



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월16일

(11) 등록번호 10-1717145

(24) 등록일자 2017년03월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 233/07 (2006.01) C07C 233/01 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7028511

(22) 출원일자(국제) 2009년05월20일

심사청구일자 2014년05월19일

(85) 번역문제출일자 2010년12월17일

(65) 공개번호 10-2011-0011694

(43) 공개일자 2011년02월08일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/044749

(87) 국제공개번호 WO 2009/143299

국제공개일자 2009년11월26일

(30) 우선권주장

61/054,777 2008년05월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US04181719 A*

US04567192 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

노이로제스엑스, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 94404 산 마테오 스위트 200 브
릿지포인트 파크웨이 2215

(72) 발명자

무하마드, 나워드

미국 캘리포니아 94538 프레몬트 코브 코트 5070
블레이, 키스, 알.미국 캘리포니아 94043 마운틴 뷰 유닛 디 애다
애비뉴 227

토비아스, 제프리

미국 캘리포니아 94115 샌프란시스코 아파트먼트
518 브로드웨이 스트리트 2275

(74) 대리인

송봉식, 정삼영

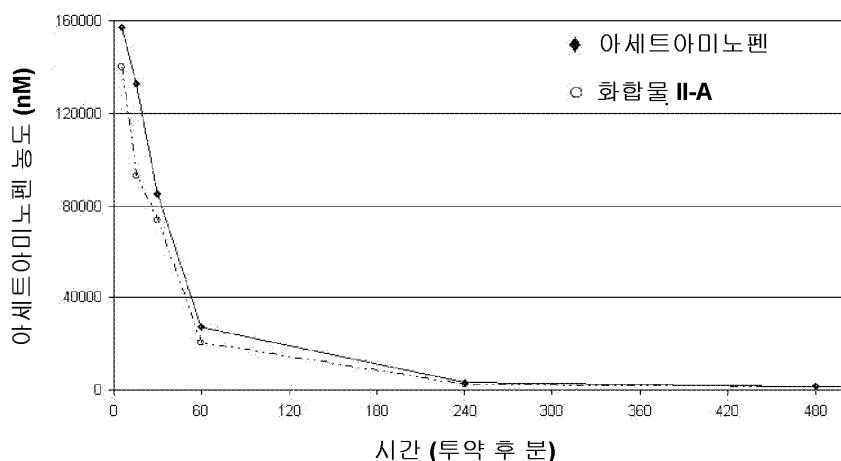
전체 청구항 수 : 총 75 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그

(57) 요약

본 발명은 아세트아미노펜 간 독성에 대한 간보호제로서 작용할 수 있는 제 2 부분에 공유 연결된 아세트아미노펜 부분을 갖는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 제공한다. 이에 더하여, 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 아세트아미노펜 투여에 비하여 비경구 및 다른 제형에 대해 더 나은 적합성을 제공할 수 있는 개선된 수용해도를 가질 수 있다. 또한, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 사용하는 아세트아미노펜에 반응하는 질환이나 상태(예를 들어, 발열, 통증 및 허혈성 손상)를 치료하는 방법, 그리고 키트 및 단위 투약량이 제공된다.

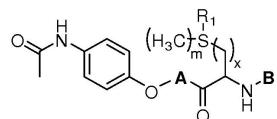
대 표 도

명세서

청구범위

청구항 1

식 (II)의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물:



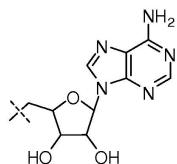
(II)

여기서,

A는 결합이고;

B는 -H, 아세틸, 또는 아미노산 부분이고;

R_1 은 -H, -CH₃, -CH₂-OP₂H₂, 아미노산 부분, 또는



이고;

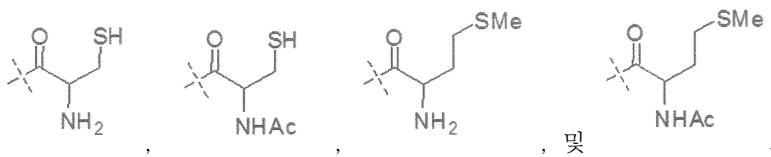
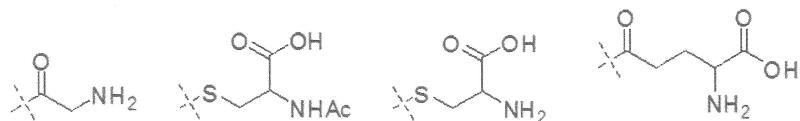
x는 1 또는 2이고;

m은 0 또는 1이고; 여기서

R_1 이 -H일 때, B는 아미노산 부분이고;

R_1 이 메틸일 때, B는 -H 또는 아미노산 부분이고;

여기서 아미노산 부분은



으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, B는 -H 또는 아세틸인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, B는 아세틸인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술

한 것의 용매화합물.

청구항 4

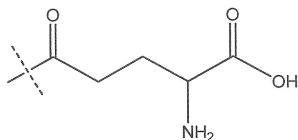
제 2 항에 있어서, B는 $-H$ 인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, B는 아미노산 부분인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, B는



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, x는 1인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, x는 2인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, m은 0인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, m은 1인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, R_1 은 $-H$, $-CH_3$, 또는 아미노산 부분인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, R_1 은 $-H$ 또는 $-CH_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 13

제 12 항에 있어서, R_1 은 $-H$ 인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 14

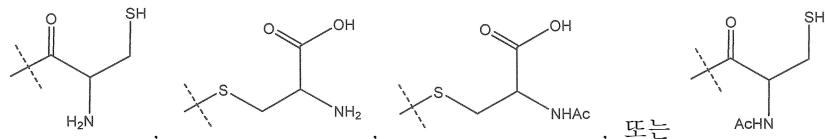
제 12 항에 있어서, R_1 은 $-\text{CH}_3$ 인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 15

제 11 항에 있어서, R_1 은 아미노산 부분인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 16

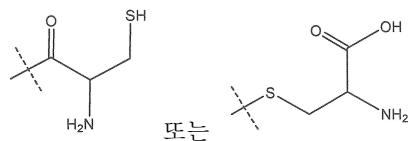
제 15 항에 있어서, R_1 은



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 17

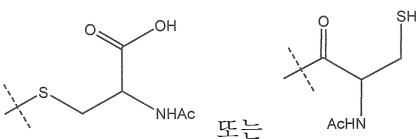
제 16 항에 있어서, R_1 은



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 18

제 16 항에 있어서, R_1 은



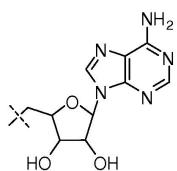
인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 19

제 1 항에 있어서, R_1 은 $-\text{CH}_2-\text{OPO}_3\text{H}_2$ 인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 20

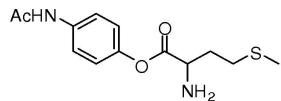
제 1 항에 있어서, R_1 은



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 21

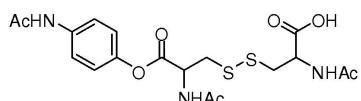
제 1 항에 있어서, 화합물이]



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 22

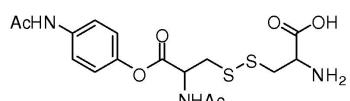
제 1 항에 있어서, 화합물이]



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 23

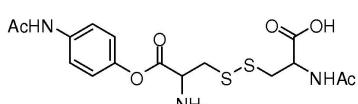
제 1 항에 있어서, 화합물이]



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 24

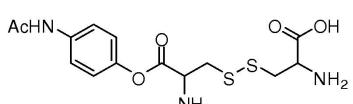
제 1 항에 있어서, 화합물이]



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 25

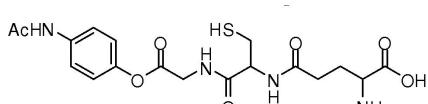
제 1 항에 있어서, 화합물이]



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 26

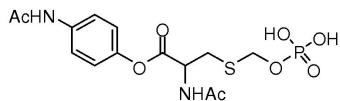
제 1 항에 있어서, 화합물이]



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 27

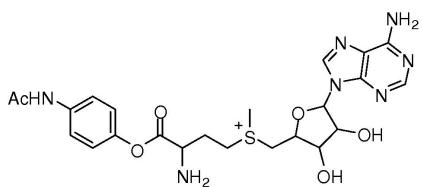
제 1 항에 있어서, 화합물이



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 28

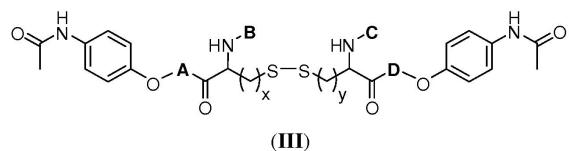
제 1 항에 있어서, 화합물이



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 29

화학식 (III)의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물:



여기서,

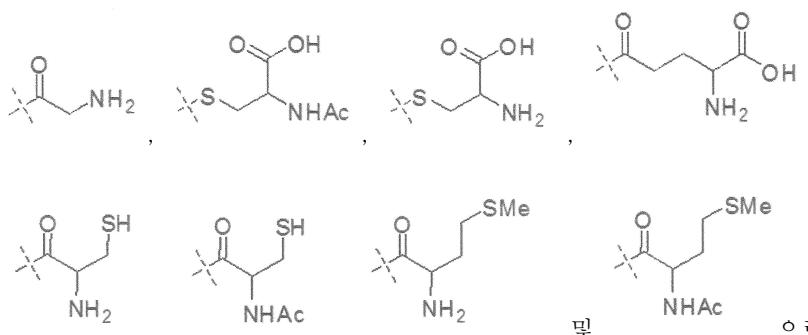
A 및 D는 각각 결합이고;

B 및 C는 각각 독립적으로 -H, 아세틸, 또는 아미노산 부분이고;

x 및 y는 각각 독립적으로 1 또는 2이고; 여기서

x 및 y가 각각 1이고, B가 아세틸일 때, C는 -H, 또는 아미노산 부분이고,

여기서 아미노산 부분은



으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 30

제 29 항에 있어서, B 및 C 중 적어도 하나는 H인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그

것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 31

제 30 항에 있어서, B 및 C가 각각 H인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 32

제 29 항에 있어서, B 및 C 중 적어도 하나는 아세틸인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 33

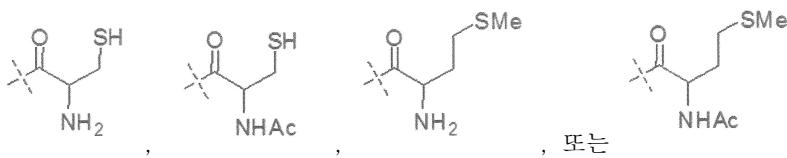
제 32 항에 있어서, B 및 C가 각각 아세틸인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 34

제 30 항에 있어서, B 및 C 중 하나는 H이고, B 및 C 중 나머지 하나는 아세틸인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 35

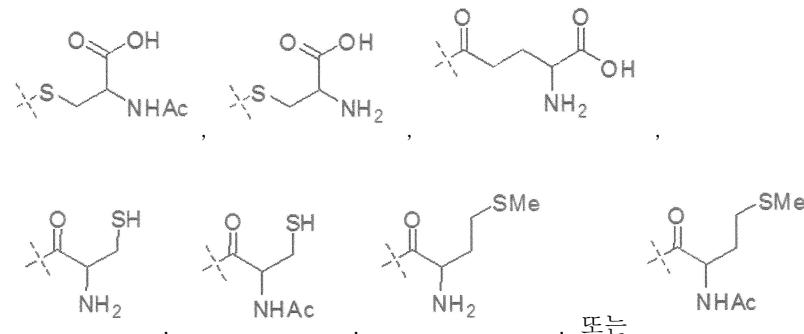
제 29 항에 있어서, B 및 C는 각각 독립적으로 H, 아세틸,



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 36

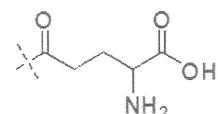
제 35 항에 있어서, B 및 C는 각각 독립적으로



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 37

제 36 항에 있어서, B 및 C는 각각



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 38

제 29 항에 있어서, x 및 y는 각각 1인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 39

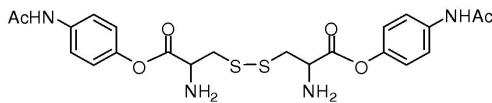
제 29 항에 있어서, x 및 y는 각각 2인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 40

제 29 항에 있어서, x 및 y 중 하나는 1이고, x 및 y 중 나머지 하나는 2인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 41

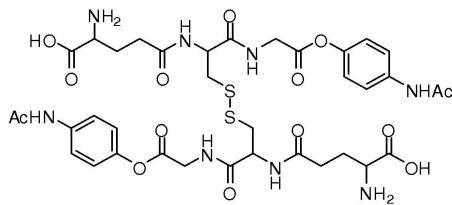
제 29 항에 있어서, 화합물이



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 42

제 29 항에 있어서, 화합물이



인 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 43

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 동일한 조건에서 투여된 아세트아미노펜의 몰 당량에 비하여 개체에서 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)을 충분히 불활성화시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 44

제 43 항에 있어서, 화합물이 동일한 조건에서 투여된 아세트아미노펜의 몰 당량에 비하여 개체에서 적어도 10% 까지 NAPQI를 불활성화시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 45

제 43 항에 있어서, 화합물이 동일한 조건에서 투여된 아세트아미노펜의 몰 당량에 비하여 개체에서 적어도 25% 까지 NAPQI를 불활성화시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 46

제 43 항에 있어서, 아세트아미노펜은 독성 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 47

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 간보호제 부분은 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)과 공유 결합할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 48

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 간보호제 부분은 글루타티온 합성을 자극할 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 49

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물과 담체를 포함하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상 치료용 제제.

청구항 50

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 유효량과 담체를 포함하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상 치료용 제제.

청구항 51

제 49 항에 있어서, 담체는 제약학적으로 허용되는 담체인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 52

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물, 및

오피오이드, 비스테로이드계 항염제(NSAID), 벤조디아제핀, 및 바르비투레이트로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물

을 포함하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상 치료용 제제.

청구항 53

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물, 및

코데인, 모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 프로폭시펜, 아스피린, 케토콜락, 이부프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 에토돌락, 디클로페낙, 미소프로스톨, 멜록시캄, 피록시캄, 나프록센, 카페인, 독실라민, 파마브롬, 트라마돌, 텍스트로프로폭시펜, 메틸헥시탈, 카리소프로돌, 부탈비탈, 디아제팜, 로라제팜, 및 미다졸람으로 구성되는 군으로부터 선택된 화합물

을 포함하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상 치료용 제제.

청구항 54

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 유효량을 포함하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상 치료용 조성물.

청구항 55

제 54 항에 있어서, 화합물의 투여 후 아세트아미노펜의 간 독성이 동일한 조건에서 아세트아미노펜의 투여에 비하여 감소되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 56

제 54 항에 있어서, 화합물의 투여 후 개체에서 불활성화된 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)의 양이 동일한 조건에서 아세트아미노펜의 투여에 비하여 증가되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 57

제 56 항에 있어서, 불활성화된 NAPQI의 양이 적어도 10%까지 증가되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 58

제 56 항에 있어서, 불활성화된 NAPQI의 양이 적어도 25%까지 증가되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 59

제 56 항에 있어서, 불활성화된 NAPQI의 양이 적어도 50%까지 증가되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 60

제 56 항에 있어서, 아세트아미노펜이 독성 용량으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 61

제 54 항에 있어서, 화합물의 간보호제 부분이 글루타티온 합성을 자극하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 62

제 54 항에 있어서, 화합물을 경구 투여하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 63

제 54 항에 있어서, 화합물을 비경구 투여하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 64

제 54 항에 있어서, 조성물은, 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 투약량 300 mg 내지 3.6 g 으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 65

제 64 항에 있어서, 조성물은, 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 투약량 750 mg 내지 3.6 g 으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 66

제 54 항에 있어서, 조성물은, 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 투약량 1 μ mol 내지 10 mmol 으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 67

제 54 항에 있어서, 조성물은, 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 투약량 0.1 μ mol/kg 내지 100 μ mol/kg 으로 투여되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 68

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물, 및

통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 설명서

를 포함하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상의 치료 또는 예방을 위한 키트.

청구항 69

제 49 항 중 어느 한 항의 제제, 및

통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 설명서
를 포함하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상의 치료 또는 예방을 위한 키트.

청구항 70

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 동일한 조건에서 투여된 아세트아미노펜의 몰 당량에
비하여 개체에서 간 손상을 충분히 감소시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는
그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 71

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 동일한 조건에서 투여된 아세트아미노펜의 몰 당량에
비하여 개체에서 신장 손상을 충분히 감소시킬 수 있는 것을 특징으로 하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는
그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

청구항 72

제 55 항에 있어서, 간 독성은 개체의 간 손상을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 73

제 55 항에 있어서, 간 독성은 개체의 신장 손상을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 74

제 1 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매
화합물, 및

제약학적으로 허용되는 담체

를 포함하고, 상기 화합물을 10 mg/mL 내지 1000 mg/mL를 함유하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경
손상 치료용 제제.

청구항 75

제 21 항의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물, 및

제약학적으로 허용되는 담체

를 포함하고, 상기 화합물을 10 mg/mL 내지 1000 mg/mL를 함유하는, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경
손상 치료용 제제.

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 출원은 2008년 5월 20일자 제출된 미국 가 출원 제61/054,777호, 발명의 명칭 "간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그"의 우선권을 주장하며, 그것의 내용은 아래 전체적으로 제시된 대로 그 전문이 참고로서 본원에 포함된다.

배경 기술

[0002]

아세트아미노펜(파라세타몰이라고도 하며, 화학적으로 N-(4-히드록시페닐)아세트아미드라고 한다)은 통증과 관련된 다양한 상태의 치료를 위한 광범위 진통제이다. 예를 들어, 아세트아미노펜은 수술이나 외상성 손상으로 인한 통증, 및 골관절염, 류마티스 관절염, 및 요통과 같은 만성 염증성 상태에 의해 생기는 통증을 관리하는데 사용된다. 어떤 경우, 아세트아미노펜은 암이나 섬유근육통과 같은 복합적 통각수용/신경병증 병인으로 인한 통증을 치료하는데 사용된다. 또한, 아세트아미노펜은 그외 다른 상태, 예를 들어 심근 손상(Spiller NM, Rork TH, Merrill GF; Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord. 2005; 5(5):419-29) 및 신경 손상(Bisaglia M, Venezia V, Piccioli P, Stanzione S, Porcile C, Russo C, Mancini F, Milanese C, Schettini G. Neurochem Int. 2002;41(1):43-54)의 관리에서도 활용될 수 있다.

[0003]

전 세계적으로 대량의 아세트아미노펜(단독으로, 또는 오피오이드 등의 다른 치료제와 조합하여)이 제조, 처방, 및 유통된다. 종래의 NSAID(이부프로펜 및 나프록센 등)와 선택적 시클로옥시게나제-2 억제제(Vioxx® 등)의 심혈관 및 위장 안전성에 대한 우려가 증가하고 있기 때문에 환자와 의사들은 안전성 위험이 더 낮아 보이는 아세트아미노펜으로 대체하고 있다.

[0004]

그러나, 어떤 조건에서는 아세트아미노펜이 간에 독성을 일 수 있다는 것이 잘 알려져 있다(간 독성이라고 한다). 미국에서 대부분의 간 이식은 아세트아미노펜 독성으로 인한 것이라고 추정되며, 2004년에는 모든 급성 간부전 사례의 49%가 아세트아미노펜 과다 복용의 결과였다. 매년 아세트아미노펜(Tylenol® 및 기타 브랜드로서 판매된다)의 과다 복용으로 인한 응급실 내원은 56,000회 이상에 이르며, 급성 간부전 때문에 458명이 사망한다고 추정된다(Harvard Women's Health Watch, March, 2006). 미국 급성 간부전 연구 그룹에 의한 최근 연구(Lee WM. Hepatology 2004; 40(1):6-9)에 따르면, 아세트아미노펜-관련 간부전은 등극하는 경향을 보이고 있다. 시애틀에 있는 워싱턴 대학교 메디칼 센터 연구자들은 1998년에서 2003년 사이에 아세트아미노펜으로 인한 급성 간부전 사례 퍼센트가 28%에서 51%로 거의 두 배가 증가했다는 것을 발견했다. 아세트아미노펜 독성을 간을 넘어서 신장 및/또는 심근을 포함할 수도 있다(JT DiPiro, RL Talbert, GC Yee, GR Matzke, BG Wells, LM Posey (eds) *Pharmacotherapy: A Physiological Approach* 6th ed McGraw Hill (New York 2005) pp. 133).

[0005]

아세트아미노펜 1일 용량은 4g으로 제한되며, 이것은 치료 유용성을 감소시키는데, 4g은 16시간 이내에 소비될 수 있고(4시간마다 1g), 하루 중 나머지 8시간을 위해서는 다른 진통제를 찾아야 하기 때문이다. 또한, 아세트아미노펜 대사에서는 인종 및 과험자간 다양성이 60배 정도 높은 것으로 보고되었는데(S. Bridger, et al. BMJ 1998; 316:1724-1725), 이것이 아세트아미노펜 안전성 프로파일을 복잡하게 하여, 주어진 환자에 대한 독성 용량에 고도의 불확실성을 부여한다. 독성을 약화시킴으로써 개선된 화합물은 4g보다 높은 용량을 허용함으로써 더 많은 유용성을 제공할 수 있고, 및/또는 어떤 인종 배경의 환자에 대해서도 더 넓은 안전성 한계를 제공할

수 있다.

- [0006] 아세트아미노펜-유발 간 독성은 아세트아미노펜 혈중 수준 농도와 노출 길이에 모두 의존하는 것으로 판명되었다. 결과적으로, 아세트아미노펜 패키지 라벨은 의사의 지시 없이는 최대 투약량(1일 4000mg)을 10일 이상 사용하지 말 것과 통증에 대해 10일 이상, 또는 발열에 대해 3일 이상 제품을 복용하지 말 것을 환자에게 지시한다. 심지어 14일간 매일 4000mg의 아세트아미노펜을 받은 건강한 성인도 간 독성의 정표인 상승된 효소 수준을 나타낸다(Journal Amer. Med. Assoc. 296, 87-93, 2006).
- [0007] 투여 후 아세트아미노펜의 약 90%는 글루쿠로니드 및 황산염과 콘쥬게이트되고, 5% 미만만이 대사되지 않은 채로 남는다고 알려져 있다. 나머지 약 5%의 아세트아미노펜은 시토크롬 P450 복합-기능 옥시게나제 시스템에 의해(주로 CYP2E1에 의해) 간에서 대사되어 N-아세틸-p-벤즈퀴논 이민(NAPQI)으로 전환된다(JT DiPiro, RL Talbert, GC Yee, GR Matzke, BG Wells, LM Posey (eds) *Pharmacotherapy: A Physiological Approach* 6th ed McGraw Hill (New York 2005) pp. 133). NAPQI는 친핵성 잔기(예를 들어, 시스테인 잔기)와 공유 결합함으로써 단백질 손상을 일으킬 수 있다. 글루타티온(GSH; L-글루타메이트, L-시스테인 및 L-글리신의 트리펩티드)은 NAPQI와 콘쥬게이트됨으로써 해독을 돋고, 아세트아미노펜의 독성 용량 복용 후 90% 까지 고갈될 수 있다. 간 중심소엽 세포에서 GSH의 농도가 낮으면 치명적일 수 있는 중심소엽 간괴사가 일어날 수 있다(Drug Metabolism and Disposition 31: 1499-1506, 2003). NAPQI와 애덕트를 이룬 GSH는 담즙으로 배설되거나, 또는 메르캅투르산(mercapturic acid) 경로를 통해 더 대사되는데, 이 경로는 글루타밀 및 글리신 기의 제거와 시스테인의 N-아세틸시스테인 콘쥬게이트로의 전환을 수반한다(The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 294: 735-745, 2000).
- [0008] 아세틸시스테인이라고도 하는 N-아세틸시스테인(NAC)(Acetadote®)은 정맥내 제형과 경구 제형에서 모두 이용할 수 있는 아세트아미노펜 독성에 대한 FDA-승인된 해독제이다(Acetadote® 패키지 삽입물. Cumberl and Pharmaceuticals(테네시 내쉬빌. 2004년 3월 출시). NAC는 아세트아미노펜의 비독성 대사산물을 생성하는 글루타티온 합성을 자극함으로써(대사 경로를 촉진함으로써) 및/또는 독성 대사물질을 해독함으로써 아세트아미노펜의 간 독성을 방지하거나 완화하는 것으로 알려져 있다(Gold/rank's Toxicologic Emergencies 7th Ed. New York: McGraw-Hill; 2002, 502-506). 그러나, NAC는 아세트아미노펜의 독성 혈중 수준에 급성 노출된 후 8-10 시간 이내에 투여되었을 때만 간 독성 최소화에 효과적인 것으로 나타났다. 정맥내 투여된 NAC에 대한 아나필락시스 반응도 보고되었다(Lynch RM, Robertson R. Accid Emerg Nurs. 2004; 12(1): 10-5).
- [0009] 시스테인과 메티오닌(메티오닌은 간 시스타티오닌 경로를 통해 시스테인으로 전환될 수 있다)은 충분한 양으로 제공되었을 때 정상 간 GSH 수준의 유지를 보장할 수 있다. 또한, GSH는 시스테인의 형태로 수송되고 저장될 수 있다(Journal of Nutrition, 127: 2135-2141, 1997). 세포외 메티오닌은 세포내 반응성 산소 종들에 대해서 시스테인만큼이나 강한 항산화제인 것으로 밝혀졌다(Metabolic Bases of Inherited Disease 5th Ed. New York: McGraw-Hill; 1982, 522-559). 메티오닌의 경구 투여가 아세트아미노펜 과다 복용을 치료하기 위해 사용되었는데, 아세트아미노펜 복용으로 인한 간 손상 위험이 있는 30명의 환자에게 총 10g 용량 이하로 4시간마다 2-5g 경구 메티오닌이 제공되었으며, 이때 최초 용량은 과다 복용 후 10시간 이내에 제공되었다. 메티오닌의 투여 후 사망자는 없었고, 간성 뇌병증이나 다른 합병증들도 보고되지 않았다(Crome P, Vale JA, Volans GN, Widdop B, Goulding R. Lancet. 1976; 2(7990):829-30). 간에서 높은 글루타티온 수준을 유지함으로써 아세트아미노펜 중독의 개시를 방지하기 위하여 영국에서는 아세트아미노펜(500mg)과 메티오닌(100mg)의 조합(Paradote®)이 이용된다. 이 제제 중의 메티오닌은 L-이성질체(사람의 필수 아미노산)와 D-이성질체(비천연)를 모두 함유한다. 아세트아미노펜과 커플링된 시스테인 및 아세틸메티오닌은 DE 4327462A1 및 Skjelbred P. Eur J Clin Pharmacol 1984; 26(5):573-7에 설명되었다.
- [0010] 5-옥소-L-프롤리나제에 의해 L-시스테인으로 전환되는 프로시스테인(L-2-옥소티아졸리딘-4-카르복실레이트)의 투여가 세포내 시스테인 수준을 증가시킬 수 있으며, GSH 합성을 증가시킨다고 알려져 있다. 이 효과는 아세트아미노펜 뒤에 투여되었을 때에 비해 아세트아미노펜에 앞서 투여되었을 때 더 뚜렷한 것으로 나타났다(예를 들어, 아세트아미노펜 투여 30분 후 L-2-옥소티아졸리딘-4-카르복실레이트를 투여했을 때는 GSH 조직 수준이 6.1 $\mu\text{mol/g}$ 조직에 이르렀으며, 이에 비해 아세트아미노펜 투여 120분 후 투여되었을 때는 5.3 $\mu\text{mol/g}$ 조직이었다; Proceedings of The Natural Academy of Sciences, 79: 6246-6249, 1982).
- [0011] 어떤 환자들(예를 들어, 만성 통증 환자)은 NSAID, 선택적 COX-2 억제제 및 오피오이드와 같은 대체 진통제의 잠재적 부작용을 피하기 위해서 연장된 기간 동안 아세트아미노펜 치료가 필요할 수 있다. 이에 더하여, 간 독성 위험이 높은 환자들(예를 들어, 기존 간 손상 및/또는 다른 간 스트레스 요인을 가진 환자)도 통증 및 발열

을 조절하기 위해 아세트아미노펜에 대한 접근성을 가지는 것이 여전히 유익할 수 있다.

[0012] 따라서, 치료 특성을 유지하면서 간 독성의 중요한 문제를 다루고, 및/또는 대체 제형의 개발이 가능하도록 아세트아미노펜의 물리화학적 특성을 변경시킬 수 있는 아세트아미노펜의 개선된 제제 또는 프로드러그를 제공하는 것이 바람직할 수 있다.

[0013] 본원에서 언급된 모든 간행물, 특히, 특허출원 및 다른 참고문헌들의 내용은 그 전문이 참고로서 본원에 포함된다.

발명의 내용

발명의 간단한 개요

본 발명의 한 양태는 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함하는 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그 것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물을 제공한다.

[0016] 어떤 구체예에서, 본 발명은 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함하는 화합물을 포함하며, 여기서 간보호제 부분은 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)을 불활성화시킬 수 있다.

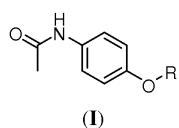
[0017] 어떤 구체예에서, 본 발명은 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함하는 화합물을 포함하며, 여기서 화합물은 동일한 조건에서 투여된 몰 당량의 아세트아미노펜에 비하여 개체에서 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)을 충분히 불활성화시킬 수 있다.

[0018] 어떤 구체예에서, 본 발명은 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함하는 화합물을 포함하며, 여기서 화합물은 동일한 조건에서 투여된 몰 당량의 아세트아미노펜에 비하여 개체에서 간 손상을 충분히 감소시킬 수 있다.

[0019] 어떤 구체예에서, 본 발명은 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함하는 화합물을 포함하며, 여기서 화합물은 동일한 조건에서 투여된 몰 당량의 아세트아미노펜에 비하여 개체에서 신장 손상(예를 들어, 신 독성)을 충분히 감소시킬 수 있다.

[0020] 어떤 구체예에서, 본 발명은 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함하는 화합물을 포함하며, 여기서 간보호제 부분은 글루타티온의 합성을 자극할 수 있다.

[0021] 다른 양태로서, 본 발명은 식 (I)의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물을 제공한다:

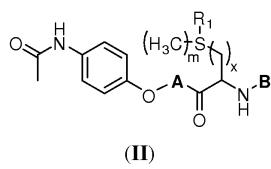


[0022]

[0023] 여기서, R은 간보호제 부분이다. 어떤 구체예에서, 식 (I)의 화합물은 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-4-(메틸티오)부타노에이트; 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트; 또는 4-아세트아미도페닐 2-아미노-3-메르캅토프로파노에이트 이외의 다른 것이다.

[0024]

또 다른 양태로서, 본 발명은 식 (II)의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물을 제공한다:



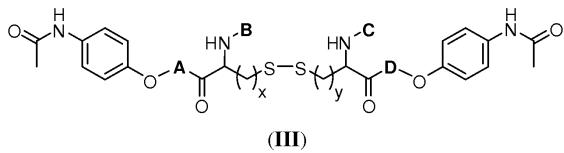
[0025]

[0026] 여기서, A는 결합 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; B는 -H, 아세틸, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; R₁은 -H, -CH₃, 알킬렌-포스페이트 부분, 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분, 또는 치환된 또는 비치환된 뉴클레오시드 부분이거나; 또는 B는 R₁과 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성

하고; x는 1 또는 2이고; m은 0 또는 1이다. 어떤 구체예에서, A가 결합이고, R₁이 메틸 또는 -H일 때, B는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다.

[0027] 어떤 구체예에서, 식 (II)의 화합물은 4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트; 2-아세트아미도-3-((2-아세트아미도-3-(4-아세트아미도페녹시)-3-옥소프로필)디술파닐)프로판산; 3-((2-아세트아미도-3-(4-아세트아미도페녹시)-3-옥소프로필)디술파닐)-2-아미노프로판산; 3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)-2-아미노프로판산; 5-(1-(2-(4-아세트아미도페녹시)-2-옥소에틸아미노)-3-메르캅토-1-옥소프로판-2-일아미노)-2-아미노-5-옥소펜탄산; 4-아세트아미도페닐 2-옥소티아졸리딘-4-카르복실레이트; 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-(포스포노옥시메틸티오)프로파노에이트; (4-(4-아세트아미도페녹시)-3-아미노-4-옥소부틸)((5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하이드로푸란-2-일)메틸)(메틸)술포늄; 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-4-(메틸티오)부타노에이트; 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트; 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-(메틸티오)프로파노에이트; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물이다.

[0028] 다른 구체예에서, 본 발명은 식 (III)의 화합물; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물을 제공한다:



[0029] 여기서, A 및 D는 각각 독립적으로 결합 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; B 및 C는 각각 독립적으로 -H, 아세틸, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; x 및 y는 각각 독립적으로 1 또는 2이다. 식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, A와 D가 각각 결합이고, x와 y각 각각 1이고, B가 아세틸일 때, C는 -H, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다.

[0031] 어떤 구체예에서, 식 (III)의 화합물은 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아미노프로파노에이트); 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)프로파노에이트; 5,5'-(3,3'-디술판디일비스(1-(2-(4-아세트아미도페녹시)-2-옥소에틸아미노)-1-옥소프로판-3,2-디일))비스(아잔디일)비스(2-아미노-5-옥소펜탄산); 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물이다. 어떤 구체예에서, 식 (III)의 화합물은 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아세트아미도프로파노에이트) 이외의 다른 것이다.

[0032] 어떤 구체예에서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물과 담체를 포함하는 제제를 포함한다. 어떤 구체예에서, 제제는 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 유효량과 담체를 포함한다. 어떤 구체예에서, 담체는 제약학적으로 허용되는 담체이다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 실질적으로 순수한 형태를 포함한다.

[0033] 어떤 구체예에서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물, 및 오피오이드, 비스테로이드계 항염제(NSAID), 벤조디아제핀, 및/또는 바르비투레이트를 포함하는 제제를 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물, 및 코데인, 모르핀, 히드로코돈, 히드로모르פון, 레보르파놀, 프로폭시펜, 아스피린, 케토롤락, 이부프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 에토돌락, 디클로페낙, 미소프로스톨, 멜록시캄, 피록시캄, 나프록센, 카페인, 독실라민, 파마브롬, 트라마돌, 텍스트로프로폭시펜, 메틸헥시탈, 카리소프로돌, 부탈비탈, 디아제팜, 로라제팜, 및/또는 미다졸람을 포함하는 제제를 포함한다.

[0034] 다른 양태로서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 신경 손상 등)를 치료하는

방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 화합물의 투여 후 아세트아미노펜의 잠재적 간 독성이 동일한 조건에서 아세트아미노펜 투여에 비하여 감소한다. 이들 구체예들 중 일부에서, 간 독성은 개체의 간 손상 및/또는 신장 손상을 포함한다. 어떤 구체예에서, 화합물의 투여 후 개체에서 불활성화된 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)의 양은 동일한 조건에서 아세트아미노펜 투여에 비하여 증가한다. 어떤 구체예에서, 화합물의 간보호제 부분은 글루타티온의 합성을 자극한다.

[0035] 상기 방법의 어떤 구체예에서, 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물은 경구 투여된다. 어떤 구체예에서, 화합물은 비경구 투여된다(예를 들어, 정맥내 또는 근육내). 어떤 구체예에서, 화합물은 약 300mg 내지 약 3.6g, 또는 약 750mg 내지 약 3.6g의 투약량으로 투여된다. 어떤 구체예에서, 화합물은 약 1 μ mol 내지 약 10mmol의 투약량으로 투여된다. 어떤 구체예에서, 화합물은 약 10 μ mol/kg 내지 약 100 μ mol/kg의 투약량으로 투여된다.

[0036] 다른 양태로서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 아세트아미노펜 작용의 개시를 지연시키는 방법을 제공하며, 이때 화합물은 아세트아미노펜과 비교하여 아세트아미노펜 작용의 더 느린 개시를 제공한다. 다른 양태로서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간보호제 작용의 개시를 지연시키는 방법을 제공하며, 이때 화합물은 화합물의 간보호제와 비교하여 간보호제 작용의 더 느린 개시를 제공한다.

[0037] 다른 양태로서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 아세트아미노펜 활성을 연장하는 방법을 제공하며, 이때 화합물은 아세트아미노펜과 비교하여 연장된 아세트아미노펜 활성을 제공한다. 다른 양태로서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 간보호제 활성을 연장하는 방법을 제공하며, 이때 화합물은 화합물의 간보호제와 비교하여 연장된 간보호제 활성을 제공한다.

[0038] 다른 양태로서, 저 부피/고 농도 제제를 투여하는 방법이 제공되며, 여기서 제제는 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물을 포함하고, 이때 화합물은 아세트아미노펜의 용해도와 비교하여 증진된 용해도(예를 들어, 수용해도)를 나타낸다. 또한, 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물과 제약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 제제와 같은 저 부피/고 농도 제제가 본원에 제공된다. "저 부피/고 농도" 제제란 담체와 프로드러그를 포함하는 제제로서, 주어진 부피의 담체가 아세트아미노펜을 사용하여 이용할 수 있거나 얻을 수 있는 것보다 더 높은 물 농도의 프로드러그를 함유하는 제제를 의미한다. 식 (II-A)의 화합물을 예로 들면, 이러한 프로드러그의 저 부피/고 농도는 이 프로드러그와 담체를 포함하는 제제로서, 상기 제제가 아세트아미노펜을 사용하여 이용할 수 있거나 얻을 수 있는 것보다 주어진 담체 부피 중에 더 높은 물 농도의 프로드러그를 함유하는 것을 의미한다. 본원에 상세히 설명된 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 프로드러그 또는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물)의 저 부피/고 농도 제제를 개체에 투여하는 것을 포함하는, 아세트아미노펜의 저 부피/고 농도를 제공하는 방법이 또한 제공된다. 한 양태로서, 상기 방법은 개체에 투여되었을 때 아세트아미노펜과 간보호제의 신속한 방출이 달성되는 프로드러그의 투여를 수반한다(예를 들어, 효소 절단 또는 가수분해에 의해). 또한, 본원에 상세히 설명된 프로드러그를 투여함으로써 현재 이용할 수 있는 용량을 초과하는 양으로 아세트아미노펜의 단일 용량을 제공하는 방법이 제공된다.

[0039] 다른 양태로서, 아세트아미노펜에 반응하는 상태의 치료를 위한 의약의 제조에서 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 사용이 제공된다. 다른 양태로서, 아세트아미노펜에 반응하는 상태의 치료를 위한 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물의 사용이 제공된다. 어떤 변형에서, 상태는 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상, 또는 신경 손상이다.

[0040] 다른 양태로서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물, 및 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 어떤 구체예에서, 설명서는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 또는 신경 손상)의 치료 또는 예방을 위한 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 사용에 관한 것이다.

[0041] 다른 양태로서, 본 발명은 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 제제, 및 사용 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 어떤 구체예에서, 설명서는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 또는 신경 손상)의 치료 또는 예방을 위한 식 I, II, 또는 III 중 어느 하나의 화합물의 사용에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0042]

도 1은 사람 혈장에서 화합물 (II-A) 15 $\mu\text{g/mL}$ 로부터 아세트아미노펜의 형성을 나타낸다.

도 2는 사람 혈장에서 화합물 (II-A) 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 로부터 아세트아미노펜의 형성을 나타낸다.

도 3은 모 약물인 아세트아미노펜과 비교하여 화합물 (II-A)로부터의 아세트아미노펜의 시간-의존성 혈장 농도를 나타낸다.

도 4는 마우스에게 경구 투약되었을 때 화합물 (II-A)에 대한 급성 간 독성의 상대적인 감소를 나타낸다.

도 5는 마우스에 화합물 (II-A) 및 아세트아미노펜의 경구 투여 후 아세트아미노펜의 약동학적 프로파일을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043]

발명의 상세한 설명

[0044]

본 발명은 아세트아미노펜 독성에 대한 간보호제로서 작용할 수 있는 제 2 부분에 공유 연결된 아세트아미노펜 부분을 가진 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 제공한다. 이를 화합물은 함께 커플링된 2개의 생물학적 활성 화합물로 구성될 수 있고, 두 화합물은 투여 및 대사 후 방출될 수 있다(Otagiri M, Imai T, Fukuhara A. J Control Release. 1999;62(1-2):223-9). 따라서, 이를 화합물은 아세트아미노펜과 간보호제를 생체내 제공할 수 있으며, 아세트아미노펜 단독 투여와 비교하여 개선된 안전성 프로파일 및/또는 수용해도를 제공할 수 있다. 이러한 화합물은 아세트아미노펜에 반응하는 상태(예를 들어, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 또는 신경 손상)의 고 투약량 및/또는 연장된 치료에서 특히 유용할 수 있다.

[0045]

따라서, 한 양태로서, 본 발명은 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함하는 화합물, 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물을 제공한다.

[0046]

다른 양태로서, 본 발명은 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 사용하여 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 또는 신경 손상 등)를 치료하는 방법을 제공한다.

[0047]

또한, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 키트, 제제 및 단위 제형이 제공된다.

[0048]

약자 및 정의

[0049]

본원에 설명된 일부 화합물들의 명칭은 CambridgeSoft®에서 입수할 수 있는 ChemDraw Ultra Version 10.0를 사용하여 확인될 수 있다.

[0050]

본원에서 사용된 용어 "아세트아미노펜 부분"은 N-(4-히드록시페닐)아세트아미드의 치환된 또는 비치환된 라디칼을 말한다. 아세트아미노펜 부분을 포함하는 화합물은, 제한은 아니지만, N-(4-프로포시페닐)아세트아미드, 2-아세트아미도-3-((2-아세트아미도-3-(4-아세트아미도페녹시)-3-옥소프로필)디술파닐)프로판산, N-(3-에틸-4-이소프로포시페닐)아세트아미드, 2-플루오로-N-(4-히드록시페닐)아세트아미드, (S)-4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트, 및 6-아세트아미도-3-히드록시-2-메틸페닐 아세테이트를 포함한다.

[0051]

본원에서 사용된 "간 독성"은 개체에서 하나 이상의 장기(예를 들어, 간 및/또는 신장)에 대한 아세트아미노펜의 하나 이상의 부작용(들)을 말한다. 간 독성의 평가는, 제한은 아니지만, 당업자에게 공지된 아세트아미노펜의 부작용과 관련된 징후 및 증상의 평가를 포함한다. 연구실 테스트는, 예를 들어 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스페라제(AST), 혈청 빌리루빈, 국제 표준화 비율(INR), 혈청 크레아티닌, 혈중 요소 질소, 아세트아미노펜 혈중 수준, 및 아세트아미노펜 콘쥬게이트 혈중 수준의 결정 및/또는 정량을 포함할 수 있다. 어떤 경우, 초음파를 사용하여 간종을 평가할 수 있다. 간 독성 효과의 비제한적 예들은 급성 간부전, 간신증후군, 및/또는 심근 손상을 포함한다.

[0052]

본원에서 사용된 "간보호제"는 개체에서 간 독성을 치료하는데 효과적인 화합물을 말하며, 이것은 간 독성과 관련된다고 알려진 또는 그러리라 생각되는 하나 이상의 증상의 개시 및/또는 중증도를 감소시키는 것을 포함할 수 있다. 간보호제는 글루타티온 합성을 자극하는 화합물일 수 있거나, 또는 글루타티온 합성을 자극하는 화합물을 제자리 형성할 수 있고, 및/또는 생리학적 조건에서 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)을 불활성화시킬 수 있다. 간보호제의 비제한적 예들은 글루타티온 및 N-아세틸 시스테인을 포함한다. "간보호제 부분"은 간보호

제 화합물의 라디칼이다.

[0053] 용어 "프로드러그"는 개체에 투여 후 그것이 사용된 개체에서 화학적 및/또는 생물학적 생체내 과정(예를 들어, 가수분해 및/또는 효소 전환)에 의해서 활성 화합물을 제공하는 화합물을 말한다. 프로드러그 자체는 활성일 수도 있고, 비교적 불활성일 수도 있으며, 이후 더욱 활성인 화합물로 변형될 수 있다. 본 발명은 본원에 설명된 아세트아미노펜 및 간보호제의 프로드러그들을 포함한다.

[0054] 본원에서 사용된 "개시를 지연시키는" 또는 "지연된 개시"는 동일한 투여 경로를 통해 동일한 시간 기간 안에 몰 당량의 아세트아미노펜 및/또는 간보호제를 투여한 것과 비교하여 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그에 의해서 제공되는 작용 개시까지의 증가된 시간을 말한다. 예를 들어, 프로드러그 4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트로부터 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 지연된 방출은 개체에 몰 당량의 아세트아미노펜 및/또는 간보호제를 투여한 것과 비교하여 아세트아미노펜 및/또는 간보호제에 대한 전신 노출을 지연시킬 수 있다.

[0055] 본원에서 사용된 "활성을 연장하는" 또는 "연장된 활성"은 프로드러그로부터 아세트아미노펜 및/또는 간보호제를 방출하거나 생성하는데 필요한 시간으로 인하여 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그에 의해서 제공되는 지속적인 작용을 말한다. 예를 들어, 프로드러그 4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트의 투여는 동일한 투여 경로를 통해 동일한 시간 기간에 걸쳐 몰 당량의 아세트아미노펜 및/또는 간보호제를 투여한 것과 비교하여 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 방출을 지속시킬 수 있다. "지속적인 방출"은 개체에서 아세트아미노펜 및/또는 간보호제(또는 그것의 대사산물)의 혈중 농도가 연장된 기간 동안 치료 범위에서 또는 치료 범위 이내에서(예를 들어, 최소 유효 진통 농도 이상, 독성 수준 이하) 유지되도록 하는 속도로 아세트아미노펜 및/또는 간보호제가 방출되는 것을 말한다. 이와 관련하여 연장된 기간은 동일한 경로를 통해 투여된 상응하는 몰 당량의 아세트아미노펜 및/또는 간보호제가 치료 범위 내의 아세트아미노펜 및/또는 간보호제(또는 그것의 대사산물)의 혈중 농도를 달성하는 시간을 초과하는 어떤 시간을 말한다.

[0056] 다른 언급이 없다면, 용어 "알킬"은 단독으로 또는 다른 치환기의 일부분으로서 지정될 경우 특정된 탄소 원자 수를 가진 완전 포화된 직쇄(선형; 분기) 또는 분기쇄, 또는 이들의 조합을 의미한다(즉, C1-C10은 1 내지 10개의 탄소를 의미한다). 예들은, 제한은 아니지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 예를 들어 n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸의 상동체 및 이성질체 등과 같은 기들을 포함한다. 크기가 지정되지 않는다면, 본원에서 언급된 알킬기는 1-20개 탄소 원자, 전형적으로 1-10개 탄소 원자, 또는 1-8개 탄소 원자, 또는 1-6개 탄소 원자, 또는 1-4개 탄소 원자를 함유한다. 용어 "알킬렌"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여, 제한은 아니지만, -CH₂CH₂CH₂CH₂-에 의해 예시된 것처럼, 알킬로부터 유래하는 2가 라디칼을 표시한다. 어떤 구체예에서, 알킬렌기는 메틸렌 또는 에틸렌이다.

[0057] 용어 "헤테로시클로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 적어도 하나의 탄소 원자와 O, N, P, Si 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된 적어도 하나의 환상 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 불포화 고리 탄화수소 라디칼을 표시하며, 여기서 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 4차화될 수 있다. 헤테로원자(들) O, N, P, S 및 Si는 헤테로시클로알킬기의 어떤 내부 위치에 또는 헤테로시클로알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착된 위치에 위치할 수 있다. 헤테로시클로알킬의 예들은, 제한은 아니지만, 티아졸리디논일, 1-(1,2,5,6-테트라하이드로페리딜), 1-페페리디딜, 2-페페리디닐, 3-페페리디닐, 4-모르폴리닐, 3-모르폴리닐, 테트라하이드로푸란-2-일, 테트라하이드로푸란-3-일, 테트라하이드로티엔-2-일, 테트라하이드로티엔-3-일, 1-페페라지닐, 2-페페라지닐 등을 포함한다.

[0058] 본원에서 사용된 용어 "아미노산"은 자연 발생 아미노산 중 어느 것, 및 그것의 합성 유사체(예를 들어, D-메티오닌과 같은 자연 발생 아미노산의 D-임체이성질체) 및 유도체를 말한다. 아미노산은 아미노기, 카르복실기, 수소 원자, 및 "측쇄"라고 하는 구별되는 기가 결합된 탄소 원자를 포함한다. 자연 발생 아미노산의 측쇄는 본 분야에 잘 공지되어 있으며, 예를 들어 수소(예를 들어, 글리신), 알킬(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린), 치환된 알킬(예를 들어, 트레오닌, 세린, 메티오닌, 시스테인, 아스파르트산, 아스파라긴, 글루탐산, 글루타민, 아르기닌 및 리신), 아릴알킬(예를 들어, 페닐알라닌 및 트립토판), 치환된 아릴알킬(예를 들어, 티로신), 및 헤테로아릴알킬(예를 들어, 히스티딘)을 포함한다. 비천연 아미노산들도 또한 본 분야에 공지되어 있으며, 예들 들어 Williams (ed.), *Synthesis of Optically Active α -amino acids*, Pergamon Press (1989); Evans et al., *J. Amer. Chem. Soc*, 112:4011-4030 (1990); Pu et al, *J. Amer. Chem. Soc*, 56:1280-1283(1991); Williams et al, *J. Amer. Chem. Soc*, 113:9276-9286 (1991); 및 거기에 인용된 모든 참고문헌들에 제시된 것들이 있다. 본 발명은 비천연 아미노산의 측쇄 역시 포함한다.

[0059] 본원에서 사용된 용어 "뉴클레오시드"는 리보오스, 테옥시리보오스, 디테옥시리보오스, 또는 유사한 부분에 연결된 퓨린 또는 피리미딘 염기를 포함하는 화합물, 또는 그것의 유도체를 말한다. 뉴클레오시드는 자연 발생 뉴클레오시드(예를 들어, 아데노신, 시티딘, 유리딘, 구아노신, 티미딘 등) 중 어느 것, 및 합성 유사체를 포함한다. 본 발명은 D와 L 거울상이성질체를 모두 포함한다.

[0060] "보호기"는 1) 보호가 바람직한 계획된 반응에 안정하고, 2) 보호된 기질로부터 제거되어 원하는 작용성을 제공할 수 있고, 3) 이러한 계획된 반응에 존재하거나 거기서 생성되는 다른 작용기(들)과 양립하는 시약에 의해 제거될 수 있다는 특성을 나타내는 화학기를 말한다. 본원에 설명된 방법에서 사용하기 위한 적합한 보호기의 선택은 당업자의 기술 범위 내이다. 적합한 보호기의 예들은 Greene et al. (2006) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed. (John Wiley & Sons, Inc., New York)에서 찾을 수 있다. 본원에서 사용된 "히드록시 보호기"는 자유 히드록시기를 보호하여 "보호된 히드록실"을 생성할 수 있는 기를 표시하며, 보호가 사용된 반응에 이어서 화합물의 나머지 부분의 교란 없이 제거될 수 있다. 전형적인 히드록시 보호기는, 제한은 아니지만, 에테르(예를 들어, 알릴, 트리페닐메틸(트리틸 또는 Tr), 벤질, p-메톡시벤질(PMB), p-메톡시페닐(PMP)), 아세탈(예를 들어, 메톡시메틸(MOM), 3-메톡시에톡시메틸(MEM), 테트라히드로파라닐(THP), 에톡시에틸(EE), 메틸티오메틸(MTM), 2-메톡시-2-프로필(MOP), 2-트리메틸실릴에톡시메틸(SEM)), 에스테르(예를 들어, 벤조에이트(Bz), 알릴 카보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카보네이트(Troc), 2-트리메틸실릴에틸 카보네이트), 실릴 에테르(예를 들어, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리이소프로필실릴(TIPS), 트리페닐실릴(TPS), *tert*-부틸디메틸실릴(TBDMs), *tert*-부틸디페닐실릴(TBDPS) 등을 포함한다.

[0061] 본원에서 사용된 "치료", "치료하는" 또는 "치료하다"는 임상 결과를 포함하여 유리한 또는 바람직한 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 발명의 목적에서, 유리한 또는 바람직한 결과는, 제한은 아니지만, 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 하나 이상의 증상의 감소, 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 범위의 축소, 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 안정화(예를 들어, 간 독성 및/또는 질환 또는 상태의 악화의 예방 또는 지연), 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 진행의 지연 또는 서행, 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 상태 또는 상태의 완화, 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태를 치료하는데 필요한 하나 이상의 다른 의약의 용량의 감소, 및 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태를 가진 또는 그러리라 의심되는 개체의 삶의 질의 증가 중 하나 이상을 포함한다. 질환 또는 상태는 아세트아미노펜에 반응하는 또는 그러리라 생각되는 것일 수 있다(예를 들어, 발열 및/또는 통증을 수반하는 질환 또는 상태). 질환 또는 상태는 염증을 수반할 수 있다. 질환 또는 상태는 허혈성 손상일 수 있다. 질환 또는 상태는 신경 손상일 수 있다. 한 변형에서, 상태는 수술 후 통증 및/또는 발열이다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 및/또는 이 프로드러그를 포함하는 제제는 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상의 증증도를 치료 전의 동일한 피험자의 상응하는 증상과 비교하여 적어도 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 100%까지 감소시킨다. 본원에서 사용된 "아세트아미노펜에 반응하는"은 아세트아미노펜으로 치료될 수 있는 질환 또는 상태, 및/또는 이러한 질환 또는 상태의 증상을 말한다. 일반적으로 평가되는 간 독성 징후는, 예를 들어 간 효소들인 알라닌 아미노트랜스페라제(ALT), 아스파르테이트 아미노트랜스페라제(AST) 및 감마-글루타밀트랜스페라제(GGT)의 상승된 혈중 수준을 포함하며, 이들은 당업자에 의해 간 기능 검사(LFT)에서 측정된다. 다른 징후들은 간 피사, 간 염증(간염) 및 간지방증과 간종을 포함한다. 간 독성의 전형적인 증상들은 식욕감퇴, 설사, 혼수상태, 황달, 복부 통증, 메스꺼움 및 구토를 포함한다.

[0062] 본원에서 사용된 "지연시키는"은 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 발생, 및/또는 하나 이상의 증상의 발생을 유예, 방해, 서행, 저지, 안정화, 및/또는 연기시키는 것을 의미한다. 이런 지연은 치료될 질환 및/또는 개체의 이력에 따라서 다양한 길이의 시간이 될 수 있다. 당업자에게 자명한 대로, 충분한 또는 유의한 지연은 개체에서 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태가 발생하지 않는다는 점에서 사실상 예방을 포함할 수 있다. 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 발생을 "지연시키는" 방법은 이 방법을 사용하지 않은 것과 비교하여 주어진 시간틀 안에서 아세트아미노펜으로 인한 간 독성 발생 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태 발생의 가능성을 감소시키고 및/또는 주어진 시간틀 안에서 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 범위를 감소시키는 방법이다. 이러한 비교는 전형적으로 통계상 유의한 숫자의 피험자를 대상으로 하는 임상 연구에 기초한다.

[0063] 본원에서 사용된 "위험이 있는" 개체는 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어,

통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 또는 신경 손상)가 발생할 위험이 있는 개체이다. "위험이 있는" 개체는 검출가능한 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 검출가능한 질환 또는 상태를 가질 수도 있고 갖지 않을 수도 있으며, 본원에 설명된 치료 방법 전에 검출가능한 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 검출가능한 질환 또는 상태와 관련된 증상을 나타낼 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다.

"위험이 있는"은 개체가 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 발생과 상호관련되는 측정가능한 파라미터인 소위 말하는 위험 요인을 한 가지 이상 가진다는 표시이다. 이러한 위험 요인들 중 하나 이상을 가진 개체는 이러한 위험 요인(들)이 없는 개체보다 간 독성 및/또는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태가 발생할 가능성이 더 높다.

[0064] 본원에서 사용된 "제약학적으로 허용되는"은 생물학적 물질이 아닌 물질 또는 바람직하지 않거나 않은 물질을 말하며, 예를 들어 이 물질은 어떤 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나, 또는 그것이 함유된 조성물의 다른 성분들 중 어느 것과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에 투여되는 제약 조성물에 혼입될 수 있다(예를 들어, 제조 또는 투여 시점에서). 본원에서 사용된 용어 "제약학적으로 허용되는 담체"는, 예를 들어 개체(예를 들어, 사람)에 투여하기에 적합한 당업자에게 공지된 용매, 안정제, pH-조정제, 장성조정제, 애쥬번트, 결합제, 희석제 등을 말한다. 둘 이상의 담체의 조합도 본 발명에서 고려된다. 본원에 설명된 제약학적으로 허용되는 담체(들) 및 어떤 추가적인 성분들은 특정 제형에 대한 의도된 투여 경로(예를 들어, 경구, 비경구)에서의 사용과 양립되어야 한다. 이러한 적합성은, 특히 본원에 제공된 교시에 비추어 당업자에게 쉽게 인식될 것이다. 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제는 독성 및 제조 시험의 필수 기준을 만족하는 것이 바람직하고, 및/또는 미국 식품의약국에 의해 작성된 비활성 성분 가이드(Inactive Ingredient Guide)에 포함된 것이 바람직하다.

[0065] 본원에서 사용된 용어 "유효량"은 질환 또는 상태를 가진 또는 그러리라 의심되는(예를 들어, 증상 및/또는 개체의 인식/느낌) 개체 또는 그것의 하나 이상의 증상을 나타내는 개체에서 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 달성하는 양을 말한다. 유효량은 질환 또는 상태 또는 그것의 증상의 발생 또는 재발을 완전히 또는 부분적으로 방지할 수 있고, 및/또는 질환 또는 상태 및/또는 질환 또는 증상으로 인한 부작용(예를 들어, 통증)의 부분적 또는 완전한 치유와 관련해서는 치료적일 수 있다. 본원에 설명된 질환 또는 상태(예를 들어, 통증)와 관련하여, 유효량은, 특히, 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 또는 신경 손상)와 관련된 증상을 중 하나 이상을 어느 정도까지 감소 및/또는 경감시키기에 충분한 양을 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서, 유효량은 예방을 위해 개체에 투여될 경우 그 상태를 예방하기에 충분하다. 유효량은 개체가 근원 질환 또는 상태로 여전히 고통받을 수는 있지만 그럼에도 느낌이나 상태에 있어서 개선을 보고하도록 하는(예를 들어, 감소된 통증 강도 및/또는 기간) 치료될 근원 상태의 근절 또는 완화 및/또는 근원 상태와 관련된 증상을 중 하나 이상의 근절 또는 완화를 포함한다. 또한, 유효량은 질환 또는 상태의 개선이 실현되는지의 여부와는 관계없이 질환 또는 상태의 진행을 정지시키거나 서행시키는 것을 포함한다.

[0066] "유효량"은 투여될 조성물, 치료/예방될 상태(예를 들어, 통증 타입), 치료 또는 예방될 상태의 중증도, 개체의 나이, 신체 크기, 체중, 및 상대적 건강, 투여 경로 및 형태, 주치의나 개업 수의사(적용되는 경우)의 판단, 및 본원에서 제공된 교시에 비추어 당업자에게 인정되는 다른 요인들에 따라서 변할 수 있다. 유효량은, 예를 들어 하나 이상의 임상, 생리학적, 생화학적, 조직학적, 전기생리학적, 및/또는 행동 평가의 데이터를 사용하여 평가될 수 있다.

[0067] 본 분야에서 이해되는 대로, "유효량"은 하나 이상의 용량일 수 있으며, 즉 단일 용량 또는 다수 용량이 원하는 치료 종점을 달성하는데 필요할 수 있다. 유효량은 하나 이상의 추가적인 제약 제제를 투여하는 맥락에서 고려될 수 있으며, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 하나 이상의 추가적인 제약 제제와 함께 하나 이상의 바람직한 또는 유리한 결과(들)가 달성될 수 있거나 달성된다면 유효량으로 제공된다고 간주될 수 있다.

[0068] 본원에 설명된 치료 및/또는 예방 방법 그리고 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 사용과 관련하여 사용되었을 때, "필요로 하는" 개체는 치료될 질환 또는 상태로 진단된, 이러한 질환 또는 상태에 대해 이미 치료된, 및/또는 이러한 질환 또는 상태를 가진다고 의심되는 개체일 수 있다. 예방과 관련하여, 필요로 하는 개체는 또한 질환 또는 상태의 위험이 있는 개체일 수 있다(예를 들어, 상태에 관한 가족력, 상태에 관한 위험을 나타내는 생활방식 요인 등). 아세트아미노펜-유발 간 독성의 위험이 특히 높은 개체는, 예를 들어 글루타티온 저장에 결함이 있는 개체들(예를 들어, 알콜중독자, AIDS 환자, 신경성 식욕부진증 및 영양실조) 및 P450 산화효소 시스템(특히, 아세트아미노펜의 대사에 연관된 이소자임들, 즉 cyp2E1, cyp1A2 및 cyp3A4)의 증진된 활성으로 인하여 NAPQI가 상태적으로 높은 수준으로 생산되는 개체들을 포함한다. 이들 전술된 효소는 이소니아지

드, 아스피린, 클로르족사존, 클로피브레이트, 시프로피브레이트, 오메프라졸, 토바코, 모다피닐, 나프실린, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 리팜핀, 에리트로마이신, 로바스타틴, 및/또는 프레드니손과 같은 약물을 복용하고 있는 환자에서 유도될 수 있다.

[0069] 어떤 변형에서, 개체는 본원에 설명된 하나 이상의 질환 또는 상태, 및/또는 그것의 증상을 가진 것으로서 확인되었다. 숙련된 의사에 의한 질환 또는 상태 및/또는 그것의 증상의 확인은 본 분야에서 통상적이며(예를 들어, 알레르기, 감기, 기침, 폴루, 통증 등의 검지), 또한 예를 들어 통증, 발열 등으로 인해서 개체나 다른 사람들에 의해서도 의심될 수 있다.

[0070] 어떤 구체예에서, 개체는 본원에서 설명된 질환 또는 상태들 중 하나 이상에 민감한 것으로서 확인되었다. 개체의 민감성은, 제한은 아니지만, 유전자 프로파일링, 가족력, 병력(예를 들어, 관련된 상태의 출현), 생활방식 또는 습관을 포함하여 당업자에게 인정되는 다수의 위험 요인 및/또는 진단 접근법 중 어느 하나 이상에 기초할 수 있다.

[0071] 어떤 구체예에서, 개체는, 제한은 아니지만, 소, 말, 고양이, 토끼, 개, 설치류, 또는 영장류를 포함하는 포유류이다. 어떤 구체예에서, 포유류는 영장류이다. 어떤 구체예에서, 영장류는 사람이다. 어떤 구체예에서, 개체는 성인, 소아, 유아, 및 미숙아를 포함하는 사람이다. 어떤 구체예에서, 개체는 비-포유류이다. 어떤 변형에서, 영장류는 침팬지 및 그외 꼬리 없는 원숭이(ape) 및 꼬리 있는 원숭이(monkey) 종들과 같은 비-사람 영장류이다. 어떤 구체예에서, 포유류는 소, 말, 양, 염소, 및 돼지와 같은 농장동물; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 애완동물; 래트, 마우스, 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험동물 등이다. 어떤 구체예에서, 개체는, 제한은 아니지만, 조류 등을 포함하는 비-포유류이다. 용어 "개체"는 특정 나이 또는 성별을 표시하지는 않는다.

[0072] 본원에서 사용된 "조합 치료법"은 질환 또는 상태를 치료, 안정화, 예방, 및/또는 자연시키는데 유용한 제 2 치료법(예를 들어, 수술 및/또는 추가적인 제약 제제)과 병용하는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 포함하는 제 1 치료법을 의미한다. 다른 화합물"과의 병용" 투여는 동일한 또는 상이한 경로를 통해, 순차적으로, 동시에 또는 연속적으로, 동일한 또는 상이한 조성물(들)로 투여하는 것을 포함한다. 한 변형에서, 조합 치료법은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그와 아세트아미노펜을 포함할 수 있다. 한 다른 변형에서, 조합 치료법은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그와 간보호제를 포함할 수 있다. 어떤 구체예에서, 조합 치료법은 선택적으로 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제, 비-제약학적 활성 화합물, 및/또는 불활성 물질을 포함한다.

[0073] 본원에서 사용된 용어 "추가의 제약 제제"는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 이외의 다른 활성제, 예를 들어 치료 효과를 도출하기 위해 투여되는 약물을 말한다. 추가의 제약 제제(들)는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그가 치료 또는 예방하고자 하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증)에 관련된 치료 효과에 관한 것일 수 있고, 및/또는 제약 제제는 근원 상태의 증상을 치료 또는 예방하거나, 또는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 투여로 인한 부작용의 출현 또는 중증도를 감소시키기 위해 사용될 수 있다.

[0074] 본원에서 사용된 용어 "추가적인 제약 제제"는 치료 효과를 도출하기 위해 투여되는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 이외의 다른 활성제(예를 들어, 다른 약물 및/또는 아세트아미노펜 자체, 및/또는 간보호제 자체)를 말한다. 추가적인 제약 제제(들)는 (1) 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그가 치료 또는 예방하고자 하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증)와 관련된 치료 효과, (2) 근원 상태의 증상의 치료 또는 예방, (3) 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 투여의 부작용의 출현 또는 중증도의 감소, 및/또는 (4) 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그에 반응하지 않거나 이 프로드러그에 비교적 덜 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 불면증, 불안, 우울증, 염증, 메스꺼움, 및/또는 구토)와 관련된 치료 효과에 관한 것일 수 있다.

[0075] 본원에서 어떤 값 또는 파라미터 앞에 "약"이라는 언급은 해당 값 또는 파라미터 자체에 관한 변형을 포함한다 (그리고 설명한다). 예를 들어, "약 X"에 관한 설명은 "X"의 설명을 포함한다.

[0076] 본원과 첨부된 청구항에서 사용된 단수형 "한", "또는", 및 "그"는 문맥상 분명히 다른 것을 나타내지 않는다면 복수의 언급을 포함한다. 본원에서 설명된 발명의 양태 및 변형들이 양태 및 변형들로 "구성되는 것" 및/또는 "본질적으로 구성되는 것"을 포함한다는 것이 이해된다.

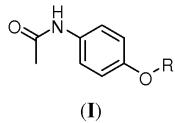
[0077] 달리 정의되거나 문맥상 분명히 지시되지 않는다면, 본원에서 사용된 모든 기술과학 용어와 약자들은 본 발명이 속하는 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0078] 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그

본 발명은 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태의 치료에서 유용할 수 있는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 포함한다. 프로드러그는 아세트아미노펜으로 인한 간 독성 효과(예를 들어, 간, 신장, 및/또는 심장 등의 장기에서 아세트아미노펜-유발 독성)를 감소시킬 수 있는 간보호제 부분을 함유한다.

어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 아세트아미노펜 부분과 간보호제 부분을 포함한다. 아세트아미노펜 부분은 콘쥬게이션을 위한 적합한 어떤 위치에서 간보호제 부분에 공유 연결될 수 있다. 프로드러그는 단일 간보호제 부분에 콘쥬게이트된 단일 아세트아미노펜 부분, 복수의 간보호제 부분에 콘쥬게이트된 단일 아세트아미노펜 부분, 단일 간보호제 부분에 콘쥬게이트된 복수의 아세트아미노펜 부분, 또는 복수의 간보호제 부분에 콘쥬게이트된 복수의 아세트아미노펜 부분을 함유할 수 있다. 어떤 구체예에서, 아세트아미노펜과 간보호제 부분은 1:1의 비율로 콘쥬게이트된다. 어떤 구체예에서, 간보호제 부분에 콘쥬게이트된 아세트아미노펜 부분의 비율은 1:1을 초과한다. 어떤 구체예에서, 아세트아미노펜 부분에 콘쥬게이트된 간보호제 부분의 비율은 1:1을 초과한다.

어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 식 (I)을 가진다:



[0082]

여기서, R은 간보호제 부분이다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-4-(메틸티오)부타노에이트; 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트; 및 4-아세트아미도페닐 2-아미노-3-메르캅토프로파노에이트 중 어느 하나, 둘, 또는 전부 이외의 다른 것이다.

[0084]

어떤 구체예에서, 개체에 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 투여 후 아세트아미노펜 부분이 간보호제 부분으로부터 분리되어 아세트아미노펜과 간보호제 화합물이 된다.

[0085]

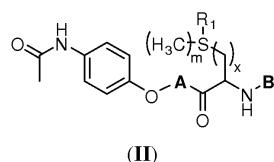
간보호제 화합물의 예들은, 제한은 아니지만, 티올기나 티오에테르기를 포함하는 화합물, 예를 들어 아미노산시스테인 또는 메티오닌의 부분을 포함하는 화합물(예를 들어, 시스테인 및/또는 메티오닌 라디칼을 가진 화합물), 또는 그것의 적합한 유도체를 포함한다. 이러한 화합물의 예들은 시스테인 및 적어도 하나의 시스테인을 포함하는 펩티드, 예를 들어 GlyCys 같은 디펩티드 또는 글루타티온 같은 트리펩티드를 포함한다. 어떤 구체예에서, 적합한 간보호제 화합물은 시스테인의 유도체(예를 들어, S-아세틸시스테인, N-아세틸시스테인, 프로시스테인, 또는 시스테인의 다른 적합한 티올 유래 프로드러그), 또는 시스테인 유도체를 포함하는 펩티드를 포함한다. 어떤 구체예에서, 적합한 간보호제 화합물은 메티오닌의 유도체(예를 들어, 호모시스테인, 시스타티오닌, 또는 메티오닌의 다른 적합한 프로드러그), 또는 메티오닌 유도체를 포함하는 펩티드를 포함한다. 시스테인 및 메티오닌의 적합한 유도체는 시스테이닐 또는 메티오닐 부분을 각각, 또는 N-치환된 시스테이닐 또는 N-치환된 메티오닐 부분을 각각 포함하거나 제자리 형성할 수 있는 것들을 포함한다.

[0086]

어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그에서 각 아미노산(존재할 경우)은 L-형태이다. 어떤 구체예에서, 각 아미노산(존재할 경우)은 D-형태이다. 어떤 구체예에서, 아미노산은 D- 또는 L-형태이고, 라세미 형태는 아니다. 어떤 구체예에서, 아미노산은 라세미 형태이다.

[0087]

본 발명의 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 식 (II)를 갖는 프로드러그; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물이다:



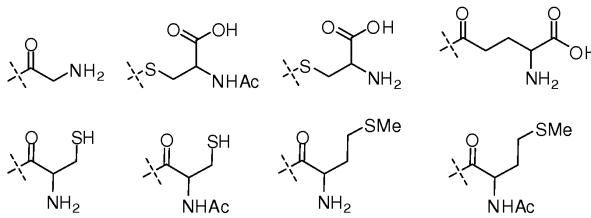
[0088]

여기서, A는 결합 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; B는 -H, 아세틸, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; R₁은 -H, -CH₃, 알킬렌-포스페이트 부분, 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분, 또는 치환

또는 비치환된 뉴클레오시드 부분이거나; 또는 B는 R₁과 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성하고; x는 1 또는 2이고; m은 0 또는 1이다(m이 1일 때는 황 원자가 술포늄 이온의 형태이다). 이를 구체예를 중 일부에서, 각 아미노산 부분은 D 형태이다. 어떤 구체예에서, 각 아미노산은 L 형태이다.

[0090]

어떤 구체예에서, 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분은 하기 구조들로부터 선택된다:



[0091]

[0092]

이들 구체예를 중 일부에서, 아미노산 부분은 D 형태이다. 어떤 구체예에서, 아미노산은 L 형태이다.

[0093]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, A가 결합이고, x가 1이고, R₁이 -H일 때, B는 -H 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A가 결합이고, x가 1이고, R₁이 -H일 때, B는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A가 결합이고, x가 2이고, R₁이 메틸일 때, B는 -H 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A가 결합이고, x가 2이고, R₁이 메틸일 때, B는 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A가 결합이고, R₁이 메틸 또는 -H일 때, B는 -H 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A가 결합이고, R₁이 메틸 또는 -H일 때, B는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, 화합물은 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-4-(메틸티오)부타노에이트, 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트, 또는 4-아세트아미도페닐 2-아미노-3-메르캅토프로파노에이트가 아니다. 어떤 구체예에서, 화합물은 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-4-(메틸티오)부타노에이트가 아니다. 어떤 구체예에서, 화합물은 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트가 아니다. 어떤 구체예에서, 화합물은 4-아세트아미도페닐 2-아미노-3-메르캅토프로파노에이트가 아니다.

[0094]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, A는 결합이다. 어떤 구체예에서, A는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A는 비치환된 글리신 부분이다.

[0095]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, B는 -H 또는 아세틸이다. 어떤 구체예에서, B는 아세틸이다. 어떤 구체예에서, B는 -H이다. 어떤 구체예에서, B는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, B는 치환된 또는 비치환된 글루타메이트 부분이다. 어떤 구체예에서, B는 비치환된 글루타메이트 부분이다.

[0096]

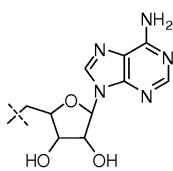
식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, x는 1이다. 어떤 구체예에서, x는 2이다. 어떤 구체예에서, x는 3이다. 어떤 구체예에서, x는 4이다.

[0097]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, m은 0이다. 어떤 구체예에서, m은 1이다.

[0098]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, R₁은 -H, -CH₃, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, R₁은 -H, 또는 -CH₃이다. 어떤 구체예에서, R₁은 -H이다. 어떤 구체예에서, R₁은 -CH₃이다. 어떤 구체예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분(예를 들어, 치환된 또는 비치환된 시스테인 부분)이다. 어떤 구체예에서, R₁은 이황화 결합에 의해 연결된 치환된 또는 비치환된 시스테인 부분이다. 어떤 구체예에서, R₁은 N-아세틸시스테인 부분(예를 들어, 이황화 결합에 의해 연결된 N-아세틸시스테인 부분)이다. 어떤 구체예에서, R₁은 알킬렌-포스페이트 부분(예를 들어, -CH₂-OPO₃H₂)이다. 어떤 구체예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 뉴클레오시드 부분(예를 들어, 아데노신, 구아노신, 5-메틸유리딘, 유리딘, 또는 시티딘)이다. 어떤 구체예에서, R₁은 치환된 또는 비치환된 아데노신이다. 어떤 구체예에서, R₁은



[0099]

이다.

[0100]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, B는 R_1 과 함께 치환된 또는 비치환된 헤테로시클로알킬을 형성한다. 어떤 구체예에서, 헤�테로시클로알킬은 방향족이 아니다. 어떤 구체예에서, 헤�테로시클로알킬은 황(예를 들어, 티아졸리디논일)을 포함한다. 어떤 구체예에서, B는 R_1 과 함께 비치환된 5-티아졸리디논일을 형성한다.

[0102]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, A 및 B는 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, R_1 은 $-H$, $-CH_3$, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 이들 구체예들 중 일부에서, x는 1이고, m은 0이다.

[0103]

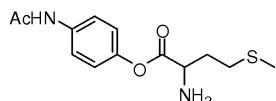
식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, A 및 B 중 단지 하나만이 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, R_1 은 $-H$, $-CH_3$, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 이들 구체예들 중 일부에서, x는 1이고, m은 0이다.

[0104]

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, A는 결합이고, B는 $-H$ 또는 아세틸이다. 어떤 구체예에서, R_1 은 $-H$, $-CH_3$, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 이들 구체예들 중 일부에서, x는 1이고, m은 0이다.

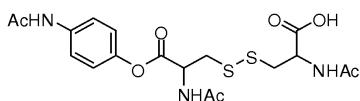
[0105]

어떤 구체예에서, 식 (II)의 화합물을 하기 식을 가진다:



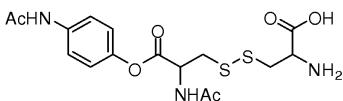
[0106]

(II-A): 4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트;



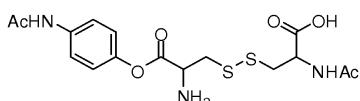
[0108]

(II-B): 2-아세트아미도-3-((2-아세트아미도-3-(4-아세트아미도페녹시)-3-옥소프로필)디술파닐)프로판산;



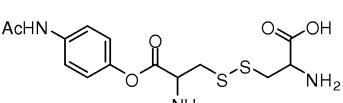
[0110]

(II-C): 3-((2-아세트아미도-3-(4-아세트아미도페녹시)-3-옥소프로필)디술파닐)-2-아미노프로판산;



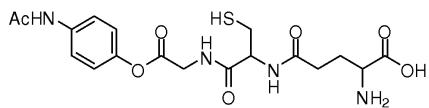
[0112]

(II-D): 2-아세트아미도-3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)프로판산;



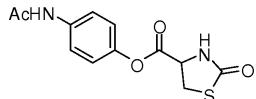
[0114]

[0115] (II-E): 3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)-2-아미노프로판산;



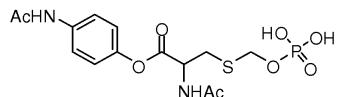
[0116]

[0117] (II-F): 5-(1-(2-(4-아세트아미도페녹시)-2-옥소에틸아미노)-3-메르캅토-1-옥소프로판-2-일아미노)-2-아미노-5-옥소펩坦산;



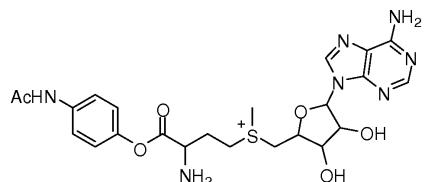
[0118]

[0119] (II-G): 4-아세트아미도페닐 2-옥소티아졸리딘-4-카르복실레이트;



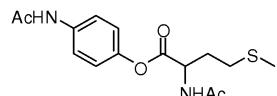
[0120]

[0121] (II-H): 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-(포스포노옥시메틸티오)프로파노에이트;



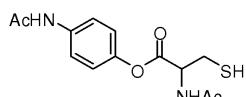
[0122]

[0123] (II-I): (4-(4-아세트아미도페녹시)-3-아미노-4-옥소부틸)((5-(6-아미노-9H-퓨린-9-일)-3,4-디히드록시테트라하드로푸란-2-일)메틸)(메틸)술포늄;



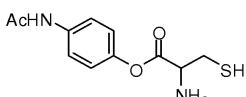
[0124]

[0125] (II-J): 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-4-(메틸티오)부타노에이트;



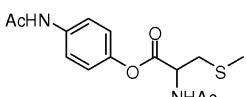
[0126]

[0127] (II-K): 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트;



[0128]

[0129] (II-L): 4-아세트아미도페닐 2-아미노-3-메르캅토프로파노에이트;

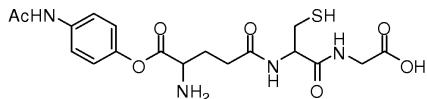


[0130]

[0131] (II-M): 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-(메틸티오)프로파노에이트;

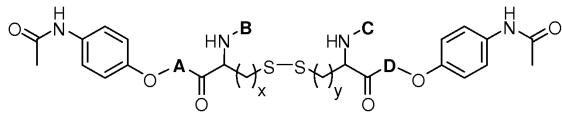
또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 하기 식을 가진다:



(II-N): 2-(2-(5-(4-아세트아미도페녹시)-4-아미노-5-옥소펜탄아미도)-3-메르캅토프로판아미도)아세트산; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

본 발명의 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 하기 식을 갖는 프로드러그; 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물이다:



(III)

여기서, A 및 D는 각각 독립적으로 결합 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; B 및 C는 각각 독립적으로 $-H$, 아세틸, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고; x 및 y는 각각 독립적으로 1 또는 2이다.

식 (II)의 화합물의 어떤 구체예에서, A 및 D가 각각 결합이고, x 및 y가 각각 1이고, B가 아세틸일 때, C는 $-H$, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A 및 D가 각각 결합이고, x 및 y가 각각 1이고, B가 H일 때, C는 아세틸, 또는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, 화합물은 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아세트아미도프로파노에이트) 또는 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아미노프로파노에이트)가 아니다. 어떤 구체예에서, 화합물은 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아세트아미도프로파노에이트)가 아니다. 어떤 구체예에서, 화합물은 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아미노프로파노에이트)가 아니다.

식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, A 및 D 중 적어도 하나는 결합이다. 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 결합이다. 어떤 구체예에서, A 및 D 중 하나는 결합이고, A 및 D 중 나머지 하나는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A 및 D 중 적어도 하나는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 독립적으로 결합 또는 글리신, 시스테인, 및 메티오닌으로 구성되는 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 부분이다. 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 독립적으로 글리신, 시스테인, 및 메티오닌으로 구성되는 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 부분이다. 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 글리신이다.

식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, B 및 C 중 적어도 하나는 H이다. 어떤 구체예에서, B 및 C는 각각 H이다. 어떤 구체예에서, B 및 C 중 적어도 하나는 아세틸이다. 어떤 구체예에서, B 및 C는 각각 아세틸이다. 어떤 구체예에서, B 및 C 중 하나는 H이고, B 및 C 중 나머지 하나는 아세틸이다. 어떤 구체예에서, B 및 C는 각각 독립적으로 H, 아세틸, 또는 글루타메이트, 시스테인, 및 메티오닌으로 구성되는 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, B 및 C는 각각 독립적으로 글루타메이트, 시스테인, 및 메티오닌으로 구성되는 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, B 및 C는 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 글루타메이트이다.

식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, x 및 y 는 각각 1이다. 어떤 구체예에서, x 및 y 는 각각 2이다. 어떤 구체예에서, x 및 y 중 하나는 1이고, x 및 y 중 나머지 하나는 2이다.

식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, 각 아미노산 부분은 D 형태이다. 어떤 구체예에서, 각 아미노산은 L 형태이다. 식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, 적어도 하나의 아미노산 부분은 D 형태이고, 적어도 하나의 아미노산은 L 형태이다.

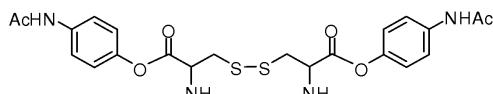
식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 이를 구체예들 중 일부에서, A 및 D는 각각 독립적으로 글리신, 시스테인, 및 메티오닌으로 구성되는 군으

로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 부분이고, B 및 C는 각각 독립적으로 글루타메이트, 시스테인, 및 메티오닌으로 구성되는 군으로부터 선택된 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 이들 구체예들 중 일부에서, x 및 y는 각각 1이다.

[0145] 식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 결합이고, B 및 C는 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이다. 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 독립적으로 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고, B 및 C는 각각 독립적으로 -H 또는 아세틸이다. 어떤 구체예에서, A는 결합이고, D는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고, B는 치환된 또는 비치환된 아미노산 부분이고, C는 -H 또는 아세틸이다. 이들 구체예들 중 일부에서, x 및 y는 각각 1이다.

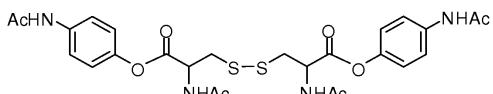
[0146] 식 (III)의 화합물의 어떤 구체예에서, A 및 D는 각각 결합이고, B 및 C는 각각 독립적으로 -H 또는 아세틸이다. 이들 구체예들 중 일부에서, x 및 y는 각각 1이다.

[0147] 어떤 구체예에서, 식 (III)의 화합물을 하기 식을 가진다:



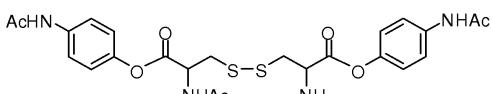
[0148]

(III-A): 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아미노프로파노에이트);



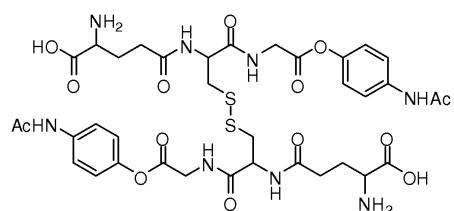
[0150]

(III-B): 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아세트아미도프로파노에이트);



[0152]

(III-C): 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)프로파노에이트;

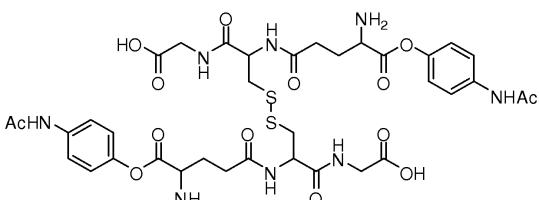


[0154]

(III-D): 5,5'-(3,3'-디술판디일비스(1-(2-(4-아세트아미도페녹시)-2-옥소에틸아미노)-1-옥소프로판-3,2-디일))비스(아잔디일)비스(2-아미노-5-옥소펜탄산);

[0156] 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

[0157] 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 하기 식을 가진다:



[0158]

[0159] (III-E);

[0160] 또는 제약학적으로 허용되는 그것의 염 또는 전술한 것의 용매화합물.

[0161] 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 실질적으로 순수한 형태이다. 달리 언급되지 않는다면, "실질적으로 순수한"은 15% 이하의 불순물을 함유하는 프로드러그 제조물을 의미하며, 이때 불순물은 아세트아미노펜 프로드러그를 제외한 화합물들을 표시하며, 아세트아미노펜 및/또는 다른 형태의 프로드러그(예를 들어, 프로드러그의 상이한 염 또는 비-염 형태), 아세트아미노펜, 및/또는 간보호제는 포함하지는 않는다. 한 변형에서, 실질적으로 순수한 프로드러그의 제조물이 제공되며, 이때 제조물은 25% 이하의 불순물, 또는 20% 이하의 불순물, 또는 10% 이하의 불순물, 또는 5% 이하의 불순물, 또는 3% 이하의 불순물, 또는 1% 이하의 불순물, 또는 0.5% 이하의 불순물을 함유한다.

[0162] 또한, 본 발명은 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 용매화합물, 수화물 및/또는 염(예를 들어, 제약학적으로 허용되는 염) 형태 전부와 이들의 사용 방법을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 용매화되지 않는 형태로 존재할 뿐만 아니라 용매화된 형태(즉, 용매화합물)로도 존재할 수 있다. 또한, 이 프로드러그는 수화된 형태(즉, 수화물)를 포함할 수 있다.

[0163] 본 발명은 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 모든 염뿐만 아니라 이 프로드러그의 이러한 염의 사용 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 본원에 설명된 프로드러그의 어떤 염의 모든 비-염뿐만 아니라 본원에서 명명된 프로드러그의 어떤 염의 다른 염들도 포함한다. 어떤 구체예에서, 프로드러그의 염은 제약학적으로 허용되는 염이다. "제약학적으로 허용되는 염"은 자유 프로드러그의 생물학적 활성을 보유하면서 개체(예를 들어, 사람)에 약물 또는 약제로서 투여될 수 있는 염들이다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속에 의해 일- 또는 이-치환된다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 모노 알칼리 포스페이트 염이다(예를 들어, 모노나트륨 포스페이트 염). 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 디 알칼리 포스페이트 염이다(예를 들어, 디나트륨 포스페이트 염). 화합물의 염기성 작용기의 바람직한 염은 산으로 화합물을 처리함으로써 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물의 산성 작용기의 바람직한 염은 염기로 화합물을 처리함으로써 당업자에게 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 산 화합물의 무기염의 예들은, 제한은 아니지만, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속 염들, 예를 들어 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 비스무스염, 및 칼슘염; 암모늄염; 및 알루미늄염을 포함한다. 산 화합물의 유기염의 예들은, 제한은 아니지만, 프로카인, 디벤질아민, N-에틸페페리딘, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 트리메틸아민, 및 트리에틸아민 염들을 포함한다. 베이스 화합물의 무기염의 예들은, 제한은 아니지만, 염산염 및 브롬화수소산염을 포함한다. 베이스 화합물의 유기염의 예들은, 제한은 아니지만, 타르트레이트, 시트레이트, 말테이트, 푸마레이트, 및 숙시네이트를 포함한다.

[0164] 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물) 및/또는 간보호제는 생리학적 조건에서 글루타티온(산화된 및/또는 환원된)의 합성을 자극할 수 있다. 어떤 구체예에서, 개체에서 글루타티온 수준(산화된 및/또는 환원된)은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 치료를 받지 않은 개체에서 혈중 글루타티온 수준과 비교하여, 또는 동일한 조건에서 아세트아미노펜의 몰 당량을 투여한 후의 글루타티온 수준과 비교하여, 약 2%, 또는 약 5%, 또는 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20%, 또는 약 25%, 또는 약 30%, 또는 약 35%, 또는 약 40%, 또는 약 45%, 또는 약 50%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%를 넘는 양까지 증가된다. 글루타티온 수준은 개체의 총 글루타티온 수준 또는 글루타티온 혈중 수준일 수 있다.

[0165] 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물) 및/또는 간보호제는 동일한 조건에서 아세트아미노펜의 몰 당량을 투여한 후의 NAPQI로 인한 간 독성에 비하여 개체에서 대사물질인 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)으로 인한 간 독성이 충분히 감소된다.

[0166] 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물) 및/또는 간보호제는 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민 (NAPQI)을 불활성화시킬 수 있다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 및/또는 간보호제는 동일한 조건에서 투여된 아세트아미노펜의 몰 당량에 비하여 개체에서 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)을 충분히 불활성화시킨다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 및/또는 간보호제는 동일한 조건에서 투여된 아세트아미노펜의 몰 당량에 비하여 적어도 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20%, 또는 약 25%, 또는 약 30%, 또는 약 35%, 또는 약 40%, 또는 약 45%, 또는 약 50%, 또는 약 55%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%까지 NAPQI를

불활성화시킨다. 어떤 구체예에서, 조건은 아세트아미노펜의 독성 용량을 포함한다. 어떤 구체예에서, NAPQI는 NAPQI와 공유 결합한 간보호제에 의해서 불활성화된다(아세트아미노펜-메티오닌 및/또는 아세트아미노펜-시스테인 콘쥬게이트가 생성된다). 어떤 구체예에서, NAPQI와 공유 결합한 간보호제 없이 불활성화된다(예를 들어, 글루타티온 수준 및/또는 아세트아미노펜-글루타티온 콘쥬게이트 수준을 증대시킴으로써).

[0167] 어떤 구체예에서, 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 아세트아미노펜에 비하여 증가된 수용해도를 가진다. 예를 들어, (S)-4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트의 HCl 염(S-거울상이성질체 및 화합물 (II-A)의 HCl 염)은 아세트아미노펜의 30배 이상의 실온 수용해도를 가진다(각각 500mg/mL 및 약 14.3mg/mL). 마찬가지로, 화합물 II-D(2-아세트아미도-3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)프로판) 및 그것의 나트륨염은 각각 47mg/mL 및 52mg/mL의 실온 수용해도를 가진다고 판명되었다. 증가된 수용해도는 프로드러그를 비경구 투여에 더 적합하게 만들 수 있으며, 또한 원한다면 높은 혈중 수준 농도를 허용할 수 있고, 및/또는 아세트아미노펜과 비교하여 유사한 혈중 수준 농도를 얻기 위해서 더 낮은 투약량(및/또는 비경구 제제의 경우 더 낮은 용량 부피)을 허용할 수 있다. 어떤 구체예에서, 프로드러그는 하전된 부분(예를 들어, 포스페이트 및/또는 아민)을 포함한다. 어떤 구체예에서, 프로드러그는 동일한 조건에서 아세트아미노펜보다 물에서 2, 3, 5, 10, 15, 25, 50, 100, 200, 500 또는 1000배 넘게 더 가용성이다.

[0168] 어떤 양태로서, 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 개체에 투여 후 아세트아미노펜과 간보호제를 방출한다. 어떤 구체예에서, 아세트아미노펜과 간보호제의 방출은, 예를 들어 수술 후 환경에서 발생한다. 어떤 양태로서, 고 농도 제제(예를 들어, 저 부피 중에 많은 양의 프로드러그가 들어 있는 제제)가 제공된다.

[0169] 투여 후, 어떤 구체예에서(특히 고 농도 제제를 수반하는 것들), 아세트아미노펜의 신속한 방출은 단시간 내에 높은 아세트아미노펜 용량(및 동등한 간보호제 용량)을 가져온다. 높은 아세트아미노펜 용량에만 노출되는 것은 바람직하지 않은 간 독성을 유발할 수 있다. 따라서, 이 양태에서는 간보호제 부분이 간 독성으로부터 보호를 제공하기 때문에 특히 유리하다. 수술 후 환자 또는 손상된 시스템을 가진 다른 개체가 특히 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그로부터 이점을 얻을 수 있다.

[0170] 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 어떤 조건(예를 들어, 저장 및/또는 식염수 용액 중에서 제조되는 동안)에서는 비교적 안정할 수 있지만, 다른 조건(예를 들어, 개체에 투여하는 등의 시험관내 또는 생체내 시스템에 도입 후)에서는 아세트아미노펜으로 전환된다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 프로드러그, 예를 들어 혈장 중 약 0.3ng/mL 또는 약 15ng/mL, 또는 혈장 중 약 0.3ng/mL 내지 15ng/mL)는 37°C에서 약 1분, 5분, 10분, 15분, 20분, 또는 30분, 또는 45분, 또는 1시간 후에 아세트아미노펜으로 10%, 또는 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%, 또는 50%, 또는 60%, 또는 75% 넘게 전환될 수 있다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 II-A의 프로드러그, 예를 들어 사람 혈장 중 약 0.3ng/mL 또는 약 15ng/mL, 또는 사람 혈장 중 약 0.3ng/mL 내지 15ng/mL)는 37°C에서 약 10분 후에 아세트아미노펜으로 약 30% 또는 약 45% 넘게 전환될 수 있다. 이들 구체예들 중 일부에서, 아세트아미노펜 프로드러그는 실온에서 물, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 식염수에서는 아세트아미노펜으로의 상기 전환이 불가능하다. 예를 들어, 이들 구체예들 중 일부에서, 프로드러그는 실온에서 물 또는 폴리에틸렌 글리콜에서 30 또는 60분째에 모 약물로 약 5%, 또는 10%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 40%, 또는 60%, 또는 70% 이하로 전환될 수 있다. 한 구체예에서, 37°C에서 사람 혈장 중 약 15ng/mL의 농도(또는 약 0.3ng/mL, 또는 약 0.3ng/mL 내지 약 15ng/mL)에서 식 I, II, 및/또는 III의 아세트아미노펜 프로드러그는 10분째에 모 약물로 30% 넘게 전환될 수 있고, 실온의 물에서는 동일한 농도에서 10분째에 30% 이하로 전환될 수 있다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 프로드러그)는 동일한 시간 노출 후 실온의 물과 비교하여 37°C에서 사람 혈장에서는 아세트아미노펜으로 적어도 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90% 증가된 전환이 가능하다.

합성 방법

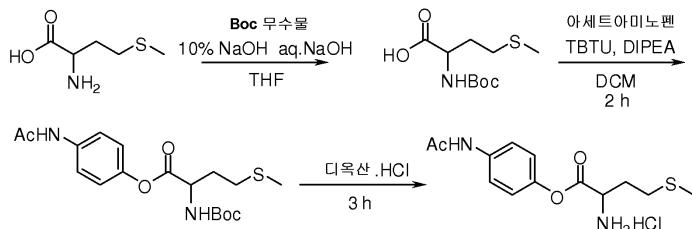
[0171] 본 발명의 화합물은 당업자에게 익숙한 다수의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 아래 논의는 본 발명의 화합물을 조립하는데 사용할 수 있는 어떤 방법을 예시하기 위해 제공되며, 본 발명의 화합물을 제조하는데 유용한 반응들 또는 반응 순서들 및/또는 조건들의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[0173] 본 발명의 일부 표적 화합물은 아래 나타낸 대로 쉽게 입수할 수 있는 아세트아미노펜에서 시작하여 합성될 수

있다. 반응식 I은 적합한 보호기(예를 들어, Boc 보호, 염기성 조건에서 Boc_2O 를 사용)에 의한 1차 아민의 보호에 의한 부분(메티오닌과 같은)의 제조를 도시한다. 대신하여 아민은 본 분야에 공지된 조건에서 아세틸화될 수 있으며, 이 경우 본 발명의 아세틸 변형체를 생성할 수 있다. 다음에, 메티오닌의 카르복실레이트가 본 분야에 공지된 조건 및 커플링제를 사용하여, 예를 들어 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)와 온건한 염기(예를 들어, N,N'-디이소프로필에틸아민(DIPEA))를 사용하여 아세트아미노펜과 콘쥬게이트될 수 있고, 이어서 HCl 또는 TFA와 같은 산성 조건에서 탈보호될 수 있다.

[0174]

<반응식 I>



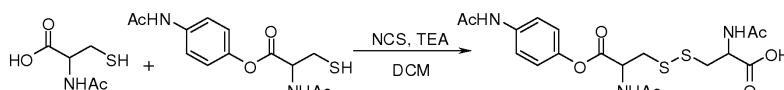
[0175]

[0176]

아래 반응식 II에 나타낸 대로 산화제(예를 들어, N-클로로숙신아미드(NCS))를 사용하여 티올(예를 들어, 시스테인 부분 유래)을 커플링하여 이황화 결합을 만들 수 있다. 나타낸 대로, 산화는 시스테인 잔기와 아세트아미노펜의 커플링 후, 또는 아세트아미노펜 부분의 커플링 전에(반응식 III에 나타낸 대로) 발생할 수 있다.

[0177]

<반응식 II>



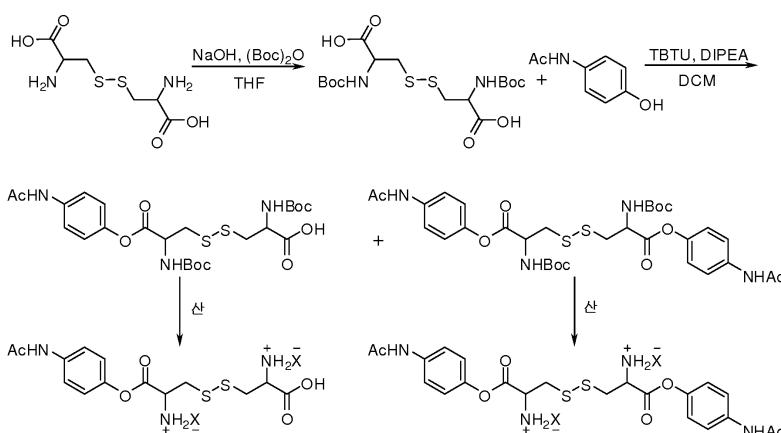
[0178]

[0179]

반응식 III에 나타낸 대로, 본 발명의 일부 표적 화합물은 먼저 시스테인이나 시스테인 유도체를 산화시켜 원하는 다이머를 생성한 다음, 본 분야에 공지된 조건 및 커플링제를 사용하여, 예를 들어 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU)와 온건한 염기(예를 들어, N,N'-디이소프로필에틸아민(DIPEA))를 사용하여 아세트아미노펜에 콘쥬게이트시킴으로써 합성될 수 있다. 커플링의 양은 이용가능한 자유 카르복실레이트 부분의 수 또는 사용된 아세트아미노펜의 화학량론적 비율에 따라 변할 수 있으며, 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 생성물 혼합물을 쉽게 분리될 수 있고, 이어서 산성 조건(예를 들어, HCl 또는 TFA)에서 처리하여 원하는 염을 제공할 수 있다.

[0180]

<반응식 III>



[0181]

제제

[0183]

본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는

부형제(예를 들어, 하나 이상의 부형제), 항산화제(예를 들어, 하나 이상의 항산화제), 안정제(예를 들어, 하나 이상의 안정제), 보존제(예를 들어, 하나 이상의 보존제), pH 조정 및 완충제(예를 들어, 하나 이상의 pH 조정 및/또는 완충제), 장성조정제(예를 들어, 하나 이상의 장성조정제), 증점제(예를 들어, 하나 이상의 증점제), 혼탁제(예를 들어, 하나 이상의 혼탁제), 결합제(예를 들어, 하나 이상의 결합제), 점도증가제(예를 들어, 하나 이상의 점도증가제) 등과 같은 첨가제와 함께, 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 제약 제제와 함께 제제(제약 조성물을 포함한다)로 이루어질 수 있으며, 단 추가 성분은 치료될 특정 질환 또는 상태에서 제약학적으로 허용 가능해야 한다. 어떤 구체예에서, 제제는 본원에 설명된 추가 성분들 중 두 가지 이상의 조합을 포함할 수 있다 (예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 또는 그 이상의 추가 성분). 어떤 구체예에서, 첨가제는 가공제 및 약물 송달 변형제 및 증진제, 예를 들어 인산칼슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 단당류, 이당류, 녹말, 젤라틴, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 텍스트로스, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, 폴리비닐피클리돈, 저 용점 액스, 이온 교환 수지 등뿐 아니라 이들의 어떤 둘 이상의 조합을 포함한다. 다른 적합한 제약학적으로 허용되는 부형제들이 Remington's Pharmaceutical Sciences, Marck Pub. Co., New Jersey 18th edition (1996) 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 20th edition (2003) 및 21st edition (2005)에 설명된다.

[0184] 제제는 치료될 상태, 투여될 화합물의 양, 개체의 상태, 및 본원에 제공된 교시에 비추어 당업자가 쉽게 알 수 있는 다른 변동사항들에 따라서 변화되거나 맞춤 제작될 수 있다.

[0185] 어떤 구체예에서, 제제(예를 들어, 비경구 투여 가능한 제제)는 약 3.5 내지 약 9.5, 또는 약 4.5 내지 약 8.5, 또는 약 5.0 내지 약 9.0, 또는 약 5.5 내지 약 8.5, 또는 약 6.0 내지 약 8.0, 또는 약 6.5 내지 약 8.0, 또는 약 7.0 내지 약 8.0, 또는 약 7.4의 pH를 가진 수성 제제이다.

[0186] 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)와 식염수를 포함하는 제제가 제공된다. 한 양태로서, 이러한 제제는 생리학적 pH(약 7.4)이다. 이러한 제제는 프로드러그가 연장된 시간 기간 동안(예를 들어, 저장 동안) 손상되지 않고 유지된 상태로 저장 및 추후 사용이 가능할 수 있고, 개체(예를 들어, 성인, 아동 또는 유아)에 투여된 후에는 아세트아미노펜으로 전환될 수 있다. 어떤 구체예에서, 프로드러그는 건조 분말로서 저장되며, 투여 전에 식염수에 건조 분말을 용해함으로써 제제가 만들어진다. 한 양태로서, 예를 들어 아세트아미노펜 약 50mg/mL, 75mg/mL, 100mg/mL, 125mg/mL, 150mg/mL, 175mg/mL, 또는 200mg/mL의 몰 당량을 포함하는 제제와 같은, 프로드러그 제제가 제공되며, 이때 몰 당량은 완전한 전환시 나타낸 아세트아미노펜 양을 달성하는 프로드러그의 양이다. 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 어떤 양(예를 들어, 투약량)에 대해서, 아세트아미노펜의 해당 양에 대한 몰 프로드러그 당량이 또한 고려된다. 또한, 예를 들어 약 5mL, 10mL 또는 15mL 이하의 적합한 일시주사 제제가 제공된다 (예를 들어, 아세트아미노펜 약 1450mg 내지 약 1600mg의 몰 프로드러그 당량).

키트

[0187] 또한, 본 발명은 아세트아미노펜에 반응하는 상태(예를 들어, 통증)의 치료 또는 예방에 유용한 물질을 함유하는 키트를 제공한다. 키트는 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)와 사용 설명서를 함유할 수 있다. 키트는 라벨을 붙인 용기를 포함할 수 있다. 적합한 용기는, 예를 들어 바틀, 바이알, 및 시험관을 포함한다. 용기는 유리나 플라스틱 등의 여러 가지 재료로 형성될 수 있다. 용기는 프로드러그 또는 프로드러그의 제제(예를 들어, 하나 이상의 추가의 제약 제제를 더 포함하는 제제)를 보유할 수 있다. 용기의 라벨에는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 또는 제제가 아세트아미노펜에 반응하는 상태(예를 들어, 통증)를 치료 또는 억제하는데 사용된다는 것이 표시될 수 있고, 또한 본원에 설명된 것들과 같은 생체내 또는 시험관내 사용을 위한 지시가 표시될 수 있다. 또한, 라벨에는 프로드러그가 아세트아미노펜에 대해서 허용되는 것을 초과하는 용량으로 투여될 수 있다는 것이 표시될 수 있다(예를 들어, 아세트아미노펜의 1일 4g을 초과하는 몰 당량의 프로드러그). 또한, 라벨에는 프로드러그가 아세트아미노펜-유발 간 독성에 대한 간보호제라는 것이 표시될 수 있다.

[0188] 또한, 본 발명은 본 발명의 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물) 중 하나 이상을 포함하는 키트를 제공한다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 키트는 상기 설명된 용기를 포함한다. 다른 구체예에서, 본 발명의 키트는 상기 설명된 용기와 버퍼를 포함하는 제 2 용기를 포함한다. 키트는 다른 버퍼, 희석제, 필터, 바늘, 주사기, 및 본원에 설명된 어떤 방법을 수행하기 위한 설명서를 가진 포장 삽입물을 포함해서, 상업 및 사용자 관점에서 바람직한 다른 재료들을 더 포함할 수 있다.

[0189] 다른 양태로서, 키트는, 예를 들어 아세트아미노펜에 반응하는 하나 이상의 상태(예를 들어, 통증 및/또는

발열)를 치료하려는 목적, 또는 하나 이상의 이러한 상태를 억제하려는 목적을 포함해서, 본원에 설명된 방법들 중 어느 것을 위해 사용될 수 있다.

[0191] 어떤 구체예에서, 키트는 본원에 개시된 적어도 하나의 제제의 투약량 양을 포함할 수 있다. 한 양태로서, 제형은 4g/일의 아세트아미노펜의 물 당량을 초과하는 용량에 상응한다. 또한, 키트는 그것의 제제의 송달을 위한 수단을 포함할 수 있다.

[0192] 키트는 본원에 설명된 제제와 함께 사용하기 위한 추가의 제약 제제를 포함할 수 있다. 어떤 변형에서, 추가의 제약 제제(들)는 하나 이상의 진통제(들)일 수 있다. 이를 추가의 제제는 분리된 형태로, 또는 본 발명의 화합물과 혼합되어 제공될 수 있으며, 단 이러한 혼합은 제약 제제 또는 본원에 설명된 제제의 유효성을 감소시키지 않아야 하고, 투여 경로와 양립되어야 한다. 유사하게, 키트는 보조 치료법을 위한 추가의 제제 또는 본원에 설명된 상태의 치료 또는 예방에 효과적인 것으로서 당업자에게 알려진 다른 제제를 포함할 수 있다.

[0193] 키트는 선택적으로 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 포함하는 제제의 제조 및/또는 투여를 위한 적합한 설명서를 포함할 수 있다. 또한, 제제의 가능한 부작용을 상세히 나타낸 정보와 어떤 다른 관련 정보가 동봉될 수 있다. 설명서는, 제한은 아니지만, 인쇄물, 비디오테이프, 컴퓨터 판독가능한 디스크, 광디스크 또는 인터넷-기반 설명서에 대한 지시를 포함하여 어떤 적합한 포맷일 수 있다.

[0194] 본 발명의 다른 양태로서, 본원에 개시된 조성물의 투약량 양을 포함하는 제 1 용기, 및 사용 설명서를 포함하는, 본원에 설명된 질환 또는 상태로 고통받거나 또는 그것에 민감한 개체를 치료하기 위한 키트가 제공된다. 용기는 본 분야에 알려진 것들 중 어떤 것일 수 있고, 정맥내 제제의 저장 및 송달에 적합한 것일 수 있다. 어떤 구체예에서, 키트는 개체에 투여될 제제의 제조를 위한 제약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 애쥬번트 등을 포함하는 제 2 용기를 더 포함한다.

[0195] 또한, 연장된 기간 동안, 예를 들어 1-3일, 1-5일, 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 이상의 기간 동안 개체를 위한 효과적인 치료를 제공할 수 있는 본원에 설명된 화합물(그것의 제제를 포함해서)의 충분한 투약량을 함유하는 키트가 제공될 수 있다.

[0196] 키트는 단위 제형 또는 복수-사용 형태로 포장된 본원에 설명된 조성물을 포함할 수 있다. 또한, 키트는 단위 제형을 여러 단위 포함할 수 있다.

치료 방법

[0198] 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증 및/또는 발열)를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 한 구체예에서, 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다. 어떤 구체예에서, 개체는 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태가 발생할 위험이 있는 개체이다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 통증, 발열, 염증, 허혈성 손상(예를 들어, 심근 및/또는 대뇌), 또는 신경 손상을 치료하는 방법이 제공된다. 한 변형에서, 개체는 수술 후의 개체이며, 수술 후 통증이 있거나, 있을 거라고 생각되거나, 발생한 개체이다. 한 변형에서, 프로드러그는 수술 후 통증을 예방하기 위해서 투여된다. 한 변형에서, 개체는 아세트아미노펜의 경구 투여가 불가능한 개체이다.

[0199] 본 발명은 급성 및 만성 통증, 그리고 아세트아미노펜 진통제가 처방되는 어떤 통증을 포함해서, 어떤 병인의 통증을 치료하는 방법을 포함한다. 통증의 예들은 외과수술 후 통증, 수술 후 통증(치과 통증을 포함한다), 편두통, 두통 및 삼차신경통, 화상 관련 통증, 상처 또는 결석, 외상 관련 통증(외상성 두부 손상을 포함한다), 근골격 장애 관련 통증, 피로, 땀, 타박상, 골절, 예를 들어 근육통, 류마티스 관절염, 골관절염, 방광염, 췌장염, 염증성 장질환, 강직성 척추염, 혈청-음성(비류마티스) 관절병증, 비-관절 류마티즘 및 관절 주위 장애, 및 암 관련 통증("돌발성 통증" 및 말기암 관련 통증을 포함한다)을 포함한다. 염증 성분을 가진 통증의 예들은(상기 설명된 것들의 일부에 더하여) 류마티스 통증, 점막염증, 및 월경통을 포함한다. 어떤 변형에서, 본 발명의 방법 및 제제는 외과수술 후 통증 및 암 통증의 치료 또는 예방을 위해 사용된다. 어떤 변형에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 수술, 외상, 골관절염, 류마티스 관절염, 요통, 섬유근육통, 치료 후 신경통, 당뇨성 신경병증, HIV-관련 신경병증 및 복합적 국소통증 증후군과 관련된 통증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 통증의 치료 또는 예방을 위해 사용된다.

[0200] 어떤 변형에서, 본 발명의 방법 및 조성물(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)은 통증 및/또는 발열(예를 들어, 성인, 아동 및/또는 유아에서)의 치료 또는 예방을 위해 사용된다. 어떤 구체예에서, 본 발명

의 방법 및 조성물(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)은 통증, 예를 들어 급성 통증(예를 들어, 성인, 아동 및/또는 유아의 정형외과 수술 등, 수술 후 급성 통증)의 치료를 위해 사용된다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법 및 조성물(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)은 발열, 예를 들어 내독소-유발 발열(예를 들어, 성인, 아동 및/또는 유아에서 내독소-유발 발열)의 치료 또는 예방을 위해 사용된다. 어떤 구체예에서, 본 발명의 방법 및 조성물(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)은 아동 및/또는 유아에서 발열의 치료 또는 예방을 위해 사용된다. 어떤 구체예에서, 발열은 경증 열, 중등증 열, 중증 열 및 과발열 열로부터 선택된다. 어떤 구체예에서, 발열은 Pel-Ebstein 열, 지속적 열, 간헐적 열, 및 이상성 열로부터 선택된다.

[0201] 상기 방법의 어떤 변형에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투여 후 개체에서 간 독성, 잠재적 간 독성, 및/또는 간 독소의 양은 동일한 조건에서 아세트아미노펜을 투여한 것에 비하여 감소된다. 어떤 변형에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투여 후 개체의 간에 대한 독성 효과 또는 잠재적 독성 효과는 동일한 조건에서 아세트아미노펜을 투여한 것에 비하여 감소된다.

[0202] 상기 방법의 어떤 변형에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투여 후 개체에서 대사물질 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)으로 인한 간 독성이 동일한 조건에서 아세트아미노펜의 투여에 비하여 감소된다.

[0203] 상기 방법의 어떤 변형에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 N-아세틸-p-벤조퀴논 이민(NAPQI)을 불활성화시킨다. 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투여 후 개체에서 불활성화된 NAPQI의 양은 동일한 조건에서 아세트아미노펜의 투여에 비하여 증가된다(그리고 NAPQI의 수준은 감소된다). 어떤 구체예에서, 불활성화된 NAPQI의 양은 동일한 조건에서 아세트아미노펜의 투여에 비하여 적어도 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20%, 또는 약 25%, 또는 약 30%, 또는 약 35%, 또는 약 40%, 또는 약 45%, 또는 약 50%, 또는 약 55%, 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%까지 증가된다. 어떤 구체예에서, 조건은 아세트아미노펜의 독성 용량을 포하한다. 어떤 구체예에서, NAPQI는 NAPQI와 공유 결합한 간보호제에 의해 불활성화된다(예를 들어, 아세트아미노펜-메티오닌 및/또는 아세트아미노펜-시스테인 콘쥬케이트가 생성된다). 어떤 구체예에서, NAPQI는 NAPQI와 공유 결합한 간보호제 없이 불활성화된다(예를 들어, 글루타티온 수준 및/또는 아세트아미노펜-글루타티온 콘쥬케이트 수준을 증대시킴으로써).

[0204] 상기 방법의 어떤 변형에서, 화합물의 간보호제 부분은 생리학적 조건에서 글루타티온(산화된 및/또는 환원된)의 합성을 자극한다. 어떤 구체예에서, 개체에서 혈중 글루타티온 수준(산화된 및/또는 환원된)은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 치료를 받지 않은 개체에서 혈중 글루타티온 수준과 비교하여 약 2%, 또는 약 5%, 또는 약 10%, 또는 약 15%, 또는 약 20%, 또는 약 25%, 또는 약 30%, 또는 약 35%, 또는 약 40%, 또는 약 45%, 또는 약 50% 또는 약 60%, 또는 약 70%, 또는 약 80%, 또는 약 90%를 넘는 양까지 증가한다.

[0205] 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)를 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 아세트아미노펜의 간 독성 수준을 감소시키는 방법을 포함한다. 또한, 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)를 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 아세트아미노펜의 간장 독성 수준을 감소시키는 방법을 포함한다. 이들 방법 중 일부에서, 간 독성은 아세트아미노펜에 반응하는 질환 또는 상태(예를 들어, 통증 및/또는 발열)에 대해 개체를 치료하는 것과 동시에 감소된다.

[0206] 어떤 구체예에서, 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 치료법이 필요한 개체에서 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 작용의 개시를 지연시키는 방법을 포함하며, 이때 프로드러그는 아세트아미노펜 및/또는 간보호제와 비교하여 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 작용의 더 느린 개시를 제공한다. 한 변형에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투여는 아세트아미노펜의 투여와 비교하여 약 5분, 또는 10분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 2시간, 또는 3시간, 또는 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 18시간, 또는 24시간을 넘는 정도까지 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 작용의 개시를 지연시킨다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 아세트아미노펜 및/또는 간보호제와 비교하여 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 개시를 거의 지연시키지 않거나 또는 전혀 지연시키지 않는 것도 포함한다.

[0207]

어떤 구체예에서, 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 치료법이 필요한 개체에서 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 활성을 연장하는 방법을 포함하며, 이때 프로드러그는 아세트아미노펜 및/또는 간보호제와 비교하여 연장된 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 활성을 제공한다. 한 변형에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투여는 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 투여와 비교하여 약 5분, 또는 10분, 또는 15분, 또는 30분, 또는 1시간, 또는 2시간, 또는 3시간, 또는 4시간, 또는 6시간, 또는 8시간, 또는 10시간, 또는 12시간, 또는 18시간, 또는 24시간을 넘는 정도까지 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 활성을 연장한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 투여와 비교하여 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 활성의 연장이 거의 없거나 또는 전혀 없는 것도 포함한다.

[0208]

어떤 구체예에서, 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에 아세트아미노펜 및 간보호제를 제공하는 방법을 포함하며, 이때 프로드러그가 아세트아미노펜 및 간보호제로 전환된다. 또한, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)를 투여함으로써 개체에 아세트아미노펜 및 간보호제를 제공하는 방법이 제공되며, 이때 프로드러그가 아세트아미노펜 및 간보호제로 생체내 전환된다. 한 양태로서, 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 투여 후 약 1, 5, 10, 15 또는 30분 이내에 아세트아미노펜으로 전환된다. 전환율은 본 분야에 공지된 기술에 의해 측정될 수 있으며, 본원의 실험 부문에 상세히 설명된 것들을 포함한다. 어떤 구체예에서, 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하는, 개체에(예를 들어, 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 치료법이 필요한 개체)에 아세트아미노펜 및 간보호제를 제공하는 방법을 포함하며, 이때 약 10%, 또는 15%, 또는 20%, 또는 25%, 또는 30%, 또는 35%, 또는 40%, 또는 45%, 또는 50%, 또는 60%, 또는 75%, 또는 85%, 또는 90%, 또는 95%를 넘는 프로드러그가 투여 후 약 1분, 3분, 5분, 10분, 20분, 또는 30분, 또는 45분, 또는 1시간 미만 후에 아세트아미노펜 및 간보호제로 전환된다. 어떤 구체예에서, 상기 방법은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 유효량을 개체에 투여하는 것을 포함하며, 이때 약 10% 또는 약 20%를 넘는 프로드러그가 투여 후 약 1분 또는 약 3분 미만 후에 아세트아미노펜 및 간보호제로 전환된다.

[0209]

어떤 구체예에서, 본 발명은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 유효량을 개체에 투여(예를 들어, 정맥내)하는 것을 포함하는, 개체(예를 들어, 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 치료법이 필요한 개체)에 아세트아미노펜 및 간보호제를 제공하는 방법을 포함하며, 이때 얻어진 아세트아미노펜 농도(예를 들어, 투여 후 약 10분, 또는 20분, 또는 30분, 또는 45분, 또는 1시간, 또는 2시간, 또는 3시간째에)는 동일한 조건에서 아세트아미노펜 만을 투여한 것과 비교하여 약 50%, 또는 40%, 또는 30%, 또는 25%, 또는 20%, 또는 15%, 또는 5% 미만 이내이다. 예를 들어, 어떤 구체예에서, 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 치료법이 필요한 개체에 아세트아미노펜 및 간보호제를 제공하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 유효량을 개체에 정맥내 투여하는 것을 포함하고, 이때 얻어진 아세트아미노펜 또는 그것의 대사산물의 농도(예를 들어, 투여 후 약 30분 또는 1시간째에)는 동일한 조건에서 아세트아미노펜 만을 투여한 것과 비교하여 약 15% 또는 약 5% 미만 이내이다.

[0210]

또한, 아세트아미노펜 만의 투여에 의해서 안전하게 제공될 수 있는 것보다 더 높은 용량의 아세트아미노펜을 제공하는 방법이 제공된다. 한 양태로서, 아세트아미노펜은 동일한 조건에서 아세트아미노펜(및/또는 아세트아미노펜의 제제)에 대해서는 안전하지 않은 용량으로 그리고 안전하지 않은 시간 기간에 걸쳐서 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)를 투여함으로써 제공된다. 예를 들어, 아세트아미노펜의 4g/일을 초과하여 제공하는 방법이 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)를 투여함으로써 제공된다. 한 양태로서, 상기 방법들은 액체 제제(예를 들어, 식염수)를 사용한다. 또한, 상기 방법들은 상이한 제제(예를 들어, IV 투여 후 경구 투약)를 사용할 수도 있다.

[0211]

조합 치료법

[0212]

본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 증상 및/또는 그것의 임상 징후의 발생 및/또는 중증도를 더 감소시키기 위한 하나 이상의 추가 제약 제제, 뿐만 아니라 근원 상태를 치료 또는 예방하는 추가 제약 제제를 포함하는 본원에 설명되고 본 분야에 알려진 하나 이상

의 추가 제약 제제와 함께, 또는 추가 치료 양식과 함께(예를 들어, 전에, 동시에, 또는 후에) 조제 및/또는 투여될 수 있다. 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 추가 제약 제제들 중 하나 이상의 투여 전에, 동시에, 또는 후에 투여될 수 있다. 또한, 이 프로드러그는 상태 또는 치료 섭생과 관련된 증상을 완화할 수 있는 제제와 함께(예를 들어, 전에, 동시에, 또는 후에) 투여될 수 있다.

[0213] 본 발명의 제제 및 방법들의 어떤 구체예에서, 아세트아미노펜 프로드러그는 하나 이상의 추가적인 제약 제제와 조합하여 사용된다. 대표적인 추가 제약 제제는 오피오이드(천연, 반합성 또는 합성), 비스테로이드계 항염제(NSAID), 벤조디아제핀, 바르비투레이트 및 카페인 등의 그외 다른 화합물들을 포함한다. 본 발명의 프로드러그와의 조합을 위해 고려되는 화합물의 예들은, 제한은 아니지만, 코데인, 모르핀, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 아스피린, 케토를락, 이부프로펜, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 에토돌락, 디클로페낙, 미소프로스톨, 멜록시캄, 피록시캄, 나프록센, 카페인, 독실라민, 파마브롬, 트라마돌, 텍스트로프로폭시펜, 메틸헥시탈, 카리소프로돌, 부탈비탈, 디아제팜, 로라제팜, 및 미다졸람을 포함한다. 조합 제제의 한 잠재적 이점은 이 제제가 아세트아미노펜의 독성 또는 거의 독성인 용량 수준에 근접하지 않고도 아세트아미노펜의 한계 효과를 넘는 진통작용을 유도할 수 있다는 것이다. 아세트아미노펜 프로드러그와 디아제팜, 롤라제팜, 미다졸람 또는 어떤 다른 벤조디아제핀과 같은 벤조디아제핀류의 조합이, 예를 들어 진통 치료에 더하여 수술 전 및 수술 후 불안을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 조합은 치과 수술(예를 들어, 모반 추출)에서 특히 유용할 수 있다.

[0214] 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그와 조합하여 사용될 수 있는 상기 추가의 제약 제제는 Physicians's Desk Reference (PDR) 53rd Edition (1999)에 지시된 것들이나, 또는 당업자에게 알려진 것과 같은 치료적 유효량 등, 치료량으로 사용될 수 있다.

[0215] 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물) 중 하나 이상과 함께 투여되는 추가 제약 제제(예를 들어, 진통제)는 권장된 최대 임상 투약량 또는 더 낮은 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 제제 중 추가 제약 제제의 투약량 수준은 투여 경로, 질환의 중증도 및 환자 특성 및 반응에 따라서 바람직한 치료 반응이 얻어질 수 있도록 변화될 수 있다. 조합은 분리된 제제로서 또는 두 제제를 함께 함유하는 단일 제형으로서 투여될 수 있다. 조합으로 투여되는 경우, 프로드러그는 분리된 제제로서 조제될 수 있으며, 이들이 동시에 또는 상이한 시간에 제공되거나, 또는 프로드러그는 단일 제제로서 제공될 수 있다.

[0216] 당업자에게 인정되는 대로, 특정 조건에 맞춰서 상이한 추가 제약 제제(들) 및/또는 추가 치료 양식(들)이 사용될 수 있다.

[0217] 어떤 구체예에서, 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 아세트아미노펜 및/또는 간보호제 자체와 함께 조제 및/또는 투여될 수 있다. 이러한 조합 치료법은 아세트아미노펜 및/또는 간보호제의 초기 치료량을 제공한 후에, 프로드러그로부터 지연된 및/또는 연장된 모 약물 활성 및/또는 간보호제 활성을 제공할 수 있다. 이러한 제제는 투약 빈도를 감소시킬 수 있다. 또는 달리, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 초기 용량(예를 들어, 수술 후 통증 및/또는 별열을 치료하기 위한 저 부피, 고 농도로서)이 통증 및/또는 별열을 치료하기 위한 아세트아미노펜의 투여에 이어질 수 있고, 및/또는 간보호제의 투여에 이어질 수 있다(예를 들어, 병원 또는 수술 환경에서 퇴원한 후).

[0218] 본원에 설명된 제제 및 방법들은 단독으로 또는 치료/예방될 상태를 치료 또는 예방하기 위해 사용되는 다른 치료 방식(예를 들어, 청구된 화합물의 제약 제제를 참조하여 본원에서 설명된 또는 당업자에게 알려진 추가 제약 제제를 사용한 보조 치료법) 및/또는 추가 치료 양식의 투여와 함께, 또는 전술한 것들의 조합으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 설명되고 당업자에게 알려진 하나 이상의 추가 제약 제제 및/또는, 예를 들어 수술이나 방사선요법을 포함하는 현재 이용가능한 치료 양식과 조합될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "추가 치료 양식"은 제약 제제의 사용 없이 본원에서 설명된 상태를 치료/예방하는 것을 말한다(예를 들어, 수술, 방사선요법 등). 제약 제제(들) 및/또는 추가 치료 양식(들)의 조합이 사용되는 경우, 이들은 본원에서 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(또는 이들의 제제(들)) 중 하나 이상의 투여 전에, 동시에, 또는 후에 독립적으로 투여될 수 있다.

[0219] 본원에서 설명된 제제의 투여와 병용되는 하나 이상의 추가 치료 양식 및/또는 추가 제약 제제의 최적 조합은 본원에서 설명된 것들을 포함해서 특정 개체에 영향을 미치는 다양한 요인들을 고려하여 해당 개체를 기준으로 주치의 또는 수의사에 의해 결정될 수 있다.

[0220] 용량 결정 및 투여 방법

본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물) 및 제제는 일반적으로 의도한 결과를 달성할 수 있는 유효량으로, 예를 들어 치료 또는 예방될 특정 상태(예를 들어, 통증 및/또는 발열)를 치료 또는 예방할 수 있는 유효량으로 사용될 것이다. 유효량을 투여하기 위해 투여되는 프로드러그 또는 제제의 양은, 예를 들어 치료될 특정 상태, 투여 빈도, 투여될 특정 제제, 치료될 상태의 중증도, 및 개체의 나이, 체중 및 일반적인 건강, 치료될 개체가 경험한 부작용 등을 포함하는 여러 요인들에 의존할 것이다. 유효 투약량의 결정은, 특히 본원에 제공된 교시에 비추어 보면 당업자의 능력 안에 있다. 또한, 투약량은 생체내 동물 모델을 이용하여 추정될 수 있다. 한 양태로서, 투약량은 아세트아미노펜의 몰 당량에 대해 권장되는 것을 초과한다(예를 들어, 4g/일 아세트아미노펜의 몰 당량을 초과하는 프로드러그 투약량). 예를 들어, 한 양태로서, 투약량은 4, 5, 6, 7, 8, 또는 10g/일 아세트아미노펜의 몰 당량을 초과한다.

[0222] 단일 제형을 생산하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 양은 상기 설명된 여러 요인들 중 하나 이상에 더하여 프로드러그가 투여될 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 변할 수 있다. 선택된 제약학적 단위 투약량은 혈액, 조직, 장기, 또는 신체의 다른 표적 영역에서 약물의 규정된 최종 농도를 제공할 수 있도록 제작되어 투여될 수 있다. 주어진 상황에 맞는 유효량은 통상적인 실험에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 일반 임상의의 기술과 판단의 범위에 들어간다.

[0223] 어떤 구체예에서, 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 독성 투약량(예를 들어, LD50 또는 NOAEL(부작용이 관찰되지 않는 수준))은 아세트아미노펜의 몰 당량 독성 투약량보다 더 높을 수 있다. 어떤 구체예에서, 프로드러그의 독성 투약량은 아세트아미노펜의 몰 독성 투약량보다 1.2, 2, 5, 7.5, 10, 15, 20, 50, 100, 250, 500, 또는 1000배 더 높다.

[0224] 어떤 구체예에서, 아세트아미노펜과 동일한 혈중 수준 농도를 얻기 위해 필요한 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투약량은 프로드러그의 증가된 용해도로 인해 더 낮다. 어떤 구체예에서, 아세트아미노펜과 동일한 혈중 수준 농도를 얻기 위해 필요한 프로드러그의 투약량은 아세트아미노펜보다 1.2, 2, 5, 7.5, 10, 15, 20, 50, 또는 100배 더 낮다.

[0225] 사용될 수 있는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그 투약량(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물, 단독으로 또는 추가의 제약 제제와 조합하여)의 예들은 약 0.1 mg/kg 내지 약 300 mg/kg, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 40 mg/kg 체중 이내, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 체중 이내, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 이내, 또는 약 10.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 이내, 또는 약 100 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 이내, 또는 약 1.0 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중 이내, 또는 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 체중 이내, 또는 약 50 mg/kg 내지 약 150 mg/kg 체중 이내, 또는 약 100 mg/kg 내지 약 200 mg/kg 체중 이내, 또는 약 150 mg/kg 내지 약 250 mg/kg 체중 이내, 또는 약 200 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 체중 이내, 또는 약 250 mg/kg 내지 약 300 mg/kg 체중 이내의 투약량 범위 내의 유효량이다. 사용될 수 있는 다른 투약량은 약 0.01 mg/kg 체중, 약 0.1 mg/kg 체중, 약 1 mg/kg 체중, 약 10 mg/kg 체중, 약 20 mg/kg 체중, 약 30 mg/kg 체중, 약 40 mg/kg 체중, 약 50 mg/kg 체중, 약 75 mg/kg 체중, 약 100 mg/kg 체중, 약 125 mg/kg 체중, 약 150 mg/kg 체중, 약 175 mg/kg 체중, 약 200 mg/kg 체중, 약 225 mg/kg 체중, 약 250 mg/kg 체중, 약 275 mg/kg 체중, 또는 약 300 mg/kg 체중이다. 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 조합하여, 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투약량이 하루 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 6회 분량으로 나눠서 투여될 수 있다.

[0226] 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 투여 빈도 및 기간은 치료될 상태, 개체의 상태 등에 따를 것이다. 제제는 1회 이상, 예를 들어 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20회 또는 그 이상의 횟수로 개체에 투여될 수 있다. 제제는, 예를 들어 하루 1회, 하루 2회, 하루 3회, 또는 하루 3회 이상, 또는 하루 1-6회, 하루 2-6회, 또는 하루 4-6회 이상, 그와 동등하게, 또는 그 미만으로 개체에 투여될 수 있다. 또한, 제제는, 예를 들어 하루 1회 미만, 예를 들어 격일로, 3일마다, 매주, 또는 더 낮은 빈도로 개체에 투여될 수 있다. 제제는 수일, 수주, 또는 수 개월의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다.

[0227] 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그는 장내(예를 들어, 경우 또는 직장), 비경구(예를 들어, 주사에 의해(예를 들어, 정맥내 또는 근육내), 또는 흡입에 의해(예를 들어, 미스트 또는 스프레이)), 또는 국소 경로에 의해, 원한다면 제약학적으로 허용되는 종래의 비독성 담체, 애쥬번트, 및 비히클을 함유하는 용량 단위 제제로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 적합한 투여 방식은 경구, 피하, 경피, 경점막, 이온토포레시스, 정맥내, 동맥내, 근육내, 복강내, 비내(예를 들어, 코점막을 통해), 경막하, 직장, 위장 등의 경로와, 특정 또는 침범된 장기나 조직으로 직접 투여하는 것을 포함한다. 중추신경계로의 송달을 위해서는 척추 및 경막외 투

여, 또는 뇌실 투여가 사용될 수 있다. 또한, 국소 투여는 경피 패치 또는 이온토포레시스 장치와 같은 경피 투여의 사용을 수반할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "비경구"는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다. 아세트아미노펜 프로드러그는 원하는 투여 경로에 적합한 제약학적으로 허용되는 담체, 애쥬번트, 및 비히클과 함께 혼합될 수 있다. 투여 경로는 치료될 상태에 따라서 변할 수 있다. 추가의 투여 방법들도 본 분야에 알려져 있다.

[0228] 본 방법의 어떤 구체예에서, 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)의 투여 경로는 경구 경로이다. 어떤 구체예에서, 제제는 경구 투여에 적합하다. 본원에서 사용하기 위해 설명된 프로드러그는 고체 형태, 액체 형태, 에어로졸 형태, 또는 정제, 알약, 분말 혼합물, 캡슐, 과립, 주사제, 크림, 용액, 좌약, 관장제, 결장 관주제, 에멀젼, 분산제, 식품 프레믹스의 형태, 및 다른 적합한 형태로 투여될 수 있다.

[0229] 경구 투여를 위한 고체 제형은 캡슐, 정제, 알약, 분말 및 과립을 포함할 수 있다. 이러한 고체 제형에서 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 녹말과 같은 적어도 하나의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 또한, 이러한 제형은 불활성 희석제 이외의 다른 추가의 물질, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 알약의 경우, 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 정제 및 알약은 추가로 장 코팅 제로 제조될 수 있다.

[0230] 경구 투여를 위한 액체 제형은 물과 같은 본 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유하는 제약학적으로 허용되는 에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리시르를 포함할 수 있다. 또한, 이러한 제제는 애쥬번트, 예를 들어 습윤제, 유화현탁제, 시클로덱스트린, 및 감미제, 향미제, 및 향료제를 포함할 수 있다.

[0231] 어떤 구체예에서, 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 비경구(예를 들어, 정맥내 또는 근육내) 투여된다. 주사제, 예를 들어 멸균 주사 수성 또는 유성 혼탁액이 적합한 분산 또는 습윤제 및 혼탁제를 사용하여 본 분야에 따라서 조제될 수 있다. 또한, 멸균 주사제는 비독성 비경구 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 용액 또는 혼탁제, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중의 용액일 수 있다. 또한, 멸균 주사제는 투여 전에 허용되는 비히클을 사용하여 복원되는 멸균 분말일 수 있다. 특히 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 렇거액, 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 멸균 고정유가 용매 또는 혼탁 매질로서 종래대로 사용된다. 이 목적을 위해서 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 어떤 순한 고정유가 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용될 수 있다.

[0232] 어떤 구체예에서, 저 부피 중의(예를 들어, 식염수 저 부피 중의) 고 용량 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그가 제공된다. 유효량(예를 들어, 비경구 투여용, 예를 들어 정맥내 또는 근육내)의 비제한적 예들은 1일 약 20mg 내지 1일 약 22g, 또는 1일 약 60mg 내지 약 15g, 또는 1일 약 200mg 내지 약 11g, 또는 1일 약 300mg 내지 약 3.6g, 또는 1일 약 500mg 내지 약 3.6g, 또는 약 750mg 내지 약 3.6g의 투약량 범위의 프로드러그를 포함한다. 어떤 구체예에서, 비경구(예를 들어, 정맥내 또는 근육내) 투여를 위한 유효량은 약 0.01 μmol 내지 약 100 mmol, 또는 약 0.1 μmol 내지 약 75 mmol, 또는 약 0.5 μmol 내지 약 50 mmol, 또는 약 1 μmol 내지 약 50 mmol, 또는 약 1 μmol 내지 약 10 mmol, 또는 약 5 μmol 내지 약 50 mmol, 또는 약 10 μmol 내지 약 25 mmol, 또는 약 100 μmol 내지 약 10 mmol, 또는 약 500 μmol 내지 약 5 mmol, 또는 약 0.01 mg 내지 약 20 g, 또는 약 0.1 mg 내지 약 20 g, 또는 약 0.5 mg 내지 약 15 g, 또는 약 1 mg 내지 약 15 g, 또는 약 2 mg 내지 약 10 g, 또는 약 5 mg 내지 약 10 g, 또는 약 10 mg 내지 약 10 g, 또는 약 50 mg 내지 약 7.5 g, 또는 약 100 mg 내지 약 7.5 g, 또는 약 200 mg 내지 약 5 g, 또는 약 500 mg 내지 약 4 g, 또는 약 750 mg 내지 약 3 g, 또는 약 1 g 내지 약 2.5 g, 또는 약 1.3 g 내지 약 1.9 g의 용량 범위이며, 약 1 mL 내지 약 1000 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 500 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 100 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 50 mL, 약 1 mL 내지 약 30 mL, 또는 약 1 mL 내지 약 25 mL, 또는 약 5 mL 내지 약 20 mL, 또는 약 5 mL 내지 약 15 mL 또는 약 10 mL 내지 약 15 mL, 또는 약 5 mL 내지 약 10 mL로 투여될 수 있다. 어떤 구체예에서, 비경구(예를 들어, 정맥내 또는 근육내) 투여를 위한 유효량은 약 0.1 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 내지 약 1000 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, 또는 약 5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 내지 약 750 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, 또는 약 7.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 내지 약 500 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, 또는 약 10 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 내지 약 100 $\mu\text{mol}/\text{kg}$, 또는 약 25 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 내지 약 75 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ 의 용량 범위이다. 이들 구체예들 중 일부에서, 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 약 10 mg/mL 내지 약 1000 mg/mL, 또는 약 25 mg/mL 내지 약 750 mg/mL, 또는 약 50 mg/mL 내지 약 500 mg/mL, 또는 약 75 mg/mL 내지 약 400 mg/mL, 또는 약 100 mg/mL 내지 약 300 mg/mL, 또는 약 150 mg/mL 내지 약 250 mg/mL의 농도의 용액으로 투여된다.

[0233] 또한, 본 발명은 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여되는 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그의 제제를 포함한다. 이들은 실온에서는 고체이지만 직장 온도에서는 액체가 됨으로써 직장에서 용융되어 약물을 방출할 수 있는 적합한 비자극성 부형제와 프로드러그를 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

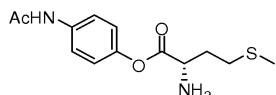
[0234] 또한, 본 발명의 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그(예를 들어, 식 I, II, 및/또는 III의 어느 화합물)는 리포솜 형태로 투여될 수 있다. 본 분야에 알려진 대로, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유래된다. 리포솜은 수성 매질에 분산된 단층 또는 다층 수화 액체 결정에 의해 형성된다. 리포솜을 형성할 수 있는 어떤 비독성, 생리학적으로 허용되는 및/또는 대사가능한 지질이 사용될 수 있다. 리포솜 형태의 본 제제는 프로드러그에 더하여 안정제, 보존제, 부형제 등을 함유할 수 있다. 어떤 구체예에서, 지질은 인지질 및/또는 포스파티딜 콜린(레시틴), 천연 및/또는 합성이다. 리포솜을 형성하는 방법은 본 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 *et seq* (1976)를 참조한다.

[0235] 치료 섭생은 한 가지 이상의 형태로 본원에 설명된 간보호제 아세트아미노펜 공통 프로드러그를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 예를 들어 임상 환경에서 IV 투여한 이후, 비-임상 환경에서는 경구 투여할 수 있다.

실시예

[0237] 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더 쉽게 이해될 것이며, 이것은 본 발명을 예시하기 위한 것이고, 본 발명을 제한하려는 의도는 아니다.

실시예 1: (S)-4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트의 합성



[0239]

[0240] (II-A의 S-거울상이성질체)

[0241] THF(30mL)와 10% NaOH 용액(10mL) 중 L-메티오닌(3g, 20mmol)의 유백색 혼탁액을 투명한 무색 용액으로 변하기 전까지 30분 동안 교반했다. 여기에 Boc 무수물(6.58g, 30.1mmol)을 실온에서 약 15분에 걸쳐 서서히 첨가했다. 투명한 무색 용액을 실온에서 12시간 더 교반했다. 반응물을 TLC로 모니터했다(DCM:MeOH(95:5 mL); TLC 실리카겔 60 F254(Merck), 닌히드린 용액(메탄올 중 5%) 검출; Rf 값, 생성물: 0.7, L-메티오닌: 0). 12시간 후 투명한 무색 용액이 연갈색 용액으로 변했다. 이 연갈색 용액을 진공 증발시켰다. 연갈색 고무질 물질(비후 오일)을 얻었고, 이것을 에틸아세테이트와 물(60mL:10mL)에 넣었다. 20% 시트르산 용액(15mL)을 사용하여 용액의 pH를 6으로 조정했다. 에틸아세테이트의 연갈색 층을 분리하고, 황산나트륨에서 건조시키고, 완전히 증발시켜 연갈색 고무질 물질을 수득했으며, 이것을 에테르(2 x 25mL), 헥산(3 x 15mL) 및 펜tan(1 x 25mL)으로 세척하여 백색 결정질 고체로서 Boc-보호된 L-메티오닌((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(메틸티오)부탄산; 3.5g; 70% 수율)을 얻었다.

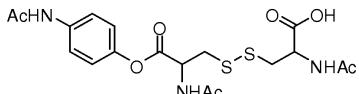
[0242] DCM(60mL) 중 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(메틸티오)부탄산(3.5g, 14.0mmol)의 교반한(15분) 무색 용액에 아세트아미노펜 (N-(4-히드록시페닐)아세트아미드(2.33g, 15.4mmol)와 TBTU(9.0g, 28.11mol)를 첨가했다. 20분 후에 무색 용액이 연황색으로 변했고, 이 시점에서 용액을 DIPEA(3.63g, 28.11mol)로 서서히 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 더 교반하고, TLC로 모니터했다(MeOH:DCM (1:9); TLC 실리카겔 60 F254(Merck), λ 254nm UV 및 닌히드린 용액(메탄올 중 5%) 검출; Rf 값, Boc-보호된 L-메티오닌: 0.7, 아세트아미노펜: 0.5, 생성물: 0.6). 물(80mL)을 반응물 덩어리에 첨가하고, 디클로로메탄의 연황색 층을 분리하여 20% 시트르산 용액(2 x 20mL)으로 세척했다. 디클로로메탄 층을 10% NaHCO3 용액(1 x 30mL)으로 세척하고 황산나트륨에서 건조시켰다. 증발 후에 연황색 고무질 물질이 얻어졌다. 이 고무질 물질을 용출액으로서 디클로로메탄 중 5% 메탄올을 사용해서 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제하여 백색 결정질 고체로서 (S)-4-아세트아미도페닐 2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-4-(메틸티오)부타노에이트(3g; 56% 수율)를 얻었다.

[0243] 디옥산(10mL) 중 (S)-4-아세트아미도페닐 2-(tert-부ток시카르보닐아미노)-4-(메틸티오)부타노에이트(0.5g, 1.3mmol)의 교반한 무색 용액에 디옥산(4M) 중 HC1 40mL를 첨가했다. 반응 혼합물은 유백색 용액으로 변했고, 이것을 실온에서 3시간 더 교반했다. 반응물 덩어리를 Whatman 여과지를 통해 여과하고, 백색 결정질 고체를 에테르(2 x 15mL)로 세척하여 보호된 생성물((S)-4-아세트아미도페닐 2-아미노-4-(메틸티오)부타노에이트;

300mg; 81% 수율)을 얻었다.

[0244] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 10.08 (s, 1H), 8.63 (bs, 1H), 7.64 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.14 (d, 2H, J = 8.8Hz), 4.4 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.1(s, 3H), 2.04(2, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6): 6168.34, 168.15, 144.76, 137.60, 121.488, 119.89, 51.01, 29.30, 28.41, 23.87, 14.28.; MS m/z (APCI): 283 (M+H)+; 용융점: 225-228°C; 실온 수용해도: 500mg/mL

[0245] 실시예 2: 2-아세트아미도-3-((2-아세트아미도-3-(4-아세트아미도페녹시)-3-옥소프로필)디술파닐)프로판산



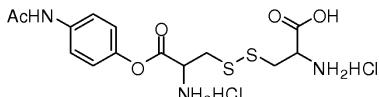
[0246]

(II-B)

[0248] 0°C에서 DCM(5mL) 중 N-아세틸시스테인(0.2g; 1.23mmol)의 교반한 유백색 혼탁액에 촉매량의 아세트산과 N-클로로숙신이미드(0.18g; 1.35mmol)를 차례로 첨가했다. 유백색 혼탁액을 30분 동안 0°C에서 교반했다. 다른 등근 바닥 플라스크에서 DCM(5.0mL)과 TEA(0.28mL; 2.45mmol) 중 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트(0.25g; 1.23mmol)의 유백색 혼탁액을 준비하고 0°C까지 냉각시켰다. 이 유백색 혼탁액을 상기 N-아세틸시스테인 혼탁액에 첨가했다. 결과의 반응 혼합물을 0°C에서 2.5시간 교반하는 중에 15분 이내에 유백색 혼탁액에서 투명한 연오랜지색 용액으로 변했다. 다음에, 반응 혼합물을 40°C에서 진공 증발시켜 연오랜지색 시럽을 수득했고, 이것을 디에틸에테르(2 x 20mL)로 세척한 다음, 마지막으로 예비 HPLC로 정제하여 백색 결정질 고체로서 2-아세트아미도-3-((2-아세트아미도-3-(4-아세트아미도페녹시)-3-옥소프로필)디술파닐)프로판산(20mg; 10% 수율)을 얻었다.

[0249] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 12.89 (bs, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 7.2Hz), 8.29 (d, 1H, J = 8Hz), 7.59 (d, 2H, J = 9.2Hz), 7.05 (dd, 2H, J = 1.2Hz, 1.2Hz), 4.69 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.09(m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.500 (s, 3H), 2.49 (s, 3H). MS m/z (APCI): 458 (M+H)+; 용융 범위: 95-99°C; Rf 값, 생성물: 0, N-아세틸시스테인: 0, 4-아세트아미도페닐 2-아세트아미도-3-메르캅토프로파노에이트: 0.5(메탄올: 디클로로메탄(10:90); TLC 실리카겔 60 F254(Merck); λ 254nm UV에서 검출

[0250] 실시예 3: 3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)-2-아미노프로판산 중염산염의 합성



[0251]

(II-E의 염산염)

[0253] THF(50mL) 중 이황화-연결된 시스테인(3,3'-디술판디일비스(2-아미노프로판산), 5g; 20.80mmol)의 교반한 무색 혼탁액에 10% NaOH 용액(25mL)을 첨가하고 실온에서 15분 동안 교반했다. 15분 후, 무색 혼탁액이 투명한 무색 용액으로 변했고, 이것을 0°C까지 냉각시키고, Boc 무수물(13.6g; 62.42mmol)을 첨가했다. 반응물을 덩어리를 실온까지 가온하여 12시간 교반을 계속했다. 반응물을 TLC로 모니터했다(메탄올:디클로로메탄(20:80); TLC 실리카겔 60 F254(Merck); λ 254nm UV에서 검출; Rf 값, 출발 물질: 0, boc-보호된 출발 물질: 0.2). 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 증발시켜 건조시켰다. 조화합물을 증류수(20mL)에 넣고, 에틸아세테이트(50mL)로 세척했다. 에틸아세테이트 충을 제거하고, 20% 시트르산 용액(30mL)으로 수성충을 pH 6까지 산성화하고, 에틸아세테이트(2 x 75mL)로 추출했다. 합쳐진 에틸아세테이트 추출물을 황산나트륨에서 건조시키고, 진공 농축하여 연오랜지색 점성 덩어리를 수득했고, 이것을 헥산(3 x 50mL)과 디에틸에테르(100mL)로 세척해서 정제하여 백색 고체로서 3,3'-디술판디일비스(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산)(9g; 98.3% 수율)을 얻었다.

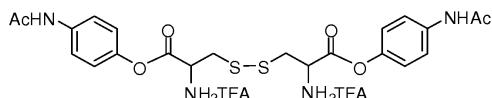
[0254] 건성 DCM(120mL) 중 3,3'-디술판디일비스(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산)(5g; 11.36mmol)의 무색 혼탁액을 아세트아미노펜(3.4g; 22.72mmol)과 TBTU (7.29g; 22.72mmol)로 처리한 다음, 1시간 후에 DIPEA(2.9g; 22.72mmol)를 첨가했다. 무색 혼탁액이 연황색 투명한 용액으로 변했고, 이것을 실온에서 3시간 더 교반했다. 반응을 TLC로 모니터했다(메탄올:디클로로메탄(10:90); TLC 실리카겔 60 F254(Merck); λ 254nm UV에서 검출; Rf 값: 3,3'-디술판디일비스(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산): 0.2, 아세트아미노펜: 0.4; 디-커플링된 생성물: 0.5, 싱글-커플링된 생성물: 0). 반응 완료 후, 증류수를 반응 혼합물에 첨가하고, 유기층을 분리하여

20% 시트르산 용액(70mL)으로 세척한 다음, 황산나트륨에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 갈색 점성 덩어리를 얻었고, 이것을 용출액으로서 디클로로메탄 중 10% 메탄올을 사용해서 칼럼 크로마토그래피(실리카겔)로 정제하여 비스(4-아세트아미도페닐)3,3'-디술판디일비스(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노에이트)와 3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-옥소프로필)디술파닐)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 예비 HPLC로 더 정제하여 0.5g(7% 수율)의 원하는 3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-옥소프로필)디술파닐)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산을 회백색 고체로서 얻었다.

[0255] 디에틸에테르(10mL) 중 3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-3-옥소프로필)디술파닐)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판산(20mg; 0.03mmol)의 교반한 회백색 혼탁액에 에테르-HCl 용액(3mL)을 첨가했다. 반응물 덩어리를 실온에서 6시간 교반하고, 반응 진행을 TLC로 모니터했다(메탄올:디클로로메탄(10:90) TLC 실리카겔 60 F254(Merck); λ 254nm UV에서 검출; Rf 값: 출발 물질: 0 및 생성물: 9). TLC에 의한 반응 완료 후, 반응 혼합물을 증발시켜 회백색 고체를 얻었다. 이 고체를 디에틸에테르(2 x 15mL), 메탄올(5mL) 및 디에틸에테르(15mL)로 세척하여 회백색 고체로서 3-((3-(4-아세트아미도페녹시)-2-아미노-3-옥소프로필)디술파닐)-2-아미노프로판산 중염산염(5mg, 33% 수율)을 얻었다.

[0256] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 10.13(s, 1H), 8.75 (bs, 4H), 7.6 (d, 2H, J = 8.8Hz), 7.15 (d, 2H, J = 8.8Hz), 4.63 (t, 3H), 4.22 (t, 1H), 3.40-3.16 (m, 4H), 2.05 (s, 3H). MS m/z (APCI): 373 (M+H)+; 용융 범위: 230-237°C.

[0257] 실시예 4: 비스(4-아세트아미도페닐)디(트리플루오로아세테이트)의 합성



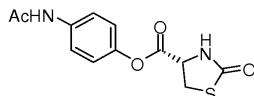
[0258]

[0259] (III-A의 TFA 염)

[0260] DCM(10mL) 중 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로파노에이트)(0.1g; 0.14mmol; 실시예 3에 설명된 제조로부터 얻어짐)의 교반한 회백색 혼탁액에 0.2mL TFA(0.32g, 2.84mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 교반하고, 반응 진행을 TLC로 모니터했다(메탄올:디클로로메탄(10:90); TLC 실리카겔 60 F254(Merck); λ 254nm UV에서 검출; Rf 값, 출발 물질: 0.5 및 생성물: 0). TLC에 의한 완료 후, 반응물 덩어리를 증발시켜 회백색 고체를 얻었고, 이것을 디에틸에테르(2 x 15mL), 메탄올(5mL), 및 디에틸에테르(15mL)로 세척하여 회백색 고체로서 50mg 비스(4-아세트아미도페닐) 3,3'-디술판디일비스(2-아미노프로파노에이트) 디(트리플루오로아세테이트)(50% 수율)를 얻었다.

[0261] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 10.05(s, 1H), 7.63(d, 2H, J = 8.4Hz), 7.11 (d, 2H, J = 8.4Hz), 4.5 (m, 2H), 3.41(m, 4H), 2.04(s, 6H); MS m/z (APCI): 506.59 (M+H)+; 용융점: > 300°C

[0262] 실시예 5: (S)-4-아세트아미도페닐 2-옥소티아졸리딘-4-카르복실레이트의 합성



[0263]

[0264] (II-G의 S-거울상이성질체)

[0265] 0°C에서 10% NaOH(탈이온수 150mL 중 15g) 중 L-시스테인(10g; 82.5mmol)의 교반한 무색 용액에 약 1시간에 걸쳐 디옥산(170mL) 중 트리포스젠(24g; 80.9mmol)의 무색 용액을 서서히 첨가했다. 첨가에 의해 반응 혼합물은 유백색 혼탁액으로 변했고, 이것을 3시간 더 실온에서 교반했다. 2시간 후, 이 혼탁액은 투명한 연갈색 용액으로 변했다. 연갈색 반응물 덩어리를 회전 증발기에서 농축하여 오렌지색 점성 액체를 얻었고, 이것을 뜨거운 아세토니트릴(3 x 40mL)로 처리했다. 아세토니트릴 층을 분리해서 48°C에서 진공 농축하여 백색 고체를 얻었고, 이것을 아세톤:에테르 혼합물(1:4; 3 x 100mL)로 세척했다. 합쳐진 유기층을 분리해서 농축하여 83% 수율(10g)로 얇은 황색 고체로서 (S)-2-옥소티아졸리딘-4-카르복실산을 얻었다.

[0266] 0°C에서 건성 디클로로메탄(50mL)중 (S)-2-옥소티아졸리딘-4-카르복실산(2g; 13.6mmol)의 교반한 얇은 황색 혼탁액에 아세트아미노펜(2g; 13.2mmol)과 TBTU(7g; 21.8mmol) 그리고 DIPEA(2.5mL)를 차례로 첨가했다. 15분 후에 혼탁액이 투명한 갈색 용액으로 변했고, 약 3시간 동안 실온에서 교반했다. 반응을 TLC로 모니터했다(디클로로메탄:메탄올(90:10); TLC 실리카겔 60 F254(Merck); λ 254nm UV에서 검출; Rf 값, 아세트아미노펜: 0.4, 생성물: 0.5). 반응물을 물(25mL)로 퀸칭하고, 연갈색 유기층을 수성층에서 분리했다. 이 수성층을 에틸아세테이트(2 x 50mL)로 추출하고, 합쳐진 유기층을 물과 10% 시트르산(25mL)으로 세척한 다음, 황산나트륨에서 건조시키고 농축시켜 점성 갈색 액체를 얻었다. 결과의 액체를 디에틸에테르 (3 x 25mL)와 아세토니트릴(2 x 10mL)로 세척하여 얇은 황색 고체로서 250mg(6.6% 수율)의 (S)-4-아세트아미도페닐 2-옥소티아졸리딘-4-카르복실레이트를 얻었다.

[0267] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 10.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.6 (d, 2H, J = 8.2Hz), 7.03 (d, 2H, J = 8.2Hz), 4.8 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d6): δ 173.13, 170.02, 168.26, 167.43, 153.06, 145.21, 137.31, 121.54, 120.75, 119.88, 114.93, 55.48, 31.47, 23.87, 23.68. MS m/z (APCI): 281 (M+H)+

[0268] 실시예 6: 아세트아미노펜 프로드러그 화합물(II-A)의 아세트아미노펜으로의 시험관내 전환

[0269] 기지량의 화합물 (II-A)를 생리학적 온도에서 유지된 사람 혈장 샘플과 함께 인큐베이션했다. 소량씩의 알리퀴트를 정해진 시점(0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60 및 120분)에서 인출하여 아세트아미노펜 함량에 대해 분석했다. 37°C에서 모여진 사람 혈장 중의 두 상이한 농도의 프로드러그(15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 및 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$)에 대해서 실험을 수행하여 대사 반응의 반응속도학과 프로드러그의 아세트아미노펜 약물로의 전환에 수반되는 효소 시스템의 포화가 일어나는지의 여부를 결정했다. 도 1 및 2에 나타낸 대로, 아세트아미노펜은 제0분의 제 1 샘플 수집 시간까지 빠르게 나타났던 것으로 판명되었다.

[0270] 실시예 7: 아세트아미노펜 프로드러그 화합물(II-A)의 아세트아미노펜으로의 생체내 전환

[0271] 체내 대사를 통한 아세트아미노펜 프로드러그의 아세트아미노펜으로의 전환을 래트에서 연구했다. 시험관내 연구에 대해 상기 설명된 실험 설계와 유사하게 하여, 식 (II-A)의 화합물을 실험 동물에 정맥내 투여하고 정해진 시점에서 채혈했다. 혈액을 아세트아미노펜 함량에 대해 분석하고, 프로드러그의 반감기를 결정했다.

[0272] 정맥내(IV) 투여 후 아세트아미노펜 및 식 (II-A)의 화합물의 HCl 염의 약동학을 평가하여 결과의 혈장 아세트아미노펜 농도를 결정했다. 아세트아미노펜 및 식 (II-A)의 HCl 염을 등몰 기준으로 투약하여 아세트아미노펜에 대한 동일한 노출 수준(25mg/kg)을 제공하고, 화합물 (II-A)의 아세트아미노펜으로의 생체내 전환에 대한 프로파일을 획득했다. 시험 동물은 7-8주령 된 220-270g 중량의 수컷 및 암컷 Sprague Dawley(CD® IGS) 래트 (Charles River Laboratories)였다. 래트를 투약 후 5, 15, 30분 및 1, 4, 8 및 24시간 시점에서 7번 연속 채혈했다. 리튬 헤파린 마이크로용기에 꼬리 정맥으로부터 전혈 샘플(300 μl)을 채혈해 넣고, 원심분리하여 혈장으로 가공한 다음, 혈장을 분석시까지 -70°C에서 냉동 저장했다. 아세트아미노펜 함량에 대한 혈장 분석 결과를 도 3 및 표 1에 나타낸다.

표 1

래트에 화합물 (II-A)의 정맥내 투여 후
아세트아미노펜의 계산된 약동학적 파라미터의 요약

PK 파라미터	아세트아미노펜		화합물 (II-A)	
	평균	%CV	평균	%CV
용량 (mg/kg)	25	N.A.	25*	N.A.
반감기 (hr)	2.65	43.7	1.87	53.2
T _{max} (hr)	0.139	62.2	0.083	0.00**
C _{max} (ng/mL)	26467	22.8	26367	23.2
AUC ₀₋₈ (hr·ng/mL)	24300	33.6	19250	25.8
청소 (mL/min/kg)	19.5	40.5	23.0	27.8
V _{ss} (L/kg)	1.48	25.0	1.65	31.8

*: 25mg/kg 아세트아미노펜의 몰 당량

**: 모든 값이 동일

[0273]

실시예 8: 아세트아미노펜 프로드리그의 간 보호

[0275]

마우스에 경구 투여되었을 때 화합물 (II-A)에 의해서 방출되는 1-메티오닌에 의해 제공되는 잠재적 간 보호를 평가하기 위한 연구를 수행했다. 적합한 마우스 계통을 선택하고, 급성 아세트아미노펜-유발 간 독성의 시간 과정을 결정했다. 간 독성은 간 손상의 표준 혈장 효소 마커(알라닌 트랜스아미나제(ALT) 및 아스파르테이트 트랜스아미나제(AST))를 측정하여 평가했다.

[0276]

제 1 단계는 아세트아미노펜의 경구 투여 후 급성 간 독성에 부합된 징후를 나타낸 마우스 계통을 확인하기 위한 것이었다. 스위스 알비노 마우스와 C57BL6 마우스를 연구했으며, C57BL6 계통을 선택했다. 다음에, 급성 아세트아미노펜-유발 간 독성의 시간 과정을 250mg/kg으로 아세트아미노펜을 투약하고, 8, 12 및 24시간에서 혈장 샘플을 수집하여 결정했다. ALT와 AST 수준의 분명한 증가가 12시간 시점에서 모든 마우스에서 관찰되었다. 결국 이 시점을 모든 후속 연구에서 사용하였다. 다음에, 최소 유효 아세트아미노펜 용량 수준을 결정했다. C57BL6 수컷 마우스를 하룻밤 금식시키고, 170 및 365mg/kg의 용량 수준으로 아세트아미노펜을 경구 투약하고, 투약 후 12시간에서 채혈했다. 두 용량 수준이 모두 ALT와 AST 수준의 뚜렷한 상승을 야기했으므로, 170mg/kg 아세트아미노펜을 후속 연구를 위해 선택했다.

[0277]

1-메티오닌(167mg/kg)의 등몰 용량이 아세트아미노펜-유발 간 독성을 방지한다는 증거를 제공하기 위해서, 1-메티오닌과 아세트아미노펜의 등몰 용량을 병용하여 투여했다. 경구 1-메티오닌은 혈청 AST와 ALT 수준에 영향을 미치지 않았지만, 1-메티오닌의 등몰 용량의 병용-투여는 아세트아미노펜-처치된 동물에서 AST와 ALT 증가를 상당히 감소시킨 것으로 관찰되었다.

[0278]

마지막으로, 아세트아미노펜 및 화합물 (II-A)의 등몰 동량 수준의 간 독성 효과를 비교했다. 이 연구에서는 170mg/kg 아세트아미노펜이 간 독성인 것으로 판명되었는데, 이때 AST 수준은 모든 처치된 마우스에서 증가했으며, ALT 수준은 83%에서 상승했다. 반대로, 등몰 용량 수준의 화합물 (II-A)(357.07mg/kg)의 경구 투여는 아세트아미노펜-처치된 AST 및 ALT 수준에 비해 상당히 낮은 평균 AST 및 ALT 수준을 나타냈다. 이들 데이터를 도 4에 그래프로 나타낸다.

[0279]

화합물 (II-A) 투여 후 아세트아미노펜에 대한 전신 노출이 아세트아미노펜 만에 의해서 제공되는 것과 비슷했다는 것을 확인하기 위해서, 수컷 C57BL6 마우스 (8-12주령)에 화합물 (II-A)(357mg/kg) 또는 아세트아미노펜 (170mg/kg)의 등몰 용량을 경구 제공했다. 이들 데이터를 도 5에 그래프로 나타내며, 계산된 약동학적 파라미터를 표 2에 나타낸다.

표 2

마우스에 화합물 (II-A) 및 아세트아미노펜의 경구 투여 후
아세트아미노펜의 계산된 약동학적 파라미터

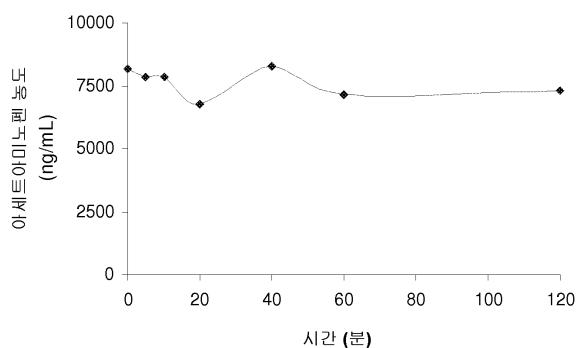
PK 파라미터	아세트아미노펜	화합물 (II-A)
용량	170 mg/kg	365.67 mg/kg*
T _{max} (hr)	0.167	0.167
C _{max} (ng/mL)	99746.84	90050.51
k _{el} (1/hr)	1.66	1.27
t _{1/2} (hr)	0.42	0.55
AUC ₀₋₈ (hr•ng/mL)	46016.73	40528.35
MRT (hr)	0.48	0.49

*: 물 당량 용량

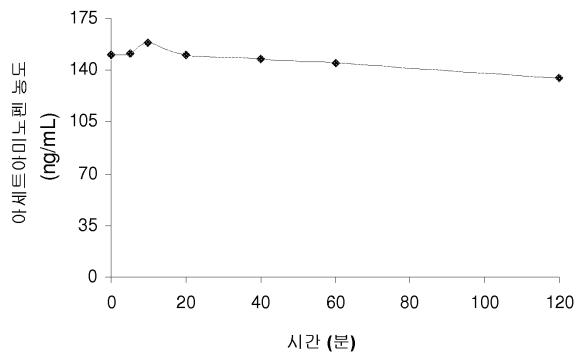
[0280]

도면

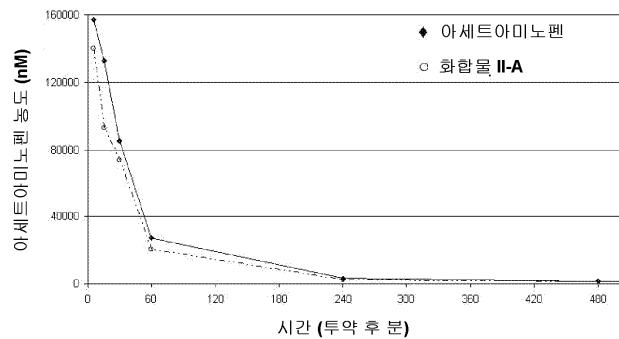
도면1



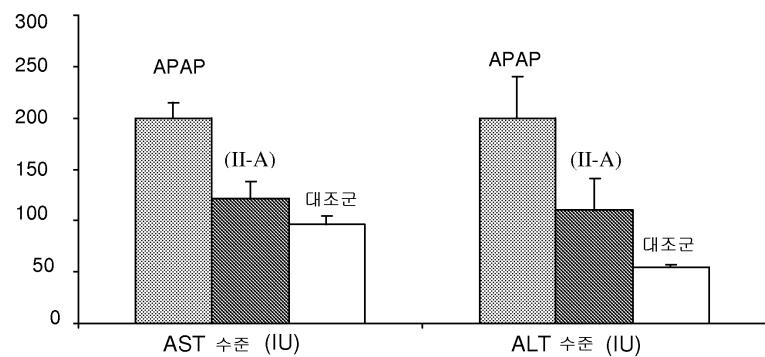
도면2



도면3



도면4



도면5

