



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0031519  
(43) 공개일자 2009년03월26일

(51) Int. Cl.

A61K 47/48 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7031374

(22) 출원일자 2008년12월24일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2008년12월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/069683

국제출원일자 2007년05월24일

(87) 국제공개번호 WO 2007/140272

국제공개일자 2007년12월06일

(30) 우선권주장

60/809,082 2006년05월26일 미국(US)

60/901,795 2007년02월16일 미국(US)

(71) 출원인

파마코포어, 임크.

미국 94070 캘리포니아주 샌 카를로스 스위트 디  
쇼어웨이 로드 75

(72) 별명자

젠킨스, 토마스, 이.

미국 94019 캘리포니아주 하프 문 베이 스파이글  
래스 레인 101

콜레스니코브, 알렉산드르

미국 94121 캘리포니아주 샌 프란시스코 38번 애  
비뉴 623

(74) 대리인

양영준, 양영환

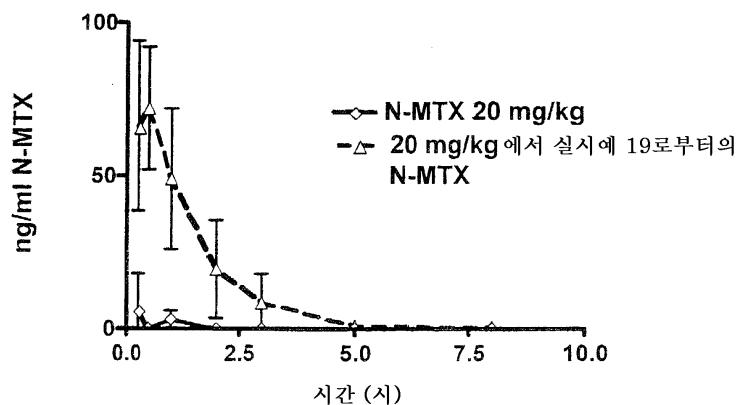
전체 청구항 수 : 총 57 항

#### (54) 폐놀계 오피오이드의 제어 방출

#### (57) 요 약

본 별명은 효소적 활성화시, 분자내 고리화를 통해 폐놀계 오피오이드를 방출시켜 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트의 형성을 유도할 수 있는 전구약물을 이용하여 폐놀계 오피오이드의 제어 방출을 환자에게 제공하는 방법에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

페놀계 수소 원자가 효소적으로 절단가능한 잔기로 보호된 질소 친핵체를 보유하는 스페이서 이탈기로 치환되어 있는 상응하는 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 이 때 스페이서 이탈기 및 질소 친핵체의 형상은 절단가능한 잔기의 효소적 절단시에, 질소 친핵체가 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트를 형성 할 수 있어 스페이서 이탈기로부터 화합물을 유리시켜 환자에게 페놀계 오피오이드의 제어 방출을 제공하도록 하는 형상인, 페놀계 오피오이드의 투여후 활성화되는 제어 방출을 환자에게 제공하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 형상이 질소 친핵체가 시클릭 우레아를 형성할 수 있도록 하는 형상인 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 효소적으로 절단가능한 잔기가 아미드 결합을 통해 질소 친핵체에 연결된 것인 방법.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 아미드 결합이 웨티드 결합인 방법.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 절단가능한 잔기가 아미노산 또는 웨티드의 잔기, 또는 아미노산 또는 웨티드의 N-아실 유도체인 방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 절단가능한 잔기가 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 선택된 D 또는 L-아미노산 잔기; 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 D 또는 L-아미노산 잔기로 이루어진 디웨티드 또는 트리웨티드 잔기; 또는 그의 N-아실 유도체의 잔기인 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 상응하는 화합물을 환자에게 경구로 투여하는 것인 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 페놀계 오피오이드가 히드로모르פון, 옥시모르פון 또는 모르핀인 방법.

### 청구항 9

스페이서 이탈기 및 질소 친핵체의 형상은 절단가능한 잔기의 효소적 절단시에, 질소 친핵체가 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트를 형성 할 수 있어 스페이서 이탈기로부터 화합물을 유리시켜 페놀계 오피오이드의 제어 방출을 환자에게 제공하도록 하는 형상인, 페놀계 오피오이드의 투여후 활성화되는 제어 방출을 환자에게 제공하기 위한 의약의 제조에 있어서, 페놀계 수소 원자가 효소적으로 절단가능한 잔기로 보호된 질소 친핵체를 보유하는 스페이서 이탈기로 치환되어 있는 상응하는 화합물의 용도.

### 청구항 10

제9항에 있어서, 상기 형상이 질소 친핵체가 시클릭 우레아를 형성할 수 있도록 하는 형상인 용도.

### 청구항 11

제9항 또는 제10항에 있어서, 효소적으로 절단가능한 잔기가 아미드 결합을 통해 질소 친핵체에 연결된 것인 용도.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 아미드 결합이 펩티드 결합인 용도.

**청구항 13**

제9항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 절단가능한 잔기가 아미노산 또는 펩티드의 잔기, 또는 아미노산 또는 펩티드의 N-아실 유도체인 용도.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 절단가능한 잔기가 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 선택된 D 또는 L-아미노산 잔기; 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 D 또는 L-아미노산 잔기로 이루어진 디펩티드 또는 트리펩티드 잔기; 또는 그의 N-아실 유도체의 잔기인 용도.

**청구항 15**

제9항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 상응하는 화합물이 환자에게 경구 투여하기 위한 것인 용도.

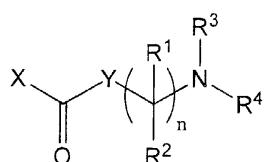
**청구항 16**

제9항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 페놀계 오피오이드가 히드로모르폰, 옥시모르폰 또는 모르핀인 용도.

**청구항 17**

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물:

<화학식 I>



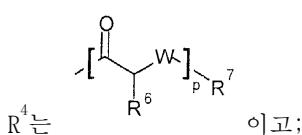
상기 식에서,

X는 옥시모르폰, 히드로모르폰 또는 모르핀이고, 여기서 페놀계 히드록실기의 수소 원자는  $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-$   $(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_n-\text{N}-(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 로의 공유 결합으로 대체되고;

Y는  $-\text{NR}^5-$ ,  $-0-$  또는  $-S-\text{O}-$ 이고;

n은 1 내지 10의 정수이고;

각  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하거나, 또는 인접 탄소 원자상의 2개의  $\text{R}^1$  또는  $\text{R}^2$ 기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하고;



각  $R^6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하고;

$R^7$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이고;

$p$ 는 1 내지 5의 정수이고;

각  $W$ 는 독립적으로  $-NR^8-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

각  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 또는 경우에 따라 각  $R^6$  및  $R^8$ 은 독립적으로 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.

### 청구항 18

제17항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^5$  각각이 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴인 화합물.

### 청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서,  $Y$ 가  $NR^5$ 이고,  $R^5$ 가 수소 또는 알킬인 화합물.

### 청구항 20

제19항에 있어서,  $R^5$ 가 (1-4C)알킬인 화합물.

### 청구항 21

제20항에 있어서,  $R^5$ 가 메틸인 화합물.

### 청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,  $n \leq 2$  또는 3인 화합물.

### 청구항 23

제17항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^8$  각각이 독립적으로 수소 또는 알킬인 화합물.

### 청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 수소인 화합물.

### 청구항 25

제17항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 수소 또는 (1-4C)알킬인 화합물.

### 청구항 26

제25항에 있어서,  $R^3$ 이 수소 또는 메틸인 화합물.

### 청구항 27

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 각  $R^6$ 이 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤�테로아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 이 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하는 화합물.

**청구항 28**

제17항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^7$ 이 수소, 알킬, 아실 또는 알록시카르보닐인 화합물.

**청구항 29**

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,  $n \geq 1$ 인 화합물.

**청구항 30**

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  $Y$ 가  $NR^5$ 이고,  $n \geq 2$  또는 3이고,  $p$ 가 1 또는 2이고,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  및  $R^7$ 이 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 각  $R^6$ 이 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 이 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하는 화합물.

**청구항 31**

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  $Y$ 가  $NR^5$ 이고,  $n \geq 2$ 이고,  $p$ 가 1이고,  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소이고,  $R^3$  및  $R^5$ 가 메틸 또는 수소이고,  $R^6$ 이 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤�테로아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 이 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하거나, 또는 경우에 따라  $R^7$ 이 수소인 화합물.

**청구항 32**

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  $Y$ 가  $NR^5$ 이고,  $n \geq 2$ 이고,  $R^1$  및  $R^2$ 가 수소이고,  $R^3$  및  $R^5$ 가 메틸 또는 수소이고,  $R^7$ 이 수소이고,  $R^6$ 이  $-CH_2(CH_2)_3NH_2$  또는  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 인 화합물.

**청구항 33**

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 선택된 D 또는 L-아미노산 잔기; 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 D 또는 L-아미노산 잔기로 이루어진 디펩티드 또는 트리펩티드 잔기; 또는 그의 N-아실 유도체의 잔기인 화합물.

**청구항 34**

제33항에 있어서,  $R^4$ 가 L-아미노산 잔기인 화합물.

**청구항 35**

제17항에 있어서,  $Y$ 가  $-NR^5$ 이고;  $R^5$ 가 (1-4C)알킬이고;  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 수소이고;  $n \geq 2$  또는 3이고;  $R^3$ 이 수소 또는 (1-4C)알킬이고;  $W$ 가 NH이고;  $R^6$ 이 수소,  $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ , 4-히드록시벤질,  $CH_2COOH$  또는  $CH_2CH_2COOH$ 이고;  $R^7$ 이 수소, (1-6C)알카노일, 또는 (1-4C)알킬, (1-4C)알록시 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 또는 메틸렌디옥시로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일이고;  $p$ 가 1 또는 2인 화합물.

**청구항 36**

제35항에 있어서,  $Y$ 가  $-NR^5$ 이고;  $R^5$ 가 (1-4C)알킬이고;  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 수소이고;  $n \geq 2$  또는 3이고;  $R^3$ 이 수소 또는 (1-4C)알킬이고;  $W$ 가 NH이고;  $R^6$ 이 수소,  $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$  또는  $CH_2CH_2COOH$ 이고;  $R^7$ 이

수소, (1-6C)알카노일, 또는 (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시 및 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 또는 메틸렌디옥시로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일이고; p가 1 또는 2인 화합물.

#### 청구항 37

제33항에 있어서  $R^4$ 가 아르기닌, N-아세틸아르기닌, N-t-부타노일아르기닌, N-벤조일아르기닌, N-피페로닐아르기닌, N-글리시닐아르기닌, 라이신, 글루탐산, 아스파르트산, 타이로신, 프롤린 또는 N-글리시닐프롤린인 화합물.

#### 청구항 38

제37항에 있어서,  $R^4$ 가 아르기닌, N-아세틸아르기닌, N-t-부타노일아르기닌, N-벤조일아르기닌, N-피페로닐아르기닌, N-글리시닐아르기닌, 라이신, 글루탐산, 프롤린 또는 N-글리시닐프롤린인 화합물.

#### 청구항 39

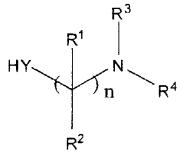
하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 하기 화학식 (IV)의 화합물과 반응시키는 단계;

그 후 보호기를 제거하는 단계; 및

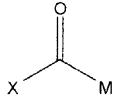
원한다면, 화학식 (I)의 화합물을 아실화하고/하거나, 제약상 허용되는 염을 형성하는 단계

를 포함하는, 제17항 내지 제38항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법:

<화학식 III>



<화학식 IV>



상기 식에서, M은 이탈 원자 또는 이탈기를 나타낸다.

#### 청구항 40

제17항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 41

제17항의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 치료가 필요한 환자에서의 통증 치료 방법.

#### 청구항 42

치료법에 사용하기 위한 제17항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물.

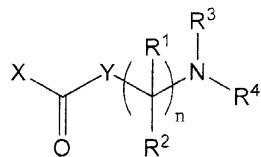
#### 청구항 43

통증 치료용 의약의 제조에서의 제17항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

#### 청구항 44

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물:

<화학식 I>



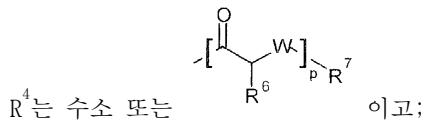
상기 식에서,

X는 (R)-N-메틸날트렉손이고, 여기서 페놀계 히드록실기의 수소 원자는  $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$ 로의 공유 결합으로 대체되고;

Y는  $-NR^5-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

n은 1 내지 10의 정수이고;

각  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하거나, 또는 인접 탄소 원자상의 2개의  $R^1$  또는  $R^2$ 기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하고;



각  $R^6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하고;

$R^7$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이고;

p는 1 내지 5의 정수이고;

각 W는 독립적으로  $-NR^8-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

각  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 또는 경우에 따라 각  $R^6$  및  $R^8$ 은 독립적으로 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, Y가  $NR^5-$ 이고,  $R^5$ 가 수소 또는 (1-4C)알킬인 화합물.

#### 청구항 46

제45항에 있어서,  $R^5$ 가 메틸인 화합물.

#### 청구항 47

제44항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2 또는 3인 화합물.

#### 청구항 48

제44항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$ 가 각각 수소인 화합물.

#### 청구항 49

제44항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 이 수소 또는 (1-4C)알킬인 화합물.

### 청구항 50

제44항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^4$ 가 수소 또는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 선택된 D 또는 L-아미노산 잔기; 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 D 또는 L-아미노산 잔기로 이루어진 디펩티드 또는 트리펩티드 잔기; 또는 그의 N-아실 유도체의 잔기인 화합물.

### 청구항 51

제50항에 있어서,  $R^4$ 가 아르기닌, N-아세틸아르기닌, N-t-부타노일아르기닌, N-벤조일아르기닌, N-페페로닐아르기닌, N-글리시닐아르기닌, 라이신, 글루탐산, 아스파르트산, 타이로신, 프롤린 또는 N-글리시닐프롤린의 잔기인 화합물.

### 청구항 52

제50항에 있어서,  $R^4$ 가 수소인 화합물.

### 청구항 53

(a) 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 하기 화학식 (IV)의 화합물과 반응시키는 단계;

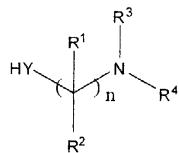
(b) X가 날트렉손 잔기인 상응하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 메틸화하는 단계;

그 후 보호기를 제거하는 단계; 및

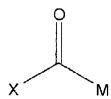
원한다면, 화학식 (I)의 화합물을 아실화하고/하거나, 제약상 허용되는 염을 형성하는 단계

를 포함하는, 제44항 내지 제52항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법:

<화학식 III>



<화학식 IV>



상기 식에서, M은 이탈 원자 또는 이탈기를 나타낸다.

### 청구항 54

제44항 내지 제53항 중 어느 한 항의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

### 청구항 55

제54항에 있어서, 제17항 내지 제38항 중 어느 한 항의 화합물을 더 포함하는 제약 조성물.

### 청구항 56

(R)-N-메틸날트렉손에 대한 전구약물로서 사용하기 위한 의약의 제조에서의 제44항 내지 제53항 중 어느 한 항

의 화합물의 용도.

### 청구항 57

제56항에 있어서, 상기 의약이 경구 투여를 위한 것인 용도.

### 명세서

<1> 본 출원은 2006년 5월 26일자로 출원된 미국 특허 출원 제60/809,082호 및 2007년 2월 16일자로 출원된 미국 특허 출원 제60/901,795호를 우선권으로 청구하며, 이의 내용은 전문이 본원에 포함된다.

### 기술 분야

<2> 본 발명은 폐놀계 오피오이드의 제어 방출에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 폐놀계 수소 원자상에 특정 치환기를 갖는 전구약물을 이용하여 폐놀계 오피오이드의 제어 방출을 환자에게 제공하는 방법, 폐놀계 오피오이드의 전구약물 및 상기 전구약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

<3> 전달 시스템은 약물과 같은 활성 성분을 안전하게 투여하는 데에 종종 필수적이다. 종종, 전달 시스템은 생체 이용률을 최적화하고, 투여량 일관성을 개선시키며, (예컨대 투여 빈도를 감소시킴으로써) 환자 순응도를 개선 시킬 수 있다. 의약 개발에서 약물 전달 및/또는 생체이용률 문제에 대한 해결법으로는 공지된 약물을 전구약물로 전환시키는 것 등이 있다. 전형적으로, 전구약물에서는 활성 성분의 극성 관능기 (예컨대 카르복실산, 아미노기, 폐놀기, 설프히드릴기 등)가 생리 조건하에서 불안정한(labile) 전구잔기로 마스킹된다. 따라서, 전구약물은 보통 막과 같은 소수성 생물학적 배리어를 통해 수송되며, 모약물에 비해 우수한 생리화학적 성질을 가질 수 있다. 전구약물은 보통 비독성이이고, 이상적으로는 약물 작용 자리에서 선택적으로 절단된다. 바람직하게는, 전구잔기의 절단이 신속하고 정량적으로 발생하여 비독성 부산물 (즉, 가수분해된 전구잔기)이 형성된다.

<4> 환자가 주치의가 제공하는 지시를 따른다면, 상기 기재된 바와 같은 전구약물은 환자에게 안전하고 효과적인 치료를 제공할 수 있다. 안타깝게도, 인간 환자들은 주어진 지시를 항상 따르는 것은 아니다. 인간 환자들은 예를 들어 과투여량을 주사하거나 흡입하여 복용함으로써, 또는 쉽게 이용가능한 가정용 화학물질 (예컨대 식초 또는 베이킹 소다)을 사용함으로써, 우연히 과투여량의 전구약물을 복용하거나 고의로 이를 남용하여 전구약물로부터 활성 약물을 수득할 수 있다. 남용은 통증 치료에 적합하게 사용되는 오피오이드의 전구약물과 관련하여 특히 걱정된다.

<5> 의도된 방법이 아닌 방법으로 전구약물을 사용하는 것이 어렵도록 제어가 내장되어 있는(built-in) 오피오이드의 전구약물을 얻는 것이 바람직할 것이다.

### 발명의 요약

<6> 본 발명에 이르러, 약물의 제어 방출을 제공하는 폐놀계 오피오이드의 전구약물을 형성하는 방법을 발견하였다.

<8> 폐놀계 오피오이드는 오피오이드의 하위군을 구성하며, 널리 처방되는 약물 히드로모르פון, 옥시모르פון, 및 모르핀을 포함한다.

<9> 한 측면에 따르면, 본 발명은 폐놀계 수소 원자가 효소적으로 절단가능한 잔기로 보호된 질소 친핵체를 보유하는 스페이서 이탈기로 치환되어 있는 상응하는 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하며, 이 때 스페이서 이탈기 및 질소 친핵체의 형상은 절단가능한 잔기의 효소적 절단시에, 질소 친핵체가 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트를 형성할 수 있어 스페이서 이탈기로부터 화합물을 유리시켜 폐놀계 오피오이드의 제어 방출을 환자에게 제공하도록 하는 형상인, 폐놀계 오피오이드의 투여후 활성화되는 제어 방출을 환자에게 제공하기 위한 의약의 제조에 있어서, 폐놀계 수소 원자가 효소적으로 절단가능한 잔기로 보호된 질소 친핵체를 보유하는 스페이서 이탈기로 치환되어 있는 상응하는 화합물의 용도를 제공하는 방법을 제공한다.

<10> 다른 측면에서, 본 발명은 스페이서 이탈기 및 질소 친핵체의 형상을 절단가능한 잔기의 효소적 절단시에, 질소 친핵체가 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트를 형성할 수 있어 스페이서 이탈기로부터 화합물을 유리시켜 폐놀계 오피오이드의 제어 방출을 환자에게 제공하도록 하는 형상인, 폐놀계 오피오이드의 투여후 활성화되는 제어 방출을 환자에게 제공하기 위한 의약의 제조에 있어서, 폐놀계 수소 원자가 효소적으로 절단가능한 잔기로 보호된 질소 친핵체를 보유하는 스페이서 이탈기로 치환되어 있는 상응하는 화합물의 용도를 제공하는 방법을 제공한다.

한다.

<11> 화합물의 방출을 개시하기 위해서는 효소적 절단이 요구되며, 오피오이드의 방출 속도는 효소적 절단 속도와 고리화 속도 둘 다에 의존하기 때문에, 상응하는 화합물 (본 발명에 따른 전구약물)은 폐늘계 오피오이드의 투여 후 활성화되는 제어 방출을 제공한다. 따라서, 상기 전구약물은 주사와 같은 부적절한 경로를 통한 고의적인 과투여량 투여에 의해서든 쉽게 이용가능한 가정용 화학물질을 이용한 화학적 변경에 의해서든 우연히 과다투여하거나 남용할 가능성을 감소시켰다. 상기 전구약물은 부적절하게 투여된 경우 활성 약물의 과도하게 높은 혈장 농도를 제공하지 않도록 형상화되며, 효소적-절단에 의한 것이 아니고는 활성 약물을 수득하도록 쉽게 분해될 수 없다.

<12> 효소적으로 절단가능한 잔기를 절단할 수 있는 효소는 웨프티다제일 수 있다 (효소적으로 절단가능한 잔기는 아미드 (예전대 웨프티드:  $-\text{NHCO}-$ ) 결합을 통해 친핵성 질소에 연결됨). 몇몇 실시양태에서, 효소는 소화 효소, 예를 들어 웨프신, 트립신, 키모트립신, 콜리파제, 엘라스타제, 아미노웨프티다제 N, 아미노웨프티다제 A, 디웨프티딜아미노웨프티다제 IV, 트리웨프티다제 또는 엔테로웨프티다제이다. 따라서, 상기 방법의 한 실시양태에서, 상응하는 화합물은 환자에게 경구로 투여된다.

<13> 아미드 결합을 통해 질소 친핵체에 연결된 효소-절단가능한 잔기는 예를 들어 아미노산 또는 웨티드의 잔기 또는 아미노산 또는 웨티드의 (알파) N-아실 유도체 (예를 들어 제약상 허용되는 카르복실산의 N-아실 유도체, 예컨대 N-아세틸 유도체)일 수 있다. 웨티드는 예를 들어 10개 이하의 아미노산 잔기를 함유할 수 있다. 예를 들면, 이는 디웨티드 또는 트리웨티드일 수 있다. 각각의 아미노산은 유리하게는 자연 발생 D 또는 L-아미노산 (예를 들어 L-아미노산)일 수 있다. 자연 발생 아미노산의 예는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린이다. 따라서, 효소-절단가능한 잔기의 예로는 상기 나열된 L-아미노산 및 그의 N-아세틸 유도체, 및 상기 나열된 2 또는 3개의 L-아미노산으로부터 형성된 디웨티드 및 트리웨티드, 및 그의 N-아세틸 유도체의 잔기가 포함된다.

<14> 폐놀계 오피오이드가 방출될 때 형성되는 시클릭기는 편리하게는 제약상 허용되며, 특히 제약상 허용되는 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트이다. 특히 시클릭 우레아는 일반적으로 매우 안정하며 독성이 낮다는 것을 인식할 것이다.

<15> 본 발명의 한 구체적인 예에서, 절단가능한 잔기로 보호된 친핵체를 보유하는 스페이서 이탈기는 화학식  $-C(0)-N(CH_3)-(CH_2)_2-NH(R^4)$ 의 기이고, 여기서  $R^4$ 는 아미드 결합을 통해 NH기에 연결된 효소-절단가능한 잔기이다.  $N-R^4$  아미드 결합이 효소적으로 절단되는 경우, 질소 친핵체 ( $-NH_2$ )는 유리되고, 이는 다시 카르보닐기로 고리화되어 시클릭 우레아를 형성하고 폐놀계 오피오이드를 방출한다.

<16> 일반적으로, 스페이서 기는 폐놀계 오피오이드가 질소 친핵체로 대체될 때 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트를 형성할 수 있는 임의의 기일 수 있다. 따라서, 스페이서 기는 예를 들어 화학식  $-C(O)-Y-L-N-(R^3)(R^4)$ 의 기일 수 있고; 여기서

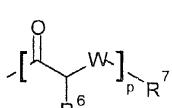
17.  $y = -NR^5 - 0$  또는  $-S - \phi$  ] 고 :

<18> L은 치환되지 않거나 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기, 또는 단일 결합, 스페로 연결, 단일 또는 이중 결합 또는 C=O, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CONH, NHCO 또는 NH 연결에 의해 함께 연결된 상기 2개 이상의 기의 조합이고:

<19>  $R^3$  및  $R^5$  가 가을 도립전으로 솟소 아끼 치화되어 아끼 아리 또는 치화되어 아리이고;

<20>  $R^4$ 는 아미드 결합을 통해  $N(R^3)$  기의 징소에 연결된 호소-절단 가능한 자기이다

<21> 화 실시약태에서  $R^4$ 는 하기 화학식의 것이다:



<23> 상기 식에서,

<24> 각  $R^6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하고;

<25>  $R^7$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이고;

<26> p는 1 내지 5의 정수이고;

<27> 각각의  $W$ 는 독립적으로  $-NR^8-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

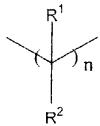
<28> 각  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 또는 경우에 따라 각  $R^6$  및  $R^8$ 은 독립적으로 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.

<29>  $W$ 가  $NH$ 이고  $R^7$ 이  $H$  또는 아실인 경우,  $R^4$ 는 아미노산 또는 펩티드의 잔기, 또는 그의 N-아실 유도체임을 인식할 것이다.  $W$ 가  $NR^8$ 이고  $R^7$ 이  $H$  또는 아실이고  $R^6$  및  $R^8$ 이 이들이 결합된 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하는 경우,  $R^4$ 는 프롤린의 잔기, 또는 그의 N-아실 유도체이다.

<30> 따라서, 다른 실시양태에서,  $R^4$ 는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 클리신, 클루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 선택된 D 또는 L-아미노산 (예를 들어 L-아미노산)의 잔기; 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 클리신, 글루타민, 글루탐산, 히스티딘, 이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 타이로신, 라이신 및 발린으로부터 독립적으로 선택된 2 또는 3개의 D 또는 L 아미노산 잔기 (예를 들어 L-아미노산 잔기)로 이루어진 디펩티드 또는 트리펩티드의 잔기; 또는 그의 N-아실 유도체의 잔기, 예를 들어 N-아세틸 유도체이다.

<31> 한 실시양태에서, L은 치환되지 않거나 치환된 1,2-페닐렌기이다. 예를 들어, Y-L-NR<sup>3</sup>은 함께 페닐렌 잔기상에서 할로겐 원자, (1-4C)알킬 및 (1-4C)알콕시로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 1,2-디아미노페닐렌기를 형성할 수 있다.

<32> 다른 실시양태에서, L은 하기 화학식의 2가 기이다:



<33>

상기 식에서,

<35> n은 1 내지 10의 정수이고;

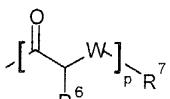
<36>  $R^1$  및  $R^2$  각각은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하거나, 또는 인접 탄소 원자상의 2개의  $R^1$  또는  $R^2$ 기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성할 수 있다.

<37> 따라서, 한 실시양태에서, 절단가능한 잔기로 보호된 친핵체를 보유하는 스페이서 이탈기는 화학식  $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$ 이며, 여기서 스페이서 이탈기는  $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-$  기에 상응하고, 절단가능한 잔기로 보호된 친핵성 질소 원자는  $-N-(R^3)(R^4)$  기에 상응하고, 절단가능한 잔기는  $R^4$  기에 상응하며, 상기 식에서,

<38> Y는  $-NR^5-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

<39> n은 1 내지 10의 정수이고;

<40> 각  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하거나, 또는 인접 탄소 원자상의 2개의  $R^1$  또는  $R^2$ 기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성할 수 있고;



<41>  $R^4$ 는  $R^6$ 이고;

<42> 각  $R^6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하고;

<43>  $R^7$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이고;

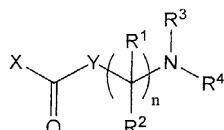
<44>  $p$ 는 1 내지 5의 정수이고;

<45> 각  $W$ 는 독립적으로  $-NR^8-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

<46> 각  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 또는 경우에 따라 각  $R^6$  및  $R^8$ 은 독립적으로 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.

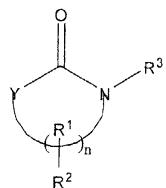
<47> 따라서,  $XH$ 가 방출되는 폐놀계 오피오이드를 나타내는 경우, 상응하는 화합물은 하기 화학식 (I)로 나타낼 수 있고,

### 화학식 I



<48>

<49> 시클릭 우레아, 카르바메이트 또는 티오카르바메이트는 하기 화학식으로 제시될 수 있다.



<50>

<51> 한 실시양태에서,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^5$  각각은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다.

<52> 다른 실시양태에서,  $R^6$ 은 천연 아미노산의 측쇄 원자 또는 기, 예를 들어 H (글리신으로부터),  $-CH_2(CH_2)_3NH_2$  (류신으로부터),  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$  (아르기닌으로부터), 4-히드록시벤질 (타이로신으로부터),  $CH_2COOH$  (아스파르트산으로부터) 또는  $CH_2CH_2COOH$  (글루탐산으로부터)이다.

<53> 다른 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소 원자, 또는 치환되지 않거나 치환된 아실기, 예를 들어 (1-6C)알카노일, 예를 들어 아세틸 또는 t-부타노일; (1-4C)알킬, (1-4C)알콕시 또는 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 또는 메틸렌디옥시로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일, 예를 들어 벤조일 또는 피페로닐;  $CONR_xR_y$  (여기서  $R_x$  및  $R_y$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 (1-4C)알킬임), 예를 들어  $CONH_2$ , 또는 헤미산 또는 헤미에스테르, 예를 들어  $CH_2CH_2COOH$  또는  $CH_2CH_2COOEt$ 이다. 치환되지 않거나 치환된 아실기는 편리하게는 제약상 허용되는 카르복실산의

잔기이다.

<54> 구체적인 값의 예는 다음과 같다:

<55> Y의 경우:  $-NR^5$ ;

<56>  $R^5$ 의 경우: (1-4C)알킬, 예를 들어  $-CH_3$ ;

<57> L의 경우:  $-CH_2CH_2-$

<58>  $R^1$  및  $R^2$ 의 경우: 수소 또는 (1-4C)알킬, 예를 들어  $CH_3$ ; 더욱 특히 수소;

<59> n의 경우: 2 또는 3;

<60>  $R^3$ 의 경우: 수소 또는 (1-4C)알킬, 예를 들어  $-CH_3$ ;

<61> W의 경우:  $NH$ ;

<62>  $R^6$ 의 경우: H,  $-CH_2(CH_2)_3NH_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ , 4-히드록시벤질,  $CH_2COOH$  또는  $CH_2CH_2COOH$ ;

<63>  $R^7$ 의 경우: 수소, (1-6C)알카노일, 예를 들어 아세틸 또는 t-부타노일, 또는 임의로 치환된 벤조일, 예를 들어 (1-4C)알콕시 또는 할로겐으로부터 선택된 1 또는 2개의 치환기 또는 메틸렌디옥시로 치환되거나 치환되지 않은 벤조일, 예를 들어 벤조일 또는 피페로닐; 특히 수소 또는 아세틸;

<64>  $R^6$  및  $R^8$ 과 이들이 결합된 원자에 의해 형성된 시클로헵테로알킬 또는 치환된 시클로헵테로알킬 고리의 경우: 피롤리디닐;

<65> p의 경우: 1 또는 2;

<66>  $R^4$ 의 경우: 아르기닌, N-아세틸아르기닌, N-t-부타노일아르기닌, N-벤조일아르기닌, N-피페로닐아르기닌, N-글리시닐아르기닌, 라이신, 글루탐산, 아스파르트산, 타이로신, 프롤린 및 N-글리시닐프롤린.

<67> 일반적으로, 상응하는 화합물 (본 발명에 따른 전구약물)은 경구로 투여된다. 그러나, 특정 실시양태에서는, 이를 다른 경로로 투여할 수 있다고 여겨진다.

<68> 각각의 상응하는 화합물은 상이한 방출 프로파일, 절단가능한 잔기가 절단되는 속도에 따른 폐놀계 오피오이드의 방출 속도, 및 질소 친핵체가 분자내 고리화를 경험할 수 있는 (이렇게 방출 반응은 폐놀계 오피오이드를 전위시킴) 속도를 가질 수 있다. 따라서, 상기 방법의 한 실시양태는, 각각의 상응하는 화합물이 상이한 스페이서 이탈기 및/또는 상이한 절단가능한 잔기를 갖는 것인 다수의 상응하는 화합물을 환자에게 투여하여 폐놀계 오피오이드의 상이한 제어 방출을 환자에게 제공하는 것을 포함한다.

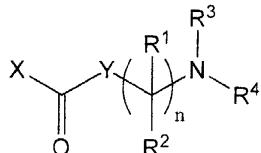
<69> 폐놀계 오피오이드의 구체적인 예로는 옥시모르폰, 히드로모르폰, 모르핀 및 그의 유도체가 포함된다. 옥시모르폰, 히드로모르폰 및 모르핀이 특히 언급된다. 폐놀계 오피오이드의 다른 예는 부프레노르핀, 디히드로에토르핀, 디프레노르핀, 에토르핀 및 레보르파놀이다.

<70> 전구약물은 단독으로 투여할 수 있거나, 하나 이상의 다른 활성 성분과 공동투여할 수 있다. 한 실시양태에서, 이는 말초 오피오이드 길항제, 예를 들어 (R)-N-메틸날트렉손 (N-MTX), 또는 그의 전구약물과 공동투여할 수 있다. 당업자는 (R)-N-메틸날트렉손이 히드로모르폰, 옥시모르폰 및 모르핀과 같은 오피오이드의 작용을 길항하지만 혈액뇌 장벽을 통과할 수 없음을 이해할 것이다. 그러므로, 이는 통증 완화와 같이 중추 신경계의 작용을 길항하는 것 (이것이 바람직함)이 아니라, 단지 말초 작용만을 길항하며, 이는 바람직하지 않다. 한 실시양태에서, (R)-N-메틸날트렉손의 전구약물은 화학식 (I)의 화합물이며, 여기서 X는 (R)-N-메틸날트렉손의 폐놀계 잔기를 나타내고, Y,  $R^1$ ,  $R^2$ , n,  $R^3$ 은 상기 기재된 의미를 갖고,  $R^4$ 는 수소이거나 상기 기재된 의미 중 어느 하나를 갖는다. 이러한 전구약물은 경구로 투여할 수 있다.  $R^4$ 가 상기 기재된 의미 중 어느 하나를 갖는 화합물은, 오피오이드 전구약물이 길항하기 위해 사용되는 오피오이드를 방출시키는 방식으로 (R)-N-메틸날트렉손을 방출하는 것이 바람직하다. 상기 화합물은 본 발명에 따른 오피오이드의 전구약물과의 공동투여를 위하여, 예를 들어 화합물과 제약상 허용되는 담체를 둘 다 포함하는 제약 조성물 중에 제제화될 수 있다. 모

약물인 (R)-N-메틸날트렉손은 경구 생체이용률이 불량하여, 일반적으로 비경구로 투여될 필요가 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명에 따른 (R)-N-메틸날트렉손의 전구약물은 경구 (R)-N-메틸날트렉손 요법이 요구되는 때에는 언제든지 유용하다.

<71> 다른 측면에서, 본 발명은 옥시모르폰, 히드로모르폰 또는 모르핀의 투여후 활성화되는 제어 방출을 제공할 수 있는, 옥시모르폰, 히드로모르폰 또는 모르핀의 전구약물을 제공한다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다:

<72> <화학식 I>



<73>

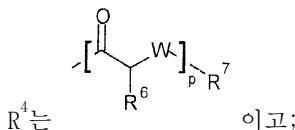
상기 식에서,

<75> X는 옥시모르폰, 히드로모르폰 또는 모르핀이고, 여기서 폐놀계 히드록실기의 수소 원자는  $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$ 로의 공유 결합으로 대체되고;

<76> Y는  $-NR^5-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

<77> n은 1 내지 4의 정수이고;

<78> 각  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나,  $R^1$  및  $R^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하거나, 또는 인접 탄소 원자상의 2개의  $R^1$  또는  $R^2$ 기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하고;



<79>

$R^4$ 는  $R^6$ 이고;

<80> 각  $R^6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤�테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤�테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하고;

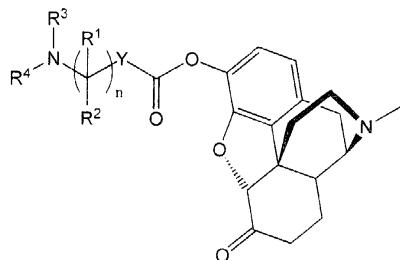
<81>  $R^7$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이고;

<82> p는 1 내지 10의 정수이고;

<83> 각 W는 독립적으로  $-NR^8-$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고;

<84> 각  $R^8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 또는 경우에 따라 각  $R^6$  및  $R^8$ 은 독립적으로 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.

<85> 예를 들어, X가 히드로모르폰 잔기인 경우, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 갖는다.



<86>

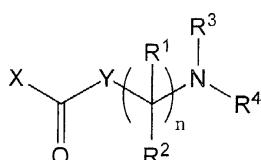
<87> 한 실시양태에서, X는 히드로모르폰 또는 옥시모르폰이다. 다른 실시양태에서, X는 모르핀이다.

<88>

다른 측면에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물을 제공한다

<89>

<화학식 I>



<90>

<91> 상기 식에서,

<92>

X는 (R)-N-메틸날트렉손이고, 여기서 폐놀계 히드록실기의 수소 원자는  $-C(O)-Y-(C(R^1)(R^2))_n-N-(R^3)(R^4)$ 로의 공유 결합으로 대체되고; Y,  $R^1$ ,  $R^2$ , n,  $R^3$  및  $R^4$ 는 상기 기재된 의미 중 어느 하나를 갖는다.

<93>

다른 측면에서, 일반적으로 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물, 그의 염, 수화물 또는 용매화물 및 제약상 허용되는 비히클, 예를 들어 희석제, 담체, 부형제 또는 아주반트를 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 희석제, 담체, 부형제 및 아주반트의 선택은 다른 인자들 중에서도 원하는 투여 방식에 좌우될 것이다.

<94>

또다른 측면에서, 다양한 질환 또는 장애의 치료 또는 예방 방법이 제공된다. 상기 방법은 일반적으로 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약 조성물의 치료 유효량을 이러한 치료 또는 예방이 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

### 발명의 상세한 설명

<97>

본원에 사용된 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 알칸의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 포화 분자체 또는 직쇄 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 알킬기로는 메틸; 에틸, 프로필, 예를 들어 프로판-1-일 또는 프로판-2-일; 및 부틸, 예를 들어 부탄-1-일, 부틸-2-일, 2-메틸-프로판-1-일 또는 2-메틸-프로판-2-일이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

<98>

몇몇 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 포함한다. 또다른 실시양태에서, 알킬기는 1 내지 6개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다.

<99>

"알케닐"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 알켄의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 분자체, 직쇄 또는 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 상기 기는 이중 결합(들)에 대해 시스 또는 트랜스 배위 중 하나로 존재할 수 있다. 전형적인 알케닐기로는 에테닐; 프로페닐, 예를 들어 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일 (알릴), 프로프-2-엔-2-일, 시클로프로프-1-엔-1-일; 시클로프로프-2-엔-1-일; 부테닐, 예를 들어 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

<100>

"알키닐"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 알켄의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 분자체, 직쇄 또는 시클릭 알킬 라디칼을 의미

한다. 전형적인 알키닐기로는 에티닐; 프로파닐, 예를 들어 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등; 부티닐, 예를 들어 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

**<101>** "아실"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 라디칼  $-C(O)R^{30}$ 을 의미하며, 여기서  $R^{30}$ 은 수소, 본원에 정의한 바와 같은 알킬, 시클로알킬, 시클로헵테로알킬, 아릴, 아릴알킬, 헵테로알킬, 헵테로아릴알킬이다. 대표적인 예로는 포르밀, 아세틸, t-부타노일, 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실메틸카르보닐, 벤조일, 피페로닐, 벤질카르보닐 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

**<102>** "알콕시"는 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 라디칼  $-OR^{31}$ 을 의미하며, 여기서  $R^{31}$ 은 본원에 정의한 바와 같은 알킬 또는 시클로알킬기이다. 대표적인 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 시클로헥실옥시 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

**<103>** "알콕시카르보닐"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 라디칼  $-C(O)OR^{31}$ 을 의미하며, 여기서  $R^{31}$ 은 본원에 정의한 바와 같은 알킬 또는 시클로알킬기를 나타낸다. 대표적인 예로는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

**<104>** "아릴"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 방향족 고리계의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴기로는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세펜안트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오르안텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페닐렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등으로부터 유도된 기가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 아릴기는 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 실시양태에서, 아릴기는 6 내지 12개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴기의 예는 페닐 및 나프틸이다.

**<105>** "아릴알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는  $sp^3$  탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 아릴기로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 전형적인 아릴알킬기로는 벤질, 2-페닐에트-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에트-1-일, 나프토벤질, 2-나프토페닐에트-1-일 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 아릴알킬기는 ( $C_7-C_{30}$ ) 아릴알킬이고, 예를 들어 아릴알킬기의 알킬 잔기는 ( $C_1-C_{10}$ )이고, 아릴 잔기는 ( $C_6-C_{20}$ )이다. 다른 실시양태에서, 아릴알킬기는 ( $C_7-C_{20}$ ) 아릴알킬이고, 예를 들어 아릴알킬기의 알킬 잔기는 ( $C_1-C_8$ )이고, 아릴 잔기는 ( $C_6-C_{12}$ )이다.

**<106>** 화합물들은 그의 화학 구조 및/또는 화학명으로 확인될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 함유할 수 있으므로, 입체이성질체, 예를 들어 이중-결합 이성질체 (즉, 기하이성질체), 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다. 따라서, 입체이성질체적으로 순수한 (예를 들어 기하적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 형태, 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물을 비롯하여 화합물의 모든 가능한 거울상이성질체 및 입체이성질체는 본원에서 화합물의 기재에 포함된다. 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물은 당업자에게 공지된 분리 기술 또는 키랄 합성 기술을 이용하여 그들의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분할할 수 있다. 화합물은 또한 에놀 형태, 케토 형태 및 그의 혼합물을 비롯하여 몇몇 호변이성질체 형태로도 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 도시된 화학 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 호변이성질체 형태를 포함한다. 기재된 화합물은 또한 하나 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량과 상이한 원자 질량을 갖는, 동위원소 표지된 화합물을 포함한다. 본원에 개시된 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{11}C$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$ ,  $^{17}O$  등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 화합물은 수화된 형태를 비롯하여 용매화된 형태 뿐만 아니라 용매화되지 않은 형태로도 존재할 수 있다. 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본원에서 고려되는 용도에 대해 등가이며, 본 기재의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

**<107>** "시클로알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 포화 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 전형적인 시클로알킬기로는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산 등으로부터 유도된 기가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 시클로알킬기는 ( $C_3-C_{10}$ ) 시클로알킬이다. 다른 실시양태에서, 시클로알킬기

는 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) 시클로알킬이다.

<108> "시클로헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 관련 수소 원자)가 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체된 포화 시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 탄소 원자 (들)을 대체하는 전형적인 헤테로원자로는 N, P, O, S, Si 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 전형적인 시클로헤테로알킬기로는 에폭시드, 아지린, 티이란, 이미다졸리딘, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피라졸리딘, 피롤리딘, 퀴누클리딘 등으로부터 유도된 기가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

<109> "헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 각각 탄소 원자 (및 임의의 관련 수소 원자) 중 하나 이상이 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체된 알킬, 알케닐 및 알키닐기를 의미한다. 상기 기에 포함될 수 있는 전형적인 헤테로원자 기로는 -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR<sup>39</sup>R<sup>40</sup>-, -PR<sup>41</sup>-, -P(O)<sub>2</sub>-, -POR<sup>42</sup>-, -O-P(O)<sub>2</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SnR<sup>43</sup>R<sup>44</sup>- 등이 포함되나 이에 제한되지 않으며, 여기서 R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup> 및 R<sup>44</sup>는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헤테로알킬, 치환된 시클로헤테로알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 치환된 헤테로아릴알킬이다.

<110> "헤테로아릴"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 모 헤테로방향족 고리계의 단일 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도되는 1가 헤테로방향족 라디칼을 의미한다. 전형적인 헤테로아릴기로는 아크리딘, 아르신돌, 카르바졸, β-카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 피리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐 등으로부터 유도된 기가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로아릴기는 5 내지 20원 헤테로아릴로부터 유도된다. 다른 실시양태에서, 헤테로아릴기는 5 내지 10원 헤테로아릴로부터 유도된다. 또 다른 실시양태에서, 헤테로아릴기는 티오펜, 피롤, 벤조티오펜, 벤조푸란, 인돌, 피리딘, 퀴놀린, 이미다졸, 옥사졸 및 피라진으로부터 유도된 것이다.

<111> "헤테로아릴알킬"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 탄소 원자, 전형적으로는 말단 또는 sp<sup>3</sup> 탄소 원자에 결합된 수소 원자 중 하나가 헤테로아릴기로 대체된 비-시클릭 알킬 라디칼을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로아릴알킬기는 6 내지 30원 헤테로아릴알킬이고, 예를 들어 헤테로아릴알킬의 알킬 잔기는 1 내지 10원이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 20원 헤테로아릴이다. 다른 실시양태에서, 헤테로아릴알킬기는 6 내지 20원 헤테로아릴알킬이고, 예를 들어 헤테로아릴알킬의 알킬 잔기는 1 내지 8원이고, 헤테로아릴 잔기는 5 내지 12원 헤테로아릴이다.

<112> "오피오이드"는 오피오이드 수용체에서의 상호작용에 의해 약리학적 작용을 발휘하여 환자에게 통증 완화를 제공하는 화학 물질을 의미한다. "페놀계 오피오이드"는 페놀기를 함유하는 오피오이드의 하위세트를 의미한다. 페놀계 오피오이드의 예로는 부프레노르핀, 디히드로에토르핀, 디프레노르핀, 에토르핀, 히드로모르폰, 레보르파놀, 모르핀, 및 옥시모르폰이 포함된다. "오피오이드 길항제"는 오피오이드의 약리학적 작용을 길항하는 화합물이다. 상기 용어는 페놀계 오피오이드 길항제를 포함한다. 페놀계 오피오이드 길항제의 예로는 날트렉손, 날록손, 및 (R)-N-메틸날트렉손이 포함된다. "말초 오피오이드 길항제"는 혈액/뇌 장벽을 투과할 수 없어 중추신경계 외에서의 (원치않는) 오피오이드 작용을 길항할 수 있는 화합물이다. 말초 페놀계 오피오이드 길항제의 예는 (R)-N-메틸날트렉손이다.

<113> "모 방향족 고리계"는 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 공액 π 전자 시스템을 갖는 불포화 시클릭 또는 폴리시클릭 고리계를 의미한다. 구체적으로 "모 방향족 고리계"의 정의에는, 고리 중 하나 이상이 방향족이고 고리 중 하나 이상이 포화 또는 불포화된 것인 융합된 고리계, 예를 들어 플루오렌, 인단, 인덴, 페닐렌 등이 포함된다. 전형적인 모 방향족 고리계로는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세펜안트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오르안텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥실렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 웬타-2,4-디엔, 웬타센, 웬탈렌, 웬타펜, 페릴렌, 페닐렌, 페난트렌, 피센, 플레이아렌, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌, 트리나프탈렌 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

- <114> "모 헤테로방향족 고리계"는 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서, 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 관련 수소 원자)가 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체된 모 방향족 고리계를 의미한다. 탄소 원자(들)을 대체하는 전형적인 헤�테로원자로는 N, P, O, S, Si 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 구체적으로 "모 헤테로방향족 고리계"의 정의에는, 고리 중 하나 이상이 방향족이고 고리 중 하나 이상이 포화 또는 불포화된 것인 융합된 고리계, 예를 들어 아르신돌, 벤조디옥산, 벤조푸란, 크로만, 크로멘, 인돌, 인돌린, 크산텐 등이 포함된다. 전형적인 모 헤테로방향족 고리계로는 아르신돌, 카르바졸,  $\beta$ -카르볼린, 크로만, 크로멘, 신놀린, 푸란, 이미다졸, 인다졸, 인돌, 인돌린, 인돌리진, 이소벤조푸란, 이소크로멘, 이소인돌, 이소인돌린, 이소퀴놀린, 이소티아졸, 이속사졸, 나프티리딘, 옥사디아졸, 옥사졸, 피리미딘, 페난트리딘, 페난트롤린, 페나진, 프탈라진, 프테리딘, 퓨린, 피란, 피라진, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리미딘, 피롤, 피롤리진, 퀴나졸린, 퀴놀린, 퀴놀리진, 퀴녹살린, 테트라졸, 티아디아졸, 티아졸, 티오펜, 트리아졸, 크산텐 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- <115> "제약 조성물"은 1종 이상의 화합물 및 제약상 허용되는 비히클을 의미하며, 이로써 화합물은 환자에게 투여된다.
- <116> "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 갖는 화합물의 염을 의미한다. 이러한 염으로는 (1) 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 함께 형성된 산 부가염; 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 시클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-히드록시벤조일) 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰산, 2-히드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 카포설폰산, 4-메틸바이시클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵تون산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 히드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 함께 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 유기 염기, 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 배위결합하는 경우 형성되는 염이 포함된다.
- <117> "제약상 허용되는 비히클"은 희석제, 아주반트, 부형제 또는 담체를 의미하며, 이것과 함께 또는 이것 중에 화합물이 투여된다.
- <118> "환자"에는 포유동물 인간이 포함된다. 용어 "인간" 및 "환자"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- <119> "예방하는" 또는 "예방"은 질환 또는 장애를 얻을 위험의 감소 (즉, 질환에 노출되거나 질환의 소인이 있을 수 있으나 아직 질환의 증상을 경험하거나 증상이 드러나지는 않는 환자에서, 질환의 임상적 증상 중 적어도 하나가 발전되지 않게 함)를 의미한다.
- <120> "전구약물"은 활성 성분을 방출시키기 위하여 체내에서의 변형이 요구되는 활성 성분의 유도체를 의미한다. 전구약물은 종종 활성 성분으로 전환될 때까지는 약리학적으로 불활성이다 (필수적이지는 않음).
- <121> "전구잔기"는 활성 성분 내의 관능기를 마스킹하기 위해 사용할 때 활성 성분을 전구약물로 전환시키는 보호기의 형태를 의미한다. 전형적으로, 전구잔기는 생체내에서 효소적 또는 비효소적 수단에 의해 절단되는 결합(들)을 통해 약물에 부착될 것이다.
- <122> "보호기"는 분자 내 반응성 관능기에 부착될 때 관능기의 반응성을 마스킹하거나, 막는 원자의 집단을 의미한다. 보호기의 예는 문헌 [Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry," (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed. 1991)] 및 [Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods," Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)]에서 발견할 수 있다. 대표적인 아미노 보호기로는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질, 벤질옥시카르보닐 ("CBZ"), tert-부톡시카르보닐 ("Boc"), 트리메틸실릴 ("TMS"), 2-트리메틸실릴-에탄설포닐 ("SES"), 트리틸 및 치환된 트리틸기, 알릴옥시카르보닐, 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 ("FMOC"), 니트로-베라트릴옥시카르보닐 ("NVOC") 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 대표적인 히드록시 보호기로는 히드록시기가 아실화 또는 알킬화된 것, 예를 들어 벤질, 및 트리틸 에테르 뿐만 아니라 알킬 에테르, 테트라하드로파라닐 에테르, 트리알킬실릴 에테르 및 알릴 에테르가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- <123> "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 독립적으로 동일하거나 상이한 치환기(들)로 대체된 기를 의미한다. 전형적인 치환기로는 알킬렌디옥시 (예를 들어 메틸렌디옥시),  $-M$ ,  $-R^{60}$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR^{60}$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^{60}R^{61}$ ,  $=NR^{60}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2O^-$ ,  $-S(O)_2OH$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-OS(O)_2O^-$ ,  $-OS(O)_2R^{60}$ ,

$-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ ,  $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(S)R^{60}$ ,  $-C(O)OR^{60}$ ,  $-C(O)NR^{60}R^{61}$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR^{60}$ ,  $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$ ,  $-NR^{62}C(S)NR^{60}R^{61}$ ,  $-NR^{62}C(NR^{63})NR^{60}R^{61}$  및  $-C(NR^{62})NR^{60}R^{61}$ 이 포함되나 이에 제한되지 않으며, 여기서 M은 할로겐이고;  $R^{60}$ ,  $R^{61}$ ,  $R^{62}$  및  $R^{63}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헵테로알킬, 치환된 시클로헵테로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헵테로아릴 또는 치환된 헵테로아릴이거나, 또는 경우에 따라  $R^{60}$  및  $R^{61}$ 은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 시클로헵테로알킬 또는 치환된 시클로헵테로알킬 고리를 형성하고;  $R^{64}$  및  $R^{65}$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 시클로헵테로알킬, 치환된 시클로헵테로알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헵테로아릴 또는 치환된 헵테로아릴이거나, 또는 경우에 따라  $R^{64}$  및  $R^{65}$ 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 시클로헵테로알킬 또는 치환된 시클로헵테로알킬 고리를 형성한다. 몇몇 실시양태에서, 치환기로는  $-M$ ,  $-R^{60}$ ,  $=O$ ,  $-OR^{60}$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-S^-$ ,  $=S$ ,  $-NR^{60}R^{61}$ ,  $=NR^{60}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-OS(O)_2R^{60}$ ,  $-OS(O)_2R^{60}$ ,  $-P(O)(O^-)_2$ ,  $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ ,  $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(S)R^{60}$ ,  $-C(O)OR^{60}$ ,  $-C(O)NR^{60}R^{61}$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-NR^{62}C(O)NR^{60}R^{61}$ 이 포함된다. 다른 실시양태에서, 치환기로는  $-M$ ,  $-R^{60}$ ,  $=O$ ,  $-OR^{60}$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-NR^{60}R^{61}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-P(O)(OR^{60})(O^-)$ ,  $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(O)OR^{60}$ ,  $-C(O)NR^{60}R^{61}$ ,  $-C(O)O^-$ 가 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 치환기로는  $-M$ ,  $-R^{60}$ ,  $=O$ ,  $-OR^{60}$ ,  $-SR^{60}$ ,  $-NR^{60}R^{61}$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2R^{60}$ ,  $-OP(O)(OR^{60})(OR^{61})$ ,  $-C(O)R^{60}$ ,  $-C(O)OR^{60}$ ,  $-C(O)O^-$ 가 포함되며, 여기서  $R^{60}$ ,  $R^{61}$  및  $R^{62}$ 는 상기 정의한 바와 같다. 예를 들어, 치환된 기는 메틸렌디옥시 치환기, 또는 할로겐 원자, (1-4C)알킬기 및 (1-4C)알콕시기로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 치환기를 보유할 수 있다.

&lt;124&gt;

임의의 질환 또는 장애를 "치료하는" 또는 "치료"는 몇몇 실시양태에서, 질환 또는 장애를 개선시키는 것 (즉, 질환 또는 그의 임상적 증상 중 적어도 하나의 발전을 저지하거나 감소시키는 것)을 의미한다. 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 환자에 의해 인식가능하지 않을 수 있는 하나 이상의 물리적 파라미터를 개선시키는 것을 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애를 물리적으로 억제하는 것 (예를 들어 인식가능한 증상의 안정화), 또는 생리적으로 억제하는 것 (예를 들어 물리적 파라미터의 안정화), 또는 둘 다를 의미한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하는" 또는 "치료"는 질환 또는 장애의 개시를 지연시키는 것을 의미한다.

&lt;125&gt;

"치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 환자에 투여시 상기 질환의 치료를 수행하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료 유효량"은 화합물, 질환 및 그의 중증도 및 치료할 환자의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

&lt;126&gt;

이제 다양한 실시양태에 대해 상세하게 언급할 것이다. 본 발명은 이를 실시양태에 제한되지 않음을 이해할 것이다. 반대로, 첨부되는 청구항의 취지 및 범위에 속할 수 있다면 변경, 변형 및 등가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

&lt;127&gt;

본원에서는 폐놀계 오피오이드의 전구약물을 개시한다. 상기 전구약물의 전구잔기는 스페이서 기 및 절단가능한 잔기를 포함하며, 여기서 스페이서 기는 특히 약물을 절단가능한 잔기와 물리적으로 분리시킨다. 따라서, 본원에 개시된 전구약물은 폐놀계 산소를 통해 스페이서에 부착된 폐놀을 포함하며, 상기 스페이서는 절단가능한 잔기에 추가로 부착된다. 절단가능한 잔기의 절단으로 친핵성 질소가 드러나면 전구약물의 "활성화"가 야기된다. 모약물의 제어 방출은 이제 분자내 고리화-방출 반응을 경험하는 친핵성 질소에 의해 매개될 수 있다.

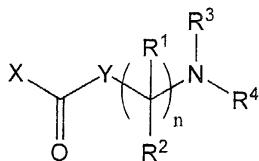
&lt;128&gt;

절단가능한 잔기는 아미드를 포함할 수 있다. 일반적으로, 절단가능한 잔기는 생리 조건하에서 절단될 수 있다. 절단가능한 잔기는 효소적으로 절단된다.

&lt;129&gt;

몇몇 실시양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염, 용매화물 또는 수화물이 제공된다:

&lt;130&gt; &lt;화학식 I&gt;



&lt;131&gt;

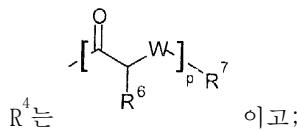
&lt;132&gt; 상기 식에서,

<133> X는 폐놀계 오피오이드이고, 여기서 히드록실기의 수소 원자는  $-\text{C}(\text{O})-\text{Y}-(\text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2))_n-\text{N}(\text{R}^3)(\text{R}^4)$ 로의 공유 결합으로 대체되고;

<134> Y는  $-\text{NR}^5-$ ,  $-\text{O}-$  또는  $-\text{S}-$ 이고;

<135> n은 1 내지 4의 정수이고;

<136> 각  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 이들이 부착된 탄소와 함께 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬기를 형성하고;



<137>  $\text{R}^4$ 는  $-\text{R}^5$ 이고;

<138> 각  $\text{R}^6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 치환된 헤테로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하고;

<139>  $\text{R}^7$ 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐, 치환된 알콕시카르보닐, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬 또는 치환된 아릴알킬이고;

<140> p는 1 내지 10의 정수이고;

<141> 각  $\text{W}$ 는 독립적으로  $-\text{NR}^8-$ ,  $-\text{O}-$  또는  $-\text{S}-$ 이고;

<142> 각  $\text{R}^8$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이거나, 또는 경우에 따라 각  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^8$ 은 독립적으로 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다.

<143> 몇몇 실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  및  $\text{R}^5$  각각은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이다.

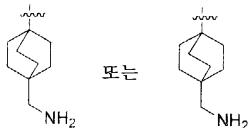
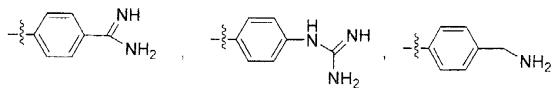
<144> 몇몇 실시양태에서, X는 히드로모르폰, 모르핀 또는 옥시모르폰이다. 다른 실시양태에서, X는 부프레노르핀, 디히드로에토르핀, 디프레노르핀, 에토르핀 또는 레보르파놀이다.

<145> 몇몇 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 수소, 알킬, 아실 또는 알콕시카르보닐이다. 다른 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은  $\text{O}(\text{OR}^9)_x$ 이고, 여기서  $\text{R}^9$ 는 수소 또는 알킬이고, x는 1 내지 2000의 정수이다. 다른 실시양태에서,  $\text{R}^7$ 은 시판되는 PEG 유도체, 예를 들어 PEG-200, PEG-400, PEG-1550, PEG-3350, PEG-6000, PEG-20,000 또는 PEG-40,000이다.

<146> 몇몇 실시양태에서, Y는  $-\text{NR}^5-$ 이고,  $\text{R}^5$ 는 수소 또는 알킬이다. 다른 실시양태에서, n은 2 또는 3이다. 다른 실시양태에서, n은 1이다. 또 다른 실시양태에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$  및  $\text{R}^8$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬이다.

<147> 몇몇 실시양태에서, 각  $\text{R}^6$ 은 독립적으로, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 치환된 시클

로알킬, 치환된 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 다른 실시양태에서,  $R^6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 또다른 실시양태에서, 각  $R^6$ 은 독립적으로, 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{SH}$ ,  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ , 폐닐, 벤질, 호모벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 4-이미다졸릴메틸, 3-인돌릴메틸, 3-[5-히드록시인돌릴]-메틸, 9-안트라닐메틸, 3-벤조티에닐메틸, 시클로헥실메틸, 디페닐메틸, 2-푸릴메틸, 요오도메틸, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 3-스티릴메틸, 2-티에닐메틸, 비닐메틸, 시클로헥실, 아세틸레노메틸, 2-트리플루오로메틸벤질, 2-클로로벤질, 2-시아노벤질, 2-플루오로벤질, 2-메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 3-클로로벤질, 3-시아노벤질, 3-플루오로벤질, 3-메틸벤질, 4-벤조일벤질, 3,5-디브로모-4-히드록시벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-클로로벤질, 4-시아노벤질, 4-플루오로벤질, 4-요오도벤질, 4-메틸벤질, 4-니트로벤질, 3,4-디히드록시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디요오도-4-히드록실벤질, 3-니트로-4-히드록시벤질, 아미노메틸,



&lt;148&gt;

<149> 이거나, 경우에 따라  $R^6$  및  $R^7$ 은 이들이 부착된 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

<150> 몇몇 실시양태에서,  $W$ 는  $-\text{NR}^8$ 이고, 각  $R^7$ 은 독립적으로 수소 또는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬이다.

<151> 몇몇 실시양태에서,  $R^7$ 은 수소, 알킬, 아실 또는 알콕시카르보닐이다.

<152> 다른 실시양태에서, 각  $R^6$ 은 독립적으로  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 이다. 또다른 실시양태에서,  $p$ 는 1이고,  $R^6$ 은  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$  또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 이다. 또다른 실시양태에서, 각  $W$ 는  $-\text{NR}^8$ 이고, 각  $R^8$ 은 수소이고,  $R^7$ 은 수소, 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

<153> 몇몇 실시양태에서, 각  $R^6$ 은 독립적으로 폐닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 4-이미다졸릴메틸, 3-인돌릴메틸, 이소부틸,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$  또는  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 이다. 또다른 실시양태에서, 각  $R^6$ 은 독립적으로 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질 또는 3-인돌릴메틸이다. 또다른 실시양태에서,  $n$ 은 1이고,  $R^6$ 은 폐닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 4-이미다졸릴메틸, 3-인돌릴메틸, 이소부틸,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$  또는  $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 이다. 또다른 실시양태에서,  $n$ 은 1이고,  $R^6$ 은 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질 또는 3-인돌릴메틸이다. 상기 임의의 실시양태 중 몇몇 실시양태에서, 각  $W$ 는  $-\text{NR}^8$ 이고, 각  $R^8$ 은 수소이고,  $R^7$ 은 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

<154> 몇몇 실시양태에서,  $p$ 는 1 초과이고,  $R^7$ 은 수소이다. 상기 임의의 실시양태에서, 각  $W$ 는  $-\text{NR}^8$ 이고, 각  $R^8$ 은 수소이고,  $R^7$ 은 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

<155> 몇몇 실시양태에서, p는 3이고, R<sup>7</sup>은 수소이다. 다른 실시양태에서, 각 W는 -NR<sup>8</sup>-이고, 각 R<sup>8</sup>은 수소이다.

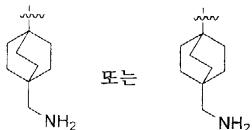
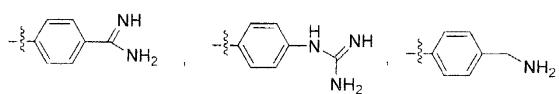
<156> 몇몇 실시양태에서, 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, -CH<sub>2</sub>OH 또는 -CH<sub>2</sub>SH이다. 다른 실시양태에서, p는 1이고, R<sup>6</sup>은 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸 또는 sec-부틸이고, 각 W는 -NR<sup>8</sup>-이고, 각 R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>7</sup>은 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

<157> 몇몇 실시양태에서, 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, 페닐, 벤질, 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질 또는 3-인돌릴메틸이다. 다른 실시양태에서, 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 벤질, 4-브로모벤질, 3-인돌릴메틸이거나, 또는 경우에 따라 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 부착된 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다. 상기 실시양태 중 몇몇 실시양태에서, 각 W는 -NR<sup>8</sup>-이고, 각 R<sup>8</sup>은 수소이거나, 또는 경우에 따라 각 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 이들이 부착된 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하고, R<sup>7</sup>은 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

<158> 몇몇 실시양태에서, 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 벤질, 4-히드록시벤질 또는 이소부틸이다. 다른 실시양태에서, 각 W는 -NR<sup>8</sup>-이고, 각 R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>7</sup>은 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

<159> 몇몇 실시양태에서, 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H이다. 다른 실시양태에서, 각 W는 -NR<sup>8</sup>-이고, 각 R<sup>8</sup>은 수소이고, R<sup>7</sup>은 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

<160> 몇몇 실시양태에서, p는 2이고, N-말단 질소 원자에 인접한 R<sup>6</sup>기는 독립적으로, 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, -CH<sub>2</sub>OH, -CH(OH)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>, 페닐, 벤질, 호모벤질 (펜에틸), 4-히드록시벤질, 4-브로모벤질, 4-이미다졸릴메틸, 3-인돌릴메틸, 3-[5-히드록시인돌릴]-메틸, 9-안트라닐메틸, 3-벤조티에닐메틸, 시클로헥실메틸, 디페닐메틸, 2-푸릴메틸, 요오도메틸, 1-나프틸메틸, 2-나프틸메틸, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 3-스티릴메틸, 2-티에닐메틸, 비닐메틸, 시클로헥실, 아세틸레노메틸, 2-트리플루오로메틸벤질, 2-클로로벤질, 2-시아노벤질, 2-플루오로벤질, 2-메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 3-클로로벤질, 3-시아노벤질, 3-플루오로벤질, 3-메틸벤질, 4-벤조일벤질, 3,5-디브로모-4-히드록시벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-클로로벤질, 4-시아노벤질, 4-플루오로벤질, 4-요오도벤질, 4-메틸벤질, 4-니트로벤질, 3,4-디히드록시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디요오도-4-히드록실벤질, 3-니트로-4-히드록시벤질, 아미노메틸,



<161>

<162> 이거나, 또는 경우에 따라 각 R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로 이들이 부착된 원자와 함께 아제티딘, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하고, 다른 R<sup>6</sup>기는 메틸이거나, 또는 R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로 이들이 부착된 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다. 다른 실시양태에서, 각 W는 -NR<sup>8</sup>-이고, 각 R<sup>8</sup>은 수소이거나, 또는 경우에 따라 각 R<sup>6</sup> 및 R<sup>8</sup>은 독립적으로 이들이 부착된 원자와 함께 피롤리딘 고리를 형성하고, R<sup>7</sup>은 아실, 치환된 아실, 알콕시카르보닐 또는 치환된 알콕시카르보닐이다.

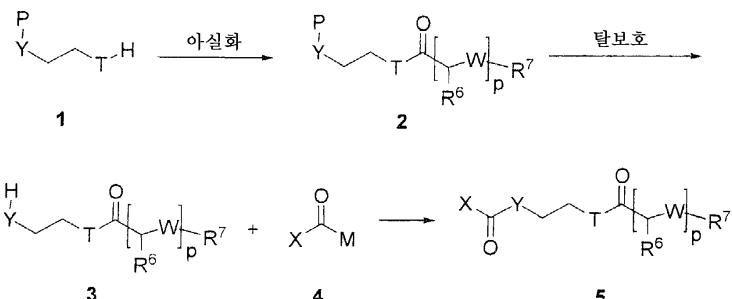
<163> 상기 실시양태 중 몇몇 실시양태에서, p는 1이고, R<sup>6</sup>은 수소이다. 상기 실시양태 중 몇몇 실시양태에서, p는 1이고, R<sup>6</sup>은 수소이고, W는 NH이다. 상기 실시양태 중 몇몇 실시양태에서, p는 1이고, R<sup>6</sup>은 수소이고, W는 NH이고, R<sup>7</sup>은 수소이다. 다른 실시양태에서, 각 R<sup>6</sup>은 수소이고, W는 NH이다. 또다른 실시양태에서, 각 R<sup>6</sup>은 수소이고, W는 NH이고, R<sup>7</sup>은 수소이다.

<164> 몇몇 실시양태에서, Y는 NR<sup>5</sup>이고, n은 2 또는 3이고, p는 1 또는 2이고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 또는 알킬이고, 각 R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성한다. 다른 실시양태에서, Y는 NR<sup>5</sup>이고, n은 2이고, p는 1이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 수소이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 메틸 또는 수소이고, R<sup>6</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬이거나, 또는 경우에 따라 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 이들이 결합된 원자와 함께 시클로헤테로알킬 또는 치환된 시클로헤테로알킬 고리를 형성하거나, 또는 경우에 따라 R<sup>7</sup>은 수소이다. 또다른 실시양태에서, Y는 NR<sup>5</sup>이고, n은 2이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 수소이고, R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 메틸 또는 수소이고, R<sup>7</sup>은 수소이고, R<sup>6</sup>은 -CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(NH)NH<sub>2</sub>이다. 상기 실시양태 중 몇몇 실시양태에서, X는 옥시모르폰 또는 헤드로모르폰이다.

<165> 본원에 기재된 화합물은 반응식 1-4에 총칭적으로 예시된 경로를 통해 수득할 수 있다.

<166> 본원에 기재된 전구잔기는 당업자에게 공지된 절차에 의해 제조되고 폐놀을 함유하는 약물에 부착될 수 있다 (예를 들어 문헌 [Green et al, "Protective Groups in Organic Chemistry," (Wiley, 2<sup>nd</sup> ed. 1991); Harrison et al, "Compendium of Synthetic Organic Methods," Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry," Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al, "Reagents for Organic Synthesis," Volumes 1-17, (Wiley Interscience); Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis," (Pergamon Press, 1991); "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volumes 1-45, (Karger, 1991); March, "Advanced Organic Chemistry," (Wiley Interscience), 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," (VCH Publishers, 1989); Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, 1995), Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," (Springer Verlag, 1984); Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis," (Springer Verlag, 1984)] 참조). 또한, 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 또는 상기와 같은 잘 확립된 합성 절차를 통해 입수할 수 있다.

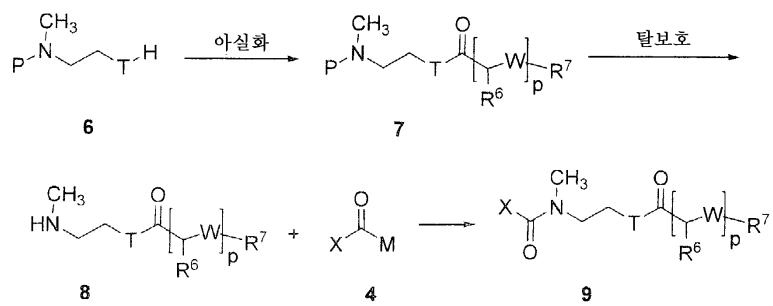
### 반응식 1



<167>

<168> 이제 반응식 1 및 상기 화학식 I (예시의 목적상, T는 -O-, -S- 또는 NR<sup>3</sup>이고, Y는 NR<sup>5</sup>, -O- 또는 -S-이고, W는 NR<sup>8</sup>, -O- 또는 -S-이고, n은 2이고, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 수소이고, p, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 상기 정의한 바와 같고, X는 폐놀계 오피오이드이고, P는 보호기이고, M은 이탈기임)과 관련하여, 화합물 1을 적절한 카르복실산 또는 카르복실산 동가물로 아실화하여 화합물 2를 수득할 수 있고, 그 후 이를 탈보호시켜 화합물 3을 수득할 수 있다. 그 후, 화합물 3을 활성화된 탄산 동가물 4와 반응시켜 원하는 화합물 5를 수득한다.

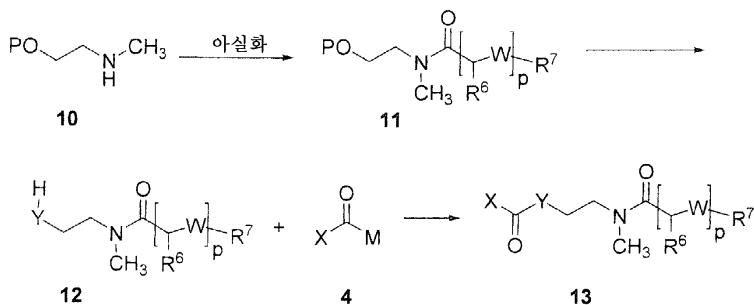
## 반응식 2



&lt;169&gt;

이제 반응식 2 및 상기 화학식 I (예시의 목적상, T는  $-O-$ ,  $-S-$  또는  $NR^3$ 이고, Y는  $NCH_3$ 이고, W는  $NR^8$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고, n은 2이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소이고, p,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의한 바와 같고, X는 폐놀계 오피오이드이고, P는 보호기이고, M은 이탈기임)과 관련하여, 화합물 6을 적절한 카르복실산 또는 카르복실산 등가물로 아실화하여 화합물 7을 수득한다. 그 후, 화합물 7을 탈보호시키고, 활성화된 탄산 등가물 4와 반응시켜 원하는 화합물 9를 수득한다.

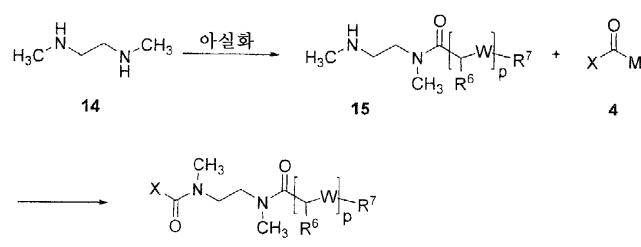
## 반응식 3



&lt;171&gt;

이제 반응식 3 및 상기 화학식 I (예시의 목적상, T는  $NCH_3$ 이고, Y는  $NR^5$ 이고, W는  $NR^8$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고, n은 2이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소이고, p,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의한 바와 같고, X는 폐놀계 오피오이드이고, P는 보호기이고, M은 이탈기임)과 관련하여, 화합물 10을 적절한 카르복실산 또는 카르복실산 등가물로 아실화하여 화합물 11을 수득하고, 그 후 원한다면 탈보호 및 관능기 내부전환 후 이를 화합물 12로 전환시킨다. 화합물 12를 활성화된 탄산 등가물 4와 반응시켜 원하는 화합물 13를 수득한다.

## 반응식 4

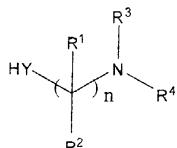


&lt;173&gt;

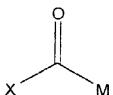
이제 반응식 4 및 상기 화학식 I (예시의 목적상, T 및 Y는  $NCH_3$ 이고, W는  $NR^8$ ,  $-O-$  또는  $-S-$ 이고, n은 2이고,  $R^1$  및  $R^2$ 는 수소이고, p,  $R^6$ ,  $R^7$  및  $R^8$ 은 상기 정의한 바와 같고, X는 폐놀계 오피오이드이고, P는 보호기이고, M은 이탈기임)과 관련하여, 화합물 14를 적절한 카르복실산 또는 카르복실산 등가물로 아실화하여 화합물 15를 수득한다. 화합물 15를 활성화된 탄산 등가물 4와 반응시켜 원하는 화합물 16을 수득한다.

- <175>  $R^7$ 이 수소 원자를 나타내는 이와 같이 제조된 화학식 (I)의 화합물을 그 후 추가로 아실화하여, p 값이 증가되었거나  $R^7$ 이 아실기를 나타내는 상응하는 화학식 (I)의 화합물을 수득할 수 있다.
- <176> 그러므로, 다른 측면에 따르면, 본 발명은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 하기 화학식 (IV)의 화합물과 반응시키는 단계;
- <177> 그 후 보호기를 제거하는 단계; 및 원한다면,  $R^7$  (상기 정의한 바와 같은  $R^4$  기에서)이 수소 원자를 나타내는 화학식 (I)의 화합물을 아실화하고/하거나, 제약상 허용되는 염을 형성하는 단계
- <178> 를 포함하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법을 제공한다:

### 화학식 III



### 화학식 IV



- <179>
- <180>
- <181> 상기 식에서, M은 이탈 원자 또는 이탈기, 예를 들어 활성화된 아릴옥시카르보닐기, 예를 들어 p-니트로페녹시 카르보닐을 나타낸다.
- <182> X가 (R)-N-메틸날트렉손의 잔기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물은 또한 X가 날트렉손 잔기인 상응하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 보호된 유도체를 메틸화함으로써 제조할 수 있다.
- <183> 상기 반응식 중 임의의 단계에 대한 적절한 보호기, 시약 및 반응 조건의 선택은 당업자의 영역 내에 존재한다. 본원에 기재된 전구약물의 다른 합성 방법은 당업자에게 쉽게 명백할 것이며, 본원에 기재된 화합물을 합성하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본원에서 반응식으로 제시된 방법은 포괄적이라기 보다는 예시적이다.
- <184> 본 발명은 또한 본원에 기재된 모든 신규 중간체를 제공한다.
- <185> 일반적으로, 본원에 개시된 전구약물은 당업계에 공지되어 있는 모약물과 동일한 질환(들) 및/또는 질병을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있다 (예를 들어 문헌 [Physicians Desk Reference, 2000 54<sup>th</sup> Edition and the Merck Index, 13th Edition] 참조). 페놀계 오피오이드는 통증 치료에 유용하다.
- <186> 예를 들어, 헤드로모르폰과 같은 페놀계 오피오이드의 전구약물은 특히 급성 통증, 만성 통증, 신경병증 통증, 급성 외상성 통증, 관절염성 통증, 골관절염성 통증, 류마티스 관절염성 통증, 근육 골격 통증, 치과 수술 후 통증, 치과 통증, 근막 통증, 암 통증, 내장 통증, 당뇨병성 통증, 근육 통증, 헤르페스 신경통 후 통증, 만성 골반 통증, 자궁내막증 통증, 골반 염증성 통증 및 분만 관련 통증을 포함하나 이에 제한되지 않는 통증의 치료 또는 예방에 사용할 수 있다. 급성 통증에는 급성 외상성 통증 또는 수술 후 통증이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 만성 통증에는 신경병증 통증, 관절염성 통증, 골관절염성 통증, 류마티스 관절염성 통증, 근육 골격 통증, 치과 통증, 근막 통증, 암 통증, 당뇨병성 통증, 내장 통증, 근육 통증, 헤르페스 신경통 후 통증, 만성 골반 통증, 자궁내막증 통증, 골반 염증성 통증 및 등 통증이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- <187> 본원에 개시된 제약 조성물은 대상체로의 적절한 투여를 위한 형태를 제공하도록 적합한 양의 제약상 허용되는 비히클과 함께 본원에 개시된 전구약물을 포함한다.

- <188> 적합한 제약 비히클로는 전분, 글루코스, 락토스, 수크로스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카겔, 나트륨 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 탈지 우유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등과 같은 부형제가 포함된다. 본 발명의 제약 조성물은 원한다면 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 함유할 수도 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 중점제, 윤활제 및 착색제를 사용할 수

있다.

<189> 제약 조성물은 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 당의정-제조, 분말화(levigating), 유화, 캡슐화, 트랩핑 또는 동결건조 공정에 의해 제조할 수 있다. 제약 조성물은 본원에 개시된 조성물 및 화합물을 제약적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진하는 1종 이상의 생리학상 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 사용하여 통상적인 방식으로 제제화할 수 있다. 적합한 제제는 선택되는 투여 경로에 따라 달라진다.

<190> 본 발명의 제약 조성물은 용액, 혼탁액, 에멀젼, 정제, 환제, 펠렛, 캡슐제, 액체 함유 캡슐제, 산제, 서방성 제제, 좌제, 에멀젼, 에어로졸, 스프레이, 혼탁액의 형태 또는 당업자에게 공지된 사용에 적합한 임의의 다른 형태를 취할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 제약상 허용되는 비허클은 캡슐이다 (예를 들어 그로스왈드 (Grosswald) 등의 미국 특허 제5,698,155호 참조). 적합한 제약 비허클의 다른 예는 당업계에 기재되어 있다 (문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 19th Edition, 1995] 참조).

<191> 경구 전달용 제약 조성물은 예를 들어 정제, 로젠지제, 수성 또는 유성 혼탁액, 과립제, 산제, 에멀젼, 캡슐제, 시럽제, 슬러리, 혼탁액 또는 엘리셔의 형태로 존재할 수 있다. 경구로 투여되는 조성물은 1종 이상의 임의 성분, 예를 들어 감미제, 예컨대 프룩토스, 아스파르탐 또는 사카린, 향미제, 예컨대 페퍼민트, 원터그린 오일 또는 체리 착색제 및 보존제를 함유하여 제약상 맛 좋은 제제를 제공할 수 있다. 또한, 정제 또는 환제 형태인 경우, 조성물을 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키도록 코팅하여, 연장된 기간에 걸쳐 서방성 작용을 제공할 수 있다. 경구 조성물은 표준 비허클, 예컨대 만니톨, 락토스, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 사카린, 셀룰로스, 탄산마그네슘, 수크로스, 소르비톨, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 겉 트리아가칸트, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐파리돈 (PVP), 과립화제, 결합제 및 봉해제, 예컨대 가교 폴리비닐파리돈, 한천 또는 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산나트륨 등을 포함할 수 있다.

<192> 몇몇 실시양태에서, 제약 조성물은 활성 성분의 용해 및 방출이 구강, 일반적으로는 경구 점막을 통해 일어나는 로젠지제 또는 르리팝의 형태로 존재한다. 상기 실시양태의 경우, 약제 또는 조성물의 전달에 최적인 환경을 제공하도록 완충제를 또한 사용할 수 있다. 추가 성분으로는 예를 들어, 감미제, 결합제, 희석제, 봉해제, 윤활제 등이 포함될 수 있다.

<193> 또다른 실시양태에서, 제약 조성물은 활성 성분의 용해 및 방출이 혀 밑에서 일어나고 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물이 경구 점막을 통해 흡수되는 가용성 설하정이다. 상기 실시양태에서, 각각의 약제의 전달에 최적인 환경을 제공하도록 완충제를 또한 사용할 수 있다. 추가 성분으로는 예를 들어 감미제, 결합제, 희석제, 봉해제 등이 포함될 수 있다.

<194> 본원에 개시된 화합물의 경구 투여와 관련된 방법은 또한 서방형 방출을 제공하는 다수의 상이한 투여형으로 실시될 수 있다.

<195> 몇몇 실시양태에서, 투여형은 용해 또는 확산시 연장된 기간에 걸쳐, 바람직하게는 6시간 이상의 기간에 걸쳐, 더욱 바람직하게는 8시간 이상의 기간에 걸쳐, 훨씬 더욱 바람직하게는 12시간 이상의 기간에 걸쳐, 가장 바람직하게는 24시간 이상의 기간에 걸쳐 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물을 방출하는 비드로 이루어진다. 비드는 본원에 개시된 화합물 및 임의의 윤활제, 항산화제 및 완충제를 비롯한 제약상 허용되는 비허클을 포함하는 중심 조성물 또는 코어를 가질 수 있다. 비드는 직경이 약 1 내지 약 2 mm인 의약 제제일 수 있다. 각각의 비드는 본원에 개시된 화합물의 투여량을 포함할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 비드는 비가교 물질로 형성되어 있어 위장관으로부터의 배출을 증대시킨다. 비드는 지효성-방출(timed-release) 프로파일을 제공하는 방출 속도-제어 중합체로 코팅될 수 있다.

<196> 지효성-방출 비드는 치료적으로 유효한 투여를 위한 정제로 제조될 수 있다. 비드는 예를 들어, 아크릴계 수지로 코팅되고 히드록시프로필메틸 셀룰로스와 같은 부형제와 블렌딩된 다수개의 비드의 직접 압착에 의해 매트릭스 정제로 제조될 수 있다. 정제의 제조가 당업계에 기재되어 있는 것과 같이 (Pharmaceutical Sciences, by Remington, 17<sup>th</sup> Ed, Ch. 90, pp 1603-1625 (1985)), 비드의 제조는 당업계에 기재되어 있다 (Lu, Int. J. Pharm. 1994, 112, 117-124; Pharmaceutical Sciences by Remington, 14<sup>th</sup> ed, pp 1626-1628 (1970); Fincher, J Pharm. Sci. 1968, 57, 1825-1835; 베네딕트(Benedikt)의 미국 특허 제4,083,949호).

<197> 다른 실시양태에서, 경구 서방형 방출 펌프를 사용할 수 있다 (문헌 [Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit

Ref Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al, 1989, N. Engl. J Med. 321:574]).

<198> 또 다른 실시양태에서, 중합체 물질을 사용할 수 있다 (["Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), CRC Press., Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability," Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Langer et al, 1983, J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; Levy et al., 1985, Science 228: 190; During et al, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J Neurosurg. 71:105] 참조). 몇몇 실시양태에서, 경구 서방형 방출 전달을 위하여 중합체 물질을 사용한다. 이러한 중합체로는 예를 들어, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스 및 히드록시에틸셀룰로스 (가장 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로스)가 포함된다. 다른 셀룰로스 에테르가 기재되어 있다 (Alderman, Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr. 1984, 5(3) 1-9). 약물 방출에 영향을 미치는 인자들은 당업자에게 공지되어 있고, 당업계에 기재되어 있다 (Bamba et al, Int. J. Pharm. 1979, 2, 307).

<199> 또 다른 실시양태에서, 경구 서방형 방출 투여를 위하여 장용성 코팅 제제를 사용할 수 있다. 코팅 물질로는 예를 들어, pH-의존성 용해도를 갖는 중합체 (즉, pH-제어 방출), 느린 또는 pH-의존성 팽윤, 용해 또는 부식 속도를 갖는 중합체 (즉, 지효성-제어 방출), 효소에 의해 분해되는 중합체 (즉, 효소-제어 방출) 및 압력 증가에 의해 파괴되는 필름층을 형성하는 중합체 (즉, 압력-제어 방출)이 포함된다.

<200> 또 다른 실시양태에서, 경구 서방형 방출 투여를 위하여 약물-방출 지질 매트릭스를 사용할 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물의 고체 미세입자를 파라(Farah) 등의 미국 특허 제6,375,987호 및 조아킴(Joachim) 등의 미국 특허 제6,379,700호에 개시된 바와 같이, 지질 (예를 들어 글리세릴 베헤네이트 및/또는 글리세릴 팔미토스테아레이트)의 얇은 제어 방출층으로 코팅할 수 있다. 지질-코팅된 입자를 경우에 따라 압착시켜 정제를 형성할 수 있다. 서방형 방출 경구 투여에 적합한 다른 제어 방출 지질-기반 매트릭스 물질은 루신(Roussin) 등의 미국 특허 제6,171,615호에 개시된 바와 같은 폴리글리콜화된 글리세리드를 포함한다.

<201> 또 다른 실시양태에서, 경구 서방형 방출 투여에 왁스를 사용할 수 있다. 적합한 서방형 방출 왁스의 예는 케인(Cain) 등의 미국 특허 제3,402,240호 (카나우바 왁스, 칸데릴라 왁스, 에스파르토 왁스 및 오우리쿠리 왁스); 쉬토린(Shtohryn) 등의 미국 특허 제4,820,523호 (수소첨가된 식물유, 비즈 왁스, 카나우바 왁스, 파라핀, 칸델릴리아, 오조케라이트 및 그의 혼합물); 및 왈터스(Walters)의 미국 특허 제4,421,736호 (파라핀 및 캐스터 왁스의 혼합물)에 기재되어 있다.

<202> 또 다른 실시양태에서, 경구 서방형 방출 투여를 위해 삼투 전달 시스템을 사용한다 (Verma et al, Drug Dev. Ind. Pharm. 2000, 26:695-708). 몇몇 실시양태에서, 경구 서방형 방출 전달 디바이스용으로 알자 코퍼레이션(Alza Corporation) (미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재)에서 제조한 오로스(OROS)<sup>®</sup> 시스템을 사용한다 (디우웨스(Theeuwes) 등의 미국 특허 제3,845,770호; 디우웨스 등의 미국 특허 제3,916,899호).

<203> 또 다른 실시양태에서, 제어-방출 시스템은 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물의 표적에 근접하여 위치하므로 전신 투여량의 오직 일부만이 요구될 수 있다 (예를 들어 [Goodson, in "Medical Applications of Controlled Release," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)] 참조). 문헌 [Langer, 1990, Science 249:1527-1533]에 논의되어 있는 다른 제어-방출 시스템도 사용할 수 있다.

<204> 또 다른 실시양태에서, 투여형은 중합체 기판상에 코팅된 본원에 개시된 화합물을 포함한다. 중합체는 부식성 또는 비부식성 중합체일 수 있다. 코팅된 기판은 그 자체가 접혀져서 2층 중합체 약물 투여형을 제공할 수 있다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물은 폴리펩티드, 콜라겐, 젤라틴, 폴리비닐 알콜, 폴리오르토에스테르, 폴리아세틸, 또는 폴리오르토카르보네이트와 같은 중합체상에 코팅되고 코팅된 중합체는 그 자체가 접혀져서 2층 투여형을 제공할 수 있다. 실시 중, 생부식성 투여형은 서방형 방출 기간에 걸쳐 화합물을 분배하는 제어된 속도로 부식된다. 대표적인 생분해가능한 중합체는 당업계에 공지된 생분해가능한 폴리(아미드), 폴리(아미노산), 폴리(에스테르), 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(카르보히드레이트), 폴리(오르토에스테르), 폴리(오르토카르보네이트), 폴리(아세틸), 폴리(무수물), 생분해가능한 폴리(디히드로피란), 및 폴리(디옥시논)으로 이루어진 군으로부터 선택된 요소를 포함한다 (Rosoff, Controlled Release of Drugs, Chap. 2, pp. 53-95 (1989); 헬러(Heller) 등의 미국 특허 제3,811,444호; 마이클스(Michaels)의 미국 특허 제3,962,414호; 카포자(Capozza)의 미국 특허 제4,066,747호; 쉬미트(Schmitt)의 미국 특허 제4,070,347호; 최(Choi) 등의 미국 특허 제4,079,038호; 최 등의 미국 특허 제4,093,709호).

<205> 다른 실시양태에서, 투여형은 중합체를 통한 확산, 또는 중합체 매트릭스의 세공을 통한 또는 그의 파열에 의한

유출에 의해 약물(들)을 방출시키는 중합체에 로딩된 본원에 개시된 화합물을 포함한다. 약물 전달 중합체 투여형은 중합체 내에 또는 중합체 상에 균질하게 함유된 10 mg 내지 2500 mg의 농도를 포함한다. 투여형은 투여량 전달의 초기에 적어도 하나의 노출된 표면을 포함한다. 노출되지 않은 표면이 존재하는 경우, 이는 약물(들)의 통과에 대해 불침투성인 제약상 허용되는 물질로 코팅된다. 투여형은 당업계에 공지된 절차로 제조할 수 있다. 투여형을 제공하는 예는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 제약상 허용되는 담체를 승온 (예를 들어 37°C)에서 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물의 공지된 투여량과 블렌딩하고, 이를 가교체, 예를 들어, 옥타노에이트와 함께 실라스틱 의료 등급 엘라스토머에 첨가한 후, 몰드에서 주조하는 것을 포함한다. 각 임의의 연속적 층에 대해 상기 단계를 반복한다. 상기 시스템을 약 1시간 동안 설정하여 투여형을 제공한다. 투여형의 제조를 위한 대표적인 중합체는 올레핀, 및 비닐 중합체, 첨가 중합체, 축합 중합체, 카르보히드레이트 중합체, 및 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 아세테이트, 폴리메틸아크릴레이트, 폴리이소부틸메타크릴레이트, 폴리 알기네이트, 폴리아미드 및 폴리실리콘으로 나타내어지는 실리콘 중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 요소를 포함한다. 이의 제조를 위한 중합체 및 절차는 당업계에 기재되어 있다 (Coleman et al, Polymers 1990, 31, 1187-1231; Roerdink et al, Drug Carrier Systems 1989, 9, 57-10; Leong et al, Adv. Drug Delivery Rev. 1987, 1, 25 199-233; Roff et al, Handbook of Common Polymers 1971, CRC Press; 키엔(Chien) 등의 미국 특허 제3,992,518호).

<206> 다른 실시양태에서, 투여형은 다수의 작은 환제를 포함한다. 작은 지효성-방출 환제는 24시간 까지의 연장된 기간에 걸쳐 서방형 방출 약물 전달 프로파일을 달성하기 위하여 다양한 시간 투여량을 제공하기 위한 다수개의 개별 투여량을 제공한다. 매트릭스는 다당류, 한천, 아가로스, 천연 검, 나트륨 알기네이트를 비롯한 알칼리 알기네이트, 카라기난, 푸코이단, 퍼셀라란, 라미나란, 가시우무(hypnea), 검 아라빅, 검 가티, 검 카라야, 검 트라가칸트, 로커스트 콩 검, 펙틴, 아밀로펙틴, 젤라틴, 및 친수성 콜로이드로 이루어진 군으로부터 선택된 친수성 중합체를 포함한다. 친수성 매트릭스는 다수개의 4 내지 50개의 작은 환제를 포함하며, 각각의 작은 환제는 10 ng, 0.5 mg, 1 mg, 1.2 mg, 1.4 mg, 1.6 mg, 5.0 mg 등의 투여량 개체군을 포함한다. 작은 환제는 0.001 mm 내지 10 mm 두께의 방출 속도-제어 벽을 포함하여 약물(들)의 지효성 방출을 제공한다. 대표적인 벽 형성 물질로는 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디팔미테이트, 글리세릴 라우레이트, 글리세릴 디데세노에이트 및 글리세릴 트리데노에이트로 이루어진 군으로부터 선택된 트리글리세릴 에스테르가 포함된다. 다른 벽 형성 물질은 폴리비닐 아세테이트, 프탈레이트, 메틸셀룰로스 프탈레이트 및 미소 공성 올레핀을 포함한다. 작은 환제의 제조 절차는 우르쿠하르트(Urquhart) 등의 미국 특허 제4,434,153호; 우르쿠하르트 등의 미국 특허 제4,721,613호; 디우웨스의 미국 특허 제4,853,229호; 베리(Barry)의 미국 특허 제2,996,431호; 네빌(Neville)의 미국 특허 제3,139,383호; 메타(Mehta)의 미국 특허 제4,752,470호에 개시되어 있다.

<207> 다른 실시양태에서, 투여형은 본원에 개시된 화합물을 포함하는 치료적 조성물을 둘러싼 반투과성 벽을 포함하는 삼투 투여형을 포함한다. 대상체 내 사용에서, 균질 조성물을 포함하는 삼투 투여형은 반투과성 벽을 가로지르는 농도 구배에 반응하여 반투과성 벽을 통해 투여형으로 유체를 흡수한다. 투여형 중의 치료적 조성물은 삼투압 차이를 발전시켜, 치료적 조성물이 24시간까지 (또는 심지어 몇몇 경우에는 30시간까지)의 연장된 기간에 걸쳐 투여형으로부터 출구를 통해 투여되게 하여 제어형 및 서방형 방출을 제공한다. 상기 전달 플랫폼은 즉방형 방출 제제의 스파이크 프로파일과 반대로 본질적으로 0차 전달 프로파일을 제공할 수 있다.

<208> 다른 실시양태에서, 투여형은 구획을 둘러싸고 있는 벽을 포함하는 또다른 삼투 투여형을 포함하며, 상기 벽은 유체의 통과에 대해서는 투과성이고 구획에 존재하는 본원에 개시된 화합물의 통과에 대해서는 실질적으로 불투과성인 반투과성 중합체 조성물, 구획 내의 약물-함유층 조성물, 투여형으로부터 약물 조성물 층을 밀어 내기 위해 크기면에서 확대되기 위한 유체 유입 및 흡수용 삼투 제제를 포함하는 구획 내 히드로겔 푸쉬(push) 층 조성물, 및 조성물을 방출시키기 위한 벽 내의 하나 이상의 통로를 포함한다. 상기 방법은 반투과성 벽의 투과성에 의해 측정되는 유체 흡수율로 반투과성 벽을 통해 유체를 흡수시킴으로써 반투과성 벽을 가로지르는 삼투압이 푸쉬 층을 팽창시키고, 그리하여 연장된 기간 (24시간까지 또는 심지어 30시간까지)에 걸쳐 본원에 개시된 화합물을 출구 통로를 통해 투여형에서 대상체로 전달시킴으로써 본원에 개시된 화합물을 전달한다. 히드로겔 층 조성물은 1,000,000 중량-평균 분자량의 폴리에틸렌 옥시드, 2,000,000 분자량의 폴리에틸렌 옥시드, 4,000,000 분자량의 폴리에틸렌 옥시드, 5,000,000 분자량의 폴리프로필렌 옥시드로 이루어진 군으로부터 선택된 1,000,000 내지 8,000,000 중량-평균 분자량의 폴리알킬렌 옥시드로 이루어진 군으로부터 선택된 1,000,000 내지 8,000,000 중량-평균 분자량의 폴리알킬렌 옥시드로 이루어진 군으로부터 선택된 요소와 같은 히드로겔 10 mg 내지 1000 mg; 또는 10,000 내지 6,000,000 중량-평균 분자량의 알칼리 카르복시메틸셀룰로스, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 또는 칼륨 카르복시메틸셀룰로스 10 mg 내지 1000 mg을 포함할 수

있다. 히드로겔 팽창층은 본 발명의 제조에서 7,500 내지 4,500,00 중량-평균 분자량의 히드록시알킬셀룰로스(예를 들어 히드록시메틸셀룰로스, 히드록시에틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시부틸셀룰로스 또는 히드록시펜틸셀룰로스) 0.0 mg 내지 350 mg, 본 발명의 제조에서 0.1 mg 내지 250 mg; 염화나트륨, 염화칼륨, 칼륨 산 인산염, 타르타르산, 시트르산, 라피노즈, 황산마그네슘, 염화마그네슘, 우레아, 이노시톨, 수크로스, 글루코스 및 소르비톨로 이루어진 군으로부터 선택된 삼투제(osmagent) 1 mg 내지 50 mg; 착색제, 예를 들어 산화제2철 0 내지 5 mg; 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필펜틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 및 히드록시프로필부틸셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택된 9,000 내지 225,000 평균-수 분자량의 히드록시프로필알킬셀룰로스 0 mg 내지 30 mg, 본 발명의 제조에서, 0.1 mg 내지 30 mg; 아스코르브산, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시퀴논, 부틸히드록시아니솔, 히드록시쿠마린, 부틸화 히드록시톨루엔, 세팜, 에틸 갈레이트, 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 라우릴 갈레이트, 프로필-히드록시벤조에이트, 트리히드록시부티로페논, 디메틸페놀, 디부틸페놀, 비타민 E, 레시틴 및 에탄올아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 항산화제 0.00 내지 1.5 mg; 및 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 마그네슘 올레아이트, 칼슘 팔미테이트, 나트륨 수베레이트, 칼륨 라우레이트, 지방산의 염, 지환족 산의 염, 방향족 산의 염, 스테아르산, 올레산, 팔미트산, 지방, 지환족 또는 방향족 산의 염의 혼합물 및 지방, 지환족 또는 방향족 산으로 이루어진 군으로부터 선택된 윤활제 0.0 mg 내지 7 mg을 포함한다.

&lt;209&gt;

삼투 투여형에서, 반투과성 벽은 유체의 통과에 대해 침투성이고 본원에 개시된 화합물의 통과에 대해 비침투성인 조성물을 포함한다. 상기 벽은 비독성이며, 셀룰로스 아실레이트, 셀룰로스 디아실레이트, 셀룰로스 트리아실레이트, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 디아세테이트 및 셀룰로스 트리아세테이트로 이루어진 군으로부터 선택된 중합체를 포함한다. 상기 벽은 셀룰로즈 벽-형성 중합체 75 wt% (중량 백분율) 내지 100 wt%를 포함하거나; 또는 상기 벽은 폴리에틸렌 글리콜 0.01 wt% 내지 80 wt%, 또는 히드록시프로필셀룰로스 또는 히드록시프로필알킬셀룰로스, 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로스로 이루어진 군으로부터 선택된 셀룰로스 에테르 1 wt% 내지 25 wt%를 추가로 포함할 수 있다. 벽을 구성하는 모든 성분의 총 중량 백분율은 100 wt%와 같다. 내부 구획은 단독으로 또는 팽창가능한 히드로겔 조성물과의 적층된 위치로 약물-함유 조성물을 포함한다. 구획 내 팽창가능한 히드로겔 조성물은 반투과성 벽을 통해 유체를 흡수하여 히드로겔을 팽창시켜 구획 내에서 공간을 차지하게 함으로써 치수를 증가시키고, 이로써 약물 조성물은 투여형으로부터 밀려난다. 치료제 총 및 팽창가능한 층은 시간에 따라 본원에 개시된 화합물을 대상체로 방출시키기 위한 투여형의 작업 동안에 함께 작용한다. 투여형은 투여형의 외부와 내부 구획을 연결시키는 벽 내의 통로를 포함한다. 삼투 동력의 투여형은 약 24시간 까지의 기간에 걸쳐 0차 속도의 방출로 약물을 투여형에서 대상체로 전달하도록 만들어질 수 있다.

&lt;210&gt;

본원에 사용된 "통로"라는 표현은 투여형의 구획으로부터의 본원에 개시된 화합물의 계량된 방출에 적합한 수단 및 방법을 포함한다. 출구는 오리피스, 구멍(bore), 천공, 세공, 다공성 부재, 중공 섬유, 모세관 튜브, 채널, 다공성 웃덮개(overlay), 또는 본원에 개시된 화합물의 삼투 제어 방출을 제공하는 다공성 부재를 비롯한 하나 이상의 통로를 포함하는 것을 의미한다. 통로는 하나 이상의 제어-방출 치수화된 통로를 제공하는 용도의 유체 환경에서 부식되어 벽으로부터 용출되는 물질을 포함한다. 하나의 통로, 또는 다수개의 통로들을 형성하기에 적합한 대표적인 물질은 벽 내의 용출가능한(leachable) 폴리(글리콜)산 또는 폴리(락트)산 중합체, 젤라틴성 섬유, 폴리(비닐 알콜), 용출가능한 다당류, 염, 및 옥시드를 포함한다. 하나의 세공 통로 또는 하나 초과의 세공 통로는 용출가능한 화합물, 예를 들어 소르비톨을 벽으로부터 용출시킴으로써 형성할 수 있다. 통로는 투여형으로부터 조성물 및/또는 약물의 계량 방출을 위한 제어-방출 치수, 예를 들어 원형, 삼각형, 사각형 및 타원형을 가진다. 투여형은 벽의 한 표면 또는 하나 초과의 표면에서 일정간격으로 떨어진 관계인 하나 이상의 통로로 구축될 수 있다. "유체 환경"이라는 표현은 위장관을 비롯한 인간 환자에서와 같이 수성 또는 생물학적 유체를 나타낸다. 통로 및 통로를 형성하기 위한 장비는 디우웨스 등의 미국 특허 제3,845,770호; 디우웨스 등의 미국 특허 제3,916,899호; 사운더스(Saunders) 등의 미국 특허 제4,063,064호; 디우웨스 등의 미국 특허 제4,088,864호 및 에이어(Ayer) 등의 미국 특허 제4,816,263호에 개시되어 있다. 유출에 의해 형성되는 통로는 에이어 등의 미국 특허 제4,200,098호 및 에이어 등의 미국 특허 제4,285,987호에 개시되어 있다.

&lt;211&gt;

투여 빈도를 감소시키고, 대상체에 대한 편리성을 증대시키고, 대상체 순응도를 증가시키기 위하여, 바람직하게는 서방형 방출 경구 투여형(서방형 방출 투여형의 특정 형태에 관계 없이)은 약 6시간 이상의 기간에 걸쳐, 더욱 바람직하게는 약 8시간 이상의 기간에 걸쳐, 훨씬 바람직하게는 약 12시간 이상의 기간에 걸쳐, 가장 바람직하게는 24시간 이상의 기간에 걸쳐 환자의 혈액 내에서 본원에 개시된 화합물의 치료적 농도를 제공한다.

&lt;212&gt;

예를 들어 혼탁액, 엘릭서 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우, 적합한 담체, 부형제 또는 희석제로는 물, 염수, 알킬렌글리콜(예를 들어 프로필렌 글리콜), 폴리알킬렌 글리콜(예를 들어 폴리에틸렌 글리콜) 오일, 알

콜, pH 4 내지 pH 6의 약간 산성인 완충액 (예를 들어 약 5 mM 내지 약 50 mM인 아세테이트, 시트레이트, 아스코르베이트) 등이 포함된다. 추가로, 향미제, 보존제, 착색제, 담즙산염, 아실카르니틴 등이 첨가될 수 있다.

- <213> 네뷸라이저 및 액체 스프레이 디바이스 및 EHD 에어로졸 디바이스와 사용하기에 적합한 액체 약물 제제는 전형적으로 예를 들어 액체 (예를 들어 알콜, 물, 폴리에틸렌 글리콜 또는 과불화탄소)와 같은 제약상 허용되는 담체와 함께 본원에 개시된 화합물을 포함할 것이다. 경우에 따라, 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물의 용액 또는 혼탁액의 에어로졸 특성을 변화시키기 위하여 다른 물질을 첨가할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 상기 물질은 알콜, 글리콜, 폴리글리콜 또는 지방산과 같은 액체이다. 에어로졸 디바이스에 사용하기에 적합한 액체 약물 용액 또는 혼탁액을 제제화하는 다른 방법은 당업자에게 공지되어 있다 (비에살스키(Biesalski)의 미국 특허 제5,112,598호; 비에살스키의 미국 특허 제5,556,611호).
- <214> 국소 투여를 위하여, 본원에 개시된 화합물을 당업계에 공지된 바와 같이 용액, 젤, 연고, 크림, 혼탁액 등으로 제제화할 수 있다.
- <215> 협측 투여를 위하여, 본원에 개시된 화합물을 통상적인 방식으로 제제화된 정제, 로젠지제, 르리팝 등의 형태를 취할 수 있다.
- <216> 본원에 개시된 화합물은 또한 예를 들어 코코아 버터 또는 다른 글리세리드와 같은 통상적인 좌제 기제를 함유하는 좌제 또는 정체 관장제와 같은 직장 또는 질 조성물 중에 제제화될 수 있다.
- <217> 전신적 제제는 주사, 예를 들어 피하, 정맥내, 근육내, 수막내 또는 복강내 주사에 의한 투여를 위해 고안된 것뿐만 아니라 경피, 경첨막, 경구 또는 폐 투여를 위해 고안된 것도 포함한다. 전신적 제제는 기도 점액의 점액 섬모 청소능을 개선시키거나 점액 점도를 감소시키는 추가의 활성 성분과 함께 제조될 수 있다. 이를 활성 성분으로는 나트륨 채널 차단제, 항생제, N-아세틸 시스테인, 호모시스테인 및 인지질이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- <218> 주사를 위하여, 본원에 개시된 화합물은 수용액, 예를 들어 생리학적으로 적합한 완충액, 예를 들어 행크스 용액, 링거 용액, 생리 식염수 완충액 중에 또는 표면-활성 성분 (또는 습윤제 또는 계면활성제)과 함께 또는 에멀젼의 형태로 (유중수형 또는 수중유형 에멀젼으로서) 제제화될 수 있다. 적합한 표면-활성 성분으로는 특히 비이온성 성분, 예를 들어 폴리옥시에틸렌소르비탄 (예를 들어 트윈(Tween)<sup>TM</sup> 20, 40, 60, 80 또는 85) 및 기타 소르비탄 (예를 들어 스팬(Span)<sup>TM</sup> 20, 40, 60, 80 또는 85)이 포함된다. 표면-활성 성분을 가진 조성물은 0.05 내지 5%의 표면-활성 성분 또는 0.1 내지 2.5%의 표면-활성 성분을 포함할 수 있다. 용액은 혼탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제제화제를 함유할 수 있다. 다르게는, 본원에 개시된 화합물은 적합한 비히클, 예를 들어 멀균 무-발열원 수와 사용전 구성하기 위한 분말 형태로 존재할 수 있다.
- <219> 적합한 에멀젼은 시판되는 지방 에멀젼을 사용하여 제조할 수 있다. 조합물 (또는 단일 성분)은 예비혼합된 에멀젼 조성물 중에 용해될 수 있거나, 다르게는 오일 (예를 들어 대두유, 흥화유, 면실유, 참기름, 옥수수유 또는 아몬드유) 및 인지질 (예를 들어, 달걀 인지질, 대두 인지질 또는 대두 레시틴)과 물의 혼합시 형성되는 에멀젼에 용해될 수 있다. 에멀젼의 긴장성(tonicity)을 조정하기 위하여 다른 성분들, 예를 들어 글리세롤 또는 글루코스도 첨가될 수 있음을 이해할 것이다. 적합한 에멀젼은 전형적으로 20% 이하, 예를 들어 5 내지 20%의 오일을 함유할 것이다. 몇몇 실시양태에서, EDTA는 보존제로서 첨가된다.
- <220> 상기 기재된 제제 이외에, 본원에 개시된 화합물은 또한 데포 제제로서 제제화될 수도 있다. 이러한 장기 작용 제제는 (예를 들어, 피하 또는 근육내) 이식에 의해 또는 근육내 주사에 의해 투여할 수 있다. 따라서, 예를 들어 본원에 개시된 화합물은 적합한 중합체 또는 소수성 물질 (예를 들어, 허용되는 오일 중의 에멀젼) 또는 이온 교환 수지와 함께, 또는 난용성 유도체, 예를 들어 난용성 염으로서 제제화될 수 있다.
- <221> 질환을 치료 및/또는 예방하기 위하여 사용하는 경우, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 단독으로 또는 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 비롯한 다른 약제와 함께 투여될 수 있다. 본원에 개시된 화합물은 그 자체로 또는 제약 조성물로서 투여 또는 적용될 수 있다. 구체적인 제약 조성물은 당업자에게 공지되어 있는 바와 같이, 원하는 투여 방식에 따라 좌우된다.
- <222> 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 정맥내 볼러스 주사, 연속 정맥내 주입, 경구 정제, 경구 캡슐, 경구 용액, 근육내 주사, 피하 주사, 경피 흡수, 협측 흡수, 비내 흡수, 흡입, 설하로, 뇌내로, 질내로, 직장으로, 국소로, 특히 귀, 코, 눈 또는 피부로의 국소로 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 편리한 방법에 의해 대상체에 투여할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 경구 서

방형 방출 투여형을 비롯한 서방형 방출 투여형을 통해 전달된다. 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 전달하기 위해 사용할 수 있는 다양한 전달 시스템 (예를 들어 리포좀 내 캡슐화, 마이크로입자, 마이크로캡슐, 캡슐, "환자 제어 진통" 약물 전달 시스템 등)이 공지되어 있다.

<223> 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 또한 흡입에 의해 폐로 직접 투여할 수 있다. 흡입에 의한 투여를 위하여, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 다수의 상이한 디바이스에 의해 폐로 편리하게 전달될 수 있다. 예를 들어, 적합한 저비등점 추진체, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 기체를 함유하는 통을 사용하는 정량식 흡입기 ("MDI")를 사용하여 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 전달할 수 있다.

<224> 다르게는, 건조 분말 흡입기 ("DPI") 디바이스를 사용하여 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 투여할 수 있다 (예를 들어 문헌 [Raleigh et al., Proc. Amer. Assoc. Cancer Research Annual Meeting, 1999, 40, 397] 참조). DPI 디바이스는 전형적으로 용기 내에 건조 분말의 구름 (이는 이후에 환자에 의해 흡입될 수 있음)을 생성하는 기체 폭발과 같은 메카니즘을 사용한다. 대중적인 변종은 다중 투여량 DPI ("MDDPI") 시스템이며, 이는 하나 이상의 치료 투여량의 전달을 가능하게 한다. 예를 들어, 흡입기 또는 취입기 내에 사용하기 위한 젤라틴의 캡슐 및 카트리지는 본원에 개시된 조성물 및/또는 화합물과 상기 시스템에 적합한 분말 기체, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 믹스를 함유하도록 제제화될 수 있다.

<225> 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 전달하기 위해 사용할 수 있는 다른 종류의 디바이스는 예를 들어 아라다임 코퍼레이션(Aradigm Corporation) (미국 캘리포니아주 헤이워드) 제조의 액체 스프레이 디바이스이다. 액체 스프레이 시스템은 액체 약물 제제를 에어로졸화한 다음 직접 흡입할 수 있도록 극히 작은 노즐 구멍을 사용한다.

<226> 몇몇 실시양태에서, 네뷸라이저 디바이스를 사용하여 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 전달한다. 네뷸라이저는 예를 들어 초음파 에너지를 이용하여 액체 약물 제제로부터 에어로졸을 발생시켜 쉽게 흡입될 수 있는 미세한 입자를 형성한다 (예를 들어 [Verschoyle et al, British J. Cancer, 1999, 80, Suppl. 2, 96]; 아머(Armer) 등의 미국 특허 제5,954,047호; 반 데르 린덴(van der Linden) 등의 미국 특허 제5,950,619호; 반 데르 린덴 등의 미국 특허 제5,970,974호).

<227> 또다른 실시양태에서, 전기유체역학 ("EHD") 에어로졸 디바이스를 사용하여 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 전달한다. EHD 에어로졸 디바이스는 전기 에너지를 이용하여 액체 약물 용액 또는 혼탁액을 에어로졸화한다 (예를 들어 노아케스(Noakes) 등의 미국 특허 제4,765,539호; 커피(Coffee)의 미국 특허 제4,962,885호; 커피의 국제 공개공보 제W0 94/12285호; 커피의 국제 공개공보 제W0 94/14543호; 커피의 국제 공개공보 제W0 95/26234호; 커피의 국제 공개공보 제W0 95/26235호; 커피의 국제 공개공보 제W0 95/32807호 참조). 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물의 다른 폐내 전달 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 본 명세서의 기재 범위에 속한다.

<228> 또한 경피 디바이스를 사용하여 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물을 전달할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 경피 디바이스는 매트릭스형 경피 디바이스이다 (밀러(Miller) 등의 국제 공개공보 제W0 2004/041324호). 다른 실시양태에서, 경피 디바이스는 다중 경피 디바이스이다 (밀러의 미국 특허 출원 공개공보 제2005/0037059호).

<229> 환자에서 질환의 치료 또는 예방에 유효할 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물의 양은 질병의 구체적인 특성에 따라 좌우될 것이며, 당업계에 공지된 표준 임상 기술로 결정할 수 있다. 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물의 투여량도 물론 다른 인자들 중 치료할 대상체, 대상체의 체중, 고통의 중증도, 투여 방식 및 처방의의 판단에 따라 좌우될 것이다.

<230> 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 하나 이상의 다른 치료제와의 조합 요법에 사용할 수 있다. 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물과 치료제는 부가적으로 또는 더욱 바람직하게는 상승적으로 작용할 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 다른 치료제의 투여와 동시에 투여한다. 예를 들어, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 다른 치료제 (예를 들어 말초 오피오이드 길항제, 완하제(laxative), 비-오피오이드 진통제 등이 포함되나 이에 제한되지 않음)와 함께 투여할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 화합물 및/또는 그의 제약 조성물은 다른 치료제의 투여 이전에 또는 이후에 투여한다.

한 실시양태에서, 본 발명은 X가 (R)-N-메틸날트렉손인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물, 및 X가 폐놀계 오피오이드, 예를 들어 옥시모르폰, 히드로모르폰 또는 모르핀인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염, 수화물 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 명세서의 범위에서 벗어나지 않는 한, 물질 및 방법 둘 다에서 많은 변형이 실시될 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서, 본 실시양태는 예시적이고 비제한적이라고 간주되어야 하고, 본 발명은 본원에 제시된 세부 사항에 제한되어서는 안되며, 특히된 청구항의 범위 및 동등범위 내에서 변형될 수 있다.

본원에서 인용된 모든 공개물 및 특허는 전문이 참고로 포함된다.

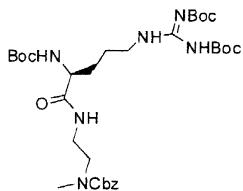
## 실시예

본 발명은 하기 실시예로 예시된다.

본 실시예에서는, 하기 약어를 사용한다:

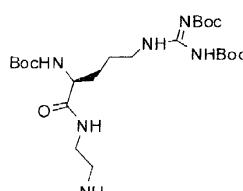
HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸; PyBOP: 벤조트리아졸-1-일-옥시-트리스-피롤리디노-포스포늄 헥사플루오로포스페이트; DIEA: 디이소프로필에틸아민; 및 BocGlyOSu: N-(N-알파-글리시닐옥시)숙신이미드.

제조예 1



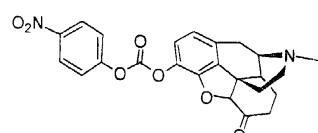
BocArg(diBoc)OH (바켐(Bachem), 0.47 g, 1.0 mmol)를 디메틸포름아미드 (5 mL) 중에 용해시키고, HOEt (0.15 g, 1.15 mmol) 및 PyBOP (0.6 g, 1.15 mmol)와 혼합하였다. 디이소프로필에틸아민 (0.4 mL, 2.3 mmol)을 혼합물에 첨가한 후, 생성된 용액을 10분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 (3 mL) 중  $H_2NCH_2CH_2N(CH_3)CBz$  (0.28 g, 1.15 mmol)의 용액에 첨가하였다. DDEA (0.4 mL, 2.3 mmol)를 첨가하여 염기성도를 조정하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 5% 수성 시트르산 40 mL에 부었다. 생성물을 에틸 에테르 및 에틸 아세테이트 (5:1) 20 mL로 추출하였다. 유기층을 물로, 1M 수성 탄산나트륨, 물 및 염수 10 mL로 2회 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조하였다. 용매를 증발로 제거하여 도시된 생성물 0.65 g (98%)을 수득하였다.

## 제조예 2



제조예 1의 생성물 (0.65 g, 0.98 mmol)을 에탄올 (10 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 펄만(Pearlman) 촉매 (0.32 g)를 첨가하고, 혼합물을 수소첨가시켰다 (1 atm, 24 h). 이어서, 생성된 혼합물을 촉매로부터 여과하고, 용매를 증발로 제거하였다. 잔류물을 고진공하에 2시간 동안 추가로 건조시켜 도시된 생성물 0.525 g (99%)을 수득하였다.

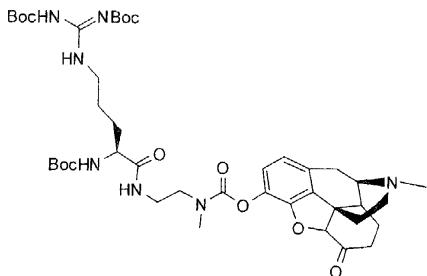
### 제조예 3



최종으로 모노帐篷 (0.31 g, 0.74 mmol) 을 디클로로메탄 (3 mL) 중에 혼탁시켰다. 이어서 디클로로메탄 (3 mL) 중

의 p-니트로페닐클로로카르보네이트 (0.16 g, 0.79 mmol)를 5분 동안 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2시간 동안 초음파처리하여 도시된 생성물의 원액을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

## &lt;246&gt; 제조예 4



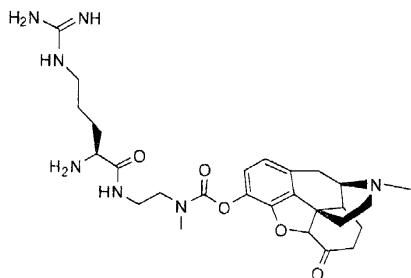
&lt;247&gt;

<248> 제조예 2의 생성물 (0.21 g, 0.38 mmol)을 제조예 3의 생성물 (원액, 3 ml, 0.38 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (0.056 ml, 0.4 mmol)을 첨가하여 pH를 조정하였다. 이어서, 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르-에틸 아세테이트 혼합물 (3:1, 10 ml) 중에 용해시키고, 1M 수성 탄산나트륨 5 ml로 4회 세척하였다. 이어서, 유기층을 물 (10 ml)로 3회, 염수 (10 ml)로 1회 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조하였다. 이어서, 용매를 증발로 제거하여 도시된 생성물 0.28 g (87.5%)을 수득하였다.

&lt;249&gt;

## 실시예 1

## &lt;250&gt; 히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-아르기닐아미노))에틸카르바메이트

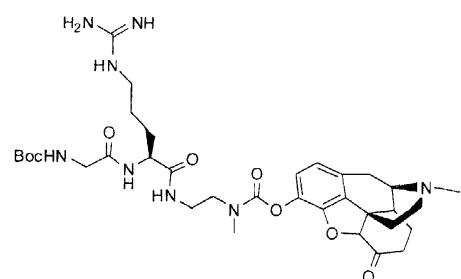


&lt;251&gt;

<252> 제조예 4의 생성물 (0.28 g, 0.33 mmol)을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산의 1:1 혼합물 (6 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공하에 증발로 제거하고, 잔류물을 에틸 에테르 (10 ml)로 연화처리하였다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과해 내고, 디에틸 에테르 (10 ml)로 4회 세척하고, 건조 질소 기체 스트림 중에서 건조시켜 조 생성물 (0.26 g)을 수득하였다. 조 생성물의 일부 (0.14 g)를 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴 구배)로 정제하여 도시된 화합물 (0.031 g, 29%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 541.3. 실측치 542.4

&lt;253&gt;

## 제조예 5



&lt;254&gt;

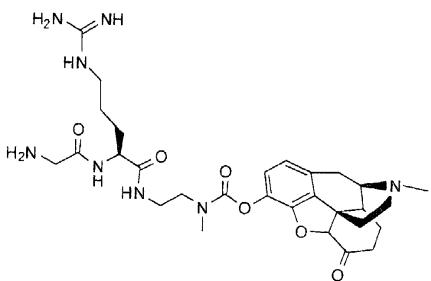
<255> BocGlyOSu (0.037 g, 0.136 mmol)를 디메틸포름아미드 (3 ml) 중 실시예 1의 생성물 (0.12 g, 0.136 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (0.048 ml, 0.272 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 고진공하에 증발로 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (3 ml)로 연화처리하여 도시된 화합물 (0.125 g, 100%)을 수득하였다.

&lt;256&gt;

실시예 2

&lt;257&gt;

히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-N'-글리시닐아르기닐아미노))에틸카르바메이트



&lt;258&gt;

&lt;259&gt;

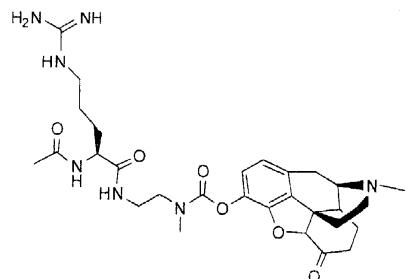
실시예 1의 방법에 따라 제조예 5의 생성물을 탈보호시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 정제용 HPLC로 정제하여 도시된 생성물 (0.015 g, 16%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 598.3. 실측치 599.1

&lt;260&gt;

실시예 3

&lt;261&gt;

히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-N'-아세틸아르기닐아미노))에틸카르바메이트



&lt;262&gt;

&lt;263&gt;

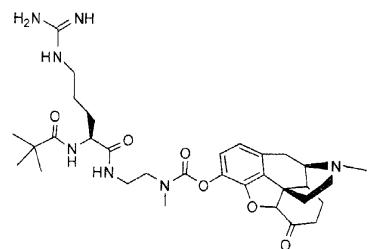
제조예 5 및 실시예 2의 방법에 따라, 그러나 BocGlyOSu 대신에 아세트산 무수물을 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 583.3. 실측치 584.4.

&lt;264&gt;

실시예 4

&lt;265&gt;

히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-N'-t-부타노일아르기닐아미노))에틸카르바메이트



&lt;266&gt;

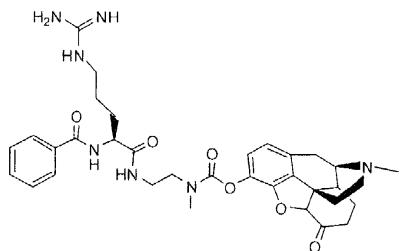
&lt;267&gt;

제조예 5 및 실시예 2의 방법에 따라, 그러나 BocGlyOSu 대신에 t-부타노일 클로라이드를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 625.4. 실측치 626.8.

&lt;268&gt;

실시예 5

<269> 히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-N'-벤조일아르기닐아미노))에틸카르바메이트



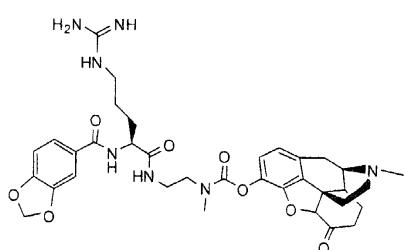
<270>

<271> 제조예 5 및 실시예 2의 방법에 따라, 그러나 BocGlyOSu 대신에 벤조일 클로라이드를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 645.3. 실측치 646.7.

<272>

실시예 6

<273> 히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(N'-피페로닐-2-아르기닐아미노))에틸카르바메이트



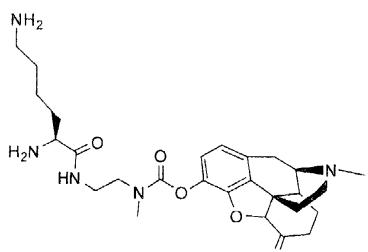
<274>

<275> 제조예 5 및 실시예 2의 방법에 따라, 그러나 BocGlyOSu 대신에 피페로닐 클로라이드를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 689.3. 실측치 690.4.

<276>

실시예 7

<277> 히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-라이시닐아미노))에틸카르바메이트



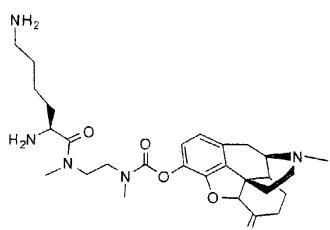
<278>

<279> 제조예 1 내지 4 및 실시예 1의 방법에 따라, 그러나 BocArg(diBoc)OH 대신에 BocLys(Boc)OH를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 513.3. 실측치 514.2.

<280>

실시예 8

<281> 히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-라이시닐(메틸)아미노))에틸카르바메이트



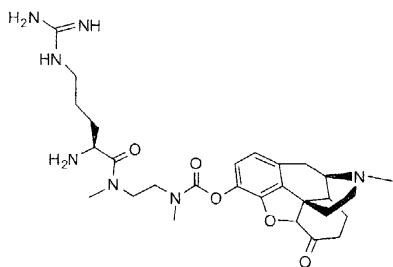
<282>

<283> 실시예 7의 방법에 따라, 그러나  $H_2NCH_2CH_2N(CH_3)CBz$  대신에  $CH_3NHCH_2CH_2N(CH_3)CBZ$ 를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 527.3. 실측치 528.2.

&lt;284&gt;

실시예 9

히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-아르기닐(메틸)아미노)에틸카르바메이트



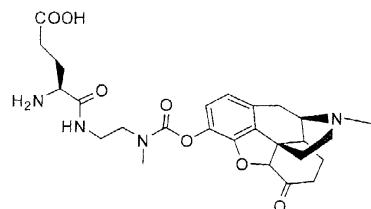
&lt;286&gt;

제조예 1 내지 4 및 실시예 1의 방법에 따라, 그러나  $H_2NCH_2CH_2N(CH_3)CBz$  대신에  $CH_3NHCH_2CH_2N(CH_3)CBz$ 를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 555.3. 실측치 556.3.

&lt;288&gt;

실시예 10

히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-글루타밀아미노)에틸카르바메이트



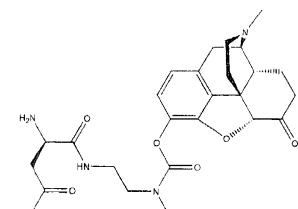
&lt;290&gt;

제조예 1 내지 4 및 실시예 1의 방법에 따라, 그러나 BocArg(diBoc)OH 대신에 BocGlu(OBu1)OH를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 514.2. 실측치 515.3.

&lt;292&gt;

실시예 11

히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-아스파르타밀아미노)에틸카르바메이트



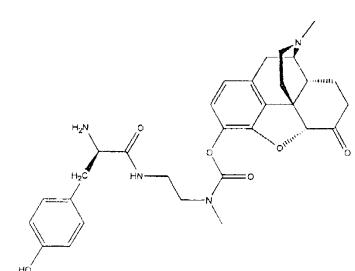
&lt;294&gt;

제조예 1 내지 4 및 실시예 1의 방법에 따라, 그러나 BocArg(diBoc)OH 대신에 BocAsp(OtBu)OSu를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 500.23. 실측치 501.5.

&lt;296&gt;

실시예 12

히드로모르폰 3-(N-메틸-N-(2-타이로시닐아미노)에틸카르바메이트

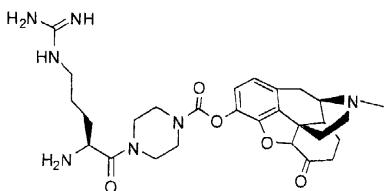


&lt;298&gt;

제조예 1 내지 4 및 실시예 1의 방법에 따라, 그러나 BocArg(diBoc)OH 대신에 BocTyr(OtBu)OH를 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 548.26. 실측치 549.3

&lt;300&gt;

## 참고예 1



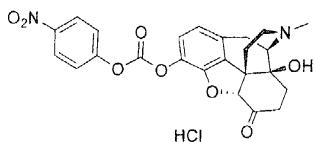
&lt;301&gt;

&lt;302&gt;

제조예 1 내지 4 및 실시예 1의 방법에 따라, 그러나  $H_2NCH_2CH_2N(CH_3)CBz$  대신에 CBz페페리딘을 이용하여 제조하였다. 질량 분석: 계산치 553.3. 실측치 554.5.

&lt;303&gt;

## 제조예 6



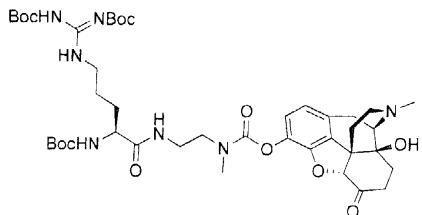
&lt;304&gt;

&lt;305&gt;

옥시모르폰 (0.15 g, 0.5 mmol)을 디클로로메탄 (3 ml) 중에 혼탁시켰다. 이어서, 디클로로메탄 (5 ml) 중의 p-나트로페닐클로로카르보네이트 (0.105 g (0.52 mmol))를 5분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2시간 동안 초음파처리하여 도시된 생성물의 원액을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

&lt;306&gt;

## 제조예 7



&lt;307&gt;

&lt;308&gt;

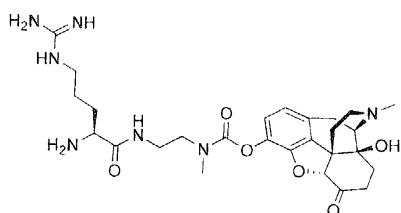
상기 기재된 제조예 2의 생성물 (0.265 g, 0.5 mmol)을 제조예 6의 생성물 (원액, 8 ml, 0.5 mmol)에 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (0.14 ml, 1.0 mmol)을 첨가하여 pH를 조정하였다. 이어서, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 디에틸 에테르-에틸 아세테이트 혼합물 (3:1, 10 ml) 중에 용해시키고, 1M 수성 탄산나트륨 5 ml로 4회 세척하였다. 이어서, 유기층을 물 (10 ml)로 3회, 염수 (10 ml)로 1회 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조하였다. 이어서, 용매를 증발로 제거하여 도시된 생성물 0.39 g (90%)을 수득하였다.

&lt;309&gt;

## 실시예 13

&lt;310&gt;

## 옥시모르פון 3-(N-메틸-N-(2-아르기닐아미노))에틸카르바메이트



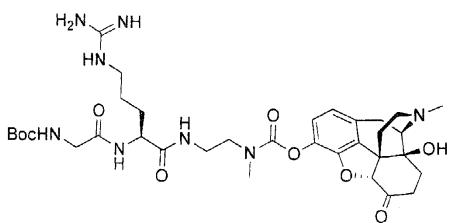
&lt;311&gt;

&lt;312&gt;

제조예 7의 생성물 (0.39 g, 0.46 mmol)을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산의 1:1 혼합물 (6 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 6시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공하에 증발로 제거하고, 잔류물을 에틸 에테르 (10 ml)로 연화처리하였다. 침전물이 형성되었고, 이를 여과해 내고, 디에틸 에테르 (10 ml)로 4회 세척하고, 건조 질소 기체 스트림 중에서 건조시켜 조 생성물 (0.46 g)을 수득하였다. 조 생성물의 일부 (0.06 g)를 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴 구배)로 정제하여 도시된 화합물 (0.035 g, 90%)을 수득하였다.

질량 분석: 계산치 557.3. 실측치 558.0

<313> 제조예 8

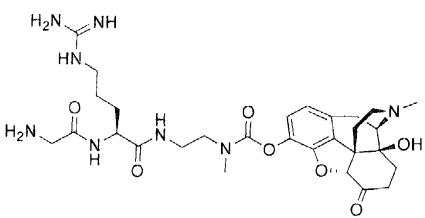


<314>

<315> BocGlyOSu (0.065 g, 0.24 mmol)을 디메틸포름아미드 (3 ml) 중 실시예 13의 조 생성물 (0.2 g, 0.22 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (0.066 ml, 0.48 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 고진공하에 증발로 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르 (3 ml로 3회)로 연화처리하여 도시된 화합물 (0.164 g, 79%)을 수득하였다.

<316> 실시예 14

<317> 옥시모르폰 3-(N-메틸-N-(2-N'-글리시닐아르기닐아미노))에틸카르바메이트

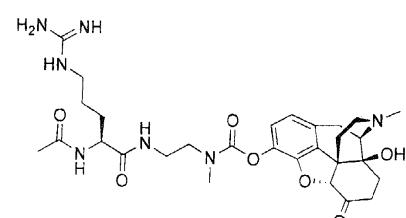


<318>

<319> 실시예 13의 방법에 따라 제조예 8의 생성물을 탈보호시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 정제용 HPLC로 정제하여 도시된 생성물 (0.055 g, 44%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 614.3. 실측치 615.4.

<320> 실시예 15

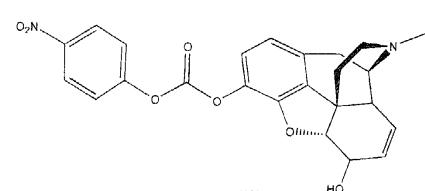
<321> 옥시모르폰 3-(N-메틸-N-(2-N'-아세틸아르기닐아미노))에틸카르바메이트



<322>

<323> 제조예 8 및 실시예 14의 방법에 따라, 그러나 BocGlyOSu 대신에 아세트산 무수물을 이용하여 제조 및 정제하였다. 질량 분석: 계산치 599.3. 실측치 600.4.

<324> 제조예 9

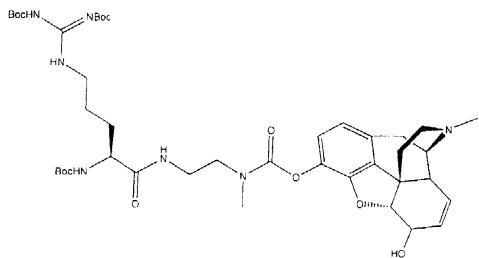


<325>

<326> 제조예 7의 방법에 따라, 옥시모르폰을 모르핀으로 치환하여 제조예 9의 생성물을 합성하여 도시된 생성물의 원액을 수득하고, 이를 제조예 10에 사용하였다.

&lt;327&gt;

## 제조예 10



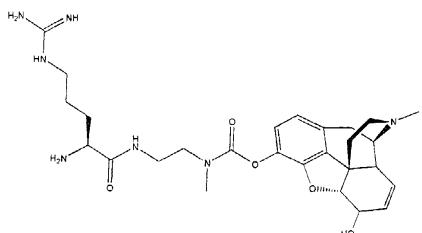
&lt;328&gt;

<329> 제조예 12의 방법에 따라 제조예 10의 생성물을 합성하여 도시된 생성물 0.85 g (92%)을 수득하였다.

&lt;330&gt;

## 실시예 16

<331> 모르핀 3-(N-메틸-N-(2-아르기닐아미노))에틸카르바메이트

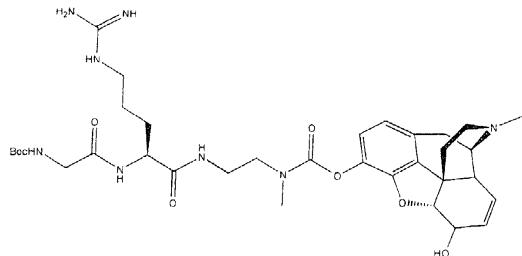


&lt;332&gt;

<333> 실시예 13의 방법에 따라 실시예 16의 생성물을 합성하여 조 생성물 (0.93 g)을 수득하였다. 조 생성물의 일부 (0.08 g)를 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴 구배)로 정제하여 도시된 화합물 (0.043 g, 45%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 541.6. 실측치 542.6

&lt;334&gt;

## 제조예 11



&lt;335&gt;

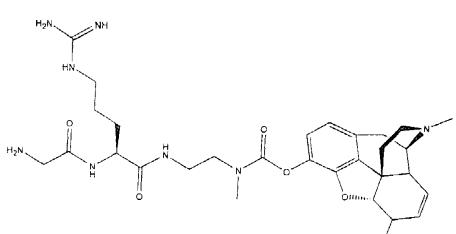
<336> 제조예 13의 방법에 따라 제조예 11의 생성물을 합성하여 도시된 화합물 (0.18 g, 84%)을 수득하였다.

&lt;337&gt;

## 실시예 17

&lt;338&gt;

## 모르핀 3-(N-메틸-N-(2-N'-글리시닐아르기닐아미노))에틸카르바메이트



&lt;339&gt;

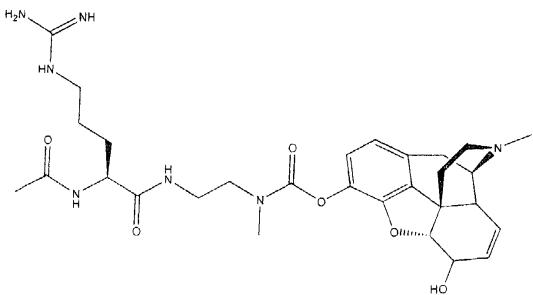
<340> 실시예 13의 방법에 따라 제조예 11의 생성물을 탈보호시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 역상 정제용 HPLC로 정제하여 도시된 생성물 (0.036 g, 40%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 598.7. 실측치 599.6.

&lt;341&gt;

## 실시예 18

&lt;342&gt;

모르핀 3-(N-메틸-N-(2-N'-아세틸아르기닐아미노))에틸카르바메이트



&lt;343&gt;

&lt;344&gt;

제조예 8 및 실시예 14의 방법에 따라, 그러나 BocGlyOSu 대신에 아세트산 무수물을 사용하여 제조 및 정제하였다. 질량 분석: 계산치 583.7. 실측치 584.5.

&lt;345&gt;

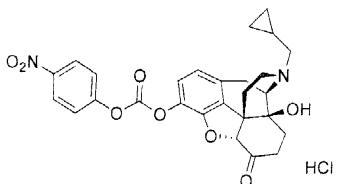
제조예 12

&lt;346&gt;

US 4176186에 기재된 것과 유사한 프로토콜에 따라 날트렉손 유리 염기를 제조하였다.

&lt;347&gt;

WO2006127899에 기재된 것과 유사한 프로토콜에 따라 (R)-N-메틸날트렉손을 합성하였다.



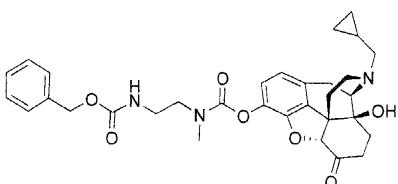
&lt;348&gt;

&lt;349&gt;

날트렉손 (0.34 g (1.0 mmol))을 디클로로메탄 (10 ml) 중에 용해시켰다. 이어서, 디클로로메탄 (5 ml) 중의 p-니트로페닐클로로카르보네이트 (0.212 g, 1.1 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2시간 동안 초음파처리하여 도시된 생성물의 원액을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

&lt;350&gt;

제조예 13



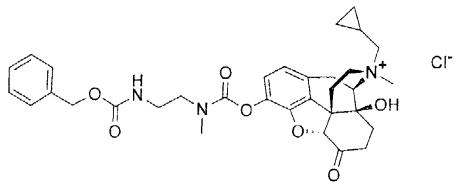
&lt;351&gt;

&lt;352&gt;

제조예 12의 생성물 (원액, 15 ml, 1.0 mmol)을 디메틸포름아미드 10 ml 중 벤질 2-(메틸아미노)에틸카르바메이트 히드로클로라이드 0.265 g (1.05 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이어서, 트리에틸아민 (0.28 ml, 2.0 mmol)을 첨가하여 pH를 조정하였다. 이어서, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공하에 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 ml) 중에 용해시키고, 1M 수성 탄산나트륨 10 ml로 4회 세척하였다. 이어서, 유기층을 물 (10 ml)로 3회, 염수 (10 ml)로 1회 세척한 후, 황산마그네슘상에서 건조하였다. 이어서, 용매를 증발로 제거하여 도시된 생성물 0.425 g (74%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 575.26. 실측치 576.4.

&lt;353&gt;

제조예 14



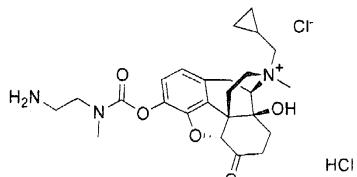
&lt;354&gt;

&lt;355&gt;

제조예 13의 생성물 (0.425 g, 0.74 mmol)을 건조 아세톤 5 ml 중에 용해시켰다. 메틸 요오다이드 (1.42 g,

10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 85°C에서 3일 동안 캡핑된 투브에서 가열하였다. 이어서, 용매를 증발로 제거하였다. 이어서, 잔류물을 메탄올 10 ml 중에 용해시키고, 음이온 교환 수지, 클로라이드 형태 (도엑스(DOWEX) 1x2-200) 4 g이 함유된 컬럼상에 로딩하였다. 메탄올 50 ml을 이용하여 클로라이드 염을 컬럼으로부터 용출시켰다. 이어서, 용액을 10 ml 부피로 증발시키고, 실리카겔 2 g과 혼합하였다. 이어서, 남아있는 용매를 증발시키고, 잔류 건조 분말을 실리카겔 컬럼상에 로딩하였다. 이어서, 남아있는 출발 화합물을 디클로로메탄/메탄올 중 암모니아 1M 용액 (95:5)으로 용출시켰다. 이어서, 생성물을 디클로로메탄/메탄올 중 암모니아 1M 용액 (70:30)으로 용출시켜 도시된 화합물 0.125 g (27%)을 수득하였다.

## &lt;356&gt; 실시예 19

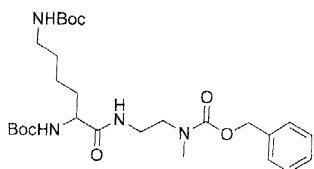


&lt;357&gt;

제조예 14의 생성물 (0.125 g, 0.2 mmol)을 트리플루오로아세트산 (3 ml) 중에 용해시켰다. 디클로로메탄 중 삼브롬화붕소 1M 용액 (0.4 ml, 0.4 mmol)을 0~5°C에서 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공중에 제거하였다. 3N 수성 염화수소 10 ml를 잔류물과 혼합하고, 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 물을 진공하에 증발시킨 후, 조 생성물을 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴 구배)로 정제하여 도시된 화합물 (0.032 g, 30%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 456.25. 실측치 456.4.

&lt;359&gt;

## 제조예 15

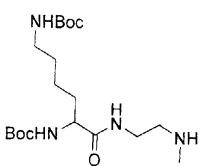


&lt;360&gt;

제조예 1의 방법에 따라, 그러나 BocLys(Boc)OH을 사용하여 제조예 15의 생성물을 제조하여 도시된 생성물을 74% 수율로 수득하였다.

&lt;362&gt;

## 제조예 16

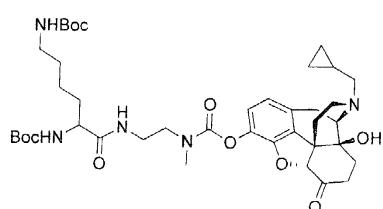


&lt;363&gt;

제조예 2의 방법에 따라 제조예 15의 생성물을 이용하여 제조예 16의 생성물을 제조하여 도시된 생성물을 95% 수율로 수득하였다.

&lt;365&gt;

## 제조예 17

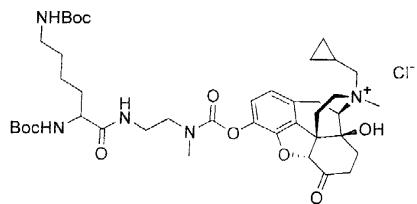


&lt;366&gt;

제조예 12의 방법에 따라 제조예 16의 생성물을 이용하여 제조예 17의 생성물을 제조하여 도시된 생성물을 66% 수율로 수득하였다.

&lt;368&gt;

## 제조예 18

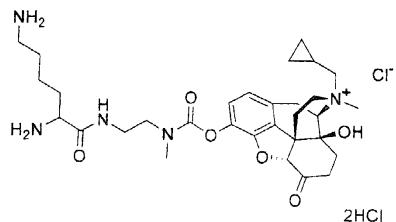


&lt;369&gt;

&lt;370&gt; 제조예 14의 방법에 따라 제조하였다. 수율 16%.

&lt;371&gt;

## 실시예 20



&lt;372&gt;

&lt;373&gt; 실시예 1의 방법에 따라 제조하였다. 조 생성물을 역상 정제용 HPLC (아세토니트릴 구배)로 정제하여 도시된 화합물 (33%)을 수득하였다. 질량 분석: 계산치 584.3. 실측치 584.5.

&lt;374&gt;

## 시험 화합물의 평가를 위한 프로토콜

&lt;375&gt;

## 1a. "키친" 시험

&lt;376&gt;

쉽게 이용가능한 가정용 화학물질, 아세트산 (식초) 및 중탄산나트륨 (베이킹 소다)의 존재하에서의 시험 화합물의 안정성을 하기 "키친" 시험으로 입증할 수 있다.

&lt;377&gt;

시험 화합물 0.5 mg을 가능한 가정용 화학물질: 30% 수성 아세트산; 50% 수성 에탄올 및 중탄산나트륨 (베이킹 소다) 포화 수용액에 해당하는 각각의 용액 1 ml 중에 용해시켰다. 각 용액을 실온에서 20-24시간 동안 둔 후, 20-24시간 동안 85°C에서 가열하였다. 히드로모르폰 방출 및 일반적 안정성을 분석용 HPLC로 모니터링하였다. 20시간 후 히드로모르폰의 농도가 출발 물질 또는 다른 분해 산물의 10%를 넘지 않는다면, 화합물은 이 시험을 통과한 것으로 간주하였다.

&lt;378&gt;

본원에 예시된 화합물은 이 시험을 통과하였다.

&lt;379&gt;

## 1b. "활성화된" 전구약물로부터의 모약물의 제어 방출 입증.

&lt;380&gt;

## 시험관내 입증

&lt;381&gt;

전구약물로부터의 모약물 (예를 들어 히드로모르폰)의 제어 방출을 표 1에 도시된 몇몇 화합물의 합성 및 시험 관내 시험으로 입증하였다.

&lt;382&gt;

화합물 A 및 C는 "활성화된" 전구약물의 예이며, 여기서 효소-절단가능한 활성화기가 제거되어 분자내 고리화-방출 순서를 수행하는 동력학의 구체적인 평가가 가능해진다. 상기 기재된 바와 같이, 분자내 고리화-방출 순서에 의해 모약물의 방출과 함께 동시적으로 시클릭 우레아 형성이 일어난다.

&lt;383&gt;

상기 화합물의 이러한 방출 동력학은 증가되는 pH의 수용액으로 평가하였다. 상기 반응의 과정 중의 히드로모르폰 유리는 LC-MS 분석으로 확인하였다. 화합물 D는 친핵성 질소 원자를 보유하는 관심있는 분자의 예이나, 시클릭 피페라진 고리에 의해 부과되는 배위적 제한 때문에 분자내 고리화-방출 반응을 겪을 수 없게 된다 (즉, 이는 질소상의 고립 전자쌍을 카르바메이트 잔기의 카르보닐 탄소로 친핵성 첨가하는 데에 요구되는 배위를 채택할 수 없음). 분자내 고리화-방출 반응에 요구되는 구조적 특성의 추가적인 예는 분자가 그의 "비활성화된" 형태로 존재함을 나타내는 화합물 B에 의해 제시된다 (즉, 이 때 아실화된 질소 원자상의 고립 전자쌍은 카르바메이트에서의 친핵성 공격을 받을 수 없음). 분자내 고리화-방출 반응은 낮은 pH에서 양성자첨가를 통한 친핵성 질소 원자의 탈활성화에 의해 억제될 수 있음을 알게 된 것이 흥미롭다.

&lt;384&gt;

이들 데이터로부터 모약물 분자의 분자내 고리화-방출에서 스페이서 및 "활성화된" 친핵성 질소의 기능적 역할

을 확인하였다.

豆 1

## 수용액 중의 전구약물로부터의 히드로모르폰의 유리

<385>

<386>

### 새 헤딩에서

맥내 투여하였다. 투여 후, 실험 단락에 기재된 바와 같이 히드로모르폰의 혈장 농도를 측정하였다. 화합물 A 및 B는 "활성화된" 전구약물의 예이며, 여기서 효소-절단가능한 활성화기가 제거되어 분자내 고리화-방출 순서를 수행하는 동력학의 구체적인 평가가 가능해진다. 상기 기재된 바와 같이, 분자내 고리화-방출 순서에 의해 모약물의 방출과 함께 동시적으로 시클릭 우레아 형성이 일어난다.

<388>

상기 약물을 래트에 투여한 경우, 히드로모르폰이 유리되었다. 화합물 C는 친핵성 질소 원자를 보유하는 관심 있는 분자의 예이나, 시클릭 피페라진 고리에 의해 부과되는 배위적 제한 때문에 분자내 고리화-방출 반응을 겪을 수 없게 된다 (즉, 이는 질소상의 고립 전자쌍을 카르바메이트 잔기의 카르보닐 탄소로 친핵성 첨가하는 데에 요구되는 배위를 채택할 수 없음). 상기 화합물을 래트에 투여한 경우, 히드로모르폰이 검출되지 않았다. 화합물 D는 효소-절단가능한 보호기가 피페라진 질소에 부착된 전구약물의 예이다. 상기 분자는 카르바메이트 잔기의 직접적인 효소-매개 가수분해의 가능성을 평가하기 위해 연구되었다. 데이터는 상기 과정이 생체내에서 발생되지 않음을 나타내었다. 흥미롭게도, 화합물 D를 래트에 투여한 경우, 화합물 C가 형성되고, 히드로모르폰이 유리되지 않아, 이로써 기재된 전구약물의 생체내 "활성화"에 대한 추가 증거가 또한 제공되었다.

표 3

래트에서의 IV 투여 후 전구약물로부터의 히드로모르폰의 유리

구조		IV 투여 후 Cmax HM (ng/ml)
	A	1050
	B	204
	C	0
	D	0

&lt;389&gt;

2. 시험관내 인간  $\mu$ -오피오이드 수용체 결합 분석.<390> 이 시험은 히드로모르폰과 비교하여  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 시험 화합물의 친화도를 측정한다.

## 일반적 절차:

&lt;391&gt; 일반적 절차는 [Wang, J.-B., Johnson, P.S., Perscio, A.M., Hawkins, A.L., Griffin, C.A. and Uhl, G.R. (1994). FEBS Lett., 338: 217-222]에 기재된 프로토콜을 따른다.

<392> 분석:  $\mu$ -오피오이드 수용체

&lt;393&gt; 유래: 인간 재조합 (HEK-293 세포)

<394> 참고 화합물: [d-Ala<sup>2</sup>,N-Me-Phe<sup>4</sup>,Gly<sup>5-</sup>ol]-엔케팔린 (DAMGO)<395> 방사성리간드: [<sup>3</sup>H]DAMGO (0.5 nM)

&lt;396&gt; 비특이적 리간드: 날록손 (10uM)

&lt;397&gt; 인큐베이션: 22°C에서 120분

&lt;398&gt; 검출 방법: 섬광 계수법

&lt;399&gt; 분석 및 결과 표현: 수용체로의 특이적 결합은 과량의 비표지된 리간드의 존재하에 결정되는 총 결합과 비특이적 결합 사이의 차이로서 정의하였다. 결과는 특이적 결합의 대조군의 백분율로서 및 시험 화합물의 존재하에

수득된 대조군 특이적 결합의 현 억제로서 표현하였다.  $IC_{50}$  값 (대조군 특이적 결합의 최대 억제의 절반을 야기하는 물농도), 및 힐(Hill) 계수 ( $nH$ )는 힐 방정식 곡선 맞춤을 이용하여 경쟁 곡선의 비선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

<402> 결과:

표 4

실시예	$IC_{50}$ 인간 $\mu$ -오피오이드 수용체
히드로모르폰 HCl (HM)	1E-09
7	7.9E-07
1	2.1E-06
3	1.3E-06
6	7.9E-07

<403>

<404> 상기 결과는 상기 대표적인 분자의 스크리닝을 통해 얻은, 문헌에서 얻은 오피오이드에 대한 구조 활성 관련성과 일치하였으며, 전구잔기가 히드로모르폰의 폐놀 잔기에 붙어 있는 경우의 오피오이드 효능의 탈활성화를 입증하였다.

### 3. 약물동력학 데이터

#### 래트로의 IV 투여 후 히드로모르폰의 혈장 시간추이

<405> IV 투여: 시험 화합물을 염수 (2 mg/ml) 중에 용해시키고, 경정맥 삽관된 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트의 꼬리 정맥에 주사하였다. 1 mg/kg의 히드로모르폰 (HM), 0.5 mg/kg의 옥시히드로모르폰 (OM), 1 mg/kg의 모르핀 (MR), 및 2 mg/kg의 N-메틸날트렉손 (N-MTX)을 양의 대조군으로 사용하고, 시험 화합물을 모 오피오이드 등가 투여량 (예를 들어 1 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 2 mg/kg와 같음)으로 투여하였다. 특정 시점에서, 혈액을 배출시키고, 메탄올로 켄칭하고, 4°C에서 14000 rpm으로 원심분리하고, 분석할 때까지 -80°C에서 저장하였다. 샘플을 ABI 3000 트리플-쿼드 질량 분석계를 이용하여 LC/MS/MS를 통해 정량하였다.

<406> 경구 투여: 시험 화합물을 염수 (20 mg/ml) 중에 용해시키고, 경정맥 삽관된 수컷 스프라그-돌리 래트의 경구 위관영양법을 통해 투여하였다. 10 mg/kg의 HM, OM 및 MR 및 20 mg/kg의 N-MTX를 양의 대조군으로 사용하고, 시험 화합물을 대량 모 오피오이드 등가 투여량 (예를 들어 10 또는 20 mg/kg와 같음)으로 투여하였다. 특정 시점에서, 혈액을 배출시키고, 메탄올로 켄칭하고, 4°C에서 14000 rpm으로 원심분리하고, 분석할 때까지 -80°C에서 저장하였다. 샘플을 ABI 3000 트리플-쿼드 질량 분석계를 이용하여 LC/MS/MS를 통해 정량하였다.

<407> 결과:

표 5

래트에서의 IV 투여 후 혈액에서 발견된 히드로모르폰 (HM)의 최대 농도 (Cmax)

실시 예	IV 투여 후 Cmax HM (ng/ml)
히드로모르폰	352
7	208
8	17
1	55
3	17
9	231
6	3
2	78
11	33
12	48

&lt;410&gt;

표 6

래트에서의 경구 (PO) 투여 후 혈액에서 발견된 히드로모르폰 (HM)의 최대 농도

실시 예	PO 투여 후 Cmax HM (ng/ml)
히드로모르폰	45
7	44
3	11
2	35
6	18
11	34
12	21

&lt;411&gt;

&lt;412&gt;

히드로모르폰과 비교했을 때, 본 발명에 따른 화합물은 IV 투여시 히드로모르폰보다 낮은 Cmax를 수득하였으나, 경구 투여시 히드로모르폰과 유사한 Cmax 값이 입증되었다.

표 7

래트에서의 IV 투여 후 혈액에서 발견된 옥시모르폰 (OM)의 최대 농도 (Cmax)

실시 예	IV 투여 후 Cmax OM (ng/ml)
옥시모르폰	432
13	303
14	205
15	4

&lt;413&gt;

표 8

래트에서의 경구 (PO) 투여 후 혈액에서 발견된 옥시모르폰 (OM)의 최대 농도

실시예	PO 투여 후 Cmax OM (ng/ml)
옥시모르폰	7.8
13	7.8
14	15.5
15	13.3

&lt;414&gt;

&lt;415&gt;

옥시모르폰과 비교했을 때, 본 발명에 따른 화합물은 IV 투여시 옥시모르폰보다 낮은 Cmax를 수득하였으나, 경구 투여시 옥시모르폰과 유사한 Cmax 값이 입증되었다.

표 9

래트에서의 IV 투여 후 혈액에서 발견된 모르핀 (MR)의 최대 농도 (Cmax)

실시예	IV 투여 후 Cmax MR (ng/ml)
모르핀	111.5
17	57.7
18	0

&lt;416&gt;

표 10

래트에서의 경구 (PO) 투여 후 혈액에서 발견된 모르핀 (MR)의 최대 농도

실시예	PO 투여 후 Cmax MR (ng/ml)
모르핀	41.7
17	23.7
18	55.2

&lt;417&gt;

&lt;418&gt;

모르핀과 비교했을 때, 본 발명에 따른 화합물은 IV 투여시 모르핀보다 낮은 Cmax를 수득하였으나, 경구 투여시 모르핀과 유사한 Cmax 값이 입증되었다.

표 11

래트에서의 경구 (PO) 투여 후 혈액에서 발견된 (R)-N-메틸날트렉손 (N-MTX)의 최대 농도

실시예	PO 투여 후 Cmax N-MTX (ng/ml)
N-메틸날트렉손	6
19	71

&lt;419&gt;

&lt;420&gt;

주: 동일 몰농도로 투여하였던 이전 전구약물 실시예와 다르게, 상기 화합물은 동일 질량 (20 mg/kg)으로 투여하였다.

&lt;421&gt;

(R)-N-메틸날트렉손의 2차 카르바메이트 전구약물인 실시예 19의 화합물은 폐놀계 오피오이드 길항제, 본 경우에서는 말초 활성 오피오이드 길항제의 투여후 활성화되는 제어 방출을 환자에게 제공하는 방법을 구현하는 본 발명의 한 측면을 기재한다. (R)-N-메틸날트렉손과 비교했을 때, 상기 화합물은 경구 투여시 (R)-N-메틸날트렉손에 비해 우수한 Cmax 값을 수득하였다.

&lt;422&gt;

도 1. 래트에서의 경구 (PO) 투여 후 N-MTX 생산의 혈장 농도 시간 과정. 실선은 20 mg/kg의 N-MTX의 PO 투여 후 N-MTX의 혈장 농도를 나타낸다. 점선은 20 mg/kg의 실시예 19의 경구 투여 후 생성된 N-MTX의 혈장 농도

를 나타낸다.

<423> 도 2. 래트에서 전구약물의 PO 투여 후 히드로모르폰 및 N-MTX의 혈장 농도 시간 과정. 실선은 10 mg/kg의 실시예 3의 PO 투여 후 히드로모르폰의 혈장 농도를 나타낸다. 점선은 20 mg/kg의 실시예 19의 경구 투여 후 N-MTX의 혈장 농도를 나타낸다.

<424> 도 1에 나타난 혈장 시간 과정을 조사함으로써, (R)-N-메틸날트렉손의 유용성이 그의 불량한 약물동력학 프로파일 (예를 들어, 경구 생체이용률)에 의해 한정될 수 있음이 명확하였다. 상기 한계는 개선된 약물동력학 프로파일 (예를 들어, 증가된 경구 생체이용률)을 제공하는 실시예 19의 화합물로 나타내어지는 전구약물에 의해 극복될 수 있다. 또한, 도 2는 실시예 3 및 19의 화합물에 의해 나타내어지는 전구약물 접근법에 의해, 전구약물을 경구 투여시 보다 높은, 아마도 경의를 표할만한 혈장 수준의 오피오이드 효능제 및 길항제가 얻어짐을 입증한다.

#### 개에서 IV 투여 후 히드로모르폰의 혈장 시간추이.

<426> 처치된(non-naive) 동물의 시험 설비 콜로니로부터 15마리의 수컷 비글 개를 선택하고, 군 당 3마리로 하여 5개의 군에 놓았다. 연구전 건강 상태 체크에 따라 스태프 수의사가 결정한 허용가능한 건강을 기준으로 동물을 본 연구에 배정하였다. 동물을 각 투여 기간 전 밤새 금식시키고, 각 투여 기간에 대해 투여후 대략 4시간에 음식을 동물에게 돌려주었다. 모든 물질들은 투여 전 건조 조건하에 22±5°C에서 저장하였다.

#### 정맥내 투여.

<428> 시험 화합물을 정맥내 투여를 위하여 0.4 mg/mL의 표적 농도 (0.4 mg/kg 최종 투여량)로 0.9% NaCl 중에서 제조하였다. 히드로모르폰을 정맥내 투여를 위하여 0.2 및 0.1 mg/mL의 표적 농도 (0.1 및 0.2 mg/kg 최종 투여량)로 0.9% NaCl 중에서 제조하였다.

<429> 투여량 제제 샘플 (0.15 mL)을 투여전, 여과전 및 여과후에 각 정맥내 제제로부터 수집하였다. 모든 투여량 제제 샘플을 분석시까지 -20±5°C에서 저장하였다.

<430> 시험 화합물을 0.4 mg/kg의 표적 투여량 수준 및 1 mL/kg의 투여량 부피로 말초 정맥에 위치한 임시 경피 카테터를 통해 투여하였다. 동물에 1.5분의 기간에 걸쳐 느린 정맥내 볼러스를 투여하였다. 히드로모르폰을 0.2 mg/kg의 표적 투여량 수준 및 1 mL/kg의 투여량 부피로 유사하게 투여하였다. 동물에 2분의 기간에 걸쳐 느린 정맥내 볼러스를 투여하였다. 정맥내 투여 직후, 카테터를 제거하기 전 염수 3 mL로 플러싱하였다. 혈액 샘플 (0.5 mL, 전혈, Li-헵파린 항응고제)을 투여전에 및 정맥내 투여 후 24시간까지의 시점들에서 수집하였다. 모든 샘플을 말초 정맥의 직접적 정맥천차를 통해 수집하고, 메탄올로 켄칭하고, 4°C에서 14000 rpm으로 원심분리하고, 분석할 때까지 -80°C에서 저장하였다. 샘플을 ABI 3000 트리플-쿼드 질량 분석계를 이용하여 LC/MS/MS를 통해 정량하였다.

#### 경구 투여.

<432> 시험 화합물을 경구 투여를 위하여 4 mg/mL의 표적 농도 (4 mg/kg 최종 투여량)로 0.9% NaCl 중에서 제조하였다. 히드로모르폰을 경구 투여를 위하여 2 mg/mL의 표적 농도 (2 mg/kg 최종 투여량)로 0.9% NaCl 중에서 제조하였다. 경구 제제를 와동으로 혼합시키고, 필요하다면 초음파처리하여 완전한 용해를 도왔다. 투여량 제제 샘플 (0.15 mL)을 투여전, 여과전 및 여과후에 각 경구 제제로부터 수집하였다. 모든 투여량 제제 샘플을 분석시까지 -20±5°C에서 저장하였다.

<433> 시험 화합물을 4 mg/kg의 표적 투여량 수준 및 1 mL/kg의 투여량 부피로 경구 위관영양법을 통해 투여하였다. 히드로모르폰을 2 mg/kg의 표적 투여량 수준 및 1 mL/kg의 투여량 부피로 경구 위관영양법을 통해 투여하였다. 경구 투여 직후, 위관영양 튜브를 제거하기 전 물 10 mL로 플러싱하였다. 혈액 샘플 (0.5 mL, 전혈, Li-헵파린 항응고제)을 투여전에 및 정맥내 투여 후 24시간까지의 시점들에서 수집하였다. 모든 샘플을 말초 정맥의 직접 정맥천차를 통해 수집하고, 메탄올로 켄칭하고, 4°C에서 14000 rpm으로 원심분리하고, 분석할 때까지 -80°C에서 저장하였다. 샘플을 ABI 3000 트리플-쿼드 질량 분석계를 이용하여 LC/MS/MS를 통해 정량하였다.

#### 결과:

표 12

개에서의 IV 투여 후 혈액에서 발견된 히드로모르폰 (HM)의 최대 농도 (Cmax)

실시예	IV 투여 후 Cmax HM (ng/ml)
히드로모르폰	55.7
2	34.3
3	0
6	17.2

&lt;435&gt;

표 13

개에서의 경구 (PO) 투여 후 혈액에서 발견된 히드로모르폰 (HM)의 최대 농도

실시예	PO 투여 후 Cmax HM (ng/ml)
히드로모르폰	58.2
2	35.8
3	55.9
6	21.8

&lt;436&gt;

히드로모르폰과 비교했을 때, 본 발명에 따른 화합물은 IV 투여시 히드로모르폰보다 낮은 Cmax를 수득하였으나, 경구 투여시 히드로모르폰과 유사한 Cmax 값이 입증되었다.

&lt;438&gt;

종합해서 볼 때, 상기 시험 데이터는 본 발명에 따른 화합물이 폐놀계 오피오이드의 투여후 활성화되는 제어 방출을 환자에게 제공할 수 있음을 입증한다. 특히, 상기 데이터는 경구 투여시 상기 전구약물은 오피오이드를 방출하지만 약물의 남용을 원하는 자에 의해 통상적으로 사용되는 질환에 적용된 경우 오피오이드의 방출을 저지한다는 것을 입증한다.

### 도면의 간단한 설명

&lt;95&gt;

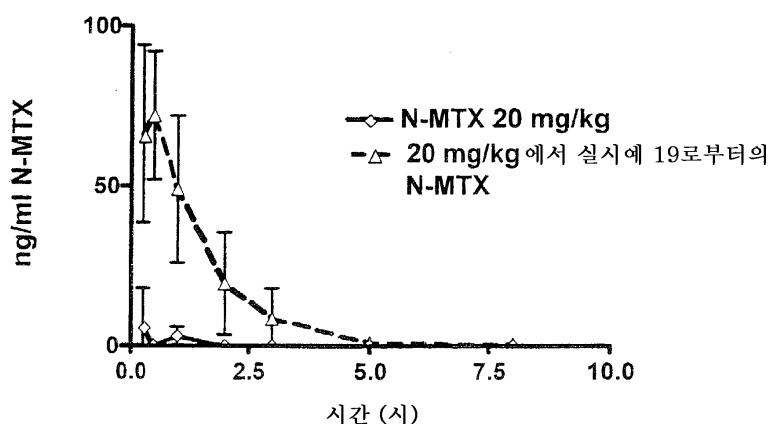
도 1은 래트에서의 경구 (PO) 투여 후 N-MTX 생산의 혈장 농도 시간 과정을 나타낸다.

&lt;96&gt;

도 2는 래트에서 전구약물의 PO 투여 후 히드로모르폰 및 N-MTX 생산의 혈장 농도 시간 과정을 나타낸다.

### 도면

#### 도면1



도면2

