

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>8</sup>

C07F 9/09 (2006.01)

C07F 9/10 (2006.01)

C07F 9/117 (2006.01)

C07F 9/12 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0006785

(43) 공개일자 2006년01월19일

(21) 출원번호 10-2005-7018283

(22) 출원일자 2005년09월28일

번역문 제출일자 2005년09월28일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2004/000491

(87) 국제공개번호 WO 2004/092187

국제출원일자 2004년04월14일

국제공개일자 2004년10월28일

(30) 우선권주장 2003901815 2003년04월15일 오스트레일리아(AU)

(71) 출원인 바이탈 헬스 사이언시즈 피티와이 리미티드  
오스트레일리아, 멜버른 빅토리아 3000, 90 윌리엄 스트리트, 레벨 2

(72) 발명자 웨스트, 시몬, 마이클  
오스트레일리아, 브리아이씨 3016, 윌리엄스타운, 버돈 스트리트3  
칸나르, 데이비드  
오스트레일리아, 브리아이씨 3160, 벨그레이브 사우쓰, 벨그레이브 할램  
로드 182

(74) 대리인 정문영

심사청구 : 없음

(54) 인산염 유도체

요약

본 발명에 있어서, 다음의 단계들: (a) 페놀형 히드록시 화합물을 알킬 α:ω 디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계; (b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및 (c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하여 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 제조하는 단계로부터 얻어진 반응 생성물을 포함하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 제공한다.

명세서

기술분야

본 발명은 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체 및 이 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

본 명세서에서 인용되거나 검토되는 문헌, 사실 또는 기사 등은 이들 문헌, 사실 또는 기사가 우선일 현재 공지된 지식의 일부거나 또는 본 명세서에서 다루는 문제를 해결하기 위한 시도에 관련하여 공지된 사실로서 이들의 인용 또는 검토에 별도의 허가를 받지 않는다.

다음의 연구는 마취제 내로 활성 화합물을 전달함에 있어서 본 발명의 인산염 유도체의 이용 가능성에 관한 것이지만, 본 발명은 또한 수용성 개선, 신속한 활성 또는 전달성 개선 등이 요구되는 경우에 있어서 예를 들어, 아드레날린(CAS 51-43-4)과 진통제(CAS 36322-90-4) 같은 페놀형 히드록실기를 함유하는 다른 화합물에도 적용될 수 있는 것으로 이해한다.

이상적인 마취약은 원활하고 신속하게 마취를 유도하고 또한 휴지시 환자가 신속히 회복될 수 있게 하는 것이다. 마취약은 또한 사용에 안전하고 부작용이 없어야 하지만, 단일 작용제가 이러한 장점을 모두 갖는 것은 아니라고 생각되며 현재 대개는 이들 약물의 조합 형태가 이용되고 있다.

프로포폴(propofol)은 정맥주사용 바르비투르산염과 유사한 속도로 마취를 달성하지만 회복 속도는 더욱 빠르기 때문에 극히 중요한 정맥주사 유도제이다. 이 유도체는 다른 작용제와 비교할 때, 환자가 비교할 때 수술직후의 기간에 더욱 편안하고 더 빨리 거동할 수 있는 것으로 알려졌다. 프로포폴은 항구토 작용을 하는 것으로 알려져 있으므로 수술후 구토 및 구역질이 드물다. 이 때문에 프로포폴은 대중적인 약, 특히 마취 유도제 및 마취 유지제로서 사용되는 수술시에 널리 사용되는 약이다.

프로포폴의 중대한 단점은 지질 용해도에 기인한 것으로서, 이 화합물은 매질 사슬길이 트리글리세리드(크레모포어:cremoophor), 수중유적(인트라리피드:intralipid), 폴리옥실 35 캐스터유(수침형 캐스터유) 또는 다른 지질형 에멀전계 같이 용해성을 개선할 다른 더 우수한 가용성 지질 담체에 전달해야 한다.

프로포폴의 과민성 반응이 보고되어 있다. 여기에는 저혈압, 홍조 및 기관지경련이 포함되며 이러한 과민성 반응은 대체로 지질 비히클 크레모포어가 그 원인이라고 생각된다.

또다른 접근은 프로포폴의 수용성 유도체인 프로포폴 포스페이트를 사용하는 것이다. 프로포폴 포스페이트의 정맥 투여시 혈장과 알칼리성 인산염 같은 조직 인산염 분해효소 간의 반응을 통해 모체 화합물로 전환될 것으로 예상된다. 그러나, 프로포폴 포스페이트의 시험관내 사용은 마취를 유도하지 않으며 인산염기가 천천히 가수분해 하기 때문에 모체 약물을 방출하지 않는다.

따라서, 소정의 활성 화합물의 전달을 개선하는데 사용할 페놀형 히드록시 화합물의 유도체가 여전히 요구된다.

### 발명의 상세한 설명

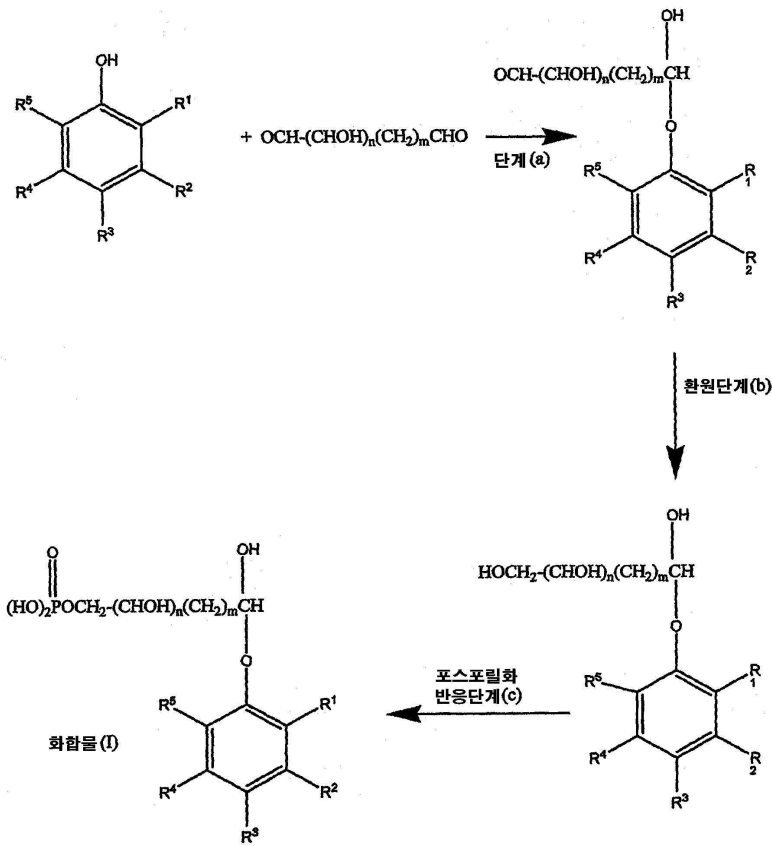
따라서, 본 발명의 첫번째 측면에서 다음의 단계들로부터 얻어진 반응 생성물을 포함하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 제공한다:

- (a) 페놀형 히드록시 화합물을 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계;
- (b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및
- (c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하는 단계.

다음의 반응 도표 1 및 2 에서는 본 발명의 첫번째 측면에 따른 상기 3개의 반응 단계를 예시한다. 양쪽 도표에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  및  $R^5$  은 각각 독립적이며 H 또는 알킬기 중에서 선택될 수 있다. 반응 도표 1에서, n 및 m 은 각각 독립적이며 0 내지 8의 범위이다. 반응 도표 2에서,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$  은 각각 독립적이며 H 또는 OH 일 수 있다.

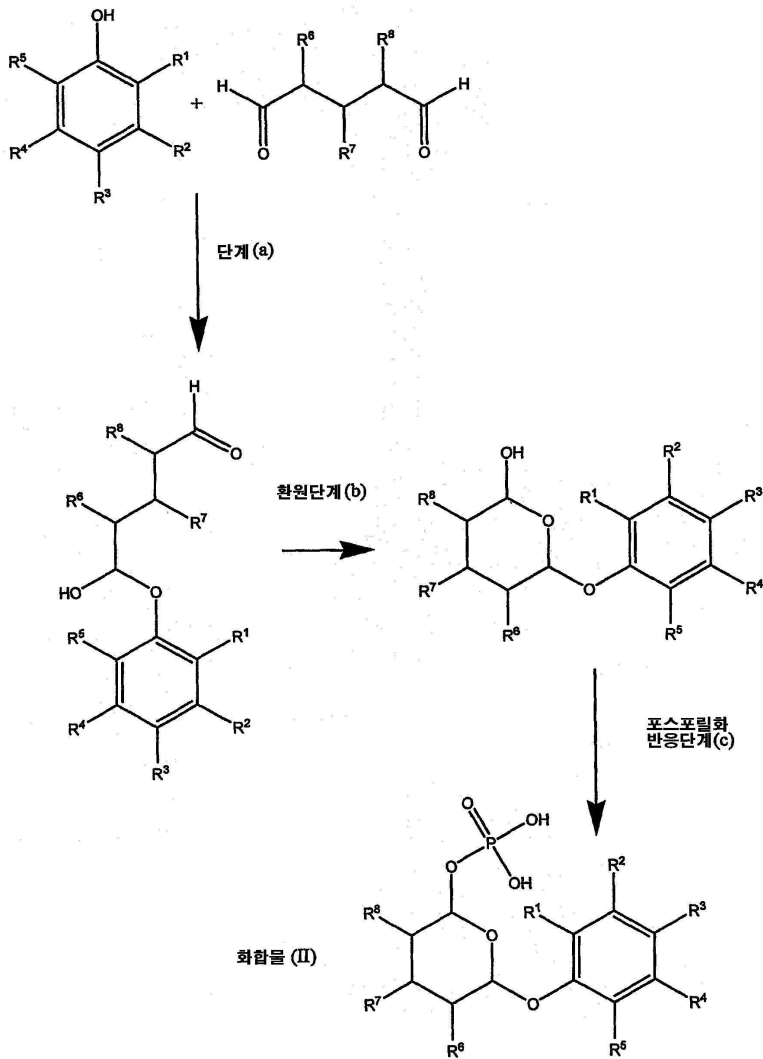
<반응도표1>

반응도표 1



<반응도표2>

반응도표 2



한 바람직한 구체예에서, 상기 단계(c)의 생성물은 양쪽 이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 질소 작용기를 가진 아미노산 및 상기 아미노산이 풍부한 단백질을 포함하는 군에서 선택된 착화제와 추가로 반응된다.

본 발명의 두번째 측면에서, 다음의 단계를 포함하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체의 제조방법을 제공한다:

- (a) 페놀형 히드록시 화합물을 알킬 α:ω 디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계;
- (b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및
- (c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하는 단계.

한 바람직한 구체예에서, 상기 방법은 상기 단계(c)의 생성물을 양쪽 이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 질소 작용기를 가진 아미노산 및 상기 아미노산이 풍부한 단백질을 포함하는 군에서 선택된 착화제와 반응시키는 단계(d)를 더 포함한다.

본 발명의 세번째 측면에서, 다음의 단계를 포함하는 페놀형 히드록시 화합물의 생체 이용성 개선방법을 제공한다:

- (a) 페놀형 히드록시 화합물을 알킬 α:ω 디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계;

(b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및

(c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하여 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 생성하는 단계.

여기서 "인산염 유도체"란 산소에 의해 인산염기의 인 원자에 공유결합된 화합물을 말한다. 인산염 유도체는 유리 포스페이트산 및 그의 염, 2개의 페놀형 히드록시 화합물 분자를 포함하는 디-포스페이트 에스테르, 서로 다른 2개의 페놀형 히드록시 화합물 분자를 포함하는 혼합 에스테르, 유리 인산염 산소가 알킬 또는 치환 알킬기와 함께 결합을 형성하는 포스파티딜 화합물의 형태로 존재할 수도 있다.

본 발명에서 사용하기에 적당한 착화제는 이미노 화합물, 알킬 아미노/아미도 베타인, 술타인, 포스포베타인(phosphobetaine), 포스피타인(phosphitain), 이미다졸리움(imidazolium) 및 직쇄형 모노 및 디카르복시 앰폴라이트(ampholyte), 4급 암모늄염, 및 양이온성 알콕시화 모노 및 디-지방산 아민을 포함하는 종류에서 선택된 계면활성제; 및 질소 작용기를 가진 아미노산과 상기 아미노산이 풍부한 단백질 중에서 선택될 수 있다. 바람직한 착화제는 N-라우릴 이미노 디-프로피오네이트 및 아르기닌이다.

본 발명에서 사용하기에 적당한 질소 작용기 함유 아미노산은 글리신, 아르기닌, 리신 및 히스티딘을 포함한다. 상기 아미노산이 풍부한 단백질도 예를 들어, 카제인 같이 착화제로서 사용될 수 있다. 이들 착화제는 조성물을 특별히 한정되지는 않지만, 흡입, 경구 복용, 피부 도포, 안구 점적 또는 좌약 등을 포함하는 다양한 투여 경로로 전달하는 것이 필요할 때 이용된다.

양쪽 이온성 계면활성제는 양극성(ampholytic) 계면활성제 즉, 특정 pH 범위에서 현저한 등전점(isoelectric point)을 나타내는 계면활성제이거나; 쌍극성(zwitterionic) 계면활성제 즉, 전체 pH 범위에 걸쳐 양이온성이지만 대체로 현저한 등전점은 나타내지 않는다. 이들 양쪽 이온성 계면활성제의 예로는 다음의 식으로 표현되는 3급 치환 아민 또는 그의 카르보닐 유도체를 들 수 있다:



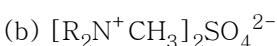
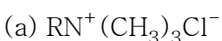
여기서 R<sup>9</sup>는 C6 내지 C22의 직쇄나 측쇄상 혼합 알킬 라디칼을 포함하는 군으로부터 선택된다.

R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 독립적으로 H, CH<sub>2</sub>COOX, CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>X, CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>X, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOX, CH<sub>2</sub>COOX, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>X 또는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OPO<sub>3</sub>X를 포함하는 군으로부터 선택되며, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>이 모두 H인 경우를 제외하고 X는 H, Na, K 또는 알카놀아민이다.

또한, R<sup>9</sup>가 RCO 이면 R<sup>10</sup>은 CH<sub>3</sub>이고 R<sup>11</sup>은 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)-H<sub>2</sub>CHOPO<sub>3</sub>이거나 또는 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>이 함께 N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH)CH<sub>2</sub>COO<sup>-</sup>이다.

시판 제품의 예로는 헨켈/코그니스(Henkel/Cognis)사제 DERIPHAT, 헨켈/코그니스사제 DEHYTON, 골드슈미트(Goldschmidt)사제 TEGOBETAINE 및 롱프랑(Rhone Poulenc)사제 MIRANOL 등을 들 수 있다.

4급 암모늄 화합물 같은 양이온성 계면활성제는 또한 토크페릴 포스페이트 같은 약물 히드록시 화합물의 포스포릴화 유도체와 함께 착체를 형성할 것이다. 양이온성 계면활성제의 예는 다음을 포함한다:



(d) 에토민(Ethomeens):  $RN[CH_2CH_2O]_xCH_2OH[(CH_2CH_2O)_yCH_2OH]$  (여기서 x 및 y 는 1 내지 50의 정수이다.).

여기서 R 은 C8 내지 C22 직쇄 또는 측쇄 알킬기나 혼합 알킬기이다.

친수성 및 소수성을 작용 특성을 포함하는 실리콘 계면활성제도 사용할 수 있으며 예를 들어, 디메티콘(dimethicone) PG 베타인, 아모디메티콘(amodimethicone) 또는 트리메틸실릴아모디메티콘을 사용할 수 있다. 예를 들어, 골드슈미트 화학 사제 ABILE 9950 를 들 수 있다. 소수성 부분은 플루오로알킬, 플루오로실리콘S 및 그의 혼합물을 포함한, C6 내지 C22 직쇄 또는 측쇄 알킬기나 혼합 알킬일 수도 있다. 친수성 부분은 카르복시 알킬기 또는 술폰기 알킬기의 알칼리 금속, 알칼리성 토류 또는 알카놀아민염 즉, 술탄인, 포스피타인, 포스포베타인이나 그의 혼합물일 수도 있다.

전형적으로, 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체의 착체는 (1) 페놀형 히드록시 화합물의 유리 인산 에스테르를 착화제로 직접 중화반응 시키거나 또는 (2) 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체의 혼합 소듐염을 착화제와 단순 혼합함으로써 제조할 수 있다.

본 발명에 적용되는 페놀형 히드록시 화합물의 한 예는 프로포폴이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 프로포폴 형태는:

\* 2,6-다이소프로필페놀 (CAS 2078-54-8)

\* 프로포폴 포스페이트나 페놀, 2,6-비스(1-메틸에틸)-, 디히드로젠 포스페이트 (9CI) (CAS 18351-38-7)

\* 페놀, 2,6-비스(1-메틸에틸)-, 디히드로젠 포스페이트, 디소듐염 (9CI) (CAS 250345-80-3)

본 발명에서 사용될 수 있는 또다른 페놀형 히드록시 화합물의 예로서 아드레날린 및 진통제를 들 수 있다.

### 실시에

본 발명을 다음의 비제한적 실시예를 참조하여 더욱 상세히 기술하기로 한다.

#### 실시에 1 - 프로포폴의 인산염 유도체의 제조

17.8g(0.1M)의 2,6-다이소프로필페놀(프로포폴)을 100ml 플라스크에 넣어 잘 저었다. 4.2g의 탄산수소나트륨 및 3.4g의 탄산나트륨을 23.2g의 50% 수성 글루테르알데히드에 용해시켰다. 이 용액을 상기 2,6-다이소프로필페놀에 가하여 1시간 동안 강하게 교반했다. 이 교반을 1시간 동안 계속했다. 물을 증발시켜 건조된 2,6-다이소프로필페놀의 헤미아세탈 유도체(A)를 얻었다. 유도체(A)를 50ml 톨루엔에 용해시키고 7.8g의  $P_4O_{10}$  를 첨가한 뒤 이 혼합물을 40 내지 60°C 의 온도로 유지하면서 1시간 동안 교반했다. 50ml의 물을 조심스럽게 첨가한 뒤 이 혼합물을 30분간 저어 피로인산염을 가수분해시켰다. 분리 깔대기를 이용하여 톨루엔상을 분리한 뒤 건조시켜 2-(2,6-다이소프로필페녹시)-테트라히드로피란-6-일, 디히드로젠 포스페이트(I)를 얻었다.

#### 실시에 2 - 프로포폴의 인산염 유도체의 제조방법

17.8g(0.1M)의 2,6-다이소프로필페놀(프로포폴)을 100ml 플라스크에 넣어 잘 저었다. 4.2g의 탄산수소나트륨 및 3.4g의 탄산나트륨을 32.6g의 50% 수성 트리히드록시 펜탄디알(trihydroxy pentandial)에 용해시켰다. 이 용액을 상기 2,6-다이소프로필페놀에 가하여 1시간 동안 강하게 교반했다. 이 교반을 1시간 동안 계속했다. 물을 증발시켜 건조된 2,6-다이소프로필페놀의 헤미아세탈 유도체(B)를 얻었다. 유도체(B)를 50ml 톨루엔에 용해시키고 7.8g의  $P_4O_{10}$  를 첨가한 뒤 이 혼합물을 40 내지 60°C 의 온도로 유지하면서 1시간 동안 교반했다. 50ml의 물을 조심스럽게 첨가한 뒤 이 혼합물을 30분간 저어 피로인산염을 가수분해시켰다. 분리 깔대기를 이용하여 톨루엔상을 분리한 뒤 건조시켜 2-(2,6-다이소프로필페녹시)-3,4,5-트리히드록시 테트라히드로피란-6-일, 디히드로젠 포스페이트(II)를 얻었다.

#### 실시에 3 - 프로포폴의 인산염 유도체의 제조방법

17.8g(0.1M)의 2,6-다이소프로필페놀(프로포폴)을 100ml 플라스크에 넣어 잘 저었다. 4.2g의 탄산수소나트륨 및 3.4g의 탄산나트륨을 12.8g의 50% 수성 글리옥시알(glyoxyal)에 용해시켰다. 이 용액을 상기 2,6-다이소프로필페놀에 가하

여 1시간 동안 강하게 교반했다. 이 교반을 1시간 동안 계속했다. 3.8g의 수소화붕소나트륨을 첨가하여 이 용액을 1시간 동안 교반했다. 물을 증발시켜 건조된 2,6-디이소프로필페놀의 헤미아세탈 유도체(C)를 얻었다. 유도체(C)를 50ml 톨루엔에 용해시키고 7.8g의  $P_4O_{10}$ 를 첨가한 뒤 이 혼합물을 40 내지 60°C의 온도로 유지하면서 1시간 동안 교반했다. 50ml의 물을 조심스럽게 첨가한 뒤 이 혼합물을 30분간 저어 피로인산염을 가수분해시켰다. 분리 깔대기를 이용하여 톨루엔상을 분리한 뒤 건조시켜 2-(2,6-디이소프로필페녹시)-2-히드록시 에틸포스페이트(III)를 얻었다.

**실시예 4 - 프로포폴의 인산염 유도체의 착체의 제조방법**

373g(1M)의 디소듐 라우릴-이미노-디프로피오네이트를 2000ml 탈이온수에 용해하고 50 내지 60°C로 가온시켜 pH 11-12의 투명한 용액을 형성했다. 실시예 1에서 얻은 생성물(I) 358g(1M)을 잘 저으면서 첨가하여 pH 8-9의 디소듐 라우릴-이미노-디프로피오네이트-2-(2,6-디이소프로필페녹시)테트라히드로피란-6-일 디히드로젠 포스페이트 착체(IV)를 수용액 형태로 형성했다. pH는 각 성분들 중 해당 성분을 적정량으로 첨가함으로써 조정할 수 있다.

**실시예 5 - 프로포폴의 인산염 유도체의 착체의 제조방법**

174g의 아르기닌을 1000ml 탈이온수에 용해했다. 실시예 2에서 얻은 생성물(II) 406g을 잘 저으면서 상기 용액에 첨가하여 아르기닌 2-(2,6-디이소프로필페녹시)-3,4,5-트리히드록시 테트라히드로피란-6-일 디히드로젠 포스페이트 착체(V)를 최종 pH 6.5-7.5의 수용액 형태로 수득했다.

**실시예 6 - 프로포폴의 인산염 유도체의 착체의 제조방법**

17g의 아르기닌을 100ml 탈이온수에 용해했다. 실시예 3에서 얻은 생성물(III) 31.8g을 잘 저으면서 상기 용액에 첨가하여 아르기닌 2-(2,6-디이소프로필페녹시)-2-히드록시 에틸포스페이트 착체(VI)를 최종 pH 6.5-7.5의 수용성 착체 형태로 수득했다.

**실시예 7 - 프로포폴의 인산염 유도체의 착체의 제조방법**

373g(1M)의 디소듐 라우릴-이미노-디프로피오네이트를 200ml 탈이온수에 용해하고 50 내지 60°C로 가온시켜 pH 11-12의 투명한 용액을 형성했다. 실시예 1에서 얻은 생성물(I) 358g(1M)을 잘 저으면서 첨가하여 pH 8-9의 디소듐 라우릴-이미노-디프로피오네이트-2-(2,6-디이소프로필페녹시)테트라히드로피란-6-일 디히드로젠 포스페이트 착체(VII)를 수용액 형태로 형성했다. pH는 각 성분들 중 해당 성분을 적정량으로 첨가함으로써 조정할 수 있다. 이 용액을 24시간 동안 동결건조하여 건조 분말 형태의 착체를 수득했다.

**실시예 8 - 프로포폴의 인산염 유도체의 착체의 제조방법**

174g의 아르기닌을 200ml 탈이온수에 용해했다. 실시예 2에서 얻은 생성물(II) 406g을 잘 저으면서 상기 용액에 첨가하여 pH 6.5-7.5의 2-(2,6-디이소프로필페녹시)-3,4,5-트리히드록시 테트라히드로피란-6-일 디히드로젠 포스페이트 아르기닌 착체(VIII)를 수득했다. 이 용액을 24시간 동안 동결건조하여 건조 분말 형태의 착체를 수득했다.

**실시예 9 - 프로포폴의 인산염 유도체의 착체의 제조방법**

17g(0.1M)의 아르기닌을 20ml 탈이온수에 용해했다. 실시예 3에서 얻은 생성물(III) 31.8g(0.1M)을 잘 저으면서 첨가하여 아르기닌 2-(2,6-디이소프로필페녹시)-2-히드록시 에틸포스페이트 착체(IX)를 최종 pH 6.5-7.5의 수용성 착체로서 형성했다. 이 용액을 24시간 동안 동결건조하여 건조 분말 형태의 착체를 수득했다.

**실시예 10 - 프로포폴의 인산염 유도체의 착체의 제조방법**

174g의 아르기닌을 200ml 탈이온수에 용해했다. 실시예 1에서 얻은 생성물(II) 358g을 잘 저으면서 상기 용액에 첨가하여 pH 6.5-7.5의 2-(2,6-디이소프로필페녹시)-테트라히드로피란-6-일 디히드로젠 포스페이트 아르기닌 착체(X)를 수득했다. 0.3M의 2,6-디이소프로필페놀을 첨가하고 고전단 교반기로 완전히 유화시켰다. 상기 용액을 24시간 동안 동결건조하여 생성물을 얻었으며 이것은 착체 및 정맥주사시 마취제 작용을 하는 유리 2,6-디이소프로필페놀의 혼합물이다. 유리 2,6-디이소프로필페놀은 유화 상태일 때 즉시 마취작용을 일으키기 위해 이용하는 것이고 착체는 가수분해후 2,6-디이소프로필페놀이 천천히 전달되도록 하기 위한 것이다.

본원의 상세한 설명 및 특허청구범위에 있어서 "포함하는" 및 "포함하는" 을 사용하는 표현 형식은 임의의 변형이나 추가를 제외하고 한정된 권리범위를 가진 본 발명을 제한하지 않는다.

본 발명의 변형이나 개선은 본 발명의 사상 및 범위 내에서 당업자가 예상하기 용이한 것이다. 이러한 본 발명의 수정이나 개선은 당해 분야의 지식이 있는 자에게 명백하며 이러한 수정 및 개선 역시 본 발명의 범위에 속하는 것으로 한다.

### 산업상 이용 가능성

상술한 바와 같이, 본 발명은 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 제공하고 또한, 상기 페놀형 히드록시 화합물의 생체 이용성 개선방법을 제공한다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1.

- (a) 페놀형 히드록시 화합물을 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계;
- (b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및
- (c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하여 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 제조하는 단계로부터 얻어진 반응 생성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

#### 청구항 2.

제1항에 있어서,

화합물(I)의 구조를 가진 것으로서 이 식에서  $R^1, R^2, R^3, R^4$  및  $R^5$  은 각각 독립적이며 H 또는 알킬기 중에서 선택되고, n 및 m 은 각각 독립적이며 0 내지 8의 범위인 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

#### 청구항 3.

제1항에 있어서,

화합물(II)의 구조를 가진 것으로서 이 식에서,  $R^1, R^2, R^3, R^4$  및  $R^5$  은 각각 독립적이며 H 또는 알킬기 중에서 선택되고,  $R^6, R^7$  및  $R^8$  은 각각 독립적이며 H 또는 OH 인 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

#### 청구항 4.

제1항에 있어서,

상기 단계(c)의 생성물은 양쪽 이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 질소작용기를 가진 아미노산 및 아미노산이 풍부한 단백질로 구성된 군에서 선택된 착화제와 반응된 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

#### 청구항 5.

제1항에 있어서,

상기 페놀형 히드록시 화합물은 프로포폴 또는 프로포폴의 유도체인 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

### 청구항 6.

제5항에 있어서,

상기 프로포폴의 인산염 유도체는 양쪽 이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 질소작용기를 가진 아미노산 및 아미노산이 풍부한 단백질로 구성된 군에서 선택된 착화제와 반응된 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

### 청구항 7.

제6항에 있어서,

상기 착화제는 아르기닌인 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

### 청구항 8.

제6항에 있어서,

상기 착화제는 디소듐 라우릴-이미노-디프로피오네이트인 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

### 청구항 9.

제1항에 있어서,

상기 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드는 글루테랄데히드(gluteraldehyde), 트리히드록시펜탄디알(trihydroxy pentandial), 글리옥시알(glyoxyal) 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

### 청구항 10.

제1항에 있어서,

상기 페놀형 히드록시 화합물은 아드레날린, 진통제 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

### 청구항 11.

(a) 페놀형 히드록시 화합물을 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계;

(b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및

(c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하여 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 생성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체 제조방법.

### 청구항 12.

제11항에 있어서,

상기 단계(c)의 생성물을 양쪽 이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 질소 작용기를 가진 아미노산 및 아미노산이 풍부한 단백질을 포함하는 군에서 선택된 착화제와 반응시키는 단계(d)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 13.

제11항에 있어서,

상기 페놀형 히드록시 화합물은 프로포폴 또는 프로포폴의 유도체인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 14.

제13항에 있어서,

프로포폴의 인산염 유도체를 양쪽 이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 질소 작용기를 가진 아미노산 및 아미노산이 풍부한 단백질을 포함하는 군에서 선택된 착화제와 반응시키는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 15.

제14항에 있어서,

상기 착화제는 아르기닌인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 16.

제14항에 있어서,

상기 착화제는 디소듐 라우릴-이미노-디프로피오네이트인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 17.

제1항에 있어서,

상기 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드는 글루테랄데히드, 트리히드록시펜탄디알, 글리옥시알 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 18.

(a) 프로포폴 또는 프로포폴의 유도체를 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계;

(b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및

(c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하여 프로포폴 또는 프로포폴의 유도체를 생성하는 단계로부터 얻어진 반응 생성물을 포함하는 것을 특징으로 하는 프로포폴 또는 프로포폴 유도체의 인산염 유도체.

### 청구항 19.

제18항에 있어서,

상기 단계(c)로부터 나온 인산염 유도체는 양쪽 이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 질소 작용기를 가진 아미노산 및 아미노산이 풍부한 단백질을 포함하는 군에서 선택된 착화제와 반응된 것을 특징으로 하는 프로포폴 또는 프로포폴 유도체의 인산염 유도체.

### 청구항 20.

제19항에 있어서,

상기 착화제는 아르기닌인 것을 특징으로 하는 프로포폴 또는 프로포폴 유도체의 인산염 유도체.

### 청구항 21.

제19항에 있어서,

상기 착화제는 디소듐 라우릴-이미노-디프로피오네이트인 것을 특징으로 하는 프로포폴 또는 프로포폴 유도체의 인산염 유도체.

### 청구항 22.

제18항에 있어서,

상기 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드는 글루테랄데히드, 트리히드록시펜탄디알, 글리옥시알 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 프로포폴 또는 프로포폴 유도체의 인산염 유도체.

### 청구항 23.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 프로약물(prodrug)로 사용되는 것을 특징으로 하는 폐놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

### 청구항 24.

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 마취제로 사용되는 것을 특징으로 하는 폐놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체.

**청구항 25.**

(a) 페놀형 히드록시 화합물을 알킬  $\alpha:\omega$  디알데히드 또는 당 유사 폴리히드록시 디알데히드와 반응시켜 헤미아세탈을 형성하는 단계;

(b) 상기 단계(a)로부터 얻은 생성물의 말단 알데히드기를 히드록실기로 환원시키는 단계; 및

(c) 상기 단계(b)에서 형성된 히드록실기를 포스포릴화 하여 페놀형 히드록시 화합물의 인산염 유도체를 생성하는 단계를 포함하는 페놀형 히드록시 화합물의 생체 이용성 개선방법.