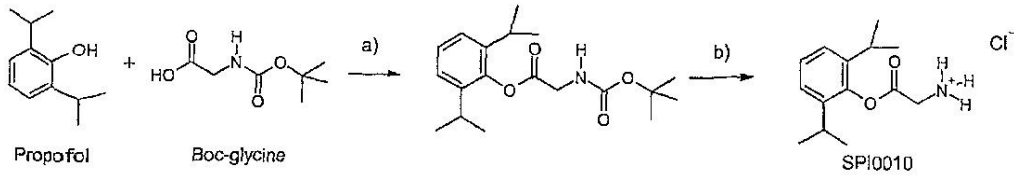
[0307] 나아가, 그 프로드럭들은 용이하게 그리고 현재 시판되고 있는 제제들을 사용하여 쉽게 높은 수율로 합성된다.

[0308] **개요:**

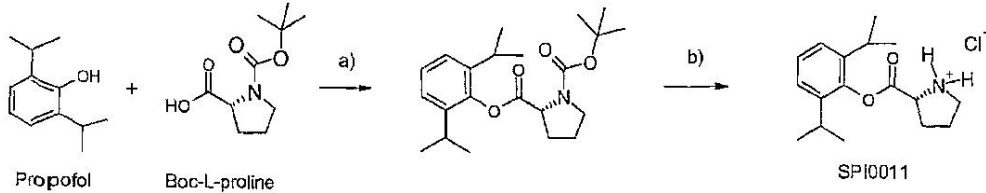
[0309] 프로포폴의 글리신, L-프롤린. 그리고 L-리신의 에스테르들의 합성을 위한 과정이 여기서 아래에 보여지고 있다. 그러나, 이 에스테르들은 예시적인 사례이고 그것의 아미노산 프로드럭들은 다음에 나오는 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 완전한 과정과 분석적 데이터는 "실험 부분"에서 제공된다. 일반적으로, 다음의 계획에서 보여지는 대로, 프로포폴(10 g)이 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(4-(N, N-dimethylamino)-pyridine) (DMAP)의 촉매적 용량의 존재 하에서, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), 하이드로클로라이드(EDC)로 N-Boc 보호 아미노산(1 당량)과 결합되었다. EDC는 물로 추출되어 제거되었다. 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 후에, 아직 가공되지 않고 보호된 프로포폴의 아미노산 에스테르들은 50-60% 수율에서 보호된 에스테르들을 생성해 내도록 플래시 크로마토그래피(flash chromatography)로 정제되었다. 그 보호기들(protecting groups)은 그 다음 실온에서 기체상태의 하이드로클로라이드로 포화된 디에틸 에테르 액에서 보호된 에스테르들을 교반함으로써 제거되었다. 보호기 제거 단계(deprotection step)의 수율은 일반적으로 60-95%이었다. 여과와 건조과정 후에, 프로포폴의 글리신과 L-프롤린의 에스테르들의 염산 염들은 추가적인 정제과정을 필요로 하지 않았다. 프로포폴의 L-리신 에스테르의 염산 염은 일 회 에탄올로부터 결정화되어 단일-보호(mono-protected) L-리신- 프로포폴 에스테르의 흔적을 제거하였다.

[0310] 합성 순서:

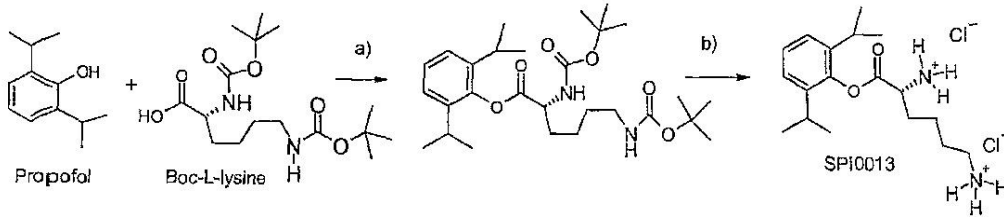
1. SPI0010



2. SPI0011



3. SPI0013



[0311]

[0312] 계획

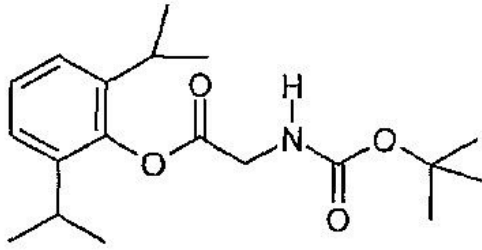
[0313] 프로포폴의 글리신, L-프롤린, 그리고 L-리신의 에스테르들의 합성: a) EDC, DMAP,  $CH_2Cl_2$ ; b) HCl (g),  $Et_2O$ .

[0314] 실험 부분:

[0315] SPI0010, SPI0011 그리고 SPI0013의 합성은 한 배치(batch)로 수행되었다. 일반적으로 작은 규모의 실험이 처음에 수행되고 그 다음 더 큰 배치로서 수행되었다. 실험 부분에서 언급된 제재(Reagent)들은, Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매한 용매를 제외하고, Sigma, Aldrich, Acros 또는 Bachem에서 얻을 수 있는 가장 높은 순도로 구매하였다.

[0316] 1)SPI0010

[0317] 프로포폴(9.98 g, 55.97 mmole)이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(200 mL)에 용해되었다. N-t-부틸옥소카르보닐-글리신(N-t-부틸옥소카르보닐-글리신)(11.2 g, 63.91 mmole)이 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 11.1g, 57.9 mmole) 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 1.5 g, 12.27 mmole)와 함께 첨가되었다. 실온에서, 아르곤(argon) 분위기 하에서, 21시간 동안 교반한 후에, 물(200 mL)이 첨가되었고 그 층들은 분리되었다. 디클로로메탄 층은 다시 물(200 mL)로 세척되었고 황산 나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조되었다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 실리카 겔(silica gel)(250 g) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(hexane/ethyl acetate)(10:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 그 과정은 보호된 N-BOC로 보호된 프로포폴의 글리신 에스테르를 백색 고체(11.34g, 60% 수율)로 생성하였다.

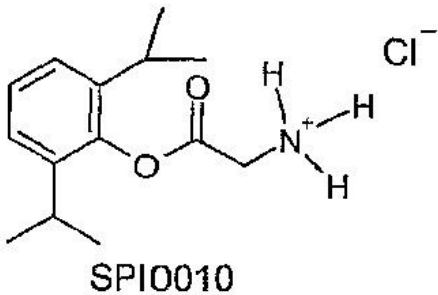


- [0318]
- [0319] (tert-부톡시카르보닐아미노-아세트산 2,6-디이소프로필페닐 에스테르):

[0320]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.25-7.13 (m, 3H), 5.18 (br s, 1H), 4.22 (d, 2H,  $J$  = 5.7 Hz), 2.89 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.18 (d, 12H,  $J$  = 6.9 Hz).

[0321]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 169.35, 155.75, 145.22, 140.35, 126.90, 124.14, 80.32, 42.66, 28.54, 27.79, 23.57.

[0322] 프로포폴-Boc-글리신 에스테르(propofol-Boc-glycine ester)(11.28 g, 33.6 mmole)가 실온에서 무수 디에틸 에테르(200 mL)에 용해되었다. 하이드로클로라이드(기체)가 용액으로 관통되었고, 45분 동안 계속 교반되었다. 그 혼합액은 아르곤 분위기 하에 실온에서 48시간 동안 교반되었다. 48시간 후에 헥산(hexane)(200 mL)들이 첨가되었고 그 침전물이 여과되었다. 그 백색 고체는 88 °C에서 5시간 동안 고압 진공 하에서 건조되었다. 그 실험은 백색 고체로서 SPI0010(8.73 g, 95% 수율, 순도 99.9% HPLC 사용에 의함)를 생산하였다.



- [0323]
- [0324] 아미노-아세트산 2,6-디이소프로필-페닐 에스테르, 하이드로클로라이드:

[0325]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.77 (br s, 3H), 7.20-7.08 (m, 3H), 4.14(m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.11 (d, 12H,  $J$  = 7 Hz).

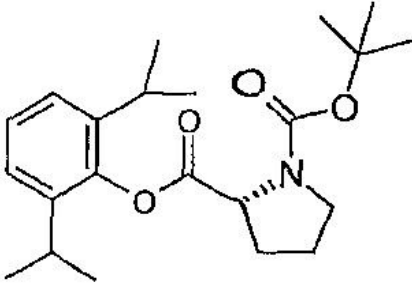
[0326]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 166.42, 144.84, 140.42, 127.10, 124.06, 40.47, 27.61, 23.55.

[0327] CHN 분석: calc. : C 61.87, H 8.16, N 5.15 ; found : C 61.14, H 8.20, N 5.14.

[0328] 2)SPI0011

[0329] 프로포폴(10.03 g, 56.23 mmole)이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(100 mL)에 용해되었다. N-t-

부틸옥소카르보닐-글리신(14.04 g, 65.22 mmole)이 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 11.95 g, 62.33 mmole) 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 1.1 g, 9.0 mmole)와 함께 첨가되었다. 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 3시간 동안 교반한 후에, 물(100 mL)이 첨가되었고 그 층들은 분리되었다. 디클로로메탄 층은 다시 물(100 mL)로 세척되었고 황산 나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조되었다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 실리카 겔(250 g) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(10:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 그 과정은 보호된 N-BOC로 보호된 프로포폴의 프롤린 에스테르를 냉장고에서 세워져서 고체화된 투명한 오일(clear oil)(11.34g, 66% 수율)로 생성하였다.



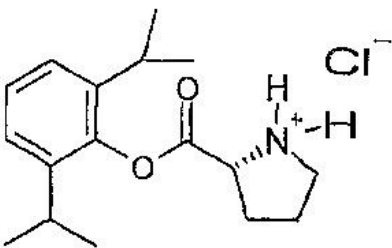
[0330]

[0331] 피롤리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르 2-(2,6-다이소프로필-페닐)에스테르;

[0332]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ =7.31-7.20(m, 3H) 4.73(m, 1H), 3.70-3.50(m, 2H), 3.20-2.94(m, 2H), 2.46-2.20(m, 2H), 2.20-2.0(m, 2H), 1.55(m, 9H), 1.25(m, 12H).

[0333]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 171.87, 171.01, 154.34, 153.93, 145.35, 145.23, 140.06, 140.21, 126.69, 126.53, 123.95, 80.28, 79.89, 59.14, 46.67, 46.42, 31.10, 30.17, 28.61, 28.56, 28.56, 27.44, 27.18, 23.47.

[0334] 프로포폴-Boc-글리신 에스테르(propofol-Boc-glycine ester)(13.95 g, 37.14 mmole)가 실온에서 무수 디에틸 에테르(100 mL)에 용해되었다. 하이드로클로라이드(기체)가 용액으로 관통되었고, 60분 동안 계속 교반되었다. 그 혼합액은 아르곤 분위기 하에 실온에서 22시간 동안 교반되었다. 22시간 후에 헥산(50 mL)들이 첨가되었고 그 침전물이 여과되었다. 그 백색 고체는 88 °C에서 5시간 동안 고압 진공 하에서 건조되었다. 그 실험은 백색 고체로서 SPI0011(9.1 g, 81% 수율, 순도 99.1% HPLC 사용에 의함)를 생산하였다.



[0335]

[0336] 피롤리딘-2(S)-카르복실산 2,6-다이소프로필-페닐 에스테르, 하이드로클로라이드:

[0337]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 10.15 (br s, 2H), 7.27-7.14 (m, 3H), 4.78(t, 1H, J=7.8 Hz), 3.56 (m, 2H), 2.85(m, 2H), 2.64(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.20(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.18(m, 12H).

[0338]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$ =168.30, 144.23, 139.74, 126.98, 123.96, 51.58, 38.21, 29.32, 26.64, 26.18,

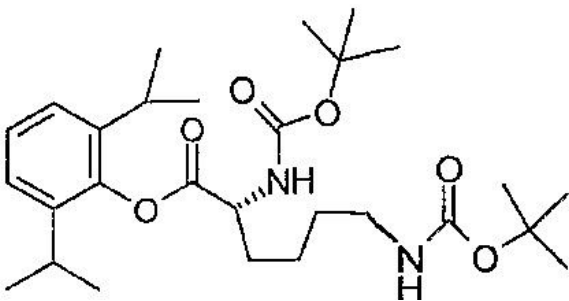
23.71, 23.02, 21.67

[0339] CHN 분석: calc. : C 65.48, H 8.40, N 4.49 ; found : C 65.50, H 8.43, N 4.50.

[0340] 3) SPI0013

[0341] 디-N-boc-L-리신(di-N-boc-L-lysine)의 디시클로헥실아민(dicyclohexylamine) 염 (23.62 g, 0.0447 mole)이 디에틸에테르(200 ml)와 황산수소 칼륨(potassium hydrogen sulfate)(9.14g)에 얼음/물 수조에서 냉각된 물(200 ml)에서 첨가되었다. 20분 동안 교반된 후에, 그 층들은 분리되었다. 그 에테르층은 냉각수(100 ml)로 세 번 추출되었다. 그 에테르층은 황산 나트륨(15 g) 위에서 1시간 동안 건조되고, 여과되어, 그리고 감압 조건에서 농축되었다. 그 과정은 N,N-디-boc-L-리신(N,N-di-boc-L-lysine)의 유리산(free acid)(15.5g, 100% 회수)을 생성하였다.

[0342] 프로포폴 (8.0 g, 45 mmole)이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(dichloromethane)(100 mL)에 용해되었다. N,N'-di-t-부틸옥소카르보닐-글리신 (15.5 g, 44.7 mmole)이 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 8.62 g, 45 mmole) 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 0.55 g, 4.5 mmole)와 함께 첨가되었다. 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 3시간 동안 교반한 후에, 물(100 mL)이 첨가되었고 그 층들은 분리되었다. 디클로로메탄 층은 다시 물(100 mL)로 세척되었고 황산 나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조되었다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 실리카 겔(silica gel)(250 g) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(9:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 그 과정은 보호된 N-BOC로 보호된 프로포폴의 프롤린 에스테르를 백색 폼(white foam)(12.42g, 55% 수율)으로 생성하였다.

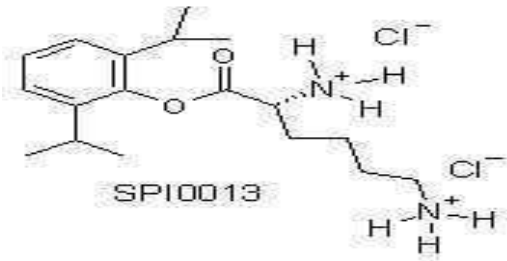


[0343] 2(S),6-Bis-t-부톡시카르보닐아미노-헥산산 2,6-다이소프로필-페닐 에스테르:

[0345] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.28-7.15 (m, 3H), 5.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.70 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.20 (m, 12H).

[0346] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 171.82, 156.10, 155.65, 145.25, 140.30, 126.80, 124.03, 80.14, 79.28, 53.76, 40.29, 32.09, 28.66, 28.54, 27.48, 23.91, 23.10.

[0347] 프로포폴-디-Boc-L-리신 에스테르(propofol-di-Boc-L-lysine ester)(12.34g, 24.37 mmole)가 실온에서 무수 디에틸 에테르(250 mL)에 용해되었다. 하이드로클로라이드(기체)가 용액으로 관통되었고, 60분 동안 계속 교반되었다. 그 혼합액은 아르곤 분위기 하에 실온에서 48시간 동안 교반되었다. 48시간 후에 그 침전물이 여과되어 에탄올(100ml)로 결정화되었다. 그 백색 고체는 90 °C에서 4시간 동안 고압 진공 하에서 건조되었다. 그 실험은 백색 고체로서 SPI0013(5.5 g, 60% 수율, 순도 98.6% HPLC 사용에 의함)를 생산하였다.



- [0348]
- [0349] 2(S),6-디아미노-헥산산 2,6-디이소프로필-페닐 에스테르, 디하이드로클로라이드:

[0350]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 9.05 (br s, 3H), 8.35 (br s, 3H), 7.26-7.13 (m, 3H), 4.43 (t, 1H, J= 6 Hz), 3.0-2.6 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.10 (d, 12H, J= 7 Hz).

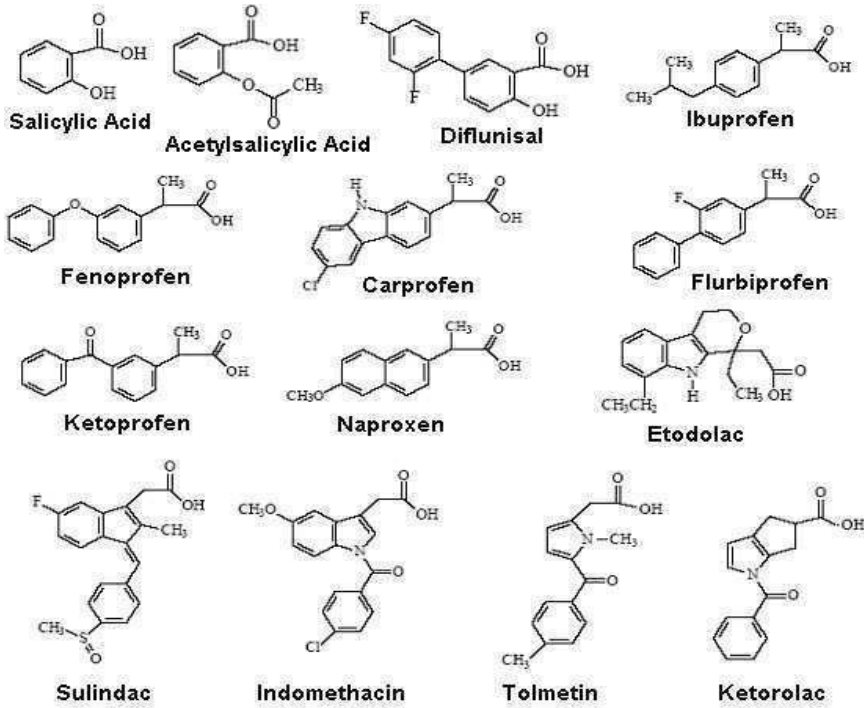
[0351]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 168.30, 144.23, 139.74, 126.98, 123.96, 51.58, 38.21, 29.32, 26.64, 23.71, 23.02, 21.67.

[0352] CHN 분석: calc. :C 56.99, H 8.50, N 7.38 ; found: C 56.48, H 8.56, N 7.30.

[0353] II. 비스테로이드성 항염증 약제들의 프로드럭들(NSAIDs)

[0354] 비스테로이드성 항염증 약제들은 평면의 방향족 작용기에 부착된 카르복실산 부분의 구조적으로 구별되는 분류를 포함하는데, 예들은 하기를 포함한다: 아세틸 살리실산, 살리실산, 디플루니잘(diflunisal), 이부프로펜, 페노프로펜, 카르프로펜, 플루르비프로펜(flurbiprofen), 케토프로펜, 나프록센(naproxen), 설린닥(sulindac), 인도메탁신(indomethacin), 에토돌락(etodolac), 톨메틴(tolmetin), 케토로락(ketorolac), 디클로펜악(diclofenac) 및 메클로페나메이트(meclofenamate). 비스테로이드성 항염증 약제들은 항염증, 진통, 해열 및 항혈액응고(anti-clotting) 작용을 갖는다.

[0355] 광범위한 약리학적 활성을 갖는 화합물들의 이러한 독특한 분류의 화학적 구조의 예들이 아래에 보여진다.



[0356]

[0357] 비스테로이드성 항염증 약제들은 급성과 만성 통증의 치료, 염증성 관절 질환들로부터 오는 조직 상해와 부종의 관리, 그리고 또한, 심근 경색의 치료에 효과적인 항혈액응고 약들로서 광범위하게 사용되고 있다. 그 중의 많은 약제들이 진통 그리고 항염증 작용에 덧붙여, 해열 작용이 있어서 열을 내리는데 유용하다.

[0358] 상기 그룹에서 몇 가지 약제들은 또한 류마티스성 관절염(Rheumatoid Arthritis), 골관절염(Osteoarthritis), 급성 통풍(acute gout), 강직성 척수염(ankylosing spondylitis), 그리고 무월경(dysmenorrhea)에도 처방되어 왔다.

[0359] 작용 기전:

[0360] 비스테로이드성 항염증 약제들이 프로스타글란딘(prostaglandin) 합성의 저해를 통해 그들의 치료적 효능을 만들어 내는 것이 주요한 기전이다. 구체적으로 비스테로이드성 항염증 약제들은 COX-1 와 COX-2 효소들과 과 같은 시클로옥시게나아제(cyclooxygenase)들을 저해하는데, 그 경우 이들 두 가지의 효소들이 프로스타글란딘의 합성에 책임이 있다. COX-1 효소가 혈소판 응집(platelet aggregation)의 조절과, 신장에서 혈류의 조절, 그리고 위산 분비의 조절에 중요한 반면, COX-2 효소는 통증과 염증 과정들에서 중요한 역할을 수행한다. 비스테로이드성 항염증 약제들은 혈액응고 시간(clotting time)을 현저하게 증가시킴으로 혈전색전증(thromboembolism)과 심근 경색의 예방법으로 사용될 수 있다.

[0361] 모든 비스테로이드성 항염증 약제들은 pKa 수치가 3-6 범위에 있는 강력한 유기산들에 대해 상대적으로 중간정도가 된다. 그들 대부분은 카르복실산 유도체들이다. 산성을 띠는 기는 COX 저해 작용과 생리학적 pH 면에서 필수적이다. 모든 비스테로이드성 항염증 약제들은 이온화한다. 그들 모두는 상당히 변동이 많은 친수성/소수성 균형을 갖고 있고, 이 약제들은 그들 구조들에서 그들의 아릴기, 방향족 측쇄와 지방족 측쇄들, 그리고 그 외 헤테로사이클릭 이형들의 기능성들을 갖는다.

[0362] 대부분의 비스테로이드성 항염증 약제들은 혈장 단백질들과 아주 많이 결합되고, 자주 경쟁적으로 혈장 단백질에 대해 유사한 친화도를 갖는 다른 약제들을 대체한다. 그에 의해, 비스테로이드성 항염증 약제들과 다른 치료적 분류 약제의 병용 투여는 반드시 약제 상호작용을 방지하도록 조심스럽게 평가되어야 한다. 그 약제의 대부분이 그 산성 카르복실기 때문에, 포함 과정(conjugation)을 통하여 포유류에서 대사된다. 많은 비스테로이드성 항염증 약제들의 대사적 청소(clearance)의 주요한 경로는 신 제거(renal elimination)에서 따라오는 글루쿠론산 포함(glucuronidation)이다.

[0363] 아세틸살리실산(아스피린)(acetylsalicylic acid (aspirin))의 관상동맥 심장 질환(coronary heart disease)들

에서의 사용은 현재 잘 알려져 있고, 이 약제는 심근 경색을 갖는 많은 환자들에게 생명 구제자가 된다는 것이 증명되었다. 몇 가지 추가적인 사용들이 이미 아스피린에 대한 문헌들에 있는데, 예를 들어, 아스피린이 잠재적 허혈성 심장 마비(ischemic heart attack)의 조기 경고적 증상을 갖는 환자들에서 뇌졸중의 위험도를 감소시킨다는 사실이 최근에 의학 저널 Lancet (Vol 349, p 1641)에서 보고되었다. 전자간증(Pre-eclampsia)과 영아 성장 지체(fetal growth retardation)는 둘 다 태반의 혈관들이 폐쇄에 의한 것들인데, 임신의 가장 흔한 합병증의 두 가지 종류들이다- 매년 세계적으로 전자간증의 수백만 케이스들이 있다. 16개국에서 여성 9000명 이상을 포함하는 실험에서, 매일 아스피린 60mg를 투여하는 것이 전자간증의 위험도를 13 퍼센트 감소시켰다. (아스피린 재단(Aspirin Foundation) 웹사이트) 아스피린은 또한 폐경 후 여성들에서 결장암, 폐암 그리고 췌장암을 예방하기 위한 몇 가지의 연구들에서 효과적인 것으로 보여졌다. 아스피린이 혈류를 개선할 수 있기 때문에, 당뇨병과 알츠하이머 질환과 같은 치매의 어떤 형태들의 치료에서 그 유용성은 점점 더 확실해 지고 있다.

[0364] 그 독특한 약리학적 포텐셜(potential) 때문에, 비스테로이드성 항염증 약제들은 언론계에서 상당한 관심을 끌고 있다. 상기 약제들에 대한 임상적인 조사의 일차적 영역은 비스테로이드성 항염증 약제들로서 이루어져 왔는데, 특별하게는 통증, 관절염, (류마티스양 그리고 골관절), 그 외 다른 염증성 반응들, 열로 고통 받는 환자들에 그 약제들을 적용하는 것과 관상동맥 심장 질환들의 예방에 관한 것이다. 이 약제들은 또한 편두통, 월경 증후군(menstrual syndrome)들, 요통 그리고 통풍의 치료에 사용되고 있다.

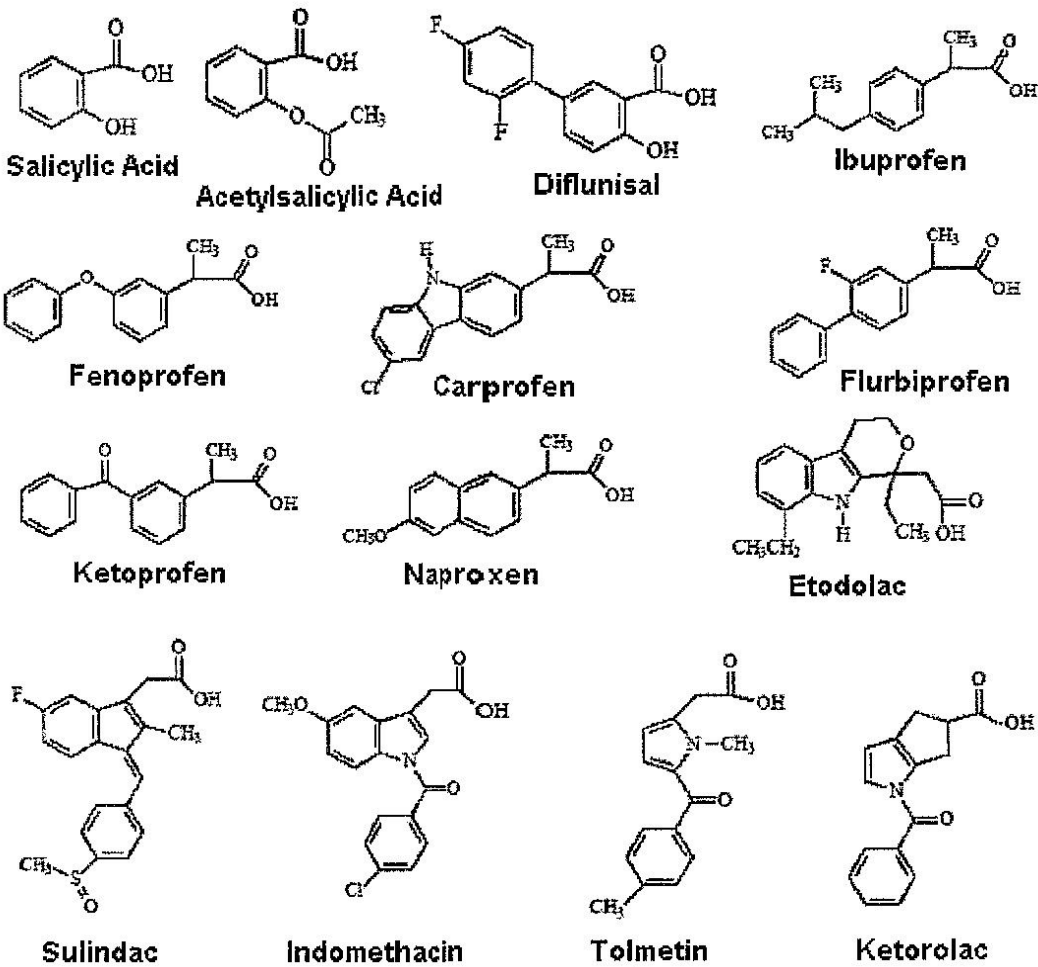
[0365] 비스테로이드성 항염증 약제들이 하고 있는 매우 주요한 기여에도 불구하고, 보고된 원하지 않는 부가적 반응들의 발생- 특별히, 극심한 위장 궤양과 십이지장 궤양들, 점막 홍반증, 그리고 부종, 침식, 천공, 혈변, 궤양성 대장염은 그들의 광범위한 사용 또는 적용에 명백히 심각한 장애물이 되어 왔다.- 뿐만 아니라 더 효과적이고 편리한 투여 방법(예를 들어, 갈레노스(galenic) 제형들, 예를 들어, 적절한 생체이용률을 제공하고 적절하고 제어된 속도로 투약이 가능하게 할 뿐만 아니라 편리하면서도 환자를 위한 경구 투여 제형)을 제공하는 것에서 어려움들을 겪고 있다. 상기의 이중 상해 논리(Dual injury theory)는 프로스타글란딘 합성이 저해되는 전신적 효과에 후속되는 NSAID 매개성 직접적 상해를 포함하고 있다. 국소적 상해는 또한 활성인 간 대사체들의 담즙 분비와 후속되는 십이지장 위장의 역류의 결과로서 발생한다(문헌[Arthritis and Rheumatism 1995; 38(1) : 5-18]) 그 효과들은 추가적인 것이다; 국소적이거나 또는 전신적인 기전 둘 중 한가지 단독으로도 위장 십이지장의 점막 상해를 일으키기에 충분하다.

[0366] 게다가, 상기 언급된 비스테로이드성 항염증 약제들은 심지어 물이 매우 적은 양으로 존재하는 곳에서도 매우 소수성이며 용이하게 침강한다. 예를 들어, 인체(예를 들어, 위액)와 접촉했을 경우에도 그러하다. 따라서, 예를 들어, 형태와 맛의 측면에서 환자에게 투여가 용이하고, 보관할 때 안정성이 있으며, 적절하고 환자를 제어하는 투약을 공급하기 위해 평상시 습관대로 투여될 수 있는 경구용 제형들을 공급하는 것이 아주 어렵다.

[0367] 제시된 액체 제형들, 예를 들어, 비스테로이드성 항염증 약제들의 경구용 투여는 현재까지 잔탄(Xanthan), 셀룰로오스, 구연산, 그리고 라임 향 등과 같은 자연산 고무들의 사용에 원칙적으로 근거하고 있다. 예를 들어 미국 특허번호 5,780, 046를 참고하라. 현재 시판되는 비스테로이드성 항염증 약제들의 드링크-용액은 양립할 수 없는 오렌지 색소과 딸기 향, 구연산, 잔탄 고무, 폴리소르베이트 80(polysorbate 80), 젤라틴 전처리된(pregelatinized) 전분, 글리세린, 소듐 벤조에이트(sodium benzoate), 그리고 첨가된 인공 색소들과 향들을 사용하고 있다. 상기 드링크 용액과 이 기술에서 제시된 대로의 유사한 조성물의 사용에는 여러 가지 어려움들이 수반된다.

[0368] 나아가, 기존의 오일 기본 시스템의 좋은 맛은 문제점이 있는 것으로 판명되었다. 그 기존의 드링크-용액의 맛은, 특히, 불쾌하다. 적당히 향미가 된 드링크로 혼합하는 것이 예를 들어, 초콜렛 드링크 제형, 모두가 수용할 수 있을 정도에서 보통의 치료를 가능하게 하기 위해 일반적으로 복용에 앞서 높은 희석도로, 행해진다. 오일-기본 시스템의 사용은 또한 자체 본질적으로 원하지 않는, 특히 소아 투여가 예측되는 곳에서, 높은 에탄올 농도의 사용을 요구하고 있다. 추가적으로, 에탄올의 증발은 예를 들어, 캡슐로부터(많은 부분에서 사용되는 것으로, 좋은 맛의 문제를 해결하기 위한 것이며, 논의된 것 또는 다른 제형으로서이다(예를 들어, 개봉될 때)) 비스테로이드성 항염증 약제 침강의 진전을 가져온다. 그러한 조성물이 예를 들어, 연질 젤라틴 캡슐화 제형으로 제시된 경우, 이 특정한 어려움은 기밀(air-tight) 성분으로, 예를 들어, 기밀 투명 팩 또는 알루미늄 호일 블리스터 팩, 캡슐화된 상품의 패키징(packaging)을 필요로 한다. 이것은 순차적으로 상품을 벌키하면서 생산 비용은 더 비싸게 제조한다. 상기 언급된 제형의 보관적 특징들은, 추가적으로, 아직 이상적인 것에서는 동떨어져 있다.

- [0369] 비스테로이드성 항염증 약제들의 위장 자극성은 환자들 뿐만 아니라 진료하는 의사들에게도 크게 우려하는 점들 중 한 주제이다. 아스피린, 페노프로펜, 플러비프로펜, 인도메타신, 케토롤락, 메클로페나메이트, 메페나민산, 그리고 피록시캄의 급성적 사용들은 심각한 위장관 부작용들을 야기한다. 심지어 이부프로펜은 장기간 사용할 경우 심각한 위장의 병변(lesion)들의 원인이 되는 것으로 보여진다. 위장관 독성은 외는 비스테로이드성 항염증 약제들과 연관되어 있는 부작용들 중 가장 빈번히 마주하는 것이고 상당한 우려를 끼친다. 출혈성 궤양으로 병원에 입원하는 모든 환자 중 약 절반 가량이 비스테로이드성 항염증 약제들, 아스피린, 또는 입원하기에 앞서 그 주간에 복합적으로 두 가지를 다 복용한 것에 기인한다[Faulkner G, Prichard P, Somerville K, et al. Aspirin and bleeding peptic ulcers in the elderly. Br Med J. 1988; 297: 1311-1313]. 위장관 합병증으로 입원했던 테네시 메디케어(Tennessee Medicaid)의 환자들의 조사는, 비스테로이드성 항염증 약제들을 사용하던 환자들이 비스테로이드성 항염증 약제들을 복용하지 않는 환자들보다 위장관 출혈 또는 소화성 궤양 질환을 앓을 위험도가 약 4배 정도 크다는 사실을 보여주었다[Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med. 1991; 114: 257-263]. 심각한 위장관발병들은 FDA에 따르면, 류마티스성 관절염으로 계속적인 비스테로이드성 항염증 약제 치료를 받고 있는 환자들에게서 매년 2% 내지 4% 만큼 일어나고 있다. 위장 궤양(4.725), 십이지장 궤양(1.1 to 1.6), 출혈(3.8), 천공, 그리고 사망의 상대적 위험도들이 모두 그와 같은 환자들 이 이들 생성물을 복용하지 않는 인간들과 비교할 때 비스테로이드성 항염증 약제 사용에 의하여 증가된다는 것이다. 1989년도에, 류마티스양 관절염을 갖는 환자들이 매년 약 20,000회 입원하여 매 입원마다 \$10, 000 정도로 추정되는 비용이 사용되었다[Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. J Gastroenterology. 1989; 96:647-655].
- [0370] 또한 주사제로 사용하기 위한 수용성 제형으로 몇 가지 비스테로이드성 항염증 약제들을 제공할 필요성이 있다. 케토롤락의 현재 제형들에서 염을 형성하기 위해서 사용되는 알코올과 트로메타민(tromethamine)은 독성이 있다는 것은 잘 공지된 사실이다. 현재에는 약제의 낮은 수용성 때문에 요구되는 그 농도들에서 비스테로이드성 항염증 약제들이 수성 용액에 들어 있도록 하는 제형은 없다.
- [0371] 모든 이와 같이 매우 명백한 실제적 어려움들 이상으로, 이미 언급된 원하지 않는 부가적 반응들의 발생이 있는데, 적용 가능한 경구 투여 제형들을 사용하면서 관찰된다.
- [0372] 이같이 다양한 문제들을 해결하기 위한 몇 가지 제안들인 이 기술에서 제시되어 왔는데, 고체와 액체 양쪽 모두의 경구 투여 제형을 포함한다. 그러나 여전히 남아있는 우선되는 어려움은 여기서 아래의 표에서 보여지는 비스테로이드성 항염증 약제들이 본래 수성 매체에서 불용성인데, 그 성질에 의하여 충분히 높은 농도로 비스테로이드성 항염증 약제들을 함유할 수 있는 투여 제형의 사용이 방지된다. 그 제형은 편리한 사용이 가능하지만 그러면서도 생체이용률의 측면에서 요구되는 기준치에 부합할 수 있도록, 예를 들어, 위장 또는 장관의 내강으로부터의 효과적 흡수와 연관되고 적절히 높은 혈액/혈청 농도의 획득이 가능하도록 하는 제형이다.
- [0373] 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약제들의 프로드럭들은 여기서 상기에 언급된 문제점들을 극복한다. 더 구체적으로, 본 발명의 일 실시예는 비스테로이드성 항염증 약제의 프로드럭에 관한 것으로, 수성 용액에서 그 용해도를 현저하게 향상시키고, 그러므로 용액으로 투여될 때 에탄올 또는 카스터 오일과 같은 담체를 사용할 필요성이 없게 되는 것이다. 게다가, 비스테로이드성 항염증 약제들의 프로드럭들은, 본 발명에 의하여, 이 기술에서 선행되었던 부작용들을 나타내지 않는다. 나아가, 본 발명의 프로드럭들은 거의 완전히 경구 투여 시에 나타나는 위장 자극성을 피해가고 있고, 그러므로 실험된 프로드럭들의 치료적 지수와 그들의 효능을 현저히 향상시킨다.
- [0374] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 비스테로이드성 항염증 약제의 프로드럭에 관한 것이다. 바람직한 비스테로이드성 항염증 약제들의 프로드럭들 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염들은 다음의 화학식을 갖고,



[0375]

[0376] 그 화학식에서 Y는 NH-AA 또는 O-AA 이고 AA는 아미노산인데, AA의 아민기 또는 하이드록실기 둘 중 하나는 비스테로이드성 항염증 약제들의 카르복실산기와 반응한다.

[0377] 본 발명은 또한 상기된 다양한 비스테로이드성 항염증 약제 및 그의 약학적 담체를 치료적으로 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0378] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 비스테로이드성 항염증 약제 요법이 필요한 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 그 방법은 비스테로이드성 항염증 약제들의 유효량을 상기된 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0379] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 수성 용액에서 비스테로이드성 항염증 약제의 용해도를 향상시키는 방법에 관한 것으로, 개개의 비스테로이드성 항염증 약제들의 카르복실 작용기와 반응하여 그들의 생산물을 분리시키는 것을 포함한다.

[0380] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 실제로 그리고 치료적으로 유효한 방식으로의 방법에 관한 것으로, 환자에게 투여되었을 때 비스테로이드성 항염증 약제들의 위장 점막의 상해를 감소시키거나 또는 제거시키는데, 개개의 비스테로이드성 항염증 약제 분자를 선별된 아미노산들의 아민 또는 하이드록실 작용기 중 둘 중 하나와 반응시켜서 아마이드 또는 에스테르 공유 결합 중 둘 중 하나를 각각 형성시키고, 그들의 생산물을 분리시켜서 환자에게 상기된 생성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0381] A. 이부프로펜 아미노산 유도체들의 합성

[0382] 개요:

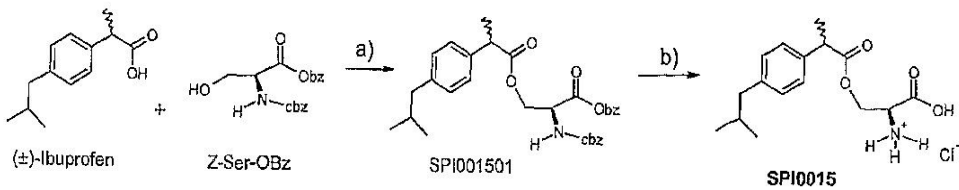
[0383] 이부프로펜의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성을 위한 과정은 합성 순서 부분에서 개요가 설명될 것이다. 그 완전한 과정과 분석적 데이터는 실험 부분에서 제공될 것이다. 또한, 이 계획

들은 예시적 사례들이다. 이 계획은 본 발명의 비스테로이드성 항염증 약제의 프로드럭들의 제조 과정에서 다른 아미노산들에게 적용할 수 있다. 일반적으로, (±)-이부프로펜(4-10 g, 배치(batch)에서)은 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP)의 촉매적 용량의 존재 하에서, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 1 당량)로 N-벤질옥시벤질 에스테르 보호 아미노산들(1 당량)과 결합되었다. 그 반응들이 완전히 종료되고 나면, 어떤 과량의 EDC는 물로 추출되어 제거되었고, DMAP은 희석된 산으로 추출에 의해 제거되었으며, 그리고 이부프로펜이 중탄산나트륨(sodium bicarbonate)으로 추출됨으로써 제거되었다. 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 후에, 아직 가공되지 않고 보호된 (±)-이부프로펜의 아미노산 에스테르들은 즉시 사용되거나 또는 그렇지 않다면 우수한 수율(85-95%)에서 보호된 에스테르들을 생성하도록 플래시 크로마토그래피로 정제되었다. 약간 과량의 이부프로펜과 결합 제제(coupling agent)이 사용되었다면 일반적으로 컬럼 크로마토그래피는 필요하지 않았을 것이고, 전체적인 추출 과정이 수행되었다. 그 보호기들은 탄소와 염산에서 10% 팔라듐(palladium)의 존재 하에서 수소 첨가 반응(25-35 psi 수소)에 의해 제거되었다. 보호기 제거 단계(deprotection step)의 수율은 일반적으로 70-90%의 범위였다. 여과와 건조과정 후에, (±)-이부프로펜의 세린과 트레오닌 에스테르들의 염산 염들은 결정화 반응에 의해 정제되었다. 추가적인 정제과정을 필요로 하지 않았다. 이부프로펜의 L- 하이드록시프롤린 에스테르의 염산 염은 고체화되거나 결정화될 수 있는 겔 형태였다. 이 경우 수소첨가 반응은 산을 사용하지 않고 반복되었고 중성의 화합물은 정제되었다.

[0384] 이부프로펜이 거울상 이성질체들의 혼합물로 시작되었기 때문에, 그 최종 생산물은 트레오닌 에스테르를 제외한 입체 이성질체들의 혼합물로서 전달되었다. 이부프로펜의 트레오닌 에스테르의 경우에, 물, 아세톤, 또는 아세트나이트릴을 사용한 세척으로 그 최종 입체 이성질체 염들을 용이하게 분리할 수 있었다. 불용성 이성질체(SPI0016A)는 S(+)-이부프로펜로부터 제조된 인증된 표준(standard)과의 비교를 통해 유효한 이성질체로 결정되었다. (±)-이부프로펜의 세린과 하이드록시프롤린 에스테르들은 이 과정에서는 용이하게 분리될 수가 없었다.

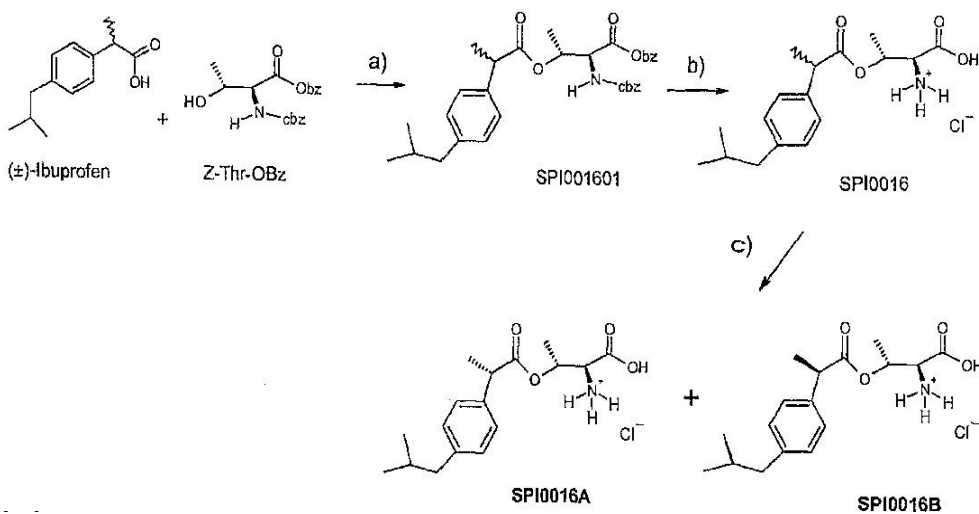
[0385] 합성 순서:

[0386] 1. SPI0015



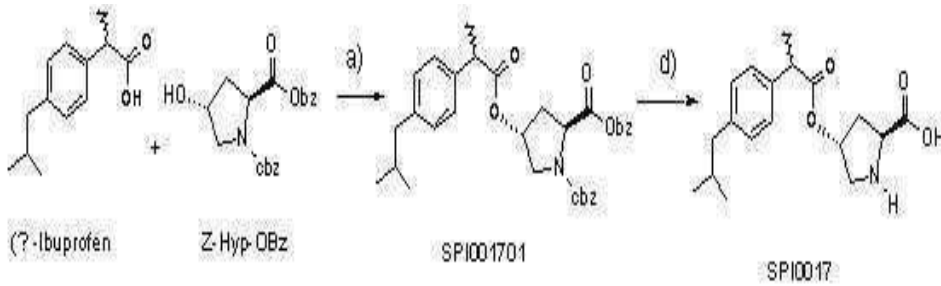
[0387]

[0388] 2. SPI0016A와 SPI0016B



[0389]

[0390] 3. SPI0017



[0391]

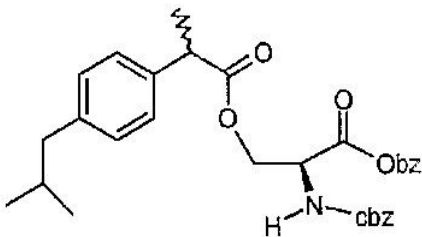
[0392] (±)-이부프로펜의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프로린 에스테르들의 합성: a) EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) HCl, 10%Pd/C, EtOH c) 아세톤, d) 10% Pd/C, EtOH.

[0393] 실험 부분:

[0394] SPI0015, SPI0016 그리고 SPI0017 의 합성은 두 개 또는 세 개의 배치들에서 수행되었다. 실험 부분에서 언급된 제재들은, Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매된 용매를 제외하고, Sigma-Aldrich, Acros 또는 Bachem으로 부터 얻어질 수 있는 최고의 순도로 구매되었다.

[0395] 1) (±)-이부프로펜-L-세린 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0015)의 제법.

[0396] (±)-이부프로펜(5.04 g, 24.4 mmole), N-카르보벤질옥시-L-세린 벤질 에스테르(8.11 g, 24.6 mmole), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC, 4.87g, 25.4 mmole), 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 0.40 g, 3.27 mmole)이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(150 mL) 중에 용해되었다. 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 22시간 동안 교반한 후에, 물(100 mL)이 첨가되었고 그 층들은 분리되었다. 디클로로메탄 층은 다시 물(100 mL)로 세척되었고 황산 나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조되었다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 실리카 겔(silica gel)(250 g) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(3:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 그 과정은 보호된 L-세린-(±)이부프로펜에스테르 (SPI001501)를 무색의 고체(colorless solid)(11.4 g, 90% 수율)로 생성하였다.



**SPI001501**

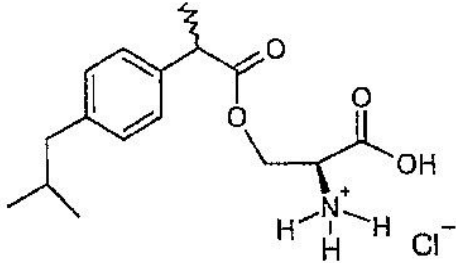
[0397]

[0398] 2(S)-벤질옥시카르보닐아미노-3-[2(R,S)-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥실-프로피온산 벤질 에스테르:

[0399] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ=7.40-7.20(m,10H), 7.14-7.01(m, 4H), 5.50 (d,% 1/2H, J=8.4 Hz), 5.29(d, 1/2H, J=8.4 Hz), 5.11-5.02(m, 2.5H), 4.90 (d,1/2H, J=12 Hz), 4.62(m, 1H), 4.49-4.43(m, 1H), 4.36-4.32(m,1H), 3.59(m, 1H), 2.39-2.35(m, 2H), 1.78(m, 1H), 1.42-1.39(m, 3H), 0.85(d, 6H,J= 6.6 Hz).

[0400] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 174.05, 169.19, 169.07, 155.68, 140.73, 137.20, 136.12, 135.05, 134.91, 129.44, 128.67, 128.65, 128.60, 128.41, 128.33, 128.30, 128.19, 127.19, 127.16, 67.75, 67.32, 64.51, 64.32, 53.71, 45.16, 45.02, 30.35, 22.60, 18.27.

[0401] 보호된 이부프로펜-L-세린 에스테르(22.50 g, 43.4 mmole)가 실온에서 에탄올(200 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(3.86 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병(Parr bottle)에 부어졌다. 염산(물 30 mL에서 10 mL의 37% HCl)이 첨가되었고 그리고 질소 분위기 하에서 수소 기체(25 psi)로 대체되었다. 4시간 동안 교반시킨 후에, 그 팔라듐 촉매는 셀라이트(celite)을 통한 여과 과정에 의해 제거되었다. 그 에탄올/물은 감압 조건 하에서 제거되었다. 그 남아 있는 백색 고체들은 물(25 mL), 아세톤(20 mL)으로 세척되었고 그 다음 그리고 고압 진공 조건 하에서 건조되었다(88 °C에서 4시간). 본 실험은 (±)-이부프로펜-L-세린 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0015)(11.3 g, 80% 수율)을 무색 고체로 생성하였다.



**SPI0015**

[0402]

[0403] 2(S)-아미노-3-[2(R,S)-(4-이소부틸페닐)-프로피오닐옥시]-프로피온산, 하이드로클로라이드 ;((R, S)-이부프로펜-L-세린 에스테르, 하이드로클로라이드):

[0404] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 8.92 (br s, 3H), 7.22 (t, 2H, J= 7.5 Hz), 7.10 (d, 2H, J= 7.5 Hz), 4.56 (m, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 3.83 (q, 1H, J= 6.9 Hz), 2.41 (d, 2H, J= 6.9 Hz), 1.80 (m, 1H), 1.41 (d, 3H, J= 6.9 Hz), 0.85 (d, 6H, J= 6.9 Hz).

[0405] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 173.36, 173.32, 168.08, 168.04, 139.70, 128.96, 129.92, 127.20, 127.05, 62.47, 51.59, 51.49, 44.28, 44.00, 43.90, 29.68, 22.28, 18.70, 18.42.

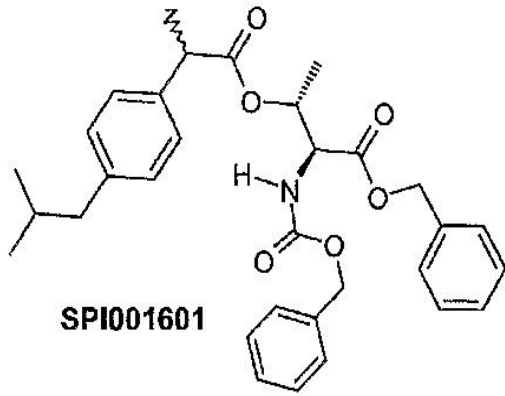
[0406] HPLC 분석 : 99.13% 순도; rt = 3.133 min ; Luna C18 5u 컬럼 (sn 167917-13); 4.6x250 mm; 254 nm ;50% ACN/50% TFA buffer(0.1%) ; 35 C; 20 ul inj.; 1ml/min ; 1 mg/mL 샘플 크기; 샘플은 이동상에서 용해됨.

[0407] CHN 분석: calc. : C 58.27, H 7.33, N 4.25 ; found: C 58.44, H 7.46, N 4.25.

[0408] 융점: 169.5-170.5 °C

[0409] **2a) (±)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0016A 그리고 SPI0016B)의 제법과 분리법.**

[0410] (±)-이부프로펜(4.15 g, 20.11 mmole), N-카르보벤질옥시-L-트레오닌 벤질 에스테르(6.90 g, 20.11 mmole), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 3.95 g, 20.6 mmole), 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 0.25 g, 2.0 mmole) 이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해되었다. 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 19시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 층은 다시 물 (50 mL), 5% 염산(2x25 mL), 물(25 mL), 포화된 중탄산나트륨(2x25 mL), 그리고 물(50 mL)로 세척되었고. 황산 나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 더 이상의 정제 과정 없이 그대로 사용되었다. 그 과정은 우선적으로(on standing) 고체화시킨, 옅은 황색 유지로서, 보호된 L-트레오닌-(±)-이부프로펜에스테르 (SPI001601)(10.2 g, 95.3% 수율)를 생성시켰다.



[0411]

[0412] 2(S)-벤질옥시카르보닐아미노-3-[2(R,S)-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥시]-부틸산 벤질 에스테르:

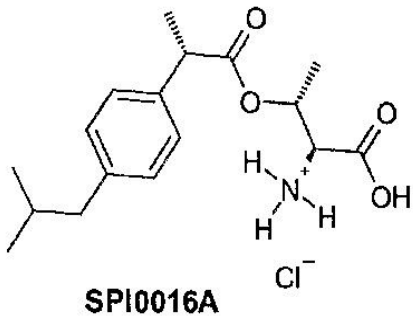
[0413]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.40-7.15 (m, 10H), 7.14-7.01 (m, 4H), 5.48-5.25 (m, 2H), 5.11-5.01 (m, 3H), 4.90 (d, 1/2H, J= 12 Hz), 4.68 (d, 1/2H, J= 12 Hz), 4.48 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.42-1.35 (m, 3H), 1.27 (d, 1.5H, J= 6.6 Hz), 1.17 (d, 1.5H, J= 6.6 Hz), 0.85 (m, 6H).

[0414]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 173.32, 169.70, 169.30, 156.55, 140.75, 137.38, 137.22, 136.14, 135.07, 134.99, 129.45, 129.41, 128.65, 128.39, 128.22, 127.21, 127.14, 70.97, 70.70, 67.81, 67.66, 67.53, 57.83, 45.19, 30.39, 22.61, 18.57, 18.30, 17.18, 16.87.

[0415] 보호된 이부프로펜-L-트레오닌 에스테르(10.15 g, 19.0 mmole)가 실온에서 온열된 에탄올(150 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(3.4 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병에 부어졌다. 염산(물 20mL에서 6 mL 37% HCl)이 첨가되었고 그리고 질소 분위기는 수소 기체(30 psi)로 대체되었다. 3시간 동안 교반시킨 후에, 그 팔라듐 촉매는 셀라이트(30g)을 통한 여과 과정에 의해 제거되었다. 그 에탄올/물은 감압 조건 하에서 제거되었다. 본 실험은 ( $\pm$ )-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0016A 그리고 SPI0016B, 6.4 g, 97% 원 수율(crude yield)을 무색 고체로 생성하였다. 입체 이성질체들의 원 혼합물은 아세톤(200 mL)에서, 2시간 동안, 실온에서, 아르곤 분위기 조건으로 교반되었다. 2시간 후에 그 고체들(2.84 g, SPI0016A)은 여과되었다. 그 여과 생성물(SPI0016B, 3.0 g)은 감압 조건 하에서 농축되었다.

[0416] 1.) SPI0016A(활성 이성질체)의 정제:

[0417] S-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르(SPI0016A)의 3개의 배치가 완성된 후에, 그 배치들은 혼합되었고(총 8.78 g), 그 다음 DIUF 수(100 mL)로부터 3회 결정화되었다. 매 회마다, 양쪽성 이온(zwitterion)의 작은 양이 생성되었다. 그 염들을 재생성시키기 위해서, 생성된 고체(각각의 결정화 반응에서)가 에탄올에서의 1%의 염산 용액에 용해되었다(100 mL 에탄올에서 37% 염산 3 mL). 그 에탄올 용액은 그 다음 실온에서, 감압 조건으로, 농축되었다. 3번째 결정화 과정 및 재생성 과정 후에, 그 염(5.6 g)은 실온에서, 아르곤 분위기 조건으로, 44시간 동안 아세트나이트릴(100 mL) 속에서 교반되었다. 상기 염은 그 다음 여과되었고, 그 다음 그 중량이 일정(5.5 g)해질 때까지, 50 - 55 °C에서 고압 진공 조건 하에서 건조되었다.



[0418]

[0419] 2(S)-아미노-3(R)-[2(S)-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥시]-부틸산; (S-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드, 활성 이성질체):

[0420] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 8.76 (br s, 3H), 7.19 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.11 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 5.28 (dq, 1H, J= 6.3, 3.6 Hz), 4.14 (q, 1H, J= 3.6 Hz), 3.80 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 2.41 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 1.80 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, J= 7.2 Hz), 1.21 (d, 3H, J= 6.3 Hz), 0.85 (d, 6H, J= 6.6 Hz).

[0421] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 172.66, 168.24, 139.68, 137.24, 128.95, 126.97, 67.98, 55.35, 44.23, 43.83, 29.66, 22.24, 18.52, 16.47.

[0422] CHN 분석: calc.: C 59.38, H 7.62, N 4.07 ; found: C 59.17, H 7.63, N 4.04.

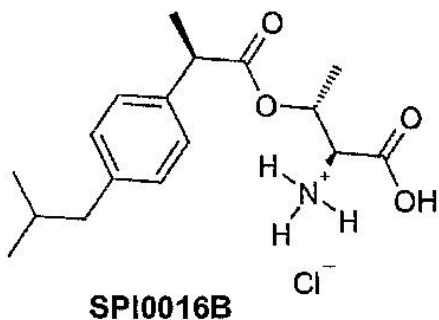
[0423] HPLC 분석: 98.28% 순도; r.t. = 6.951 min.; 60% TFA (0.1%)/40% 아세트나이트릴; 1 mL/min; 37.5 C; Luna C18, 3u 컬럼 (SN 167917-13), 4.6x250 mm; 22 ul 주사(injection).

[0424] 광학적 회전: + 24.5 °

[0425] 융점: 189-190 °C

[0426] 2) SPI0016B (비활성 이성질체)의 정제 과정:

[0427] R-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르(SPI0016B)의 3개의 배치가 완성된 후에, 그 배치들은 혼합되었고(총 9.02 g), 그 다음 DIUF 수(50 mL)로부터 결정화되었다. 그 결정화 반응 중에, 양쪽성 이온(zwitterion)의 작은 양이 생성되었다. 그 염들을 재생성시키기 위해서, 생성된 고체(각각의 결정화 반응에서)가 에탄올에서의 1%의 염산 용액에 용해되었다(100 mL 에탄올에서 37% 염산 3 mL). 그 에탄올 용액은 그 다음 실온에서, 감압 조건으로, 농축되었다. 3번째 결정화 반응 및 재생성 과정 후에, 그 염은(5.93 g) 가열된(hot) 톨루엔(100 mL)으로부터 아세톤(1 mL)에서 작은 양을 첨가하면서 세 번 결정화되었다. 그 염은 그 다음 여과되었고, 그 후에 그 중량이 일정(5.1 g)해질 때까지 실온에서, 고압 진공 조건으로 건조되었다.



[0428]

[0429] 2(S)-아미노-3(R)-[2(R)-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥시]-부틸산; (R-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드, 비활성 이성질체):

[0430]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO) :  $\delta$  = 8.82 (br s, 3H), 7.23 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.10 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 5.27 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.80 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 2.41 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 1.81 (m, 1H), 1.41 (d, 3H, J= 6.9 Hz), 1.34 (d, 3H, J= 6.3 Hz), 0.85 (d, 6H, J= 6.3Hz).

[0431]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 72.56, 168.08, 139.64, 136.98, 128.84, 127.14, 68.8, 55.29, 44.28, 29.69, 22.28, 18.24, 16.41.

[0432] CHN 분석 : calc.: C 59.38, H 7.62, N 4.07 ; found: C 59.30, H 7.60, N 4.05.

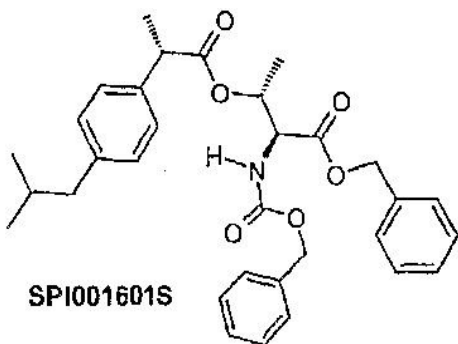
[0433] HPLC 분석 : 98.43% 순도 ; r.t. = 6.19 min.; 60% TFA (0.1%)/40% 아세트나이트릴; 1 mL/min; 37.5 C; Luna C18, 3u 컬럼 (SN 167917-13), 4.6x250 mm; 22 ul 주사.

[0434] 광학적 회전: + 10.4 °

[0435] 융점: 176-177 °C

[0436] 2b) S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드 스탠다드의 제법 (SPI0016S).

[0437] S-(+)-이부프로펜(2.0 g, 9.69 mmole), N-카르보벤질옥시-L-트레오닌 벤질 에스테르(3.25 g, 9.91 mmole), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 1.90 g, 9.91 mmole), 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 0.12 g, 1.0 mmole)이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄 (25 mL)에 용해되었다. 4시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 층은 다시 물(25 mL), 5% 염산(25 mL), 포화된 중탄산 나트륨(2x25 mL), 그리고 물(25 mL)로 세척되었다. 황산 나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 더 이상의 정제 과정 없이 그대로 사용되었다. 그 과정은, 우선적으로 고체화시킨 얇은 황색 유지로서, 보호된 S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르(SPI001601S)(5.01 g, 98 % 수율)을 생성하였다.



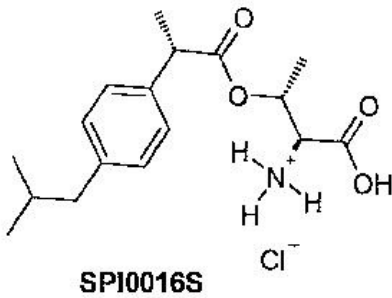
[0438]

[0439] 2(S)-벤질옥시카르보닐아미노-3-[2(R,S)-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥시]-부틸산 벤질 에스테르:

[0440]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.35-7.23 (m, 10H), 7.10 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 7.05 (d, 2H, J= 7.8 Hz), 5.48-5.25 (m, 2H), 5.17-5.01 (m, 4H), 4.50 (dd, 1H, J= 9.6, 1.8 Hz), 3.50 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 2.40 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 1.80 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, J= 7.2 Hz), 1.17 (d, 3H, J= 6.3 Hz), 0.86 (d, 6H, J= 6.6 Hz).

[0441]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 173.29, 169.69, 156.51, 140.68, 137.21, 136.08, 135.06, 129.40, 128.70, 128.66, 128.57, 128.38, 128.24, 127.14, 70.70, 67.80, 67.53, 57.87, 45.19, 45.11, 30.39, 22.61, 18.57, 16.87.

[0442] 보호된 S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르(5.0 g, 9.40 mmole)가 실온에서 온열된 에탄올(100 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(1.0 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병에 부어졌다. 염산(물 10 mL에서 37% HCl 1 mL)이 첨가되었고, 질소 분위기는 수소 기체(32 psi)로 대체되었다. 2시간 동안 교반시킨 후에, 그 팔라듐 촉매는 셀라이트(30g)을 통한 여과 과정에 의해 제거되었다. 그 에탄올/물은 감압 조건 하에서 제거되었다. 본 실험은 (±)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0016S, 2.8 g, 85% 원 수율)을 무색 고체로 생성하였다. 입체 이성질체들의 원 혼합물은 아세톤(50 mL)에서, 3시간 동안, 실온에서, 아르곤 분위기 조건으로 교반되었다. 3시간 후에 그 고체들(2.24 g, 69% 수율)은 여과되었고, 그런 다음 그 중량이 일정해질 때까지 실온에서, 고압 진공 조건으로 건조되었다.



[0443]

[0444] 2(S)-아미노-3(R-[2(S)-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥시]-부틸산);

[0445] (S-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드, 활성 이성질체):

[0446]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 8.76 (br s, 3H), 7.19 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 7.11 (d, 2H, J= 8.1 Hz), 5.28 (dq, 1H, J= 6.3, 3.6 Hz), 4.14 (q, 1H, J= 3.6 Hz), 3.80 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 2.41 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 1.80 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, J= 7.2 Hz), 1.21 (d, 3H, J= 6.3 Hz), 0.85 (d, 6H, J= 6.6 Hz).

[0447]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 172.66, 168.24, 139.68, 137.24, 128.95, 126.97, 67.98, 55.35, 44.23, 43.83, 29.66, 22.24, 18.52, 16.47.

[0448] HPLC 분석:

[0449] 98.28% 순도; r.t.= 6.951 m; 60% TFA(0.1%)/40% 아세트오나이트릴; 1 ml/min; 37.5 C Luna C18, 3u 컬럼 (SN 1679017-13), 4.6×250mm; 22 ul 주사

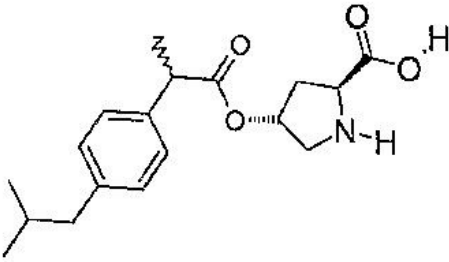
[0450] 광학적 회전: + 26.5 °

[0451] 융점: 189-190 °C

[0452] 3) (±)-이부프로펜-L-하이드록시프로린 에스테르의 제법 (SPI0017).

[0453] (±)-이부프로펜(5.10 g, 24.7 mmole), N-카르보벤질옥시-L-하이드록시프로린 벤질 에스테르(8.80 g, 24.7 mmole), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 5.10g, 26.0 mmole), 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 0.30 g, 2.40 mmole)이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(100 mL)에 용해되었다. 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 24시간 동안 교반한 후에, 물(100 mL)이 첨가되었고 그 층들은 분리되었다. 그리고 그 디클로로메탄 층은 다시 물(100 mL), 5% 중탄산나트륨(2x50 mL)으로 세척되었

고. 황산나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 더 이상의 정제 과정 없이 그대로 사용되었다. 그 과정은 보호된 (±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르 (SPI001701)(11.5 g, 85% 수율)를 옅은 황색 유지로 생성하였다.



**SPI0017**

[0454]

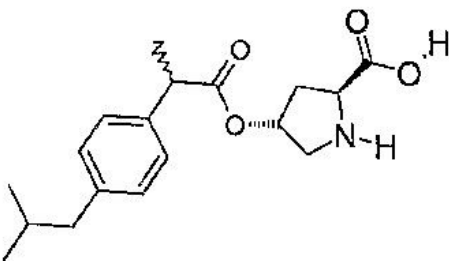
[0455] 4(R)-[2-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥시]-피롤리딘-2(S)-카르복실산;

[0456] ((R,S)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르):

[0457] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDC13) : δ = 7.33-7.02 (m, 14H), 5.25-4.95 (m, 5H), 4.51-4.19 (m, 1H), 3.75-3.50 (m, 3H), 2.40 (d, 2H, J= 6.9 Hz), 2.15 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.44 (d, 3H, J= 7.0 Hz), 0.87 (d, 6H, J= 6.6 Hz).

[0458] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDC13) : S = 173.99, 171.93, 171.72, 154.68, 154.15, 140.70, 137.23, 137.04, 136.23, 135.44, 135.23, 129.41, 128.59, 128.47, 128.35, 128.19, 128.08, 127.89, 127.02, 72.86, 72.16, 67.40, 67.18, 67.09, 58.12, 57.83, 52.66, 52.49, 52.13, 45.15, 36.63, 35.67, 32.07, 30.33, 29.23, 22.90, 22.58, 18.36.

[0459] 보호된 이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르(11.40 g, 43.4 mmole)가 실온에서 온열된 에탄올(150 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(2.73 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병에 부어졌다. 질소 분위기는 수소 기체(34 psi)로 대체되었다. 5시간 동안 교반시킨 후에, 그 팔라듐 촉매는 셀라이트를 통한 여과 과정에 의해 제거되었다. 그 에탄올은 감압 조건 하에서 제거되었다. 남아 있는 백색 고체들(6.60 g)은 DIUF 수(50 mL), 디에틸 에테르(50 mL)로 세척되었고, 그 다음 그 중량이 일정해질 때까지 고압 진공 조건 하에서 건조되었다. 본 실험은 (±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르 SPI0017(5.64 g, 84% 수율)를 무색 고체로 생산하였다.



**SPI0017**

[0460]

[0461] 4(R)-[2-(4-이소부틸-페닐)-프로피오닐옥시]-피롤리딘-2(S)-카르복실산 ;

[0462] ((R, S)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르):

[0463] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDC13) : δ = 7.22 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 7.09 (d, 2H, J= 7.2 Hz), 5.27 (m, 1H), 4.40 (t, 0.5H, J= 7 Hz), 4.24 (t, 0.5 H, J= 9 Hz), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.28 (d, 0.5H, J= 13 Hz), 3.15 (d, 0.5H, J= 13 Hz), 2.42-2.10 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.40 (br t, 3H, J= 6 Hz), 0.82 (d, 6H, J= 6 Hz). (이성질체(diastereomers)의 혼합물)

[0464] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDC13) : δ = 173.28, 173.23, 168.98, 139.88, 137.33, 137.23, 129.12, 127.26, 127.17, 72.58, 57.60, 57.50, 50.24, 50.12, 44.34, 44.15, 34.31, 34.16, 29.77, 22.34, 18.43, 18.23. (이성질체의 혼합물)

[0465] HPLC 분석: 100% 순도; r.t. = 5.35, 5.22 min. ; 55% TFA (0.1%), 45% ACN; 1 mL/min; 32.3 C, Luna C18, serial # 188255-37 ; 20 ul inj..

[0466] CHN 분석: calc.: C 67.69, H 7.89, N 4.39 ; found:C 67.47, H 7.87, N 4.30.

[0467] 융점:198-199 °C

[0468] 수컷 알비노 쥐들에서 아세틸콜린으로 유도된 복부 수축을 이용함에 의한 (±)-이부프로펜의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성의 효능(항 침해수용성 포텐셜):

[0469] 본 발명의 연구는 알비노 쥐(Albino mice)에서 지수(index)로서 아세틸콜린으로 유도된 몸부림에 대한 길항적 성질에 대해 숙고함으로써 L-세린, L-트레오닌, 그리고(±)-이부프로펜의 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 효능을 평가하기 위해 수행되었다. 이부프로펜(라세미혼합물(racemic mixture)) 그리고 이부프로펜(S)-(+)-은 참조 대조군(reference control)들의 역할을 하였다.

[0470] 이부프로펜과 참조 대조군의 다른 종류의 새로운 제형들 그리고 즉, 이부프로펜(라세미혼합물) 그리고 이부프로펜(S)-(+)-이, 운송체로서 밀리 Q 수(milli Q water)에서 5%(v/v) Tween 80을 사용하여, 수컷 알비노 쥐(Swiss strain)에게 영양공급 위관을 통해 투여되었다. 본 연구는 운송체 대조군과 함께 두 가지 투여량 즉, 50mg 그리고 100mg/kg 체중에서 수행되었다. 각 투여량에서 10마리 동물들이 사용되었다. 모든 투여량들은 이부프로펜의 물 당량으로 표현되었다. 물 당량들 뿐만 아니라 사용된 그 투여량들은 아래에 제시되어 있다.

**표 2**

제형: 물당량

[0471]

제형	물당량
S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	0.833 단위는 이부프로펜의 1단위와 동등하다.
(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르	1.6 단위는 이부프로펜의 1단위와 동등하다.
(±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르	1.55단위는 이부프로펜의 1단위와 동등하다.

**표 3**

시험항목: 그룹: 투여량(mg/kg): 시험 항목의 증가 중량

[0472]

시험항목	그룹	투여량 (mg per kg) [이부프로펜의 관점에서]	시험항목의 증가중량 [mg/kg]
운송체	운송체 대조군	0.0	-
S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	시험그룹 1	50.0	41.65
	시험그룹 2	100.0	83.30

(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르 (이부프로펜 S)	시험그룹 3	50.0	80.0
	시험그룹 4	100.0	160.0
(±)-이부프로펜-L-하이 드록시프롤린 에스테르	시험그룹 5	50.0	77.5
	시험그룹 6	100.0	155.0
이부프로펜(라세미 혼합물)	시험그룹 7	50.0	50.0
	시험그룹 8	100.0	100.0
이부프로펜 S +	시험그룹 9	50.0	25.0
	시험그룹 10	100.0	50.0

[0473] 세 가지의 제형들과 참조 대조군에 대한 두 가지의 투여량 50.0 그리고 100.0mg/kg에서 아세틸콜린으로 유도된 한 번의 몸부림에 대한 길항적 효과의 측면에서의 효능은 아래에 제시되어 있다.

**표 4**

[0474] 시험항목: 그룹: 투여량(mg/kg): 단일 몸부림이 없음을 보여주는 동물들의 수

시험 항목	그룹	투여량(mg per kg) [이부프로펜의 관점에서]	단일 몸부림이 없음을 보여주는 동물들의 수(투여량당 동물들의 수=10)	
			투여후 1시간	투여후 3시간
운송체	운송체 대조군	0.0	0	0
S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	낮은 투여량	50.0	1	0
	높은 투여량	100.0	3	0
(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르	낮은 투여량	50.0	4	2
	높은 투여량	100.0	6	4
(±)-이부프로펜-L-하이 드록시프롤린 에테르	낮은 투여량	50.0	5	4
	높은 투여량	100.0	7	7
이부프로펜(라세미 혼합물)	낮은 투여량	50.0	4	2
	높은 투여량	100.0	6	6
이부프로펜 S +	낮은 투여량	50.0	5	1
	높은 투여량	100.0	6	6

[0475] 카이제곱 검정(Chi-square test) 과정을 사용하는 통계적 분석은 참조 대조군에 비교될 때 그 새로운 제형들 사이에서 어떤 통계적으로 유의할 만한 차이점도 보이지 않았고, 한편, 그 수의 동물들에 비교한 것이 각 그룹들에서 몸부림을 보이지 않았고, 그 상대적인 "p" 가 유의 수준이라고 할 수 있는 0.05보다 더 크게 밝혀졌다.

[0476] 아세틸콜린의 투여에 의한 몸부림을 보이지 않는 그 수의 동물들에 근거한 임상적인 관찰로부터 (±)-이부프로펜-L-하이 드록시프롤린 에스테르가 다른 제형들 그리고 이부프로펜(racemic)과 그리고 이부프로펜(S)-(+에 비교했을 때 아세틸콜린으로 유도된 몸부림에 길항하는 것에 더욱 효과적인 것으로 밝혀졌다.

**표 5**

[0477] 알비노 쥐에서 아세틸콜린 유도 몸부림의 길항성에 근거한 (±)-이부프로펜, 이부프로펜(racemic mixture) 그리고 이부프로펜(S)-(+의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이 드록시프롤린 에스테르들의 효능 요약

투여량(mg per kg) [이부프로펜의 관점에서]	시험항목	단일 몸부림이 없음을 보여주는 동물들의 수(투여량당 동물들의 수=10)	
		투여후 1시간	투여후 3시간

50 mg/kg	운송체 대조군	0	0
	S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	1	0
	(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르	4	2
	(±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에테르	5	4
	이부프로펜(라세미 혼합물)	4	2
	이부프로펜 (S)-(+)	5	1

표 6

100 mg/Kg	운송체 대조군	0	0
	S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	3	0
	(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르	6	4
	(±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에테르	7	7
	이부프로펜(라세미 혼합물)	6	6
	이부프로펜 (S)-(+)	6	6

[0478]

[0479]

데이터는 그 새로운 제형들의 효능을 참조 대조군과 비교하여 평가하기 위하여 카이제곱 검정을 사용하고 있는 통계적 분석에 의해 제시되었다. 그 실험은 참조 대조군과 비교될 때 그 새로운 제형들 사이에서 어떤 통계적으로 유의할 만한 차이점도 보이지 않았고, 한편, 그 수의 동물들에 비교한 것이 각 그룹들에서 몸부림을 보이지 않았고, 그 상대적인 "p" 가 유의 수준이라고 할 수 있는 0.05보다 더 크게 밝혀졌다.

[0480]

그 데이터는 또한 도 1과 도 2에서 요약되어 있다. 아세틸콜린의 투여로 인한 몸부림들을 보이지 않는 그 수의 동물들에 근거한 임상적 관찰들과 비교적인 효능의 막대 다이어그램으로부터(도 1 및 도 2), (±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르가 다른 제형들 그리고 이부프로펜(racemic)과 그리고 이부프로펜(S)-(+에 비교했을 때 아세틸콜린으로 유도된 몸부림에 길항하는 것에 더욱 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0481] **결론**

[0482]

본 발명의 연구는 이부프로펜의 새로운 제형의 상대적 효능을 평가하기 위하여 수행되었다. 이러한 이유로 아세틸콜린 유도 몸부림들에서 새로운 제형들의 이 길항적 성질이 그 제형들의 상대적인 효능을 결정하는 지수로서 택해졌다. 이부프로펜(racemic mixture)와 이부프로펜(S)-(+은 참조 대조군로 역할을 하였다. 본 연구는 운송체 대조군과 함께 두 가지 투여량 즉, 50 그리고 100mg/kg 에서 수행되었다.

[0483]

세 가지의 제형들과 참조 대조군에 대한 두 가지의 투여량 50.0 그리고 100.0mg/kg 에서 아세틸콜린으로 유도된 한 번의 몸부림에 대한 길항적 효과의 측면에서 효능은 아래에 제시되어 있다.

표 7

[0484]

시험항목: 그룹: 투여량 (mg/kg): 단일 몸부림의 부재를 보여주는 동물들의 수(10마리 중)

시험 항목	그룹	투여량(mg per kg) [이부프로펜의 관점에서]	단일 몸부림이 없음을 보여주는 동물들의 수(투여량당 동물들의 수=10)	
			투여후 1시간	투여후 3시간
운송체	운송체 대조군	0.0	0	0
S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	낮은 투여량	50.0	1	0
	높은 투여량	100.0	3	0

(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르	낮은 투여량	50.0	4	2
	높은 투여량	100.0	6	4
(±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르	낮은 투여량	50.0	5	4
	높은 투여량	100.0	7	7
이부프로펜(라세미 혼합물)	낮은 투여량	50.0	4	2
	높은 투여량	100.0	6	6
이부프로펜(S)-(+)	낮은 투여량	50.0	5	1
	높은 투여량	100.0	6	6

[0485] 카이제곱 검정(Chi-square test) 과정을 사용하는 통계적 분석은 참조 대조군에 비교될 때 그 새로운 제형들 사이에서 어떤 통계적으로 유의할 만한 차이점도 보이지 않았고, 한편, 그 수의 동물들에 비교한 것이 각 그룹들에서 몸부림을 보이지 않았고, 그 상대적인 "p" 가 유의 수준이라고 할 수 있는 0.05보다 더 크게 밝혀졌다.

[0486] 그러나, 아세틸콜린의 투여에 의한 몸부림을 보이지 않는 그 수의 동물들에 근거한 임상적인 관찰로부터 (±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르가 다른 제형들 그리고 이부프로펜(racemic)과 그리고 이부프로펜(S)-(+에 비교했을 때 아세틸콜린으로 유도된 몸부림에 길항하는 것에 더욱 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0487] (±)-이부프로펜의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 공복 상태의 수컷 알비노 쥐들에서의 위장 점막 자극성 포텐셜

[0488] **요약**

[0489] 본 연구는 이부프로펜의 새로운 제형들((±)-이부프로펜의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들)에서 공복 상태의 수컷 알비노 쥐들에서의 위장 점막 자극성/병변들의 원인이 되는 그 상대적 포텐셜을 결정하기 위해 수행되었다. 이부프로펜(라세미혼합물)과 이부프로펜(S)-(+은 참조 대조군으로 역할을 하였다.

[0490] 이부프로펜과 참조 대조군의 다른 종류의 새로운 제형들 그리고 즉, 이부프로펜(racemic mixture) 그리고 이부프로펜(S)-(+이, 밀리 Q 수에서 운송체로서 5% Tween 80을 사용하여, 수컷 알비노 쥐(Swiss strain)에게 영양 공급 위관을 통해 투여되었다. 본 연구는 운송체 대조군과 함께 두 가지 투여량 즉, 200mg 그리고 300mg/kg 체중에서 수행되었다. 각 투여량에서 5마리 동물들이 사용되었다. 모든 투여량들은 이부프로펜의 물 당량으로 표현되었다. 물 당량들 뿐만 아니라 사용된 그 투여량들은 아래에 제시되어 있다.

[0491]

**표 8**

제형: 물당량

[0492]

제형	물당량
S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	0.833 단위는 이부프로펜의 1단위와 동등하다.
(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르	1.60 단위는 이부프로펜의 1단위와 동등하다.
(±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에스테르	1.55 단위는 이부프로펜의 1단위와 동등하다.

[0493] 사용된 다양한 그룹들이 여기서 아래에 표식화 되어 있다:

**표 9**

[0494] 시험항목: 그룹: 투여량(mg/kg) 증가증량

시험항목	그룹	투여량 (mg per kg) [이부프로펜의 관점에서]	시험항목의 증가증량 [mg/kg]
운송체	운송체 대조군	0.0	-
S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	시험그룹 1	200.0	0.0
	시험그룹 2	300.0	166.6
(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르 (이부프로펜 S)	시험그룹 1	200.0	249.9
	시험그룹 2	300.0	320.0
(±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에테르	시험그룹 1	200.0	480.0
	시험그룹 2	300.0	310.0
이부프로펜(라세미 혼합물)	시험그룹 1	200.0	465.0
	시험그룹 2	300.0	300.0
이부프로펜 (S)-(+)	시험그룹 1	200.0	100.0
	시험그룹 2	300.0	150.0

[0495] 쥐들은 투여하기 전에 18시간 내지 22시간 동안의 주기로 공복 상태를 유지한다. 그 실험 항목은 영양공급 위관을 통한 일 회 투약으로 투여되었다. 약제 투여 후 3시간 동안 그 동물들은 이산화탄소 가스 흡입을 통해 인간 적으로 죽도록 하였다. 그 위장은 적출되었고 그 다음 아래 사항들을 관찰하였다.

- [0496] ● 점막 삼출물의 양,
- [0497] ● 위장 벽의 충혈과 두꺼워진 정도
- [0498] ● 출혈의 위치들(국소적 또는 산발적), 그 크기에 따른 출혈들의 성질(점상(petechial) 또는 반상(orechymotic))
- [0499] ● 천공 또는 임의의 다른 장애
- [0500] 다양한 그룹들의 동물에서 위장 점막 자극성을 관찰한 것이 아래에 요약되어 있다.

**표 10**

[0501] 시험항목: 그룹: 투여량(mg/kg) 관찰

시험항목	그룹	투여량 mg per kg (이부프로펜에 대하여)	관찰
운송체 대조군	운송체 대조군	0.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
S-(+)-이부프로펜-L-트레오닌 에스테르	시험그룹 1	200.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
	시험그룹 2	300.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
(±)-이부프로펜-L-세린 에스테르	시험그룹 1	200.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
	시험그룹 2	300.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
(±)-이부프로펜-L-하이드록시프롤린 에테르	시험그룹 1	200.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
	시험그룹 2	300.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다

이부프로펜(라세미 혼합물)	시험그룹 1	200.0	투여된 5 마리의 동물들 중 한 마리의 동물에서 위점막 자극이 관찰되었다
	시험그룹 2	300.0	투여된 5 마리의 동물들 중 두 마리의 동물에서 위점막 자극이 관찰되었다
이부프로펜 (S)-(+)	시험그룹 1	200.0	투여된 5 마리의 동물들 모두에서 위점막 자극이 관찰되었다
	시험그룹 2	300.0	투여된 5 마리의 동물들 중 세 마리의 동물에서 위점막 자극이 관찰되었다

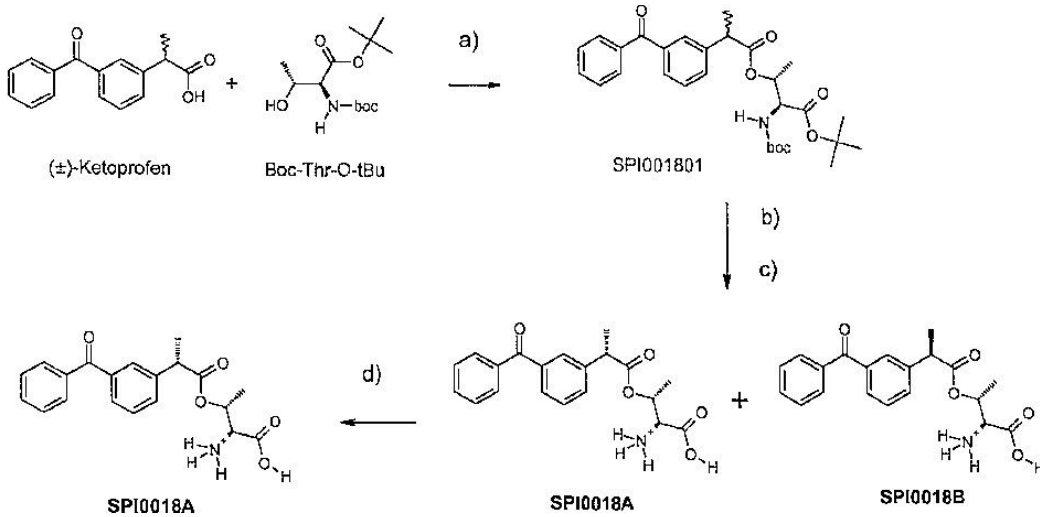
[0502] 본 연구의 결과들은 어떤 이부프로펜의 제형들도 실험된 두 가지 투여량(200mg 그리고 300mg/kg 체중)에서 수컷의 공복 상태 알비노 쥐들에서 위장 점막에 대한 자극성의 어떤 증거의 원인이 되는 것은 없었다는 것을 보여주었다. 그와는 반대로, 이부프로펜(라세미혼합물) 그리고 이부프로펜(S)-(+)<sup>1</sup> 양쪽 모두 실험된 두 가지 투여량에서 위장 점막에 대한 자극성의 원인이 되었다. 나아가, 이부프로펜(S)-(+)<sup>1</sup>는 이부프로펜(라세미혼합물)보다 더 위장 점막에 대해 자극성을 보이는 것으로 밝혀졌다.

[0503] **케토프로펜 S (+) 트레오닌 에스테르 합성 개요:**

[0504] 케토프로펜의 L-트레오닌 에스테르들의 합성을 위한 과정은 합성 순서 부분에서 개요가 설명될 것이다. 이 계획들은 예시적 사례들이고, 그 외 다른 아미노산들에게 동일하게 적용할 수 있다. 그 완전한 과정과 분석적 데이터는 실험 부분에서 제공될 것이다. 일반적으로, (±)-케토프로펜(5 g)은 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP)의 촉매적 용량의 존재 하에서, N-boc-L-트레오닌 t-butyl 에스테르<sup>1</sup>(1 등가임) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC)로 결합되었다. 그 반응들이 완전히 종료되고 나면, 어떤 과량의 EDC는 물로 추출되어 제거되었고, DMAP은 회석된 산으로 추출에 의해 제거되었으며, 그리고 케토프로펜이 중탄산나트륨으로 추출에 의해 제거되었다. 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 후에, 아직 가공되지 않고 보호된 L-트레오닌-(±)-케토프로펜은 우수한 수율(98%)에서 보호된 L-트레오닌 에스테르를 생성해 내도록 플래시 크로마토그래피로 정제되었다. 그 보호하는 그룹들은 그 boc 그룹을 쪼개기 위하여 디에틸 에테르에서 2M 염산으로 제거되었고, 그 다음 t-부틸 에스테르(t-butyl ester)를 제거하기 위하여 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)로 처리하였다. 건조 과정 후에, L-트레오닌-R, S(±)-케토프로펜 에스테르들의 혼합액은 아세트나이트릴로부터 결정화 반응에 의해 분리되었다. L-트레오닌-S(+)-케토프로펜 에스테르의 염산염은 우선적으로 아세트나이트릴로부터 침강된다. 시각적으로 순수한 스탠다드인 샘플이 비교를 위해 제조되어 S(+)-케토프로펜으로 시작하였다. 건조와 분석 과정 후에, L-트레오닌-S(+)-케토프로펜 에스테르, 하이드로클로라이드(1.75g)이 그 혼합액으로부터 분리되었다.

[0505] 합성 순서 :

[0506] SPI0018A



[0507]

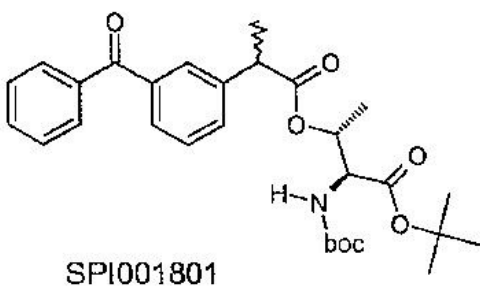
[0508] 케토프로펜의 L-트레오닌 에스테르들의 합성: a) EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) HCl (2M); c) TFA; d) ACN (결정화).

[0509] 실험 부분:

[0510] SPI0018A의 합성은 단일 배치에서 수행되었다. 실험 부분에서 언급되었던 제재들은 Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매한 용매를 제외하고, Sigma, Aldrich, Acros 또는 Bachem에서 얻을 수 있는 가장 높은 순도로 구매하였다.

[0511] S(+)-케토프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0018A)의 제법과 분리.

[0512] (±)-케토프로펜(5.32 g, 20.92mmol), N-t-부틸카르보닐-L-트레오닌 t-butyl 에스테르(Boc-Thr-OtBu, 5.17 g, 18.72 mmol, (문헌에 따라 제조됨), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 4.0 g, 20.9 mmol), 그리고 4-(N, N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 0.22 g)이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(50 mL) 중에 용해되었다. 5시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 층은 다시 물(50 mL), 5% 염산(2x25 mL), 물(25 mL), 포화된 중탄산나트륨(2x25 mL), 그리고 물(50 mL)로 세척되었고, 황산나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일(10.3g)은 실리카 겔(silica gel)(150 g) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트 (2:1)로 용리시키면서, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 함유하고 있는 생성물을 혼합시키고, 농축시켰고, 그 후에 고압 진공 조건 하에서 건조시킨 후에, 이 과정은 보호된 L-트레오닌-(±)-케토프로펜 에스테르를 투명한 오일로서(SPI001801)(9.42 g, 98% 수율)를 생성하였다.



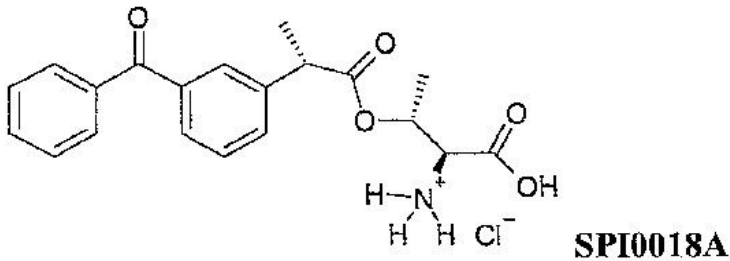
[0513]

[0514] 3-[2(R,S)-(3-벤조일-페닐)-프로피오닐옥시]-2(S)-tert-부톡시카르보닐아미노-부틸산 tert-부틸 에스테르: (디아스테레오머들의 혼합물)

[0515]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, CDC13) :  $\delta$  = 7.83-7.42 (m, 9H), 5.43 (dd, 1H, J= 13.2, 6.9 Hz), 5.10 (dd, 1H, J= 20.7, 9.3), 4.29 (t, 1H, J= 11.7 Hz), 3.75 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 1.50-1.42 (m, 19.5H), 1.30-1.18 (m, 4.5H).

[0516]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, CDC13) :  $\delta$  = 196.18, 172.62, 172.55, 168.85, 168.58, 155.81, 140.33, 140.23, 137.86, 137.39, 132.46, 132.42, 131.54, 131.38, 130.00, 129.31, 129.13, 129.02, 128.54, 128.27, 82.50, 82.37, 80.05, 71.38, 71.22, 57.59, 57.52, 45.46, 45.31, 28.40, 27.98, 27.84, 18.54, 18.48, 17.19, 16.84.

[0517] 보호된 (R,S)-케토프로펜-L-트레오닌 에스테르(9.42 g, 18.41 mmol)는 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(25 mL) 중에 용해되었다. 디에틸 에테르에서 무수 염산(2M, 25 mL)이 그 용액에 첨가되었고, 그 혼합액을 실온에서, 17시간 동안 교반하였다. 그 혼합액은 감압 조건 하에서 농축되었다. 남아 있는 폼(foam)(8.2 g)은 디클로로메탄(10 mL)과 트리플루오로 아세트산(20 mL)의 혼합액에서 용해되었다. 실온에서, 6.5시간 동안 교반한 후에 그 용액은 감압 조건 하에서 농축되었다. 톨루엔(25 mL)이 그 남아 있는 오일에 첨가되었고 그리고 그 혼합액이 두 번째로 농축되었다. 에탄올(20 mL)과 디에틸 에테르에서 무수 염산(2M, 20 mL)이 그 용액에 첨가되었고, 그 혼합액이 세 번째로 농축되었다. 실온에서, 2시간 동안 고압 진공 조건 하에서 건조시킨 후에, 본 실험은 (±)-케토프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드(입체 이성질체의 혼합물, 7.11 g, 98% 수율)을 황색을 띠는 백색 고체(off-white solid)로서 생성해내었다. 입체 이성질체의 원 혼합물(crude mixture)(7.0 g)은 아세트나이트릴(200 mL)로 3회 결정화되었다. 3 번째 결정화 반응 후에, 남아 있는 백색 고체는 그 중량이 일정해 질 때까지(4시간), 50 °C에서 고압 진공 조건으로 건조되었다. 본 실험은 L-트레오닌-S(+)-케토프로펜 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0018A(2.2 g, SPI001801로부터 30% 수율)을 생성하였다.



[0518]

[0519] 2(S)-아미노-3(R)-[2(S)-(3-벤조일-페닐)-프로피오닐옥시]-부틸산, 하이드로클로라이드(L-트레오닌-S(+)-케토프로펜 에스테르, 하이드로클로라이드):

[0520]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 14.08 (br s, 1H), 8.72 (br s, 3H), 7.74-7.51 (m, 9H), 5.29 (t, 1H, J= 4.5 Hz), 4.16 (m, 1H), 3.97 (q, 1H, J= 6.3 Hz), 1.42 (d, 3H, J= 6.9 Hz), 1.23 (d, 3H, J= 6.3 Hz).

[0521]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 195.34, 172.26, 168.21, 140.42, 137.05, 136.74, 132.66, 131.66, 129.48, 128.73, 128.49, 128.30, 68.23, 55.31, 44.00, 18.44, 16.45.

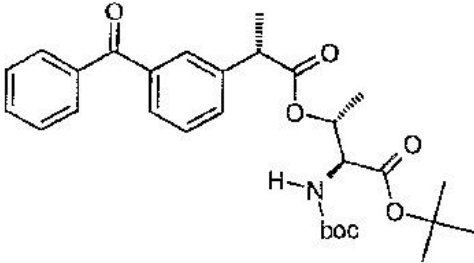
[0522] CHN 분석: calc.: C 61.30, H 5.66, N 3.57 ; found: C 61.02, H 5.58, N 3.58.

[0523] HPLC 분석: 98.28% 순도; r.t. = 25.14min. ; 55% DIUF 수(0.1% TFA)/45% 메탄올; 1 mL/min; 36.4 °C; Luna C18, 5u 컬럼 (serial # 211739-42), 4.6x250 mm; 20 uL 주사.

[0524] 광학적 회전: + 27.0 ° (20 °C, 174.4 mg/10 mL 에탄올, 589 nm); 융점: 166-167 °C

[0525] S-(+)-케토프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드 스탠다드의 제법.

[0526] (+)-케토프로펜(1.87 g, 7.74mmol), N-t-부틸카르보닐-L-트레오닌 t-부틸 에스테르 (Boc-Thr-OtBu, 2.25 g, 8.14 mmol, 문헌의 방법으로 제조됨), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드, 하이드로클로라이드(EDC, 1.65 g, 8.60 mmol), 그리고 4-(N,N-디메틸아미노)-피리딘(DMAP, 0.1 g) 이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 디클로로메탄(25 mL) 중에 용해되었다. 4시간 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 층은 다시 물(25 mL)로 세척되었다. 황산 나트륨(5 g) 위에서 1시간 동안 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 오일은 더 이상의 정제 과정 없이 그대로 사용되었다. 그 과정은 보호된 L-트레오닌-(+)-케토프로펜 에스테르(4.01g, -100% 수율)를 옅은 황색 유지로 생성하였다.



[0527]

[0528]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.81-7.42 (m, 9H), 5.43 (m, 1H), 5.10 (d, 1H, J= 9.3), 4.29 (d, 1H, J= 9.6 Hz), 3.75 (q, 1H, J= 7.2 Hz), 1.50-1.42 (m, 21H), 1.18 (d, 3H, J= 6.3 Hz).

[0529]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 196.4, 172.79, 168.99, 155.94, 140.44, 137.99, 137.51, 132.59, 131.50, 130.13, 129.31, 129.25, 129.15, 128.66, 128.40, 82.68, 80.24, 71.37, 57.71, 45.43, 28.53, 28.10, 18.99, 16.96.

[0530] 보호된 (S)-케토프로펜-L-트레오닌 에스테르(3.92 g, 7.66 mmol)는 디에틸 에테르에서 무수 염산(2M, 50 mL) 중에 용해되었고, 그 다음 실온에서, 17시간 동안 교반하였다. 그 혼합액은 감압 조건 하에서 농축되었다. 남아 있는 폼(foam)(3.4g)는 디클로로메탄(20 mL)과 트리플루오로 아세트산(20 mL)의 혼합액에서 용해되었다. 실온에서, 6.5시간 동안 교반한 후에 그 용액은 감압 조건 하에서 농축되었다. 톨루엔(25 mL)이 그 남아 있는 오일에 첨가되었고, 그 혼합액이 두 번째로 농축되었다. 에탄올(20 mL)과 디에틸 에테르에서 무수 염산(2M, 20 mL)이 그 용액에 첨가되었고, 그 혼합액이 세 번째로 농축되었다. 실온에서, 2시간 동안 고압 진공 조건으로 건조시킨 후에, 본 실험은 (+)-케토프로펜-L-트레오닌 에스테르, 하이드로클로라이드(3.05g 미가공(crude, 원))을 황색을 띠는 백색 고체(off-white solid)로서 생성해내었다. 원 물질들은 아세톤(50 mL)으로 실온에서, 2시간 동안 교반하였다. 남아 있는 백색 고체는 여과되고, 그 다음 그 중량이 일정해 질 때까지(4시간), 50 °C에서 고압 진공 조건으로 건조되었다. 본 실험은 L-트레오닌-S(+)-케토프로펜 에스테르, 하이드로클로라이드(2.04 g, 67 % 수율)를 생성하였다.

[0531]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO) :  $\delta$  = 14.08 (br s, 1H), 8.72 (br s, 3H), 7.74-7.51 (m, 9H), 5.29 (t, 1H, J= 4.5 Hz), 4.16 (m, 1H), 3.97 (q, 1H, J= 6.3 Hz), 1.42 (d, 3H, J= 6.9 Hz), 1.23 (d, 3H, J= 6.3 Hz).

[0532]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO) :  $\delta$  = 195.34, 172.26, 168.21, 140.42, 137.05, 136.74, 132.66, 131.66, 129.48, 128.73, 128.49, 128.30, 68.23, 55.31, 44.00, 18.44, 16.45.

[0533] HPLC 분석: 99.43% 순도; r.t. = 25.14min. ; 55% DIUF 수(0.1% TFA)/45% 메탄올; 1 mL/min; 36.4 C; Luna C1 8, 5u 컬럼 (serial # 211739-42), 4.6x250 mm ; 20 ul 주사.

[0534] 광학적 회전: + 27.1 ° (20 °C, 177.8 mg/10 mL 에탄올, 589 nm) ; 융점: 166-167 °C

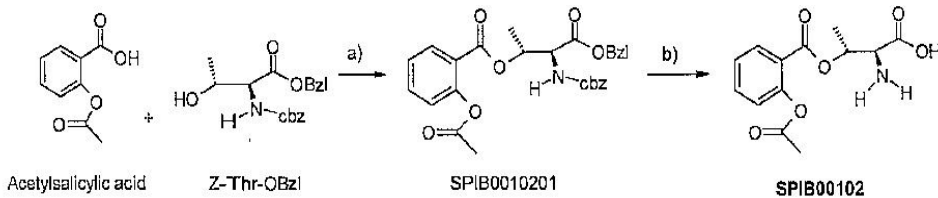
[0535] C. 아스피린의 아미노산 유도체

[0536] 개요:

[0537] L-세린, L-트레오닌, 및 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성을 위한 과정은 합성 순서 부분에서 개요가 설명될 것이고, 이 계획들은 그 외 다른 아미노산들에게 예시적 사례들이다. 그 완전한 과정과 분석적 데이터는 실험 부분에서 제공될 것이다. 일반적으로 아세틸살리실로일 클로라이드(acetylsalicyloyl chloride) (배치들에서, 10 g-25 g)는 피리딘 존재 하에서 N-벤질옥시/벤질 에스테르 보호된 아미노산과 결합하였다. 일단 그 반응들이 종료되고 나면(실온에서, 24 내지 48시간), 그 혼합액은 얼음으로 냉각된 2N 염산 속으로 부어졌다. 그 다음 그 디클로로메탄 층은 중탄산나트륨, 물 그리고 염수(brine)로 세척되었다. 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 후에, 아직 가공되지 않고 보호된 아세틸살리실산의 아미노산 에스테르들은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제되었다. 이 과정은 보호된 아세틸살리실산의 아미노산 에스테르들을 수율 범위가 68% 내지 95%에서 수득되었다. 그 보호기들은 탄소에서 10% 팔라듐(palladium)의 존재 하에서 수소 첨가 반응(20 psi 수소)에 의해 제거되었다. 보호기제거 단계(deprotection step)의 수율은 일반적으로 70-90%의 범위였다. 아세틸살리실산의 아미노산 에스테르들은 물을 사용하여 팔라듐 촉매를 추출해내고, 농축시켜서, 건조시켰다. 그 최종 화합물들은 순수해 질 때까지 용매(물, 다이옥산(dioxane), 아세토나이트릴, 그리고/또는 디클로로메탄)으로 세척되었고 일정한 중량이 얻어질 때까지 고압 진공 조건 하에서 건조되었다.

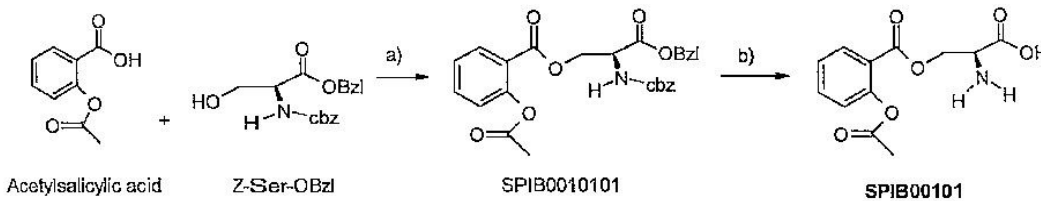
[0538] 합성 순서:

[0539] 1. SPIB00102



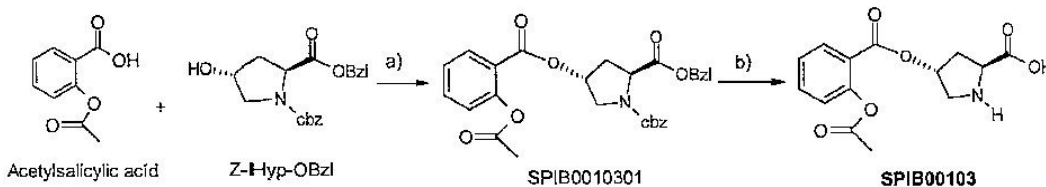
[0540]

[0541] 2. SPIB00101



[0542]

[0543] 3. SPIB00103



[0544]

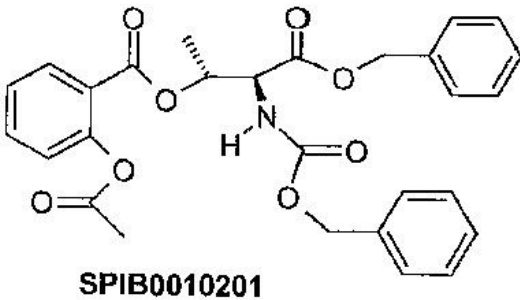
[0545] 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성: a) 피리딘, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; b) 10% Pd/C, EtOH, EtOAc.

[0546] 실험 부분:

[0547] SPIB00101, SPIB00102 그리고 SPIB00103의 합성은 단일 또는 두 개의 배치들에서 수행되었다. 실험 부분에서 언급된 제재(Reagent)들은, Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매한 용매를 제외하고, Lancaster, Sigma, Aldrich, Acros 또는 Bachem에서 얻을 수 있는 가장 높은 순도로 구매하였다.

[0548] 1)SPIB00102: 2-O-아세틸살리실산(2S, 3R)-(-)-트레오닌 에스테르

[0549] 무수 디클로로메탄(500 mL)에서 N-카르보벤질옥시-L-트레오닌 벤질 에스테르(Z-Thr-OBzl, 21.77 g, 63.40 mmole)과 피리딘(25 mL)의 혼합물이 질소 분위기 하에서, 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 아세틸살리실로일 클로라이드(17.63 g, 88.76 mmole)가 첨가되었고, 그 다음 그 혼합액이 실온으로 따뜻하게 데워졌고, 밤새 교반되었다. 24시간 후에, 그 혼합액은 얼음으로 냉각된 2N 염산(400 mL)에 부어졌다. 혼합한 후에, 그 층들은 분리되었고 디클로로메탄 층은 물(500mL), 포화된 중탄산나트륨(500 mL), 물(500 mL), 염수(500mL)으로 세척되었고. 황산 나트륨(25 g) 위에서 건조하였다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 고압 진공 조건 하에서 건조시켰고, 남아 있는 황색 오일(35.43 g)은 실리카 겔(300 g, 0.035- 0.070 mm, 6 nm 세공 직경) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(3:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 함유하고 있는 생성물을 감압 조건 하에서 농축시켰고, 그 후에 고압 진공 조건 하에서 일정한 중량이 얻어질 때까지 건조시킨 후에, 이 과정은 보호된 아세틸살리실릭-L-트레오닌 에스테르 SPIB0010201(28.1 g, 88% 수율)를 무색 오일로서 생성하였다.

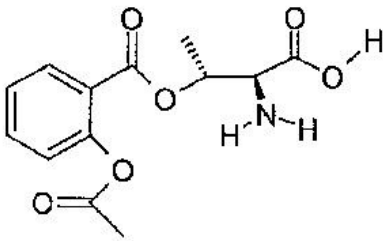


[0550]

[0551] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.74 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.51 (1H, dt, J= 7.5, 1.5 Hz), 7.34-7.17 (11H, m), 7.06 (1H, d, J= 7.2 Hz), 5.62 (2H, m), 5.13 (4H, m), 4.65 (1H, dd, J= 9.6, 2.4 Hz), 2.29 (3H, s), 1.38 (3H, d, J= 6.6 Hz).

[0552] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 169.35, 169.22, 162.73, 156.26, 150.41, 135.79, 134.67, 133.77, 131.24, 128.35, 128.24, 128.08, 127.95, 125.78, 123.51, 122.61, 71.22, 67.72, 67.26, 57.64, 20.98, 16.88.

[0553] 보호된 아세틸살리실릭-L-트레오닌 에스테르 SPIB0010201(14.50 g, 28.68 mmole)이 실온에서 에탄올(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(3.0 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병(Parr bottle)에 부어졌다. 질소 분위기는 수소 기체(20 psi)로 대체되었다. 20시간 동안 교반시킨 후에, 그 팔라듐 촉매는 셀라이트를 통한 여과 과정에 의해 제거되었다. 그 남아 있는 백색 고체들은(팔라듐/셀라이트와 생성물)은 물(600x4 mL)로 그 생성물이 제거될 때까지 세척되었다. 그 에탄올과 물 분획들은 실온에서 감압 조건으로 농축되었다. 그 남아 있는 고체들은 48시간 동안 물(20 mL)와 다이옥산(20 mL)으로 세척되었다. 여과한 후에, 그 남아 있는 백색 고체들은 실온에서, 고압 진공 조건으로 일정한 중량이 얻어질 때까지 건조되었다(16시간). 본 실험은 아세틸살리실릭-L-트레오닌 에스테르, SPIB00102(4.40 g, 55% 수율)를 백색 고체로 생성하였다.



**SPIB00102**

[0554]

[0555]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}-\text{DCI}$ ):  $\delta$  = 8.00 (1H, dd,  $J$ = 7.8, 1.5 Hz), 7.74 (1H, dt,  $J$ = 7.8, 1.5 Hz), 7.47 (1H, dt,  $J$ = 7.8, 1.5 Hz), 7.27 (1H, dd,  $J$ = 7.8, 1.5 Hz), 5.76 (1H, dq,  $J$ = 6.9, 3.0 Hz), 4.49 (1H, d,  $J$ = 3.0 Hz), 2.39 (3H, s), 1.55 (3H, d,  $J$ = 6.9 Hz).

[0556]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}-\text{DCI}$ ):  $\delta$  = 173.03, 168.84, 163.97, 149.56, 135.32, 131.26, 126.85, 123.48, 121.49, 69.16, 56.36, 20.45, 15.86.

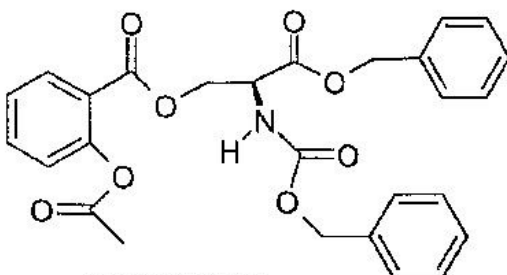
[0557] HPLC 분석: 98.7% 순도;  $r_t$ = 6.233 min; Luna C18 5u 컬럼 (sn 167917-13); 4.6x250 mm; 254nm ; 35% MeOH/65% TFA (0.1%) pH= 1.95 ; 35 C; 20 ul inj.; 1ml/min ; 샘플은 1방울 인산으로 이동상에서 용해되었다.

[0558] CHN 분석: calc.: C 55.51, H 5.38, N 4.98 ; found: C 55.37, H 5.40, N 5.03.

[0559] 융점: 153.5  $^{\circ}\text{C}$ (dec.)

[0560] 2) SPIB00101 : 2-O-아세틸살리실산(2S)-(+)-세린 에스테르

[0561] 무수 디클로로메탄(500 ml)에서 N-카르보벤질옥시-L-세린 벤질 에스테르(Z-Ser-OBzl, 23.17 g, 70.34 mmole)와 피리딘(30 mL)의 혼합물이 질소 분위기 하에서, 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 아세틸살리실로일 클로라이드 (21.07 g, 106.1 mmole)가 첨가되었고, 그 다음 그 혼합액이 실온으로 따뜻하게 데워졌고, 2이에 걸쳐 교반되었다. 48시간 후에, 그 혼합액은 얼음으로 냉각된 2N 염산(400 mL)에 부어졌다. 혼합한 후에, 그 층들은 분리되었고 디클로로메탄 층은 물(500mL), 포화된 중탄산나트륨 용액(500 mL), 물(500 mL), 염수(500mL)으로 세척되었고, 황산 트립(25 g) 위에서 건조하였다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 고압 진공 조건 하에서 건조시켰고, 남아 있는 황색 오일(47.19 g)은 실리카 겔(200 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 세공 직경) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(3:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 함유하고 있는 생성물을 감압 조건 하에서 농축시켰고, 그 후에 고압 진공 조건 하에서 일정한 중량이 얻어질 때까지 건조시킨 후에, 이 과정은 보호된 아세틸살리실릭-L-세린 에스테르들 SPIB0010101 (32.97 g, 95% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다.



**SPIB0010101**

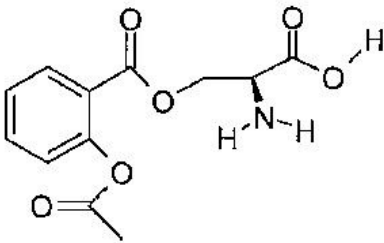
[0562]

[0563]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.74(1H, d,  $J$ = 7.8 Hz), 7.55(1H, dt,  $J$ = 7.8, 1.5 Hz), 7.33-7.21(11H, m),

7.08(1H, d, J= 7.5 Hz), 5.68(1H, d, J= 8.4 Hz), 5.20 (2H, s), 5.12 (2H, s), 4.77(1H, m), 4.66(1H, dd, J= 11.4, 3.3 Hz), 4.57(1H, dd, J= 11.4, 3.3 Hz), 2.30 (3H, s).

[0564] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 169.45, 169.09, 163.68, 163.35, 155.57, 150.77, 135.87, 134.75, 134.07, 131.44, 128.50, 128.43, 128.27, 128.14, 128.04, 125.92, 123.71, 122.18, 67.83, 67.27, 64.63, 53.55, 21.03.

[0565] 보호된 아세틸살리실릭-L-세린 에스테르들 SPIB00101(21.0 g, 42.7 mmole)은 실온에서 에탄올(100 mL)과 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(4.20 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병(Parr bottle)에 부어졌다. 질소 분위기는 수소 기체(20 psi)로 대체되었다. 5시간 동안 교반시킨 후에, 추가적인 10% 팔라듐 촉매(4.26 g)가 첨가되었고, 그 수소 분위기(20 psi)는 환원되었다. 실온에서 추가적인 20분의 교반 후에, 그 팔라듐 촉매는 셀라이트를 통한 여과 과정에 의해 제거되었다. 그 남아 있는 백색 고체들은 (팔라듐/셀라이트와 생성물)은 물(1500x2 mL)로 그 생성물이 제거될 때까지 세척되었다. 그 에탄올과 물 분획들은 실온에서 감압 조건으로 농축되었다. 그 남아 있는 고체들(7.17 g)은 DIUF 수(4.3 L)에 용해되었고, 불용성 물질을 제거하기 위하여 셀라이트를 통해 여과되었다. 그 다음 실온에서 고압 진공 조건으로 농축되었다. 그 백색 고체는 그 다음 밤새도록 1,4-다이옥산(100 mL)과 DIUF 수(50 mL)로 세척되었다. 24시간 후에, 그 고체들은 여과되었고, 고압 진공 조건으로 일정한 중량이 얻어질 때까지 건조되었다(24시간). 본 실험은 아세틸살리실릭-L-세린 에스테르 SPIB00101(6.17 g, 54% 수율)를 백색 고체로 생성하였다.



**SPIB00101**

[0566]

[0567] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O-DCI) : δ = 8.05(1H, dd, J= 7.8, 1.5 Hz), 7.75(1H, dt, J= 7.8, 1.5 Hz), 7.47 (1H, dt, J= 7.8, 0.9 Hz), 7.27 (1H, dd, J= 7.8, 0.9 Hz), 4.87 (1H, dd, J= 12.6, 4.2 Hz), 4.79(1H, dd, J= 12.6, 3.0 Hz), 4.62(1H, dd, J= 4.2, 3.0 Hz), 2.39 (3H, s).

[0568] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O-DCI): δ = 173.01, 168.58, 164.54, 149.72, 135.39, 131.59, 126.87, 123.62, 121.15, 62.38, 52.05, 20.44.

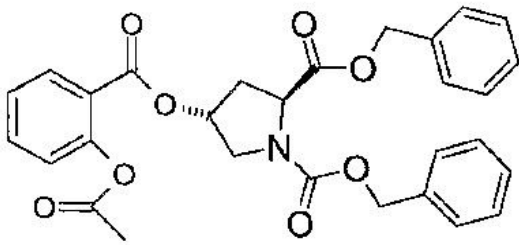
[0569] HPLC 분석: 98.1% 순도; r.t. = 5.839 min.; 65% TFA (0.1%)/35% 메탄올; 1mL/min ; 35 C; Luna C18, 3u 컬럼 (SN 184225-37), 4.6x250 mm; 22 ul 주사; DAD1B, Sir=240, 4Ref= 550,100.

[0570] CHN 분석 : calc.: C 53.93, H 4.90, N 5.24 ; found: C 54.02,H 5.00, N 5.23.

[0571] 융점: 147.0 °C (dec. )

[0572] 3) SPIB00103: 2-O-아세틸살리실산 (2S, 4R)-4-하이드록시프롤린 에스테르

[0573] 무수 디클로로메탄(500 mL)에서 N-카르보벤질옥시-L-하이드록시프롤린 벤질 에스테르(Z-Ser-OBzl, 21.5 g, 60.5 mmole)<sup>1</sup>와 피리딘(25 mL)의 혼합물이 질소 분위기 하에서, 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 아세틸살리실로일 클로라이드(13.2g, 66.6 mmole)가 첨가되었고 그 다음 그 혼합액이 실온으로 따뜻하게 데워졌고, 밤새도록 교반되었다. 24시간 후에, 추가적인 아세틸살리실로일 클로라이드(5.0 g, 25.2 mmole)가 첨가되었고 그 혼합액은 밤새도록 교반될 수 있도록 하였다. 48시간 후에, 그 혼합액은 얼음으로 냉각된 1N 염산(500 mL)에 부어졌다. 혼합한 후에, 그 층들은 분리되었고 디클로로메탄 층은 물(500mL), 포화된 중탄산나트륨 용액(500 mL), 물(500 mL), 염수(500mL)으로 세척되었고, 황산나트륨(25 g) 위에서 건조하였다. 여과하고, 감압하에서 농축한 후에, 고압 진공 조건 하에서 건조시켰고, 남아 있는 황색 오일(40.7 g)은 실리카 겔(460 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 세공 직경) 상에서, 헵탄/에틸 아세테이트(3:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 함유하고 있는 생성물을 감압 조건 하에서 농축시켰고, 그 후에 고압 진공 조건 하에서 일정한 중량이 얻어질 때까지 건조시킨 후에, 이 과정은 보호된 아세틸살리실릭-L-하이드록시프롤린 에스테르 SPIB0010301(21.31 g, 68% 수율)를 무색 오일로서 생성하였다.



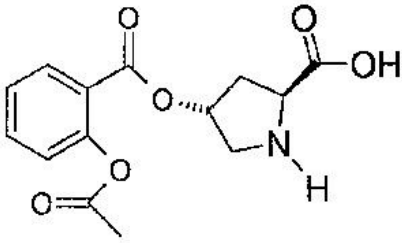
**SPIB0010301**

[0574]

[0575] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.92(1H, d, J= 7.8 Hz), 7.56(1H, t, J= 7.8 Hz), 7.34- 7.21(10H, m), 7.09(1H, d, J= 7.8 Hz), 5.48(1H, s), 5.21 (2H, m), 5.03 (2H, d, J=15 Hz), 4.57(1H, m), 3.85 (2H, m), 2.53(1H, m), 2.28 (4H, m).

[0576] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 171.72, 171.49, 169.25, 163.47, 163.30, 154.52, 153.93, 150.54, 136.05, 135.94, 135.21, 135.00, 134.17, 134.12, 128.43, 128.32, 128.28, 128.20, 128.05, 127.98, 127.94, 127.79, 125.89, 123.70, 122.46, 122.38, 73.24, 72.59, 67.33, 67.11, 66.97, 58.02, 57.69, 52.47, 52.15, 36.74, 35.65, 20.90.

[0577] 보호된 아세틸살리실릭-L-하이드록시프롤린 에스테르들 SPIB0010301(10.6 g, 20.5 mmole)은 실온에서 에탄올(75 mL)과 에틸 아세테이트(75 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(3.0 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병(Parr bottle)에 부어졌다. 질소 분위기는 수소 기체(20 psi)로 대체되었다. 17 시간 동안 실온에서 교반시킨 후에, 그 반응 혼합물은 2시간 동안 물(500 mL)로 세척되었다. 그 유기산 층은 (상층) 피펫을 통하여 제거되었고, 그 수성층은 셀라이트를 통하여 여과되었다. 그 물 분획은 실온에서 감압 조건으로 농축되었다. 그 다음 그 남아 있는 고체들(6.71 g)은 밤새도록 무수 디클로로메탄(35mL)로 세척되었다. 24시간 후에, 그 고체는 여과되었고, 고압 진공 조건으로 일정한 중량이 얻어질 때까지 건조되었다(24시간). 본 실험은 아세틸살리실릭-L-하이드록시프롤린 에스테르, SPIB00301 (2.87 g, 47.7% 수율)을 백색 고체로 생성하였다.



**SPIB00103**

[0578]

[0579] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O-DC1): δ = 8.09 (1H, d, J= 7.5 Hz), 7.75 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.48 (1H, t, J= 7.5 Hz), 7.28 (1H, d, J= 7.5 Hz), 5.69 (1H, m), 4.76 (1H, t, J=7.5 Hz), 3.86 (1H, dd, J= 13.5, 3.9 Hz), 3.74 (1H, d, J= 13.5 Hz), 2.81 (1H, dd, J= 15.0, 7.5 Hz), 2.60 (1H, m), 2.40 (3H, s).

[0580] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O-DC1) : δ = 173.13, 170.25, 164.31, 149.65, 135.36, 131.54, 126.87, 123.54, 121.37, 73.86, 58.34, 50.95, 34.38, 20.48.

[0581] HPLC 분석: 98.3% 순도; r.t. = 7.201 min. ; 65% TFA (0.1%)/35% 메탄올; 1 mL/min; 35 C ; Luna C18, 3u 컬럼 (SN 184225-37), 4.6x250mm ;22 ul 주사 ; DAD1B, Sig= 240, 4Ref= 550,100.

[0582] CHN 분석: calc.: C 57.34, H 5.16, N 4.78 ; found: C 57.09, H 5.23,N 4.91.

[0583] 융점: 162 °C (dec.)

[0584] 아세틸살리실산과 비교한 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 위장 점막 자극성 포텐셜 :-

[0585] 본 연구는 아스피린의 새로운 제형들(아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들)에서 공복 상태의 수컷 알비노 쥐들(Wistar strain)에서의 위장 점막 자극성/병변들의 원인이 되는 그 상대적 포텐셜을 결정하기 위해 수행되었다. 아스피린은 참조 대조군로 역할을 하였다.

[0586] 아스피린과 참조 대조군의 다른 종류의 새로운 제형들과 아스피린이, 운송체로서 인산 완충용액(pH 2.6)에서의 0.5%(w/v) 카르복시메틸셀룰로오스(Carboxymethylcellulose)(CMC)를 사용하여, 수컷 알비노 쥐(Swiss strain)에게 영양공급 위관을 통해 투여되었다. 본 연구는 운송체 대조군과 함께 두 가지 투여량, 즉 100mg 그리고 200mg/kg 체중에서 수행되었다. 각 투여량에서 5마리 동물들이 사용되었다. 모든 투여량들은 아스피린의 몰 당량으로 표현되었다. 몰 당량들 뿐만 아니라 사용된 그 투여량들은 아래에 제시되어 있다.

**표 11**

[0587] 제형 : 몰당량

제형	몰당량
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	1.483 단위는 아스피린의 1단위와 동가이다.
아세틸살리실산의 L-하이드록시프롤린 에스테르	1.628 단위는 아스피린의 1단위와 동가이다.
아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르	1.561단위는 이부프로펜의 1단위와 동가이다.

**표 12**

[0588] 시험항목: 그룹: 투여량 (mg per kg) [아세틸살리실산에 대하여]: 시험항목의 증가증량 [mg]

시험항목	그룹	투여량 (mg per kg) [아세틸살리실산의 관점에서]	시험항목의 증가증량 [mg]
운송체 대조군	운송체 대조군	0.0	-
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	시험그룹 1	100.0	148.3
	시험그룹 2	200.0	296.6
아세틸살리실산의 L-하이드록시프롤린 에스테르	시험그룹 1	100.0	162.8
	시험그룹 2	200.0	325.6
아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르	시험그룹 1	100.0	156.1
	시험그룹 2	200.0	312.2
기준 제어 아세틸살리실산	시험그룹 1	100.0	100.0
	시험그룹 2	200.0	200.0

[0589] 쥐들은 투여하기 전에 18시간 내지 22시간 동안의 주기로 공복 상태를 유지한다. 그 실험 항목은 영양공급 위관을 통한 일 회 투약으로 투여되었다. 약제 투여 후 3시간 동안 그 동물들은 이산화탄소 가스 흡입을 통해 인간적으로 죽도록 하였다. 그 위장은 적출되었고 그 다음 아래 사항들을 관찰하였다.

[0590] ● 점막 삼출물의 양,

[0591] ● 위장 벽의 충혈과 두꺼워진 정도

[0592] ● 출혈의 위치들(국소적 또는 산발적), 그 크기에 따른 출혈들의 성질(점상(petechial) 또는 반상(orechymotic))

[0593] ● 천공

[0594] 다양한 그룹들의 동물에서 위장 점막 자극성을 관찰한 것이 아래에 요약되어 있다.

**표 13**

[0595] 시험항목: 그룹: 투여량 mg/kg (아세틸살리실산으로): 관찰

시험항목	그룹	투여량 mg per kg (아세틸살리실산에 대하여)	관찰
운송체 대조군	운송체 대조군	0.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	시험그룹 1	100.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
	시험그룹 2	200.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
아세틸살리실산의-L-하이드록시 프롤린 에스테르	시험그룹 1	100.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
	시험그룹 2	200.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르	시험그룹 1	100.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
	시험그룹 2	200.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다

기준 제어 (아세틸살리실산 리실산)	시험그룹 1	100.0	동물들중 어느 것도 위 점막 자극의 어떠한 증거를 보이지 않았다
	시험그룹 2	200.0	투여된 5 마리의 동물들 모두가 위점막 자극을 보여주었다

[0596] 결과적으로, 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L- 하이드록시프롤린 에스테르들이 두 가지 투여량, 즉 100mg 그리고 200mg/kg 체중에서 위장 점막에 대한 자극성의 어떤 증거를 유도하고 있는 것이 관찰되었다. 그와는 반대로, 아스피린(아세틸살리실산)은 200mg/kg의 투여량에서 수컷의 공복 상태 알비노 쥐들에서 위장 점막에 대한 자극성의 원인이 되었다. 그러나, 100mg/kg 투여량의 아스피린에서는 쥐 수컷에서 어떤 위장 점막에 대한 자극성의 원인이 되지는 않았다. 다른 실험 그룹들의 동물들 중 어떤 것도 3시간의 관찰 주기 동안 독성의 어떤 임상적 증후들도 보이지 않았다.

[0597] 쥐에서 투여 후 한 시간에서 추정되는 혈액응고 시간에 대한 아세틸살리실산과 비교한 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 효능

[0598]

[0599] **혈액응고 시간의 관찰**

[0600] 동물들에서의 투여 후 한 시간에서 추정되는 다른 제형들의 낮은 투여량, 중등도 투여량, 그리고 높은 투여량 그룹들의 평균 혈액응고 시간(mean clotting time)(MCT), 운송체 대조군(vehicle control) 그리고 양성 대조군들(positive control groups)이 아래에 제시되어 있다(표 14):

**표 14**

[0601] 아세틸살리실산과 아스피린(양성 대조군)의 미량-L-세린, L-트레오닌, 및 L-하이드록시프롤린 에스테르들에서 평균 클로팅 시간의 요약(±S.D.): 낮은 투여량: 중간 투여량: 높은 투여량

	낮은 투여량	중간 투여량	높은 투여량
운송체 대조군		4.9±1.10	
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	5.7±1.34	6.8±1.48	6.9±1.37
아세틸살리실산의-L-하이드록시 프롤린 에스테르	6.1±1.10	5.7±0.82	7.5±1.18
아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르	5.2±1.14	5.6±0.84	7.4±0.97
양성 대조군(아세틸살리실산)	6.2±1.40	8.1±1.97	9.8±1.32

[0602]

[0603] 도 3 내지 도 6은 아스피린의 L-시리즈 에스테르와 대조군에 대한 수분 내의 투여량 관계성(dose relationship) + 평균 혈액응고 시간에 관한 동물들의 그룹 평균 데이터를 보여주고 있다.

[0604] 그 통계적인 분석은 운송체 대조군과 비교하였을 때, 높은 투여량과 중등도의 투여량에 대한 효능에서 5%의 유의 수준으로 현저한 개선을 보여주었다(도 7).

[0605] 도 4는 동물들에서 그룹 평균 데이터를 보여주고 있다. 그것은 아스피린(asperin)의 L-하이드록시프롤린 에스테르에 관하여 수분 내에 평균 혈액응고 시간(MCT)에 대한 투여량 반응 관계성을 제공한다. 도 4의 통계적 분석은 운송체 대조군과 비교하였을 때, 높은 투여량과 중등도의 투여량에 대한 효능에서 5%의 유의 수준으로 현저한 개선을 보여주었다(도 6).

[0606] 도 5는 아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르의 수분 내에 평균 혈액응고 시간(MCT)에 대한 투여량 반응 관계성을 보여준다. 그 통계적인 분석은 운송체 대조군과 비교하였을 때, 높은 투여량과 중등도의 투여량에 대한 효능에서 5%의 유의 수준으로 현저한 개선을 보여주었다.

[0607] 도 6는 아세틸살리실산에 대한 평균 혈액응고 시간에 대한 투여량 반응 관계성을 보여준다. 그 통계적인 분석은 운송체 대조군과 비교하였을 때, 중등도의 투여량과 높은 투여량에 대한 효능에서 5%의 유의 수준으로 현저한 개선을 보여주었다. 그 투여량 반응 효과는 통계적으로 유의한 것이었고 뚜렷이 명확하였다(도 7).

[0608] 결론

[0609] 본 발명은 알비노 쥐에서 한 지수(index)로서 혈액응고 시간을 이용하는 아스피린의 새로운 제형들의 효능을 평가하기 위하여 수행되었다. 아스피린은 양성 대조군로서 역할을 하였다.

[0610] 본 연구는 운송체 대조군과 함께 그 새로운 제형들과 양성 대조군을 갖고 세 가지 투여량에서 수행되었다.

[0611] 투여량

[0612] 그 주된 연구를 위한 투여량들은 아세틸살리실산을 갖고 행한 실험들을 찾아서 얻은 투여량 범위에 근거하여 선택되었다. 모든 투여량들은 아스피린 몰 당량들로 표현되었고, 다른 제형들과 양성 대조군에 대한 주된 실험에 사용된 투여량들은 동일하며, 아래에 제시되어 있다.

표 15

[0613] 시험항목: 낮은 투여량 (mg/kg): 중간 투여량 (mg/kg): 높은 투여량 (mg/kg)

시험항목	낮은 투여량(mg/kg)	중간 투여량(mg/kg)	높은 투여량(mg/kg)
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	1.0	4.0	10.0
아세틸살리실산의-L-하이 드록시 프롤린 에스테르	1.0	4.0	10.0
아세틸살리실산의 L-트레 오닌 에스테르	1.0	4.0	10.0
아스피린(양성 대조군)	1.0	4.0	10.0

[0614] 효능(혈액응고 시간)

[0615] 동물들에서의 투여 후 한 시간에서 추정되는 다른 제형들과 아세틸살리실산에 대한 낮은 투여량, 중등도 투여량, 그리고 높은 투여량의 각기 다른 투여량에서 혈액응고 시간에 요구되는 시간적 측면에서의 효능이 아래에 제시되어 있다

표 16

[0616] 낮은 투여량: 중간 투여량: 높은 투여량

	낮은 투여량	중간 투여량	높은 투여량
운송체 대조군		4.9±1.10	
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	5.7±1.34	6.8±1.48	6.9±1.37
아세틸살리실산의-L-하이 드록시 프롤린 에스테르	6.1±1.10	5.7±0.82	7.5±1.18
아세틸살리실산의 L-트레 오닌 에스테르	5.2±1.14	5.6±0.84	7.4±0.97
양성 대조군	6.2±1.40	8.1±1.97	9.8±1.32

[0617]

[0618] 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들은 한시간 후에 관찰된 혈액응고 시간에 대하여 아세틸살리실산 만큼 현저한 수준을 보이지만, 아세틸살리실산에 비교될 때 모든 농도들에서 위장 자극성이 없다는 측면에서 월등히 우수하다.

[0619] 쥐에서 투여 후 두 시간에서 추정되는 혈액응고 시간에 대한 아세틸살리실산과 비교한 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 효능

[0620] 본 발명은 알비노 쥐에서 투여 후 두 시간(±10분)에서 추정되는 혈액응고 시간을 이용하여 아세틸살리실산과 비교한 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 효능을 한 지수(index)로서 평가하기 위하여 수행되었다. 아스피린은 양성 대조군으로서 역할을 하였다. 수컷 알비노 쥐들은 20mg/kg 체중의 일 투여 수준에서 아스피린 및 3개의 아스피린의 새로운 제형들에 노출되었다. 어떤 운송체 대조군도 사용되지 않았다. 모든 투여량들은 아스피린 몰 당량들로 표현되었고, 다른 제형들과 양성 대조군에 대한 주된 실험에 사용된 투여량들은 동일하며, 아래에 제시되어 있다.

**표 17**

[0621] 시험항목: 아세틸살리실산의 대에서의 투여량 (mg/kg)

시험항목	아세틸살리실산의 대에서의 투여량 (mg/kg)
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	20.0
아세틸살리실산의-L-하이드록시 프롤린 에스테르	20.0
아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르	20.0
아스피린(양성 대조군)	20.0

[0622] 효능(혈액응고 시간)

[0623] 다른 제형들과 아스피린(양성 대조군)에 대한 20mg/kg 체중의 농도에서 혈액응고 시간에 요구되는 시간적 측면에서의 효능이 아래에 제시되어 있다.

[0624] 혈액응고 시간의 관찰

[0625] 동물들에서의 투여 후 2시간(±10분)에서 추정되는 평균 혈액응고 시간의 데이터가, 20mg/kg 체중의 농도에서, 다른 제형들, 운송체 대조군(vehicle control) 그리고 양성 대조군들(positive control groups)에 대하여 아래에 제시되어 있다

**표 18**

[0626] 아세틸살리실산에 비하여 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린의 미량에서 평균 클로팅 시간(± S.D.)의 요약

	투여량 (20mg/kg)
아세틸살리실산의 L-세린 에스테르	3.8±0.92
아세틸살리실산의-L-하이드록시 프롤린 에스테르	4.2±1.32
아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르	5.3±1.06
포지티브 제어(아세틸살리실산)	5.4±1.17

[0627] 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들은 혈액응고 시간에서 효과적인 것으로 밝혀졌다.

[0628] 결론적으로, 투여 후 두 시간에서 추정될 때, 혈액이 응고되는데 필요한 시간(혈액응고 시간)에 근거하여, 그 아미노산 프로드러들이 효능이 있음이 관찰되었다. 그러나, 아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르가 다른 두 제형들 보다 상대적으로 더 좋은 효능을 갖는다는 것이 밝혀졌다.

[0629] 도 7에서 도시된 것처럼, 통계적 분석은 아세틸살리실산의 L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르가

아세틸살리실산 만큼 효과적이라는 것을 보여주었다. 두 시간 후에 관찰된 평균 혈액응고 시간에 대한 양성 대조군에 관하여, 아세틸살리실산의 L-하이드록시프롤린 에스테르와 아세틸살리실산의 L-트레오닌 에스테르에 대한 5%의 유의 수준에서 어떤 현저한 차이점도 없었다. 그러나 위장 자극성 포텐셜과 관계되었을 때, 아세틸살리실산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들이 훨씬 우수하다.

[0630] 본 개시된 방법들에 따라서 발명된 프로드럭들의 사용도를 결정짓기 위한 많은 스크리닝 실험들이 있다. 이들 실험은 시험관 내 실험과 생체 내 실험 양쪽 모두의 스크리닝 방법들을 포함한다.

[0631] 시험관 내 방법들에서는 프로드럭들의 산/염기 가수분해, 돼지 췌장에서 가수분해, 쥐 장액에서 가수분해 인간 위액에서 가수분해, 인간 장액에서 가수분해, 그리고 인간 혈장에서 가수분해들이 포함된다. 이들 시험들은, 문헌[Simmons, DM, Chandran, VR and Portmann, GA, Danazol Amino Acid Prodrugs: In Vitro and In Situ Biopharmaceutical Evaluation, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol 21, Issue 6, Page 687, 1995]들에 기재되어 있고, 그 모든 내용들이 참고로 인용된다.

[0632] 본 발명의 화합물들은 비스테로이드성 항염증 약제들이 정상적으로 사용되는 질환들 또는 질병들을 치료하는 데 효과적이다. 여기서 개시된 프로드럭들은 그 활성 화합물을 방출시키기 위해 인체 속에서 변형되고 그들 개개와 연관되어 있는 생물약학적 그리고 약동학적인 장벽들을 감소시키거나 또는 제거함으로써 비스테로이드성 항염증 약제들의 치료적 장점들을 향상시킨다. 그러나 이들 프로드럭들 자체로는 포유류들에서 어떤 유효한 약제를 방출시키지 못하여 충분한 작용성을 가질 것이라는 사실이 주목되어야 한다. 그 프로드럭들이 물에서 더욱 가용성이므로, 이부프로펜 또는 다른 비스테로이드성 항염증 약제들, 아마도 독성이 있거나 또는 원하지 않는 부가적 반응들을 생성시킬 수 있는 알코올 또는 카스터 오일과 같은 담체 운송체와 관련될 필요는 없다. 게다가, 비스테로이드성 항염증 약제의 프로드럭들을 함유하는 경구 제형들은 혈액 속으로 흡수되며 상당히 효과적이다.

[0633] 따라서, 본 발명의 프로드럭은 존재하고 있는 약제들의 생물약학적 그리고 약동학적인 장벽들을 제거함으로써 비스테로이드성 항염증 약제들의 치료적 장점들을 향상시킨다.

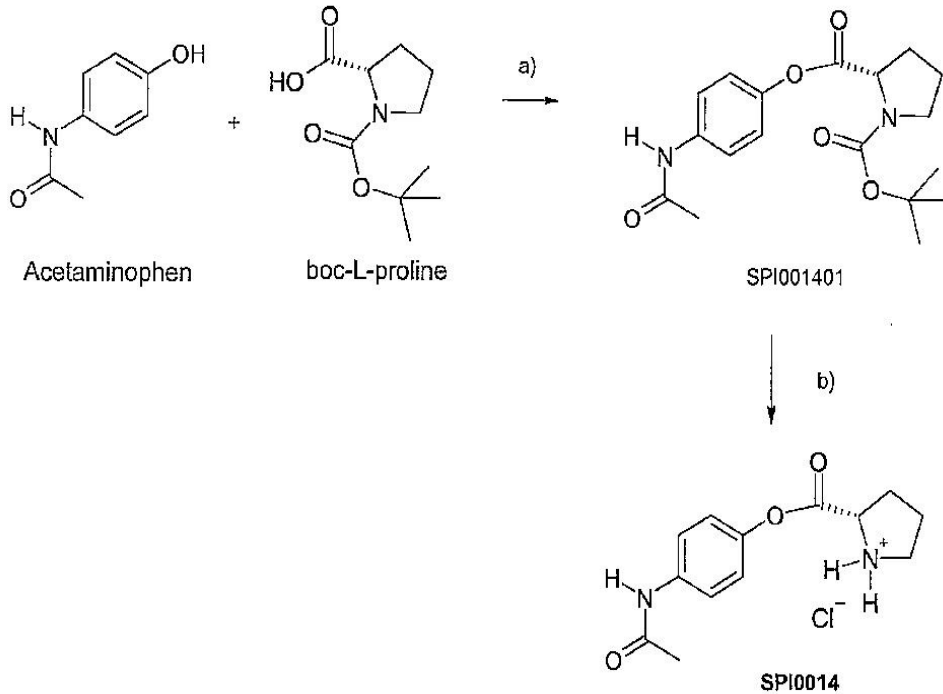
[0634] 나아가, 그 프로드럭들은 쉽게 높은 수율들로 합성되는데, 사용에서 용이하고 현재 시판 중인 제제들을 사용한다.

[0635] **IV. 아세트아미노펜의 프롤린 유도체**

[0636] **개요:**

[0637] 아세트아미노펜의 L-프롤린 에스테르의 합성을 위한 과정은 합성 순서 부분에서 개요가 설명될 것이다. 이 합성들은 예시적 사례들이다. 그 완전한 과정과 분석적 데이터는 실험 부분에서 제공될 것이다. 아세트아미노펜(10 g)은 DMAP의 촉매적 용량의 존재 하에서 EDC로 Boc-L-프롤린과 결합하였다. 일단 그 반응들이 완전히 종료되고 나면(실온에서 3시간), 그 용액은 물로 세척되었다. 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시킨 후에, 아직 가공되지 않고 보호된 아세트아미노펜의 아미노산 에스테르들은 실리카겔 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제되었다. 그 과정은 보호된 아세트아미노펜의 L-프롤린 에스테르를 72%로 생성하였다. 그 보호기는 디클로로메탄에 에스테르를 용해시키고 하이드로젠 클로라이드를 실온에서 그 용액을 통과하도록 하여 제거되었다. 여과 과정 후에, 그 최종 염은 순수해질 때까지 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)에서 교반되었다. 여과시키고 고압 진공 조건으로 4시간 동안 90 °C에서 건조시킨 후에, 그 보호기제거 단계에 대한 수율은 91.4%이었다.

[0638] 합성 순서



[0639]

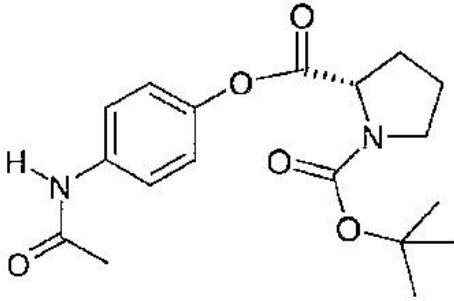
[0640] 아세트아미노펜의 L-프롤린 에스테르의 합성: a) EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; b) HCl(g), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

[0641] 실험 부분:

[0642] SPI0014의 합성은 단일 배치 안에서 수행되었다. 실험 부분에서 언급되었던 제재은, Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매한 용매를 제외하고, Lancaster, Sigma-Aldrich 또는 Acros, 또는 Bachem에서 얻을 수 있는 가장 높은 순도로 구매하였다.

[0643] SPI0014: 피롤리딘-2(S)-카르복실산 4-아세틸아미노-페닐 에스테르, 하이드로클로라이드

[0644] 무수 디클로로메탄(100 mL)에서 Boc-L-proline(14.39 g, 68.80 mmole), 아세트아미노펜(10.02 g, 66.28 mmole), EDC(12.9 g, 67.29 mmole) 및 DMAP(1.10 g, 9.0 mmole)의 혼합물은 아르곤 분위기 하에서, 실온에서 3 시간 동안 교반한 후에, 물(120 mL)이 첨가되었다. 5분 동안 혼합시킨 후에, 그 층들은 분리되었고 그 디클로로메탄 층은 다시 물(120 mL)로 세척되었고, 황산 나트륨(5 g) 위에서 건조하였다. 여과하고, 감압하에서 농축한 후에, 고압 진공 조건 하에서 건조시킨 후에, 남아 있는 오일(24.10g)은 실리카 겔(silica gel)(100 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 사세공 직경) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(1:2)로 용리시키면서, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 함유하고 있는 생성물을 감압 조건 하에서 농축시켰고, 그 중량이 일정해질 때까지, 고압 진공 조건 하에서 건조시킨 후에, 이 실험은 보호된 아세트아미노펜의 L-프롤린 에스테르를 백색 고체(폼)로서 SPI001401(16.71 g, 72.3% 수율)을 생성하였다.



SPI001401

[0645]

[0646]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.83 (1/2 H, s), 8.70 (1/2 H, s), 7.58 (1/2 H, d,  $J$ = 7.5 Hz), 7.46 (1/2 H, d,  $J$ = 7.5 Hz), 6.96 (2 H, m), 4.47 (1 H, m), 3.59-3.45 (2H, m), 2.36 (1 H, m), 2.17-1.90 (6 H, m), 1.46 (9 H, m).

[0647]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.91, 171.75, 169.02, 154.44, 153.78, 146.36, 146.21, 121.44, 121.23, 120.82, 80.41, 80.17, 59.16, 46.78, 46.55, 31.06, 30.11, 28.50, 24.57, 24.28, 23.78.

[0648] 보호된 아세트아미노펜-L-proline 에스테르 SPI001401(16.60 g, 47.64 mmole)는 디클로로메탄(400 mL)에 용해시키고 하이드로젠 클로라이드를 실온에서 2시간 동안 그 용액을 통과하도록 하였다. 그 남아 있는 고체들은 안정되도록 방치되었다(1시간 동안). 그 디클로로메탄은 조심스럽게 백색 침전물로부터 옮겨 따라졌다. 테트라하이드로퓨란(200 mL)은 그 침전물에 첨가되었고 그 혼합물은 아르곤 분위기 하에서 2시간 동안 교반되었다. 여과 과정 후에, 그 남아 있는 백색 고체는 그 생성물의 중량이 일정해질 때까지(4시간) 90 °C에서 고압 진공 조건으로 건조되었다. 본 실험은 아세트아미노펜의 L-프롤린 에스테르, 하이드로클로라이드 SPI0014(12.4 g, 91.4% 수율)을 백색 고체로서 생성하였다.

[0649]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -DMSO):  $\delta$  = 10.41(1H, br s), 10.26(1H, s), 9.55(1H, br s), 7.70 (2H, d,  $J$ = 9 Hz), 7.12(2H, d,  $J$ = 9 Hz), 4.66 (t, 1H,  $J$ = 8.4 Hz), 3.33 (2H, m), 2.43(1H, m), 2.28(1H, m), 2.08 (s, 3H), 2.04 (2H, m).

[0650]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ -DMSO):  $\delta$  = 168.08, 167.25, 144.55, 137.40, 121.12, 119.64, 58.53, 45.33, 27.74, 23.86, 23.08.

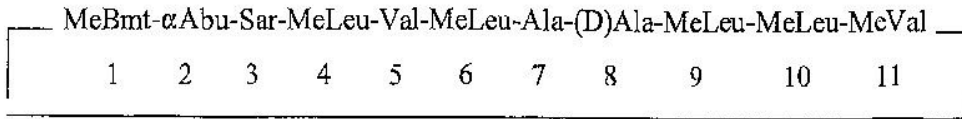
[0651] HPLC 분석: 99.45% 순도;rt=5.733 min; Luna C18 5u 컬럼 (sn 167917-13); 4.6x250 mm; 254 nm; 15% MeOH/85% 헥산 설폰산염 완충액 (110mMol, pH= 6);35 C ; 20 ul inj.; 1ml/min ; 5 mg/mL 시편 크기.

[0652] CHN 분석: calc.: C 54.84, H 6.02, N 9.84 ; found: C 54.66, H 5.98, N 9.65.

[0653] 융점 :221-222 °C

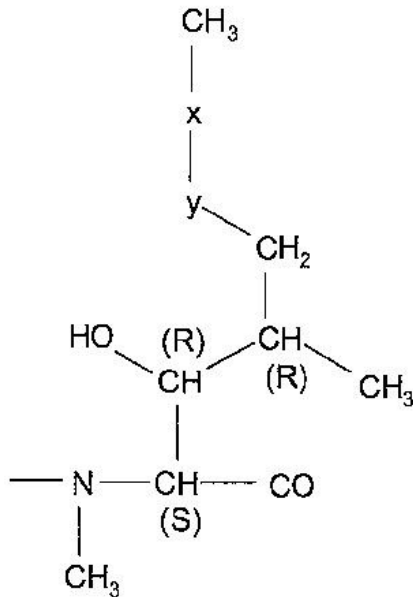
[0654] V. 시클로스포린 A의 아미노산 유도체

[0655] 거대고리 면역억제제들(macrocylic immunosuppresants)은 구조적으로 특징적이고, 고리형상(cyclic)이고, 폴리, N-메틸화(N-methylated)된 언디캡티드(undecaptide)들과, 유사한 반-합성 마크로리드(macrolide) 구조들을 갖고 있고, 공통적으로 약리학적, 특히 면역억제의, 반-염증성 및/또는 반-기생적 활성도를 공통적으로 소유하고 있는 한 분류를 포함한다. 분리가 된 첫 번째 시클로스포린은 자연적으로 발생하는 진균성 대사생성물로서, 시클로스포린 A로서도 알려지는 시클로스포린(Ciclosporin) 또는 시클로스포린(Cyclosporine)이었는데, 이는 다음의 화학식을 갖고 있고,



[0656]

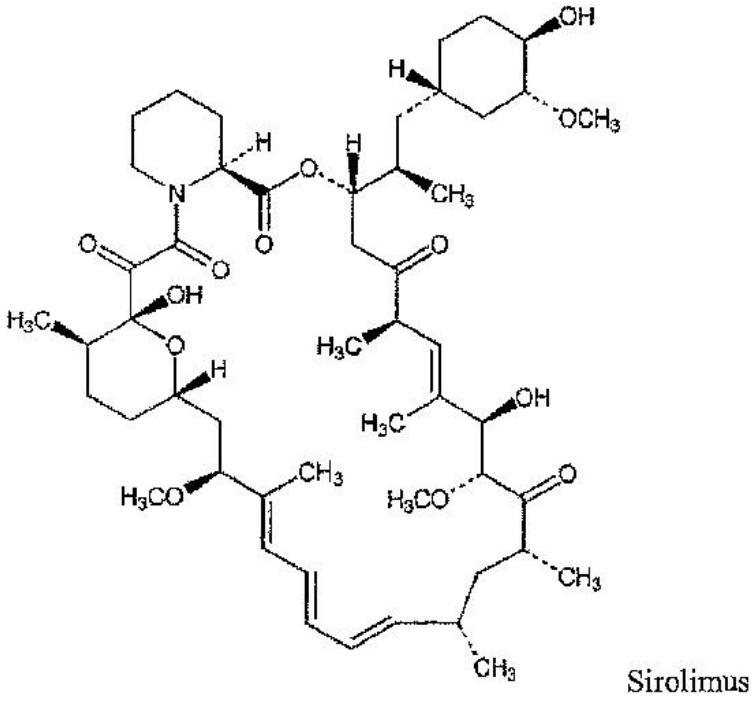
[0657] 여기서, MeBmt는 다음 식의 N-메틸-(4R)-4-but-2E-엔-1-일-4-메틸-(L) 트레오닐 잔기를 나타내고,



[0658]

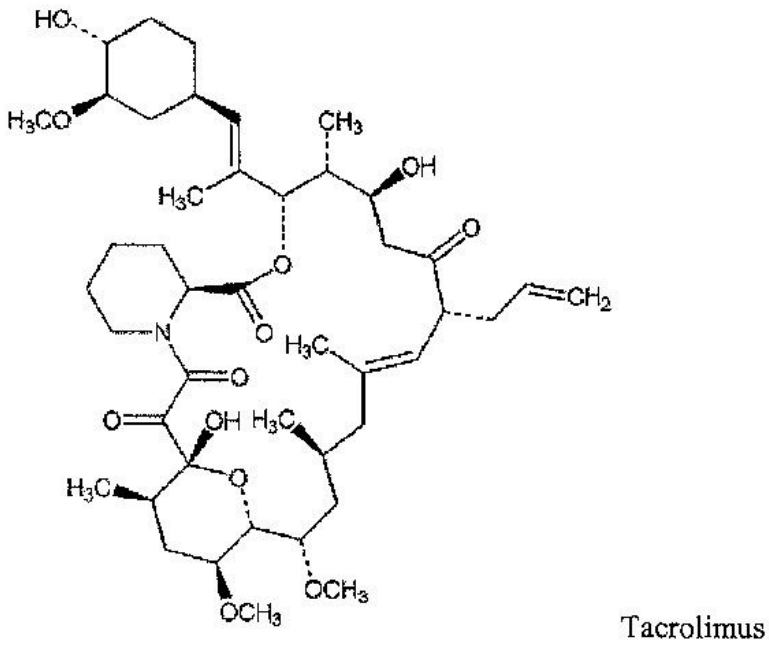
[0659] 여기서 -x-y-는 CH=CH-(trans)이다. 다른 유사한 생성물들은 시로리무스(sirolimus) (b), 타크로리무스(tacrolimus) (c), 그리고 피메크로리무스(pimecrolimus) (d)를 포함하고, 이들은 다음의 구조들을 갖는다:

(b)

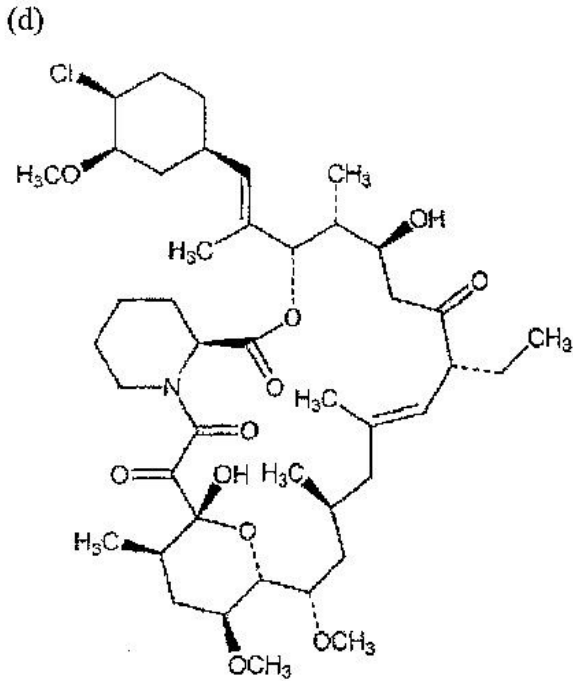


[0660]

(c)



[0661]



Pimecrolimus

[0662]

[0663] 그리하여 시클로스포린들에 의하여 포함되는 클래스는 실지로 매우 크고, 예를 들어, [Thr]<sup>2</sup>-, [Val]<sup>2</sup>-, [Nva]<sup>2</sup>- 그리고 [Nva]<sup>2</sup>-[Nva]<sup>5</sup>-시클로스포린(또한, 각각 시클로스포린 C, D, G 그리고 M으로서 공지된), [Dihydro-MeBmt]<sup>1</sup>-[Val]<sup>2</sup>-시클로스포린(또한, 디하이드로-시클로스포린 D로서 공지된), [(D)Ser]<sup>8</sup>-시클로스포린, [MeIle]<sup>11</sup>-시클로스포린, [(D)MeVal]<sup>11</sup>-시클로스포린(또한 시클로스포린 H로서 공지된), [MeAla]<sup>6</sup>-시클로스포린, [(D)Pro]<sup>3</sup>-시클로스포린 등을 포함한다.

[0664] 시클로스포린들에 대한 종래의 명명법에 따르면, 이들은 시클로스포린(즉, 시클로스포린 A)의 구조를 참조한 본 명세서와 청구항들을 통하여 정의된다. 이는 대상 시클로스포린이 3-위치(position)에서 -Sar- 잔기라기 보다는 -(D)Pro-를 갖는 것을 나타내기 위해, 존재하는 이온 시클로스포린(예, "[D)Pro]<sup>3</sup>)과 다른 존재하는 아미노산 잔기들을 먼저 나타내고, 그 후 용어 시클로스포린을 적용하여 시클로스포린 A에 존재하는 것과 동일한 남아있는 잔기들을 특징화함으로써 명명된다.

[0665] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "시클로스포린들"은 다양한 유형의 시클로스포린들을 가리키는데, MeBmt 잔기에서 x-y는 시스 또는 트랜스 CH=CH를 갖고, 그 안에서 x-y는 시클로스포린 A의 위치들 2-11에서 하나 이상의 아미노산들이 다른 아미노산으로 치환되는 유도체들에도 포함된다. 그러나, 시클로스포린의 식에서 많아야 두 개의 아미노산들이 치환되고 보다 우선적으로는 많아야 하나의 아미노산이 아미노산으로 치환되는 것이 바람직하다.

[0666] 추가적으로, 아미노산 잔기들은 약칭에 의하여, 예를 들어, 기존의 사용법에 의한 -Ala-, -MeVal- 그리고 -aAbu-과, (L)-배치를 갖는 것으로서 그렇지 않다면 그와는 달리, 예를 들어 "-(D)Ala-"경우에서와 같이 이해되는 것을 일컫는 것이었다. "-MeLeu-"의 경우에서와 같이 "Me"에 의해 선행되어진 잔기 약칭들은 -N-메틸화(methylated) 잔기들을 나타내는 것이다. 개별적인 시클로스포린 분자의 잔기들은 이 기술에서, 시계 방향으로 숫자가 매겨지고, 위치 1에서 그 잔기 -MeBmt-, dihydro-MeBmt-등...으로 시작한다. 그 동일한 숫자의 순서가 본 발명의 명세서와 청구항을 통하여 사용되었다.

[0667] 그들의 독특한 약학적 포텐셜 때문에, 거대고리 분자 면역억제제(macrocyclic immunosuppressant)들은 언론에 상당한 관심을 끌어 왔다. 용어 "거대고리 분자 면역억제제들"은 여러 가지 천연적 유도체들과 시클로스포린의 반-합성 유도체들, 그리고 시로리무스, 타크로리무스 그리고 피메크로리무스와 같은 다른 마크롤라이드들을 포함한다. 상기 약제들에 대한 임상적 조사의 일차적 영역은 면역억제 약제들과 같은 것들이었는데, 특별히 장기 이식의 수령자들에게 대한 그 약제들의 적용에 관한 것으로, 예를 들어, 심장, 폐, 조합된 심장-폐, 간, 신장, 췌

장, 골수, 피부 그리고 각막 이식, 그리고 특별히 동종 장기 이식(allogenic organ transplants)이 있다.

[0668] 거대고리 분자 면역억제제는 또한 다양한 자가면역 질환(autoimmune disease)과 염증성 질병들 그리고 특별히 관절염(arthritis)(예를 들어, 류마티스양 관절염(rheumatoid arthritis), 관절염, 그리고 만성 변형성 관절염(arthritis chronica progredient deformans))와 류마티스 질환(rheumatic diseases)들과 같은 자가면역 요소를 포함하고 있는 병인론을 갖는 염증성 질병들을 치료하는데 유용하다. 시클로스포린 요법이 제안되거나 또는 적용되는 특정한 cyclosporin 은 자가 혈액학적 기능장애(예를 들어, 용혈성 빈혈(hemolytic anemia), 재생불량성 빈혈(aplastic anemia), 순적혈구 빈혈(pure red cell anemia), 그리고 특발성 혈소판 감소증(idiopathic thrombocytopaenia), 전신 홍반성 낭창(systemic lupus erythematosus), 다발연골염(polychondritis), 공피증(sclerodoma), 웨게너 육아종(Wegener granulamatosi), 피부근염(dermatomyositis), 만성 활동성 간염(chronic active hepatitis), 중증근무력증(myasthenia gravis), 건선, 스티븐-존슨 증후군(Steven-Johnson syndrome), 특발성 탕구(idiopathic sprue), 자가면역 염증성 장질환- 예를 들어 궤양성 대장염과 크론씨 병(Crohn's disease)과 내분비 안구돌출성 그레이브씨 질환(endocrine ophthalmopathy Graves disease), 유육종증(sarcoidosis), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 원발성 담즙성 간경변(primary billiary cirrhosis), 소아 당뇨병(juvenile diabetes) (diabetes mellitus typeI), 포도막염 (uveitis)(전방과 후방), 건성각결막염(keratoconjunctivitis sicca) 그리고 춘계 각결막염( vernal keratoconjunctivitis), 간엽 폐 섬유증(interstitial lung fibrosis), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 아토피성 피부염, 그리고 사구체 신염(glomerulonephritis)(신증후군(nephrotic syndrome)이 동반되거나 또는 동반되지 않고, 예를 들어, 특발성 신증후군 (idiopathic nephritic syndrome) 또는 최소변화 신성병증(minimal change nephropathy)들이다.

[0669] 나아가, 거대고리 분자 면역억제제들은 또한 항기생충성(antiparasitic)으로서 적용 가능성을 갖는데, 특별히 항원충성 약제(anti- protozoal agent)로서이며 그리고 말라리아(malaria), 콕시디오이테스증(coccidiomycosis) 그리고 주혈흡충증(schistosomiasis)를 치료하는데 유용하다고 제안되고 있다. 더 최근에는, 거대고리 분자 면역억제제들이 항-신생물 약 저항성 콘튜머들( anti-neoplastic agent resistance contumors), 및 기타 등등을 역전시키거나 또는 철폐시키는 약제로서 유용하다고 알려져 왔다.

[0670] 거대고리 분자 면역억제제(macrocyclic immunosuppressant)들이 하고 있는 아주 주요한 기여에도 불구하고, 보고된 원하지 않는 부가적 반응들; 특별히, 신경독성 반응들이 그 약제의 광범위한 사용 또는 적용에 명확하고 심각한 장애물들일 뿐만 아니라 투여의 더욱 효과적이고 편리한 방법들을 제공하면서 부딪히는 어려움들(예를 들어, 갈레노스(galenic) 제형들, 예를 들어, 적절한 생체이용률을 제공하고 적절하고 제어된 속도로 투약이 가능하게 할 뿐만 아니라 편리하면서도 환자를 위한 경구 투여 제형)이 있어 왔다.

[0671] 게다가, 상기에 언급된 거대고리 분자 면역억제제들은 심지어 물이 매우 적은 양으로 존재하는 곳에서도 특징적으로 매우 소수성이며 용이하게 침강한다. 예를 들어, 인체(예를 들어, 위액)와 접촉했을 경우에도 그러하다. 따라서, 예를 들어, 형태와 맛의 측면에서 환자에게 투여가 용이하고, 보관할 때 안정성이 있으며, 적절하고 환자를 제어하는 투약을 공급하기 위해 평상시 습관대로 투여될 수 있는 경구용 제형들을 공급하는 것이 극히 어렵다.

[0672] 제시된 액체 제형들, 예를 들어, 거대고리 분자 면역억제제의 경구 투여를 위한 것들, 은 지금까지는 담체 매체로서 에탄올과 오일들 또는 유사한 부형제의 사용에 주로 근거하였다. 따라서, 거대고리 분자 면역억제제의 현재 시판 중인 드링크-용액들은, 예를 들어 담체 매체로서 에탄올과 LABRIFIL 그리고 등가의 부형제를 포함하는 용매 시스템들과 연계하여, 담체 매체로서 에탄올과 올리브유 또는 옥수수유를 사용한다. 예를 들어, 현재 시판 중인 거대고리 분자 면역억제제 드링크 용액은 계면활성제로서의 Labroid와 연계하여, 담체 매체로서 에탄올과 올리브유 또는 옥수수유를 사용하고 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 제4,388,307호를 참조. 이 기술에서 제시된 드링크 용액과 유사한 조성물의 사용은 그러나 다양한 난관들이 수반된다.

[0673] 나아가, 알려져 있는 오일을 기본으로 하는 시스템의 좋은 맛은 문제가 있는 것으로 판명되었다. 몇 약제들의 공지된 드링크-용액의 맛은 특히 불쾌하다. 적당히 향미가 된 드링크로 혼합하는 것이 예를 들어, 초콜렛 드링크 제형, 모두가 수용할 수 있을 정도에서 보통의 치료를 가능하게 하기 위해 일반적으로 복용에 앞서 높은 희석도로 즉시 행해진다. 오일-기본 시스템의 사용은 또한 자체 본질적으로 원하지 않는, 특히 소아 투여가 예측

되는 곳에서, 높은 에탄올 농도의 사용을 요구하고 있다. 또한, 에탄올의 증발은 예를 들어, 캡슐로부터(많은 부분에서 사용되는 것으로, 좋은 맛의 문제를 해결하기 위한 것이며, 논의된 것 또는 다른 제형으로서이다(예를 들어, 개봉될 때)) 약제 침강의 진전을 가져온다. 그러한 조성물이 예를 들어, 연질 젤라틴 캡슐화 제형으로 제시된 경우, 이 특정한 어려움은 기밀(air-tight) 성분으로, 예를 들어, 기밀 투명 팩 또는 알루미늄 호일 블리스터 팩, 캡슐화된 상품의 패키징을 필요로 한다. 이것은 순차적으로 상품을 벌키하면서 생산 비용은 더 비싸게 제조한다. 추가적으로, 상기 언급된 제형의 보관적 특징들은 아직 이상적인 것에서는 동떨어져 있다.

[0674] 여기서 설명된 거대고리 분자 면역억제제들을 위한 현존하는 경구 투여 시스템을 사용하여 얻어진 생체이용률의 수준도 또한 낮고, 치료 과정 중에 개체들 사이, 개개 환자의 유형들에서, 그리고 심지어 단일 개체들에서 각기 다른 시간들의 광범위한 편차를 나타낸다. 문헌에 있는 보고서들에서 현재 시판 중인 거대고리 분자 면역억제제 드링크 용액을 사용하는 현재 시행되고 있는 치료법은 단지 약 30%의 평균 절대 생체이용률을 제공하고 있음을 알 수 있는데, 개체 군들 사이에서의 두드러진 편차가 있다. 예를 들어, 간(상대적으로 낮은 생체이용률)과 골수(상대적으로 높은 생체이용률) 이식술을 받은 인간들 사이의 편차이다. 피검체들 사이의 보고된 생체이용률에서의 편차는 몇몇 환자들의 1 또는 몇 퍼센트에서 또 다른 환자들의 90% 또는 그 이상에 이르기까지 변화한다. 이미 명시된 대로, 시간과 함께 개개의 생체이용률에서의 두드러지는 변화가 빈번히 관찰된다. 따라서, 환자들에게서 여기서 보여진 많은 약제들의 일관되고 높은 생체이용률에 대한 필요성이 있게 된다.

[0675] 또한 그런 투여 제형들의 사용은 필요한 환자의 투약에서의 극심한 편차에 의해 특징 지워진다. 효과적인 치료법을 수행하기 위해, 약제 혈액 농도 또는 약제 혈청 농도는 특정한 범위 이내에 유지되어야 한다. 이러한 요구되는 범위는 순차적으로, 치료 중인 특정한 질병에 의존적으로 변화할 수 있는데, 예를 들어 치료법이 장기 이식 거부반응을 예방할 수 있는지 여부와 또는 자가면역 질환 또는 그 질병들의 제어를 위한 것인지의 여부, 그리고 대체적인 거대고리 분자 면역억제제 치료법이 화학식 a-d의 치료법의 거대고리 분자 면역억제제들 중 어떤 것에 부수적으로 사용될지 또는 아닐 지의 여부에 의존적이다. 기존의 투여 제형으로 얻어진 생체이용률에서의 넓은 편차 때문에, 요구되는 혈청 농도를 얻는 것이 필요한 하루 투여량들은 개체와 개체 사이에서 그리고 심지어 단일 개체에 대해서도 상당히 변화가 클 것이다. 이러한 이유 때문에, 거대고리 분자 면역억제제 치료를 받고 있는 환자의 혈액/혈청 농도를 주기적이고 빈번한 간격으로 모니터링하는 것이 필요할 것이다. 혈액/혈청 농도를 모니터링하는 것은 평상시에 정기적으로 수행되어야 한다. 일반적으로 RIA(방사면역 측정법) 또는 그와 동등한 효과의 면역실험 기술, 예를 들어 단일클론 항체(monoclonal antibody)을 기초로 한 기술을 사용하여 수행된다. 이것은 불가피하게 시간 소모적이고 불편한 일이며 치료법의 전체적 비용에 실제적으로 추가된다.

[0676] 또한 적용 가능한 투여 시스템들을 이용하여 얻어진 여기서 설명된 거대고리 분자 면역억제제들의 혈액/혈청 농도는 피크(peak) 농도와 트로프(trough) 농도들 사이에서 극심한 편차를 보이는 경우도 있다. 그것은 각 환자들에 대한 것이고, 개개인의 투약 중에 각 투여 사이에서 혈액 중 유효한 거대고리 분자 면역억제제 농도는 광범위하게 변화한다.

[0677] 또한 거대고리 분자 면역억제제들을 주사 투약을 위한 수용성 제형으로 제공할 필요성이 있다. 거대고리 분자 면역억제제들의 현재 제형들에서 사용되는 Cremaphore L(CreL)은 카스터 오일(castor oil)의 폴리옥시에틸레이트 유도체이고 독성이 있는 운송체라는 사실은 잘 공지된 사실이다. 카스터 오일 성분 때문에 과민반응의 많은 사례들이 있어 왔다. 현재, 거대고리 분자 면역억제제들의 물에 대한 용해도가 낮기 때문에 이들 약제들을 수성 용액에서 요구되는 농도가 될 수 있도록 하는 제형은 없다.

[0678] 모든 이와 같이 매우 명백한 실제적 어려움들 이상으로, 이미 언급된 원하지 않는 부가적 반응들의 발생이 있는데, 적용 가능한 경구 투여 제형들을 사용하면서 관찰된다.

[0679] 이들 다양한 문제점들을 해결하기 위한 몇 가지 제안들이 이 기술에서 제시되어왔는데, 고체화 액체 양쪽 모두의 경구 투여 제형을 포함한다. 그러나 여전히 남아있는 우선되는 어려움은 거대고리 분자 면역억제제들이 본래 수성 매체에서 불용성인 것인데, 그 성질에 의하여 충분히 높은 농도로 거대고리 분자 면역억제제들을 함유할 수 있는 투여 제형의 사용이 방지된다. 그 제형은 편리한 사용이 가능하지만 그러면서도 생체이용률의 측면에서 요구되는 기준치에 부합할 수 있도록, 예를 들어, 위장 또는 장관의 내강으로부터의 효과적 흡수와 일관되고 적절히 높은 혈액/혈청 농도의 획득이 가능하도록 하는 제형이다.

[0680] 이들 거대고리 분자 면역억제제들을 경구 투여하는 것에 관련해서 마주하게 되는 특정한 어려움들은 상대적으로 덜 심하거나 또는 위험하게 할 수 있는 질환의 질병을 치료하는 거대고리 분자 면역억제제 요법의 사용에서 불가피하게 제한을 두게 한다는 것이다. 이런 관점에서 어려움이 있는 특정한 부분은 자가면역질환들과 피부에 영향을 미치는 다른 질병들, 예를 들어 아토피성 피부염과 건선의 치료에서 거대고리 분자 면역억제제 요법의 도

입이었는데, 이 기술에서 광범위하게 제시된 대로, 발모 자극 용도로서, 예를 들어 고령 또는 질환이 원인인 원형탈모증의 치료에서 사용되는 것이다.

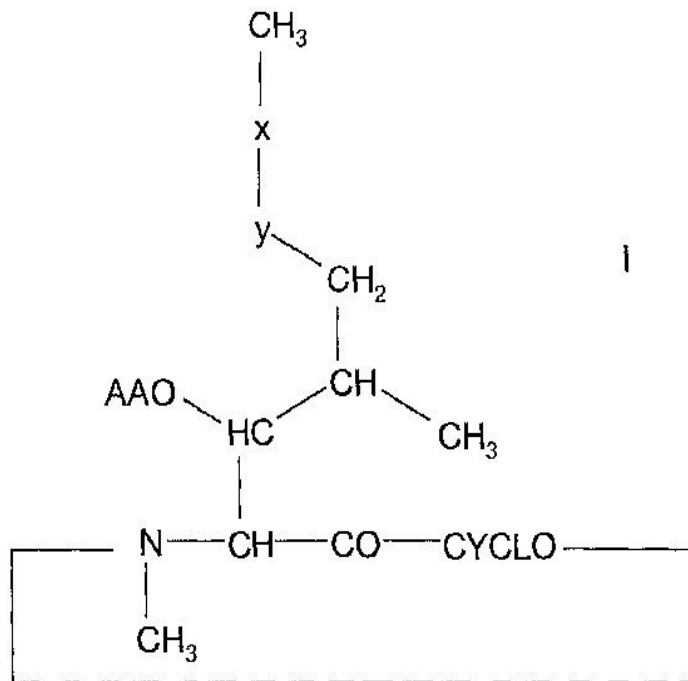
[0681] 따라서 경구용 거대고리 분자 면역억제제 요법은 그 약제가 예를 들어, 건선을 앓고 있는 환자들에게 상당한 잠재적 이익을 준다는 것을 보여주는 반면, 경구 요법에 따르는 부작용의 위험이 있어서 보편적 사용을 막게 된다. 다양한 제안들이 거대고리 분자 면역억제제의 적용에 대해서, 예를 들어, 이 기술에서 제시되어 왔는데, 국소적 제형으로의 시클로스포린과 많은 국소적 전달 시스템들이 설명되어 왔다. 그러나, 국소적 적용에서 여러 시도들은 두드러지게 효과적인 요법을 제공하지 못했다.

[0682] 그러나, 본 발명은 상기 기술된 문제점들을 극복한다. 더 구체적으로, 본 발명의 일실시예는 수성 용액들에서 그 용해도를 현저하게 향상시키는 거대고리 분자 면역억제제의 프로드럭에 관한 것으로, 그에 의하여 용액으로 투여될 때 에탄올 또는 카스터 오일과 같은 담체를 사용할 필요가 없어진다. 게다가, 거대고리 분자 면역억제제들의 프로드럭들은, 본 발명에 따라서, 선행하는 이 기술에서의 제형들이 갖는 부작용을 나타내지 않는다. 나아가, 본 발명자는 본 발명의 거대고리 분자 면역억제제 프로드럭들이 환자에게 프로드럭의 형태로 투여했을 때, 경구적 흡수를 향상시키고, 그에 의해 그 생체이용률과 그 효능이 현저히 향상시킴을 밝혀내었다.

[0683] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 거대고리 분자 면역억제제의 프로드럭에 관한 것이다. 그 프로드럭은 시클로스포린, 시로리무스, 타크로리무스의 측쇄 상에서 존재하는 유리 하이드록시기들 그리고 피메크로리무스 분자의 하이드록실기들 중의 하나에 에스테르화하는 아미노산을 포함한다.

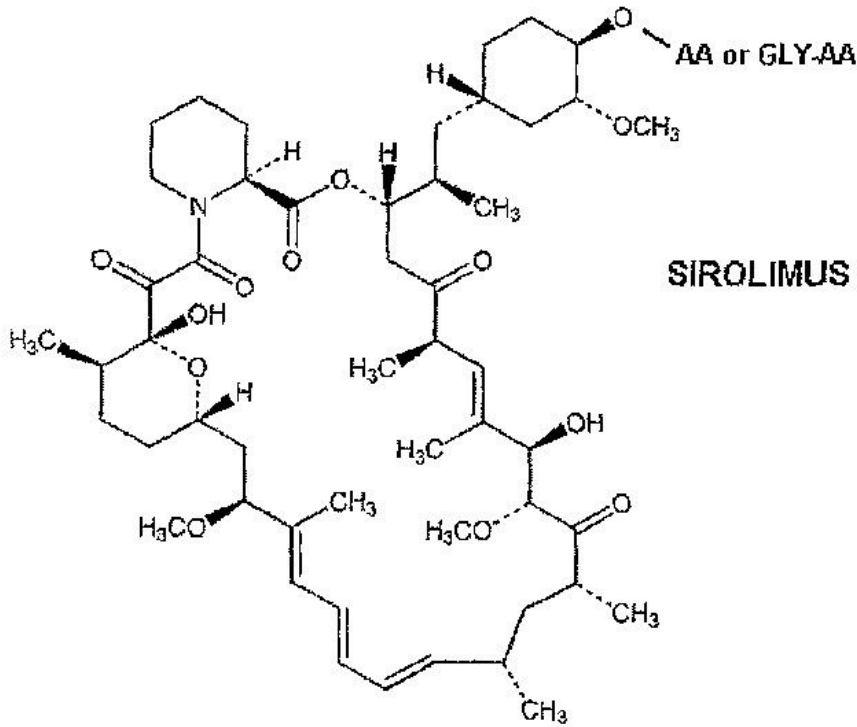
[0684] 예를 들어, 본 발명의 일 양태는 화학식(a)-(d)의 화합물들 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염들에 관한 것이다;

(a)



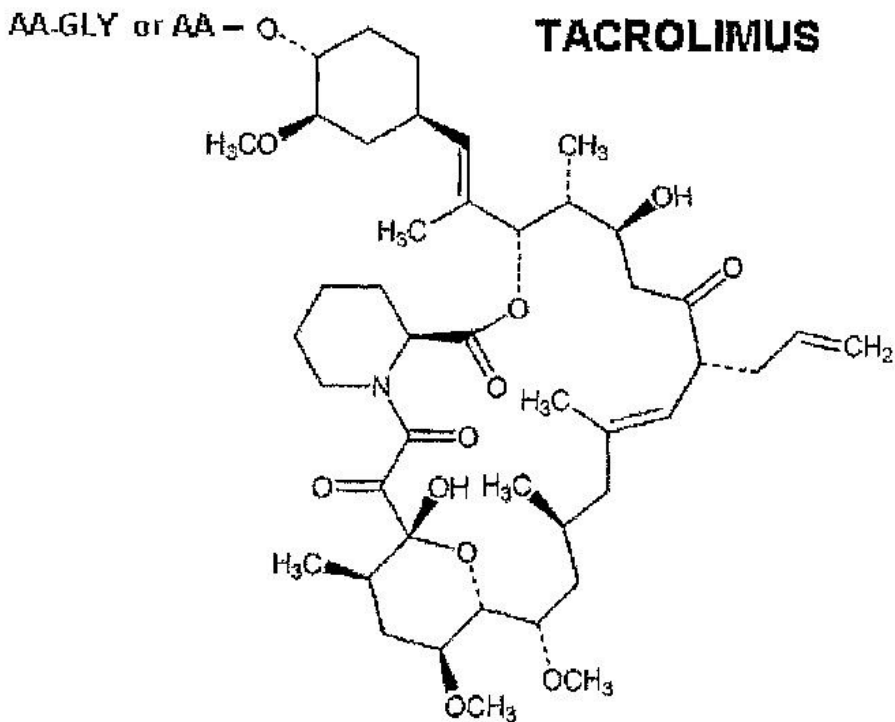
[0685]

(b)



[0686]

(c)



[0687]

[0688] 그 화학식에서 CYCLO는 시클로스포린 분자의 2-11 위치에서의 잔기들을 제시해준다; -x-y-는 CH=CH 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 이고, AA는 아미노산 또는 화학식 GLYAA의 디펩타이드(dipeptide)이다. 후자의 경우에, GLY는 글리신이고 AA는 어떤 한 아미노산이다. 디펩타이드 구조에서 AA는 스페이서(spacer)로서 글리신을 사용하는 OH기를 경유하는 그 약제에 부착된다. 글리신은 시클로스포린에 에스테르화하고, 그 다음 글리신은 글리신의 아미노기와 AA의 카르

복합산기를 사용하여 아마이드 결합을 하여 AA에 결합된다.

[0689] 본 발명은 또한 상기의 화학식 a-d 의 화합물들과 그의 약학적 담체의 치료적으로 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0690] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 거대고리 분자 면역억제형 치료법의 필요성이 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로서, 그 방법은 화학식 a-d 의 화합물들의 유효량을 언급된 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

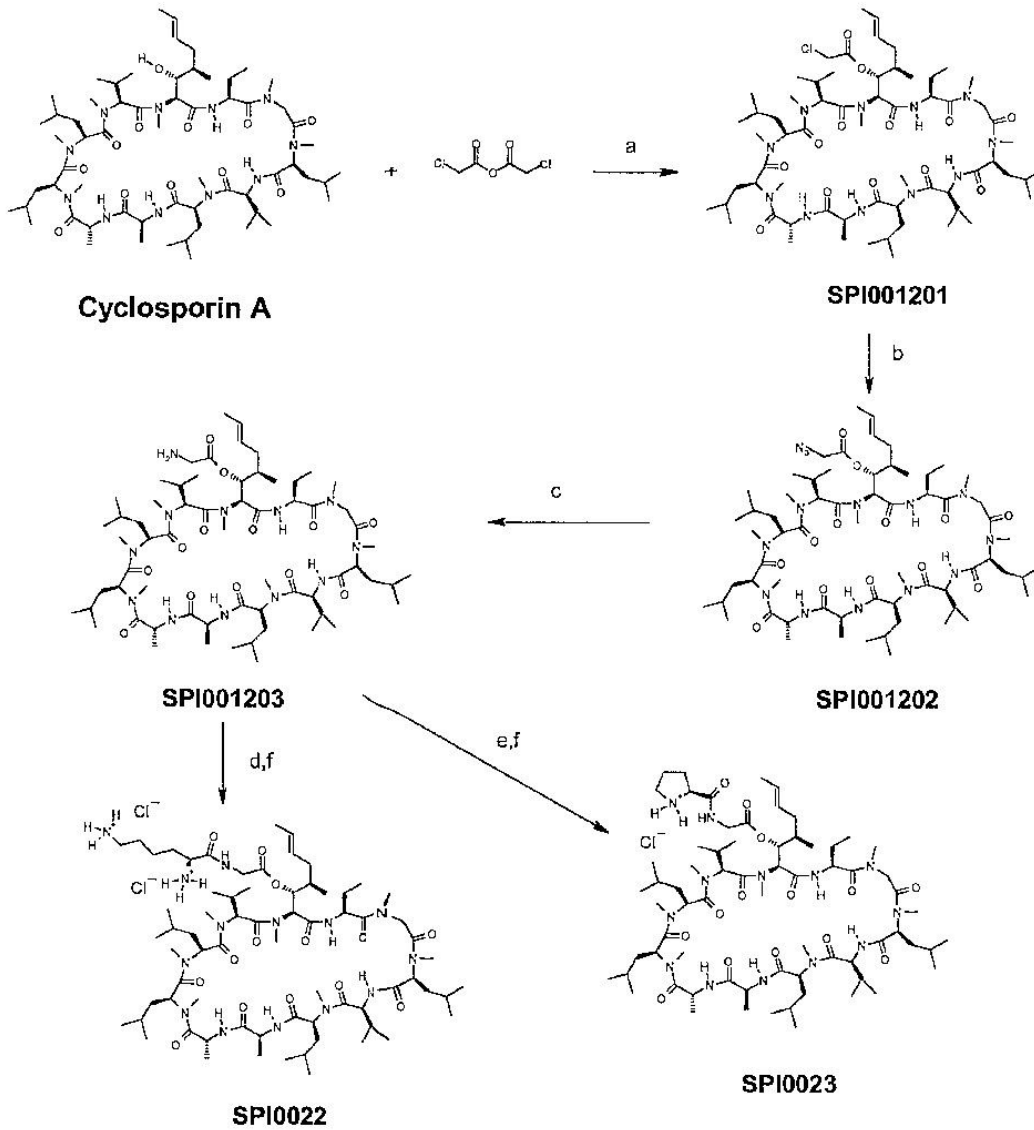
[0691] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 한 아미노산 또는 에스테르 형성 조건들 하에서 그 약제의 아실화된 유도체 (acylating derivative)를 갖는 화학식 b-d에서 특정화된 하이드록실 기능성들 뿐만 아니라 시클로스포린 분자의 위치 1에서의 MeBmt 부분의 하이드록시 작용기와 반응하는 것이거나, 또는 간단한 아미노산 또는 AA를 스페이서로서 글리신을 사용하여 약제에 부착시키고 그 약제의 생성물을 분리시키는 디펩타이드 구조를 사용하는 것을 포함하는 수성 용액에서 거대고리 분자 면역억제제의 용해도를 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0692] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 아미노산 또는 에스테르 형성 조건들 하에서 그 약제의 아실화된 유도체 (acylating derivative)를 갖는 화학식 b-d에서 특정화된 하이드록실 기능성들 뿐만 아니라, 시클로스포린 분자의 위치 1에서의 MeBmt 부분의 하이드록시 작용기와 반응하는 것이거나, 간단한 아미노산 또는 AA를 스페이서로서 글리신을 사용하여 약제에 부착시키고 그 약제의 생성물을 분리시켜서, 환자에게 언급된 생성물을 투여하고, 디펩타이드 구조를 사용하는 것을 포함하는 것으로서, 환자에게 투여할 때 거대고리 분자 면역억제제의 생체이용률을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

[0693] **개요:**

[0694] 시클로스포린 A의 N-(L-프롤린)-글리신과 N-(L-리신)-글리신 에스테르들의 합성을 위한 과정은 합성 순서 부분에서 개요가 설명될 것이다. 이 계획들은 예시적 사례들이고, 그 외 다른 아미노산들에게 동일하게 적용할 수 있다. 그 완전한 과정과 분석적 데이터는 실험 부분에서 제공될 것이다. 시클로스포린 A(15 g)는 무수 피리딘 중에서 클로로아세트 안하이드라이드(chloroacetic anhydride)(4 당량)과 결합되었다. 그 실험은 시클로스포린 A의 클로로아세트 에스테르를 좋은 수율로 생산하였다(SPI001201, 14 g, 88% 수율). 클로로아세트 에스테르(10.1 g)는 그 후 시클로스포린 A의 아지도아세트 에스테르(SPI001202, 9.9 g, 97% 수율)를 생성시키기 위하여 DMF중에서 나트륨 아자이드(sodium azide)로 처리되었다. 아지도아세트 에스테르(azidoacetate)(9.8 g)는 시클로스포린 A의 글리신 에스테르 (8.54 g, 89% 수율)를 제조하기 위하여 틴 클로라이드(tin chloride)(9 g)로 환원되었다. 시클로스포린 A의 글리신 에스테르(SPI001203)는 그 다음 결합 제재로서 EDC를 사용하여 boc-L-프롤린 또는 Boc-L-리신 둘 중 하나의 2배를 초과하는 양으로 결합하였다. 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제 과정 후에, 그 boc 보호기들은 디에틸 에테르에서 2M 염산으로 처리하여 낮은 온도 5 °C에서 시클로스포린 A의 디펩타이드 에스테르들로부터 제거되었다. 시클로스포린 A의 L-글리신 에스테르 염은 더 추가적인 정제 과정을 필요로 하지 않았고 그 다음 건조되었다. 시클로스포린 A의 L-프롤린 글리신 에스테르 염은 정제 과정을 필요로 한다. 그 염은 중탄산나트륨으로 유리-염(free-base)으로 전환되었고 실리카겔을 통과하여 정제되었다(아세톤으로 용리하면서). 그 염은 그 다음 희석된 무수 염산으로 낮은 온도에서 형성되었고 그 다음 건조되었다.

[0695] 합성 순서:



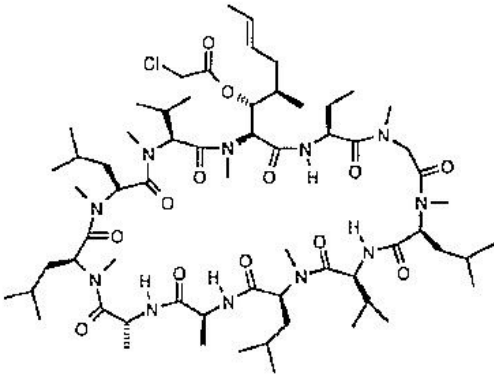
[0696]

[0697] 시클로스포린 A의 N-(L-프롤린)-글리신과 N-(L-리신)-글리신 에스테르들의 합성: a) 피리딘 ; b) NaN<sub>3</sub>, DMF; c) SnCl<sub>2</sub>, 메탄올; d) boc-L-리신, EDC; e) boc-L-프롤린, EDC; f) HCl, Et<sub>2</sub>O.

[0698] 실험 부분:

[0699] SPI0022와 SPI0023는 배치들에서 수행되었다. 일반적으로 작은 규모의 실험이 처음에 수행되고 그 다음 더 큰 배치로서 수행되었다. 실험 부분에서 언급된 제재(Reagent)들은 Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매한 용매를 제외하고, Aldrich, Acros 또는 Bachem에서 얻을 수 있는 가장 높은 순도로 구매하였다. 이들 과정들에서 사용된 시클로스포린 A(USP 등급)는 Signature Pharmaceuticals, Inc에 의해 제공되었다.

[0700] 1) SPI001201



[0701]

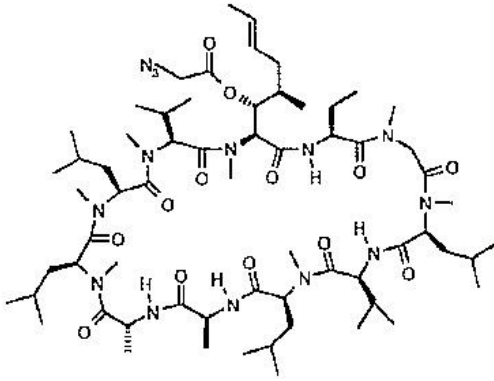
[0702] 시클로스포린 A(15.01 g, 0.0124 moles)는, 실온에서, 아르곤 분위기 조건으로, 무수 피리딘(35 mL)에 용해되었다. 그 용액은 얼음/물 배치에서 5 °C 냉각되었고, 클로로아세트 무수물(9.10 g, 0.053 moles)이 첨가되었다. 10분 동안 교반한 후에, 그 얼음조가 제거되었고, 그 용액은 아르곤 분위기 조건하에 실온에서 17시간 동안 교반되었다. 17시간 후에, 디에틸에테르(200 mL)가 첨가되었다. 그 에테르는 물(2x100 mL)로 세척되었고, 황산 나트륨(10 g) 위에서 1시간 동안 건조되었다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 남아 있는 황색 폼은 고압 진공 조건 하에서(실온에서 1시간) 건조되었고, 실리카 겔(200 g) 상에서 헵탄/에틸 아세테이트 (2:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 분획들을 함유하는 생성물을 혼합하고 농축시킨 후에, 그 남아 있는 옅은 황색 폼(14.8 g)은 가열된 디에틸 에테르(140 mL)에 의한 결정화 반응을 통해 마지막으로 정제되었다. 냉각 과정(-10 °C, 2 시간), 여과 과정, 그리고 고압 진공 조건 하에서 건조 후에, 그 과정은 시클로스포린 A의 클로로아세테이트 에스테르 SPI001201(14.0 g, 88.3% 수율)를 백색 고체로 생성하였다.

[0703] 시클로스포린 A 클로로아세테이트 에스테르:

[0704] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.50 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 7.46 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.35-4.52 (m, 15 H), 4.37 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.12 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 3.89 (d, 1H, J = 14.7 Hz), 3.45-3.0 (m, 15 H), 2.8-2.5 (m, 6H), 2.5-1.5 (m, 16H), 1.5-0.7 (m, 53 H).

[0705] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.78, 173.37, 172.86, 172.61, 171.28, 171.18, 170.91, 170.79, 168.78, 167.64, 167.18, 128.77, 126.68, 75.46, 65.95, 58.89, 57.47, 55.80, 55.31, 54.86, 54.34, 50.19, 48.91, 48.35, 48.02, 44.80, 40.96, 39.44, 37.07, 35.93, 33.85, 33.25, 32.40, 31.74, 31.50, 30.38, 30.12, 29.82, 29.53, 25.13, 24.92, 24.78, 24.40, 23.99, 23.75, 22.85, 21.94, 21.41, 21.25, 20.84, 19.85, 18.79, 18.32, 17.89, 17.82, 15.46, 15.24, 10.08.

[0706] 2)SPI001202



[0707]

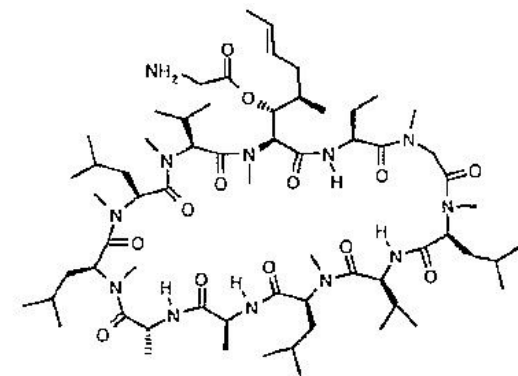
[0708] 시클로스포린 A의 클로로아세테이트 에스테르 SPI001201(10.10 g, 7.89 mmole)는 실온에서 무수 N,N-디메틸포름아미드(30 mL)에 용해되었다. 소듐 아자이드(2.15 g, 33.0 mmole)가 첨가되었다. 그 혼합물은 아르곤 분위기 조건하에, 실온에서, 암실에서 24시간 동안 교반되었다. 24시간 후에, 디에틸 에테르(150 mL)는 첨가되었고 그 침전물은 여과되었다. 그 에테르는 물(2x100 mL)로 세척되었고, 황산 나트륨(15 g) 위에서 30분 동안 건조되었다. 여과하고, 감압 하에서 농축한 후에, 그 남아 있는 백색 고체는 고압 진공 조건으로, 실온에서 1시간 동안 건조되었다. 그 실험은 cyclosporin A의 아지도아세테이트 에스테르(azidoacetate ester) SPI001202(9.90 g, 97% 수율)를 백색 고체로 생성시켰고, 더 이상의 정제 과정이 없이 사용되었다.

[0709] 시클로스포린 A의 아지도아세테이트 에스테르:

[0710]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.48 (d, 1H, J= 9.3 Hz), 7.95 (d, 1H, J= 6.9 Hz), 7.45 (d, 1H, J= 9.0 Hz), 7.39 (d, 1H, J= 7.8 Hz), 5.5-4.5 (m, 15 H), 4.31 (t, 1H, J= 6.6 Hz), 4.04 (d, 1H, J= 17.3 Hz), 3.53 (d, 1H, J= 17.3Hz), 3.45-3.0 (m, 15 H), 2.8-2.5 (m, 6H), 2.5-1.5 (m, 16H), 1.5-0.7 (m, 53 H).

[0711]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 173.76, 173.32, 172.82, 172.53, 171.13, 170.89, 170.76, 170.69, 169.70, 168.20, 167.49, 128.63, 126.61, 74.96, 58.91, 57.39, 55.56, 55.21, 54.80, 54.23, 50.14, 48.99, 48.23, 48.24, 47.93, 44.71, 40.89, 39.33, 39.22, 37.02, 35.83, 33.81, 32.96, 32.31, 31.67, 31.42, 30.31, 30.09, 29.76, 29.47, 25.08, 24.92, 24.84, 24.67, 24.51, 24.40, 23.94, 23.82, 23.71, 21.85, 21.33, 21.25, 20.82, 19.79, 18.71, 18.25, 17.92, 17.81, 15.17, 10.03.

[0712] 3)SPI001203



[0713]

[0714] 시클로스포린 A의 아지도아세테이트 에스테르 SPI001202(9.80 g, 7.62 mmole)는 실온에서 메탄올(250 mL)에 용

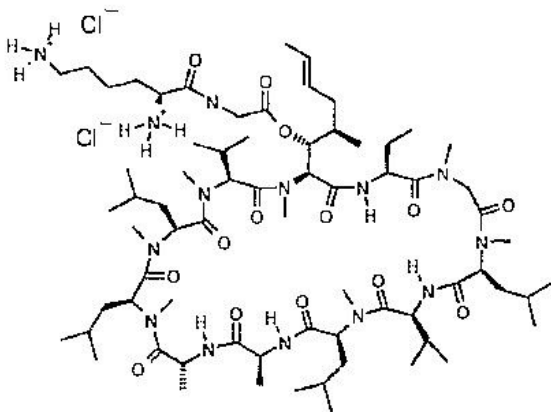
해되었다. 물(40 mL)이 첨가되었고, 티(II) 클로라이드(5 g, 26.3 mmole)도 그 다음 이어졌다. 티(II) 클로라이드(4 g, 21.0 mmole)가 추가적 양으로 첨가되었을 때, 그 용액은 실온에서 1시간 동안 교반될 수 있도록 하였다. 그 용액은 실온에서 2시간 동안 추가적으로 교반될 수 있도록 하였다. 수산화 암모늄(ammonium hydroxide)(40 mL, 29%)을 함유한 물(200ml)이 첨가되었다. 여과 과정 후에, 그 용액은 감압 조건 하에서 농축되었다(200 mL가 될 때까지). 그 남아 있는 수성 용액은 에틸 아세테이트(2x200 mL)로 추출되었다. 에틸 아세테이트 분획들은 조합되었고, 황산나트륨(20 g) 상에서 건조되었고, 감압 하에서 여과되었고 그리고 농축되었다. 남아 있는 투명한 폼은 실리카겔(150 g) 상에서, 디클로로메탄/메탄올(20:1)로 용리시키면서, 여과되어서 정제되었다. 그 과정은 시클로스포린 A의 글리신 에스테르(8.54g, 89% 수율)를 투명하고, 고체인 폼으로 생성하였다.

[0715] 시클로스포린 A의 글리신 에스테르:

[0716]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.60 (d, 1H, J= 9.6 Hz), 8.06 (d, 1H, J= 6.9 Hz), 7.53 (d, 1H, J= 8.4 Hz), 7.51 (d, 1H, J= 6.6 Hz), 5.7-4.52 (m, 15 H), 4.41 (t, 1H, J= 6.9 Hz), 3.5-3.0 (m, 17 H), 2.82-2.5 (m, 8H), 2.5-1.5 (m, 16H), 1.5-0.7 (m, 53 H).

[0717]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =174.10, 173.67, 173.23, 172.72, 172.55, 171.18, 171.10, 170.73, 170.61, 169.68, 167.77, 128.82, 126.42, 73.83, 58.57, 57.32, 55.99, 55.20, 54.74, 54.31, 50.08, 48.82, 48.28, 47.90, 44.70, 43.81, 40.74, 39.33, 39.24, 37.02, 35.84, 33.72, 33.07, 32.39, 31.72, 31.41, 30.25, 29.98, 29.74, 29.51, 25.05, 24.81, 24.73, 24.54, 24.31, 23.91, 23.78, 23.68, 21.86, 21.33, 21.25, 20.68, 19.76, 18.74, 18.24, 17.94, 17.79, 15.18, 10.03.

[0718] 4) SPI0022



[0719]

[0720] 시클로스포린 A의 글리신 에스테르(SPI001203, 2.0 g, 1.59 mmole)가 Boc-L-리신(1.31 g, 3.78 mmole)과, EDC(0.75 g, 3.9 mmole)와 함께 아르곤 분위기 하에서 실온에서 무수 디클로로메탄 (25 mL)에 용해되었다. 차가운 황산수소칼륨(potassium hydrogen sulfate) 용액(1 g in 50mL water)으로 추출함에 의하여 Boc-L-리신은 디시클로헥실아민 염(dicyclohexylamine salt)(2.0 g in 50 mL ether)으로부터 제조되었고, 그 다음 냉각수(2x50 mL)에 의해 추출되었다. Boc-L-리신을 함유하는 에테르는 황산나트륨(5 g) 상에서 건조되었고, 여과되고, 감압 조건 하에서 농축되었으며, 그 다음 1시간 동안 실온에서, 고압 진공 하에서 건조되었다. DMAP의 몇 결정들이 EDC, Boc-L-리신, 그리고 시클로스포린 A의 글리신 에스테르의 혼합물에 첨가되었고 그 용액은 실온에서 4시간 동안 교반될 수 있도록 하였다. 디클로로메탄 용액은 DIUF 수(50ml), 5% 중탄산나트륨 용액(50ml), 그리고 DIUF 수(50ml)로 추출되었다. 황산나트륨(10 g) 상에서 건조 과정 후에, 그 디클로로메탄 용액은 여과되고 감압 조건 하에서 농축되었다. 그 남아 있는 백색 폼(3.01g)은 헵탄/아세톤(2:1)로 용리하면서 실리카 겔(50 g)을 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제되었다. 분획들을 함유한 생성물은 조합하고 감압 조건 하에서 농축시킨 후에, 고압 진공 조건 하에서 건조되었다. 그 정제되고 보호된 중간생성물(intermediate)(2.34g, 백색 고체,

92.8% 수율)이 아르곤 분위기 조건 하에서 플라스크 내로 방치되었고, 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 디에틸 에테르(20ml) 에 차가운 무수 2M 염산이 추가되고 그 다음 그 용액은 8시간 동안 5 °C에서 교반되었다. 그 혼합물은 천천히 밤새도록 실온으로 데워지도록 하였다. 총 20시간 동안 교반한 후에, 그 플라스크는 다시 30분 동안 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 그 생성물을 여과되고 1시간 동안 실온에서, 고압 진공 조건으로 건조되었고 그 다음 4시간 동안 50 °C에서 건조되었다. 그 실험은 시클로스포린 A의 N-(L-리신)-글리신 에스테르, 디하이드로 클로라이드 트리하이드레이트(dihydrochloride trihydrat) (SPI0022, 1.59 g, 73.9% 수율)를 백색 고체로서 생산하였다.

[0721]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , NMR 데이터는 프리 베이스(free base)이다):  $\delta$  = 8.58 (d, 1H, J= 9.3 Hz), 8.04 (d, 1H, J= 6 Hz), 7.80 (d, 1H, J= 6 Hz), 7.49 (d, 2H, J= 8.4 Hz), 5.70-4.6 (m, 17H), 4.41 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H, J= 17, 7.2 Hz), 3.67 (d, 1H, J= 17 Hz), 3.46 (s 3H), 3.4-2.8 (m, 16 H), 2.8-2.5 (m, 8H), 2.5-1.35 (m, 24H), 1.5-0.7 (m, 50 H).

[0722]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , NMR 데이터는 프리 베이스(free base)이다):  $\delta$  = 175.23, 173.77, 173.34, 172.75, 172.63, 171.34, 171.22, 170.94, 170.84, 170.91, 169.89, 169.70, 128.74, 126.67, 74.41, 58.82, 57.43, 55.91, 55.21, 54.81, 54.42, 50.17, 48.89, 48.31, 47.98, 44.78, 41.92, 40.82, 40.69, 39.44, 39.32, 27.19, 35.91, 34.88, 33.71, 33.25, 33.12, 32.44, 31.83, 31.50, 30.38, 30.06, 29.81, 29.55, 25.14, 24.90, 24.52, 24.43, 24.00, 23.76, 21.93, 21.42, 21.29, 20.81, 19.84, 18.82, 18.32, 17.96, 17.86, 15.21, 10.10.

[0723] CHN 분석:

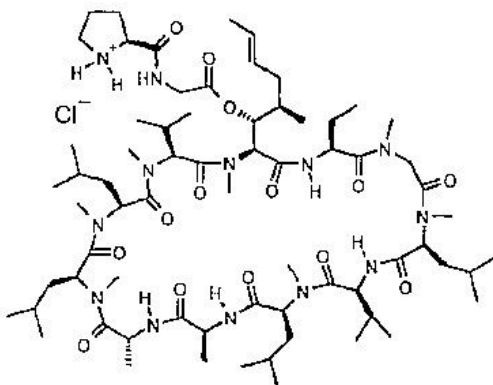
[0724]  $\text{C}_{70}\text{H}_{128}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_{15}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 에 대해 계산됨 : C 55.50, H 8.92 및 N 12.74 ; found: C 58.28, H 8.98 및 N 13.16.

[0725] HPLC 분석:

[0726] 99.60% 순도 ; r.t.= 14.763 min.; DIUF 수에서 80% 아세트나이트릴/20% 트리스 베이스(Tris base) ; 1 mL/min ; 60 C; 시너지 하이드로(Synergi Hydro) RP, 4u 컬럼 (serial # 163383-7), 4.6x250 mm ; 20 ul; UV=210nm.

[0727] 융점: 196.0-198 °C (교정되지 않음)

[0728] 5) SPI0023



[0729]

[0730] 시클로스포린 A의 글리신 에스테르(SPI001203, 7.50 g, 5.95 mmole)가 Boc-L-리신(2.56 g, 11.90 mmole)과, EDC(2.28 g, 11.9 mmole)와 함께 아르곤 분위기 하에서 실온에서 무수 디클로로메탄(50 mL)에 용해되었다.

DMAP의 몇 결정들이 EDC, Boc-L-리신, 그리고 시클로스포린 A의 글리신 에스테르의 혼합물에 첨가되었고 그 용액은 실온에서 3시간 동안 교반될 수 있도록 하였다. 디클로로메탄 용액은 DIUF 수(50ml), 5% 중탄산 나트륨 용액(2x50 mL), 그리고 DIUF 수(50ml)로 추출되었다. 황산나트륨(10 g) 상에서 건조 과정 후에, 그 디클로로메탄 용액은 여과되고 감압 조건 하에서 농축되었다. 그 남아 있는 백색 폼(9.50 g)은 헵탄/아세톤(2:1이었다가 그 다음 1:1로 이어짐)로 용리하면서 실리카 겔(150 g)을 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제되었다. 분획들을 함유한 생성물은 조합하고 감압 조건 하에서 농축시킨 후에, 고압 진공 조건 하에서 10분간 실온에서 건조되었다(7.94 g 백색 고체, 91.7% 수율). 그 정제되고 보호된 중간생성물(intermediate)(6.46 g)이 아르곤 분위기 조건 하에서 플라스크 내로 방치되었고, 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 디에틸 에테르(150ml) 에 차가운 무수 2M 염산이 추가되고 그 다음 그 용액은 8시간 동안 5 °C에서 교반되었다. 그 혼합물은 천천히 밤새도록 실온으로 데워지도록 하였다. 총 20시간 동안 교반한 후에, 그 플라스크는 다시 30분 동안 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 그 생성물을 여과되고 30분 동안 실온에서, 고압 진공 조건으로 건조되었다. 시클로스포린 A의 N-(L-프롤린)-글리신 에스테르, 하이드로클로라이드 (5.17 g, 84.6% 수율, 그리고 90% 순도 HPLC 사용에 의함)은 중탄산 나트륨(1 g)을 함유하고 있는 DIUF 수(25ml)에서 염을 용해시킴에 의하여 유리 염기로 전환되었다. 그 유리 염기는 디클로로메탄(3x25 mL)로 추출되었고, 황산나트륨(5 g) 상에서 건조 과정 후에, 여과되고 농축되었다. 그 남아 있는 황색을 띤 백색 고체(5 g)는 아세톤으로 용리하면서, 실리카겔(100 g)을 통과하여 여과함에 의하여 정제되었다. 분획들을 함유하는 그 생성물을 조합하고 감압 조건 하에서 농축시킨 후에, 30분 동안 실온에서, 고압 진공 조건으로 건조하였다. 그 염산염은 디에틸에테르(25 mL)에 유리 염기(3.8 g)을 용해시키고 그 용액에 헵탄(50 mL)에서 무수 2 M 염산(5 mL)를 첨가함으로써 재생성되었고, 얼음 물 수조에서 냉각되었다. 5 °C에서 20분 후에, 그 백색 고체는 여과되고 6시간 동안 실온에서, 고압 진공 조건으로 건조되었다. 그 실험은 시클로스포린 A의 N-(L-프롤린)-글리신 에스테르, 하이드로클로라이드(SPI0023, 3.8 g)을 백색 고체로서 생산하였다.

[0731]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 14.20 (br s, 2H), 8.62 (d, 1 H, J=10 Hz), 8.06 (d, 1H, J= 6.9 Hz), 7.61 (d, 1H, J= 8.1 Hz), 7.48 (d, 1H, J= 9 Hz), 5.70-5.50 (m, 3H), 5.40-4.60 (m, 12H), 4.37 (m, 1H), 4.20 (d, 1H, J= 18 Hz), 3.97 (d, 1H, J= 18 Hz), 3.70 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.23-3.08 (m, 12H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50-1.80 (m, 15H), 1.78-1.20 (m, 15H), 1.15-0.66 (m, 46H).

[0732]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 174.15, 173.49, 172.67, 172.59, 171.86, 171.20, 171.13, 171.02, 170.83, 169.68, 168.77, 167.55, 128.30, 127.10, 80.09, 75.58, 62.65, 59.35, 57.36, 55.53, 55.30, 54.78, 54.35, 53.60, 50.25, 50.09, 48.92, 48.18, 48.12, 44.62, 40.59, 40.02, 39.43, 39.30, 37.13, 35.88, 33.74, 33.07, 32.19, 32.01, 31.86, 31.50, 31.43, 30.43, 29.93, 29.72, 29.30, 29.16, 27.56, 26.04, 25.00, 24.86, 24.74, 24.39, 20.96, 19.81, 18.71, 18.26, 18.09, 17.85, 17.79, 15.09, 14.30, 10.00.

[0733] CHN 분석:  $\text{C}_{69}\text{H}_{122}\text{ClN}_{13}\text{O}_{14}$ 에 대해 계산됨 : C 59.48, H 8.83 및 N 13.07 ; found : C 59.84, H 9.02 및 N 12.65.

[0734] HPLC 분석: 99.59% 순도; r. t. = 10.613 min.; DIUF 수에서 85% 아세토나이트릴/15% 트리 베이스(Tris base); 1.2 mL/min; 60C; 시너지 하이드로(Synergi Hydro) RP, 4u 컬럼 (serial # 163383-7), 4.6x250 mm; 20 ul; UV= 210 nm.

[0735] 융점: 197.0-199 °C (교정되지 않음)

[0736] 본 발명의 거대고리 분자 면역억제제의 프로드럭들은 거대고리 분자 면역억제제가 정상적으로 사용되고 있는 질환들 또는 질병들의 치료에 효과적이다. 여기서 개시된 프로드럭들은 활성 화합물을 방출시키기 위하여 인체 내에서 변형되고 그 프로드럭들 개개와 연관되어 있는 생물약학적 그리고 약동학적 장벽들을 감소시키거나 또는 제거함으로써 거대고리 분자 면역억제제의 치료적인 장점들을 향상시킨다. 그러나, 이들 프로드럭들 자체는 포

유류들에서 어떤 활성 약제를 방출시킴이 없이 충분한 활성도를 가질 것이라는 사실이 유념되어야 한다. 그 프로드럭들이 시클로스포린 또는 다른 거대고리 분자 면역억제제 보다 물에서 더 가용성이므로, 아마도 독성을 띠거나 또는 원하지 않는 부가적 반응들이 생기게 할 수 있는 알코올 또는 카스터 오일과 같은 담체 운송체와 관련되어야 할 필요가 없다. 게다가, 거대고리 분자 면역억제제의 프로드럭들을 함유하는 경구용 제형들은 혈액 속으로 흡수되고 상당히 효과적이다.

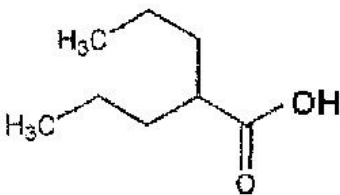
[0737] 따라서, 본 발명의 시클로스포린의 프로드럭은 현존하는 약제들의 생물약학적 그리고 약동학적 장벽들을 제거함으로써 치료적인 장점들을 향상시킨다.

[0738] 나아가, 그 프로드럭들은 용이하게 그리고 현재 시판되고 있는 제제들을 사용하여 쉽게 높은 수율로 합성된다.

[0739]

[0740] **VI. 벨프로산(Valproic Acid) 에스테르들**

[0741] 벨프로산(2-프로필펜탄산)(2-Propylpentanoic acid)은 항경련약제로서 광범위하게 사용되고 있는 약으로서, 간질(epilepsy)에 유용한 저 분자량의 카르복실산 유도체이고 또한 편두통을 완화시키기 위한 뇌에서의 혈관확장 효과를 갖는다. 이 약제는 인간에게서 간질의 에피소드(episode)를 조절하기 위해서 경구로 투여되고 있고 또한 편두통과 연관된 극심한 통증을 경감시킨다.



[0742]

[0743] 벨프로산은 매우 많은 수의 치료적 적용들을 갖는 것으로 보여져 왔는데, 상당히 변화가 많고 다소 놀랍기도 한데, 예를 들어, 간질과 편두통의 치료에서 그 효능에 추가적으로, 어떤 정신과적 질환들의 치료에도 효과가 있는 것으로 보여지고 있는데, 양극성 장애(bipolar disorder), 정서적 안정화, 공격성 제어, 인격 장애에서 충동성, 치매에서의 동요와 같은 것들에 그러하고, 외상 후 스트레스 장애(post traumatic stress disorder) (PTSD)의 치료에서 보조적 요법으로서 사용되어 왔다.

[0744] **작용 기전:**

[0745] 수년 동안 간질의 치료에 사용되고 있었음에도 불구하고, 벨프로산의 정확한 작용 기전은 아직 알려지지 않고 있다. 벨프로산은 그 뇌에서의 감마-아미노 부틸산(gamma-amino 부틸산)(GABA)의 농도를 증가시킴으로써 그 작용을 발휘하는 것으로 주장되어 왔다. 감마-아미노 부틸산은 신경전달 물질(neurotransmitter)로서, 또 다른 신경들과 소통하기 위해서 신경들이 사용하는 화학물질이다.

[0746] 벨프로산은 청소년기 또는 성년 초기에서 시작된 소아 Janz 간대성 간질(myoclonic epilepsy of Janz)을 포함하고 있는 일반화된 긴장-간대성 발작(tonic-clonic seizures)이 있거나 또는 없는, 간대성 간질(myoclonic epilepsy)의 치료에서 선택하는 약제이다. 광과민성 간대성 근경련은 보통 쉽게 조절된다. 벨프로에이트(Valproate)도 또한 양성 간대성 간질(benign myoclonic epilepsy)과 무산소증 후 간대성근경련(postanoxic myoclonus)의 치료에 효과적이고, 클로나제팜(clonazepam)과 함께, 긴장-간대성 발작에 의해 특징지어지는 심한 발전성 간대성 간질(progressive myoclonic epilepsy)에도 효과적이다. 또한 어떤 자극-민감성(반사, 놀람) 간질들에서도 바람직할 것이다.

[0747] 벨프로에이트는 소아성 경련(infantile spasms)에 효과적일 수 있다; 경련이 과혈당 또는 다른 기초적인 대사성(미토콘드리아의) 이상(metabolic (mitochondrial) abnormalities)이 원인이 되어 오게 된 소아에서는 상대적으로 모순된다. 일반적으로, 레녹스-가스토트 증후군(Lennox-Gastaut syndrome)을 갖는 환자들에게서 이완성(atonic)과 무동성(akinetic) 발작을 제어하기가 어렵지만, 벨프로에이트는 혼합된 발작 유형의 치료에서 선택할 수 있는 약제이다. 이 약제가 모든 다른 항간질 약제에 저항력이 있는 몇 환자들에서 유용하였으므로, 그것

은 발작 유형에 관계 없이 거의 모든 무반응 환자들에게서 시도를 보증할 수 있을 것이다.

[0748] 벨프로에이트의 유용성에도 불구하고, 간독성(hepatotoxicity)은 치명적일 수 있다, 그러나 그것은 특이체질적인 것이고 일상적으로 간 효소들을 모니터링함으로써 예방될 수 있다. 간독성은 매우 어린 소아에게서 일어나고, 다중 항경련제를 투여 받는 인간들에게서 가장 흔하다. 벨프로에이트-유도성 혈구감소증들은 투여량-관계성일 것이고 치료 중에 완전한 혈구 수를 모니터링하는 것을 보증할 것이다.

[0749] 간 기능 테스트 이상이 없이 과암모니아혈증(hyperammonemia)을 갖는 뇌질환(Encephalopathy )이 일어날 수 있다. 임신 첫 달 짜인 여성들은 신경관 결함(neural tube defect)에 대한 위험에 처해 있다.

[0750] 벨프로산은 특징적 냄새를 갖는 저 분자량 액체이다. 경구로 복용할 때 그 약제는 불쾌한 맛을 갖고 있고 입과 목을 심하게 자극할 수 있다. 경구 투여에 대해 편리한 고체 투여 제형 속으로 벨프로산을 전환하기 위하여, 카르복실산을 갖는 공유 결합과 이온 결합을 갖는 많은 유도체들이 만들어져 왔다. 벨프로산의 간단한 소듐 염은 고체로서 이용 가능한 벨프로에이트 소듐이 된다. 그러나, 디발프로엑스 소듐(Divalproex sodium)으로 알려져 있는 안정한 배위 복합체는 소듐 한 원자를 갖는 벨프로산의 2 분자들의 부분적 중성화(neutralization)에 의해 형성되었다. 이 생산물은 Depakote®이라는 브랜드명으로 미국에서 Abbott Laboratories에 의해 시판되고 있는 가장 광범위하게 사용 가능한 벨프로산 헤미 염(Valproic acid hemi salt)이다. Depakote®은 또한 경구 투여를 위한 지연된 방출 제형에서 사용 가능한 것이다.

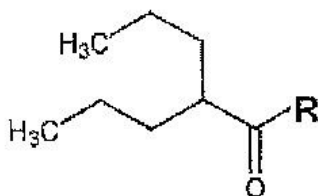
[0751] 벨프로산의 중대한 단점은 액체 제형으로 그 약제는 투여하기가 어렵다는 것이다. 나아가, 벨프로산의 다른 제형으로의 투여는 원하는 생체이용률을 일관되게 생산할 수 없다. 예를 들어, 벨프로산로부터의 벨프로에이트, 그것의 나트륨 염, Divalproex®, 그리고 그 약제들의 지연된 방출 제형의 전체적 생체이용률이 상당히 보완적이지 않다는 것이다. 벨프로산의 혈장 프로파일을 계속해서 모니터링하는 것이 필수적이므로, 제형에서의 변화들 때문에 혈장 농도에서의 어떤 변화는 전체적 치료 결과에 역행하는 효과를 줄 수 있다.

[0752] 치료적 효과를 개선하고 혈액 프로파일을 일관되게 하고, 약학적으로 정연한 제형들을 개발하고, 그리고 초회 통과 대사를 감소시키기 위하여, 본 발명은 상기 기술된 어려움의 몇 가지를 극복하는 벨프로산의 프로드럭들을 논의한다.

[0753] 현재까지는 해로운 부작용들이 없는 벨프로산을 전달할 수 있는 현재 시판 중인 약학적 제형이 없었다. 본 발명은 그러나, 해로운 부작용들이 없고 값비싼 첨가제들의 필요가 없고, 그리고 부형제의 필요가 없이 인체에서 지속적으로 벨프로산을 전달하기 위해 적절한 벨프로산의 수용성이고 무독성인 유도체들을 많이 생성하였다.

[0754] 따라서, 본 발명은 벨프로산의 프로드럭의 한 분류에 관한 것이다. 그 프로드럭은 벨프로산 분자들 상에 존재하는 유리 카르복실기에 에스테르화된 아미노산의 하이드록실기를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 아미노산의 아민기는 아마이드 결합을 형성하기 위하여 COOH 기와 반응한다.

[0755] 보다 구체적으로는, 본 발명의 일실시예는 아래 화학식의 화합물들 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염들에 관한 것으로서;



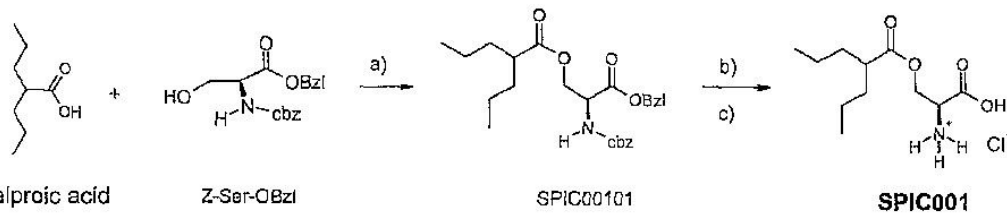
[0756]

- [0757] 여기서 상기 화학식에서 R은 NH-AA 또는 O-AA 중 하나이고, AA는 아미노산이며, 아민기 또는 하이드록실기 중 하나는 벨프로산의 카르복실산기와 반응한다.
- [0758] 본 발명은 또한 다양한 상기의 벨프로산 프로드럭들과 그의 약학적 담체의 치료적으로 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0759] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 벨프로산 요법의 필요성이 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 그 방법은 벨프로산의 유효량을 상기의 환자에게 투여하는 것을 포함한다. .
- [0760] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 아미노산의 아민기 또는 하이드록실 작용기 중 하나와 벨프로산의 카르복실 작용기와 반응시키고 그들의 생성물들을 분리시킴으로써 액체의 벨프로산을 고체 분말로 전환하는 방법에 관한 것이다.
- [0761] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 실제로 그리고 치료학적으로 효과적인 수단인 방법에 관한 것으로, 이다. 잠재적인 초회 통과 대사를 감소시키거나 또는 제거하고, 그들에 의해 그 프로드럭을 환자에게 투여함으로써 지속적인 치료적 효과를 개선시키는 것이고, 그 프로드럭은 각각 에스테르 또는 아마이드 공유 결합을 형성하기 위해 벨프로산 분자의 카르복실산 작용기를 선별된 아미노산들의 아민기 작용기 또는 하이드록실 작용기를 반응시키고 그들의 생성물들을 분리시켜서 그 환자에게 상기의 생성물을 투여하는 것을 포함하는 것을 포함한다.
- [0762] 자연적으로 생겨난 전환되지 않은 아미노산들이 벨프로산에 에스테르화 될 때, 그 결과로 생성된 프로드럭들이 약학적으로 정연한 자유 흐름(free flowing) 분말들이고, 인체 속으로 급속히 흡수되며, 인체에서 쪼개지면서 무독성 아미노산들을 방출하며 독성이 있는 유화제, 첨가제들 그리고 다른 부형제들 중 아무 것도 요구하지 않는다는 사실이 밝혀졌다.
- [0763] 나아가, 본 발명은 또한 약제들을 생산했는데, 그것들은 본 발명의 벨프로산의 프로드럭들이며; 그 약제들은 아주 효과적인 항-간질약들이고 것처럼 손상되지 않은 채로의 효과를 보여주고 있었다. 따라서 현 아미노산 프로드럭들은 효과적인 항-간질약이고 수많은 정신과적 질환들의 치료에 유용하며 유효 모체 약제를 방출함이 없이 그와 같은 포텐셜을 나타낸다.
- [0764] 벨프로산 프로드럭의 대강의 농도(bulk density)는 그에 상응하는 소뿔 염들보다 매우 높으며, 그 약제들은 큰 중량의 정제들과 캡슐들을 압착하는 데 적당하다. 나아가, 그들 약제는 쓴 맛이나 벨프로산의 이상한 냄새를 나타내지 않는다.
- [0765] 본 발명의 프로드럭들이 산성 작용을 소유하는 것에 책임이 있는 카르복실산기의 블로킹 때문에 그런 작용을 가지지 않아도 되는데, 한편, 프로드럭들은 벨프로산의 방출함이 없이 또는 방출하면서 효과적인 항-간질약들이나 것이 보여지고 있다. 그러나, 상기된 모든 벨프로산 프로드럭들은 생체 내 실험에서 모든 그 약제들의 약학적이고 정신작용성 성질들을 갖는 유효한 약제로서 방출된다.
- [0766] 벨프로산 프로드럭은 명백하게 벨프로산의 많은 장점, 예를 들어 이러한 프로드럭으로부터 쪼개져 나온 모든 측쇄들은 자연적으로 발생하는 필수 아미노산들이고, 이에 의하여 무독성이다. 이것이 높은 치료 지수를 가져온다. 2차적으로, 그의 모든 프로드럭들은 용이하게 인체 속으로 쪼개져서 벨프로산을 방출한다. 나아가, 그 프로드럭들의 높은 수용성 때문에, 그들은 용이하게 투여될 수 있는데, 냉동건조된 살균 분말을 이용한 정맥 주사로 투여하기 바로 전에 원위치(*in-situ*) 용액을 형성하거나, 또는 주입(*infusion*)을 위해 미리 채워진 주사기들 또는 병들에 용액을 제공함으로써 투여할 수 있다. 아미노산 에스테르들은 벨프로산에 있는 COOH 기가 염기들과의 반응에 블로킹되고 있기 때문에 벨프로산 보다 더 안정하다. 따라서, 여기서 본 발명의 벨프로산의 프로드럭들은 독성이 없고 현재 시판되고 있는 제형들과 연관되어 있는 그 외의 약학적 문제점들도 없는 벨프로산 자체보다 더 효과적이다.

[0767] 벨프로산(2-프로필펜탄산)의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성을 위한 과정은 합성 순서 부분에서 개요가 설명될 것이다. 이 계획들은 예시적 사례들이고, 그 외 다른 아미노산들에게 동일하게 적용할 수 있다. 그 완전한 과정과 분석적 데이터는 실험 부분에서 제공될 것이다. 일반적으로, 벨프로산(배치들에서 2-8 g)이 DMAP의 촉매적 용량의 존재 하에서, EDC를 사용하여 N-벤질옥시/벤질 에스테르 보호 아미노산들과 결합되었다. 그 반응들이 완전히 종료되고 나면(실온에서 20시간), 그 혼합액은 DIUF 수로 추출되었고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압 조건 하에서 농축시켰다. 원 물질은 즉시 보호제거 단계를 위해 사용되거나 또는 그렇지 않다면 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다. 그 과정은 벨프로산의 보호된 에스테르들을 수율 72% 내지 92% 범위에서 생성하였다. 그 보호기들은 탄소에서 10% 팔라듐의 존재 하에서 수소 첨가 반응(30 psi 수소)에 의해 제거되었다. 벨프로산의 아미노산 에스테르들은 에탄올로 팔라듐 촉매로부터 추출되었고, 농축되고 그 다음 건조되었다. 그 최종 염들은 염산의 산성화에 의하여 형성되었다. 그 원 염들은 (수율 57% 내지 92% 범위) 그 다음 실험 부분에서 기술되는 방법들에 의해 정제되었다.

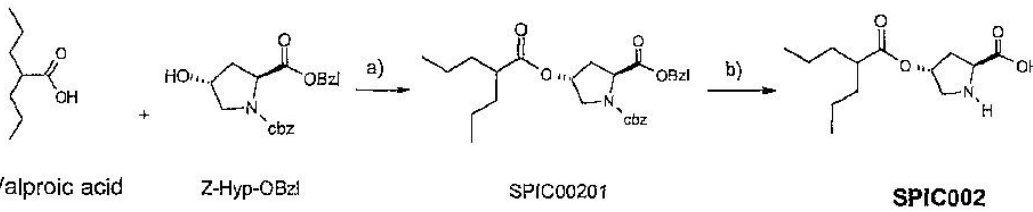
[0768] 합성 순서:

[0769] 1. SPIC001



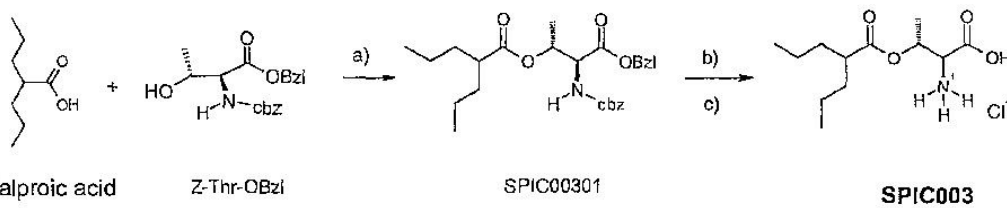
[0770]

[0771] 2. SPIC002



[0772]

[0773] 3. SPIC003



[0774]

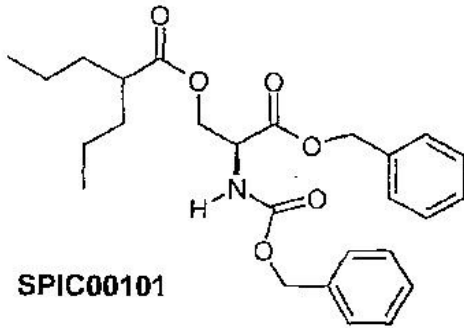
[0775] 벨프로산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성: a) EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, EtOH, EtOAc; c) HCl.

[0776] 실험 부분:

[0777] SPIC001, SPIC002 그리고 SPIC003의 합성은 일괄적인 한 배치(batch)로 수행되었다. 일반적으로 작은 규모의 실험이 처음에 수행되고 그 다음 더 큰 배치로서 수행되었다. 실험 부분에서 언급된 제재들은, Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매한 용매를 제외하고, Lancaster, Sigma-Aldrich, Acros, 또는 Bachem에서 얻을 수 있는 가장 높은 순도로 구매하였다.

[0778] 1)SPIC001 : 2-프로필펜탄산 2(S)-아미노-2-카르복시-에틸 에스테르, 하이드로클로라이드(L-세린- 벨프로산 에스테르, 하이드로클로라이드)

[0779] 무수 디클로로메탄(50 mL)에서 2-프로필펜탄산 (벨프로산, 6.48 g, 44.93 mmole), N-카르보벤질옥시-L-세린 벤질 에스테르(Z-Ser-OBzl, 14.80 g, 44.93 mmole), EDC (8.61 g, 44.91mmole) 그리고 DMAP (549 mg, 4.49 mmole)의 혼합물이 실온에서 아르곤 분위기 하에서, 20시간 동안 교반되었다. 20시간 후에, 그 디클로로메탄 층은 다시 물(3x50 mL)로 세척되었고, 황산 마그네슘 (5 g)으로 건조되었고, 그 다음 감압 하에서, 여과되고, 농축되었다. 그 남아 있는 무색 오일(20.87 g)은 실리카 겔(150 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 세공 직경) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트 (3:1)로 용리시키면서, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 감압 조건 하에서 분획들을 함유하는 생성물의 농축 과정과 그 중량이 일정해 질 때까지 고압 진공 조건하에서의 건조 과정 후에 그 실험은 벨프로에이트의 L-세린 에스테르를 무색 오일로서 생성하였다(18.9 g, 92% 수율).

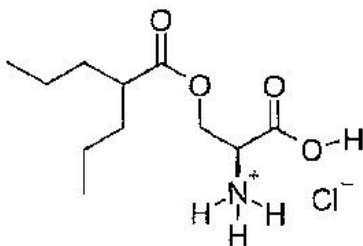


[0780]

[0781] <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO): δ = 7.96 (1H, d, J= 8.1 Hz), 7.35 (10H, m), 5.14 (2H, s), 5.05 (2H, s), 4.51 (1H, m), 4.29 (2H, m), 2.29 (1H, m), 1.50-1.25 (4H, m), 1.25-1.10 (4H, m), 0.80 (6H, t, J= 6.6 Hz).

[0782] <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO): δ = 174.88, 169.15, 155.85, 136.58, 135.45, 128.26, 128.18, 127.47, 127.71, 127.57, 66.32, 65.66, 62.47, 53.09, 44.20, 33.86, 33.79, 19.95, 13.85.

[0783] 보호된 L-세린-벨프로에이트 에스테르 SPIC00101 (18.9 g, 41.48 mmole)은 실온에서 에탄올(60mL)과 에틸 아세테이트(60 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(3.0 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병(500 mL)에 부어졌다. 질소 분위기는 수소 기체(30 psi)로 대체되었다. 4시간 동안 교반시킨 후에, 에탄올과 에틸 아세테이트에(1:1,100 mL) 추가적인 팔라듐 촉매(1.0 g)가 첨가되었고 그 반응 혼합액이 밤새 수소 기체(30 psi)에서 실온에서 교반되었다. 그 에탄올과 물 분획들은 실온에서 감압 조건으로 농축되었다. 고압 진공 조건으로 건조한 후에, 그 남아 있는 백색 고체들은 디에틸 에테르에서(2M, 24.6 mL) 염산으로 산성화되었다. 그 혼합액은 여과 과정과 추가적인 차가운 디에틸 에테르(10 mL)로의 세척 과정 전에 냉장고에 보관되었다. 여과 과정 후에, 그 남아 있는 고체들은 실온에서, 고압 진공 조건으로 일정한 중량이 얻어질 때까지 건조되었다(24시간). 본 실험은 벨프로산의 L- 세린 에스테르, 하이드로클로라이드SPIC001 (6.34 g, 57% 수율)를 백색 고체로 생성하였다.



[0784]

[0785]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 8.73 (br s, 3H), 4.47 (dd, 1H,  $J$  = 12.9, 4.5 Hz), 4.31 (dd, 2H,  $J$  = 12.9, 3.6 Hz), 2.36 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 0.84 (t, 6H,  $J$  = 7 Hz).

[0786]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 174.67, 168.19, 61.84, 51.16, 44.12, 33.76, 33.58, 20.07, 19.92, 13.97, 13.89.

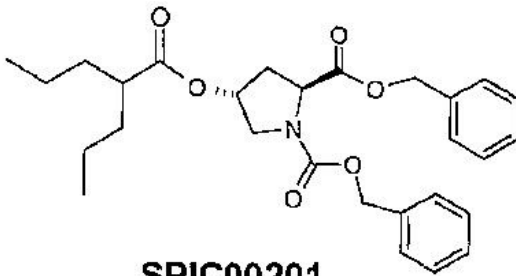
[0787] HPLC 분석: 98.49% 순도;  $r_t$  = 4.767 min; Luna C18 5u 컬럼 (sn 167917-13); 4.6x250 mm; 254 nm; 33% ACN/66%DIUF 수; 35 C; 20 ul inj. ; 1ml/min ; 20 mg/mL 샘플 크기 ; 샘플은 이동상에서 용해됨.

[0788] CHN 분석: calc.: C 49.34, H 8.28, N 5.23 ; found: C 49.22, H 8.35, N 5.24.

[0789] 융점: 159-160 °C

[0790] **2) SPIC002:** 4(R)-(2-)-프로필-펜타노일옥시)-피롤리딘-2(S)-카르복실산 (L-하이드록시프롤린-벨프로산 에스테르)

[0791] 무수 디클로로메탄(30ml)에서 2-프로필펜탄산 (벨프로산, 4.32 g, 30 mmole), N- 카르보벤질옥시-L-하이드록시프롤린 벤질 에스테르(Z-Hyp-OBzl, 10.66 g, 30 mmole)<sup>1</sup>, EDC (5.74 g, 30 mmole), 그리고 DMAP (366 mg, 3 mmole)의 혼합물이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 20시간 동안 교반되었다. 20시간 후에, 그 디클로로메탄 층은 다시 물(3x30 mL)로 세척되었고 황산 마그네슘 (5 g) 위에서 건조되었고, 그 다음 감압 하에서, 여과되고, 농축되었다. 그 남아 있는 무색 오일은 정제 과정 없이 사용되었다 SPIC00201 (11.95 g, 24.7 mmole, 82.4% 수율).



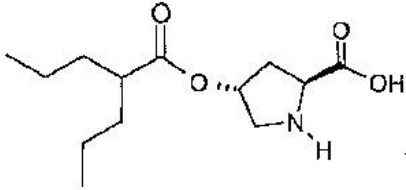
[0792]

[0793]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.29(10H, m), 5.28-5.00(5H, m), 4.55 (1/2H, t,  $J$  = 8 Hz), 4.46 (1/2H, t,  $J$  = 8 Hz), 3.80-3.60 (2H, m), 2.43-2.16 (3H, m), 1.60-1.45 (2H, m), 1.40-1.32 (2H, m), 1.28-1.20 (4H, m), 0.86(6H, m).

[0794]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 174.74, 171.40, 171.05, 153.79, 153.31, 136.34, 136.20, 135.57, 135.38, 128.24, 128.13, 127.95, 127.87, 127.67, 127.52, 127.28, 127.10, 72.29, 71.53, 66.34, 66.10, 57.66, 57.19, 52.27, 51.89, 44.13, 40.33, 35.78, 34.79, 34.04, 33.92, 33.35, 20.00, 19.91, 13.79, 13.73.

[0795] 보호된 L-하이드록시프롤린-벨프로에이트 에스테르 SPIC00201 (17.24 g, 35.79 mmole)이 실온에서 에탄올 (50mL)과 에틸 아세테이트(100 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(3.5 g, 50%

wet)을 함유하고 있는 파르 병(500 mL)에 부어졌다. 질소 분위기는 수소 기체(30 psi)로 대체되었다. 15시간 동안 교반시킨 후에, 그 촉매는 셀라이트의 얇은 층과 활성화 탄소를 통한 여과 과정에 의해 제거되었다. 에탄올과 에틸 아세테이트 혼합액은 실온에서 감압 조건으로 농축되었다. 밤새도록 실온에서 고압 진공 조건으로 건조한 후에, 그 실험은 L-하이드록시프롤린-벨프로산 에스테르 SPIC002 (9.2 g, 99.8% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다. 흔적인 불순물들을 제거하기 위하여, 양쪽성 이온은 두 배치에서 역상 컬럼 크로마토그래피(reverse-phase column chromatography) (50 g ODS 실리카겔)을 사용하여 정제되었다. 그 양쪽성 이온은 DIUF 수에서 컬럼에 놓여졌고 DIUF 수/methanol (2:1, 1:1, 1:2, 100% 메탄올)로써 용리되었다. 분획들을 함유하고 있는 생성물은 혼합하였고, 20°C(또는 그 미만 온도)에서 감압 조건으로 농축시켰고, 그 후에 고압 진공 조건으로 실온에서 일정한 중량이 수득될 때까지 건조시켰다(24시간, 6.4 g, 백색 고체 회수).



**SPIC002**

[0796]

[0797]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 12.40(br s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.11 (t, 1H, J= 7.2 Hz), 3.59 (m, 1H), 3.34 (br d, 1H, J=10.5 Hz), 2.50-2.22 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 2H), 1.32-1.19 (m, 4H), 0.88 (t, 6H, J= 7.2 Hz).

[0798]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.99, 173.35, 71.83, 59.56, 49.77, 45.08, 36.19, 34.51, 20.87, 14.31.

[0799] HPLC 분석: 99.20% 순도 ; r.t. = 7.228 min.; 70% DIUF 수/30% 아세트나이트릴; 1 mL/min; 36.8°C ; Luna C18, 5u 컬럼 (serial # 167917-13), 4.6x250 mm; 22 ul 주사(injection) ; 샘플은 이동상에 용해됨.

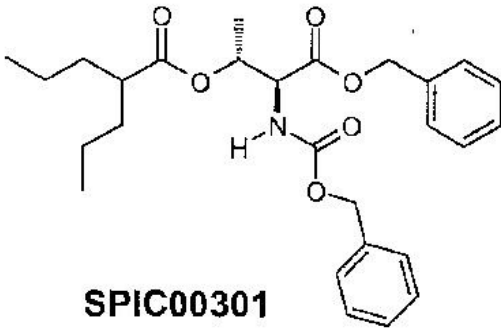
[0800] CHN 분석: calc.: C 60.68, H 9.01, N 5.44 ; found: C 60.58, H 9.12, N 5.48.

[0801] 융점: 179.0-180.0 °C

[0802] 3) SPIC003: 2-프로필-펜탄산 2(S)-아미노-2-카르복시-1(R)-메틸-에틸 에스테르, 하이드로클로라이드

[0803] (L-트레오닌-벨프로산 에스테르, 하이드로클로라이드)

[0804] 무수 디클로로메탄(30 mL)에서 2-프로필펜탄산 (벨프로산, 4.32 g, 30 mmole), N- 카르보벤질옥시-L-트레오닌 벤질 에스테르(Z-Thr-OBzl, 10.30 g, 30 mmole), EDC (5.74 g, 30 mmole), 그리고 DMAP (366 mg, 3.0 mmole)의 혼합물이 실온에서, 아르곤 분위기 하에서, 20시간 동안 교반되었다. 20시간 후에, 그 디클로로메탄 층은 다시 물(3x30 mL)로 세척되었고 황산 마그네슘 (5 g) 위에서 건조되었고, 그 다음 감압 하에서, 여과하고, 농축되었다. 그 남아 있는 무색 오일(13.44 g)은 실리카 겔(100 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 세공 직경) 상에서, 헥산/에틸 아세테이트(4:1)로 용리시키면서, 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 감압 조건 하에서 분획들을 함유하는 생성물의 농축 과정과 그 중량이 일정해 질 때까지 고압 진공 조건하에서의 건조 과정 후에 그 실험은 보호된 L-트레오닌-벨프로에이트 에스테르 SPIC00301 (12.65 g, 89.8% 수율)을 무색 오일로서 생성하였다



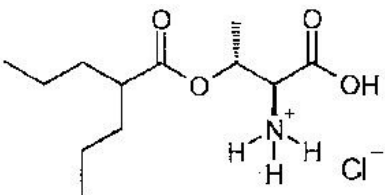
[0805]

[0806]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.40-7.05(11H, m), 5.45(1H, m), 5.17-5.02 (4H, m), 4.53(1H, d, J= 9.6 Hz), 2.24(1H, m), 1.58-1.40 (2H, m), 1.40-1.15 (9H, m), 0.86 (6H,m).

[0807]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 174.24, 169.29, 156.48, 136.61, 135.34, 128.26, 128.20, 127.74, 127.67, 127.58, 69.04, 66.33, 65.78, 57.62, 44.50, 33.89, 33.80, 20.03, 19.91, 16.40, 13.87.

[0808] 보호된 L-트레오닌-벨프로에이트 에스테르 SPIC00301 (12.65 g, 26.9 mmole)이 실온에서 에탄올(50mL)과 에틸 아세테이트(50 mL)에 용해되었고, 그리고 질소 분위기 하에서, 탄소에서 10% 팔라듐(2.53 g, 50% wet)을 함유하고 있는 파르 병(500 mL)에 부어졌다. 질소 분위기는 수소 기체(30 psi)로 대체되었다. 20시간 후에, 그 촉매는 얇은 층의 활성화 탄소를 통한 여과 과정에 의해 제거되었고, 에탄올(25 mL)로 세척되었다. 에탄올과 에틸 아세테이트 혼합액은 실온에서 감압 조건으로 농축되었다. 고압 진공 조건으로 건조한 후에, 그 남아 있는 백색 고체들(6.13 g)은 DIUF 수(50 mL)에서 염산(3.1 mL conc.)으로 산성화되었다. 그 용액은 두 번째로 얇은 층의 활성화 탄소를 통한 여과되었고, 냉동-건조기에서 밤새 건조되었다. 본 실험은 L-트레오닌-벨프로산 에스테르, 하이드로클로라이드SPIC003 (6.52 g, 86.0 % 수율)를 백색 고체로 생성하였다.

[0809] L-트레오닌-벨프로산 에스테르, 하이드로클로라이드SPIC003 (8.8 g)의 혼합된 배치들은 아세트나이트릴로부터 결정화 반응에 의해 정제되었다. 가열된 아세트나이트릴 (225 mL)에 용해된 후에, 그 물질은 활성화 탄소를 처리되었고, 여과되고 그 다음 밤새도록 냉장고에서 5 °C로 방치되었다. 그 백색 고체들은 18시간 후에, 여과되었고, 차가운 아세트나이트릴 (10 mL)로 세척되었고, 그 다음 그 중량이 일정해 질 때까지 고압 진공 조건하에서의 건조되었다(24 시간). 그 과정은 L-트레오닌-벨프로산 에스테르, 하이드로클로라이드SPIC003(6.82 g, 77.5 % 회수)을 백색 고체로서 회수하였다.

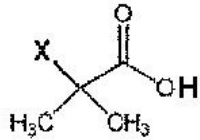


[0810]

[0811]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO):  $\delta$  = 8.71(br s, 3H), 5.28 (m, 1H), 4.16 (d, 1H, J= 2.7Hz), 2.33 (m, 1H), 1.56-1.40 (m, 2 H), 1.37-1.27 (m,5H), 1.21-1.13 (m, 4H), 0.84 (t, 6H, J= 6.6 Hz).

- [0812]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO):  $\delta$  = 173. 97,168. 19,67. 69,55. 42,44. 43,33. 95,33. 78, 20.07, 19.95, 16.54, 13.94.
- [0813] HPLC 분석: 98.88% 순도; r.t. = 4.864 min.; 70% DIUF 수/30% 아세트나이트릴 ; 1 mL/min; 40C; Luna C18, 5u 컬럼 (serial # 211739-42), 4.6x250 mm; 20 uL 주사; 샘플은 이동상에 용해됨.
- [0814] CHN 분석: calc.: C 51.15, H 8.59, N 4.97 ; found: C 51.29, H 8.59, N 4.98.
- [0815] 용점: 144 °C
- [0816] 상기 에스테르들의 용해도는 몇 시간 동안 가라앉히기 위해 각 약제의 과량을 용해시킴으로써 실온으로 물에서 결정하였다. 그 결과적인 용액들은 3분 동안 1500 rpm 속도로 원심분리되었고, 그 상층액은 분석되었다. 이들 에스테르들은 50 mg/mL 과량으로 물에서의 용해도를 갖는다고 보여졌다.
- [0817] 본 개시된 방법들에 따라서 발명된 프로드럭들의 사용도를 결정짓기 위한 많은 스크리닝 실험들이 있다. 이들 실험은 시험관 내 실험과 생체 내 실험 양쪽 모두의 스크리닝 방법들을 포함한다.
- [0818] 시험관 내 방법들에서는 프로드럭들의 산/염기 가수분해, 돼지 체장에서 가수분해, 쥐 장액에서 가수분해 인간 위액에서 가수분해, 인간 장액에서 가수분해, 그리고 인간 혈장에서 가수분해들이 포함된다. 이들 시험들은 문헌[Simmons, DM, Chandran, VR and Portmann, GA, Danazol amino Acid Prodrugs: In Vitro and In Situ Biopharmaceutical Evaluation, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol 21, Issue 6, Page 687, 1995]에 기재되어 있고, 그 모든 내용들이 참고로 인용되었다.
- [0819] 본 발명의 화합물들은 벨프로산의 프로드럭들이 정상적으로 사용되는 질환들 또는 질병들을 치료하는 데 효과적이다. 여기서 개시된 프로드럭들은 그 활성 화합물을 방출시키기 위해 인체 속에서 변형되고 그들 개개와 연관되어 있는 생물약학적 그리고 약동학적인 장벽들을 감소시키거나 또는 제거함으로써 벨프로산의 치료적 장점들을 향상시킨다. 그러나 이들 프로드럭들 자체로는 포유류들에서 어떤 유효한 약제를 방출시키지 못하여 충분한 작용성을 가질 것이라는 사실이 주목되어야 한다.
- [0820] 따라서, 본 발명의 프로드럭은 존재하고 있는 약제들의 생물약학적 그리고 약동학적인 장벽들을 제거함으로써 그 치료적 장점들을 향상시킨다.
- [0821] 나아가, 그 프로드럭들은 쉽게 높은 수율들로 합성되는데, 사용에서 용이하고 현재 시판 중인 제제들을 사용한다.
- [0822] **VII 피브린산(FIBRIC ACID) 유도체들의 수용성 프로드럭들**
- [0823] 피브린산 유도체들은 그 증상들이 상승된 트리글리세라이드(triglycerides), 낮은 HD (고밀도 지단백(High density lipoproteins) 또는 "좋은" 콜레스테롤), 그리고 상승된 콜레스테롤인 포유류에서 나타나는 고지혈증(hyperlipidemia)의 치료에 유용한 항-고지혈증 약제들이다. 피브린산 유도체들은 또한 LDL (저밀도 지단백(Low density lipoproteins), 또는 "나쁜" 콜레스테롤)을 감소시키는 데 유용하다. 피브린산 유사체들(Fibric acid analogs)의 일반적 구조는 아래에 제시되어 있고, 그 구조에서 X는 여러 가지의 혼합된 지방족(aliphatic)과 방

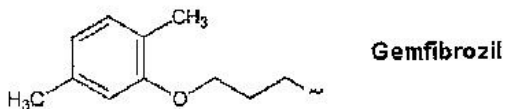
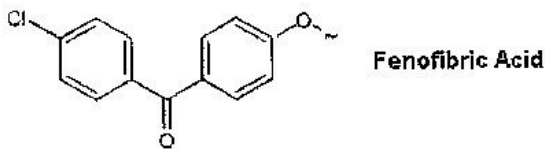
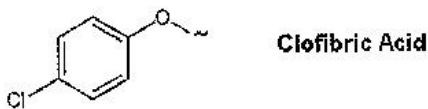
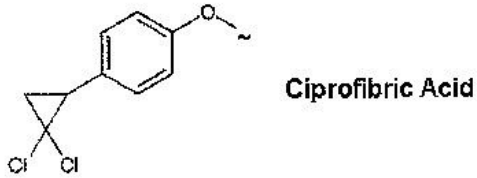
향족(aromatic) 작용기들이다. 이 화학식에 포함되는 특정한 유도체들은 클로피브린산(clofibric acid), 페노피브린산(fenofibric acid), 시프로피브레이트(ciprofibrate) 그리고 겐피브로질(gemfibrozil) 및 기타 등이다.



**FIBRIC ACID ANALOGS**

[0824]

[0825] 상기 화학식에서 화학적 부분(moiety) X 는 아래에 보여진다.



[0826]

[0827] 상기 구조에서 보여지는 피브린산 유사체들은 상당히 변화가 많고 다소 놀라운 많은 수의 치료적 적용들을 갖는 것이 보여져 왔다. 대체로, 이들 유도체들은 이상지질혈증(dyslipidemia)과 이상지단백혈증(dyslipoproteinemia)의 치료에서 유용하다. 이상지질혈증과 이상지단백혈증은 여기서 다음에 오는 것들로부터 선별될 그룹을 포함하도록 정의되었다; 고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia), 비정상적으로 상승된 콜레스테롤 농도, 비정상적으로 상승된 LDL 콜레스테롤 농도, 비정상적으로 상승된 총 콜레스테롤 농도, 비정상적으로 상승된 혈장 콜레스테롤 농도, 비정상적으로 상승된 트리글리세라이드 농도, 비정상적인 리포단백질의 농도, 그리고 비정상적으로 상승된 저밀도 리포단백질(LDLs), 비정상적으로 상승된 매우 낮은 중간의 밀도 지단백질, 비정상적인 고밀도 리포단백질의 농도, 고지혈증, 과유미지립혈증(Hyperchylomicronemia), 비정상적인 유미지립질의 농도, 관련된 기능장애들, 그리고 그들의 조합들이 있고, 그것들은 문헌[The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice, Blood Lipids and Coronary Heart Disease, Second Edition, A. M. Gotto et al, International Lipid Information Bureau, New York, N. Y., 2000]에 설명되어 있고, 그 내용들은 본원에서 참고로 인용되었다.

[0828] 작용기전:

[0829] 임상적 실제 사용에서 보여지는 피브린산 유도체의 작용 기전은 형질 도입된(transgenic) 쥐들에서 생체 내 실

협과 퍼옥시좀 유포자(peroxisome proliferator)로 활성화된 수용체 알파(receptor alpha) (PPAR-alpha)의 활성화를 통한 인간 간세포(hepatocyte) 배양의 시험관 내 실험에서 설명되어 왔다. 이 기전을 통하여, 피브린산 유도체는 지질분해(lipolysis)와 지질단백 리파제를 활성화시키고 아포단백질(apoprotein) C-III(리포단백질(lipoprotein) 리파제 활성의 억제제)의 생산을 감소시킴에 의해 혈장으로부터 나온 트리글리세라이드가 풍부한 입자들의 제거를 증가시킨다.

[0830] 트리글리세라이드에서 그 결과적 붕괴는 크기에서의 변화와 작고, 치밀한 입자들(그 입자들은 그들의 산화에 대한 감수성 때문에 동맥경화성(atherogenic)으로 생각된다)로부터 큰 부양성의 입자들까지의 LDL의 조성을 만들어낸다. 이들 더 큰 입자들은 콜레스테롤 수용체들에 대해 더 큰 친화성을 갖고 있고 급속히 이화된다. PPAR-알파의 활성화는 또한 아포단백질들 A-I, A-II, 그리고 HDL 콜레스테롤의 합성에서의 증가를 유도한다.

[0831] 피브린산 유도체는 또한 고요산혈증(hyperurecemic) 환자들에서 혈청 요산 농도들을 감소시킴으로써, 통풍의 치료에 유용하다.

[0832] 고지혈증 유형들은 유형 I, 유형 IIa, 유형 IIb, 유형 III, 유형 IV, 그리고 유형 V들을 포함한다. 이들 유형들은 상기 기재된 지질들(콜레스테롤과 트리글리세라이드)과 리포단백질의 정상 농도에 대한 상대적 농도들에 의해 특징화 될 수 있다. 다른 분류화 방법들이 문헌[Drug Facts and Comparisons, 52nd Edition (1998) page 1066]로부터 유래하고, 그 내용은 본원에서 참고로 인용된다.

[0833] 피브린산 유도체의 다수가 경구로 투여되었을 때 충분한 생체이용률을 갖고 있지 않고 흡수가 가변적이고, 피상하며, 음식에 의존적이다. 실제로 다수의 피브린산 유도체의 절대 생체이용률은 현재 시판 중인 피브린산의 프로드럭들이 물에 불용성이므로 가능하지 않으며, 그에 의하여 비경구적 형태는 어렵거나 또는 이용 가능성이 없다. 나아가, 이들 약제들이 보통은 에스테르들로서 투여됨으로, 그 약제들은 실제로 프로드럭들이다. 이들 프로드럭들은 활성 약제를 방출하기 위해 인체에서 대사되어야 하는데, 그 약제는 피브린산이다. 그러나, 이들 약제들의 에스테르 형태 때문에, 그들은 물에서 상당히 불용성이고, 그에 의하여 제형화하기 어렵고, 또한 활성 약제를 방출하기 위해 인체에서 쉽게 분해되지도 않는다.

[0834] 피브린산 유도체의 다수는 특징적인 냄새를 갖는 중간의 분자량의 고체들이다. 경구적으로 복용할 때 그 약제는 불쾌한 맛을 갖고 있으며 입과 목을 심하게 자극할 수 있다. 음식과 함께 복용하게 되면 공복 시에 비교해서 더 높은 혈액 농도를 제공하게 된다. 이런 식후/공복의 생체이용률에서의 차이점이 피브린산 유도체들이 그들의 상응하는 프로드럭 유도체들에 비교되었을 때 더 두드러진다. 전체적 생체이용률은 40-60 사이로 보고되어 왔고 환자들 사이에서 상당히 가변적이다.

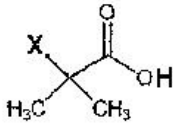
[0835] 현재 시판 중인 피브린산 유도체들과 연관된 중대한 문제점들 중 하나는 인체에서 프로드럭들이 쪼개졌을 때 그들이 프로드럭 부분을 방출하고, 그 약제들 자신이 매우 독성이 높다는 것이다. 예를 들어, 페노피브레이트와 겐피브로질 이소프로필 알코올의 경우에 에스테라제 효소(esterase enzyme)가 페노피브린산으로부터 프로모이어티를 쪼개면서 방출된다. 이소프로판올이 포유류의 조직 속으로 방출되었을 때 매우 독성이 높다는 것은 잘 공지된 사실이다.

[0836] 그 치료적 효능을 개선하기 위해서, 혈액 프로파일을 일관되게 하고, 약학적으로 정연한 제형들을 개발하고, 그리고 물에서의 그 약제의 농도를 개선시키기 위하여, 본 발명은 상기 기술된 어려움들의 몇 가지를 극복하는 대체적인 피브린산 유도체들의 프로드럭들을 논의한다.

[0837] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 피브린산 유도체의 프로드럭의 한 대체적 분류에 관한 것이다. 그 프로드럭은

피브린산 유도체 분자들 상에 존재하는 유리 카르복실기에 에스테르화된 아미노산의 하이드록실기를 포함한다. 또 다른 실시예에서, 아미노산의 아민기는 아마이드 결합을 형성하기 위하여 피브린산의 COOH 기와 반응한다.

[0838] 보다 구체적으로, 본 발명의 일 양태는 아래 화학식의 화합물들, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,



**FIBRIC ACID ANALOGS**

[0839]

[0840] 여기서, x는 상기와 같이 정의되고,

[0841] 상기 화학식에서 R은 NH-AA 또는 O-AA 중 하나이고 AA는 아미노산이며, 아민기 또는 하이드록실기 중 하나는 피브린산 유도체의 카르복실산기와 반응한다.

[0842] 본 발명은 또한 다양한 상기의 피브린산 유도체 프로드럭들 및 그의 약학적 담체의 치료적으로 유효량을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0843] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 피브린산 유도체 요법의 필요성이 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것으로, 그 방법은 피브린산 유도체의 유효량을 상기의 환자에게 투여하는 것을 포함한다. .

[0844] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 아미노산의 아민기 또는 하이드록실 작용기 중 하나와 피브린산 유도체의 카르복실 작용기와 반응시키고 그들의 생성물들을 분리시킴으로써 액체의 피브린산 유도체를 고체 분말로 전환하는 방법에 관한 것이다.

[0845] 또 다른 실시예에서, 본 발명은 실질적으로 그리고 치료학적으로 효과적인 수단인 방법에 관한 것으로, 경구 투여를 할 때 쉽게 흡수되는 유도체들을 제조하는 것과, 그들에 의해 그 프로드럭을 환자에게 투여함으로써 지속적인 치료적 효과를 개선시키는 것이고, 그 프로드럭은 각각 에스테르 또는 아마이드 공유 결합을 형성하기 위해 피브린산 유도체 분자의 카르복실산 작용기를 선별된 아미노산들의 아민기 작용기 또는 하이드록실 작용기와 반응시키고 그들의 생성물들을 분리시켜서 그 환자에게 상기의 생성물을 투여하는 것을 포함하는 것을 포함한다.

[0846] 자연적으로 생겨난 치환되지 않은 아미노산들이 피브린산 유도체에 에스테르화 될 때, 그 결과로 생성된 프로드럭들이 약학적으로 정연한 자유 흐름(free flowing) 분말들이고, 인체속으로 급속히 흡수되며, 인체에서 쪼개지면서 무독성 아미노산들을 방출하며 독성이 있는 유화제, 첨가제들 그리고 다른 부형제들 중 아무것도 요구하지 않는다는 사실이 밝혀졌다.

[0847] 나아가, 본 발명은 또한 약제들을 생산했는데, 그것들은 본 발명의 피브린산 유도체의 프로드럭들이며; 그 약제들은 아주 효과적인 항-고지혈증 약제들이고 것처럼 손상되지 않은 채로의 효과를 보여주고 있었다. 따라서 현 아미노산 프로드럭들은 효과적인 항-고지혈증 약제들이고 수많은 고 콜레스테롤 관련 질환들의 치료에 유용하며 유효 모체 약제를 방출함이 있거나 또는 없이 그와 같은 포텐셜(potential)을 나타낸다.

[0848] 본 발명의 피브린산의 프로드럭들이, 그에 의한 카르복실산기의 블로킹 때문에 산성 활성을 갖지 않는 반면에, 한편, 피브린산의 프로드럭들은 피브린산 유도체의 방출함이 없이 또는 방출하면서 유효한 항-고지혈증 약제들 이라고 나타내었다. 그러나, 상기된 모든 피브린산 유도체 프로드럭들은 생체 내 실험에서 모든 그의 약학적이

고 콜레스테롤 저하의 성질들을 갖는 유효한 약제로서 방출된다.

[0849] 피브린산 유도체 프로드럭은 명백하게 피브린산 유도체의 많은 장점들, 예를 들어, 이들 프로드럭들로부터 쪼개져 나온 모든 측쇄들은 자연적으로 발생하는 필수 아미노산들이고 그에 의하여 무독성이다. 이것이 높은 치료 지수를 가져온다. 2차적으로, 그의 모든 프로드럭들은 용이하게 인체 속으로 쪼개져서 피브린산 유도체를 방출한다. 나아가, 그 프로드럭들의 높은 수용성 때문에, 그들은 용이하게 투여될 수 있는데, 냉동건조된 살균 분말을 이용한 정맥 주사로 투여하기 바로 전에 원위치(*in-situ*) 용액을 형성하거나, 또는 주입(*infusion*)을 위해 미리 채워진 주사기들 또는 병들에 용액을 제공함으로써 투여할 수 있다. 아미노산 에스테르들은 피브린산 유도체에 있는 COOH 기가 염기들과의 반응에 블로킹되고 있기 때문에 피브린산 유도체 보다 더 안정하다. 따라서, 본원에서 본 발명의 피브린산 유도체의 프로드럭들은 독성이 없고 현재 시판되고 있는 제형들과 연관되어 있는 그 외의 약학적 문제점들도 없는 피브린산 유도체 자체보다 더 효과적이다.

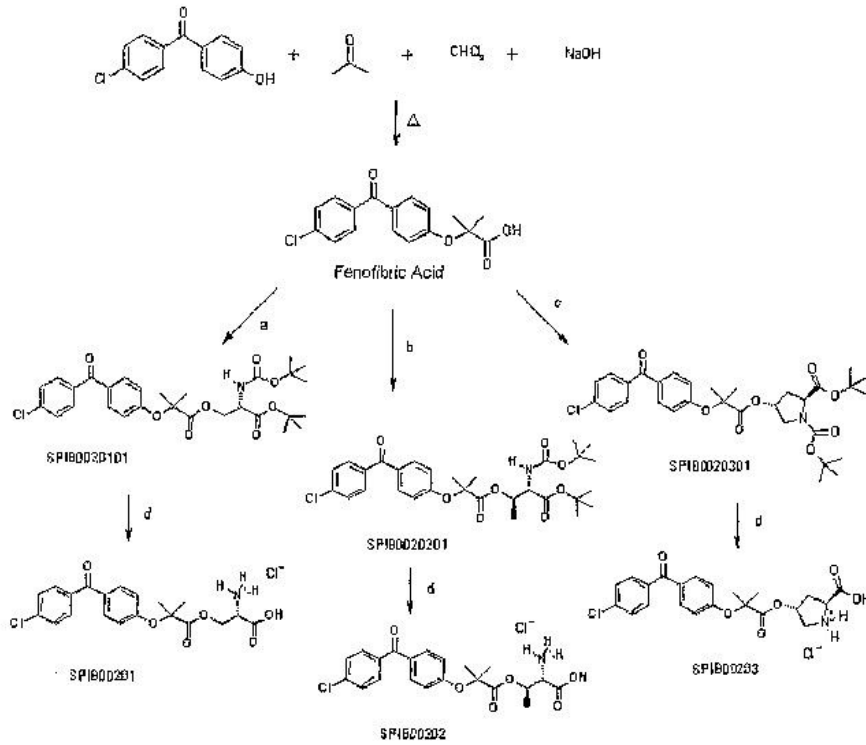
[0850] 본 발명의 프로드럭들은 그 증상들이 상승된 트리글리세라이드(*triglycerides*), 낮은 HDL (고밀도 지단백(*High density lipoproteins*)) 또는 "좋은" 콜레스테롤), 그리고 상승된 콜레스테롤인 포유류에서 나타나는 고지혈증(*hyperlipidemia*)의 치료에 유용한 항-고지혈증 약제들이다. 피브린산 유도체들은 또한 LDL (저밀도 지단백(*Low density lipoproteins*)), 또는 "나쁜" 콜레스테롤)을 감소시키는 데 유용하다.

[0851] 피브린산 유도체의 L-트레오닌, L-하이드록시프롤린 and L-세린 에스테르들의 합성의 전형적인 예들은 아래에서 개요가 설명된 합성 과정들에서 보여진다. 이들 과정들은 물론 피브린산 유도체 분류들의 모든 다른 화합물들에 적용 가능하다.

[0852] **피브린산 유도체들의 프로드럭들의 합성**

[0853] 페노피브린산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성을 위한 과정은 합성 순서 부분에서 개요가 설명될 것이다. 이 계획들은 예시적 사례들이고, 그 외 다른 아미노산들에게 동일하게 적용할 수 있다. 그 완전한 과정과 분석적 데이터는 실험 부분에서 제공될 것이다. 일반적으로, 페노피브린산 (100 g 배치들)은 문헌에서의 과정들과 상응되도록 4-클로로-4'-하이드록시벤조페논으로부터 제조되었다. 페노피브린산은 결합 제재로서 EDC를 사용하고 DMAP의 촉매적 용량으로 사용하여 N-Boc 보호된 아미노산들(L-세린, L-트레오닌 및 L-하이드록시프롤린)의 t-부틸 에스테르들과 결합하였다. 그 보호기들은 디클로로메탄으로 아세트산 (1M)에서 염산의 혼합물과 함께 낮은 온도에서 제거되었다(5 °C, 3-6 일). 페노피브린산 에스테르 염들은 에틸 아세테이트로부터의 결정화 반응에 의해 정제되었고, 그리고 고압 진공 조건에서 건조되었다.

[0854] 합성 순서:



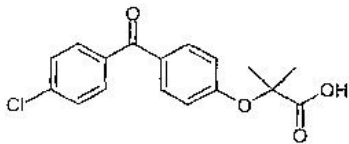
[0855]

[0856] 페노피브린산의 L-세린, L-트레오닌, 그리고 L-하이드록시프롤린 에스테르들의 합성: a) Boc-Ser-OtBu, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) Boc-Thr-OtBu, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) Boc-Hyp-OtBu, EDC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) HCl, AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

[0857] 실험 부분:

[0858] SPIB00201, SPIB00202 그리고 SPIB00203의 합성은 단일 또는 두 개의 배치들에서 수행되었다. 실험 부분에서 언급된 제제(Reagent)들은, Fisher Scientific 또는 Mallinkrodt 중 한 군데에서 구매한 용매를 제외하고, Lancaster, Sigma, Aldrich, Acros, 또는 Bachem에서 얻을 수 있는 가장 높은 순도로 구매하였다.

[0859] 1) 페노피브린산의 합성



[0860]

[0861] 아세톤(1 L)에서 4-클로로-4'-하이드록시벤조페논 (116 g, 0.500 mole)와 수산화 나트륨(120 g, 3.00 mole)의 혼합물은 2시간 동안 환류되며 가열되었다. 그 가열이 중지되고 그 가열원이 제거되었다. 아세톤 (300 mL)에서 클로로포름(179 g, 1.50 mole)의 혼합액은 점적하여 첨가되었다. 그 반응 혼합액은 밤새도록 가열 없이 교반되었다. 그 혼합액은 8시간 동안 환류되며 가열되었고 그 후 실온에서 냉각될 수 있게 하였다. 그 침전물은 여과에 의해 제거되고 아세톤 (100 mL)로 세척되었다. 그 여과물은 감압 조건 하에서 농축되어서 갈색 오일을 만들어 내었다. 물 (200 mL)가 그 갈색 오일에 첨가되고 1N 염산으로 산성화되었다(pH=1까지). 그 침전물은, 형성되어 여과되고 그 후 고압 진공 조건에서 건조되었다. 그 남아 있는 황색 고체(268 g)는 배치 4개(각각 400 mL 톨루엔)에서 톨루엔으로부터 결정화되었다. 여과와 고압 진공 조건에서 건조 과정 후에, 그 실험은 페노피브린산

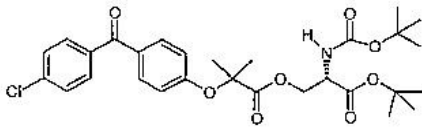
를 옅은 황색 고체로서 생성하였다(116 g, 73% 수율).

[0862]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 13.22 (1H, s, br), 7.72 (4H, d, J= 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J= 7.8 Hz), 6.93 (2H, d, J= 7.8 Hz), 1.60 (6H, s).

[0863]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 192.96, 174.18, 159.35, 136.84, 136.12, 131.67, 131.02, 129.12, 128.43, 116.91, 78.87, 25.13.

[0864] 2) SPIB00201 : L-세린-페노피브린산 에스테르

[0865] 페노피브린산 (11.6 g, 36.3 mmol), N-카르보벤질옥시-L-세린 t-부틸 에스테르 (Boc-Ser-OtBu, 8.62 g, 33.0 mmol), EDC(7.59 g, 39.6 mmol), 그리고 얼음 물에서 냉각된 DMAP (484 mg, 3.96 mmol)의 혼합물에 무수 디클로로메탄(150mL)이 점적으로 첨가되었다. 그 첨가가 종료된 후, 얼음 수조는 제거되었고 그 반응 혼합액은 아르곤 분위기 하에서 실온에서 20시간 동안 교반되었다. 20 시간 후, 추가적인 디클로로메탄(200 mL)이 첨가되었고 그 용액은 물 (2x200 mL)과 염수(200 mL)로 세척되었다. 황산 나트륨 상에서 건조되고, 여과된 후에 감압 조건 하에서 농축되었다. 그 남아있는 황색 오일 (21.2 g)은 헵탄/에틸 아세테이트 (3:1)로 용리하면서 실리카 겔 (400 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 세공 직경)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다. 분획들을 포함하는 생성물의 그 중량이 일정해질 때까지 감압 조건 하에서 농축 과정과 고압 진공에서의 건조 과정 후에, 상기 실험은 옅은 황색 오일로서 보호된 L-세린-페노피브린산 에스테르 SPIB0020101 (16.2 g, 87% 수율)을 생성하였다.

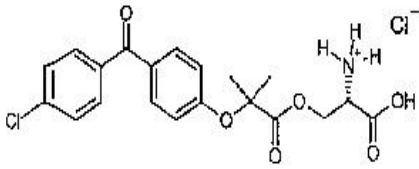


[0866]

[0867]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.75 (2H, d, J= 9.0 Hz), 7.72 (2H, d, J= 9.0 Hz), 7.45 (2H, d, J= 8.7 Hz), 6.86 (2H, d, J= 8.7 Hz), 5.04(1H, d, J= 6.9 Hz), 4.55-4.42 (3H, m), 1.66 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.39 (9H, s).

[0868]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 193.92, 172.99, 168.07, 159.24, 154.87, 138.24, 136.19, 131.94, 131.06, 130.40, 128.41, 117.26, 82.88, 80.13, 79.24, 65.44, 53.44, 28.27, 27.92, 25.70, 25.30.

[0869] 아르곤 분위기 하에서 5 °C까지 냉각된 보호된 L-세린-페노피브린산 에스테르들 SPIB0020101 (16.2 g, 28.8 mmol)의 교반된 무수 디클로로메탄(100 mL)에서의 용액을 아세트산(400 mL, 1M, 400 mmol)를 점적하면서 하이드로젠 클로라이드 용액이 첨가되었다. 그 반응 혼합액은 3일 동안 5 °C에서 교반되었다. 3일 후에, 그 혼합액은 감압 조건 하에서 농축되었고 고압 진공 조건하에서 건조되어 아세트산을 제거하였다. 그 남아 있는 옅은 황색 오일 (24.7 g)에 에틸 아세테이트(100 mL)가 첨가되었다. 그 용액은 농축되었고 두 번째로 건조되었다. 그 남아 있는 옅은 황색 오일(17.0 g)에 에틸 아세테이트 (65 mL)가 첨가되었다. 그 혼합액은 5분간 환류되며 가열되었고 그 후 실온에서 냉각되었다. 그 침전물은 여과에 의해 제거되었고, 실온에서 밤새도록 고압 진공 조건에서 건조되었고, 그 다음 1시간 동안 43 °C에서 건조하였다. 그 실험은 보호된 L-세린-페노피브린산 에스테르, 하이드로클로라이드 SPIB00201 (7.66 g, 60% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다.



[0870]

[0871]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14.12 (1H, s, br), 8.77 (3H, s, br), 7.72 (4H, m), 7.62 (2H, d, J= 8.4 Hz), 6.92 (2H, d, J= 9.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J= 12.0, 4.2 Hz), 4.50 (1H, dd, J= 12.0, 2.4 Hz), 4.41 (1H, m), 1.64 (3H, s), 1.63 (3H, s).

[0872]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 193.06, 171.70, 168.06, 158.72, 136.93, 136.06, 131.73, 131.09, 129.62, 128.49, 117.64, 79.02, 62.99, 51.11, 25.04, 24.94.

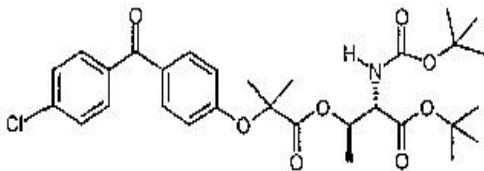
[0873] HPLC 분석: 100% 순도; r.t. = 4.361 min.; 55% TFA (0.1%), 45% ACN; 1 mL/min; 32.3 C, Luna C18, serial # 167917-13; 20 ul inj. , NB275-49.

[0874] CHN 분석: calc. : C 54.31, H 4.79, N 3.17 ; found: C 54.37, H 4.78, N 3.12.

[0875] 융점: 151 °C (dec.)

[0876] 3) SPIB00202: L-트레오닌-페노피브린산 에스테르

[0877] 페노피브린산 (25.5 g, 79.9 mmol), N-카르보벤질옥시-L-트레오닌 t-부틸 에스테르(Boc-Thr-OtBu, 20.0 g, 72.6 mmol, 문헌의 방법에 의해 제조됨), EDC (16.7 g, 87.1 mmol) 및 얼음 물에서 냉각된 DMAP (1.06 g, 8.71 mmol)의 혼합물에 무수 디클로로메탄(200 mL)이 점적으로 첨가되었다. 그 첨가가 종료된 후, 얼음 수조는 제거되었고 그 반응 혼합액은 아르곤 분위기 하에서 실온에서 20시간 동안 교반되었다. 20 시간 후, 추가적인 EDC(1.39 g, 7.26 mmol)가 첨가되었고 그 실험은 그 주간에 실온에서 아르곤 분위기 조건으로 교반되었다. 4일 후에, 추가적인 디클로로메탄(300 mL)이 첨가되었고, 그 용액은 물(300 mL)과 염수(300 mL)로 세척되었다. 황산 나트륨 상에서 건조되고, 여과된 후에 감압 조건 하에서 농축되었다. 그 남아있는 황색 오일(53.5 g)은 헵탄/에틸 아세테이트(3:1)로 용리하면서 실리카 겔 (500 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 세공 직경)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다. 분획들을 포함하는 생성물의 그 중량이 일정해질 때까지 감압 조건 하에서 농축 과정과 고압 진공에서의 건조 과정 후에, 상기 실험은 백색 폼으로서 보호된 L-트레오닌-페노피브린산 에스테르 SPIB0020201 (34.1 g, 82% 수율)을 생성하였다.

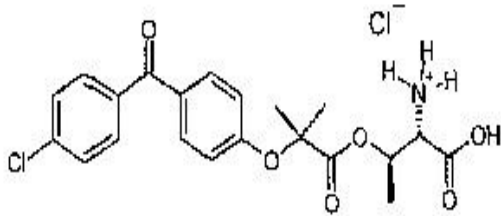


[0878]

[0879]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 7.74 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J= 8.4 Hz), 7.45 (2H, d, J= 8.4 Hz), 6.87 (2H, d, J= 8.4 Hz), 5.47 (1H, m), 4.98 (1H, d, J= 9.9 Hz), 4.31 (1H, d, J= 9.9 Hz), 1.65 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.45 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.22 (3H, d, J= 6.3 Hz).

[0880]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 193.94, 172.14, 168.70, 159.26, 155.62, 138.28, 136.18, 131.90, 131.08, 130.37, 128.43, 117.40, 82.70, 80.17, 79.38, 72.02, 57.46, 28.30, 27.99, 26.44, 24.79, 16.90.

[0881] 아르곤 분위기 하에서 5 °C까지 냉각된 보호된 L-트레오닌-페노피브린산 에스테르 SPIB0020201 (34.1 g, 59.2 mmol)의 교반된 무수 디클로로메탄(100 mL)에서의 용액을 아세트산(600 mL, 1M, 600 mmol)를 점적하면서 하이드로젠 클로라이드 용액이 첨가되었다. 그 반응 혼합물은 6일 동안 5 °C에서 교반되었다. 그 혼합물은 감압 조건 하에서 농축되었고 고압 진공 조건하에서 건조되어 아세트산을 제거하였다. 그 남아 있는 백색 고체(45.8 g)에 에틸 아세테이트(500 mL)가 첨가되었다. 그 혼합물은 10분간 환류되며 가열되었고 그 후 실온에서 냉각되었다. 그 침전물은 여과에 의해 제거되었고, 실온에서 밤새도록 고압 진공 조건에서 건조되었다. 그 실험은 보호된 L-트레오닌-페노피브린산 에스테르, 하이드로클로라이드 SPIB00202 (26.3 g, 97% 수율)를 백색 고체로서 생성되었다.



[0882]

[0883]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  = 14.10 (1H, s, br), 8.84 (3H, s, br), 7.73 (4H, m), 7.63 (2H, d, J= 8.1 Hz), 6.89 (2H, d, J= 8.7 Hz), 5.44 (1H, m), 4.31 (1H, s), 1.64 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.38 (3H, d, J= 6.3 Hz).

[0884]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  = 193.04, 171.00, 168.13, 158.76, 136.90, 136.08, 131.70, 131.06, 129.49, 128.48, 117.41, 78.99, 69.40, 55.21, 25.59, 24.22, 16.06.

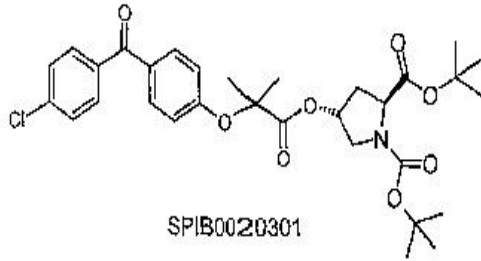
[0885] HPLC 분석: 98.59% 순도; r.t. = 4.687 min.; 55% TFA(0.1%), 45% ACN ; 1 mL/min ; 32.3 C, Luna C18, serial # 167917-13; 20 ul inj., NB275-49, DAD1 B, Sig=210.4, Ref=550,100.

[0886] CHN 분석 : calc.: C 55. 27, H 5. 08, N 3.07 ; found: C 54.98, H 5.13, N 3.03.

[0887] 융점: 160.5 °C (dec.)

[0888] 4) SPIB00203 : L-하이드록시프롤린-페노피브린산 에스테르

[0889] 페노피브린산(24.9 g, 78.1 mmol), N-카르보닐벤질옥시-L- 하이드록시프롤린 t-부틸 에스테르(Boc-Hyp-OtBu, 20.4 g, 71.0 mmole, 문헌의 방법에 따라 제조됨), EDC(16.3 g, 85.2 mmol), 그리고 얼음 물에서 냉각된 DMAP(1.04 g, 8.52 mmol)의 혼합물에 무수 디클로로메탄(200 mL)이 점적으로 첨가되었다. 그 첨가가 종료된 후, 얼음 수조는 제거되었고 그 반응 혼합액은 아르곤 분위기 하에서 실온에서 20시간 동안 교반되었다. 20 시간 후, 추가적인 EDC(1.63 g, 8.52 mmol)가 첨가되었고 그 실험은 그 주간에 실온에서 아르곤 분위기 조건으로 교반되었다. 4일 후에, 그 용액은 물 (200 mL)과 염수 (200 mL)로 세척되었다. 황산 나트륨 상에서 건조되고, 여과된 후에 감압 조건 하에서 농축되었다. 그 남아있는 황색 오일 (49.4 g)은 헵탄/에틸 아세테이트(2:1)로 용리하면서 실리카 겔 (500 g, 0.035-0.070 mm, 6 nm 세공 직경)을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제되었다. 분획들을 포함하는 생성물의 그 중량이 일정해질 때까지 감압 조건 하에서 농축 과정과 고압 진공에서의 건조 과정 후에, 상기 실험은 무색 오일로서 보호된 L-하이드록시프롤린-페노피브린산 에스테르 SPIB0020301 (26.4 g, 63% 수율)을 생성하였다.

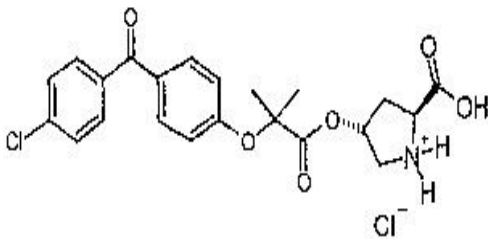


[0890]

[0891]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.76 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz), 7.73 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz), 6.84 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz), 5.32(1H, m), 4.13 (0.38H, t,  $J$ = 7.8 Hz), 4.00 (0.62H, t,  $J$ = 7.8 Hz), 3.67 (1.62H, m), 3.46 (0.38H, d,  $J$ =12.6 Hz), 2.29(1H, m), 2.15(1H, m), 1.68 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.44-1.38 (18H, m).

[0892]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 193.88, 172.98, 171.14, 159.25, 153.48, 138.23, 136.16, 131.99, 131.08, 130.36, 128.44, 117.03, 116.91, 81.48, 80.32, 80.20, 79.19, 74.03, 73.26, 58.23, 51.88, 51.58, 36.33, 35.31, 31.92, 28.29, 28.00, 25.89, 24.95.

[0893] 아르곤 분위기 하에서 5 °C까지 냉각된 무수 디클로로메탄(100 mL)에서, 보호된 L-하이드록시프롤린-페노피브린산 에스테르 SPIB0020301 (26.0 g, 44.2 mmol)의 교반된 용액에 아세트산(450 mL, 1M, 450 mmol)를 점적하면서 하이드로젠 클로라이드 용액이 첨가되었다. 그 반응 혼합액은 4일 동안 5 °C에서 교반되었다. 4일 후에, 그 혼합액은 감압 조건 하에서 농축되었고 고압 진공 조건하에서 건조되어 아세트산을 제거하였다. 그 남아 있는 황색 오일(31.5 g) 에 에틸 아세테이트(200 mL)가 첨가되었다. 그 혼합액은 초음파로 처리되고 그 다음 감압 조건 하에서 농축되어 고압 진공 조건에서 건조되었다. 그 남아 있는 백색 고체(23.2 g)에는 에틸 아세테이트 (300 mL)가 첨가되었다. 그 에틸 아세테이트 혼합액은 10분간 환류되며 가열되었고 그 후 실온에서 냉각되었다. 그 침전물은 여과에 의해 제거되었고, 실온에서 밤새도록 고압 진공 조건에서 건조되었다. 그 실험은 L- 하이드록시프롤린-페노피브린산 에스테르, 하이드로클로라이드 SPIB00203 (15.8 g, 76% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다.



[0894]

[0895]  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  = 14.07(1H, s, br), 10.75 (1H, s, br), 9.40(1H, s, br), 7.71 (4H, d,  $J$ = 8.1 Hz), 7.60 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz), 6.96 (2H, d,  $J$ = 8.1 Hz), 5.42(1H, m), 4.24(1H, t,  $J$ = 9.0 Hz), 3.61(1H, dd,  $J$ = 13.2, 4.2 Hz), 3.28(1H, d,  $J$ = 13.2 Hz), 2.35 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.64 (3H, s).

[0896]  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 193.00, 171.52, 169.14, 158.81, 136.87, 136.09, 131.81, 131.05, 129.48, 128.46, 117.28, 78.99, 73.79, 57.54, 50.23, 34.13, 25.69, 24.49.

[0897] HPLC 분석: 100% 순도 ; r. t. = 8.369 min. ; 60% DIUF 수 (0.1% TFA)/40% 아세트나이트릴; 1 mL/min; 36.4 C; Luna Cl 8, 5u 컬럼 (serial # 191070-3), 4.6x250 mm; 20 ul 주사; DAD1 A, Sig = 210.4, Ref= 550,100.

[0898] HPLC-MS (ESI): 계산됨:  $M^+$  = 431 ; found M+H= 432.3

[0899] 융점: 187.5 °C (dec.)

[0900] 상기 에스테르의 용해도는, 실온에서 각 약제의 과량을 용해시키고, 몇 시간 동안 가라앉힘으로써 물에서 결정하였다. 그 결과로 생성된 용액들은 3분 동안 1500 rpm 속도로 원심분리되었고, 그 상층액은 분석되었다. 이들 에스테르들은 50 mg/mL 초과한 물에서의 용해도를 갖는다고 나타났다.

[0901] 실험

[0902] 쥐들에서 시간 제로에 대한 혈액 내의 트리글리세라이드의 농도를 체크하였다. 그 다음 그 쥐들은 일주일 동안 물에서 30% 자당과 같은 고 당(sugar) 섭취를 시작하였다. 그 다음 일주일의 말기에, 쥐들은 트리글리세라이드에 대해 실험되었고, 정상 섭취를 하였다. 7-14일로부터 쥐들은 실험군 또는 대조군 약제 중 하나를 투여 받고, 다시 쥐의 혈액에서 14일째 되는 날에 트리글리세라이드를 실험하였다.

[0903] 페노피브레이트(대조군) 대 페노피브린산의 L-세린 에스테르(실험 약제)의 비교에서, 3마리 쥐들은 실험군 및 대조군 각각에 대하여 50, 100 그리고 200mg/kg의 동가 투여량에서 실험되었다.

[0904] 그 결과들은 아래에서 보여진다.

[0905] 요약 - 투여량 범위 색출 연구 - 저지질혈증 성질(HYPOLIPIDEMIC PROPERTY)-페노피브레이트 및 그의 제형

[0906] 실험 물질: L-세린 에스테르 of 페노피브린산

[0907] 운송체: 밀리 Q-수에서 1% Tween 80

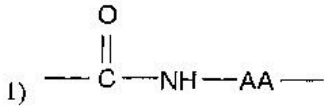
표 19

[0908]

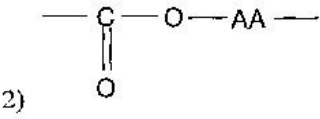
실험 목록	투여량 (Mg/Kg)	동물번호	트리글리세라이드(mg/dl)		
			0일째	7일째	14일째
운송체	0	1	81	168	121
		2	88	171	222
		3	114	133	162
참고 대조군 페노피브레이트	50	4	95	157	101
		5	92	228	76
		6	80	150	73
	100	7	110	204	62
		8	115	195	69
		9	96	167	93
	200	10	144	90	48
		11	56	106	51
		12	58	125	38

페노피브린산의 L-세린 에스테르	50	13	88	148	86
		14	94	145	86
		15	100	127	73
	100	16	109	-	46
		17	129	100	69
		18	71	183	47
	200	19	74	240	83
		20	81	158	61
		21	42	77	46

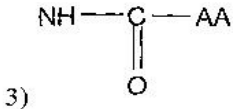
- [0909] 상기의 결과들로부터, 높은 수용성의 세린 에스테르가 효과적으로 기능하는 것으로 결론지을 수 있다.
- [0910] 본 개시된 방법들에 따라서 발명된 프로드럭들의 사용도를 결정짓기 위한 많은 스크리닝 실험들이 있다. 이들 실험은 시험관 내 실험과 생체내 실험 양쪽 모두의 스크리닝 방법들을 포함한다.
- [0911] 시험관 내 방법들에서는 프로드럭들의 산/염기 가수분해, 돼지 췌장에서 가수분해, 쥐 장액에서 가수분해 인간 위액에서 가수분해, 인간 장액에서 가수분해, 그리고 인간 혈장에서 가수분해들이 포함된다. 이들 시험들은 문헌[Simmons, DM, Chandran, VR and Portmann, GA, Danazol 아미노 Acid Prodrugs: In Vitro and In Situ Biopharmaceutical Evaluation, Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol 21, Issue 6, Page 687,1995]에 기재되어 있고, 그 모든 내용들이 참고로 인용되었다.
- [0912] 본 발명의 피브린산의 프로드럭은 피브린산 유도체들이 정상적으로 사용되는 질환들 또는 질병들을 치료하는 데 효과적이다. 본원에서 개시된 프로드럭들은 그 활성 화합물을 방출시키기 위해 신체 내에서 변형되고, 그들 개개와 연관되어 있는 생물약학적 및 약동학적인 장벽들을 감소시키거나 또는 제거함으로써 피브린산 유도체들의 치료적 장점들을 향상시킨다. 그러나 이러한 프로드럭 자체가 포유류들에서 임의의 활성 약제를 방출시킴이 없이 충분한 활성을 가질 것이라는 사실이 주목되어야 한다.
- [0913] 따라서, 본 발명의 프로드럭은 존재하는 약제들의 생물약학적 그리고 약동학적인 장벽들을 제거함으로써 그 치료적 장점들을 향상시킨다.
- [0914] 나아가, 상기 프로드럭들은 쉽고 상업적으로 구입가능한 제제를 사용하여 높은 수율로 쉽게 합성된다.
- [0915] 본 발명의 피브린산의 프로드럭은 피브린산 유도체들이 정상적으로 사용되는 질환들 또는 질병들을 치료하는 데 효과적이다. 본원에서 개시된 프로드럭들은 그 활성 화합물을 방출시키기 위해 신체 내에서 변형되고, 그들 개개와 연관되어 있는 생물약학적 및 약동학적인 장벽들을 감소시키거나 또는 제거함으로써 피브린산 유도체들의 치료적 장점들을 향상시킨다. 그러나 이러한 프로드럭 자체가 포유류들에서 임의의 활성 약제를 방출시킴이 없이 충분한 활성을 가질 것이라는 사실이 주목되어야 한다.
- [0916] 따라서, 본 발명의 피브린산의 프로드럭은 존재하는 약제들의 생물약학적 그리고 약동학적인 장벽들을 제거함으로써 그 치료적 장점들을 향상시킨다. 나아가, 상기 프로드럭은 쉽고 상업적으로 구입가능한 제제를 사용하여 높은 수율로 쉽게 합성된다.
- [0917] 여기서 상기된 화학식에서 그리고 청구항들에서 AA는 다음의 내용들에서 다음의 정의를 갖는 것이 이해되어야 한다.



- [0918]
- [0919] 이 정의에서 AA는 주사슬 또는 측쇄 상 중 아미노기가 없는 아미노산 잔기를 말한다.

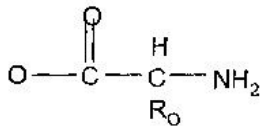


- [0920]
- [0921] 이 정의에서 AA는 측쇄 상에 하이드록시기가 아닌 아미노산 잔기이다.



- [0922]
- [0923] AA는 주사슬 또는 측쇄 상 중 카르복시기가 없는 아미노산기를 말한다.

- [0924] 4) OAA- 이것은 약제의 하이드록시기와 주사슬 또는 측쇄 상 중 아미노산의 카르복시기 사이에 있는 에스테르 결합이다. 따라서, 기술된 OAA는,



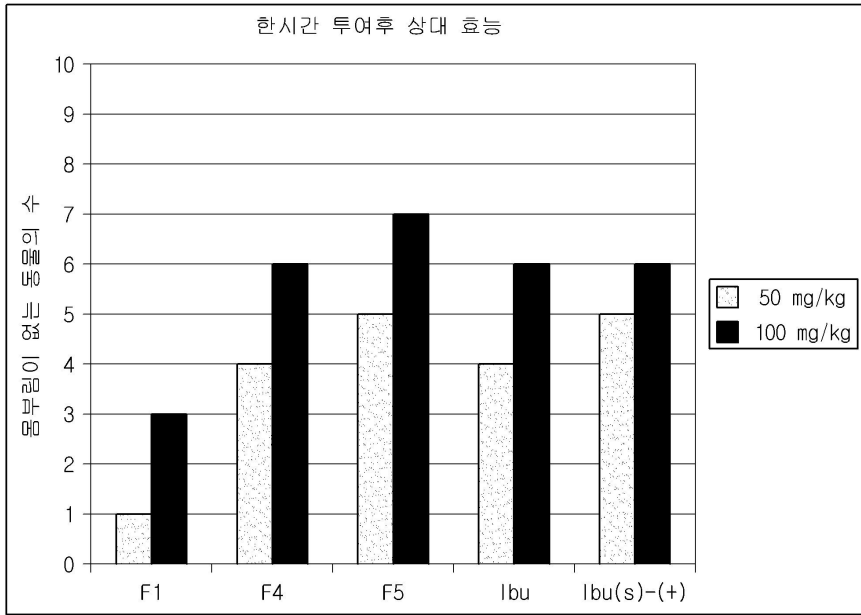
- [0925]
- [0926] 이 화학식에서 R<sub>0</sub>는 상기 본원에서 정의된 바와 같이, 측쇄 아미노산이다.

- [0927] 다르게는, 그것은 약제의 카르복시기 및 트레오닌, 세린, 하이드록시프롤린, 티로신 및 기타 등등과 같은 하이드록시기를 갖는 아미노산들의 측쇄 상의 하이드록시기 사이의 에스테르 결합일 수 있다. 상기 하이드록시기는 0로 표시되는 에스테르 결합의 부분을 형성한다. 따라서, 기술된 대로, AA는 측쇄 상에 하이드록시기를 갖는 아미노산을 말하나, 상기 표시된 OAA와 같이, 상기 AA는 산소 원자가 상기 화학식에서 표시되어 있기 때문에 하이드록시기는 없다.

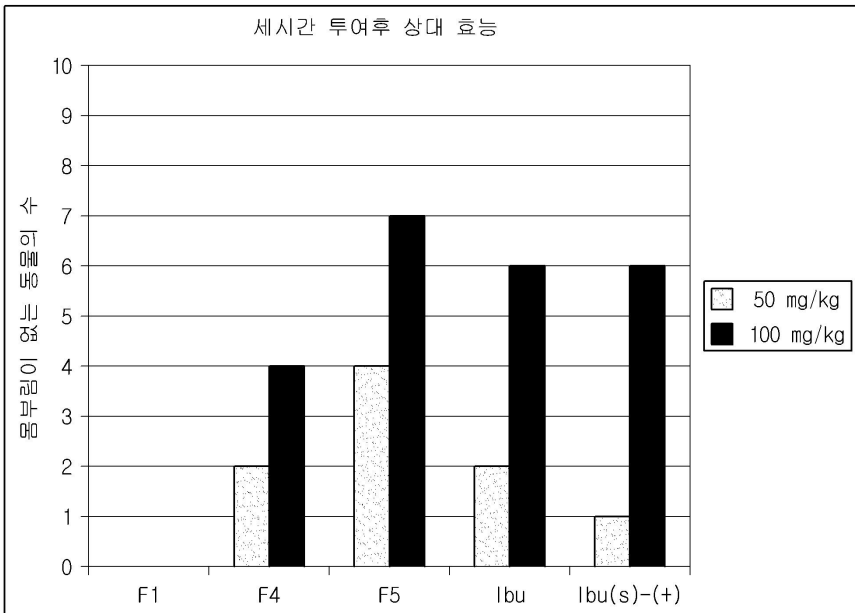
- [0928] 본 발명은 그의 상세한 설명과 연결하여 설명하였는데, 이전의 설명은 본 발명의 범위를 예시하는 것이지 이에 제한되지 않고, 첨부된 청구항의 범위에 의해 정의된다는 것이 이해되어야 한다. 다른 양태들, 장점들 및 변경들은 하기의 청구항의 범위 내에 있다.

도면

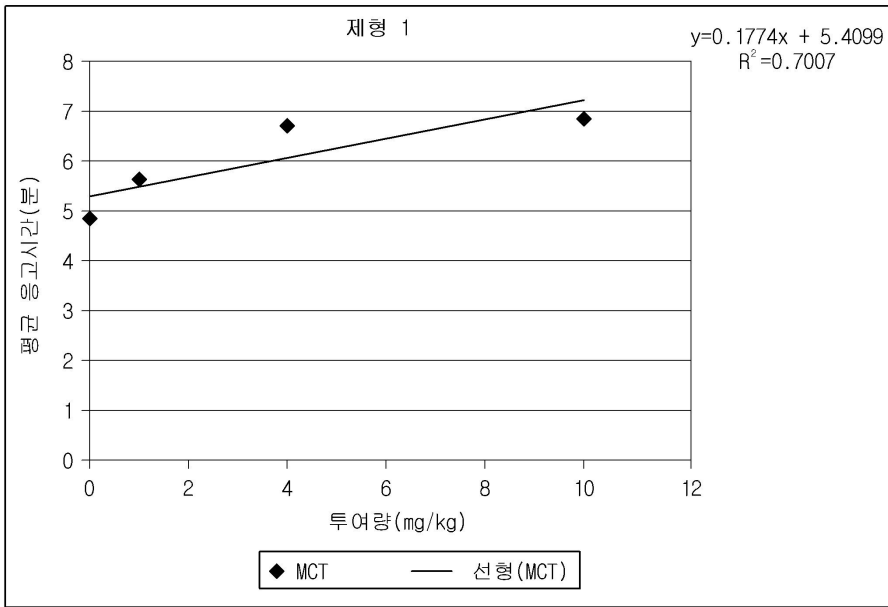
도면1



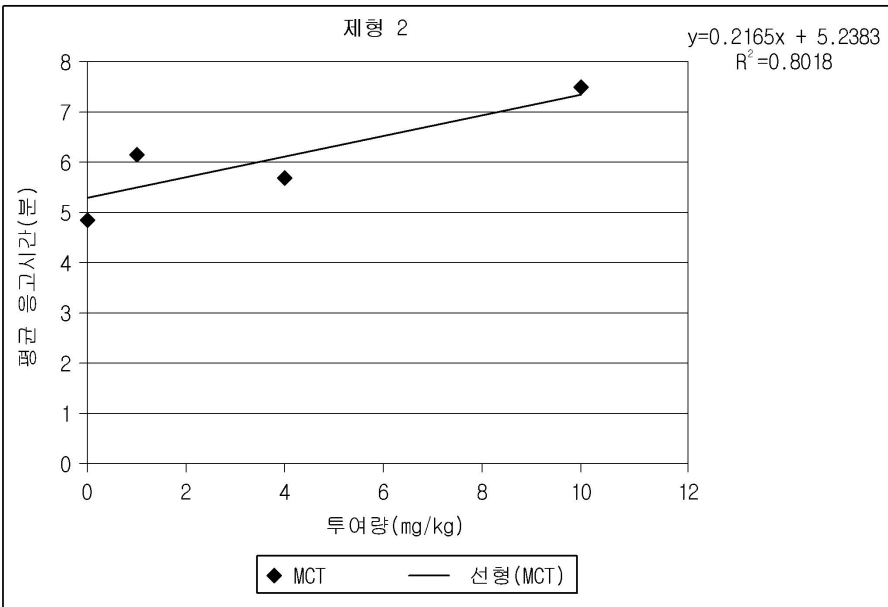
도면2



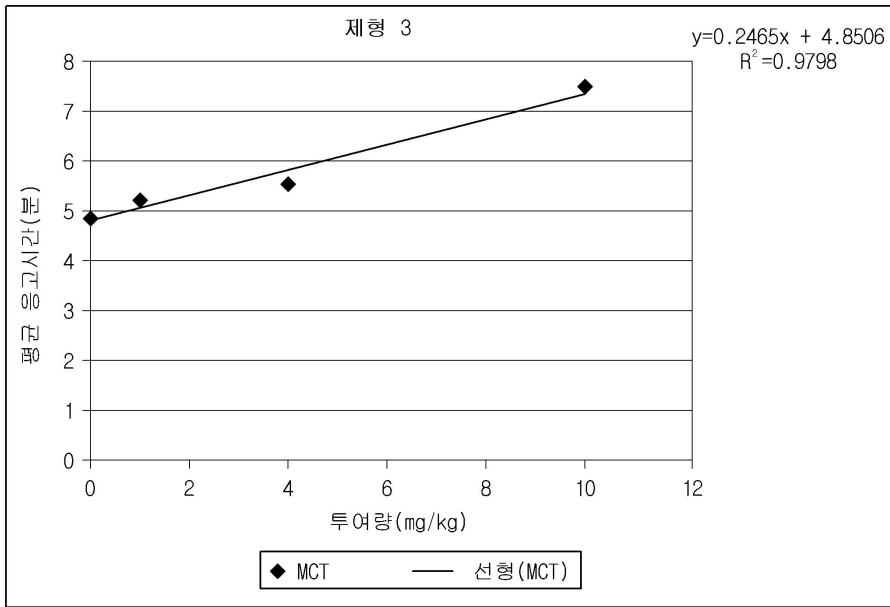
도면3



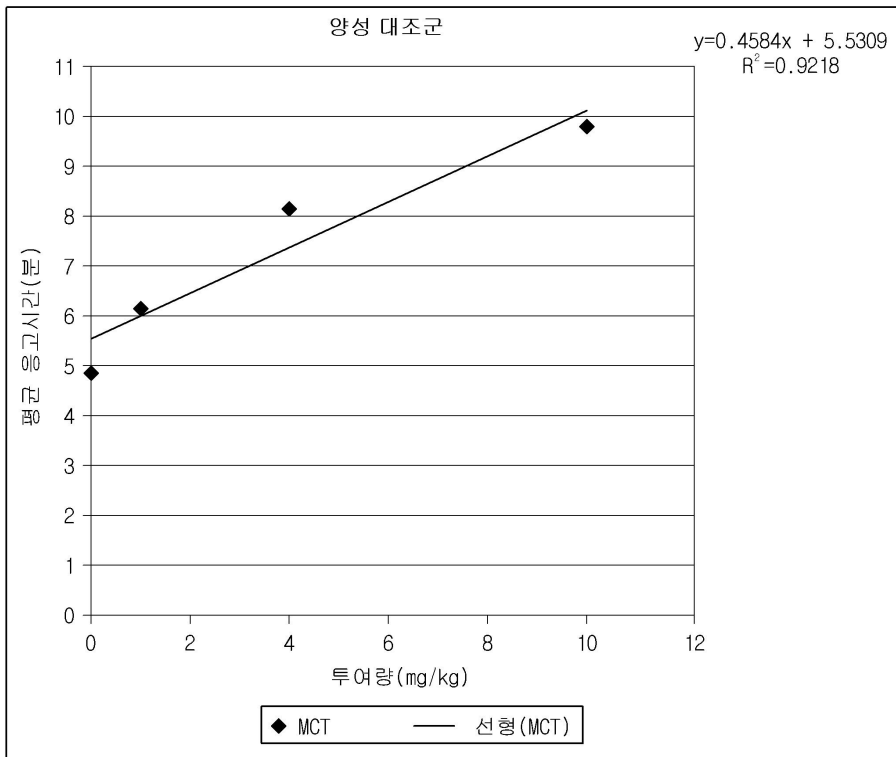
도면4



도면5



도면6



도면7

