(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005147
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 307/20 (2006.01) *A61K 31/341* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 307/20 (2013.01)
A61K 31/341 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7034928
(22) 출원일자(국제) 2023년04월19일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년10월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/019107
(87) 국제공개번호 WO 2023/205241
국제공개일자 2023년10월26일
(30) 우선권주장
63/333,391 2022년04월21일 미국(US)

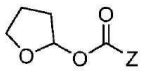
(71) 출원인
제브라 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 플로리다 34747 셀러브레이션 스위트 103 셀러브레이션 블러바드 1180
(72) 발명자
베라 산집
미국 버지니아 24060 블랙스버그 빌리지 웨이 사우쓰 1303
다나 디비엔두
미국 플로리다 32955 록릿지 알라파야 레인 3842 유닛 203
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 발명의 명칭 **감마-하이드록시부티레이트 전달 화합물 및 이를 제조 및 사용하는 방법**

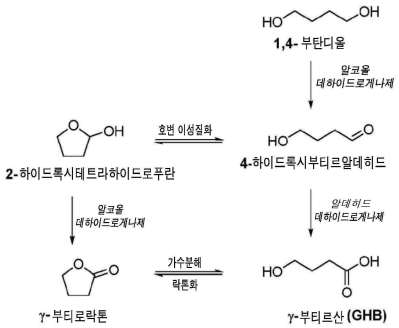
(57) 요 약

화학적으로 변형된 감마-하이드록시부티레이트 (GHB), 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 및/또는 1,4-부탄디올을 포함하는 하나 이상의 화합물 III, 및 이러한 화합물의 염 (GHB 전달 화합물 및 이의 염)이 개시된다. 또한, 적어도 하나의 GHB 전달 화합물 또는 이의 염을 포함하는 조성물, 이러한 화합물을 제조하는 방법, 및 이러한 GHB 전달 화합물 및 조성물을 사용하는 방법이 개시된다. 화학식 (III)의 화합물을 사용한 치료 방법이 또한 개시된다.



화학식 III

대 표 도



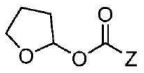
(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
(72) 발명자
귄터 스벤
미국 아이오와 52241 코랄빌 포레스트 엣지 써클 913
스미스 아담
미국 플로리다 32801 올랜도 노쓰 썸머린 애비뉴 10
믹클 트래비스
미국 플로리다 34747 키심미 웨스트파크 드라이브 916

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



화학식 III

,

여기서 Z는 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 디카복실산, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 하이드록시, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

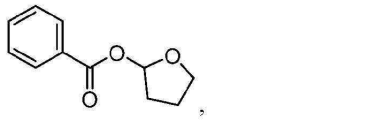
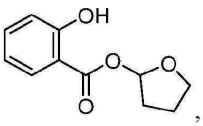
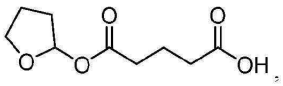
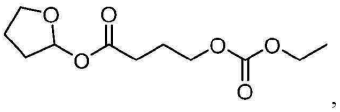
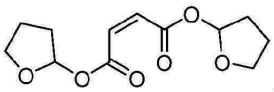
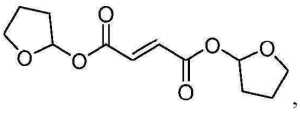
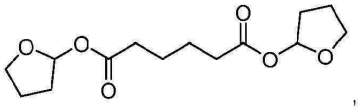
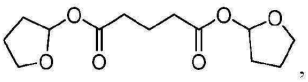
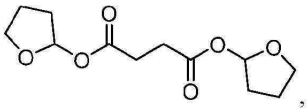
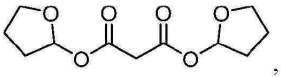
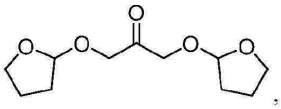
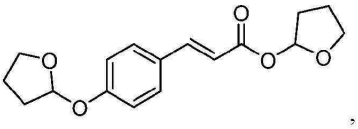
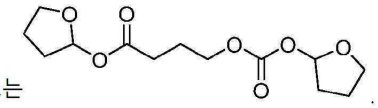
청구항 1에 있어서, 상기 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 및 이의 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 펩티드는 디펩티드 또는 트리펩티드인 것인 화합물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 화합물:













또는


청구항 5

청구항 1 내지 4의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물로서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트, L-아스파르테이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, D-캄실레이트, L-캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로클로라이드/클로라이드, D-락테이트, L-락테이트, D,L-락테이트, D,L-말레이트, L-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 바이설페이트, D-타르트레이트, L-타르트레이트, D,L-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, D-글루쿠로네이트, 하이벤제이트, 이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포카보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에덴테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시데이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 갈레이트, 겐티세이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 하이드록시벤조에이트, 힙푸레이트, 페닐프로피오네이트, 요오다이드, 크시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캄실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 운데실레네이트, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 리시늄, 암모늄, 트로에타민, 및 이들

의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 조성물.

청구항 6

수면 장애 (sleep disorder) 또는 수면 증후군 (sleep syndrome)의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 청구항 5의 조성물을 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 수면 장애 또는 수면 증후군을 예방하거나 또는 치료하는 방법.

청구항 7

청구항 13에 있어서, 상기 수면 장애는 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 증상이고 및/또는 퇴행성 신경 질환 또는 장애를 약물 또는 치료 화합물로 치료하는 데 따른 부작용이고, 상기 퇴행성 신경 질환 또는 장애는 파킨슨병 (Parkinson's disease), 원발성 파킨슨증 (primary parkinsonism), 떨림 마비 (paralysis agitans), 및 특발성 파킨슨증 (idiopathic parkinsonism)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 8

청구항 6 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 솔리암페톨, 또는 이들의 조합을 추가로 포함하는 것인 방법.

청구항 9

청구항 6 내지 8 중 어느 한 항에 있어서, 상기 수면 장애는 중추성 과다수면 장애, 폐쇄성 수면 무호흡증, 또는 교대 근무 장애와 관련된 과도한 주간 졸림증 (daytime sleepiness)이고, 상기 중추성 과다수면 장애는 기면증 타입 1 (허탈 발작 동반), 기면증 타입 2, 특발성 과다수면증, 클라인-레빈 증후군 (Kleine-Levin syndrome), 의학적 병태로 인한 과다수면증, 약물 또는 물질로 인한 과다수면증, 정신과 질환과 관련된 과다수면증, 및 수면 부족 증후군으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 10

청구항 5, 또는 청구항 6 내지 9 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제 (glidants), 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 11

청구항 5, 또는 청구항 6 내지 10 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 1일 약 1 내지 2회의 투약 용법 (dosing regimen)을 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 12

청구항 5, 또는 청구항 6 내지 11 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물은 1일 약 1회의 투약 용법을 갖는 것인 조성물 또는 방법.

청구항 13

치료적으로 유효한 양의 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 사용 지침을 포함하는 키트 (kit)로서, 상기 화합물은 단위 제형 (unit dosage form)으로 존재하고, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿 (caplet), 트로키 (troche), 로젠지 (lozenge), 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립 (thin strip), OTF (oral thin film), 경구용 스트립 (oral strip), 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰 (sachet), 박칼정 (buccal tablet), 및 좌제 (suppository)로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 키트.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 키트는 추가 치료 화합물을 추가로 포함하고, 상기 추가 치료 화합물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파(L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 솔리암페톨, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 키트.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 추가 치료 화합물은 단위 제형으로 존재하고, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰, 박칼정, 및 좌제로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 키트.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 화합물은 액체 제형이고, 상기 추가 치료 화합물은 경구용 산제 형태 또는 사셰 형태인 것인 키트.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 추가 치료 화합물은 투여 전에 상기 화합물의 액체 제형에 부가되는 것인 키트. 본 발명의 일 양상에서, 청구항 13-17의 키트에 대한 사용 지침은 청구항 1 내지 11의 화합물들 중 적어도 하나의 투여, 추가 치료 화합물들 중 적어도 하나의 투여, 및/또는 이의 염 또는 이들의 조합에 대한 지침을 포함한다.

청구항 18

청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적으로 유효한 용량을 포함하는 경구용 제제 (oral formulation).

청구항 19

청구항 18에 있어서, 상기 경구용 제제는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제, 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 경구용 제제.

청구항 20

청구항 18 또는 19에 있어서, 상기 치료적으로 유효한 용량은 단위 제형으로 존재하고, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 및 박칼정으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것인 경구용 제제.

청구항 21

청구항 18 내지 20 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구용 제제는 1일 약 1 내지 2회의 투약 용법을 갖는 것인 경구용 제제.

청구항 22

청구항 18 내지 21 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구용 제제는 1일 약 1회의 투약 용법을 갖고, 상기 경구용 제제는 인간 또는 동물 대상체에게 경구로 투여되는 것인 경구용 제제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2022년 4월 21일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/333,391호의 우선권을 주장하며, 이는 그 전문이

본원에 참조로 통합된다.

배 경 기 술

[0003] 감마-하이드록시부티레이트 (또는 γ-하이드록시부티레이트 (γ-hydroxybutyrate) "GHB")는 속효성 CNS (central nervous system) 억제제 및 자연 발생 신경전달물질이다. 소듐 옥시베이트 (XYREM®), 및 혼합된 칼슘, 마그네슘, 포타슘 및 소듐 옥시베이트 (XYWAV®)를 포함하는, GHB의 약학적 염이 기면증 (narcolepsy) 및 특발성 과다수면증 (idiopathic hypersomnia)의 치료를 위해 미국 FDA에서 승인되었다.

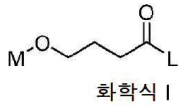
[0004] 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 이러한 약학적 제제들은 주로 진정 효과를 발휘하고, 수면 통합 (sleep consolidation)을 개선하여 밤에 더 나은 휴식을 취하고 주간 졸림증 (daytime sleepiness)을 줄이는 방식으로 작용하는 것으로 여겨진다. 그러나 상기 약물은 부분적으로 차선의 (suboptimal) 약동학 및 경구 생체이용률로 인해 고용량이 필요하다. 그러므로, 현재 승인된 약물들은 환자에게 상기 약물을 2회 용량으로 나누어 투여해야 한다. 제1 용량은 취침 시간에 복용하고, 제2 용량은 전형적으로 약 2.5 내지 약 4시간 후에 복용한다. 결과적으로, 예를 들어 더 높은 경구 생체이용률 및/또는 더 긴 작용 지속시간을 포함하는, 약동학이 개선된 치료 옵션이 필요하다.

발명의 내용

[0005] **간략한 요약**

[0006] 본 기술은 GHB를 인간 또는 동물 대상체에게 전달하는 하나 이상의 화합물들을 제공한다. 일부 양상에서, 이러한 화합물들은 소듐 옥시베이트 (NaGHB)와 비교하여, 증가된 생체이용률, 또는 더 긴 작용 지속시간, 또는 이들 모두를 갖는다. 다른 양상에서, 이들의 개선된 생체이용률에 기반하여, 본 기술의 화합물들은 NaGHB와 비교하여 치료적으로 동등한 더 적은 몰 용량 (molar dose)으로 인간 또는 동물 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 GHB 전달 화합물들은 감마-하이드록시부티레이트의 프로드러그 또는 전구체, 이러한 화합물들의 염, 및 이들의 조합이다. 일부 양상에서, 본 발명/현재 서술된 기술의 GHB, 2-하이드록시테트라하이드로푸란 (2-OH-THF) 및 1,4-부탄디올 (BD)의 프로드러그는 GHB의 경구 생체이용률과 유사하거나 또는 개선되었고, GHB의 방출과 유사하거나 또는 연장되었으며, 및/또는 NaGHB와 비교하여 나트륨 함량이 감소되거나 또는 제로 (0)였다. 의도된 바와 같이 투여된 경우, 현재 서술되고 청구된 기술의 화합물들은 인간 또는 동물 대상체에서 GHB의 치료적 혈장 농도 (therapeutic plasma concentrations)를 제공한다.

[0007] 본 기술의 적어도 하나의 양상에서, 화학식 I로 표시된 바와 같은 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:

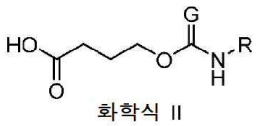
[0008] 

화학식 I ,

[0009] 여기서 L은 하이드록실, 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 여기서 M은 수소, 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 당 알코올, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 에리스리톨, 트레이톨, 아라비톨, 크실리톨, 리비톨, 만니톨, 소르비톨, 갈락티톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 볼레미톨, 이소말트, 락티톨, 말토트리이톨, 말토테트라이톨, 폴리글리시톨, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴,

헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

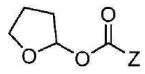
[0010] 본 기술의 또 다른 양상은 화학식 II로 표시된 바와 같은 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0011] 화학식 II

[0012] 여기서 G는 S 또는 O이고, R은  , 수소, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 하이드록시, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택되고; 여기서 R^1은 아미노산 또는 펩티드 (예: 디펩티드 또는 트리펩티드)이다.

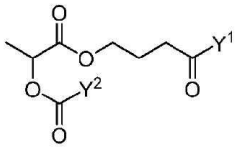
[0013] 본 기술의 또 다른 양상은 화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



[0014] 화학식 III

[0015] 여기서 Z는 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 디카복실산, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 하이드록시, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0016] 본 기술의 또 다른 양상은 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물을 포함한다:

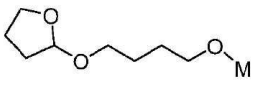


화학식 IV

[0017]

[0018] 여기서 Y^1 및 Y^2는 독립적으로 하이드록실, 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0019] 본 기술의 또 다른 양상은 화학식 V의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다:



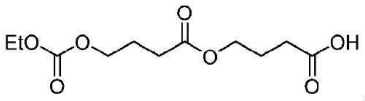
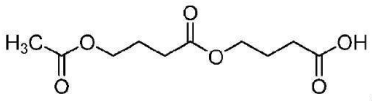
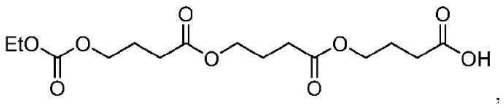
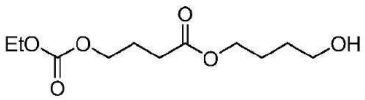
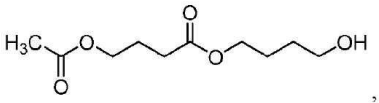
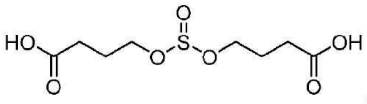
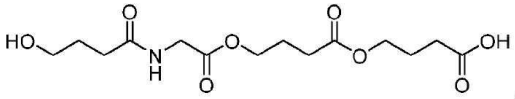
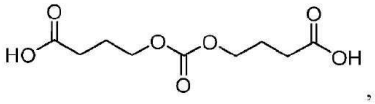
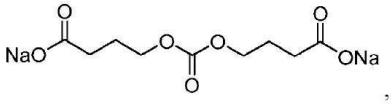
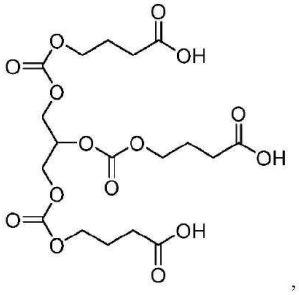
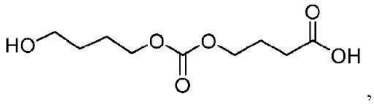
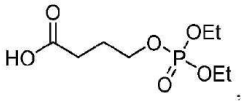
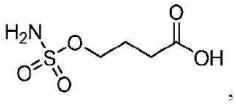
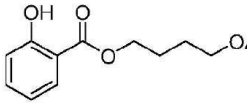
화학식 V

[0020]

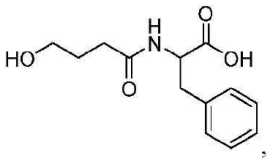
[0021] 여기서 M은 수소, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 감마-하이드록시부티레이트, 당 알코올, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 에리스리톨, 트레이톨, 아라비톨, 크실리톨, 리비톨, 만니톨, 소르비톨, 갈락티톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 볼레미톨, 이소말트, 락티톨, 말토트리이톨, 말토테트라이톨, 폴리글리시톨, 감마-아미노부티르산, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

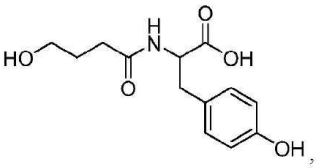
[0022] 현재 서술된 기술의 일부 양상에서, 화학식 I-V에서 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 및/또는 이의 염을 함유하는 그룹으로부터 선택된다. 일부 양상에서, 상기 펩티드는 디펩티드 또는 트리펩티드일 수 있다.

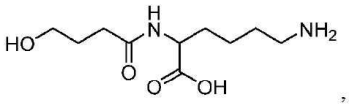
[0023] 일부 양상에서, 화학식 I의 구조를 갖는 현재 서술된 기술의 적어도 하나의 화합물은 하기로부터 선택된다:

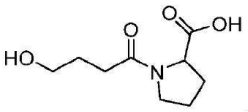

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

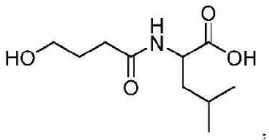
[0024]

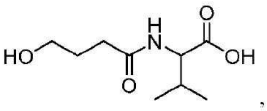

,


,

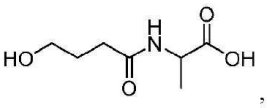

,

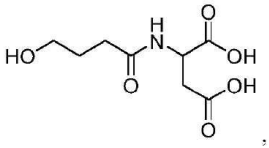

,

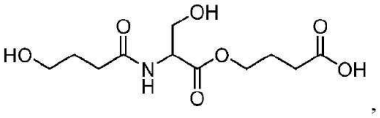

,

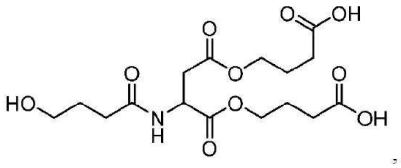

,

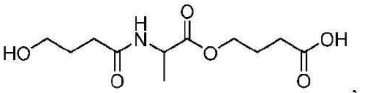

,

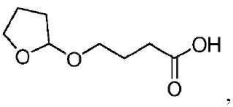

,


,

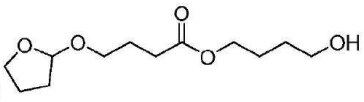

,


,

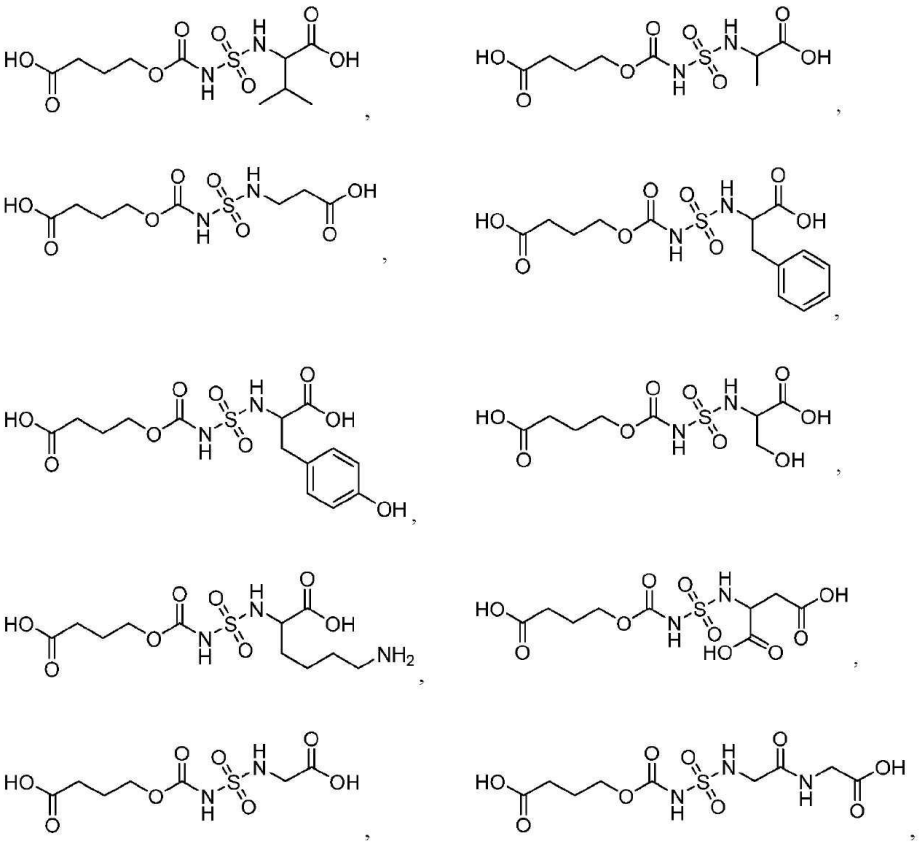

,


,

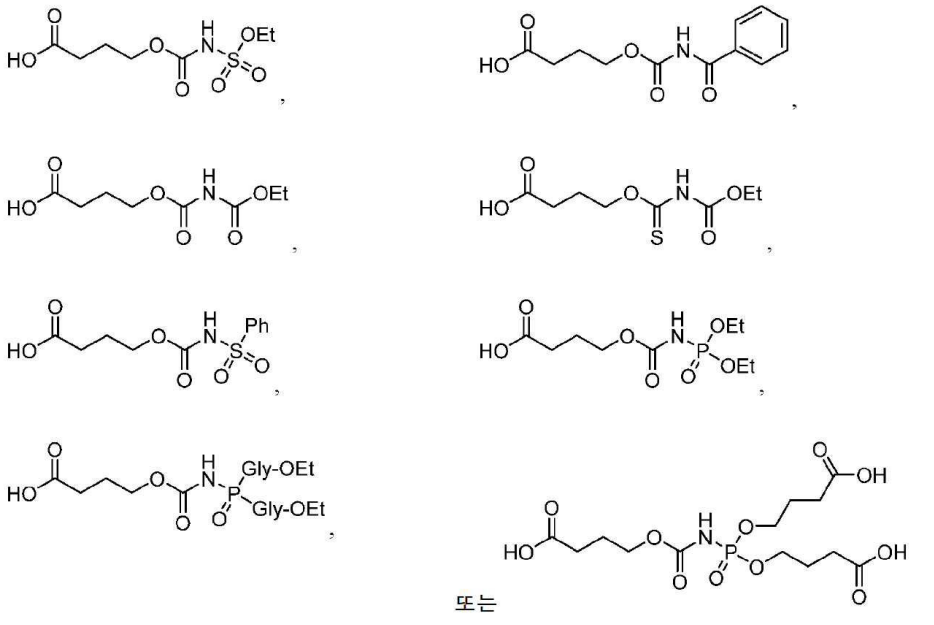
또는


.

[0025] 일부 양상에서, 화학식 II의 구조를 갖는 현재 서술된 기술의 적어도 하나의 화합물은 하기로부터 선택된다:



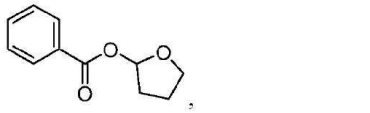
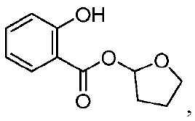
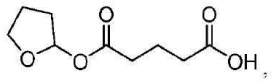
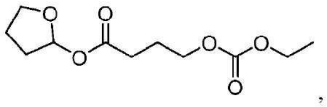
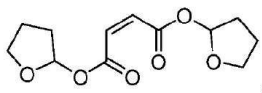
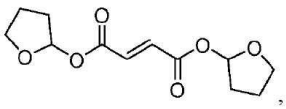
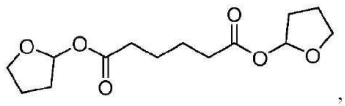
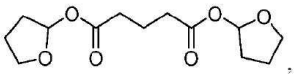
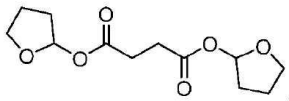
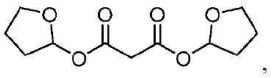
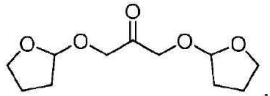
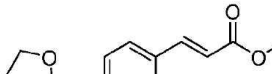
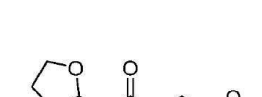
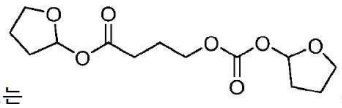
[0026]



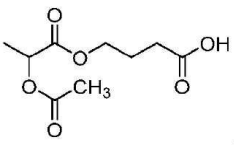
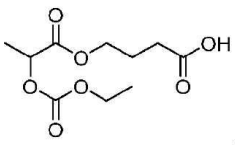
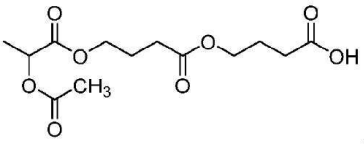
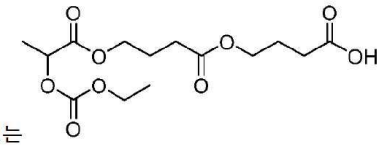
또는

.

[0027] 일부 추가의 양상에서, 화학식 III의 구조를 갖는 현재 서술된 기술의 하나 이상의 화합물은 하기로부터 선택된다:

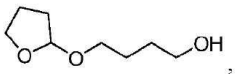
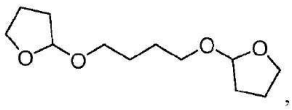
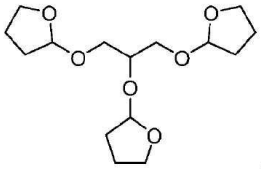
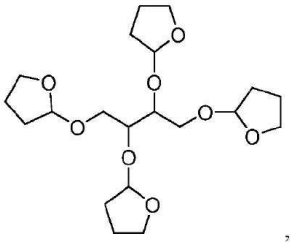
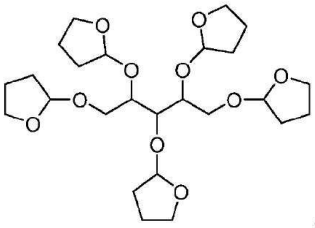
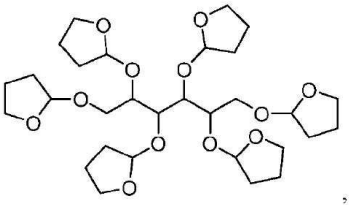
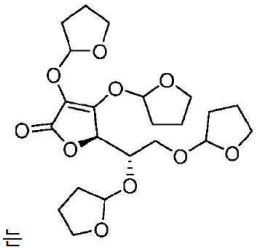
[0028] , , , , , , , , , , , , , ,  또는

[0029] 일부 더 추가의 양상에서, 화학식 IV의 구조를 갖는 현재 서술된 기술의 적어도 하나의 화합물은 하기로부터 선택된다:

, ,  또는 

[0030]

[0031] 일부 추가의 양상에서, 화학식 V의 구조를 갖는 현재 서술된 기술의 하나 이상의 화합물은 하기로부터 선택된다:


,

,

,

,

,

,

.

또는

[0032]

[0033] 본 기술의 또 다른 양상은 적어도 하나의 개시된 GHB 전달 화합물 또는 조성물, 또는 상기 화합물(들) 또는 조성물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 적어도 하나의 조성물을 포함한다. 본 기술의 추가의 일 양상에서, 비변형된 GHB/NaGHB를 현재 서술되고 청구된 GHB 전달 화합물들 중 하나 이상과 조합하여 포함하는 조성물이 또한 구상된다는 점을 당해 기술 분야의 숙련자는 이해해야 한다.

[0034] 본 기술의 추가의 일 양상에서, 수면 장애 (sleep disorder)의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 수면 장애를 예방하거나 또는 치료하는 적어도 하나의 방법이 제공되고, 상기 방법은 개시된 GHB 전달 화합물들 중 어느 하나 또는 이의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 양상에서, 상기 수면 장애는 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 증상이고 및/또는 퇴행성 신경 질환 또는 장애를 약물 또는 치료 화합물로 치료하는 데 따른 부작용이다. 추가의 일 양상에서, 상기 퇴행성 신경 질환 또는 장애는 파킨슨병 (Parkinson's disease), 원발성 파킨슨증 (primary parkinsonism), 떨림 마비 (paralysis agitans), 및/또는 특발성 파킨슨증 (idiopathic parkinsonism)을 함유하는 그룹으로부터 선택된다.

[0035] 본 기술의 적어도 하나의 방법의 일부 양상에서, 상기 조성물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 및 솔리암페톨, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다.

[0036] 또 다른 양상에서, 상기 수면 장애는 중추성 과다수면 장애, 폐쇄성 수면 무호흡증, 또는 교대 근무 장애와 관련된 과도한 주간 졸림증이다. 추가의 일 양상에서, 상기 중추성 과다수면 장애는 기면증 타입 1 (허탈 발작 동반), 기면증 타입 2, 특발성 과다수면증, 클라인-레빈 증후군 (Kleine-Levin syndrome), 의학적 병태로 인한 과다수면증, 약물 또는 물질로 인한 과다수면증, 정신과 질환과 관련된 과다수면증, 및/또는 수면 부족 증후군을 함유하는 그룹으로부터 선택된다.

[0037] 일부 양상에서, 본 기술의 하나 이상의 조성물은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 부착

방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제 (glidants), 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및/또는 이들의 조합을 함유하는 그룹으로부터 선택된다.

[0038] 일부 양상에서, 본 기술의 조성물은 1일 1회인 투약 용법을 갖는다. 다른 양상에서, 본 기술의 조성물은 1일 약 2회인 투약 용법을 갖는다.

[0039] 일부 양상에서, 본 기술의 조성물은 인간 또는 동물 대상체에게 경구로 투여된다.

[0040] 본 기술의 또 다른 양상은 치료적으로 유효한 양의 개시된 GHB 전달 화합물들 중 어느 하나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 사용 지침을 포함하는 적어도 하나의 키트 (kit)이고, 여기서 상기 화합물은 단위 제형 (unit dosage form)으로 존재한다.

[0041] 일부 양상에서, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿 (caplet), 트로키 (troche), 로젠지 (lozenge), 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립 (thin strip), OTF (oral thin film), 경구용 스트립 (oral strip), 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰 (sachet), 박칼정 (buccal tablet), 및/또는 좌제 (suppository)를 함유하는 그룹으로부터 선택된다. 추가의 양상에서, 상기 단위 제형은 경피 패치, 비강 스프레이, 근육내 주사, 데포 주사 (depot injection), 피하 주사, 및/또는 정맥내 주사의 그룹으로부터 선택된다. 일 양상에서, 상기 단위 제형은 블리스터팩 (blisterpack) 또는 모방 단위 투여량 전달 패키징 또는 시스템 (simular unit dosage delivery packaging or system)으로서 패키징될 수 있다.

[0042] 또 다른 양상에서, 본 기술의 하나 이상의 키트는 추가 치료 화합물을 추가로 포함한다. 일부 양상에서, 상기 추가 치료 화합물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 및/또는 솔리암페톨, 및 이들의 조합을 함유하는 그룹으로부터 선택된다. 추가의 일 양상에서, 상기 추가 치료 화합물은 단위 제형으로 존재한다. 또 다른 추가의 일 양상에서, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰, 박칼정, 및/또는 좌제이다.

[0043] 일부 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물(들)은 액체 제형이고, 상기 추가 치료 화합물은 경구용 산제 형태 또는 사셰 형태이다. 다른 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물(들) 및 추가 치료 화합물(들)은 캡슐 및 박막, 또는 액제 및 정제를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 다양한 조합 제형일 수 있다.

[0044] 추가의 양상에서, 상기 추가 치료 화합물은 투여 전에 상기 GHB 전달 화합물의 액체 제형에 부가된다.

[0045] 일부 양상에서, 상기 키트는 사용 지침을 포함한다. 추가의 양상에서, 상기 사용 지침은 적어도 하나의 GHB 전달 화합물의 투여, 적어도 하나의 추가 치료 화합물의 투여, 및/또는 이의 염 또는 이들의 조합에 대한 지침을 포함한다.

[0046] 본 기술의 또 다른 양상은 개시된 GHB 전달 화합물들 중 어느 하나 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 (예: 수면 장애의 치료를 위한) 치료적으로 유효한 용량을 포함하는 경구용 제제 (oral formulation)이다.

[0047] 일부 양상에서, 상기 경구용 제제는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제, 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및/또는 이들의 조합이다. 또 다른 양상에서, 상기 치료적으로 유효한 용량은 단위 제형으로 존재한다. 추가의 일 양상에서, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 및/또는 박칼정이다.

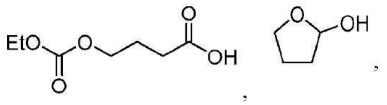
[0048] 일부 양상에서, 상기 경구용 제제(들)는 1일 약 2회인 투약 용법을 갖는다. 일부 양상에서, 상기 경구용 제제(들)는 1일 약 1회인 투약 용법을 갖는다. 또 다른 양상에서, 상기 경구용 제제(들)는 인간 또는 동물 대상체에게 경구로 투여된다.

[0049] 일부 양상에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트, L-아스파르테이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, D-캄실레이트, L-캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로클로라이드/클로라이드, D-락테이트, L-락테이트, D,L-락테이트, D,L-말레이트, L-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트,

설페이트, 바이설페이트, D-타르트레이트, L-타르트레이트, D,L-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, D-글루쿠로네이트, 하이벤제이트, 이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포카보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에덴테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시데이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 갈레이트, 겐티세이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 하이드록시벤조에이트, 힙푸레이트, 페닐프로피오네이트, 요오다이드, 크시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캄실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 운데실레네이트, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 리시늄, 암모늄, 트로에타민, 및/또는 이들의 혼합물이다.

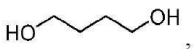
[0050] 본 기술의 다른 구체예 및 양상에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 암페타미늄 또는 세르덱스메틸페니데이트일 수 있다.

[0051] 본 기술의 또 다른 양상은 수면 장애의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 수면 장애를 예방하거나 또는 치료하는 적어도 하나의 방법이고, 상기 방법은 하기로부터 선택된 GHB 전달 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



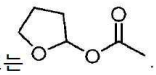
,

,


,


,

[0052] 또는



.

[0053] 본 방법의 일부 양상에서, 상기 수면 장애는 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 증상이고 및/또는 퇴행성 신경 질환 또는 장애를 약물 또는 치료 화합물로 치료하는 데 따른 부작용이다. 또 다른 양상에서, 상기 퇴행성 신경 질환 또는 장애는 파킨슨병, 원발성 파킨슨증, 떨림 마비, 및 특발성 파킨슨증이다.

[0054] 본 방법의 또 다른 양상에서, 상기 조성물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 및 솔리암페톨, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다.

[0055] 또 다른 양상에서, 상기 수면 장애는 중추성 과다수면 장애, 폐쇄성 수면 무호흡증, 또는 교대 근무 장애와 관련된 과도한 주간 졸림증이다. 또 다른 양상에서, 상기 중추성 과다수면 장애는 기면증 타입 1 (허탈 발작 동반), 기면증 타입 2, 특발성 과다수면증, 클라인-레빈 증후군, 의학적 병태로 인한 과다수면증, 약물 또는 물질로 인한 과다수면증, 정신과 질환과 관련된 과다수면증, 수면 부족 증후군, 및/또는 이들의 조합이다.

[0056] 본 방법의 일부 양상에서, 상기 조성물은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제, 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및/또는 이들의 조합이다. 또 다른 양상에서, 상기 조성물은 1일 약 2회인 투약 용법을 갖는다. 또 다른 양상에서, 상기 조성물은 1일 1회인 투약 용법을 갖는다. 일부 양상에서, 상기 조성물은 인간 또는 동물 대상체에게 경구로 투여된다.

[0057] 본 기술의 또 다른 양상은 치료적으로 유효한 양의 개시된 조성물들 중 어느 하나를 포함하는 키트이고, 여기서 상기 조성물은 단위 제형으로 존재한다. 일 양상에서, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구

용 스트립, 시럽, 현탁액, 사셰, 슬러리, 박칼정, 및/또는 좌제이다. 일 양상에서, 상기 단위 제형은 블리스터 팩 또는 모방 단위 투여량 전달 패키징 또는 시스템으로서 패키징될 수 있다.

[0058] 또 다른 양상에서, 상기 키트는 추가 치료 화합물을 추가로 포함한다. 추가의 일 양상에서, 상기 추가 치료 화합물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 및/또는 솔리암페톨, 및 이들의 조합이다. 또 다른 추가의 일 양상에서, 상기 추가 치료 화합물은 단위 제형으로 존재한다.

[0059] 또 다른 양상에서, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 사셰, 슬러리, 박칼정, 및/또는 좌제이다.

[0060] 또 다른 양상에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트, L-아스파르테이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, D-캄실레이트, L-캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로클로라이드/클로라이드, D-락테이트, L-락테이트, D,L-락테이트, D,L-말레이트, L-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 바이설페이트, D-타르트레이트, L-타르트레이트, D,L-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, D-글루쿠로네이트, 하이벤제이트, 이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포카보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에덴테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시데이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 갈레이트, 겐티세이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 하이드록시벤조에이트, 힙푸레이트, 페닐프로피오네이트, 요오다이드, 크시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캄실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 운데실레네이트, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 리시늄, 암모늄, 트로에타민, 및/또는 이들의 혼합물이다.

[0061] 다른 구체예에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 암페타미늄 또는 세르덱스메틸페니데이트일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0062] 본 개시내용의 다양한 양상은 본원에서 단지 예시로서, 첨부된 도면을 참조하여 설명될 것이고, 여기서:

도 1은 2-하이드록시테트라하이드로푸란 및 1,4-부탄디올의 감마-하이드록시부티레이트로의 대사 경로를 나타낸다.

도 2는 래트 (rats)에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 70 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 3은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 4는 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 3CPr 설파메이트 (33)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 5는 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 (2-THF) 살리실레이트 (34b)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 6은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 O-(2-THF)-글루타르산 (35) 및 *비스*(2-THF) 말로네이트 (41c)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 7은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 O-(2-THF) O-(에톡시카보닐)-GHB (38) 및 *비스*(2-THF) 말레에이트 (39)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 8은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 *비스*(2-THF) 글루타레이트 (41a) *비스*(2-THF) 숙시네이트 (41b)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 9는 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 *비스*(2-THF) 아디페이트 (41d)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 10은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 O-(2-THF)-GHB (58)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 11은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 4-하이드록시부틸(O-에톡시카보닐)-GHB (63a) 및 4-하이드록시부틸 O-아세틸-GHB (63b)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 12는 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 O-(2-THF) BD (66)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 80 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 13은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 O-(2-THF) BD (66)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 14는 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 글리세롤 *트리스*-O-(2-THF) 에테르 (69a)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 15는 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 에리스리톨 *테트라키스*-O-(2-THF) 에테르 (69b) 및 크실리톨 *펜타키스*-O-(2-THF) 에테르 (69c)의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 16은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 2-OH-THF의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 17은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 GBL 및 BD의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 100 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

도 18은 래트에게 경구 투여 후에 NaGHB 대 O-(에톡시카보닐)-GHB의 약동학적 프로파일을 보여준다 (모든 용량은 80 mg/kg NaGHB의 몰 당량이었음).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0063] **상세한 설명**

[0064] 본 기술은 일반적으로 감마-하이드록시부티레이트 ("GHB")를 인간 또는 동물 대상체에게 전달하는 신규한 화합물 및 조성물을 설명한다. 일부 양상에서, 이러한 화합물들은 소듐 감마-하이드록시부티레이트 ("NaGHB")와 비교하여, 증가된 생체이용률, 또는 더 긴 작용 지속시간, 또는 이들 모두를 갖는다. 추가의 양상에서, 이들의 증가된 생체이용률로 인해, 본 기술의 화합물들은 NaGHB와 비교하여 치료적으로 동등한 더 적은 몰 용량으로 인간 또는 동물 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 GHB 전달 화합물들은 감마-하이드록시부티레이트의 프로드러그 또는 전구체, 이의 염, 이의 다른 유도체, 및 이들의 조합이다. 본 기술은 또한 일반적으로 GHB 전달 화합물을 포함하는 이러한 새로운 화합물 및 조성물을 제조하는 방법, 및 이의 키트에 관한 것이다.

[0065] 관련 기술 분야의 당업자는 본 개시내용이 본원에 기재된 특정 방법론, 프로토콜 및 시약에 한정되지 않으며, 따라서 달라질 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본원에서 사용된 용어는 특정 구체예를 설명하기 위한 목적으로만 사용되고, 본 개시내용 또는 첨부된 청구항의 범위를 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

[0066] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본원에 설명된 방법이 속하는 기술 분야의 통상의 기술을 가진 자가 일반적으로 이해하는 의미와 동일한 의미를 갖는다.

[0067] 단수형인 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명확하게 달리 명시하지 않는 한 복수형의 지시대상을 포함한다. 이러한 관사들은 하나 또는 하나 초과 (즉, 적어도 하나)를 지칭한다. 용어 "및/또는 (and/or)"은 목록에 있는 하나 이상의 항목이 "및/또는"으로 연결된 것을 의미한다. 일례로서, "x 및/또는 y"는 3-요소 집합 {(x), (y), (x, y)} 중 임의의 요소를 의미한다. 즉, "x 및/또는 y"는 "x 및 y 중 하나, 또는 둘 다"를 의미한다. 또 다른 예로서, "x, y 및/또는 z"는 7-요소 집합 {(x), (y), (z), (x, y), (x, z), (y, z), (x, y, z)} 중 임의의 요소를 의미한다. 즉, "x, y 및/또는 z"는 "x, y 및 z 중 하나 이상"을 의미한다.

[0068] 명세서 및 청구항 전체에 걸쳐 수치 값과 관련하여 사용되는 용어 "약 (about)"은 당해 기술 분야의 숙련자에게

익숙하고 허용 가능한 정확도 간격을 나타낸다. 일반적으로, 이러한 정확도 간격은 +/-10%이다.

[0069] 범위가 주어지는 경우, 종점 (endpoints)이 포함된다. 또한, 달리 명시하지 않거나 또는 달리 당업자의 이해 및 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 범위로 표시되는 값은 문맥상 명확하게 달리 명시하지 않는 한, 본 개시내용의 다른 구체예에서 명시된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위 범위를 상기 범위의 하한 단위의 1/10까지 가정할 수 있다.

[0070] 용어 "예시적 (exemplary)"은 비-제한적인 예, 사례, 또는 예시로서의 역할을 의미한다. 본원에서 사용된, 용어 "예 (e.g.)" 및 "예를 들어 (for example)"는 하나 이상의 비-제한적인 양상, 예, 사례 또는 예시의 목록을 나타낸다.

[0071] 용어 "감마-하이드록시부티레이트 (gamma-hydroxybutyrate)", "γ-하이드록시부티르산 (γ-hydroxybutyric acid)" 또는 "GHB"의 사용은 동의어이고, 이들의 염 형태를 포함한다.

[0072] 용어 "GHB 전달 화합물 (GHB delivering compound)"의 사용은 인간 또는 동물 대상체에게 GHB를 전달하도록 구성된 화합물을 의미한다. 일부 양상에서, 이러한 화합물들은 투여 후에, 체내에서 GHB로 전환될 것이다.

[0073] 일부 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 포함한다. 일부 구체예에서, 이러한 키랄 중심들은 예를 들어 GHB, 2-OH-THF 또는 1,4-부탄디올에 부착된 리간드 및/또는 링커의 일부로, 키랄 GHB 전달 화합물을 생성한다. 추가의 양상에서, 이러한 키랄 GHB 전달 화합물들의 조성물은 라세미 혼합물을 포함한다. 다른 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물들을 포함하는 조성물은 라세미 혼합물이 아니다. 또 다른 추가의 양상에서, 하나 이상의 키랄 GHB 전달 화합물들을 포함하는 조성물은 광학적으로 활성인 혼합물, 라세미 혼합물, 단일 입체이성질체, 단일 거울상이성질체, 입체이성질체들의 혼합물, 거울상이성질체들의 혼합물, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0074] 용어 "옥소산 (oxoacid)" (즉, 옥시산, 옥소 산, 옥시 산, 옥시산, 옥산)은 산소, 적어도 하나의 다른 원소, 및 산소에 결합된 적어도 하나의 수소를 함유하고, 양성 수소 이온(들) (양성자)을 손실함으로써 짝염기를 생성하는 화합물의 부류를 지칭한다.

[0075] "아미노산 (amino acids)"은 카복실기 (-COOH) 및 아미노기 ($-NH_2$) 모두, 및 가변 측쇄 기를 함유하는 유기 화합물을 지칭한다. 본 기술에서 사용될 수 있는 아미노산은 천연, 표준, 비-표준, 비천연, 합성, 및/또는 필수 아미노산일 수 있고, L-아미노산 또는 D-아미노산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 본 기술의 실시에 사용하기 위한 아미노산의 예로는 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 오르니틴, 호모아르기닌, 시트룰린, 호모시트룰린, 호모세린, 테아닌, γ-아미노부티르산, 6-아미노헥산산, 사르코신, 카르니틴, 2-아미노아디프산, 판토텐산, 타우린, 하이포타우린, 란티오닌, 티오시스테인, 시스타티오닌, 호모시스테인, β-알라닌, β-아미노이소부티르산, β-류신, β-리신, β-아르기닌, β-티로신, β-페닐알라닌, 이소세린, β-글루탐산, β-티로신, β-도파 (3,4-디하이드록시-L-페닐알라닌), 2-아미노이소부티르산, 이소발린, 디-N-에틸글리신, N-메틸-알라닌, L-아브린, 4-하이드록시프롤린, 5-하이드록시리신, 3-하이드록시류신, 4-하이드록시이소류신, 5-하이드록시-L-트립토판, 1-아미노사이클로프로필-1-카복실산, 아제티딘-2-카복실산, 피페콜산, 알릴글리신, 사이클로헥실글리신, N-(4-하이드록시페닐)글리신, N-(클로로아세틸)글리클린 에스테르, 2-(트리플루오로메틸)-페닐알라닌, 4-(하이드록시메틸)-페닐알라닌, 4-아미노-페닐알라닌, 2-클로로페닐글리신, 3-구아니디노-프로피온산, 3,4-데하이드로-프롤린, 2,3-디아미노벤조산, 2-아미노-3-클로로벤조산, 2-아미노-5-플루오로벤조산, 알로-이소류신, tert-류신, 3-페닐세린, 이소세린, 3-아미노펜탄산, 2-아미노-옥탄디오산, 4-클로로-β-페닐알라닌, β-호모프롤린, β-호모알라닌, 3-아미노-3-(3-메톡시페닐)프로피온산, N-이소부티릴-시스테인, 3-아미노-티로신, 5-메틸-트립토판, 2,3-디아미노프로피온산, 5-아미노발레르산, 4-(디메틸아미노)신남산, 2-피리딜알라닌 (2-Pal), 및 3-피리딜알라닌 (3-Pal)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0076] 본원에서 사용된, 용어 "프로드러그 (prodrug)"는 체내에서 화학적 또는 생물학적 반응을 통해 불활성 형태의 약물이 활성 약물로 전환되는 물질을 지칭한다. 본 기술의 일 양상에서, 상기 프로드러그는 예를 들어 적어도 하나의 약물, GHB, 및 적어도 하나의 리간드의 접합체이다. 따라서, 본 기술의 일 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물은 프로드러그이다.

[0077] 본원에서 사용된, 용어 "리간드 (ligand)"는 GHB 또는 GHB 전구체 성분이 아닌 GHB 전달 화합물의 구조의 일부를 지칭한다.

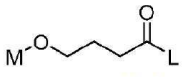
[0078] 본원에서 사용된, 용어 "전구체 (precursor)"는 체내에서 대사 과정 또는 생물학적 반응을 통해 또 다른 물질로 전환되는 물질을 지칭한다. 본 기술의 일 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물은 예를 들어 전구체, 또는 전구체 및 적어도 하나의 리간드의 접합체이다. 따라서, 본 기술의 일 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물은 전구체의 프로드러그이다. 본 기술의 일 양상에서, 상기 전구체는 체내에서 GHB로 전환된다 ("GHB 전구체"). 본 기술의 일 양상에서, 상기 전구체는 예를 들어 2-하이드록시테트라하이드로푸란 또는 1,4-부탄디올일 수 있다.

[0079] 본원에서 사용된, "3CPr"은 3-카복시프로필을 의미하고, "BD"는 1,4-부탄디올 또는 1,4-디하이드록시부탄을 의미하고, "2-THF"는 테트라하이드로푸란-2-일 또는 2-테트라하이드로푸라닐을 의미하고, "2-OH-THF"는 2-하이드록시테트라하이드로푸란을 의미하고, "Bn"은 벤질을 의미하고, "BOP"는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트를 의미하고, "DCC"는 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드를 의미하고, "DCM"은 디클로로메탄을 의미하고, "DIPEA"는 N,N-디이소프로필에틸아민을 의미하고, "DMAP"는 4-디메틸아미노피리딘을 의미하고, "DMF"는 디메틸포름아미드를 의미하고, "HATU"는 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우라늄을 의미하고, "HOBt"는 하이드록시벤조트리아졸을 의미하고, "HOSu"는 N-하이드록시숙신이미드를 의미하고, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미하고, "PPTS"는 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트를 의미하고, "TEA"는 트리메틸아민을 의미하고, "TFA"는 트리플루오로아세트산을 의미하고, "THF"는 테트라하이드로푸란을 의미하고, "TLC"는 박층 크로마토그래피를 의미한다.

[0080] 프로드러그는 일부 양상에서 모체 약물보다 투여 또는 처리가 더 용이할 수 있기 때문에 이들이 종종 유용하다. 예를 들어, 이들은 경구 투여에 의해 생체이용률이 더 높은 반면에, 모체 약물은 그렇지 않다. 상기 프로드러그는 또한 모체 약물에 비해 약학적 조성물에서 개선된 용해도 및/또는 안정성을 가질 수 있다. 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 적어도 하나의 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물은 방출 시 (또는 이용 가능한 경우) GHB로 대사되는 전구체의 프로드러그로 디자인된 것으로 기대된다. 특정 양상에서, 인 비보 투여 시에, 프로드러그는 상기 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료적으로 더 활성인 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 양상에서, 프로드러그는 하나 이상의 단계 또는 과정을 통해 상기 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료적으로 더 활성인 형태로 효소적 또는 화학적으로 대사된다. 다시 말해, 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 프로드러그를 생성하기 위해, 인 비보 투여 시에 활성 화합물이 방출/이용 가능하도록 약학적으로 활성인 화합물이 변형된다. 상기 프로드러그는 특정 양상에서 약물의 대사, 약동학 또는 수송 특성을 변경하거나, 부작용 또는 독성을 감소시키거나, 내약성 (tolerability)을 증가시키거나, 내성 (tolerance)을 개선하거나, 생체이용률 및/또는 수용성을 개선하거나, 약물의 풍미를 개선하거나, 또는 다른 개별 양상에서 약물의 다른 특징 또는 특성을 변경하도록 디자인된다.

[0081] 일반 구조

[0082] 일부 양상에 따르면, 본 기술은 GHB를 화합물 형태로 제공한다. 보다 구체적으로, GHB 전달 화합물은 GHB, 2-OH-THF, 및/또는 1,4-부탄디올에 공유 결합되거나 또는 부착된 적어도 하나의 유기 화합물을 포함한다. 본 기술의 GHB 전달 화합물의 하나의 일반 구조는 하기 일반 화학식 I로 표시될 수 있다:

[0083] 

화학식 I ,

[0084] 여기서 L은 하이드록실, 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아미노산, 펩티드, 및/또는 이의 염을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다.

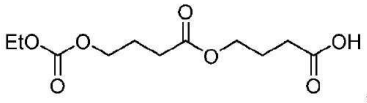
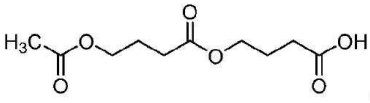
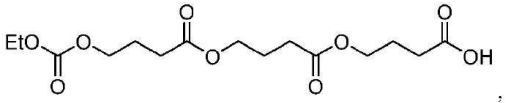
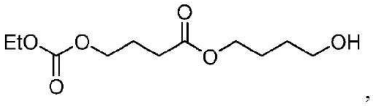
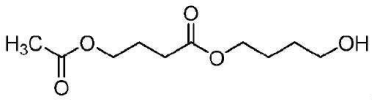
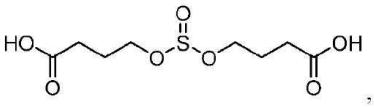
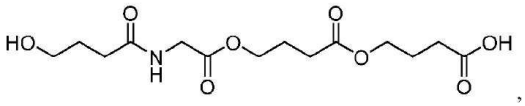
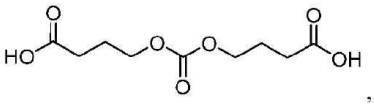
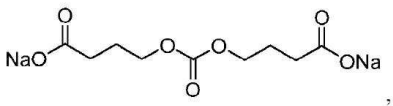
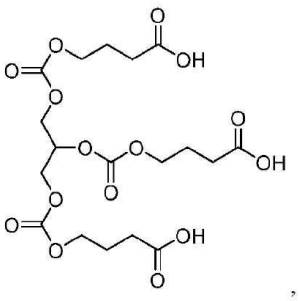
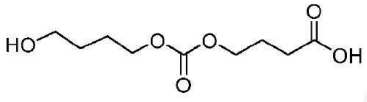
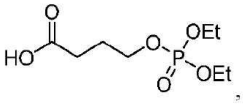
[0085] 일부 양상에서, L은 이들 성분들 중 적어도 2개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 3개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 4개, 또는 대안적으로 이들 성분들 중 5개 이상을 포함한다. L의 개별 조합은 통상의 기술을 가진 자라면 쉽게 알 수 있다.

[0086] M은 수소, 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 당 알코올, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 에리스리톨, 트레이톨, 아라비톨, 크실리톨, 리비톨, 만니톨, 소르비톨, 갈락티톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 볼레미톨, 이소말트, 락티톨, 말토트리이톨, 말토테트라이톨, 폴리글리시톨, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬,

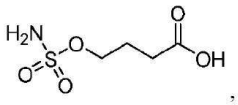
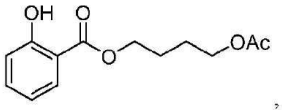
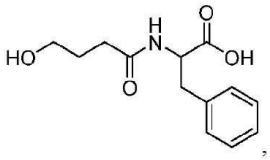
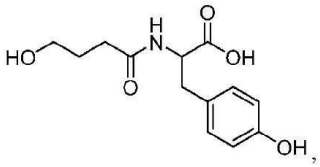
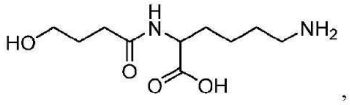
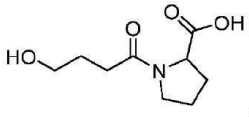
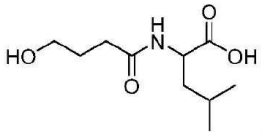
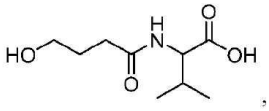
알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및/또는 이들의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다.

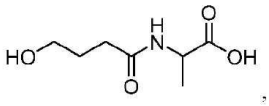
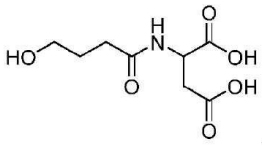
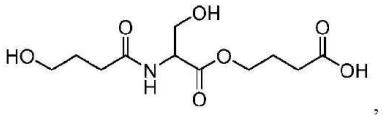
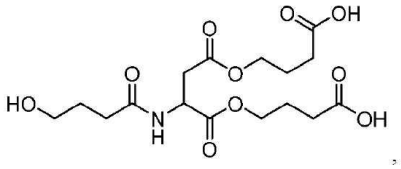
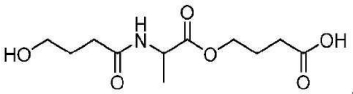
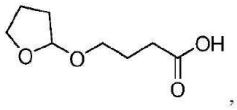
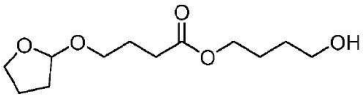
[0087] 일부 양상에서, M은 이들 성분들 중 적어도 2개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 3개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 4개, 또는 대안적으로 이들 성분들 중 5개 이상을 포함한다. M의 개별 조합은 통상의 기술을 가진 자라면 쉽게 알 수 있다.

[0088] 화학식 I에 대한 구체적인 화합물은 하기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

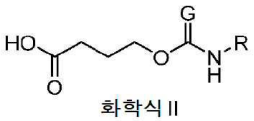

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0089]


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
및

.

[0090] 본 기술의 GHB 전달 화합물의 또 다른 일반 구조는 하기 일반 구조 화학식 II로 표시될 수 있다:


화학식 II

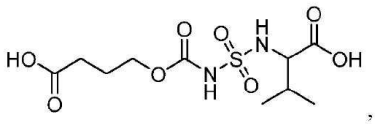
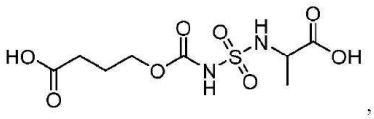
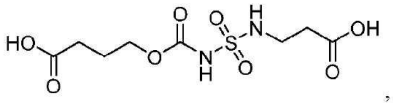
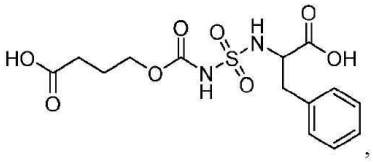
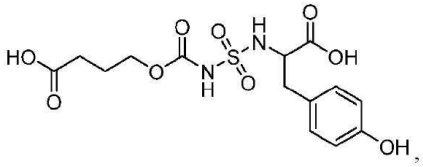
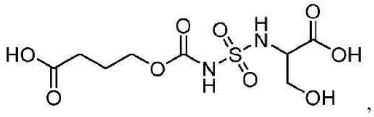
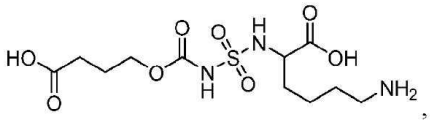
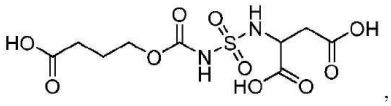
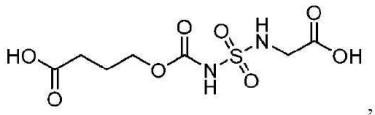
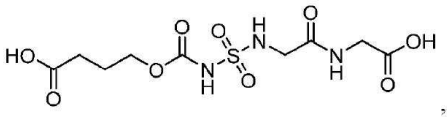
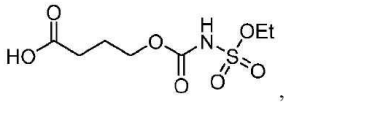
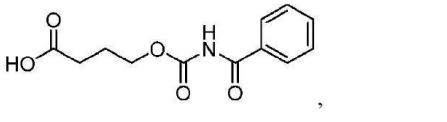
[0091] ,

[0092] 여기서 G는 S 또는 O이고,

[0093] R은  , 수소, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키

닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 하이드록시, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및/또는 이들의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택되고; R^1은 아미노산 또는 펩티드이다.

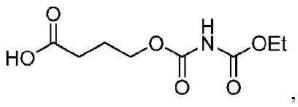
[0094] 화학식 II에 대한 구체적인 화합물은 하기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

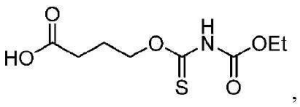

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

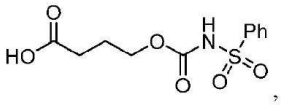
,

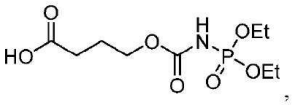
,

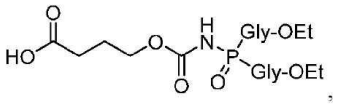
[0095]

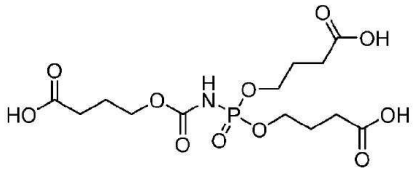

,


,

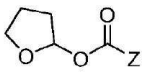

,


,


,


및 .

[0096] 본 기술의 GHB 전달 화합물의 또 다른 일반 구조는 하기 일반 구조 화학식 III으로 표시될 수 있다:



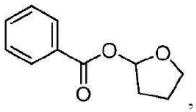
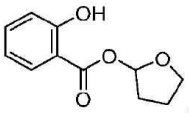
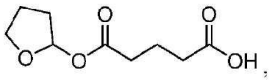
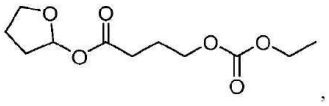
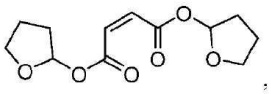
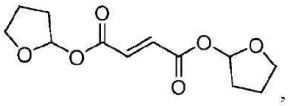
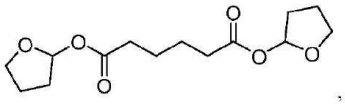
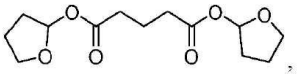
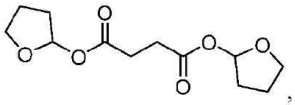
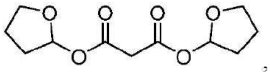
화학식 III ,

[0097]

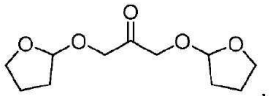
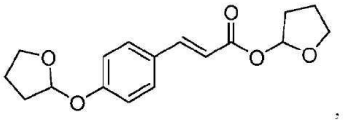
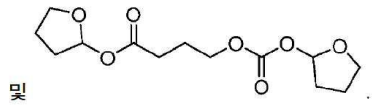
[0098] 여기서 Z는 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 디카복실산, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 하이드록시, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및/또는 이들의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다.

[0099] 일부 양상에서, Z는 이들 성분들 중 적어도 2개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 3개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 4개, 또는 대안적으로 이들 성분들 중 5개 이상을 포함한다. Z의 개별 조합은 통상의 기술을 가진 자라면 쉽게 알 수 있다.

[0100] 화학식 III에 대한 구체적인 화합물은 하기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:

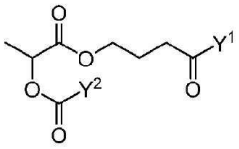

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0101]


,

,

,

및

[0102] 본 기술의 GHB 전달 화합물의 또 다른 일반 구조는 하기 일반 구조 화학식 IV로 표시될 수 있다:



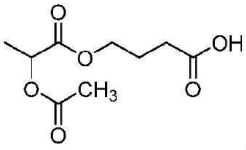
화학식 IV

[0103] ,

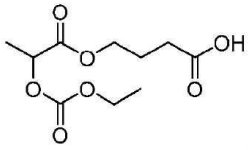
[0104] 여기서 Y^1 및 Y^2는 독립적으로 하이드록실, 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및/또는 이들의 조합을 포함하는 그룹으로부터 적어도 1 내지 5회 선택된다.

[0105] 일부 양상에서, 각 Y^1 및/또는 Y^2는 독립적으로 상기 문단 [0100]에 열거된 그룹/성분들로부터 적어도 2회 내지 적어도 5회 선택된다. 상기 독립적인 선택은 각 Y^1 또는 Y^2 내에, 및 또한 Y^1 및 Y^2 사이에 적용된다. 일부 양상에서, 각 Y^1 및/또는 Y^2는 이들 성분들 중 적어도 2개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 3개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 4개, 또는 대안적으로 이들 성분들 중 5개 이상을 포함한다. Y^1 및 Y^2의 개별 조합은 통상의 기술을 가진 자라면 쉽게 알 수 있다. 예를 들어, 일 양상에서, Y^1은 3개의 성분들, 가령 예를 들어 O-(2-THF)-GHB-GHB를 포함하고, Y^2는 2개의 성분들, 가령 예를 들어 BD-GHB를 포함한다.

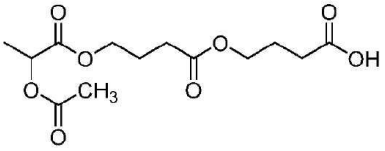
[0106] 화학식 IV에 대한 구체적인 화합물은 하기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



,

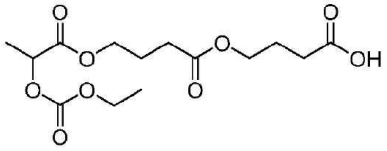


,



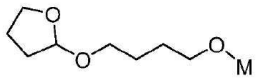
,

[0107] 및



.

[0108] 본 기술의 GHB 전달 화합물의 또 다른 구조는 하기 일반 구조 화학식 V로 표시될 수 있다:



화학식 V

[0109] ,

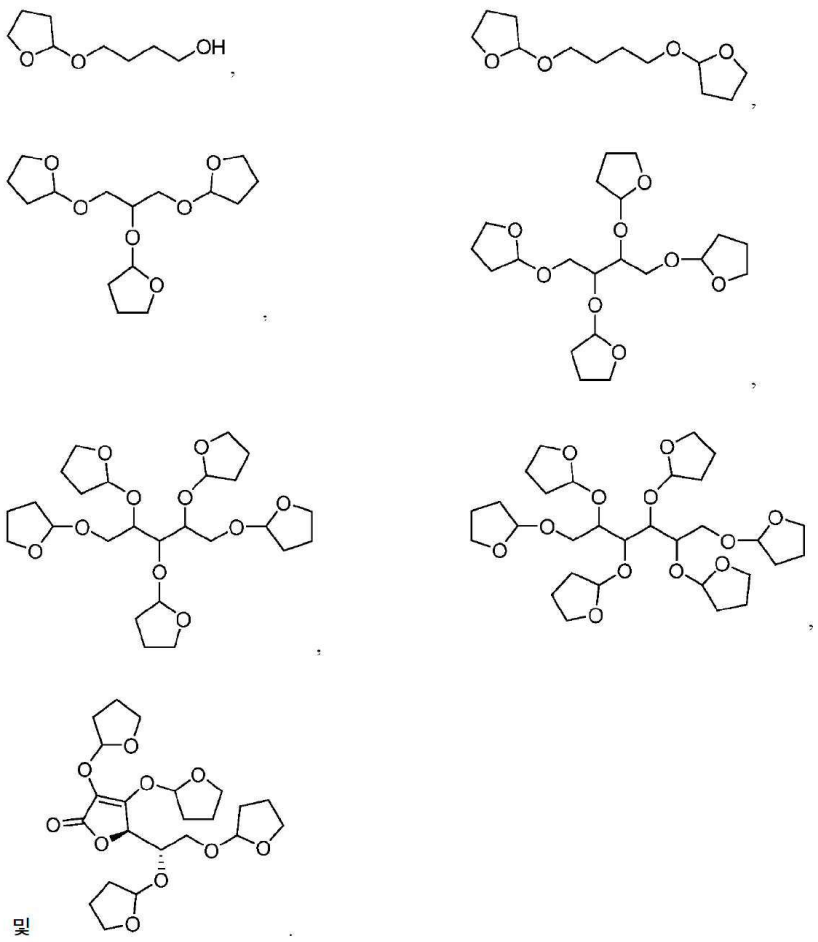
[0110] 여기서 M은 수소, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 감마-하이드록시부티레이트, 당 알코올, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 에리스리톨, 트레이톨, 아라비톨, 크실리톨, 리비톨, 만니톨, 소르비톨, 갈락티톨, 푸시톨, 이디톨, 이노시톨, 볼레미톨, 이소말트, 락티톨, 말토트리이톨, 말토테트라이톨, 폴리글리시톨, 감마-아미노부티르산, 포스페이트, 설페이트, 설파메이트, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및/또는 이들의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0111] 일부 양상에서, M은 이들 성분들 중 적어도 2개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 3개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 4개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 5개, 대안적으로 이들 성분들 중 적어도 6개 이상을 포함한다. M의 개별 조합은 통상의 기술을 가진 자라면 쉽게 알 수 있다.

[0112] 추가의 양상에서, M은 적어도 하나의 당 알코올 성분 및 추가로, 적어도 하나의 하이드록시테트라하이드로푸란 성분, 대안적으로 적어도 하나의 당 알코올 성분 및 적어도 2개의 하이드록시테트라하이드로푸란 성분, 대안적으로 적어도 하나의 당 알코올 성분 및 적어도 2개의 하이드록시테트라하이드로푸란 성분, 대안적으로 적어도 하나의 당 알코올 성분 및 적어도 3개의 하이드록시테트라하이드로푸란 성분, 대안적으로 적어도 하나의 당 알코올 성분 및 적어도 4개의 하이드록시테트라하이드로푸란 성분, 대안적으로 적어도 하나의 당 알코올 성분 및

적어도 5개의 하이드록시테트라하이드로푸란 성분, 대안적으로 적어도 하나의 당 알코올 성분 및 적어도 6개 이상의 하이드록시테트라하이드로푸란 성분을 포함한다.

[0113] 화학식 V에 대한 구체적인 화합물은 하기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다:



[0114] 및

[0115] 상기 GHB 전달 화합물은 또한 염 형태로 존재할 수 있다. 일부 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 단일 염 또는 혼합 염이고, 여기서 상기 염들의 하나 이상은 아세테이트, L-아스파르테이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, D-캄실레이트, L-캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로클로라이드/클로라이드, D-락테이트, L-락테이트, D,L-락테이트, D,L-말레이트, L-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 바이설페이트, D-타르트레이트, L-타르트레이트, D,L-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, D-글루쿠로네이트, 하이벤제이트, 이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포카보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에덴테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시데이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 갈레이트, 겐티세이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 하이드록시벤조에이트, 힙푸레이트, 페닐프로피오네이트, 요오다이드, 크시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캄실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 운데실레네이트, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 리시늄, 암모늄, 트로에타민, 및/또는 이들의 혼합물을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0116] 다른 구체예에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 암페타미늄 또는 세르덱스메틸페니데이트일 수 있다.

[0117] 본 기술의 GHB 전달 화합물은 인간 또는 동물에게 투여하기 위한 조성물로 제제화될 수 있다. 상기 조성물은 하

나 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제, 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및/또는 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0118] 생리학적 이점

[0119] 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 현재 청구되고 서술된 기술의 상기 정의된 GHB 전달 화합물은 경구로 제공될 수 있고, 투여 시에 체내에서 가수분해된 후에 활성 GHB 또는 GHB 전구체를 방출하는 것으로 여겨진다. 본 발명의 포스페이트, 옥소산, 아미노산, 및/또는 펩티드 성분 ("리간드") 중 다수는 자연 발생 대사산물 또는 이의 모방체, 또는 약학적으로 활성인 화합물이기 때문에, 이러한 GHB 전달 화합물은 생리학적 시스템에 의해 쉽게 인식되어 GHB의 가수분해 및 방출을 초래할 수 있다. 청구된 화합물 자체는 약리학적 활성이 없거나 또는 제한적이므로, 결과적으로 약학적으로 활성인 GHB 약물과 다른 대사 경로를 따를 수 있다. 적절한 리간드를 선택하면, GHB 전달 화합물이 경구가 아닌 다른 경로로 투여되더라도 GHB 또는 GHB 전구체의 전신 순환계로의 방출을 제어할 수 있다.

[0120] 적어도 하나의 구체예에서, 상기 GHB 전달 화합물(들)은 유리 또는 비변형된 GHB/NaGHB 또는 GHB 전구체와 유사하게 GHB 또는 GHB 전구체를 방출할 수 있다. 다른 구체예(들)에서, 상기 GHB 전달 화합물(들)은 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 제어되거나 또는 지속된 방식, 또는 연장된 방식으로 방출할 수 있다. 또 다른 구체예(들)에서, 인간 또는 동물 대상체에게 투여된 GHB 전달 화합물의 용량의 일부 양 또는 일부는 GHB 또는 GHB 전구체(들)의 빠른 방출을 제공하고, 인간 또는 동물 대상체에게 투여된 GHB 전달 화합물의 동일한 용량의 일부 양 또는 일부는 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 제어되거나 또는 지속된 방식, 또는 연장된 방식으로 제공한다. 이는 예를 들어, 쉽게 흡수되고, 초회-통과-대사 (first-pass-metabolism)에 대한 어느 정도의 저항성을 갖지만 완전한 저항성은 갖지 않는 GHB 전달 화합물을 디자인함으로써 달성될 수 있다. 그 결과, 인간 또는 동물 대상체에게 투여된 GHB 전달 화합물의 용량의 일부 양 또는 일부는 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 전-전신으로 (pre-systemically) 방출하여 GHB 또는 GHB 전구체(들)의 혈중 농도를 빠르게 상승시키고, 인간 또는 동물 대상체에게 투여된 GHB 전달 화합물의 동일한 용량의 일부 양 또는 일부는 변함 없이 전신 순환계로 흡수되어 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 제어되거나, 지속되거나, 또는 연장된 방식으로 천천히 방출할 수 있다.

[0121] 추가 일 구체예(들)에서, 본 기술의 GHB 전달 화합물을 포함하는 조성물은 적어도 2개의 상이한 GHB 전달 화합물들을 포함하고, 여기서 상기 적어도 하나의 GHB 전달 화합물은 유리 또는 비변형된 GHB/NaGHB 또는 GHB 전구체(들)와 유사하게 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 방출할 수 있고, 적어도 하나의 다른 GHB 전달 화합물은 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 제어되거나 또는 지속된 방식, 또는 연장된 방식으로 방출할 수 있다.

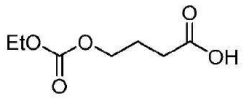
[0122] 또 다른 구체예(들)에서, 본 기술의 GHB 전달 화합물(들)을 포함하는 조성물은 비변형된 GHB/NaGHB 및 적어도 하나의 GHB 전달 화합물을 포함하고, 여기서 상기 비변형된 GHB/NaGHB는 GHB 혈중 농도의 빠른 개시를 제공하고, 적어도 하나의 GHB 전달 화합물은 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 제어되거나 또는 지속된 방식, 또는 연장된 방식으로 방출할 수 있다.

[0123] 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 적어도 하나의 추가 구체예(들)에서, 상기 GHB 또는 GHB 전구체(들)의 제어된 방출은 잠재적으로 특정 부작용을 완화하고, 모체 약물의 안전성 프로파일을 개선할 수 있다고 여겨진다. 이러한 부작용으로는 예를 들어, 불안, 균형 장애, 이갈기 (bruxism), 혼돈 상태, 식욕 감소, 우울 기분, 우울증, 설사, 현기증, 구강 건조 (dry mouth), 야뇨증 (enuresis), 추락 (fall), 피로, 만취감 (feeling drunk), 두통, 다한증, 불면증, 과민성 (irritability), 근육 연축 (muscle spasms), 오심, 사건수면 (parasomnia), 감각이상 (paresthesia), 코골이, 졸림 (somnolence), 떨림, 구토, 및 체중 감소를 포함할 수 있다. 추가로, GHB는 또한 약물 남용에 취약하다.

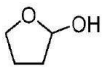
[0124] 상기 GHB 또는 GHB 전구체(들)가 특정 리간드에 접합되는 경우, 생성되는 GHB 전달 화합물 ("프로드러그")의 대부분 또는 적어도 일부의 양 또는 부분은 경구 투여 후에 간을 통한 초회-통과-대사 과정을 통해 안정하다. 다시 말해, 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 일부 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물은 이후 전신 순환에서 제어되거나, 지속되거나, 또는 연장된 방식으로 GHB 또는 GHB 전구체(들)를 방출할 것으로 여겨진다. 다른 양상에서, 초회-통과-대사를 적어도 부분적으로 생존할 수 있는 GHB 전달 화합물은 생체이용률이 개선되고 및/또는 비변형된 GHB/NaGHB와 비교하여 뇌에서 우선적으로 흡수된다. 결과적으로, 현재 서술되고 청구된 기술의 이러한 GHB 전달 화합물들은 비변형된 GHB/NaGHB와 비교하여 동등한 치료 효과로 더 적은 몰 용량으로 투여될 수 있다.

[0125] 개시된 GHB 전달 화합물은 수면 장애, 구체적으로 퇴행성 신경 질환 또는 장애가 있는 대상체에게 영향을 미치는 수면 장애를 예방하거나 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[0126] 추가로, 다른 GHB 관련 화합물이 또한 조성물로 제제화되어, 수면 장애, 예컨대 퇴행성 신경 질환 또는 장애가 있는 대상체에게 영향을 미치는 수면 장애를 예방하거나 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 이러한 GHB 관련 화합물들에는 하기를 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는다:



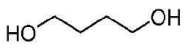
O-(에틸옥시카보닐)-GHB,



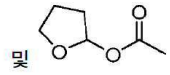
2-OH-THF,



γ-부티로락톤 (GBL),



1,4-부탄디올 (BD),



및

(2-THF) 아세테이트.

[0127]

[0128] 이러한 수면 장애에는 중추성 과다수면 장애, 폐쇄성 수면 무호흡증, 또는 교대 근무 장애와 관련된 주간 졸림증을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 상기 중추성 과다수면 장애의 비-제한적인 예로는 기면증 타입 1 (허탈발작 동반), 기면증 타입 2, 특발성 과다수면증, 클라인-레빈 증후군, 의학적 병태로 인한 과다수면증, 약물 또는 물질로 인한 과다수면증, 정신과 질환과 관련된 과다수면증, 및 수면 부족 증후군을 포함한다.

[0129] 예를 들어 과도한 주간 졸림증, 과다수면, 및 과다수면증을 포함하는 일부 수면 장애는 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 주요 증상으로 인해 발생할 수 있거나, 또는 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 치료로 인해 발생할 수 있다. 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 비-제한적인 예로는 파킨슨병, 원발성 파킨슨증, 떨림 마비, 및 특발성 파킨슨증을 포함한다.

[0130] 일부 치료 용법에서, 상기 GHB 전달 화합물 또는 GHB 관련 화합물은 야간에 수면 장애가 있는 대상체에서 수면의 질을 개선하는데 특히 유용한 것으로 입증되었다. 예방 또는 치료하려는 수면 장애에 따라, 상기 GHB 전달 화합물 또는 GHB 관련 화합물을 주간에 각성을 개선하는 하나 이상의 치료 화합물과 병용하여 제공할 수 있다. 비-제한적인 예에서, 이러한 치료 화합물은 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 및 솔리암페톨, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0131] 일부 치료 용법에서, 상기 GHB 전달 화합물 또는 GHB 관련 화합물은 파킨슨병, 원발성 파킨슨증, 떨림 마비, 및 특발성 파킨슨증을 앓고 있는 대상체에서 수면 장애를 치료하는데 특히 유용한 것으로 입증되었다. 예방 또는 치료하려는 수면 장애에 따라, 상기 GHB 전달 화합물 또는 GHB 관련 화합물을 또 다른 치료 화합물과 병용하여 제공할 수 있다. 비-제한적인 예에서, 상기 치료 화합물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 및 솔리암페톨, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0132] 또한, 치료 방법에 따라, 상기 조성물을 1일 약 2회, 대안적으로 1일 적어도 약 1회 투약될 수 있다. 상기 조성물은 경구로 투여되도록, 예를 들어 경구용 제제로서 제제화될 수 있지만, 관련 기술 분야의 통상의 기술을 가진 자라면 상기 조성물이 정맥내 또는 비강내 투여를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 투여 방법을 위해 제제화될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0133] 상기 GHB 전달 화합물, GHB 관련 화합물, 또는 조성물은 또한 키트로서 제공될 수 있고, 예를 들어 키트는 치료적으로 유효한 양의 개시된 GHB 전달 화합물 또는 GHB 관련 화합물들 중 어느 하나를 포함한다. 상기 키트는 또한 사용 및 투여에 대한 지침을 포함할 수 있다. 상기 GHB 전달 화합물 또는 조성물은 또한 단위 제형으로 제제화될 수 있다. 이를 통해 키트가 하나의 단위 제형 또는 다수의 단위 제형들을 포함할 수 있으므로 투여가 용이

할 수 있다. 예를 들어, 키트에 들어 있는 GHB 전달 화합물이 30일 동안 1일 1회 투여되도록 의도된 경우, 상기 키트에는 30개의 개별 단위 제형을 포함할 수 있다. 상기 단위 제형은 예를 들어 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 사셰, 슬러리, 박칼정, 및/또는 좌제일 수 있다. 일 양상에서, 상기 단위 제형은 블리스터팩 또는 모방 단위 투여량 전달 패키징 또는 시스템으로서 패키징될 수 있다.

[0134] 일부 양상에서, 상기 키트는 추가 치료 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트가 퇴행성 신경 질환 또는 장애가 있는 대상체에게 영향을 미치는 수면 장애를 치료하는데 사용되도록 의도된 경우, 상기 키트는 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 솔리암페톨, 또는 이들의 조합을 추가로 함유할 수 있다.

[0135] 일 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물 또는 GHB 관련 화합물은 액체 제형이고, 상기 추가 치료 화합물은 경구용 산제 형태 또는 사셰 형태이다.

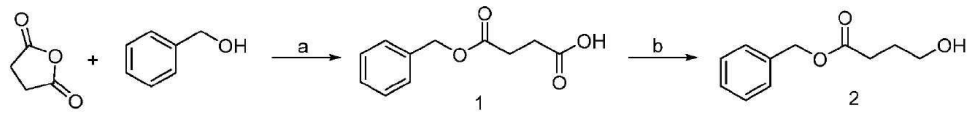
[0136] 일부 양상에서, 상기 추가 치료 화합물은 투여 전에 상기 GHB 전달 화합물의 액체 제형에 부가된다. 일부 양상에서, 상기 GHB 전달 화합물의 단위 용량은 최대 내약 용량일 수 있다. 최대 내약 용량 (maximum tolerated dose)은 허용할 수 없는 부작용을 유발하지 않는 GHB 전달 화합물의 최대 용량이다. 이러한 양상들에서, 상기 GHB 전달 화합물은 액체 제형으로 적어도 약 5 mL, 대안적으로 적어도 약 10 mL, 대안적으로 적어도 약 25 mL, 대안적으로 적어도 약 50 mL, 대안적으로 적어도 약 75 mL, 또는 대안적으로 적어도 약 100 mL로 제공될 수 있다. 그 다음에, 상기 추가 치료 화합물을 상기 액체 제형, 예를 들어 보틀 (bottle)에 부가하고, 상기 GHB 전달 화합물과 혼합되도록 진탕할 수 있다. 그 다음에, 대상체는 액체 제형의 조합된 용량을 마시거나, 또는 유리컵, 컵 또는 다른 전달 용기에 부을 수 있다.

[0137] 일부 양상에서, 본 기술의 GHB 전달 화합물은 조성물 내에 1일 약 0.1 g 내지 약 18 g, 대안적으로 1일 약 1 g 내지 약 14 g, 대안적으로 1일 약 2 g 내지 약 10 g, 또는 대안적으로 1일 약 4.5 g 내지 약 9 g 범위로 NaGHB의 용량에 동등한 몰 (molar)의 양으로 존재한다. 당업자라면 현재 서술된 기술 및 본원에서의 범위가 1일 (즉, 24시간) 기준으로 기재된 범위 내의 모든 하위-범위 (및 해당 하위 범위들 내의 하위 범위) 및 해당 일일 (24시간) 기간 내에 분할된 용량을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 0.1 g에서 0.2 g까지, 0.3 g까지, 0.4 g까지, 0.5 g까지, 0.6 g까지, 0.7 g까지, 0.8 g까지, 0.9 g까지, 1.0 g까지, 1.1 g까지, 1.2 g까지, 1.3 g까지, 1.4 g까지, 1.5 g까지, 1.6 g까지, 1.7 g까지, 1.8 g까지, 1.9 g까지, 2.0 g까지, 2.1 g까지, 2.2 g까지, 2.3 g까지, 2.4 g까지, 2.5 g까지, 2.6 g까지, 2.7 g까지, 2.8 g까지, 2.9 g까지, 3.0 g까지, 3.1 g까지, 3.2 g까지, 3.3 g까지, 3.4 g까지, 3.5 g까지, 3.6 g까지, 3.7 g까지, 3.8 g까지, 3.9 g까지, 4.0 g까지, 4.1 g까지, 4.2 g까지, 4.3 g까지, 4.4 g까지, 4.5 g까지, 4.6 g까지, 4.7 g까지, 4.8 g까지, 4.9 g까지, 5.0 g까지, 5.1 g까지, 5.2 g까지, 5.3 g까지, 5.4 g까지, 5.5 g까지, 5.6 g까지, 5.7 g까지, 5.8 g까지, 5.9 g까지, 6.0 g까지, 6.1 g까지, 6.2 g까지, 6.3 g까지, 6.4 g까지, 6.5 g까지, 6.6 g까지, 6.7 g까지, 6.8 g까지, 6.9 g까지, 7.0 g까지, 7.1 g까지, 7.2 g까지, 7.3 g까지, 7.4 g까지, 7.5 g까지, 7.6 g까지, 7.7 g까지, 7.8 g까지, 7.9 g까지, 8.0 g까지, 8.1 g까지, 8.2 g까지, 8.3 g까지, 8.4 g까지, 8.5 g까지, 8.6 g까지, 8.7 g까지, 8.8 g까지, 8.9 g까지, 9.0 g까지, 9.1 g까지, 9.2 g까지, 9.3 g까지, 9.4 g까지, 9.5 g까지, 9.6 g까지, 9.7 g까지, 9.8 g까지, 9.9 g까지, 10.0 g까지, 10.1 g까지, 10.2 g까지, 10.3 g까지, 10.4 g까지, 10.5 g까지, 10.6 g까지, 10.7 g까지, 10.8 g까지, 10.9 g까지, 11.0 g까지, 11.1 g까지, 11.2 g까지, 11.3 g까지, 11.4 g까지, 11.5 g까지, 11.6 g까지, 11.7 g까지, 11.8 g까지, 11.9 g까지, 12.0 g까지, 12.1 g까지, 12.2 g까지, 12.3 g까지, 12.4 g까지, 12.5 g까지, 12.6 g까지, 12.7 g까지, 12.8 g까지, 12.9 g까지, 13.0 g까지, 13.1 g까지, 13.2 g까지, 13.3 g까지, 13.4 g까지, 13.5 g까지, 13.6 g까지, 13.7 g까지, 13.8 g까지, 13.9 g까지, 14.0 g까지, 14.1 g까지, 14.2 g까지, 14.3 g까지, 14.4 g까지, 14.5 g까지, 14.6 g까지, 14.7 g까지, 14.8 g까지, 15.0 g까지, 15.1 g까지, 15.2 g까지, 15.3 g까지, 15.4 g까지, 15.5 g까지, 15.6 g까지, 15.7 g까지, 15.8 g까지, 15.9 g까지, 16.0 g까지, 16.1 g까지, 16.2 g까지, 16.3 g까지, 16.4 g까지, 16.5 g까지, 16.6 g까지, 16.7 g까지, 16.8 g까지, 16.9 g까지, 17.0 g까지, 17.1 g까지, 17.2 g까지, 17.3 g까지, 17.4 g까지, 17.5 g까지, 17.6 g까지, 17.7 g까지, 17.8 g까지, 17.9 g까지, 18.0 g까지 등. 또한, 본 기술은 치료적으로 필요에 따라, 예를 들어 밀리그람 (milligrams), 그람 (grams) 등과 같은 이의 적절한 측정 범위의 투여량으로 투약될 수 있음을 이해해야 한다.

[0138] 합성 반응식

[0139] 현재 서술된 기술 및 이의 이점은 하기 합성 반응식을 참조함으로써 더 잘 이해될 것이다. 이러한 반응식들은 본 기술의 구체적 양상을 설명하기 위해 제공된다. 이러한 구체적인 반응식들을 제공함으로써, 본 출원인은 본 기술의 범위 및 정신을 제한하지 않는다.

[0140] 벤질 O-벤질 GHB (2)의 합성:

[0141] 

[0142] 반응식 1. (a) TEA, DMAP, DCM; (b) $BH_3 \cdot Me_2S$, THF

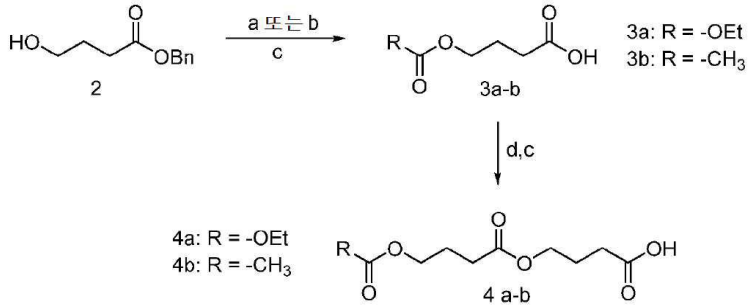
[0143] *O-벤질-숙신산 (1)*

[0144] 무수 DCM (10 mL) 중 숙신산 무수물 (1 g, 10 mmol)의 교반된 혼합물에, 벤질 알코올 (1.2 g, 11 mmol), Et_3N (1.1 g, 11 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 실온에서 부가하였다. 밤새 교반 후에, 반응을 100 mL의 DCM으로 희석하고, 5% $NaHCO_3$ 수용액 (3×50 mL)으로 추가로 추출하였다. 수성 층을 0.5 M HCl로 pH 3으로 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 다음에, 진공하에 증발시켜서 화합물 1을 백색 고체 (1.58 g, 76%)로 수득하였다.

[0145] *O-벤질 GHB (2)*

[0146] 무수 THF (10 mL) 중 모노-벤질 숙시네이트 1 (1 g, 4.8 mmol)의 교반된 용액에, -20℃에서 보란 디메틸설파이드 (0.471 g, 6.24 mmol)를 적가하였다. 반응을 -20℃에서 1시간 동안 교반한 다음에, 실온에서 5시간 더 교반하였다. 반응을 빙-욕조 (ice-bath)에 배치하여 냉각시키고, 150 mL의 Et_2O로 희석하였다. 에테르 층을 K_2CO_3 용액, 물, 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시킨 다음에, 진공하에 증발시켜서 화합물 2를 무색 점성 액체 (0.484 g, 52%)로서 수득하였다.

[0147] 3CPr GHB 접합체 (4a-b)의 합성:

[0148] 

[0149] 반응식 2. (a) 에틸 클로로포르메이트, 피리딘, DCM, 0-5℃; (b) Ac_2O, 피리딘, DCM (화합물 3b의 경우); (c) Pd/C, H_2, EtOH; (d) 2, DCC, DMAP (cat), DCM

[0150] *O-(에틸옥시카보닐)-GHB (3a):*

[0151] DCM (2 mL) 중 에틸 클로로포르메이트 (0.615 mL, 6.42 mmol)의 용액을 DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시-부티레이트 2 (1.00 g, 5.14 mmol) 및 피리딘 (0.62 mL, 7.7 mmol)의 용액에 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 5% NH_4Cl 및 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 증발 건조시켜서 벤질 O-(에톡시카보닐)-GHB를 오일 (1.35 g, 99%)로서 제공하였다.

[0152] EtOH (25 mL) 중 벤질 O-(에톡시카보닐)-GHB (1.3 g, 4.85 mmol), Pd/C (10% Pd, 0.75 g)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하였다. 필터케이크 (filtercake)

를 EtOH (2×10 mL)로 세척하였다. 조합한 여액들을 증발 건조시켜서 3a를 오일로서 정량적 수율로 제공하였다.

[0153] *3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a):*

[0154] DCM (4 mL) 중 DCC (0.54 g, 2.62 mmol)의 용액을 0-5℃에서 DCM (10 mL) 중 3a (0.44 g, 2.5 mmol), 2 (0.49 g, 2.5 mmol) 및 DMAP (0.05 g)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 3시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, DCM으로 세척하고, 조합한 여액들을 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 O-벤질-3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB를 오일 (0.75 g, 85%)로서 제공하였다.

[0155] EtOH (15 mL) 중 O-벤질-3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (0.74 g, 2.1 mmol) 및 Pd/C (10% Pd, 0.4 g)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하였다. 필터케이크를 EtOH (2×5 mL)로 세척하였다. 조합한 여액들을 감압하에 증발시키고, 건조하여 4a를 오일 (0.51 g, 92%)로서 제공하였다.

[0156] *O-아세틸-GHB (3b):*

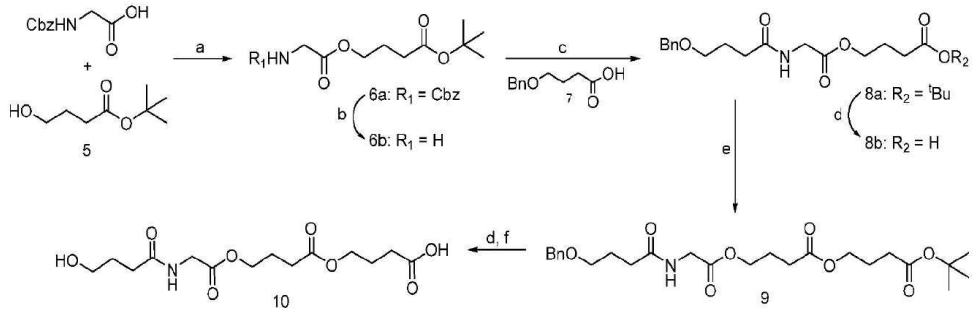
[0157] DCM (10 mL) 중 화합물 2 (0.6 g, 3.09 mmol), 피리딘 (0.38 mL, 4.6 mmol) 및 DMAP (0.05 g)의 용액에, DCM (2 mL) 중 Ac_2O (0.36 mL, 3.86 mmol)의 용액을 0-5℃에서 적가하였다. 부가 후에, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭하고, DCM을 감압하에 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 10% 수성 NH_4Cl, 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켜서 벤질 O-아세틸-GHB (0.72 g, 98%)를 오일로서 제공하였다.

[0158] 화합물 3b는 3a에 대해 상기 기재된 것과 동일한 절차에 따라 정량적 수율로 합성하였다.

[0159] *3CPr O-아세틸-GHB (4b):*

[0160] 3CPr O-아세틸-GHB 4b는 4a와 동일한 합성 절차에 따라 합성하였고, 전체 수율은 75%였다.

[0161] GHB-Gly-GHB-GHB (10)의 합성:

[0162] 

[0163] 반응식 3. (a) HATU, DIPEA, DMF; (b) Pd/C, H_2, MeOH; (c) 4-벤질옥시부탄산, HATU, DIPEA, DMF; (d) TFA, DCM; (e) 5, HATU, DIPEA, DMF; (f) Pd/C, H_2, EtOH

[0164] *Cbz-Gly-GHB-^{t}Bu (6a)*

[0165] 20 mL의 무수 DMF 중 벤질옥시(카보닐)글리신 (2 g, 9.56 mmol), HATU (4 g, 10.51 mmol) 및 DIPEA (6.2 g, 47.8 mmol)의 교반된 용액에, 아르곤 대기하에 실온에서 *tert*-부틸 4-하이드록시부타노에이트 5 (1.53 g, 9.56 mmol)를 적가하였다. 12시간 동안 교반한 후에, 반응에 5% 바이카보네이트 수용액을 부어 켄칭하였다. 수성 층을 3×50 mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 브라인으로 순차적으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기층을 여과하고, 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 (EtOAc:헥산, 1:4)로 정제하여 화합물 6a (2.64 g, 78%)를 제공하였다.

[0166] *Gly-GHB-^{t}Bu (6b)*

[0167] 무수 EtOH (30 mL) 중 6a (2.64 g, 7.5 mmol)의 용액을 H_2에서 Pd/C (1 g)의 존재하에 실온에서 교반하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 반응을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켜서 화합물 6b를 무색

점성 액체로서 정량적 수율로 수득하였다.

[0168] *O-벤질-GHB-Gly-GHB-^{t}Bu (8a)*

[0169] 화합물 8a는 6a에 대해 기재된 바와 같은 절차를 채택하여 수득하였다. 수율: 38%.

[0170] *O-벤질-GHB-Gly-GHB (8b)*

[0171] 화합물 8a를 DCM 중 30% TFA로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응의 완료 후에, 용매를 진공하에 제거하여 목적하는 생성물 8b를 끈적끈적한 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

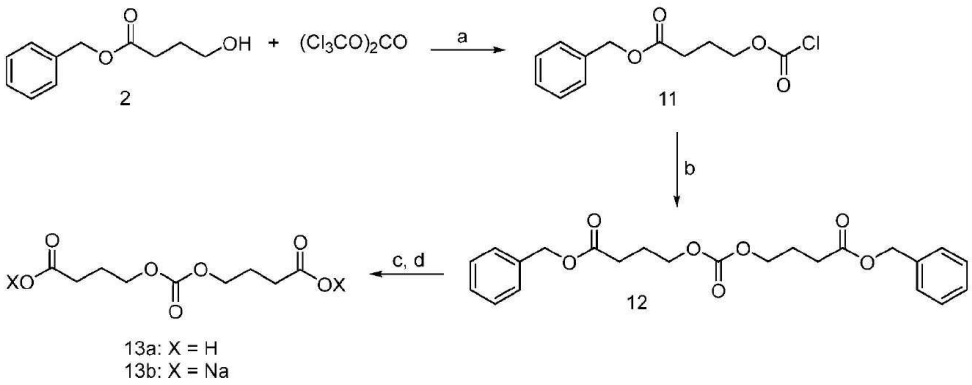
[0172] *O-벤질-GHB-Gly-GHB-GHB-^{t}Bu (9)*

[0173] 화합물 9는 (6a에 대해) 상기 기재된 바와 같은 절차를 채택하여 합성하였다.

[0174] *GHB-Gly-GHB-GHB (10)*

[0175] 화합물 9를 먼저 DCM 중 30% TFA로 탈보호한 다음에, 촉매적 수소화 (catalytic hydrogenation)를 통해 화합물 10을 제공하였다.

[0176] 비스(3CPr) 카보네이트 (13a-b)의 합성:



[0177]

[0178] 반응식 4. (a) 트리포스겐, 피리딘, 톨루엔; (b) 2, N-메틸 이미다졸; (c) 1,4-사이클로헥사디엔, Pd/C, MeOH; (d) $NaHCO_3$, 물/CH_3CN

[0179] *벤질 04-클로로카보닐-GHB (11)*

[0180] 톨루엔 (10 mL) 중 트리포스겐 (3 g, 10.1 mmol)의 용액을 빙수 욕조 (ice-water bath) (0-5℃)에서 냉각시켰다. 여기에 무수 피리딘 (0.913 g, 11.6 mmol)을 불활성 대기하에 적가하였다. 30분의 교반 후에, 벤질 4-하이드록시부타노에이트 (1.5 g, 7.7 mmol)를 반응 혼합물에 적가하였다. 상기 빙수 욕조를 제거하고, 반응을 1.5시간 더 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOAc로 희석하였다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. EtOAc 층을 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켜서 클로로포르메이트 유도체 11을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0181] *비스(O-벤질-3CPr) 카보네이트 (12)*

[0182] 3 mL의 N-메틸 이미다졸 중 벤질 4-하이드록시부타노에이트 2 (0.755 g, 3.89 mmol)의 용액을 불활성 대기하에 빙수 욕조 (0-5℃)에서 냉각시켰다. 여기에 DCM (2 mL) 중 클로로포르메이트 11 (1 g, 3.89 mmol)의 용액을 적가하였다. 빙수 욕조를 제거하고, 반응을 2시간 더 실행하였다. 반응을 EtOAc로 희석하여 켄칭하였다. EtOAc 층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기층을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 목적하는 생성물 12를 점성 액체 (1.2 g, 74%)로서 수득하였다.

[0183] *비스(3CPr) 카보네이트 (13a)*

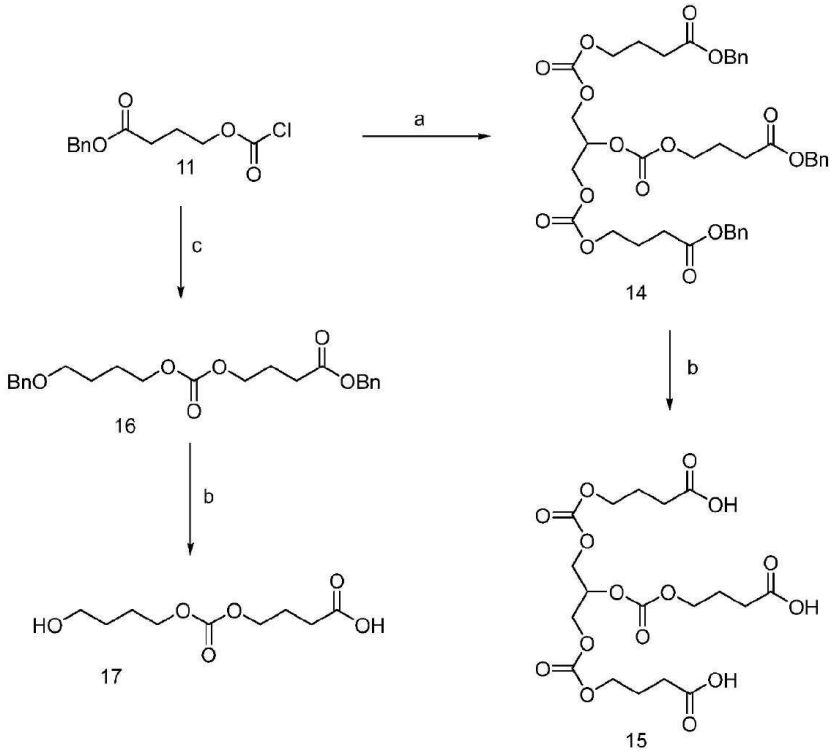
[0184] 불활성 대기하에 20 mL의 무수 메탄올 중 디벤질 4,4'-(카보닐비스(옥시))디부티레이트 12 (1.03 g, 2.49 mmol)의 교반된 용액에 1,4-사이클로헥사디엔 (2 g, 24.9 mmol, 10 eq.) 및 10% Pd/C (2 g)를 부가하였다. 전구체는 TLC 분석을 통해 검출되는 바와 같이 90분 만에 완전히 소모된 것으로 나타났다. 현탁액을 Celite® 패드를

통해 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켜서 목적하는 화합물 13a를 왁스형 고체 (0.54 g, 92%)로서 수득하였다.

[0185] *비스(3CPr) 카보네이트, 디소듐 (13b)*

[0186] 산 13a를 2 eq.의 $NaHCO_3$ 용액으로 처리하여 이의 나트륨 염으로 전환시켰다. 상기 용액을 동결건조하여 디소듐 염 13b를 백색 고체로서 수득하였다. 수율: 정량적.

[0187] 3CPr 카보네이트의 합성:



[0188]

[0189] 반응식 5. (a) 글리세롤, 피리딘, $CHCl_3$; (b) Pd/C, H_2, EtOH; (c) 4-벤질옥시 부탄올, 피리딘, DCM

[0190] *글리세롤 트리스(O-벤질-3CPr 카보네이트) (14)*

[0191] 클로로포름 (9 mL) 중 글리세롤 (0.103 g, 1.12 mmol) 및 피리딘 (1 mL)의 용액에 $CHCl_3$ (2 mL) 중 클로로포르메이트 11 (1.024 g, 4 mmol)의 용액을 0-5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 5시간 동안 교반하고, 물 (몇 방울)로 켄칭하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 물, 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축하였다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 카보네이트 유도체 14 (0.42 g, 56%)를 오일로서 제공하였다.

[0192] *글리세롤 트리스(3CPr 카보네이트) (15):*

[0193] MeOH/EtOH (1:1, 15 mL) 중 화합물 14 (0.4 g, 0.53 mmol), Pd/C (0.6 g)의 현탁액을 H_2 (벌룬)하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, MeOH (3×5 mL)로 세척하고, 조합한 여액들을 감압하에 증발시켜서 카보네이트 유도체 15 (0.22 g, 86%)를 점성 오일로서 제공하였다.

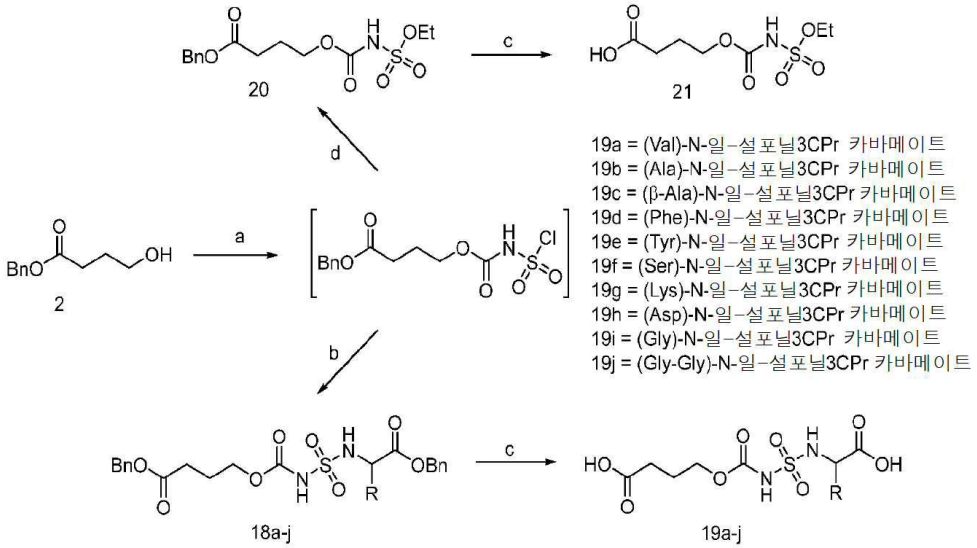
[0194] *O-벤질-4-하이드록시부틸 O-벤질-3CPr 카보네이트 (16)*

[0195] DCM (8 mL) 중 4-벤질옥시부탄올 (0.27, 1.5 mmol) 및 피리딘 (0.25 mL, 3 mmol)의 용액에 DCM (2 mL) 중 클로로포르메이트 11 (0.385 g, 1.5 mmol)의 용액을 0℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (80 mL)에 용해시키고, 물, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 카보네이트 유도체 16 (0.41 g, 68%)을 오일로서 제공하였다.

[0196] *4-하이드록시부틸 3CPr 카보네이트 (17)*

[0197] EtOH (15 mL) 중 16 (0.41 g, 1.02 mmol), Pd/C (0.4 g)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, EtOH (2×5 mL)로 세척하고, 조합한 여액들을 감압하에 증발시켜서 4-하이드록시부틸 3CPr 카보네이트 17 (0.21 g, 93%)을 오일로서 제공하였다.

[0198] 설포닐 3CPr 카바메이트 (19a-j 및 21)의 합성:



[0199]

[0200] 반응식 6. DCM, 0-5℃; (b) TEA, 벤질 보호된 아미노산, DCM, 0-5℃; (c) Pd/C, H_2, EtOH; (d) NH_3/EtOH

[0201] *O-벤질-(Val)-N-일-설포닐 O-벤질-3CPr 카바메이트 (18a)*

[0202] DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부티레이트 2 (0.3 g, 1.55 mmol)의 용액에 DCM (1 mL) 중 클로로설포닐 이소시아네이트 (0.135 mL, 1.55 mmol)를 0℃에서 부가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후에, Val-OBn·HCl (0.38 g, 1.55 mmol) 및 TEA (0.54 mL, 3.9 mmol)를 부가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (몇 방울)로 켄칭하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (120 mL)에 용해시키고, 2% $NaHSO_4$ (70 mL), 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 증발 건조시켜서 18a (0.71, 90%)를 오일로서 제공하였다.

[0203] *(Val)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19a)*

[0204] EtOH (25 mL) 중 18a (0.7 g, 1.38 mmol), Pd/C (0.65 g)의 현탁액을 H_2 (벌룬)하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, EtOH (2×10 mL)로 세척하고, 조합한 여액들을 감압하에 증발시키고, 건조시켜서 19a를 백색 고체 (0.43 g, 95%)로서 제공하였다.

[0205] *(아미노산)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19b-j)*

[0206] (Ala)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19b), (β-Ala)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19c), (Phe)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19d), (Tyr)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19e), (Ser)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19f), (Lys)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19g), (Asp)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19h), (Gly)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19i), 및 (Gly-Gly)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트 (19j)를 19a에 대해 기재된 것과 동일한 합성 절차에 따라 합성하였다.

[0207] *에톡시설포닐 O-벤질-3CPr 카바메이트 (20)*

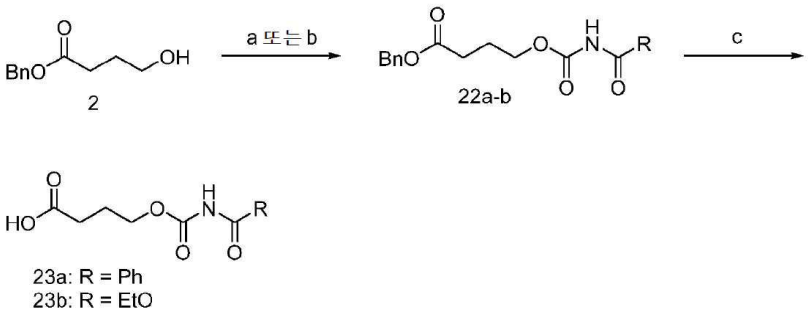
[0208] DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부티레이트 2 (0.29 g, 1.49 mmol)의 용액에 클로로설포닐 이소시아네이트 (0.135 mL, 1.49 mmol)를 0-5℃에서 부가하였다. 0-5℃에서 1.5시간 동안 교반한 후에, 에탄올성 암모니아 (2M, 1.5 mL)를 부가하고, 반응 혼합물을 0-5℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물

을 분취용 HPLC로 정제하여 20 (0.24 g, 47%)을 오일로서 제공하였다.

[0209] *에톡시설포닐 3CPr 카바메이트 (21)*

[0210] 화합물 20을 18a에 대해 기재된 것과 동일한 절차에 따라 탈보호하여 표제 화합물 21을 오일로서 제공하였다.

[0211] 아실 3CPr 카바메이트 (23a-b)의 합성:



[0212]

[0213] 반응식 7. (a) 벤조일 이소시아네이트, DCM; (b) 에톡시카보닐 이소시아네이트, DCM; (c) Pd/C, H_2, EtOH

[0214] *벤조일 O-벤질-3CPr 카바메이트 (22a)*

[0215] DCM (8 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부타노에이트 2 (0.29 g, 1.5 mmol)의 용액에 DCM 중 벤조일 이소시아네이트 (0.25 g, 1.7 mmol)의 용액을 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 1시간 더 교반한 다음에, 물 (몇 방울)로 켄칭하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (75 mL)에 용해시키고, 물, 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 22a를 오일 (0.45 g, 88%)로서 제공하였다.

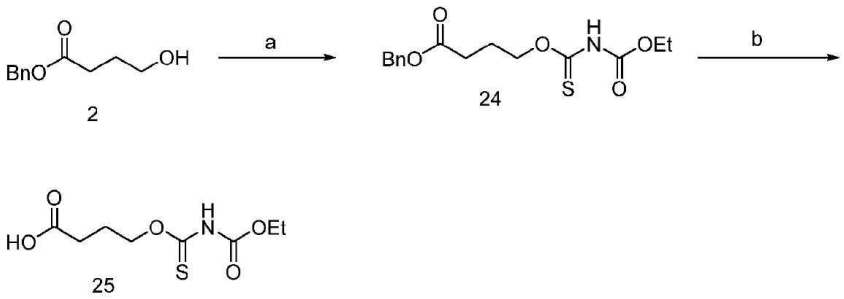
[0216] *벤조일 3CPr 카바메이트 (23a)*

[0217] EtOH (15 mL) 중 화합물 22a (0.45 g, 1.31 mmol), Pd/C (0.25 g, 10% Pd)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하였다. 필터케이크를 EtOH (2×8 mL)로 세척하고, 조합한 여액들을 감압하에 증발시켜서 23a (0.32 g, 97%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0218] *N-(에톡시카보닐) 3CPr 카바메이트 (23b)*

[0219] 화합물 23b를 23a에 대해 기재된 것과 동일한 절차에 따라 백색 고체로서 합성하였고, 전체 수율은 71%였다.

[0220] N-(에톡시카보닐) 3CPr 티오카바메이트 (25)의 합성:



[0221]

[0222] 반응식 8. (a) EtOC(O)NCS, TEA, DCM; (b) Pd/C, H_2, EtOH

[0223] *N-(에톡시카보닐) O-벤질-3CPr 티오카바메이트 (24)*

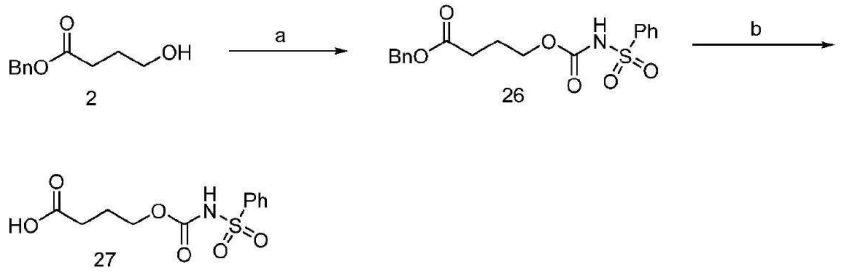
[0224] DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시부타노에이트 2 (0.72 g, 3.7 mmol) 및 TEA (0.82 mL, 5.9 mmol)의 용액에 에톡시카보닐 이소티오시아네이트 (0.56 mL, 4.8 mmol)를 0-5℃에서 부가하였다. 혼합물을 0-5℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (몇 방울)로 켄칭하고, 용매를 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 10% aq. NH_4Cl (50 mL), 브라인으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취

용 HPLC로 정제하여 화합물 24를 오일 (0.35 g, 29%)로서 제공하였다.

[0225] *N-(에톡시카보닐) 3CPr 티오카바메이트 (25)*

[0226] 이전에 기재된 바와 같이 촉매적 수소화 반응을 통해 24를 탈보호하여 화합물 25를 98% 수율로 제공하였다.

[0227] 페닐설포닐 3CPr 카바메이트 (27)의 합성:



[0228]

[0229] 반응식 9. (a) PhC(O)NCO, DCM; (b) Pd/C, H_2, EtOH

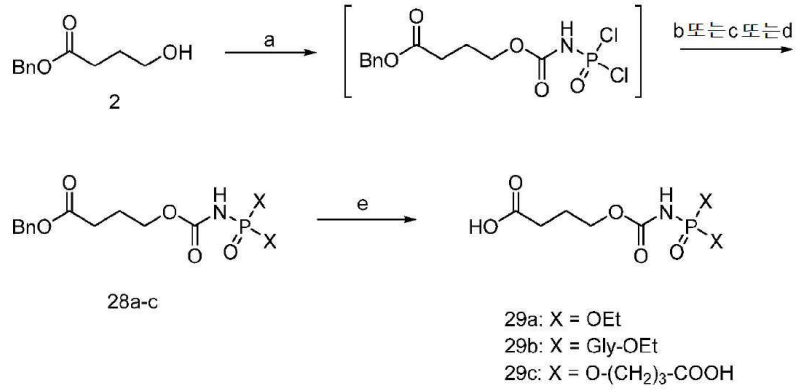
[0230] *페닐설포닐 O-벤질-3CPr 카바메이트 (26)*

[0231] DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부타노에이트 2 (0.41 g, 2.1 mmol)의 용액에 DCM (2 mL) 중 벤젠설포닐 이소시아네이트 (0.35 mL, 2.6 mmol)의 용액을 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 2시간 더 교반하고, 물 (몇 방울)로 켄칭하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 26을 오일 (0.62 g, 78%)로서 제공하였다.

[0232] *페닐설포닐 3CPr 카바메이트 (27)*

[0233] EtOH (15 mL) 중 화합물 26 (0.61 g, 1.61 mmol), Pd/C (0.31 g, 10% Pd)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하였다. 필터케이크를 EtOH (2×8 mL)로 세척하고, 조합한 여액들을 감압하에 증발시켜서 27 (0.41 g, 89%)을 고체로서 제공하였다.

[0234] 포스포릴 3CPr 카바메이트 (29a-c)의 합성:



[0235]

[0236] 반응식 10. (a) 디클로로포스포릴 이소시아네이트, DCM; (b) NaOEt, EtOH; (c) Gly-OEt.HCl, TEA, DCM; (d) 2, 피리딘, DCM; (e) Pd/C, H_2, EtOH

[0237] *디에톡시포스포릴 O-벤질-3CPr 카바메이트 (28a)*

[0238] 디클로로포스포릴 이소시아네이트 (0.142 mL, 1.44 mmol)를 DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부타노에이트 (0.28 g, 1.44 mmol)의 용액에 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 1시간 동안 교반하였다. EtOH 중 NaOEt의 용액 (1.5 mL, 21 wt%)을 0-5℃에서 적가하였다. 혼합물을 0-5℃에서 3시간 동안 교반한 다음에, 10% 수성 NH_4Cl (10 mL)로 켄칭하였다. DCM을 감압하에 제거하였다. 잔류물은 EtOAc (80 mL) 및 10% aq. NH_4Cl (50 mL) 사이에서 분배하였다. EtOAc 부분을 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다.

조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 28a (0.36 g, 67%)를 오일로서 제공하였다.

[0239] *디에톡시포스포릴 3CPr 카바메이트 (29a)*

[0240] EtOH (12 mL) 중 28a (0.36 g, 0.96 mmol), Pd/C (10% Pd, 0.16 g)의 현탁액을 H_2 (벌룬)하에 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, EtOH (2×4 mL)로 세척하고, 조합한 여액들을 감압하에 증발시켜서 화합물 29a를 오일로서 정량적 수율로 제공하였다.

[0241] *비스(O-에틸글리신)-포스포릴 O-벤질-3CPr 카바메이트 (28b)*

[0242] DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부타노에이트 2 (0.27 g, 1.39 mmol)의 용액에 디클로로포스포릴 이소시아네이트 (0.137 mL, 1.39 mmol)를 0-5℃에서 부가하였다. 혼합물을 0-5℃에서 1.5시간 동안 정치하였다. Gly-OEt·HCl (0.43 g, 3.05 mmol) 및 TEA (0.55 mL, 4 mmol)를 부가하고, 반응 혼합물을 0-5℃에서 2시간 동안 교반한 다음에, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 넣고, 10% aq NH_4Cl 및 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 28b를 오일 (0.44 g, 65%)로서 제공하였다.

[0243] *비스(O-에틸글리신)-포스포릴 3CPr 카바메이트 (29b)*

[0244] 화합물 28b를 27a에 대해 기재된 것과 동일한 절차에 따라 탈보호하여 화합물 29b를 81% 수율로 제공하였다.

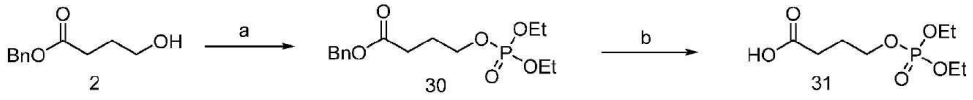
[0245] *비스(3CPr)-포스포릴 O-벤질-3CPr 카바메이트 (28c)*

[0246] DCM (12 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부타노에이트 2 (0.74 g, 3.78 mmol)의 용액에 디클로로포스포릴 이소시아네이트 (0.125 mL, 1.26 mmol) 및 피리딘 (0.32 mL, 4 mmol)을 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 5시간 동안 교반한 다음에, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 넣고, 10% aq NH_4Cl (40 mL) 및 브라인 (40 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 28c를 오일 (0.43 g, 51%)로서 제공하였다.

[0247] *비스(3CPr)-포스포릴 3CPr 카바메이트 (29c)*

[0248] 화합물 28c를 27a에 대해 기재된 것과 동일한 절차에 따라 탈보호하여 화합물 29c를 정량적 수율로 제공하였다.

[0249] 디에틸 3CPr 포스페이트 (31)의 합성:

[0250] 

[0251] 반응식 11. (a) 디에틸 클로로포스페이트, 피리딘, DCM; (b) Pd/C, H_2, EtOH

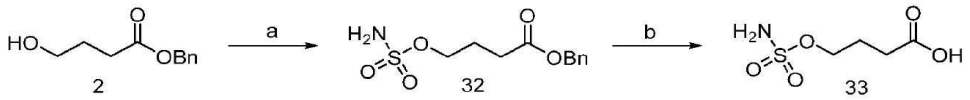
[0252] *디에틸 O-벤질-3CPr 포스페이트 (30)*

[0253] DCM (3 mL) 중 디에틸 클로로포스페이트 (0.58 mL, 4 mmol)의 용액을 DCM (10 mL) 중 벤질-4-하이드록시 부타노에이트 2 (0.625 g, 3.2 mmol) 및 피리딘 (0.77 mL, 9.5 mmol)의 용액에 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 3시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 넣고, 10% 수성 NH_4Cl (50 mL), 5% 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 증발 건조시켰다. 포스페이트 유도체를 분취용 HPLC로 정제하여 디에틸 O-벤질-3CPr 포스페이트 30을 오일 (0.9 g, 85%)로서 제공하였다.

[0254] *디에틸 3CPr 포스페이트 (31)*

[0255] 이전에 기재된 바와 같이 촉매적 수소화 반응을 통해 30을 탈보호하여 화합물 31을 오일로서 96% 수율로 제공하였다.

[0256] 3CPr 설파메이트의 합성:

[0257] 

[0258] 반응식 12. (a) 설파모일 클로라이드, 디메틸 아세트아미드, 0-5℃; (b) Pd/C, H_2, EtOH

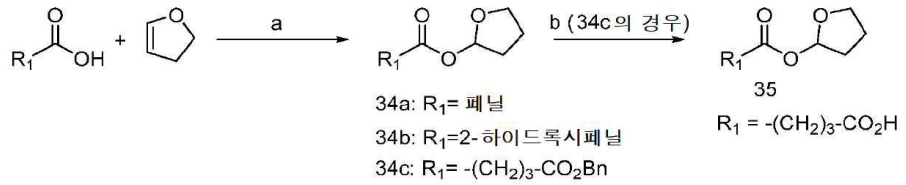
[0259] *O-벤질-3CPr 설파메이트 (32)*

[0260] 디메틸아세트아미드 (5 mL) 중 벤질-4-하이드록시부타노에이트 2 (1.1 g, 5.66 mmol)의 용액에 설파모일 클로라이드 (1.31 g, 11.34 mmol)를 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 1시간 동안 교반한 다음에, 10% NaCl 수용액 (975 mL)에 부었다. 상기 수용액을 EtOAc (100 mL)로 추출하고, 추출물을 10% NaCl 수용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (EtOAc:헥산, 1:1)로 정제하여 32를 오일 (1.41 g, 91%)로서 제공하였다.

[0261] *3CPr 설파메이트 (33)*

[0262] EtOH (25 mL) 중 32 (0.93 g) 및 Pd/C (0.4 g)의 현탁액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 필터케이크를 EtOH (2×10 mL)로 세척하였다. 조합한 여액들을 감압하에 증발시켜서 33을 백색 고체로서 정량적 수율로 제공하였다.

[0263] (2-THF) 에스테르 (34a-b 및 35)의 합성:

[0264] 

[0265] 반응식 13. (a) PPTS, DCM; (b) Pd/C, H_2, EtOH

[0266] *(2-THF) 벤조에이트 (34a)*

[0267] 무수 DCM 중 벤조산 (1 g, 8.2 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트 (PPTS) (0.021 g, 0.08 mmol)의 용액을 빙수 욕조 (0-5℃)에서 교반하면서 냉각시켰다. 이 혼합물에 불활성 대기하에 2,3-디하이드로푸란 (0.743 g, 10.6 mmol)을 적가하였다. 부가를 완료하면, 상기 빙수 욕조를 제거하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 완료 시에 중단하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기 (separatory funnel)로 전달하고, DCM으로 희석하고, 유기층을 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 34a (1.1 g, 72%)를 무색 액체로서 제공하였다.

[0268] *(2-THF) 살리실레이트 (34b)*

[0269] (2-THF) 살리실레이트 (34b)를 상기 기재된 절차에 따라 무색 액체로서 67% 수율로 합성하였다.

[0270] *벤질 (2-THF) 글루타레이트 (34c)*

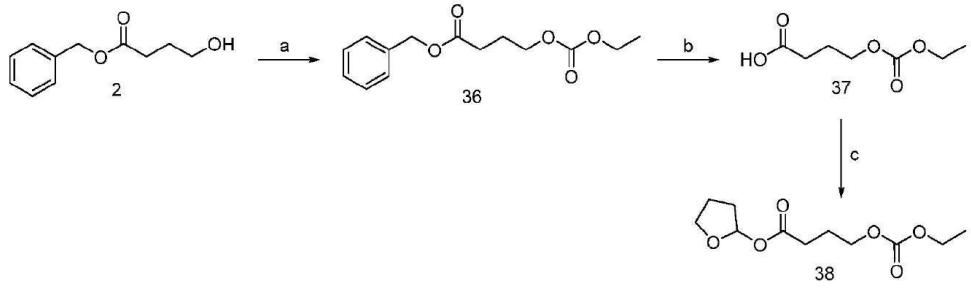
[0271] 무수 디클로로메탄 중 모노-벤질 글루타레이트 (0.5 g, 2.25 mmol) 및 5 mg의 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트 (PPTS) (0.02 mmol)의 교반된 용액에 2,3-디하이드로푸란 (0.205 g, 2.93 mmol)을 0℃에서 불활성 대기하에 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 완료 시에 중단하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 전달하고, DCM으로 희석하고, 유기층을 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 짧은 실리카겔 컬럼 (헥산:EtOAc, 9:1)을 통과시켜서 목적하는 생성물 34c를 무색 액체 (0.570 g, 87%)로서 수득하였다.

[0272] *O-(2-THF)-글루타르산 (35)*

[0273] 벤질 (2-THF) 글루타레이트 34c (0.57 g, 1.95 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란에 용해시키고, 실온에서 10%

Pd/C (0.6 g)의 존재하에 H_2에서 교반하였다. 3시간 후에, 현탁액을 Celite® 패드를 통과시켰다. 여액을 진공하에 제거하여 목적하는 생성물 35 (0.337 g, 86%)를 점성 액체로서 수득하였다.

[0274] O-(2-THF) O-(에톡시카보닐)-GHB (38)의 합성:



[0275]

[0276] 반응식 14. (a) 에틸 클로로포르메이트, 피리딘; (b) Pd/C, H_2, THF; (c) PPTS, DCM

[0277] *벤질 O-(에톡시카보닐)-4-하이드록시부티레이트 (36)*

[0278] 에틸 클로로포르메이트 (0.805 g, 7.42 mmol)를 교반하면서, 무수 피리딘 (15 mL) 중 벤질 4-하이드록시부타노에이트 2 (1.2 g, 6.18 mmol) 용액에 불활성 대기하에 0-5℃에서 적가하였다. 반응을 천천히 실온까지 가온하고, 교반하였다. 2시간 후에, 반응을 중단하고, 부피를 진공하에 감소시켰다. 잔류물을 EtOAc에 넣고, 유기층을 포화 수성 NH_4Cl, 물, 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 카보네이트 유도체 36을 점성 액체로서 수득하였다.

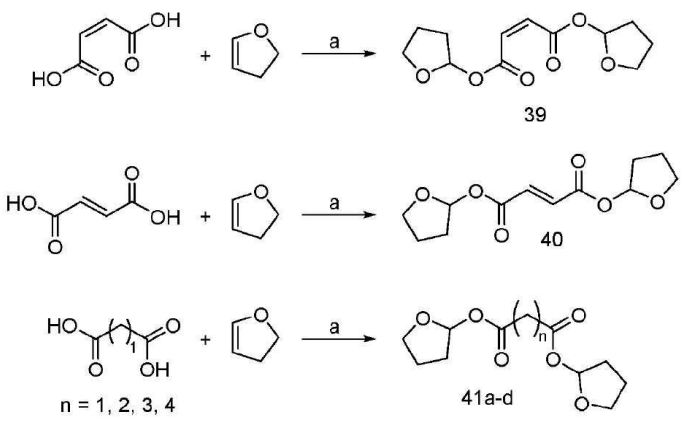
[0279] *O-(에톡시카보닐)-GHB (37)*

[0280] 무수 THF (25 mL) 중 화합물 36 (0.68 g, 3.9 mmol)의 용액을 실온에서 10% Pd/C (0.2 g)의 존재하에 H_2 대기에서 교반하였다. 3시간 후에, 반응을 중단하고, Celite® 패드를 통과시켰다. 여액을 진공하에 증발시켜서 O-(에톡시카보닐)-GHB 37을 점성 액체로서 수득하였다. 수율: 0.45 g (65%).

[0281] *O-(2-THF) O-(에톡시카보닐)-GHB (38)*

[0282] 무수 디클로로메탄 중 화합물 37 (0.45 g, 2.55 mmol) 및 8 mg의 p-톨루엔 피리디늄 설포네이트 (0.03 mmol)의 교반된 용액에 2,3-디하이드로푸란 (0.233 g, 3.32 mmol)을 0℃에서 불활성 대기하에 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 완료 시에 중단하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 전달하고, DCM으로 희석하고, 유기층을 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 짧은 실리카겔 컬럼 (헥산:EtOAc, 9:1)을 통과시켜서 목적하는 생성물 38을 점성 액체 (0.385 g, 61%)로서 수득하였다.

[0283] 비스(2-THF) 카복실레이트 (39, 40, 41a-d)의 합성.



[0284]

[0285] 반응식 15. (a) PPTS, DCM

[0286] *비스(2-THF) 말레에이트 (39)*

[0287] 2,3-디하이드로푸란 (1.2 g, 16.8 mmol)을 교반하면서, 빙수 욕조 (0-5℃)에서 불활성 대기하에 무수 DCM 중 말레산 (0.75 g, 6.5 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트 (PPTS) (0.033 g, 0.13 mmol) 용액에 적가하였다. 부가를 완료하면, 상기 빙수 욕조를 제거하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 완료 시에 중단하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 전달하고, DCM으로 희석하고, 유기층을 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 짧은 실리카겔 컬럼 (헥산:EtOAc, 9:1)을 통과시켜서 39 (1.39 g, 85%)를 왁스형 고체로서 제공하였다.

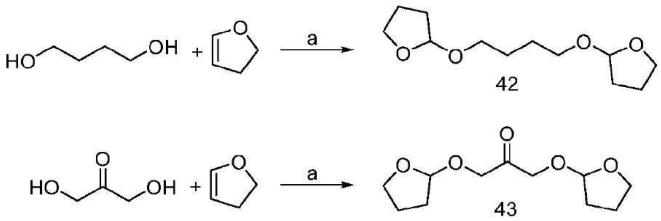
[0288] *비스(2-THF) 푸마레이트 (40)*

[0289] *비스*(2-THF) 푸마레이트 (40)를 (39에 대해) 상기 기재된 절차에 따라 점성 액체로서 75% 수율로 합성하였다.

[0290] *비스(2-THF) 디카복실레이트 (41a-d)*

[0291] 마찬가지로, 화합물 *비스*(2-THF) 글루타레이트 (41a), *비스*(2-THF) 숙시네이트 (41b), *비스*(2-THF) 말로네이트 (41c), 및 *비스*(2-THF) 아디페이트 (41d)를 무색 점성 액체로서, 각각 61%, 67%, 53% 및 73%의 수율로 수득하였다.

[0292] 비스-O-(2-THF) 에테르 (42 및 43)의 합성.

[0293] 

[0294] 반응식 16. (a) PPTS, DCM

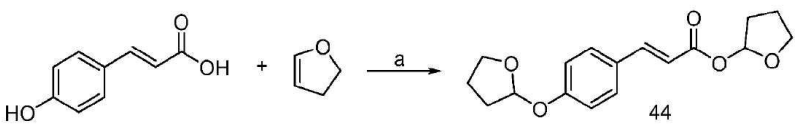
[0295] *비스-O-(2-THF) BD (42)*

[0296] 2,3-디하이드로푸란 (0.778 g, 11.1 mmol)을 교반하면서, 빙수 욕조 (0-5℃)에서 불활성 대기하에 무수 DCM 중 1,4-부탄디올 (0.5 g, 5.5 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트 (PPTS) (0.028 g, 0.11 mmol)의 용액에 적가하였다. 부가를 완료하면, 상기 빙수 욕조를 제거하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 완료 시에 중단하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 전달하고, DCM으로 희석하고, 유기층을 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 짧은 실리카겔 컬럼 (헥산:EtOAc, 9:1)을 통과시켜서 화합물 42 (1.06 g, 84%)를 무색 오일로서 제공하였다.

[0297] *비스-O-(2-THF) 1,3-디하이드록시프로파논 (43)*

[0298] *비스*-O-(2-THF) 1,3-디하이드록시프로파논 (43)을 상기 기재된 것과 동일한 절차에 따라 무색 오일로서 66% 수율로 합성하였다.

[0299] (2-THF)의 쿠마르산 접합체 (44)의 합성:

[0300] 

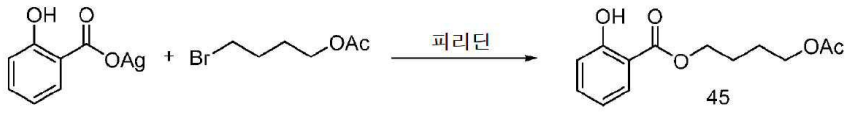
[0301] 반응식 17. (a) PPTS, DCM

[0302] *(2-THF) O-(2-THF) p-쿠마레이트 (44)*

[0303] 2,3-디하이드로푸란 (0.194 g, 2.77 mmol)을 교반하면서, 무수 디클로로메탄 중 p-쿠마르산 (0.35 g, 2.13 mmol) 및 p-톨루엔 피리디늄 설포네이트 (0.005 g, 0.02 mmol)의 혼합물에 불활성 대기하에 0℃에서

적가하였다. 혼합물을 천천히 실온까지 가온하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 완료 시에 중단하였다. 반응 혼합물을 분액 깔때기로 전달하고, DCM으로 희석하고, 유기층을 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 짧은 실리카겔 컬럼 (헥산:EtOAc, 9:1)을 통과시켜서 목적하는 생성물 44 (0.222 g, 34%)를 점성 액체로서 수득하였다.

[0304] O-아세틸-4-하이드록시부틸 살리실레이트 (45)의 합성:

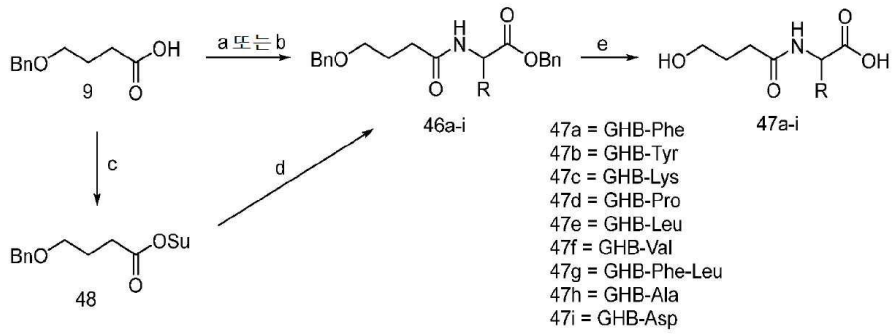
[0305] 

[0306] 반응식 18.

[0307] *O-아세틸-4-하이드록시부틸 살리실레이트 (45)*

[0308] 4-브로모부틸 아세테이트 (0.8 g, 4.1 mmol)를 교반하면서, 실온에서 무수 피리딘 (10 mL) 중 실버 살리실레이트 (1 g, 4.1 mmol)의 용액에 적가하였다. 밤새 교반한 후에, 용매를 진공하에 감소시키고, 잔류물을 EtOAc에 넣었다. 유기층을 포화 NH_4Cl 용액, 물, 및 브라인으로 세척하였다. EtOAc 층을 무수 Na_2SO_4로 수집하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 목적하는 생성물 45 (0.297 g, 37%)를 점성 액체로서 수득하였다.

[0309] GHB 아미드 (47a-i)의 합성:

[0310] 

[0311] 반응식 19. (a) HOBt, DCC, THF; (b) HATU, DIPEA, DMF; (c) HOSu, DCC, THF; (d) 아미노산/펩티드 벤질 에스테르, THF; (e) Pd/C, H_2, EtOH 또는 MeOH (47c의 경우)

[0312] *O-벤질-GHB-Phe-O-벤질 (46a)*

[0313] THF (10 mL) 중 4-벤질옥시 부탄산 (0.3 g, 1.5 mmol), HOBt (0.23 g, 1.6 mmol)의 용액에 THF (3 mL) 중 DCC (0.33 g, 1.6 mmol)를 실온에서 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후에, TEA (0.42 mL, 3 mmol) 및 Phe-OBn · HCl (0.46 g, 1.57 mmol)을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음에, 여과하였다. 여액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 10% 수성 NH_4Cl (50 mL), 5% 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 브라인 (25 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 실리카겔로 정제하여 O-벤질-GHB-Phe 46a (0.61 g, 93%)를 제공하였다.

[0314] *GHB-Phe (47a)*

[0315] EtOH (15 mL) 중 46a (0.61 g, 1.4 mmol), Pd/C (0.5 g, 10% Pd)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 5시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 필터케이크를 EtOH (2×8 mL)로 세척하였다. 조합한 여액들을 감압하에 증발시켜서 47a (0.33 g, 94%)를 고체로서 제공하였다.

[0316] GHB-Tyr (47b), GHB-Lys (47c), 및 GHB-Pro (47d)를 47a에 대해 기재된 것과 동일한 절차에 따라 합성하였다.

[0317] *O-벤질-GHB-Leu-O-벤질 (46e)*

[0318] THF (9 mL) 중 4-벤질옥시 부탄산 (0.305 g, 1.5 mmol), NHS (0.182 g, 1.57 mmol)의 용액에 (3 mL) 중 DCC

(0.325 g, 1.57 mmol)의 용액을 0-5℃에서 부가하였다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후에, 현탁액을 여과하고, 여액을 증발 건조시켜서 하이드록시숙신이미드 에스테르 48을 제공하였다. THF (6 mL) 중 Leu-OBn·TsOH (0.61, 1.5 mmol) 및 TEA (0.55 mL, 4 mmol)의 교반된 용액에 THF (4 mL) 중 48의 용액을 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 용해시키고, 5% 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 브라인 (40 mL)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 실리카겔로 정제하여 아미드 46e를 오일 (0.54 g, 90%)로서 제공하였다.

[0319] *GHB-Leu (47e)*

[0320] EtOH (12 mL) 중 벤질 (4-(벤질옥시부타노일))류시네이트 (0.54 g, 1.4 mmol), Pd/C (0.3 g, 10% Pd)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 5시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 필터케이크를 EtOH (2×8 mL)로 세척하였다. 조합한 여액들을 감압하에 증발시키고, 건조시켜서 47e (0.29 g, 99%)를 백색 고체로서 제공하였다.

[0321] *GHB-Val (47f) 및 GHB-Phe-Leu (47g)*

[0322] GHB-Val (47f) 및 GHB-Phe-Leu (47g)를 상기 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0323] *O-벤질-GHB-Ala-O-벤질 (46h)*

[0324] DIPEA (2 g, 15.3 mmol) 및 Ala-OBn·TsOH (1.8 g, 5.1 mmol)를 교반하면서, 무수 DMF (8 mL) 중 4-(벤질옥시)부탄산 (1 g, 5.1 mmol) 및 HATU (1.9 g, 5.1 mmol)의 혼합물에 실온에서 부가하였다. 12시간 동안 교반한 후에, 반응에 5% 바이카보네이트 수용액을 부어 켄칭하였다. 수성 층을 3×50 mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기층을 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc:헥산, 1:4)을 사용하여 정제하여 46h (1.3 g, 72%)를 제공하였다.

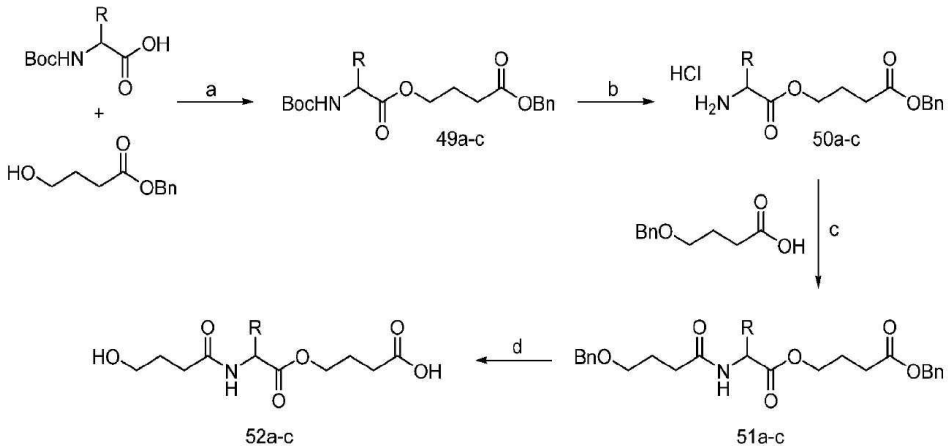
[0325] *GHB-Ala (47h)*

[0326] 벤질 (4-(벤질옥시)부타노일)알라니네이트 46h (1.3 g, 3.7 mmol)를 무수 EtOH (20 mL)에 용해시키고, Pd/C (0.5 g, 10% Pd)의 존재하에 수소화시켰다. 반응을 3시간 교반 후에 중단시키고, Celite® 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켜서 목적하는 아미드 47h (0.61 g, 95%)를 왁스형 고체로서 수득하였다.

[0327] *GHB-Asp (47i)*

[0328] GHB-Asp (47i)를 상기 기재된 절차에 따라 합성하였다.

[0329] <u>GHB 아미드 에스테르 (52a-c)의 합성:</u>



[0330]

[0331] 반응식 20. (a) BOP, HOBt, DIPEA, DMF; (b) 4N HCl/디옥산; (c) HATU, DIPEA, DMF; (d) Pd/C, H_2, EtOH

[0332] *Boc-Ser-GHB-O-벤질 (49a)*

[0333] 벤질 4-하이드록시부타노에이트 (0.35 g, 1.8 mmol) 및 DIPEA (0.650 g, 4.8 mmol)를 교반하면서, 무수 DMF 중

Boc-Ser(^{t}Bu)-OH (0.428 g, 1.6 mmol), BOP (0.796 g, 1.8 mmol), 및 HOBt (0.243 g, 1.8 mmol)의 용액에 불활성 대기하에 실온에서 부가하였다. 12시간 동안 교반한 후에, 반응에 5% 바이카보네이트 수용액을 부어서 켄칭하였다. 수성 층을 3×50 mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기층을 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc:헥산, 1:4)로 정제하여 세린 에스테르 49a (0.45 g, 64%)를 제공하였다.

[0334] *Ser-GHB-O-벤질 (50a)*

[0335] 화합물 49a (0.9 g, 2 mmol)를 4(N) HCl/디옥산 (12 mL)에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 이소프로필 아세테이트와 함께 공-증발시켜서 탈보호된 화합물 50a를 정량적 수율로 수득하였다.

[0336] *O-벤질-GHB-Ser-GHB-O-벤질 (51a)*

[0337] DIPEA를 교반하면서, 무수 DMF 중 화합물 50a (0.653 g, 2.1 mmol), 4-(벤질옥시)부탄산 (0.42 g, 2.2 mmol) 및 HATU (0.82 g, 2.2 mmol)의 혼합물에 실온에서 적가하였다. 12시간 동안 교반한 후에, 반응에 5% 바이카보네이트 수용액을 부어서 켄칭하였다. 수성 층을 3×50 mL의 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 유기층을 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 (EtOAc:헥산, 1:4)을 사용하여 정제하여 51a (0.61 g, 63%)를 제공하였다.

[0338] *GHB-Ser-GHB (52a)*

[0339] 화합물 51a (0.55 g, 1.2 mmol)를 무수 EtOH에 용해시키고, 10% Pd/C (0.5 g)의 존재하에 H_2-대기하에 교반하였다. 밤새 교반 후에, 반응 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 제거하여 목적하는 생성물 52a (0.324 g, 97%)를 끈적끈적한 고체 (gooey solid)로 수득하였다.

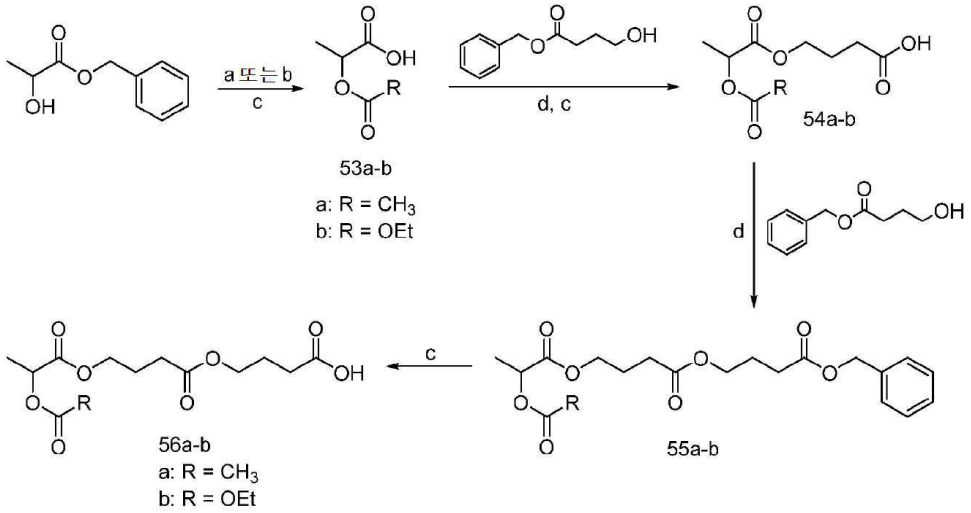
[0340] *GHB-Asp(GHB)-GHB (52b)*

[0341] GHB-Asp(GHB)-GHB (52b)를 유사한 절차를 사용하여 합성하였다.

[0342] *GHB-Ala-GHB (52c)*

[0343] GHB-Ala-GHB (52c)를 유사한 절차를 사용하여 합성하였다.

[0344] 디-O-(3CPr) 락테이트의 합성:



[0345]

[0346] 반응식 21. (a) Ac_2O, DMAP, DCM; (b) 에틸 클로로포르메이트, DMAP, DIPEA, DCM; (c) Pd/C, H_2, EtOH, (d) 2, DCC, DMAP, DCM

[0347] *O-아세토락트산 (53a)*

[0348] 아세트산 무수물 (0.85 g, 8.3 mmol)을 교반하면서, 빙 욕조 (0-5℃)에서 무수 DCM 중 벤질 락테이트 (1 g,

5.5 mmol) 및 DMAP (0.067 g, 0.55 mmol)의 용액에 부가하였다. 상기 빙 욕조는 부가가 완료되면 제거하고, 반응을 실온에서 1.5시간 더 교반하였다. 반응에 물을 부어서 켄칭하고, 혼합물을 3×50 mL의 DCM으로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켜서 아세테이트 에스테르를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0349] 아세테이트 에스테르를 실온에서 에탄올 (25 mL) 중 10% Pd/C (0.2 g)의 존재하에 수소화를 수행하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응을 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켜서 화합물 53a를 연황색 점성 오일 (0.38 g, 55%, 2 단계)로서 수득하였다.

[0350] *3CPr O-아세토락테이트 (54a)*

[0351] 벤질 4-하이드록시부타노에이트 2 (0.56 g, 2.9 mmol)를 교반하면서, 무수 DCM 중 O-아세토락트산 53a (0.38 g, 2.09 mmol), DCC (0.595 g, 2.88 mmol), 및 DMAP (0.037 g, 0.3 mmol)의 용액에 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하였다. 밤새 교반한 후에, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 물 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켜서 점성 오일을 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)을 사용하여 정제하여 중간체 벤질 에스테르를 무색 오일로서 수득하고, 이를 상기 기재된 바와 같이 수소화를 수행하여 GHB O-아세토락테이트 54a를 연황색 오일 (0.25 g, 2 단계로 40%)로서 수득하였다.

[0352] *디-O-(3CPr) O-아세토락테이트 (56a)*

[0353] 디-O-(3CPr) O-아세토락테이트 (56a)를 54a에 대해 기재된 것과 동일한 합성 절차에 따라 (54a로부터) 48% 수율로 합성하였다.

[0354] *O-(에톡시카보닐)락트산 (53b)*

[0355] DIPEA (1.78 g, 13.7 mmol), 에틸 클로로포르메이트 (0.746 g, 6.9 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 교반하면서, 무수 DCM 중 벤질 락테이트 (1 g, 5.5 mmol)의 용액에 0-5℃에서 부가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응에 물을 부어서 켄칭하고, 3×50 mL의 DCM으로 추출하였다. DCM 층을 물 및 브라인으로 세척하였다. 용액을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 여액을 진공하에 증발시켜서 오일성 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 95:5)로 정제하여 에틸 카보네이트 중간체를 무색 오일로서 수득하였다.

[0356] 에틸 카보네이트 중간체를 실온에서 에탄올 중 10% Pd/C (0.25 g)의 존재하에 수소화를 수행하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응을 Celite® 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켜서 53b를 연황색 오일 (0.52 g, 62%, 2 단계)로서 수득하였다.

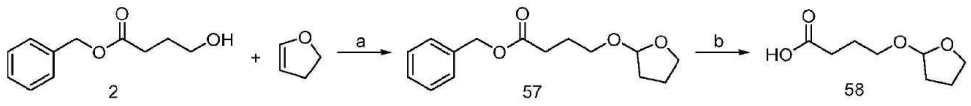
[0357] *3CPr O-(에톡시카보닐)락테이트 (54b)*

[0358] 3CPr O-(에톡시카보닐)락테이트 (54b)를 상기 기재된 절차를 채택하여 합성하였다.

[0359] *디-O-(3CPr) O-(에톡시카보닐)락테이트 (56b)*

[0360] 디-O-(3CPr) O-(에톡시카보닐)락테이트 (56b)를 54a에 대해 기재된 것과 동일한 절차를 채택하여 합성하였다.

[0361] <u>O-(2-THF)-GHB (58)의 합성</u>

[0362] 

[0363] 반응식 22. (a) DCM, PPTS; (b) H_2, Pd/C(10%), MeOH

[0364] *벤질 O-(2-THF)-GHB (57)*

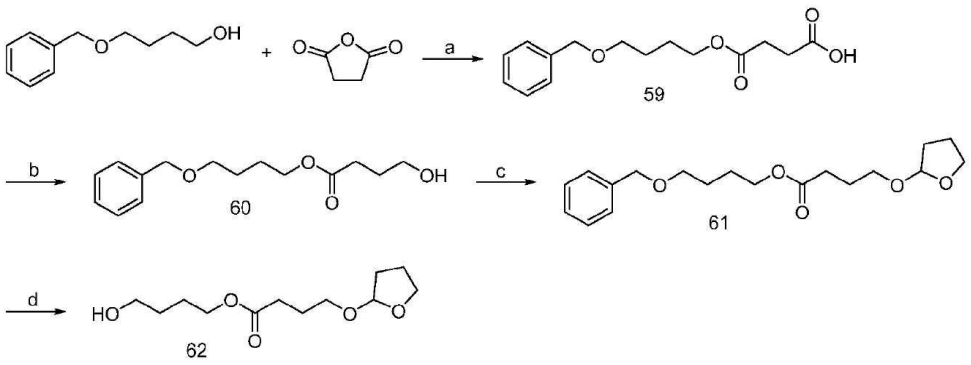
[0365] 무수 디클로로메탄 (15 mL) 중 4-하이드록시부타노에이트 2 (1 g, 5.1 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트 (0.026 g, 0.1 mmol)의 용액을 빙 욕조에서 교반하였다. 이 혼합물에 2,3-디하이드로푸란 (0.43 g, 6.2 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물에 50 mL의

DCM을 부가하여 희석하였다. 유기층을 분액 깔때기로 전달하고, 5% $NaHCO_3$ 용액, 물, 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜서 연황색 액체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 57을 무색 오일 (1.18 g, 86%)로서 수득하였다.

[0366] *O-(2-THF)-GHB (58)*

[0367] 무수 메탄올 (30 mL) 중 벤질 O-(2-THF)-GHB 57 (1.1 g, 4.2 mmol) 및 10% Pd/C (0.44 g)의 현탁액을 실온에서 H_2 하에 교반하였다. 반응을 1시간 후에 중단하고, 혼합물을 Celite®를 통과시켰다. 여액을 진공하에 증발시켜서 목적하는 화합물 58을 무색 오일 (0.69 g, 95%)로서 수득하였다.

[0368] 4-하이드록시부틸 O-(2-THF)-GHB (62)의 합성:



[0369]

[0370] 반응식 23. (a) DCM, Et_3N, DMAP; (b) $BH_3.Me_2S$, 무수 THF; (c) 2,3-디하이드로푸란, PPTS, DCM; (d) H_2, 10% Pd/C, MeOH

[0371] *O-벤질-4-하이드록시부틸 숙시네이트 (59)*

[0372] 무수 DCM (15 mL) 중 4-(벤질옥시)부탄-1-올 (2 g, 11.1 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (1.23 g, 12.2 mmol), 디메틸아미노피리딘 (0.014 g, 0.1 mmol), 및 숙신산 무수물 (1.2 g, 12.2 mmol)을 부가하였다. 밤새 실온에서 교반한 후에, 반응을 분액 깔때기로 전달하고, DCM (70 mL)으로 희석하고, 5% 소듐 바이카보네이트 용액으로 추출하였다. 바이카보네이트 층에 0.5M HCl을 부가하여 pH 2로 조정하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜서 O-벤질-4-하이드록시부틸 숙시네이트 59를 왁스형 고체 (2.41 g, 77%)로서 수득하였다.

[0373] *O-벤질-4-하이드록시부틸 GHB (60)*

[0374] 무수 THF 중 화합물 59 (1.58 g, 5.6 mmol)의 용액을 -20℃로 냉각시켰다. 여기에 THF 중 $BH_3 \cdot Me_2S$ (3.7 mL, 7.3 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응에 100 mL의 디에틸 에테르를 부가하여 켄칭하고, 2% 탄산칼륨 수용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜서 연황색 점성 액체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔로 정제하여 화합물 O-벤질-4-하이드록시부틸 GHB 60을 무색 오일 (1.2 g, 80%)로서 수득하였다.

[0375] *O-벤질-4-하이드록시부틸 O-(2-THF)-GHB (61)*

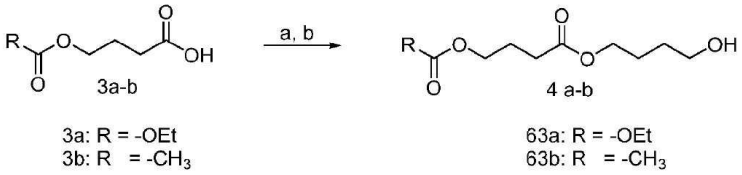
[0376] 무수 디클로로메탄 (15 mL) 중 화합물 60 (1.7 g, 6.4 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔 설포네이트 (0.032 g, 0.13 mmol)의 용액을 빙 욕조에서 교반하였다. 이 혼합물에 2,3-디하이드로푸란 (0.58 g, 8.3 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물에 50 mL의 DCM을 부가하여 희석하였다. 유기층을 분액 깔때기로 전달하고, 5% $NaHCO_3$ 용액, 물, 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 화합물 61을 무색 오일 (1.03 g, 48%)로서 수득하였다.

[0377] *4-하이드록시부틸 O-(2-THF)-GHB (62)*

[0378] 무수 메탄올 (30 mL) 중 화합물 61 (1.03 g, 3.0 mmol), 10% Pd/C (0.5 g)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에

교반하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 현탁액을 Celite®를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 증발시켜서 화합물 62를 무색 오일 (0.624 g, 84%)로서 수득하였다.

[0379] 4-하이드록시부틸 GHB 에스테르 (63a-b)의 합성:



[0380]

[0381] 반응식 24: (a) 4-벤질옥시 부탄올, DCC, DMAP, DCM; (b) Pd/C, H_2, EtOH

[0382] *O-벤질-4-하이드록시부틸 O-(에톡시카보닐)-GHB*

[0383] CH_2Cl_2 (4 mL) 중 DCC (0.43 g, 2.1 mmol)의 용액을 CH_2Cl_2 (8 mL) 중 3a (0.35 g, 2.0 mmol), 4-벤질옥시부탄올 (0.36 g, 2.0 mmol) 및 DMAP (0.03 g)의 용액에 0-5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 맞추고, 4시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, DCM으로 세척하고, 조합한 여액들을 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 O-벤질-4-하이드록시부틸 O-(에톡시카보닐)-GHB를 오일 (0.455 g, 67%)로서 제공하였다.

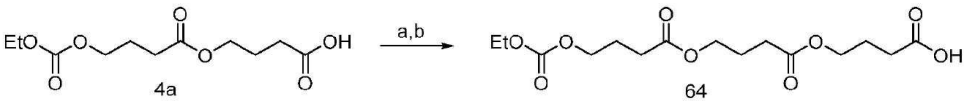
[0384] *4-하이드록시부틸 (O-에톡시카보닐)-GHB (63a)*

[0385] EtOH (15 mL) 중 O-벤질-4-하이드록시부틸 O-(에톡시카보닐)-GHB (0.45 g, 1.33 mmol) 및 Pd/C (10% Pd, 0.3 g)의 현탁액을 실온에서 H_2 (벌룬)하에 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, EtOH (2×5 mL)로 세척하였다. 조합한 여액들을 감압하에 증발시키고, 건조하여 63a를 오일 (0.3 g, 91%)로서 제공하였다.

[0386] *4-하이드록시부틸 O-아세틸-GHB (63b)*

[0387] 4-하이드록시부틸 O-아세틸-GHB 63b를 63a와 동일한 합성 절차에 따라 합성하였다.

[0388] 디-O-(3CPr) O-(에톡시카보닐)-GHB (64)의 합성:



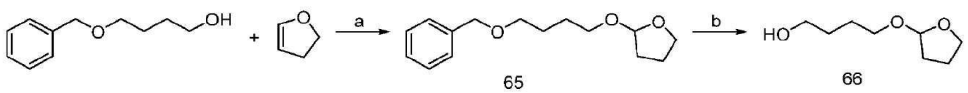
[0389]

[0390] 반응식 25: (a) 2, DCC, DMAP, DCM; (b) Pd/C, H_2, EtOH

[0391] *디-O-(3CPr) O-(에톡시카보닐)-GHB (64)*

[0392] 디-O-(3CPr) O-(에톡시카보닐)-GHB 64를 4a에 대해 기재된 것과 동일한 합성 절차에 따라 합성하였다.

[0393] O-(2-THF)BD (66)의 합성:



[0394]

[0395] 반응식 26: (a) PPTS, DCM; (b) Pd/C, H_2, MeOH

[0396] *O-(2-THF) O-벤질-BD (65)*

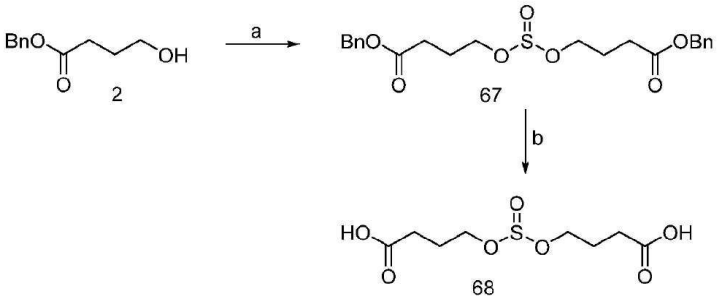
[0397] 2,3-디하이드로푸란 (0.34 g, 4.8 mmol)을 교반하면서, 무수 DCM (8 mL) 중 4-벤질옥시부탄올 (0.72 g, 4 mmol) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (0.01 g, 0.04 mmol)의 용액에 0-5℃에서 적가하였다. 부가 후에, 반응 혼합물을 천천히 실온까지 가온하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 혼합물에 50 mL의 DCM을 부가하여 희석하였다. 유기층을 5% $NaHCO_3$ 용액, 물, 및 브라인으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 진공하에 증발시켜

서 연황색 액체를 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔 (헥산:EtOAc, 9:1)로 정제하여 O-(2-THF) O-벤질-BD 65를 무색 오일 (0.82 g, 83%)로서 수득하였다.

[0398] *O-(2-THF) BD (66)*

[0399] 무수 EtOH (30 mL) 중 O-(2-THF) O-벤질-BD 65 (0.82 g, 3.3 mmol), Pd/C (10% Pd, 0.25 g)의 현탁액을 H_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 제거하고, 건조하여 66을 연황색 오일 (0.31 g, 58%)로서 제공하였다.

[0400] *비스*(3CPr) 설파이트 68의 합성:

[0401] 

[0402] 반응식 27: (a) $SOCl_2$, 피리딘, DCM; (b) Pd/C, H_2, EtOH

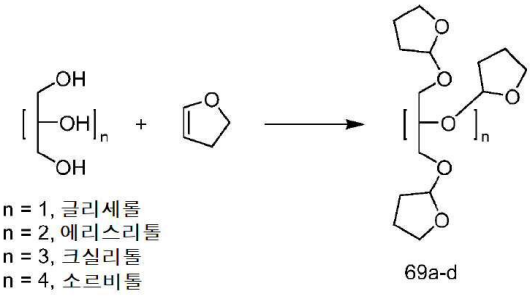
[0403] *비스(O-벤질-3CPr) 설파이트 (67)*

[0404] DCM (10 mL) 중 2 (0.52 g, 2.68 mmol) 및 피리딘 (0.22 mL, 2.75 mmol)의 용액에 DCM 중 $SOCl_2$의 용액을 0-5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0-5℃에서 1시간 동안 교반한 다음에, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물 (몇 방울)로 켄칭하고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (80 mL)에 넣고, 10% 수성 NH_4Cl (60 mL) 및 브라인 (50 mL)으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켰다. 조 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 *비스*(O-벤질-3CPr) 설파이트 67을 무색 오일 (0.43 g, 37%)로서 제공하였다.

[0405] *비스(3CPr) 설파이트 (68)*

[0406] 무수 에탄올 (20 mL) 중 67 (0.43 g, 1 mmol) 및 Pd/C (10% Pd, 0.3 g)의 현탁액을 H_2 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과하고, 여액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 EtOH에 재용해시키고, 동일한 조건하에 1시간 동안 2차 수소화를 수행하여 68을 점성 오일 (0.21 g, 82%)로서 제공하였다.

[0407] 당 알코올 O-(2-THF) 에테르 69a-d의 합성:

[0408] 

[0409] 반응식 28.

[0410] *일반 합성 절차*

[0411] 당 알코올 (1 eq.) 및 2,3-디하이드로푸란 (당 알코올 하이드록시기 당 1.5 eq.)의 용액에 PPTS (하이드록시기 당 0.01 eq.)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2-4일 동안 교반하였다. 반응을 5% 수성 $NaHCO_3$ (1-2 mL)로 켄칭하고, 대부분의 디옥산을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 넣고, 5% 수성 $NaHCO_3$ 및 브라인으로

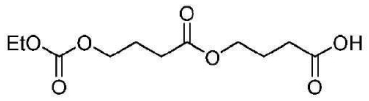
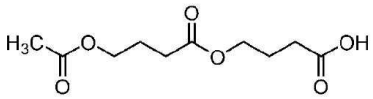
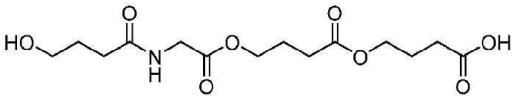
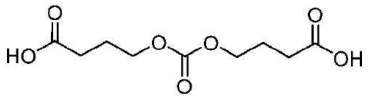
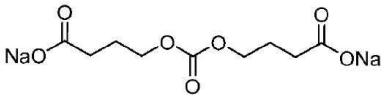
세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 증발 건조시켜서 69a-d를 점성 오일로서 제공하였다. 조 생성물을 실리카겔 (EtOAc/헥산)로 정제하여 69a-d를 85-90% 수율로 생산하였다.

[0412] 아스코르베이트 *테트라키스*-O-(테트라하이드로푸란-2-일) 에테르 (70)의 합성:

[0413] 아스코르베이트 *테트라키스*-O-(테트라하이드로푸란-2-일) 에테르 70을 당 알코올 O-(2-THF) 에테르에 대해 상기 기재된 동일한 일반 절차에 따라 합성하고, 연황색의 점성 오일로서 33% 수율로 수득하였다.

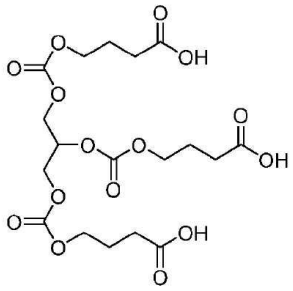
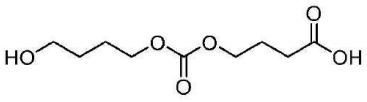
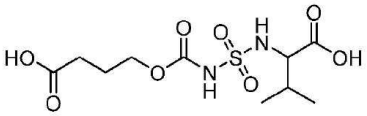
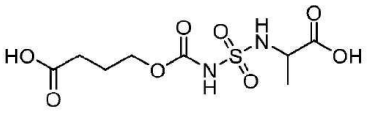
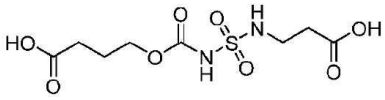
표 1

화합물 목록

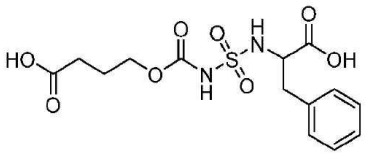
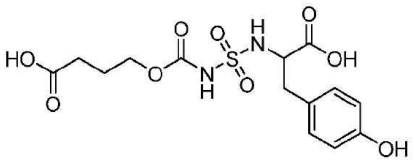
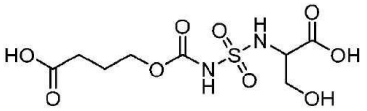
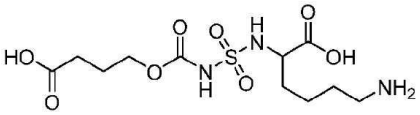
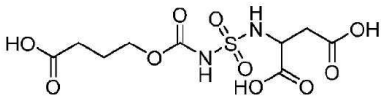
화합물	구조
4a	 3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB
4b	 3CPr O-아세틸-GHB
10	 GHB-Gly-GHB-GHB
13a	 비스(3CPr) 카보네이트
13b	 비스(3CPr) 카보네이트, 디소듐

[0414]

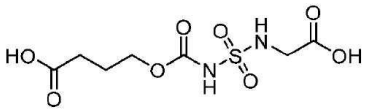
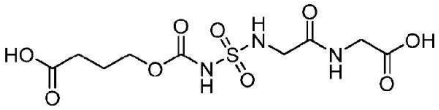
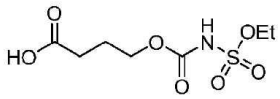
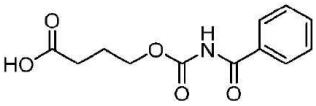
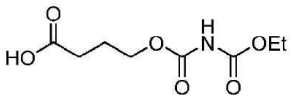
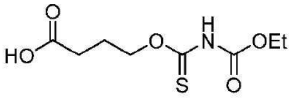
[0415]

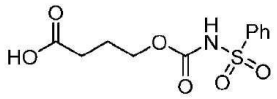
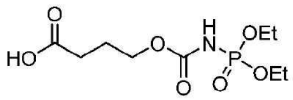
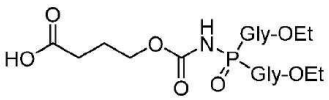
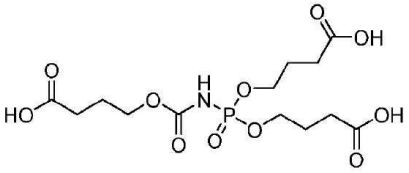
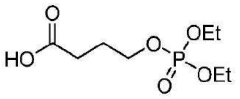
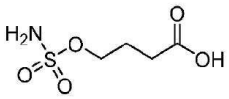
화합물	구조
15	 글리세롤 *트리스*(3CPr 카보네이트)
17	 4-하이드록시부틸 3CPr 카보네이트
19a	 (Val)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
19b	 (Ala)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
19c	 (β-Ala)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트

[0416]

화합물	구조
19d	 (Phe)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
19e	 (Tyr)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
19f	 (Ser)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
19g	 (Lys)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
19h	 (Asp)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트

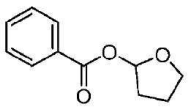
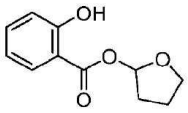
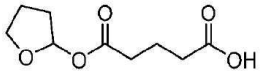
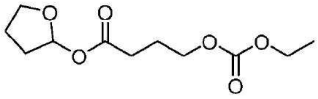
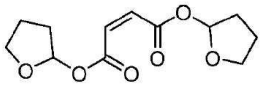
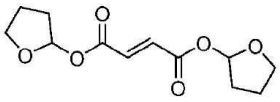
[0417]

화합물	구조
19i	 (Gly)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
19j	 (Gly-Gly)-N-일-설포닐 3CPr 카바메이트
21	 에톡시설포닐 3CPr 카바메이트
23a	 벤조일 3CPr 카바메이트
23b	 N-(에톡시카보닐)3CPr 카바메이트
25	 N-(에톡시카보닐)3CPr 티오카바메이트

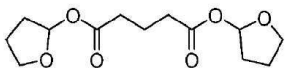
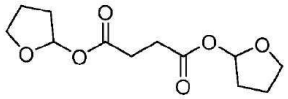
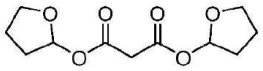
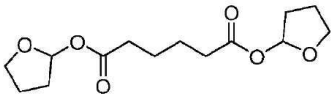
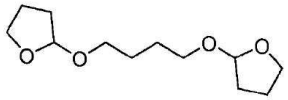
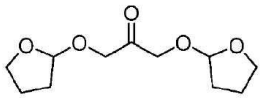
화합물	구조
27	 페닐설포닐 3CPr 카바메이트
29a	 디에톡시포스포릴 3CPr 카바메이트
29b	 비스(O-에틸글리신)- 포스포릴 3CPr 카바메이트
29c	 비스(3CPr)- 포스포릴 3CPr 카바메이트
31	 디에틸 3CPr 포스페이트
33	 3CPr 설파메이트

[0418]

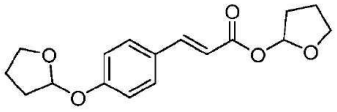
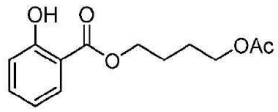
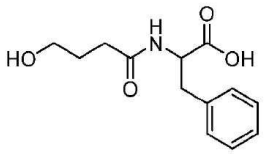
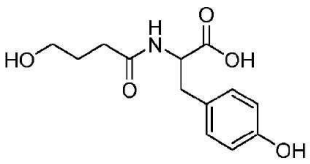
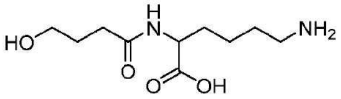
[0419]

화합물	구조
34a	 (2-THF) 벤조에이트
34b	 (2-THF) 살리실레이트
35	 O-(2-THF) 글루타르산
38	 O-(2-THF) O-(에톡시카보닐)-GHB
39	 비스(2-THF) 말레에이트
40	 비스(2-THF) 푸마레이트

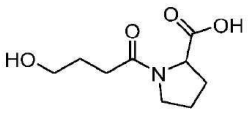
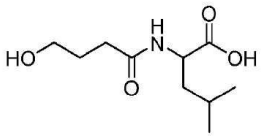
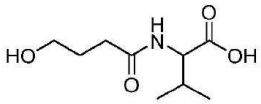
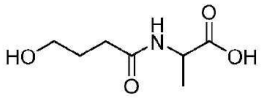
[0420]

화합물	구조
41a	 비스(2-THF) 글루타레이트
41b	 비스(2-THF) 숙시네이트
41c	 비스(2-THF) 말로네이트
41d	 비스(2-THF) 아디페이트
42	 비스-O-(2-THF) BD
43	 비스-O-(2-THF) 1,3-디하이드록시프로파논

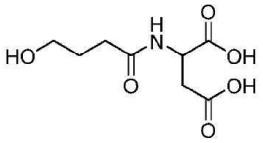
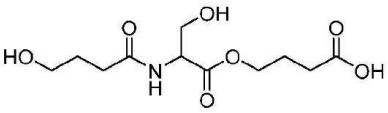
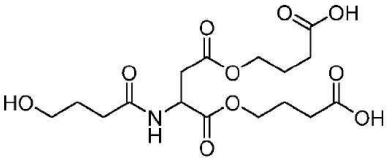
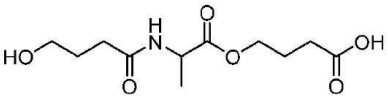
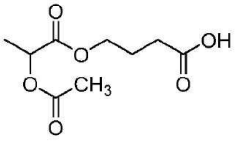
[0421]

화합물	구조
44	 (2-THF) O-(2-THF) p-쿠마레이트
45	 O-아세틸 -4-하이드록시부틸 살리실레이트
47a	 GHB-Phe
47b	 GHB-Tyr
47c	 GHB-Lys

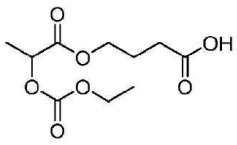
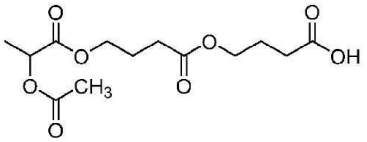
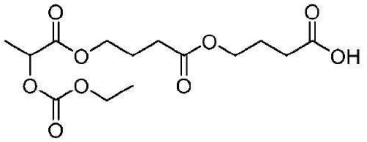
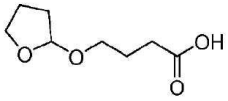
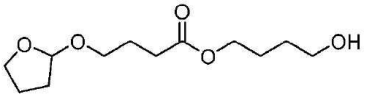
[0422]

화합물	구조
47d	 GHB-Pro
47e	 GHB-Leu
47f	 GHB-Val
47g	 GHB-Phe-Leu
47h	 GHB-Ala

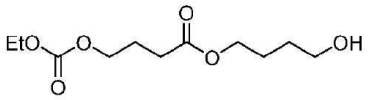
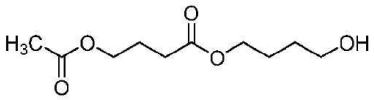
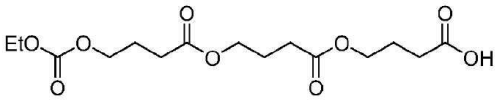
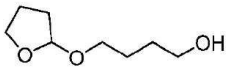
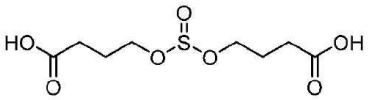
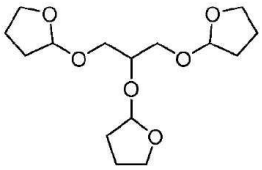
[0423]

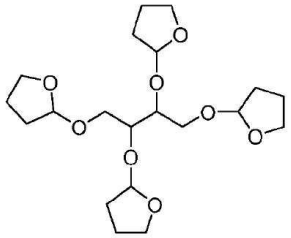
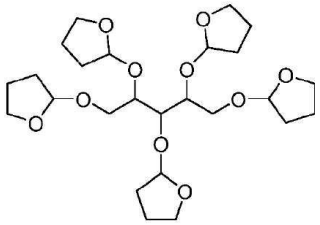
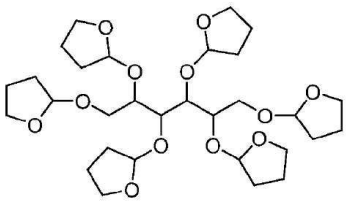
화합물	구조
47i	 GHB-Asp
52a	 GHB-Ser-GHB
52b	 GHB-Asp(GHB)-GHB
52c	 GHB-Ala-GHB
54a	 3CPr O-아세토락테이트

[0424]

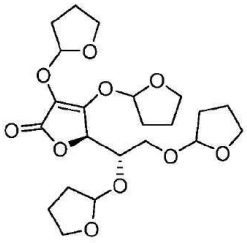
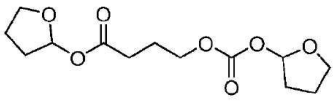
화합물	구조
54b	 3CPr O-(에톡시카보닐)락테이트
56a	 디-O-(3CPr) O-아세토락테이트
56b	 디-O-(3CPr) O-(에톡시카보닐)락테이트
58	 O-(2-THF)-GHB
62	 4-하이드록시부틸 O-(2-THF)-GHB

[0425]

화합물	구조
63a	 4- 하이드록시부틸 (O- 에톡시카보닐)-GHB
63b	 4- 하이드록시부틸 O- 아세틸-GHB
64	 디-O-(3CPr) O-(에톡시카보닐)-GHB
66	 O-(2-THF) BD
68	 비스(3CPr) 설파이트
69a	 글리세롤 트리스-O-(2-THF) 에테르

화합물	구조
69b	 에리스리톨 *테트라키스*-O-(2-THF) 에테르
69c	 크실리톨 *펜타키스*-O-(2-THF) 에테르
69d	 소르비톨 *헥사키스*-O-(2-THF) 에테르

[0426]

화합물	구조
70	 아스코르베이트 *테트라키스*-O-(2-THF) 에테르
	 O-(2-THF)-3CPr O-(2-THF) 카보네이트

[0427]

[0428] **실시예**

[0429] GHB 전달 화합물의 약동학적 프로파일

[0430] 다양한 접합된 GHB 전달 화합물들의 약동학을 평가하기 위해 래트를 대상으로 연구를 수행하였다. 표 2는 Sprague-Dawley 래트에게 경구 섭식 (oral gavage)을 통한 투여 후에 혈장 중 GHB의 평균 약동학적 파라미터를 보여준다. GHB 전달 화합물들의 투여 후 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 및 4시간에 혈액을 샘플링하였다. 상기 GHB 전달 화합물들을 물, PEG-400/물 (1:1), 또는 PEG-400/물 (1:3)을 함유하는 조성물로 제제화하

였다. 달리 명시하지 않는 한, 각 투여된 용량은 100 mg/kg 소듐 옥시베이트 (NaGHB)의 몰 당량이었다.

표 2

[0431] Sprague-Dawley 래트에게 경구 섭식을 통한 투여 후에 혈장 중 GHB의 평균 약동학적 파라미터.

접합체	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-4hr} (h*ng/mL)	T_{max} (hours)
3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a) [a,b]	4.6	7.5	0.55
3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a) [b]	12.4	12.2	0.25
3CPr 설파메이트 (33) [c]	41.6	51.6	0.85
(2-THF) 살리실레이트 (34b) [b]	30.8	20.3	0.25
O-(2-THF)-글루타르산 (35) [b]	35.1	37.8	0.25
O-(2-THF) O-(에톡시카보닐)-GHB (38) [b]	27.3	36.4	0.25
비스(2-THF) 말레에이트 (39) [b]	43.1	50.6	0.45
비스(2-THF) 글루타레이트 (41a) [b]	24.6	33.5	0.40
비스(2-THF) 숙시네이트 (41b) [b]	30.3	32.0	0.25
비스(2-THF) 말로네이트 (41c) [b]	26.3	21.9	0.25
비스(2-THF) 아디페이트 (41d) [d]	39.0	38.3	0.50
O-(2-THF)-GHB (58) [b]	27.8	46.4	0.69
4-하이드록시부틸 (O-에톡시카보닐)-GHB (63a) [b]	13.8	15.9	0.25
4-하이드록시부틸 O-아세틸-GHB (63b) [b]	24.6	32.3	0.50
O-(2-THF) BD (66) [c,e]	21.0	27.3	0.60
O-(2-THF) BD (66) [b]	27.8	31.5	0.55
글리세롤 *트리스*-O-(2-THF) 에테르 (69a) [d]	17.5	21.2	0.25
에리스리톨 *테트라키스*-O-(2-THF) 에테르 (69b) [d]	13.6	16.1	0.25
크실리톨 *펜타키스*-O-(2-THF) 에테르 (69c) [d]	6.27	7.30	0.25
2-OH-THF [c]	86.9	87.3	0.40
GBL [c]	15.4	9.04	0.25
BD [c]	17.8	29.1	0.70
O-(에톡시카보닐)-GHB [c,e]	15.0	19.4	0.35

[0432] [a] 본 연구에서 용량은 70 mg/kg NaGHB와 동등하였다. 다른 연구들과 더 용이하게 비교하기 위해 표시된 데이터는 (용량 비례성 (dose proportionality)을 가정하여) 100 mg/kg으로 외삽하였다.

[0433] [b] 비히클 = PEG-400/물 (1:1)

[0434] [c] 비히클 = 물

[0435] [d] 비히클 = PEG-400/물 (1:3)

[0436] [e] 본 연구에서 용량은 80 mg/kg NaGHB와 동등하였다. 다른 연구들과 더 용이하게 비교하기 위해 표시된 데이터는 (용량 비례성에 기반하여) 100 mg/kg으로 외삽하였다.

[0437] 이러한 연구들로부터 수득된 약동학적 데이터를 사용하여, Sprague-Dawley 래트에서 소듐 옥시베이트와 비교하여 GHB 전달 화합물들의 투여 후 GHB의 상대 경구 생체이용률 (relative oral bioavailability)을 또한 평가하였다 (표 3). 계산된 %파라미터 (즉, $\%C_{max}$ 또는 %AUC)는 평균 접합체 PK 파라미터/평균 비교 PK 파라미터와 동일하다.

표 3

[0438] Sprague-Dawley 래트에서 연구 비교 (소듐 옥시베이트) 대비 상대 경구 생체이용률

접합체	$\%C_{max}$	$\%AUC_{0-4hr}$
3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a) [a,b]	112%	91%
3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a) [b]	145%	75%
3CPr 설파메이트 (33) [c]	102%	109%
(2-THF) 살리실레이트 (34b) [b]	339%	116%
O-(2-THF)-글루타르산 (35) [b]	261%	174%
O-(2-THF) O-(에톡시카보닐)-GHB (38) [b]	250%	170%
비스(2-THF) 말레에이트 (39) [b]	395%	237%
비스(2-THF) 글루타레이트 (41a) [b]	181%	157%
비스(2-THF) 숙시네이트 (41b) [b]	223%	150%
비스(2-THF) 말로네이트 (41c) [b]	195%	101%
비스(2-THF) 아디페이트 (41d) [d]	248%	135%
O-(2-THF)-GHB (58) [b]	199%	201%
4-하이드록시부틸 (O-에톡시카보닐)-GHB (63a) [b]	120%	73%
4-하이드록시부틸 O-아세틸-GHB (63b) [b]	215%	149%
O-(2-THF) BD (66) [c,e]	72%	76%
O-(2-THF) BD (66) [b]	200%	137%
글리세롤 *트리스*-O-(2-THF) 에테르 (69a) [d]	46%	34%
에리스리톨 *테트라키스*-O-(2-THF) 에테르 (69b) [d]	279%	151%
크실리톨 *펜타키스*-O-(2-THF) 에테르 (69c) [d]	129%	68%
2-OH-THF [c]	297%	188%
GBL [c]	70%	27%
BD [c]	82%	86%
O-(에톡시카보닐)-GHB [c,e]	51%	54%

[0439] [a] 본 연구에서 용량은 70 mg/kg NaGHB와 동등하였다. 다른 연구들과 더 용이하게 비교하기 위해 표시된 데이터는 (용량 비례성을 가정하여) 100 mg/kg으로 외삽하였다.

[0440] [b] 비히클 = PEG-400/물 (1:1)

[0441] [c] 비히클 = 물

[0442] [d] 비히클 = PEG-400/물 (1:3)

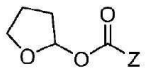
[0443] [e] 본 연구에서 용량은 80 mg/kg NaGHB와 동등하였다. 다른 연구들과 더 용이하게 비교하기 위해 표시된 데이터는 (용량 비례성에 기반하여) 100 mg/kg으로 외삽하였다.

[0444] 청구범위, 요약서, 및 도면을 포함한, 본 명세서에 개시된 모든 특징, 및 개시된 임의의 방법 또는 공정에서의 모든 단계들은 그러한 특징들 및/또는 단계들 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합으로 조합될 수 있다.

[0445] 청구범위, 요약서, 및 도면을 포함한, 본 명세서에 개시된 각 특징은 명시적으로 달리 기재되지 않는 한, 동일하거나, 동등하거나 또는 유사한 목적을 제공하는 대안의 특징들로 대체될 수 있다. 따라서, 명시적으로 달리 기재되지 않는 한, 개시된 각 특징은 동등하거나 또는 유사한 특징들의 일반적인 시리즈 중 일례일 뿐이다.

[0446] **문단 청구항 세트: 문단 [0387-0408]**

[0447] 청구항 1. 본 발명의 일 구체예에서, 화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:



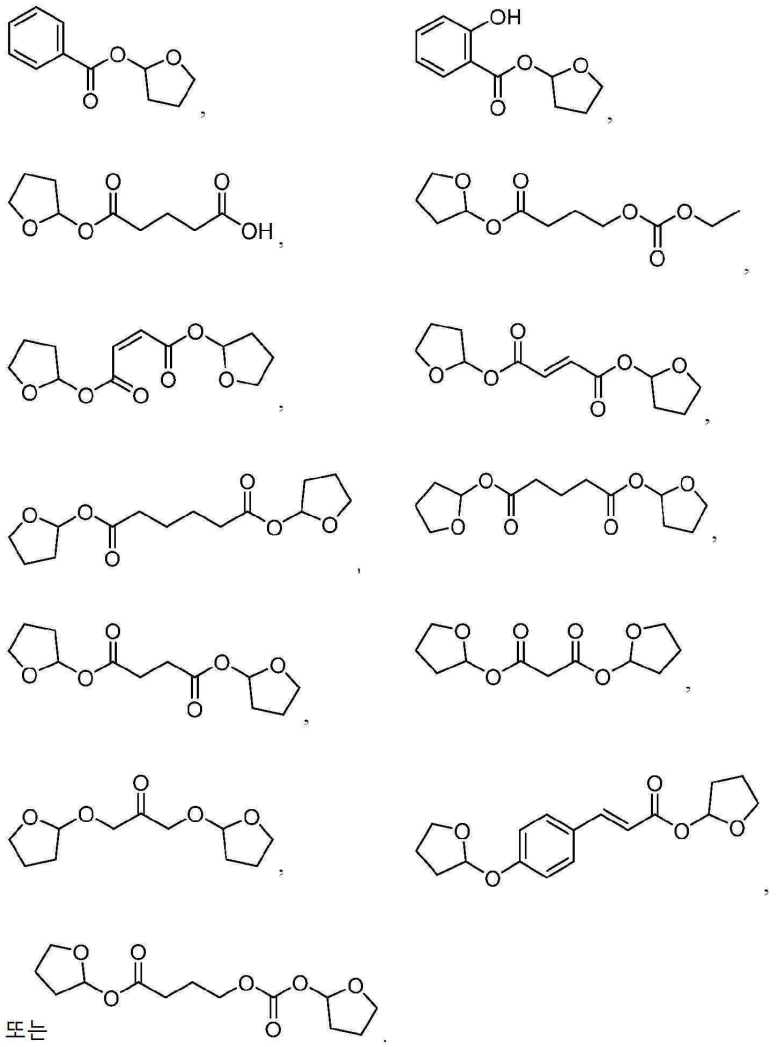
[0448] 화학식 III

[0449] 여기서 Z는 감마-하이드록시부티레이트, 감마-아미노부티르산, 1,4-부탄디올, 2-하이드록시테트라하이드로푸란, 알케닐, 알케닐아미노카보닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬, 알킬아미노, 알킬아미노카보닐, 알킬암모늄, 알킬카보닐, 알킬카보닐아미노, 알킬카보닐옥시, 알킬설피닐, 알킬설포닐, 알킬티오, 알키닐, 알키닐아미노카보닐, 아민, 아미노, 아미노카보닐, 암모늄, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알케닐, 아릴알콕시, 아릴알킬, 아릴알키닐, 아릴아미노, 아릴아미노카보닐, 아릴암모늄, 아릴아조, 아릴카보닐, 아릴카보닐아미노, 아릴카보닐옥시, 아릴사이클로알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴설피닐, 아릴설피닐알킬, 아릴설포닐, 아릴설포닐아미노, 아릴티오, 아릴티오알킬, 시아노, 사이클로알케닐, 사이클로알케닐알킬, 카복실, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬아미노, 사이클로알킬옥시, 사이클로알키닐, 사이클로헤테로알킬, 사이클로헤테로알킬알킬, 디카복실산, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴아미노, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐아미노, 헤테로아릴옥소, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴설피닐, 헤테로아릴설포닐, 헤테로아릴티오, 하이드록시, 니트로, 폴리사이클로알케닐, 폴리사이클로알케닐알킬, 폴리사이클로알킬, 폴리사이클로알킬알킬, 폴리에틸렌 글리콜, 티올, 아미노산, 펩티드, 이의 염, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0450] 청구항 2. 청구항 1의 화합물로서, 상기 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루타민, 글루탐산, 글리신, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 발린, 및 이의 염으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0451] 청구항 3. 청구항 1 또는 2의 화합물로서, 상기 펩티드는 디펩티드 또는 트리펩티드이다.

[0452] 청구항 4. 청구항 1의 화합물로서, 상기 화합물은 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된다:



[0453]

[0454] 청구항 5. 청구항 1-4의 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물로서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트, L-아스파르테이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, D-캄실레이트, L-캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로클로라이드/클로라이드, D-락테이트, L-락테이트, D,L-락테이트, D,L-말레이트, L-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 바이설페이트, D-타르트레이트, L-타르트레이트, D,L-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, D-글루쿠로네이트, 하이벤제이트, 이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포카보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에덴테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시데이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 갈레이트, 겐티세이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 하이드록시벤조에이트, 힙푸레이트, 페닐프로피오네이트, 요오다이드, 크시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캄실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 운데실레네이트, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 리시늄, 암모늄, 트로에타민, 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0455] 청구항 6. 수면 장애 또는 수면 증후군의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 수면 장애 또는 수면 증후군을 예방하거나 또는 치료하는 방법으로서, 청구항 5의 조성물을 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0456] 청구항 7. 청구항 13의 방법으로서, 상기 수면 장애는 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 증상이고 및/또는 퇴행성 신경 질환 또는 장애를 약물 또는 치료 화합물로 치료하는 데 따른 부작용이고, 상기 퇴행성 신경 질환 또는 장애는 파킨슨병, 원발성 파킨슨증, 떨림 마비, 및 특발성 파킨슨증으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0457] 청구항 8. 청구항 6 내지 7 중 어느 한 항의 방법으로서, 상기 조성물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 솔리암페톨, 또는 이들의 조합을 추가로 포함한다.

[0458] 청구항 9. 청구항 6 내지 8 중 어느 한 항의 방법으로서, 상기 수면 장애는 중추성 과다수면 장애, 폐쇄성 수면 무호흡증, 또는 교대 근무 장애와 관련된 과도한 주간 졸림증 (daytime sleepiness)이고, 상기 중추성 과다수면 장애는 기면증 타입 1 (허탈 발작 동반), 기면증 타입 2, 특발성 과다수면증, 클라인-레빈 증후군, 의학적 병태로 인한 과다수면증, 약물 또는 물질로 인한 과다수면증, 정신과 질환과 관련된 과다수면증, 및 수면 부족 증후군으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0459] 청구항 10. 청구항 5의 조성물 또는 청구항 6 내지 9 중 어느 한 항의 방법으로서, 상기 조성물은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제, 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0460] 청구항 11. 청구항 5의 조성물 또는 청구항 6 내지 10 중 어느 한 항의 방법으로서, 상기 조성물은 1일 약 1 내지 2회의 투약 용법을 갖는다.

[0461] 청구항 12. 청구항 5의 조성물 또는 청구항 6 내지 11 중 어느 한 항의 방법으로서, 상기 조성물은 1일 약 1회의 투약 용법을 갖는다.

[0462] 청구항 13. 치료적으로 유효한 양의 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 (이의) 사용 지침을 포함하는 키트로서, 상기 화합물은 단위 제형으로 존재하고, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰, 박칼정, 및 좌제로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0463] 청구항 14. 청구항 13의 키트로서, 상기 키트는 추가 치료 화합물을 추가로 포함하고, 상기 추가 치료 화합물은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 솔리암페톨, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0464] 청구항 15. 청구항 14의 키트로서, 상기 추가 치료 화합물은 단위 제형으로 존재하고, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰, 박칼정, 및 좌제로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0465] 청구항 16. 청구항 15의 키트로서, 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 화합물은 액체 제형이고, 상기 추가 치료 화합물은 경구용 산제 형태 또는 사셰 형태이다.

[0466] 청구항 17. 청구항 16의 키트로서, 상기 추가 치료 화합물은 투여 전에 상기 화합물의 액체 제형에 부가된다. 본 발명의 일 양상에서, 청구항 13-17의 키트에 대한 사용 지침은 청구항 1 내지 11의 화합물들 중 적어도 하나의 투여, 추가 치료 화합물들 중 적어도 하나의 투여, 및/또는 이의 염 또는 이들의 조합에 대한 지침을 포함한다.

[0467] 청구항 18. 청구항 1 내지 4 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적으로 유효

한 용량을 포함하는 경구용 제제.

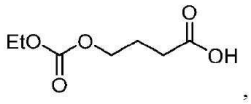
[0468] 청구항 19. 청구항 18의 경구용 제제로서, 상기 경구용 제제는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제, 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

[0469] 청구항 20. 청구항 18 또는 청구항 19의 경구용 제제로서, 상기 치료적으로 유효한 용량은 단위 제형으로 존재하고, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 및 박칼정으로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

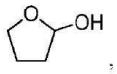
[0470] 청구항 21. 청구항 18 내지 20 중 어느 한 항의 경구용 제제로서, 상기 경구용 제제는 1일 약 1 내지 2회의 투약 용법을 갖는다.

[0471] 청구항 22. 청구항 18 내지 21 중 어느 한 항의 경구용 제제로서, 상기 경구용 제제는 1일 약 1회의 투약 용법을 갖고, 상기 경구용 제제는 인간 또는 동물 대상체에게 경구로 투여된다.

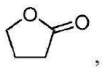
[0472] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 수면 장애 또는 수면 증후군의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 수면 장애 또는 수면 증후군을 예방하거나 또는 치료하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



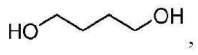
,



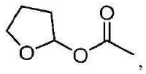
,



,

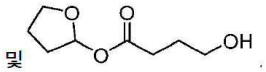


,



,

및



.

[0473]

[0474] 본 방법의 일 대안으로서, 상기 수면 장애는 퇴행성 신경 질환 또는 장애의 증상이고 및/또는 퇴행성 신경 질환 또는 장애를 약물 또는 치료 화합물로 치료하는 데 따른 부작용이다. 상기 퇴행성 신경 질환 또는 장애는 본 방법의 일 대안에서, 파킨슨병, 원발성 파킨슨증, 떨림 마비, 및 특발성 파킨슨증으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 수면 장애는 본 방법의 일 대안에서, 중추성 과다수면 장애, 폐쇄성 수면 무호흡증, 또는 교대 근무 장애와 관련된 과도한 주간 졸림증으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 중추성 과다수면 장애는 본 방법의 일 대안에서, 기면증 타입 1 (허탈 발작 동반), 기면증 타입 2, 특발성 과다수면증, 클라인-레빈 증후군, 의학적 병태로 인한 과다수면증, 약물 또는 물질로 인한 과다수면증, 정신과 질환과 관련된 과다수면증, 및 수면 부족 증후군으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 본 방법의 조성물은 하기 (활성 성분 또는 화합물), 가령 예를 들어 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 및 솔리암페톨, 또는 이들의 조합 중 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다. 본 방법의 일부 대안에서, 본 방법의 조성물은 또한 하나 이상의 부형제를 추가로 포함할 수 있고, 상기 부형제는 부착 방지제, 결합제, 코팅제, 붕해제, 충전제, 풍미제, 염료, 착색제, 유동화제, 활택제, 보존제, 흡착제, 감미제, 이의 유도체, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 방법의 일부 대안에서, 본 방법의 조성물은 또한 상기 언급된 하나 이상의 부형제와 함께, 상기 언급된 하나 이상의 추가 활성 성분/화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[0475] 수면 장애 또는 수면 증후군의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 수면 장애 또는 수면 증후군을 예방하거나 또는 치료하는 상기 방법의 일 구체예에서, 상기 조성물은 1일 약 2회 이하, 더 바람직하게는 1일 1 내지 2회의 투약 용법을 갖는다. 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 1일 약 1회인 투약 용법을 갖는다. 상기 조성물은 경구, 비강내, 피부내, 근육내, 데포 주사, 피하 또는 정맥내 수단을 통해 대상체에게 투여될 수 있고, 상기 대상체는 동물 또는 인간이다. 대안의 일 방법에서, 상기 조성물은 인간 또는 동물 대상체에게 경구로

투여된다.

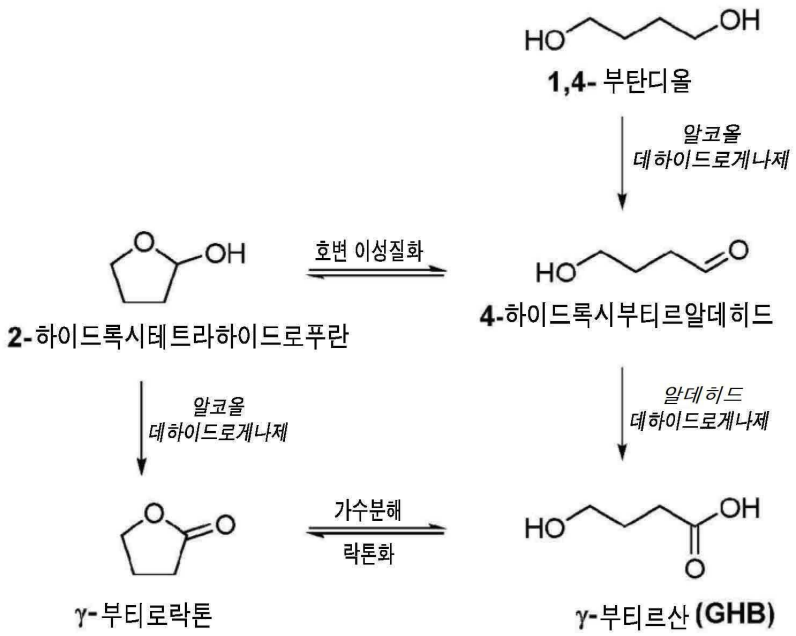
[0476] 상기 기술의 또 다른 구체예에서, 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 조성물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 염들을 포함하는 키트 (또는 대안적으로, 치료적으로 유효한 양의 본 발명의 조성물을 포함하는, 수면 장애 또는 수면 증후군의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서 수면 장애 또는 수면 증후군을 예방하거나 또는 치료하는 방법을 위한 키트)가 제공되고, 상기 조성물은 단위 제형으로 존재한다. 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰, 박칼정, 및 좌제로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 이러한 키트는 하나 이상의 추가 치료 화합물을 추가로 포함할 수 있다. 상기 하나 이상의 추가 치료 화합물(들)은 아만타딘, 아플린도르, 아포모르핀, 벤즈트로핀, 브로모크립틴, 카비도파, 엔타카폰, 페놀도팜, 이스트라데필린, 레보도파 (L-도파), 오피카폰, 프라미펙솔, 라사길린, 로피니롤, 로티고틴, 사피나미드, 톨카폰, 트리헥시페니딜, 암페타민, 아르모다피닐, 카페인, 마진돌, 메틸페니데이트, 모다피닐, 피톨리산트, 레복세틴, 사멜리산트, 세르덱스메틸페니데이트, 솔리암페톨, 및 이들의 조합으로 구성된 그룹으로부터 선택될 수 있다. 상기 하나 이상의 추가 치료 화합물(들)은 단위 제형으로 제공될 수 있고, 상기 단위 제형은 설하, 구미, 츄어블 정제, 속용성 정제, 정제, 캡슐, 캐플릿, 트로키, 로젠지, 경구용 산제, 용액, 액제, 씬 스트립, OTF (oral thin film), 경구용 스트립, 시럽, 현탁액, 슬러리, 사셰, 박칼정, 및 좌제로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양상에서, 이러한 키트는 사용 지침을 추가로 포함하고, 상기 사용 지침은 적어도 하나의 조성물의 투여, 추가 치료 화합물들 중 적어도 하나의 투여, 및/또는 이의 (약학적으로 허용 가능한) 염(들) 또는 이들의 조합에 대한 지침을 포함한다.

[0477] 상기 문단 243-246 중 어느 하나 이상의 방법 또는 키트에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트, L-아스파르테이트, 베실레이트, 바이카보네이트, 카보네이트, D-캄실레이트, L-캄실레이트, 시트레이트, 에디실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로클로라이드/클로라이드, D-락테이트, L-락테이트, D,L-락테이트, D,L-말레이트, L-말레이트, 메실레이트, 파모에이트, 포스페이트, 숙시네이트, 설페이트, 바이설페이트, D-타르트레이트, L-타르트레이트, D,L-타르트레이트, 메소-타르트레이트, 벤조에이트, 글루셉테이트, D-글루쿠로네이트, 하이벤제이트, 이세티오네이트, 말로네이트, 메틸설페이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 스테아레이트, 토실레이트, 티오시아네이트, 아세필리네이트, 아세투레이트, 아미노살리실레이트, 아스코르베이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포카보네이트, 데카노에이트, 헥사노에이트, 콜레이트, 시피오네이트, 디클로로아세테이트, 에덴테이트, 에틸 설페이트, 푸레이트, 푸시데이트, 갈락타레이트, 갈락투로네이트, 갈레이트, 겐티세이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 헵타노에이트, 하이드록시벤조에이트, 힙푸레이트, 페닐프로피오네이트, 요오다이드, 크시나포에이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 미리스테이트, 나파디실레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로포스페이트, 살리실레이트, 살리실설페이트, 설포살리실레이트, 탄네이트, 테레프탈레이트, 티오살리실레이트, 트리브로페네이트, 발레레이트, 발프로에이트, 아디페이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 캄실레이트, 옥타노에이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 글리콜레이트, 티오시아네이트, 운데실레네이트, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 아연, 알루미늄, 리튬, 콜리네이트, 리시늄, 암모늄, 트로에타민, 및 이들의 혼합물로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 양상에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 또한 암페타민 (가령 예를 들어 암페타미늄), 메틸페니데이트 및 세르덱스메틸페니데이트의 염을 추가로 포함하는 그룹으로부터 선택될 수 있다.

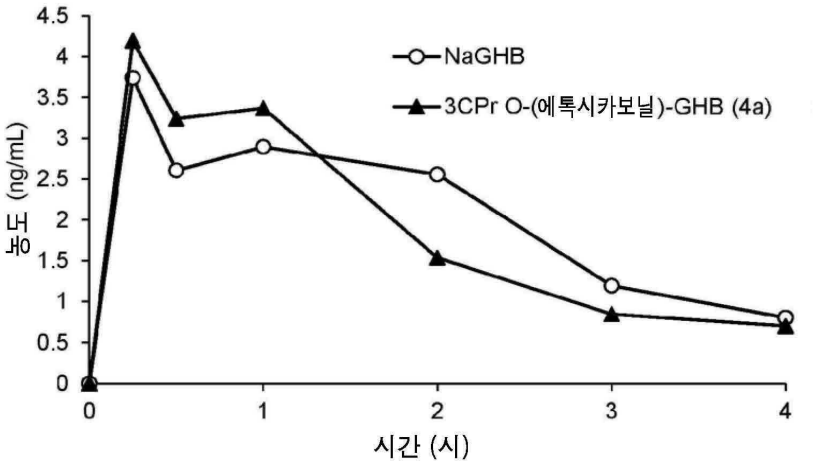
[0478] 본 발명은 이의 상세한 설명과 함께 설명되었고, 전술한 설명은 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 제한하지 않으며, 본 발명의 범위는 첨부된 청구항의 범위에 의해 정의된다는 것이 이해될 것이다. 다른 양상, 이점 및 수정은 하기 청구항의 범위 내에 있다.

도면

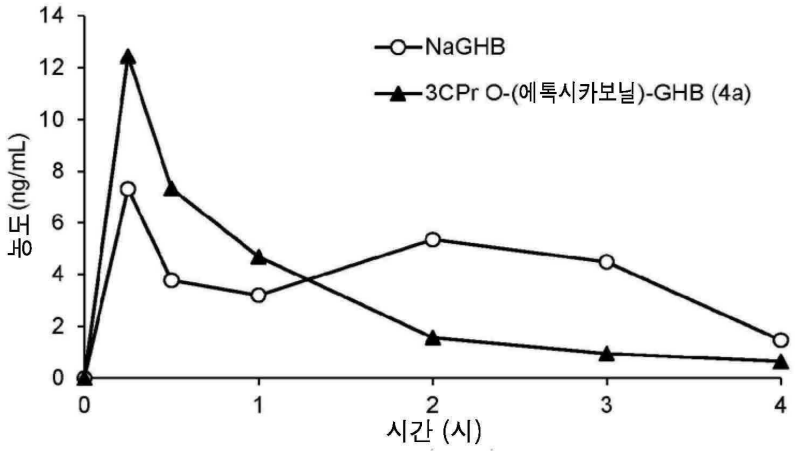
도면1


HO
OH
1,4- 부탄디올
알코올
데하이드로게나제
OH
호변 이성질화
HO
O
2-하이드록시테트라하이드로푸란
4-하이드록시부티르알데히드
알코올
데하이드로게나제
알데히드
데하이드로게나제
O
O
가수분해
락톤화
HO
OH
O
γ-부티로락톤
γ-부티르산 (GHB)

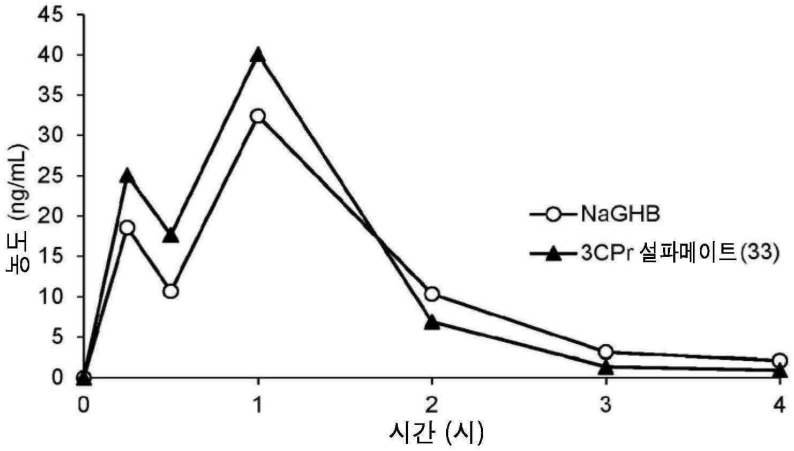
도면2


4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
농도 (ng/mL)
0
1
2
3
4
시간 (시)
NaGHB
3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a)

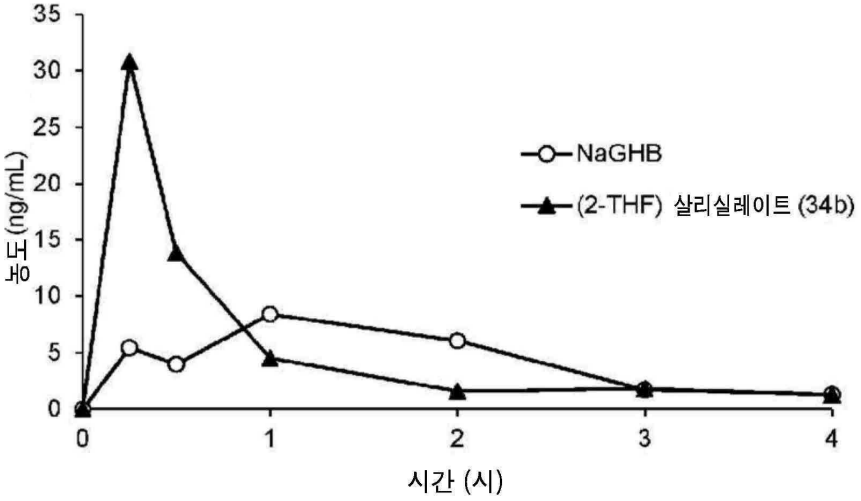
도면3


NaGHB
3CPr O-(에톡시카보닐)-GHB (4a)
농도 (ng/mL)
시간 (시)

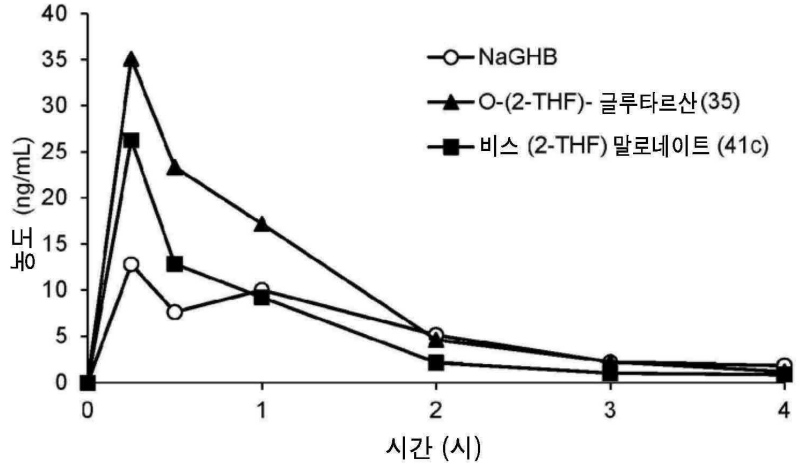
도면4


NaGHB
3CPr 설파메이트 (33)
농도 (ng/mL)
시간 (시)

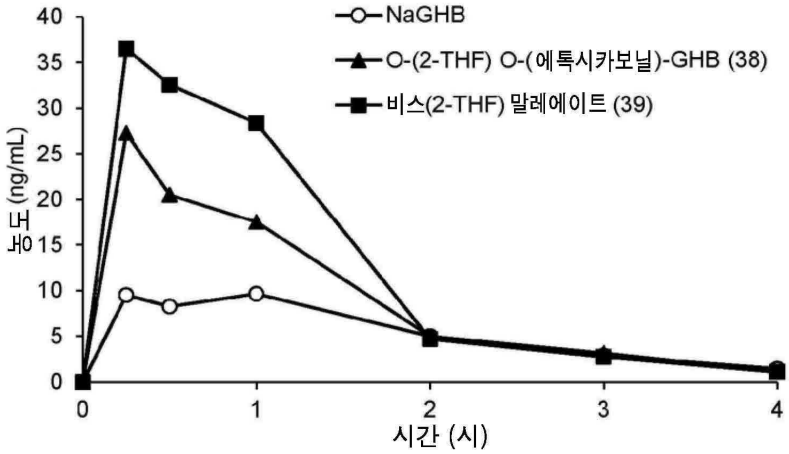
도면5


NaGHB
(2-THF) 살리실레이트 (34b)
농도 (ng/mL)
시간 (시)

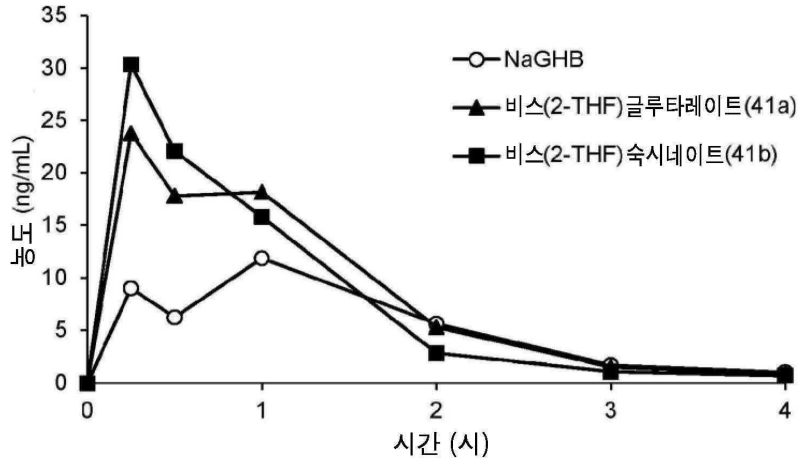
도면6


NaGHB
O-(2-THF)- 글루타르산(35)
비스 (2-THF) 말로네이트 (41c)
농도 (ng/mL)
시간 (시)

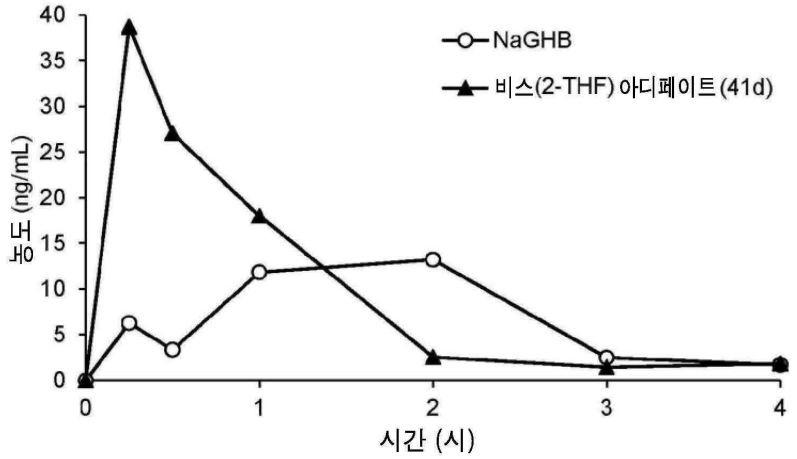
도면7


NaGHB
O-(2-THF) O-(에톡시카보닐)-GHB (38)
비스(2-THF) 말레에이트 (39)
농도 (ng/mL)
시간 (시)

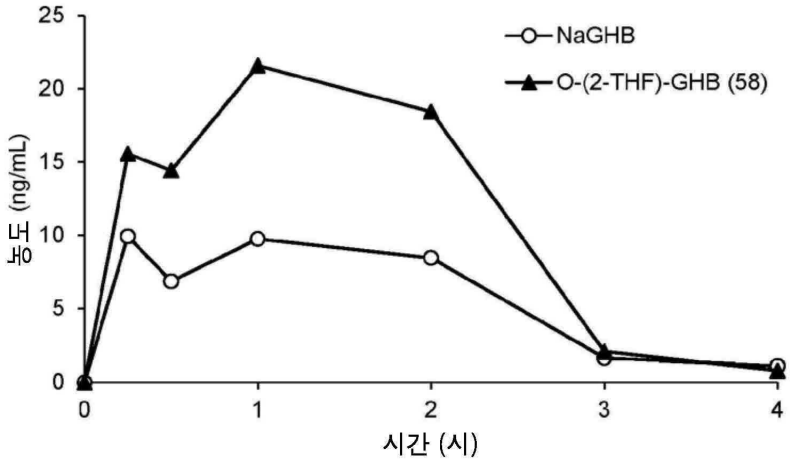
도면8


NaGHB
비스(2-THF)글루타레이트(41a)
비스(2-THF)숙시네이트(41b)
농도 (ng/mL)
시간 (시)

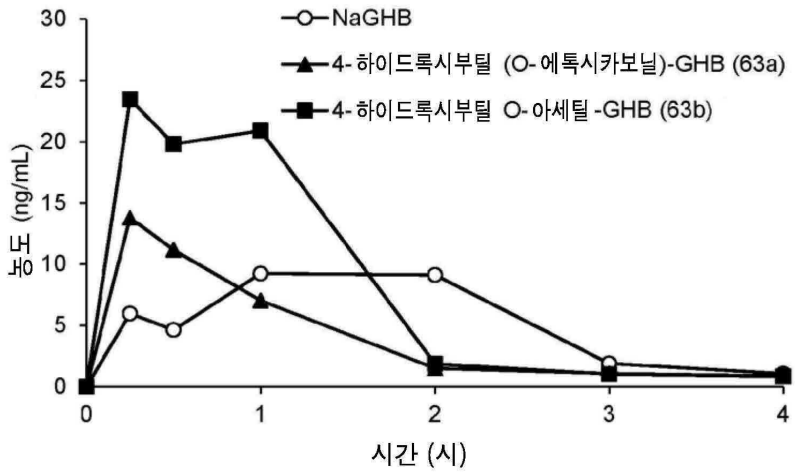
도면9



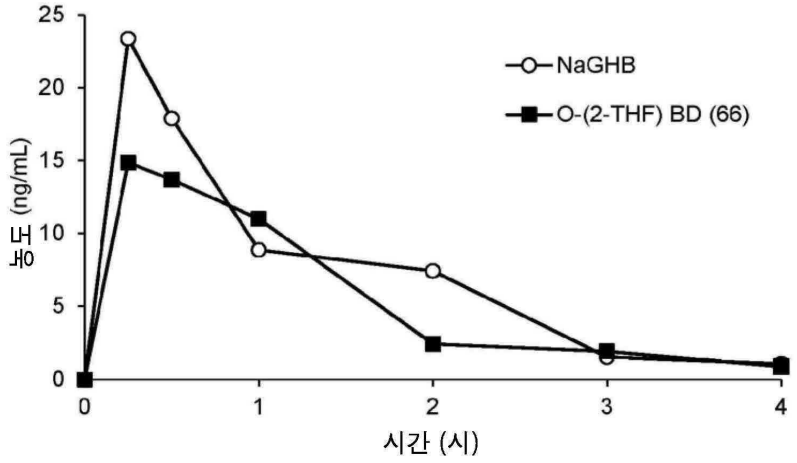
도면10



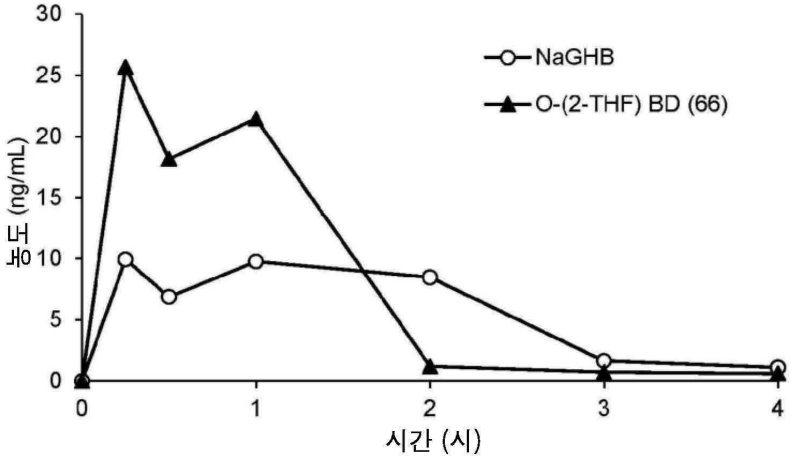
도면11



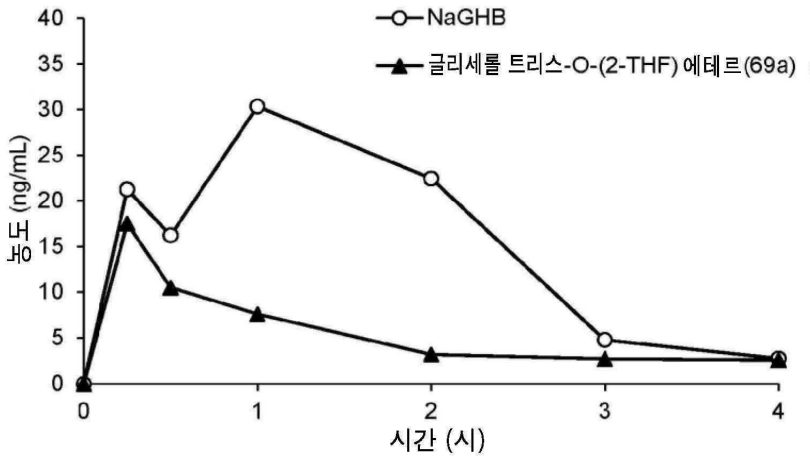
도면12



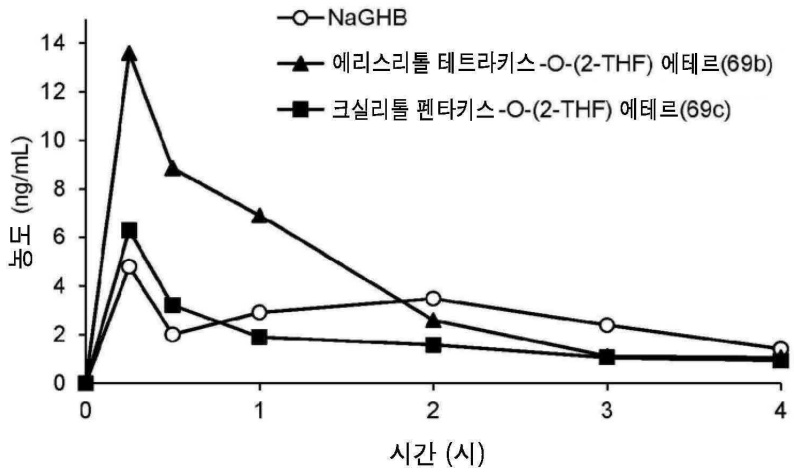
도면13



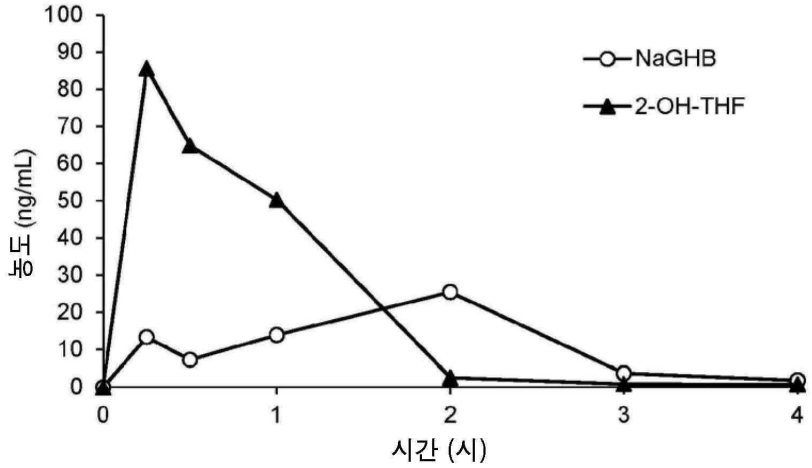
도면14



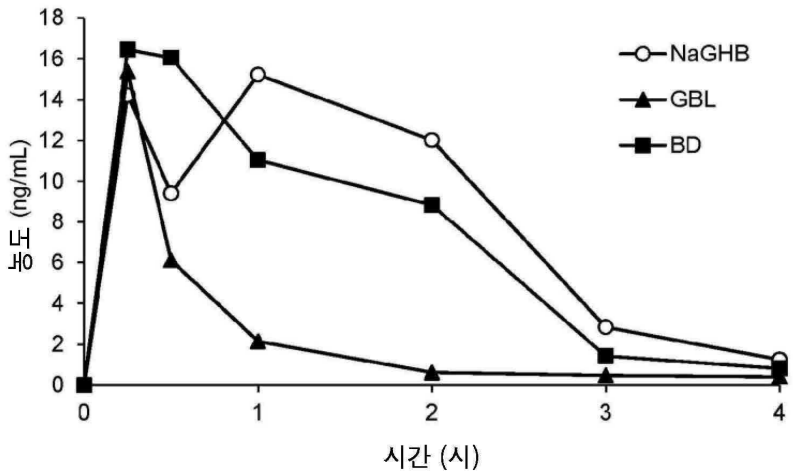
도면15



도면16



도면17



도면18

