



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년08월30일

(11) 등록번호 10-2016305

(24) 등록일자 2019년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/485 (2006.01) A61K 31/75 (2006.01)

A61K 31/785 (2006.01) A61P 29/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7015187

(22) 출원일자(국제) 2012년11월06일

심사청구일자 2017년11월03일

(85) 번역문제출일자 2014년06월03일

(65) 공개번호 10-2014-0089577

(43) 공개일자 2014년07월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2012/063725

(87) 국제공개번호 WO 2013/070617

국제공개일자 2013년05월16일

(30) 우선권주장

61/556,693 2011년11월07일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

JP2009535409 A\*

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 13 항

(73) 특허권자

넥타르 테라퓨틱스

미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미  
선 베이 불러바드 455 스위트 100

(72) 발명자

라일리 티모시 에이

미국 94502 캘리포니아주 엘러미다 노팅햄 드라이  
브 146

파이퍼 워르겐 더블유

미국 94038 캘리포니아주 모스 비치 펄 애비뉴  
1077

구르사하니 헤마

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 크리소폴리  
스 드라이브 833

(74) 대리인

특허법인코리아나

심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제 화합물의 조성물, 투여형 및 공동 투여

**(57) 요 약**

본 발명은 대체적으로 오피오이드 작용제 화합물과 진통제 화합물의 공동 투여에 관한 것이다. 뿐만 아니라, 본 발명은 무엇보다도 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제 화합물을 공동 투여하기 위한 투여형, 오피오이드 작용제 화합물과 진통제 화합물, 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제 화합물을 포함하는 조성물, 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제 화합물을 포함하는 투여형 등을 투여하는 방법에 관한 것이다.

(56) 선행기술조사문현  
KR1020090118952 A\*  
US20110159048 A1  
EP2022778 A  
WO2008057579 A1  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

---

## 명세서

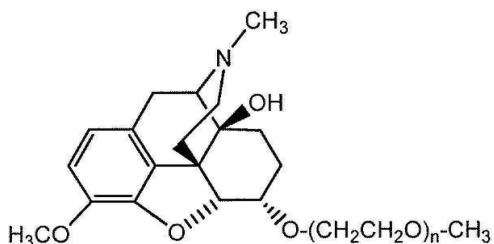
### 청구범위

#### 청구항 1

환자에서의 통증을 치료하기 위한 약학 조성물로서, 하기를 포함하는 약학 조성물:

디클로페낙; 및

하기 구조 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 갖는 오피오이드 작용제 화합물:



[식 중, n은 1 내지 10의 정수임].

#### 청구항 2

제1항에 있어서,

n은 2 내지 10의 정수인 약학 조성물.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

제1항에 있어서, n은 2인 약학 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, n은 3인 약학 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, n은 4인 약학 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, n은 5인 약학 조성물.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, n은 6인 약학 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, n은 7인 약학 조성물.

#### 청구항 11

제1항에 있어서, n은 8인 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, n은 9인 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, n은 10인 약학 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항에 있어서, 단위 투여형의 형태인 약학 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제를 1개 이상 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

### 발명의 설명

#### 기술 분야

- [0001] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)에 따라서 2011년 11월 7일에 출원한 미국 출원 일련 번호 제61/556,693호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이의 개시 내용은 참조로 포함되어 있다.
- [0002] 본 출원은, 대체적으로 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제의 공동 투여에 관한 것이다. 뿐만 아니라, 본 발명은 무엇보다도 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제를 공동 투여하기 위한 투여형, 오피오이드 작용제 화합물과 진통제, 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제를 포함하는 조성물, 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제를 포함하는 투여형 등을 투여하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

- [0003] 뮤 오피오이드 수용체를 표적화하는 오피오이드 작용제는 종종 제2의 진통제, 예를 들어 해열제 및/또는 비스테로이드계 소염 약물(NSAID)과 함께 투여된다. 몇몇 경우에 있어서, 이와 같은 공동 투여가 통증을 치료하는데 사용되는 경우 부가 효과가 생기고, 몇몇 경우에는 상승 효과가 생기는 것으로 여겨진다. FDA 승인을 받은 복합약의 예로서는, 퍼코셋(PERCOSET)<sup>®</sup>(옥시코돈/아세트아미노펜) 및 비코딘(VICODIN)<sup>®</sup>(하이드로코돈/아세트아미노펜)을 포함한다. 개선된 진통 효과로 인하여, 이와 같은 복합약들은 환자에게 투여되는 오피오이드의 양을 줄이는 방식으로 투약될 수 있다(“오피오이드 절약(opioid sparing)”). 따라서, 복합약들은 중독성이 큰 오피오이드의 남용 잠재성을 줄여주는 잠재적인 수단을 제공한다. 뿐만 아니라 복합약들은 또한 오피오이드에 의해 유발되는 기타 다른 부작용들도 경감시킬 수 있다.
- [0004] 환자에 투여되는 오피오이드의 양을 줄이기 위한 조치가 행하여지고 있긴 하지만, 미국 내에서 오피오이드의 남용은 급속하게 확산되어 가고 있다. FDA Consumer Health Information, FDA Acts to Reduce Harm from Opioid Drugs, April 2011. FDA는 2007년 3천 3백만명 초파의 미국인들이 오피오이드를 오용하였다고 추산하였는데, 이는 5년 이전의 2천 9백만명으로부터 증가한 수이다. 미국 정부는 교육과 모니터링 프로그램을 통해 급속한 확산에 대처할 계획이지만, 이와 같은 전략은 문제의 핵심(오피오이드 화합물들의 근본적인 중독성)에 충분히 대처하지 못할 수도 있다.

- [0005] 오피오이드의 근본적인 중독성에 대처하는 한 가지 가능한 방법으로서는, 오피오이드가 중추 신경계에 도입되는 속도를 줄이는 것이다. 이를 위하여 임의의 오피오이드 작용제 화합물들이 제조되고 있으며, 오피오이드가 중추 신경계에 도입되는 속도를 줄이는 것으로 여겨진다. 미국 특허 출원 공개 제2010/0048602호, 국제 특허 출원 공개 WO 제2008/112288호, 국제 특허 출원 공개 WO 제2010/033195호, 미국 특허 출원 공개 제2011/0237614호, 국제 특허 출원 공개 WO 제2011/011543호, 미국 특허 출원 공개 제2012/0184581호, 국제 특허 출원 공개 WO 제2011/088140호 및 미국 특허 출원 제13/521,556호. 결과적으로 남용 잠재성을 비롯한 CNS 부작용들은 이와 같은 오피오이드 작용제 화합물을 투여함으로써 감소될 수 있을 것으로 여겨진다. 이러한 화합물들은 오피오이드와 연관된 CNS 부작용들 중 일부에 대처하는 것으로 여겨지지만, 지연적인 부작용들(예를 들어, 변비)이 발생할 잠재성이 여전히 존재할 수 있다. 본원에 개시된 조합들은 오피오이드와 연관된 부작용들뿐만 아니라 진통제 화합물들과 연관된 부작용들에 대처하는데에도 유용할 수 있다.

- [0006] 그러므로 오피오이드와 오피오이드 작용제 화합물의 잠재적 부작용 프로필을 더 최소화할 필요가 존재한다. 본 발명은 당업계의 이러한 필요성 및 기타 다른 필요성에 대처한다.

#### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

#### 과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물과 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물

이 제공된다.

[0008] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물이 제공되며,

OPPIOID—X—POLY

[0010] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, POLY는 수용성 올리고머이다.

[0011] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물이 제공되며,

OPPIOID—X—(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>—Y

[0013] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, n은 1 내지 10의 정수이고, Y는 수소, 말단 캡핑기(end capping group) 및 보호기로부터 선택된다.

[0014] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물의 단위 투여형이 제공된다.

[0015] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물의 단위 투여형이 제공되며,

OPPIOID—X—POLY

[0017] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, n은 1 내지 10의 정수이다.

[0018] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0019] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법이 제공되며,

OPPIOID—X—POLY

[0021] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, POLY는 수용성 올리고머이다.

[0022] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물의 단위 투여형을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0023] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 1개 이상의 진통제 화합물을 포함하는 조성물의 단위 투여형을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법이 제공되며,

OPPIOID—X—POLY

[0025] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, POLY는 수용성 올리고머이다.

[0026] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물 및 1개 이상의 진통제 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법이 제공된다.

[0027] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 1개 이상의 진통제 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 통증을 치료하는 방법이 제공되며,

OPPIOID—X—POLY

[0029] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, POLY는 수용성 올리고머이다.

[0030] 본 발명의 이러한 목적들, 양태들, 구체예들 및 특징들, 그리고 기타 다른 목적들, 양태들, 구체예들 및 특징들은 본 발명의 상세한 설명과 함께 이해될 때 더 완전히 명백하게 될 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0031] 도 1은 실시예 7에 기술된 바와 같이, 임의의 오피오이드 작용제 화합물과 진통제에 대한 투여량 반응 곡선들을 나타낸다.

도 2는 실시예 7에 기술된 바와 같이, 임의의 오피오이드 작용제 화합물과 진통제의 조합에 대한 아세트산 몸부림 분석법(writhing assay)의 결과를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0032] 본 발명을 설명하고 청구항에 있어서, 하기의 용어가 후술되는 정의에 따라 사용될 것이다.

[0033] 용어 “오피오이드 약물” 및 “오피오이드 작용제”는 본 명세서에서 전형적으로 분자량이 약 1000달톤 미만(전형적으로 500달톤 미만)이고, 뮤, 엘타 및/또는 카파 작용제로서 어느 정도의 활성을 갖는 유기, 무기, 또는 유기금속 화합물을 지칭하는 데 널리 사용된다. 오피오이드 작용제는 분자량이 약 1500 미만인 올리고펩티드 및 다른 생체분자들을 포함한다.

[0034] 본원에 사용된 용어 “오피오이드 작용제 화합물”은 링커를 통하여 수용성 올리고머에 결합된 오피오이드 작용제(또는 이의 잔기)(이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함함)를 말한다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 화학식 OPIOID-X-POLY를 가진다. 오피오이드 작용제 화합물의 추가 구체예들은 본원에 개시되어 있다.

[0035] 용어 “스페이서 부분(moiety)”, “결합(linkage)” 및 “링커”는 본 명세서에서 중합체 분절의 말단과 같은 상호접속 부분과 오피오이드 약물, 또는 오피오이드 약물의 친전자체 또는 친핵체를 연결하는 데 선택적으로 사용되는 원자 또는 원자들의 집합체를 말하는 데 상호교환적으로 사용된다. 링커 부분은 가수분해적으로 안정적일 수 있거나, 생리학적으로 가수분해가능한 결합 또는 효소적으로 분해가능한 결합을 포함할 수도 있다. 그 내용이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 링커 부분은 선택적으로 오피오이드 작용제 화합물(예를 들어, 링커 부분을 통하여 간접적으로 또는 직접적으로 부착될 수 있는 수용성 올리고머 및 오피오이드 작용제의 잔기를 포함하는, 제공되는 오피오이드 작용제 화합물)의 임의의 두 원소들 사이에 존재한다.

[0036] “수용성 올리고머”는 실온의 물에서 적어도 35%(중량 기준)의 가용성, 임의의 구체예에서는 70%(중량 기준) 초과, 그리고 임의의 구체예에서는 95%(중량 기준) 초과의 가용성을 나타내는 비펩티드성 올리고머를 나타낸다. 통상적으로, “수용성” 올리고머의 여과되지 않은 수성 제조물은 여과 후 동일한 용액에 의해 전달된 광의 양의 적어도 75%, 임의의 구체예에서는 적어도 95%를 전달한다. 임의의 구체예에서, 수용성 올리고머는 물에서 적어도 95%(중량 기준)의 가용성을 나타내거나 또는 물에서 완전히 가용성이다. “비펩티드성” 인 것에 관해서, 올리고머는 35%(중량 기준) 미만의 아미노산 잔기를 가질 때 비펩티드성이다.

[0037] 본원에 기술되어 있는 바와 같이, 오피오이드 작용제 화합물은 오피오이드 작용제 화합물 자체뿐만 아니라, 이 오피오이드 작용제 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이나 염 형태를 포함한다. 본원에 기술된 바와 같은 오피오이드 작용제 화합물은 충분히 산성인 기, 충분히 염기성인 기 또는 이러한 작용기 둘 다를 가질 수 있으므로, 따라서 다수의 무기 염기들과, 무기 및 유기 산들 중 임의의 것과 반응하여 염을 형성한다. 산 부가염을 형성하는데 통상적으로 사용되는 산으로서는 무기산, 예를 들어 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등과, 유기산, 예를 들어 p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, p-브로모페닐-설폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 등이 있다. 이와 같은 염의 예로서는 황산염, 피로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 일수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 피로인산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 아세트산염, 프로피온산염, 데카논산염, 카프릴산염, 아크릴산염, 포름산염, 이소부티르산염, 카프론산염, 헵타논산염, 프로피올산염, 옥살산염, 말론산염, 숙신산염, 수베르산염, 세바스산염, 푸마르산염, 말레산염, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조산염, 클로로벤조산염, 메틸벤조산염, 디니트로벤조산염, 하이드록시벤조산염, 메톡시벤조산염, 프탈산염, 설폰산염, 자일렌설폰산염, 페닐아세트산염, 페닐프로피온산염, 페닐부티르산염, 시트르산염, 락트산염, 감마-하이드록시부티르산염, 글리콜산염, 타르타르산염, 메탄설폰산염, 프로

판설폰산염, 세론산 나프탈렌-1, 세론산 나프탈렌-2, 만델산염 등을 포함한다.

[0038] 염기 부가 염은 무기 염기로부터 유래되는 것들, 예를 들어 암모늄 또는 알칼리 또는 알칼리토금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등을 포함한다. 따라서 본 발명의 염을 제조하는데 유용한 이와 같은 염기들로서는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 탄산칼륨 등을 포함한다.

[0039] 용어 "단량체", "단량체 하위단위(monomeric subunit)" 및 "단량체 단위(monomeric unit)"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 중합체 또는 올리고머의 기본 구조 단위 중 하나를 지칭한다. 단일 올리고머(homo-oligomer)의 경우, 단일 반복 구조 단위가 올리고머를 형성한다. 공올리고머(co-oligomer)의 경우, 둘 이상의 구조 단위가 (패턴으로 또는 랜덤하게) 반복되어 올리고머를 형성한다. 임의의 구체예에서 본 발명에 관련하여 사용되는 올리고머는 단일 올리고머이다. 통상적으로, 수용성 올리고머는, 연속적으로 부착되어 단량체 사슬을 형성하는 하나 이상의 단량체를 포함한다. 이러한 올리고머는 단일 단량체 유형으로부터 형성될 수 있거나(즉, 단일 올리고머임), 또는 2가지 또는 3가지의 단량체 유형으로부터 형성될 수 있다(즉, 공올리고머임).

[0040] 본원에 사용된 구조 ---는 단일 결합이나 이중 결합으로부터 선택될 수 있는 결합을 나타낸다. 즉 실선은 결합을 나타내고, 점선은 선택적인 결합을 나타낸다. 선택적인 결합이 존재하지 않을 때, 그 결과는 단일 결합이다. 선택적인 결합이 존재할 때, 그 결과는 이중 결합이다.

[0041] "올리고머"는 약 2개 내지 약 50개의 단량체, 임의의 구체예에서는 약 2개 내지 약 30개의 단량체를 갖는 분자이다. 올리고머의 구조는 다양할 수 있다. 본 발명에 사용되는 특정 올리고머는 하기에 보다 상세히 설명될, 선형, 분지형, 또는 포크형(forked)과 같은 다양한 기하형상을 갖는 것들을 포함한다.

[0042] 본 명세서에 사용될 때, "PEG" 또는 "폴리에틸렌 글리콜"은 임의의 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함하는 것으로 의미된다. 달리 지시되지 않는 한, "PEG 올리고머"(올리고에틸렌 글리콜이라고도 불림)는 실질적으로 모든 (그리고 임의의 구체예에서는 모든) 단량체 하위단위가 에틸렌 옥사이드 하위단위인 것이다. 그러나 이 올리고머는, 예를 들어 접합을 위하여, 구별되는 말단 캡핑 부분(end capping moiety) 또는 작용기를 함유할 수 있다. 통상적으로, 본 발명에 사용되는 PEG 올리고머는 예를 들어 합성 변환 동안 말단 산소(들)가 치환되어 있는지의 여부에 따라 2개의 하기 구조 중 하나를 포함할 것이다:  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-$  또는  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{n-1}\text{CH}_2\text{CH}_2-$ . PEG 올리고머에 있어서, "n"은 약 2부터 50까지, 임의의 구체예에서는 약 2부터 약 30까지 다양하며, 전체 PEG의 말단기 및 구조는 변할 수 있다. PEG가, 예를 들어 오피오아이드 작용제에의 결합을 위하여 작용기 A를 추가로 포함할 때, 이러한 작용기는 PEG 올리고머에 공유 부착될 때 (i) 산소-산소 결합(-O-O-, 퍼옥사이드 결합), 또는 (ii) 질소-산소 결합(N-O, O-N)의 형성으로 이어지지 않는다.

[0043] "말단 캡핑 기"는 일반적으로 PEG 올리고머의 말단 산소에 부착되는 비반응성 탄소 함유 기이다. 예시적인 말단 캡핑 기에는  $\text{C}_{1-5}$  알킬 기, 예를 들어 메틸, 에틸 및 벤질뿐만 아니라, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로, 헤테로사이클로 등도 포함된다. 임의의 구체예에서, 캡핑 기는 상대적으로 낮은 분자량을 가지며, 예를 들어 메틸 또는 에틸이다. 말단 캡핑 기는 또한 검출가능한 표지(label)를 포함할 수 있다. 그러한 표지에는 제한 없이, 형광체(fluorescer), 화학발광제(chemiluminescer), 효소 표지화에 사용되는 부분, 비색분석 표지(예를 들어, 염료), 금속 이온, 및 방사성 부분 등을 포함한다.

[0044] 올리고머의 기하형상 또는 전체 구조와 관련하여 "분지형"은 분지점(branch point)으로부터 연장되는 구별되는 "팔(arm)"을 나타내는 둘 이상의 중합체를 갖는 올리고머를 지칭한다.

[0045] 올리고머의 기하형상 또는 전체 구조와 관련하여 "포크형"은 분지점으로부터 연장되는 둘 이상의 작용기(통상적으로는 하나 이상의 원자)를 갖는 올리고머를 지칭한다.

[0046] "분지점"은 올리고머가 선형 구조로부터 분지하거나 갈라져(fork) 하나 이상의 추가의 팔로 되는, 하나 이상의 원자를 포함하는 분기점(bifurcation point)을 지칭한다.

[0047] 용어 "반응성" 또는 "활성화된"은 유기 합성의 종래의 조건 하에서 용이하게 또는 현실적인 속도로 반응하는 작용기를 지칭한다. 이는 반응하지 않거나 또는 반응하기 위해서 강한 촉매 또는 비현실적인 반응 조건을 필요로 하는 기(즉, "비반응성" 또는 "불활성" 기)와 대조적이다.

[0048] 반응 혼합물 내의 분자 상에 존재하는 작용기와 관련하여 "용이하게 반응하지 않는"은 반응 혼합물에서 원하는 반응을 생성하기에 효과적인 조건 하에서 그 기가 대체로 온전하게 유지됨을 나타낸다.

[0049] "보호기"는 소정의 반응 조건 하에서 분자 내의 특정한 화학적으로 반응성인 작용기의 반응을 방지하거나 차단

하는 부분이다. 이 보호기는 보호되는 화학적으로 반응성인 기의 유형뿐만 아니라 이용되는 반응 조건 및 분자 내의 추가의 반응성 기 또는 보호기의 존재에 따라서도 달라질 것이다. 보호될 수 있는 작용기는, 예로서, 카르복실산 기, 아미노 기, 하이드록실 기, 티올 기, 카르보닐 기 등을 포함한다. 카르복실산의 대표적인 보호기는 에스테르(예를 들어, *p*-메톡시벤질 에스테르), 아미드 및 히드라지드를; 아미노 기에 대해서는, 카르바메이트(예를 들어, *tert*-부톡시카르보닐) 및 아미드를; 하이드록실 기에 대해서는, 에테르 및 에스테르를; 티올 기에 대해서는, 티오에테르 및 티오에스테르를; 카르보닐 기에 대해서는, 아세탈 및 케탈 등을 포함한다. 그러한 보호기는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어 문헌[T.W. Greene and G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999] 및 거기에 인용된 참조문헌에 기재되어 있다.

[0050] "보호된 형태"의 작용기는 보호기를 갖는 작용기를 지칭한다. 본 명세서에 사용될 때, 용어 "작용기" 또는 그의 임의의 동의어는 그의 보호된 형태를 포함한다.

[0051] "생리학적으로 절단가능한" 결합은 가수분해가능한 결합 또는 효소적으로 분해가능한 결합이다. "가수분해가능한" 또는 "분해가능한" 결합은 통상의 생리학적 조건 하에서 물과 반응하는(즉, 가수분해되는) 상대적으로 불안정한 결합이다. 결합이 통상의 생리학적 조건 하에서 물에서 가수분해되려는 경향은 2개의 중심 원자를 연결시키는 결합의 일반적 유형뿐만 아니라 이를 중심 원자에 부착된 치환기에도 좌우될 수 있다. 그러한 결합은 일반적으로 당업자에 의해 인식가능하다. 적절한 가수분해적으로 불안정하거나 약한 결합은 카르복실레이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르토에스테르, 웨티드, 올리고뉴클레오티드, 티오에스테르, 및 카르보네이트를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0052] "효소적으로 분해가능한 결합"은 통상의 생리학적 조건 하에서 하나 이상의 효소에 의해 분해에 처해지게 되는 결합을 의미한다.

[0053] 예를 들어, 수용성 올리고머에 방출가능하게 부착된 오피오이드 약물과 관련하여 "방출가능하게 부착된"은 본 명세서에 개시된 생리학적으로 절단가능한 또는 분해가능한(효소적인 것을 포함함) 결합을 포함하는 링커를 통하여 공유 부착된 오피오이드 약물을 지칭하며, 여기서 (예를 들어, 가수분해에 의해) 분해시, 오피오이드 약물이 방출된다. 이렇게 해서 방출된 오피오이드 약물은 통상적으로 비개질된 오피오이드 작용제에 상응할 것이며, 또는 이는 약간 변경되어, 예를 들어 약 8개의 원자의 짧은 유기 태그를 가질 수 있는데, 이 유기 태그는 예를 들어 통상적으로 오피오이드 작용제 화합물에 곧바로 인접하지 않은 수용성 올리고머 링커의 일부의 절단으로부터 생성된다. 임의의 구체예에서, 비개질된 오피오이드 약물이 방출된다.

[0054] "안정적인" 결합(linkage 또는 bond)은 통상의 생리학적 조건 하에서 연장된 시간에 걸쳐 임의의 상당한 정도로 물에 사실상 안정한, 즉 가수분해를 겪지 않는 화학 부분 또는 결합, 통상적으로는 공유 결합을 지칭한다. 가수분해적으로 안정한 결합의 예는 (예를 들어, 지방족 사슬 내의) 탄소-탄소 결합, 에테르, 아미드, 우레탄, 아민 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 일반적으로, 안정한 결합은 통상의 생리학적 조건 하에서 하루당 약 1 내지 2% 미만의 가수분해 속도를 나타내는 것이다. 대표적인 화학 결합의 가수분해 속도는 대부분의 표준 화학 교재에서 찾아볼 수 있다.

[0055] 주어진 조성물 내의 올리고머의 컨시스턴시에 대한 설명과 관련하여, "실질적으로" 또는 "본질적으로"는 거의 전적으로 또는 완전히, 예를 들어 어떤 주어진 양의 95% 이상, 임의의 구체예에서는 97% 이상, 임의의 구체예에서는 98% 이상, 임의의 구체예에서는 99% 이상, 임의의 구체예에서는 99.9% 이상을 의미한다.

[0056] "단분산"은 조성물 내의 올리고머의 사실상 전부가 크로마토그래피 또는 질량 분석법에 의해 측정될 때, 명확한 단일 분자량 및 규정된 수의 단량체를 갖는 올리고머 조성물을 지칭한다. 단분산 올리고머 조성물은 어떤 의미에서 순수한데, 즉, 몇몇 상이한 수의 단량체들(즉, 세 이상의 상이한 올리고머 크기를 갖는 올리고머 조성물)보다는 단 하나의 규정가능한 수의 단량체를 갖는 분자를 사실상 포함한다. 임의의 구체예에서, 단분산 올리고머 조성물은 MW/Mn 값이 1.0005 이하, 그리고 임의의 구체예에서는, MW/Mn 값이 1.0000이다. 더 나아가, 단분산 오피오이드 작용제 화합물로 구성된 조성물은 조성물 내의 모든 오피오이드 작용제 화합물의 실질적으로 모든 올리고머가 분포라기보다는 (정수로서의) 단 하나의 규정가능한 수의 단량체를 가지며, 올리고머가 오피오이드 작용제의 잔기에 부착되지 않았다면, MW/Mn 값이 1.0005, 그리고 임의의 구체예에서는 MW/Mn 값이 1.0000이 될 것임을 의미한다. 그러나, 단분산 오피오이드 작용제 화합물로 구성된 조성물은 용매, 시약, 부형제 등과 같은 하나 이상의 추가적인 물질을 포함할 수 있다.

[0057] 올리고머 조성물과 관련하여 "이봉성(bimodal)"은 조성물 내의 사실상 모든 올리고머가 분포라기보다는 단량체의 (정수로서의) 2개의 규정가능하고 상이한 수 중 하나를 가지며, 그의 분자량 분포가 수분율(number

fraction) 대 분자량으로서 그려질 때, 2개의 분리된 식별가능한 피크로서 나타나는 올리고머 조성물을 지칭한다. 임의의 구체예에서, 본 명세서에 개시된 이봉성 올리고머 조성물의 경우, 각각의 피크는 그의 평균 주위에서 대략적으로 대칭이지만, 2개의 피크의 크기는 상이할 수 있다. 이상적으로는, 이봉성 분포 내의 각각의 피크의 다분산 지수  $M_w/M_n$ 은, 1.01 이하, 임의의 구체예에서는 1.001 이하, 그리고 임의의 구체예에서는 1.0005 이하, 그리고 임의의 구체예에서는  $MW/Mn$  값은 1.0000이다. 더 나아가, 이봉성 오피오이드 작용제 화합물로 구성된 조성물은 조성물 내의 모든 오피오이드 작용제 화합물의 실질적으로 모든 올리고머가 큰 분포라기보다는 단량체의 (정수로서의) 2개의 규정가능하고 상이한 수 중 하나를 가지며, 올리고머가 오피오이드 작용제의 잔기에 부착되지 않았다면,  $MW/Mn$  값이 1.01 이하, 임의의 구체예에서는 1.001 이하, 그리고 임의의 구체예에서는 1.0005 이하, 그리고 임의의 구체예에서는  $MW/Mn$  값이 1.0000이 될 것임을 의미한다. 그러나, 이봉성 오피오이드 작용제 화합물로 이루어진 조성물은 용매, 시약, 부형제 등과 같은 하나 이상의 추가적인 물질을 포함할 수 있다.

[0058]

"생체막"은, 통상적으로, 적어도 약간의 외래 실체 또는 아니면 바람직하지 않은 물질에 대한 장벽으로서의 역할을 하는 특수화된 세포 또는 조직으로 만들어진 임의의 막이다. 본 명세서에 사용될 때, "생체막"은 생리학적 보호 장벽과 관련된 막들을 포함하며, 이러한 막은, 예를 들어 혈액-뇌 장벽(BBB); 혈액-뇌척수액 장벽; 혈액-태반 장벽; 혈액-젖 장벽; 혈액-고환 장벽; 및 질점막, 요도 점막, 항문 점막, 볼점막, 설하 점막, 직장 점막 등을 포함한 점막 장벽을 포함한다. 소정의 내용에서, 용어 "생체막"은 중간 위장관(예를 들어, 위 및 소장)과 관련된 막들은 포함하지 않는다. 예를 들어, 일부 경우에, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 경우 혈액-뇌 장벽의 횡단에 대하여 제한된 능력을 갖는 것이 바람직할 수 있지만, 그럼에도 여전히 동일한 화합물이 중간 위장관을 횡단하는 것이 바람직할 수 있다.

[0059]

본 명세서에 사용될 때, "생체막 횡단 속도(crossing rate)"는 생체막(예를 들어, 혈액-뇌 장벽과 관련된 막)을 횡단하는 화합물의 능력의 척도를 제공한다. 임의의 주어진 생체막을 횡단하는 문자의 수송을 평가하기 위해서 다양한 방법이 사용될 수 있다. 임의의 주어진 생체 장벽(예를 들어, 혈액-뇌척수액 장벽, 혈액-태반 장벽, 혈액-젖 장벽, 장관 장벽 등)과 관련된 생체막 횡단 속도를 평가하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 본 명세서 및/또는 관련 문헌에 기재되어 있고/있거나 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0060]

"알킬"은 통상적으로 길이가 약 1개 내지 20개 원자의 범위인 탄화수소 사슬을 말한다. 이와 같은 탄화수소 사슬은 포화된 것이 바람직하나, 반드시 그래야 하는 것은 아니며, 분지쇄 또는 직쇄일 수 있다. 임의의 구체예에서, 탄화수소 사슬은 직쇄이다. 예시적인 알킬기로서는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 2-메틸부틸, 2-에틸프로필 및 3-메틸펜틸 등을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 "알킬"에는 3개 이상의 탄소 원자가 관련된 사이클로알킬이 포함된다. 임의의 구체예에서, 알킬에는 직쇄 및 사이클릭 알킬 부, 예를 들어 사이클로부틸메틸 및 사이클로프로필메틸 등이 포함된다. 알케닐" 기는 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2개 내지 20개의 탄소 원자의 알킬이다.

[0061]

용어 "치환된 알킬" 또는 "치환된  $C_{q-r}$  알킬"(여기서, q 및 r은 알킬 기에 포함된 탄소 원자수의 범위를 나타내는 정수임)은 1, 2 또는 3개의 할로(예를 들어, F, Cl, Br, I), 트리플루오로메틸, 하이드록시,  $C_{1-7}$  알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸 등),  $C_{1-7}$  알콕시,  $C_{1-7}$  아실옥시,  $C_{3-7}$  복소환식, 아미노, 페녹시, 니트로, 카르복시, 아실, 시아노로 치환된 알킬 기를 나타낸다. 치환된 알킬 기는 동일하거나 상이한 치환기로 1, 2 또는 3회 치환될 수 있다.

[0062]

"저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 알킬 기를 지칭하며, 메틸, 에틸, n-부틸, i-부틸, t-부틸에 의해 예시되는 바와 같이, 직쇄 또는 분지형일 수 있다. "저급 알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2 내지 6개의 탄소 원자의 저급 알킬 기를 지칭한다.

[0063]

"비방해 치환기"는 문자 내에 존재할 때, 문자 내에 포함된 다른 작용기와 통상적으로 비반응성인 기들이다.

[0064]

"알콕시"는 -O-R기를 말하며, 식 중 R은 알킬 또는 치환된 알킬이고, 임의의 구체예에서는  $C_1-C_{20}$ 알킬(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 벤질 등)이며, 임의의 구체예에서는  $C_1-C_7$ 이다.

[0065]

"아실"은  $-C(O)R$ 기를 말하며, 식 중 R은 유기 라디칼이다. 임의의 구체예에서, R은 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택될 수 있다.

[0066]

"약학적으로 허용가능한 부형제" 또는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 환자에게 상당한 유해 독성학적 효과를 야기시키지 않는 것으로 인식되고, 이 성분이 결여된 조성물에 비하여 이점(예를 들어, 환자에의 투여에 더 적

당함)을 갖는 조성물을 제공하기 위하여 본 발명의 조성물 내에 포함될 수 있는 성분을 지칭한다.

[0067] 용어 "아릴"은 최대 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 기를 의미한다. 아릴 기는 페닐, 나프틸, 바이페닐, 페난트레닐, 나프타세닐 등을 포함한다. "치환된 페닐" 및 "치환된 아릴"은 할로(F, Cl, Br, I), 하이드록시, 시아노, 니트로, 알킬(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알킬), 알콕시(예를 들어, C<sub>1-6</sub> 알콕시), 벤질옥시, 카르복시, 아릴 등으로부터 선택되는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개(예를 들어, 1개 내지 2개, 1개 내지 3개 또는 1개 내지 4개의 치환기)로 치환된 페닐 기 및 아릴 기를 각각 나타낸다.

[0068] "방향족 함유 부분"은 적어도 아릴 및 선택적으로 하나 이상의 원자를 함유하는 원자들의 집합체이다. 적당한 방향족 함유 부분은 본 명세서에 설명되어 있다.

[0069] "약리학적 유효량", "생리학적 유효량" 및 "치료학적 유효량"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되어 혈류 중 또는 표적 조직 내 역치 수준의 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제를 제공하는 데 필요한, 조성물에 존재하는 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제의 양을 의미한다. 정확한 양은 다수의 인자, 예를 들어 특정 활성제, 조성물의 성분 및 물리적 특성, 의도되는 환자 집단, 환자 고려사항 등에 좌우될 것이며, 본 명세서에 제공되고 관련 문헌에서 이용가능한 정보에 기초하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0070] "2작용성" 올리고머는 2개의 작용기가 포함된, 통상적으로는 2개의 작용기가 말단에 있는 올리고머이다. 이들 작용기가 동일할 때, 이 올리고머는 동종 2작용성(homodifunctional)이라고 한다. 이들 작용기가 상이할 때, 이 올리고머는 이종 2작용성(heterobifunctional)이라고 한다.

[0071] 본 명세서에 기재된 염기성 반응물 또는 산성 반응물은 중성 형태, 하전된 형태, 그리고 이의 임의의 상응하는 염 형태를 포함한다.

[0072] 용어 "환자"는 통상적으로는 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제를 포함하는 조성물의 형태로(반드시 그러한 것은 아님), 본원에 기술된 조성물을 투여함으로써 예방 또는 치료될 수 있는 병태가 발병하였거나 또는 발병할 소인이 있는, 살아있는 유기체를 말하며, 사람과 동물 둘 다를 포함한다.

[0073] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이어서 기재되는 상황이 반드시는 아니지만 일어날 필요가 있을 수 있어, 그 기재가 그 상황이 일어나는 경우 및 그것이 일어나지 않는 경우를 포함하게 함을 의미한다.

[0074] 그 내용이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 용어 "약"이 수치 값 앞에 올 때, 그 수치 값은 언급된 수치 값 및 또한 언급된 수치 값의 ±10%를 의미하는 것으로 이해된다.

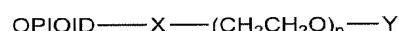
[0075] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제 화합물을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0076] 임의의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 진통제 화합물을 포함하는 조성물이 제공되며,



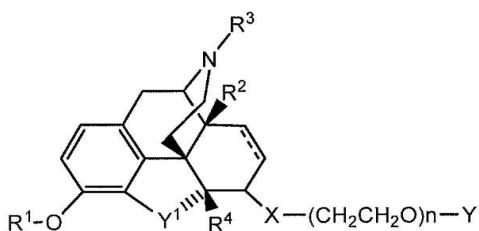
[0078] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, POLY는 수용성 올리고머이다.

[0079] 임의의 구체예에서, 하기 화학식으로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 진통제 화합물을 포함하는 조성물이 제공되며,



[0081] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제의 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, n은 2 내지 10의 정수이고, Y는 수소, 말단 캡핑기 및 보호기로부터 선택된다.

[0082] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 하기 구조와 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되며,



[0084] 상기 식 중,

[0085] R<sup>1</sup>은 수소, 아실 및 저급 알킬로부터 선택되고;

[0086] R<sup>2</sup>는 수소 및 하이드록실로부터 선택되며;

[0087] R<sup>3</sup>은 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[0088] R<sup>4</sup>는 수소이며;

[0089] “---”는 선택적인 결합을 나타내고;

[0090] Y<sup>1</sup>은 O 및 S로부터 선택되며;

[0091] X는 생리적으로 안정적인 결합이고;

[0092] n은 2 내지 10의 정수이며;

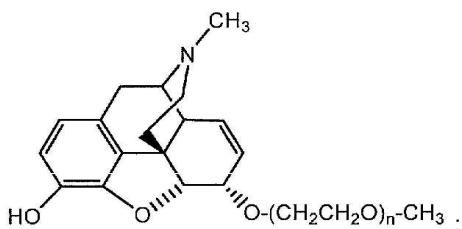
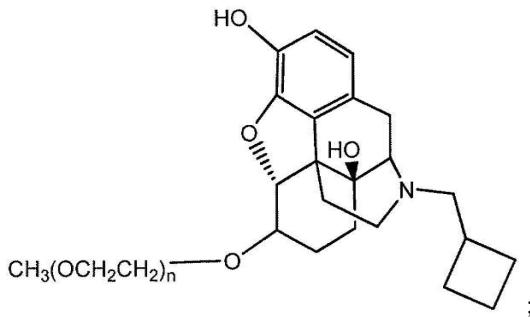
[0093] Y는 말단 캡핑기이다.

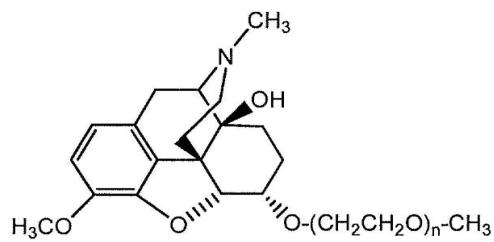
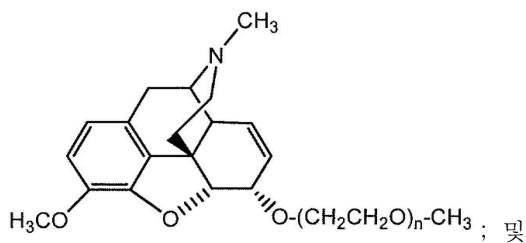
[0094] 임의의 구체예에서, R<sup>1</sup>은 수소 및 메틸로부터 선택되고; R<sup>3</sup>은 수소, 메틸 및 사이클로부틸메틸로부터 선택되며;

R<sup>4</sup>는 수소이고; Y<sup>1</sup>은 O이며; n은 2 내지 10의 정수이고; Y는 저급 알킬이다.

[0095] 임의의 구체예에서, Y는 캡핑기이다. 임의의 구체예에서, Y는 알킬기이다. 임의의 구체예에서, Y는 저급 알킬기이다. 임의의 구체예에서, Y는 메틸이다.

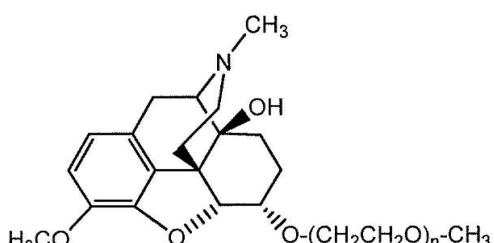
[0096] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 화합물로부터 선택되며,





[0101] 상기 식 중, n은 2 내지 10으로부터 선택되는 정수이다.

[0102] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 하기 구조와 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되며,

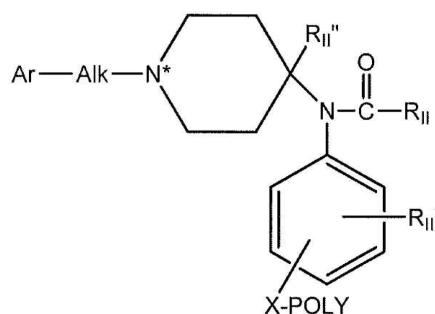


[0104] 상기 식 중, n은 2 내지 10으로부터 선택되는 정수이다.

[0105] 임의의 구체예에서, n은 2이다. 임의의 구체예에서, n은 3이다. 임의의 구체예에서, n은 4이다. 임의의 구체예에서, n은 5이다. 임의의 구체예에서, n은 6이다. 임의의 구체예에서, n은 7이다. 임의의 구체예에서, n은 8이다. 임의의 구체예에서, n은 9이다. 임의의 구체예에서, n은 10이다.

[0106] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 하기 구조와 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 구조를 가지며,

[0107] [화학식 II-Ca]



[0108]

[0109] 상기 식 중,

[0110] N\*은 질소이고;

[0111] Ar은 사이클로헥실, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 아미노페닐, 피리딜, 푸릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0112] Alk는 에틸렌 및 프로필렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0113] RII는 저급 알킬, 저급 알콕시, 디메틸아미노, 사이클로프로필, 1-피롤리딜 및 모르폴리노로 이루어진 군으로부

터 선택되며;

[0114]  $R_{II}'$ 는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0115]  $R_{II}''$ 는 수소이며;

[0116] X는 링커(예를 들어, 공유 결합 “-” 또는 1개 이상의 원자)이고;

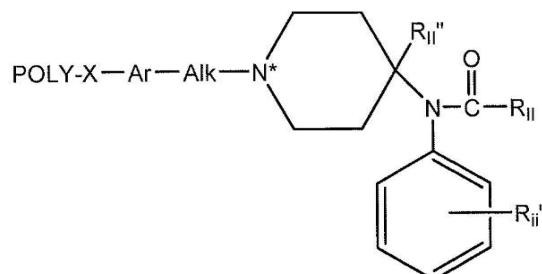
[0117] POLY는 수용성 비펩티드 올리고머이다.

[0118] 화학식 II-Ca의 화합물의 임의의 구체예에서,  $R_{II}$ 는 저급 알킬이다. 화학식 II-Ca의 화합물의 임의의 구체예에서,  $R_{II}$ 는 에틸이다. 화학식 II-Ca의 화합물의 임의의 구체예에서, Ar은 페닐이다. 화학식 II-Ca의 화합물의 임의의 구체예에서, Alk는 에틸렌이다. 화학식 II-Ca의 화합물의 임의의 구체예에서,  $R_{II}'$ 는 수소이다. 화학식 II-Ca의 화합물의 임의의 구체예에서, POLY는 알킬렌 글리콜 올리고머이다. 화학식 II-Ca의 화합물의 임의의 구체예에서, POLY는 에틸렌 글리콜 올리고머이다.

[0119] 화학식 II-Ca에 대하여, 조건에 따라서 아민들 중 하나 또는 둘, 더 통상적으로는 화학식 II-Ca 중 “\*”가 표시된 아민(“N\*”)이 양자화될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0120] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 하기 구조와 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 구조를 가지며,

[0121] [화학식 II-Cb]



[0122]

[0123] 상기 식 중,

[0124] N\*은 질소이고;

[0125] Ar은 사이클로헥실, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 아미노페닐, 피리딜, 푸릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0126] Alk는 에틸렌 및 프로필렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0127]  $R_{II}$ 는 저급 알킬, 저급 알콕시, 디메틸아미노, 사이클로프로필, 1-피롤리딜 및 모르폴리노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0128]  $R_{II}'$ 는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0129]  $R_{II}''$ 는 수소이며;

[0130] X는 링커(예를 들어, 공유 결합 “-” 또는 1개 이상의 원자)이고;

[0131] POLY는 수용성 비펩티드 올리고머이다.

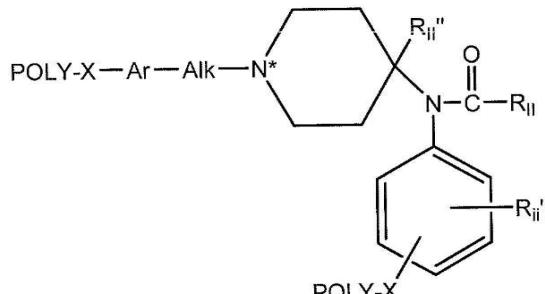
[0132] 화학식 II-Cb의 화합물의 임의의 구체예에서,  $R_{II}$ 는 저급 알킬이다. 화학식 II-Cb의 화합물의 임의의 구체예에서,  $R_{II}$ 는 에틸이다. 화학식 II-Cb의 화합물의 임의의 구체예에서, Ar은 페닐이다. 화학식 II-Cb의 화합물의 임의의 구체예에서, Alk는 에틸렌이다. 화학식 II-Cb의 화합물의 임의의 구체예에서,  $R_{II}'$ 는 수소이다. 화학식 II-Cb의 화합물의 임의의 구체예에서, POLY는 알킬렌 글리콜 올리고머이다. 화학식 II-Cb의 화합물의 임의의 구체예에서, POLY는 에틸렌 글리콜 올리고머이다.

[0133] 화학식 II-Cb에 대하여, 조건에 따라서 아민들 중 하나 또는 둘, 더 통상적으로는 화학식 II-Cb 중 “\*”가 표

시된 아민( “N\*” )이 양자화될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0134] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 하기 구조와 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 구조를 가지며,

[0135] [화학식 II-Cc]



[0136]

[0137] 상기 식 중,

[0138] N\*은 질소이고;

[0139] Ar은 사이클로헥실, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 아미노페닐, 피리딜, 푸릴 및 티에닐로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0140] Alk는 에틸렌 및 프로필렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0141] R<sub>11</sub>는 저급 알킬, 저급 알콕시, 디메틸아미노, 사이클로프로필, 1-피롤리딜 및 모르폴리노로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0142] R<sub>11</sub>'는 수소, 메틸 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0143] R<sub>11</sub>''는 수소이며;

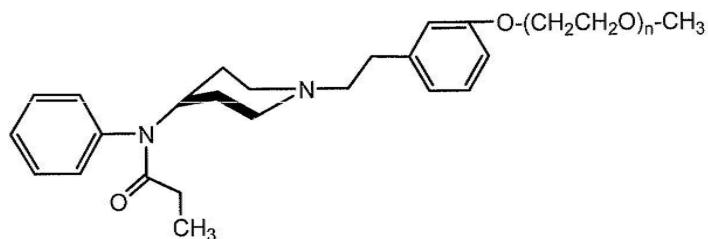
[0144] X는 각각 독립적으로 링커(예를 들어, 공유 결합 “-” 또는 1개 이상의 원자)이고;

[0145] POLY는 각각 독립적으로 수용성 비펩티드 올리고머이다.

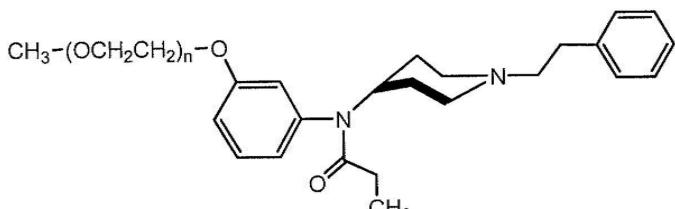
[0146] 화학식 II-Cc의 화합물의 임의의 구체예에서, R<sub>11</sub>는 저급 알킬이다. 화학식 II-Cc의 화합물의 임의의 구체예에서, R<sub>11</sub>는 에틸이다. 화학식 II-Cc의 화합물의 임의의 구체예에서, Ar은 페닐이다. 화학식 II-Cc의 화합물의 임의의 구체예에서, Alk는 에틸렌이다. 화학식 II-Cc의 화합물의 임의의 구체예에서, R<sub>11</sub>'는 수소이다. 화학식 II-Cc의 화합물의 임의의 구체예에서, POLY는 알킬렌 글리콜 올리고머이다. 화학식 II-Cc의 화합물의 임의의 구체예에서, POLY는 에틸렌 글리콜 올리고머이다.

[0147] 화학식 II-Cc에 대하여, 조건에 따라서 아민들 중 하나 또는 둘, 더 통상적으로는 화학식 II-Cc 중 “\*” 가 표시된 아민( “N\*” )이 양자화될 수 있다는 것이 이해될 것이다.

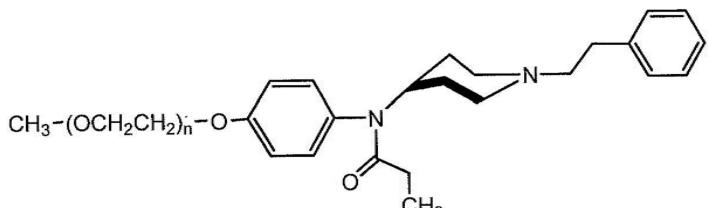
[0148] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 하기 구조와 이의 약학적으로 허용가능한 염으로부터 선택되는 구조를 가지며,



[0149]



[0150] ; 및



[0151]

[0152] 상기 식 중, “n”은 1 내지 30의 정수이다. 임의의 구체예에서, “n”은 1 내지 10의 정수이다. 임의의 구체예에서, n은 2이다. 임의의 구체예에서, n은 3이다. 임의의 구체예에서, n은 4이다. 임의의 구체예에서, n은 5이다. 임의의 구체예에서, n은 6이다. 임의의 구체예에서, n은 7이다. 임의의 구체예에서, n은 8이다. 임의의 구체예에서, n은 9이다. 임의의 구체예에서, n은 10이다.

[0153] 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 비스테로이드계 소염 약물(NSAID)이다. 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 해열제이다. 임의의 구체예에서, 하나의 진통제 화합물이 조성물 중에 존재한다.

[0154] 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 케토를락, 이부프로펜, 옥사프로진, 인도메테신, 에토돌락, 멜록시캠, 셀린닥, 디클로페낙, 플루페남산, 디푸니살, 나프록센, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜 및 아세트아미노펜으로부터 선택된다.

[0155] 임의의 구체예에서, 본 발명의 조성물은 단위 투여형의 형태를 갖는다.

[0156] 임의의 구체예에서, 본원에 개시된 조성물은 약학 투여에 적당한 것으로 이해된다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 조성물은 약학 조성물이다.

[0157] 전술된 바와 같이, 본원에 개시된 사항은 (다른 무엇보다도) 다음과 같은 화학식을 가지는 화합물들로부터 선택되는 오피오이드 작용제 화합물과 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 진통제 화합물을 포함하는 조성물(또는 조합)에 관한 것이며,

[0158] OPIOID—X—POLY

[0159] 상기 식 중, OPIOID는 오피오이드 작용제 잔기이고, X는 생리적으로 안정적인 링커이며, POLY는 수용성 올리고머이다. 오피오이드 작용제 화합물과 진통제 둘 다는 개별적으로 투여되었을 때 통증을 경감시키는 것으로 이해되며, 또한 본 발명의 조합은 통증 치료를 위해 투여될 때 부가 효과를 제공한다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 조합이 통증 치료를 위해 투여될 때 상승 효과가 발휘되는 것이 관찰될 수 있다. 즉, 본 발명의 조합의 진통 효과는, 개별 성분들이 각각 단독으로 투여될 때 발휘되는 진통 효과들을 합한 것보다 더욱 세다.

[0160] 본원에 개시된 조성물과 조합이 통증을 치료하는 능력을 당업자에게 알려진 분석법을 통해 확인될 수 있다. 임의의 분석법으로서는 산 몸부림 분석법(예를 들어 아세트산 또는 페닐퀴논 사용), 캐러기난 분석법, 완전 프로트 애쥬반트 분석법, 포르말린 발 긁기 분석법(formalin paw assay) 및 복사열 꼬리-튕기기 분석법(radiant heat tail-flick assay)을 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에 개시된 조성물과 조합은 적당한 진통제 분석법을 통해 테스트될 수 있다. 임의의 구체예에서, 각각의 오피오이드 작용제 화합물과 진통제의 여러 투여형들은 개별적으로 투여될 것이며, 또한 진통 효과를 측정하는데 적당한 분석법을 이용하여 측정될 것이다. 개별 투여 결과들을 바탕으로 하였을 때, 각각의 성분(오피오이드 작용제 화합물 및 진통제)의 적당한 투여형은 조합하여 테스트될 수 있다.

[0161] 오피오이드와 진통제의 임의의 조합은 부가 효과와 발휘 가능한 상승 효과를 제공하는 것으로 당업계에 알려져 있지만, 문헌[Zelcer et al., *Brain Research*, 1040 (2005), pp. 151-156]에는 이러한 효과들은 예측이 어려울 수 있다고 나타내고 있다. 복합 효과와 관련될 수 있는 요인들로서는, 투여된 진통제, 투여된 오피오이드, 통증의 유형 및/또는 이와 같은 조합 투여에 따른 효과를 측정할 때 사용된 구체적 통증 모델을 들 수 있다.

- [0162] 본원에 개시된 조합과 조성물은 몇 가지 치료상의 이점을 가질 것이라고 생각된다. 상기 조합은 투여량을 줄임으로써 성분들(오피오이드 작용제 화합물 및 진통제 화합물) 중 어느 하나로 인한 부작용도 줄일 수 있으므로, 조합에 대한 전체 치료 가능 시기(therapeutic window)를 개선할 수 있다. 이와 같은 조합은 또한 장기 사용시 조성물/조합의 적합성을 증가시킬 수도 있다.
- [0163] 본원에 개시된 조성물은 또한 1개 이상의 약학 부형제를 포함할 수도 있다. 예시적인 부형제로서는 탄수화물, 무기염, 항미생물 제제, 항산화제, 계면 활성제, 완충제, 산, 염기 및 이것들의 조합을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0164] 탄수화물, 예를 들어 당, 유도당, 예를 들어 알디톨, 알돈산, 에스테르화 당 및/또는 당 중합체가 부형제로서 존재할 수 있다. 구체적인 탄수화물 부형제로서는, 예를 들어 단당류, 예를 들어 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스 및 소르보스 등; 이당류, 예를 들어 락토스, 수크로스, 트레할로스 및 셀로비오스 등; 다당류, 예를 들어 라파노스, 멜레지토스, 말토덱스트린, 텍스트란 및 전분 등; 그리고 알디톨, 예를 들어 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨, 솔비톨(글루시톨), 피라노실 솔비톨 및 미오이노시톨 등을 포함한다.
- [0165] 부형제는 또한 무기염 또는 완충제, 예를 들어 시트르산, 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 질산칼륨, 제1인산나트륨, 제2인산나트륨 및 이것들의 조합을 포함할 수도 있다.
- [0166] 제조물은 또한 미생물의 생장을 예방 또는 억제하기 위한 항미생물 제제를 포함할 수도 있다. 본 발명에 적당한 항미생물 제제의 비제한적 예로서는 염화벤잘코늄, 염화벤제토늄, 벤질알코올, 염화세틸피리디늄, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸알코올, 질산페닐수은, 티미졸 및 이것들의 조합을 포함한다.
- [0167] 항산화제도 본 발명의 제조물 중에 포함될 수 있다. 항산화제는 산화를 방지함으로써 오피오이드 작용제 화합물 또는 제조물의 기타 다른 성분들(예를 들어, 진통제)의 효능이 저하되는 것을 막기 위해 사용된다. 본 발명에 사용되기 적당한 항산화제로서는, 예를 들어 팔미트산아스코르빌, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 차아인산, 모노티오글리세롤, 갈산프로필, 중아황산나트륨, 살포실산나트륨포름알데히드, 메타중아황산나트륨 및 이것들의 조합을 포함한다.
- [0168] 계면활성제가 부형제로서 존재할 수 있다. 예시적인 계면활성제로서는 폴리솔베이트, 예를 들어 “트윈 20(Tween 20)” 및 “트윈 80”, 그리고 플루로닉, 예를 들어 F68 및 F88(이것들 둘 다 뉴저지 마운트 올리브 소재, 바스프(BASF)사로부터 시판증임); 솔비탄 에스테르; 지질, 예를 들어 인지질, 예를 들어 레시틴 및 기타 다른 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민(다만, 리포좀 형태가 아닌 것이 바람직함), 지방산 및 지방 에스테르; 스테로이드, 예를 들어 콜레스테롤; 및 킬레이트화제, 예를 들어 EDTA, 아연 및 기타 다른 적당한 양이온을 포함한다.
- [0169] 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기가 제조물 중에 부형제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 산의 비제한적 예로서는 염화수소산, 아세트산, 인산, 시트르산, 말산, 락트산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 인산, 황산, 푸마르산 및 이것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 산들을 포함한다. 적당한 염기의 예로서는 수산화나트륨, 아세트산나트륨, 수산화암모늄, 수산화칼륨, 아세트산암모늄, 아세트산칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 시트르산나트륨, 포름산나트륨, 황산나트륨, 황산칼륨, 푸마르산칼륨 및 이것들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 염기를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0170] 본 발명의 조성물 중 오피오이드 작용제 화합물과 진통제의 양은 다수의 요인들에 따라서 달라질 것이지만, 상기 조성물이 단위 투여용 용기 중에 담길 때의 치료학적 유효 투여량이 최적일 것이다. 치료학적 유효 투여량은 실험, 즉 얼마만큼의 양이 임상적으로 요망되는 결과를 가져오는지 측정하기 위해 활성 성분들의 양을 늘려가면서 이 활성 성분들을 반복 투여하는 실험에 의해 결정될 수 있다. 일반적으로 각각의 성분(예를 들어, 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제)의 치료학적 유효량 범위는 약 0.001mg 내지 1000mg일 것이고, 임의의 구체예에서는 약 0.01mg 내지 약 750mg일 것이며, 임의의 구체예에서는 약 0.10mg 내지 약 500mg일 것이다.
- [0171] 본 발명의 조성물 중 임의의 개별 부형제의 양은 조성물의 구체적인 필요와 부형제의 활성에 따라서 달라질 것이다. 통상적으로 임의의 개별 부형제의 최적량은 통상의 실험, 즉 부형제를 다양한 양(소량 내지 다량)으로 함유하는 조성물을 제조하는 단계, 안정성과 기타 다른 매개 변수들을 관찰하는 단계 및 유의적인 부작용없이 최적 효능이 얻어지는 범위를 결정하는 단계를 포함하는 실험을 통해서 결정된다.
- [0172] 그러나, 일반적으로 부형제는 조성물 중에 약 1중량% 내지 약 99중량%의 양으로 존재할 것이고, 임의의 구체예에서는 조성물 중에 약 5중량% 내지 약 98중량%의 양으로 존재할 것이며, 임의의 구체예에서는 조성물 중에 약

15중량% 내지 약 95중량%의 양으로 존재할 것이고, 임의의 구체예에서는 30중량% 미만의 농도로 존재할 것이다.

[0173] 전술된 약학 부형제들과 기타 다른 부형제들, 그리고 약학 조성물에 관한 일반적 교시 내용들은 문헌 [Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19<sup>th</sup> ed., Williams & Williams, (1995)], [ "Physician's Desk Reference", 52<sup>nd</sup> ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)], 및 [Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000]에 기술되어 있다.

[0174] 본 발명의 약학 조성물은 임의의 수의 형태를 취할 수 있긴 하지만, 본 발명은 이와 같은 형태에 제한되지 않는다. 임의의 구체예에서, 제조물은 경구 투여에 적당한 형태, 예를 들어 정제, 당의정, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 트로키, 분산액, 혼탁액, 용액, 엘릭서, 시럽, 로젠지와 같은 형태를 가지지만, 기타 다른 형태, 예를 들어 경피 패치, 스프레이, 좌제 및 분말의 형태도 가질 수 있다.

[0175] 경구 투여형이 바람직한데, 그 예로서는 정제, 당의정, 캡슐, 젤라틴 캡슐, 혼탁액, 용액, 엘릭서 및 시럽을 포함하고, 다수의 과립, 비드, 분말 또는 웰릿(피포화될 수 있는 것들)을 포함할 수도 있다. 이와 같은 투여형은 제약 업계의 당업자들에게 공지되어 있으며 관련 문헌에 기술되어 있는 통상의 방법들을 이용하여 제조된다.

[0176] 예를 들어 정제 및 당의정은 표준적인 타정 방법과 장비를 사용하여 제조될 수 있다. 직접 압착 및 과립화 기술은 본원에 기술된 조성물을 함유하는 정제나 당의정을 제조하는데 바람직하다. 활성 성분들 이외에, 정제 및 당의정은 일반적으로 약학적으로 허용가능한 불활성 담체 물질, 예를 들어 결합제, 윤활제, 봉해제, 충전제, 안정화제, 계면활성제 및 착색제 등을 포함할 것이다. 결합제는 정제에 응집성(cohesive quality)을 부여함으로써 정제가 변형되지 않은채 유지되도록 만드는데 사용된다. 적당한 결합제 물질로서는 전분(옥수수 전분 및 예비 젤라틴화된 전분 포함), 젤라틴, 당(수크로스, 글루코스, 텍스트로스 및 락토스 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 와스, 천연 및 합성 고무, 예를 들어 알긴산 아카시아 나트륨, 폴리비닐파리돈, 셀룰로스 중합체(하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미세 결정질 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 하이드록시에틸 셀룰로스 등 포함), 그리고 비검(Veegum)을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 윤활제는 정제의 제조를 가속화하고, 분말의 유동성을 증가시키며, 압력이 완화될 때 입자의 캡핑(particle capping)(즉, 입자 파쇄(particle breakage))을 막는데 사용된다. 유용한 윤활제로서는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및 스테아르산이 있다. 봉해제는 정제의 봉해를 가속화하는데 사용되고, 일반적으로는 전분, 점토, 셀룰로스, 알긴, 고무 또는 가교 중합체가 이에 해당된다. 충전제는, 예를 들어 이산화실리콘, 이산화티타늄, 알루미나, 훨석, 카올린, 분말형 셀룰로스와 미세 결정질 셀룰로스와 같은 물질, 그리고 만니톨, 우레아, 수크로스, 락토스, 텍스트로스, 염화나트륨 및 솔비톨과 같은 가용성 물질을 포함한다. 당업계에 널리 알려져 있는 안정화제는, 예를 들어 산화 반응들을 포함하는 약물 분해 반응들을 억제 또는 자연시키는데 사용된다.

[0177] 임의의 구체예에서, 경구 투여형은, 본 발명의 조성물이 액체나 젤의 형태(예를 들어 젤라틴 캡슐의 경우) 또는 고체의 형태(미립자, 예를 들어 과립, 비드, 분말 또는 웰릿 포함)로 피포화될 수 있는 캡슐이다. 적당한 캡슐은 경질 및 연질 캡슐을 포함하고, 일반적으로는 젤라틴, 전분 또는 셀룰로스 물질로 제조된다. 2조각 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 젤라틴 밴드 등으로 밀봉되는 것이 바람직하다.

[0178] 본 발명에는 실질적으로 건조형(통상적으로 분말이나 케이크의 형태를 가질 수 있는 동결 건조물 또는 침전물)인 비경구 제형뿐만 아니라, 주사용으로 제조된 제형(통상적으로 액체)이 포함되며, 상기 비경구 제형의 건조형은 재구성 단계를 필요로 한다. 주사전 고체 조성물을 재구성하는데 적당한 희석제의 예로서는 주사용 정균수, 물 중 5% 텍스트로스, 인산염 완충 염수, 링거 용액, 염수, 멸균수, 탈이온수 및 이것들의 조합을 포함한다.

[0179] 몇몇 경우에 있어서, 비경구 투여용으로 제조될 조성물은 각각 멸균된 것인 비수성 용액, 혼탁액 또는 애멸전의 형태를 취할 수 있다. 비수성 용매 또는 비이를의 예로서는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 및 옥수수 오일, 젤라틴, 그리고 주사 가능한 유기 에스테르, 예를 들어 올레산에틸이 있다.

[0180] 본원에 개시된 비경구 투여용 제형은 또한 애쥬반트, 예를 들어 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수도 있다. 제형은, 멸균제 혼입, 박테리아 체류 필터(bacteria-retaining filter)를 통한 여과, 복사 또는 열을 이용하여 멸균된 상태로 제조된다.

[0181] 본 발명의 조성물은 또한 통상의 경피 패치 또는 기타 다른 경피 전달 시스템을 이용하여 피부를 통해 투여될 수도 있는데, 이 경우, 상기 조성물은 피부에 결합될 약물 전달 디바이스로서 사용되는 라미네이팅 구조 내에

담긴다. 이러한 구조에 있어서 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제는 상부가 덧댐층(backing layer)으로 덮여 있는 하나의 층, 즉 “저장소(reservoir)”에 담긴다. 라미네이팅된 구조는 하나의 저장소를 가질 수 있거나, 아니면 다수개의 저장소들을 가질 수 있다.

[0182] 본 발명의 조성물은 직장 투여용 좌제로 제형화될 수도 있다. 좌제의 경우, 오피오이드 작용제 화합물 및 진통제는 좌제 베이스 물질(예를 들어, 실온에서는 고체 상태를 유지하지만, 체온에서는 연화, 용융 또는 용해되는 부형제), 예를 들어 코코아 버터(테오브로마 오일), 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린화 젤라틴, 지방산 및 이것들의 조합과 혼합된다. 좌제는, 예를 들어 좌제 베이스 물질을 용융하여 용융물을 만드는 단계; 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제를 (상기 좌제 베이스 물질을 용융하기 전이나 후에) 혼입하는 단계; 상기 용융물을 성형틀에 붓는 단계; (예를 들어 상기 용융물을 담긴 성형틀을 실온 환경에 두어) 상기 용융물을 냉각함으로써 좌제를 성형하는 단계; 및 상기 성형틀로부터 좌제를 꺼내는 단계를 수행함으로써 제조될 수 있다(상기에 제시된 순서를 반드시 따라야 하는 것은 아님).

[0183] 본 발명은 또한 본원에 제공된 조성물을, 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제에 의한 치료에 반응성인 병태, 예를 들어 통증이 발생한 환자에 투여하는 방법도 제공한다. 상기 방법은, 일반적으로 상기 조성물을 치료학적 유효량만큼 경구 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 특히 본원에 개시된 오피오이드 작용제 화합물들 중 임의의 것과 본원에 개시된 진통제 화합물들 중 임의의 것의 조합을 포함하는 조성물을 사용하는 것을 포함한다. 기타 다른 투여 방식, 예를 들어 폐내, 비강, 협측, 직장, 설하, 경피 및 비경구 투여 방식도 고려된다. 본원에 사용된 “비경구” 투여 방식이란 용어에는, 피하, 정맥 내, 동맥 내, 복막 내, 심장 내, 초 내 및 근육 내 주사뿐만 아니라 침출 주사(infusion injection)를 포함한다.

[0184] 본 발명은 또한 본원에 제공된 오피오이드 작용제 화합물과 1개 이상의 진통제 화합물을, 이 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제에 의한 치료에 반응성인 병태, 예를 들어 통증이 발생한 환자에 투여하는 방법도 제공한다. 상기 방법은 특히 본원에 개시된 오피오이드 작용제 화합물들 중 임의의 것과 본원에 개시된 진통제 화합물들 중 임의의 것을 조합 사용하는 것을 포함한다. 이러한 방법의 경우, 임의의 구체예에 있어서, 상기 오피오이드 작용제 화합물과 1개 이상의 진통제 화합물은 동일한 조성물의 일부로서 투여되는 것이 아니다. 상기 방법은, 일반적으로 상기 오피오이드 작용제 화합물과 1개 이상의 진통제 화합물을 치료학적 유효량만큼 경구 투여하는 단계를 포함한다. 상기 화합물들 각각은 별도의 조성물로서 제공될 수 있으며, 임의의 구체예에서, 별도의 조성물은 각각 별도의 단위 투여형으로서 제공된다. 기타 다른 투여 방식, 예를 들어 폐내, 비강, 협측, 직장, 설하, 경피 및 비경구 투여 방식도 고려된다. 본원에 사용된 “비경구” 투여 방식이란 용어에는, 피하, 정맥 내, 동맥 내, 복막 내, 심장 내, 초 내 및 근육 내 주사뿐만 아니라 침출 주사도 포함된다.

[0185] 비경구 투여가 행하여지는 경우, 전술된 것들보다 크기가 약간 더욱 큰 올리고며, 즉 분자량이 약 500달톤 내지 30킬로달톤(예를 들어, 분자량이 약 500달톤, 1000달톤, 2000달톤, 2500달톤, 3000달톤, 5000달톤, 7500달톤, 10000달톤, 15000달톤, 20000달톤, 25000달톤, 30000달톤 또는 그 이상)인 올리고며(예를 들어, 중합체)를 사용할 필요가 있을 수 있다.

[0186] 투여 방법은, 구체적인 오피오이드 작용제 화합물과 진통제를 투여함으로써 치료 또는 예방될 수 있는 임의의 병태를 치료하는데 사용될 수 있다. 가장 일반적으로 본원에 제공된 조성물과 조합은 만성 통증을 관리하기 위해 투여된다. 그러므로, 본원에 개시된 방법은, 예를 들어 본원에 제공된 조성물과 조합을 투여함으로써 통증을 치료하는 방법을 포함한다. 당업자들은 특정의 오피오이드 작용제 화합물과 진통제가 효과적으로 치료할 수 있는 병태가 어느 병태인지를 이해하고 있다. 투여될 실제 투여량은 피험체의 연령, 체중 및 전체적인 건강 상태뿐만 아니라 치료될 병태의 심각성, 건강 관리 전문가의 판단, 투여될 오피오이드 작용제 화합물 그리고 진통제에 따라서 달라질 것이다. 치료학적 유효량은 당업자에게 알려져 있으며/있거나 관련 참고 논문 및 문헌에 기술되어 있다. 일반적으로 각각의 성분(예를 들어, 오피오이드 작용제 화합물 및/또는 진통제)의 치료학적 유효량은 약 0.001mg 내지 1000mg일 것이고, 임의의 구체예에서 투여량은 0.01mg 내지 750mg일 것이며, 임의의 구체예에서 투여량은 0.10mg 내지 500mg일 것이다.

[0187] 임의의 구체예에서, 본 발명의 조성물은 단위 투여형의 형태를 가지므로, 단위 투여형 내 각각의 활성 성분을 투여량만큼 1회 투여하는데 적당한 단위 투여형이 제공될 것이다. 적당한 약학 조성물과 투여형은 제약 업계 당업자들에게 공지되어 있으며, 관련 논문과 문헌, 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences: 18<sup>th</sup> Edition, Gennaro, A. R., Ed. (Mack Publishing Company; Easton, Pennsylvania; 1990)]에 기술된 통상의 방법을 통해 제조될 수 있다.

[0188] 본 발명의 조성물의 단위 투여형은, 임상의의 판단 및 환자의 요구 등에 따라서 여러 형태의 투여 스케줄로 투

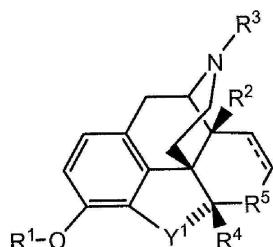
여될 수 있다. 구체적인 투여 스케줄은 당업자에게 공지되어 있을 것이거나, 또는 통상의 방법들을 이용하는 실험을 통해서 결정될 수 있다. 예시적인 투여 스케줄로서는, 1일 5회 투여, 1일 4회 투여, 1일 3회 투여, 1일 2회 투여, 1일 1회 투여, 1주일에 3회 투여, 1주일에 2회 투여, 1주일에 1회 투여, 1개월에 2회 투여, 1개월에 1회 투여 및 이 스케줄들을 임의로 조합한 스케줄을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 임상적 종점 (clinical endpoint)에 도달하면 조성물의 투여는 중지된다.

[0189] 오피오이드 작용제 분자의 공유 변형을 바탕으로 하였을 때, 본원에 개시된 조성물 및 조합 중에 존재하는 오피오이드 작용제 화합물들은 선행 기술의 오피오이드 작용제 제형들보다 개선된 것이다. 다시 말해서, 소형 물-올리고머를 함유하는 오피오이드 작용제 화합물은 약동학적 프로필이 변경되었지만, 물리적 변조(physical tampering)(임의의 대안적 전달 제형, 예를 들어 경피 패치와 연관된 신속 작용성 오피오이드 작용제의 회수 및 남용을 가능하게 함)의 위험에는 노출되지 않는다. 미국 특허 출원 공보 제2010/0048602호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2008/112288호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2010/033195호, 미국 특허 출원 공보 제2011/0237614호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/011543호, 미국 특허 출원 공보 제2012/0184581호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호 및 미국 특허 출원 제13/521,556호. 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물 자체는, 진통 효과는 비변형 오피오이드의 진통 효과와 거의 유사하게 유지하면서, 오피오이드 투여와 연관된 극도의 환각 효과는 억제하는데 유용할 수 있다. 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물들은 또한 오피오이드 사용과 연관된 CNS 부작용들을 경감시키거나 없애는 것뿐만 아니라, 이와 연관된 중독 증상 및/또는 남용 잠재성을 감소하는데에도 유용하다. 그러므로, 이와 같이 유리한 특성들과 기타 다른 유리한 특성들도 본 발명의 조성물 및 조합에 제공될 것이다.

[0190] 그러므로 OPIOID는, 뮤( $\mu$ ), 카파( $\kappa$ ) 또는 델타( $\delta$ ) 오피오이드 수용체들 또는 이 수용체들의 임의의 조합과 상호 작용하는 임의의 화합물을 비롯한 임의의 오피오이드 작용제일 수 있다. 임의의 구체예에서, 오피오이드는 뮤( $\mu$ ) 오피오이드 수용체에 선택적이다. 임의의 구체예에서, 오피오이드는 카파( $\kappa$ ) 오피오이드 수용체에 선택적이다. 임의의 구체예에서, 오피오이드는 델타( $\delta$ ) 오피오이드 수용체에 선택적이다. 사용하기 적당한 오피오이드는 천연 생성 분자, 반합성 분자 또는 합성 분자일 수 있다.

[0191] 임의의 구체예에서, OPIOID는 하기 화학식의 오피오이드 작용제의 잔기일 수 있으며,

[0192] [화학식 I]



[0193] 상기 식 중,

[0194] R<sup>1</sup>은 수소, 아실 및 저급 알킬로부터 선택되고;

[0195] R<sup>2</sup>는 수소 및 하이드록실로부터 선택되며;

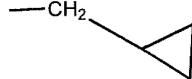
[0196] R<sup>3</sup>은 수소 및 알킬로부터 선택되고;

[0197] R<sup>4</sup>는 수소이며;

[0198] “---”는 임의의 결합을 나타내고;

[0199] Y<sup>1</sup>은 O 및 S로부터 선택되며;

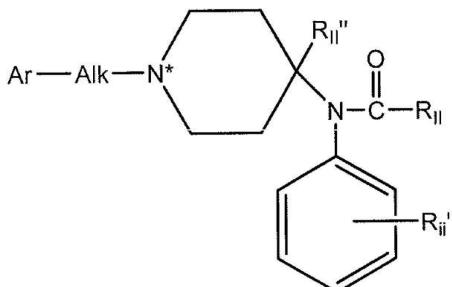
[0200] R<sup>5</sup>는  $\text{C}(=\text{O})-$ ,  $\text{CH}(\text{OH})-$  및  $\text{CH}(\text{OR}^6)-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는데(입체 화학적 특성은 고려되지 않음), 여기서 R<sup>6</sup>은 유기 라디칼이다[C(O)CH<sub>3</sub>를 포함함].

[0202] 예시적인 R<sup>3</sup> 기호로서는 저급 알킬, 예를 들어 메틸, 에틸 및 이소프로필 등과  
  
 를 포함한다.



[0203] 임의의 구체예에서, OPIOID는 하기 화학식의 오피오이드 작용제의 잔기일 수 있으며,

[화학식 II]



[0205]

상기 식 중,

N\*는 질소이고;

Ar은 사이클로헥실, 페닐, 할로페닐, 메톡시페닐, 아미노페닐, 피리딜, 푸릴 및 티에닐로부터 선택되며;

Alk는 에틸렌 및 프로필렌으로부터 선택되고;

RII는 저급 알킬, 저급 알콕시, 디메틸아미노, 사이클로프로필, 1-피롤리딜 및 모르폴리노로부터 선택되며;

RII'는 수소, 메틸 및 메톡시로부터 선택되고;

RII''는 수소 및 유기 라디칼로부터 선택된다.

[0213] 화학식 II에 대하여, 조건에 따라서 아민들 중 하나 또는 둘 다, 더 통상적으로는 화학식 II 중 “\*”가 표시된 아민(“N\*”)이 양자화될 수 있다는 것이 이해될 것이다..

[0214] 임의의 구체예에서, R<sub>II</sub>는 저급 알킬로부터 선택된다. 임의의 구체예에서, R<sub>II</sub>는 에틸이다.

[0215] 사용될 수 있는 오피오이드 화합물은 아세토르핀, 아세틸디하이드로코데인, 아세틸디하이드로코데인, 아세틸 모르피논, 알펜타닐, 알릴프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질 모르핀, 벤지트라미드, 비팔린, 부프레노르핀, 부토르파놀, 클로나이타젠, 코데인, 데소모르핀, 데스트로모라미드, 데조신, 디암프로미드, 디아모르폰, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 디메녹사돌, 디메페프타놀, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 디노르핀(디노르핀 A 및 디노르핀 B를 포함함), 엔도르핀(베타-엔도르핀 및 α / β-네오-엔도르핀을 포함함), 엔케팔린(Met-엔케팔린 및 Leu-엔케팔린을 포함함), 엡타조신, 에토헵타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸모르핀, 에토나이타젠, 에토르핀, 디하이드로에토르핀, 펜타닐 및 유도체, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 하이드록시페티딘, 이소메타돈, 케토베미돈, 레보르파놀, 레보페나실모르판, 로펜타닐, 메페리딘, 멜타지놀, 메타조신, 메타돈, 메토돈, 모르핀, 미로핀, 나르세인, 니코모르핀, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 날로르핀, 날부핀, 노르모르핀, 노르피파논, 오퓸, 옥시코돈, 옥시모르핀, 파파베레튬, 펜타조신, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미노딘, 피리트라미드, 프로펩타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로폭시펜, 서펜타닐, 텔리딘, 및 트라마돌을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0216] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제는 하이드로코돈, 모르핀, 하이드로모르폰, 옥시코돈, 코데인, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 옥시모르핀, 부프레노르핀, 펜타닐, 디피파논, 헤로인, 트라마돌, 날부핀, 에토르핀, 디하이드로에토르핀, 부토르파놀, 및 레보르파놀로부터 선택된다.

[0217] 다른 구체예에서, 오피오이드 작용제는 펜타닐, 하이드로모르폰, 날부핀, 모르핀, 코데인, 옥시코돈, 및 옥시모르핀으로부터 선택된다.

- [0218] 오피오이드 작용제 활성을 갖는 임의의 다른 오피오이드 화합물이 또한 사용될 수 있다. (소정의 화합물이 본원에 개시된 오피오이드 작용제 화합물인지 여부에 상관 없이) 이 화합물이 오피오이드 수용체에 대해 작용제로서 작용할 수 있는지 여부를 확인하는 분석법은 본원에 기술되어 있으며, 당업계에 알려져 있기도 하다.
- [0219] 일부 경우에, 오피오이드 작용제는 상업적 공급원으로부터 획득될 수 있다. 추가적으로, 오피오이드 작용제는 합성 유기 화학의 표준 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 오피오이드 작용제를 제조하기 위한 합성 접근법이 예를 들어, 미국 특허 제2,628,962호, 제2,654,756호, 제2,649,454호, 및 제2,806,033호와 같은 문헌에 개시되어 있다.
- [0220] 이들(및 기타 다른) 오피오이드 작용제(또는 이들의 잔기) 각각은 (직접적으로 또는 하나 이상의 원자를 통해) 수용성 올리고머에 공유 부착될 수 있다. 이러한 오피오이드 작용제 화합물을 제조하는 방법은 미국 특허 출원 제2010/0048602호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2008/112288호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2010/033195호, 미국 특허 출원 공보 제2011/0237614호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/011543호, 미국 특허 출원 공보 제2012/0184581호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호 및 특허 출원 공보 제13/521,556호에 개시되어 있으며, 상기 문헌들은 각각 본원에 참조로 포함되어 있다. 구체적이고 예시적인 합성 방법들은 이하 실시예 1 내지 실시예 6에 언급되어 있다.
- [0221] 본 발명에 유용한 오피오이드 작용제는 일반적으로 분자량이 약 1500Da(달톤) 미만, 그리고 임의의 구체예에서 는 약 1000Da 미만이다. 오피오이드 작용제의 예시적인 분자량은 약 950Da 미만; 약 900Da 미만; 약 850Da 미만; 약 800Da 미만; 약 750Da 미만; 약 700Da 미만; 약 650Da 미만; 약 600Da 미만; 약 550Da 미만; 약 500Da 미만; 약 450Da 미만; 약 400Da 미만; 약 350Da 미만; 및 약 300Da 미만의 분자량을 포함한다.
- [0222] 본 발명에 사용되는 오피오이드 작용제는, 키랄일 경우, 라세미 혼합물이나, 또는 광학적으로 활성인 형태, 예를 들어 단일의 광학적으로 활성인 거울상 이성체, 또는 임의의 조합 또는 비의 거울상 이성체들(즉, 비라세미 (scalemic) 혼합물)로 존재할 수 있다. 추가적으로, 오피오이드 작용제는 하나 이상의 기하학적 이성체를 가질 수 있다. 기하학적 이성체에 관하여, 조성물은 단일의 기하학적 이성체 또는 둘 이상의 기하학적 이성체들의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 오피오이드 작용제는 그의 통상적인 활성 형태로 존재할 수 있거나, 또는 어느 정도의 개질을 가질 수 있다. 예를 들어, 오피오이드 작용제는, 수용성 올리고머의 공유 부착 전이나 후에, 거기에 부착된 표적화제, 태그, 또는 수송체를 가질 수 있다. 대안적으로, 오피오이드는 거기에 부착된 친유성 부분, 예를 들어 인지질(예를 들어, 디스테아로일포스파티딜에탄올아민 또는 "DSPE", 디팔미토일포스파티딜에탄올아민 또는 "DPPE" 등) 또는 작은 지방산을 가질 수 있다. 그러나 임의의 구체예에서, 오피오이드는 친유성 부분에의 부착을 포함하지 않는다.
- [0223] 수용성 올리고머에 커플링하기 위한 오피오이드 작용제는 당해 올리고머에의 공유 부착에 적당한 자유 하이드록실, 카르복실, 카르보닐, 티오, 아미노 기 등(즉, "핸들")을 갖는다. 추가적으로, 오피오이드 작용제는 반응성 기의 도입에 의해, 예를 들어 존재하는 그의 작용기들 중 하나를 올리고머와 오피오이드 작용제 사이에 안정한 공유 결합을 형성하기에 적당한 작용기로 전환시킴으로써 개질될 수 있다.
- [0224] 수용성 올리고머
- [0225] 따라서, 각각의 올리고머는 알킬렌 옥사이드, 예를 들어 에틸렌 옥사이드 또는 프로필렌 옥사이드; 올레핀계 알코올, 예를 들어 비닐 알코올, 1-프로펜올 또는 2-프로펜올; 비닐 피롤리돈; 하이드록시알킬 메타크릴아미드 또는 하이드록시알킬 메타크릴레이트(여기서, 임의의 구체예에서 알킬은 메틸임);  $\alpha$ -하이드록시산, 예를 들어 락트산 또는 글리콜산; 포스파젠, 옥사졸린, 아미노산, 탄수화물, 예를 들어 단당류, 사카라이드 또는 만니톨; 및 N-아크릴로일모르폴린으로 이루어진 군으로부터 선택되는 최대 3가지 상이한 단량체 유형으로 구성된다. 임의의 구체예에서, 단량체 유형은 알킬렌 옥사이드, 올레핀계 알코올, 하이드록시알킬 메타크릴아미드 또는 메타크릴레이트, N-아크릴로일모르폴린, 및  $\alpha$ -하이드록시산을 포함한다. 임의의 구체예에서, 각각의 올리고머는 독립적으로, 이 군으로부터 선택되는 2가지 단량체 유형의 공올리고머이며, 임의의 구체예에서, 이 군으로부터 선택되는 하나의 단량체 유형의 단일 올리고머이다.
- [0226] 공올리고머 내의 2가지 단량체 유형은 동일한 단량체 유형, 예를 들어 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드와 같은 2가지 알킬렌 옥사이드일 수 있다. 임의의 구체예에서, 올리고머는 에틸렌 옥사이드의 단일 올리고머이다. 반드시는 아니지만 통상적으로는 오피오이드 작용제에 공유 부착되지 않은 올리고머의 말단(또는 말단들)은 캡핑(capping)되어 그것이 비반응성이 되게 한다. 대안적으로, 이 말단은 반응성 기를 포함할 수 있다. 말단이 반응성 기일 때, 이 반응성 기는 최종 올리고머의 형성 조건 하에서 또는 올리고머가 오피오이드 작용제에 공유

부착되는 동안 비반응성이 되는 것으로 또는 필요한 만큼 보호되는 것으로 선택된다. 하나의 공통 말단 작용기는, 특히 올리고에틸렌 옥사이드에 대한 하이드록실 또는 -OH이다.

[0227] 수용성 올리고머(예를 들어, 본 명세서에 제공되는 구조의 "POLY")는 다수의 상이한 기하형상 중 임의의 것을 가질 수 있다. 예를 들어, 그것은 선형, 분지형, 또는 포크형일 수 있다. 가장 통상적으로는, 수용성 올리고머는 선형이거나, 또는 예를 들어 하나의 분지점을 갖는 분지형이다. 본 명세서의 논의의 대부분이 예시적인 올리고머로서의 폴리(에틸렌 옥사이드)에 초점이 맞추어져 있지만, 본 명세서에 제시되는 논의 및 구조는 용이하게 확장되어 상기에 기재된 수용성 올리고머들 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0228] 소정 구체예에서 링커 부분을 제외한 수용성 올리고머의 분자량은 일반적으로 상대적으로 낮다. 예를 들어, 수용성 올리고머의 분자량은 통상적으로 약 2200달톤 미만, 그리고 더 통상적으로는 약 1500달톤 이하이다. 소정의 다른 구체예에서, 수용성 올리고머의 분자량은 800달톤 미만일 수 있다.

[0229] 소정 구체예에서, 수용성 올리고머의 분자량의 예시적인 값은 약 500달톤 이하, 또는 약 420달톤 이하, 또는 약 370달톤 이하, 또는 약 325달톤 이하, 약 280달톤 이하, 약 235달톤 이하, 또는 약 200달톤 이하, 약 175달톤 이하, 또는 약 150달톤 이하, 또는 약 135달톤 이하, 약 90달톤 이하, 또는 약 60달톤 이하, 또는 심지어 약 45달톤 이하를 포함한다.

[0230] 임의의 구체예에서, 링커 부분을 제외한 수용성 올리고머의 분자량의 예시적인 값은 약 1500달톤 미만; 약 1450달톤 미만; 약 1400달톤 미만; 약 1350달톤 미만; 약 1300달톤 미만; 약 1250달톤 미만; 약 1200달톤 미만; 약 1150달톤 미만; 약 1100달톤 미만; 약 1050달톤 미만; 약 1000달톤 미만; 약 950달톤 미만; 약 900달톤 미만; 약 850달톤 미만; 약 800달톤 미만; 약 750달톤 미만; 약 700달톤 미만; 약 650달톤 미만; 약 600달톤 미만; 약 550달톤 미만; 약 500달톤 미만; 약 450달톤 미만; 약 400달톤 미만; 및 약 350달톤 미만을 포함하지만; 각각의 경우에 약 250달톤 초과이다.

[0231] 임의의 구체예에서, 올리고머에 결합되기보다는, 오피오이드 작용제는 수용성 중합체, 즉 50개 초과의 반복 하위단위를 갖는 부분에 공유 부착된다. 예를 들어, 링커 부분을 제외한 수용성 중합체의 분자량은 약 80,000달톤 미만; 약 70,000달톤 미만; 약 60,000달톤 미만; 약 50,000달톤 미만; 약 40,000달톤 미만; 약 30,000달톤 미만; 약 20,000달톤 미만; 약 10,000달톤 미만; 약 8,000달톤 미만; 약 6,000달톤 미만; 약 4,000달톤 미만; 약 3,000달톤 미만; 및 약 2,000달톤 미만일 수 있지만; 각각의 경우에 약 250달톤 초과이다.

[0232] 임의의 구체예에서, (링커를 제외한) 수용성 올리고머의 분자량의 예시적인 범위는 약 45 내지 약 225달톤; 약 45 내지 약 175달톤; 약 45 내지 약 135달톤; 약 45 내지 약 90달톤; 약 90 내지 약 225달톤; 약 90 내지 약 175달톤; 약 90 내지 약 135달톤; 약 135 내지 약 225달톤; 약 135 내지 약 175달톤; 및 약 175 내지 약 225달톤을 포함한다.

[0233] 다른 대안적인 구체예에서, (링커를 제외한) 수용성 올리고머의 분자량의 예시적인 범위는 약 250 내지 약 1500달톤; 약 250 내지 약 1200달톤; 약 250 내지 약 800달톤; 약 250 내지 약 500달톤; 약 250 내지 약 400달톤; 약 250 내지 약 500달톤; 약 250 내지 약 1000달톤; 및 약 250 내지 약 500달톤을 포함한다.

[0234] 수용성 중합체 결합 오피오이드 작용제와 관련된 다른 구체예에서, (링커를 제외한) 수용성 중합체의 분자량의 예시적인 범위는 약 2,000 내지 약 80,000달톤; 약 2,000 내지 약 70,000달톤; 약 2,000 내지 약 60,000달톤; 약 2,000 내지 약 50,000달톤; 약 2,000 내지 약 40,000달톤; 약 2,000 내지 약 30,000달톤; 약 2,000 내지 약 20,000달톤; 약 2,000 내지 약 10,000달톤; 약 2,000 내지 약 8,000달톤; 약 2,000 내지 약 6,000달톤; 약 2,000 내지 약 4,000달톤; 약 2,000 내지 약 3,000달톤; 약 10,000 내지 약 80,000달톤; 약 10,000 내지 약 60,000달톤; 약 10,000 내지 약 40,000달톤; 약 30,000 내지 약 80,000달톤; 약 30,000 내지 약 60,000달톤; 약 40,000 내지 약 80,000달톤; 및 약 60,000 내지 약 80,000달톤을 포함한다.

[0235] 수용성 올리고머의 단량체의 개수는 약 1 내지 약 1825(포함함)일 수 있으며, 이 범위 내의 모든 정수 값을 포함한다.

[0236] 임의의 구체예에서, 수용성 올리고머의 단량체의 개수는 하기의 포함 범위 중 하나 이상의 범위 내에 속한다: 1 내지 5(즉, 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택됨); 1 내지 4(즉, 1, 2, 3, 또는 4일 수 있음); 1 내지 3(즉, 1, 2, 또는 3으로부터 선택됨); 1 내지 2(즉, 1 또는 2일 수 있음); 2 내지 5(즉, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택될 수 있음); 2 내지 4(즉, 2, 3, 및 4로부터 선택됨); 2 내지 3(즉, 2 또는 3임); 3 내지 5(즉, 3, 4 또는 5임); 3 내지 4(즉, 3 또는 4임); 및 4 내지 5(즉, 4 또는 5임). 특정 예에서, 올리고머(및 상응하는 오피오이드 작용제 화합물) 내의 연속된 단량체의 개수는 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 선택된다. 따라서, 예를 들어, 수용성 올리고

머가  $\text{CH}_3-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ 을 포함할 때, "n"은 1, 2, 3, 4, 또는 5일 수 있는 정수이다.

[0237]

임의의 구체예에서, 수용성 올리고머의 단량체의 개수는 하기의 포함 범위 중 하나 이상의 범위 내에 속한다: 6 내지 30(즉, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 및 30으로부터 선택됨); 6 내지 25(즉, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 및 25로부터 선택됨); 6 내지 20(즉, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20으로부터 선택됨); 6 내지 15(6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15로부터 선택됨); 6 내지 10(즉, 6, 7, 8, 9, 및 10으로부터 선택됨); 10 내지 25(즉, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 및 25로부터 선택됨); 및 15 내지 20(즉, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20으로부터 선택됨). 소정 예에서, 올리고머(및 상응하는 오피오이드 작용제 화합물) 내의 연속된 단량체의 개수는 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25 중 하나이다. 따라서, 예를 들어, 수용성 올리고머가  $\text{CH}_3-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n-$ 을 포함할 때, "n"은 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 또는 25일 수 있는 정수이다.

[0238]

또 다른 구체예에서, 수용성 올리고머 내 단량체의 수는 1 내지 10, 즉 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로부터 선택되는 포괄적 범위 내에 속한다.

[0239]

소정의 다른 구체예에서, 수용성 올리고머의 단량체의 개수는 하기의 포함 범위 중 하나 이상의 범위 내에 속한다: 35 내지 1825; 100 내지 1800; 200 내지 1600; 400 내지 1400; 600 내지 1200; 800 내지 1000; 35 내지 1000; 35 내지 600; 35 내지 400; 35 내지 200; 35 내지 100; 1000 내지 1825; 1200 내지 1825; 1400 내지 1825; 및 1600 내지 1825.

[0240]

수용성 올리고머가 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 단량체를 가질 때, 이들 값은 분자량이 각각 약 75, 119, 163, 207, 및 251달톤인 메톡시 말단이 캡핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 상응한다. 올리고머가 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 15개의 단량체를 가질 때, 이들 값은 분자량이 각각 약 295, 339, 383, 427, 471, 515, 559, 603, 647, 및 691달톤인 메톡시 말단이 캡핑된 올리고(에틸렌 옥사이드)에 상응한다.

[0241]

(하나 이상의 단량체를 단계적 부가시켜, 올리고머를 오피오이드 작용제 상에 효과적으로 "성장"시키는 것과는 대조적으로) 수용성 올리고머가 오피오이드 작용제에 부착될 때, 수용성 올리고머의 활성화된 형태를 함유하는 조성물은 단분산될 수 있다. 그러나 이봉성 조성물이 이용되는 경우에, 조성물은 상기 단량체의 개수 중 암 임의의 2개를 중심으로 한 이봉성 분포를 가질 것이다. 이상적으로, 이봉성 분포 내의 각각의 피크의 다분산 지수  $M_w/M_n$ 은 1.01 이하이고, 암의의 구체예에서는, 1.001 이하이고, 암의의 구체예에서는 1.0005 이하이다. 암의의 구체예에서, 각각의 피크는  $M_w/M_n$  값이 1.0000이다. 예를 들어, 이봉성 올리고머는 단량체 하위단위들의 하기의 예시적인 조합 중 암의의 하나를 가질 수 있다: 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 1 내지 6, 1 내지 7, 1 내지 8, 1 내지 9, 1 내지 10개 등; 2내지 3, 2 내지 4, 2 내지 5, 2 내지 6, 2 내지 7, 2 내지 8, 2 내지 9, 2 내지 10개 등; 3 내지 4, 3 내지 5, 3 내지 6, 3 내지 7, 3 내지 8, 3 내지 9, 3 내지 10개 등; 4 내지 5, 4 내지 6, 4 내지 7, 4 내지 8, 4 내지 9, 4 내지 10개 등; 5 내지 6, 5 내지 7, 5 내지 8, 5 내지 9, 5 내지 10개 등; 6 내지 7, 6 내지 8, 6 내지 9, 6 내지 10개 등; 7 내지 8, 7 내지 9, 7 내지 10 등; 및 8 내지 9, 8 내지 10개 등.

[0242]

일부 경우에, 수용성 올리고머의 활성화된 형태를 함유하는 조성물은 삼봉성(trimodal) 또는 십지어 사봉성(tetramodal)이 될 것이며, 앞서 기재된 단량체 단위의 범위를 갖는다. 올리고머들의 명확한 혼합물(즉, 이봉성, 삼봉성, 사봉성 등임)을 갖는 올리고머 조성물은 정제된 단분산 올리고머들을 혼합하여 올리고머의 원하는 프로파일(단지 단량체 개수만이 상이한 2가지 올리고머의 혼합물은 이봉성이고; 단지 단량체 개수만이 상이한 3가지 올리고머의 혼합물은 삼봉성이며; 단지 단량체 개수만이 상이한 4가지 올리고머의 혼합물은 사봉성임)을 획득함으로써 제조될 수 있거나, 또는 대안적으로, 다분산 올리고머의 커먼 크로마토그래피로부터 "중심 절단부(center cut)"를 회수하여 올리고머들의 혼합물을 원하는 규정된 분자량 범위로 획득함으로써 획득될 수 있다.

[0243]

암의의 구체예에서, 수용성 올리고머는 단분자 또는 단분산인 조성물로부터 획득되는 것이 바람직하다. 즉, 조성물 내의 올리고머는 분자량의 분포라기보다는 동일한 이산 분자량 값을 갖는다. 일부 단분산 올리고머는 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)로부터 입수 가능한 것들과 같이 상업적 공급원으로부터 구매될 수 있거나, 또는 대안적으로, 시그마-알드리치와 같은 구매 가능한 출발 재료로부터 직접 제조될 수 있다. 수용성 올리고머는 문헌 [Chen and Baker, *J. Org. Chem.* 6870-6873 (1999)], 국제특허 공개 WO 제02/098949호, 및 미국 특허 출원 공

개 제2005/0136031호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0244] 존재할 때, 스페이서 부분(이를 통해 수용성 올리고머가 오피오이드 작용제에 부착됨)은 단일 결합, 단일 원자, 예를 들어 수소 원자 또는 황 원자, 2개의 원자, 또는 다수의 원자일 수 있다. 특히, “X”는 OPIOID와 POLY 사이의 공유 결합을 나타낼 수 있거나, 또는 대안적으로 그것은 OPIOID 및/또는 POLY 단독 상에 존재하지 않는 화학 부분을 나타낼 수 있다. 스페이서 부분은 반드시는 아니지만 통상적으로 본래 선형이다. 소정 구체예에서, 스페이서 부분 “X”는 가수분해적으로 안정하고, 임의의 구체예에서는 또한 효소적으로도 안정적이다. 임의의 구체예에서, 스페이서 부분 “X”는 생리학적으로 절단가능하며, 즉 가수분해적으로 절단가능하거나 효소적으로 분해가능하다. 임의의 구체예에서, 스페이서 부분 “X”는 약 12개 미만의 원자, 그리고 임의의 구체예에서는 약 10개 미만의 원자, 임의의 구체예에서는 약 8개 미만의 원자, 그리고 임의의 구체예에서는 약 5개 미만의 원자의 사슬 길이를 갖는 것이며, 여기서 길이는 치환기를 세지 않은 단일 사슬 내의 원자의 개수를 의미한다. 예를 들어, 이것, 즉  $R_{\text{올리고머}}-\text{NH}-(\text{C=O})-\text{NH}-R'$ <sub>OP</sub>와 같은 우레아 결합은 3개의 원자(-NH-C(O)-NH-)의 사슬 길이를 갖는 것으로 여겨진다. 임의의 구체예에서, 스페이서 부분 결합은 추가의 스페이서 기를 포함하지 않는다.

[0245] 일부 경우에, 스페이서 부분 “X”는 에테르, 아미드, 우레탄, 아민, 티오에테르, 우레아, 또는 탄소-탄소 결합을 포함한다. 작용기가 통상적으로 결합을 형성하는 데 사용된다. 스페이서 부분은 또한 추가로 후술되는 바와 같이, 스페이서 기를 포함할 수도(또는 이들에 인접하거나 또는 이들 옆에 배치될 수도) 있다.

[0246] 더 구체적으로는, 임의의 구체예에서, 스페이서 부분 X는 하기의 것들 중 임의의 것일 수 있다: “-”(즉, 오피오이드 작용제의 잔기와 수용성 올리고머 사이의 안정하거나 또는 분해가능할 수 있는 공유 결합), -O-, -NH-, -S-, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH<sub>2</sub>-C(O)O-, -CH<sub>2</sub>-OC(O)-, -C(O)O-CH<sub>2</sub>-, -OC(O)-CH<sub>2</sub>-, C(O)-NH, NH-C(O)-NH, O-C(O)-NH, -C(S)-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, 2가 사이클로알킬 기, -N(R)<sup>6</sup>-(여기서, R<sup>6</sup>은 H이거나 또는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알카릴 및 치환된 알카릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 유기 라디칼임). 예시적인 링커는 산소이다.

[0247] 그러나 본 개시 내용의 목적을 위하여, 원자단은 그것이 올리고머 단편에 곧바로 인접할 때에는 스페이서 부분으로 여겨지지 않으며, 이러한 원자단은 올리고머의 단량체와 동일하여 원자단은 그저 올리고머 사슬의 확장만을 나타내게 할 뿐이다.

[0248] 수용성 올리고머와 오피오이드 작용제 사이의 결합 “X”는 통상적으로 올리고머(또는 오피오이드 작용제 상에 올리고머를 “성장”시키는 것을 원할 때에는 하나 이상의 단량체)의 말단 상의 작용기와 오피오이드 작용제 내의 상응하는 작용기의 반응에 의해 형성된다. 예를 들어, 올리고머 상의 아미노 기는 오피오이드 작용제 상의 카르복실산 또는 활성화된 카르복실산 유도체와 반응하거나, 또는 그 반대로 하여, 아미드 결합을 생성할 수 있다. 대안적으로, 올리고머 상의 아민과 오피오이드 작용제 상의 활성화된 카르보네이트(예를 들어, 석신이미딜 또는 벤조트리아질 카르보네이트)의 반응이나 또는 그 반대의 반응은 카르바메이트 결합을 형성한다. 올리고머 상의 아민과 오피오이드 작용제 상의 이소시아네이트(R-N=C=O)의 반응이나 또는 그 반대의 반응은 우레아 결합(R-NH-(C=O)-NH-R')을 형성한다. 또한, 올리고머 상의 알코올(알콕사이드) 기와 오피오이드 작용제 내의 알킬 할라이드 또는 할라이드 기의 반응이나 또는 그 반대의 반응은 에테르 결합을 형성한다. 또 다른 커플링 접근법에서는, 알데히드 작용을 갖는 오피오이드 작용제가 환원적 아미노화에 의해 올리고머 아미노 기에 커플링되어, 그 결과 올리고머와 오피오이드 작용제 사이에 2차 아민 결합을 형성하게 된다.

- [0249] 임의의 구체예에서, 수용성 올리고머는 알데히드 작용기를 갖는 올리고머이다. 이에 관하여, 이 올리고머는 하기의 구조를 가질 것이다:  $\text{CH}_3\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_n-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ (여기서,  $n$ 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10 중 하나이고,  $p$ 는 1, 2, 3, 4, 5, 6 및 7 중 하나임). 임의의 구체예에서,  $n$  값은 1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 및 10을 포함하고,  $p$  값은 2, 3 및 4를 포함한다. 추가적으로,  $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$  부분에 대한 탄소 원자 알파는 선택적으로 알킬로 치환될 수 있다.
- [0250] 통상적으로, 작용기를 갖지 않는 수용성 올리고머의 말단은 캡핑되어 그것이 비반응성이 되게 할 수 있다. 이 올리고머가 오피오이드 작용제 화합물의 형성을 위해 의도되는 것 이외의 말단에서 추가의 작용기를 포함할 때, 그 기는 결합 "X"의 형성 조건 하에서 비반응성이 되는 것으로 선택되거나 또는 그것은 결합 "X"의 형성 동안 보호되는 것으로 선택된다. 이와 같은 예시적 올리고머 말단부로서는 하이드록실기, 알콕시기 및/또는 보호기를 포함한다.
- [0251] 상기에 언급된 바와 같이, 수용성 올리고머는 접합 전에 적어도 하나의 작용기를 포함한다. 통상적으로 이 작용기는 오피오이드 작용제 내에 포함되거나 또는 오피오이드 작용제 내로 도입된 반응성 기에 따라, 오피오이드 작용제에의 공유 부착을 위한 친전자성 또는 친핵성 기를 포함한다. 올리고머 또는 오피오이드 작용제 중 어느 하나에 존재할 수 있는 친핵성 기의 예는 하이드록실, 아민, 히드라진( $-\text{NH}_2$ ), 히드라지드( $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ), 및 티올을 포함한다. 바람직한 친핵성 물질은 아민, 히드라진, 히드라지드, 및 티올, 특히 아민을 포함한다. 올리고머에의 공유 부착을 위한 대부분의 오피오이드 작용제는 자유 하이드록실, 아미노, 티오, 알데히드, 케톤, 또는 카르복실 기를 가질 것이다.
- [0252] 올리고머 또는 오피오이드 작용제 중 어느 하나에 존재할 수 있는 친전자성 작용기의 예는 카르복실산, 카르복실 에스테르, 특히 이미드 에스테르, 오르토에스테르, 카르보네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 알데히드, 케톤, 티온, 알케닐, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴아미드, 셀폰, 말레이미드, 디설파이드, 요오도, 에폭시, 셀포네이트, 티오셀포네이트, 실란, 알콕시실란, 및 할로실란을 포함한다. 이들 기의 보다 구체적인 예는 석신이미딜 에스테르 또는 카르보네이트, 이미다졸릴 에스테르 또는 카르보네이트, 벤조트리아졸 에스테르 또는 카르보네이트, 비닐 셀폰, 클로로에틸셀폰, 비닐피리딘, 피리딜 디설파이드, 요오도아세트아미드, 글리옥살, 디온(dione), 메실레이트, 토실레이트, 및 트레실레이트(2,2,2-트리풀루오로에탄셀포네이트)를 포함한다.
- [0253] 또한, 이들 기 중 몇몇의 횡 유사체, 예를 들어 티온, 티온 수화물, 티오케탈, 2-티아졸리딘 티온 등뿐만 아니라 수화물 또는 상기 부분들 중 임의의 것의 보호된 유도체(예를 들어, 알데히드 수화물, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 수화물, 헤미케탈, 케탈, 티오케탈, 티오아세탈)가 포함된다.
- [0254] 카르복실산의 "활성화된 유도체"는 친핵성 물질과 용이하게 반응하는, 일반적으로 비유도체화된 카르복실산보다 훨씬 더 용이하게 반응하는 카르복실산 유도체를 지칭한다. 활성화된 카르복실산은, 예를 들어 산 할라이드(예를 들어, 산 클로라이드), 무수물, 카르보네이트, 및 에스테르를 포함한다. 그러한 에스테르는 일반적 형태  $-(\text{CO})\text{O}-\text{N}[(\text{CO})-]_2$ 의 이미드 에스테르; 예를 들어, N-하이드록시석신이미딜(NHS) 에스테르 또는 N-하이드록시프탈이미딜 에스테르를 포함한다. 또한, 이미다졸릴 에스테르 및 벤조트리아졸 에스테르가 포함된다. 공동소유된 미국 특허 제5,672,662호에 개시된 활성화된 프로피온산 또는 부탄산 에스테르가 특히 바람직하다. 이들은 형태  $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{Q}$ 의 기를 포함하며, 여기서 Q는 N-석신이미드, N-셀포석신이미드, N-프탈이미드, N-글루타르이미드, N-테트라하이드로프탈이미드, N-노르보르넨-2,3-디카르복스이미드, 벤조트리아졸, 7-아자벤조트리아졸, 및 이미다졸로부터 선택된다.
- [0255] 기타 다른 친전자성 기는 석신이미딜 카르보네이트, 말레이미드, 벤조트리아졸 카르보네이트, 글리시딜 에테르, 이미다졸릴 카르보네이트, p-니트로페닐 카르보네이트, 아크릴레이트, 트레실레이트, 알데히드, 및 오르토피리딜 디설파이드를 포함한다.
- [0256] 이들 친전자성 기는 친핵성 물질, 예를 들어 하이드록시, 티오, 또는 아미노 기와의 반응에 처해져 다양한 결합 유형을 생성한다. 이들 친전자성 작용기 중 몇몇은 티올과 같은 친핵성 기가 부가될 수 있는 친전자성 이중 결합을 포함하여, 예를 들어 티오에테르 결합을 형성하게 된다. 이들 기는 말레이미드, 비닐 셀폰, 비닐 피리딘, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 및 아크릴아미드를 포함한다. 다른 기는 친핵성 물질에 의해 치환될 수 있는 이탈기를 포함하며; 이는 클로로에틸 셀폰, 피리딜 디설파이드(이는 절단가능한 S-S 결합을 포함함), 요오도아세트아미드, 메실레이트, 토실레이트, 티오셀포네이트, 및 트레실레이트를 포함한다. 에폭사이드는 친핵성 물질에 의한 개환에 의해 반응하여, 예를 들어 에테르 또는 아민 결합을 형성한다. 올리고머 및 오피오이드 작용제 상

에 상기에 기재된 것들과 같은 상보적인 반응성 기를 포함하는 반응들은 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물을 제조하는 데 이용된다.

[0257] 임의의 구체예에서, 반응은 가수분해적으로 안정적인 결합의 형성에 유리하다. 예를 들어, 카르복실산 및, 오르토에스테르, 석신이미딜 에스테르, 이미다졸릴 에스테르, 및 벤조트리아졸 에스테르를 포함한 그의 활성화된 유도체는 상기 유형의 친핵성 물질과 반응하여 각각 에스테르, 티오에스테르, 및 아미드를 형성하며, 이들 중 아미드가 가장 가수분해적으로 안정하다. 석신이미딜, 이미다졸릴, 및 벤조트리아졸 카르보네이트를 포함한 카르보네이트는 아민 기와 반응하여 카르바메이트를 형성하게 된다. 이소시아네이트( $R-N=C=O$ )는 하이드록실 또는 아민 기와 반응하여 각각 카르바메이트( $RNH-C(O)-OR'$ ) 또는 우레아( $RNH-C(O)-NHR'$ ) 결합을 형성하게 된다. 알데히드, 케톤, 글리وك살, 디온 및 그들의 수화물 또는 알코올 부가물(즉, 알데히드 수화물, 헤미아세탈, 아세탈, 케톤 수화물, 헤미케탈, 및 케탈)은 아민과 반응되고, 이어서 원한다면, 생성되는 아민을 환원시켜 아민 결합을 생성하게 된다(환원적 아민화).

[0258] 임의의 구체예에서, 반응은 생리학적으로 절단가능한 결합의 형성에 유리하다. 방출가능한 결합은, 반드시는 아니지만, 오피오이드에 부착된 수용성 올리고머의 임의의 단편(및/또는 임의의 스페이서 부분 또는 링커)을 이탈시킴 없이 생체내에서(그리고 일부 경우에는 시험관내에서) 오피오이드로부터 떨어지는 수용성 올리고머(및 임의의 스페이서 부분)를 생성할 수 있다. 예시적인 방출가능한 결합은 카르보네이트, 카르복실레이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 티오에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 아민, 소정의 카르바메이트, 및 오르토에스테르를 포함한다. 그러한 결합은 당업계에서 일반적으로 사용되는 커플링 방법을 사용하여 오피오이드 및/또는 중합체 시약의 반응에 의해 용이하게 형성될 수 있다. 가수분해가능한 결합은 흔히 적당하게 활성화된 올리고머와, 오피오이드 내에 포함된 비개질된 작용기의 반응에 의해 용이하게 형성된다.

[0259] 일부 경우에, 오피오이드 작용제는 접합에 적당한 작용기를 갖지 않을 수 있다. 이 경우에는, "원래의 (original)" 오피오이드 작용제를 개질하여 그것이 원하는 작용기를 갖게 하는 것이 가능하다. 예를 들어, 오피오이드 작용제가 아미드 기를 갖지만, 아민 기가 요구된다면, 호프만 전위, 커티스 전위(일단 아미드가 아지드로 전환됨) 또는 로슨 전위(일단 아미드가 하이드록스아미드로 전환된 후, 톨릴렌-2-설포닐 클로라이드/염기로 처리됨)에 의해 아미드 기를 아민 기로 개질하는 것이 가능하다.

[0260] 카르복실 기를 갖는 모 오피오이드 작용제의 오피오이드 작용제 화합물을 제조하는 것이 가능한데, 여기서 카르복실 기 함유 오피오이드 작용제는 아민과 종결 올리고머 에틸렌 글리콜에 커플링되어 오피오이드 작용제를 올리고머에 공유 결합시키는 아미드 기를 갖는 오피오이드 작용제 화합물을 생성하게 된다. 이는, 예를 들어 카르복실 기 함유 오피오이드 작용제를 무수 유기 용매 중의 커플링 시약(예를 들어, 디사이클로헥실카르보디이미드 또는 "DCC")의 존재 하에서 아민과 종결 올리고머 에틸렌 글리콜과 조합시킴으로써 수행될 수 있다.

[0261] 또한, 하이드록실 기를 갖는 모 오피오이드 작용제의 오피오이드 작용제 화합물을 제조하는 것이 가능한데, 여기서 하이드록실 기 함유 오피오이드 작용제는 올리고머 에틸렌 글리콜 할라이드에 커플링되어 에테르(-O-) 결합된 오피오이드 작용제 화합물을 생성하게 된다. 이는, 예를 들어 수소화나트륨을 사용하여 하이드록실 기를 탈양성자화하고, 이어서 할라이드 종결 올리고머 에틸렌 글리콜과 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

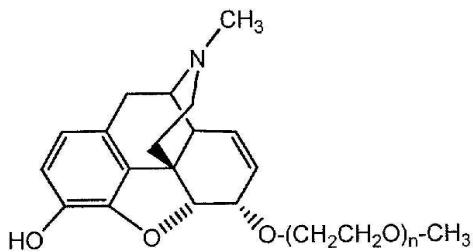
[0262] 다른 예로, 먼저 케톤 기를 환원시켜 상응하는 하이드록실 기를 형성함으로써 케톤 기를 갖는 모 오피오이드 작용제의 오피오이드 작용제 화합물을 제조하는 것이 가능하다. 이후, 이제 하이드록실 기를 갖는 오피오이드 작용제가 본 명세서에 기재된 바와 같이 커플링될 수 있다.

[0263] 또 다른 경우로, 아민 기를 갖는 모 오피오이드 작용제의 오피오이드 작용제 화합물을 제조하는 것이 가능하다. 한 가지 접근법에서는, 아민 기 함유 오피오이드 작용제 및 알데히드 함유 올리고머가 적당한 완충액에 용해되고, 이후, 적당한 환원제(예를 들어,  $NaCNBH_3$ )가 첨가된다. 환원 후, 그 결과는 아민 기 함유 오피오이드 작용제의 아민 기와 알데히드 함유 올리고머의 카르보닐 탄소 사이에 형성된 아민 결합이다.

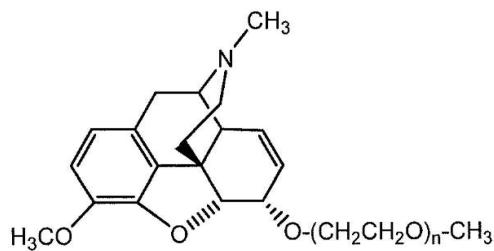
[0264] 아민 기를 갖는 모 오피오이드 작용제의 오피오이드 작용제 화합물을 제조하기 위한 다른 접근법에서는, 카르복실산 함유 올리고머 및 아민 기 함유 오피오이드 작용제가 통상적으로는 커플링 시약(예를 들어, DCC)의 존재 하에서 조합된다. 그 결과는 아민 기 함유 오피오이드 작용제의 아민 기와 카르복실산 함유 올리고머의 카르보닐 사이에 형성된 아미드 결합이다.

[0265] 임의의 예시적 오피오이드 작용제 화합물의 합성은 실시예 1, 실시예 2 및 실시예 3에 상세히 기술되어 있다. 실시예 1에는, 올리고머  $mPEG_n$ -모르핀 화합물의 합성이 기술되어 있다. 모르핀은 하이드록실 작용기를 2개 가지

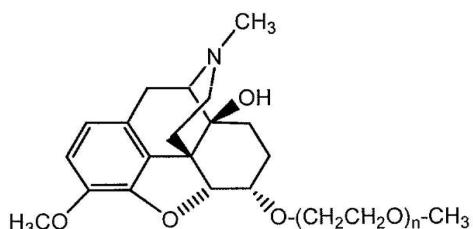
므로, 실행된 합성법에서 비 표적 하이드록실기(즉 방향족 하이드록실기)는 우선 적당한 보호기, 예를 들어  $\beta$ -메톡시에톡시메틸 에테르, 즉 MEM으로 보호되며, 이후에는 강염기인 수소화나트륨의 존재 하에 MEM-보호 모르핀과 올리고머 PEG-메실레이트(PEG<sub>n</sub>-OM)가 반응하면, 올리고머 폴리에틸렌 글리콜 부가 도입된다. 그 다음, 상기 MEM 보호기는, 산, 예를 들어 염화수소산 처리에 의해 제거되며, 그 결과 이하에 나타낸 일반 구조를 가지는, 원하는 6-mPEG<sub>n</sub>-O-모르핀 화합물(여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9임)이 생성된다:



[0267] 예시적 mPEG<sub>n</sub>-O-코데인 화합물의 합성은 실시예 2에 상세히 기술되어 있다. 사용된 접근법에 있어서, 표적 하이드록실 작용기를 1개 가지는 코데인은 강염기, 예를 들어 수소화나트륨의 존재 하에 mPEG<sub>n</sub> 메실레이트와 반응하게 되고, 그 결과 원하는 화합물이 제공된다. 생성물은, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 통하여 정제될 수 있다. 제조된 올리고머 mPEG<sub>n</sub>-O-코데인 화합물(여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9임)은 이하에 나타낸 일반 구조를 가진다:



[0269] 유사한 방식으로, mPEG<sub>n</sub>-O-하이드록시코돈 화합물(여기서, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9임)은 실시예 3에 상세히 기술된 바와 같이 제조되었다. 이 화합물은 다음과 같은 일반화된 구조를 가진다:



[0271] 추가의 화합물이 유사하게 제조될 수 있다.

[0272] 본 발명의 임의의 구체예에서, X는 안정한 링커이다. 전술된 바와 같이, 안정한 결합을 통하여 소형의 수용성 올리고머와 결합된 임의의 오피오이드 작용제들은, 혈뇌 장벽을 통과하는 능력을 보유하면서, 모 오피오이드 작용제의 BBB 통과 속도에 비하여 감소된 BBB 통과 속도로 장벽을 통과한다는 것이 파악되었다. 임의의 특정 이론에 국한되지 않기를 바랄 때, 모 오피오이드 작용제의 BBB 막 통과 속도에 비해 감소된, 본 발명의 오피오이드 작용제의 BBB 막 통과 속도는 문자 고유의 BBB 투과성이 변함에 따라서 마찬가지로 변한다고 생각된다. 또한 임의의 특정 이론에 국한되지 않기를 바랄 때, 이와 같은 오피오이드 작용제 화합물은, 모 오피오이드 작용제와는 달리 농도가 급진적으로 증가하지 않고 근본적 중독성도 크지 않으면서 BBB 통과 속도가 느리기 때문에, 중독성이 작은 것으로 가정된다. 뿐만 아니라, 오피오이드의 생체 내 조직 분포가 변형되었거나 주변 오피오이드 수용체들에 대한 활성을 감소되었으므로, 오피오이드 작용제 화합물은 모 오피오이드의 경우에 비하여 개선된 부작용 프로필을 보일 수 있다. 그러므로, 본 발명의 조성물 및 조합은 이러한 특성들을 공유하는 것으로 생각된다.

[0273] 그러므로, 오피오이드 작용제, 링커 및 수용성 올리고머의 임의의 조합이 사용될 수 있는데, 다만, 이것들 중 오피오이드 작용제 화합물은 BBB를 통과할 수 있다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 모 오피오이드 작용제의 경우에 비하여 낮은 속도로 BBB를 통과한다. 임의의 구체예에서, 수용성 올리고머는 PEG부이다.

임의의 구체예에서, PEG부는 1개 내지 10개의 폴리에틸렌 글리콜 단위들로 이루어져 있다. 통상적으로 PEG부는 1개 내지 3개(즉 1개, 2개 또는 3개)의 폴리에틸렌 글리콜 단위로 이루어진 소형의 단량체 PEG이다. 임의의 구체예에서, PEG부는 4개 또는 5개 또는 6개의 폴리에틸렌 글리콜 단위들로 이루어져 있을 수 있다.

[0274] 혈액-뇌 장벽("BBB")에 관하여, 이 장벽은 혈액으로부터 뇌로의 약물의 수송을 제한한다. 이 장벽은 밀착 결합(tight junction)에 의해 결합된 독특한 내피 세포들의 연속층으로 이루어진다. BBB의 총 표면적의 95%를 초과하는 뇌 모세혈관은 대부분의 용질 및 약물이 중추 신경계로 진입하기 위한 주요 경로를 나타낸다.

[0275] 당업자에 의해 이해될 바와 같이, 분자 크기, 친유성, 및 PgP 상호작용이 주어진 분자의 고유 BBB 투과도 특성에 영향을 주는 주요 파라미터들 중에 있다. 즉, 이들 인자들은, 이들이 조합하여 취해질 때, 주어진 분자가 BBB를 통과할지, 그리고 만약 그렇다면, 어떤 속도로 통과할지를 제어한다.

[0276] BBB 내의 작은 기공 크기로 인해, 분자 크기는 주어진 분자가 BBB를 통과할 것인지는 여부를 결정하는 데 중요한 역할을 한다. 매우 큰 분자, 예를 들어 분자량이 5,000달톤인 분자는 BBB를 횡단하지 못할 것이며, 반면 소분자는 BBB를 투과할 가능성이 더 높다. 그러나, 다른 인자들이 또한 BBB 횡단에서 역할을 한다. 안티페린 및 아테놀룰은 둘다 소분자 약물이지만, 안티페린은 용이하게 횡단하는 반면, 아테놀룰의 통과는 매우 제한되거나, 효과적으로 존재하지 않는다. 안티페린은 높은 BBB 투과를 위한 업계 표준물질이며, 아테놀룰은 BBB의 낮은 투과를 위한 업계 표준물질이다. 예를 들어, 문헌[Summerfield et al., *J Pharmacol Exp Ther* 322:205-213 (2007)]을 참조한다. 그러므로 본 발명에 의하면 X가 안정한 령커인 경우, 본원에 개시된 조성물 및 조합의 일부로서, 1개 내지 3개의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 가지는 오피오이드 작용제 화합물은 일반적으로 BBB를 통과하는 것으로 예상될 수 있다. 임의의 상황에서, 전체로서 고유 BBB 투과도 특성이 적당할 경우, 4 또는 5개의 폴리에틸렌 글리콜 단위를 갖는 특정 오피오이드 작용제 화합물이 또한 BBB를 횡단할 수 있다.

[0277] 친유성이 또한 BBB 투과에 있어서 인자이다. 친유성은 logP(분배 계수)로, 또는 일부 경우에는 logD(분포 계수)로 표현될 수 있다. 주어진 분자에 대한 logP(또는 logD)는 당업자에 의해 용이하게 평가될 수 있다. logP에 대한 값은 음수(보다 친수성인 분자) 또는 양수(보다 소수성인 분자)일 수 있다. 본 명세서에서 사용될 때, logP에 대해 언급할 때, “더 음”은 logP 스케일 상에서 양의 logP에서 음의 logP의 방향으로 움직이는 것을 의미한다(예를 들어, 2.0의 logP는 4.0의 logP보다 “더 음”이며, -2.0의 logP는 -1.0의 logP보다 “더 음”이다). 음의 logP(친수성 분자)를 갖는 분자는 일반적으로 BBB를 투과하지 않는다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 logP가 약 0 내지 약 4.0이다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 logP가 약 1.0 내지 약 3.5이다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 logP가 약 4.0, 약 3.5, 약 3.0, 약 2.5, 약 2.0, 약 1.5, 약 1.0, 약 0.5, 또는 약 0이거나, 그것은 logP가 약 0 내지 약 3.5, 약 0 내지 약 3.0, 약 0 내지 약 2.0, 약 0 내지 약 1.0, 약 1.0 내지 약 4.0, 약 1.0 내지 약 3.0, 약 1.0 내지 약 2.0, 약 2.0 내지 약 4.0, 약 2.0 내지 약 3.5, 약 2.0 내지 약 3.0, 약 3.0 내지 약 4.0, 또는 약 3.0 내지 약 3.5의 범위일 수 있다.

[0278] BBB를 횡단하는 투과성은 또한 BBB에서 고도로 발현되는 ATP-의존성 유출 수송물질인 P-당단백질, 또는 PgP에 좌우된다. 당업자는 시험관내 방법을 사용하여 화합물이 PgP에 대한 기질인지의 여부를 용이하게 결정할 수 있다. 시험관내에서 PgP에 대하여 기질인 화합물은 생체내에서 BBB를 투과하지 않을 가능성이 높을 것이다. 대조적으로, 시험관내에서 평가될 때 PgP에 대하여 불량한 기질은, 당해 화합물이 본 명세서에 논의되고 당업자에게 알려진 다른 기준을 충족한다면, 일반적으로 BBB의 생체내 투과성을 나타낼 가능성이 높다. 예를 들어, 문헌[Tsuji, *NeuroRx* 2:54-62 (2005)] 및 문헌[Rubin and Staddon, *Annu. Rev. Neurosci.* 22:11-28 (1999)]을 참조한다.

[0279] 임의의 구체예에서, 수용성 올리고머는 오피오이드 작용제 화합물의 원하는 약동학 프로파일에 따라 선택될 수 있다. 다시 말해, 수용성 올리고머에의 오피오이드의 접합체는 BBB 막 횡단 속도의 순 감소(net reduction)를 가져오겠지만, 속도의 감소는 사용되는 올리고머의 크기에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, BBB 횡단 속도의 최소한의 감소가 요구될 경우, 보다 작은 올리고머가 사용될 수 있으며, BBB 횡단 속도의 보다 대폭적인 감소가 요구될 경우, 보다 큰 올리고머가 사용될 수 있다. 임의의 구체예에서, 둘 이상의 상이한 오피오이드 작용제 화합물의 조합이 동시에 투여될 수 있는데, 여기서 각각의 오피오이드 작용제 화합물은 상이한 크기의 수용성 올리고머 부분을 가지며, 각각의 오피오이드 작용제 화합물에 대한 BBB 횡단의 속도가 상이한 올리고머 크기로 인해 상이하다. 이런 방식으로, 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 횡단의 속도 및 지속시간이 다양한 약동학 프로파일을 갖는 다수의 오피오이드 작용제 화합물의 동시 투여를 통하여 구체적으로 제어될 수 있다.

[0280] 화합물에 대한 그의 혈액-뇌 장벽 횡단 능력의 정도는 용이하게 알려져 있지 않으며, 그러한 능력은 동일계내

(*in situ*) 래트 뇌 관류(rat brain perfusion, "RBP") 모델과 같은 적당한 동물 모델을 사용하여 측정될 수 있다. 간단히 말하면, RBP 기술은 경동맥(carotid artery)의 캐뉼러 삽입에 이어, 제어된 조건 하에서 화합물을 용액을 관류시킨 후, 세척 단계(wash out phase)를 거쳐 혈관 공간 내에 남아 있는 화합물을 제거하는 것을 포함한다. (그러한 분석은, 예를 들어 미국 웬실베이니아주 엑톤 소재의 어브솝션 시스템즈(Absorption Systems)와 같은 계약연구조직(contract research organization)에 의해 수행될 수 있다.) 보다 구체적으로는, RBP 모델에서, 캐뉼러는 왼쪽 경동맥에 유치되고, 측지(side branch)들은 뚫여진다. (반드시는 아니지만 통상적으로 5 마이크로몰 농도 수준의) 피분석물을 함유하는 생리학적 완충액이 단회 통과 관류 실험에서 약 10mL/분의 유량으로 관류된다. 30초 후, 관류를 정지하고, 뇌 혈관 내용물이 화합물 무함유 완충액으로 추가 30초 동안 세척된다. 이어서, 뇌 조직을 꺼내고, 텐덤(tandem) 질량 분석 검출을 갖는 액체 크로마토그래프(LC/MS/MS)를 통해 화합물 농도에 대하여 분석한다. 대안적으로, 화합물의 분자 극성 표면적(polar surface area, "PSA")의 계산에 기초하여 혈액-뇌 장벽 투과도가 개산될 수 있는데, 이 극성 표면적은 분자 내 극성 원자(통상적으로는 산소, 질소 및 부착된 수소)의 표면 기여의 합계로서 정의된다. PSA는 혈액-뇌 장벽 수송과 같은 화합물 수송 특성과 상관하는 것으로 밝혀져 왔다. 화합물의 PSA를 측정하는 방법은, 예를 들어 문헌[Ertl, P., et al., *J. Med. Chem.* 2000, **43**, 3714-3717]; 및 문헌[Kelder, J., et al., *Pharm. Res.* 1999, **16**, 1514-1519]에서 찾아 볼 수 있다.

X가 안정적인 링커인 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물의 분자량은 바람직하게 2000달톤 미만, 그리고 임의의 구체예에서는 1000달톤 미만이다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물의 분자량은 950달톤 미만, 900달톤 미만, 850달톤 미만, 800달톤 미만, 750달톤 미만, 700달톤 미만, 650달톤 미만, 600달톤 미만, 550달톤 미만, 500달톤 미만, 450달톤 미만, 또는 400달톤 미만이다.

X가 안정적인 링커인 임의의 구체예에서, X-POLY(즉, 존재할 경우 링커와 조합된 수용성 올리고머)의 분자량은 2000달톤 미만이다. 임의의 구체예에서, X-POLY의 분자량은 1000달톤 미만이다. 임의의 구체예에서, X-POLY의 분자량은 950달톤 미만, 900달톤 미만, 850달톤 미만, 800달톤 미만, 750달톤 미만, 700달톤 미만, 650달톤 미만, 600달톤 미만, 550달톤 미만, 500달톤 미만, 450달톤 미만, 400달톤 미만, 350달톤 미만, 300달톤 미만, 250달톤 미만, 200달톤 미만, 150달톤 미만, 100달톤 미만, 또는 50달톤 미만이다.

임의의 구체예에서, X가 안정한 링커인 경우, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물(즉 OPIOID-X-POLY)은 모 오피오이드에 비하여 소수성이 작다. 다시 말해서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 logP는 모 오피오이드 작용제의 logP에 비하여 네거티브 값의 절대값이 더욱 크다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 logP는 모 오피오이드 작용제의 logP에 비하여 네거티브 값의 절대값에 있어서 약 0.5 단위 이상 크다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물의 logP는 모 오피오이드 작용제보다 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 3.0 단위가 더 음이거나, 약 2.5 단위가 더 음이거나, 약 2.0 단위가 더 음이거나, 약 1.5 단위가 더 음이거나, 약 1.0 단위가 더 음이거나, 약 0.9 단위가 더 음이거나, 약 0.8 단위가 더 음이거나, 약 0.7 단위가 더 음이거나, 약 0.6 단위가 더 음이거나, 약 0.4 단위가 더 음이거나, 약 0.3 단위가 더 음이거나, 약 0.2 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위가 더 음이다. 소정 구체예에서, 접합체의 logP는 비접합된 오피오이드 화합물보다 약 0.1 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위 내지 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위 내지 약 3.0 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위 내지 약 2.5 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위 내지 약 2.0 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위 내지 약 1.5 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위 내지 약 1.0 단위가 더 음이거나, 약 0.1 단위 내지 약 0.5 단위가 더 음이거나, 약 0.5 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 0.5 단위 내지 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 0.5 단위 내지 약 3.0 단위가 더 음이거나, 약 0.5 단위 내지 약 2.5 단위가 더 음이거나, 약 0.5 단위 내지 약 2.0 단위가 더 음이거나, 약 0.5 단위 내지 약 1.5 단위가 더 음이거나, 약 0.5 단위 내지 약 1.0 단위가 더 음이거나, 약 1.0 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 1.0 단위 내지 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 1.0 단위 내지 약 3.0 단위가 더 음이거나, 약 1.0 단위 내지 약 2.5 단위가 더 음이거나, 약 1.0 단위 내지 약 2.0 단위가 더 음이거나, 약 1.0 단위 내지 약 1.5 단위가 더 음이거나, 약 1.5 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 1.5 단위 내지 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 1.5 단위 내지 약 3.0 단위가 더 음이거나, 약 1.5 단위 내지 약 2.5 단위가 더 음이거나, 약 1.5 단위 내지 약 2.0 단위가 더 음이거나, 약 2.0 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 2.0 단위 내지 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 2.0 단위 내지 약 3.0 단위가 더 음이거나, 약 2.0 단위 내지 약 2.5 단위가 더 음이거나, 약 2.5 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 2.5 단위 내지 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 2.5 단위 내지 약 3.0 단위가 더 음이거나, 약 3.0 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이거나, 약 3.0 단위 내지 약 3.5 단위가 더 음이거나, 약 3.5 단위 내지 약 4.0 단위가 더 음이다. 몇몇 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제

화합물의 logP는 모 오피오이드 작용제의 logP와 동일하거나, 이보다 포지티브 값의 절대값이 더욱 크다.

[0284] 오피오이드 작용제 화합물의 혈뇌 장벽 통과시 상대적 투과도 및 뇌-혈장 비율에 관하여는, 예를 들어 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호에 기술되어 있다.

[0285] 임의의 구체예에서, X가 안정한 링커인 경우, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 자체의 표적 수용체(들)에 대하여 적당한 친화성을 보유하게 되며, 이로써 뇌 내 적당한 농도와 효능이 제공된다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 최소한 부분적으로 모 오피오이드 작용제가 결합하는 수용체와 동일한 수용체(들)에 결합한다. 예를 들어 모 오피오이드 작용제 또는 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물이 뮤, 카파 또는 델타 오피오이드 수용체 작용제로서의 활성을 가지는지 여부를 확인하기 위해서 이러한 화합물이 테스트될 수 있다. 예를 들어, 재조합 사람 뮤, 카파, 또는 델타 오피오이드 수용체를 이종 발현시키는 CHO 세포에서의 방사성 리간드 결합 검정이 사용될 수 있다. 간단히 말하면, 세포가 24-웰 플레이트 내에서 평판 배양되고 검정 완충액으로 세척된다. 경쟁 결합 검정이 적절한 농도의 방사성 리간드의 존재 하에서 오피오이드 작용제 화합물의 증가하는 농도들에 따라 인큐베이션된 접착성 전 세포(adherent whole cell)에 대해 수행된다. [<sup>3</sup>H]날록손, [<sup>3</sup>H]디프레노르핀 및 [<sup>3</sup>H]DPDPE가 각각 뮤, 카파 및 델타 수용체에 대한 경쟁 방사성 리간드로서 사용된다. 인큐베이션 후, 세포가 세척되고, NaOH에 의해 가용화되고, 결합된 방사능이 설팡 계수기를 사용하여 측정된다.

[0286] 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물의 Ki 값들은 각각 0.1nM 내지 900nM의 범위에 속하고, 임의의 구체예에서는 0.1nM 내지 300nM의 범위에 속하며, 임의의 구체예에서는 0.1nM 내지 50nM의 범위에 속한다. 임의의 구체예에서, X가 안정한 링커인 경우, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물(즉 OPIOID-X-POLY의 OPIOID)의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는, OPIOID의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도에 비하여 감소되지 않으며, 임의의 구체예에서는 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는 OPIOID의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도보다 더욱 클 수 있다. 임의의 구체예에서, X가 안정한 링커인 경우, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물(즉 OPIOID-X-POLY)의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는, OPIOID의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도에 비하여 최소한으로 감소하고, 몇몇 경우에 있어서는 심지어 친화도가 증가할 수도 있거나, 아니면 친화도에 변화가 없을 수도 있다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는 모 오피오이드 작용제의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도에 비하여 약 2배 미만으로 감소된다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는 모 오피오이드 작용제 화합물의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도의 약 5배 미만, 약 10배 미만, 약 20배 미만, 약 30배 미만, 약 40배 미만, 약 50배 미만, 약 60배 미만, 약 70배 미만, 약 80배 미만, 약 90배 미만 또는 약 100배 미만으로 감소된다.

[0287] X가 안정적인 링커인 임의의 다른 구체예에서, 모 오피오이드 작용제의 그의 표적 수용체(들)에 대한 친화성에 대하여 오피오이드 작용제 화합물의 친화성의 감소는 20% 미만이다. 임의의 구체예에서, 모 오피오이드에 대하여 오피오이드 작용제 화합물의 친화성의 감소는 10% 미만, 30% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만, 90% 미만, 또는 95% 미만이다.

[0288] X가 안정적인 링커인 소정 구체예에서, BBB를 횡단하는 속도, 또는 오피오이드 작용제 화합물의 투과율은 OPIOID 단독의 횡단 속도 미만이다. 임의의 구체예에서, 횡단 속도는 OPIOID 단독의 속도의 적어도 약 50% 미만이다. 임의의 구체예에서, OPIOID 단독의 횡단 속도에 대하여 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 횡단 속도의 감소가 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 99%이다. 다른 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 OPIOID 단독의 횡단 속도에 대하여 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 횡단 속도의 감소가 10 내지 99%, 10 내지 50%, 50 내지 99%, 50 내지 60%, 60 내지 70%, 70 내지 80%, 80 내지 90%, 또는 90 내지 99%를 나타낼 수 있다.

[0289] 본 발명의 조성물 및 조합에 사용되는, X가 안정한 링커인 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 통과 속도는, OPIOID 단독의 BBB 통과 속도에 비하여 1배 내지 100배 감소될 수 있다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 통과 속도는, 모 오피오이드 작용제의 BBB 통과 속도에 비하여 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 30배 이상, 약 40배 이상, 약 50배 이상, 약 60배 이상, 약 70배 이상, 약 80배 이상, 약 90배 이상 또는 약 100배 이상 감소될 수 있다.

[0290] X가 안정한 링커인 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 통과 속도는 또한, 안티피린(고 투과 표준) 및/

또는 아테놀롤(저 투과 표준)의 BBB 통과 속도와 비교 검토될 수도 있다. 안티피린 및/또는 아테놀롤의 BBB 통과 속도에 대한 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 통과 속도의 참고 사항에 함축된 바는, 상기 속도가 동일한 조건 하에서 동일한 분석법을 통해 평가되었다는 것은 당업자에 의해 이해될 것이다. 그러므로, 임의의 구체예에서 본원에 사용된 오피오이드 작용제 화합물들의 BBB 통과 속도는, 안티피린의 BBB 통과 속도에 비하여 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 30배 이상, 약 40배 이상, 약 50배 이상, 약 60배 이상, 약 70배 이상, 약 80배 이상, 약 90배 이상 또는 약 100배 이상 낮을 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물들의 BBB 통과 속도는, 아테놀롤의 BBB 통과 속도에 비하여 약 2배 이상, 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 30배 이상, 약 40배 이상, 약 50배 이상, 약 60배 이상, 약 80배 이상, 약 90배 이상 또는 약 100배 이상 높을 수 있다.

[0291] 임의의 구체예에서, X가 안정한 링커인 경우, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물(즉 OPIOID-X-POLY)은 모 오피오이드(즉 OPIOID)에 비하여 오피오이드 작용제 생물 활성을 전부 보유하거나 또는 일부만 보유할 수 있다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 모 오피오이드에 비하여 오피오이드 작용제 생물 활성을 전부 보유하며, 또는 몇몇 경우에서, 상기 오피오이드 작용제 화합물은 모 오피오이드에 비하여 활성이 더욱 크다. 임의의 구체예에서, 본원에 사용된 오피오이드 작용제 화합물의 생물 활성은, 모 오피오이드 작용제의 생물 활성에 비하여 약 2배 미만, 약 5배 미만, 약 10배 미만, 약 20배 미만, 약 30배 미만, 약 40배 미만, 약 50배 미만, 약 60배 미만, 약 70배 미만, 약 80배 미만, 약 90배 미만 또는 약 100배 미만 감소된다. 몇몇 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 오피오이드 작용제 생물 활성을 모 오피오이드 생물 활성의 1% 이상, 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 5% 이상, 6% 이상, 7% 이상, 8% 이상, 9% 이상, 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상 보유한다.

[0292] 본원에 인용된 값들은 예시적인 것이지 제한적인 것은 아니며, 또한 임의의 오피오이드 작용제 화합물들은 본원에 예시된 범위에 속하지 않을 수는 있지만, 본 발명의 사상과 범위 내에는 포함된다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 오피오이드 작용제 화합물들은 당업자에게 통상적인 실험을 통해 제조 및 테스트될 수 있다. 특히 안정한 결합을 통해 수용성 올리고머에 결합되어 있는 오피오이드 작용제는 전술된 바와 같이 혈뇌 장벽 투과 여부에 대해 테스트될 수 있다. 그러므로, 당업자는 오피오이드 작용제 화합물이 BBB를 통과할 수 있는지 여부를 용이하게 확인할 수 있다.

[0293] 이와 같은 본 발명의 구체예들 중 오피오이드 작용제 화합물의 전체 범위가 기술되어 있다고 생각되는 가운데, 최적의 크기를 가지는 올리고머는 다음과 같이 결정될 수 있다.

[0294] 우선, 단분산 또는 2성분 수용성 올리고머로 생성된 올리고머는 안정한 결합을 통하여 오피오이드 작용제에 결합된다. 그 다음, 활성의 보유 여부가 시험관 내에서 분석된다. 이후, 오피오이드 작용제 화합물이 혈뇌 장벽을 통과하는 능력이 적당한 모델을 사용하여 측정되고, 비변형 모 오피오이드 작용제의 혈뇌 장벽 통과 능력과 비교된다. 만일 결과가 유리하면(다시 말해서, 예를 들어 통과 속도가 적당한 정도로 감소되면), 오피오이드 작용제 화합물의 생물 활성도는 추가로 평가된다. 임의의 구체예에서, 본 발명에 의한 화합물들은 모 오피오이드 작용제에 비하여 생물 활성을 유의적인 정도, 즉 모 오피오이드 작용제 생물 활성의 약 30% 초과 또는 모 오피오이드 작용제 생물 활성의 약 50% 초과로 유지한다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 경구 섭취에 의해 생체내 이용 가능하다.

[0295] 상기 단계들은, 단량체 유형은 동일하되 총속 단위 수가 상이한 올리고머를 사용하여 1회 이상 반복 수행되며, 이를 통해 얻어진 결과들은 서로 비교된다.

[0296] 각각의 오피오이드 작용제 화합물에 대하여, 혈액-뇌 장벽을 횡단하는 능력이 모 오피오이드 작용제와 비교하여 적절하게 감소되는 경우, 이어 경구 생체이용률이 평가된다. 이들 결과에 기초하여, 즉 오피오이드 작용제 화합물 내의 주어진 위치 또는 장소에서 소정의 오피오이드 작용제에 대하여 변하는 크기의 올리고머들의 오피오이드 작용제 화합물의 비교에 기초하여, 생체막 횡단, 경구 생체이용률, 및 생체활성의 적절한 감소 사이에 최적의 균형을 갖는 오피오이드 작용제 화합물을 제공하는 데 가장 효과적인 올리고머의 크기를 결정하는 것이 가능하다. 이들 올리고머의 작은 크기가 그러한 스크리닝을 실현가능하게 하며, 생성되는 오피오이드 작용제 화합물의 특성을 효과적으로 조정할 수 있게 한다. 올리고머 크기에서 작은 증분 변화(small, incremental change)를 만들고 실험적 설계 접근법을 이용함으로써, 생체막 횡단 속도, 생체활성, 및 경구 생체이용률의 감소의 유리한 균형을 갖는 오피오이드 작용제 화합물을 효과적으로 식별할 수 있다. 일부 경우에, 본 명세서에 개시된 올리고머의 부착이 오피오이드 작용제의 경구 생체이용률을 실제로 증가시키는 데 효과적이다.

[0297] 예를 들어, 당업자는 일상 실험을 이용하여, 먼저 상이한 중량 및 작용기를 갖는 일련의 올리고머들을

제조하고, 이어서 오피오이드 작용제 화합물을 환자에 투여함으로써 필요한 클리어런스 프로파일들을 획득하고 주기적으로 혈액 및/또는 요소 샘플을 채취함으로써 경구 생체이용률을 개선하기 위한 최적의 분자 크기 및 결합을 결정할 수 있다. 일단 각각의 시험된 오피오이드 작용제 화합물에 대하여 일련의 클리어런스 프로파일들이 획득되었다면, 적당한 오피오이드 작용제 화합물이 식별될 수 있다.

[0298] 경구 약물 수송을 연구하기 위해서 동물 모델(설치류 및 개)이 또한 사용될 수 있다. 추가적으로, 비생체내 방법은 설치류의 외변된 장관의 절제된 조직(rodent everted gut excised tissue) 및 Caco-2 세포 단층 조직 배양 모델을 포함한다. 이들 모델은 경구 약물 생체이용률을 예측하는 데 유용하다.

[0299] 본 발명의 임의의 구체예에서, X는 생리적으로 절단 가능한 링커이다. 당업계에 개시되어 있는 바와 같이, 절단 가능한 결합을 통해 소형의 수용성 올리고머에 결합되어 있는 임의의 오피오이드는 BBB를 통과할 수 없으며, 이 오피오이드는 상기 수용성 올리고머로부터 생리적으로 느리게 절단되므로 BBB 막 통과 속도가 전체적으로 감소되는 것이 파악되었다. 특히 X는 모 오피오이드 작용제의 원하는 약동학적 프로필에 따라서 선택될 수 있다. 다시 말해서, 오피오이드가 수용성 올리고머에 접합되면 BBB 막 통과 속도는 전체적으로 감소될 것이지만, 상기 통과 속도의 감소 정도는 사용된 링커에 따라서 달라질 수 있다. BBB 통과 속도가 최소로 감소되는 것이 요망되는 경우, X는 급속히 분해되는 링커일 수 있으며; BBB 통과 속도가 크게 감소되는 것이 요망되는 경우, X는 더욱 서서히 분해되는 링커일 수 있다. 임의의 구체예에서, 2개 이상의 상이한 오피오이드 작용제 화합물들의 조합은 동시에 투여될 수 있는데, 이 경우, 각각의 오피오이드 작용제 화합물은 상이한 링커 X를 가지고, 각각의 X의 분해 속도는 상이하다. 다시 말하면, 각각의 상이한 화합물에 있어서, 오피오이드는 상이한 속도로 수용성 올리고머로부터 절단될 것이며, 그 결과 전체 BBB 막 통과 속도는 상이해질 것이다. 2개 이상의 오피오이드 결합 위치를 가지는 다작용성의 수용성 올리고머를 사용함으로써 유사한 효과가 발휘될 수 있는데, 이 경우 각각의 오피오이드는 분해 속도가 상이한 링커들을 통해 수용성 올리고머와 결합되어 있다. 이러한 방식으로, 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 통과 속도 및 통과에 걸리는 시간은, 약동학적 프로필이 다양한 오피오이드 작용제 화합물 다수 개를 동시에 투여함으로써 특이적으로 제어될 수 있다.

[0300] 어떠한 특정 이론에 국한되기를 바라지 않을 때, 이와 같은 오피오이드 작용제 화합물은 (이 오피오이드 작용제 화합물이 투여된 이후 생리적 절단 과정이 느리게 진행됨으로 인해) 모 오피오이드 작용제와는 달리 농도가 급진적으로 증가하지 않고 근본적 중독성도 크지 않으면서 BBB 통과 속도가 전체적으로 느리기 때문에, 상기 오피오이드 작용제 화합물들은 중독성이 작은 것으로 가정된다. 또한 어떠한 특정 이론에 국한되기를 바라지 않을 때, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물들은 혈장 중에서 순환하며, 사용된 특정 절단 가능 링커(그리고 효소 분해 가능한 링커, 효소 농도 및 친화도)에 의존성인 속도로 생체 내에서 절단되고 이때의 절단 속도는 느리므로, 말초 혈액 중에서 순환하는 모 오피오이드의 농도는 일반적으로 매우 낮은 것으로 생각된다. 일단 절단이 진행되면 모 오피오이드는 BBB를 통과하기 위해 뇌로 이동할 수 있으며; 절단을 통하여 모 오피오이드가 서서히 방출되면 모 오피오이드는 전체적으로 뇌에 서서히 전달된다. 부가적으로 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 부작용 프로필은 (오피오이드의 생체 내 조직 분포와 주변에서의 수용체 상호 작용이 변경됨으로 인하여) 모 오피오이드의 부작용 프로필에 비해 개선된다.

[0301] 뿐만 아니라 본 발명의 상기와 같은 구체예들에 따라서, 오피오이드, 링커 및 수용성 올리고머의 임의의 조합이 사용될 수 있는데, 다만, 오피오이드 작용제 화합물은 BBB를 통과할 수 없거나 또는 소량의 오피오이드 작용제 화합물, 임의의 구체예에서는 투여된 오피오이드 작용제 화합물의 5% 미만만이 BBB를 통과할 수 있다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 BBB를 통과할 수 없다. 임의의 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 생리적으로 절단되므로, 분자의 오피오이드 부분은 모 오피오이드 작용제의 경우에 비하여 전체적으로 감소된 속도로 BBB를 통과한다. 임의의 구체예에서, 수용성 올리고머는 PEG부다. 임의의 구체예에서, PEG부는 6개 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위들, 바람직하게는 6개 내지 35개의 폴리에틸렌 글리콜 단위들로 이루어진 소형 단량체 PEG이다. 임의의 구체예에서, PEG부는 6개 내지 1825개의 폴리에틸렌 글리콜 단위들로 이루어질 수 있다.

[0302] 임의의 구체예에서, X가 생리적으로 절단 가능한 링커인 경우, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물(즉, OPIOID-X-POLY)은 생물 활성일 수 있거나 그렇지 않을 수 있다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 생물 활성이 아니다. 그럼에도 불구하고, 이러한 오피오이드 작용제 화합물이 투여된 후에는 상기 오피오이드 작용제 화합물로부터 오피오이드가 방출되므로, 상기 화합물은 이 화합물의 투여를 필요로 하는 포유동물 피험체에 생체 내 투여될 때 유효하다. 임의의 구체예에서 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 생물 활성은 모 오피오이드의 생물 활성에 비하여 약 10배 초과, 약 20배 초과, 약 30배 초과, 약 40배 초과, 약 50배 초과, 약 60배 초과, 약 70배 초과, 약 80배 초과, 약 90배 초과, 약 95배 초과, 약 97배 초과 또는 약 100배 초과

과 감소된다. 몇몇 구체예에서, 오피오이드 작용제 화합물은 모 오피오이드의 오피오이드 작용제 생물 활성의 1% 미만, 2% 미만, 3% 미만, 4% 미만, 5% 미만, 10% 미만, 15% 미만, 20% 미만, 25% 미만, 30% 미만, 35% 미만, 40% 미만, 50% 미만, 60% 미만, 70% 미만, 80% 미만 또는 90% 미만의 오피오이드 작용제 생물 활성을 나타낸다.

[0303] X가 생리적으로 절단 가능한 링커인 임의의 구체예에서, 오피오이드 표적 수용체에 대한 OPIOID-X-POLY의 친화도는 OPIOID의 자체 표적 수용체에 대한 친화도에 비해 실질적으로 감소된다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는 모 오피오이드의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도에 비하여 약 2배 이상 감소된다. 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 자체 수용체(들)에 대한 친화도는 모 오피오이드의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도에 비하여 약 5배 이상, 약 10배 이상, 약 20배 이상, 약 30배 이상, 약 40배 이상, 약 50배 이상, 약 60배 이상, 약 70배 이상, 약 80배 이상, 약 90배 이상 또는 약 100배 이상 감소된다.

[0304] X가 생리적으로 절단 가능한 링커인 임의의 구체예에서, 모 오피오이드의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도에 비하여 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는 20% 이상 감소된다. 임의의 구체예에서, 모 오피오이드의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도에 비하여 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물의 자체 표적 수용체(들)에 대한 친화도는 10% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상 감소된다.

[0305] 전술된 바와 같이, X가 생리적으로 절단 가능한 링커인 임의의 구체예에서, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 생물 활성이 아니다. 오피오이드 작용제 화합물이 투여될 때에는 비활성이지만, 이 화합물이 생리적 과정을 통해 투여된 후 활성으로 되는 경우, 상기 화합물은 전구 약물인 것이다. 그러므로 임의의 구체예에서, 본 발명은, 오피오이드 작용제가 공유 결합을 통하여 방출 가능한 부(releasable moiety)에 가역적으로 결합되어 포함된 전구 약물을 제공하는데, 이 경우, 환자에 투여된 전구 약물의 소정 물량은, 포유 동물의 중추 신경계 내 오피오이드 작용제의 축적 속도와 C<sub>max</sub>가, 오피오이드 작용제가 전구 약물의 일부로서 투여되지 않을 때 동물량의 오피오이드 작용제의 중추 신경 내 축적 속도와 C<sub>max</sub>에 못 미침을 말해준다. 방출 가능한 부는 수용성 올리고머일 수 있으며, 임의의 구체예에서 방출 가능한 부는 폴리에틸렌 글리콜 올리고머이다. 작용제는 뮤, 카파 또는 델타 오피오이드 작용제일 수 있다.

[0306] 본 발명의 임의의 구체예에서, X는 생리적으로 절단 가능한 링커이고, POLY는 1개 내지 5개(즉, 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개)의 폴리에틸렌 글리콜 단위들로 이루어진 소형 단량체 PEG이며, 임의의 구체예에서, POLY는 1개 내지 3개(즉, 1개, 2개 또는 3개)의 폴리에틸렌 글리콜 단위들로 이루어진 소형 단량체 PEG이다. 이러한 화합물들은 혈뇌 장벽을 통과하기에 충분히 작지만, 모 오피오이드의 막 통과 속도에 비해 감소된 막 통과 속도로 혈뇌 장벽을 통과하므로, 전술된 바와 같이 중독성이 낫다. 임의의 구체예에서, X는 링커를 절단하고 BBB 통과후 오피오이드 작용제를 방출하는 것으로서 선택된다. 대안적으로 링커의 절단은 상기 화합물들이 BBB를 통과하기 전 그리고 통과한 후와 같이 두 경우에 일어날 수 있는데; 이와 같은 방식으로, 오피오이드 작용제 및/또는 오피오이드 작용제 화합물의 BBB 통과 속도 및 통과에 걸리는 시간은 구체적으로 제어될 수 있다.

[0307] 국제 보건 기구 명명법 하에, 의존성 증후군(금단 증후군이라고도 칭하여짐)은, 살아있는 유기체와 약물 간 상호 작용으로 인한 정신적 상태 내지는 신체 상태로서 정의되며, 특정 약물의 정신적 효과를 경험하고, 때로는 이 약물을 복용하지 않았을 때의 불쾌감을 회피하기 위해서, 약물을 지속적으로 복용하거나 주기적으로 복용하는데에 대한 강박 행동을 항상 포함하는 행동 및 기타 다른 반응들에 의해 특징지어진다(WHO Expert Committee on Drug Dependence. 28th Report. Geneva, Switzerland: WHO 1993). 질병 국제 분류, 즉 ICD-10는 의존성 증후군을 평가함에 있어서 약간 상이한 표준을 적용한다(WHO. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. Geneva, Switzerland: WHO, 1992). 상기 ICD-10에서는 6가지 특징들 중 3가지 이상에 해당될 때 의존성 증후군인 것으로 정의되며, 이 경우에 대해서 "의존성 증후군"이란 용어가 사용된다. 6가지 기준들 중 4가지, 즉 i) 약물 복용에 대한 지속적이면서 강한 욕망; ii) 약물 사용 조절에 대한 어려움; iii) 기쁨과 흥미를 느끼지 못하는 것을 비롯한 기능 장애; 및 iv) 자해가 강박증에 관한 것이다. 나머지 2가지 기준들은 금단 증후군과 내성의 증거와 관련되어 있다.

[0308] 사람에 있어서 잠재적 오피오이드 오용을 평가하기 위한 연구는, 예를 들어 오피오이드 약물 오용 위험을 스크리닝하도록 기획된 1개 이상의 스크리닝 설문 검사를 사용하여 행하여질 수 있다. 환자의 약물 오용 감수성 또는 현재 행하여지고 있는 오피오이드 약물 오용, 남용 또는 중독을 평가하기 위한 스크리닝 테스트가 다수 개발되었다. 이와 같은 스크리닝 테스트에 관한 개요는 문헌[Manchikanti, L., et al., Pain Physician 2008;

Opioids Special Issue: 11:S155-S180]에 제공되어 있다. 상기 문헌에 기술된 스크리닝 테스트들 중 임의의 것 하나 또는 그 이상은, 통증 관리 및 치료에 있어서 오피오이드 약물에 대한 환자의 성향 또는 현재 남용 여부를 평가하는데 유용할 수 있다. 통증 환자에 있어서 잠재적 약물 오용을 예측하는데 특히 유용한 한 가지 도구는 문헌[Atluri and Sudarshan (Atluri SL, Sudarshan, G. Pain Physician 2004; 7:333-338)]에 기술되어 있다. 유용한 스크리닝 도구의 다른 예로서는 특히 통증 의약 설문지(Pain Medication Questionnaire), 즉 PMQ가 있다[Adams, L., et al., J. Pain and Symptom Management, (5), 440-459 (2004)]. 약물 남용 평가에 일반적으로 사용되는 기준으로서는, 과도한 오피오이드 요구(예를 들어, 투여량의 지속적 증가, 응급실 다수회 방문 및 더욱 많은 양의 아편류를 구입하기 위한 다수회 요청 등), 규제 약물을 구입하기 위한 속임수 또는 거짓말, 현재 또는 과거 닥터 쇼핑(doctor shopping) 경험 유무 등에 대한 평가를 포함한다. 중독 또는 남용의 잠재성에 대한 지표로서는 피험체가 통상의 경우보다 과도하게 통증을 느끼는 것 또는 통증의 원인이 불명확한 것이다.

[0309] 오피오이드 사용을 스크리닝 또는 모니터링하는 생물학적 방법들 중 하나로서 소변 분석법이 있다. 오피오이드 테스트는 소변, 혈청 또는, 예를 들어 머리카락을 대상으로 행하여질 수 있지만, 통상적으로는 소변 분석이 행하여지는데, 그 이유는, 이 소변 분석은 특이성, 감수성, 시약 투여의 용이성 및 비용면에서 비교적 유리하기 때문이다. 이와 같은 스크리닝은 기준선을 확립하기 위하여/위하거나 오피오이드 및/또는 기타 다른 약물의 존재 여부를 확인하기 위해서 치료 과정의 초기에 수행될 수 있으며, 처방된 약물의 순응도를 확인하기 위하여거나(즉 처방된 약물을 검출하기 위하여나) 또는 이 약물의 오용(즉, 과복용) 여부를 확인하고, 소변 중에 있을 것으로 예상되지 않는 물질들을 동정하기 위해서는 치료 과정의 중간에 수행될 수 있다. 수행될 수 있는 예시적 소변 약물 테스트 2가지로서는, 면역 분석 약물 테스트("딥스틱 테스트") 및 실험실 기반 특이적 약물 동정법(기체 크로마토그래피/질량 분광 분석법 및 고성능 액체 크로마토그래피 이용)을 포함한다. 허용가능한 모니터링 방법들 다수개 중 임의의 것이 대상 오피오이드 작용제 화합물들 및 이 대상 오피오이드 작용제 화합물들을 포함하는 조성물의 남용 잠재성/중독 잠재성을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0310] 진통 활성을 입증하는 것 이외에도, 본원에 사용된 오피오이드 작용제 화합물들은, 유리하게 원숭이 또는 래트 내에서 행하여지는 전입상 연구(국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호에 기술된 바에 의하면, 유치 정맥내(IV) 카테터가 삽입된 다람쥐 원숭이는 매일 일정 시간, 즉 90분 동안 약물을 증량시키는 스케줄로 테스트 물질을 사용하여 테스트가 수행되기 전, 표준 레버 누르기 방법(lever press method)(모르핀 사용)으로 훈련되었다. 각각의 약물이 3마리 내지 4마리의 피험체에 2회 이상 투여됨으로써(2종 교대 스케줄(double alternation schedule), 즉 단위 투여량에 변화를 주기 전 2회의 연속 기간 안에 각각의 단위 투여형(또는 비이클)이 투여되는 방식), 테스트 물질들의 투여량 관련 효과가 관찰되었다. 원숭이에서 행하여진 자가 투여 연구에 있어서, 예시적 올리고머 PEG 오피오이드 작용제 화합물 즉, mPEG6-0-하이드록시코돈은 옥시코돈과 모르핀의 경우보다 효능이 유의적으로 낮았으며, 이 연구는 최고 테스트 투여량(3.2mg/kg/주사)에서 효능 강화 세기가 눈에 띄게 감소되었음을 나타내었다. 특히 모르핀과 옥시코돈의 0.03mg/kg/주사 및 0.1mg/kg/주사와 같은 투여량에서의 주사 레버 반응(Injection Lever Response; ILR)은 100%였다. 이와는 대조적으로 올리고머 mPEG-오피오이드 작용제 화합물은 최고 테스트 투여량인 3.2mg/kg/주사에서 오로지 2마리의 피험체에서만 반응하는 배타적 주사 레버 반응을 나타냈다. 상기 화합물의 0.32mg/kg, 1.0mg/kg 및 3.2mg/kg에서의 ILR은 각각 22%, 39% 및 50%였다.

[0311] 뿐만 아니라, 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호에 기술된 바에 의하면, 3일 래트 치환 테스트(three-day rat substitution test)에서 코카인을 자가 투여하도록 훈련된 래트들은 3일 연속 1시간의 기간 동안 정맥 내 볼루스 주입을 통해 염수 또는 테스트 물질에 노출되었다. 만일 동물들이 3일 연속 가변도 20% 미만으로 레버를 누르는 동장을 유지하면, 화합물은 강화 특성을 나타내는 것으로 간주되었다. 점진적 비율 연구(progressive ratio study)는, 약물이 전달되는데 필요한 레버 누르기 횟수를 점진적으로 증가시켜 수행되었으며, 이 경우, 중단점(break point)은 약물에 의한 보상을 받기 위해 동물이 더 이상 레버를 누르지 않게 되었을 때의 레버 누르기 횟수로서 정의된다.

[0312] 래트에서 행하여진 자가 투여 연구에 있어서, 대표적 화합물인 mPEG6-0-하이드록시코돈을 3.2mg/kg/주사 이하의 투여량으로 투여하여 테스트가 행해졌을 때 상기 화합물은 긍정적인 강화 효과에 대한 행동 증거를 보이지 않았다(코카인 훈련 동물을 대상으로 하는 3일 치환 테스트 및 점진적 비율 테스트 이용). PEG-오피오이드 작용제 화합물은 강화 특성을 보이지 않았으며, 래트에서 행하여진 점진적 비율 테스트에서 염수와 유사하게 작용하였다. 테스트된 본 발명의 화합물의 투여량 6개 중 5개에서 점진적 비율 중단점은 염수가 투여된 경우보다 작았다. 이와는 대조적으로 코카인 투여량이 0.56mg/kg/주입으로 유지되면 약물이 1회 볼루스 전달될 때 128회

째 반응에서 중단점에 이르렀다. 이와 유사하게, 하이드로코돈이 0.18mg/kg/주입의 투여량으로 주입되었을 때 114회째 반응에서 중단점에 이르렀던 반면에, 옥시코돈이 0.01mg/kg/주입 및 0.032mg/kg/주입의 테스트 투여량으로 주입되었을 때 각각 56회 및 79회째 반응에서 중단점에 이르렀다.

[0313] 그러므로 본원에 사용된 오피오이드 작용제 화합물들은 항침해수용 특성이 입증된 이외에도, 영장류에서 자가 투여 횟수가 눈에 띄게 감소하였음이 입증되었는데, 이와 같은 결과는 약물에 대한 남용 경향의 중요 지표가 된다. 오피오이드 작용제 화합물들이 제2 진통제와 합하여졌을 때, 이와 같은 특성들은 그대로 유지될 것으로 예상된다. 본원에 제공된 방법들 중 한 가지 이상의 방법에 있어서, 오피오이드 작용제 화합물은 진통제와 함께, 설치류 또는 영장류에서 행하여진 생체 내 자가 투여 모델에서 평가되었을 때 모 오피오이드 작용제에 비하여 중독 잠재성을 측정 가능한 정도로 감소시키는 특징을 나타낸다(국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호에 기술됨).

[0314] 진통 특성을 가지는 것 이외에도 오피오이드 투여와 연관된 중독/남용 잠재성을 감소시키는 효능을 가지는, 본원에 기술된 오피오이드 작용제 화합물은 또한 통상적으로 오피오이드 약물 투여와 연관된 CNS 부작용 1개 이상을 감소시키기도 한다는 것이 파악되었다. 그러므로 이와 같은 특성들은 오피오이드 작용제 화합물들이 진통제와 함께 투여될 때에도 유지될 것으로 생각된다. 따라서 본 발명에는 본원에 제공된 오피오이드 작용제 화합물을 진통제와 함께 투여함으로써, 오피오이드 진통제 약물 투여와 관련된 CNS 부작용 1개 이상을 감소시키는 방법이 제공된다. 또한 본 발명에는 통증이 발생한 피험체에 진통제와 함께 본원에 제공된 오피오이드 작용제 화합물을 치료학적 유효량만큼 투여함으로써, 중독 잠재성을 감소시킴과 아울러 오피오이드 진통제 약물 투여와 관련된 CNS 부작용 1개 이상을 감소시키는 방법이 제공된다.

[0315] 본 발명의 방법(들)에 관한 하나 이상의 구체예에서, 본원에 제공된 오피오이드 작용제 화합물은, 만일 오피오이드 작용제 화합물이 모 오피오이드 작용제 투여와 연관된 CNS 부작용 1개 이상을 10배 또는 그 이상 감소시킨다면(다만, 상기 오피오이드 작용제 화합물과 모 오피오이드 작용제는 마우스 또는 기타 다른 적당한 동물 모델에 동량으로 투여되어 평가됨), 오피오이드 진통제 약물 투여와 관련된 CNS 부작용 1개 이상을 감소시키는데 유익한 것으로 간주되는데, 이 경우, 1개 이상의 CNS 관련 부작용들/유추 행동들은 스트라웁 꼬리 반응(Straub tail response), 보행성 운동 실조증, 수전증, 활동 항진증, 활동 저하, 경련, 뒷다리 외반증, 근육 강직, 귀를 비릴 때 다리를 떠는 현상(pinna reflex), 정위 반사 및 발을 내딛는 현상으로부터 선택된다. 그러므로 이와 같은 특성들은 오피오이드 작용제 화합물이 진통제와 함께 투여될 때 그대로 유지될 것으로 생각된다. CNS 활성에 특히 유용한 한 가지 지표로서는 스트라웁 꼬리 반응이 있지만, 본원에 기술된 기타 다른 지표들 중 임의의 것도 활용될 수 있다. 임의의 구체예에서, 특정 행동에 대한 본 발명의 화합물들의 CNS 활성은 10배 내지 100배 감소할 것인데, 예를 들어 관찰된 지표 행동들 중 하나에 대한 본 발명의 화합물들의 CNS 활성은 15배 이상, 20배 이상, 25배 이상, 30배 이상, 40배 이상, 50배 이상, 60배 이상, 70배 이상, 80배 이상, 90배 이상 또는 100배 이상 감소할 것이다. 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호에는, 연구 대상인 특정 올리고머-PEG 오피오이드 작용제 화합물에 대한 소정의 행동과 관련된 CNS 활성이 감소하는 것에 대한 개요가 제공되어 있다. 상기 문헌에 제시된 데이터로부터 확인될 수 있는 바와 같이, 올리고머-PEG 오피오이드 각각에 대한 CNS 관련 행동들은 유의적으로 감소되는 것이 관찰되었다.

[0316] 참고로 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호에서 평가된 예시적 PEG-오피오이드 작용제 화합물들은 최대 진통 효과와 상관된 투여량으로 투여되었을 때 CNS 부작용을 유의적으로 감소시킨다는 혁신적인 이점을 가진다는 것이 입증되었다. 오피오이드 투여시 동반될 수 있는 CNS 부작용으로서는, 무엇보다도 인지 실패, 기질성 환각, 호흡 억제, 진정, 근육간대경련(불수의적 근육 연축) 및 섬망을 포함한다. 전술된 부작용들 중 1개 이상이 평가될 때, 전문의는 기타 다른 근본적 병인들은 제외되도록 환자를 이상적으로 평가하여야 한다. 그러므로 본원에 기술된 조성물들 및 조합들은, 오피오이드 작용제 화합물을 진통제와 함께 투여함으로써 오피오이드 진통제 투여와 관련된 CNS 부작용 1개 이상을 감소시키는데 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 관한 하나의 구체예에서, 투여된 오피오이드 작용제 화합물의 양은 포유동물 피험체 내 모 오피오이드 작용제 투여와 연관된 중추 신경계 부작용들 1개 이상의 감소 및 진통 효과 둘 다를 유도한다. 하나 이상의 관련 구체예에 있어서, 본 발명의 방법은 치료 기간 중 오피오이드 진통제 투여와 연관된 CNS 부작용 1개 이상이 환자에서 발생하는지 및/또는 발생하지 않는지에 대해 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. CNS 부작용 1개 이상이 발생하는 것이 관찰되는 경우, 상기 모니터링 단계는 CNS 부작용의 정도를 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 그 다음, 상기 모니터링 단계는 또한 비변형 오피오이드 작용제 투여와 연관된 CNS 부작용의 정도 또는 크기와 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물 투여시 CNS 부작용의 정도 또는 크기를 비교하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0317] 본 발명의 조성물들과 조합들을 투여하는 것과 관련된 한 가지 이점은, 오피오이드 작용제가 뇌로 전달되는 속

도를 감소시킴으로써, 모 오피오이드 작용제와 연관된 농도의 급속한 상승을 막고, 이와 같이 농도의 급속한 상승으로 인해 근본적인 중독성이 증가하는 것이 억제된다는 점이다. 더욱이 오피오이드 작용제 분자의 공유 변형을 바탕으로 하였을 때, 본 발명의 화합물들은 물리적 변조의 위험에 노출되지 않으므로, 생체 내 BBB 통과 속도를 감소시키도록 의도된 임의의 대안적 전달 제형과 연관된 급속 작용성 오피오이드 작용제의 회수 및 남용이 가능해진다. 그러므로, 본 발명의 오피오이드 작용제 화합물은 중독성이 작으며, 항-남용 특성(anti-i-abuse property)을 가진다. 오피오이드 작용제 화합물의 요망되는 약동학적 특성들은, 올리고머 분자 크기, 결합 및 오피오이드 작용제와의 공유 결합 위치를 선택함으로써 조정될 수 있다. 당업자는 본원에 교시된 사항들을 바탕으로 올리고머의 이상적 분자 크기를 결정할 수 있다.

[0318] 전술된 바와 같이, 본원에 개시된 사항은 오피오이드 작용제 화합물(예를 들어 화학식 OPIOID-X-POLY인 화합물) 및 진통제 화합물을 포함하는 조성물들과 조합들에 관한 것이다. 진통제 화합물은 일반적으로 통증을 경감시키는데 사용되는 임의의 약물들을 말하며, 또한 이러한 약물들을 포함하는 의미를 가진다. 본원에 나열된 특정 진통제들은 예시적인 것으로서 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니라는 의미를 가진다.

[0319] 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 비스테로이드계 소염 약물(NSAID)이다. NSAID는 일반적으로 중상성 통증, 예를 들어 근골격계 통증, 염증 및 기타 다른 질병들 또는 병태들, 예를 들어 두통, 발열 및 수술후 통증 등을 완화하기 위해 사용된다. 임의의 구체예에서, 진통제는 해열제 약물이다. 임의의 구체예에서, 진통제는 아세틸 살리실산, 살리실산콜린, 셀레콕시브, 디클로페낙, 디클로페낙 포타슘, 디클로페낙 소듐, 디클로페낙 소듐/미소프로스톨, 디플루니살, 에토돌락, 페노프로펜 칼슘, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 살리실산마그네슘, 메클로페나메이트 소듐, 메페남산, 멜록시캠, 나부메톤, 나프록센, 나프록센 소듐, 옥사프로진, 피록시캠, 로페록시브, 살살레이트, 살리실산나트륨, 설린닥, 톨메틴 소듐, 빌데록시브, 트리살리실산콜린마그네슘 및 케토톨락으로부터 선택된다. 임의의 구체예에서, 진통제는 케토롤락, 이부프로펜, 옥사프로진, 인도메테신, 에토돌락, 멜록시캠, 설린닥, 디클로페낙, 플루페남산, 디플루니살, 나프록센, 플루르비프로펜, 케토프로펜 및 페노프로펜으로부터 선택된다. 임의의 구체예에서, 진통제는 케토롤락, 이부프로펜, 옥사프로진, 인도메테신, 에토돌락, 설린닥, 디클로페낙, 플루페남산, 디플루니살, 나프록센, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜 및 아세트아미노펜으로부터 선택된다. 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 디클로페낙이다.

[0320] 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 오피오이드 길항제가 아니다. 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 오피오이드 작용제가 아니다.

[0321] 본원에 개시된 바에 따라, 본 발명의 조성물들은 오피오이드 작용제 화합물(예를 들어 화학식 OPIOID-X-POLY인 화합물) 및 진통제 화합물을 포함한다. 임의의 구체예에서, 진통제 화합물은 OPIOID에 의해 표시되는 모 오피오이드(또는 이의 잔기) 이외의 진통제 화합물이다. 다시 말해서, 예를 들어 임의의 구체예에서 OPIOID가 X-POLY에 결합된 코데인 부일 때, 진통제는 코데인(또는 이의 잔기)이 아니다.

[0322] 본원에 제공된 조성물들과 조합들은 통증 치료에 유용하다. 일반적으로 치료 방법은, 상기 본원에 개시된 바와 같은 오피오이드 작용제 화합물(예를 들어 화학식 OPIOID-X-POLY인 화합물) 및 진통제를, 조성물의 일부 또는 조합으로서 진통 유효량만큼 투여하는 단계를 포함한다. 일반적으로 이와 같은 치료 방법은 통증(예를 들어 급성 또는 만성 통증)을 관리하기 위한 것이다. 본원에 제공된 조성물들과 조합들은, 예를 들어 침해성 통증을 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 제공된 조성물들과 조합들은, 예를 들어 장기 통각, 근골격 통증, 신경통 및/ 또는 교감 신경 통증을 치료하는데 사용될 수 있다. 오피오이드 작용제 화합물이 통증을 감소 또는 예방하는 능력을 입증하는 각각의 연구들은 최소한 미국 특허 출원 공보 제2010/0048602호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2008/112288호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2010/033195호, 미국 특허 출원 공보 제2011/0237614호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/011543호, 미국 특허 출원 공보 제2012/0184581호, 국제 특허 출원 공보 WO 제2011/088140호 및 미국 특허 출원 공보 제13/521,556호에 제공되어 있다. 본원에 제공된 조성물들과 조합들의 투여는, 예를 들어 중간 정도의 통증으로부터 중증 통증에 이르기까지의 만성 통증(신경병증 통증 포함)을 치료하는데 사용될 수 있다. 신경병증 통증은, 신경 손상, 신경병 또는 다른 질병이 진행됨에 따라 신경이 영향을 받음으로 인한 통증이다. 본원에 기술된 조성물들과 조합들은 다수의 병태들, 예를 들어 암, 섬유 근육통, 하부 요통, 경부통, 좌골 신경통 및 골관절염 등 중 임의의 것과 연관된 통증을 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물들 및 조합들은 또한 돌발성 통증(breakthrough pain)을 경감하는데 사용될 수도 있다.

[0323] 본원에 인용된 모든 기사, 책, 특히, 특허 공보 및 기타 다른 간행물은 전체가 본원에 참조로 포함되어 있다.

[0324] 본 발명은 임의의 구체예들 및 특정 구체예들, 전술된 발명의 상세한 설명, 그리고 본 발명의 범위를 예시하는 것일뿐 한정하고자 하는 것은 아닌 이하 실시예들과 연계되어 기술되어 있다는 것이 이해될 것이다. 본 발명의

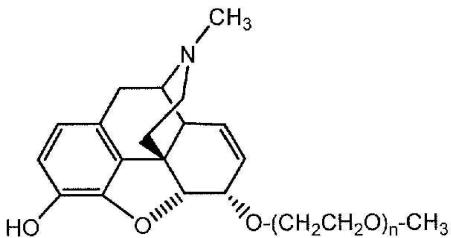
범위 내에 포함되는 기타 다른 양태들, 이점들 및 변형예들은 본 발명이 속하는 업계의 숙련자들에게 명백할 것이다.

### [0325] 실시예

이하 실시예에 언급된 모든 화학 시약들은 달리 언급되지 않는 한 시판중인 것들이다. PEG-머의 제조에 관하여는, 예를 들어 미국 특허 출원 공보 제2005/0136031호에 기술되어 있다. 또한 오피오이드 작용제 화합물은 미국 특허 출원 공보 제2010/0048602호에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다. 실시예 1 내지 실시예 3은 미국 특허 출원 공보 제2010/0048602호의 실시예 15 내지 실시예 17과 동일하다. 실시예 4 내지 실시예 6은 미국 특허 출원 공보 제2010/0048602호의 실시예 11 내지 실시예 13과 동일하다.

### [0327] 실시예 1

#### [0328] mPEGn-O-모르핀 화합물의 제조



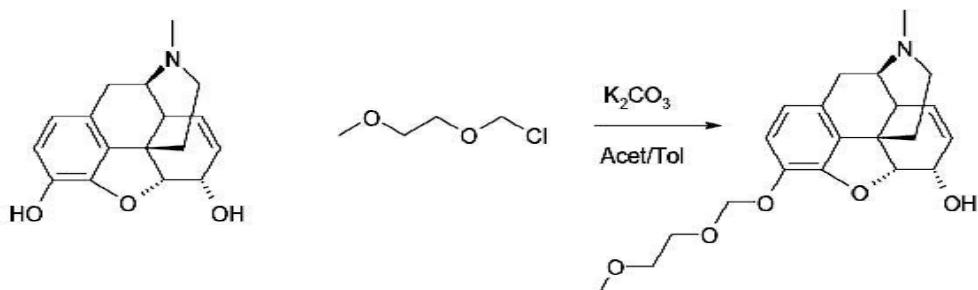
[0329]

다음은 구매가능한 모르핀 설페이트 수화물을 사용한 유리 염기의 제조를 설명한다(일반적 절차).

[0330] 스펙트럼(Spectrum)으로부터의 모르핀 설페이트 USP(510mg)를 물(70ml)에 용해시켰다. 이어서, 이 용액을 수성  $K_2CO_3$ 를 사용하여 pH 10으로 염기성화하여 백색 혼탁액을 생성하였다. 백색 혼탁액에 DCM(디클로로메탄, 50ml)을 첨가하였지만, 이 고형물을 용해시키는 데 실패하였다. 이 혼합물을 1M HCl로 산성으로 만들어서 투명한 2상 용액을 생성하였다. 유기상을 분리해내고, 상기에서와 동일한  $K_2CO_3$ 의 용액을 사용하여 수상을 주의깊게 pH 9.30(pH 미터에 의해 모니터링됨)이 되게 하였다. 백색 혼탁액이 다시 생성되었다. 이 불균질 혼합물을 DCM(5 x 25ml)으로 추출하였으며, 불용성 백색 고형물이 유기층 및 수층 둘 모두를 오염시켰다. 유기층을  $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발시켜 160mg의 모르핀 유리 염기(56% 회수율)를 생성하였다. MeOH를 사용하여 여과 케이크로부터 추가의 생성물이 회수되지 않았지만, 수상으로부터 2 x 50ml의 EtOAc에 의한 추출에 의해 추가 100mg를 회수하여 260mg(68%)의 합계 수율을 제공하였다.

#### [0332] 모르핀 유리 염기의 MEM 보호

[0333] 보호기  $\beta$ -메톡시에톡시메틸 에테르("MEM")로 모르핀의 유리 염기를 보호하기 위한 일반적 접근법이 하기에 개략적으로 나타나 있다.



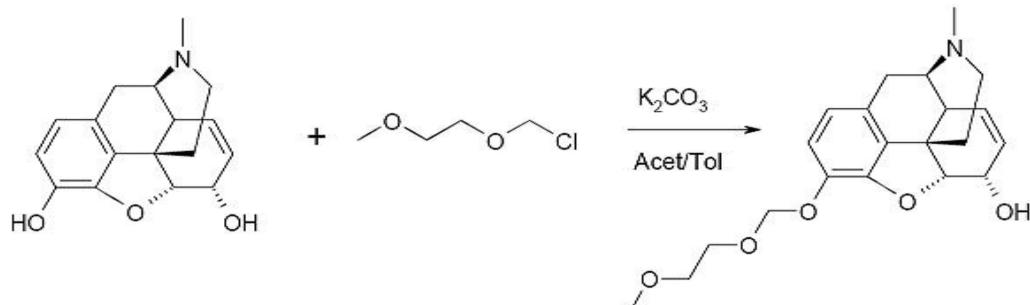
[0334]

[0335] 유리 염기 모르핀(160mg, 0.56mmol)을 20ml의 아세톤/톨루엔(2/1 혼합물)에 용해시켰다. 생성된 혼합물에  $K_2CO_3$ (209mg, 1.51mmol, 2.7 당량)에 이어 MEMCI(96  $\mu$ l, 0.84mmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 생성된 불균질 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 실온에서 5시간 후, LC-MS에 의해 반응이 완료된 것으로 여겨졌다. 표준 6분 구배 실행(gradient run) 조건(표준 6분, 오닉스 모놀리스(Onyx Monolith) C18 컬럼, 50 x 4.6mm; 물 0.1% TFA 중 0 내지 100% 아세토니트릴 0.1% TFA, 1.5ml/분; 검출: UV<sub>254</sub>, ELS, MS; 채류 시간은 UV<sub>254</sub> 검출기에 대하여 매겨지고, UV에 대하여 ELS는 약 0.09분의 지연을 갖고, MS는 약 0.04분의 지연을 갖는다) 하에서의 모르핀 유리 염기 채류 시간은 1.09분이었으며; 생성물에 대한 채류 시간은 1.54분(표준 6분)이었으며, 주요 불순물은

1.79분이었다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 물에 용해시키고, EtOAc로 추출하여(3x, 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발시켜) 무색 오일로서 160mg(77%)의 원하는 생성물을 생성하였다. 생성물 순도는 UV<sub>254</sub>에 의해 약 80%인 것으로 개산되었다.

[0336] 모르핀 설레이트의 직접 MEM 보호(일반적 절차)

보호기 β-메톡시에톡시메틸 에테르("MEM")로 모르핀 설레이트를 보호하기 위한 일반적 접근법이 하기에 개략적으로 나타나 있다. 하기의 반응 도식에 명백히 나타나 있지는 않지만, 모르핀은 실제로 모르핀 설레이트 수화물, 모르핀·0.5 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·2.5 H<sub>2</sub>O이다.



[0338]

10ml의 2:1 아세톤:톨루엔 용매 혼합물 중 103mg의 모르핀 설레이트 수화물(0.26mmol)의 혼탁액에 135mg(1mmol, 3.7 당량)의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가하고, 이 혼탁액을 실온에서 25분 동안 교반하였다. 생성된 혼탁액에 60 μl(0.52mmol)의 MEMCl을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 반응되게 하였다. 그것을 1시간 후에(38% 공청 전환율, 1.69분 및 2.28분에서 추가의 피크), 3시간 후에(40% 공청 전환율, 1.72분에서 추가의 피크(M+1 = 493.2)), 4시간 30분 후에(56% 공청 전환율, 1.73분에서 추가의 피크), 그리고 23시간 후에(99% 초과의 공청 전환율, 1.79분에서 추가의 피크 - UV<sub>254</sub>에서의 높이로 생성물 피크의 약 23%) 샘플링하였으며; 이후, 반응을 MeOH로 급랭시키고, 증발시키고, EtOAc로 추출하여 160mg의 투명한 오일을 생성하였다.

[0340]

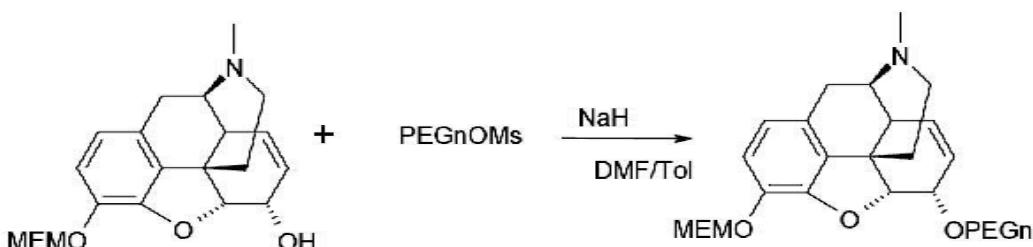
100ml의 용매 혼합물 중 2g(5.3mmol)의 모르핀 설레이트 수화물, 2.2g(16mmol, 3 당량)의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1.2ml(10.5mmol, 2 당량)의 MEMCl로 출발하여 동일 반응을 반복하였다. 2시간 후에(61% 공청 전환율, 1.72분에서 추가의 피크(M+1 = 492.8)), 1일 후에(80% 공청 전환율, 1.73분에서 추가의 피크), 3일 후에(85% 공청 전환율, 소량의 불순물, 12분 구배 실행), 그리고 6일 후에(91% 전환율) 샘플링이 일어났으며; 이후, 반응을 급랭시키고, 증발시키고, EtOAc로 추출하고, 40g 컬럼, DCM:MeOH 0 내지 30% 이동상을 사용하여 콤비-플래시(combi-flash) 상에서 정제하였다. (2개 대신에) 3개의 피크가 식별되었으며, 여기서 중간 피크를 수집하였으며, 1.15g(58% 수율)의 담황색 오일, UV<sub>254</sub> 순도 약 87%이었다.

[0341]

MEM 보호 모르핀 접합체를 제공하기 위한 MEM 보호 모르핀 화합물의 접합

[0342]

MEM 보호 모르핀을 수용성 올리고머와 접합시켜 MEM 보호 모르핀 PEG-올리고머 화합물을 제공하기 위한 일반적 접근법이 하기에 개략적으로 나타나 있다.



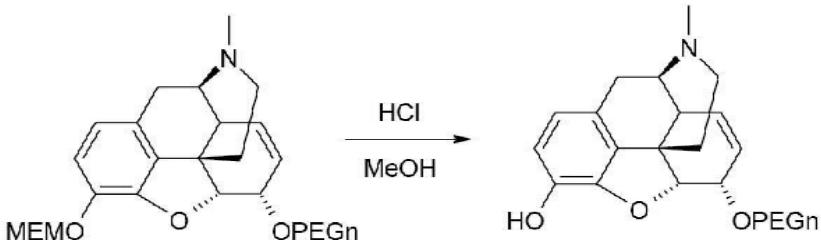
[0343]

톨루엔/DMF의 용액(2:1 혼합물, 총 10부피)에 MEM-모르핀 유리 염기에 이어 NaH(4 내지 6 당량)를 충전시키고 나서, 앞서 제조된 PEG<sub>n</sub>OMs(1.2 내지 1.4 당량)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 55 내지 75°C로 가열하고, LC-MS 분석에 의해 반응 완료가 확인될 때까지 교반하였다(PEG 사슬 길이에 따라 12 내지 40시간). 반응 혼합물을 메탄올(5부피)로 급랭시키고, 이 반응 혼합물을 진공 중에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 메탄올(3부피)에 재용해시키고, 콤비플래시 시스템(0 내지 40% MeOH/DCM)을 사용하여 크로마토그래피 분석하였다. 대량의 생성물을 함

유하는 분획들을 수집하고, 합하고, 중발 건조시켰다. 이어서, 이 물질을 RP-HPLC로 정제하여 황색 내지 오렌지색 오일로서 생성물을 생성하였다.

[0345] 모르핀 화합물을 제공하기 위한 MEM 보호 모르핀 화합물의 탈보호

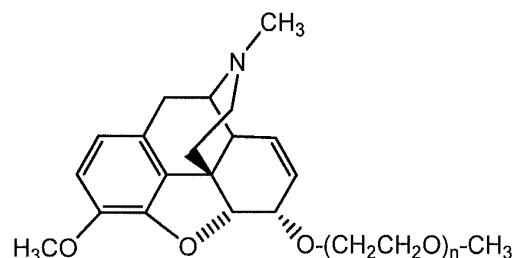
[0346] 모르핀 화합물을 제공하기 위하여 MEM 보호 모르핀 화합물을 탈보호하기 위한 일반적 접근법이 하기에 개략적으로 나타나 있다.



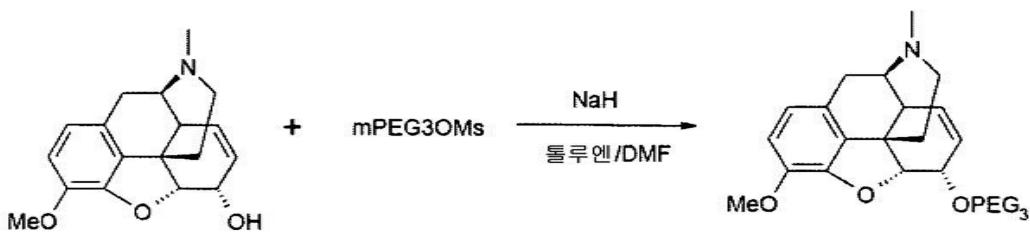
[0347] [0348] DCM(8부피) 중에 혼탁된 MEM 보호 모르핀 화합물 TFA 염의 용액에 디에틸 에테르 중 6부피의 2M HCl을 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되게 하고, 이어서 감압 하에서 중발 건조시켰다. 유성 잔류물을 MeOH(8부피)에 용해시키고, 글래스울을 통해 여과시키고, 이어서 감압 하에서 중발시켜 정량적 수율로 농후한 오렌지색 내지 황색 오일을 생성하였다. 이 방법에 의해 제조된 화합물들은 하기를 포함한다: α-6-mPEG<sub>3</sub>-O-모르핀(화합물 A, n=3) 217mg의 HCl 염 97% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 95%; ELSD에 의하면 98%); α-6-mPEG<sub>4</sub>-O-모르핀(화합물 A, n=4) 275mg의 HCl 염 98% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 97%; ELSD에 의하면 98%); α-6-mPEG<sub>5</sub>-O-모르핀(화합물 A, n=5) 177mg의 HCl 염 95% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 93%; ELSD에 의하면 98%); α-6-mPEG<sub>6</sub>-O-모르핀(화합물 A, n=6) 310mg의 HCl 염 98% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 98%; ELSD에 의하면 99%); α-6-mPEG<sub>7</sub>-O-모르핀(화합물 A, n=7) 541mg의 HCl 염 96% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 93%; ELSD에 의하면 99%); 및 α-6-mPEG-0<sub>9</sub>-모르핀(화합물 A, n=9) 466mg의 HCl 염 98% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 97%; ELSD에 의하면 99%). 추가적으로, 단일 PEG 단량체가 부착된 모르핀 화합물, α-6-mPEG<sub>1</sub>-O-모르핀(화합물 A, n=1), 124mg의 HCl 염, 97% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 95% 순도; ELSD에 의하면 98% 순도)뿐만 아니라 α-6-mPEG<sub>2</sub>-O-모르핀(화합물 A, n=2), 485mg의 HCl 염, 97% 순도(UV<sub>254</sub>에 의하면 95% 순도; ELSD에 의하면 98% 순도)를 유사하게 제조하였다.

## [0349] 실시예 2

[0350] mPEG<sub>n</sub>-O-코데인 화합물의 제조



[0351] [0352] 코데인을 (대표적인 올리고머로서 mPEG<sub>3</sub>OMs를 사용한) 수용성 올리고머의 활성화된 설포네이트 에스테르와 접합시켜 코데인 화합물을 제공하기 위한 일반적 접근법이 하기에 개략적으로 나타나 있다.



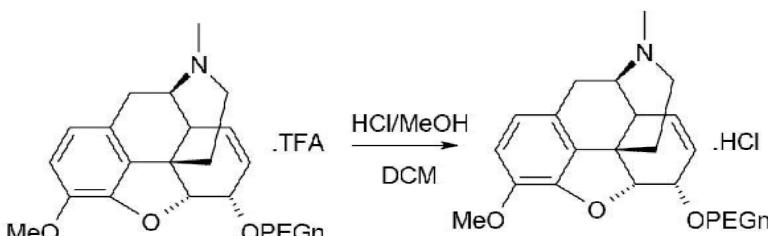
[0354] 코데인(30mg, 0.1mmol)을 툴루엔/DMF(75:1) 용매 혼합물에 용해시키고, 이어서 HO-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OMs(44ml, 2 당량) 및 NaH(광유 중 60% 혼탁액, 24mg, 6 당량)를 첨가하였다. 생성된 균질한 황색 용액을 45°C로 가열하였다. 1시간 후에, 반응은 11% 전환율을 나타내었으며(2.71분에 추가의 피크, 12분 실행), 18시간 후에, 반응은 7% 전환율을 나타내었으며(3.30분에 추가의 피크, 12분 실행), 24시간 후에, 반응은 24% 전환율을 나타내었다(다수의 추가의 피크, 가장 큰 2개의 피크는 1.11분 및 2.79분임). 이 시점에서, 추가 16mg의 NaH를 첨가하고, 6시간 동안 가열을 계속하였으며, 이후, 추가 16mg의 NaH를 첨가하고, 이어서 66시간에 걸쳐 가열을 계속하였다. 이후, 출발 재료가 남아 있지 않았으며, 분석은 많은 추가의 피크를 보여주었으며, 가장 큰 2개의 피크는 2.79분 및 3분에 대응하였다(생성물 피크는 적어도 7개의 피크 중에서 두 번째로 크다).

[0355] 10배 규모를 사용하여 이 합성을 반복하였는데, 이 규모에서는 30ml의 용매 혼합물을 사용하였다. 18시간 후, 분석은 UV에서의 추가의 피크(3.17분에 하나의 큰 피크 및 많은 작은 피크들; 여기서, 원하는 피크는 UV에서 3.43분에 대응하였음)와 함께 71% 공정 전환율을 보여주었다. 이후, 80mg(2mmol)의 NaH를 첨가하고, 이어서 가열을 계속하였다. 3시간 후, 분석은 85% 공정 전환율을 보여주었다(수 개의 추가의 피크, 주 피크는 3.17분). 반응 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출하여(3x, 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발시켜) 황색 오일을 생성하였다(LC-MS에서 sm 없음, ELSD에 의하면 90% 순도, UV에 의하면 50% 순도 - 3.2분에 주요 불순물). 조 생성물(crude product)을 DCM에 용해시키고, 230 내지 400매시 SiO<sub>2</sub>로 충전된 소형 카트리지에 적용하고, 건조시키고, 용매 A = DCM 및 용매 B = MeOH, 구배 0 내지 30%의 B로 사전 충전된 4g의 컬럼 카트리지를 통하여 콤비-플래시 상에서 용출시켰다. 분석은 불량한 대칭으로 2개의 피크를 보여주었다: 작은 선도 피크 및 꼬리를 갖는 더 큰 피크. LC-MS를 사용하여 분획들을 분석하였는데, 여기서 어떠한 것들도 순수한 생성물을 함유하는 것으로 확인되지 않았다. 임의의 생성물(tt#22 내지30)을 함유한 합한 분획들은 용매 증발 후, 150mg(34% 수율)의 불순한 생성물을 생성하였다(UV<sub>254</sub>에 의하면 3.35분에 LC-MS 순도, 여기서 약 25%는 12분 실행의 3.11분, 3.92분, 4.32분, 5.61분에 주요 불순물을 나타내었다). 15 내지 60% B에 대응하는 구배, 70분, 10ml/분을 이용하는 HPLC(용매 A = 물, 0.1% TFA; 용매 B = 아세토니트릴, 0.1% TFA)에 의한 제2 정제는 인접한 피크들로부터의 불량한 분리를 가져왔다. 단지 2개의 분획만이 충분히 깨끗하였으며, 21mg의 TFA 염(95% 초과의 순도, 4.7% 수율)을 생성하였다. (총 6개의 추가의 분획에 대하여) 원하는 생성물 함유 분획들 전과 후 둘 모두의 3개의 추가의 분획들을 합하여 TFA 염으로서 70mg의 약 50% 순도의 생성물을 생성하였다.

[0356] 이와 동일한 접근법을 사용하여, 에틸렌 옥사이드 단위의 개수( $n= 4, 5, 6, 7,$  및  $9$ )가 상이한 기타 다른 화합물을 상기에 개략적으로 설명된 이를 NaH 조건을 사용하여 제조하였다.

#### 코데인-올리고머 화합물 TFA 염의 코데인-올리고머 화합물 HCl 염으로의 전환

[0358] 코데인-올리고머 TFA 염을 코데인-올리고머 화합물 HCl 염으로 전환시키기 위한 일반적 접근법이 하기에 개략적으로 나타나 있다.



[0360]

[0361]

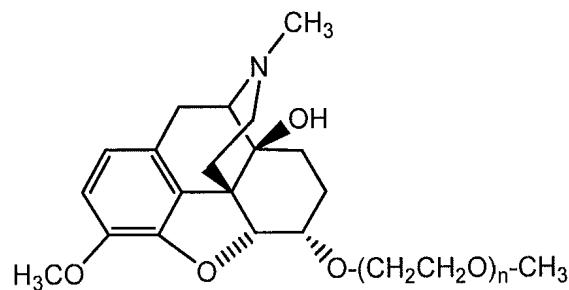
DCM(8부피) 중에 혼탁된 코데인-올리고머 접합체 TFA 염의 용액에 디에틸 에테르 중 6부피의 2M HCl을 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되게 하고, 이어서 감압 하에서 증발 건조시켰다. 유성 잔류물을 MeOH(8부피)에 용해시키고, 글래스울을 통해 여과시키고, 이어서 감압 하에서 증발시켜 정량적 수율로 농후한 오렌지색 내지 황색 오일을 생성하였다. 이 일반적 절차에 따라, 하기의 화합물들을 합성하였다:  $\alpha$ -6-mPEG<sub>3</sub>-0-코데인(화합물 B, n=3) 235mg의 HCl 염, 98% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>4</sub>-0-코데인(화합물 B, n=4) 524mg의 HCl 염, 98% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>5</sub>-0-코데인(화합물 B, n=5) 185mg의 HCl 염, 98% 순도 + 119mg의 HCl 염 97% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-0-코데인(화합물 B, n=6) 214mg의 HCl 염, 97% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>7</sub>-0-코데인(화합물 B, n=7) 182mg의 HCl 염, 98% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>9</sub>-0-코데인(화합물 B, n=9) 221mg의 HCl 염, 97% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>1</sub>-0-코데인(화합물 B, n=1) 63mg의 HCl 염, 90% 순도; 및  $\alpha$ -6-mPEG<sub>2</sub>-0-코데인(화합물 B, n=2) 178mg의 HCl 염, 90% 순도.

[0362]

### 실시예 3

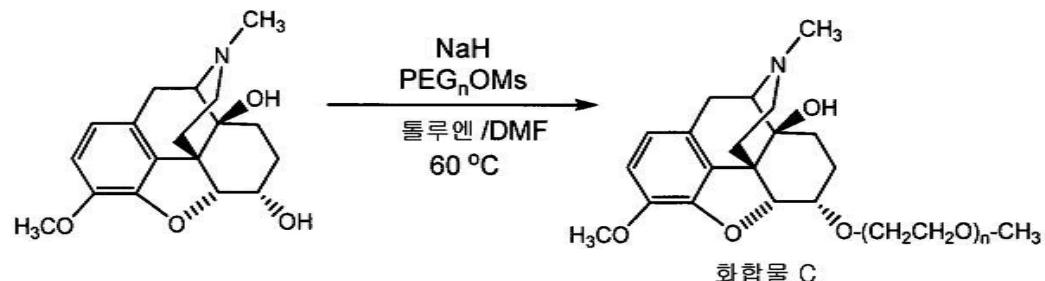
[0363]

#### mPEG<sub>n</sub>-0-하이드록시코돈 화합물의 제조



[0364]

하이드록시코돈을 (대표적인 올리고머로서 "mPEGnOMs"를 사용한) 수용성 올리고머의 활성화된 설포네이트 에스테르와 접합시켜 하이드록시코돈 화합물을 제공하기 위한 일반적 접근법이 하기에 개략적으로 나타나 있다.



[0366]

#### 옥시코돈의 $\alpha$ -6-하이드록시코돈으로의 환원

[0367]

-20°C로 냉각된 질소 하에서 건조 THF 중 옥시코돈 유리 염기의 용액에 15분에 걸쳐 칼륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드의 1.0M THF 용액을 첨가하였다. 이 용액을 질소 하에서 1.5시간 동안 -20°C에서 교반하고, 이어서 물(10mL)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 추가 10분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온되게 하였다. 모든 용매를 감압 하에서 제거하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 남아 있는 잔류물에 첨가하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 상을 0.1N HCl/NaCl 수용액으로 추출하고, 합한 0.1N HCl 용액 추출물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>를 첨가하여 pH = 8로 조정하였다. 이 용액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 추출물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>에서 건조시켰다. 감압 하에서 용매를 제거한 후, 원하는  $\alpha$ -6-HO-3-하이드록시코돈을 생성하였다.

[0368]

mPEG<sub>n</sub>OMs의  $\alpha$ -6-하이드록시코돈에의 접합: 툴루엔/DMF(2:1 혼합물, 총 10 부피)의 용액에 (앞의 단락에서 기재된 바와 같이 제조된) 하이드록시코돈에 이어 NaH(4 당량)를 충전시키고 나서 mPEG<sub>n</sub>OMs(1.3 당량)를 충전시켰다. 반응 혼합물을 60 내지 80°C로 가열하고, LC-MS 분석에 의해 반응 완료가 확인될 때까지 교반하였다(PEG 사슬 길이에 따라 12 내지 40시간). 반응 혼합물을 메탄올(5부피)로 급랭시키고, 반응 혼합물을 진공 중에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 메탄올(3부피)에 재용해시키고, 콤비플래시(0 내지 40% MeOH/DCM)를 사용하여

크로마토그래피 분석하였다. 대량의 생성물을 함유한 분획들을 수집하고, 합하여 증발 건조시켰다. 이어서, 이 물질을 RP-HPLC에 의해 정제하여 황색 내지 오렌지색 오일로서 최종 생성물을 생성하였다.

[0370] 하이드록시코돈 화합물 TFA 염의 하이드록시코돈 화합물 HCl 염으로의 전환

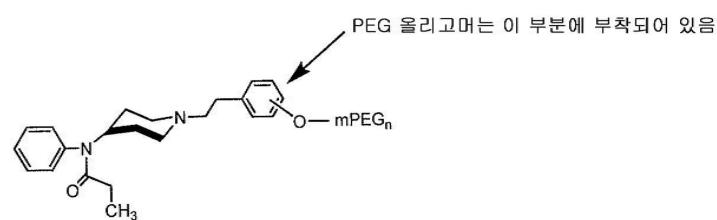
[0371] DCM(8부피) 중에 혼탁된 하이드록시코돈 화합물 TFA 염의 용액에 디에틸 에테르 중 6부피의 2M HCl을 충전시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반되게 하고, 이어서 칼슘 하에서 증발 건조시켰다. 유상 잔류물을 MeOH(8부피)에 용해시키고, 글래스울을 통하여 여과시키고, 이어서 칼슘 하에서 증발시켜 정량적 수율로 농후한 오렌지색 내지 황색의 오일을 생성하였다. 이 일반적 절차 후, 하기의 화합물들을 합성하였다:  $\alpha$ -6-mPEG<sub>3</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>3</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=3) 242mg의 HCl 염, 96% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>4</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>4</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=4) 776mg의 HCl 염, 94% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>5</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>5</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=5) 172mg의 HCl 염, 93% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>6</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=6) 557mg의 HCl 염, 98% 순도;  $\alpha$ -6-mPEG<sub>7</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>7</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=7) 695mg의 HCl 염, 94% 순도; 및  $\alpha$ -6-mPEG<sub>9</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>9</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=9) 435mg의 HCl 염 95% 순도. 하기의 화합물들,  $\alpha$ -6-mPEG<sub>1</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>1</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=1) 431mg의 HCl 염 99% 순도; 및  $\alpha$ -6-mPEG<sub>2</sub>-0-옥시코돈(aka  $\alpha$ -6-mPEG<sub>2</sub>-0-하이드록시코돈)(화합물 C, n=2) 454mg HCl 염, 98% 순도를 유사하게 제조하였다.

#### [0372] 실시예 4

[0373] 올리고머-펜타닐 화합물의 제조

[0374] 이하 개략적으로 나타낸 접근법들에 따라서 mPEG<sub>n</sub>-0-펜타닐 화합물을 제조할 수 있었다. 합성 접근법들을 수행하는데에는 통상의 유기 합성 기술들을 사용하였다.

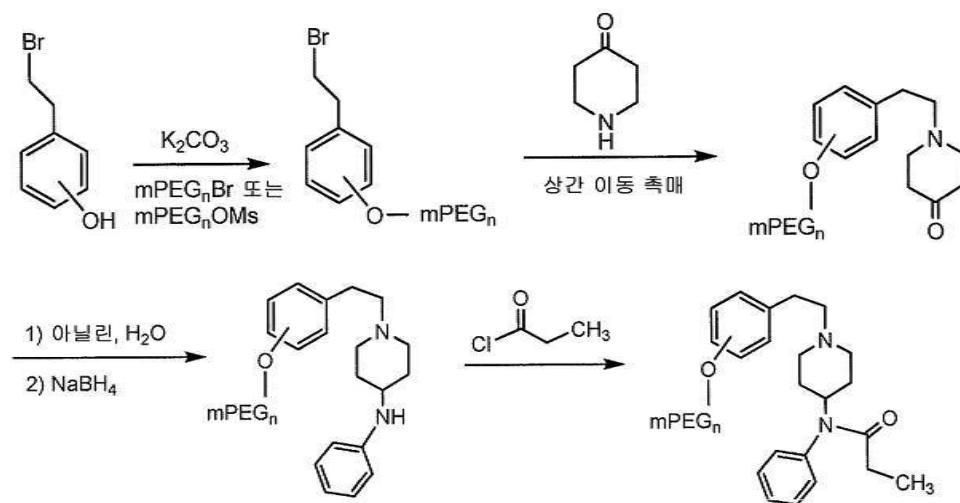
[0375] 다음과 같이 PEG 올리고머가 N-(1-(2-페닐에틸)페페리딘-4-일) 페닐기에 위치하는(즉 이기에 공유 결합되어 있는) 구조를 가지는 화합물을 제조하기 위한 예시적 접근법을 이하에 제공하였다:



[0376]

[0377] [상기 식 중, mPEG<sub>n</sub>은  $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_3$ 이고, n은 1 내지 9의 정수임]

[0378] [반응식 4a]



[0379]

[0380]

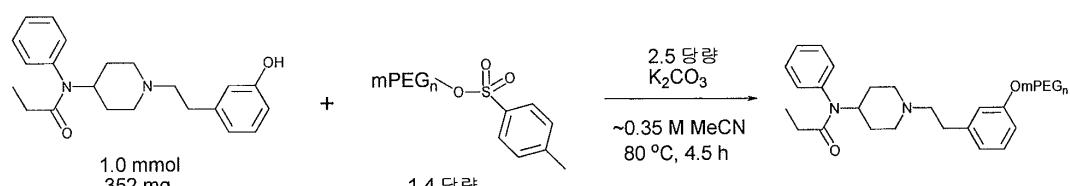
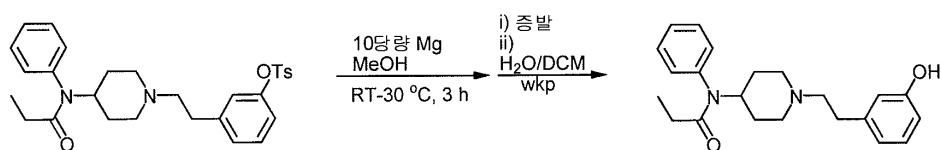
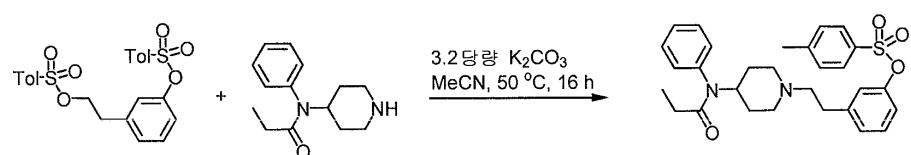
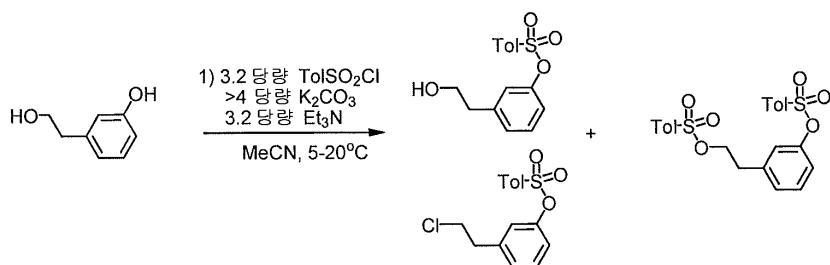
상기 접근법에서 출발 물질은, 하이드록시기가 PEG 올리고머의 결합점을 형성하는 (할로에틸)하이드록시벤젠이다. 상기 (할로에틸)하이드록시벤젠, 즉 (브로모에틸)하이드록시벤젠을 메실화 또는 할로겐화된 활성화 mPEG 올리고머와 반응시켰으며, 그 결과 원하는 PEG-올리고머 변형 (할로에틸)벤젠 중간체가 생성되었다. 이후, 상기 중간체를 상간 이동 촉매의 존재 하에 피페리딘-4-온과 반응시켰는데; 이때 상기 브로모기는 피페리딘-4-온의 질소와 반응하였고, 그 결과 다음 중간체인 1-(mPEG<sub>n</sub>-페닐에틸)피페리딘-4-온이 생성되었다. 이후, 케톤 작용기를 환원제, 예를 들어 수소화 브론스 나트륨의 존재 하에 환원시켰으며, 이를 아닐린과 반응시켜 아미노기, 즉 N-페닐-피페리딘-4-아민으로 전환하였다. 마지막으로, 2차 아미노기를 염화프로피오닐과 반응시켜 3차 아미노기로 전환하였으며, 그 결과 상기 반응식에 나타낸 바와 같이 원하는 생성물이 생성되었다.

[0381]

PEG 올리고머가 N-(1-(2-페닐에틸)피페리딘-4-일)페닐기에 위치하는 대상 mPEG<sub>n</sub>-O-펜타닐 화합물을, 이하 반응식 4b에 나타낸 바와 같은 반응식, 즉 상기 반응식 4a의 약간 변형된 반응식에 따라서 합성하였다:

[0382]

[반응식 4b]



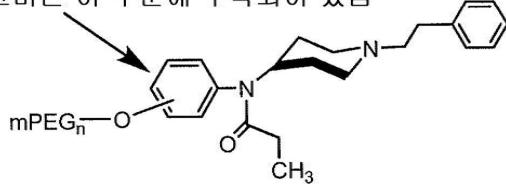
[0383]

상기 접근법에서는 합성법 중 다양한 단계들에서 토실 (p-톨루엔설포네이트) 이탈기를 사용하였다. 원하는 PEG-올리고머 화합물( $n=1$  내지 9)을, 2토실화 3-(2-하이드록시에틸)페놀과 N-페닐-N-(피페리딘-4-일)프로피온아미드를 반응시켜 조립하였으며, 그 결과 N-(1-(3-하이드록시페닐에틸)피페리딘-4-일)-N-페닐프로피온아미드가 토실화된 형태로 생성되었는데, 이때 토실기는 추후 제거되었다. 그 다음, N-(1-(3-하이드록시페닐에틸)피페리딘-4-일)-N-페닐프로피온아미드와 몰 과량의 mPEG<sub>n</sub>-O-토실레이트의 반응을 통하여 PEG-올리고머기를 페닐 하이드록실 위치에서 분자에 도입하였으며, 그 결과 원하는 mPEG<sub>n</sub>-O-펜타닐 화합물이 생성되었다. 일반적으로 적용된 반응물들의 비율과 반응 조건들은 상기 반응식에 제공되어 있다.

[0385]

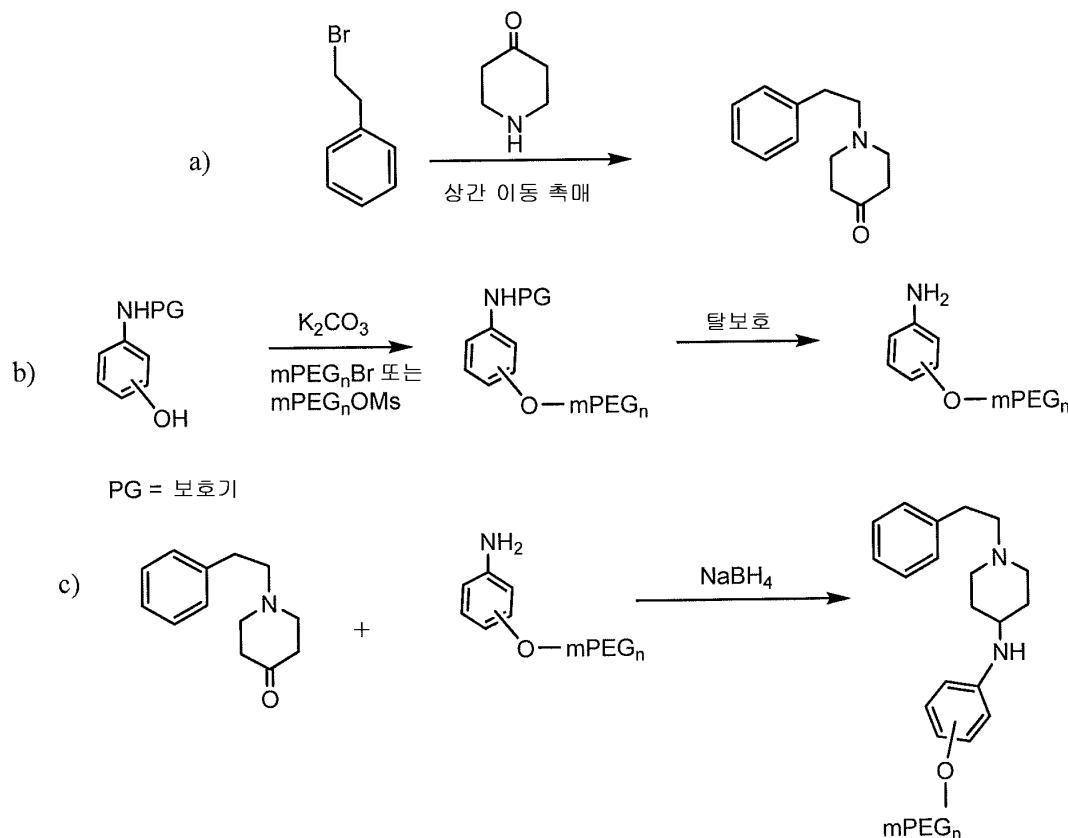
PEG 올리고머가 N-페닐기에 위치하는(즉 공유 결합되어 있는), 다음과 같은 화학식의 화합물들을 제공하기 위한 예시적 접근법을 이하에 제시하였다:

PEG 올리고머는 이 부분에 부착되어 있음



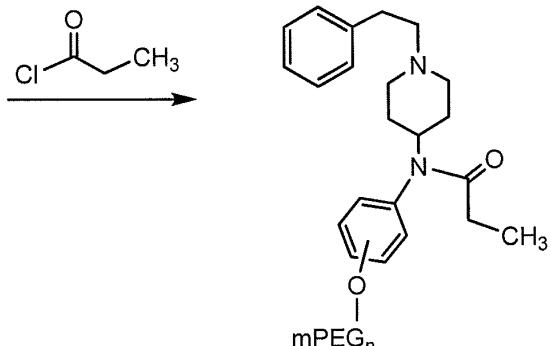
[0386]

[반응식 4c]



[0388]

PEG 올리고머가 N-페닐 고리에 위치하는  $\text{mPEG}_n\text{-O-}$ -펜타닐 화합물을 생성하기 위한 상기 예시적 접근법에서는 출발 물질로서, 예를 들어 2-브로모에틸벤젠을 사용하였다. 상기 2-브로모에틸벤젠을 상간 이동 촉매의 존재 하에 피페리딘-4-온과 반응시킨 결과, 1-페네틸피페리딘-4-온이 생성되었다. 상기 1-페네틸피페리딘-4-온을, N-보호된 하이드록시아닐린을 취한 후, 이것과 활성화된 PEG 올리고머, 예를 들어 브로모메톡시  $\text{PEG}_{\text{oligo}}$  또는  $\text{mPEG}_{\text{oligo}}$

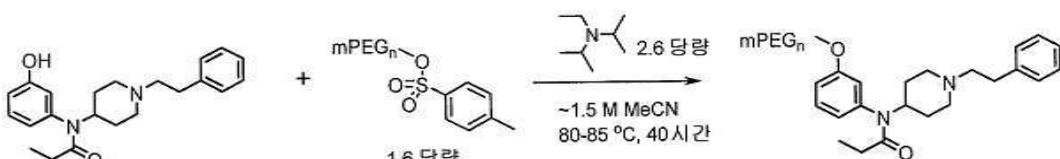
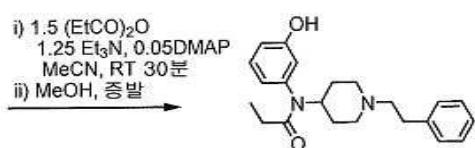
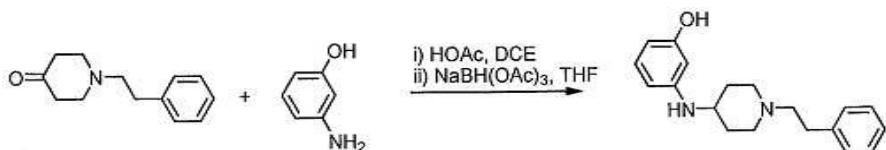


[0389]

메실레이트를 반응시킨 후 보호기를 제거하여 제조된,  $m\text{PEG}_{\text{oligo}}$ -치환 아닐린과 결합시켰다(상기 단계 (b) 참조). 상기 반응 단계 (c)에 나타낸 바와 같이, 1-페네틸피페리딘-4-온을 환원제의 존재 하에  $m\text{PEG}_{\text{oligo}}$ -치환 아닐린과 반응시켰는데, 그 결과 케토기는 아민으로 전환되었고, 이로써 중간체인 1-페닐에틸피페리딘-4-일아미노- $m\text{PEG}_{\text{oligo}}$ -벤젠이 생성되었다. 마지막으로 2차 아미노기를 염화프로피오닐파의 반응을 통해 3차 아민으로 전환하였고, 그 결과 상기 반응식에 나타낸 바와 같은 원하는 생성물이 생성되었다.

[0390] PEG 올리고머가 N-페닐기에 위치하는 대상  $m\text{PEG}_n\text{-O}'\text{-펜타닐}$  화합물을, 이하 반응식 4d에 나타낸 바와 같은 반응식, 즉 상기 반응식 4c를 약간 변형한 반응식을 통해 합성하였다:

[반응식 4d]



[0392]

상기 반응식 4d에 나타낸 바와 같이, 우선, 환원 조건 하에서 1-페네틸피페리딘-4-온과 3-아미노페놀을 반응시켜(즉 3-아미노페놀의 아미노기와의 반응을 통해) 케토 작용기를 아민으로 전환함으로써 원하는  $m\text{PEG}_n\text{-O}'\text{-펜타닐}$  화합물을 제조하였다. 그 다음, 생성물인 3-(1-페네틸피페리딘-4-일아미노)페놀을, 염기(예를 들어 트리에틸아민) 및 디메틸아미노피리딘(DMAP)의 존재 및 N-(3-하이드록시페닐)-N-(1-페네틸피페리딘-4-일)프로피온아미드 생성에 효과적인 조건 하에서, 프로피온산 무수물과 반응시켰다. 마지막으로, 원하는 화합물들을 생성하는데 효과적인 커플링 조건 하에서, 전구체, 즉 N-(3-하이드록시페닐)-N-(1-페네틸피페리딘-4-일)프로피온아미드와 몰과량의  $m\text{PEG}_{\text{oligo}}$  토실레이트의 반응을 통해 올리고머 PEG 작용기를 도입하였다. 일반적으로 적용된 반응물의 비율과 반응 조건들은 상기 반응식에 제공되어 있다.

[0394]

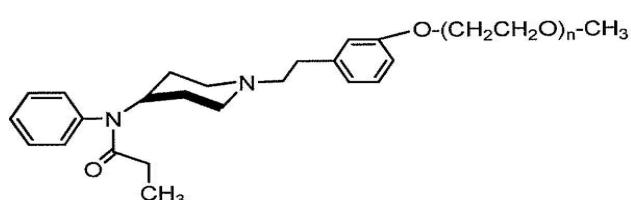
실시 예 4A

[0395]

$m\text{-mPEG}_n\text{-O}'\text{-펜타닐}$  화합물의 제조

[0396]

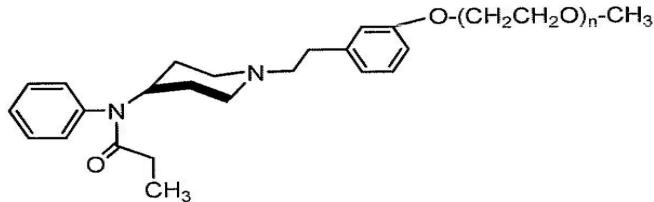
$m\text{-mPEG}_1\text{-O}'\text{-펜타닐}$  화합물( $n = 1$ )의 합성:



[0397]

실시 예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

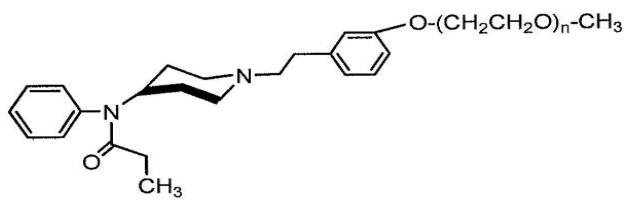
[0399]  $m$ -mPEG<sub>2</sub>-O-펜타닐 화합물(n = 2)의 합성:



[0400]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

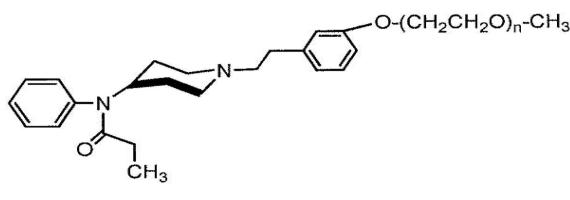
[0402]  $m$ -mPEG<sub>3</sub>-O-펜타닐 화합물(n = 3)의 합성:



[0403]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

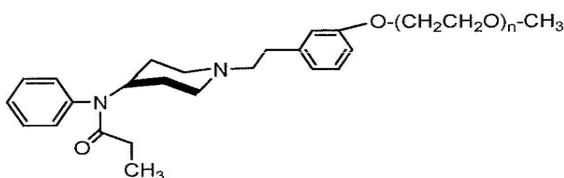
[0405]  $m$ -mPEG<sub>4</sub>-O-펜타닐 화합물(n = 4)의 합성:



[0406]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

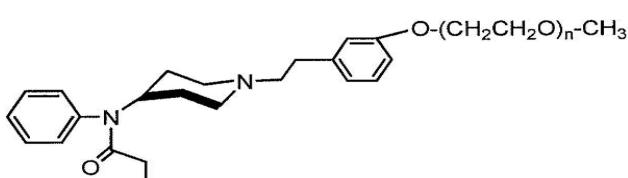
[0408]  $m$ -mPEG<sub>5</sub>-O-펜타닐 화합물(n = 5)의 합성:



[0409]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

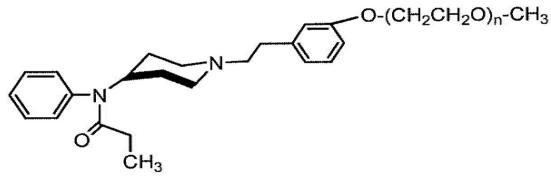
[0411]  $m$ -mPEG<sub>6</sub>-O-펜타닐 화합물(n = 6)의 합성:



[0412]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0414]  $m$ -mPEG<sub>7</sub>-O-펜타닐 화합물(n = 7)의 합성:

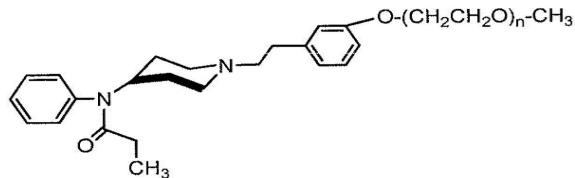


[0415]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0417]

*m-mPEG<sub>n</sub>-O-펜타닐* 화합물(*n* = 7)의 합성:

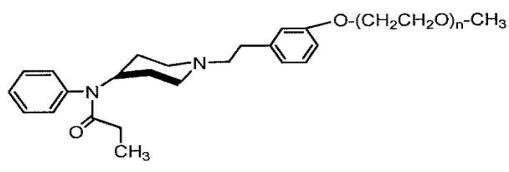


[0418]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0420]

*m-mPEG<sub>n</sub>-O-펜타닐* 화합물(*n* = 8)의 합성:

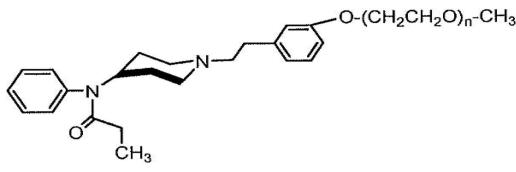


[0421]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0423]

*m-mPEG<sub>n</sub>-O-펜타닐* 화합물(*n* = 9)의 합성:



[0424]

실시예 4에 제시되고 반응식 4b에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0426]

상기 *mPEG<sub>1-9</sub>-O-펜타닐* 화합물들을 각각 <sup>1</sup>H NMR(200MHz 브루커(Bruker)) 및 LC/MS에 의해 특성 규명하였다.

[0427]

실시예 5

[0428]

*m-mPEG<sub>n</sub>-O'-펜타닐* 화합물의 제조

[0429]

*m-mPEG<sub>1</sub>-O'-펜타닐* 화합물(*n* = 1)의 합성

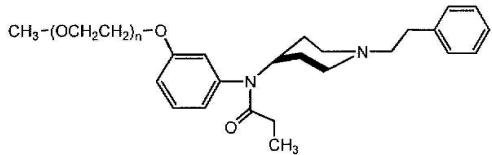


[0430]

실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다. 이와 같은 일련의 과정에서 올리고머 *mPEG*는 N-페닐기의 메타-위치에 공유 결합되었다.

[0432]

*m-mPEG<sub>2</sub>-O'-펜타닐* 화합물(*n* = 2)의 합성:

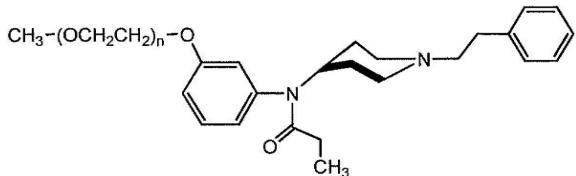


[0433]

[0434] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0435]

$m\text{-}m\text{PEG}_3\text{-}O'\text{-}\text{펜타닐}$  화합물(n = 3)의 합성:

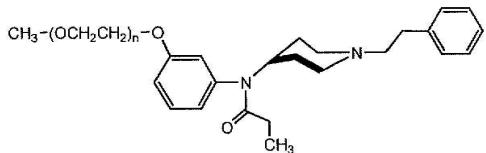


[0436]

[0437] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0438]

$m\text{-}m\text{PEG}_4\text{-}O'\text{-}\text{펜타닐}$  화합물(n = 4)의 합성:

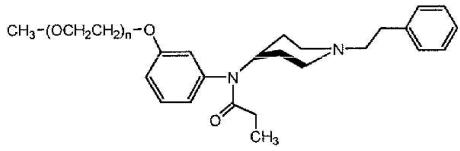


[0439]

[0440] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0441]

$m\text{-}m\text{PEG}_5\text{-}O'\text{-}\text{펜타닐}$  화합물(n = 5)의 합성:

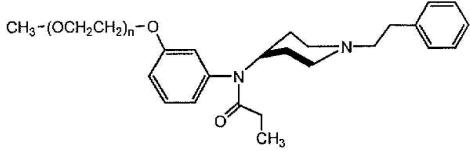


[0442]

[0443] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0444]

$m\text{-}m\text{PEG}_6\text{-}O'\text{-}\text{펜타닐}$  화합물(n = 6)의 합성:

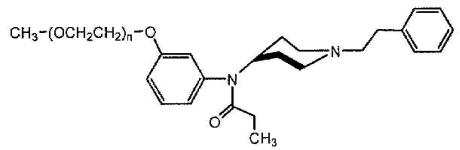


[0445]

[0446] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0447]

$m\text{-}m\text{PEG}_7\text{-}O'\text{-}\text{펜타닐}$  화합물(n = 7)의 합성:



[0448]

[0449] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0450]

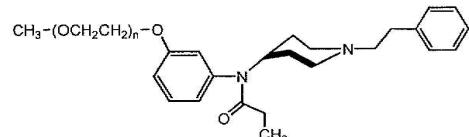
$m\text{-}m\text{PEG}_8\text{-}O'\text{-}\text{펜타닐}$  화합물(n = 8)의 합성:



[0451]

[0452] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

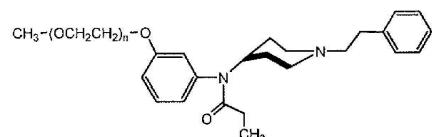
[0453]  $m\text{-mPEG}_8\text{-O}'\text{-펜타닐 화합물}$ ( $n = 8$ )의 합성:



[0454]

[0455] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0456]  $m\text{-mPEG}_9\text{-O}'\text{-펜타닐 화합물}$ ( $n = 9$ )의 합성:



[0457]

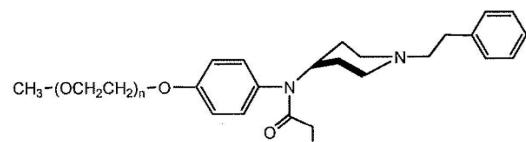
[0458] 실시예 4에 제시되고 반응식 4d에 개략적으로 나타낸 접근법에 따라서 상기 화합물을 제조하였다.

[0459] 상기  $m\text{PEG}_{1-9}\text{-O}'\text{-펜타닐 화합물}$ 을 각각  $^1\text{H NMR}$ (200MHz 브루커) 및 LC/MS에 의해 특성 규명하였다.

[0460] 실시예 6

[0461] 파라- $m\text{PEG}_n\text{-O}'\text{-펜타닐 화합물}$ 의 제조

[0462]  $p\text{-mPEG}_1\text{-O}'\text{-펜타닐 화합물}$ ( $n = 1$ )의 합성:



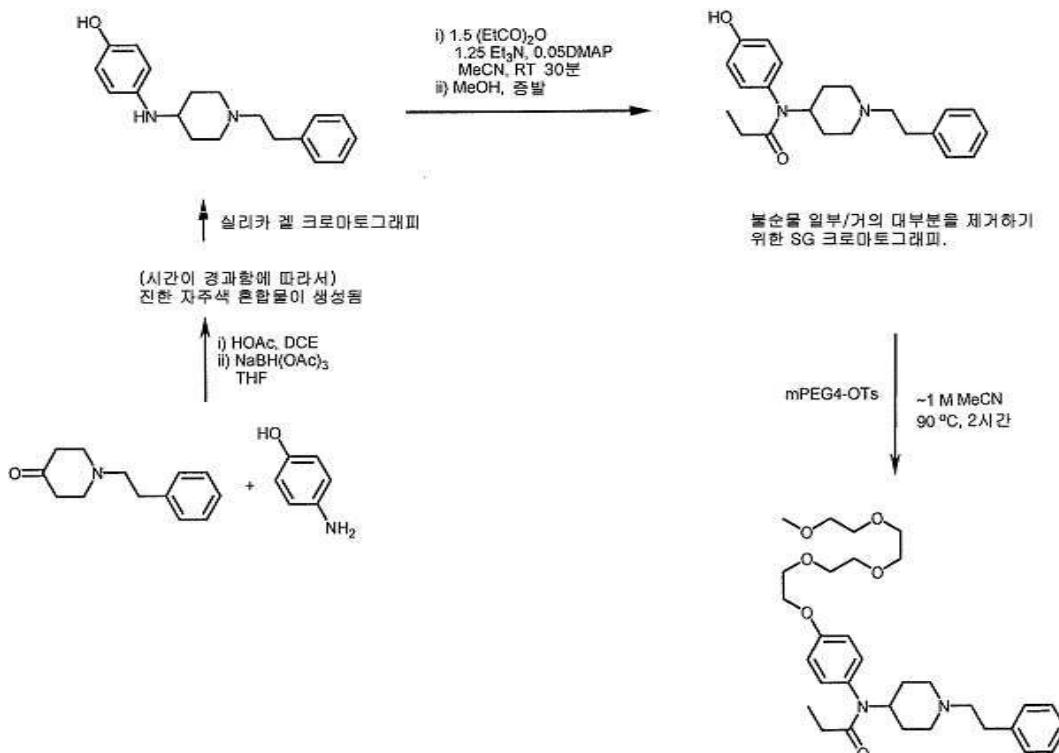
[0463]

[0464] 상기 화합물을 실시예 4에 제시된 접근법에 따라서 제조할 수 있었다. 이와 같은 일련의 과정에서, 올리고마  $m\text{PEG}$ 는 N-페닐기의 파라-위치에 공유 결합되었다.

[0465]  $p\text{-mPEG}_4\text{-O}'\text{-펜타닐 화합물}$ ( $n = 4$ )의 제조:

[0466]

이하 나타낸 반응식에 따라서 파라-치환된 화합물을 제조하였다.



[0467]

[0468]

우선, 환원 조건하에(예를 들어 환원제, 예를 들어  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 의 존재 하에) 1-페네틸페페리딘-4-온과 4-아미노페놀을 반응시킴으로써, 케토 작용기를 아민으로 전환시켜(즉 4-아미노페놀의 아미노기와의 반응시켜) 원하는 pPEG<sub>4</sub>-0-펜타닐 화합물을 제조하였다. 그 다음, N-(4-하이드록시페닐)-N-(1-페네틸페페리딘-4-일)프로피온아미드가 생성되는데 유효한 조건 하에서 염기(예를 들어 트리에틸 아민) 및 디메틸아미노페리딘(DMAP)의 존재 하에 프로피온산 무수물과 생성물, 즉 4-(1-페네틸페페리딘-4-일아미노)페놀을 반응시켰다. 마지막으로, 원하는 화합물이 생성되는데 유효한 커플링 조건 하에서 전구체, 즉 N-(4-하이드록시페닐)-N-(1-페네틸페페리딘-4-일)프로피온아미드와 mPEG<sub>4</sub> 토실레이트를 반응시켜 올리고며 PEG 작용기를 도입하였다. 일반적으로 적용된 반응물들의 비율과 반응 조건들은 상기 반응식에 제시되어 있다.

[0469]

부가의 pPEG<sub>n</sub>-0-펜타닐 화합물도 유사하게 제조될 수 있다.

[0470]

실시예 7

[0471]

생체 내 진통제 분석법: 마우스를 대상으로 하는 아세트산 몸부림 실험

[0472]

마우스를 대상으로 하는 아세트산 몸부림 분석법을 통해 임의의 올리고며 PEG-오피오이드 화합물, 즉 mPEG<sub>n</sub>-0-하이드록시코돈(예를 들어  $\alpha$ -6-mPEG<sub>n</sub>-0-하이드록시코돈; 실시예 3 참조)을 디클로페낙과 함께 투여하였을 때의 진통 효능을 측정하였다.

[0473]

0.5% 아세트산을 복막 내 투여(체중 10g 당 0.1mL)하기 30분 전, 마우스에 대조군 용액을 1회 투여하였거나, 또는 PEG-오피오이드 작용제 화합물( $\alpha$ -6-mPEG<sub>n</sub>-0-하이드록시코돈( $n = 4, 5, 6$ )) 및 디클로페낙을 별도로 2회 경구 투여하였다. 아세트산은 다음과 같은 증상을 포함하는 “몸부림” 증상을 유도하였다: 복부 경련, 몸통을 꿈틀거리는 증상, 등을 구부리는 증상 및 뒷다리를 뻗는 증상. 상기 아세트산을 주사한 다음, 동물들을 관찰용 비이커에 담은 후, 이것들의 행동을 관찰하였다. 아세트산 주사후 4분 내지 5분의 간격을 두고 총 0분 내지 20분 동안의 경련 횟수를 세었다. 동물들은 1회만 실험에 투입하였으며, 연구를 끝마친 직후 안락사시켰다. 각각의 화합물을 투여량 1mg/kg 내지 100mg/kg에서 테스트하였다.

[0474]

표 1은 아세트산 몸부림 실험의 결과를 요약한 것으로서, 여기에는 테스트된 화합물들을 디클로페낙(3mg/kg)과 함께 투여하였을 때 총 몸부림 횟수가 제시되어 있다.

표 1

몸부림 평균 횟수			
투여량(mg/kg)	a-6-mPEG <sub>4</sub> -O-하이드록시코돈	a-6-mPEG <sub>5</sub> -O-하이드록시코돈	a-6-mPEG <sub>6</sub> -O-하이드록시코돈
5	13	7.2	6.2
10	4.8	1.4	4

[0476] 도 1은, a-6-mPEG<sub>n</sub>-O-하이드록시코돈(n = 5) 및 디클로페낙을 각각 별도로 투여하였을 때의 아세트산 몸부림 분석 결과들로 작성된 투여량 반응 곡선을 나타낸다. 도 2는, mPEG<sub>n</sub>-O-하이드록시코돈(a-6-mPEG<sub>n</sub>-O-하이드록시코돈)(n = 5) 및 디클로페낙(3mg/kg)을 함께 투여하였을 때의 아세트산 몸부림 분석 결과들을 나타낸다. 도 2에서 알 수 있는 바와 같이, mPEG<sub>n</sub>-O-하이드록시코돈(a-6-mPEG<sub>n</sub>-O-하이드록시코돈)(n = 5) 및 디클로페낙(3mg/kg)을 함께 투여하였을 때 몸부림 횟수는, 상기 화합물들을 각각 투여하였을 때의 몸부림 횟수 보다 훨씬 많이 감소하였음이 확인되었다.

#### [0477] 예언적 실시예 8

##### [0478] 생체 내 진통 분석법: 뜨거운 평판 버티기 분석법(hot plate latency assay)

[0479] 본 뜨거운 평판 버티기 분석법은 본원에 개시된 조성물들과 조합들의 생체 내 생물 활성에 관한 척도로서 사용될 수 있다. 본 실험은 뜨거운 평판 회피(hotplate withdrawal) 표준 분석법을 활용하였는데, 여기서는, 테스트 화합물 투여 후 열 자극을 받았을 때 이 자극을 회피하는데 걸리는 시간을 측정하였다. 화합물을 동물에 투여하고 나서 30분 경과후 열 자극을 뒷발에 주었다. 모르핀 투여시 동물이 뒷발을 빼는데 걸리는 시간을 완전 통각 상실에 대한 척도로서 삼았으며, 염수 투여시 동물이 뒷발을 빼는데 걸리는 시간은 비 통각 상실에 대한 음성 대조군으로 삼았다. 테스트 화합물의 작용제 효과는, 동물이 뒷발을 빼는데 소요된 시간을 측정함으로써 평가하였다(이 경우, 음성 대조군(염수 투여시)에 의한 결과와 비교됨).

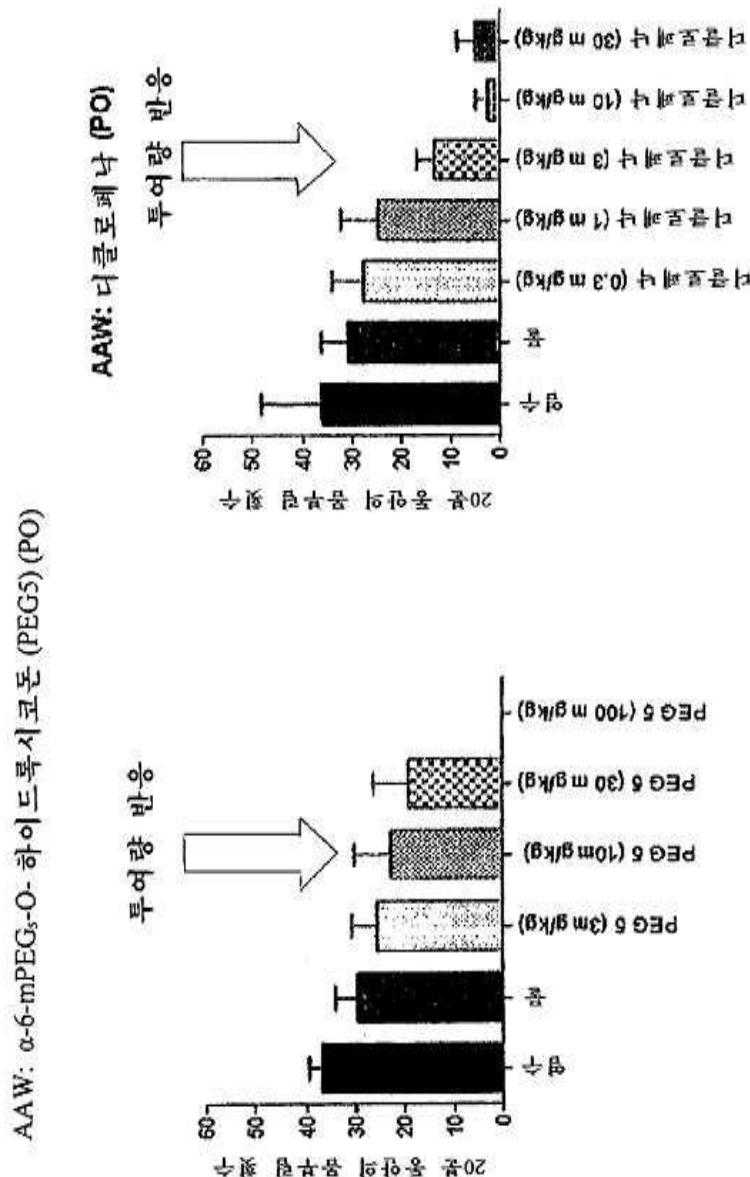
#### [0480] 예언적 실시예 9

##### [0481] 래트 염증 모델에서 오피오이드 작용제 화합물 및 NSAID 평가

[0482] 래트 염증성 통각 모델에서 NSAID 및 PEG-오피오이드 작용제 화합물을 단독으로 투여하였을 때와 함께 투여하였을 때의 효과를 평가하였다. 50% 완전 프룬트 애쥬반트(CFA)를 래트 뒷발에 족저 근막내 주사하여 염증을 유발시켰다. 이를후, 특정 투여량만큼의 테스트 화합물을 래트에 경구 투여하였다. 기준선에서 CFA 유발성 기계적 통각 과민을 측정하고, 여러 시점에서 테스트 화합물을 처리하였다[발을 누르는 테스트(paw pressure test)(Randall Sellitto) 이용]. CFA는 발을 빼내는데 걸리는 시간의 역치(기준선)를 유의적으로 감소시켰으며, 본 모델에서 발을 빼내는데 걸리는 시간의 역치를 기준선으로부터 유의적으로 증가시키는 테스트 화합물들 또는 조합들의 투여량을 유효 투여량으로 간주하였다.

## 도면

## 도면1



## 도면2

